

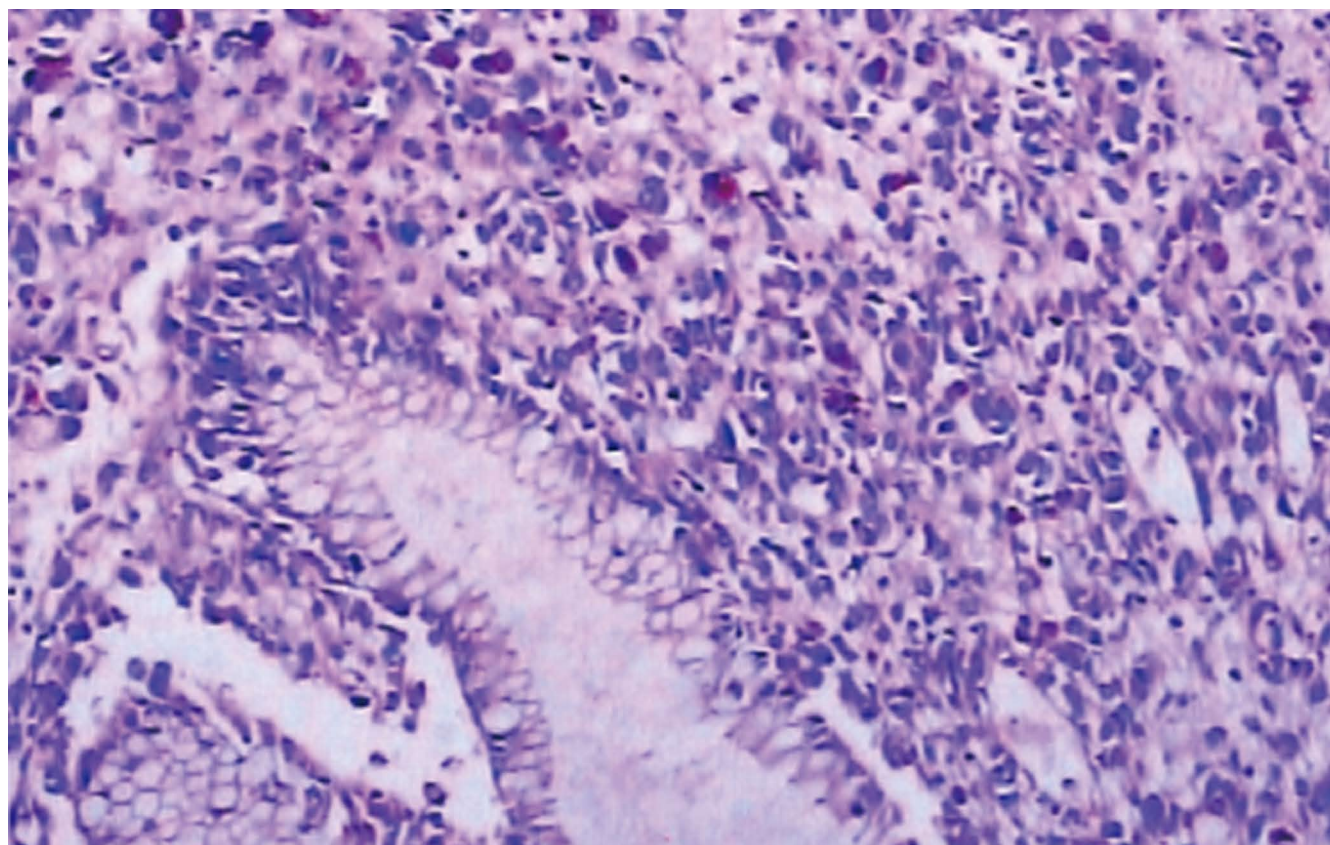
ISSN 1009-3079 (print)  
ISSN 2219-2859 (online)

# 世界华人消化杂志®

**WORLD CHINESE  
JOURNAL OF DIGESTOLOGY**

**Shijie Huaren Xiaohua Zazhi**

**2014 年 6 月 28 日 第 22 卷 第 18 期 (Volume 22 Number 18)**



**18/2014**

ISSN 1009-3079



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

# 世界华人消化杂志®

## 编辑委员会

2012-01-01/2014-12-31

wcjd@wjgnet.com www.wjgnet.com

《世界华人消化杂志》编辑委员会成员,由485位专家组成,分布在30个省市,自治区,特别行政区。其中,上海市81位、北京市71位、广东省40位、江苏省39位、辽宁省24位、陕西省22位、黑龙江省20位、湖北省18位、天津市16位、吉林省15位、湖南省14位、福建省13位、山东省13位、广西壮族自治区11位、河北省10位、四川省10位、浙江省10位、重庆市9位、安徽省8位、江西省8位、贵州省7位、新疆维吾尔自治区6位、云南省6位、海南省2位、河南省3位、甘肃省2位、宁夏回族自治区2位、山西省2位、内蒙古自治区1位和香港特别行政区1位。

### 总顾问

陈可冀教授  
黄志强教授  
纪小龙教授  
王宝恩教授  
王苑本教授  
杨春波教授  
杨思风教授  
姚希贤教授  
张万岱教授  
周学文教授

### 名誉主编

潘伯荣教授

### 主编

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

### 编委

#### 消化内科学

白爱平副教授  
白岚教授  
卜平教授  
陈国忠主任医师  
陈洪副教授  
陈其奎教授  
陈卫昌教授  
陈贻胜教授  
程斌教授  
迟宝荣教授  
崔立红教授  
邓鑫教授  
丁士刚教授  
董蕾教授  
杜雅菊主任医师  
杜奕奇副教授  
樊冬梅副主任医师  
樊晓明教授

房静远教授  
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  
关玉盘教授  
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  
何松教授

洪天配教授  
黄培林教授  
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  
金瑞教授  
蓝宇教授  
李淑德教授  
李瑜元教授  
李玉民教授  
廖家智副主任医师

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  
刘海林主任医师  
刘亮明副教授  
陆伦根教授  
马红主任医师  
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  
倪润洲教授  
欧希龙副教授  
潘秀珍教授  
潘阳林副教授  
朴云峰教授

秦成勇教授  
任粉玉教授  
任建林教授  
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

王邦茂教授  
王炳元教授  
王承党教授  
王江滨教授  
王蔚虹教授  
王晓艳副教授  
夏冰教授  
夏时海副教授  
徐灿霞教授  
徐可树教授  
杨建民教授  
张国主任医师  
姚树坤教授  
张国梁主任医师  
张军教授  
张庆瑜教授  
张小晋主任医师  
张筱茵副教授  
张志坚教授  
郑培永教授  
郑鹏远教授  
郑素军副主任医师  
郑勇教授  
周国雄主任医师  
周宇教授  
邹晓平主任医师  
诸琦教授  
于珮主任医师

#### 消化外科学

白雪副主任医师  
白雪巍副主任医师  
白玉作教授  
蔡开琳副教授  
蔡三军主任医师  
曹杰主任医师

陈炳官教授  
陈光教授  
陈海龙教授  
陈积圣教授  
陈进宏副主任医师  
陈凇教授  
陈汝福教授  
陈亚军主任医师  
陈钟教授  
程爱国教授  
程树群副教授  
崔云甫教授  
戴朝六教授  
戴冬秋教授  
丁义涛教授  
杜顺达副教授  
房林教授  
傅红副教授  
傅华群教授  
傅思源副教授  
傅晓辉副教授  
傅志仁主任医师  
高毅主任医师  
葛海燕教授  
巩鹏副教授  
谷俊朝主任医师  
顾国利副主任医师  
顾岩教授  
韩天权教授  
郝纯毅主任医师  
郝立强副教授  
何超教授  
何向辉教授  
何晓顺教授  
何裕隆教授  
胡安斌副教授  
黄志勇教授  
季加孚教授  
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  
黎乐群教授  
李革副教授  
李国威教授  
李华副教授  
李华山主任医师

李升平教授  
李胜研究员  
李涛副主任医师  
李文岗教授  
李小荣教授  
李旭副教授  
李永翔教授  
李正荣副教授  
李志霞教授  
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  
刘建教授  
刘亮副主任医师  
刘颖斌主任医师  
卢军华教授  
陆云飞教授  
禄韶英副教授  
吕凌副教授  
吕云福教授  
麻勇研究员  
齐清会教授  
秦春宏副主任医师  
秦华东教授  
秦环龙教授  
秦建民主任医师  
邱伟华主任医师  
仇毓东教授  
崔清波副教授  
单云峰副主任医师  
沈柏用副教授  
施宝民教授  
施诚仁教授  
施晓雷副主任医师  
石毓君研究员  
宋新明教授  
宋振顺教授  
孙诚谊教授  
孙文兵教授  
孙星副教授  
孙学英教授  
邵升副教授  
谭晓冬教授  
汤朝晖副主任医师  
汤绍涛教授  
唐南洪教授



田晓峰教授  
汪波主任医师  
汪根树副教授  
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  
王石林主任医师  
王文跃主任医师  
王悦华副主任医师  
王振宁教授  
王铮副研究员  
王正康教授  
王志刚副主任医师  
王忠裕教授  
吴泰璜教授  
伍晓汀教授  
谢敏主任医师  
徐迅迪教授  
徐泱副主任医师  
许戈良教授  
许剑民教授  
薛东波教授  
杨柏霖副主任医师  
杨桦教授  
杨家和主任医师  
杨银学教授  
殷正丰教授  
于聪慧教授  
俞继卫副主任医师  
于则利教授  
禹正杨副教授  
喻春钊教授  
张必翔主任医师  
张宏伟教授  
张佳林教授  
张进祥副教授  
张俊副研究员  
张力为副教授  
张伟辉主任医师  
赵刚副教授  
赵青川主任医师  
智绪亭教授  
周伟平教授  
周翔宇副主任医师  
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  
陈志辉副主任医师

丁惠国教授  
范建高教授  
范小玲主任医师  
范学工教授  
方今女教授  
高润平教授  
高泽立副教授  
龚国忠教授  
管世鹤副教授  
郭永红副主任医师  
胡国信主任医师  
靳雪源主任医师  
林潮双副教授  
刘正稳教授  
彭亮副主任医师  
钱林学主任医师  
孙殿兴主任医师  
谭德明教授  
汤华研究员  
王建明副教授  
王凯教授  
王怡主任医师  
吴君主任医师  
宣世英教授  
杨江华副教授  
姚鹏副教授  
张明辉副主任医师  
张占卿主任医师  
赵桂鸣主任医师  
赵秀英副教授  
周陶友副教授  
周霞秋教授  
朱传武教授  
庄林主任医师

### 消化中医药学

陈治水主任医师  
杜群副研究员  
扈晓宇主任医师  
黄恒青主任医师  
李军祥教授  
李康副教授  
李晓波教授  
李勇副教授  
李振华教授  
刘成海研究员  
刘绍能主任医师  
鲁玉辉副教授  
南极星教授  
牛英才研究员  
谭周进教授  
王富春教授  
王来友副教授  
王笑民主任医师

邢建峰副教授  
徐列明教授  
许玲教授  
徐庆教授  
袁红霞研究员  
张声生教授

### 消化肿瘤学

曹秀峰教授  
曹志成院士  
代智副研究员  
侯风刚副教授  
江建新副主任医师  
蒋敬庭教授  
李苏宜教授  
李瑗教授  
刘宝瑞教授  
刘炳亚研究员  
刘平教授  
刘云鹏教授  
卢宁副主任医师  
卢晓梅教授  
朴龙镇副教授  
沈克平主任医师  
王阁教授  
王锐副主任医师  
吴建兵教授  
向德兵副教授  
肖文华主任医师  
肖秀英副主任医师  
谢丹教授  
张凤春教授

### 消化影像学

白彬主任医师  
官泳松教授  
胡红杰主任医师  
李健丁教授  
龙学颖副主任医师  
倪才方教授  
魏经国教授  
肖恩华教授  
徐辉雄教授  
严惟力副教授  
杨薇副教授  
赵卫主任医师

### 消化内镜及介入治疗学

郝俊鸣副主任医师  
李家平教授  
刘杰民副主任医师  
茅爱武教授  
孙明军教授  
万军教授

吴沛宏教授  
余日胜主任医师  
袁友红副教授  
张火俊副教授

### 消化中西医结合学

范恒教授  
唐文富副教授  
王学美研究员  
魏睦新教授  
杨钦河教授  
袁建业副研究员  
张春虎副教授  
朱西杰教授

### 消化基础研究

曹洁副教授  
曹鹏副研究员  
陈敬贤教授  
陈志龙教授  
崔莲花副教授  
段义农教授  
樊红教授  
高国全教授  
高英堂研究员  
管冬元副教授  
郭长江研究员  
郭俊明教授  
何红伟副研究员  
何敏教授  
黄昆教授  
黄文林教授  
黄园教授  
洪艳教授  
李刚教授  
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  
刘长征副教授  
刘克辛教授  
刘森副教授  
宁钧宇副研究员  
彭宗根副研究员  
任超世研究员  
任浩副教授  
任晓峰副教授  
邵华副主任药师  
沈东炎副教授  
沈涛副教授  
斯坎德尔·白克力教授  
台桂香教授  
谭学瑞教授

汤静主管药师  
滕旭副教授  
田文静副教授  
汪思应教授  
王钦红教授  
王书奎教授  
魏继福研究员  
文彬研究员  
吴道澄教授  
吴江锋副教授  
吴军研究员  
吴俊华副教授  
吴志强副教授  
夏敏教授  
徐健副主任医师  
徐宁志研究员  
许文燮教授  
杨晓明教授  
阴赅宏研究员  
郁卫东副研究员  
喻荣彬教授  
曾柱教授  
张红教授  
张淑坤副研究员  
赵平教授  
赵铁建教授  
周南进研究员  
周素芳教授  
周晓武副主任医师  
朱益民教授  
竺亚斌研究员

### 消化病理学

陈云昭副教授  
邓昊副教授  
杜祥教授  
樊祥山副主任医师  
郭炜教授  
季菊玲副教授  
李淳副教授  
李晟磊副主任医师  
刘丽江教授  
刘勇钢副主任医师  
门秀丽教授  
莫发荣副教授  
潘兴华副主任医师  
王鲁平主任医师  
王娅兰教授  
颜宏利副教授  
于颖彦教授  
余宏宇教授  
张锦生教授  
赵春玲副教授  
朱亮副教授

# 世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

● 目 次 ● 2014年6月28日 第22卷 第18期 (总第458期)

## 基础 研究

- 2525 *bcl6b*基因转染对人食管癌细胞生物学行为的影响  
胡随, 毛高平, 郭明洲
- 2532 结直肠癌中*AEG-1*对血管生成相关因子HIF-1 $\alpha$ 和miR-34a的影响  
黄素军, 吴斌文, 李东风, 刘宝龙, 邓 翌, 张凯军

## 文 献 综 述

- 2539 丁酸降低结肠癌的潜在机制  
周中凯, 卜丹丹, 苏哲, 姜余梅
- 2547 肠道菌群与结直肠癌发病关系的研究进展  
杨珍妮, 刘丹, 刘冰熔

## 研究 快报

- 2553 SRPX2真核表达载体的构建及其在SW480细胞中的表达  
刘揆亮, 周跃, 吴静
- 2559 Urapidine对急性肝衰竭小鼠肝组织中IRF3表达的影响  
汪小庭, 涂文娟, 刘亮明, 梁冬雨, 于芳菲, 赵亮, 叶长根, 杨志文, 高得勇
- 2565 姜黄素对胰腺癌细胞上皮间质转化的影响  
庞慧芳, 覃华, 赵秋, 许琮, 赵慧贞, 朱亮, 黎培员, 李德民
- 2572 黄连素对结肠癌细胞系HT-29增殖和凋亡的影响  
李湘楚, 熊建光, 程正位, 程思, 刘启胜

## 临 床 经 验

- 2578 数字染色内镜在Barrett食管诊断中的应用  
张秋瓚, 杨倩, 冯静, 张淑贤, 王秀茹
- 2583 酸反流与异常非酸反流性胃食管反流性咳嗽症状与诊断的临床比较  
王巍, 孙艳玲, 邢丽芬, 王萍, 刘丽敏, 石硕, 许亚丽
- 2588 鼻饲管置入深度及鼻饲时患者体位与食物反流及并发症的关系  
童丽灵, 王曙红, 王伟, 林桦, 林白浪, 苏春晓
- 2593 健胃消食口服液治疗儿童功能性消化不良临床症状的改善及胃电图的影响  
程伟伟, 刘海峰, 胡志红, 苗芸, 顾竹珺
- 2598 计划、实施、检查、处理循环式护理干预对胃溃疡患者生活质量的影响  
陈咏敏, 沈丽芬, 孙景华
- 2602 微创胃十二指肠穿孔修补术与传统开腹术治疗胃穿孔患者临床效果的比较  
张东红, 叶文婧, 任瑞芳
- 2607 不同部位胃癌组织临床病理特点和生物学行为的差异  
周思宁, 周小兰
- 2612 门冬氨酸鸟氨酸联合纳洛酮对肝性脑病患者认知功能和预后及其神经肽类水平的影响  
丰化微, 惠凯, 孙庆文, 于宁
- 2617 综合护理干预对慢性丙型肝炎并发糖尿病患者的临床效果  
石慧芬, 傅旭丹
- 2622 临床中肝硬化患者胃肠道状态与血氨水平的相关性  
曹月琴, 陈晓敏, 范海波, 董燕, 顾静燕
- 2626 谷氨酰胺联合膳食纤维强化肠内营养对重症医学科患者的支持效果  
王舜尧, 柴滨
- 2632 小肠梗阻诊断和治疗的优化流程  
吴彪, 王春友
- 2637 异丙酚联合瑞芬太尼与七氟醚麻醉方式的临床对比  
金学勇, 李玉石
- 2641 复方枸橼酸阿罗维林治疗功能性腹痛综合征的疗效  
刘宁, 练海燕, 郭伟强, 潘美云
- 2645 肛管直肠恶性黑色素瘤25例  
邓昌林, 周淑蓉, 谢明, 邹文俊, 许辉
- 2650 替吉奥单药在晚期结直肠癌辅助化疗中的疗效  
高波, 李兴华



病例报告	2657 原发性肺癌胃转移的临床病理特点并1例文献复习 付世伟, 杨映红, 黄旭, 杨焕星, 黄建平 2661 吸收不良综合征的内镜下表现及临床分析1例 张宇, 屈亚威, 刘海峰
附录	I-V 《世界华人消化杂志》投稿须知 I 2014年国内国际会议预告
志谢	I 志谢世界华人消化杂志编委
消息	2531 《世界华人消化杂志》于2012-12-26获得RCCSE中国权威学术期刊(A+)称号 2571 《世界华人消化杂志》再次入选《中文核心期刊要目总览》(2011年版) 2606 《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费 2631 中国科技信息研究所发布《世界胃肠病学杂志(英文版)》影响因子0.873
封面故事	邓昌林, 周淑蓉, 谢明, 邹文俊, 许辉. 肛管直肠恶性黑色素瘤25例. 世界华人消化杂志 2014; 22(18): 2645-2649 <a href="http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/2645.asp">http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/2645.asp</a> <a href="http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i18.2645">http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i18.2645</a>
本期责任人	编务 李香; 送审编辑 鲁亚静, 郭鹏; 组版编辑 鲁亚静; 英文编辑 王天奇; 责任编辑 郭鹏; 形式规范审核 编辑部主任 郭鹏; 最终清样审核总编 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 2014-06-28

原刊名 新消化病学杂志

期刊名称

世界华人消化杂志

国际标准连续出版物号

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

主编

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

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

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

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

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

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

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

王俊平, 教授, 030001, 山西省太原市, 山西省人民医院消化科

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

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

张宗明, 教授, 100016, 北京市, 清华大学第一附属医院消化医学中心

编辑部

郭鹏, 主任

《世界华人消化杂志》编辑部

100025, 北京市朝阳区东四环中路62号,

远洋国际中心D座903室

电话: 010-59080035 手机: 18311378628

传真: 010-85381893

E-mail: wcjd@wjgnet.com

<http://www.wjgnet.com>

出版

百世登出版集团有限公司

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

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: bpgoffice@wjgnet.com

<http://www.wjgnet.com>

制作

北京百世登生物医学科技有限公司

100025, 北京市朝阳区东四环中路62号,

远洋国际中心D座903室

电话: 010-85381892

传真: 010-85381893

《世界华人消化杂志》被《中国科技论文统计源期刊(中国科技核心期刊 2012年版)》,《中文核心期刊要目总览(2011年版)》,《Chemical Abstracts》,《EMBASE/Excerpta Medica》,《Abstracts Journals》和《Digital Object Identifier》收录。

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

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

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有

# World Chinese Journal of Digestology

**June 2014 Contents in Brief Volume 22 Number 18**

<b>BASIC RESEARCH</b>	<p>2525 Effect of transfection with <i>bcl6b</i> on biological behavior of human esophageal cancer cells <i>Hu S, Mao GP, Guo MZ</i></p> <p>2532 AEG-1 affects expression of HIF-1<math>\alpha</math> and miR-34a in colorectal cancer cells <i>Huang SJ, Wu BW, Li DF, Liu BL, Deng G, Zhang KJ</i></p>
<b>REVIEW</b>	<p>2539 Butyrate decreases risk of colonic cancer: Potential mechanisms <i>Zhou ZK, Bu DD, Su Z, Jiang YM</i></p> <p>2547 Progress in understanding the relationship between intestinal microbial flora and colorectal cancer <i>Yang ZN, Liu D, Liu BR</i></p>
<b>RAPID COMMUNICATION</b>	<p>2553 Construction of a eukaryotic vector expressing SRPX2 and its expression in cell line SW480 <i>Liu KL, Zhou Y, Wu J</i></p> <p>2559 Urantide inhibits hepatic IRF3 expression in acute liver failure mice <i>Wang XT, Tu WJ, Liu LM, Liang DY, Yu FP, Zhao L, Ye CG, Yang ZW, Gao DY</i></p> <p>2565 Curcumin inhibits TGF-<math>\beta</math>1-induced epithelial-mesenchymal transition of pancreatic cancer cells <i>Pang HF, Qin H, Zhao Q, Xu C, Zhao HZ, Zhu L, Li PY, Li DM</i></p> <p>2572 Effect of berberine on proliferation and apoptosis of colon cancer HT-29 cells <i>Li XC, Xiong JG, Cheng ZW, Cheng S, Liu QS</i></p>
<b>CLINICAL PRACTICE</b>	<p>2578 Digital chrome endoscopy for diagnosis of Barrett's esophagus <i>Zhang QZ, Yang Q, Feng J, Zhang SX, Wang XR</i></p> <p>2583 Symptoms and diagnosis of acid vs non-acid gastroesophageal reflux induced cough <i>Wang W, Sun YL, Xing LF, Wang P, Liu LM, Shi S, Xu YL</i></p> <p>2588 Relationship of insertion depth for nasogastric feeding tubes and body position while feeding with occurrence of food regurgitation and aspiration pneumonia in critically ill patients <i>Tong LL, Wang SH, Wang W, Lin H, Lin BL, Su CX</i></p> <p>2593 Influence of Jianwei Xiaoshi Koufuye treatment on clinical symptoms and electrogastrogram in children with functional dyspepsia <i>Cheng WW, Liu HF, Hu ZH, Miao Y, Gu ZJ</i></p> <p>2598 Nursing intervention using the plan-do-check-act cycle improves quality of life in patients with gastric ulcer <i>Chen YM, Shen LF, Sun JH</i></p> <p>2602 Efficacy of laparoscopy vs laparotomy for gastroduodenal perforation <i>Zhang DH, Ye WJ, Ren RF</i></p> <p>2607 Comparative analysis of clinicopathologic features and lymph node metastasis between patients with upper and lower gastric carcinoma <i>Zhou SN, Zhou XL</i></p> <p>2612 Ornithine aspartate combined with naloxone improves cognitive function, prognosis, and neuropeptide levels in patients with hepatic encephalopathy <i>Feng HW, Hui K, Sun QW, Yu N</i></p> <p>2617 Comprehensive nursing intervention to improve quality of life in chronic hepatitis C patients with diabetes mellitus <i>Shi HF, Fu XD</i></p> <p>2622 Relationship between blood ammonia levels and gastrointestinal condition in patients with cirrhosis <i>Cao YQ, Chen XM, Fan HB, Dong Y, Gu JY</i></p> <p>2626 Clinical effects of glutamine and dietary fiber enhanced enteral nutrition in critically ill trauma patients <i>Wang SY, Chai B</i></p> <p>2632 Optimization of algorithms for diagnosis and treatment of small bowel obstruction <i>Wu B, Wang CY</i></p> <p>2637 Anesthetic effect of propofol plus fentanyl vs sevoflurane <i>Jin XY, Li YS</i></p> <p>2641 Clinical efficacy of compound alverine citrate in treatment of functional abdominal pain syndrome <i>Liu N, Lian HY, Guo WQ, Pan MY</i></p> <p>2645 Anorectal malignant melanoma: Analysis of 25 cases <i>Deng CL, Zhou SR, Xie M, Zou WJ, Xu H</i></p> <p>2650 Gimeracil and oteracil potassium capsules as a single drug in adjuvant treatment of patients with advanced colorectal cancer: A randomized clinical study <i>Gao B, Li XH</i></p>

<b>CASE REPORT</b>	2657 Clinicopathologic characteristics of gastric metastasis from primary lung cancer: A case report and review of the literature <i>Fu SW, Yang YH, Huang X, Yang HX, Huang JP</i> 2661 A case of malabsorption syndrome <i>Zhang Y, Qu YW, Liu HF</i>
<b>APPENDIX</b>	I – V Instructions to authors of <i>World Chinese Journal of Digestology</i> I Meeting events calendar in 2014
<b>ACKNOWLEDGMENT</b>	I Acknowledgments to reviewers of <i>World Chinese Journal of Digestology</i>
<b>COVER</b>	<i>Deng CL, Zhou SR, Xie M, Zou WJ, Xu H.</i> Anorectal malignant melanoma: Analysis of 25 cases. <i>Shijie Huaren Xiaohua Zazhi</i> 2014; 22(18): 2645-2649 <a href="http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/2645.asp">http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/2645.asp</a> <a href="http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i18.2645">http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i18.2645</a>
<b>RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE</b>	Assistant Editor: <i>Xiang Li</i> Review Editor: <i>Ya-Jing Lu, Peng Guo</i> Electronic Page Editor: <i>Ya-Jing Lu</i> English Language Editor: <i>Tian-Qi Wang</i> Editor-in-Charge: <i>Peng Guo</i> Proof Editor: <i>Peng Guo</i> Layout Editor: <i>Lian-Sheng Ma</i>
<b>Indexed/Abstracted by</b>	Chemical Abstracts, EMBASE/ Excerpta Medica, Abstract Journals and Digital Object Identifier

## Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

**Founded** on January 15, 1993  
**Renamed** on January 25, 1998  
**Publication date** June 28, 2014

### 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, Hang-zhou 310006, Zhejiang Province, China

**Da-Lie Ma, Professor**, Department of Pathol

ogy, Changhai Hospital, the Second Military Medical University of Chinese PLA, Shanghai 200433, China

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

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

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

**Zong-Ming Zhang, Professor**, Department of General Surgery, Digestive Medical Center, the First Affiliated Hospital, School of Medicine, Tsinghua University, Beijing 100016, China

### EDITORIAL OFFICE

Peng Guo, Director  
*World Chinese Journal of Digestology*  
Room 903, Building D, Ocean International Center, No. 62 Dongsihuan Zhonglu, Chaoyang District, Beijing 100025, China  
Telephone: +86-10-59080035 18311378628  
Fax: +86-10-85381893  
E-mail: [wcjd@wjgnet.com](mailto:wcjd@wjgnet.com)  
<http://www.wjgnet.com>

### PUBLISHER

Baishideng Publishing Group Inc  
8226 Regency Drive, Pleasanton, CA 94588, USA  
Fax: +1-925-223-8242  
Telephone: +1-925-223-8243  
E-mail: [bpgoffice@wjgnet.com](mailto: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

© 2014 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, and 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](http://www.wjgnet.com/1009-3079/tgxz.asp). If you do not have web access please contact the editorial office.



# *bcl6b*基因转染对人食管癌细胞生物学行为的影响

胡 随, 毛高平, 郭明洲

胡随, 安徽医科大学研究生院 安徽省合肥市 230032  
毛高平, 中国人民解放军空军总医院消化内科 北京市 100142  
郭明洲, 中国人民解放军总医院消化内科 北京市 100853  
胡随, 主要从事消化系统肿瘤的临床与基础研究。  
作者贡献分布: 本课题由郭明洲设计; 胡随负责实验操作、资料收集、数据整理及撰写论文; 文章的修改与审校由毛高平完成。  
通讯作者: 毛高平, 教授, 主任医师, 100142, 北京市海淀区阜成路30号, 中国人民解放军空军总医院消化内科。  
maogaoping@medmail.com  
电话: 010-68410099-6232  
收稿日期: 2014-05-16 修回日期: 2014-06-06  
接受日期: 2014-06-16 在线出版日期: 2014-06-28

## Effect of transfection with *bcl6b* on biological behavior of human esophageal cancer cells

Sui Hu, Gao-Ping Mao, Ming-Zhou Guo

Sui Hu, Anhui Medical University, Hefei 230032, Anhui Province, China  
Gao-Ping Mao, Department of Gastroenterology, Air Force General Hospital, Chinese PLA, Beijing 100142, China  
Ming-Zhou Guo, Department of Gastroenterology, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China  
Correspondence to: Gao-Ping Mao, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Air Force General Hospital, Chinese PLA, 30 Fucheng Road, Haidian District, Beijing 100142, China. maogaoping@medmail.com.cn  
Received: 2014-05-16 Revised: 2014-06-06  
Accepted: 2014-06-16 Published online: 2014-06-28

## Abstract

**AIM:** To determine the effect of exogenous *bcl6b* gene on biological behavior of human esophageal cancer cells.

**METHODS:** PCR was used to clone the *bcl6b* gene to construct the pcDNA-bcl6b vector. The pcDNA-bcl6b and pcDNA3.1 (empty vector) were introduced into KYSE180 cell line using Lipofectin, and the KYSE180 cells stably expressing the *bcl6b* gene were established by G418 selection. The expression of BCL6B, P53 and P21 proteins was detected by Western blot. Cell cycle and apoptosis were assayed by flow cytometry (FCM). Cell proliferation was observed by growth curve and colony formation assays.

**RESULTS:** KYSE180 cells stably expressing BCL6B protein were established. FCM showed that more BCL6B-transfected cells entered into G<sub>0</sub>/G<sub>1</sub> phase (BCL6B: 47.85% ± 1.53% vs empty vector: 40.62% ± 1.07%,  $P < 0.05$ ) and fewer cells entered into S phase (BCL6B: 34.40% ± 1.30% vs empty vector: 42.31% ± 0.66%,  $P < 0.01$ ) compared with cells transfected with the empty vector. Moreover, there was a significant difference in the apoptosis rate between the two groups (BCL6B: 11.74% ± 0.99% vs empty vector: 2.43% ± 0.70%,  $P < 0.01$ ), and P53 and P21 protein expression levels were significantly increased. Compared with the empty vector transfected cells, the BCL6B-transfected cells grew more slowly.

**CONCLUSION:** BCL6B protein might inhibit the malignant biological behavior of KYSE180 cells partly by up-regulating P53 and P21 protein expression.

© 2014 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

**Key Words:** *bcl6b*; Esophageal cancer; Transfection; Proliferation; Apoptosis; P53; P21

Hu S, Mao GP, Guo MZ. Effect of transfection with *bcl6b* on biological behavior of human esophageal cancer cells. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(18): 2525-2531  
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/2525.asp>  
DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i18.2525>

## 摘要

**目的:** 探讨外源性*bcl6b*基因表达对人食管癌细胞生物学行为的影响。

**方法:** 应用PCR方法扩增*bcl6b*基因编码区, 利用脂质体转染技术将真核表达重组体pcDNA-bcl6b质粒和空载体pcDNA3.1质粒分别导入KYSE180细胞, 经G418筛选后获得稳定转染细胞克隆, Western blot检测BCL6B和P53在KYSE180细胞中的表达变化。通过流式细胞术(FCM)分析其细胞周期及其凋亡的变化, 绘制生长曲线和克隆形成试验检测重表达*bcl6b*基因后食管癌细胞的增殖变化。

## ■背景资料

*bcl6b*基因编码的mRNA在人体正常组织中均能检测到, 以心脏和胎盘表达量最高。关于*bcl6b*基因的生物学功能的研究, 有文献报道*bcl6b*基因敲出小鼠会出现CD8<sup>+</sup> T细胞分化障碍, 且小鼠在二次免疫应答时出现记忆CD8<sup>+</sup> T细胞增殖能力明显减弱。Jonathan等研究发现BCL6B对于精原干细胞的自我更新至关重要, 目前关于BCL6B在肿瘤中的生物学功能报道很少。

## ■同行评议者

程英升, 教授, 上海交通大学附属第六人民医院放射科

## ■ 研究前沿

关于食管癌的发生机制,近年来越来越多的研究证据表明,抑癌基因启动子区域的高甲基化所导致的表达缺失,在食管癌的发生和发展中起了至关重要作用,检测基因启动子区甲基化状态可作为肿瘤的早期诊断、肿瘤分级、分期,肿瘤侵袭、转移、复发和化疗敏感性的独立预测因子。

**结果:** 成功获得了稳定表达外源性*bcl6b*基因的KYSE180细胞系,与转染空白载体组比较,转染*bcl6b*基因的细胞,细胞周期中G<sub>1</sub>/G<sub>0</sub>期比例明显增加(BCL6B: 47.85%±1.53% vs Vector: 40.62%±1.07%,  $P<0.05$ ), S期比例减少(BCL6B: 34.40%±1.30% vs Vector: 42.31%±0.66%,  $P<0.01$ ), 细胞凋亡率升高(BCL6B: 11.74%±0.99% vs Vector: 2.43%±0.70%,  $P<0.01$ ); 同时P53和P21蛋白的表达水平明显升高。转染*bcl6b*基因的细胞的生长速度较空载组比明显减慢。

**结论:** BCL6B可能通过上调P53和P21蛋白的表达水平从而抑制KYSE180细胞的恶性生物学行为。

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有。

**关键词:** *bcl6b*; 食管癌; 增殖; 凋亡; 肿瘤; P53; P21

**核心提示:** 重表达*bcl6b*基因的细胞,细胞周期中G<sub>1</sub>/G<sub>0</sub>期比例明显增加, S期比例减少, 细胞凋亡率升高; 转染*bcl6b*基因的细胞的生长速度较空载组明显减慢。同时P53和P21蛋白的表达水平明显升高。研究结果表明BCL6B可通过上调P53和P21蛋白的表达水平,从而引起细胞G<sub>1</sub>/S期阻滞和诱导细胞凋亡而抑制食管癌细胞KYSE180细胞的恶性生物学行为。

胡随, 毛高平, 郭明洲. *bcl6b*基因转染对人食管癌细胞生物学行为的影响. 世界华人消化杂志 2014; 22(18): 2525-2531  
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/2525.asp>  
DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v22.i18.2525>

## 0 引言

食管癌是消化系统最常见的恶性肿瘤之一,其恶性程度在所有肿瘤中居第5位,但在癌症相关死亡原因中居第4位<sup>[1]</sup>。在中国北部和中部地区,90%以上的食管癌的病理类型为鳞状细胞癌<sup>[2]</sup>。近10年来,随着外科手术和放化疗方案的进展,食管癌的5年生存率依然低于20%<sup>[3]</sup>。近年来越来越多的研究证据表明,抑癌基因启动子区域的高甲基化所导致的表达缺失,在食管癌的发生和发展中起了至关重要作用<sup>[4-8]</sup>。有文献报道*bcl6b*启动子区异常高甲基化而导致其在胃癌中出现表达的缺失,在胃癌细胞系中恢复其的表达可以抑制细胞增殖,促进细胞凋亡,检测胃癌组织或血浆中*bcl6b*基因的甲基化可作为诊断胃癌的独立生物标志物<sup>[9,10]</sup>。而在本实验室既往

的研究中发现在食管癌中,*bcl6b*基因的启动子区域也普遍存在高甲基化,且在食管癌的细胞实验中发现*bcl6b*基因的表达受启动子区域甲基化的调控<sup>[11]</sup>。目前关于*bcl6b*在食管癌中的生物学功能未见报道。本研究通过在BCL6B表达缺失的食管癌KYSE180细胞中恢复BCL6B的表达,从而研究BCL6B在食管癌中的生物学功能,及进一步探讨发挥功能的相关信号通路,为食管癌的治疗提供新的思路。

## 1 材料和方法

**1.1 材料** TRIzol、cDNA第一链合成试剂盒、G418、胎牛血清、RPMI 1640/DMEM培养基、转染试剂Lipofectamine 2000购自美国Invitrogen公司; BCA法蛋白定量试剂盒、质粒提取试剂盒购自康为世纪; 蛋白裂解液、一抗稀释液购自碧云天; 限制性内切酶、预染蛋白质分子量标准、T4 DNA Ligase购自美国NewEngland Biolabs公司; 兔抗人β-actin抗体、羊抗鼠二抗、辣根过氧化物酶标记的羊抗鼠购自中杉金桥; 兔抗人P53多克隆抗体购自美国SantaCruz公司; 感受态大肠杆菌DH5α购自全式金生物公司; pcDNA3.1载体和食管癌细胞株KYSE180为301医院消化科实验室馈赠; PCR引物合成及序列测定为华大基因公司。细胞周期、凋亡、增殖和细胞毒性检测试剂盒购自凯基生物。

### 1.2 方法

**1.2.1 *bcl6b*基因克隆与真核表达载体的构建:** 本实验采用PCR技术,以正常食管黏膜组织cDNA为模板,行PCR扩增后获得*bcl6b*基因的编码区序列(1446 bp),相应引物序列及PCR反应条件为:上游引物5'-GAAGATCTATGTACCCATACGATGTTCCAGATTACGCT-3',下游引物5'-CCGCTCGAGCTAGGGCCCCCGAGAAT-3'。10 g/L琼脂糖电泳鉴定PCR扩增产物。PCR产物纯化后用*Bgl* II和*Xho* I双酶切,pcDNA3.1质粒用*Bam* H I和*Xho* I双酶切后纯化回收,连接、转化DH5α感受态细胞,挑菌测序。

**1.2.2 表达外源性*bcl6b*基因食管癌细胞株的建立:** pcDNA3.1-*bcl6b*和pcDNA3.1质粒提取纯化、定量后,按照Lipofectamine 2000的说明书操作步骤进行细胞接种和转染KYSE180细胞。转染48 h胰酶消化后计数,将1×10<sup>5</sup>个细胞接种于60 mm的培养皿中,次日加入终浓度为400 mg/L的G418筛选阳性克隆,每3-4 d更换1次培

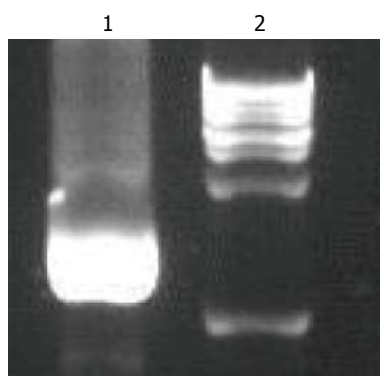


图1 *bcl6b* 基因的PCR产物鉴定琼脂糖凝胶电泳图。1: 目的条带, 位于1-2 kb之间; 2: 1-10 kb DNA marker。

养液, 2-3 wk左右有克隆形成。挑取单克隆进行扩大培养, 以终浓度为200 mg/L G418维持培养, 提取细胞总蛋白, 行Western blot检测*bcl6b*基因的表达。

1.2.3 Western blot检测BCL6B蛋白表达水平: 提取细胞总蛋白后BCA法行蛋白定量; 10%SDS-PAGE胶电泳分离蛋白样品, 电转移法将蛋白转移至PVDF膜。TBST配制的5%脱脂奶粉室温封闭2 h; 一抗稀释液稀释一抗(BCL6B 1:400、P53 1:500和P21 1:500), 4℃冰箱过夜; TBST洗膜4次, 每次5 min; TBST配制的5%脱脂奶粉稀释二抗室温45 min, 洗膜3次, 化学发光法曝光显影。

1.2.4 BCL6B生物学功能检测: (1)细胞周期检测: 胰酶消化空载组和BCL6B重表达组细胞, PBS洗3遍, 预冷的700 mL/L乙醇固定>4 h, 离心去除乙醇, PBS洗3遍, PI染色, 流式细胞仪检测细胞周期; (2)用无EDTA的胰酶消化空载组和BCL6B重表达组细胞, 预冷的PBS洗3次, 加入Annexin V染色吹打充分混匀后, 再加入PI染色, 流式细胞仪检测细胞凋亡; (3)胰酶消化空载组和BCL6B重表达组细胞并计数, 接种5000个细胞于96孔板中, 每列接种6个复孔, 共接种4组, 分别于接种1、2、3、4 d时加入50 μL的MTT, 继续培养4 h, 吸取培养基, 加入150 μL DMSO, 并震荡混匀, 酶标仪检测490 nm波长光吸收值, 根据吸光值绘制生长曲线; (4)胰酶消化细胞并计数, 分别取1500个空载组和BCL6B重表达组细胞接种于6孔板中, 每组设3个复孔, 继续培养2 wk后4%的多聚甲醛固定后结晶紫染色, 对细胞数>50个的克隆进行计数。

**统计学处理** 运用SPSS17.0统计学软件进行实验数据的分析, 计数资料结果用mean±SD表

示, 两均数的比较用*t*检验,  $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 *bcl6b*基因的扩增及鉴定 在进行PCR初次扩增时因杂带较多, 在1-2 kb之间条带进行切胶回收后, 用回收产物再次PCR扩增, 得出较明亮的目的条带, 如图1所示, 提示采用PCR成功扩增了*bcl6b*基因编码区片段。

2.2 表达外源性*bcl6b*基因的食管癌细胞株的建立 将pcDNA3.1-*bcl6b*质粒pcDNA3.1质粒转染KYSE180细胞, 经G418筛选后得到稳定表达的细胞株, Western blot检测恢复*bcl6b*基因表达组能稳定检测到蛋白的表达情况。

2.3 细胞克隆实验 稳定转染pcDNA3.1-*bcl6b*的细胞克隆形成数目为 $237.00 \pm 28.37$ , 空载组为 $400.00 \pm 12.00$ , *bcl6b*组与空载组相比, 集落形成明显减少, 集落也明显较空载组比要小, 进行统计学分析, 两组之间有统计学差异(图2)。

2.4 FCM检测细胞周期和凋亡 稳定转染pcDNA3.1-*bcl6b*后KYSE180细胞的G<sub>1</sub>和S期细胞比例分别为 $40.62\% \pm 1.07\%$  vs  $34.40\% \pm 1.30\%$ , 空载组G<sub>1</sub>和S期细胞所占比例分别为 $47.85\% \pm 1.53\%$  vs  $42.31\% \pm 0.66\%$ , pcDNA3.1-*bcl6b*组的G<sub>1</sub>期细胞的比例高于空载组, 而S期的细胞比例明显低于空载组, 两组之间差异有统计学意义(图3)。稳定转染pcDNA3.1-*bcl6b*后KYSE180凋亡细胞的比例为 $11.74\% \pm 0.99\%$ , 空载组凋亡细胞的比例为 $2.43\% \pm 0.70\%$ , pcDNA3.1-*bcl6b*组的细胞凋亡比例明显高于空载组, 两组之间差异有统计学意义(图4)。

2.5 BCL6B获得性表达后细胞的生长曲线 稳定转染pcDNA3.1-*bcl6b*质粒的细胞与空载组相比细胞的生长、增殖能力明显受到抑制, 两组间差异有统计学意义(图5)。

2.6 重表达BCL6B对KYSE180细胞中P53和P21的蛋白表达水平影响 Western blot结果显示, 重表达BCL6B后, P53和P21的蛋白表达水平是明显上升的(图6)。

## 3 讨论

*bcl6b*基因又被称作*bazf*、*zbtb28*及*znf62*, 他位于17号染色体1区3带1亚带, 距*p53*基因800 kb<sup>[12]</sup>, 该区域在很多肿瘤中发现不同基因的突变或缺失<sup>[13]</sup>, 提示*bcl6b*可能为抑癌基因。有文献报道BCL6B通过先与BCL6的broad-complex, tram-

### ■ 相关报道

*bcl6b*启动子区异常高甲基化而导致其在胃癌中出现表达的缺失, 在胃癌细胞系中恢复其的表达可以抑制细胞增殖, 促进细胞凋亡, 检测胃癌组织或血浆中*bcl6b*基因的甲基化可作为诊断胃癌的独立生物标志物。



## ■创新盘点

首次通过在表达缺失的食管癌细胞中重表达BCL6B并检测了其发挥的生物学功能,得出BCL6B在食管癌通过上调P53和P21蛋白的表达水平从而引起细胞G<sub>1</sub>/S期阻滞和诱导细胞凋亡而抑制KYSE180细胞的恶性生物学行为。

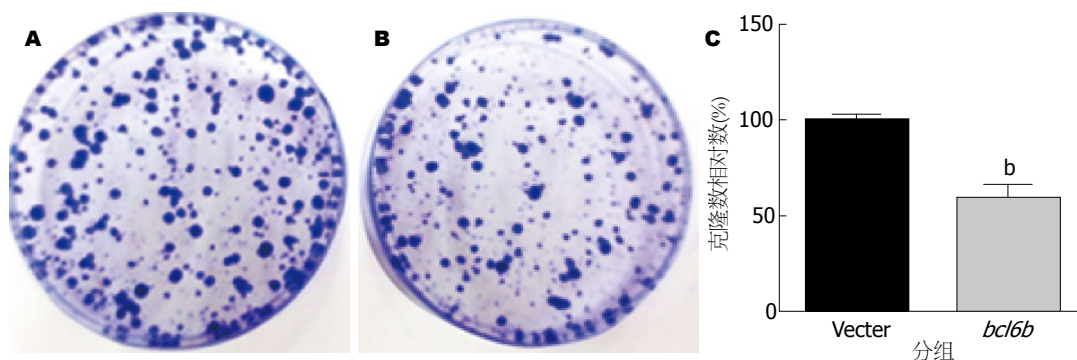


图2 获得性表达**bcl6b**基因对KYSE180细胞克隆形成能力的影响。A: 空载组细胞克隆形成图片; B: 重表达BCL6B组细胞克隆形成图片; C: 对3次以上结果进行统计学分析绘制的柱状图,其中以空载组克隆数计为100%,BCL6B重表达组为:(BCL6B组克隆数/空载组克隆数)×100%,<sup>b</sup> $P<0.01$  vs 空载组。

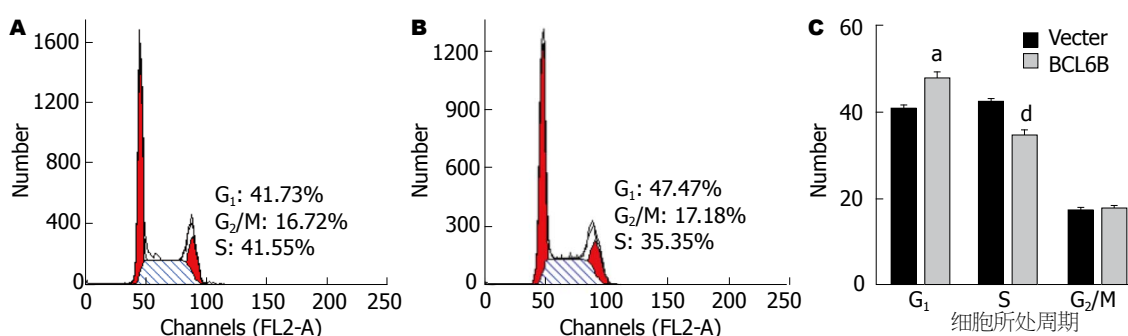


图3 FCM分析获得性表达**bcl6b**基因对KYSE180细胞周期的影响。A: 空载组细胞周期图及各期细胞所占的比例; B: 重表达BCL6B组细胞周期图及各期细胞所占的比例; C: 根据3次周期结果进行统计学分析所绘制的柱状图。<sup>a</sup> $P<0.05$ ; <sup>d</sup> $P<0.01$  vs 空载组。

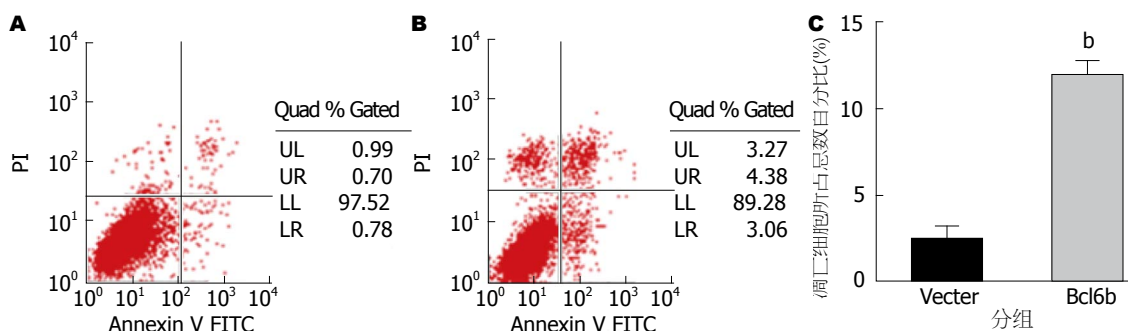


图4 FCM分析获得性表达**bcl6b**基因对KYSE180细胞凋亡的影响。A: 空载组细胞凋亡图及凋亡细胞所占的比例; B: 重表达BCL6B组细胞凋亡图及凋亡细胞所占的比例; C: 根据3次凋亡结果进行统计学分析所绘制的柱状图。<sup>b</sup> $P<0.01$  vs 空载组。

track and bric-abrac/poxvirus and zinc finger(BTB/POZ)结构域或BCL6蛋白中间的17个高度保守的氨基酸序列相互结合后发挥转录抑制功能<sup>[12,14-17]</sup>。另有文献报道BCL6B可以通过同时与CUL3(cullin 3)和CBF1(CRT-binding factor)结合,从而导致CBF1的泛素化降解,进而抑制Notch信号通路<sup>[18]</sup>。关于**bcl6b**基因的生物学功能的研究,有文献报道**bcl6b**基因敲出小鼠会出现CD8 T细胞分化障碍,且小鼠在二次免疫应答时出现记忆CD8<sup>+</sup> T细胞增殖能力明显减弱<sup>[19]</sup>。另有研

究发现BCL6B在幼稚CD4 T细胞的活化发挥重要作用<sup>[20]</sup>。有文献报道BCL6B为神经胶质细胞源性的神经营养因子(glial cell line-derived neurotrophic factor, GDNF)下游的靶基因<sup>[21]</sup>,对于精原干细胞的自我更新至关重要<sup>[22,23]</sup>,目前关于BCL6B在肿瘤中的生物学功能报道很少。2012年, Xu等<sup>[9]</sup>发现因为**bcl6b**启动子区异常高甲基化而导致的表观失活,且进一步在体内和体外实验中证实**bcl6b**在胃癌中发挥抑癌功能。

本实验室前期<sup>[11]</sup>运用甲基化特异性

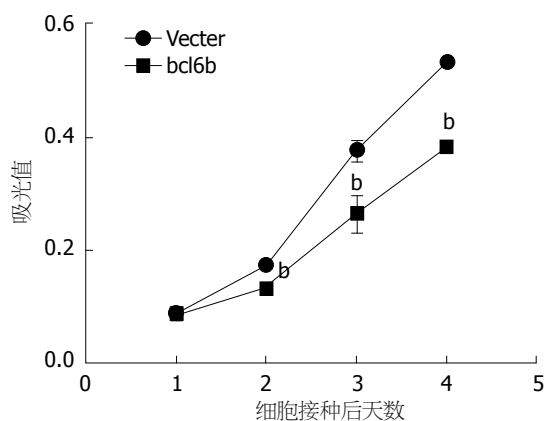


图 5 食管癌细胞获得性表达*bcl6b*基因前后的生长曲线图。根据接种后1、2、3、4 d所测的吸光值绘制的生长曲线, 并根据吸光值进行统计学分析,  $P < 0.01$  vs 空载组。

PCR(methylation specific polymerase chain reaction, MSP)发现*bcl6b*在7株食管癌细胞系中均为甲基化的, 用去甲基化药物5-氮杂-2'-脱氧胞嘧啶核苷(5-aza-2-deoxy-cytidine, 5-Aza)处理食管癌细胞后能恢复*bcl6b*的表达, 说明了*bcl6b*在食管癌中的表达受启动子区域甲基化的调控, 运用MSP的方法检测了45例食管鳞癌组织, 发现甲基化率为77.8%, 提示在食管癌中*bcl6b*启动子区域是普遍甲基化的, 其启动子区域甲基化检测可作为食管癌诊断的分子标志物。关于BCL6B在食管癌中的生物学功能目前未见报道。众多的研究表明肿瘤的细胞周期不受正常生长调控系统的控制, 能持续的分裂与增殖。有研究报道在肿瘤中恢复表达缺失或下调的抑癌基因可对肿瘤的增殖产生一定的抑制作用<sup>[24]</sup>。本实验中我们以正常食管黏膜组织cDNA为模板, PCR的方法扩增了*bcl6b*基因的编码区序列, 并构建了稳定表达外源性BCL6B的食管癌细胞株, 经Western blot验证了BCL6B蛋白的表达是明显增强的。本研究显示恢复*bcl6b*基因的表达能明显抑制KYSE180细胞的增殖。运用流式细胞术分析发现, 恢复BCL6B的表达后G<sub>0</sub>/G<sub>1</sub>期的细胞的比例明显增加, S期比例减少, 同时凋亡细胞比例增加, 提示*bcl6b*基因可使细胞阻滞于G<sub>0</sub>/G<sub>1</sub>期, 并促进细胞的凋亡, 使细胞的增殖受到明显抑制。有文献报道在细胞周期调控和DNA损伤修复过程中, P53蛋白可上调*p21*基因的表达, *p21*表达产物P21WAF1蛋白是一种依赖cyclin激酶(cyclin-dependent kinase, cdk)的抑制剂, 能够结合于G<sub>1</sub>期和S期的cyclin-cdk复合体, 抑制其活性, 进而阻滞细胞周期于G<sub>1</sub>期<sup>[25-29]</sup>。有研究报道BCL6B可上调P53的表达<sup>[9]</sup>。所以我们

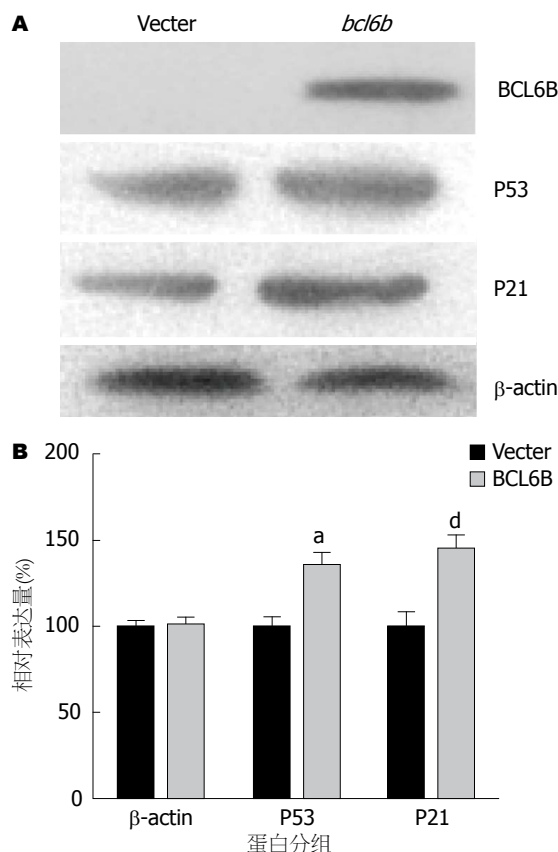


图 6 转染*bcl6b*后P53和P21蛋白表达水平的变化。A: 空载组和BCL6B组的Western blot图; B: 光密度柱状图。<sup>a</sup> $P < 0.05$ , <sup>d</sup> $P < 0.01$  vs 空载组。

猜测BCL6B是否是通过上调P53的表达进而上调P21而诱导细胞G<sub>1</sub>/S期阻滞, 为了验证这一假设, 我们检测了重表达BCL6B前后P53和P21的蛋白表达水平, 发现重表达BCL6B后可明显上调P53和P21蛋白表达水平, 对于BCL6B通过何种途径来调节P53的表达还有待于进一步研究。

目前很多化疗药均可导致DNA的损伤, 有文献报道有的抑癌基因可通过上调P53和P21表达而使其化疗敏感性增加<sup>[30,31]</sup>, BCL6B在食管癌中是否会引起肿瘤细胞化疗敏感性改变, 有待于进一步研究证实, 进而为肿瘤的个体化治疗提供一个新思路。

#### 4 参考文献

- Chen W, Zheng R, Zhang S, Zhao P, Li G, Wu L, He J. The incidences and mortalities of major cancers in China, 2009. *Chin J Cancer* 2013; 32: 106-112 [PMID: 23452393 DOI: 10.5732/cjc.013.10018]
- Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011; 61: 69-90 [PMID: 21296855 DOI: 10.3322/caac.20107]
- Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statis-

#### ■应用要点

研究BCL6B在食管癌中的生物学功能, 为食管癌的分子靶向治疗提供理论支持。目前很多化疗药均可导致DNA的损伤, 有文献报道有的抑癌基因可通过上调P53和P21表达而使其化疗敏感性增加, BCL6B在食管癌中是否会引起肿瘤细胞化疗敏感性改变, 有待于进一步研究证实, 进而为肿瘤的个体化治疗提供一个新思路。

## ■同行评价

BCL6B通过上调P53和P21蛋白的表达水平从而抑制KYSE180细胞的恶性生物学行为。研究设计科学, 结果可靠。

- tics, 2012. *CA Cancer J Clin* 2010; 62: 10-29 [PMID: 22237781 DOI: 10.3322/caac.20138]
- 4 Wu L, Herman JG, Brock MV, Wu K, Mao G, Yan W, Nie Y, Liang H, Zhan Q, Li W, Guo M. Silencing DACH1 promotes esophageal cancer growth by inhibiting TGF- $\beta$  signaling. *PLoS One* 2014; 9: e95509 [PMID: 24743895]
- 5 Guo W, Zhang M, Shen S, Guo Y, Kuang G, Yang Z, Dong Z. Aberrant methylation and decreased expression of the TGF- $\beta$ /Smad target gene FBXO32 in esophageal squamous cell carcinoma. *Cancer* 2014 May 2. [Epub ahead of print] [PMID: 24798237 DOI: 10.1002/cncr.28764]
- 6 Lu D, Ma J, Zhan Q, Li Y, Qin J, Guo M. Epigenetic silencing of RASSF10 promotes tumor growth in esophageal squamous cell carcinoma. *Discov Med* 2014; 17: 169-178 [PMID: 24759621]
- 7 Wang Q, Peng D, Zhu S, Chen Z, Hu T, Soutto M, Saad R, Zhang S, Ei-Rifai W. Regulation of Desmocollin3 Expression by Promoter Hypermethylation is Associated with Advanced Esophageal Adenocarcinomas. *J Cancer* 2014; 5: 457-464 [PMID: 24847386 DOI: 10.7150/jca.9145]
- 8 Baba Y, Watanabe M, Murata A, Shigaki H, Miyake K, Ishimoto T, Iwatsuki M, Iwagami S, Yoshida N, Oki E, Sakamaki K, Nakao M, Baba H. LINE-1 hypomethylation, DNA copy number alterations, and CDK6 amplification in esophageal squamous cell carcinoma. *Clin Cancer Res* 2014; 20: 1114-1124 [PMID: 24423610 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-13-1645]
- 9 Xu L, Li X, Chu ES, Zhao G, Go MY, Tao Q, Jin H, Zeng Z, Sung JJ, Yu J. Epigenetic inactivation of BCL6B, a novel functional tumour suppressor for gastric cancer, is associated with poor survival. *Gut* 2012; 61: 977-985 [PMID: 21917650 DOI: 10.1136/gutjnl-2011-300411]
- 10 Yang Q, Gao J, Xu L, Zeng Z, Sung JJ, Yu J. Promoter hypermethylation of BCL6B gene is a potential plasma DNA biomarker for gastric cancer. *Biomarkers* 2013; 18: 721-725 [PMID: 24191714 DOI: 10.3109/1354750X.2013.853839]
- 11 董腾慧. bcl6b基因启动子区异常高甲基化与食管癌的关系研究. 郑州: 郑州大学, 2012
- 12 Sakashita C, Fukuda T, Okabe S, Kobayashi H, Hirose S, Tokuhisa T, Miyasaka N, Miura O, Miki T. Cloning and characterization of the human BAZF gene, a homologue of the BCL6 oncogene. *Biochem Biophys Res Commun* 2002; 291: 567-573 [PMID: 11855826]
- 13 Greipp PT, Smoley SA, Viswanatha DS, Frederick LS, Rabe KG, Sharma RG, Slager SL, Van Dyke DL, Shanafelt TD, Tschumper RC, Zent CS. Patients with chronic lymphocytic leukaemia and clonal deletion of both 17p13.1 and 11q22.3 have a very poor prognosis. *Br J Haematol* 2013; 163: 326-333 [PMID: 24032430 DOI: 10.1111/bjh.12534]
- 14 Okabe S, Fukuda T, Ishibashi K, Kojima S, Okada S, Hatano M, Ebara M, Saisho H, Tokuhisa T. BAZF, a novel Bcl6 homolog, functions as a transcriptional repressor. *Mol Cell Biol* 1998; 18: 4235-4244 [PMID: 9632807]
- 15 Takenaga M, Hatano M, Takamori M, Yamashita Y, Okada S, Kuroda Y, Tokuhisa T. Bcl6-dependent transcriptional repression by BAZF. *Biochem Biophys Res Commun* 2003; 303: 600-608 [PMID: 12659862]
- 16 Hartatik T, Okada S, Okabe S, Arima M, Hatano M, Tokuhisa T. Binding of BAZF and Bcl6 to STAT6-binding DNA sequences. *Biochem Biophys Res Commun* 2001; 284: 26-32 [PMID: 11374866]
- 17 Kim JE, Finlay GJ, Baguley BC. The role of the hippo pathway in melanocytes and melanoma. *Front Oncol* 2013; 3: 123 [PMID: 23720711 DOI: 10.3389/fonc.2013.00123]
- 18 Ohnuki H, Inoue H, Takemori N, Nakayama H, Sakaue T, Fukuda S, Miwa D, Nishiwaki E, Hatano M, Tokuhisa T, Endo Y, Nose M, Higashiyama S. BAZF, a novel component of cullin3-based E3 ligase complex, mediates VEGFR and Notch cross-signaling in angiogenesis. *Blood* 2012; 119: 2688-2698 [PMID: 22279058 DOI: 10.1182/blood-2011-03-345306]
- 19 Manders PM, Hunter PJ, Telaranta AI, Carr JM, Marshall JL, Carrasco M, Murakami Y, Palmowski MJ, Cerundolo V, Kaech SM, Ahmed R, Fearon DT. BCL6b mediates the enhanced magnitude of the secondary response of memory CD8+ T lymphocytes. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005; 102: 7418-7425 [PMID: 15833813]
- 20 Takamori M, Hatano M, Arima M, Sakamoto A, Fujimura L, Hartatik T, Kuriyama T, Tokuhisa T. BAZF is required for activation of naive CD4 T cells by TCR triggering. *Int Immunol* 2004; 16: 1439-1449 [PMID: 15314041]
- 21 Zhang X, Shi K, Li Y, Zhang H, Hao J. Lipopolysaccharide inhibits the self-renewal of spermatogonial stem cells in vitro via downregulation of GDNF expression in Sertoli cells. *Reprod Toxicol* 2014; 45: 87-93 [PMID: 24503145 DOI: 10.1016/j.reprotox.2014.01.009]
- 22 Ishii K, Kanatsu-Shinohara M, Toyokuni S, Shinohara T. FGF2 mediates mouse spermatogonial stem cell self-renewal via upregulation of ETV5 and Bcl6b through MAP2K1 activation. *Development* 2012; 139: 1734-1743 [PMID: 22491947 DOI: 10.1242/dev.076539]
- 23 Oatley JM, Avarbock MR, Brinster RL. Glial cell line-derived neurotrophic factor regulation of genes essential for self-renewal of mouse spermatogonial stem cells is dependent on Src family kinase signaling. *J Biol Chem* 2007; 282: 25842-25851 [PMID: 17597063]
- 24 Yan W, Wu K, Herman JG, Brock MV, Fuks F, Yang L, Zhu H, Li Y, Yang Y, Guo M. Epigenetic regulation of DACH1, a novel Wnt signaling component in colorectal cancer. *Epigenetics* 2013; 8: 1373-1383 [PMID: 24149323 DOI: 10.4161/epi.26781]
- 25 Wu G, Lin N, Xu L, Liu B, Feitelson MA. UCN-01 induces S and G2/M cell cycle arrest through the p53/p21(waf1) or CHK2/CDC25C pathways and can suppress invasion in human hepatoma cell lines. *BMC Cancer* 2013; 13: 167 [PMID: 23537372 DOI: 10.1186/1471-2407-13-167]
- 26 Bialopiotrowicz E, Szybinska A, Kuzniewska B, Buizza L, Uberti D, Kuznicki J, Wojda U. Highly pathogenic Alzheimer's disease presenilin 1 P17R mutation causes a specific increase in p53 and p21 protein levels and cell cycle dysregulation in human lymphocytes. *J Alzheimers Dis* 2012; 32: 397-415 [PMID: 22810102 DOI: 10.3233/JAD-2012-121129]
- 27 Liu B, Gao YQ, Wang XM, Wang YC, Fu LQ. Germacrone inhibits the proliferation of glioma cells by promoting apoptosis and inducing cell cycle arrest. *Mol Med Rep* 2014; 10: 1046-1050 [PMID: 24889088 DOI: 10.3892/mmr.2014.2290]
- 28 Xu H, Wang Z, Jin S, Hao H, Zheng L, Zhou B,



- Zhang W, Lv H, Yuan Y. Dux4 induces cell cycle arrest at G1 phase through upregulation of p21 expression. *Biochem Biophys Res Commun* 2014; 446: 235-240 [PMID: 24589735 DOI: 10.1016/j.bbrc.2014.02]
- 29 Liu W, Dai Q, Lu N, Wei L, Ha J, Rong J, Mu R, You Q, Li Z, Guo Q. LYG-202 inhibits the proliferation of human colorectal carcinoma HCT-116 cells through induction of G1/S cell cycle arrest and apoptosis via p53 and p21(WAF1/Cip1) expression. *Biochem Cell Biol* 2011; 89: 287-298 [PMID: 21491996 DOI: 10.1139/O10-162]
- 30 Zhu H, Wu K, Yan W, Hu L, Yuan J, Dong Y, Li Y, Jing K, Yang Y, Guo M. Epigenetic silencing of DACH1 induces loss of transforming growth factor- $\beta$ 1 antiproliferative response in human hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2013; 58: 2012-2022 [PMID: 23787902 DOI: 10.1002/hep.26587]
- 31 Liang W, Lu C, Li J, Yin JQ, Zhao RC. p73alpha regulates the sensitivity of bone marrow mesenchymal stem cells to DNA damage agents. *Toxicology* 2010; 270: 49-56 [PMID: 20100536 DOI: 10.1016/j.tox.2010.01.011]

编辑 郭鹏 电编 鲁亚静



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有

## • 消息 •

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

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

# 结直肠癌中AEG-1对血管生成相关因子HIF-1 $\alpha$ 和miR-34a的影响

黄素军, 吴斌文, 李东风, 刘宝龙, 邓 罡, 张凯军

## ■背景资料

星形胶质细胞升高基因-1(astrocyte elevated gene-1, AEG-1), 是一个2002年新发现, 并在短期内得到广泛研究的基因, 目前发现其不仅在各种类型的肿瘤中均高表达, 而且和肿瘤的发生、增殖、侵袭、转移、耐药以及血管生成等多个方面均有密切关系。

黄素军, 刘宝龙, 南方医科大学 广东省广州市 510515  
黄素军, 吴斌文, 李东风, 刘宝龙, 邓罡, 张凯军, 广东省人民医院 广东省医学科学院 广东省广州市 510080  
黄素军, 在读硕士, 主要从事消化系统恶性肿瘤的研究。

广东省自然科学基金资助项目, No. 10151008008000005  
广东省科技计划基金资助项目, Nos. 2011B031800001, 2011B031800004

作者贡献分布: 课题由吴斌文与黄素军设计; 研究过程由黄素军、李东风及刘宝龙完成; 数据分析由邓罡与张凯军完成; 本文写作由黄素军与吴斌文完成。

通讯作者: 吴斌文, 主任医师, 博士, 510080, 广东省广州市中山二路106号, 广东省人民医院, 广东省医学科学院。

wubinwengd@aliyun.com

电话: 020-83827812-51050

收稿日期: 2014-05-29 修回日期: 2014-06-11

接受日期: 2013-06-13 在线出版日期: 2014-06-28

## AEG-1 affects expression of HIF-1 $\alpha$ and miR-34a in colorectal cancer cells

Su-Jun Huang, Bin-Wen Wu, Dong-Feng Li, Bao-Long Liu, Gang Deng, Kai-Jun Zhang

Su-Jun Huang, Bao-Long Liu, Southern Medical University, Guangzhou 510515, Guangdong Province, China

Su-Jun Huang, Bin-Wen Wu, Dong-Feng Li, Bao-Long Liu, Gang Deng, Kai-Jun Zhang, Guangdong General Hospital, Guangdong Academy of Medical Sciences, Guangzhou 510080, Guangdong Province, China

Supported by: Guangdong Natural Science Foundation, No.10151008008000005; Science and Technology Program of Guangdong Province, Nos. 2011B031800001 and 2011B031800004

Correspondence to: Bin-Wen Wu, Chief Physician, Guangdong General Hospital, Guangdong Academy of Medical Sciences, 106 Zhongshan Second Road, Guangzhou 510080, Guangdong Province, China. wubinwengd@aliyun.com

Received: 2014-05-29 Revised: 2014-06-11

Accepted: 2014-06-13 Published online: 2014-06-28

## Abstract

**AIM:** To construct a stable expression system for astrocyte elevated gene-1 (AEG-1) using lentiviral vector in colorectal cancer (CRC) cells and assess its relationship with miR-34a and hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$  (HIF-1 $\alpha$ ).

**METHODS:** AEG-1 expression in CRC cells was examined by Western blot analysis. A len-

tiviral vector carrying AEG-1 was constructed, identified by PCR and DNA sequencing, and then transfected into 293FT cells using lentiviral packaging systems. SW1116 cells were infected with the virus and analyzed by qRT-PCR and Western blot. Expression of miR-34a and HIF-1 $\alpha$  was detected using qRT-PCR and Western blot.

**RESULTS:** Western blot analysis showed that AEG-1 expression was the lowest in SW1116 among 7 CRC cell lines ( $P < 0.05$ ). AEG-1 lentiviral vector was constructed successfully as revealed by DNA sequencing. The stable expression of AEG-1 was validated by qRT-PCR and Western blot ( $0.53 \pm 0.44$  vs  $2.02 \pm 0.22$ ,  $P < 0.05$ ;  $0.71 \pm 0.14$  vs  $2.02 \pm 0.22$ ,  $P < 0.05$ ). Up-regulation of AEG-1 inhibited miR-34a expression ( $P < 0.01$ ) but increased HIF-1 $\alpha$  expression ( $P < 0.01$ ).

**CONCLUSION:** An AEG-1 lentiviral vector has been successfully constructed. AEG-1 can down-regulate the expression of miR-34a and up-regulate the expression of HIF-1 $\alpha$ .

© 2014 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

**Key Words:** Astrocyte elevated gene-1; miR-34a; Hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$ ; Lentiviral; Colorectal cancer

Huang SJ, Wu BW, Li DF, Liu BL, Deng G, Zhang KJ. AEG-1 affects expression of HIF-1 $\alpha$  and miR-34a in colorectal cancer cells. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(18): 2532-2538 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/2532.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i18.2532>

## 摘要

**目的:** 构建携带星形胶质细胞升高基因-1(astrocyte elevated gene-1, AEG-1)的慢病毒载体并进行慢病毒包装, 感染结直肠癌SW1116细胞建立稳定株, 检测AEG-1改变后对血管生成相关因子缺氧诱导因子-1 $\alpha$ (hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$ , HIF-1 $\alpha$ )和miR-34a表达的影响。

## ■同行评议者

许剑民, 教授, 上海市复旦大学附属中山医院普外科

**方法:** 采用Western blot方法筛选合适的结直肠癌细胞株; 构建携带AEG-1的慢病毒载体, 经PCR筛选阳性克隆及测序鉴定后, 用psPAX、pMD2.G慢病毒包装系统共转染包装细胞293FT, 包装产生慢病毒, 用以感染筛选出来的结肠癌细胞, 细胞提取mRNA和蛋白进行qRT-PCR和Western blot分析验证细胞模型建立是否成功. 分别采用qRT-PCR和Western blot检测miR-34a和HIF-1 $\alpha$ 在AEG-1转染前后的表达变化情况.

**结果:** 蛋白质印迹结果显示SW1116在7个结直肠癌中的表达量最低( $P<0.05$ ); 成功构建AEG-1的慢病毒载体, 对结肠癌SW1116细胞株AEG-1表达的上调作用显著( $0.53 \pm 0.44$  vs  $2.02 \pm 0.22$ ,  $P<0.05$ ;  $0.71 \pm 0.14$  vs  $2.02 \pm 0.22$ ,  $P<0.05$ ), 上调AEG-1的表达会抑制miR-34a( $P<0.01$ )和促进HIF-1 $\alpha$ ( $P<0.01$ )的表达.

**结论:** 成功构建AEG-1慢病毒载体, AEG-1在结直肠癌中可以抑制血管生成相关因子miR-34a和促进HIF-1 $\alpha$ 的表达, 我们推测AEG-1可能通过抑制miR-34a促进HIF-1 $\alpha$ 的表达, 从而发挥促进肿瘤血管新生的作用.

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有.

**关键词:** 星形胶质细胞升高基因-1; miR-34a; 缺氧诱导因子-1 $\alpha$ ; 慢病毒; 结直肠癌

**核心提示:** 本文展示了成功构建星形胶质细胞升高基因-1(astrocyte elevated gene-1, AEG-1)慢病毒载体并转染结直肠癌细胞株的过程, 并采用qRT-PCR和Western blot证实了AEG-1可以抑制miR-34a和促进缺氧诱导因子-1 $\alpha$ (hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$ , HIF-1 $\alpha$ )的表达, 结合国外文献, 推测AEG-1在结直肠癌中可能通过抑制miR-34a, 促进HIF-1 $\alpha$ , 从而发挥促进肿瘤血管新生的作用.

黄素军, 吴斌文, 李东风, 刘宝龙, 邓罡, 张凯军. 结直肠癌中AEG-1对血管生成相关因子HIF-1 $\alpha$ 和miR-34a的影响. 世界华人消化杂志 2014; 22(18): 2532-2538 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/2532.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v22.i18.2532>

## 0 引言

星形胶质细胞升高基因-1(astrocyte elevated gene-1, AEG-1)也称为异黏蛋白(metadherin, MTDH), 是人免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus-1, HIV-1)<sup>[1]</sup>感染或肿瘤坏死因子 $\alpha$ (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )诱导胚胎星形

细胞后导致表达升高的一种基因, 最初在2002年由Su等<sup>[2]</sup>通过快速消减杂交(rapid subtraction hybridization, RaSH)的方法克隆出来的, 位于人染色体8q22, 此位点是多种恶性肿瘤高度相关地带. AEG-1定位于核周和类内质网结构区, 目前已被证实与多种恶性肿瘤的发生发展有关, 包括神经母细胞瘤、乳腺癌、肝细胞癌、非小细胞肺癌、结直肠癌和前列腺癌等. 其中, AEG-1在结直肠癌中高表达, 且其表达水平与其UICC分级、TNM分期以及组织分化明显相关. AEG-1作为癌基因, 可以调节细胞的多种生理、病理过程, 包括增殖、侵袭、转移、血管新生和基因表达等<sup>[3,4]</sup>. 缺氧诱导因子1 $\alpha$ (hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$ , HIF-1 $\alpha$ )是与血管生成有关的分子, 他使细胞更容易适应低氧的环境, 促进血管生成. 而miR-34a是一个抑癌基因, 已知高表达miR-34a有抑制血管新生的作用. 大量实验通过在体内、外提高或抑制AEG-1表达以进一步探明AEG-1潜在功能和作用机制, 慢病毒转染因其高效性和稳定性有利于细胞模型的建立和研究的进一步开展而被广泛应用. 我们前期研究发现, AEG-1在结直肠癌组织和结直肠癌细胞株中均高表达, 其中在SW1116细胞株中的表达相对较低, 本实验通过慢病毒介导提高AEG-1在结直肠癌细胞株SW1116的表达, 旨在进一步研究其生物学功能及相关信号通路, 探讨其与miRNA及HIF-1 $\alpha$ 的关系, 为以AEG-1为靶点介入肿瘤治疗及相关后续研究奠定基础.

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 挑选了带绿色荧光蛋白(green fluorescent protein, GFP)报告基因的慢病毒载体pCDH-CMV-MCS-EF1-copGFP; 采用psPAX, pMD2.G慢病毒包装系统. QIAquick Gel Extraction Kit, QIAGEN, 货号: 28704; 质粒小提试剂盒, TIANGEN, 目录号: DP103-02; Taq DNA Polymerase, 美国Fermentas, 货号: EP0404; dNTP Mix, 美国Fermentas, 货号: R0192; GeneRuler™ 100 bp DNA Ladder, 美国Fermentas, 货号: SM0241; PrimeSTAR™ HS DNA Polymerase, Takara, 货号: DR010S; GeneRuler™ 1000 bp DNA Ladder, Fermentas, 货号: SM0311; T4 DNA Ligase, TAKARA, 货号: D2011A; Lipofectamine 2000. 293FT细胞和结肠癌SW1116细胞株, 分别培养于含10%FBS H-DMEM和10%FBS DMEM培养基中.

## ■ 研发前沿

AEG-1在各类恶性肿瘤的体内外细胞生物学功能和相关通路的研究是本领域研究的重点, 本研究主要集中在结直肠癌中AEG-1与肿瘤血管生成因子之间的关系.



## ■相关报道

有报道AEG-1在鼠胚胎成纤维细胞中能通过影响缺氧诱导因子1 $\alpha$ (hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$ , HIF-1 $\alpha$ )促进肿瘤血管的生成, HIF-1 $\alpha$ 有促进血管生成的作用, 而miR-34a有抑制血管新生的作用。

## 1.2 方法

1.2.1 Western blot挑选结直肠癌细胞株: 培养Lovo、HT29、CaCO2、HCT116、SW1116、SW620和SW480共7种结直肠癌细胞株, 分别采用RIPA裂解细胞, 离心后收集上清, 进行蛋白质定量, 取50  $\mu$ g总蛋白进行SDS-PAGE电泳, 电泳完毕, 采用PVDF膜进行转膜, 5%脱脂奶粉室温下封闭1 h后, 分别加入兔抗人AEG-1抗体(Invitrogen)1:1000, 4  $^{\circ}$ C过夜, TBST洗涤3次, 每次10 min, 加入IgG/HRP鼠抗兔二抗1:3000, 室温孵育1 h, TBST洗涤3次, 每次5-10 min, ECL显色试剂盒显影, 以GAPDH为内参。实验重复3次。

1.2.2 慢病毒载体构建: 根据实验需要挑选了带GFP报告基因的慢病毒载体pCDH-CMV-MCS-EF1-copGFP, 对载体进行EcoR I/BamH I酶切, 然后设计1对AEG-1的PCR引物, 并分别添加限制性酶切位点EcoR I和BamH I, 采用PCR扩增AEG-1基因, 回收片段, AEG-1产物酶切、载体酶切、连接、转化等, PCR筛选阳性克隆, 测序鉴定, 最后构建完成质粒pSIN-EF2-AEG-1-IRES-GFP-puro。采用CsCl法超速离心分离提取质粒。

1.2.3 病毒包装: 转染前26 h铺293FT细胞, 转染我们是采用psPAX, pMD2.G慢病毒包装系统。转染的总质粒量为40  $\mu$ g质粒的比例为慢病毒载体: psPAX: pMD2.G = 4:3:1。293FT细胞转染后在荧光显微镜下观察细胞内GFP的表达。转染24和36 h后收取病毒液, 过滤, 储存于-80  $^{\circ}$ C冰箱。

1.2.4 病毒感染结肠癌细胞株及阳性细胞筛选: 将结肠癌细胞SW1116按40%细胞密度铺到培养皿中, 12 h后可以开始进行慢病毒感染, 将携带GFP基因的病毒液加入内含SW1116细胞的培养板孔内, 感染12 h后, 用相应培养基替换感染液, 重复感染2 d后, 可在荧光显微镜下观察GFP的细胞阳性率, 即为病毒的感染成功率。转染48 h后, 用含终浓度为0.5  $\mu$ g/mL嘌呤霉素的10%FBS DMEM培养基筛选出阳性细胞。筛选过程一般为10 d左右。中间出现漂浮死细胞需要经常更换培养基(含0.5  $\mu$ g/mL嘌呤霉素的10%FBS DMEM)。

1.2.5 miRNA微阵列杂交: 采用TRIzol试剂提取细胞的总RNA, 采用美国昂飞公司(Affymetrix)的微阵列芯片鉴定SW1116细胞株处理前后miRNA表达谱的全方位的改变, 采用2倍变化作为筛选的标准。

1.2.6 实时荧光定量PCR检测AEG-1和miR-34a

的表达: 采用TRIzol试剂提取细胞的总RNA, 各取2  $\mu$ g RNA, 以Oligo dT为引物反转录成cDNA, 用qPCR方法检测AEG-1基因的表达情况, 以 $\beta$ -actin为内参。PCR扩增条件: 94  $^{\circ}$ C预变性2 min, 主循环94  $^{\circ}$ C 10 s, 60  $^{\circ}$ C 20 s, 72  $^{\circ}$ C 30 s, 所用引物序列为: FP: 5'-AAATGGGCGGACT-GTTGAAGT-3'; RP: 5'-CTGTTTTGCACTGCTTAGCAT-3'。以上述RNA为模板, 采用Fermentas公司的RevertAid First Strand cDNA Synthesis Kit试剂盒进行cDNA第一链的合成。miR-34a的引物由锐博公司合成, 用qPCR方法检测miR-34a的表达情况, 以U6为内参。PCR扩增条件: 95  $^{\circ}$ C预变性20 s, 主循环95  $^{\circ}$ C 10 s, 60  $^{\circ}$ C 20 s, 70  $^{\circ}$ C 10 s, miR-34a的序列为: 5'-UGGCAGUGU-CUUAGCUGGUUGU-3'。

1.2.7 Western blot检测AEG-1和HIF-1 $\alpha$ 蛋白表达: 提取总蛋白进行电泳, 然后转膜、封闭, 具体方法同前, 分别采用兔抗人AEG-1抗体(Invitrogen)1:1000和鼠抗人HIF-1 $\alpha$ (Novus)1:500, 4  $^{\circ}$ C过夜, TBST洗涤, 分别加入IgG/HRP鼠抗兔二抗1:3000和羊抗鼠二抗1:5000, 室温孵育1 h, TBST洗涤, ECL显色试剂盒显影, 以GAPDH为内参。实验重复3次。

**统计学处理** 所有数据以mean $\pm$ SD表示, 符合正态分布且方差齐者采用两个独立样本t检验或ANOVA检验, 方差不齐采用Dunnett T3校正, 用SPSS13.0统计软件进行统计分析,  $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 AEG-1在结直肠癌细胞株中的表达 采用Western blot检测AEG-1在7个结直肠癌细胞株包括Lovo、HT29、CaCO2、HCT116、SW1116、SW620和SW480中的表达。在7个细胞株中均有AEG-1的表达, 其中, 在SW1116的表达量最低(如图1A), 我们选择他作为我们下一步实验的对象。

2.2 携带GFP基因慢病毒载体酶切鉴定 重组慢病毒载体用EcoR I/BamH I进行酶切反应, 利用PCR进行AEG-1克隆鉴定, 电泳图如图2, 挑选9个转化的细菌菌落, 利用PCR进行阳性菌落的鉴定, 实验结果证明9个菌落都是AEG-1阳性的(图3), 接着挑出阳性菌落1和2进行测序, 结果表明1和2菌落的序列都是正确的。质粒pSIN-EF2-AEG-1-IRES-GFP-puro构建完成。慢病毒载体与病毒包装质粒共转染293FT细胞, 24 h后, 在荧光

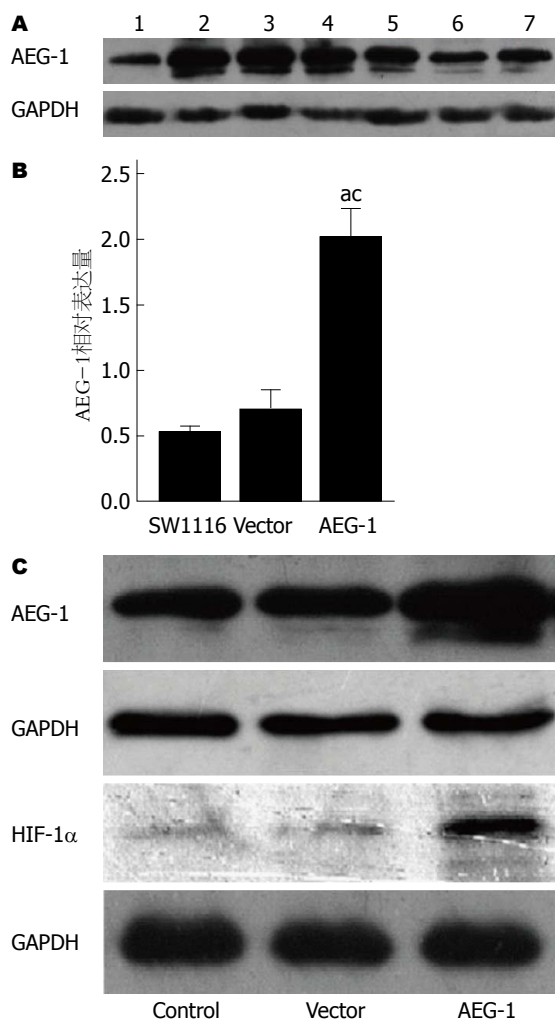


图1 AEG-1和HIF-1 $\alpha$ 在结直肠癌细胞株中的表达。A: AEG-1在7个结直肠癌细胞株中的表达。1: SW1116; 2: HCT116; 3: SW480; 4: SW620; 5: Lovo; 6: HT29; 7: CaCO2; B: AEG-1在SW1116各组的表达。\* $P < 0.05$  vs SW1116组; \* $P < 0.05$  vs Vector组; C: AEG-1和HIF-1 $\alpha$ 在SW1116各组的表达。AEG-1: 星形胶质细胞升高基因-1; HIF-1 $\alpha$ : 缺氧诱导因子1 $\alpha$ 。

显微镜下可见转染效率接近100%(图4)。

**2.3 慢病毒成功感染结肠癌细胞株** 用携带GFP基因的病毒上清或浓缩的病毒感染SW1116细胞, 感染48 h后倒置荧光显微镜下观察, 可见绿色荧光, 表明慢病毒成功感染结肠癌细胞。此外, 用含终浓度为0.5  $\mu\text{g/mL}$  嘌呤霉素的10%DMEM筛选出阳性细胞, 然后对同一视野自然光和荧光下的图片进行比对(图5), 发现慢病毒高效率感染了结肠癌细胞。

**2.4 miRNA微阵列杂交** 采用miRNA微阵列芯片鉴定SW1116细胞株处理前后miRNA表达谱的全方位的改变, 采用2倍变化作为筛选的标准。SW1116转染前后对比有显著性差异的miRNA有117个(图6A), 其中升高的有59个(红色散点), 降低的有58个(绿色散点)。miR-34a是其中一个

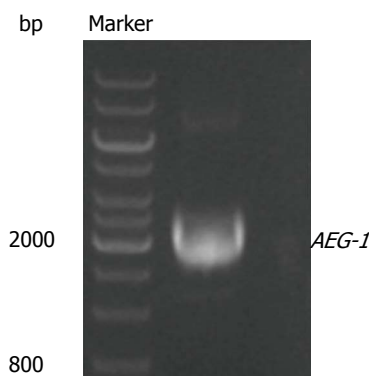


图2 AEG-1扩增片段电泳图。AEG-1: 星形胶质细胞升高基因-1。

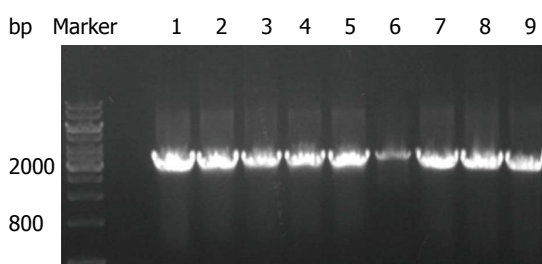


图3 菌落克隆鉴定电泳图。挑选9个转化的细菌菌落, 利用PCR进行阳性菌落的鉴定, 编号1-9分别代表9个菌落。

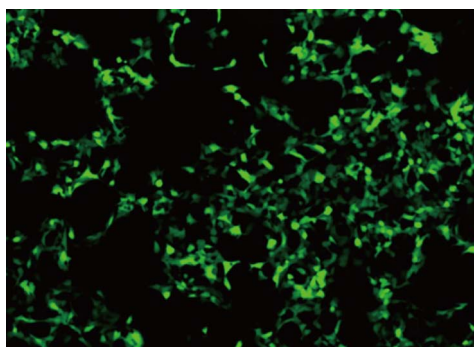


图4 293FT转染荧光图片( $\times 100$ )。

降低最为明显的miRNA。

**2.5 AEG-1、miR-34a和HIF-1 $\alpha$ 基因的表达** qRT-PCR和Western blot检测SW1116细胞原始组、空载组和转染组的AEG-1表达水平, qRT-PCR检测SW1116细胞转染前后miR-34a表达水平的差异, Western blot检测各组HIF-1 $\alpha$ 的表达水平。如图1B和图1C所示, 转染AEG-1后AEG-1 mRNA和蛋白表达水平明显升高, 可见模型建立成功。而miR-34a的水平明显下降, 仅为原来的0.016倍(图6B), 同时, HIF-1 $\alpha$ 的蛋白表达水平明显升高(图1C)。表明成功构建过表达AEG-1的结肠癌细胞株, 且miR-34a和HIF-1 $\alpha$ 的表达受AEG-1的影响, 可能是其下游的靶基因。

#### ■创新盘点

采用慢病毒转染制作细胞模型十分成功, 模型制备方法具有一定参考价值。在结直肠癌中, AEG-1能否影响HIF-1 $\alpha$ 和miRNA-34a的表达在既往尚未有报道, 具有创新性。

## ■应用要点

了解AEG-1与HIF-1 $\alpha$ 和miR-34a的关系,有利于下一步对血管生成相关通路深入研究,抑制肿瘤血管生成有望成为肿瘤治疗的新靶点。

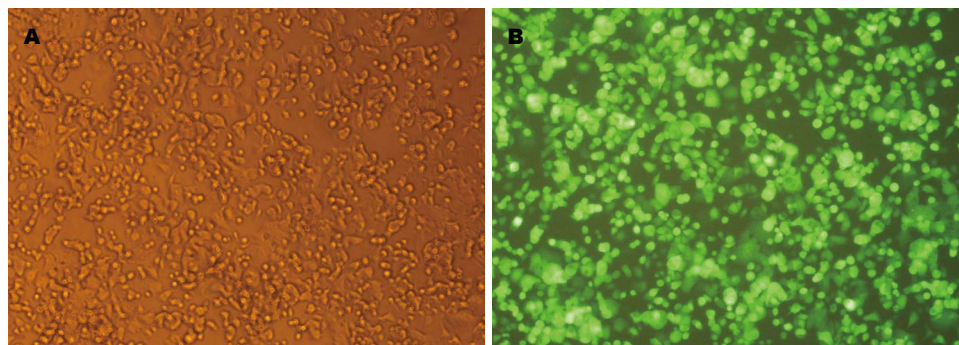


图5 同一视野下对比观察细胞转染效率( $\times 100$ ). A: 普通显微镜 B: 荧光显微镜.

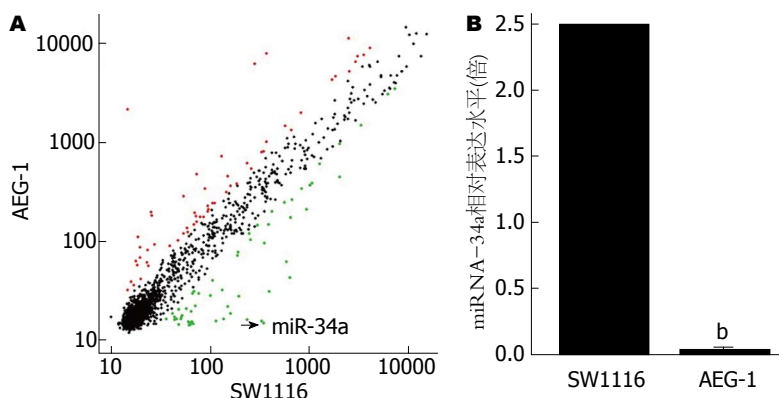


图6 miRNA的相对表达量.

A: AEG-1/SW1116散点图; B: miRNA-34a相对表达水平, 转染AEG-1后miR-34a的表达量明显下降, 为对照组的0.016倍.  $^b P < 0.01$  vs SW1116组. AEG-1: 星形胶质细胞升高基因-1.

### 3 讨论

AEG-1在多种肿瘤中都高表达, 包括乳腺癌、非小细胞肺癌、食管鳞癌、肝细胞癌、结直肠癌、神经胶质瘤、前列腺癌、宫颈癌等<sup>[5-12]</sup>. 大量研究证实, AEG-1在很多器官癌变的过程中起着致癌基因的作用, 如肝癌<sup>[13]</sup>, 且在肿瘤发生发展中起着促进生长、转移, 增强肿瘤侵袭能力, 迁移能力, 逃避凋亡<sup>[14]</sup>, 耐药以及促进肿瘤血管生成等的作用. 在结直肠癌中, 无论在mRNA水平还是在蛋白质水平, AEG-1在正常黏膜、原始肿瘤到淋巴结转移和肝转移的表达水平呈明显上升趋势<sup>[9]</sup>. AEG-1的表达水平与结直肠癌肿瘤患者的UICC分级、T、N、M分期和组织分化都是明显相关的, 此外, 高表达AEG-1的患者存活时间越短<sup>[15]</sup>. 有结直肠癌肝转移的患者相对于没有肝转移的患者AEG-1的表达水平更高, AEG-1的表达水平还和患者的年龄、Duke分期和远处转移均有关<sup>[16]</sup>. Zhang等<sup>[17]</sup>也证明了AEG-1在结直肠癌中担当着促进肿瘤转移和侵袭的重要作用, 这些都表明AEG-1与结直肠癌的发展和转移是密切相关的.

