

# 世界华人消化杂志®

**WORLD CHINESE  
JOURNAL OF DIGESTOLOGY**

**Shijie Huaren Xiaohua Zazhi**

**2013 年 11 月 8 日 第 21 卷 第 31 期 (Volume 21 Number 31)**



**31 / 2013**

ISSN 1009-3079



《世界华人消化杂志》是一份同行评议性的旬刊，是一份被《中国科技论文统计源期刊(中国科技核心期刊)》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  
杨思凤教授  
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

李国忠教授

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

王俊平教授

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

张志强教授

郑培永教授

郑鹏远教授

郑素军副主任医师

郑勇教授

周国雄主任医师

周宇教授

邹晓平主任医师

诸琦教授

于珮主任医师

#### 消化外科学

白雪副主任医师

白雪巍副主任医师

白玉作教授

蔡开琳副教授

蔡三军主任医师

曹杰主任医师

陈炳官教授

陈光教授

陈海龙教授

陈积圣教授

陈进宏副主任医师

陈凇教授

陈汝福教授

陈亚军主任医师

陈钟教授

程爱国教授

程树群副教授

崔云甫教授

戴朝六教授

戴冬秋教授

丁义涛教授

杜顺达副教授

房林教授

傅红副教授

傅华群教授

傅思源副教授

傅晓辉副教授

傅志仁主任医师

高毅主任医师

葛海燕教授

巩鹏副教授

谷俊朝主任医师

顾国利副主任医师

顾岩教授

韩天权教授

郝纯毅主任医师

郝立强副教授

何超教授

何向辉教授

何晓顺教授

何裕隆教授

胡安斌副教授

黄志勇教授

季加孚教授

姜卫东教授

姜波健教授

金山主任医师

康春博副主任医师

孔静副教授

黎乐群教授

李革副教授

李国威教授

李华副教授

李华山主任医师

李升平教授

李胜研究员

李涛副主任医师

李文岗教授

李小荣教授

李旭副教授

李永翔教授

李正荣副教授

李志霞教授

李宗芳教授

梁力建教授

刘宝林教授

刘超教授

刘宏鸣副教授

刘建教授

刘亮副主任医师

刘颖斌主任医师

卢军华教授

陆云飞教授

禄韶英副教授

吕凌副教授

吕云福教授

麻勇研究员

齐清会教授

秦春宏副主任医师

秦华东教授

秦环龙教授

秦建民主任医师

邱伟华主任医师

仇毓东教授

崔清波副教授

单云峰副主任医师

沈柏用副教授

施宝民教授

施诚仁教授

施晓雷副主任医师

石毓君研究员

宋新明教授

宋振顺教授

孙诚谊教授

孙文兵教授

孙星副教授

孙学英教授

邵升副教授

谭晓冬教授

汤朝晖副主任医师

汤绍涛教授

唐南洪教授

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

### 消化感染病学

白浪副教授  
陈国凤主任医师  
陈红松研究员  
陈建杰教授  
陈志辉副主任医师

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

### 消化中医药学

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

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

### 消化肿瘤学

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

### 消化影像学

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

### 消化内镜及介入治疗学

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

吴沛宏教授  
余日胜主任医师  
袁友红副教授  
张火俊副教授

### 消化中西医结合学

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

### 消化基础研究

曹洁副教授  
曹鹏副研究员  
陈敬贤教授  
陈志龙教授  
崔莲花副教授  
段义农教授  
樊红教授  
高国全教授  
高英堂研究员  
管冬元副教授  
郭长江研究员  
郭俊明教授  
何红伟副研究员  
何敏教授  
黄昆教授  
黄文林教授  
黄国教授  
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  
吴江锋副教授  
吴军研究员  
吴俊华副教授  
吴志强副教授  
夏敏教授  
徐健副主任医师  
徐宁志研究员  
许文燮教授  
杨晓明教授  
阴赅宏研究员  
郁卫东副研究员  
喻荣彬教授  
曾柱教授  
张红教授  
张淑坤副研究员  
赵平教授  
赵铁建教授  
周南进研究员  
周素芳教授  
周晓武副主任医师  
朱益民教授  
竺亚斌研究员

