

# 世界华人消化杂志®

**WORLD CHINESE  
JOURNAL OF DIGESTOLOGY**

**Shijie Huaren Xiaohua Zazhi**

**2014 年 12 月 8 日 第 22 卷 第 34 期 (Volume 22 Number 34)**



**34/2014**

ISSN 1009-3079



9 771009 307056

《世界华人消化杂志》是一份同行评议性的旬刊，是一份被《中国科技论文统计源期刊(中国科技核心期刊)》和《中文核心期刊要目总览》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  
陈洪刚教授  
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  
黄国教授  
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  
阴赓宏研究员  
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 12 月 8 日 第 22 卷 第 34 期 (总第474期)

## 述 评

5221 原发性十二指肠肿瘤的诊治进展

王凤山, 高正杰, 刘永锋

## 基 础 研 究

5228 ERO1 $\alpha$ 介导同型半胱氨酸诱导的肝细胞内质网应激

周龙霞, 杨安宁, 陈久凯, 赵丽, 王艳华, 刘现梅, 蔡欣, 张鸣号, 姜怡邓, 曹军

5235 IL-6显著调节亚油酸棕榈酸联合诱导脂肪肝细胞模型中脂代谢的通路表达

史冬梅, 董方元, 张帆, 黄一沁, 胡晓娜, 张赣生, 于晓峰, 保志军

5242 植物甾醇酯对高脂饮食诱导的非酒精性脂肪肝的预防作用

张情, 伍佩英, 曲丹, 张瑶, 熊璘, 宋立华

5249 miRNA-21和Smad7在砷暴露肝纤维化大鼠肝组织中的表达及药物干预

詹洁, 吴君, 赵雪珂

5258 四君子汤抗大鼠溃疡性结肠炎及对结肠组织GABA受体表达的影响

张燕翔, 鲁兵, 张恒文, 余万桂

## 临 床 研 究

5266 幽门螺杆菌感染与原发肝癌发生发展的关系

石玲, 刘立义, 龚敏勇, 王志, 左宏波, 刘爱群

## 文 献 综 述

5273 原发性胆汁性肝硬化的治疗进展

蒲艳, 杨晋辉, 杨婧

5279 支架在胆道恶性梗阻治疗中的应用价值与现状

郑永光, 王涛, 李凡, 程志斌

5285 肾上腺素能受体信号通路与结直肠癌关系的研究进展

赵璐, 许建华

5291 肿瘤转移抑制基因-1与肿瘤关系的研究进展

杨波, 何晓彬

5298 糖尿病胃排空异常与ghrelin的关系

陈瑶, 郑昱, 石海莲, 费晓燕, 袁建业

## 研 究 快 报

5304 阻断IL-17F通路对小鼠实验性溃疡性结肠炎的影响

张萌, 王雪明, 翟俊山, 朱超慧, 孙慧杰, 姬雅君, 李楠

## 临床经验

- 5310 STER术治疗食管固有肌层肿瘤23例  
杨晓钟, 戴伟杰, 王宏刚, 王琼, 孙素华, 周静芳, 马刚, 张娟
- 5315 经口内镜肌切开术治疗贲门失弛缓症的临床疗效及生存质量评价  
刘小娟, 谭玉勇, 杨仁麒, 刘德良
- 5321 个性化护理干预对胃溃疡患者的临床疗效、不良心理及生活质量的影响  
师存霞
- 5326 两种不同胃管置入法在胃大部切除手术中的应用效果  
张萍, 杨雪
- 5330 内镜黏膜下剥离术及外科手术治疗早期胃癌的预后效果  
张洪印, 刘汉博
- 5334 应用多西他赛联合S-1新辅助化疗方案治疗可切除的进展期胃癌的疗效  
谢振山, 张谢夫, 刘光辉, 刘涛, 董新华, 杨振
- 5339 RIN1、SIAH2在胃癌组织中的表达及临床意义  
高产, 王进, 杨丽敏
- 5344 血清sCD25测定在肝细胞癌诊断中的意义  
郭慧敏, 李建生, 张金平, 李东颖, 李会芬
- 5350 鼻胆管在胆总管结石内镜逆行胰胆管造影术取石后复发中的预防作用  
刘驰, 宋展
- 5354 胃肠道溃疡出血患者死亡的相关影响因素  
程远
- 5360 气囊辅助内镜与胶囊内镜对急性不明原因消化系出血的不同诊断价值  
毛旭燕, 张亚飞, 毛高平, 宁守斌
- 5365 广西南宁市社区居民肠易激综合征流行病学现状  
刘春斌, 梁谷, 郑琴芳, 梁惠萍, 梁列新, 李致忠, 蒋莉萍, 谢晓铿, 蔡篮, 熊章龙, 龙淑珍, 薛丽平
- 5371 溃疡性结肠炎与克罗恩病基因谱表达的差异  
赵琦, 何鲜平, 游绍伟
- 5376 缺血性结肠炎青、中老年患者临床特征的比较  
斯镭, 杨杰, 廖文
- 5381 老年结直肠癌患者术后发生谵妄的危险因素和临床治疗方法及效果  
牛文博, 李志颖, 张雪娜, 张娟, 王贵英, 于跃明
- 5385 直肠黏液腺癌p53、nm23基因的表达及临床病理意义  
杨成万, 陶明珠

## 病例报告

- 5389 胃、十二指肠并结肠原发性淋巴瘤1例  
董义军, 吴会超

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	5234 《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) 5284 《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 5297 《世界华人消化杂志》被评为中国精品科技期刊 5309 《世界华人消化杂志》修回稿须知 5320 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 5329 《世界华人消化杂志》参考文献要求 5349 《世界华人消化杂志》栏目设置 5359 《世界华人消化杂志》出版流程 5375 《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标
封面故事	《世界华人消化杂志》编委, 王凤山, 教授, 110001, 辽宁省沈阳市和平区南京北街155号, 中国医科大学附属第一医院普通外科
本期责任人	编务 李香; 送审编辑 闫晋利, 都珍珍; 组版编辑 闫晋利; 英文编辑 王天奇; 责任编辑 韦元涛; 形式规范 审核编辑部主任 郭鹏; 最终清样审核总编 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 2014-12-08

原刊名 新消化病学杂志

期刊名称

世界华人消化杂志

国际标准连续出版物号

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

主编

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

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

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

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

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

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

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

王俊平, 教授, 030001, 山西省太原市, 山西省人民医院消化科

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

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

张宗明, 教授, 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类52种期刊第5位、第7位和第5位, 并荣获2011年度中国精品科技期刊。

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

## December 2014 Contents in Brief Volume 22 Number 34

<b>EDITORIAL</b>	<p>5221 Recent advances in diagnosis and treatment of primary duodenal tumors <i>Wang FS, Gao ZJ, Liu YF</i></p>
<b>BASIC RESEARCH</b>	<p>5228 Endoplasmic reticulum oxidoreductin 1<math>\alpha</math> mediates homocysteine-induced hepatocyte endoplasmic reticulum stress <i>Zhou LX, Yang AN, Chen JK, Zhao L, Wang YH, Liu XM, Cai X, Zhang MH, Jiang YD, Cao J</i></p> <p>5235 IL-6 trans-signaling in an L-02 fatty liver cell model induced with sodium oleate and sodium palmitate <i>Shi DM, Dong FY, Zhang F, Huang YQ, Hu XN, Zhang GS, Yu XF, Bao ZJ</i></p> <p>5242 Preventive effects of phytosterol ester on high fat diet-induced non-alcoholic fatty liver disease in rats <i>Zhang Q, Wu PY, Qu D, Zhang Y, Xiong Y, Song LH</i></p> <p>5249 Expression of miRNA-21 and Smad7 in arsenic-induced hepatic fibrosis in rats: Possible mechanism of traditional Chinese herbs for preventing hepatic fibrosis <i>Zhan J, Wu J, Zhao XK</i></p> <p>5258 Effect of Sijunzi decoction on expression of gamma-aminobutyric acid receptors in dextran sulfate-induced ulcerative colitis in rats <i>Zhang YX, Lu B, Zhang HW, Yu WG</i></p>
<b>CLINICAL RESEARCH</b>	<p>5266 Relationship between <i>Helicobacter pylori</i> infection and primary hepatic carcinoma <i>Shi L, Liu LY, Gong MY, Wang Z, Zuo HB, Liu AQ</i></p>
<b>REVIEW</b>	<p>5273 Progress in treatment of primary biliary cirrhosis <i>Pu Y, Yang JH, Yang J</i></p> <p>5279 Use of stents in treatment of malignant biliary obstruction <i>Zheng YG, Wang T, Li F, Cheng ZB</i></p> <p>5285 Role of adrenergic receptor signaling pathway in colorectal cancer <i>Zhao L, Xu JH</i></p> <p>5291 Tumor metastasis suppressor gene-1 and tumors <i>Yang B, He XB</i></p> <p>5298 Relationship between ghrelin and abnormal gastric emptying in diabetes mellitus <i>Chen Y, Zheng Y, Shi HL, Fei XY, Yuan JY</i></p>
<b>RAPID COMMUNICATION</b>	<p>5304 Effects of inhibition of interleukin-17F pathway in mice with experimental ulcerative colitis <i>Zhang M, Wang XM, Zhai JS, Zhu CH, Sun HJ, Ji YJ, Li N</i></p>

## CLINICAL PRACTICE

- 5310 Submucosal tunneling endoscopic resection for esophageal submucosal tumors  
*Yang XZ, Dai WJ, Wang HG, Wang Q, Sun SH, Zhou JF, Ma G, Zhang J*
- 5315 Short-term outcomes and quality of life after peroral endoscopy myotomy for achalasia  
*Liu XJ, Tan YY, Yang RQ, Liu DL*
- 5321 Individualized nursing intervention improves clinical therapeutic efficacy, psychological status and quality of life in patients with gastric ulcer  
*Shi CX*
- 5326 Clinical effects of two different gastric tube insertion methods in gastrectomy surgery  
*Zhang P, Yang X*
- 5330 Clinical effects of endoscopic submucosal dissection vs surgical treatment for early gastric cancer  
*Zhang HY, Liu HB*
- 5334 Efficacy of docetaxel plus S-1 as neoadjuvant chemotherapy for operable advanced gastric cancer  
*Xie ZS, Zhang XF, Liu GH, Liu T, Dong XH, Yang Z*
- 5339 Significance of expression of RIN1 and SIAH2 proteins in gastric carcinoma  
*Gao C, Wang J, Yang LM*
- 5344 Significance of serum sCD25 level in diagnosis of hepatocellular carcinoma  
*Guo HM, Li JS, Zhang JP, Li DY, Li HF*
- 5350 Use of nasobiliary tube for prevention of stone recurrence after endoscopic retrograde cholangiopancreatography for common bile duct stones  
*Liu C, Song Z*
- 5354 Risk factors for death of hospitalized patients with gastrointestinal ulcer bleeding  
*Cheng Y*
- 5360 Diagnostic value of balloon-assisted endoscopy and capsule endoscopy in emergency obscure gastrointestinal bleeding  
*Mao XY, Zhang YF, Mao GP, Ning SB*
- 5365 Prevalence of and risk factors for irritable bowel syndrome in community residents in Nanning  
*Liu CB, Liang G, Zheng QF, Liang HP, Liang LX, Li ZZ, Jiang LP, Xie XK, Cai L, Xiong ZL, Long SZ, Xue LP*
- 5371 Differential gene expression profiles between ulcerative colitis and Crohn's disease  
*Zhao Q, He XP, You SW*
- 5376 Comparison of clinical characteristics of ischemic colitis between young and elderly patients  
*Si K, Yang J, Liao W*
- 5381 Postoperative delirium in elderly patients with colorectal cancer: Risk factors and treatment  
*Niu WB, Li ZY, Zhang XN, Zhang J, Wang GY, Yu YM*
- 5385 Significance of expression of *p53* and *nm23* in mucous adenocarcinoma of the rectum  
*Yang CW, Tao MZ*

## CASE REPORT

- 5389 Primary lymphomas of the stomach, duodenum and colon: A case report  
*Dong YJ, Wu HC*

<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>	Editorial Board Member of <i>World Chinese Journal of Digestology</i> , Feng-Shan Wang, Professor, Department of General Surgery, the First Hospital of China Medical University, 155 Nanjing North Street, Heping District, Shenyang 110001, Liaoning Province, China
<b>RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE</b>	Assistant Editor: <i>Xiang Li</i> Review Editor: <i>Jin-Li Yan, Zhen-Zhen Du</i> Electronic Page Editor: <i>Jin-Li Yan</i> English Language Editor: <i>Tian-Qi Wang</i> Editor-in-Charge: <i>Yuan-Tao Wei</i> Proof Editor: <i>Peng Guo</i> Layout Editor: <i>Lian-Sheng Ma</i>

**Indexed/Abstracted by** 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** December 8, 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: wjcd@wjgnet.com

http://www.wjgnet.com

### PUBLISHER

Baishideng Publishing Group Inc

8226 Regency Drive, Pleasanton,

CA 94588, USA

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: bpgoffice@wjgnet.com

http://www.wjgnet.com

### PRODUCTION CENTER

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

Ocean International Center,

No. 62 Dongsihuan Zhonglu,

Chaoyang District, Beijing 100025, China

Telephone: +86-10-85381892

Fax: +86-10-85381893

### PRINT SUBSCRIPTION

RMB 90.67 Yuan for each issue

RMB 3264 Yuan for one year

### COPYRIGHT

© 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.

# 原发性十二指肠肿瘤的诊治进展

王凤山, 高正杰, 刘永锋

王凤山, 高正杰, 刘永锋, 中国医科大学附属第一医院普通外科 辽宁省沈阳市 110001

王凤山, 教授, 主要从事肝胆外科及器官移植的研究。

作者贡献分布: 王凤山与高正杰对此文的贡献均等; 论文由高正杰撰写; 王凤山修改; 刘永锋审阅。

通讯作者: 王凤山, 教授, 110001, 辽宁省沈阳市和平区南京北街155号, 中国医科大学附属第一医院普通外科。

wangfs2006@aliyun.com

电话: 024-83283308

收稿日期: 2014-08-04 修回日期: 2014-10-09

接受日期: 2014-11-04 在线出版日期: 2014-12-08

## Recent advances in diagnosis and treatment of primary duodenal tumors

Feng-Shan Wang, Zheng-Jie Gao, Yong-Feng Liu

Feng-Shan Wang, Zheng-Jie Gao, Yong-Feng Liu, Department of General Surgery, the First Affiliated Hospital of China Medical University, Shenyang 110001, Liaoning Province, China

Correspondence to: Feng-Shan Wang, Professor, Department of General Surgery, the First Affiliated Hospital of China Medical University, 155 Nanjing North Street, Heping District, Shenyang 110001, Liaoning Province, China. wangfs2006@aliyun.com

Received: 2014-08-04 Revised: 2014-10-09

Accepted: 2014-11-04 Published online: 2014-12-08

## Abstract

Compared to tumors from other parts of the gastrointestinal tract, primary tumors of the duodenum are uncommon. Both benign tumors and malignancies are possible, although the majority are malignancies. The treatment of choice is surgical resection, mostly pancreaticoduodenectomy. With the development of endoscopy microsurgery and medical imaging technology, especially the advent of gastroduodenal fiberoscopy, capsule endoscopy, endoscopic ultrasonography (EUS), endoscopic retrograde cholangio-pancreatography (ERCP) and laparoscopy, more duodenal neoplasms have been detected in recent years. Some advances have been achieved in the diagnosis and treatment of duodenal tumors. Endoscopic and segmental resections play a more and more important role in the management of duodenal tumors. In this paper, we describe the clinical features, pathological patterns,

diagnosis and treatment of primary duodenal tumors.

© 2014 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Primary tumors of the duodenum; Diagnosis; Treatment

Wang FS, Gao ZJ, Liu YF. Recent advances in diagnosis and treatment of primary duodenal tumors. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(34): 5221-5227 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/5221.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v22.i34.5221>

## 摘要

原发性十二指肠肿瘤(primary tumors of the duodenum, PTD)分为良性和恶性肿瘤, 以恶性肿瘤为多, 十二指肠各段均可发生, 但相对于胃肠道其他部位的肿瘤, PTD的发病率较低, 治疗以外科手术切除为主, 且多行根治性胰十二指肠切除术。近年来, 随着医学影像技术的不断提高和内镜微创技术的发展, 尤其是十二指肠镜、胶囊内镜、超声内镜、经内镜逆行胰胆管造影(endoscopic retrograde cholangio-pancreatography, ERCP)及腹腔镜技术的发展, PTD的早期发现和检出率增高, 其诊断和治疗也取得了新的进展, 微创治疗和局部切除等损伤较小的手术方式越来越受到临床医师的重视。本文着重就PTD的临床分类、病理分型及外科诊治进展进行介绍, 以利于更好地诊断和治疗十二指肠肿瘤。

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 原发性十二指肠肿瘤; 诊断; 治疗

**核心提示:** 本文结合最新文献及作者临床经验阐述了原发性十二指肠肿瘤(primary tumors of the duodenum)诊断和治疗的进展。其诊断纤维十二指肠镜及气钡双重上消化道造影为首选检查方法, 其治疗良性肿瘤首选局部切除术和节段性十二指肠切除术, 也可选择内镜下肿瘤切除术, 恶性肿瘤首选胰十二指肠切除术。

## ■背景资料

十二指肠肿瘤好发于中年人, 多位于十二指肠降部, 病理类型良性肿瘤以腺瘤为多, 恶性肿瘤以腺癌为多。因十二指肠在解剖和生理上都具有特殊性, 缺乏早期特异性临床表现, 易延误诊断。

## ■同行评议者

沈克平, 主任医师, 上海中医药大学附属龙华医院

## ■研究前沿

腹腔镜胰十二指肠切除术治疗十二指肠肿瘤有很多成功报道,较常规开腹手术具有创伤小、痛苦轻、恢复快的优点,是十二指肠肿瘤微创治疗的重要组成部分。

王凤山, 高正杰, 刘永锋. 原发性十二指肠肿瘤的诊治进展. 世界华人消化杂志 2014; 22(34): 5221-5227 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/5221.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i34.5221>

## 0 引言

原发性十二指肠肿瘤(primary tumors of the duodenum, PTD)指发生于十二指肠各段的良恶性肿瘤,分为原发性十二指肠良性肿瘤(primary benign tumors of the duodenum, PBTD)和原发性十二指肠恶性肿瘤(primary malignant tumors of the duodenum, PMTD),但不包括Vater壶腹及胆总管末端的肿瘤。国内报道PTD占小肠肿瘤的13%-36%<sup>[1,2]</sup>,国外统计PTD占小肠肿瘤的比率为18.4%-52.0%<sup>[3-7]</sup>。PTD好发于中年人,多位于十二指肠降部及水平部,最常见于乳头部<sup>[8]</sup>。病理类型良性肿瘤以腺瘤为多,恶性肿瘤以腺癌为多。因十二指肠在解剖和生理上都具有特殊性,缺乏早期特异性临床表现,易延误诊断。诊断主要根据临床表现、上消化道造影、胃十二指肠镜及多层螺旋CT(multislice CT, MSCT)、磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)等辅助检查手段。治疗方法以外科手术切除为首选,具体根据肿瘤的性质、位置及浸润范围选择个体化的治疗。而早期诊断和治疗对于患者的生存质量及预后具有重要意义。

## 1 PTD的临床表现及病理类型

1.1 临床表现 PTD发病率较低,起病隐匿,早期缺乏典型临床表现,缺乏大宗病例研究。参考相关文献,总结其临床特点,其常见的临床症状有:(1)消化系非特异性症状:包括腹痛、恶心、厌食等类似于消化系炎症和溃疡症状;(2)体质量下降及贫血:是十二指肠肿瘤的常见症状,尤其见于病史较长和恶性肿瘤晚期患者;(3)黄疸:多见于十二指肠降部而肿瘤较大者,尤见于乳头区肿瘤阻塞胆胰管开口者,常伴有腹痛;(4)消化系出血:以粪便隐血阳性和黑便为多见,少见呕血病例;(5)恶心、呕吐等肠梗阻症状:多见于肿瘤生长较快,体积较大,致肠腔阻塞者或恶性肿瘤浸润生长,突破浆膜者;(6)腹部包块:临床少见,多见于浆膜面肿瘤,体积大,向腔外生长者。临床以腹痛、黄疸、黑便、体质量下降最为多见。上腹部疼痛的出现率约为66%,消化系梗阻40%,消化系出血24%,体质量下降54.4%,黄疸48.1%<sup>[5,9,10]</sup>。

1.2 病理类型 PBTD以腺瘤为多见,约占90%,其中Brunner腺瘤为十二指肠所特有,好发于十二指肠第2段,其他为平滑肌瘤、脂肪瘤、淋巴管瘤、纤维瘤、神经鞘瘤、错构瘤、血管瘤等;PMTD以腺癌为多,且有增多趋势<sup>[4,11]</sup>,其他为恶性淋巴瘤、平滑肌肉瘤、类癌、黑色素瘤、恶性畸胎瘤等。综合文献病理分析示腺癌占63%-77%、平滑肌肉瘤11%、恶性淋巴瘤2%-5%、类癌为8%<sup>[12,13]</sup>。

## 2 十二指肠肿瘤的诊断

2.1 内镜检查 内镜检查为诊断PTD的首选方法,最好用十二指肠镜,不仅可镜下肉眼观察肿瘤的大小、位置、形态特征,最主要的是可以取活组织病理检查以确诊。随着十二指肠镜的广泛应用,PTD的诊断率明显提高,国内报告一般在80%左右<sup>[14]</sup>。但内镜受本身盲区等因素的影响,不易发现十二指肠水平部和升部的肿瘤,或观察不满意,常需结合十二指肠气钡双重造影来提高诊断率。近年来随着内镜技术的发展,胶囊内镜的临床应用相继开展并走向成熟。胶囊内镜为无创性检查方法,患者易接受,顺应性良好,并发症少,适用于不明原因的消化系出血病例,尤其是合并心脑血管疾病不易接受十二指肠镜检查的老年患者<sup>[15,16]</sup>。Maieron等<sup>[17]</sup>通过多中心回顾分析发现78.4%的检查全段小肠显像良好,推荐胶囊内镜作为隐性出血或缺铁性贫血患者的常规检查。

2.2 上消化道造影检查 胃肠道造影检查,尤其是十二指肠低张气钡双重造影检查,有助于了解肠腔狭窄情况及黏膜病变,易发现十二指肠3、4段的肿瘤,准确率可达85.6%<sup>[1,18,19]</sup>。结合十二指肠镜可提高诊断的准确率,但不易了解肠腔外及十二指肠球后的病变情况,结合CT检查也可以提高诊断率。李惠民等<sup>[20]</sup>报告低张十二指肠造影联合CT诊断十二指肠肿瘤的特异性为90.9%。

2.3 MSCT MSCT作为一种微创检查,易于被患者接受,其诊断的敏感性要高于胃肠道造影检查,对判断肿瘤性质及与周围组织器官的关系、有无淋巴结转移等有重要价值,有助于肿瘤定性<sup>[21]</sup>,并可为手术方案提供依据,还可行三维重建,能多角度、更直观地显示肿瘤形态、范围、周围结构及脏器情况,此点优于十二指肠镜。有学者报告其对腺瘤和腺癌诊断的准确性为69%、对良恶性间质瘤的准确性为80%、对脂肪瘤的准确性为100%<sup>[22]</sup>。

**2.4 MRI及磁共振胰胆管成像(magnetic resonance cholangiopancreatography, MRCP)** MRI可以直接显示十二指肠乳头肿瘤的形态和信号特征, MRCP可以清楚的显示肿瘤引起胆管扩张的形态与程度. 随着MRI及MRCP技术日渐成熟, 如低张力和动态增强技术的应用, 能清楚地显示早期癌瘤结节和十二指肠壁的增厚情况. 二者联合检查, 能够提高诊断符合率, 具有成功率高、无创伤性、无并发症的优点, 尤其适用于梗阻性黄疸患者的检查, 可作为十二指肠乳头癌的首选检查方法<sup>[23]</sup>.

**2.5 腹部超声** 近年来应用彩色多普勒超声检查十二指肠肿瘤越来越受到重视, 不仅可观察腔内病变, 同时可判断周围脏器有无浸润、受浸程度及胆管有无梗阻等间接征象. 有学者报告腹部超声对PTD诊断的符合率为86.4%, 误诊率为13.5%<sup>[24]</sup>, 具有很广泛的应用价值, 可作为一种无创性检查方法应用于十二指肠肿瘤的筛查诊断.

**2.6 十二指肠腔内超声** 十二指肠腔内超声或超声内镜(endoscopic ultrasonography, EUS)可有效地对十二指肠黏膜下病变及腔外组织器官进行观察, 可发现早期局限性病变及其他检查不易定性的病变. 尤其是可以通过EUS引导下的细针穿刺对黏膜下病灶及周围可疑病灶进行穿刺取细胞学检查以明确病变性质. 有研究<sup>[25-27]</sup>报告EUS引导下细针穿刺进行细胞病理学检查可使诊断总体准确率达到90%.

**2.7 内镜逆行胰胆管造影(endoscopic retrograde cholangio-pancreatography, ERCP)**检查 ERCP在国内开展应用将近40余年, 随着操作技术的不断改进、内镜及相关附属器械的发展, 成功率不断提高, 在PTD的诊断中具有重要的作用, 尤其适用于乳头肿瘤合并梗阻性黄疸的患者. 任旭等<sup>[28]</sup>对32例梗阻性黄疸的患者行ERCP检查, 并与超声、CT对比, 其定位诊断率分别为93.7%、87.5%、81.3%, 定性诊断率分别为90.6%、62.5%、56.3%, 显示ERCP对梗阻性黄疸的病因诊断明显优于超声和CT, 对其他疾病的鉴别诊断具有重要意义. 同时ERCP还具有治疗作用, 可内镜下行胆管引流术、胆管支架或十二指肠支架置入术. 近年来随着ERCP技术的不断成熟和完善, 已作为十二指肠乳头肿瘤的首选检查, 联合内镜超声可大大提高诊断的准确性. 刘全达等<sup>[29]</sup>研究报告超声结合ERCP检查, 可使乳头区肿瘤的检出率达到100%.

**2.8 数字减影血管造影(digital subtraction angiography, DSA)** 数字减影腹腔动脉造影有助于对血管丰富的十二指肠肿瘤做出诊断, 可显示肿瘤大体轮廓, 尤其是在肿瘤破裂, 急性出血时, 可同时行栓塞治疗, 对于高龄老年患者, 对其他检查不易耐受者, 此方法为一种重要选择.

**2.9 正电子发射计算机断层显像(positron emission computed tomography, PET-CT)** PET-CT适用于其他检查不易确定肿瘤性质的病例, 对肿瘤晚期患者, 易发现局部淋巴结及全身其他器官转移情况<sup>[30]</sup>. 国内有报道<sup>[31]</sup>8例行PET-CT检查的患者中, 7例提示肠壁增厚、肠腔狭窄, 4例提示占位性病变和周围淋巴结肿大, 1例提示肝脏和腹腔淋巴结转移, 结合CT检查能够提高确诊率. 由于检查价格昂贵, 不易被患者所接受, 目前应用局限.

总之本病发病率低, 诊断主要依靠临床表现、内镜检查、十二指肠低张双重造影的辅助检查. 早期诊断对本病的治疗和预后有重要意义. 近年来随着医学影像技术的发展和人民健康意识的提高, 本病的早期诊断率有所提高. 因此必须提高对本病的警惕和认识, 为此一般认为: (1)年龄在50岁以上, 出现上腹部隐痛不适, 伴有消瘦、黄疸, 不能明确诊断者; (2)波动性黄疸伴有胆胰管扩张, 胆囊增大而无结石或胰头部无占位性病变者; (3)不明原因的反复消化系出血而胃镜无阳性发现者; (4)有不典型消化性溃疡症状伴胆道或十二指肠梗阻者; 凡具有上述征象之一者应高度怀疑本病, 并及时行相应检查, 以早期明确诊断. 本病早期缺乏特异性临床表现, 误诊率高, 主要与胃十二指肠炎、消化性溃疡、黄疸型肝炎、胆石症、胆道感染、胰头癌等. 误诊的主要原因为: (1)早期缺乏特异性表现, 中晚期临床表现复杂多样; (2)本病常合并其他疾病, 并发症表现掩盖了原发病情; (3)医生警惕性差, 满足于常见病的诊断; (4)临床应用辅助检查单一, 局限性较大; (5)十二指肠间质瘤常位于黏膜下, 向腔外生长, 内镜活检常为阴性.

### 3 十二指肠肿瘤的治疗

十二指肠肿瘤无论是良性或恶性, 一经确诊, 以手术治疗为首选. 手术方式需根据肿瘤部位、大小、浸润范围、有无转移及患者身体状况等因素综合考虑, 由于解剖位置的特殊性, 十二指肠肿瘤的手术难度较大. 近年来, 随着对十二指肠肿瘤的认识提高和纤维内镜的广泛应用, 早

#### ■相关报道

赵金都等对原发性十二指肠腺癌的诊治进行了报道, 认为其早期起病隐匿, 随着影像学技术进步和内镜的广泛应用, 其检出率逐年提高, 能否根治性切除及肿瘤分期是患者预后的最显著因素.

## ■创新盘点

本文较详细地介绍了十二指肠肿瘤诊断方面的新方法以及外科治疗方面的新术式,也介绍了十二指肠肿瘤姑息治疗的方法。

期诊断率逐渐提高,使得本病的手术方式逐渐增多。

**3.1 标准胰十二指肠切除术(pancreaticoduodenectomy, PD)** 十二指肠大部分位于腹膜后,与胰腺的关系密切,因此十二指肠的肿瘤,尤其是恶性肿瘤易侵及胰头,PD术不仅能完整地切除肿瘤,还能彻底清扫肝十二指肠韧带及胰周的淋巴结,从而获得更好的疗效,是目前最有希望的根治性手术和标准的治疗方法<sup>[32,33]</sup>。该术式自1909年由Kuasch首例成功实行以来,获得了满意效果,该术式适用于十二指肠各段的恶性肿瘤。PD术后常见的并发症主要是胰瘘、胆瘘、出血、感染等,胰瘘是最严重的并发症,也是导致患者术后早期死亡的主要原因,近年来随着抗生素的应用、重症监护水平和营养支持技术的提高,围术期并发症发生率和死亡率显著降低<sup>[10,34-36]</sup>。

**3.2 保留幽门的胰十二指肠切除术** 该术是PD术的改良术式,其区别在于保留了全胃、幽门、十二指肠球部,因此最大限度地保留了胃功能,能够预防术后倾倒综合征和改善患者营养状况。自1978年Traverso和Langmire报道将其应用于治疗十二指肠肿瘤以来,得到了广泛应用,适应证不断扩大,适用于未侵犯胃窦、幽门、第5、6组淋巴结的十二指肠肿瘤患者<sup>[37]</sup>,疗效与PD术相似,尤适用于早期癌,无淋巴结转移患者和良性肿瘤患者,手术创伤相对较小,提高了患者生存质量。

**3.3 腹腔镜胰十二指肠切除术** 近年来腹腔镜技术和器械发展越来越完善,其在腹部外科疾病治疗中的应用也越来越广泛,而腹腔镜胰十二指肠切除术仍被认为是腹腔镜手术中难度最大、最复杂的手术,并有越来越多的成功报道<sup>[38-42]</sup>。较常规开腹手术具有创伤小、痛苦轻、恢复快的优点,是十二指肠肿瘤微创治疗的重要组成部分。但由于对术者的临床经验及器械要求较高,目前尚未能广泛开展,但随着技术经验的提高和器械的发展,相信该术式会被患者和医务人员逐步接受。

**3.4 保留胰腺的十二指肠切除术** 国内由中山大学一院于2002年首次报道,适用于十二指肠的良性病变和癌前病变不必要或不能完成胰十二指肠切除的病例<sup>[43,44]</sup>,是值得考虑应用的安全手术方法。

**3.5 节段性十二指肠切除术(segmental resection, SR)** 适用于病变范围小、界限清楚、未浸透浆

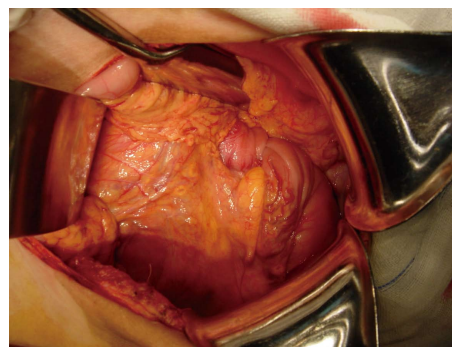


图1 十二指肠第3段癌并肠套叠。



图2 十二指肠节段切除术后2 wk十二指肠造影。

膜的早期病例和癌前病变,或者全身状况差、高龄、不能耐受根治性切除的患者,尤其是十二指肠第3、4段的良性肿瘤<sup>[14,45]</sup>,也适用于低度恶性肿瘤和早期十二指肠乳头癌及晚期十二指肠癌的姑息性切除。缺点是对恶性肿瘤切除不彻底,术后易复发。分为保留十二指肠乳头近端的十二指肠切除术、胃十二指肠切除术、包括十二指肠乳头区在内的节段性十二指肠切除术<sup>[46,47]</sup>以及十二指肠第3、4段切除。根据病变部位、范围及性质选择相应的节段性切除术。我们有4例十二指肠第3段癌的病例实施了十二指肠节段切除,其中1例合并肠套叠,手术效果满意(图1, 2)。

**3.6 肿瘤局部切除术** 适用于良性肿瘤、类癌、不典型增生患者,肿瘤直径<3 cm者,以及T<sub>1</sub>期十二指肠乳头癌患者和经EUS评估TNM分期为T<sub>2</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub>以下者均适宜局部切除术。对于高龄、重度黄疸、全身情况差得患者作为姑息性切除短期内可提高生活质量,是一种在某些特定条件下治疗十二指肠肿瘤有效方法<sup>[48-52]</sup>,并应严格掌握适应证<sup>[27]</sup>,要能达到切缘无瘤细胞残留。我们也曾对多例年老体弱的十二指肠乳头癌患者实施十二指肠乳头局部切除(图3, 4),取得比较满意的结果。

**3.7 内镜下切除术** 近年来应用内镜技术对十二

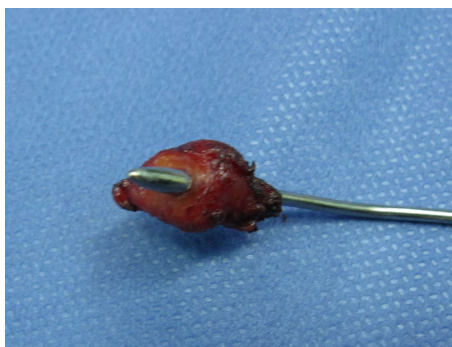


图 3 十二指肠乳头癌局部切除标本。

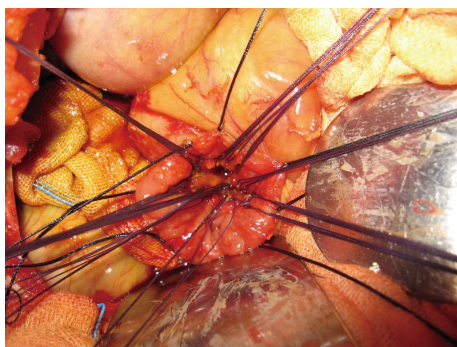


图 4 十二指肠乳头癌局部切除胆胰管成形。

指肠肿瘤进行治疗是外科治疗的重要进展,其操作的安全性和有效性已成为共识。主要适用于良性肿瘤、癌前病变、一些早期恶性肿瘤以及无法手术切除的恶性肿瘤的姑息治疗,以缓解症状提高生活质量。主要包括十二指肠良性肿瘤内镜切除、内镜黏膜切除、内镜黏膜下剥除术、内镜下乳头切除术,术前应用EUS活检并评估肿瘤性质、大小、浸润深度及结构层次,以决定能否行内镜切除<sup>[53-58]</sup>,对于晚期恶性肿瘤还可内镜下置入支架解除梗阻症状。

3.8 姑息旁路手术 包括胆道空肠吻合术、胃空肠吻合术以及内镜下的支架置入术,适用于已有胆道梗阻或十二指肠梗阻又不能耐受根治性切除的晚期肿瘤患者,以解除梗阻,提高其生活质量<sup>[59,60]</sup>。

3.9 其他 化疗、辅助化疗以及中医中药治疗,均可部分改善十二指肠恶性肿瘤患者症状<sup>[61]</sup>,尚需要进一步研究。

#### 4 十二指肠肿瘤的预后

十二指肠良性肿瘤预后较好,恶性肿瘤总体预后差,受肿瘤的浸润深度、有无淋巴结转移及手术方式影响而不同。行根治性手术患者预后相对较好,目前缺乏大宗随访资料。总的5年生存率在

27%左右<sup>[1,14,62]</sup>,有报道十二指肠癌PD和SR术后1、3、5年生存率分别为100.0%、67.7%、41.6%和100.0%、60.0%、0.0%;接受根治性手术中早期患者较中晚期患者中位生存期长<sup>[63-65]</sup>。

#### 5 结论

PTD临床少见,因缺乏特异性临床表现,早期诊断不易,PMTD预后差,早期诊断和治疗能够显著提高生存率。因此临床医生应提高对该病的认识和警惕性,对早期的非特异性消化系症状及时行相关检查,能够提高早期诊断率。纤维十二指肠镜及气钡双重对比上消化道造影检查为首选检查方法。治疗良性肿瘤首选局部切除和节段性十二指肠切除术,也可选择内镜下肿瘤切除术,恶性肿瘤首选胰十二指肠切除术,对于高龄、一般状况差不易耐受PD术者可选择姑息性手术或旁路手术,以解除症状,改善生活质量。但具体治疗方式仍以根据肿瘤性质、部位、浸润深度、有无转移及患者全身状况决定。内镜下肿瘤切除术和腹腔镜手术是十二指肠肿瘤治疗的重要方法,而且具有微创的特点,随着早期诊断率的提高、内镜技术以及腹腔镜技术的发展完善,相信其应用会越来越广泛,以争取使恶性肿瘤获得早期诊断和治疗,使得PTD患者获得良好的预后。

#### 6 参考文献

- 1 Zhan J, Xia ZS, Zhong YQ, Zhang SN, Wang LY, Shu H, Zhu ZH. Clinical analysis of primary small intestinal disease: A report of 309 cases. *World J Gastroenterol* 2004; 10: 2585-2587 [PMID: 15300912]
- 2 陈易人, 汪良. 国内小肠肿瘤近况. *实用外科杂志* 1991; 11: 437-439
- 3 Hatzaras I, Palesty JA, Abir F, Sullivan P, Kozol RA, Dudrick SJ, Longo WE. Small-bowel tumors: epidemiologic and clinical characteristics of 1260 cases from the connecticut tumor registry. *Arch Surg* 2007; 142: 229-235 [PMID: 17372046 DOI: 10.1001/archsurg.142.3.229]
- 4 Lu Y, Fröbom R, Lagergren J. Incidence patterns of small bowel cancer in a population-based study in Sweden: increase in duodenal adenocarcinoma. *Cancer Epidemiol* 2012; 36: e158-e163 [PMID: 22405637 DOI: 10.1016/j.canep.2012.01.008]
- 5 Dabaja BS, Suki D, Pro B, Bonnen M, Ajani J. Adenocarcinoma of the small bowel: presentation, prognostic factors, and outcome of 217 patients. *Cancer* 2004; 101: 518-526 [PMID: 15274064 DOI: 10.1002/cncr.20404]
- 6 Overman MJ, Hu CY, Kopetz S, Abbruzzese JL, Wolff RA, Chang GJ. A population-based comparison of adenocarcinoma of the large and small intestine: insights into a rare disease. *Ann Surg Oncol* 2012; 19: 1439-1445 [PMID: 22187121 DOI: 10.1245/s10434-011-2173-6]

#### ■同行评价

本文系统综述了十二指肠肿瘤的诊治进展,具有很好的学术价值。

- 7 Sendt W, Wurst C, Settmacher U, Altendorf-Hofmann A. [Adenocarcinoma of small bowel. An underdiagnosed disease]. *Chirurg* 2012; 83: 374-380 [PMID: 21901468 DOI: 10.1007/s00104-011-2159-8]
- 8 何彦安, 叶明新, 雷正明. 原发性十二指肠肿瘤77例诊治分析. *肿瘤预防与治疗* 2011; 24: 154-156, 163
- 9 张锐, 逮宁, 何向辉, 朱理玮. 原发性十二指肠恶性肿瘤的诊断和外科治疗. *中国中西医结合杂志* 2010; 16: 300-303
- 10 Poultides GA, Huang LC, Cameron JL, Tuli R, Lan L, Hruban RH, Pawlik TM, Herman JM, Edil BH, Ahuja N, Choti MA, Wolfgang CL, Schulick RD. Duodenal adenocarcinoma: clinicopathologic analysis and implications for treatment. *Ann Surg Oncol* 2012; 19: 1928-1935 [PMID: 22167476 DOI: 10.1245/s10434-011-2168-3]
- 11 Aparicio T, Zaanani A, Svrcek M, Laurent-Puig P, Carrere N, Manfredi S, Locher C, Afchain P. Small bowel adenocarcinoma: epidemiology, risk factors, diagnosis and treatment. *Dig Liver Dis* 2014; 46: 97-104 [PMID: 23796552 DOI: 10.1016/j.dld.2013.04.013]
- 12 Terada T. Pathologic observations of the duodenum in 615 consecutive duodenal specimens in a single Japanese hospital: II. malignant lesions. *Int J Clin Exp Pathol* 2012; 5: 52-57 [PMID: 22295147]
- 13 李可为. 国内673例十二指肠原发性恶性肿瘤的临床特点. *中华普通外科杂志* 2003; 18: 279-281
- 14 Hu JX, Miao XY, Zhong DW, Dai WD, Liu W, Hu W. Surgical treatment of primary duodenal adenocarcinoma. *Hepatogastroenterology* 2006; 53: 858-862 [PMID: 17153441]
- 15 颜慕先, 王军, 李丽, 刘宇, 邵小娟, 郭严, 崔红莉, 杨均, 潘大维, 肖潇, 邢寒阳. 胶囊内镜在诊断不明原因消化系出血中的临床应用. *重庆医学* 2011; 40: 1281-1282
- 16 Conio M, De Ceglie A, Filiberti R, Fisher DA, Siersema PD. Cap-assisted EMR of large, sporadic, nonampullary duodenal polyps. *Gastrointest Endosc* 2012; 76: 1160-1169 [PMID: 23021169 DOI: 10.1016/j.gie.2012.08.009]
- 17 Maieron A, Hubner D, Blaha B, Deutsch C, Schickmair T, Ziachehabi A, Kerstan E, Knoflach P, Schoefl R. Multicenter retrospective evaluation of capsule endoscopy in clinical routine. *Endoscopy* 2004; 36: 864-868 [PMID: 15452781 DOI: 10.1055/s-2004-825852]
- 18 Honda W, Ohmiya N, Hirooka Y, Nakamura M, Miyahara R, Ohno E, Kawashima H, Itoh A, Watanabe O, Ando T, Goto H. Enteroscopic and radiologic diagnoses, treatment, and prognoses of small-bowel tumors. *Gastrointest Endosc* 2012; 76: 344-354 [PMID: 22817787 DOI: 10.1016/j.gie.2012.04.443]
- 19 Hangai S, Nakamura F, Yamada A, Watabe H, Ichikawa M, Koike K, Kurokawa M. Usefulness of double-balloon enteroscopy for evaluation of duodenal follicular lymphoma. *Ann Hematol* 2012; 91: 1819-1820 [PMID: 22538440 DOI: 10.1007/s00277-012-1471-9]
- 20 李惠民, 朱望东, 刘晓明, 李哲, 徐朝霞, 龚雪鹏. 十二指肠肿瘤CT及低张十二指肠造影诊断及价值探讨. *中华实用诊断与治疗杂志* 2008; 22: 905-907
- 21 Jayaraman MV, Mayo-Smith WW, Movson JS, Dupuy DE, Wallach MT. CT of the duodenum: an overlooked segment gets its due. *Radiographics* 2001; 21 Spec No: S147-S160 [PMID: 11598254 DOI: 10.1148/radiographics.21.suppl\_1.g01oc01s147]
- 22 隗志峰, 滑炎卿, 张爱平, 王万笔. 十二指肠肿瘤的MSCT诊断. *医学影像学杂志* 2011; 21: 695-698
- 23 曾小伟, 舒月红, 朱希松, 张露钢. MRI结合MRCP对十二指肠乳头癌的诊断价值. *放射学实践* 2010; 25: 1023-1025
- 24 陈敬一, 徐丽伟, 井树森, 刘树立. 彩色多普勒超声检查胃十二指肠肿瘤59例分析. *海南医学* 2010; 21: 98-100
- 25 Gress F, Gottlieb K, Sherman S, Lehman G. Endoscopic ultrasonography-guided fine-needle aspiration biopsy of suspected pancreatic cancer. *Ann Intern Med* 2001; 134: 459-464 [PMID: 11255521 DOI: 10.7326/0003-4819-134-6-200103200-00010]
- 26 Azih LC, Broussard BL, Phadnis MA, Heslin MJ, Eloubeidi MA, Varadarajulu S, Arnoletti JP. Endoscopic ultrasound evaluation in the surgical treatment of duodenal and peri-ampullary adenomas. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 511-515 [PMID: 23382629 DOI: 10.3748/wjg.v19.i4.511]
- 27 Kim HK, Lo SK. Endoscopic approach to the patient with benign or malignant ampullary lesions. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2013; 23: 347-383 [PMID: 23540965 DOI: 10.1016/j.giec.2013.01.003]
- 28 任旭, 王义录, 李洪松, 唐秀芬, 李秀梅, 李艳华, 原龙. 逆行胰胆管造影对梗阻性黄疸的诊断价值. *中华消化内镜杂志* 1996; 13: 17-19
- 29 刘全达, 蔡志民, 余佩武, 姜军, 吴国庆. 原发性十二指肠恶性肿瘤47例临床分析. *中华普通外科杂志* 2000; 15: 136-138
- 30 Watanabe N, Hayashi S, Kato H, Shimizu M, Kamisaki Y, Noguchi K, Kishida M, Matsunari I, Hisada K, Seto H. FDG-PET imaging in duodenal cancer. *Ann Nucl Med* 2004; 18: 351-353 [PMID: 15359930 DOI: 10.1007/BF02984475]
- 31 孙胜, 韩彦华, 李红伟, 孟凡勇. 原发性十二指肠恶性肿瘤诊治分析. *河南外科杂志* 2009; 15: 2-3
- 32 刘永锋, 李桂臣. 原发性十二指肠癌的外科治疗进展. *中国实用外科杂志* 1997; 17: 623-625
- 33 原春辉, 刘永锋, 何三光. 原发性十二指肠癌86例的诊断和治疗. *中国普通外科杂志* 2005; 14: 757-759
- 34 刘家峰, 李昂, 刘强, 周继盛. 475例壶腹周围癌的外科治疗. *中华肿瘤杂志* 2005; 27: 251-253
- 35 杨尹默, 严仲瑜, 万远廉, 张学民, 李通, 黄庭庭. 不同年代胰十二指肠切除术并发症的比较研究. *中国实用外科杂志* 2003; 23: 473-475
- 36 梁力建, 汤地, 华贲鹏. 胰十二指肠切除术210例临床分析. *中华肝胆外科杂志* 2004; 10: 242-244
- 37 Seiler CA, Wagner M, Sadowski C, Kulli C, Büchler MW. Randomized prospective trial of pylorus-preserving vs. Classic duodenopancreatectomy (Whipple procedure): initial clinical results. *J Gastrointest Surg* 2000; 4: 443-452 [PMID: 11077317 DOI: 10.1016/S1091-255X(00)80084-0]
- 38 彭健, 张阳德, 李年丰, 龚连生, 李珍发, 汤伟, 李坚, 刘勤, 王渊景, 张洋. 腹腔镜胰十二指肠切除术. *中国现代医学杂志* 2008; 18: 3633-3634
- 39 卢榜裕, 陆文奇, 李杰, 蔡小勇, 黄飞, 黄玉斌, 彭民浩, 晏益核. 电视腹腔镜胰十二指肠切除术5例报告. *中国微创外科杂志* 2005; 5: 877-879
- 40 骆霞岗, 汪宝林, 喻春钊, 张建平, 褚朝顺. 腹腔镜辅助下胰十二指肠切除术2例报告. *南京医科大学学报* 2011; 31: 86-88
- 41 Stauffer JA, Raimondo M, Woodward TA, Goldberg RF, Bowers SP, Asbun HJ. Laparoscopic partial sleeve duodenectomy (PSD) for nonampullary duodenal neoplasms: avoiding a whipple by separating the duodenum from the pancreatic head. *Pancreas* 2013; 42: 461-466 [PMID: 23462322 DOI: 10.1097/

- MPA.0b013e3182649956]
- 42 Corcione F, Pirozzi F, Cuccurullo D, Piccolboni D, Caracino V, Galante F, Cusano D, Sciuto A. Laparoscopic pancreaticoduodenectomy: experience of 22 cases. *Surg Endosc* 2013; 27: 2131-2136 [PMID: 23355144 DOI: 10.1007/s00464-012-2728-z]
- 43 梁力建. 保留胰腺的十二指肠切除术. 中国实用外科杂志 2003; 23: 104-106
- 44 Stauffer JA, Adkisson CD, Riegert-Johnson DL, Goldberg RF, Bowers SP, Asbun HJ. Pancreas-sparing total duodenectomy for ampullary duodenal neoplasms. *World J Surg* 2012; 36: 2461-2472 [PMID: 22689018 DOI: 10.1007/s00268-012-1672-3]
- 45 Tran KT, Smeenk HG, van Eijck CH, Kazemier G, Hop WC, Greve JW, Terpstra OT, Zijlstra JA, Klinkert P, Jeekel H. Pylorus preserving pancreaticoduodenectomy versus standard Whipple procedure: a prospective, randomized, multicenter analysis of 170 patients with pancreatic and perampullary tumors. *Ann Surg* 2004; 240: 738-745 [PMID: 15492552 DOI: 10.1097/01.sla.0000143248.71964.29]
- 46 田雨霖. 保留胰腺节段性十二指肠切除术. 中国实用外科杂志 2008; 28: 994-996
- 47 Cavaniglia D, Petrucciani N, Lorenzon L, Caterino S, Cavallini M. Partial duodenectomy with end-to-end anastomosis for duodenal gastrointestinal stromal tumor. *Am Surg* 2012; 78: E273-E275 [PMID: 22691326]
- 48 王为忠, 刘正才. 十二指肠肿瘤局部切除术. 中国实用外科杂志 2008; 28: 997-998
- 49 Nikfarjam M, Muralidharan V, McLean C, Christophi C. Local resection of ampullary adenocarcinomas of the duodenum. *ANZ J Surg* 2001; 71: 529-533 [PMID: 11527262 DOI: 10.1046/j.1440-1622.2001.02185.x]
- 50 Cubas RF, Ballarino EA, Nieto FA, Diaz MD. Local resection of a gastrointestinal stromal tumor of the third portion of the duodenum. *Am Surg* 2012; 78: E22-E23 [PMID: 22273294]
- 51 Hoepfner J, Kulemann B, Marjanovic G, Bronsert P, Hopt UT. Limited resection for duodenal gastrointestinal stromal tumors: Surgical management and clinical outcome. *World J Gastrointest Surg* 2013; 5: 16-21 [PMID: 23515427 DOI: 10.4240/wjgs.v5.i2.16]
- 52 李建平, 戴途, 竺来法, 陈波, 黄锦山. 十二指肠乳头癌局部切除术疗效分析及手助腹腔镜技巧探讨. 中国现代手术学杂志 2009; 13: 11-12
- 53 王拥军, 张澍田. 十二指肠肿瘤的内镜治疗. 中国实用外科杂志 2008; 28: 991-993
- 54 Takahashi T, Ando T, Kabeshima Y, Kawakubo H, Shito M, Sugiura H, Omori T. Borderline cases between benignancy and malignancy of the duodenum diagnosed successfully by endoscopic submucosal dissection. *Scand J Gastroenterol* 2009; 44: 1377-1383 [PMID: 19821793 DOI: 10.3109/00365520903287551]
- 55 Jung JH, Choi KD, Ahn JY, Lee JH, Jung HY, Choi KS, Lee GH, Song HJ, Kim DH, Kim MY, Bae SE, Kim JH. Endoscopic submucosal dissection for sessile, nonampullary duodenal adenomas. *Endoscopy* 2013; 45: 133-135 [PMID: 23364841 DOI: 10.1055/s-0032-1326178]
- 56 Zhong YS, Shi Q, Wu HF, Yao LQ, Zhou PH, Xu MD, Chen SY. Endoscopic resection for the treatment of duodenal Brunner's adenomas. *J Laparo-endosc Adv Surg Tech A* 2012; 22: 904-909 [PMID: 23057621 DOI: 10.1089/lap.2012.0250]
- 57 Matsumoto S, Miyatani H, Yoshida Y. Endoscopic submucosal dissection for duodenal tumors: a single-center experience. *Endoscopy* 2013; 45: 136-137 [PMID: 22930172]
- 58 Jagannathan S, Lynch PM, Raju RP, Ross WA, Lee JE, Raju GS, Bhutani MS, Fleming JB, Lee JH. Endoscopic management of duodenal adenomas in familial adenomatous polyposis--a single-center experience. *Dig Dis Sci* 2012; 57: 732-737 [PMID: 21960285 DOI: 10.1007/s10620-011-1917-2]
- 59 Artifon EL, Frazão MS, Wodak S, Carneiro FO, Takada J, Rabello C, Aparício D, de Moura EG, Sakai P, Otoch JP. Endoscopic ultrasound-guided choledochoduodenostomy and duodenal stenting in patients with unresectable periampullary cancer: one-step procedure by using linear echoendoscope. *Scand J Gastroenterol* 2013; 48: 374-379 [PMID: 23356602 DOI: 10.3109/00365521.2012.763176]
- 60 Kim KO, Kim TN, Lee HC. Effectiveness of combined biliary and duodenal stenting in patients with malignant biliary and duodenal obstruction. *Scand J Gastroenterol* 2012; 47: 962-967 [PMID: 22571283 DOI: 10.3109/00365521.2012.677956]
- 61 Kim K, Chie EK, Jang JY, Kim SW, Oh DY, Im SA, Kim TY, Bang YJ, Ha SW. Role of adjuvant chemoradiotherapy for duodenal cancer: a single center experience. *Am J Clin Oncol* 2012; 35: 533-536 [PMID: 21659832 DOI: 10.1097/COC.0b013e31821dee31]
- 62 Lee SY, Lee JH, Hwang DW, Kim SC, Park KM, Lee YJ. Long-term outcomes in patients with duodenal adenocarcinoma. *ANZ J Surg* 2013 May 8. [Epub ahead of print] [PMID: 23656271]
- 63 陈晋湘, 袁伟杰. 原发性十二指肠癌的外科诊断治疗和预后分析. 中国普通外科杂志 2007; 16: 883-886
- 64 张盛洪, 钟碧慧, 翁子晋, 龚晓蓉, 崔毅, 陈旻湖. 原发性十二指肠恶性肿瘤64例临床及预后分析. 中国实用内科杂志 2009; 29: 144-146
- 65 He J, Ahuja N, Makary MA, Cameron JL, Eckhauser FE, Choti MA, Hruban RH, Pawlik TM, Wolfgang CL. 2564 resected periampullary adenocarcinomas at a single institution: trends over three decades. *HPB (Oxford)* 2014; 16: 83-90 [PMID: 23472829 DOI: 10.1111/hpb.12078]

编辑 郭鹏 电编 闫晋利



# ERO1 $\alpha$ 介导同型半胱氨酸诱导的肝细胞内质网应激

周龙霞, 杨安宁, 陈久凯, 赵丽, 王艳华, 刘现梅, 蔡欣, 张鸣号, 姜怡邓, 曹军

## ■背景资料

同型半胱氨酸是多种疾病的危险因素, 可引起细胞发生内质网应激(endoplasmic reticulum stress, ERS), ERS反应过强可引起细胞功能障碍, 导致细胞凋亡, 促进疾病的发生发展, 目前同型半胱氨酸致ERS的机制尚未完全阐明, 因此对于其机制的研究已成为研究热点。

周龙霞, 杨安宁, 刘现梅, 张鸣号, 姜怡邓, 曹军, 宁夏医科大学基础医学院病理学与病理生理学系 宁夏回族自治区银川市 750004

陈久凯, 赵丽, 王艳华, 蔡欣, 宁夏医科大学检验学院临床检验诊断学教研室 宁夏回族自治区银川市 750004

周龙霞, 在读硕士, 主要从事心血管病理生理的研究。

国家自然科学基金资助项目, Nos. 81260063, 81360073

作者贡献分布: 此课题由曹军与姜怡邓共同设计; 实验由周龙霞、赵丽、蔡欣及刘现梅完成; 数据整理与分析由杨安宁、周龙霞、陈久凯及王艳华完成; 论文撰写由周龙霞、杨安宁及曹军完成; 实验监督由张鸣号完成。

通讯作者: 曹军, 教授, 750004, 宁夏回族自治区银川市兴庆区胜利南街1160号, 宁夏医科大学基础医学院病理学与病理生理学系, jwcjyd@163.com

电话: 0951-6980998

收稿日期: 2014-08-26 修回日期: 2014-10-26

接受日期: 2014-11-04 在线出版日期: 2014-12-08

## Endoplasmic reticulum oxidoreductin 1 $\alpha$ mediates homocysteine-induced hepatocyte endoplasmic reticulum stress

Long-Xia Zhou, An-Ning Yang, Jiu-Kai Chen, Li Zhao, Yan-Hua Wang, Xian-Mei Liu, Xin Cai, Ming-Hao Zhang, Yi-Deng Jiang, Jun Cao

Long-Xia Zhou, An-Ning Yang, Xian-Mei Liu, Ming-Hao Zhang, Yi-Deng Jiang, Jun Cao, Department of Preclinical Medicine College, Ningxia Medical University, Yinchuan 750004, Ningxia Hui Autonomous Region, China

Jiu-Kai Chen, Li Zhao, Yan-Hua Wang, Xin Cai, Department of Inspection College, Ningxia Medical University, Yinchuan 750004, Ningxia Hui Autonomous Region, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, Nos. 81260063 and 81360073

Correspondence to: Jun Cao, Professor, Department of Pathology and Pathophysiology, Ningxia Medical University, 1160 Shengli South Street, Xingqing District, Yinchuan 750004, Ningxia Hui Autonomous Region, China. jwcjyd@163.com

Received: 2014-08-26 Revised: 2014-10-26

Accepted: 2014-11-04 Published online: 2014-12-08

## Abstract

**AIM:** To assess the role of endoplasmic reticulum oxidoreductin 1 $\alpha$  (ERO1 $\alpha$ ) in homocysteine (Hcy)-induced endoplasmic reticulum stress (ERS).

**METHODS:** Hepatocytes were cultured in the presence or absence of Hcy (100  $\mu$ mol/L), and

ELISA was used to determine the concentrations of glucose-regulated protein 78 (GRP78), X-box binding protein-1 (XBP-1), protein kinase RNA-like endoplasmic reticulum kinase (PERK) and activating transcription factor 6 (ATF6). Hepatocytes were then cultured with different concentrations of Hcy (0, 50, 100, 200, 500  $\mu$ mol/L) and 100  $\mu$ mol/L Hcy plus folic acid and vitamin B<sub>12</sub>, and the expression of ERO1 $\alpha$  was detected by qRT-PCR and Western blot. ERO1 $\alpha$  recombinant plasmid and ERO1 $\alpha$  small interfering RNAs were then used to transfect hepatocytes, and the expression of ERO1 $\alpha$  and the concentrations of GRP78, PERK, ATF6 and XBP-1 were measured.

**RESULTS:** Compared with non-treated cells, the concentrations of GRP78, PERK, ATF6 and XBP-1 significantly increased in Hcy-treated cells ( $P < 0.01$ ,  $P < 0.01$ ,  $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ). Hcy decreased the expression of ERO1 $\alpha$  at mRNA and protein levels ( $P < 0.01$ ) in a dose-dependent manner. Transfection with ERO1 $\alpha$  recombinant plasmid significantly increased the expression of ERO1 $\alpha$  ( $P < 0.01$ ), while transfection with three ERO1 $\alpha$  small interfering RNAs significantly decreased the expression of ERO1 $\alpha$ , with siRNA2 having the most significant effect ( $P < 0.01$ ). Compared with the Hcy group, the concentrations of GRP78, PERK, ATF6 and XBP-1 significantly decreased in the Hcy + pERO1 $\alpha$  recombinant plasmid group ( $P < 0.05$ ), but increased in the Hcy + siRNA2 group ( $P < 0.01$ ).

**CONCLUSION:** ERO1 $\alpha$  may be involved in Hcy-induced hepatocyte ERS possibly by regulation of the GRP78-XBP-1/PERK/ATF6 signal pathway.

© 2014 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

**Key Words:** Homocysteine; Endoplasmic reticulum stress; Endoplasmic reticulum oxidoreductin-1 $\alpha$ ; Hepatocytes; GRP78-XBP-1/PERK/ATF6

Zhou LX, Yang AN, Chen JK, Zhao L, Wang YH, Liu XM, Cai X, Zhang MH, Jiang YD, Cao J. Endoplasmic

## ■同行评议者

邱伟华, 主任医师, 上海交通大学医学院附属瑞金医院普外科

reticulum oxidoreductin 1 $\alpha$  mediates homocysteine-induced hepatocyte endoplasmic reticulum stress. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2014; 22(34): 5228-5234 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/5228.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i34.5228>

## 摘要

**目的:** 探讨内质网氧化还原酶-1 $\alpha$ (endoplasmic reticulum oxidoreductin 1 $\alpha$ , ERO1 $\alpha$ )在同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)诱导的肝细胞内质网应激(endoplasmic reticulum stress, ERS)中的作用及机制。

**方法:** 培养人肝细胞, 用Hcy(100  $\mu$ mol/L)干预, 同时设对照组, 使用酶联免疫法(ELISA)检测ERS相关蛋白葡萄糖调节蛋白78(glucose-regulated protein 78, GRP78)、X盒结合蛋白-1(X-box binding protein-1, XBP-1)、内质网类似激酶(protein kinase RNA-like endoplasmic reticulum kinase, PERK)及激活转录因子6(activating transcription factor 6, ATF6)的水平; 用不同浓度Hcy(0、50、100、200、500  $\mu$ mol/L)和100  $\mu$ mol/L Hcy+叶酸+维生素B<sub>12</sub>(VB<sub>12</sub>)干预, 运用实时定量PCR和Western blot检测ERO1 $\alpha$  mRNA和蛋白水平; 构建ERO1 $\alpha$ 基因重组质粒和RNA干扰片段并感染肝细胞, 检测ERO1 $\alpha$  mRNA和蛋白表达变化; 采用ELISA法检测其对ERS相关蛋白的调控作用。

**结果:** 与对照组比较, Hcy组GRP78、ATF6、PERK、XBP-1水平升高( $P<0.01$ ,  $P<0.01$ ,  $P<0.05$ ,  $P<0.01$ ); 不同浓度Hcy干预后, 肝细胞内ERO1 $\alpha$  mRNA及蛋白水平呈下降趋势, 且随着Hcy浓度的增加而减少( $P<0.01$ ), 呈剂量依赖关系; 将ERO1 $\alpha$ 重组质粒转染肝细胞后, ERO1 $\alpha$  mRNA及蛋白表达明显增加( $P<0.01$ ); 将三个不同的ERO1 $\alpha$  siRNA片段转染肝细胞后, ERO1 $\alpha$  mRNA及蛋白表达降低( $P<0.01$ ), 其中siRNA2作用最明显( $P<0.01$ ); 与Hcy组相比, Hcy+pERO1 $\alpha$ 组GRP78、XBP-1、PERK及ATF6均明显降低( $P<0.01$ ), 而Hcy+siRNA2组均明显升高( $P<0.01$ )。

**结论:** Hcy可能通过下调ERO1 $\alpha$ 引起肝细胞GRP78-XBP-1/PERK/ATF6表达增加促进ERS发生。

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有。

**关键词:** 同型半胱氨酸; 内质网应激; 内质网氧化还原酶-1 $\alpha$ ; 肝细胞; GRP78-XBP-1/PERK/ATF6

**核心提示:** 内质网氧化还原酶-1 $\alpha$ (endoplasmic

reticulum oxidoreductin 1 $\alpha$ )调控葡萄糖调节蛋白78(glucose-regulated protein 78), 激活转录因子6(activating transcription factor 6), 内质网类似激酶(protein kinase RNA-like endoplasmic reticulum kinase), X盒结合蛋白-1(X-box binding protein-1)在同型半胱氨酸引起的肝细胞内质网应激过程中发挥重要作用。

周龙霞, 杨安宁, 陈久凯, 赵丽, 王艳华, 刘现梅, 蔡欣, 张鸣号, 姜怡邓, 曹军. ERO1 $\alpha$ 介导同型半胱氨酸诱导肝细胞的内质网应激. 世界华人消化杂志 2014; 22(34): 5228-5234 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/5228.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i34.5228>

## ■研发前沿

内质网氧化还原酶-1 $\alpha$ (endoplasmic reticulum oxidoreductin 1 $\alpha$ , ERO1 $\alpha$ )是存在于内质网的一种氧化酶, 是调控内质网腔中蛋白合成、折叠的关键基因, 对维持内质网稳态发挥重要作用。目前关于ERO1 $\alpha$ 是否参与了同型半胱氨酸致肝脏ERS的病理过程及调控机制鲜有报道。

## 0 引言

内质网应激(endoplasmic reticulum stress, ERS)是指在多种生理或病理条件下细胞内质网钙稳态失衡或蛋白质加工运输障碍、生理功能发生紊乱的一种亚细胞器的病理过程<sup>[1-3]</sup>, 涉及内质网类似激酶(protein kinase RNA-like endoplasmic reticulum kinase, PERK)/真核细胞翻译起始因子2 $\alpha$ (eukaryotic initiation factor 2 $\alpha$ , eIF2 $\alpha$ )、激活转录因子6(activating transcription factor 6, ATF6)和需肌醇酶-1(inositol-requiring kinase 1, IRE-1 $\alpha$ )/X盒结合蛋白-1(X-box binding protein-1, XBP-1)等信号通路<sup>[4-6]</sup>, 而葡萄糖调节蛋白78(glucose-regulated protein 78, GRP78)是细胞ERS状态的标志物<sup>[7,8]</sup>。内质网氧化还原酶-1 $\alpha$ (endoplasmic reticulum oxidoreductin 1 $\alpha$ , ERO1 $\alpha$ )是调控内质网腔中蛋白合成、折叠的关键基因<sup>[9,10]</sup>。同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)是多种疾病的危险因素, 可引起肝脏ERS<sup>[11,12]</sup>。本研究主要探讨Hcy诱导肝细胞ERS过程中ERO1 $\alpha$ 的调控作用及可能机制, 为进一步寻找Hcy致肝脏ERS中的作用靶点提供实验依据。

## 1 材料和方法

**1.1 材料** HL7220肝细胞株(四川大学华西医学中心, 中国); 超净工作台(苏州安泰空气技术有限公司, 中国); CO<sub>2</sub>培养箱(Heraeus, 德国); 5415D型微量台式离心机(Eppendorf, 德国); BS110S型精密天平(Sartorius, 德国); 荧光显微镜(奥林巴斯公司, 日本); 荧光定量PCR仪(上海枫岭生物技术有限公司, 中国); 垂直电泳仪和Model680全自动酶标仪(Bio-Rad公司, 美国); HyClone RPMI 1640培养基(Thermo); 胎牛血清(杭州四季青生

## ■相关报道

有研究发现,萝卜硫素能通过核转录因子Nrf2及其下游抗氧化酶减弱同型半胱氨酸诱导的人肝细胞ERS.

物工程材料研究所); Hcy(Sigma); RNA提取试剂盒(北京天根生物技术有限公司, 中国); 逆转录和qRT-PCR试剂盒(美国Invitrogen公司); 蛋白提取试剂盒、蛋白定量试剂盒(南京凯基生物科技发展有限公司, 中国); ERO1 $\alpha$ 兔抗人一抗(Abcam公司), 辣根过氧化物酶(HRP)标记的羊抗兔二抗(北京博奥森生物技术有限公司, 中国); GRP78、PERK、ATF6、XBP-1 ELISA试剂盒(北京雅安达公司, 中国); 引物由上海生工生物工程股份有限公司合成.

## 1.2 方法

1.2.1 细胞培养: 将人肝细胞用含10%胎牛血清的RPMI 1640培养基置于37 °C、50 mL/L CO<sub>2</sub>培养箱中传代培养. 细胞密度达到80%左右时, 用终浓度为0、50、100、200、500  $\mu$ mol/L Hcy和100  $\mu$ mol/L Hcy+叶酸+VB<sub>12</sub>干预, 其中0  $\mu$ mol/L Hcy为对照组, 48 h后收集细胞, 用于后续试验.

1.2.2 ELISA检测ERS相关蛋白GRP78、PERK、ATF6、XBP-1的水平: ELISA试剂盒室温平衡15 min, 分别设空白孔、待测样品孔. 空白孔加样品稀释液100  $\mu$ L, 余孔分别加标准品或待测样品100  $\mu$ L(待测样品蛋白上样浓度统一为21 g/L), 37 °C反应30 min. 洗板5次, 各1 min, 拍干. 每孔加酶标液100  $\mu$ L, 37 °C反应30 min, 洗板5次, 各1 min, 拍干. 加显色试剂A液和B液, 37 °C显色15 min. 加终止液, 15 min内, 酶标仪上读取各孔A<sub>450</sub>值.

1.2.3 实时定量PCR检测ERO1 $\alpha$  mRNA水平: 按照RNA提取试剂盒说明书提取细胞RNA, 琼脂糖凝胶电泳检测RNA的完整性. 按逆转录试剂盒说明书逆转录合成cDNA; 采用Primer 5.0软件设计引物, ERO1 $\alpha$ : 5'-ATCCTTTG-GCTTCTGGTCAAG-3'(上游)和5'-GTTGT-GTCCCCATTTCTTTTCT-3'(下游);  $\beta$ -actin: 5'-TGACGTGGACATCCGCAAAG-3'(上游)和5'-CTGGAAGGTGGACAGCGACG-3'(下游). PCR条件: 94 °C预变性10 min, 94 °C变性30 s、58 °C退火30 s、72 °C延长30 s, 扩增40个循环. 待反应结束后, 结合扩增曲线及溶解曲线, 选择符合要求的qRT-PCR原始数据, 结果用2<sup>- $\Delta\Delta$ CT</sup>法分析.

1.2.4 Western blot检测ERO1 $\alpha$ 的蛋白表达改变: 细胞裂解法提取各组细胞总蛋白, 取总蛋白18  $\mu$ L, 经十二烷基硫酸钠聚丙烯酰胺凝胶(SDS-PAGE)电泳, 80 V 30 min, 120 V 60 min, 15 V恒压转膜10 min, 与ERO1 $\alpha$ 特异性一抗4 °C过夜; 与二抗

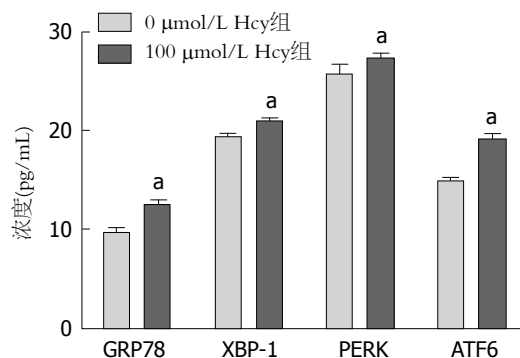


图1 Hcy对GRP78、XBP-1、PERK及ATF6的影响. \* $P$ <0.05 vs 0  $\mu$ mol/L Hcy组. GRP78: 葡萄糖调节蛋白78; XBP-1: X盒结合蛋白-1; PERK: 内质网类似激酶; ATF6: 激活转录因子6; Hcy: 同型半胱氨酸.

室温孵育1.5 h后, 加入显色底物, 以 $\beta$ -actin为内参, 凝胶成像分析仪上成像分析, 计算ERO1 $\alpha$ 与 $\beta$ -actin灰度值的比值, 进行分析.

1.2.5 ERO1 $\alpha$ 重组质粒及siRNA质粒构建: ERO1 $\alpha$ 重组质粒委托上海汉恒生物技术有限公司完成. ERO1 $\alpha$ 三个不同siRNA片段委托上海吉凯生物技术有限公司完成.

1.2.6 细胞转染: 转染前2 d取对数期生长的肝细胞接种于6孔板中, 分别用空质粒(pEGFP-N1)和ERO1 $\alpha$ 重组质粒(pERO1 $\alpha$ )及siRNA三个不同片段转染肝细胞, 并设立空白对照组. 操作步骤: Lipofectamine<sup>TM</sup> 2000( $\mu$ L)和质粒DNA( $\mu$ g)比例为3:1, 分别溶于无血清培养液中, 室温孵育5 min后将两者混匀, 室温孵育20 min, 与适量无血清培养液轻轻混匀后加入细胞中, 6 h后弃培养液, 加入含血清的培养液继续培养48 h后, 荧光倒置显微镜观察细胞转染效率.

**统计学处理** 采用Prism 6.0统计软件对实验数据进行分析, 计量资料以mean $\pm$ SD表示, 两组间比较采用 $t$ 检验, 多组间两两比较采用单因素方差分析,  $P$ <0.05表示差异有统计学意义.

## 2 结果

2.1 Hcy对肝细胞ERS相关蛋白GRP78、XBP-1、PERK及ATF6的影响 用100  $\mu$ mol/L Hcy干预肝细胞后, ERS相关蛋白GRP78、XBP-1、PERK及ATF6的含量较对照组分别升高了1.29、1.27、1.06、1.08倍, 差异有统计学意义( $P$ <0.05)(图1).

2.2 不同浓度Hcy对肝细胞ERO1 $\alpha$ 表达的影响 分别用0、50、100、200、500  $\mu$ mol/L Hcy干预肝细胞后, ERO1 $\alpha$  mRNA和蛋白表达水平均有所降低. 其中50  $\mu$ mol/L组与0  $\mu$ mol/L组比较无

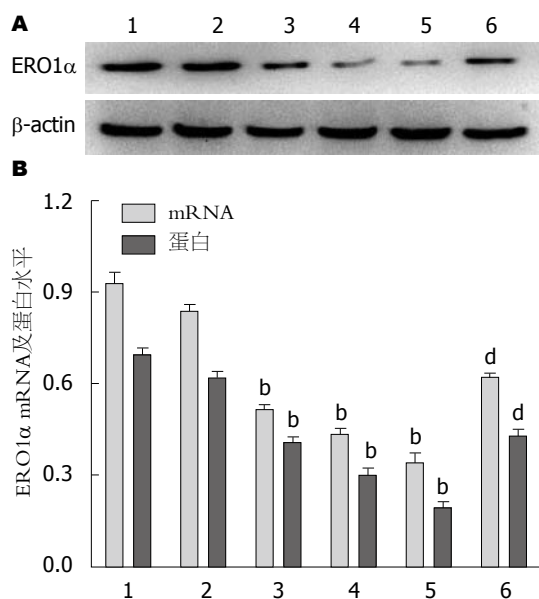


图2 不同浓度Hcy对ERO1 $\alpha$  mRNA和蛋白表达的影响. A: Western blot图; B: ERO1 $\alpha$ 的mRNA及蛋白水平. 1: 0  $\mu$ mol/L Hcy组; 2: 50  $\mu$ mol/L Hcy组; 3: 100  $\mu$ mol/L Hcy组; 4: 200  $\mu$ mol/L Hcy组; 5: 500  $\mu$ mol/L Hcy组; 6: 100  $\mu$ mol/L Hcy+叶酸+VB<sub>12</sub>组. <sup>b</sup> $P$ <0.01 vs 0  $\mu$ mol/L Hcy组; <sup>d</sup> $P$ <0.01 vs 100  $\mu$ mol/L Hcy组. ERO1 $\alpha$ : 内质网氧化还原酶-1 $\alpha$ ; Hcy: 同型半胱氨酸.

明显差异; 其余组随着Hcy浓度的增加, ERO1 $\alpha$  mRNA和蛋白表达水平均显著减少( $P$ <0.01), 且呈剂量依赖关系; 而给予叶酸和VB<sub>12</sub>干预后, ERO1 $\alpha$ 表达水平明显增加( $P$ <0.01)(图2).

**2.3 荧光倒置显微镜观察肝细胞转染效率** 为了分析ERO1 $\alpha$ 对肝细胞ERS相关蛋白的调控作用, 运用脂质体Lipofectamine™ 2000将pEGFP-N1、pERO1 $\alpha$ 重组质粒及siRNA三个不同片段转染肝细胞48 h后, 荧光显微镜下观察可见绿色荧光蛋白表达明显, 说明转染成功, 可以进行后续实验(图3).

**2.4 验证基因重组或RNA干扰质粒转染肝细胞后ERO1 $\alpha$ 表达改变** 将pEGFP-N1空质粒及ERO1 $\alpha$ 过表达质粒分别转染肝细胞, 检测ERO1 $\alpha$  mRNA及蛋白表达, 结果显示pERO1 $\alpha$ 组ERO1 $\alpha$  mRNA及蛋白表达水平明显增加( $P$ <0.01)(图4A, B), 证实pERO1 $\alpha$ 转染成功; 将三个不同的ERO1 $\alpha$  siRNA片段转染肝细胞, 三个片段均可以降低ERO1 $\alpha$  mRNA及蛋白表达明显增加( $P$ <0.01), 尤其以siRNA2作用最为明显(图4C, D).

**2.5 ERO1 $\alpha$ 表达改变对肝细胞ERS相关蛋白表达的影响** 为了进一步明确ERO1 $\alpha$ 在Hcy诱导肝细胞ERS中的作用, 分别将ERO1 $\alpha$ 过表达质粒及ERO1 $\alpha$  siRNA片段转染肝细胞并与Hcy(100

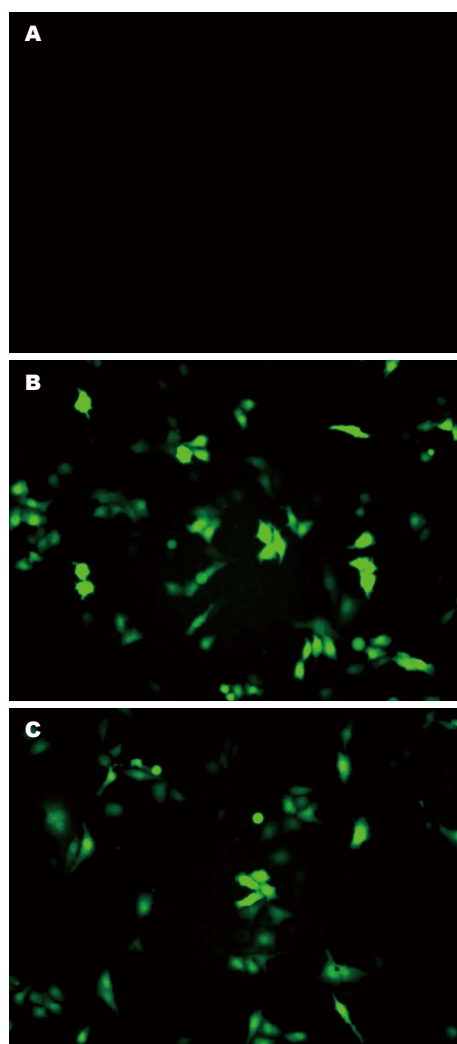


图3 荧光倒置显微镜观察肝细胞转染效率( $\times 100$ ). A: 对照组; B: pERO1 $\alpha$ 组; C: siRNA2组.

$\mu$ mol/L)共同孵育48 h后, 检测GRP78、ATF6、PERK、XBP-1的表达变化, 结果显示与Hcy组相比, Hcy+pERO1 $\alpha$ 组GRP78、ATF6、PERK、XBP-1均明显降低( $P$ <0.01); 而Hcy+siRNA2组, GRP78、ATF6、PERK、XBP-1均明显升高( $P$ <0.01)(图5).

### 3 讨论

ERS反应是细胞的一种自我保护机制, 在保护机体有效应对各种外在刺激中涉及多个信号通路及相关基因的表达调控, 构成一个完整体系, 发挥维持细胞存活和凋亡平衡的重要调节作用<sup>[13,14]</sup>. 适度的ERS反应有助于保护细胞, 维持生存, 但ERS反应过强不可逆转时则可引起细胞功能障碍, 导致细胞凋亡, 促进疾病的发生发展<sup>[15]</sup>. Hcy是一种含硫氨基酸, 是体内蛋氨酸代谢的中间产物, 正常机体中含量很低, 当Hcy代

### ■创新盘点

本次研究发现, 同型半胱氨酸可能通过下调ERO1 $\alpha$ 引起肝细胞葡萄糖调节蛋白78(glucose-regulated protein 78, GRP78)-X盒结合蛋白-1(X-box binding protein-1, XBP-1)/内质网类似激酶(protein kinase RNA-like endoplasmic reticulum kinase, PERK)/激活转录因子6(activating transcription factor 6, ATF6)表达增加促进ERS发生, 同时ERO1 $\alpha$ 在同型半胱氨酸致肝细胞ERS过程中发挥重要调控作用.

## ■应用要点

ERS是同型半胱氨酸诱导肝细胞损伤的重要致病环节, ERO1 $\alpha$ 在内质网应激过程中发挥重要调控作用, 可能成为治疗同型半胱氨酸致肝细胞损伤的重要靶点。

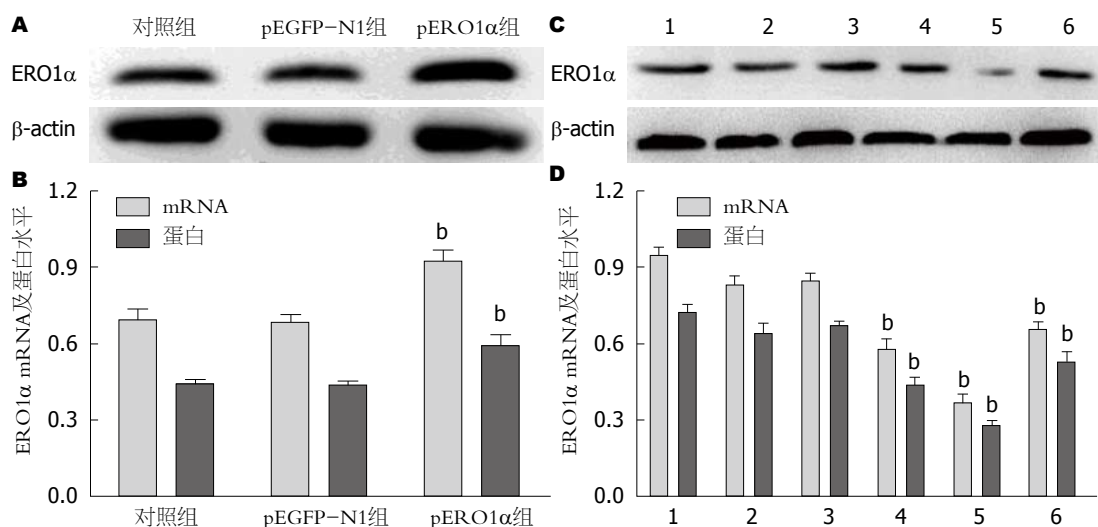


图4 重组和RNA干扰后ERO1 $\alpha$ 表达改变。A: 重组ERO1 $\alpha$ 质粒ERO1 $\alpha$ 表达的Western blot图; B: ERO1 $\alpha$ 的mRNA及蛋白水平; C: RNA干扰后ERO1 $\alpha$ 表达的Western blot图; D: 干扰后ERO1 $\alpha$ 的mRNA及蛋白水平。1: 对照组; 2: FAM组; 3: NC组; 4: siRNA1组; 5: siRNA2组; 6: siRNA3组。\* $P < 0.01$  vs 对照组。ERO1 $\alpha$ : 内质网氧化还原酶-1 $\alpha$ 。

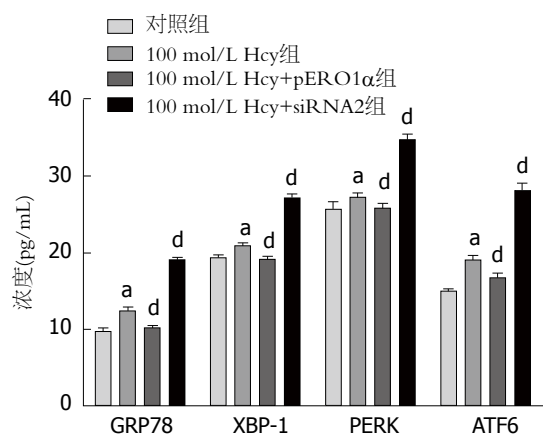


图5 ERO1 $\alpha$ 表达改变对肝细胞内质网应激相关蛋白表达的影响。\* $P < 0.05$  vs 对照组; \* $P < 0.01$  vs 100  $\mu\text{mol/L}$  Hcy组。ERO1 $\alpha$ : 内质网氧化还原酶-1 $\alpha$ ; Hcy: 同型半胱氨酸。

谢受阻, 就会在体内积聚, 使其在血中的水平持续升高发生高同型半胱氨酸血症(hyperhomocysteinemia, HHcy)<sup>[16,17]</sup>, 是临床多种疾病的危险因素<sup>[18]</sup>。研究<sup>[19,20]</sup>显示: Hcy参与心肌细胞ERS, 为ERS的诱导因素之一, 而肝脏是调节Hcy代谢的重要器官, 含有丰富的内质网, 在调节Hcy代谢过程中, 更容易发生ERS反应<sup>[21,22]</sup>。GRP78是一种内质网分子伴侣, 是ERS反应的主要标志性蛋白, 在内质网非应激状态下, PERK、ATF6、IRE1与GRP78结合处于非活性状态, ERS时, GRP78则与这三种转录因子解离并启动PERK/eIF2 $\alpha$ 、ATF6、IRE-1 $\alpha$ /XBP-1信号转导途径<sup>[23]</sup>。本实验研究结果提示Hcy干预后, 肝细胞内GRP78、PERK、ATF6与XBP-1表达升高, 表明Hcy可导致肝细胞发生ERS。

ERO1定位于人14号染色体上, 是一种紧

贴于ER膜腔面的糖基化黄素酶, 主要参与维持ER内氧化状态<sup>[24]</sup>。ERO1参与氧化二硫键异构酶, 维持蛋白折叠过程能够持续进行<sup>[25]</sup>。ERO1在形成二硫键的过程中可产生H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, 因此ERO1激活是细胞内活性氧簇(reactive oxygen species, ROS)产生的重要来源之一<sup>[26]</sup>。过多的ROS产生, 超过细胞抗氧化防御能力就会影响细胞内氧化还原稳态, 引起氧化应激和ERS等过程<sup>[27]</sup>。人类细胞中含有两种ERO1同源异构体, ERO1 $\alpha$ 和ERO1 $\beta$ 。Wright等<sup>[28]</sup>发现, ERO1 $\alpha$ 限制胰岛素原突变体诱导的ERS。另有研究<sup>[29,30]</sup>发现, ERO1 $\alpha$ 蛋白可能参与高血压诱导的血管内皮细胞损伤, 并可以作为ERS导致细胞凋亡通路的重要标志蛋白, 表明ERO1 $\alpha$ 是调控内质网腔中蛋白合成、折叠的关键基因。我们用不同浓度Hcy刺激肝细胞, 结果显示, Hcy可以引起ERO1 $\alpha$ 表达下降, 且呈剂量依赖性, 提示ERO1 $\alpha$ 参与了Hcy引起的肝细胞ERS。为了进一步明确ERO1 $\alpha$ 在Hcy致肝细胞ERS中的作用, 我们分别在肝细胞中过表达和干扰ERO1 $\alpha$ , 结果发现过表达ERO1 $\alpha$ 后, ERS相关蛋白GRP78、PERK、ATF6与XBP-1表达减少, 而抑制ERO1 $\alpha$ 表达后ERS相关蛋白表达升高, 表明ERO1 $\alpha$ 对ERS起到负性调控作用。因此, ERO1 $\alpha$ 可能是Hcy引起的肝细胞ERS过程的关键基因, 是Hcy导致肝细胞ERS过程中的一个重要开关或桥梁。

## 4 参考文献

- 1 胡晓霞, 王艳, 王晋星. Calnexin及GRP78在大鼠非

- 酒精性脂肪肝细胞凋亡中的作用. 世界华人消化杂志 2014; 22: 2740-2745
- 2 Jiang P, Gan M, Lin WL, Yen SH. Nutrient deprivation induces  $\alpha$ -synuclein aggregation through endoplasmic reticulum stress response and SREBP2 pathway. *Front Aging Neurosci* 2014; 6: 268 [PMID: 25339898 DOI: 10.3389/fnagi.2014.00268]
- 3 Min KJ, Jung KJ, Kwon TK. Carnosic Acid Induces Apoptosis Through Reactive Oxygen Species-mediated Endoplasmic Reticulum Stress Induction in Human Renal Carcinoma Caki Cells. *J Cancer Prev* 2014; 19: 170-178 [PMID: 25337586 DOI: 10.15430/JCP.2014.19.3.170]
- 4 Shen S, Zhang Y, Wang Z, Liu R, Gong X. Bufalin induces the interplay between apoptosis and autophagy in glioma cells through endoplasmic reticulum stress. *Int J Biol Sci* 2014; 10: 212-224 [PMID: 24550689 DOI: 10.7150/ijbs.8056]
- 5 Zhang XF, Huang HP, Ding WX, Ding N, Lu G, Liu JN, Zhang XL. Adiponectin protects the genioglossus of rats against chronic intermittent hypoxia-induced injury via inhibition of endoplasmic reticulum stress. *Chin Med J (Engl)* 2013; 126: 3270-3275 [PMID: 24033948]
- 6 McCloy RA, Shelley EJ, Roberts CG, Boslem E, Biden TJ, Nicholson RI, Gee JM, Sutherland RL, Musgrove EA, Burgess A, Butt AJ. Role of endoplasmic reticulum stress induction by the plant toxin, persin, in overcoming resistance to the apoptotic effects of tamoxifen in human breast cancer cells. *Br J Cancer* 2013; 109: 3034-3041 [PMID: 24178758 DOI: 10.1038/bjc.2013.693]
- 7 Cao Y, Hao Y, Li H, Liu Q, Gao F, Liu W, Duan H. Role of endoplasmic reticulum stress in apoptosis of differentiated mouse podocytes induced by high glucose. *Int J Mol Med* 2014; 33: 809-816 [PMID: 24503896 DOI: 10.3892/ijmm.2014.1642]
- 8 Jiang X, Kanda T, Nakamoto S, Haga Y, Sasaki R, Nakamura M, Wu S, Mikata R, Yokosuka O. Knock-down of glucose-regulated protein 78 enhances poly(ADP-ribose) polymerase cleavage in human pancreatic cancer cells exposed to endoplasmic reticulum stress. *Oncol Rep* 2014; 32: 2343-2348 [PMID: 25333575 DOI: 10.3892/or.2014.3533]
- 9 Zhang L, Niu Y, Zhu L, Fang J, Wang X, Wang L, Wang CC. Different Interaction Modes for Protein-disulfide Isomerase (PDI) as an Efficient Regulator and a Specific Substrate of Endoplasmic Reticulum Oxidoreductin-1 $\alpha$  (Ero1 $\alpha$ ). *J Biol Chem* 2014; 289: 31188-31199 [PMID: 25258311]
- 10 Wang L, Zhang L, Niu Y, Sitia R, Wang CC. Glutathione peroxidase 7 utilizes hydrogen peroxide generated by Ero1 $\alpha$  to promote oxidative protein folding. *Antioxid Redox Signal* 2014; 20: 545-556 [PMID: 23919619 DOI: 10.1089/ars.2013.5236]
- 11 McDonald I, Connolly M, Tobin AM. A review of psoriasis, a known risk factor for cardiovascular disease and its impact on folate and homocysteine metabolism. *J Nutr Metab* 2012; 2012: 965385 [PMID: 22690330 DOI: 10.1155/2012/965385]
- 12 王磊, 田珏, 曹成建, 杨程, 蔡欣, 周龙霞, 杨晓玲, 姜怡邓. 高同型半胱氨酸血症经内质网途径影响ApoE $^{-/-}$ 鼠肝细胞凋亡. 中国药理学通报 2014; 30: 261-265
- 13 Yadav RK, Chae SW, Kim HR, Chae HJ. Endoplasmic reticulum stress and cancer. *J Cancer Prev* 2014; 19: 75-88 [PMID: 25337575 DOI: 10.15430/JCP.2014.19.2.75]
- 14 Yao ST, Zhao L, Miao C, Tian H, Yang NN, Guo SD, Zhai L, Chen J, Wang YW, Qin SC. [Endoplasmic reticulum stress mediates oxidized low density lipoprotein-induced scavenger receptor A1 upregulation in macrophages]. *Shengli Xuebao* 2014; 66: 612-618 [PMID: 25332008]
- 15 Sano R, Reed JC. ER stress-induced cell death mechanisms. *Biochim Biophys Acta* 2013; 1833: 3460-3470 [PMID: 23850759 DOI: 10.1016/j.bbamer.2013.06.028]
- 16 Liang Y, Yang X, Ma L, Cai X, Wang L, Yang C, Li G, Zhang M, Sun W, Jiang Y. Homocysteine-mediated cholesterol efflux via ABCA1 and ACAT1 DNA methylation in THP-1 monocyte-derived foam cells. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)* 2013; 45: 220-228 [PMID: 23305686 DOI: 10.1093/abbs/gms119]
- 17 杨慧君, 李倩, 崔玲, 钱玉中, 李文静, 唐燕. 非酒精性脂肪肝患者同型半胱氨酸浓度及叶酸与维生素B12浓度变化及相关性. 世界华人消化杂志 2007; 15: 1449-1452
- 18 Sirdah MM, Yassin MM, El Shekhi S, Lubbad AM. Homocysteine and vitamin B12 status and iron deficiency anemia in female university students from Gaza Strip, Palestine. *Rev Bras Hematol Hemoter* 2014; 36: 208-212 [PMID: 25031061 DOI: 10.1016/j.bjhh.2014.03.005]
- 19 张志敏, 赵连友, 卢凡, 邹青, 李雪, 丁璐, 卫聪颖. 高同型半胱氨酸对高血压大鼠心肌细胞GRP78和CHOP表达及左室肥厚的影响. 中国循证心血管医学杂志 2014; 6: 223-228
- 20 Wei H, Zhang R, Jin H, Liu D, Tang X, Tang C, Du J. Hydrogen sulfide attenuates hyperhomocysteinemia-induced cardiomyocytic endoplasmic reticulum stress in rats. *Antioxid Redox Signal* 2010; 12: 1079-1091 [PMID: 19769458 DOI: 10.1089/ars.2009.2898]
- 21 Lentz SR. Homocysteine and vascular dysfunction. *Life Sci* 1997; 61: 1205-1215 [PMID: 9324062]
- 22 Dara L, Ji C, Kaplowitz N. The contribution of endoplasmic reticulum stress to liver diseases. *Hepatology* 2011; 53: 1752-1763 [PMID: 21384408 DOI: 10.1002/hep.24279]
- 23 王洪岩, 刘晓璐, 杜雅菊, 赵磊. 内质网应激与肝脏疾病研究进展. 世界华人消化杂志 2012; 20: 451-459
- 24 Araki K, Inaba K. Structure, mechanism, and evolution of Ero1 family enzymes. *Antioxid Redox Signal* 2012; 16: 790-799 [PMID: 22145624 DOI: 10.1089/ars.2011.4418]
- 25 Benham AM, van Lith M, Sitia R, Braakman I. Ero1-PDI interactions, the response to redox flux and the implications for disulfide bond formation in the mammalian endoplasmic reticulum. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2013; 368: 20110403 [PMID: 23530257 DOI: 10.1098/rstb.2011.0403]
- 26 Ozgur R, Turkan I, Uzilday B, Sekmen AH. Endoplasmic reticulum stress triggers ROS signalling, changes the redox state, and regulates the antioxidant defence of Arabidopsis thaliana. *J Exp Bot* 2014; 65: 1377-1390 [PMID: 24558072 DOI: 10.1093/jxb/eru034]
- 27 Hou CH, Lin FL, Hou SM, Liu JF. Hyperthermia induces apoptosis through endoplasmic reticulum and reactive oxygen species in human osteosarcoma cells. *Int J Mol Sci* 2014; 15: 17380-17395 [PMID: 25268613 DOI: 10.3390/ijms151017380]
- 28 Wright J, Birk J, Haataja L, Liu M, Ramming T, Weiss MA, Appenzeller-Herzog C, Arvan P. En-

## ■名词解释

内质网应激(ERS): 指在多种生理或病理条件下细胞内质网钙稳态失衡或蛋白质加工运输障碍、生理功能发生紊乱的一种亚细胞器的病理过程, 涉及PERK/eIF2 $\alpha$ 、ATF6、IRE-1 $\alpha$ /XBP-1等信号通路。

## ■同行评价

本研究设计合理, 技术可靠, 内容丰富, 学术价值好。

- 29 doplasmic reticulum oxidoreductin-1 $\alpha$  (Ero1 $\alpha$ ) improves folding and secretion of mutant proinsulin and limits mutant proinsulin-induced endoplasmic reticulum stress. *J Biol Chem* 2013; 288: 31010-31018 [PMID: 24022479 DOI: 10.1074/jbc.M113.510065]
- 王李瑶, 路静, 张建忠, 董俭达, 曹相玫, 郭凤英, 贺茂

- 30 涛, 景丽. 内质网氧化还原酶1-L在高血压血管内皮损伤中的作用. *广东医学* 2014; 35: 824-827
- Lenna S, Han R, Trojanowska M. Endoplasmic reticulum stress and endothelial dysfunction. *IUBMB Life* 2014; 66: 530-537 [PMID: 25130181 DOI: 10.1002/iub.1292]

编辑 郭鹏 电编 闫晋利



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

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

# IL-6显著调节亚油酸棕榈酸联合诱导脂肪肝细胞模型中脂代谢的通路表达

史冬梅, 董方元, 张帆, 黄一沁, 胡晓娜, 张赣生, 于晓峰, 保志军

史冬梅, 董方元, 张帆, 黄一沁, 胡晓娜, 张赣生, 于晓峰, 保志军, 复旦大学附属华东医院消化科 上海市 200040  
史冬梅, 主治医师, 主要从事肝脏疾病尤其是脂肪肝的临床和基础研究。

上海市卫生局青年科研基金资助项目, No. 2010Y063

上海市卫生系统优秀学科带头人培养计划基金资助项目, No. XBR2013091

作者贡献分布: 史冬梅为此课题的设计者及主要完成者; 董方元、张帆及胡晓娜参与实验及论文写作; 黄一沁与张赣生为数据统计分析的完成者; 论文审校由于晓峰与保志军完成。

通讯作者: 保志军, 教授, 主任医师, 200040, 上海市延安西路221号, 复旦大学附属华东医院消化科. xinyi8681@sina.com  
电话: 021-62483180

收稿日期: 2014-09-10 修回日期: 2014-10-24

接受日期: 2014-11-05 在线出版日期: 2014-12-08

## IL-6 trans-signaling in an L-02 fatty liver cell model induced with sodium oleate and sodium palmitate

Dong-Mei Shi, Fang-Yuan Dong, Fan Zhang, Yi-Qin Huang, Xiao-Na Hu, Gan-Sheng Zhang, Xiao-Feng Yu, Zhi-Jun Bao

Dong-Mei Shi, Fang-Yuan Dong, Fan Zhang, Yi-Qin Huang, Xiao-Na Hu, Gan-Sheng Zhang, Xiao-Feng Yu, Zhi-Jun Bao, Department of Gastroenterology, Huadong Hospital Affiliated to Fudan University, Shanghai 200040, China

Supported by: Shanghai Science Foundation for Youths, No. 2010Y063; Shanghai New Hundred Talents Program, No. XBR2013091

Correspondence to: Zhi-Jun Bao, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Huadong Hospital Affiliated to Fudan University, 221 Yan'an West Road, Shanghai 200040, China. xinyi8681@sina.com

Received: 2014-09-10 Revised: 2014-10-24

Accepted: 2014-11-05 Published online: 2014-12-08

## Abstract

**AIM:** To investigate interleukin-6 (IL-6) trans-signaling in an L-02 fatty liver cell model induced with sodium oleate and sodium palmitate.

**METHODS:** Sodium oleate and sodium palmitate were added into L-02 cells to induce fat accumulation in liver cells. Real-time PCR and enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) were used to detect the concentrations of IL-1 $\beta$ ,

IL-6 and IL-17 $\alpha$  in model cells. The expression of insulin receptor substrate-1 (IRS-1), Grb2-associated binder 2 (Gab2),  $\alpha$ -tubulin, phosphoinositide-3-kinase (PI3K), protein kinase B (AKT) and suppressor of cytokine signaling-3 (SOCS3) was detected by Western blot. Phosphorylation of IL-6 trans-signaling associated proteins was detected with protein chip.

**RESULTS:** The concentration of IL-6 was significantly elevated in the L-02 fatty liver cell model, while there was no significant increase in IL-17 $\alpha$  concentration ( $P < 0.05$ ). The mRNA level of IL-1 $\beta$  was significantly elevated in the L-02 fatty liver cell model, although it was not detectable in cell culture medium ( $P < 0.05$ ). The expression of IRS-1, Gab2,  $\alpha$ -tubulin, PI3K, AKT and SOCS3 showed no differences between model and control cells. IL-6 downstream signaling molecules Shc/ERK (Shc, ERK), mTOR (p70S6K), and PI3K/AKT (AKT2) were all activated, while nuclear factor- $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) was inhibited (IKK $\beta$ ). Furthermore, the phosphorylation of GSK3 $\beta$ , PKC $\zeta$  and eIF4E was significantly up-regulated.

**CONCLUSION:** IL-6 plays a key role in fat acid metabolism. The expression of IL-6 is significantly elevated and its downstream signaling molecules are widely activated in the L-02 fatty liver cell model.

© 2014 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

**Key Words:** Interleukin-6; Sodium oleate; Sodium palmitate; Fatty liver

Shi DM, Dong FY, Zhang F, Huang YQ, Hu XN, Zhang GS, Yu XF, Bao ZJ. IL-6 trans-signaling in an L-02 fatty liver cell model induced with sodium oleate and sodium palmitate. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(34): 5235-5241 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/5235.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i34.5235>

## 摘要

**目的:** 探讨白介素-6(interleukin-6, IL-6)在亚油

## ■背景资料

非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)逐渐成为影响人民健康的常见疾病,其发病机制不明确。细胞因子及胰岛素抵抗在发病中起重要作用。白介素-6(interleukin-6, IL-6)在胰岛素抵抗和脂代谢中起重要作用,参与了NAFLD的发病。IL-6通过结合IL-6受体后诱导gp130形成同二聚体发挥作用,但对于细胞内gp130如何发挥作用,是如何通过信号通路来影响脂肪肝的发生和发展仍然不明确,故进行了本研究。

## ■同行评议者

党双锁, 教授, 西安交通大学医学院第二附属医院感染科

## ■ 研发前沿

NAFLD的临床和基础研究已经成为目前研究的热点。尤其是糖代谢、脂代谢和胆固醇代谢的研究。由于现已发现的基因众多,基因之间相互作用交错复杂,而且尽管发现了如此众多的基因,仍然找不到合适的靶向治疗基因,因此代谢的最终通路干预必然成为研究的重点。如何在该疾病研究治疗中找到突破口,仍然需要继续的研究来引导。

酸(sodium oleate)、棕榈酸(sodium palmitate)联合诱导L-02脂肪肝细胞模型中的可能作用机理。

**方法:** 将亚油酸和棕榈酸作用于人肝细胞株L-02形成脂肪浸润的肝脏细胞模型。实时定量PCR和ELISA检测细胞内及分泌IL-1 $\beta$ 、IL-6和IL-17 $\alpha$ 的表达水平, Western blot检测细胞胰岛素受体底物1(insulin receptor substrate 1, IRS-1), Grb2相关结合蛋白2(Grb2-associated binder 2, Gab2), 磷脂酰肌醇3-激酶(phosphoinositide-3-kinase, PI3K), 蛋白激酶B(protein kinase B, AKT)和细胞因子信号抑制因子-3(suppressor of cytokine signaling-3, SOCS3)的信号表达。蛋白芯片方法检测对照组以及脂肪肝模型组中IL-6下游信号通路蛋白质分子的磷酸化水平。

**结果:** 在脂肪酸处理的肝脏L-02细胞中, IL-6在细胞内外表达均明显升高, IL-17 $\alpha$ 在体外肝脏细胞表达无变化, IL-1 $\beta$ 在体外肝脏细胞内mRNA水平表达显著升高,但是在细胞外无分泌( $P<0.05$ )。IRS-1、Gab2、 $\alpha$ -tubulin、PI3K、AKT和SOCS3在两者细胞中表达差异无统计学意义。蛋白芯片研究发现IL-6下游Shc/ERK信号通路(Shc, ERK)、mTOR信号通路(p70S6K)及PI3K/AKT信号通路(AKT2)均有激活,而下游核因子- $\kappa$ B(nuclear factor- $\kappa$ B, NF- $\kappa$ B)信号通路可能受到抑制(IKK $\beta$ )。此外, IL-6能够引起磷酸化的GSK3 $\beta$ 、PKC $\zeta$ 、eIF4E等分子的磷酸化水平也显著上调。

**结论:** IL-6在脂代谢中发挥重要的作用。L-02细胞脂肪浸润过程中, IL-6表达量上调并分泌后,其下游信号通路被广泛激活。

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有。

**关键词:** 白介素-6; 亚油酸; 棕榈酸; 脂肪肝

**核心提示:** 初步研究了白介素-6(interleukin-6, IL-6)在亚油酸和棕榈酸联合诱导脂肪肝L-02细胞模型中的作用,发现IL-6下游Shc/ERK信号通路、mTOR信号通路(p70S6K)及磷脂酰肌醇3-激酶(phosphoinositide-3-kinase)/蛋白激酶B(protein kinase B, AKT)信号通路(AKT2)均有激活,而下游核因子- $\kappa$ B(nuclear factor- $\kappa$ B)信号通路可能受到抑制(IKK $\beta$ )。体外实验还显示IL-1 $\beta$ 、IL-17 $\alpha$ 不参与脂肪肝L-02细胞脂代谢。

史冬梅, 董万元, 张帆, 黄一沁, 胡晓娜, 张赣生, 于晓峰, 保志军。  
IL-6显著调节亚油酸棕榈酸联合诱导脂肪肝细胞模型中脂代

谢的通路表达。世界华人消化杂志 2014; 22(34): 5235-5241  
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/5235.asp> DOI:  
<http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i34.5235>

## 0 引言

非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD), 是一种以肝脏脂肪浸润、肝细胞炎症坏死为特征的慢性疾病,可以由单纯性脂肪肝进展至非酒精性脂肪性肝炎(non-alcoholic steatohepatitis, NASH)、肝硬化,甚至肝细胞肝癌。NAFLD在西方发达国家发病率24%-42%,而在糖尿病患者中发病率可达70%-80%<sup>[1,2]</sup>。2009年Fan等<sup>[3]</sup>报道上海脂肪肝病率为17%。2012年我们研究<sup>[4,5]</sup>发现,在上海工作人群中约38.1%的人患有脂肪肝,其中男性多于女性,随着年龄增加,患病率增加,在上海老年人人群中患病率可以达到57.67%。NAFLD已逐渐成为影响人民健康的常见疾病。

目前NAFLD的发病机制仍未明确,细胞因子及胰岛素抵抗在发病中起了重要作用<sup>[6]</sup>。白介素-6(interleukin-6, IL-6)第一个报道可以预测或者导致胰岛素抵抗细胞因子<sup>[7]</sup>。一系列的研究发现在血浆和/或组织中的IL-6水平升高会导致胰岛素抵抗<sup>[8]</sup>。在肥胖和2型糖尿病患者中, IL-6的水平是升高的<sup>[9]</sup>。进行减肥手术(bariatric surgery)的患者血清中IL-6浓度降低,同时伴随患者的体质减轻和胰岛素抵抗减轻。饮食诱导的肥胖小鼠使用IL-6抗体治疗后,胰岛素的敏感性明显增强,同时血脂可回归至正常水平。IL-6<sup>-/-</sup>基因敲除小鼠存在胰岛素抵抗,而且小鼠成年后表现为肥胖体型,血中胆固醇和甘油三酯水平较高<sup>[10]</sup>。而IL-6<sup>+/-</sup>转基因小鼠则无胰岛素抵抗,血中胆固醇和甘油三酯水平较低<sup>[11]</sup>。以上研究结果提示, IL-6在胰岛素抵抗和脂代谢中起重要作用。

IL-6属于IL-6细胞因子家族,可由脂肪细胞、免疫细胞和内皮细胞分泌,可作为肝脏细胞刺激因子,诱导各种急性期基因的表达。IL-6通过结合IL-6受体后诱导gp130形成同二聚体发挥作用,但对于细胞内gp130如何发挥作用的机制仍不确切<sup>[12,13]</sup>。我们认为, IL-6参与了NAFLD的胰岛素抵抗及炎症反应过程,但其是如何通过信号通路来影响脂肪肝的发生和发展仍然不明确,故进行了本项研究。本研究首次尝试使用人肝脏L-02细胞进行脂肪肝实验<sup>[14,15]</sup>,期望通过脂肪肝的细胞模型来进一步研究IL-6可能发挥作用的细胞因子信号通路,为治疗

NAFLD提供新的靶点。

## 1 材料和方法

1.1 材料 小牛血清、RPMI 1640培养基(Gibco公司); 亚油酸(sodium oleate)、棕榈酸(sodium palmitate)均购自Sigma aldrich公司; TRIzol(Gibco公司); 细胞总RNA提取试剂盒(上海生工生物技术有限公司); 实时定量PCR SYBR green PCR master mix试剂盒(TaKaRa公司); 细胞蛋白裂解液(RIPA, 上海申能博采); 蛋白质含量检测试剂盒BCA(bicinchoninic acid, PIERCE公司); 蛋白质转移用硝酸纤维膜(Bio-Rad公司); 所有一抗均购自Cell Signaling公司; 所有二抗均购自Santa Cruz公司; 蛋白条带显色剂ECL(Amersham); ELISA试剂盒(妙通生物公司); 蛋白芯片杂交标准流程和试剂盒(Full Moon公司)。4℃离心机(预冷Fresco 17, Thermo Scientific, USA); 常温离心机(Pico21, Thermo Scientific, USA); 酶标仪(PE Victor, PE, USA); 涡旋振荡器(Vortex 5, QILINBER, China); 摇床(TS-2, Kylin-Bell Lab Instruments, China); 芯片小型离心机(ChipMate PMC-082, Tomy, Japan); 芯片扫描仪(GenePix 4000B, Axon Instruments, USA); 软件GenePix Pro 6.0(Axon Instruments, USA); Rotor Gene Q定量PCR仪(Qiagen公司)。

### 1.2 方法

1.2.1 细胞培养及脂肪肝模型构建: 人肝细胞株L-02用含10%小牛血清的RPMI 1640培养基培养(37℃、50 mL/L CO<sub>2</sub>)。将亚油酸和棕榈酸分别以3:0、2:1、1:1、1:2、0:3作用于培养的细胞, 24 h后, 形成脂肪浸润的肝脏细胞模型。应用MTT方法进行脂肪酸的细胞毒性检测。使用1 mg/L尼罗红进行荧光染色, 在荧光显微镜下(激发光488 nm, 发射光550 nm), 运用图像分析系统选择最佳比例浓度的脂肪肝细胞模型。

1.2.2 细胞因子给药: IL-1β、IL-6、IL-17α分别作用于细胞, MTT方法检测细胞毒性发现以上细胞因子对L-02细胞的增殖和凋亡无明显影响, 故选用常规浓度IL-6: 20 ng/mL、IL-1β: 2 ng/mL、IL-17α: 10 ng/mL作用于细胞。

1.2.3 RNA提取-逆转录-实时定量PCR: 应用TRIzol按照细胞总RNA提取试剂盒说明书提取总RNA。将随机引物及RNA模板在70℃变性5 min, 加入逆转录Buffer、dNTP、RNase抑制剂、MMuLV逆转录酶后, 25℃温育10 min,

42℃反应1 h, 70℃灭活10 min, 冰浴5 min, 合成cDNA。实时定量PCR各实验组以20 μL为反应体系, 每20 μL反应体系中加入1 μL cDNA。实验使用Rotor Gene Q定量PCR仪。反应采用两步法进行, 反应条件为: 95℃ 2 min热启动; 95℃ 10 s, 60℃ 30 s, 共40个循环。程序设定在每个循环的第二个步骤收集荧光信号, 最后由软件自动生成荧光动力学曲线图, 并据此进行相对定量分析。

1.2.4 Western blot: 将细胞离心沉淀后加入裂解液, 蛋白含量用BCA蛋白质检测试剂盒检测定量。蛋白质进行变性聚丙烯酰胺凝胶电泳分离后, 转移至硝酸纤维膜上。膜用5%脱脂奶粉室温封闭1 h。一抗于4℃杂交过夜, 二抗于室温杂交1 h, 蛋白条带用ECL显色。

1.2.5 ELISA: 在L-02细胞中按上述方法诱导脂肪肝细胞模型, 收集细胞培养液, 以1000 g离心15 min, 收集上清待测。根据ELISA试剂盒说明书步骤操作, 采用双抗体夹心ELISA法, 将待测样本或不同浓度标准品加入包被了细胞因子单抗的酶标板中, 并依次加入生物素化的细胞因子抗体和辣根过氧化物酶标记的亲合素反应, 加入显色底物显色, 最终加入终止液终止反应, 在450 nm处测A值。以标准物的浓度为横坐标, A值为纵坐标, 计算出标准曲线的直线回归方程式, 将样品的A值代入方程式, 计算出样品浓度, 即为样品的实际浓度。

1.2.6 蛋白质芯片: 按照提供的杂交标准流程和试剂盒进行芯片杂交、洗涤与检测。具体方法如下: 常规裂解蛋白质后, 使用BCA蛋白质检测试剂盒测定蛋白质浓度; 每样本取50 μg蛋白, 每管加入3.0 μL Biotin/DMF, 终体积70 μL, 进行蛋白质样品标记; 芯片封闭; 芯片杂交; 扫描芯片进行检测。

**统计学处理** 实验结果用SPSS17.0软件进行统计分析, 采用方差分析法比较各组均数之间的差异,  $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 建立L-02细胞脂肪肝细胞模型 MTT试验发现细胞的死亡率与棕榈酸的浓度增加而明显增加, 亚油酸和棕榈酸以2:1比率, 混合浓度为1.0 mmol/L时细胞毒力最小, 活力最强。荧光检测发现脂肪在肝脏L-02细胞的聚集率为 $89.2\% \pm 5.4\%$ , 而对照组的脂肪聚集率为 $5.2\% \pm 2.6\%$  ( $P<0.05$ ) (图1)。

2.2 IL-1β、IL-6、IL-17α在肝脏L-02脂肪肝细胞

### ■ 相关报道

我们研究发现IL-1β在体外肝细胞内mRNA水平表达显著升高, 但是在细胞外并无分泌表达。然而一些体内研究发现, 人血浆高IL-1β水平可以预测2型糖尿病发生, 合并IL-6升高时更有价值。在小鼠脂肪细胞中, 延长IL-1β治疗可以减少胰岛素诱导的葡萄糖摄取。应用IL-1β受体拮抗剂可以增加脂肪细胞胰岛素敏感性, 致protein kinase B(AKT)磷酸化的水平增加。因此, 我们推测, IL-1β在体内可能由脂肪等其他组织自分泌和旁分泌产生。

### ■创新盘点

本文首次创新性的以肝脏L-02细胞为研究对象,进行NAFLD的相关研究.既往在细胞学研究方面均以肝脏HepG2细胞为研究对象,由于肝脏L-02细胞更接近于肝脏细胞本身,而肝脏HepG2细胞本身为肿瘤细胞,因此,我们认为本实验结果更接近真实结果.此外,本文还首次报道研究了IL-1 $\beta$ 、IL-17 $\alpha$ 对肝脏L-02细胞脂代谢的影响,体外实验显示IL-1 $\beta$ 、IL-17 $\alpha$ 不参与L-02细胞脂代谢,但是不能排除在体内其他细胞旁分泌和自分泌的影响.

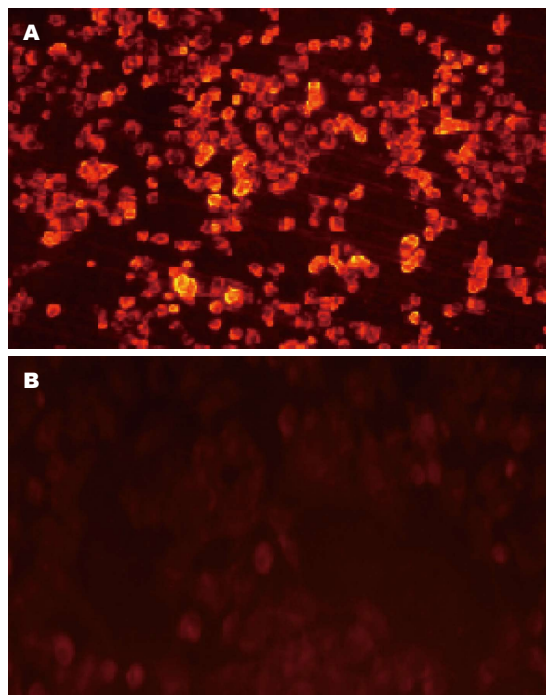


图1 脂肪酸在L-02肝脏细胞中的聚积( $\times 200$ ). A: L-02脂肪肝模型细胞; B: L-02肝脏细胞.

模型中的mRNA表达水平 实时定量PCR检测的结果可以看到,与未处理对照组相比,脂肪肝细胞模型组中IL-1 $\beta$ 和IL-6的mRNA水平显著增加,IL-1 $\beta$ 升高15.1倍,IL-6升高10.2倍,而IL-17 $\alpha$ 表达水平没有明显变化,所以我们推测炎症因子IL-1 $\beta$ 和IL-6在L-02细胞模型脂肪肝的形成中可能发挥作用( $P<0.05$ )(图2).