AEG-1有促进肿瘤血管新生的作用, 与AEG-1介导血管生成有关的因子包括磷脂酰肌醇3激酶(phosphatidylinositol-3-kinase, PI3K)/蛋

白激酶B(protein kinase B, Akt)、血管生成素-1(angiopoietin-1, Ang1)/Tie2、H-ras、HIF-1 $\alpha$ 和血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)等<sup>[18-21]</sup>. Emdad等<sup>[22]</sup>发现在鼠胚胎成纤维细胞中, AEG-1的过度表达能提高瘤组织的微血管密度, 且可增加与血管生成有关的分子标志物的表达, 如血管生成素1、基质金属蛋白酶2和HIF-1 $\alpha$ . 体外实验也证实AEG-1通过PI3K/Akt信号途径诱导Tie2和HIF-1 $\alpha$ 表达, 可促进脉管形成. 但是在结直肠癌中, AEG-1是否通过HIF-1 $\alpha$ 发挥促进血管生成的作用, 其与miRNA有什么关系, 还有待进一步验证. 我们通过miRNA阵列杂交, 筛选出在转染前后变化明显的miRNA, miR-34a是其中一个变化最明显的miRNA, 且已知miR-34a是一个抑癌基因, 高表达miR-34a有抑制血管新生的作用. 因此, 我们选取miR-34a和HIF-1 $\alpha$ 作为其中研究目标, 采用慢病毒介导过表达AEG-1后, 采用qRT-PCR验证miR-34a和蛋白质印迹验证HIF-1 $\alpha$ 的表达情况, 结果发现转染AEG-1后miR-34a的表达明显下降, 而HIF-1 $\alpha$ 的表达明显上升. 研究报道高表达的miR-34a可抑制沉默信息调节因子1(silent information regulator 1, SIRT1)损害内皮细胞, 从而抑制血管新生<sup>[23]</sup>; 在头颈部鳞癌, miR-34a通



过阻断VEGF的产物和直接抑制内皮细胞的功能来抑制肿瘤血管生成<sup>[24]</sup>。在骨肉瘤中, miR-34a和miR-200b在调控Notch-1、VEGF、基质金属蛋白酶-2(matrix metalloproteinase 2, MMP-2)和MMP-9的表达发挥重要作用<sup>[25]</sup>。HIF-1 $\alpha$ 是促进癌细胞表达VEGF和促进血管生成的主要途径, HIF-1 $\alpha$ 在缺氧时高表达, 且转录活性增强, 是细胞对缺氧反应的最重要调节者, 是促进VEGF表达的根本因素。Long等<sup>[12]</sup>发现在宫颈癌中, 下调AEG-1的表达会明显降低血管生成相关因子HIF-1 $\alpha$ 、Tie2、VEGF和TEM1/CD248的表达。这与我们在结直肠癌中发现上调AEG-1的表达会上调HIF-1 $\alpha$ 是一致的。在恶性胶质瘤中, 缺氧可以诱导AEG-1的表达, 且诱导AEG-1的表达依赖于HIF-1 $\alpha$ 的稳定性, PI3K的抑制可以通过HIF-1 $\alpha$ 稳定性的丢失从而抑制AEG-1的表达<sup>[10]</sup>。我们的实验结果显示过表达AEG-1的SW1116, miR-34a明显下降同时HIF-1 $\alpha$ 的表达也明显提高, 结合国外研究发现miR-34a可抑制VEGF, HIF-1 $\alpha$ 可促进VEGF表达, 我们猜想AEG-1在结直肠癌中通过抑制miR-34a, 促进HIF-1 $\alpha$ 的表达, 从而促进VEGF的表达, 发挥促进肿瘤血管新生的作用。

AEG-1参与很多传统的致癌信号通路, 包括Ha-Ras、myc、核因子- $\kappa$ B(nuclear factor-kappa B, NF- $\kappa$ B)<sup>[26]</sup>和PI3K/Akt等, 这些信号通路与肿瘤的增殖、转移、凋亡和药物敏感等都是密切相关的。Yang等<sup>[27]</sup>在小鼠模型通过阻塞胆管诱导胆管癌中发现, 阻塞胆管会抑制miR-34a和Let-7a的表达, 会上调HIF-1 $\alpha$ 、HIF-2 $\alpha$ 和miR-210的表达, 这个发现与我们在结直肠癌中的发现有相似之处, 上调AEG-1会抑制miR-34a及促进HIF-1 $\alpha$ 表达, 当中miR-34a与HIF-1 $\alpha$ 可能存在上下游基因或互相调控的关系, 这还有待进一步研究。有报道AEG-1为RNA结合蛋白, 提示AEG-1有可能为药物敏感或耐药基因<sup>[28]</sup>。AEG-1调控药物抗性是通过增加多抗药性基因1(multidrug resistance gene-1, MDR1)的mRNA载入多聚核糖体, 从而促进MDR1蛋白的翻译。而miR-34a与药物敏感性也有关, 有报道miR-34a与结肠癌细胞株DLD-1抗5-氟尿嘧啶(5-fluorouracil, 5-FU)药性有关<sup>[29]</sup>, miR-34a在实体肿瘤中可调控酪氨酸蛋白激酶受体Axl的表达可考虑用作抗转移的药物<sup>[30]</sup>。而AEG-1在结直肠癌中是否与化疗药物抗药性有关, AEG-1能否用于临床应

用上, 如作为结直肠癌筛查、转移和复发的标志物, 作为基因治疗的靶点等, 值得我们进一步研究。

总之, AEG-1是一个重要的致癌基因, 在结直肠癌等多种恶性肿瘤中高表达, 是肿瘤恶性转化的一个生物学标记。通过AEG-1过表达或敲低的方法, 详细了解AEG-1的生物学特性、分子机制和调控通路将有助于明确其在结直肠癌进展中的作用, 为结直肠癌的诊治提供更新、更有效和更全面的方法。

#### 4 参考文献

- 1 Kang DC, Su ZZ, Sarkar D, Emdad L, Volsky DJ, Fisher PB. Cloning and characterization of HIV-1-inducible astrocyte elevated gene-1, AEG-1. *Gene* 2005; 353: 8-15 [PMID: 15927426 DOI: 10.1016/j.gene.2005.04.006]
- 2 Su ZZ, Kang DC, Chen Y, Pekarskaya O, Chao W, Volsky DJ, Fisher PB. Identification and cloning of human astrocyte genes displaying elevated expression after infection with HIV-1 or exposure to HIV-1 envelope glycoprotein by rapid subtraction hybridization, RaSH. *Oncogene* 2002; 21: 3592-3602 [PMID: 12032861 DOI: 10.1038/sj.onc.1205445]
- 3 Emdad L, Sarkar D, Su ZZ, Lee SG, Kang DC, Bruce JN, Volsky DJ, Fisher PB. Astrocyte elevated gene-1: recent insights into a novel gene involved in tumor progression, metastasis and neurodegeneration. *Pharmacol Ther* 2007; 114: 155-170 [PMID: 17397930 DOI: 10.1016/j.pharmthera.2007.01.010]
- 4 赵力, 辛彦, 肖玉平. AEG-1与消化系统肿瘤关系的研究进展. *现代肿瘤医学* 2012; 20: 2419-2422
- 5 Li J, Zhang N, Song LB, Liao WT, Jiang LL, Gong LY, Wu J, Yuan J, Zhang HZ, Zeng MS, Li M. Astrocyte elevated gene-1 is a novel prognostic marker for breast cancer progression and overall patient survival. *Clin Cancer Res* 2008; 14: 3319-3326 [PMID: 18519759 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-07-4054]
- 6 Song L, Li W, Zhang H, Liao W, Dai T, Yu C, Ding X, Zhang L, Li J. Over-expression of AEG-1 significantly associates with tumour aggressiveness and poor prognosis in human non-small cell lung cancer. *J Pathol* 2009; 219: 317-326 [PMID: 19644957 DOI: 10.1002/path.2595]
- 7 Yu C, Chen K, Zheng H, Guo X, Jia W, Li M, Zeng M, Li J, Song L. Overexpression of astrocyte elevated gene-1 (AEG-1) is associated with esophageal squamous cell carcinoma (ESCC) progression and pathogenesis. *Carcinogenesis* 2009; 30: 894-901 [PMID: 19304953 DOI: 10.1093/carcin/bgp064]
- 8 Yoo BK, Emdad L, Su ZZ, Villanueva A, Chiang DY, Mukhopadhyay ND, Mills AS, Waxman S, Fisher RA, Llovet JM, Fisher PB, Sarkar D. Astrocyte elevated gene-1 regulates hepatocellular carcinoma development and progression. *J Clin Invest* 2009; 119: 465-477 [PMID: 19221438 DOI: 10.1172/JCI36460]
- 9 Gnosa S, Shen YM, Wang CJ, Zhang H, Stratmann J, Arbman G, Sun XF. Expression of AEG-1 mRNA and protein in colorectal cancer patients and colon cancer cell lines. *J Transl Med* 2012; 10: 109 [PMID:

#### ■同行评价

本文主要研究了已经证明和血管生成有关的HIF-1 $\alpha$ 和miRNA-34a在结直肠癌中是否受AEG-1的影响, 有一定的创新性, 主要表现在选择的AEG-1能否影响HIF- $\alpha$ 和miRNA-34a在既往尚未得到证实。在研究方法方面, 选用慢病毒转染等成熟的实验技术, 得出的结论比较可靠。

- 22643064 DOI: 10.1186/1479-5876-10-109]
- 10 Noch E, Bookland M, Khalili K. Astrocyte-elevated gene-1 (AEG-1) induction by hypoxia and glucose deprivation in glioblastoma. *Cancer Biol Ther* 2011; 11: 32-39 [PMID: 21084864]
  - 11 Kikuno N, Shiina H, Urakami S, Kawamoto K, Hirata H, Tanaka Y, Place RF, Pookot D, Majid S, Igawa M, Dahiya R. Knockdown of astrocyte-elevated gene-1 inhibits prostate cancer progression through upregulation of FOXO3a activity. *Oncogene* 2007; 26: 7647-7655 [PMID: 17563745 DOI: 10.1038/sj.onc.1210572]
  - 12 Long M, Dong K, Gao P, Wang X, Liu L, Yang S, Lin F, Wei J, Zhang H. Overexpression of astrocyte-elevated gene-1 is associated with cervical carcinoma progression and angiogenesis. *Oncol Rep* 2013; 30: 1414-1422 [PMID: 23835593 DOI: 10.3892/or.2013.2598]
  - 13 Srivastava J, Siddiq A, Emdad L, Santhekadur PK, Chen D, Gredler R, Shen XN, Robertson CL, Dumur CI, Hylemon PB, Mukhopadhyay ND, Bhare D, Shah K, Ahmad R, Giashuddin S, Stafflinger J, Subler MA, Windle JJ, Fisher PB, Sarkar D. Astrocyte elevated gene-1 promotes hepatocarcinogenesis: novel insights from a mouse model. *Hepatology* 2012; 56: 1782-1791 [PMID: 22689379 DOI: 10.1002/hep.25868]
  - 14 刘海燕, 姜玉杰, 孙若鹏. siRNA下调astrocyte elevated gene-1对神经母细胞瘤细胞增殖和凋亡影响的体外研究. *中国病理生理杂志* 2011; 27: 705-710
  - 15 Song H, Li C, Li R, Geng J. Prognostic significance of AEG-1 expression in colorectal carcinoma. *Int J Colorectal Dis* 2010; 25: 1201-1209 [PMID: 20625905 DOI: 10.1007/s00384-010-1009-3]
  - 16 Jiang T, Zhu A, Zhu Y, Piao D. Clinical implications of AEG-1 in liver metastasis of colorectal cancer. *Med Oncol* 2012; 29: 2858-2863 [PMID: 22351252 DOI: 10.1007/s12032-012-0186-z]
  - 17 Zhang F, Yang Q, Meng F, Shi H, Li H, Liang Y, Han A. Astrocyte elevated gene-1 interacts with  $\beta$ -catenin and increases migration and invasion of colorectal carcinoma. *Mol Carcinog* 2013; 52: 603-610 [PMID: 22431469 DOI: 10.1002/mc.21894]
  - 18 Lee SG, Su ZZ, Emdad L, Sarkar D, Fisher PB. Astrocyte elevated gene-1 (AEG-1) is a target gene of oncogenic Ha-ras requiring phosphatidylinositol 3-kinase and c-Myc. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006; 103: 17390-17395 [PMID: 17088530 DOI: 10.1073/pnas.0608386103]
  - 19 Lee SG, Su ZZ, Emdad L, Sarkar D, Franke TF, Fisher PB. Astrocyte elevated gene-1 activates cell survival pathways through PI3K-Akt signaling. *Oncogene* 2008; 27: 1114-1121 [PMID: 17704808 DOI: 10.1038/sj.onc.1210713]
  - 20 Sakurai T, Kudo M. Signaling pathways governing tumor angiogenesis. *Oncology* 2011; 81 Suppl 1: 24-29 [PMID: 22212932 DOI: 10.1159/000333256]
  - 21 Saharinen P, Eklund L, Pulkki K, Bono P, Alitalo K. VEGF and angiopoietin signaling in tumor angiogenesis and metastasis. *Trends Mol Med* 2011; 17: 347-362 [PMID: 21481637 DOI: 10.1016/j.molmed.2011.01.015]
  - 22 Emdad L, Lee SG, Su ZZ, Jeon HY, Boukerche H, Sarkar D, Fisher PB. Astrocyte elevated gene-1 (AEG-1) functions as an oncogene and regulates angiogenesis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009; 106: 21300-21305 [PMID: 19940250 DOI: 10.1073/pnas.0910936106]
  - 23 Zhao T, Li J, Chen AF. MicroRNA-34a induces endothelial progenitor cell senescence and impedes its angiogenesis via suppressing silent information regulator 1. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2010; 299: E110-E116 [PMID: 20424141 DOI: 10.1152/ajpendo.00192.2010]
  - 24 Kumar B, Yadav A, Lang J, Teknos TN, Kumar P. Dysregulation of microRNA-34a expression in head and neck squamous cell carcinoma promotes tumor growth and tumor angiogenesis. *PLoS One* 2012; 7: e37601 [PMID: 22629428 DOI: 10.1371/journal.pone.0037601]
  - 25 Li Y, Zhang J, Zhang L, Si M, Yin H, Li J. Diallyl trisulfide inhibits proliferation, invasion and angiogenesis of osteosarcoma cells by switching on suppressor microRNAs and inactivating of Notch-1 signaling. *Carcinogenesis* 2013; 34: 1601-1610 [PMID: 23430952 DOI: 10.1093/carcin/bgt065]
  - 26 Sarkar D, Park ES, Emdad L, Lee S, Su Z, Fisher PB. Molecular basis of nuclear factor-kB activation by astrocyte elevated gene-1. *Cancer Res* 2008; 68: 1478-1484 [DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-07-6164]
  - 27 Yang H, Li TW, Peng J, Tang X, Ko KS, Xia M, Aller MA. A mouse model of cholestasis-associated cholangiocarcinoma and transcription factors involved in progression. *Gastroenterology* 2011; 141: 378-388, 388.e1-e4 [PMID: 21440549 DOI: 10.1053/j.gastro.2011.03.044]
  - 28 Meng X, Thiel KW, Leslie KK. Drug resistance mediated by AEG-1/MTDH/LYRIC. *Adv Cancer Res* 2013; 120: 135-157 [PMID: 23889990 DOI: 10.1016/B978-0-12-401676-7.00005-X]
  - 29 Akao Y, Noguchi S, Iio A, Kojima K, Takagi T, Naoe T. Dysregulation of microRNA-34a expression causes drug-resistance to 5-FU in human colon cancer DLD-1 cells. *Cancer Lett* 2011; 300: 197-204 [PMID: 21067862 DOI: 10.1016/j.canlet.2010.10.006]
  - 30 Mudduluru G, Ceppi P, Kumarswamy R, Scagliotti GV, Papotti M, Allgayer H. Regulation of Axl receptor tyrosine kinase expression by miR-34a and miR-199a/b in solid cancer. *Oncogene* 2011; 30: 2888-2899 [PMID: 21317930 DOI: 10.1038/onc.2011.13]

编辑 郭鹏 电编 鲁亚静



# 丁酸降低结肠癌的潜在机制

周中凯, 卜丹丹, 苏哲, 姜余梅

周中凯, 卜丹丹, 苏哲, 姜余梅, 天津科技大学食品工程与生物技术学院 天津市 300457

周中凯, 教授, 主要从事于谷物(粮食)功能性成分的分离、鉴定; 谷物(粮食)综合利用、加工与储藏; 功能性谷物食品在人体的代谢机制的研究。

作者贡献分布: 本文由周中凯构思完成; 查阅工作由卜丹丹完成; 校对工作由苏哲与姜余梅完成

通讯作者: 姜余梅, 讲师, 300457, 天津市滨海新区第十三大街29号, 天津科技大学食品工程与生物技术学院。

jiangyumei@tust.edu.cn

电话: 022-60601441 传真: 022-60601375

收稿日期: 2014-01-03 修回日期: 2014-01-19

接受日期: 2014-02-28 在线出版日期: 2014-06-28

## Butyrate decreases risk of colonic cancer: Potential mechanisms

Zhong-Kai Zhou, Dan-Dan Bu, Zhe Su, Yu-Mei Jiang

Zhong-Kai Zhou, Dan-Dan Bu, Zhe Su, Yu-Mei Jiang, College of Food Engineering and Biotechnology, Tianjin University of Science and Technology, Tianjin 300457, China

Correspondence to: Yu-Mei Jiang, Lecturer, College of Food Engineering and Biotechnology, Tianjin University of Science and Technology, 29 Dishisan Dajie, Binhai District, Tianjin 300457, China. jiangyumei@tust.edu.cn

Received: 2014-01-03 Revised: 2014-01-19

Accepted: 2014-02-28 Published online: 2014-06-28

## Abstracts

There is an increasing trend for the incidence of bowel diseases around the world. Besides the influence from family background and environment, dietary structure plays important roles in the rising rates of bowel diseases. Results from epidemiological studies and molecular biological studies showed that the concentration of short-chain fatty acids, in particular butyrate, is a key factor for maintaining a healthy colon environment. Although the primary mechanism for butyrate to depress the growth of cancer cells is acting as an inhibitor of histone deacetylases (HDACs), some studies demonstrated that butyrate is also involved in cell metabolism and induction of the death of cancer cells. This article reviews the mechanisms of action of butyrate on colon cells.

© 2014 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Dietary fiber; Butyrate; Colon cancer; Regulation

Zhou ZK, Bu DD, Su Z, Jiang YM. Butyrate decreases risk of colonic cancer: Potential mechanisms. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(18): 2539-2546 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/2539.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i18.2539>

## 摘要

结肠癌变的发生率在全球范围内呈明显上升趋势。除了与遗传、环境等因素有关, 饮食结构也起到重要作用。流行病学和现代分子生物学相关研究表明人体肠道内短链脂肪酸, 特别是丁酸的浓度对维持肠道内环境起到重要作用。丁酸抑制肿瘤的首要机制是作为组蛋白去乙酰化酶(histone deacetylase)的抑制剂, 但深入的研究显示丁酸还能有效地参与细胞的代谢并起到诱导结肠癌细胞凋亡及抗增殖作用。为此, 本文将针对丁酸对结肠细胞的作用机制进行综述。

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 膳食纤维; 丁酸; 结肠癌; 调控

**核心提示:** 结肠癌发病率趋势上升, 丁酸通过其抑制肿瘤生长, 诱导肿瘤细胞凋亡的机制, 可有效地降低结肠癌细胞的增殖。对丁酸抑制肿瘤机制的研究, 为治疗结肠癌提供了广阔的实验研究方向。

周中凯, 卜丹丹, 苏哲, 姜余梅. 丁酸降低结肠癌的潜在机制. 世界华人消化杂志 2014; 22(18): 2539-2546 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/2539.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i18.2539>

## 0 引言

结肠癌(colorectal cancer, CRC)在女性中的发病率占癌症发病率的第2位, 男性为第3位。据统计, 2008年产生120万例新病例以及608700例死亡<sup>[1]</sup>。CRC发生率在地域上分布差异性较大。在一些发达的国家, 例如澳大利亚、新西兰、欧洲、美国 and 英国, CRC发病率很高。在非洲和亚洲国家则相

## ■背景资料

结肠癌已成为世界上最普遍的癌症之一, 占致死性癌症的第4位, 是常见的发生于结肠部位的消化道恶性肿瘤部位的消化系恶性肿瘤。现阶段对于结肠癌的治疗, 只限于手术治疗, 化疗为辅, 而手术及化疗的费用较高。因此, 通过摄入膳食纤维, 肠道微生物与膳食纤维成分作用, 产生的丁酸, 对抑制结肠癌的发展有广阔的前景。

## ■同行评议者

肖秀英, 副主任医师, 上海交通大学医学院附属仁济医院



## ■ 研发前沿

一些结肠肿瘤是可以预防的,膳食纤维与抗性淀粉的摄入可有效增加肠道内短链脂肪酸的浓度,特别是丁酸可减缓结肠癌的发展。去乙酰化酶(histone deacetylase)抑制剂的作用机制是丁酸抗癌的主要机制,其作为化疗剂正在研究中,丁酸将成为新型,更加有效治疗药物。

对较低,而日本最近报道CRC发生率急增,并且在未来将继续保持增加的趋势<sup>[2]</sup>。经过较长时间的跟踪研究,在一些国家,如韩国、新加坡和东欧,该疾病的发生率正在与高风险国家相靠拢<sup>[3]</sup>。流行病学研究已表明CRC发病率与可改变的生活方式有密切的联系,如体质量、饮食、体力活动、吸烟以及饮酒<sup>[4]</sup>,而这其间的关联性也表明对CRC预防是极有可能的,30%-60%的病情可通过适当的营养和饮食预防<sup>[5]</sup>。

膳食纤维在预防CRC发生中起到重要作用,其功能已被流行性病学和动物实验研究的结果所证实。然而,研究结果存在着不一致性,这可能受各研究模型群体数量及膳食纤维来源的影响。最近,欧洲癌症和营养前瞻性研究显示虽然膳食纤维的摄入可减少CRC的风险高达30%,但食物中其他成分的相互作用也至关重要<sup>[6]</sup>,例如膳食纤维主要来源于植物(如水果、蔬菜),其同时还含有丰富的其他营养因子,如 $\beta$ -胡萝卜素、番茄红素和多酚化合物。膳食纤维为植物多糖,在人体小肠不被消化吸收,在大肠中会起到增加粪便体积的作用。通过缩短粪便在肠道中停留时间(即增加肠道蠕动),可减低肠道细胞与致癌物质及诱变剂的接触机率,从而改善肠道环境。大肠微生物和纤维多糖在大肠中的相互作用已成为维护结肠正常生理功的研究热点,这是因为两者交互作用的结果会产生丰富的短链脂肪酸(short-chain fatty acid, SCFA),主要为乙酸、丙酸和丁酸,而SCFA的生产能力及三种酸的比例受膳食纤维的结构与来源调控,如谷物纤维比水果蔬菜纤维的发酵更慢更不完全,这是由于水果蔬菜中的可溶性纤维多糖含量较高(归因于其糖醛酸的成分较高),与此相反,谷物含有更多的阿拉伯木聚糖、葡聚糖和低聚糖。不同结构的多糖在结肠中产丁酸的能力也大不相同,在CRC高发病率国家的居民饮食中纤维的摄入主要来自谷物的非淀粉多糖(non-starch polysaccharides, NSP)以及相对少量的抗性淀粉(resistant starch, RS),而在一些传统农业国家,NSP摄入量相对较低而RS摄入量增加<sup>[7]</sup>,这种饮食结构的不同可能会导致该病呈区域化分布,这是因为RS的发酵比NSP更利于丁酸在大肠中合成。丁酸是结肠细胞的重要能量来源,其氧化至少提供60%的细胞能量需求,并且在预防结肠癌中其比其他SCFA的关联性更高<sup>[8]</sup>。

为此,本文将从已发表的体内外模型研究结果,探讨丁酸预防结肠癌的机制,对丁酸在肠道

中的代谢机制进行综述,这对有效维持结肠正常功能,预防CRC发生起到积极的作用。

## 1 丁酸诱导结肠癌细胞凋亡的机制

SCFA在维持结肠黏膜的正常生理活动中起到了重要作用。虽然乙酸在结肠中含量最丰富,但丁酸的抗癌活性已得到证实。在体外模型中,丁酸可抑制CRC细胞的增殖,诱导分化并使其凋亡,其结果与体内试验吻合<sup>[9,10]</sup>。在Caco2 CRC细胞株中,丁酸抑制丙酮酸脱氢酶合成,降低糖酵解能力,并诱导转换丁酸氧化型,为丁酸抗性细胞群的发展提供一个潜在的解释。这在大量组织中是丙酮酸脱氢酶的一个已确定的调控特征。谷氨酰胺代谢的加快有利于脂肪酸合成的前驱体的产生,对细胞增殖是必不可少的过程。这进一步表明这种代谢转变的发生是丁酸对HDAC抑制造成的。丁酸还抑制由于饮食因子所诱导的肠道细胞DNA在动物体内的损伤,这可能是由于其具有提高基因稳定性的潜能。动物实验表明过多红肉的摄入诱导了N-亚硝基化合物和DNA加合物的形成,特别是O<sub>6</sub>-甲基-2'-脱氧鸟苷加合物<sup>[11]</sup>。无法有效实施DNA修复机制或通过细胞凋亡去除这些加合物均会导致突变率的提高。突变发生在致癌基因或者肿瘤抑制物基因上,都会使发生CRC的风险大幅度地提高。

丁酸的作用对癌细胞具有高度选择性,其调节大量细胞活动的能力有助于识别构成各个抗致癌成分的准确机制,特别是诱导细胞凋亡的能力。有关蛋白质组学和转录组学的研究有助于进一步了解丁酸诱导细胞凋亡的信号传输路径及参与丁酸抗性提升的机制<sup>[12-17]</sup>,即一个癌细胞亚群是如何在丁酸丰富的环境下避免凋亡而形成肿瘤的<sup>[13,14,18]</sup>。研究表明在高浓度丁酸环境下CRC细胞适应了丁酸的新陈代谢,抗丁酸细胞具有生长优势,潜在地形成更有侵略性的癌症<sup>[19,20]</sup>。尽管丁酸在深层次对细胞和信号传输路径的调控机制仍不十分清楚,但除了对HDAC抑制之外,最近发现丁酸及其他SCFA与受体的亲和加强了丁酸诱导细胞凋亡进程。

相关丁酸促进肠癌细胞凋亡的机制的研究发现其可促使细胞质内细胞色素的快速释放以及半胱天冬酶级联反应的活化。体外研究显示丁酸在>0.5 mmol/L时诱导CRC细胞凋亡,据报道其可激活导致细胞凋亡的内在途径,并通过外在途径增强癌细胞凋亡的敏感度<sup>[21]</sup>。最近的研究发现,丁酸可诱导自噬细胞的死亡<sup>[22-25]</sup>。这些

途径似乎被同时激活从而放大了细胞凋亡的应答. 也有丁酸处理的促凋亡与抗凋亡蛋白质表达失调的研究报道, 如属于Bcl-2蛋白家族<sup>[26,27]</sup>或者肿瘤坏死基因(tumor necrosis factor, TNF)受体<sup>[21,22]</sup>.

尽管已证实上述的级联反应是通过丁酸激活的, 但诱发这些反应开始的原因仍难以确定. 在体外实验中, 丁酸(2-4 mmol/L)诱导细胞应激反应, 以基因的激活为特征, 比如属于生长停滞、DNA损伤诱导(growth arrest and DNA damage, GADD)族以及胞外信号调节激酶(mitogen-activated protein kinases, MAPK)信号传输路径的激活<sup>[28-30]</sup>. Scott等<sup>[28]</sup>发现在HCT116细胞中丁酸对MAPK的激活与生长抑制和DNA损伤诱导基因153(GADD153)的诱导相关联. 在RKO CRC细胞系中, 丁酸激活了JNK, 却不是MAPK信号传输路径的p38分支, 这与半胱天冬酶的激活和细胞凋亡有关<sup>[30]</sup>. Tong等<sup>[29]</sup>报道小鼠和人体肠道肿瘤表达的缺失, 借以进一步支持其在肠道肿瘤形成中的作用. 丁酸也被报道出其在HCT116 CRC细胞和MC27乳腺癌细胞中促进p38和其下游热休克蛋白27的磷酸化<sup>[11,31]</sup>. 尽管丁酸的细胞凋亡作用对细胞系的依赖正在研究之中, 在不同情况下, MAPK信号传输的激活都发生在丁酸暴露的数分钟之内, 这表明细胞应激反应的诱导是丁酸诱导细胞凋亡的一个前期过程.

## 2 丁酸在肿瘤发生过程中的调控作用

**2.1 基因组不稳定和表观遗传调控** 通过抑制HDAC活性调控相关基因的表达是丁酸诱导肠道细胞凋亡的首要机制. HDAC抑制剂(包括丁酸)将人体不到10%的基因组选择性地转录, 相关细胞通过调节包括转录因子、结构蛋白和参与信号传导的蛋白在内的组蛋白和非组蛋白的乙酰化作用来调节. 虽然人类对丁酸修饰非组蛋白的认知很有限, 已知Sp1和Sp3是转录因子, Sp1已被推测促进p21的表达, 并介导CRC细胞系p53-依赖性细胞周期的停滞<sup>[32]</sup>, 但丁酸对Sp1和Sp3乙酰化作用的影响是未知的<sup>[32,33]</sup>. 丁酸对其他非组蛋白乙酰化的识别将会促进对丁酸作用机制的进一步认识.

**2.2 p53在细胞周期阻滞和凋亡中的作用** 体外模型一致性地显示在0.6-5 mmol/L的丁酸浓度下, 丁酸以p53-依赖性以及非依赖性两种方式诱导细胞周期阻滞和凋亡<sup>[34]</sup>. 在CRC细胞系中, 丁酸下调p53 mRNA和蛋白质的表达, 并加快p53靶

基因的表达以诱导细胞周期阻滞. p53的激活和其对中心的移位被翻译后修饰调控, 其中包括组氨酸乙酰化转移酶的乙酰化作用如p300, 可提高其稳定性和p53促凋亡活性<sup>[35]</sup>. 通过HDAC抑制剂(如丁酸)使p53长期或短暂的高度乙酰化, 可能是p53依赖性凋亡的另外一个机制<sup>[36]</sup>.

**2.3 丁酸和mi-RNA的调控** 丁酸也会通过与抑制HDAC无关的其他基因表达调控mi-RNA的表达<sup>[37,38]</sup>. Mi-RNA是非编码蛋白, 尽管超过1000个人类的mi-RNA已被识别, 然而大量相关研究显示, 只有少数的mi-RNA, 如miR-31、miR-194/-215和miR-143/-145集群与结肠肿瘤相关联<sup>[39]</sup>. 体外试验表明, 与对照组细胞相比, 丁酸以CD133细胞表面表达为特征, 调控mi-RNA在HCT116细胞以及人体CRC干细胞中的表达<sup>[37,38]</sup>. 在基因转录的调控中建立mi-RNA的作用仍然是其初步阶段, 丁酸对mi-RNA表达的真正潜力, 或是其调控功能仍待阐明.

## 3 丁酸在抗炎症和免疫反应中的调控

**3.1 SCFA在大肠中具有抗炎症的作用** 在患远端溃疡性结肠炎的患者中, 无论是SCFA混合物或者是丁酸单独的直肠投药均已表明可有效地改善该病的临床症状. 在肠上皮细胞中, 丁酸通过降低白介素8(interleukin-8, IL-8)的表达以及抑制可诱导的一氧化氮合酶的表达调节结肠炎症. 丁酸也缓解氧化应激, 防止CRC细胞和结肠黏膜细胞中DNA氧化损伤, 而与自由基清除关联的蛋白质表达及谷胱甘肽S-转移酶活性的提高的相关研究均进一步支持上述观点<sup>[14,40]</sup>. 此外, 4 mmol/L丁酸可有效抑制HT29细胞潜伏期中环氧化酶-2的表达和活性<sup>[41]</sup>. 然而, 丁酸在结肠癌细胞组织中的研究数据还缺乏高度一致性<sup>[42]</sup>, 这可能受测试患者群体的数量、肿瘤组织的不均匀性以及临床参数的混杂性等因素影响.

NF- $\kappa$ B的激活是炎症相关癌变发展主要因子之一, 这其中包括CRC所产生的溃疡性结肠炎的慢性炎症. 尽管丁酸调控NF- $\kappa$ B的作用及其参与该过程的信号传递机制仍然未知, 研究已显示在大约40%的结肠癌肿瘤组织中NF- $\kappa$ B已处于激活状态<sup>[43]</sup>. 在肿瘤细胞中, NF- $\kappa$ B的激活提高了炎症因子调控的信号传递路线的炎症反应和调控抗凋亡基因的表达.

**3.2 SLC5A8转运蛋白在炎症反应和结肠癌细胞中的作用** 钠联溶质转运蛋白SLC5A8在许多不同癌症中为沉默表观遗传<sup>[44]</sup>. 此转运在结肠、

### ■相关报道

本文集中了阐述了丁酸诱导结肠癌细胞凋亡的机制, 以及丁酸对肿瘤产生过程中的调控作用, 另外说明了NF- $\kappa$ B对炎症相关癌症发展的影响, SLC5A8转运蛋白对炎症和结肠癌细胞的作用.

## ■应用要点

结肠癌的致死率较高, 通过摄入膳食纤维, 在肠道中产生丁酸或使用丁酸衍生物进行治疗, 对抑制结肠癌细胞的发展有很大帮助。

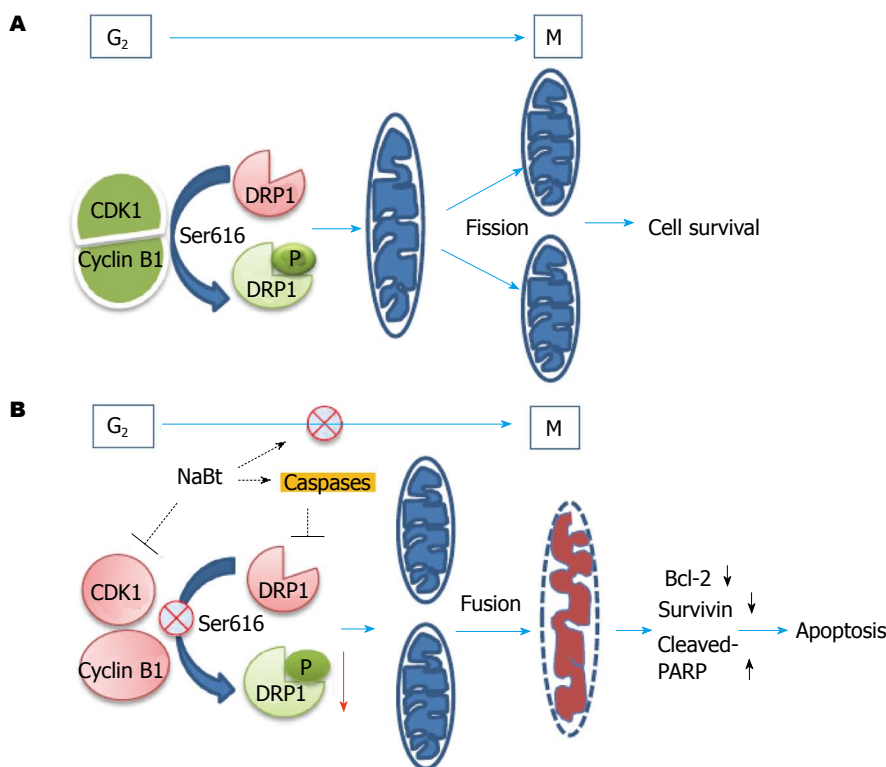


图1 丁酸处理结肠癌细胞条件下, DRP1对线粒体融合调控作用的可能机制. A: DRP1在G<sub>2</sub>-M过渡期中的高度表达, 以及细胞周期B1-CDK的合成对DRP1的激活, 确保线粒体分裂; B: 丁酸抑制G<sub>2</sub>-M阶段的发展及细胞周期蛋白B1-CDK1合成, 并抑制DRP1的激活和磷酸化及其到线粒体膜的易位. 丁酸通过抑制半胱天冬酶活性, 降低DRP1水平, 从而使线粒体融合, 使细胞呼吸受限, 结肠癌细胞凋亡. Fission: 分裂; Cell survival: 正常细胞; NaBt: 丁酸钠; Caspases: 半胱天冬酶; Fusion: 融合; Survivin: 生长素; Cleaved-PARP: PARP降解产物; PARP: 聚腺苷二磷酸-核糖聚合酶; Apoptosis: 细胞凋亡.

肾、甲状腺被表达, 并识别一元羧酸, 包括丁酸. *SLC5A8*基因甲基化和他表达的附随损失被在59%的CRC腺瘤和肿瘤组中检测到<sup>[45]</sup>. *SLC5A8*在CRC中的沉默与突变体和非活动性腺瘤APC蛋白以及异常的Wnt信号相关<sup>[45]</sup>. 体外研究表明丁酸通过SLC5A8转运抑制HDAC活性以及肿瘤细胞的生长<sup>[45,46]</sup>. Thangaraju等<sup>[45]</sup>也报告出SLC5A8表达在CRC细胞系上的损失与细胞凋亡呈负相关, 细胞凋亡的发生是由于丁酸对HDAC活性的抑制以及对半胱天冬酶的激活.

在炎症和结肠癌中SCFA受体的参与是通过影响免疫细胞功能来增强免疫和抗炎反应, 如趋化作用、吞噬作用、活性氧的产生以及细胞因子、趋化因子的释放等. 在激活的中性粒细胞中, 丁酸(1-6 mmol/L)可减少活性氧的产生和细胞活素的释放, 这在免疫细胞的迁移中起到重要的作用<sup>[47,48]</sup>. 最近的体内研究<sup>[49]</sup>发现, 双歧杆菌发酵产生的乙酸可以提高肠上皮细胞的免疫防御功能, 这些作用部分归因于对GPR的激活, 特别是GPR109A和GPR43. GPR40家族含有SCFA和中链脂肪酸受体, GPR41和GPR43

对SCFA具有最高的亲和力, 特别是这些受体对SCFA显示了毫摩尔的亲和力, 并且这种浓度在结肠中是完全可达到的. 在葡聚糖硫酸钠诱导的慢性和急性肠炎小鼠模型中, 与野生型小鼠表达受体相比, GPR43表达的缺失, 导致严重的肠炎并损害黏膜的完整性<sup>[50-53]</sup>. 饮水中添加醋酸可改善野生型小鼠的炎症指标而不是敲除GPR43的小鼠, 表明该受体<sup>[52]</sup>通过SCFA的激活在调节炎症反应中起到了一定的作用. 然而Sina等<sup>[53]</sup>认为, 在慢性葡聚糖硫酸钠小鼠肠炎模型中, GPR43表达缺失减少了结肠炎. 这种结果的差异性可能是由于在这两组实验中葡聚糖硫酸钠剂量以及处理时间的不同. 然而, 这两项研究均表明SCFA对GPR43<sup>[52]</sup>的刺激作用对免疫细胞功能是必不可少的, 并且这种趋化性反应是由MAPK介导的.

GPR43由于有肿瘤抑制作用, 其与CRC的预防有一定的关联<sup>[54]</sup>. 与正常的黏膜相比, GPR43表达缺失发生在结肠腺瘤组织上, 在结肠增生和良性结肠疾病如息肉等组织上检测到表达缺失减少<sup>[54]</sup>. 在9个CRC细胞系中, Tang等<sup>[54]</sup>确定



GPR43仅在HT29CRC细胞系上被表达, 他们也发现在CRC细胞株中, 此受体的再表达和丁酸的激活抑制了增殖, 进一步支持GPR43在维持正常细胞功能上的作用. 研究也发现丙酸与丁酸具有相类似的生理功能, 但前者所需的浓度更高. MCF7乳腺癌细胞系也可表达GPR43, 每个SCFA对其的激活诱导细胞应激反应都通过p38MAPK信号介导<sup>[31]</sup>. 这些数据表明GPR43在激活丁酸抗肿瘤作用相关的信号传输途径上起着举足轻重的作用. 尽管如此, GPR43-介导的细胞信号活动在正常结肠、结肠炎和CRC的发展中仍需进一步确定.

GPR109A最初被确定为烟酸的受体<sup>[55-57]</sup>, 属于GPR81和GPR109B的亚科受体. 虽然GPR109A和GPR109B结构类似, 并有着类似的表达模式, 他们的区别在于他们的配体特异性. GPR109A由烟酸、3-羟基丁酸酯和丁酸激活, 而GPR109B都显示出与他们较低的亲和力. 丁酸结合并激活GPR109A受体, 但是对GPR109B没有影响, 同时GPR109B受体也没有显示出对乙酸和丙酸的亲和力. GPR109A在人类结肠中被表达, 而在CRC中的表达失调. 这种表达方式在CRC小鼠模型和人体CRC细胞系上获得验证. GPR109A在CRC上的沉默是由于DNA甲基化的结果, 通过GPR109A在CRC细胞系上的再表达以及丁酸对其的激活可消除了NF- $\kappa$ B的活性并诱导了细胞凋亡. 细胞凋亡的发生与HDAC的抑制可独自发生, 这进一步显示存在着丁酸诱导凋亡的另外一种机制.

Taylor等<sup>[1]</sup>最近以一定浓度的丁酸诱导人体结肠癌细胞HCT116细胞和SW480细胞的G<sub>2</sub>-M阶段细胞分裂循环阻滞, 发现细胞周期阻滞和线粒体介导的细胞凋亡降低生长素和Bcl-2B细胞淋巴瘤的表达, 细胞周期蛋白B1-CDK1由ser616磷酸化合成, 并激活线粒体分离蛋白(dynamin-related protein 1, DRP1). 丁酸减少p-DRP1, 并降低细胞周期蛋白B1-CDK1的合成. DRP1作为泛-半胱天冬酶抑制剂, 受细胞凋亡的调控, 丁酸诱导的凋亡使DRP1反转回到正常水平, 从而控制细胞增殖. 表明丁酸通过调控DRP1水平调节线粒体分裂和融合, 并诱导人体结肠癌细胞循环阻滞和细胞凋亡. 丁酸诱导结肠癌细胞凋亡的可能机制表达如下(图1)<sup>[1]</sup>.

#### 4 丁酸及丁酸类似物作为肠道病变的治疗剂

HDAC抑制剂作为化疗剂正在研究之中, 如在国

际上辛二酰苯胺异羟肟酸最近被批准用于治疗皮肤T细胞淋巴瘤. 不同癌细胞系用来确定是否采用DNA甲基酶抑制剂和HDAC抑制剂的联合治疗以恢复关键肿瘤抑制基因. 这类研究的主要目的是确定联合治疗方案对癌症治疗的潜在功效. 丁酸本身不能作为口服或注射药剂用于肠道病变的治疗, 这是由于其摄入后进入体内参与不同类型的细胞代谢, 从而缩短其半衰期. 为了克服这些局限性, 许多研究探讨了丁酸衍生物的潜能, 并发现4-苯基丁酸乙酯和三丁酸甘油酯将最有前途<sup>[58-61]</sup>. 有关体外实验对丁酸结构类似物的研究表明丁酸对细胞凋亡的特性取决于羧酸骨架上2位和3位替代的缺乏<sup>[62,63]</sup>. 此外, 这些研究证实4-苯酰丁酸和4-苯丁酸类似化合物可能最为有效, 表明庞大基团和羧基基团之间的三原子空间是丁酸药物的抗肿瘤特性必不可少的特定结构. 虽然在体外实验中还没发现比丁酸更有效的类似物, 但他们为新治疗药物的开发提供了一个出发点.

#### 5 参考文献

- 1 Tailor D, Hahm ER, Kale RK, Singh SV, Singh RP. Sodium butyrate induces DRP1-mediated mitochondrial fusion and apoptosis in human colorectal cancer cells. *Mitochondrion* 2014; 16: 55-64 [PMID: 24177748 DOI: 10.1016/j.mito.2013.10.004]
- 2 Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2005; 55: 74-108 [PMID: 15761078]
- 3 Wong MT, Eu KW. Rise of colorectal cancer in Singapore: an epidemiological review. *ANZ J Surg* 2007; 77: 446-449 [PMID: 17501884]
- 4 Haggard FA, Boushey RP. Colorectal cancer epidemiology: incidence, mortality, survival, and risk factors. *Clin Colon Rectal Surg* 2009; 22: 191-197 [PMID: 21037809 DOI: 10.1055/s-0029-1242458]
- 5 Platz EA, Willett WC, Colditz GA, Rimm EB, Spiegelman D, Giovannucci E. Proportion of colon cancer risk that might be preventable in a cohort of middle-aged US men. *Cancer Causes Control* 2000; 11: 579-588 [PMID: 10977102]
- 6 Bingham SA, Day NE, Luben R, Ferrari P, Slimani N, Norat T, Clavel-Chapelon F, Kesse E, Nieters A, Boeing H, Tjønneland A, Overvad K, Martinez C, Dorronsoro M, Gonzalez CA, Key TJ, Trichopoulos A, Naska A, Vineis P, Tumino R, Krogh V, Bueno-de-Mesquita HB, Peeters PH, Berglund G, Hallmans G, Lund E, Skeie G, Kaaks R, Riboli E. Dietary fibre in food and protection against colorectal cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC): an observational study. *Lancet* 2003; 361: 1496-1501 [PMID: 12737858]
- 7 Ahmed R, Segal I, Hassan H. Fermentation of dietary starch in humans. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 1017-1020 [PMID: 10763953]
- 8 Perrin P, Pierre F, Patry Y, Champ M, Berreur M, Pradal G, Bornet F, Meflah K, Menanteau J. Only fibres promoting a stable butyrate producing colonic

#### ■同行评价

本文对丁酸抗结肠癌的研究具有一定的指导意义.

- ecosystem decrease the rate of aberrant crypt foci in rats. *Gut* 2001; 48: 53-61 [PMID: 11115823]
- 9 Clarke JM, Topping DL, Bird AR, Young GP, Cobiac L. Effects of high-amylose maize starch and butyrylated high-amylose maize starch on azoxymethane-induced intestinal cancer in rats. *Carcinogenesis* 2008; 29: 2190-2194 [PMID: 18701436 DOI: 10.1093/carcin/bgn192]
- 10 Le Leu RK, Hu Y, Brown IL, Young GP. Effect of high amylose maize starches on colonic fermentation and apoptotic response to DNA-damage in the colon of rats. *Nutr Metab (Lond)* 2009; 6: 11 [PMID: 19267935 DOI: 10.1186/1743-7075-6-11]
- 11 Lewin MH, Bailey N, Bandaletova T, Bowman R, Cross AJ, Pollock J, Shuker DE, Bingham SA. Red meat enhances the colonic formation of the DNA adduct O6-carboxymethyl guanine: implications for colorectal cancer risk. *Cancer Res* 2006; 66: 1859-1865 [PMID: 16452248]
- 12 Daly K, Shirazi-Beechey SP. Microarray analysis of butyrate regulated genes in colonic epithelial cells. *DNA Cell Biol* 2006; 25: 49-62 [PMID: 16405400]
- 13 Fung KY, Brierley GV, Henderson S, Hoffmann P, McColl SR, Lockett T, Head R, Cosgrove L. Butyrate-induced apoptosis in HCT116 colorectal cancer cells includes induction of a cell stress response. *J Proteome Res* 2011; 10: 1860-1869 [PMID: 21235278 DOI: 10.1021/pr1011125]
- 14 Fung KY, Lewanowitsch T, Henderson ST, Priebe I, Hoffmann P, McColl SR, Lockett T, Head R, Cosgrove LJ. Proteomic analysis of butyrate effects and loss of butyrate sensitivity in HT29 colorectal cancer cells. *J Proteome Res* 2009; 8: 1220-1227 [PMID: 19195990 DOI: 10.1021/pr8009929]
- 15 Iacomino G, Tecce MF, Grimaldi C, Tosto M, Russo GL. Transcriptional response of a human colon adenocarcinoma cell line to sodium butyrate. *Biochem Biophys Res Commun* 2001; 285: 1280-1289 [PMID: 11478796]
- 16 Tan HT, Tan S, Lin Q, Lim TK, Hew CL, Chung MC. Quantitative and temporal proteome analysis of butyrate-treated colorectal cancer cells. *Mol Cell Proteomics* 2008; 7: 1174-1185 [PMID: 18344232 DOI: 10.1074/mcp.M700483-MCP200]
- 17 Tan S, Seow TK, Liang RC, Koh S, Lee CP, Chung MC, Hooi SC. Proteome analysis of butyrate-treated human colon cancer cells (HT-29). *Int J Cancer* 2002; 98: 523-531 [PMID: 11920611]
- 18 Olmo N, Turnay J, Pérez-Ramos P, Lecona E, Barrasa JI, López de Silanes I, Lizarbe MA. In vitro models for the study of the effect of butyrate on human colon adenocarcinoma cells. *Toxicol In Vitro* 2007; 21: 262-270 [PMID: 17084582]
- 19 López de Silanes I, Olmo N, Turnay J, González de Buitrago G, Pérez-Ramos P, Guzmán-Aránguez A, García-Díez M, Lecona E, Gorospe M, Lizarbe MA. Acquisition of resistance to butyrate enhances survival after stress and induces malignancy of human colon carcinoma cells. *Cancer Res* 2004; 64: 4593-4600 [PMID: 15231671]
- 20 Serpa J, Caiado F, Carvalho T, Torre C, Gonçalves LG, Casalou C, Lamosa P, Rodrigues M, Zhu Z, Lam EW, Dias S. Butyrate-rich colonic microenvironment is a relevant selection factor for metabolically adapted tumor cells. *J Biol Chem* 2010; 285: 39211-39223 [PMID: 20926374 DOI: 10.1074/jbc.M110.156026]
- 21 Kim YH, Park JW, Lee JY, Kwon TK. Sodium butyrate sensitizes TRAIL-mediated apoptosis by induction of transcription from the DR5 gene promoter through Sp1 sites in colon cancer cells. *Carcinogenesis* 2004; 25: 1813-1820 [PMID: 15142888]
- 22 Pajak B, Gajkowska B, Orzechowski A. Sodium butyrate sensitizes human colon adenocarcinoma COLO 205 cells to both intrinsic and TNF-alpha-dependent extrinsic apoptosis. *Apoptosis* 2009; 14: 203-217 [PMID: 19130237 DOI: 10.1007/s10495-008-0291-9]
- 23 Shao Y, Gao Z, Marks PA, Jiang X. Apoptotic and autophagic cell death induced by histone deacetylase inhibitors. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004; 101: 18030-18035 [PMID: 15596714]
- 24 Tang Y, Chen Y, Jiang H, Nie D. The role of short-chain fatty acids in orchestrating two types of programmed cell death in colon cancer. *Autophagy* 2011; 7: 235-237 [PMID: 21160278]
- 25 Wang L, Luo HS, Xia H. Sodium butyrate induces human colon carcinoma HT-29 cell apoptosis through a mitochondrial pathway. *J Int Med Res* 2009; 37: 803-811 [PMID: 19589263]
- 26 Avivi-Green C, Polak-Charcon S, Madar Z, Schwartz B. Different molecular events account for butyrate-induced apoptosis in two human colon cancer cell lines. *J Nutr* 2002; 132: 1812-1818 [PMID: 12097652]
- 27 Ruemmele FM, Dionne S, Qureshi I, Sarma DS, Levy E, Seidman EG. Butyrate mediates Caco-2 cell apoptosis via up-regulation of pro-apoptotic BAK and inducing caspase-3 mediated cleavage of poly-(ADP-ribose) polymerase (PARP). *Cell Death Differ* 1999; 6: 729-735 [PMID: 10467346]
- 28 Scott DW, Longpre JM, Loo G. Upregulation of GADD153 by butyrate: involvement of MAPK. *DNA Cell Biol* 2008; 27: 607-614 [PMID: 18767967 DOI: 10.1089/dna.2008.0773]
- 29 Tong C, Yin Z, Song Z, Dockendorff A, Huang C, Mariadason J, Flavell RA, Davis RJ, Augenlicht LH, Yang W. c-Jun NH2-terminal kinase 1 plays a critical role in intestinal homeostasis and tumor suppression. *Am J Pathol* 2007; 171: 297-303 [PMID: 17591974]
- 30 Zhang Y, Zhou L, Bao YL, Wu Y, Yu CL, Huang YX, Sun Y, Zheng LH, Li YX. Butyrate induces cell apoptosis through activation of JNK MAP kinase pathway in human colon cancer RKO cells. *Chem Biol Interact* 2010; 185: 174-181 [PMID: 20346929 DOI: 10.1016/j.cbi.2010.03.035]
- 31 Yonezawa T, Kobayashi Y, Obara Y. Short-chain fatty acids induce acute phosphorylation of the p38 mitogen-activated protein kinase/heat shock protein 27 pathway via GPR43 in the MCF-7 human breast cancer cell line. *Cell Signal* 2007; 19: 185-193 [PMID: 16887331]
- 32 Waby JS, Chirakkal H, Yu C, Griffiths GJ, Benson RS, Bingle CD, Corfe BM. Sp1 acetylation is associated with loss of DNA binding at promoters associated with cell cycle arrest and cell death in a colon cell line. *Mol Cancer* 2010; 9: 275 [PMID: 20950428 DOI: 10.1186/1476-4598-9-275]
- 33 White NR, Mulligan P, King PJ, Sanderson IR. Sodium butyrate-mediated Sp3 acetylation represses human insulin-like growth factor binding protein-3 expression in intestinal epithelial cells. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006; 42: 134-141 [PMID: 16456404]

- 34 Janson W, Brandner G, Siegel J. Butyrate modulates DNA-damage-induced p53 response by induction of p53-independent differentiation and apoptosis. *Oncogene* 1997; 15: 1395-1406 [PMID: 9333015]
- 35 Yuan ZM, Huang Y, Ishiko T, Nakada S, Utsugisawa T, Shioya H, Utsugisawa Y, Yokoyama K, Weichselbaum R, Shi Y, Kufe D. Role for p300 in stabilization of p53 in the response to DNA damage. *J Biol Chem* 1999; 274: 1883-1886 [PMID: 9890940]
- 36 Terui T, Murakami K, Takimoto R, Takahashi M, Takada K, Murakami T, Minami S, Matsunaga T, Takayama T, Kato J, Niitsu Y. Induction of PIG3 and NOXA through acetylation of p53 at 320 and 373 lysine residues as a mechanism for apoptotic cell death by histone deacetylase inhibitors. *Cancer Res* 2003; 63: 8948-8954 [PMID: 14695212]
- 37 Hu S, Dong TS, Dalal SR, Wu F, Bissonnette M, Kwon JH, Chang EB. The microbe-derived short chain fatty acid butyrate targets miRNA-dependent p21 gene expression in human colon cancer. *PLoS One* 2011; 6: e16221 [PMID: 21283757 DOI: 10.1371/journal.pone.0016221]
- 38 Zhang H, Li W, Nan F, Ren F, Wang H, Xu Y, Zhang F. MicroRNA expression profile of colon cancer stem-like cells in HT29 adenocarcinoma cell line. *Biochem Biophys Res Commun* 2011; 404: 273-278 [PMID: 21130073 DOI: 10.1016/j.bbrc.2010.11.106]
- 39 Necela BM, Carr JM, Asmann YW, Thompson EA. Differential expression of microRNAs in tumors from chronically inflamed or genetic (APC(Min/+)) models of colon cancer. *PLoS One* 2011; 6: e18501 [PMID: 21532750 DOI: 10.1371/journal.pone.0018501]
- 40 Ebert MN, Klinder A, Peters WH, Schäferhenrich A, Sendt W, Scheele J, Pool-Zobel BL. Expression of glutathione S-transferases (GSTs) in human colon cells and inducibility of GSTM2 by butyrate. *Carcinogenesis* 2003; 24: 1637-1644 [PMID: 12896903]
- 41 Tong X, Yin L, Giardina C. Butyrate suppresses Cox-2 activation in colon cancer cells through HDAC inhibition. *Biochem Biophys Res Commun* 2004; 317: 463-471 [PMID: 15063780]
- 42 Jahns F, Wilhelm A, Jablonowski N, Mothes H, Radeva M, Wölfert A, Greulich KO, Gleit M. Butyrate suppresses mRNA increase of osteopontin and cyclooxygenase-2 in human colon tumor tissue. *Carcinogenesis* 2011; 32: 913-920 [PMID: 21459756 DOI: 10.1093/carcin/bgr061]
- 43 Sakamoto K, Maeda S, Hikiba Y, Nakagawa H, Hayakawa Y, Shibata W, Yanai A, Ogura K, Omata M. Constitutive NF-kappaB activation in colorectal carcinoma plays a key role in angiogenesis, promoting tumor growth. *Clin Cancer Res* 2009; 15: 2248-2258 [PMID: 19276252 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-08-1383]
- 44 Li H, Myeroff L, Smiraglia D, Romero MF, Pretlow TP, Kasturi L, Lutterbaugh J, Rerko RM, Casey G, Issa JP, Willis J, Willson JK, Plass C, Markowitz SD. SLC5A8, a sodium transporter, is a tumor suppressor gene silenced by methylation in human colon aberrant crypt foci and cancers. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003; 100: 8412-8417 [PMID: 12829793]
- 45 Thangaraju M, Cresci G, Itagaki S, Mellinger J, Browning DD, Berger FG, Prasad PD, Ganapathy V. Sodium-coupled transport of the short chain fatty acid butyrate by SLC5A8 and its relevance to colon cancer. *J Gastrointest Surg* 2008; 12: 1773-1781; discussion 1773-1781 [PMID: 18661192 DOI: 10.1007/s11605-008-0573-0]
- 46 Thangaraju M, Gopal E, Martin PM, Ananth S, Smith SB, Prasad PD, Sterneck E, Ganapathy V. SLC5A8 triggers tumor cell apoptosis through pyruvate-dependent inhibition of histone deacetylases. *Cancer Res* 2006; 66: 11560-11564 [PMID: 17178845]
- 47 Bailón E, Cueto-Sola M, Utrilla P, Rodríguez-Cabezas ME, Garrido-Mesa N, Zarzuelo A, Xaus J, Gálvez J, Comalada M. Butyrate in vitro immunomodulatory effects might be mediated through a proliferation-related induction of apoptosis. *Immunobiology* 2010; 215: 863-873 [PMID: 20149475 DOI: 10.1016/j.imbio.2010.01.001]
- 48 Vinolo MA, Rodrigues HG, Hatanaka E, Hebeda CB, Farsky SH, Curi R. Short-chain fatty acids stimulate the migration of neutrophils to inflammatory sites. *Clin Sci (Lond)* 2009; 117: 331-338 [PMID: 19335337 DOI: 10.1042/CS20080642]
- 49 Fukuda S, Toh H, Hase K, Oshima K, Nakanishi Y, Yoshimura K, Tobe T, Clarke JM, Topping DL, Suzuki T, Taylor TD, Itoh K, Kikuchi J, Morita H, Hattori M, Ohno H. Bifidobacteria can protect from enteropathogenic infection through production of acetate. *Nature* 2011; 469: 543-547 [PMID: 21270894 DOI: 10.1038/nature09646]
- 50 Le Poul E, Loison C, Struyf S, Springael JY, Lannoy V, Decobecq ME, Brezillon S, Dupriez V, Vassart G, Van Damme J, Parmentier M, Detheux M. Functional characterization of human receptors for short chain fatty acids and their role in polymorphonuclear cell activation. *J Biol Chem* 2003; 278: 25481-25489 [PMID: 12711604]
- 51 Aoyama M, Kotani J, Usami M. Butyrate and propionate induced activated or non-activated neutrophil apoptosis via HDAC inhibitor activity but without activating GPR-41/GPR-43 pathways. *Nutrition* 2010; 26: 653-661 [PMID: 20004081 DOI: 10.1016/j.nut.2009.07.006]
- 52 Maslowski KM, Vieira AT, Ng A, Kranich J, Sierro F, Yu D, Schilter HC, Rolph MS, Mackay F, Artis D, Xavier RJ, Teixeira MM, Mackay CR. Regulation of inflammatory responses by gut microbiota and chemoattractant receptor GPR43. *Nature* 2009; 461: 1282-1286 [PMID: 19865172 DOI: 10.1038/nature08530]
- 53 Sina C, Gavrilova O, Förster M, Till A, Derer S, Hildebrand F, Raabe B, Chalaris A, Scheller J, Rehmann A, Franke A, Ott S, Häslér R, Nikolaus S, Fölsch UR, Rose-John S, Jiang HP, Li J, Schreiber S, Rosenstiel P. G protein-coupled receptor 43 is essential for neutrophil recruitment during intestinal inflammation. *J Immunol* 2009; 183: 7514-7522 [PMID: 19917676 DOI: 10.4049/jimmunol.0900063]
- 54 Tang Y, Chen Y, Jiang H, Robbins GT, Nie D. G-protein-coupled receptor for short-chain fatty acids suppresses colon cancer. *Int J Cancer* 2011; 128: 847-856 [PMID: 20979106 DOI: 10.1002/ijc.25638]
- 55 Soga T, Kamohara M, Takasaki J, Matsumoto S, Saito T, Ohishi T, Hiyama H, Matsuo A, Matsushima H, Furuichi K. Molecular identification of nicotinic acid receptor. *Biochem Biophys Res Commun* 2003; 303: 364-369 [PMID: 12646212]
- 56 Tunaru S, Kero J, Schaub A, Wufka C, Blaukat A, Pfeffer K, Offermanns S. PUMA-G and HM74 are receptors for nicotinic acid and mediate its antilipolytic effect. *Nat Med* 2003; 9: 352-355 [PMID: 12563315]



- 57 Wise A, Foord SM, Fraser NJ, Barnes AA, Elshourbagy N, Eilert M, Ignar DM, Murdock PR, Steplewski K, Green A, Brown AJ, Dowell SJ, Szekeres PG, Hassall DG, Marshall FH, Wilson S, Pike NB. Molecular identification of high and low affinity receptors for nicotinic acid. *J Biol Chem* 2003; 278: 9869-9874 [PMID: 12522134]
- 58 Kang SN, Lee E, Lee MK, Lim SJ. Preparation and evaluation of tributyrin emulsion as a potent anti-cancer agent against melanoma. *Drug Deliv* 2011; 18: 143-149 [PMID: 20946006 DOI: 10.3109/10717544.2010.522610]
- 59 Kuroiwa-Trzmielina J, de Conti A, Scolastici C, Pereira D, Horst MA, Purgatto E, Ong TP, Moreno FS. Chemoprevention of rat hepatocarcinogenesis with histone deacetylase inhibitors: efficacy of tributyrin, a butyric acid prodrug. *Int J Cancer* 2009; 124: 2520-2527 [PMID: 19195022 DOI: 10.1002/ijc.24212]
- 60 Li Y, Le Maux S, Xiao H, McClements DJ. Emulsion-based delivery systems for tributyrin, a potential colon cancer preventative agent. *J Agric Food Chem* 2009; 57: 9243-9249 [PMID: 19731938 DOI: 10.1021/jf901836f]
- 61 Miyoshi M, Sakaki H, Usami M, Iizuka N, Shuno K, Aoyama M, Usami Y. Oral administration of tributyrin increases concentration of butyrate in the portal vein and prevents lipopolysaccharide-induced liver injury in rats. *Clin Nutr* 2011; 30: 252-258 [PMID: 21051124 DOI: 10.1016/j.clnu.2010.09.012]
- 62 Ooi CC, Good NM, Williams DB, Lewanowitsch T, Cosgrove LJ, Lockett TJ, Head RJ. Structure-activity relationship of butyrate analogues on apoptosis, proliferation and histone deacetylase activity in HCT-116 human colorectal cancer cells. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2010; 37: 905-911 [PMID: 20497425 DOI: 10.1111/j.1440-1681.2010.05403.x]
- 63 Ooi CC, Good NM, Williams DB, Lewanowitsch T, Cosgrove LJ, Lockett TJ, Head RJ. Efficacy of butyrate analogues in HT-29 cancer cells. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2010; 37: 482-489 [PMID: 19930426 DOI: 10.1111/j.1440-1681.2009.05335.x]

编辑 田滢 电编 鲁亚静



# 肠道菌群与结直肠癌发病关系的研究进展

杨珍妮, 刘丹, 刘冰熔

杨珍妮, 刘丹, 刘冰熔, 哈尔滨医科大学第二附属医院消化内科, 黑龙江省哈尔滨市 150000

杨珍妮, 主要从事肠道菌群与结直肠癌发病关系的研究。

作者贡献分布: 本篇综述由杨珍妮与刘丹完成; 刘冰熔审校。

通讯作者: 刘冰熔, 主任医师, 150000, 黑龙江省哈尔滨市学府路246号, 哈尔滨医科大学第二附属医院消化内科。

sarahyang1107@126.com

电话: 0451-86605143

收稿日期: 2014-04-16 修回日期: 2014-04-26

接受日期: 2014-04-30 在线出版日期: 2014-06-28

## Progress in understanding the relationship between intestinal microbial flora and colorectal cancer

Zhen-Ni Yang, Dan Liu, Bing-Rong Liu

Zhen-Ni Yang, Dan Liu, Bing-Rong Liu, Department of Gastroenterology, the Second Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150000, Heilongjiang Province, China

Correspondence to: Bing-Rong Liu, Chief Physician, the Second Affiliated Hospital of Harbin Medical University, 246 Xuefu Road, Harbin 150000, Heilongjiang Province, China. sarahyang1107@126.com

Received: 2014-04-16 Revised: 2014-04-26

Accepted: 2014-04-30 Published online: 2014-06-28

## Abstract

There is a great density of and many kinds of bacteria in the human gut. They participate in a number of human physiological activities and metabolism and are closely related to human health and diseases. Together with other changes, a part of gut bacteria and their products cause inflammation and finally lead to the formation of colorectal cancer through binding to the receptors and stimulating the secretion of inflammatory cytokines. Probiotics protect the intestinal mucosa through the barrier effect and by inhibiting DNA damage, are beneficial to human beings, prevent the occurrence of many diseases and play a role in adjuvant treatment of certain disease. In addition, the positive effect of prebiotics and synbiotics on human health can not be ignored. Overall, human and intestinal microbial flora interact with and influence each other, which is very important for human health

and thus deserves more detailed research to guide future clinical work.

© 2014 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

**Key Words:** Probiotics; Colorectal cancer; Intestinal microbial flora

Yang ZN, Liu D, Liu BR. Progress in understanding the relationship between intestinal microbial flora and colorectal cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(18): 2547-2552 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/2547.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i18.2547>

## 摘要

人体肠道内寄生着大量且种类繁多的微生物, 他们作为一个整体, 参与到人体多项生理活动及代谢中, 与人类的健康和疾病紧密相关。其中部分细菌及其代谢产物通过与受体结合、刺激炎症因子分泌、与其他变化一起, 引起炎症反应, 最终导致结直肠癌的发生。而益生菌则通过屏障作用、抑制DNA损伤等机制保护肠道黏膜, 对人体起到保护作用, 并可被用于预防及辅助治疗多种疾病。另外, 益生元与合生元对人体健康的积极作用也不容小觑。总之, 人体与肠道菌群是相互作用、相互影响的。肠道菌群对于人体健康关系重大, 因此值得更多、更详尽的研究, 以指导今后的临床工作。

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有。

**关键词:** 肠道菌群; 结直肠癌; 益生菌

**核心提示:** 肠道菌群与结直肠癌的发生有着密不可分的关系, 他们相互作用、相互影响。本文集中叙述了肠道菌群引起结直肠癌的多种可能机制, 以及益生菌在临床治疗过程中的作用。

杨珍妮, 刘丹, 刘冰熔. 肠道菌群与结直肠癌发病关系的研究进展. *世界华人消化杂志* 2014; 22(18): 2547-2552 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/2547.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i18.2547>

## ■背景资料

结直肠癌是常见的消化系统恶性肿瘤, 在世界范围内发病率呈逐年上升趋势。对于其发病机制的研究近年来一直是学术界关注的热点, “异常隐窝-腺瘤-结直肠癌”这一发生途径中的细胞及分子生物学机制已经得到了广泛的研究。但是人类对结直肠癌发生发展过程中微生物作为重要的环境因素的作用认识却明显不足。

## ■同行评议者

谭周进, 教授, 湖南中医药大学

## ■ 研发前沿

随着第2代测序技术的广泛应用,人们逐渐发现人体内的微生物在结直肠癌的发生和发展过程中发挥着重要的作用.其具体机制相关研究明确后,或可为确定结直肠癌高危人群和早期诊断结直肠癌提供线索或依据.

## 0 引言

结直肠癌(colorectal cancer, CRC)是常见的消化系统恶性肿瘤,随着生活方式的改变,该病在世界范围发病率呈逐年上升趋势<sup>[1]</sup>. CRC是大肠黏膜在环境及遗传等多种致病因素作用下发生的恶性转变.与各系统肿瘤相同, CRC的易感性和发展是基因-环境共同作用的结果,“异常隐窝-腺瘤-结直肠癌”这一发生途径中的细胞及分子生物学机制已经得到了广泛的研究.然而,人类对CRC发生发展过程中环境因素的作用的认识却明显不足.近年来,随着第2代测序技术的广泛应用,人们逐渐发现人体内的微生物作为重要的环境因素在CRC的发生和发展过程中发挥着重要作用.人类对微生物与肿瘤发生关系的认识由来已久,包括幽门螺杆菌与胃癌和胃黏膜相关淋巴组织淋巴瘤以及华支睾吸虫与肝癌等.本综述中我们将介绍肠道微生物与CRC发生发展的关系.

## 1 肠道内微生物

人体消化系内生活着大量的微生物,人肠道内微生物细胞数量达到 $10^{14}$ ,是人体细胞总数的10倍<sup>[2]</sup>,其种类也多达1000种,他们构成了人类消化系独特的微生态环境.高通量测序技术显示人体肠道微生物主要有7大门组成:厚壁菌门、拟杆菌门、变形菌门、放线菌门、梭杆菌门、疣微球菌门以及与蓝菌门较接近的未分类菌群. Eckburg等<sup>[3]</sup>通过测定肠道黏膜与粪便中的原核生物核糖体RNA基因序列发现,大多数肠内有机体大都属于厚壁菌门和拟杆菌门.随着研究的深入,人们逐渐意识到肠道微生物与人类不仅仅是简单的共同存在,而是对彼此具有重大利害关系的共生伙伴:肠道菌群可以在诸多方面影响人类的生理活动,如代谢某些药物成分、调节人体免疫应答、抵御外来病原侵害等<sup>[4-7]</sup>.

肠道菌群失调与众多消化系统疾病关系密切,包括慢性腹泻、胰腺炎、肝硬化、肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)、炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD),甚至CRC<sup>[7,8]</sup>. IBS既往被认为是一种胃肠道功能性疾病,但近年来逐渐被认识到它是一种免疫-炎症模式的胃肠道疾病.流行病学和临床资料均表明肠道微生物与IBS之间存在着密切的关系<sup>[9]</sup>.肠道微生物及其代谢产物同样参与了IBD的发

生.有研究证实,回肠黏膜上皮黏膜侵袭性大肠埃希菌、副结核分枝杆菌与克罗恩病(Crohn's disease, CD)关系密切;沙门菌属、空肠弯曲菌属等相关致病菌感染可能增加IBD发生或复发的风险<sup>[10]</sup>.目前诸多研究证实某些细菌与CRC的发生有关,主要有牛链球菌、拟杆菌属的某些种(如脆弱拟杆菌)、大肠埃希菌的某些种等<sup>[11]</sup>. CRC患者和健康个体的肠道菌群结构有显著差异,这主要表现为有害菌的增加和有益菌的减少,可能是宿主和菌群的相互作用使结肠黏膜偏离正常健康状态,最终导致疾病的发生<sup>[12]</sup>.探讨肠道微生态环境改变与CRC发生发展之间的关系将不仅有助于揭示CRC的发生机制,还将对临床肿瘤的预防产生深远的影响.

## 2 肠道微生物与CRC

肠道肿瘤的发生与肠道内微生物的负荷量密切相关,有动物模型证实,易患CRC的转基因鼠在缺失肠道微生物的情况下肿瘤形成率显著降低<sup>[13]</sup>.随着研究肠道菌群的利器-第2代高通量测序方法的出现,肠道微生物与CRC的关系得到进一步的揭示.目前的研究认为,肠道微生物的构成是影响肿瘤发生的重要因素,一些肠道菌群促进CRC的发生,例如脱硫弧菌属(*Desulfovibrio*)、大肠杆菌(*Escherichia coli*, *E. coli*)和粪肠球菌(*Enterococcus faecalis*)的含量在CRC患者高于健康人群<sup>[12]</sup>.另外,一些研究发现<sup>[14-16]</sup>研究发现,一些特殊类型*E. coli*、变形菌(*Proteobacteria*)、产肠毒素脆弱拟杆菌(*Enterotoxigenic Bacteroides fragilis*, ETBF)、杆菌/普雷沃氏菌属(*Bacteroides/Prevotella spp.*)、弯曲杆菌(*Campylobacter*)、消化链球菌(*Peptostreptococcus*)等被发现CRC患者结肠中的含量远高于正常对照人群.

一些肠道菌群则抑制CRC的发生,例如嗜酸乳杆菌(*Lactobacillus acidophilus*)和长双歧杆菌(*Bifidobacterium longum*)可降低致癌剂诱导的CRC的发生<sup>[16]</sup>,这些益生菌能够抑制大肠癌的发生已经得到了广泛的动物研究的支持.一项研究报道了鼠李糖乳杆菌GG(*Lactobacillus rhamnosus GG*, *L. GG*)和嗜酸乳杆菌对1,2-二甲肼(1,2-dimethyl hydrazine, DMH)模型诱导形成的异常隐窝灶(aberrant crypt foci, ACF)的抑制作用<sup>[17]</sup>.给予脂磷壁酸(lipoteichoic acid, LTA)缺乏的嗜酸乳杆菌可以保护小鼠预防结肠炎,并



且引起结肠腺瘤的退化<sup>[18]</sup>。另外, 口服益生菌合剂能阻止肉类喂食大鼠的DNA损伤, 减少有害物质的生成, 降低其诱发癌变的可能<sup>[19]</sup>。

令人意外的是, 肠道菌群甚至影响到肿瘤的治疗, 烷化剂环磷酰胺的抗肿瘤免疫作用有赖于肠道微生物的移位<sup>[14]</sup>。有研究表明, 环磷酰胺会改变小鼠小肠内的菌群结构, 导致某些革兰阳性细菌转移至二级淋巴器官。这些细菌会刺激病原T辅助17(“pathogenic” T helper 17, pTh17)细胞和记忆Th1细胞免疫应答从而促进抗癌作用<sup>[20]</sup>。而利用广谱抗生素抑制肠道菌群后或无菌动物对奥沙利铂的治疗无应答<sup>[21]</sup>。因此, 肿瘤治疗的最佳应答要求一个完整的肠道共生微生物菌群, 他通过调节在肿瘤微环境中的骨髓来源的细胞功能来介导他的效应<sup>[22]</sup>。由此可见, 肠道内的微生物的作用广泛且复杂, 目前的研究方兴未艾。

### 3 肠道微生物参与CRC的机制

肠道菌群是人类肿瘤发生的重要环境因素<sup>[23]</sup>, 在无菌小鼠肠道中特异性的定植某种细菌, 证明了微生物在炎症性肠病及结肠肿瘤形成中的直接作用<sup>[13]</sup>, 然而他们参与肿瘤发生和发展的机制尚不完全清楚。目前学术界主流的学术观点认为, 肠道内微生物所致的局部和全身的慢性炎症是导致肿瘤发生的主要机制<sup>[24]</sup>, 慢性结肠炎的持续时间与严重程度与CRC密切相关, 是CRC发生的一个重要危险因素<sup>[25,26]</sup>。过高水平的革兰氏阴性细菌, 包括*E. coli*, 可以导致肠道通透性的改变、内毒素血症、和与肥胖及IBD相关的炎症反应<sup>[27]</sup>。肠道菌群能够诱导黏膜渗透性的改变、促进细菌和细菌毒素的转位并引起炎症反应, 从而加速癌症进展<sup>[28]</sup>。临床调查资料显示, 活动性UC患者病程超过30年, 其肠道炎症相关CRC的累积发病风险增加到18%-20%, CD患者为8%<sup>[29]</sup>, 因此抗炎药物-阿司匹林已经成为CRC一级预防方案以及辅助治疗手段。

病理及分子生物学深入研究显示, 肠道菌群失衡所致慢性炎症能够促进结肠表皮细胞活性氧以及一氧化氮(NO)的释放, 进而诱发DNA的损伤和破坏细胞基因组的稳定性, 从而诱发肿瘤的发生<sup>[30]</sup>。粪肠球菌已经被揭示与结肠炎相关的CRC有关, 他可以释放细胞外超氧化物, 而当细胞外超氧化物被过氧化氢转化时可导致DNA损伤和染色体的不稳定<sup>[31]</sup>。炎症过程中产生的

细胞因子和趋化因子也通过促进血管形成以及抑制抗肿瘤免疫反应等多个阶段参与肿瘤的增殖和存活, 这些因子包括肿瘤坏死因子- $\alpha$ (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ ), 白介素-6(interleukin-6, IL-6)、IL-17和IL-23等<sup>[32]</sup>。

肠道菌群的代谢产物也可能成为潜在的致癌物, 进而促进CRC的发生。肠道内微生物将某些植物来源的食物代谢有生物活性的化合物, 例如, 肠木脂素, 可能在癌症形成中起了一定的作用<sup>[33]</sup>。在由包括毒性脆弱拟杆菌在内的某些厌氧菌作用、产生酶的早期解离和初级胆汁酸脱羟基后, 次级胆汁酸形成<sup>[34]</sup>。有毒的胆汁酸积累触发氧化损伤、线粒体功能障碍和肿瘤的进展<sup>[35]</sup>。

虽然浸润性CD4<sup>+</sup> Th1细胞和CD8<sup>+</sup>细胞毒性T细胞是CRC预后良好的标志, 但是髓样细胞和T-辅助产IL-17-细胞(Th17)促进肿瘤形成<sup>[36,37]</sup>, 而且在I/II期CRC中Th17的特征性表达与无病生存期的急剧缩短有关<sup>[38]</sup>。

另外, 某些蛋白参与保护肠道, 与CRC的发生呈负相关。NOD样受体PYRIN结构域蛋白6(NOD-like receptor pyrin domain-containing protein 6, NLRP6)主要是由肠道肌纤维母细胞分泌, 他能够通过调整组织修复抑制结肠炎症和癌症形成。缺乏NLRP6的小鼠, 其炎症相关CRC的形成速度加快<sup>[39]</sup>。Toll样受体衔接蛋白MyD88对于哺乳动物肠道稳态的调节必不可少, 实验表明MyD88缺陷小鼠的结肠易被葡聚糖酸钠(dextran sulfate sodium, DSS)损伤<sup>[40]</sup>。

### 4 益生菌与CRC

人体肠道内除致病微生物外, 还有一类被统称为“益生菌”的肠道微生物, 他们通过调节宿主黏膜与系统免疫功能或通过改善肠道营养与菌群平衡对宿主产生有益的生理作用。Shannon等<sup>[41]</sup>通过实验证明, 肠道内环境稳定是肠道免疫和抗炎反应之间的平衡, 并可以通过益生菌来维持。益生菌不仅可以缓解乳糖不耐症, 减轻便秘, 还能减少炎症性肠病的复发、延长缓解期<sup>[42]</sup>。在刘芳<sup>[43]</sup>对于92例炎症性肠病患者的临床研究中, 加用益生菌方案的治疗组, 其患者的主观评价及临床缓解率均高于对照组。Sood等<sup>[44]</sup>也证实, 在轻度至中度活动期的UC患者中应用益生菌可以明显改善缓解率。

益生元是肠道内不能被酶分解的食物成分,

### ■ 相关报道

近年来, 越来越多的学者指出肠道菌群与结直肠癌的紧密关系正迅速地被人们所认识。他们通过慢性炎症、免疫反应以及自身及代谢产物的毒性作用导致结直肠癌的发生, 甚至影响抗癌药物的治疗效果。

## ■创新盘点

本文通过总结分析多篇文献,概述了人体肠道内的微生物,提出了与结直肠癌有紧密关系的致病菌及他们致结直肠癌的可能作用机制,还有有益于人体健康的益生菌,及其较新的临床研究结果。

他可以促进益生菌的生长,促使其成为优势菌群。益生元与益生菌合称为合生元。合生元的应用可使粪便菌群发生显著变化:双歧杆菌和乳酸杆菌数量增加,产气荚膜梭菌数量减少,并能改善息肉切除患者结肠上皮屏障的功能<sup>[45]</sup>。

益生菌通过参与抑制过敏、控制血清胆固醇水平、调节免疫功能和抑制潜在有害细菌的生长等机制预防CRC的发生<sup>[46]</sup>。基于他的抗癌特性,益生菌可以与传统CRC治疗方案(包括外科手术、化疗等)联合应用<sup>[47,48]</sup>。他可以提高肠道黏膜屏障的完整性,减少外科CRC患者感染性并发症的发生<sup>[49]</sup>。一些研究分析了益生菌和合生元的作用,发现两二者能够有效对抗CRC的危险因素。约氏乳杆菌(*L. johnsonii*)可黏附于结肠黏膜表面,减少病原体入侵手术期CRC患者肠道,调节其局部免疫功能<sup>[50]</sup>。除了能缓解一些与CRC治疗相关的不良并发症,益生菌还可以预防癌症复发,提高患者的生活质量<sup>[51]</sup>。

## 5 结论

CRC对人类健康具有重大危害,这一疾病一直是临床和基础研究的重点。随着人们对肠道菌群研究的不断完善,逐渐意识到肠道菌群作为一个整体,参与到人体的多项代谢、生理活动中,与人体有着密不可分的关系。同时,肠道菌群参与包括CRC在内的多种消化系统疾病的发生发展。而在CRC的发病过程中,人体肠道内的菌群结构也发生了明显的变化。肠道菌群参与CRC发生的机制众多,包括慢性炎症、免疫反应以及自身及代谢产物的毒性作用等。益生菌的应用为我们预防和治疗CRC带来新的希望,但其效果仍需更多的基础和临床研究进行证实。总之,深入研究肠道菌群,将对CRC的预防、治疗机评估带来深远的影响。

## 6 参考文献

- 1 万德森. 结直肠癌流行趋势及其对策. 癌症: 英文版 2009; 28: 897-902
- 2 Savage DC. Microbial ecology of the gastrointestinal tract. *Annu Rev Microbiol* 1977; 31: 107-133 [PMID: 334036 DOI: 10.1146/annurev.mi.31.100177.000543]
- 3 Eckburg PB, Bik EM, Bernstein CN, Purdom E, Dethlefsen L, Sargent M, Gill SR, Nelson KE, Relman DA. Diversity of the human intestinal microbial flora. *Science* 2005; 308: 1635-1638 [PMID: 15831718 DOI: 10.1126/science.1110591]
- 4 Illing HP. Techniques for microfloral and associated metabolic studies in relation to the absorption and enterohepatic circulation of drugs. *Xenobiotica* 1981; 11: 815-830 [PMID: 7043912 DOI: 10.3109/00498258

- 109045319]
- 5 梁仲惠, 梅永红. 肠道菌群失调与消化系统疾病. 华南国防医学杂志 2005; 19: 37-40
- 6 Guarner F. Enteric flora in health and disease. *Digestion* 2006; 73 Suppl 1: 5-12 [PMID: 16498248 DOI: 10.1159/000089775]
- 7 胡旭, 王涛, 王沥, 金锋. 肠道共生微生物与健康 and 疾病. 中国微生态学杂志 2012; 24: 1134-1139
- 8 Hooper LV, Littman DR, Macpherson AJ. Interactions between the microbiota and the immune system. *Science* 2012; 336: 1268-1273 [PMID: 22674334 DOI: 10.1126/science.1223490]
- 9 Pimentel M, Chang C. Inflammation and microflora. *Gastroenterol Clin North Am* 2011; 40: 69-85 [PMID: 21333901 DOI: 10.1016/j.gtc.2010.12.010]
- 10 王子恺, 杨云生. 肠道微生物与人类疾病. 解放军医学杂志 2012; 37: 1168-1176
- 11 Greer JB, O'Keefe SJ. Microbial induction of immunity, inflammation, and cancer. *Front Physiol* 2011; 1: 168 [PMID: 21423403 DOI: 10.3389/fphys.2010.00168]
- 12 王婷婷. 肠道菌群结构变化与结直肠癌发生发展关系的研究. 上海: 上海交通大学, 2012
- 13 Tlaskalová-Hogenová H, Stěpánková R, Kozáková H, Hudcovic T, Vannucci L, Tučková L, Rossmann P, Hrnčír T, Kverka M, Zákostelská Z, Klimešová K, Přibyllová J, Bártová J, Sanchez D, Fundová P, Borovská D, Srůtková D, Zídek Z, Schwarzer M, Drastich P, Funda DP. The role of gut microbiota (commensal bacteria) and the mucosal barrier in the pathogenesis of inflammatory and autoimmune diseases and cancer: contribution of germ-free and gnotobiotic animal models of human diseases. *Cell Mol Immunol* 2011; 8: 110-120 [PMID: 21278760 DOI: 10.1038/cmi.2010.67]
- 14 Sobhani I, Tap J, Roudot-Thoraval F, Roperch JP, Letulle S, Langella P, Corthier G, Tran Van Nhieu J, Furet JP. Microbial dysbiosis in colorectal cancer (CRC) patients. *PLoS One* 2011; 6: e16393 [PMID: 21297998 DOI: 10.1371/journal.pone.0016393]
- 15 Culpepper BST, Mai V. Evidence for Contributions of Gut Microbiota to Colorectal Carcinogenesis. *Current Nutrition Reports* 2013; 2: 10-18 [DOI: 10.1007/s13668-012-0032-0]
- 16 Candela M, Turrone S, Biagi E, Carbonero F, Rampelli S, Fiorentini C, Brigidi P. Inflammation and colorectal cancer, when microbiota-host mutualism breaks. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 908-922 [PMID: 24574765 DOI: 10.3748/wjg.v20.i4.908]
- 17 Verma A, Shukla G. Probiotics *Lactobacillus rhamnosus* GG, *Lactobacillus acidophilus* suppresses DMH-induced procarcinogenic fecal enzymes and preneoplastic aberrant crypt foci in early colon carcinogenesis in Sprague Dawley rats. *Nutr Cancer* 2013; 65: 84-91 [PMID: 23368917 DOI: 10.1080/01635581.2013.741746]
- 18 Khazaie K, Zadeh M, Khan MW, Bere P, Gounari F, Dennis K, Blatner NR, Owen JL, Klaenhammer TR, Mohamadadeh M. Abating colon cancer polyposis by *Lactobacillus acidophilus* deficient in lipoteichoic acid. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2012; 109: 10462-10467 [PMID: 22689992 DOI: 10.1073/pnas.1207230109]
- 19 Zsivkovits M, Fekadu K, Sontag G, Nabinger U, Huber WW, Kundi M, Chakraborty A, Foissy H, Knasmüller S. Prevention of heterocyclic amine-

- induced DNA damage in colon and liver of rats by different lactobacillus strains. *Carcinogenesis* 2003; 24: 1913-1918 [PMID: 12970070 DOI: 10.1093/carcin/bgg167]
- 20 Viaud S, Saccheri F, Mignot G, Yamazaki T, Daillère R, Hannani D, Enot DP, Pfirschke C, Engblom C, Pittet MJ, Schlitzer A, Ginhoux F, Apetoh L, Chachaty E, Woerther PL, Eberl G, Bérard M, Ecobichon C, Clermont D, Bizet C, Gaboriau-Routhiau V, Cerf-Bensussan N, Opolon P, Yessaad N, Vivier E, Ryffel B, Elson CO, Doré J, Kroemer G, Lepage P, Boneca IG, Ghiringhelli F, Zitvogel L. The intestinal microbiota modulates the anticancer immune effects of cyclophosphamide. *Science* 2013; 342: 971-976 [PMID: 24264990 DOI: 10.1126/science.1240537]
- 21 Nicholson JK, Holmes E, Wilson ID. Gut microorganisms, mammalian metabolism and personalized health care. *Nat Rev Microbiol* 2005; 3: 431-438 [PMID: 15821725 DOI: 10.1038/nrmicro1152]
- 22 Iida N, Dzutsev A, Stewart CA, Smith L, Bouladoux N, Weingarten RA, Molina DA, Salcedo R, Back T, Cramer S, Dai RM, Kiu H, Cardone M, Naik S, Patri AK, Wang E, Marincola FM, Frank KM, Belkaid Y, Trinchieri G, Goldszmid RS. Commensal bacteria control cancer response to therapy by modulating the tumor microenvironment. *Science* 2013; 342: 967-970 [PMID: 24264989 DOI: 10.1126/science.1240527]
- 23 刘宝珍, 薛春霞. 肠道菌群与消化系统疾病. 内蒙古中医药 2011; 30: 86-88
- 24 Konstantinov SR, Kuipers EJ, Peppelenbosch MP. Functional genomic analyses of the gut microbiota for CRC screening. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2013; 10: 741-745 [PMID: 24042452 DOI: 10.1038/nrgastro.2013.178]
- 25 Uronis JM, Mühlbauer M, Herfarth HH, Rubinas TC, Jones GS, Jobin C. Modulation of the intestinal microbiota alters colitis-associated colorectal cancer susceptibility. *PLoS One* 2009; 4: e6026 [PMID: 19551144 DOI: 10.1371/journal.pone.0006026]
- 26 Uronis JM, Jobin C. Microbes and colorectal cancer: is there a relationship? *Curr Oncol* 2009; 16: 22-24 [PMID: 19672421]
- 27 Vajro P, Paoletta G, Fasano A. Microbiota and gut-liver axis: their influences on obesity and obesity-related liver disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2013; 56: 461-468 [PMID: 23287807 DOI: 10.1097/MPG.0b013e318284abb5]
- 28 Fukata M, Abreu MT. Role of Toll-like receptors in gastrointestinal malignancies. *Oncogene* 2008; 27: 234-243 [PMID: 18176605 DOI: 10.1038/sj.onc.1210908]
- 29 Grivennikov SI. Inflammation and colorectal cancer: colitis-associated neoplasia. *Semin Immunopathol* 2013; 35: 229-244 [PMID: 23161445 DOI: 10.1007/s00281-012-0352-6]
- 30 刘真, 肖斌, 毛旭虎, 邹全明. 炎症与肿瘤的关系研究进展. 现代生物医学进展 2009; 9: 591-594
- 31 Wang X, Yang Y, Moore DR, Nimmo SL, Lightfoot SA, Huycke MM. 4-hydroxy-2-nonenal mediates genotoxicity and bystander effects caused by *Enterococcus faecalis*-infected macrophages. *Gastroenterology* 2012; 142: 543-551.e7 [PMID: 22108198 DOI: 10.1053/j.gastro.2011.11.020]
- 32 Grivennikov SI, Wang K, Mucida D, Stewart CA, Schnabl B, Jauch D, Taniguchi K, Yu GY, Osterreicher CH, Hung KE, Datz C, Feng Y, Fearon ER, Oukka M, Tessarollo L, Coppola V, Yarovinsky F, Cheroutre H, Eckmann L, Trinchieri G, Karin M. Adenoma-linked barrier defects and microbial products drive IL-23/IL-17-mediated tumour growth. *Nature* 2012; 491: 254-258 [PMID: 23034650 DOI: 10.1038/nature11465]
- 33 Chong ES. A potential role of probiotics in colorectal cancer prevention: review of possible mechanisms of action. *World J Microbiol Biotechnol* 2014; 30: 351-374 [PMID: 24068536 DOI: 10.1007/s11274-013-1499-6]
- 34 de Vos WM, de Vos EA. Role of the intestinal microbiome in health and disease: from correlation to causation. *Nutr Rev* 2012; 70 Suppl 1: S45-S56 [PMID: 22861807 DOI: 10.1111/j.1753-4887.2012.00505.x]
- 35 Degirolamo C, Modica S, Palasciano G, Moschetta A. Bile acids and colon cancer: Solving the puzzle with nuclear receptors. *Trends Mol Med* 2011; 17: 564-572 [PMID: 21724466 DOI: 10.1016/j.molmed.2011.05.010]
- 36 Mantovani A, Allavena P, Sica A, Balkwill F. Cancer-related inflammation. *Nature* 2008; 454: 436-444 [PMID: 18650914 DOI: 10.1038/nature07205]
- 37 Grivennikov SI, Greten FR, Karin M. Immunity, inflammation, and cancer. *Cell* 2010; 140: 883-899 [PMID: 20303878 DOI: 10.1016/j.cell.2010.01.025]
- 38 Tosolini M, Kirilovsky A, Mlecnik B, Fredriksen T, Mauger S, Bindea G, Berger A, Bruneval P, Fridman WH, Pagès F, Galon J. Clinical impact of different classes of infiltrating T cytotoxic and helper cells (Th1, th2, treg, th17) in patients with colorectal cancer. *Cancer Res* 2011; 71: 1263-1271 [PMID: 21303976 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-10-2907]
- 39 Normand S, Delanoye-Crespin A, Bressenot A, Huot L, Grandjean T, Peyrin-Biroulet L, Lemoine Y, Hot D, Chamaillard M. Nod-like receptor pyrin domain-containing protein 6 (NLRP6) controls epithelial self-renewal and colorectal carcinogenesis upon injury. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011; 108: 9601-9606 [PMID: 21593405 DOI: 10.1073/pnas.1100981108]
- 40 Kirkland D, Benson A, Mirpuri J, Pifer R, Hou B, DeFranco AL, Yarovinsky F. B cell-intrinsic MyD88 signaling prevents the lethal dissemination of commensal bacteria during colonic damage. *Immunity* 2012; 36: 228-238 [PMID: 22306056 DOI: 10.1016/j.immuni.2011.11.019]
- 41 Shadnouch M, Shaker Hosseini R, Mehrabi Y, Delpisheh A, Alipoor E, Faghfoori Z, Mohammadpour N, Zaringhalam Moghadam J. Probiotic yogurt Affects Pro- and Anti-inflammatory Factors in Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Iran J Pharm Res* 2013; 12: 929-936 [PMID: 24523774]
- 42 Ouwehand AC, Salminen S, Isolauri E. Probiotics: an overview of beneficial effects. *Antonie Van Leeuwenhoek* 2002; 82: 279-289 [PMID: 12369194 DOI: 10.1023/A: 1020620607611]
- 43 刘芳. 益生菌治疗炎症性肠病的临床研究. 中外医疗 2010; 29: 112-113
- 44 Sood A, Midha V, Makharia GK, Ahuja V, Singal D, Goswami P, Tandon RK. The probiotic preparation, VSL#3 induces remission in patients with mild-to-moderately active ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009; 7: 1202-1209, 1209.e1 [PMID: 19631292 DOI: 10.1016/j.cgh.2009.07.016]
- 45 Rafter J, Bennett M, Caderni G, Clune Y, Hughes R, Karlsson PC, Klinder A, O'Riordan M, O'Sullivan GC, Pool-Zobel B, Rechkemmer G, Roller M, Row-

# 应用要点

在我们现有对肠道细菌与结直肠癌关系认识的基础上,进一步的研究也许会为预防、筛查和治疗策略提供新的可能性,例如肠道菌群的检测或可成为结直肠癌早癌筛查的手段. 益生菌在临床上的应用为我们预防和治理结直肠癌带来新的希望,但其效果仍需更多的基础和临床研究进行证实.



## ■同行评价

本文对肠道菌群在结直肠癌发生及其治疗中的作用进行了论述,选题具有很好的意义.文献引用较全面,对最新研究结果进行了引用,具有较好的价值.

- land I, Salvadori M, Thijs H, Van Loo J, Watzl B, Collins JK. Dietary synbiotics reduce cancer risk factors in polypectomized and colon cancer patients. *Am J Clin Nutr* 2007; 85: 488-496 [PMID: 17284748]
- 46 Commane D, Hughes R, Shortt C, Rowland I. The potential mechanisms involved in the anti-carcinogenic action of probiotics. *Mutat Res* 2005; 591: 276-289 [PMID: 16095630 DOI: 10.1016/j.mrfmmm.2005.02.027]
- 47 Baldwin C, Millette M, Oth D, Ruiz MT, Luquet FM, Lacroix M. Probiotic *Lactobacillus acidophilus* and *L. casei* mix sensitize colorectal tumoral cells to 5-fluorouracil-induced apoptosis. *Nutr Cancer* 2010; 62: 371-378 [PMID: 20358475 DOI: 10.1080/01635580903407197]
- 48 Kahouli I, Tomaro-Duchesneau C, Prakash S. Probiotics in colorectal cancer (CRC) with emphasis on mechanisms of action and current perspectives. *J Med Microbiol* 2013; 62: 1107-1123 [PMID: 23558140 DOI: 10.1099/jmm.0.048975-0]
- 49 Liu Z, Qin H, Yang Z, Xia Y, Liu W, Yang J, Jiang Y, Zhang H, Yang Z, Wang Y, Zheng Q. Randomised clinical trial: the effects of perioperative probiotic treatment on barrier function and post-operative infectious complications in colorectal cancer surgery - a double-blind study. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 33: 50-63 [PMID: 21083585 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2010.04492.x]
- 50 Gianotti L, Morelli L, Galbiati F, Rocchetti S, Coppola S, Beneduce A, Gilardini C, Zonenschain D, Nespoli A, Braga M. A randomized double-blind trial on perioperative administration of probiotics in colorectal cancer patients. *World J Gastroenterol* 2010; 16: 167-175 [PMID: 20066735 DOI: 10.3748/wjg.v16.i2.167]
- 51 Xia Y, Yang Z, Chen HQ, Qin HL. [Effect of bowel preparation with probiotics on intestinal barrier after surgery for colorectal cancer]. *Zhonghua Weichang Waike Zazhi* 2010; 13: 528-531 [PMID: 20658369]

编辑 郭鹏 电编 鲁亚静



# SRPX2真核表达载体的构建及其在SW480细胞中的表达

刘揆亮, 周跃, 吴静

刘揆亮, 吴静, 首都医科大学附属北京世纪坛医院消化内科  
北京市 100038

周跃, 兰州大学第一医院消化内科 甘肃省兰州市 730000  
刘揆亮, 医师, 主要从事结肠直肠癌及其癌前病变的基础与临床研究

北京市自然科学基金资助项目, No. 7133239

北京市卫生系统高层次卫生技术人才培养计划基金资助项目, No. 2011-RC1

作者贡献分布: 此课题由刘揆亮与吴静设计; 实验由刘揆亮与周跃完成; 文章由刘揆亮与吴静撰写。

通讯作者: 吴静, 教授, 主任医师, 100038, 北京市海淀区羊坊店铁路10号, 首都医科大学附属北京世纪坛医院消化内科。

wujing36@163.com

收稿日期: 2014-04-29 修回日期: 2014-05-09

接受日期: 2014-05-19 在线出版日期: 2014-06-28

## Construction of a eukaryotic vector expressing SRPX2 and its expression in cell line SW480

Kui-Liang Liu, Yue Zhou, Jing Wu

Kui-Liang Liu, Jing Wu, Department of Gastroenterology, Beijing Shijitan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100038, China

Yue Zhou, Department of Gastroenterology, the First Hospital Affiliated to Lanzhou University, Lanzhou 730000, Gansu Province, China

Supported by: Beijing Natural Science Foundation, No. 7133239; Senior Talents Training Program of Beijing Health System, No. 2011-RC1

Correspondence to: Jing Wu, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Beijing Shijitan Hospital, Capital Medical University, 10 Yangfangdian Tieyi Road, Haidian District, Beijing 100038, China. wujing36@163.com

Received: 2014-04-29 Revised: 2014-05-09

Accepted: 2014-05-19 Published online: 2014-06-28

## Abstract

**AIM:** To construct a eukaryotic vector expressing sushi repeat-containing protein (SRPX2) [pcDNA3.1(+)-SRPX2] and investigate its transient expression in colon cancer cell line SW480.

**METHODS:** The cDNA sequence of SRPX2 (NM\_014467) was amplified from the total RNA extracted from HCT116 cells using RT-PCR and inserted into the T-vector pMD19 and eukaryotic expression vector pcDNA 3.1(+) sequentially. The resulting pcDNA 3.1-SRPX2 plasmid

was identified by double digestion and DNA sequencing. The constructed plasmid was then transfected into colon cancer cell line SW480 using Lipofectamine 2000. The expression levels of SRPX2 mRNA and protein were detected by real-time PCR and Western blot, respectively.

**RESULTS:** The eukaryotic expression vector pcDNA 3.1-SRPX2 was constructed successfully and verified by double digestion and DNA sequencing. The constructed vector could express mature SRPX2 protein correctly in colon cancer cell line SW480.

**CONCLUSION:** Successful construction of the eukaryotic expression vector pcDNA 3.1-SRPX2 provides an experimental basis for further study of functions of the SRPX2 gene in colorectal cancer.

© 2014 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

**Key Words:** Sushi repeat-containing protein X-Linked 2; Colorectal cancer

Liu KL, Zhou Y, Wu J. Construction of a eukaryotic vector expressing SRPX2 and its expression in cell line SW480. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(18): 2553-2558 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/2553.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i18.2553>

## 摘要

**目的:** 构建人含sushi重复蛋白X连锁2(sushi repeat-containing protein, X-linked 2, *SRPX2*) 基因真核表达载体pcDNA3.1-SRPX2, 并在结肠癌细胞系SW480中瞬时表达。

**方法:** 采用逆转录PCR方法从人结直肠癌HCT116细胞总RNA中扩增出SRPX2 CDS区的cDNA片段, 先后与T载体pMD19及真核表达载体pcDNA3.1连接, 重组质粒经双酶切和测序鉴定无误后, 采用Lipofectamine 2000瞬时转染SW480细胞, 应用实时荧光定量PCR及免疫印迹法检测SRPX2 mRNA及蛋白的表达水平。

**结果:** 成功构建真核表达载体pcDNA3.1-

## ■背景资料

含sushi重复蛋白X连锁2(sushi repeat-containing protein, X-linked 2, *SRPX2*)是一种新发现的硫酸软骨素蛋白聚糖, 具有参与癫痫发作、血管生成、细胞黏附等多种作用, 是细胞外基质的重要成分。近年发现SRPX2可能在胃癌及结肠癌中发挥一定的作用。

## ■同行评议者

李正荣, 副主任医师, 副教授, 南昌大学附属第一医院胃肠外科(普六病区)

## ■ 研发前沿

蛋白聚糖是ECM的主要成分之一, 各类蛋白多糖可通过与各自不同的配体及受体相结合, 影响肿瘤的发展. 对蛋白多糖在肿瘤中发挥功能的深入认识对于揭示肿瘤的发病机制及开发新的治疗手段具有重要意义.

SRPX2, 测序和双酶切鉴定结果均正确, 载体能在SW480细胞中上调SRPX2 mRNA表达, 并正确表达SRPX2蛋白.

**结论:** 成功构建SRPX2真核表达载体, 为进一步研究SRPX2基因在结直肠癌中的功能奠定了基础.

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有.