### 消化病理学

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



# 世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

● 目 次 ● 2013 年 11 月 8 日 第 21 卷 第 31 期 (总第435期)

|      |   |
|------|---|
| 述 评  | 3323 肠道感染在肠易激综合征发病机制中的作用<br>贺星, 崔立红   |
| 基础研究 | 3330 EGb761对顺铂和足叶乙甙诱导的胃癌SGC-7901细胞凋亡的增敏作用<br>毛业波, 刘诗权, 谭林, 周巧, 黄杰安<br>3338 甘草酸二铵联用红花注射液对大鼠溃疡性结肠炎炎症的影响<br>原皓, 王鹤鸣, 韩雪<br>3344 大鼠早期生活应激对成年后功能性慢性内脏痛及下丘脑室旁核内CRH R1表达的影响<br>赵小平, 喻乐, 陈自洋, 花嵘, 张咏梅   |
| 文献综述 | 3356 <i>nm23</i> 基因及其在食管癌预后监测中的研究进展<br>侯建章, 冯婧, 侯振江<br>3363 癌蛋白CagA、ERK信号通路与胃癌关系的研究进展<br>邢军明, 黄志刚<br>3369 肝损伤修复机制的研究进展<br>张文娟, 郭昱<br>3376 纤维化肝脏中肌成纤维细胞的来源<br>周亚宁, 慕永平, 刘平<br>3383 不可切除胰腺癌射频消融治疗的进展<br>陈升阳, 李晓勇  |
| 研究快报 | 3388 纯阳正气胶囊对人胃癌细胞MGC-803增殖和凋亡的影响<br>吴薇, 吴新荣<br>3394 干扰素- $\gamma$ 基因敲除小鼠慢性乙型肝炎病毒复制模型的建立<br>陈明发, 夏幼辰, 林永, 孙潺, 杨东亮, 吴珺  |
| 临床经验 | 3400 分泌型卷曲相关蛋白1基因异常甲基化对食管鳞癌的影响<br>刘畅, 李楠, 陆恒, 吴琳, 袁柏思, 汪芳裕<br>3405 经上腹正中切口入路治疗食管胃结合部腺癌的临床疗效<br>朱松明, 陆善伟, 张捷, 龚庆豪<br>3409 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<br>阮桂珍, 董正永, 高峰, 阮秀丽<br>3413 适形放疗和XELOX方案联合治疗胃癌术后腹腔淋巴结转移的临床观察及其机制<br>李春来, 吴正阳, 杨卫军, 陈果<br>3418 肝硬化失代偿期患者低钠血症与肝性脑病及肾功能的相关性<br>蒋汉梅, 王学红, 杨勇, 芦永福<br>3422 海藻酸钠微球栓塞治疗肝细胞癌术后合并肝脓肿9例<br>李保国, 王海涛, 张炜浩, 郭志<br>3429 恶性高位梗阻性黄疸的介入疗效评价及引流方式选择<br>艾宁, 李智岗, 李顺宗, 杨光, 裴英利, 李博, 殷风华<br>3435 小肠细菌过度生长与小肠肿瘤的关系及其临床意义<br>刘扬, 李媛, 张东生, 张爱军, 许琳<br>3440 差异化分阶段护理管理对SCI患者神经源性肠功能障碍的临床效果<br>车春, 王慧, 许海霞<br>3445 中药疏肝健脾止痢方治疗溃疡性结肠炎患者的临床作用<br>黄英姿, 张丽<br>3450 中药超声导入对溃疡性结肠炎患者的临床疗效及其细胞因子的影响<br>杨旭, 王元钊, 叶妮, 王轶, 张苏闽, 方健, 周惠芬<br>3456 老年肥胖男性直肠癌患者根治手术中直肠韧带处理方式及临床效果<br>熊忠荣, 李清平, 刘治昆, 蒋亚兰<br>3460 替加氟或氟尿嘧啶联合奥沙利铂对结直肠癌术后辅助化疗的疗效比较<br>李永亮, 刑珊珊, 罗以, 袁志军, 朱跃红, 吴尉 |



|       |   |
|-------|---|
| 病例报告  | 3464 具有克罗恩病家族史的淋巴瘤患者误诊1例<br>刘维新, 张绅, 任益   |
| 附录    | I-V 《世界华人消化杂志》投稿须知<br>I 2013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   | 3337 《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标<br>3343 《世界华人消化杂志》外文字符标准<br>3355 中国科技信息研究所发布《世界华人消化杂志》影响因子0.775<br>3375 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<br>3387 《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)<br>3393 《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<br>3399 《世界华人消化杂志》参考文献要求<br>3428 《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费<br>3439 《世界华人消化杂志》栏目设置<br>3449 《世界华人消化杂志》正文要求<br>3455 《世界华人消化杂志》被评为中国精品科技期刊 |
| 封面故事  | 《世界华人消化杂志》编委, 崔立红, 教授, 主任医师, 100048, 北京市, 中国人民解放军海军总医院消化内科  |
| 本期责任人 | 编务 车新鑫; 送审编辑 鲁亚静, 闫晋利; 组版编辑 鲁亚静; 英文编辑 王天奇; 责任编辑 郭鹏; 形式规范<br>审核编辑部主任 田滢; 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 2013-11-08