2.3 IL-1 $\beta$ 、IL-6、IL-17 $\alpha$ 在肝脏L-02细胞脂肪肝模型中的分泌水平 与未处理对照组相比,ELISA结果显示,L-02细胞在未接受任何刺激时,就存在IL-6的分泌(71.8 pg/mL),但模型组细胞分泌量显著增加(1187.8 pg/mL)( $P<0.05$ ),这提示IL-6在L-02细胞脂肪浸润过程中发挥了重要作用(图3).对于IL-1 $\beta$ 和IL-17 $\alpha$ ,无论在对照组及脂肪肝细胞模型组的培养液中,ELISA方法都未能检测到其存在,提示L-02细胞不分泌这两种细胞因子,因此,虽然模型组IL-1 $\beta$  mRNA水平有显著增加,但其可能不被分泌到细胞外,对于亚油酸和棕榈酸诱导L-02细胞脂肪肝模型的形成并不发挥重要作用.

2.4 初步检测IL-1 $\beta$ 、IL-6、IL-17 $\alpha$ 下游信号分子在细胞脂肪肝模型形成前后表达变化 在L-02细胞中按上述方法诱导脂肪肝细胞模型,同时或单独给予IL-6(或IL-1 $\beta$ 、IL-17 $\alpha$ ).细胞处理分组为:对照组、模型组(SO+SP)、单独给予

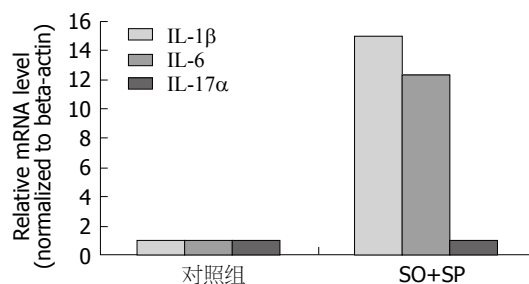


图2 L-02细胞脂肪肝模型中IL-1 $\beta$ 、IL-6及IL-17 $\alpha$  mRNA表达水平. SO+SP: 模型组(亚油酸和棕榈酸). IL: 白介素.

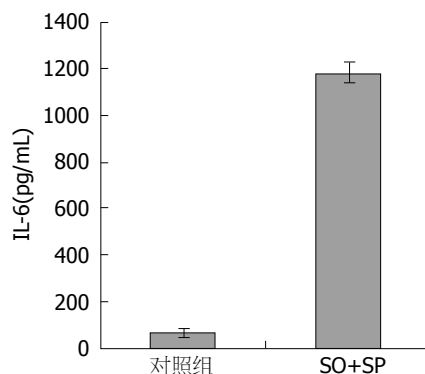


图3 L-02细胞脂肪肝模型及对照组IL-6分泌量. SO+SP: 模型组(亚油酸和棕榈酸). IL: 白介素.

IL-1 $\beta$ 组(IL-1 $\beta$ )、单独给予IL-6组(IL-6)、单独给予IL-17 $\alpha$ 组(IL-17 $\alpha$ )、模型组同时给予IL-1 $\beta$ 组(IL-1 $\beta$ +SO+SP)、模型组同时给予IL-6组(IL-6+SO+SP)及模型组同时给予IL-17 $\alpha$ 组(IL-17 $\alpha$ +SO+SP).应用Western blot方法我们初步检测了各组细胞中细胞因子相关信号通路中胰岛素受体底物1(insulin receptor substrate 1, IRS-1)、Grb2相关结合蛋白2(Grb2-associated binder 2, Gab2)、a-tubulin、磷脂酰肌醇3-激酶(phosphoinositide-3-kinase, PI3K)、蛋白激酶B(protein kinase B, AKT)及细胞因子信号抑制因子-3(suppressor of cytokine signaling-3, SOCS3)等分子的蛋白表达,如图4中所示,AKT和SOCS3能够很好表达,但各组细胞表达量无明显差别.由于其他蛋白分子抗体较弱,未能得到结果,因此,在后续的实验中利用蛋白质芯片方法进一步检测,以明确IL-6细胞因子可能的作用机理.

2.5 蛋白芯片检测IL-6下游信号通路分子磷酸化水平变化 我们应用蛋白质芯片技术分别检测了L-02细胞对照组以及脂肪肝模型组中IL-6下游信号通路蛋白分子的磷酸化水平(图5).对芯片结果进行分析,结果显示IL-6下游Shc/ERK信号通路(Shc, ERK), mTOR信号通路(p70S6K),

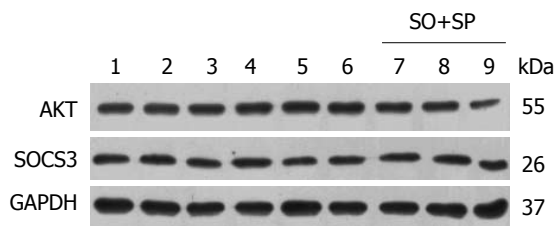


图4 亚油酸和棕榈酸诱导脂肪肝细胞模型和/或细胞因子作用L-02细胞后细胞因子信号通路相关分子蛋白水平的表达。1: 对照组; 2, 3: SO+SP; 4: IL-1 $\beta$ ; 5: IL-6; 6: IL-17 $\alpha$ ; 7: SO+SP+IL-1 $\beta$ ; 8: SO+SP+IL-6; 9: SO+SP+IL-17 $\alpha$ 。SO+SP: 模型组(亚油酸和棕榈酸)。AKT: 蛋白激酶B; SOCS3: 细胞因子信号抑制因子-3; IL: 白介素。

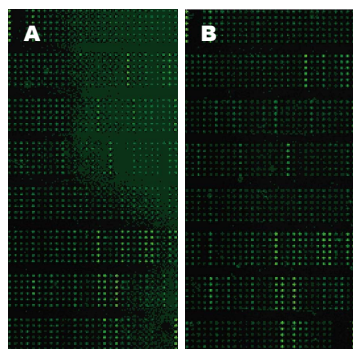


图5 L-02脂肪肝细胞模型及对照组磷酸化蛋白表达芯片。A: L-02细胞; B: SO+SP处理的L-02细胞。SO+SP: 亚油酸和棕榈酸。

PI3K/AKT信号通路(AKT2)均有激活, 而下游NF- $\kappa$ B信号通路可能受到抑制(IKK $\beta$ )。同时, 表1结果显示已有文献报道<sup>[16-19]</sup>过的IL-6能够引起磷酸化的糖原合成酶激酶-3(glycogen synthase kinase-3 $\beta$ , GSK-3 $\beta$ )、蛋白激酶C $\zeta$ (protein kinase C $\zeta$ , PKC $\zeta$ )、真核起始因子4E(eukaryotic initiation factor 4E, eIF4E)等分子的磷酸化水平也显著上调。这些结果提示L-02细胞脂肪浸润过程中, IL-6表达量上调并分泌后, 其下游信号通路被广泛激活。

此外有文献报道<sup>[20,21]</sup>, IL-6与肝脏胰岛素抵抗密切相关, 蛋白芯片的结果也显示, 胰岛素受体IRS-1第307位丝氨酸磷酸化水平上调, 而IRS-1第323位丝氨酸磷酸化下调(表1), 这提示在L-02细胞脂肪肝模型中胰岛素信号通路受到了破坏, 因此IL-6也可能通过影响胰岛素信号通路参与细胞脂肪肝模型形成。

### 3 讨论

目前研究<sup>[20,21]</sup>认为, 胰岛素抵抗以及机体慢性炎症参与NAFLD的形成。胰岛素抵抗可以增加游离脂肪酸(free fatty acid, FFA)进入肝脏, 而且刺

表1 L-02脂肪肝细胞模型相对于对照组蛋白磷酸化水平变化

蛋白名称	对照组	SO+SP	SO+SP/对照
Shc(Phospho-Tyr349)	0.34	0.81	2.35
PKC $\zeta$ (Phospho-Thr410)	0.64	1.36	2.10
GSK3 $\beta$ (Phospho-Ser9)	0.84	1.58	1.88
IRS-1(Phospho-Ser307)	0.78	1.38	1.77
ERK1-p44/42 MAP Kinase (Phospho-Thr202)	0.98	1.73	1.77
ERK1-p44/42 MAP Kinase (Phospho-Tyr204)	0.96	1.60	1.67
eIF4E(Phospho-Ser209)	0.90	1.44	1.61
p70S6K(Phospho-Ser424)	0.81	1.25	1.54
BAD(Phospho-Ser136)	0.82	1.25	1.53
AKT2(Phospho-Ser474)	1.01	1.52	1.51
IKK $\beta$ (Phospho-Tyr199)	0.51	0.20	0.40
IRS-1(Phospho-Ser323)	0.46	0.18	0.39
IKK $\beta$ (Phospho-Tyr188)	0.46	0.17	0.38

SO+SP: 模型组(亚油酸和棕榈酸)。

激肝脏脂肪合成中各种酶的活性, 进一步促进脂质沉积, 也可以诱导氧化应激和刺激肝脏星状细胞增殖分泌细胞外基质促进肝脏纤维化。而炎症因子可以参与NAFLD肝脏组织细胞的代谢、炎症反应、细胞死亡、再生和纤维化。

上述研究我们发现, 在脂肪酸处理的肝脏L-02细胞中, IL-6在细胞内外表达均明显升高, 这说明IL-6在脂代谢中发挥重要的作用。目前无相关文献报道IL-17 $\alpha$ 与NAFLD的关系, 我们研究发现IL-17 $\alpha$ 在体外肝脏细胞表达无变化, 因此IL-17 $\alpha$ 可能不参与NAFLD形成的机制。我们研究还发现IL-1 $\beta$ 在体外肝脏细胞内mRNA水平表达显著升高, 但是在细胞外并无分泌表达。然而一些体内研究<sup>[22]</sup>发现, 人血浆高IL-1 $\beta$ 水平可以预测2型糖尿病发生, 合并IL-6升高时更有价值。脂肪组织中IL-6水平约是血浆中的100倍, 还可以分泌高水平的IL-1 $\beta$ , 诱导炎症反应。在小鼠脂肪细胞中, 延长IL-1 $\beta$ 治疗可以减少胰岛素诱导的葡萄糖摄取<sup>[23]</sup>。应用IL-1 $\beta$ 受体拮抗剂可以增加脂肪细胞胰岛素敏感性, 致AKT磷酸化的水平增加<sup>[24]</sup>。因此, 我们推测, IL-1 $\beta$ 在体内可能由脂肪等其他组织自分泌和旁分泌产生, 从而对机体NAFLD的形成发挥作用。

IL-6和其受体结合后需要激活一个含130 kDa的信号转导分子gp130才能发挥作用<sup>[25]</sup>。与gp130作用后, 低亲和力的IL-6结合位点转变为高亲和力的位点。gp130是IL-6家族分子共享的

### ■应用要点

本文以IL-6细胞因子在脂肪肝脂代谢中的作用研究为切入点, 发现在其下游通路中多个信号通路被广泛激活, 本文暂时未进行下游通路的进一步验证, 拟在今后的试验中进一步详细的进行各个信号通路的验证, 希望通过信号通路研究能够发现作用的关键点, 再进行干预实验, 能够发现治疗NAFLD的关键靶信号通路分子, 从而阻断疾病的进展。

### ■同行评价

本研究结合临床目前非酒精性脂肪肝发病率的实际,利用细胞模型初步研究了细胞因子IL-6在亚油酸棕榈酸联合诱导脂肪肝细胞模型中的作用,结果对于了解IL-6在脂代谢中作用有意义。

细胞信号转导受体,目前研究发现其主要的途径有:(1)活化酪氨酸激酶(janus activated kinase, JAK),通过STAT3(signal transducers and activators of transcription 3)/SOCS3的酪氨酸磷酸化转导进入核内;(2)激活Ras-MAP(ras-mitogen-activated protein)激酶路径,通过腺苷酸活化蛋白激酶(AMP-activated protein kinase, AMPK)活化而进入细胞核内,作用于核内底物NF-IL-6<sup>[26]</sup>。Giordano等<sup>[27]</sup>报道,IL-6与gp130结合后还可以激活有丝分裂原蛋白激酶ERK-1和-2(细胞外信号调节酶)。而活化ERK-1和ERK-2需要Src形成Shc-Src同源体。Pelosi等<sup>[28]</sup>报道在体外肌纤维细胞中IL-6可以通过下调mTOR/p70S6K来影响细胞分化。Chew等<sup>[29]</sup>报道IL-6通过STAT1和STAT3磷酸化结合至PPAR $\alpha$ 启动子而抑制PPAR $\alpha$ 转录,来调节JAK2/STAT1-3和PI3K/AKT/mTOR通路。我们研究亦发现IL-6下游Shc/ERK信号通路(Shc, ERK)、mTOR信号通路(p70S6K)和PI3K/AKT信号通路(AKT2)均有激活,而下游NF- $\kappa$ B信号通路可能受到抑制(IKK $\beta$ )。此外,有文献报道<sup>[16-19]</sup>IL-6能够引起磷酸化的GSK3 $\beta$ 、PKC $\zeta$ 、eIF4E等分子的磷酸化水平也显著上调。这些结果提示L-02细胞脂肪浸润过程中,IL-6表达量上调并分泌后,其下游信号通路被广泛激活。

已有文献报道<sup>[20,21]</sup>,IL-6与肝胰岛素抵抗密切相关,蛋白芯片的结果也显示,胰岛素受体IRS-1第307位丝氨酸磷酸化水平上调,而IRS-1第323位丝氨酸磷酸化下调,这提示在L-02细胞脂肪肝模型中胰岛素信号通路受到了破坏,因此IL-6也可能通过影响胰岛素信号通路参与细胞脂肪肝模型形成。

直接干预IL-6/gp130信号通路是未来治疗疾病的靶目标,目前正在寻找sgp130Fc应用于临床试验治疗炎症性疾病<sup>[30]</sup>。由于时间精力的限制,虽然在本实验中发现多个信号通路中蛋白被激活,但是未能进行进一步验证,这将在今后实验中继续进行,以希望找到合适的蛋白靶点应用于治疗NAFLD。

### 4 参考文献

- 1 Preiss D, Sattar N. Non-alcoholic fatty liver disease: an overview of prevalence, diagnosis, pathogenesis and treatment considerations. *Clin Sci (Lond)* 2008; 115: 141-150 [PMID: 18662168 DOI: 10.1042/CS20070402]
- 2 George J, Liddle C. Nonalcoholic fatty liver disease: pathogenesis and potential for nuclear receptors as therapeutic targets. *Mol Pharm* 2008; 5: 49-59 [PMID: 18072723]

- 3 Fan JG, Farrell GC. Epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease in China. *J Hepatol* 2009; 50: 204-210 [PMID: 19014878 DOI: 10.1016/j.jhep.2008.10.010]
- 4 Hu X, Huang Y, Bao Z, Wang Y, Shi D, Liu F, Gao Z, Yu X. Prevalence and factors associated with nonalcoholic fatty liver disease in Shanghai work-units. *BMC Gastroenterol* 2012; 12: 123 [PMID: 22978800 DOI: 10.1186/1471-230X-12-123]
- 5 黄一沁, 胡晓娜, 史冬梅, 保志军, 张赣生, 于晓峰, 李茹, 高臻晖. 上海老年人非酒精性脂肪肝的流行情况及相关危险因素调查. *老年医学与保健* 2012; 18: 99-102
- 6 Polyzos SA, Kountouras J, Zavos C. Nonalcoholic fatty liver disease: the pathogenetic roles of insulin resistance and adipocytokines. *Curr Mol Med* 2009; 9: 299-314 [PMID: 19355912]
- 7 Carter-Kent C, Zein NN, Feldstein AE. Cytokines in the pathogenesis of fatty liver and disease progression to steatohepatitis: implications for treatment. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 1036-1042 [PMID: 18177455]
- 8 Jarrar MH, Baranova A, Collantes R, Ranard B, Stepanova M, Bennett C, Fang Y, Elariny H, Goodman Z, Chandhoke V, Younossi ZM. Adipokines and cytokines in non-alcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 27: 412-421 [PMID: 18081738]
- 9 Dogru T, Ercin CN, Erdem G, Sonmez A, Tapan S, Tasci I. Increased hepatic and circulating interleukin-6 levels in human nonalcoholic steatohepatitis. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 3217-3218 [PMID: 19086983 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2008.02161.17.x]
- 10 Sánchez-Garrido MA, Chico Y, González R, Ranchal I, González-Rubio S, Hidalgo AB, Díaz-López C, Costán G, Padillo FJ, De la Mata M, Ochoa B, Muntané J. Interleukin-6 is associated with liver lipid homeostasis but not with cell death in experimental hepatic steatosis. *Innate Immun* 2009; 15: 337-349 [PMID: 19710104 DOI: 10.1177/1753425909104900]
- 11 Holmes AG, Mesa JL, Neill BA, Chung J, Carey AL, Steinberg GR, Kemp BE, Southgate RJ, Lancaster GI, Bruce CR, Watt MJ, Febbraio MA. Prolonged interleukin-6 administration enhances glucose tolerance and increases skeletal muscle PPAR $\alpha$  and UCP2 expression in rats. *J Endocrinol* 2008; 198: 367-374 [PMID: 18523033 DOI: 10.1677/JOE-08-0113]
- 12 Kroy DC, Beraza N, Tschaharganeh DF, Sander LE, Erschfeld S, Giebler A, Liedtke C, Wasmuth HE, Trautwein C, Streetz KL. Lack of interleukin-6/glycoprotein 130/signal transducers and activators of transcription-3 signaling in hepatocytes predisposes to liver steatosis and injury in mice. *Hepatology* 2010; 51: 463-473 [PMID: 19918973 DOI: 10.1002/hep.23322]
- 13 Wuestefeld T, Klein C, Streetz KL, Betz U, Lauber J, Buer J, Manns MP, Müller W, Trautwein C. Interleukin-6/glycoprotein 130-dependent pathways are protective during liver regeneration. *J Biol Chem* 2003; 278: 11281-11288 [PMID: 12509437]
- 14 Gómez-Lechón MJ, Donato MT, Martínez-Romero A, Jiménez N, Castell JV, O'Connor JE. A human hepatocellular in vitro model to investigate steatosis. *Chem Biol Interact* 2007; 165: 106-116 [PMID: 17188672]
- 15 Ricchi M, Odoardi MR, Carulli L, Anzivino C, Ball-

- estri S, Pinetti A, Fantoni LI, Marra F, Bertolotti M, Banni S, Lonardo A, Carulli N, Loria P. Differential effect of oleic and palmitic acid on lipid accumulation and apoptosis in cultured hepatocytes. *J Gastroenterol Hepatol* 2009; 24: 830-840 [PMID: 19207680 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2008.05733.x]
- 16 Li B, Zhang C, He F, Liu W, Yang Y, Liu H, Liu X, Wang J, Zhang L, Deng B, Gao F, Cui J, Liu C, Cai J. GSK-3 $\beta$  inhibition attenuates LPS-induced death but aggravates radiation-induced death via down-regulation of IL-6. *Cell Physiol Biochem* 2013; 32: 1720-1728 [PMID: 24356466 DOI: 10.1159/000356606]
- 17 陈薇, 刘仲娟, 叶菁. 慢性鼻-鼻窦炎鼻黏膜中糖原合成酶激酶3 $\beta$ 与PI3K/Akt及白细胞介素6间的相关性. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志* 2013; 48: 128-134
- 18 Lee SJ, Kim JY, Nogueiras R, Linares JF, Perez-Tilve D, Jung DY, Ko HJ, Hofmann SM, Drew A, Leitges M, Kim JK, Tschöp MH, Diaz-Meco MT, Moscat J. PKC $\zeta$ -regulated inflammation in the nonhematopoietic compartment is critical for obesity-induced glucose intolerance. *Cell Metab* 2010; 12: 65-77 [PMID: 20620996 DOI: 10.1016/j.cmet.2010.05.003]
- 19 Yamagiwa Y, Marienfeld C, Meng F, Holcik M, Patel T. Translational regulation of x-linked inhibitor of apoptosis protein by interleukin-6: a novel mechanism of tumor cell survival. *Cancer Res* 2004; 64: 1293-1298 [PMID: 14973058]
- 20 Firneisz G. Non-alcoholic fatty liver disease and type 2 diabetes mellitus: the liver disease of our age? *World J Gastroenterol* 2014; 20: 9072-9089 [PMID: 25083080 DOI: 10.3748/wjg.v20.i27.9072]
- 21 Musso G, Gambino R, Cassader M. Recent insights into hepatic lipid metabolism in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Prog Lipid Res* 2009; 48: 1-26 [PMID: 18824034 DOI: 10.1016/j.plipres.2008.08.001]
- 22 Jager J, Grémeaux T, Cormont M, Le Marchand-Brustel Y, Tanti JF. Interleukin-1 $\beta$ -induced insulin resistance in adipocytes through down-regulation of insulin receptor substrate-1 expression. *Endocrinology* 2007; 148: 241-251 [PMID: 17038556]
- 23 Kanemaki T, Kitade H, Kaibori M, Sakitani K, Hiramatsu Y, Kamiyama Y, Ito S, Okumura T. Interleukin 1 $\beta$  and interleukin 6, but not tumor necrosis factor alpha, inhibit insulin-stimulated glycogen synthesis in rat hepatocytes. *Hepatology* 1998; 27: 1296-1303 [PMID: 9581683]
- 24 Zvonic S, Baugh JE, Arbour-Reily P, Mynatt RL, Stephens JM. Cross-talk among gp130 cytokines in adipocytes. *J Biol Chem* 2005; 280: 33856-33863 [PMID: 16096272]
- 25 Sommer U, Schmid C, Sobota RM, Lehmann U, Stevenson NJ, Johnston JA, Schaper F, Heinrich PC, Haan S. Mechanisms of SOCS3 phosphorylation upon interleukin-6 stimulation. Contributions of Src- and receptor-tyrosine kinases. *J Biol Chem* 2005; 280: 31478-31488 [PMID: 16000307]
- 26 Kishimoto T, Akira S, Narazaki M, Taga T. Interleukin-6 family of cytokines and gp130. *Blood* 1995; 86: 1243-1254 [PMID: 7632928]
- 27 Giordano V, De Falco G, Chiari R, Quinto I, Pelicci PG, Bartholomew L, Delmastro P, Gadina M, Scala G. Shc mediates IL-6 signaling by interacting with gp130 and Jak2 kinase. *J Immunol* 1997; 158: 4097-4103 [PMID: 9126968]
- 28 Pelosi M, De Rossi M, Barberi L, Musarò A. IL-6 impairs myogenic differentiation by downmodulation of p90RSK/eEF2 and mTOR/p70S6K axes, without affecting AKT activity. *Biomed Res Int* 2014; 2014: 206026 [PMID: 24967341 DOI: 10.1155/2014/206026]
- 29 Chew GS, Myers S, Shu-Chien AC, Muhammad TS. Interleukin-6 inhibition of peroxisome proliferator-activated receptor alpha expression is mediated by JAK2- and PI3K-induced STAT1/3 in HepG2 hepatocyte cells. *Mol Cell Biochem* 2014; 388: 25-37 [PMID: 24242046 DOI: 10.1007/s11010-013-1896-z]
- 30 Rose-John S. IL-6 trans-signaling via the soluble IL-6 receptor: importance for the pro-inflammatory activities of IL-6. *Int J Biol Sci* 2012; 8: 1237-1247 [PMID: 23136552 DOI: 10.7150/ijbs.4989]

编辑 韦元涛 电编 闫晋利



# 植物甾醇酯对高脂饮食诱导的非酒精性脂肪肝的预防作用

张 情, 伍佩英, 曲 丹, 张 瑶, 熊 瑛, 宋立华

## ■背景资料

近年来, 由于饮食结构和生活方式改变, 非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)发病率迅速上升。脂肪肝若不及时纠正, 肝纤维化的发生率高达25%, 约1.5%-8.0%的患者可发展为肝硬化, 并可能引起肝细胞癌变。因此, 对脂肪肝的预防和治疗研究亦日益成为医学关注和研究的重点问题之一。

张情, 张瑶, 熊瑛, 宋立华, 上海交通大学农业与生物学院食品科学与工程系 上海市 200240

伍佩英, 上海交通大学附属第一人民医院营养科 上海市 200080

曲丹, 中国人民解放军兰州军区疾病预防控制中心 甘肃省兰州市 730030

张情, 主要从事食品营养的研究。

2013年巴斯夫(亚洲)营养与健康研究基金资助项目

作者贡献分布: 此课题由张情、宋立华及曲丹设计; 研究过程由张情、张瑶及熊瑛操作完成; 病理切片结果分析由伍佩英协助完成; 研究数据分析由张情完成。

通讯作者: 宋立华, 副教授, 200240, 上海市闵行区东川路800号, 上海交通大学农业与生物学院食品科学与工程系。

lihuas@sjtu.edu.cn

电话: 021-34205717

收稿日期: 2014-07-06 修回日期: 2014-08-14

接受日期: 2014-10-15 在线出版日期: 2014-12-08

## Preventive effects of phytosterol ester on high fat diet-induced non-alcoholic fatty liver disease in rats

Qing Zhang, Pei-Ying Wu, Dan Qu, Yao Zhang, Ying Xiong, Li-Hua Song

Qing Zhang, Yao Zhang, Ying Xiong, Li-Hua Song, Department of Food Science and Technology, School of Agriculture and Biology, Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200240, China

Pei-Ying Wu, Nutrition Department, Shanghai First People's Hospital Affiliated to Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200080, China

Dan Qu, Center for Disease Control and Prevention of Lanzhou Military Area, PLA, Lanzhou 730030, Gansu Province, China

Supported by: the 2<sup>nd</sup> BASF Newtrition™ Asia Research Grant

Correspondence to: Li-Hua Song, Associate Professor, Department of Food Science and Technology, School of Agriculture and Biology, Shanghai Jiaotong University, 800 Dongchuan Road, Minhang District, Shanghai 200240, China. lihuas@sjtu.edu.cn

Received: 2014-07-06 Revised: 2014-08-14

Accepted: 2014-10-15 Published online: 2014-12-08

## Abstract

**AIM:** To explore the preventive effects of phytosterol ester (PSE) on high fat diet-induced non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD).

**METHODS:** An NAFLD rat model was established by giving a high fat diet, and different

dosages of PSE [PSE<sub>L</sub>: 0.05 g/100 g body weight (BW); PSE<sub>M</sub>: 0.10 g/100 g BW; PSE<sub>H</sub>: 0.15 g/100 g BW] fortified milk were given to rats by intragastric administration. Serum lipid profile and liver lipids were detected, and histological changes were observed after HE staining.

**RESULTS:** Compared with the high fat diet group (HF group), serum low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) in animals in the PSE<sub>L</sub> group was lowered by 13.6%, while no further effect was observed with higher concentrations of PSE; liver triglyceride (TG), total cholesterol (TC), and free fatty acids (FFAs) were reduced significantly in all the PSE treatment groups, among which the level of FFA was close to the normal level. Glucose (GLU) levels in the PSE<sub>M</sub> and PSE<sub>H</sub> groups were lower than that in the HF group, which were close to the normal level. HE staining results showed that the degree of hepatic steatosis was obviously ameliorated in all the PSE treatment groups.

**CONCLUSION:** PSE could effectively reduce serum LDL-C and hepatic fat accumulation induced by a high fat diet, and attenuate hepatic steatosis, thus exhibiting preventive effects on NAFLD.

© 2014 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

**Key Words:** Phytosterol ester; Non-alcoholic fatty liver disease; High fat diet

Zhang Q, Wu PY, Qu D, Zhang Y, Xiong Y, Song LH. Preventive effects of phytosterol ester on high fat diet-induced non-alcoholic fatty liver disease in rats. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(34): 5242-5248 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/5242.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i34.5242>

## 摘要

**目的:** 研究植物甾醇酯(phytosterol ester, PSE)对高脂饮食诱导的非酒精性脂肪肝(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)大鼠的预防作用。

## ■同行评议者

郭永红, 副主任医师, 西安交通大学医学院第二附属医院感染科

**方法:** 通过高脂饮食诱导建立NAFLD大鼠模型, 饲喂高脂饮食的同时灌胃给予不同剂量PSE[低剂量组: 0.05 g/100 g体质量(body weight, BW); 中剂量组: 0.10 g/100 g BW; 高剂量组: 0.15 g/100 g BW], 观察其对大鼠血脂、肝脂的影响。

**结果:** 与模型组(high-fat diet group, HF)相比, 低剂量PSE组(low dosage of PSE treatment group, PSE<sub>L</sub>)血清低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)降低13.6%, 剂量增加未表现出更明显的降低效果; 各PSE干预组肝脏甘油三酯(triglyceride, TG)、总胆固醇(total cholesterol, TC)、游离脂肪酸(free fatty acids, FFA)含量均显著低于HF组, 其中PSE<sub>L</sub>的FFA接近正常对照组(normal controlled group, NC)水平。此外, 中剂量PSE干预组(medium dosage of PSE treatment group, PSE<sub>M</sub>)、高剂量PSE干预组(high dosage of PSE treatment group, PSE<sub>H</sub>)血糖水平显著低于HF组, 与正常对照组接近。HE病理染色结果显示, PSE能明显减轻肝脏脂肪变性程度。

**结论:** PSE能在一定程度上纠正高脂饮食诱导的血脂、血糖代谢异常, 减少肝脂质积累, 显著改善肝脏脂肪变性程度, 对高脂饮食诱导的NAFLD有良好的预防作用。

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有。

**关键词:** 植物甾醇酯; 非酒精性脂肪肝; 高脂饮食

**核心提示:** 在高脂饮食诱导的非酒精性脂肪肝(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)动物体内, 植物甾醇酯(phytosterol ester, PSE)通过降低动物体内胆固醇含量、调节糖脂代谢发挥良好的预防NAFLD的作用, PSE将有可能是治疗NAFLD的天然植物化学物质。

张情, 伍佩英, 曲丹, 张瑶, 熊琰, 宋立华. 植物甾醇酯对高脂饮食诱导的非酒精性脂肪肝的预防作用. 世界华人消化杂志 2014; 22(34): 5242-5248 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/5242.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v22.i34.5242>

## 0 引言

近年来, 由于饮食结构和生活方式改变, 肥胖及其相关代谢综合征呈全球化流行趋势, 非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)发病率在欧美发达国家和我国富裕地区迅速上升, 成为慢性肝病的重要病因。其中在

北美地区, 其患病率高达20%-33%<sup>[1]</sup>; 在亚洲, 患病率约为12%-24%<sup>[2]</sup>; 在中国, NAFLD患病率明显上升, 在过去15年中增长了大约1倍, 上海市成人NAFLD患病率为15.35%, 占脂肪肝患者的88.78%<sup>[3]</sup>。NAFLD将是21世纪世界范围的一个重要的公共健康问题<sup>[4,5]</sup>。虽然脂肪肝被认为是良性病变, 但他并不是静止的病变, 是许多慢性肝脏疾病的早期阶段, 可在短期内发展为严重的肝损害, 不经治疗的脂肪肝会逐渐由单纯性脂肪肝发展为脂肪性肝炎和脂肪性肝纤维化, 其肝纤维化的发生率高达25%, 且约1.5%-8.0%的患者可发展为肝硬化<sup>[6,7]</sup>, 并可能引起肝细胞癌变, 对人类生命健康造成极大威胁<sup>[8]</sup>。因此, 对NAFLD的防治研究亦日益成为医学关注和研究的焦点<sup>[9,10]</sup>。

目前, 关于NAFLD的治疗主要是通过运动疗法或者服用降脂药。运动疗法因其对运动强度及频率的要求使其适用范围受到限制, 而大部分降脂药对肝内脂肪消除作用有限, 许多降脂药还具有不良反应, 导致肝细胞损伤, 在治疗NAFLD方面尚存在争议<sup>[11]</sup>。已有研究表明羟甲基戊二酰辅酶A(hydroxy methylglutaryl coenzyme A, HMG-CoA)还原酶抑制剂(他汀类药物, 降胆固醇药物)及胆固醇吸收抑制剂(依泽替米贝)能显著改善NAFLD, 提示降胆固醇药物对NAFLD具有一定的治疗效果<sup>[12-15]</sup>。植物甾醇(phytosterol, PS)是广泛分布于植物界的甾体化合物。大量研究<sup>[16,17]</sup>表明, 每日摄入植物甾醇2-3 g, 能降低总胆固醇(total cholesterol, TC)、低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)约10%。然而其对NAFLD的治疗效果如何尚未见报道。此外, 还有研究<sup>[18]</sup>表明连续8 wk摄入植物甾醇, 剂量分别为3、6及9 g/d, 均未见不良反应, 显示出其良好的安全性。因此, 本实验利用SD大鼠建立NAFLD模型, 探索植物甾醇对NAFLD的预防作用, 为深入研究植物甾醇的生物活性和开发植物甾醇强化食品奠定理论基础。

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 植物甾醇酯(phytosterol ester, PSE)(总植物甾醇酯和植物甾醇含量≥97%, 植物甾醇酯含量≥91%, 游离植物甾醇含量≤6%, 总植物甾醇含量≥59%。甾醇组成: 胆甾醇≤2%, 菜籽甾醇≤6%, 菜油甾醇20.0%-29.0%, 豆甾醇12.0%-23.0%, β-谷甾醇42.0%-55.0%, D5-燕

## ■ 研发前沿

流行病学调查结果表明, 高TC血症、高TG血症、低HDL-C血症、糖尿病、超重和肥胖以及中心性肥胖是脂肪肝患病的危险因素, 临床上NAFLD患者多伴有高TG血症。因此, 针对FFA和TG代谢异常与NAFLD的研究较多, 而很少关注胆固醇代谢异常与NAFLD之间的关系。

## ■相关报道

植物甾醇(phytosterol, PS)及植物甾醇酯(phytosterol ester, PSE)具有很多重要的生理功能。大量研究证实其可通过竞争性抑制胆固醇的吸收降低TC和低密度脂蛋白(LDL), 该活性在人群和动物实验中已得到广泛验证。也有研究表明PS/PSE具有降糖活性。

表 1 PSE对大鼠血脂及血糖水平的影响 (mean ± SD, mmol/L)

时间	指标	NC	HF	PSE <sub>L</sub>	PSE <sub>M</sub>	PSE <sub>H</sub>
$t_0$	TC	2.63 ± 0.21	2.74 ± 0.35	2.62 ± 0.31	2.77 ± 0.21	2.67 ± 0.34
	TG	2.03 ± 1.01	1.84 ± 0.64	1.79 ± 0.59	1.40 ± 0.40	1.37 ± 0.44
	HDL-C	1.77 ± 0.10	1.84 ± 0.24	1.82 ± 0.22	1.98 ± 0.19	1.95 ± 0.23
	LDL-C	0.89 ± 0.13	0.97 ± 0.23	0.91 ± 0.20	1.03 ± 0.21	1.01 ± 0.25
	GLU	4.50 ± 0.50	4.70 ± 0.60	4.60 ± 0.70	4.90 ± 0.90	5.00 ± 0.90
$t_1$	TC	1.82 ± 0.17	2.41 ± 0.44 <sup>b</sup>	2.35 ± 0.25 <sup>b</sup>	2.52 ± 0.27 <sup>b</sup>	2.55 ± 0.37 <sup>b</sup>
	TG	1.92 ± 0.80	1.22 ± 0.47 <sup>a</sup>	1.52 ± 0.51	1.56 ± 0.49	1.79 ± 0.49 <sup>c</sup>
	HDL-C	1.55 ± 0.15	1.82 ± 0.22 <sup>b</sup>	1.80 ± 0.14 <sup>b</sup>	1.92 ± 0.16 <sup>b</sup>	1.88 ± 0.19 <sup>b</sup>
	LDL-C	0.48 ± 0.09	1.12 ± 0.24 <sup>b</sup>	0.92 ± 0.08 <sup>bd</sup>	1.00 ± 0.13 <sup>b</sup>	0.91 ± 0.16 <sup>bd</sup>
	GLU	4.10 ± 0.50	3.80 ± 0.40	4.20 ± 0.70	4.40 ± 0.90	5.20 ± 0.90 <sup>bd</sup>
$t_{end}$	TC	1.45 ± 0.17	1.65 ± 0.29	1.61 ± 0.14	1.79 ± 0.25 <sup>b</sup>	1.76 ± 0.30 <sup>a</sup>
	TG	1.18 ± 0.79	0.73 ± 0.30 <sup>a</sup>	0.90 ± 0.28	1.05 ± 0.30	0.90 ± 0.39
	HDL-C	1.34 ± 0.14	1.44 ± 0.19	1.35 ± 0.18	1.58 ± 0.21 <sup>a</sup>	1.23 ± 0.28 <sup>c</sup>
	LDL-C	0.45 ± 0.11	0.81 ± 0.12 <sup>b</sup>	0.70 ± 0.11 <sup>cd</sup>	0.74 ± 0.09 <sup>b</sup>	0.75 ± 0.15 <sup>b</sup>
	GLU	9.30 ± 0.80	10.4 ± 1.30	10.1 ± 1.70	9.20 ± 0.80 <sup>c</sup>	8.50 ± 1.60 <sup>d</sup>

$t_0$ 、 $t_1$ 、 $t_{end}$ 分别表示实验前、实验第7周、实验结束的检测数据。<sup>a</sup> $P < 0.05$ , <sup>b</sup> $P < 0.01$  vs NC; <sup>c</sup> $P < 0.05$ , <sup>d</sup> $P < 0.01$  vs HF. NC: 正常对照组; HF: 高脂饮食组; PSE<sub>L</sub>: PSE低剂量组; PSE<sub>M</sub>: PSE中剂量组; PSE<sub>H</sub>: PSE高剂量组; PSE: 植物甾醇酯; TC: 总胆固醇; TG: 甘油三酯; HDL-C: 高密度脂蛋白胆固醇; LDL-C: 低密度脂蛋白胆固醇; GLU: 葡萄糖。

麦甾醇≤4%, D7-燕麦甾醇≤2%, D7-豆甾醇≤2%, 其他≤5%), 由巴斯夫(中国)有限公司(BASF)提供。将PSE产品置于65℃水浴锅中充分液化, 与纯牛奶经高压均质配制成0.05、0.10、0.15 g/mL的植物甾醇强化牛奶用于大鼠灌胃。基础饲料由上海交通大学药学院实验动物中心提供。基础饲料营养成分: 水分≤10%、粗蛋白≥20%、粗脂肪≥4%、粗纤维≤5%、灰分≤8%、钙1.0%-1.8%、磷0.6%-1.2%、赖氨酸1.32%、蛋氨酸+胱氨酸0.78%。繁殖鼠料55.8%、猪油18.4%、胆固醇1.0%、胆盐0.2%、蔗糖10.0%、酪蛋白10.0%、预混料1.9%、麦芽糊精2.7%。由上海斯莱克实验动物有限公司提供。APV-2000高压均质机(波兰APV); 超声粉碎机(瑞士KINEMATICA公司); 日立7600-20全自动生化分析仪(日本株式会社); INFINITE M200PRO多功能酶标仪(瑞士TECAN公司); 肝脂质[甘油三酯(triglyceride, TG); TC; 游离脂肪酸(free fatty acids, FFA)]检测试剂盒(南京建成生物工程研究所)。

## 1.2 方法

1.2.1 实验动物及分组: 1月龄健康♂SD大鼠55只, 清洁级, 体质量100 g ± 10 g, 由上海斯莱克实验动物有限公司提供。SD大鼠给予基础饲料适应性喂养7 d后, 随机分为5组: 正常对照组(NC,  $n = 7$ ), 高脂模型组(HF,  $n = 12$ ), 低剂量PSE组

(PSE<sub>L</sub>,  $n = 12$ ), 中剂量PSE组(PSE<sub>M</sub>,  $n = 12$ )及高剂量PSE组(PSE<sub>H</sub>,  $n = 12$ )。其中, 正常对照组饲喂基础饲料, 其余各组均饲喂高脂饲料, 正常组及高脂模型组均以纯牛奶灌胃, 低、中、高剂量PSE干预组分别按照0.05 g/100 g体质量(body weight, BW)、0.10 g/100 g BW、0.15 g/100 g BW灌胃给予PSE强化牛奶, 1次/d, 灌胃体积为1 mL/100 g。

1.2.2 指标测定: 实验于开始前与实验第7周, 禁食12 h后眼眶采血; 实验第12周, 禁食12 h, 麻醉后腹主动脉取血, 剥离肝脏。分离血清, 利用全自动生化分析仪检测血脂四项[TC、TG、LDL-C、高密度脂蛋白胆固醇(high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C)]、血糖(glucose, GLU); 根据南京建成试剂盒说明书测定肝脂质(FFA、TC、TG); 同时取新鲜肝组织固定, 石蜡包埋, 利用HE染色法制作病理切片。

统计学处理 实验结果以mean ± SD表示, 统计分析软件为SPSS19.0(IBM, 美国), 采用One-way ANOVA进行组间比较,  $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 PSE对大鼠血脂、血糖的影响 表1所示为实验不同时间点大鼠的血脂及血糖水平。从表中数据可以看出, 实验起始( $t_0$ )时, 各项指标

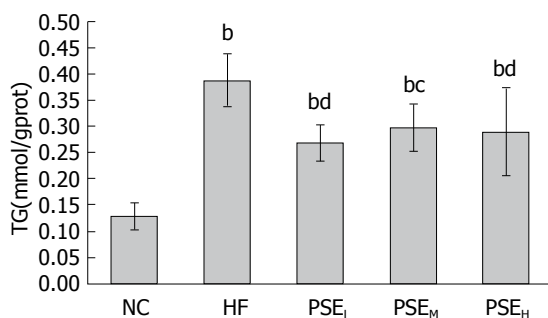


图 1 PSE对大鼠肝脏TG含量的影响. <sup>b</sup> $P<0.01$  vs NC; <sup>c</sup> $P<0.05$ , <sup>d</sup> $P<0.01$  vs HF. NC: 正常对照组; HF: 高脂饮食组; PSE<sub>L</sub>: PSE低剂量组; PSE<sub>M</sub>: PSE中剂量组; PSE<sub>H</sub>: PSE高剂量组; PSE: 植物甾醇酯; TG: 甘油三酯.

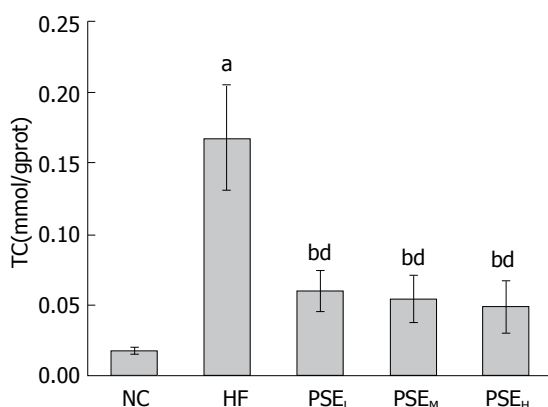


图 2 PSE对大鼠肝脏TC含量的影响. <sup>a</sup> $P<0.05$ , <sup>b</sup> $P<0.01$  vs NC; <sup>d</sup> $P<0.01$  vs HF. NC: 正常对照组; HF: 高脂饮食组; PSE<sub>L</sub>: PSE低剂量组; PSE<sub>M</sub>: PSE中剂量组; PSE<sub>H</sub>: PSE高剂量组; PSE: 植物甾醇酯; TC: 总胆固醇.

组间差异无统计学意义( $P>0.05$ ); 实验至第7周( $t_1$ )时, HF组血清TC、HDL-C、LDL-C水平显著高于NC组( $P<0.01$ ). 与HF组相比, PSE<sub>L</sub>、PSE<sub>H</sub>组LDL-C水平明显下降( $P<0.01$ ); 实验至第12周( $t_{end}$ )时, HF组大鼠血清LDL-C较NC组显著升高( $P<0.01$ ), TC、GLU略高于NC组, 但差异无统计学意义. 与HF组相比, PSE各干预组LDL-C及GLU水平均有不同程度降低, 其中PSE<sub>L</sub>组LDL-C较HF组降低了13.6%, 显著低于HF组( $P<0.05$ ), 增加PSE剂量未见LDL-C的进一步降低. 此外, 值得注意的是, 本实验中中剂量PSE<sub>M</sub>(0.10 g/100 g BW)及高剂量PSE<sub>H</sub>(0.15 g/100 g BW)可显著抑制高脂饮食诱导的GLU升高, 两组的血糖值分别为9.2 mmol/L和8.5 mmol/L, 显著低于HF组( $P<0.05$ ), 与正常对照组相近.

2.2 PSE对大鼠肝脂肪含量的影响 肝脏脂质含量检测结果如图1-3所示. 从图中可以看出, 12 wk的高脂饮食诱导使HF组大鼠肝脂含量极显著高于NC组( $P<0.01$ ), HF组大鼠肝脏TC、TG、FFA

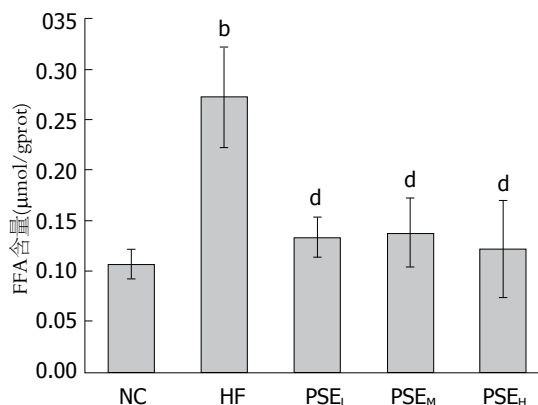


图 3 PSE对大鼠肝脏FFA含量的影响. <sup>b</sup> $P<0.01$  vs NC; <sup>d</sup> $P<0.01$  vs HF. NC: 正常对照组; HF: 高脂饮食组; PSE<sub>L</sub>: PSE低剂量组; PSE<sub>M</sub>: PSE中剂量组; PSE<sub>H</sub>: PSE高剂量组; PSE: 植物甾醇酯; FFA: 游离脂肪酸.

分别是NC组的8.33倍、2.00倍、1.55倍. 与HF组相比, PSE<sub>L</sub>组(0.05 g/100 g BW)大鼠肝脏TG、TC、FFA水平均显著降低( $P<0.05$ ), 尤其是FFA水平, 与NC组接近. 继续增高PSE剂量没有表现出更明显的降脂效果.

2.3 PSE对NAFLD大鼠肝组织形态学的影响 图4为各组大鼠肝组织HE染色病理观察结果. 从图4看出, 正常肝细胞形态(NC组)可观察到清晰的肝小叶结构, 肝窦排列规律, 肝细胞间界限明显. HF组大鼠肝脏呈现出明显的肝脂肪变性, 表现为肝小叶结构遭到破坏, 肝窦消失, 肝细胞变大, 细胞之间界限模糊, 细胞膜有破损, 细胞质中充满脂滴将细胞核挤压到一边, 并有多处脂肪滴连成一片形成脂肪空泡. 与HF组相比, 各PSE干预组的肝细胞中没有大的脂肪空泡出现, 脂滴直径大幅减小, 脂滴数量明显减少, 脂肪滴覆盖面积明显减少, 肝细胞间界限渐趋明显, 并且已能清晰辨别出肝小叶结构. 上述结果表明高脂饮食导致脂肪在肝脏中积累, 造成肝脂肪变性, 而不同剂量PSE干预组的肝脂肪变性程度均有不同程度改善.

### 3 讨论

本实验利用高脂饮食诱导NAFLD, 通过对血脂、血糖、肝脂质的检测, 观察不同剂量PSE对NAFLD的预防作用. 实验至第7周, HF组大鼠血清TC、LDL-C显著升高, 表明高脂饮食导致脂质代谢紊乱; 实验至第12周, HF组大鼠血清LDL-C水平较是NC组的1.8倍, 大鼠肝脏TC、TG、FFA含量分别是NC组的8.33倍、2.00倍、1.55倍, HE染色病理结果也显示HF组大鼠

### ■创新盘点

本文章利用PSE对TC及LDL-C的调节活性, 通过观察其对高脂饮食诱导的NAFLD大鼠血脂及肝脂质的影响, 从调节胆固醇代谢的角度研究其对NAFLD发生及发展的影响, 进一步扩展研究了PSE的生物活性.

## ■应用要点

结合人们日常饮食习惯,将PSE强化牛奶用于实验动物,从膳食干预的角度为NAFLD的防治提供了线索,也为PSE的开发利用提供理论基础。

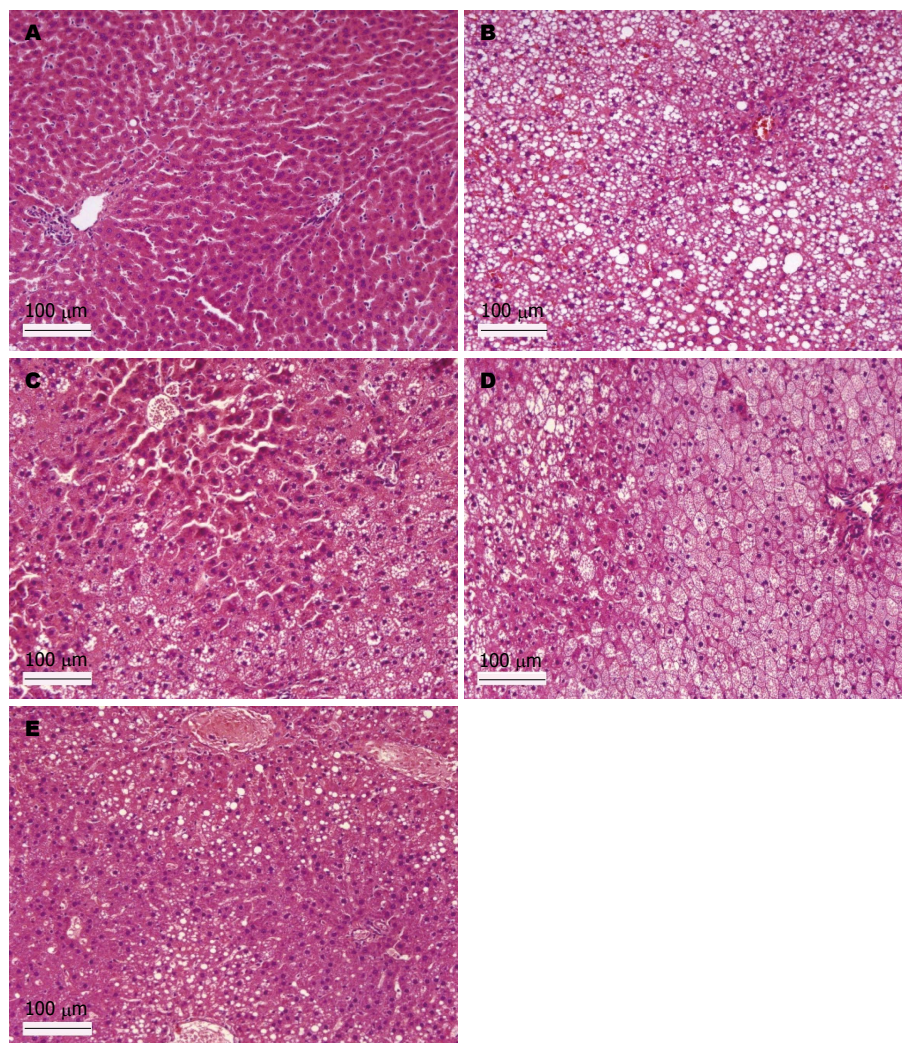


图4 NAFLD经PSE干预前后病理变化(×400)。A: NC; B: HF组; C: PSE<sub>L</sub>组; D: PSE<sub>M</sub>组; E: PSE<sub>H</sub>组。NC: 正常对照组; HF: 高脂饮食组; PSE<sub>L</sub>: PSE低剂量组; PSE<sub>M</sub>: PSE中剂量组; PSE<sub>H</sub>: PSE高剂量组; NAFLD: 非酒精性脂肪性肝病; PSE: 植物甾醇酯。

肝组织呈现明显肝脂肪变性,表明成功构建了NAFLD动物模型。此外,观察本实验动物血脂的变化情况,并与其他NAFLD动物模型血脂谱相比较,本实验NAFLD模型组(HF组)大鼠血清HDL-C较NC组升高,而TG水平低于NC组,这与Zhang等<sup>[19]</sup>与Li等<sup>[20]</sup>报道的变化趋势有所不同,说明不同的高脂饲料配方对NAFLD血脂谱的影响不同<sup>[21,22]</sup>。

根据NAFLD的“二次打击学说”,长期摄入高脂饮食引起动物体内糖、脂代谢紊乱,造成胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)是NAFLD的重要发病机制。长期处于胰岛素抵抗状态也会导致肝脏脂肪合成增加,进而激活促炎症细胞因子,促进NAFLD的进一步发展<sup>[23,24]</sup>。

在有关NAFLD脂代谢研究中,对于FFA和TG的研究较多,而很少关注TC代谢异常与NAFLD之间的关系<sup>[15]</sup>。实际上,很多新的研究发

现非肥胖NAFLD患者TC摄入量明显高于肥胖患者<sup>[25]</sup>,尽管总热能摄入在正常范围内,但过多摄入TC本身对于肝脏脂肪变性是很强的诱因<sup>[26]</sup>。已有研究表明过量摄入TC造成肝TC积累,会导致LXR $\alpha$ -SREBP-1c通路的激活,这与NAFLD的发展密切相关。另有研究<sup>[12-15]</sup>表明,HMG-CoA还原酶抑制剂(他汀类药物,降胆固醇药物)及胆固醇吸收抑制剂(依泽替米贝)能显著改善NAFLD患者血清谷丙转氨酶水平,提示降TC药物或活性物质对NAFLD患者肝功能具有一定的改善效果。因此,调节TC代谢是NAFLD很有希望的治疗靶点,抑制TC吸收或减少膳食TC摄入为NAFLD的治疗提供了可靠有效的措施。

大量研究<sup>[16,17,27-29]</sup>表明,由于PSE与胆固醇结构相似,PSE可竞争性抑制小肠对胆固醇的吸收,从而降低血清TC及LDL-C水平。本实验结果表明低剂量PSE(0.05 g/100 g BW)(相当于成

人3 g/d的摄入量), 能显著降低NAFLD大鼠血清LDL-C水平, 且不同剂量PSE均可显著降低肝脂质(TG、TC、FFA)水平, 显著减轻高脂饮食诱导的肝脂肪变性, HE染色病理结果也证实了这一结果. 因此, PSE对NAFLD的预防作用可能与其较好的降胆固醇活性有很大关系.

此外, 肝脏中过量的FFA酯化形成TG, 在肝脏中累积会引起脂肪变性; FFA本身具有很强的细胞毒性, 它能够诱导内质网应激, 使溶酶体通透性增加, 并导致线粒体功能障碍, 改变细胞致死因子的基因表达, 使肝细胞坏死, 引发肝脏病变. 此外, FFA还会激活促炎症因子, 加剧NAFLD向非酒精性脂肪肝炎发展<sup>[30,31]</sup>. 本实验研究结果提示PSE还可通过降低肝脏FFA含量, 延缓NAFLD的发生发展.

另外, 本实验中未见中(0.1 g/100 g BW)、高剂量(0.15 g/100 g BW)PSE(分别相当于人摄入6 g/d和9 g/d)对肝脏TC及LDL-C的进一步降低, 也有部分研究<sup>[16,17,29,32,33]</sup>表明, PSE有效降低TC剂量在2 g/d左右, PSE约3 g左右, 增加剂量不会明显降低TC和LDL-C水平, 这与本实验结果具有一致性.

值得注意的是, 本实验结果表明中、高剂量PSE可显著降低血糖, 提示PSE可纠正高脂饮食引起的糖代谢紊乱. Gupta等<sup>[34]</sup>研究也发现10、15和20 mg/kg  $\beta$ -谷甾醇可降低链脲霉素(streptozocin, STZ)诱导的糖尿病大鼠的血糖及糖化血红蛋白水平. 高脂饮食导致血糖升高, 动物长期处于高血糖状态引起糖代谢紊乱而使糖耐量降低, 形成胰岛素抵抗. 胰岛素是体内调节物质代谢最重要的激素之一, 当其发生抵抗, 会出现多元代谢紊乱, 其中脂代谢紊乱对NAFLD的发生最为关键. 因此, 本实验结果表明PSE能够降低血糖、改善胰岛素抵抗状态, 减轻NAFLD的脂肪变性程度.

总之, PSE能显著降低血清LDL-C及肝脏脂质含量, 减轻由高脂饮食引起的肝脂肪变性, 抑制肝损伤, 对NAFLD具有一定的预防作用, 其分子机制尚有待进一步研究.

**志谢:** 本项目获得“巴斯夫(亚洲)营养与健康研究基金”的赞助和支持. 实验所用植物甾醇酯由巴斯夫(中国)有限公司提供.

#### 4 参考文献

- 1 Weston SR, Leyden W, Murphy R, Bass NM, Bell BP, Manos MM, Terrault NA. Racial and ethnic distribution of nonalcoholic fatty liver in persons with

- newly diagnosed chronic liver disease. *Hepatology* 2005; 41: 372-379 [PMID: 15723436 DOI: 10.1002/hep.20554]
- 2 Fan JG, Saibara T, Chitturi S, Kim BI, Sung JJ, Chutaputti A. What are the risk factors and settings for non-alcoholic fatty liver disease in Asia-Pacific? *J Gastroenterol Hepatol* 2007; 22: 794-800 [PMID: 17498218 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2007.04952.x]
- 3 范建高, 朱军, 李新建, 李锐. 上海市成人脂肪肝患病率及其危险因素流行病学调查. *中华肝脏病杂志* 2005; 13: 83-88
- 4 上海交通大学医学院附属新华医院. 美国克利夫兰医学中心消化病院, 加拿大肝脏基金会. 上海国际消化系统疾病会议. 上海, 2012
- 5 Ratzl V, Bellentani S, Cortez-Pinto H, Day C, Marchesini G. A position statement on NAFLD/NASH based on the EASL 2009 special conference. *J Hepatol* 2010; 53: 372-384 [PMID: 20494470 DOI: 10.1016/j.jhep.2010.04.008]
- 6 Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med* 2002; 346: 1221-1231 [PMID: 11961152 DOI: 10.1056/NEJMra011775]
- 7 Sanyal AJ. AGA technical review on nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2002; 123: 1705-1725 [PMID: 12404245 DOI: 10.1053/gast.2002.36572]
- 8 Fan JG, Li F, Cai XB, Peng YD, Ao QH, Gao Y. Effects of nonalcoholic fatty liver disease on the development of metabolic disorders. *J Gastroenterol Hepatol* 2007; 22: 1086-1091 [PMID: 17608855 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2006.04781.x]
- 9 杜烧, 虞勋, 盛小英. 非酒精性脂肪肝研究进展. *中国现代医药杂志* 2009; 11: 133-135
- 10 Hsu CS, Kao JH. Non-alcoholic fatty liver disease: an emerging liver disease in Taiwan. *J Formos Med Assoc* 2012; 111: 527-535 [PMID: 23089687 DOI: 10.1016/j.jfma.2012.07.002]
- 11 赵昱, 刘靖靖, 徐艳, 李凤贤, 彭芳, 巫秀美, 曾苏, 刘光明. 天然药物防治非酒精性和酒精性脂肪肝的研究进展. *国际药学研究杂志* 2010; 37: 408-425
- 12 Hyogo H, Tazuma S, Arihiro K, Iwamoto K, Nabeshima Y, Inoue M, Ishitobi T, Nonaka M, Chayama K. Efficacy of atorvastatin for the treatment of nonalcoholic steatohepatitis with dyslipidemia. *Metabolism* 2008; 57: 1711-1718 [PMID: 19013295 DOI: 10.1016/j.metabol.2008.07.030]
- 13 Kashi MR, Torres DM, Harrison SA. Current and emerging therapies in nonalcoholic fatty liver disease. *Semin Liver Dis* 2008; 28: 396-406 [PMID: 18956296 DOI: 10.1055/s-0028-1091984]
- 14 Nelson A, Torres DM, Morgan AE, Fincke C, Harrison SA. A pilot study using simvastatin in the treatment of nonalcoholic steatohepatitis: A randomized placebo-controlled trial. *J Clin Gastroenterol* 2009; 43: 990-994 [PMID: 19448566 DOI: 10.1097/MCG.0b013e31819c392e]
- 15 Enjoji M, Yasutake K, Kohjima M, Nakamuta M. Nutrition and nonalcoholic fatty liver disease: the significance of cholesterol. *Int J Hepatol* 2012; 2012: 925807 [PMID: 22550592 DOI: 10.1155/2012/925807]
- 16 Katan MB, Grundy SM, Jones P, Law M, Miettinen T, Paoletti R. Efficacy and safety of plant stanols and sterols in the management of blood cholesterol levels. *Mayo Clin Proc* 2003; 78: 965-978 [PMID: 12911045 DOI: 10.4065/78.8.965]
- 17 Demonty I, Ras RT, van der Knaap HC, Duchateau GS, Meijer L, Zock PL, Geleijnse JM, Trautwein EA. Continuous dose-response relationship of the LDL-

#### ■名词解释

植物甾醇(PS): 一种天然植物化学活性物质, 与胆固醇结构相似, 通过竞争性抑制胆固醇的吸收, 发挥调节胆固醇代谢的作用.

## ■同行评价

本文对从调节胆固醇代谢的角度,观察了天然植物化学物质PSE对NAFLD的预防作用,对NAFLD的预防和治疗具有一定的临床指导意义。

- cholesterol-lowering effect of phytosterol intake. *J Nutr* 2009; 139: 271-284 [PMID: 19091798 DOI: 10.3945/jn.108.095125]
- 18 Davidson MH, Maki KC, Umporowicz DM, Ingram KA, Dicklin MR, Schaefer E, Lane RW, McNamara JR, Ribaya-Mercado JD, Perrone G, Robins SJ, Franke WC. Safety and tolerability of esterified phytosterols administered in reduced-fat spread and salad dressing to healthy adult men and women. *J Am Coll Nutr* 2001; 20: 307-319 [PMID: 11506058]
- 19 Zhang S, Zheng L, Dong D, Xu L, Yin L, Qi Y, Han X, Lin Y, Liu K, Peng J. Effects of flavonoids from *Rosa laevigata* Michx fruit against high-fat diet-induced non-alcoholic fatty liver disease in rats. *Food Chem* 2013; 141: 2108-2116 [PMID: 23870935 DOI: 10.1016/j.foodchem.2013.05.019]
- 20 Li S, Liao X, Meng F, Wang Y, Sun Z, Guo F, Li X, Meng M, Li Y, Sun C. Therapeutic role of ursolic acid on ameliorating hepatic steatosis and improving metabolic disorders in high-fat diet-induced non-alcoholic fatty liver disease rats. *PLoS One* 2014; 9: e86724 [PMID: 24489777 DOI: 10.1371/journal.pone.0086724]
- 21 Cintra DE, Costa AV, Peluzio Mdo C, Matta SL, Silva MT, Costa NM. Lipid profile of rats fed high-fat diets based on flaxseed, peanut, trout, or chicken skin. *Nutrition* 2006; 22: 197-205 [PMID: 16459232 DOI: 10.1016/j.nut.2005.09.003]
- 22 Zelber-Sagi S, Ratzin V, Oren R. Nutrition and physical activity in NAFLD: an overview of the epidemiological evidence. *World J Gastroenterol* 2011; 17: 3377-3389 [PMID: 21876630 DOI: 10.3748/wjg.v17.i29.3377]
- 23 Adams LA, Angulo P, Lindor KD. Nonalcoholic fatty liver disease. *CMAJ* 2005; 172: 899-905 [PMID: 15795412 DOI: 10.1503/cmaj.045232]
- 24 Boden G. Obesity, insulin resistance and free fatty acids. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2011; 18: 139-143 [PMID: 21297467 DOI: 10.1097/MED.0b013e3283444b09]
- 25 Nakamuta M, Kohjima M, Higuchi N, Kato M, Kotoh K, Yoshimoto T, Yada M, Yada R, Takemoto R, Fukuizumi K, Harada N, Taketomi A, Maehara Y, Nakashima M, Enjoji M. The significance of differences in fatty acid metabolism between obese and non-obese patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Int J Mol Med* 2008; 22: 663-667 [PMID: 18949388 DOI: 10.3892/ijmm.00000070]
- 26 Wouters K, van Gorp PJ, Bieghs V, Gijbels MJ, Duijmel H, Lütjohann D, Kerksiek A, van Kruchten R, Maeda N, Staels B, van Bilsen M, Shiri-Sverdlov R, Hofker MH. Dietary cholesterol, rather than liver steatosis, leads to hepatic inflammation in hyperlipidemic mouse models of nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2008; 48: 474-486 [PMID: 18666236 DOI: 10.1002/hep.22363]
- 27 Plat J, Mensink RP. Effects of plant stanol esters on LDL receptor protein expression and on LDL receptor and HMG-CoA reductase mRNA expression in mononuclear blood cells of healthy men and women. *FASEB J* 2002; 16: 258-260 [PMID: 11772951 DOI: 10.1096/fj.01-0653fje]
- 28 Derdemezis CS, Filippatos TD, Mikhailidis DP, Elisaf MS. Review article: effects of plant sterols and stanols beyond low-density lipoprotein cholesterol lowering. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2010; 15: 120-134 [PMID: 20200328 DOI: 10.1177/1074248409357921]
- 29 Berger A, Jones PJ, Abumweis SS. Plant sterols: factors affecting their efficacy and safety as functional food ingredients. *Lipids Health Dis* 2004; 3: 5 [PMID: 15070410 DOI: 10.1186/1476-511X-3-5]
- 30 Zhang J, Zhao Y, Xu C, Hong Y, Lu H, Wu J, Chen Y. Association between serum free fatty acid levels and nonalcoholic fatty liver disease: a cross-sectional study. *Sci Rep* 2014; 4: 5832 [PMID: 25060337 DOI: 10.1038/srep05832]
- 31 Ibrahim SH, Kohli R, Gores GJ. Mechanisms of lipotoxicity in NAFLD and clinical implications. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011; 53: 131-140 [PMID: 21629127 DOI: 10.1097/MPG.0b013e31822578db]
- 32 National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation* 2002; 106: 3143-3421 [PMID: 12485966]
- 33 Hallikainen MA, Sarkkinen ES, Uusitupa MI. Plant stanol esters affect serum cholesterol concentrations of hypercholesterolemic men and women in a dose-dependent manner. *J Nutr* 2000; 130: 767-776 [PMID: 10736328]
- 34 Gupta R, Sharma AK, Dobhal MP, Sharma MC, Gupta RS. Antidiabetic and antioxidant potential of  $\beta$ -sitosterol in streptozotocin-induced experimental hyperglycemia. *J Diabetes* 2011; 3: 29-37 [PMID: 21143769 DOI: 10.1111/j.1753-0407.2010.00107.x]

编辑 郭鹏 电编 闫晋利



# miRNA-21和Smad7在砷暴露肝纤维化大鼠肝组织中的表达及药物干预

詹洁, 吴君, 赵雪珂

詹洁, 贵阳医学院附属白云医院健康管理中心 贵州省贵阳市 550058

吴君, 贵阳医学院附属白云医院肝炎实验室 贵州省贵阳市 550058

赵雪珂, 贵阳医学院附属医院感染科 贵州省贵阳市 550004

詹洁, 副主任医师, 主要从事健康管理及肝病防治的研究。

国家自然科学基金资助项目, No. 30471592

作者贡献分布: 吴君为国家自然科学基金资助项目主持人, 协助设计与组织实施; 吴君、詹洁及赵雪珂参与实验设计; 詹洁与赵雪珂参与实验观察、数据分析及论文撰写。

通讯作者: 吴君, 教授, 主任医师, 550058, 贵州省贵阳市刚玉街108号, 贵阳医学院附属白云医院肝炎实验室。

wuwuj@21cn.com

电话: 0851-6774146

收稿日期: 2014-08-19 修回日期: 2014-10-14

接受日期: 2014-10-29 在线出版日期: 2014-12-08

## Expression of miRNA-21 and Smad7 in arsenic-induced hepatic fibrosis in rats: Possible mechanism of traditional Chinese herbs for preventing hepatic fibrosis

Jie Zhan, Jun Wu, Xue-Ke Zhao

Jie Zhan, Health Management Center, Affiliated Baiyun Hospital of Guiyang Medical College, Guiyang 550058, Guizhou Province, China

Jun Wu, Liver Disease Laboratory, Affiliated Baiyun Hospital of Guiyang Medical College, Guiyang 550058, Guizhou Province, China

Xue-Ke Zhao, Department of Infectious Diseases, Affiliated Hospital of Guiyang Medical College, Guiyang 550004, Guizhou Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 30471592

Correspondence to: Jun Wu, Professor, Chief Physician, Liver Disease Laboratory, Affiliated Baiyun Hospital of Guiyang Medical College, 108 Gangyu Street, Guiyang 550058, Guizhou Province, China. wuwuj@21cn.com

Received: 2014-08-19 Revised: 2014-10-14

Accepted: 2014-10-29 Published online: 2014-12-08

## Abstract

**AIM:** To investigate the expression of microRNA (miRNA)-21 and Smad7 in arsenic-induced hepatic fibrosis in rats and to explore the possible mechanism of Danshao Huaxian capsule for preventing arsenic-induced hepatic fibrosis.

**METHODS:** Seventy-five male SD rats were randomly divided into a control group (A), an arsenic exposure group (B), a Fuzheng Huayu capsule group (C), low- (D) and high-dose (E) Danshao Haxian capsule groups ( $n = 15$  for each). Rats in group A were given tap water, while rats in groups B-E were given 100 mg/L NaAsO<sub>2</sub> solution. Moreover, rats in groups C-E were respectively administered by gastrogavage with Fuzheng Huayu capsule (0.8 g/kg) or Danshao Haxian capsule (0.5, 1.0 g/kg), twice per day, 5 d/wk for 16 wk. By the end of the experiment, alanine transaminase (ALT) and aspartate transaminase (AST) in serum were measured with an automatic biochemical analyzer, and levels of hyaluronic acid (HA) and transforming growth factor (TGF)- $\beta$ 1 in liver homogenates were determined by ELISA. Histological changes in the liver were observed after HE and Masson's trichrome staining. The expression of miRNA-21 in liver tissue was determined by RT-PCR. The mRNA and protein expression of Smad7 in liver tissue was determined by RT-PCR, immunohistochemistry, and Western blot analysis.

**RESULTS:** Compared with group A, serum activities of ALT and AST, levels of HA and TGF- $\beta$ 1 in liver homogenates were significantly increased in groups B-E, but these indices were significantly lower in groups C-E compared with group B ( $F = 129.159, 291.878, 5316.239, 1269.287, P < 0.01$ ). Obvious proliferation and widened collagen fibers were seen in liver tissues of group B rats, while the degree of hepatic fibrosis was significantly milder in groups C-E than in group B ( $F = 62.832, 68.112, P < 0.05$  or  $P < 0.01$ ). Compared with group A, the expression of miRNA-21 was significantly higher in groups B-E, but it was significantly lower in groups C-E than in group B ( $F = 552.231, P < 0.01$ ). Compared with group A, the mRNA and protein expression of Smad7 was significantly lower in groups B-E, but the expression was significantly higher in groups C-E than in group B ( $F = 129.512, 68.249, 43.435, P < 0.05$  or  $P < 0.01$ ).

## ■背景资料

砷中毒所致慢性肝病较常见, 其发病机制仍不十分明了, 且尚缺乏较理想的肝纤维化防治药物。miRNA-21、Smad7与多种病因所致肝纤维化的发生密切相关, 但在砷暴露肝组织中的表达尚未见报道; 研究miRNA-21、Smad7在砷暴露肝组织中的表达, 并选用前期已证实对砷暴露致大鼠肝纤维化具有防治作用的丹芍胶囊进行干预。

## ■同行评议者

鲁玉辉, 副教授, 福建中医药大学中医学院

## ■ 研发前沿

既往基础及临床试验表明丹芍化纤胶囊具有抗肝纤维化作用, 本实验拟观察该药对砷暴露致肝纤维化大鼠肝脏miRNA-21、Smad7表达的影响。

**CONCLUSION:** Oral arsenic solution for 16 wk induced obvious hepatic fibrosis in rats, partly by up-regulating miRNA-21 and down-regulating Smad7 expression. The mechanism of Danshao Haxian capsule for preventing hepatic fibrosis in rats may be associated with inhibition of the expression of miRNA-21 and up-regulation of the expression of Smad7.

© 2014 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

**Key Words:** Danshao Haxian capsule; Arsenic; MicroRNA-21; Smad7; Hepatic fibrosis

Zhan J, Wu J, Zhao XK. Expression of miRNA-21 and Smad7 in arsenic-induced hepatic fibrosis in rats: Possible mechanism of traditional Chinese herbs for preventing hepatic fibrosis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(34): 5249-5257 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/5249.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i34.5249>

## 摘要

**目的:** 观察砷暴露肝纤维化大鼠肝组织中微小RNA(miRNA, miRNA)-21和Smad7的表达情况, 探讨丹芍化纤胶囊预防砷暴露所致肝纤维化的可能机制。

**方法:** 将75只♂SD大鼠随机分为5组, 即空白对照组(A组)、砷暴露模型组(B组)、扶正化瘀胶囊预防组(C组)、丹芍化纤胶囊低剂量预防组(D组)、丹芍化纤胶囊高剂量预防组(E组), 每组15只。各组大鼠自由饮水, 其中A组饮用自来水, B-E组饮用含亚砷酸钠( $\text{NaAsO}_2$ )100 mg/L水。同时, C组大鼠予扶正化瘀胶囊(0.8 g/kg), D组予丹芍化纤胶囊(0.5 g/kg), E组予丹芍化纤胶囊(1.0 g/kg)分别灌胃, 2次/d, 5 d/wk, 共16 wk。全自动生化分析仪测定大鼠血清丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)及天冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST)活性, ELISA法检测肝匀浆透明质酸(hyaluronic acid, HA)、转化生长因子- $\beta$ 1(transforming growth factor- $\beta$ 1, TGF- $\beta$ 1)的水平, HE及Masson染色法观测肝组织病理改变, RT-PCR法检测肝组织miRNA-21与Smad7 mRNA的表达, 免疫组织化学法及Western blot检测肝组织Smad7蛋白的表达。

**结果:** 与A组比较, B-E组大鼠血清ALT、AST, 肝匀浆HA、TGF- $\beta$ 1显著升高, 但C、D、E组显著低于B组( $F = 129.159, 291.878, 5316.239, 1269.287, P < 0.01$ )。B组大鼠肝脏

可见明显病理改变甚至肝纤维化形成, 而C、D、E组肝脏病变及肝纤维化程度显著轻于B组( $F = 62.832, 68.112, P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ )。与A组比较, B-E组大鼠肝组织miRNA-21显著升高, 但C、D、E组显著低于B组( $F = 552.231, P < 0.01$ )。与A组比较, B-E组大鼠肝组织Smad7 mRNA与蛋白的表达均显著降低, 但C、D、E组显著高于B组( $F = 129.512, 68.249, 43.435, P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ )。

**结论:** 饮水砷暴露16 wk可导致大鼠肝功能受损甚至引起肝纤维化, 其机制可能与上调miRNA-21、下调Smad7的表达有关, 丹芍化纤胶囊对砷暴露致大鼠肝纤维化有潜在的预防作用, 可能通过下调miRNA-21、上调Smad7而实现。

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有。

**关键词:** 丹芍化纤胶囊; 砷; MicroRNA-21; Smad7; 肝纤维化

**核心提示:** 目前, 临床上较为理想的肝纤维化防治药物不多, 尤其是针对贵州地区砷中毒所致慢性肝病的防治, 仍处于探索阶段。miRNA-21很可能是本课题组新发现的丹芍化纤胶囊的药物作用靶点, 有望成为抗肝纤维化药物作用的靶标及疗效评价指标, 本研究结果对该药防治砷中毒所致肝纤维化的机制探讨及临床应用具有一定的指导意义。

詹洁, 吴君, 赵雪珂. miRNA-21和Smad7在砷暴露肝纤维化大鼠肝组织中的表达及药物干预. *世界华人消化杂志* 2014; 22(34): 5249-5257 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/5249.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i34.5249>

## 0 引言

肝纤维化是慢性肝病的中间环节, 可发展为肝硬化甚至肝癌<sup>[1]</sup>, 在新版的疾病国际统计分类中的编码为ICD-10 k 74.0, 已成为一种独立疾病<sup>[2]</sup>, 其病因众多, 常见的有肝炎病毒的慢性感染、饮酒、环境污染等<sup>[3-5]</sup>, 转化生长因子- $\beta$ 1(transforming growth factor- $\beta$ 1, TGF- $\beta$ 1)在肝纤维化发生机制中扮演着重要角色, TGF- $\beta$ 1可通过其下游分子Smads信号转导途径, 使细胞外基质(extracellular matrix, ECM)的合成和分泌增加<sup>[6]</sup>。近年研究<sup>[7]</sup>发现, 微小RNA(miRNA, miRNA)通过调节其靶基因的表达进而影响某些肝纤维化相关细胞因子的功能, 也间接参与了肝纤维化的发生发展或转归进程。随着慢性

肝病疾病谱的日臻完善, 环境砷污染引起的肝纤维化已成为医学界的研究热点. 砷是一种已知的毒物和人类致癌物, 在自然界中广泛存在, 饮水型砷中毒和燃煤型砷中毒是我国环境砷中毒的两大主要类型<sup>[8]</sup>, 贵州省西南地区砷中毒所致疾病较为常见, 其中尤以砷中毒引起的慢性肝损伤最具代表性<sup>[9]</sup>. 本课题组曾对砷污染所致肝损伤及其致病机制进行了初步探讨<sup>[10]</sup>, 并对贵州省兴仁县的部分砷中毒所致肝损伤患者进行了药物治疗观察<sup>[11,12]</sup>, miRNA-21、Smad7与多种病因所致肝纤维化的发生密切相关<sup>[7,13]</sup>, 但在砷暴露肝组织中的表达尚未见报道. 目前, 临床上较为理想的肝纤维化防治药物不多, 尤其是针对贵州地区砷中毒所致慢性肝病的防治, 仍处于探索阶段. 我们的前期研究发现, 丹芍化纤胶囊(原名汉丹肝乐)具有确切的保肝、抗肝纤维化效果<sup>[14-16]</sup>, 本实验拟在前期工作基础上<sup>[11,12,14-16]</sup>, 观察miRNA-21、Smad7在砷暴露大鼠肝组织中的表达及丹芍化纤胶囊对其的干预, 以进一步探讨丹芍化纤胶囊干预肝纤维化的可能机制, 为贵州省砷中毒患者抗肝纤维化药物的研发及临床应用提供可靠的实验依据.

## 1 材料和方法

1.1 材料 亚砷酸钠( $\text{NaAsO}_2$ )分析纯(美国Sigma, 批号76H0240); 丹芍化纤胶囊(由汉防己甲素、丹参、赤芍、黄芪、银杏叶等组成), 贵阳制药厂生产(批号20081011), 棕黄色细颗粒胶囊制剂, 临用前取胶囊内容物研磨成粉末, 蒸馏水稀释至所需浓度. SD  $\delta$  大鼠, 75只, 清洁级, 体重180-200 g, 合格证号SCXK(黔)2002-0001, 由贵阳医学院实验动物中心提供. 普通饲料喂养, 自由饮水, 自然采光, 室温15  $^{\circ}\text{C}$ -25  $^{\circ}\text{C}$ , 实验前适应环境1 wk. 透明质酸(hyaluronic acid, HA)、TGF- $\beta$ 1检测试剂盒(南京建成, 批号: 20100128、20100211), 逆转录试剂盒(加拿大Fermentas MBI, 00087036), 电化学发光(ECL)试剂盒(美国Millipore, 1219101), 全蛋白提取试剂盒(南京凯基生物, KGP250), BCA蛋白定量试剂盒(美国Thermo SCIENTIFIC, 23227); Smad7一抗(武汉博士德, BA0312); miRNA-21上、下游引物序列分别为5'-GCGGTAGCTTATCAGACTGA-3'和5'-TGCGTGTCTGGAGTC-3', 63 bp; 以U6 snRNA为内参照, 上、下游引物序列分别为5'-GCTTCGGCAGCACATATAC-TAAAA T-3'和5'-CGCTTCACGAATTTGCGT-

GTCAT-3', 89 bp; Smad7上、下游引物序列分别为5'-GAGTCCTTTCCTCTCT-3'和5'-GGCTCAATGAGCATGCTCACC-3', 125 bp;  $\beta$ -actin上、下游引物序列分别为5'-TCCTCCTGAGCGCAAGTACTCT-3'和5'-GCTCAGTAACAGTCCGCCTAGAA-3', 1536 bp, 均由上海生工生物工程有限公司合成. 核酸扩增实时荧光检测系统(DA7600型, 中山大学达安基因), 核酸定量仪(美国Amersham Biosciences), Gel Doc EQ凝胶成像仪(美国Bio-Rad), 显微图像采集系统(日本Olympus), 752紫外分光光度计(上海菁华科技)等.

### 1.2 方法

1.2.1 动物模型制备及标本留取: 将75只  $\delta$  SD大鼠随机分成5组: 空白对照组(A组)、砷暴露模型组(B组)、扶正化瘀胶囊预防组(C组)、丹芍化纤胶囊低剂量预防组(D组)、丹芍化纤胶囊高剂量预防组(E组), 每组各15只. 各组大鼠自由饮水, 其中A组饮用自来水, B-E组饮用含 $\text{NaAsO}_2$  100 mg/L水<sup>[17]</sup>. 同时, C组大鼠予扶正化瘀胶囊悬液(0.8 g/kg)<sup>[18]</sup>、D组予丹芍化纤胶囊悬液(0.5 g/kg)、E组予丹芍化纤胶囊悬液(1.0 g/kg)<sup>[14]</sup>分别灌胃, 2次/d, 5 d/wk, 共16 wk. 造模结束时, 大鼠麻醉后处死, 留取血液, 常规制备血清并于-80  $^{\circ}\text{C}$ 保存; 取相同部位部分肝脏用40 g/L中性甲醛固定, 其他肝组织则-80  $^{\circ}\text{C}$ 保存. 全自动生化分析仪测定大鼠血清丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)及天冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST)活性. 制备肝组织匀浆, 严格按试剂盒操作测定各组大鼠肝匀浆HA、TGF- $\beta$ 1水平.

1.2.2 肝脏组织形态学观察: 取相同部位肝脏, 石蜡包埋, 切片, 行HE染色, 光镜下观察肝脏病理变化. Masson染色观察肝组织内胶原纤维沉积程度, 由贵阳医学院附属医院病理科完成. 在400 $\times$ 光学显微镜下, 通过SONY摄像头将实验动物肝组织切片图像采集并输入Biomias2001图像分析系统进行单位(视场)面积纤维组织面积测量. 每张切片随机选取5个视场, 用HSV颜色分割法测量单位面积内纤维组织的面积, 计算各组小鼠肝内纤维组织面积的均值, 反映肝组织纤维化的程度.

1.2.3 RT-PCR法检测各组大鼠肝组织miRNA-21与Smad7 mRNA的表达: 采用TRIzol-酚-氯仿一步法提取总RNA并纯化, 测定RNA浓度, 逆转录合成cDNA后行RT-PCR. 实验过程中以U6 snRNA、 $\beta$ -actin分别作为miRNA-21、Smad7的内

### ■ 相关报道

贵州省西南地区砷中毒所致疾病常见, 尤以砷中毒引起的慢性肝损伤最具代表性; miRNA-21、Smad7与多种病因所致肝纤维化的发生密切相关.

## ■创新盘点

本研究发现,饮水砷暴露16 wk可致大鼠肝纤维化,其机制可能与上调miRNA-21、下调Smad7的表达有关,丹芍化纤胶囊对砷暴露致大鼠肝纤维化有潜在的预防作用,可能通过下调miRNA-21、上调Smad7而实现。

表 1 各组大鼠血清ALT、AST及肝匀浆HA、TGF-β1检测结果 (mean ± SD)

分组	n	ALT(U/L)	AST(U/L)	HA(μg/g)	TGF-β1(μg/g)
A	15	52.30 ± 6.52	171.22 ± 18.87	1837.26 ± 125.39	279.41 ± 19.73
B	12	105.39 ± 13.89 <sup>b</sup>	287.15 ± 33.28 <sup>b</sup>	6439.41 ± 288.57 <sup>b</sup>	731.91 ± 32.46 <sup>b</sup>
C	14	73.98 ± 7.79 <sup>bdf</sup>	202.83 ± 23.92 <sup>bdf</sup>	4797.58 ± 197.87 <sup>bdf</sup>	493.62 ± 23.53 <sup>bdf</sup>
D	12	91.37 ± 11.25 <sup>bd</sup>	239.18 ± 31.82 <sup>bd</sup>	5129.92 ± 276.33 <sup>bd</sup>	587.61 ± 31.26 <sup>bd</sup>
E	14	79.87 ± 9.05 <sup>bdf</sup>	210.29 ± 26.22 <sup>bdf</sup>	4763.18 ± 246.91 <sup>bdf</sup>	507.64 ± 26.93 <sup>bdf</sup>

<sup>b</sup>*P*<0.01 vs A组; <sup>a</sup>*P*<0.01 vs B组; <sup>f</sup>*P*<0.01 vs D组。A: 空白对照组; B: 砷暴露模型组; C: 扶正化瘀胶囊预防组; D: 丹芍化纤胶囊低剂量预防组; E: 丹芍化纤胶囊高剂量预防组。ALT: 丙氨酸氨基转移酶; AST: 天冬氨酸氨基转移酶; HA: 透明质酸; TGF-β1: 转化生长因子-β1。

表 2 各组大鼠Masson染色纤维化半定量结果 (mean ± SD)

分组	n	纤维化面积
A	15	0.29 ± 0.11
B	12	0.59 ± 0.19 <sup>b</sup>
C	14	0.40 ± 0.18 <sup>bdf</sup>
D	12	0.50 ± 0.21 <sup>bd</sup>
E	14	0.43 ± 0.15 <sup>bdf</sup>

<sup>b</sup>*P*<0.01 vs A组; <sup>a</sup>*P*<0.01 vs B组; <sup>f</sup>*P*<0.01 vs D组。A: 空白对照组; B: 砷暴露模型组; C: 扶正化瘀胶囊预防组; D: 丹芍化纤胶囊低剂量预防组; E: 丹芍化纤胶囊高剂量预防组。

对照,进行标准化转换得到各样本的拷贝数(Ct值), $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 为目的基因的相对表达强度。

1.2.4 免疫组织化学法检测各组大鼠肝组织Smad7蛋白的表达: 采用EnVision二步法,光镜下观察。结果判定: 肝细胞胞浆染成棕黄色为阳性。每张切片随机选取5个高倍视野(×400),计数100个细胞中的阳性细胞百分比。

1.2.5 Western blot检测各组大鼠肝组织Smad7蛋白的表达: 提取蛋白并测定蛋白含量,取蛋白质样品40 μg, 10%SDS-PAGE电泳,转膜,封闭,用Smad7抗体(1:1000)4℃孵育过夜,二抗(1:3000)室温1 h, ECL曝光显影, Gel Doc EQ凝胶成像仪扫描, Quantity One软件分析结果。以β-actin表达水平作为内参照,目标蛋白的表达量以目标蛋白与内参照蛋白灰度值的相对比值表示。

**统计学处理** 采用SPSS16.0统计学软件进行分析。计量资料以mean ± SD表示,多组间比较采用单因素方差分析,组间两两比较时,对于方差齐的情况采用LSD法,方差不齐的情况采用Tamhane法;*P*<0.05为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 一般情况 A组大鼠皮毛光泽,行动灵活,食

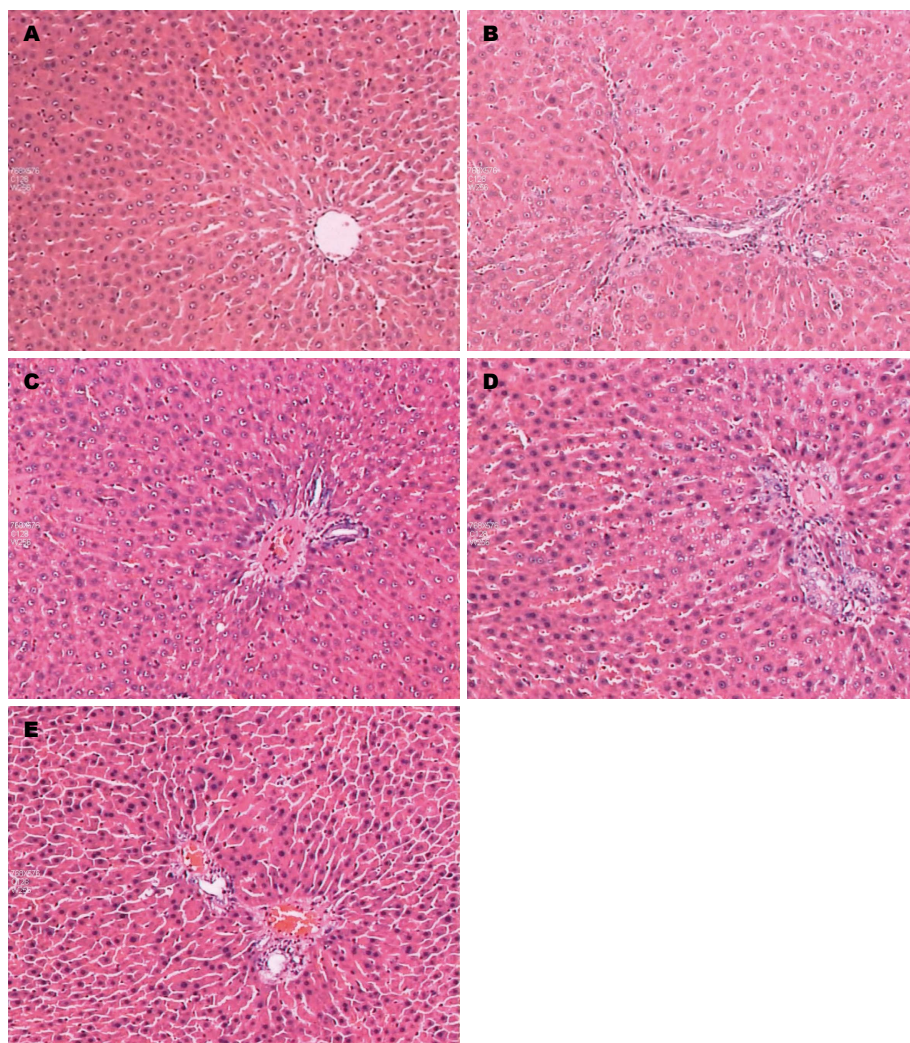
量及大便正常。染砷组大鼠皮毛暗淡,活动减少,进食及饮水量减少,体质量比A组小鼠增长缓慢。实验结束时,B组死亡3只、C组死亡1只、D组死亡3只、E组死亡1只。

2.2 各组大鼠血清ALT、AST及肝匀浆HA、TGF-β1比较 B-E各组血清ALT、AST均显著高于A组,C-E组均显著低于B组,而C组、E组显著低于D组(*F* = 129.159和291.878, 均*P*<0.01); B-E各组肝匀浆HA、TGF-β1均显著高于A组,C-E组均显著低于B组,而C组、E组显著低于D组(*F* = 5316.239和1269.287, 均*P*<0.01)(表1)。

2.3 各组大鼠肝组织病理学观察 A组大鼠肝细胞以中央静脉为中心,呈放射状排列,无肝细胞变性、坏死及炎症细胞浸润,小叶结构完整。B组大鼠肝细胞可见水样变性、气球样变性,汇管区见炎症细胞浸润,部分肝细胞坏死,还可见汇管区纤维组织增生,纤维条索形成。C组、D组、E组大鼠肝细胞见轻度水样变性及气球样变性,汇管区及肝小叶内可见少量炎细胞浸润,肝细胞坏死少,肝小叶结构完整,与B组比较病理改变明显减轻(*F* = 62.832, *P*<0.05)(图1)。

2.4 各组大鼠肝组织Masson染色及纤维化半定量结果 A组大鼠肝组织可见少量绿色胶原纤维,B组大鼠肝组织胶原纤维显著增生、宽大,延伸分布于肝小叶内,C组、D组、E组大鼠肝组织增生的胶原纤维较B组显著减少、变细,部分向肝小叶延伸,如图2。B-E组纤维化面积均显著高于A组,C-E组纤维化面积均显著低于B组,而C组、E组纤维化面积均显著低于D组(*F* = 68.112, *P*<0.01)(表2)。

2.5 各组大鼠肝组织miRNA-21与Smad7 mRNA相对表达强度 B-E组miRNA-21的相对表达强度均显著高于A组,C组、D组、E组均显著低于B组,而C组、E组显著低于D组(*F* = 552.231, *P*<0.01);



**■应用要点**  
本研究结果对丹芍化纤胶囊防治砷中毒所致肝纤维化的机制探讨及临床应用具有一定的指导意义。

图 1 各组大鼠肝组织病理形态HE染色(HE × 200). A: 空白对照组; B: 砷暴露模型组; C: 扶正化瘀胶囊预防组; D: 丹芍化纤胶囊低剂量预防组; E: 丹芍化纤胶囊高剂量预防组.

表 3 各组大鼠肝组织miRNA-21与Smad7 mRNA相对表达强度 (mean ± SD)

分组	n	miRNA-21	Smad7
A	15	26.53 ± 7.75	93.56 ± 6.65
B	12	185.21 ± 12.06 <sup>b</sup>	43.90 ± 5.07 <sup>b</sup>
C	14	89.75 ± 7.31 <sup>bdf</sup>	72.33 ± 6.08 <sup>bdf</sup>
D	12	115.90 ± 10.09 <sup>bd</sup>	60.85 ± 6.59 <sup>bd</sup>
E	14	87.10 ± 6.96 <sup>bdf</sup>	68.98 ± 4.27 <sup>bdf</sup>

<sup>b</sup> $P < 0.01$  vs A组; <sup>d</sup> $P < 0.01$  vs B组; <sup>f</sup> $P < 0.01$  vs D组. A: 空白对照组; B: 砷暴露模型组; C: 扶正化瘀胶囊预防组; D: 丹芍化纤胶囊低剂量预防组; E: 丹芍化纤胶囊高剂量预防组.

B-E组Smad7 mRNA的相对表达强度均显著低于A组, C组、D组、E组均显著高于B组, 而C组、E组显著高于D组( $F = 129.512, P < 0.01$ )(表3).

**2.6 各组大鼠肝组织Smad7蛋白表达情况** B-E组Smad7的蛋白阳性表达率与相对表达量均显著低于A组, C组、D组、E组Smad7的蛋白阳性表

达率与相对表达量均显著高于B组, 而C组、E组显著高于D组( $F = 68.249$ 和 $43.435, P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ )(图3, 4).

### 3 讨论

肝星状细胞(hepatic stellate cell, HSC)的活化是

# ■名词解释

砷中毒: 砷是一种常见的环境毒物, 可经过皮肤、呼吸道、消化系统侵入人体, 可引起不同程度的肝损伤、肝纤维化、肝硬化甚至肝癌。

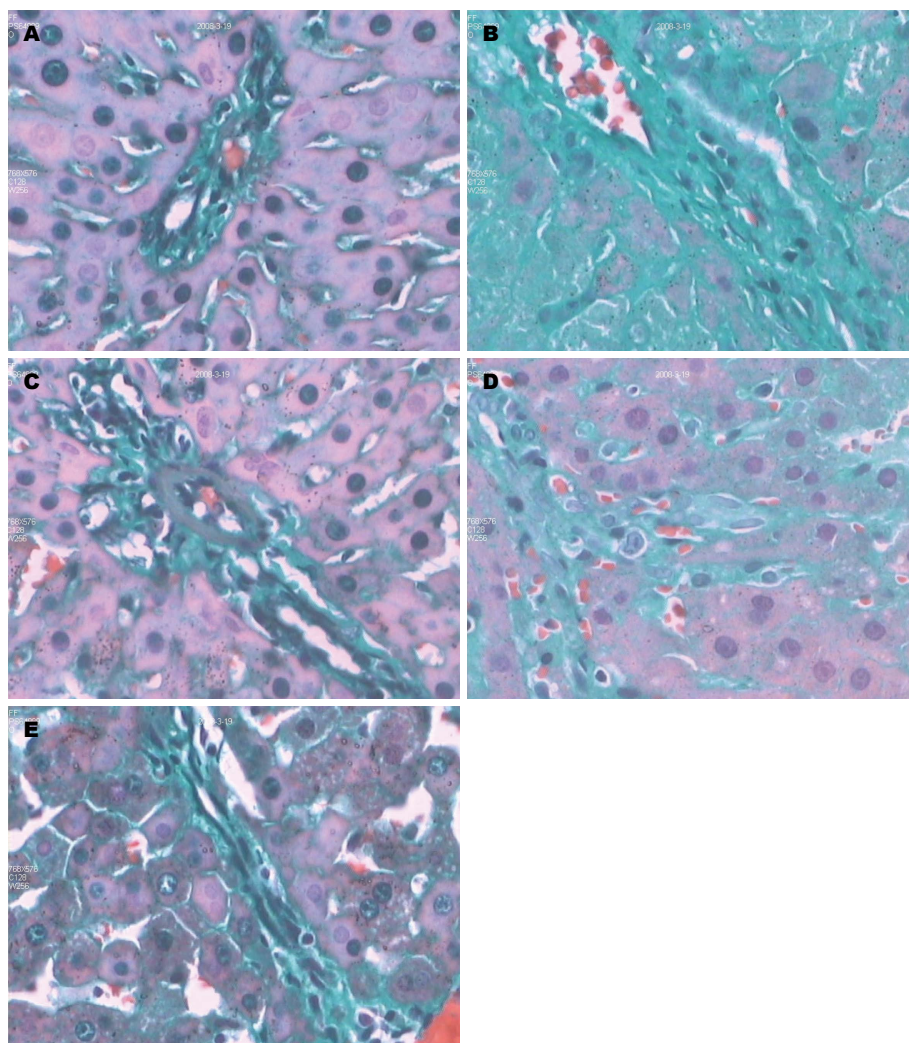


图2 各组大鼠肝组织Masson染色结果(Masson  $\times 400$ )。A: 空白对照组; B: 砷暴露模型组; C: 扶正化瘀胶囊预防组; D: 丹芍化纤胶囊低剂量预防组; E: 丹芍化纤胶囊高剂量预防组。

肝纤维化发生的中心环节<sup>[19]</sup>, 有多种细胞因子参与了肝纤维化的发生发展, 其中TGF- $\beta$ 1是迄今已知的最强促HSC活化的细胞因子, TGF- $\beta$ 1通过激活下游Smad信号转导, 使HA、胶原纤维等合成和分泌增加, 诱导HSC向肌成纤维细胞转化, 最终引起ECM在肝内过量沉积<sup>[20,21]</sup>。miRNA是转录后水平的细胞调控因子, 参与调节细胞与细胞间一系列的生理及病理活动, 肝脏内存在一些表达相对丰富的miRNA, 可能参与调控肝脏疾病的发生发展或预后转归<sup>[22]</sup>。Smad7由TGF- $\beta$ 1诱导生成, 对TGF- $\beta$ 1信号转导起自身负反馈调节作用, 抑制TGF- $\beta$ 1介导的肝纤维化进程<sup>[23]</sup>。Marquez等<sup>[24]</sup>发现, 在慢性丙型肝炎病毒感染的肝细胞中, miRNA-21的上调可通过抑制其靶基因Smad7的表达来促进纤维化, 认为miRNA-21通过抑制TGF- $\beta$ 1信号传导通路的负调节子Smad7, 从而在肝纤维化过程中形成了

正反馈机制。

近年来, 人群流行病学调查及动物实验均表明砷与肝纤维化、肝硬化的发生发展密切相关<sup>[8,25]</sup>, 而砷对肝细胞的损伤机制目前仍不十分清楚。贵州燃煤污染型砷中毒主要分布在黔西南兴仁县, 是世界上最早确认的燃煤污染型砷中毒病区<sup>[26]</sup>, 1992年卫生部正式把“燃煤污染型砷中毒”确定为一种新的地方病, 并列入国家重点疾病防治计划。因此, 砷中毒相关肝病的发病机制及防治研究已成为贵州省医务工作者的当务之急。

丹芍化纤胶囊是根据中医活血化瘀、通络软坚理论及多年基础研究、临床探索研制而成的中药复方制剂, 该药可上调肝纤维化大鼠肝脏过氧化物酶体增殖物激活受体- $\gamma$ (peroxisome proliferator activated receptors- $\gamma$ , PPAR- $\gamma$ ), 下调TGF- $\beta$ 1的表达, 促进肝内I、III胶原的降解, 发挥治疗肝纤维化的作用<sup>[14,27,28]</sup>, 我们曾成功建立

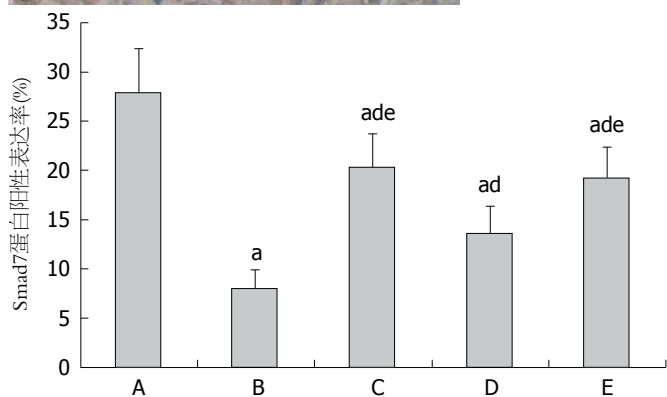
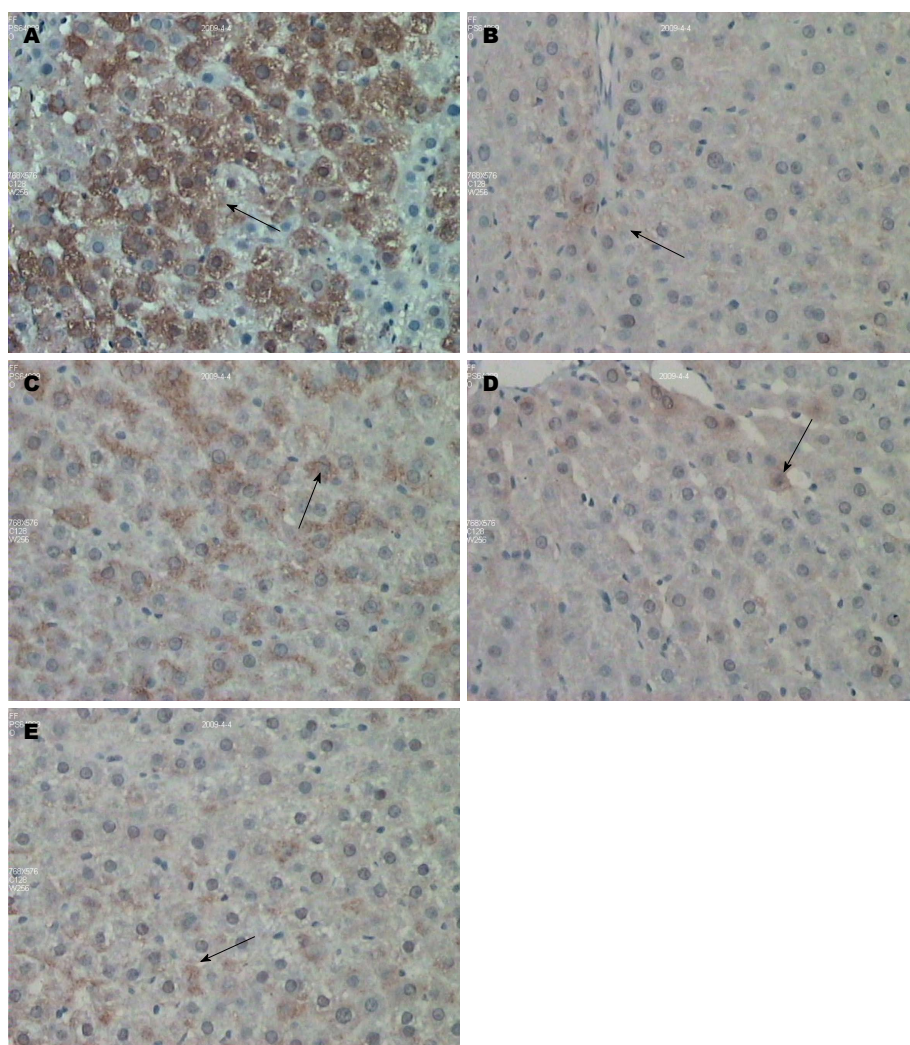


图3 免疫组织化学法检测各组大鼠肝组织Smad7蛋白的表达(DAB × 400). A: 空白对照组; B: 砷暴露模型组; C: 扶正化癥胶囊预防组; D: 丹芍化癥胶囊低剂量预防组; E: 丹芍化癥胶囊高剂量预防组. 箭头表示阳性表达细胞. <sup>a</sup> $P < 0.05$  vs A组; <sup>a</sup> $P < 0.01$  vs B组; <sup>e</sup> $P < 0.05$  vs D组.

了饮水砷暴露致肝纤维化的动物模型, 并对其发病机制作了初步探讨<sup>[16,29]</sup>. 故本实验在前期工作基础上, 以具有确切抗肝纤维化疗效的药物扶正化癥胶囊<sup>[30-32]</sup>作为阳性对照, 观测丹芍化癥胶囊对饮水砷暴露所致肝纤维化大鼠肝组织中miRNA-21、Smad7表达的影响, 探讨其干预肝纤维化的可能机制.

结果表明, 模型组大鼠在饮用含NaAsO<sub>2</sub> 100 mg/L水16 wk后可发生肝纤维化, 其血清ALT、AST, 肝匀浆HA、TGF- $\beta$ 1、肝组织中miRNA-21表达均显著高于空白对照组, 而肝组织中Smad7 mRNA及蛋白质的表达均显著低于空白对照组. 提示长期饮水砷暴露后, 可引起肝脏miRNA-21上调, 抑制Smad7的表达, 使

#### 同行评价

本研究目标明确, 实验对照设计较为合理, 实验证据充分, 结论可靠. 文章有一定的创新性和可读性, 为中医药参与防治地方性疾病起到一定的借鉴作用.

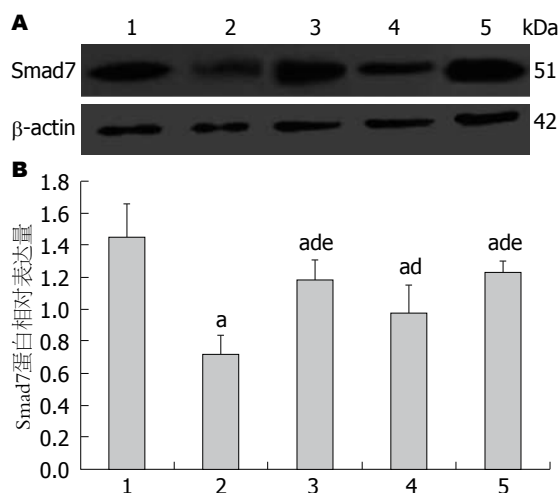


图4 Western blot检测各组大鼠肝组织Smad7蛋白的表达。A: Western blot检测情况; B: Smad7蛋白的相对表达。1: 空白对照组; 2: 砷暴露模型组; 3: 扶正化癥胶囊预防组; 4: 丹芍化癥胶囊低剂量预防组; 5: 丹芍化癥胶囊高剂量预防组。<sup>a</sup> $P < 0.05$  vs A组; <sup>a</sup> $P < 0.01$  vs B组; <sup>a</sup> $P < 0.05$  vs D组。

TGF- $\beta$ 1反馈性表达增多, 进而通过其介导的细胞信号转导, 刺激HA等ECM合成增加, 可能是砷所致大鼠肝纤维化的发病机制之一。

在丹芍化癥胶囊预防干预后, 大鼠肝脏病理改变及纤维化程度显著轻于模型组, 血清ALT、AST, 肝匀浆HA、TGF- $\beta$ 1、肝组织中miRNA-21表达显著低于模型组, 肝组织中Smad7 mRNA及蛋白质的表达均显著高于模型组, 且高剂量组与扶正化癥胶囊阳性对照组相当, 说明丹芍化癥胶囊对饮水砷暴露所致的大鼠肝纤维化具有较好的预防作用, 其机制可能与下调miRNA-21并反馈性上调靶基因Smad7, 进而抑制TGF- $\beta$ 1的表达有关。同时, 上述指标在丹芍化癥胶囊低、高剂量预防组之间差异有统计学意义, 提示低、高剂量丹芍化癥胶囊对大鼠肝组织miRNA-21与Smad7表达的影响存在明显量效关系。miRNA-21很可能是本课题组新发现的丹芍化癥胶囊的药物作用靶点, 有望成为抗肝纤维化药物作用的靶标及疗效评价指标, 本研究结果对该药防治砷中毒所致肝纤维化的机制探讨及临床应用具有一定的指导意义。

#### 4 参考文献

- 1 Gorrell MD. Liver fibrosis: the hepatocyte revisited. *Hepatology* 2007; 46: 1659-1661 [PMID: 17969037]
- 2 Ellis EL, Mann DA. Clinical evidence for the regression of liver fibrosis. *J Hepatol* 2012; 56: 1171-1180 [PMID: 22245903 DOI: 10.1016/j.jhep.2011.09.024]
- 3 Friedman SL. Mechanisms of hepatic fibrogenesis. *Gastroenterology* 2008; 134: 1655-1669 [PMID: 18471545 DOI: 10.1053/j.gastro.2008.03.003]

- 4 Khan KN, Yatsushashi H. Effect of alcohol consumption on the progression of hepatitis C virus infection and risk of hepatocellular carcinoma in Japanese patients. *Alcohol Alcohol* 2000; 35: 286-295 [PMID: 10869250]
- 5 Brown KG, Ross GL. Arsenic, drinking water, and health: a position paper of the American Council on Science and Health. *Regul Toxicol Pharmacol* 2002; 36: 162-174 [PMID: 12460751]
- 6 Yoshida K, Murata M, Yamaguchi T, Matsuzaki K. TGF- $\beta$ /Smad signaling during hepatic fibro-carcinogenesis (review). *Int J Oncol* 2014; 45: 1363-1371 [PMID: 25050845 DOI: 10.3892/ijo.2014.2552]
- 7 Xin X, Zhang Y, Liu X, Xin H, Cao Y, Geng M. MicroRNA in hepatic fibrosis and cirrhosis. *Front Biosci (Landmark Ed)* 2014; 19: 1418-1424 [PMID: 24896361]
- 8 吴君. 砷对肝脏毒性的研究进展. *中国药物与临床* 2005; 5: 645-647
- 9 张爱华, 李军, 洪峰, 罗鹏, 杨光红, 杨大平, 黄晓欣, 张碧霞, 董学新. 基准剂量在燃煤砷暴露人群肝损害研究中的应用及其意义探讨. *中国地方病学杂志* 2009; 28: 157-161
- 10 欧兵, 张韵, 吴君. 砷与肝纤维化. *世界华人消化杂志* 2007; 15: 2330-2331
- 11 吴君, 陆彤, 程明亮. 汉丹肝乐胶囊对贵州地区20例砷暴露肝损伤患者的治疗作用. *中国地方病学杂志* 2006; 25: 86-89
- 12 何云, 张爱华, 杨大平, 王建宾, 任渝江, 黄晓欣. 银杏叶片治疗燃煤型砷中毒慢性肝损害的作用及其机制研究. *中国地方病学杂志* 2005; 24: 210-213
- 13 Bian EB, Huang C, Wang H, Chen XX, Zhang L, Lv XW, Li J. Repression of Smad7 mediated by DNMT1 determines hepatic stellate cell activation and liver fibrosis in rats. *Toxicol Lett* 2014; 224: 175-185 [PMID: 24211420 DOI: 10.1016/j.toxlet.2013.10.038]
- 14 Geng XX, Yang Q, Xie RJ, Luo XH, Li CX, Cheng ML. Effects of Dan-Shao-Hua-Xian on the expression of collagen type I and III in rats with hepatic fibrosis. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2004; 3: 558-563 [PMID: 15567745]
- 15 Geng XX, Yang Q, Xie RJ, Luo XH, Han B, Ma L, Li CX, Cheng ML. In vivo effects of Chinese herbal recipe, Danshaohuaxian, on apoptosis and proliferation of hepatic stellate cells in hepatic fibrotic rats. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 561-566 [PMID: 15641146]
- 16 Yang Q, Xie RJ, Geng XX, Luo XH, Han B, Cheng ML. Effect of Danshaohuaxian capsule on expression of matrix metalloproteinase-1 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 in fibrotic liver of rats. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 4953-4956 [PMID: 16124044]
- 17 闫超, 吴君, 刘芙蓉, 张莉莎. 水砷暴露大鼠肝损伤和肝纤维化模型的建立. *世界华人消化杂志* 2009; 17: 862-866
- 18 刘成, 姜春萌, 刘平. 扶正化癥方对大鼠肝星状细胞旁分泌活化途径的抑制作用. *中华消化杂志* 2001; 21: 367-369
- 19 Svegliati-Baroni G, Ridolfi F, Di Sario A, Saccomanno S, Bendia E, Benedetti A, Greenwel P. Intracellular signaling pathways involved in acetaldehyde-induced collagen and fibronectin gene expression in human hepatic stellate cells. *Hepatology* 2001; 33: 1130-1140 [PMID: 11343241]
- 20 Ikushima H, Miyazono K. Biology of transforming growth factor- $\beta$  signaling. *Curr Pharm Biotechnol* 2011; 12: 2099-2107 [PMID: 21619537]

- 21 Gressner AM, Weiskirchen R. Modern pathogenetic concepts of liver fibrosis suggest stellate cells and TGF-beta as major players and therapeutic targets. *J Cell Mol Med* 2006; 10: 76-99 [PMID: 16563223]
- 22 Chang Y, Jiang HJ, Sun XM, Cai XK, He XX, Li PY, Tang WX, Song YH, Lin JS. Hepatic stellate cell-specific gene silencing induced by an artificial microRNA for antifibrosis in vitro. *Dig Dis Sci* 2010; 55: 642-653 [PMID: 19890714 DOI: 10.1007/s10620-009-1021-z]
- 23 Wrana JL. Regulation of Smad activity. *Cell* 2000; 100: 189-192 [PMID: 10660041]
- 24 Marquez RT, Bandyopadhyay S, Wendlandt EB, Keck K, Hoffer BA, Icardi MS, Christensen RN, Schmidt WN, McCaffrey AP. Correlation between microRNA expression levels and clinical parameters associated with chronic hepatitis C viral infection in humans. *Lab Invest* 2010; 90: 1727-1736 [PMID: 20625373 DOI: 10.1038/labinvest.2010.126]
- 25 Wu J, Liu J, Waalkes MP, Cheng ML, Li L, Li CX, Yang Q. High dietary fat exacerbates arsenic-induced liver fibrosis in mice. *Exp Biol Med* (Maywood) 2008; 233: 377-384 [PMID: 18296743 DOI: 10.3181/0710-RM-269]
- 26 周运书, 程明亮, 吴君, 李书章, 何俊平. 贵州与陕西省燃煤型砷中毒的比较分析. *中国地方病学杂志* 2007; 26: 679-685
- 27 王河焱, 周晓倩, 程明亮. 丹芍化纤胶囊抗肝纤维化治疗对大鼠过氧化物酶体增殖物激活受体- $\gamma$ 表达的影响. *中华肝脏病杂志* 2007; 15: 859-860
- 28 张文胜, 程明亮, 陆荫英. 中药复方对肝纤维化大鼠细胞因子的影响. *中华肝脏病杂志* 2003; 11: 285-287
- 29 吴君, 程明亮, 李玲, 李诚秀, 蒋玲, 张韵, 欧兵. 砷致小鼠肝纤维化模型的建立. *中华医学杂志* 2009; 89: 1455-1459
- 30 Liu P. Fuzheng huayu capsule in the treatment of liver fibrosis: clinical evidence and mechanism of action. *Chin J Integr Med* 2012; 18: 398-400 [PMID: 22438173 DOI: 10.1007/s11655-012-1030-1]
- 31 罗纯, 陈泽雄, 谭行华, 易文华, 卢丽莎, 李玉龙, 谢仕斌. 扶正化瘀方对肝纤维化模型大鼠肝组织纤维化及肝星状细胞的影响. *中华肝脏病杂志* 2013; 21: 668-673
- 32 王清兰, 陶艳艳, 沈丽, 崔红燕, 刘成海. 扶正化瘀方影响转化生长因子 $\beta 1$ /Smad信号通路的抗肝纤维化作用机制. *中西医结合学报* 2012; 10: 561-568

编辑 郭鹏 电编 闫晋利



# 四君子汤抗大鼠溃疡性结肠炎及对结肠组织GABA受体表达的影响

张燕翔, 鲁兵, 张恒文, 余万桂

## ■背景资料

溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)是以肠道黏膜溃疡形成和慢性非特异性炎症为主的一种消化系统疾病。至今尚无良好的根治办法。目前,有文献认为祖国传统中药四君子汤(Sijunzi decoction, SJZD)制剂对UC有一定治疗作用。大脑中主要的抑制性神经递质 $\gamma$ -氨基丁酸( $\gamma$ -aminobutyric acid, GABA)在其受体介导下,参与上皮细胞的增殖调节与分化成熟,抑制细胞的再生活性,从而在UC上皮细胞损伤过程中起作用。

张燕翔, 长江大学医学院医学实验学部 湖北省荆州市 434023

鲁兵, 长江大学医学院内科学 湖北省荆州市 434023

张恒文, 长江大学医学院中医系 湖北省荆州市 434023

余万桂, 长江大学医学院医学机能学部 湖北省荆州市 434023

张燕翔, 讲师, 主要从事病理学教学及科研工作。

中国湖北省自然科学基金资助项目, No. 2010CDB04405

作者贡献分布: 余万桂负责课题的设计与全程指导及审校; 张燕翔观察四君子汤对大鼠实验性溃疡性结肠炎的保护作用及GABA受体在结肠组织中的表达, 负责实验操作、实验数据收集整理及论文的撰写; 鲁兵参与建立溃疡性结肠炎模型; 张恒文提供四君子汤配方合剂, 并对文章的撰写和讨论部分给出指导性意见。

通讯作者: 余万桂, 教授, 434023, 湖北省荆州市南环路1号, 长江大学医学院医学机能学部. yuwangui@yangtzeu.edu.cn

电话: 0716-8062652 传真: 0716-8062633

收稿日期: 2014-09-28 修回日期: 2014-10-22

接受日期: 2014-10-29 在线出版日期: 2014-12-08

## Effect of Sijunzi decoction on expression of gamma-aminobutyric acid receptors in dextran sulfate-induced ulcerative colitis in rats

Yan-Xiang Zhang, Bing Lu, Heng-Wen Zhang, Wan-Gui Yu

Yan-Xiang Zhang, the Laboratory Center of Medical College, Yangtze University, Jingzhou 434023, Hubei Province, China

Bing Lu, Department of Internal Medicine of Medical College, Yangtze University, Jingzhou 434023, Hubei Province, China

Heng-Wen Zhang, Department of Traditional Chinese Medicine of Medical College, Yangtze University, Jingzhou 434023, Hubei Province, China

Wan-Gui Yu, Functional Experiment Department of Medical College, Yangtze University, Jingzhou 434023, Hubei Province, China

Supported by: Natural Science Foundation of Hubei Province, No. 2010CDB04405

Correspondence to: Wan-Gui Yu, Professor, Functional Experiment Department of Medical College, Yangtze University, 1 Nanhuan Road, Jingzhou 434023, Hubei Province, China. yuwangui@yangtzeu.edu.cn

Received: 2014-09-28 Revised: 2014-10-22

Accepted: 2014-10-29 Published online: 2014-12-08

## Abstract

**AIM:** To observe the effects of Sijunzi decoction (SJZD) on expression of gamma-aminobutyric

acid (GABA) receptors in dextran sulphate sodium (DSS)-induced ulcerative colitis (UC) in rats.