**关键词:** 含sushi重复蛋白X连锁2; 结直肠癌

**核心提示:** 本文成功的从HCT116细胞系调取了含sushi重复蛋白X连锁2(sushi repeat-containing protein, X-linked 2, SRPX2)基因, 构建了SRPX2真核表达载体, 并证实其可在SW480中上调SRPX2 mRNA水平, 并正确表达SRPX2蛋白, 为深入研究SRPX2在结肠癌中的功能做出了铺垫.

刘揆亮, 周跃, 吴静. SRPX2真核表达载体的构建及其在SW480细胞中的表达. 世界华人消化杂志 2014; 22(18): 2553-2558  
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/2553.asp>  
DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i18.2553>

## 0 引言

含sushi重复蛋白X连锁2(sushi repeat-containing protein, X-linked 2, SRPX2)是一种硫酸软骨素蛋白聚糖(chondroitin sulfate proteoglycan, CSPG)<sup>[1]</sup>, 其基因最早于1999年由Kurosawa等<sup>[2]</sup>在白血病细胞中发现, 为E2A-HLF融合基因的下游靶基因. 后续研究发现其具有参与癫痫发作、血管生成、细胞黏附等多种作用, 是细胞外基质的重要成分<sup>[3]</sup>. 新近一些研究提示SRPX2可能在胃癌及结肠癌中发挥一定作用<sup>[4]</sup>, 但目前尚缺乏深入研究. 我们构建了SRPX2真核表达载体, 为进一步研究其在结肠癌中的功能奠定了基础.

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 人结肠癌细胞系SW480及HT-29均购自北京协和细胞资源中心, 常规培养分别使用含10%FBS(HyClone)的IMDM培养基(HyClone)和DMEM/F12培养基(Neuronbc); 人结直肠癌HCT116细胞系由中国医学科学院药物研究所馈赠, 常规培养使用含10%FBS(HyClone)的RPMI 1640培养基(Neuronbc). pcDNA3.1(+)真核表达质粒购于Invitrogen公司. DNA凝胶回收试剂盒、西班牙琼脂糖、RNA提取试剂盒、Prime-Script™逆转录PCR试剂盒与PrimeSTAR HS DNA聚合酶、MiniBEST Agarose Gel DNA提取

试剂盒均购自Takara公司; 兔抗人SRPX2抗体(NBP1-86999)购自Novus公司; 鼠抗人GAPDH抗体购自Santa Cruz公司; 6孔细胞培养板购自BD falcon公司; Lipofectamine 2000购自Invitrogen公司; 重组表达质粒测序由宝生物工程(大连)有限公司完成. PCR引物由上海生工公司合成, 实时荧光定量通用试剂购自北京全式金公司; PVDF膜、细胞蛋白提取液、SDS-PAGE凝胶配制试剂盒、SDS蛋白上样缓冲液及预染蛋白Marker均购自北京博然一新公司.

## 1.2 方法

**1.2.1 结肠癌细胞株SRPX2表达含量分析:** 根据Oncomine数据库分析结果, 初步选择HCT116、HT29、SW480三株细胞, 采用实时荧光定量PCR分析SRPX2 mRNA表达含量.

**1.2.2 基因的扩增及克隆:** 根据SRPX2基因序列(NM\_014467)设计扩增引物, 提取HCT116细胞总RNA, RT-PCR扩增SRPX2基因CDS区(1398 bp). 5'端添加Kozak序列, 两侧添加Hind III/EcoR I 酶切位点. 扩增引物设计如下: SRPX2-F 01 5'-AAGCTTGCCACCATGGCCAGTCAGCTA-ACTCA-3'; SRPX2-R01: 5'-GAATTCTCACTCGCATATGTCCCTTTG-3'; SRPX2-F02: 5'-GATGGCTGACTTCTGAAAGTC-3'; SRPX2-R02: 5'-GTCCTGTCCCTAGAACTGTG-3'. PCR反应体系共50 μL, 反转录反应液2 μL, 含5×PCR反应Buffer 10.0 μL; dNTP 混合物4 μL, 上下游引物各0.5 μL(10 pmol), DNA聚合酶0.5 μL(1.25 U), 加水补足. PCR扩增反应条件为98 °C 10 s, 55 °C 15 s, 72 °C 90 s, 共30个循环, 72 °C延伸5 min. 变性5 min, 95 °C 30 s, 66 °C 30 s, 72 °C 1 min, 20个循环后, 72 °C延伸7 min. 各取产物5 μL进行琼脂糖凝胶电泳. 对符合要求的PCR产物进行切胶, 回收. 测序验证后进行连接处理. 使用T4 DNA连接酶将目的DNA与T载体pMD19(Simple)连接, 热转化至E. coli感受态细胞JM109中, 涂布平板, 37 °C过夜培养. 挑选阳性菌落植菌, 提取阳性克隆质粒. 之后再次进行测序.

**1.2.3 pcDNA3.1-SRPX2质粒的构建与酶切鉴定:** 重组子T载体pMD19-SRPX2, 表达载体pcDNA3.1(+)分别经EcoR I 与Hind III酶切后, 从凝胶中分别回收SRPX2目的基因和表达载体pcDNA3.1. 使用T4 DNA连接酶进行连接反应, 热转化至E. coli感受态细胞JM109中, 涂布平板, 37 °C过夜培养, 挑选两个阳性菌落植菌



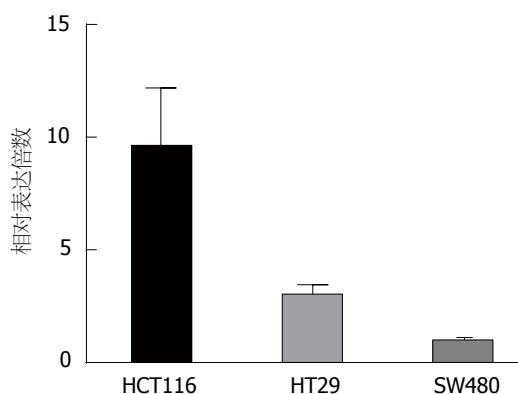


图1 三种结肠癌细胞系中SRPX2 mRNA的表达水平. SRPX2: 含sushi重复蛋白X连锁2.

并提取质粒, 分别命名为pcDNA3.1-SRPX2-1、pcDNA3.1-SRPX2-2, 使用Hind III/EcoR I 进行双酶切鉴定, 各取10  $\mu$ L进行1%琼脂糖凝胶电泳. 1.2.4 pcDNA3.1-SRPX2重组质粒转染SW480细胞: 以每孔 $1.6 \times 10^6$ 个细胞数铺板(6孔板), 用含10%FBS的IMDM培养基(不含双抗)放置于37  $^{\circ}$ C、5%CO<sub>2</sub>培养箱中培养, 24 h后取出, 参照Lipofectamine 2000说明书以DNA: Lipofectamine 2000 = 4  $\mu$ g : 8  $\mu$ L比例将重组质粒转染6孔板中的SW480细胞, 6 h后弃去转染上清液, 重新加入培养基, 24 h后收集细胞提取mRNA进行实时荧光定量PCR检测, 48 h后收集细胞提取蛋白进行Western blot检测. 分为3组: (1)转染pcDNA3.1-SRPX2质粒; (2)转染空质粒pcDNA3.1; (3)空白对照的SW480细胞.

1.2.5 实时荧光定量PCR检测: 参照试剂盒说明书, TRIzol法抽提细胞总RNA, 取总RNA 1  $\mu$ g, 以Oligo dT为引物逆转录合成cDNA第一链, 以此cDNA链2  $\mu$ L为模板进行PCR扩增. SRPX2引物采用跨内含子设计, 序列为: F: 5'-AGTCACTTTCCTTTGCCCTGG-3'; R: 5'-CG-GATAGTAGCCAGAACCTGC-3'. 以GAPDH为内参. PCR反应条件为: 95  $^{\circ}$ C, 预变性3 min, 95  $^{\circ}$ C 30 s; 52  $^{\circ}$ C 45 s; 72  $^{\circ}$ C 45 s; 35个循环后72  $^{\circ}$ C再延伸7 min. 采用2<sup>- $\Delta\Delta$ CT</sup>进行相对定量分析.

1.2.6 蛋白的Western blot检测: 以每孔20  $\mu$ g的蛋白总量将样品在10%SDS-PAGE上分离后湿转到PVDF膜上, 5%BSA封闭2 h后, 分别与SRPX2及GAPDH一抗(5%BSA稀释)于4  $^{\circ}$ C摇床孵育过夜, 洗膜完成后将其放入生物素标记的抗体中, 37  $^{\circ}$ C摇床封闭1.5 h, 再将其放入辣根酶标记链霉卵白素中, 置于37  $^{\circ}$ C摇床0.5 h, 室温摇床孵育1 h, 洗脱30 min后, 表面滴加ECL化学发光液,

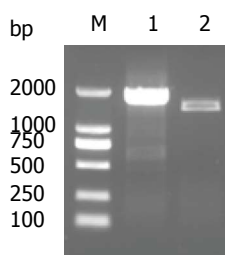


图2 SRPX2 CDS区扩增后PCR产物验证. M: DNA marker (DL2000); 1: SRPX2-F 01/R01扩增产物; 2: SRPX2-F 02/R02扩增产物组. SRPX2: 含sushi重复蛋白X连锁2.

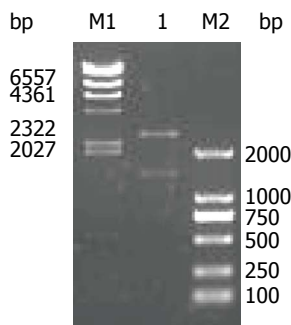


图3 T载体pMD19-SRPX2酶切验证. M1: DNA marker( $\lambda$ -Hind III digest); 1: T载体pMD19-SRPX2经Hind III/EcoR I 酶切后产物; M2: DNA marker(DL2000). SRPX2: 含sushi重复蛋白X连锁2.

于化学发光成像系统中曝光显影.

## 2 结果

2.1 实时荧光定量PCR方法验证SRPX2在SW480、HT29、HCT116细胞系中的表达 实时荧光定量PCR方法分析SRPX2 mRNA在SW480、HT29、HCT116三种细胞系中的表达情况, 结果提示HCT116中SRPX2 mRNA表达量最高, HT29次之, SW480中表达量最低(图1), 因此本实验选择从HCT116细胞系中获取SRPX2基因并构建高表达载体, 继而转染SW480细胞系.

2.2 SRPX2基因的克隆及核酸序列分析 采用两种引物分别由RT-PCR扩增SRPX2基因CDS区, 1.0%琼脂糖凝胶电泳检测见SRPX2-F02/R02扩增者于约1.4 kb处见一特异性条带(图2), 与预期相符. 经测序证实该序列与Genbank提供序列(NM\_014467)完全相符. 将该片段连接至T载体pMD19上, 经Hind III/EcoR I 酶切, 1.0%琼脂糖凝胶电泳检测见分别位于2.7及1.4 kb的两条条带(图3), 与预期相符. 再次测序仍与目的序列完全相符.

2.3 重组真核表达质粒pcDNA3.1-SRPX2的双酶切鉴定 重组真核表达质粒pcDNA3.1-SRPX2-1,

### ■ 相关报道

Tanaka等通过从胃癌细胞系44As3中调取SRPX2基因, 将其转染至HEK293细胞系, 构建SRPX2条件培养基, 发现外源性SRPX2具有促进胃癌细胞迁移和黏附的作用.

## ■创新盘点

本文首次从HCT116细胞系中调取了SRPX2基因,成功构建了SRPX2真核表达载体,并通过实时荧光定量PCR及Western blot证实该载体可在结肠癌细胞中正确表达SRPX2蛋白。

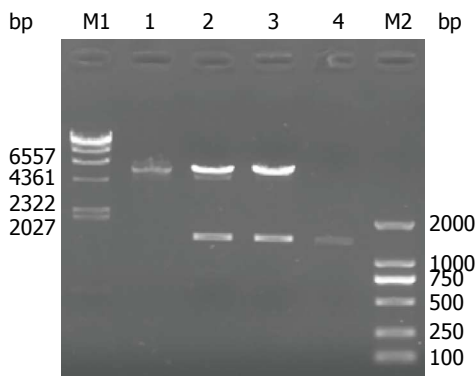


图4 重组pcDNA3.1-SRPX2质粒双酶切鉴定。M1: DNA marker( $\lambda$ -Hind III digest); 1: pcDNA 3.1; 2: pcDNA3.1-SRPX2-1-Hind III/EcoR I; 3: pcDNA3.1-SRPX2-2-Hind III/EcoR I; 4: SRPX2 DNA; M2: DNA marker(DL2000)。

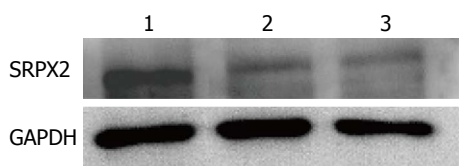


图6 重组真核表达质粒pcDNA3.1-SRPX2转染SW480细胞后Western blot检测结果。1: 转染重组质粒的SW480细胞; 2: 转染pcDNA3.1的对照组细胞; 3: 空白对照的SW480细胞。

pcDNA3.1-SRPX2-2经Hind III/EcoR I酶切后鉴定, pcDNA3.1-SRPX2-2可得到大约为2900和1400 bp的两条条带,与预期相符(图4)。选择该质粒进行后续实验。

**2.4 重组质粒转染后SRPX2在SW480细胞中的表达** SRPX2真核表达载体pcDNA3.1-SRPX2转染细胞24 h后实时荧光定量PCR检测见SRPX2 mRNA表达较空白对照组和空载体转染组明显上调(图5)。48 h后Western blot检测到转染组细胞裂解液中SRPX2表达水平明显上调,对照组和空载体转染组SW480细胞中可见较弱的SRPX2 mRNA及蛋白表达(图6),结果证实所构建的表达载体能在SW480细胞中上调SRPX2 mRNA水平,正确表达SRPX2蛋白。

### 3 讨论

SRPX2蛋白由465个氨基酸组成,含有1个信号序列、3个sushi重复结构域和1个HYR(hyaline repeat)结构域<sup>[5]</sup>。SRPX2基因表达于脑神经元以及心、肺、气管等多种正常组织,在外周血、脑脊液、骨髓中表达量甚低<sup>[2,6]</sup>,其基因突变可致大脑中央沟和外侧裂言语区癫痫发作、发育性言语失用和双侧外侧裂综合症的脑发育畸形<sup>[7,8]</sup>。还有研究提示人SRPX2基因可在小鼠体内调节神经

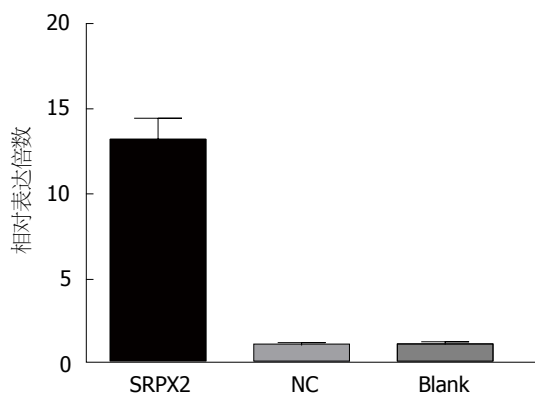


图5 高表达载体转染SW480后SRPX2 mRNA相对表达变化。SRPX2: 实验组,转染重组质粒的SW480细胞; NC: 阴性对照,转染pcDNA3.1的SW480细胞; Blank: 空白对照的SW480细胞。

突触的形成<sup>[9]</sup>,而在大鼠中沉默SRPX2的表达可影响其神经系统发育,造成神经元移行缺陷<sup>[10]</sup>。Tanaka<sup>[11]</sup>及Wilson<sup>[3]</sup>等最近的研究通过生物化学分析证实SRPX2为一含糖胺聚糖(glycosaminoglycan, GAG)链的CSPG。Wilson等<sup>[3]</sup>的蛋白质组学研究证实SRPX2为一种新发现的ECM蛋白。

近年来的一些研究发现SRPX2可能在胃肠道肿瘤中发挥一定作用<sup>[4]</sup>。Tanaka等<sup>[1,6]</sup>发现SRPX2在胃癌、结直肠癌等多种人类肿瘤细胞株中呈过表达,且胃癌组织、结直肠癌组织中SRPX2表达量均显著高于非癌黏膜<sup>[6]</sup>。最近, Yamada等<sup>[11]</sup>检测了227例未经治疗的胃癌患者癌组织及其癌旁配对组织中SRPX2 mRNA的表达水平,发现SRPX2的表达水平与肿瘤体积及远处转移相关,SRPX2表达水平较高的患者生存期明显缩短,且多因素分析中,SRPX2的表达水平为生存的一项独立危险因素。不过, Wang等<sup>[12]</sup>检测胃癌患者术前的外周血有核细胞中SRPX2表达,发现与健康志愿者间SRPX2表达量无明显差异。进一步的研究发现,采用SRPX2条件培养基培养胃癌细胞株SNU-16时可明显促进该细胞株的迁移活性,外源性SRPX2还可显著增强胃癌细胞株SNU-16和HSC-39细胞的黏附能力,并上调其FAK磷酸化水平,提示外源性SRPX2可能通过FAK信号途径影响胃癌细胞的生物学行为<sup>[6]</sup>。此外,还有研究发现SRPX2可与uPAR结合,并可作用于血管内皮细胞而发挥促血管生成作用<sup>[13-15]</sup>。Øster等<sup>[16]</sup>也证实SRPX2在结肠癌组织中表达明显上调。但目前还缺少有关SRPX2在结肠癌中具体作用的研究。

基因克隆、基因转染是明确基因功能的主要研究手段。目前针对SRPX2在胃肠道肿瘤

中功能的研究较少, 根据文献报道, 仅有Tanaka等进行了SRPX2的高表达载体构建<sup>[6]</sup>. 他们从胃癌细胞系44As3中调取SRPX2基因后克隆至pcDNA3.1载体, 并将其转染至HEK293细胞系, 通过构建SRPX2条件培养基, 主要关注了外源性SRPX2对于胃癌细胞系生物学行为的影响<sup>[6]</sup>. 而目前尚无研究关注内源性SRPX2表达升高在结肠癌中的影响. 本研究中, 我们在检索oncomine数据库后选取了HCT116、HT29、SW480三株结肠癌细胞, 通过实时荧光定量PCR证实SRPX2在HCT116细胞系中存在相对高表达, 在SW480中为相对低表达, 继而采用逆转录PCR方法从HCT116中克隆了SRPX2基因CDS区, 通过T-A克隆连接至简单载体<sup>[17]</sup>, 载体构建过程中, 在翻译起始点5'上游添加Kozak序列有助于增强基因的表达水平. 成功构建载体后, 两次测序均证实所克隆的片段与NCBI提供的序列一致. 之后我们成功将SRPX2 cDNA片段连接至常用的pcDNA3.1(+)载体上, 并将高表达载体转染至SW480细胞中. 我们采用实时荧光定量PCR和Western blot对转染重组质粒后SW480细胞内SRPX2 mRNA及蛋白表达水平变化进行了评价. 我们通过设计跨内含子的引物, 避免了实时定量PCR过程中表达载体所含目的基因cDNA对定量结果的影响. PCR及Western blot也证实转染后目的基因mRNA及其蛋白表达增高, 证实我们所构建的重组质粒可在SW480细胞中正确表达SRPX2蛋白.

总之, 我们在本研究中成功构建了SRPX2的真核表达载体, 并对其在SW480中表达SRPX2蛋白的作用进行了验证, 为之后研究内源性SRPX2表达增强对结肠癌细胞的作用以及后续研究奠定了坚实的基础.

#### 4 参考文献

- 1 Tanaka K, Arao T, Tamura D, Aomatsu K, Furuta K, Matsumoto K, Kaneda H, Kudo K, Fujita Y, Kimura H, Yanagihara K, Yamada Y, Okamoto I, Nakagawa K, Nishio K. SRPX2 is a novel chondroitin sulfate proteoglycan that is overexpressed in gastrointestinal cancer. *PLoS One* 2012; 7: e27922 [PMID: 22242148]
- 2 Kurosawa H, Goi K, Inukai T, Inaba T, Chang KS, Shinjyo T, Rakestraw KM, Naeve CW, Look AT. Two candidate downstream target genes for E2A-HLF. *Blood* 1999; 93: 321-332 [PMID: 9864177]
- 3 Wilson R, Norris EL, Brachvogel B, Angelucci C, Zivkovic S, Gordon L, Bernardo BC, Stermann J, Sekiguchi K, Gorman JJ, Bateman JF. Changes in the chondrocyte and extracellular matrix proteome during post-natal mouse cartilage development. *Mol Cell Proteomics* 2012; 11: M111.014159 [PMID: 21989018]
- 4 刘揆亮, 余瑞金, 吴静. 硫酸软骨素蛋白聚糖SRPX2在胃肠道肿瘤中的作用. *胃肠病学* 2014; 19: 124-126
- 5 O'Leary JM, Bromek K, Black GM, Uhrinova S, Schmitz C, Wang X, Krych M, Atkinson JP, Uhrin D, Barlow PN. Backbone dynamics of complement control protein (CCP) modules reveals mobility in binding surfaces. *Protein Sci* 2004; 13: 1238-1250 [PMID: 15096630]
- 6 Tanaka K, Arao T, Maegawa M, Matsumoto K, Kaneda H, Kudo K, Fujita Y, Yokote H, Yanagihara K, Yamada Y, Okamoto I, Nakagawa K, Nishio K. SRPX2 is overexpressed in gastric cancer and promotes cellular migration and adhesion. *Int J Cancer* 2009; 124: 1072-1080 [PMID: 19065654]
- 7 Roll P, Rudolf G, Pereira S, Royer B, Scheffer IE, Massacrier A, Valenti MP, Roeckel-Trevisiol N, Jamali S, Beclin C, Seegmuller C, Metz-Lutz MN, Lemainque A, Delepine M, Caloustian C, de Saint Martin A, Bruneau N, Depétris D, Mattéi MG, Flori E, Robaglia-Schlupp A, Lévy N, Neubauer BA, Ravid R, Marescaux C, Berkovic SF, Hirsch E, Lathrop M, Cau P, Szepetowski P. SRPX2 mutations in disorders of language cortex and cognition. *Hum Mol Genet* 2006; 15: 1195-1207 [PMID: 16497722]
- 8 Royer B, Soares DC, Barlow PN, Bontrop RE, Roll P, Robaglia-Schlupp A, Blancher A, Levasseur A, Cau P, Pontarotti P, Szepetowski P. Molecular evolution of the human SRPX2 gene that causes brain disorders of the Rolandic and Sylvian speech areas. *BMC Genet* 2007; 8: 72 [PMID: 17942002]
- 9 Sia GM, Clem RL, Haganir RL. The human language-associated gene SRPX2 regulates synapse formation and vocalization in mice. *Science* 2013; 342: 987-991 [PMID: 24179158]
- 10 Salmi M, Bruneau N, Cillario J, Lozovaya N, Massacrier A, Buhler E, Cloarec R, Tsintsadze T, Watrin F, Tsintsadze V, Zimmer C, Villard C, Lafitte D, Cardoso C, Bao L, Lesca G, Rudolf G, Muscatelli F, Pauly V, Khalilov I, Durbec P, Ben-Ari Y, Burnashev N, Represa A, Szepetowski P. Tubacin prevents neuronal migration defects and epileptic activity caused by rat *SrpX2* silencing in utero. *Brain* 2013; 136: 2457-2473 [PMID: 23831613]
- 11 Yamada T, Oshima T, Yoshihara K, Sato T, Nozaki A, Shiozawa M, Ota M, Yoshikawa T, Akaike M, Numata K, Rino Y, Kunisaki C, Tanaka K, Imada T, Masuda M. Impact of overexpression of Sushi repeat-containing protein X-linked 2 gene on outcomes of gastric cancer. *J Surg Oncol* 2014; 109: 836-840 [PMID: 24700475]
- 12 Wang YY, Li L, Zhao ZS, Wang HJ. Clinical utility of measuring expression levels of KAP1, TIMP1 and STC2 in peripheral blood of patients with gastric cancer. *World J Surg Oncol* 2013; 11: 81 [PMID: 23548070]
- 13 Royer-Zemmour B, Ponsole-Lenfant M, Gara H, Roll P, Lévêque C, Massacrier A, Ferracci G, Cillario J, Robaglia-Schlupp A, Vincentelli R, Cau P, Szepetowski P. Epileptic and developmental disorders of the speech cortex: ligand/receptor interaction of wild-type and mutant SRPX2 with the plasminogen activator receptor uPAR. *Hum Mol Genet* 2008; 17: 3617-3630 [PMID: 18718938]
- 14 Miljkovic-Licina M, Hammel P, Garrido-Urbani S, Bradfield PF, Szepetowski P, Imhof BA. Sushi repeat protein X-linked 2, a novel mediator of angiogenesis.

#### ■应用要点

本文成功构建了SRPX2真核表达载体, 并成功转染大肠癌细胞系, 为后续研究奠定了实验基础.



## ■同行评价

本文有一定创新性, 有一定的临床价值。

- 15 FASEB J 2009; 23: 4105-4116 [PMID: 19667118]  
Roll P, Vernes SC, Bruneau N, Cillario J, Ponsolle-Lenfant M, Massacrier A, Rudolf G, Khalife M, Hirsch E, Fisher SE, Szepietowski P. Molecular networks implicated in speech-related disorders: FOXP2 regulates the SRPX2/uPAR complex. *Hum Mol Genet* 2010; 19: 4848-4860 [PMID: 20858596]
- 16 Øster B, Linnet L, Christensen LL, Thorsen K, Ongen H, Dermitzakis ET, Sandoval J, Moran S, Esteller M, Hansen TF, Lamy P, Laurberg S, Ørntoft TF, Andersen CL. Non-CpG island promoter hypomethylation and miR-149 regulate the expression of SRPX2 in colorectal cancer. *Int J Cancer* 2013; 132: 2303-2315 [PMID: 23115050]
- 17 Marchuk D, Drumm M, Saulino A, Collins FS. Construction of T-vectors, a rapid and general system for direct cloning of unmodified PCR products. *Nucleic Acids Res* 1991; 19: 1154 [PMID: 2020552]

编辑 田滢 电编 鲁亚静



# Urantide对急性肝衰竭小鼠肝组织中IRF3表达的影响

汪小庭, 涂文娟, 刘黎明, 梁冬雨, 于芳苹, 赵亮, 叶长根, 杨志文, 高得勇

汪小庭, 涂文娟, 刘黎明, 于芳苹, 赵亮, 南京医科大学附属上海松江中心医院感染科 上海市 201600  
刘黎明, 梁冬雨, 叶长根, 杨志文, 高得勇, 上海交通大学附属第一人民医院松江分院感染科 上海市 201600  
汪小庭, 主治医师, 主要从事肝衰竭和肝损伤的研究。  
国家自然科学基金资助项目, Nos. 81070357, 30660066  
作者贡献分布: 本文由刘黎明设计; 研究操作过程由汪小庭、涂文娟、梁冬雨、于芳苹、赵亮及叶长根完成; 实验技术由刘黎明、杨志文及高得勇指导; 本论文写作由刘黎明与汪小庭完成。  
通讯作者: 刘黎明, 教授, 主任医师, 201600, 上海市松江区中山中路746号, 上海交通大学附属第一人民医院松江分院感染科。liuliangming@hotmail.com  
收稿日期: 2014-03-28 修回日期: 2014-05-04  
接受日期: 2014-05-06 在线出版日期: 2014-06-28

## Urantide inhibits hepatic IRF3 expression in acute liver failure mice

Xiao-Ting Wang, Wen-Juan Tu, Liang-Ming Liu, Dong-Yu Liang, Fang-Ping Yu, Liang Zhao, Chang-Gen Ye, Zhi-Wen Yang, De-Yong Gao

Xiao-Ting Wang, Wen-Juan Tu, Liang-Ming Liu, Fang-Ping Yu, Liang Zhao, Department of Infection Diseases, Songjiang Hospital Affiliated to Nanjing Medical University, Shanghai 201600, China  
Liang-Ming Liu, Dong-Yu Liang, Chang-Gen Ye, Zhi-Wen Yang, De-Yong Gao, Department of Infection Diseases, Songjiang Hospital Affiliated to First People's Hospital, Shanghai Jiaotong University, Shanghai 201600, China  
Supported by: National Natural Science Foundation of China, Nos. 81070357 and 30660066  
Correspondence to: Liang-Ming Liu, Professor, Chief Physician, Songjiang Hospital Affiliated to First People's Hospital, Shanghai Jiaotong University, 746 Zhongshan Middle Road, Songjiang District, Shanghai 201600, China. liuliangming@hotmail.com  
Received: 2014-03-28 Revised: 2014-05-04  
Accepted: 2014-05-06 Published online: 2014-06-28

## Abstract

**AIM:** To investigate the effect of urantide, a urotensin II (U II) receptor inhibitor, on interferon regulatory factor 3 (IRF3) expression in the liver tissue of mice with acute liver failure (ALF).

**METHODS:** Male Balb/c mice were randomly divided into four groups ( $n = 6$  for each group): normal control, pre-treatment control, model and pre-treatment model. The pre-treatment mice received urantide (0.6 mg/kg body weight) via a caudal vein injection. At 30 min post-injec-

tion, the model (including pre-treatment model) mice were treated with lipopolysaccharide (LPS)/D-galactosamine (D-GalN) to induce ALF via an intraperitoneal injection. Liver tissues were sampled 12 h after LPS/D-GalN injection. IRF3 mRNA expression was detected by RT-PCR and real-time polymerase chain reaction (PCR), and protein expression was detected by Western blot assay.

**RESULTS:** The relative levels of IRF3 mRNA were significantly higher in model mice than in control and pretreatment control mice ( $P < 0.001$  for all). Compared with the model group, pretreatment model mice had significant lower levels of IRF3 mRNA ( $P < 0.001$ ). IRF3 protein levels were also significantly higher in model mice than in control and pretreatment control mice ( $P < 0.001$  for all), while the protein levels were significantly lower in pretreatment model mice than in model mice ( $P < 0.05$ ).

**CONCLUSION:** Urantide can inhibit the up-regulation of IRF3 mRNA and protein expression in the liver tissue of mice with LPS/D-GalN-induced ALF.

© 2014 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

**Key Words:** Acute liver failure; Urantide; Interferon regulatory factor 3; Mice

Wang XT, Tu WJ, Liu LM, Liang DY, Yu FP, Zhao L, Ye CG, Yang ZW, Gao DY. Urantide inhibits hepatic IRF3 expression in acute liver failure mice. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(18): 2559-2564 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/2559.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i18.2559>

## 摘要

**目的:** 探讨urotensin II(U II)受体拮抗剂urantide对急性肝衰竭小鼠肝组织干扰素调节因子3(interferon regulatory factor 3, IRF3)表达的影响。

**方法:** ♂ Balb/c小鼠随机分为4组(每组6只)。

## ■背景资料

急性肝衰竭(acute liver failure, ALF)是肝组织的免疫炎症损伤性疾病,其发生发展与肝内TLR4信号激活并启动固有免疫应答有密切关系。IRF3是TLR4信号通路中的关键分子,活化的IRF3可诱导I型IFN表达,并在后期激活NF- $\kappa$ B,引起前炎细胞因子级联式释放。另外,研究证实ALF肝内U II/UT表达显著上调,且U II/UT系统可介导肝组织前炎细胞因子分泌和急性损伤性炎症。然而,目前尚不清楚U II/UT系统产生这些效应的机制。因此,在本研究中,我们借助UT拮抗剂urantide的应用,在U II/UT信号阻断的基础上,观察IRF3的表达情况,以期阐明U II/UT系统对肝组织的免疫炎症损伤机制。

## ■同行评议者

唐世刚, 教授, 湖南省人民医院

## ■研究前沿

肝组织免疫炎症损伤机制是近年来急性肝衰竭研究领域的焦点,固有免疫系统受损伤因素刺激活化过程中,细胞内信号分子网络特别是关键性信号分子的变化情况是目前亟待研究的问题。

A组:健康对照组;B组:预处理对照组;C组:模型组;D组:预处理模型组。预处理组给予0.6 mg/kg urantide尾静脉注射。30 min后模型(包括预处理模型)组立即以脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)联合D-半乳糖胺(D-galactosamin, D-GalN)腹腔注射诱导急性肝衰竭。LPS/D-GalN攻击12 h后采集小鼠肝组织标本。采用RT-PCR和实时荧光定量PCR(Real-time PCR)检测小鼠肝组织中IRF3 mRNA表达水平,免疫印迹(Western blot)检测IRF3蛋白表达含量。

**结果:** C组小鼠肝组织中IRF3 mRNA经RT-PCR和Real-time PCR检测,其相对表达水平显著高于A组和B组(均 $P<0.001$ ),D组显著低于C组(均 $P<0.001$ ),而A和B组之间无明显差异( $P>0.05$ );C组IRF3蛋白表达水平显著高于A组和B组(均 $P<0.001$ ),D组显著低于C组( $P<0.001$ ),而A和B组之间无明显差异( $P>0.05$ )。

**结论:** U II受体特异性拮抗剂urantide可抑制LPS/D-GalN诱导ALF小鼠肝组织IRF3 mRNA和蛋白质表达。

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有。

**关键词:** 急性肝衰竭; Urantide; 干扰素调节因子3; 小鼠

**核心提示:** 脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)/D-半乳糖胺(D-galactosamin, D-GalN)诱导急性肝衰竭(acute liver failure, ALF)小鼠肝组织干扰素调节因子3(interferon regulatory factor 3, IRF3)表达显著上调; urotensin II(U II)受体特异性拮抗剂urantide可抑制LPS/D-GalN诱导的肝内IRF3表达上调。这提示ALF肝内IRF3的上调是U II/UT系统依赖性的。

汪小庭, 徐文娟, 刘亮明, 梁冬雨, 于芳苹, 赵亮, 叶长根, 杨志文, 高得勇. Urantide对急性肝衰竭小鼠肝组织中IRF3表达的影响. 世界华人消化杂志 2014; 22(18): 2559-2564 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/2559.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v22.i18.2559>

## 0 引言

急性肝衰竭(acute liver failure, ALF)是一种与免疫炎症反应密切相关的肝损伤性疾病<sup>[1]</sup>。近年有研究发现urotensin II(U II)/UT系统与免疫炎症损伤性疾病关系密切<sup>[2-4]</sup>。本课题组前期研究发现,在脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)/D-半乳

糖(D-galactosamin, D-GalN)诱导ALF动物模型中urotensin II(U II)/UT表达上调<sup>[5]</sup>,且U II/UT系统通过促进前炎细胞因子[包括:肿瘤坏死因子- $\alpha$ (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )和白介素-1 $\beta$ (interleukin-1 $\beta$ , IL-1 $\beta$ )等]的分泌介导了肝脏急性炎症损伤的发生<sup>[6]</sup>。已知,组织炎症损伤反应与固有免疫细胞Toll样受体4(Toll like Receptor 4, TLR4)信号通路的激活密切相关<sup>[7]</sup>。损伤因子(如: LPS)结合TLR4后,通过接头蛋白TRIF启动MyD88非依赖信号通路,激活转录因子干扰素调节因子3(interferon regulatory factor 3, IRF3),并在后期激活核因子- $\kappa$ B(nuclear factor- $\kappa$ B, NF- $\kappa$ B)<sup>[8,9]</sup>,从而进一步诱导I型干扰素(interferon, IFN)和炎症细胞因子的产生<sup>[10]</sup>。我们前期的研究已观察到在ALF, U II/UT可促进NF- $\kappa$ B p65亚基的核转位并增强其与DNA的结合活性<sup>[11]</sup>。在本实验中,我们借助前期研究中建立的与重度炎症反应相关的ALF小鼠模型<sup>[11]</sup>,采用U II受体特异性拮抗剂urantide,进一步研究了U II信号对IRF3表达的影响,以期更全面地了解U II/UT系统介导ALF的机制。

## 1 材料和方法

**1.1 材料** LPS和D-GalN购自美国sigma公司; UT受体拮抗剂Urantide购自日本PEPTIDES; TRIzol购自美国Invitrogen公司; SYBRGreen PCR试剂盒和逆转录试剂盒购自美国Thermo公司; PCR引物由上海生工生物工程有限公司合成; IRF3抗体购自美国Cell signaling公司; 健康 $\delta$  Balb/c小鼠,清洁级,鼠龄6 wk,体质量20-22 g,由上海交通大学附属第一人民医院实验动物中心提供,动物合格证号: SYXK(沪)2009-0086,实验动物的使用符合国家动物保护法。

### 1.2 方法

**1.2.1 动物分组及处置:**  $\delta$  Balb/c小鼠按照随机数字表随机分为4组(每组6只)。A组:健康对照组; B组:预处理对照组; C组:模型组; D组预处理模型组。预处理对照组和预处理模型组给予尾静脉注射0.6 mg/kg urantide预处理,健康对照组和模型组则给予相同体积生理盐水。30 min后模型组及与处理组立即以LPS联合D-GalN腹腔注射诱导ALF模型,健康对照组和预处理对照组则给予相应体积的生理盐水。LPS攻击12 h后采集小鼠肝组织标本。

**1.2.2 RT-PCR检测:** 肝组织采用TRIzol处理,总RNA抽提按说明书进行。总RNA作为模板用于



表 1 不同基因检测引物序列和产物长度

基因		引物序列(5'→3')	产物长度(bp)
干扰素调	Primer F	5' CGGAAAGAAGTGTGCGGTTAG 3'	132
节因子3	Primer R	5' TTTGCCATTGGTGTGTCAGGAGAG 3'	
GAPDH	Primer F	5' ATCACTGCCACCCAGAAG 3'	
	Primer R	5' TCCACGACGGACACATTG 3'	

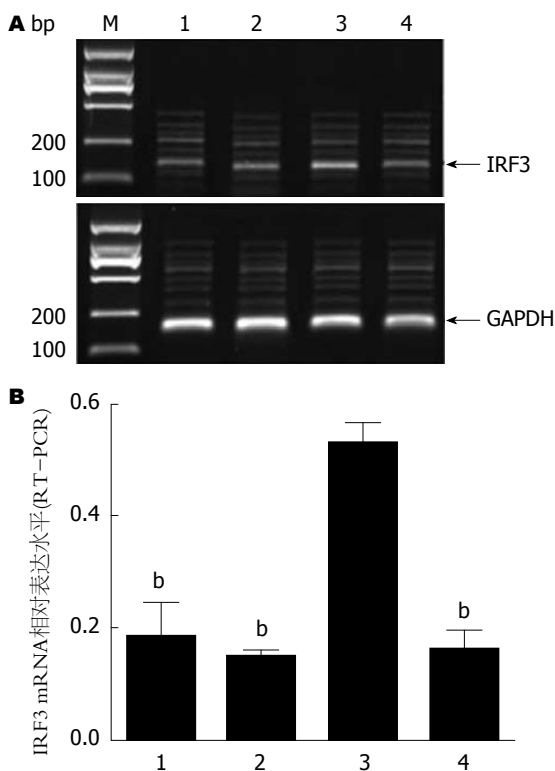


图 1 急性肝衰竭小鼠肝组织IRF3 mRNA表达情况(RT-PCR). A: IRF3基因RT-PCR产物凝胶电泳图; B: IRF3 mRNA相对表达水平直方图。\* $P < 0.01$  vs 模型组。M: Marker; 1: 健康对照组; 2: 预处理对照组; 3: 模型组; 4: 预处理模型组。IRF3: 干扰素调节因子3。

第一链cDNA的合成(Rnasin 1  $\mu$ L, 随机引物1  $\mu$ L, dNTP混合物2  $\mu$ L, AMV反转录酶1  $\mu$ L, 5 $\times$ 反转录酶缓冲液4.0  $\mu$ L, 以无核酶水补至终体积20  $\mu$ L, 室温放置10 min后, 42  $^{\circ}$ C孵育60 min, 95  $^{\circ}$ C加热5 min, 将cDNA产物置于-20  $^{\circ}$ C保存)。引物设计借助Primer Premier 6.0软件设计, 基因检测引物序列和产物长度如表1。按试剂盒说明书建立反应体系(取4.0  $\mu$ L cDNA为模板, 于扩增管中加入10 $\times$ PCR缓冲液2  $\mu$ L, dNTP混合物4  $\mu$ L, TaqDNA聚合酶2  $\mu$ L, 上、下游引物各2  $\mu$ L, 补充无核酶水至25  $\mu$ L, 置于PCR仪中进行聚合扩增), 以GAPDH作为内参照。IRF3基因的反应条件为: 94  $^{\circ}$ C预变性5 min; 94  $^{\circ}$ C 1 min, 51  $^{\circ}$ C 45 s, 72  $^{\circ}$ C 45 s, 共32个循环; 72  $^{\circ}$ C延伸10 min。所

得PCR产物经1.5%的琼脂糖凝胶电泳。电泳结果经BIO-RAD Quantity-One 4.7成像分析软件检测并计算待测基因灰度相对相应GAPDH的表达量。

1.2.3 Real-time PCR检测: cDNA合成按照RT-PCR步骤进行。引物设计借助Primer Premier 6.0软件设计, 基因检测引物序列和产物长度如表1。RT-PCR操作方法按试剂盒说明书进行: 2 $\times$ Premix Ex Taq<sup>TM</sup> II 10  $\mu$ L, 正反义链引物各0.8  $\mu$ L, ROX Reference Dye II 0.4  $\mu$ L, DNA模板2.0  $\mu$ L, 加灭菌蒸馏水至20  $\mu$ L, 建立反应体系。在ABI7500仪器中按两步法进行扩增: 第1步: 50  $^{\circ}$ C 2 min, 1个循环; 第2步: 95  $^{\circ}$ C 5 min, 40个循环。GAPDH作为内参照, 用计算机分析Ct值, 采用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 公式计算mRNA表达量。

1.2.4 免疫印迹(Western blot)分析: 将组织剪成细小的碎片, 按每20 mg组织加入150-250  $\mu$ L的比例加入裂解液(裂解液中加入蛋白酶和磷酸酶抑制剂), 匀浆器匀浆直至完全裂解。裂解后的样品4  $^{\circ}$ C 12000  $g$ 离心15 min, 取上清, 进行蛋白质定量后贮存于-80  $^{\circ}$ C冰箱。取50  $\mu$ g蛋白, 水浴煮沸10 min后进行10%十二烷基硫酸钠/聚丙烯酰胺(SDS-PAGE)电泳, 转移至PVDF膜上。5%脱脂牛奶4 $^{\circ}$ C过夜封闭结合有蛋白质的PVDF膜。封闭结束后, 分别加入适量的IRF3及内参GAPDH抗体, 室温下孵育2 h。0.1%的PBST漂洗3次, 每次5 min。加辣根过氧化物酶标记的II抗, 室温下孵育1 h后, 0.1%的PBST漂洗3次, 每次5 min。结果用ECL-Plus化学发光试剂盒检测, X光片曝光。X光片显影和定影后观察结果。

**统计学处理** 采用SPSS13.0统计软件进行统计学处理, 计量资料用mean $\pm$ SD表示, 组间比较采用独立样本 $t$ 检验。\* $P < 0.05$ 为差异有统计学差异。

## 2 结果

2.1 小鼠肝组织IRF3 mRNA的表达 各组小鼠肝组织IRF3 mRNA(RT-PCR)相对表达水平如图

## ■ 相关报道

Liu等近年证实ALF, U II/UT可促进NF- $\kappa$ B p65亚基的核转位并增强其与DNA的结合活性。其他作者研究显示, TLR4活化后, 可通过接头蛋白TRIF启动MyD88非依赖信号通路, 激活转录因子IRF3(interferon regulatory factor 3), 并在后期激活NF- $\kappa$ B, 从而进一步诱导I型IFN和炎症细胞因子的产生。

## ■ 创新盘点

首次证实, ALF小鼠肝组织内IRF3基因表达上调, 且IRF3的上调依赖于U11/UT信号系统。

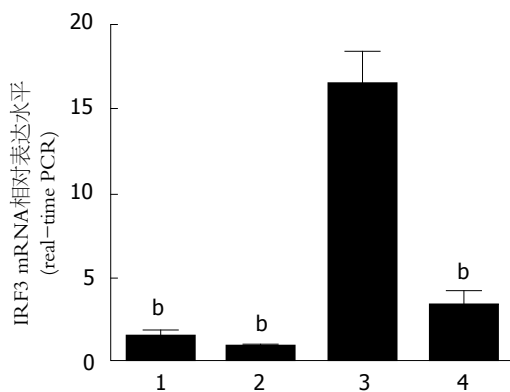


图2 急性肝衰竭小鼠肝组织IRF3 mRNA表达情况(Real-time PCR分析)。<sup>b</sup> $P < 0.01$  vs 模型组。1: 健康对照组; 2: 预处理对照组; 3: 模型组; 4: 预处理模型组。IRF3: 干扰素调节因子3。

1. 结果显示, C组(模型组)IRF3 mRNA相对表达水平显著高于A(健康对照组)和B组(预处理对照组)( $0.530 \pm 0.037$  vs  $0.182 \pm 0.062$ 、 $0.146 \pm 0.014$ ,  $t$ 值分别为11.708、23.616, 均 $P < 0.001$ ), D组(预处理模型组)显著低于C组( $0.158 \pm 0.035$  vs  $0.530 \pm 0.037$ )( $t = 17.770$ ,  $P < 0.001$ ), 而A和B组之间无明显差异( $t = 1.404$ ,  $P = 0.19$ )。

2.2 小鼠肝组织IRF3 mRNA的表达情况 各组小鼠肝组织IRF3 mRNA(real-time PCR分析)相对表达水平(图2)。结果显示, C组IRF3 mRNA相对表达水平显著高于A和B组( $16.415 \pm 2.036$  vs  $1.464 \pm 0.429$ 、 $0.869 \pm 0.187$ ,  $t$ 值分别为17.599、18.642, 均 $P < 0.001$ ), D组显著低于C组( $3.277 \pm 0.999$  vs  $16.415 \pm 2.036$ )( $t = 14.189$ ,  $P < 0.001$ ), 而A和B组之间无明显差异( $t = 3.119$ ,  $P > 0.05$ )。这提示ALF可诱导小鼠肝组织IRF3 mRNA表达, 使用U11受体特异性拮抗剂urantide后能抑制ALF小鼠肝内IRF3 mRNA表达。

2.3 小鼠肝组织中IRF3蛋白的表达 Western blot检测小鼠肝组织中IRF3蛋白表达水平(图3)。结果表明, C组小鼠肝组织中IRF3蛋白表达水平显著高于A和B组( $0.746 \pm 0.055$  vs  $0.146 \pm 0.018$ 、 $0.108 \pm 0.020$ ,  $t$ 值分别为17.838、18.928, 均 $P < 0.001$ ), D组显著低于C组( $0.263 \pm 0.038$  vs  $0.746 \pm 0.055$ )( $t = 17.712$ ,  $P < 0.001$ ), 而A和B组之间无明显差异( $t = 2.486$ ,  $P = 0.06$ )。这提示ALF小鼠肝组织IRF3蛋白表达上调, 使用U11受体特异性拮抗剂urantide后能抑制ALF小鼠IRF3蛋白表达。

### 3 讨论

研究显示, ALF患者肝内U11/UT表达显著升高<sup>[12]</sup>。我们前期研究进一步证实, U11/UT系统介导了

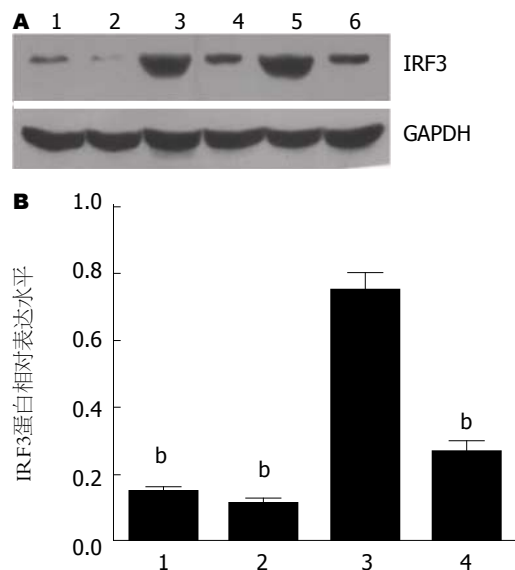


图3 Western blot检测小鼠肝组织中IRF3蛋白的表达。A: Western blot的结果; B: IRF3蛋白相对表达水平直方图。<sup>b</sup> $P < 0.01$  vs 模型组。1: 健康对照组; 2: 预处理对照组; 3: 模型组; 4: 预处理模型组; 5: 模型组; 6: 预处理模型组。IRF3: 干扰素调节因子3。

LPS/D-GalN诱导ALF的发生<sup>[11]</sup>。在本实验中, 我们发现LPS/D-GalN诱导的ALF小鼠肝内转录因子IRF3的表达显著上调。

已知, IRF3是TLR4信号下游TRIF依赖通路中的关键分子<sup>[13]</sup>, 在机体抗病毒免疫应答中起重要作用<sup>[14]</sup>。各种病毒(包括RNA病毒、DNA病毒或逆转录病毒等)可作用于细胞或内涵体浆膜内的模式识别受体(pattern recognition receptors, PRRs)TLRs(特别是TLR4/3), 通过TRIF依赖通路, 激活IRF3, 从而诱导I型IFN产生, 启动抗病毒免疫反应<sup>[15]</sup>。除病毒外, 其他病原体(如细菌、寄生虫等)同样可激活TLRs-IRF3信号, 诱导机体的抗感染反应<sup>[16,17]</sup>。近年发现, IRF3不仅是宿主抵御外来病原体保护性固有免疫机制的重要成分, 也在炎症反应的发生发展中起关键作用<sup>[18,19]</sup>。在LPS诱导的损伤组织中及LPS刺激的巨噬细胞内, IRF3的表达均显著升高<sup>[20,21]</sup>。研究证实, LPS可通过增强IRF3蛋白的磷酸化诱导前炎细胞因子包括TNF- $\alpha$ 和IL-6等的表达和分泌, 从而引起组织的炎症损伤<sup>[22]</sup>。

在肝脏, IRF3被证实参与了HCV感染诱导的免疫性肝损伤<sup>[23,24]</sup>, 并在酒精性肝损伤及缺血再灌注性肝损伤的发生中有重要作用<sup>[25,26]</sup>。IRF3敲除后, 可保护实验鼠免于发生酒精诱导的肝脂肪变、酒精性肝炎和肝损伤<sup>[26]</sup>。在ALF肝内IRF3表达上调尚是首次被证实。该结果提示, IRF3可能与U11/UT信号系统一样也参与了ALF

的肝组织免疫炎症损伤过程。

为进一步分析在ALF发生中U II/UT系统与IRF3表达之间的关系, 我们采用了UT特异性拮抗剂urantide阻断U II信号的传导。我们发现, urantide的应用显著抑制了IRF3的转录表达, 并使其蛋白质水平明显降低。这提示IRF3的表达依赖于U II/UT信号系统。在前期研究中, 我们证实, 在LPS/D-GalN诱导的ALF, U II/UT系统可通过激活NF- $\kappa$ B通路介导TNF- $\alpha$ 等前炎细胞因子的产生<sup>[10]</sup>。NF- $\kappa$ B是TLR4信号下游经典MyD88依赖通路中的关键分子, 在组织及细胞的免疫炎症机制中有重要作用<sup>[27]</sup>。

总之, U II/UT系统在ALF肝组织中的免疫炎症损伤效应的产生是由于其激活了TLR4信号下游两条关键信号通路, 包括MyD88依赖(NF- $\kappa$ B)和MyD88非依赖(IRF3)通路实现的。

#### 4 参考文献

- 1 Wu Z, Han M, Chen T, Yan W, Ning Q. Acute liver failure: mechanisms of immune-mediated liver injury. *Liver Int* 2010; 30: 782-794 [PMID: 20492514 DOI: 10.1111/j.1478-3231]
- 2 Watanabe T, Arita S, Shiraishi Y, Suguro T, Sakai T, Hongo S, Miyazaki A. Human urotensin II promotes hypertension and atherosclerotic cardiovascular diseases. *Curr Med Chem* 2009; 16: 550-563 [PMID: 19199921]
- 3 Ross B, McKendry K, Giaid A. Role of urotensin II in health and disease. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2010; 298: R1156-R1172 [PMID: 20421634 DOI: 10.1152/ajpregu.00706]
- 4 Xu S, Jiang H, Wu B, Yang J, Chen S. Urotensin II induces migration of endothelial progenitor cells via activation of the RhoA/Rho kinase pathway. *Tohoku J Exp Med* 2009; 219: 283-288 [PMID: 19966526]
- 5 刘亮明, 梁冬雨, 张芳芳, 于芳苹, 赵亮, 叶长根. Urotensin II在急性肝衰竭小鼠肝组织中的表达及损伤作用研究. *世界华人消化杂志* 2012; 20: 1616-1622
- 6 赵亮, 梁冬雨, 刘亮明, 于芳苹, 叶长根. 急性肝衰竭早期尾加压素II表达及其与前炎细胞因子TNF- $\alpha$ 和IL-1 $\beta$ 的关系. *上海交通大学学报(医学版)* 2012; 32: 543-549
- 7 Ben Ari Z, Avlas O, Pappo O, Zilbermint V, Cherporko Y, Bachmetov L, Zemel R, Shainberg A, Sharon E, Grief F, Hochhauser E. Reduced hepatic injury in Toll-like receptor 4-deficient mice following D-galactosamine/lipopolysaccharide-induced fulminant hepatic failure. *Cell Physiol Biochem* 2012; 29: 41-50 [PMID: 22415073 DOI: 10.1159/000337585]
- 8 Yamamoto M, Sato S, Hemmi H, Hoshino K, Kaisho T, Sanjo H, Takeuchi O, Sugiyama M, Okabe M, Takeda K, Akira S. Role of adaptor TRIF in the MyD88-independent toll-like receptor signaling pathway. *Science* 2003; 301: 640-643 [PMID: 12855817]
- 9 Covert MW, Leung TH, Gaston JE, Baltimore D. Achieving stability of lipopolysaccharide-induced NF-kappaB activation. *Science* 2005; 309: 1854-1857 [PMID: 16166516]
- 10 Akira S, Uematsu S, Takeuchi O. Pathogen recognition and innate immunity. *Cell* 2006; 124: 783-801 [PMID: 16497588]
- 11 Liang DY, Liu LM, Ye CG, Zhao L, Yu FP, Gao DY, Wang YY, Yang ZW, Wang YY. Inhibition of U II/UTR system relieves acute inflammation of liver through preventing activation of NF- $\kappa$ B pathway in ALF mice. *PLoS One* 2013; 8: e64895 [PMID: 23755157 DOI: 10.1371/journal.pone.0064895]
- 12 Leifeld L, Clemens C, Heller J, Trebicka J, Sauerbruch T, Spengler U. Expression of urotensin II and its receptor in human liver cirrhosis and fulminant hepatic failure. *Dig Dis Sci* 2010; 55: 1458-1464 [PMID: 19582578 DOI: 10.1007/s10620-009-0875-4]
- 13 O'Neill LA, Golenbock D, Bowie AG. The history of Toll-like receptors - redefining innate immunity. *Nat Rev Immunol* 2013; 13: 453-460 [PMID: 23681101 DOI: 10.1038/nri3446]
- 14 Rustagi A, Gale M. Innate antiviral immune signaling, viral evasion and modulation by HIV-1. *J Mol Biol* 2014; 426: 1161-1177 [PMID: 24326250 DOI: 10.1016/j.jmb.2013.12.003]
- 15 Zhao W. Negative regulation of TBK1-mediated antiviral immunity. *FEBS Lett* 2013; 587: 542-548 [PMID: 23395611 DOI: 10.1016/j.febslet.2013.01.052]
- 16 Liehl P, Zuzarte-Luís V, Chan J, Zillinger T, Baptista F, Carapau D, Konert M, Hanson KK, Carret C, Lassnig C, Müller M, Kalinke U, Saeed M, Chora AF, Golenbock DT, Strobl B, Prudêncio M, Coelho LP, Kappe SH, Superti-Furga G, Pichlmair A, Vigário AM, Rice CM, Fitzgerald KA, Barchet W, Mota MM. Host-cell sensors for Plasmodium activate innate immunity against liver-stage infection. *Nat Med* 2014; 20: 47-53 [PMID: 24362933 DOI: 10.1038/nm.3424]
- 17 Royer PJ, Rogers AJ, Wooldridge KG, Tighe P, Mahdavi J, Rittig MG, Ala'Aldeen D. Deciphering the contribution of human meningeal cells to the inflammatory and antimicrobial response at the meninges. *Infect Immun* 2013; 81: 4299-4310 [PMID: 24002066 DOI: 10.1128/IAI.00477-13]
- 18 Di Paolo NC, Doronin K, Baldwin LK, Papayanopoulou T, Shayakhmetov DM. The transcription factor IRF3 triggers "defensive suicide" necrosis in response to viral and bacterial pathogens. *Cell Rep* 2013; 3: 1840-1846 [PMID: 23770239 DOI: 10.1016/j.celrep]
- 19 Shaik-Dasthagirisahab YB, Huang N, Gibson FC. Inflammatory response to Porphyromonas gingivalis partially requires interferon regulatory factor (IRF) 3. *Innate Immun* 2014; 20: 312-319 [PMID: 23803413 DOI: 10.1177/1753425913492180]
- 20 Shim DW, Han JW, Sun X, Jang CH, Koppula S, Kim TJ, Kang TB, Lee KH. Lysimachia clethroides Duby extract attenuates inflammatory response in Raw 264.7 macrophages stimulated with lipopolysaccharide and in acute lung injury mouse model. *J Ethnopharmacol* 2013; 150: 1007-1015 [PMID: 24145006 DOI: 10.1016/j.jep.2013.09.056]
- 21 Song Y, Dou H, Gong W, Liu X, Yu Z, Li E, Tan R, Hou Y. Bis-N-norgliovictin, a small-molecule compound from marine fungus, inhibits LPS-induced inflammation in macrophages and improves survival in sepsis. *Eur J Pharmacol* 2013; 705: 49-60 [PMID: 23438875 DOI: 10.1016/j.ejphar.2013.02.008]
- 22 Siegfried A, Berchtold S, Manncke B, Deuschle E, Reber J, Ott T, Weber M, Kalinke U, Hofer MJ,

#### ■应用要点

主要体现在阐明 U II/UT系统介导ALF的机制, 以期更加深该地揭示ALF发生发展的规律。



## ■同行评价

本文对急性肝衰竭形成的原因有很好的实验价值.

- Hatesuer B, Schughart K, Gailus-Durner V, Fuchs H, Hrabe de Angelis M, Weber F, Hornef MW, Autenrieth IB, Bohn E. IFIT2 is an effector protein of type I IFN-mediated amplification of lipopolysaccharide (LPS)-induced TNF- $\alpha$  secretion and LPS-induced endotoxin shock. *J Immunol* 2013; 191: 3913-3921 [PMID: 24014876 DOI: 10.4049/jimmunol.1203305]
- 23 Thomas E, Gonzalez VD, Li Q, Modi AA, Chen W, Noureddin M, Rotman Y, Liang TJ. HCV infection induces a unique hepatic innate immune response associated with robust production of type III interferons. *Gastroenterology* 2012; 142: 978-988 [PMID: 22248663 DOI: 10.1053/j.gastro.2011.12.055]
- 24 Yu GY, He G, Li CY, Tang M, Grivennikov S, Tsai WT, Wu MS, Hsu CW, Tsai Y, Wang LH, Karin M. Hepatic expression of HCV RNA-dependent RNA polymerase triggers innate immune signaling and cytokine production. *Mol Cell* 2012; 48: 313-321 [PMID: 22959272 DOI: 10.1016/j.molcel.2012.07.032]
- 25 Kang JW, Koh EJ, Lee SM. Melatonin protects liver against ischemia and reperfusion injury through inhibition of toll-like receptor signaling pathway. *J Pineal Res* 2011; 50: 403-411 [PMID: 21355876 DOI: 10.1111/j.1600-079X.2011.00858.x]
- 26 Szabo G, Petrasek J, Bala S. Innate immunity and alcoholic liver disease. *Dig Dis* 2012; 30 Suppl 1: 55-60 [PMID: 23075869 DOI: 10.1159/000341126]
- 27 Cerezo LA, Remáková M, Tomčík M, Gay S, Neidhart M, Lukanidin E, Pavelka K, Grigorian M, Vencovsky J, Senolt L. The metastasis-associated protein S100A4 promotes the inflammatory response of mononuclear cells via the TLR4 signalling pathway in rheumatoid arthritis. *Rheumatology* (Oxford) 2014 Mar 18. [Epub ahead of print] [PMID: 24643522]

编辑 田滢 电编 鲁亚静



## 姜黄素对胰腺癌细胞上皮间质转化的影响

庞慧芳, 覃华, 赵秋, 许琮, 赵慧贞, 朱亮, 黎培员, 李德民

庞慧芳, 覃华, 赵秋, 许琮, 赵慧贞, 朱亮, 黎培员, 李德民, 华中科技大学同济医学院附属同济医院消化内科 湖北省武汉市 430030

庞慧芳, 包头医学院第二附属医院消化内科 内蒙古自治区包头市 014030

庞慧芳, 住院医师, 主要从事消化系统肿瘤的临床与基础研究。

作者贡献分布: 此课题由庞慧芳与李德民设计; 研究过程由庞慧芳、覃华与赵慧贞操作完成; 研究所用新试剂与分析工具由赵秋提供; 数据分析由朱亮与黎培员完成; 本论文写作由庞慧芳与许琮完成。

通讯作者: 李德民, 副主任医师, 430030, 湖北省武汉市解放大道1095号, 华中科技大学同济医学院附属同济医院消化内科。deminli@126.com

电话: 027-83663334

收稿日期: 2014-03-27 修回日期: 2014-04-22

接受日期: 2014-04-30 在线出版日期: 2014-06-28

### Curcumin inhibits TGF- $\beta$ 1-induced epithelial-mesenchymal transition of pancreatic cancer cells

Hui-Fang Pang, Hua Qin, Qiu Zhao, Cong Xu, Hui-Zhen Zhao, Liang Zhu, Pei-Yuan Li, De-Min Li

Hui-Fang Pang, Hua Qin, Qiu Zhao, Cong Xu, Hui-Zhen Zhao, Liang Zhu, Pei-Yuan Li, De-Min Li, Department of Gastroenterology, Tongji Hospital, Tongji Medical College of Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, Hubei Province, China

Hui-Fang Pang, Department of Gastroenterology, the Second Affiliated Hospital of Baotou Medical College, Baotou 014030, Inner Mongolia Autonomous Region, China

Correspondence to: De-Min Li, Associate Chief Physician, Department of Gastroenterology, Tongji Hospital, Tongji Medical College of Huazhong University of Science and Technology, 1095 Jiefang Avenue, Wuhan 430030, Hubei Province, China. deminli@126.com

Received: 2014-03-27 Revised: 2014-04-22

Accepted: 2014-04-30 Published online: 2014-06-28

### Abstract

**AIM:** To investigate the effect of curcumin on epithelial-mesenchymal transition (EMT) of pancreatic cancer cells and the implications for pancreatic cancer invasion and metastasis.

**METHODS:** Three pancreatic cancer cell lines PANC-1, AsPC-1 and BxPC-3, with various features of cell differentiation, were used. Total proteins extracted from them were used to determine protein expression of EMT mark-

ers E-cadherin and Vimentin by Western blot. PANC-1 cells, which have the capability of low differentiation and strong invasion and metastasis, were treated with transforming growth factor beta 1 (TGF- $\beta$ 1) at a final concentration of 10 ng/mL for 24 h, and cellular morphological changes were observed under a microscope. PANC-1 cells were then treated with 10 ng/mL TGF- $\beta$ 1, 10  $\mu$ mol/L curcumin + 10 ng/mL TGF- $\beta$ 1, and 10  $\mu$ mol/L curcumin, respectively. Untreated PANC-1 cells were used as normal controls. Total RNA and proteins were extracted to assay the expression of E-cadherin and Vimentin by real-time PCR and Western blot.

**RESULTS:** Western blot results showed that, the expression of E-cadherin protein in pancreatic cancer cell lines PANC-1, AsPC-1 and BxPC-3 increased in the ascending order ( $1.00 \pm 0.00$ ,  $1.36 \pm 0.04$ ,  $2.14 \pm 0.06$ ,  $P < 0.05$ ), but Vimentin decreased gradually ( $1.00 \pm 0.00$ ,  $0.60 \pm 0.05$ ,  $0.49 \pm 0.04$ ,  $P < 0.05$ ), which indicated that poorly differentiated PANC-1 cells had the most remarkable mesenchymal phenotype and stronger potential ability of invasion and metastasis than moderately and well differentiated AsPC-1 and BxPC-3 cells. TGF- $\beta$ 1 induced PANC-1 cells to present typical morphological changes of EMT. Real-time PCR and Western blot indicated that compared with the control group, the expression of E-cadherin in the TGF- $\beta$ 1 group was down-regulated significantly at both mRNA and protein levels ( $P < 0.05$ ), and Vimentin expression was up-regulated remarkably ( $P < 0.05$ ), which suggested that TGF- $\beta$ 1 can promote the EMT of PANC-1 cells. However, compared with the TGF- $\beta$ 1 group, the mRNA and protein expression of E-cadherin was up-regulated gradually in the Cur + TGF- $\beta$ 1 and Cur group ( $P < 0.05$  for both), and that of Vimentin was down-regulated ( $P < 0.05$  for both).

**CONCLUSION:** Curcumin can inhibit TGF- $\beta$ 1-induced EMT of PANC-1 cells.

© 2014 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

### ■背景资料

胰腺癌是一种预后极差的消化系统恶性肿瘤, 5年生存率低于5%, 他具有较强的侵袭转移能力和放化疗抵抗性。上皮间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)在许多恶性肿瘤的侵袭和转移过程中起到重要作用。

### ■同行评议者

谭晓冬, 教授, 中国医科大学附属盛京医院

## ■研究前沿

手术切除、放疗和吉西他滨为基础的化疗手段对治疗侵袭转移性胰腺癌都具有缺陷和不足,因此研发出更加有效的治疗药物是我们亟待解决的问题。

**Key Words:** Curcumin; Pancreatic cancer; Epithelial-mesenchymal transition

Pang HF, Qin H, Zhao Q, Xu C, Zhao HZ, Zhu L, Li PY, Li DM. Curcumin inhibits TGF- $\beta$ 1-induced epithelial-mesenchymal transition of pancreatic cancer cells. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(18): 2565-2571 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/2565.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v22.i18.2565>

## 摘要

**目的:** 探讨姜黄素(curcumin, Cur)抑制胰腺癌细胞上皮间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)及其影响胰腺癌侵袭转移的潜在机制。

**方法:** 常规培养3种不同分化特征的胰腺癌细胞株PANC-1、AsPC-1、BxPC-3细胞,采用Western blot法检测其EMT标志物E-cadherin、Vimentin蛋白的表达。以终浓度10 ng/mL的转化生长因子- $\beta$ 1(transforming growth factor  $\beta$ 1, TGF- $\beta$ 1)处理低分化PANC-1细胞24 h后,在倒置显微镜下观察其形态变化。分别以10 ng/mL TGF- $\beta$ 1、10  $\mu$ mol/L Cur+10 ng/mL TGF- $\beta$ 1、10  $\mu$ mol/L Cur处理PANC-1细胞,另设空白对照组,分别采用Real-time PCR及Western blot法检测各组E-cadherin、Vimentin表达变化。

**结果:** Western blot结果显示, PANC-1、AsPC-1、BxPC-3细胞的E-cadherin蛋白表达依次增强( $1.00 \pm 0.00$ 、 $1.36 \pm 0.04$ 、 $2.14 \pm 0.06$ ,  $P < 0.05$ ), 而Vimentin表达则依次减弱( $1.00 \pm 0.00$ 、 $0.60 \pm 0.05$ 、 $0.49 \pm 0.04$ ,  $P < 0.05$ ), 这表明低分化的PANC-1细胞间质特性最强。TGF- $\beta$ 1刺激PANC-1细胞发生典型的EMT形态变化。Real-time PCR和Western blot结果均显示, PANC-1细胞经姜黄素及TGF- $\beta$ 1处理后, 与对照组相比, TGF- $\beta$ 1组E-cadherin mRNA及蛋白表达均明显下调(分别为 $0.67 \pm 0.05$ 、 $0.47 \pm 0.05$ ,  $P < 0.05$  vs 对照组), Vimentin基因mRNA及蛋白则明显上调(分别为 $2.38 \pm 0.14$ 、 $1.43 \pm 0.07$ ,  $P < 0.05$  vs 对照组), 说明TGF- $\beta$ 1促进PANC-1细胞EMT过程。而与TGF- $\beta$ 1组相比, Cur+TGF- $\beta$ 1及Cur组的E-cadherin表达具有上调趋势(mRNA分别为 $0.98 \pm 0.06$ 、 $1.34 \pm 0.08$ ,  $P < 0.05$  vs TGF- $\beta$ 1组; 蛋白为 $0.32 \pm 0.04$ 、 $0.68 \pm 0.06$ ,  $P < 0.05$  vs TGF- $\beta$ 1组), Vimentin却下调(mRNA分别为 $0.63 \pm 0.08$ 、 $0.99 \pm 0.07$ ,  $P < 0.05$  vs TGF- $\beta$ 1组; 蛋白分别为 $1.01 \pm 0.14$ 、 $0.57 \pm 0.06$ ,  $P < 0.05$  vs TGF- $\beta$ 1组), 其蛋白与mRNA表达结果基本

一致。这表明姜黄素具有阻断TGF- $\beta$ 1诱导的PANC-1细胞EMT效应。

**结论:** 姜黄素能够阻断TGF- $\beta$ 1诱导的PANC-1细胞的EMT过程, 从而抑制其侵袭转移。

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有。

**关键词:** 姜黄素; 胰腺癌; 上皮间质转化

**核心提示:** 上皮间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)是包括胰腺癌在内的多种肿瘤浸润、生长、侵袭和转移的重要机制之一, 姜黄素具有抑制转化生长因子- $\beta$ 1(transforming growth factor  $\beta$ 1)诱导的胰腺癌PANC-1细胞的EMT过程, 从而起到抗肿瘤作用。

庞慧芳, 覃华, 赵秋, 许琮, 赵慧贞, 朱亮, 黎培员, 李德民. 姜黄素对胰腺癌细胞上皮间质转化的影响. *世界华人消化杂志* 2014; 22(18): 2565-2571 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/2565.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v22.i18.2565>

## 0 引言

胰腺癌是胰腺导管上皮细胞来源的恶性肿瘤, 其侵袭和远处转移能力较强。目前认为, 上皮间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)是包括胰腺癌在内的多种肿瘤浸润、生长、侵袭和转移的重要机制之一<sup>[1-3]</sup>。EMT是指上皮细胞在特定情况下失去其极性向间质细胞表型转变的过程, 它具有促进肿瘤侵袭、转移播散和获得治疗耐受等作用<sup>[1,4]</sup>, 其特点为细胞黏附性下降或消失, 极性丧失, 细胞运动能力和侵袭力增强。EMT是胰腺癌具有高度转移潜能的基础。EMT发生的标志性事件是上皮标志物E-cadherin表达的缺失与减弱, 而间质标志物Vimentin表达增强<sup>[5]</sup>。

近年来人们围绕转化生长因子(transforming growth factor, TGF)/SMADs、Ras/ERK1/2、Wnt/ $\beta$ -catenin等EMT相关信号通路及其信号靶点广泛开展研究, 目的是寻找抑制或逆转肿瘤细胞EMT的分子机制, 以便研发出控制肿瘤侵袭、转移的靶向药物。中药姜黄素的抗纤维化及抗肿瘤作用已被广泛证实, 但以往的研究多集中在姜黄素对肿瘤细胞增殖、凋亡方面<sup>[6,7]</sup>, 关于针对其在肿瘤细胞EMT方面的研究甚少。

本研究选择3种不同分化特征的胰腺癌细胞株PANC-1、AsPC-1、BxPC-3, 从蛋白水平检



测其上皮与间质标志物, 并选择其中一种间质表型最显著、潜在侵袭能力最强的一种细胞株作为主要研究对象。人们认为, TGF- $\beta$ /SMADs 是EMT最经典的信号通路, TGF- $\beta$ 诱导胰腺癌细胞发生EMT是促进胰腺癌侵袭和转移的重要原因之一<sup>[8]</sup>。本小组前期研究证实, 以10 ng/mL TGF- $\beta$ 1处理胰腺癌BxPC-3细胞后, 其 EMT相关分子E-cadherin表达下调, Vimentin表达上调, 促进胰腺癌细胞发生EMT<sup>[9]</sup>。因此, 我们使用姜黄素与TGF- $\beta$ 1处理潜在转移能力最强的胰腺癌细胞, 检测其上皮和间质标志物, 分析探讨姜黄素对TGF- $\beta$ 1诱导的胰腺癌细胞EMT的影响。

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 人胰腺癌细胞株PANC-1、AsPC-1、BxPC-3细胞由同济医院肝病研究所保存备用。RPMI 1640高糖培养基购自美国Gibco公司。胎牛血清购自美国Hyclone公司。姜黄素(curcumin, Cur)(纯度>95%)购自美国Sigma公司。TGF- $\beta$ 1冻干粉购自美国Peprotech公司。E-cadherin兔抗人多克隆抗体、Vimentin兔抗人多克隆抗体购自美国Proteintech公司。 $\beta$ -actin兔抗人单克隆抗体、辣根过氧化物酶标记山羊抗兔IgG购自武汉谷歌生物公司。BCA蛋白定量试剂盒购自武汉博士德生物公司。Western凝胶试剂盒购自武汉博士德生物公司。TRIzol试剂购自美国Invitrogen公司。Real-time PCR逆转录试剂盒及SYBR Green Master Mix购自日本TaKaRa公司。NanoDrop 2000微量分光光度计购自美国Thermo Fisher公司, PCR引物由上海生工生物有限公司合成。

### 1.2 方法

**1.2.1 Western blot法检测胰腺癌PANC-1、AsPC-1、BxPC-3细胞E-cadherin、Vimentin蛋白表达:** (1)常规培养3种不同分化特征的胰腺癌细胞株PANC-1、BxPC-3、ASPC, 以RIPA蛋白裂解液裂解细胞提取其总蛋白, BCA法测定样本蛋白浓度, 再将蛋白样品与5 $\times$ SDS蛋白上样缓冲液按4:1混匀后, 于100 $^{\circ}$ C煮沸10-15 min使蛋白完全变性; (2)每个样本以等量蛋白(30  $\mu$ g)加样并进行10%SDS-PAGE凝胶电泳, 将蛋白转至PVDF膜上, 5%牛奶封闭液封闭后, 分别按比例稀释孵育E-cadherin(130 kDa, 1:1000)、Vimentin(54 kDa, 1:1000)、 $\beta$ -actin(43 kDa, 1:1000)一抗以及相应的HRP标记二抗, ECL显色; (3)用BioDoc-It 220凝胶成像系统(美国UVP

公司)以及Image J分析软件对图像条带作半定量分析比较EMT标志物的表达, 并间接判断其细胞表型的潜在侵袭转移能力。

**1.2.2 TGF- $\beta$ 1处理胰腺癌PANC-1细胞形态学观察:** (1)将常规培养的PANC-1细胞待生长融合度达到70%时, 用PBS清洗后以新鲜无血清培养基饥饿培养12 h; (2)实验组加入TGF- $\beta$ 1使终浓度为10 ng/mL, 对照组无需加药, 继续培养24 h; (3)在倒置相差显微镜下观察两组细胞的形态变化并拍照记录。

### 1.2.3 姜黄素对胰腺癌PANC-1细胞EMT的影响:

**(1)Real-time PCR检测PANC-1细胞E-cadherin、Vimentin的mRNA表达:** 将胰腺癌PANC-1细胞先用无血清培养基饥饿培养12 h, 再分别以10 ng/mL TGF- $\beta$ 1、10  $\mu$ mol/L Cur+10 ng/mL TGF- $\beta$ 1、10  $\mu$ mol/L Cur处理, 未用药处理组设为对照组, 处理48 h后采用TRIzol试剂盒提取细胞总RNA。采用NanoDrop 2000微量分光光度计测定RNA浓度和纯度, 再以TaKaRa逆转录试剂盒将RNA逆转录为cDNA, 使用SYBR Green试剂盒配制PCR反应液, 在StepOne Real-time PCR systems(ABI, USA)上按反应条件进行Real-time PCR反应。每组设3个复孔, 设 $\beta$ -actin为内参。E-cadherin上游引物序列为5'-ACAGCCCCGCCTTATGATTCTC-3', 下游引物序列为5'-AAGCGATTGCCCCATTCGTT-3'; Vimentin上游引物序列为5'-ACAGCCCCGCCTTATGATTCTC-3', 下游引物序列为5'-GACATGCTGTTCTCTGAATCTGAG-3';  $\beta$ -actin上游引物序列为5'-GTTGCGTTACACCTTTCTTG-3', 下游引物序列为5'-GACTGCTGTCACCTTCACCGT-3'。PCR反应条件为: 95 $^{\circ}$ C 30 s, 95 $^{\circ}$ C 5 s, 60 $^{\circ}$ C 30 s, 40个循环。将对照组mRNA表达量定为100%, 以 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法计算E-cadherin、Vimentin mRNA相对表达量, 并分析比较各组基因表达差异; (2)Western blot法检测PANC-1细胞E-cadherin、Vimentin的蛋白表达: 将PANC-1细胞以姜黄素和TGF- $\beta$ 1如同上述处理48 h后, 以RIPA蛋白裂解液提取细胞总蛋白, 以BCA法对样本蛋白定量及常规变性处理。每组以30  $\mu$ g加样再进行电泳、转膜、封闭后, 分别孵育一抗E-cadherin(1:1000)、Vimentin(1:1000)、 $\beta$ -actin(1:1000)及HRP标记二抗, ECL显色。再以BioDoc-It 220凝胶成像系统和Image J分析软件对图像条带作半定量分析并比较各组E-cadherin、Vimentin的蛋白表达

## ■ 相关报道

有人们广泛研究证实中药姜黄素的抗纤维化及抗肿瘤作用, 但以往的研究多集中在姜黄素对肿瘤细胞增殖、凋亡方面。近年来刘红军等首次报道了姜黄素通过阻断和逆转膀胱癌T24细胞EMT过程, 抑制其侵袭和迁移的能力。

### ■创新盘点

本研究结果初步认为姜黄素具有抑制并阻断转化生长因子- $\beta$ 1诱导的胰腺癌PANC-1细胞的EMT过程,抑制其侵袭转移可能,并且其阻断机制可能通过介导TGF- $\beta$ /SMADs信号通路起作用。

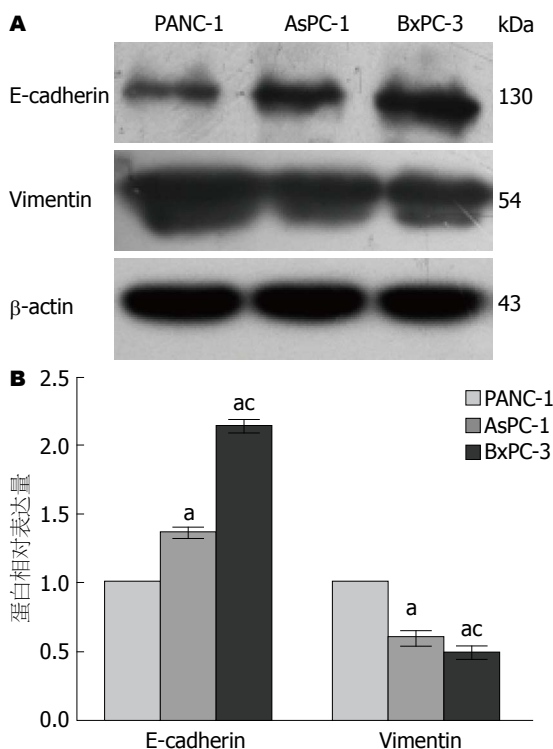


图1 胰腺癌PANC-1、BxPC-3、AsPC细胞E-cadherin、Vimentin的蛋白表达变化。A: Western blot蛋白条带; B: 蛋白相对表达量。\* $P < 0.05$  vs PANC-1细胞; \* $P < 0.05$  vs AsPC-1细胞。

变化。

**统计学处理** 实验数据均以mean ± SD表示,应用SPSS17.0统计软件进行统计分析,多重均数比较采用单因素方差分析(one-way ANOVA),组间比较采用LSD组间 $t$ 检验,  $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 Western blot法检测胰腺癌PANC-1、AsPC-1、BxPC-3细胞E-cadherin、Vimentin蛋白表达** Western blot结果显示,胰腺癌PANC-1、AsPC-1、BxPC-3细胞中E-cadherin蛋白的相对表达量分别为1.00 ± 0.00、1.36 ± 0.04、2.14 ± 0.06,其蛋白表达水平依次增强,各组间差异均具有显著性( $P < 0.05$ );而Vimentin蛋白表达量分别为1.00 ± 0.00、0.60 ± 0.05、0.49 ± 0.04,其表达则依次减弱,组间差异均有显著性( $P < 0.05$ )。这表明低分化的PANC-1细胞间质表型特征最显著,其潜在侵袭转移能力可能较中、高分化的AsPC-1、BxPC-3细胞强(图1)。

**2.2 TGF- $\beta$ 1处理胰腺癌PANC-1细胞形态学变化** 倒置相差显微镜下可见,与对照组相比, TGF- $\beta$ 1处理组胰腺癌PANC-1细胞的细胞间隙变宽,由原来的紧密连接变得排列松散,细胞形态由扁

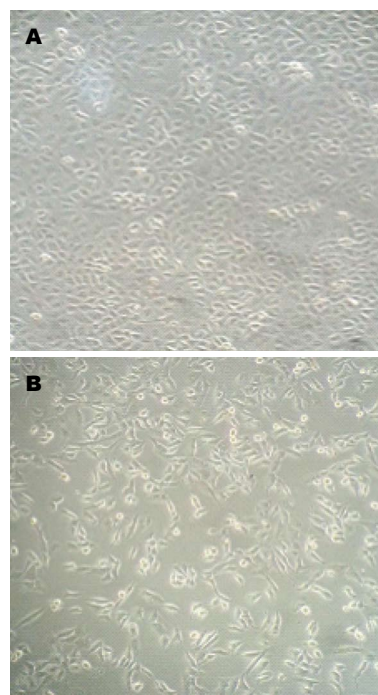


图2 10 ng/mL的TGF- $\beta$ 1处理24 h后胰腺癌PANC-1细胞的形态学变化( $\times 200$ )。A: Control; B: TGF- $\beta$ 1。TGF- $\beta$ 1: 转化生长因子- $\beta$ 1。

椭圆形变为长梭形,细胞极性丧失,细胞由上皮向间质转化,即发生了典型的EMT形态变化(图2)。

### 2.3 姜黄素对TGF- $\beta$ 1诱导的胰腺癌PANC-1细胞EMT的影响

**2.3.1 胰腺癌PANC-1细胞E-cadherin、Vimentin的mRNA表达变化:** Real-time PCR结果显示,胰腺癌PANC-1细胞经姜黄素及TGF- $\beta$ 1处理后,各组E-cadherin的mRNA相对表达量分别为1.00 ± 0.00、0.67 ± 0.05、0.98 ± 0.06、1.34 ± 0.08,而Vimentin mRNA相对表达量分别为1.00 ± 0.00、2.38 ± 0.14、0.63 ± 0.08、0.99 ± 0.07。与对照组相比, TGF- $\beta$ 1组的E-cadherin表达下调, Vimentin表达则显著上调,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ );而Cur+TGF- $\beta$ 1组的E-cadherin表达无明显变化( $P > 0.05$ ), Vimentin则明显下调( $P < 0.05$ ); Cur组的E-cadherin显著上调( $P < 0.05$ ), Vimentin则无明显变化( $P > 0.05$ )。此外,与TGF- $\beta$ 1组相比, Cur+TGF- $\beta$ 1及Cur组的E-cadherin表达上调, Vimentin却下调,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。该结果表明,姜黄素对TGF- $\beta$ 1诱导的胰腺癌PANC-1细胞具有抑制并阻断EMT作用(图3)。

**2.3.2 胰腺癌PANC-1细胞E-cadherin、Vimentin的蛋白表达变化:** Western blot结果显示, PANC-1细胞经姜黄素及TGF- $\beta$ 1处理后,各组E-cadherin

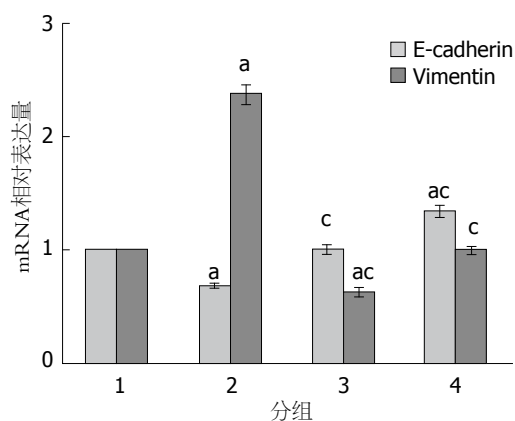


图 3 姜黄素对TGF-β1诱导的胰腺癌PANC-1细胞E-cadherin、Vimentin mRNA表达变化。1: Control组; 2: TGF-β1组; 3: Cur+TGF-β1组; 4: Cur组。\* $P < 0.05$  vs Control组;  $P < 0.05$  vs TGF-β1组。TGF-β1: 转化生长因子-β1; Cur: 姜黄素。

蛋白表达量分别为 $1.00 \pm 0.00$ 、 $0.47 \pm 0.05$ 、 $0.32 \pm 0.04$ 、 $0.68 \pm 0.06$ , 而Vimentin蛋白相对表达量分别为 $1.00 \pm 0.00$ 、 $1.43 \pm 0.07$ 、 $1.01 \pm 0.14$ 、 $0.57 \pm 0.06$ 。与对照组相比, TGF-β1组和Cur+TGF-β1组的E-cadherin蛋白表达下调, 而Cur组与前两者相比较E-cadherin蛋白表达量则明显上调, 差异均有统计学意义( $P < 0.05$ ); 与对照组相比, TGF-β1组Vimentin表达显著上调( $P < 0.05$ ), Cur组Vimentin表达则下调( $P < 0.05$ ), Cur+TGF-β1组的表达无明显差异( $P > 0.05$ ); 与TGF-β1组比较, Cur+TGF-β1及Cur组Vimentin表达依次下调, 差异均有显著性( $P < 0.05$ )。因此, 从蛋白水平上, 进一步说明姜黄素具有阻断TGF-β1诱导PANC-1细胞的EMT效应(图4)。

### 3 讨论

上皮来源的恶性肿瘤在侵袭转移过程中常常伴发上皮表型的缺失及具有较强侵袭转移能力的间质表型的获得, 即发生EMT。E-cadherin是典型的上皮标志物, 其表达减弱或消失在胰腺癌侵袭转移过程中起重要作用<sup>[10,11]</sup>。Vimentin作为间质细胞最经典的表型蛋白, 其过表达被认为EMT较可靠的判断指标<sup>[12]</sup>。本研究Western blot结果显示, 低分化特征的胰腺癌PANC-1细胞的E-cadherin表达最弱, 而Vimentin表达最强, 认为其间质表型最显著且潜在侵袭转移能力可能最强, 这与文献报道基本一致<sup>[13]</sup>。以经典的EMT诱导因子TGF-β1刺激PANC-1细胞后发生了典型的EMT形态变化, 镜下可见, 细胞间隙变宽, 由

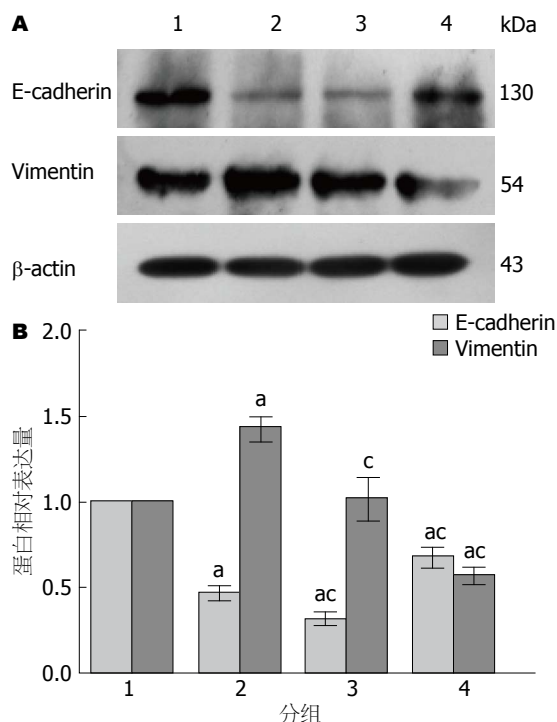


图 4 姜黄素对TGF-β1诱导的胰腺癌PANC-1细胞E-cadherin、Vimentin的蛋白表达变化。A: Western blot蛋白条带; B: 蛋白相对表达量。1: Control组; 2: TGF-β1组; 3: Cur+TGF-β1组; 4: Cur组。\* $P < 0.05$  vs Control组;  $P < 0.05$  vs TGF-β1组。TGF-β1: 转化生长因子-β1; Cur: 姜黄素。

原来的紧密连接变得排列松散, 细胞形态由扁椭圆形变为长梭形, 细胞极性丧失, 细胞由上皮向间质表型转化。这与本小组前期研究结果基本一致<sup>[9]</sup>。

已有的研究显示, 姜黄素可阻断一些上皮细胞的EMT过程。赵爱青等<sup>[14]</sup>报道, 姜黄素可能通过下调单侧输尿管梗阻(unilateral urethral obstruction, UUU)诱导的肾间质纤维化模型大鼠组织中TGF-β1、α-平滑肌激动蛋白(α-smooth muscle actin, α-SMA)及Vimentin蛋白表达, 从而抑制UUU大鼠肾小管EMT过程。杨丽霞等<sup>[15]</sup>的研究显示, 姜黄素通过抑制α-SMA及增强E-cadherin的表达, 下调胶原I、胶原III和纤连蛋白(fibronectin, FN)的表达, 从而抑制TGF-β1诱导的HK-2细胞的转分化及肾间质纤维化过程。李彧等<sup>[16]</sup>在此基础上证实, 姜黄素通过干预TGF-β1/SMADs信号转导途径的多个位点阻断HK-2细胞的EMT过程。他们也在UUO模型大鼠肾组织中观察到α-SMA表达增强, E-cadherin表达减弱; 姜黄素处理组的α-SMA及TGF-β1蛋白与UUO组比较显著下降, E-cadherin和Smad7蛋

### ■应用要点

随着人们对姜黄素抑制肿瘤细胞发生EMT及侵袭转移作用机制研究的不断深入和探索, 姜黄素有望成为新型、高效、安全的防癌及抗癌药物, 并造福广大癌症患者, 延长寿命及提高生存质量。



### ■同行评价

本文针对姜黄素对胰腺癌细胞上皮间质转化的影响进行研究,行文流畅,具有一定的科学性和创新性。

白表达明显升高,并进一步证实上述结论<sup>[17]</sup>。

近年来有研究证实,姜黄素能够阻断肿瘤上皮细胞的EMT过程。刘红军等<sup>[18]</sup>的研究显示,姜黄素通过阻滞G<sub>1</sub>期细胞抑制膀胱癌细胞T24的细胞增殖及细胞周期,促进细胞凋亡过程,并用毒性较低浓度姜黄素干预后,上皮标志物CK及E-cadherin表达上调,间质标志物Vimentin及SMA表达下调,从而逆转T24细胞的间质表型,降低肿瘤侵袭和迁移能力,起到抗肿瘤作用。该项研究表明姜黄素使膀胱癌细胞T24发生由间质向上皮转化,也是国内首次报道姜黄素具有抑制肿瘤细胞EMT的作用。

然而,为了证实姜黄素能够抑制胰腺癌的上皮间质转化过程,本研究以姜黄素处理TGF- $\beta$ 1诱导的胰腺癌PANC-1细胞并从mRNA及蛋白水平检测其EMT指标。Real-time PCR与Western blot实验结果均提示姜黄素对TGF- $\beta$ 1诱导的PANC-1细胞具有抑制EMT作用。与对照组相比,TGF- $\beta$ 1组的E-cadherin表达下调,Vimentin表达则上调,差异均有统计学意义( $P<0.05$ );与TGF- $\beta$ 1组比较,Cur+TGF- $\beta$ 1及Cur组的Vimentin表达具有下调趋势,而E-cadherin表达具有上调趋势。我们的研究结果进一步证实上述结论,初步认为姜黄素具有抑制并阻断TGF- $\beta$ 1诱导的胰腺癌PANC-1细胞的EMT过程,并且其阻断机制可能通过介导TGF- $\beta$ /SMADs信号通路起作用,有待进一步研究SMAD-依赖与非依赖途径中相关信号来证实。

总之,低分化的胰腺癌PANC-1细胞的潜在侵袭转移能力较强,姜黄素能够阻断TGF- $\beta$ 1诱导的胰腺癌PANC-1细胞的上皮向间质转化过程,从而降低其侵袭及远处转移可能。因此,姜黄素可能是胰腺癌潜在的治疗药物。

### 4 参考文献

- 1 Polyak K, Weinberg RA. Transitions between epithelial and mesenchymal states: acquisition of malignant and stem cell traits. *Nat Rev Cancer* 2009; 9: 265-273 [PMID: 19262571 DOI: 10.1038/nrc2620]
- 2 Rhim AD, Mirek ET, Aiello NM, Maitra A, Bailey JM, McAllister F, Reichert M, Beatty GL, Rustgi AK, Vonderheide RH, Leach SD, Stanger BZ. EMT and dissemination precede pancreatic tumor formation. *Cell* 2012; 148: 349-361 [PMID: 22265420]
- 3 Cano CE, Motoo Y, Iovanna JL. Epithelial-to-mesenchymal transition in pancreatic adenocarcinoma. *Sci World J* 2010; 10: 1947-1957 [PMID: 20890584 DOI: 10.1100/tsw.2010.183]
- 4 Arumugam T, Ramachandran V, Fournier KF, Wang H, Marquis L, Abbruzzese JL, Gallick GE,

Logsdon CD, McConkey DJ, Choi W. Epithelial to mesenchymal transition contributes to drug resistance in pancreatic cancer. *Cancer Res* 2009; 69: 5820-5828 [PMID: 19584296 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-08-2819]

- 5 殷涛,王春友,赵刚,刘涛,周峰,陶京.转化生长因子- $\beta$ 1诱导的上皮向间叶转化对胰腺腺侵袭和转移的意义. *华中科技大学学报(医学版)* 2007; 36: 67-70
- 6 Kunnumakkara AB, Guha S, Krishnan S, Diagaradjane P, Gelovani J, Aggarwal BB. Curcumin potentiates antitumor activity of gemcitabine in an orthotopic model of pancreatic cancer through suppression of proliferation, angiogenesis, and inhibition of nuclear factor-kappaB-regulated gene products. *Cancer Res* 2007; 67: 3853-3861 [PMID: 17440100]
- 7 Guo LD, Chen XJ, Hu YH, Yu ZJ, Wang D, Liu JZ. Curcumin inhibits proliferation and induces apoptosis of human colorectal cancer cells by activating the mitochondria apoptotic pathway. *Phytother Res* 2013; 27: 422-430 [PMID: 22628241 DOI: 10.1002/ptr.4731]
- 8 Thiery JP, Sleeman JP. Complex networks orchestrate epithelial-mesenchymal transitions. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2006; 7: 131-142 [PMID: 16493418]
- 9 Zhu L, Qin H, Li PY, Xu SN, Pang HF, Zhao HZ, Li DM, Zhao Q. Response gene to complement-32 enhances metastatic phenotype by mediating transforming growth factor beta-induced epithelial-mesenchymal transition in human pancreatic cancer cell line BxPC-3. *J Exp Clin Cancer Res* 2012; 31: 29 [PMID: 22458379 DOI: 10.1186/1756-9966-31-29]
- 10 von Burstin J, Eser S, Paul MC, Seidler B, Brandl M, Messer M, von Werder A, Schmidt A, Mages J, Pagel P, Schnieke A, Schmid RM, Schneider G, Saur D. E-cadherin regulates metastasis of pancreatic cancer in vivo and is suppressed by a SNAIL/HDAC1/HDAC2 repressor complex. *Gastroenterology* 2009; 137: 361-371, 371.e1-5 [PMID: 19362090 DOI: 10.1053/j.gastro.2009.04.004]
- 11 Pryczynicz A, Guzińska-Ustymowicz K, Kemona A, Czyżewska J. Expression of the E-cadherin-catenin complex in patients with pancreatic ductal adenocarcinoma. *Folia Histochem Cytobiol* 2010; 48: 128-133 [PMID: 20529828 DOI: 10.2478/v10042-008-0089-1]
- 12 Kokkinos MI, Wafai R, Wong MK, Newgreen DF, Thompson EW, Waltham M. Vimentin and epithelial-mesenchymal transition in human breast cancer-observations in vitro and in vivo. *Cells Tissues Organs* 2007; 185: 191-203 [PMID: 17587825]
- 13 殷涛,王春友,熊炯忻,陶京,赵刚. Vimentin在胰腺腺癌细胞中的表达及临床意义. *世界华人消化杂志* 2007; 15: 3822-3825
- 14 赵爱青,张晓明,侯恒,李荣山,马存根.姜黄素对单侧输尿管梗阻大鼠肾小管上皮细胞转分化影响的研究. *中国中西医结合急救杂志* 2007; 14: 348-351
- 15 杨丽霞,李戡,王谦,李健,李亚东,刘铜华,牛建昭.姜黄素对TGF- $\beta$ 1诱导人肾小管上皮细胞转分化及分泌细胞外基质成分的影响. *中国中西医结合肾病杂志* 2008; 9: 1040-1043
- 16 李戡,杨丽霞,陈朝青,李健,李亚东,牛建昭.姜黄素对肾小管上皮细胞转分化smad信号转导途径的影响. *北京中医药大学学报* 2009; 32: 670-673
- 17 Li Y, Chen ZQ, Li YD. [Effects of curcumin on the epithelial mesenchymal transition and TGF-beta/Smads signaling pathway in unilateral ureteral ob-

struction rats]. Zhongguo Zhongxiyijiehe Zazhi 2011; 18  
31: 1224-1228 [PMID: 22013801]

刘红军, 肖胜军, 莫曾南. 姜黄素促进膀胱癌细胞T24  
间质-上皮转化. 现代预防医学 2011; 38: 2565-3567

编辑 郭鹏 电编 鲁亚静



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2014年版权归百世登出版集团  
有限公司所有

## • 消息 •

### 《世界华人消化杂志》再次入选《中文核心期刊要目总览》 (2011年版)

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

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

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

# 黄连素对结肠癌细胞系HT-29增殖和凋亡的影响

李湘楚, 熊建光, 程正位, 程思, 刘启胜

## ■背景资料

结肠癌是最常见的恶性肿瘤之一, 严重威胁人类身心健康。黄连素是一种用于临床的中药, 目前研究发现其具有广泛的抗肿瘤活性, 但黄连素对结肠癌的作用及其机制不明。

李湘楚, 熊建光, 程正位, 程思, 刘启胜, 咸宁市中心医院消化内科 湖北省咸宁市 437100

李湘楚, 副主任医师, 主要从事消化系统肿瘤的研究。

湖北省自然科学基金资助项目, Nos. 2012FFC115, 2011CDC149

作者贡献分布: 李湘楚负责细胞培养、MTT和流式检测以及文章写作; 熊建光负责Western blot检测; 程正位负责RT-PCR部分检测; 程思负责实验数据分析; 刘启胜负责课题设计。

通讯作者: 刘启胜, 副主任医师, 437100, 湖北省咸宁市金桂路228号, 咸宁市中心医院消化内科. 41040402@qq.com

收稿日期: 2014-04-13 修回日期: 2014-05-04

接受日期: 2014-05-06 在线出版日期: 2014-06-28

## Effect of berberine on proliferation and apoptosis of colon cancer HT-29 cells

Xiang-Chu Li, Jian-Guang Xiong, Zheng-Wei Cheng, Si Cheng, Qi-Sheng Liu

Xiang-Chu Li, Jian-Guang Xiong, Zheng-Wei Cheng, Si Cheng, Qi-Sheng Liu, Department of Gastroenterology, Xianning Central Hospital, Xianning 437100, Hubei Province, China

Supported by: Hubei Province Natural Science Fund, Nos. 2012FFC115 and 2011CDC149

Correspondence to: Qi-Sheng Liu, Associate Chief Physician, Department of Gastroenterology, Xianning Central Hospital, 228 Jingui Road, Xianning 437100, Hubei Province, China. 41040402@qq.com

Received: 2014-04-13 Revised: 2014-05-04

Accepted: 2014-05-06 Published online: 2014-06-28

## Abstract

**AIM:** To investigate the effect of berberine on cell proliferation in the human cancer cell line HT-29 and the underlying mechanisms.