原刊名 新消化病学杂志

期刊名称

世界华人消化杂志

国际标准连续出版物号

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

主编

程英升, 教授, 200072, 上海市, 同济大学附属第十人民医院影像临床医学中心

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

田滢, 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

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 Co., Limited

Flat C, 23/F., Lucky Plaza, 315-321 Lockhart

Road, Wan Chai, Hong Kong, China

Fax: +852-3177-9906

Telephone: +852-6555-7188

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)》,《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68.00元 全年36期2448.00元

© 2013年版权归百世登出版集团有限公司所有

# World Chinese Journal of Digestology

## November 2013 Contents in Brief Volume 21 Number 31

|                            |  |
|----------------------------|--|
| <b>EDITORIAL</b>           | 3323 Role of intestinal infection in pathogenesis of irritable bowel syndrome<br><i>He X, Cui LH</i>   |
| <b>BASIC RESEARCH</b>      | 3330 EGb761 enhances cisplatin- and etoposide-induced apoptosis of human gastric cancer SGC-7901 cells<br><i>Mao YB, Liu SQ, Tan L, Zhou Q, Huang JA</i><br>3338 Therapeutic effects of diammonium glycyrrhizinate combined with safflower solution on ulcerative colitis in rats<br><i>Yuan H, Wang HM, Han X</i><br>3344 Effect of early-life stress on chronic functional visceral pain and CRH R1 expression in the paraventricular nucleus in adult rats<br><i>Zhao XP, Yu L, Chen ZY, Hua R, Zhang YM</i>  |
| <b>REVIEW</b>              | 3356 Relationship between the <i>nm23</i> gene and prognosis of esophageal carcinoma<br><i>Hou JZ, Feng J, Hou ZJ</i><br>3363 Association between CagA/ERK signaling pathway and gastric cancer<br><i>Xing JM, Huang ZG</i><br>3369 Mechanisms of liver repair following injury<br><i>Zhang WJ, Guo Y</i><br>3376 Sources of myofibroblasts in liver fibrosis<br><i>Zhou YN, Mu YP, Liu P</i><br>3383 Radiofrequency ablation for unresectable pancreatic cancer<br><i>Chen SY, Li XY</i>  |
| <b>RAPID COMMUNICATION</b> | 3388 Effect of Chunyangzhengqi capsules on cell proliferation and apoptosis in human gastric cancer cell line MGC-803<br><i>Wu W, Wu XR</i><br>3394 An IFN- $\gamma$ knockout mouse model of HBV persistence<br><i>Chen MF, Xia YC, Lin Y, Sun C, Yang DL, Wu J</i>  |
| <b>CLINICAL PRACTICE</b>   | 3400 Clinical significance of secreted frizzled-related protein 1 gene promoter hypermethylation in esophageal squamous cell carcinoma<br><i>Liu C, Li N, Lu H, Wu L, Yuan BS, Wang FY</i><br>3405 Different surgical approaches for adenocarcinoma of the esophagogastric junction<br><i>Zhu SM, Lu SW, Zhang J, Gong QH</i><br>3409 Clinical effect of digestive endoscopy combined with quadruple therapy in treatment of gastric ulcer bleeding<br><i>Ruan GZ, Dong ZY, Gao F, Ruan XL</i><br>3413 Conformal radiation therapy combined with XELOX chemotherapy for management of abdominal lymph node metastasis in patients with gastric cancer after surgery<br><i>Li CL, Wu ZY, Yang WJ, Chen G</i><br>3418 Relationship between hyponatremia and hepatic encephalopathy and renal function in patients with decompensated cirrhosis<br><i>Jiang HM, Wang XH, Yang Y, Lu YF</i><br>3422 Liver abscess after transarterial embolization for hepatocellular carcinoma with kelp micro gelatin: Analysis of 9 patients<br><i>Li BG, Wang HT, Zhang WH, Guo Z</i><br>3429 Efficacy of percutaneous transhepatic biliary drainage in treatment of high malignant biliary obstruction<br><i>Ai N, Li ZG, Li SZ, Yang G, Chang YL, Li B, Yin FH</i><br>3435 Significance of small intestinal bacterial overgrowth in small intestinal tumors<br><i>Liu Y, Li Y, Zhang DS, Zhang AJ, Xu L</i><br>3440 Clinical effect of individualized staged holistic nursing in spinal cord injury patients with neurogenic bowel dysfunction<br><i>Che C, Wang H, Xu HX</i><br>3445 Effects of traditional Chinese medicine combined with 5-aminosalicylic acid in treatment of ulcerative colitis<br><i>Huang YZ, Zhang L</i><br>3450 Effect of treatment with Chinese medicine delivered by sonophoresis on serum levels of cytokines in patients with ulcerative colitis<br><i>Yang X, Wang YZ, Ye N, Wang Y, Zhang SM, Fang J, Zhou HF</i><br>3456 Efficacy of paralleled clipping of rectal ligament in resection of rectal cancer in elderly obese male patients<br><i>Xiong ZR, Li QP, Liu ZK, Jiang YL</i><br>3460 Effects of Tegafur or 5-fluorouracil combined with oxaliplatin in adjuvant chemotherapy of colorectal cancer<br><i>Li YL, Xing SS, Luo Y, Yuan ZJ, Zhu YH, Wu W</i> |