**METHODS:** Forty male Wistar rats were randomly divided into five groups: a normal group, a model group, low-, medium- and high-dose SJZD groups. The rats were given 3% DSS by intragastric administration for 7 consecutive days to induce UC. The normal group was given the distilled water, and SJZD (5.0, 10.0, and 30.0 g/kg) were given by intragastric administration in the three treatment groups. Scores of disease active index (DAI) were calculated. After 2 wk, all rats were sacrificed. Scores of colon macroscopic damage index (CMDI) were calculated; levels of serum IL-1 $\beta$  and IL-4 were measured by ELISA; colonic superoxide dismutase (SOD), malondialdehyde (MDA) and histological changes were recorded. Expression of GABA<sub>A</sub> and GABA<sub>B</sub> receptors in colonic tissue was examined by immunohistochemistry.

**RESULTS:** Rats of the model group showed ulcers, hyperemia, interstitial edema and infiltrated inflammatory cells. SJZD attenuated the severity of gross lesions and reduced the histopathological injuries. Compared with the normal group, DAI, CMDI, levels of serum IL-1 $\beta$ , MDA activity and expression of GABA<sub>A</sub> receptor had a significant increase in the model group ( $P < 0.01$ ), as well as in the three SJZD groups. Levels of serum IL-4 and colonic SOD activity were significantly decreased in the model group and the three SJZD groups ( $P < 0.01$ ). Expression of GABA<sub>B</sub> receptor showed no significant changes compared with the normal group ( $P > 0.05$ ). Compared with the model group, medium- and high-dose SJZD groups had improvement of the above indexes, with the effects being more prominent in the high-dosage group. DAI, CMDI, levels of serum IL-1 $\beta$ , IL-4, expression of GABA<sub>A</sub> receptor and GABA<sub>B</sub> receptor in the low-dose SJZD group showed no significant changes compared with the model group ( $P > 0.05$ ). Expression of GABA<sub>B</sub> receptor showed no significant changes com-

## ■同行评议者

杜奕奇, 副教授, 中国人民解放军第二军医大学长海医院

pared with the normal group ( $P > 0.05$ ).

**CONCLUSION:** SJZD can ameliorate inflammation in DSS-induced UC rats via mechanisms that are most likely due to anti-oxidation and inhibition of inflammatory cytokines. GABA may play an important role in the pathogenesis of UC thorough its GABA<sub>A</sub> receptor. The expression of GABA<sub>A</sub> receptor can be significantly changed by SJZD treatment.

© 2014 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

**Key Words:** Sijunzi decoction; Ulcerative colitis; Gamma-aminobutyric acid; GABA<sub>A</sub> receptor; GABA<sub>B</sub> receptor

Zhang YX, Lu B, Zhang HW, Yu WG. Effect of Sijunzi decoction on expression of gamma-aminobutyric acid receptors in dextran sulfate-induced ulcerative colitis in rats. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(34): 5258-5265 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/5258.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i34.5258>

## 摘要

**目的:** 研究四君子汤(Sijunzi decoction, SJZD)对3%葡聚糖硫酸钠5000(dextran sulphate sodium, DSS)诱导的大鼠实验性溃疡性结肠炎的保护作用及对结肠组织GABA含量及其受体表达的影响。

**方法:** 40只♂Wistar大鼠随机分为正常组、模型组、SJZD低剂量(5.0 g/kg)组、SJZD中剂量(10.0 g/kg)组、SJZD高剂量(30.0 g/kg)组, 正常组正常饮食蒸馏水, 其余各组先以3%DSS诱导7 d建立大鼠溃疡性结肠炎模型, 后SJZD组按照不同剂量(5.0、10.0、30.0 g/kg)灌胃给予SJZD, 每天观察大鼠疾病活动指数(disease active index, DAI)评分。2 wk后处死所有动物, 分离结肠, 行结肠组织损伤程度(colon macroscopic damage index, CMDI)评分。ELISA法测量血清白介素1β(interleukin-1β, IL-1β)、IL-4水平, 结肠组织匀浆测定超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)、丙二醛(malondialdehyde, MDA)含量, HE染色镜下观察病理变化, 免疫组织化学法SP法检测病变组织GABA<sub>A</sub>受体、GABA<sub>B</sub>受体的表达水平。

**结果:** 模型组动物结肠组织溃疡形成, 伴有大量炎性细胞浸润及充血、间质水肿等明显病理变化, SJZD摄入不同剂量可不同程度的改善病变, 模型组大鼠DAI、CMDI评分、血清IL-1β水平、组织匀浆MDA含量、结肠组织

GABA<sub>A</sub>受体表达与正常比较均有明显升高( $P < 0.01$ ); SJZD低、中、高剂量组上述各项指标亦明显增高; 模型组、SJZD低、中、高剂量组血清IL-4水平, 组织匀浆SOD含量与正常比较则明显降低( $P < 0.01$ ); 各实验组结肠组织GABA<sub>B</sub>受体表达与正常比较无明显差异( $P > 0.05$ )。与模型组比较, SJZD中、高剂量摄入可有效逆转上述变化, 以高剂量组差异最为明显。SJZD低剂量组在血清IL-1β、IL-4水平, DAI、CMDI评分及GABA<sub>A</sub>受体、GABA<sub>B</sub>受体的表达水平几方面与模型组比较差异并无统计学意义( $P > 0.05$ )。各实验组结肠组织GABA<sub>B</sub>受体表达与模型组比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。

**结论:** 四君子汤可以明显改善DSS诱导的溃疡性结肠炎大鼠的炎症反应, 其作用机制可能与改善抗氧化自由基以及细胞因子水平有关; GABA主要通过其GABA<sub>A</sub>受体参与溃疡性结肠炎的病理生理过程, 四君子汤可明显影响GABA<sub>A</sub>受体表达水平。

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有。

**关键词:** 四君子汤; 溃疡性结肠炎; γ-氨基丁酸; GABA<sub>A</sub>受体; GABA<sub>B</sub>受体

**核心提示:** 四君子汤可以明显改善硫酸葡聚糖(dextran sulphate sodium)诱导的溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)大鼠的炎症反应, 其作用机制可能与改善抗氧化自由基以及改变细胞因子水平有关; γ-氨基丁酸(gamma-aminobutyric acid, GABA)受体在UC模型中表达明显增强, 四君子汤可明显影响GABA受体表达水平。

张燕翔, 鲁兵, 张恒文, 余万桂. 四君子汤抗大鼠溃疡性结肠炎及对结肠组织GABA受体表达的影响. *世界华人消化杂志* 2014; 22(34): 5258-5265 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/5258.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i34.5258>

## 0 引言

大脑中主要的抑制性神经递质γ-氨基丁酸(gamma-aminobutyric acid, GABA)在哺乳动物体内广泛存在, 也是肠神经丛(enteric nervous system, ENS)内重要的神经递质之一<sup>[1]</sup>。已有研究<sup>[2]</sup>表明, 在GABA受体介导下, GABA不仅可以影响消化运动和功能, 还可能参与到上皮细胞的增殖调节与分化成熟过程<sup>[3,4]</sup>。溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)是炎性肠道疾病(inflammatory bowel disease, IBD)中一种重要类型, 是以肠道黏膜溃

## ■ 研发前沿

GABA在脑内由谷氨酸脱羧酶经GABA旁路生成, 构型灵活多变, 以两性离子的形式存在, 可与多种受体结合发挥多种生理功能。GABA不仅是大脑中主要的抑制性神经递质, 还对中枢神经系统以外的多种组织的形态发生及成熟起重要作用。本研究以SJZD几种常用剂量为参考, 观察三种不同剂量SJZD对UC大鼠的治疗效果, 并初步探讨作用机制及对GABA受体表达的影响。

### ■相关报道

Wang等研究认为GABA在GABA受体介导下,可能参与到上皮细胞的增殖调节与分化成熟过程;Kaite等则报道了环丙沙星拮抗GABA<sub>A</sub>受体表达后,能显著增强肝细胞的再生活性;在结肠癌、前列腺癌、胃癌相关研究的文献报道中,肿瘤组织内亦能观察到GABA受体表达明显影响肿瘤细胞增殖活性、浸润、转移以及肿瘤细胞凋亡的病理生理过程。

疡形成和慢性非特异性炎症为主的一种消化系统疾病,以腹痛、腹泻、黏液脓血便和里急后重为主要临床表现,病程迁延,难以治愈,易于复发和癌变,是现代难治病之一<sup>[5-7]</sup>。流行病学资料提示UC的发病率不论在国内和国外都有逐年增高的趋势<sup>[8,9]</sup>。四君子汤(Sijunzi decoctum, SJZD)具有调节胃肠运动、改善肠道黏膜免疫功能、抗衰老、抗肿瘤、抗消化性溃疡等作用<sup>[10,11]</sup>,但对溃疡性结肠炎的治疗目前尚未见相关实验研究的报道。本研究以SJZD几种常用剂量为参考,观察三种不同剂量SJZD对UC大鼠的治疗效果,并初步探讨作用机制及对GABA受体表达的影响。

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 成年♂Wistar大鼠40只,体质量250 g±10 g, SPF级,由湖北省实验动物研究中心提供(动物中心许可证号为SCXK2008-005,动物合格证号为00003033);硫酸葡聚糖(dextran sulphate sodium, DSS)购自上海西宝生物科技有限公司;四君子汤以人参、白术、茯苓、甘草按照体质量比10:9:9:6配方而成;GABA<sub>A</sub>受体和GABA<sub>B</sub>受体由Sigma公司提供;免疫组织化学SP试剂盒、DAB显色试剂盒购自福州迈新生物制品有限公司;白介素-1β(interleukin-1β, IL-1β)、IL-4 ELISA试剂盒购自南京建成生物工程研究所。

### 1.2 方法

**1.2.1 分组与给药:** 40只大鼠随机分为5组:正常组、模型组、SJZD低剂量组、SJZD中剂量组、SJZD高剂量组,每组各8只。正常组自由饮用蒸馏水,其余各组先自由饮用含3%DSS的蒸馏水7 d诱导建立大鼠溃疡性结肠炎模型,7 d后正常组及模型组每天给予生理盐水5 mL灌胃, SJZD低、中、高剂量组分别以5.0、10.0、30.0 g/kg灌胃治疗,1次/d,连续2 wk。

**1.2.2 血清IL-1β、IL-4含量测定:** 治疗2 wk后乙醚麻醉,颈动脉取血,按ELISA试剂盒说明书操作检测血清IL-1β、IL-4含量,结果用ng/L表示。

**1.2.3 大鼠疾病活动指数(disease active index, DAI)评分及结肠组织损伤程度(colon macroscopic damage index, CMDI)评分:** 所有大鼠实验过程中密切监测体质量和大便性状,按照标准<sup>[12]</sup>,进行DAI评分(表1)。乙醚麻醉,颈动脉取血完毕立刻开腹,全取结肠,沿结肠系膜剪开肠腔,寻找组织水肿、溃疡病灶处剪取长2 cm及2 mm肠段2段,其中

表 1 DAI评分标准

分数	体质量下降(%)	大便性状	便血
0	无	正常	正常
1	1-5		
2	6-10	松散	潜血阳性
3	11-15		
4	>15	腹泻	肉眼血便

DAI: 疾病活动指数。

表 2 CMDI评分标准

分数	肉眼观察结肠特征
0	无损伤
1	黏膜充血、水肿,未出现黏膜糜烂或溃疡
2	黏膜充血、水肿、黏膜粗糙,轻度糜烂或肠粘连
3	黏膜高度充血、水肿、中度糜烂,有溃疡形成,但溃疡直径<1 cm
4	包含3分病变,且溃疡直径≥1 cm,或全肠壁坏死

CMDI: 结肠组织损伤程度。

2 mm肠管经4%中性甲醛(分析纯甲醛110 mL、无水磷酸氢二钠16 g、磷酸二氢钠4 g、加纯化水至1000 mL)固定,梯度乙醇脱水,常规石蜡包埋后切片行HE染色,参考标准<sup>[13]</sup>,CMDI评分(表2)。

**1.2.4 结肠组织GABA<sub>A</sub>受体和GABA<sub>B</sub>受体免疫组织化学测定:** 石蜡切片按照SP试剂盒说明书进行免疫组织化学染色,以PBS代替一抗作阴性对照, DAB显色,苏木素衬染,中性树胶封固。ImagePro Plus 6.0医学图像分析系统(Media Cybernetics, USA)光镜下(×400)分析免疫组织化学切片,对各切片中各抗体不透光率密度(A)半定量分析,以A值代表染色强度, A值越大,染色强度越大。所得数据采取mean±SD表示。

**1.2.5 大鼠结肠组织超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)、丙二醛(malondialdehyde, MDA)含量测定:** 溃疡病灶处剪取长2 cm肠管入液氮速冻,冰浴研磨成10%组织匀浆, -70℃冻存,后采用黄嘌呤氧化酶法测定SOD含量, TBA法测定MDA含量。

**统计学处理** 各组间数据采取t检验分析,应用SPSS13.0软件进行统计分析,各项数据采取mean±SD表示, P<0.05为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 四君子汤对大鼠血清IL-1β、IL-4含量的影**

表 3 四君子汤对大鼠血清IL-1 $\beta$ 、IL-4水平的影响 ( $n=8$ , mean  $\pm$  SD)

分组	剂量(g/kg)	IL-1 $\beta$ (ng/L)	IL-4(ng/L)
正常组	—	73.169 $\pm$ 12.655	132.524 $\pm$ 11.825
模型组	—	152.087 $\pm$ 13.477 <sup>b</sup>	78.354 $\pm$ 14.263 <sup>b</sup>
SJZD低剂量组	5	149.865 $\pm$ 11.738 <sup>a</sup>	83.735 $\pm$ 16.971 <sup>a</sup>
SJZD中剂量组	10	116.372 $\pm$ 9.218 <sup>ac</sup>	107.566 $\pm$ 13.743 <sup>ac</sup>
SJZD高剂量组	30	95.654 $\pm$ 12.291 <sup>ac</sup>	122.526 $\pm$ 11.582 <sup>ac</sup>

<sup>a</sup> $P<0.05$ , <sup>b</sup> $P<0.01$  vs 正常组; <sup>c</sup> $P<0.05$  vs 模型组. SJZD: 四君子汤; IL: 白介素.

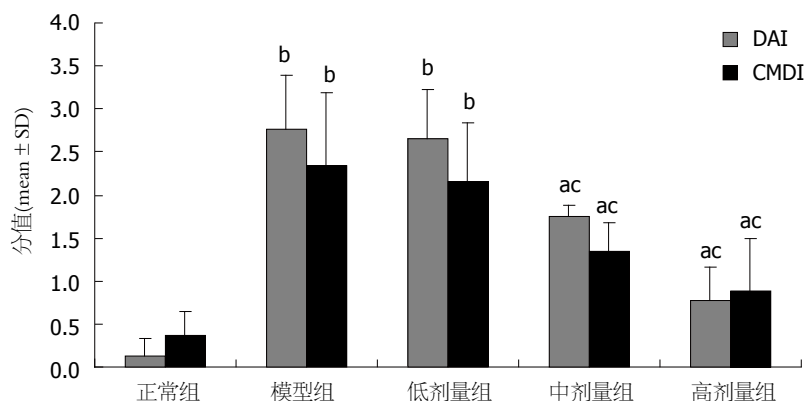


图 1 四君子汤对大鼠DAI和CMDI的影响. <sup>a</sup> $P<0.05$ , <sup>b</sup> $P<0.01$  vs 正常组; <sup>c</sup> $P<0.05$  vs 模型组. DAI: 疾病活动指数; CMDI: 结肠损伤程度评分.

响 与正常组比较, 模型组IL-1 $\beta$ 水平显著升高( $P<0.01$ ), SJZD低、中、高剂量组IL-1 $\beta$ 水平亦升高( $P<0.05$ ), 与模型组比较, SJZD中、高剂量组IL-1 $\beta$ 水平降低( $P<0.05$ ), SJZD低剂量组与模型组比较差异无统计学意义( $P>0.05$ ). 与正常组比较, 模型组IL-4含量显著降低( $P<0.01$ ), SJZD低、中、高剂量组亦降低( $P<0.05$ ). 与模型组比较, SJZD中、高剂量组IL-4水平升高( $P<0.05$ ), 低剂量组IL-4水平升高不明显( $P>0.05$ )(表3).

2.2 四君子汤对大鼠结肠组织匀浆中SOD和MDA的影响 与正常组比较, 模型组大鼠结肠匀浆中SOD活力显著降低( $P<0.01$ ), SJZD低剂量组亦降低( $P<0.05$ ), SJZD中、高剂量组SOD活力差异无统计学意义( $P>0.05$ ); 与模型组比较, SJZD低剂量组SOD活力升高( $P<0.05$ ), SJZD中、高剂量组SOD活力则显著升高( $P<0.01$ ). 与正常组比较, 模型组大鼠结肠匀浆中MDA显著升高( $P<0.01$ ), SJZD低剂量组亦升高( $P<0.05$ ), 中、高剂量组MDA差异无统计学意义( $P>0.05$ ); 与模型组比较, SJZD低剂量组MDA降低( $P<0.05$ ), 中、高剂量组MDA显著降低( $P<0.01$ )(表4).

2.3 四君子汤对大鼠结肠DAI和CMDI的影响 正常组大鼠如常活动, 饮食、体质量、排便情况

均无异常. 结肠黏膜光滑无黏连, 镜下黏膜完整, 未见糜烂及溃疡. 其余各组摄入3%DSS后, 当日即可观察到大鼠精神萎靡, 毛发蓬松, 第5天, 均可见到大便性状改变, 为暗黄色稀便或半稀便, 潜血阳性, 到第7天, 出现明显肉眼血便, 匍匐不动, 进食减少, 体质量下降. 模型组镜下见结肠黏膜充血水肿, 病灶可见溃疡形成. 溃疡面上皮已缺失, 上皮下层及肌层破坏, 炎性细胞浸润, 肉芽组织形成. SJZD低剂量组上皮修复不佳, 病灶处依然充血水肿, 有溃疡形成, 炎性细胞浸润. SJZD中、高剂量组大鼠给药7 d症状有不同程度缓解, 饮食、体质量均有所恢复, 便血例数也明显减少, 2 wk后, 黏液血便明显减轻, 粪便已成形, 镜下见溃疡愈合, 充血水肿明显减轻, 上皮层修复. 与正常组比较, 模型组、SJZD低剂量组DAI及CMDI显著高于正常组( $P<0.01$ ), SJZD中、高剂量组亦显著增高( $P<0.05$ ). 与模型组比较, SJZD中、高剂量组DAI及CMDI显著降低( $P<0.05$ ). SJZD低剂量组与模型组比较, 差异无统计学意义( $P>0.05$ ), 各组DAI及CMDI变化如图1, 组织形态改变如图2.

2.4 GABA<sub>A</sub>受体和GABA<sub>B</sub>受体的免疫组织化学表达 正常组大鼠结肠上皮GABA<sub>A</sub>受体和

#### ■创新盘点

本研究首次观察到在UC病程发展过程中GABA受体表达的不同变化, 发现GABA主要是通过GABA<sub>A</sub>受体介导细胞内钙离子浓度升高, 诱导细胞膜去极化, 抑制DNA合成, 从而降低UC上皮细胞的修复性增殖活性; 并首次应用传统中药制剂进行干预, 发现SJZD可以明显改善DSS诱导的UC大鼠的炎症反应, 其作用机制可能与改善抗氧化自由基以及改变细胞因子水平有关, 并能明显影响GABA<sub>A</sub>受体表达水平.

### ■应用要点

课题研究以硫酸葡聚糖5000(DSS)诱导大鼠UC动物模型,按照不同剂量(5.0、10.0、30.0 g/kg)灌胃给予SJZD,观察细胞因子水平抗氧化自由基水平的变化,探讨不同药物剂量下UC结肠组织的病理改变和GABA受体表达差异,以期对以UC等炎性肠道疾病的防治提供科学依据。

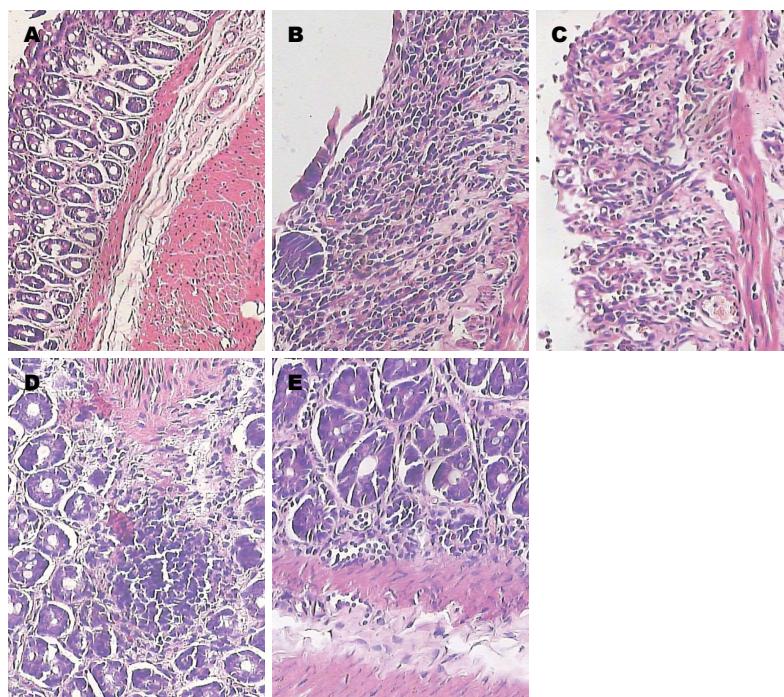


图2 结肠组织病理学改变(HE × 400). A: 正常组; B: 模型组; C: 低剂量组; D: 中剂量组; E: 高剂量组。

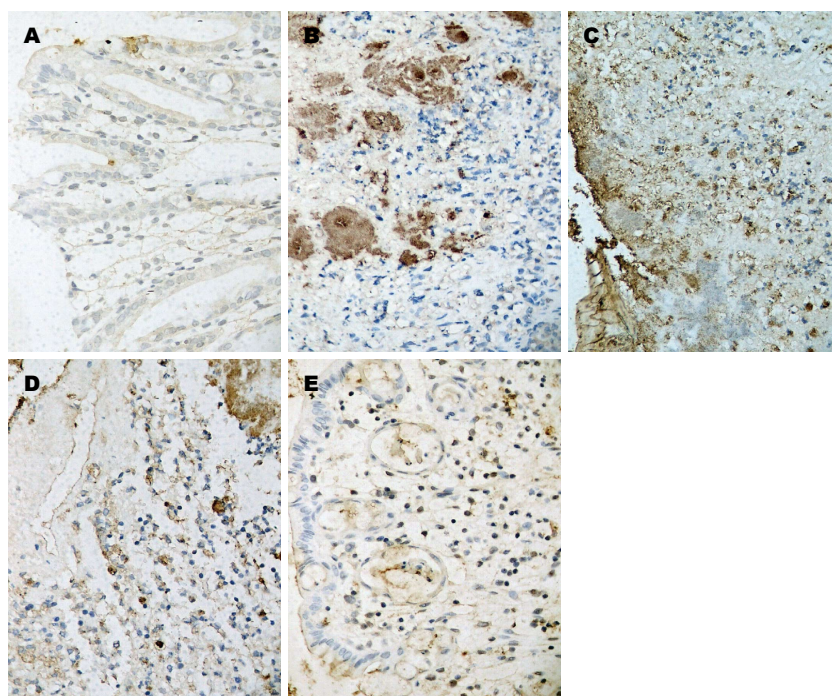


图3 结肠组织GABA<sub>A</sub>受体的表达(SP × 400). A: 正常组; B: 模型组; C: 低剂量组; D: 中剂量组; E: 高剂量组. GABA:  $\gamma$ -氨基丁酸。

GABA<sub>B</sub>受体免疫阳性反应主要定位于腔面顶部和隐窝上皮细胞的胞质,呈零星表达,棕黄色,此外肌层中肌间神经丛的神经纤维亦可涉及。与正常组比较,模型组溃疡面上皮脱失,GABA<sub>A</sub>受体免疫阳性反应主要定位于附近残存的腺上皮细胞胞质以及肉芽组织的间质细胞胞质中,

此外肌层中肌间神经丛的神经纤维亦可涉及,其表达明显增强, $A$ 值明显升高( $P < 0.01$ ),GABA<sub>B</sub>受体表达依然零星,与正常组差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。SJZD低、中、高剂量组GABA<sub>A</sub>受体表达与正常组比较亦明显升高, $A$ 值升高明显( $P < 0.05$ )(图3)。与模型组比较,SJZD中、高剂量

表 4 四君子汤对大鼠结肠组织匀浆中SOD和MDA的影响 ( $n = 8$ , mean  $\pm$  SD)

分组	剂量(g/kg)	SOD(U/mg)	MDA( $\mu$ mol/g)
正常组	—	146.347 $\pm$ 22.162	16.741 $\pm$ 2.075
模型组	—	69.843 $\pm$ 12.386 <sup>b</sup>	40.482 $\pm$ 5.261 <sup>b</sup>
SJZD低剂量组	5	88.483 $\pm$ 13.567 <sup>ac</sup>	26.331 $\pm$ 10.583 <sup>ac</sup>
SJZD中剂量组	10	121.253 $\pm$ 22.374 <sup>ac</sup>	19.572 $\pm$ 3.086 <sup>d</sup>
SJZD高剂量组	30	135.472 $\pm$ 21.256 <sup>ac</sup>	21.534 $\pm$ 2.435 <sup>d</sup>

<sup>a</sup> $P < 0.05$ , <sup>b</sup> $P < 0.01$  vs 正常组; <sup>c</sup> $P < 0.05$ , <sup>d</sup> $P < 0.01$  vs 模型组. SJZD: 四君子汤; SOD: 超氧化物歧化酶; MDA: 丙二醛.

## ■同行评价

本文对于阐明中药SJZD对UC的治疗作用有较高价值, 具有较高的临床指导意义.

表 5 四君子汤对大鼠结肠GABA<sub>A</sub>受体和GABA<sub>B</sub>受体表达的4值的影响 ( $n = 8$ , mean  $\pm$  SD)

分组	受体表达4值	
	GABA <sub>A</sub> 受体	GABA <sub>B</sub> 受体
正常组	135.213 $\pm$ 11.275	150.693 $\pm$ 13.633
模型组	246.321 $\pm$ 16.352 <sup>b</sup>	144.263 $\pm$ 15.293
SJZD低剂量组	217.624 $\pm$ 11.771 <sup>ac</sup>	148.335 $\pm$ 16.344
SJZD中剂量组	185.363 $\pm$ 14.551 <sup>ac</sup>	161.371 $\pm$ 13.282
SJZD高剂量组	166.334 $\pm$ 13.374 <sup>ac</sup>	160.561 $\pm$ 11.623

<sup>a</sup> $P < 0.05$ , <sup>b</sup> $P < 0.01$  vs 正常组; <sup>c</sup> $P < 0.05$  vs 模型组. GABA:  $\gamma$ -氨基丁酸; SJZD: 四君子汤.

组GABA<sub>A</sub>受体表达4值显著降低( $P < 0.05$ ) SJZD低剂量组GABA<sub>A</sub>受体表达4值与模型组比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ ), GABA<sub>B</sub>受体在各实验组中均呈零星表达, 各组表达均无统计学意义( $P > 0.05$ )(表5).

### 3 讨论

以DSS造模的方法是化学药物诱导建立实验性UC模型的常用方法之一, 其他能够诱导建立UC模型的常见药物还有乙酸<sup>[14]</sup>、恶唑酮<sup>[15]</sup>和2,4,6-三硝基苯磺酸(TNBS)<sup>[16]</sup>等. DSS是由蔗糖合成的硫酸盐形式结合形成的脂多糖, 可通过抑制肠道上皮细胞增生, 破坏肠道黏膜屏障功能, 进而使肠道免疫功能紊乱, 菌群失调, 导致UC的形成<sup>[17,18]</sup>. 实验操作简单方便, 成功率高. 本实验以DSS诱导建立UC模型, 产生的临床症状与UC相同, DAI指数较正常组明显升高, 且结肠大体病变与镜下形态改变均与人类UC类似, CMDI指数较正常组亦明显增高. SJZD能有效下调DAI和CMDI指数, 说明SJZD治疗能有效患者UC临床症状, 减轻结肠黏膜损伤.

在大量的关于IBD的探讨中, 各种调节免

疫的细胞因子都不可避免的涉及其中, 他们不但能够驱动中性粒细胞和巨噬细胞的炎性浸润, 还参与介导了肠道黏膜免疫的异常和的黏膜损伤<sup>[19,20]</sup>. IL-1由单核巨噬细胞产生, 可以对中性粒细胞产生趋化作用, IL-1 $\beta$ 是其分泌形式, IL-1 $\beta$ 水平升高会引起肿瘤坏死因子- $\alpha$ (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )等致炎因子水平增高加重炎症反应, 被公认为是能够介导UC发病的主要细胞因子<sup>[21]</sup>. IL-4是CD4<sup>+</sup> T细胞来源的细胞因子, 可通过激活STAT6途径, 诱导CD4细胞向Th2细胞表型分化, 进而产生IgE等抗体介导超敏反应和体液免疫<sup>[22]</sup>. IL-4不仅可抑制单核巨噬细胞产生IL-1 $\beta$ 和TNF- $\alpha$ , 抑制前列腺素E<sub>2</sub>和IL-8产生, 抑制单核巨噬细胞活化后的氧自由基的分泌, 还能通过诱导IL-1 $\alpha$ 产生, 提高IL-1 $\alpha$ /IL-1 $\beta$ 比例, 从而发挥其抑炎作用<sup>[23,24]</sup>. 在本实验中, 模型组相较于正常组大鼠, 其血清IL-1 $\beta$ 水平明显升高而IL-4明显下降, 但SJZD治疗能有效的下调IL-1 $\beta$ , 上调IL-4, 通过调节免疫, 达到抗炎的效果, 并在实验范围内, 随剂量增加, 效应随之增强.

已有临床研究<sup>[25,26]</sup>资料表明, UC患者结肠抗氧化系统缺陷, 氧自由基代谢障碍, 大量的自由基残存能加重炎性反应, 损伤自身, 抗氧化治疗能有效的防治结肠黏膜的损伤. 在本实验中, 模型组相较于正常组大鼠, 结肠匀浆中SOD活力显著降低, MDA显著升高, 符合临床UC研究资料; 而SJZD治疗能有效逆转这种变化, 并在实验范围内, 随剂量增加, 效应增强, 说明SJZD具有一定程度的抗自由基损伤的作用.

GABA在脑内由谷氨酸脱羧经由GABA旁路生成, 构型灵活多变, 以两性离子的形式存在, 可与多种受体结合发挥多种生理功能, 其受体主要可分为两类: 即GABA<sub>A</sub>受体和GABA<sub>B</sub>

受体<sup>[27]</sup>。GABA不仅是大脑中主要的抑制性神经递质,还对中枢神经系统以外的多种组织的形态发生及成熟起重要作用<sup>[3]</sup>。GABA不仅能通过GABA<sub>A</sub>受体影响肝细胞的再生活性<sup>[28]</sup>,还能影响前列腺癌以及结肠癌细胞的增殖活性<sup>[29,30]</sup>。GABA<sub>B</sub>受体则主要在上皮细胞的恶性转化、浸润及转移的过程中起作用<sup>[30,31]</sup>,亦可在GABA诱导肿瘤细胞凋亡过程中起到重要作用<sup>[32]</sup>。在本试验中,可以观察到GABA<sub>A</sub>受体和GABA<sub>B</sub>免疫阳性反应主要定位于腔面顶部和隐窝上皮细胞的胞质中,呈棕黄色零星表达。在UC模型中,GABA<sub>A</sub>受体免疫阳性反应主要定位于附近残存的腺上皮细胞胞质以及肉芽组织的间质细胞胞质中,此外肌层中肌间神经丛的神经纤维亦可涉及,亦与相关报道吻合,在UC模型中,GABA<sub>A</sub>受体表达增强,GABA<sub>B</sub>的表达却未明显增强的情况,可能说明GABA主要是通过GABA<sub>A</sub>受体介导细胞内钙离子浓度升高,诱导细胞膜去极化,抑制DNA合成,从而降低UC上皮细胞的修复性增殖活性。SJZD治疗后,上皮细胞修复,GABA<sub>A</sub>受体表达明显减少,说明SJZD可以有效治疗UC,降低炎症反应,从而辅助上皮细胞的修复。

总之,四君子汤可以明显改善DSS诱导的溃疡性结肠炎大鼠的炎症反应,其作用机制可能与改善抗氧化自由基以及改变细胞因子水平有关;GABA主要通过其GABA<sub>A</sub>受体参与溃疡性结肠炎的病理生理过程,四君子汤可明显影响GABA<sub>A</sub>受体表达水平。

#### 4 参考文献

- Watanabe M, Maemura K, Kanbara K, Tamayama T, Hayasaki H. GABA and GABA receptors in the central nervous system and other organs. *Int Rev Cytol* 2002; 213: 1-47 [PMID: 11837891]
- Seifi M, Brown JF, Mills J, Bhandari P, Belelli D, Lambert JJ, Rudolph U, Swinny JD. Molecular and functional diversity of GABA-A receptors in the enteric nervous system of the mouse colon. *J Neurosci* 2014; 34: 10361-10378 [PMID: 25080596 DOI: 10.1523/JNEUROSCI.0441-14.2014]
- Wang FY, Zhu RM, Maemura K, Hirata I, Katsu K, Watanabe M. Expression of gamma-aminobutyric acid and glutamic acid decarboxylases in rat descending colon and their relation to epithelial differentiation. *Chin J Dig Dis* 2006; 7: 103-108 [PMID: 16643338]
- Tamayama T, Maemura K, Kanbara K, Hayasaki H, Yabumoto Y, Yuasa M, Watanabe M. Expression of GABA(A) and GABA(B) receptors in rat growth plate chondrocytes: activation of the GABA receptors promotes proliferation of mouse chondrogenic ATDC5 cells. *Mol Cell Biochem* 2005; 273: 117-126 [PMID: 16013446]
- Hisamatsu T, Kanai T, Mikami Y, Yoneno K, Matsuo K, Hibi T. Immune aspects of the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Pharmacol Ther* 2013; 137: 283-297 [PMID: 23103332 DOI: 10.1016/j.pharmthera.2012.10.008]
- 陈治水, 陈宁. 溃疡性结肠炎中西医结合研究新进展. *中国中西医结合杂志* 2012; 32: 437-442
- Seo GS, Chae SC. Biological therapy for ulcerative colitis: An update. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 13234-13238 [PMID: 25309060 DOI: 10.3748/wjg.v20.i37]
- Jiang XL, Cui HF. An analysis of 10218 ulcerative colitis cases in China. *World J Gastroenterol* 2002; 8: 158-161 [PMID: 11833094]
- Park SJ, Kim WH, Cheon JH. Clinical characteristics and treatment of inflammatory bowel disease: a comparison of Eastern and Western perspectives. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 11525-11537 [PMID: 25206259 DOI: 10.3748/wjg.v20.i33.11525]
- 叶富强, 陈蔚文. 四君子汤对胃肠道作用的药理研究. *时珍国医国药* 2005; 16: 73-74
- 梁华, 朱明雪, 孙燕佩, 王晓璐, 徐静. 四君子汤、四物汤的免疫调节作用研究进展. *中医药信息* 2012; 29: 136-137
- Wang X, Yang J, Cao Q, Tang J. Therapeutic efficacy and mechanism of water-soluble extracts of Banxiaixixin decoction on BALB/c mice with oxazolone-induced colitis. *Exp Ther Med* 2014; 8: 1201-1204 [PMID: 25187824 DOI: 10.3892/etm.2014.1890]
- Myers KJ, Murthy S, Flanagan A, Witchell DR, Butler M, Murray S, Siwkowski A, Goodfellow D, Madsen K, Baker B. Antisense oligonucleotide blockade of tumor necrosis factor-alpha in two murine models of colitis. *J Pharmacol Exp Ther* 2003; 304: 411-424 [PMID: 12490618 DOI: 10.1124/jpet.102.040329]
- Minaiyan M, Ghassemi-Dehkordi N, Mahzouni P, Ahmadi NS. Anti-inflammatory effect of Helichrysum oligocephalum DC extract on acetic acid - Induced acute colitis in rats. *Adv Biomed Res* 2014; 3: 87 [PMID: 24761395 DOI: 10.4103/2277-9175.128000]
- Kaneko A, Kono T, Miura N, Tsuchiya N, Yamamoto M. Preventive Effect of TU-100 on a Type-2 Model of Colitis in Mice: Possible Involvement of Enhancing Adrenomedullin in Intestinal Epithelial Cells. *Gastroenterol Res Pract* 2013; 2013: 384057 [PMID: 24348533 DOI: 10.1155/2013/384057]
- Motavallian A, Minaiyan M, Rabbani M, Andalib S, Mahzouni P. Involvement of 5HT3 Receptors in Anti-Inflammatory Effects of Tropisetron on Experimental TNBS-Induced Colitis in Rat. *Bioimpacts* 2013; 3: 169-176 [PMID: 24455480 DOI: 10.5681/bi.2013.021]
- Okayama M, Tsubouchi R, Nishio H, Kato S, Takeuchi K. Protective effect of intra-rectal administration of rebamipide on dextran sulfate sodium-induced rat colitis. *Digestion* 2004; 70: 240-249 [PMID: 15687726]
- Randhawa PK, Singh K, Singh N, Jaggi AS. A review on chemical-induced inflammatory bowel disease models in rodents. *Korean J Physiol Pharmacol* 2014; 18: 279-288 [PMID: 25177159 DOI: 10.4196/kjpp.2014.18.4.279]
- Aleisa AM, Al-Rejaie SS, Abuhashish HM, Ola MS, Parmar MY, Ahmed MM. Pretreatment of *Gymnema sylvestre* revealed the protection against acetic acid-induced ulcerative colitis in rats. *BMC Complement*

- ment Altern Med 2014; 14: 49 [PMID: 24507431 DOI: 10.1186/1472-6882-14-49]
- 20 Wirtz S, Neurath MF. Animal models of intestinal inflammation: new insights into the molecular pathogenesis and immunotherapy of inflammatory bowel disease. *Int J Colorectal Dis* 2000; 15: 144-160 [PMID: 10954186 DOI: 10.1007/s003840000227]
- 21 Al-Rejaie SS, Abuhashish HM, Al-Enazi MM, Al-Assaf AH, Parmar MY, Ahmed MM. Protective effect of naringenin on acetic acid-induced ulcerative colitis in rats. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 5633-5644 [PMID: 24039355 DOI: 10.3748/wjg.v19.i34.5633]
- 22 Roberts-Thomson IC, Fon J, Uylaki W, Cummins AG, Barry S. Cells, cytokines and inflammatory bowel disease: a clinical perspective. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2011; 5: 703-716 [PMID: 22017698 DOI: 10.1586/egh.11.74]
- 23 Peng X, Li X, Wang W, Li N, Ma J, Shen S. [Expression of Th1/Th2 inflammatory cytokines in rat treatment model of ulcerative colitis]. *Zhongnan Daxue Xuebao Yixueban* 2013; 38: 1020-1028 [PMID: 24164885 DOI: 10.3969/j.issn.1672-7347.2013.10.008]
- 24 Múzes G, Molnár B, Tulassay Z, Sipos F. Changes of the cytokine profile in inflammatory bowel diseases. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 5848-5861 [PMID: 23139600 DOI: 10.3748/wjg.v18.i41.5848]
- 25 Dagli U, Balk M, Yücel D, Ulker A, Over H, Saydam G, Sahin B. The role of reactive oxygen metabolites in ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 1997; 3: 260-264 [PMID: 23282872]
- 26 Dryden GW, Deaciuc I, Arteel G, McClain CJ. Clinical implications of oxidative stress and antioxidant therapy. *Curr Gastroenterol Rep* 2005; 7: 308-316 [PMID: 16042916]
- 27 赵华颖, 章劲夫.  $\gamma$ -氨基丁酸及其受体的研究进展. *中华临床医师杂志(电子版)* 2012; 6: 4026-4028
- 28 Kaita KD, Assy N, Gauthier T, Zhang M, Meyers AF, Minuk GY. The beneficial effects of ciprofloxacin on survival and hepatic regenerative activity in a rat model of fulminant hepatic failure. *Hepatology* 1998; 27: 533-536 [PMID: 9462654]
- 29 Miao Y, Zhang Y, Wan H, Chen L, Wang F. GABA-receptor agonist, propofol inhibits invasion of colon carcinoma cells. *Biomed Pharmacother* 2010; 64: 583-588 [PMID: 20888181 DOI: 10.1016/j.biopha.2010.03.006]
- 30 Abdul M, Mccray SD, Hoosein NM. Expression of gamma-aminobutyric acid receptor (subtype A) in prostate cancer. *Acta Oncol* 2008; 47: 1546-1550 [PMID: 18607852 DOI: 10.1080/02841860801961265]
- 31 朱人敏, 秦苏堤, 汪芳裕, 何小平, 王震凯, 许文安, 金鑫鑫, 王琳. 人胃癌组织中 $\gamma$ -氨基丁酸含量及其受体和谷氨酸脱羧酶的表达. *中华消化杂志* 2005; 25: 684-685
- 32 Tian H, Wu JX, Shan FX, Zhang SN, Cheng Q, Zheng JN, Pei DS. Gamma-Aminobutyric Acid Induces Tumor Cells Apoptosis via GABABR1  $\beta$ -Arrestins-JNKs Signaling Module. *Cell Biochem Biophys* 2014 Sep 19. [Epub ahead of print][PMID: 25234615 DOI: 10.1007/s12013-014-0247-3]

编辑 郭鹏 电编 闫晋利



## 幽门螺杆菌感染与原发性肝癌发生发展的关系

石玲, 刘立义, 龚敏勇, 王志, 左宏波, 刘爱群

### ■背景资料

尽管原发性肝癌(primary hepatic carcinoma, PHC)与乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染密切相关, 但仍有少部分病因不明。国内外众多研究发现PHC与肝螺杆菌关系密切, 而其16S rRNA基因与幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)存在非常高的同源性, 有些可达100%, 有研究甚至在肝脏组织中直接找到*H. pylori*的存在。由此引发思考,*H. pylori*与PHC是否存在某种相关性? 进行了一项回顾性分析。

石玲, 龚敏勇, 王志, 左宏波, 九江市第一人民医院肿瘤内科  
江西省九江市 332000

刘立义, 刘爱群, 广西医科大学附属肿瘤医院内镜室 广西壮族自治区南宁市 530021

石玲, 主要从事消化系肿瘤的临床与基础研究。

作者贡献分布: 石玲与刘立义对此文所作贡献均等; 本课题由石玲、刘立义及刘爱群设计; 研究过程由石玲、刘立义及刘爱群操作完成; 数据分析由石玲、刘立义及刘爱群完成; 由龚敏勇、王志及左宏波审核数据; 本文写作由石玲与刘立义完成。

通讯作者: 刘立义, 教授, 主任医师, 530021, 广西壮族自治区南宁市青秀区双拥路22号, 广西医科大学附属肿瘤医院内镜室。liuliyi008@126.com

收稿日期: 2014-05-25 修回日期: 2014-06-14

接受日期: 2014-07-24 在线出版日期: 2014-12-08

### Relationship between *Helicobacter pylori* infection and primary hepatic carcinoma

Ling Shi, Li-Yi Liu, Min-Yong Gong, Zhi Wang, Hong-Bo Zuo, Ai-Qun Liu

Ling Shi, Min-Yong Gong, Zhi Wang, Hong-Bo Zuo, Department of Oncology, the First People's Hospital of Jiujiang, Jiujiang 332000, Jiangxi Province, China

Li-Yi Liu, Ai-Qun Liu, Department of Endoscopy, Affiliated Tumor Hospital of Guangxi Medical University, Nanning 530021, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Correspondence to: Li-Yi Liu, Professor, Chief Physician, Department of Endoscopy, Affiliated Tumor Hospital of Guangxi Medical University, 22 Shuangyong Road, Qingxiu District, Nanning 530021, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China. liuliyi008@126.com

Received: 2014-05-25 Revised: 2014-06-14

Accepted: 2014-07-24 Published online: 2014-12-08

### Abstract

**AIM:** To investigate the relationship between *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) infection and primary hepatic carcinoma.

**METHODS:** Clinical data for patients who were newly diagnosed with primary hepatic carcinoma and patients with non-cancer diseases treated at Guangxi Medical University Cancer Hospital from March 2010 to October 2013 were retrospectively analyzed to assess the relationship between *H. pylori* infection and primary hepatic carcinoma. Patients with primary hepatic carcinoma were further divided into two groups, one undergoing detection of HBV DNA

copy number and *H. pylori* <sup>14</sup>C-UBT, and the other undergoing the determination of alpha-fetal protein (AFP) concentrations and *H. pylori* <sup>14</sup>C-UBT. The relationship among <sup>14</sup>C-UBT value, HBV DNA copy number and AFP concentrations were assessed.

**RESULTS:** The positive rate of *H. pylori* infection was significantly higher in primary hepatic carcinoma than in non-cancer diseases, in poorly differentiated primary hepatic carcinoma than in moderately and well differentiated carcinoma, in stage III/IV carcinoma than in stage I/II, in highly invasive carcinoma than in minimally invasive, and in bile duct cell type than in other two types. Gender and age had no significant impact on the positive rate of *H. pylori* infection. <sup>14</sup>C-UBT value was significantly positively correlated with AFP concentrations ( $r = 0.88$ ) and HBV DNA copy number ( $r = 0.657$ ).

**CONCLUSION:** *H. pylori* infection may be associated with the occurrence and development of primary hepatic carcinoma.

© 2014 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

**Key Words:** *Helicobacter pylori*; Primary hepatic carcinoma; Cell differentiation; Histological type; Invasive; Alpha-fetal protein; Hepatitis B virus

Shi L, Liu LY, Gong MY, Wang Z, Zuo HB, Liu AQ. Relationship between *Helicobacter pylori* infection and primary hepatic carcinoma. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(34): 5266-5272 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/5266.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i34.5266>

### 摘要

**目的:** 幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染与原发性肝癌(primary hepatic carcinoma, PHC)的发生发展。

**方法:** 收集2010-03/2013-10广西医科大学附属肿瘤医院首次诊断为PHC患者临床资料及非肿瘤患者临床资料。探讨*H. pylori*与PHC发生

### ■同行评议者

姚登福, 教授, 南通大学附属医院

发展的关系。然后, 再对实验组进行二次收集, 分两组数据, 一组为乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)组, 为同时检测*H. pylori* <sup>14</sup>C-UBT值与HBV DNA拷贝数; 另一组为甲胎蛋白(alpha-fetal protein, AFP)组, 为同时检测同时*H. pylori* <sup>14</sup>C-UBT值与AFP浓度患者。分别研究*H. pylori* <sup>14</sup>C-UBT值与AFP浓度、HBV DNA拷贝数之间的关系, 间接证明*H. pylori*与PHC的相关性。对于计数资料使用 $\chi^2$ 检验, 若为有序资料则用秩和检验; 计量资料, 采用相关分析。

**结果:** PHC患者*H. pylori*阳性率为61.4%, 高于非肿瘤患者28.7%。卡方检验结果示 $\chi^2 = 11.466, P < 0.05$ , 差异有统计学意义。胆管细胞型*H. pylori*的阳性率61.1%, 混合细胞型50%, 肝细胞型38.6%, 以胆管细胞型阳性率最高; 统计结果 $\chi^2 = 5.866, P < 0.05$ , 差异具有统计学意义。高分化28.5%, 中分化39.2%, 低分化48.9%; 分化程度低, 感染率高。平均秩*H. pylori*阳性为124.9, 阴性145.2,  $P < 0.05$ , 故分化程度越低则*H. pylori*感染阳性率越高。分期方面, 分期较早的Ⅰ期14.2%、Ⅱ期10.7%较分期较晚的Ⅲ期41.28%、Ⅳ期48.2%高; 平均秩*H. pylori*阳性为164.9, 阴性为127.6,  $P = 0.00 < 0.05$ 。故分期越晚则*H. pylori*感染阳性率高。高侵袭性患者的阳性率为59.7%; 低侵袭性为26.1%, 卡方检验结果为 $\chi^2 = 21.025, P < 0.05$ , 两者差异有显著性。性别、年龄间差异无统计学意义。*H. pylori* <sup>14</sup>C-UBT值与AFP浓度的相关系数 $r = 0.88, P = 0.00 < 0.05$ ; 而其与HBV DNA拷贝数间的相关系数 $r = 0.657, P = 0.01 < 0.05$ , 两者均呈正相关关系, 差异均有统计学意义。

**结论:** *H. pylori*感染与PHC发生、发展关系较密切。

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有。

**关键词:** 幽门螺杆菌; 原发性肝癌; 细胞分化; 病理组织学分型; 侵袭性; 甲胎蛋白; 乙型肝炎病毒

**核心提示:** 本研究发现原发性肝癌(primary hepatic carcinoma, PHC)侵袭性越高、临床分期较晚、细胞分化程度越低则患者幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染阳性率越高, 且PHC病理分型中胆管细胞型较其他分型与*H. pylori*感染关系更密切。此外, *H. pylori*感染更易受到乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染、引起甲胎蛋白(alpha-fetal protein)升高。故可能为

PHC的一个独立致病因素, 或辅助HBV诱发PHC的发生。

石玲, 刘立义, 龚敬勇, 王志, 左宏波, 刘爱群. 幽门螺杆菌感染与原发性肝癌发生发展的关系. 世界华人消化杂志. 2014; 22(34): 5266-5272 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/5266.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i34.5266>

## 0 引言

在我国80%左右肝癌的发生与乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)长期慢性感染密切相关。但仍有少部分肝癌病因不明。肝螺杆菌(*Helicobacter Hepaticus*, HH)是唯一能引起原发性肝癌(primary hepatic carcinoma, PHC)的螺杆菌<sup>[1-6]</sup>, 而其16S rRNA基因与幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)存在非常高的同源性, 有些几乎达100%, 有研究甚至在肝脏组织中直接找到*H. pylori*的存在。研究者们认为*H. pylori*感染可能为PHC发生的致病因素又或者为伴发感染, 并提出“*H. pylori*感染可能为PHC的另一致病因素”的新理论<sup>[7-9]</sup>。此外, 研究发现乙型肝炎患者感染*H. pylori*的可能性越高, 处于HBV复制期的*H. pylori*感染率达75.6%。*H. pylori*感染在一定程度上可促进HBV的复制<sup>[10]</sup>。我们对*H. pylori* <sup>14</sup>C-UBT值与HBV DNA拷贝数之间的关系进行研究, 进一步探讨*H. pylori*引起PHC可能的机制, 间接证实*H. pylori*影响PHC的发生发展。甲胎蛋白(alpha-fetal protein, AFP)作为PHC早期诊断的肿瘤标志物, 与PHC的关系紧密, 对PHC患者的早期诊断、病情评估及疾病愈合等敏感性较高, 当PHC肿瘤越大, 一般AFP浓度越高<sup>[11]</sup>。因此, 我们推测*H. pylori* <sup>14</sup>C-UBT值是否与AFP浓度、HBV DNA拷贝数之间存在某种相关, 使得*H. pylori*可能作为一种独立或辅助致病因素在肝癌发生发展过程中起桥梁作用或协同作用<sup>[12-14]</sup>。我们通过回顾性分析探讨*H. pylori*与PHC的关系。

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 收集2010-03/2013-10广西医科大学附属肿瘤医院首次诊断为PHC患者及非肿瘤患者临床资料。实验组为首诊为PHC患者共311例, 其中男272例, 女39例, 平均年龄为43岁; 对照组为非恶性肿瘤患者共87例, 其中男46例, 女41例, 平均年龄为38岁。两组性别和年龄差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。再从收集的311例PHC患者中

## ■ 研发前沿

近年来国内外众多研究更倾向从基因、分子生物学或病理学角度对*H. pylori*与PHC关系进行研究。虽然发现两者存在较大相关性, 但*H. pylori*在未来能否如甲胎蛋白(alpha-fetal protein, AFP)那样参与PHC的临床诊断值得进一步探讨。

## ■ 相关报道

本研究参考的文献中,有研究从基因学角度去研究,发现引起肝癌的肝螺杆菌16S rRNA基因与*H. pylori*存在非常高的同源性,可达100%。另有研究直接在肝癌组织切片中找出*H. pylori*更能直接、明确的证实*H. pylori*感染与PHC的相关性。

表 1 幽门螺杆菌感染与原发性肝癌患者年龄、性别

	<i>H. pylori</i> (阳性/阴性)	阳性率(%)	$\chi^2$ 值	P值
年龄(岁)				
<40	34(26)	56.6	0.0739	>0.05
40-50	65(40)	61.9		
>50	92(54)	63.0		
性别				
男	167(105)	61.4	0.000	>0.05
女	24(15)	61.5		

*H. pylori*: 幽门螺杆菌。

又分别收集21例AFP组,即同时检测了*H. pylori*<sup>14</sup>C-UBT值及AFP浓度患者的数据资料及HBV组,即同时检测了*H. pylori*<sup>14</sup>C-UBT值及HBV DNA拷贝数。纳入标准: (1)实验组: 经病理确诊或者两种影像学均支持诊断为HCC患者; (2)对照组: 非肿瘤患者。剔除标准: (1)实验组: 可疑为PHC未能确诊者; 合并有胃十二指肠溃疡; 入住九江市第一人民医院前已行放化疗、肝动脉栓塞灌注等抗癌治疗; 无法获取原始病理或影像学诊断资料; 合并其他恶性肿瘤; 已抗*H. pylori*感染治疗; (2)对照组: 合并有胃十二指肠溃疡患者; 已抗*H. pylori*感染治疗; (3)AFP组剔除AFP>1210 ng/mL的开口资料; HBV组剔除已行抗癌、抗HBV感染治疗的患者。

## 1.2 方法

1.2.1 <sup>14</sup>C呼气实验检: (1)检查前空腹或禁食2 h以后口服2粒<sup>14</sup>C胶囊静待25 min; (2)嘱受试者向CO<sub>2</sub>集气剂瓶内吹气1-3 min,当瓶内液体由紫红色变为无色则停止; (3)向瓶内滴入4.5 mL闪烁液,并在瓶壁标签上写上患者的姓名及编号,盖紧摇匀,置于检测仪上进行<sup>14</sup>C放射性(dpm)测定; (4)当<sup>14</sup>C-UBT检测值≥100 dpm/mmol CO<sub>2</sub>时,为*H. pylori*感染阳性。

1.2.2 AFP及HBV DNA拷贝数定量测定: 抽取空腹血清分别采用化学发光法及酶联免疫吸附法检测AFP浓度及HBV DNA拷贝数,AFP浓度>20 ng/mL,HBV DNA拷贝数>1000 IU/mL为异常。

1.2.3 判断标准: PHC的诊断标准、病理组织分型、临床分期均参照卫生部关于2011年PHC诊疗规范<sup>[15]</sup>。细胞分化程度按Edmondson标准进行划分。侵袭性高低的划分<sup>[16]</sup>为: (1)同一肝叶内肿瘤数目≥2或癌灶旁有多个卫星结节; (2)门脉或

表 2 原发性肝癌患者与非肿瘤患者的幽门螺杆菌感染

	<i>H. pylori</i> (阳性/阴性)	阳性率(%)	$\chi^2$ 值	P值
原发性肝癌	191(120)	61.4	11.466	<0.05
非肿瘤	25(62)	28.7		

*H. pylori*: 幽门螺杆菌。

表 3 幽门螺杆菌感染与原发性肝癌病理组织类型

	<i>H. pylori</i> (阳性/阴性)	阳性率(%)	$\chi^2$ 值	P值
肝细胞型	46/73	38.6	5.866	<0.05
胆管细胞型	22/14	61.1		
混合细胞型	1/1	50.0		

*H. pylori*: 幽门螺杆菌。

肝内外胆管受侵; (3)肿瘤表面包膜不完整或缺如; (4)有远处器官转移或侵及邻近器官; (5)有肝门淋巴结转移。符合其中任意一项即可认为是高侵袭性组,相反若无,则为低侵袭性组。

**统计学处理** 对计数资料使用四格表资料或行乘列表的 $\chi^2$ 检验,若为有序资料,则进行秩和检验。对计量资料,先绘制散点图,若呈直线分布趋势,则行相关分析。符合正态分布,即采用直线相关分析;若不符合正态分布,即采用Spearman秩相关分析。统计运算均采用统计软件SPSS16.0,图片绘制采用Excel 2013。取检验水准 $Q = 0.05$ 。 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

## 2 结果

2.1 一般资料 PHC组311例,其中男272例,女39例;非肿瘤组87例,其中男46例,女41例。AFP组及HBV组分别21例,记录<sup>14</sup>C-UBT值、AFP浓度及HBV DNA拷贝数。

2.2 *H. pylori*感染与PHC患者性别、年龄的关系 虽然>50岁患者*H. pylori*感染阳性率(63.0%)明显高于年龄<40岁患者(56.6%),呈现随年龄增大,阳性率增高的趋势,但差异无统计学意义。男女性别差异无统计学意义(表1)。

2.3 *H. pylori*与PHC的关系 PHC患者*H. pylori*感染的阳性率为61.4%,而非肿瘤患者感染率为28.7%,两者差异有统计学意义,PHC患者*H. pylori*感染感染率明显高于非肿瘤患者。 $\chi^2 = 11.466, P < 0.05$ ,差异有统计学意义(表2)。

表 4 幽门螺杆菌感染与原发性肝癌的细胞分化的关系

分化程度	<i>H. pylori</i> (I)		阳性率(%)	合计	秩次范围	平均秩次	秩和 <i>H. pylori</i>		Z值	P值
	(+)	(-)					(+)	(-)		
低分化	46	48	48.9	94	1-94	47.5	2185	2280	-7.046	<0.05
中分化	60	93	39.2	153	95-247	171	10260	15903		
高分化	6	15	28.5	21	248-268	258	1548	3870		
合计	112	156					13993	22653		

*H. pylori*: 幽门螺杆菌.

表 5 幽门螺杆菌与原发性肝癌侵袭性的关系

侵袭性	<i>H. pylori</i> (阳性/阴性)	阳性率(%)	$\chi^2$ 值	P值
高侵袭性	98/66	59.7	21.025	<0.05
低侵袭性	17/48	26.1		

*H. pylori*: 幽门螺杆菌.

2.4 *H. pylori*与PHC病理组织学分型的关系 PHC的病理组织类型中*H. pylori*感染阳性率在胆管细胞型为61.1%较肝细胞型38.6%明显升高,与混合细胞型50%则差异无统计学意义.因混合细胞型的理论频数 $\leq 1$ ,故使用确切概率法,结果 $\chi^2 = 5.866, P < 0.05$ ,差异有统计学意义(表3).

2.5 *H. pylori*与PHC细胞分化的关系 细胞分化分为高、中、低分化,为等级资料故采用秩和检验统计方法,结果如表4.阳性率方面,低分化为48.9%,中分化39.2%,高分化28.5%,低分化较高分化阳性率高,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ).平均秩计算结果,*H. pylori*阳性为124.9,阴性145.2,分化程度由低到高排列,平均秩越低,则分化程度越低,故有可见分化程度越低则*H. pylori*感染阳性率越高(表4).

2.6 *H. pylori*与肝癌的侵袭性关系 根据PHC的侵袭性判断标准,确定为高侵袭性者164例,*H. pylori*阳性率为59.7%;低侵袭性患者65例,阳性率为26.1%.提示高侵袭性HCC较低侵袭性感染*H. pylori*阳性率高.而 $\chi^2$ 为21.025,  $P < 0.05$ ,差异有统计学意义(表5).

2.7 *H. pylori*与PHC临床分期的关系 PHC临床分期的比较,采用秩和检验方法,结果如表6,  $\chi^2 = -0.496, P < 0.05$ ,差异有统计学意义;计算平均秩,可得*H. pylori*阳性的平均秩为164.9,阴性为127.6.分期由分期较早至分期较晚排列,则平均秩越高分期越晚,故*H. pylori*感染阳性者临床

分期越晚.与*H. pylori*感染的阳性率结果相符合. III期*H. pylori*阳性率为41.28%、IV期阳性率为48.2%较 I 期14.2%、II 期10.7%明显升高,表明肝癌临床分期越晚, *H. pylori*感染率越高(表6).

2.8 *H. pylori*感染 $^{14}\text{C}$ -UBT检测值与HBV DNA拷贝数关系 共有21例病例资料,首先绘制散点如图1A,所有的点基本在同一条直线上,呈相关趋势.因两组数据均为偏态分布,故行Spearman秩相关分析,结果相关系数 $r = 0.657, P = 0.01 < 0.05$ .

2.9 *H. pylori*  $^{14}\text{C}$ -UBT检测值与AFP浓度关系 共21例病例资料,散点图的绘制如图1B,除个别处于直线外,其余点几乎在同一条直线上,两者间呈现较明显相关趋势.然后进一步进行相关性分析,因两组数据均不服从正态分布,故使用Spearman秩相关检验分析,所得结果为,相关系数 $r = 0.88$ ,而 $P = 0.00 < 0.05$ ,提示差异具有统计学意义.

### 3 讨论

引起PHC病因有多种,即便基因型相同且同时合并HBV感染患者,部分患者最终可发展成PHC,而有些却终生不发病.本研究从*H. pylori*入手,发现PHC患者*H. pylori*感染阳性率明显较非肿瘤患者高且差异有统计学意义,表明*H. pylori*感染与PHC的发生有关. *H. pylori*具有肝细胞毒作用引起肝细胞变形、破裂、凋亡<sup>[17,18]</sup>以及肝细胞不典型性增生,最后引发PHC的发生<sup>[19]</sup>.

高侵袭性肝癌患者*H. pylori*感染阳性率较低侵袭性患者高,差异有统计学意义.即高侵袭性PHC患者更易感染*H. pylori*. *H. pylori*高特异性16S rRNA基因在高侵袭性PHC患者检测率更高<sup>[20]</sup>. *H. pylori*与PHC的侵袭性可能存在一定相关性<sup>[21-23]</sup>. *H. pylori*组织中表达与PHC的转移

### ■创新盘点

本研究对*H. pylori*感染与PHC的侵袭性、临床分期、细胞分化、病理分型及其高危因素之间的关系进行研究,成为本文亮点,目前国内对此研究尚缺乏.

## ■应用要点

对PHC的预防与诊治提供新的参考,可对高危人群进行*H. pylori*疫苗注射,从而降低患病率与死亡率。

表 6 幽门螺杆菌感染与原发性肝癌患者分期关系

分期	<i>H. pylori</i> (n)		阳性率(%)	合计	秩次范围	平均秩次	秩和 <i>H. pylori</i>		Z值	P值
	(+)	(-)					(+)	(-)		
I 期	1	6	14.2	7	1-7	4.0	4	24	-0.496	<0.05
II 期	6	50	10.7	56	8-63	35.5	213	1775		
III 期	45	64	41.28	109	64-172	118.0	5310	7552		
IV 期	67	72	48.2	139	110-311	210.5	14103.5	15156		
合计	119	192		311			19630.5	24507		

*H. pylori*: 幽门螺杆菌。

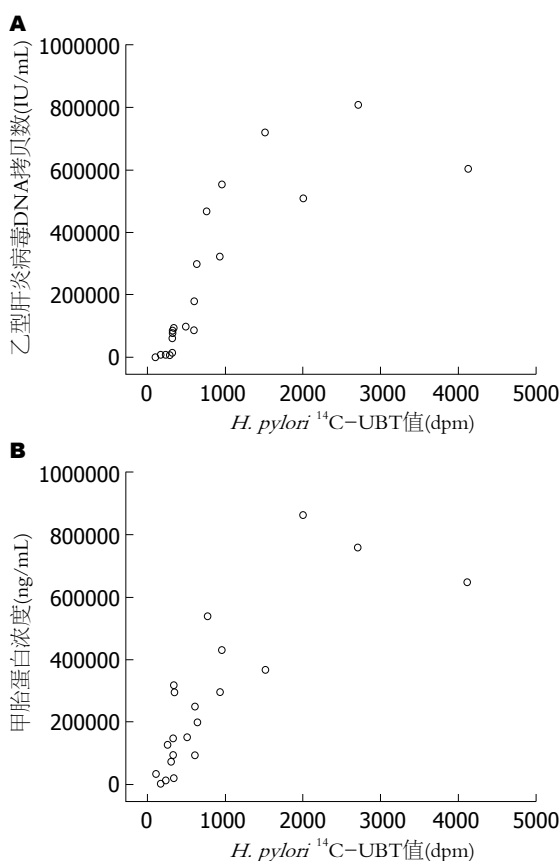


图 1 幽门螺杆菌感染与原发性肝癌危险因素相关性散点图。A: *H. pylori* <sup>14</sup>C-UBT值与乙型肝炎病毒DNA拷贝数关系的散点图; B: *H. pylori* <sup>14</sup>C-UBT值与甲胎蛋白浓度关系的散点图。*H. pylori*: 幽门螺杆菌。

密切相关蛋白Transgelin与Integrin 0.2<sup>[20]</sup>, 而且*H. pylori*自身携带的*cagA*<sup>+</sup>基因能诱导与PHC发生、进展存在很大相关性的HepG2 cyclin D1、PCNA、c-fos mRNA和蛋白质的表达升高<sup>[24-26]</sup>。因此,*H. pylori*通过调节相关蛋白、基因影响*H. pylori*的侵袭转移。关于*H. pylori*与PHC病理组织学分型结果为胆管细胞癌的*H. pylori*阳性率较肝细胞型*H. pylori*感染阳性率明显高, 差别有统计学意义。因胆管细胞型肝癌患者更易引起胆汁淤

积,降低胆道pH值,为*H. pylori*提供适合生长的酸性环境<sup>[27]</sup>。此外,*H. pylori*也易经十二指肠壶腹部逆流至胆管进而侵入肝脏<sup>[10]</sup>。

PHC者阳性率在分期较晚的III期、IV期的高, 差异有统计学意义; 结合平均秩的所得结果提示PHC分期较晚, 则*H. pylori*感染可能性较大。不同细胞分化程度的PHC, 其*H. pylori*感染阳性率有所差别。分化程度低的PHC患者感染*H. pylori*阳性率较高, 且差异有统计学意义, 结合平均秩的所得结果提示细胞分化程度越低, *H. pylori*感染率越高。*H. pylori* <sup>14</sup>C-UBT值与HBV DNA拷贝数的相关系数 $r = 0.657$ , 呈正相关关系, 相关程度较大, 即HBV DNA拷贝数越大, 则*H. pylori* <sup>14</sup>C-UBT值越高。这是因为HBV的泛嗜性, 使他不可以在胃黏膜表面定植还可以定植在肝脏, 引起全身免疫及肝脏的局部抵抗力低下; 损伤肝脏引起肝内胆汁pH降低利于*H. pylori*的定植导致*H. pylori*易感<sup>[27]</sup>。而*H. pylori*感染后也能引起T细胞抑制效应和HBV特异的Th1细胞因子表达下调, 从而引起机体缺乏HBV特异性免疫而难以清除。*H. pylori*与HBV还可能通过诱导白介素(interleukin, IL)-1/IL-6/肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)- $\alpha$ 和细胞间黏附分子(intercellular cell adhesion molecule, ICAM)-1的表达<sup>[28-31]</sup>, 通过免疫途径对引起肝脏的损伤产生协同作用<sup>[32,33]</sup>。*H. pylori*可能与HBV起协同作用诱发PHC的发生<sup>[34]</sup>。*H. pylori*感染与PHC的侵袭进展等有关, 能引起肿块进行性增大; 而AFP浓度高低与肝癌肿块大小呈正相关关系<sup>[35]</sup>。本研究对21例患者的AFP浓度、*H. pylori* <sup>14</sup>C-UBT相关性进行统计分析, 相关系数 $r = 0.88$ , 呈正相关, 呈现*H. pylori* <sup>14</sup>C-UBT值越高则AFP浓度越高趋势。然而, 虽然AFP对PHC的诊断及预后具有重要价

值<sup>[36]</sup>, 但约70%PHC患者血清中AFP检测结果为阳性, 还有30%为阴性或浓度较低<sup>[37]</sup>. 故本研究虽然有统计学意义, 但尚不能确切的认为两者相关性很大.

总之, *H. pylori*感染与PHC的发生及其侵袭转移、病理组织学分型、细胞分化程度密切相关. 而*H. pylori* <sup>14</sup>C-UBT值与AFP浓度、HBV DNA拷贝数呈正相关, 即*H. pylori* <sup>14</sup>C-UBT检测值越高, AFP浓度以及HBV DNA的拷贝数越高, 从而间接证明*H. pylori*与PHC的发生发展密切相关, *H. pylori*可能为PHC的一个独立致病因素, 或者辅助HBV诱发PHC的发生, 但有待更多有力的实验证据支持, 并希望能在未来对PHC的预防、诊治提供新的参考.

**志谢:** 感谢易伟冬和王秋婷在本研究中给予的支持与帮助.

#### 4 参考文献

- Nilsson HO, Taneera J, Castedal M, Glatz E, Olsson R, Wadström T. Identification of *Helicobacter pylori* and other *Helicobacter* species by PCR, hybridization, and partial DNA sequencing in human liver samples from patients with primary sclerosing cholangitis or primary biliary cirrhosis. *J Clin Microbiol* 2000; 38: 1072-1076 [PMID: 10698999]
- Kawaguchi M, Saito T, Ohno H, Midorikawa S, Sanji T, Handa Y, Morita S, Yoshida H, Tsurui M, Misaka R, Hirota T, Saito M, Minami K. Bacteria closely resembling *Helicobacter pylori* detected immunohistologically and genetically in resected gallbladder mucosa. *J Gastroenterol* 1996; 31: 294-298 [PMID: 8680555 DOI: 10.1007/BF02389534]
- Ward JM, Fox JG, Anver MR, Haines DC, George CV, Collins MJ, Gorelick PL, Nagashima K, Gonda MA, Gilden RV. Chronic active hepatitis and associated liver tumors in mice caused by a persistent bacterial infection with a novel *Helicobacter* species. *J Natl Cancer Inst* 1994; 86: 1222-1227 [PMID: 8040890 DOI: 10.1093/jnci/86.16.1222]
- Fox JG, Yan L, Shames B, Campbell J, Murphy JC, Li X. Persistent hepatitis and enterocolitis in germfree mice infected with *Helicobacter hepaticus*. *Infect Immun* 1996; 64: 3673-3681 [PMID: 8751916]
- Singh R, Leuratti C, Josyula S, Sipowicz MA, Diwan BA, Kasprzak KS, Schut HA, Marnett LJ, Anderson LM, Shuker DE. Lobe-specific increases in malondialdehyde DNA adduct formation in the livers of mice following infection with *Helicobacter hepaticus*. *Carcinogenesis* 2001; 22: 1281-1287 [PMID: 11470759 DOI: 10.1093/carcin/22.8.1281]
- Fan XG, Peng XN, Huang Y, Yakoob J, Wang ZM, Chen YP. *Helicobacter* species ribosomal DNA recovered from the liver tissue of chinese patients with primary hepatocellular carcinoma. *Clin Infect Dis* 2002; 35: 1555-1557 [PMID: 12471577 DOI: 10.1086/344770]
- Avenaude P, Marais A, Monteiro L, Le Bail B, Bioulac Sage P, Balabaud C, Mégraud F. Detection of *Helicobacter* species in the liver of patients with and without primary liver carcinoma. *Cancer* 2000; 89: 1431-1439 [PMID: 11013355]
- Nilsson HO, Mulchandani R, Tranberg KG, Stenram U, Wadström T. *Helicobacter* species identified in liver from patients with cholangiocarcinoma and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2001; 120: 323-324 [PMID: 11246512 DOI: 10.1053/gast.2001.21382]
- 黄燕, 范学工, 陈永平, 李宁, 汤立军. 肝癌组织中螺杆菌16S rRNA基因的检测. *世界华人消化杂志* 2002; 10: 877-882
- de Magalhães Queiroz DM, Santos A. Isolation of a *Helicobacter* strain from the human liver. *Gastroenterology* 2001; 121: 1023-1024 [PMID: 11665691 DOI: 10.1053/gast.2001.28574]
- 李玮, 白云, 李云婷, 许素菊. 甲胎蛋白的临床应用及实验室评价. *临床误诊误治* 2007; 20: 97-99
- Fagoonee S, Pellicano R, Rizzetto M, Ponzetto A. The journey from hepatitis to hepatocellular carcinoma. Bridging role of *Helicobacter* species. *Panminerva Med* 2001; 43: 279-282 [PMID: 11677423]
- 季尚玮, 王江滨, 张永贵. 慢性乙型肝炎病毒感染患者血清及肝组织中抗幽门螺杆菌抗体及特异性基因分析. *中华消化杂志* 2009; 29: 505-509
- 季尚玮, 张永贵, 王江滨. 慢性丙型肝炎患者幽门螺杆菌感染及其相关因素分析. *世界华人消化杂志* 2008; 16: 535-539
- 中华人民共和国卫生部. 原发性肝癌诊疗规范(2011年版). *临床肿瘤学杂志* 2011; 16: 929-946
- 陈燕凌, 王小众. 幽门螺杆菌与肝癌相关性及其分子机制的初步研究. 福州市: 福建医科大学, 2007
- 陈仁, 范学工, 李宁, 黄燕, 陈朝晖. *cagA*幽门螺杆菌体外诱导肝细胞凋亡的观察. *中国人兽共患病杂志* 2003; 19: 69-71
- 陈仁, 范学工, 黄燕, 李宁, 陈朝晖. 幽门螺杆菌对肝癌细胞HepG2的体外细胞毒作用. *癌症* 2004; 23: 44-49
- Fukui T, Okazaki K, Tamaki H, Kawasaki K, Matsuura M, Asada M, Nishi T, Uchida K, Iwano M, Ohana M, Hiai H, Chiba T. Immunogenetic analysis of gastric MALT lymphoma-like lesions induced by *Helicobacter pylori* infection in neonatally thymectomized mice. *Lab Invest* 2004; 84: 485-492 [PMID: 14968120 DOI: 10.1038/labinvest.3700056/370062]
- 张福星, 张思宇, 苏国强, 陈燕凌, 林旭. 幽门螺杆菌感染与原发肝癌侵袭转移的关系. *临床肿瘤学杂志* 2010; 15: 123-126
- Lin TT, Yeh CT, Wu CS, Liaw YF. Detection and partial sequence analysis of *Helicobacter pylori* DNA in the bile samples. *Dig Dis Sci* 1995; 40: 2214-2219 [PMID: 7587792 DOI: 10.1007/BF02209009]
- Fox JG, Yan LL, Dewhirst FE, Paster BJ, Shames B, Murphy JC, Hayward A, Belcher JC, Mendes EN. *Helicobacter bilis* sp. nov., a novel *Helicobacter* species isolated from bile, livers, and intestines of aged, inbred mice. *J Clin Microbiol* 1995; 33: 445-454 [PMID: 7536217]
- Stanley J, Linton D, Burnens AP, Dewhirst FE, On SL, Porter A, Owen RJ, Costas M. *Helicobacter pulorum* sp. nov.-genotype and phenotype of a new species isolated from poultry and from human patients with gastroenteritis. *Microbiology* 1994; 140 (Pt 12): 3441-3449 [PMID: 7533595 DOI: 10.1099/13500872-140-12-3441]
- 张艳, 范学工. 幽门螺杆菌对肝细胞的病理作用研究. 长沙: 中南大学, 2004
- Joo M, Kang YK, Kim MR, Lee HK, Jang JJ. Cyclin

#### ■同行评价

本文具有一定指导意义.

- D1 overexpression in hepatocellular carcinoma. *Liver* 2001; 21: 89-95 [PMID: 11318977 DOI: 10.1034/j.1600-0676.2001.021002089.x]
- 26 Yuen MF, Wu PC, Lai VC, Lau JY, Lai CL. Expression of c-Myc, c-Fos, and c-jun in hepatocellular carcinoma. *Cancer* 2001; 91: 106-112 [PMID: 11148566 DOI: 10.1002/1097-0142(20010101)91:1<106::AID-CNCR14>3.0.CO;2-2]
- 27 Myung SJ, Kim MH, Shim KN, Kim YS, Kim EO, Kim HJ, Park ET, Yoo KS, Lim BC, Seo DW, Lee SK, Min YI, Kim JY. Detection of *Helicobacter pylori* DNA in human biliary tree and its association with hepatolithiasis. *Dig Dis Sci* 2000; 45: 1405-1412 [PMID: 10961722 DOI: 10.1023/A:1005572507572]
- 28 Agrawal A, Gupta A, Chandra M, Koowar S. Role of *Helicobacter pylori* infection in the pathogenesis of minimal hepatic encephalopathy and effect of its eradication. *Indian J Gastroenterol* 2011; 30: 29-32 [PMID: 21416318 DOI: 10.1007/s12664-011-0087-7]
- 29 Mishra RR, Tewari M, Shukla HS. *Helicobacter pylori* and pathogenesis of gallbladder cancer. *J Gastroenterol Hepatol* 2011; 26: 260-266 [PMID: 21261714 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2010.06435.x]
- 30 Fox JG, Dewhirst FE, Tully JG, Paster BJ, Yan L, Taylor NS, Collins MJ, Gorelick PL, Ward JM. *Helicobacter hepaticus* sp. nov., a microaerophilic bacterium isolated from livers and intestinal mucosal scrapings from mice. *J Clin Microbiol* 1994; 32: 1238-1245 [PMID: 8051250]
- 31 Bostanoğlu E, Karahan ZC, Bostanoğlu A, Savaş B, Erden E, Kiyan M. Evaluation of the presence of *Helicobacter* species in the biliary system of Turkish patients with cholelithiasis. *Turk J Gastroenterol* 2010; 21: 421-427 [PMID: 21331997]
- 32 Pan CQ, Zhang JX. Natural History and Clinical Consequences of Hepatitis B Virus Infection. *Int J Med Sci* 2005; 2: 36-40 [PMID: 15968338 DOI: 10.7150/ijms.2.36]
- 33 Vandenplas Y. *Helicobacter pylori* infection. *World J Gastroenterol* 2000; 6: 20-31 [PMID: 11819516]
- 34 季尚玮, 王江滨, 张永贵. 慢性乙型肝炎患者幽门螺杆菌感染状况分析. *中国实验诊断学* 2008; 12: 479-481
- 35 中国抗癌协会专家委员会. 原发性肝癌的诊断标准. *中华肝脏病杂志* 2000; 8: 135
- 36 贾户亮, 刑戎健, 叶青海, 钦伦秀. 甲胎蛋白在原发性肝癌临床诊断中的应用. *中国医学科学院学报* 2008; 30: 440-443
- 37 张曙, 张先瑞, 殷跃. 多肿瘤标志物蛋白芯片技术在原发性肝癌诊断中的评价. *重庆医科大学学报* 2009; 34: 760-762

编辑 田滢 电编 闫晋利



# 原发性胆汁性肝硬化的治疗进展

蒲艳, 杨晋辉, 杨婧

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

蒲艳, 在读硕士, 主要从事肝脏疾病的研究。

作者贡献分布: 本文由蒲艳完成; 杨晋辉与杨婧审核。

通讯作者: 杨晋辉, 教授, 主任医师, 650101, 云南省昆明市昆滇路滇缅大道374号, 昆明医科大学第二附属医院肝胆胰内科。

puyanzhouyang@163.com

电话: 0871-65351281

收稿日期: 2014-09-09 修回日期: 2014-10-24

接受日期: 2014-11-05 在线出版日期: 2014-12-08

## Progress in treatment of primary biliary cirrhosis

Yan Pu, Jin-Hui Yang, Jing Yang

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

Correspondence to: Jin-Hui Yang, Professor, Chief Physician, Department of Hepatobiliary and Pancreatic Medicine, the Second Affiliated Hospital of Kunming Medical University, 374 Dianmian Avenue, Kunrui Road, Kunming 650101, Yunnan Province, China. puyanzhouyang@163.com

Received: 2014-09-09 Revised: 2014-10-24

Accepted: 2014-11-05 Published online: 2014-12-08

## Abstract

Primary biliary cirrhosis (PBC) is a chronic autoimmune cholestatic liver disease characterized by cholestasis, and it often eventually develops into cirrhosis, portal hypertension and liver failure. Asymptomatic patients typically are diagnosed by the elevation of alkaline phosphatase (ALP) and the presence of anti-mitochondrial antibody (AMA) titers of 1:40 or greater. Ursodeoxycholic acid (UDCA) is the only Food and Drug Administration approved treatment for PBC, but it is not universally effective. In patients with UDCA-refractory PBC, additional therapies should be considered, including budesonide, fibrates, obeticholic acid, immunosuppressants and liver transplantation.

© 2014 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Primary biliary cirrhosis; Treatment; Ursodeoxycholic acid; Budesonide; Fibrates; Obeti-

cholic acid; Immunosuppressants

Pu Y, Yang JH, Yang J. Progress in treatment of primary biliary cirrhosis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(34): 5273-5278 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/5273.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v22.i34.5273>

## 摘要

原发性胆汁性肝硬化(primary biliary cirrhosis, PBC)是一种以胆汁淤积为特点的慢性自身免疫性胆汁淤积性肝病, 最终发展为肝硬化, 门静脉高压及肝功能衰竭。临床无症状患者主要依靠肝功能碱性磷酸酶(alkaline phosphatase)异常及血清抗线粒体抗体(anti-mitochondrial antibody)阳性来诊断。熊去氧胆酸(ursodeoxycholic acid)是目前唯一被食品和药品管理局推荐用药, 但并不是所有的患者均有效, 因此布地奈德、贝特类、6- $\alpha$ 乙基鹅去氧胆酸(obeticholic acid)、免疫抑制剂、肝移植等应该被考虑用于PBC的治疗。

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 原发性胆汁性肝硬化; 治疗; 熊去氧胆酸; 布地奈德; 贝特类; 6- $\alpha$ 乙基鹅去氧胆酸; 免疫抑制剂

**核心提示:** 本文对原发性胆汁性肝硬化(primary biliary cirrhosis, PBC)的治疗进展做一综述, 熊去氧胆酸(ursodeoxycholic acid)是唯一被美国食品和药品管理局推荐用药, 但不是所有的患者均有效, 布地奈德、贝特类、6- $\alpha$ 乙基鹅去氧胆酸(obeticholic acid)、免疫抑制剂、肝移植等治疗应该被考虑用于PBC治疗。

蒲艳, 杨晋辉, 杨婧. 原发性胆汁性肝硬化的治疗进展. 世界华人消化杂志 2014; 22(34): 5273-5278 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/5273.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v22.i34.5273>

## 0 引言

原发性胆汁性肝硬化(primary biliary cirrhosis, PBC)是一种以胆汁淤积为特点的慢性自身免疫

## ■背景资料

原发性胆汁性肝硬化(primary biliary cirrhosis, PBC)是一种以胆汁淤积为特点的慢性自身免疫性胆汁淤积性肝病, 熊去氧胆酸(ursodeoxycholic acid, UDCA)是目前唯一被美国食品和药品管理局(Food and Drug Administration, FDA)推荐用药, 但并不是所有的患者均有效, 因此布地奈德、贝特类、6- $\alpha$ 乙基鹅去氧胆酸(obeticholic acid, OCA)、免疫抑制剂、肝移植等应该被考虑用于PBC的治疗。

## ■同行评议者

姚登福, 教授, 南通大学附属医院

## ■研发前沿

OCA是人初级胆汁酸中鹅去氧胆酸的一种新型衍生物,通过激活法尼酯X受体(farnesoid-X-receptor),促进胆汁分泌和排泄,从而发挥抗纤维化以及逆转门脉高压的作用。该药已经在二期临床试验中取得较好的效果,目前进入三期临床试验。OCA可能为UDCA应答不良的患者带来福音。

性肝脏疾病,主要发生于中年女性,男女比例约为1:10<sup>[1-3]</sup>。实验室检查以碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)增高和血清抗线粒体抗体阳性为特点,临床以疲乏和瘙痒为主要症状,最终发展为肝硬化、门脉高压、肝功能衰竭<sup>[4,5]</sup>。目前PBC胆管损伤机制尚不明确,考虑与基因和环境因素相关,环境因素作用于遗传易感者而发病<sup>[6]</sup>。PBC的患病率可能因种族和地域差别而有所不同<sup>[7,8]</sup>,随着现代医学的发展和临床医师对PBC的认识加深,PBC的诊断率已显著提高<sup>[7]</sup>,越来越多的PBC患者可能处于无临床症状期而只存在肝功能异常而被诊断。对于PBC患者,早期识别、及时合理治疗是改善其预后的关键,关于PBC治疗的研究也不断深入,下面对PBC的治疗进展做一综述。

## 1 熊去氧胆酸的标准治疗

熊去氧胆酸(ursodeoxycholic acid, UDCA)是目前唯一被美国肝病研究学会(American Association for Study of Liver Diseases, AASLD)推荐并被美国食品和药品管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准用于治疗PBC的药物<sup>[5]</sup>,也是目前最具有循证医学支持的非移植治疗PBC的药物,推荐剂量为13-15 mg/(kg·d)。UDCA为正常胆汁中的初级胆汁酸鹅去氧胆酸的7-β异构体,显著降低胆汁中胆固醇及胆固醇酯的量和胆固醇的饱和指数,UDCA能将胆汁酸转变为亲水性的毒力低的胆汁酸,具有扩张亲水性胆汁酸池,促进胆汁酸分泌,抑制胆汁酸或细胞因子诱导的细胞凋亡,并有免疫调节、抗炎、抗菌等作用<sup>[9-11]</sup>。其作用机制还可能涉及趋化因子受体3(chemokine receptor 3, CXCR3)对PBC的介导作用<sup>[12]</sup>。

大量研究<sup>[13-16]</sup>表明,UDCA能显著改善肝脏生化学指标,延缓组织学发展,阻止肝纤维化及肝硬化的进展,提高生活质量,延长生存期。Boberg等<sup>[17]</sup>对182例PBC患者UDCA治疗成本及效益的研究证实,UDCA不仅降低PBC死亡率及发病率,还可节省治疗费用。此外,良好的生化学应答与PBC非移植患者的生存率相关<sup>[13,14,18]</sup>。Corpechot等<sup>[19]</sup>也发现早期PBC患者UDCA治疗12 mo后胆红素开始恢复正常,天门冬氨酸氨基转移酶(aspartate transaminase, AST)和ALP<1.5×ULN(正常值上限),能实现较好的预后。虽然UDCA是PBC患者的最佳的选择,但并不是所有PBC患者对UDCA有良好的应答。大约1/3的患

者对UDCA治疗应答不良<sup>[20]</sup>,目前公认的PBC患者对UDCA应答可强力预测其远期疗效,以便及时确认是否应采取其他治疗方法<sup>[21]</sup>,多数以UDCA治疗1年的生化反应为预测标准,Zhang等<sup>[22]</sup>也提出可通过治疗半年来判定疗效。以巴黎I标准为疗效判定依据<sup>[14]</sup>,即单用UDCA治疗1年后,ALP≥3 ULN,AST≥2 ULN,胆红素未降至正常者,判定为应答不良。Carbone等<sup>[23]</sup>对2353例PBC患者的横断面研究发现,PBC患者对UDCA的治疗反应与性别和年龄密切相关,男性和年轻患者是UDCA应答不良的独立预测因子。对于UDCA治疗反应欠佳的患者,治疗上仍面临挑战,目前需要额外的治疗方案来解决这一难题<sup>[24]</sup>。

## 2 法尼酯X受体激动剂

6-α乙基鹅去氧胆酸(obeticholic acid, OCA)是人初级胆汁酸中鹅去氧胆酸的一种新型衍生物,通过激活法尼酯X受体(farnesoid-X-receptor, FXR)<sup>[25,26]</sup>,促进胆汁分泌和排泄,从而发挥抗纤维化以及逆转门脉高压的作用<sup>[27,28]</sup>。初步研究<sup>[28,29]</sup>证实,OCA单独或联合UDCA治疗可显著改善PBC的生化指标,Fiorucci等<sup>[30]</sup>报道165例UDCA应答不良的PBC患者加用OCA不同剂量组(10、25、50 mg),随访12 wk后结果显示,相比于单用UDCA组,治疗组ALP水平平均显著降低,然而50 mg大剂量OCA用于治疗PBC,严重的瘙痒致使患者不得不停药<sup>[31-33]</sup>。一项关于140例未达到ALP≤1.67 ULN的PBC患者,加用OCA使24%的患者ALP得到改善<sup>[33]</sup>。该药已经在二期临床试验中取得较好的效果,目前进入三期临床试验。OCA可能为UDCA应答不良的患者带来福音。

## 3 糖皮质激素

布地奈德是一种糖皮质激素受体和孕烷X受体(pregnane X receptor, PXR)激动剂,涉及胆汁酸的合成、代谢及转运<sup>[28]</sup>。PBC患者肝脏组织的病理改变主要以非化脓性胆管炎或肉芽肿性胆管炎、汇管区炎症为特征<sup>[34]</sup>,因布地奈德具有高效抗炎,且主要通过肝脏首过消除,成为PBC患者的合理选择。大量数据表明,对于肝组织学存在界面炎的PBC患者,布地奈德联合UDCA能促进肝组织学及生化学改善<sup>[35,36]</sup>。且对于早期PBC患者,布地奈德与UDCA短期联合治疗效果显著<sup>[28]</sup>。Rabahi等<sup>[36]</sup>对15例UDCA单独治疗欠佳的PBC患者采用UDCA、布地奈德及霉酚酸酯联

合治疗,发现三联疗法能明显改善生化学及组织学指标.布地奈德对PBC有一定的疗效,却不得不关注其严重的骨质疏松等不良反应<sup>[37]</sup>,且有报道<sup>[38]</sup>称布地奈德可能与门静脉血栓形成相关.因此布地奈德用于治疗PBC我们需要在治疗效果及不良反应之间找到合理的平衡点.布地奈德适用于早期、肝组织学存在明显界面炎患者,推荐应用于PBC和自身免疫性肝炎(autoimmune hepatitis, AIH)重叠综合征.

#### 4 贝特类药物

贝特类药物用于人类疾病已有很长的历史,包括苯扎贝特和非诺贝,是一种传统的降血脂药用于预防心血管疾病<sup>[39]</sup>.目前贝特类药物用于治疗PBC只有部分机制被理解,贝特类药物是过氧化物酶体增殖物激活受体(peroxisome proliferator-activated receptor, PPAR) $\alpha$ 和PPAR $\gamma$ 的双重激动剂,并可能通过影响PXR,抗胆汁淤积、抗炎、抗纤维化<sup>[5,28,40]</sup>.在大鼠体内,贝特类药物也促进表达与炎症反应和胆汁酸代谢相关的多重耐药相关蛋白<sup>[41]</sup>.许多研究<sup>[40,42-44]</sup>表明贝特类药物能降低ALP、ALT和免疫球蛋白M(immunoglobulin M, IgM)水平.文献报道<sup>[40,42,44,45]</sup>对UDCA应答不良的PBC患者,贝特类联合UDCA可以更显著地改善患者的肝功能生化指标. Lens等<sup>[46]</sup>研究显示,苯扎贝特联合UDCA治疗能降低血清ALP等水平,而且明显缓解PBC的瘙痒症状. Honda等<sup>[40]</sup>研究发现,贝特类还能通过下调胆汁酸的转运从而抑制胆汁酸的合成.最近的一项前瞻性多中心研究( $n = 66$ )表明, PBC患者苯扎贝特单一疗法能改善生化指标,对于UDCA单一疗法无效PBC患者,贝特类联合UDCA治疗能改善和维持正常的胆道酶<sup>[47]</sup>,这些积极的结果已在许多其他试点被成功复制<sup>[42]</sup>.贝特类药物的耐受性良好,但部分患者会出现转氨酶的升高,且目前无贝特类药物治疗改善长期存活率相关报道<sup>[21]</sup>.所以,贝特类药物用于治疗PBC,需要大量临床研究来加以明确.

#### 5 免疫抑制剂

免疫抑制剂用于PBC患者发挥治疗作用的同时也抑制正常免疫功能,其中甲氨蝶呤和秋水仙碱用于治疗PBC有一个较长的历史.一些早期研究发现甲氨蝶呤和秋水仙碱有助于症状控制和生化指标改善<sup>[29,48,49]</sup>.2004年的一项基于8项临床研究的Meta分析表明,与安慰剂相比,秋

水仙碱并不能显著改善患者的死亡率和肝移植率<sup>[50]</sup>.也有报道秋水仙碱联合UDCA超过10年的随访能改善肝组织坏死性炎症得分,但很少或几乎不影响患者的组织学分期和患者的生存率<sup>[49]</sup>.而最近发表的一项涉及370例患者的Meta分析显示,与安慰剂相比,甲氨蝶呤尽管能缓解患者的瘙痒症状,但并不能对患者的生化指标产生影响,也不能提高患者的生存率<sup>[51]</sup>.而其他的免疫抑制剂如环孢素、硫唑嘌呤、苯丁酸氮芥和D-青霉胺,鉴于其潜在的巨大不良反应与不确切的疗效,目前尚不推荐常规用于PBC的治疗<sup>[26,52,53]</sup>.

#### 6 肝移植

PBC的早期诊断及药物治疗能明显改善预后,提高生活质量. Kuiper等<sup>[54]</sup>研究结果表明,因UDCA的应用,目前荷兰PBC患者进行肝移植的比例已从11.5%下降至4.5%,但肝移植仍然是治疗终末期PBC患者的唯一有效方法.根据Mayo风险评分和终末期肝病模型(model for end-stage liver disease, MELD)评分,选择合适的时机进行肝移植<sup>[55]</sup>.PBC接受同种异体肝移植后疾病复发高达30%-35%<sup>[56]</sup>,他克莫司被推荐用于管理移植后复发,移植后UDCA治疗PBC复发没有共识,据报道移植后1年和5年的存活率分别为92%和85%<sup>[26]</sup>.

#### 7 其他治疗方法

目前还提出了关于抗逆转录病毒药物、骨髓间充质干细胞和分子疗法(如anti-CD20、CD80、CXCL10、抗白介素-12)用于治疗PBC<sup>[6,22,29,57-63]</sup>,但均属于小样本量研究,其长期有效性及安全性尚需扩大规模进行临床研究.

#### 8 讨论

PBC是一种慢性自身免疫性肝脏疾病,UDCA 13-15 mg/(kg·d)能改善生化学指标,延缓PBC组织学进展,是目前PBC患者首选的治疗药物.患者一旦确诊为PBC,长期UDCA治疗及合理的疾病管理应该被推荐,对于UDCA应答不良的患者,根据患者的年龄、组织学生化指标合理加用其他治疗药物,UDCA联合免疫抑制剂是PBC-AIH重叠综合征的标准化治疗方案,新的治疗方法,如OCA、贝特类为PBC患者带来了新的希望.而终末期PBC患者,肝移植为唯一有效治疗方法.

#### ■ 相关报道

Fiorucci等报道165例UDCA应答不良的PBC患者加用OCA不同剂量组(10、25、50 mg),随访12 wk后结果显示,相比于单用UDCA组,治疗组碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)水平均显著降低,然而50 mg大剂量用于治疗PBC,严重的瘙痒致使患者不得不停药.

## ■创新盘点

贝特类药物用于人类疾病已有很长的历史,能抗胆汁淤积、抗炎、抗纤维化。许多研究表明贝特类药物能降低ALP和免疫球蛋白M。但目前无贝特类药物治疗改善长期存活率相关报道。所以,贝特类药物用于治疗PBC,需要大量临床研究来加以明确。

## 9 参考文献

- Hirschfield GM, Gershwin ME. The immunobiology and pathophysiology of primary biliary cirrhosis. *Annu Rev Pathol* 2013; 8: 303-330 [PMID: 23347352 DOI: 10.1146/annurev-pathol-020712-164014]
- Lazaridis KN, Talwalkar JA. Clinical epidemiology of primary biliary cirrhosis: incidence, prevalence, and impact of therapy. *J Clin Gastroenterol* 2007; 41: 494-500 [PMID: 17450033 DOI: 10.1097/01.mcg.0000225653.07932.8f]
- Poupon R. Primary biliary cirrhosis: a 2010 update. *J Hepatol* 2010; 52: 745-758 [PMID: 20347176 DOI: 10.1016/j.jhep.2009.11.027]
- Cuperus FJ, Halilbasic E, Trauner M. Fibrate treatment for primary biliary cirrhosis. *Curr Opin Gastroenterol* 2014; 30: 279-286 [PMID: 24625898 DOI: 10.1097/MOG.0000000000000056]
- Lindor KD, Gershwin ME, Poupon R, Kaplan M, Bergasa NV, Heathcote EJ. Primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2009; 50: 291-308 [PMID: 19554543 DOI: 10.1002/hep.22906]
- Carbone M, Lleo A, Sandford RN, Invernizzi P. Implications of genome-wide association studies in novel therapeutics in primary biliary cirrhosis. *Eur J Immunol* 2014; 44: 945-954 [PMID: 24481870 DOI: 10.1002/eji.201344270]
- Boonstra K, Kunst AE, Stadhouders PH, Tuynman HA, Poen AC, van Nieuwkerk KM, Witteman EM, Hamann D, Witteman BJ, Beuers U, Ponsioen CY. Rising incidence and prevalence of primary biliary cirrhosis: a large population-based study. *Liver Int* 2014; 34: e31-e38 [PMID: 24387641 DOI: 10.1111/liv.12434]
- Baldursdottir TR, Bergmann OM, Jonasson JG, Ludviksson BR, Axelsson TA, Björnsson ES. The epidemiology and natural history of primary biliary cirrhosis: a nationwide population-based study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2012; 24: 824-830 [PMID: 22562114 DOI: 10.1097/MEG.0b013e328353753d]
- Al-Harthy N, Kumagi T. Natural history and management of primary biliary cirrhosis. *Hepat Med* 2012; 4: 61-71 [PMID: 24367233 DOI: 10.2147/HMER.S25998]
- Roma MG, Toledo FD, Boaglio AC, Basiglio CL, Crocenzi FA, Sánchez Pozzi EJ. Ursodeoxycholic acid in cholestasis: linking action mechanisms to therapeutic applications. *Clin Sci (Lond)* 2011; 121: 523-544 [PMID: 21854363 DOI: 10.1042/CS20110184]
- Poupon R. Ursodeoxycholic acid and bile-acid mimetics as therapeutic agents for cholestatic liver diseases: an overview of their mechanisms of action. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2012; 36 Suppl 1: S3-12 [PMID: 23141891 DOI: 10.1016/S2210-7401(12)70015-3]
- Manousou P, Kolios G, Drygiannakis I, Koulentaki M, Pyrovolaki K, Voumvouraki A, Notas G, Bourikas L, Papadaki HA, Kouroumalis E. CXCR3 axis in patients with primary biliary cirrhosis: a possible novel mechanism of the effect of ursodeoxycholic acid. *Clin Exp Immunol* 2013; 172: 9-15 [PMID: 23480180 DOI: 10.1111/cei.12032]
- Parés A, Caballería L, Rodés J. Excellent long-term survival in patients with primary biliary cirrhosis and biochemical response to ursodeoxycholic Acid. *Gastroenterology* 2006; 130: 715-720 [PMID: 16530513 DOI: 10.1053/j.gastro.2005.12.029]
- Corpechot C, Abenavoli L, Rabahi N, Chrétien Y, Andréani T, Johanet C, Chazouillères O, Poupon R. Biochemical response to ursodeoxycholic acid and long-term prognosis in primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2008; 48: 871-877 [PMID: 18752324 DOI: 10.1002/hep.22428]
- Zhang Y, Lu J, Dai W, Wang F, Shen M, Yang J, Zhu R, Zhang H, Chen K, Cheng P, He L, Wang C, Xu L, Zhou Y, Guo C. Combination therapy of ursodeoxycholic Acid and corticosteroids for primary biliary cirrhosis with features of autoimmune hepatitis: a meta-analysis. *Gastroenterol Res Pract* 2013; 2013: 490731 [PMID: 24369456 DOI: 10.1155/2013/490731]
- Rudic JS, Poropat G, Krstic MN, Bjelakovic G, Gluud C. Ursodeoxycholic acid for primary biliary cirrhosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 12: CD000551 [PMID: 23235576 DOI: 10.1002/14651858.CD000551.pub3]
- Boberg KM, Wisløff T, Kjøllesdal KS, Støvring H, Kristiansen IS. Cost and health consequences of treatment of primary biliary cirrhosis with ursodeoxycholic acid. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 38: 794-803 [PMID: 23915021 DOI: 10.1111/apt.12435]
- Momah N, Silveira MG, Jorgensen R, Sinakos E, Lindor KD. Optimizing biochemical markers as endpoints for clinical trials in primary biliary cirrhosis. *Liver Int* 2012; 32: 790-795 [PMID: 22136310 DOI: 10.1111/j.1478-3231.2011.02678.x]
- Corpechot C, Chazouillères O, Poupon R. Early primary biliary cirrhosis: biochemical response to treatment and prediction of long-term outcome. *J Hepatol* 2011; 55: 1361-1367 [PMID: 21703194 DOI: 10.1016/j.jhep.2011.02.031]
- Trivedi PJ, Hirschfield GM. Treatment of autoimmune liver disease: current and future therapeutic options. *Ther Adv Chronic Dis* 2013; 4: 119-141 [PMID: 23634279 DOI: 10.1177/2040622313478646]
- Flores A, Mayo MJ. Primary biliary cirrhosis in 2014. *Curr Opin Gastroenterol* 2014; 30: 245-252 [PMID: 24671010 DOI: 10.1097/MOG.0000000000000058]
- Zhang LN, Shi TY, Shi XH, Wang L, Yang YJ, Liu B, Gao LX, Shuai ZW, Kong F, Chen H, Han W, Han SM, Fei YY, Cui QC, Wang Q, Shen M, Xu D, Zheng WJ, Li YZ, Zhang W, Zhang X, Zhang FC. Early biochemical response to ursodeoxycholic acid and long-term prognosis of primary biliary cirrhosis: results of a 14-year cohort study. *Hepatology* 2013; 58: 264-272 [PMID: 23408380 DOI: 10.1002/hep.26322]
- Carbone M, Mells GF, Pells G, Dawwas MF, Newton JL, Heneghan MA, Neuberger JM, Day DB, Ducker SJ, Sandford RN, Alexander GJ, Jones DE. Sex and age are determinants of the clinical phenotype of primary biliary cirrhosis and response to ursodeoxycholic acid. *Gastroenterology* 2013; 144: 560-569. e7; quiz e13-e14 [PMID: 23246637 DOI: 10.1053/j.gastro.2012.12.005]
- Karlsen TH, Vesterhus M, Boberg KM. Review article: controversies in the management of primary biliary cirrhosis and primary sclerosing cholangitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2014; 39: 282-301 [PMID: 24372568 DOI: 10.1111/apt.12581]
- Modica S, Petruzzelli M, Bellafante E, Murzilli S, Salvatore L, Celli N, Di Tullio G, Palasciano G, Moustafa T, Halilbasic E, Trauner M, Moschetta A. Selective activation of nuclear bile acid receptor FXR in the intestine protects mice against cholestasis. *Gastroenterology* 2012; 142: 355-365. e1-e4 [PMID: 22437256 DOI: 10.1053/j.gastro.2012.12.005]

- 22057115 DOI: 10.1053/j.gastro.2011.10.028]
- 26 Poupon R. Evidence-based treatment of primary biliary cirrhosis. *Dig Dis* 2014; 32: 626-630 [PMID: 25034297 DOI: 10.1159/000360516]
  - 27 Verbeke L, Farre R, Trebicka J, Komuta M, Roskams T, Klein S, Elst IV, Windmolders P, Vanuytsel T, Nevens F, Laleman W. Obeticholic acid, a farnesoid X receptor agonist, improves portal hypertension by two distinct pathways in cirrhotic rats. *Hepatology* 2014; 59: 2286-2298 [PMID: 24259407]
  - 28 Silveira MG, Lindor KD. Obeticholic acid and budesonide for the treatment of primary biliary cirrhosis. *Expert Opin Pharmacother* 2014; 15: 365-372 [PMID: 24382005 DOI: 10.1517/14656566.2014.873404]
  - 29 Czul F, Peyton A, Levy C. Primary biliary cirrhosis: therapeutic advances. *Clin Liver Dis* 2013; 17: 229-242 [PMID: 23540499 DOI: 10.1016/j.cld.2012.12.003]
  - 30 Fiorucci S, Cipriani S, Mencarelli A, Baldelli F, Bifulco G, Zampella A. Farnesoid X receptor agonist for the treatment of liver and metabolic disorders: focus on 6-ethyl-CDCA. *Mini Rev Med Chem* 2011; 11: 753-762 [PMID: 21707532 DOI: 10.2174/138955711796355258]
  - 31 Hirschfield G, Kowdley K, Mason A. Long-term (LT) therapy of a farnesoid X receptor (FXR) agonist obeticholic acid (OCA) maintains biochemical response in primary biliary cirrhosis (PBC). *J Hepatol* 2012; 56: S372 [DOI: 10.1016/S0168-8278(12)60964-7]
  - 32 Kowdley K, Jones D, Luketic V, Chapman R, Burroughs A, Hirschfield G. An international study evaluating the farnesoid X receptor agonist obeticholic acid as monotherapy in PBC. *J Hepatol* 2011; 54: S13 [DOI: 10.1016/S0168-8278(11)60030-5]
  - 33 Mason A, Luketic V, Lindor K, Hirschfield G, Gordon S, Mayo M. Farnesoid-X receptor agonists: a new class of drugs for the treatment of PBC? An international study evaluating the addition of INT-747 to ursodeoxycholic acid. *J Hepatol* 2010; 4: S1-S2 [DOI: 10.1016/S0168-8278(10)60004-9]
  - 34 Kim KA, Jeong SH. The diagnosis and treatment of primary biliary cirrhosis. *Korean J Hepatol* 2011; 17: 173-179 [PMID: 22102382 DOI: 10.3350/kjhep.2011.17.3.173]
  - 35 Poupon R. Treatment of primary biliary cirrhosis with ursodeoxycholic acid, budesonide and fibrates. *Dig Dis* 2011; 29: 85-88 [PMID: 21691111 DOI: 10.1159/000324139]
  - 36 Rabahi N, Chrétien Y, Gaouar F, Wendum D, Serfaty L, Chazouillères O, Corpechot C, Poupon R. Triple therapy with ursodeoxycholic acid, budesonide and mycophenolate mofetil in patients with features of severe primary biliary cirrhosis not responding to ursodeoxycholic acid alone. *Gastroenterol Clin Biol* 2010; 34: 283-287 [PMID: 20417047 DOI: 10.1016/j.gcb.2010.02.004]
  - 37 Angulo P, Jorgensen RA, Keach JC, Dickson ER, Smith C, Lindor KD. Oral budesonide in the treatment of patients with primary biliary cirrhosis with a suboptimal response to ursodeoxycholic acid. *Hepatology* 2000; 31: 318-323 [PMID: 10655252]
  - 38 Hempfling W, Grunhage F, Dilger K, Reichel C, Beuers U, Sauerbruch T. Pharmacokinetics and pharmacodynamic action of budesonide in early- and late-stage primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2003; 38: 196-202 [PMID: 12830002]
  - 39 Invernizzi P, Gershwin ME. New therapeutics in primary biliary cirrhosis: will there ever be light? *Liver Int* 2014; 34: 167-170 [PMID: 24393247 DOI: 10.1111/liv.12354]
  - 40 Honda A, Ikegami T, Nakamuta M, Miyazaki T, Iwamoto J, Hirayama T, Saito Y, Takikawa H, Imawari M, Matsuzaki Y. Anticholestatic effects of bezafibrate in patients with primary biliary cirrhosis treated with ursodeoxycholic acid. *Hepatology* 2013; 57: 1931-1941 [PMID: 22911624 DOI: 10.1002/hep.26018]
  - 41 Chianale J, Vollrath V, Wielandt AM, Amigo L, Rigotti A, Nervi F, Gonzalez S, Andrade L, Pizarro M, Accatino L. Fibrates induce mdr2 gene expression and biliary phospholipid secretion in the mouse. *Biochem J* 1996; 314 (Pt 3): 781-786 [PMID: 8615769]
  - 42 Levy C, Peter JA, Nelson DR, Keach J, Petz J, Cabrera R, Clark V, Firpi RJ, Morelli G, Soldevila-Pico C, Lindor K. Pilot study: fenofibrate for patients with primary biliary cirrhosis and an incomplete response to ursodeoxycholic acid. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 33: 235-242 [PMID: 21083674 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2010.04512.x]
  - 43 Takeuchi Y, Ikeda F, Fujioka S, Takaki T, Osawa T, Yasunaka T, Miyake Y, Takaki A, Iwasaki Y, Kobashi H, Yamamoto K, Itoshima T. Additive improvement induced by bezafibrate in patients with primary biliary cirrhosis showing refractory response to ursodeoxycholic acid. *J Gastroenterol Hepatol* 2011; 26: 1395-1401 [PMID: 21443659 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2011.06737.x]
  - 44 Han XF, Wang QX, Liu Y, You ZR, Bian ZL, Qiu de K, Ma X. Efficacy of fenofibrate in Chinese patients with primary biliary cirrhosis partially responding to ursodeoxycholic acid therapy. *J Dig Dis* 2012; 13: 219-224 [PMID: 22435507 DOI: 10.1111/j.1751-2980.2012.00574.x]
  - 45 Walker LJ, Newton J, Jones DE, Bassendine MF. Comment on biochemical response to ursodeoxycholic acid and long-term prognosis in primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2009; 49: 337-338; author reply 338 [PMID: 19035342 DOI: 10.1002/hep.22670]
  - 46 Lens S, Leoz M, Nazal L, Bruguera M, Parés A. Bezafibrate normalizes alkaline phosphatase in primary biliary cirrhosis patients with incomplete response to ursodeoxycholic acid. *Liver Int* 2014; 34: 197-203 [PMID: 23998489 DOI: 10.1111/liv.12290]
  - 47 Iwasaki S, Ohira H, Nishiguchi S, Zeniya M, Kaneko S, Onji M, Ishibashi H, Sakaida I, Kuriyama S, Ichida T, Onishi S, Toda G. The efficacy of ursodeoxycholic acid and bezafibrate combination therapy for primary biliary cirrhosis: A prospective, multicenter study. *Hepatol Res* 2008; 38: 557-564 [PMID: 18452482 DOI: 10.1111/j.1872-034X.2007.00305.x]
  - 48 Kaplan MM, Bonder A, Ruthazer R, Bonis PA. Methotrexate in patients with primary biliary cirrhosis who respond incompletely to treatment with ursodeoxycholic acid. *Dig Dis Sci* 2010; 55: 3207-3217 [PMID: 20559727 DOI: 10.1007/s10620-010-1291-5]
  - 49 Leung J, Bonis PA, Kaplan MM. Colchicine or methotrexate, with ursodiol, are effective after 20 years in a subset of patients with primary biliary cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011; 9: 776-780 [PMID: 21699802 DOI: 10.1016/j.cgh.2011.05.010]
  - 50 Gong Y, Glud C. Colchicine for primary biliary cirrhosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; (2):

## ■应用要点

患者一旦确诊为PBC, 长期UDCA治疗及合理的疾病管理应该被推荐, 对于UDCA应答不良的患者, 根据患者的年龄、组织学及化学指标合理加用其他治疗药物。而终末期PBC患者, 肝移植为唯一有效治疗方法。

# ■同行评价

本文综述了PBC的研究进展,无症状患者主要依靠肝功ALP异常及血清抗线粒体抗体阳性诊断。UDCA是唯一被FDA推荐用药,但不是均有效。布地奈德、贝特类、OCA、免疫抑制剂、肝移植应该被考虑用于PBC治疗。文献较新,具有一定的参考价值。

- CD004481 [PMID: 15106254 DOI: 10.1002/14651858.CD004481.pub2]
- 51 Giljaca V, Poropat G, Stimac D, Gluud C. Methotrexate for primary biliary cirrhosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; (5): CD004385 [PMID: 20464729 DOI: 10.1002/14651858.CD004385.pub3]
- 52 Li WX, Yan X, Shi CR, Zhang AP. Chlorambucil for patients with primary biliary cirrhosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; (9): CD008714 [PMID: 22972125 DOI: 10.1002/14651858.CD008714.pub2]
- 53 Abhyankar A, Tapper E, Bonder A. Immunosuppressive therapy in immune-mediated liver disease in the non-transplanted patient. *Pharmaceuticals* (Basel) 2013; 7: 18-28 [PMID: 24380894 DOI: 10.3390/ph7010018]
- 54 Kuiper EM, Hansen BE, Metselaar HJ, de Man RA, Haagsma EB, van Hoek B, van Buuren HR. Trends in liver transplantation for primary biliary cirrhosis in the Netherlands 1988-2008. *BMC Gastroenterol* 2010; 10: 144 [PMID: 21172005 DOI: 10.1186/1471-230X-10-144]
- 55 . EASL Clinical Practice Guidelines: management of cholestatic liver diseases. *J Hepatol* 2009; 51: 237-267 [PMID: 19501929 DOI: 10.1016/j.jhep.2009.04.009]
- 56 Silveira MG, Talwalkar JA, Lindor KD, Wiesner RH. Recurrent primary biliary cirrhosis after liver transplantation. *Am J Transplant* 2010; 10: 720-726 [PMID: 20199502 DOI: 10.1111/j.1600-6143.2010.03038.x]
- 57 Tsuda M, Moritoki Y, Lian ZX, Zhang W, Yoshida K, Wakabayashi K, Yang GX, Nakatani T, Vierling J, Lindor K, Gershwin ME, Bowlus CL. Biochemical and immunologic effects of rituximab in patients with primary biliary cirrhosis and an incomplete response to ursodeoxycholic acid. *Hepatology* 2012; 55: 512-521 [PMID: 22006563 DOI: 10.1002/hep.24748]
- 58 Myers RP, Swain MG, Lee SS, Shaheen AA, Burak KW. B-cell depletion with rituximab in patients with primary biliary cirrhosis refractory to ursodeoxycholic acid. *Am J Gastroenterol* 2013; 108: 933-941 [PMID: 23649186 DOI: 10.1038/ajg.2013.51]
- 59 Lazrak F, Abourazzak FE, Berrada K, Kadi N, Mansouri S, Harzy T. A rare association of rheumatoid arthritis and primary biliary cirrhosis treated with rituximab: a case report. *J Med Case Rep* 2013; 7: 99 [PMID: 23570499 DOI: 10.1186/1752-1947-7-99]
- 60 Wang D, Zhang H, Liang J, Gu Z, Ma X, Huang J, Lin J, Hou Y, Lu L, Sun L. Effect of allogeneic bone marrow-derived mesenchymal stem cells transplantation in a polyI: C-induced primary biliary cirrhosis mouse model. *Clin Exp Med* 2011; 11: 25-32 [PMID: 20661620 DOI: 10.1007/s10238-010-0105-6]
- 61 Roderfeld M, Rath T, Voswinckel R, Dierkes C, Dietrich H, Zahner D, Graf J, Roeb E. Bone marrow transplantation demonstrates medullar origin of CD34+ fibrocytes and ameliorates hepatic fibrosis in Abcb4-/- mice. *Hepatology* 2010; 51: 267-276 [PMID: 19827165 DOI: 10.1002/hep.23274]
- 62 Mells GF, Floyd JA, Morley KI, Cordell HJ, Franklin CS, Shin SY, Heneghan MA, Neuberger JM, Donaldson PT, Day DB, Ducker SJ, Muriithi AW, Wheeler EF, Hammond CJ, Dawwas MF, Jones DE, Peltonen L, Alexander GJ, Sandford RN, Anderson CA. Genome-wide association study identifies 12 new susceptibility loci for primary biliary cirrhosis. *Nat Genet* 2011; 43: 329-332 [PMID: 21399635 DOI: 10.1038/ng.789]
- 63 Mason AL. The evidence supports a viral aetiology for primary biliary cirrhosis. *J Hepatol* 2011; 54: 1312-1314 [PMID: 21147183 DOI: 10.1016/j.jhep.2010.12.009]

编辑 韦元涛 电编 闫晋利



# 支架在胆道恶性梗阻治疗中的应用价值与现状

郑永光, 王涛, 李凡, 程志斌

郑永光, 王涛, 李凡, 程志斌, 兰州大学第二医院普外一科 甘肃省兰州市 730030

郑永光, 在读硕士, 主要从事肝胆外科的研究.

作者贡献分布: 程志斌负责课题设计; 郑永光、王涛及李凡参与文献查询及论文写作.