**METHODS:** HT-29 cells in logarithmic growth phase were divided into a control group and a berberine group. The cells in the control group were normally cultured and cells in the berberine group were incubated with berberine (3  $\mu\text{mol/L}$ ). MTT assay and flow cytometry were used to examine cell proliferation and apoptotic changes in the two groups after incubation for 72 h. The mRNA expression of JAK2, STAT3, Bax and Bcl-2 was detected by RT-PCR. The changes in expression of JAK2, STAT3, p-JAK2, and p-STAT3 proteins were detected by Western blot. The activity of Caspase 3 was measured using a caspase 3 colorimetric assay kit.

**RESULTS:** Compared with the control group, the proliferation of HT-29 cells in the berberine group was significantly decreased ( $P < 0.05$ ), but the apoptosis rate in the berberine group was significantly increased ( $P < 0.05$ ). After treatment with berberine, the mRNA level of Bax was increased, the mRNA levels of Bcl-2 was decreased and the mRNA level of JAK2 and STAT3 had no significant changes. Western blot results showed that the expression of total JAK2 and STAT3 proteins showed no significant changes ( $P < 0.05$ ), the expression of p-JAK2, p-STAT3 and Bcl-2 was decreased, and the expression of Bcl-2 was increased ( $P < 0.05$ ). Compared with the control group, the activity of Caspase 3 in the berberine group was significantly increased ( $P < 0.05$ ).

**CONCLUSION:** Berberine can inhibit the proliferation and promote the apoptosis of HT-29 cells possibly through attenuating the activation of the JAK2/ STAT3 signaling pathway.

© 2014 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

**Key Words:** Berberine; HT-29 cells; Proliferation; Apoptosis; JAK2/STAT3

Li XC, Xiong JG, Cheng ZW, Cheng S, Liu QS. Effect of berberine on proliferation and apoptosis of colon cancer HT-29 cells. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(18): 2572-2577 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/2572.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i18.2572>

## 摘要

**目的:** 探讨黄连素(berberine, BER)对人结肠癌细胞株HT-29的作用及其机制。

**方法:** 将对数生长期HT-29细胞分成对照组和黄连素组。对照组细胞常规培养, 黄连素组细胞培养体系中加入黄连素(3  $\mu\text{mol/L}$ )。各组细胞培养72 h后, 利用MTT检测细胞增殖; 流式检测细胞凋亡, RT-PCR检测细胞JAK2、

## ■同行评议者

许剑民, 教授, 上海市复旦大学附属中山医院普外科



STAT3、Bax和Bcl-2基因表达; Western blot检测细胞中JAK2、STAT3、p-JAK2、p-STAT3、Bax和Bcl-2蛋白的变化, Caspase3活性试剂盒检测Caspase3活性。

**结果:** 黄连素组与对照组相比, HT-29细胞增殖率明显下降( $P<0.05$ ), 凋亡率明显升高( $P<0.05$ ), RT-PCR检测显示, 黄连素组与对照组相比Bax mRNA水平增高, Bcl-2 mRNA水平降低, 但JAK2和STAT3 mRNA表达无明显差异。Western blot检测显示, 黄连素组与对照组相比JAK2、STAT总蛋白无明显变化( $P>0.05$ ), 但p-JAK2、p-STAT3和Bcl-2表达水平明显降低, Bax增高( $P<0.05$ ), Caspase3活性试剂盒检测显示黄连素组与对照组相比Caspase3活性明显增加( $P<0.05$ )。

**结论:** 黄连素通过抑制JAK2/STAT3信号传导通路抑制HT-29细胞增殖和促进HT-29细胞凋亡。

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有。

**关键词:** 黄连素; HT-29; 增殖; 凋亡; JAK2/STAT3

**核心提示:** 本实验以结肠癌细胞系HT-29为靶细胞, 进一步证实了JAK2/STAT3信号通路是结肠癌发生的重要致病机制, 黄连素可通过抑制JAK2/STAT3信号通路激活而促进HT-29细胞凋亡, 抑制HT-29增殖, 从而达到抗肿瘤的效果。

李湘楚, 熊建光, 程正位, 程思, 刘启胜. 黄连素对结肠癌细胞系HT-29增殖和凋亡的影响. 世界华人消化杂志 2014; 22(18): 2572-2577 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/2572.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v22.i18.2572>

## 0 引言

结肠癌是最常见的恶性肿瘤之一, 严重威胁人类身心健康。手术被认为是目前治疗结肠癌的主要手段<sup>[1,2]</sup>。但多数结肠癌发现时已是中晚期, 不适于手术。临床上一一般采用以化疗为主、放疗、生物免疫治疗等为辅的治疗手段<sup>[1,2]</sup>。但化疗有巨大的不良反应, 因而采用中医药结合化疗治疗中晚期结肠癌越来越显出优势<sup>[3-7]</sup>。黄连素是我国常用的一味中药, 可从黄连、黄柏、三颗针等植物中提取, 因其具有治疗腹泻的作用而被广泛应用于临床<sup>[8,9]</sup>。目前研究发现黄连素具有抑制细胞增殖和促进细胞凋亡的作用<sup>[10,11]</sup>。结肠癌发生被认为是细胞凋亡与细胞增殖平衡失调的结果<sup>[8,9]</sup>。JAK2/STAT3信号通路在结肠癌增殖和凋亡中扮演重要角色<sup>[12,13]</sup>。本研究以人结肠癌细胞

株HT-29为靶细胞, 探讨黄连素对人结肠癌细胞株HT-29的作用及其作用机制。

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 人结肠癌细胞株HT-29, 中南大学湘雅医学院肿瘤研究所, 该细胞系由该所引自ATCC。黄连素(美国Sigma公司产品)20℃下保存, 临用前以培养液稀释至所需浓度, RPMI 1640培养基, 美国Gibco公司; 小牛血清, 杭州四季青公司; 12孔培养板, 美国Falcon公司;  $\beta$ -actin抗体(Abmart, China), p-JAK2抗体(CST, USA), JAK2抗体(CST, USA), p-STAT3抗体(CST, USA), STAT3抗体(CST, USA), Bax(CST, USA), Bcl-2(CST, USA), Caspase3活性检测试剂盒(Pharma Minger), TRIzol reagent(Invitrogen, USA), 逆转录试剂盒(GeneCopoeia, USA), SYBRgreen(Takara, Japan), RT-PCR仪(BIO-RAD), 蛋白裂解液RIPA(碧云天), 蛋白酶抑制剂cocktail及Western blot凝胶制备试剂盒购自武汉谷歌生物公司, BCA蛋白定量试剂盒(碧云天), qPCR引物(擎科生物技术有限公司), 酶标仪(Thermo Fisher), CO<sub>2</sub>细胞培养箱, 美国Forma scientific公司; 倒置显微镜、激光共聚焦显微镜, 日本Olympus公司; 酶标仪(Thermo Fisher), PVDF膜(Roche), ECL试剂盒(Bi-pec), 胶片及化学发光仪(Kodak), Q-PCR仪(BIO-RAD)。

## 1.2 方法

**1.2.1 细胞培养:** HT-29细胞置于含有10%胎牛血清的RPMI 1640培养液中, 加入青霉素(100 U/mL)和链霉素(100 U/mL), 在37℃、5%CO<sub>2</sub>饱和湿度培养箱中培养。

**1.2.2 细胞增殖的MTT法检测:** 取对数生长期HT-29细胞, 接种于12孔板内, 调整密度为 $1 \times 10^5$ /mL, 每孔90  $\mu$ L, 实验组加入黄连素(3  $\mu$ mol/L), 剂量参考文献[12], 对照组(只加培养基, 不加细胞和药物), 每组均设3个复孔。12孔板置于37℃、5%CO<sub>2</sub>培养箱培养72 h后, 加入5 mg/mL的MTT溶液20  $\mu$ L/孔, 继续培养4 h, 然后加入三联裂解液[10%SDS+5%异丁醇+1%HCL(10 mol/L), 100  $\mu$ L/孔], 37℃放置过夜后, 用酶标仪于波长570 nm处读取吸光度(A)值, 根据A值计算细胞增殖抑制率: 细胞增殖抑制率(%) = (对照孔A值-实验孔A值)/(对照孔A值-空白孔A值) × 100%。

**1.2.3 Annexin-V双染法检测细胞凋亡:** 取对数生长期的HT-29细胞接种于6孔板中, 调整密度为1

## ■ 相关报道

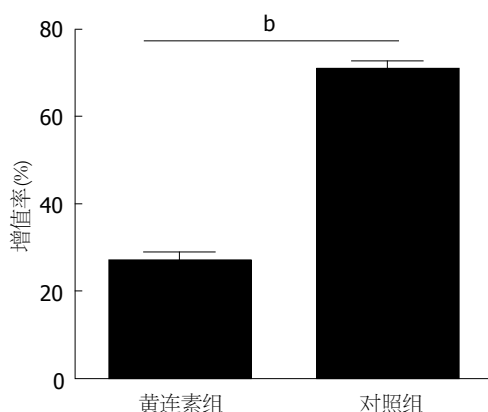
最近研究发现JAK2/STAT3信号通路在结肠癌的增殖和凋亡失衡中扮演重要角色, 在其他研究领域发现黄连素可调节JAK2/STAT3信号通路, 但在结肠癌中的具体机制和效果不明。

## ■创新盘点

进一步证实了黄连素对结肠癌具有抗肿瘤的活性,并首次探讨了其抗肿瘤活性是通过抑制JAK2/STAT3信号通路激活。

表 1 实时定量PCR检测的引物序列

基因	种属	正义链序列(5'-3')	反义链序列(5'-3')
<i>JAK2</i>	人	CTGAGTTGACTCCTACTGTGGA	TCTTCCCAGGGTCGATAAAAGT
<i>STAT3</i>	人	CTGAACCTTCGGGGTGATCGG	GGCTTGCTCACTCGAATTGAGA
<i>Bax</i>	人	GCATCGCTTCGGGGTGAT	CGTAGCGAAGCCCACTA
<i>Bcl-2</i>	人	AGAAGGGTCCCAGCTA	TTCGGGGTGATCGG
<i>β-actin</i>	人	AGAGGGAAATCGTGCCTGAC	CAATAGTGATGACCTGGCCGT

图 1 MTT检测黄连素对HT-29细胞增殖的影响。<sup>b</sup> $P < 0.01$ .

$\times 10^5$ /mL. 实验分为2组: 对照组细胞常规培养; 黄连素组细胞培养体系中加入黄连素, 终质量浓度为40  $\mu$ mol/L. 细胞培养24 h后, 收集各组所有悬浮细胞, 调整细胞密度为 $1 \times 10^5$ /mL, 取1 mL细胞悬液, 1000 r/min离心5 min, 去培养基, 加RNA酶, 37  $^{\circ}$ C水浴1 h, 放入冰浴加入0.5 mg/L碘化丙啶(PI)及Annexin V, 流式细胞仪检测采用CELIQUEST软件分析细胞凋亡率。

1.2.4 Western blot检测各组细胞JAK2、STAT3、p-JAK2、p-STAT3、Bax和Bcl-2表达: 将各组收集的细胞用预冷的PBS清洗后, 按照蛋白裂解液RIPA操作说明提取蛋白, BCA法进行蛋白定量, 将各组蛋白浓度调成一致, 沸水煮5 min, 待用. 取各组细胞总蛋白样品80  $\mu$ g, 以样品中的 $\beta$ -actin为内参, 经SDS-PAGE凝胶电泳, 转膜, 然后用含5%脱脂奶粉的PBS封闭2 h, 分别加入适量含2%脱脂奶粉的PBS稀释JAK2抗体(1:1000), p-JAK2(1:500), STAT3(1:1000), p-STAT3(1:500), Bax(1:500), Bcl-2(1:1000),  $\beta$ -actin(1:3000)抗体, 4  $^{\circ}$ C孵育过夜. PBS洗膜3次, 10 min/次, 根据一抗的来源, 再分别加入适量含2%脱脂奶粉的PBS稀释的HRP标记羊抗兔IgG(1:500)、HRP标记羊抗鼠IgG(1:5000)室温下作用2 h, PBS洗膜3次, 10 min/次, ECL化

学发光显色、压片、显影、定影、胶片扫描保存. 用Ge-l Pro Analy zer(Ver3.0)软件测定蛋白条带灰度值JAK2、p-JAK2、STAT3、p-STAT3、Bax和Bcl-2条带灰度值与 $\beta$ -actin内参条带灰度值的比值分别将上述蛋白表达量化。

1.2.5 实时定量PCR(RT-PCR)检测JAK2和STAT3: 按照总RNA提取试剂盒(Takara)说明提取各组细胞总RNA, 紫外分光光度计测量浓度(Thermo Fisher), 逆转录以及扩增反应按试剂盒说明书(Takara)进行, 实时定量PCR(Bio-Rad). 引物均由Invitrogen公司合成. 管家基因 $\beta$ -actin作为内参对照基因, 用得到的各样本的Ct值按公式 $2^{-\Delta\Delta C_t}$ 计算相对表达量(表1)。

1.2.6 Caspase3活性测定: 收集各组细胞 $1 \times 10^5$ , PBS洗涤2次, 加入细胞裂解液0.5 mL, 充分振荡后, 室温作用30 min, 15000  $g$ 离心15 min; 取上清液100  $\mu$ L, 转入另一EP管中, 加Hepes缓冲液1 mL, 再加入AC-DEVD-AMC 10  $\mu$ g(1  $\mu$ g/ $\mu$ L), 37  $^{\circ}$ C水浴1 h后上机测定激发波长为380 nm、发射波长为460 nm处的荧光强度Caspase3活性测定。

统计学处理 采用SPSS12.0统计软件包进行资料分析, 实验结果采用mean $\pm$ SD表示, 资料采用单因素方差分析(ANOVA), 多个样本之间的两两比较采用 $t$ 检验,  $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 黄连素对HT-29细胞增殖的影响 MTT检测实验结果显示, 与对照相比, 给予黄连素的实验组增值率明显降低( $P < 0.01$ ). 增值率分别为(71% $\pm$ 4%和27% $\pm$ 3%)(图1)。

2.2 黄连素对HT-29细胞凋亡的影响 流式检测实验结果显示, 与对照相比, 给予黄连素的实验组凋亡率明显增高( $P < 0.001$ ). 凋亡率分别为(76% $\pm$ 3%和15% $\pm$ 3%)(图2)。

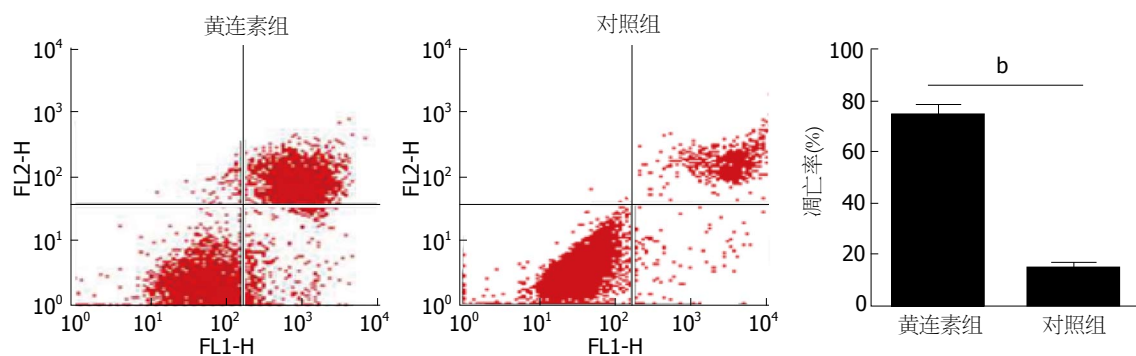


图 2 流式检测黄连素对HT-29细胞凋亡的影响. <sup>b</sup> $P < 0.01$ .

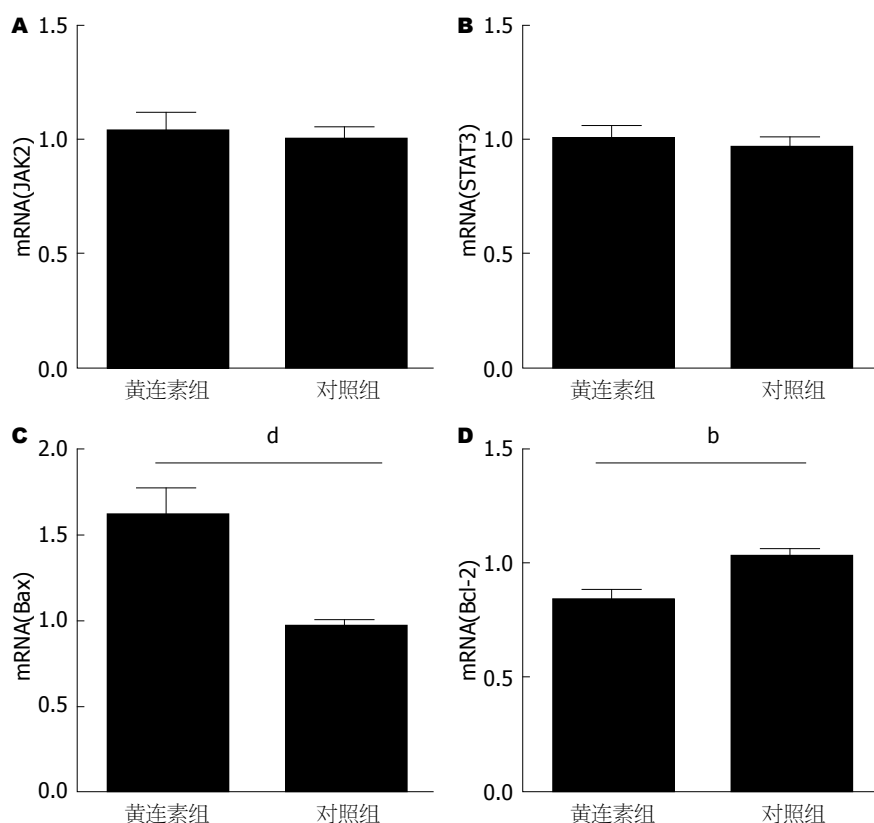


图 3 RT-PCR检测黄连素对HT-29细胞JAK、STAT3、Bax、Bcl-2 mRNA表达的影响. A: JAK2; B: STAT3; C: Bax; D: Bcl-2. <sup>b</sup> $P < 0.01$ ; <sup>d</sup> $P < 0.01$ .

**2.3 黄连素对HT-29细胞JAK2、STAT3、Bax和Bcl-2 mRNA表达的影响** RT-PCR检测结果显示, 对照组JAK2、STAT3 mRNA的表达水平与黄连素组相比无明显差异( $P > 0.05$ ), 但黄连素组与对照组相比, Bax mRNA水平明显增高( $P < 0.001$ ), Bcl-2 mRNA水平明显降低( $P < 0.05$ )(图3).

**2.4 黄连素对HT-29细胞JAK2、STAT3、Bax和Bcl-2蛋白表达的影响** Western blot检测显示, 与对照组相比, 经黄连素作用HT-29细胞72 h后, JAK2、STAT3蛋白无明显变化( $P > 0.05$ ), p-JAK2、p-STAT3和Bcl-2明显降低, Bax明显增

高( $P < 0.05$ )(图4).

**2.5 黄连素对HT-29细胞Caspase3活性的影响** Caspase3活性试剂盒检测实验显示, 与对照相比, 黄连素组Caspase3活性明显增高( $P < 0.001$ )(图5).

### 3 讨论

结肠癌是消化系常见的肿瘤之一, 发病率占胃肠道肿瘤的第2位. 好发部位为直肠及直肠与乙状结肠交界处, 占60%. 发病多在40岁以后, 男女之比为2:1<sup>[1,2]</sup>. 手术被认为是目前治疗结肠癌的主要手段, 但由于结肠癌发病的隐蔽性和诊

#### ■应用要点

本实验阐述了黄连素可通过抑制JAK2/STAT3信号通路激活而抑制结肠癌细胞增殖和促进肿瘤细胞凋亡, 为临床治疗结肠癌提供了一个新的选择.



### ■同行评价

本文设计新颖, 从传统医学中选取药物研究肿瘤的治疗和机制, 中西医结合, 为治疗结肠癌提供了一个新的选择.

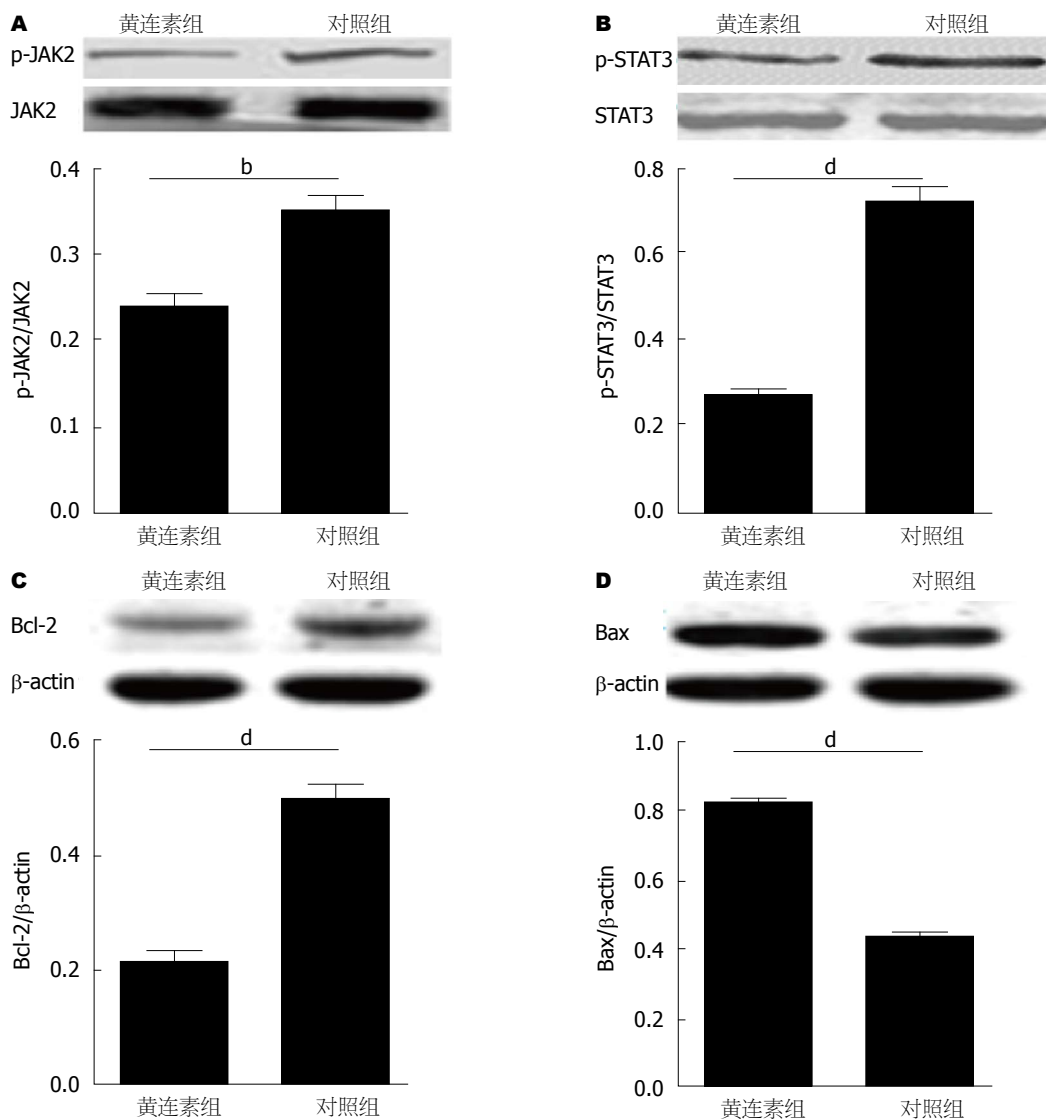


图 4 Western blot检测黄连素对HT-29细胞JAK2、STAT3、Bcl-2、Bax表达的影响. A: JAK2; B: STAT3; C: Bcl-2; D: Bax. <sup>b</sup> $P < 0.01$ ; <sup>d</sup> $P < 0.01$ .

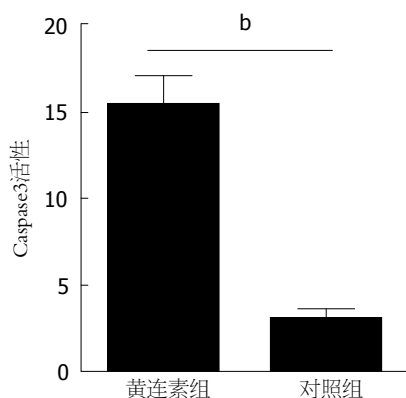


图 5 Caspase3活性试剂盒检测黄连素对HT-29细胞Caspase3活性的影响. <sup>b</sup> $P < 0.01$ .

疗手段的局限性, 多数结肠癌发现时已进入结肠癌发病中晚期, 不适于手术治疗<sup>[3-7]</sup>. 目前临床上对胃癌一般采取以化疗为主、放疗、生物免

疫治疗等为辅的治疗手段<sup>[1-6]</sup>. 但化疗有巨大的不良反应, 导致急性肝损伤和肾脏损伤等, 这就限制了化疗药物用量, 阻碍药物发挥功效, 此外放疗治疗容易导致放射性脑、脊髓损伤、放射性脑神经损伤、放射性唾液腺损伤以及放射性的后诱发癌等, 而采用中医药结合化疗治疗中晚期胃癌越来越显出优势<sup>[1-7]</sup>. 黄连素又称生物碱, 可从黄连、黄柏、三颗针等植物中提取, 临床广泛用于治疗腹泻<sup>[8,9]</sup>. 目前研究发现黄连素具有广泛的抗肿瘤活性, 如肺癌、肝癌等, 具有抑制细胞增殖、诱导细胞凋亡和提高肿瘤细胞对放疗的敏感性等多种生物学作用<sup>[12,13]</sup>, 而结肠癌是肿瘤细胞增殖和凋亡平衡失调的结果<sup>[1-3]</sup>.

JAK2/STAT3是在多种细胞发挥介导作用的信号通路, 信号通路涉及细胞生长、细胞凋亡(促凋亡)、细胞周期进程、分化、转录、翻译

和糖代谢<sup>[14]</sup>。目前研究发现JAK2/STAT3信号通路可以调节肿瘤细胞增殖<sup>[13]</sup>、分化、凋亡, 尤其与结肠癌增殖和凋亡密切相关<sup>[12-15]</sup>。

试验中我们通过MTT检测发现黄连素可以明显抑制人结肠癌细胞株HT-29细胞增殖和显著促进HT-29细胞凋亡。Western blot检测发现黄连素可以明显抑制JAK2和STAT3活化, 促进Bax表达增高和Bcl-2表达降低。活性试剂盒检测显示黄连素可以促进Caspase3活性增高, 因此我们可以推测黄连素可以通过抑制JAK2/STAT3信号通路激活而下调HT-29增殖和促进HT-29凋亡, 从而达到治疗结肠癌的目的。

总之, 黄连素可通过抑制JAK2/STAT3信号通路激活来抑制HT-29细胞增殖和促进HT-29细胞凋亡。黄连素是直接作用于JAK2信号分子还是通过调节其上游激酶和/或信号分子而间接发挥作用仍不清楚, 黄连素除通过调节JAK2/STAT3信号通路外, 是否还可调节其他信号通路促进HT-29细胞凋亡尚需进行更深入的研究。

#### 4 参考文献

- Gupta SC, Kim JH, Prasad S, Aggarwal BB. Regulation of survival, proliferation, invasion, angiogenesis, and metastasis of tumor cells through modulation of inflammatory pathways by nutraceuticals. *Cancer Metastasis Rev* 2010; 29: 405-434 [PMID: 20737283 DOI: 10.1007/s10555-010-9235-2]
- Schiller LR. Review article: anti-diarrhoeal pharmacology and therapeutics. *Aliment Pharmacol Ther* 1995; 9: 87-106 [PMID: 7605866]
- Menees S, Saad R, Chey WD. Agents that act luminally to treat diarrhoea and constipation. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2012; 9: 661-674 [PMID: 22945441 DOI: 10.1038/nrgastro.2012.162]
- Zou J, Mi L, Yu XF, Dong J. Interaction of 14-3-3 $\sigma$  with KCMF1 suppresses the proliferation and colony formation of human colon cancer stem cells. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 3770-3780 [PMID: 23840115 DOI: 10.3748/wjg.v19.i24.3770]
- Zhang XL, Hu AB, Cui SZ, Wei HB. Thermotherapy enhances oxaliplatin-induced cytotoxicity in human colon carcinoma cells. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 646-653 [PMID: 22363135 DOI: 10.3748/wjg.v18.i7.646]
- Wang ZX, Cao JX, Liu ZP, Cui YX, Li CY, Li D, Zhang XY, Liu JL, Li JL. Combination of chemotherapy and immunotherapy for colon cancer in China: a meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 1095-1106 [PMID: 24574784 DOI: 10.3748/wjg.v20.i4.1095]
- Mel'nikov PV, Achkasov EE, Alekperov SF, Aleksandrov LV, Kalachev OA, Ba MR. [The choice of treatment tactics by the tumor colon obturation]. *Khirurgiia (Mosk)* 2013; (10): 84-87 [PMID: 24579107]
- Caini S, Boniol M, Botteri E, Tosti G, Bazolli B, Russell-Edu W, Giusti F, Testori A, Gandini S. The risk of developing a second primary cancer in melanoma patients: A comprehensive review of the literature and meta-analysis. *J Dermatol Sci* 2014; 75: 3-9 [PMID: 24680127 DOI: 10.1016/j.jdermsci.2014.02.007]
- Durko L, Malecka-Panas E. Lifestyle Modifications and Colorectal Cancer. *Curr Colorectal Cancer Rep* 2014; 10: 45-54 [PMID: 24659930]
- Lee K, Hwang H, Nam KT. Immune response and the tumor microenvironment: how they communicate to regulate gastric cancer. *Gut Liver* 2014; 8: 131-139 [PMID: 24672653]
- Singh IP, Mahajan S. Berberine and its derivatives: a patent review (2009 - 2012). *Expert Opin Ther Pat* 2013; 23: 215-231 [PMID: 23231038 DOI: 10.1517/13543776.2013.746314]
- Xu JH, Zhang C, Tang B, Hao YX, Chen J, Liu T, Cui H. [Effect of JAK2/STAT3/vimentin signaling pathway on proliferation and migration of human colon cancer cells]. *Zhonghua Weichang Waike Zazhi* 2010; 13: 282-285 [PMID: 20422486]
- Nefedova Y, Huang M, Kusmartsev S, Bhattacharya R, Cheng P, Salup R, Jove R, Gabrilovich D. Hyperactivation of STAT3 is involved in abnormal differentiation of dendritic cells in cancer. *J Immunol* 2004; 172: 464-474 [PMID: 14688356]
- 蔡少平, 刘泽. 黄连素抑制结肠癌细胞中PGE2表达作用的研究. *中国医药学报* 2004; 19: 95-97
- Chiba T, Yamada M, Aiso S. Targeting the JAK2/STAT3 axis in Alzheimer's disease. *Expert Opin Ther Targets* 2009; 13: 1155-1167 [PMID: 19663649 DOI: 10.1517/14728220903213426]

编辑 田滢 电编 鲁亚静



# 数字染色内镜在Barrett食管诊断中的应用

张秋瓚, 杨倩, 冯静, 张淑贤, 王秀茹

## ■背景资料

近年来, 食管腺癌发病率逐年上升, Barrett食管(Barrett's esophagus, BE)是其公认的癌前病变状态, 如何早期发现及干预BE是消化内科研究热点之一。数字染色内镜(digital chrome endoscopy, I-Scan)是一种新型数字染色内镜技术, 可以提供不同的高分辨率增强图像, 具有良好的临床实用价值, 有望提高疑似BE检出率。

张秋瓚, 杨倩, 冯静, 张淑贤, 王秀茹, 天津医科大学第四中心临床学院 天津市第四中心医院消化科 天津市 300140  
张秋瓚, 主任医师, 主要从事消化内科和消化内镜的研究。

作者贡献分布: 此课题由张秋瓚设计; 研究过程由张秋瓚、杨倩、冯静、张淑贤及王秀茹完成; 数据处理由杨倩与王秀茹完成; 论文写作由张秋瓚完成。

通讯作者: 张秋瓚, 主任医师, 300140, 天津市河北区中山路3号, 天津医科大学第四中心临床学院, 天津市第四中心医院消化科。qiuzan\_zh@sina.com

收稿日期: 2014-03-30 修回日期: 2014-05-04

接受日期: 2014-05-06 在线出版日期: 2014-06-28

## Digital chrome endoscopy for diagnosis of Barrett's esophagus

Qiu-Zan Zhang, Qian Yang, Jing Feng, Shu-Xian Zhang, Xiu-Ru Wang

Qiu-Zan Zhang, Qian Yang, Jing Feng, Shu-Xian Zhang, Xiu-Ru Wang, Department of Gastroenterology, Tianjin Fourth Central Hospital, Tianjin Medical University, the Fourth Central Clinical College, Tianjin 300140, China  
Correspondence to: Qiu-Zan Zhang, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Tianjin Fourth Central Hospital, Tianjin Medical University, the Fourth Central Clinical College, 3 Zhongshan Road, Hebei District, Tianjin 300140, China. qiuzan\_zh@sina.com

Received: 2014-03-30 Revised: 2014-05-04

Accepted: 2014-05-06 Published online: 2014-06-28

## Abstract

**AIM:** To evaluate the diagnostic value of digital chrome endoscopy (I-Scan) in Barrett's esophagus (BE).

**METHODS:** From August 2012 to March 2013, a total of 420 patients with reflux esophageal disease were enrolled. The patients were randomized into two groups: one group ( $n = 220$ ) received I-Scan and the other received ordinary endoscopy. Those suspected to have BE were observed closely and underwent biopsy. The detection rate and diagnostic accuracy were compared between the two endoscopic modes.

**RESULTS:** Suspected BE was diagnosed in 35 patients (15.91%) by I-Scan and in 24 (12.00%) by ordinary endoscopy. There was no significant difference in the detection rate for BE between

the two methods ( $P > 0.05$ ). The coincidence rate of diagnosis between I-Scan and pathology was 87.10%, and was 70.83% for the ordinary endoscopy, with a significant difference between the two groups ( $P < 0.05$ ). The image score of paliform blood vessels was significant difference between squamocolumnar junction (SCJ) and gastroesophageal junction (GEJ) ( $P < 0.05$ ).

**CONCLUSION:** I-Scan could play an important role in the observation of paliform blood vessels between SCJ and GEJ in BE. The diagnostic rate of I-Scan might be better than that of ordinary endoscopy. I-Scan can improve the detection rate for BE.

© 2014 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

**Key Words:** Barrett's esophagus; Diagnosis; Pathology; Digital chrome endoscopy

Zhang QZ, Yang Q, Feng J, Zhang SX, Wang XR. Digital chrome endoscopy for diagnosis of Barrett's esophagus. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(18): 2578-2582  
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/2578.asp>  
DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i18.2578>

## 摘要

**目的:** 探讨数字染色内镜(digital chrome endoscopy, I-Scan)对Barrett食管(Barrett's esophagus, BE)的诊断价值。

**方法:** 420例临床拟诊为胃食管反流性患者随机分为两组, 患者分别接受I-Scan和普通内镜模式检查, 筛选出疑似BE患者, 并行病理检查, 比较I-Scan组和对照组BE检出率以及图像特点。

**结果:** I-Scan组疑诊BE患者35例, 检出率为15.91%(35/220), 病理确诊31例, 符合率87.10%。对照组内镜疑诊BE 24例, 检出率12.00%(24/200), 病理确诊17例, 符合率70.83%。I-Scan组与对照组相比, 内镜疑似BE略有增高, 但无统计学意义( $P > 0.05$ )。I-Scan组对鳞、柱状上皮交界和胃食管结合部间距间

## ■同行评议者

何松, 教授, 重庆医科大学附属第二医院消化内科



栅状血管网图像清晰度与对照组相比有统计学差异( $P<0.05$ )。I-Scan组内镜疑似BE患者和病理诊断符合率、误诊率与对照组相比有统计学差异( $P<0.05$ )。

**结论:** I-Scan对鳞、柱状上皮交界和胃食管结合部间距栅状血管网的观察具有重要意义。I-Scan模式诊断BE与病理诊断一致性好于普通内镜模式, I-Scan模式可以提高疑似BE的检出率。

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有。

**关键词:** Barrett食管; 诊断; 病理学; 数字染色内镜

**核心提示:** 本研究对胃食管反流性患者分别进行数字染色内镜(digital chrome endoscopy, I-Scan)和普通内镜模式检查, 提示I-Scan对鳞、柱状上皮交界(squamocolumnar junction)和胃食管结合部(gastroesophageal junction)之间栅状血管网的观察具有重要意义。I-Scan模式诊断Barrett食管(Barrett's esophagus, BE)与病理诊断一致性好于普通内镜模式, 可以提高疑似BE的检出率, 且操作简便, 具有良好的临床实用价值。

张秋璇, 杨倩, 冯静, 张淑贤, 王秀茹. 数字染色内镜在Barrett食管诊断中的应用. 世界华人消化杂志 2014; 22(18): 2578-2582  
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/2578.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v22.i18.2578>

## 0 引言

Barrett食管(Barrett's esophagus, BE)是指食管下段的复层鳞状上皮被单层柱状上皮所替代的一种病理现象。BE是一种癌前病变状态, 其发生食管癌的危险性较一般人群高30-125倍, 且80%的食管腺癌来源于BE<sup>[1]</sup>, 早期诊断和干预这一癌前病变是预防食管腺癌的关键。数字染色技术是近年来发展起来的内镜诊断技术, 包括内镜窄带成像(narrow band imaging, NBI)、智能染色(fujinon intelligent chromo endoscopy, FICE)和数字染色内镜(digital chrome endoscopy, I-Scan)等。目前国内外应用NBI<sup>[2,3]</sup>和FICE<sup>[4,5]</sup>对BE的研究较多, 但是I-Scan对BE的诊断价值研究少见。本研究旨在探讨I-Scan在BE诊断中的应用价值。

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 选择2012-08/2013-03于天津市第四中心医院消化科门诊拟诊为胃食管反流病患者420例。病例入选标准: 年龄18-75岁; 性别不限;

有烧心、反酸、胸骨后疼痛等典型症状, 病程在3 mo以上, 且除外糖尿病、冠心病、消化性溃疡、胃肠道手术史、严重心、肝、肾功能不全者。采用PENTAX EPK-i高清电子胃镜, 具有普通模式和I-Scan模式。

**1.2 方法** 患者有烧心、反酸、胸骨后疼痛等典型症状, 病程在3 mo以上者, 首先填写反流性疾病诊断量表(reflux diagnostic questionnaire, RDQ), 分值 $>12$ , 临床诊断为GERD<sup>[6]</sup>, 纳入本研究。患者随机分为两组, 患者常规术前准备, 对照组仅行常规模式检查, 实验组首先行常规模式检查, 胃镜送入食管贲门交界处后转换成I-Scan模式, 先后用分别用对比度增强模式(contrast enhancement, CE)、表面增强模式(surface enhancement, SE)和色调增强模式(tone enhancement, TE)再次检查。两组患者对疑似BE患者可疑部位进行活检。胃镜检查由同一名10年以上内镜检查经验主任医师完成, 病理检查由同一名十年病理检查副主任医师完成。BE诊断标准: 参照2011年中国胃食管反流病共识意见中BE诊断标准<sup>[7]</sup>。图像清晰度评分: 腺管开口形态以及毛细血管结构看不清为1分, 模糊可辨为2分, 较清晰为3分, 非常清晰为4分<sup>[5]</sup>。

**统计学处理** 应用SPSS13.0统计软件包处理数据。计数资料中百分率的比较采用 $\chi^2$ 检验, 图像清晰度比较采用秩和检验。 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 一般资料** 420例拟诊胃食管反流病患者年龄18-75岁, 平均45.53岁 $\pm$ 4.21岁。其中男261例, 女159例, 男:女为1.64:1。420例拟诊胃食管反流病患者主要临床表现为烧心201例(47.86%), 反酸165例(39.29%), 胸骨后疼痛感106例(25.24%), 各症状之间有重叠。所有患者随机分为两组, 其中I-Scan组220例, 对照组200例。

**2.2 疑似BE筛查** I-Scan组220例拟诊为胃食管反流病患者中, 35例(15.91%)内镜疑诊BE, 其中短段31例, 长段4例。对照组200例, 24例(12.00%)内镜疑诊BE, 其中短段21例, 长段3例。两种内镜模式下疑似BE患者总检出率比较无统计学意义( $\chi^2 = 2.15, P>0.05$ )。两种内镜模式下疑似BE患者长段BE检出率比较无统计学意义( $\chi^2 = 0.07, P>0.05$ )。两种内镜模式下疑似短段BE检出率比较无统计学意义( $\chi^2 = 2.01, P>0.05$ )。

## ■研究前沿

本研究提示I-Scan对鳞、柱状上皮交界(squamocolumnar junction, SCJ)和胃食管结合部(gastroesophageal junction, GEJ)之间栅状血管网的观察具有重要意义。I-Scan模式下疑似BE与病理诊断一致性明显好于普通内镜模式, 可以指导活检, 提高检出率, 降低误诊率, 但尚需进一步大样本研究。

### ■相关报道

近年发展起来的数字染色技术中,目前国内外应用内镜窄带成像(narrow band imaging, NBI)和智能染色(fujinon intelligent chromo endoscopy, FICE)对BE的研究报道较多, I-Scan对BE的诊断价值研究较少.有文献报道 I-Scan有利于提高胃食管反流病患者微小病变的检出率.

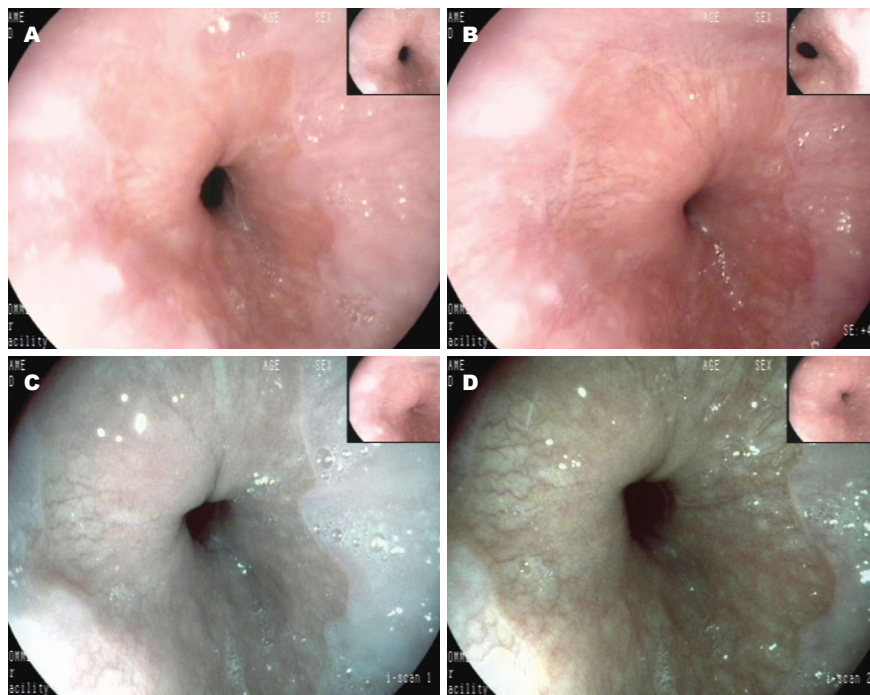


图 1 不同I-Scan模式下BE内镜表现. A: 普通胃镜模式下食管下段图像; B: I-Scan(SE+4)模式下食管下段图像, 栅状血管网更清晰; C: I-Scan(SE+TE-e)模式下食管下段图像; D: I-Scan(SE+TE-g)模式下食管下段图像. I-Scan: 数字染色内镜.

表 1 I-Scan组与对照组病变毛细血管形态图像清晰度评分

病变毛细血管形态	n	图像清晰度评分				总分
		1分	2分	3分	4分	
I-Scan组	35	0	4	25	6	107
对照组	24	3	16	5	0	50

I-Scan: 数字染色内镜.

2.3 图像清晰度比较 在观察BE毛细血管形态方面, I-Scan组图像清晰度总分明显高于对照组 ( $P<0.05$ ). 两者比较差异有统计学意义(表1, 图1).

2.4 I-Scan内镜模式对诊断BE的诊断价值 I-Scan组疑诊BE 35例, 最终病理确诊为BE 31例 (88.57%). 镜下疑诊长段BE 4例, 病理确诊4例 (100%), 镜下疑诊短段BE 31例, 病理确诊27例 (87.10%). 对照组疑诊BE 24例, 经病理确诊17例 (70.83%). 镜下疑诊长段BE 3例, 经病理确诊3例 (100%), 镜下疑诊短段BE 21例, 经病理确诊14例 (66.67%).

对照组发现了17例经病理证实的BE, 检出率为8.50%. I-Scan组发现了31例经病理证实的BE, 检出率为14.09%. 两者比较无统计学差异 ( $\chi^2 = 3.23, P>0.05$ ). 对照组发现了14例经病理证实的短段BE, 检出率为7.00%. I-Scan组发现了27例经病理证实的短段BE, 检出率为12.27%. 两者比较无统计学差异 ( $\chi^2 = 3.31, P>0.05$ ).

I-Scan组内镜疑似BE诊断与病理诊断符

合率和对照组相比有统计学意义 ( $\chi^2 = 17.71, P<0.05$ ), I-Scan组内镜疑似短段BE诊断与病理诊断符合率和对照组相比有统计学意义 ( $\chi^2 = 4.92, P<0.05$ ).

比较两种内镜模式对有明显反流症状的患者的BE的误诊率对照组误诊率是29.17%, I-Scan组误诊率是11.43%, 差异有统计学意义 ( $\chi^2 = 17.71, P<0.05$ ).

### 3 讨论

目前国际上对BE的诊断还存在许多争议. 日本和英国学者认为只要食管远端复层鳞状上皮被化生的单层柱状上皮所替代就可诊断为BE<sup>[8]</sup>. 2011年美国胃肠病学会强调只有食管远端化生柱状上皮存在肠上皮化生时才能诊断BE<sup>[9]</sup>. 依据我国2011年中国胃食管反流病共识意见诊断标准, BE定义为食管下段复层鳞状上皮被化生的单层柱状上皮所替代的一种病理现象, 而无论是否伴有肠上皮化生<sup>[6]</sup>.

BE是一种癌前病变状态, 一般认为, 食管腺癌的演变过程为: 慢性胃食管反流-鳞状上皮增生-食管炎和食管溃疡-BE-柱状上皮异型增生-食管腺癌<sup>[10,11]</sup>. 早期诊断和干预这一癌前病变是预防食管腺癌的关键.

BE的内镜下诊断也存在较多争议, 欧美学者多主张以微微充气状态下胃黏膜皱襞的口侧端做为胃食管结合部(gastroesophageal junction, GEJ)<sup>[9]</sup>, 日本学者多主张食管末端栅栏状血管下端即为GEJ<sup>[12-14]</sup>. 因为胃黏膜皱襞的口侧端容易受充气量多少的影响, 缺乏客观性, 所以对BE的内镜下判断栅栏状血管具有重要意义. 但是由于合并炎症等原因, 有时普通内镜下栅栏状血管网纹理观察不清, 此时内镜下正确判断BE就存在一定难度.

目前国内外已经有大量应用NBI<sup>[2,3]</sup>及FICE<sup>[4,5]</sup>内镜技术对BE进行研究的报道, 认为NBI及FICE染色内镜诊断BE与病理符合率较高, 能显著提高BE的诊断率. 但是I-Scan对BE的诊断价值研究少见.

I-Scan是一种新型计算机动态数字图像处理系统<sup>[15]</sup>, 可以提供不同的高分辨率增强图像. 目前有4种模式可: 高清模式(high-definition, HD)、CE模式、SE模式和TE模式. 每种模式提供了不同的图像功能并可以单独与其他模式相结合使用. CE模式突出显示黏膜表面和pit开口类型, SE模式增强黏膜表面、pit开口类型、血管走形和组织表面形态. 其中CE和SE模式提供天然颜色调图片, 而TE模式提供色素内镜图像. I-Scan具有强调黏膜内血管走形以及病变黏膜与正常黏膜见对比的功能, 并能针对消化道不同部位黏膜特征, 针对性地进行“色调增强”的多通道多颜色对比<sup>[16]</sup>. I-Scan有利于提高胃食管反流病患者微小病变的检出率<sup>[17,18]</sup>. 本研究中, I-Scan内镜模式表面增强图像可以观察到更为清晰的栅栏状血管, 对比增强及边缘强化功能也有助于对病变范围的观察, I-Scan模式下图像清晰度评分明显好于普通模式. 本研究显示I-Scan模式下疑似BE检出率特别是短段BE检出率高于普通模式, 但是无统计学意义, 这也许和样本量较小有关. I-Scan模式下疑似BE与病理诊断一致性明显好于普通内镜模式, 从而提示I-Scan模式可以指导活检, 提高检出率, 降低误诊率.

总之, I-Scan对鳞、柱状上皮交界(squamous-columnar junction, SCJ)和GEJ间距间栅栏状血管网

的观察具有重要意义. I-Scan模式诊断BE与病理诊断一致性好于普通内镜模式, 可以提高疑似BE的检出率.

#### 4 参考文献

- 1 Neumann H, Mönkemüller K, Vieth M, Malfertheiner P. Chemoprevention of adenocarcinoma associated with Barrett's esophagus: potential options. *Dig Dis* 2009; 27: 18-23 [PMID: 19439956 DOI: 10.1159/000210099]
- 2 戈之铮, 陆秋云, 薛寒冰, 李伟光, 戴军, 李晓波, 胡运彪. 内镜窄带成像技术在诊断Barrett食管中的作用研究. *中华消化内镜杂志* 2007; 24: 14-18
- 3 Curvers W, Baak L, Kiesslich R, Van Oijen A, Rabenstein T, Ragunath K, Rey JF, Scholten P, Seitz U, Ten Kate F, Fockens P, Bergman J. Chromoendoscopy and narrow-band imaging compared with high-resolution magnification endoscopy in Barrett's esophagus. *Gastroenterology* 2008; 134: 670-679 [PMID: 18242603 DOI: 10.1053/j.gastro.2008.01.003]
- 4 Osawa H, Yamamoto H, Yamada N, Yoshizawa M, Sunada K, Kita H, Ajibe H, Satoh K, Sugano K. Diagnosis of endoscopic Barrett's esophagus by transnasal flexible spectral imaging color enhancement. *J Gastroenterol* 2009; 44: 1125-1132 [PMID: 19714289 DOI: 10.1007/s00535-009-0121-z]
- 5 李艳霞, 沈磊, 罗和生, 沈志祥, 于皆平. 内镜智能分光比色技术对Barrett食管的诊断价值. *中华消化内镜杂志* 2011; 28: 684-687
- 6 中国胃食管反流病研究协作组. 反流性疾病问卷在胃食管反流病诊断中的价值. *中华消化杂志* 2003; 23: 651-654
- 7 中华医学会消化病学分会. Barrett食管诊治共识(2011修订版, 重庆). *中华消化内镜杂志* 2011; 28: 421-422
- 8 Playford RJ. New British Society of Gastroenterology (BSG) guidelines for the diagnosis and management of Barrett's oesophagus. *Gut* 2006; 55: 442 [PMID: 16531521 DOI: 10.1136/gut.2005.083600]
- 9 Spechler SJ, Sharma P, Souza RF, Inadomi JM, Shaheen NJ. American Gastroenterological Association medical position statement on the management of Barrett's esophagus. *Gastroenterology* 2011; 140: 1084-1091 [PMID: 21376940 DOI: 10.1053/j.gastro.2011.01.030]
- 10 Lagergren J, Bergström R, Lindgren A, Nyrén O. Symptomatic gastroesophageal reflux as a risk factor for esophageal adenocarcinoma. *N Engl J Med* 1999; 340: 825-831 [PMID: 10080844 DOI: 10.1056/NEJM199903183401101]
- 11 Ye W, Chow WH, Lagergren J, Yin L, Nyrén O. Risk of adenocarcinomas of the esophagus and gastric cardia in patients with gastroesophageal reflux diseases and after antireflux surgery. *Gastroenterology* 2001; 121: 1286-1293 [PMID: 11729107 DOI: 10.1053/gast.2001.29569]
- 12 Kinjo T, Kusano C, Oda I, Gotoda T. Prague C&M and Japanese criteria: shades of Barrett's esophagus endoscopic diagnosis. *J Gastroenterol* 2010; 45: 1039-1044 [PMID: 20549252 DOI: 10.1007/s00535-010-0264-y]
- 13 Akiyama T, Inamori M, Iida H, Endo H, Hosono K, Sakamoto Y, Fujita K, Yoneda M, Takahashi H, Koide T, Tokoro C, Goto A, Abe Y, Shimamura T, Kobayashi N, Kubota K, Saito S, Nakajima A. Shape of Barrett's epithelium is associated with prevalence

#### ■创新盘点

本研究对胃食管反流性患者分别进行I-Scan和普通内镜模式检查, 筛选出疑似BE患者, 并行病理检查, 比较I-Scan组和对照组BE检出率以及图像特点, 从而探讨I-Scan在BE诊断中的应用价值.



## ■同行评价

本文探讨I-Scan  
对BE的诊断价值,  
具有较高的临床  
参考价值.

- 14 Akiyama T, Sekino Y, Iida H, Koyama S, Gotoh E, Maeda S, Nakajima A, Inamori M. Endoscopic diagnosis of Barrett's esophagus. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 3477-3478 [PMID: 22807620 DOI: 10.3748/wjg.v18.i26.3477]
- 15 Tajiri H, Niwa H. Proposal for a consensus terminology in endoscopy: how should different endoscopic imaging techniques be grouped and defined? *Endoscopy* 2008; 40: 775-778 [PMID: 18698532 DOI: 10.1055/s-2008-1077507]
- 16 Kodashima S, Fujishiro M. Novel image-enhanced endoscopy with i-scan technology. *World J Gastroenterol* 2010; 16: 1043-1049 [PMID: 20205272 DOI: 10.3748/wjg.v16.i9.1043]
- 17 Kim MS, Choi SR, Roh MH, Lee JH, Jang JS, Kim BG, Kim SO, Han JS, Hsing CT. Efficacy of I-scan endoscopy in the diagnosis of gastroesophageal reflux disease with minimal change. *Clin Endosc* 2011; 44: 27-32 [PMID: 22741109 DOI: 10.5946/ce.2011.44.1.27]
- 18 Hoffman A, Basting N, Goetz M, Tresch A, Mudter J, Biesterfeld S, Galle PR, Neurath MF, Kiesslich R. High-definition endoscopy with i-Scan and Lugol's solution for more precise detection of mucosal breaks in patients with reflux symptoms. *Endoscopy* 2009; 41: 107-112 [PMID: 19214887 DOI: 10.1055/s-0028-1119469]

编辑 田滢 电编 鲁亚静



# 酸反流与异常非酸反流性胃食管反流性咳嗽症状与诊断的临床比较

王巍, 孙艳玲, 邢丽芬, 王萍, 刘丽敏, 石硕, 许亚丽

王巍, 齐齐哈尔医学院第五附属医院大庆龙南医院呼吸内科  
黑龙江省齐齐哈尔市 163453

孙艳玲, 齐齐哈尔医学院第五附属医院大庆龙南医院医疗保险科  
黑龙江省齐齐哈尔市 163453

邢丽芬, 王萍, 刘丽敏, 齐齐哈尔医学院第五附属医院大庆龙南医院  
医院感染管理科 黑龙江省齐齐哈尔市 163453

石硕, 许亚丽, 齐齐哈尔医学院第五附属医院大庆龙南医院  
消化内科 黑龙江省齐齐哈尔市 163453

王巍, 主治医师, 主要从事慢性呼吸道炎症性疾病的研究。

作者贡献分布: 课题的设计及论文写作由王巍完成; 孙艳玲、邢丽芬、王萍及刘丽敏参与研究过程与数据分析; 试剂由石硕与许亚丽提供。

通讯作者: 王巍, 主治医师, 163453, 黑龙江省齐齐哈尔市大庆市让胡路区爱国路35号, 齐齐哈尔医学院第五附属医院大庆龙南医院呼吸内科。 wangwei1634@163.com

电话: 0459-5910089

收稿日期: 2014-05-31 修回日期: 2014-06-08

接受日期: 2014-06-16 在线出版日期: 2014-06-28

## Symptoms and diagnosis of acid vs non-acid gastroesophageal reflux induced cough

Wei Wang, Yan-Ling Sun, Li-Fen Xing, Ping Wang, Li-Min Liu, Shuo Shi, Ya-Li Xu

Wei Wang, Department of Respiratory Medicine, Qiqihar Medical College Affiliated Fifth Hospital, Daqing Longnan Hospital, Qiqihar 163453, Heilongjiang Province, China

Yan-Ling Sun, Department of Medical Insurance, Qiqihar Medical College Affiliated Fifth Hospital, Daqing Longnan Hospital, Qiqihar 163453, Heilongjiang Province, China

Li-Fen Xing, Ping Wang, Li-Min Liu, Department of Hospital Infection Management, Qiqihar Medical College Affiliated Fifth Hospital, Daqing Longnan Hospital, Qiqihar 163453, Heilongjiang Province, China

Shuo Shi, Ya-Li Xu, Department of Gastroenterology, Qiqihar Medical College Affiliated Fifth Hospital, Daqing Longnan Hospital, Qiqihar 163453, Heilongjiang Province, China

Correspondence to: Wang Wei, Attending Physician, Department of Respiratory Medicine, Qiqihar Medical College Affiliated Fifth Hospital, Daqing Longnan Hospital, 35 Aiguo Road, Qiqihar 163453, Heilongjiang Province, China. wangwei1634@163.com

Received: 2014-05-31 Revised: 2014-06-08

Accepted: 2014-06-16 Published online: 2014-06-28

## Abstract

**AIM:** To compare the symptoms and diagnosis of acid and non-acidic gastroesophageal reflux induced cough (GERC).

**METHODS:** Forty patients diagnosed with GERC were collected between January 2011 and December 2013 at our hospital, including 21 cases of acid GERC (DeMeester score  $\geq 12.70$ ) and 19 cases of non-acid GERC (DeMeester score  $< 12.70$ ). The clinical symptoms, gastroesophageal reflux diagnostic questionnaire (GerdQ) score, and DeMeester score were compared between the two groups.

**RESULTS:** The age and incidence of reflux were significantly lower in the non-acid GERC group than in the acid GERC group ( $\chi^2 = 6.686$ ,  $P = 0.010$ ). There were no significant differences in the nature of cough, cough duration, frowsty bosom, history of stomach problems or complicated obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) between the two groups ( $P > 0.05$ ). Compared with the acid GERC group, the non-acid GERC group had significantly lower GerdQ score and DeMeester score ( $\chi^2 = 2.337$ ,  $P = 0.003$ ), although there was no significant difference between daytime and nighttime cough ( $P > 0.05$ ).

**CONCLUSION:** Acid and non-acid GERC differs little in terms of clinical symptoms and should be diagnosed based on comprehensive evaluation including GerdQ and DeMeester scores.

© 2014 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

**Key Words:** Acid reflux; Diagnosis; Cough

Wang W, Sun YL, Xing LF, Wang P, Liu LM, Shi S, Xu YL. Symptoms and diagnosis of acid vs non-acid gastroesophageal reflux induced cough. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(18): 2583-2587 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/2583.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i18.2583>

## 摘要

**目的:** 比较酸和非酸性胃食管反流性咳嗽(gastroesophageal reflux induced cough, GERC)的症状与诊断方法。

## ■背景资料

胃内容物反流一般包括酸反流及非酸反流,胃食管反流性咳嗽(gastroesophageal reflux induced cough, GERC)中由异常非酸反流引起的为非酸GERC。一般食管测pH法只能检测到胃酸反流,而对非酸反流性胃食管反流病不敏感,常常造成误诊,对患者治疗造成阻碍。因此,应采用合理指标对酸反流与异常非酸反流性胃食管反流性咳嗽加以鉴别,以便临床更好的对症治疗。

## ■同行评议者

潘秀珍, 教授, 主任医师, 福建省立医院消化科

## ■ 研究前沿

酸反流在GERC中的作用已经得到临床及研究人员公认,而非酸反流引起的胃食管反流性咳嗽的重要性也越来越引起医务人员的重视。因其无特征性生化表现,而无法用食管滴酸实验等诊断,造成误诊情况严重,危害了患者的早期诊断及治疗。

**方法:** 收集2011-01/2013-12于我院诊断为GERC的患者共40例,其中酸性GERC组21例,DeMeester积分 $\geq 12.70$ ,而非酸性GERC组19例,DeMeester积分 $< 12.70$ 。对其临床症状及反流诊断问卷(gastroesophageal reflux diagnostic questionnaire, GerdQ)积分、DeMeester积分等进行统计评价。

**结果:** 非酸性GERC组的年龄及反流现象发生率明显低于酸性GERC组( $\chi^2 = 6.686, P = 0.010$ );而在咳嗽性质、咳嗽时间、胸闷情况以及胃病史、合并阻塞性睡眠呼吸暂停综合征(obstructive sleep apnea hyponea syndrome, OSAS)等方面均无统计学差异( $P > 0.05$ )。与酸性GERC组相比,非酸性GERC组患者的GerdQ和DeMeester积分较低,差异具有统计学意义( $\chi^2 = 3.337, P = 0.003$ );而日间和夜间的咳嗽积分间的差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。

**结论:** 酸反流与异常非酸反流性胃食管反流性咳嗽在临床症状方面差别甚微,应根据包括GerdQ及DeMeester积分在内的多通道食管腔内阻抗-pH监测等方面对其进行全面检测,对临床治疗起到了重要作用。

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有。

**关键词:** 酸反流; 诊断; 咳嗽症状

**核心提示:** 本研究将非酸性胃食管反流性咳嗽(gastroesophageal reflux induced cough, GERC)组及酸性GERC组的临床症状进行比较,非酸性GERC组的反流现象发生率明显低于酸性GERC组,而在咳嗽性质、咳嗽时间、胸闷情况以及胃病史、合并阻塞性睡眠呼吸暂停综合征(obstructive sleep apnea hyponea syndrome)等方面均无统计学差异。与酸性GERC组相比,非酸性GERC组患者的反流诊断问卷(gastroesophageal reflux diagnostic questionnaire)和DeMeester积分较低,而日间和夜间的咳嗽积分间的差异无统计学意义。

王巍, 孙艳玲, 邢丽芬, 王萍, 刘丽敏, 石硕, 许亚丽. 酸反流与异常非酸反流性胃食管反流性咳嗽症状与诊断的临床比较. 世界华人消化杂志 2014; 22(18): 2583-2587 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/2583.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i18.2583>

## 0 引言

胃食管反流病是胃食管因过度接触胃液而引起的反流和食管黏膜损伤的疾病,为消化内科

的常见疾病。胃内容物反流一般包括酸反流及非酸反流,胃食管反流性咳嗽(gastroesophageal reflux induced cough, GERC)中由异常非酸反流引起的为非酸GERC<sup>[1-4]</sup>。一般食管测pH法只能检测到胃酸反流,而对非酸反流性胃食管反流病不敏感,常常造成误诊,对患者治疗造成阻碍。因此,应采用合理指标对酸反流与异常非酸反流性胃食管反流性咳嗽加以鉴别,以便临床更好的对症治疗。本文即通过收集患者资料进行分析,比较酸和非酸性GERC的症状与诊断方法,旨在提高临床上对非酸性GERC的诊断与治疗。

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 收集2011-01/2013-12于我院诊断为GERC的患者共40例,诊断标准《咳嗽的诊断与治疗指南》<sup>[5]</sup>。其中酸GERC组21例,DeMeester积分 $\geq 12.70$ ,而非酸GERC组19例,DeMeester积分 $< 12.70$ 。排除有严重心、肺、肝、肾疾病者;排除恶性肿瘤患者。两组在年龄、性别、病程、呼吸功能等方面资料比较如表1,非酸性GERC组的年龄明显低于酸性GERC组,其他基本情况均无统计学差异( $P > 0.05$ )。

### 1.2 方法

**1.2.1 研究:** 研究经患者及其家属同意,督促患者完成全部检查并初步诊断为GERC,对患者从发病到就诊时的症状进行详细记录,并对其进行反流诊断问卷调查及咳嗽评分等。

**1.2.2 疗效评定:** 本实验采用以下数据进行评定: (1)反流症状评分,采用反流诊断问卷(gastroesophageal reflux diagnostic questionnaire, GerdQ)进行评价; (2)多通道食管腔内阻抗-pH监测(multi-channel intraluminal impedance combined with pH monitoring, MII-pH)记录日间积分和夜间积分; (3)咳嗽评分,在首次就诊当天咳嗽症状并进行评分,并行辣椒素吸入咳嗽敏感性试验<sup>[6,7]</sup>。

**统计学处理** 所有数据均采用SPSS20.0进行处理,计量数据以mean $\pm$ SD表示,使用t检验,组间比较使用单因素方差分析(AVONA检验),计数资料使用 $\chi^2$ 检验或四格表确切概率分析。所有统计检验均为双侧概率检验,检验水准为 $\alpha = 0.05$ 。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 两组患者的临床症状情况比较** 将非酸性GERC组及酸性GERC组的临床症状进行比较,



表 1 两组患者基本临床资料比较 (mean ± SD)

分组	n	年龄(岁)	病程(mo)	FEV1预计值(%)	FVC预计值(%)
非酸性GERC	21	48.2 ± 3.4	13.3 ± 6.9	92.0 ± 2.4	98.9 ± 2.4
酸性GERC	19	58.2 ± 2.7	15.1 ± 5.7	93.1 ± 3.2	100.2 ± 5.0
$\chi^2$ 值	—	2.235	0.798	0.312	0.389
P值	—	0.032	0.398	0.802	0.691

FEV1: 一秒用力呼气容积; FVC: 用力肺活量; GERC: 胃食管反流性咳嗽。

表 2 两组患者咳嗽情况比较 (n)

分组	n	咳嗽性质		咳嗽时间		
		无痰	有痰	白天为主	夜间为主	无差异
非酸性GERC	21	15	7	8	5	10
酸性GERC	19	11	9	4	8	9
$\chi^2$ 值	—	0.464	0.819	1.380	1.522	0.000
P值	—	0.496	0.366	0.240	0.217	0.987

GERC: 胃食管反流性咳嗽。

表 3 两组患者其他相关症状比较 (n)

分组	n	反流	胸闷	胃病史	合并OSAS
非酸性GERC	21	3	2	4	4
酸性GERC	19	10	5	7	3
$\chi^2$ 值	—	6.686	1.948	1.584	0.073
P值	—	0.010	0.163	0.208	0.787

GERC: 胃食管反流性咳嗽; OSAS: 阻塞性睡眠呼吸暂停综合征。

表 4 两组患者咳嗽症状积分及MII-pH监测参数 (分, mean ± SD)

分组	n	GerdQ	DeMeester	日间积分	夜间积分
非酸性GERC	21	7.5 ± 0.9	6.4 ± 1.1	3.5 ± 0.4	1.7 ± 0.1
酸性GERC	19	10.7 ± 0.2	28.2 ± 3.7	3.4 ± 0.4	1.9 ± 0.3
$\chi^2$ 值	—	3.337	7.889	1.602	0.879
P值	—	0.003	0.000	0.133	0.337

GerdQ: 胃食管返流病自测表; GERC: 胃食管反流性咳嗽。

非酸性GERC组的反流现象发生率明显低于酸性GERC组, 两组差异具有统计学意义( $\chi^2 = 6.686, P = 0.010$ ); 而在咳嗽性质、咳嗽时间、胸闷情况以及胃病史、合并OSAS等方面均无统计学差异( $P > 0.05$ )(表2, 3)。

2.2 两组患者的咳嗽症状积分、咳嗽阈值及MII-pH监测参数比较 与酸性GERC组相比, 非酸性GERC组患者的GerdQ和DeMeester积分较低, 差

异具有统计学意义( $\chi^2 = 3.337, P = 0.003$ ); 而日间和夜间的咳嗽积分间的差异无统计学意义( $P > 0.05$ )(表4)。

### 3 讨论

酸反流性胃食管反流性咳嗽是因胃酸和其他胃内容物反流进入食管而引起的以咳嗽为突出症状的临床疾病, 其病因除食管运动功能失调, 食

#### ■应用要点

本研究旨在通过回顾性分析胃食管反流患者的症状与诊断情况, 对酸反流及非酸反流性进行对比, 以便为临床诊断和治疗提供有力的依据。

## ■同行评价

本研究选题尚可,对临床有一定的参考意义。

管支气管反射障碍外,少数患者还与胆汁反流有关,一般表现为胸骨后灼烧感以及反酸胸闷等<sup>[8-10]</sup>。酸反流在GERC中的作用已经得到临床及研究人员<sup>[11-13]</sup>公认,而非酸反流引起的胃食管反流性咳嗽的重要性也越来越引起医务人员的重视。因其无特征性生化表现,而无法用食管滴酸实验等诊断,造成误诊情况严重,危害了患者的早期诊断及治疗。本研究旨在通过回顾性分析胃食管反流患者的症状与诊断情况,对酸反流及非酸反流性进行对比,以便为临床诊断和治疗提供有力依据。

对患者的一般情况进行比较,非酸性GERC组患者的平均年龄明显低于酸性GERC组的患者,此结果提示非酸性GERC患者多发于年龄较轻的患者中,这可能与患者消化道功能失调有关。高龄患者全身功能退化,消化系统功能随之紊乱,常发生胃肠道的逆向运动,使食物及胃酸反流,而低龄患者则常常由于神经功能失调,非病理性的食道运动,仅仅为呈弱酸性的未消化食物的反流<sup>[14]</sup>,这提示我们在临床诊断中应特别注意低龄患者发生长期与食物刺激有关的咳嗽症状,并进行下确诊断。

将非酸性GERC组及酸性GERC组的临床症状进行比较,非酸性GERC组的反流现象发生率明显低于酸性GERC组,而在咳嗽性质、咳嗽时间、胸闷情况以及胃病史、合并OSAHS等方面均无统计学差异。与酸性GERC组相比,非酸性GERC组患者的GerdQ和DeMeester积分较低,而日间和夜间的咳嗽积分间的差异无统计学意义。这说明非酸性GERC和酸性GERC两者的临床症状差别甚微,并不能单纯依靠临床症状而对两者分别作为诊断,只能通过MII-pH监测,对患者的GerdQ积分及DeMeester积分进行评价,对患者咳嗽的病因作出明确诊断。

非酸性GERC的治疗药物主要为促胃动力药,因其并非因为酸反流,所以并不推荐使用质子泵抑制剂<sup>[15-17]</sup>。接诊反流性胃食管反流性咳嗽患者时,应特别注意低龄患者,对其临床症状全面询问,在诊断不明时及时对其进行MII-pH检查<sup>[18-20]</sup>,以便更好的对其进行诊断,加快患者的病情恢复<sup>[21,22]</sup>。异常非酸反流虽然主要原因不是强酸性物质的反流,但不能排除少量酸随流的现象,若患者烧心症状严重,可加用少量质子泵抑制剂保护患者胃黏膜功能。而促胃动力药则强力增强食管和胃蠕动及排空,可有效控制患

者非酸反流量和频率<sup>[23-25]</sup>。

总之,酸反流与异常非酸反流性胃食管反流性咳嗽在临床症状方面差别甚微,应根据包括GerdQ及DeMeester积分在内的MII-pH等方面对其进行全面检测,对临床治疗起到了重要作用。

## 4 参考文献

- 1 刘玻,余莉,邱志宏,徐钊怀,吕寒静,许树长,陈莹,邱忠民.多通道食管腔内阻抗-pH监测对胃食管反流性咳嗽的诊断价值.中华内科杂志 2012; 51: 867-870
- 2 徐钊怀,王岚,刘玻,余莉,邱志宏,吕寒静,邱忠民.非酸胃食管反流性咳嗽的临床特征.中华结核和呼吸杂志 2011; 34: 855-857
- 3 张巧,马千里,黄赞胜,王彬,程晓明,林科雄,王长征.胃食道反流性咳嗽临床诊断评分系统的建立.第三军医大学学报 2011; 33: 2202-2205
- 4 周登燕,周早阳.胃食管反流性咳嗽27例.中国民康医学 2011; 23: 328-329
- 5 中华医学会呼吸病学分会哮喘学组.咳嗽的诊断与治疗指南(2009版).中华结核和呼吸杂志 2009; 32: 407-413
- 6 时翠芹,邱忠民,吕寒静.辣椒素咳嗽敏感性试验在慢性咳嗽中的应用价值.中华结核和呼吸杂志 2007; 30: 954-956
- 7 Yu L, Xu XH, Chen Q, Liang SW, Lv HJ, Qiu ZM. Gastro-esophageal reflux induced cough with airway hyperresponsiveness. *Int J Clin Exp Med* 2014; 7: 728-735 [PMID: 24753770]
- 8 Borrelli O, Mancini V, Thapar N, Ribolsi M, Eme-renziani S, de'Angelis G, Bizzarri B, Lindley KJ, Cicala M. Dilated intercellular space diameter as marker of reflux-related mucosal injury in children with chronic cough and gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2014; 39: 733-742 [PMID: 24512625 DOI: 10.1111/apt.12652]
- 9 陈强,徐钊怀,余莉,梁四维,吕寒静,邱忠民.症状相关概率在胃食管反流性咳嗽诊断中的应用价值.中华结核和呼吸杂志 2013; 36: 746-750
- 10 杨忠民,徐钊怀,陈强,余莉,梁四维,吕寒静,邱忠民.症状指数对胃食管反流性咳嗽的诊断价值.中华内科杂志 2014; 53: 108-111
- 11 裴艳香,尚占民,郝建宇.年龄与胃食管反流病的关系.世界华人消化杂志 2013; 10: 904-907
- 12 张巧,黄赞胜,王斌,吴颖,马千里,王长征.慢性鼻炎/鼻窦炎相关性咳嗽和胃食管反流性咳嗽临床特征比较.中国呼吸与危重监护杂志 2011; 10: 462-465
- 13 Kim J, Lee JH, Kim Y, Kim K, Oh YM, Yoo KH, Rhee CK, Yoon HK, Kim YS, Park YB, Lee SW, Lee SD. Association between chronic obstructive pulmonary disease and gastroesophageal reflux disease: a national cross-sectional cohort study. *BMC Pulm Med* 2013; 13: 51 [PMID: 23927016]
- 14 Xu XH, Yang ZM, Chen Q, Yu L, Liang SW, Lv HJ, Qiu ZM. Therapeutic efficacy of baclofen in refractory gastroesophageal reflux-induced chronic cough. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 4386-4392 [PMID: 23885151 DOI: 10.3748/wjg.v19.i27.4386]
- 15 Hom C, Vaezi MF. Extra-esophageal manifestations of gastroesophageal reflux disease: diagnosis and treatment. *Drugs* 2013; 73: 1281-1295 [PMID: 23881666 DOI: 10.1007/s40265-013-0101-8]
- 16 Baran M, Özgenç F, Arikian Ç, Çakir M, Ecevit ÇÖ, Aydoğdu S, Yağci RV. Gastroesophageal reflux in children with functional constipation. *Turk J Gastro-*

- enterol 2012; 23: 634-638 [PMID: 23794297]
- 17 Yüksel F, Doğan M, Karataş D, Yüce S, Şentürk M, Külahlı I. Gastroesophageal reflux disease in children with chronic otitis media with effusion. *J Craniofac Surg* 2013; 24: 380-383 [PMID: 23524698 DOI: 10.1097/SCS.0b013e31827feb08]
- 18 Vallot T, Ducrotte P, Bour B, Jacques JP, Houcke P, De Korwin JD, Pariente A, Aygalenq P, Coudsy B, Carrois F, Ricci L, Bruley des Varannes S. [Application of the recommendations of the conference of consensus in front of symptoms ENT, respiratory or thoracic pains considered as due to a gastroesophageal reflux disease]. *Presse Med* 2013; 42: e125-e132 [PMID: 23414966 DOI: 10.1016/j.lpm.2012.11.006]
- 19 Petruzzi M, Lucchese A, Campus G, Crincoli V, Lauritano D, Baldoni E. Oral stigmatic lesions of gastroesophageal reflux disease (GERD). *Rev Med Chil* 2012; 140: 915-918 [PMID: 23282706 DOI: 10.4067/S0034-98872012000700014]
- 20 Liu B, Yu L, Qiu ZH, Xu XH, Lü HJ, Xu SC, Chen Y, Qiu ZM. [The diagnostic value of multichannel intraluminal esophageal impedance and pH monitoring in gastroesophageal reflux-related cough]. *Zhonghua Neike Zazhi* 2012; 51: 867-870 [PMID: 23291024]
- 21 Zhang C, Wang ZG, Wu JM, Lai Y, Ji F, Gao X, Hu Z, Zhu G, Ning Y, Li Z, Liu H, Zhao J. A preliminary investigation of laparoscopic fundoplication treatment on gastroesophageal reflux disease-related respiratory symptoms. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2012; 22: 406-409 [PMID: 23047382 DOI: 10.1097/SLE.0b013e3182628913]
- 22 Koch OO, Antoniou SA, Kaindlstorfer A, Asche KU, Granderath FA, Pointner R. Effectiveness of laparoscopic total and partial fundoplication on extraesophageal manifestations of gastroesophageal reflux disease: a randomized study. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2012; 22: 387-391 [PMID: 23047378 DOI: 10.1097/SLE.0b013e31825efb5b]
- 23 王岚, 余莉, 邱志宏. 上气道咳嗽综合征的咳嗽敏感性改变及其意义. *同济大学学报(医学版)* 2012; 33: 81-84
- 24 陈如冲, 赖克方, 刘春丽. 辣椒素咳嗽激发试验方法的建立及其安全性评价. *中华结核和呼吸杂志* 2005; 28: 751-754
- 25 王河, 汪安江, 朱萱王. 胃食管反流病药物治疗进展. *世界华人消化杂志* 2011; 19: 1711-1719

编辑 郭鹏 电编 鲁亚静





# 鼻饲管置入深度及鼻饲时患者体位与食物反流及并发症的关系

童丽灵, 王曙红, 王伟, 林桦, 林白浪, 苏春晓

## ■背景资料

昏迷、食管癌晚期或假性球麻痹而导致的吞咽困难等患者常因为不能自主进食而造成营养不良, 应用鼻饲法将导管经鼻腔插入胃内, 可从管中灌注水分、药物及营养物质等能量维持患者生命体征, 是改善患者生存质量的主要方法之一。但传统的置管方法常导致胃内食物反流进入气管引起吸入性肺炎, 严重者甚至可发生呼吸衰竭及呼吸窘迫综合征, 对危重症患者的生命造成极大威胁, 是医护人员的一大困扰。

童丽灵, 王曙红, 王伟, 林桦, 林白浪, 苏春晓, 海口市人民医院 海南省海口市 570208

童丽灵, 主要从事临床护理的研究。

作者贡献分布: 本研究由童丽灵、王曙红、王伟、林桦、林白浪及苏春晓共同完成; 论文撰写由童丽灵完成。

通讯作者: 童丽灵, 主管护师, 571100, 海南省海口市琼山区, 海口市人民医院. chen66704456@aliyun.com

收稿日期: 2014-03-11 修回日期: 2014-04-20

接受日期: 2014-04-28 在线出版日期: 2014-06-28

## Relationship of insertion depth for nasogastric feeding tubes and body position while feeding with occurrence of food regurgitation and aspiration pneumonia in critically ill patients

Li-Ling Tong, Shu-Hong Wang, Wei Wang, Hua Lin, Bai-Lang Lin, Chun-Xiao Su

Li-Ling Tong, Shu-Hong Wang, Wei Wang, Hua Lin, Bai-Lang Lin, Chun-Xiao Su, Haikou People's Hospital, Haikou 570208, Hainan Province, China

Correspondence to: Li-Ling Tong, Charge Nurse, Haikou People's Hospital, Qionghua District, Haikou 570208, Hainan Province, China. chen66704456@aliyun.com

Received: 2014-03-11 Revised: 2014-04-20

Accepted: 2014-04-28 Published online: 2014-06-28

## Abstract

**AIM:** To explore the relationship of insertion depth for nasogastric feeding tubes and body position while feeding with the occurrence of food regurgitation and aspiration pneumonia in critically ill patients.

**METHODS:** One hundred and twenty critically ill patients treated at our hospital from January 2009 to January 2014 were randomly and equally divided into four groups: A, B, C and D, which received traditional nasal feeding in supine position, improved nasal feeding in supine position, traditional nasal feeding in semi-recumbent position, and improved nasal feeding in semi-recumbent position. The incidence of food regurgitation and aspiration pneumonia

were compared. Patients of four groups showed no statistical difference in age, time in bed, or the prevalence of species.

**RESULTS:** The incidence rates of food regurgitation and aspiration pneumonia in group A were higher than those in the other three groups. The incidence rates of food regurgitation and aspiration pneumonia in group D were significantly lower than those in groups A, B and C (food regurgitation: 10.00% vs 63.33%, 40.00%, 36.67%,  $P = 0.000, 0.005, 0.002$ ; aspiration pneumonia: 6.67% vs 56.67%, 36.67%, 33.33%,  $P = 0.000, 0.015, 0.007$ ). The incidence rates of food regurgitation and aspiration pneumonia showed no significant differences between groups B and C ( $P = 0.791, 0.791$ ).

**CONCLUSION:** Both semi-recumbent position and improved nasal feeding reduce the incidence of aspiration pneumonia and food regurgitation. The effect is more significant when improved nasal feeding is performed in semi-recumbent position.

© 2014 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

**Key Words:** Nasogastric feeding; Aspiration pneumonia; Bedridden; Body position

Tong LL, Wang SH, Wang W, Lin H, Lin BL, Su CX. Relationship of insertion depth for nasogastric feeding tubes and body position while feeding with the occurrence of food regurgitation and aspiration pneumonia in critically ill patients. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(18): 2588-2592 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/2588.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i18.2588>

## 摘要

**目的:** 探讨鼻饲管置入的深度及鼻饲时患者体位与食物反流及并发症的关系。

**方法:** 选取2009-01/2014-01于我院进行治疗的危重症患者共120例, 随机分成A、B、C、D

## ■同行评议者

李永翔, 教授, 主任医师, 博士生导师, 安徽省合肥市, 安徽医科大学第一附属医院普外科

共4组, 每组30例. 分别采取传统、改良鼻饲法及平卧、半卧体位对4组患者进行鼻饲, 将食物反流及并发症(吸入性肺炎)发生率进行比较. 4个组在年龄、卧床时间、所患病种数等方面差异无统计学意义.

**结果:** 与A组进行传统鼻饲及平卧体位的患者相比, B、C、D 3组患者的两种疾病发生率均低于A组, 其中进行改良后鼻饲方法的D组患者食物反流发生率(10.00%)及吸入性肺炎发生率(6.67%)均明显低于其他3组(食物反流: 63.33%, 40.00%, 36.67%; 吸入性肺炎: 56.67%, 36.67%, 33.33%), 差异均有统计学意义(食物反流 $P=0.000, 0.005, 0.002$ ; 吸入性肺炎:  $P=0.000, 0.015, 0.007$ ). B组与C组的食物反流及吸入性肺炎发生率相比无突出优势, 差异无统计学意义( $P=0.791, 0.791$ ).

**结论:** 半卧位鼻饲法及改良鼻饲法两者具有独立降低患者食物反流引起吸入性肺炎发生率的作用, 而两者相结合后效果更为明显, 在临床应用上极具价值.

© 2014年版权归归世登出版集团有限公司所有.

**关键词:** 鼻饲; 吸入性肺炎; 长期卧床; 体位

**核心提示:** 本文通过改良鼻胃管的置入深度及鼻饲时体位发现, 加深鼻胃管放入位置及使用半卧体位可有效减少食物反流引起的吸入性肺炎发病率, 对减少危重症患者的病死率作用显著, 可在临床上广泛推广.

童丽灵, 王曙红, 王伟, 林桦, 林白浪, 苏春晓. 鼻饲管置入深度及鼻饲时患者体位与食物反流及并发症的关系. 世界华人消化杂志 2014; 22(18): 2588-2592 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/2588.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v22.i18.2588>

## 0 引言

鼻饲法(nasogastric gavage)是一种常用的借助外部器械维持患者能量摄入的方法. 昏迷、食管癌晚期或假性球麻痹而导致的吞咽困难等患者常因为不能自主进食而造成营养不良, 应用鼻饲法将导管经鼻腔插入胃内, 可从管中灌注水分、药物及营养物质等能量维持患者生命体征, 是改善患者生存质量的主要方法之一<sup>[1]</sup>. 但传统的置管方法常导致胃内食物反流进入气管引起吸入性肺炎, 严重者甚至可发生呼吸衰竭及呼吸窘迫综合征<sup>[2]</sup>, 对危重症患者的生命造成极大

威胁, 是医护人员的一大困扰. 已有研究<sup>[3,4]</sup>使用改变鼻饲体位的方法来降低吸入性肺炎的发生率, 但讨论不明确. 在长期的临床实践中, 我们发现鼻饲管置入胃内的深度及鼻饲时患者体位与是否发生食物反流而引起吸入性肺炎联系密切<sup>[5]</sup>. 本文即选取不能自主进食患者进行鼻饲方式研究, 以探讨不同的鼻饲方法对危重症患者吸入性肺炎发病率的影响, 以求提高患者治愈率, 现报告如下.

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 选取2009-01/2014-01于我院进行治疗的危重症患者共120例, 均为男性, 年龄35-85岁, 卧床时间4-6 mo. 所患疾病以帕金森氏病、脑血栓后遗症、脑动脉硬化为主, 其他伴有高血压、糖尿病等. 所有患者近1 mo内无明显肺部感染, 实验室及影像检查均阴性. 将患者随机分成A、B、C、D共4组, 每组30例. 4个组在年龄、卧床时间、所患病种数等方面差异无统计学意义( $P>0.05$ ), 具有可比性(表1).

### 1.2 方法

**1.2.1 治疗:** 对4组患者均采用PVC型硅胶鼻胃管, 传统方法从耳垂到剑突的距离约为50 cm<sup>[6]</sup>, 而本研究采用改良后鼻饲法, 较传统延长10 cm. 调整并测量床头角度, 将患者体位分为平卧位( $<30^\circ$ )及半卧位( $30-45^\circ$ )进行鼻饲. 根据置入长度及体位对4组患者进行以下处理: (1)A组: 传统鼻饲法+平卧体位; (2)B组: 传统鼻饲法+半卧体位; (3)C组: 改良鼻饲法+平卧体位; (4)D组: 改良鼻饲法+半卧体位. 每餐限定重症监护室自制匀浆量为400 mL, 输注时间20 min. 鼻饲前抽吸胃内残余量, 观察4 wk, 最后一次鼻饲后记录食物反流及吸入性肺炎患者发生数.

**1.2.2 评价指标:** (1)食物反流判定: 进餐中连续呛咳, 观察有无反流物并及时抽吸. 可在鼻饲液体中加入亚甲蓝, 通过观察吸出物的颜色与痰液鉴别. (2)吸入性肺炎的判定<sup>[7]</sup>: 发热, 体温 $\geq 38^\circ\text{C}$ ; 呼吸道分泌物增多, 可培养出潜在的呼吸道病原菌; 外周血白细胞 $<4.0\times 10^9/\text{L}$ 或 $>10.0\times 10^9/\text{L}$ ; 呼吸困难, 听诊可闻肺湿啰音出现; X线胸片示肺部出现新发浸润性阴影. 具体上述3条以上者可诊断为吸入性肺炎.

**统计学处理** 所有数据均采用SPSS20.0进行处理, 计量数据以 $\text{mean}\pm\text{SD}$ 表示, 组间比较使用单因素方差分析(AVONA检验), 计数资料使用

**■研发前沿**  
临床应用鼻胃管过程中发现患者体位可能是引起误吸的一个重要因素, 因此探寻合适的置入长度以及操作体位对改善患者预后情况具有极为重要的意义.

## ■ 相关报道

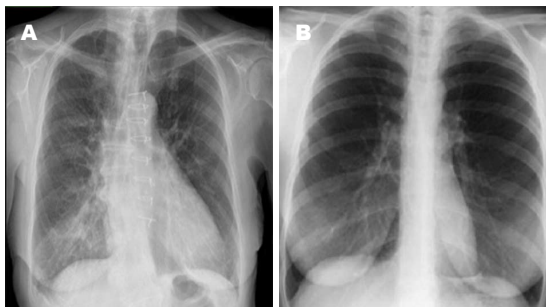
已有研究使用改变鼻饲体位的方法来降低吸入性肺炎的发生率,但讨论不明确。在长期的临床实践中,本课题组发现鼻饲管置入胃内的深度及鼻饲时患者体位与是否发生食物反流而引起吸入性肺炎关系密切。

表 1 4组患者年龄、卧床时间、所患病种数比较 ( $n = 30$ , mean  $\pm$  SD)

分组	年龄(岁)	卧床时间(mo)	所患病种数(种)
A组	50.5 $\pm$ 2.1	5.2 $\pm$ 0.1	3.7 $\pm$ 0.9
B组	50.7 $\pm$ 1.9	5.1 $\pm$ 0.7	3.5 $\pm$ 1.1
C组	49.2 $\pm$ 1.4	5.1 $\pm$ 0.8	3.6 $\pm$ 1.0
D组	50.9 $\pm$ 1.5	5.2 $\pm$ 0.5	3.6 $\pm$ 0.8
F值	5.325	6.343	6.743
P值	0.183	0.112	0.085

表 2 4组患者食物反流及吸入性肺炎发生率比较  $n(\%)$ 

分组	食物反流发生率	吸入性肺炎发生率
A组	19(63.33)	17(56.67)
B组	12(40.00)	11(36.67)
C组	11(36.67)	10(33.33)
D组	3(10.00)	2(6.67)

图 1 传统鼻饲法与改良鼻饲法发生吸入性肺炎胸片比较  
A: 传统鼻饲法; B: 改良鼻饲法。

$\chi^2$ 检验或四格表确切概率分析。所有统计检验均为双侧概率检验, 检验水准为 $\alpha = 0.05$ ,  $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

## 2 结果

对患者进行置入深度及体位的改变后, 可发现X线示患者肺炎症状明显减轻(图1)。将4组患者食物反流与吸入性肺炎发生率结果进行比较, 与A组进行传统鼻饲及平卧体位的患者相比, B、C、D 3组患者的两种疾病发生率均低于A组, 其中进行改良后鼻饲方法D组患者食物反流发生率(10.00%)及吸入性肺炎发生率(6.67%)均明显低于其他3组, 差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。B组与C组相比无突出优势, 差异无统计学意义( $P > 0.05$ )(表2, 3)。

## 3 讨论

近年来, 由于生活质量提高以及交通发达, 营养

结构改变、交通事故增多等因素导致脑出血、脑挫裂伤、脑梗死等急危重症患者增多<sup>[8]</sup>, 这类患者由于伤及脑神经及呼吸系统等导致不能自主进食摄取营养, 需放置鼻胃管进行能量输入。但是由于部分患者因长期卧床而导致呼吸道纤毛活动减少, 使抵抗力降低造成环状括约肌损伤, 而增加了发生食物反流及吸入性肺炎的可能性<sup>[9]</sup>。临床应用鼻胃管过程中发现患者体位可能是引起误吸的一个重要因素, 因此探寻合适的置入长度及操作体位对改善患者预后情况具有极为重要的意义<sup>[10]</sup>。

本研究发现半卧位及改良鼻饲法具有独立降低患者疾病发生率的作用, 而两者相结合后效果更为明显。当鼻胃管插入长度较短时, 食物匀浆易进入气囊陷窝处而在胃肠蠕动时误吸, 进入下呼吸道, 引起肺部感染<sup>[11]</sup>。因此本研究选用将传统鼻饲法延长10 cm的改良措施使胃管侧孔全部进入胃内, 降低鼻饲过程中侧孔液体流出对食管的刺激。而平卧位时不符合食物在消化道内的正常运行方向, 易增加反流物及分泌物逆向进入呼吸道的机会<sup>[12]</sup>, 半卧位(30-45度)符合胃排空的佳角度, 是长期卧床患者进行鼻饲的佳体位。该法简便、有效, 无需药物, 不产生不良反应, 对长期维持危重症患者生命体征具有重要意义<sup>[13]</sup>。

放置胃管并长期保留是一项与患者消化系统直接接触的过程, 易诱发机械损伤及感染从而危及患者生命安全<sup>[14]</sup>, 因此对患者进行科学合理的护理以减少并发症极为重要。具体措施如下: (1)口腔护理。每日进行口腔湿润、消毒处理, 密切观察黏膜变化<sup>[15]</sup>, 防止条件性真菌感染。鼻饲期间患者口腔干燥, 易因呛咳引起咽部等不适。因此护理人员应在鼻饲前将患者呼吸道分泌物清理干净, 保持呼吸道畅通而最大可能的预防其他肺部并发症的发生, 提高患者生理性舒适度; (2)鼻饲前护理: 从鼻部插



表 3 4组患者食物反流及吸入性肺炎发生率两两比较概率统计表

分组		A与B	A与C	A与D	B与C	B与D	C与D
食物反流	$\chi^2$ 值	4.012	4.267	21.172	0.071	7.954	9.317
	P值	0.031	0.039	0.000	0.791	0.005	0.002
吸入性肺炎	$\chi^2$ 值	3.924	3.883	14.700	0.071	5.963	7.200
	P值	0.043	0.045	0.000	0.791	0.015	0.007

入胃管并长期保留会在一定程度上给患者及家属造成心理压力,从而易产生焦虑情绪甚至拒绝治疗<sup>[16]</sup>。医护人员应与患者或家属进行有效沟通,确保患者相信此过程安全有效。鼻饲前应先抽吸痰液及患者胃内容物,在常规鼻饲方法上使用改良措施,多插入10 cm并做好标记。安全妥善固定鼻胃管并检查是否松动及移位,确定导管在胃内后缓缓注入食物匀浆。控制食物输入量及输入速度、温度,以免过冷或过热引起胃痉挛而造成食物反流,应用药物时应溶解以免滞留在消化系内<sup>[17]</sup>; (3)鼻饲中护理:鼻饲过程中密切关注患者反应,出现呛咳、呼吸困难等现象,说明胃管可能误入气管,应重新插好。换管动作要轻柔,以免损伤呼吸道黏膜,鼻饲保持半卧位,以利于胃肠蠕动及食物消化,防止因体位低而加重食物逆流引起吸入性肺炎<sup>[18]</sup>。若发生误吸应及时予以处理,停止鼻饲并吸出分泌物,对症使用抗生素等,预防呼吸衰竭的发生; (4)鼻饲后护理:意识尚清的患者应鼓励或协助进行活动,以促进患者胃肠功能恢复。不能活动者由护理人员进行被动运动,如按摩腹部、定时翻身,在膳食中增加粗纤维保持大便畅通<sup>[19]</sup>。定期更换胃管,鼻饲前后用温开水冲洗胃管,防止液体残留硬化而堵塞管道增加更换胃管次数损伤黏膜。具体流程机制:危重患者不能进食→鼻胃管深度不足,食物侧空流出刺激呼吸道使逆流→患者平卧体位,胃肠道蠕动紊乱,加重食物逆行→食物反流致吸入性肺炎→鼻胃管置入加深10 cm→患者采取半卧体位→食物直接入胃,减少反流机会→保持胃正常蠕动排空最佳角度→食物反流减少,肺炎发病降低。

总之,鼻饲法是对不能自主进食的患者来说是一种安全、经济、有效的营养补充方法,虽然在操作及实施过程中会产生不同种类及严重程度的不良反应,但随着临床实践和研究的深入,各类问题正在被有效解决<sup>[20]</sup>。本文通过改良鼻胃管的置入深度及鼻饲时体位发现,加

深鼻胃管放入位置及使用半卧体位可有效减少食物反流引起的吸入性肺炎发病率,对减少危重症患者的病死率作用显著,可在临床上广泛推广。

#### 4 参考文献

- 董春辉, 马兰军, 张建华, 刘文茹. 卧床高龄鼻饲患者进餐体位与吸入性肺炎关系的探讨. 中华护理杂志 2001; 36: 21-22
- Bauer VP. The Evidence against Prophylactic Nasogastric Intubation and Oral Restriction. *Clin Colon Rectal Surg* 2013; 26: 182-185 [PMID: 24436672 DOI: 10.1055/s-0033-1351136]
- Ho CH, Rainer TH, Graham CA. Nurse initiated reinsertion of nasogastric tubes in the emergency department: a randomised controlled trial. *Australas Emerg Nurs J* 2013; 16: 136-143 [PMID: 24199898 DOI: 10.1016/j.aenj.2013.08.005]
- 张瞿璐, 吕健, 戴芳德. 颅脑损伤昏迷病人鼻饲并发症的预防及护理. 中华护理杂志 2000; 35: 164-165
- Metheny NA, Meert KL. A review of published case reports of inadvertent pulmonary placement of nasogastric tubes in children. *J Pediatr Nurs* 2014; 29: e7-12 [PMID: 24071621 DOI: 10.1016/j.pedn.2013.08.009]
- McClave SA, Martindale R, Taylor B, Gramlich L. Appropriate use of parenteral nutrition through the perioperative period. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2013; 37: 73S-82S [PMID: 24009252 DOI: 10.1177/0148607113495570]
- Malta MA, Carvalho-Junior AF, Andreollo NA, Freitas MI. [Anthropometric measures for the introduction of the nasogastric tube for enteral nutrition employing the esophagogastroduodenoscopy]. *Arq Bras Cir Dig* 2013; 26: 107-111 [PMID: 24000021 DOI: 10.1590/S0102-67202013000200007]
- Gor P. Placement of nasogastric tubes must be checked thoroughly. *Nurs Stand* 2013; 27: 32 [PMID: 23987715 DOI: 10.7748/ns2013.06.27.43.32.s48]
- Guo Z, Wu R, Zhu W, Gong J, Zhang W, Li Y, Gu L, Li N, Li J. Effect of exclusive enteral nutrition on health-related quality of life for adults with active Crohn's disease. *Nutr Clin Pract* 2013; 28: 499-505 [PMID: 23851180 DOI: 10.1177/0884533613487218]
- Curtis K. Caring for adult patients who require nasogastric feeding tubes. *Nurs Stand* 2013; 27: 47-56; quiz 58 [PMID: 23841371]
- Cereda E, Costa A, Caccialanza R, Pedrolli C. A malfunctioning nasogastric feeding tube. *Nutr Hosp* 2013; 28: 229-231 [PMID: 23808455]
- Green S, Dinanage S, Gower M, Van Wyk J. Home enteral nutrition: organisation of services. *Nurs*

#### ■应用要点

鼻饲法是对不能自主进食的患者来说是一种安全、经济、有效的营养补充方法,虽然在操作及实施过程中会产生不同种类及严重程度的不良反应,但随着临床实践和研究的深入,各类问题正在被有效解决。

## ■同行评价

本研究可操作性强, 结果实用, 有一定的参考价值.