|   |  |
|---|--|
| <b>CSAE REPORT</b>                        | 3464 Lymphoma misdiagnosed as Crohn's disease in a patient with a family history of Crohn's disease<br><i>Liu WX, Zhang S, Ren Y</i>   |
| <b>APPENDIX</b>                           | I – V Instructions to authors of <i>World Chinese Journal of Digestology</i><br>I Meeting events calendar in 2013  |
| <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> , Li-Hong Cui, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Navy General Hospital of PLA, Beijing 100048, China   |
| <b>RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE</b> | Assistant Editor: <i>Xin-Xin Che</i> Review Editor: <i>Ya-Jing Lu, Jin-Li Yan</i> Electronic Page Editor: <i>Ya-Jing Lu</i><br>English Language Editor: <i>Tian-Qi Wang</i> Editor-in-Charge: <i>Peng Guo</i> Proof Editor: <i>Ying Tian</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** November 8, 2013

### NAME OF JOURNAL

*World Chinese Journal of Digestology*

### ISSN

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

### EDITOR-IN-CHIEF

**Ying-Sheng Cheng, Professor**, Medical Imaging Center, Shanghai Tenth People's Hospital, Tongji University, Shanghai 200072, 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 Pathology,

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

Ying Tian, 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

Fax: +86-10-85381893

E-mail: wjcd@wjgnet.com

<http://www.wjgnet.com>

### PUBLISHER

Baishideng Publishing Group Co., Limited

Flat C, 23/F., Lucky Plaza,

315-321 Lockhart Road, Wan Chai,

Hong Kong, China

Fax: +852-3177-9906

Telephone: +852-6555-7188

E-mail: bpg@baishideng.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 68 Yuan for each issue

RMB 2448 Yuan for one year

### COPYRIGHT

© 2013 Baishideng Publishing Group Co., Limited. All rights reserved. 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 this journal represent the viewpoints of the authors except where indicated otherwise.

### INSTRUCTIONS TO AUTHORS

Full instructions are available online at [www.wjgnet.com/1009-3079/tgzx.asp](http://www.wjgnet.com/1009-3079/tgzx.asp). If you do not have web access please contact the editorial office.



# 肠道感染在肠易激综合征发病机制中的作用

贺星, 崔立红

贺星, 崔立红, 中国人民解放军海军总医院消化内科 北京市 100048

贺星, 在读硕士, 主治医师, 主要从事功能性胃肠病的基础及临床研究。

吴阶平医学基金会临床科研专项基金资助项目, No. 320.675 0.13175

作者贡献分布: 本文综述由贺星完成; 崔立红审校。

通讯作者: 崔立红, 教授, 主任医师, 100048, 北京市海淀区阜成路6号, 中国人民解放军海军总医院消化内科。

luckycui861@sina.com

电话: 010-66958125

收稿日期: 2013-07-15 修回日期: 2013-08-15

接受日期: 2013-08-29 在线出版日期: 2013-11-08

## Role of intestinal infection in pathogenesis of irritable bowel syndrome

Xing He, Li-Hong Cui

Xing He, Li-Hong Cui, Department of Gastroenterology, Navy General Hospital of PLA, Beijing 100048, China

Supported by: the Special Clinical Research Foundation of Wu Jieping Medical Foundation, No. 320.6750.13175

Correspondence to: Li-Hong Cui, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Navy General Hospital of PLA, 6 Fucheng Road, Haidiang District, Beijing 100048, China. luckycui861@sina.com

Received: 2013-07-15 Revised: 2013-08-15

Accepted: 2013-08-29 Published online: 2013-11-08

## Abstract

Irritable bowel syndrome (IBS) is a functional digestive disorder characterized by abdominal pain/discomfort and changes in bowel habit (diarrhea and/or constipation). Its etiology and pathogenesis are still not completely clear. In recent years, the relationship between intestinal infection and IBS has attracted increasing attention, since intestinal infection may play a role in the pathogenesis of IBS. This article will review the role of intestinal infection in the pathogenesis of IBS.