通讯作者: 程志斌, 主任医师, 730030, 甘肃省兰州市城关区萃英门82号, 兰州大学第二医院普外一科.

zhibincheng@hotmail.com

电话: 0931-8942722

收稿日期: 2014-09-21 修回日期: 2014-10-23

接受日期: 2014-11-04 在线出版日期: 2014-12-08

## Use of stents in treatment of malignant biliary obstruction

Yong-Guang Zheng, Tao Wang, Fan Li, Zhi-Bin Cheng

Yong-Guang Zheng, Tao Wang, Fan Li, Zhi-Bin Cheng, First Department of Surgery, the Second Hospital of Lanzhou University, Lanzhou 730030, Gansu Province, China

Correspondence to: Zhi-Bin Cheng, Chief Physician, First Department of Surgery, the Second Hospital of Lanzhou University, 82 Cuiying Door, Chengguan District, Lanzhou 730030, Gansu Province, China. zhibincheng@hotmail.com

Received: 2014-09-21 Revised: 2014-10-23

Accepted: 2014-11-04 Published online: 2014-12-08

## Abstract

Stents are now recognized as the first choice of palliative therapy for malignant biliary obstruction. Since stents can effectively relieve obstruction, reduce jaundice, and improve the quality of life, their usage in inoperable biliary tract cancer patients has broad prospects. This paper reviews the use of stents in the treatment of malignant biliary obstruction with regards to stent type, selection, placement and the combination of stenting with other means of treatment.

© 2014 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Stent; Malignant biliary obstruction; Palliative therapy

Zheng YG, Wang T, Li F, Cheng ZB. Use of stents in treatment of malignant biliary obstruction. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(34): 5279-5284 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/5279.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i34.5279>

## 摘要

支架是目前恶性胆道梗阻患者公认的首选姑息性治疗手段, 支架能有效解除梗阻, 减轻患者黄疸, 改善患者生活质量, 对于无法手术的胆道癌患者有广阔的应用前景. 本文从支架的种类、选择、放置以及支架联合其他手段几个方面对支架用于胆道恶性梗阻的治疗现状做一综述.

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 支架; 胆道恶性梗阻; 姑息治疗

**核心提示:** 支架是晚期胆道恶性梗阻首选的姑息治疗手段, 根据患者情况的不同选择合适的支架采用最佳的放置方法, 同时联合其他姑息治疗手段, 极有可能以最小的代价获得最大的收益.

郑永光, 王涛, 李凡, 程志斌. 支架在胆道恶性梗阻治疗中的应用价值与现状. *世界华人消化杂志* 2014; 22(34): 5279-5284  
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/5279.asp>  
DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i34.5279>

## 0 引言

恶性胆道梗阻是指由胰头癌、壶腹癌、胆管癌或其他肿瘤侵犯胆道、转移的淋巴结压迫远端胆道等引起的梗阻性黄疸, 长期胆道梗阻导致的肝、肾功能进行性损害成为患者的主要死因之一. 因此, 维持胆道通畅是无法手术切除患者治疗的关键. 传统的治疗方法有外科手术、经皮经肝胆管引流(percutaneous transhepatic cholangiodrainage, PTCD)等, 但都存在创伤性大、并发症多、死亡率高、胆汁引流丢失等缺陷. 经内镜胆道支架置入引流能使胆汁经支架引入十二指肠, 更符合生理要求, 其在缓解梗阻上可以做到和手术同样的效果, 且缩短了住院时间, 提高了患者的生活质量<sup>[1]</sup>. 目前胆道支架已成为恶性胆道梗阻患者公认的首选姑息性治疗手段<sup>[2]</sup>.

## 1 支架的种类

用于治疗胆道恶性梗阻的支架从塑料支架

## ■背景资料

恶性胆道梗阻早期诊断困难、恶性程度高, 加上其解剖部位特殊, 预后极差. 大部分患者发现时已失去手术治疗的机会, 因此, 姑息性治疗成为主要的治疗方法. 其中, 人工胆道支架是目前公认的首选方法. 支架治疗胆道梗阻手术简单, 对患者的打击小, 且减黄效果快速、肯定, 能极大改善患者的生活质量, 适当延长生存期, 是晚期胆道梗阻治疗研究的热点.

## ■同行评议者

戴朝六, 教授, 中国医科大学第二临床学院(盛京医院)肝胆外科

## ■ 研发前沿

支架用于胆道恶性梗阻治疗研究的热点是:不同支架放置方式的减黄效果的不同;覆膜支架携带不同抗癌物质的疗效差异;支架联合其他辅助疗法的综合治疗的效果。亟待解决的问题:不增加不良反应的基础上延长支架通畅期。

(plastic stents, PS)发展到金属支架(metal stents, MS)、覆膜支架,以及各种正处于研究试用阶段的新型支架,其目的是延长支架通畅时间,减少支架的并发症。而目前,上述两点仍是支架治疗胆道恶性梗阻的主要问题。

**1.1 PS** PS从20世纪80年代早期已用于胆道梗阻的治疗,发展至今,PS的材料、长度、直径各异,种类繁多。其中直径为10 FR支架的减黄效果最佳<sup>[3]</sup>,然而不同的材料或不同的形状并不影响引流效果<sup>[4]</sup>,PS价格便宜,置换容易,但是,支架阻塞和阻塞后的复发是PS的一个主要问题,其使用3 mo后梗阻率逐步增加,PS的中位通畅期从62-165 d不等<sup>[5]</sup>,PS阻塞的主要原因是细菌生物被膜的形成和胆泥沉积。Kawashima等<sup>[6]</sup>的研究认为,内镜下乳头括约肌切开术是影响支架通畅期的主要因素,所以,传统PS对于未行乳头括约肌切开术的恶性胆道梗阻患者仍为合适的选择。改良PS用于肝门部胆管癌的研究显示其通畅期>6 mo,仍有较好的治疗意义<sup>[7]</sup>。新型螺纹PS的相关研究<sup>[8,9]</sup>表明,其用于恶性胆管梗阻安全有效。Inatomi等<sup>[8]</sup>研究证明,螺纹PS的中位通畅期为142 d显著高于普通PS的32 d,且与MS中位通畅期150 d差异无统计学意义;对于先前放置MS出现梗阻的患者,再次放置MS或螺纹PS后中位通畅期分别为123 d和240 d,二者差异有统计学意义。可见,随着技术的不断改进,PS对于晚期胆管恶性梗阻的治疗始终占据一席之地。

**1.2 MS** 由于PS通畅期短,20世纪80年代末MS治疗胆道恶性梗阻应运而生。目前,最常用的MS是自膨式金属支架(self-expandable metallic stents, SEMS),其材料主要有不锈钢和镍钛合金,MS治疗恶性胆道梗阻内镜放置成功率高,并发症较少。Cheng等<sup>[10]</sup>的研究表明,支架放置成功率高达97%,仅有14%出现并发症,SEMS解除恶性胆道梗阻疗效肯定,相关国内外报道,SEMS治疗恶性梗阻患者的中位生存期为220-340 d<sup>[11]</sup>。大量研究<sup>[5,11,12]</sup>证明其在通畅时间上明显优于PS。Srinivasan等<sup>[13]</sup>的研究表明,相比PS,SEMS不仅通畅时间长、内镜放置容易且能缩短住院时间,对于不可切除的胆管癌患者。Sangchan等<sup>[14]</sup>研究认为经内镜SEMS胆管引流比PS有更好的引流效果和更长的生存期,而Prachayakul等<sup>[15]</sup>的研究结果表明,在中位生存期上二者的差异无统计学意义。对于不同分期的胆管癌,行SEMS治疗的通畅时间差异无统计学意义,然而晚期患者并发胆管炎可能性较高<sup>[16]</sup>。对于晚期胆管癌患者,

Fukami等<sup>[17]</sup>研究了放置SEMS后手术的可行性,结果证明支架植入后2-3 mo手术,死亡率和并发症都是可接受的,且有望延长患者生存期,MS也有其局限性,支架阻塞、移位仍是有待解决的问题,其阻塞原因有肿瘤支架内生长或两端过度生长、支架引起的黏膜增生及胆泥嵌入,MS嵌入胆管壁后致黏膜增生不仅导致新的狭窄,并且造成支架移除困难。Lee等<sup>[18]</sup>尝试了外放射对置入裸支架通畅期的影响,结果显示没有明显差异,但该方法安全,通过改进放射方案有可能期望得到好的效果。MS治疗胆道梗阻的远期并发症主要是胆管炎,两项研究放置MS>1年患者胆管炎发生率分别为47%<sup>[19]</sup>和40%<sup>[20]</sup>,胆管炎可能为胆道恶性梗阻支架治疗的临床预后指标。

**1.3 覆膜支架** 为了延长支架通畅期,防止肿瘤向腔内生长。1994年日本学者<sup>[21]</sup>最先发明了覆膜自膨式金属支架,常用的覆膜材料有机硅高分子聚合物、聚醚聚氨酯、聚四氟乙烯;覆膜方式分完全覆盖和部分覆盖<sup>[22]</sup>,随之,大量学者对覆膜支架与裸支架进行了对比研究,多数研究表明覆膜支架在通畅时间上优于裸支架,但患者的中位生存期无明显差异<sup>[23-26]</sup>。Lee等<sup>[27]</sup>的研究显示,覆膜支架比裸支架通畅期也无明显优势,反而有着更高的移位率及胰腺炎发生率。Saleem等<sup>[25]</sup>的研究结果则认为覆膜支架的移位率和并发症略高,但无统计学意义。新型的两端装备有侧片和/或设计成喇叭口状的全覆膜支架能有效防止支架移位<sup>[28]</sup>,关于覆膜支架胆囊炎的发生率,报道从0.0%-3.8%不等<sup>[23,29]</sup>,部分覆膜的设计是为了减少支架移位发生率。一项396例放置部分覆膜支架的安全评价研究显示:支架移位27例(6.8%)、胆囊炎13例(3.3%)、胰腺炎4例(1.0%)<sup>[30]</sup>,可见如何在提高覆膜支架高通畅率的基础上,进一步减少并发症,减少支架的移位是尚需进一步解决的问题。覆膜增加了支架的载体功能,从而为覆膜携带抗癌物质同时行局部放疗提供了可能。

目前,该方面正处于研究阶段,文献报道尚少。Won等<sup>[31]</sup>将覆膜载上释放 $\beta$ 射线的Ho-166进行了初步动物实验研究,结果显示试验组狗的胆管黏膜增生被抑制,且无胆道穿孔等并发症。Guijin等<sup>[32]</sup>研究了103Pd放射支架对胆管癌细胞的影响,结果示:相比普通支架,103Pd放射支架组Caspase9蛋白表达明显升高,细胞凋亡也显著大于对照组。我国学者郭妍等<sup>[33]</sup>研究表明,<sup>125</sup>I放射性粒子支架治疗进展期肝外胆管癌是安全

有效的治疗方法, 植入紫杉醇包被支架已被证实可行且安全有效, 但与传统覆膜支架比较, 其在通畅率和患者生存率方面的差异并无统计学意义<sup>[34]</sup>.

## 2 支架的选择

支架的选择主要取决于患者的生存时间、支架的通畅时间和治疗的费用, MS较PS昂贵, 但是MS通畅期优于PS, 可以减少更换支架时行ERCP等的相关费用, 所以对于预期存活时间>6 mo的患者, MS能获得更好的费用效益比<sup>[35]</sup>. 姚礼庆等<sup>[36]</sup>的研究也获得相同的结果: 无论是肝门部或远端胆管的恶性狭窄, 对于预计生存时间>6 mo的患者, 应推荐植入MS. Yeoh等<sup>[37]</sup>的研究认为选则支架还要根据MS和ERCP费用的比值来考虑经济学的获益, 对于MS和ERCP的费用比值>0.7的患者应当首选PS, 而当这个值<0.5时应当首选MS, 对于预期生存时间<4 mo的患者选择PS是比较经济的, 关于预计患者生存期. Katsinelos等<sup>[38]</sup>的研究证实了是否存在肿瘤肝转移是判断预后独立危险因素, 对于肿瘤直径≤30 mm且无肿瘤肝转移的患者, 其预期生存时间长, 应选择MS, 以上两个条件有一个不满足就应选PS, 在必须植入支架缓解梗阻的术前患者中, MS的效果优于PS, 对于难以确定肿瘤是否可以切除的患者, 以及因术前放化疗而推迟手术的患者, 植入MS有较高的性价比<sup>[37]</sup>. 具体支架的选择还要考虑到支架的长度、内径, 梗阻的程度及部位等因素. 支架的长度选择要依据胆管狭窄段长度及其上下所剩空间, 支架的内径要与非梗阻部位的胆管直径相符.

## 3 支架的放置

对于无法手术的晚期恶性胆道狭窄的患者, 支架放置对维持患者状况, 改善生活质量起着重要的作用. 胆道支架主要经由两种方式置入: 经皮和经内镜. 目前, 内镜下胆道支架置入术是首选方法, 因其放置容易、费用较低且相对安全<sup>[39]</sup>, 关于支架的放置, 研究的热点是对于肝门部胆管癌放置单侧支架与双侧多支架的对比研究, 其结果至今尚有争议. 双边SEMS多为Y型置入, Di Mitri等<sup>[40]</sup>认为其用于胆道梗阻治疗安全有效. Chang等<sup>[41]</sup>研究了PS在肝门部恶性梗阻的不同放置, 结果显示双侧引流组的中位生存期为225 d明显优于单侧引流组80 d. Naitoh等<sup>[42]</sup>对比研究了SEMS单双侧放置的优劣, 结果表明两者在支

架放置成功率、引流效果、术后并发症几个方面均无明显差异, 但是双侧支架引流的中位通畅期要显著大于单侧引流, 二者分别为488 d和210 d( $P = 0.009$ ). Liberato等<sup>[43]</sup>的研究显示, MS放置和双侧支架放置是影响支架通畅期的独立因素. 而Mukai等<sup>[44]</sup>的研究则认为, 不管是PS还是SEMS单侧与双侧支架放置的通畅期差异无统计学意义. 反而双侧支架的放置及之后的并发症更复杂, 他们认为支架的放置主要能达到充分的引流, 实际上大约有50%患者需要双侧支架以达到满意的引流效果<sup>[44]</sup>. 对于放置支架的个数, Park do等<sup>[45]</sup>的研究表明, 肝门部胆管癌多根支架置入能显著降低相关胆红素和酶学指标, 患者的中位生存期和支架中位通畅期分别为180 d和150 d. Hamada等<sup>[46]</sup>对SEMS一步放置(直接放置SEMS)与两步放置(先放PS引流, 之后不论PS是否阻塞均更换为SEMS)进行了对比研究, 结果显示一步放置总的支架故障率较低, 但是支架的功能期更短且移位率较高. 另一种新的放置方法是PS与MS联合应用(先放置SEMS之后将带侧孔的PS放入SEMS中), 其黄疸再发期为6 mo, 相比单用支架并无优势, 但该方法同时应用两个支架, 只要其中一个支架未阻塞就仍有引流的作用, 如果PS阻塞的话更换也较为容易<sup>[47]</sup>.

## 4 联合治疗

支架联合其他方法用于晚期恶性梗阻的治疗是目前研究的热点, 已有研究<sup>[48]</sup>表明放疗能改善晚期胆管癌患者预后且延长MS通时间. 相似的, 光动力疗法对于支架治疗恶性梗阻的通畅期也有明显的改善, 其联合应用安全不增加后期并发症<sup>[49]</sup>. 我国学者何国林等<sup>[50]</sup>对经皮肝穿刺胆道射频消融联合支架置入治疗恶性梗阻进行研究, 结果表明该方法是一种安全可行的新的手术方式, 其减少了操作时的出血, 进一步阻止肿瘤的局部增长, 从而延长内支架的通畅期和患者的存活期, 改善患者生存质量. 胆道支架置入联合<sup>125</sup>I粒子腔内照射治疗恶性胆道梗阻的相关研究表明, <sup>125</sup>I粒子植入延缓肿瘤生长, 延长了支架通畅期, 早期改善胆道梗阻的效果明显<sup>[51]</sup>. 可见, 支架与各种辅助手段对于恶性梗阻的治疗有着协同作用, 具体如何联合应用获得最大效益有待更多学者更多的研究.

## 5 结论

支架治疗晚期恶性胆道梗阻在国外已十分普遍,

### ■ 相关报道

Moses等取了支架相关研究的一个点: 塑料支架与部分覆膜支架的对比进行研究, 研究分支更细, 对临床两种支架的选择有一定指导意义.

## ■创新盘点

本文从支架的种类、放置、选择以及与其他方法的联合应用几个方面较为全面的总结了支架的研究现状, 支架的放置与选择两方面综述了最近国内外的大量相关报道, 对胆道支架的临床应用有一定借鉴意义。

而我国仍处于发展阶段。支架的主要作用为退黄, 对延长患者的生存时间无明显作用, 所以手术仍是胆管癌患者的首选治疗方法。MS在通畅期方面有着明显的优势, 对于预计有较长生存期的患者应首选MS, 而总体情况较差的患者选用PS有更好的费用效益比。关于单侧支架与双侧多支架放置的优劣目前仍有争议, 多数学者认为双侧支架放置有更好的疗效。支架联合其他辅助治疗有望延长支架通畅期, 对患者预后起到协同作用。无论哪种支架都存在再阻塞的问题, 需要我们共同克服。随着支架工艺的改进, 联合治疗的研究, 做到支架的中位通畅期大于癌症患者的中位生存期应该指日可待, 然而在此基础上如何最大限度延长患者生存期则是需要我们为之一努力的。

## 6 参考文献

- 1 石莹, 陈晓星, 徐顺福, 程文芳, 朱宏. 内镜置入可膨式金属胆道支架治疗恶性梗阻性黄疸的疗效观察. *中华肝胆外科杂志* 2012; 28: 118-122
- 2 顾超, 邹晓平, 吴毓麟, 李雯. 恶性胆道梗阻内镜支架治疗的荟萃分析. *中华消化内镜杂志* 2009; 26: 539-543
- 3 Kadakia SC, Starnes E. Comparison of 10 French gauge stent with 11.5 French gauge stent in patients with biliary tract diseases. *Gastrointest Endosc* 1992; 38: 454-459 [PMID: 1511821 DOI: 10.1016/S0016-5107(92)70476-3]
- 4 Terruzzi V, Comin U, De Grazia F, Toti GL, Zambelli A, Beretta S, Minoli G. Prospective randomized trial comparing Tannenbaum Teflon and standard polyethylene stents in distal malignant biliary stenosis. *Gastrointest Endosc* 2000; 51: 23-27 [PMID: 10625790 DOI: 10.1016/S0016-5107(00)70381-6]
- 5 Elwir S, Sharzei K, Veith J, Moyer MT, Dye C, McGarrity T, Mathew A. Biliary stenting in patients with malignant biliary obstruction: comparison of double layer, plastic and metal stents. *Dig Dis Sci* 2013; 58: 2088-2092 [PMID: 23456505 DOI: 10.1007/s10620-013-2607-z]
- 6 Kawashima H, Itoh A, Ohno E, Goto H, Hirooka Y. Should plastic stents be avoided in all unresectable malignant perihilar biliary strictures? *Dig Endosc* 2013; 25 Suppl 2: 86-89 [PMID: 23617656 DOI: 10.1111/den.12088]
- 7 Kaneko T, Sugimori K, Shimizu Y, Miwa H, Kameta E, Koh R, Numata K, Tanaka K, Maeda S. Efficacy of plastic stent placement inside bile ducts for the treatment of unresectable malignant hilar obstruction (with videos). *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2014; 21: 349-355 [PMID: 24123806 DOI: 10.1002/jhbp.41]
- 8 Inatomi O, Bamba S, Shioya M, Mochizuki Y, Ban H, Tsujikawa T, Saito Y, Andoh A, Fujiyama Y. Threaded biliary inside stents are a safe and effective therapeutic option in cases of malignant hilar obstruction. *BMC Gastroenterol* 2013; 13: 31 [PMID: 23410217 DOI: 10.1186/1471-230X-13-31]
- 9 Ishiwatari H, Hayashi T, Ono M, Sato T, Kato J. Newly designed plastic stent for endoscopic placement above the sphincter of Oddi in patients with malignant hilar biliary obstruction. *Dig Endosc* 2013; 25 Suppl 2: 94-99 [PMID: 23617658 DOI: 10.1111/den.12080]
- 10 Cheng JL, Bruno MJ, Bergman JJ, Rauws EA, Tytgat GN, Huibregtse K. Endoscopic palliation of patients with biliary obstruction caused by nonresectable hilar cholangiocarcinoma: efficacy of self-expandable metallic Wallstents. *Gastrointest Endosc* 2002; 56: 33-39 [PMID: 12085032 DOI: 10.1067/mge.2002.125364]
- 11 Han YM, Kwak HS, Jin GY, Lee SO, Chung GH. Treatment of malignant biliary obstruction with a PTFE-covered self-expandable nitinol stent. *Korean J Radiol* 2007; 8: 410-417 [PMID: 17923784]
- 12 Hong WD, Chen XW, Wu WZ, Zhu QH, Chen XR. Metal versus plastic stents for malignant biliary obstruction: an update meta-analysis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2013; 37: 496-500 [PMID: 23333231 DOI: 10.1016/j.clinre.2012.12.002]
- 13 Srinivasan I, Kahaleh M. Biliary stents in the millennium. *Adv Ther* 2011; 28: 960-972 [PMID: 21984349 DOI: 10.1007/s12325-011-0067-4]
- 14 Sangchan A, Kongkasame W, Pugkhem A, Jenwithesuk K, Mairiang P. Efficacy of metal and plastic stents in unresectable complex hilar cholangiocarcinoma: a randomized controlled trial. *Gastrointest Endosc* 2012; 76: 93-99 [PMID: 22595446 DOI: 10.1016/j.gie.2012.02.048]
- 15 Prachayakul V, Chaisayan S, Aswakul P, Deesomsak M. Clinical characteristics and treatment outcomes of patients with unresectable cholangiocarcinoma in Thailand: are there differences dependent on stent type? *Asian Pac J Cancer Prev* 2013; 14: 529-532 [PMID: 23534788 DOI: 10.7314/APJCP.2013.14.1.529]
- 16 Rerknimitr R, Kongkam P, Kullavanijaya P. Outcome of self-expandable metallic stents in low-grade versus advanced hilar obstruction. *J Gastroenterol Hepatol* 2008; 23: 1695-1701 [PMID: 18713305 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2008.05562.x]
- 17 Fukami Y, Ebata T, Yokoyama Y, Igami T, Sugawara G, Nagino M. Salvage hepatectomy for perihilar malignancy treated initially with biliary self-expanding metallic stents. *Surgery* 2013; 153: 627-633 [PMID: 23270971 DOI: 10.1016/j.surg.2012.11.008]
- 18 Lee JK, Kwack WK, Lee SH, Jung JH, Kwon JH, Han IW, Lee JH. Effect of external beam radiotherapy on patency of uncovered metallic stents in patients with inoperable bile duct cancer. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2014; 13: 423-427 [PMID: 25100128 DOI: 10.1016/S1499-3872(14)60282-4]
- 19 Buxbaum JL, Biggins SW, Bagatelos KC, Inadomi JM, Ostroff JW. Inoperable pancreatic cancer patients who have prolonged survival exhibit an increased risk of cholangitis. *JOP* 2011; 12: 377-383 [PMID: 21737900]
- 20 Pola S, Muralimohan R, Cohen B, Fehmi SM, Savides TJ. Long-term risk of cholangitis in patients with metal stents for malignant biliary obstruction. *Dig Dis Sci* 2012; 57: 2693-2696 [PMID: 22543845 DOI: 10.1007/s10620-012-2204-6]
- 21 Saito H, Sakurai Y, Takamura A, Horio K. [Biliary endoprosthesis using Gore-Tex covered expandable metallic stents: preliminary clinical evaluation]. *Nihon Igaku Hoshasen Gakkai Zasshi* 1994; 54: 180-182 [PMID: 8121783]

- 22 Jaganmohan S, Lee JH. Self-expandable metal stents in malignant biliary obstruction. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2012; 6: 105-114 [PMID: 22149586]
- 23 Isayama H, Komatsu Y, Tsujino T, Sasahira N, Hirano K, Toda N, Nakai Y, Yamamoto N, Tada M, Yoshida H, Shiratori Y, Kawabe T, Omata M. A prospective randomised study of "covered" versus "uncovered" diamond stents for the management of distal malignant biliary obstruction. *Gut* 2004; 53: 729-734 [PMID: 15082593 DOI: 10.1136/gut.2003.018945]
- 24 Li F, Wang F, Yang X, Ji D, Li J, Wang N, Liu Y, Li C, Zhang T, Li K. Covered stents versus uncovered stents for the palliation of malignant extrahepatic biliary obstruction caused by direct tumor invasion: a cohort comparative study. *Med Oncol* 2012; 29: 2762-2770 [PMID: 22392195 DOI: 10.1007/s12032-012-0187-y]
- 25 Saleem A, Leggett CL, Murad MH, Baron TH. Meta-analysis of randomized trials comparing the patency of covered and uncovered self-expandable metal stents for palliation of distal malignant bile duct obstruction. *Gastrointest Endosc* 2011; 74: 321-327.e1-3 [PMID: 21683354 DOI: 10.1016/j.gie.2011.03.1249]
- 26 Moses PL, Alnaamani KM, Barkun AN, Gordon SR, Mitty RD, Branch MS, Kowalski TE, Martel M, Adam V. Randomized trial in malignant biliary obstruction: plastic vs partially covered metal stents. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 8638-8646 [PMID: 24379581 DOI: 10.3748/wjg.v19.i46.8638]
- 27 Lee JH, Krishna SG, Singh A, Ladha HS, Slack RS, Ramireddy S, Raju GS, Davila M, Ross WA. Comparison of the utility of covered metal stents versus uncovered metal stents in the management of malignant biliary strictures in 749 patients. *Gastrointest Endosc* 2013; 78: 312-324 [PMID: 23591331 DOI: 10.1016/j.gie.2013.02.032]
- 28 冀明, 王拥军, 李鹏. 全覆膜MS治疗良性胆管狭窄的初步研究. *中华消化内镜杂志* 2011; 28: 668-670
- 29 Kahaleh M, Tokar J, Conaway MR, Brock A, Le T, Adams RB, Yeaton P. Efficacy and complications of covered Wallstents in malignant distal biliary obstruction. *Gastrointest Endosc* 2005; 61: 528-533 [PMID: 15812404 DOI: 10.1016/S0016-5107(04)02593-3]
- 30 Ho H, Mahajan A, Gosain S, Jain A, Brock A, Rehan ME, Ellen K, Shami VM, Kahaleh M. Management of complications associated with partially covered biliary metal stents. *Dig Dis Sci* 2010; 55: 516-522 [PMID: 19267200 DOI: 10.1007/s10620-009-0756-x]
- 31 Won JH, Lee JD, Wang HJ, Han JH, Kim JH, Kim KH, Park KB, Itkin M. Effects of a holmium-166 incorporated covered stent placement in normal canine common bile ducts. *J Vasc Interv Radiol* 2005; 16: 705-711 [PMID: 15872326 DOI: 10.1097/01.RVI.0000153113.87723.43]
- 32 Guijin H, QiYong G, XiaoDan Z, DaWei J, Xi G, Chun-Lai P, Liu W, XianWei D. Effect of 103Pd radioactive stent on caspase-9, cholangiocarcinoma cell growth and its radiosensitivity. *Surg Oncol* 2011; 20: 247-251 [PMID: 20231087 DOI: 10.1016/j.suronc.2010.02.001]
- 33 郭妍, 刘岩, 路箴, 王东, 邹多武, 刘枫, 金震东, 李淑德, 湛先保, 李兆申. 放射性粒子支架治疗进展期肝外胆管癌的临床研究. *中华消化内镜杂志* 2012; 29: 380-384
- 34 Song TJ, Lee SS, Yun SC, Park do H, Seo DW, Lee SK, Kim MH. Paclitaxel-eluting covered metal stents versus covered metal stents for distal malignant biliary obstruction: a prospective comparative pilot study. *Gastrointest Endosc* 2011; 73: 727-733 [PMID: 21288514 DOI: 10.1016/j.gie.2010.11.048]
- 35 Arguedas MR, Heudebert GH, Stinnett AA, Wilcox CM. Biliary stents in malignant obstructive jaundice due to pancreatic carcinoma: a cost-effectiveness analysis. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 898-904 [PMID: 12003425 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2002.05606.x]
- 36 姚礼庆, 钟芸诗, 周嘉敏. 胆管狭窄内镜治疗的现状与评价. *中华消化外科杂志* 2012; 11: 414-418
- 37 Yeoh KG, Zimmerman MJ, Cunningham JT, Cotton PB. Comparative costs of metal versus plastic biliary stent strategies for malignant obstructive jaundice by decision analysis. *Gastrointest Endosc* 1999; 49: 466-471 [PMID: 10202060 DOI: 10.1016/S0016-5107(99)70044-1]
- 38 Katsinelos P, Paikos D, Kountouras J, Chatzimavroudis G, Paroutoglou G, Moschos I, Gatopoulou A, Beltsis A, Zavos C, Papaziogas B. Tannenbaum and metal stents in the palliative treatment of malignant distal bile duct obstruction: a comparative study of patency and cost effectiveness. *Surg Endosc* 2006; 20: 1587-1593 [PMID: 16897286 DOI: 10.1007/s00464-005-0778-1]
- 39 Yasuda I, Mukai T, Moriwaki H. Unilateral versus bilateral endoscopic biliary stenting for malignant hilar biliary strictures. *Dig Endosc* 2013; 25 Suppl 2: 81-85 [PMID: 23617655 DOI: 10.1111/den.12060]
- 40 Di Mitri R, Mocciaro F. Y-shaped bilateral self-expandable metallic stent placement for malignant hilar biliary obstruction: data from a referral center for palliative care. *Scientific World Journal* 2014; 2014: 151502 [PMID: 24790548 DOI: 10.1155/2014/151502]
- 41 Chang WH, Kortan P, Haber GB. Outcome in patients with bifurcation tumors who undergo unilateral versus bilateral hepatic duct drainage. *Gastrointest Endosc* 1998; 47: 354-362 [PMID: 9609426 DOI: 10.1016/S0016-5107(98)70218-4]
- 42 Naitoh I, Ohara H, Nakazawa T, Ando T, Hayashi K, Okumura F, Okayama Y, Sano H, Kitajima Y, Hirai M, Ban T, Miyabe K, Ueno K, Yamashita H, Joh T. Unilateral versus bilateral endoscopic metal stenting for malignant hilar biliary obstruction. *J Gastroenterol Hepatol* 2009; 24: 552-557 [PMID: 19220678 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2008.05750.x]
- 43 Liberato MJ, Canena JM. Endoscopic stenting for hilar cholangiocarcinoma: efficacy of unilateral and bilateral placement of plastic and metal stents in a retrospective review of 480 patients. *BMC Gastroenterol* 2012; 12: 103 [PMID: 22873816 DOI: 10.1186/1471-230X-12-103]
- 44 Mukai T, Yasuda I, Nakashima M, Doi S, Iwashita T, Iwata K, Kato T, Tomita E, Moriwaki H. Metallic stents are more efficacious than plastic stents in unresectable malignant hilar biliary strictures: a randomized controlled trial. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2013; 20: 214-222 [PMID: 22415652 DOI: 10.1007/s00534-012-0508-8]
- 45 Park do H, Lee SS, Moon JH, Choi HJ, Cha SW, Kim JH, Seo DW, Lee SK, Park SH, Lee MS, Kim SJ, Kim MH. Newly designed stent for endoscopic bilateral stent-in-stent placement of metallic stents in patients with malignant hilar biliary strictures: multicenter prospective feasibility study (with videos). *Gastrointest Endosc* 2009; 69: 1357-1360 [PMID: 19481654 DOI: 10.1016/j.gie.2008.12.250]

#### ■应用要点

本文具体罗列了不同支架的放置方法及疗效,总结了选择支架的各种使用条件以及支架与其他辅助治疗的联合应用,有助于实际临床支架应用的借鉴,可能为临床大夫提供新的思路从而研发更好的治疗方法。

## ■同行评价

本文比较全面的论述了“人工支架在胆道恶性梗阻治疗中的应用现状”，内容比较全面、客观、逻辑性较强。对了解相关领域的研究的现状与动态有一定实用意义。

- 46 Hamada T, Nakai Y, Isayama H, Togawa O, Kogure H, Kawakubo K, Tsujino T, Sasahira N, Hirano K, Yamamoto N, Ito Y, Sasaki T, Mizuno S, Toda N, Tada M, Koike K. One- and two-step self-expandable metal stent placement for distal malignant biliary obstruction: a propensity analysis. *J Gastroenterol* 2012; 47: 1248-1256 [PMID: 22526271 DOI: 10.1007/s00535-012-0582-3]
- 47 Fujita T, Tanabe M, Takahashi S, Iida E, Matsunaga N. Percutaneous transhepatic hybrid biliary endoprotheses using both plastic and metallic stents for palliative treatment of malignant common bile duct obstruction. *Eur J Cancer Care (Engl)* 2013; 22: 782-788 [PMID: 23834370 DOI: 10.1111/ecc.12088]
- 48 Isayama H, Tsujino T, Nakai Y, Sasaki T, Nakagawa K, Yamashita H, Aoki T, Koike K. Clinical benefit of radiation therapy and metallic stenting for unresectable hilar cholangiocarcinoma. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 2364-2370 [PMID: 22654427 DOI: 10.3748/wjg.v18.i19.2364]
- 49 Lee TY, Cheon YK, Shim CS, Cho YD. Photodynamic therapy prolongs metal stent patency in patients with unresectable hilar cholangiocarcinoma. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 5589-5594 [PMID: 23112552 DOI: 10.3748/wjg.v18.i39.5589]
- 50 何国林, 徐小平, 周陈杰, 程远, 潘明新, 高毅, 蒋泽生. 一种恶性梗阻性黄疸介入治疗的新方法-经皮肝穿刺胆道内射频消融内支架置入术. *南方医科大学学报* 2011; 31: 721-723
- 51 袁玉华, 王亚明, 王春泉, 周炳昆, 文正荣. 术中胆道支架置入联合碘125粒子腔内照射治疗恶性胆道梗阻(附13例报告). *肝胆外科杂志* 2013; 21: 54-55

编辑 郭鹏 电编 闫晋利



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%。

# 肾上腺素能受体信号通路与结直肠癌关系的研究进展

赵璐, 许建华

赵璐, 许建华, 上海中医药大学附属普陀医院肿瘤科 上海市 200062

赵璐, 在读博士, 主要从事消化系统恶性肿瘤的研究。

上海市普陀区卫生系统自主创新资助重点项目, No. 2012PTKW004

作者贡献分布: 本文综述由赵璐完成; 许建华审校。

通讯作者: 许建华, 主任医师, 博士生导师, 200062, 上海市兰溪路164号, 上海中医药大学附属普陀医院肿瘤科。

xujianhua50@126.com

电话: 021-62572723

收稿日期: 2014-09-15 修回日期: 2014-10-17

接受日期: 2014-10-29 在线出版日期: 2014-12-08

## Role of adrenergic receptor signaling pathway in colorectal cancer

Lu Zhao, Jian-Hua Xu

Lu Zhao, Jian-Hua Xu, Department of Oncology, Putuo Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200062, China

Supported by: Independent Innovation Project of Putuo District Health System, Shanghai, No. 2012PTKW004

Correspondence to: Jian-Hua Xu, Chief Physician, Department of Oncology, Putuo Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, 164 Lanxi Road, Shanghai 200062, China. xujianhua50@126.com

Received: 2014-09-15 Revised: 2014-10-17

Accepted: 2014-10-29 Published online: 2014-12-08

## Abstract

Colorectal cancer is one of the most common malignancies. During the past decades, studies have continued to shed light on the role of adrenergic receptor signaling in cancer. Preclinical studies have shown that adrenergic receptor signaling is involved in colon cancer progression and metastasis and have implicated that stress hormones or behavioral changes are highly associated with tumor formation and progression. Therefore, further understanding of the role of the adrenergic receptor (AR) signaling pathway in colorectal cancer progression and metastasis will be of great value in developing therapeutic strategies for this malignancy.

© 2014 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Adrenergic receptors; Colorectal can-

cer; Signaling pathway

Zhao L, Xu JH. Role of adrenergic receptor signaling pathway in colorectal cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(34): 5285-5290 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/5285.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i34.5285>

## 摘要

结直肠癌(colorectal cancer, CRC)是最常见的恶性肿瘤之一, 近年来研究发现肾上腺素能受体(adrenergic receptor, AR)信号通路与多种肿瘤的发生发展密切相关, 儿茶酚胺类物质具有促进肿瘤细胞增殖、侵袭、转移及诱导耐药的作用。深入探讨AR信号通路参与肿瘤形成与进展的调控机制, 能够为结直肠癌提供更有价值的临床诊疗方案。

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 肾上腺素能受体; 结直肠癌; 信号通路

**核心提示:** 肾上腺素能受体 $\alpha$ 亚型主要介导儿茶酚胺类物质诱导结直肠肿瘤细胞产生化疗耐药,  $\beta$ 亚型则参与了促进肿瘤细胞增殖和转移。

赵璐, 许建华. 肾上腺素能受体信号通路与结直肠癌关系的研究进展. *世界华人消化杂志* 2014; 22(34): 5285-5290 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/5285.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i34.5285>

## 0 引言

结直肠癌最为全球最常见的恶性肿瘤之一, 其发病率及死亡率均呈上升趋势, 因此积极寻找新的治疗方向是目前结直肠癌诊治中的重要任务<sup>[1]</sup>。研究<sup>[2-5]</sup>表明, 肾上腺素能信号途径可调节多种参与肿瘤发生发展的细胞过程, 包括炎症、血管生成、失巢凋亡、细胞侵袭、DNA损伤修复、细胞免疫应答及表皮间质细胞转化等, 因此与肿瘤的发生、发展密切相关。本文就肾上腺素能及其受体在结直肠癌发生发展过程中的作用等方面展开综述, 分析肾上腺素能信号通路在结直肠癌预防及治疗方面的可行性。

## ■背景资料

近年来精神因素促进肿瘤的生长和转移已得到重视, 其中肾上腺素能受体信号通路受到越来越多的关注。体内外实验证明, 儿茶酚胺类物质能通过 $\beta$ 信号通路促进乳腺癌、卵巢癌、前列腺癌以及结直肠癌细胞的侵袭和转移。

## ■同行评议者

樊晓明, 教授, 主任医师, 复旦大学附属金山医院消化科

## ■ 研究前沿

研究发现 $\beta$ -arrestin参与 $\beta_2$ 肾上腺素能受体( $\beta_2$ -adrenergic receptor,  $\beta_2$ -AR)诱导的活性氧的产生,而激活 $\beta_2$ -AR后G蛋白和 $\beta$ -arrestin介导的信号通路依赖活性氧的参与,通过抑制活性氧能够阻断G蛋白和 $\beta$ -arrestin介导的Erk1/2磷酸化。

## 1 肾上腺素能受体及其通路

儿茶酚胺类物质的生物学效应由 $\alpha_1$ 、 $\alpha_2$ 及 $\beta$ 肾上腺素能受体(adrenergic receptor, AR)家族介导产生<sup>[6,7]</sup>。近年来研究发现,其中 $\beta$ 肾上腺素能受体( $\beta$ -adrenergic receptor,  $\beta$ -AR)(包括 $\beta_1$ 、 $\beta_2$ 及 $\beta_3$ )与多种肿瘤的生成和转移密切相关。 $\beta$ -AR信号途径引起的总反应包括上调与肿瘤转移相关的涉及炎症、血管生成、组织侵袭、表皮间质细胞转化等相关基因的表达。

肾上腺素能受体属于G蛋白偶联受体家族,当肾上腺素能受体激活后,引起G蛋白介导的腺苷酸环化酶(adenylate cyclase, AC)的活化,AC将三磷酸腺苷(adenosine triphosphate, ATP)转化为环磷酸腺苷(cAMP),使cAMP含量增高并通过下游效应系统进一步调节细胞活动。一方面cAMP可特异性地活化蛋白激酶A(cyclin-AMP dependent protein kinase A, PKA),cAMP与PKA调节亚基结合并改变其构象,使PKA调节亚基与催化亚基解离,释放出催化亚基,活化的PKA催化亚基可使细胞内cAMP反应单元结合蛋白(cAMP response element binding protein, CREB)、GATA转录因子以及 $\beta$ -AR激酶( $\beta$ -AR kinase, BARK)等相关蛋白的丝氨酸或苏氨酸残基磷酸化,从而完成信息传递,改变蛋白活性及相关基因的表达。此外由于鸟苷酸交换因子(guanine nucleotide exchange factor, GEF)含有cAMP结合位点,受cAMP调控,也称为cAMP直接激活的蛋白(exchange protein directly activated by cAMP, EPAC)。研究发现,炎症、肿瘤血管生成以及细胞侵袭的作用主要是通过 $\beta$ -AR-cAMP-PKA通路发挥作用<sup>[8]</sup>,而 $\beta$ -AR-cAMP-EPAC则从不同方面对细胞形态学和移动性产生影响。EPAC可激活Ras样鸟苷三磷酸酶Rap1A,后者进一步激活*B-Raf*基因、有丝分裂原活化蛋白(motigen-activated protein, MAP)/细胞外信号调节激酶(extracellular-signal regulated kinase, Erk1/2),从而对细胞形态、移动等发挥重要的作用。

除G蛋白依赖的信号通路,同时还存在非G蛋白依赖的信号途径,即 $\beta$ -arrestin介导的 $\beta$ -AR信号途径。 $\beta$ -arrestin具有调控GPCR信号通路和丝裂原激活的蛋白激酶(motigen-activated protein kinase, MAPK)信号通路的作用。研究<sup>[9]</sup>发现 $\beta_2$ -AR阻滞剂可阻断Ras和Src酪氨酸激酶依赖的MAPKs和PI<sub>3</sub>K-Akt通路,抑制Erk及Akt磷酸化,促使细胞色素C(cytochrome C, Cyt C)的释放并

激活Caspase3和Caspase9诱导凋亡。

## 2 肾上腺素能受体在结直肠癌中的表达

研究<sup>[10-12]</sup>发现肾上腺素能受体在肺、乳房、卵巢、胰腺等肿瘤组织中广泛表达,并且与肿瘤的发生发展有着密切的关系。Abel等<sup>[13]</sup>认为在人结肠癌细胞株HT-29表达 $\beta$ -AR可能与肿瘤血管生成有关。当局部神经纤维释放的去甲肾上腺素或外周血液中的肾上腺素作用于肿瘤表面及基质细胞上表达的肾上腺素能受体时,从而引起一系列病理反应。

Perrone等<sup>[14]</sup>通过比较41例结直肠癌患者的癌组织与周围正常黏膜上皮的 $\beta$ -AR表达水平,发现 $\beta_3$ -AR mRNA在癌组织中的表达水平是正常组织的两倍( $P = 0.036$ ),而 $\beta_1$ -AR mRNA及 $\beta_2$ -AR mRNA的表达水平无明显差异,提示 $\beta_3$ -AR可能参与调节人结直肠肿瘤的发生。Takezaki等<sup>[15]</sup>进一步观察131例结直肠癌患者及239名正常人群的 $\beta_2$ -AR基因(BAR2)及 $\beta_3$ -AR基因(BAR3)多态性与结直肠发生风险之间的关系,发现 $\beta_2$ -AR *Gln27Glu*基因及 $\beta_3$ -AR *Trp64Arg*基因在两组人群之间的表达分布差异无统计学意义。但在体质指数(body mass index, BMI)较高的患者进一步的亚组分析中显示*Trp64Arg*基因突变将增加结肠癌发生的风险( $OR = 2.63$ , 95%CI: 1.13-6.11)。

## 3 基础研究

3.1 细胞增殖与耐药 吸烟、尼古丁以及尼古丁衍生物亚硝胺酮(ketone of nitrosamine, NNK)被认为是胃肠道肿瘤的危险因素。N0147III期临床研究显示,III期结肠癌中经常吸烟患者的无病生存期(disease free survival, DFS)较不吸烟者明显缩短( $HR = 1.21$ , 95%CI: 1.01-1.42)<sup>[16]</sup>。NNK具有剂量依赖型促进吸烟相关性肿瘤的形成<sup>[17]</sup>,由于在结构上与 $\beta$ -AR激动剂相似,因此NNK对 $\beta$ -AR具有较高的亲和性<sup>[18,19]</sup>。NNK可通过 $\alpha_7$ 烟碱乙酰胆碱受体( $\alpha_7$ nAChR)刺激去甲肾上腺素的合成,而后者进一步通过cAMP-PKA信号通路诱导肿瘤的发生。Oliveira等<sup>[20]</sup>采用循环伏安法研究HT-29细胞株的电化学行为发现,HT-29细胞株能够以自分泌的方式分泌肾上腺素,通过活化肾上腺素能受体促进细胞增殖,而尼古丁能够促进HT-29细胞株分泌肾上腺素。Wong等<sup>[21]</sup>进一步研究发现尼古丁能显著升高酪氨酸羟化酶、多巴胺- $\beta$ 羟化酶和苯乙醇胺甲基转移酶的表达,并且促进肾上腺素的生成,使用儿茶酚胺

生物合成中的限速酶或 $\alpha 7$ -烟碱样乙酰胆碱受体阻滞剂均能够阻断尼古丁诱导的细胞增殖作用,降低酪氨酸羟化酶、多巴胺- $\beta$ 羟化酶的表达,减少肾上腺素的合成与分泌.通过 $\beta_1$ -AR和 $\beta_2$ -AR阻滞剂能够阻断尼古丁对结肠癌细胞的作用,抑制环氧合酶-2(cyclooxygenase-2, COX-2)和血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)的表达,其中 $\beta_2$ -AR阻滞剂的作用效果更为明显.提示尼古丁可能是通过 $\alpha 7$ -烟碱样乙酰胆碱受体和 $\beta$ -AR信号通路共同作用,促进结肠癌细胞增殖及肿瘤血管生成.目前关于尼古丁是通过直接的配体受体结合通路或是其他的途径来上调 $\beta$ -AR活性的机制仍待进一步深入研究.

相关研究证明肾上腺素具有促进肿瘤细胞生长,并诱导其产生耐药的作用.Yao等<sup>[22]</sup>发现肾上腺素可以提高HT-29细胞株*ABCB1*基因及P-糖蛋白的表达水平,同时诱导HT-29对5-Fu的耐药性,应用 $\alpha_2$ -AR阻滞剂能完全阻断肾上腺素诱导产生的耐药现象,而 $\alpha_1$ -AR阻滞剂和 $\beta$ -AR阻滞剂则对*ABCB1*基因表达没有影响.进一步提出肾上腺素诱导结肠癌细胞产生耐药是通过磷酸化Erk1/2,进一步激活MRPK通路.Wu等<sup>[23]</sup>研究发现安替洛尔( $\beta_1$ -AR阻滞剂)和ICI 118,551( $\beta_2$ -AR阻滞剂)能阻断去甲肾上腺素、异丙肾上腺素和NNK促进HT-29细胞株增殖的作用,并且当异丙肾上腺素和NNK作用于细胞后,激活腺苷酸环化酶,使cAMP浓度升高.cAMP进一步升高COX-2及磷脂酶A2的表达水平,促进前列腺素E2的生成释放增多,而这一作用能被ICI 118,551阻断.提示 $\beta$ -AR促进细胞增殖作用中 $\beta_2$ -AR发挥了主要作用, $\beta$ -AR通路以及下游的磷脂酶A2-花生四烯酸信号途径可能参与结肠癌的发生.Faraoni等<sup>[24]</sup>研究发现miR-155在结肠癌组织中表达增高,并促进结肠癌的侵袭转移,抑制肿瘤细胞凋亡,而肾上腺素可通过激活核因子 $\kappa$ B(nuclear factor- $\kappa$ B, NF- $\kappa$ B)信号通路使HT-29细胞过表达miR-155,从而促使HT-29细胞增殖,并且抑制顺铂诱导的细胞凋亡<sup>[25,26]</sup>.此外肾上腺素能够上调HT-29细胞株COX-2和VEGF的表达水平,并提高MMP-9的活性,促进PGE2的释放,应用sc-236(COX-2抑制剂)能逆转肾上腺素诱导的细胞增殖,降低VEGF的表达及MMP-9的活性,应用 $\beta$ -AR阻滞剂亦能阻断肾上腺素诱导的细胞增殖作用<sup>[27]</sup>.

3.2 肿瘤侵袭转移 肿瘤细胞的转移是由多种因

素共同参与的,其中包括体内的细胞因子、神经递质等,近年来研究发现 $\beta$ -AR阻滞剂具有抗肿瘤侵袭转移的作用<sup>[28]</sup>.结直肠癌中肝转移是最常见的死亡原因,约50%-60%的结直肠癌患者会出现肝转移,而20%-34%的患者在初次确诊时已有肝转移<sup>[29]</sup>.研究<sup>[30,31]</sup>表明,肝脏主要表达 $\alpha_1$ -AR、 $\alpha_2$ -AR和 $\beta_2$ -AR三种亚型,其中 $\beta_2$ -AR-cAMP通路参与了肝脏代谢途径.

Kassahun等<sup>[32]</sup>认为在结肠癌肝转移能够使肝脏的 $\beta$ -AR-cAMP通路受损,通过放射性配基结合和竞争性结合分析方法,研究结肠癌肝转移灶组织、转移灶癌旁组织以及正常肝脏组织和结肠癌组织以及正常结肠组织,结果发现 $\beta_2$ -AR在肝转移灶组织较转移灶癌旁组织以及正常肝脏组织的最大结合能力明显降低(40.09 fmol/mg  $\pm$  2.83 fmol/mg vs 23.09 fmol/mg  $\pm$  3.24 fmol/mg,  $P < 0.001$ ),在结肠癌组织以及正常结肠组织中也得到相同的结论(37.6 fmol/mg  $\pm$  2.2 fmol/mg vs 23.8 fmol/mg  $\pm$  3.5 fmol/mg),并且ICI 118,551的抑制浓度曲线与 $\beta_2$ -AR分布呈现相关性.

研究<sup>[33]</sup>发现去甲肾上腺素能诱导SW480细胞发生定向迁移,而 $\beta$ -AR阻滞剂普萘洛尔能抑制去甲肾上腺素的促迁移作用,但阿替洛尔( $\beta_1$ -AR阻滞剂)对迁移的抑制作用却很微弱,提示在肾上腺素能途径促进结肠癌转移中可能是通过 $\beta_2$ -AR发挥作用.Sorski等<sup>[34]</sup>经门静脉和脾内注射人结肠癌细胞株CT-26建立肝转移模型,并分别给予普萘洛尔、依托度酸、普萘洛尔联合依托度酸和安慰剂,发现通过阻断释放增多的儿茶酚胺和前列腺素通路能提高肿瘤免疫并阻断肿瘤的转移能力.

3.3 心理因素 心理与肿瘤的发生发展密切相关,并且是直接影响到疗效和疾病的预后的关键因素<sup>[32]</sup>.紧张的心理因素及不良情绪会导致人体肾上腺和交感神经末端释放大量的儿茶酚胺类物质,儿茶酚胺类物质可刺激肿瘤细胞增殖,并提高肿瘤细胞的侵袭转移及促血管生成能力<sup>[35]</sup>.此外,长期过度的精神刺激可导致机体免疫功能失调,使其对某些突变的上皮细胞的监视清除能力减弱或丧失.长期慢性应激可导致DNA损伤,并诱发肿瘤<sup>[36-38]</sup>.慢性应激产生的儿茶酚胺类物质与 $\beta_2$ -AR结合,促进Gs蛋白依赖的PKA的活化,并进一步募集 $\beta$ -arrestin至细胞膜表面,从而削弱DNA的损伤修复功能并降低p53的表达水平<sup>[39-43]</sup>.Wu等<sup>[44]</sup>研究发现雄性小鼠

#### ■ 相关报道

Cole等系统综述了 $\beta$ 肾上腺素能信号通路促进肿瘤细胞增殖和新生血管形成,增强肿瘤的侵袭和转移能力的分子机制.

## ■创新盘点

本文全面深入探讨肾上腺素能受体信号通路在结直肠癌耐药以及肿瘤细胞增殖、转移的形成与进展中的调控机制,为结直肠癌的研究提供更具价值的诊疗方案。

经社会隔离刺激后能引起免疫抑制并促进结肠癌细胞CT26-L5的肝转移能力。经脾内注射结肠癌细胞7 d后,应激组75%出现了肝转移,而对照组则只有15%出现了的肝转移。

## 4 临床研究

临床流行病学研究发现,β-AR阻滞剂联合常规治疗方案对抑制肿瘤的进展和转移具有积极的作用<sup>[45]</sup>。Engineer等<sup>[46]</sup>通过对262例III-IV期结直肠癌患者的回顾性研究发现,服用血管紧张素转化酶抑制剂(angiotensin-converting enzyme inhibitors, ACEIs)或血管紧张素受体阻滞剂(angiotensin receptor blockers, ARBs)联合肾上腺素能受体拮抗剂能显著降低患者肿瘤相关死亡率(HR = 0.50, 95%CI: 0.29-0.85)并减缓疾病进展(HR = 0.59, 95%CI: 0.36-0.47)。Jansen等<sup>[47]</sup>通过对1975例结直肠癌患者进行Cox比例风险回归分析,发现β-AR阻滞剂能显著延长IV期结直肠癌患者的总生存期(HR = 0.5, 95%CI: 0.33-0.78)和特异性生存期(HR = 0.47, 95%CI: 0.30-0.75),其分别为18 mo(38 mo vs 20 mo)和17 mo(37 mo vs 20 mo)。对服用β-AR阻滞剂的结直肠癌采用巢式病例对照研究<sup>[48,49]</sup>,发现β-AR阻滞剂并未增加患者的特异性死亡率,从而证实其临床应用的安全性。为进一步证实结直肠癌患者服用β-AR阻滞剂是否具有生存获益,目前采用β-AR阻滞剂用于预防结直肠癌的有效性及安全性的III期临床研究(NCT00888797)<sup>[50]</sup>中将计划接受原发瘤切除的结直肠癌患者随机分为两组,于手术前5 d、手术当天以及术后14 d分别采用普萘洛尔40 mg/d联合依托度酸1600 mg/d及安慰剂,用以观察两组患者的肿瘤转移及复发情况,使β-AR阻滞剂获得更好的临床应用依据。Lindgren等<sup>[51]</sup>采用事件影响量表和CES-D抑郁自评量表对174例乳腺癌和36例结直肠癌患者进行临床观察,结果发现应用β-AR阻滞剂能显著缓解患者的肿瘤相关性心理压力。

## 5 结论

肾上腺素能受体信号通路与结直肠癌的发生、发展的密切相关,相关研究初步揭示了肾上腺素能受体的α亚型主要介导儿茶酚胺类物质诱导肿瘤细胞产生的耐药现象,而β亚型则参与了促进肿瘤细胞增殖、转移的过程。是否可以通过阻断相应的受体,为化疗耐药以及转移性的结直肠癌提供治疗策略,以及β-AR阻滞剂使患

者生存获益、减轻心理压力等机制亟待进一步的研究,从而为结直肠癌的预防及治疗提供新的思路和途径。

## 6 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 Cole SW, Sood AK. Molecular pathways: beta-adrenergic signaling in cancer. *Clin Cancer Res* 2012; 18: 1201-1206 [PMID: 22186256 DOI: 10.1158/1078-0432]
- 3 王磊, 欧周罗, 洪小南, 罗建民, 邵志敏. β2肾上腺素能受体在乳腺癌细胞中的表达及对侵袭能力的影响. *肿瘤* 2008; 28: 468-484
- 4 Pérez Piñero C, Bruzzone A, Sarappa MG, Castillo LF, Lüthy IA. Involvement of α2- and β2-adrenoceptors on breast cancer cell proliferation and tumour growth regulation. *Br J Pharmacol* 2012; 166: 721-736 [PMID: 22122228 DOI: 10.1111/j.1476-5381.2011.01791.x]
- 5 Sloan EK, Priceman SJ, Cox BF, Yu S, Pimentel MA, Tangkanangnukul V, Arevalo JM, Morizono K, Karanikolas BD, Wu L, Sood AK, Cole SW. The sympathetic nervous system induces a metastatic switch in primary breast cancer. *Cancer Res* 2010; 70: 7042-7052 [PMID: 20823155 DOI: 10.1158/0008-5472]
- 6 Lands AM, Arnold A, McAuliff JP, Luduena FP, Brown TG. Differentiation of receptor systems activated by sympathomimetic amines. *Nature* 1967; 214: 597-598 [PMID: 6036174]
- 7 Strosberg AD, Pietri-Rouxel F. Function and regulation of the beta 3-adrenoceptor. *Trends Pharmacol Sci* 1996; 17: 373-381 [PMID: 8979772 DOI: 10.1016/S0165-6147(96)80011-3]
- 8 Thaker PH, Lutgendorf SK, Sood AK. The neuroendocrine impact of chronic stress on cancer. *Cell Cycle* 2007; 6: 430-433 [PMID: 17312398]
- 9 Hirsch E, Ciraolo E, Ghigo A, Costa C. Taming the PI3K team to hold inflammation and cancer at bay. *Pharmacol Ther* 2008; 118: 192-205 [PMID: 18420279 DOI: 10.1016/j.pharmthera.2008.02.004]
- 10 Powe DG, Entschladen F. Targeted therapies: Using β-blockers to inhibit breast cancer progression. *Nat Rev Clin Oncol* 2011; 8: 511-512 [PMID: 21808268 DOI: 10.1038/nrclinonc.2011.123]
- 11 Al-Wadei HA, Al-Wadei MH, Schuller HM. Co-operative regulation of non-small cell lung carcinoma by nicotinic and beta-adrenergic receptors: a novel target for intervention. *PLoS One* 2012; 7: e29915 [PMID: 22253823 DOI: 10.1371/journal.pone.0029915]
- 12 Zhang D, Ma QY, Hu HT, Zhang M. β2-adrenergic antagonists suppress pancreatic cancer cell invasion by inhibiting CREB, NFκB and AP-1. *Cancer Biol Ther* 2010; 10: 19-29 [PMID: 20424515]
- 13 Abel PW, Zeng W, Wildrick DM, Makoid MC, Boman BM. Characterization of beta-adrenergic receptors in DiFi and HT-29 cells. *Anticancer Res* 1992; 12: 1655-1658 [PMID: 1359831]
- 14 Perrone MG, Notarnicola M, Caruso MG, Tutino V, Scilimati A. Upregulation of beta3-adrenergic receptor mRNA in human colon cancer: a preliminary study. *Oncology* 2008; 75: 224-229 [PMID: 18852493 DOI: 10.1159/000163851]

- 15 Takezaki T, Hamajima N, Matsuo K, Tanaka R, Hirai T, Kato T, Ohashi K, Tajima K. Association of polymorphisms in the beta-2 and beta-3 adrenoceptor genes with risk of colorectal cancer in Japanese. *Int J Clin Oncol* 2001; 6: 117-122 [PMID: 11706779]
- 16 Phipps AI, Shi Q, Newcomb PA, Nelson GD, Sargent DJ, Alberts SR, Limburg PJ. Associations between cigarette smoking status and colon cancer prognosis among participants in North Central Cancer Treatment Group Phase III Trial N0147. *J Clin Oncol* 2013; 31: 2016-2023 [PMID: 23547084 DOI: 10.1200/JCO.2012.46.2457]
- 17 Wu WK, Cho CH. The pharmacological actions of nicotine on the gastrointestinal tract. *J Pharmacol Sci* 2004; 94: 348-358 [PMID: 15107574]
- 18 Schuller HM, Tithof PK, Williams M, Plummer H. The tobacco-specific carcinogen 4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone is a beta-adrenergic agonist and stimulates DNA synthesis in lung adenocarcinoma via beta-adrenergic receptor-mediated release of arachidonic acid. *Cancer Res* 1999; 59: 4510-4515 [PMID: 10493497]
- 19 Askari MD, Tsao MS, Schuller HM. The tobacco-specific carcinogen, 4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone stimulates proliferation of immortalized human pancreatic duct epithelia through beta-adrenergic transactivation of EGF receptors. *J Cancer Res Clin Oncol* 2005; 131: 639-648 [PMID: 16091975]
- 20 Oliveira SC, Santarino IB, Enache TA, Nunes C, Laranjinha J, Barbosa RM, Oliveira-Brett AM. Human colon adenocarcinoma HT-29 cell: electrochemistry and nicotine stimulation. *Bioelectrochemistry* 2013; 94: 30-38 [PMID: 23774106 DOI: 10.1016/j.bioelechem.2013.05.004]
- 21 Wong HP, Yu L, Lam EK, Tai EK, Wu WK, Cho CH. Nicotine promotes colon tumor growth and angiogenesis through beta-adrenergic activation. *Toxicol Sci* 2007; 97: 279-287 [PMID: 17369603]
- 22 Yao H, Duan Z, Wang M, Awonuga AO, Rappolee D, Xie Y. Adrenaline induces chemoresistance in HT-29 colon adenocarcinoma cells. *Cancer Genet Cytogenet* 2009; 190: 81-87 [PMID: 19380024 DOI: 10.1016/j.cancergencyto.2008.12.009]
- 23 Wu WK, Wong HP, Luo SW, Chan K, Huang FY, Hui MK, Lam EK, Shin VY, Ye YN, Yang YH, Cho CH. 4-(Methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone from cigarette smoke stimulates colon cancer growth via beta-adrenoceptors. *Cancer Res* 2005; 65: 5272-5277 [PMID: 15958573]
- 24 Faraoni I, Antonetti FR, Cardone J, Bonmassar E. miR-155 gene: a typical multifunctional microRNA. *Biochim Biophys Acta* 2009; 1792: 497-505 [PMID: 19268705 DOI: 10.1016/j.bbdis.2009.02.013]
- 25 Jurkovicova D, Magyerkova M, Kulcsar L, Krivjanska M, Krivjansky V, Gibadulinova A, Oveckova I, Chovanec M. miR-155 as a diagnostic and prognostic marker in hematological and solid malignancies. *Neoplasma* 2014; 61: 241-251 [PMID: 24824925]
- 26 Pu J, Bai D, Yang X, Lu X, Xu L, Lu J. Adrenaline promotes cell proliferation and increases chemoresistance in colon cancer HT29 cells through induction of miR-155. *Biochem Biophys Res Commun* 2012; 428: 210-215 [PMID: 23036199 DOI: 10.1016/j.bbrc.2012.09.126]
- 27 Wong HP, Ho JW, Koo MW, Yu L, Wu WK, Lam EK, Tai EK, Ko JK, Shin VY, Chu KM, Cho CH. Effects of adrenaline in human colon adenocarcinoma HT-29 cells. *Life Sci* 2011; 88: 1108-1112 [PMID: 21565206 DOI: 10.1016/j.lfs.2011.04.007]
- 28 Palm D, Lang K, Niggemann B, Drell TL, Masur K, Zaenker KS, Entschladen F. The norepinephrine-driven metastasis development of PC-3 human prostate cancer cells in BALB/c nude mice is inhibited by beta-blockers. *Int J Cancer* 2006; 118: 2744-2749 [PMID: 16381019]
- 29 Gallagher DJ, Kemeny N. Metastatic colorectal cancer: from improved survival to potential cure. *Oncology* 2010; 78: 237-248 [PMID: 20523084 DOI: 10.1159/000315730]
- 30 Schmelck PH, Hanoune J. The hepatic adrenergic receptors. *Mol Cell Biochem* 1980; 33: 35-48 [PMID: 6111022]
- 31 Wolfe BB, Harden TK, Molinoff PB. beta-adrenergic receptors in rat liver: effects of adrenalectomy. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1976; 73: 1343-1347 [PMID: 4798]
- 32 Kassahun WT, Ungemach FR, Gottschalk J, Hauss J, Abraham G. Colorectal cancer metastases affect the biochemical characteristics of the human liver beta-adrenoceptor-G-protein-adenylate cyclase system. *Biochim Biophys Acta* 2006; 1760: 259-266 [PMID: 16300899]
- 33 Masur K, Niggemann B, Zanker KS, Entschladen F. Norepinephrine-induced migration of SW 480 colon carcinoma cells is inhibited by beta-blockers. *Cancer Res* 2001; 61: 2866-2869 [PMID: 11306460]
- 34 Sorski L, Levi B, Shaashua L, Matzner P, Rosenne E, Ben-Eliyahu S. Do minimally-invasive surgical procedures reduce colorectal cancer progression? A severity-independent need for arresting surgically-induced stress responses using beta-adrenergic blockers and COX2 inhibitors. *Brain Behavior and Immunity* 2011; 25: S179-S242 [DOI: 10.1016/j.bbi.2011.07.077]
- 35 Carlson LE, Angen M, Cullum J, Goodey E, Koopmans J, Lamont L, MacRae JH, Martin M, Pelletier G, Robinson J, Simpson JS, Specia M, Tillotson L, Bultz BD. High levels of untreated distress and fatigue in cancer patients. *Br J Cancer* 2004; 90: 2297-2304 [PMID: 15162149]
- 36 Antoni MH, Lutgendorf SK, Cole SW, Dhabhar FS, Sephton SE, McDonald PG, Stefanek M, Sood AK. The influence of bio-behavioural factors on tumour biology: pathways and mechanisms. *Nat Rev Cancer* 2006; 6: 240-248 [PMID: 16498446]
- 37 Powell ND, Tarr AJ, Sheridan JF. Psychosocial stress and inflammation in cancer. *Brain Behav Immun* 2013; 30 Suppl: S41-S47 [PMID: 22790082 DOI: 10.1016/j.bbi.2012.06.015]
- 38 Moreno-Smith M, Lutgendorf SK, Sood AK. Impact of stress on cancer metastasis. *Future Oncol* 2010; 6: 1863-1881 [PMID: 21142861 DOI: 10.2217/fon.10.142]
- 39 Flint MS, Baum A, Chambers WH, Jenkins FJ. Induction of DNA damage, alteration of DNA repair and transcriptional activation by stress hormones. *Psychoneuroendocrinology* 2007; 32: 470-479 [PMID: 17459596]
- 40 Flint MS, Baum A, Episcopo B, Knickelbein KZ, Liegey Dougall AJ, Chambers WH, Jenkins FJ. Chronic exposure to stress hormones promotes transformation and tumorigenicity of 3T3 mouse fibroblasts. *Stress* 2013; 16: 114-121 [PMID: 22506837 DOI: 10.3109/10253890.2012.686075]

## ■应用要点

β-AR阻滞剂被视为20世纪心血管疾病治疗学上里程碑式的进展,如果其在防治肿瘤进展及转移方面的作用得到进一步的证实,则可能成为防治肿瘤的有效方法之一。

## ■同行评价

本文全面综述了肾上腺素能受体信号通路在促进结肠癌肿瘤细胞增殖、侵袭、转移及诱导耐药的作用,为结直肠癌的研究和治疗提供了新的方向。

- 41 Flint MS, Bovbjerg DH. DNA damage as a result of psychological stress: implications for breast cancer. *Breast Cancer Res* 2012; 14: 320 [PMID: 23014589 DOI: 10.1186/bcr3189]
- 42 Hara MR, Kovacs JJ, Whalen EJ, Rajagopal S, Strachan RT, Grant W, Towers AJ, Williams B, Lam CM, Xiao K, Shenoy SK, Gregory SG, Ahn S, Duckett DR, Lefkowitz RJ. A stress response pathway regulates DNA damage through  $\beta$ 2-adrenoreceptors and  $\beta$ -arrestin-1. *Nature* 2011; 477: 349-353 [PMID: 21857681 DOI: 10.1038/nature10368]
- 43 Hara MR, Sachs BD, Caron MG, Lefkowitz RJ. Pharmacological blockade of a  $\beta$ (2)AR- $\beta$ -arrestin-1 signaling cascade prevents the accumulation of DNA damage in a behavioral stress model. *Cell Cycle* 2013; 12: 219-224 [PMID: 23287463 DOI: 10.4161/cc.23368]
- 44 Wu W, Yamaura T, Murakami K, Murata J, Matsumoto K, Watanabe H, Saiki I. Social isolation stress enhanced liver metastasis of murine colon 26-L5 carcinoma cells by suppressing immune responses in mice. *Life Sci* 2000; 66: 1827-1838 [PMID: 10809180]
- 45 Ji Y, Chen S, Xiao X, Zheng S, Li K.  $\beta$ -blockers: a novel class of antitumor agents. *Onco Targets Ther* 2012; 5: 391-401 [PMID: 23226026 DOI: 10.2147/OTT.S38403]
- 46 Engineer DR, Burney BO, Hayes TG, Garcia JM. Exposure to ACEI/ARB and  $\beta$ -Blockers Is Associated with Improved Survival and Decreased Tumor Progression and Hospitalizations in Patients with Advanced Colon Cancer. *Transl Oncol* 2013; 6: 539-545 [PMID: 24151534]
- 47 Jansen L, Hoffmeister M, Arndt V, Chang-Claude J, Brenner H. Stage-specific associations between beta blocker use and prognosis after colorectal cancer. *Cancer* 2014; 120: 1178-1186 [PMID: 24415516 DOI: 10.1002/cncr.28546]
- 48 Cardwell CR, Mc Menamin ÚC, Hicks BM, Hughes C, Cantwell MM, Murray LJ. Drugs affecting the renin-angiotensin system and survival from cancer: a population based study of breast, colorectal and prostate cancer patient cohorts. *BMC Med* 2014; 12: 28 [PMID: 24521426 DOI: 10.1186/1741-7015-12-28]
- 49 Hicks BM, Murray LJ, Powe DG, Hughes CM, Cardwell CR.  $\beta$ -Blocker usage and colorectal cancer mortality: a nested case-control study in the UK Clinical Practice Research Datalink cohort. *Ann Oncol* 2013; 24: 3100-3106 [PMID: 24050955 DOI: 10.1093/annonc/mdt381]
- 50 National Cancer Institute at the National Institutes of Health.  $\beta$ -adrenergic blocker and a COX2 inhibitor for prevention of colorectal cancer recurrence. Available from: <http://www.cancer.gov/clinical-trials/search/view?cdrid=642351&version=Patient&protocolsearchid=6419979>
- 51 Lindgren ME, Fagundes CP, Alfano CM, Povoski SP, Agnese DM, Arnold MW, Farrar WB, Yee LD, Carson WE, Schmidt CR, Kiecolt-Glaser JK. Beta-blockers may reduce intrusive thoughts in newly diagnosed cancer patients. *Psychooncology* 2013; 22: 1889-1894 [PMID: 23255459 DOI: 10.1002/pon.3233]

编辑 郭鹏 电编 闫晋利



# 肿瘤转移抑制基因-1与肿瘤关系的研究进展

杨波, 何晓彬

杨波, 何晓彬, 泸州医学院附属医院消化内科 四川省泸州市 646000

杨波, 在读硕士, 主要从事消化内科的相关研究.

作者贡献分布: 本文综述由杨波完成; 何晓彬审核.

通讯作者: 何晓彬, 教授, 主任医师, 646000, 四川省泸州市太平街25号, 泸州医学院附属医院消化内科. hexiaobin988@sina.com  
电话: 0830-3165331

收稿日期: 2014-07-22 修回日期: 2014-10-14

接受日期: 2014-11-05 在线出版日期: 2014-12-08

## Tumor metastasis suppressor gene-1 and tumors

Bo Yang, Xiao-Bin He

Bo Yang, Xiao-Bin He, Department of Gastroenterology, the Affiliated Hospital of Luzhou Medical College, Luzhou 646000, Sichuan Province, China

Correspondence to: Xiao-Bin He, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, the Affiliated Hospital of Luzhou Medical College, 25 Taiping Street, Luzhou 646000, Sichuan Province, China. hexiaobin988@sina.com

Received: 2014-07-22 Revised: 2014-10-14

Accepted: 2014-11-05 Published online: 2014-12-08

## Abstract

Tumor metastasis suppressor gene-1 (*TMSG-1*) is a newly discovered tumor metastasis suppressor gene that plays important roles in promoting apoptosis and inhibiting invasion and metastasis of tumor cells. The inhibitory function of *TMSG-1* in tumor cells may be related to vacuolar  $H^+$ -ATPase and ceramide, but the underlying mechanism remains unknown. This review discusses the discovery of *TMSG-1*, the structure of *TMSG-1* protein, as well as its possible mechanisms of action, expression in tumors and applications.

© 2014 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Tumor metastasis suppressor gene-1; LASS2; V-ATPase; Ceramide

Yang B, He XB. Tumor metastasis suppressor gene-1 and tumors. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(34): 5291-5297 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/5291.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i34.5291>

## 摘要

肿瘤转移抑制基因-1(*tumor metastasis suppressor gene-1*, *TMSG-1*)是一个新发现的肿瘤转移抑制基因, 在促进肿瘤细胞凋亡和抑制肿瘤细胞浸润和转移中起着重要的作用. *TMSG-1*抑制肿瘤的机制, 主要可能与V-ATPase和神经酰胺有关. 本文就*TMSG-1*的发现、编码蛋白的结构、抑制肿瘤浸润和转移的可能机制、在各类肿瘤中的表达和意义以及应用前景等作一综述.

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 肿瘤转移抑制基因-1; 人源性长寿保障基因2; 空泡型-ATP酶; 神经酰胺

**核心提示:** 肿瘤转移抑制基因-1(*tumor metastasis suppressor gene-1*, *TMSG-1*)在抑制肿瘤的转移中起着重要的作用, 本文综述了*TMSG-1*抑制肿瘤浸润和转移的可能机制、在各类肿瘤中的表达和意义以及应用前景.

杨波, 何晓彬. 肿瘤转移抑制基因-1与肿瘤关系的研究进展. *世界华人消化杂志* 2014; 22(34): 5291-5297 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/5291.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i34.5291>

## 0 引言

癌症一直是威胁人类生命的主要疾病, 对于多数癌症患者来说转移是最终的死因. 因此, 肿瘤转移在肿瘤治疗和预后方面有决定性影响, 以及已成为肿瘤研究的新热点. 肿瘤浸润转移是一个极其复杂的、多步骤的连续过程, 其受多种肿瘤相关基因的调控和影响, 其中肿瘤转移抑制基因是一类相对较新的被定义为仅抑制肿瘤转移而不影响原始肿瘤生长的基因<sup>[1]</sup>, 在肿瘤组织中其表达的改变对肿瘤的浸润及转移有重要的作用. 迄今已发现的肿瘤转移基因, 如: *NM23*<sup>[2]</sup>、*KAI1*<sup>[3]</sup>、*KISS1*<sup>[4]</sup>、*BRMS1*<sup>[5]</sup>、*TIMPs*<sup>[6]</sup>、*MKK4*<sup>[7]</sup>、*MTSS1*<sup>[8]</sup>, 已被证明与肿瘤的浸润、转移、预后等密切相关. 肿瘤转移抑制基因-1(*tumor metastasis suppressor gene-1*,

## ■背景资料

肿瘤转移是多数癌症患者最终的死因, 转移又是一个多步骤的过程, 这些过程涉及许多因素调控, 其中肿瘤转移抑制基因-1(*tumor metastasis suppressor gene-1*, *TMSG-1*)在促进肿瘤细胞凋亡和抑制肿瘤细胞浸润和转移中起着重要的作用.

## ■同行评议者

李刚, 教授, 北京大学医学部生物化学与分子生物学系

## ■ 研发前沿

近年来对于TMSG-1的研究主要集中在TMSG-1与V-ATPase的相互作用机制,以及TMSG-1对肿瘤的预后、耐药性、靶向治疗的进一步研究。

*TMSG-1*),也被称为*LASS2*,是一个新发现的肿瘤转移抑制基因,初步研究表明,他不仅抑制肿瘤生长,而且与肿瘤转移、预后等密切相关。

## 1 TMSG-1

*TMSG-1*基因是1999年由刘宇欣等<sup>[9]</sup>应用mRNA差异显示技术分离得到的一个新的cDNA序列, *LASS2*(homo sapiens longevity assurance hom-0109ue 2)是2001-09上海复旦大学遗传学研究所从人肝cDNA文库中克隆出的与酵母长寿保障基因*LAG1*高度同源的新基因,与*TMSG-1*高度同源<sup>[10]</sup>,因此*TMSG-1*基因又称作*LASS2*基因。*TMSG-1*基因位于染色体1q21.2, cDNA全长为2 kb。TMSG-1编码的蛋白质含380个氨基酸,分子质量为4500,包含有HOX、TLC两个功能域,定位于癌细胞的细胞膜和细胞质<sup>[11,12]</sup>。

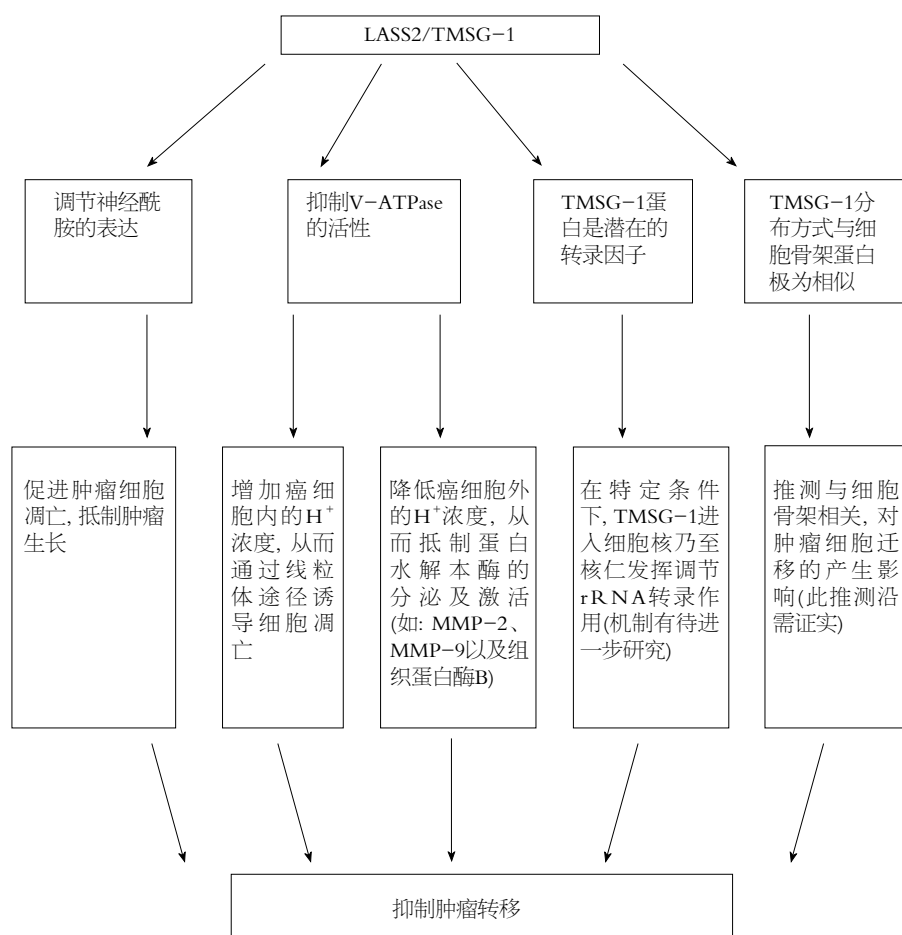
为了探讨*TMSG-1*的基因转录调控机制, Gong等<sup>[13]</sup>运用凝胶迁移阻滞和染色质免疫共沉淀验证转录因子*KLF6*和*Sp1*与TMSG-1 DNA的相互作用时,发现*TMSG-1*基因第1号外显子内存在明显促进基因转录的调控区域+59-+123 bp,前列腺癌细胞中转录因子*KLF6*与*Sp1*共同与该区域作用,促进肿瘤转移抑制相关基因*TMSG-1*的转录激活。而且不同转移潜能前列腺癌和肺巨细胞癌细胞系中TMSG-1的表达与其野生型*KLF6*表达相关。

## 2 TMSG-1抑制肿瘤的分子机制

**2.1 LASS2/TMSG-1调节神经酰胺的表达** 目前国外对于LASS2/TMSG-1的研究,主要集中在神经酰胺合成的调节。当*LASS2/TMSG-1*同源基因中包涵HOX功能域时可以显著诱导神经酰胺合成酶的活性,当HOX功能域缺乏时则对神经酰胺合成酶的活性无明显诱导作用<sup>[14]</sup>,且有研究<sup>[15]</sup>结果显示LASS2/TMSG-1所引起的主要是长链神经酰胺C22:0和C24:0-CoA特异性神经酰胺的合成,由此可以得出*LASS2*基因能诱导神经酰胺合成酶的活性,使细胞内神经酰胺含量增加。神经酰胺是神经鞘脂的主要成员之一,是细胞信号途径传导中的第二信使,他不但参与多种蛋白磷酸酶和蛋白激酶的激活,还参与细胞的分化、增殖、衰老等过程,特别是在诱导细胞凋亡过程中起重要作用,如: Paschall等<sup>[16]</sup>研究发现在肿瘤细胞中凋亡抑制蛋白(inhibitor of apoptosis proteins, IAP)蛋白调节细胞凋亡阻力,而神经酰胺能诱导IAP蛋白的降解,使得肿瘤细

胞对凋亡诱导敏化,从而促进细胞凋亡。Rego等<sup>[17]</sup>研究表明神经酰胺生产醋酸引起的导致细胞死亡,特别是通过Isc1p和Lag1p从头合成催化复杂的鞘脂类水解产生的醋酸引起细胞凋亡。也有人认为与细胞内吞、Erk1/2依赖的信号传导通路、Cox的表达诱导,以及p53依赖的细胞凋亡有关<sup>[18]</sup>。总之LASS2/TMSG-1可以调节体内神经酰胺的表达,从而通过神经酰胺的促凋亡作用而促进肿瘤细胞凋亡,抑制肿瘤生长。

**2.2 TMSG-1与V-ATPase的相互作用** 而目前国内对LASS2/TMSG-1的研究,主要集中在LASS2/TMSG-1与V-ATPase的相互作用。有研究<sup>[19]</sup>表明肿瘤细胞的酸性环境对肿瘤细胞浸润和转移非常重要,而抑制氧化磷酸化,增强糖酵解,导致质子产生增多是常见的几种类型的癌症的特性<sup>[20,21]</sup>。肿瘤细胞过度的酸积累引发几个运输机械(MCT-1、NHE-1、CAIX和H<sup>+</sup> pump V-ATPase)的上调,加强质子向细胞外液的流出,这进而造成了细胞外酸性微环境的形成<sup>[22]</sup>。而V-ATPase作为一种特异的细胞质子泵,在控制细胞内外的pH中起重要作用。已有研究<sup>[23,24]</sup>表明,随着肿瘤浸润性和转移性的增加,肿瘤组织中V-ATPase表达增高。其机制可能有以下两个方面: (1)肿瘤细胞中糖代谢主要以糖酵解为主,因而导致细胞内产生过多的H<sup>+</sup>,细胞内pH有降低趋势,而细胞内pH降低将通过多种途径诱导细胞凋亡,如导致细胞内ATP水平的增加,溶酶体碱化和活性氧(reactive oxygen species, ROS)在肿瘤细胞内的积累,从而诱导细胞凋亡<sup>[25]</sup>。而肿瘤V-ATPase功能增强能使多余的H<sup>+</sup>外排,使细胞质保持一个相对的中性环境,阻遏了可能发生的凋亡; (2)肿瘤细胞周围的细胞外基质是抵御肿瘤侵袭的第一道防线,肿瘤的扩散必须首先突破这道屏障。通过V-ATPase泵出质子导致细胞外酸化,细胞外低pH值,可通过分泌或激活蛋白水解酶<sup>[26]</sup>,促进细胞外基质的降解和重塑,为肿瘤细胞的迁移开辟道路。有研究<sup>[27]</sup>表明使用V-ATPase抑制剂,如archazolid,可通过降低c-FLIP的表达,抑制Caspase8的激活以及降低integrin-β1的活性,增加促凋亡蛋白BIM,从而诱导失巢凋亡现象。可能是通过archazolid导致能量应激,激活适应性机制,如HIF1α引起的自我吞噬,并最终导致细胞凋亡<sup>[28]</sup>。另外archazolid抑制V-ATPase时,将导致细胞外pH值升高,将引起基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)-2<sup>[29]</sup>、MMP-9<sup>[23]</sup>以及组织蛋白酶B<sup>[30]</sup>的活



## ■ 相关报道

众多研究已证实TMSG-1与肿瘤的转移密切相关, Ke等证实LASS2是一个独立的预后因素, Fan等发现LASS2的超表达增加了肿瘤对阿霉素细胞毒性的敏感性。

图1 TMSG-1作用机制简图。

性减弱, 抑制了上述蛋白水解酶对细胞外基质的降解和重塑, 从而阻碍了肿瘤细胞的浸润和转移。

总之, 在恶性肿瘤组织中, V-ATPase的表达增加, 会导致细胞内过多的 $H^+$ 被其泵入细胞间质或者胞内囊泡结构, 从而造成细胞外的酸性微环境和细胞内的相对中性环境, 使得肿瘤细胞凋亡受阻, 以及浸润性和转移性增强。当使用V-ATPase抑制剂后, 肿瘤细胞的凋亡增加, 而浸润性及转移性降低, 表明V-ATPase抑制剂是一个潜在的肿瘤治疗靶点(图1)。

目前, 很多研究者认为TMSG-1通过直接绑定到V-ATPase的C亚基上与V-ATPase相互作用<sup>[31]</sup>, 而C亚基, 又称ATP6L, 是V-ATPase质子泵的关键跨膜部分, 可以逆浓度梯度将 $H^+$ 泵至细胞囊腔中或细胞外, 已有研究<sup>[32]</sup>发现ATP6L在高转移的肿瘤中高表达, V-ATPase C亚基的高表达, 会诱导Eiger/JNK依赖的细胞转型, 促进正常组织细胞向早期癌组织的转变<sup>[33]</sup>。而用基因敲除或化学抑制剂, 沉默ATP6L后, 可以显著的抑制肿瘤的生长、浸润、转移<sup>[34]</sup>。研究<sup>[35]</sup>发现, LASS2

的超表达可通过与ATP6L结合, 抑制V-ATPase活性来增加肝癌细胞的胞内 $H^+$ , 从而通过线粒体途径诱导细胞凋亡。而Xu等<sup>[36,37]</sup>进一步用小干扰RNA沉默IPC-3M-2B4细胞系中TMSG-1, 发现其LASS2/TMSG-1 mRNA和蛋白质明显减少84.5%和60.0%, V-ATPase的活性和细胞外 $H^+$ 浓度显著的增加, 而且转染了siRNA的细胞系其MMP-2的分泌上调, 迁移和浸润能力明显增强, 因此认为在体外LASS2/TMSG-1的沉默可能通过增加V-ATPase的活性和 $H^+$ 的浓度, 进而激活MMP-2的分泌来促进癌细胞的浸润。综上所述, TMSG-1可以通过与V-ATPase的C亚基相互作用, 从而抑制V-ATPase的活性, 使得细胞内pH降低, 而细胞外pH升高, 导致肿瘤细胞凋亡增加, 以及其浸润性和转移性降低(图1)。

而其他关于TMSG-1作用机制的研究, 如Gong等<sup>[38]</sup>为了探究TMSG-1可能存在的转录调节功能, 对其蛋白序列进行阶段性亚细胞定位分析。发现TMSG-1蛋白HOX结构域的C末端含有一个经典的核定位信号, 位于AA 119-128(RRRRNQ-

## ■创新盘点

既往相关报告主要集中在TMSG-1与神经酰胺和V-ATPase的相互作用上, 本文还阐述TMSG-1潜在的调节rRNA转录作用以及推测TMSG-1与细胞骨架相关, 对肿瘤细胞迁移产生影响。

DRPS), 而且还发现在其N末端第50位氨基酸附近及C末端第320位氨基酸附近分别存在一个潜在的核输出信号, 结合生物信息学的结构分析推测TMSG-1蛋白可能是一种潜在的转录因子, 通常情况下TMSG-1蛋白在核输出信号的作用下定位于细胞质, 在特定条件下, 比如蛋白修饰、降解等情况下, 引导TMSG-1进入细胞核乃至核仁发挥调节rRNA转录作用, 但这些推测都有待于更深入的研究去揭示其中的机制。

同时Gong等<sup>[38]</sup>也发现TMSG-1的截断蛋白T5(AA 71-179)位于细胞质, 丝状网的分布方式与细胞骨架蛋白极为相似。既往研究发现, V-ATPase中的ATP6L可通过actin锚定与细胞骨架相连<sup>[39]</sup>, B亚基氨基端也有与actin的结合点<sup>[40]</sup>, 因而V-ATPase与细胞骨架相连, 可以对肿瘤细胞迁移的产生影响, 但上述两研究间是否存在相互作用, 尚需将来进一步研究发现。

## 3 TMSG-1在肿瘤中的表达及意义

Su等<sup>[41]</sup>将*TMSG-1*基因稳转染到MDA-MB-231细胞中, 发现TMSG-1正义转染各组细胞增殖速度及克隆形成数与对照组相比均明显减低, 正义转染各组的穿膜细胞数与对照组相比均明显减少, TMSG-1转染的MDA-MB-231细胞, 转染24和48 h后均可引起细胞凋亡率的增加, 表明TMSG-1能抑制肿瘤细胞的生长、浸润, 促进细胞凋亡。Xu等<sup>[37]</sup>与徐晓燕等<sup>[42]</sup>在探讨TMSG-1在人不同转移潜能前列腺癌中的表达、临床意义及其作用机制时, 发现TMSG-1的mRNA及蛋白在PC-3M-284细胞株中表达明显高于在PC-3M-IE8细胞株中的表达, TMSG-1在前列腺增生中的阳性表达率明显高于在前列腺癌中的阳性表达率, TMSG-1在前列腺癌组织中的表达与年龄、淋巴结转移、Gleason分级及TNM分期密切相关。当*LASS2/TMSG-1*基因沉默后PC-3M-284细胞生长速度明显升高, 以及细胞迁移和侵袭能力显著提高, 分析可能的机制是, *LASS2/TMSG-1*的沉默可能通过增加V-ATPase的活性和H<sup>+</sup>的浓度, 进而激活MMP-2的分泌来促进癌细胞的生长、浸润、转移。

## 4 TMSG-1的应用前景

4.1 TMSG-1与预后关系 Wang等<sup>[43]</sup>用免疫组织化学和qPCR来检测不同阶段膀胱癌患者的*LASS2*蛋白以及肿瘤组织和癌旁正常组织中*LASS2* mRNA, 发现*LASS2*阴性的患者临床预

后差。而Zhao等<sup>[44]</sup>观察到在侵袭性最高的EJ-M3癌细胞系中, *LASS2*蛋白表达水平最低, 推测*LASS2*的表达可能和人类膀胱癌的发生和发展相关, 可能成为膀胱癌的预后指标。进一步研究, Ke等<sup>[45]</sup>在评估脑膜瘤患者中*LASS2*表达水平的预后意义。PCR和IHC的结果都表明高阶段的脑膜瘤中*LASS2*的表达要比I期肿瘤或正常组织中低, IHC结果证实*LASS2*的染色强度分数和肿瘤的大小、转移、复发和临床过程显著相关, 而且低*LASS2* ID分数和较短的整体生存期以及无进展生存期显著相关, 多变量分析显示*LASS2*是一个独立的预后因素, 进而证实了*LASS2*是一个脑膜瘤预后的潜在生物标志物。而且类似的结果更出现在汪波<sup>[46]</sup>研究中, 发现TMSG-1阳性患者的总生存期及无病生成期都明显高于阴性患者, 多因素Cox分析提示TMSG-1是患者的一个独立的预后因素。

4.2 TMSG-1调节肿瘤的耐药性 Fan等<sup>[47]</sup>发现耐药的乳腺癌细胞系MCF-7/ADR中的*LASS2*表达显著的低于对药敏感的MCF-7细胞系, *LASS2*低表达的乳腺癌患者其预后差, 其研究结果表明MCF-7/ADR细胞系中*LASS2*超表达会增减对多种化疗药物的化学敏感性, 包括阿霉素(doxorubicin, Dox), 然而*LASS2*基因敲除的MCF-7细胞系, 其化学敏感性降低, 细胞周期显示*LASS2*超表达的细胞在Dox中其细胞凋亡相应的增加, 表明*LASS2*超表达增加了对阿霉素细胞毒性的敏感性, 这种效应被解释为*LASS2*基因作用于V-ATPase质子泵的C亚基从而抑制其转运H<sup>+</sup>的功能, 使肿瘤细胞外的pH值升高, 从而使更多的阿霉素能进入细胞发挥作用。

4.3 TMSG-1是潜在的治疗靶点 Chen等<sup>[48]</sup>将肝细胞*LASS2*基因敲除的小鼠和野生型小鼠暴露在致癌物质: 二乙基亚硝胺(diethylnitrosamine, DEN)中, 诱导肝脏肿瘤形成。当注射DEN后, *LASS2*敲除的小鼠形成肿块数目更多、肿块更大, 在*LASS2*敲除的肝细胞中, 细胞增殖活性增加, 而细胞凋亡逐渐下降, 并且发现*LASS2*敲除的肝细胞在DEN诱导40 wk时纤溶酶原激活物抑制物(plasminogen activator inhibitor-1, PAI-1)的水平显著提高, 而且与PAI-1相关的转化生长因子(transforming growth factor- $\beta$ 1, TGF- $\beta$ 1), 信号传导蛋白4(Smad-4)表达水平提高, 以上的数据表明, *LASS2*是一个保护基因, 可用于癌症高危人群, 预防癌症的形成。谢明等<sup>[49]</sup>探讨联合用药对人乳腺癌裸鼠移植瘤生长及TMSG-1蛋白表

达的影响,发现破壁灵芝孢子粉与环磷酰胺(cyclophosphamide, CTX)联合用药、CTX与健脾益肾颗粒联合用药对人乳腺癌裸鼠移植瘤生长有显著抑制增殖和促凋亡作用,是上调TMSG-1蛋白的表达起到抗肿瘤转移作用<sup>[50]</sup>。在其进一步研究中,发现虫草素2 μg/mL均可以上调两个乳腺癌细胞株的TMSG-1蛋白表达,发挥其潜在的抗肿瘤细胞浸润转移的作用。以上均表明TMSG-1可能是一个癌症药物治疗的潜在靶点。

## 5 结论

上述研究结果都证明TMSG-1具有抑制肿瘤浸润、转移的能力,但是其转移抑制的具体分子机制尚不十分清楚,有很多因子涉及到TMSG-1抑制肿瘤浸润和转移的过程中,TMSG-1的抑制作用主要可能与V-ATPase相互作用,或者和参与肿瘤转移相关神经酰胺的合成有关。然而,有关TMSG-1的研究仍然很少,对TMSG-1的认识还很有限,将来的研究需要更深一步的探究TMSG-1的分子机制,以确立新的肿瘤预后标记和药物治疗的新靶点。

## 6 参考文献

- Baig RM, Sanders AJ, Kayani MA, Jiang WG. Association of Differentiation-Related Gene-1 (DRG1) with Breast Cancer Survival and in Vitro Impact of DRG1 Suppression. *Cancers (Basel)* 2012; 4: 658-672 [PMID: 24213460 DOI: 10.3390/cancers4030658]
- Guan-Zhen Y, Ying C, Can-Rong N, Guo-Dong W, Jian-Xin Q, Jie-Jun W. Reduced protein expression of metastasis-related genes (nm23, KISS1, KAI1 and p53) in lymph node and liver metastases of gastric cancer. *Int J Exp Pathol* 2007; 88: 175-183 [PMID: 17504447 DOI: 10.1111/j.1365-2613.2006.00510.x]
- Chen Z, Gu S, Trojanowicz B, Liu N, Zhu G, Dralle H, Hoang-Vu C. Down-regulation of TM4SF is associated with the metastatic potential of gastric carcinoma TM4SF members in gastric carcinoma. *World J Surg Oncol* 2011; 9: 43 [PMID: 21521534 DOI: 10.1186/1477-7819-9-43]
- Li N, Wang HX, Zhang J, Ye YP, He GY. KISS-1 inhibits the proliferation and invasion of gastric carcinoma cells. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 1827-1833 [PMID: 22553409 DOI: 10.3748/wjg.v18.i15.1827]
- Jie ZG, Chen XP, Li ZR, Liu Y, Li YL, Zou X, Yang HC, Xiang DY. Effect of breast-cancer metastasis suppressor 1 (BRMS1) on growth and metastasis of human gastric cancer cells in vivo. *Chinese-German J Clin Oncol* 2012; 11: 592-597 [DOI: 10.1007/s10330-011-0920-6]
- Kemik O, Kemik AS, Sümer A, Dulger AC, Adas M, Begenik H, Hasirci I, Yilmaz O, Purisa S, Kisli E, Tuzun S, Kotan C. Levels of matrix metalloproteinase-1 and tissue inhibitors of metalloproteinase-1 in gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2011; 17: 2109-2112 [PMID: 21547130 DOI: 10.3748/wjg.v17.i16.2109]
- Yeasmin S, Nakayama K, Rahman MT, Rahman M, Ishikawa M, Katagiri A, Iida K, Nakayama N, Miyazaki K. MKK4 acts as a potential tumor suppressor in ovarian cancer. *Tumour Biol* 2011; 32: 661-670 [PMID: 21487811]
- Du P, Ye L, Li H, Yang Y, Jiang WG. The tumour suppressive role of metastasis suppressor-1, MTSS1, in human kidney cancer, a possible connection with the SHH pathway. *J Exp Ther Oncol* 2012; 10: 91-99 [PMID: 23350348]
- 刘宇欣, 郑杰, 方伟岗, 由江峰, 王洁良, 崔湘林, 吴秉铨. 具有不同潜能的前列腺癌细胞亚系的分离鉴定. *中华病理学杂志* 1999; 28: 361-364
- Pan H, Qin WX, Huo KK, Wan DF, Yu Y, Xu ZG, Hu QD, Gu KT, Zhou XM, Jiang HQ, Zhang PP, Huang Y, Li YY, Gu JR. Cloning, mapping, and characterization of a human homologue of the yeast longevity assurance gene LAG1. *Genomics* 2001; 77: 58-64 [PMID: 11543633 DOI: 10.1006/geno.2001.6614]
- Ma C, Liu Y, Zheng J, Fang W, You J, Wang J, Cui X, Wu B. Identification of tumor metastasis-related gene TMSG-1 by mRNA differential display. *Sci China C Life Sci* 2002; 45: 553-560 [PMID: 18759044 DOI: 10.1360/02yc9061]
- Pei F, You JF, Ning JY, Yang JP, Wang YP, Han ZH, Wang JL, Cui XL, Yang SM, Zheng J. [Monoclonal antibodies against human tumor metastasis suppressor gene-1 TMSG-1: preparation, characterization and application]. *Zhonghua Binglixue Zazhi* 2005; 34: 15-21 [PMID: 15796876]
- Gong MZ, You JF, Pei F, Cui XL, Li G, Zheng J. [Transcriptional activation of TMSG-1 by complex of KLF6 and Sp1]. *Zhonghua Binglixue Zazhi* 2011; 40: 542-548 [PMID: 22169644]
- Guillas I, Jiang JC, Vionnet C, Roubaty C, Uldry D, Chuard R, Wang J, Jazwinski SM, Conzelmann A. Human homologues of LAG1 reconstitute Acyl-CoA-dependent ceramide synthesis in yeast. *J Biol Chem* 2003; 278: 37083-37091 [PMID: 12869556 DOI: 10.1074/jbc.M307554200]
- Mizutani Y, Kihara A, Igarashi Y. Mammalian Lass6 and its related family members regulate synthesis of specific ceramides. *Biochem J* 2005; 390: 263-271 [PMID: 15823095 DOI: 10.1042/BJ20050291]
- Paschall AV, Zimmerman MA, Torres CM, Yang D, Chen MR, Li X, Bieberich E, Bai A, Bielawski J, Bielawska A, Liu K. Ceramide targets XIAP and cIAP1 to sensitize metastatic colon and breast cancer cells to apoptosis induction to suppress tumor progression. *BMC Cancer* 2014; 14: 24 [PMID: 24422988 DOI: 10.1186/1471-2407-14-24]
- Rego A, Costa M, Chaves SR, Matmati N, Pereira H, Sousa MJ, Moradas-Ferreira P, Hannun YA, Costa V, Corte-Real M. Modulation of mitochondrial outer membrane permeabilization and apoptosis by ceramide metabolism. *PLoS One* 2012; 7: e48571 [PMID: 23226203 DOI: 10.1371/journal.pone.0048571]
- Lin HY, Delmas D, Vang O, Hsieh TC, Lin S, Cheng GY, Chiang HL, Chen CE, Tang HY, Crawford DR, Whang-Peng J, Hwang J, Liu LF, Wu JM. Mechanisms of ceramide-induced COX-2-dependent apoptosis in human ovarian cancer OVCAR-3 cells partially overlapped with resveratrol. *J Cell Biochem* 2013; 114: 1940-1954 [PMID: 23495037 DOI: 10.1002/jcb.24539]
- Senounne SR, Arutunyan A, del Rosario C,

## ■应用要点

可以通过检测TMSG-1的表达情况预测患者的预后情况,应用TMSG-1调节肿瘤的耐药性,以及对肿瘤进行靶向治疗。

## ■名词解释

肿瘤转移抑制基因(TMSG): 一类能抑制肿瘤转移但不影响原发性肿瘤形成的调节因子。

- 20 Perut F, Avnet S, Fotia C, Baglio SR, Salerno M, Hosogi S, Kusuzaki K, Baldini N. V-ATPase as an effective therapeutic target for sarcomas. *Exp Cell Res* 2013 Oct 25. [Epub ahead of print][PMID: 24512745 DOI: 10.1016/j.yexcr.2013.10.011]
- 21 Avnet S, Di Pompo G, Lemma S, Salerno M, Perut F, Bonuccelli G, Granchi D, Zini N, Baldini N. V-ATPase is a candidate therapeutic target for Ewing sarcoma. *Biochim Biophys Acta* 2013; 1832: 1105-1116 [PMID: 23579072 DOI: 10.1016/j.bbdis.2013.04.003]
- 22 Barar J, Omid Y. Dysregulated pH in Tumor Microenvironment Checkmates Cancer Therapy. *Bioimpacts* 2013; 3: 149-162 [PMID: 24455478 DOI: 10.5681/bi.2013.036]
- 23 Chung C, Mader CC, Schmitz JC, Atladottir J, Fitchew P, Cornwell ML, Koleske AJ, Crawford SE, Gorelick F. The vacuolar-ATPase modulates matrix metalloproteinase isoforms in human pancreatic cancer. *Lab Invest* 2011; 91: 732-743 [PMID: 21339745 DOI: 10.1038/labinvest.2011.8]
- 24 Capecci J, Forgac M. The function of vacuolar ATPase (V-ATPase) a subunit isoforms in invasiveness of MCF10a and MCF10CA1a human breast cancer cells. *J Biol Chem* 2013; 288: 32731-32741 [PMID: 24072707 DOI: 10.1074/jbc.M113.503771]
- 25 Zhang S, Wang Y, Li SJ. Lansoprazole induces apoptosis of breast cancer cells through inhibition of intracellular proton extrusion. *Biochem Biophys Res Commun* 2014; 448: 424-429 [PMID: 24802401 DOI: 10.1016/j.bbrc.2014.04.127]
- 26 Rofstad EK, Mathiesen B, Kindem K, Galappathi K. Acidic extracellular pH promotes experimental metastasis of human melanoma cells in athymic nude mice. *Cancer Res* 2006; 66: 6699-6707 [PMID: 16818644 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-06-0983]
- 27 Schempp CM, von Schwarzenberg K, Schreiner L, Kubisch R, Müller R, Wagner E, Vollmar AM. V-ATPase inhibition regulates anoikis resistance and metastasis of cancer cells. *Mol Cancer Ther* 2014; 13: 926-937 [PMID: 24482380 DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-13-0484]
- 28 von Schwarzenberg K, Wiedmann RM, Oak P, Schulz S, Zischka H, Wanner G, Efferth T, Trauner D, Vollmar AM. Mode of cell death induction by pharmacological vacuolar H<sup>+</sup>-ATPase (V-ATPase) inhibition. *J Biol Chem* 2013; 288: 1385-1396 [PMID: 23168408 DOI: 10.1074/jbc.M112.412007]
- 29 Hendrix A, Sormunen R, Westbroek W, Lambein K, Denys H, Sys G, Braems G, Van den Broecke R, Cocquyt V, Gespach C, Bracke M, De Wever O. Vacuolar H<sup>+</sup> ATPase expression and activity is required for Rab27B-dependent invasive growth and metastasis of breast cancer. *Int J Cancer* 2013; 133: 843-854 [PMID: 23390068 DOI: 10.1002/ijc.28079]
- 30 Kubisch R, Fröhlich T, Arnold GJ, Schreiner L, von Schwarzenberg K, Roidl A, Vollmar AM, Wagner E. V-ATPase inhibition by archazolid leads to lysosomal dysfunction resulting in impaired cathepsin B activation in vivo. *Int J Cancer* 2014; 134: 2478-2488 [PMID: 24166050 DOI: 10.1002/ijc.28562]
- 31 Yu W, Wang L, Wang Y, Xu X, Zou P, Gong M, Zheng J, You J, Wang H, Mei F, Pei F. A novel tumor metastasis suppressor gene LASS2/TMSG1 interacts with vacuolar ATPase through its homeodomain. *J Cell Biochem* 2013; 114: 570-583 [PMID: 22991218 DOI: 10.1002/jcb.24400]
- 32 Xu J, Xie R, Liu X, Wen G, Jin H, Yu Z, Jiang Y, Zhao Z, Yang Y, Ji B, Dong H, Tuo B. Expression and functional role of vacuolar H<sup>+</sup>-ATPase in human hepatocellular carcinoma. *Carcinogenesis* 2012; 33: 2432-2440 [PMID: 22962303 DOI: 10.1093/carcin/bgs277]
- 33 Petzoldt AG, Gleixner EM, Fumagalli A, Vaccari T, Simons M. Elevated expression of the V-ATPase C subunit triggers JNK-dependent cell invasion and overgrowth in a Drosophila epithelium. *Dis Model Mech* 2013; 6: 689-700 [PMID: 2335205 DOI: 10.1242/dmm.010660]
- 34 Feng S, Zhu G, McConnell M, Deng L, Zhao Q, Wu M, Zhou Q, Wang J, Qi J, Li YP, Chen W. Silencing of atp6v1c1 prevents breast cancer growth and bone metastasis. *Int J Biol Sci* 2013; 9: 853-862 [PMID: 24155661 DOI: 10.7150/ijbs.6030]
- 35 Tang N, Jin J, Deng Y, Ke RH, Shen QJ, Fan SH, Qin WX. [LASS2 interacts with V-ATPase and inhibits cell growth of hepatocellular carcinoma]. *Shengli Xuebao* 2010; 62: 196-202 [PMID: 20571735]
- 36 Xu X, You J, Pei F. Silencing of a novel tumor metastasis suppressor gene LASS2/TMSG1 promotes invasion of prostate cancer cell in vitro through increase of vacuolar ATPase activity. *J Cell Biochem* 2012; 113: 2356-2363 [PMID: 22573553 DOI: 10.1002/jcb.24106]
- 37 Xu X, Liu B, Zou P, Zhang Y, You J, Pei F. Silencing of LASS2/TMSG1 enhances invasion and metastasis capacity of prostate cancer cell. *J Cell Biochem* 2014; 115: 731-743 [PMID: 24453046 DOI: 10.1002/jcb.24716]
- 38 Gong MZ, You JF, Cui XL, Zheng J. [Identification of nucleolar localization signal sequence of tumor metastasis suppressor gene-1]. *Zhonghua Binglixue Zazhi* 2011; 40: 767-771 [PMID: 22336162]
- 39 Vitavska O, Wiczorek H, Merzendorfer H. A novel role for subunit C in mediating binding of the H<sup>+</sup>-V-ATPase to the actin cytoskeleton. *J Biol Chem* 2003; 278: 18499-18505 [PMID: 12606563]
- 40 Holliday LS, Lu M, Lee BS, Nelson RD, Solivan S, Zhang L, Gluck SL. The amino-terminal domain of the B subunit of vacuolar H<sup>+</sup>-ATPase contains a filamentous actin binding site. *J Biol Chem* 2000; 275: 32331-32337 [PMID: 10915794 DOI: 10.1074/jbc.M004795200]
- 41 Su J, You JF, Wang JL, Cui XL, Fang WG, Zheng J. [Overexpression of tumor metastasis suppressor gene 1 suppresses proliferation and invasion, but enhances apoptosis of human breast cancer cells MDA-MB-231 cells]. *Zhonghua Binglixue Zazhi* 2007; 36: 672-676 [PMID: 18194600]
- 42 徐晓艳, 张燕, 杨京平, 由江峰, 裴斐. TMSG-1在人前列腺癌细胞株与前列腺癌组织中的表达及临床意义. *中华实验外科杂志* 2011; 28: 868-870
- 43 Wang H, Wang J, Zuo Y, Ding M, Yan R, Yang D, Ke C. Expression and prognostic significance of a new tumor metastasis suppressor gene LASS2 in human bladder carcinoma. *Med Oncol* 2012; 29: 1921-1927 [PMID: 21755371 DOI: 10.1007/s12032-011-0026-6]
- 44 Zhao Q, Wang H, Yang M, Yang D, Zuo Y, Wang J. Expression of a tumor-associated gene, LASS2,

- in the human bladder carcinoma cell lines BIU-87, T24, EJ and EJ-M3. *Exp Ther Med* 2013; 5: 942-946 [PMID: 23407876]
- 45 Ke RH, Wang Y, Mao Y, Zhang J, Xiong J. Decreased expression of LASS2 is associated with worse prognosis in meningiomas. *J Neurooncol* 2014; 118: 369-376 [PMID: 24740197]
- 46 汪波. TMSG1在胃癌中的表达及其临床意义. *中国实用医药* 2013; 8: 1-2
- 47 Fan S, Niu Y, Tan N, Wu Z, Wang Y, You H, Ke R, Song J, Shen Q, Wang W, Yao G, Shu H, Lin H, Yao M, Zhang Z, Gu J, Qin W. LASS2 enhances chemosensitivity of breast cancer by counteracting acidic tumor microenvironment through inhibiting activity of V-ATPase proton pump. *Oncogene* 2013; 32: 1682-1690 [PMID: 22580606 DOI: 10.1038/onc.2012.183]
- 48 Chen L, Lu X, Zeng T, Chen Y, Chen Q, Wu W, Yan X, Cai H, Zhang Z, Shao Q, Qin W. Enhancement of DEN-induced liver tumorigenesis in hepatocyte-specific LASS2-knockout mice coincident with upregulation of the TGF- $\beta$ 1-Smad4-PAI-1 axis. *Oncol Rep* 2014; 31: 885-893 [PMID: 24337404 DOI: 10.3892/or.2013.2908]
- 49 谢明, 谭玉林, 蒋建宏, 方会龙, 何汉江. 虫草素对乳腺癌细胞株TMSG-1表达的影响及意义. *现代预防医学* 2014; 41: 114-117
- 50 谢明, 谭玉林, 麻明彪, 周英, 陈晓兰. 化疗联合中药对人乳腺癌裸鼠移植瘤生长及TMSG-1表达的影响. *湘南学院学报(医学版)* 2013; 15: 1-5

#### ■同行评价

本文较好地介绍TMSG-1的研究现状, 条理比较清晰, 内容较新颖, 引用文献较新, 国内目前关于介绍TMSG-1的综述不多, 因此本文对于肿瘤研究具有一定参考意义。

编辑 韦元涛 电编 闫晋利



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》被评为中国精品科技期刊

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

# 糖尿病胃排空异常与ghrelin的关系

陈瑶, 郑昱, 石海莲, 费晓燕, 袁建业

## ■背景资料

糖尿病患病率在我国快速升高, 糖尿病胃排空异常是糖尿病最常见的并发症之一, 糖尿病胃排空异常可以影响降糖药及其他药物的药代动力学, 使降糖药吸收迟滞, 与餐后血糖高峰的不匹配, 造成血糖控制不良, 增加其他严重并发症的发生机会。糖尿病胃排空异常发病机制仍不完全清楚, 目前认为ghrelin与糖尿病胃排空异常有密切的关系。

陈瑶, 郑昱, 费晓燕, 袁建业, 上海中医药大学附属龙华医院脾胃病研究所 上海市 200032  
石海莲, 上海中医药大学中药研究所 上海市 201203  
国家自然科学基金资助项目, No. 81102572  
龙华医院国家中医临床研究基地“龙医团队、龙医学者”基金资助项目, No. LYTD-09  
作者贡献分布: 本综述由郑昱、石海莲及费晓燕收集文献; 陈瑶撰写; 袁建业审核。  
通讯作者: 袁建业, 副研究员, 200032, 上海市徐汇区宛平南路725号, 上海中医药大学附属龙华医院脾胃病研究所。  
yuanjianye@hotmail.com  
电话: 021-64286261  
收稿日期: 2014-09-28 修回日期: 2014-10-21  
接受日期: 2014-11-04 在线出版日期: 2014-12-08

## Relationship between ghrelin and abnormal gastric emptying in diabetes mellitus

Yao Chen, Yu Zheng, Hai-Lian Shi, Xiao-Yan Fei, Jian-Ye Yuan

Yao Chen, Yu Zheng, Xiao-Yan Fei, Jian-Ye Yuan, Institute of Digestive Disease, Longhua Hospital, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200032, China  
Hai-Lian Shi, Institute of Materia Medica, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China  
Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81102572; the National TCM Clinical Research Base "Longhua Hospital Medical Team Dragon, Dragon Medical Aid Fund Project", No. LYTD-09  
Correspondence to: Jian-Ye Yuan, Associate Researcher, Institute of Digestive Disease, Longhua Hospital, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, 725 Wanping South Road, Xuhui District, Shanghai 200032, China. yuanjianye@hotmail.com  
Received: 2014-09-28 Revised: 2014-10-21  
Accepted: 2014-11-04 Published online: 2014-12-08

## Abstract

In recent years, the morbidity of diabetes mellitus has increased rapidly in the world, and the harm of complications of diabetes mellitus has ranked third after cancer and cardiovascular and cerebrovascular diseases. Abnormal gastric emptying is one of the common complications of diabetic mellitus, which seriously influences the life quality of the patients. Therefore, it is important to investigate the pathogenesis of abnormal gastric emptying in diabetes mellitus. The role of ghrelin in the pathophysiology of abnormal gas-

tric emptying in diabetes mellitus is a hot area of research now. In this paper, we review the relationship between ghrelin and abnormal gastric emptying in diabetes mellitus.