- 13 Older People 2013; 25: 14-18 [PMID: 23789239]  
Bakiner O, Bozkirli E, Giray S, Arlier Z, Kozanoglu I, Sezgin N, Sariturk C, Ertorer E. Impact of early versus late enteral nutrition on cell mediated immunity and its relationship with glucagon like peptide-1 in intensive care unit patients: a prospective study. *Crit Care* 2013; 17: R123 [PMID: 23786864]
- 14 Chang YS, Fu HQ, Xiao YM, Liu JC. Nasogastric or nasojejunal feeding in predicted severe acute pancreatitis: a meta-analysis. *Crit Care* 2013; 17: R118 [PMID: 23786708 DOI: 10.1186/cc12790]
- 15 Gunn CA, Dickson JL, Hewett JN, Lynn A, Rose HJ, Clarkson SH, Shaw GM, Chase JG. Nasogastric aspiration as an indicator for feed absorption in model-based glycemic control in neonatal intensive care. *J Diabetes Sci Technol* 2013; 7: 717-726 [PMID: 23759405]
- 16 De Luis DA, Izaola O, Cuellar LA, Terroba MC, Cabezas G, De La Fuente B. Experience over 12 years with home enteral nutrition in a healthcare area of Spain. *J Hum Nutr Diet* 2013; 26 Suppl 1: 39-44 [PMID: 23651049]
- 17 Liu SY, Yang CP, Wei TS, Chen YC, Liang CH, Wu CH, Chen CL, Wu TJ. Feasibility of a novel two-piece nasogastric feeding tube for patients with dysphagia. *Singapore Med J* 2013; 54: 227-230 [PMID: 23624452]
- 18 谭英葵, 张燕燕, 黄美香. 老年鼻饲患者每次鼻饲量及间隔时间的研究. *护士进修杂志* 2010; 25: 303-305
- 19 Ostedgaard KL, Schleiffarth JR, Hoffman HT. Preventing nasogastric tube injury: is there a better way? *Laryngoscope* 2013; 123: 2083-2084 [PMID: 23553366 DOI: 10.1002/lary.23990]
- 20 Marco J, Barba R, Lázaro M, Matía P, Plaza S, Cano-ra J, Zapatero A. Bronchopulmonary complications associated to enteral nutrition devices in patients admitted to internal medicine departments. *Rev Clin Esp* 2013; 213: 223-228 [PMID: 23566479 DOI: 10.1016/j.rce.2013.01.009]

编辑 田滢 电编 都珍珍



# 健胃消食口服液治疗儿童功能性消化不良临床症状的改善及胃电图的影响

程伟伟, 刘海峰, 胡志红, 苗芸, 顾竹珺

程伟伟, 刘海峰, 胡志红, 苗芸, 顾竹珺, 上海市儿童医院, 上海交通大学附属儿童医院 上海市 200040

程伟伟, 上海交通大学医学院在读硕士研究生, 主要从事小儿消化内镜学与胃肠动力学研究。

上海交通大学医学院科技基金资助项目, No. YZ1062

作者贡献分布: 此课题由刘海峰与程伟伟设计; 胡志红与苗芸提供患者临床资料; 数据分析与论文写作由程伟伟与顾竹珺完成。

通讯作者: 刘海峰, 主任医师, 200040, 上海市北京西路1400弄24号, 上海市儿童医院, 上海交通大学附属儿童医院。

haifengliu006@sina.com

电话: 021-62544010

收稿日期: 2014-04-08 修回日期: 2014-04-22

接受日期: 2014-04-24 在线出版日期: 2014-06-28

## Influence of Jianwei Xiaoshi Koufuye treatment on clinical symptoms and electrogastrogram in children with functional dyspepsia

Wei-Wei Cheng, Hai-Feng Liu, Zhi-Hong Hu, Yun Miao, Zhu-Jun Gu

Wei-Wei Cheng, Hai-Feng Liu, Zhi-Hong Hu, Yun Miao, Zhu-Jun Gu, Children's Hospital of Shanghai, Children's Hospital Affiliated to Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200040, China

Supported by: Science and Technology Fund of Shanghai Jiaotong University School of Medicine, No. YZ1062

Correspondence to: Hai-Feng Liu, Chief Physician, Children's Hospital of Shanghai, Children's Hospital Affiliated to Shanghai Jiaotong University, 24 Beijing West Road, Shanghai 200040, China. haifengliu006@sina.com

Received: 2014-04-08 Revised: 2014-04-22

Accepted: 2014-04-24 Published online: 2014-06-28

## Abstract

**AIM:** To investigate the influence of treatment with Jianwei Xiaoshi Koufuye on gastric motility and electrogastrogram (EGG) in children with functional dyspepsia.

**METHODS:** Eighty out-patient children with functional dyspepsia treated at our hospital from September 2012 to December 2013 were randomly divided into two groups: a control group and a treatment group. Children in the treatment group at the age between 1 and 2 years received 5 mL of Jianwei Xiaoshi Koufuye

every time, twice a day, while those at the age between 3-12 years received 10 mL of Jianwei Xiaoshi Koufuye every time, twice a day. Children in the control group under age of 2 years received vitamin B<sub>12</sub> 2.5 mL every time, three times a day, while those at the age between 2 to 7 years received vitamin B<sub>12</sub> 5 mL every time, three times a day. After 15 days of treatment, the efficacy was compared between the two groups.

**RESULTS:** Improvement of symptoms was more significant in the treatment group than in the control group. The total response rate was significantly higher in the treatment group than in the control group (92.5% vs 77.5%,  $P < 0.05$ ). The rate of preprandial normal EGG after treatment was significantly higher than that before treatment in the treatment group ( $73.1 \pm 3.0$  vs  $38.5 \pm 4.6$ ,  $P < 0.05$ ), while the rate of bradygastria after treatment were significantly lower than that before treatment ( $25.4 \pm 3.3$  vs  $52.4 \pm 6.2$ ,  $P < 0.05$ ). The basic frequency after treatment was significantly higher than that before treatment in the treatment group ( $2.8 \pm 0.3$  vs  $1.6 \pm 0.4$ ,  $P < 0.05$ ), while the rates of pre- and post-prandial bradygastria and abnormal EGG rhythm before treatment were significantly higher than those after treatment ( $P < 0.05$ ). No side effects were observed in both groups.

**CONCLUSION:** Jianwei Xiaoshi Koufuye in children with functional dyspepsia has good curative effect and few adverse reactions.

© 2014 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

**Key Words:** Children; Functional dyspepsia; Jianwei Xiaoshi Koufuye; Electrogastrogram

Cheng WW, Liu HF, Hu ZH, Miao Y, Gu ZJ. Influence of Jianwei Xiaoshi Koufuye treatment on clinical symptoms and electrogastrogram in children with functional dyspepsia. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(18): 2593-2597 URL: <http://www.wjgnet>.

## ■背景资料

中华医学会2012年发布的中国儿童功能性消化不良(functional dyspepsia, FD)诊断和治疗共识, 制定了儿童FD的评估与诊断标准, 并建议对症状严重或常规治疗效果不佳的FD患儿, 可进行胃电图、胃排空、胃肠道压力检测等胃肠功能性检查, 对其胃动力及感知功能进行评估, 指导调整治疗方案。药物治疗是儿童FD综合治疗方案的重要组成部分, 其中健胃消食口服液在临床应用较为普遍。

## ■同行评议者

白玉作, 教授, 博士生导师, 中国医科大学附属盛京医院小儿外科



## ■研发前沿

FD的发病机制尚不清楚,目前认为是多因素综合作用的结果,如胃肠运动功能障碍、内脏高敏感性、胃酸分泌异常、Hp感染、精神心理因素等。目前对于临床表现不同的FD患儿,多建议依据其可能存在的发病机制进行整体治疗,选择个体化方案,旨在迅速缓解症状,提高生活质量。

## ■相关报道

中华医学会2012年发布了儿童FD的诊断和治疗共识,王志华等对FD患儿胃排空功能检测的意义进行了探讨,李冰冰等对FD及厌食患儿的胃电节律变化进行了深入研究,高源等对猴头菌提取物联合西甲硅油治疗幼儿FD的疗效进行了探讨。中成药及微生态制剂如四磨汤、双歧杆菌四联活菌片治疗儿童FD也多有报道。

com/1009-3079/22/2593.asp DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i18.2593>

## 摘要

**目的:** 探讨健胃消食口服液治疗儿童功能性消化不良(functional dyspepsia, FD)的临床效果。

**方法:** 对1-14岁的80例门诊就诊的FD儿童进行随机分组,治疗组作治疗前后自身配对对照研究。治疗组予健胃消食口服液治疗,1-2岁1次5 mL(半支),2次/d; 3-12岁1次10 mL(1支),2次/d。疗程15 d后复诊。对照组只给予赖氨酸肌醇维生素B<sub>12</sub>溶液口服, <2岁2.5 mL/次,3次/d, 2-7岁5 mL/次,3次/d。应用消化动力检测系统监测患儿胃电图相关指标变化比较分析两组患者的临床疗效。

**结果:** 治疗组腹痛、腹胀、食少早饱、恶心呕吐临床症状改善比例明显优于对照组(95% vs 70%、92.5% vs 75%、97.5% vs 60%、90% vs 72.5%),差异有统计学意义( $P<0.05$ );治疗组总有效率明显高于对照组(92.5% vs 77.5%,  $P<0.05$ );治疗组患儿餐前胃电节律在治疗后与治疗前有明显差异( $N$ ,  $73.1\pm 3.0$  vs  $38.5\pm 4.6$ )、( $B$ ,  $25.4\pm 3.3$  vs  $52.4\pm 6.2$ ),治疗后胃动过缓明显降低,正常节律升高,差异有统计学意义( $P<0.05$ );治疗组治疗后餐前的主频明显高于治疗组治疗前( $2.8\pm 0.3$  vs  $1.6\pm 0.4$ ),差异有统计学意义( $P<0.05$ );治疗组在治疗前餐前发生胃动过缓及胃电节律异常的几率分别为22.5%、32.5%,餐后发生胃动过缓及胃电节律异常的几率分别为17.5%、27.5%,均高于治疗组治疗后的发生率( $P<0.05$ )。两组均未观察到明显的药物不良反应。

**结论:** 健胃消食口服液对儿童功能性消化不良有较好的临床治疗效果且不良反应较少。

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有。

**关键词:** 儿童; 功能性消化不良; 健胃消食口服液; 胃电图

**核心提示:** 本研究中使用健胃消食口服液作为治疗功能性消化不良(functional dyspepsia, FD)的常规治疗方式,主要成份为太子参、陈皮、山药、麦芽(炒)、山楂。太子参为常用补气中药,可以起到理气健脾、补中益气、行气消食的功效,并能增加胃中消化酶的分泌,可促进肉食分解消化。本研究中治疗组患者治疗总有效率为92.5%,治疗后患者临床症状得到明显改善,经胃电图检测

正常胃电节律比例明显升高,表明健胃消食口服液治疗儿童FD具有确切临床疗效。

程伟伟, 刘海峰, 胡志红, 苗芸, 顾竹珊. 健胃消食口服液治疗儿童功能性消化不良临床症状的改善及胃电图的影响. 世界华人消化杂志 2014; 22(18): 2593-2597 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/2593.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i18.2593>

## 0 引言

功能性消化不良(functional dyspepsia, FD)主要表现为呕吐、餐后饱胀、上腹痛、嗝气、早饱、恶心等,该疾病需排除器质性、系统性、代谢性等因素,在临床上也有非溃疡性、原发性、特发性消化不良之称,现行罗马III标准对FD的诊断有明确的规范<sup>[1]</sup>。儿童FD是儿科门诊的常见疾病之一,目前多采取改变生活方式、调整饮食、药物治疗及精神心理调整等方式综合治疗。本研究旨在观察健胃消食口服液对该疾病的临床治疗效果。

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 入选病例为2012-09/2013-11至我院消化专科门诊就诊的患儿80例,且患儿均符合FD诊断标准,并根据门诊顺序,将患儿随机分为对照组与治疗组,每组中均有40例患儿。对照组中男22例,女18例,年龄1-12岁,平均6.2岁 $\pm$ 1.0岁,病程6-14 mo,平均7.2 mo $\pm$ 2.5 mo。治疗组中男24例,女16例,年龄2-12岁,平均6.4岁 $\pm$ 1.2岁,病程6-12 mo,平均6.8 mo $\pm$ 3.0 mo。两组患者在性别比较、病程比较、年龄比较中,其差异没有统计学意义( $P>0.05$ ),具有一定可比性。治疗组和对照组分别予以健胃消食口服液(江苏济川制药有限公司,批准文号:国药准字Z20030094号)和赖氨酸肌醇维生素B<sub>12</sub>溶液口服。胃电图仪器设备为荷兰Medical Measure制造厂生产的消化动力系统,规格Solar GI。

## 1.2 方法

**1.2.1 儿童功能性消化不良诊断标准:** 引用2012年中华儿科杂志中华医学会儿科学分会消化学组共识<sup>[2]</sup>。有消化不良症状至少2 mo,每周至少出现1次,并符合以下3项条件:(1)反复发作以及持续发作恶心、上腹部疼痛、早饱、嗝气、呕吐;(2)症状在排便后不能缓解,或症状发作与排便频率或粪便性状的改变无关(即除外肠易激综合征);(3)无炎症性、解剖学、代谢性或肿瘤性

表 1 两组功能性消化不良患儿主要临床症状改善情况比较 ( $n = 40, n/\%$ )

分组	腹痛	腹胀	厌食早饱	恶心呕吐
对照组	28/70	30/75	24/60	29/72.5
治疗组	38/95	37/92.5	39/97.5	36/90
$\chi^2$ 值	8.6	4.5	16.8	4.0
$P$ 值	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

表 2 两组临床疗效比较 ( $n = 40$ )

分组	显效	有效	无效	总有效率(%)
治疗组	20	17	3	92.5% <sup>a</sup>
对照组	12	18	10	75%

<sup>a</sup> $P < 0.05$  vs 对照组.

疾病的证据可以解释患儿的症状.

1.2.2 治疗: 在餐间或饭后服用健胃消食口服液治疗, 1-2岁1次5 mL(半支), 2次/d; 3-12岁1次10 mL(1支), 2次/d, 疗程15 d. 对照组只给予赖氨酸肌醇维生素B<sub>12</sub>溶液口服, <2岁1次2.5 mL, 3次/d, 2-7岁1次5 mL, 3次/d. 治疗期间均不用其他健脾和胃、促消化及止痛药.

1.2.3 胃电标记: 治疗前行体表胃电图(electro-gastrogram, EGG)描记, 记录患儿空腹胃电图相关指标的数据变化, 达到治疗疗程后再行胃电图检查, 并评价治疗前后患儿临床症状的改善及胃电图的改变情况, 进行比较性分析<sup>[3]</sup>.

1.2.4 评价标准: (1)主要症状程度的判定标准: 可以根据《中药新药临床研究指导原则》中的标准, 采用4级记分法, 观察对患儿治疗前后的症状改善情况, 针对患儿上腹痛、厌食、腹胀、恶心、早饱以及呕吐等主要症状, 观察患儿的临床改善状况<sup>[4]</sup>. 0分: 患儿临床无症状; 1分: 患儿临床中有轻微症状; 2分: 患儿临床症状较明显, 但不会影响患儿正常生活、学习; 3分: 患儿临床症状较严重, 已影响到患儿正常的生活与学习. 之后可以根据单项症状的疗效评定标准, 并能够依据4级计分方法, 每改善1个等级就少1分. 有效: 患儿治疗后改善1个等级; 显效: 临床症状改善2个等级; 治愈: 患儿临床症状消失; 无效: 患儿临床未达改善级别. 其中有效、显效与治愈合计为总有效. 由专职人员在治疗前及治疗后第2周末对上述症状分别进行评估及积分, 统计方法以百分率计算, 对比治疗前后

的改善率; (2)胃电图餐前、餐后数据变化: 分别比较治疗组患儿在治疗前进餐前胃电指标正常胃电节律、进餐前胃电节律过缓、进餐前胃电节律过速百分比、进餐前主频的差异、进餐前胃动过缓, 以及患儿在治疗后的胃电指标、胃电节律、主频差异数据<sup>[5]</sup>; (3)胃电观察指标: 正常胃电节律(normal rhythm, N)则2.4-3.7次/min, 胃电节律过缓(bradycardia, B)则小于2.4次/min, 胃电节律过速(tachycardia, T)则大于3.7次/min, 只有主频(dominant frequency, DF)在2.4-3.7次/min, 才是正常的主频范围. 应用记录软件分析N、B、T百分比, 当N百分比<65%时, 胃电节律异常, 当主频<2.4次/min时, 胃电节律过缓<sup>[6,7]</sup>.

1.2.5 总疗效判定标准: 可以根据患儿治疗前后的主要症状积分, 以此来计算出患儿疗效指数, 该疗效指数为治疗前与治疗后症状总分数之差在治疗前症状总分数中所占的比例. 临床治愈: 患儿在治疗后主要症状基本消失, 患儿疗效指数 $\geq 90\%$ ; 显效: 患儿的临床主要症状明显减轻, 患儿疗效指数在60%-89%之间; 有效: 患儿主要症状有所减轻, 患者疗效指数为30%-59%; 无效: 患儿的主要症状无减轻, 临床疗效指数<30%. 其中有效、显效与治愈合计为总有效<sup>[5]</sup>.

统计学处理 应用SPSS17.0统计软件进行统计分析处理, 计数资料用率表示, 组间比较采用 $\chi^2$ 检验, 胃电图参数以mean $\pm$ SD表示, 均数比较采用 $t$ 检验与 $\chi^2$ 检验,  $P < 0.05$ 为差异有统计学意义.

## 2 结果

2.1 两组FD患儿主要临床症状改善情况比较 治疗组腹痛、腹胀、食少早饱、恶心呕吐临床症状改善比例分别为95%、92.5%、97.5%、90%, 明显优于对照组( $P < 0.05$ )(表1).

2.2 两组临床疗效比较 治疗组总有效率为92.5%, 高于对照组75.0%, 差异有统计学意义( $\chi^2 = 4.5, P < 0.05$ )(表2).

2.3 治疗组胃电指标比较 治疗组中, 治疗前患儿餐前正常胃电节律百分比低于治疗后( $P < 0.05$ ), 患儿餐前胃电节律过缓百分比高于治疗后( $P < 0.05$ ), 治疗组中患儿餐前主频低于治疗后( $P < 0.05$ )(表3).

2.4 治疗组治疗前后胃动过缓和胃电节律异常的发生率比较 治疗组在治疗前餐前发生胃动过缓及胃电节律异常的几率分别为22.5%、32.5%,

## ■创新盘点

中成药治疗儿童消化不良由来已久, 其中健胃消食口服液治疗儿童FD临床上取得比较满意的效果, 利用胃电图检测儿童胃动力功能也多有报道, 本文将健胃消食口服液临床疗效评估与胃肠动力检测系统有效结合, 更直观的评估患儿胃动力的改变, 具有一定的临床意义.

## ■应用要点

健胃消食口服液能够显著改善FD患儿腹痛、腹胀、食少早饱、恶心呕吐等临床症状, 通过胃电图的辅助检查, 可以具体、直观地反映患儿胃动力功能的改变, 具有较好的应用价值.

## ■名词解释

胃电观察指标: 正常胃电节律 (normal rhythm, N) 在2.4-3.7次/min, 胃电节律过缓 (bradYGastria, B) 则小于2.4次/min, 胃电节律过速 (tachyGastria, T) 则大于3.7次/min, 只有主频 (dominant frequency, DF) 在2.4-3.7次/min, 才是正常主频范围。

表 3 治疗组患儿治疗前后胃电指标数据 (% , mean  $\pm$  SD)

时间	治疗组患儿餐前				治疗组患儿餐后			
	N	B	T	DF	N	B	T	DF
治疗前	38.5 $\pm$ 4.6	52.4 $\pm$ 6.2	7.1 $\pm$ 1.7	1.6 $\pm$ 0.4	53.4 $\pm$ 5.9	35.8 $\pm$ 7.2	11.3 $\pm$ 3.1	2.7 $\pm$ 0.4
治疗后	73.1 $\pm$ 3.0 <sup>a</sup>	25.4 $\pm$ 3.3 <sup>a</sup>	3.8 $\pm$ 1.4	2.8 $\pm$ 0.3 <sup>a</sup>	68.1 $\pm$ 4.2	24.3 $\pm$ 2.7	9.5 $\pm$ 2.1	3.2 $\pm$ 0.1

<sup>a</sup> $P$ <0.05 vs 治疗前. N: 正常胃电节律; B: 胃电节律过缓; T: 胃电节律过速; DF: 主频.

表 4 治疗组患儿胃动过缓及胃电节律异常发生率数据 (n/%)

时间	治疗组患儿餐前		治疗组患儿餐后	
	胃动过缓	胃电节律异常	胃动过缓	胃电节律异常
治疗前	9/22.5	13/32.5	7/17.5	11/27.5
治疗后	3/7.5 <sup>a</sup>	5/12.5 <sup>a</sup>	2/5 <sup>a</sup>	4/10 <sup>a</sup>

<sup>a</sup> $P$ <0.05 vs 治疗前.

餐后发生胃动过缓及胃电节律异常的几率分别为17.5%、27.5%, 均高于治疗组治疗后的发生率( $P$ <0.05)(表4).

## 3 讨论

针对临床中的上消化系统症候群疾病, FD临床中多表现为慢性及复发性上腹部疼痛<sup>[8]</sup>, 因该病的发病机制与病因尚无定论, 因此医学界中多认为是由胃动力障碍、过高内脏感觉敏感性以及胃肠激素等引起的<sup>[9]</sup>. 在临床治疗FD中, 多以治疗胃动力药为主, 以抗酸治疗为原则来治疗该疾病. 中医文献中, 多将与消化不良症状相似的病情定义是痞满证, 认为该病的主要原因是由寒气侵犯、情志不和饮食不节以及表邪内陷等因素造成的<sup>[10]</sup>. 现代医家徐敏<sup>[11]</sup>就认为脾虚是发病基础, 该病与饮食、精神因素有关系, 肝郁则胃气不降, 从而引发病情.

应用胃电图可以检测胃电参数变化, 从而能够客观反映出人体胃肠运动状态, 通过胃肠动力仪, 准确反映人体的胃电活动信息. 医学常规中指出, 正常胃电频率和正常胃动力有一定关系, 而节律失常与动力障碍有一定关系, 胃电节律过速也与胃动力低下有一定关系. 通过胃电图检测到胃电变化, 可以有效观察到人体胃肠的运动状态, 从而使人们对胃肠动力障碍有更多的认识. 因此, 临床治疗中, 对患儿多应用促动力药物以及可以调整胃肠道的药物进行治疗, 从而可以具有较好的治疗效果<sup>[12]</sup>.

健胃消食口服液主要成份为太子参、陈

皮、山药、麦芽(炒)、山楂、太子参为常用补气中药. 主治脾虚体倦、食欲不振、气阴不足等症<sup>[13]</sup>. 太子参中富含人体所必需的微量元素与氨基酸, 并且这些氨基酸与微量元素不仅可以参与到机体内的某些代谢环节, 同时对恢复消化功能也有一定补益功效<sup>[14]</sup>. 陈皮长于理气健脾, 研究发现陈皮、对胃排空的有促进作用, 且能促进小肠推进运动. 山药为补中益气调中药, 对人体消化系统功能有很好的调节作用. 研究表明山药可以有效缓解胃肠平滑肌痉挛, 并且还可以对抗神经介质, 同时, 山药在临床中还能增强人体小肠的吸收功能<sup>[15]</sup>. 麦芽, 味甘平, 可以行气消食, 健脾开胃. 现代药理研究表明麦芽中含转化糖酶、蛋白分解酶、酯酶、VB、淀粉酶、磷脂、VC等成分. 麦芽的淀粉酶可以消食, 淀粉可以在酶作用下分解成麦芽糖与糊精, 而糊精又可以被分解成麦芽糖, 从而利于被机体吸收, 促进肠胃消化<sup>[16]</sup>. 山楂具有消食健胃的作用, 其含VC、VB、胡萝卜素及多种有机酸, 口服能增加胃中消化酶的分泌, 所含蛋白酶、脂肪酶, 可促进肉食分解消化. 对胃肠功能紊乱有明显调节作用<sup>[17]</sup>.

本组病例研究发现, FD患儿服用健胃消食口服液后餐前的正常胃电节律百分比明显升高, 患儿的胃电节律过缓百分比显著降低. 治疗组患儿在治疗前的餐前主频, 也明显低于治疗组患儿治疗后主频. 治疗组在治疗前患儿胃动过缓及胃电节律异常发生率均高于治疗组治疗后. 经健胃消食口服液治疗后, 患儿胃动节律明显



改善, 胃肠功能明显好转.

通过本组病例临床观察发现, 儿童FD治疗中应用健胃消食口服液方案, 治疗组患儿主要临床症状改善疗效以及总有效率均明显高于对照组, 经胃电图检查反映疗效较满意, 且未发现明显的药物不良反应. 因此, 健胃消食口服液是治疗儿童FD安全、有效、价廉的方法.

#### 4 参考文献

- 1 Drossman DA. The functional gastrointestinal disorders and the Rome III process. *Gastroenterology* 2006; 130: 1377-1390 [PMID: 16678553 DOI: 10.1053/j.gastro.2006.03.008]
- 2 中华医学会儿科学分会消化学组. 中国儿童功能性消化不良诊断和治疗共识. *中华儿科杂志* 2012; 50: 423-424
- 3 唐海英, 王英德, 张延军, 解静慧. 功能性消化不良患者的胃排空和胃内食物分布. *世界华人消化杂志* 2006; 14: 350-353
- 4 杨蓓, 叶枫. 功能性消化不良的中医证候研究. *北京中医药* 2008; 27: 12-14
- 5 颜洪亮. 功能性消化不良的临床研究方法 with 中医药临床研究的启示. *四川中医* 2007; 25: 22-24
- 6 Forys S, Rudnicki C, Walecka-Kapica E, Chojnacki J. [Electrogastrography in various clinical forms of functional dyspepsia]. *Pol Merkur Lekarski* 2009; 26: 373-377 [PMID: 19606677]
- 7 刘理, 任惠茹, 李刚. 胃电图的记录、分析及其应用. *生物医学工程学杂志* 2003; 20: 567-570
- 8 Kovacic K, Williams S, Li BU, Chelimsky G, Miranda A. High prevalence of nausea in children with pain-associated functional gastrointestinal disorders: are Rome criteria applicable? *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2013; 57: 311-315 [PMID: 23591912 DOI: 10.1097/MPG.0b013e3182964203]
- 9 Tack J, Talley NJ, Camilleri M, Holtmann G, Hu P, Malagelada JR, Stanghellini V. Functional gastroduodenal disorders. *Gastroenterology* 2006; 130: 1466-1479 [PMID: 16678560 DOI: 10.1053/j.gastro.2005.11.059]
- 10 刘汶, 范萌, 王仲霞, 韩偃偃, 夏志伟, 陈諳. 功能性消化不良中医辨证与西医分型的调查分析. *北京中医药* 2008; 27: 764-765
- 11 徐敏, 卜平, 时乐, 李瑶瑶, 张瑜. 功能性消化不良222例证候病机分析. *实用中医药杂志* 2006; 22: 246-247
- 12 徐晓华, 刘凤霖, 甄丽娜. 儿童功能性消化不良胃电节律变化探讨. *临床儿科杂志* 2004; 22: 668-670
- 13 国家药典委员会. 中华人民共和国药典: 一部. 北京: 化学工业出版社, 2010: 176-182
- 14 晏春耕. 药用植物太子参的研究及其应用. *现代中药研究与实践* 2008; 22: 61-65
- 15 李树英, 陈家畅, 苗利军, 梁拥军, 王学超. 山药健脾胃作用的研究. *中药药理与临床* 1994; 14: 19-21, 16
- 16 方向梅, 吕红叶. 麦芽的研究进展. *中国伤残医学* 2010; 18: 167-169
- 17 吴士杰, 李秋津, 肖学凤, 李美, 杨晓芮, 吕涛. 山楂化学成分及药理作用的研究. *药物评价研究* 2010; 33: 316-319

#### ■同行评价

本文对儿童FD的治疗和疗效评估研究设计合理, 思路清晰, 具有一定的临床实用价值和参考价值.

编辑 郭鹏 电编 都珍珍



# 计划、实施、检查、处理循环式护理干预对胃溃疡患者生活质量的影响

陈咏敏, 沈丽芬, 孙景华

## ■背景资料

胃溃疡是临床中常见的疾病之一, 在临床中具有较高的发病率, 严重的影响患者的身体健康与生活质量。临床治疗的过程中加强针对性的护理能够有效的提高患者的生活质量, 而计划、实施、检查、处理(plan do check action, PDCA)循环式护理干预属于一种新型护理方法, 且应用效果明显, 尤其对改善患者生活质量方面具有重要意义。

陈咏敏, 沈丽芬, 孙景华, 湖州市中医院内科四病区 浙江省湖州市 313000

陈咏敏, 主管护师, 主要从事内科护理的研究。

作者贡献分布: 本论文的课题设计与研究过程由陈咏敏完成; 研究过程、论文写作及其他工作由陈咏敏、沈丽芬及孙景华共同完成。

通讯作者: 陈咏敏, 主管护师, 313000, 浙江省湖州市吴兴区南街82号, 湖州市中医院内科四病区。157972625@qq.com

收稿日期: 2014-03-19 修回日期: 2014-04-20

接受日期: 2014-04-28 在线出版日期: 2014-06-28

## Nursing intervention using the plan-do-check-act cycle improves quality of life in patients with gastric ulcer

Yong-Min Chen, Li-Fen Shen, Jing-Hua Sun

Yong-Min Chen, Li-Fen Shen, Jing-Hua Sun, the Fourth Ward, Department of Internal Medicine, Huzhou Hospital of Traditional Chinese Medicine, Huzhou 313000, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Yong-Min Chen, Charge Nurse, the Fourth Ward, Department of Internal Medicine, Huzhou Hospital of Traditional Chinese Medicine, 82 South Street, Wuxing District, Huzhou 313000, Zhejiang Province, China. 157972625@qq.com

Received: 2014-03-19 Revised: 2014-04-20

Accepted: 2014-04-28 Published online: 2014-06-28

## Abstract

**AIM:** To investigate the effect of nursing intervention using the plan-do-check-act (PDCA) cycle on the quality of life in patients with gastric ulcer.

**METHODS:** One hundred patients with gastric ulcer treated at our hospital from January 2012 to December 2013 were included and randomly divided into either a study group or a control group. The control group was given conventional nursing, while the study group received nursing intervention using the PDCA cycle. The patient's quality of life and satisfaction degree were compared between the two groups.

**RESULTS:** Before nursing care, the quality of

life score did not differ significantly between the study group and control group ( $68.8 \pm 4.2$  vs  $67.2 \pm 4.8$ ,  $P > 0.05$ ). After nursing care, the quality of life score differed significantly between the study group and control group ( $87.5 \pm 3.8$  vs  $76.2 \pm 3.4$ ,  $P < 0.05$ ). The quality of life scores after nursing care in both group were significantly higher than those before nursing care ( $P < 0.05$  for both). The rate of satisfaction to nursing was significantly higher in the study group than in the control group ( $94.0\%$  vs  $72.0\%$ ,  $P < 0.05$ ).

**CONCLUSION:** Nursing intervention using the PDCA cycle in patients with gastric ulcer is feasible and can effectively improve the patient's quality of life and satisfaction.

© 2014 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

**Key Words:** Gastric ulcer; PDCA cycle; Quality of life; Application effect

Chen YM, Shen LF, Sun JH. Nursing intervention using the plan-do-check-act cycle improves quality of life in patients with gastric ulcer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(18): 2598-2601 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/2598.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i18.2598>

## 摘要

**目的:** 探讨临床中计划、实施、检查、处理(plan do check action, PDCA)循环式护理干预对胃溃疡患者的生活质量影响。

**方法:** 选取2012-01/2013-12我院收治的胃溃疡患者100例为研究对象, 将其按照随机数字法分为研究组与对照组, 对照组给予常规护理, 而研究组在常规的护理基础上实施PDCA循环式护理干预措施, 观察两组患者的生活质量和临床护理满意度变化。

**结果:** 护理前研究组与对照组护理前生活质量评分为68.8分 $\pm$ 4.2分、67.2分 $\pm$ 4.8分; 护理后研究组与对照组护理前生活质量评分为

## ■同行评议者

卜平, 教授, 主任医师, 扬州大学医学院, 苏北人民医院消化科308病区

87.5分 $\pm$ 3.8分、76.2分 $\pm$ 3.4分; 护理前研究组和对照组生活质量评分比较无明显的差异( $P>0.05$ ); 护理后研究组和对照组患者的生活质量评分较护理前有明显的提高, 且组间的数据比较差异有统计学意义( $P<0.05$ ). 研究组护理满意度为94.0%, 对照组护理满意度为72.0%, 研究组的护理满意度明显地高于对照组的护理满意度, 数据的比较差异有统计学意义( $P<0.05$ ).

**结论:** 临床中对于胃溃疡患者在常规护理的基础上实施PDCA循环式护理干预是可行的, 能够有效地提高患者的生活质量, 并提高护理满意度, 值得临床中应用与推广.

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有.

**关键词:** 胃溃疡; 计划、实施、检查、处理循环式; 生活质量; 应用效果

**核心提示:** 胃溃疡患者在常规护理的基础上实施计划、实施、检查、处理(plan do check action)循环式护理干预是可行的, 能够有效的提高患者的生活质量, 并提高护理满意度. 同时, 这种护理模式也比较新颖, 且临床应用也比较广泛, 科学性强, 能够有效的提高护理服务质量.

陈咏敏, 沈丽芬, 孙景华. 计划、实施、检查、处理循环式护理干预对胃溃疡患者生活质量的影响. 世界华人消化杂志 2014; 22(18): 2598-2601 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/2598.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v22.i18.2598>

## 0 引言

胃溃疡是临床中常见的疾病之一, 在临床中具有较高的发病率, 严重的影响患者的身体健康与生活质量. 传统的护理模式已经越来越满足不了患者的需求, 如何有效地提高患者的生活质量是医护人员关注的重点<sup>[1]</sup>. 随着临床中护理模式的不断改变, 计划、实施、检查、处理(plan do check action, PDCA)循环式逐渐的应用临床中, 是一种质量管理科学化和标准化的循环体系, 一般包括P计划和D实施以及C检查与A处理的4个步骤<sup>[2]</sup>. 我们的护理团队结合多年的临床工作经验, 对胃溃疡患者实施PDCA循环式护理干预, 取得了较好的应用效果, 有效的提高患者的生活质量, 具体的分析如下.

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 选取2012-01/2013-12我院收治的胃溃

疡患者100例为研究对象, 将其按照随机数字法分为研究组与对照组. 研究组50例, 男性患者24例, 女性患者26例, 患者的年龄为22-67岁, 平均年龄为48.2岁 $\pm$ 4.1岁. 文化程度: 高中以上文化28例, 高中以下文化22例. 对照组50例, 男性患者25例, 女性患者25例, 患者的年龄为22-69岁, 平均年龄为47.7岁 $\pm$ 4.3岁. 文化程度: 高中以上文化30例, 高中以下文化20例. 研究组和对照组患者的基本资料比较无明显的差异( $P>0.05$ ), 统计学无意义, 具有可比性.

### 1.2 方法

**1.2.1 护理:** 本次研究的对照组患者给予常规的护理方法进行治疗与康复指导, 而对于研究组的患者在此基础上实施PDCA循环式护理干预, 具体的实施方法如下.

**1.2.2 P计划:** 临床中影响胃溃疡患者的生活质量的主要因素如下: (1)患者的自身因素, 多数的患者心理因素的影响, 导致对疾病的认识不足, 甚至存在有误区, 使得对整个治疗缺乏信心, 最终会导致患者产生不良的心理反应. 例如, 恐惧和焦虑以及孤单等; (2)饮食、用药不合理, 临床中多数的患者对饮食的认识不足, 甚至产生有不良的生活习惯, 并且不能够保证自己充足的睡眠. 同时, 患者对用药的认识不足, 护理人员不能够及时的调整临床用药, 甚至不遵医嘱进行用药; (3)护理人员因素, 护理人员对患者的个性化评估不够全面, 甚至不能对其身体状况进行全面的评估<sup>[3]</sup>.

**1.2.3 D实施:** (1)护理人员应及时的了解患者的病情状况, 并改善患者的生理状况, 及时的与患者进行沟通了解患者的需求, 并加强健康教育, 使其对疾病有正确的认识. 同时, 加强针对性的心理疏导, 使其能够主动的克服疾病, 并正确的认识, 消除疑虑; (2)加强患者的饮食干预, 纠正不良饮食习惯, 多以消化和低脂以及高蛋白与高维生素的食物, 避免刺激和辛辣的食物摄入, 并保持其充足的睡眠, 并且合理的安排其休息时间, 养成良好的生活习惯; (3)加强临床用药指导, 护理人员应及时的调整患者的临床用药, 并详细的讲解胃溃疡的发病原因与发病机制以及具体的治疗方案, 从而使得患者对疾病有良好的认识. 同时, 告诉患者间断服药并且告诉其不同药物的服用方式和剂量以及时间等, 遵医嘱服药; (4)完善护理制度, 建立护士长-责任组长-责任护士的三级质控体系, 并且针对健康教育与护理实施情况进行细化考评, 并且严格的

### ■研究前沿

本研究重点分析在胃溃疡患者的临床护理过程中实施PDCA循环式护理干预的可行性, 并且重点对患者护理前后的生活质量和临床护理满意度进行评估, 从而客观公正的分析其临床应用优越性, 更好地为临床中提高患者的生活质量提供依据.

### ■相关报道

胃溃疡的临床治疗过程中, 多数的患者伴生活质量下降. 加强针对性的护理干预能够有效的提高其生活质量. 本研究重点分析PDCA循环干预效果, 整个实施中包括P计划和D实施以及C检查与A处理的四个步骤, 全面的提高患者护理效果. 同时, 文章中从客观的角度分析, 从而提高科学研究价值.



### ■创新亮点

本研究重点分析, 胃溃疡患者在常规护理的基础上实施PDCA循环式护理干预是可行的, 能够有效的提高患者的生活质量, 并提高护理满意度。整个实施的过程中全面的应用PDCA循环式护理, 提高整体效果。这一结果与临床中众多研究一致, 认为能够提高整体护理效果。

### ■应用要点

本研究中主要是从临床科学的角度出发, 为胃溃疡患者的临床护理提供参考依据。整个护理的过程中, 通过P计划和D实施以及C检查与A处理的4个步骤, 使得整个护理更加系统化和流程化, 提高患者的认识, 更好的配合临床护理, 提高其生活质量。同时, 这种护理模式在未来的护理过程中具有广泛的应用前景。

表 1 研究组和对照组护理前后的生活质量评分比较 (mean  $\pm$  SD,  $n = 50$ )

分组	护理前	护理后
研究组	68.8 $\pm$ 4.2	87.5 $\pm$ 3.8
对照组	67.2 $\pm$ 4.8	76.2 $\pm$ 3.4
<i>t</i> 值	0.2417	8.1731
<i>P</i> 值	> 0.05	< 0.05

落实<sup>[4]</sup>。

1.2.4 C检查: 护理人员应全面的检查计划与实施的具体情况与效果, 且需要做到三级质量控制, 从而确保每个环节的质量均控制到位。同时, 需要定期地对患者进行个性化的评估, 且能够通过评估反映出患者的实施效果。最后, 将重点问题进行讨论, 不断的总结与分析, 达到理想的效果<sup>[5]</sup>。

1.2.5 A处理: 需要针对不同的检查结果进行给予处理, 且在实施的过程中出现的问题与偏差, 应及时的纠正处理, 找出具体的原因。同时, 整个实施的过程中, 好的方法与措施进行全面的归纳与总结, 且达到循环渐进的效果, 提高整体服务质量<sup>[6]</sup>。

1.2.6 观察指标: (1)生活质量; (2)护理满意度。

1.2.7 评定: (1)生活质量评定: 生活质量量表(SF-36)进行评估, SF-36量表36小项目, 8个大项目, 主要包括: 精神健康、情感职能、生理职能、生理功能、社会功能、活力、躯体疼痛、总体健康。分值为0-100分, 分值越高则表示生活质量越高<sup>[7]</sup>。(2)护理满意度评定: 患者的临床护理满意度主要采取百分制进行评估<sup>[8]</sup>, 分值为0-100分, 将其分为4个等级: 非常满意: 评分在90分以上; 满意: 评分在70-89分; 一般: 评分在60-79分; 不满意: 评分不足60分。护理满意度 = 非常满意(%) + 满意(%) + 一般(%)。均是在护理前和护理后对患者的生活质量和护理满意度进行评定。

**统计学处理** 本次研究的数据资料均采用SPSS19.0的统计学软件进行数据分析与处理, 计量资料采取mean  $\pm$  SD表示, 两独立样本主要采取*t*进行检验, 计数资料采取 $\chi^2$ 进行检验。  $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 护理前后生活质量变化比较 护理前研究组和对照组生活质量评分比较无明显的差异。护理后研究组和对照组患者的生活质量评分较护理前有明显的提高, 且组间的数据比较差异有

统计学意义( $P < 0.05$ )(表1)。

2.2 护理满意度对比 研究组护理满意度为94.0%, 对照组护理满意度为72.0%, 研究组的护理满意度明显地高于对照组的护理满意度, 数据的比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ )(表2)。

## 3 讨论

胃溃疡在临床中属于常见的疾病之一, 严重的影响患者的身体健康, 尤其对患者的生活质量影响较大。临床治疗的过程中, 加强针对性的护理干预是可行的, 并且能够有效的改善患者生活质量。

随着人们生活水平的不断提高, 传统的护理模式已经远远不能够满足患者的需求。而PDCA循环式护理干预是近年来临床中的一种新型护理模式, 这种模式主要是针对性患者的病情状况进行全面的评估, 对不同阶段的患者制定针对性的护理措施, 加强干预, 这种护理模式更加规范化、标准化以及制度化, 提高临床的护理服务质量<sup>[9]</sup>。经过本次的临床研究显示, 临床中对于胃溃疡患者实施PDCA循环式护理干预是可行的, 能够有效的提高患者的临床护理满意度, 且对提高其生活质量具有明显的优势。本组的数据显示, 护理前研究组和对照组生活质量评分比较无明显的差异。护理后研究组和对照组患者的生活质量评分较护理前有明显的提高, 且组间的数据比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。主要是由于这种护理模式从患者的根本角度出发, 使得整个护理过程更加规范化, 且对患者躯体和心理上均有较大的帮助, 从而改善患者的不良情绪, 并且进一步提高生活质量<sup>[10]</sup>。同时, 数据还显示, 研究组护理满意度为94.0%, 对照组护理满意度为72.0%, 研究组的护理满意度明显地高于对照组的护理满意度, 数据的比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。主要是在PDCA循环式护理的过程中, 重点以患者为中心进行施护, 从而充分的考虑患者的感受, 并且采取舒适的临床护理, 进一步提高患者的临床护理满意度。

总之, 临床中对于胃溃疡患者实施PDCA循环式护理干预是可行的, 能够有效地提高患者的生活质量, 并提高护理满意度, 值得临床中应用与推广。

## 4 参考文献

- 孙晶, 王六尾. 系统护理干预对慢性胃炎及胃溃疡患者疗效、不良心理及生活质量的影响研究. 中国医药

表 2 研究组与对照组患者的临床护理满意度对比分析 [ $n = 50, n(\%)$ ]

分组	非常满意	满意	一般	不满意	满意度(%)
研究组	30(60.0)	12(24.0)	5(10.0)	3(6.0)	94.0
对照组	22(44.0)	8(16.0)	6(12.0)	14(28.0)	72.0
$\chi^2$	7.29	0.27	0.13	9.21	8.56
$P$ 值	< 0.05	> 0.05	> 0.05	< 0.05	< 0.05

## ■同行评价

本文从临床实际的角度出发, 具有一定指导意义。

- 导报 2013; 10: 130-132
- 2 吕春梅, 师海霞. 循证护理对胃溃疡患者生活质量及并发症的影响. 河北医药 2013; 35: 2395-2396
  - 3 刘朝瑾. 胃溃疡76例护理体会. 基层医学论坛 2013; 17: 1127-1128
  - 4 杨瑛, 郑阿娟. 针对性护理在慢性胃溃疡患者护理中的应用效果. 国际护理学杂志 2013; 32: 2527-2528
  - 5 钱颖红. 胃炎胃溃疡患者饮食干预的护理体会. 按摩与康复医学(下旬刊) 2012; 3: 108
  - 6 Cuker A, Coles AJ, Sullivan H, Fox E, Goldberg M, Oyuela P, Purvis A, Beardsley DS, Margolin DH. A distinctive form of immune thrombocytopenia in a phase 2 study of alemtuzumab for the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis. *Blood* 2011; 118: 6299-6305 [PMID: 21960587 DOI: 10.1182/blood-2011-08-371138]
  - 7 肖昌定. 胃溃疡并出血的观察与护理. 中外医学研究 2013; 11: 123-124
  - 8 Heigl F, Hettich R, Arendt R, Durner J, Koehler J, Mauch E. Immunoadsorption in steroid-refractory multiple sclerosis: clinical experience in 60 patients. *Atheroscler Suppl* 2013; 14: 167-173 [PMID: 23357160 DOI: 10.1016/j.atherosclerosissup.2012.10.025]
  - 9 Xu L, Qian H, Gu J, Shi J, Gu X, Tang Z. Heart failure in hospitalized patients with diabetic foot ulcers: clinical characteristics and their relationship with prognosis. *J Diabetes* 2013; 5: 429-438 [PMID: 23650983 DOI: 10.1111/1753-0407.12062]
  - 10 王洋. 护理干预在幽门螺杆菌阳性消化性溃疡的应用观察. 世界最新医学信息文摘(电子版) 2013; 12: 421

编辑 田滢 电编 都珍珍



# 微创胃十二指肠穿孔修补术与传统开腹术治疗胃穿孔患者临床效果的比较

张东红, 叶文婧, 任瑞芳

## ■背景资料

胃十二指肠穿孔是常见的消化系统疾病, 该病具有起病急、危害大、预后差等特点, 严重威胁患者的健康。一旦患者发生穿孔, 若不及时清理修补患者可能会出现脓毒症、腹膜炎等严重并发症, 甚至导致患者死亡。早期手术是胃十二指肠穿孔的主要治疗方式, 目前临床上主要有开腹及腹腔镜下胃十二指肠穿孔术, 相比较于传统开腹手术, 腹腔镜具有损伤小、出血少、术后恢复快等优点, 因而受到广大临床医生的青睐。

张东红, 叶文婧, 任瑞芳, 瑞安市人民医院手术室 浙江省瑞安市 325200

张东红, 副主任护师, 主要从事手术室护理的研究。

作者贡献分布: 张东红负责文章编写与数据分析; 叶文婧负责手术患者记录与数据统计; 任瑞芳负责术后患者愈合记录与数据统计。

通讯作者: 张东红, 副主任护师, 325200, 浙江省瑞安市安阳镇万松路108号, 瑞安市人民医院手术室。zdh510@163.com

收稿日期: 2014-05-23 修回日期: 2014-06-09

接受日期: 2013-06-16 在线出版日期: 2014-06-28

## Efficacy of laparoscopy vs laparotomy for gastroduodenal perforation

Dong-Hong Zhang, Wen-Jing Ye, Rui-Fang Ren

Dong-Hong Zhang, Wen-Jing Ye, Rui-Fang Ren, Operating Room, Ruian People's Hospital, Ruian 325200, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Dong-Hong Zhang, Associate Chief Physician, Operating Room, Ruian People's Hospital, 108 Wansong Road, Ruian 325200, Zhejiang Province, China. zdh510@163.com

Received: 2014-05-23 Revised: 2014-06-09

Accepted: 2013-06-16 Published online: 2014-06-28

## Abstract

**AIM:** To compare the efficacy of laparoscopy vs laparotomy in the management of gastroduodenal perforation.

**METHODS:** One hundred and sixty patients with gastroduodenal perforation treated at our hospital were randomly and equally divided into either an observation group or a control group. The control group underwent conventional gastroduodenal perforation repair, while the observation group underwent laparoscopic gastroduodenal perforation repair. The total effective rate, time to gastrointestinal motility recovery and complications were compared between the two groups.

**RESULTS:** The total effective rate was significantly higher in the observation group than in the control group (93.75% vs 78.75%,  $\chi^2 = 9.486$ ,  $P$

$< 0.05$ ). The operative time and bleeding volume were significantly less, and the time to gastrointestinal function recovery and postoperative hospital stay were significantly shorter in the observation group than in the control group ( $P < 0.05$ ). In addition, the observation group had significantly shorter anal exhaust time, time to recovery of bowel sounds, and decompression time than the control group ( $P < 0.05$ ). The rates of wound infection and abdominal abscess were significantly lower in the observation group than in the control group ( $P < 0.05$ ).

**CONCLUSION:** Laparoscopic gastroduodenal perforation repair is minimally invasive, more effective and has less complications than traditional open surgery.

© 2014 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

**Key Words:** Laparoscopy; Gastroduodenal perforation repair; Gastrointestinal motility; Efficacy

Zhang DH, Ye WJ, Ren RF. Efficacy of laparoscopy vs laparotomy for gastroduodenal perforation. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(18): 2602-2606 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/2602.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i18.2602>

## 摘要

**目的:** 比较腹腔镜与传统开腹胃十二指肠穿孔修补术的临床疗效。

**方法:** 将我院收治的160例胃十二指肠穿孔患者随机分为观察组和对照组各80例, 对照组行传统胃十二指肠穿孔修补术, 观察组在腹腔镜下行胃十二指肠穿孔修补术。比较两组患者术后总有效率、术后胃肠动力恢复时间以及并发症发生情况。

**结果:** 观察组术后总有效率为93.75%, 明显高于对照组(78.75%), 两组相比差异具有统计学意义( $\chi^2 = 9.486$ ,  $P < 0.05$ )。观察组手术时间、

## ■同行评议者

蔡开琳, 副教授, 华中科技大学同济医学院附属协和医院普通外科



术中出血量明显少于对照组, 胃肠功能恢复时间、术后住院时间也较对照组明显缩短, 两组间相比差异具有统计学意义( $P<0.05$ ); 观察组术后肛门排气时间、肠鸣音恢复时间、胃肠减压解除时间显著少于对照组( $P<0.05$ ). 观察组切口感染、腹腔脓肿发生率显著低于对照组, 两组间相比差异具有统计学意义( $P<0.05$ ).

**结论:** 腹腔镜下胃十二指肠穿孔修补术具有微创、疗效确切、胃肠动力恢复速度快、并发症少等优点, 优于传统开腹术, 值得临床推广.

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有.

**关键词:** 腹腔镜; 胃十二指肠穿孔修补术; 胃肠动力; 疗效

**核心提示:** (1)主操作孔的选择: 尽量选择左上腹锁骨中线周围, 这样距离穿孔病灶胶原, 扩大操作范围, 便于缝合; (2)缝合时尽量选择弧形针无损伤缝合, 从而避免术后针线脱落, 有效防止撕裂或再次穿孔; (3)缝合距离不宜过短, 一般缝合部位距穿孔缘0.5 cm以上, 进针后再由穿孔处出针, 缝合3-4针可以有效避免缝合后壁.

张东红, 叶文婧, 任瑞芳. 微创胃十二指肠穿孔修补术与传统开腹术治疗胃穿孔患者临床效果的比较. 世界华人消化杂志 2014; 22(18): 2602-2606 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/2602.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v22.i18.2602>

## 0 引言

胃十二指肠穿孔是常见的消化系统疾病, 该病具有起病急、危害大、预后差等特点<sup>[1,2]</sup>, 严重威胁患者的健康. 一旦患者发生穿孔, 若不及时清理修补患者可能会出现脓毒血症、腹膜炎等严重并发症<sup>[3]</sup>, 甚至导致患者死亡. 早期手术是胃十二指肠穿孔的主要治疗方式, 目前临床上主要有开腹及腹腔镜下胃十二指肠穿孔术, 相比较于传统开腹手术, 腹腔镜具有损伤小、出血少、术后恢复快等优点, 因而受到广大临床医生的青睐. 本研究对我院收治的胃十二指肠穿孔患者分别行传统开腹手术及腹腔镜下修补术, 并对两种术式术后疗效及安全性进行评价, 以期为临床治疗提供一些参考, 现将治疗经验总结如下.

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 选择2010-03/2013-03我院收治的胃

十二指肠穿孔患者160例作为研究对象, 男117例, 女43例; 年龄23-67岁, 平均43.4岁 $\pm$ 6.4岁. 穿孔部位: 胃穿孔108例, 包括胃窦前壁48例, 胃窦后壁31例, 胃幽门管18例, 胃体小弯部11例; 十二指肠穿孔52例. 穿孔时间4-11 h, 平均6.1 h $\pm$ 3.1 h; 穿孔直径0.3-1.0 cm, 平均0.5 cm $\pm$ 0.4 cm. 纳入标准<sup>[4]</sup>: (1)所有患者均经病理学检查确诊; (2)发病时患者表现为上腹剧痛, 体格检查发现有上腹部反跳痛、压痛及腹肌紧张; (3)取得患者或家属同意, 并签署知情同意书. 排除标准: (1)胃肠恶性肿瘤患者; (2)幽门梗阻或上消化道出血史. 将160例患者随机分为观察组和对照组各80例, 对照组行传统胃十二指肠穿孔修补术, 观察组在腹腔镜下行胃十二指肠穿孔修补术.

### 1.2 方法

**1.2.1 手术:** 两组患者均于术前行前置胃管, 留置导尿管, 并采用全身麻醉. 观察组采用头高足低位, 在脐缘作一弧形切口建立气腹, 保持气腹压力12-14 mmHg. 脐部插入套管行腹腔探查, 确定无损伤后, 在剑突下约1 mm处置入10 mm Trocar, 腹腔镜观察下以左上腹锁骨中线、右肋骨下缘锁骨中线作为主操作孔, 右侧置入10 mm Trocar, 左侧置入5 mm Trocar; 将腹腔内积液抽尽, 并将肝脏牵开, 寻找到穿孔部位后将溃疡处常规取活检, 根据穿孔大小采用可吸收线在镜下间断全层或“8”字缝合, 大网膜覆盖后固定, 确认修补处无渗漏后用生理盐水对腹腔进行反复冲洗, 并将冲洗液充分吸尽. 术后在盆腔及Winslow孔各放置1根引流管, 术后3 d拔出. 对照组: 在上腹部做一长约10 cm切口, 行常规穿孔修补术, 术后留置引流管, 术后3 d拔出. 两组患者均术后给予胃肠减压、预防感染、禁食、补液等常规治疗, 术后2 mo胃镜复查.

**1.2.2 观察指标:** (1)比较两组患者术后疗效; (2)记录两组患者手术时间、术中出血量、术后胃肠功能恢复时间、术后住院时间等一般手术指标; (3)记录两组患者术后胃肠动力恢复时间, 肛门排气时间: 术后患者首次自主排气时间; 肠鸣音恢复时间: 术后每隔2 h对腹部进行听诊1次, 当在两个区域以上肠鸣音 $>3$ 次/min认为是肠鸣音恢复时间; 胃肠减压解除时间: 完成上述两种指标后胃管拔出时间; (4)记录两组患者并发症发生情况.

**1.2.3 疗效评价:** 显效: 患者手术顺利, 术后恢复快, 未见严重并发症, 住院时间 $\leq 7$  d; 有效: 手术较为顺利, 无严重并发症, 住院时间 $\leq 14$  d; 无

### ■ 相关报道

有研究认为, 胃酸和胃蛋白酶对胃肠黏膜的侵蚀作用是导致穿孔的主要原因, 此外胃肠黏膜防御功能较低也是造成胃十二指肠穿孔的原因之一.

## ■应用要点

腹腔镜下胃十二指肠穿孔修补术具有微创、疗效确切、胃肠动力恢复速度快、并发症少等优点,显著优于传统开腹术。

表 1 两组患者一般资料比较 ( $n = 80$ , mean  $\pm$  SD)

分组	性别(男/女)	穿孔时间(h)	穿孔直径(cm)
观察组	60/20	5.9 $\pm$ 2.9	0.4 $\pm$ 0.6
对照组	57/23	6.1 $\pm$ 4.3	0.5 $\pm$ 0.3
$t$ (或 $\chi^2$ )	0.358	0.345	1.333
$P$ 值	0.549	0.365	0.092

表 2 比较两组患者术后疗效 ( $n = 80$ )

分组	显效	有效	无效	总有效率(%)
观察组	55	20	5	93.75
对照组	36	27	17	78.75

效: 术后再次穿孔, 或患者因严重梗阻或穿孔瘘而需要再次手术; 其中总有效率 = 显效率 + 有效率<sup>[5]</sup>。

**统计学处理** 采用SPSS17.0统计学软件进行检验, 患者资料均用mean  $\pm$  SD表示, 采用 $t$ 检验, 率的比较采用 $\chi^2$ 检验,  $\alpha = 0.05$ ,  $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 两组患者一般资料比较** 两组患者在性别、年龄、穿孔时间、穿孔直径等一般资料差异无统计学意义( $P > 0.05$ ), 具有可比性(表1)。

**2.2 两组患者术后疗效比较** 观察组术后总有效率为93.75%, 明显高于对照组(78.75%), 两组相比差异具有统计学意义( $\chi^2 = 9.486$ ,  $P = 0.002$ )(表2)。

**2.3 两组患者手术一般指标比较** 观察组手术时间、术中出血量明显少于对照组, 胃肠功能恢复时间、术后住院时间也较对照组明显缩短, 两组间相比差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )(表3)。

**2.4 两组患者术后胃肠动力恢复时间比较** 观察组术后肛门排气时间、肠鸣音恢复时间、胃肠减压解除时间显著少于对照组, 两组间相比差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )(表4)。

**2.5 两组患者术后并发症发生情况比较** 两组患者主要并发症有切口感染、切口疝、幽门梗阻、腹腔脓肿、肠梗阻等, 其中观察组切口感染、腹腔脓肿发生率显著低于对照组, 两组间相比差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )(表5)。

## 3 讨论

调查显示<sup>[6,7]</sup>胃十二指肠穿孔约占消化系溃疡住院患者的17%, 约30%消化系溃疡手术患者为胃十二指肠穿孔。目前对该病的发病机制尚不完全清楚, 有研究认为<sup>[8]</sup>胃酸和胃蛋白酶对胃肠黏膜的侵蚀作用是导致穿孔的主要原因, 此外胃肠黏膜防御功能较低也是造成胃十二指肠穿孔的原因之一。由于胃十二指肠穿孔直径较大, 导

致胃肠内酸性内容物外漏, 一旦进入腹腔可能会导致严重腹腔感染, 甚至出现感染性休克, 最终发展成多器官衰竭<sup>[9,10]</sup>, 导致该病死亡率较高。目前对于本病主要有保守和手术两种治疗手段, Lal<sup>[11]</sup>发现非窄体抗炎药的滥用以及幽门螺杆菌感染时导致穿孔的独立危险因素, 而及时手术治疗可以降低患者的死亡率。

腹腔镜下胃十二指肠穿孔修补术是近年来发展的一项新技术, 该病适应症与疗效甚至超过传统开腹术。相比较于传统开腹术, 腹腔镜有以下优势<sup>[12,13]</sup>: (1)手术创伤小, 患者术后恢复快, 住院时间短, 能够减轻患者痛苦, 经济型较高; (2)手术出血少, 对患者血流动力学影响较小; (3)术后并发症少, 与传统手术相比, 腹腔镜切口小, 因而切口感染几率低。另外腹腔镜下手术视野开阔, 能够清楚发现穿孔部位, 因而术后腹腔感染、梗阻发生率低。在本研究中, 观察组总有效率显著高于对照组, 且观察组手术时间、术中出血量明显减少, 胃肠功能恢复时间、术后住院时间也较对照组明显缩短, 与莫春连<sup>[14]</sup>报道结论一致, 说明腹腔镜下胃十二指肠穿孔修补术在提高疗效的同时能够减少手术对机体的刺激, 节省了人力、财力。另外观察组切口感染、腹腔脓肿发生率显著低于对照组, 进一步证实了腹腔镜手术的安全性较高。胃肠手术后常见胃肠动力障碍, 因为腹部手术难以避免对胃肠的刺激, 直接影响术后胃肠功能的恢复速度<sup>[15]</sup>。本研究观察组术后肛门排气时间、肠鸣音恢复时间、胃肠减压解除时间显著少于对照组, 说明腹腔镜术后患者胃肠动力恢复更快, 有助于胃肠功能的恢复, 对提高患者术后生活质量有着重要作用。

在操作中我们有以下体会: (1)主操作孔的选择: 尽量选择左上腹锁骨中线周围, 这样距离穿孔病灶胶原, 扩大操作范围, 便于缝合; (2)缝合时尽量选择弧形针无损伤缝合, 从而避免术后针线脱落, 有效防止撕裂或再次穿孔; (3)缝合距离不宜过短, 一般缝合部位距穿孔缘0.5 cm以上, 进针后再由穿孔处出针, 缝合3-4针可以有效

表 3 比较两组患者手术一般指标 ( $n = 80$ , mean  $\pm$  SD)

分组	手术时间(min)	术中出血量(mL)	胃肠功能恢复时间(d)	术后住院时间(d)
观察组	67.1 $\pm$ 10.8	36.8 $\pm$ 8.9	3.0 $\pm$ 0.7	9.5 $\pm$ 3.3
对照组	83.5 $\pm$ 11.7	51.5 $\pm$ 11.3	4.1 $\pm$ 1.6	13.1 $\pm$ 3.7
$t$ 值	9.212	9.141	5.634	6.495
$P$ 值	0.000	0.000	0.000	0.000

## ■同行评价

本研究选题不是很新颖,但有一定的实用性,有一定参考价值。

表 4 比较两组患者术后胃肠动力恢复时间 ( $n = 80$ , mean  $\pm$  SD, h)

分组	肛门排气	肠鸣音恢复	胃肠减压解除
观察组	21.32 $\pm$ 3.57	12.49 $\pm$ 4.07	24.97 $\pm$ 4.94
对照组	45.31 $\pm$ 7.79	24.19 $\pm$ 4.45	50.17 $\pm$ 8.83
$t$ 值	25.040	17.353	22.272
$P$ 值	0.000	0.000	0.000

表 5 两组患者术后并发症发生情况比较 ( $n = 80$ ,  $n(\%)$ )

分组	切口感染	切口疝	幽门梗阻	腹腔脓肿	肠梗阻
观察组	3(3.75)	0	2(2.50)	1(1.25)	1(1.25)
对照组	12(15.00)	2(2.50)	3(3.75)	6(7.50)	4(5.00)
$\chi^2$	7.448	2.532	0.258	4.669	2.323
$P$ 值	0.006	0.112	0.611	0.031	0.128

避免缝合后壁。

虽然在本研究中腹腔镜手术具有明显优势,但是我们认为还需要注意以下几点: (1)术前应该全面评估风险,早期控制合并疾病,术后密切观测患者疾病发展情况; (2)掌握腹腔镜手术的适应症,若穿孔直径 $>1.5$  cm、伴有消化系出血、肠壁水肿严重以及恶性肿瘤的患者应该选择开腹手术; (3)气腹压力适中,一般以10-15 mmHg为宜;压力过高可能会造成细菌异位或高碳酸血症,导致异位感染。

总之,腹腔镜下胃十二指肠穿孔修补术具有微创、疗效确切、胃肠动力恢复速度快、并发症少等优点,显著优于传统开腹术,值得临床推广。

#### 4 参考文献

- Oida T, Kano H, Mimatsu K, Kawasaki A, Kuboi Y, Fukino N, Kida K, Amano S. Percutaneous drainage in conservative therapy for perforated gastroduodenal ulcers. *Hepatogastroenterology* 2012; 59: 168-170 [PMID: 22251532 DOI: 10.5754/hge09716]
- Min SY, Kim YH, Park WS. Acute phlegmonous gastritis complicated by delayed perforation. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 3383-3387 [PMID: 24696618 DOI: 10.3748/wjg.v20.i12.3383]
- 詹世林, 吴良平, 蒲淼水. 胃十二指肠隐匿性穿孔的诊断与治疗4例. *世界华人消化杂志* 2004; 12: 492-494
- 解寒冰, 孙德利, 夏云展. 腹腔镜手术与开腹手术治疗老年胃十二指肠穿孔的疗效对比. *中国老年学杂志* 2013; 33: 2556-2558
- 刘强, 罗海平, 杨兴龙, 赵艳平. 腹腔镜下胃十二指肠穿孔修补术的临床观察. *现代预防医学* 2011; 38: 2912-2912,2915
- 吴安定, 金朝霞. 胃十二指肠穿孔手术临床治疗探讨. *胃肠病学和肝病学杂志* 2013; 22: 667-668
- Pua U. Strut perforation of the duodenum by a WallFlex duodenal stent: detection using multi-detector CT. *Gastrointest Endosc* 2010; 71: 220-221 [PMID: 20105481 DOI: 10.1016/j.gie.2009.03.1165]
- Lim CH, Park JM, Park CH, Cho YK, Lee IS, Kim SW, Choi MG, Chung IS. Endoscopic submucosal dissection of gastric neoplasia involving the pyloric channel by retroflexion in the duodenum. *Dig Dis Sci* 2012; 57: 148-154 [PMID: 21842239 DOI: 10.1007/s10620-011-1863-z]
- 赵海剑, 平洪, 左洪生, 刘春满. 腹腔镜胃十二指肠穿孔修补25例治疗体会. *中华临床医师杂志(电子版)* 2011; 05: 6815-6816
- Kim MG, Park HK, Park JJ, Lee HG, Nam YS. The applicability of laparoscopic gastrectomy in the surgical treatment of giant duodenal ulcer perforation. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2012; 22: 122-126 [PMID: 22487624]
- Lal P, Vindal A, Hadke NS. Controlled tube duodenostomy in the management of giant duodenal ulcer perforation: a new technique for a surgically challenging condition. *Am J Surg* 2009; 198: 319-323 [PMID: 19111111]



- 19306982 DOI: 10.1016/j.amjsurg.2008.09.028]
- 12 毛宏铭, 王光远. 腹腔镜与开腹手术治疗老年胃十二指肠穿孔的临床疗效对比. 中国老年学杂志 2013; 33: 3194-3195
- 13 杨建锋, 张啸, 张筱凤. 内镜下逆行胰胆管造影并发十二指肠穿孔15例诊治分析. 中华胃肠外科杂志 2012; 15: 682-686
- 14 莫春连, 卢永刚. 腹腔镜下胃十二指肠穿孔修补术与开腹手术的对比研究. 实用医学杂志 2012; 28: 2814
- 15 黄习忠, 邓宏达, 邓生智. 腹腔镜下急性胃十二指肠穿孔修补术后胃肠动力恢复情况临床观察. 安徽医学 2010; 31: 1202-1203

编辑 田滢 电编 鲁亚静



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2014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)

# 不同部位胃癌组织临床病理特点和生物学行为的差异

周思宁, 周小兰

周思宁, 周小兰, 浙江嵊州市中医院病理科 浙江省嵊州市 312400

周思宁, 主治医师, 主要从事临床病理诊断的研究。

作者贡献分布: 本文由周思宁撰写完成; 周小兰修改。

通讯作者: 周思宁, 主治医师, 312400, 浙江省嵊州市官河路228号, 浙江嵊州市中医院病理科. zhousining@yeah.net

收稿日期: 2014-04-11 修回日期: 2014-05-10

接受日期: 2014-05-19 在线出版日期: 2014-06-28

## Comparative analysis of clinicopathologic features and lymph node metastasis between patients with upper and lower gastric carcinoma

Si-Ning Zhou, Xiao-Lan Zhou

Si-Ning Zhou, Xiao-Lan Zhou, Department of Pathology, Shengzhou Hospital of Traditional Chinese Medicine, Shengzhou 312400, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Si-Ning Zhou, Attending Physician, Department of Pathology, Shengzhou Hospital of Traditional Chinese Medicine, 228 Guanhe Road, Shengzhou 312400, Zhejiang Province, China. zhousining@yeah.net

Received: 2014-04-11 Revised: 2014-05-10

Accepted: 2014-05-19 Published online: 2014-06-28

## Abstract

**AIM:** To compare the clinicopathologic features and lymph node metastasis between patients with upper and lower gastric carcinoma.

**METHODS:** One hundred and seven patients with upper gastric carcinoma and 505 patients with lower gastric carcinoma were analyzed. The clinicopathologic features and the relationship between lymph node metastasis and clinicopathologic features were analyzed.

**RESULTS:** There were significant difference between patients with upper gastric carcinoma and those with lower gastric carcinoma ( $P < 0.05$ ) in sex, age, tumor size, subtype, histologic type, growth pattern, stage, depth of invasion, organ invasion, serosal involvement and margin residue. The main factors significantly differently affecting lymph node metastasis between patients with upper gastric carcinoma and those with lower gastric carcinoma were subtype,

growth pattern, depth of invasion, and serosal involvement ( $P < 0.05$ ), while tumor size and histological type showed no significant impact. There was no significant difference in the rate of lymph node metastasis between patients with upper and lower gastric carcinoma (53.27% vs 51.68%), indicating that there was no relationship between tumor location and rate of lymph node metastasis.

**CONCLUSION:** There are significant differences in clinicopathological parameters and lymph node metastasis between patients with upper and lower gastric carcinoma. Compared with patients with lower gastric carcinoma, those with upper gastric carcinoma often have larger tumors, infiltrating growth, poor differentiation, serosal invasion and advanced stage. This is the possible reason for poor prognosis of upper gastric carcinoma.

© 2014 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

**Key Words:** Upper gastric carcinoma; Lower gastric carcinoma; Pathological characteristics; Lymph node metastasis

Zhou SN, Zhou XL. Comparative analysis of clinicopathologic features and lymph node metastasis between patients with upper and lower gastric carcinoma. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(18): 2607-2611  
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/2607.asp>  
DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i18.2607>

## 摘要

**目的:** 探讨胃上部癌与胃下部癌临床病理特点和生物学行为差异。

**方法:** 回顾性分析我院收治的107例胃上部癌和505例胃下部癌患者临床病理相关因素, 并对癌淋巴转移与病理因素的关系进行分析。

**结果:** 胃上部癌与下部癌患者在性别(86.92% vs 69.31%)、(13.08% vs 31.09%), 年龄(3.74% vs 10.50%)、(14.02% vs 20.00%)、(36.45% vs 29.31%), 病灶大小(43.93% vs

## ■背景资料

胃上部癌指发生于胃体上1/3部位的癌, 包括贲门癌和非贲门上部癌。其中贲门癌指癌中心位于食管-胃连接上下2 cm以内的癌, 非贲门上部癌指病灶中心在胃底或胃体上1/3处的癌, 病变范围多侵犯贲门。贲门癌和非贲门上部癌临床病理特点、病情进展、治疗方法及预后效果十分相似。临床统计表明, 胃下部癌发病率高于胃上部癌, 且随患者年龄增加, 二者发病率差异逐渐增大。但近几年国外及国内相关研究表明, 胃上部癌发病率呈现逐年增加的趋势。

## ■同行评议者

王鲁平, 主任医师, 北京军区总医院病理科

## ■ 研究前沿

目前,临床上外科手术治疗术式的选择已经从单纯以解剖学为基础转变为以肿瘤生物学、免疫学及解剖学为基础。因此,研究不同部位胃癌的临床病理特点和生物学行为差异对合理选择手术治疗方案尤为重要。

51.88%)、(5.61% vs 2.18%),大体类型(2.80% vs 8.71%)、(29.91% vs 35.84%)、(67.29% vs 55.45%),组织分型(48.60% vs 56.44%)、(51.40% vs 43.56%),生长方式(20.56% vs 35.05%)、(46.73% vs 32.28%),病理分期(6.54% vs 23.37%)、(12.15% vs 32.48%)、(51.40% vs 27.13%)、(29.91% vs 17.03%),浸润深度(2.80% vs 8.71%)、(32.71% vs 29.11%)、(13.08% vs 6.34%)分布以及器官受侵(27.10% vs 28.51%),浆膜受侵(63.55% vs 34.65%),断端残留(9.35% vs 0.99%)发生率上存在显著差异,差异具有统计学意义( $P<0.05$ );胃上部癌、胃下部癌患者肿瘤大体类型(33.33% vs 40.63% vs 59.72%)、(9.09% vs 44.20% vs 62.86%)、生长方式(13.64% vs 57.14% vs 68.00%)、(24.86% vs 35.15% vs 74.85%)、浸润深度(33.33% vs 38.18% vs 60.00% vs 100.00%)、(9.09% vs 43.62% vs 70.07% vs 96.88%)以及是否发生浆膜入侵(30.77% vs 66.18%)、(40.91% vs 72.00%)均为影响淋巴结转移的主要因素,差异具有统计学意义( $P<0.05$ );胃上部癌、胃下部癌患者肿瘤病灶大小(40.43% vs 61.11% vs 83.33%)、(42.75% vs 60.78% vs 72.73%),组织分型(53.85% vs 52.73%)、(54.39% vs 48.18%)均与淋巴结转移无关,差异无统计学意义( $P>0.05$ );胃上部癌患者淋巴结总转移率与胃下部癌患者比较(53.27% vs 51.68%),差异无统计学意义( $P>0.05$ ),表明肿瘤发生部位与淋巴结转移率无关。

**结论:**胃上部癌与胃下部癌临床病理生物学行为和淋巴结转移规律存在多方面差异,与胃下部癌相比,胃上部癌具有病灶较大、呈浸润型弥漫生长、分化程度低、浆膜易受侵、病期偏晚等特点,而淋巴转移方面并不突出,这可能是导致胃上部癌预后较差的重要原因。

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有。

**关键词:**胃上部癌;胃下部癌;病理特点;淋巴结转移

**核心提示:**本研究通过对胃上部癌与下部癌进行系统的临床病理因素比较,发现胃上部癌与下部癌患者在性别、年龄、病灶大小、大体类型、组织分型、生长方式、病理分期、浸润深度分布以及器官受侵、浆膜受侵、断端残留发生率上存在显著差异,与胃下部癌相比,胃上部癌表现为病灶较大、呈浸润型弥漫生长、分化程度

低、浆膜易受侵、病期偏晚等比较恶的特点,而淋巴转移方面并不突出,这就是上部癌生物学行为的核心特征,可能是导致胃上部癌预后较差的重要原因。

周思宁,周小兰.不同部位胃癌组织临床病理特点和生物学行为的差异.世界华人消化杂志 2014; 22(18): 2607-2611 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/2607.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i18.2607>

## 0 引言

胃癌属于常见消化系统恶性肿瘤之一,手术切除是治疗胃癌的主要手段,但手术方式的选择对患者预后具有重要影响<sup>[1]</sup>。目前,临床上外科手术治疗术式的选择已经从单纯以解剖学为基础转变为以肿瘤生物学、免疫学及解剖学为基础<sup>[2]</sup>。因此,研究不同部位胃癌的临床病理特点和生物学行为差异对合理选择手术治疗方案尤为重要。现回顾性分析我院收治的612例胃癌患者临床病理的特点及淋巴结转移规律,报道如下。

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 选取2000-03/2014-03我院和我市人民医院收治的行胃癌标准根治术及扩大根治术治疗的612例胃癌患者作为研究对象。所有患者均符合中华人民共和国卫生部医政司发布的《胃癌诊疗规范(2011年版)》<sup>[3]</sup>中胃癌相关诊断标准,手术根治程度为A级或B级。其中男性患者443例,女性患者169例,患者年龄为13-75岁,107例为胃上部癌,505例为胃下部癌。所有患者均经手术病理检查证实且术后淋巴结剪取个数均大于或等于15个。

**1.2 方法** 所有标本均来自手术切除,经患者知情同意后常规进行病理检查。按照患者发病部位,将612例患者分为胃上部癌和胃下部癌两组,比较两组患者临床病理相关因素,并对癌淋巴转移与病理因素的关系进行分析。其中大体类型包括早期、局限和浸润,Boerrmann I+II型为局限型,Boerrmann III+IV+V型列为浸润型<sup>[4]</sup>;组织分型包括分化和未分化,高、中分化乳头腺癌和管状腺癌为分化良好,低分化腺癌、印戒细胞癌、勃液腺癌和未分化癌为分化不良;生长方式包括团块状、巢状、弥漫生长;参照国际抗癌联盟(Union for International Cancer Control, UICC)和美国抗癌联合会(American Joint Committee on Cancer, AJCC)



表 1 胃上部癌与下部癌临床病理比较  $n(\%)$ 

项目	胃上部癌	胃下部癌
$n$	107	505
性别		
男性	93(86.92) <sup>a</sup>	350(69.31)
女性	14(13.08) <sup>a</sup>	155(30.69)
年龄(岁)		
< 40	4(3.74) <sup>a</sup>	53(10.50)
40-50	15(14.02) <sup>a</sup>	101(20.00)
50-60	39(36.45)	161(31.88)
60-70	39(36.45) <sup>a</sup>	148(29.31)
> 70	10(9.35)	42(8.32)
平均年龄	59.29 ± 11.97	56.22 ± 10.06
病灶大小(cm)		
< 4	47(43.93) <sup>a</sup>	262(51.88)
4-10	54(50.47)	232(45.94)
> 10	6(5.61) <sup>a</sup>	11(2.18)
大体类型		
早期	3(2.80) <sup>a</sup>	44(8.71)
局限	32(29.91) <sup>a</sup>	181(35.84)
浸润	72(67.29) <sup>a</sup>	280(55.45)
组织分型		
分化	52(48.60) <sup>a</sup>	285(56.44)
未分化	55(51.40) <sup>a</sup>	220(43.56)
生长方式		
团块	22(20.56) <sup>a</sup>	177(35.05)
巢状	35(32.71)	165(32.67)
弥漫	50(46.73) <sup>a</sup>	163(32.28)
淋巴结转移总数(个)		
0	51(47.66)	244(48.32)
1-6	38(35.51)	172(34.06)
7-15	15(14.02)	75(14.85)
≥ 16	3(2.80)	14(2.77)
淋巴结转移站数		
N0	50(46.73)	244(48.32)
N1	28(26.17)	134(26.53)
N2以上	29(27.10)	127(25.15)
病理分期		
I 期	7(6.54) <sup>a</sup>	118(23.37)
II 期	13(12.15) <sup>a</sup>	164(32.48)
III 期	55(51.40) <sup>a</sup>	137(27.13)
IV 期	32(29.91) <sup>a</sup>	86(17.03)
浸润深度		
T1	3(2.80) <sup>a</sup>	44(8.71)
T2	55(51.40)	282(55.84)
T3	35(32.71) <sup>a</sup>	147(29.11)
T4	14(13.08) <sup>a</sup>	32(6.34)
器官受侵	29(27.10) <sup>a</sup>	144(28.51)
浆膜受侵	68(63.55) <sup>a</sup>	175(34.65)
断端残留	10(9.35) <sup>a</sup>	5(0.99)

<sup>a</sup> $P < 0.05$  vs 胃下部癌.

最新版TNM分期标准<sup>[5]</sup>进行病理分期; 浸润深度(T1-T4)和淋巴结转移站数(N0-N3)标准参照第14版日本《胃癌处理规约》<sup>[6]</sup>; 浆膜分型包括浆膜未受侵(正常型、反映型和结节型)和浆膜受侵(多采弥漫型).

**统计学处理** 使用Microsoft Excel 2007和SPSS17.0进行统计分析, 各组淋巴结转移率及其与病理生物学特征进行相关性分析, 用百分比表示计数资料, 采用 $\chi^2$ 检验.  $P < 0.05$ 为差异有统计学意义.

## 2 结果

**2.1 胃上部癌与下部癌临床病理比较** 胃上部癌与下部癌患者在性别、年龄、病灶大小、大体类型、组织分型、生长方式、病理分期、浸润深度分布以及器官受侵、浆膜受侵、断端残留发生率上存在显著差异, 差异具有统计学意义( $P < 0.05$ ); 胃上部癌与下部癌患者在淋巴结转移总数、淋巴结转移站数以及平均年龄上差异无统计学意义( $P > 0.05$ )(表1).

**2.2 胃上部癌、胃下部癌淋巴转移与病理因素分析** 胃上部癌、胃下部癌患者肿瘤大体类型、生长方式、浸润深度以及是否发生浆膜入侵均为影响淋巴结转移的主要因素, 差异具有统计学意义( $P < 0.05$ ); 胃上部癌、胃下部癌患者肿瘤病灶大小、组织分型均与淋巴结转移无关, 差异无统计学意义( $P > 0.05$ ). 即浸润型弥漫生长、浸润程度深、浆膜受累的患者淋巴结转移率高、远处淋巴结阳性率也高. 胃上部癌患者淋巴结总转移率与胃下部癌患者比较, 差异无统计学意义( $P > 0.05$ ), 表明肿瘤发生部位与淋巴结转移率无关(表2).

## 3 讨论

胃上部癌指发生于胃体上1/3部位的癌, 包括贲门癌和非贲门上部癌<sup>[7]</sup>. 其中贲门癌指癌中心位于食管-胃连接上下2 cm以内的癌, 非贲门上部癌指病灶中心在胃底或胃体上1/3处的癌, 病变范围多侵及贲门<sup>[8]</sup>. 贲门癌和非贲门上部癌临床病理特点、病情进展、治疗方法及预后效果十分相似, 因此广义上来说, 贲门癌可代表胃上部癌. 胃下部癌指胃窦癌、胃角癌、幽门管癌等幽门窦部癌<sup>[9]</sup>. 临床统计表明, 胃下部癌发病率高于胃上部癌, 且随患者年龄增加, 二者发病率差异逐渐增大. 但近几年国外及国内

### ■应用要点

肿瘤的生物学行为为决定肿瘤的发生、发展和病理特点, 是反映肿瘤性质及恶性程度的标志. 不同部位的胃癌在生物学行为上存在较大差异. 胃癌的大体形态、生长方式及分化程度能够正确反映胃癌生物学行为, 是胃癌恶性积蓄、浸润扩展能力的标志.

## ■同行评价

本文有一定的参考价值。

表 2 胃上部癌、胃下部癌淋巴转移与病理因素分析  $n(\%)$ 

项目	胃上部癌						胃下部癌					
	$n$	转移	N1	N2	N3	$P$ 值	$n$	转移	N1	N2	N3	$P$ 值
病灶大小(cm)												
< 4	47	19(40.43)	10	7	2	0.053	262	112(42.75)	56	37	19	0.051
4-10	54	33(61.11)	16	9	8	0.050	232	141(60.78)	74	44	23	0.064
> 10	6	5(83.33)	2	2	1	0.632	11	8(72.73)	3	3	2	2.031
大体类型												
早期	3	1(33.33)	1	0	0	0.012	44	4(9.09)	3	1	0	0.013
局限	32	13(40.63)	8	4	1	0.030	181	80(44.20)	40	27	13	0.023
浸润	72	43(59.72)	19	14	10	0.044	280	176(62.86)	89	56	31	0.034
组织分型						6.350						6.341
分化	52	28(53.85)	14	9	5		285	155(54.39)	83	46	26	
未分化	55	29(52.73)	15	8	6		220	106(48.18)	50	38	18	
生长方式												
团块	22	3(13.64)	3	0	0	0.021	177	44(24.86)	37	7	0	0.031
巢状	35	20(57.14)	10	6	4	0.033	165	58(35.15)	27	19	12	0.051
弥漫	50	34(68.00)	15	12	7	0.015	163	122(74.85)	52	45	25	0.022
浸润深度												
T1	3	1(33.33)	1	0	0	0.020	44	4(9.09)	3	1	0	0.010
T2	55	21(38.18)	11	6	4	0.023	282	123(43.62)	64	37	22	0.021
T3	35	21(60.00)	10	7	4	0.010	147	103(70.07)	52	35	16	0.015
T4	14	14(100.00)	7	4	3	0.003	32	31(96.88)	14	11	6	0.003
浆膜受侵						0.001						0.001
无	39	12(30.77)	9	2	1		330	135(40.91)	101	21	13	
有	68	45(66.18)	19	16	10		175	126(72.00)	32	63	31	
合计	107	57(53.27)	28	18	11		505	261(51.68)	133	84	44	

相关研究表明,胃上部癌发病率呈现逐年增加的趋势<sup>[10]</sup>。

肿瘤的生物行为决定肿瘤的发生、发展和病理特点,是反应肿瘤性质及恶性程度的标志<sup>[11]</sup>。不同部位的胃癌在生物学行为表现上存在较大差异。胃癌的大体形态、生长方式及分化程度能够正确反映胃癌生物学行为,是胃癌恶性积蓄、浸润扩展能力的标志<sup>[12]</sup>。本研究通过对胃上部癌与下部癌进行系统的临床病理因素比较,发现胃上部癌与下部癌患者在性别、年龄、病灶大小、大体类型、组织分型、生长方式、病理分期、浸润深度分布以及器官受侵、浆膜受侵、断端残留发生率上存在显著差异,与胃下部癌相比,胃上部癌表现为病灶较大、呈浸润型弥漫生长、分化程度低、浆膜易受侵、病期偏晚等比较恶的特点,而淋巴转移方面并不突出,这就是上部癌生物学行为的核心特征,可能是导致胃上部癌预后较差的重要原因<sup>[13]</sup>。临床研究表明,胃上部癌患者5年生存率显著低于胃下部癌患者<sup>[14]</sup>。分析胃上部癌患者预后较差的原因主要包括:早期症状不明显导致确诊困难;分化程度

较低、呈浸润性生长、蔓延情况较严重<sup>[15]</sup>;淋巴转移广泛且隐蔽;特殊解剖部位以及癌残留率较高等<sup>[16]</sup>。因此,在胃上部癌的临床治疗中要充分明确其生物学行为特征,以此指导手术治疗。

本研究对胃癌的临床病理因素与淋巴结转移规律进行了分析,结果显示胃上部癌、胃下部癌患者肿瘤大体类型、生长方式、浸润深度以及是否发生浆膜入侵均为影响淋巴结转移的主要因素,即浸润型弥漫生长、浸润程度深和浆膜受累的患者淋巴结转移率显著升高,且远处淋巴结阳性概率也较大。

总之,胃上部癌与胃下部癌生物学行为特征存在较大差异,胃上部癌的这种不良生物学行为是导致其癌肿的大范围浸润和转移、术后癌残留率较高及预后不佳的主要原因。对于病理生物学行为均较恶、浸透浆膜、淋巴转移多、分期晚的肿瘤要充分掌握适应症,选择合适的外科手术方式,以提高预后效果。

## 4 参考文献

- 1 胡霜久,龙克艰,马小庆.胃上部癌92例临床治疗分析.

- 河北医学 2012; 18: 1416-1418
- 2 邵永胜, 彭开勤, 张应天, 余阳, 冯燕, 朱岭, 刘文, 吴文良. 进展期近端胃癌淋巴结转移86例. 世界华人消化杂志 2011; 19: 1300-1306
- 3 中华人民共和国卫生部医政司. 胃癌诊疗规范(2011年版). 中国医学前沿杂志(电子版) 2012; 4: 62-71
- 4 黄宝俊, 徐惠绵. Borrmann I 型胃癌临床病理特点及预后分析. 中国实用外科杂志 2013; 33: 328-330
- 5 Patel MI, Rhoads KF, Ma Y, Ford JM, Visser BC, Kunz PL, Fisher GA, Chang DT, Koong A, Norton JA, Poultsides GA. Seventh edition (2010) of the AJCC/UICC staging system for gastric adenocarcinoma: is there room for improvement? *Ann Surg Oncol* 2013; 20: 1631-1638 [PMID: 23149854 DOI: 10.1245/s10434-012-2724-5]
- 6 胡祥. 第14版日本《胃癌处理规约》的重要变更. 中国实用外科杂志 2010; 30: 241-246
- 7 Mohri Y, Tanaka K, Ohi M, Yokoe T, Miki C, Kusunoki M. Prognostic significance of host- and tumor-related factors in patients with gastric cancer. *World J Surg* 2010; 34: 285-290 [PMID: 19997918 DOI: 10.1007/s00268-009-0302-1]
- 8 Kosuga T, Ichikawa D, Okamoto K, Komatsu S, Shiozaki A, Fujiwara H, Otsuji E. Survival benefits from splenic hilar lymph node dissection by splenectomy in gastric cancer patients: relative comparison of the benefits in subgroups of patients. *Gastric Cancer* 2011; 14: 172-177 [PMID: 21331530 DOI: 10.1007/s10120-011-0028-2]
- 9 徐岩, 孙哲, 王振宁, 徐惠绵. 胃癌不同部位淋巴转移率及其临床意义的研究. 中国普外基础与临床杂志 2012; 19: 16-19
- 10 徐惠绵, 徐岩. 胃癌转移规律研究新进展. 中国实用外科杂志 2011; 31: 666-669
- 11 Tian Y, Wan H, Lin Y, Xie X, Li Z, Tan G. Androgen receptor may be responsible for gender disparity in gastric cancer. *Med Hypotheses* 2013; 80: 672-674 [PMID: 23414681 DOI: 10.1016/j.mehy.2013.01.023]
- 12 王征, 周志祥, 梁建伟, 张兴茂, 胡俊杰, 赵平. 早期胃癌的淋巴结转移规律及预后分析. 癌症进展 2011; 9: 315-319
- 13 Hu JK, Yang K, Zhang B, Chen XZ, Chen ZX, Chen JP. D2 plus para-aortic lymphadenectomy versus standardized D2 lymphadenectomy in gastric cancer surgery. *Surg Today* 2009; 39: 207-213 [PMID: 19280279 DOI: 10.1007/s00595-008-3856-x]
- 14 李涛, 徐惠绵, 徐岩, 王江, 朱志, 赵大鹏, 吕元军. 不同部位胃癌临床病理特征、淋巴结转移规律及预后的对比研究. 中国当代医药 2013; 20: 4-9
- 15 Bu Z, Zheng Z, Li Z, Zhang L, Wu A, Wu X, Sun Y, Ji J. Lymphatic vascular invasion is an independent correlated factor for lymph node metastasis and the prognosis of resectable T2 gastric cancer patients. *Tumour Biol* 2013; 34: 1005-1012 [PMID: 23292920 DOI: 10.1007/s13277-012-0637-3]
- 16 李威, 孙晓卫, 詹友庆. 胃近端癌与远端癌病理特点及预后的比较分析. 现代预防医学 2011; 38: 167-171

编辑 田滢 电编 都珍珍





# 门冬氨酸鸟氨酸联合纳洛酮对肝性脑病患者认知功能和预后及其神经肽类水平的影响

丰化微, 惠凯, 孙庆文, 于宁

## ■背景资料

肝性脑病(hepatic encephalopathy, HE)是一种中枢神经系统疾病,是由于严重的肝脏疾病导致机体代谢异常所致。作为肝病最常见的一种并发症,其对患者造成了巨大的痛苦,他可导致患者出现意识障碍、行为异常,严重者会出现昏迷甚至死亡。目前针对肝性脑病的研究大多认为其发病机制复杂,是多因素共同作用的结果,但广泛被认可的致病机制主要为氨中毒理论和 $\beta$ -内啡肽诱导机制。

丰化微, 惠凯, 齐齐哈尔医学院第五附属医院大庆龙南医院神经内科 黑龙江省大庆市 163453

孙庆文, 于宁, 齐齐哈尔医学院第五附属医院大庆龙南医院消化内科 黑龙江省大庆市 163453

丰化微, 主治医师, 主要从事神经电生理的研究。

作者贡献分布: 丰化微负责课题的设计及论文写作; 研究过程与数据分析由惠凯与孙庆文完成; 于宁提供研究所需试剂。

通讯作者: 丰化微, 主治医师, 163453, 黑龙江省大庆市让胡路区爱国路35号, 齐齐哈尔医学院第五附属医院大庆龙南医院神经内科。13304694699@163.com

电话: 0459-5910127

收稿日期: 2014-05-31 修回日期: 2014-06-08

接受日期: 2014-06-16 在线出版日期: 2014-06-28

## Ornithine aspartate combined with naloxone improves cognitive function, prognosis, and neuropeptide levels in patients with hepatic encephalopathy

Hua-Wei Feng, Kai Hui, Qin-Wen Sun, Ning Yu

Hua-Wei Feng, Kai Hui, Department of Neurology, Qiqihar Medical College Affiliated Fifth Hospital, Daqing Longnan Hospital, Daqing 163453, Heilongjiang Province, China  
Qin-Wen Sun, Ning Yu, Department of Gastroenterology, Qiqihar Medical College Affiliated Fifth Hospital, Daqing Longnan Hospital, Daqing 163453, Heilongjiang Province, China

Correspondence to: Hua-Wei Feng, Attending Physician, Qiqihar Medical College Affiliated Fifth Hospital, Daqing Longnan Hospital, Daqing 163453, Heilongjiang Province, China. 13304694699@163.com

Received: 2014-05-31 Revised: 2014-06-08

Accepted: 2014-06-16 Published online: 2014-06-28

## Abstract

**AIM:** To investigate the effect of combination therapy with ornithine aspartate plus naloxone on cognitive function, prognosis, and neuropeptide levels in patients with hepatic encephalopathy.

**METHODS:** One hundred and two patients diagnosed with hepatic encephalopathy were randomly divided into two equal groups: a control group ( $n = 51$ ) and a study group ( $n = 51$ ). The control group received traditional medical treat-

ment, and the research group was additionally given combination therapy with ornithine aspartate plus naloxone on the basis of traditional medical treatment. The cognitive function of the patients was assessed. The response rate and time duration from coma to consciousness were recorded. Changes in blood ammonia level, markers of liver function, and neuropeptide levels were measured by standard biochemical assays.

**RESULTS:** The response rate was significantly higher in the study group than in the control group (86.27% vs 68.63%,  $P < 0.05$ ). After treatment, the level of blood ammonia in both groups was decreased ( $P < 0.05$ ). The level of blood ammonia in the study group was significantly lower than that in the control group ( $52.01 \mu\text{mol/L} \pm 7.49 \mu\text{mol/L}$  vs  $75.44 \mu\text{mol/L} \pm 5.86 \mu\text{mol/L}$ ,  $P < 0.01$ ). The liver function markers in the two groups were also significantly improved after treatment ( $P < 0.05$ ). The levels of alanine aminotransferase, gamma glutamine transferase and total bilirubin in the study group were significantly lower than those in the control group ( $38.5 \text{ U/L} \pm 5.8 \text{ U/L}$  vs  $55.3 \text{ U/L} \pm 4.4 \text{ U/L}$ ,  $149.3 \text{ U/L} \pm 19.2 \text{ U/L}$  vs  $174.2 \text{ U/L} \pm 23.6 \text{ U/L}$ ,  $65.6 \mu\text{mol/L} \pm 10.8 \mu\text{mol/L}$  vs  $81.3 \mu\text{mol/L} \pm 12.9 \mu\text{mol/L}$ ,  $P < 0.01$ ). After treatment, the time duration from coma to consciousness in the study group was significantly lower than in the control group ( $7.53 \text{ h} \pm 2.68 \text{ h}$  vs  $21.02 \text{ h} \pm 9.83 \text{ h}$ ,  $P < 0.05$ ). The MMSE and HDS-R scores in the study group were significantly higher than those in the control group ( $22.09 \pm 2.41$  vs  $17.76 \pm 2.02$ ,  $24.11 \pm 4.12$  vs  $16.18 \pm 3.19$ ,  $P < 0.05$ ). After treatment, the levels of arginine vasopressin and beta-endorphin in both groups were decreased ( $P < 0.05$ ). The levels of arginine vasopressin and beta-endorphin in the study group were significantly lower than those in the control group ( $11.28 \text{ pg/mL} \pm 2.08 \text{ pg/mL}$  vs  $15.35 \text{ pg/mL} \pm 1.65 \text{ pg/mL}$ ,  $42.02 \text{ pg/mL} \pm 7.66 \text{ pg/mL}$  vs  $53.66 \text{ pg/mL} \pm 6.81 \text{ pg/mL}$ ,  $P < 0.01$ ).

**CONCLUSION:** Ornithine aspartate combined

## ■同行评议者

杨钦河, 教授, 暨南大学医学院中医系

with naloxone can improve cognitive function in patients with hepatic encephalopathy, and the treatment effect is superior compared to conventional treatment.