© 2013 Baishideng Publishing Group Co., Limited. All rights reserved.

Key Words: Irritable bowel syndrome; Post-infectious irritable bowel syndrome; Pathogenesis; Intestinal infection; Gut barrier; Bacterial overgrowth; Brain-gut axis

He X, Cui LH. Role of intestinal infection in pathogenesis of irritable bowel syndrome. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2013; 21(31): 3323-3329 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/3323.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i31.3323>

## 摘要

肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)是一种功能性胃肠病, 主要症状为腹痛或腹部不适以及排便习惯改变(腹泻和/或便秘), 尚无明确病因及发病机制。近年来, 人们对肠道感染与IBS的关系的研究越来越多, 肠道感染在IBS发病中的作用越来越得到人们的重视。本文主要就肠道感染参与IBS发病的可能机制予以综述。

© 2013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; 感染后肠易激综合征; 发病机制; 肠道感染; 肠黏膜屏障; 小肠细菌过度生长; 脑-肠轴

**核心提示:** 肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)是一种功能性胃肠病, 目前尚无明确病因及发病机制。近年来, 肠道感染在IBS发病中的作用越来越得到人们的重视。肠道感染可能通过破坏肠道黏膜屏障、改变脑-肠轴、导致小肠细菌过度生长来导致肠易激综合征的发生。

贺星, 崔立红. 肠道感染在肠易激综合征发病机制中的作用. 世界华人消化杂志 2013; 21(31): 3323-3329 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/3323.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i31.3323>

## 0 引言

肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)是一种功能性胃肠病, 主要症状为腹痛或腹部不适以及排便习惯改变(腹泻和/或便秘), 并且没有可解释这些症状的生化指标及形态结构异常。近年来发病率呈逐年上升趋势, 且患者多以年轻人和中年人为主。由于该病患病率高、病程长、易反复、治疗困难、严重影响生活质量而

## ■背景资料

肠道感染与肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)密切相关。大量报道指出肠道感染会导致IBS的发生。虽其确切机制尚未研究清楚, 但是一系列假说已经被提出, 本文对可能的致病机制的最新研究进行阐述。

## ■同行评议者

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

## ■ 研发前沿

IBS被认为是一种肠道功能性疾病,但其发生发展过程中是否伴有器质性的改变成为目前研究的热点,而肠道感染与IBS的关系的研究提示IBS可能伴有某些器质性改变。IBS患者肠道到底有无器质性改变成为亟待研究的问题。

引起人们的广泛重视。在西方国家人群发病率约为15%-20%,我国约为5%-10%<sup>[1]</sup>。美国每年因为IBS大约消耗医疗费用80亿美元<sup>[2]</sup>。尽管现在研究对IBS的认识不断深入和发展,目前尚无一种病因和发病机制可以完全阐明IBS。有研究报道,IBS与饮食、精神、肠敏感性增强、胃肠动力障碍及肠道菌群失调等诸多因素有关<sup>[3-5]</sup>。IBS患者中的一部分人群以往无肠道异常,在经历一段时期的肠道感染(并至少有呕吐、腹泻、发热及肠道细菌培养阳性4种症状中的2项)后出现IBS症状。这类人群所患的IBS被称为感染后肠易激综合征(post-infectious irritable bowel syndrome, PI-IBS),即经过一段时间的急性胃肠道感染后,开始出现腹部不适、腹胀、腹泻等IBS症状的胃肠道紊乱性疾病<sup>[6]</sup>。目前该概念已经得到学术界普遍认同。随着PI-IBS概念的提出,人们对肠道感染与IBS的关系的研究越来越多,肠道感染在IBS发病中的作用越来越得到人们的重视。

## 1 PI-IBS的流行病学调查

Stewart<sup>[7]</sup>于1950年首次注意到IBS和肠道感染之间的联系,他描述了英国士兵在二次世界大战中急性肠道感染后出现的原因不明的腹痛、腹泻或腹部不适。20世纪60年代,Chaudhary和Truelove<sup>[8]</sup>首次提出了PI-IBS的概念,他们通过一系列回顾性研究,发现有相当比例的IBS患者在症状出现前曾有过急性肠道感染的经历。之后有研究表明,细菌性胃肠道感染的患者,6 mo后出现肠功能紊乱的约占25%<sup>[9]</sup>。另外,有研究报道部分患者在急性肠炎发生之后的几个月,可以出现持续低水平的直肠炎症,并伴有持续的IBS症状<sup>[10]</sup>。之后在英国、北美、西班牙、韩国、以色列和新西兰等地陆续有各种IBS前瞻及回顾性研究。目前已发表的研究报告PI-IBS的发病率为4%-32%,平均为10%<sup>[11]</sup>。