© 2014 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Diabetes mellitus; Gastric emptying; Diabetic gastroparesis; Ghrelin

Chen Y, Zheng Y, Shi HL, Fei XY, Yuan JY. Relationship between ghrelin and abnormal gastric emptying in diabetes mellitus. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(34): 5298-5303 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/5298.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i34.5298>

## 摘要

近年来, 糖尿病患病率在全球迅速增长, 其并发症的危害性已经列于肿瘤和心脑血管病之后的第3位。胃排空异常在糖尿病并发症中极为常见, 严重危害糖尿病患者的生活状态和质量。所以, 研究糖尿病胃排空异常的病理机制变得尤为重要。Ghrelin在糖尿病胃排空异常中所起的作用是当前研究的热点。本文就ghrelin与糖尿病胃排空异常的关系研究进展作一综述。

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 糖尿病; 胃排空; 胃轻瘫; Ghrelin

**核心提示:** Ghrelin及其受体在机体内有广泛的分布, ghrelin具有多种生物活性, ghrelin在糖尿病胃排空异常的发生发展之间起什么样的作用, ghreline通过哪些作用途径调节糖尿病胃排空是本综述重点总结的内容。

陈瑶, 郑昱, 石海莲, 费晓燕, 袁建业. 糖尿病胃排空异常与ghrelin的关系. 世界华人消化杂志 2014; 22(34): 5298-5303  
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/5298.asp>  
DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i34.5298>

## 0 引言

糖尿病是多种病因引起的以慢性高血糖为特征

## ■同行评议者

宁钧宇, 副研究员, 北京市疾病预防控制中心卫生毒理所

的代谢紊乱,对机体多个脏器造成损害,成为严重危害人们健康的常见疾病。而胃肠道是糖尿病并发症最常累及的器官之一,糖尿病胃排空异常是常见的糖尿病并发症,糖尿病胃排空异常可以影响降糖药及其他药物的药代动力学,使降糖药吸收迟滞,与餐后血糖高峰的不匹配,造成血糖控制不良,使血糖水平大幅度波动,增加其他严重并发症的发生机会<sup>[1]</sup>。所以如何有效地治疗糖尿病胃排空异常已成为迫在眉睫的问题,但因其致病机制仍不清楚,严重阻碍了治疗方案的研究进展。目前认为ghrelin水平与糖尿病胃排空异常有密切的关系,本文就此作一综述。

## 1 糖尿病的现状及其严重危害

最近几十年,全球糖尿病患者人数以惊人的速度在增长。根据国际糖尿病联盟(International Diabetes Federation, IDF)统计,2011年全球糖尿病患者人数已达3.7亿,其中80%在发展中国家,估计到2030年这一数字将接近5.5亿<sup>[2]</sup>。糖尿病特别是2型糖尿病已经成为严重影响人类身心健康的主要公共卫生问题。仅2011年一年全球就有460万人死于糖尿病,当年全世界因本病消耗得医疗费用高达4650亿美元<sup>[2]</sup>。我国是糖尿病重灾区,患病者总人数位居各国首位。在2010-03-26《The New England Journal of Medicine》上刊登的1篇研究论文公布的数据显示,我国18岁及以上居民糖尿病患病率为9.7%,据推算,我国目前已有超过9400万的糖尿病患者,这还不包括处于糖尿病前期的1.48亿例<sup>[3]</sup>。在我国糖尿病患者中,1型糖尿病患者的比例不超过5%<sup>[2]</sup>。据世界卫生组织(World Health Organization, WHO)估计,2005-2015年,中国由于糖尿病及相关疾病导致的经济损失达5577亿美元<sup>[2]</sup>。更为严峻的是,我国糖尿病患者人数仍在飞速增长,卫生部的调查结果显示,我国每天新增糖尿病患者约3000例,每年大约增加120万例糖尿病患者<sup>[4]</sup>。此外,糖尿病并发症的高发生率,导致了高致残率和高致死率,其危害性已经列于肿瘤和心脑血管病之后第3位<sup>[5]</sup>。

## 2 糖尿病胃排空异常

**2.1 正常胃排空及其调节** 正常胃排空是指食物由胃进入十二指肠的过程,主要依赖于胃的运动,其速度由食物种类、形状和胃运动情况来决定。胃的运动是一个复杂的过程,主要涉及自主神经、Cajal细胞(interstitial cells of Cajal, ICC)

和平滑肌细胞3个关键环节,并受神经和体液因素的影响<sup>[6]</sup>。胃的运动形式在餐前和餐后并不相同,在消化间期,胃的运动模式表现为周期性的移行性复合运动,而餐后胃的运动形式主要有紧张性收缩和蠕动两种<sup>[6]</sup>。如果胃的运动出现异常,就会导致胃排空过快或过慢。

**2.2 糖尿病胃排空** 糖尿病性胃轻瘫(diabetic gastroparesis, DGP)是糖尿病患者最常见的并发症之一。主要表现为消化间期移行性复合III相消失,餐后胃窦运动功能低下以及幽门痉挛,胃窦、幽门及十二指肠收缩不协调,胃排空延迟<sup>[7]</sup>。有文献[8]报道,是Ferroir在1937年首先观察到糖尿病患者X射线钡餐检查显示胃运动减弱的,而Rundle于1945年首次清楚地描述了胃排空延迟与糖尿病相关,并认为自主神经病变是胃运动障碍的主要原因。1958年Kassander<sup>[9]</sup>首先提出了DGP的概念,并观察到糖尿病胃排空延迟的患者大多无临床症状。另有资料显示,超过50%的糖尿病患者存在胃排空异常<sup>[10,11]</sup>。在病程较长的晚期糖尿病患者、尤其是在60岁以上的老年患者中,DGP的发病率更是高达75%<sup>[12]</sup>。近二十多年来,在早期糖尿病患者存在的胃排空加快现象也越来越受到重视<sup>[13,14]</sup>,因为不管是胃排空加快还是DGP,都严重影响到患者的生活质量和病情控制。这是由于胃排空异常会导致体内胰岛素水平、降糖药的血药浓度与餐后血糖高峰的不匹配,引起血糖控制不良,使血糖水平大幅度波动,增加其他严重并发症的发生机会<sup>[1]</sup>。所以积极控制糖尿病患者合并的胃排空异常对于整个糖尿病病情的控制都有重要意义,而控制胃排空异常的前提是要明确他们的发病机制。

**2.3 糖尿病胃排空异常的病理机制** 糖尿病胃排空异常的确切机制尚不完全清楚,已有的研究<sup>[15,16]</sup>认为可能与高血糖、自主神经神经病变、胃肠激素分泌异常、胃肠平滑肌变性、微血管病变及代谢紊乱、幽门螺杆菌感染等有关。胃肠道可分泌多种与胃排空相关的胃肠激素,如胃动素、胃泌素、抑胃肽、脑啡肽、生长抑素和ghrelin等。其中,ghrelin与糖尿病胃排空异常的关系是当前研究的一个热点。

## 3 Ghrelin与糖尿病胃排空异常的关系

**3.1 Ghrelin概述** Ghrelin是1999年由日本科学家Kojima等<sup>[17]</sup>发现的、主要由胃底部黏膜X/A样细胞分泌的内源性脑肠肽。他含有28个氨基酸,在结构上与胃动素有36%的相同序列。Ghrelin有

**■研发前沿** 糖尿病胃排空异常的发病机制、预防和治疗是本研究领域研究重点。近年来,ghrelin和糖尿病的关系成为研究的热点,ghrelin在糖尿病发病过程中所起的作用、ghrelin与糖尿病并发症-胃排空异常的有何关系,ghrelin的作用机制等都是亟待研究明确的问题。

### ■相关报道

Ghrelin与糖尿病及胃排空异常关系的研究多数集中在对外周器官胃的研究上,徐路等的研究重点从中枢入手。另外,ghrelin的分泌受到多种因素的调节,与血糖、胰岛素水平的均有关,胰岛素是促进ghrelin的分泌还是抑制ghrelin的分泌尚无定论,徐路等在研究报道中指出胰岛素对ghrelin分泌的影响可能与胰岛素水平有关。这些亮点都为相关研究提供了新思路。

两种结构形式:ghrelin和des-Gln-14-ghrelin,后者只是在14位上比前者少一个谷氨酰胺<sup>[18]</sup>,二者生物活性相同<sup>[19]</sup>。Ghrelin的分子量为3314,其结构在不同种属间高度保守。人的ghrelin氨基酸序列为G-S-S-F-L-S-P-E-H-Q-R-V-Q-Q-R-K-E-S-K-K-P-P-A-K-L-Q-P-R,和大鼠的ghrelin具有89%的同源性,二者只有第11和第12位氨基酸不同:人的ghrelin为精氨酸和氨基酸,而大鼠是赖氨酸和丙氨酸<sup>[20]</sup>。Ghrelin N端第3位丝氨酸残基上的n-辛酰基(n-octanoyl group)对其生物学活性至关重要。Ghrelin除了主要由胃黏膜产生外,在下丘脑、垂体、肠、肾、心、胎盘、性腺等也有分泌<sup>[19]</sup>。Ghrelin的分泌具有一定的昼夜节律,在凌晨2:00时分泌水平最高,之后逐渐下降,上午9:00降到最低水平。大鼠生理状态下血浆ghrelin浓度为500-2000 pmol/L<sup>[21]</sup>,人类ghrelin血浆浓度在餐前升高近2倍,而在餐后20 min开始下降,餐后2 h下降最多<sup>[20]</sup>。Ghrelin是第一个被发现的生长激素促分泌素受体(growth hormone secretagogue receptor, GHSR)的内源性配体。GHSR是一种典型的G蛋白耦联受体(G protein-coupled receptor, GPCR),即具有7个跨膜结构域。其cDNA有两个亚型:GHSR1a和GHSR1b。一般来说, GHSR1a主要与ghrelin结合传递信息,而GHSR1b的主要作用是调控GHSR1a与ghrelin的结合能力<sup>[22]</sup>。人类的ghrelin受体与胃动素受体极为相似,氨基酸的同源性高达52%<sup>[23]</sup>。GHSR mRNA在大脑的弓状核(arcuate nucleus, ARC)、腹正中核(median abdominal, VMN)、海马、多个下丘脑核团、垂体、齿状回、外周的心、肺、肝、肾、胰腺、胃以及免疫细胞均有表达<sup>[23]</sup>。Ghrelin及其受体的广泛分布,表明ghrelin具有多种生物活性,其中已被证明的生物活性包括调节生长激素分泌、加快胃运动<sup>[24,25]</sup>、保护胃黏膜<sup>[23]</sup>、调节胃酸分泌<sup>[26]</sup>、增强食欲<sup>[19]</sup>、促进摄食<sup>[19]</sup>、调节能量代谢<sup>[27,28]</sup>、调节学习和记忆力<sup>[29]</sup>和保护心血管等<sup>[19]</sup>。近几年,研究人员还发现ghrelin可以通过激活位于下丘脑边缘部位的GHSR1a受体,并在杏仁核中央核(central nucleus of the amygdale, CeA)的γ-氨基丁酸能(GABAergic)神经突触上与酒精发生复杂的交互作用,调节GABAergic神经的传输,从而参与饮酒和戒酒反应<sup>[30]</sup>。此外,Zhang等<sup>[31]</sup>发现血浆ghrelin水平降低与我国急性冠脉综合征和稳定性心绞痛患者冠状动脉造影所发现的病变严重程度密切相关,推测血浆ghrelin水平可以作为评价冠脉粥样硬化病变

程度的指标。

**3.2 Ghrelin的分泌调节及ghrelin在正常胃排空生理活动中的作用** 生理状态下,ghrelin的分泌受多种因素的影响。当机体处于能量负平衡时,即机体处于低血糖或饥饿状态时,ghrelin的分泌增加<sup>[32]</sup>;而进食后及高血糖时ghrelin分泌减少<sup>[33]</sup>。实验证明,正常大鼠外周血中的ghrelin水平在进食前升高,在进食后迅速下降<sup>[34]</sup>。有研究<sup>[35]</sup>发现,健康人在高胰岛素夹钳术期间血浆ghrelin减少,提示胰岛素可以减少血液循环中的ghrelin。但也有报道称,胰岛素可剂量依赖性的提高血浆中ghrelin的含量<sup>[35]</sup>,这可能与胰岛素抵抗有关。还有报道<sup>[36]</sup>称,胰岛素可以增加鼠类血中ghrelin含量却不影响人类血中ghrelin的含量。另有研究<sup>[37]</sup>称在健康人群,当胰岛素<600 ppmol时,胰岛素的上升对ghrelin没有影响,但当>600 ppmol时,无论是否伴有高血糖,胰岛素上升都可使循环ghrelin的浓度下降。由此可见,胰岛素是否可以直接影响及如何影响ghrelin的释放和胃排空异常尚未明确。ghrelin的分泌不仅受血糖和胰岛素影响,还可能与一些调节消化功能的胃肠道激素有关。有学者发现,在小鼠禁食和进食状态ghrelin含量变化的同时,腺苷水平也出现波动,推测腺苷可能通过A<sub>1</sub>受体直接作用于胃黏膜上的内分泌细胞来控制小鼠胃内ghrelin的释放<sup>[38]</sup>。还有研究发现,苦味受体兴奋剂可以通过刺激α-味转导素加快ghrelin的分泌<sup>[39]</sup>,说明苦味受体和α-味转导素参与ghrelin分泌的调控。另据报道,腹腔注射瘦素能提高ghrelin mRNA在胃底的表达,说明瘦素可能通过一个集中介导的机制刺激ghrelin的产生和分泌<sup>[40]</sup>。Ghrelin在血浆中以非酰化型和酰化型(第3位丝氨酸残基N端辛酰基)两种功能形式存在,其中酰化型ghrelin可通过血脑屏障,并与位于下丘脑-垂体区域内的GHSR1a结合而发挥其神经内分泌效应。非酰化型ghrelin是血中ghrelin存在的主要形式,可能通过胃内的ghrelin O-acyltransferase(GOAT)酰基化为酰化型ghrelin而发挥作用<sup>[41]</sup>。两种形式的ghrelin对胃排空的调节呈现截然相反的效应:酰化型的ghrelin增加胃排空,增加摄食量;而非酰化型的ghrelin抑制胃排空,抑制摄食量<sup>[24]</sup>。研究<sup>[42]</sup>发现,ghrelin对瘦人和肥胖者摄食的调节没有差异。对下丘脑脂肪酸代谢的调节是ghrelin调节摄食的生理机制之一<sup>[43]</sup>。

**3.3 Ghrelin与糖尿病胃排空异常的关系** 病理状态下,Ghrelin的分泌出现紊乱。有文献报道,在糖

尿病早期,胃中ghrelin大量分泌入血,幽门的收缩频率和胃排空速度增快<sup>[41]</sup>,可能与多食和胃肠运动加速有关;糖尿病晚期,血浆中ghrelin减少,可能与厌食、肌肉萎缩、体质量下降、胃肠道转运延迟,甚至胃轻瘫有关<sup>[41]</sup>。进一步对是否伴有胃排空异常的糖尿病患者血中ghrelin的含量之间也存在差异的研究发现:伴有DGP的糖尿病患者血浆中ghrelin水平明显低于单纯糖尿病的患者<sup>[33,44]</sup>。不同类型糖尿病胃组织中ghrelin的含量和ghrelin mRNA的表达及血中ghrelin的含量也不尽相同。伴有胃排空延迟的2型糖尿病大鼠胃组织ghrelin的含量、ghrelin mRNA表达及血清ghrelin浓度均下降<sup>[45]</sup>。推测这些变化可能参与了2型糖尿病胃排空的延迟。而1型糖尿病大鼠胃黏膜腺体内ghrelin含量虽然也明显减少,腺体染色呈空泡状,但ghrelin mRNA的表达却代偿性增加,提示1型糖尿病大鼠ghrelin与胃排空可能没有关系,其主要作用为增加摄食、维持能量平衡<sup>[46]</sup>。闫长虹等<sup>[47]</sup>应用荧光免疫组织化学和real-time PCR检测发现糖尿病大鼠隔核内GHSR1a表达显著下降,伴有胃运动功能减弱,提示糖尿病大鼠胃轻瘫可能与隔核中GHSR1a表达减少有关。侯滕菲等<sup>[48]</sup>的研究则发现DGP大鼠ARC中GHSR免疫阳性神经元的表达明显减少。另外,腹腔注射ghrelin可以促进四氧嘧啶诱导的糖尿病小鼠的液体胃排空延迟<sup>[49]</sup>,隔核中微量注射ghrelin可以增强链尿佐菌素(streptozotocin, STZ)诱导的糖尿病大鼠的胃运动,但反应性比正常大鼠弱;同时,正常大鼠隔核内注射ghrelin受体抑制剂对电刺激弓状核引起的胃运动变化无明显作用,而糖尿病大鼠则会出现明显减弱<sup>[47]</sup>。

**3.4 Ghrelin调节胃排空的途径及相关药物研发**  
Ghrelin可以通过神经肽Y(nerve peptide Y, NPY)及迷走神经等多种途径调节胃的排空以及胃动力<sup>[50]</sup>。具体来说,ghrelin通过激活下丘脑食欲中枢的NPY/刺鼠基因相关蛋白(NPY/AGRP)神经元,增加AGRP基因的表达,参与调节胃肠运动及摄食行为<sup>[51]</sup>。徐珞等<sup>[37]</sup>的研究还提示ghrelin可能通过激活其受体,调节ARC神经元放电,下行调控胃肠运动。另外,ghrelin还可以通过作用于迷走神经肌间神经丛和黏膜下神经丛上分布的ghrelin受体,促进胃肠蠕动,增加胃的排空率<sup>[52]</sup>。所以,ghrelin可能是下丘脑、垂体和胃之间内分泌调节的联系纽带。有报道称,ghrelin可通过诱导NO释放对胃黏膜起到中枢性和

外周性的保护作用<sup>[53]</sup>;新近还有研究发现中枢中的ghrelin可以通过GHSR1a-PLC-PKC信号通路抑制Kv7/KCNQ/M通道,增加黑质致密部多巴胺能神经元放电,进而调节黑质纹状体系统的功能,改善机体运动的协调性<sup>[54]</sup>;此外,如前面所述胃血管病变可能参与胃排空异常<sup>[16]</sup>,且ghrelin具有血管保护作用<sup>[19]</sup>,但ghrelin是否通过这些途径调节胃排空尚未见报道。

鉴于ghrelin可能参与糖尿病胃排空异常的形成,有研究<sup>[55]</sup>应用ghrelin受体的激动剂如TZP-101、TZP-102和RM-131治疗糖尿病胃轻瘫。发现TZP-101能加速胃排空,改善糖尿病性胃轻瘫患者的恶心、呕吐等症状<sup>[56]</sup>;RM-131可加速2型糖尿病患者的固体胃排空<sup>[57]</sup>。提示ghrelin受体激动剂或抑制剂在治疗糖尿病胃排空异常方面可能有很好的发展前景。

## 4 结论

Ghrelin的释放不仅仅受血糖和胰岛素等因素影响,还与其他一些调节消化功能、摄食与机体能量代谢相关的激素如:生长激素、胰多肽、瘦素、胰高血糖素等有关。他们共同作用影响胃动力以及胃排空。因此,ghrelin与糖尿病胃排空异常发生发展之间的关系较为复杂。而且在整个糖尿病发病过程中,胃排空速度、ghrelin释放、血糖和胰岛素水平及一些与胃排空相关的胃肠激素发生怎样的动态变化尚不清楚,ghrelin调节糖尿病胃排空的作用机制也未完全明确。另外,不能准确的知道出现胃排空改变的特定时间段就不能在相应的时间点摘取动物组织以进行相关的细胞和分子机制研究<sup>[58]</sup>。所以,相关研究还需要进一步深入。

## 5 参考文献

- 1 Rayner CK, Samsom M, Jones KL, Horowitz M. Relationships of upper gastrointestinal motor and sensory function with glycemic control. *Diabetes Care* 2001; 24: 371-381 [PMID: 11213895 DOI: 10.2337/diacare.24.2.371]
- 2 中华医学会糖尿病学分会. 中国2型糖尿病防治指南(2013年版). 中华糖尿病杂志 2014; 6: 447-498
- 3 Yang W, Lu J, Weng J, Jia W, Ji L, Xiao J, Shan Z, Liu J, Tian H, Ji Q, Zhu D, Ge J, Lin L, Chen L, Guo X, Zhao Z, Li Q, Zhou Z, Shan G, He J. Prevalence of diabetes among men and women in China. *N Engl J Med* 2010; 362: 1090-1101 [PMID: 20335585 DOI: 10.1056/NEJMoa0908292]
- 4 张凯, 陈亚娟, 刘晓姗, 田玉丰, 刘继同. 2型糖尿病社区综合干预效果评价. 中国民康医学 2011; 23: 136-138, 142
- 5 许曼音. 糖尿病学. 上海: 科学技术出版社, 2003: 90-96
- 6 吴恋, 刘纯伦. 糖尿病胃轻瘫发病机制研究进展. 现代

## ■创新盘点

集中总结糖尿病胃排空异常与ghrelin关系的综述还未见报道,而且本综述不仅着眼于糖尿病胃轻瘫等胃排空延迟与ghrelin关系的研究,同时还关注了糖尿病胃排空加快与ghrelin的关系。

## ■应用要点

通过本综述,可以对目前糖尿病胃排空异常与ghrelin关系的相关研究有个较为系统的了解,有助于指导糖尿病胃排空异常发病机制、糖尿病胃排空异常治疗、ghrelin相关药物研发等研究工作的开展。

- 7 Rodrigues ML, Motta ME. Mechanisms and factors associated with gastrointestinal symptoms in patients with diabetes mellitus. *J Pediatr* (Rio J) 2012; 88: 17-24 [PMID: 22344626 DOI: 10.2223/JPED.2153]
- 8 陈立波, 赵海燕. 糖尿病胃轻瘫的诊治进展. *中国实用内科杂志* 2006; 26: 188-189
- 9 Kassander P. Asymptomatic gastric retention in diabetics (gastroparesis diabeticorum). *Ann Intern Med* 1958; 48: 797-812 [PMID: 13521605]
- 10 Choung RS, Locke GR, Schleck CD, Zinsmeister AR, Melton LJ, Talley NJ. Risk of gastroparesis in subjects with type 1 and 2 diabetes in the general population. *Am J Gastroenterol* 2012; 107: 82-88 [PMID: 22085818 DOI: 10.1038/ajg.2011.310]
- 11 Enck P, Rathmann W, Spiekermann M, Czermer D, Tschöpe D, Ziegler D, Strohmeier G, Gries FA. Prevalence of gastrointestinal symptoms in diabetic patients and non-diabetic subjects. *Z Gastroenterol* 1994; 32: 637-641 [PMID: 7886972]
- 12 Kong MF, Horowitz M, Jones KL, Wishart JM, Harding PE. Natural history of diabetic gastroparesis. *Diabetes Care* 1999; 22: 503-507 [PMID: 10097936]
- 13 Nowak TV, Johnson CP, Kalbfleisch JH, Roza AM, Wood CM, Weisbruch JP, Soergel KH. Highly variable gastric emptying in patients with insulin dependent diabetes mellitus. *Gut* 1995; 37: 23-29 [PMID: 7672674]
- 14 Schwartz JG, Green GM, Guan D, McMahan CA, Phillips WT. Rapid gastric emptying of a solid pancake meal in type II diabetic patients. *Diabetes Care* 1996; 19: 468-471 [PMID: 8732711]
- 15 周晓颖, 苏静, 张国新. 糖尿病胃肠动力障碍机制研究进展. *国际消化病杂志* 2013; 33: 373-375
- 16 程亚男, 严祥, 孙洁, 刘世雄, 李璐. 糖尿病大鼠胃血管病变和平滑肌收缩功能与胃动变化的研究. *国际消化病杂志* 2013; 33: 350-352, 356
- 17 Kojima M, Hosoda H, Date Y, Nakazato M, Matsuo H, Kangawa K. Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature* 1999; 402: 656-660 [PMID: 10604470]
- 18 刘金波, 邓华聪. Ghrelin和糖尿病. *国外医学内分泌分册* 2005; 25: 404-406
- 19 马国光, 郭鸿, 李斌. 脑肠肽ghrelin在胃肠功能中的研究进展. *肠外与肠内营养* 2011; 18: 377-379
- 20 吕林, 黄穗平, 唐旭东. 生长激素释放肽在功能性消化不良中的研究进展. *医学研究生学报* 2014; 27: 755-759
- 21 王燕, 董蕾, 邹百仓, 李慧鹏. Ghrelin对大鼠十二指肠肌电活动的影响及作用机制. *中南大学学报(医学版)* 2008; 33: 93-98
- 22 Laviano A, Molfino A, Rianda S, Rossi Fanelli F. The growth hormone secretagogue receptor (Ghs-R). *Curr Pharm Des* 2012; 18: 4749-4754 [PMID: 22632856]
- 23 袁光. Ghrelin的胃黏膜保护作用. *临床消化病杂志* 2010; 22: 59-61
- 24 Taniguchi H, Ariga H, Zheng J, Ludwig K, Takahashi T. Effects of ghrelin on interdigestive contractions of the rat gastrointestinal tract. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 6299-6302 [PMID: 19009642 DOI: 10.3748/wjg.14.6299]
- 25 郝国强, 张建生, 费乃昕, 薛承锐. Ghrelin对大鼠胃肠动力的影响. *天津医科大学学报* 2008; 14: 58-60, 67
- 26 杜改梅, 刘茂军, 陈钟鸣. Ghrelin对大鼠胃黏膜上皮细胞胃酸分泌的调节作用. *世界华人消化杂志* 2009; 17: 3489-3490
- 27 梁昂, 高宏凯. Ghrelin与能量代谢的关系. *中国医药科学* 2012; 2: 42-43, 46
- 28 Huda MS, Dovey T, Wong SP, English PJ, Halford J, McCulloch P, Cleator J, Martin B, Cashen J, Hayden K, Wilding JP, Pinkney J. Ghrelin restores 'lean-type' hunger and energy expenditure profiles in morbidly obese subjects but has no effect on postgastrectomy subjects. *Int J Obes (Lond)* 2009; 33: 317-325 [PMID: 19188925 DOI: 10.1038/ijo.2008.270]
- 29 Diano S, Farr SA, Benoit SC, McNay EC, da Silva I, Horvath B, Gaskin FS, Nonaka N, Jaeger LB, Banks WA, Morley JE, Pinto S, Sherwin RS, Xu L, Yamada KA, Sleeman MW, Tschöp MH, Horvath TL. Ghrelin controls hippocampal spine synapse density and memory performance. *Nat Neurosci* 2006; 9: 381-388 [PMID: 16491079 DOI: 10.1038/nn1656]
- 30 Cruz MT, Herman MA, Cote DM, Ryabinin AE, Roberto M. Ghrelin increases GABAergic transmission and interacts with ethanol actions in the rat central nucleus of the amygdala. *Neuropsychopharmacology* 2013; 38: 364-375 [PMID: 22968812 DOI: 10.1038/npp.2012.190]
- 31 Zhang M, Fang WY, Yuan F, Qu XK, Liu H, Xu YJ, Chen H, Yu YF, Shen Y, Zheng ZC. Plasma ghrelin levels are closely associated with severity and morphology of angiographically-detected coronary atherosclerosis in Chinese patients with diabetes mellitus. *Acta Pharmacol Sin* 2012; 33: 452-458 [PMID: 22367281 DOI: 10.1038/aps.2011.196]
- 32 Sato M, Nakahara K, Goto S, Kaiya H, Miyazato M, Date Y, Nakazato M, Kangawa K, Murakami N. Effects of ghrelin and des-acyl ghrelin on neurogenesis of the rat fetal spinal cord. *Biochem Biophys Res Commun* 2006; 350: 598-603 [PMID: 17026962]
- 33 洪兵, 王旭. 糖尿病胃轻瘫患者血浆Ghrelin水平的变化. *实用医学杂志* 2010; 26: 3170-3172
- 34 Ariga H, Imai K, Chen C, Mantyh C, Pappas TN, Takahashi T. Does ghrelin explain accelerated gastric emptying in the early stages of diabetes mellitus? *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2008; 294: R1807-R1812 [PMID: 18385464 DOI: 10.1152/ajpregu.00785]
- 35 Anderwald C, Brabant G, Bernroider E, Horn R, Brehm A, Waldhäusl W, Roden M. Insulin-dependent modulation of plasma ghrelin and leptin concentrations is less pronounced in type 2 diabetic patients. *Diabetes* 2003; 52: 1792-1798 [PMID: 12829648 DOI: 10.2337/diabetes.52.7.1792]
- 36 Ishii S, Kamegai J, Tamura H, Shimizu T, Sugihara H, Oikawa S. Role of ghrelin in streptozotocin-induced diabetic hyperphagia. *Endocrinology* 2002; 143: 4934-4937 [PMID: 12446621 DOI: 10.1210/en.2002-220612]
- 37 徐珞, 郭菲菲, 孙向荣, 高胜利, 公衍玲, 邱贝贝. Ghrelin对糖尿病大鼠下丘脑弓状核胃牵张敏感神经元放电活动及胃运动的调控. *中国病理生理杂志* 2013; 29: 28-35
- 38 Yang GK, Yip L, Fredholm BB, Kieffer TJ, Kwok YN. Involvement of adenosine signaling in controlling the release of ghrelin from the mouse stomach. *J Pharmacol Exp Ther* 2011; 336: 77-86 [PMID: 20876230 DOI: 10.1124/jpet.110.171280]
- 39 Janssen S, Laermans J, Verhulst PJ, Thijs T, Tack J, Depoortere I. Bitter taste receptors and  $\alpha$ -gustducin regulate the secretion of ghrelin with functional effects on food intake and gastric emptying. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011; 108: 2094-2099 [PMID: 21411111 DOI: 10.1073/pnas.1019111108]

- 21245306 DOI: 10.1073/pnas.1011508108]
- 40 Kim MS, Namkoong C, Kim HS, Jang PG, Kim Pak YM, Katakami H, Park JY, Lee KU. Chronic central administration of ghrelin reverses the effects of leptin. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2004; 28: 1264-1271 [PMID: 15278100]
  - 41 Chen CY, Fujimiya M, Laviano A, Chang FY, Lin HC, Lee SD. Modulation of ingestive behavior and gastrointestinal motility by ghrelin in diabetic animals and humans. *J Chin Med Assoc* 2010; 73: 225-229 [PMID: 20685586 DOI: 10.1016/S1726-4901(10)70048-4]
  - 42 Druce MR, Wren AM, Park AJ, Milton JE, Patterson M, Frost G, Ghatei MA, Small C, Bloom SR. Ghrelin increases food intake in obese as well as lean subjects. *Int J Obes (Lond)* 2005; 29: 1130-1136 [PMID: 15917842]
  - 43 López M, Lage R, Saha AK, Pérez-Tilve D, Vázquez MJ, Varela L, Sangiao-Alvarellos S, Tovar S, Raghay K, Rodríguez-Cuenca S, Deoliveira RM, Castañeda T, Datta R, Dong JZ, Culler M, Sleeman MW, Alvarez CV, Gallego R, Lelliott CJ, Carling D, Tschöp MH, Diéguez C, Vidal-Puig A. Hypothalamic fatty acid metabolism mediates the orexigenic action of ghrelin. *Cell Metab* 2008; 7: 389-399 [PMID: 18460330 DOI: 10.1016/j.cmet.2008.03.006]
  - 44 Ejlskjær N, Vestergaard ET, Hellström PM, Gormsen LC, Madsbad S, Madsen JL, Jensen TA, Pezzullo JC, Christiansen JS, Shaughnessy L, Kosutic G. Ghrelin receptor agonist (TZP-101) accelerates gastric emptying in adults with diabetes and symptomatic gastroparesis. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 29: 1179-1187 [PMID: 19298585 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2009.03986.x]
  - 45 张兆然, 魏良洲, 杨林, 孔心涓, 田字彬. 2型糖尿病大鼠Ghrelin表达及与胃排空关系. *青岛大学医学院学报* 2009; 45: 365-367, 370
  - 46 Vanaudenaerde BM, Dupont LJ, Wuyts WA, Verbeken EK, Meyts I, Bullens DM, Dilissen E, Luyts L, Van Raemdonck DE, Verleden GM. The role of interleukin-17 during acute rejection after lung transplantation. *Eur Respir J* 2006; 27: 779-787 [PMID: 16585086 DOI: 10.1183/09031936.06.00019405]
  - 47 闫长虹, 徐璐, 高胜利, 郭菲菲, 孙向荣, 公衍玲. 隔核ghrelin对糖尿病胃动力障碍大鼠胃运动影响及下丘脑弓状核的潜在调控机制. *中国病理生理杂志* 2014; 30: 486-493
  - 48 侯滕菲, 徐璐. 下丘脑弓状核Ghrelin对糖尿病大鼠胃运动的影响. *世界华人消化杂志* 2012; 20: 2665-2671
  - 49 邱文才, 王维刚, 王志刚, 郑起. Ghrelin对糖尿病小鼠胃排空的影响及机制. *世界华人消化杂志* 2007; 15: 3617-3620
  - 50 Bassil AK, Dass NB, Sanger GJ. The prokinetic-like activity of ghrelin in rat isolated stomach is mediated via cholinergic and tachykininergic motor neurones. *Eur J Pharmacol* 2006; 544: 146-152 [PMID: 16859671 DOI: 10.1016/j.ejphar.2006.06.039]
  - 51 Qiu WC, Wang ZG, Wang WG, Yan J, Zheng Q. Therapeutic effects of ghrelin and growth hormone releasing peptide 6 on gastroparesis in streptozotocin-induced diabetic guinea pigs in vivo and in vitro. *Chin Med J (Engl)* 2008; 121: 1183-1188 [PMID: 18710636]
  - 52 Tack J, Depoortere I, Bisschops R, Verbeke K, Janssens J, Peeters T. Influence of ghrelin on gastric emptying and meal-related symptoms in idiopathic gastroparesis. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 22: 847-853 [PMID: 16225494 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2005.02658.x]
  - 53 徐璐, 孙向荣, 韩晓华, 钟凤, Depoortere I, Peeters T. Ghrelin在大鼠神经系统中的表达对胃黏膜的保护作用. *世界华人消化杂志* 2006; 14: 752-757
  - 54 Shi L, Bian X, Qu Z, Ma Z, Zhou Y, Wang K, Jiang H, Xie J. Peptide hormone ghrelin enhances neuronal excitability by inhibition of Kv7/KCNQ channels. *Nat Commun* 2013; 4: 1435 [PMID: 23385580 DOI: 10.1038/ncomms2439]
  - 55 Vanormelingen C, Tack J, Andrews CN. Diabetic gastroparesis. *Br Med Bull* 2013; 105: 213-230 [PMID: 23363458 DOI: 10.1093/bmb/ldt003]
  - 56 Wo JM, Ejlskjær N, Hellström PM, Malik RA, Pezzullo JC, Shaughnessy L, Charlton P, Kosutic G, McCallum RW. Randomised clinical trial: ghrelin agonist TZP-101 relieves gastroparesis associated with severe nausea and vomiting--randomised clinical study subset data. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 33: 679-688 [PMID: 21214610 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2010.04567.x]
  - 57 Shin A, Camilleri M, Busciglio I, Burton D, Stoner E, Noonan P, Gottesdiener K, Smith SA, Vella A, Zinsmeister AR. Randomized controlled phase Ib study of ghrelin agonist, RM-131, in type 2 diabetic women with delayed gastric emptying: pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Diabetes Care* 2013; 36: 41-48 [PMID: 22961573 DOI: 10.2337/dc12-1128]
  - 58 Choi KM, Zhu J, Stoltz GJ, Vernino S, Camilleri M, Szurszewski JH, Gibbons SJ, Farrugia G. Determination of gastric emptying in nonobese diabetic mice. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2007; 293: G1039-G1045 [PMID: 17884976 DOI: 10.1152/ajpgi.00317.2007]

## 同行评价

糖尿病并发的胃功能障碍, 是糖尿病研究中的热点问题, 对ghrelin在其中所起的作用及机制进行综述, 具有一定的科学价值。

编辑 郭鹏 电编 闫晋利



## 阻断IL-17F通路对小鼠实验性溃疡性结肠炎的影响

张 萌, 王雪明, 翟俊山, 朱超慧, 孙慧杰, 姬雅君, 李 楠

### ■背景资料

近年来溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)的发病率逐年上升,但临床治疗方法进展缓慢,亟待开发新的免疫治疗方法应对临床需求。随着对UC免疫学发病机制研究的不断深入,新的免疫学治疗靶点逐步显现。白介素-17F(interleukin-17F, IL-17F)作为一种新发现的致炎因子,与自身免疫及黏膜免疫关系密切,在UC的发病过程中占有主要地位。

张萌, 孙慧杰, 姬雅君, 河北北方学院 河北省张家口市 075000

张萌, 翟俊山, 朱超慧, 李楠, 中国人民解放军第三〇九医院 消化科 北京市 100091

王雪明, 中国人民解放军第三〇九医院药剂科 北京市 100091

张萌, 在读硕士, 主要从事溃疡性结肠炎免疫机制学的研究。

北京市自然科学基金资助项目, No. 7132175

作者贡献分布: 此课题由李楠与王雪明设计; 研究过程由张萌、孙慧杰及姬雅君操作完成; 数据分析整理由张萌、翟俊山及朱超慧完成; 本论文写作由张萌完成; 李楠审核。

通讯作者: 李楠, 教授, 100091, 北京市海淀区黑山扈路甲17号, 中国人民解放军第三〇九医院消化科。418131838@qq.com

电话: 010-55473165

收稿日期: 2014-09-29 修回日期: 2014-10-22

接受日期: 2014-10-29 在线出版日期: 2014-12-08

### Effects of inhibition of interleukin-17F pathway in mice with experimental ulcerative colitis

Meng Zhang, Xue-Ming Wang, Jun-Shan Zhai, Chao-Hui Zhu, Hui-Jie Sun, Ya-Jun Ji, Nan Li

Meng Zhang, Hui-Jie Sun, Ya-Jun Ji, Hebei North University, Zhangjiakou 075000, Hebei Province, China

Meng Zhang, Jun-Shan Zhai, Chao-Hui Zhu, Nan Li, Department of Gastroenterology, the 309<sup>th</sup> Hospital of Chinese People's Liberation Army, Beijing 100091, China

Xue-Ming Wang, Department of Pharmacy, the 309<sup>th</sup> Hospital of Chinese People's Liberation Army, Beijing 100091, China

Supported by: Natural Science Foundation of Beijing, No. 7132175

Correspondence to: Nan Li, Professor, Department of Gastroenterology, the 309<sup>th</sup> Hospital of Chinese People's Liberation Army, 17 Heishanhu Raod, Haidian District, Beijing 100091, China. 418131838@qq.com

Received: 2014-09-29 Revised: 2014-10-22

Accepted: 2014-10-29 Published online: 2014-12-08

### Abstract

**AIM:** To explore the effects of blocking the interleukin-17F (IL-17F) pathway in mice with experimental ulcerative colitis (UC).

**METHODS:** Twenty-four female C57BL/6J mice were randomly divided into three groups: a normal group, a dextran sulfate sodium (DSS) + anti-IL-17F antibody (anti-IL-17F) group, and a DSS + PBS group. The DSS + anti-IL-17F group and DSS + PBS group were given 5%

DSS in drinking water, while the normal group was given distilled water only. On days 4, 7, and 10, the DSS + anti-IL-17F group underwent intraperitoneal injection of anti-IL-17F 100 µg, and the DSS + PBS group was given equal volume of PBS. During the duration of the experiment, weight loss compared to initial weight, stool consistency, and bleeding were daily observed. Colon tissues of mice were collected on day 14 to observe the morphological and histopathological changes, and serum samples were collected for ELISA.

**RESULTS:** The use of anti-IL-17F blocked the IL-17F signaling pathway. Compared with the normal group, disease activity index (DAI) scores significantly increased in the DSS + anti-IL-17F group and DSS + PBS group ( $P < 0.01$ ), but DAI score was significantly lower in the DSS + anti-IL-17F group than in the DSS + PBS group ( $P < 0.05$ ). Relative to the normal group, the DSS + PBS group had more significantly shortened colon length than the DSS + anti-IL-17F group ( $5.855 \text{ cm} \pm 0.1139 \text{ cm}$ ,  $7.300 \text{ cm} \pm 0.1732 \text{ cm}$  vs  $8.500 \text{ cm} \pm 0.1789 \text{ cm}$ ),  $P < 0.1$ . IL-17F content was significantly higher in the DSS + PBS group than in the other groups [ $207.3 \text{ pg/mL} \pm 12.74 \text{ pg/mL}$  vs normal group ( $10.06 \text{ pg/mL} \pm 2.310 \text{ pg/mL}$ ), DSS + anti-IL-17F group ( $73.63 \text{ pg/mL} \pm 8.114 \text{ pg/mL}$ ),  $P < 0.01$ ].

**CONCLUSION:** The blocking of the IL-17F pathway significantly alleviates the development and progression of ulcerative colitis, which might provide a new therapeutic strategy for ulcerative colitis.

© 2014 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

**Key Words:** Ulcerative colitis; IL-17F; Anti-IL-17F; Inflammatory bowel disease; Th17 cells

Zhang M, Wang XM, Zhai JS, Zhu CH, Sun HJ, Ji YJ, Li N. Effects of inhibition of interleukin-17F pathway in mice with experimental ulcerative colitis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(34): 5304-5309 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/5304.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i34.5304>

### ■同行评议者

刘杰民, 副主任医师, 贵州省人民医院消化内科

## 摘要

**目的:** 探讨阻断白介素-17F(interleukin-17F, IL-17F)通路对小鼠实验性溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)的疗效观察。

**方法:** 24只C57BL/6J小鼠随机分为3组, 分别为Normal组、葡聚糖硫酸钠(dextran sulfate sodium, DSS)+anti-IL-17F组、DSS+PBS组。DSS+anti-IL-17F组、DSS+PBS组以5%DSS溶液为唯一饮用水由动物自由饮用; Normal组以蒸馏水为唯一饮用水由动物自由饮用。分别于第4、7、10天予以DSS+anti-IL-17F组经腹腔注射IL-17F antibody(anti-IL-17F)100  $\mu$ g, 予以DSS+PBS组同等剂量的PBS溶液。观察小鼠每日的体质量变化、大便性状和隐血情况。14 d后取小鼠结肠组织, 进行大体形态和组织病理学改变观察, 收集血清进行ELISA检测。

**结果:** 通过中和性使用anti-IL-17F阻断IL-17F通路发现, 与Normal组相比, DSS+anti-IL-17F组、DSS+PBS组每日疾病活动度(disease activity index, DAI)评分明显增高( $P<0.01$ ), DSS+anti-IL-17F组与DSS+PBS组相比, DSS+anti-IL-17F组DAI评分降低( $P<0.05$ ); DSS+PBS组结肠长度与DSS+anti-IL-17F组相比缩短程度更为显著[5.855 cm $\pm$ 0.1139 cm、7.300 cm $\pm$ 0.1732 cm vs Normal组(8.500 cm $\pm$ 0.1789 cm),  $P<0.01$ ]; 在IL-17F含量测定方面, DSS+PBS组含量明显高于其他2组[207.3 pg/mL $\pm$ 12.74 pg/mL vs Normal组(10.06 pg/mL $\pm$ 2.310 pg/mL)、DSS+anti-IL-17F组(73.63 pg/mL $\pm$ 8.114 pg/mL),  $P<0.01$ ].

**结论:** 阻断IL-17F通路明显缓解UC的发生发展, 为UC的临床治疗提供一种新的可能的治疗方法。

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有。

**关键词:** 溃疡性结肠炎; 白介素-17F; anti-IL-17F; 炎症性肠病; Th17细胞

**核心提示:** 本文结合关于溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)发病机制的最新研究, 通过使用中和性白介素-17F(interleukin-17F, IL-17F)抗体阻断IL-17F通路, 以消除IL-17F的效应。观察阻断IL-17F的作用对葡聚糖硫酸钠(dextran sulfate sodium)诱导小鼠实验性UC的效应, 以期UC的临床治疗寻求一种新的免疫治疗方法。

张萌, 王雪明, 翟俊山, 朱超慧, 孙慧杰, 姬雅君, 李楠. 阻断IL-17F通路对小鼠实验性溃疡性结肠炎的影响. 世界华

人消化杂志 2014; 22(34): 5304-5309 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/5304.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v22.i34.5304>

## 0 引言

炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)是一类慢性、易反复发作的非特异性肠道炎症性疾病, 包括溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)和克罗恩病(Crohn's disease, CD)。虽然距UC的首次报道至今已经有160余年的历史<sup>[1]</sup>, 但其病因及发病机制尚未完全明确。目前认为UC是多因素相互作用的结果, 主要包括环境、遗传、感染、免疫因素等。其中免疫功能的异常与UC的发病关系更为密切。最近研究<sup>[2]</sup>发现一类新细胞亚群, 称为Th17细胞。分化成熟的Th17细胞可分泌多种细胞因子, 主要包括白介素-17A(interleukin-17A, IL-17A)、IL-17F、IL-22、肿瘤坏死因子 $\alpha$ (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )、IL-6等。而IL-17F在UC的发生发展中所起到的关键作用, 亦在国内外大量文献中得到体现<sup>[3]</sup>。本研究通过经腹腔注射anti-IL-17F阻断IL-17F通路的方法, 对Normal组、葡聚糖硫酸钠(dextran sulfate sodium, DSS)+anti-IL-17F组、DSS+PBS组3组进行疗效观察, 以期阻断IL-17F通路可缓解UC的发生发展提供依据。

## 1 材料和方法

**1.1 材料** SPF级 $\delta$ C57BL/6J小鼠24只, 8-10周龄, 体质量18.0-22.0 g, 购自中国人民解放军军事医学科学院动物中心[SCXK-(军): 0012-0004]; DSS(分子量36000-50000 Da, MP, 美国); IL-17F antibody(Novus, 美国); PBS溶液; 便潜血试剂组(北京华晟源医疗科技有限公司); IL-17F ELISA检测试剂盒(博士德生物)。

### 1.2 方法

**1.2.1 建立小鼠实验性UC模型:** 24只 $\delta$ C57BL/6J小鼠随机分为3组, 分别为Normal组、DSS+anti-IL-17F组、DSS+PBS组。将DSS配制成5%的应用浓度。DSS+anti-IL-17F组、DSS+PBS组以5%DSS溶液为唯一饮用水由动物自由饮用; Normal组以蒸馏水为唯一饮用水由动物自由饮用。每日观察动物的体质量变化、大便性状以及便血情况。按照表1<sup>[4]</sup>进行疾病活动度(disease activity index, DAI)评分, 以评估疾病活动情况。

**1.2.2 通过IL-17F antibody阻断IL-17F通路:** 记录给予小鼠喂养5%DSS溶液的时间为实验开始时,

## ■研究前沿

UC作为炎症性肠病的一种, 发病率逐年上升, 但临床治疗发展缓慢。治疗UC的免疫抑制剂-英夫利昔单抗是在对于UC发病机制的认识不断深入的前提下开发出来的肿瘤坏死因子 $\alpha$ (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )的单克隆抗体, 对于一些难治性UC取得了一定的疗效, 但仍有一部分患者对于英夫利昔单抗及传统的UC疗效欠佳。因此亟待开发新的治疗方法应用于临床。

## ■相关报道

国外最新研究结果表明, IL-17F基因敲除可以缓解葡聚糖硫酸钠(dextran sulfate sodium, DSS)诱导小鼠实验性UC的肠道炎症; 且通过联合阻断IL-17A以及IL-17F通路已经证实对治疗UC有一定的疗效。因此IL-17F应该成为治疗UC的主要靶标之一。

## ■创新盘点

基因敲除方法虽然可缓解UC的发生发展,但技术要求强,价格昂贵,不适于向临床转化,但是抗体却临床应用广泛。国外研究已经证实IL-17F作为引起结肠炎症的主要介质之一,对UC的发病至关重要,但是关于中和性抗体阻断IL-17F的研究却报道甚少。本文主要目的就是探索一种UC的新的治疗途径。

表 1 DAI评分标准

记分	体质量下降(%)	大便性状	便血
0	无	正常大便 <sup>1</sup>	正常
1	1-5		
2	5-10	松散大便 <sup>2</sup>	粪隐血(+)
3	10-20		
4	>20	稀便 <sup>3</sup>	肉眼血便

<sup>1</sup>正常大便:成形大便;<sup>2</sup>松散大便:不黏附于肛门的糊状,半成形大便;<sup>3</sup>稀便:可黏附于肛门的稀水样便。DAI:疾病活动指数。

然后分别于实验第4、7、10天依次经腹腔注射予以DSS+anti-IL-17F组anti-IL-17F 100  $\mu$ g,予以DSS+PBS组同等剂量的PBS溶液<sup>[5]</sup>。治疗期间,继续每日观察动物的体质量变化、大便性状及便血情况,进行DAI评分。

1.2.3 小鼠大体形态观察及标本采集:颈椎脱臼法分别处死24只小鼠。经眼球静脉采血,室温下血液自然凝固20 min,离心25 min(3000 r/min),分离上清。沿小鼠腹中线剖开腹腔,分离肛门至回盲部的结肠,测量结肠长度。沿肠系膜附着部纵行剪开肠壁,采用无菌生理盐水将肠内容物冲洗干净后在滤纸上将肠壁展开并固定,在解剖镜下观察结肠大体形态。

1.2.4 HE染色:将分离的结肠组织分成0.5-1.0 cm的组织段,并标记组织所属结肠区域,40 g/L多聚甲醛固定,梯度乙醇脱水,常规石蜡包埋、切片(4  $\mu$ m)、脱蜡后行HE染色。

1.2.5 ELISA检测IL-17F含量:将各组分离的上清采用相应的ELISA试剂盒进行检测,按说明书进行操作,以计算得出各组上清中IL-17F含量。

**统计学处理** 采用SPSS16.0软件进行分析。计量资料以mean $\pm$ SD表示,多组间均数比较采用单因素方差分析,进一步两两比较采用Student *t* 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 小鼠DAI评分情况 通过观察小鼠每日的体质量变化、大便性状和隐血情况计算得出小鼠DAI评分结果显示,DSS+anti-IL-17F组、DSS+PBS组与Normal组相比,DSS+anti-IL-17F组、DSS+PBS组每日DAI评分明显增高( $P<0.01$ ),DSS+anti-IL-17F组与DSS+PBS组相比,DSS+anti-IL-17F组DAI评分明显降低( $P<0.05$ ),且于实验第9天后DSS+anti-IL-17F组DAI评分出现下降趋势(图1)。

2.2 小鼠大体形态观察 DSS+PBS组可见结肠肠壁充血、水肿明显,严重者可见全结肠内均为血性肠内容物;DSS+anti-IL-17F组结肠肠壁明显肿胀,且结肠内未见残留血性大便,但是2例存在点状充血灶;DSS+PBS组及DSS+anti-IL-17F组均未见明显糜烂及溃疡病灶。全结肠长度测量结果显示,DSS+anti-IL-17F组、DSS+PBS组与Normal组相比结肠长度均明显缩短( $P<0.01$ ),并且DSS+PBS组与DSS+anti-IL-17F组比较,DSS+PBS组差异更显著( $P<0.01$ )(图2)。

2.3 组织病理学检测 HE染色病理学结果显示Normal组黏膜光滑完整,隐窝结构正常;DSS+PBS组可见大量炎症细胞浸润至黏膜层、黏膜下层以及肌层,隐窝结构破坏,黏膜上皮脱落形成糜烂;DSS+anti-IL-17F组炎症细胞浸润至肌层,但较DSS+PBS组炎性病变轻微,肠隐窝呈单长管状,形态尚可,可见少量隐窝结构异常(图3)。

2.4 上清中IL-17F含量 ELISA检测结果显示,DSS+anti-IL-17F组、DSS+PBS组与Normal组相比,DSS+anti-IL-17F组、DSS+PBS组中IL-17F含量明显增高( $P<0.01$ ),其中DSS+anti-IL-17F组与DSS+PBS组相比,DSS+anti-IL-17F组IL-17F含量明显降低( $P<0.01$ )(图4)。

## 3 讨论

UC是一个复杂的病因不明的疾病,主要表现为疾病反复缓解与复发<sup>[6]</sup>。最近研究<sup>[7]</sup>发现Th17细胞及其分泌的细胞因子IL-17为先天性免疫系统及适应性免疫系统之间提供一个新的独特的联系路径。在目前已知的6个IL-17细胞因子家族成员中,其中IL-17F在UC患者肠道黏膜层的大量发现,提示其在UC发生发展中起着举足轻重的作用。国内外大量研究<sup>[2,8-10]</sup>显示IL-17F作为IL-17家族的一种原型细胞因子,可诱导不同的组织和细胞产生炎症细胞因子、趋化因子和金属蛋白酶,并向组织募集中性粒细胞,促进组织降解基质金属蛋白酶的表达,从而造成组织的损伤。此外,IL-17F还可以通过稳定细胞因子的mRNA以及提高受体的表达以增强他所介导的炎症反应<sup>[11]</sup>,而这一炎症反应主要表现在增强炎症因子的迁移以及提高趋化因子基因表达水平两个方面。IL-17F还可以诱导生长调节致癌基因 $\alpha$ /趋化因子3(growth-regulated oncogene- $\alpha$ /CXC chemokine ligands 1, GRO- $\alpha$ /CXCL1),IL-8/趋化因子8(CXC chemokine ligands 8,

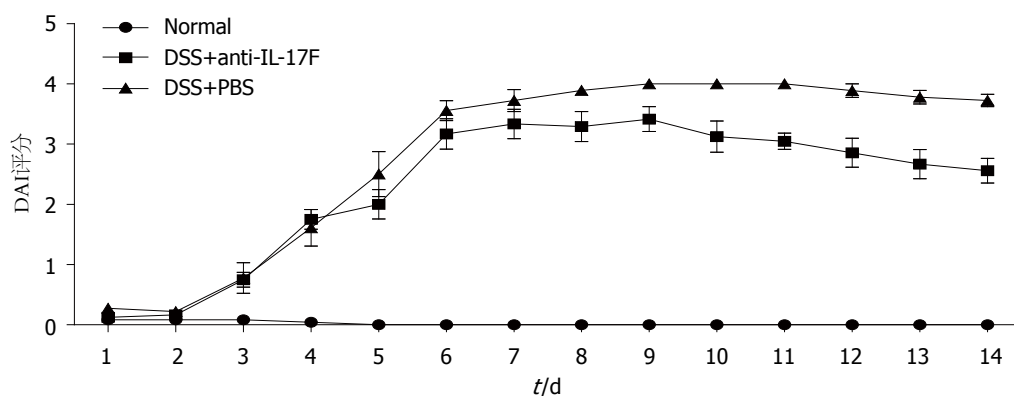


图1 小鼠DAI评分趋势图。DAI: 疾病活动指数; DSS: 葡聚糖硫酸钠; IL: 白介素。

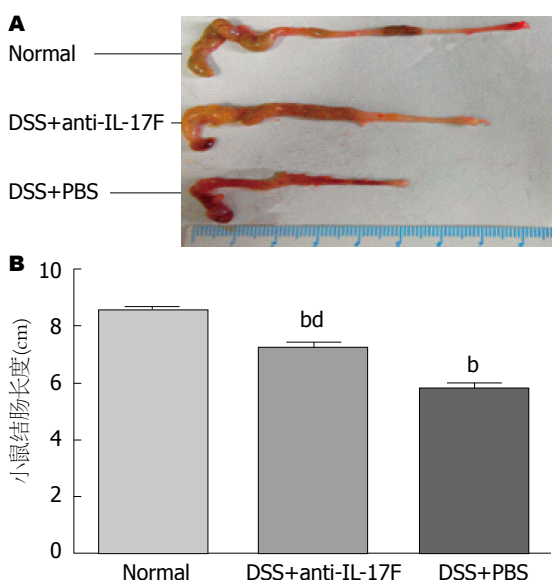


图2 小鼠结肠长度比较。A: 小鼠结肠形态观察照片; B: 各组小鼠结肠测量长度比较图。<sup>b</sup> $P < 0.01$  vs Normal组; <sup>d</sup> $P < 0.01$  vs DSS+PBS组。DSS: 葡聚糖硫酸钠; IL: 白介素。

CXCL8)以及巨噬细胞炎症蛋白-1 $\beta$ /趋化因子4(macrophage inflammatory protein-1 $\beta$ /CXC chemokine ligands 4, MIP-1 $\beta$ /CXCL4)的释放, 可导致前致炎症因子IL-1 $\beta$ 、IL-6产量的增加。若运用选择性抑制剂阻断其传导通路, 可以显著降低趋化因子的释放量<sup>[12]</sup>。由此可见, IL-17F在促进炎症反应方面发挥着重要作用。

小鼠实验性UC模型明显有助于我们目前对UC的认识, 并可通过动物模型对疾病复杂的机制进行系统的研究。DSS是一种具有内在破坏上皮细胞屏障, 促进黏膜巨噬细胞浸润, 并且可促进产生免疫调节细胞因子的一种物理制剂<sup>[6]</sup>。本研究通过以DSS为动物唯一饮用水由动物自由饮用而建立小鼠实验性UC模型, 此结肠炎模型以严重的T细胞依赖性为特征, 主要表现为黏膜组织内免疫细胞浸润, 慢性腹泻、便

#### 应用要点

我们通过使用中和性抗体阻断IL-17F通路在UC发病发展中的致炎效应, 从而可缓解UC的病情, 为临床应用探索一种新的治疗方法。如果此种治疗能够取得疗效, 我们期望可以通过制备IL-17F的单克隆抗体, 从而开发一种UC治疗的新药物。

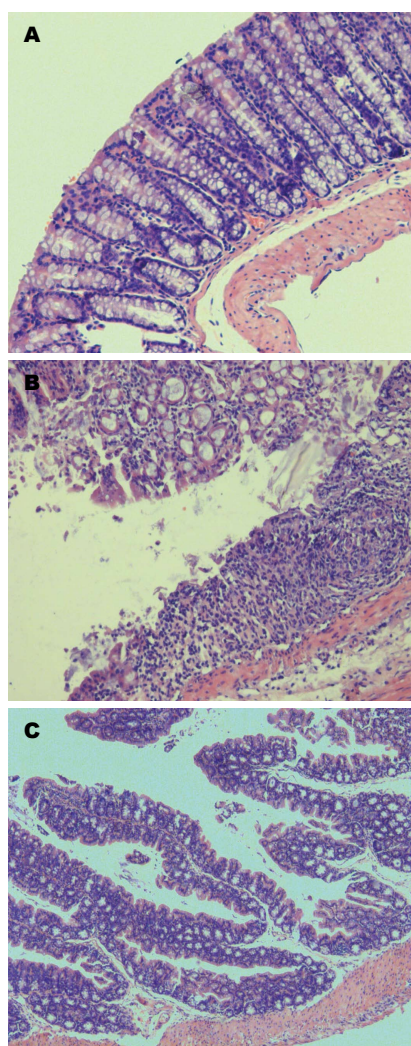


图3 小鼠结肠组织病理图(HE  $\times 10$ )。A: Normal组小鼠结肠组织病理图; B: DSS+PBS组小鼠结肠组织病理图; C: DSS+anti-IL-17F组小鼠结肠组织病理图。DSS: 葡聚糖硫酸钠; IL: 白介素。

血以及体质量下降等。我们观察小鼠每日的体质量变化、大便性状和隐血情况, 根据DAI评分标准绘制得出3组小鼠的疾病活动趋势图, 由此可以看出, DSS+anti-IL-17F组与DSS+PBS组

# ■名词解释

葡聚糖硫酸钠(DSS): 是葡聚糖的聚阴离子衍生物, 由葡聚糖和氯磺酸的酯化反应形成, 有提高核酸杂交率、显示免疫相关的活动、纯化材料等重要用途。为制备小鼠实验性UC经典模型的物理制剂; 疾病活动指数(DAI): 结合患者(患病动物)的体质量下降百分率、大便黏稠度和大便出血三种情况进行综合评分, 将3项结果的总分除以3即得到DAI值。即DAI = (体质量指数 + 大便形状 + 出血情况)/3。

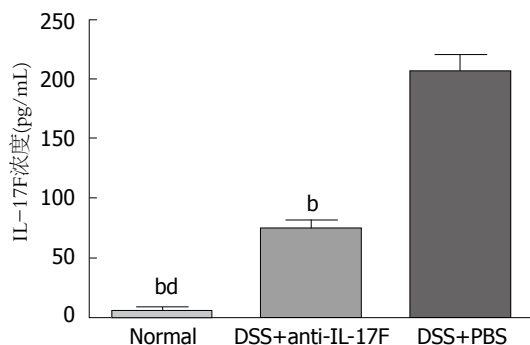


图4 各组IL-17F蛋白含量比较。 <sup>b</sup> $P < 0.01$  vs DSS+PBS; <sup>a</sup> $P < 0.01$  vs DSS+anti-IL-17F。DSS: 葡聚糖硫酸钠; IL: 白介素。

相比, DSS+anti-IL-17F组DAI评分明显降低, 且DSS+anti-IL-17F组DAI评分有下降趋势出现。小鼠处死后经大体形态观察发现DSS+PBS组有明显UC结肠组织损伤表现, 而DSS+anti-IL-17F组小鼠则损伤较轻微。而组织病理学检测结果亦证实DSS+anti-IL-17F组小鼠比DSS+PBS组炎症病变轻微。且通过各组结肠长度测量后比较发现DSS+PBS组结肠长度与其他两组相比明显缩短, 具有明显统计学意义。本研究旨在通过anti-IL-17F以阻断IL-17F通路观察对小鼠实验性UC的影响, 我们使用ELISA实验方法检测IL-17F在各组小鼠血清中的表达含量以直接反映anti-IL-17F对UC小鼠的影响。结果显示致炎因子IL-17F在DSS+anti-IL-17F组中较DSS+PBS组含量明显降低, 与UC疾病活动呈明显正相关关系。以上研究结果均提示经腹腔注射anti-IL-17F后UC模型疾病较前恢复, 可明显缓解UC疾病的发生发展。

Th17细胞对结肠炎的致病作用已众所周知, 其效应细胞因子IL-17F作为UC患者潜在的治疗靶点已经被提出。虽然目前为止IL-17F在UC发生发展过程中其发病机制以及调控机制并不完全明确。但重要的是大量研究<sup>[13-15]</sup>证实IL-17F在肠道炎症的小鼠模型中发挥显著的致病作用。通过本项研究我们得出在肠道炎症的动物模型中中和性使用IL-17F抗体可明显改善UC疾病进展, 充分显示免疫阻断的治疗策略对UC患者存在着极大的潜能。而本研究得出的IL-17F在UC患者的免疫病理作用方面的研究结果, 期望可以为治疗UC带来新的希望。

## 4 参考文献

- 1 Danese S, Fiocchi C. Ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2011; 365: 1713-1725 [PMID: 22047562 DOI: 10.1056/NEJMr1102942]

- 2 Bettelli E, Korn T, Oukka M, Kuchroo VK. Induction and effector functions of T(H)17 cells. *Nature* 2008; 453: 1051-1057 [PMID: 18563156 DOI: 10.1038/nature07036]
- 3 Wedebye Schmidt EG, Larsen HL, Kristensen NN, Poulsen SS, Lyng Pedersen AM, Claesson MH, Pedersen AE. TH17 cell induction and effects of IL-17A and IL-17F blockade in experimental colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2013; 19: 1567-1576 [PMID: 23689808 DOI: 10.1097/MIB.0b013e318286fa1c]
- 4 Cooper HS, Murthy SN, Shah RS, Sedergran DJ. Clinicopathologic study of dextran sulfate sodium experimental murine colitis. *Lab Invest* 1993; 69: 238-249 [PMID: 8350599]
- 5 Fan Y, Weifeng W, Yuluan Y, Qing K, Yu P, Yanlan H. Treatment with a neutralizing anti-murine interleukin-17 antibody after the onset of coxsackievirus b3-induced viral myocarditis reduces myocardium inflammation. *Virol J* 2011; 8: 17 [PMID: 21235788 DOI: 10.1186/1743-422X-8-17]
- 6 Chu CC, Hou YC, Pai MH, Chao CJ, Yeh SL. Pre-treatment with alanyl-glutamine suppresses T-helper-cell-associated cytokine expression and reduces inflammatory responses in mice with acute DSS-induced colitis. *J Nutr Biochem* 2012; 23: 1092-1099 [PMID: 22137260 DOI: 10.1016/j.jnutbio.2011.06.002]
- 7 Hundorfean G, Neurath MF, Mudter J. Functional relevance of T helper 17 (Th17) cells and the IL-17 cytokine family in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2012; 18: 180-186 [PMID: 21381156 DOI: 10.1002/ibd.21677]
- 8 Fitzpatrick LR. Inhibition of IL-17 as a pharmacological approach for IBD. *Int Rev Immunol* 2013; 32: 544-555 [PMID: 23886112 DOI: 10.3109/08830185.2013.821118]
- 9 Kimang'a A, Revathi G, Kariuki S, Sayed S, Devani S, Vivienne M, Kuester D, Mönkemüller K, Malfertheiner P, Wex T. IL-17A and IL-17F gene expression is strongly induced in the mucosa of H. pylori-infected subjects from Kenya and Germany. *Scand J Immunol* 2010; 72: 522-528 [PMID: 21044126 DOI: 10.1111/j.1365-3083.2010.02469.x]
- 10 Maddur MS, Miossec P, Kaveri SV, Bayry J. Th17 cells: biology, pathogenesis of autoimmune and inflammatory diseases, and therapeutic strategies. *Am J Pathol* 2012; 181: 8-18 [PMID: 22640807 DOI: 10.1016/j.ajpath.2012.03.044]
- 11 Hot A, Miossec P. Effects of interleukin (IL)-17A and IL-17F in human rheumatoid arthritis synoviocytes. *Ann Rheum Dis* 2011; 70: 727-732 [PMID: 21345813 DOI: 10.1136/ard.2010.143768]
- 12 Cheung PF, Wong CK, Lam CW. Molecular mechanisms of cytokine and chemokine release from eosinophils activated by IL-17A, IL-17F, and IL-23: implication for Th17 lymphocytes-mediated allergic inflammation. *J Immunol* 2008; 180: 5625-5635 [PMID: 18390747 DOI: 10.4049/jimmunol.180.8.5625]
- 13 McLean LP, Cross RK, Shea-Donohue T. Combined blockade of IL-17A and IL-17F may prevent the development of experimental colitis. *Immunotherapy* 2013; 5: 923-925 [PMID: 23998727 DOI: 10.2217/imt.13.87]
- 14 Leppkes M, Becker C, Ivanov II, Hirth S, Wirtz S, Neufert C, Pouly S, Murphy AJ, Valenzuela DM, Yancopoulos GD, Becher B, Littman DR, Neurath MF. RORgamma-expressing Th17 cells induce murine chronic intestinal inflammation via redun-

dant effects of IL-17A and IL-17F. *Gastroenterology* 2009; 136: 257-267 [PMID: 18992745 DOI: 10.1053/j.gastro.2008.10.018]  
15 Yang XO, Chang SH, Park H, Nurieva R, Shah B,

Acero L, Wang YH, Schluns KS, Broadbush RR, Zhu Z, Dong C. Regulation of inflammatory responses by IL-17F. *J Exp Med* 2008; 205: 1063-1075 [PMID: 18411338 DOI: 10.1084/jem.20071978]

编辑 郭鹏 电编 闫晋利



#### ■同行评价

本研究通过研究阻断IL-17F通路对小鼠实验性UC的影响, 结果发现可明显缓解UC的发生发展, 该研究成果期望可以为治疗UC带来新的思路。

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》修回稿须知

**本刊讯** 为了保证作者来稿及时发表, 同时保护作者与《世界华人消化杂志》的合法权益, 本刊对修回稿要求如下。

#### 1 修回稿信件

来稿包括所有作者签名的作者投稿函。内容包括: (1)保证无重复发表或一稿多投; (2)是否有经济利益或其他关系造成的利益冲突; (3)所有作者均审读过该文并同意发表, 所有作者均符合作者条件, 所有作者均同意该文代表其真实研究成果, 保证文责自负; (4)列出通讯作者的姓名、地址、电话、传真和电子邮件; 通讯作者应负责与其他作者联系, 修改并最终审核复核稿; (5)列出作者贡献分布; (6)来稿应附有作者工作单位的推荐信, 保证无泄密, 如果是几个单位合作的论文, 则需要提供所有参与单位的推荐信; (7)愿将印刷版和电子版版权转让给本刊编辑部。

#### 2 稿件修改

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

#### 3 版权

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

# STER术治疗食管固有肌层肿瘤23例

杨晓钟, 戴伟杰, 王宏刚, 王琼, 孙素华, 周静芳, 马刚, 张娟

## ■背景资料

黏膜下隧道内镜切除术(submucosal tunneling endoscopic resection, STER)治疗食管固有肌层肿瘤是近年才开始应用的一项新技术, 与黏膜下肿瘤剥离术(endoscopic submucosal dissection)相比有保持消化系黏膜完整性、促进伤口愈合、减少胸腔感染等优势, 目前在国内少部分医院已开展, 但由于技术要求过高, 在临床尚未推广普及。

杨晓钟, 戴伟杰, 王宏刚, 王琼, 孙素华, 周静芳, 马刚, 张娟, 南京医科大学附属淮安第一人民医院消化内科 江苏省淮安市 223300

杨晓钟, 主任医师, 主要从事消化系统肿瘤的临床诊治研究。

作者贡献分布: 本课题由杨晓钟与王琼设计; 操作过程由杨晓钟、戴伟杰、孙素华、马刚及张娟完成; 论文写作由王宏刚与周静芳完成; 杨晓钟负责校对。

通讯作者: 杨晓钟, 主任医师, 223300, 江苏省淮安市北京西路6号, 南京医科大学附属淮安第一人民医院消化内科。

xz\_yang1023@yahoo.com

电话: 0517-84908626

收稿日期: 2014-08-28 修回日期: 2014-10-01

接受日期: 2014-10-16 在线出版日期: 2014-12-08

## Submucosal tunneling endoscopic resection for esophageal submucosal tumors

Xiao-Zhong Yang, Wei-Jie Dai, Hong-Gang Wang, Qiong Wang, Su-Hua Sun, Jing-Fang Zhou, Gang Ma, Juan Zhang

Xiao-Zhong Yang, Wei-Jie Dai, Hong-Gang Wang, Qiong Wang, Su-Hua Sun, Jing-Fang Zhou, Gang Ma, Juan Zhang, Department of Gastroenterology, Huai'an First People's Hospital, Nanjing Medical University, Huai'an 223300, Jiangsu Province, China

Correspondence to: Xiao-Zhong Yang, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Huai'an First People's Hospital, Nanjing Medical University, 6 Beijing West Road, Huai'an 223300, Jiangsu Province, China. xz\_yang1023@yahoo.com

Received: 2014-08-28 Revised: 2014-10-01

Accepted: 2014-10-16 Published online: 2014-12-08

## Abstract

**AIM:** To evaluate the efficacy and safety of submucosal tunneling endoscopic resection (STER) in the management of esophageal submucosal tumors (SMTs) originating from the muscularis propria (MP) layer.

**METHODS:** Twenty-three patients with esophageal SMTs originating from the MP layer were treated by STER after endoscopic ultrasonography (EUS) and computed tomography (CT) examinations. Tumor size, tumor origin, operative time, complications, hospital stay and recurrence were recorded and analyzed.

**RESULTS:** Of the 23 esophageal SMTs, 15

originated from the superficial MP layer and 8 from the deep MP layer. All lesions were successfully resected by STER with an en bloc resection rate of 100%. The average lesion size was  $1.0 \text{ cm} \pm 0.4 \text{ cm}$  (range 0.6-1.8 cm). A mean number of  $6.2 \pm 2.4$  (range 4-8) hemostatic clips were used to close the mucosal incision site. Mean operative duration was  $62 \text{ min} \pm 24.5 \text{ min}$  (range 32-115 min). All operative specimens were examined pathologically, including 19 leiomyomas and 4 stromal tumors. Both lateral and vertical margins were negative in all the cases. Two patients developed perforation and three developed subcutaneous emphysema. All of them recovered uneventfully after conservative treatment. No heavy or delayed bleeding was noticed. The average hospital stay after the procedure was  $5.8 \pm 3.4$  (range 4-11) days. No tumor residual or recurrence was found during the follow-up.

**CONCLUSION:** STER is a safe, efficacious and feasible new method for esophageal SMTs from the MP layer.

© 2014 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

**Key Words:** Esophagus submucosal tumors; STER; Safety; Efficacy

Yang XZ, Dai WJ, Wang HG, Wang Q, Sun SH, Zhou JF, Ma G, Zhang J. Submucosal tunneling endoscopic resection for esophageal submucosal tumors. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(34): 5310-5314 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/5310.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i34.5310>

## 摘要

**目的:** 探讨经黏膜下隧道内镜切除术(submucosal tunneling endoscopic resection, STER)治疗来源于食管固有肌层肿瘤的疗效和安全性。

**方法:** 对23例经超声内镜和计算机断层扫描(computed tomography, CT)诊断为来源于食管固有肌层肿瘤患者全麻下行STER术切除肿瘤, 观察并记录肿瘤大小、病理类型、是否穿

## ■同行评议者

禹正杨, 副教授, 南华大学附属第一医院

孔、手术时间、手术并发症情况。

**结果:** 23例食管固有肌层肿瘤中来源于固有肌层浅层者15例, 深层者8例, STER术均完整切除肿瘤, 术后瘤体直径范围在0.6-1.8 cm, 平均为1.0 cm $\pm$ 0.4 cm。完整缝合创面所需钛夹4-8枚, 平均为6.2枚 $\pm$ 2.4枚, 手术时间在32-115 min, 平均为62.0 min $\pm$ 24.5 min。术后病理确诊为平滑肌瘤19例, 间质瘤4例, 切缘均阴性。术中穿孔2例, 皮下气肿3例, 无迟发性出血。术后住院日4-11 d, 平均为5.8 d $\pm$ 3.4 d。

**结论:** STER术治疗来源于固有肌层的食管黏膜下肿瘤是安全、有效的。

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有。

**关键词:** 食管黏膜下肿瘤; 经黏膜下隧道内镜切除术; 安全性; 有效性

**核心提示:** 本文应用黏膜下隧道内镜切除术(submucosal tunneling endoscopic resection, STER)治疗食管固有肌层肿瘤患者共23例, 均完整切除肿瘤, 有2例发生穿孔, 3例出现皮下气肿, 均予常规胃肠减压等保守治疗后好转。患者平均手术时间较短, 术后2-3 d即可进食, 未出现迟发性消化道出血, 术后定期复查胃镜未见肿瘤残留及复发, 证实采用STER手术方式进行食管固有肌层肿瘤是安全有效的。

杨晓钟, 戴伟杰, 王宏刚, 王琼, 孙素华, 周静芳, 马刚, 张娟. STER术治疗食管固有肌层肿瘤23例. 世界华人消化杂志 2014; 22(34): 5310-5314 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/5310.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v22.i34.5310>

## 0 引言

随着超声内镜技术的迅速发展, 食管黏膜下肿瘤的诊断率明显提高, 部分黏膜下间质瘤有恶变潜能, 需早期行肿瘤切除术。传统的外科手术包括开胸、胸腔镜, 但由于创伤大, 并发症多, 现已渐被消化内镜微创技术所替代。黏膜下肿瘤剥离术(endoscopic submucosal dissection, ESD)是近年来兴起的内镜技术, 其创伤小, 治愈率高, 适用于消化系早癌、黏膜下肿瘤等疾病治疗<sup>[1,2]</sup>, 但仍有穿孔、出血、不全切除等可能, 尤其是在病变位于固有肌层时, 更易出现穿孔等并发症。应用黏膜下隧道内镜切除术(submucosal tunneling endoscopic resection, STER)治疗食管固有肌层肿瘤是近三年才开始应用的

一项新技术<sup>[3-5]</sup>, 与ESD相比, 有保持消化系黏膜完整性、促进伤口愈合、减少胸腹腔感染等优势<sup>[6-8]</sup>。然而, STER技术要求比较高, 需要有足够ESD技术经验的内镜专家才能完成。目前国内仅少部分单位开展该新技术, 相关报道不多。近来, 淮安市第一人民医院消化科在成功开展经口内镜下食管肌切术(peroral esophageal myotomy, POEM)和ESD术的基础上, 采用STER术治疗食管固有肌层肿瘤, 取得满意疗效, 现将初步结果报道如下。

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 2013-06/2014-06在南京医科大学附属淮安一院消化内科住院患者中, 经胃镜、超声胃镜、胸部计算机断层扫描(computed tomography, CT)诊断为食管固有肌层肿瘤患者共36例, 其中23例患者接受STER术治疗, 男12例, 女11例, 年龄30-64岁, 平均年龄51.0岁 $\pm$ 12.7岁。入院后完善术前检查, 排除凝血功能异常、心肺功能障碍等手术禁忌, 充分做好沟通, 签署STER手术知情同意书。该方案已通过南京医科大学附属淮安第一医院伦理委员会批准, 操作者经验丰富, 具备该手术操作资质。

GIF-Q260J胃镜, UM2000和a-10内镜超声系统, 超声探头采用UM-2R和UM-3R(频率分别为12 Hz和20 Hz), 透明帽(D-201-11802, Olympus), 内镜下注射针(NM-4L-1), IT刀(KD-611L), 650刀(KD-650L), HOOK刀(KD-620LR), 热凝钳(FD-410LR), APC氩离子凝固器(ERBE公司), AGS CR4500型内镜用CO<sub>2</sub>送气装置。

## 1.2 方法

**1.2.1 手术:** (1)取左侧卧位, 气管插管, 全身麻醉。胃镜头端安装透明帽, 进入食管, 找到病变, 准确定位病变位置, 并测量病变至门齿距离; (2)距病变口侧5 cm处行黏膜下注射生理盐水+美兰混合液, 使黏膜隆起; (3)HOOK刀纵行切开黏膜, 切口长度2.0 cm, 逐步分离黏膜下层与固有肌层, 向下建立隧道至病变处; (4)找到病变, 予IT刀或HOOK刀完整分离病灶, 保持瘤体包膜完整, 避免损伤食管黏膜层及外膜, 并取出瘤体; (5)术中少量出血予APC或热凝钳止血。仔细观察无出血后, 内镜退出隧道, 予钛夹封闭入口黏膜, 留置胃肠减压管; (6)测量瘤体大小, 送检病理明确诊断(图1)。

**1.2.2 术后处理:** 术后禁食12-48 h, 监测生命体征, 观察有无胸痛、呼吸困难、发热、便血、

## ■ 相关报道

上海中山医院徐美东报道了8例直肠黏膜下肿瘤经STER技术完整切除, 肿瘤直径在1.0-3.5 cm之间。其中1例发生穿孔, 镜下予钛夹成功关闭。1例发生腿部皮下气肿, 2 wk后自动消失。所有病例术后随访6-30 mo, 无残留病灶或复发。STER术治疗直肠黏膜下肿瘤安全、有效。

# ■名词解释

STER: 经黏膜下隧道内镜切除术, 是指应用内镜下黏膜剥离术在黏膜层与肌层之间建立通道, 充分利用该隧道空间进行内镜下的治疗术。

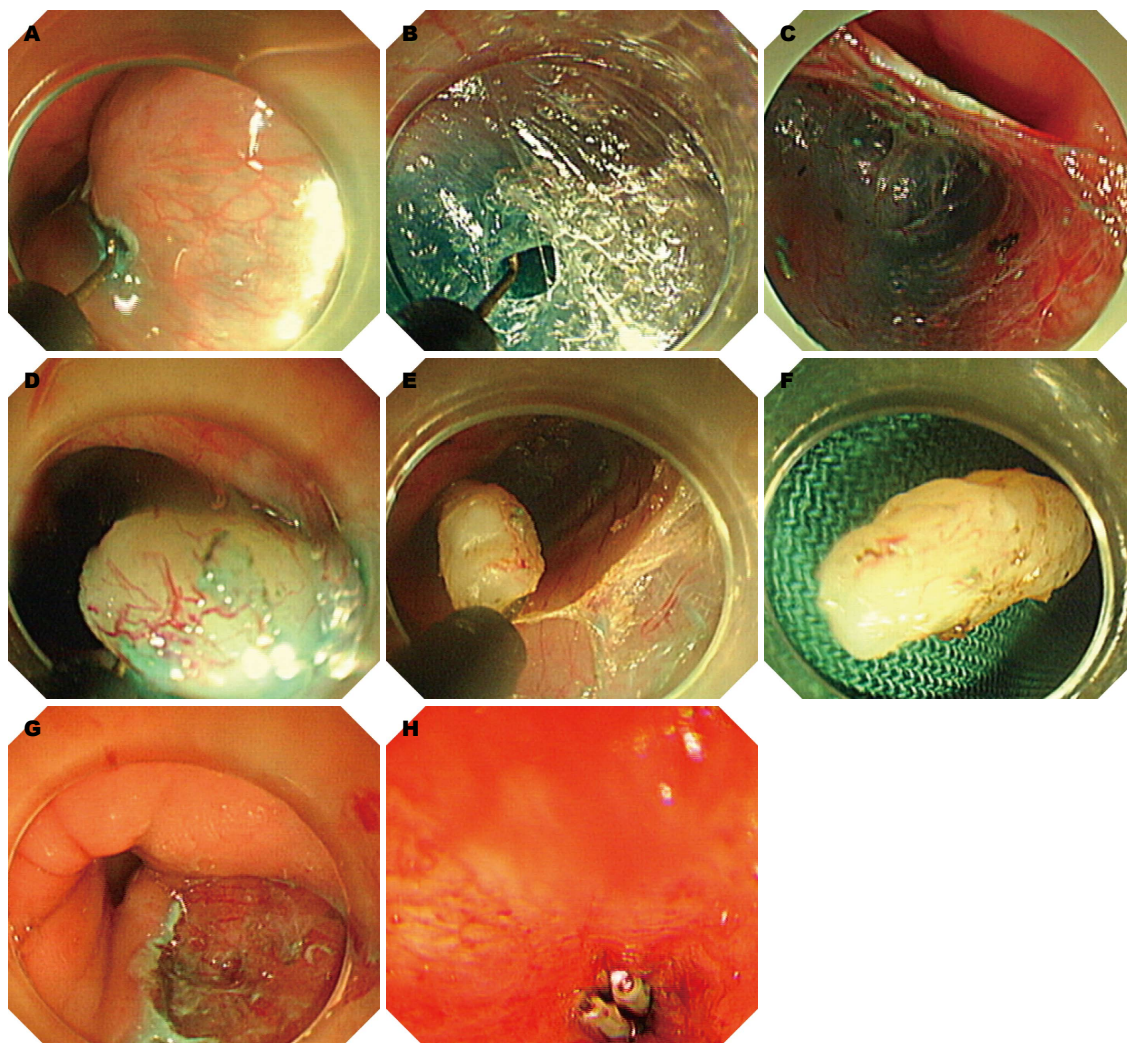


图1 STER术治疗食管固有肌层肿瘤过程. A: 纵型切开食管黏膜层; B, C: 沿黏膜下层剥离并建立隧道; D-F: 暴露瘤体, 完整剥离; G, H: 取出瘤体, 钛夹缝合纵型切口. STER: 黏膜下隧道内镜切除术.

黑便以及皮下气肿等. 常规予抬高床头30度、吸氧、抑酸、抗感染、补液、营养支持等治疗. 术后保持随访, 术后1、3、6和12 mo复查胃镜, 观察切口愈合、肿瘤残留及复发情况.

## 2 结果

23例食管固有肌层肿瘤患者均成功实施了STER手术, 所有病例均为单个瘤体, 其中15例位于固有肌层浅层, 8例位于固有肌层深层, 均一次性完整切除肿瘤, 术后瘤体直径范围在0.6-1.8 cm, 平均为1.0 cm±0.4 cm. 完整缝合创面所需钛夹4-8枚, 平均为6.2枚±2.4枚, 手术时间在32-115 min, 平均为62.0 min±24.5 min. 术后常规病理及免疫组织化学染色确诊为平滑肌瘤19例, 间质瘤4例, 切缘均阴性. 术中出现穿孔2例, 发生皮下气肿3例, 予胃肠减压等保守治疗后好转, 无患者继发性纵膈炎或纵膈脓肿. 手术过程中有

少量出血, 均在内镜下成功止血, 无因穿孔或出血病例转外科手术, 无迟发性出血. 术后住院日4-11 d, 平均为5.8 d±3.4 d. 所有患者术后随访期复查胃镜均示切口愈合, 原病变处无残留及复发.

## 3 讨论

食管黏膜下肿瘤以良性平滑肌瘤最常见, 少部分为间质瘤. 随着瘤体生长增大, 可表现为进食困难, 部分肿瘤还有恶变可能, 建议早期行手术切除治疗. 传统的外科开放手术疗效确切, 但创伤大、花费高、恢复慢, 严重影响患者术后生活质量. ESD术是治疗上消化系黏膜下肿瘤有效且创伤性小的手术方法. 2007年, 周平红教授<sup>[2]</sup>首次采用ESD术治疗上消化系固有肌层肿瘤, 达到外科手术治疗效果. 虽然ESD创伤小, 不破坏消化系结构的完整性, 但其最主要的并

发症是出血和穿孔,尤其是在治疗位于食管固有肌层深层的肿瘤时更易出现穿孔。STER术是在POEM术的基础上进一步发展而来的新技术,由我国徐美东教授首先提出,现已在国内部分医院开展<sup>[3]</sup>。该方法治疗食管固有肌层肿瘤比ESD更有优势:(1)创面小且大小恒定。STER术开口处距病变约3-5 cm,黏膜切开2.0 cm左右即可,黏膜开口与黏膜下肿瘤大小无关;(2)能有效避免穿孔后并发症。当肿瘤位置靠近食管外膜时,ESD和STER术均有较高穿孔风险,但STER术黏膜入口和穿孔处有一定距离,穿孔处对应的黏膜是完整的,所以发生穿孔时只需钛夹夹闭入口处黏膜即可,能有效防止食管穿孔后胸腔、纵隔感染等可能;(3)能有效减少术中出血。建立隧道时,可直视黏膜下和瘤体周围血管,切除瘤体前先处理血管,可有效减少术中出血,预防术后迟发性出血。但STER术对病例的选择也有一定的限制。徐美东等证实STER术可完整切除绝大部分直径<3.5 cm的来源于固有肌层的黏膜下肿瘤<sup>[8-11]</sup>。但直径>3.5 cm的黏膜下肿瘤是否适合暂无定论。STER术融合了ESD和POEM术的操作方法,技术要求更高,在国内只有少数单位开展。

南京医科大学附属淮安第一医院消化科近一年采用STER术治疗食管固有肌层肿瘤患者共23例,均完整切除肿瘤,术中出血很少,但有2例发生穿孔,3例出现皮下气肿,均予常规胃肠减压等保守治疗后好转,无术后继发纵膈感染情况出现,证实采用STER手术方式进行食管固有肌层肿瘤是相对安全的,即便发生穿孔,因其食管黏膜开口处距离瘤体穿孔处有一定的距离,只要将黏膜开口处钛夹完全缝合并控制好手术时间,继发术后纵膈气肿和感染可能性较小。同时患者平均手术时间较短,住院日短,术后2-3 d即可进食,术后随访未出现便血、黑便等迟发性消化系出血。大部分患者按计划于术后1、3、6、12 mo复查胃镜,未见肿瘤残留及复发。

STER术食管黏膜开口有横行、纵行、斜行切口不同方式。横行切口利于内镜头端透明帽进入隧道,但钛夹夹闭开口时难度较大。而内镜进入隧道纵行切口有一定难度,但方便封闭切口。有学者尝试斜行切口,即采用约45度方向切口,但与横行、纵行切口相比无显著优势<sup>[12,13]</sup>。本文所有患者食管黏膜开口均采用纵行切口,操作方便,利于钛夹封闭开口黏膜,复查胃镜切口愈合良好。内镜术中常用空气和CO<sub>2</sub>作为气源。

STER术中CO<sub>2</sub>在黏膜隧道内弥散更快,易被吸收,术后出现皮下气肿时很快被机体吸收代谢,防止气道高压,一定程度上保证了患者术中安全,但长时间操作是否会增加医源性代谢性酸中毒还未有相关报道。本文采用CO<sub>2</sub>作为气源,虽有3例患者术中出现皮下气肿,但均在术后24 h内消失。其中1例患者由于病变较大,位置靠近食管外膜,故操作时间较其他病例延长,长达115 min,为防止出现酸中毒,我们检测该患者术后动脉血气分析,未发现明显血pH下降及CO<sub>2</sub>分压升高。所有患者STER术后均予抬高床头30度,防止胃酸返流,同时予禁食24 h,术中穿孔患者予适当延长禁食时间,最长约72 h。

STER术近年发展迅速,有文献报道其不仅可用于巨大食管平滑肌瘤的内镜下切除治疗<sup>[14]</sup>,也可治疗胃肠道黏膜下肿瘤。上海中山医院徐美东等<sup>[15]</sup>报道了8例直肠黏膜下肿瘤经STER技术完整切除,肿瘤直径在1.0-3.5 cm之间。其中1例发生穿孔,镜下予钛夹成功夹闭。1例发生腿部皮下气肿,2 wk后自动消失。所有病例术后随访6-30 mo,无残留病灶或复发。同样,在食管-胃连接处和胃的黏膜下肿瘤中,STER术也显示出其有效性和可行性<sup>[15]</sup>。但目前STER术在国内仅有少数医院开展,国外更屈指可数,有待进一步推广。

STER术为食管固有肌层肿瘤的微创治疗提供了新的方法,疗效确切,安全性高,但该技术仍处于起步阶段,缺乏长期随访资料,需扩大样本,建立随机对照试验,进一步评价可行性及安全性。

#### 4 参考文献

- 1 Shi Q, Zhong YS, Yao LQ, Zhou PH, Xu MD, Wang P. Endoscopic submucosal dissection for treatment of esophageal submucosal tumors originating from the muscularis propria layer. *Gastrointest Endosc* 2011; 74: 1194-1200 [PMID: 21963065 DOI: 10.1016/j.gie.2011.07.039]
- 2 周平红,姚礼庆,徐美东,钟芸诗,陈巍峰,秦新裕. 内镜黏膜下剥离术治疗消化道固有肌层肿瘤. *中华消化内镜杂志* 2008; 25: 22-25
- 3 徐美东,姚礼庆,周平红,蔡明琰,钟芸诗,陈巍峰,张铁群,马丽黎,秦文政,胡健卫,任重,陈世耀. 经黏膜下隧道内镜肿瘤切除术治疗源于固有肌层的上消化道黏膜下肿瘤初探. *中华消化内镜杂志* 2011; 28: 606-610
- 4 Wang XY, Xu MD, Yao LQ, Zhou PH, Pleskow D, Li QL, Zhang YQ, Chen WF, Zhong YS. Submucosal tunneling endoscopic resection for submucosal tumors of the esophagogastric junction originating from the muscularis propria layer: a feasibility study (with videos). *Surg Endosc* 2014; 28: 1971-1977 [PMID: 24515260 DOI: 10.1007/s00464-014-3420-2]

#### ■同行评价

本研究方案设计较严谨,研究者拥有较完善的技术实力,保证了该方案的实施。但STER术的应用才处于起步阶段,缺乏此方面的大样本研究与经验,需要建立随机对照组进行比较参考。

- 5 Chen H, Xu Z, Huo J, Liu D. Submucosal tunneling endoscopic resection for simultaneous esophageal and cardia submucosal tumors originating from the muscularis propria layer (with video). *Dig Endosc* 2014 Jan 20. [Epub ahead of print][PMID: 24444087 DOI: 10.1111/den.12227]
- 6 Xu MD, Cai MY, Zhou PH, Qin XY, Zhong YS, Chen WF, Hu JW, Zhang YQ, Ma LL, Qin WZ, Yao LQ. Submucosal tunneling endoscopic resection: a new technique for treating upper GI submucosal tumors originating from the muscularis propria layer (with videos). *Gastrointest Endosc* 2012; 75: 195-199 [PMID: 22056087 DOI: 10.1016/j.gie.2011.08.018]
- 7 胡健卫, 周平红, 姚礼庆, 陈巍峰, 张轶群, 钟芸诗, 徐美东. 内镜经黏膜下隧道肿瘤切除术治疗直肠固有肌层肿瘤. *中华胃肠外科杂志* 2013; 16: 1155-1158
- 8 焦春花, 杨树平, 李学良, 丁静, 许迎红, 陶桂, 陈莉, 张道权, 何湘. 经黏膜下隧道内镜切除术治疗食管中下段黏膜下肿瘤的初步探索. *中华医学杂志* 2013; 93: 2388-2391
- 9 Ye LP, Zhang Y, Mao XL, Zhu LH, Zhou X, Chen JY. Submucosal tunneling endoscopic resection for small upper gastrointestinal subepithelial tumors originating from the muscularis propria layer. *Surg Endosc* 2014; 28: 524-530 [PMID: 24013472 DOI: 10.1007/s00464-013-3197-8]
- 10 Liu BR, Song JT, Kong LJ, Pei FH, Wang XH, Du YJ. Tunneling endoscopic muscularis dissection for subepithelial tumors originating from the muscularis propria of the esophagus and gastric cardia. *Surg Endosc* 2013; 27: 4354-4359 [PMID: 23765425 DOI: 10.1007/s00464-013-3023-3]
- 11 Linghu E, Feng X, Wang X, Meng J, Du H, Wang H. Endoscopic submucosal tunnel dissection for large esophageal neoplastic lesions. *Endoscopy* 2013; 45: 60-62 [PMID: 23254407 DOI: 10.1055/s-0032-1325965]
- 12 钟芸诗, 李全林, 周平红, 徐美东, 张轶群, 陈巍峰, 马丽黎, 秦文政, 胡健卫, 蔡明琰, 姚礼庆. 食管胃交界部固有肌层来源黏膜下肿瘤内镜下切除方法的选择与评价. *中华胃肠外科杂志* 2012; 15: 901-905
- 13 郭智慧, 龚伟, 彭阳, 叶秀杰, 周丹, 黄颖, 智发朝, 姜泊. 经口内镜黏膜下隧道肿瘤切除术切除食管固有肌层平滑肌瘤. *南方医科大学学报* 2011; 31: 2082-2084
- 14 Kumbhari V, Saxena P, Azola A, Messallam AA, El Zein MH, Khashab MA. Submucosal tunneling endoscopic resection of a giant esophageal leiomyoma. *Gastrointest Endosc* 2014 Jun 7. [Epub ahead of print][PMID: 24916926 DOI: 10.1016/j.gie.2014.04.010]
- 15 徐美东, 陆巍, 李全林, 周平红, 钟芸诗, 陈巍峰, 张轶群, 姚礼庆. 内镜经黏膜下隧道肿瘤切除术在胃固有肌层肿瘤中的应用与评价. *中华胃肠外科杂志* 2012; 15: 671-674

编辑 韦元涛 电编 闫晋利



# 经口内镜肌切开术治疗贲门失弛缓症的临床疗效及生存质量评价

刘小娟, 谭玉勇, 杨仁麒, 刘德良

刘小娟, 柳州市中医院消化内科 广西壮族自治区柳州市 545000

谭玉勇, 刘德良, 中南大学湘雅二医院消化内科 湖南省长沙市 410011

杨仁麒, 柳州市中医院检验科 广西壮族自治区柳州市 545000

刘小娟, 医师, 主要从事消化系常见疾病的诊治与研究.

作者贡献分布: 课题由刘小娟与刘德良设计; 手术由刘德良完成; 数据收集、整理与分析由刘小娟、谭玉勇、杨仁麒及刘德良共同完成; 论文写作与修改由刘小娟、谭玉勇及刘德良共同完成.

通讯作者: 刘德良, 教授, 410011, 湖南省长沙市人民中路139号, 中南大学湘雅二医院消化内科. liudeliang@medmail.com.cn  
电话: 0731-85295035

收稿日期: 2014-07-23 修回日期: 2014-10-15

接受日期: 2014-11-05 在线出版日期: 2014-12-08

## Short-term outcomes and quality of life after peroral endoscopy myotomy for achalasia

Xiao-Juan Liu, Yu-Yong Tan, Ren-Qi Yang, De-Liang Liu

Xiao-Juan Liu, Department of Gastroenterology, Liuzhou City Hospital of Traditional Chinese Medicine, Liuzhou 545000, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Yu-Yong Tan, De-Liang Liu, Department of Gastroenterology, the Second Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410011, Hunan Province, China

Ren-Qi Yang, Department of Clinical Laboratory, Liuzhou City Hospital of Traditional Chinese Medicine, Liuzhou 545000, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Correspondence to: De-Liang Liu, Professor, Department of Gastroenterology, the Second Xiangya Hospital, Central South University, 139 Renmin Central Road, Changsha 410011, Hunan Province, China. liudeliang@medmail.com.cn

Received: 2014-07-23 Revised: 2014-10-15

Accepted: 2014-11-05 Published online: 2014-12-08

## Abstract

**AIM:** To assess the short-term outcomes and quality of life (QOL) after peroral endoscopy myotomy (POEM) for achalasia.

**METHODS:** Thirty-five patients treated by POEM were included. During the follow-up period (mean 6.4 mo, rang 3.5-10.0), Eckardt score, gastroscopy and esophageal barium were used to assess clinical effectiveness, and the 36-item

short form health survey (SF-36) was used to evaluate the quality of life.

**RESULTS:** POEM was successful in all the 35 patients, and the mean operative time was 56 min. Mean Eckardt score (0.45 vs 6.83,  $P < 0.05$ ), esophageal diameter (28.50 mm vs 47.97 mm,  $P < 0.05$ ), and the diameter of the cardiac ostium (32.63 mm vs 15.6 mm,  $P < 0.05$ ) decreased significantly 6 mo postoperatively. Complications occurred in 14.3% (5/35) of the cases, and no recurrence was noted. Preoperative scores of seven dimensions of QOL (except physical functioning) were significantly lower in the patients than in Chinese general population. After treatment, the scores of bodily pain, general health and role-emotional were significantly higher than preoperative values ( $P < 0.05$ ), even higher than those in the Chinese general population ( $P < 0.05$ ). Eckardt score was negatively correlated with the score of each dimension of postoperative QOL at 1 mo ( $P < 0.05$ ); and at 6 mo, Eckardt score was negatively correlated with bodily pain, general health, social functioning, role-emotional and mental health ( $P < 0.05$ ).

**CONCLUSION:** POEM is safe and effective for achalasia, and can significantly improve clinical symptoms, reduce the dilation of the esophagus, and improve the QOL.

© 2014 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

**Key Words:** Achalasia; Peroral endoscopy myotomy; Quality of life; SF-36

Liu XJ, Tan YY, Yang RQ, Liu DL. Short-term outcomes and quality of life after peroral endoscopy myotomy for achalasia. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(34): 5315-5320 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/5315.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v22.i34.5315>

## 摘要

**目的:** 评价经口内镜肌切开术(peroral endoscopy

## ■背景资料

经口内镜肌切开术(peroral endoscopy myotomy, POEM)是治疗贲门失弛缓症(achalasia, AC)的新技术,该方法相比AC的其他治疗方法有很多优点,目前POEM术对AC患者的临床疗效已得到众多研究证实,但对AC患者生存质量(quality of life, QOL)的影响情况目前少见报导.

## ■同行评议者

郭晓钟, 教授, 中国人民解放军沈阳军区总医院消化内科; 冯志杰, 主任医师, 河北医科大学第二医院消化内科

## ■研究前沿

本研究重点旨在探讨POEM术对AC患者QOL的影响,目前国内外对这方面的研究较少,仍有待更多的研究加入这方面的研究并进行更长时间的随访。

myotomy, POEM)治疗贲门失弛缓症(achalasia, AC)的临床疗效及生存质量(quality of life, QOL)。

**方法:** 应用POEM术治疗35例AC患者,术后随访6 mo,采用Eckardt评分、胃镜及钡餐检查等资料评价患者临床疗效。使用36条目简明量表(SF-36)评价患者QOL情况。

**结果:** 35例患者均成功接受POEM术治疗,平均操作时间为56 min。术后6 mo Eckardt评分均较术前明显降低(0.45 vs 6.83,  $P<0.05$ ),食管平均直径较术前显著缩小(28.50 mm vs 47.97 mm,  $P<0.05$ ),贲门口平均直径较术前显著扩大(32.63 mm vs 15.60 mm,  $P<0.05$ );并发症发生率为14.3%(5/35),随访期内无1例复发。术前各维度QOL得分除生理机能外均较常模低,其中躯体疼痛、总体健康、情感职能3维度差异有显著性( $P<0.05$ );术后1 mo和6 mo 8维度QOL得分均显著高于相应维度常模值( $P<0.05$ ),8维度QOL及生理领域、心理领域平均得分亦均较术前显著提高( $P<0.05$ );术后1 mo Eckardt评分与各维度QOL得分均呈负相关,术后6 mo Eckardt评分与躯体疼痛、总体健康、社会功能、情感职能、精神健康5个维度和生理领域得分、心理领域得分均呈负相关( $P<0.05$ )。

**结论:** POEM术是治疗AC的一种安全有效的方法,短期内能显著改善患者临床症状及食管扩张的严重程度;AC患者POEM术前QOL低于常模人群,术后QOL显著提高,甚至高于常模人群;术后患者症状控制越好,其QOL越高。

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有。

**关键词:** 贲门失弛缓症;经口内镜肌切术;生存质量;SF-36

**核心提示:** 经口内镜下肌切术(peroral endoscopy myotomy, POEM)是治疗贲门失弛缓症(achalasia)的一种安全有效的方法,短期内能显著改善患者临床症状及食管扩张的严重程度;POEM术后患者生存质量(quality of life)显著提高,甚至高于常模人群。

刘小娟,谭玉勇,杨仁麒,刘德良. 经口内镜肌切术治疗贲门失弛缓症的临床疗效及生存质量评价. 世界华人消化杂志 2014; 22(34): 5315-5320 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/5315.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v22.i34.5315>

## 0 引言

贲门失弛缓症(achalasia, AC)是以食管体部蠕动

减弱和食管下括约肌(lower esophageal sphincter, LES)松弛障碍为主要特征的食管动力源性疾病,临床表现为吞咽困难、返流及因返流引起的咳嗽、肺部感染等<sup>[1]</sup>。目前AC的主要治疗方式包括内镜下治疗(肉毒素注射、球囊扩张、支架置入)和外科手术治疗。内镜下治疗起效快,但疗效维持时间短、易复发。外科手术创伤大,易合并胃食管反流,经口内镜下肌切术(peroral endoscopy myotomy, POEM)首先由日本学者Inoue等<sup>[2]</sup>报道,目前已逐渐应用到临床。

生存质量(quality of life, QOL),是关于个人或群体所感到的躯体、心理和社会各方面良好状态的一种综合测量指标,是用幸福感、满意度或满足感表现出来的。引入医学领域后形成与健康相关生活质量(health related quality of life, HRQOL),目的是从医学角度评估疾病和手术治疗对个体生活及群体状况的影响<sup>[3]</sup>。Cox等<sup>[4]</sup>提出QOL研究在医学领域主要用于药物疗效和治疗方案的评价和选择。

目前的文献报道主要研究POEM术的临床疗效,但关于POEM术对AC QOL影响的研究甚少,本文旨在评价POEM术治疗AC的短期疗效及QOL情况。

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 2013-05/2013-12共有35例AC患者在中南大学湘雅二医院接受POEM术,所有入选患者均经临床表现、食管钡餐及胃镜检查确诊。其中男11例,女24例,年龄15-63岁,平均年龄40.2岁±2.46岁,病程2-360 mo,平均病程101.6 mo±15.97 mo;其中S型食管2例,非S型食管33例;既往接受尼群地平类药物者2例,有球囊扩张史者2例。本研究获中南大学湘雅二医院伦理委员会批准,所有患者术前均签署知情同意书。

### 1.2 方法

**1.2.1 手术:** 所有患者均行气管插管全身麻醉,左侧卧位,术前预防性静脉应用抗生素。胃镜前端附加透明帽,一般于食管胃结合部(esophagogastric junction, EGJ)上方10 cm处,行食管右后壁黏膜下注射,纵向切开黏膜层及黏膜下层超过2 cm,再沿黏膜下层向两侧分离至少0.5 cm,以建立隧道入口。从隧道入口沿食管黏膜下层自上而下分离,建立黏膜下隧道直至EGJ下方3 cm以上。胃镜直视下从隧道入口下方2-3 cm处开始,从上至下、由浅而深纵向切开肌束,在EGJ上下6 cm区域行全层肌切术。冲洗创面,电凝止血,多

枚金属夹对缝黏膜层切口。

1.2.2 术后处理: 禁食24 h, 然后流质饮食3 d, 2 wk内逐步过渡到普食。静脉应用质子泵抑制剂及抗生素3 d。术后第2天常规胸腹平片或胸部计算机断层扫描(computed tomography, CT)检查及B超检查, 了解有无纵膈气肿、气胸、气腹和胸腔积液等。术后定期随访行胃镜及钡餐检查, 进行Eckardt评分。

1.2.3 Eckardt评分及疗效判断标准: Eckardt症状评分标准<sup>[5]</sup>具体如表1; 疗效判断标准: 有效: 术后Eckardt评分 $\leq 3$ 分; 失败: 术后6 mo内、Eckardt评分 $\geq 4$ 分; 复发: 术后6 mo以上、Eckardt评分 $\geq 4$ 分。

1.2.4 QOL量表介绍、评分及调查: 36条目简明量表<sup>[6]</sup>(SF-36)是一种评价QOL的量表, 该量表共8个维度: 生理机能(physical functioning, PF)、生理职能(role-physical, RF)、躯体疼痛(bodily pain, BP)、总体健康(general health, GH)、活力(vitality, VT)、社会功能(social functioning, SF)、情感职能(role-emotional, RE)、精神健康(mental health, MH)及一项健康变化指标。每个维度2-10个条目。概括这8个维度的两个综合测量指标是生理健康领域和心理领域, 其中生理领域可以概括PF、RF、BP和GH, 心理领域可以概括VT、SF、RE和MH。SF-36量表的计分是先计算原始分数, 再用标准化公式计算转化分数, 转化分数 = (原始分数-最低可能分数)/(最高可能分数-最低可能分数)  $\times 100$ , 转化分每一维度、各个领域最大可能评分为100分, 最小可能评分为0分。得分越高, 所代表的QOL越好。本研究所使用的量表是中山医科大学方积乾教授主持研发的SF-36中文版<sup>[7]</sup>。术前1 wk内、术后1、6 mo通过门诊或电话对患者进行QOL问卷调查。调查前向患者说明调查的目的、方法、参与的自愿性、结果的无害性和保密性, 获得知情同意后, 向对象发放问卷, 详细说明填表的要求, 统一使用指导语。SF-36调查均由同一调查员当场或电话询问填写。

**统计学处理** 采用SPSS19.0统计软件进行数据分析, 以mean $\pm$ SD表示计量指标的均值和离散程度, 样本均数比较采用单样本 $t$ 检验、配对样本 $t$ 检验或非参数检验, 相关分析采用Pearson法,  $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 临床疗效 所有患者均成功接受POEM术, 手

表 1 贲门失弛缓症临床症状评分系统

评分	症状			
	体质量减轻(kg)	吞咽困难	胸骨后疼痛	反流
0	无	无	无	无
1	<5	偶尔	偶尔	偶尔
2	5-10	每天	每天	每天
3	>10	每餐	每餐	每餐

术时间平均为56 min。术前Eckardt评分为6.83 $\pm$ 1.81, 食管平均直径为47.97 mm $\pm$ 16.56 mm, 贲门口平均直径为15.6 mm $\pm$ 10.1 mm。术后随访6 mo, 术后Eckardt评分为0.45 $\pm$ 0.57, 食管直径平均为28.50 mm $\pm$ 3.32 mm, 贲门口直径为32.63 mm $\pm$ 5.81 mm, 术后6 mo Eckardt评分较术前明显下降, 食管平均直径均较术前显著缩小, 贲门口平均直径均较术前显著扩大( $P < 0.05$ )。随访期内无1例复发。

2.2 并发症 35例中5例出现并发症, 发生率为14.3%(5/35)。其中皮下气肿3例, 未予特殊治疗, 5 d内自动吸收。另1例并发反流性食管炎, 该患者术后2 mo出现烧心、反流等症状, 胃镜证实有反流性食管炎(图1A), 予以抑酸、黏膜保护剂后症状缓解。本组尚有1例术后发生顽固性呃逆、胸痛, 经镇静、镇痛等对症治疗后呃逆缓解, 但吞咽困难、胸痛无改善, 2 wk后胃镜复查发现食管中下段黏膜充血、肿胀, 隧道部位黏膜撕裂, 形成一长约10 cm纵形溃疡(图1B), 予以抑酸、黏膜保护剂后症状逐渐好转, 1 mo后胃镜复查见食管溃疡逐渐愈合(图1C), 临床症状消失。

### 2.3 QOL

2.3.1 常模<sup>[8]</sup>、术前、术后1 mo、6 mo患者各维度QOL得分两两比较: 如表2示, POEM术前各维度QOL得分与常模比较, 除PF外, 均值都低于常模值, BP、GH、RE 3维度差异有统计学意义; POEM术后1 mo和6 mo各维度QOL得分均显著高于相应维度常模值( $P < 0.05$ ); POEM术后1 mo和6 mo各维度QOL得分均显著高于术前( $P < 0.05$ ); 术后6 mo BP、GH、SF维度QOL显著高于术后1 mo相应维度( $P < 0.05$ )。

2.3.2 Eckardt评分与QOL相关关系: 如表3示, 分别对术前、术后Eckardt评分与QOL进行pearson相关分析, 术前Eckardt评分与术前各维度QOL呈负相关( $P > 0.05$ ); 术后1 mo Eckardt评分与同期8个维度及生理领域、心理领域QOL均呈负相关( $P < 0.05$ ); 术后6 mo Eckardt评分与同期BP、

### ■ 相关报道

Nenshi等分析出AC是怎样影响患者QOL, 主要通过三方面: 药物、治疗过程旅途花费以及疾病使患者工作能力下降。因此, 治疗过程中这些影响患者QOL的因素也需要引起医务工作者重视。

## ■创新盘点

QOL是综合评价患者幸福感、满意度的指标,相比其他文章,本文综合了临床疗效及患者QOL情况来进一步证实POEM对AC患者术后改善情况,评价更全面。同时结论也更进一步说明POEM术是治疗AC的一种较好的选择。

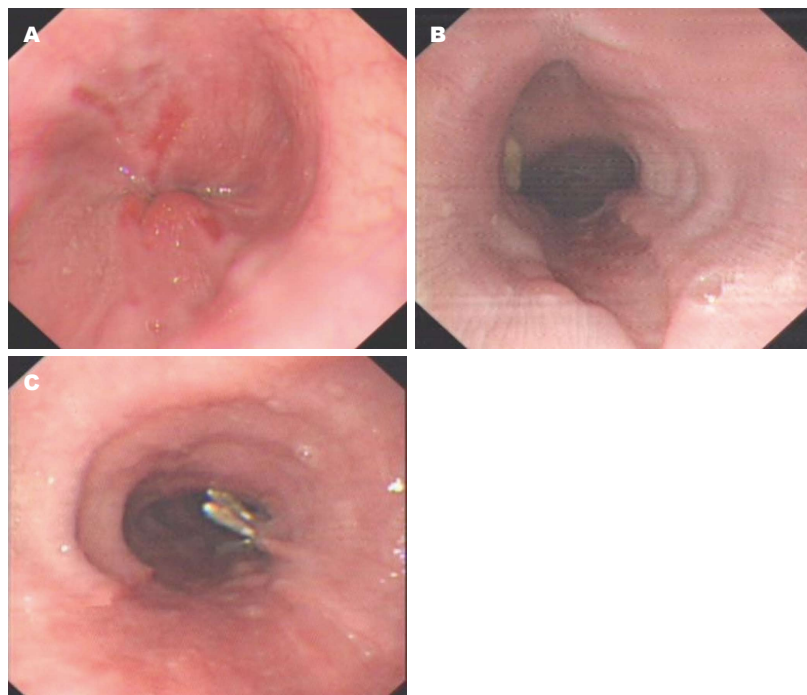


图1 胃镜下食管下段线性溃疡、食管中下段纵行溃疡、食管下段纵行溃疡愈合。A: 食管下段线性溃疡; B: 食管中下段纵行溃疡; C: 食管下段纵行溃疡愈合。

表2 各维度生存质量得分比较

维度	常模 <sup>1</sup>	术前	术后1 mo	术后6 mo
生理机能	89.01 ± 15.73	93.29 ± 9.54 <sup>a</sup>	98.14 ± 5.16 <sup>ac</sup>	99.16 ± 2.45 <sup>ac</sup>
生理职能	81.99 ± 31.65	72.86 ± 40.39	87.14 ± 32.86 <sup>ac</sup>	92.50 ± 23.6 <sup>ac</sup>
躯体疼痛	80.40 ± 19.79	69.45 ± 25.21 <sup>a</sup>	86.74 ± 18.04 <sup>ac</sup>	96.00 ± 8.66 <sup>ac</sup>
总体健康	66.03 ± 20.87	50.29 ± 19.56 <sup>a</sup>	73.83 ± 15.73 <sup>ac</sup>	86.97 ± 13.89 <sup>ac</sup>
精力	71.15 ± 18.09	71.14 ± 16.14	83.57 ± 8.88 <sup>ac</sup>	83.00 ± 3.56 <sup>ac</sup>
社会功能	84.60 ± 18.15	81.90 ± 23.97	93.33 ± 14.05 <sup>ac</sup>	98.15 ± 6.08 <sup>ac</sup>
情感职能	77.04 ± 35.45	67.62 ± 40.00 <sup>a</sup>	93.33 ± 23.98 <sup>ac</sup>	96.67 ± 16.86 <sup>ac</sup>
精神健康	75.23 ± 16.69	74.86 ± 15.02	83.20 ± 8.50 <sup>ac</sup>	82.67 ± 4.15 <sup>ac</sup>

<sup>a</sup> $P < 0.05$  vs 常模; <sup>c</sup> $P < 0.05$  vs 术前; <sup>a</sup> $P < 0.05$  vs 术后1 mo. <sup>1</sup>常模的选择如文献[8].

表3 Eckardt症状评分与生存质量关系

维度	术前Eckardt评分与术前各维度各维度生存质量		术后1 mo Eckardt评分与同期各维度生存质量		术后6 mo Eckardt评分与同期各维度生存质量	
	相关系数	P值	相关系数	P值	相关系数	P值
生理机能	-0.290	0.091	-0.428	0.010	-0.184	0.290
生理职能	-0.307	0.072	-0.547	0.000	-0.270	0.117
躯体疼痛	-0.277	0.107	-0.592	0.000	-0.653	0.000
总体健康	-0.065	0.710	-0.457	0.006	-0.461	0.005
精力	-0.205	0.238	-0.651	0.000	-0.189	0.277
社会功能	-0.074	0.674	-0.582	0.000	-0.446	0.007
情感职能	-0.029	0.867	-0.479	0.004	-0.472	0.004
精神健康	-0.033	0.849	-0.521	0.001	-0.349	0.040
生理领域	-0.301	0.079	-0.600	0.000	-0.465	0.005
心理领域	-0.101	0.565	-0.626	0.000	-0.436	0.009

## ■应用要点

POEM术能显著改善AC患者QOL,在临床工作中,我们不仅要重视患者躯体症状的改善,同时也要对其进行心理调理;在治疗过程中,应选择合适的且有利于身心健康的治疗方法。

GH、SF、RE、MH 5个维度和生理领域、心理领域QOL均呈负相关( $P<0.05$ ).

### 3 讨论

POEM术是治疗AC患者的新技术, 研究<sup>[9,10]</sup>提示POEM术临床疗效肯定, 术后患者LES压力下降, 症状显著改善, 食管直径缩小. 本研究显示, POEM术后食管平均直径较术前明显缩小、“鸟嘴征”消失, Eckardt评分降低, 胃镜检查食管内无食物储留、食管管腔缩小、贲门通畅, 均提示POEM术有效解除了AC患者食管下段梗阻; 随访期内35例患者手术有效率达100%, 复发率为0%, 仅5例发生并发症, 且均通过保守治疗缓解, 进一步证实POEM术治疗AC安全有效.

然而因AC是一种慢性进展性疾病, 患者需要花大量时间、金钱、精力用于疾病治疗, 患者治疗之前QOL较差<sup>[11,12]</sup>, 因此评估POEM术后的生存治疗至关重要. 本组对患者QOL调查发现: 术前AC患者除PF维度外, 其余7维度得分均低于常模, 其中BP、GH和RE 3维度差异有统计学意义( $P<0.05$ ), 说明疾病使得患者QOL下降, 导致了患者出现躯体疼痛并同时影响了患者的情感职能和总体健康. 术后1 mo和6 mo 8个维度QOL均较术前有所提高( $P<0.05$ ), 可以提示POEM术对患者生理及心理QOL均有提高, 且在随访期内随着时间延长POEM术的这种改善作用持续存在; 将术后6 mo与术后1 mo各维度QOL得分分别比较, BP、GH、SF及生理领域QOL术后6 mo比术后1 mo高, 可能提示一方面随着术后时间的延长, 患者因手术本身所带来的身体创伤逐渐恢复, 生理功能及健康状况逐渐提高, 另一方面, 手术给患者带来的生理及心理领域QOL提高, 在短期内会随着时间的延长而增加, 因此POEM术对AC患者QOL的提高起到促进作用<sup>[13]</sup>. 将术后QOL与常模进行比较, 发现术后1 mo和6 mo患者的各维度QOL得分均比常模值高( $P<0.05$ ), 这与Ben-Meir等<sup>[11]</sup>及Mattioli等<sup>[14]</sup>研究相符, 分析其原因可能为术前疾病严重影响患者的生活质量, 而手术给患者带来症状上的缓解使得患者有可能高估自己的健康状况<sup>[14]</sup>, 另一方面也能进一步说明手术确实给患者带来的生理和心理满意度都有提高.

同时, 我们将Eckardt症状评分与QOL进行相关分析发现: 术前Eckardt症状评分与术前各维度QOL呈负相关, 差异无统计学意义(均 $P>0.05$ ); 术后1 mo时Eckardt症状评分与同期的

8个维度及生理领域、心理领域QOL均呈负相关( $P<0.05$ ); 6 mo时Eckardt症状评分与同期BP、GH、SF、RE、MH 5个维度和生理领域、心理领域QOL均呈负相关( $P<0.05$ ); 提示患者症状评分越低, 患者的QOL越好. 患者症状评分越低, 症状缓解情况越好, 对患者生理及心理情况都有良性引导作用, 因此也会表现出良好的QOL. 这也与以往Heller术研究结论相似<sup>[15]</sup>.

总之, POEM术能改善患者症状, 提高患者QOL. 但目前大多数针对POEM术的研究仍属于短期研究, 对其长期效果及并发症情况仍有待进一步研究.

### 4 参考文献

- 1 邵玉王, 邵良田. 贲门失弛缓症的内镜治疗. 世界华人消化杂志 2010; 18: 3061-3064
- 2 Inoue H, Minami H, Kobayashi Y, Sato Y, Kaga M, Suzuki M, Satodate H, Odaka N, Itoh H, Kudo S. Peroral endoscopic myotomy (POEM) for esophageal achalasia. *Endoscopy* 2010; 42: 265-271 [PMID: 20354937 DOI: 10.1055/s-0029-1244080]
- 3 史明丽, 方积乾. 癌症领域中生存质量的定义、目的及测量方法. 国外医学社会医学分册 1996; 13: 68-73
- 4 Cox DR, Fitzpatrick R, Fletcher AE. Quality of life assessment: Can We Keep It Simple. *J Royal Statistical Society Series A (General)* 1992; 155: 353-393 [DOI: 10.2307/2982889]
- 5 Eckardt AJ, Eckardt VF. Treatment and surveillance strategies in achalasia: an update. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2011; 8: 311-319 [PMID: 21522116 DOI: 10.1038/nrgastro]
- 6 王素华, 李立明, 李俊. SF-36健康调查量表的应用. 国外医学(社会医学分册) 2001; 18: 4-8
- 7 行为医学量表手册. 中国行为医学科学杂志编辑委员会 2001: 19-24
- 8 朱燕波, 王琦, 陈柯帆, 骆晓霞, 唐芳. 一般人群健康相关生命质量的预测因素. 中华行为医学与脑科杂志 2009; 18: 254-259
- 9 刘琳, 段树全, 孟宪梅, 党彤, 徐美东. POEM治疗贲门失弛缓7例. 世界华人消化杂志 2013; 21: 2994-2998
- 10 Sharata A, Kurian AA, Dunst CM, Bhayani NH, Reavis KM, Swanström LL. Peroral endoscopic myotomy (POEM) is safe and effective in the setting of prior endoscopic intervention. *J Gastrointest Surg* 2013; 17: 1188-1192 [PMID: 23609138 DOI: 10.1007/s11605-013-2193-6]
- 11 Ben-Meir A, Urbach DR, Khajanchee YS, Hansen PD, Swanstrom LL. Quality of life before and after laparoscopic Heller myotomy for achalasia. *Am J Surg* 2001; 181: 471-474 [PMID: 11448446 DOI: 10.1016/S0002-9610(01)00596-7]
- 12 Nenshi R, Takata J, Stegienko S, Jacob B, Kortan P, Deitel W, Laporte A, Darling G, Urbach DR. The cost of achalasia: quantifying the effect of symptomatic disease on patient cost burden, treatment time, and work productivity. *Surg Innov* 2010; 17: 291-294 [PMID: 20647236 DOI: 10.1177/1553350610376392]
- 13 Ujiki MB, Yetasook AK, Zapf M, Linn JG, Carbray JM, Denham W. Peroral endoscopic myotomy: A short-term comparison with the standard laparoscopic approach. *Surgery* 2013; 154: 893-897;

### ■名词解释

生存质量(QOL): 也名生活质量, 是用幸福感、满意度或满足感表现出来的. 引入医学领域目的是从医学角度评估疾病和手术治疗对个体生活及群体状况的影响.