© 2014 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

**Key Words:** Ornithine aspartate; Naloxone; Hepatic encephalopathy; Neuropeptide; Cognitive function

Feng HW, Hui K, Sun QW, Yu N. Ornithine aspartate combined with naloxone improves cognitive function, prognosis, and neuropeptide levels in patients with hepatic encephalopathy, prognosis, and neuropeptide levels. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(18): 2612-2616 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/2612.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i18.2612>

## 摘要

**目的:** 探讨门冬氨酸鸟氨酸联合纳洛酮对肝性脑病患者认知功能、预后及神经肽类水平的影响。

**方法:** 102例肝性脑病患者随机分为研究组和对照组, 每组各51例患者。对照组患者应用常规治疗方案, 研究组患者在常规治疗的基础上加用门冬氨酸鸟氨酸联合纳洛酮进行治疗。评估两组患者治疗后的认知功能改变情况, 观察两组患者的总有效率、神智清醒时间, 同时测定治疗前后的肝功能指标、血氨浓度以及神经肽类的变化水平。

**结果:** (1)研究组患者治疗后的总有效率显著高于对照组的, 差异有统计学意义(86.27% vs 68.63%,  $P<0.05$ ); (2)研究组治疗后血氨水平明显低于对照组, 差异有统计学意义( $52.01 \mu\text{mol/L} \pm 7.49 \mu\text{mol/L}$  vs  $75.44 \mu\text{mol/L} \pm 5.86 \mu\text{mol/L}$ ,  $P<0.01$ ); (3)治疗后, 两组患者肝功能指标均显著好转。研究组ALT、 $\gamma$ -谷氨酰转移酶和总胆红素水平均明显低于对照组, 差异有统计学意义( $38.5 \text{ U/L} \pm 5.8 \text{ U/L}$  vs  $55.3 \text{ U/L} \pm 4.4 \text{ U/L}$ ,  $149.3 \text{ U/L} \pm 19.2 \text{ U/L}$  vs  $174.2 \text{ U/L} \pm 23.6 \text{ U/L}$ ,  $65.6 \mu\text{mol/L} \pm 10.8 \mu\text{mol/L}$  vs  $81.3 \mu\text{mol/L} \pm 12.9 \mu\text{mol/L}$ , 均 $P<0.01$ ); (4)治疗后, 研究组神志清醒时间明显低于对照组( $7.53 \text{ h} \pm 2.68 \text{ h}$  vs  $21.02 \text{ h} \pm 9.83 \text{ h}$ ,  $P<0.05$ ), MMSE评分、HDS-R评分均明显高于对照组( $22.09 \pm 2.41$  vs  $17.76 \pm 2.02$ ,  $24.11 \pm 4.12$  vs  $16.18 \pm 3.19$ ,  $P<0.05$ ); (5)治疗后, 两组患者的精氨酸加压素、 $\beta$ -内啡肽相比治疗前均明显下降。研究组治疗后精氨酸加压素、 $\beta$ -内啡肽相比对照组明显下降, 两组相比差异有统计学意义( $11.28 \text{ pg/mL} \pm 2.08 \text{ pg/mL}$  vs  $15.35 \text{ pg/mL}$

$\pm 1.65 \text{ pg/mL}$ ,  $42.02 \text{ pg/mL} \pm 7.66 \text{ pg/mL}$  vs  $53.66 \text{ pg/mL} \pm 6.81 \text{ pg/mL}$ , 均 $P<0.01$ )。

**结论:** 门冬氨酸鸟氨酸联合纳洛酮对可改善肝性脑病患者的认知功能, 治疗效果优于常规治疗, 值得推广应用。

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有。

**关键词:** 门冬氨酸鸟氨酸; 纳洛酮; 肝性脑病; 神经肽; 认知功能

**核心提示:** 门冬氨酸鸟氨酸联合纳洛酮治疗肝性脑病患者, 可以降低患者血氨水平, 改善肝功能, 促进患者神智清醒, 改善认知功能, 降低神经肽类物质水平, 是一种治疗肝性脑病安全有效的方法。

丰化微, 惠凯, 孙庆文, 于宁. 门冬氨酸鸟氨酸联合纳洛酮对肝性脑病患者认知功能和预后及其神经肽类水平的影响. *世界华人消化杂志* 2014; 22(18): 2612-2616 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/2612.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i18.2612>

## 0 引言

肝性脑病(hepatic encephalopathy, HE)是一种中枢神经系统疾病, 是由于严重的肝脏疾病导致机体代谢异常所致<sup>[1-3]</sup>。作为肝病最常见的一种并发症, 其对患者造成了巨大的痛苦, 他可导致患者出现意识障碍、行为异常, 严重者会出现昏迷甚至死亡<sup>[4-7]</sup>。目前针对肝性脑病的研究大多认为其发病机制复杂, 是多因素共同作用的结果, 但广泛被认可的致病机制主要为氨中毒理论和 $\beta$ -内啡肽诱导机制<sup>[8-11]</sup>。门冬氨酸鸟氨酸可降低血氨, 协助清除体内自由基, 是治疗肝炎的有效药物之一<sup>[12-14]</sup>。纳洛酮作为阿片受体拮抗药, 可以降低体内 $\beta$ -内啡肽水平, 对肝昏迷起到治疗作用<sup>[15-18]</sup>。本研究通过观察门冬氨酸鸟氨酸联合纳洛酮治疗对肝性脑病患者认知功能预后及神经肽类水平的影响, 为临床提供依据。

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 选取2012-03/2014-03我院收治的肝性脑病患者102例作为研究对象, 入选者均满足肝性脑病的诊断标准: (1)严重肝病患者; (2)发生昏迷或昏睡现象, 精神紊乱引出扑翼样震颤者; (3)存在摄入氮过多、便秘、感染、血容量低下等肝性脑病诱因者; (4)血氨异常升高及肝功能血生化参数异常者; (5)影像学检查或脑电图检

## ■ 研发前沿

临床目前缺乏对肝性脑病的有效治疗手段, 多使用去除诱因的常规治疗。因此, 如何在常规治疗的基础上有效的降低血氨浓度, 控制内啡肽的产生就显得至关重要。

## ■相关报道

肝性脑病发病机制复杂, 针对肝性脑病的研究也产生了多种学说和理论, 包括氨基酸失衡、神经递质学说、锰中毒等。目前, 为研究者所广泛接受的是氨中毒学说, 高血氨是各个理论的最后结果。

查异常者。患者平均年龄 $50.2 \pm 11.4$ 岁, 其中男性患者62例, 女性患者40例。将其根据随机数字表分为两组, 研究组51例, 平均年龄 $51.7 \pm 10.5$ 岁, 其中男性患者33例, 女性患者18例; 对照组51例, 平均年龄 $48.3 \pm 12.3$ 岁, 其中男性患者29例, 女性患者20例。两组患者年龄、性别构成、肝性脑病分期、HE诱因等一般资料比较无显著差异, 具有可比性( $P > 0.05$ )。

### 1.2 方法

1.2.1 治疗: 所有患者入院后均先排除可能的HE诱因, 通过对饮食的调整来控制蛋白摄入量。同时采取保肝、调节酸碱平衡、改善电解质紊乱、降低血氨等常规治疗方案。研究组在常规治疗方案的基础上, 给予患者门冬氨酸鸟氨酸 $10 \text{ g} + 5\%$ 葡萄糖溶液(glucoss, GS),  $250 \text{ mL}$ 静滴,  $1$ 次/ $\text{d}$ , 同时给予纳洛酮 $2 \text{ mg} + 5\%$ GS  $100 \text{ mL}$ 静滴,  $1$ 次/ $\text{d}$ , 疗程为 $14 \text{ d}$ 。

1.2.2 观察指标: 在治疗后对患者再次进行肝性脑病分期并对疗效进行判定。判定标准: 显效: 治疗后肝性脑病改善两个期段及以上或者恢复到0期; 有效: 治疗后肝性脑病改善1期; 无效: 治疗后肝性脑病分期维持不变、恶化或者患者死亡。其中, 总有效率 = (显效+有效)/总例数 $\times 100\%$ 。记录患者治疗前和治疗后的血氨浓度、谷丙转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)、谷草转氨酶(aspartate transaminase, AST)、 $\gamma$ -谷氨酰转氨酶、总胆红素的水平以及神智清醒持续的时间。

1.2.3 认知功能评价: 采用简易精神状态评价量表(minimum mental state examination, MMSE)和改良长谷川式简易智能量表(hasegawa dementia scale revised, HDS-R)对两组患者的认知功能进行评价。MMSE量表满分30分, 分别考察定向力、记忆力、注意力和计算力、回忆能力及语言能力。

1.2.4 检测脑脊液神经肽类物质: 分别于治疗前和治疗结束后的清晨对患者行腰椎穿刺, 取得 $3\text{--}5 \text{ mL}$ 脑脊液后加入抑肽酶( $300\text{--}500 \text{ kIU/mL}$ ), 高速离心 $20 \text{ min}$ ( $4^\circ\text{C}$ ,  $5000 \text{ r/min}$ ), 取上清 $-20^\circ\text{C}$ 保存备用。采用顺序饱和加样法测定不同神经肽的水平。以 $^{125}\text{I}$ 标记上清液, 使用胎牛血清白蛋白平衡的层析柱(P2或P4)分离检测。

**统计学处理** 采用SPSS19.0软件进行统计学分析。计量资料以 $\text{mean} \pm \text{SD}$ 表示, 以 $t$ 检验进行分析; 计数资料以率表示, 以卡方检验进行分析。所有统计结果,  $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

## 2 结果

2.1 肝性脑病患者的影像学检查 对肝性脑病患者行脑部MR检查发现基底神经节有T1WI信号增强。

2.2 两组患者疗效比较 研究组显效、有效、无效分布为27、17、7例, 治疗总有效率为 $86.27\%$ , 对照组显效、有效、无效分布为6、29、16例, 治疗总有效率为 $68.63\%$ , 两组相比有显著差异( $\chi^2 = 4.547, P = 0.033$ )。

2.3 治疗前后两组血氨水平比较 治疗前, 两组血氨水平比较无显著差异( $133.18 \mu\text{mol/L} \pm 10.34 \mu\text{mol/L}$  vs  $128.65 \mu\text{mol/L} \pm 13.51 \mu\text{mol/L}$ ,  $t = 1.902, P > 0.05$ )。相比治疗前, 治疗后两组的血氨水平明显下降( $P < 0.05$ ), 研究组治疗后血氨水平明显低于对照组( $52.01 \mu\text{mol/L} \pm 7.49 \mu\text{mol/L}$  vs  $75.44 \mu\text{mol/L} \pm 5.86 \mu\text{mol/L}$ ), 两组相比有显著差异( $t = 17.596, P < 0.05$ )。

2.4 两组治疗前后肝功能指标比较 治疗前, 两组患者各项肝功能指标比较无显著差异( $P > 0.05$ )。治疗后, 两组患者肝功能指标均显著好转( $P < 0.05$ )。治疗后, 研究组ALT( $t = 16.480, P = 0.000$ )、 $\gamma$ -谷氨酰转氨酶( $t = 5.845, P = 0.000$ )和总胆红素水平( $t = 6.664, P = 0.000$ )均明显低于对照组, 两组相比有显著差异(表1)。

2.5 两组治疗前后神智清醒时间和认知功能比较 治疗后, 研究组神志清醒时间明显低于对照组, MMSE评分、HDS-R评分均明显高于对照组, 两组相比有显著差异( $P < 0.05$ )(表2)。

2.6 两组治疗前后神经肽类指标比较 治疗前, 两组患者各项神经肽类指标比较无显著差异( $P > 0.05$ )。治疗后, 两组患者的精氨酸加压素、 $\beta$ -内啡肽相比治疗前均明显下降( $P < 0.05$ )。研究组治疗后精氨酸加压素( $t = 10.948, P = 0.000$ )、 $\beta$ -内啡肽( $t = 8.110, P = 0.000$ )相比对照组明显下降, 两组相比有显著差异(表3)。

## 3 讨论

肝性脑病发病机制复杂, 针对肝性脑病的研究也产生了多种学说和理论, 包括氨基酸失衡、神经递质学说、锰中毒等<sup>[19,20]</sup>。目前, 为研究者所广泛接受的是氨中毒学说, 高血氨是各个理论的最后结果<sup>[21]</sup>。血液中氨浓度的增高主要是由于肠道中蛋白质、氨基酸被分解所致<sup>[22]</sup>。此外, 严重肝病患者机体内会产生内啡肽, 有研究表明<sup>[23]</sup>,  $\beta$ -内啡肽可影响细胞膜的稳定, 抑制中枢神经传导, 导致患者出现意识障碍。临床目前缺



表 1 两组治疗前后肝功能指标比较 (mean ± SD)

分组	ALT(U/L)	AST(U/L)	γ谷氨酰转移酶(U/L)	总胆红素(μmol/L)
研究组				
治疗前	69.0 ± 9.4	111.2 ± 11.8	262.7 ± 42.3	116.1 ± 19.6
治疗后	38.5 ± 5.8 <sup>a</sup>	80.7 ± 9.5	149.3 ± 19.2 <sup>a</sup>	65.6 ± 10.8 <sup>a</sup>
对照组				
治疗前	65.4 ± 8.2	107.9 ± 10.6	253.6 ± 45.7	104.1 ± 24.3
治疗后	55.3 ± 4.4	79.5 ± 9.3	174.2 ± 23.6	81.3 ± 12.9

<sup>a</sup>*P* < 0.05 vs 对照组. ALT: 谷丙转氨酶; AST: 谷草转氨酶.

表 2 两组治疗后神智清醒时间和认知功能比较 (mean ± SD)

分组	神智清醒时间(h)	MMSE评分	HDS-R评分
研究组	7.53 ± 2.68	22.09 ± 2.41	24.11 ± 4.12
对照组	21.02 ± 9.83	17.76 ± 2.02	16.18 ± 3.19
<i>t</i> 值	9.455	9.833	10.868
<i>P</i> 值	0.000	0.000	0.000

MMSE: 简易精神状态评价量表; HDS-R: 改良长谷川式简易智能量表.

表 3 两组治疗前后神经肽类指标比较 (mean ± SD, pg/mL)

分组	精氨酸加压素	催产素	β-内啡肽	生长抑素	神经降压素
研究组					
治疗前	19.16 ± 1.54	2.74 ± 0.66	77.26 ± 6.96	15.22 ± 6.85	63.09 ± 11.86
治疗后	11.28 ± 2.08 <sup>ac</sup>	2.58 ± 0.55	42.02 ± 7.66 <sup>ac</sup>	14.32 ± 8.31	59.44 ± 13.32
对照组					
治疗前	18.12 ± 1.06	2.66 ± 0.56	76.54 ± 9.77	13.30 ± 7.91	64.10 ± 10.58
治疗后	15.35 ± 1.65 <sup>c</sup>	2.75 ± 0.48	53.66 ± 6.81 <sup>c</sup>	15.44 ± 9.46	61.19 ± 15.72

<sup>a</sup>*P* < 0.05 vs 对照组; <sup>c</sup>*P* < 0.05 vs 同组治疗前.

乏对肝性脑病的有效治疗手段, 多使用去除诱因的常规治疗. 因此, 如何在常规治疗的基础上有效的降低血氨浓度、控制内啡肽的产生就显得至关重要.

本研究选用了两种药物联合治疗肝性脑病. 门冬氨酸鸟氨酸是一种合成复合物, 他在体内可分解为 $L$ -门冬氨酸和鸟氨酸.  $L$ -门冬氨酸与血中氨结合, 促进谷氨酸和谷氨酰胺的生成, 降低血中氨的浓度<sup>[24,25]</sup>. 同时,  $L$ -门冬氨酸还在核酸合成中发挥重要作用, 对受损肝细胞有一定的保护修复作用. 鸟氨酸可活化参与尿素合成的相关酶, 进而加速血中氨的代谢, 降低其浓度. 纳洛酮是一种阿片受体拮抗剂, 可抑制体内 $\beta$ -内啡肽的合成, 同时加速其分解, 降低其对神经传

导的影响, 改善患者的精神状态.

本研究中, 研究组治疗有效率达到86.27%, 明显高于对照组, 血氨水平也出现明显下降, 说明门冬氨酸鸟氨酸在体内加速血氨代谢, 从而降低了血氨的浓度. 此外, 在肝功能各项指标的比较中, 治疗后研究组ALT、 $\gamma$ 谷氨酰转移酶和总胆红素水平均明显低于对照组, 两组相比有显著差异(*P* < 0.05). 这说明治疗后研究组的肝功能相比对照组有明显好转, 反映出药物对受损肝细胞具有明显的修复作用. 研究组神志清醒时间及认知功能评分均明显优于对照组, 这也说明药物治疗后可以减轻肝性脑病对中枢系统的影响, 考虑主要是由于纳洛酮对神经传导的保护以及减轻中枢抑制的作用. 在对两组各神

**同行评价**  
门冬氨酸鸟氨酸联合纳洛酮对可改善肝性脑病患者的认知功能, 治疗效果优于常规治疗, 值得推广与应用.

经肽类指标的比较发现, 治疗后两组患者的精氨酸加压素、 $\beta$ -内啡肽相比治疗前均明显下降 ( $P<0.05$ ), 而研究组下降更为明显. 这也更加确切的证实了药物发挥作用的机制, 通过降低患者脑脊液中的神经肽类指标来发挥治疗效果.

总之, 本研究使用门冬氨酸鸟氨酸联合纳洛酮治疗肝性脑病患者, 可以降低血氨水平、改善肝功能, 促进患者神智清醒, 改善认知功能, 降低神经肽类物质水平, 是一种治疗肝性脑病安全有效的方法, 值得推广应用.

#### 4 参考文献

- 1 中华医学会消化病学分会, 中华医学会肝病学分会. 中国肝性脑病诊治共识意见(2013年, 重庆). 中华肝脏病杂志 2013; 21: 641-651
- 2 张鸣, 段志军. 乙肝后肝硬化合并肝性脑病的影响因素. 世界华人消化杂志 2012; 20: 1148-1155
- 3 张玉波. 肝性脑病发病机制的研究进展. 世界华人消化杂志 2012; 20: 2358-2363
- 4 孙趁意, 崔轶, 李想. 醒脑静联合门冬氨酸鸟氨酸治疗肝性脑病疗效观察. 中国实用神经疾病杂志 2011; 14: 80-81
- 5 Yamamoto Y, Nishiyama Y, Katsura K, Yamazaki M, Katayama Y. Hepatic encephalopathy with reversible focal neurologic signs resembling acute stroke: case report. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2011; 20: 377-380 [PMID: 20634097 DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2010.01.011]
- 6 李晶莹, 顾锡炳. 门冬氨酸鸟氨酸治疗肝性脑病的临床研究. 实用肝脏病杂志 2011; 14: 298-299
- 7 孙芳. 门冬氨酸鸟氨酸治疗肝性脑病50例疗效观察. 中国现代药物应用 2011; 5: 103-104
- 8 宋学平. 门冬氨酸鸟氨酸治疗肝性脑病56例疗效观察. 中国现代药物应用 2012; 6: 67-68
- 9 Ahboucha S, Talani G, Fanutza T, Sanna E, Biggio G, Gamrani H, Butterworth RF. Reduced brain levels of DHEAS in hepatic coma patients: significance for increased GABAergic tone in hepatic encephalopathy. *Neurochem Int* 2012; 61: 48-53 [PMID: 22490610 DOI: 10.1016/j.neuint.2012.03.020]
- 10 孙文锦, 王立志, 王运东, 汪燕. 门冬氨酸鸟氨酸联合乳果糖灌肠治疗肝性脑病疗效观察. 实用肝脏病杂志 2014; (1): 86-87
- 11 袁翠云, 张长青. 门冬氨酸鸟氨酸治疗肝性脑病的临床观察. 白求恩医学院学报 2011; 9: 346-347
- 12 Phongsamran PV, Kim JW, Cupo Abbott J, Rosenblatt A. Pharmacotherapy for hepatic encephalopathy. *Drugs* 2010; 70: 1131-1148 [PMID: 20518580 DOI: 10.2165/10898630-000000000-00000]
- 13 荆燕, 赵秀华. 乳果糖联合门冬氨酸鸟氨酸预防消化道出血诱发肝性脑病的疗效观察. 山东医药 2013; 53: 72-73
- 14 侯林毅, 赵骞, 舒静. 更昔洛韦联合门冬氨酸鸟氨酸治疗婴儿巨细胞病毒性肝炎疗效观察. 中国综合临床 2012; 28: 546-549
- 15 王立鹏, 陈晓, 高峻. 肝性脑病中氧化应激参与氨中毒的研究进展. 国际消化病杂志 2011; 31: 95-96
- 16 高燕琴, 高雪芹. 门冬氨酸鸟氨酸联合纳洛酮治疗肝性脑病疗效观察. 中国实用神经疾病杂志 2012; 15: 77-78
- 17 刘翠萍, 余祖江. 全程门冬氨酸鸟氨酸治疗延缓乙型肝炎病毒相关慢加急性肝衰竭的进展. 中华肝脏病杂志 2011; 19: 63-64
- 18 韦善学. 纳洛酮治疗慢性肝性脑病疗效观察. 实用心脑血管病杂志 2012; 20: 1180
- 19 Thompson JR. Treatment guidelines for hepatic encephalopathy. *Pharmacotherapy* 2010; 30: 4S-9S [PMID: 20412034 DOI: 10.1592/phco.30.pt2.4S]
- 20 王群, 张晨光. 锰在肝性脑病中作用的研究进展. 淮海医药 2010; 28: 282-282, F0003, F0004
- 21 Rose CF. Ammonia-lowering strategies for the treatment of hepatic encephalopathy. *Clin Pharmacol Ther* 2012; 92: 321-331 [PMID: 22871998 DOI: 10.1038/clpt.2012.112]
- 22 吴清华. 门冬氨酸鸟氨酸联合纳洛酮治疗肝性脑病疗效观察. 中国实用神经疾病杂志 2013; 16: 90-91
- 23 Asvadi NH, Morgan M, Herath HM, Hewavitharana AK, Shaw PN, Cabot PJ. Beta-endorphin 1-31 biotransformation and cAMP modulation in inflammation. *PLoS One* 2014; 9: e90380 [PMID: 24618600 DOI: 10.1371/journal.pone.0090380]
- 24 Ryu M, Kim H, Lim M, You K, Ahn J. Comparison of dissolution and surface reactions between calcite and aragonite in L-glutamic and L-aspartic acid solutions. *Molecules* 2010; 15: 258-269 [PMID: 20110889 DOI: 10.3390/molecules15010258]
- 25 Park JH, Lee SY. Metabolic pathways and fermentative production of L-aspartate family amino acids. *Biotechnol J* 2010; 5: 560-577 [PMID: 20518059 DOI: 10.1002/biot.201000032]

编辑 郭鹏 电编 鲁亚静



# 综合护理干预对慢性丙型肝炎并发糖尿病患者的临床效果

石慧芬, 傅旭丹

石慧芬, 傅旭丹, 义乌市中心医院内二科 浙江省义乌市 322000

石慧芬, 主管护师, 主要从事消化护理的工作。

作者贡献分布: 石慧芬与傅旭丹对此文所作贡献均等; 此课题由石慧芬与傅旭丹设计; 研究过程由石慧芬与傅旭丹操作完成; 数据分析由石慧芬完成; 本论文写作由石慧芬与傅旭丹完成。

通讯作者: 石慧芬, 主管护师, 322000, 浙江省义乌市江东路699号, 义乌市中心医院内二科, shihui fen998@sina.com

收稿日期: 2014-04-16 修回日期: 2014-05-05

接受日期: 2014-05-12 在线出版日期: 2014-06-28

## Comprehensive nursing intervention to improve quality of life in chronic hepatitis C patients with diabetes mellitus

Hui-Fen Shi, Xu-Dan Fu

Hui-Fen Shi, Xu-Dan Fu, Second Department of Internal Medicine, the Central Hospital of Yiwu City, Yiwu 322000, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Hui-Fen Shi, Nurse, Second Department of Internal Medicine, the Central Hospital of Yiwu City, 699 Jiangdong Road, Yiwu 322000, Zhejiang Province, China. shihui fen998@sina.com

Received: 2014-04-16 Revised: 2014-05-05

Accepted: 2014-05-12 Published online: 2014-06-28

## Abstract

**AIM:** To explore if comprehensive nursing intervention can improve quality of life in chronic hepatitis C (CHC) patients with diabetes mellitus (DM).

**METHODS:** Ninety-two CHC patients with DM were randomly divided into either an experiment group or a control group. The patients received the same treatments. The control group received routine nursing intervention, while the experiment group received comprehensive nursing intervention. Fasting blood-glucose (FBG), glycosylated hemoglobin (HbA1c) and the quality of life (QOL) were compared between the two groups.

**RESULTS:** In both groups, the levels of FBG at 3 and 6 mo after nursing intervention were significantly lower than those before nursing intervention ( $7.33 \text{ mmol/L} \pm 2.12 \text{ mmol/L}$  vs

$8.43 \text{ mmol/L} \pm 3.52 \text{ mmol/L}$ ,  $6.77 \text{ mmol/L} \pm 1.57 \text{ mmol/L}$  vs  $8.43 \text{ mmol/L} \pm 3.52 \text{ mmol/L}$ ;  $8.48 \text{ mmol/L} \pm 1.67 \text{ mmol/L}$  vs  $8.55 \text{ mmol/L} \pm 3.65 \text{ mmol/L}$ ,  $7.68 \text{ mmol/L} \pm 1.50 \text{ mmol/L}$  vs  $8.55 \text{ mmol/L} \pm 3.65 \text{ mmol/L}$ ,  $P < 0.05$ ). After nursing intervention, the levels of FBG at 3 and 6 mo in the experiment group were significantly lower than those in the control group ( $7.33 \text{ mmol/L} \pm 2.12 \text{ mmol/L}$  vs  $8.48 \text{ mmol/L} \pm 1.67 \text{ mmol/L}$ ,  $6.77 \text{ mmol/L} \pm 1.57 \text{ mmol/L}$  vs  $7.68 \text{ mmol/L} \pm 1.50 \text{ mmol/L}$ ,  $P < 0.05$ ). In both groups, the levels of HbA1c at 3 and 6 months after nursing intervention were significantly lower than those before nursing intervention ( $7.61\% \pm 2.18\%$  vs  $9.19\% \pm 3.53\%$ ,  $6.73\% \pm 1.38\%$  vs  $9.19\% \pm 3.53\%$ ;  $8.28\% \pm 2.45\%$  vs  $9.16\% \pm 3.56\%$ ,  $7.73\% \pm 1.79\%$  vs  $9.16\% \pm 3.56\%$ ,  $P < 0.05$ ). After nursing intervention, the levels of HbA1c at 3 and 6 mo in the experiment group were significantly lower than those in the control group ( $7.61\% \pm 2.18\%$  vs  $8.28\% \pm 2.45\%$ ,  $6.73\% \pm 1.38\%$  vs  $7.73\% \pm 1.79\%$ ,  $P < 0.05$ ). After nursing intervention, the scores of physical performance, role-physical, bodily pain, general health, vitality, social function and role-emotional in the experiment group were significantly higher than those in the control group ( $81.03 \pm 2.55$  vs  $79.63 \pm 1.25$ ,  $50.68 \pm 2.78$  vs  $49.07 \pm 3.20$ ,  $74.38 \pm 1.61$  vs  $73.27 \pm 1.53$ ,  $37.86 \pm 1.34$  vs  $36.87 \pm 1.22$ ,  $65.46 \pm 0.81$  vs  $63.86 \pm 0.78$ ,  $87.69 \pm 1.52$  vs  $85.78 \pm 1.28$ ,  $53.59 \pm 3.31$  vs  $47.47 \pm 3.60$ ,  $75.74 \pm 1.87$  vs  $72.31 \pm 0.56$ ,  $P < 0.05$ ).

**CONCLUSION:** Comprehensive nursing intervention can improve the levels of FBG and HbA1c and QOL in CHC patients with DM.

© 2014 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

**Key Words:** Nursing intervention; CHC; DM; QOL; Clinical effects

Shi HF, Fu XD. Comprehensive nursing intervention to improve quality of life in chronic hepatitis C patients with diabetes mellitus. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(18): 2617-2621 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/2617.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i18.2617>

## ■背景资料

慢性丙型肝炎合并糖尿病发病机制主要为丙型肝炎病毒感染导致慢性丙型肝炎发生, 从而引起肝功能受损, 进而合并肝源性糖尿病, 肝源性糖尿病反过来又加重肝功能损害, 造成恶性循环, 加速了慢性丙型肝炎患者肝硬化、肝癌进度, 是威胁患者生命的重要因素。尤其是在临床治疗和护理的过程中, 两种疾病之间还存在着诸多矛盾点, 采取有效护理措施, 提高患者的生命质量是临床医生普遍关注的问题。

## ■同行评议者

范学工, 教授, 中南大学湘雅医院感染病科



## ■研究前沿

由于慢性丙型肝炎与糖尿病患者  
在临床治疗及护理过程中存在诸  
多矛盾点,给治疗和护理带来了  
较大难度。

## 摘要

**目的:** 探讨护理干预提高慢性丙型肝炎(chronic hepatitis C, CHC)诱发糖尿病(diabetes mellitus, DM)患者生命质量的临床效果。

**方法:** 按照随机数字表法将92例CHC合并DM患者均分为实验组和对照组,两组患者均给予相同治疗方案,对照组患者采取常规护理,实验组患者采取综合护理,比较两组患者护理干预前后空腹血糖(fasting blood-glucose, FBG)、糖化血红蛋白(glycosylated hemoglobin, HbA1c)水平及生命质量评分。

**结果:** 两组患者护理干预后3、6 mo FBG水平均显著下降,与干预前比较( $7.33 \text{ mmol/L} \pm 2.12 \text{ mmol/L}$  vs  $8.43 \text{ mmol/L} \pm 3.52 \text{ mmol/L}$ ,  $6.77 \text{ mmol/L} \pm 1.57 \text{ mmol/L}$  vs  $8.43 \text{ mmol/L} \pm 3.52 \text{ mmol/L}$ ;  $8.48 \text{ mmol/L} \pm 1.67 \text{ mmol/L}$  vs  $8.55 \text{ mmol/L} \pm 3.65 \text{ mmol/L}$ ,  $7.68 \text{ mmol/L} \pm 1.50 \text{ mmol/L}$  vs  $8.55 \text{ mmol/L} \pm 3.65 \text{ mmol/L}$ ),差异具有统计学意义( $P < 0.05$ );实验组患者干预后3、6 mo FBG水平均显著低于对照组( $7.33 \text{ mmol/L} \pm 2.12 \text{ mmol/L}$  vs  $8.48 \text{ mmol/L} \pm 1.67 \text{ mmol/L}$ ,  $6.77 \text{ mmol/L} \pm 1.57 \text{ mmol/L}$  vs  $7.68 \text{ mmol/L} \pm 1.50 \text{ mmol/L}$ ),差异具有统计学意义( $P < 0.05$ );两组患者护理干预后3、6 mo HbA1c水平均显著下降,与干预前比较( $7.61\% \pm 2.18\%$  vs  $9.19\% \pm 3.53\%$ ,  $6.73\% \pm 1.38\%$  vs  $9.19\% \pm 3.53\%$ ;  $8.28\% \pm 2.45\%$  vs  $9.16\% \pm 3.56\%$ ,  $7.73\% \pm 1.79\%$  vs  $9.16\% \pm 3.56\%$ ),差异具有统计学意义( $P < 0.05$ );实验组患者干预后3、6 mo HbA1c水平均显著低于对照组( $7.61\% \pm 2.18\%$  vs  $8.28\% \pm 2.45\%$ ,  $6.73\% \pm 1.38\%$  vs  $7.73\% \pm 1.79\%$ )( $P < 0.05$ ),差异具有统计学意义( $P < 0.05$ );实验组患者护理干预后躯体功能、躯体角色、肌体疼痛、一般健康状况、生命力、社会功能、情感角色及心理健康评分均显著高于对照组( $81.03 \pm 2.55$  vs  $79.63 \pm 1.25$ ,  $50.68 \pm 2.78$  vs  $49.07 \pm 3.20$ ,  $74.38 \pm 1.61$  vs  $73.27 \pm 1.53$ ,  $37.86 \pm 1.34$  vs  $36.87 \pm 1.22$ ,  $65.46 \pm 0.81$  vs  $63.86 \pm 0.78$ ,  $87.69 \pm 1.52$  vs  $85.78 \pm 1.28$ ,  $53.59 \pm 3.31$  vs  $47.47 \pm 3.60$ ,  $75.74 \pm 1.87$  vs  $72.31 \pm 0.56$ ),差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。

**结论:** 综合护理干预能够有效改善患者FBG和HbA1c水平,提高生命质量,临床效果显著。

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有。

**关键词:** 护理干预; 慢性丙型肝炎; 糖尿病; 生命质量; 临床效果

**核心提示:** 本研究对两组患者采取相同的治疗方案,目的在于排除药物治疗的影响,分析综合护理干预能够对患者哪些临床指标产生影响。两组患者治疗后空腹血糖(fasting blood-glucose)和糖化血红蛋白(glycosylated hemoglobin)水平均有显著改善,表明本研究中治疗方案疗效确切。

石慧芬, 傅旭丹. 综合护理干预对慢性丙型肝炎并发糖尿病患者  
的临床效果. 世界华人消化杂志 2014; 22(18): 2617-2621  
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/2617.asp>  
DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v22.i18.2617>

## 0 引言

慢性丙型肝炎(chronic hepatitis C, CHC)是由丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)感染引起的慢性感染性肝脏疾病,可导致肝源性糖尿病(diabetes mellitus, DM)的发生<sup>[1]</sup>。DM可加剧CHC患者肝脏损害,加速CHC患者肝硬化、肝癌的病情进展,形成恶性循环<sup>[2]</sup>。由于CHC与DM患者在临床治疗及护理过程中存在诸多矛盾点,给治疗和护理带来了较大难度。现回顾性分析我院采取包括心理、饮食和运动在内的综合护理方案的临床应用效果,为制定科学合理的护理方案,最大限度提高患者生命质量提供临床指导,报道如下。

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 选取2012-06/2013-06收治的92例CHC合并DM患者作为研究对象。所有患者均符合中华医学会肝病学分会发布的《丙型肝炎防治指南》<sup>[3]</sup>中CHC相关诊断标准和中华医学会糖尿病学分会发布的《中国糖尿病诊治指南简介》<sup>[4]</sup>中DM相关诊断标准,经抗-HCV抗体检测结果均为阳性<sup>[5]</sup>。按照随机数字表法将92例患者均分为实验组和对照组,两组患者在性别、年龄、HCV RNA、空腹血糖(fasting blood-glucose, FBG)、糖化血红蛋白(glycosylated hemoglobin, HbA1c)、心理量表评分等上差异无统计学意义( $P > 0.05$ )(表1),具有可比性。

## 1.2 方法

**1.2.1 护理:** 两组患者均给予相同治疗方案,抗HCV病毒治疗采用复合干扰素联合应用利巴韦林,DM治疗采用胰岛素控制血糖<sup>[6]</sup>。对照组患者给予常规护理,包括心理干预和用药干预。实验组患者给予综合护理干预,具体如下: (1)心理干预。部分患者存在认知误区,认为CHC没有慢

表 1 两组患者临床资料比较 ( $n = 46$ )

分组	性别( $n$ (%))		平均年龄(岁)	HCV RNA( $\times 10^6$ )	FBG(mmol/L)	HbA1c(%)
	男性	女性				
实验组	29(63.04)	17(36.96)	43.82 $\pm$ 8.13	2.78 $\pm$ 8.77	7.02 $\pm$ 1.32	9.19 $\pm$ 3.53
对照组	28(60.87)	18(39.13)	44.57 $\pm$ 8.76	2.85 $\pm$ 9.18	7.25 $\pm$ 1.75	9.16 $\pm$ 3.56

FBG: 空腹血糖; HbA1c: 糖化血红蛋白。

表 2 两组患者护理干预前后FBG变化情况比较 ( $n = 46$ , mean  $\pm$  SD, mmol/L)

分组	干预前	干预后	
		3 mo	6 mo
实验组	8.43 $\pm$ 3.52	7.33 $\pm$ 2.12 <sup>ac</sup>	6.77 $\pm$ 1.57 <sup>ac</sup>
对照组	8.55 $\pm$ 3.65	8.48 $\pm$ 1.67 <sup>a</sup>	7.68 $\pm$ 1.50 <sup>a</sup>

<sup>a</sup> $P < 0.05$  vs 同组治疗前; <sup>c</sup> $P < 0.05$  vs 对照组。FBG: 空腹血糖。

表 3 两组患者护理干预前后HbA1c变化情况比较 ( $n = 46$ , mean  $\pm$  SD, %)

分组	干预前	干预后	
		3 mo	6 mo
实验组	9.19 $\pm$ 3.53	7.61 $\pm$ 2.18 <sup>ac</sup>	6.73 $\pm$ 1.38 <sup>ac</sup>
对照组	9.16 $\pm$ 3.56	8.28 $\pm$ 2.45 <sup>a</sup>	7.73 $\pm$ 1.79 <sup>a</sup>

<sup>a</sup> $P < 0.05$  vs 同组治疗前; <sup>c</sup> $P < 0.05$  vs 对照组。HbA1c: 糖化血红蛋白。

性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)危害大, 对CHC防范和治疗不够重视, 易导致患者错失治疗最佳时机; 部分患者对病情产生焦虑、恐惧等不良心理状态, 易导致患者治疗依从性较差。护理人员通过详细讲解CHC病理知识、治疗方案及效果, 通过与患者进行沟通帮助患者解答疑惑, 疏导心理压力, 建立治疗信心, 提高治疗依从性<sup>[7]</sup>; (2)饮食营养干预。CHC和DM均对患者饮食有严格要求, 饮食营养干预的主要原则是结合慢性肝病与DM的饮食要求, 避开二者的矛盾。护理人员注意控制患者治疗和康复期间禁止饮酒, 日常饮食以少脂肪、低糖或无糖饮食、少铁饮食、足量蛋白质饮食、高维生素、高纤维饮食为主<sup>[8]</sup>; (3)有氧运动。CHC合并DM患者临床治疗中需保证充足的卧床休息, 以保障肝脏血流量充足, 使肝细胞的氧和营养供给充分。但不进行活动可导致血糖升高, 对DM控制不利, 因此患者需进行适量有氧运动。由护理人员根据患者的年龄、体质、病情、个人爱好等拟定个性化有氧运动计划, 运动形式以骑自行车、慢跑、快步走、太极拳、爬楼梯、跳舞等, 运动强度注意循序渐近<sup>[9]</sup>。注意有氧运动时间安排在餐后1-2 h为宜, 运动时随身携带巧克力、糖果等预防运动过程中出现低血糖, 每周至少保证3-4次有氧运动<sup>[10]</sup>; (4)用药干预。指导患者遵医嘱用药, 抗病毒药物需按时、足量服用, 并定期复查治疗效果。

1.2.2 观察指标: 比较两组患者护理干预前后

FBG、HbA1c水平及生命质量评分。生命质量评分采用生命质量量表SF-36, 包括躯体活动功能、躯体角色功能、疼痛、健康总体自评、活力、社会功能、情绪角色功能、心理功能8个维度, 每个维度2-10个问题, 共计36题。其中躯体角色功能和情绪角色功能的问题仅回答是或否, 其余问题的回答分4-5个等级每个问题根据其代表的功能损害的严重程度, 赋予相应的权重, 并将各维度得分转换成百分制, 每一个维度最大可能评分100分, 最小可能评分为0分。8个维度评分之和为综合评分, 评分越高功能损害越轻, 生命质量越高<sup>[11]</sup>。

**统计学处理** 使用SPSS17.0统计分析, 用mean  $\pm$  SD表示计量资料, 采用 $t$ 检验, 用百分比表示计数资料, 采用 $\chi^2$ 检验,  $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 两组患者护理干预前后FBG变化情况比较 两组患者护理干预后3、6 mo FBG水平均显著下降, 与干预前比较, 差异具有统计学意义( $P < 0.05$ ); 实验组患者干预后3、6 mo FBG水平均显著低于对照组, 差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )(表2)。

2.2 两组患者护理干预前后HbA1c变化情况比较 两组患者护理干预后3、6 mo HbA1c水平均显著下降, 与干预前比较, 差异具有统计学意

## ■创新盘点

本研究从护理角度上对慢性丙型肝炎合并糖尿病患者进行护理干预提供了一种新思路, 重视护理干预的长期性、复杂性和矛盾性, 同时寻找影响患者遵医嘱行为的主要因素, 进而进行强化护理干预, 进一步改善患者的康复效果。

## ■同行评价

本研究选题新颖性一般,但实用性尚可,内容具体实用,值得鼓励。

表 4 两组患者护理干预前后生命质量评分比较 ( $n = 46$ , mean  $\pm$  SD, 分)

分组	躯体功能	躯体角色	肌体疼痛	一般健康状况	生命力	社会功能	情感角色	心理健康
实验组	81.03 $\pm$ 2.55 <sup>a</sup>	50.68 $\pm$ 2.78 <sup>a</sup>	74.38 $\pm$ 1.61 <sup>a</sup>	37.86 $\pm$ 1.34 <sup>a</sup>	65.46 $\pm$ 0.81 <sup>a</sup>	87.69 $\pm$ 1.52 <sup>a</sup>	53.59 $\pm$ 3.31 <sup>a</sup>	75.74 $\pm$ 1.87 <sup>a</sup>
对照组	79.63 $\pm$ 1.25	49.07 $\pm$ 3.20	73.27 $\pm$ 1.53	36.87 $\pm$ 1.22	63.86 $\pm$ 0.78	85.78 $\pm$ 1.28	47.47 $\pm$ 3.60	72.31 $\pm$ 0.56

<sup>a</sup> $P < 0.05$  vs 对照组。

义( $P < 0.05$ ); 实验组患者干预后3、6 mo HbA1c水平均显著低于对照组, 差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )(表3)。

2.3 两组患者护理干预后生命质量评分比较 实验组患者护理干预后躯体功能、躯体角色、肌体疼痛、一般健康状况、生命力、社会功能、情感角色及心理健康评分均显著高于对照组, 差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )(表4)。

### 3 讨论

CHC合并DM的发病机制主要为HCV感染导致CHC发生, 从而引起肝功能受损, 进而合并肝源性DM, 肝源性DM反过来又加重肝功能损害, 造成恶性循环, 加速了CHC患者肝硬化、肝癌进度, 是威胁患者生命的重要因素<sup>[12]</sup>。尤其是在临床治疗和护理的过程中, 两种疾病之间还存在着诸多矛盾点。采取有效护理措施, 提高患者的生命质量是临床医生普遍关注的问题。本研究对两组患者采取相同的治疗方案, 目的在于排除药物治疗的影响, 分析综合护理干预能够对患者哪些临床指标产生影响。两组患者治疗后FBG和HbA1c水平均有显著改善, 表明本研究中治疗方案疗效确切。

由于人的血糖水平24 h是波动的, 且易受到进食、劳累、紧张等因素的影响, 这对于血糖控制是不利的<sup>[13]</sup>。本研究中实验组患者采取综合护理干预后3、6 mo FBG水平显著低于对照组, 表明综合护理干预在控制患者血糖水平上具有显著效果, 实现血糖的有效控制也是提高患者生命质量的重要手段。

HbA1c是监控血糖的重要指标, 本研究中实验组患者在给予饮食控制的同时指导患者进行有氧运动, 通过控制葡萄糖摄入和增加血糖消耗的方法保持HbA1c的稳定, 即达到控制血糖的目的<sup>[14]</sup>。实验组患者护理干预后3、6 mo HbA1c水平均显著低于对照组, 表明综合护理干预对维持患者HbA1c水平具有显著效果, 而将患者

HbA1c控制在7%以下可大大降低DM并发症的发生率。

生命质量量表(SF-36)能够对患者生命质量进行全面、准确的评估患者生理、心理、社会等方面的功能状况, 反映生命质量, 通过生命质量评估能够让护理人员明确患者哪些功能受损严重, 然后采取针对性护理干预<sup>[15]</sup>。本研究结果显示, 综合护理干预组患者治疗后生命质量各项评分均高于常规护理组, 表明综合护理干预在提高患者生命质量上具有积极意义。

本研究从护理角度上对CHC合并DM患者进行护理干预提供了一种新思路, 重视护理干预的长期性、复杂性和矛盾性, 同时寻找影响患者遵医嘱行为的主要因素, 进而进行强化护理干预, 进一步改善患者的康复效果。但本研究并未准确计算患者摄入食物的热量与有氧运动强度之间的比例, 需进一步深入研究, 优化有氧运动指导方案<sup>[16]</sup>。

总之, 综合护理干预能够有效改善患者FBG和HbA1c水平, 提高生命质量, 临床应用和推广价值较高。

### 4 参考文献

- 袁征, 邵铭, 何晶. 丙型肝炎的研究进展. 世界华人消化杂志 2011; 19: 3046-3052
- 张慧, 张庆. 糖尿病参与肝炎病毒相关性肝癌发生的研究进展. 世界华人消化杂志 2013; 21: 2655-2660
- 中华医学会肝病学分会, 中华医学会传染病与寄生虫病学分会. 丙型肝炎防治指南. 中华肝脏病杂志 2004; 12: 194-198
- 中华医学会糖尿病学分会. 中国糖尿病诊治指南简介. 中国全科医学 2013; 10: 679
- 陈仕珠, 韩永战, 陈瑞琴, 张增平. 血清HCV RNA阴性慢性丙型肝炎的诊断及抗病毒治疗. 世界华人消化杂志 2010; 18: 3031-3034
- Andrade LJ, Melo PR, Atta AM, Atta ML, Jesus LS, Sousa GM, Silva CA, Paraná R. Smooth muscle antibodies and cryoglobulinemia are associated with advanced liver fibrosis in Brazilian hepatitis C virus carriers. *Braz J Infect Dis* 2011; 15: 66-68 [PMID: 21412592]
- 徐代霞. 慢性重症肝炎合并糖尿病的护理. 安徽医学 2012; 33: 759-760



- 8 李敏. 35例慢性重症肝炎合并糖尿病的护理体会. 医学动物防制 2011; 27: 468-469
- 9 曾庆红, 郑向荣, 周来知. 96例病毒性肝炎合并糖尿病的护理体会. 齐齐哈尔医学院学报 2010; 31: 2972-2973
- 10 李永红, 杨德生, 庞妩燕. 护理干预对丙型肝炎合并糖尿病抗病毒患者血糖的影响. 中国实用医药 2012; 7: 215-216
- 11 刘孙琴, 董明国, 门诚虹, 杨明建, 刘蔚. 慢性丙型肝炎与2型糖尿病关系研究. 中华实用诊断与治疗杂志 2011; 25: 83-84
- 12 Nagaoki Y, Hyogo H, Aikata H, Tanaka M, Naeshiro N, Nakahara T, Honda Y, Miyaki D, Kawaoka T, Takaki S, Hiramatsu A, Waki K, Imamura M, Kawakami Y, Takahashi S, Chayama K. Recent trend of clinical features in patients with hepatocellular carcinoma. *Hepatol Res* 2012; 42: 368-375 [PMID: 22151896 DOI: 10.1111/j.1872-034X.2011.00929.x]
- 13 Murthy GD, Vu K, Venugopal S. Prevalence and treatment of hyperlipidemia in patients with chronic hepatitis C infection. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2009; 21: 902-907 [PMID: 19398918 DOI: 10.1097/MEG.0b013e32831b4698]
- 14 Jha DK, Mittal A, Gupta SP, Pandeya DR, Sathian B. Association of type II diabetes mellitus with hepatocellular carcinoma occurrence--a case control study from Kathmandu Valley. *Asian Pac J Cancer Prev* 2012; 13: 5097-5099 [PMID: 23244117]
- 15 邓文君, 张海蓉, 石围. 肝硬化患者生存质量及相关因素的研究进展. 世界华人消化杂志 2013; 21: 1945-1949
- 16 Podevin P, Carpentier A, Pène V, Aoudjehane L, Carrière M, Zaïdi S, Hernandez C, Calle V, Méritet JF, Scatton O, Dreux M, Cosset FL, Wakita T, Bartenschlager R, Demignot S, Conti F, Rosenberg AR, Calmus Y. Production of infectious hepatitis C virus in primary cultures of human adult hepatocytes. *Gastroenterology* 2010; 139: 1355-1364 [PMID: 20600021 DOI: 10.1053/j.gastro.2010.06.058]

编辑 郭鹏 电编 鲁亚静



# 临床中肝硬化患者胃肠道状态与血氨水平的相关性

曹月琴, 陈晓敏, 范海波, 董燕, 顾静燕

## ■背景资料

肝硬化是临床中常见的肝脏疾病, 很容易导致肝脏组织正常结构被破坏, 纤维增生而导致肝脏出现变形和变硬的综合征。而肝硬化患者常常很容易发生肝性脑病, 但是血氨在该过程中发挥着重要的作用。因此, 加强二者治疗的临床研究, 对其临床治疗和预后具有重要意义。

曹月琴, 陈晓敏, 范海波, 董燕, 顾静燕, 上海市嘉定区安亭医院 上海市 201805

曹月琴, 副主任护师, 主要从事内科护理方面的研究。

作者贡献分布: 本文主要由曹月琴完成; 陈晓敏、范海波、董燕及顾静燕在课题的设计、试剂的提供和论文的写作等方面提供了一定帮助。

通讯作者: 曹月琴, 副主任护师, 201805, 上海市嘉定区安亭昌吉路204号, 上海市嘉定区安亭医院。

caoyueqinshanghai@163.com

电话: 021-59579394

收稿日期: 2014-04-28 修回日期: 2014-05-19

接受日期: 2014-05-20 在线出版日期: 2014-06-28

## Relationship between blood ammonia levels and gastrointestinal condition in patients with cirrhosis

Yue-Qin Cao, Xiao-Min Chen, Hai-Bo Fan, Yan Dong, Jing-Yan Gu

Yue-Qin Cao, Xiao-Min Chen, Hai-Bo Fan, Yan Dong, Jing-Yan Gu, the Anting Hospital of Jiading District, Shanghai 201805, China

Correspondence to: Yue-Qin Cao, Deputy Chief Nurse, the Anting Hospital of Jiading District, 204 Changji Road, Shanghai 201805, China. caoyueqinshanghai@163.com

Received: 2014-04-28 Revised: 2014-05-19

Accepted: 2014-05-20 Published online: 2014-06-28

## Abstract

**AIM:** To investigate the relationship between gastrointestinal condition and blood ammonia levels in cirrhotic patients to provide a basis for reducing the intestinal absorption of ammonia and lowering blood ammonia in the clinical setting.

**METHODS:** Patients with simple cirrhosis, cirrhosis with gastrointestinal bleeding, liver cirrhosis with constipation, simple intestinal obstruction, or simple gastrointestinal bleeding treated at our hospital from January 2011 to December 2012 were studied. Healthy subjects were also included as controls. The changes in ammonia in each group, and ammonia changes in cirrhotic patients with gastrointestinal disorders before and after treatment were compared.

**RESULTS:** Blood ammonia was significantly higher in patients with simple cirrhosis than in

those with simple gastrointestinal bleeding or intestinal obstruction and normal subjects ( $t = 6.251, 6.802, 7.328, P < 0.05$ ), in cirrhotic patients with gastrointestinal bleeding than in those with simple gastrointestinal bleeding or simple intestinal obstruction and normal subjects ( $t = 5.152, 5.738, 6.173, P < 0.05$ ), in cirrhotic patients with constipation than in those with simple gastrointestinal bleeding or simple intestinal obstruction and normal objects ( $t = 8.402, 8.477, 9.132, P < 0.05$ ), and in cirrhotic patients with gastrointestinal bleeding or constipation than in those with simple cirrhosis ( $t = 7.241, 11.374, P < 0.05$ ). In 42 cirrhotic patients with gastrointestinal bleeding or constipation, blood ammonia levels after acidification treatment were significantly lower than those before treatment ( $51.4 \mu\text{mol/L} \pm 18.5 \mu\text{mol/L}$  vs  $85.3 \mu\text{mol/L} \pm 33.7 \mu\text{mol/L}$ ,  $t = 21.402, P < 0.05$ ).

**CONCLUSION:** The gastrointestinal condition has a close relationship with blood ammonia levels in patients with cirrhosis. Cirrhotic patients with intestinal disorders have significantly increased blood ammonia levels. Acidification treatment can effectively reduce intestinal ammonia levels and prevent hepatic encephalopathy.

© 2014 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

**Key Words:** Cirrhosis; Gastrointestinal condition; Ammonia changes

Cao YQ, Chen XM, Fan HB, Dong Y, Gu JY. Relationship between blood ammonia levels and gastrointestinal condition in patients with cirrhosis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(18): 2622-2625 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/2622.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i18.2622>

## 摘要

**目的:** 探讨临床中肝硬化患者胃肠道状态与血氨水平的相关性, 为临床中减少肠道氨吸收和降低血氨提供治疗依据。

**方法:** 选取2011-01/2012-12我院收治的单纯性

## ■同行评议者

姚登福, 教授, 南通大学附属医院

肝硬化、肝硬化伴消化系出血、肝硬化伴便秘、单纯性肠梗阻、单纯性消化系出血患者为研究对象. 正常健康者为对照, 分析各组中血氨的变化以及肝硬化伴胃肠道障碍治疗前后的血氨变化.

**结果:** 单纯性肝硬化患者血氨水平明显的高于单纯性消化系出血、单纯性肠梗阻和正常对象血氨水平( $t = 6.251, t = 6.802, t = 7.328, P < 0.05$ ); 肝硬化伴消化系出血患者血氨水平明显高于单纯性消化系出血、单纯性肠梗阻和正常对象血氨水平( $t = 5.152, t = 5.738, t = 6.173, P < 0.05$ ); 肝硬化伴便秘患者血氨水平明显高于单纯性消化系出血、单纯性肠梗阻和正常对象血氨水平( $t = 8.402, t = 8.477, t = 9.132, P < 0.05$ ); 且肝硬化伴消化系出血、肝硬化伴便秘患者血氨水平明显高于单纯性肝硬化血氨水平( $t = 7.241, t = 11.374, P < 0.05$ ). 42例肝硬化伴消化系出血和便秘患者酸化肠道及输血治疗前血氨为  $85.3 \mu\text{mol/L} \pm 33.7 \mu\text{mol/L}$ , 治疗后血氨为  $51.4 \mu\text{mol/L} \pm 18.5 \mu\text{mol/L}$ , 42例肝硬化伴消化系出血和便秘患者酸化肠道及输血治疗后患者血氨水平明显的低于治疗前( $t = 21.402, P < 0.05$ ).

**结论:** 临床中肝硬化患者胃肠道状态与血氨水平具有紧密的联系, 肝硬化伴肠道障碍患者血氨明显的升高, 加强肝硬化伴肠道障碍的酸化肠道及合理用血治疗能够有效降低血氨水平, 预防肝性脑病的发生.

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有.

**关键词:** 肝硬化; 胃肠道状态; 血氨变化; 合理用血

**核心提示:** 临床中肝硬化患者消化系状态与血氨水平具有紧密的联系, 肝硬化伴肠道障碍患者血氨明显的升高. 因此, 临床中加强肝硬化患者消化系状态的血氨水平检测, 对其临床预后具有重要的意义. 同时, 加强肝硬化伴肠道障碍的酸化肠道治疗能够有效降低血氨水平, 预防肝性脑病的发生.

曹月琴, 陈晓敏, 范海波, 董燕, 顾静燕. 临床中肝硬化患者胃肠道状态与血氨水平的相关性. 世界华人消化杂志 2014; 22(18): 2622-2625 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/2622.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v22.i18.2622>

## 0 引言

肝硬化是临床中常见的肝脏疾病, 主要是由于长期的反复作用于肝脏, 最终导致肝脏组织正

常结构被破坏, 纤维增生而导致肝脏出现变形和变硬的综合征<sup>[1]</sup>. 临床中肝硬化患者常常很容易发生肝性脑病, 而血氨在该过程中发挥着重要的作用<sup>[2]</sup>. 血氨一般主要是由肠道所产生, 经肝脏逐渐的转化为尿素与谷氨酰胺, 并经过肾脏排出尿素与氨. 临床中血氨水平主要是取决于常-肝-肾三个气管功能状态<sup>[3]</sup>. 因此, 本研究重点分析肝硬化患者不同胃肠道状况下血氨的变化, 以及肝硬化伴肠道功能障碍患者治疗前后血氨变化, 旨在探讨胃肠道状态对肝硬化患者血氨的影响, 从而临床中降低血氨提供依据. 具体的分析如下.

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 选取2011-01/2012-12我院收治的单纯性肝硬化32例、肝硬化伴消化系出血22例、肝硬化伴便秘20例、单纯性肠梗阻40例、单纯性消化系出血45例、正常健康者60名对象为研究对象, 男性110例, 女性109例, 年龄为44-77岁, 平均年龄为  $55.3 \text{岁} \pm 4.5 \text{岁}$ .

### 1.2 方法

**1.2.1 血氨检测:** 本次研究的所有对象均需要隔夜禁食8 h, 并且次日清晨空腹静脉采血3.0 mL, 加入2000.0  $\mu\text{g}$ 肝素钠进行抗凝处理, 紧接着进行离心处理, 离心率为3500 r/min, 离心时间为10 min. 然后, 采取VITROS-250型干化学分析仪(美国强生公司提供)及配套的试剂进行测定, 严格的按照说明术进行操作, 并且做好详细的记录.

**1.2.2 酸化肠道治疗:** 本次研究对于肝硬化伴消化系出血和便秘患者42例均给予酸化肠道治疗, 主要包括口服乳果糖和白醋以及白醋灌肠处理, 均是临床中常规的剂量. 乳果糖: 15.0 mL/次, 3次/d; 白醋灌肠: 1次/d; 口服白醋: 250 mL/d. 患者在治疗前后均空腹采血, 分析其治疗前后的血氨水平<sup>[4]</sup>.

**1.2.3 输血治疗方法:** 对42例肝硬化伴消化系出血患者依据病情输注红细胞、冷沉淀、单采血小板等成分血产品, 如表1, 分析治疗前后血氨水平.

**1.2.4 不同患者的护理:** 由于肝硬化患者病程一般较长, 长期的身体疾病容易使患者产生抑郁、恐惧的心理. 入院后应详细了解患者病史, 加强健康教育, 增强医患沟通, 与患者之间建立和谐的医患关系, 消除患者的焦虑与不安, 使患者的治疗依从性得到提高.

## ■ 研发前沿

临床中对血氨的研究比较广泛, 且临床中通过对其检测而预防、指导治疗相关疾病具有重要的作用. 临床中血氨主要是由肠道所产生, 经肝脏逐渐的转化为尿素与谷氨酰胺, 并经过肾脏排出尿素与氨. 临床中血氨水平主要是取决于常-肝-肾三个气管功能状态. 因此, 加强消化系状态与血氨的研究具有重要的价值.

## ■ 相关报道

临床中多数的研究显示, 血氨水平与肝性脑病之间存在着紧密的联系, 且氨中毒学说是临床中用于诊断与治疗肝性脑病的重要依据. 而临床中肝硬化患者消化系疾病患者很容易引发肝性脑病. 因此, 血氨在肝硬化患者消化系疾病引发肝性脑病中发挥着一定的作用.



## ■创新盘点

本次临床研究总结出肝硬化患者消化系状态与血氨水平具有紧密的联系,并且不同状态的消化系患者其血氨的水平含量也明显的不同,且整个研究中将肝硬化患者消化系状态细细划分,从而更合理的明确二者的关系,使得整个研究更加合理化。

表 1 42例肝硬化伴消化系出血用血统计

出血量(mL)	n	红细胞	血浆	冷沉淀	单采血小板
<500	14	30	20		6
500-	15	30	26	10	8
1000-	8	32	40	12	8
≥2000	5	56	60	30	11

对于肝硬化消化系出血的患者,可能合并食管胃底静脉曲张破裂,呕血量大,患者不免出现恐惧、害怕。医护人员需在积极抢救的同时安慰和鼓励患者。出血期患者应禁食,出血控制后可根据病情给予流质或半流质饮食,嘱患者忌食质地坚硬、刺激性的食物,忌酒,减少对消化系的刺激。出血期间患者需绝对卧床,头偏于一侧避免出血影响呼吸道通畅,及时清理口腔内残余出血,酌情给予镇静剂消除不安情绪,吸氧,备血。嘱患者常翻身,保持病床整洁,避免褥疮生成。

由于肝硬化属于肝病晚期阶段,一般合并消化功能障碍,且长时间卧床,活动少,因此患者大多存在食欲不振现象。由于食量下降后导致胃肠容量减少,排便次数和排便量均有所减少,引发便秘。医护人员应对肝硬化伴便秘患者制定个体化饮食方案,嘱患者多食瓜果蔬菜,宜进食柔软易消化的食物,并可于食物中加入香油起到润滑肠道的效果。鼓励患者做适宜的运动,帮助肠胃运动。酸化肠道治疗后必要时应用开塞露助排便。

**统计学处理** 采取SPSS19.0进行数据分析与处理,计量资料采取mean±SD表示,独立样本采取t进行检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 不同患者和正常对象血氨水平变化比较 通过对不同患者与正常对象血氨的水平测定分析,单纯性肝硬化患者血氨水平均明显高于单纯性消化系出血、单纯性肠梗阻和正常对象血氨水平( $t = 6.251, t = 6.802, t = 7.328, P<0.05$ );肝硬化伴消化系出血患者血氨水平均明显高于单纯性消化系出血、单纯性肠梗阻和正常对象血氨水平( $t = 5.152, t = 5.738, t = 6.173, P<0.05$ );肝硬化伴便秘患者血氨水平明显高于单纯性消化系出血、单纯性肠梗阻和正常对象血氨水平( $t = 8.402, t = 8.477, t = 9.132, P<0.05$ );且肝硬化伴消化出血、肝硬化伴便秘患者血氨水平

表 2 不同患者与正常对象血氨的水平观察 (mean ± SD, μmol/L)

类型	n	血氨
单纯性肝硬化	32	45.2 ± 21.6
肝硬化伴消化系出血	22	66.9 ± 23.7
肝硬化伴便秘	20	97.3 ± 36.4
单纯性肠梗阻	40	24.3 ± 10.5
单纯性消化系出血	45	24.1 ± 11.1
正常健康对象	60	23.5 ± 9.6

明显高于单纯性肝硬化血氨水平( $t = 7.241, t = 11.374, P<0.05$ )。单纯性肠梗阻、单纯性消化系出血和正常健康对象的血氨比较无明显的差异( $P>0.05$ )(表2)。

2.2 肝硬化伴肠道障碍治疗前后血氨变化 通过对42例肝硬化伴消化系出血和便秘患者酸化肠道治疗前后血氨测定,肝硬化伴消化系出血和便秘患者酸化肠道治疗前血氨为85.3 μmol/L ± 33.7 μmol/L,治疗后血氨为51.4 μmol/L ± 18.5 μmol/L,治疗前后数据的比较差异有统计学意义( $t = 21.402, P<0.05$ )(表1)。

## 3 讨论

肝硬化是临床中常见的疾病之一,在临床中具有较高的发病率,严重的影响患者的身体健康。该病常常会发展为肝性脑病,但是肝性脑病的发生机制尚未完全明确,多数的学者提出是由于氨中毒导致的<sup>[5,6]</sup>。临床中大量的研究显示,血氨水平与肝性脑病之间存在着紧密的联系,且氨中毒学说是临床中用于诊断与治疗肝性脑病的重要依据<sup>[7]</sup>。由于氨代谢器官主要包括肝、肾和肠,而肠道是氨主要来源,肝脏是其转化的场所,肾脏是其代谢的器官<sup>[8]</sup>。因此,本次的临床研究中对肝硬化消化系状态患者血氨水平进行测定,探讨消化状态与血氨的相关性。

通过本次的临床研究分析,肝硬化患者消化系状态与血氨水平具有紧密的联系,肝硬化伴肠道障碍患者血氨明显的升高,加强肝硬化伴肠道障碍的治疗能够有效降低血氨水平。本次研究的数据显示,单纯性肝硬化、肝硬化伴消化系出血、肝硬化伴便秘患者血氨水平均明显的高于单纯性消化系出血、单纯性肠梗阻和正常对象血氨水平( $P<0.05$ )。主要是由于肝脏功能正常的情况下,消化系出血生成和吸收入血液中的氨,并逐渐的被肝脏所转化,导致其血氨水平降低<sup>[9,10]</sup>。同时,肝硬化患者由于门静脉高压,很容

## ■应用要点

肝硬化患者消化系状态与血氨水平具有紧密的联系,肝硬化伴肠道障碍患者血氨明显的升高,加强肝硬化伴肠道障碍的酸化肠道治疗能够有效降低血氨水平,有效预防肝性脑病发生。同时,临床中加强肝硬化患者消化系基本患者的血氨检测,对指导其临床治疗具有重要的意义。

易造成食道静脉曲张破裂出血, 进一步促使血红蛋白在肠道内逐渐的分解, 最终导致血氨水平增加<sup>[11]</sup>. 数据还显示, 肝硬化伴消化系出血、肝硬化伴便秘患者血氨水平明显高于单纯性肝硬化血氨水平( $P<0.05$ ). 主要是由于肝硬化患者发生肠道功能障碍时, 肠内容物的停留时间加长, 而蛋白质被肠菌酶逐渐的分解, 使得血氨的含量增加<sup>[12,13]</sup>. 同时, 患者肝脏氨转化功能也逐渐的降低, 吸收人血的氨不能够被转化, 最终导致血氨水平升高<sup>[14,15]</sup>. 同时数据还显示, 肝硬化伴消化系出血和便秘患者酸化肠道治疗后患者血氨水平明显低于治疗前( $P<0.05$ ). 进一步分析, 肝硬化肠道的酸碱度直接影响血氨水平. 控制出血对肝硬化伴消化系大出血患者是一个重要措施, 大量输血时, 早期高比例应用新鲜冰冻血浆或适当血浆与红细胞比例(1:1.2)可降低患者大出血死亡率及血氨水平, 大量输血血小板会被稀释性减少, 因此, 兼顾血小板的及时补充<sup>[16]</sup>.

此外, 肝硬化患者住院期间的护理工作对患者的治疗也起着至关重要的作用. 肝硬化晚期患者一般病情较凶险, 医护人员应密切观察患者病情进展, 随时做好抢救准备. 治疗过程中应根据患者不同病情和一般情况制定个体化治疗和护理方案, 提高治疗依从性, 加速治疗进程.

总之, 肝硬化患者消化系状态与血氨水平具有紧密的联系, 肝硬化伴肠道障碍患者血氨明显的升高, 加强肝硬化伴肠道障碍的酸化肠道及控制出血治疗能够有效降低血氨水平, 有效预防肝性脑病发生.

#### 4 参考文献

- 1 严莉莉. 原发性胆汁性肝硬化免疫发病机制的研究探析. 中外医学研究 2013; 7: 137
- 2 罗明. 肝硬化致肝性脑病患者中血氨与血清白细胞介素-6水平相关性的初步研究. 天津: 天津医科大学, 2013: 50-57
- 3 李萍. 轻微肝性脑病与血氨及血清炎症细胞因子水平的相关性研究. 天津: 天津医科大学, 2013: 65-78
- 4 姚国鹏. 乳果糖预防消化系出血后诱发肝性脑病的临床观察. 医学理论与实践 2013; 37: 2289-2290
- 5 徐玉振, 薛琨, 高毅, 潘明新, 简国登, 刘晓明, 饶军华. 非人灵长类动物急性肝功能衰竭模型的建立. 世界华人消化杂志 2010; 18: 1985-1989
- 6 Butt Z, Jadoon NA, Salaria ON, Mushtaq K, Riaz IB, Shahzad A, Hashmi AM, Sarwar S. Diabetes mellitus and decompensated cirrhosis: risk of hepatic encephalopathy in different age groups. *J Diabetes* 2013; 5: 449-455 [PMID: 23731902]
- 7 吴杭源. 乙型肝炎后肝硬化合并肝性脑病发生与发展的相关因素. 中国老年学杂志 2013; 33: 5343-5344
- 8 Telles-Correia D, Cortez-Pinto H, Barbosa A, Mega I, Monteiro E. Quality of life following liver transplantation: a comparative study between Familial Amyloid Neuropathy and liver disease patients. *BMC Gastroenterol* 2009; 9: 54 [PMID: 19604387]
- 9 刘果霞, 杨丽, 薄晋魏, 孙海凤, 白强. 肝脏疾病血氨检测的临床应用及分析. 中国医学创新 2013; 6: 119
- 10 盛大平, 徐元宏, 李涛, 王中新, 沈继录, 凌华志. 血氨检测的临床适应证及其价值探讨. 国际检验医学杂志 2010; 31: 565-567
- 11 De Bock L, Boussery K, Van Winckel M, De Paep P, Rogiers X, Stephenne X, Sokal E, Van Bocxlaer J. In vitro cytochrome p450 activity decreases in children with high pediatric end-stage liver disease scores. *Drug Metab Dispos* 2013; 41: 390-397 [PMID: 23150427]
- 12 王艳荣, 齐艳荣. 血氨对不明原因上消化道出血的鉴别意义. 内蒙古中医药 2013; 32: 66-68
- 13 贺勇, 高宝秀, 杨正兵, 聂鑫, 李贵星, 余鑫, 胥劲, 宋昊岚. 肝硬化患者消化系状态与血氨的关系研究. 检验医学 2012; 27: 44-47
- 14 刘华, 韩涛, 朱争艳, 李莹. 肝性脑病患者的临床特征及预后影响因素. 武警医学院学报 2011; 20: 253-256
- 15 汪杨, 辛桂杰, 王峰, 李玉香, 牛俊奇. 重型肝炎血氨检测的价值的研究. 临床肝胆病杂志 2008; 24: 185-186
- 16 大量输血现状调研协作组. 全国多中心大量输血凝血指标调研分析. 中国输血杂志 2012; 25: 632-635

#### 同行评价

本文具有一定指导意义.

编辑 田滢 电编 鲁亚静



# 谷氨酰胺联合膳食纤维强化肠内营养对重症医学科患者的支持效果

王舜尧, 柴滨

## ■背景资料

早期营养支持能够纠正危重患者已经或即将出现的营养不良, 提高患者对治疗的耐受性, 纠正负氮平衡, 增强机体免疫力, 改善患者代谢状态, 对预防并发症和降低死亡率具有重要意义。

王舜尧, 柴滨, 衢州市人民医院重症医学科 浙江省衢州市 324000

王舜尧, 副主任医师, 主要从事重症医学的研究。

作者贡献分布: 本课题的设计、研究过程由王舜尧完成; 数据分析由王舜尧与柴滨共同完成。

通讯作者: 王舜尧, 副主任医师, 324000, 浙江省衢州市柯城区下街钟楼底2号, 衢州市人民医院重症医学科。

wangshunyaoquzhou@163.com

电话: 0570-3045610

收稿日期: 2014-04-16 修回日期: 2014-05-04

接受日期: 2014-05-12 在线出版日期: 2014-06-28

## Clinical effects of glutamine and dietary fiber enhanced enteral nutrition in critically ill trauma patients

Shun-Yao Wang, Bin Chai

Shun-Yao Wang, Bing Chai, Department of ICU, Quzhou People's Hospital, Quzhou 324000, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Shun-Yao Wang, Associate Chief Physician, Department of ICU, Quzhou People's Hospital, 2 Xiajiezongludi, Kecheng Area, Quzhou 324000, Zhejiang Province, China. wangshunyaoquzhou@163.com

Received: 2014-04-16 Revised: 2014-05-04

Accepted: 2014-05-12 Published online: 2014-06-28

## Abstract

**AIM:** To explore the clinical effects of glutamine and dietary fiber enhanced enteral nutrition (EN) in critically ill trauma patients.

**METHODS:** Eighty-six patients with critically ill trauma were randomly divided into either an experiment group or a control group. Patients in both groups were treated by conventional EN. On the basis of conventional EN, the experiment group was additionally given glutamine (Gln) and soluble dietary fiber. The levels of hemoglobin (HGB), total serum protein (TP), albumin (ALB), CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>, IgA, IgG, IgM, fasting blood glucose (FBG), C-reactive protein (CRP) and the gastrointestinal adverse effects were compared between the two groups and between before and after treatment.

**RESULTS:** In both groups, the levels of HGB, TP, ALB, CD4<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>, IgA, IgG, and IgM were significantly higher (130.77 g/L ± 10.21 g/L vs 94.55 g/L ± 7.24 g/L, 67.87 g/L ± 2.21 g/L vs 50.95 g/L ± 10.23 g/L, 36.87 g/L ± 2.41 g/L vs 21.55 g/L ± 4.24 g/L, 50.02% ± 8.62% vs 42.19% ± 9.52%, 2.37 ± 0.06 vs 1.61 ± 0.08, 3.32 g/L ± 0.67 g/L vs 2.20 g/L ± 0.69 g/L, 15.11 g/L ± 3.85 g/L vs 10.40 g/L ± 2.59 g/L, 1.79 g/L ± 0.45 g/L vs 1.39 g/L ± 0.49 g/L, 110.39 g/L ± 9.88 g/L vs 97.72 g/L ± 8.36 g/L, 59.39 g/L ± 3.00 g/L vs 40.77 g/L ± 3.06 g/L, 30.79 g/L ± 2.33 g/L vs 20.59 g/L ± 5.54 g/L, 46.22% ± 6.58% vs 41.44% ± 7.87%, 2.53 ± 0.06 vs 1.67 ± 0.07, 2.45 g/L ± 0.51 g/L vs 2.19 g/L ± 0.65 g/L, 12.24 g/L ± 3.82 g/L vs 10.48 g/L ± 3.03 g/L, 1.69 g/L ± 0.53 g/L vs 1.24 g/L ± 0.44 g/L; *P* < 0.05 or *P* < 0.01), and the levels of CD8<sup>+</sup>, FBG, and CRP were significantly lower (19.94% ± 2.66% vs 25.20% ± 5.27%, 8.11 mmol/L ± 2.06 mmol/L vs 14.57 mmol/L ± 2.12 mmol/L, 1.49 mg/L ± 0.39 mg/L vs 6.53 mg/L ± 1.33 mg/L, 19.13% ± 2.15% vs 25.17% ± 3.32%, 10.79 mmol/L ± 1.33 mmol/L vs 14.64 mmol/L ± 2.31 mmol/L, 5.19 mg/L ± 2.11 mg/L vs 6.51 mg/L ± 1.44 mg/L; *P* < 0.05 or *P* < 0.01) after EN than before EN. After EN, the levels of HGB, TP, ALB, CD4<sup>+</sup>, IgA, and IgG in the experiment group were significantly higher than those in the control group (130.77 g/L ± 10.21 g/L vs 110.39 g/L ± 9.88 g/L, 67.87 g/L ± 2.21 g/L vs 59.39 g/L ± 3.00 g/L, 36.87 g/L ± 2.41 g/L vs 30.79 g/L ± 2.33 g/L, 50.02% ± 8.62% vs 46.22% ± 6.58%, 3.32 g/L ± 0.67 g/L vs 2.45 g/L ± 0.51 g/L, 15.11 g/L ± 3.85 g/L vs 12.24 g/L ± 3.82 g/L; *P* < 0.05 or *P* < 0.01), while the levels of FBG, CRP and the rate of constipation were significantly lower in the experiment group than in the control group (8.11 mmol/L ± 2.06 mmol/L vs 10.79 mmol/L ± 1.33 mmol/L, 1.49 mg/L ± 0.39 mg/L vs 5.19 mg/L ± 2.11 mg/L, 13.95% vs 30.23%; *P* < 0.05 or *P* < 0.01).

**CONCLUSION:** Glutamine and dietary fiber enhanced enteral nutrition can improve the nutritional status and immune function, promote the gastrointestinal vermicular motion, and thereby

## ■同行评议者

郭长江, 研究员, 军事医学科学院卫生学环境医学研究所营养研究室



improve the gastrointestinal function.

© 2014 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

**Key Words:** Glutamine; Dietary fiber; Enteral nutrition; Critically ill patients; Supports effects

Wang SY, Chai B. Clinical effects of glutamine and dietary fiber enhanced enteral nutrition in critically ill trauma patients. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(18): 2626-2631  
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/2626.asp>  
DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v22.i18.2626>

## 摘要

**目的:** 探讨谷氨酰胺(glutamine, Gln)、膳食纤维(dietary fiber, DF)强化的肠内营养(enteral nutrition, EN)对创伤危重患者的支持效果。

**方法:** 按照随机数字表法将86例需行EN的危重患者均分为实验组和对照组, 两组患者均给予常规EN治疗, 实验组患者在此基础上添加Gln和可溶性膳食纤维(soluble dietary fiber, SDF), 比较两组患者EN前后血红蛋白(heamoglobin, HGB)、血清总蛋白(total serum protein, TP)、白蛋白(albumin, ALB)、T淋巴细胞亚群(CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>及CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>)、免疫球蛋白(IgA、IgG、IgM)、空腹血糖值(fasting blood glucose, FBG)和C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)水平变化情况以及胃肠道不良反应发生情况。

**结果:** 两组患者EN后HGB、TP、ALB、CD4<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>、IgA、IgG、IgM水平均显著升高(130.77 g/L ± 10.21 g/L vs 94.55 g/L ± 7.24 g/L, 67.87 g/L ± 2.21 g/L vs 50.95 g/L ± 10.23 g/L, 36.87 g/L ± 2.41 g/L vs 21.55 g/L ± 4.24 g/L, 50.02% ± 8.62% vs 42.19% ± 9.52%, 2.37 ± 0.06 vs 1.61 ± 0.08, 3.32 g/L ± 0.67 g/L vs 2.20 g/L ± 0.69 g/L, 15.11 g/L ± 3.85 g/L vs 10.40 g/L ± 2.59 g/L, 1.79 g/L ± 0.45 g/L vs 1.39 g/L ± 0.49 g/L, 110.39 g/L ± 9.88 g/L vs 97.72 g/L ± 8.36 g/L, 59.39 g/L ± 3.00 g/L vs 40.77 g/L ± 3.06 g/L, 30.79 g/L ± 2.33 g/L vs 20.59 g/L ± 5.54 g/L, 46.22% ± 6.58% vs 41.44% ± 7.87%, 2.53 ± 0.06 vs 1.67 ± 0.07, 2.45 g/L ± 0.51 g/L vs 2.19 g/L ± 0.65 g/L, 12.24 g/L ± 3.82 g/L vs 10.48 g/L ± 3.03 g/L, 1.69 g/L ± 0.53 g/L vs 1.24 g/L ± 0.44 g/L ( $P < 0.05$  or  $P < 0.01$ ), CD8<sup>+</sup>、FBG、CRP水平均显著下降(19.94% ± 2.66% vs 25.20% ± 5.27%, 8.11 mmol/L ± 2.06 mmol/L vs 14.57 mmol/L ± 2.12 mmol/L, 1.49 mg/L ± 0.39 mg/L vs 6.53 mg/L ± 1.33 mg/L,

19.13 mmol/L ± 2.15 mmol/L vs 25.17 mmol/L ± 3.32 mmol/L, 10.79 mmol/L ± 1.33 mmol/L vs 14.64 mmol/L ± 2.31 mmol/L, 5.19 mg/L ± 2.11 mg/L vs 6.51 mg/L ± 1.44 mg/L), 与EN前比较, 差异具有统计学意义( $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ ); 实验组患者EN后HGB、TP、ALB、CD4<sup>+</sup>、IgA、IgG水平均显著高于对照组(130.77 g/L ± 10.21 g/L vs 110.39 g/L ± 9.88 g/L, 67.87 g/L ± 2.21 g/L vs 59.39 g/L ± 3.00 g/L, 36.87 g/L ± 2.41 g/L vs 30.79 g/L ± 2.33 g/L, 50.02% ± 8.62% vs 46.22% ± 6.58%, 3.32 g/L ± 0.67 g/L vs 2.45 g/L ± 0.51 g/L, 15.11 g/L ± 3.85 g/L vs 12.24 g/L ± 3.82 g/L ( $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ ), FBG、CRP水平和便秘发生率均显著低于对照组(8.11 mmol/L ± 2.06 mmol/L vs 10.79 mmol/L ± 1.33 mmol/L, 1.49 mg/L ± 0.39 mg/L vs 5.19 mg/L ± 2.11 mg/L, 13.95% vs 30.23%) ( $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ ), 差异具有统计学意义。

**结论:** Gln、DF强化的肠内营养能够有效改善患者营养状态、增强免疫力、减轻应激反应、改善胃肠功能、防止并发症发生, 疗效显著, 应用和推广价值较高。

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有。

**关键词:** 谷氨酰胺; 膳食纤维; 肠内营养; 危重症; 支持效果

**核心提示:** 本研究在常规肠内营养(enteral nutrition)标准营养配方中添加谷氨酰胺(glutamine, Gln)和可溶性膳食纤维(soluble dietary fiber), 取得了较为满意的临床效果。其中Gln为免疫营养素, 能够为人体氨基酸、蛋白质和核酸的合成提供氮源, 也能够为碳链氧化提供能量, 是免疫细胞以及肠道黏膜、肝脏、肾脏等多种组织细胞的能量来源和核酸合成的前体物质, 在人体内含量丰富。

王舜尧, 柴滨. 谷氨酰胺联合膳食纤维强化肠内营养对重症医学科患者的支持效果. *世界华人消化杂志* 2014; 22(18): 2626-2631  
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/2626.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v22.i18.2626>

## 0 引言

早期营养支持是重症患者临床治疗过程中的重要环节, 应激初期给予适量肠内营养(enteral nutrition, EN)不仅能够保证机体的能量需求, 也可保护胃肠黏膜屏障的完整性, 防止菌群失调和应激性溃疡的发生<sup>[1]</sup>。大量临床研究指出, 在EN标准营养配方中添加特殊营养素组合成免疫调

## ■ 研发前沿

近几年肠内免疫营养作为一种新型营养方式逐渐开始被临床医生所重视, 这种营养方式主要是通过向标准营养配方中补充谷氨酰胺、膳食纤维等特殊营养素组成免疫调节饮食, 利用自身药理作用刺激机体免疫细胞保持正常、适度的免疫反应, 降低有害或过度的炎症反应, 并对肠屏障功能的完整性进行保护。

## ■相关报道

临床研究表明, 正常状态下人体可大量合成Gln, 其为非必需氨基酸, 但处于应激状态下为必需氨基酸, 是小肠黏膜细胞唯一的能量来源和肠道修复最重要的营养物质。尤其是创伤或大手术后患者机体Gln耗竭, 急需进行大量补充, 否则易引起肠黏膜结构和功能受损、免疫功能下降和蛋白质代谢紊乱等。

表 1 两组患者临床资料比较 [ $n = 43$ ,  $n(\%)$ ]

分组	性别		平均年龄(岁)	致病原因			
	男性	女性		交通事故	高处坠落	钝器击伤	砸伤
实验组	30(69.77)	13(30.23)	40.12 ± 8.13	22(51.16)	10(23.26)	8(18.60)	2(4.65)
对照组	28(65.12)	15(34.88)	41.57 ± 8.76	21(48.84)	8(18.60)	10(23.26)	2(4.65)

节饮食能够在提高机体免疫力、减轻炎症反应及保护胃肠道功能上具有积极意义<sup>[2]</sup>。我院在常规EN标准营养配方中添加谷氨酰胺(glutamine, Gln)和可溶性膳食纤维(soluble dietary fiber, SDF), 取得了较为满意的临床效果, 现报道如下。

## 1 材料和方法

1.1 材料 选取2013-02/2014-02我院住院部收治的86例需行EN的危重患者作为研究对象。所有患者均经营养风险筛查有EN指征<sup>[3]</sup>, 住院15 d以上。排除合并严重心脏、肝肾及造血功能疾病者、发生严重消化系出血者以及已应用其他有Gln、膳食纤维制剂可对本研究结果产生影响的患者<sup>[4]</sup>。按照随机数字表法将86例患者均分为实验组和对照组, 两组患者在性别、年龄、致病原因等上差异无统计学意义( $P > 0.05$ )(表1), 具有可比性。所有患者及家属均签署知情同意书。Coulter hxm五分类血细胞分析仪(美国), Beckman LX-20全自动生化分析仪(美国), 试剂盒均购自中科院中生北控生物科技有限公司。

## 1.2 方法

1.2.1 EN治疗: 两组患者均给予常规EN治疗, 包括鼻饲、营养液供给等, 每日能量供给通过公式: 基础代谢率 × 应激因子 × 1.25 × 24 h 计算, 能量: 氮为100 : 1-120 : 1<sup>[5]</sup>。实验组患者在此基础上添加Gln[大元素组件Gln, 浙江海力生生物科技有限公司, 生产许可证编号QS: 330922020025, 0.5 g/(kg·d)]和SDF(上怡生安康牌膳食纤维咀嚼片, 海益生源生物工程有限公司, 国食健字G20060417, 3.0 g/1000 kcal)。

1.2.2 相关指标检测: 分别于EN实施前1 d及EN实施后15 d抽取患者清晨空腹静脉血3 mL, 分离血浆并对患者血红蛋白(heamoglobin, HGB)、血清总蛋白(total serum protein, TP)、白蛋白(albumin, ALB)、T淋巴细胞亚群(CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>及CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>)、免疫球蛋白(IgA、IgG、IgM)、空腹血糖值(fasting blood glucose, FBG)和C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)进行检测。所有

患者抽血前禁食12 h, 血液样本在3 h内处理和检测。检测: 使用Coulter hxm五分类血细胞分析仪检测HGB; 使用Beckman LX-20全自动生化分析仪检测ALB(酶联免疫法)、TP(酶联免疫法)和FBG(葡萄糖氧化酶法)<sup>[6]</sup>; 采用酶联免疫法检测IgA、IgG和IgM; 使用流式细胞计数仪检测CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>及CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>; 采用免疫透射比浊终点测定法检测CRP。所有操作均按照试剂盒说明书进行。

1.2.3 观察指标: 比较两组患者EN前后HGB、TP、ALB、CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>、IgA、IgG、IgM、FBG和CRP水平变化情况以及胃肠道不良反应发生情况。

**统计学处理** 使用SPSS17.0统计分析, 用mean ± SD表示计量资料, 采用 $t$ 检验, 用百分比表示计数资料, 采用 $\chi^2$ 检验,  $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 两组患者EN前后营养指标比较 两组患者EN后HGB、TP、ALB水平均显著升高, 与EN前比较, 差异具有统计学意义( $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ ); 实验组患者EN后HGB、TP、ALB水平均显著高于对照组, 差异具有统计学意义( $P < 0.01$ )(表2)。

2.2 两组患者EN前后T淋巴细胞亚群水平比较 两组患者EN后CD4<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>水平均显著升高, CD8<sup>+</sup>水平均显著下降, 与EN前比较, 差异具有统计学意义( $P < 0.05$ ); 实验组患者EN后CD4<sup>+</sup>水平显著高于对照组, 差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )(表3)。

2.3 两组患者EN前后免疫球蛋白水平比较 两组患者EN后IgA、IgG、IgM水平均显著升高, 与EN前比较, 差异具有统计学意义( $P < 0.05$ ); 实验组患者EN后IgA、IgG水平显著高于对照组, 差异具有统计学意义( $P < 0.01$ )(表4)。

2.4 两组患者EN前后应激指标水平比较 两组患者EN后FBG、CRP水平均显著下降, 与EN前比较, 差异具有统计学意义( $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ ); 实

表 2 两组患者营养支持前后营养指标比较 ( $n = 43$ , mean  $\pm$  SD, g/L)

分组	时间	HGB	TP	ALB
实验组	治疗前	94.55 $\pm$ 7.24	50.95 $\pm$ 10.23	21.55 $\pm$ 4.24
	治疗后	130.77 $\pm$ 10.21 <sup>df</sup>	67.87 $\pm$ 2.21 <sup>df</sup>	36.87 $\pm$ 2.41 <sup>df</sup>
对照组	治疗前	97.72 $\pm$ 8.36	40.77 $\pm$ 3.06	20.59 $\pm$ 5.54
	治疗后	110.39 $\pm$ 9.88 <sup>a</sup>	59.39 $\pm$ 3.00 <sup>a</sup>	30.79 $\pm$ 2.33 <sup>a</sup>

<sup>a</sup> $P < 0.05$ , <sup>d</sup> $P < 0.01$  vs 同组治疗前; <sup>f</sup> $P < 0.01$  vs 对照组. HGB: 血红蛋白; TP: 血清总蛋白; ALB: 白蛋白.

表 3 两组患者营养支持前后T淋巴细胞亚群水平比较 ( $n = 43$ , mean  $\pm$  SD)

分组	时间	CD4 <sup>+</sup> (%)	CD8 <sup>+</sup> (%)	CD4 <sup>+</sup> /CD8 <sup>+</sup>
实验组	治疗前	42.19 $\pm$ 9.52	25.20 $\pm$ 5.27	1.61 $\pm$ 0.08
	治疗后	50.02 $\pm$ 8.62 <sup>ac</sup>	19.94 $\pm$ 2.66 <sup>a</sup>	2.37 $\pm$ 0.06 <sup>a</sup>
对照组	治疗前	41.44 $\pm$ 7.87	25.17 $\pm$ 3.32	1.67 $\pm$ 0.07
	治疗后	46.22 $\pm$ 6.58 <sup>a</sup>	19.13 $\pm$ 2.15 <sup>a</sup>	2.53 $\pm$ 0.06 <sup>a</sup>

<sup>a</sup> $P < 0.05$  vs 同组治疗前; <sup>c</sup> $P < 0.05$  vs 对照组.

表 4 两组患者营养支持前后免疫球蛋白水平比较 ( $n = 43$ , mean  $\pm$  SD, g/L)

分组	时间	IgA	IgG	IgM
实验组	治疗前	2.20 $\pm$ 0.69	10.40 $\pm$ 2.59	1.39 $\pm$ 0.49
	治疗后	3.32 $\pm$ 0.67 <sup>ad</sup>	15.11 $\pm$ 3.85 <sup>ad</sup>	1.79 $\pm$ 0.45 <sup>a</sup>
对照组	治疗前	2.19 $\pm$ 0.65	10.48 $\pm$ 3.03	1.24 $\pm$ 0.44
	治疗后	2.45 $\pm$ 0.51 <sup>a</sup>	12.24 $\pm$ 3.82 <sup>a</sup>	1.69 $\pm$ 0.53 <sup>a</sup>

<sup>a</sup> $P < 0.05$  vs 同组治疗前; <sup>d</sup> $P < 0.01$  vs 对照组.

表 5 两组患者营养支持前后应激指标水平比较 ( $n = 43$ , mean  $\pm$  SD)

分组	时间	FBG(mmol/L)	CRP(mg/L)
实验组	治疗前	14.57 $\pm$ 2.12	6.53 $\pm$ 1.33
	治疗后	8.11 $\pm$ 2.06 <sup>df</sup>	1.49 $\pm$ 0.39 <sup>df</sup>
对照组	治疗前	14.64 $\pm$ 2.31	6.51 $\pm$ 1.44
	治疗后	10.79 $\pm$ 1.33 <sup>a</sup>	5.19 $\pm$ 2.11 <sup>a</sup>

<sup>a</sup> $P < 0.05$ , <sup>d</sup> $P < 0.01$  vs 同组治疗前; <sup>f</sup> $P < 0.01$  vs 对照组. FBG: 空腹血糖值; CRP: C反应蛋白.

验组患者EN后FBG、CRP水平显著低于对照组, 差异具有统计学意义( $P < 0.01$ )(表5).

2.5 两组患者EN后胃肠道不良反应发生情况比较 两组患者均未发生恶心、呕吐、消化系出血等明显不良反应或机械性及代谢并发症, 少数患者出现轻微腹胀、腹泻, 均自行消失. 实验组

发生6例便秘, 对照组发生13例便秘, 两组患者便秘发生率比较, 差异具有统计学意义( $P < 0.05$ ).

### 3 讨论

早期营养支持能够纠正危重患者已经或即将出现的营养不良, 提高患者对治疗的耐受性, 纠正负氮平衡, 增强机体免疫力, 改善患者代谢状态, 对预防并发症和降低死亡率具有重要意义. 近几年肠内免疫营养作为一种新型营养方式逐渐开始被临床医生所重视, 这种营养方式主要是通过向标准营养配方中补充Gln、膳食纤维等特殊营养素组成免疫调节饮食, 利用自身药理作用刺激机体免疫细胞保持正常、适度的免疫反应, 降低有害或过度的炎症反应, 并对肠屏障功能的完整性进行保护<sup>[7]</sup>.

本研究在常规EN标准营养配方中添加Gln和SDF, 取得了较为满意的临床效果. 其中Gln为

### ■同行评价

本研究设计合理, 结果可靠, 但新颖性一般, 作者值得鼓励做进一步深入探讨.



免疫营养要素,能够为人氨基酸、蛋白质和核酸的合成提供氮源,也能够为碳链氧化提供能量,是免疫细胞以及肠道黏膜、肝脏、肾脏等多种组织细胞的能量来源和核酸合成的前体物质,在人体内含量丰富<sup>[8]</sup>。临床研究表明,正常情况下人体可大量合成Gln,其为非必需氨基酸,但处于应激状态下为必需氨基酸,是小肠黏膜细胞唯一的能量来源和肠道修复最重要的营养物质<sup>[9]</sup>。尤其是创伤或大手术后患者机体Gln耗竭,急需进行大量补充,否则易引起肠黏膜结构和功能受损、免疫功能下降和蛋白质代谢紊乱等<sup>[10]</sup>。而膳食纤维(dietary fiber, DF)在改善机体肠道形态结构和黏膜功能方面有重要作用,主要包括不溶性膳食纤维(insoluble dietary fiber, IDF)和SDF两种<sup>[11]</sup>。IDF不易被结肠内细菌酵解,主要用于增加粪便体积、减少粪便在结肠内停留时间和排除肠道内毒素;SDF则在肠道内呈溶液状态,被肠内细菌酵解后吸收至结肠黏膜细胞中促进细胞增殖,从而达到保护结肠黏膜、防止细菌移位的作用<sup>[12]</sup>。

本研究中除医用食品Gln和SDF外均为天然食物,符合人体正常生理需要,不易引起胃肠道并发症。本研究结果显示Gln和SDF强化EN组患者营养指标改善情况优于常规EN组,表明Gln和SDF强化的肠内营养能够有效改善危重患者营养状态,纠正机体负氮平衡<sup>[13]</sup>;Gln和SDF强化EN组患者T淋巴细胞亚群和免疫球蛋白水平改善情况优于常规EN组,表明Gln和SDF强化的肠内营养能够有效改善危重症免疫功能,减少并发症发生<sup>[14]</sup>;Gln和SDF强化EN组患者应激指标水平改善情况优于常规EN组,表明Gln和SDF强化的肠内营养能够有效降低患者血糖水平,减少高血糖的危害,减轻应激反应<sup>[15]</sup>;Gln和SDF强化EN组患者胃肠道不良反应发生率明显低于常规EN组,表明Gln和SDF强化的肠内营养能够有效促进患者胃肠道蠕动,改善胃肠功能,减轻过度炎症反应,纠正胃肠功能紊乱,防止肠源性感染发生<sup>[16]</sup>。

总之,随着EN在临床上的广泛应用,提高EN效果、有效改善患者的营养状况及其免疫功能已经成为了普遍关注的问题。采取肠内免疫营养作为营养支持方案,在常规EN标准营养配方中添加Gln和SDF,对改善患者营养状态、增强免疫力、减轻应激反应、改善胃肠功能、防止并发症发生具有积极意义,临床应用和推广

价值较高。

#### 4 参考文献

- 1 华晨,刘励军.早期肠内营养在危重症病人营养支持中的临床价值.肠外与肠内营养 2011; 18: 12-14
- 2 陈博,伍晓汀.肠内免疫营养及其临床应用.中国普外基础与临床杂志 2009; 16: 978-981
- 3 智绪亭,寿楠海.肠内营养的适应证和禁忌证.世界华人消化杂志 2000; 21: 2434-2439
- 4 Williams TA, Leslie GD. Should gastric aspirate be discarded or retained when gastric residual volume is removed from gastric tubes? *Aust Crit Care* 2010; 23: 215-217 [PMID: 20558081 DOI: 10.1016/j.aucc.2010.05.001]
- 5 路秦龙,郑镭,张鹏.术前肠内营养对食道狭窄食管癌患者术后感染及营养指标的影响.世界华人消化杂志 2013; 21: 2434-2439
- 6 Rotovnik Kozjek N, Kompan L, Soeters P, Oblak I, Mlakar Mastnak D, Možina B, Zadnik V, Anderluh F, Velenik V. Oral glutamine supplementation during preoperative radiochemotherapy in patients with rectal cancer: a randomised double blinded, placebo controlled pilot study. *Clin Nutr* 2011; 30: 567-570 [PMID: 21733605 DOI: 10.1016/j.clnu.2011.06.003]
- 7 宋怀宇,杨建荣.肝病患者肠黏膜屏障功能的变化及谷氨酰胺干预的研究进展.世界华人消化杂志 2009; 17: 2798-2802
- 8 曾钧发,肖宏,桂培根.早期肠内营养添加谷氨酰胺对老年重型颅脑损伤患者免疫功能和营养代谢的影响.中南医学科学杂志 2012; 40: 490-492
- 9 梁秋实,赵滢,王强.谷氨酰胺强化早期肠内营养对胃癌患者术后营养及免疫功能的影响.山东医药 2009; 49: 46-48
- 10 刘骅,凌伟,沈志勇,金鑫,曹晖.谷氨酰胺强化肠内营养支持对全胃切除术后营养及免疫功能影响的研究.中国实用外科杂志 2010; 30: 938-941
- 11 陆军,赵滋苗,王飞,丁月平,马丹女,叶肖琳,宋希玲.高膳食纤维肠内营养改善危重症患者营养状况及耐受.中华危重症医学杂志(电子版) 2011; 4: 300-305
- 12 赵永华,杨开敏,贾秀艳,晁怀宇,孟伟.早期应用含膳食纤维的肠内营养与全肠外营养对重型颅脑损伤患者肠黏膜屏障的影响比较.实用医学杂志 2013; 29: 3508-3510
- 13 Nguyen NQ, Grgurinovich N, Bryant LK, Burgstad CM, Chapman MJ, Holloway RH, Mangoni AA, Fraser RJ. Plasma erythromycin concentrations predict feeding outcomes in critically ill patients with feed intolerance. *Crit Care Med* 2011; 39: 868-871 [PMID: 21297459 DOI: 10.1097/CCM.0b013e318206d57b]
- 14 邓志云,郭光华,邢娟娟,赵晓雷,崔泉,杨毅.早期肠内谷氨酰胺补给对烫伤大鼠Peyer's结淋巴细胞亚群的影响.世界华人消化杂志 2009; 17: 2679-2685
- 15 Wernerman J, Kirketeig T, Andersson B, Berthelson H, Ersson A, Friberg H, Guttormsen AB, Hendriks S, Pettilä V, Rossi P, Sjöberg F, Winsö O. Scandinavian glutamine trial: a pragmatic multi-centre randomised clinical trial of intensive care unit patients. *Acta Anaesthesiol Scand* 2011; 55: 812-818 [PMID: 21658010 DOI: 10.1111/j.1399-6576.2011.02453.x]
- 16 Limburg PJ, Mahoney MR, Ziegler KL, Sontag SJ, Schoen RE, Benya R, Lawson MJ, Weinberg DS, Stoffel E, Chiorean M, Heigh R, Levine J,

Della'Zanna G, Rodriguez L, Richmond E, Gostout C, Mandrekar SJ, Smyrk TC. Randomized phase II trial of sulindac, atorvastatin, and prebiotic dietary

fiber for colorectal cancer chemoprevention. *Cancer Prev Res (Phila)* 2011; 4: 259-269 [PMID: 21209397 DOI: 10.1158/1940-6207.CAPR-10-0215]

编辑 郭鹏 电编 鲁亚静



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有

## • 消息 •

### 中国科技信息研究所发布《世界胃肠病学杂志(英文版)》 影响因子 0.873

**本刊讯** 一年一度的中国科技论文统计结果2012-12-07由中国科技信息研究所(简称中信所)在北京发布。《中国科技期刊引证报告(核心版)》统计显示, 2011年《世界胃肠病学杂志(英文版)》总被引频次6 979次, 影响因子0.873, 综合评价总分88.5分, 分别位居内科学类52种期刊的第1位、第3位、第1位, 分别位居1998种中国科技核心期刊(中国科技论文统计源期刊)的第11位、第156位、第18位; 其他指标: 即年指标0.219, 他引率0.89, 引用刊数619种, 扩散因子8.84, 权威因子2 144.57, 被引半衰期4.7, 来源文献量758, 文献选出率0.94, 地区分布数26, 机构分布数1, 基金论文比0.45, 海外论文比0.71。

经过多项学术指标综合评定及同行专家评议推荐,《世界胃肠病学杂志(英文版)》再度被收录为“中国科技核心期刊”(中国科技论文统计源期刊)。根据2011年度中国科技论文与引文数据库(CSTPCD 2011)统计结果,《世界胃肠病学杂志(英文版)》荣获2011年“百种中国杰出学术期刊”称号。

# 小肠梗阻诊断和治疗的优化流程

吴彪, 王春友

## ■背景资料

肠梗阻虽是临床常见疾病, 但至今仍是医学的难题。本研究通过泛影葡胺和多排CT的三维重建在肠梗阻中联合, 序贯使用, 希望为肠梗阻的诊治寻找到一个新的途径。

吴彪, 湖北省武汉市第一医院胃肠外科 湖北省武汉市 430022

王春友, 华中科技大学同济医学院附属协和医院胰腺外科 湖北省武汉市 430022

吴彪, 副主任医师, 主要研究胃肠道肿瘤的微创治疗。

作者贡献分布: 临床资料整理、文章起草、数据分析由吴彪完成; 文章修改和审阅由王春友完成。

通讯作者: 王春友, 教授, 主任医师, 430022, 湖北省武汉市解放大道1277号, 华中科技大学同济医学院附属协和医院胰腺外科。wubiao2008@126.com

收稿日期: 2014-03-12 修回日期: 2014-05-09

接受日期: 2014-05-19 在线出版日期: 2014-06-28

## Optimization of algorithms for diagnosis and treatment of small bowel obstruction

Biao Wu, Chun-You Wang

Biao Wu, Department of Gastrointestinal Surgery, Wuhan No.1 Hospital, Wuhan 430022, Hubei Province, China  
Chun-You Wang, Department of Pancreatic Surgery, Union Hospital of Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430022, Hubei Province, China

Correspondence to: Chun-You Wang, Professor, Chief Physician, Department of Pancreatic Surgery Department of Union Hospital of Huazhong University of Science and Technology, 1227 Jiefang Street, Wuhan 430022, Hubei Province, China. 915766973@qq.com

Received: 2014-03-12 Revised: 2014-05-09

Accepted: 2014-05-19 Published online: 2014-06-28

## Abstract

**AIM:** To investigate the role of multi-slice CT three-dimensional reconstruction combined with meglumine diatrizoate in the diagnosis and treatment of intestinal obstruction and to optimize the algorithms for diagnosis and treatment of small bowel obstruction.