## 2 PI-IBS的相关证据

McKendrick等<sup>[12]</sup>研究急性沙门菌感染的胃肠炎患者,发现虽然细菌已经清除,但仍然有部分患者伴有肠道感染表现,并于3 mo后出现IBS样胃肠道症状。国内流行病学调查显示,痢疾感染是IBS的危险因素之一<sup>[13]</sup>。Schwille-Kiuntke等<sup>[14]</sup>对空肠弯曲菌或沙门氏菌感染者进行的调查显示,在189例回访者中,有56例报道有持续性症状。Thabane等<sup>[15]</sup>(2000年)对加拿大305例感染大肠

杆菌或空肠弯曲杆菌感染的急性胃肠炎儿童及162例未感染儿童进行了8年的随访,发现暴露组IBS的累积发病率明显高于对照组(10.5% vs 2.5%),提供了儿童感染后IBS的证据。

除了细菌可引起肠易激综合征,Zanini等<sup>[16]</sup>随访了348例由诺瓦克病毒引起的急性胃肠炎患者。在问卷调查中,6 mo时186例随访者在腹痛、腹泻、便秘等症状的表现上显著高于对照组,12 mo时,有40例随访者存在符合罗马III标准的IBS症状。

另外,对寄生虫感染引起的感染后IBS的研究较多,主要有旋毛虫、巴西钩虫和小隐孢子虫。Soyturk等<sup>[17]</sup>首次报道了旋毛虫感染后肠易激综合征。72例既往无IBS症状的旋毛虫感染者和27例未感染者入组。问卷调查在面面对面的访谈后第2、4及6月进行,72例中有10例(13.9%)发展为IBS(罗马II标准),第4、6月的发生率均为13.9%,而对照组无一例发展为IBS。

## 3 肠道感染对IBS的致病作用

肠道感染对IBS的潜在作用机制尚不甚明确,但是一系列假说已经被提出。通过大量的流行病学调查、临床试验、动物模型、分子生物学及组织病理学研究,发现感染可能通过肥大细胞、细胞因子等对肠黏膜屏障的破坏作用,小肠细菌过度生长及脑-肠轴等途径导致肠道黏膜上皮通透性改变、肠道菌群异位及持续低度炎症,从而产生腹痛、腹泻、便秘等肠易激综合征症状。

3.1 肠道感染对肠黏膜屏障的破坏作用 完整的肠黏膜屏障在防御胃肠道内病原体微生物、毒素和抗原侵袭方面起到重要作用。肠道感染可以使肠黏膜屏障受到破坏,增高肠黏膜上皮通透性,并使肥大细胞数量及细胞因子表达增高,继而影响内脏感觉、胃肠动力和分泌功能。Hebden等<sup>[18]</sup>对有肠道感染史的17例IBS患者的小肠及大肠通透性进行检测,结果显示有肠道感染史的IBS患者小肠通透性显著增高,从而使水及钠盐吸收减少而产生腹泻症状。左戎等<sup>[19]</sup>利用结肠镜活检IBS患者乙状结肠黏膜,并通过电镜观察微观结构的方法,证明PI-IBS肠道黏膜超微结构发生改变,对肠黏膜屏障功能产生重大影响。

3.1.1 病原体的侵袭:健康人的肠道定植大量的专性厌氧菌,他们与其他细菌相互作用、相互依赖,保持平衡。同时可与肠上皮紧密结合,共同构成肠道的生物屏障<sup>[20]</sup>。当肠道感染时,致病

菌可与肠道常驻菌群竞争性的结合肠上皮, 从而破坏肠道的微生物屏障, 影响肠道黏膜屏障的完整性; 致病菌死后可以产生以脂多糖为主的内毒素, 可以破坏肠道黏膜的机械屏障, 导致黏膜下充血水肿, 肠绒毛顶端细胞坏死, 绒毛融合、脱落、缺损, 细胞间紧密连接破坏, 导致肠道通透性增加. 内毒素不仅可以破坏肠黏膜完整性, 还可以通过物质代谢影响肠道黏膜修复<sup>[21]</sup>; 肠道感染还可以使肠道动力改变<sup>[22]</sup>, 影响胃酸、溶菌酶及肠道粘液中补体的杀菌作用, 从而破坏肠道的化学屏障; 另外肠道病原体(包括细菌、寄生虫、病毒等)还可以引起肠黏膜炎症反应, 破坏肠道免疫屏障.