## ■同行评价

POEM术是治疗AC的一种安全有效的方法,并能明显改善患者QOL。目前的文献报道多为AC患者POEM手术的临床疗效观察,而对QOL影响的研究较少,具有一定临床意义。

- discussion 897-900 [PMID: 24074429 DOI: 10.1016/j.surg.2013.04.042]
- 14 Mattioli S, Ruffato A, Di Simone MP, Lugaesi ML, D'Ovidio F. Comparison between subjective and objective assessment of the long-term results after the Heller-Dor operation in patients affected by oesophageal achalasia. *Dig Liver Dis* 2006; 38: 544-551 [PMID: 16569523 DOI: 10.1016/

j.dld.2006.02.009]

- 15 Garrigues V, Ortiz V, Casanova C, Bujanda L, Moreno-Osset E, Rodríguez-Téllez M, Montserrat A, Brotons A, Fort E, Ponce J. Disease-specific health-related quality of life in patients with esophageal achalasia before and after therapy. *Neurogastroenterol Motil* 2010; 22: 739-745 [PMID: 20482702 DOI: 10.1111/j.1365-2982.2010.01515.x]

编辑 韦元涛 电编 闫晋利



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。

# 个性化护理干预对胃溃疡患者的临床疗效、不良心理及生活质量的影响

师存霞

师存霞, 青海大学附属医院护理部 青海省西宁市 810001  
师存霞, 主管护师, 主要从事消化内科护理的研究。  
作者贡献分布: 本文主要由师存霞写作完成。  
通讯作者: 师存霞, 主管护师, 810001, 青海省西宁市同仁路29号, 青海大学附属医院护理部. scxyisheng@163.com  
电话: 0971-6123925  
收稿日期: 2014-09-04 修回日期: 2014-09-22  
接受日期: 2014-09-30 在线出版日期: 2014-12-08

## Individualized nursing intervention improves clinical therapeutic efficacy, psychological status and quality of life in patients with gastric ulcer

Cun-Xia Shi

Cun-Xia Shi, Department of Nursing, Affiliated Hospital of Qinghai University, Xining 810001, Qinghai Province, China

Correspondence to: Cun-Xia Shi, Charge Nurse, Department of Nursing, Affiliated Hospital of Qinghai University, 29 Tongren Road, Xining 810001, Qinghai Province, China. scxyisheng@163.com

Received: 2014-09-04 Revised: 2014-09-22

Accepted: 2014-09-30 Published online: 2014-12-08

### Abstract

**AIM:** To explore the effect of individualized nursing intervention on clinical therapeutic efficacy, psychological status and quality of life in gastric ulcer patients.

**METHODS:** Ninety-six patients with chronic gastric ulcer treated from January 2011 to December 2013 at our hospital were randomly divided into either a study group or a control group, with 48 patients in each group. The two groups received routine treatment for gastric ulcer. The control group was given routine nursing, while the study group was given individualized nursing measures. The patients of the two groups were followed for 6 mo after discharge. The clinical curative effect was observed, psychological status was assessed using the self-rating anxiety scale (SAS) and self-rating depression scale (SDS), and quality of life was assessed using the Nottingham health questionnaire (NHP).

**RESULTS:** The total effective rate was significantly higher in the study group than in the control group (91.7% vs 68.8%,  $P < 0.01$ ). At 3 and 6 mo after treatment, SAS and SDS scores of the two groups were significantly decreased compared with pretreatment values ( $53.3 \pm 4.8$  vs  $65.5 \pm 4.6$ ,  $P < 0.05$ ,  $41.1 \pm 4.2$  vs  $65.5 \pm 4.6$ ,  $P < 0.01$ ;  $58.8 \pm 5.2$  vs  $64.1 \pm 4.2$ ,  $P < 0.05$ ,  $53.3 \pm 4.8$  vs  $64.1 \pm 4.2$ ,  $P < 0.01$ ;  $52.8 \pm 4.4$  vs  $62.1 \pm 4.9$ ,  $P < 0.05$ ,  $40.7 \pm 4.2$  vs  $62.1 \pm 4.9$ ,  $P < 0.01$ ;  $58.5 \pm 5.5$  vs  $61.5 \pm 4.7$ ,  $P < 0.05$ ,  $55.8 \pm 4.7$  vs  $61.5 \pm 4.7$ ,  $P < 0.01$ ), and the decreases were more significant in the study group ( $53.3 \pm 4.8$  vs  $58.8 \pm 5.2$ ,  $P < 0.05$ ,  $41.1 \pm 4.2$  vs  $53.3 \pm 4.8$ ,  $P < 0.01$ ;  $52.8 \pm 4.4$  vs  $58.5 \pm 5.5$ ,  $P < 0.05$ ,  $40.7 \pm 4.2$  vs  $55.8 \pm 4.7$ ,  $P < 0.01$ ). At 3 and 6 mo, NHP scores were significantly decreased in the two groups compared with pretreatment values ( $P < 0.05$ ), and the decreases were more significant in the study group ( $P < 0.05$ ).

**CONCLUSION:** Individualized nursing intervention can effectively improve clinical efficacy, adverse psychological status, and quality of life in patients with gastric ulcer.

© 2014 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

**Key Words:** Individualized nursing intervention; Gastric ulcer; Psychological status; Quality of life

Shi CX. Individualized nursing intervention improves clinical therapeutic efficacy, psychological status and quality of life in patients with gastric ulcer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(34): 5321-5325 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/5321.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i34.5321>

### 摘要

**目的:** 探讨个性化护理干预对胃溃疡患者临床疗效、不良心理及生活质量的影响作用, 为

### ■背景资料

近年来, 随着社会的发展和人们生活习惯的改变, 胃溃疡的发病率逐年升高, 严重影响人们的生活健康。有研究表明, 胃溃疡与心理状态和不良生活习惯等有密切关系。因此, 一旦患病仅通过临床治疗很难将其完全治愈, 而要降低患者复发率, 提高生活质量需要从改变患者不良生活习惯入手。

### ■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

胃溃疡是临床上的常见病与多发病,可发生于各个年龄阶段,具有起病缓慢、病程较长、治愈难和易复发等特点。

胃溃疡的护理提供依据。

**方法:** 选择2011-01/2013-12青海大学附属医院收治的慢性胃溃疡患者96例,随机分为研究组和对照组,各48例。两组均给予胃溃疡常规药物治疗,对照组给予常规护理;研究组根据患者病情给予个性化护理措施。两组患者出院后随访6 mo,观察临床疗效,并应用焦虑自评量表(self-rating anxiety scale, SAS)和抑郁自评量表(self-rating depression scale, SDS)评价两组心理状况,应用诺丁汉健康调查问卷(Nottingham health questionnaire, NHP)评价生活质量。

**结果:** 研究组总有效率显著高于对照组(91.7% vs 68.8%,  $P<0.01$ )。治疗后3、6 mo两组SAS评分、SDS评分较治疗前均显著降低( $53.3\pm4.8$  vs  $65.5\pm4.6$ ,  $P<0.05$ ,  $41.1\pm4.2$  vs  $65.5\pm4.6$ ,  $P<0.01$ ;  $58.8\pm5.2$  vs  $64.1\pm4.2$ ,  $P<0.05$ ,  $53.3\pm4.8$  vs  $64.1\pm4.2$ ,  $P<0.01$ ;  $52.8\pm4.4$  vs  $62.1\pm4.9$ ,  $P<0.05$ ,  $40.7\pm4.2$  vs  $62.1\pm4.9$ ,  $P<0.01$ ;  $58.5\pm5.5$  vs  $61.5\pm4.7$ ,  $P<0.05$ ,  $55.8\pm4.7$  vs  $61.5\pm4.7$ ,  $P<0.01$ )。研究组SAS评分、SDS评分显著低于对照组( $53.3\pm4.8$  vs  $58.8\pm5.2$ ,  $P<0.05$ ,  $41.1\pm4.2$  vs  $53.3\pm4.8$ ,  $P<0.01$ ;  $52.8\pm4.4$  vs  $58.5\pm5.5$ ,  $P<0.05$ ,  $40.7\pm4.2$  vs  $55.8\pm4.7$ ,  $P<0.01$ )。治疗3、6 mo两组NHP评分较治疗前均显著降低( $P<0.05$ )。研究组NHP评分显著低于对照组( $P<0.05$ )。

**结论:** 针对胃溃疡特点的个性化护理可以有效提高临床疗效,改善患者焦虑和抑郁等不良心理,提高患者生活质量,对胃溃疡治疗有积极意义。

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有。

**关键词:** 个性化护理; 胃溃疡; 不良心理; 生活质量

**核心提示:** 本研究对两组患者治疗前后焦虑自评量表(self-rating anxiety scale, SAS)评分和抑郁自评量表(self-rating depression scale, SDS)评分进行了比较,治疗后3、6 mo两组SAS评分、SDS评分较治疗前均显著降低,研究组SAS评分、SDS评分显著低于对照组。表明个性化护理可以改善患者焦虑、抑郁等不良心理,降低心理因素对疾病的刺激,提高治疗效果。从两组患者治疗前后诺丁汉健康调查问卷(Nottingham health questionnaire, NHP)评分比较来看,研究组各项NHP评分均低于对照组,充分表明个性化护理可以提高胃溃疡患者生活质量,符合生物-心理-社会医学模式的特点。

师存霞. 个性化护理干预对胃溃疡患者的临床疗效、不良心理及生活质量的影响. 世界华人消化杂志 2014; 22(34): 5321-5325  
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/5321.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i34.5321>

## 0 引言

胃溃疡是消化系常见病与多发病,具有起病缓慢、病程较长、治愈难和易复发等特点<sup>[1]</sup>。近年来,随着社会的发展和人们生活习惯的改变,胃溃疡的发病率逐年升高,严重影响人们的生活健康。有研究<sup>[2]</sup>表明,胃溃疡与心理状态和不良生活习惯等有密切关系。因此,一旦患病仅通过临床治疗很难将其完全治愈,而要降低患者复发率,提高生活质量需要从改变患者不良生活习惯入手。青海大学附属医院近年来诊断胃溃疡患者的临床特点及实施个性化护理取得了较为满意的效果,现总结报道如下。

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 选择2011-01/2013-12青海大学附属医院收治的慢性胃溃疡患者96例,所有患者均经胃镜检查确诊为慢性胃溃疡,并排除合并其他躯体疾病或精神疾病者,胃穿孔、出血、癌变等,正服用抗溃疡药物或神经精神药物治疗者。96例患者按照数字随机法分为研究组和对照组。研究组48例,男33例,女15例,年龄22-63岁,平均年龄 $35.6\pm10.2$ 岁;病程0.5-14.0年,平均 $5.2\pm1.8$ 年;文化程度:初中及以下23例,高中或中专15例,大学及以上10例。对照组48例,男32例,女16例,年龄23-61岁,平均年龄 $34.7\pm9.6$ 岁;病程0.5-13.0年,平均 $5.5\pm1.5$ 年;文化程度:初中及以下21例,高中或中专16例,大学及以上11例。所有受试者均对研究知情同意,签署知情同意书,研究经医院伦理委员会同意。两组患者性别、年龄、病程、文化程度等比较无统计学差异( $P>0.05$ ),具有可比性。

**1.2 方法** 两组均给予胃溃疡常规药物治疗,包括根除幽门螺杆菌、应用质子泵抑制剂、胃黏膜保护剂等。对照组给予常规护理,例如给予患者一定心理护理、指导患者合理用药、健康教育等;研究组根据患者病情给予个性化护理措施,通过对患者病情、经济条件、用药情况、性格特征以及生活习惯等多方面进行调查评估,制定一套具体的护理方案,在实施过程中根据实际情况适时调整,具体方法如下。

**1.2.1 心理护理:** 慢性胃溃疡发病缓慢,病程较

长, 患者往往对治疗失去信心, 加之长期慢性腹痛常导致食欲不振, 情绪不稳定等, 部分患者甚至担心病变是否存在癌变而出现焦虑、抑郁等不良情绪<sup>[3]</sup>。因此护理人员应注意与患者沟通, 了解患者心理变化, 并给予适当的干预。在治疗前应用焦虑自评量表(self-rating anxiety scale, SAS)和抑郁自评量表(self-rating depression scale, SDS)评价心理状况, 根据患者不同情况给予适当干预。鼓励患者以积极心态面对疾病, 增加患者信心。

**1.2.2 用药指导:** 根据患者不同的用药情况给予患者及家属详细的指导, 告知患者用药方法和可能出现的不良反应。如对应应用“三联疗法”根除幽门螺杆菌的患者应告知患者每天在早餐前和睡前必须服用, 不要间断服药; 服用铋剂治疗的需要在餐前服用, 并记录不良反应; 服用抗酸药物治疗的不能同时服用酸性食物或乳制品。

**1.2.3 生活习惯指导:** 调查评估患者日常生活习惯, 对一些可能导致慢性胃溃疡的生活习惯提出改正意见, 同时指导患者建立健康的饮食习惯, 要求患者规律饮食, 定时定量饮食, 少食用高蛋白、高脂肪、高热量、高胆固醇的食物, 不食用辛辣刺激性食物、酸性食物及过冷过热的食物<sup>[4]</sup>。加强体育锻炼, 告知患者在饭后可以选择适当的有氧运动, 如太极拳、慢跑、散步、游泳等, 运动强度保持在可以耐受为宜, 有助于缓解精神压力, 提高睡眠质量。

**1.2.4 随访护理:** 所有患者出院后仍保持随访, 随访时间6 mo, 对照组患者仅要求定期来院复查, 研究组患者则通过定期打电话、门诊复查等进行个性化随访护理, 了解患者服药情况, 督促患者按时服药, 解答患者疑问, 消除患者紧张和焦虑情绪, 并根据患者治疗情况调整治疗方案。

**1.2.5 观察指标:** 两组患者出院后随访6 mo, 观察临床疗效, 并应用SAS和SDS评价两组心理状况<sup>[5]</sup>, 应用诺丁汉健康调查问卷(Nottingham health questionnaire, NHP)评价生活质量<sup>[6]</sup>。

**1.2.6 疗效判断<sup>[7]</sup>:** 显效: 治疗后患者临床症状消失, 经胃镜检查原溃疡愈合达白色瘢痕期; 有效: 治疗后患者临床症状好转, 经胃镜检查原溃疡面不同程度缩小, 进入愈合期; 无效: 治疗后胃溃疡临床症状无改变甚至加重, 胃镜检查示溃疡面无变化或加重。总有效率=(显效病例+有效病例)/总病例×100%。

**统计学处理** 应用SPSS15.0统计软件进行数据分析, 计量数据以mean±SD表示, 实施t检验,

表 1 两组临床疗效比较 ( $n=48, n(\%)$ )

分组	显效	有效	无效	总有效
研究组	23(47.9)	21(43.8)	4(8.3)	44(91.7)
对照组	18(37.5)	15(31.3)	15(31.3)	33(68.8)
$\chi^2$ 值				7.940
P值				0.005

表 2 两组患者治疗前后SAS评分和SDS评分比较 ( $n=48$ , mean±SD, 分)

分组		SAS评分	SDS评分
研究组	治疗前	65.5±4.6	62.1±4.9
	治疗后3 mo	53.3±4.8 <sup>bc</sup>	52.8±4.4 <sup>bc</sup>
	治疗后6 mo	41.1±4.2 <sup>bd</sup>	40.7±4.2 <sup>bd</sup>
对照组	治疗前	64.1±4.2	61.5±4.7
	治疗后3 mo	58.8±5.2 <sup>a</sup>	58.5±5.5 <sup>b</sup>
	治疗后6 mo	53.3±4.8 <sup>b</sup>	55.8±4.7 <sup>b</sup>

<sup>a</sup> $P<0.05$ , <sup>b</sup> $P<0.01$  vs 治疗前; <sup>c</sup> $P<0.05$ , <sup>d</sup> $P<0.01$  vs 对照组。SAS: 焦虑自评量表; SDS: 抑郁自评量表。

计数资料比较采用 $\chi^2$ 检验,  $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 两组临床疗效比较** 研究组显效23例, 有效21例, 无效4例, 总有效率为91.7%, 对照组显效18例, 有效15例, 无效15例, 总有效率68.8%, 研究组总有效率显著高于对照组( $P<0.01$ )(表1)。

**2.2 两组患者治疗前后SAS评分和SDS评分比较** 治疗前两组患者SAS评分和SDS评分比较无统计学差异( $P>0.05$ ), 治疗后3、6 mo两组SAS评分、SDS评分较治疗前均显著降低( $P<0.05$ ), 研究组SAS评分、SDS评分显著低于对照组( $P<0.05$ )(表2)。

**2.3 两组患者治疗前后NHP评分比较** 治疗前两组患者NHP评分比较无统计学差异( $P>0.05$ ), 治疗3、6 mo两组NHP评分较治疗前均显著降低( $P<0.05$ ), 研究组NHP评分显著低于对照组( $P<0.05$ )(表3)。

## 3 讨论

胃溃疡是临床上的常见病与多发病, 可发生于各个年龄阶段, 具有起病缓慢、病程较长、治愈难和易复发等特点。由于该病临床表现为慢性腹痛, 病程缓慢, 反复, 常引起出血、穿孔、幽门梗阻和癌变等并发症<sup>[8]</sup>, 严重影响患者的

## ■ 相关报道

目前认为胃溃疡发病的主要原因与幽门螺杆菌感染、胃酸和胃蛋白酶等分泌失衡、促胃液素分泌失衡、氧自由基产生等有关。

## ■应用要点

针对胃溃疡特点的个性化护理可以有效提高临床疗效,改善患者焦虑和抑郁等不良心理,提高患者生活质量,对胃溃疡治疗有积极意义。

表 3 两组患者治疗前后NHP评分比较 ( $n = 48$ , mean  $\pm$  SD, 分)

分组		精力	疼痛	情绪反应	睡眠	社会孤独感	活动能力
研究组	治疗前	32.7 $\pm$ 15.6	14.3 $\pm$ 5.8	13.2 $\pm$ 7.3	28.3 $\pm$ 17.6	8.8 $\pm$ 3.2	14.7 $\pm$ 6.3
	治疗后3 mo	24.3 $\pm$ 16.2 <sup>bc</sup>	8.1 $\pm$ 4.3 <sup>ac</sup>	8.8 $\pm$ 4.2 <sup>bc</sup>	17.4 $\pm$ 5.4 <sup>bc</sup>	4.6 $\pm$ 2.6 <sup>bc</sup>	10.3 $\pm$ 5.5 <sup>ac</sup>
	治疗后6 mo	22.6 $\pm$ 13.8 <sup>bc</sup>	6.2 $\pm$ 3.3 <sup>bc</sup>	8.4 $\pm$ 5.1 <sup>bc</sup>	12.2 $\pm$ 4.8 <sup>bc</sup>	4.2 $\pm$ 2.8 <sup>bc</sup>	7.2 $\pm$ 4.3 <sup>bc</sup>
对照组	治疗前	31.4 $\pm$ 16.2	14.8 $\pm$ 5.5	12.7 $\pm$ 7.1	27.2 $\pm$ 14.3	8.6 $\pm$ 3.5	15.4 $\pm$ 6.8
	治疗后3 mo	28.7 $\pm$ 14.3 <sup>a</sup>	10.4 $\pm$ 5.1 <sup>a</sup>	9.2 $\pm$ 6.4 <sup>a</sup>	22.7 $\pm$ 12.3 <sup>a</sup>	6.9 $\pm$ 2.8 <sup>a</sup>	11.7 $\pm$ 5.8 <sup>a</sup>
	治疗后6 mo	26.3 $\pm$ 13.2 <sup>a</sup>	8.5 $\pm$ 5.1 <sup>a</sup>	9.5 $\pm$ 5.2 <sup>a</sup>	20.5 $\pm$ 8.5 <sup>a</sup>	6.4 $\pm$ 2.4 <sup>a</sup>	10.8 $\pm$ 5.3 <sup>a</sup>

<sup>a</sup> $P < 0.05$ , <sup>b</sup> $P < 0.01$  vs 治疗前; <sup>c</sup> $P < 0.05$  vs 对照组。

生活质量。长期以来,大量学者围绕胃溃疡的病因和发病机制展开了研究。目前认为胃溃疡发病的主要原因与幽门螺杆菌感染、胃酸和胃蛋白酶等分泌失衡、促胃液素分泌失衡、氧自由基产生等有关<sup>[9,10]</sup>。尤其是幽门螺杆菌的发现和“三联疗法”的应用使得胃溃疡治愈率得到明显提高<sup>[11,12]</sup>。然而,临床上发现,仅应用药物治疗很难使胃溃疡根治。

近年来,随着医学模式由传统生物医学模式向生物-心理-社会医学模式转变,心理和社会因素在胃溃疡治疗中得到了重视。有研究<sup>[13]</sup>表明,胃溃疡活动期患者在1年内负性生活实践和刺激事件总刺激量显著高于愈合的患者,表明精神刺激和不良情绪在胃溃疡发病中起到重要作用。另一方面,由于胃溃疡属于慢性疾病,部分患者对疾病认知程度不高,服药后临床症状减轻就停止服药,使疾病反复发作,影响治疗效果<sup>[14]</sup>。青海大学附属医院针对胃溃疡的临床特点开展了个性化护理,即根据患者病情给予个性化护理措施,通过对患者病情、经济条件、用药情况、性格特征以及生活习惯等多方面进行调查评估,制定一套具体的护理方案,在实施过程中根据实际情况适时调整。该护理模式具有以下优点:(1)对患者性格特点和心理特点进行调查,针对不同人群心理特点给予有效的疏导,降低不良情绪和负性生活事件对患者的刺激;(2)根据患者不同的用药情况给予患者及家属详细的指导,提高患者对药物治疗的认知程度和治疗依从性;(3)根据患者日常生活习惯,指定生活习惯提出改正意见,指导患者建立健康的生活习惯;(4)针对胃溃疡需要规律服药的特点,给予随访护理,有助于提高患者服药依从性,提高治疗效果。从本研究结果来看,实施个性化护理的患者总有效率为91.7%,显著高于常规护理患者总有效率68.8%,表明个性化护理对于提高治疗效果有积极意义。

本研究还对两组患者治疗前后SAS评分和SDS评分进行了比较,结果治疗后3 mo、6 mo两组SAS评分、SDS评分较治疗前均显著降低,研究组SAS评分、SDS评分显著低于对照组。表明个性化护理可以改善患者焦虑、抑郁等不良心理,降低心理因素对疾病的刺激,提高治疗效果<sup>[15]</sup>。从两组患者治疗前后NHP评分比较来看,研究组各项NHP评分均低于对照组,充分表明个性化护理可以提高胃溃疡患者生活质量,符合生物-心理-社会医学模式的特点。

总之,针对胃溃疡特点的个性化护理可以有效提高临床疗效,改善患者焦虑和抑郁等不良心理,提高患者生活质量,对胃溃疡治疗有积极意义。

## 4 参考文献

- 1 Satoh H, Amagase K, Takeuchi K. The role of food for the formation and prevention of gastrointestinal lesions induced by aspirin in cats. *Dig Dis Sci* 2013; 58: 2840-2849 [PMID: 23765256 DOI: 10.1007/s10620-013-2725-7]
- 2 Park SH, Hong H, Han YM, Kangwan N, Kim SJ, Kim EH, Hahm KB. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAID) sparing effects of glucosamine hydrochloride through N-glycosylation inhibition; strategy to rescue stomach from NSAID damage. *J Physiol Pharmacol* 2013; 64: 157-165 [PMID: 23756390]
- 3 王志敏. 胃溃疡与心理社会因素相关性的分析研究. *现代预防医学* 2009; 36: 2898-2899
- 4 朱丽丽, 张会敏, 李秀敏. 个性化护理干预措施对社区食管癌患者生存质量改善的效果研究. *现代预防医学* 2014; 41: 1221-1224
- 5 陈璐, 陈英, 范勤, 韩全利, 唐合兰, 李静, 杨春敏. 持续正加速度对实验性大鼠胃溃疡愈合质量的影响. *世界华人消化杂志* 2013; 21: 1841-1846
- 6 汤雪丽. 胃贲门癌术后鼻胃管肠内营养的护理. *江苏医药* 2013; 39: 2941-2942
- 7 Choi HS, Lim JY, Chun HJ, Lee M, Kim ES, Keum B, Seo YS, Jeon YT, Um SH, Lee HS, Kim CD, Ryu HS, Sul D. The effect of polaprezinc on gastric mucosal protection in rats with ethanol-induced gastric mucosal damage: comparison study with rebamipide. *Life Sci* 2013; 93: 69-77 [PMID: 23743168 DOI: 10.1016/j.lfs.2013.05.011]

- 10.1016/j.lfs.2013.05.019]
- 8 Rosenstock SJ, Møller MH, Larsson H, Johnsen SP, Madsen AH, Bendix J, Adamsen S, Jensen AG, Zimmermann-Nielsen E, Nielsen AS, Kallehave F, Oxholm D, Skarbye M, Jølvig LR, Jørgensen HS, Schaffalitzky de Muckadell OB, Thomsen RW. Improving quality of care in peptic ulcer bleeding: nationwide cohort study of 13,498 consecutive patients in the Danish Clinical Register of Emergency Surgery. *Am J Gastroenterol* 2013; 108: 1449-1457 [PMID: 23732464 DOI: 10.1038/ajg.2013.162]
- 9 Boreiri M, Samadi F, Etemadi A, Babaei M, Ahmadi E, Sharifi AH, Nikmanesh A, Houshiar A, Pourfarzai F, Yazdanbod A, Alimohammadian M, Sotoudeh M. Gastric cancer mortality in a high incidence area: long-term follow-up of Helicobacter pylori-related precancerous lesions in the general population. *Arch Iran Med* 2013; 16: 343-347 [PMID: 23725067]
- 10 章海华, 王珠美. PDCA循环模式对急诊胃镜患者焦虑情绪的影响. *世界华人消化杂志* 2013; 21: 3556-3560
- 11 Onodera A, Kawai Y, Kashimura A, Ogita F, Tsutsumi Y, Itoh N. Suppression of alkylating agent induced cell transformation and gastric ulceration by low-dose alkylating agent pretreatment. *Biochem Biophys Res Commun* 2013; 435: 714-719 [PMID: 23702486 DOI: 10.1016/j.bbrc.2013.05.049]
- 12 Nishiyama N, Mori H, Kobara H, Rafiq K, Fujihara S, Kobayashi M, Oryu M, Masaki T. Efficacy and safety of over-the-scope clip: including complications after endoscopic submucosal dissection. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 2752-2760 [PMID: 23687412 DOI: 10.3748/wjg.v19.i18.2752]
- 13 阮桂珍, 董正永. 消化内镜联合四联疗法治疗胃溃疡出血的临床疗效及再出血的因素. *世界华人消化杂志* 2013; 21: 3409-3412
- 14 李淑英, 徐英华, 任艳玲, 方亚群, 张义龙. 个性化护理模式在骨科糖尿病患者围术期的应用效果研究. *重庆医学* 2013; 42: 3806-3808
- 15 Karami N, Talebkhan Y, Saberi S, Esmaeili M, Oghalaie A, Abdirad A, Mostafavi E, Hosseini ME, Mohagheghi MA, Mohammadi M. Seroreactivity to Helicobacter pylori antigens as a risk indicator of gastric cancer. *Asian Pac J Cancer Prev* 2013; 14: 1813-1817 [PMID: 23679279 DOI: 10.7314/APJCP.2013.14.3.1813]

# ■同行评价

本研究选题新颖, 内容尚可, 具有一定的参考价值.

编辑 郭鹏 电编 闫晋利



## 两种不同胃管置入法在胃大部切除手术中的应用效果

张萍, 杨雪

### ■背景资料

患者在进行胃大部切除手术后胃部可能积累一定气体和液体, 从而导致胃部膨胀, 缝合切口崩裂等情况, 因此这类患者术前需放置胃管以将气体和液体引出胃部。

张萍, 杨雪, 泸州医学院附属中医院手术室 四川省泸州市 646000

张萍, 副主任护师, 主要从事临床护理的研究。

作者贡献分布: 本文主要由张萍与杨雪共同写作完成。

通讯作者: 张萍, 副主任护师, 646000, 四川省泸州市龙马潭区春晖路16号, 泸州医学院附属中医院手术室。

1227707911@qq.com

收稿日期: 2014-09-15 修回日期: 2014-10-09

接受日期: 2014-10-15 在线出版日期: 2014-12-08

### Clinical effects of two different gastric tube insertion methods in gastrectomy surgery

Ping Zhang, Xue Yang

Ping Zhang, Xue Yang, Operating Room, Affiliated Hospital of Traditional Chinese Medicine, Luzhou Medical College, Luzhou 646000, Sichuan Province, China

Correspondence to: Ping Zhang, Co-Chief Superintendent Nurse, Operating Room, Affiliated Hospital of Traditional Chinese Medicine, Luzhou Medical College, 16 Chunhui Road, Longmatan District, Luzhou 646000, Sichuan Province, China. 1227707911@qq.com

Received: 2014-09-15 Revised: 2014-10-09

Accepted: 2014-10-15 Published online: 2014-12-08

### Abstract

**AIM:** To compare the clinical effective of two different gastric tube insertion methods in gastrectomy surgery.

**METHODS:** One hundred and two patients who would receive gastrectomy surgery were selected and divided into two groups to receive gastric tube insertion using the endotracheal tube guide (group A) and metal wire guide (group B), respectively, after general anesthesia and endotracheal intubation because of the failure of conventional gastric tube insertion. Clinical effects were compared between the two groups.

**RESULTS:** The success rate of first intubation and intubation time showed no significant differences between groups A and B (90.2% vs 92.2%, 6.93 min  $\pm$  1.33 min vs 6.43 min  $\pm$  1.23 min,  $P > 0.05$ ). Systolic blood pressure (SBP) and heart rate (HR) levels had no significant difference between the two groups either before or

after intubation ( $P > 0.05$ ). SBP and HR levels of the two groups after intubation had no significant difference compared with the levels before intubation ( $P > 0.05$ ).

**CONCLUSION:** Gastric tube insertion with both endotracheal tube guide and metal wire after general anesthesia and endotracheal intubation is effective after the failure of conventional gastric tube insertion.

© 2014 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

**Key Words:** Gastrectomy surgery; Ventricular canal insertion; Endotracheal tube guide; Metal wire guide; Clinical effective

Zhang P, Yang X. Clinical effects of two different gastric tube insertion methods in gastrectomy surgery. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(34): 5326-5329 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/5326.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i34.5326>

### 摘要

**目的:** 研究两种不同胃管置入法在胃大部切除手术中的应用效果。

**方法:** 选取2008-08/2012-04泸州医学院附属中医院手术室普外科病房收治的拟进行胃大部切除手术患者102例, 随机分为A组和B组。所有患者术前进行常规胃管插入, A组和B组患者分别进行全麻气管插管后气管导管引导法及金属导丝法胃管插入, 观察并比较临床效果。

**结果:** A组患者1次插管成功率为90.2%, 插管时间为6.93 min  $\pm$  1.33 min; B组患者1次插管成功率为92.2%, 插管时间为6.43 min  $\pm$  1.23 min, 两组比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。两组患者间胃管插入前后收缩压(systolic blood pressure, SBP)及心率(heart rate, HR)差异均无统计学意义( $P > 0.05$ ), 而且两组胃管插入后SBP及HR较插入前差异也无统计学意义( $P > 0.05$ )。

**结论:** 进行全麻气管插管气管导管引导法及

■同行评议者  
戴冬秋, 教授, 中国医科大学附属第一医院肿瘤外科

金属导丝法胃管插入均具有满意疗效, 安全性佳, 医院及患者可根据自身情况进行选择。

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有。

**关键词:** 胃大部切除术; 胃管插入; 气管导管引导法; 金属导丝法; 临床疗效

**核心提示:** 本文对两组患者分别进行改良胃管插入法, 分别为气管导管引导法胃管插入及金属导丝法胃管插入。气管导管引导法胃管插入是先将导管先行插入患者胃中, 再将胃管通过导管插入胃中, 因为导管韧性较好, 可对胃管进行有效引导, 避免了韧性不好的胃管在插入时对食道的损伤。

张萍, 杨雪. 两种不同胃管置入法在胃大部切除手术中的应用效果. 世界华人消化杂志 2014; 22(34): 5326-5329 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/5326.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v22.i34.5326>

## 0 引言

患者在进行胃大部切除手术后胃部可能积累一定气体和液体, 从而导致胃部膨胀, 缝合切口崩裂等情况, 因此这类患者术前需放置胃管以将气体和液体引出胃部。多数患者在清醒情况下可顺利插入胃管, 但也有部分患者因恶性呕吐, 吞咽反射消失等情况导致胃管插入困难或失败, 若此时强行插入势必导致患者生命体征紊乱及增加患者恐惧感, 甚至可能影响未来手术效果<sup>[1,2]</sup>。对清醒状态下胃管插入困难或失败患者可进行全麻气管插管后再进行胃管置入, 这样既消除了患者清醒状态下胃管插入的痛苦, 也减少了患者血流动力学的剧烈波动, 抑制了不良应激反应。但全麻气管插管后进行传统胃管置入可能对患者产生一定伤害, 如划伤食道等, 因此需改良胃管插入的方法<sup>[3]</sup>。本文对术前清醒状态下胃管插入困难或失败患者在全麻气管插管后进行气管导管引导法及金属导丝法胃管插入, 目的是比较这两种方法的临床效果。

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 选取2008-08/2012-04泸州医学院附属中医院手术室普外科病房收治的拟进行胃大部切除手术患者102例, 所有患者均因胃溃疡导致胃部出血, 且均经止血治疗但无明显效果。排除合并其他严重心、肺、肝及肾等疾病患者, 进行过心血管药物治疗患者及病例治疗不完整患者。将患者按随机数字表法分为A组和B组, 各51

例。其中A组患者男28例, 女23例, 年龄45-69岁, 平均 $59.5 \pm 4.3$ 岁; B组男29例, 女22例, 年龄45-69岁, 平均 $59.1 \pm 4.0$ 岁。两组患者在病情、平均年龄等方面均无统计学差异, 具有可比性。本研究经过泸州医学院附属中医院伦理委员会批准同意。

### 1.2 方法

**1.2.1 治疗:** 所有患者术前均用常规方法进行胃管插入, 将患者头偏向一侧, 护理人员左手按住患者头部, 右手拿胃管, 将胃管从患者一侧鼻腔缓慢插入, 并让患者进行吞咽。但这些患者均因生理或心理原因导致常规方法胃管插入不成功, 因此所有患者全麻气管插管后进行胃管插入<sup>[4]</sup>。A组患者进行气管导管引导法胃管插入: 用麻黄碱和地卡因对鼻腔进行麻醉和促进鼻黏膜血管收缩; 选择合适口径气管导管, 将气管导管从一侧鼻腔插入, 并通过鼻腔及咽后壁进入食管; 将胃管通过气管导管插入胃内, 见胃液流出后表示插管成功, 退出气管导管, 固定胃管<sup>[5,6]</sup>。B组患者进行金属导丝法胃管插入: 在胃管中插入金属导丝, 但不超过胃管前端, 避免在胃管插入时金属导丝损伤患者食道等; 将胃管从患者一侧鼻腔插入, 并通过鼻腔及咽后壁进入食管; 插入胃后见胃液流出则表示插管成功<sup>[7]</sup>。所有操作均由同一批技术, 经验相近的护理人员完成。

**1.2.2 效果评价:** 比较两组患者插管次数、操作时间、胃管插入前后收缩压(systolic blood pressure, SBP)及心率(heart rate, HR)变化情况。

**统计学处理** 应用SPSS17.0进行数据统计与分析, 计量资料采用 $t$ 检验, 计数资料采用 $\chi^2$ 检验,  $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 两组患者插管情况的比较** A组患者1次插管成功率为90.2%, 插管时间为 $6.93 \text{ min} \pm 1.33 \text{ min}$ ; B组患者1次插管成功率为92.2%, 插管时间为 $6.43 \text{ min} \pm 1.23 \text{ min}$ , 两组比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )(表1)。

**2.2 两组患者插管前后SBP、HR比较** A组患者胃管插入前SBP及HR分别为 $114.5 \text{ mmHg} \pm 8.7 \text{ mmHg}$ 、 $79.4 \text{ 次/min} \pm 7.6 \text{ 次/min}$ , 胃管插入5 min后SBP及HR分别为 $117.3 \text{ mmHg} \pm 9.1 \text{ mmHg}$ 、 $81.2 \text{ 次/min} \pm 7.8 \text{ 次/min}$ ; B组患者胃管插入前SBP及HR分别为 $113.9 \text{ mmHg} \pm 8.8 \text{ mmHg}$ 、 $78.2 \text{ 次/min} \pm 7.4 \text{ 次/min}$ , 胃管插入5 min后SBP及HR

### ■相关报道

对清醒状态下胃管插入困难或失败患者可进行全麻气管插管后再进行胃管置入, 但传统插入方法可能产生一定困难, 张萍等报道可采用改良胃管插入法, 如气管导管引导法及金属导丝法胃管插入。

### ■创新盘点

本文作者分别对患者进行气管导管引导法及金属导丝法胃管插入, 并比较这两种方法的临床效果, 从而为临床胃管插入提供一定依据。

## ■应用要点

患者在清醒状态下放置胃管可能不成功,全麻气管插管后再行置入胃管可消除患者清醒状态下置胃管的痛苦,并减少其血流动力学的剧烈波动,有效抑制不良应激反应。

表 1 两组患者插管情况比较 ( $n = 51$ )

分组	插管次数			1次成功率 $n$ (%)	插管时间(min)
	1次	2次	3次		
A组	46	4	1	46(90.2)	6.93 ± 1.33
B组	47	4	0	47(92.2)	6.43 ± 1.23
统计值	$\chi^2 = 0.122$				$t = 0.442$
$P$ 值	$>0.05$				$>0.05$

表 2 两组患者插管前后SBP, HR比较 ( $n = 51$ , mean ± SD)

分组	SBP(mmHg)		HR(次/min)	
	插管前	插管5 min后	插管前	插管5 min后
A组	114.5 ± 8.7	117.3 ± 9.1	79.4 ± 7.6	81.2 ± 7.8
B组	113.9 ± 8.8	115.9 ± 9.2	78.2 ± 7.4	80.8 ± 7.5
$t$ 值	0.664	1.031	0.371	0.477
$P$ 值	$>0.05$	$>0.05$	$>0.05$	$>0.05$

SBP: 收缩压; HR: 心率。

分别为115.9 mmHg ± 9.2 mmHg、80.8次/min ± 7.5次/min。两组患者间胃管插入前后SBP及HR均无统计学差异( $P > 0.05$ ),而且两组胃管插入后SBP及HR较插入前也无统计学差异( $P > 0.05$ )(表2)。

### 3 讨论

行胃大部切除手术患者术前均需放置胃管,这样可将胃中产生的气体和液体排出体外,避免这些气体和液体大量积累于胃中,导致术后伤口崩裂<sup>[8]</sup>。一般胃管放置时间为术前患者清醒时,而且多数患者可顺利将胃管从一侧鼻腔通入胃中。但也有一部分患者因生理和心理原因导致胃管放置失败,生理原因主要为当胃管通过咽部时,喉上神经对胃管刺激较为明显,导致患者产生恶心呕吐等不良应激反应,而且这些不良应激反应过于剧烈,从而导致胃管插入失败<sup>[9]</sup>;心理原因主要为患者见到胃管从鼻腔插入可产生不良心理反应,如剧烈恐惧感及抵触感等,这些不良心理反应可阻碍胃管的插入,从而导致胃管插入失败。因此对这类患者需新觅胃管插入方法。

全麻气管插管后进行胃管插入可避免患者因心理作用而导致的胃管插入失败,但全麻气管插管进行常规胃管插入可能存在一定困难<sup>[10-16]</sup>,如:(1)患者全麻后吞咽功能消失,因此在插管时患者完成吞咽动作以配合胃管顺利

通过食管;(2)因人体生理原因胃管进入路径不是直线,因此全麻后患者不能根据胃管插入情况调整体位,导致胃管插入困难或失败;(3)患者全麻后全身肌肉处于松弛状态,因此人体食道肌肉可因重力作用而压迫食管,导致食道狭窄;(4)当食道狭窄,胃管插入遇阻时不能强行插入,这样可能导致患者食道损伤。

本文对两组患者分别进行改良胃管插入法,分别为气管导管引导法胃管插入及金属导丝法胃管插入。气管导管引导法胃管插入是先将导管先行插入患者胃中,再将胃管通过导管插入胃中,因为导管韧性较好,可对胃管进行有效引导,避免了韧性不好的胃管在插入时对食道的损伤。金属导丝法胃管插入是先将韧性较好的金属丝置于胃镜,再将胃镜插入,这样也避免了胃镜因韧性不好导致胃管插入失败,但金属丝不可超过胃管头部以避免损伤食道。在本文研究中两组患者胃管插入后血压及心率均产生较大波动,因此这两种方法不会引起患者血流动力学剧烈波动,因此这两种方法安全性佳。两组患者用这两种方法1次成功率及操作时间无统计学差异,这说明这两种胃管插入方法临床效果相差不多。

总之,常规胃管插入失败后进行全麻气管插管气管导管引导法及金属导丝法胃管插入均具有满意疗效,安全性佳,医院及患者可根据自身情况进行选择。

## 4 参考文献

- 1 黄恺, 傅红, 师英强, 周焯, 杜春燕. 胃良性病变行全胃切除2例. 世界华人消化杂志 2009; 17: 1901-1904
- 2 陈卫平. 气管导管引导法插胃管技术在全麻手术中的应用. 护士进修杂志 2011; 26: 1821-1822
- 3 金显容, 朱晓萍. 三种改良置胃管法在全麻下难置性胃管中的应用. 护士进修杂志 2007; 22: 1254
- 4 饶冬霞, 邓福谋, 段闯. 全麻手术病人置入胃管时间的分析与研究. 中国现代医学杂志 2011; 21: 3828-3830
- 5 刘思惠, 余小丽, 苏秋萍. 小儿全麻后引导式胃管置入法的应用. 中华护理杂志 2010; 45: 466-467
- 6 唐良春, 李莲, 邓碧坚. 2种不同方法为留置气管导管患者插胃管的效果研究. 中国实用护理杂志 2008; 24: 43-44
- 7 朱海颖. 气管导管引导胃管置入法在全身麻醉患者中的应用. 山东医药 2008; 48: 100-101
- 8 Stearns AT, Balakrishnan A, Rhoads DB, Tavakolizadeh A. Rapid upregulation of sodium-glucose transporter SGLT1 in response to intestinal sweet taste stimulation. *Ann Surg* 2010; 251: 865-871 [PMID: 20395849 DOI: 10.1097/SLA.0b013e3181d96e1f]
- 9 宋茂力, 邹小明, 李晓林. 全胃切除术后应用不同营养制剂进行肠内营养58例. 世界华人消化杂志 2009; 17: 2195-2197
- 10 王晓莉. 改良法胃管置入40例效果观察. 齐鲁护理杂志 2011; 17: 93
- 11 陈丽菊, 詹惜媛, 廖菲菲. 消化道手术患者在全麻后置胃管的探讨. 中华现代护理杂志 2009; 15: 2437-2438
- 12 龙澍娟. 胃大部切除术患者中加速康复外科护理的应用体会. 河北医学 2012; 18: 1294-1296
- 13 方素娟, 司俊丽. 两种胃管置入法在腹腔镜手术中临床效果的比较. 广东医学 2010; 31: 2091-2092
- 14 潘昌如, 刘会怡. 胃大部切除术后胃瘫综合征的回顾性分析. 中华全科医学 2012; 10: 736-737
- 15 曹杰, 施进, 辛毅, 缪林, 范志宁. 胃大部切除毕Ⅱ式吻合术后胆道疾病的前视镜下治疗. 中国内镜杂志 2011; 17: 724-727
- 16 方钱, 王卫军, 李剑锋, 金鹏飞, 李智涛, 李嘉根, 陈军政. 腹腔镜在胃恶性肿瘤中的应用. 中国微创外科杂志 2011; 11: 394-397

## ■同行评价

本文为胃管插入提供新方法, 新思路, 具有一定的创新性.

编辑 郭鹏 电编 闫晋利



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》参考文献要求

**本刊讯** 本刊采用“顺序编码制”的著录方法, 即以文中出现顺序用阿拉伯数字编号排序. 提倡对国内同行近年已发表的相关研究论文给予充分的反映, 并在文内引用处右上角加方括号注明角码. 文中如列作者姓名, 则需在“Pang等”的右上角注角码号; 若正文中仅引用某文献中的论述, 则在该论述的句末右上角注角码号. 如马连生<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, 包括世界华人消化杂志(<http://www.wjgnet.com/1009-3079/index.jsp>)和 *World Journal of Gastroenterology* (<http://www.wjgnet.com/1007-9327/index.jsp>). 期刊: 序号, 作者(列出全体作者). 文题, 刊名, 年, 卷, 起页-止页, PMID编号; 书籍: 序号, 作者(列出全部), 书名, 卷次, 版次, 出版地, 出版社, 年, 起页-止页.

# 内镜黏膜下剥离术及外科手术治疗早期胃癌的预后效果

张洪印, 刘汉博

## ■背景资料

胃癌在临床中常常采用胃癌根治术进行治疗, 但其术后创伤大, 术后恢复时间长, 且术后并发症发生率高。因此如何减小胃癌手术的创伤、降低术后恢复时间和并发症发生率成为医生关注的重点。内镜黏膜下剥离术很好的解决了这一问题。

张洪印, 刘汉博, 天津市西青医院外三科 天津市 300380  
张洪印, 主治医师, 主要从事普通外科、胃肠外科、微创外科及消化内镜外科的研究。

作者贡献分布: 此文主要由张洪印完成; 研究过程由张洪印与刘汉博操作完成; 数据分析由张洪印与刘汉博完成; 本文写作由张洪印完成。

通讯作者: 张洪印, 主治医师, 300380, 天津市西青区西青道403号, 天津市西青医院外三科。zhanghongyin@163.com  
电话: 022-27391697

收稿日期: 2014-09-15 修回日期: 2014-10-09

接受日期: 2014-10-29 在线出版日期: 2014-12-08

## Clinical effects of endoscopic submucosal dissection vs surgical treatment for early gastric cancer

Hong-Yin Zhang, Han-Bo Liu

Hong-Yin Zhang, Han-Bo Liu, Department of Surgery, Tianjin Xiqing Hospital, Tianjin 300380, China

Correspondence to: Hong-Yin Zhang, Attending Physician, Department of Surgery, Tianjin Xiqing Hospital, 403 Xiqing Road, Xiqing District, Tianjin 300380, China. zhanghongyin@163.com

Received: 2014-09-15 Revised: 2014-10-09

Accepted: 2014-10-29 Published online: 2014-12-08

## Abstract

**AIM:** To compare the clinical effects of endoscopic submucosal dissection vs surgical treatment in patients with early gastric cancer.

**METHODS:** Clinical data for 33 patients with early gastric cancer who underwent surgical treatment from January 2008 to January 2014 at Tianjin Xiqing Hospital (control group) and 21 patients who endoscopic submucosal dissection from February 2010 to January 2014 (observation group) were analyzed retrospectively. Clinical effects were compared between the two groups in terms of recovery indicators, mortality, cure rate and complications.

**RESULTS:** The total effective rate was significantly higher in the observation group than in the control group (90.5% vs 72.7%,  $P < 0.05$ ). The recovery was significantly better in the observation group than in the control group. The

cure rate was lower in the observation than in the control group, but the difference was not statistically significant ( $P > 0.05$ ). Mortality and morbidity were significantly lower in the observation group than in the control group ( $P < 0.05$ ).

**CONCLUSION:** Compared with gastrectomy, endoscopic submucosal dissection is associated with less trauma, faster recovery, and lower mortality and complication rates in the management of early gastric cancer.

© 2014 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

**Key Words:** Endoscopic submucosal dissection; Gastrectomy; Early gastric cancer; Surgery; Case analysis

Zhang HY, Liu HB. Clinical effects of endoscopic submucosal dissection vs surgical treatment for early gastric cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(34): 5330-5333  
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/5330.asp>  
DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v22.i34.5330>

## 摘要

**目的:** 分析内镜黏膜下剥离术及手术治疗早期胃癌的术后病例分析。

**方法:** 采取回顾性方法对天津市西青医院2008-01/2014-01采用胃癌根治术进行治疗的33例早期胃癌患者的临床资料以及2010-02/2014-01期间采用内镜黏膜下剥离术进行治疗的21例早期胃癌患者的临床资料进行分析。采用胃癌根治术治疗的33例患者为对照组, 采用内镜黏膜剥离术治疗的21例患者为观察组。对比两组患者治疗后的临床效果、各项恢复指标、死亡率、治愈率和并发症等。

**结果:** 治疗后观察组患者的临床总有效率为90.5%, 对照组患者的临床总有效率为72.7%。治疗后观察组患者的各项恢复指标显著优于对照组患者, 观察组患者治疗后的治愈率显著低于对照组患者, 两组间差异不具有统计学意义( $P > 0.05$ )。观察组患者死亡率和并发症发生率显著低于对照组患者。比较两组间差异具有

## ■同行评议者

陈国忠, 主任医师, 广西中医学院第一附属医院消化内科

统计学意义( $P<0.05$ ).

**结论:** 内镜黏膜下剥离术治疗早期胃癌较胃癌根治术具有创伤小、术后恢复快、死亡率和并发症发生率低等优点, 可以在临床上进一步推广和使用.

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有.

**关键词:** 内镜黏膜下剥离术; 胃癌根治术; 早期胃癌; 外科手术; 病例分析

**核心提示:** 早期胃癌手术患者采用内镜黏膜下剥离术治疗效果显著优于胃癌根治术的治疗效果, 能够提高患者的生存率, 降低并发症发生率, 值得临床中应用.

张洪印, 刘汉博. 内镜黏膜下剥离术及外科手术治疗早期胃癌的预后效果. 世界华人消化杂志 2014; 22(34): 5330-5333  
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/5330.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i34.5330>

## 0 引言

胃癌是常见的恶性肿瘤之一, 由于其特异性症状少造成早期发现难、术后生存时间短, 在我国明确诊断时多为胃癌中晚期, 错过了最佳治疗时间<sup>[1]</sup>. 因此对胃癌的早诊断和早治疗变得格外重要. 随着医学的不断发展, 近几年早期胃癌的诊断率显著升高, 对早期胃癌患者进行有效的治疗能够大大提高患者术后的生存率和生存质量. 传统的治疗早期胃癌的方法为胃癌根治术, 但其具有创伤大、恢复慢等缺点. 近年来出现的内镜黏膜下剥离术<sup>[2]</sup>很好地解决了这一问题, 本文对内镜黏膜下剥离术及胃癌根治术治疗早期胃癌的术后病例分析进行了研究, 现将结果报告如下.

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 选取2008-01/2014-01天津市西青医院接收治疗的54例早期胃癌患者. 其中男34例, 女20例. 年龄为26-74岁, 平均年龄54.1岁 $\pm$ 23.9岁. 所有患者根据临床指征确诊为早期胃癌. 两组患者的年龄、性别、病程等一般资料不具有统计学差异( $P>0.05$ ).

### 1.2 方法

**1.2.1 手术治疗:** 对照组: 对照组患者采用胃癌根治术进行治疗<sup>[3]</sup>. 患者全身麻醉后采取开腹手术治疗, 当肿瘤处于胃中上部时, 实行近端切除或全胃切除; 当肿瘤位于胃下部1/3时进行远端切

除; 根据肿瘤位置进行标准淋巴结清扫术(D2手术). 观察组: 观察组患者采用内镜黏膜下剥离术进行治疗<sup>[4,5]</sup>. 对患者静脉注射丙泊酚进行麻醉. 使用染色剂对肿瘤染色使其显示肿瘤边界, 并在肿瘤外侧5 mm处做标记. 使用5 mL靛胭脂、100 mL 10%甘油、1 mL 0.0005%肾上腺素、5%果糖和生理盐水混合液配置成注射溶液, 对病灶边缘标记点外侧进行黏膜下多点注射. 当黏膜下注射病变充分抬举后, 使用Flex-knife或者IT刀沿着标记的外侧做环形切开. 借助透明帽对黏膜下病灶反复注射和分离, 直至能够完整的切除病灶. 肿瘤完整切除后, 对创面可见血管使用氩离子凝固等预防性止血措施进行止血, 较大裸露血管使用止血夹夹闭.

**1.2.2 观察指标:** 对比两组患者治疗后的临床效果、各项恢复指标、死亡率、治愈率和并发症等. 疗效判断标准: (1)完全缓解(complete remission, CR): 肿瘤切除彻底, 癌细胞活检阴性持续 $>1$  mo; (2)轻微缓解(minor response, MR): 肿瘤缩小 $<50\%$ , 癌细胞活检阴性持续 $\geq 1$  mo; (3)部分缓解(partial remission, PR): 肿瘤缩小50%, 癌细胞活检阴性持续 $>1$  mo; (4)无效(no response, NR): 肿瘤体积未发生改变; (5)总有效率 =  $(CR+PR+MR)/\text{总例数} \times 100\%$ <sup>[6]</sup>.

**统计学处理** 应用SPSS19.0软件对数据结果进行统计学分析, 计数资料以频数表示, 比较采用 $\chi^2$ 检验. 计量结果用mean $\pm$ SD表示, 采用独立样本 $t$ 检验,  $P<0.05$ 为差异具有统计学意义.

## 2 结果

**2.1 两组患者术后临床效果比较** 研究结果显示, 观察组术后总有效率为90.5%. 对照组术后总有效率为72.7%. 观察组患者的术后临床总有效率显著高于对照组患者. 比较两组间差异具有统计学意义( $P<0.05$ )(表1).

**2.2 两组患者术后各项恢复指标** 研究结果显示, 观察组患者术后各项恢复指标显著优于对照组患者. 比较两组间差异具有统计学意义( $P<0.05$ )(表2).

**2.3 两组患者术后死亡率、治愈率和并发症发生率** 研究结果显示, 观察组患者的死亡率为0.0%, 并发症发生率为0.0%. 对照组患者的死亡率为3.1%, 并发症发生率为6.1%. 比较两组间差异具有统计学意义( $P<0.05$ ). 观察组患者的治愈率为85.7%, 对照组患者的治愈率为90.9%. 比较两组间差异无统计学意义( $P>0.05$ )(表3).

### ■研究前沿

本研究中重点对内镜黏膜下剥离术和胃癌根治术后患者的情况进行分析, 对比两种手术方法的术后临床效果、恢复时间和术后死亡率、并发症发生率等, 从而为该病的治疗提供参考.

### ■相关报道

内镜黏膜下剥离术在临床中已经有部分的报道, 认为这种治疗方法操作简单, 且创伤小, 术后恢复时间短, 术后并发症发生率低. 从而使患者术后生活质量得到提高. 而本研究也对其术后临床病理进行分析, 并与胃癌根治术治疗效果进行对比.

## ■创新盘点

临床中对于内镜黏膜下剥离术治疗早期胃癌的术后效果进行分析,主要是从患者术后的临床效果、恢复时间、死亡率和术后并发症发生率方面进行探究,其观察点准确,对以后的治疗具有较强的指导作用。

表 1 两组患者术后临床效果比较

分组	<i>n</i>	CR	PR	MR	NR	总有效率(%)
观察组	21	8	6	2	3	90.5
对照组	33	11	9	3	1	72.7
$\chi^2$ 值		1.221	1.386	0.374	6.535	6.535
<i>P</i> 值		0.269	0.239	0.542	0.016	0.016

CR: 完全缓解; MR: 轻微缓解; PR: 部分缓解; NR: 无效。

表 2 两组患者术后各项恢复指标比较

分组	<i>n</i>	胃肠通气时间 (d)	胃排空时间 (d)	术后6 mo体 质量增加(kg)	术后24 h内止 痛剂使用(次)
观察组	21	2.74 ± 0.21	18.12 ± 2.31	0.96 ± 0.17	1.12 ± 0.43
对照组	33	4.59 ± 0.47	36.48 ± 4.25	0.37 ± 1.25	2.81 ± 1.75
<i>t</i> 值		2.182	2.254	2.294	2.378
<i>P</i> 值		0.493	0.382	0.264	0.192

表 3 两组患者术后死亡率、治愈率和并发症发生率比较 (%)

分组	<i>n</i>	治愈率	死亡率	并发症发生率
观察组	21	85.7	0.0	0.0
对照组	33	90.9	3.1	6.1
$\chi^2$ 值		2.842	4.831	5.935
<i>P</i> 值		0.093	0.037	0.021

## 3 讨论

胃癌是常见的恶性肿瘤之一,严重危害人类的健康<sup>[7]</sup>。早期胃癌是1962年由日本学者首次提出的,癌组织浸润仅限于黏膜层及黏膜下层者均为早期胃癌,判断早期胃癌的标准是其深度,而不是其是否有局部淋巴结转移或其面积的大小<sup>[8]</sup>。能够发生于胃的任何部位且常发于男性和40岁以上的中老年人<sup>[9]</sup>,在男性所有肿瘤中位居首位,在女性所有肿瘤中位居前3位。造成胃癌的主要危险因为为生活环境、遗传因素和生活饮食习惯等<sup>[10]</sup>。目前治疗胃癌的主要方法为胃癌根治术,但其具有创伤大、术后恢复时间长以及术后并发症发生率高缺点<sup>[11]</sup>。因此近年来出现的内镜黏膜下剥离术被广泛使用。本文选取2008-01/2014-01天津市西青医院接收治疗的早期胃癌患者对内镜黏膜下剥离术及胃癌根治手术治疗早期胃癌的术后病例进行了分析。

本文研究结果显示,使用内镜黏膜下剥离术较胃癌根治术治疗早期胃癌具有创伤小、术后恢复快、死亡率及并发症发生率低等优点,这

与王倍等<sup>[12]</sup>的研究结果相同。表1结果显示,观察组患者治疗后的临床总有效率为90.5%,显著高于对照组患者的72.7%,比较两组间差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。这说明观察组患者的术后临床总有效率显著高于对照组患者。这在王海洋等<sup>[13]</sup>的研究中也提到。表2结果显示,观察组患者术后恢复时间、胃肠同期时间、胃排空时间、术后24 h内使用止痛剂的次数显著少于对照组患者,比较两组间差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。这与张艳等<sup>[14]</sup>的结论相同。这是由于观察组患者在手术时的创伤较小,手术中出血量较少,手术时间较短,因此术后恢复较快。表3结果显示,观察组患者术后死亡率和并发症发生率显著低于对照组患者。这是因为内镜黏膜下剥离术能够一次性切除大范围的病灶,最大限度的排除局部淋巴结转移情况的发生,降低了肿瘤局部残留率和术后再复发率。本文研究<sup>[15]</sup>得出观察组患者的治愈率低于对照组患者的治愈率,这与某些研究中得出的结论不同,考虑是由于本文选用研究对象过少所致。同时内镜黏膜下剥离

## ■应用要点

本研究中从临床实际的角度出发,探讨内镜黏膜下剥离术在治疗早期胃癌中的术后病理情况,进一步阐述内镜黏膜下剥离术的优越性,其操作也简单,效果明显。

术治疗早期胃癌患者, 术后患者应当绝对卧床休息, 坚决不能下床活动, 严格禁止饮水、饮食。若患者出现黑便、肠鸣音、呕血等情况, 应当及时对患者进行治疗。若患者出现剧烈腹痛、腹部压痛或反跳痛等现象, 应当立即对患者进行腹透检查, 明确患者是否发生胃穿孔。因此, 内镜黏膜下剥离术治疗早期胃癌患者的临床疗效, 仍然还需要深入研究, 应当对大范围的病例进行研究, 力求得到更加准确的结果, 针对其不足之处进行预防。

总之, 在治疗早期胃癌的手术中, 内镜黏膜下剥离术较胃癌根治术有显著的优势, 能够有效减少手术中患者的损伤, 且有利于患者的术后恢复。但是内镜黏膜下剥离术治疗早期胃癌仍然需要对大量病例进行研究, 解决其不足之处, 力求达到最好的临床效果, 才能在临床上进一步推广和使用。

#### 4 参考文献

- 1 郭涛, 陆星华, 周伟洵, 杨爱明, 姚方, 吴晰, 李玥, 王莉英, 钱家鸣. 放大胃镜结合窄带成像技术在早期胃癌诊断中的应用价值研究. *中华消化内镜杂志* 2011; 28: 375-379
- 2 张修礼, 卢忠生, 杨云生. 规范开展内镜黏膜切除术和内镜黏膜下剥离术. *中华消化内镜杂志* 2012; 29: 241-242
- 3 李文波, 李延青. 共聚焦激光显微内镜对早期胃癌的识别和分类. *中华临床医师杂志(电子版)* 2012; 6: 3202-3207
- 4 Lee JH, Han HS, Lee JH. A prospective randomized study comparing open vs laparoscopy-assisted distal gastrectomy in early gastric cancer: early results. *Surg Endosc* 2005; 19: 168-173 [PMID: 15580441 DOI: 10.1007/s00464-004-8808-y]
- 5 练晶晶, 马丽黎, 陈世耀, 陈巍峰, 徐美东, 周平红, 姚礼庆. 内镜黏膜下剥离术治疗老年早期胃癌的初步评价. *老年医学与保健* 2010; 16: 79-81, 85
- 6 朱彦华, 朱继和. 内镜黏膜下剥离术治疗早期胃癌的临床价值. *医学综述* 2011; 17: 2391-2392
- 7 严超, 燕敏, 朱正纲. 胃癌术前分期的临床应用及其价值. *中华胃肠外科杂志* 2013; 16: 114-117
- 8 Ross GW, Petrovitch H. Current evidence for neuroprotective effects of nicotine and caffeine against Parkinson's disease. *Drugs Aging* 2001; 18: 797-806 [PMID: 11772120 DOI: 10.2165/00002512-200118110-00001]
- 9 戴文字. 腹腔镜与开腹手术治疗早期胃癌临床效果对比观察. *浙江创伤外科* 2014; 19: 174-176
- 10 徐文杰, 周建奖. 胃癌转移的研究进展. *中华临床医师杂志(电子版)* 2011; 5: 170-173
- 11 郝晋雍, 黄晓俊. ESD在治疗早期胃癌及癌前病变中的应用. *胃肠病学和肝病学杂志* 2011; 20: 583-585
- 12 王倍, 房津辉, 张丽丽. 内镜黏膜下剥离术治疗早期胃癌的临床分析. *中华临床医师杂志(电子版)* 2011; 5: 3653-3655
- 13 王海洋, 袁志萍, 施瑞华, 杨树平, 李学良, 朱宏, 曹洋, 于莲珍. 内镜黏膜下剥离术治疗早期胃癌及癌前病变的临床评价. *中华消化内镜杂志* 2012; 29: 169-170
- 14 张艳, 季峰, 黄立江. 内镜黏膜下剥离术在高龄早期胃癌患者中的治疗价值. *中华消化杂志* 2014; 34: 52-55
- 15 郝晋雍, 黄晓俊, 王祥, 樊红, 金安琴, 王伟. 内镜黏膜下剥离术对早期胃癌及癌前病变治疗价值的临床研究. *中国内镜杂志* 2012; 18: 1245-1250

#### ■同行评价

本研究对内镜黏膜下剥离术及手术治疗早期胃癌的预后效果进行了探究, 对以后该病的治疗具有较强的指导意义。

编辑 郭鹏 电编 闫晋利



# 应用多西他赛联合S-1新辅助化疗方案治疗可切除的进展期胃癌的疗效

谢振山, 张谢夫, 刘光辉, 刘涛, 董新华, 杨振

## ■背景资料

胃癌是我国最常见的恶性肿瘤之一。近年来, 对于进展期胃癌的治疗, 提倡进行以手术为主的综合治疗。新辅助化疗是胃癌综合治疗的重要组成部分, 其目的在于减低肿瘤负荷, 降低临床分期, 提高手术切除率进而改善预后。本研究选用较新的化疗方案[多西他赛联合S-1(docetaxel plus S-1, DS)方案]应用于可切除的进展期胃癌, 结果证明, 提高了患者5年生存率, 降低术后复发率, 而并未增加术后并发症, 值得临床推广。

## ■同行评议者

黄颖秋, 教授, 本溪钢铁(集团)总医院消化内科

谢振山, 张谢夫, 刘光辉, 刘涛, 董新华, 杨振, 郑州大学第一附属医院胃肠外科 河南省郑州市 450052

谢振山, 在读硕士, 主要从事胃肠道肿瘤的基础与临床研究。

作者贡献分布: 此课题由张谢夫与谢振山共同设计; 研究过程由谢振山、张谢夫、刘光辉、刘涛、杨振及董新华共同完成; 数据分析与论文写作由谢振山与刘光辉完成。

通讯作者: 张谢夫, 教授, 450052, 河南省郑州市建设东路1号, 郑州大学第一附属医院胃肠外科. zhangxiefu@medmail.com.cn  
电话: 0371-67967131

收稿日期: 2014-09-05 修回日期: 2014-10-16

接受日期: 2014-10-29 在线出版日期: 2014-12-08

## Efficacy of docetaxel plus S-1 as neoadjuvant chemotherapy for operable advanced gastric cancer

Zhen-Shan Xie, Xie-Fu Zhang, Guang-Hui Liu, Tao Liu, Xin-Hua Dong, Zhen Yang

Zhen-Shan Xie, Xie-Fu Zhang, Guang-Hui Liu, Tao Liu, Xin-Hua Dong, Zhen Yang, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, Henan Province, China

Correspondence to: Xie-Fu Zhang, Professor, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, 1 Jianshe East Road, Zhengzhou 450052, Henan Province, China. zhangxiefu@medmail.com.cn

Received: 2014-09-05 Revised: 2014-10-16

Accepted: 2014-10-29 Published online: 2014-12-08

## Abstract

**AIM:** To evaluate the efficacy of preoperative chemotherapy with docetaxel plus S-1 (DS regimen) for resectable advanced gastric cancer.

**METHODS:** Two hundred and twenty patients with operable locally advanced gastric cancer were collected and equally divided into two groups (A and B). In group A, patients received docetaxel (35 mg/m<sup>2</sup>) on day 1 for 2 h and daily oral administration of S-1 [80 mg/(m<sup>2</sup>•d)] on days 1-14 every 4 wk for two cycles, and prophylactic administration of antiemetic medication at a standard doses was routinely used to prevent nausea and vomiting. Then gastrectomy with D2 lymphadenectomy was performed. In group B, patients received only gastrectomy with D2

lymphadenectomy. The R0 resection rate, pathological complete response (pCR), postoperative complications, local recurrence rate and survival rate were compared between the two groups.

**RESULTS:** Treatment-related death or operative mortality was not found in this study. Because of economic reasons, only 107 (97.3%) patients underwent surgery. There was no significant difference in the incidence of anastomotic leakage (1.8% vs 2.7%,  $P > 0.05$ ) or poor healing of incision (5.6% vs 4.5%,  $P > 0.05$ ). There were significant differences in R0 radical resection rate (99.06% vs 92.73%,  $P < 0.05$ ), pCR rate (8.41% vs 1.81%,  $P < 0.05$ ) and local recurrence rate (18.6% vs 31.8%,  $P < 0.05$ ) between the two groups. The 3- (55.7% vs 40.6%,  $P < 0.05$ ) and 5-year survival rates (31.3% vs 21.8%,  $P < 0.05$ ) also differed significantly between the two groups.

**CONCLUSION:** DS regimen as neoadjuvant chemotherapy for operable locally advanced gastric cancer can increase the rates of R0 radical resection, pCR and survival, and decrease the recurrence rate, without increasing the rate of complications.

© 2014 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

**Key Words:** Gastric cancer; Neoadjuvant chemotherapy; Docetaxel; S-1; Survival rate

Xie ZS, Zhang XF, Liu GH, Liu T, Dong XH, Yang Z. Efficacy of docetaxel plus S-1 as neoadjuvant chemotherapy for operable advanced gastric cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(34): 5334-5338 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/5334.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i34.5334>

## 摘要

**目的:** 研究多西他赛联合S-1(docetaxel plus S-1, DS)方案新辅助治疗可切除进展期胃癌的有效性。

**方法:** 收集220例可切除的局部进展期胃癌患

者的临床资料, 随机分为两组, A组和B组. A组患者在第1天静脉滴注多西他赛( $35 \text{ mg/m}^2$ )持续2 h, 第1-14天每天口服S-1[ $80 \text{ mg}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$ ], 4 wk进行2个疗程, 期间给予基本止吐药物预防不良反应, 而后进行D2胃癌根治术, B组患者仅进行D2胃癌根治术. 对两组患者的R0切除率, 病理完全缓解率, 术后并发症发生率和生存期进行比较和分析.

**结果:** 该研究未见治疗相关死亡病例. 因为经济原因, 107例患者(97.3%)化疗后进行了手术治疗. 两组患者吻合口瘘(1.8% vs 2.7%,  $P>0.05$ )和切口愈合不良(5.6% vs 4.5%,  $P>0.05$ )发生率差异无统计学意义, R0切除率(99.06% vs 92.73%,  $P<0.05$ )、病理完全缓解率(8.41% vs 1.81%,  $P<0.05$ )、复发率(18.6% vs 31.8%,  $P<0.05$ )、3年生存率(55.7% vs 40.6%,  $P<0.05$ )和5年生存率(31.3% vs 21.8%,  $P<0.05$ )差异有统计学意义.

**结论:** 患者可以很好耐受DS方案, 对于可切除的局部进展期胃癌患者, DS方案新辅助化疗可以提高R0切除率和术后病理完全缓解率, 增加生存率, 降低术后3年内复发率, 并不增加术后并发症的发生率, DS方案是可切除进展期胃癌新辅助化疗的有效方案.

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有.

**关键词:** 胃癌; 新辅助化疗; 多西他赛; S-1; 生存率

**核心提示:** 应用多西他赛联合S-1新辅助化疗治疗可切除进展期胃癌, 提高了患者R0切除率、病理完全缓解率和远期生存率, 降低了术后复发率, 而并未增加术后并发症, 提高了胃癌综合治疗的效果.

谢振山, 张谢夫, 刘光辉, 刘涛, 董新华, 杨振. 应用多西他赛联合S-1新辅助化疗方案治疗可切除的进展期胃癌的疗效. 世界华人消化杂志 2014; 22(34): 5334-5338 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/5334.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v22.i34.5334>

## 0 引言

近年来胃癌的发病率有所降低, 但仍为引起人类死亡的主要原因<sup>[1]</sup>. 目前主要治疗方法仍以手术为主的综合治疗, 由于早期诊断率低, 患者就诊较晚, 总体预后较差<sup>[2]</sup>. 术后以多西他赛联合S-1(docetaxel plus S-1, DS)方案给予化疗患者可以很好耐受并可以提高患者生存时间<sup>[3]</sup>, 但是国内外鲜有文献报道DS方案应用于新辅助对患者远

表 1 患者临床资料

临床资料	A组	B组	P值
性别			
男	52	56	
女	58	64	
年龄(岁)			
<55	47	50	
≥55	63	60	>0.05
平均年龄(岁)	54.5	53.6	
临床分期			
IIIA	51	53	
IIIB	59	57	
吸烟史			
有	48	46	
无	62	54	

A组: 术前DS方案化疗联合D2胃癌根治术; B组: 单纯D2胃癌根治术. DS: 多西他赛联合S-1.

期生存的疗效, 本文探讨其对远期生存率的影响.

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 收集郑州大学第一附属医院胃肠外科2006-01/2009-06收治的220例可切除的局部进展期胃癌患者的临床资料, 随机分为两组, A组和B组. A组( $n = 110$ )在第1天静脉滴注多西他赛( $35 \text{ mg/m}^2$ ), 第1-14天每天口服S-1[ $80 \text{ mg}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$ ], 4 wk进行2个疗程, 而后进行D2胃癌根治术; B组( $n = 110$ )仅进行D2胃癌根治术. 入组条件为: (1)胃镜活检穿刺病理学证实为胃癌; (2)超声胃镜(ultrasonography, EUS), 腹部增强计算机断层扫描(computed tomography, CT)评估为美国癌症联合委员会(American Joint Committee on Cancer, AJCC)II-III期; (3)年龄20-70岁; (4)卡氏体能状态评分(Karnofsky performance status, KPS)>60; 东部肿瘤协作组(Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG)体能状态评分为0-2分; 评估可行外科切除手术; (5)既往未曾行化疗; (6)血液检测和身体状况能够耐受化疗药物; (7)签署知情同意书. 该临床研究报郑州大学第一附属医院伦理委员会批准同意后进行. 两组患者年龄、性别比例、病理分期、吸烟史等方面统计学无显著性差异. 患者详细资料如表1.

## 1.2 方法

**1.2.1 术前化疗:** 术前化疗采取DS方案, 即2 wk为1个疗程, 多西他赛( $35 \text{ mg/m}^2$ )在第1天静脉滴注持续2 h, S-1[ $80 \text{ mg}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$ ] 1-14 d每天口服, 术

## ■研发前沿

本文研究的重点是针对可切除的进展期胃癌患者术前应用DS方案新辅助化疗, 观察患者术后并发症以及术后长期生存率, 以期探讨胃癌新辅助化疗的标准方案, 提高胃癌综合治疗的效果, 但仍需大样本的前瞻性研究, 不断提高胃癌患者术后的生活质量以及远期生存率.

## ■相关报道

2006年的MAGIC (MRC Adjuvant Gastric Infusional Chemotherapy trial)证实了新辅助化疗在胃癌治疗中的重要性, Oki等的二期临床研究证实了可切除的III期胃癌应用DS方案新辅助化疗的安全性, 本文重点研究DS方案新辅助化疗对胃癌患者远期生存率的影响.

### ■创新盘点

本文化疗方案较新, 入组患者为可手术切除的进展期胃癌患者, 国内外鲜有文献报道DS方案应用于新辅助化疗对患者远期生存的影响, 本研究通过R0切除率, 病理完全缓解率, 术后复发率以及远期生存率评价其疗效。

表 2 新辅助化疗组与单纯手术组R0切除率, pCR和3年内复发率比较 [% (n1/n)]

分组	A组	B组	$\chi^2$ 值	P值
R0切除率	99.06(106/107)	92.73(102/110)	5.456	0.02
pCR	8.41(9/107)	1.81(2/110)	4.899	0.027
3年复发率	18.60(20/107)	31.81(35/110)	7.046	0.01

A组: 术前DS方案化疗联合D2胃癌根治术; B组: 单纯D2胃癌根治术; pCR: 病理完全缓解。

表 3 新辅助化疗组与单纯手术组术后并发症的比较 [% (n1/n)]

分组	A组	B组	$\chi^2$ 值	P值
吻合口瘘	1.8(2/107)	2.7(3/110)	0.177	0.674
切口愈合不良	5.6(6/107)	4.5(5/110)	0.127	0.722

A组: 术前DS方案化疗联合D2胃癌根治术; B组: 单纯D2胃癌根治术。

前进行2个疗程, 期间给予止吐、保肝等药物并充分水化。

1.2.2 手术治疗: A组患者化疗结束后4 wk在胃肠外科进行手术。A组与B组胃癌患者的手术均由同等资质、同等技术水平的医生完成。A组患者实施手术前复查血常规、肝肾功能等生化检查以及CT, 了解有无手术禁忌证, 对病变重新进行术前评估分期。手术方式有全胃切除术和根治性胃大部切除术, 吻合器均采用同一厂家同类型吻合器械。

1.2.3 术后辅助治疗: A组患者无论术后病理结果如何, 如术前化疗有效且患者条件允许, 均接受DS化疗方案进行术后辅助治疗。B组患者根据术后病理情况, 如果患者条件允许, 以DS方案进行术后辅助治疗, 否则均参照NCCN胃癌指南给予对症处理。

1.2.4 术前新辅助化疗疗效评价: 化疗结束时, 复查超声内镜、CT、胃镜等。手术标本及清扫淋巴结均无肿瘤病灶残留则可判定为病理完全缓解(pathological complete response, pCR)。

1.2.5 术后治疗检测及随访: 术后每次辅助化疗之前复查血常规、肝功能和肿瘤标志物, 在最初的2年内应1次/3 mo病史询问和系统的体格检查, 然后检查1次/6 mo, 术后3年内至少1次/6 mo的胸腹部CT扫描检查, 至少1次/1年胃镜或者超声胃镜检查, 总共5年。随访采用住院复查、门诊随访和电话随访。随访终止日期为2014-06-30。

**统计学处理** 应用SPSS17.0统计软件进行统计学分析, 计数资料采用 $\chi^2$ 检验和Fisher确切概率法进行统计学分析, 生存分析采用Kaplan-

Meier法和Log-rank检验进行统计学处理,  $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 临床疗效

2.1.1 A组患者术前化疗不良反应情况以及化疗效果: A组新辅助化疗期间的不良反应主要为粒细胞减少、胃肠道不良反应、外周神经毒性和轻度肝功能异常, 未见III级及IV级不良反应出现。经预防及对症处理均可缓解, 除3例患者因经济原因退出实验, 余未有延迟手术者。

2.1.2 手术及术后并发症情况: 两组患者均接受手术治疗, A组R0切除率明显高于B组(98.3% vs 90.0%,  $P<0.05$ ), 术后并发症发生率差异无统计学意义( $P>0.05$ )。其中A组2例吻合口瘘, 6例切口感染, B组3例吻合口瘘, 5例切口感染, 其余患者均顺利恢复, 出现并发症患者给予对症治疗后可恢复(表2, 3)。

### 2.2 随访

2.2.1 两组患者术后3年局部复发率的比较: A组与B组者均获随访, A组随访时间16-80 mo, 中位随访时间为55 mo, 12例患者失访, 失访率为11.2%(12/107); B组患者随访时间为12-80 mo, 中位随访时间为50 mo, 14例患者失访, 失访率为12.7%(14/110)。随访止于2014-06-30, 患者死亡或失访随访亦终止。A组患者术后随访3年有20例出现复发, 其中4例发生远处转移至肝脏, 复发率为18.60%(20/107); B组患者术后随访3年有35例出现复发, 复发率为31.81%(35/110)。两组患者3年复发率比较差异有统计学意义。

### ■应用要点

新辅助化疗属于胃癌综合治疗的重要组成部分, 本研究说明可切除的进展期胃癌应用DS方案新辅助化疗可提高患者远期生存率, 值得临床进一步推广和应用。

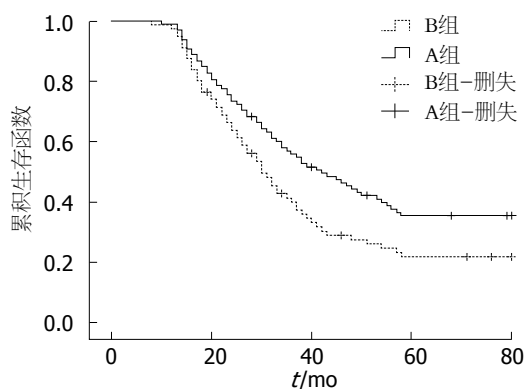


图1 两组患者生存曲线. A组: DS方案新辅助化疗联合D2胃癌根治术; B组: 单纯D2胃癌根治术.

( $\chi^2 = 7.04$ ,  $P = 0.010$ ), A组3年复发率明显低于B组(18.6% vs 31.8%)(表2).

2.2.2 两组患者术后的生存率估计和生存曲线比较: 对两组患者的随访资料应用Kaplan-Meier法和Log-rank检验进行生存分析估计和生存曲线比较. 两组患者3年生存率(55.7% vs 40.6%)和5年生存率(31.3% vs 21.8%)进行对比, 3年生存率( $\chi^2 = 4.511$ ,  $P = 0.034$ )和5年生存率( $\chi^2 = 4.338$ ,  $P = 0.037$ )差异均有统计学意义. A组和B组生存曲线经Log-rank检验结果显示为不同生存曲线( $\chi^2 = 4.909$ ,  $P = 0.027$ ), A组较B组生存期明显延长(图1).

### 3 讨论

目前随着人们生活水平的日益提高以及疾病筛查、诊断方法的进步, 早期胃癌的发病率逐年提高, 目前临床研究统计, 经确诊的胃癌大多数仍为进展期胃癌, 标准的淋巴结清扫和实现R0切除对提高胃癌患者的生存率有重要意义<sup>[4]</sup>. 然而, 即使我们达到了这个目的, 由于腹腔内可能有微转移灶的存在, 肿瘤也可能再次复发<sup>[5,6]</sup>. 1982年, Frei首先提出了新辅助化疗(neoadjuvant chemotherapy, NCT)的概念, 即在恶性肿瘤局部治疗、手术或放疗前给予的全身或局部化疗<sup>[7]</sup>. 对于进展期胃癌患者, NCT使术前降期成为可能. 从此新辅助治疗备受关注, 尤其是MAGIC试验<sup>[8,9]</sup>, 为“新辅助化疗+手术+术后化疗”这种模式的应用提供了高级别循证医学证据. 同时各种新辅助化疗方案的疗效以及安全性也应引起重视.

多西他赛是从欧洲紫杉的针叶中提取前体物, 经半合成而获得, 该药能特异的结合到小管的 $\beta$ 位点, 导致微管聚合成团块和囊状并使其

稳定, 并能诱导微管束的装配, 但不改变原丝数量; 是细胞周期特异性药物, 能将细胞阻断于M期, 从而达到抗肿瘤作用<sup>[10]</sup>, 多西他赛用于进展期胃癌获得较好的疗效<sup>[11,12]</sup>. S-1单药对进展期胃癌术后化疗的应用疗效, 3年总体生存率达80.1%, 术后无复发生存率达72.2%<sup>[13]</sup>. DS方案用于进展期胃癌的化疗, 主要不良反应为中性粒细胞减少或者是胃肠道反应, 给予对症治疗即可缓解, 并且提高了患者无进展生存期<sup>[14,15]</sup>. Yamaguchi等<sup>[16]</sup>、Yoshida等<sup>[17]</sup>表明DS方案应用于进展期胃癌不良反应较小, 中位生存期同样让人满意.

总之, 可切除进展期胃癌应用DS方案新辅助化疗, 患者可以很好耐受, 能够缩小瘤体, 降低分期, 实现肿瘤R0切除, 提高患者生存率, 有望成为可切除的进展期胃癌术前新辅助化疗的标准方案, 对于提高胃癌综合治疗效果具有重要临床意义.

### 4 参考文献

- 1 Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 2012; 62: 10-29 [PMID: 22237781 DOI: 10.3322/caac.20138]
- 2 Yang L. Incidence and mortality of gastric cancer in China. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 17-20 [PMID: 16440411 DOI: 10.3748/wjg.v12.i1.17]
- 3 Wang M, Wu M, Wang W, Wang Q, Wang Y. Docetaxel plus S-1 versus oxaliplatin plus S-1 for first-line treatment of patients with advanced gastric cancer: a retrospective study. *Oncol Res Treat* 2014; 37: 24-28 [PMID: 24613905 DOI: 10.1159/000358162]
- 4 Sasako M. Principles of surgical treatment for curable gastric cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21: 274s-275s [PMID: 14645409 DOI: 10.1200/jco.2003.09.172]
- 5 Cardoso R, Coburn NG, Seevaratnam R, Mahar A, Helyer L, Law C, Singh S. A systematic review of patient surveillance after curative gastrectomy for gastric cancer: a brief review. *Gastric Cancer* 2012; 15 Suppl 1: S164-S167 [PMID: 22382929 DOI: 10.1007/s10120-012-0142-9]
- 6 Okuyama T, Korenaga D, Edagawa A, Itoh S, Oki E, Kawanaka H, Ikeda Y, Takeji Y, Tateishi M, Tsujitani S, Takenaka K, Maehara Y. Prognostic effects of oral anti-cancer drugs as adjuvant chemotherapy for 2 years after gastric cancer surgery. *Surg Today* 2012; 42: 734-740 [PMID: 22278622 DOI: 10.1007/s00595-012-0129-5]
- 7 Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J, Hundahl SA, Estes NC, Stemmermann GN, Haller DG, Ajani JA, Gunderson LL, Jessup JM, Martenson JA. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *N Engl J Med* 2001; 345: 725-730 [PMID: 11547741 DOI: 10.1056/NEJMoa010187]
- 8 Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, Thompson JN, Van de Velde CJ, Nicolson M, Scarffe JH, Lofts FJ, Falk SJ, Iveson TJ, Smith DB, Langley RE,

### ■名词解释

新辅助化疗: 也称为诱导化疗(induction chemotherapy)或术前化疗(preoperative chemotherapy), 是希望通过术前化疗缩小肿瘤以提高完全切除率, 同时通过减少微转移灶而提高长期生存率的化疗方法. 新辅助化疗是在局部治疗前的化学治疗, 是在最早时间应用药物治疗的特殊策略, 目前已成为许多实体瘤多学科治疗体系中的一个重要组成部分.

## ■同行评价

本文探讨了DS方案新辅助化疗应用在可切除进展期胃癌的治疗效果,实验设计合理,结论客观,对临床工作有一定的参考价值。

- 9 Yoshikawa T, Sasako M, Yamamoto S, Sano T, Imamura H, Fujitani K, Oshita H, Ito S, Kawashima Y, Fukushima N. Phase II study of neoadjuvant chemotherapy and extended surgery for locally advanced gastric cancer. *Br J Surg* 2009; 96: 1015-1022 [PMID: 19644974 DOI: 10.1002/bjs.6665]
- 10 Unek IT, Akman T, Oztop I, Unal OU, Salman T, Yilmaz U. Bimonthly regimen of high-dose leucovorin, infusional 5-fluorouracil, docetaxel, and cisplatin (modified DCF) in advanced gastric adenocarcinoma. *Gastric Cancer* 2013; 16: 428-434 [PMID: 23086560 DOI: 10.1007/s.10120-012-0206-x]
- 11 Shigeyasu K, Kagawa S, Uno F, Nishizaki M, Kishimoto H, Gochi A, Kimura T, Takahata T, Nonaka Y, Ninomiya M, Fujiwara T. Multicenter phase II study of S-1 and docetaxel combination chemotherapy for advanced or recurrent gastric cancer patients with peritoneal dissemination. *Cancer Chemother Pharmacol* 2013; 71: 937-943 [PMID: 23355040 DOI: 10.1007/s.00280-013-2086-0]
- 12 Kunisaki C, Takahashi M, Ono HA, Hasegawa S, Tsuchida K, Oshima T, Ota M, Fukushima T, Tokuhisa M, Izumisawa Y, Takagawa R, Kimura J, Kosaka T, Makino H, Akiyama H, Endo I. Biweekly Docetaxel and S-1 combination chemotherapy as first-line treatment for elderly patients with advanced gastric cancer. *Anticancer Res* 2013; 33: 697-704 [PMID: 23393370]
- 13 Sakuramoto S, Sasako M, Yamaguchi T, Kinoshita T, Fujii M, Nashimoto A, Furukawa H, Nakajima T, Ohashi Y, Imamura H, Higashino M, Yamamura Y, Kurita A, Arai K. Adjuvant chemotherapy for gastric cancer with S-1, an oral fluoropyrimidine. *N Engl J Med* 2007; 357: 1810-1820 [PMID: 17978289 DOI: 10.1056/NEJMoa072252]
- 14 Bang YJ, Kang WK, Kang YK, Kim HC, Jacques C, Zuber E, Daglish B, Boudraa Y, Kim WS, Heo DS, Kim NK. Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> is active and well tolerated in patients with metastatic or recurrent gastric cancer: a phase II trial. *Jpn J Clin Oncol* 2002; 32: 248-254 [PMID: 12324575 DOI: 10.1093/jjco/hyf057]
- 15 Luo H, Yu Z, Gao H, Guan C, Xu M. Efficacy and tolerability of docetaxel and cisplatin plus S-1 for advanced gastric cancer. *J BUON* 2013; 18: 154-161 [PMID: 23613401]
- 16 Yamaguchi K, Shimamura T, Hyodo I, Koizumi W, Doi T, Narahara H, Komatsu Y, Kato T, Saitoh S, Akiya T, Munakata M, Miyata Y, Maeda Y, Takiuchi H, Nakano S, Esaki T, Kinjo F, Sakata Y. Phase I/II study of docetaxel and S-1 in patients with advanced gastric cancer. *Br J Cancer* 2006; 94: 1803-1808 [PMID: 16773074 DOI: 10.1038/sj.bjc.6603196]
- 17 Yoshida K, Ninomiya M, Takakura N, Hirabayashi N, Takiyama W, Sato Y, Todo S, Terashima M, Gotoh M, Sakamoto J, Nishiyama M. Phase II study of docetaxel and S-1 combination therapy for advanced or recurrent gastric cancer. *Clin Cancer Res* 2006; 12: 3402-3407 [PMID: 16740764 DOI: 10.1158/1078-0432.ccr-05-2425]

编辑 郭鹏 电编 闫晋利



# RIN1、SIAH2在胃癌组织中的表达及临床意义

高产, 王进, 杨丽敏

高产, 王进, 杨丽敏, 郑州大学第一附属医院消化内科 河南省郑州市 450052

高产, 在读硕士, 主要从事消化系统肿瘤的相关研究。

作者贡献分布: 此课题由高产与王进设计; 研究过程由所有作者共同完成; 论文写作由高产与杨丽敏完成。

通讯作者: 王进, 教授, 主任医师, 450052, 河南省郑州市建设东路1号, 郑州大学第一附属医院消化内科。

wangjin3@medmail.com.cn

电话: 0371-66862072

收稿日期: 2014-09-03 修回日期: 2014-10-08

接受日期: 2014-10-15 在线出版日期: 2014-12-08

## Significance of expression of RIN1 and SIAH2 proteins in gastric carcinoma

Chan Gao, Jin Wang, Li-Min Yang

Chan Gao, Jin Wang, Li-Min Yang, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, Henan Province, China

Correspondence to: Jin Wang, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, 1 Jianshe East Road, Zhengzhou 450052, Henan Province, China. wangjin3@medmail.com.cn

Received: 2014-09-03 Revised: 2014-10-08

Accepted: 2014-10-15 Published online: 2014-12-08

## Abstract

**AIM:** To examine the expression of Ras and Rab interactor 1 (RIN1) and seven in absentia homologue 2 (SIAH2) proteins in gastric carcinoma and to analyze their relationship with clinicopathological factors.

**METHODS:** The expression of RIN1 and SIAH2 was detected by immunohistochemistry in 80 gastric carcinoma and 40 normal gastric tissues.

**RESULTS:** The positive rates of RIN1 and SIAH2 protein expression were significantly higher in gastric carcinoma than in normal gastric tissues (61.2% vs 32.5%, 60.0% vs 27.5%,  $P < 0.05$  for both). In gastric carcinoma, RIN1 expression was related to tumor size, clinical stage, histopathological grade, lymph node metastasis and depth of invasion ( $P < 0.05$  for all), but not to patients' age or gender ( $P > 0.05$  for both); SIAH2 expression was related to clinical

stage, histopathological grade, lymph node metastasis and depth of invasion ( $P < 0.05$  for all), but not to tumor size ( $P > 0.05$ ). There was a positive correlation between the expression of RIN1 and SIAH2 in gastric carcinoma ( $r = 0.607$ ,  $P < 0.01$ ).

**CONCLUSION:** The overexpression of RIN1 and SIAH2 might play an important role in the progression, invasion and metastasis of gastric carcinoma, and they may be used as early diagnostic markers and therapeutic targets for gastric carcinoma.

© 2014 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

**Key Words:** RIN1; SIAH2; Gastric carcinoma; Immunohistochemistry

Gao C, Wang J, Yang LM. Significance of expression of RIN1 and SIAH2 proteins in gastric carcinoma. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(34): 5339-5343 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/5339.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v22.i34.5339>

## 摘要

**目的:** 研究Ras及Rab作用因子1(Ras and Rab interactor 1, RIN1)、SIAH2在胃癌组织表达及其与临床病理因素的关系。

**方法:** 用免疫组织化学方法检测RIN1和SIAH2在80例胃癌及40例正常胃组织中的表达及相关性。

**结果:** RIN1和SIAH2蛋白阳性表达率胃癌中分别为61.2%和60.0%, 正常胃组织中分别为32.5%和27.5%, 胃癌组织与正常胃组织比较RIN1和SIAH2蛋白阳性表达率的差异有统计学意义( $P < 0.05$ ), 胃癌中, RIN1表达与肿瘤大小、临床分期、组织学分级、浆膜浸润及淋巴结转移有关( $P < 0.05$ ), 与性别、年龄无关( $P > 0.05$ ), 而SIAH2表达与组织学分化程度、临床分期、淋巴结转移及浆膜浸润有关( $P < 0.05$ ), 与肿瘤大小无关( $P > 0.05$ ), RIN1和SIAH2在胃癌组织中的表达呈正相关( $r =$

## ■背景资料

在我国胃癌属高发肿瘤, 近年来胃癌的发病有低龄化趋势, 但其早期诊断、治疗及预后仍不理想, 因而为胃癌的早期诊断及治疗寻找有效的生物学标志物成为目前的研究热点。研究表明Ras及Rab作用因子1(Ras and Rab interactor 1, RIN1)基因过表达加速MKN28细胞G<sub>1</sub>期向S期转化促进细胞增殖, RIN可能成为胃癌治疗的一个潜在靶点, 进一步研究提出SIAH2可能作为乳腺癌治疗的靶点, 为乳腺癌的靶向治疗提供新的思路, 后续深入研究, 二者有望成为治疗胃癌新靶点。

## ■同行评议者

卢宁, 副主任医师, 中国人民解放军兰州军区乌鲁木齐总医院肿瘤科

## ■研发前沿

RIN1及SIAH2是近几年备受关注肿瘤标志物,参与多种肿瘤发生、发展。具体作用机制尚未完全阐明,更深层次分子生物学水平研究成为当前重点。后续深入研究,胃癌的靶向治疗提供新的思路。

0.607,  $P < 0.01$ ).

**结论:** RIN1、SIAH2过表达在胃癌组织的发展及浸润转移中具有重要的作用,二者的表达可能与胃癌的不良预后密切相关,他们有望成为胃癌的早期诊断指标和治疗靶点。

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有。

**关键词:** RIN1; SIAH2; 胃癌; 免疫组织化学

**核心提示:** Ras及Rab作用因子1(Ras and Rab interactor 1, RIN1)、SIAH2在胃癌及正常组织中表达有统计学意义, RIN1、SIAH2的表达可能与胃癌的不良预后密切相关,二者有望成为治疗胃癌新靶点。

高广, 王进, 杨丽敏. RIN1、SIAH2在胃癌组织中的表达及临床意义. 世界华人消化杂志 2014; 22(34): 5339-5343 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/5339.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i34.5339>

## 0 引言

在我国胃癌属高发肿瘤,近年来胃癌的发病有低龄化趋势,但其早期诊断、治疗及预后仍不理想,因而为胃癌的早期诊断及治疗寻找有效的生物学标志物成为当前的研究焦点。Ras及Rab作用因子1(Ras and Rab interactor 1, RIN1)作为Ras蛋白的效应因子,可抑制Ras活性<sup>[1]</sup>。Ras蛋白在调控细胞生长以及信号转导通路中起重要作用, RIN1作为Ras蛋白的效应因子,其在多种恶性肿瘤发生、发展中起重要作用<sup>[2]</sup>。SIAH2作为一种保守泛素连接酶,可使底物蛋白发生泛素化降解而发挥调节作用。SIAH2蛋白可通过多种信号转导通路参与肿瘤发生、发展,分别是SPRY2/脯氨酸羟化酶3(prolyl hydroxylase, PHD3)/Ras/人低氧诱导因子1 $\alpha$ (hypoxia inducible factor, HIF-1 $\alpha$ )通路。SIAH2作为Ras信号转导通路中重要的调节蛋白之一,参与多种肿瘤发生、发展, Schmidt等<sup>[3]</sup>研究表明,抑制SIAH2蛋白表达, Ras通路受阻,肿瘤生长受限。最近研究表明, RIN1在非小细胞肺癌<sup>[4]</sup>和胃癌<sup>[5]</sup>中表达均上调并与其临床病理特征密切相关, SIAH2研究大多集中在体外,国内对RIN1、SIAH2在胃癌方面的联合报道甚少,本研究通过联合检测二者在胃癌和正常组织中的表达,探讨二者在胃癌发生发展过程中的作用,为临床的诊断治疗及判断预后提供理论依据。

## ■相关报道

Giallongo等的研究提示RIN1促进肿瘤细胞增殖可能的作用靶点是G<sub>1</sub>/S期, Shan等的研究显示RIN1在膀胱癌组织中的表达显著高于癌旁组织, RIN1的表达量与癌组织的分型、癌组织中的Ki-67表达正相关,谷小虎等研究表明RIN1基因过表达加速MKN28细胞G<sub>1</sub>期向S期转化促进细胞增殖, RIN1可能成为胃癌治疗的一个潜在靶点。

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 选取郑州大学第一附属医院2011-06/2013-12手术切除或内镜下切除存档蜡块120例,所有标本均经病理明确诊断。其中胃腺癌80例,男47例,女33例;平均年龄54.7岁 $\pm$ 2.4岁,最大年龄76岁,最小年龄34岁;根据组织学分级:高分化腺癌27例,中低分化腺癌53例;临床分期(国际通用TNM分期): I / II期38例, III/IV期42例;有淋巴结转移33例,无淋巴结转移47例;侵犯浆膜者54例,未侵犯浆膜者26例,正常胃组织40例,所有胃癌患者术前均未接受过放射、化学和免疫治疗。兔抗人RIN1多克隆抗体及鼠抗人SIAH2抗体均购自北京博奥森公司, S-P试剂盒及DAB显色剂均购自北京中杉金桥生物技术有限公司。

## 1.2 方法

**1.2.1 免疫组织化学检测RIN1、SIAH2的表达:** 所有标本均经40 g/L甲醛固定,常规石蜡包埋,4  $\mu$ m厚连续切片,常规脱蜡,高温高压修复,具体操作步骤严格按照试剂盒说明书进行,用PBS代替一抗作空白对照,用已知阳性切片作阳性对照。

**1.2.2 免疫组织化学结果判定:** RIN1蛋白阳性表达位于细胞质内,以胞浆着色判断阳性,呈棕黄色高表达, SIAH2蛋白阳性表达位于细胞核内,呈棕黄色颗粒。按染色强度: 0分无染色, 1分淡黄色, 2分黄色, 3分棕黄色, 每张切片在光镜下随机选取5个视野,每个视野计数200个细胞, 0分无阳性细胞, 1分阳性细胞 $\leq 50\%$ , 2分阳性细胞50%-75%, 3分阳性细胞 $\geq 75\%$ , 总分即为两者评分的乘积, 总分 $\geq 4$ 分为阳性表达,免疫组织化学染色由两位高年资病理科医师在双盲条件下进行评定。

**统计学处理** 采用SPSS17.0软件进行数据统计分析,组间差异采用 $\chi^2$ 检验,相关性研究采用Spearman等级相关分析,以 $\alpha = 0.05$ 作为检验水准。 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 RIN1、SIAH2蛋白在胃癌及正常胃组织中表达** RIN1蛋白阳性表达位于细胞质及细胞核内,呈棕黄色高表达, SIAH2蛋白阳性表达位于细胞核内呈棕黄色颗粒(图1, 2), RIN1在胃癌中的阳性表达率为61.2%(49/80),在正常胃组织中的阳性表达率为32.5%(13/40),胃癌组织与正常胃组织比较RIN1阳性表达率的差异有统计学意义。

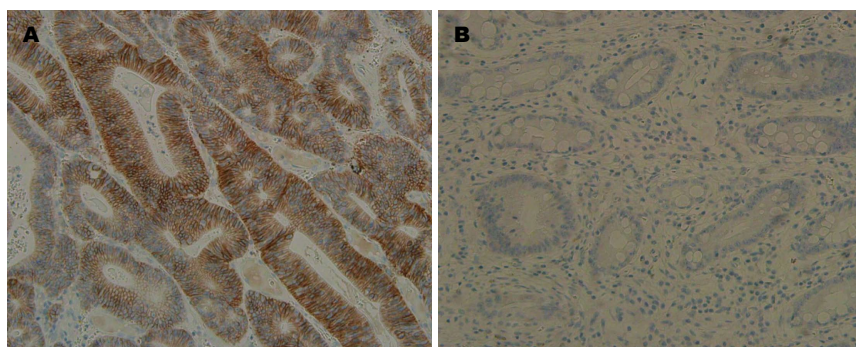


图 1 RIN1在各组织中表达(SP×200). A: 胃腺癌阳性表达; B: 正常胃组织阴性表达.

■创新盘点  
RIN1在肺癌、卵巢癌、乳腺癌有相关报道, 国内外胃癌研究有限, SIAH2研究主要集中在体外, 然而, 国内对RIN1、SIAH2在胃癌方面的联合报道甚少.

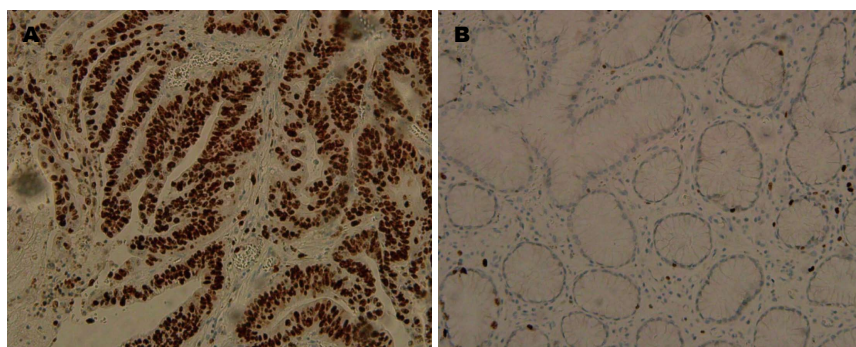


图 2 SIAH2在各组织中表达(SP×200). A: 胃腺癌阳性表达; B: 正常胃组织阴性表达.

( $\chi^2 = 8.826, P = 0.003$ ), SIAH2在胃癌中的阳性表达率为60.0%(48/80), 而在正常胃组织中阳性表达率为27.5%(11/40), 胃癌组织与正常胃组织比较SIAH2阳性表达率的差异亦有统计学意义( $\chi^2 = 11.27, P = 0.001$ ).

2.2 RIN1、SIAH2的蛋白表达与胃癌临床病理指标的关系 胃癌中, RIN1、SIAH2阳性表达均与肿瘤临床分期、远处转移、组织学分化程度及浆膜浸润有关( $P < 0.05$ ), 与性别、年龄无关( $P > 0.05$ ), 而RIN1阳性表达还与肿瘤大小相关( $P < 0.05$ )(表1).

2.3 胃癌中RIN1和SIAH2蛋白表达的一致性分析 胃癌组织中, RIN1和SIAH2表达均为阳性的有44例, 均为阴性的有27例, 两者表达呈正相关( $r = 0.607, P < 0.01$ ).

### 3 讨论

肿瘤的发生涉及多种基因、多种因素共同参与, 具体机制未明, 多数学者认为肿瘤发生与原癌基因的激活关系密切, 目前研究<sup>[2]</sup>表明, *Ras*基因突变参与多种肿瘤发生发展, RIN1作为*Ras*蛋白的效应因子, 参与多种恶性肿瘤发生、发展. 研究<sup>[6]</sup>表明RIN1可通过多种细胞信号表达, 影响肿瘤细胞增殖、浸润、转移, 首先, RIN1作为*Ras*信号通路效应分子, 通过竞争性结合干扰信号转导, 抑制*Ras*介导细胞转化; 其次, RIN1作为Rab5a GTPase的鸟苷酸交换因子, 通过与Rab5

结合, 使*Ras*发生泛素化介导EGFR内陷降解, 促进细胞的内吞作用. RIN1不仅参与多种细胞表面信号传导受体的内吞、信号传导及降解, 而且可激活ABL酪氨酸激酶活性, 介导细胞骨架重建, 稳定细胞表面的表皮生长因子受体<sup>[7]</sup>, 促进细胞增殖、黏附以及增加化疗药物伊马替尼的耐药性<sup>[8]</sup>, 伊马替尼通过抑制ABL酪氨酸激酶活性, 而发挥药效作用, 进一步研究<sup>[9]</sup>表明, 伊马替尼抑制细胞增殖周期进程为G<sub>1</sub>/S期, G<sub>1</sub>/S期可能为RIN1促进肿瘤细胞增殖作用靶点. 近年来RIN1在肿瘤中研究备受关注, 膀胱癌组织中, RIN1阳性表达显著高于癌旁组织, RIN1的阳性表达与肿瘤组织学分级、淋巴结浸润转移、Ki-67表达正相关, RIN1高表达5年生生存率较低表达明显降低<sup>[2]</sup>. RIN1在非小细胞肺癌中高表达, 与肺癌的临床分期、淋巴结浸润转移及低生存率正相关<sup>[10]</sup>. 谷小虎等<sup>[11]</sup>研究表明RIN1基因过表达加速胃癌MKN28细胞G<sub>1</sub>期向S期转化促进细胞增殖, RIN1可能成为胃癌治疗的一个潜在靶点, 本实验研究中, RIN1蛋白在胃癌和正常组织中阳性表达率差异具有统计学意义, RIN1表达与肿瘤大小、组织学分化程度、临床分期、淋巴结转移及浆膜浸润有关( $P < 0.05$ ), 提示RIN1在肿瘤发生、发展中起作用作用, 且与肿瘤侵袭、转移相关, 有望成为胃癌早期诊断、判断预后新指标, 然而目前RIN1许多作用机制尚未完全清楚, 仍需进一步研究.

■应用要点  
联合检测二者在胃癌组织中表达, 为胃癌早期诊断、治疗、疗效观察和预后判断提供思路, 后续深入研究, 二者有望成为治疗胃癌新靶点.

## ■名词解释

泛素连接酶: 通过C端底物结合域(substrate binding domain, SBD)及N端环形催化结构域(ring finger domain, RFD)二者共同完成同底物蛋白相合、泛素化降解过程, SIAH2通过底物蛋白泛素化降解参与多种信号通路转导。

表 1 胃癌组织中RIN1、SIAH2阳性表达与临床病理参数的关系  $n(\%)$ 

临床病理因素	<i>n</i>	RIN1阳性	$\chi^2$ 值	<i>P</i> 值	SIAH2阳性	$\chi^2$ 值	<i>P</i> 值
年龄(岁)			1.980	0.159		0.076	0.783
≤50	36	19(52.8)			21(58.3)		
>50	44	30(68.2)			27(61.4)		
性别			1.689	0.194		0.138	0.711
男	47	26(55.3)			29(61.7)		
女	33	23(69.7)			19(57.6)		
肿瘤直径(cm)			6.036	0.014		2.360	0.124
<3	43	21(48.8)			23(53.5)		
≥3	37	28(75.6)			26(70.2)		
分化程度			4.850	0.028		6.299	0.012
高分化	27	12(44.4)			11(40.7)		
中低分化	53	37(69.8)			37(69.8)		
临床分期			5.877	0.015		7.026	0.008
I / II	38	18(47.4)			17(44.7)		
III / IV	42	31(73.8)			31(73.8)		
淋巴结转移			4.981	0.026		8.216	0.004
有	33	25(75.8)			26(78.8)		
无	47	24(51.1)			22(46.8)		
浸润深度			5.823	0.016		7.445	0.006
未及浆膜	26	11(42.3)			10(38.4)		
侵及浆膜	54	38(70.3)			38(70.4)		

人SIAH2作为保守的E3泛素连接酶,介导底物蛋白泛素化降解进而发挥调节作用<sup>[12]</sup>,底物蛋白泛素化可介导细胞转录调控、凋亡、分裂增殖以及低氧应激。SIAH2可通过多种信号通路影响肿瘤的发生、发展<sup>[13]</sup>,近来研究<sup>[14]</sup>指出, SIAH2可通过Ras信号通路发挥其致癌功能, SIAH2在肺癌高表达,表达存在各类型肺癌组织,与组织学分化程度明显相关,在乳腺癌研究<sup>[15]</sup>中也得出一致结论,进一步研究<sup>[16]</sup>为乳腺癌的分子靶向治疗提供了新的思路, SIAH2有望成为乳腺癌治疗的靶点。然而在胃癌中研究有限,本实验通过免疫组织化学方法检测SIAH2在胃癌组织及正常组织表达情况,结果表明SIAH2在胃癌阳性表达率高于正常组织,差异具有统计学意义, SIAH2表达与组织学分化程度、临床分期、淋巴结转移及浆膜浸润有关,因此SIAH2可能作为癌基因促进肿瘤发展及转移,与RIN1一样有望成为胃癌早期诊断、判断预后新指标。

胃癌发生机制尚未完全清楚, RIN1、SIAH2在其发生发展、侵袭转移中起到协同作用,可能其存在共同Ras信号转导通路,具体机制仍需进一步研究,联合检测二者在胃癌组织中表达,为胃癌早期诊断、治疗、疗效观察和预后判断

提供思路,后续深入研究,二者有望成为治疗胃癌新靶点。

## 4 参考文献

- Wang Y, Colicelli J. RAS interaction with effector target RIN1. *Methods Enzymol* 2001; 332: 139-151 [PMID: 11305092 DOI: 10.1007/s13277-011-031]
- Shan GY, Zhang Z, Chen QG, Yu XY, Liu GB, Kong CZ. Overexpression of RIN1 associates with tumor grade and progression in patients of bladder urothelial carcinoma. *Tumour Biol* 2012; 33: 847-855 [PMID: 22249975 DOI: 10.1007/s13277-011-0311-1]
- Schmidt RL, Park CH, Ahmed AU, Gundelach JH, Reed NR, Cheng S, Knudsen BE, Tang AH. Inhibition of RAS-mediated transformation and tumorigenesis by targeting the downstream E3 ubiquitin ligase seven in absentia homologue. *Cancer Res* 2007; 67: 11798-11810 [PMID: 18089810 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-06]
- Tomshine JC, Severson SR, Wigle DA, Sun Z, Belefard DA, Shridhar V, Horazdovsky BF. Cell proliferation and epidermal growth factor signaling in non-small cell lung adenocarcinoma cell lines are dependent on Rin1. *J Biol Chem* 2009; 284: 26331-26339 [PMID: 19570984 DOI: 10.1074/jbc.M109.03351]
- Yu HF, Zhao G, Ge ZJ, Wang DR, Chen J, Zhang Y, Zha TZ, Zhang K, Zhang M, Tan YF, Zhou SJ, Jiang C. High RIN1 expression is associated with poor prognosis in patients with gastric adenocarcinoma. *Tumour Biol* 2012; 33: 1557-1563 [PMID: 22562267 DOI: 10.1007/s1]
- Xu L, Lubkov V, Taylor LJ, Bar-Sagi D. Feedback

- regulation of Ras signaling by Rabex-5-mediated ubiquitination. *Curr Biol* 2010; 20: 1372-1377 [PMID: 20655225 DOI: 10.1016/j.cub.2010.06.051]
- 7 Balaji K, Mooser C, Janson CM, Bliss JM, Hojjat H, Colicelli J. RIN1 orchestrates the activation of RAB5 GTPases and ABL tyrosine kinases to determine the fate of EGFR. *J Cell Sci* 2012; 125: 5887-5896 [PMID: 22976291 DOI: 10.1242/jcs.113688]
- 8 Thai M, Ting PY, McLaughlin J, Cheng D, Müschen M, Witte ON, Colicelli J. ABL fusion oncogene transformation and inhibitor sensitivity are mediated by the cellular regulator RIN1. *Leukemia* 2011; 25: 290-300 [PMID: 21102429 DOI: 10.1038/leu.2010.268]
- 9 Giallongo C, La Cava P, Tibullo D, Barbagallo I, Parrinello N, Cupri A, Stagno F, Consoli C, Chianza A, Palumbo GA, Di Raimondo F. SPARC expression in CML is associated to imatinib treatment and to inhibition of leukemia cell proliferation. *BMC Cancer* 2013; 13: 60 [PMID: 23383963 DOI: 10.1186/1471-2407-13-60]
- 10 Wang Q, Gao Y, Tang Y, Ma L, Zhao M, Wang X. Prognostic significance of RIN1 gene expression in human non-small cell lung cancer. *Acta Histochem* 2012; 114: 463-468 [PMID: 21925717 DOI: 10.1016/j.acthis.2011.08.008]
- 11 谷小虎, 邢晓静, 胡劲杨. RIN过表达对人胃癌细胞MKN28增殖的影响研究. *肿瘤学杂志* 2013; 19: 825-831
- 12 Hu G, Chung YL, Glover T, Valentine V, Look AT, Fearon ER. Characterization of human homologs of the *Drosophila* seven in absentia (sina) gene. *Genomics* 1997; 46: 103-111 [PMID: 9403064 DOI: 10.1006/geno.1997.4997]
- 13 House CM, Möller A, Bowtell DD. Siah proteins: novel drug targets in the Ras and hypoxia pathways. *Cancer Res* 2009; 69: 8835-8838 [PMID: 19920190 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-09-1676]
- 14 Ahmed AU, Schmidt RL, Park CH, Reed NR, Hesse SE, Thomas CF, Molina JR, Deschamps C, Yang P, Aubry MC, Tang AH. Effect of disrupting seven-in-absentia homolog 2 function on lung cancer cell growth. *J Natl Cancer Inst* 2008; 100: 1606-1629 [PMID: 19001609 DOI: 10.1093/jnci/djn365]
- 15 孟媛, 董经宇, 甄娟, 宋敏, 李柏林. SIAH2与P-ERK在乳腺癌中的表达及其临床意义. *中国组织化学与细胞化学杂志* 2011; 20: 220-226
- 16 吴珏堃, 唐勇, 邱万寿. SIAH2在乳腺癌及癌旁组织中的差异表达及其临床意义. *岭南现代临床外科* 2012; 12: 403-406

## ■同行评价

本文选题新颖并具有科学性, 内容客观, 实验方法成熟, 观点新颖, 具有一定的科学意义.

编辑 郭鹏 电编 闫晋利



# 血清sCD25测定在肝细胞癌诊断中的意义

郭慧敏, 李建生, 张金平, 李东颖, 李会芬

## ■背景资料

sCD25产生于白介素-2(interleukin-2, IL-2)受体的膜相关 $\alpha$ 亚基的水解释放。当sCD25与 $\beta$ 、 $\gamma$ 链共同表达于T细胞膜表面时, 就组成了具有高亲和力的IL-2受体, 与相应配体结合后引起T细胞的活化和增殖。研究表明sCD25作为一种免疫因子, 是肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)免疫抑制系统的一部分, 有望作为HCC的标志物。

郭慧敏, 李建生, 张金平, 李东颖, 李会芬, 郑州大学第一附属医院消化内科 河南省高等学校临床医学重点学科开放实验室 河南省郑州市 450052

郭慧敏, 在读硕士, 主要从事消化系统疾病的研究。

作者贡献分布: 此课题由李建生、张金平及郭慧敏设计; 研究过程由郭慧敏与李会芬操作完成; 研究所用试剂及分析工具由李建生提供; 数据分析由李东颖与李会芬完成; 本论文写作由郭慧敏完成; 李建生审核。

通讯作者: 李建生, 教授, 主任医师, 450052, 河南省郑州市二七区建设东路1号, 郑州大学第一附属医院消化内科, 河南省高等学校临床医学重点学科开放实验室。lijiansheng@medmail.com.cn 电话: 0371-66862052

收稿日期: 2014-09-02 修回日期: 2014-10-13

接受日期: 2014-10-16 在线出版日期: 2014-12-08

## Significance of serum sCD25 level in diagnosis of hepatocellular carcinoma

Hui-Min Guo, Jian-Sheng Li, Jin-Ping Zhang, Dong-Ying Li, Hui-Fen Li

Hui-Min Guo, Jian-Sheng Li, Jin-Ping Zhang, Dong-Ying Li, Hui-Fen Li, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, Henan Province, China

Correspondence to: Jian-Sheng Li, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, 1 Jianshe East Road, Erqi District, Zhengzhou 450052, Henan Province, China. lijiansheng@medmail.com.cn

Received: 2014-09-02 Revised: 2014-10-13

Accepted: 2014-10-16 Published online: 2014-12-08

## Abstract

**AIM:** To explore the significance of serum sCD25 level in the diagnosis of hepatocellular carcinoma (HCC).

**METHODS:** A total of 160 subjects, including 40 patients with HCC, 40 patients with liver cirrhosis, 40 patients with chronic hepatitis B, and 40 healthy controls, were measured for serum sCD25 levels by enzyme-linked immuno sorbent assay (ELISA).

**RESULTS:** Serum sCD25 level in the HCC group (mean, 9641.23 pg/mL) was significantly higher than those in the cirrhosis group, chronic hepatitis B group and healthy control group ( $P < 0.05$ ). Serum sCD25 level demonstrated a better

sensitivity than alpha fetal protein (AFP) in the diagnosis of HCC.

**CONCLUSION:** Serum sCD25 level is effective in the detection of early HCC, and it may serve as a novel predictive marker of HCC to distinguish advanced cirrhosis from early HCC.

© 2014 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

**Key Words:** sCD25; HCC; Liver cirrhosis; Chronic hepatitis B

Guo HM, Li JS, Zhang JP, Li DY, Li HF. Significance of serum sCD25 level in diagnosis of hepatocellular carcinoma. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(34): 5344-5349 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/5344.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i34.5344>

## 摘要

**目的:** 探讨血清sCD25水平在肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)诊断中的意义。

**方法:** 本实验包括160例研究对象: 40例HCC患者; 40例肝硬化患者; 40例慢性乙型病毒性肝炎(chronic hepatitis B, CHB)患者, 40例健康志愿者。通过酶联免疫吸附方法(ELISA)测定每一受检者血清中sCD25水平。

**结果:** HCC组血清sCD25水平(平均值 = 9641.23 pg/mL)显著高于肝硬化组、CHB组及健康对照组( $P < 0.05$ )。在HCC的诊断中, sCD25比甲胎蛋白(alpha fetal protein, AFP)显示出更好的敏感性。

**结论:** 本实验表明, 在早期HCC的检测中sCD25(95%CI: 7584.47-11697.99 pg/mL)比AFP敏感性更高。有望作为HCC发生的一个新的预测指标并有可能用来区分早期HCC与晚期肝硬化。这正是国际社会目前研究的热点。

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有。

**关键词:** sCD25; 肝细胞癌; 肝硬化; 慢性乙型病

## ■同行评议者

姜春明, 教授, 大连医科大学附属第二医院消化科

## 病毒性肝炎

**核心提示:** 肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)患者血清sCD25水平明显升高, 且在早期HCC的检测中sCD25显示出较高的敏感性, 提示其有望作为早期HCC检测的标志物, 但其具体机制有待进一步研究。

郭慧敏, 李建生, 张金平, 李东颖, 李会芬. 血清sCD25测定在肝细胞癌诊断中的意义. 世界华人消化杂志 2014; 22(34): 5344-5349 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/5344.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v22.i34.5344>

## 0 引言

肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是世界范围内肿瘤相关死亡的主要原因之一, 因此导致的经济、社会负担日益加重. 原发性肝细胞癌通常作为慢性肝脏疾病, 尤其是肝硬化的并发症出现. HCC的主要危险因素有: 乙型肝炎、丙型肝炎病毒感染, 酒精性肝病、非酒精性脂肪性肝病、自身免疫性肝病等. 世界范围内, 乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染占到HCC发病原因的50%, 尤其是在发展中国家<sup>[1]</sup>. 肝硬化患者最常见的结局是发展为HCC<sup>[2]</sup>. 早期发现HCC能明显改善预后<sup>[3]</sup>. 然而, 高危患者发展成HCC的危险因素是多种多样的, 因此HCC的早期检测依旧是医学界的一个具有挑战性的难题. 目前, HCC的筛查主要包括血清学和放射学两个方面<sup>[4]</sup>. 在血清学检查中甲胎蛋白(alpha fetal protein, AFP)应用最为广泛, 然而因其敏感性较差<sup>[5]</sup>, 以其作为HCC筛查指标结果并不令人满意. 这也解释了美国肝病研究学会(American Association for the Study of Liver Diseases, AASLD)的指南中尝试不再将AFP作为HCC筛查内容<sup>[6]</sup>. 因此寻找早期HCC检测的血清学指标意义重大<sup>[7]</sup>.