**METHODS:** Clinical data for 89 patients with small bowel obstruction were prospectively collected from January 2011 to January 2012 at the First Hospital of Wuhan City. All patients were randomly divided into either a conventional therapy group or a conventional therapy plus meglumine diatrizoate group (two doses of meglumine diatrizoate *via* a gastric tube with a 24 h interval). The time to first flatus, indwelling time of the stomach tube, and hospitalization time were compared between the two groups.

After injection of meglumine diatrizoate *via* the tube, the patients received gastrointestinal radiographic examination every 24 h to observe whether the contrast agent went into the colon. The therapeutic effect of meglumine diatrizoate on small bowel obstruction, and the association between whether meglumine diatrizoate could enter the colon within 24 h and surgery necessity were evaluated.

**RESULTS:** In patients of the conventional therapy plus meglumine diatrizoate group, the indwelling time of gastric tube was  $3.0 \text{ d} \pm 1.1 \text{ d}$ , the time to first flatus was  $26.0 \text{ h} \pm 19.1 \text{ h}$ , and the length of hospital stay was  $7 \text{ d} \pm 2.5 \text{ d}$ . These parameters were significantly shorter compared with those for the conventional treatment group ( $P < 0.05$  for all). There was a significant correlation between the observation that meglumine diatrizoate could not enter the colon within 24 h and surgery necessity. Preoperative multi-slice CT three-dimensional reconstruction could help to investigate the cause and sites of obstruction and to evaluate the local conditions to ensure the surgical safety.

**CONCLUSION:** Meglumine diatrizoate *via* the gastric tube can effectively alleviate adhesive intestinal obstruction, reduce the rate of operation and provide an important reference for the timing of surgery. Preoperative multi-slice CT three-dimensional reconstruction can provide effective protection for patients undergoing operation. Sequential application of meglumine diatrizoate and multi-slice CT three-dimensional reconstruction in small bowel obstruction can greatly improve the accuracy of diagnosis and treatment effectiveness and thus can be used as the optimized algorithm for clinical diagnosis and treatment.

© 2014 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

**Key Words:** Multi-slice CT; Meglumine diatrizoate; Small bowel obstruction; Process

Wu B, Wang CY. Optimization of algorithms for diagnosis and treatment of small bowel obstruction. *Shijie*

## ■同行评议者

陈海龙, 教授, 大连医科大学附属第一医院院办



Huaren Xiaohua Zazhi 2014; 22(18): 2632-2636 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/2632.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v22.i18.2632>

## 摘要

**目的:** 探讨多排CT(multidetector CT, MDCT)的三维重建联合泛影葡胺在小肠梗阻诊治中的作用, 寻找一个诊断治疗小肠梗阻的优化临床流程。

**方法:** 前瞻性分析2011-01/2012-01武汉市第一医院收治的89例小肠梗阻患者的临床病例资料。所有患者按随机数字表随机分成常规治疗组和加用泛影葡胺(两次胃管注入泛影葡胺, 间隔24 h), 比较两组患者排气时间、胃管置留时间和住院时间; 在每次给予泛影葡胺后24 h点片, 观察造影剂是否进入结肠, 探讨泛影葡胺对小肠梗阻的治疗效果以及泛影葡胺24 h内能否进入结肠与是否需要手术之间的一致性; 了解肠梗阻术前MDCT三维重建的意义。

**结果:** 泛影葡胺组在留置胃管时间为 $3.0 \pm 1.1$  d, 排气时间为 $26.0 \pm 19.1$  h, 出院时间为 $7 \pm 2.5$  d, 与常规治疗组相比明显缩短, 存在显著性差异( $P < 0.05$ ); 胃管注入泛影葡胺24 h内能否进入结肠与是否需要手术存在较强的一致性; 术前行MDCT三维重建有利于判断梗阻原因, 部位及其周围关系, 利于保障手术安全。

**结论:** 两次胃管注入泛影葡胺能够有效缓解黏连性肠梗阻, 明显降低手术率, 同时能够为手术时机的选择提供重要参考依据; 术前行MDCT三维重建可以为手术安全提供有效保障。泛影葡胺和MDCT三维重建联合, 序贯在小肠梗阻中应用可以大大提高其治疗有效性和诊断的准确性。可以作为临床上推广的一个诊断和治疗的优化流程。

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有。

**关键词:** 多排CT; 泛影葡胺; 肠梗阻; 流程

**核心提示:** 通过了解两次应用泛影葡胺在肠梗阻中的作用, 了解多排CT的三维重建的作用, 将两者结合起来, 序贯应用于肠梗阻的诊治中。为肠梗阻的诊治寻找一个可能的优化流程。

吴彪, 王春友. 小肠梗阻诊断和治疗的优化流程. 世界华人消化杂志 2014; 22(18): 2632-2636 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/2632.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v22.i18.2632>

## 0 引言

小肠梗阻是外科常见的急腹症之一, 诊断困难, 发展快、病情重, 常需紧急处置。仅次于急性阑尾炎、胆道疾病, 居第3位。若处理不当, 不能及时解除梗阻, 则会引起肠坏死、肠穿孔, 甚至出现感染、中毒性休克而危及生命。因此, 对小肠梗阻患者如何选择合适的治疗方案, 正确把握手术时机, 是临床医师常面临的难题。我们前瞻性研究了应用胃管两次注入泛影葡胺联合多排CT(multidetector CT, MDCT)三维重建在小肠梗阻重的作用, 希望为小肠梗阻的诊断和治疗寻找到一个优化的临床流程, 现报告如下。

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 收集2011-01/2012-01我科收治的有完整资料的小肠梗阻患者共89例。纳入标准: (1)均为当时起病, 出现急性呕吐、腹胀、腹痛和肛门停止排气排便等急性肠梗阻症状或上述症状反复发作; (2)腹平片可见小肠阶梯状气液平或胀气肠袢, 符合小肠梗阻诊断; (3)起病时均未出现绞窄性肠梗阻症状。按随机数字表随机分为常规治疗组: 41例, 男31例, 女11例, 平均年龄67岁; 加用泛影葡胺组: 48例, 男35例, 女12例, 平均年龄70岁。

### 1.2 方法

**1.2.1 治疗:** 常规治疗组: 禁食、胃肠减压、抗感染、补液、纠正酸碱平衡电解质紊乱和灌肠等。泛影葡胺组: 在常规治疗基础上分两次胃管注入泛影葡胺(每次80 mL), 间隔24 h, 在两次给药过程中, 密切观察患者病情, 一旦出现绞窄性肠梗阻征象则立即改为手术治疗。

**1.2.2 观察指标:** 观察两组患者留置胃管的时间、排气/排便时间和住院时间; 两组所有未缓解的患者在术前均行MDCT三维重建。常规治疗组以术者经验和第8版外科学教材肠梗阻章节所述: (1)腹痛发作急骤, 初始即为持续性剧烈疼痛, 或在阵发性加重之间仍有持续性疼痛。有时出现背部疼痛; (2)病情发展迅速, 早期出现休克, 抗休克治疗后缓解不明显; (3)有腹膜炎表现, 体温上升、脉率加快、白细胞计数增高; (4)腹胀不对称, 腹部有局部隆起或触及有压痛的肿块; (5)呕吐出现早而频繁, 呕吐物、胃肠减压抽出液、肛门排出物为血性。腹腔穿刺抽出血性液体; (6)腹部X线检查见孤立扩大的肠袢; (7)经积极非手术治疗症状体征无明显缓解等相结合作

## ■研究前沿

本研究的重点和热点是寻找一个能快速、准确解决临床上对肠梗阻诊断和治疗的判断方法, 寻找一个适合各级医院的肠梗阻的诊治流程。

## ■相关报道

国外对于泛影葡胺在肠梗阻中的应用有不少报道,但对于两次使用泛影葡胺的报道未见,同时将泛影葡胺和多排CT的三维重建在肠梗阻中联合,序贯使用的报道也不多。

表 1 泛影葡胺组和常规治疗组的各项观察指标比较 (mean ± SD)

分组	n	留置胃管天数(d)	第1次排气/排便时间(h)	住院天数(d)
常规治疗组	28	6 ± 1.2	124 ± 30.2	12 ± 1.6
泛影葡胺组	36	3 ± 1.1 <sup>a</sup>	26 ± 19.1 <sup>a</sup>	7 ± 2.5 <sup>a</sup>

<sup>a</sup>P<0.05 vs 常规治疗组。

表 2 泛影葡胺造影法判定肠梗阻是否需要手术的试验结果 (%)

诊断试验	金标准		合计
	手术	保守治疗	
泛影葡胺未进入结肠	11	1	12
泛影葡胺进入结肠	1	35	36
合计	12	36	48

Kappa统计分析: Kappa = 0.8888, P<0.01。

为选择手术的指征;泛影葡胺组以两次给予泛影葡胺,分别观察24 h内能否进入结肠作为手术标准。最终以术中情况作为判定的金标准。

**统计学处理** 使用SPSS11.0软件。两组留置胃管时间,第1次排气/排便时间,住院天数均用mean±SD表示,两组间数据采用t检验。计算Kappa统计量,验证泛影葡胺造影结果(注入泛影葡胺24 h泛影葡胺后是否进入结肠)与最终是否手术之间的一致性。诊断试验评估泛影葡胺造影法判定患者是否需要手术的价值。P<0.05被差异具有统计学意义。以最后术中情况作为对照,评价MDCT三维重建在肠梗阻中诊断价值。

## 2 结果

常规治疗组患者41例,缓解28例,中转手术率31.70%,泛影葡胺组48例,缓解36例,中转手术率25%。在中转手术率方面,两组存在显著性差异;两组在留置胃管时间,第1次排气/排便时间,住院天数均存在显著性差异(表1)。

常规治疗组中,有13例在保守治疗无效后,出现绞窄性肠梗阻的症状立即进行剖腹探查。泛影葡胺组中在两次口服泛影葡胺后,其中有36例患者造影剂进入结肠,其中31例24 h内缓解,解出大量稀水便或排除大量气体。4例在48 h内缓解。1例观察72 h缓解。12例患者造影剂未进入结肠,其中1例在96 h内缓解,11例行手术治疗,术中发现这些梗阻是无法用保守治疗缓解的,其中黏连成团6例,黏连内疝形成3例,黏连

成角、扭转1例,黏连带压迫1例(表2)。提示泛影葡胺是否进入结肠与最终是否手术之间具有很强的-致性,并具有统计学意义,以最后是否手术作为金标准,以泛影葡胺是否进入结肠作为手术指征,灵敏度 = 91.66%,特异度 = 97.22%,阳性预测值 = 91.66%,阴性预测值 = 97.22%,准确度 = 95.83%。结果表明泛影葡胺造影法能够作为小肠梗阻手术时机判断的有效预测因子(表2)。

所有未缓解的25例病例在术前均行MDCT三维重建,其中肠黏连成角2例,黏连成团8例,黏连带压迫5例,小肠肿瘤1例,内疝2例,肠绞窄5例,肠套叠2例(表3)。

术前MDCT三维重建诊断与临床术后结果对照,梗阻部位符合23例(两例术前判断高位肠管黏连,术后证实为回肠末端的黏连),部位符合率为92%;梗阻病因符合24例(1例术前判断回盲部套叠,术后证实为横结肠肿瘤),病因符合率为95.83%。

## 3 讨论

小肠梗阻是腹部外科中常见的一种疾患,一般仅次于急性阑尾炎和胆道疾病,而居急腹症的第3位<sup>[1]</sup>。肠道一旦发生梗阻或肠道内容物的运行有障碍时,可造成患者全身生理上的紊乱和肠管本身解剖和机能上的变化,严重者往往危及生命。至晚期即使梗阻的情况获得解除,其严重的病理生理和病理解剖变化,亦可能使患者趋于死亡。故肠梗阻是一种常见而严重的疾病,在腹部外科中有其特殊的重要性<sup>[2]</sup>。小肠梗阻的现象在多种情况下均可发生,病因各异,其病理变化和临床表现亦不同,即使是有经验的外科医生,术前诊断为单纯性机械性肠梗阻的病例中有31%手术证实为绞窄性肠梗阻<sup>[3]</sup>,何时才认为保守治疗无效和何时采取外科手术依然未取得一致性意见。目前肠梗阻患者入院后没有一个标准的诊疗流程,该做什么检查?是保守还是手术?何时手术?做什么切口?怎么做?常常是该做的做晚了,不该做的做了,这永远是外

表 3 MDCT三维重建和手术结果的对比

	梗阻原因	手术结果	符合情况
高位小肠梗阻	肠粘连呈角(2例)	末端回肠粘连	部位不符合
	肿瘤(2例)	上段小肠肿瘤	部位病因符合
	内疝(2例)	黏连形成内疝	部位病因符合
低位小肠梗阻	肠扭转, 绞窄(5例)	肠绞窄坏死	部位病因符合
	黏连带压迫(5例)	黏连带压迫	部位病因符合
	回盲部套叠(1例)	横结肠肿瘤	病因不符合
	黏连成团(8例)	肠管黏连成团	部位病因符合

## ■创新盘点

本研究的创新点是在肠梗阻中两次使用泛影葡胺, 并将泛影葡胺和多排CT的三维重建在肠梗阻中联合、序贯使用, 这在国内外文章中使用此方法不多见。

科医生的梦魇, 是一个古老的医学难题。

小肠梗阻的定性诊断并不难, 通过仔细询问病史, 结合临床症状、体征, 必要时加照腹部X线平片便可做出诊断, 但要确定具体梗阻部位却不容易, 即使在X线平片上也只能够粗略判断是高位或低位肠梗阻, 对于梗阻的具体部位及真正病因缺乏准确显示。

76%泛影葡胺是一种离子型高渗性对比剂, 以往主要应用于食管病变的检查, 而应用于胃肠道造影检查少, 我们近年来将泛影葡胺用于肠梗阻的诊治中取得了良好效果。76%泛影葡胺是一种离子型高渗性对比剂, 在肠腔内的渗透压约1900 mmol/L(为细胞外液渗透压的6倍), 可将细胞外液、血管内液引入肠腔, 从而稀释、增加肠内容物, 同时减轻局部肠管水肿, 增加肠管梯度压, 刺激肠管蠕动, 缓解肠梗阻<sup>[4]</sup>, 因此临床可用于肠梗阻患者的保守治疗。

本研究中使用泛影葡胺组的患者的手术中转率明显低于常规治疗组, 且患者排气/排便时间, 住院时间也明显低于常规治疗组。说明泛影葡胺对黏连性肠梗阻有较好的治疗作用。对保守治疗48 h仍无好转的患者, 通过泛影葡胺消化系造影, 观察对比剂在胃肠道中的位置及通过情况, 可确定梗阻部位以及梗阻是否完全, 判断有无黏连松懈手术指征<sup>[5]</sup>, 一般情况下24 h内对比剂在结肠内显影且病情缓解者, 可继续保守治疗, 否则需手术探查<sup>[6]</sup>。目前的文献大多为单次使用泛影葡胺的研究结果<sup>[7]</sup>, 我们认为根据24 h内造影剂未进入结肠就行手术治疗, 也许会给一部分不该手术的患者带来手术损伤。本研究也提示: 肠梗阻的患者在口服泛影葡胺后, 有相当一部分患者24 h后解大量稀水便, 肠梗阻症状明显缓解, 避免手术治疗。但仍有部分患者在第1次口服泛影葡胺24 h后不能有效缓解症状, 也无明显肠绞窄征象, 对于这部分患者, 我们再次

给予泛影葡胺, 经过两次给药后有部分患者从中受益, 肠梗阻症状得到缓解, 从而避免了手术治疗, 从而提示两次泛影葡胺应用48 h后, 造影剂未进入结肠, 临床症状无改善的患者继续保守治疗很难成功, 必须采取手术治疗。但是临床上也出现由于各种原因保守48 h无效, 但并没有手术, 48 h后出现肠梗阻缓解的, 这也说明了肠梗阻的治疗的多样性, 复杂性和无规律性。本研究中就出现1例72 h后缓解的。我们认为以上情况毕竟是少数, 不能以点带面。本研究显示: 口服泛影葡胺判断肠梗阻是否需要手术的灵敏度为91.66%, 特异度为97.22%, 和国外相关研究结果基本相同<sup>[8]</sup>。说明口服泛影葡胺是判断肠梗阻手术时机的一个简便有效的办法, 特别适合在基层医院推广。

近年来, 多层CT检查技术的发展, 极大提高了小肠梗阻的诊断水平。MDCT拥有各向同性的特征, 能提供高质量的多平面重建 (multiplanar reformation, MPR) 显像, 更有助于判断肠梗阻部位、病因及其他并发症<sup>[9]</sup>。胃肠道走行于腹膜间或腹膜后, 周围有良好的脂肪间隙作衬托, 同时由于管腔内以粪便和水分为主, MDCT可以很好地显示肠壁厚度及肠腔形态的变化<sup>[10]</sup>。在发现梗阻部位后又可采用多平面重建的方式, 不仅可以显示病灶本身, 还可显示周围情况, 这对梗阻原因的判断有很大帮助。MDCT在肠系膜血管的显示上也具有很大的优势, 快速扫描可以保证在增强扫描时抓住准确的时间窗, 以获得最佳增强效果<sup>[11]</sup>; 薄层扫描又可以很好地显示肠系膜血管; 在配合最大密度投影MIP、多平面重建MPR、容积再现VRT等图像后处理技术, 能够更有效显示肠系膜血管的全貌, 对于伴有血运障碍的绞窄性肠梗阻的诊断有很大的帮助, 尤其对于减少绞窄性肠梗阻切除肠管有积极预防意义<sup>[12]</sup>。关于MDCT征象对肠梗阻病因的诊断



## ■同行评价

本文方法独特,具有一定的创新性和实用性。

如下: (1)黏连性肠梗阻: 黏连性肠梗阻的原因有可能是术后及炎症导致。MDCT征象为: 肠管走行突然扭曲成角, 且清晰可见条带状黏连或压迫带。另外, 临床上若排除其他原因引起的肠梗阻, 即使无确切黏连带显示也应考虑黏连性肠梗阻的可能; (2)肿瘤性肠梗阻: MDCT征象为: 移行区肠腔狭窄僵硬, 肠壁增厚伴强化, 而梗阻上端肠管扩张, 积气积液; (3)腹部疝气所致肠梗阻: 多见腹外疝, MPR图像冠状位可完整显示疝全貌及与腹部肠管的关系; (4)麻痹性肠梗阻: 因各种原因导致肠胃丧失动力, 而肠内容物通过障碍。MDCT征象显示为大小肠充气扩张及气液平面外, 还有可能为腹膜炎等原发病变; (5)血运性肠梗阻: 是绞窄性肠梗阻, 指除肠管梗阻外, 还出现肠壁的血运障碍。MDCT征象为: 肠壁对称变厚, 密度变高, 分布阶段性, 有分层征象, 增强扫描病变段肠壁强化不明显。延迟扫描有缓慢强化征象; 肠系膜模糊积液; 有肠扭转时可见“鸟嘴征”与“漩涡征”; 肠壁, 门脉内积气、短期出现腹水; 肠系膜缺血, 水肿, 呈现“缆绳征”<sup>[13]</sup>; (6)其他原因肠梗阻: 像是肠扭转、肠套叠, 以及腹腔内邻近恶性肿瘤的累及浸润等。一般会有原发灶, 较容易诊断。

本组病例显示: MDCT三维重建诊断肠梗阻病变部位符合率92%, 病因符合率95.83%, 说明MDCT三维重建对肠梗阻的病变部位和原因有较高的诊断价值, 能够为制定手术方案提供更为详细的信息, 最大限度地减少手术损伤, 减少剖腹探查, 保障手术安全。但MDCT对于肠梗阻的诊断也有其局限性: 由于受到患者结肠内残留物、充气、移动等影响导致成像效果不佳, 有可能在诊断中出现假阳性或者假阴性结果<sup>[14]</sup>。本组病例中有3例在病变部位和病因上出现误判。另外, MDCT的三维重建的效果与操作者的经验有很大关系, 存在人为将病变排除在外或将非病变划入。另外, MDCT的射线剂量大, 不宜重复检查。

本研究认为所有小肠梗阻患者入院后在病情允许的情况下可以首先胃管注入泛影葡胺两次, 观察造影剂是否在48 h内进入结肠且缓解, 以决定是否需要手术; 决定手术的在术前行MDCT三维重建, 以利于梗阻原因的了解和部位的确定。为手术安全提供保障。将口服泛影葡胺

和MDCT三维重建联合, 序贯使用在肠梗阻的诊断和治疗过程中可以大大提高诊断和治疗的效率和效果, 做到及时、准确和经济最优化。

## 4 参考文献

- 1 钱礼. 腹部外科学. 北京: 人民卫生出版社, 2006: 323
- 2 Losacco T, Santacroce L. [Treatment of bowel obstruction in our own experience]. *Clin Ter* 2005; 156: 89-92 [PMID: 16048027]
- 3 Napierkowski JJ, Maydonovitch CL, Belle LS, Brand WT, Holtzmuller KC. Wireless capsule endoscopy in a community gastroenterology practice. *J Clin Gastroenterol* 2005; 39: 36-41 [PMID: 15599208]
- 4 李可. 经胃管注入泛影葡胺治疗粘连性小肠不全梗阻. *基层医学论坛* 2011; 9: 859-859
- 5 Choi HK, Law WL, Ho JW, Chu KW. Value of gastrografen in adhesive small bowel obstruction after unsuccessful conservative treatment: a prospective evaluation. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 3742-3745 [PMID: 15968731]
- 6 张毅, 侯勇, 侯昌映, 徐茂林, 潘雷. 泛影葡胺胃肠道造影在粘连性肠梗阻中的临床应用. *中国普外基础与临床杂志* 2011; 5: 595-596
- 7 Yen CH, Chen JD, Tui CM, Chou YH, Lee CH, Chang CY, Yu C. Internal hernia: computed tomography diagnosis and differentiation from adhesive small bowel obstruction. *J Chin Med Assoc* 2005; 68: 21-28 [PMID: 15742859]
- 8 Chen SC, Lee CC, Hsu CY, Yen ZS, Fang CC, Ma MH, Chen WJ, Lai HS, Lee PH, Lin FY, Chen WJ. Progressive increase of bowel wall thickness is a reliable indicator for surgery in patients with adhesive small bowel obstruction. *Dis Colon Rectum* 2005; 48: 1764-1771 [PMID: 15991069]
- 9 Horton KM, Fishman EK. Multidetector-row computed tomography and 3-dimensional computed tomography imaging of small bowel neoplasms: current concept in diagnosis. *J Comput Assist Tomogr* 2004; 28: 106-116 [PMID: 14716243]
- 10 Iyer RB, Silverman PM, DuBrow RA, Charnsangavej C. Imaging in the diagnosis, staging, and follow-up of colorectal cancer. *AJR Am J Roentgenol* 2002; 179: 3-13 [PMID: 12076894]
- 11 Chung CC, Meng WC, Yu SC, Leung KL, Lau WY, Li AK. A prospective study on the use of water-soluble contrast follow-through radiology in the management of small bowel obstruction. *Aust N Z J Surg* 1996; 66: 598-601 [PMID: 8859158]
- 12 Farid M, Fikry A, El Nakeeb A, Fouda E, Elmetwally T, Yousef M, Omar W. Clinical impacts of oral gastrografen follow-through in adhesive small bowel obstruction (SBO). *J Surg Res* 2010; 162: 170-176 [PMID: 19524265 DOI: 10.1016/j.jss.2009.03.092]
- 13 刘静, 冯美意, 周志娟, 陈丽芸, 潘汝群. 结肠低张灌注法提高结肠癌CT成像质量的临床研究. *护理研究* 2010; 18: 800-801
- 14 Holmdahl L, Risberg B. Adhesions: prevention and complications in general surgery. *Eur J Surg* 1997; 163: 169-174 [PMID: 9085057]

编辑 田滢 电编 鲁亚静





# 异丙酚联合瑞芬太尼与七氟醚麻醉方式的临床对比

金学勇, 李玉石

金学勇, 李玉石, 新疆生产建设兵团第二师库尔勒医院麻醉科 新疆维吾尔自治区库尔勒市 841000

金学勇, 副主任医师, 主要从事临床麻醉、疼痛治疗的研究。

作者贡献分布: 金学勇负责论文研究的设计、资料收集及撰写; 李玉石负责文章的资料收集与统计处理。

通讯作者: 金学勇, 副主任医师, 841000, 新疆库尔勒市交通西路, 新疆生产建设兵团第二师库尔勒医院麻醉科, tmnf624@126.com

收稿日期: 2014-03-24 修回日期: 2014-04-22

接受日期: 2014-05-26 在线出版日期: 2014-06-28

## Anesthetic effect of propofol plus fentanyl vs sevoflurane

Xue-Yong Jin, Yu-Shi Li

Xue-Yong Jin, Yu-Shi Li, Department of Anesthesiology, the Xinjiang Production and Construction Corps Second Division Korla Hospital, Korla 841000, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China

Correspondence to: Xue-Yong Jin, Associate Chief Physician, Department of Anesthesiology, the Xinjiang Production and Construction Corps Second Division Korla Hospital, Jiaotong West Road, Korla 841000, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China. tmnf624@126.com

Received: 2014-03-24 Revised: 2014-04-22

Accepted: 2014-05-26 Published online: 2014-06-28

## Abstract

**AIM:** To compare the anesthetic effect of propofol plus fentanyl vs sevoflurane in gynecological laparoscopic operations and assess their effect on the digestive system and the patient's quality of life.

**METHODS:** One hundred and fifty-eight gynecologic patients who underwent elective laparoscopic operations at our hospital between June 2011 and June 2013 were randomly divided into two groups ( $n = 79$  for each group): an observation group and a control group. The observation group was anesthetized with propofol combined with fentanyl, while the control group received sevoflurane for anesthesia. The anesthetic effect, adverse reactions of the digestive system, and the patient's quality of life were compared between the two groups.

**RESULTS:** The operations were successful in all the subjects. There was no significant difference in the anesthetic effect between the observation

group and control group ( $P > 0.05$ ). The number of patients who developed nausea and vomiting and their severity in the observation group were significantly lower than those in the control group ( $P < 0.05$ ). The patient's quality of life was significantly better in the observation group than in the control group ( $P < 0.05$ ).

**CONCLUSION:** Propofol combined with fentanyl in gynecological laparoscopic operations has better anesthetic effect and less impact on the digestive system and can therefore improve the quality of life of patients.

© 2014 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

**Key Words:** Anesthesia; Gynecological operation; Laparoscopy; Digestive system; Quality of life

Jin XY, Li YS. Anesthetic effect of propofol plus fentanyl vs sevoflurane. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(18): 2637-2640 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/2637.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i18.2637>

## 摘要

**目的:** 对两种妇科腹腔镜麻醉方式对患者消化系统及生活质量的影响进行比较, 寻求较佳的麻醉方式用于临床推广使用。

**方法:** 选取2011-06/2013-06于我院行腹腔镜择期手术的妇科患者158例为研究对象, 采用随机数字表法将其分为两组, 每组79例。一组使用异丙酚联合瑞芬太尼进行麻醉, 为观察组; 一组使用七氟醚进行麻醉, 为对照组。对两组研究对象麻醉效果、术后出现的消化系统不良反应及生活质量进行比较及统计学分析。

**结果:** 两组研究对象均顺利完成手术, 麻醉效果的比较中观察组略高于对照组, 但不具有显著差异性( $P > 0.05$ ); 在对消化系统的影响比较中, 观察组出现恶心呕吐症状的病例数及程度均低于对照组, 且具有显著差异性( $P < 0.05$ ); 在生活质量的比较中观察组优于对照组, 且具有显著差异性( $P < 0.05$ )。

## ■背景资料

因妇科腹腔镜手术需要建立CO<sub>2</sub>气腹增加腹部的压力, 导致胃肠道缺氧, 增加胃肠道的黏膜敏感性, 使得肠道血流灌注减少, 增加了缺血损伤的发生率, 进而导致机体多器官、多系统的功能障碍, 临床表现为患者常出现恶心呕吐等典型的胃肠道反应。异丙酚联合瑞芬太尼的麻醉方式应用于妇科腹腔镜手术的麻醉中, 在确保麻醉效果的基础上, 降低了恶心呕吐的发生率, 降低了手术对患者消化系统的影响, 从而改善了患者的生活质量, 具有重要的临床价值, 成为妇科腹腔镜手术最佳麻醉方式。

## ■同行评议者

唐文富, 副教授, 四川大学华西医院中西医结合科

## ■研发前沿

异丙酚联合瑞芬太尼麻醉用于妇科腹腔镜手术麻醉中能够有效降低恶心呕吐等胃肠道的不良反应。有研究证实,异丙酚联合瑞芬太尼麻醉能够改善胃肠道的血清变化,进而改善腹腔镜手术对消化系统的影响,具有重要的临床价值。

**结论:** 异丙酚联合瑞芬太尼麻醉用于妇科腹腔镜手术的麻醉中具有疗效显著,对消化系统影响小等优势,从而改善患者的生活质量,具有重要的临床价值。

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有。

**关键词:** 麻醉方法; 妇科手术; 腹腔镜; 消化系统; 生活质量

**核心提示:** 异丙酚联合瑞芬太尼麻醉用于妇科腹腔镜手术的麻醉在确保麻醉效果的基础上,减轻了药物对胃肠道的影响,从而减少恶心呕吐等并发症发生,进而改善患者的生活质量。应用于临床具有重要的价值。

金学勇, 李玉石. 异丙酚联合瑞芬太尼与七氟醚麻醉方式的临床对比. 世界华人消化杂志 2014; 22(18): 2637-2640 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/2637.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v22.i18.2637>

## 0 引言

随着微创技术的发展,腹腔镜微创手术以其疗效显著、创伤小、安全性高等优势,在临床广泛应用,并得到了医患的认可。但由于手术中使用的麻醉药物具有一定的不良反应,常影响消化、呼吸及神经等系统的功能,导致不良反应,不仅给患者带来痛苦,影响其生活质量,而且还会麻醉的效果,进而影响手术的成败<sup>[1]</sup>。我院对异丙酚联合瑞芬太尼和七氟醚两种麻醉方式对妇科腹腔镜手术患者的消呼吸系统及生活质量的影响进行比较,旨在需求安全有效的手术方式用于临床推广。现将研究的过程及结果简介如下。

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 选取2011-06/2013-06于我院行腹腔镜择期手术的妇科患者158例为研究对象,采用随机数字表法将其分为两组,每组79例。其基本临床资料如下: (1)观察组: 最小22岁,最大68岁,平均年龄42.6岁±12.5岁; 体质量40-68 kg, 平均体质量53.8 kg±4.9 kg; 手术方式: 子宫肌瘤切除术28例; 卵巢肿瘤剥除术32例; 异位妊娠病灶清除术19例; (2)对照组: 年龄22-68岁, 平均年龄42.6岁±12.5岁; 体质量最轻40 kg, 最重68 kg, 平均体质量53.8 kg±4.9 kg; 手术方式: 子宫肌瘤切除术30例; 卵巢肿瘤剥除术29例; 异位妊娠病灶清除术20例(表1)。所有研究对象术前均不伴有

消化系统、免疫系统及内分泌系统疾病,且自愿参与研究。就年龄、体质量、手术方式等一般资料进行组间比较,无显著差异性( $P>0.05$ )。

### 1.2 方法

**1.2.1 术前准备:** 所有研究对象均禁食12 h, 术前半小时肌肉给予0.5 mg阿托品注射液及0.1 g苯巴比妥钠注射液。进入手术室后按常规建立静脉通道,并予以静脉滴注300 mL的复方氯化钠溶液进行扩容治疗<sup>[2]</sup>。术中按8 mL/(kg·h)静脉滴注复方氯化钠溶液。术前静脉注射3 mg格拉司琼<sup>[3]</sup>。取并按常规建立CO<sub>2</sub>气腹,气腹压维持在15 mmHg。

**1.2.2 观察组麻醉:** 观察组研究对象采用异丙酚联合瑞芬太尼进行麻醉,麻醉前给予0.08 mg/kg的咪唑安定、2 μg/kg的瑞芬太尼、2 mg/kg的异丙酚及0.1 mg/kg的维库溴铵进行麻醉诱导。按常规行气管插管,连接麻醉机予以间歇性的正压通气。按照前5 min按10 mg/(kg·h); 6-10 min按7 mg/(kg·h); 10 min后按4 mg/(kg·h)的剂量泵注给予异丙酚维持麻醉<sup>[4]</sup>。分别于切皮前和术中每30 min追加1 μg/kg的瑞芬太尼。若手术过程中患者出现麻醉浅的表现,则按0.5 mg/kg的剂量静脉推注异丙酚,同时增加异丙酚的泵注剂量<sup>[5]</sup>。

**1.2.3 对照组麻醉:** 对照组研究对象采七氟醚进行麻醉,麻醉诱导使用的药物及剂量与观察组一致,参照操作。诱导后以呼出浓度维持在1.5%的剂量,吸入异氟醚维持麻醉<sup>[6]</sup>。分别于切皮前和术中每30 min追加1 μg/kg的芬太尼。若手术过程中患者出现麻醉浅的表现,则将呼气末的七氟醚浓度增加0.5%。手术过程中均分次给予适量的维库溴铵,静脉推注给药以维持肌松。麻醉过程中所有研究对象均进行血压、脉搏、心电图、氧饱和度、呼气末二氧化碳分压、麻醉气体吸入及呼出浓度等指标的监测<sup>[7]</sup>。术后24 h内出现疼痛的患者可给予曲马多栓剂,肛门给药,无效时可肌注定量的强痛定进行止痛。

**1.2.4 观察项目及标准:** (1)麻醉效果: 分别对研究对象手术过程中麻醉浅、术中疼痛、追加药物等对麻醉的效果进行评价: 优秀: 未出现疼痛及麻醉浅表现; 良好: 出现轻微的疼痛或感知,无需追加药物,完成手术; 一般: 出现疼痛,追加药物后完成手术; 无效: 追加药物后仍无法完成手术,需更换麻醉方法; 麻醉效果: 有效率 = [(优秀+良好+一般)/研究病例数×100%]为比较内容<sup>[8]</sup>; (2)消化系统: 统计研究对象术后24 h内出现恶心

## ■相关报道

目前,国内对妇科腹腔镜手术麻醉方式的研究较多,研究均证实异丙酚联合瑞芬太尼麻醉的麻醉效果及安全性较好,且能改善因CO<sub>2</sub>气腹对消化系统的影响,具有重要的临床价值。

表 1 两组研究对象手术对比 ( $n = 79$ )

分组	子宫肌瘤 切除术	卵巢肿瘤 剥除术	异位妊娠病 灶清除术
观察组	28	32	19
对照组	30	29	20

表 2 两组研究对象麻醉效果比较 ( $n = 79$ )

分组	优秀	良好	一般	无效	优良率(%)	有效率(%)
观察组	28	32	16	3	75.9	96.2
对照组	22	28	24	5	63.3	93.8

表 3 两组研究对象消化系统影响情况比较 ( $n = 79$ )

分组	1级	2级	3级	4级	发生率(%)
观察组	67	5	5	2	15.2
对照组	61	2	6	10	22.8

表 4 两组研究对象临床疗效比较 ( $n = 79$ )

分组	血压 下降	牵拉 反应	低血压 综合征	术后 疼痛	发生 率(%)
观察组	3	2	3	8	20.3
对照组	5	4	4	11	30.4

## ■创新盘点

在妇科腹腔镜手术中使用异丙酚联合瑞芬太尼麻醉,在常规对麻醉效果及安全性研究的基础上,对麻醉对患者消化系统及生活质量的影响进行比较,更加科学、合理、有效地证实异丙酚联合瑞芬太尼麻醉用于妇科腹腔镜手术中的临床价值,为临床推广使用提供依据。

呕吐的病例数及程度,作为药物对消化系统影响的评价内容。按照WHO的标准对恶心呕吐进行分级:1级:未出现恶心呕吐症状;2级:出现轻微的恶心和腹部不适等症状,不伴有呕吐;3级:同时出现恶心呕吐等症状,但未吐出胃内容物;4级:出现严重的呕吐,呕出胃液等胃内容物,且不经药物治疗无法好转。恶心呕吐发生率 = 发生病例/研究病例数  $\times 100\%$ <sup>[9]</sup>; (3)生活质量:对患者出现的血压下降、牵拉反应、仰卧位低血压综合征及术后疼痛等进行统计,作为生活质量的评价内容。发生率越低,生活质量越高<sup>[10]</sup>。

**统计学处理** 由专人收集数据并录入SPSS19.0软件进行统计处理,研究数据以 $\text{mean} \pm \text{SD}$ 表示,组间数据比较采用方差分析( $F$ )。采用 $\chi^2$ 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 麻醉效果** 两组研究对象均顺利完成手术,麻醉效果的比较中观察组略高于对照组,但不具有显著差异性( $P > 0.05$ ),但在麻醉优良率的比较中,观察组优于对照组,且具有显著差异性( $P < 0.05$ )(表2)。

**2.2 消化系统** 在对消化系统的影响比较中,观察组出现恶心呕吐症状的病例数及程度均低于对照组,且具有显著差异性( $P < 0.05$ ),由此证实观察组麻醉方法对患者的消化系统影响较小(表3)。

**2.3 生活质量** 对患者出现的血压下降、牵拉反应、仰卧位低血压综合征及术后疼痛等进行统计以评价麻醉对其生活质量的影响。在生活质量的比较中观察组优于对照组,且具有显著差异性( $P < 0.05$ )(表4)。

## 3 讨论

消化系统是接受食物、吸收营养的重要系统,

也是人体最大的系统,维持着人体的各项基本功能。在病理状态下,消化系统的重要器官胃肠道的黏膜敏感性较高,其血流灌注减少,增加了缺血损伤的发生率,进而导致机体多器官、多系统的功能障碍,导致不良预后<sup>[11]</sup>。因此临床麻醉及治疗方法对消化系统功能的影响,不仅直接影响临床疗效,而且还会影响患者的生活质量及治疗依从性,甚至会导致疾病恶化<sup>[12]</sup>。因此对患者消化系统功能的影响成为评价妇科麻醉方式选择的重要指标,应引起临床和研究的重视。

随着腹腔镜微创手术技术的发展,其在妇科疾病治疗中的应用越来越多,临床研究证实,腹腔镜手术因需建立 $\text{CO}_2$ 气腹,对患者的消化系统有着直接的影响,临床表现为患者常出现恶心呕吐等典型的胃肠道反应<sup>[13]</sup>。近年来,临床将异丙酚联合瑞芬太尼的麻醉方式用于妇科腹腔镜手术的麻醉中,在确保麻醉效果的基础上,降低了恶心呕吐的发生率,降低了手术对患者消化系统的影响,从而改善了患者的生活质量,具有重要的临床价值<sup>[14]</sup>。虽然临床研究对异丙酚的镇吐作用机制尚未得出明确的结论,但研究数据已证实丙酚联合瑞芬太尼用于妇科腹腔镜手术麻醉中能够改善治疗对患者消化系统的影响<sup>[15]</sup>。

我院以腹腔镜择期手术的妇科患者为研究对象,分别采用异丙酚联合瑞芬太尼和七氟醚两种麻醉方法进行麻醉,对其麻醉效果、消化系统影响及生活质量等进行比较,旨在寻求最佳的麻醉方式用于临床推广使用。研究结果证实,异丙酚联合瑞芬太尼麻醉组的麻醉效果优于七氟醚组,但无显著差异性( $P > 0.05$ ),而麻醉优良率的比较中,异丙酚联合瑞芬太尼优于七氟醚组,且具有显著差异性( $P < 0.05$ )。在异丙

## ■应用要点

将异丙酚联合瑞芬太尼麻醉方式用于妇科腹腔镜手术麻醉中的麻醉效果、对消化系统的影响等与七氟醚麻醉进行对比。



### ■同行评价

异丙酚联合瑞芬太尼麻醉用于妇科腹腔镜手术麻醉的临床价值已得到临床的广泛认可,但由于妇科腹腔镜手术治疗的疾病繁多,患者身体素质各异,异丙酚联合瑞芬太尼麻醉对消化系统的影响机制还有但研究等问题,使得对异丙酚联合瑞芬太尼麻醉用于妇科腹腔镜手术麻醉的临床价值更具有可行性和必要性。

酚联合瑞芬太尼组出现恶心呕吐症状的病例数及程度均低于七氟醚组,且具有显著差异性( $P<0.05$ ),由此证实异丙酚联合瑞芬太尼麻醉方法对患者的消化系统影响较小。就其他并发症发生率比较以衡量麻醉方法对生活质量的影响,异丙酚联合瑞芬太尼麻醉仍具有显著优势。由此证实,异丙酚联合瑞芬太尼麻醉具有较好的麻醉效果,对患者消化系统及生活质量的影响相对较小,应用于妇科腹腔镜手术中具有重要的价值。

总之,异丙酚联合瑞芬太尼麻醉用于妇科腹腔镜手术的麻醉中具有疗效显著,对消化系统影响小等优势,从而改善患者的生活质量,具有重要的临床价值。

### 4 参考文献

- 1 宋瑞凤,程桥,田首元,王建华.不同全身麻醉方式对老年消化道肿瘤患者手术后早期认知功能的影响.中国药物与临床 2012; 22: 426-428
- 2 孟庆贤.低剂量布比卡因联合芬太尼与布比卡因在剖宫产术中麻醉效果的比较.中国医疗前沿 2011; 24: 233-235
- 3 何三江.七氟烷麻醉在妇科腹腔镜手术中的临床应用效果观察.中国保健营养·上旬刊 2014; 21: 126-128
- 4 钟爱彬.硬膜外阻滞复合静脉全麻在腹腔镜辅助阴式子宫全切术中的应用.中国现代药物应用 2010; 4:

632-635

- 5 Bax C, de Jong M, Koppenjan J. Implementing evidence-based policy in a network setting: road safety policy in the Netherlands. *Public Adm* 2010; 88: 871-884 [PMID: 20925155]
- 6 姜慧萍,陆美英,张琦.不同麻醉方式对宫外孕腹腔镜手术患者排尿功能影响的研究.全科医学临床与教育 2011; 22: 322-323
- 7 Tonelli SM, Donham KJ, Leedom-Larson K, Sanderson W, Purschwitz M. Retrofitting tractors with rollover protective structures: perspective of equipment dealers. *J Agric Saf Health* 2009; 15: 365-375 [PMID: 19967910]
- 8 尚利伟.曲马多与芬太尼静脉复合麻醉的效果比较分析.医药论坛杂志 2012; 33: 92-95
- 9 马双成,李艳琴.两种麻醉方式在妇科腹腔镜手术中的效果观察.医学理论与实践 2012; 25: 465-468
- 10 张立冬.硬膜外阻滞复合静脉全麻在腹腔镜辅助阴式子宫全切术中的应用.辽宁医学杂志 2012; 28: 232-235
- 11 杨艳辉.2种麻醉方法在妇科腹腔镜手术中胃肠道保护作用的比较.现代中西医结合杂志 2013; 22: 2592-2594
- 12 秦文燕.妇科全麻腹腔镜手术患者术后麻醉恢复期躁动的影响分析.中国保健营养·上旬刊 2013; 23: 566-568
- 13 胡兵.妇科腹腔镜手术两种麻醉方式对比研究.医药前沿 2013; 20: 194-195
- 14 耿一博.昂丹司琼预防妇科腹腔镜手术恶心呕吐的Meta分析.国际麻醉学与复苏杂志 2013; 34: 363-365
- 15 满忠,袁瑞侠,高志秋,王厚清.两种麻醉方法对妇科腹腔镜手术患者应激反应的影响.腹腔镜外科杂志 2010; 21: 136-139

编辑 田滢 电编 鲁亚静



# 复方枸橼酸阿尔维林治疗功能性腹痛综合征的疗效

刘宁, 练海燕, 郭伟强, 潘美云

刘宁, 练海燕, 郭伟强, 潘美云, 柳州市人民医院消化内科 广西壮族自治区柳州市 545006

刘宁, 主治医师, 主要从事消化系统疾病的临床与内镜诊治工作。

作者贡献分布: 此课题由刘宁设计; 研究过程由刘宁、郭伟强及潘美云共同完成; 练海燕对此研究提供指导、技术支持; 数据分析、论文写作由刘宁完成。

通讯作者: 刘宁, 主治医师, 545006, 广西壮族自治区柳州市城中区文昌路8号, 柳州市人民医院消化内科。

october001@163.com

电话: 0772-2662769

收稿日期: 2014-03-14 修回日期: 2014-04-30

接受日期: 2014-05-06 在线出版日期: 2014-06-28

## Clinical efficacy of compound alverine citrate in treatment of functional abdominal pain syndrome

Ning Liu, Hai-Yan Lian, Wei-Qiang Guo, Mei-Yun Pan

Ning Liu, Hai-Yan Lian, Wei-Qiang Guo, Mei-Yun Pan, Department of Gastroenterology, Liuzhou People's Hospital, Liuzhou 545006, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Correspondence to: Ning Liu, Attending Physician, Department of Gastroenterology, Liuzhou People's Hospital, 8 Wenchang Road, Chengzhong District, Liuzhou 545006, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China. october001@163.com

Received: 2014-03-14 Revised: 2014-04-30

Accepted: 2014-05-06 Published online: 2014-06-28

## Abstract

**AIM:** To investigate the efficacy, cost-effectiveness and adverse reactions of compound alverine citrate in treating patients with functional abdominal pain syndrome (FAPS).

**METHODS:** Eighty-two patients with FAPS were randomized into a study group and a control group to receive compound alverine citrate soft capsules and trimebutine maleate, respectively, for 6 wk. The efficacy, cost-effectiveness ratio and adverse reactions were compared between the two groups.

**RESULTS:** The overall response rate in the study group was superior to that in the control group (75.76% vs 30.00%,  $P < 0.01$ ). The abdominal pain score in the study group was decreased

significantly compared with pretreatment value ( $P < 0.01$ ). The abdominal pain score in the study group was significantly lower than that in the control group ( $P < 0.05$ ). No adverse reactions were found in this study.

**CONCLUSION:** Compound alverine citrate is effective in treating FAPS patients with few adverse reactions.

© 2014 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

**Key Words:** Compound alverine citrate; Functional abdominal pain syndrome; Cost-effectiveness; Adverse reactions

Liu N, Lian HY, Guo WQ, Pan MY. Clinical efficacy of compound alverine citrate in treatment of functional abdominal pain syndrome. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(18): 2641-2644 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/2641.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i18.2641>

## 摘要

**目的:** 观察复方枸橼酸阿尔韦林治疗功能性腹痛综合征(functional abdominal pain syndrome, FAPS)的疗效、费用和不良反应。

**方法:** 67例功能性腹痛综合征患者随机分为两组, 分别口服复方枸橼酸阿尔韦林软胶囊、马来酸曲美布汀分散片治疗, 共6 wk, 评价疗效、费用-效益比(C/E)及药物不良反应。

**结果:** 研究组治疗总有效率明显优于对照组, 分别为75.76%和30.00% ( $P < 0.01$ )。研究组腹痛评分较治疗前显著下降 ( $P < 0.01$ ), 且显著低于对照组治疗后评分 ( $P < 0.05$ )。两组患者均未发现严重不良反应。

**结论:** 复方枸橼酸阿尔韦林治疗功能性腹痛综合征疗效显著且不良反应发生率低。

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有。

**关键词:** 复方枸橼酸阿尔韦林; 功能性腹痛; 费用-

## ■背景资料

功能性腹痛综合征(functional abdominal pain syndrome, FAPS)是以腹痛为主要临床表现的功能性胃肠病, 在消化内科临床工作中时常遇到, 常常治疗效果差, 患者多次、反复就诊, 花费大量医疗资源。临床予复方枸橼酸阿尔韦林治疗该病的临床研究目前尚较少。

## ■同行评议者

刘克辛, 教授, 大连医科大学临床药理学教研室

## ■ 研究前沿

当前缓解症状是FAPS的主要治疗目标,故探索个性化和选择更针对病理生理学发病机制的治疗策略是临床治疗学研究的重点之一。功能性胃肠病新罗马Ⅲ亚型分类为临床药物治疗提供新的思路。复方枸橼酸阿尔韦林通过调节肠道的基础和刺激运动、减少5-HT对内脏的早期痛觉作用来缓解腹痛症状。

## ■ 相关报道

Bueno的一项大鼠模型动物实验表明阿尔韦林和二甲硅油联合能有效改善直肠扩张应激引起的内脏高敏感性。钟英强、袁耀宗分别用复方枸橼酸阿尔韦林软胶囊和曲美布汀治疗肠易激综合征均取得理想疗效。在2010年《肠易激综合征亚洲共识》中复方枸橼酸阿尔韦林被推荐为一线选择。

## 效益; 药物不良反应

**核心提示:** 复方枸橼酸阿尔韦林治疗功能性腹痛综合征(functional abdominal pain syndrome)疗效显著且不良反应发生率低。

刘宁, 练海燕, 郭伟强, 潘美云. 复方枸橼酸阿尔韦林治疗功能性腹痛综合征的疗效. 世界华人消化杂志 2014; 22(18): 2641-2644  
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/2641.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v22.i18.2641>

## 0 引言

功能性腹痛综合征(functional abdominal pain syndrome, FAPS)是以持续或近乎持续的腹痛为主要临床表现的功能性胃肠病(functional gastrointestinal disorders, FGIDs)<sup>[1]</sup>,我国不明原因腹痛的重要原因之一。FAPS的病因和发病机制至今尚未完全明确,治疗上主要是以缓解症状为主的个体化治疗,往往治疗周期长、症状反复、治疗效果不理想。以复方枸橼酸阿尔韦林治疗FAPS的随机对照临床研究目前尚较少,本研究旨在观察该制剂治疗功能性腹痛综合征的疗效、费用和不良反应,并予马来酸曲美布汀进行比较。

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 选择2013-03/2014-01于柳州市人民医院消化内科门诊就诊的患者67例,年龄16-60岁;功能性腹痛综合征诊断符合罗马Ⅲ标准<sup>[1]</sup>,均完善胃肠镜、胶囊内镜或小肠钡餐检查排除胃肠道器质性疾病;无心血管、肝、肾、脑、造血系统等严重原发病,无恶性肿瘤、精神或严重神经症;无枸橼酸阿尔韦林、西甲硅油和马来酸曲美布汀过敏史;非妊娠或哺乳期妇女;患者书面知情同意。剔除依从性差、不按医嘱服药、使用其他影响疗效判断的药物、拒绝继续服药及服药期间出现严重药物不良反应的病例。

## 1.2 方法

**1.2.1 研究设计:** 随机分入研究组和对照组。研究组36例,男15例,女21例,男女性别比:1:1.4,年龄25-57岁,平均34.4岁±7.4岁,其中有3例未复诊而失访,完成研究者33例;对照组31例,男12例,女19例,男女性别比:1:1.58,年龄20-59岁,平均32.6岁±8.2岁,其中有1例未复诊而失访,完成研究者30例。研究组口服复方枸橼酸阿尔韦林软胶囊(商品名:乐健素,法国优德制药厂,每粒胶囊含枸橼酸阿尔韦林60 mg,西甲硅

表 1 研究组和对照组治疗前后腹痛症状评分比较 (mean ± SD)

分组	n	腹痛积分	P值
研究组			< 0.01
治疗前	36	10.56 ± 1.07	
治疗后	33	3.26 ± 0.42 <sup>b</sup>	
对照组			> 0.05
治疗前	31	10.20 ± 0.94	
治疗后	30	8.52 ± 0.79	

<sup>b</sup>P<0.01 vs 对照组治疗后。

油300 mg,进口药品注册证号: JX20090207)1粒, tid, 共6 wk。对照组口服马来酸曲美布汀分散片(商品名: 尼为孚,浙江昂利康制药有限公司,100 mg/片,国药准字: H20040882)200 mg, tid, 共6 wk。分别观察比较两组治疗2及6 wk末的疗效。

**1.2.2 观察指标:** 腹痛程度采用0-10数字分级法评分,0为无疼痛(0分),1-3为轻度疼痛(1分),4-6为中度疼痛(2分),7-10为重度疼痛(3分);每周发作次数为0、<3、3-4和≥5次分别评为0、1、2、3分;每周累计腹痛时间为0、1-2和≥3 d分别评为0、1、2、3分;疼痛范围为0、1、2、3和>3个部位分别评为0、1、2、3分。以上4项评分之和为腹痛积分。

**1.2.3 疗效评价标准:** 腹痛症状疗效分为缓解、有效、进步和无效。缓解: 用药后症状消失,症状积分为0;有效: 症状明显减轻,症状积分较用药前下降≥70%, <100%;进步: 症状有所减轻,症状积分较用药前下降≥30%, <70%;无效: 症状较服药前无明显减轻,症状积分较用药前下降<30%。总有效率 = 缓解率 + 有效率。

**1.2.4 药物经济学分析:** 比较两组药物费用,以药物经济学方法计算费用-效益比(C/E)。C/E = 6 wk总费用(元)/总疗效(%)。

**统计学处理** 采用SPSS13.0软件包进行数据处理。计量资料以mean ± SD表示,两组间比较采用t检验;计数资料以率或比值表示,组间比较采用χ<sup>2</sup>检验。P<0.05为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 腹痛症状评分** 两组治疗前腹痛程度评分无明显差异;治疗第6周末,研究组腹痛评分较治疗前显著下降(P<0.01),且显著低于对照组治疗后评分(P<0.01);对照组较治疗前腹痛评分无明显差异(表1)。



表 2 研究组和对照组疗效比较

分组	n	缓解(n)	有效(n)	进步(n)	无效(n)	总有效率(%)
研究组	33	10	15	5	3	75.76 <sup>a</sup>
对照组	30	5	4	16	5	30.00

<sup>a</sup> $P < 0.05$  vs 对照组.

2.2 疗效分析 治疗第6周末研究组疗效显著优于对照组( $P < 0.05$ )(表2).

2.3 药物经济学分析 复方枸橼酸阿尔维林软胶囊价格为6.50元/粒, 马来酸曲美布汀分散片价格为0.96元/片. 研究组和对照组6 wk总费用分别为819.00元/例和241.92元/例. 以药物经济学方法计算C-E比得出研究组和对照组C/E值分别为10.81和8.06, 表明研究组与对照组相比并无C-E优势.

2.4 药物不良反应 研究组出现便秘1例, 对照组出现口干、头晕各1例; 均无严重不良反应出现. 以上不良反应病例均较轻微, 对日常生活、工作无影响, 并坚持至疗程结束, 停药后上述症状自行消失.

### 3 讨论

FAPS是一种少见的功能性胃肠病, 患者腹痛程度较重, 部位多不固定, 与进食、排便等生理活动不相关, 常合并焦虑、抑郁等心理精神问题, 明显影响患者的日常活动<sup>[2]</sup>. 近年来随着相关学科的进展, 如神经胃肠病学、功能性影像学、心理学以及受体药理学的新发现, 人们对FAPS的认识已提高到一个新的层次, 目前认为其发病机制复杂, 涉及脑-肠轴的多个层面, 可能与内脏高敏感、中枢神经系统认知和处理异常、精神心理因素等有关<sup>[3-6]</sup>. 当前缓解症状是FAPS的主要治疗目标, 故探索个性化和选择更针对病理生理学发病机制的治疗策略是FAPS临床治疗学研究的重点之一<sup>[7]</sup>. FGIDs的新罗马Ⅲ亚型分类利用症状特征对病理生理学环节的提示作用, 为临床医生选择更个性化和合理的治疗药物提供新的思路<sup>[8,9]</sup>.

复方枸橼酸阿尔维林软胶囊含有枸橼酸阿尔维林(一种源于罂粟碱的活性物质)和西甲硅油(含有二氧化硅的二甲硅油). 在欧洲, 复方枸橼酸阿尔维林软胶囊(乐健素, ACS)用于治疗功能性肠道紊乱相关疾病已有20多年的用药经验, 其成分中的枸橼酸阿尔维林通过调节钙离子通道来影响肠道的基础和刺激运动, 还能与

5-HT<sub>1A</sub>受体结合发挥5-HT拮抗剂的作用, 以减少5-HT对内脏早期痛觉的作用<sup>[10]</sup>, 二甲硅油可改变消化系中存在食糜和黏液内的气泡的表面张力, 使之分解释放已被肠壁吸收, 并通过肠蠕动排出, 有效缓解由胃肠道聚集过多气体而引起的不适, 如腹胀. 一项大鼠模型的动物实验表明阿尔维林和二甲硅油联合能有效改善直肠扩张应激引起的内脏高敏感性<sup>[11]</sup>. 马来酸曲美布汀是一种胃肠道运动节律调节剂, 对消化系的运动有兴奋和抑制双向调节作用<sup>[12]</sup>. 复方枸橼酸阿尔维林软胶囊和曲美布汀在治疗肠易激综合征中均取得理想疗效<sup>[13-15]</sup>, 并在2010年《肠易激综合征亚洲共识》中推荐为一线选择<sup>[16]</sup>. 本研究结果显示, 复方枸橼酸阿尔维林软胶囊对FAPS腹痛症状的疗效显著, 且明显优于马来酸曲美布汀. 两种药物不良反应发生率无明显差异且程度轻微, 耐受性均良好. 本研究仅基于复方枸橼酸阿尔维林调节肠道运动及降低内脏高敏感性理论, 但考虑到FAPS发病机制复杂其常合并心理精神问题, 目前未见到该药治疗FAPS的大规模、多中心、随机、双盲研究, 故复方枸橼酸阿尔维林在FAPS治疗中的地位仍需大量且长时间的临床观察.

总之, 本研究显示复方枸橼酸阿尔维林治疗FAPS总有效率令人满意, 为FAPS的临床治疗提供了一种安全、有效的选择.

### 4 参考文献

- 1 Drossman DA. The functional gastrointestinal disorders and the Rome III process. *Gastroenterology* 2006; 130: 1377-1390 [PMID: 16678553 DOI: 10.1053/j.gastro.2006.03.008]
- 2 廖常奎, 王佩秋. 功能性胃肠病的腹痛分型、鉴别诊断与罗马Ⅲ诊断标准的应用. *世界华人消化杂志* 2008; 16: 675-679
- 3 Sperber AD, Drossman DA. Review article: the functional abdominal pain syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 33: 514-524 [PMID: 21204888 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2010.04561.x]
- 4 侯渊涛, 方秀才. 功能性腹痛综合征发病机制研究进展. *中华临床医师杂志(电子版)* 2013; 7: 1178-1180
- 5 Devanarayana NM, Rajindrajith S, Rathnamalala

### ■创新盘点

功能性胃肠病临床治疗的报道中多是针对功能性消化不良及肠易激综合征, 功能性腹痛综合征临床治疗的文章较少, 且复方枸橼酸阿尔维林在国内用药经验报道少见. 本研究介绍了方枸橼酸阿尔维林治疗功能性腹痛综合征的临床经验, 有一定的临床意义.

### ■应用要点

本研究显示复方枸橼酸阿尔维林治疗FAPS总有效率令人满意, 为该病的临床治疗提供了一种安全、有效的选择.

## ■同行评价

本文疗效分析、症状评分以及药物经济学分析得当,具有一定临床指导意义。

- 6 崔立红, 彭丽华, 杨云生. 功能性胃肠病发病机制的研究进展. 胃肠病学和肝病学杂志 2013; 22: 488-491
- 7 Oshima T, Miwa H. Treatment of functional dyspepsia: where to go and what to do. *J Gastroenterol* 2006; 41: 718-719 [PMID: 16933015 DOI: 10.1007/s00535-006-1865-3]
- 8 Tack J, Talley NJ, Camilleri M, Holtmann G, Hu P, Malagelada JR, Stanghellini V. Functional gastroduodenal disorders. *Gastroenterology* 2006; 130: 1466-1479 [PMID: 16678560 DOI: 10.1053/j.gastro.2005.11.059]
- 9 Suzuki H, Nishizawa T, Hibi T. Therapeutic strategies for functional dyspepsia and the introduction of the Rome III classification. *J Gastroenterol* 2006; 41: 513-523 [PMID: 16868798 DOI: 10.1007/s00535-006-1847-5]
- 10 Grundy D, Al-Chaer ED, Aziz Q, Collins SM, Ke M, Taché Y, Wood JD. Fundamentals of neurogastroenterology: basic science. *Gastroenterology* 2006; 130: 1391-1411 [PMID: 16678554 DOI: 10.1053/j.gastro.2005.11.060]
- 11 Bueno L, Beaufrand C, Theodorou V, Andro-Delestrain MC. Influence of simethicone and alverine on stress-induced alterations of colonic permeability and sensitivity in rats: beneficial effect of their association. *J Pharm Pharmacol* 2013; 65: 567-573 [PMID: 23488786 DOI: 10.1111/jphp.12021]
- 12 Thompson WG, Longstreth GF, Drossman DA, Heaton KW, Irvine EJ, Müller-Lissner SA. Functional bowel disorders and functional abdominal pain. *Gut* 1999; 45 Suppl 2: II43-II47 [PMID: 10457044 DOI: 10.1136/gut.45.2008.ii43]
- 13 钟英强, 刘娟, 李山山, 曾志勇. 复方枸橼酸阿罗维林治疗腹泻型肠易激综合征的随机对照临床研究. 胃肠病学 2009; 14: 324-327
- 14 袁耀宗, 许斌, 莫剑忠, 王吉耀, 李兆申. 马来酸曲美布汀治疗肠易激综合征的疗效和安全性研究. 胃肠病学 2005; 10: 143-147
- 15 Ducrotte P, Grimaud JC, Dapoigny M, Personnic S, O'Mahony V, Andro-Delestrain MC. On-demand treatment with alverine citrate/simethicone compared with standard treatments for irritable bowel syndrome: results of a randomised pragmatic study. *Int J Clin Pract* 2014; 68: 245-254 [PMID: 24147869 DOI: 10.1111/ijcp.12333]
- 16 Gwee KA, Bak YT, Ghoshal UC, Gonlachanvit S, Lee OY, Fock KM, Chua AS, Lu CL, Goh KL, Kositchaiwat C, Makharia G, Park HJ, Chang FY, Fukudo S, Choi MG, Bhatia S, Ke M, Hou X, Hongo M. Asian consensus on irritable bowel syndrome. *J Gastroenterol Hepatol* 2010; 25: 1189-1205 [PMID: 20594245 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2010.06353.x]

编辑 田滢 电编 鲁亚静



## 肛管直肠恶性黑色素瘤25例

邓昌林, 周淑蓉, 谢明, 邹文俊, 许辉

邓昌林, 周淑蓉, 邹文俊, 许辉, 中国人民解放军第四二二医院普外科 广东省湛江市 524005

谢明, 中国人民解放军第四二二医院病理科 广东省湛江市 524005

邓昌林, 主治医师, 主要从事腹部外科和腹部肿瘤的研究。

**作者贡献分布:** 此课题设计、数据分析及论文写作均由邓昌林独立完成; 研究资金及课题指导由许辉提供; 研究所用试剂与病理图片由谢明提供; 研究过程由邓昌林、周淑蓉、谢明、邹文俊及许辉共同完成。

**通讯作者:** 许辉, 主任医师, 524005, 广东省湛江市海滨三路40号, 中国人民解放军第四二二医院普外科. xuhui6862@163.com  
收稿日期: 2014-03-25 修回日期: 2014-04-20

接受日期: 2014-04-28 在线出版日期: 2014-06-28

### Anorectal malignant melanoma: Analysis of 25 cases

Chang-Lin Deng, Shu-Rong Zhou, Ming Xie, Wen-Jun Zou, Hui Xu

Chang-Lin Deng, Shu-Rong Zhou, Wen-Jun Zou, Hui Xu, Department of General Surgery, 422<sup>nd</sup> Hospital of PLA, Zhanjiang 524005, Guangdong Province, China  
Ming Xie, Department of Pathology, 422<sup>nd</sup> Hospital of PLA, Zhanjiang 524005, Guangdong Province, China  
Correspondence to: Hui Xu, Chief Physician, Department of General Surgery, 422<sup>nd</sup> Hospital of PLA, 40 Haibin San Road, Zhanjiang 524005, Guangdong Province, China. xuhui6862@163.com

Received: 2014-03-25 Revised: 2014-04-20

Accepted: 2014-04-28 Published online: 2014-06-28

### Abstract

**AIM:** To investigate the clinical features, diagnosis, treatment and prognosis of anorectal malignant melanoma (ARMM).

**METHODS:** Clinical records of 25 patients diagnosed with ARMM between January 2000 and August 2010 were reviewed, and the major clinical features, treatment modalities and outcomes were analyzed.

**RESULTS:** ARMM was associated with a high misdiagnosis rate because of nonspecific symptoms, and of all the patients, 18 (72%) were misdiagnosed with polyposis or haemorrhoids at other hospitals. Pathologic examination and specific immunohistochemical markers HMB45, S-100, and Vimentin were helpful in the dif-

ferential diagnosis of ARMM. The 1- and 3-year survival rates were 52% and 20%, respectively. The survival was related to clinical stage and the depth of invasion ( $P < 0.05$ ), but not with sex, age, tumor size, operation mode or chemotherapy ( $P > 0.05$ ).

**CONCLUSION:** The primary treatment for rectal ARMM is surgery, and the type of treatment is not correlated with survival. Clinical stage and the depth of invasion are the main factors affecting survival. Early diagnosis and treatment are crucial to improve the prognosis of these patients.

© 2014 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

**Key Words:** Anorectal malignant melanoma; Prognostic factors; Surgical management

Deng CL, Zhou SR, Xie M, Zou WJ, Xu H. Anorectal malignant melanoma: Analysis of 25 cases. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(18): 2645-2649 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/2645.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i18.2645>

### 摘要

**目的:** 探讨肛管直肠恶性黑色素瘤的临床特点、诊断治疗方法与预后的关系。

**方法:** 选择2000-01/2010-08我院收治的肛管直肠恶性黑色素瘤25例的临床资料、诊疗方法及结果进行回顾性分析。

**结果:** 肛管直肠恶性黑色素瘤的临床表现无特异性, 误诊率高, 18例患者在外院被误诊为痔疮或息肉, 误诊率达72%; 病理检查及特异性免疫标记蛋白HMB45、S-100、Vimentin等有助于鉴别诊断; 肿瘤患者1和3年生存率分别为52%和20%; 肿瘤患者1年生存率和3年生存率与临床分期、肿瘤浸润深度相关( $P < 0.05$ ), 而与患者性别、年龄、肿瘤大小、手术方式和术后是否化疗均不相关。

**结论:** 手术切除仍是肛门直肠黑色素瘤治疗

### ■背景资料

肛管直肠恶性黑色素瘤是一种罕见的肿瘤, 有报道其手术治疗后的5年生存率仅为6%-15%。因此肿瘤的早期诊断十分必要。国内对该疾病的报道较少。因此, 正确认识肛管直肠恶性黑色素瘤的临床诊断和治疗特点有助于提高肛管直肠恶性黑色素瘤的诊治水平。

### ■同行评议者

顾国利, 副主任医师, 空军总医院普外科



## ■研究前沿

研究从传统的临床手段丰富到临床与病理组织学结合,并且从分子病理学方面提供重要研究手段,为肿瘤患者的早期诊断提供可靠依据。

的第一选择,预后与治疗方式无关,肿瘤临床分期、浸润深度是影响预后的重要因素,提高生存率的关键是早期发现、早期治疗。

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有。

**关键词:** 肛管直肠恶性黑色素瘤; 预后因素; 手术治疗

**核心提示:** 肛管直肠恶性黑色素瘤是一种恶性程度很高并且罕见的肿瘤,目前国内对其研究手段大多集中于临床方面,而诊断手段多集中于血清学、影像学检查,而分子病理学的应用为其研究方向提供了新的途径。

邓昌林, 周淑蓉, 谢明, 邹文俊, 许辉. 肛管直肠恶性黑色素瘤25例. 世界华人消化杂志 2014; 22(18): 2645-2649 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/2645.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v22.i18.2645>

## 0 引言

肛管直肠恶性黑色素瘤(anorectal malignant melanoma, ARMM)是一种极为少见的恶性肿瘤<sup>[1]</sup>,恶性程度高、生长速度快、容易复发和转移,预后极差.在大多数情况下,当患者被诊断患有肛管直肠恶性黑色素瘤时多数已经存在局部浸润或远处转移,并且其对放、化疗不敏感<sup>[2]</sup>,治疗方法的选择有限.目前,手术治疗仍然是主要的临床治疗方法,腹会阴联合切除术(abdominoperineal resection, APR)和局部广泛切除术(wide local resection, WLE)为最常用的方法.关于这两种手术方式的选择,长期以来,一直存在争议<sup>[3]</sup>.现将我院2000-01/2010-08收治的25例肛管直肠恶性黑色素瘤患者的临床资料结合文献进行回顾性分析,探讨其生物学特性、临床表现、诊断、治疗及预后关系。

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 收集2000-01/2010-08中国人民解放军第四二二医院普外科收治的肛管直肠恶性黑色素瘤患者25例,回顾分析其临床特征,诊断、治疗及结果.其中男性14例,女性11例;年龄38-65岁(中位年龄51岁);肿瘤直径1.2-6.5 cm(中位直径约为3.2 cm);临床I期的病例12例,II-III期的病例13例;术后病理提示肿瘤局限于黏膜、黏膜下层11例,侵及肌层11例、外膜3例;肿瘤患者采用腹会阴联合切除术17例,局部扩大切除术8例;术后进行化疗的14例,未进行化疗的11例。

## 1.2 方法

**1.2.1 治疗:** 25例肛管直肠恶性黑色素瘤患者的病史被重新复习,所有病例均行病理HE染色和免疫组织化学染色, HMB-45、S-100、Vimentin等免疫组织化学蛋白检测结果判定:阳性细胞表现为细胞质内出现棕黄色颗粒,瘤细胞无棕色颗粒者为阴性,相应的所有病理切片由两名病理科医师复查.临床分期根据Ballo分期法: I期,病灶局限于肛管直肠; II期,腹股沟或盆腔淋巴结转移; III期,远处转移.分析的内容包括: (1)发病年龄与性别构成; (2)首发症状和误诊率; (3)治疗方式; (4)肿瘤的病理: 包括肿瘤大小、浸润深度、淋巴结转移、脉管/神经侵犯等.手术方式选择: 肿瘤局限于黏膜层及黏膜下层以内的选择保留括约肌的局部切除术并保证2 cm的安全切缘,肿瘤侵犯肌层及外膜时行腹会阴联合切除手术,对伴腹股沟淋巴结转移或可疑转移的患者,行腹股沟淋巴结清扫.化疗药主要为氮烯咪胺、长春新碱、争光霉素、环己亚硝脲等。

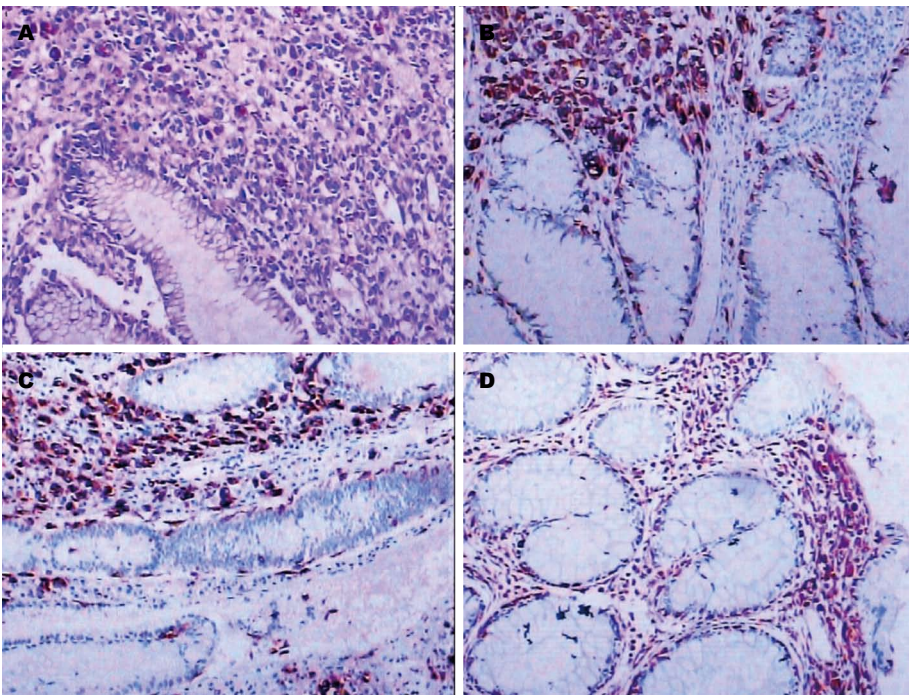
**1.2.2 随访:** 全部患者出院后随访至死亡,并以1和3年生存率作为反映预后的指标,1年后存活为13例,3年后存活为5例。

**统计学处理** 采用SPSS17.0统计软件对所得数据进行学统计分析,组间数据用 $\chi^2$ 检验或确切概率法,检验水准 $\alpha = 0.05$ .  $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 临床特点** 肛管直肠恶性黑色素瘤缺乏特异性的症状,首次就诊症状依次为便血15例(60%),肛门不适7例(28%),肛门肿物3例(12%);多数肿瘤突出于肠黏膜,有蒂或无蒂,呈结节样或息肉样;颜色黑色或褐色16例(64%),与周围组织颜色区别不明显的9例(36%);18例患者在外院被误诊为痔疮或息肉,误诊率达72%.所有患者均否认有恶性黑色素瘤家族。

**2.2 病理** 肿瘤标本直径1.2-6.5 cm(中位直径约为3.2 cm),全部为单发;肿瘤局限于黏膜、黏膜下层11例,侵及肌层11例、外膜3例;镜下见肿瘤细胞胞浆内黑色素沉着16例,无黑色素沉着9例.全部组织行HE染色和免疫组织化学检查,其中HMB-45标记阳性23例(92%),S-100标记阳性18例(76%),Vimentin标记阳性25例(100%).HE染色镜下肿瘤细胞胞浆内无黑色素沉着者,



■**相关报道**  
肛管直肠恶性黑色素瘤是一种罕见的肿瘤,国内对该疾病的报道较少.特别是从分子病理学方面研究的更少见.

图 1 肛管直肠恶性黑色素瘤的组织学图片(×100). A: HE染色; B: HMB-45免疫组织化学染色(SP法); C: S-100免疫组织化学染色(SP法); D: Vimentin免疫组织化学染色(SP法).

表 1 25例肛管直肠恶性黑色素瘤患者临床因素治疗方式与预后的关系							
项目	n	1年存活	1年内死亡	P值	3年存活	3年内死亡	P值
性别				0.428			1.000
男	14	6	8		3	11	
女	11	7	4		2	9	
年龄(岁)				0.434			0.645
≥51	13	8	5		2	11	
<51	12	5	7		3	9	
肿瘤大小(cm)				0.238			0.322
≥3.2	13	5	8		4	9	
<3.2	12	8	4		1	11	
临床分期				0.047			0.015
I期	12	9	3		5	7	
II-III期	13	4	9		0	13	
浸润深度				0.015			0.009
黏膜,黏膜下层以内	11	9	2		5	6	
肌层及外膜层	14	4	10		0	14	
手术方式				0.673			1.000
腹会阴联合切除术	17	8	9		3	14	
局部广泛切除术	8	5	3		2	6	
术后化疗				0.695			0.341
有	14	8	6		4	10	
无	11	5	6		1	10	

HMB-45、S-100、Vimentin标记均为阳性(图1).

2.3 肛管直肠恶性黑色素瘤患者临床因素治疗方式与预后的关系 肿瘤患者1年和3年生存率分

别为52%(13/25)和20%(5/25). 1年生存率和3年生存率与患者性别、年龄、肿瘤大小、手术方式和术后是否化疗均不相关( $P>0.05$ ), 而与临床



## ■创新盘点

从分子病理学结合临床方面研究入手,为临床早期诊断提供可靠依据,并且从分子病理学方面为临床的诊断,个体化治疗和综合治疗提出新的研究热点。

分期、肿瘤浸润深度相关,差异有统计学意义( $P<0.05$ )(表1)。

## 3 讨论

肛管直肠恶性黑色素瘤是一种罕见的肿瘤,其组织来源于肛管直肠黏膜内丰富的黑色素细胞,占有恶性黑色素瘤比率的0.4%-3.0%,在肛管直肠原发性肿瘤中的发病率为0.1%-4.6%<sup>[4,5]</sup>。有报道其手术治疗后的5年生存率为6%-15%<sup>[6]</sup>。因此肿瘤的早期诊断十分必要。国内对该疾病的报道较少。因此,正确认识肛管直肠恶性黑色素瘤的临床诊断和治疗特点有助于提高肛管直肠恶性黑色素瘤的诊治水平。因为该肿瘤的特殊解剖部位及缺乏特异性的症状。因此根据临床表现诊断十分困难。本文患者最常见的症状为便血、肛门不适或肛门区肿物。多数肿瘤突出于肠黏膜,有蒂或无蒂,呈结节样或息肉样。早期肿瘤较小时,可以出现直肠肿物脱出,并可自行还纳。肿瘤大时常呈菜花样,表面常有糜烂和溃疡形成。肿瘤颜色呈多样性,黑、紫、褐、红均可见,部分肿瘤的周围黏膜亦可见到斑片状色素。少数患者首发症状可为腹股沟淋巴结肿大,活检时才被确诊。晚期患者肛门部可见巨大溃疡肿物,出现下腹疼痛,腹股沟有肿大坚硬的淋巴结,同时伴体质量减轻、重度贫血等。由于肛管直肠恶性黑色素瘤发病率极低,许多医师对该病认识不足,加之患者首发症状多为大便出血,故容易与痔疮、直肠息肉等良性疾病混淆而延误诊治,导致30%-60%的患者就诊时已有不同程度的转移<sup>[7,8]</sup>。本研究提示外院误诊率达72%。对于出现以上临床症状应常规行直肠指诊及结肠镜检查。病理检查是确诊的唯一方法,直肠指诊如发现肛管直肠交界处肿物应警惕肛管直肠恶性黑色素瘤的可能,及时行结肠镜检查并行活检以明确诊断,对可疑病变应及时行肿块完整切除,行病理检查(包括术中冰冻切片诊断)以提高确诊率。由于30%-70%的肛管直肠恶性黑色素瘤是无色素的,常规病理诊断十分困难,因此免疫组织化学标志物的作用就十分重要。免疫组织化学标志蛋白HMB45、S-100和Vimentin经常被用来帮助确诊<sup>[6,9]</sup>。本研究中免疫组织化学示HMB45、S-100、Vimentin阳性率分别为92%、76%、100%,HE染色镜下肿瘤细胞胞浆内无黑色素沉着者,S-100、HMB45、Vimentin标记均为阳性,免疫组织化学对肿瘤的早期诊断起着重要作用。超声学检查和影像检

查CT等有助于判断肿瘤浸润深度和淋巴结转移情况<sup>[10]</sup>。

肛管直肠恶性黑色素瘤的治疗方式已经发展到多学科综合治疗,包括手术、化疗已被使用,手术仍是主要的治疗手段,手术目的是尽可能延长生存时间和提高生活质量。传统观点认为该肿瘤早期属于局部病变,后期属于全身系统性疾病,肿瘤的浸润深度应对手术方式有绝对性影响。现在许多研究关于选择局部广泛切除术抑或腹会阴联合切除术,争议一直存在。推荐腹会阴联合切除术的人认为:腹会阴联合切除术能更广泛的切除肛管、直肠及其周围组织,使肿瘤的切除更彻底,减少了术后淋巴结转移率和局部复发率。推荐局部广泛切除术的人认为:虽然腹会阴联合切除术对控制局部复发有利,但在延长生存期方面并不比局部扩大切除术优越。因为肛管直肠恶性黑色素瘤外科治疗失败的主要原因是远处转移,而不是局部复发;而局部扩大切除术降低了手术创伤,避免了结肠腹部造瘘,提高了患者术后生活质量,因而提出局部扩大切除术可替代腹会阴联合切除术,成为治疗肛管直肠恶性黑色素瘤的最佳手术方式<sup>[3,11]</sup>。本组研究表明,肿瘤患者进行局部广泛切除术抑或腹会阴联合切除术后,患者的1和3年生存率统计学上并无显著意义( $P>0.05$ ),这一结果与Yap等<sup>[9]</sup>和Carcoforo等<sup>[12]</sup>的研究结果类似。除手术外,尚可采用化疗、放疗及生物治疗。但肛管直肠黑色素瘤对化疗、放疗的敏感性较差<sup>[2,13]</sup>。化疗药主要为氮烯咪胺、长春新碱、争光霉素、环己亚硝脲等;生物制剂主要为干扰素和白介素-2;Ballo等<sup>[14]</sup>报道放疗可对局部复发有一定控制,与本研究经术后化疗或无化疗的患者对比一样,生存率上并无显著的统计学意义( $P>0.05$ )。这表明肛管直肠黑色素瘤是一种恶性程度很高的疾病,一旦确诊后,无论是否接受全身治疗,对患者的生存期意义不是很大。不过有一些报道说,尽管这些全身治疗对预后的影响很小,但他们在控制症状或改善患者的质量生活方面有一定的效果<sup>[15]</sup>,中位生存期也明显长于后者。因此,我们应根据肿瘤不同阶段选择合适的治疗方案。肛管直肠恶性黑色素瘤预后极差,本研究中肿瘤患者1和3年生存率分别为52%和20%,由于现有的回顾性研究组间差异大,样本量较少,要做一个前瞻性的评估很困难。尽管如此,有学者统计一例患者的生存期已经超过10年<sup>[16]</sup>。因此对患者进行积极的治疗十分必



要. 本研究中, 肿瘤患者的1和3年生存率与患者性别、年龄、肿瘤大小及治疗方式均无显著的统计学意义( $P>0.05$ ), 而与患者的临床分期及肿瘤的浸润深度相关( $P<0.05$ ), 肿瘤未发生转移及瘤组织局限于黏膜及黏膜下层的患者预后较好, 生存率较高. 因此肿瘤的早期诊断早期治疗十分必要.

总之, 肛管直肠恶性黑色素瘤是一种恶性程度很高的疾病, 预后差, 极易发生转移, 中位生存期短, 手术切除是肛门直肠黑色素瘤治疗的第一选择, 就诊时肿瘤临床分期、浸润深度是影响预后的重要因素, 与性别、年龄、肿瘤大小治疗方式无关. 因此提高对本病的认识, 力争做到早期诊断、早期治疗是提高本病生存率的关键.

#### 4 参考文献

- 1 Falch C, Stojadinovic A, Hann-von-Weyhern C, Protic M, Nissan A, Faries MB, Daumer M, Bilchik AJ, Itzhak A, Brücher BL. Anorectal malignant melanoma: extensive 45-year review and proposal for a novel staging classification. *J Am Coll Surg* 2013; 217: 324-335 [PMID: 23697834]
- 2 Kim KB, Sanguino AM, Hodges C, Papadopoulos NE, Eton O, Camacho LH, Broemeling LD, Johnson MM, Ballo MT, Ross MI, Gershenwald JE, Lee JE, Mansfield PF, Prieto VG, Bedikian AY. Biochemotherapy in patients with metastatic anorectal mucosal melanoma. *Cancer* 2004; 100: 1478-1483 [PMID: 15042682]
- 3 Malik A, Hull TL, Floruta C. What is the best surgical treatment for anorectal melanoma? *Int J Colorectal Dis* 2004; 19: 121-123 [PMID: 12942268]
- 4 Tharpe AS, Vega KJ, Trotman BW. Primary anorectal melanoma. *Turk J Gastroenterol* 2012; 23: 820-821 [PMID: 23864471]
- 5 Heyn J, Placzek M, Ozimek A, Baumgaertner AK, Siebeck M, Volkenandt M. Malignant melanoma of the anal region. *Clin Exp Dermatol* 2007; 32: 603-607 [PMID: 17376215]
- 6 Ishizone S, Koide N, Karasawa F, Akita N, Muranaka F, Uhara H, Miyagawa S. Surgical treatment for anorectal malignant melanoma: report of five cases and review of 79 Japanese cases. *Int J Colorectal Dis* 2008; 23: 1257-1262 [PMID: 18633625]
- 7 Pessaux P, Pocard M, Elias D, Duvillard P, Avril MF, Zimmerman P, Lasser P. Surgical management of primary anorectal melanoma. *Br J Surg* 2004; 91: 1183-1187 [PMID: 15449271]
- 8 Cazenave H, Maubec E, Mohamdi H, Grange F, Bressac-de Paillerets B, Demenais F, Avril MF. Genital and anorectal mucosal melanoma is associated with cutaneous melanoma in patients and in families. *Br J Dermatol* 2013; 169: 594-599 [PMID: 23647170]
- 9 Yap LB, Neary P. A comparison of wide local excision with abdominoperineal resection in anorectal melanoma. *Melanoma Res* 2004; 14: 147-150 [PMID: 15057046]
- 10 Podnos YD, Tsai NC, Smith D, Ellenhorn JD. Factors affecting survival in patients with anal melanoma. *Am Surg* 2006; 72: 917-920 [PMID: 17058735]
- 11 Droesch JT, Flum DR, Mann GN. Wide local excision or abdominoperineal resection as the initial treatment for anorectal melanoma? *Am J Surg* 2005; 189: 446-449 [PMID: 15820458]
- 12 Carcoforo P, Raiji MT, Palini GM, Pedriali M, Maestroni U, Soliani G, Detroia A, Zanzi MV, Manna AL, Crompton JG, Langan RC, Stojadinovic A, Avital I. Primary anorectal melanoma: an update. *J Cancer* 2012; 3: 449-453 [PMID: 23193431]
- 13 Stefanou A, Nalamati SP. Anorectal melanoma. *Clin Colon Rectal Surg* 2011; 24: 171-176 [PMID: 22942799]
- 14 Ballo MT, Gershenwald JE, Zagars GK, Lee JE, Mansfield PF, Strom EA, Bedikian AY, Kim KB, Papadopoulos NE, Prieto VG, Ross MI. Sphincter-sparing local excision and adjuvant radiation for anal-rectal melanoma. *J Clin Oncol* 2002; 20: 4555-4558 [PMID: 12454112]
- 15 Kiran RP, Rottoli M, Pokala N, Fazio VW. Long-term outcomes after local excision and radical surgery for anal melanoma: data from a population database. *Dis Colon Rectum* 2010; 53: 402-408 [PMID: 20305438]
- 16 徐烨, 彭俊杰, 蔡三军, 水若红, 胡育前, 汤德峰. 原发性肛管直肠恶性黑色素瘤27例报告. *中国癌症杂志* 2007; 17: 722-725

#### ■同行评价

本文具有一定指导意义.

编辑 田滢 电编 鲁亚静



# 替吉奥单药在晚期结直肠癌辅助化疗中的疗效

高波, 李兴华

## ■背景资料

随着老龄化人口的增多和肿瘤发病率的增加, 迫切需要一种给药方便, 且能被各年龄层的肿瘤患者耐受的抗肿瘤活性高毒不良反应小的口服化疗药物-替吉奥 S-1 带来了福音。

高波, 李兴华, 江苏大学附属上海市第八人民医院消化内科上海市 200235

高波, 在读硕士, 主要从事胃肠道肿瘤的化疗。

作者贡献分布: 高波与李兴华对此文所作贡献均等; 此课题由李兴华与高波设计; 研究过程由李兴华与高波操作完成; 研究所用药物及分析工具由李兴华提供; 数据分析由高波完成; 本论文写作由高波与李兴华完成。

通讯作者: 李兴华, 教授, 主任医师, 200235, 上海市徐汇区漕宝路8号, 江苏大学附属上海市第八人民医院消化内科。

lixinghua2002@aliyun.com

电话: 021-34284588-5130

收稿日期: 2014-03-24 修回日期: 2014-04-20

接受日期: 2014-04-28 在线出版日期: 2014-06-28

## Gimeracil and oteracil porassium capsules as a single drug in adjuvant treatment of patients with advanced colorectal cancer: A randomized clinical study

Bo Gao, Xing-Hua Li

Bo Gao, Xing-Hua Li, Department of Gastroenterology, Jiangsu University Affiliated Shanghai Eighth People's Hospital, Shanghai 200235, China

Correspondence to: Xing-Hua Li, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Jiangsu University Affiliated Shanghai Eighth People's Hospital, 8 Caobao Road, Xuhui District, Shanghai 200235, China. lixinghua2002@aliyun.com

Received: 2014-03-24 Revised: 2014-04-20

Accepted: 2014-04-28 Published online: 2014-06-28

## Abstract

**AIM:** To evaluate the efficacy and safety of gimeracil and oteracil porassium capsules (S-1) as a single drug in the adjuvant treatment of patients with advanced colorectal cancer.

**METHODS:** Eligible patients with advanced colorectal cancer were randomly assigned to either a control group or an experimental group. The patients of the control group received routine symptomatic treatment, while the experimental group was additionally given S-1 [60 mg/(m<sup>2</sup>•d), *bid*, P.O. on days 1-14, then drug withdrawal for 1 wk, repeated every 3 wk, stopped until disease progression or unacceptable

toxicity occurred] beside the routine symptomatic treatment.

**RESULTS:** A total of 83 eligible patients were enrolled, including 4 in the control group and 41 in the experimental arm. Median follow-up period was 54 wk. The baseline characteristics were comparable between the two groups. S-1 treatment improved the progression-free survival (PFS), though there was no statistical difference (HR = 0.52, 95%CI: 0.22-1.23, *P* = 0.1384). For all patients with advanced colorectal cancer, the 1-year PFS for the control arm and experimental arm was 78.6% and 97.6%, respectively, favoring the S-1 regimen. For patients with advanced colon cancer, the improvement of PFS did not differ significantly between the two arms (HR = 0.62, 95%CI: 0.20-1.95, *P* = 0.4156). The 1-year PFS for the control arm and experimental arm was 76.2% and 95.0%, favoring the S-1 regimen. For patients with advanced rectal cancer, the improvement of PFS did not differ significantly between the two arms (HR = 0.42, 95%CI: 0.11-1.58, *P* = 0.2005). The 1-year PFS for the control arm and experimental arm was 76.2% and 95.2%, respectively. Three cases developed S-1-induced adverse reactions, including one case of grade II and two cases of grade I, which, however, did not cause treatment discontinuation.

**CONCLUSION:** S-1 can improve the PFS in patients with advanced colorectal cancer, indicating that such patients may benefit from S-1 regimen in the adjuvant setting.

© 2014 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

**Key Words:** S-1; Adjuvant treatment; Advanced colorectal cancer; Progression free survival

Gao B, Li XH. Gimeracil and oteracil porassium capsules as a single drug in adjuvant treatment of patients with advanced colorectal cancer: A randomized clinical study. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(18): 2650-2656 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/2650.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i18.2650>

## ■同行评议者

白雪, 副主任医师, 中国人民解放军北京军区总医院普通外科

## 摘要

**目的:** 评估单药替吉奥(gimeracil and oteracil potassium capsules, S-1)方案在放弃静脉化疗晚期结直肠癌患者辅助化疗中有效性和安全性。

**方法:** 采用诊断位置(结肠癌 vs 直肠癌)作为分层因子, 对有明确组织学或细胞学诊断且放弃全身静脉化疗的83例晚期老年结直肠癌患者随机分为两组: 对照组(常规支持对症组)42例, 试验组(S-1治疗组)41例, 将所有合格受试者应用随机数字表随机分配到对照组和试验组。试验组接受常规支持对症治疗+单药S-1治疗方案: S-1 60 mg/(m<sup>2</sup>·d), *bid*, 连续服用2 wk后休息1 wk, 每3 wk重复1次, 6 wk为一疗程, 直至患者出现疾病进展或不可耐受的毒性反应才停止治疗。对照组只接受常规支持对症治疗。

**结果:** 本试验共入组83例受试者, 对照组42例, 试验组41例。两组间基线资料分布平衡, 中位随访时间为54 wk。虽然S-1单药治疗组PFS较对照组PFS在统计学上未达到显著差异( $HR = 0.52$ , 95%CI: 0.22-1.23,  $P = 0.1384 > 0.05$ ), 但对对照组1年无进展生存期(progression free survival, PFS)为78.6%, 试验组1年PFS为97.6%。试验组较对照组1年PFS提高19%, 有明显临床获益趋势。进一步分析所有晚期结肠癌患者, 试验组和对照组相比, PFS差异未有统计学意义( $HR = 0.62$ , 95%CI: 0.20-1.95,  $P = 0.4156 > 0.05$ ), 对照组1年PFS为76.2%, 试验组1年PFS为95.0%, 试验组较对照组1年PFS显著提高18.8%, 有明显临床获益趋势。进一步分析所有晚期直肠癌患者, 虽然试验组较对照组PFS差异未达到统计学意义( $HR = 0.42$ , 95%CI: 0.11-1.58,  $P = 0.2005 > 0.05$ ), 但对对照组1年PFS为76.2%, 试验组1年PFS为95.2%, 试验组较对照组1年PFS提高19%, 有明显获益趋势。S-1引起的不良反应有3例, 其中1例为2级不良反应, 2例为1级不良反应, 未因不良反应而停药。

**结论:** S-1单药用于晚期结直肠癌患者, 能够使结肠癌患者PFS显著提高, 有明显获益趋势, 同时降低转移复发风险, 提示应用S-1辅助化疗可能使晚期结直肠癌患者生存获益, 且安全性良好。

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有。

**关键词:** 替吉奥; 辅助化疗; 晚期结直肠癌; 无进展生存期

**核心提示:** S-1单药用于晚期结直肠癌患者治疗, 能够使结肠癌患者无进展生存期(progression free

survival, PFS)显著提高, 有明显获益趋势, 同时降低转移复发风险, 提示应用S-1辅助化疗可能使晚期结直肠癌患者生存获益, 且安全性良好。

高波, 李兴华. 替吉奥单药在晚期结直肠癌辅助化疗中的疗效. 世界华人消化杂志 2014; 22(18): 2650-2656 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/2650.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v22.i18.2650>

## 0 引言

结直肠癌(colorectal cancer, CRC)是为临床常见的恶性肿瘤之一, 其在全球的发病率和病死率占前3位<sup>[1]</sup>。据统计, 全球每年CRC新发病例约120万例, 死亡病例高达近60万例<sup>[1]</sup>。近年, 随着生活水平的提高, 我国CRC发病率呈逐年升高趋势, 特别是在东部沿海经济发达地区, CRC发病率已接近发达国家水平, 在大城市中已成为导致死亡的主要原因<sup>[2]</sup>, 预计我国CRC新发病例仍将逐年增多<sup>[3]</sup>。CRC的高发病率和高死亡率, 已成为人类的一大疾病负担<sup>[1,2]</sup>。在我国, CRC的发病呈老年趋向化<sup>[4]</sup>。现今, 我国老龄化人口的日益增加, 因老年患者体弱, 各组织器官功能的下降, 机体不能很好地耐受静脉全身化疗, 而我国作为人口大国, 随着老龄化人口的增多和肿瘤发病率在我国的增加, 迫切需要一种给药方便, 且能被各年龄层的肿瘤患者耐受的药物。于CRC患者而言, 外科手术治疗是最有效的治疗方法, 而对于部分失去手术机会的晚期CRC患者或术后复发处于特晚期的患者, 不愿再接受如放疗或全身静脉化疗, 多数晚期CRC患者选择支持对症的姑息治疗, 但仍有一些晚期及复发转移患者, 愿意口服低毒性化疗药物<sup>[5]</sup>, 如FT-207、替吉奥胶囊等。化疗已成为晚期大肠癌的主要治疗手段。目前, CRC的辅助化疗方案主要以FOLFOX、FOLFIRI或CAPE/L-OHP联合方案为主<sup>[6]</sup>。由于静脉给药不方便, 上述方案药物引起的不良反应较为严重使患者不能耐受, 导致患者依从性差。治疗CRC的基本化疗药物5-氟尿嘧啶(5-fluorouracil, 5-Fu)半衰期短, 与癌细胞作用时间短, 影响了其抗癌效应, 近几年, 作为氟尿嘧啶的衍生物-S-1在CRC的治疗方面越来越受到重视。

S-1是一种氟尿嘧啶衍生物口服抗癌剂, 他包括活性成分替加氟(FT)和以下两种生物调节剂: 吉美嘧啶(gimeracil, CDHP)及奥替拉西(oteracil potassium, Oxo)。三者按摩尔比为1:0.4:1制成

## ■研究前沿

替吉奥(S-1)在我国的适应症只是针对于胃癌而言, 而日本研究显示S-1对治疗晚期胃癌、头颈部癌、直肠癌、非小细胞肺癌、转移性乳腺癌和胰腺癌等有显著疗效, 本研究就S-1在中国晚期结直肠癌患者中的疗效进行评价, 尚需多中心的临床随机试验进一步验证。



## ■相关报道

Ohtsu等研究显示单药S-1治疗转移性结肠癌(colorectal cancer, CRC)有效率可达35%-40%, 62例患者总生存期12 mo(378 d), 两年生存率达21%, 单药取得了和持续静滴5-Fu/LV类似的效果。

的口服胶囊制剂, 是5-Fu的增效减毒改良制剂<sup>[7]</sup>。其三种组分的作用如下: FT是5-Fu的前体药物, 具有良好的口服生物利用度, 能在活体内转化为5-Fu, 能干扰和阻断DNA、RNA及蛋白质合成。CDHP能够抑制在二氢嘧啶脱氢酶(dihydropyrimidine dehydrogenase, DPD)作用下从FT释放出来的5-Fu的分解代谢, 有助于长时间血中和肿瘤组织中5-Fu有效浓度, 从而取得与5-Fu持续静脉输注类似的疗效。Oxo能够阻断5-Fu的磷酸化, 口服给药之后, Oxo在胃肠组织中具有很高的分布浓度, 从而影响5-Fu在胃肠道的分布, 进而降低5-Fu不良反应。替吉奥与5-Fu相比具有以下优势: (1)维持较高的血药浓度并提高抗癌活性; (2)明显减少药物不良反应; (3)给药方便。

在日本, 替吉奥目前已被批准用于治疗晚期胃癌、头颈部癌、直肠癌、非小细胞肺癌、转移性乳腺癌和胰腺癌等7类肿瘤疾病, 已经成为日本治疗晚期胃癌的一线用药。在中国首先获批的适应症为不能切除的局部晚期或转移性胃癌。既往国外研究显示, 单药S-1治疗转移性CRC有效率可达35%-40%, 62例患者总生存期12 mo(378 d), 两年生存率达21%, 单药取得了和持续静滴5-Fu/LV类似的效果<sup>[8]</sup>; SIR(S-1/CPT-11)方案比传统方案在安全性和生存期上能提供更多益处: SIR联合治疗方案有效率(response rate, RR)为62.5%, 5-Fu civ/LV/CPT-11传统方案RR为31%-62%, CAPE/CPT-11方案RR为47%-61%<sup>[9]</sup>, 更多的研究<sup>[10]</sup>也证实了这一点; 国内一项S-1联合依立替康(观察组)与5-Fu、亚叶酸钙联合依立替康(对照组)在CRC二线治疗中的对比研究显示<sup>[11]</sup>: 观察组的中位无进展时间为6.5 mo, 明显优于对照组的, 4.7 mo( $P<0.05$ )。观察组的疾病控制率比较无明显差异性(观察组: 73.1%, 对照组: 68.0%,  $P>0.05$ )。主要不良反应比较也无明显差异性(观察组的中性粒细胞减少52.0%, III-IV度腹泻19%, 对照组的中性粒细胞减少34.6%, III-IV度腹泻4.0%,  $P>0.05$ ), 因样本量不大, 要观察SIR方案比5-Fu civ/LV/CPT-11方案临床优势, 有待进一步研究。最近, 国外的一项大型、多中心的II期临床试验也证实了在晚期CRC的治疗中, SIR方案比传统的FOLFIRI和IRIS方案更有效、方便、更安全<sup>[12]</sup>。

SOX(S-1/L-OHP)方案有望成为转移性CRC安全有效的治疗方案, SOX方案RR: 50.0%, 中位PFS(median PFS, mPFS)196 d, 1年生存期78.6%<sup>[13]</sup>。国内一项以36例未接受过化疗的晚

期CRC患者为对象的研究<sup>[14]</sup>, 对比分析了S-1联合奥沙利铂(试验组)和奥沙利铂联合5-氟尿嘧啶、亚叶酸钙(对照组)一线治疗晚期CRC的临床疗效, 结果显示, RR分别为56.1%和44.4%, 中位生存时间(medium survival time, MST)分别为18.6和16.2 mo, 中位疾病进展时间(medium time to progression, MTP)分别为9.3和8.8 mo。主要不良反应为血液学毒性和胃肠道反应, 试验组白细胞下降发生率66.7%, 对照组77.8%, 试验组恶心、呕吐发生率44.4%, 对照组66.7%。鉴于多数临床试验表明, S-1在临床应用中具有良好的临床获益和安全性。因此, 本研究拟评估S-1单药方案在晚期CRC患者辅助化疗中的有效性和安全性。

## 1 材料和方法

1.1 材料 选择2011-12/2013-08我院收治的晚期CRC患者83例, 随机分配到试验组和对照组, 常规支持对症组(对照组)42例, 其中结肠癌21例, 直肠癌21例; 常规支持对症+S-1组(试验组)41例, 其中结肠癌20例, 直肠癌21例。本试验中位随访时间为12 mo。入组标准: 所有的受试者均需明确病理证实为结直肠腺癌; 年龄 $\geq 60$ 岁; KPS评分 $>60$ 分; 预计生存期 $>6$  mo; 无其他危及生命的重大疾病; 有恶性肿瘤化疗指征; 放弃静脉所有静脉化疗方案; 所有受试者均需在随访开始的2 wk内进行随机分配; 且在随机分配后2 wk内应用辅助化疗; 同意参加研究并能完成治疗计划者。排除标准: 参与试验前2 mo内已经进行过化疗或放疗者; 有明显肝肾功能异常者(ALT高于正常上限的1.5倍, 血肌酐高于正常上限者); 试验前12 mo内有心肌梗死者; 重度心衰者等。统计学处理: 本试验假定试验组1年无进展生存期(progression free survival, PFS)为95%和对照组为75%, 试验组较对照组有20%PFS提高, 应用80%( $\beta = 0.20$ )的检验效能, I类错误为5%( $\alpha = 0.05$ )的情况下, 则需入组88例患者, 但现实中在2011-12/2013-08本试验总共入组83例患者。应用Kaplan-Meier方法绘制PFS曲线。应用Log-rank双侧检验对生存率进行分析, 本研究截止日期为2014-01-31。

### 1.2 方法

1.2.1 试验设计: 本研究为单中心临床随机对照试验。该试验通过本中心伦理委员会批准, 符合赫尔辛基及其修订版本宣言。所有受试者在入组参加临床试验前均需签署知情同意书。

表 1 晚期结直肠癌患者基线特征资料

特征变量	对照组	试验组	$\kappa^2$	$P$ 值
诊断			0.012	>0.05
结肠癌	21	20		
直肠癌	21	21		
性别			0.303	>0.05
男	20	22		
女	22	19		
年龄(岁)			0.055	>0.05
<65	8	7		
≥65	34	34		
分期			0.012	>0.05
III期	21	21		
IV期	21	20		
分化程度			0.931	>0.05
分化差	12	8		
分化好	30	33		
肿瘤浸润程度			2.233	>0.05
未突破浆膜层	10	16		
突破浆膜层	32	25		
淋巴结转移			0.404	>0.05
否	6	8		
是	36	33		

1.2.2 治疗方案: 本研究采用诊断位置(结肠癌 vs 直肠癌)作为分层因素, 应用随机数字表使所有受试者被随机分配到试验组和对照组. 本研究定义治疗方案如下: 试验组接受常规支持对症治疗+单药S-1治疗方案: S-1 60 mg/(m<sup>2</sup>·d), *bid*, 连续服用2 wk后休息1 wk, 每3 wk重复1次, 6 wk为一疗程, 直至患者出现疾病进展或不可耐受的毒性反应才停止治疗. 对照组只接受常规支持对症治疗. S-1在试验中不接受剂量调整. 但是受试者如果有3级以上的缺血性损害或者任何4级的不良反应, 则中断S-1治疗. 毒性评估标准参考NCI CTCAE 3.0版(National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events version 3.0).