**3.1.2 肠道感染与肥大细胞(mast cell, MC):**嗜碱性细胞在结缔组织和黏膜上皮内时, 称MC. MC具有脱颗粒作用, 细胞崩解时可产生免疫活性物质及神经递质如五羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)、组胺、血小板活化因子、前列腺素、白三烯、细胞因子等. 细菌、寄生虫或食物抗原等可诱导人胃肠黏膜的MC分泌上述物质. 动物实验<sup>[23]</sup>证实大鼠在感染旋毛虫后(动物内脏高敏感模型), 肠黏膜MC增生. Pokkunuri等<sup>[24]</sup>通过构建细胞致死肿胀毒素(CDT)模型发现直肠MC数目较正常对照组明显增多, 5-HT阳性迷走神经纤维密度亦明显增加, 且环绕于MC周围. 有研究报道<sup>[25]</sup>, PI-IBS患者回肠末端固有膜内MC的数目增多(PI-IBS: 85% vs non-IBS: 15%). 感染后IBS患者的MC活化增加, 通过组胺、5-HT等物质影响肠道收缩、增加肠道通透性及提高肠道敏感性产生IBS症状. 胃肠黏膜内MC可通过5-HT等物质作用于迷走传入神经通路从而产生内脏高敏感性<sup>[26]</sup>, 也可通过组胺、5-HT等作用于胃肠道平滑肌的相应受体, 影响胃肠道平滑肌细胞的离子转运和平滑肌运动<sup>[27]</sup>. MC还可以通过脱颗粒作用影响肠道肌肉收缩及神经的易感性, 改变肠道的生理<sup>[28]</sup>. Lee等<sup>[29]</sup>发现肠道黏膜MC的数量与肠道通透性存在正相关, 提示MC在腹泻型肠易激综合症患者的肠道通透性增加方面发挥了重要作用. Park等<sup>[30]</sup>报道, IBS组中直肠及盲肠中MC总数及活化程度显著高于对照组, 提示MC在肠道感觉过敏机制中发挥重要作用.

**3.1.3 肠道感染与细胞因子(cytokines):**细胞因子是免疫原、丝裂原或其他刺激剂诱导多种细胞产生的低分子量可溶性蛋白质, 在细胞免疫及炎症反应中起到重要功能. 根据其在感染和炎

症反应中作用的不同分为促炎因子, 如肿瘤坏死因子- $\alpha$ (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )、干扰素- $\gamma$ (interferon- $\gamma$ , IFN- $\gamma$ )、白介素-1 $\beta$ (interleukin-1 $\beta$ , IL-1 $\beta$ )、IL-6、IL-8、IL-12、IL-18等, 抗炎因子, 如转化生长因子- $\beta$ (transforming growth factor- $\beta$ , TGF- $\beta$ )、IL-4、IL-10等和调节性细胞因子(IL-2等). 肠道感染可导致IBS患者肠道黏膜促炎因子和抑炎因子表达失衡. 梁海清等<sup>[31]</sup>发现感染后IBS患者IL-6、IL-18的黏膜表达阳性率高于对照组及非感染后IBS组; 非感染后IBS患者IL-6、IL-18的黏膜表达阳性率与对照组比较无显著差异. Chen等<sup>[32]</sup>研究发现PI-IBS组黏膜表达的IFN- $\gamma$ 显著高于非感染后IBS组和对照组, 而IL-10在PI-IBS组明显显著低于非感染后IBS组和对照组. 肠道感染同时可导致IBS患者外周血促炎因子和抑炎因子表达失衡. 有研究显示, PI-IBS患者肠道局部和外周血IL-6、IL-8等明显增加, 而抑炎因子如IL-10无明显改变<sup>[33]</sup>. 此外, Schmulson等<sup>[34]</sup>在研究墨西哥人群时发现, IBS组的血清IL-10显著低于对照组, 而TNF- $\alpha$ 水平要高于对照组. 细胞因子可以通过补体系统的细胞毒性、其他炎性细胞释放致损物质及与其他炎性介质形成连锁反应等途径<sup>[35]</sup>作用于肠道黏膜, 使肠道黏膜充血水肿, 从而破坏肠道黏膜屏障, 导致肠道通透性增加. 另外, 部分细胞因子如IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$ 、TNF- $\beta$ 还可以通过上述途径影响胃肠道的运动及分泌, 抑制水、钠的重吸收而产生腹泻症状. Long等<sup>[36]</sup>在研究感染后肠易激综合征小鼠模型中发现, IL-12可能与内脏高敏感的持续存留相关. 以上研究均提示炎症机制参与肠道感染后IBS的发病.