免疫系统拥有多种防御机制来抵制肿瘤的发生. 但是, 肿瘤的一个重要特征是破坏这些防御机制, 最终逃脱肿瘤免疫机制<sup>[8]</sup>. 研究<sup>[9]</sup>表明sCD25作为一种免疫因子, 是HCC免疫抑制系统的一部分, 有望作为HCC的标志物. sCD25产生于白介素-2(interleukin-2, IL-2)受体的膜相关 $\alpha$ 亚基的水解释放. 当sCD25与 $\beta$ 、 $\gamma$ 链共同表达于T细胞膜表面时, 就组成了具有高亲和力的IL-2受体, 与相应配体结合后引起T细胞的活化和增殖. 有研究<sup>[10]</sup>表明, 在血液系统恶性肿瘤、头颈部肿瘤、肺癌及食管癌中血清sCD25水平明显

升高, 且与肿瘤负荷具有明显的相关性. 但国内目前尚无关于HCC患者血清sCD25水平的研究.

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 本研究包含160例研究对象, 分为4组: 第1组为HCC组, 包含40例研究对象(平均年龄: 56.2岁 $\pm$ 10.99岁, 男:女 = 2.6:1.0); 第2组为肝硬化组, 包含40例研究对象(平均年龄: 51.98岁 $\pm$ 9.01岁, 男:女 = 2.3:1.0); 第3组为慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)组, 包含40例研究对象(平均年龄: 33.55岁 $\pm$ 10.70岁, 男:女 = 5.7:1.0), 不包括丙型肝炎病毒及人类免疫缺陷病毒的混合感染; 第4组包含40例健康对照(平均年龄: 53.63岁 $\pm$ 14.04岁, 男:女 = 0.9:1.0), 此组不包括类风湿关节炎患者、酗酒、自免肝及急性感染或其他恶性肿瘤. 本实验经郑州大学伦理委员会审核通过. 所有研究对象均于实验前给以知情同意并签署同意书.

### 1.2 方法

**1.2.1 诊断:** HCC的诊断基于AFP水平升高、组织学证实或经两种以上影像学证实[(彩超、计算机断层扫描(computed tomography, CT)或核磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)]; 肝硬化的诊断依据临床、生化、彩超或组织学标准.

**1.2.2 sCD25水平检测:** 血浆标本经收集并离心后储存于-80℃, 实验时给以解冻. 根据使用说明书, 使用ELISA板[卡迈舒(上海)生物科技有限公司]测定每一个受试者血清中sCD25水平.

**统计学处理** 本实验采用SPSS17.0进行统计学分析. 依据具体情况使用中位数、全距、均数、标准差、标准误差来描述. 分类数据用Fisher's exact test或 $\chi^2$ 检验来检测. 连续数据用ANOVA检验. 3组之间sCD25水平与临床特征之间的比较用K-W检验和非参数t检验. 通过ROC曲线找到AFP及sCD25的最佳工作点进而比较两者的诊断价值.  $P < 0.05$ 为差异有统计学意义.

## 2 结果

**2.1 研究对象的一般特征** 本研究中大多数的HCC患者为男性, HBV感染占HCC及肝硬化病原学的绝大多数. 各组在体质量指数、糖尿病患病率、吸烟习惯之间无明显差异( $P > 0.05$ ). HCC组与肝硬化组在年龄、性别、体质量指数、居住地、感染类型、吸烟习惯及腹水有无之间差异无统计学意义( $P > 0.05$ ). 各组之间在肝功能

### ■研究前沿

通过ELISA测定HCC、肝硬化、慢乙型肝炎及健康对照者血清sCD25水平, 并结合患者临床病理资料进行分析, 探讨其在HCC中的表达情况及其意义.

## ■相关报道

Cabrera等研究表明在多种肿瘤中sCD25水平升高与肿瘤侵犯、浸润及转移有关,但有关其在HCC中的表达情况研究较少。

表 1 研究对象的一般资料及相关生化指标 ( $n = 40$ )

变量	HCC组	LC组	CHB组	HC组	$P^1$ 值	$P^2$ 值
年龄(岁)	56.2 ± 10.99	51.98 ± 9.01	33.55 ± 10.70	53.63 ± 14.04	0.000	0.097
性别 $n$ (%)					0.003	0.805
男	29(72.5)	28(70.0)	34(85.0)	19(47.5)		
女	11(27.5)	12(30.0)	6(15.0)	21(52.5)		
BMI(kg/m <sup>2</sup> )	22.51 ± 3.11	22.83 ± 2.92	23.50 ± 2.72	21.70 ± 3.28	0.065	0.644
居住地 $n$ (%)					0.012	0.639
城市	13(32.5)	15(37.5)	27(67.5)	8(20.0)		
农村	27(67.5)	25(62.5)	13(32.5)	32(20.0)		
吸烟习惯 $n$ (%)					0.196	0.284
吸烟	11(27.5)	7(17.5)	4(10.0)	10(25.0)		
不吸烟	29(72.5)	33(82.5)	36(90.0)	30(75.0)		
糖尿病 $n$ (%)					0.229	0.136
糖尿病	6(15.0)	2(5.0)	1(2.5)	3(7.5)		
非糖尿病	34(85.0)	38(95.0)	39(97.5)	37(97.5)		
感染类型 $n$ (%)					0.000	0.017
HBV	39(95.0)	31(77.5)	40(100.0)	0(0.0)		
HCV	1(2.5)	9(22.5)	0(0.0)	0(0.0)		
HCV和HBV	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)		
无	1(2.5)	0(0.0)	0(0.0)	40(100.0)		
腹水 $n$ (%)					0.000	0.260
有	15(37.5)	20(50.0)	0(0.0)	0(0.0)		
无	25(62.5)	20(50.0)	40(100.0)	40(100.0)		
ALT(U/mL)	45.70 ± 34.96	41.10 ± 32.03	155.02 ± 179.77	16.20 ± 8.97	0.000	0.825
AST(U/mL)	64.55 ± 43.68	48.60 ± 35.31	90.40 ± 103.95	17.83 ± 5.66	0.000	0.230
AST/ALT(%)	1.77 ± 1.12	1.33 ± 0.51	0.78 ± 0.44	1.27 ± 0.41	0.000	0.005
ALP(IU/L)	118.64 ± 59.82	98.36 ± 40.21	84.73 ± 36.94	69.65 ± 19.11	0.000	0.031
GGT(IU/L)	162.16 ± 185.59	61.48 ± 63.80	64.93 ± 48.74	18.98 ± 18.52	0.000	0.000
TBIL(mg/mL)	36.48 ± 59.29	26.84 ± 28.96	27.45 ± 63.25	11.46 ± 5.03	0.108	0.348
TP(g/L)	64.63 ± 8.85	64.62 ± 7.78	70.14 ± 6.77	60.91 ± 5.43	0.001	0.996
ALB(g/L)	35.02 ± 4.92	34.75 ± 5.59	41.88 ± 5.61	39.73 ± 6.35	0.000	0.829
AFP(ng/mL)	340.39 ± 477.22	22.87 ± 73.03	14.76 ± 35.86	2.86 ± 1.63	0.000	0.000
sCD25(pg/mL)	9641.23 ± 6431.09	3746.34 ± 2111.76	2724.64 ± 1520.13	1427.23 ± 709.03	0.000	0.000

$P^1$ : 所有研究组之间的概率;  $P^2$ : HCC组与LC组之间的概率。HCC: 肝细胞癌; LC: 肝硬化; CHB: 慢性乙型肝炎; HC: 健康对照; BMI: 体质量指数; HBV: 乙型病毒性肝炎; HCV: 丙型病毒性肝炎; ALT: 谷丙转氨酶; AST: 谷草转氨酶; ALP: 碱性磷酸酶; GGT: 谷氨酰转肽酶; TBIL: 总胆红素; TP: 总蛋白; ALB: 白蛋白; AFP: 甲胎蛋白。

及肿瘤标志物之间差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。HCC组与CHB组在年龄上差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),但这种差异是符合逻辑的,因为HCC大多是慢性肝炎及肝硬化的长期并发症<sup>[11]</sup>(表1)。

2.2 肝硬化组与HCC组血清sCD25水平与生化指标相关性分析 对HCC组及肝硬化组血清sCD25水平与生化指标之间相关性的研究表明,除了在HCC组sCD25水平与体质量指数(body mass index, BMI)及白蛋白水平之间存在微弱相关外,与其他生化之间无明显相关性(表2)。

2.3 各研究组血清sCD25水平 HCC患者血清

sCD25水平(均值 = 9641.23 pg/mL)显著高于肝硬化组(均值 = 3746.34 pg/mL,  $P < 0.05$ )、CHB组(均值 = 2724.64 pg/mL,  $P < 0.05$ )及健康对照组(均值 = 1427.23 pg/mL,  $P < 0.05$ )(图1)。

2.4 通过ROC曲线评估HCC组与肝硬化组 早期HCC(巴塞罗那分级A级)与肝硬化组相比较时,sCD25曲线下面积(0.844, 95%CI: 0.734-0.954)大于AFP曲线下面积(0.737, 95%CI: 0.609-0.864),二者联合使得曲线下面积增加为(0.911, 95%CI: 0.825-0.997)(图2A)。HCC组与肝硬化组比较时sCD25曲线下面积(0.847, 95%CI: 0.756-0.939)、

表 2 肝硬化组与HCC组血清sCD25水平与生化指标相关性分析

参数	HCC组		肝硬化组	
	相关系数( <i>r</i> )	<i>P</i> 值	相关系数( <i>r</i> )	<i>P</i> 值
年龄	-0.357	0.024	-0.065	0.689
BMI	0.444	0.004	0.061	0.710
随机血糖	-0.129	0.429	-0.171	0.290
ALT	0.123	0.450	-0.026	0.873
AST	0.283	0.077	-0.099	0.544
AST/ALT	0.118	0.470	0.066	0.685
ALP	-0.162	0.319	0.055	0.736
GGT	0.017	0.916	-0.064	0.693
AFP	-0.169	0.296	-0.036	0.825
TBIL	0.042	0.799	-0.70	0.668
TP	0.059	0.716	-0.072	0.658
ALB	0.320	0.044	0.050	0.759

HCC: 肝细胞癌; BMI: 体质指数; ALT: 谷丙转氨酶; AST: 谷草转氨酶; ALP: 碱性磷酸酶; GGT: 谷氨酰转肽酶; AFP: 甲胎蛋白; TBIL: 总胆红素; TP: 总蛋白; ALB: 白蛋白。

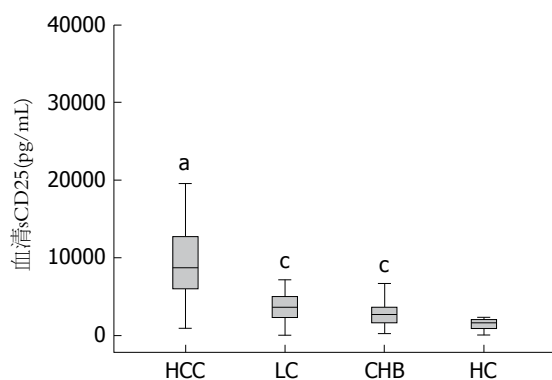


图 1 各组血清sCD25水平. HCC组血清sCD25水平显著高于肝硬化组、慢性乙型肝炎组及健康对照组. <sup>a</sup>*P*<0.05 vs HC; <sup>c</sup>*P*<0.05 vs HCC. HCC: 肝细胞癌; LC: 肝硬化; CHB: 慢性乙型肝炎; HC: 健康对照。

AFP曲线下面积(0.808, 95%CI: 0.714-0.903)均有所增加, 二者联合使得曲线下面积进一步增加(0.919, 95%CI: 0.850-0.989)(图2B). 当HBV相关HCC与HBV相关肝硬化组相比较时, sCD25曲线下面积(0.835, 95%CI: 0.736-0.934), AFP曲线下面积(0.814, 95%CI: 0.715-0.913), 二者联合曲线下面积(0.911, 95%CI: 0.834-0.987)(图2C).

2.5 血清sCD25、AFP检测HCC的敏感度 在HCC的检测中, sCD25比AFP敏感性更高, AFP最佳工作点处(39.29 ng/mL)敏感度为60%, sCD25最佳工作点处(5815.96 pg/mL)敏感度为80%, 二者联合后, 敏感度提升至90%. 对于早期HCC患者而言, sCD25敏感度提升至80%, AFP敏感度却明显

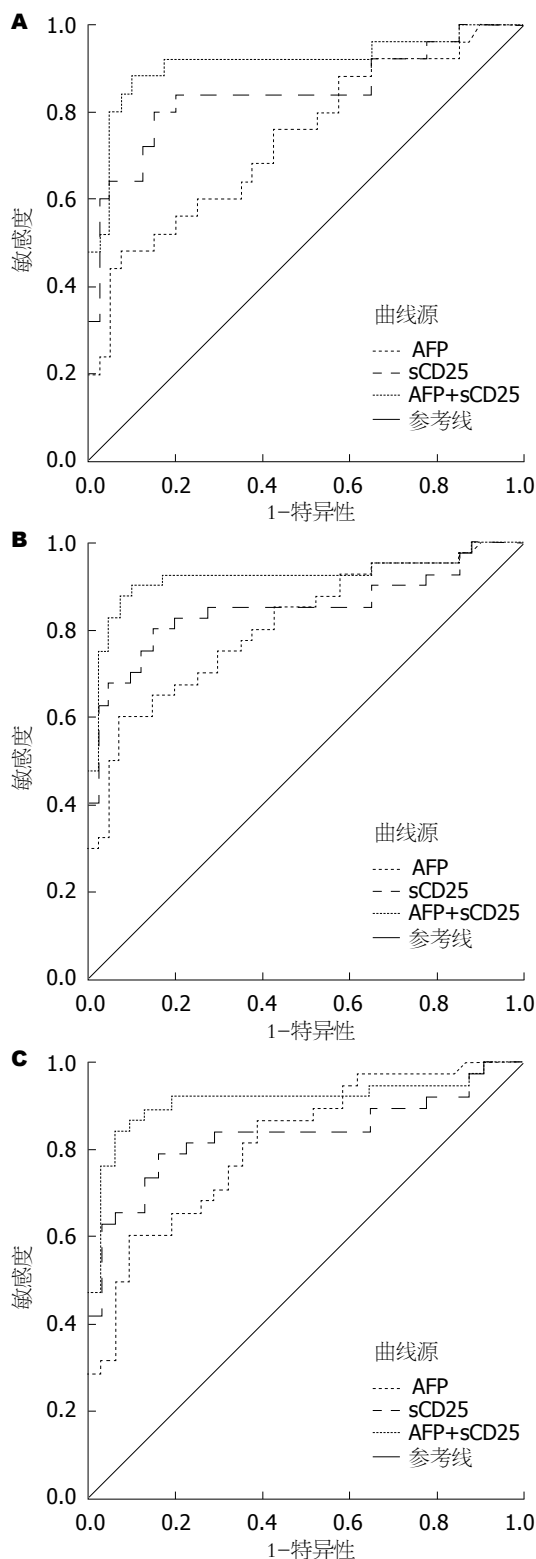


图 2 通过ROC曲线评估HCC组与肝硬化组. A: 肝硬化与早期HCC相比较; B: 所有的肝硬化与所有的HCC比较; C: HBV相关肝硬化与HBV-HCC相比较. HCC: 肝细胞癌; AFP: 甲胎蛋白; HBV: 乙型肝炎病毒。

降低48%, 二者联合后敏感度进一步提升88%. 在HBV相关HCC的检测中, sCD25仍保持较高敏感度78.9%, AFP敏感度仍较低60.5%, 二者于回

#### ■创新盘点

本实验对HCC、肝硬化及健康对照组血清中sCD25水平进行检测, 结果表明, HCC组血清sCD25水平明显升高, 早期HCC患者sCD25水平亦明显升高, 提示其有望作为肝硬化患者早期HCC监测的新的标志物。

### ■应用要点

对于血清中sCD25浓度的监测有可能发现早期HCC, 进一步关于sCD25浓度与肿瘤分期的研究有望指导预后, 并有可能作为一个新的肿瘤靶向治疗的靶点。

归模型联合后敏感度提升至84.2%。

### 3 讨论

HCC是世界范围内最常见的六大肿瘤之一, 占肿瘤相关死亡第3位, 每年有5000000人死于HCC<sup>[12]</sup>。最近的一项研究<sup>[13]</sup>表明美国在1975-2005年之间HCC的发病率提高了3倍。在我国, HCC的发病率在近十年内提升了3倍, 这主要是由于持续增长的HBV感染。HCC死亡率高与早期诊断率较低有关, 患者通常在确诊后的几个月内死亡。目前, HCC的早期诊断成为HCC患者管理的重要一步。现有的影像学手段在HCC发展到一定阶段才能诊断。大多数情况下临床医生把AFP作为影像学检查之外的一种评估HCC常用及可行的办法。然而, 因为其较低的敏感性及特异性, AFP并不能作为早期肝癌诊断、预防及治疗的一个完全值得信赖的标志物<sup>[14]</sup>。肝组织活检通常被认为是一种侵入性的检查手段, 具有一定的风险, 且难以被患者接受。因此, 寻找能有效诊断的生化指标意义重大<sup>[15]</sup>。

理想的肝脏肿瘤标志物应具有很高的敏感性及特异性并且在肝硬化患者中检测不大。他应当具备以下优点: 易于获得、易于测量、微创、廉价、精确、易于被患者及医生接受<sup>[16]</sup>。

本研究的目的在于发现可用于肝硬化患者HCC监测的新的标志物。肿瘤的发生和发展与固有免疫系统的激活密切相关, 表现为IL-2受体的过表达及循环中脱落的可溶性IL-2受体 $\alpha$ 亚基的增加。研究<sup>[10,17]</sup>证明, 多种肿瘤中sCD25水平升高与肿瘤的侵袭、进展及转移有关。

本研究发现HCC组血清sCD25水平明显高于肝硬化组及正常对照组。当截断值为5815.96 pg/mL时, 血清sCD25监测HCC发生的敏感性为80%左右。而且, sCD25在早期HCC的监测中依旧保持较高的敏感性80%。在HCC发生的监测中, 尤其是在早期HCC的诊断中, sCD25比AFP显示出更高的敏感性。本研究中sCD25在区分HCC和肝硬化及CHB上显示出较高的敏感性78.9%。二者联合进一步提高了HCC诊断的敏感性和特异性(84.2%, 93.5%), 提示二者在HCC诊断中相互补充。肿瘤监视的重要一步是发现亚临床肿瘤, 因此, 可以考虑把sCD25作为一种补充诊断的标志物, 有望通过这种方法提高对肿瘤早期检测的能力。

本实验表明sCD25水平与慢性肝脏疾病不同阶段具有明显相关性, 暗示他有可能作为

HCC预后的一个预测因素。进一步的关于sCD25水平在随访患者中浓度变化的研究, 有望为sCD25作为早期HCC检测提供进一步依据。

目前, 我们缺乏有效的用于早期HCC诊断的血清学指标。本研究表明, sCD25能明显区别HCC患者及肝硬化患者, 并且比AFP更有效的检测HCC的发生。sCD25较高的敏感性暗示其有望作为早期HCC的血清学指标。为进一步描述sCD25在早期HCC检测中的应用, 需要大规模的纵向及确认实验。

### 4 参考文献

- 1 Sanyal AJ, Yoon SK, Lencioni R. The etiology of hepatocellular carcinoma and consequences for treatment. *Oncologist* 2010; 15 Suppl 4: 14-22 [PMID: 21115577 DOI: 10.1634/theoncologist.2010-S4-14]
- 2 Fattovich G, Stroffolini T, Zagni I, Donato F. Hepatocellular carcinoma in cirrhosis: incidence and risk factors. *Gastroenterology* 2004; 127: S35-S50 [PMID: 15508101 DOI: 10.1053/j.gastro.2004.09.014]
- 3 Wong LL, Limm WM, Severino R, Wong LM. Improved survival with screening for hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl* 2000; 6: 320-325 [PMID: 10827233 DOI: 10.1053/lv.2000.4875]
- 4 Daniele B, Bencivenga A, Megna AS, Tinessa V. Alpha-fetoprotein and ultrasonography screening for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2004; 127: S108-S112 [PMID: 15508073 DOI: 10.1053/j.gastro.2004.09.023]
- 5 Sherman M. Current status of alpha-fetoprotein testing. *Gastroenterol Hepatol (N Y)* 2011; 7: 113-114 [PMID: 21475418]
- 6 He XX, Li Y, Ren HP, Tian DA, Lin JS. [2010 guideline for the management of hepatocellular carcinoma recommended by the American Association for the Study of Liver Diseases]. *Zhonghua Ganzhangbing Zazhi* 2011; 19: 249-250 [PMID: 21805732]
- 7 Villanueva A, Minguez B, Forner A, Reig M, Llovet JM. Hepatocellular carcinoma: novel molecular approaches for diagnosis, prognosis, and therapy. *Annu Rev Med* 2010; 61: 317-328 [PMID: 20059340 DOI: 10.1146/annurev.med.080608.100623]
- 8 Nakamoto Y, Guidotti LG, Kuhlen CV, Fowler P, Chisari FV. Immune pathogenesis of hepatocellular carcinoma. *J Exp Med* 1998; 188: 341-350 [PMID: 9670046 DOI: 10.1084/jem.188.2.341]
- 9 Cacalano NA, Johnston JA. Interleukin-2 signaling and inherited immunodeficiency. *Am J Hum Genet* 1999; 65: 287-293 [PMID: 10417270 DOI: 10.1086/302518]
- 10 Cabrera R, Ararat M, Cao M, Xu Y, Wasserfall C, Atkinson MA, Liu C, Nelson DR. Hepatocellular carcinoma immunopathogenesis: clinical evidence for global T cell defects and an immunomodulatory role for soluble CD25 (sCD25). *Dig Dis Sci* 2010; 55: 484-495 [PMID: 19714465 DOI: 10.1007/s10620-009-0955-5]
- 11 Ueno Y, Sollano JD, Farrell GC. Prevention of hepatocellular carcinoma complicating chronic hepatitis C. *J Gastroenterol Hepatol* 2009; 24: 531-536 [PMID: 19368633 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2009.05814.x]
- 12 Venook AP, Papandreou C, Furuse J, de Guevara

### ■名词解释

sCD25: 即可溶性IL-2受体的膜相关 $\alpha$ 亚基, IL-2R由 $\alpha$ 、 $\beta$ 、 $\gamma$ 三个亚基组成, 与相应配体结合激活T细胞, 后 $\alpha$ 亚基脱落于循环中即sCD25。

- LL. The incidence and epidemiology of hepatocellular carcinoma: a global and regional perspective. *Oncologist* 2010; 15 Suppl 4: 5-13 [PMID: 21115576 DOI: 10.1634/theoncologist.2010-S4-05]
- 13 Stefaniuk P, Cianciara J, Wiercinska-Drapalo A. Present and future possibilities for early diagnosis of hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2010; 16: 418-424 [PMID: 20101765 DOI: 10.3748/wjg.v16.i4.418]
- 14 Marrero JA, Feng Z, Wang Y, Nguyen MH, Befeler AS, Roberts LR, Reddy KR, Harnois D, Llovet JM, Normolle D, Dalhgren J, Chia D, Lok AS, Wagner PD, Srivastava S, Schwartz M. Alpha-fetoprotein, des-gamma carboxyprothrombin, and lectin-bound alpha-fetoprotein in early hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2009; 137: 110-118 [PMID: 19362088 DOI: 10.1053/j.gastro.2009.04.005]
- 15 Makuuchi M, Kokudo N, Arii S, Futagawa S, Kaneko S, Kawasaki S, Matsuyama Y, Okazaki M, Okita K, Omata M, Saida Y, Takayama T, Yamaoka Y. Development of evidence-based clinical guidelines for the diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma in Japan. *Hepatol Res* 2008; 38: 37-51 [PMID: 18039202 DOI: 10.1111/j.1872-034X.2007.00216.x]
- 16 Mendy M, Walton R. Molecular pathogenesis and early detection of hepatocellular carcinoma-perspectives from West Africa. *Cancer Lett* 2009; 286: 44-51 [PMID: 19523756 DOI: 10.1016/j.canlet.2009.04.039]
- 17 Bien E, Balcerska A. Serum soluble interleukin 2 receptor alpha in human cancer of adults and children: a review. *Biomarkers* 2008; 13: 1-26 [PMID: 17906988 DOI: 10.1080/13547500701674063]

■同行评价  
本文设计简单实用, 具有实际意义.

编辑 韦元涛 电编 闫晋利



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》栏目设置

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

# 鼻胆管在胆总管结石内镜逆行胰胆管造影术取石后复发中的预防作用

刘 驰, 宋 展

## ■背景资料

胆总管结石在临床中具有较高的发病率, 而经内镜逆行胰胆管造影术(endoscopic retrograde cholangiopancreatography, ERCP)在该病治疗中具有重要的作用, 且创伤性小, 降低相关并发症。同时, 临床中应用ERCP在内镜下放置鼻胆管, 进行胆总管结石取石治疗, 并且具有较好的应用效果。

刘驰, 宋展, 南阳市中心医院普外科 河南省南阳市 473000  
刘驰, 副主任医师, 主要从事肝胆胰脾胃肠的研究。

作者贡献分布: 此文主要由刘驰完成; 此课题由刘驰设计; 研究过程由刘驰与宋展操作完成; 数据分析由刘驰完成; 本论文写作由刘驰与宋展共同完成。

通讯作者: 刘驰, 副主任医师, 473000, 河南省南阳市工农路312号, 南阳市中心医院普外科. g\_c Liu@126.com

电话: 0377-61660103

收稿日期: 2014-08-21 修回日期: 2014-09-28

接受日期: 2014-10-16 在线出版日期: 2014-12-08

## Use of nasobiliary tube for prevention of stone recurrence after endoscopic retrograde cholangiopancreatography for common bile duct stones

Chi Liu, Zhan Song

Chi Liu, Zhan Song, Department of General Surgery, Nanyang Central Hospital, Nanyang 473000, Henan Province, China

Correspondence to: Chi Liu, Associate Chief Physician, Department of General Surgery, Nanyang Central Hospital, 312 Gongnong Road, Nanyang 473000, Henan Province, China. g\_c Liu@126.com

Received: 2014-08-21 Revised: 2014-09-28

Accepted: 2014-10-16 Published online: 2014-12-08

## Abstract

**AIM:** To assess the preventive effect of nasobiliary tube usage on stone recurrence after endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) for common bile duct stones.

**METHODS:** Ninety-two patients with common bile duct stones who underwent ERCP at our hospital from February 2011 to June 2013 were randomly divided into two groups: a nasobiliary tube group and a control group. ERCP complications and recurrence were compared between the two groups.

**RESULTS:** The patient's gender, age, number of stones, and stone size were not significantly different between the two group ( $P > 0.05$ ). The rates of cholangitis (2.2% vs 6.5%,  $P < 0.05$ ), pancreatitis (6.5% vs 23.9%,  $P < 0.05$ ), hyperamylas-

emia (13.0% vs 19.6%,  $P < 0.05$ ), and recurrence (10.9% vs 34.8%,  $P < 0.05$ ) were significantly lower in the nasobiliary tube group than in the control group.

**CONCLUSION:** Nasobiliary tube use can effectively reduce stone recurrence after ERCP for common bile duct stones.

© 2014 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

**Key Words:** Nasobiliary; Choledocholithiasis; Endoscopic retrograde cholangiopancreatography; Relapse; Preventive role

Liu C, Song Z. Use of nasobiliary tube for prevention of stone recurrence after endoscopic retrograde cholangiopancreatography for common bile duct stones. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(34): 5350-5353  
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/5350.asp>  
DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i34.5350>

## 摘要

**目的:** 分析鼻胆管在胆总管结石内镜逆行胰胆管造影术(endoscopic retrograde cholangiopancreatography, ERCP)取石后复发中的预防作用。

**方法:** 选取2011-02/2013-06在南阳市中心医院接受ERCP的92例患者, 随机分为鼻胆管组 and 对照组, 比较两组ERCP结果、并发症及复发率。

**结果:** 两组患者的性别、年龄、结石数量、结石大小等ERCP结果资料差异不明显, 无统计学意义( $P > 0.05$ )。鼻胆管组的胆管炎发生率为2.2%, 胰腺炎发生率为6.5%, 高淀粉酶血症发生率为13.0%, 复发率为10.9%; 对照组的胆管炎发生率为6.5%, 胰腺炎发生率为23.9%, 高淀粉酶血症发生率为19.6%, 复发率为34.8%, 以上差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。

**结论:** 鼻胆管能够有效降低胆总管结石ERCP取石后的复发率。

## ■同行评议者

陈进宏, 副主任医师, 复旦大学附属华山医院普外科

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有。

**关键词:** 鼻胆管; 胆总管结石; 内镜逆行胰胆管造影术; 复发; 预防作用

**核心提示:** 胆总管结石内镜逆行胰胆管造影术(endoscopic retrograde cholangio-pancreatography)后留置鼻胆管能够有效防止胆管堵塞, 避免胆汁淤积引起胆管感染及胰腺损伤, 从而降低结石复发率, 对患者的治疗具有重要的指导意义。

刘驰, 宋展. 鼻胆管在胆总管结石内镜逆行胰胆管造影术取石后复发中的预防作用. 世界华人消化杂志 2014; 22(34): 5350-5353 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/5350.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v22.i34.5350>

## 0 引言

胆总管结石多发生于胆总管下端, 分为原发性和继发性, 主要表现为腹痛、发热及黄疸。原发性胆总管结石多与胆道感染密切相关。经内镜逆行胰胆管造影术(endoscopic retrograde cholangio-pancreatography, ERCP)早在20世纪60年代已经出现<sup>[1]</sup>, 由于其创伤性小<sup>[2]</sup>, 无需开刀, 并发症相对于其他外科手术更少, 在临床上取得了良好成效, 已成为当今治疗胆总管结石的首选术式<sup>[3]</sup>。临床上还可通过ERCP在内镜下放置鼻胆管, 进行胆总管结石取石治疗。本研究选取2011-02/2013-06在南阳市中心医院接受ERCP的92例患者, 比较两组患者的ERCP结果、并发症及复发率, 分析鼻胆管在胆总管结石ERCP取石后复发中的预防作用。

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 选取2011-02/2013-06在南阳市中心医院接受ERCP的92例患者, 随机分为鼻胆管组和对照组。鼻胆管组46例, 其中男25例, 女21例; 平均年龄62.3岁±14.1岁。对照组46例, 其中男26例, 女20例; 平均年龄63.0岁±14.7岁。患者的年龄、性别等一般资料差异无统计学意义( $P>0.05$ ), 具有可比性。入选标准: (1)年龄在18-75岁之间; (2)接受ERCP手术取石后, 手术当时进行气囊清扫, 证实无明显结石, 1 wk后进行胆总管造影及磁共振胰胆管成像复查, 确认无结石残留; (3)ERCP术中无严重出血或穿孔。病例排除: (1)既往有ERCP或其他胆管手术史; (2)存在原发性胆汁淤积性肝硬化、硬化性胆管炎等胆管狭窄疾病; (3)肝内胆管结石患者; (4)术前存在胆管炎、胰腺炎及高淀粉酶血症表现; (5)

不能耐受ERCP手术、依从性差者。

### 1.2 方法

**1.2.1 手术方式:** 所有患者术前行B超、计算机断层扫描(computed tomography, CT)、磁共振胰胆管成像, 了解结石的位置、数量等情况。行咽部麻醉, 将十二指肠镜插至十二指肠降端内侧, 选择性插管至胆总管, 行胆管造影, 进一步确定结石位置及数量。根据患者结石的具体情况确定乳头切开大小及手术方式。术后进行常规抗感染处理, 适当给予抗生素或补液<sup>[4]</sup>。鼻胆管组在ERCP手术完成后1 wk内常规留置鼻胆管。鼻胆管外接口行常规消毒处理, 3次/d。经鼻胆管外接口向胆道高压注射与胆管体积大致相同的无菌生理盐水, 反复操作直至回抽液中无细小结石存在, 持续进行7 d。

**1.2.2 观察指标:** 胆管炎: 白细胞异常, 术后体温持续3 h高于37.5 °C, 伴有腹痛, 经临床确诊为胆管炎<sup>[5]</sup>。胰腺炎: 术后持续腹痛24 h以上, 血清淀粉酶高于正常水平3倍以上, 经临床确诊为胰腺炎<sup>[6]</sup>。高淀粉酶血症: 血清淀粉酶升高, 无其他症状。复发标准: 患者出现胆道疾病症状, 经B超、CT、磁共振胰胆管成像及ERCP确诊为结石复发。

**统计学处理** 采用SPSS15.0软件对数据进行统计学分析, 计数结果用 $\chi^2$ 检验, 计量结果用 $t$ 检验, 以 $P<0.05$ 差异具有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 两组ERCP结果比较** 两组患者的性别、年龄、结石数量、结石大小等ERCP结果资料差异不明显, 无统计学意义( $P>0.05$ )(表1)。

**2.2 两组并发症及复发率比较** 鼻胆管组的胆管炎发生率为2.2%, 胰腺炎发生率为6.5%, 高淀粉酶血症发生率为13.0%, 复发率为10.9%; 对照组的胆管炎发生率为6.5%, 胰腺炎发生率为23.9%, 高淀粉酶血症发生率为19.6%, 复发率为34.8%, 以上差异均有统计学意义( $P<0.05$ )(表2)。

## 3 讨论

ERCP是指将十二指肠镜插至十二指肠降端内侧, 进行乳头开口, 使用插管进行胆管造影<sup>[7]</sup>。鼻胆管引流术则是在此基础上建立起来的<sup>[8]</sup>。鼻胆管是一种常用的内镜胆道引流方法, 能够有效解除胆道梗阻, 减压消炎, 是一种新的胆管结石治疗手段, 研究<sup>[9]</sup>证明, ERCP联合鼻胆管引流术能够提高胆总管结石的治愈率, 比单一的胆管结石治疗手术更具优势。本研究以2011-02/2013-06在

### ■研究前沿

本研究重点对鼻胆管在胆总管结石ERCP取石后复发中的预防作用进行探究, 且研究也是具有较高的应用价值。但是, 从降低复发和并发症方面进行探讨, 从而更好的为患者的治疗提供参考。

### ■相关报道

临床中对于经ERCP治疗胆总管结石具有较好的应用效果, 且对患者的治疗应用价值高。但是, 对于降低术后复发率和并发症效果并不是很理想。而研究中ERCP手术完成后1 wk内常规留置鼻胆管治疗, 从而降低复发。

## ■创新盘点

临床研究中分析了鼻胆管在胆总管结石ERCP取石后的应用效果,并且对降低复发具有重要的作用,且对患者的治疗具有重要的意义。同时,也为患者的临床治疗提供参考。

表 1 两组ERCP结果比较 [ $n = 46, n(\%)$ ]

分组	鼻胆管组	对照组	$\chi^2$ 值	$P$ 值
性别			1.286	0.253
男	25(54.3)	26(56.5)		
女	21(45.7)	20(43.5)		
年龄(岁)	62.3 $\pm$ 14.1	63.0 $\pm$ 14.7	1.213	0.198
结石数量(个)			2.677	0.112
1-5	24(52.2)	23(50.0)		
>5	22(47.8)	23(50.0)		
结石大小(cm)			0.469	0.491
$\leq 1$	32(69.6)	29(63.0)		
>1	14(30.4)	17(37.0)		

ERCP: 内镜逆行胰胆管造影术。

表 2 两组并发症及复发率比较 [ $n(\%)$ ]

分组	鼻胆管组	对照组	$\chi^2$ 值	$P$ 值
胆管炎	1(2.2)	3(6.5)	6.462	0.013
胰腺炎	3(6.5)	11(23.9)	3.923	0.048
高淀粉酶血症	6(13.0)	9(19.6)	6.671	0.009
复发率	5(10.9)	16(34.8)	5.117	0.024

南阳市中心医院接受ERCP的92例患者为研究对象尝试在ERCP的基础上进行鼻胆管引流术,通过比较两组患者的ERCP结果、并发症及复发率,分析鼻胆管在胆总管结石ERCP取石后复发中的预防作用。

两组患者在接受ERCP手术治疗后,性别、年龄、结石数量及结石大小并无明显差异,我们在此基础上着重研究患者并发症的发生率及结石复发率。数据显示,鼻胆管组的胆管炎、胰腺炎及高淀粉酶血症等并发症的发生率远远低于对照组,结石复发率较对照组明显更低。我们认为这种差异可能由鼻胆管引流术的手术方式引起。胆管炎多由胆汁淤积引起的细菌感染造成<sup>[10]</sup>。胆管残留有结石时,胆汁会流入胰管,胆汁内的卵磷脂与胰液内的卵磷脂酶A发生作用,产生溶血卵磷脂,对胰腺造成损害。同时,胆道感染时,细菌可激活胰酶,产生活性物质,这些活性物质可将胰液中的胰酶原转为胰蛋白酶,进而引发胰腺炎。高淀粉酶血症则可能由急性胰腺炎所致。鼻胆管引流术通过无菌操作,将胆管内残留的结石引至体外,避免胆汁流动受阻造成胆汁淤积,进而引发胆管炎。同时,能够有效降低胰腺炎及高淀粉酶血症的发生率<sup>[11]</sup>。鼻胆管组的结石复发率低于对照组可能是因为,

未接受鼻胆管引流患者的十二指肠液反流或ERCP术中对十二指肠乳头括约肌造成的损伤均会引起胆汁流通受阻,造成胆道感染,进而增加结石复发率<sup>[12]</sup>。同时,接受鼻胆管引流的患者更易清除体内原存的胆道炎症和胆汁淤积。有研究<sup>[13]</sup>证明,未接受鼻胆管引流的患者胆道平滑肌不易恢复,平滑肌的异常造成胆总管呈现出一种长期扩张的状态,为胆汁淤积提供了基础,增加了结石复发的危险。鼻胆管引流能够刺激平滑肌收缩,加速恢复,有利于胆汁流通。结石复发即胆管结石重新形成,鼻胆管引流术通过直接排出体内残余结石,保持胆道畅通,从根本上预防胆管炎及胰腺炎的发生,降低结石复发率。

目前,ERCP已广泛应用于胰胆疾病的临床诊断和治疗中,但其术后并发症的发生率居高不下,其中急性胰腺炎的发生率已高达11.2%<sup>[14]</sup>。研究<sup>[15]</sup>证实,术后留置鼻胆管能够有效防止胆管堵塞,避免胆汁淤积引起胆管感染及胰腺损伤,从而降低结石复发率。临床经验表明,严格进行无菌操作能够提高鼻胆管引流术的成功率,降低并发症的发生率,帮助患者更好地恢复。我们认为,鼻胆管能够在胆总管结石ERCP取石后复发中起到良好的预防作用,值得在临床上推广。

## ■应用要点

本研究重点分析了ERCP手术完成后1 wk内常规留置鼻胆管治疗的优越性,对降低胆总管结石手术后复发具有重要的作用。也对以后临床中治疗该病提供指导和较好的临床指导意义。

## 4 参考文献

- 1 顾伟刚, 杨建峰, 张啸, 吕文, 郭英辉, 林秀英, 袁庆丰, 张筱凤. 内镜取石术后胆总管结石复发因素分析. 中华消化内镜杂志 2013; 30: 197-201
- 2 王书智, 吴军, 王淑萍, 陆蕊, 时之梅, 黄慧, 胡冰. 经内镜逆行胰胆管取石术后留置鼻胆管对于预防并发症的作用. 中华消化内镜杂志 2013; 30: 582-584
- 3 庄耘, 陈建平, 邵东, 杨璟, 徐馥. ERCP术后发热原因的分析及对策. 中华胰腺病杂志 2013; 13: 401-402
- 4 江卫东. ERCP配合新型经皮经肝胆道镜术在胆总管结石治疗中的应用. 实用医学杂志 2010; 26: 4179-4181
- 5 李国英, 丁娟, 李海军. 经导管肝动脉化疗栓塞致坏死性胆管炎一例. 临床放射学杂志 2012; 31: 50-51
- 6 罗君, 杜宗汉, 周晓晴. 胰腺炎并发脾破裂1例. 四川医学 2014; 35: 756-756
- 7 李俊梅, 李芸, 魏芳. ERCP术后并发胆道出血的危险因素及防护. 西部医学 2012; 24: 600-602
- 8 汤红, 周秋敏. 强化心理干预对经内镜鼻胆管引流术治疗胆道梗阻性黄疸的影响研究. 河北医药 2013; 35: 3515-3516
- 9 Kawashima H, Itoh A, Ohno E, Itoh Y, Ebata T, Nagino M, Goto H, Hirooka Y. Preoperative endoscopic nasobiliary drainage in 164 consecutive patients with suspected perihilar cholangiocarcinoma: a retrospective study of efficacy and risk factors related to complications. *Ann Surg* 2013; 257: 121-127 [PMID: 22895398 DOI: 10.1097/SLA.0b013e318262b2e9]
- 10 刘玉, 刘苏. 继发性硬化性胆管炎诊治研究现状. 国际消化病杂志 2013; 33: 182-185
- 11 廖远庄, 孔宙, 韦琪, 温福铭, 蒋莹. 经内镜下鼻胆管引流术33例临床分析. 广西医科大学学报 2012; 29: 955-956
- 12 陈涛, 张炳印, 汤礼军, 田伏洲, 庞勇, 刘丹青. 治疗性ERCP术后相关并发症的防治. 中国普通外科杂志 2011; 20: 245-248
- 13 江帆, 孙权. 鼻胆管冲洗预防胆总管结石内镜取石术后复发的研究. 中华实验外科杂志 2014; 31: 422-424
- 14 宋丽亚, 赵清喜, 孔心涓, 田字彬, 张琪. ENBD预防胆管多发结石ERCP术后急性胰腺炎及高淀粉酶血症65例. 世界华人消化杂志 2010; 18: 1724-1727
- 15 Choudhary A, Bechtold ML, Arif M, Szary NM, Puli SR, Othman MO, Pais WP, Antillon MR, Roy PK. Pancreatic stents for prophylaxis against post-ERCP pancreatitis: a meta-analysis and systematic review. *Gastrointest Endosc* 2011; 73: 275-282 [PMID: 21295641 DOI: 10.1016/j.gie.2010.10.039]

## ■同行评价

本研究从临床实际的角度分析, 阐述了胆总管结石 ERCP后留置鼻胆管的应用价值, 且临床观察指标新颖, 统计学方法正确, 科学性强, 在临床中具有重要的应用价值。

编辑 韦元涛 电编 闫晋利



# 胃肠道溃疡出血患者死亡的相关影响因素

程远

## ■背景资料

相关研究指出,合并严重性并发症、高龄、活动性出血及患者入院时存在休克是胃溃疡出血患者死亡的独立危险因素。本文回顾性分析北京积水潭医院2008-06/2014-06收治的785例胃肠道溃疡出血患者的临床资料,应用单因素及Logistic多因素分析影响胃肠道溃疡出血患者死亡的危险因素。

程远, 北京积水潭医院消化内科 北京市 100035

程远, 主治医师, 主要从事消化科内镜的研究。

作者贡献分布: 本文主要由程远写作完成。

通讯作者: 程远, 主治医师, 100035, 北京市西城区新街口东街31号, 北京积水潭医院消化内科. chengyuanyisheng01@126.com

电话: 010-58516688

收稿日期: 2014-09-22 修回日期: 2014-10-21

接受日期: 2014-10-29 在线出版日期: 2014-12-08

## Risk factors for death of hospitalized patients with gastrointestinal ulcer bleeding

Yuan Cheng

Yuan Cheng, Department of Gastroenterology, Beijing Jishuitan Hospital, Beijing 100035, China

Correspondence to: Yuan Cheng, Attending Physician, Department of Gastroenterology, Beijing Jishuitan Hospital, 31 Xijiekou East Street, Xicheng District, Beijing 100035, China. chengyuanyisheng01@126.com

Received: 2014-09-22 Revised: 2014-10-21

Accepted: 2014-10-29 Published online: 2014-12-08

## Abstract

**AIM:** To identify risk factors for death of hospitalized patients with gastrointestinal ulcer bleeding.

**METHODS:** The clinical data for 785 patients with gastrointestinal ulcer bleeding hospitalized from June 2008 to June 2014 were analyzed retrospectively. The risk factors for death of gastrointestinal ulcer bleeding were analyzed by univariate and multivariate analyses.

**RESULTS:** The mortality rate was 4.84% (38/785) during hospitalization. Age > 60 years, re-bleeding, complications, blood clotting abnormalities, titanium clip endoscopic hemostasis, surgical bleeding, endoscopic spraying for hemostasis, Forrest classification  $\leq$  I b, history of non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID) usage, shock, *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) positivity, and history of alcohol abuse differed significantly between the death group and cured group ( $P < 0.05$ ). The levels of serum proteins, thromboxane A<sub>2</sub> (TXA<sub>2</sub>), and rate of *H.*

*pylori* infection were significantly higher, and the levels of prostaglandin E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>) and cyclooxygenase-2 (COX-2) were significantly lower in the death group than in the cured group ( $P < 0.05$ ). Re-bleeding (OR = 4.223; 95% CI: 1.269-6.425), history of NSAID usage (OR = 4.112; 95% CI: 1.326-6.986), Forrest classification  $\leq$  II b (OR = 4.692; 95% CI: 1.485-7.021), TXA<sub>2</sub> (OR = 4.623; 95% CI: 1.239-6.963), and COX-2 (OR = 4.265; 95% CI: 1.208-8.006) were independent risk factors for death with gastrointestinal ulcer bleeding. PGE<sub>2</sub> (OR = 4.772; 95% CI: 1.277-7.236) was a protective factor for death with gastrointestinal ulcer bleeding.

**CONCLUSION:** Re-bleeding, history of NSAID usage, Forrest classification  $\leq$  I b, TXA<sub>2</sub>, and COX-2 are independent risk factors for death in patients with gastrointestinal ulcer bleeding, and PGE<sub>2</sub> is a protective factor.

© 2014 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

**Key Words:** Gastrointestinal ulcer; Bleeding; Death; Risk factors

Cheng Y. Risk factors for death of hospitalized patients with gastrointestinal ulcer bleeding. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(34): 5354-5359 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/5354.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i34.5354>

## 摘要

**目的:** 探讨影响胃肠道溃疡出血患者住院期间死亡的相关因素。

**方法:** 回顾性分析北京积水潭医院2008-06/2014-06收治的785例胃肠道溃疡出血患者的临床资料,应用单因素及Logistic多因素分析影响胃肠道溃疡出血患者死亡的危险因素。

**结果:** 785例胃肠道溃疡出血患者住院期间死亡率为4.84%(38/785)。死亡组年龄>60岁、再出血、有合并症、凝血功能异常、内镜下钛夹止血、手术止血、内镜下喷药止血、

## ■同行评议者

张小晋, 主任医师, 北京积水潭医院

Forrest分级 $\leq$  I b级、非类固醇类抗炎药(nonsteroidal anti-inflammatory drugs, NSAID)服用史、休克、幽门螺旋杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)阳性、嗜酒史所占比例高于治愈组( $P<0.05$ )。死亡组血清蛋白水平、血栓素 $A_2$ (thromboxane  $A_2$ ,  $TXA_2$ )水平、环氧合酶2(cyclooxygenase-2, COX-2)及*H. pylori*阳性率高于治愈组( $P<0.05$ )。而前列素 $E_2$ (prostaglandin  $E_2$ ,  $PGE_2$ )水平水平低于治愈组( $P<0.05$ )。经Logistic多因素分析显示,再出血(OR = 4.223, 95%CI: 1.269-6.425)、NSAID服用史(OR = 4.112, 95%CI: 1.326-6.986)、Forrest分级 $\leq$  II b级(OR = 4.692, 95%CI: 1.485-7.021)、 $TXA_2$ (OR = 4.623, 95%CI: 1.239-6.963)、COX-2(OR = 4.265, 95%CI: 1.208-8.006)水平是胃肠道溃疡出血死亡的独立危险因素,而 $PGE_2$ (OR = 4.772, 95%CI: 1.277-7.236)则是保护因素。

**结论:**再出血、NSAID服用史、Forrest分级 $\leq$  I b级、 $TXA_2$ 、COX-2水平是胃肠道溃疡出血患者死亡的独立危险因素,而 $PGE_2$ 是保护因素。临床可通过相关措施促进 $PGE_2$ 分泌,抑制 $TXA_2$ 、COX-2生成,以达到治疗胃肠道溃疡出血的目的。

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有。

**关键词:** 胃肠道溃疡; 出血; 死亡; 危险因素

**核心提示:** 本文回顾性分析北京积水潭医院2008-06/2014-06收治的785例胃肠道溃疡出血患者的临床资料,应用单因素及Logistic多因素分析影响胃肠道溃疡出血患者死亡的危险因素,并筛选出再出血、非类固醇类抗炎药(nonsteroidal anti-inflammatory drugs)服用史、Forrest分级 $\leq$  I b级、血栓素 $A_2$ (thromboxane  $A_2$ )水平、环氧合酶2(cyclooxygenase-2)水平是胃肠道溃疡出血患者死亡的独立危险因素这6个独立因素,对临床胃溃疡出血患者死亡评估具有一定的指导作用。

程远. 胃肠道溃疡出血患者死亡的相关影响因素. 世界华人消化杂志 2014; 22(34): 5354-5359 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/5354.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v22.i34.5354>

## 0 引言

胃肠道溃疡出血通常是指胃部及十二指肠溃疡性出血,是消化内科常见的急症之一<sup>[1]</sup>。其在任何年龄阶段均可发病,且致病因素多样化,有时

因不明原因或不能明确确诊而延误病情及治疗,影响患者预后<sup>[2]</sup>。目前胃肠道溃疡出血病死率约为5.4%,对于合并严重疾病患者其死亡率可增加至10.0%<sup>[3]</sup>。因此对胃肠道溃疡出血患者死亡危险因素进行分析,将有助于临床识别高危患者,并及时采取有效的预防控制措施,降低患者死亡率,改善患者预后。本研究将回顾性分析北京积水潭医院2008-06/2014-06收治的胃肠道溃疡出血患者的临床资料,并对影响其死亡的危险因素进行分析。

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 收集2008-06/2014-06北京积水潭医院收治的胃肠道溃疡出血患者临床资料,纳入标准: (1)患者入院时均经胃镜明确确诊; (2)临床表现为黑便或呕血; (3)年龄 $\geq 18$ 岁; (4)均签署知情同意书。排除标准: (1)恶性胃肠道肿瘤所致的溃疡性出血病例; (2)临床资料不全者; (3)食管静脉曲张破裂性出血、反流性食管炎、贲门黏膜撕裂、胃部手术史。共有785例患者符合入组标准,其中男468例,女317例,年龄18-78岁,平均年龄 $57.6 \pm 4.8$ 岁。

### 1.2 方法

**1.2.1 临床资料:** 包括性别、年龄、嗜酒史、吸烟史、非甾体抗炎药(nonsteroidal anti-inflammatory drug, NSAID)服用史、治疗方法(内镜下钛夹止血、手术止血、胃镜下喷药止血)合并症(心绞痛、心肌梗死、脑出血、脑卒中、恶性心律失常、慢性阻塞性肺病、冠心病、支气管哮喘、肾功能衰竭、呼吸衰竭综合征)。

**1.2.2 临床表现:** 包括输血量、休克、呕血、再出血情况。再出血判断标准,出现如下情况之一可考虑为再出血: (1)胃镜检查可观察到溃疡基底部位有活动性出血; (2)胃管抽出物中新鲜血液含量较多; (3)在尿量及补液充足的情况下,血尿素氮水平再次升高; (4)网织红细胞计数持续或红细胞计数、血红蛋白水平持续下降; (5)再次发生黑便或呕血的次数增多,呕吐物呈鲜红色,血便呈暗红色,肠鸣音活跃; (6)再次发生外周循环衰竭。

**1.2.3 胃镜及实验室检查:** 包括血清白蛋白、溃疡直径、溃疡个数、溃疡位置、Forrest分级、幽门螺旋杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)检查、血栓素 $A_2$ (thromboxane  $A_2$ ,  $TXA_2$ )水平、环氧合酶2(cyclooxygenase-2, COX-2)水平。其

## ■ 研究前沿

胃肠道溃疡出血可发生在任何年龄阶段,且致病因素多样化,有时因不明原因或不能明确确诊而延误病情及治疗,影响患者预后。因此对胃肠道溃疡出血患者死亡危险因素进行分析,将有助于临床识别高危患者,并及时采取有效的预防控制措施,降低患者死亡率,改善患者预后。

## ■相关报道

Tanaka等研究指出,环氧合酶2(cyclooxygenase-2, COX-2)可在乙酸所致的胃溃疡小鼠模式溃疡组织中呈高表达,且在溃疡基底部表达水平最为显著.血栓素A<sub>2</sub>(thromboxane A<sub>2</sub>, TXA<sub>2</sub>)为血小板合成因子,但机体缺氧、血小板聚集时是促使其大量产生,是目前已知生物活性最强的血小板聚集物质及血管收缩物质,是前列腺素E<sub>2</sub>(prostaglandin E<sub>2</sub>, PGE<sub>2</sub>)拮抗剂.在正常生理状况下, TXA<sub>2</sub>与PGE<sub>2</sub>处于动态平衡,具有根据组织代谢需求调节组织血流量的作用,本研究结果与之一致.

表 1 两组患者临床资料及表现对比  $n(\%)$ 

临床资料	死亡组	治愈组	$\chi^2$ 值	P值
$n$	38	747		
年龄(岁)			11.476	0.001
≤60	16(42.10)	512(68.54)		
>60	22(57.89)	235(31.46)		
性别			0.164	0.685
男	20(52.63)	368(49.26)		
女	18(47.37)	379(50.73)		
再出血			40.254	0.000
是	22(57.89)	125(16.73)		
否	16(42.10)	622(83.27)		
有合并症			40.449	0.000
是	18(47.37)	86(11.51)		
否	86(11.51)	661(88.49)		
凝血功能异常			31.738	0.000
是	18(47.37)	102(13.65)		
否	20(52.63)	645(83.34)		
NSAID服用史			23.630	0.000
是	22(57.89)	172(23.02)		
否	16(42.10)	575(76.97)		
休克			30.452	0.000
是	16(42.10)	85(11.38)		
否	22(57.89)	662(88.62)		
嗜酒史			10.215	0.001
是	20(52.63)	212(28.38)		
否	18(47.37)	535(71.62)		
吸烟史			0.020	0.886
是	18(47.37)	345(46.18)		
否	20(52.63)	402(53.82)		
呕血			0.204	0.651
是	20(52.63)	421(56.36)		
否	18(47.37)	326(43.64)		
止血方式			31.846	0.000
内镜下钛夹	18(47.37)	110(14.72)		
手术	10(26.31)	425(56.89)		
内镜下喷药	8(21.05)	212(28.38)		

NSAID: 非类固醇类抗炎药.

中Forrest分级<sup>[4]</sup>: I a级为喷射性出血; I b级为活动性渗血; II a级为血管裸露; II b级为溃疡性红色血凝块; II c级为黑色基底; III级为溃疡基底干净. *H. pylori*感染: 经快速尿素酶实验为阳性. TXA<sub>2</sub>、前列腺素E<sub>2</sub>(prostaglandin E<sub>2</sub>, PGE<sub>2</sub>)、COX-2水平检查: 手术时取患者胃溃疡部分组织, 采用RIAPA裂解液提取总蛋白, 并定量为100 μg, 采用ELISA测定TXA<sub>2</sub>、PGE<sub>2</sub>含量, 试剂盒由美国Sigma公司提供, 操作过程严格按照试剂盒说明书进行操作. COX-2水平采用Western

blot法测量.

**统计学处理** 采用SPSS17.0数据软件进行统计分析, 计量资料采用mean±SD表示, 组间计量资料采用成组 $t$ 检验; 计数资料采用率表示, 组间计数资料率的比较采用 $\chi^2$ 检验; 采用Logistic多因素分析胃肠道溃疡出血死亡的危险因素;  $P<0.05$ 为差异具有统计学意义.

## 2 结果

### 2.1 两组患者临床资料及表现对比 785例胃肠道

表 2 两组患者胃镜及实验室检查对比 (mean ± SD)

指标	死亡组	治愈组	$t/\chi^2$ 值	P值
<i>n</i>	38	747		
血清蛋白(g/L)	28.52 ± 5.23	34.25 ± 5.69	7.125	0.000
溃疡直径(cm)	5.36 ± 1.45	2.78 ± 1.46	3.278	0.010
溃疡个数(个)	8.22 ± 2.45	4.68 ± 2.15	3.692	0.007
TXA <sub>2</sub> (ng/100 μg总蛋白)	16.89 ± 3.12	10.98 ± 2.79	5.986	0.000
PGE <sub>2</sub> (ng/100 μg总蛋白)	11.69 ± 3.78	16.88 ± 3.89	8.623	0.000
COX-2(ng/100 μg总蛋白)	0.88 ± 0.18	0.59 ± 0.14	4.712	0.002
溃疡位置( <i>n</i> )			0.276	0.000
胃溃疡	15	325		
十二指肠溃疡	18	337		
复合溃疡	5	85		
<i>H. pylori</i> 感染情况( <i>n</i> )			35.457	0.000
阳性	21	125		
阴性	17	622		

TXA<sub>2</sub>: 血栓素A<sub>2</sub>; PGE<sub>2</sub>: 前列腺素E<sub>2</sub>; COX-2: 环氧合酶2; *H. pylori*: 幽门螺旋杆菌。

表 3 影响胃肠道溃疡出血患者死亡的Logistic多因素分析

变量	回归系数	S.E	Wald	OR(95%CI)	P值
再出血	1.721	0.902	6.125	4.523(1.269–6.425)	0.000
NSAID服用史	1.608	0.867	6.223	4.312(1.326–6.986)	0.002
Forrest分级≤ I b级	1.478	0.845	5.396	4.592(1.485–7.021)	0.000
TXA <sub>2</sub>	1.378	0.818	5.674	4.623(1.239–6.963)	0.001
PGE <sub>2</sub>	-1.342	0.805	5.610	4.772(1.277–7.236)	0.002
COX-2	1.339	0.789	5.513	4.265(1.208–8.006)	0.000

NSAID: 非类固醇类抗炎药; TXA<sub>2</sub>: 血栓素A<sub>2</sub>; PGE<sub>2</sub>: 前列腺素E<sub>2</sub>; COX-2: 环氧合酶2。

溃疡出血患者住院期间死亡率为4.84%(38/785), 其余患者经对症治疗后均康复出院。死亡组年龄>60岁、再出血、有合并症、凝血功能异常、内镜下钛夹止血、NSAID服用史、休克、嗜酒史所占比例高于治愈组( $P<0.05$ ), 而两组性别分布、吸烟史、呕血所占比例无统计学差异( $P>0.05$ )(表1)。

2.2 两组患者胃镜及实验室检查对比 死亡组血清蛋白水平、TXA<sub>2</sub>、COX-2水平及*H. pylori*阳性率高于治愈组( $P<0.05$ ), 而PGE<sub>2</sub>水平低于治愈组( $P<0.05$ ), 两组患者溃疡直径、溃疡个数、溃疡位置所占比例的差异有统计学意义( $P<0.05$ )(表2)。

2.3 影响胃肠道溃疡出血患者死亡的Logistic多因素分析 以胃肠道溃疡出血死亡为因变量, 以影响患者死亡的相关因素为自变量进行Logistic多因素回归分析, 结果显示, 再出血、NSAID服用

史、Forrest分级≤ I b级、TXA<sub>2</sub>、COX-2是胃肠道溃疡出血独立危险因素, 而PGE<sub>2</sub>是胃肠道溃疡出血的保护因素(表3)。

### 3 讨论

本研究胃肠道溃疡出血患者住院期间死亡率为4.84%, 略低于文献报道<sup>[4]</sup>的5.4%-10.0%。分析其原因可能与本研究样本量较大有关, 也可能与本院近年内镜技术的发展及奥美拉唑在临床上的广泛应用, 使得胃肠道溃疡出血患者死亡率逐步下降有关。Shrestha等<sup>[5]</sup>研究指出, 合并严重性并发症、高龄、活动性出血及患者入院时存在休克是胃溃疡出血患者死亡的独立危险因素。

本研究经Logistic多因素分析逐步排除相关影响因素后, 共筛选出年龄再出血、NSAID服用史、Forrest分级≤ I b级、TXA<sub>2</sub>、PGE<sub>2</sub>、

### ■创新盘点

本研究经Logistic多因素分析逐步排除相关影响因素后, 可知再出血、非类固醇类抗炎药(nonsteroidal anti-inflammatory drugs, NSAID)服用史、Forrest分级≤ I b级、TXA<sub>2</sub>、COX-2水平是胃肠道溃疡出血患者死亡的独立危险因素, 而PGE<sub>2</sub>是保护因素。临床可通过相关措施促进PGE<sub>2</sub>分泌, 抑制TXA<sub>2</sub>、COX-2生成, 以达到治疗胃肠道溃疡出血的目的。

## ■名词解释

胃肠道溃疡：主要指发生于胃和十二指肠的慢性溃疡，是一多发病、常见病。溃疡的形成有各种因素，其中酸性胃液对黏膜的消化作用是溃疡形成的基本因素； $\text{TXA}_2$ ： $\text{TXA}_2$ 可使血管痉挛、促进血小板聚集和血栓形成；COX-2：前列腺素(PGs)合成所必须的酶，也是PGs合成初始步骤中的关键性限速酶。

COX-2等6个危险因素。胃肠道溃疡出血患者经积极治疗后仍有可能再出血。再出血是引起胃肠道溃疡出血患者死亡的重要因素<sup>[6]</sup>。本研究经Logistic多因素显示，再出血是胃肠道溃疡患者死亡的独立危险因素。积极预防再出血可降低胃肠道溃疡出血死亡发生率。再出血可提示溃疡的面积增加，溃疡较深，可能侵犯血管，导致出血量增多，容易引起患者失血性休克，增加患者死亡风险<sup>[7]</sup>。因此对于消化系溃疡再出血患者在临床治疗过程中应积极预防再出血对降低患者死亡率具有重要的意义。既往研究<sup>[8]</sup>认为服用NSAID可增加胃肠道溃疡出血发生风险，尤其是对于年龄较大的患者，由于体内胃肠黏膜缺乏保护，如胃肠黏液生成、黏膜上皮再生及前列腺生成减少，因此单纯服用NSAID可加深溃疡部分，增加出血量。此外，NSAID可影响凝血酶活性，导致患者凝血功能障碍，增加患者死亡风险<sup>[9]</sup>。Forrest分级是用于评价消化性溃疡患者出血情况及指导临床治疗，患者Forrest分级越低，出血风险越高，治疗难度越大<sup>[10]</sup>。本研究结果显示Forrest分级 $\leq \text{II b}$ 级是胃肠道溃疡出血的死亡的独立危险因素，从而提示临床医师应重视对胃肠道溃疡患者病情评估，以便及时采取有效的预防控制措施，降低胃肠道溃疡出血患者死亡风险。 $\text{PGE}_2$ 为细胞保护因子，能通过抑制胃酸分泌而增加黏膜组织血流，促使受损黏膜组织修复<sup>[11]</sup>。COX-2是合成PG的关键酶，其可参与及诱导相关炎症反应<sup>[12]</sup>。Tanaka等<sup>[13]</sup>研究指出，COX-2可在乙酸所致的胃溃疡小鼠模式溃疡组织中呈高表达，且在溃疡基底部分表达水平最为显著。 $\text{TXA}_2$ 为血小板合成因子，但机体缺氧、血小板聚集时是促使其大量产生，是目前已知生物活性最强的血小板聚集物质及血管收缩物质，是 $\text{PGE}_2$ 拮抗剂<sup>[14]</sup>。在正常生理状况下， $\text{TXA}_2$ 与 $\text{PGE}_2$ 处于动态平衡，具有根据组织代谢需求调节组织血流量的作用<sup>[15]</sup>。当机体处于创伤时， $\text{TXA}_2$ 水平显著升高，而 $\text{PGE}_2$ 显著下降，使得二者平衡受到破坏，其平衡破坏程度与组织损伤程度明显相关<sup>[16]</sup>。本研究经Logistic结果显示， $\text{TXA}_2$ 、COX-2是胃肠道溃疡出血患者死亡独立危险因素，而 $\text{PGE}_2$ 为保护因素，从而提示 $\text{TXA}_2$ 、 $\text{PGE}_2$ 、COX-2水平可影响胃肠道溃疡出血患者预后，与患者死亡具有密切的关系。

总之，再出血、NSAID服用史、Forrest分级 $\leq \text{I b}$ 级、 $\text{TXA}_2$ 、COX-2是胃肠道溃疡出血独立危险因素，而 $\text{PGE}_2$ 是胃肠道溃疡出血的保护因素。临床应对高风险人群加强管理及监测，及时采取有效的预防控制措施，以降低胃肠道溃疡出血患者死亡风险。

## 4 参考文献

- 1 王莹, 王秀英, 王敏琴. 幽门螺杆菌感染及非甾体抗炎药致消化性溃疡并出血的相关性研究. 中华医院感染学杂志 2011; 21: 3411-3412
- 2 索宝军, 周丽雅, 丁士刚, 郭长吉, 顾芳, 郑亚安. 急性消化道出血的病因及其相关因素分析. 中华医学杂志 2011; 91: 1757-1761
- 3 石卉, 吴本俨, 官媛. 老年消化道出血414例临床分析及死亡风险评估. 中华内科杂志 2011; 50: 642-645
- 4 Rotondano G, Cipolletta L, Koch M, Bianco MA, Grossi E, Marmo R. Predictors of favourable outcome in non-variceal upper gastrointestinal bleeding: implications for early discharge? *Dig Liver Dis* 2014; 46: 231-236 [PMID: 24361122 DOI: 10.1016/j.dld.2013.10.017]
- 5 Shrestha UK, Sapkota S. Etiology and adverse outcome predictors of upper gastrointestinal bleeding in 589 patients in Nepal. *Dig Dis Sci* 2014; 59: 814-822 [PMID: 24282053 DOI: 10.1007/s10620-013-2946-9]
- 6 董丽凤, 汤哲. 老年人消化性溃疡出血的相关危险因素分析. 中华老年医学杂志 2011; 30: 310-312
- 7 夏志伟, 马琳琳, 姚炜. 非甾体消炎药及阿司匹林相关消化性溃疡出血住院患者的实时调查. 中华内科杂志 2011; 50: 111-115
- 8 崔凝, 罗和生. 抗凝或抗血小板药物致消化系统损伤的相关因素分析. 中华医学杂志 2014; 94: 1553-1558
- 9 李兆申. 消化性溃疡出血的Forrest分级与内镜治疗. 中华消化内镜杂志 2013; 30: 601-603
- 10 赵保民, 赵曙光. 内镜治疗并发胃肠道出血的预防与处理. 世界华人消化杂志 2011; 19: 289-294
- 11 Limban C, Missir AV, Fahelelbom KM, Al-Tabakha MM, Caproiu MT, Sadek B. Novel N-phenylcarbamothioylbenzamides with anti-inflammatory activity and prostaglandin E2 inhibitory properties. *Drug Des Devel Ther* 2013; 7: 883-892 [PMID: 24039398]
- 12 王海燕, 顿晓熠, 柏愚, 李兆申. 中国上消化道出血的临床流行病学分析. 中华消化内镜杂志 2013; 30: 83-86
- 13 Tanaka T, Ohmoto M, Morito K, Kondo H, Urikura M, Satouchi K, Tokumura A. Type 2 lysophosphatidic acid receptor in gastric surface mucous cells: Possible implication of prostaglandin E2 production. *Biofactors* 2014; 40: 355-361 [PMID: 24375908 DOI: 10.1002/biof.1147]
- 14 Al-Jaghbeer M, Yende S. Blood transfusion for upper gastrointestinal bleeding: is less more again? *Crit Care* 2013; 17: 325 [PMID: 24063362 DOI: 10.1186/cc13020]
- 15 Kim JJ, Sheibani S, Park S, Buxbaum J, Laine L. Causes of bleeding and outcomes in patients hospitalized with upper gastrointestinal bleeding. *J Clin Gastroenterol* 2014; 48: 113-118 [PMID: 23685847 DOI: 10.1097/MCG.0b013e318297fb40]
- 16 Giese A, Grunwald C, Zieren J, Büchner NJ, Hen-

ning BF. [Pre-endoscopic assessment to predict outcome of acute upper gastrointestinal bleeding—a retrospective study in patients subject to emer-

gency endoscopy outside regular working hours]. *Dtsch Med Wochenschr* 2013; 138: 1096-1101 [PMID: 23677503 DOI: 10.1055/s-0033-1343134]

编辑 郭鹏 电编 闫晋利



#### ■同行评价

本研究对消化系统溃疡出血的相关影响因素进行分析,结果显示,再出血、NSAID服用史、Forrest分级 $\leq$  I b级、TXA<sub>2</sub>、COX-2水平是胃肠道溃疡出血患者死亡的独立危险因素,具有一定的创新性,且语言流畅,有一定的临床应用价值。

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》出版流程

**本刊讯** 《世界华人消化杂志》[ISSN 1009-3079 (print), ISSN 2219-2859 (online), DOI: 10.11569]是一份同行评议性和开放获取(open access, OA)的旬刊,每月8、18、28号按时出版。具体出版流程介绍如下:

**第一步 作者提交稿件:** 作者在线提交稿件(<http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx>), 提交稿件中出现问题可以发送E-mail至[submission@wjgnet.com](mailto:submission@wjgnet.com)咨询, 编务将在1个工作日内回复。

**第二步 审稿:** 送审编辑对所有来稿进行课题查新, 并进行学术不端检测, 对不能通过预审的稿件直接退稿, 通过预审的稿件送交同行评议专家进行评议。编辑部主任每周组织定稿会, 评估审稿人意见, 对评审意见较高, 文章达到本刊发表要求的稿件送交总编辑签发拟接受, 对不能达到本刊发表要求的稿件退稿。

**第三步 编辑、修改稿件:** 科学编辑严格根据编辑规范要求编辑文章, 包括全文格式、题目、摘要、图表科学性和参考文献; 同时给出退修意见送作者修改。作者修改稿件中遇到问题可以发送E-mail至责任科学编辑, 责任科学编辑在1个工作日内回复。为保证文章审稿意见公平公正, 本刊对每一篇文章均增加该文章的同行评议者和同行评论, 同时配有背景资料、研发前沿、相关报道、创新盘点、应用要点和名词解释, 供非专业人士阅读了解该领域的最新科研成果。

**第四步 录用稿件:** 作者将稿件修回后, 编辑部主任组织第2次定稿会, 评估作者修回稿件质量。对修改不合格的稿件通知作者重修或退稿, 对修改合格的稿件送总编辑终审, 合格后发正式录用通知。稿件正式录用后, 编务通知作者缴纳出版费, 出版费缴纳后编辑部安排生产, 并挂号将缴费发票寄出。

**第五步 排版制作:** 电子编辑对稿件基本情况进行审核, 核对无误后, 进行稿件排版及校对、图片制作及参考文献核对。彩色图片保证放大400%依然清晰; 中文参考文献查找全文, 核对作者、题目、期刊名、卷期及页码, 英文参考文献根据本杂志社自主研发的“参考文献检测系统”进行检测, 确保作者、题目、期刊名、卷期及页码准确无误。排版完成后, 电子编辑进行黑马校对, 消灭错别字及语句错误。

**第六步 组版:** 本期责任电子编辑负责组版, 对每篇稿件图片校对及进行质量控制, 校对封面、目次、正文页码和书眉, 修改作者的意见, 电子编辑进行三校。责任科学编辑制作整期中英文摘要, 并将英文摘要送交英文编辑进一步润色。责任电子编辑再将整期进行二次黑马校对。责任科学编辑审读本期的内容包括封面、目次、正文、表格和图片, 并负责核对作者、语言编辑和语言审校编辑的清样, 负责本期科学新闻稿的编辑。

**第七步 印刷、发行:** 编辑部主任和主编审核清样, 责任电子编辑通知胶片厂制作胶片, 责任科学编辑、电子编辑核对胶片无误送交印刷厂进行印刷。责任电子编辑制作ASP、PDF、XML等文件。编务配合档案管理员邮寄杂志。

**第八步 入库:** 责任电子编辑入库, 责任科学编辑审核, 包括原创文章、原始清样、制作文件等。

《世界华人消化杂志》从收稿到发行每一步都经过严格审查, 保证每篇文章高质量出版, 是消化病学专业人士发表学术论文首选的学术期刊之一。为保证作者研究成果及时公布, 《世界华人消化杂志》保证每篇文章四月内完成。(《世界华人消化杂志》编辑部)

# 气囊辅助内镜与胶囊内镜对急性不明原因消化系出血的不同诊断价值

毛旭燕, 张亚飞, 毛高平, 宁守斌

## ■背景资料

急性不明原因消化系出血(obscure gastrointestinal bleeding, OGIB)是消化系常见的急危重症之一, 如何迅速、有效、安全地止血已成为治疗的关键。由于病因复杂, OGIB的诊断和治疗具有一定困难, 严重者可导致患者死亡。目前国内外关于气囊辅助内镜(balloon-assisted enteroscopy, BAE)与胶囊内镜(capsule endoscopy, CE)对OGIB患者诊断价值方面的研究较少。

毛旭燕, 张亚飞, 毛高平, 宁守斌, 中国人民解放军空军总医院消化科 北京市 100142

毛旭燕, 医师, 从事消化系小肠疾病的研究。

北京市科技委员会基金资助项目, No. D101100050010037

作者贡献分布: 毛旭燕与宁守斌对此文所作贡献均等; 此课题由毛旭燕与宁守斌设计; 研究过程由毛旭燕、张亚飞、宁守斌及毛高平操作完成; 研究所用数据由毛旭燕提供; 数据分析由毛旭燕、宁守斌及张亚飞完成; 本论文写作由毛旭燕、宁守斌及张亚飞完成。

通讯作者: 宁守斌, 教授, 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科. ning-shoubin@163.com

电话: 010-66928046

收稿日期: 2014-09-15 修回日期: 2014-10-16

接受日期: 2014-10-29 在线出版日期: 2014-12-08

## Diagnostic value of balloon-assisted endoscopy and capsule endoscopy in emergency obscure gastrointestinal bleeding

Xu-Yan Mao, Ya-Fei Zhang, Gao-Ping Mao, Shou-Bin Ning

Xu-Yan Mao, Ya-Fei Zhang, Gao-Ping Mao, Shou-Bin Ning, Department of Gastroenterology, Air Force General Hospital of Chinese PLA, Beijing 100142, China

Supported by: Research Foundation of Beijing Science and Technology Committee, No. D101100050010037

Correspondence to: Shou-Bin Ning, Professor, Department of Gastroenterology, Air Force General Hospital of Chinese PLA, 30 Fucheng Road, Haidian District, Beijing 100142, China. ning-shoubin@163.com

Received: 2014-09-15 Revised: 2014-10-16

Accepted: 2014-10-29 Published online: 2014-12-08

## Abstract

**AIM:** To compare the diagnostic value of balloon-assisted endoscopy (BAE) and capsule endoscopy (CE) in emergency obscure gastrointestinal bleeding (OGIB).

**METHODS:** Thirty-four patients with emergency OGIB treated at our hospital from July 2011 to May 2014 were included in this study. Ten cases underwent CE examination before BAE examination, and 34 cases underwent BAE in 72 h after diagnosis.

**RESULTS:** The detection rate of emergency

OGIB by CE was 30% (3/10), among which one case was diagnosed as small intestinal diverticulum, and two cases as stromal tumors. Of the other seven cases which were negative in CE examination, four were small intestinal diverticulum, two were vascular disease and one was small intestine anastomotic ulcer. The detection rate of emergency OGIB by BAE was 88.23% (30/34), among which the numbers of cases of small intestinal diverticulum, stromal tumor, vascular disease, small intestine anastomotic ulcer and intestine ulcer were 16, 4, 4, 4 and 2, respectively. The detection rate of emergency OGIB by BAE was significantly higher than that by CE (88.23% vs 30.00%,  $P < 0.05$ ).

**CONCLUSION:** The diagnostic accuracy of BAE for emergency OGIB is higher than that of CE. BAE is safe and effective in the diagnosis of emergency OGIB.

© 2014 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

**Key Words:** Balloon-assisted enteroscopy; Capsule endoscopy; Emergency obscure gastrointestinal bleeding; Diagnosis

Mao XY, Zhang YF, Mao GP, Ning SB. Diagnostic value of balloon-assisted endoscopy and capsule endoscopy in emergency obscure gastrointestinal bleeding. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(34): 5360-5364 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/5360.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i34.5360>

## 摘要

**目的:** 通过资料回顾性分析比较气囊辅助内镜(balloon-assisted enteroscopy, BAE)与胶囊内镜(capsule endoscopy, CE)对急性不明原因消化系出血(obscure gastrointestinal bleeding, OGIB)的不同诊断价值。

**方法:** 选取2011-07/2014-05中国人民解放军空军总医院收治的34例急性OGIB患者, BAE检查前的急性出血期行CE检查者10例, 入院72 h

## ■同行评议者

于则利, 教授, 首都医科大学附属北京同仁医院外科

内行急诊BAE检查者34例。

**结果:** CE检出率30%(3/10), 憩室1例, 间质瘤2例, 7例经CE检出阴性者行BAE检查, 检出憩室4例, 血管畸形2例, 胰肠吻合口出血1例; BAE对急性OGIB患者的阳性检出率为88.23%(30/34), 其中小肠憩室16例, 小肠间质瘤4例, 小肠血管性疾病出血4例, 吻合口出血4例, 小肠溃疡2例; BAE检出率明显高于CE(88.23% vs 30.00%,  $P<0.05$ ), 差异有统计学意义。

**结论:** BAE对急性OGIB的诊断价值明显高于CE, BAE对疾病的诊断及时、安全性好, 有较高的诊断价值, 值得推广及应用。

© 2014年版权归归世登出版集团有限公司所有。

**关键词:** 气囊辅助内镜; 胶囊内镜; 急性不明原因消化系出血; 诊断

**核心提示:** 气囊辅助内镜(balloon-assisted enteroscopy)对急性不明原因消化系出血(obscure gastrointestinal bleeding)的诊断价值明显高于胶囊内镜(capsule endoscopy), 具有重要的临床诊断价值, 不仅能够迅速明确小肠出血原因及部位, 还能对活动性出血行内镜下止血治疗, 挽救患者生命。对于必须接受外科手术的患者, 在术前提供了明确的病变部位及性质。

毛旭燕, 张亚飞, 毛高平, 宁守斌. 气囊辅助内镜与胶囊内镜对急性不明原因消化系出血的不同诊断价值. 世界华人消化杂志 2014; 22(34): 5360-5364 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/5360.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v22.i34.5360>

## 0 引言

不明原因消化系出血(obscure gastrointestinal bleeding, OGIB)指经常规消化内镜(包括胃镜和结肠镜)和小肠造影等检查未明确原因, 仍存在不明来源的持续或反复发作的消化系出血<sup>[1]</sup>, 其最常见的部位在小肠<sup>[2]</sup>。急性不明原因的消化系显性出血是消化系统常见的急危重症之一, 主要以便血或持续黑便为主要临床表现, 个别患者以失血性休克、晕厥等住院。如何迅速、有效、安全地止血已成为治疗的关键。由于病因复杂, 急性OGIB的诊断和治疗具有一定困难, 严重者可导致患者死亡。多数研究表明胶囊内镜(capsule endoscopy, CE)检查对OGIB的阳性诊断率较高, 具有重要的临床应用价值<sup>[3,4]</sup>, CE检查无痛、安

全、方便, 能够全面观察到整个肠道的病变, 但是对于急性出血期患者, 由于肠腔内存留较多血液, 影响CE的影像学观察, 有较大局限性, 且目前国内外关于CE对于急性出血期OGIB患者诊断价值方面的研究较少。气囊辅助内镜(balloon-assisted enteroscopy, BAE)的临床应用有可能解决这一难题, 因为其不仅能够迅速明确小肠出血原因及部位, 还能对活动性出血行内镜下止血治疗。本研究拟通过回顾性的临床研究验证BAE及CE对急性OGIB不同的诊治价值。

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 34例急性OGIB患者于发病72 h内行BAE检查, 其中在BAE检查前的急性出血期行CE检查者10例。男24例, 女10例, 年龄15-70岁, 平均41.7岁±16.2岁。其中主诉持续黑便者10例, 主诉便血者24例。血红蛋白值平均80.3 g/L±34.2 g/L(所有患者均符合OGIB诊断标准, 入院前均经胃镜和/或结肠镜检查未见明确出血病变)。其中在BAE检查前行CE检查者10例。Fujinon EN-450P5、Fujinon EN-450T5双气囊内镜, Olympus SIF-Q260单气囊内镜、胶囊内镜以及与小肠镜配套的圈套器、注射针、活检钳等配件及ERBE ICC80高频电刀。止血药品(凝血酶、肾上腺素液、聚桂醇等)。

**1.2 方法** 按照常规内镜检查方法插入内镜或口服胶囊镜进行检查。所有患者行BAE检查前均常规监测生命体征, 化验血常规及凝血功能, 根据病情建立静脉通道, 备血, 对于血红蛋白值较低者予以输血或血浆, 充分补充血容量, 维持生命体征平稳, 稳定病情。对于高龄或有心血管疾病患者均行心电监护并备好抢救药品。行BAE检查中, 术前均做好肠道清洁准备工作, 术中以丙泊酚静脉麻醉, 全程行心电监护及氧饱和度监测。对于大量积血、视野不清的患者, 用冰生理盐水反复冲洗、抽吸, 直至找到病灶并明确病因。必要时行内镜下止血治疗(据出血情况及部位不同选择肾上腺素局部注射、凝血酶喷洒、钛夹加闭、氩离子束凝固术(argon plasma coagulation, APC)或硬化剂注射治疗法, 并取活检送病理, 明确病变性质。对于镜下无法止血者最终行急诊手术切除病变已达到止血的目的。术后给予相应的抑酸、止血、静脉营养等对症治疗。

**统计学处理** 数据处理采用SPSS17.0统计软件, 对患者的相关资料及临床检查数据进行描

## ■研究前沿

目前针对OGIB的诊断以CE检查为主, 但对急性出血期患者, 肠腔内较多血液影响CE的影像学观察, 有较大局限性及漏诊率, BAE检查不仅能迅速明确小肠出血原因及部位, 还能对活动性出血及时行内镜下止血治疗。本文以BAE及CE为检查方法, 总结34例急性OGIB患者临床资料, 验证BAE及CE不同的诊治价值。

## ■相关报道

国内外研究中表明BAE对OGIB病灶检出率较高, 与此次对急性OGIB检出率大致相符, 出血部位主要发生在小肠, 主要病变包括小肠憩室、小肠间质瘤、血管性疾病及溃疡。

## ■创新盘点

目前针对OGIB的诊断以CE检查为主,但国内外关于CE及BAE对于急性出血期OGIB患者诊断价值方面的研究极少。而此研究总结BAE及CE检查对急性OGIB患者不同诊断价值。

表 1 BAE及CE检查结果比较

检出疾病	不同检查途径检出例数(n)		P值
	BAE	CE	
憩室	16	1	
间质瘤	4	2	
血管畸形	3	0	
胆肠吻合口出血	2	0	
小肠溃疡	2	0	
毛细血管扩张	1	0	
胰肠吻合口出血	1	0	
小肠直肠吻合口出血	1	0	
阳性检出率[% (n1/n)]	88.2(30/34)	30(3/10)	<0.05

BAE: 气囊辅助内镜; CE: 胶囊内镜。

述性统计,对连续计量资料采用mean±SD表示,对分类数据采用百分数描述,均数比较采用 $\chi^2$ 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 患者检查途径结果 34例OGIB患者在72 h内均接受了BAE检查,单纯经口进镜途径检查者9例,单纯经肛检查者17例,双侧检查者8例。

2.2 BAE对急性OGIB患者检查结果 34例检查的患者中,共30例患者经检查发现病变部位,小肠憩室16例(其中梅克尔憩室11例),小肠间质瘤4例,小肠血管性疾病出血4例(小肠血管畸形3例,小肠毛细血管扩张1例),吻合口出血4例(胆肠吻合口溃疡出血2例,胰肠吻合口溃疡出血1例,小肠直肠吻合口溃疡出血1例),小肠溃疡2例。在此30例患者中,6例经进镜后因出血量较小立即给予镜下止血治疗:1例回肠血管瘤出血患者行聚桂醇注射止血,3例(间质瘤1例,血管畸形2例)分别给予凝血酶加肾上腺素液局部喷洒、高渗盐水加肾上腺素局部注射或APC电凝治疗,1例小肠直肠吻合口溃疡予以内镜下钛夹止血,另1例胆肠吻合口出血以镜下APC电凝止血;18例患者BAE检查后行外科手术治疗:其中11例经BAE检测为小肠憩室,内镜下无法止血而行急诊手术治疗,另外7例患者(术后病理确诊间质瘤6例,回肠末端血管畸形1例)因内镜下难以止血而行外科手术切除病变。余4例患者未检出病变,未能明确出血原因,经内科止血等对症治疗好转出院,或因患者及家属拒绝行进一步诊治而出院(表1)。

2.3 CE对急性OGIB患者检查结果 BAE检查前的急性出血期共10例患者经过CE检查,其中2例患

表 2 CE检查结果分析

CE检查	间质瘤	憩室	血管畸形	吻合口出血
CE检出阳性数	2	1	0	0
CE检出阴性后	0	4	2	1
BAE检出阳性数				

BAE: 气囊辅助内镜; CE: 胶囊内镜。

表 3 不同年龄阶段检出疾病类型的比例

病变类型	年龄段(岁)			合计
	≤40	40-60	≥60	
憩室	12	3	1	16
间质瘤	0	2	2	4
血管性疾病	2	0	2	4
吻合口出血	0	2	2	4
小肠溃疡	0	0	2	2

者胶囊内镜下发现隆起型病变,再经BAE检查镜下取病理示间质瘤,另1例经CE检查发现出血病变为小肠憩室,余7例经CE检查未发现明显致出血病灶,此7例随后经BAE检查后发为小肠憩室4例,血管畸形2例,胰肠吻合口出血1例(表2)。

2.4 BAE与CE对急性OGIB患者诊断价值对比分析结果 BAE检出率(88.23%)明显高于CE(30.00%),差异有统计学意义( $P<0.05$ )(表1)。BAE对急性OGIB诊断具有重要临床意义,对急性出血患者,仍首选BAE检查。

2.5 不同年龄阶段检出疾病结果 在检出的疾病中,40岁以下者主要以小肠憩室多见,年龄偏大(40岁以上者)则多见于间质瘤、吻合口出血及血管性疾病等(表3)。

## 3 讨论

消化系出血是消化系最常见疾病之一,急性出血死亡率达10%左右。急性OGIB病变部位多在小肠,小肠一直以来是消化系检查的盲区,所以急性OGIB的诊治尤其是小肠镜下的诊疗一直以来备受广大医学工作者关注。传统的关于小肠病变的检查主要依靠小肠造影、CT/MRI小肠造影、核素扫描等,对疾病的检出阳性率低<sup>[5-7]</sup>。我们纳入的34例患者中,5例患者曾在急性出血期行血管造影或小肠造影检查,未能发现明确病变部位,1例患者经腹腔血管造影可提示出血范围,最终共5例患者经BAE检查3例发现出血病灶,2例经剖腹术后中联合BAE检查发现出血灶。

## ■应用要点

BAE对急性OGIB患者,不仅可快速明确出血原因,对于部分病例甚至可以得到彻底镜下治疗,对于不能镜下治疗的患者,也可以为外科治疗提供可靠的术前诊断,对临床治疗方式的选择具有重要指导意义。

说明了传统小肠造影等方法作为一种辅助检查方法对急性OGIB诊断不能满足临床需求, 尚不能做为有效的检查手段。

CE由于其无创、方便、易接受, 能完成整个小肠的检查, 可提示消化系活动性出血的大致部位等优点, 但是对于有小肠狭窄的患者, CE可造成嵌顿、穿孔等并发症, 约占1%-13%<sup>[8]</sup>, 存在不可控制、拍照无针对性及选择性、定位不够准确、工作时间短、检查费用昂贵、不能获得病变部位的病理标本进行病理学检查并行及时治疗等缺点<sup>[9-11]</sup>, 检查具有局限性, 且对于急性小肠出血, 由于肠腔内存留较多血液, 严重影响CE检查效果, 从而遗漏病灶, 故对急性OGIB的诊断率较低。此次10例患者经CE检查后阳性检出率仅为30%。所以, 对于急性OGIB患者, CE检查不宜作为首选检查方法。

2001年, 日本自治医科大学山本博德医师首次报道了一种双气囊小肠镜(double balloon endoscopy, DBE)检查技术进行全小肠检查的研究<sup>[12]</sup>, 2003年DBE设备商品化并在全球同步上市, 随后奥林帕斯公司也推出单气囊内镜(single-balloon enteroscopy, SBE), 目前, 将双气囊内镜和单气囊内镜统称为BAE。BAE检查图像清晰, 可控性好, 通过反复冲洗、抽吸, 能迅速准确的观察到消化系病变及出血部位, 能够对可疑病灶行仔细观察, 获得病理标本, 而且可以行内镜下治疗, 是一种可靠的小肠疾病诊治手段<sup>[13]</sup>。因此, BAE一经推出, 立即受到了世界各国胃肠病学专家的广泛关注, 并迅速推广应用<sup>[14,15]</sup>, 大大提高了急性OGIB的诊断率。

既往文献报告BAE对OGIB病灶检出率为90%左右<sup>[16]</sup>, 而此次我们研究的34例急性OGIB患者以黑便或便血就诊, 72 h内经急诊BAE检查, 30例患者检出病变, 阳性检出率高达88.2%, 与文献报道阳性检出率大致相符, 这也充分证明对于小肠急性出血期患者, 应首选BAE检查。一方面可快速明确出血原因, 对于部分病例甚至可以得到彻底镜下治疗, 对于不能镜下治疗的患者, 也可以为外科治疗提供可靠的术前诊断, 使急性不明原因消化系出血的诊治水平大大提高, 及时挽救患者生命。经BAE病变检出的急性OGIB患者, 出血部位主要发生在小肠, 主要病变包括小肠憩室、小肠间质瘤、血管性疾病及溃疡。Manner等<sup>[17]</sup>研究表明气囊小肠镜检查可做可疑美克尔憩室青年患者的首要选择。本研究表明, 小肠憩室的检出比例达53.3%, 梅克尔

憩室达36.7%, 且主要以40岁以下患者多见。因此, 小肠憩室为年轻患者最常见的小肠出血原因。40岁以上患者则多见于血管性疾病及间质瘤等。BAE对OGIB尤其是老年人OGIB患者具有较高的诊断价值<sup>[18]</sup>, 本次研究结果表明BAE对40岁以上尤其是老年人急性OGIB患者有较高的阳性诊断率(80%, >60岁者占45%)。此外, 30例经BAE明确诊断出血病变者, 12例接受了经内镜下止血或内科止血治疗, 18例及时接受了手术治疗, 说明BAE检查对于临床治疗方式的选择具有重要指导意义: 一方面, 对于必须接受外科手术的患者, 在术前提提供了明确的病变部位及性质, 为外科手术的顺利进行奠定基础, 同时也避免了不必要的开腹探查术。

本研究表明, BAE对急性OGIB的诊断率(88.2%)明显高于CE组(30.00%)。充分验证了BAE对急性OGIB的诊断价值, 而且对于部分小肠出血性病灶可进行镜下治疗, 具有重要的临床应用价值。但BAE检查仍然具有不足之处, 如对于部分患者仍然存在盲区, 不能完成对接检查, 所以术中内镜在急性OGIB诊断与治疗及挽救患者生命中也有着重要作用, 本次研究中2例患者经双侧BAE检查阴性, 最终经剖腹探查联合术中内镜发现空回肠交界血管畸形1例(急性反复出血), 小肠憩室1例, 随即切除病变达到止血目的。

总之, 对于急性OGIB来说, BAE的应用是最具诊断价值和发展前景的病因诊断技术, 确诊率高, 能及时发现病变, 及时行相应治疗, 及时挽救患者的生命。有望取代剖腹探查和常规小肠检查方案而成为急性OGIB的诊断金标准。但此次回顾分析仍有11.77%急性OGIB患者未明确病因, 所以如何及时科学合理的应用各种检查方法、及时有效发现病灶并治疗急性不明原因消化系出血仍是临床医师共同面临的难题, 需要多学科共同协作予以解决。

#### 4 参考文献

- 1 Raju GS, Gerson L, Das A, Lewis B. American Gastroenterological Association (AGA) Institute medical position statement on obscure gastrointestinal bleeding. *Gastroenterology* 2007; 133: 1694-1696 [PMID: 17983811]
- 2 Rockey DC. Occult and obscure gastrointestinal bleeding: causes and clinical management. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2010; 7: 265-279 [PMID: 20351759 DOI: 10.1038/nrgastro.2010.42]
- 3 Das K, Sarkar R, Dasgupta J, Ray S, Ghatak S, Das K, Mridha AR, Dhali GK, Chowdhury A. Obscure

#### ■名词解释

不明原因消化系出血(OGIB): 指经常规消化内镜(包括胃镜和结肠镜)和小肠造影等检查未明确原因, 仍存在不明来源的持续或反复发作的消化系出血。

## ■同行评价

文章的科学性、创新性和可读性较好地反映我国胃肠病学临床和基础研究的先进水平。

- GI bleeding in the tropics: impact of introduction of double-balloon and capsule endoscopies on outcome. *Gastrointest Endosc* 2010; 72: 292-300 [PMID: 20541203 DOI: 10.1016/j.gie.2010.02.024]
- 4 刘昆, 姚定康. 胶囊内镜在小肠疾病中的应用进展. *胃肠病学* 2011; 16: 318-319
- 5 Zuckerman GR, Prakash C, Askin MP, Lewis BS. AGA technical review on the evaluation and management of occult and obscure gastrointestinal bleeding. *Gastroenterology* 2000; 118: 201-221 [PMID: 10611170 DOI: 10.1016/S0016-5085(00)70430-6]
- 6 李德胜, 杨玉莲, 柯多妹. 核素显像对不明原因消化道出血的诊断. *海南医学院学报* 2002; 8: 101-102
- 7 李玉伟, 张富强, 李云辉, 袁亮, 斯光宴. 不明原因消化道出血的DSA诊断与介入治疗. *现代诊断与治疗* 2009; 20: 13-15
- 8 Pasha SF, Hara AK, Leighton JA. Diagnostic evaluation and management of obscure gastrointestinal bleeding: a changing paradigm. *Gastroenterol Hepatol* (N Y) 2009; 5: 839-850 [PMID: 20567529]
- 9 Pennazio M, Rondonotti E, de Franchis R. Capsule endoscopy in neoplastic diseases. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 5245-5253 [PMID: 18785274 DOI: 10.3748/wjg.14.5245]
- 10 袁晋华, 辛磊, 廖专, 李兆申. 胶囊内镜全小肠检查的研究进展. *世界华人消化杂志* 2010; 18: 3662-3666
- 11 Gupta A, Postgate AJ, Burling D, Ilangoan R, Marshall M, Phillips RK, Clark SK, Fraser CH. A prospective study of MR enterography versus capsule endoscopy for the surveillance of adult patients with Peutz-Jeghers syndrome. *AJR Am J Roentgenol* 2010; 195: 108-116 [PMID: 20566803 DOI: 10.2214/AJR.09.3174]
- 12 Yamamoto H, Sekine Y, Sato Y, Higashizawa T, Miyata T, Iino S, Ido K, Sugano K. Total enteroscopy with a nonsurgical steerable double-balloon method. *Gastrointest Endosc* 2001; 53: 216-220 [PMID: 11174299 DOI: 10.1067/mge.2001.112181]
- 13 May A, Nachbar L, Pohl J, Ell C. Endoscopic interventions in the small bowel using double balloon enteroscopy: feasibility and limitations. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 527-535 [PMID: 17222315 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2007.01063.x]
- 14 Yamamoto H, Sugano K. A new method of enteroscopy--the double-balloon method. *Can J Gastroenterol* 2003; 17: 273-274 [PMID: 12704472]
- 15 毛高平, 宁守斌, 曹传平, 周平, 杨春敏. 双气囊小肠镜对不明原因消化道出血的诊断价值. *中华消化内镜杂志* 2005; 22: 337-339
- 16 Chen LH, Chen WG, Cao HJ, Zhang H, Shan GD, Li L, Zhang BL, Xu CF, Ding KL, Fang Y, Cheng Y, Wu CJ, Xu GQ. Double-balloon enteroscopy for obscure gastrointestinal bleeding: a single center experience in China. *World J Gastroenterol* 2010; 16: 1655-1659 [PMID: 20355245 DOI: 10.3748/wjg.v16.i13.1655]
- 17 Manner H, May A, Nachbar L, Ell C. Push-and-pull enteroscopy using the double-balloon technique (double-balloon enteroscopy) for the diagnosis of Meckel's diverticulum in adult patients with GI bleeding of obscure origin. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 1152-1154 [PMID: 16573771 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2006.00558.x]
- 18 金晓维, 朱鸣, 唐杰, 毛高平, 宁守斌. 双气囊小肠镜对老年人不明原因消化系出血的诊断价值. *世界华人消化杂志* 2013; 21: 1681-1684

编辑 郭鹏 电编 闫晋利



# 广西南宁市社区居民肠易激综合征流行病学现状

刘春斌, 梁谷, 郑琴芳, 梁惠萍, 梁列新, 李致忠, 蒋莉萍, 谢晓铿, 蔡篮, 熊章龙, 龙淑珍, 薛丽平

刘春斌, 梁谷, 梁惠萍, 李致忠, 蒋莉萍, 谢晓铿, 蔡篮, 熊章龙, 龙淑珍, 薛丽平, 广西卫生职业技术学院 广西壮族自治区南宁市 530021

郑琴芳, 梁列新, 广西壮族自治区人民医院 广西壮族自治区南宁市 530021

刘春斌, 副教授, 主要从事慢性疾病防治研究。

广西自然科学基金资助项目, No. 2011GXNSFA018254

作者贡献分布: 刘春斌负责数据收集、分析及论文撰写; 梁谷负责课题设计、组织实施; 梁列新进行了课题设计的指导; 李致忠进行数据分析; 郑琴芳、梁惠萍、蒋莉萍、谢晓铿、蔡篮、熊章龙、龙淑珍及薛丽平参加调查。

通讯作者: 梁谷, 教授, 530021, 广西壮族自治区南宁市桃源路37号, 广西卫生职业技术学院. liangu@126.com

电话: 0771-2853632

收稿日期: 2014-09-26 修回日期: 2014-10-19

接受日期: 2014-11-05 在线出版日期: 2014-12-08

## Prevalence of and risk factors for irritable bowel syndrome in community residents in Nanning

Chun-Bin Liu, Gu Liang, Qin-Fang Zheng, Hui-Ping Liang, Lie-Xin Liang, Zhi-Zhong Li, Li-Ping Jiang, Xiao-Keng Xie, Lan Cai, Zhang-Long Xiong, Shu-Zhen Long, Li-Ping Xue

Chun-Bin Liu, Gu Liang, Hui-Ping Liang, Zhi-Zhong Li, Li-Ping Jiang, Xiao-Keng Xie, Lan Cai, Zhang-Long Xiong, Shu-Zhen Long, Li-Ping Xue, Guangxi Medical College, Nanning 530021, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Qin-Fang Zheng, Lie-Xin Liang, the People's Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region, Nanning 530021, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Supported by: the Guangxi Provincial Natural Science Foundation, No. 2011GXNSFA018254

Correspondence to: Gu Liang, Professor, Guangxi Medical College, 37 Taoyuan Road, Nanning 530021, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China. liangu@126.com

Received: 2014-09-26 Revised: 2014-10-19

Accepted: 2014-11-05 Published online: 2014-12-08

## Abstract

**AIM:** To conduct an epidemiological survey of the prevalence of and risk factors for irritable bowel syndrome (IBS) in community residents in Nanning, Guangxi Zhuang Autonomous Region.

**METHODS:** Cluster random sampling was used to collect samples from community residents in Nanning, and data were collected by face-to-face interview according to the Rome III diagnostic

questionnaire. IBS was diagnosed according to the Scoring Algorithm for Rome III diagnostic questionnaire for adults. The prevalence of IBS was computed and the risk factors for IBS were analyzed.

**RESULTS:** A total of 2900 questionnaires were issued and 2773 were returned, with a response rate of 95.62%. The prevalence of IBS among the community residents in Nanning was 6.53%. The prevalence of IBS differed by gender, with a higher prevalence in females than in males (OR = 1.419). Marinated seafood, cold food, fruits, dairy products, and bad mood were found to be correlated with IBS by multiple logistic regression analysis ( $P < 0.05$ ).

**CONCLUSION:** The prevalence of IBS among the community residents in Nanning is 6.53%. The factors that affect this disease mainly include gender, marinated seafood, cold food, fruits, dairy products, and bad mood.

© 2014 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

**Key Words:** Irritable bowel syndrome; Epidemiology; Rome III criteria; Risk factor

Liu CB, Liang G, Zheng QF, Liang HP, Liang LX, Li ZZ, Jiang LP, Xie XK, Cai L, Xiong ZL, Long SZ, Xue LP. Prevalence of and risk factors for irritable bowel syndrome in community residents in Nanning. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(34): 5365-5370 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/5365.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i34.5365>

## 摘要

**目的:** 调查广西南宁市社区居民肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)的患病率及其影响因素, 以进一步提高本地区IBS的防治水平。

**方法:** 以广西南宁市社区居民为调查对象, 采用罗马Ⅲ分类及诊断标准设计调查问卷, 随机、整群, 分层抽样方法进行面访式调查, 分析人群IBS患病率及其影响因素。

## ■背景资料

肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)是常见病、多发病。IBS全球的患病率大约为5%-20%, 其病因及发病机制尚未明了, 误诊率及治疗费用比较高, 是一个值得关注的健康和社会问题。

## ■同行评议者

陈卫昌, 教授, 苏州大学附属第一医院消化内科

## ■研究前沿

由于社会、文化、地理、环境不同的诊断标准等原因其患病率及危险因素存在一定的地区差异,在不同的地区开展流行病学调查对当地IBS的防治具有重要的意义。

**结果:** (1)发放问卷2900份,回收有效问卷2773份,有效率达95.62%。其中181例诊断为IBS,南宁市社区居民IBS总体患病率为6.53%; (2)不同性别IBS的患病率不同,女性的IBS患病率比值比(OR)为1.419,明显高于男性; (3)多因素Logistic回归分析结果: IBS的患病与喜食腌制海产品、生冷食物、水果、乳制品及经常情绪不佳有关( $P<0.05$ )。

**结论:** 广西南宁市社区居民IBS总体患病率为6.53%,患病的影响因素主要有性别、喜食腌制海产品、生冷食物、水果、乳制品及经常情绪不佳等。

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有。

**关键词:** 肠易激综合征; 流行病学; 罗马III标准; 危险因素

**核心提示:** 当地肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)的患病率为6.53%,与国内其他地区相似。广西南宁地处亚热带,饮食及生活习惯有当地的特点,研究显示,当地IBS的患病与当地入喜食腌制海产品、生冷的食物及水果有明显的关系。

刘春斌, 梁谷, 郑琴芳, 梁惠萍, 梁列新, 李致忠, 蒋莉萍, 谢晓铿, 蔡蓝, 熊章龙, 龙淑珍, 薛丽平. 广西南宁市社区居民肠易激综合征流行病学现状. 世界华人消化杂志 2014; 22(34): 5365-5370  
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/5365.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v22.i34.5365>

## 0 引言

肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)是一种症状表现为腹痛、腹部不适,症状在便后有改善,常伴有排便习惯的改变,症状缺乏可解释的形态学、化学异常的功能性胃肠道病(functional gastrointestinal disorder, FGIDs)。IBS全球的患病率大约为5%-20%<sup>[1]</sup>,其病因及发病机制尚未明了,其患病率及危险因素存在一定的地区差异,社会、文化、地理和环境可能会导致这种差异的出现,而采用不同的诊断标准及问卷也是不容忽视的一个重要原因。开展具有地域、民族、文化特点的流行病学调查对IBS的认识与防治具有重要的意义。IBS的临床症状与炎症性肠病等器质性疾病有一定的重合使得其诊断具有一定的挑战性,有研究<sup>[2]</sup>发现,60.37%的IBS患者曾被诊断为慢性结肠炎,其次是便秘、慢性胃炎、消化不良,正确诊断为IBS者不足5%。广西是边远落后地区,南宁市是一个以壮

族为主体,多民族聚居的首府城市,主要居住着壮、汉、瑶、苗等12个世居民族,目前缺乏IBS的流行病学资料,本研究采用目前国际公认的罗马III标准对广西南宁市社区居民IBS的患病率及其危险因素进行研究,为本地区IBS的防治提供理论依据。

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 南宁市市区有六个城区,常住人口343.72万,考虑到邕宁区为新增城区,居民以农村人口为主,与其他5个城区以城市社区居民为主的人员构成不一致,予以剔除,从其他5个城区并分别在城区内随机抽1个社区对18-80岁的常住人口进行随机、整群、分层抽样,按照街道办事处-居委会-居民楼抽样,按分配的因查人数循户口花名册顺序逐个调查,抽样比为40%-60%,外地人口、有精神疾病、严重视听功能障碍及无法沟通难以完成问卷调查者除外。参考国内外文献,设人群IBS患病率为5%-25%,代入公式计算调查人数应为800-1800例。为研究的结果更为可靠,适当增加样本量,发放问卷2900份,回收有效问卷2773份,有效率达95.62%。

**1.2 方法** 调查问卷采用罗马III分类及诊断标准设计<sup>[3]</sup>,包括被调查者的人口学资料(性别、民族、职业、年龄、文化程度、婚姻状况);生活及饮食方式;消化系症状及排便情况;既往病史等。调查人员为经过培训的社区卫生服务站的全科医生、医学生及课题组成员,问卷回收后由专人审核,剔除不完整及可疑问卷,由消化内科医生在调查完成2 wk内复核部分问卷的准确性,复核比例为10%。

**1.2.1 诊断及排除标准:** 诊断及分型标准: 采用罗马III的IBS诊断标准,在最近的3 mo内每月至少有3 d有反复发作的腹痛或腹部不适,并有下列症状中的2个或以上: (1)排便后症状改善; (2)排便频率改变; (3)粪便性状改变。在诊断前6 mo出现症状,最近3 mo症状发作符合上述诊断标准。排除标准: 患有糖尿病、甲状腺功能亢进、消化性溃疡、腹部手术、消化系肿瘤及严重内科疾病者。

**1.2.2 生活及饮食习惯的定义:** 吸烟定义为至少1支/d,连续吸烟1年以上。饮酒定义为平均饮酒>100 mL/d,持续1年以上。戒烟或戒酒不足1年者仍定义为吸烟或饮酒,喝茶定义为 $\geq 3$ 次/wk,连续6 mo以上。

**1.2.3 评价指标:** 以患病率(%)表示不同类型或

表 1 调查对象一般人口学资料及其对人群IBS患病率的影响

基本属性	调查人数	患病人数	患病率(%)	$\chi^2$ 值	P值
性别				4.686	0.030
男	1147	61	5.32		
女	1626	120	7.38		
城区				13.581	0.009
江南区	436	28	6.42		
青秀区	1072	89	8.30		
兴宁区	561	27	4.81		
西乡塘区	403	26	6.45		
良庆区	301	11	3.65		
民族				1.405	0.495
汉族	1171	123	6.95		
壮族	914	53	5.80		
其他	88	88	6.53		
年龄分组(岁)				3.870	0.424
<30	904	49	5.42		
30-39	497	32	6.44		
40-49	439	34	7.74		
50-59	414	32	7.73		
≥60	519	34	6.55		
婚姻				1.759	0.642
单身	763	46	6.03		
已婚	1900	130	6.84		
丧偶	70	4	5.71		
其他	40	1	6.53		
文化程度				2.937	0.230
小学及以下	424	23	5.42		
中学及中专	1124	74	6.05		
大专及以上	1125	84	7.47		
合计	2773	181	6.53		

■**相关报道**  
据文献报道,在西方人群中IBS患病率可高达20%,年发病率为1%-2%,亚洲国家在5%-10%,而我国普通人群的发病约为5%-6%,女性患病率高于男性,其患病主要跟心理社会因素、食物因素、胃肠动力及敏感性异常、感染因素及应激因素有关。

IBS: 肠易激综合征.

层次人群IBS的患病程度,以比值比(odds ratio, OR)表示各影响因素对IBS患病的危险性.

**统计学处理** 对调查表经核查后用EpiData3.20软件录入数据库,采用SPSS17.0软件进行统计学分析,分类资料采用率(%)进行描述,两组或多组间率的比较采用 $\chi^2$ 检验,利用Logistic回归进行影响因素的单因素和多因素分析.  $P<0.05$ 为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 调查的一般情况 发放问卷2900份,回收有效问卷2773份,有效率达95.62%.

2.2 IBS患病率与一般人口学资料的关系 调查结果显示,不同性别及城区居民患病率不同. 女性患病率高于男性; 青秀区居民患病率高于其他城区,差异有统计学意义( $P<0.05$ )(表1).

2.3 IBS患病率影响因素的单因素分析 以IBS为因变量,调查者的一般人口学资料(性别、年龄、婚姻状况等)及生活习惯(吸烟、饮酒、喝茶、喜酸、腌制海产品、劳累等)为自变量,进行单因素Logistic回归分析,结果提示性别、喜食腌制海产品、鲜海产品、生冷食物、辛辣食物、水果、饮酒及乳制品,经常受凉、劳累、情绪不佳及受精神刺激与IBS患病有关( $P<0.05$ )(表2).

2.4 IBS患病多因素Logistic回归分析 以IBS患病为因变量,将与IBS患病率影响的因素喜食腌制海产品、鲜海产品、生冷食物、辛辣食物、水果、饮酒及乳制品,经常受凉、劳累、情绪不佳及受精神刺激引入多因素Logistic回归模型,结果显示,IBS的患病与喜食腌制海产品、生冷食物、水果、乳制品及经常情绪不佳有关

## ■应用要点

本研究评估了当地IBS的患病情况及患病的影响因素, 对了解不同人群的疾病患病率及相关危险因素, 提高IBS的防治水平具有重要的理论意义和现实意义。

表 2 调查对象基本特征与生活习惯对IBS患病影响的单因素Logistic回归分析结果

影响因素	回归系数(b)值	Wals值	P值	OR值
性别	0.350	4.674	0.031	1.419
腌制海产品	0.386	6.261	0.012	1.471
鲜海产品	0.338	4.156	0.041	1.402
生冷食物	1.251	62.400	0.000	3.495
辛辣食物	0.857	30.693	0.000	2.356
水果	1.152	43.557	0.000	3.163
饮酒	0.592	10.614	0.001	1.808
乳制品	1.331	62.299	0.000	3.784
受凉	0.998	38.561	0.000	2.712
劳累	1.070	41.582	0.000	2.915
情绪不佳	1.343	64.578	0.000	3.832
精神刺激	1.286	48.597	0.000	3.620

IBS: 肠易激综合征。

表 3 IBS患病相关因素的多因素Logistic回归分析结果

影响因素	回归系数(b)值	Wals值	P值	OR值
腌制海产品	0.335	3.945	0.047	1.426
生冷食物	0.818	15.534	0.000	2.266
水果	0.455	5.020	0.025	1.577
乳制品	0.650	10.275	0.001	1.915
情绪不佳	0.652	6.726	0.010	1.918

IBS: 肠易激综合征。

( $P<0.05$ )(表3)。

### 3 讨论

随着人们对IBS认识的不断深入, IBS的诊断标准从上世纪70年代提出的基于临床症状的Manning标准不断发展完善到目前国际上普遍认可的罗马III标准, 在不同的地域及时期, 基于不同标准的和方法得出的IBS流行病学调查结果不尽相同。2000年, 潘国宗等<sup>[4]</sup>首次采用了国际标准对北京地区IBS的患病率进行人群调查, 研究结果显示, 符合Manning标准的患病率为7.26%, 符合罗马II标准的患病率为0.82%。据文献报道<sup>[5-7]</sup>, 在西方人群中IBS患病率可高达20%, 年发病率为1%-2%, 亚洲国家在5%-10%, 而我国普通人群的发病约为5%-6%, 其具有慢性、反复发作的特点, 给医疗保健带来沉重的负担。本研究采用目前国际通用的IBS诊断的“金标准”罗马III标准制定量表对广西南宁市社区居民进行流行病学调查, 研究结果显示, 本地区社区人群IBS的总患病率为6.53%。本地区

IBS的患病率低于西方人群, 与国内研究结果基本一致, 说明可以借鉴国内外现有的防治策略对本地区进行IBS的预防与控制。IBS的罗马II标准在诊断的敏感性上虽然低于Manning标准, 但其特异性高, 而罗马III标准在症状发生的频率及持续时间上相比罗马II标准宽松, 可以纳入一些不符合罗马II标准的边缘患者, 但2013年加拿大的一项包括1848例患者的研究表明, 罗马II标准诊断IBS的敏感性为90%、特异性为72%, 而罗马III标准分别为69.0%及79.5%, 研究<sup>[8]</sup>提示罗马III标准并不优于之前的基于症状学的诊断标准, 进一步开展更大范围的设计严谨的流行病学调查为下一步制定更具有代表性的罗马IV国际标准提供中国的高级别研究资料将具有十分重要的意义。虽然目前正在研究中的关于IBS的诊断方法其敏感性及其特异性都有一定的局限, 而基于症状学的诊断标准的进一步完善似乎也不太可能在大幅度提高IBS诊断的准确性, 但目前所有的基于症状学的诊断标准敏感性及其特异性等指标均尚可接受<sup>[5]</sup>, 因

此, 采用国际通用的标准对社区医生进行培训以提高他们对IBS的认识从而加强对社区居民IBS患者的普查从而使得患者获得早期的疾病防控及干预的指导, 具有重要意义. 一项荟萃分析表明<sup>[9]</sup>, 女性的IBS患病率比值比(OR)为1.67, 明显高于男性. 本研究中男性与女性的患病率分别为5.32%及7.38%, 女性患病比值比(OR)为1.419, 明显高于男性, 差异有统计学意义( $P<0.05$ ), 考虑与女性的精神心理因素、内脏敏感性、月经周期及女性性激素的分泌等因素有关<sup>[10]</sup>. 本研究发现, 本地区不同年龄组、不同民族、婚姻状况、文化程度及职业的患病率差异没有统计学意义, 与其他研究结果相似<sup>[4,11]</sup>.

目前, IBS的病因及发病机制尚未完全明确, 一般认为主要跟心理社会因素、食物因素、胃肠动力及敏感性异常、感染因素及应激因素有关. 本研究发现IBS的患病与吸烟、饮酒关系并不密切, 与国外研究<sup>[12]</sup>结果一致. 广西南宁地处北部湾经济区, 是西南地区出海的大通道、是中国连接东盟经济区的主要通道, 一年四季海产品及水果等食物充沛, 地处亚热带, 居民饮食习惯生吃、凉拌、冰镇. 研究<sup>[13]</sup>表明, 海产品含大量蛋白质及胆固醇, 易刺激肠道黏膜免疫系统产生免疫反应, 而肠道黏膜免疫系统在IBS的发病中起着很重要的作用, 而生食腌制海产品容易感染副溶血性弧菌而引起肠道炎症<sup>[14]</sup>, 研究证实, 炎症或感染在IBS的发病中起重要作用, 其炎症介质、神经递质、胃肠激素共同的作用可以导致患者胃肠动力异常, 持续的炎症还会增加内脏的敏感性及改变平滑肌起搏细胞、间质细胞的形态, 使得神经肽及免疫反应神经元增多, 急性细菌性肠道感染后, IBS的发生率约为3.6%-32.0%<sup>[15,16]</sup>. 本研究亦证实了, 喜食腌制海产品(OR = 1.426)与生冷食物(OR = 2.266)是本地区IBS患病的主要影响因素. 本研究<sup>[17]</sup>同时发现, IBS与进食水果及食用乳制品有关, 也有研究表明, 进食水果、蔬菜频率高为IBS的保护因素, 与本研究结果不一致, 但饮食因素在IBS的发生虽然起到一定的作用, 但其机制尚未明了, 不同的水果、蔬菜食用的方式及个体间的差异也比较大, 考虑本地区IBS的患病率与进食水果有关可能是因为天气炎热, 居民大多食用冰镇的水果有关, 提示适当引导居民的饮食习惯可能可以减少IBS的患病率. 虽然也有研究表明乳制品是IBS的常见饮食诱因, 西方人群中乳糖吸收不良在IBS患者中的发生率为

4%-78%, 亚洲人群中发生率可能更高, 但有实验研究<sup>[18]</sup>证实, IBS与正常人群的人乳糖酶基因及基因型频率没有显著差异, 乳糖吸收不良可能不是IBS的主要病因而应成为独立于IBS的诊断. 美国家庭医生Bruce也指出, 在进行IBS诊断时应注意追问腹泻是否与进食奶制品、麦麸类食品有关, 因为, 乳糖、果糖不耐受与麸质不耐受等疾病与IBS症状相似, 长期被误诊为IBS, 但 these 疾病在去除病因的情况下是可以痊愈的<sup>[19]</sup>. 研究<sup>[20-23]</sup>表明, 精神心理因素与IBS密切相关, 54%-100%的IBS患者存在精神心理异常. 本研究亦提示情绪不佳是IBS患病的影响因素, 瞿勇等<sup>[21]</sup>的研究表明, 消化系疾病与机体长期的不良情绪密切相关, 是IBS的危险因素, 压力与情绪的变化可以通过脑-肠轴引发神经免疫及神经内分泌的影响而引起肠道症状从而诱发IBS<sup>[22]</sup>, 情绪障碍以临床症状相互影响, 互为因果患者更易成为难治性IBS<sup>[23]</sup>, 因而, 注重情绪的疏导可以有效地减少IBS的患病及发生, 值得社区全科医生予以关注.