1.2.3 评估与随访: 所有受试者需在入组后进行第一次辅助化疗前2 wk内进行完整的体格检查, 肝肾功能、肿瘤指标检测、心电图、KPS评估、上下腹部、胸部CT扫描评估等. 随后进行每次辅助化疗前也必须进行体检, 肝肾功能、肿瘤指标检查. 在第1次化疗后前2年, 每3 mo进行一次CT扫描肿瘤评估, 以后每隔6 mo复查1次. 肠镜检查每半年1次. 但是, 如果患者临床表现提示有疾病进展可能, 则需立即进行CT扫描和肠镜检查评估. 临床疗效评估采用RECIST1.1

版(Response Evaluation Criteria for Solid Tumors 1.1).

统计学处理 采用SPSS16.0统计软件包进行统计分析.  $P < 0.05$ 为差异有统计学意义.

## 2 结果

2.1 晚期CRC PFS 两组患者间所有基线指标基本平衡, 两组间具有可比性(表1). 至2014-01-31, 对照组有13例(31.0%)患者, 试验组有8例患者(19.5%)发生进展或死亡. 如图1A所示, 我们观察到试验组和对照组PFS, 虽然尚未达到差异有统计学意义( $HR = 0.52$ , 95%CI: 0.22-1.23,  $P = 0.1384$ ), 但PFS曲线有明显提高. 对照组1年PFS为78.6%, 试验组1年PFS为97.6%. 试验组对照组1年PFS提高19%, 说明S-1可能使晚期CRC患者长期持续显著获益. 由于疾病位置是影响患者预后的主要影响因素之一, 因此, 有必要对结肠癌和直肠癌患者分别进一步深入分析.

2.2 晚期结肠癌患者PFS 两组患者间所有基线指标基本平衡, 两组间具有可比性(表2). 在晚期结肠癌患者中, 对照组有5例(23.8%), 试验组有3例(15.0%)发生进展或死亡. 如图1B所示, 我们观察到试验组较对照组PFS有明显提高, 但尚未达到差异有统计学意义( $HR = 0.62$ , 95%CI: 0.20-1.95,  $P = 0.4156$ ). 对照组1年PFS为76.2%, 试验组1年PFS为95.0%, 试验组较对照组1年PFS显著提高18.8%, 说明S-1在1年内对结肠癌患者有显著疗效, 有明显获益趋势现象.

2.3 晚期直肠癌患者PFS 两组患者间所有基线指标平衡, 两组间具有可比性(表3). 在晚期直肠癌患者中, 对照组有8例(38.1%), 试验组有5例(23.8%)发生进展或死亡. 如图1C所示, 试验组较对照组PFS差异无统计学意义( $HR = 0.42$ , 95%CI: 0.11-1.58,  $P = 0.2005$ ). 对照组1年PFS为76.2%, 试验组1年PFS为95.2%, 试验组较对照组1年PFS提高19%, 有明显获益趋势. 说明S-1对晚期直肠癌患者有显著疗效, 有明显的临床获益趋势.

## 3 讨论

目前, CRC作为全世界排名第3位的常见恶性肿瘤(在男性常见肿瘤中排名第3位, 女性中排名第2位), 2012年全球新增约1410万例癌症病例, 癌症死亡人数达820万例, 其中CRC病例有140万例, 占9.7%, 死亡人数占发病人数的一半以上, 其高发病率和死亡率已成为人类疾病负担之一<sup>[1,15]</sup>.

### ■创新盘点

本研究主要以无进展生存期 (progression free survival, PFS) 为主要观察指标, 尚无S-1应用于晚期结直肠癌患者的此类观察研究.

## ■应用要点

本文通过研究S-1在结直肠癌的研究,显示良好的疗效,表示S-1在临床上应用有一定价值,因为口服方便且不良反应小,可提高患者的依从性,既有临床实用价值,又有经济效益价值。

表 2 晚期结肠癌患者基线特征资料

特征变量	对照组	试验组	$\kappa^2$	P值
结肠癌	21	20	0.012	>0.05
性别			0.210	>0.05
男	9	10		
女	12	10		
年龄(岁)			0.671	>0.05
<65	4	2		
≥65	17	18		
分期			0.631	>0.05
III期	11	8		
IV期	10	12		
分化程度			0.176	>0.05
分化差	3	2		
分化好	18	18		
肿瘤浸润程度			2.172	>0.05
未突破浆膜层	4	8		
突破浆膜层	17	12		
淋巴结转移			0.287	>0.05
否	2	3		
是	19	17		

表 3 晚期直肠癌患者基线特征资料

特征变量	对照组	试验组	$\kappa^2$	P值
直肠癌	21	21	0.012	>0.05
性别			0.096	>0.05
男	11	12		
女	10	9		
年龄(岁)			0.141	>0.05
<65	4	5		
≥65	17	16		
分期			0.865	>0.05
III期	10	13		
IV期	11	8		
分化程度			0.933	>0.05
分化差	9	6		
分化好	12	15		
肿瘤浸润程度			0.429	>0.05
未突破浆膜层	6	8		
突破浆膜层	15	13		
淋巴结转移			0.141	>0.05
否	4	5		
是	17	16		

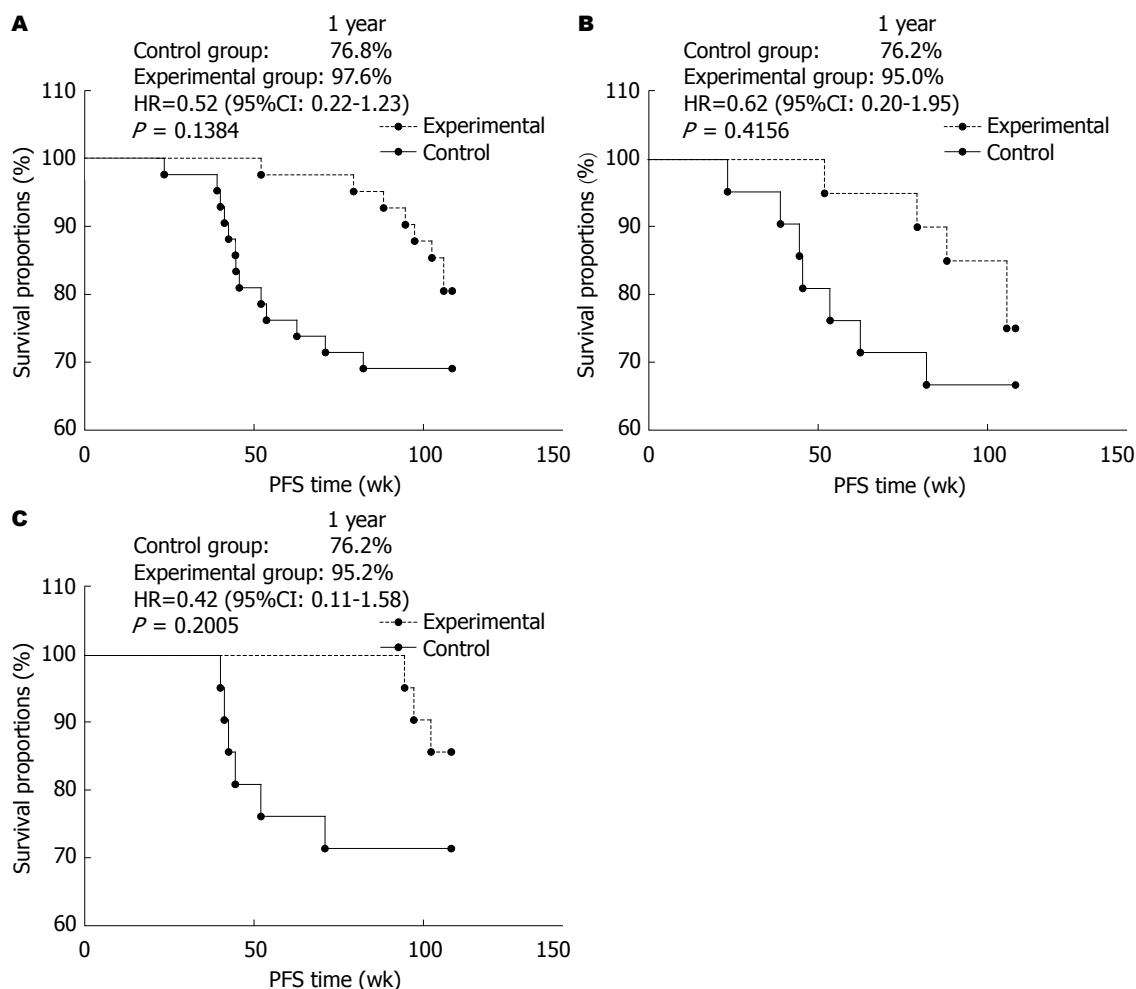
在新发病例中,局部进展期CRC约占75.0%,根治术后远处转移或复发是致死的主要原因<sup>[16,17]</sup>。研究表明,辅助化疗后CRC远处转移或复发和死亡风险的降低可能是通过化疗药物根除隐匿性转移灶来实现<sup>[18,19]</sup>,使CRC患者获得临床治愈的可能,因此,晚期CRC的辅助化疗对提高患者生存率具有重大临床意义。

在CRC患者中,直肠癌约占1/3,因以往直肠癌患者的生存率比结肠癌患者的低,故认为直肠癌比结肠癌的恶性程度高<sup>[20-23]</sup>。因近二十年来直肠癌的治疗水平有很大的进步,直肠癌患者的生存率有了很大提高。有研究报道称,直肠癌患者生存率已接近或达到与结肠癌结果<sup>[24]</sup>。既往的CRC的临床试验中,结肠癌和直肠癌的治疗都是相同的方案,临床上针对直肠癌的治疗方案是来自既往对结肠癌的研究,并非来自对直肠癌的研究。因此,本试验同时将结肠癌和直肠癌纳入研究中具有合理性。因结肠和直肠的淋巴引流和解剖结构上的差异<sup>[23]</sup>,直肠癌与结肠癌可能具有不同生物学特性,对化疗药物的反应可能也会有所不同,所以,本试验将结肠癌和直肠癌作为一分层因子,对CRC作一整体分析后,有必要对结肠癌和直肠癌再单独做进一步研究分析。既往有研究表明,单药S-1治疗转移性CRC有效率可达35%-40%,两年生存率达

21%<sup>[8]</sup>。Lee等<sup>[25]</sup>研究表明单药S-1治疗一线化疗方案(FOLFOX、XELOX、FOLFIRI、XELOX+阿瓦斯汀和西妥珠单抗+伊立替康)失败的转移性CRC患者疗效肯定,且安全性好。本试验中,试验组和对照组PFS虽然尚未达到差异有统计学意义,但DFS曲线有明显提高,试验组对照组1年PFS提高19%(HR = 0.52, 95%CI: 0.22-1.23,  $P = 0.1384$ ),有明显临床获益趋势。进一步单独分析结肠癌和直肠癌,虽然结肠癌组和直肠癌组中试验组和对照组PFS未达到差异有统计学意义,但结肠癌组中试验组较对照组1年PFS显著提高18.8%(HR = 0.62, 95%CI: 0.20-1.95,  $P = 0.4156$ ),直肠癌组中试验组较对照组1年PFS提高19%(HR = 0.42, 95%CI: 0.11-1.58,  $P = 0.2005$ ),临床获益还是明显可见的。对S-1单药治疗CRC的长期获益趋势,未来有必要进一步对结肠癌和直肠癌患者单药S-1治疗后3、5年的生存率进行深入研究。

S-1作为5-Fu的衍生物,他包括活性成分替加氟(tegafur, FT)和以下两种生物调节剂: CDHP及Oxo, 是5-Fu的增效减毒改良制剂<sup>[7]</sup>。FT是5-Fu的前体药物,具有良好的口服生物利用度,能在活体内转化为5-Fu,能干扰和阻断DNA、RNA及蛋白质合成。5-Fu在体内被二氢嘧啶脱氢酶(dihydropyrimidine dehydrogenase, DPD)降解,使





## ■同行评价

本文选题较新颖, 提供了充足有意义的信息, 具有一定指导意义。

图 1 PFS曲线图. A: 晚期结直肠癌患者PFS曲线图; B: 晚期结直肠癌患者PFS曲线图; C: 晚期直肠癌患者PFS曲线图. Control group: 对照组(常规支持对症治疗); Experimental group: 试验组(S-1+常规支持对症治疗); PFS: 无进展生存时间; HR: 风险比。

得其活性降低. DPD是一种细胞溶质酶, 为5-FU降解代谢中的第一个酶, 可以将85%的5-FU去活性<sup>[26,27]</sup>. 而CDHP能够抑制在DPD作用下从FT释放出来的5-Fu的分解代谢, 有助于长时间血中和肿瘤组织中5-Fu有效浓度, 从而取得与5-Fu持续静脉输注类似的疗效. 5-Fu单独口服时吸收不完全且难以预测, 如果其在胃肠道中的分布浓度很高且被磷酸化, 就会引起严重的胃肠道不良反应, 而Oxo能够阻断5-Fu的磷酸化, 口服给药之后, Oxo在胃肠组织中具有很高的分布浓度, 从而影响5-Fu在胃肠道的分布, 进而降低5-Fu的不良反应. S-1抗肿瘤过程中既产生了明显的临床效益, 安全性又得到了一定保障, 且口服方便, 适用于晚期老年的肿瘤患者。

总之, S-1单药用于晚期CRC患者, 能够使结肠癌患者PFS显著提高, 有明显获益趋势, 同时降低转移复发风险, 提示应用S-1辅助化疗可能使晚期CRC患者生存获益, 且安全性良好。

## 4 参考文献

- 1 Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011; 61: 69-90 [PMID: 21296855 DOI: 10.3322/caac.20107]
- 2 陈万青. 2004-2005年中国恶性肿瘤发病与死亡的估计. *中华肿瘤杂志* 2009; 9: 664-668
- 3 代珍, 郑荣寿, 邹小农, 张思维, 曾红梅, 李霓, 陈万青. 中国结直肠癌发病趋势分析和预测. *中华预防医学杂志* 2012; 46: 598-603
- 4 李明, 顾晋. 中国结直肠癌20年来发病模式的变化趋势. *中华胃肠外科杂志* 2004; 7: 214-217
- 5 方伟达, 陈昌南, 张呈, 梁文勇, 潘岐作, 苏铭俊, 谢峰. 低剂量替吉奥口服治疗放弃静脉化疗的晚期结直肠癌. *现代肿瘤医学* 2011; 19: 1823-1825
- 6 徐瑞华, 邱妙珍. 晚期结直肠癌化疗的研究进展. *癌症* 2008; 27: 661-666
- 7 Benson AB. S-1: another oral agent for patients with colorectal cancer. *Lancet Oncol* 2013; 14: 1244-1245 [PMID: 24225156 DOI: 10.1016/S1470-2045(13)70533-3]
- 8 Ohtsu A, Baba H, Sakata Y, Mitachi Y, Horikoshi N, Sugimachi K, Taguchi T. Phase II study of S-1, a novel oral fluoropyrimidine derivative, in patients with metastatic colorectal carcinoma. S-1 Cooperative Colorectal Carcinoma Study Group. *Br J Cancer*

- 2000; 83: 141-145 [PMID: 10901361]
- 9 Goto A, Yamada Y, Yasui H, Kato K, Hamaguchi T, Muro K, Shimada Y, Shirao K. Phase II study of combination therapy with S-1 and irinotecan in patients with advanced colorectal cancer. *Ann Oncol* 2006; 17: 968-973 [PMID: 16603600]
- 10 Shiozawa M, Akaike M, Sugano N, Tsuchida K, Yamamoto N, Morinaga S. A phase II study of combination therapy with irinotecan and S-1 (IRIS) in patients with advanced colorectal cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 2010; 66: 987-992 [PMID: 20623226 DOI: 10.1007/s00280-010-1278-0]
- 11 钟亮, 凌华晃, 韦华军, 蔡茂德, 曾湖. 替吉奥联合依立替康治疗转移性结直肠癌的临床观察. *吉林医学* 2012; 33: 2520-2521
- 12 Ogata Y, Tanaka T, Akagi Y, Ishibashi N, Tsuji Y, Matono K, Isobe M, Sueyoshi S, Kaibara A, Shirouzu S. Multicenter Phase II Study of a New Effective S-1 and Irinotecan Combination Schedule in Patients with Unresectable Metastatic or Recurrent Colorectal Cancer. *Clin Med Insights Oncol* 2013; 7: 21-30 [PMID: 23439317 DOI: 10.4137/CMO.S10769]
- 13 Yamada Y, Tahara M, Miya T, Satoh T, Shirao K, Shimada Y, Ohtsu A, Sasaki Y, Tanigawara Y. Phase I/II study of oxaliplatin with oral S-1 as first-line therapy for patients with metastatic colorectal cancer. *Br J Cancer* 2008; 98: 1034-1038 [PMID: 18319719 DOI: 10.1038/sj.bjc.6604271]
- 14 王新林, 彭军瑞, 王湘辉. 替吉奥联合奥沙利铂治疗晚期大肠癌的疗效分析. *现代肿瘤医学* 2012; 20: 2104-2106
- 15 Ferlay J, Bray F, Parkin DM. Globocan 2012: Estimates Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012. Available from: URL: <http://globocan.iarc.fr/Default.aspx>
- 16 Glimelius B, Cavalli-Björkman N. Metastatic colorectal cancer: current treatment and future options for improved survival. Medical approach-present status. *Scand J Gastroenterol* 2012; 47: 296-314 [PMID: 22242568 DOI: 10.3109/00365521.2012.640828]
- 17 Sargent D, Shi Q, Yothers G, Van Cutsem E, Cassidy J, Saltz L, Wolmark N, Bot B, Grothey A, Buyse M, de Gramont A. Two or three year disease-free survival (DFS) as a primary end-point in stage III adjuvant colon cancer trials with fluoropyrimidines with or without oxaliplatin or irinotecan: data from 12,676 patients from MOSAIC, X-ACT, PETACC-3, C-06, C-07 and C89803. *Eur J Cancer* 2011; 47: 990-996 [PMID: 21257306 DOI: 10.1016/j.ejca.2010.12.015]
- 18 Marin JJ, Sanchez de Medina F, Castaño B, Bujanda L, Romero MR, Martinez-Augustin O, Moral-Avila RD, Briz O. Chemoprevention, chemotherapy, and chemoresistance in colorectal cancer. *Drug Metab Rev* 2012; 44: 148-172 [PMID: 22497631 DOI: 10.3109/03602532.2011.638303]
- 19 Tsai WS, Hsieh PS, Yeh CY, Chiang JM, Tang R, Chen JS, Changchien CR, Wang JY. Long-term survival benefits of adjuvant chemotherapy by decreasing incidence of tumor recurrence without delaying relapse in stage III colorectal cancer. *Int J Colorectal Dis* 2011; 26: 1329-1338 [PMID: 21556841 DOI: 10.1007/s00384-011-1214-8]
- 20 Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 2012; 62: 10-29 [PMID: 22237781 DOI: 10.3322/caac.20138]
- 21 O'Connell JB, Maggard MA, Ko CY. Colon cancer survival rates with the new American Joint Committee on Cancer sixth edition staging. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96: 1420-1425 [PMID: 15467030]
- 22 Greene FL, Stewart AK, Norton HJ. New tumor-node-metastasis staging strategy for node-positive (stage III) rectal cancer: an analysis. *J Clin Oncol* 2004; 22: 1778-1784 [PMID: 14769855]
- 23 Li M, Li JY, Zhao AL, Gu J. Colorectal cancer or colon and rectal cancer? Clinicopathological comparison between colonic and rectal carcinomas. *Oncology* 2007; 73: 52-57 [PMID: 18334831 DOI: 10.1159/000120628]
- 24 Renouf DJ, Woods R, Speers C, Hay J, Phang PT, Fitzgerald C, Kennecke H. Improvements in 5-year outcomes of stage II/III rectal cancer relative to colon cancer. *Am J Clin Oncol* 2013; 36: 558-564 [PMID: 22868238 DOI: 10.1097/COC.0b013e318256f5dc]
- 25 Lee DJ, Lee J, Lee HY, Lim T, Lee SJ, Yi SY, Park SH, Park JO, Lim HY, Kang WK, Park YS. Salvage S-1 monotherapy in metastatic colorectal cancer patients who failed irinotecan-based or oxaliplatin-based chemotherapy. *Med Oncol* 2011; 28 Suppl 1: S291-S294 [PMID: 21116875 DOI: 10.1007/s12032-010-9755-1]
- 26 肖建, 曹透峰. 5-氟尿嘧啶及其药物前体在胃肠道肿瘤化疗中的应用. *临床消化病杂志* 2008; 20: 125-127
- 27 Diasio RB. Oral DPD-inhibitory fluoropyrimidine drugs. *Oncology (Williston Park)* 2000; 14: 19-23 [PMID: 11098485]

编辑 田滢 电编 鲁亚静



# 原发性肺癌胃转移的临床病理特点并1例文献复习

付世伟, 杨映红, 黄旭, 杨焕星, 黄建平

付世伟, 杨映红, 黄旭, 杨焕星, 黄建平, 福建医科大学附属协和医院病理科 福建省福州市 350001

付世伟, 主治医师, 主要从事临床病理的诊断及教学工作。

作者贡献分布: 此课题由付世伟设计; 研究过程由付世伟、杨映红、黄旭及杨焕星共同完成; 研究所用新试剂与分析工具由黄建平提供; 本论文写作由付世伟完成。

通讯作者: 付世伟, 主治医师, 350001, 福建省福州市新权路29号, 福建医科大学附属协和医院病理科. huanglei31@hotmail.com  
电话: 0591-83357896

收稿日期: 2014-02-12 修回日期: 2014-04-21

接受日期: 2014-04-30 在线出版日期: 2014-06-28

## Clinicopathologic characteristics of gastric metastasis from primary lung cancer: A case report and review of the literature

Shi-Wei Fu, Ying-Hong Yang, Xu Huang, Huan-Xing Yang, Jian-Ping Huang

Shi-Wei Fu, Ying-Hong Yang, Xu Huang, Huan-Xing Yang, Jian-Ping Huang, Department of Pathology, Union Hospital of Fujian Medical University, Fuzhou 350001, Fujian Province, China

Correspondence to: Shi-Wei Fu, Attending Physician, Department of Pathology, Union Hospital of Fujian Medical University, 29 Xinquan Road, Fuzhou 350001, Fujian Province, China. huanglei31@hotmail.com

Received: 2014-02-12 Revised: 2014-04-21

Accepted: 2014-04-30 Published online: 2014-06-28

## Abstract

Gastric metastasis from primary lung cancer is rare, and its diagnosis must be based on the combination of clinical, pathologic and immunohistochemical features and the differentiation from other diseases. Here we report one case of gastric metastasis from primary lung cancer and investigate its clinicopathologic and immunohistochemical features by reviewing the related literature.

© 2014 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Primary lung cancer; Gastric metastasis; Clinicopathologic; Diagnosis; Differential diagnosis

Fu SW, Yang YH, Huang X, Yang HX, Huang JP.

Clinicopathologic characteristics of gastric metastasis from primary lung cancer: A case report and review of the literature. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(18): 2657-2660 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/2657.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i18.2657>

## 摘要

原发性肺癌转移到胃是一种罕见病变, 他的诊断必须结合临床与病理学观察及免疫组织化学染色结果综合分析判断, 并且要与发生在胃的常见肿瘤相鉴别。本文对1例原发性肺癌转移至胃的病例进行病理学特点及免疫组织化学(SP法)特点的观察分析, 探讨了原发性肺癌转移至胃的临床病理特点及鉴别诊断, 同时对相关文献进行了复习。

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 原发性肺癌; 胃转移癌; 病理学临床; 诊断; 鉴别诊断

**核心提示:** 原发性肺癌转移到胃是一种罕见病变, 在临床上很容易误诊, 诊断主要依赖相关病史及病理组织学的检查。本文报道了1例原发性肺癌转移至胃的病例, 探讨了该病例的病理形态学特点及免疫组织化学染色特点, 同时讨论了该病例与胃的常见肿瘤的鉴别诊断。

付世伟, 杨映红, 黄旭, 杨焕星, 黄建平. 原发性肺癌胃转移的临床病理特点并1例文献复习. *世界华人消化杂志* 2014; 22(18): 2657-2660 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/2657.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i18.2657>

## 0 引言

肺癌是当今世界最常见的恶性肿瘤之一。肺癌晚期可发生浸润及远处转移, 转移部位以肝、脑、肾上腺、骨及肾多见<sup>[1]</sup>, 转移至胃的病例罕见, 国内仅见数例报道。现就1例原发性肺癌转移到胃的病例进行临床病理学观察与免疫组织化学染色分析, 探讨其临床病理特点及鉴别诊断并对相关文献进行复习。

## ■背景资料

患者因上腹疼痛伴闷胀不适1 mo入院, 初步诊断为“胃肠道间质瘤”。术后根据病史、病理学形态及免疫组化染色结果诊断为: 原发性肺癌胃转移。国内外对该种病例的报道并不多见。

## ■同行评议者

朴龙镇, 副教授, 延边大学附属医院肿瘤科



## ■ 研发前沿

对1例原发性肺癌转移到胃的病例进行了病理组织学特点、免疫组织化学特点及鉴别诊断的分析。此类疾病虽然罕见,但临床医师在进行胃部肿瘤的诊断时应注意此疾病存在的可能。

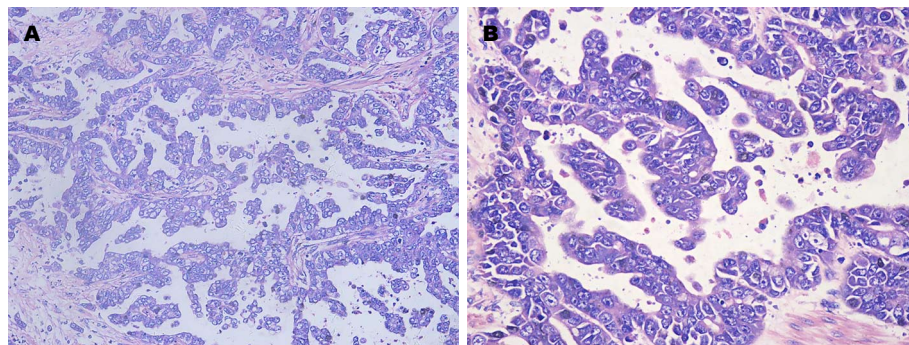


图1 原发性肺癌胃转移的病理学特点(H&E染色). A: 肿瘤由大小形状不一的较大腺管组成, 腺管内见大小不一的乳头形成, 乳头大多有纤维血管轴心, 腺管及乳头表面被覆高柱状或立方状的肿瘤细胞(H&E × 200); B: 瘤细胞异型性明显, 排列不规则, 核大空泡状, 核仁明显, 可见核分裂象(H&E × 400).

## 1 病例报告

患者, 男, 60岁, 以上腹疼痛伴闷胀不适1 mo入院, 无反酸、嗝气, 无呕血、黑便, 无腹痛、腹泻、便秘等不适。胃镜示: 胃底黏膜下隆起。病理示: 慢性浅表性胃炎伴幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*)感染。超声胃镜示: 胃底黏膜下肿物, 固有肌层间质瘤可能性大。术中冰冻病理检查结果为: 浸润性腺癌, 需等待常规检查及免疫组织化学进一步鉴别诊断。

术后送检部分胃切除标本, 肉眼观察见部分胃大小为: 6.5 cm × 5 cm × 4.5 cm。切面于胃肌壁间见一个大小为5 cm × 4 cm × 4 cm的灰白结节性肿物, 无包膜, 界限不清, 质地硬。表面胃黏膜完整, 局灶糜烂。肿物累及胃壁至浆膜层, 未累及邻近脏器。胃周可见肿大淋巴结, 直径0.5-1.0 cm。标本经40 g/L甲醛固定, 石蜡包埋, 常规切片, HE染色, 进行光镜观察。镜下肿瘤由大小形状不一的腺管及具有纤维血管轴心的复杂乳头组成; 腺管及乳头表面被覆排列不规则的高柱状或立方状的肿瘤细胞; 瘤细胞异型性明显, 核大空泡状, 核仁明显, 可见核分裂象。肿瘤组织间见纤维性间质及淋巴细胞浸润(图1)。对标本进行SP法免疫组织化学染色标记, 结果为: 细胞角蛋白7(cytokeratin 7, CK7)、CK19、甲状腺转录因子1(thyroid transcription factor-1, TTF-1)、表面活性蛋白B(surfactant protein B, SP-B)、天冬氨酸蛋白酶(novel aspartic proteinase, NapsinA)阳性; 突触素(synaptophysin, Syn)部分阳性; Ki-67约70%细胞阳性; CK20、肠道特异性表达的同源异型框转录因子(caudal-related homeodomain transcription2, CDX-2)、绒毛蛋白(Villin)、嗜铬素(chromogranin A, CgA)、前列腺特异抗原(prostate specific antigen, PSA)及甲状腺球蛋白

(thyroglobulin, Tg)均阴性(图2)。结合病理形态学及免疫组织化学结果, 术后病理诊断: (部分胃)浸润性腺癌, 符合转移性肺癌。临床追问病史, 患者3年前有外院肺癌切除史, 结合该病史更支持了原发性肺癌转移到胃的病理诊断。

## 2 讨论

原发性肺癌是一种常见与多发恶性肿瘤, 在世界范围内男性以鳞状细胞癌为主, 女性以腺癌为主。但最近研究发现, 在我国不论是男性还是女性患者, 均是腺癌的发病率高于鳞状细胞癌<sup>[2]</sup>。不论腺癌还是鳞癌出现远处部位转移者, 多表明疾病已经到了晚期。晚期肺癌的转移部位以脑、肾上腺、骨、肾和肝最常见<sup>[1]</sup>, 转移至胃的少见。同时临床研究发现, 转移到胃的恶性肿瘤并不多见。Campoli等<sup>[3]</sup>研究了771例胃镜下发现胃肿瘤的患者, 仅有2.6%为胃的继发性肿瘤。Yoshimoto等<sup>[4]</sup>对470例原发性肺癌患者进行尸检, 发现存在胃转移的患者约占5.1%。

我国仅有的数例报道存在胃转移的原发性肺癌中肺小细胞癌2例, 肺鳞状细胞癌3例, 肺腺癌1例<sup>[5-9]</sup>。本研究为1例原发性肺腺癌转移至胃的病例。

病理学特点: 大体上, 肿瘤多为孤立性病变, 典型者表现为隆起型结节, 被覆正常胃黏膜或中央存在溃疡。部分可呈息肉样或坏死溃疡样<sup>[10]</sup>。组织学上, 癌组织形成腺管及乳头状结构, 并可见黏液分泌, 间质明显纤维化, 部分伴慢性炎症细胞浸润。肿瘤细胞明显异型, 核大, 空泡状, 可见核仁及核分裂象。本例肿瘤是位于胃底的黏膜下灰白结节, 外生型, 大小5 cm × 4 cm × 4 cm, 未累及邻近脏器, 表面黏膜存在, 局灶糜烂及溃疡形成。镜下表现同原发性肺癌相似: 形

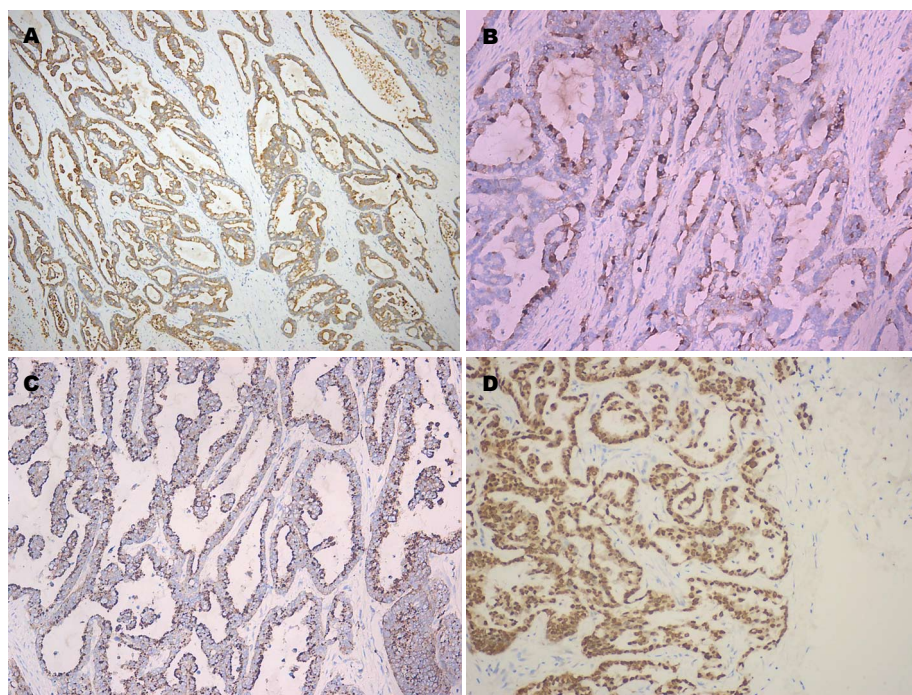


图2 原发性肺癌胃转移的免疫组织化学染色特点(SP法×200)。A: 肿瘤细胞细胞角蛋白7胞质阳性; B: 肿瘤细胞表面活性蛋白B胞质阳性; C: 肿瘤细胞天冬氨酸蛋白酶胞质阳性; D: 肿瘤细胞甲状腺转录因子1胞核阳性。

#### ■创新盘点

在临床上原发性肺癌胃转移的病例罕见, 对其病理形态学及免疫组织化学特点的研究较少。本文通过1例原发性肺癌胃转移的病例, 对此进行了初步讨论并对相关文献进行了复习。

成腺管及乳头状结构, 肿瘤细胞明显异型, 核大, 空泡状, 可见核仁及核分裂象。免疫组织化学染色结果为CK7、CK19、TTF-1、SP-B、Napsin A阳性; Syn部分阳性; Ki-67约70%细胞阳性; CK20、CDX-2、Villin、CgA、PSA及Tg均阴性。柳玮华等<sup>[11]</sup>认为, CK7、CK20、Villin联合表达有助于判断部分腺癌的器官来源, 肺腺癌可以CK7阳性, 而CK20阴性。王彩霞等<sup>[12]</sup>通过对40例原发性肺腺癌及13例转移性肺腺癌的研究, 发现TTF-1可做肺原发性腺癌的可靠标记。同时SP-B、Napsin A也是肺来源腺癌的可靠免疫组织化学标记物。本例的免疫组织化学染色结果支持了胃部肿瘤为肺腺癌转移到胃。PSA及Tg阴性染色结果排除了前列腺及甲状腺来源的肿瘤。临床追问病史, 患者3年前有外院肺癌切除病史, 结合该病史更支持了该病理诊断。

肺癌转移到胃的病例本来就比较罕见, 所以临床比较容易误诊, 要与原发性胃腺癌、胃肠道间质瘤、淋巴瘤及其他转移性肿瘤相鉴别。

原发性胃腺癌好发于胃窦小弯侧, 早期胃癌大体表现为隆起型, 表浅型及凹陷型, 而进展期胃癌表现为蕈伞型、溃疡型及浸润型。组织学以腺癌为主, 主要分为管状、乳头状腺癌, 黏液腺癌和混合癌。原发性胃腺癌与其他部位转移来的癌很难鉴别, 主要依赖免疫组织化学来鉴别, 胃癌常CK7、CDX-2阳性<sup>[10]</sup>。而肺腺癌则CK7、TTF-1、SP-B及Napsin A阳性。本例的形态学与原发于胃的腺癌难以鉴别, 但免疫组织

化学染色结果可以鉴别二者。

胃肠道间质瘤是一种间叶源性肿瘤, 大体形态与转移性胃肿瘤相似, 多位于黏膜下层或肌层, 结节状, 部分可有溃疡形成。镜下组织形态多样, 表现为束状、旋涡状、栅栏状等, 还可表现为器官样或腺泡样排列, 部分可黏液变性或透明变性。肿瘤细胞以梭形细胞为主, 部分可以为上皮样或二者混合型。但几乎无乳头状腺癌样结构, 免疫组织化学可呈骨髓干细胞抗原(cluster of differentiation 34, CD34)、跨膜蛋白16A/钙激活氯离子通道抗体(discovered on gastrointestinal stromal tumors protein 1)、*c-Kit*基因蛋白产物(*c-Kit*/CD117)阳性<sup>[13]</sup>。而不表达CK7、TTF-1、SP-B、Napsin A等。本例以上腹闷胀不适的消化系症状就诊, 结合胃镜及活检病理检查初步诊断为: “胃肠道间质瘤”。但手术中冰冻病理检查结果为浸润性的腺癌, 术后的病理形态学及免疫组织化学染色结果支持肺腺癌胃转移, 结合病史诊断为原发性肺腺癌胃转移。

胃的淋巴瘤大体形态上可与转移到胃的癌类似, 也可呈结节状或溃疡型, 但淋巴瘤切面多细腻, 湿润, 质地较软, 类似肉瘤。镜下为弥漫一致的弥漫性肿瘤细胞浸润周围组织, 与低分化癌不易区别, 可用黏液染色或免疫组织化学染色来鉴别。淋巴瘤黏液染色阴性, 免疫组织化学见白细胞共同抗原(human leukocyte common antigen, LCA)阳性, CK阴性。而低分化癌免疫组织化学染色CK阳性, LCA阴性。低分化腺癌黏液



## ■同行评价

肺癌胃转移病例比较罕见, 本文重点阐述了肺癌胃转移的临床病理特点, 提供了一个有意义的临床鉴别诊断内容, 对临床有一定的使用价值。

染色阳性。

其他转移到胃的腺癌比如乳腺癌、前列腺癌及甲状腺癌等组织学形态与其原发肿瘤类似, 结合病史、病理形态学及免疫组织化学染色均可以鉴别。

肺腺癌发生远处转移的机制目前尚不清楚, 肺癌转移途径多数人认为是通过血管淋巴管转移。肺内肿瘤突破血管壁进入肺静脉, 然后随血行播散至全身各处。因胃血运相对丰富, 以及适宜的内部环境, 比如炎症等, 使肿瘤细胞得以在胃内继续生长发育, 形成远处转移灶<sup>[14]</sup>。陈晖等<sup>[5]</sup>还假设性提出: 肺癌患者咳出的痰中的肿瘤细胞, 随吞咽进入胃中形成种植性转移灶。本病例在肺腺癌胃转移灶切除手术后3 mo又发现肝的转移灶, 考虑其转移机制与血液循环转移有关。

预后: 肺癌发生胃转移时多已经处于疾病晚期, 所以预后基本很差。Campoli等<sup>[3]</sup>研究发现肺癌发生转移者整体生存时间为0-14 mo, 中位时间是4.75 mo。而Jung等<sup>[15]</sup>则认为, 没有绝对手术禁忌者实行胃转移癌根治性手术后, 预后较好。本例患者发现肺腺癌转移到胃后实行根治性全胃切除术, 术后进行了化疗, 3 mo后发现肝转移灶, 继续化疗, 目前患者尚生存。

## 3 参考文献

- 1 Quint LE, Tummala S, Brisson LJ, Francis IR, Krupnick AS, Kazerooni EA, Iannetoni MD, Whyte RI, Orringer MB. Distribution of distant metastases from newly diagnosed non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 1996; 62: 246-250 [PMID: 8678651 DOI: 10.1016/0003-4975(96)00220-2]
- 2 孟宇宏, 张建中, 李冬, 宁浩勇, 吴继华, 周游, 朱彦君. 肺、胸膜、胸腺及心脏肿瘤病理学和遗传学. 北京: 人民卫生出版社, 2006: 5-7
- 3 Campoli PM, Ejima FH, Cardoso DM, Silva OQ, Santana Filho JB, Queiroz Barreto PA, Machado MM, Mota ED, Araujo Filho JA, Alencar Rde C, Mota OM. Metastatic cancer to the stomach. *Gastric Cancer* 2006; 9: 19-25 [PMID: 16557432 DOI: 10.1007/s10120-005-0352-5]
- 4 Yoshimoto A, Kasahara K, Kawashima A. Gastrointestinal metastases from primary lung cancer. *Eur J Cancer* 2006; 42: 3157-3160 [PMID: 17079136 DOI: 10.1016/j.ejca.2006.08.030]
- 5 陈晖, 林瑶光, 刘莹. 老年肺癌并胃转移1例报告. *广西医科大学学报* 2004; 21: 766
- 6 刘艳萍, 金博, 王琦三. 不同原发部位胃转移癌12例. *世界华人消化杂志* 2012; 20: 2092-2096
- 7 候伟, 花宝金, 许炜茹. 原发性肺癌根治术后胃转移一例. *中华肿瘤杂志* 2008; 30: 698
- 8 陈俊妮, 袁波, 张艳丽, 林洁, 王奋. 原发性肺癌胃转移1例. *广东医学* 2012; 33: 1369
- 9 王玉艳, 安彤同, 杨鹭, 王志杰, 卓明磊, 段建春, 王洁, 吴梅娜. 原发性肺癌胃肠道转移2例报道并文献复习. *中国肺癌杂志* 2011; 14: 278-280
- 10 崔全才, 孟宇宏, 王鲁平, 宁浩勇, 刘新尧, 李媛, 杨光之, 陆平, 周伟淘, 洪柳, 常晓燕, 游燕, 虞积耀译. 消化系统肿瘤WHO分类. 第四版. 北京: 诊断病理学杂志社, 2012: 101-102
- 11 柳玮华, 周晓鸽, 张彦宁. 探讨CK7、CK20和villin在判断转移癌原发部位中的应用价值. *诊断病理学杂志* 2008; 15: 275-278
- 12 王彩霞, 王晓, 吕淑慧, 聂美楠, 王桂梅. TTF-1、SP-A在肺腺癌诊断及鉴别诊断中的价值. *临床与实验病理学杂志* 2008; 24: 280-283
- 13 刘彤华, 刘复生, 黄受方, 徐庆中, 李凌, 陈杰, 韦立新, 石怀银编. 疑难外科病理诊断与鉴别诊断. 北京: 科学技术文献出版社, 2006: 141
- 14 Feczko PJ, Collins DD, Mezwa DG. Metastatic disease involving the gastrointestinal tract. *Radiol Clin North Am* 1993; 31: 1359-1373 [PMID: 8210355]
- 15 Jung HJ, Lee HY, Kim BW, Jung SM, Kim HG, Ji JS, Choi H, Lee BI. Gastric Metastasis from Ovarian Adenocarcinoma Presenting as a Submucosal Tumor without Ulceration. *Gut Liver* 2009; 3: 211-214 [PMID: 20431748 DOI: 10.5009/gnl.2009.3.3.211]

编辑 郭鹏 电编 都珍珠





# 吸收不良综合征的内镜下表现及临床分析1例

张宇, 屈亚威, 刘海峰

张宇, 屈亚威, 刘海峰, 中国人民武装警察部队总医院消化内科 北京市 100039

刘海峰, 教授, 主任医师, 主要从事胃癌发生机制及其防治研究。

作者贡献分布: 本文由张宇与屈亚威完成; 刘海峰审校。

通讯作者: 刘海峰, 教授, 主任医师, 100039, 北京市海淀区永定路69号, 中国人民武装警察部队总医院消化内科。

haifengliu333@163.com

电话: 010-57976101

收稿日期: 2014-02-19 修回日期: 2014-05-10

接受日期: 2014-05-19 在线出版日期: 2014-06-28

## A case of malabsorption syndrome

Yu Zhang, Ya-Wei Qu, Hai-Feng Liu

Yu Zhang, Ya-Wei Qu, Hai-Feng Liu, Department of Gastroenterology, General Hospital of Chinese People's Armed Police Forces, Beijing 100039, China

Correspondence to: Hai-Feng Liu, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, General Hospital of Chinese People's Armed Police Forces, 69 Yongding Road, Haidian District, Beijing 100039, China. haifengliu333@163.com

Received: 2014-02-19 Revised: 2014-05-10

Accepted: 2014-05-19 Published online: 2014-06-28

## Abstract

Clinical manifestations of malabsorption syndromes vary greatly, and endoscopy is the gold standard for its diagnosis. In particular, capsule endoscopy can provide a more reliable tool to observe changes of small intestinal mucosa and villi. Gastroscopy or colonoscopy in combination with capsule endoscopy will be more conducive to the diagnosis.

© 2014 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Malabsorption syndrome; Capsule endoscopy; Small intestinal villi

Zhang Y, Qu YW, Liu HF. A case of malabsorption syndrome. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(18): 2661-2664 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/2661.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i18.2661>

## 摘要

吸收不良综合征的临床表现多种多样, 内镜检

查是诊断该病的金标准, 尤其是胶囊内镜为观察小肠绒毛及黏膜的改变提供了一种更加直观、可靠的依据。在胃、肠镜检查的同时配合胶囊内镜检查, 更有利于明确诊断。

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 吸收不良综合征; 胶囊内镜; 小肠绒毛

**核心提示:** 本文通过胃镜、肠镜以及胶囊内镜观察一例吸收不良综合征患者的全小肠黏膜, 均发现了如小肠绒毛萎缩、融合等改变的有关吸收不良的一系列证据, 进一步证明了胶囊内镜观察吸收不良综合征小肠黏膜改变的可行性和准确性, 为吸收不良综合征的诊断提供了一种内镜下直观的图像依据。对疑似吸收不良综合征患者应及时进行胃、肠镜检查, 并进行活检, 必要时配合胶囊内镜检查, 有利于尽快明确诊断。

张宇, 屈亚威, 刘海峰. 吸收不良综合征的内镜下表现及临床分析1例. *世界华人消化杂志* 2014; 22(18): 2661-2664 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/2661.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i18.2661>

## 0 引言

吸收不良综合征(malabsorption syndrome)是由于多种原因引起的肠道三个期(腔内期、黏膜期、运送期)<sup>[1]</sup>消化和/或吸收功能障碍, 导致小肠对脂肪、糖、蛋白质、维生素、矿物质、电解质等多种营养成分吸收不足的一组临床症候群<sup>[2]</sup>。绝大多数患者对脂类不能正常地吸收, 部分患者可选择性的对某种单一营养成分吸收障碍<sup>[3-5]</sup>, 例如乳糜泻(coeliac disease, CD)就是对麸质不耐受引起的小肠黏膜病变为特征的一种原发性吸收不良综合征<sup>[6]</sup>。近年来, 有研究表明内窥镜检查是诊断吸收不良的金标准<sup>[7]</sup>, 但胃镜和结肠镜检查不能到达小肠, 小肠镜检查费时费力, 以致对小肠吸收不良综合征的诊断常缺少足够的内镜下的图像证据。因此, 胶囊内镜独有的简便、图像清晰等优势便突显出来。现就2013-10本院收治的吸收不良综合征患者1例的

## ■背景资料

吸收不良综合征是指多种营养成分和矿物质未被正常吸收所引起的临床综合征。广义的吸收不良综合征包括消化不良与吸收不良故又称为“消化吸收不良综合征”。其临床表现多种多样, 消化内镜检查及小肠活检是很好的诊断方法之一, 随着胶囊内镜的应用, 为此病的诊断提供更为直观、可靠证据。

## ■同行评议者

姜相君, 主任医师, 青岛市市立医院消化科

### ■ 研发前沿

小肠气钡双重造影可清楚的显示小肠黏膜形态及小肠蠕动情况,但有时难免出现假阴性结果。而对于怀疑小肠病变者,首选内镜检查。小肠镜操作复杂,费时费力。而近年来随着胶囊内镜的广泛使用,以其操作简便、图像清晰、患者毫无痛苦的优势,为消化科医生观察小肠黏膜形态改变等提供了一种简便、直观的依据。有研究认为内镜下活检是诊断吸收不良的金标准,但胶囊内镜还无法达到人为操控、对病变部位活检等目的,所以仍然需要联合胃、肠镜下对小肠黏膜的病理组织学检查,综合诊断。但胶囊内镜不失为一种初步诊断吸收不良综合征有效手段。

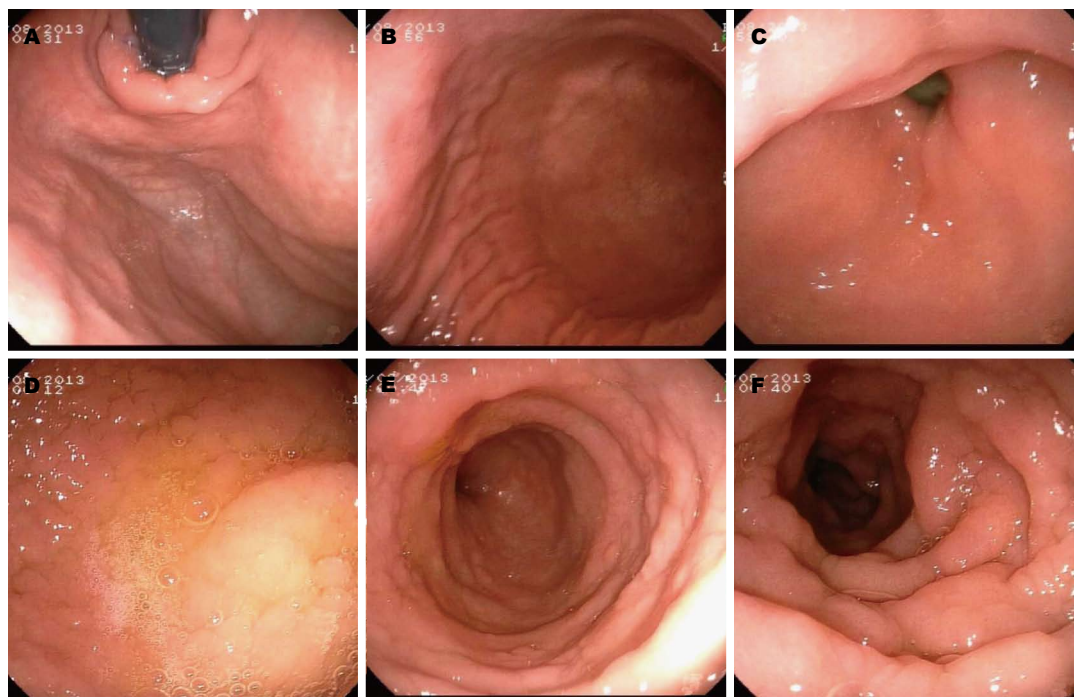


图1 胃镜检查图像。A:胃底;B:胃体;C:胃窦;D:十二指肠球部;E、F:十二指肠降段。

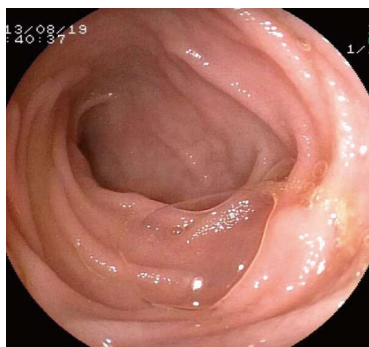


图2 肠镜检查图像。回肠末端距回盲瓣8 cm。

临床症状、内镜下表现及小肠黏膜病理作一回顾性分析。

### 1 病例报告

患者,女性,34岁,2012-06无明显诱因出现排黄色糊状便,5-6次/d,伴脐周不适,便后可缓解。2012-07症状加重,排黄色水样便,最多7-8次/d,含不消化食物,伴腹胀,服用“蒙脱石散”、“双歧杆菌三联活菌胶囊”、“乳菌素菌片”,症状有所好转,大便2-3次/d,黄色稀便、量少,仍间断腹胀。2013-06无明显诱因再次出现腹胀,排黄色水样便,5-6次/d,伴食欲下降,不伴黏液脓血、无发热、头痛、腹痛、恶心、呕吐,于当地个体诊所服中药及输液(具体不详),疗效不佳。无急性胃肠炎、肠结核、肠道真菌感染、

慢性细菌性痢疾、溃疡性结肠炎等疾病及相关病史。实验室检查:血常规、肝功、肾功、肝炎六项、性病两项、免疫标志物、结核菌素试验正常,多次便常规未发现红、白细胞,便潜血阴性。便细菌培养无沙门氏菌及志贺氏菌生长、无真菌及虫卵。脂肪吸收试验阳性,全胃肠道造影、胰功肽试验和/或D-木糖吸收试验正常。内镜检查:(1)胃镜检查:食管、贲门、胃底、胃体、胃窦及胃角黏膜均光滑,未见充血、糜烂及肿物(图1A-C)。十二指肠球部黏膜欠光滑,呈凹凸不平的颗粒状(图1D)。十二指肠降段黏膜苍白,环形皱襞低平、数目减少(图1E、F);(2)肠镜检查:循腔进镜至回肠末端,距回盲瓣8 cm处小肠黏膜光滑,苍白,小肠绒毛结构不明显(图2);(3)胶囊内镜:十二指肠球部绒毛变短、融合,黏膜呈斑片状,苍白(图3A、B)。空肠、回肠黏膜变薄,呈苍白色,可见黏膜下血管显露;绒毛状结构融合、变短,取而代之的是低矮的、扁平、颗粒样结构(图3C-H)。组织学改变:在十二指肠球部及降段取病理活组织检查,可见绒毛萎缩,有不同程度的绒毛融合、甚至消失;固有层内见大量淋巴细胞、浆细胞浸润;上皮细胞由高柱状变为立方体,上皮内炎性细胞增多。

### 2 讨论

20年前,吸收不良综合征被认为是一种比较少



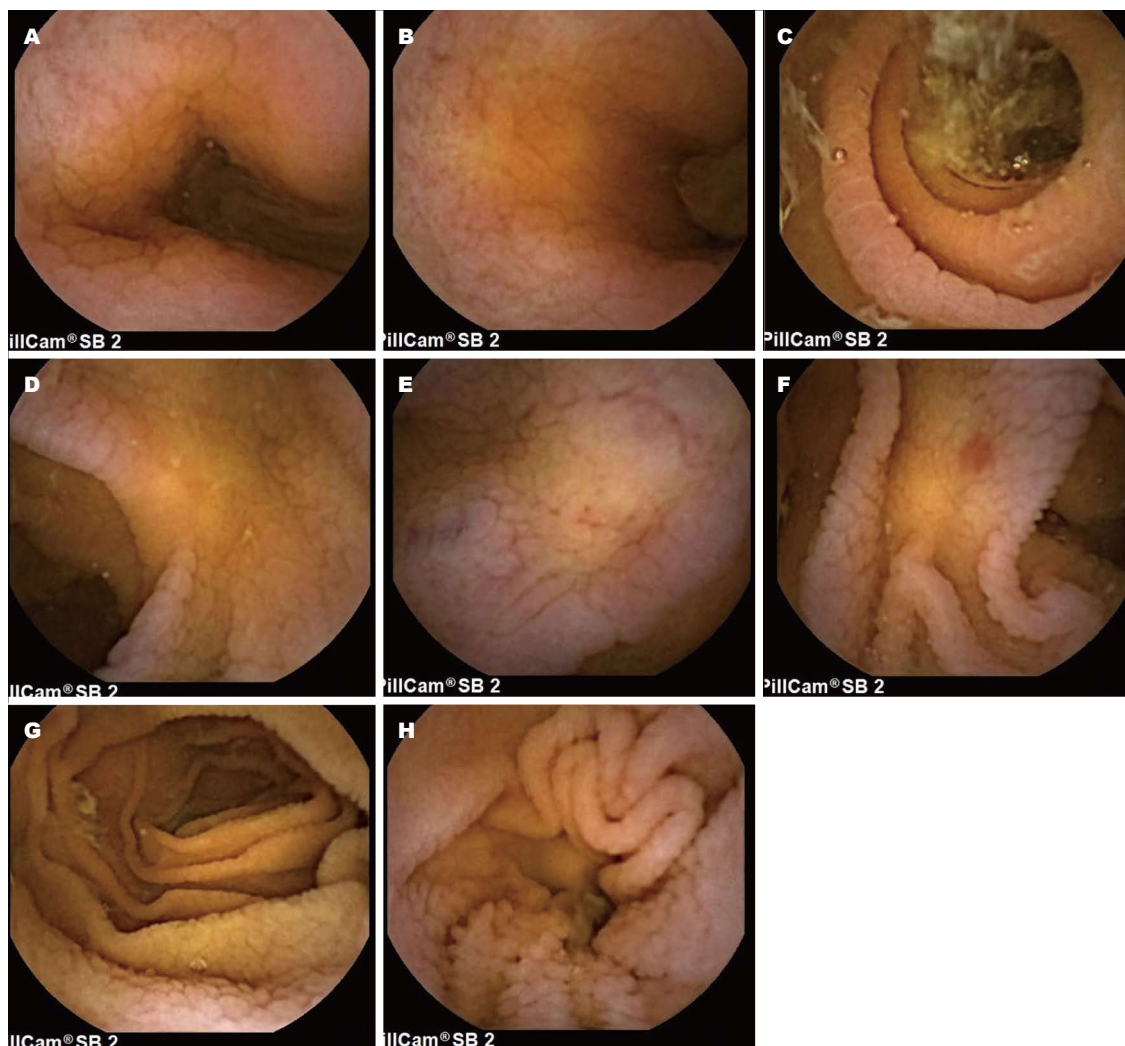


图3 胶囊内镜检查图像。A, B: 十二指肠球部; C-F: 空肠; G, H: 回肠。

#### ■创新盘点

消化不良综合征的病因、发病机制及治疗已有许多国内外学者研究过, 该病是由多种因素导致的小肠绒毛的改变最终引起吸收障碍的一系列症状。消化内镜是检查胃肠道疾病的有效途径, 而胶囊内镜是检查小肠疾病的有效手段, 目前尚没有利用胶囊内镜联合胃、肠镜下及小肠黏膜活检、实验室检查诊断吸收不良综合征的报道, 而且本文开创性的添加了吸收不良综合征的胃、肠镜及胶囊内镜下的胃肠道黏膜图片, 使读者对此病有一个更加直观的印象。

见的疾病, 发病率大约为1/1000。然而, 近些年的人群调查显示成人吸收不良综合征的发病率呈上升趋势, 可达到1/200。有资料表明, 女性比男性多见, 且多发病在育龄期, 女性与男性发病比例约为3:1<sup>[8]</sup>。

消化和吸收的生理过程十分复杂, 吸收不良综合征的病因和发病机制及临床表现也多种多样, 相当一部分患者过去常被误诊。钟欣等<sup>[9]</sup>对30例吸收不良综合征患者的病因进行分析研究, 2例病因未明, 其余28例分属胰腺癌、胃大部切除术后等17种疾病。以乳糜泻为例, 有研究表明CD明显与遗传因素有关<sup>[10]</sup>, Tye-Din等<sup>[11]</sup>发现麸质摄入的量和开始时间会影响CD的发病; CD患者不仅有胃肠道症状, 还有神经功能障碍<sup>[12]</sup>、关节炎等胃肠外症状, 特应性皮炎更常见<sup>[13]</sup>, 有报道称女性患者在诊断CD的2年后其生育能力会下降<sup>[14]</sup>, 经常被误诊为IBS<sup>[15]</sup>。由于诊断手段有限, 常规实验室检查和传统的全消化系造影有时可能

出现假阴性结果, 如本例两者均未发现异常。而该病的特殊实验室检查在很多医院无法开展, 并且试剂种类繁多, 增加了实验室检查的难度。消化内镜(包括胶囊内镜)检查为寻找此病的病因提供了一种直观、简便、可靠的方法。病理诊断也是此病的另一个标准, 但小肠镜检查耗时耗力, 操作复杂, 小肠黏膜活检操作困难, 不宜作为常规检查项目, 而国外学者采用内镜下十二指肠黏膜活检代替常规空肠黏膜活检得到证实, 本例通过胃镜下十二指肠球部及降段活检后, 病理结果显示有不同程度的绒毛萎缩、融合或消失等, 与谷成明等<sup>[16]</sup>研究结果一致。

赵琴玥等<sup>[17]</sup>综述目前对于不愿意接受传统胃镜及活检的患者来说, 胶囊内镜可能成为一种重要的检查手段。胶囊内镜拥有采集图像清晰且图片数量多、操作简便、患者毫无痛苦等优势, 为观察小肠黏膜及绒毛的改变提供了一种简单易行的方法, 更为此病提供了镜下诊断



■同行评价  
本文具有一定临  
床指导意义。

的依据。Jabbari等<sup>[18]</sup>认为十二指肠降段黏膜环形皱襞的“扇贝样改变”是十分重要的内镜下标志。本例患者胃镜及胶囊内镜观察到十二指肠绒毛萎缩,黏膜苍白、反光差,环形皱襞数目减少,胶囊内镜检查发现空肠至回肠末端的绒毛状结构融合、变短,取而代之的是低矮、扁平、颗粒样结构等形态改变,这与报道相一致<sup>[16]</sup>。这些内镜下观察到的黏膜改变可使绒毛吸收面积减少,吸收功能减弱,是导致临床吸收不良症状的重要病理基础。

本文通过胃镜、肠镜以及胶囊内镜观察一例吸收不良综合征患者的全小肠黏膜,均发现了如小肠绒毛萎缩、融合等改变的有关吸收不良的一系列证据,进一步证明了消化内镜,尤其是胶囊内镜观察吸收不良综合征小肠黏膜改变的可行性和准确性,为吸收不良综合征的诊断提供了一种直观的依据。因此,临床上对疑似吸收不良综合征患者应及时进行胃、肠镜检查,并进行活检,必要时配合胶囊内镜检查,有利于尽快明确诊断。并针对吸收不良综合征的病因进行治疗及营养补充,大多预后良好<sup>[19-21]</sup>。

### 3 参考文献

- 1 贝廉,徐书端,李芳.吸收不良综合征.中华消化杂志 1987; 7: 134-135
- 2 王苑本,赵凯丰,郑伟.吸收不良综合征病因发病机制及分类.世界华人消化杂志 2002; 10: 1415-1418
- 3 侯海群.小肠吸收不良综合征的观察及护理体会.现代医药卫生 2006; 22 1220
- 4 陈璐,闫尚峰,刘茜,万强.健脾止泻汤治疗小肠吸收不良综合征36例观察.实用中医药杂志 2010; 26: 678-679
- 5 邱运芬.小肠吸收不良综合征护理.中国伤残医学 2011; 19: 54
- 6 李慕然,刘艳迪,李文.乳糜泻临床研究进展.世界华人消化杂志 2011; 19: 2053-2057
- 7 张燕,刘小芳,欧阳钦.麦胶性肠病实验室诊断的进展.临床内科杂志 2001; 18: 18-19
- 8 Conleth Feighery. Coeliac disease. *BMJ* 1999; 319: 236 [DOI: 10.1136/bmj.319.7204.236]
- 9 钟欣,袁平宗,吴亚敏.吸收不良综合征30例临床分析.现代医药卫生 2013; 29: 2076-2077
- 10 Kaukinen K, Partanen J, Mäki M, Collin P. HLA-DQ typing in the diagnosis of celiac disease. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 695-699 [PMID: 11922565]
- 11 Tye-Din J, Anderson R. Immunopathogenesis of celiac disease. *Curr Gastroenterol Rep* 2008; 10: 458-465 [PMID: 18799120]
- 12 Pfeiffer RF. Neurologic manifestations of malabsorption syndromes. *Handb Clin Neurol* 2014; 120: 621-632 [PMID: 24365342]
- 13 Korkut E, Bektas M, Oztas E, Kurt M, Cetinkaya H, Ozden A. The prevalence of celiac disease in patients fulfilling Rome III criteria for irritable bowel syndrome. *Eur J Intern Med* 2010; 21: 389-392 [PMID: 20816591]
- 14 Ciacci C, Cavallaro R, Iovino P, Sabbatini F, Palumbo A, Amoroso D, Tortora R, Mazzacca G. Allergy prevalence in adult celiac disease. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113: 1199-1203 [PMID: 15208605]
- 15 Zugna D, Richiardi L, Akre O, Stephansson O, Ludvigsson JF. A nationwide population-based study to determine whether coeliac disease is associated with infertility. *Gut* 2010; 59: 1471-1475 [PMID: 20947882 DOI: 10.1136/gut.2010.219030]
- 16 谷成明,何绮娜,邓平非,贾太和,王利玲,宋巧云.吸收不良综合征十二指肠降部黏膜病理及超微结构观察.中华消化杂志1996; 16: 145-147
- 17 赵琴玥,黄梅芳,王红玲,夏冰.胶囊内镜在乳糜泻诊断中的应用.世界华人消化杂志 2009; 17: 2705-2708
- 18 Jabbari M, Wild G, Goresky CA, Daly DS, Lough JO, Cleland DP, Kinnear DG. Scalloped valvulae conniventes: an endoscopic marker of celiac sprue. *Gastroenterology* 1988; 95: 1518-1522 [PMID: 3181676]
- 19 姜盈.吸收不良综合征的临床治疗体会.中国现代药物应用 2010; 4: 109
- 20 王红梅.小肠吸收不良综合征患者的护理干预分析.中外医学研究 2012; 10: 74-75
- 21 伍颖彬,黄太基.幽门螺旋杆菌感染与胃肠疾病的发病机制及治疗概况.湖南中医杂志 2013; 29: 135-137

编辑 田滢 电编 鲁亚静



# 《世界华人消化杂志》投稿须知

## 1 投稿总则

1.1 性质 《世界华人消化杂志(*World Chinese Journal of Digestology*, *WCJD*, ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online), DOI: 10.11569)》是一份同行评议和开放获取期刊(*Open Access Journal*, *OAJ*), 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483位专家组成, 分布在30个省市、自治区和特别行政区。

《世界华人消化杂志》的首要任务是出版胃肠病学, 肝病, 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*, *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。OAJ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42种临床医学OAJ期刊, 其中英文版41种, 具备国际一流的编辑与出版水平。

《世界华人消化杂志》被《中国科技论文统计源期刊(中国科技核心期刊 2012年版)》, 《中文核心期刊要目总览(2011年版)》, 《Chemical Abstracts》, 《EMBASE/Excerpta Medica》,

《Abstracts Journals》和《Digital Object Identifier》收录。《世界华人消化杂志》于2012-12-26获得RCCSE中国权威学术期刊(A+)称号。《世界华人消化杂志》在中国科学技术信息研究所, 2012-12-07发布的2011年度《中国科技期刊引证报告(核心版)》统计显示, 总被引频次3871次(他引率0.82), 影响因子0.775, 综合评价总分65.5分, 分别位居内科学领域类52种期刊第5位、第7位和第5位, 并荣获2011年度中国精品科技期刊。

1.2 栏目 述评, 基础研究, 临床研究, 焦点论坛, 文献综述, 研究快报, 临床经验, 循证医学, 病例报告, 会议纪要。文稿应具科学性、先进性、可读性及实用性, 重点突出, 文字简练, 数据可靠, 写作规范, 表达准确。

## 2 撰稿要求

2.1 总体标准 文稿撰写应遵照国家标准GB7713科学技术报告、学位论文和学术论文的编写格式, GB6447文摘编写规则, GB7714文后参考文献著录规则, GB/T 3179科学技术期刊编排格式等要求; 同时遵照国际医学期刊编辑委员会(*International Committee of Medical Journal Editors*)制定的《生物医学期刊投稿的统一要求(第5版)》(*Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals*)。见: *Ann Intern Med* 1997; 126: 36-47。

2.2 名词术语 应标准化, 前后统一, 如原词过长且多次出现者, 可于首次出现时写出全称加括号内注简称, 以后直接用简称。医学名词以全国自然科学名词审定委员会公布的《生理学名词》、《生物化学名词与生物物理学名词》、《化学名词》、《植物学名词》、《人体解剖学名词》、《细胞生物学名词》及《医学名词》系列为准, 药名以《中华人民共和国药典》和卫生部药典委员会编的《药名词汇》为准, 国家食品药品监督管理局批准的新药, 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

《世界华人消化杂志》为保证期刊的学术质量, 对所有来稿均进行同行评议, 是一份被《中国科技论文统计源期刊(中国科技核心期刊 2012年版)》, 《中文核心期刊要目总览(2011年版)》收录的学术期刊。

《世界华人消化杂志》英文摘要被《Chemical Abstracts》,《EMBASE/Excerpta Medica》,《Abstracts Journals》和《Digital Object Identifier》收录。

RNA, AFP, CEA, ECG, IgG, IgA, IgM, TCM, RIA, ELISA, PCR, CT, MRI等。为减少排印错误,外文、阿拉伯数字、标点符号必须正确打印在A4纸上。中医药名词英译要遵循以下原则: (1)有对等词者,直接采用原有英语词,如中风stroke,发热fever; (2)有对应词者应根据上下文合理选用原英语词,如八法eight principal methods; (3)英语中没有对等词或相应词者,宜用汉语拼音,如阴yin, 阳yang, 阴阳学说yinyangology, 人中renzhong, 气功qigong; 汉语拼音要以词为单位分写, 如weixibao nizhuanwan(胃细胞逆转丸), guizhitang(桂枝汤)。通常应小写。

2.3 外文字符 注意大小写正斜体与上下角标。静脉注射iv, 肌肉注射im, 腹腔注射ip, 皮下注射sc, 脑室注射icv, 动脉注射ia, 口服po, 灌胃ig。s(秒)不能写成S, kg不能写成Kg, mL不能写成ML, lcpm(应写为1/min)÷E%(仪器效率)÷60 = Bq, pH不能写PH或P<sup>H</sup>, *H. pylori*不能写成HP,  $T_{1/2}$ 不能写成tl/2或T,  $V_{max}$ 不能Vmax,  $\mu$ 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),  $\rho$ (密度, 体积质量, g/L), c(浓度, mol/L),  $\phi$ (体积分数, mL/L), w(质量分数, mg/g), b(质量摩尔浓度, mol/g), l(长度), b(宽度), h(高度), d(厚度), R(半径), D(直径),  $T_{max}$ ,  $C_{max}$ ,  $V_d$ ,  $T_{1/2}$  CI等。基因符号通常用小写斜体, 如ras, c-myc; 基因产物用大写正体, 如P16蛋白。

2.4 计量单位 采用国际单位制并遵照有关国家标准, GB3100-3102-93量和单位。原来的“分子

量”应改为物质的相对分子质量。如30 kD改为 $M_r$  30 000或30 kDa(M大写斜体, r小写正体, 下角标); “原子量”应改为相对原子质量, 即 $A_r$ (A大写斜体, r小写正体, 下角标); 也可采用原子质量, 其单位是u(小写正体)。计量单位在+、-及后列出。在±前后均要列出, 如 $37.6\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 1.2\text{ }^{\circ}\text{C}$ ,  $45.6\text{岁} \pm 24\text{岁}$ ,  $56.4\text{ d} \pm 0.5\text{ d}$ ,  $3.56 \pm 0.27\text{ pg/ml}$ 应为 $3.56\text{ ng/L} \pm 0.27\text{ ng/L}$ 。BP用kPa(mmHg), RBC数用 $1 \times 10^{12}/\text{L}$ , WBC数用 $1 \times 10^9/\text{L}$ , WBC构成比用0.00表示, Hb用g/L。M<sub>r</sub>明确的体内物质以nmol/L或mmol/L表示, 不明确者用g/L表示。1 M硫酸, 改为1 mol/L硫酸, 1 N硫酸, 改为0.5 mol/L硫酸。长10 cm, 宽6 cm, 高4 cm, 应写成10 cm×6 cm×4 cm。生化指标一律采用法定计量单位表示, 例如, 血液中的总蛋白、清蛋白、球蛋白、脂蛋白、血红蛋白、总脂用g/L, 免疫球蛋白用mg/L; 葡萄糖、钾、尿素、尿素氮、CO<sub>2</sub>结合力、乳酸、磷酸、胆固醇、胆固醇酯、三酰甘油、钠、钙、镁、非蛋白氮、氯化物; 胆红素、蛋白结合碘、肌酸、肌酐、铁、铅、抗坏血酸、尿胆元、氨、维生素A、维生素E、维生素B1、维生素B2、维生素B6、尿酸; 氢化可的松(皮质醇)、肾上腺素、汞、孕酮、甲状腺素、睾酮、叶酸用nmol/L; 胰岛素、雌二醇、促肾上腺皮质激素、维生素B12用pmol/L。年龄的单位有日龄、周龄、月龄和岁。例如, 1秒, 1 s; 2分钟, 2 min; 3小时, 3 h; 4天, 4 d; 5周, 5 wk; 6月, 6 mo; 雌性♀, 雄性♂, 酶活性国际单位IU = 16.67 nkat, 对数log, 紫外uv, 百分比%, 升L, 尽量把 $1 \times 10^{-3}\text{ g}$ 与 $5 \times 10^{-7}\text{ g}$ 之类改成1 mg与0.5 mg, hr改成h, 重量γ改成mg, 长度m改成mm。国际代号不用于无数值的文句中, 例如每天不写每d, 但每天8 mg可写8 mg/d。在一个组合单位符号内不得有1条以上的斜线, 例如不能写成mg/kg/d, 而应写成mg/(kg·d), 且在整篇文章内应统一。单位符号没有单、复数的区分, 例如, 2 min不是2 mins, 3 h不是3 hs, 4 d不是4 ds, 8 mg不是8 mgs。半个月, 15 d; 15克, 15 g; 10%福尔马林, 40 g/L甲醛; 95%酒精, 950 mL/L乙醇; 5% CO<sub>2</sub>, 50 mL/L CO<sub>2</sub>; 1:1 000肾上腺素, 1 g/L肾上腺素; 胃黏膜含促胃液素36.8 pg/mg, 改为胃黏膜蛋白含促胃液素36.8 ng/g; 10%葡萄糖改为560 mmol/L或100 g/L葡萄糖; 45 ppm =  $45 \times 10^{-6}$ ; 离心的旋转频率(原称转速)用r/min, 超速者用g; 药物剂量若按体质量计算, 一律以“/kg”表示。

2.5 统计学符号 (1)t检验用小写t; (2)F检验用英文大写F; (3)卡方检验用希文小写 $\chi^2$ ; (4)样本的



相关系数用英文小写 $r$ ; (5)自由度用希文小写 $\nu$ ; (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1 000-1 500 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6 347意指6 000分之一的精密度. 任何一个数字, 只允许最后一位有误差, 前面的位数不应有误差. 在一组数字中的 $\text{mean} \pm \text{SD}$ 应考虑到个体的变差, 一般以SD的1/3来定位数, 例如3 614.5 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 $\leq 100$ , 百分数到个位;  $101 \leq$  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1 486 800.475 65. 完整的阿拉伯数字不移行!

2.7 标点符号 遵照国家标准GB/T 15834-1995标点符号用法的要求, 本刊论文中的句号都采用黑圆点; 数字间的起止号采用“-”字线, 并列的汉语词间用顿号分开, 而并列的外文词、阿拉伯数字、外文缩略词及汉语拼音字母拼写词间改用逗号分开, 参考文献中作者间一律用逗号分开; 表示终了的标点符号, 如句号、逗号、顿号、分号、括号及书名号的后一半, 通常不用于一行之

首; 而表示开头的标点符号, 如括号及书名号的前一半, 不宜用于一行之末. 标点符号通常占一格, 如顿号、逗号、分号、句号等; 破折号应占两格; 英文连字符只占一个英文字符的宽度, 不宜过长, 如5-FU. 外文字符下划一横线表示用斜体, 两横线表示用小写, 三横线表示用大写, 波纹线表示用黑体.

### 3 稿件格式

3.1 题名 简明确切地反映论文的特定内容, 鲜明而有特色, 阿拉伯数字不宜开头, 不用副题名, 一般20个字. 避免用“的研究”或“的观察”等非特定词.

3.2 作者 论文作者的署名, 按照国际医学杂志编辑委员会(ICMJE, International Committee of Medical Journal Editors)作者资格标准执行. 作者标准为: (1)对研究的理念和设计、数据的获得、分析和解读做出重大贡献; (2)起草文章, 并对文章的重要的知识内容进行批评性修改; (3)接受对准备发表文章的最后一稿. 作者应符合条件1, 2, 3, 对研究工作有贡献的其他人可放入致谢中. 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.

《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, E-mail: wjcd@wjgnet.com; http://www.wjgnet.com

《世界华人消化杂志》自2006-01-01起改为旬刊发行, 每月8、18、28日出版。

3.7 基金资助项目 格式如: 国家自然科学基金资助项目, No. 30224801

3.8 通讯作者 格式如: 通讯作者: 黄缘, 教授, 330006, 江西省南昌市民德路1号, 南昌大学第二附属医院消化内科, 江西省分子医学重点实验室. huang9815@yahoo.com

电话: 0351-4078656 传真: 0351-4086337

收稿日期: 修回日期:

### 3.9 英文摘要

题名 文章的题名应言简意赅, 方便检索, 英文题名以不超过10个实词为宜, 应与中文题名一致。

作者 作者姓名汉语拼音拼写法规定为: 先名, 后姓; 首字母大写, 双名之间用半字线“-”分开, 多作者时姓名间加逗号。格式如: “潘伯荣”的汉语拼写法为“Bo-Rong Pan”。

单位 先写作者, 后写单位的全称及省市邮政编码。例如: Xu-Chen Zhang, Li-Xin Mei, Department of Pathology, Chengde Medical College, Chengde 067000, Hebei Province, China

基金资助项目 格式如: Supported by National Natural Science Foundation of China, No.30224801

通讯作者 格式如: Correspondence to: Dr. Lian-Sheng Ma, Taiyuan Research and Treatment Center for Digestive Diseases, 77 Shuangta Xijie, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China. wcjd@wjgnet.com

收稿及修回日期 格式如: Received: Revised:

摘要 包括目的、方法、结果、结论, 书写要求与中文摘要一致。

3.10 中文摘要 必须在300字左右, 内容应包括目的(应阐明研究的背景和设想、目的), 方法(必须包括材料或对象。应描述课题的基本设计, 双盲、单盲还是开放性, 使用什么方法, 如何进行分组和对照, 数据的精确程度。研究对象选择条件与标准是否遵循随机化、齐同化的原则, 对照组匹配的特征。如研究对象是患者, 应阐明其临床表现, 诊断标准。如何筛选分组, 有多少例进行过随访, 有多少例因出现不良反应而中途停止研究), 结果(应列出主要结果, 包括主要数据, 有什么新发现, 说明其价值和局限, 叙述要真实、准确、具体, 所列数据经用何种统计学方法处理; 应给出结果的置信区间和统计学显著性检验的确切值; 概率写 $P$ , 后应写出相应显著性检验值), 结论(全文总结, 准确无误的观点及价值)。

3.11 正文标题层次 0 引言; 1 材料和方法, 1.1 材

料, 1.2 方法; 2 结果; 3 讨论; 4 参考文献。序号一律左顶格写, 后空1格写标题; 2级标题后空1格接正文。正文内序号连排用(1), (2), (3)。以下逐条陈述。

0 引言 应包括该研究的目的和该研究与其他相关研究的关系。

1 材料和方法 应尽量简短, 但应让其他有经验的研究者能够重复该实验。对新的方法应该详细描述, 以前发表过的方法引用参考文献即可, 有关文献中或试剂手册中的方法的改进仅描述改进之处即可。

2 结果 实验结果应合理采用图表和文字表示, 在结果中应避免讨论。

3 讨论 要简明, 应集中对所得的结果做出解释而不是重复叙述, 也不应是大量文献的回顾。

图表的数量要精选。表应有表序和表题, 并有足够具有自明性的信息, 使读者不查阅正文即可理解该表的内容。表内每一栏均应有表头, 表内非公知通用缩写应在表注中说明, 表格一律使用三线表(不用竖线), 在正文中该出现的地方应注出。图应有图序、图题和图注, 以使其容易被读者理解, 所有的图应在正文中该出现的地方注出。同一个主题内容的彩色图、黑白图、线条图, 统一用一个注解分别叙述。如: 图1 萎缩性胃炎治疗前后病理变化。A: …; B: …; C: …; D: …; E: …; F: …; G: …。曲线图可按●、○、■、□、▲、△顺序使用标准的符号。统计学显著性用:  $^aP<0.05$ ,  $^bP<0.01$  ( $P>0.05$ 不注)。如同一表中另有一套 $P$ 值, 则 $^cP<0.05$ ,  $^dP<0.01$ ; 第3套为 $^eP<0.05$ ,  $^fP<0.01$ 。 $P$ 值后注明何种检验及其具体数字, 如 $P<0.01$ ,  $t = 4.56$  vs 对照组等, 注在表的左下方。表内采用阿拉伯数字, 共同的计量单位符号应注在表的右上方, 表内个位数、小数点、±、-应上下对齐。“空白”表示无此项或未测, “-”代表阴性未发现, 不能用同左、同上等。表图勿与正文内容重复。表图的标目尽量用 $t/\text{min}$ ,  $c/(\text{mol/L})$ ,  $p/\text{kPa}$ ,  $V/\text{mL}$ ,  $t/^\circ\text{C}$ 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码号。如马连生<sup>[1]</sup>报告……, 潘伯荣等<sup>[2-5]</sup>认为……;

PCR方法敏感性高<sup>[6-7]</sup>。文献序号作正文叙述时, 用与正文同号的数字并排, 如本实验方法见文献[8]。所引参考文献必须以近2-3年SCIE, PubMed, 《中国科技论文统计源期刊》和《中文核心期刊要目总览》收录的学术类期刊为准, 通常应只引用与其观点或数据密切相关的国内外期刊中的最新文献。期刊: 序号, 作者(列出全体作者), 文题, 刊名, 年, 卷, 起页-止页, PMID和DOI编号; 书籍: 序号, 作者(列出全部), 书名, 卷次, 版次, 出版地, 出版社, 年, 起页-止页。

5 网络版的发表前链接 本刊即将开始实行网络版的每篇文章上都有该文发表前纪录的链接, 包括首次提交的稿件, 同行评议人报告, 作者给审稿人回信和作者修回稿, 以PDF格式上传。读者可以针对论文、审稿意见和作者的修改情况发表意见, 指出问题与不足; 作者也可以随时修改完善自己发表的论文, 使文章的发表成为一个编者、同行评议者、读者、作者互动的动态过程。

## 4 写作格式实例

### 4.1 述评写作格式实例

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/sp.asp>

### 4.2 研究原著写作格式实例

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/yjyz.asp>

### 4.3 焦点论坛写作格式实例

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/jdlt.asp>

### 4.4 文献综述写作格式实例

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/wxzs.asp>

### 4.5 研究快报写作格式实例

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/yjkb.asp>

### 4.6 临床经验写作格式实例

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/lcyj.asp>

### 4.7 病例报告写作格式实例

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/blbg.asp>

## 5 投稿方式

接受在线投稿, 不接受其他方式的投稿, 如E-mail、打印稿。在线投稿网址: <http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx>。无法在线提交的通过[submission@wjgnet.com](mailto:submission@wjgnet.com), 电话: 010-8538-1892, 传真: 010-8538-1893寻求帮助。投稿须知下载网址<http://www.wjgnet.com/1009-3079/>

tgxz.pdf。审稿过程平均时间需要14-28天。所有的来稿均经2-3位同行专家严格评审, 2位或以上通过为录用, 否则将退稿或修改后再审。

## 6 修回稿须知

6.1 修回稿信件 来稿包括所有作者签名的作者投稿函。内容包括: (1)保证无重复发表或一稿多投; (2)是否有经济利益或其他关系造成的利益冲突; (3)所有作者均审读过该文并同意发表, 所有作者均符合作者条件, 所有作者均同意该文代表其真实研究成果, 保证文责自负; (4)列出通讯作者的姓名、职称、地址、电话、传真和电子邮件; 通讯作者应负责与其他作者联系, 修改并最终审核复核稿; (5)列出作者贡献分布; (6)来稿应附有作者工作单位的推荐信, 保证无泄密, 如果是几个单位合作的论文, 则需要提供所有参与单位的推荐信; (7)愿将印刷版和电子版出版权转让给本刊编辑部。

6.2 稿件修改 来稿经同行专家审查后, 认为内容需要修改、补充或删节时, 本刊编辑部将把退修稿连同审稿意见、编辑意见发给作者修改, 而作者必须于15天内将单位介绍信、作者符合要点承诺书、版权转让信等书面材料电子版发回编辑部, 同时将修改后的电子稿件上传至在线办公系统; 逾期寄回, 所造成的问题由作者承担责任。

6.3 版权 本论文发表后作者享有非专有权, 文责由作者自负。作者可在本单位或本人著作集中汇编出版以及用于宣讲和交流, 但应注明发表于《世界华人消化杂志》××年; 卷(期): 起止页码。如有国内外其他单位和个人复制、翻译出版等商业活动, 须征得《世界华人消化杂志》编辑部书面同意, 其编辑版权属本刊所有。

### 《世界华人消化杂志》编辑部

北京百世登生物医学科技有限公司

100025, 北京市朝阳区东四环中路62号

远洋国际中心D座903室

电话: 010-5908-0035

传真: 010-8538-1893

E-mail: [wcjd@wjgnet.com](mailto: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。



## 2014年国内国际会议预告

2014-03-12/15

2014年亚太肝病研究协会肝病周(APASL)

会议地点: 澳大利亚

联系方式: <http://apasl2014.com/>

2014-04-05/09

2014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/home/scientists/meetings--workshops/meetings--workshops-calendar.aspx>

2014-04-09/13

2014年第49届欧洲肝病研究协年会(EASL)

会议地点: 英国

联系方式: [http://www.easl.eu/\\_the-international-liver-congress/general-information](http://www.easl.eu/_the-international-liver-congress/general-information)

2014-04-18/05-20

2014中国超声医学学术大会

会议地点: 北京市

联系方式: <http://www.cuda.org.cn/new/meeting>

2014-04-26/27

中华医学会临床药学会2014年全国学术会议

会议地点: 成都市

联系方式: <http://www.cncscp.org/>

2014-05-04/06

2014年美国消化疾病周(DDW)

会议地点: 美国

联系方式: <http://www.ddw.org/attendees/faqs>

2014-05-16/18

2014第七届世界癌症大会

会议地点: 南京市

联系方式: <http://www.bitlifesciences.com/cancer2014/cn/meeting.asp>

2014-05-23/24

第六届药源性疾病与安全用药中国论坛-消化系统与肝病药物专题研讨会

会议地点: 北京市

联系方式: [adrhuiyi@126.com](mailto:adrhuiyi@126.com)

2014-05-30/06-03

2014年美国临床肿瘤协会年会(ASCO)

会议地点: 美国

联系方式: <http://www.asco.org/meetings/calendar-events>

2014-06-04/07

2014年第20届国际肝移植协会年会(ILTS)

会议地点: 英国

联系方式: <http://www.ilts.org/meetings/>

2014-06-09/12

2014年第47届欧洲儿科胃肠病、肝病和营养学协会大会(ESPGHAN)

会议地点: 以色列

联系方式: <http://www.espghan2014.org/>

2014-06-18/21

2014年欧洲胃肠与腹部放射学协会肝部成像研讨会(ESGAR)

会议地点: 奥地利

联系方式: <http://www.esgar.org/files/File/ESGAR14>

2014-06-25/28

2014年世界胃肠癌大会(WGIC)

会议地点: 西班牙

联系方式: <http://worldgicancer.com/WCGI>

2014-06-25/28

2014年第14届欧洲内窥镜手术协会国际大会(EAES)

会议地点: 法国

联系方式: [hdimcs@163.com](mailto:hdimcs@163.com)

2014-06-27/28

2014中华医学会肝病与代谢学术研讨会

会议地点: 上海市

联系方式: [lilyjia@163.com](mailto:lilyjia@163.com)

2014-07-26/31

2014年世界移植大会

会议地点: 美国

联系方式: <http://www.wtc2014.org/>

2014-07-28/30

第3届国际肠胃病学与泌尿学大会

会议地点: 美国

联系方式: <http://www.omicsgroup.com/gastroenterology-urology-conference-2014/registration.php>

2014-09-05/07

2014年第8届国际肝癌协会大会(ILCA)

会议地点: 日本

联系方式: <http://www.ilca2014.org/>

2014-09-26/30

2014年欧洲临床肿瘤协会年会(ESMO)

会议地点: 西班牙

联系方式: <http://www.esmo.org/>

2014-10-18/22

2014年第22届欧洲联合胃肠病学周(UEG)

会议地点: 奥地利

联系方式: <http://www.ueg.eu/week/past-future/future-ueg-week/>

## 志谢世界华人消化杂志编委

本期文章审稿中(包括退稿), 我刊编委付出了宝贵的时间和大量的精力, 提高了《世界华人消化杂志》的学术质量, 在此表示衷心感谢!

陈国凤 主任医师  
中国人民解放军第302医院感染七科

陈卫昌 教授  
苏州大学附属第一医院消化内科

陈云昭 副教授  
新疆石河子大学医学院/一附院病理科

戴冬秋 教授  
中国医科大学附属第一医院肿瘤外科

高润平 教授  
吉林大学第一医院肝胆胰内科

戈之铮 教授  
上海交通大学医学院附属仁济医院消化科

巩鹏 教授  
大连医科大学附属第一医院普外二科

英卫东 教授  
安徽省立医院肝脏外科

江建新 副主任医师  
贵阳医学院附属医院肝胆外科

姜春萌 教授  
大连医科大学附属第二医院消化科

康春博 副主任医师  
北京大学航天临床医院普通外科

李刚 教授  
北京大学医学部生物化学与分子生物学系

刘亮 副主任医师  
复旦大学胰腺癌研究所; 复旦大学附属肿瘤医院胰腺肝胆外科

刘占举 教授  
同济大学附属上海市第十人民医院

门秀丽 教授  
河北联合大学(原华北煤炭医学院)病理生理学教研室

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

齐清会 教授  
大连医科大学附属第一医院

沈薇 教授  
重庆医科大学附属第二医院消化内科

田文静 副教授  
哈尔滨医科大学

王承党 教授  
福建医科大学附属第一医院消化内科

王道荣 主任医师  
江苏省苏北人民医院胃肠外科

王刚 副研究员  
哈尔滨医科大学附属第一医院胰胆外科(普外二科)

魏睦新 教授  
南京医科大学第一附属医院

吴建兵 教授  
南昌大学第二附属医院肿瘤科

吴君 主任医师  
贵阳医学院附属医院感染科

吴泰璜 教授  
山东省立医院肝胆外科

肖秀英 副主任医师  
上海交通大学医学院附属仁济医院

阴赅宏 研究员  
首都医科大学附属北京友谊医院感染与急救医学

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

张火俊 副教授  
长海医院放射科

张力为 副教授  
新疆医科大学第一附属医院胸外科

张宗明 教授  
清华大学第一附属医院消化医学中心

## 《中文核心期刊要目总览》收录证书

### 《中文核心期刊要目总览》入编通知

尊敬的主编先生/女士:

我们谨此郑重通知:依据文献计量学的原理和方法,经研究人员对相关文献的检索、统计和分析,以及学科专家评审,贵刊《世界华人消化杂志》入编《中文核心期刊要目总览》2011年版(即第六版)之临床医学/特种医学类的核心期刊。该书由北京大学出版社出版。书中按《中国图书馆分类法》的学科体系,列出了73个学科的核心期刊表,并逐一对核心期刊进行了著录。著录项目包括:题名、并列题名、主办单位、创刊时间、出版周期、学科分类号、ISSN号、CN号、邮发代号、编辑部地址、邮政编码、电话、网址、电子邮箱、内容简介等。

评选核心期刊的工作,是运用科学方法对各种刊物在一定时期内所刊载论文的学术水平和学术影响力进行综合评价的一种科研活动,研究工作量浩大。北京地区十几所高校图书馆、中国科学院国家科学图书馆、中国社会科学院文献信息中心、中国人民大学书报资料中心、中国学术期刊(光盘版)电子杂志社、中国科学技术信息研究所、北京万方数据股份有限公司、国家图书馆等相关单位的百余名专家和期刊工作者参加了研究。

课题组对核心期刊的评价理论、评价方法等问题进行了深入研究,进一步改进了核心期刊评价方法,使之更趋科学合理,力求使评价结果符合客观实际。对于核心期刊的评价仍采用定量评价和定性评审相结合的方法。定量评价指标体系采用了被引量、被摘量、被引量、他引量、被摘率、影响因子、被国内外重要检索工具收录、基金论文比、Web下载量等9个评价指标,选作评价指标统计源的数据库及文摘刊物达到60余种,统计到的文献数量共计221177余万篇次,涉及期刊14400余种。参加核心期刊评审的学科专家达8200多位。经过定量筛选和专家定性评审,从我国正在出版的中文期刊中评选出1982种核心期刊。

需要特别指出的是,该研究成果只是一种参考工具书,主要是为图书情报界、出版界等需要对期刊进行评价的用户提供参考,例如为各图书情报部门的中文期刊采购和读者导读服务提供参考帮助等,不应作为评价标准。谨此说明。

顺颂  
撰安

《中文核心期刊要目总览》2011年版编委会  
代章:







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](mailto:bpgoffice@wjgnet.com)  
<http://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