总之, IBS是南宁市社区居民的常见病与多发病, 其影响因素包括喜食腌制海产品、生冷食物、水果、乳制品及经常情绪不佳等. 目前采用罗马III这一国际通用的标准对社区医生进行培训以提高他们对IBS的认识, 加强对社区居民IBS患者的普查, 并针对居民患病的主要影响因素进行干预指导具有重要意义.

#### 4 参考文献

- 1 Krogsgaard LR, Engsbro AL, Bytzer P. The epidemiology of irritable bowel syndrome in Denmark. A population-based survey in adults  $\leq 50$  years of age. *Scand J Gastroenterol* 2013; 48: 523-529 [PMID: 23506174 DOI: 10.3109/00365521.2013.775328]
- 2 姚欣, 杨云生, 赵卡冰, 孙刚, 刘英圣, 王巍峰. 罗马III标准研究肠易激综合征临床特点及亚型. *世界华人消化杂志* 2008; 16: 563-566
- 3 Longstreth GF, Thompson WG, Chey WD, Houghton LA, Mearin F, Spiller RC. Functional bowel disorders. *Gastroenterology* 2006; 130: 1480-1491 [PMID: 16678561]
- 4 潘国宗, 鲁素彩, 柯美云, 韩少梅, 郭慧平, 方秀才. 北京地区肠易激综合征的流行病学研究: 一个整群、分层、随机的调查. *中华流行病学杂志* 2000; 21: 26-29
- 5 Sood R, Law GR, Ford AC. Diagnosis of IBS: symptoms, symptom-based criteria, biomarkers or 'psychomarkers'? *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2014; 11: 683-691 [PMID: 25069544 DOI: 10.1038/nrgastro.2014.127]
- 6 何宛蓉, 张法灿, 梁列新. 肠易激综合征流行病学研究现状与进展. *胃肠病学和肝病学杂志* 2012; 21: 83-88
- 7 Liu J, Hou X. A review of the irritable bowel syndrome investigation on epidemiology, pathogenesis

#### ■同行评价

本文对了解当地的IBS患病情况及患病的影响因素有一定的意义, 有一定科学性及可读性.

- and pathophysiology in China. *J Gastroenterol Hepatol* 2011; 26 Suppl 3: 88-93 [PMID: 21443718 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2011.06641.x]
- 8 Ford AC, Bercik P, Morgan DG, Bolino C, Pintos-Sanchez MI, Moayyedi P. Validation of the Rome III criteria for the diagnosis of irritable bowel syndrome in secondary care. *Gastroenterology* 2013; 145: 1262-1270. e1 [PMID: 23994201 DOI: 10.1053/j.gastro.2013.08.048]
- 9 Lovell RM, Ford AC. Effect of gender on prevalence of irritable bowel syndrome in the community: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2012; 107: 991-1000 [PMID: 22613905 DOI: 10.1038/ajg.2012.131]
- 10 Adeyemo MA, Spiegel BM, Chang L. Meta-analysis: do irritable bowel syndrome symptoms vary between men and women? *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 32: 738-755 [PMID: 20662786 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2010.04409.x]
- 11 吴芳. 杭州社区人群肠易激综合征发病相关因素分析. 杭州: 浙江大学, 2011
- 12 Khademolhosseini F, Mehrabani D, Nejabat M, Beheshti M, Heydari ST, Mirahmadizadeh A, Salehi M, Zare N, Saberi-Firoozi M. Irritable bowel syndrome in adults over 35 years in Shiraz, southern Iran: prevalence and associated factors. *J Res Med Sci* 2011; 16: 200-206 [PMID: 22091232]
- 13 Chadwick VS, Chen W, Shu D, Paulus B, Bethwaite P, Tie A, Wilson I. Activation of the mucosal immune system in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2002; 122: 1778-1783 [PMID: 12055584 DOI: 10.1053/gast.2002.33579]
- 14 宋晓荷, 林朝, 朱小桢. 象山地产海产品副溶血性弧菌污染状况研究. *浙江预防医学* 2010; 22: 20-21
- 15 Eshraghian A, Eshraghian H. Interstitial cells of Cajal: a novel hypothesis for the pathophysiology of irritable bowel syndrome. *Can J Gastroenterol* 2011; 25: 277-279 [PMID: 21647464]
- 16 Ghoshal UC, Ranjan P. Post-infectious irritable bowel syndrome: the past, the present and the future. *J Gastroenterol Hepatol* 2011; 26 Suppl 3: 94-101 [PMID: 21443719 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2011.06643.x]
- 17 贺星, 崔立红, 王晓辉, 闫志辉, 李超, 弓三东. 饮食习惯与肠易激综合征相关性调查. *解放军医药杂志* 2014; 26: 14-17
- 18 王维达, 方秀才, 柯美云. 饮食在肠易激综合征症状发作和治疗中的作用. *世界华人消化杂志* 2012; 20: 1531-1536
- 19 张永建, Bruce Kenney, 吴华. IPCEA全科医学教学病例-肠易激综合征误诊知多少. *中国全科医学* 2014; 17: 749-751, 760
- 20 段丽萍. 心理应激在功能性胃肠病发病中的潜在机制. *中华消化杂志* 2011; 31: 361-363
- 21 瞿勇, 李敏丽, 缪应雷. 肠易激综合征与精神心理因素的相关性. *世界华人消化杂志* 2013; 21: 1029-1034
- 22 Mulak A, Bonaz B. Irritable bowel syndrome: a model of the brain-gut interactions. *Med Sci Monit* 2004; 10: RA55-RA62 [PMID: 15260348]
- 23 洪霞, 古赛. 难治性肠易激综合征-腹泻型的相关危险因素. *世界华人消化杂志* 2014; 22: 1022-1026

编辑 韦元涛 电编 闫晋利



# 溃疡性结肠炎与克罗恩病基因谱表达的差异

赵琦, 何鲜平, 游绍伟

赵琦, 何鲜平, 游绍伟, 贵阳中医学院第二附属医院消化科  
贵州省贵阳市 550001

赵琦, 副主任医师, 主要从事胃肠疾病及消化内镜的诊治研究。

作者贡献分布: 赵琦负责课题的设计; 游绍伟负责数据的统计分析; 何鲜平负责论文的写作。

通讯作者: 赵琦, 副主任医师, 550001, 贵州省贵阳市飞山街32号, 贵阳中医学院第二附属医院消化科. xuelong1983@126.com  
电话: 0851-6855119

收稿日期: 2014-08-17 修回日期: 2014-10-12

接受日期: 2014-10-16 在线出版日期: 2014-12-08

## Differential gene expression profiles between ulcerative colitis and Crohn's disease

Qi Zhao, Xian-Ping He, Shao-Wei You

Qi Zhao, Xian-Ping He, Shao-Wei You, Department of Gastroenterology, the Second Affiliated Hospital of Guiyang College of Traditional Chinese Medicine, Guiyang 550001, Guizhou Province, China

Correspondence to: Qi Zhao, Associate Chief Physician, Department of Gastroenterology, the Second Affiliated Hospital of Guiyang College of Traditional Chinese Medicine, 32 Feishan Street, Guiyang 550001, Guizhou Province, China. xuelong1983@126.com

Received: 2014-08-17 Revised: 2014-10-12

Accepted: 2014-10-16 Published online: 2014-12-08

## Abstract

**AIM:** To compare the difference in gene expression profiles between ulcerative colitis and Crohn's disease to provide a theoretical basis for further understanding of their pathogenesis and clinical treatment of choice.

**METHODS:** Intestinal epithelial cells from patients with Crohn's disease, those with ulcerative colitis and healthy volunteers were subjected to microarray analysis to obtain their gene expression profiles. Linear regression model was built using the Limma package to compare differences in gene expression between different groups. Gene Ontology (GO) analysis was performed to predict gene function, and cluster Profiler was used to conduct enrichment analysis of gene clusters. KEGG pathway analysis was performed to obtain the similarities and differences in pathways between Crohn's disease and ulcerative colitis.

**RESULTS:** Differential gene expression profiles were obtained between ulcerative colitis, Crohn's disease and normal controls by microarray analysis. GO analysis showed that ulcerative colitis and Crohn's disease had significant differences in gene expression. KEGG pathway analysis indicated that ulcerative colitis and Crohn's disease had significant differences in cell adhesion molecules (CAMs), ECM-receptor interaction, B cell receptor signaling pathway, and cytokine-cytokine receptor interaction.

**CONCLUSION:** There are thousands of differentially expressed genes between ulcerative colitis and Crohn's disease. The two diseases have significant differences in intracellular pathways, particularly metabolism, and differential metabolites may be used to distinguish the two diseases.

© 2014 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

**Key Words:** Ulcerative colitis; Crohn's disease; Functional analysis; Pathway analysis; Treatment

Zhao Q, He XP, You SW. Differential gene expression profiles between ulcerative colitis and Crohn's disease. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(34): 5371-5375  
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/5371.asp>  
DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i34.5371>

## 摘要

**目的:** 探究溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)与克罗恩病(Crohn's disease, CD)两种肠道炎症疾病的发病机制, 为临床治疗时的给药选择提供参考。

**方法:** 收集UC肠上皮细胞, CD肠上皮细胞, 正常人肠上皮细胞, 将他们进行基因芯片分析, 从而拿到各自的基因表达谱。通过线性回归模型软件包limma对不同组的芯片进行差异比较, 从而得到不同处理间的差异表达基因。利用数据库Gene Ontology对基因功能定位的分类, 通过cluster Profiler包进行GO聚类富集, 将这些差异表达的基因从细胞内组成、分

## ■背景资料

溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)与克罗恩病(Crohn's disease, CD)都是肠道炎症疾病, 同时他们的症状有很多相似之处, 造成传统诊断时很难确定患者到底是患有哪种疾病, 也因此造成对症下药的困难。

## ■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

为了区分UC与CD, 这里利用生物芯片分析来自UC、CD患者和正常人肠上皮细胞的表达谱, 分析差异表达的基因, 以期从分子水平上得到UC与CD的异同之处, 从而为UC与CD患者的确诊提供医疗手段上新的突破。

子功能和生物进程三方面上进行聚类, 从而得到这些差异表达的基因对细胞的影响. 利用DAVID网站对差异表达的基因进行KEGG PATHWAY的聚类分析, 从而得到前UC与CD细胞发生改变的信号通路的异同之处。

**结果:** 通过差异分析, 得到了UC、CD和正常细胞差异表达基因比较. GO结果显示UC和CD两种疾病确实存在着显著的差异, KEGG通路分析UC与CD细胞通路的一个重要区别在于信号传导方面, 包括Cell adhesion molecules (CAMs)、ECM-receptor interaction、B cell receptor signaling pathway和Cytokine-cytokine receptor interaction.

**结论:** 两种疾病存在着上千个差异表达基因. 其次, 这两种疾病的细胞表现存在明显差异. 最后, 细胞内通路也存在差异, 尤其是代谢上存在差异, 因而可以通过代谢产物对这两种疾病以示区分. UC和CD这些分子水平上的差异, 为临床上对这两种疾病的确诊提供了很好的思路。

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有。

**关键词:** 溃疡性结肠炎; 克罗恩病; 功能分析; 通路分析; 治疗

**核心提示:** 本文运用基因芯片技术, 探索溃疡性结肠炎(ulcerative colitis)和克罗恩病(Crohn's disease)在分子表现上的不同之处. 从GO生理进程的聚类上看, 这两种疾病的细胞表现存在着明显的差异. 因此, 这两种疾病绝不能混为一谈, 同时, 对症下药也显得尤为重要。

## ■相关报道

UC与CD都属于炎症性肠病, 这两种疾病都是以反复发生的肠道溃疡为特征, 患者常表现为腹泻、黏液血便及腹痛, 并且症状很相似, 所以有些时候, 即使是医生也很难明确作出诊断. 目前, 临床上普遍认为的两者的不同之处是, CD可能影响到消化道的各个部分(如食管、胃、小肠、结肠), 而UC的影响常局限于大肠. 但是, 仅靠这些很难区分这两种疾病。

赵琦, 何鲜平, 游绍伟. 溃疡性结肠炎与克罗恩病基因谱表达的差异. 世界华人消化杂志 2014; 22(34): 5371-5375 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/5371.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v22.i34.5371>

## 0 引言

溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)与克罗恩病(Crohn's disease, CD)都是肠道炎症疾病, 同时他们的症状有很多相似之处, 造成传统诊断时很难确定患者到底是患有哪种疾病, 也因此造成对症下药的困难<sup>[1,2]</sup>. 为了甄别UC与CD, 这里利用生物芯片分析来自UC、CD患者和正常人肠上皮细胞的表达谱, 分析差异表达的基因, 以期从分子水平上得到UC与CD的异同之处, 从而为UC与CD患者的确诊提供医疗手段上新的突破。

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 为了探索UC与CD细胞的差异, 这里从基因水平上去寻找差异表达基因, 并探究改变的代谢通路. 收集UC肠上皮细胞、CD肠上皮细胞和正常人肠上皮细胞, 将他们进行基因芯片分析, 从而拿到各自的基因表达谱. 我们选取GEO数据库中样本数据, 组成如下: GSM6731中正常人肠上皮细胞芯片4张(GSM155564、GSM155565、GSM155566、GSM155567), CD肠上皮细胞芯片6张(GSM155568、GSM155569、GSM155571、GSM155572、GSM155573、GSM155574), UC肠上皮细胞芯片5张(GSM155587、GSM155588、GSM155589、GSM155590、GSM155591); 平台信息: GPL8300, [HG\_U95Av2] Affymetrix Human Genome U95 Version 2 Array. 我们下载原始CEL文件以及该平台探针注释信息文件。

### 1.2 方法

**1.2.1 差异表达基因提取:** 在得到芯片的原始数据后, 将这些数据分为UC、CD和正常细胞(Normal)3组. 我们通过R软件(v.2.13.0)<sup>[3]</sup>平台对芯片数据进行分析. 首先用Robust Multichip Averaging(RMA)法<sup>[4]</sup>对不同芯片进行归一化处理, 在通过线性回归模型软件包limma<sup>[5]</sup>对不同组的芯片进行差异比较, 从而得到不同处理间的差异表达基因。

**1.2.2 差异表达基因GO分析:** 为了寻求这些差异表达基因在细胞层面上发生的改变及他们的功能聚类, 这里利用数据库Gene Ontology<sup>[6]</sup>对基因功能, 定位的分类, 通过cluster Profiler<sup>[7]</sup>包进行GO聚类富集, 将这些差异表达的基因从细胞内组成、分子功能和生物进程三方面上进行聚类, 从而得到这些差异表达的基因对细胞的影响。

**1.2.3 生物学通路数据:** 为了从分子水平上UC与CD的异同之处, 我们这里专注于生物学通路这一层面. 我们从当前比较权威的通路数据库KEGG PATHWAY DATABASE中获取所有代谢与非代谢通路, 利用DAVID网站对差异表达的基因进行KEGG PATHWAY的聚类分析<sup>[8,9]</sup>, 从而得到前UC与CD细胞发生改变的信号通路的异同之处。

**统计学处理** 实验数据以mean±SD表示, 采用Student's *t*检验方式检测组间的差异,  $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

表 1 溃疡性结肠炎、克罗恩病和正常细胞差异表达基因比较

分组	UC vs Normal	CD vs Normal	UC vs CD
UC vs Normal	3532	1907	564
CD vs Normal	1907	3035	327
UC vs CD	564	327	1232

UC: 溃疡性结肠炎; CD: 克罗恩病; Normal: 正常细胞。

## 2 结果

**2.1 识别不同心理状态下的差异表达的基因** 我们对UC、CD和正常细胞基因表达谱进行多重比较, 以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义, 得到UC与CD细胞差异表达的基因。UC、CD和正常细胞两两间差异表达基因数目如表1所示。

**2.2 差异表达基因GO聚类** 为了探索UC和CD的分子差异, 我们首先考察他们差异表达基因的GO分类情况。通过cluster Profiler对UC和CD的差异表达基因进行GO聚类。取显著性阈值为 $P<0.01$ , 对差异表达的基因进行GO聚类。这些差异表达的基因的聚类结果如表2所示。从GO聚类结果来看, UC与CD确实是可以从分子水平上进行区分的。首先, 从差异基因的细胞组成上看, 他们在细胞表面和膜外确实是存在差异的, 而这些膜外组分的差异, 又很容易通过抗体抗原免疫反应进行识别。因此从细胞组成上看, 可以发展细胞表面UC和CD差异表达的特异蛋白的特异抗体, 从而通过免疫反应对这两种疾病进行区别; 其次, 从分子功能上看, UC和CD也是有着明显差异的。细胞表面结合(cell surface binding)和GDP binding是细胞信号传导的重要组成部分。因此, UC和CD他们的细胞内部信号存在着差异。而从分子功能的聚类结果上看, neurotrophin和nerve growth factor两个信号分子介导的信号通路很可能发生了变化。此外, UC和CD细胞在生理进程上的差异更为显著, 其GO聚类条目多大上百条。因此, UC和CD两种疾病确实存在着显著的不同, 而临床上对他们的区别对待也显得尤为重要。

**2.3 UC与CD细胞发生改变的生物学通路** UC与CD发生时, 其细胞基因表达谱发生了明显的变化。除GO聚类外, 我们同时希望能够从代谢通路上寻找出一些差异。我们选取UC和CD的差异表达的基因进行KEGG子通路富集分析, 从而寻找UC与CD细胞发生改变的信号通路。这里以 $P<0.01$ , 并且至少有两个基因处于该信号通路

表 2 差异表达基因GO聚类分析

GO term	P值
Component Compartment	0.005
Extracellular region	0.005
Cell fraction	0.005
Membrane fraction	0.005
Isoluble fraction	0.005
Extracellular space	0.005
Molecular function	
Antigen binding	0.005
Cell surface binding	0.005
GDP binding	0.005
Eukaryotic cell surface binding	0.005
Nerve growth factor binding	0.005
Biological process	
Positive regulation of cell differentiation	$1.05 \times 10^{-5}$
Positive regulation of developmental process	$8.02 \times 10^{-5}$
Neurogenesis	0.00013
Cell development	0.000162
Regulation of gastrulation	0.000162

为限制条件, 从而得到显著改变的生物学通路(表3)。从表3可以看到, UC与CD细胞通路的一个重要区别在于信号传导方面, 包括cell adhesion molecules(CAMs)、ECM-receptor interaction、B cell receptor signaling pathway及cytokine-cytokine receptor interaction。其中, B cell receptor signaling pathway与cytokine-cytokine receptor interaction说明机体对这两种疾病的免疫应答时存在差异的。而聚集得到的另一个通路hematopoietic cell lineage更进一步证实了这一点。Cell adhesion molecules(CAMs), ECM-receptor interaction, cytokine-cytokine receptor interaction作为细胞接受细胞外信号的通路, 最终造成的是对细胞本身的影响, 因此我们把目光聚焦在B cell receptor signaling pathway通路上。

## 3 讨论

UC与CD都属于炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD), 这两种疾病都是以反复发生的肠道溃疡为特征, 患者常表现为腹泻、黏液血便及腹痛, 并且症状很相似, 所以有些时候, 即使是医生也很难明确作出诊断<sup>[10]</sup>。目前, 临床上普遍认为的两者的不同之处是, CD可能影响到消化系的各个部分(如食管、胃、小肠、结肠), 而UC的影响常局限于大肠<sup>[11]</sup>。但是, 仅靠这些很难区分这两种疾病。

### ■应用要点

本文从多种层面探索UC和CD的差别。首先是这两种疾病存在着上千个差异表达基因; 其次, 这两种疾病的细胞表现存在明显差异; 最后, 细胞内通路也存在差异, 尤其是代谢上存在差异, 因而可以通过代谢产物对这两种疾病以示区分。UC和CD这些分子水平上的差异, 为临床上对这两种疾病的确诊提供了很好的思路。

### ■名词解释

GO: 是基因本体联合会(Gene Ontology Consortium)所建立的数据库。Gene Ontology对基因功能,定位的分类,通过cluster Profiler包进行GO聚类富集,将这些差异表达的基因从细胞内组成,分子功能和生物进程三方面进行聚类,从而得到这些差异表达的基因对细胞的影响。

表 3 溃疡性结肠炎与克罗恩病不同的生物学通路

Term	P值
hsa05200: Pathways in cancer	$5.71 \times 10^{-6}$
hsa00100: Steroid biosynthesis	$5.76 \times 10^{-5}$
hsa04640: Hematopoietic cell lineage	$7.73 \times 10^{-5}$
hsa04662: B cell receptor signaling pathway	$1.14 \times 10^{-4}$
hsa04060: Cytokine-cytokine receptor interaction	0.002985
hsa04960: Aldosterone-regulated sodium reabsorption	0.003344
hsa04514: Cell adhesion molecules(CAMs)	0.004324
hsa05220: Chronic myeloid leukemia	0.007849
hsa05210: Colorectal cancer	0.009148
hsa04512: ECM-receptor interaction	0.009148

本文运用基因芯片技术,探索UC和CD在分子表现上的不同之处。从GO生理进程的聚类上看,这两种疾病的细胞表现存在着明显的差异。因此,这两种疾病绝不能混为一谈,同时,对症下药也显得尤为重要。可以看到,UC与CD细胞首先是细胞膜上对信号能力的应答存在差异。其一: CD22、Ig $\alpha$ 及Ig $\beta$ 的差异造成非受体型酪氨酸激酶(spleen tyrosine kinase, SYK)和Bruton酪氨酸激酶(Bruton's tyrosine kinase, BTK)的差异,进一步影响PLC- $\gamma$ 2的差异,最终通过钙信号通路影响NFAT,从而造成B细胞免疫的差异;其二: 通过膜上Fc $\gamma$ RIIB、CD81、CD19及CD21分子表达差异,再通过PI3K通路的传递,最终造成NF- $\kappa$ B的差异,影响细胞降解异物蛋白的能力<sup>[12]</sup>。其次,UC与CD患者的细胞通路的差异在癌症相关的一些通路上,包括pathways in cancer、colorectal cancer及small cell lung cancer<sup>[13]</sup>。此外,临床上更容易区分UC与CD的通路在与代谢上的两个通路。其一是steroid biosynthesis,由于这个通路的差异,UC与CD细胞中甾醇的含量很可能存在着差异<sup>[14]</sup>。这个通路的差异主要在于一些酶的表达差异,包括carboxyl ester lipase(bile salt-stimulated lipase)、emopamil binding protein(sterol isomerase)、sterol-C4-methyloxidase-like等,因此也可以通过检测这些酶的差异来区分这两种疾病。另外一个通路是aldosterone-regulated sodium reabsorption。同样的,也可能可以通过醛固酮来区别UC和CD<sup>[15]</sup>。

本文从多种层面探索UC和CD的差别。首先是这两种疾病存在着上千个差异表达基因;其

次,这两种疾病的细胞表现存在明显差异;最后,细胞内通路也存在差异,尤其是代谢上存在差异,因而可以通过代谢产物对这两种疾病以示区分。UC和CD这些分子水平上的差异,为临床上对这两种疾病的确诊提供了很好的思路。

### 4 参考文献

- Wu F, Guo NJ, Tian H, Marohn M, Gearhart S, Bayless TM, Brant SR, Kwon JH. Peripheral blood microRNAs distinguish active ulcerative colitis and Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2011; 17: 241-250 [PMID: 20812331 DOI: 10.1002/ibd.21450]
- Shaw SY, Blanchard JF, Bernstein CN. Association between the use of antibiotics and new diagnoses of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 2011; 106: 2133-2142 [PMID: 21912437 DOI: 10.1038/ajg.2011.304]
- Dean CB, Nielsen JD. Generalized linear mixed models: a review and some extensions. *Lifetime Data Anal* 2007; 13: 497-512 [PMID: 18000755]
- Irizarry RA, Hobbs B, Collin F, Beazer-Barclay YD, Antonellis KJ, Scherf U, Speed TP. Exploration, normalization, and summaries of high density oligonucleotide array probe level data. *Biostatistics* 2003; 4: 249-264 [PMID: 12925520 DOI: 10.1093/biostatistics/4.2.249]
- Smyth GK. Linear models and empirical bayes methods for assessing differential expression in microarray experiments. *Stat Appl Genet Mol Biol* 2004; 3: Article3 [PMID: 16646809]
- Ashburner M, Ball CA, Blake JA, Botstein D, Butler H, Cherry JM, Davis AP, Dolinski K, Dwight SS, Eppig JT, Harris MA, Hill DP, Issel-Tarver L, Kasarskis A, Lewis S, Matese JC, Richardson JE, Ringwald M, Rubin GM, Sherlock G. Gene ontology: tool for the unification of biology. The Gene Ontology Consortium. *Nat Genet* 2000; 25: 25-29 [PMID: 10802651]
- Yu G, Wang LG, Han Y, He QY. clusterProfiler: an R package for comparing biological themes among gene clusters. *OMICS* 2012; 16: 284-287 [PMID: 22455463 DOI: 10.1089/omi.2011.0118]
- Huang da W, Sherman BT, Lempicki RA. Systematic and integrative analysis of large gene lists using DAVID bioinformatics resources. *Nat Protoc* 2009; 4: 44-57 [PMID: 19131956 DOI: 10.1038/nprot.2008.211]
- Huang da W, Sherman BT, Lempicki RA. Bioinformatics enrichment tools: paths toward the comprehensive functional analysis of large gene lists. *Nucleic Acids Res* 2009; 37: 1-13 [PMID: 19033363 DOI: 10.1093/nar/gkn923]
- Sartor RB. Current concepts of the etiology and pathogenesis of ulcerative colitis and Crohn's disease. *Gastroenterol Clin North Am* 1995; 24: 475-507 [PMID: 8809232]
- Vilela EG, Torres HO, Martins FP, Ferrari Mde L, Andrade MM, Cunha AS. Evaluation of inflammatory activity in Crohn's disease and ulcerative colitis. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 872-881 [PMID: 22408345 DOI: 10.3748/wjg.v18.i9.872]
- Christophi GP, Rong R, Holtzapfel PG, Massa PT, Landas SK. Immune markers and differential signaling networks in ulcerative colitis and Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2012; 18: 2342-2356

- [PMID: 22467146 DOI: 10.1002/ibd.22957]
- 13 Ullman TA, Itzkowitz SH. Intestinal inflammation and cancer. *Gastroenterology* 2011; 140: 1807-1816 [PMID: 21530747 DOI: 10.1053/j.gastro.2011.01.057]
- 14 Pearl DS, Masoodi M, Eiden M, Brümmer J, Gullick D, McKeever TM, Whittaker MA, Nitch-Smith H, Brown JF, Shute JK, Mills G, Calder PC, Trebble TM. Altered colonic mucosal availability of n-3 and n-6 polyunsaturated fatty acids in ulcerative colitis and the relationship to disease activity. *J Crohns Colitis* 2014; 8: 70-79 [PMID: 23619007 DOI: 10.1016/j.crohns.2013.03.013]
- 15 Regmi P, Malla B, Gyawali P, Sigdel M, Shrestha R, Shah DS, Khanal MP. Product of serum calcium and phosphorus ( $\text{Ca} \times \text{PO}_4$ ) as predictor of cardiovascular disease risk in predialysis patients. *Clin Biochem* 2014; 47: 77-81 [PMID: 24064489 DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2013.09.012]

## ■同行评价

本文分析UC与CD差异表达的基因谱,有一定的临床指导意义。

编辑 韦元涛 电编 闫晋利



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》性质、刊登内容及目标

**本刊讯** 《世界华人消化杂志》[国际标准刊号ISSN 1009-3079 (print), ISSN 2219-2859 (online), DOI: 10.11569, Shijie Huaren Xiaohua Zazhi/World Chinese Journal of Digestology], 是一本由来自国内30个省、市、自治区、特别行政区的483位胃肠病学和肝病学专家支持的开放存取的同行评议的旬刊杂志, 旨在推广国内各地的胃肠病学和肝病学领域临床实践和基础研究相结合的最具有临床意义的原创性及各类评论性的文章, 使其成为一种公众资源, 同时科学家、医生、患者和学生可以通过这样一个不受限制的平台来免费获取全文, 了解其领域的所有的关键的进展, 更重要的是这些进展会为本领域的医务工作者和研究者服务, 为他们的患者及基础研究提供进一步的帮助。

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

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

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

## 缺血性结肠炎青、中老年患者临床特征的比较

斯 铿, 杨 杰, 廖 文

### ■背景资料

缺血性结肠炎 (ischemic colitis, IC) 是下消化道出血的常见病因, 近年发病有增多趋势, 常见于中老年人群, 青年发病较少, 易误诊。本文对青、中老年患者临床特征进行了比较分析。

斯铿, 杨杰, 廖文, 成都市第一人民医院消化内科 四川省成都市 610014

斯铿, 副主任医师, 主要从事幽门螺杆菌感染、炎症肠病等疾病的临床研究。

作者贡献分布: 斯铿完成本研究的设计、收集整理资料、数据分析及论文撰写; 杨杰与廖文参与收集整理资料。

通讯作者: 斯铿, 副主任医师, 610014, 四川省成都市繁雄大道万象北路18号, 成都市第一人民医院消化内科. sike188@sohu.com  
电话: 028-85310337

收稿日期: 2014-09-02 修回日期: 2014-10-02

接受日期: 2014-10-15 在线出版日期: 2014-12-08

### Comparison of clinical characteristics of ischemic colitis between young and elderly patients

Ke Si, Jie Yang, Wen Liao

Ke Si, Jie Yang, Wen Liao, Department of Gastroenterology, the First People's Hospital of Chengdu, Chengdu 610014, Sichuan Province, China

Correspondence to: Ke Si, Associate Chief Physician, Department of Gastroenterology, the First People's Hospital of Chengdu, 18 Wanxiang North Road, Fanxiong Avenue, Chengdu 610014, Sichuan Province, China. sike188@sohu.com

Received: 2014-09-02 Revised: 2014-10-02

Accepted: 2014-10-15 Published online: 2014-12-08

### Abstract

**AIM:** To analyze the clinical characteristics of ischemic colitis (IC) in different age groups.

**METHODS:** Sixty-eight inpatients diagnosed with IC over the past 6 years were collected. The clinical manifestations, findings on diagnostic colonoscopy, associated medical problems or risk factors, and clinical outcome were reviewed. A comparison between two age groups ( $\leq 45$  and  $> 45$  years old) was conducted.

**RESULTS:** There were 13 young and 55 elderly patients. No significant difference was found in clinical manifestations between the two groups ( $P > 0.05$ ). For findings on diagnostic colonoscopy, there were no significant differences in the rates of affected rectum, sigmoid colon, or sigmoid plus descending ( $P > 0.05$ ), while the rates of affected descending colon, splenic flexure and

proximal spleen curve area, and whole intestinal wall, as well as ulcer and pseudotumor appearance in the elderly group were significantly higher than those in the young group ( $P < 0.05$ ). In the elderly group, the rate of basic diseases associated with vascular/hemodynamic abnormalities was significantly higher than that in the young group (83.6% vs 15.4%,  $P < 0.01$ ), while the rate of taking oral-contraceptives was significantly higher in the young group (38.5% vs 0%,  $P < 0.01$ ). There were 66 patients whose clinical symptoms were relieved in 24-72 h after treatment. The relief rates of abdominal pain (69.2% vs 32.7%) and bleeding (76.9% vs 40.0%) in 24 h were significantly higher in the young group ( $P < 0.05$ ). The mucosal healing rate in 2 wk in the young group was higher than that in the elderly group (100% vs 67.3%,  $P < 0.05$ ).

**CONCLUSION:** In IC patients, there is no significant difference in clinical manifestations between young and elderly patients. For younger population, the extent and severity of the involved colon are lower and it took shorter period of time for symptom relief with treatment. Oral contraceptives and vascular/hemodynamic abnormalities may be important risk factors in the age  $\leq 45$  and  $> 45$  groups, respectively.

© 2014 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

**Key Words:** Ischemic colitis; Young; Elderly; Clinical characteristics

Si K, Yang J, Liao W. Comparison of clinical characteristics of ischemic colitis between young and elderly patients. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(34): 5376-5380  
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/5376.asp>  
DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i34.5376>

### 摘要

**目的:** 了解缺血性结肠炎(ischemic colitis, IC)在不同年龄段的临床特征。

**方法:** 纳入近6年住院IC患者68例, 总结其临床表现、肠镜下特征、基础疾病或易患因素

### ■同行评议者

孔静, 副教授, 副主任医师, 中国医科大学附属盛京医院胆道、血管外科、微创外科

及治疗转归, 并将青( $\leq 45$ 岁)、中老年( $> 45$ 岁)两组患者进行比较分析。

**结果:** 青、中老年组分别13例、55例。两组临床表现差异无统计学意义( $P>0.05$ )。肠镜下特征: 两组直肠、乙状结肠、乙状结肠、降结肠同时受累率差异无统计学意义( $P>0.05$ ), 中老年组降结肠、脾曲及脾曲近端受累率明显高于青年组( $P<0.05$ ); 中老年组病变累及肠壁全周、溃疡及假瘤征出现率明显高于青年组( $P<0.05$ )。中老年组83.6%伴有与血管/血流动力学异常相关基础疾病, 明显高于青年组15.4%( $P<0.01$ ), 青年组口服避孕药者比例明显高于中老年组(38.5% vs 0.0%,  $P<0.01$ )。66例(97.1%)于治疗后24-72 h内症状明显减轻, 青、中老年组24 h内腹痛消失率分别为69.2%、32.7%, 便血停止率分别为76.9%、40.0%, 差异有统计学意义( $P<0.05$ )。2 wk后青年组黏膜痊愈率100.0%, 明显高于中老年组67.3%( $P<0.05$ )。

**结论:** 青、中老年IC患者在临床表现方面无明显差别, 而青年组在肠道病变程度、受累肠段范围方面轻于中老年组, 治疗后症状缓解较快。青年组女性口服避孕药可能为一重要易患因素, 而中老年组以血管/血流动力学异常为主。

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有。

**关键词:** 缺血性结肠炎; 青年; 中老年; 临床特征

**核心提示:** 青年缺血性结肠炎患者在肠道黏膜病变程度、受累肠段范围方面均轻于中老年组, 治疗后症状缓解较快, 2 wk肠黏膜愈合率明显高于中老年组。易患因素青年组以女性口服避孕药为主, 而中老年组以血管/血流动力学异常为主。

斯锶, 杨杰, 廖文. 缺血性结肠炎青、中老年患者临床特征的比较. 世界华人消化杂志 2014; 22(34): 5376-5380 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/5376.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v22.i34.5376>

## 0 引言

缺血性结肠炎(ischemic colitis, IC)是由于肠壁血液供应不足导致的结肠缺血性疾病, 常见于50岁以上的中老年人, 多伴有动脉硬化、心脏疾患等基础疾病。随着生活方式的改变和人口老龄化, 该病有增多趋势<sup>[1]</sup>。IC在青年人群中较少见, 常因无相关基础疾病未引起对该病的警惕而延误诊断。国内对青年IC患者报道较少。本文回顾了成都市第一人民医院近6年来68例IC患者, 对青、中老年患者临床特征进行总结, 对不

同年龄组临床症状、肠镜下表现及易患因素进行了对比分析。

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 收集2008-06/2014-06于成都市第一人民医院住院明确诊断为IC的患者共68例。其中青年组( $\leq 45$ 岁)13例(19.1%), 年龄24-45岁, 平均33.0岁 $\pm 6.1$ 岁, 女:男为9:4(2.3:1.0); 中老年组( $> 45$ 岁)55例, 年龄49-86岁, 平均62岁 $\pm 12.5$ 岁, 女:男为36:19(1.9:1.0)。两组性别比例差异无统计学意义( $P>0.05$ )。

**1.2 方法** 对有突发腹痛、便血、腹泻等临床表现, 怀疑IC患者于72 h内清洁灌肠后行结肠镜检查(青、中老年组检查时间分别为发病后36.0 h $\pm 18.4$  h、41.0 h $\pm 15.9$  h, 两组比较 $P>0.05$ ), 结合病理组织学、大便培养等检查, 排除感染性肠病、溃疡性结肠炎、肠道淋巴瘤等疾病后, 诊断为IC。予抗感染、活血化瘀、补液扩容等治疗后, 2 wk内复查肠镜了解肠道恢复情况。对青年组、中老年组患者的临床及肠镜下表现, 伴随基础疾病或易患因素进行对比分析。

**统计学处理** 采用SPSS11.5统计软件进行统计, 计数资料采用 $\chi^2$ 或Fisher确切概率法检验,  $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 临床表现** 所有患者均以腹痛、便血、腹泻为主要症状, 部分伴有恶心、呕吐, 少数伴发热, 无肠坏死穿孔。体征多有腹部压痛(以左下腹、中下腹或脐周压痛为主), 少数患者伴局限性腹膜炎体征。青年组、中老年组症状及局限性腹膜炎出现率比较, 差异无统计学意义( $P>0.05$ )(表1)。

### 2.2 肠镜下特征

**2.2.1 累及部位:** 所有患者受累肠段均以乙状结肠、降结肠为主, 以乙状结肠受累最常见, 无单独直肠、脾曲及脾曲近端受累者。青年组均有乙状结肠受累(100.0%); 单独乙状结肠受累6例(46.2%); 降结肠受累7例(53.8%); 脾曲受累1例(7.7%), 均有乙状结肠、降结肠受累; 无脾曲近端受累者。中老年组, 乙状结肠受累50例(90.9%); 单独乙状结肠受累15例(27.3%); 降结肠受累46例(83.6%); 单独降结肠受累11例(20%); 乙状结肠、降结肠同时受累35例(63.6%), 其中3例(5.5%)伴直肠受累, 26例(47.3%)伴脾曲受累, 脾曲受累者中14例(25.5%)伴脾曲近端受累(横结肠13例, 升结肠及末段回

## ■ 研发前沿

IC内镜下特征、病因、预后不良的预测指标、治疗上手术指针掌握等是研究的热点与重点。无基础疾患的青年患者的病因、无心脏病史的IC患者发生心血管不良事件的潜在风险等问题亟待研究。

## ■ 相关报道

青年IC国内报道较少。Matsumoto等报道了16例 $< 45$ 岁患者, 提示该病在青年中并不少见, 但严重程度低于老年患者, 便秘可能为一重要原因。Kurumada等认为痉挛性便秘可能导致青年患病。Preventza等强调了口服避孕药增加青年女性患病的风险。

## ■创新盘点

国内报道IC多为总结中老年患者的临床特征, 青年患者报道较少, 更缺乏不同年龄组的对比分析。本文对青、中老年患者在临床表现、肠镜下特征、基础疾病或易患因素、治疗与转归等各方面临床特征进行了全面的比较分析。

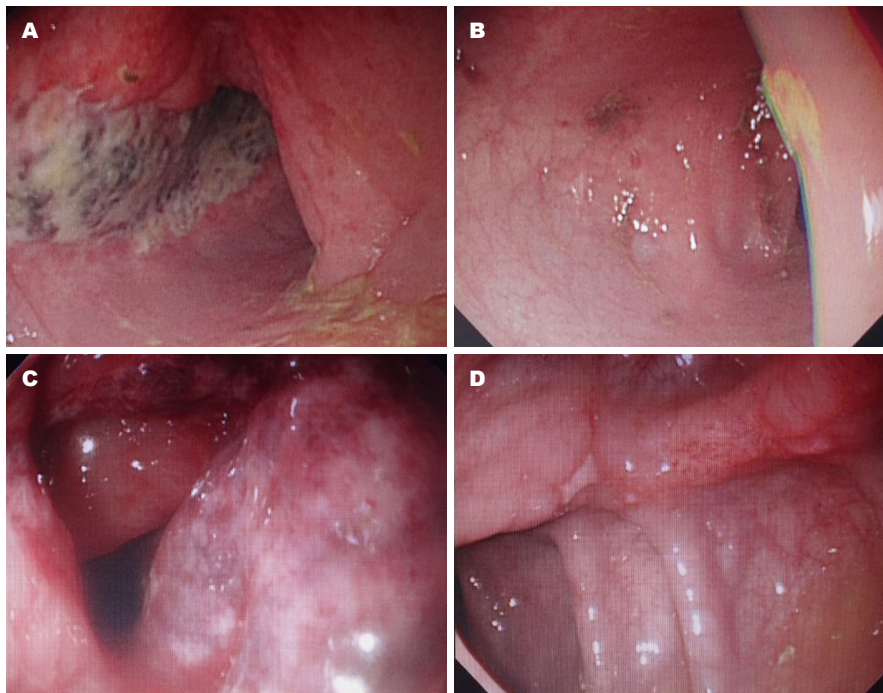


图1 缺血性结肠炎肠镜下表现。A: 一过型治疗前; B: 一过型治疗后; C: 狭窄型治疗前; D: 狭窄型治疗后。

肠1例)。两组受累肠段比较, 直肠、乙状结肠、乙状结肠、降结肠同时受累率差异无统计学意义( $P>0.05$ ), 老年组降结肠、脾曲及脾曲近端受累率明显高于青年组( $P<0.05$ )(表2)。

2.2.2 肠镜下分型及表现: 青年患者均为一过型, 老年患者一过型49例, 狭窄型6例。镜下表现均有充血水肿、糜烂, 大多纵向延伸, 部分患者肠壁全周受累; 多数伴有溃疡, 以纵行溃疡为主; 部分有黏膜瘀斑, 老年组部分患者见假瘤征、肠腔狭窄。两组比较中老年组病变累及肠壁全周、溃疡及假瘤征出现百分率明显高于青年组( $P<0.05$ )(表3, 图1)。

2.3 基础疾病或易患因素 患有与血管/血流动力学异常相关基础疾病者: 青年组2例(15.4%)、中老年组46例(83.6%), 两组差异有统计学意义( $P<0.01$ )。青年组高血压病合并高脂血症1例, 高脂血症1例。中老年组高血压病29例、冠心病8例、糖尿病15例、高血脂13例、房颤7例、脑血管病史7例、低血容量1例, 合并2种及以上疾病者18例(32.7%)。其他易患因素有: 青年组口服避孕药5例(38.5%)、慢性便秘2例(15.4%)、吸烟( $>10$ 支/d)2例(15.4%)、腹部手术史1例(7.7%), 1例无明显易患因素; 中老年组慢性便秘16例(29.1%, 合并上述基础疾病13例)、腹泻型肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)3例(5.5%)、腹部手术史5例(9.1%, 合并上述基础疾

表1 两组患者临床表现比较  $n(\%)$

临床表现	青年组	中老年组	总体
$n$	13	55	68
腹痛	13(100.0)	53(96.4)	66(97.1)
便血	13(100.0)	52(94.5)	65(95.6)
腹泻	7(53.8)	26(47.3)	33(48.5)
恶心呕吐	3(23.1)	14(25.5)	17(25.0)
发热	1(7.7)	6(10.9)	7(10.3)
局限性腹膜炎	0(0.0)	5(9.1)	5(7.4)

表2 两组累及部位比较  $n(\%)$

部位	青年组	中老年组	$P$ 值
$n$	13	55	
直肠	0(0)	3(5.5)	NS
乙状结肠	13(100)	50(90.9)	NS
降结肠	7(53.8)	46(83.6)	$<0.05$
乙状结肠及降结肠	7(53.8)	35(63.6)	NS
脾曲	1(7.7)	26(47.3)	$<0.01$
脾曲近端	0(0)	14(25.5)	$<0.05$

NS: 差异无统计学意义。

病2例)、吸烟2例(3.6%, 均合并上述基础疾病)。其中口服避孕药者比例青年组明显高于中老年组(38.5% vs 0.0%)( $P<0.01$ )。

2.4 治疗与转归 所有患者确诊后予抗感染、红

## ■应用要点

本文有利于提高临床对IC的全面认识, 尤其对在青年患者中该病的诊断及预防有一定指导作用。

表 3 两组患者肠镜下表现比较  $n(\%)$ 

镜下表现	青年组	中老年组	$P$ 值
$n$	13	55	
一过型	13(100)	49(89.1)	NS
狭窄型	0(0)	6(10.9)	NS
累及全周	1(7.7)	22(40)	$<0.05$
溃疡	7(53.8)	47(85.5)	$<0.05$
黏膜瘀斑	2(15.4)	20(36.4)	NS
假瘤征	0(0)	14(25.5)	$<0.05$

NS: 差异无统计学意义。

花注射液活血化瘀、低分子右旋糖苷扩容及治疗基础疾病后, 66例(97.1%)于24-72 h内症状明显减轻。青年组、中老年组24 h内腹痛消失者分别为9例(69.2%)、18例(32.7%), 便血停止者分别为10例(76.9%)、22例(40%)。两组比较差异有统计学意义( $P<0.05$ )。青年组72 h内12例症状消失, 1例偶有腹部隐痛; 中老年组72 h内40例症状消失, 9例尚有轻微腹痛, 4例偶有大便带少许血丝, 2例症状略减轻, 但仍有明显腹痛、便血。两组比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。2 wk后复查肠镜, 青年组均痊愈(100.0%), 中老年组37例痊愈(67.3%)、18例明显好转(镜下见散在充血红斑、轻微糜烂、溃疡愈合期等改变, 未见肠腔狭窄)。两组2 wk痊愈率差异有统计学意义( $P<0.05$ )。2 wk镜下未痊愈者中1例尚有轻微脐周隐痛, 所有病例无反复发作者。

### 3 讨论

IC是肠缺血最常见的类型, 约占75%。英、美一般人群IC年发病率约为15.6/100000人, 占住院患者的1/1000<sup>[2,3]</sup>, 是下消化道出血的第二大病因<sup>[4]</sup>。

该病常见于50岁以上中年女性。本研究中中老年患者占80.9%, 女性66.2%, 与文献报道相符<sup>[3,5,6]</sup>。IC典型表现为<sup>[3]</sup>突发的腹部绞痛及受累肠段部位的压痛, 继后腹泻, 通常于24 h内出现便血, 出血量常较小。约15%患者因透壁性的肠坏死而出现腹膜炎征象。本组病例症状出现频率高低依次为腹痛(97.1%)、便血(95.6%)、腹泻(48.5%)、恶心呕吐(25.0%)、发热(10.3%)、局限性腹膜炎(7.4%), 无肠坏死所致腹膜炎。青年组与中老年组患者临床表现差异无统计学意义( $P>0.05$ )。

Marston等<sup>[7]</sup>1966年将IC分为一过型、狭窄型和坏疽型。本研究中患者均为非坏疽型, 青年组均为一过型, 中老年组一过型89.1%、狭窄型

10.9%。两组差异无统计学意义( $P>0.05$ )。两组肠镜下所见肠黏膜改变, 青年组在肠壁全周受累、溃疡、假瘤征等方面出现率明显低于中老年组( $P<0.05$ )。提示青年患者IC严重程度低于中老年患者。与Matsumoto等<sup>[8]</sup>的研究结果一致。

IC多见于左侧结肠, 约占75%<sup>[3,9]</sup>。原因是: 肠系膜上动脉分出的中结肠动脉和肠系膜下动脉分出的左结肠动脉在脾曲处汇合, 此处的血管常发育不良或缺如<sup>[10]</sup>。所以脾曲为缺血好发部位。而乙状结肠血管为肠系膜下动脉分布最远处, 血供较差而易发生缺血。直肠有上、下动脉和骶正中动脉分布, 血供丰富, 不易发生出血。本研究中患者受累部位以乙状结肠最多(青年组 vs 中老年组: 100.0% vs 90.9%), 递减依次为降结肠(53.8% vs 83.6%)、脾曲(7.7% vs 47.3%)、脾曲近端(0.0% vs 25.5%)、直肠(0.0% vs 5.5%)。除中老年组单独降结肠受累11例外, 其余患者均表现为乙状结肠受累为主, 并向近端延伸, 脾曲近端黏膜损伤较轻, 无单独直肠、脾曲或脾曲近端受累者。两组比较, 青年组降结肠、脾曲、脾曲近端受累率明显低于老年组( $P<0.05$ ), 提示青年IC患者受累肠段范围明显小于中老年患者, 与Kurumada等<sup>[11]</sup>研究结果一致。

IC通常是由于小血管非闭塞性损伤导致的一种肠道急性、自限性缺血损害。血管/血流动力学和肠道因素以及服用某些药物包括避孕药、血管收缩剂、精神病药物、非甾体抗炎药(nonsteroidal antiinflammatory drugs, NSAIDs)、5-羟色胺3(5-hydroxy tryptamine 3, 5-HT3)受体拮抗剂被认为与IC发病相关<sup>[2,3]</sup>。血管异常因素包括高血压、脂代谢紊乱、糖尿病、心房纤颤、心血管疾病、脑梗塞、慢性肾衰等。而肠内因素主要包括便秘和腹部手术史。随着青年IC患者的报道增多, 便秘、腹部手术史、IBS、血管炎、口服避孕药、可卡因和麻黄碱、镰状细胞贫血、高强度体育运动如长跑、吸烟、高尿酸血症等因素被认为与青年IC发病相关<sup>[2,3,12]</sup>。本文就基础疾病或易患因素对青年、中老年患者进行了比较, 发现中老年组在与血管/血流动力学异常相关基础疾病患病率方面明显高于青年组(83.6% vs 15.4%,  $P<0.01$ ), 与文献报道<sup>[2,3,12]</sup>相符。而青年组易患因素以口服避孕药多见(38.5%), 占女性患者55.6%, 与Preventza等<sup>[13]</sup>研究结果一致, 远高于中老年组( $P<0.01$ )。Preventza等<sup>[13]</sup>在对一组年龄 $<50$ 岁IC患者的研究中发现, 口服避孕药者占

### ■名词解释

血管/血流动力学因素: 指提示患者可能存在血管硬化、狭窄或栓塞、血流动力学紊乱等异常的基础疾病, 如高血压、糖尿病、心房纤颤、脂代谢紊乱等。

# 同行评价

本文回顾了成都市第一人民医院近6年来68例IC患者,对青、中老年患者临床特征进行总结,对不同年龄组临床症状、肠镜下表现及易患因素进行了对比分析,对预防该病的发生有一定意义。

女性患者52%(13/25),口服避孕药发生IC的相对危险度为4.8。发病机制可能与避孕药导致的高凝状态和动脉内皮增生有关。该因素诱发IC在国外文献中有陆续报道。Seon等<sup>[14]</sup>报道一例口服避孕药者反复两次发生IC,停止服药后未再复发。提示对青年IC患者,应注意有无口服避孕药诱因,如存在应停用以避免IC复发。

Theodoropoulou等<sup>[15]</sup>对19例<55岁IC患者进行了研究,发现凝血因子V 506RQ的506Q等位基因突变率增加,纤溶酶原激活物抑制因子(plasminogen activator inhibitor, PAI)多态性的4G等位基因突变率增加,提示FVR506Q和PAI-1基因多态性可能与无基础疾病的青年IC发病有关,遗传素质可能在青年IC患病中发挥重要作用,值得进一步研究。

IC通常表现为一过性结肠炎,80%在2-3 wk症状缓解,黏膜愈合。国外报道<sup>[2,3]</sup>约20%需要手术治疗。坏疽型患者死亡率可达30%,暴发性全结肠炎几乎100%死亡。研究发现右侧结肠炎约占25%,往往提示预后不良,而孤立性右侧IC预后更差,约占10%。约5%-20%患者发展为慢性节段性结肠炎或肠腔狭窄。本研究中所有患者均经保守治疗痊愈或明显好转,97.1%症状与24-72 h内明显减轻。24 h内腹痛消失率、便血停止率青年组明显高于中老年组,分别为69.2% vs 32.7%、76.9% vs 40.0%( $P<0.05$ )。2 wk内青年组痊愈率100%,明显高于中老年组67.3%( $P<0.05$ )。中老年组另32.7%患者镜下尚见散在充血红斑、轻微糜烂或溃疡愈合期改变,未见狭窄。因未继续随访,是否后遗慢性节段性结肠炎尚不清楚。

## 参考文献

- 1 Pepersack T. Colopathies of the old adults. *Acta Gastroenterol Belg* 2006; 69: 287-295 [PMID: 17168125]
- 2 Tadros M, Majumder S, Birk JW. A review of ischemic colitis: is our clinical recognition and management adequate? *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*

- 2013; 7: 605-613 [PMID: 24070152 DOI: 10.1586/17474124.2013.832485]
- 3 Green BT, Tendler DA. Ischemic colitis: a clinical review. *South Med J* 2005; 98: 217-222 [PMID: 15759953]
- 4 Huguier M, Barrier A, Boelle PY, Houry S, Lacaine F. Ischemic colitis. *Am J Surg* 2006; 192: 679-684 [PMID: 17071206]
- 5 Suh DC, Kahler KH, Choi IS, Shin H, Kralstein J, Shetzline M. Patients with irritable bowel syndrome or constipation have an increased risk for ischaemic colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 25: 681-692 [PMID: 17311601]
- 6 Mosli M, Parfitt J, Gregor J. Retrospective analysis of disease association and outcome in histologically confirmed ischemic colitis. *J Dig Dis* 2013; 14: 238-243 [PMID: 23419044 DOI: 10.1111/1751-2980.12045]
- 7 Marston A, Pheils MT, Thomas ML, Morson BC. Ischaemic colitis. *Gut* 1966; 7: 1-15 [PMID: 5906128]
- 8 Matsumoto T, Iida M, Kimura Y, Nanbu T, Fujishima M. Clinical features in young adult patients with ischaemic colitis. *J Gastroenterol Hepatol* 1994; 9: 572-575 [PMID: 7865715]
- 9 Elder K, Lashner BA, Al Solaiman F. Clinical approach to colonic ischemia. *Cleve Clin J Med* 2009; 76: 401-409 [PMID: 19570972 DOI: 10.3949/ccjm.76a.08089]
- 10 台卫平, 胡品津. 缺血性结肠炎37例. *世界华人消化杂志* 2010; 18: 2058-2061
- 11 Kurumada T, Machida M, Deguchi R, Kohda K, Hasebe T, Miwa T. [Age-related clinical features in ischemic colitis]. *Nihon Ronen Igakkai Zasshi* 2000; 37: 388-392 [PMID: 10936929]
- 12 Kimura T, Shinji A, Horiuchi A, Tanaka N, Nagaya T, Shigeno T, Nakamura N, Komatsu M, Umemura T, Arakura N, Matsumoto A, Tanaka E. Clinical characteristics of young-onset ischemic colitis. *Dig Dis Sci* 2012; 57: 1652-1659 [PMID: 22383082 DOI: 10.1007/s10620-012-2088-5]
- 13 Preventza OA, Lazarides K, Sawyer MD. Ischemic colitis in young adults: a single-institution experience. *J Gastrointest Surg* 2001; 5: 388-392 [PMID: 11985980]
- 14 Seon CS, Park YS, Park SH, Ryu SR, Jo YJ, Kim SH, Son BK, Ahn SB. A Case of Oral-contraceptive Related Ischemic Colitis in Young Woman. *Clin Endosc* 2011; 44: 129-132 [PMID: 22741124 DOI: 10.5946/ce.2011.44.2.129]
- 15 Theodoropoulou A, Sfiridaki A, Oustamanolakis P, Vardas E, Livadiotaki A, Boumpaki A, Paspatis G, Koutroubakis IE. Genetic risk factors in young patients with ischemic colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008; 6: 907-911 [PMID: 18524690 DOI: 10.1016/j.cgh.2008.03.010]

编辑 郭鹏 电编 闫晋利



# 老年结直肠癌患者术后发生谵妄的危险因素和临床治疗方法及效果

牛文博, 李志颖, 张雪娜, 张娟, 王贵英, 于跃明

牛文博, 李志颖, 张雪娜, 张娟, 王贵英, 于跃明, 河北医科大学第四医院外二科 河北省石家庄市 050000

牛文博, 主治医师, 主要从事胃肠肿瘤外科的研究。

作者贡献分布: 此文主要由牛文博完成; 此课题由牛文博、李志颖、张雪娜、张娟、王贵英及于跃明设计; 研究过程由牛文博与李志颖操作完成; 数据分析由牛文博与张雪娜完成; 本论文写作由牛文博完成。

通讯作者: 牛文博, 主治医师, 050000, 河北省石家庄市健康路12号, 河北医科大学第四医院外二科。39728149@qq.com  
电话: 0311-85095347

收稿日期: 2014-09-14 修回日期: 2014-10-09

接受日期: 2014-10-15 在线出版日期: 2014-12-08

## Postoperative delirium in elderly patients with colorectal cancer: Risk factors and treatment

Wen-Bo Niu, Zhi-Ying Li, Xue-Na Zhang, Juan Zhang, Gui-Ying Wang, Yue-Ming Yu

Wen-Bo Niu, Zhi-Ying Li, Xue-Na Zhang, Juan Zhang, Gui-Ying Wang, Yue-Ming Yu, the Second Department of Surgery, the Fourth Affiliated Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050000, Hebei Province, China

Correspondence to: Wen-Bo Niu, Attending Physician, the Second Department of Surgery, the Fourth Affiliated Hospital of Hebei Medical University, 12 Jiankang Road, Shijiazhuang 050000, Hebei Province, China. 39728149@qq.com

Received: 2014-09-14 Revised: 2014-10-09

Accepted: 2014-10-15 Published online: 2014-12-08

## Abstract

**AIM:** To explore the risk factors for postoperative delirium in elderly patients with colorectal cancer and to discuss clinical treatment methods and effects.

**METHODS:** A retrospective analysis was performed of clinical data for 220 elderly patients with colorectal cancer treated by surgery from January 2012 to June 2014. The patients were divided into either a delirium group or a non-delirium group according to the presence of delirium or not. The delirium group was further randomized into a treatment subgroup and a non-treatment subgroup to evaluate the

treatment effects.

**RESULTS:** There were 18 cases of postoperative delirium, and the incidence rate was 8.2%. Age, postoperative VAS score, hypertension, diabetes, coronary heart disease, blood loss > 500 mL, operative time > 3 h, and postoperative hypoxemia differed significantly between the delirium and non-delirium group ( $t = 7.015, 5.177; \chi^2 = 9.314, 8.514, 4.272, 8.218, 6.714, 10.371, P < 0.05$ ). The rate of remission of postoperative delirium and hospitalization time differed significantly between the treatment subgroup and the non-treatment subgroup ( $\chi^2 = 11.031, t = 9.729, P < 0.05$ ).

**CONCLUSION:** There are many risk factors for postoperative delirium in elderly patients with colorectal cancer, and droperidol has a good therapeutic effect in the management of this condition.

© 2014 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

**Key Words:** Colorectal cancer; Delirium; Risk factors; Clinical efficacy

Niu WB, Li ZY, Zhang XN, Zhang J, Wang GY, Yu YM. Postoperative delirium in elderly patients with colorectal cancer: Risk factors and treatment. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(34): 5381-5384 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/5381.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i34.5381>

## 摘要

**目的:** 探讨老年结直肠癌患者术后发生谵妄的危险因素和临床治疗方法及效果。

**方法:** 采取回顾性方法分析对2012-01/2014-06河北医科大学第四医院220例老年结直肠癌患者临床资料进行分析, 采取ICU谵妄诊断的意识状态评估法进行观察, 将其分为谵妄组和非谵妄组。并且将术后发生谵妄的患者随机分为治疗组与非治疗组, 观察治疗效果。

## ■背景资料

谵妄是老年手术后常见并发症, 在临床中具有较高的发病率, 其影响因素也相对比较多。临床中加强相关因素的分析 and 积极的治疗该病具有重要的意义。

## ■同行评议者

宋新明, 教授, 主任医师, 中山大学附属第一医院胃肠外科

## ■研究前沿

老年结直肠癌手术后谵妄的治疗一直以来是医生们关注的重点,临床中对影响术后谵妄的相关危险因素进行分析,进一步了解其高危因素,从而积极的预防。同时,进一步了解其临床治疗方法和效果。

**结果:** 18例术后发生谵妄,发生率为8.2%。谵妄组和非谵妄组年龄、术后疼痛视觉模拟评分(visual analogue scale, VAS)评分、合并高血压、合并糖尿病、合并冠心病、手术中出血量>500 mL、手术时间>3 h、术后低氧血症比较差异有统计学意义( $t = 7.015$ 、 $5.177$ ;  $\chi^2 = 9.314$ 、 $8.514$ 、 $4.272$ 、 $8.218$ 、 $6.714$ 、 $10.371$ , 均 $P < 0.05$ ); 治疗组与非治疗组术后谵妄缓解率和住院时间比较差异有统计学意义( $\chi^2 = 11.031$ ,  $t = 9.729$ ,  $P < 0.05$ )。

**结论:** 临床中影响老年结直肠癌患者术后发生谵妄的危险因素较多,且给予氟哌利多治疗效果明显。

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有。

**关键词:** 结直肠癌; 谵妄; 危险因素; 临床疗效

**核心提示:** 年龄、合并基础疾病、术后疼痛视觉模拟评分(visual analogue scale)评分、手术中出血量>500 mL、手术时间>3 h和术后低氧血症均是老年结直肠癌患者术后发生谵妄的危险因素,给予氟哌利多治疗效果明显。

牛文博, 李志颖, 张雪娜, 张娟, 王贵英, 于跃明. 老年结直肠癌患者术后发生谵妄的危险因素和临床治疗方法及效果. 世界华人消化杂志 2014; 22(34): 5381-5384 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/5381.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v22.i34.5381>

## 0 引言

结直肠癌是临床中比较常见疾病之一,在临床中具有较高的发病率,且多数为老年患者。临床中常常采取手术治疗,从而达到根治,或者提高生存期<sup>[1]</sup>。但是由于老年患者的身体条件差,手术后常常出现不同程度的并发症,而术后谵妄是比较常见的并发症,且具有较高的病死率<sup>[2]</sup>。因此,临床中有效的了解其危险因素和临床治疗方法对其预后具有重要的意义。本研究重点分析老年结直肠癌患者术后发生谵妄的危险因素和临床治疗方法及效果,具体的分析如下。

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 选取2012-01/2014-06河北医科大学第四医院外二科收治的220例老年结直肠癌患者为研究对象,男118例,女102例。结肠癌113例,直肠癌107例。年龄60-69岁102例,年龄70-79岁92例,80岁以上26例。合并高血压90例,合并糖尿病70例,合并冠心病50例。

## 1.2 方法

**1.2.1 诊断标准:** 患者手术当天和手术后前3 d采取ICU谵妄诊断的医师状态评估法(confusion assessment method for the diagnosis of delirium in the ICU, CAM-ICU)进行评估患者的意识、思维、认知和定向以及精神运动等方面,将其分为4个特征<sup>[3]</sup>: (1)与基线状态比较,精神状态出现改变或者精神状态不稳定; (2)思维出现混乱; (3)注意力出现缺损; (4)意识水平发生改变。同时,记录患者疼痛视觉模拟评分(visual analogue scale, VAS),分值为0-10分。对于复合谵妄的诊断标准患者应连续评估随访,直到恢复正常结束。

**1.2.2 分组与治疗:** 将手术后患者分为谵妄组和非谵妄组,且将术后发生谵妄的患者随机分为治疗组与非治疗组,治疗组给予肌肉注射5.0 mg 氟哌利多治疗,非治疗组未给予氟哌利多,其他治疗措施相同,观察治疗效果。同时对谵妄组和非谵妄组的相关危险因素进行分析,并且进行统计学分析。

**统计学处理** 数据采取SPSS19.0统计学软件分析与处理,计量资料采取mean±SD表示,独立样本采取 $t$ 检验,计数资料采取 $\chi^2$ 检验,  $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 相关因素分析** 通过对220例老年结直肠癌手术患者的资料分析,共有18例术后发生谵妄,发生率为8.2%。筛选出老年结直肠癌手术后谵妄可能的危险因素,数据分析,谵妄组和非谵妄组年龄、合并高血压、合并糖尿病、合并冠心病、术后疼痛VAS评分、手术中出血量>500 mL、手术时间>3 h、术后低氧血症比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ )(表1)。

**2.2 治疗效果** 治疗组与非治疗组术后谵妄缓解率和住院时间比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ )(表2)。

## 3 讨论

老年患者术后谵妄在临床中属于常见并发症,其具体的发生原因尚未明确,一般研究认为是综合性因素导致。临床中老年患者的生理功能逐渐下降,很容易导致术后谵妄的发生<sup>[4]</sup>。临床前瞻性研究<sup>[5,6]</sup>显示,谵妄的发生常常与患者的年龄、手术类型、使用的麻醉药物、合并疾病以及术前认知水平等因素有着密切的联系。手术后谵妄是导致患者死亡的一个重要诱因,因此加强

## ■相关报道

临床研究显示,谵妄的发生常常与患者的年龄和手术类型以及使用的麻醉药物与合并疾病以及术前认知水平等因素有着密切的联系,而本次的研究也进一步证实相关因素的作用。

表 1 老年结直肠癌手术后谵妄危险因素分析

危险因素	谵妄组	非谵妄组	$\chi^2$ 值	P值
n	18	202		
年龄(岁)	79.5 ± 6.3	63.1 ± 5.8	7.015	<0.05
合并高血压n(%)	13(72.2)	77(38.1)	9.314	<0.05
合并糖尿病n(%)	9(50.0)	61(30.2)	8.514	<0.05
合并冠心病n(%)	6(33.3)	44(21.8)	4.272	<0.05
术后疼痛VAS评分(分)	7.2 ± 1.4	4.3 ± 1.2	5.177	<0.05
手术中出血量>500 mL n(%)	9(50.0)	47(23.3)	8.218	<0.05
手术时间>3 h n(%)	12(66.7)	50(24.8)	6.714	<0.05
术后低氧血症n(%)	7(38.9)	9(4.5)	10.371	<0.05

VAS: 疼痛视觉模拟评分.

表 2 氟哌利多治疗效果观察 (n = 9)

观察指标	治疗组	非治疗组	$\chi^2$ 值	P值
VAS评分(分)	6.9 ± 1.6	7.0 ± 1.5	0.241	>0.05
住院时间(d)	18.3 ± 3.2	21.7 ± 3.7	11.031	<0.05
谵妄缓解率n(%)	6(66.7)	1(11.1)	9.726	<0.05

VAS: 疼痛视觉模拟评分.

术后谵妄的分析和治疗具有重要的作用<sup>[7]</sup>.

结直肠癌手术中多数的患者为老年患者, 其身体的各项机能也逐渐地下降, 使得术后谵妄发生率也逐渐的增加. 经过此次的临床研究分析, 老年结直肠癌手术后谵妄的发生率为8.2%. 由此分析, 老年结直肠癌手术后谵妄的发生率还是相对比较高, 临床中应引起足够的重视. 临床的数据分析, 谵妄组和非谵妄组年龄、合并高血压、合并糖尿病、合并冠心病、术后疼痛VAS评分、手术中出血量>500 mL、手术时间>3 h、术后低氧血症比较差异有统计学意义( $P<0.05$ ). 老年患者由于身体机能的下降, 免疫力也下降, 很容易导致术后谵妄的发生. 同时, 中枢神经系统会随着患者的年龄增加而发生极大的改变, 常常包括神经细胞凋亡和脑血流降低以及神经递质系统的变化<sup>[8]</sup>. 与此同时, 生理系统的老化也会对其中枢神经造成影响, 最终导致谵妄发生. 身体的疼痛是一种应急反应, 能够通过改变患者的睡眠节律, 从而影响激素的分泌, 最终导致谵妄发生<sup>[9]</sup>. 手术前合并基础疾病, 很容易导致脑血管病变, 从而破坏足够脑组织而使得脑功能发生障碍. 另外, 手术中的大量出血和长时间的手术, 很容易引起身体的应激反应, 导致水电解质紊乱, 脑组织缺血缺氧而引

发谵妄的发生<sup>[10,11]</sup>. 因此, 临床中应该对危险因素引起足够的重视, 积极的避免相关因素的干扰, 降低术后谵妄的发生.

结直肠癌术后谵妄的治疗一直以来是临床医师关注的重点, 但是临床中尚无统一的治疗标准. 一般是依赖医护人员加强患者围术期的高危因素认识, 并积极的做好预防工作, 一旦发病采取合理的治疗方法<sup>[12]</sup>. 临床中对于谵妄的治疗原则是对引发高危因素进行分析, 并加强精神异常的患者进行药物治疗, 从而减少病情发展<sup>[13,14]</sup>. 经过此次的临床研究分析, 术后谵妄患者给予氟哌利多治疗效果明显, 主要机制是通过阻断脑内多巴胺受体, 并可促进脑内多巴胺的转化, 从而产生抗焦虑和镇静的效果, 进一步改善患者的睡眠时间, 降低谵妄持续时间<sup>[15]</sup>. 本次的数据也显示, 治疗组术后谵妄缓解率和住院时间与非治疗组比较差异有统计学意义( $P<0.05$ ). 进一步说明, 氟哌利多治疗谵妄效果明显.

总之, 老年结直肠癌患者术后发生谵妄的危险因素较多, 且给予小剂量氟哌利多治疗具有明显的优势.

#### 4 参考文献

- 刘洪杰. 老年结直肠癌患者术后谵妄的原因分析及护

#### ■创新盘点

临床研究中重点对影响术后谵妄的高危因素进行分析, 进一步了解该病的发生情况. 同时, 研究中分析了小剂量氟哌利多在该病治疗中的应用, 且观察指标具有独特性.

#### ■名词解释

谵妄: 一组综合征, 又称为急性脑综合征. 表现为意识障碍、行为无章、没有目的、注意力无法集中; 应激反应: 机体突然受到强烈有害刺激时, 通过下丘脑引起血中促肾上腺皮质激素浓度迅速升高, 糖皮质激素大量分泌.

## ■同行评价

本文阐述结直肠癌患者术后发生谵妄的相关因素,对以后临床中预防术后谵妄具有重要的指导作用。

- 2 Slor CJ, Witlox J, Jansen RW, Adamis D, Meagher DJ, Tieken E, Houdijk AP, van Gool WA, Eikelenboom P, de Jonghe JF. Affective functioning after delirium in elderly hip fracture patients. *Int Psychogeriatr* 2013; 25: 445-455 [PMID: 23194775 DOI: 10.1017/S1041610212001962]
- 3 刘金田, 黄云飞, 刘明辉, 肖丽丽. 老年人腹腔手术后认知功能障碍15例临床分析. *中国老年学杂志* 2009; 29: 3120-3121
- 4 王安平, 朱满连. 88例老年性谵妄住院患者临床特点分析. *中国农村卫生事业管理* 2010; 30: 1084-1085
- 5 李金生. 老年患者术后发生谵妄的临床观察. *中国伤残医学* 2014; 4: 96-97
- 6 Krenk L, Rasmussen LS. Postoperative delirium and postoperative cognitive dysfunction in the elderly - what are the differences? *Minerva Anestesiol* 2011; 77: 742-749 [PMID: 21709661]
- 7 刘丹梅. 老年患者术后发生急性谵妄的临床分析. *基层医学论坛* 2008; 13: 1072-1074
- 8 张波, 王雪清. 老年患者腹腔镜术后谵妄13例临床分析. *重庆医学* 2013; 42: 1674-1675
- 9 刘波, 李明阳, 靳英. 老年期谵妄临床分析与探讨. *现代中西医结合杂志* 2012; 21: 3361-3362
- 10 吴涯雯, 赵妍, 谭秀华, 卢筱琳, 卫晓丰, 陈戟. 老年人术后谵妄的临床分析. *医药前沿* 2011; 1: 30-32
- 11 张丽. 老年患者术后谵妄发生的相关因素研究及其护理干预措施. *实用临床医药杂志* 2010; 14: 47-48
- 12 何准, 张鹏. 胸外科老年患者术后谵妄的临床分析. *天津医科大学学报* 2011; 17: 398-400
- 13 刘琪, 纪国庆, 肖东. 老年患者腹部手术后急性谵妄的临床分析. *新疆医学* 2011; 41: 32-33
- 14 李晓梅, 李晓晶. 老年患者术后谵妄的相关因素及护理. *中国保健营养(下旬刊)* 2014; 24: 2254-2255
- 15 赵华国, 梁延海. 术后谵妄预防和治疗的探讨. *中国冶金工业医学杂志* 2014; 31: 99

编辑 郭鹏 电编 闫晋利



# 直肠黏液腺癌p53、nm23基因的表达及临床病理意义

杨成万, 陶明珠

杨成万, 泸州医学院附属医院病理科 四川省泸州市 646000  
陶明珠, 泸州医学院附属医院肿瘤科 四川省泸州市 646000  
杨成万, 副教授, 主要从事肿瘤病理学的研究。

作者贡献分布: 此课题由杨成万设计; 研究过程由杨成万与陶明珠操作完成; 研究所用试剂由杨成万提供; 数据分析及论文写作由杨成万与陶明珠完成。

通讯作者: 杨成万, 副教授, 646000, 四川省泸州市江阳区太平街25号, 泸州医学院附属医院病理科. ycwty@163.com  
电话: 0830-3161808

收稿日期: 2014-09-06 修回日期: 2014-10-25

接受日期: 2014-11-05 在线出版日期: 2014-12-08

## Significance of expression of p53 and nm23 in mucous adenocarcinoma of the rectum

Cheng-Wan Yang, Ming-Zhu Tao

Cheng-Wan Yang, Department of Pathology, the Affiliated Hospital of Luzhou Medical College, Luzhou 646000, Sichuan Province, China

Ming-Zhu Tao, Department of Oncology, the Affiliated Hospital of Luzhou Medical College, Luzhou 646000, Sichuan Province, China

Correspondence to: Cheng-Wan Yang, Associate Professor, Department of Pathology, the Affiliated Hospital of Luzhou Medical College, 25 Taiping Street, Jiangyang District, Luzhou 646000, Sichuan Province, China. ycwty@163.com  
Received: 2014-09-06 Revised: 2014-10-25

Accepted: 2014-11-05 Published online: 2014-12-08

## Abstract

**AIM:** To investigate the clinical significance of expression of p53 and nm23 in mucous adenocarcinoma (MUC) of the rectum.

**METHODS:** The expression of p53 and nm23 in 37 cases of MUC and 261 cases of non-MUC of the rectum was detected by using immunohistochemical streptavidin-peroxidase method.

**RESULTS:** The positive rates of high p53 and nm23 expression in MUC were significantly lower than those in non-MUC (16.2% vs 35.6%, 13.5% vs 29.9%,  $P < 0.05$  for both). The expression of p53 and nm23 was not correlated with tumor size, gender, invasion depth, lymph node metastasis or TNM stage ( $P > 0.05$  for all). Nm23 expression was not related to p53 expression.

**CONCLUSION:** The expression of p53 and nm23

is low in rectal MUC, and they may have no significant role in the development and progression of this malignancy.

© 2014 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

**Key Words:** Rectum; Mucous adenocarcinoma; p53; nm23

Yang CW, Tao MZ. Significance of expression of p53 and nm23 in mucous adenocarcinoma of the rectum. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(34): 5385-5388 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/5385.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i34.5385>

## 摘要

**目的:** 探讨直肠黏液腺癌(mucous adenocarcinoma, MUC)中p53及nm23的表达及临床意义。

**方法:** 应用免疫组织化学SP法检测37例直肠MUC及261例直肠非黏液腺癌(non-mucous adenocarcinoma, non-MUC)组织中p53及nm23蛋白的表达水平, 并分析其与临床病理指标的关系。

**结果:** MUC组p53、nm23高表达阳性率(16.2%、13.5%)分别明显低于non-MUC组(35.6%、29.9%)。MUC组p53及nm23表达, 与患者年龄、性别、肿瘤大小、浸润深度、淋巴结转移和临床分期均无相关性, nm23表达与p53表达无相关性。

**结论:** p53和nm23在直肠MUC中的表达低, 并且在直肠MUC的发生、发展中无明显作用。

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有。

**关键词:** 直肠; 黏液腺癌; p53; nm23

**核心提示:** 直肠黏液腺癌(mucous adenocarcinoma, MUC)是直肠腺癌的一种特殊类型。其临床病理特征及预后的报道不一致甚至相互矛盾, 而且p53、nm23在直肠MUC表达的临床病理意义报道很少。实验证实p53和nm23在直肠MUC低表达, 在直肠MUC的发生、发展中无明显作用。

## ■背景资料

大肠癌是我国常见的消化系统恶性肿瘤之一, 其中黏液腺癌(mucous adenocarcinoma, MUC)为一种特殊的组织学类型, 约占5%-10%, 国内外关于大肠MUC的临床病理特征及预后的报道不一致甚至相互矛盾, 而且针对MUC p53、nm23表达的临床病理意义及其与非黏液腺癌(non-mucous adenocarcinoma, non-MUC)的区别报道很少。收集直肠MUC的临床和病理资料, 分析其临床病理特点及p53、nm23的表达情况, 有利于发现MUC不同于non-MUC的生物学行为及免疫表型。

## ■同行评议者

赵青川, 主任医师, 教授, 西京医院消化外科

## ■研究前沿

目前常采用p53、nm23联合检测用以判断结直肠癌non-MUC的预后。而以上检测指标在直肠MUC组织中的表达情况尚无可靠的数据支持,其判断MUC预后的价值也有待于进一步证实。

杨成万,陶明珠. 直肠黏液腺癌p53、nm23基因的表达及临床病理意义. 世界华人消化杂志 2014; 22(34): 5385-5388  
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/5385.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v22.i34.5385>

## 0 引言

大肠癌是常见的恶性肿瘤之一。其发病率处于恶性肿瘤的第2位,女性为第3位<sup>[1]</sup>。在大肠癌的病理类型中,黏液腺癌(mucous adenocarcinoma, MUC)是一种特殊类型,其临床病理意义存在争议。我们应用免疫组织化学SP法检测直肠MUC组织中p53和nm23的表达,探讨二者在直肠MUC中的表达关系及其与临床病理特征之间的关系,为临床诊断、治疗和预后判断提供依据。

## 1 材料和方法

1.1 材料 收集泸州医学院附属医院2010-01/2013-10手术切除直肠癌标本298例,依据世界卫生组织(World Health Organization, WHO)关于MUC的判定标准:其中MUC 37例,男23例(62.2%),女14例(37.8%),平均年龄57.2岁;非黏液腺癌(non-mucous adenocarcinoma, non-MUC)261例,男156例(59.8%),女105例(40.2%),平均年龄67.5岁。比较两组病例的性别、年龄、肿瘤大小、浸润深度、淋巴结转移、临床分期及p53、nm23的表达情况(表1)。所有病例术前均未行放疗、化疗等治疗。

1.2 方法 所有标本均经40 g/L中性甲醛固定,石蜡包埋。进行连续切片,采用免疫组织化学SP法进行染色。操作按照试剂盒说明书进行,以PBS代替I抗作为阴性对照,以各自已知阳性切片作为阳性对照。阳性结果为相应部位出现棕黄色颗粒。p53阳性定位于细胞核, nm23阳性定位于细胞质或细胞膜,随机计数10个高倍视野,统计阳性细胞数。阳性细胞数<10%为(-), 10%-25%为(+), 26%-75%为(++), ≥75%为(+++)。进一步分成两组: (-)和(+)合并成低表达组; (++)和(+++)合并成高表达组。

统计学处理 采用SPSS16.0统计软件进行统计学分析。用 $\chi^2$ 检验、Fisher确切概率法、Pearson相关分析等方法,  $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 直肠MUC的临床及病理特点 两组病例在性别、年龄、肿瘤大小、浸润深度、淋巴结转移及临床分期方面差异无统计学意义。MUC

表 1 298例直肠癌中MUC与non-MUC临床病理资料及p53、nm23表达比较  $n(\%)$

临床病理资料	MUC	non-MUC	P值
<i>n</i>	37	261	
性别			0.781
男	23(62.2)	156(59.8)	
女	14(37.8)	105(40.2)	
年龄(岁)			0.378
<50	9(24.3)	48(18.4)	
≥50	28(75.7)	213(81.6)	
肿瘤大小(cm)			0.179
<4	8(21.6)	85(32.6)	
≥4	29(78.4)	176(67.4)	
浸润深度			0.081
黏膜及肌层	5(13.5)	70(26.8)	
浆膜及全层	32(86.5)	191(73.2)	
淋巴结转移			0.377
无转移	19(51.4)	155(59.4)	
有转移	18(48.6)	106(40.6)	
临床分期			0.233
I-II	18(48.6)	154(59.0)	
III-IV	19(51.4)	107(41.0)	
p53			0.019
低表达	31(83.8)	168(64.4)	
高表达	6(16.2)	93(35.6)	
nm23			0.038
低表达	32(86.5)	183(70.1)	
高表达	5(13.5)	78(29.9)	

MUC: 黏液腺癌; non-MUC: 非黏液腺癌。

组p53、nm23高表达阳性率(分别为16.2%、13.5%)分别明显低于non-MUC组(分别为35.6%、29.9%)(表1, 图1, 2)。

2.2 p53和nm23蛋白在直肠MUC组织中的表达及其与临床病理参数之间的关系 p53和nm23在直肠MUC组织中的表达与各临床病理参数之间无明显相关性( $P > 0.05$ )(表2)。

2.3 直肠MUC p53和nm23蛋白表达的相关性 直肠MUC 37例中, p53低表达31例, 其中nm23低表达28例, 高表达3例; p53高表达6例, 其中nm23低表达4例, 高表达2例。p53和nm23表达相关系数 $r = 0.255$ ,  $P = 0.128$ , 无明显相关性。

## 3 讨论

MUC是直肠癌的特殊类型, 约占结直肠癌的5%-20%。有关结直肠MUC的临床病理特征及预后的报道不一致甚至相互矛盾。有研究<sup>[2,3]</sup>认为, 结直肠MUC在发病年龄、性别、肿瘤大小、

## ■相关报道

在36例结肠MUC和印戒细胞癌的研究中显示, p53和p16阳性表达率分别为44%和78%, 而且具有结直肠癌家族史的患者均表达p53。认为肿瘤分期、结直肠癌家族史及p53和p16的表达情况可作为预后指标。文章未进行p53和p16的表达与肿瘤浸润转移的相关性分析。

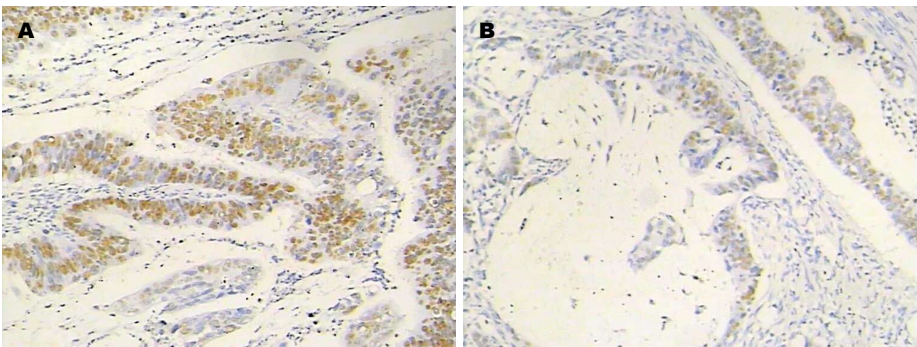


图 1 p53在直肠黏液腺癌和非黏液腺癌中的表达(SP × 200). A: 非黏液腺癌; B: 黏液腺癌.

■创新盘点  
结直肠MUC作为一种少见的肿瘤类型,其临床病理特点的报道尚有争议甚至相互矛盾. 本实验严格按直肠MUC的诊断标准纳入病例;同时,为减少干扰因素,仅选择直肠的MUC为研究对象. 本实验发现直肠MUC p53和nm23表达率低,且与肿瘤的浸润转移无明显相关性,提示直肠MUC是一种有别于non-MUC的具有独特临床病理特点和遗传特征的肿瘤.

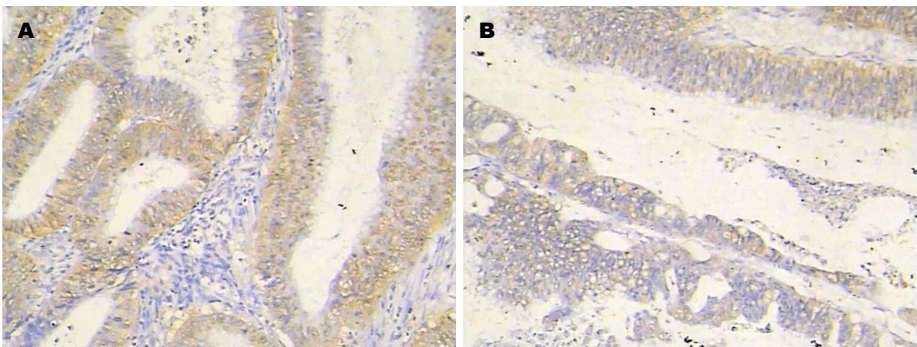


图 2 nm23在直肠黏液腺癌和非黏液腺癌中的表达(SP × 200). A: 非黏液腺癌; B: 黏液腺癌.

表 2 p53和nm23蛋白表达与直肠黏液腺癌临床病理参数的关系 (n)

临床病理指标	n	p53			nm23		
		高表达	低表达	P值	高表达	低表达	P值
性别							
男	23	3	20	0.653	5	18	0.135
女	14	3	11		0	14	
年龄(岁)							
<50	9	2	7	0.620	2	7	0.620
≥50	28	4	24		7	21	
肿瘤大小(cm)							
<4	8	3	5	0.101	1	7	0.649
≥4	29	3	26		8	21	
浸润深度							
黏膜及肌层	5	2	3	0.177	1	4	0.538
浆膜及全层	32	4	28		4	28	
淋巴结转移							
无转移	19	2	17	0.405	4	15	0.340
有转移	18	4	14		1	17	
临床分期							
I - II	17	2	15	0.416	7	10	0.052
III-IV	20	5	15		2	18	

转移及TNM分期方面与non-MUC均无明显差异, 并认为临床分期是MUC独立预后因子, 二者在总体生存率方面无明显差异<sup>[4]</sup>. 也有研究认为, 与non-MUC相比, 结直肠MUC肿瘤体积更大, 血道转移率低<sup>[5]</sup>, 更易于发生淋巴结转移、浆膜及邻近器官浸润、腹膜扩散, 分期更晚, 预

后更差<sup>[6-11]</sup>. 有分析认为, 报道结果不一致, 可能与MUC诊断标准中黏液产生数量所占比例判断不一致, 导致诊断标准不一致有关<sup>[12]</sup>. 本组资料以发生于直肠的MUC为研究对象, 直肠MUC以产生黏液数量超过整个直肠癌肿块的50%(通过磁共振成像、病理组织学分析确定)作为诊断标

■应用要点  
通过对MUC患者p53、nm23表达的检测和综合分析认为二者在MUC中表达率低, 与肿瘤浸润转移无明显相关性, 为以后相关预后指标的研究奠定了基础.

# ■名词解释

MUC、印戒细胞癌及non-MUC: 腺癌组织>50%成分为细胞外黏液称为MUC; 癌细胞>50%存在明显细胞质内黏液称为印戒细胞癌; 当腺癌组织细胞外或细胞内无黏液产生或产生的黏液量达不上述标准时称为non-MUC。

准。结果, 直肠MUC占同期直肠癌的12.4%, 与直肠non-MUC相比, 二者在发病年龄、性别、肿瘤大小、转移及TNM分期等方面差异均无统计学意义。但MUC发生浆膜层及浆膜外浸润有增加趋势, 有待于积累更多资料进一步分析。

p53是一种抑癌基因, 分为野生型和突变型。当p53基因发生突变, 便失去了对细胞生长、凋亡、DNA修复等的调控作用, 从而由抑癌基因转变成癌基因。研究表明, 突变型p53过表达与结直肠癌的浸润转移和预后密切相关<sup>[13]</sup>。Zhang等<sup>[14]</sup>对32例MUC和261例non-MUC的研究结果显示, 结直肠MUC p53表达明显低于non-MUC。King-Yin Lam等<sup>[15]</sup>发现所有具有结直肠腺癌家族史的结直肠MUC均表达p53, 而不表达p53的MUC患者预后更好。本组资料显示, 直肠MUC突变型p53表达水平明显低于non-MUC, 并且其p53的表达与肿瘤浸润转移和临床分期无明显相关性。

nm23是一种公认的肿瘤转移抑制基因, 其表达水平与肿瘤的转移情况和癌细胞的分化程度有关。近年研究<sup>[13]</sup>表明, nm23阳性表达与大肠癌的发生、发展及侵袭转移呈负相关。在结直肠MUC中发现, nm23的阳性表达率明显低于non-MUC<sup>[12]</sup>。本组资料显示, 直肠MUC中的nm23的表达明显低于直肠non-MUC, 并且nm23的表达与肿瘤浸润转移和临床分期无明显相关性。

总之, p53和nm23是结直肠癌评估生物学行为及预后的有用指标, 但二者在直肠MUC中的表达明显低于non-MUC, 并且与肿瘤的浸润转移和临床分期无明显相关性。说明直肠MUC是一种有别于non-MUC的具有独特临床病理特点和遗传特征的肿瘤, p53和nm23在直肠MUC的发生、发展中无明显作用。

# ■同行评价

本文分析了p53、nm23基因在MUC及non-MUC中的表达情况, 对两基因在MUC的发生、发展中的作用提出了自己的见解, 资料充分, 具有一定的新颖性和临床意义。对以后的相关研究奠定了基础。

## 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 Jivapaisarnpong P, Boonthongtho K. Clinicopathological characteristics of mucinous and non-mucinous adenocarcinoma in the colon and rectum in Rajavithi Hospital, Thailand. *J Med Assoc Thai* 2011; 94 Suppl 2: S41-S45 [PMID: 21717877]

- 3 Chaleoykitti B. Mucinous carcinoma of the colon and rectum in Phramongkutklao Hospital. *J Med Assoc Thai* 2006; 89: 25-28 [PMID: 16583577]
- 4 Xie L, Villeneuve PJ, Shaw A. Survival of patients diagnosed with either colorectal mucinous or non-mucinous adenocarcinoma: a population-based study in Canada. *Int J Oncol* 2009; 34: 1109-1115 [PMID: 19287969]
- 5 Mohammed AS, Constantinides VA, Georgiou PA, Brown G, Goldin RD, Antoniou A, Tekkis PP. Survival and metastatic patterns of signet cell and mucinous carcinoma versus adenocarcinoma of the colon and rectum: LTP28. *Colorectal Disease* 2010; 12: 18
- 6 Song W, Wu SJ, He YL, Cai SR, Zhang CH, Zhang XH, Zhan WH. Clinicopathologic features and survival of patients with colorectal mucinous, signet-ring cell or non-mucinous adenocarcinoma: experience at an institution in southern China. *Chin Med J (Engl)* 2009; 122: 1486-1491 [PMID: 19719934]
- 7 王光辉, 谷金宇, 崔龙. 大肠黏液腺癌临床病理特征的分析. *中华普外科手术学杂志* 2012; 6: 251-256
- 8 Arfaoui Toumi A, Kriaa Ben Mahmoud L, Khiari M, Lahmer A, Gharbi L, Dhraïef M, Khalfallah T, Regaya Mzabi S, Bouraoui S. [Epidemiological study, pathologic evaluation and prognostic factors of colorectal mucinous vs non-mucinous adenocarcinoma (a series of 196 patients)]. *Tunis Med* 2010; 88: 12-17 [PMID: 20415207]
- 9 Du W, Mah JT, Lee J, Sankila R, Sankaranarayanan R, Chia KS. Incidence and survival of mucinous adenocarcinoma of the colorectum: a population-based study from an Asian country. *Dis Colon Rectum* 2004; 47: 78-85 [PMID: 14719155 DOI: 10.1007/s10350-003-0014-9]
- 10 Wu CS, Tung SY, Chen PC, Kuo YC. Clinicopathological study of colorectal mucinous carcinoma in Taiwan: a multivariate analysis. *J Gastroenterol Hepatol* 1996; 11: 77-81 [PMID: 8672747 DOI: 10.1111/j.1440]
- 11 许慕明, 翁桢泓, 林韵, 王伟峰, 林佳锐, 庄业忠. 结直肠黏液腺癌的临床病理特征及预后分析. *当代医学* 2013; 19: 21-23
- 12 Mäkinen MJ, George SM, Jernvall P, Mäkelä J, Vihko P, Karttunen TJ. Colorectal carcinoma associated with serrated adenoma--prevalence, histological features, and prognosis. *J Pathol* 2001; 193: 286-294 [PMID: 11241406 DOI: 10.1007/s10151-013-1099-3]
- 13 宋枫, 高峰, 董亮, 张鑫, 赵勇. 结直肠癌中P53、nm23的表达研究及临床意义. *医学研究杂志* 2010; 39: 70-72
- 14 Zhang H, Evertsson S, Sun X. Clinicopathological and genetic characteristics of mucinous carcinomas in the colorectum. *Int J Oncol* 1999; 14: 1057-1061 [PMID: 10339657 DOI: 10.3892/ijo.14.6.1057]
- 15 King-Yin Lam A, Ong K, Ho YH. Colorectal mucinous adenocarcinoma: the clinicopathologic features and significance of p16 and p53 expression. *Dis Colon Rectum* 2006; 49: 1275-1283 [PMID: 16912910 DOI: 10.1007/s10350-006-0650-y]

编辑 韦元涛 电编 闫晋利



# 胃、十二指肠并结肠原发性淋巴瘤1例

董义军, 吴会超

董义军, 遵义医学院研究生学院 贵州省遵义市 563003  
吴会超, 遵义医学院附属医院消化内科 贵州省遵义市 563003

董义军, 在读硕士, 主要从事胃肠道肿瘤的研究。

作者贡献分布: 本文写作及查阅相关文献由董义军完成; 诊断思路及指导文章修改由吴会超完成。

通讯作者: 吴会超, 教授, 563003, 贵州省遵义市大连路201号, 遵义医学院附属医院消化内科。 wuhuichao985@163.com  
电话: 0852-8860367

收稿日期: 2014-08-20 修回日期: 2014-10-14

接受日期: 2014-10-29 在线出版日期: 2014-12-08

## Primary lymphomas of the stomach, duodenum and colon: A case report

Yi-Jun Dong, Hui-Chao Wu

Yi-Jun Dong, Graduate School, Zunyi Medical College, Zunyi 563003, Guizhou Province, China

Hui-Chao Wu, Department of Gastroenterology, Affiliated Hospital of Zunyi Medical College, Zunyi 563003, Guizhou Province, China

Correspondence to: Hui-Chao Wu, Professor, Department of Gastroenterology, Affiliated Hospital of Zunyi Medical College, 201 Dalian Road, Zunyi 563003, Guizhou Province, China. wuhuichao985@163.com

Received: 2014-08-20 Revised: 2014-10-14

Accepted: 2014-10-29 Published online: 2014-12-08

## Abstract

Synchronous gastric, duodenal and colonic primary lymphomas have a low incidence. Due to the lack of specific symptoms, missed diagnosis or misdiagnosis is easily caused. The present case was initially considered to have gastrointestinal cancer and multiple gastrointestinal polyps, but synchronous gastric, duodenal and colonic primary lymphomas were finally diagnosed by gastrointestinal endoscopy combined with pathological biopsy. Clinicians should raise their awareness of this condition, and comprehensive analysis of clinical characteristics, endoscopic manifestations, pathological characteristics, and imaging findings can help improve the level of diagnosis and treatment.

© 2014 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Non-Hodgkin's lymphoma; Gastrointes-

tinal tract; Gastroenterological endoscope; Pathological examination

Dong YJ, Wu HC. Primary lymphomas of the stomach, duodenum and colon: A case report. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(34): 5389-5392 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/5389.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v22.i34.5389>

## 摘要

胃、十二指肠并结肠原发性淋巴瘤, 临床发病率低, 且症状无特异性, 易造成漏诊、误诊。本例患者曾考虑为胃肠道恶性肿瘤、胃肠道多发息肉等疾病, 经胃肠镜检查并结合病理活检最终确诊。临床医生需结合该病的临床特点、内镜下表现、病理特点、相应影像学检查进行综合分析, 以此提高诊治水平。

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 非霍奇金淋巴瘤; 胃肠道; 胃肠镜; 病理检查

**核心提示:** 原发性胃肠道淋巴瘤(primary gastrointestinal lymphoma)临床表现无特异性, 诊断时需结合该病的临床特点、内镜表现、病理特点、相应影像学检查进行综合分析, 对于治疗方面目前国内尚无最佳方案, 因此治疗方案应个体化, 根据患者实际情况选择最佳方案, 以此提高诊治水平。

董义军, 吴会超. 胃、十二指肠并结肠原发性淋巴瘤1例. 世界华人消化杂志 2014; 22(34): 5389-5392 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/5389.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v22.i34.5389>

## 0 引言

原发性胃肠道淋巴瘤(primary gastrointestinal lymphoma, PGIL)是最常见的来源于结外淋巴组织的非霍奇金淋巴瘤(non-Hodgkin lymphoma, NHL), 占NHL的4%-20%<sup>[1,2]</sup>。病变部位以胃部多见, 其次为小肠、回盲部, 结肠和直肠较为少见<sup>[3]</sup>。据目前临床治疗经验来看, 目前国内尚无治疗PGIL的最佳方案, 因此治疗方案应个体化, 根据

## ■背景资料

原发性胃肠道淋巴瘤(primary gastrointestinal lymphoma, PGIL)是结外恶性淋巴瘤的最常见类型, 占所有结外淋巴瘤的30%-50%, 占所有非霍奇金淋巴瘤的4%-20%。可发生于食管、胃、十二指肠、小肠、结肠、肛门。PGIL临床少见, 该病临床表现多样而无特异性, 早期诊断比较困难, 极易误诊、漏诊。

## ■同行评议者

宋振顺, 教授, 西京医院肝胆外科

### ■研发前沿

目前,内镜检查、病理活检仍是诊断PGIL的重要手段。结合相应的影像学检查可判断疾病浸润层次及胃肠周围淋巴结受累情况,对诊断分期及预后具有重要的参考价值。PGIL日益受到重视,及时诊断及合理治疗是临床亟待解决的问题。

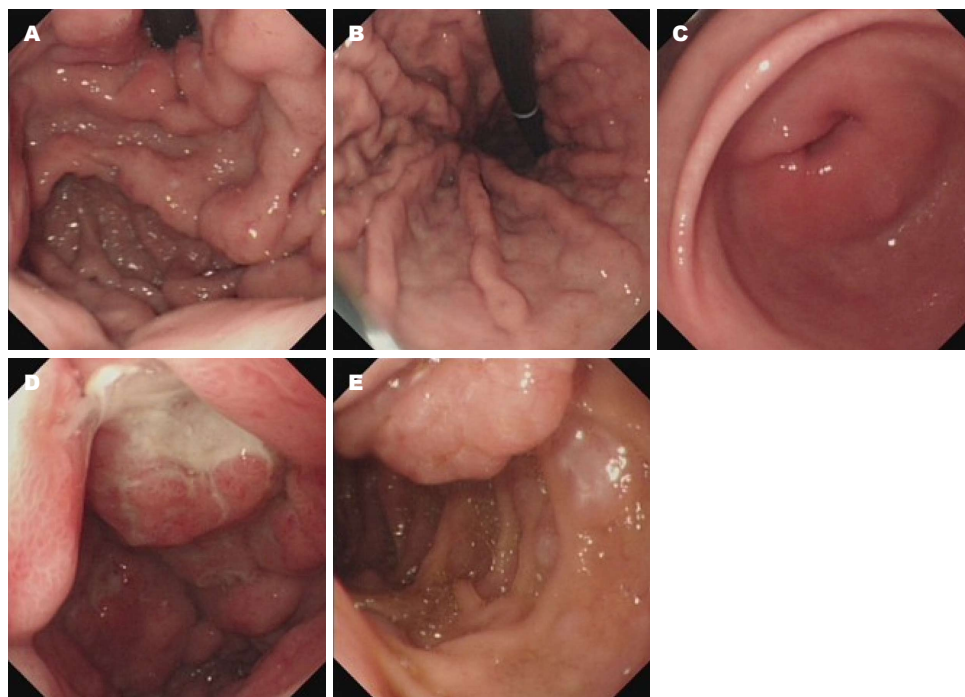


图1 胃镜下表现。A: 胃底处; B: 胃体处; C: 胃窦处; D: 十二指肠球部; E: 十二指肠降段。

患者实际情况选择最佳方案。一般认为有可能切除原发病灶而无手术禁忌的患者应行根治性手术切除,为了防止远处转移和复发,在行手术切除后,应结合放化疗,以此减轻患者病情,提高患者生活质量。遵义医学院附属医院消化内科收治1例胃、十二指肠并结肠原发性淋巴瘤,现报告如下。

### 1 病例报告

男,74岁,因“间歇性腹部隐痛伴消瘦、黑便2 mo余,加重10 d”于2014-03-07就诊于遵义医学院附属医院消化内科。2 mo前无明显诱因出现腹部隐痛,呈间歇性发作,进食后疼痛明显加重,无放射痛,偶感厌油、纳差、四肢乏力,伴有黑色稀便3-4次/d,量不多,非黏液脓血便,无呕血、无晕厥、无畏寒及发热。曾于当地县医院拟诊为胃癌?溃疡出血?给予输液、止血等处理,症状无明显缓解。自起病以来,体质量下降约10 kg。既往:否认“高血压、冠心病、糖尿病”等病史,否认“伤寒、结核”等病史,否认食物药物过敏史,否认输血史、手术史、重大外伤史。入院查体:体温36.8℃,脉率76次/min,呼吸19次/min,血压125/75 mmHg,贫血貌,体型消瘦,神志清楚,全身浅表淋巴结未触及肿大,腹平软,全腹部轻压痛,无反跳痛及肌紧张,肝脾未触及。肠鸣音正常。入院后辅助检

查:血常规示:血红蛋白94.0 g/L,红细胞比积0.29 L/L,存在轻度贫血,余未见异常。尿常规未见异常。大便常规+潜血试验示:黑色软便,潜血(++++)。肝功示:白蛋白24.2 g/L,余未见异常。肾功能、电解质、凝血功能、血脂、血糖均未见异常。男性肿瘤相关抗原(多肿瘤芯片):糖类抗原1254788.0 U/mL,余无异常。<sup>14</sup>C呼气试验:每分钟衰变数(disintegrations per minute, dpm) = 215,阳性。骨髓象检查示:骨髓有核细胞增生活跃,未见恶性细胞浸润。胃镜示:(1)胃、十二指肠淋巴瘤;(2)反流性食管炎,病理活检示:送检(胃体、十二指肠球部)倾向于黏膜相关性B细胞淋巴瘤(图1)。肠镜示:结、直肠多发黏膜下隆起性质:淋巴瘤。病理活检示倾向于(结、直肠)黏膜相关性B细胞淋巴瘤(图2)。入院后行上腹部CT示:胃窦部胃壁增厚,疑肿瘤性病变(淋巴瘤?胃癌?)。腹部彩超示:右上腹回声包块,考虑肠道占位性病变可能,腹腔探及肿大淋巴结,肝脾未见异常。胸片示:双侧少量胸腔积液或胸膜增厚,主动脉弓钙化,未见纵隔淋巴结肿大。在消化内科予制酸、止血、抗幽门螺杆菌、营养支持等治疗。经遵义医学院血液内科会诊后示:目前诊断患者为NHL(黏膜相关性B细胞淋巴瘤IIIB期),可转科进一步治疗。因患者年龄大、一般情况及家庭条件差,患者及家属不同意外科手术,故采取保守治疗。转入血

### ■相关报道

治疗PGIL尤其是肠道恶性淋巴瘤较倾向于手术与放化疗结合的综合疗法。然而淋巴瘤对放化疗敏感,常规放化疗方案有效率为60%-80%,因此对于此类肿瘤临床通常选择放化疗而非手术治疗。而对于患者的预后多项研究表明与病理分类、治疗方式以及临床分期密切相关。

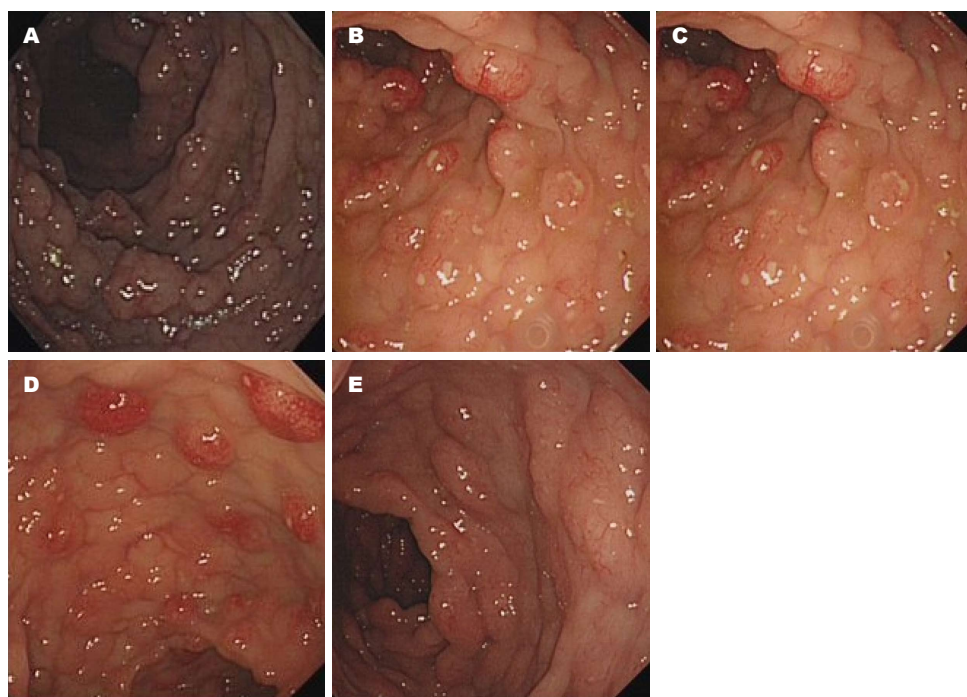


图2 肠镜下表现. A: 升结肠处; B: 横结肠处; C: 降结肠处; D: 乙状结肠处; E: 直肠处.

液内科之后拟行CHOP化疗方案(环磷酰胺800 mg d1, 阿霉素50 mg d1, 长春新碱2 mg iv, 地塞米松10 mg d1-5). 经过化疗之后, 患者病情相对平稳, 于2014-03-17出院. 患者出院之后, 腹痛、腹胀等症状反复出现, 曾于2014-04-02与2014-05-14两次返院行化疗治疗. 目前患者一般情况可, 病情控制较好, 按时返院进行化疗治疗.

## 2 讨论

PGIL是胃肠道较少见的淋巴瘤. PGIL在结外淋巴瘤中占30%-50%<sup>[4]</sup>, 占所有NHL的4%-20%<sup>[1,2]</sup>. PGIL是一组起源于胃肠道黏膜下层淋巴组织的恶性肿瘤, 好发于胃, 约占40%, 其次为小肠, 约占28%, 回盲部约占21%, 大肠原发性者却较罕见<sup>[5]</sup>. PGIL可发生于食管、胃、十二指肠、小肠、结肠、肛门. 胃肠道淋巴瘤以NHL为多, 依据细胞来源NHL可分为B细胞与T细胞. B细胞淋巴瘤大体分为两种: 黏膜相关淋巴组织型淋巴瘤(mucosa associated lymphoid tissue lymphoma, MALT)及非黏膜相关淋巴组织型淋巴瘤. 其中MALT是最常见且最重要的类型, 本病例即为MALT. 由于本病在临床症状体征及胃镜、肠镜检查与癌症、癌前疾病及病变基本相似, 病理形态上胃肠道早期低度恶性淋巴瘤与淋巴组织反应性增生诊断鉴别困难, 也因取材表浅, 缺

乏典型病变, 易造成误诊、漏诊.

PGIL是NHL常见的结外型淋巴瘤, 但因其临床较少见, 所以应加强对该病的认识, 在诊断时需提高警惕, 避免倾向性判断, 从而造成误诊、漏诊. 在以下情况时应提高警觉: (1)全身情况欠佳, 时有腹痛并逐渐加重, 体质量较前有明显降低可伴有发热; (2)对有腹部肿块并逐渐增大, 出血及突发性肠梗阻, 幽门梗阻, 肠穿孔者应行相应X线、内镜、B超、CT, 必要时行手术探查, 以达到减少误诊, 从而使该病得以早期诊治; (3)对于内镜表现为多发且形状不规则的溃疡、多发形状不一的息肉样隆起、边界模糊不清或边缘隆起增生、增厚, 皱襞增粗、增大等都应引起重视, 取材时不仅需要做到多层次、多方位、多部位, 还需达到一定的深度, 必要时行免疫组织化学检查; (4)为避免X线倾向性判断, 如条件允许尽可能在行X线检查的同时结合内镜及病理检查, 以提高诊断率. B超和CT有助于临近器官及淋巴结受累情况的判断. 超声内镜有助于疾病浸润层次及胃肠周围淋巴结转移的判断, 对于疾病分期有帮助从而确定合理有效的治疗措施. 所以在诊断时应结合该病临床特点、病理特点、相应影像学检查.

通常情况下, 手术切除是治疗胃肠道淋巴瘤最常用的治疗方法. 但是并非所有的胃肠道淋巴瘤病例都适合手术切除治疗, 所以应根据肿

## ■创新盘点

本文通过对PGIL总体概况加以阐述说明, 总结出在诊断时应结合该病临床特点、内镜表现、病理特点、相应影像学检查. 而在治疗方面应个体化, 根据患者实际情况选择最佳方案, 以此减轻患者病情, 提高患者生活质量, 最终目的提高临床医生诊治水平.

## ■应用要点

本文通过对PGIL的描述, 更加直观的了解此病, 在诊断时需多方面考虑, 结合相应辅助检查, 以免造成漏诊、误诊. 在治疗方面应个体化, 根据患者实际情况选择最佳方案, 以此提高医生对该病的诊治水平.

### ■同行评价

此病较为少见,尤其是同时在胃、十二指肠和结肠均有病变就更为少见。其诊断和鉴别诊断要点对临床医师具有一定的参考价值。

瘤的部位、大小、累及范围决定切除原发灶及清扫淋巴结范围。多数临床学者主张应尽量早期做到根治性切除术,术后根据情况选择放化疗。Fischbach<sup>[6]</sup>提出,采用内镜活检及超声内镜诊断来决定采取手术切除或是放化疗,指导临床治疗方案的制订。所以目前PGIL尚无统一的最佳治疗方案,首选手术切除还是放化疗目前仍存在争议。

据目前临床治疗经验来看,放化疗较适用于<sup>[7]</sup>: (1)进展期低度恶性淋巴瘤的患者; (2)任何分期的高度恶性淋巴瘤,此期行手术治疗的意义不大并且身体难以耐受手术带来的打击。淋巴瘤对放化疗较敏感,有效率较高,放化疗不用承受手术治疗带来的重大创伤,对患者的正常生活影响不大。但是,放化疗不能及时控制病情,常导致在放化疗期间出现疼痛、梗阻、出血等并发症。手术治疗较适用于以下几类患者<sup>[8]</sup>: (1)对放化疗不敏感或者出现梗阻、出血、穿孔等并发症; (2)局部病灶长期存在; (3)放化疗期间,瘤体无缩小或继续生长; (4)临床可疑且无法取得病理。手术切除可起到确诊、减瘤作用,并可预防放化疗过程中出现梗阻、出血、穿孔等并发症。但是,手术后容易出现肿瘤复发,而且手术往往导致患者进食减少,消化功能和体力下降,影响患者的长期生活质量。

治疗PGIL尤其是肠道恶性淋巴瘤较倾向于手术与放化疗结合的综合疗法。然而淋巴瘤对放化疗敏感,常规放化疗方案有效率为60%-80%,因此对于此类肿瘤临床通常选择放化疗而非手术治疗<sup>[9]</sup>。周海涛等<sup>[10]</sup>对98例PGIL进行回顾性研究,发现手术治疗组与非手术组的5年存活率差异无统计学意义。尚庆玲<sup>[11]</sup>对68例原发性胃肠道NHL进行研究分析,发现病理分类中低度恶性1、3、5年的生存率明显高于中、高度恶性。采用手术+放疗+化疗治疗1、3、5年的生存率明显高于行手术+化疗以及单纯手术治疗,充分说明了患者的预后与病理分类、治疗方式以及临床分期密切相关。据以上文献报道,目前国内尚无治疗PGIL的最佳方案,因此治疗方案应个体化,根据患者实际

情况选择最佳方案。一般认为有可能切除原发灶而无手术禁忌的患者应行根治性手术切除,为了防止远处转移和复发,在行手术切除后,应结合放化疗,以此减轻患者病情,提高患者生活质量。

本病例以腹痛、便血为首发症状,同时伴有食欲减退、腹胀等症状。结合患者年龄、身体状况、家庭条件等因素并没有采取根治性手术切除治疗,而是选取了CHOP化疗方案进行保守治疗,因为CHOP化疗方案针对胃肠道淋巴瘤较为安全,且治疗的有效率较高,是目前治疗胃肠道淋巴瘤的首选化疗方案。针对患者出现的黑便、幽门螺杆菌感染、低蛋白血症,给予相应制酸、止血、抗幽门螺杆菌、输注白蛋白、加强营养支持治疗。嘱咐患者按时服药及返院行化疗,注意生活节律,密切监测病情变化。目前患者病情控制平稳,效果较好。

### 3 参考文献

- 1 袁虎勤, 李兴文, 弥海宁, 刘大江, 王继军. 原发性胃淋巴瘤36例分析. 甘肃医药 2011; 30: 285-287
- 2 He YF, Li YH, Huang HQ, Xia ZJ, Sun XF, Lin TY, Lin XB, Yuan ZY, Li ZM, Wang FH, Wang SS, Jiang WQ. [Clinical analysis of 59 cases of primary gastric non-Hodgkin's lymphoma]. *Ai Zheng* 2005; 24: 475-477 [PMID: 15820073]
- 3 Koniaris LG, Drugas G, Katzman PJ, Salloum R. Management of gastrointestinal lymphoma. *J Am Coll Surg* 2003; 197: 127-141 [PMID: 12831934 DOI: 10.1016/S1072-7515(03)00002-4]
- 4 朱梅刚. 恶性淋巴瘤病理诊断学. 第1版. 广州: 广东科学技术出版社, 2003: 221-226
- 5 夏淦林, 冯峰. 胃肠道淋巴瘤的影像学表现及特征. 临床放射学杂志 2009; 28: 663-666
- 6 Fischbach W. [Current aspects of pathogenesis, diagnosis and therapy of primary MALT stomach lymphomas]. *Z Gastroenterol* 1998; 36: 307-312 [PMID: 9612929]
- 7 高炳霞, 王莉, 魏南. 原发性胃肠道淋巴瘤临床病理特征分析14例. 世界华人消化杂志 2009; 17: 610-613
- 8 刘振华, 雷宏伟, 宋伟庆. 经内镜或手术病理证实原发性胃肠道淋巴瘤患者的临床特点. 世界华人消化杂志 2014; 22: 1131-1134
- 9 李子禹. 原发消化道淋巴瘤外科治疗指征及评价. 中国实用外科杂志 2012; 32: 52
- 10 周海涛, 周志祥, 张海增, 毕建军, 赵平. 98例原发性胃淋巴瘤的临床诊治分析. 中华胃肠外科杂志 2008; 11: 326-330
- 11 尚庆玲. 原发性胃肠道非霍奇金淋巴瘤的治疗. 中国医药指南 2013; 11: 651-652

编辑 郭鹏 电编 闫晋利



# 《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;  $101 \leq \text{分母} \leq 1000$ , 百分数到小数点后1位; 余类推. 小数点前后的阿拉伯数字, 每3位间空1/4阿拉伯数字距离, 如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, Email: wjcd@wjgnet.com; http://www.wjgnet.com

《世界华人消化杂志》自2006-01-01起改为旬刊发行, 每月8、18、28日出版。

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!

白爱平 副教授  
江西省南昌大学第一附属医院消化病研究所

柏愚 副教授  
中国人民解放军第二军医大学长海医院消化内科

陈茂伟 教授  
广西医科大学第一附属医院感染性疾病

范学工 教授  
中南大学湘雅医院

郭炜 教授  
河北医科大学第四医院省肿瘤研究所

郭永红 副主任医师  
西安交通大学医学院第二附属医院

郭长江 研究员  
中国人民解放军军事医学科学院卫生学环境医学研究所

黄缘 教授  
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

黄志勇 副教授  
华中科技大学同济医学院附属同济医院肝脏外科中心

李华 副教授  
中山大学附属第三医院

李瑜元 教授  
广州市第一人民医院消化内科

李正荣 副教授  
南昌大学附属第一医院胃肠外科

梁国刚 教授  
大连医科大学附属第一医院

刘杰民 副主任医师  
贵州省人民医院消化内镜科

刘占举 教授  
同济大学附属上海市第十人民医院

刘正稳 教授  
西安交通大学医学院第一附属医院传染科

卢晓梅 教授  
新疆医科大学第一附属医院医学研究中心

马大烈 教授  
上海市长海医院肿瘤病理

秦建民 主任医师  
上海中医药大学附属普陀医院

任粉玉 教授  
延边大学附属医院消化内科

沈薇 教授  
重庆医科大学附属第二医院

王德盛 教授  
中国人民解放军第四军医大学西京医院肝胆外科

王凯 教授  
山东大学齐鲁医院

吴文溪 教授  
南京医科大学第一附属医院胃肠外科

许玲 教授  
上海中医药大学附属龙华医院肿瘤科

杨江华 副教授  
皖南医学院弋矶山医院感染科

阴赅宏 研究员  
首都医科大学附属北京友谊医院

张倜 主任医师  
天津医科大学肿瘤医院肝胆外科

张宗明 教授  
清华大学第一附属医院

赵青川 教授  
西京医院消化外科

## 《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