**3.2 肠道感染与脑-肠轴(brain-gut axis)** 胃肠道主要受中枢神经系统(CNS)、交感神经、副交感神经、脊髓神经及肠神经系统(ENS)控制. 因其功能独立于CNS, ENS又被称为“肠小脑”<sup>[37,38]</sup>. ENS包括控制肠道运动的肠道肌间神经丛和调节肠道分泌和局部血流的黏膜下神经丛<sup>[39]</sup>, 其中的大量神经元通过突触连接形成整合的微环路. 肠道神经元含有多种神经递质如(乙酰胆碱、血管活性肠肽、脑啡肽、生长抑素等), 这些递质相互协同、相互拮抗, 共同调节肠道的水、钠分泌和吸收, 使肠道的水、电解质吸收代谢处于相对平衡状态<sup>[40]</sup>. 肠道感染后, 肠道免疫或炎症细胞以旁分泌的方式作用ENS的神经元, 使神经元发放冲动频率增加, 同时可以抑制神经元

#### ■ 相关报道

目前的相关报道中, 关于免疫-神经-内分泌网络系统在感染后IBS中的作用研究较多, 感染是单独参与发病机制还是须与其他因素如免疫、神经调节异常共同作用是目前研究的热点.



### ■创新盘点

本文较为全面的总结了肠道感染在IBS发病机制中的影响,在以往文章中对小肠细菌过度生长在IBS发病中的作用关注较少,但本文做了较为详尽的阐述,是本文较为新颖的地方。

释放神经递质;炎性介质(如TNF- $\alpha$ 、IFN- $\gamma$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6、5-HT等)可以直接作用于神经元相应受体,提高神经元的兴奋性;同时上述炎性介质可以通过突触前抑制影响神经元的传导。故肠道感染可以通过上述途径影响肠道的水、电解质平衡。同时肠道感染可以通过重塑肠道神经元,即改变肠神经元、相关神经递质形态、数量及相关基因表达而影响肠道动力<sup>[41]</sup>。另外,研究还发现肠道感染还可以通过多种生物活性物质作用于ENS导致IBS内脏敏感性异常<sup>[42,43]</sup>。ENS除了能够单独的调节胃肠道的运动和感觉,还可以和CNS相互作用,即IBS患者对外周刺激表现出中枢的高反应性(脑),同时对中枢的应激事件也表现出内脏的高敏感性(肠),称为IBS患者脑-肠轴的改变<sup>[44]</sup>。促肾上腺皮质激素释放因子(corticotropin releasing factor, CRF)是一种41个氨基酸的肽,产生在中央中枢神经系统和外周组织,在脑-肠轴相互作用中起到重要作用。感染通过应激刺激体内产生的细胞因子(如IL-1<sup>[45]</sup>),以及细菌死后崩解的内毒素均能够影响下丘脑CRF神经元,活化下丘脑-垂体-肾上腺轴,通过儿茶酚胺激素影响胃肠道的运动和分泌。而且部分患者在肠道感染后,其中枢CRF神经元功能可能持续存在异常<sup>[46]</sup>。Overman等<sup>[47]</sup>发现CRF通过促进MC释放的TNF- $\alpha$ 和蛋白酶导致肠细胞间通透性增加,而且CRF-MC通路及肠道通透性的增加需要ENS信号的关键输出。除了CRF, 5-HT既是ENS中重要的神经递质,也是CNS中重要的信号分子。5-HT可以通过ENS单独完成反射,影响肠道的运动及分泌。同时肠道内长期的低度的炎症状态可以通过5-HT等疼痛递质致敏传入神经末梢,放大疼痛效应<sup>[48]</sup>。另外5-HT作为CNS中重要的信号分子,在控制情绪方面起到重要的作用<sup>[49]</sup>,被认为与焦虑、抑郁等精神疾病相关。而许多研究报道,IBS患者的焦虑、抑郁指数明显高于正常人群。Park等<sup>[50]</sup>通过构建抑郁大鼠模型发现抑郁情绪可以改变肠道动力、肠道菌群及5-HT水平,这很好的证明了5-HT通过CNS途径影响患者精神心理状态从而产生IBS。故肠道感染可通过CRH及5-HT等物质使ENS及CNS相互作用,影响肠道的运动、分泌及敏感性。感染导致的肠道神经系统与中枢神经系统的相互作用在IBS症状持续中起重要作用。这可能是PI-IBS的发病机制之一。

3.3 小肠细菌过度生长(enteric bacterial overgrowth syndrome, SIBO)与IBS SIBO是指上消

化道内菌群数量增加和/或种类发生变化,表现为腹胀、腹泻、营养吸收不良、体质量减轻及营养不良等症状的综合征<sup>[51]</sup>。许多研究报道,小肠细菌过度生长与肠易激综合征的发病密切相关。随机双盲对照试验<sup>[52]</sup>显示,使用抗生素成功治疗SIBO后,75%的IBS患者肠道症状缓解,在治疗后10 wk仍维持缓解状态。也有研究<sup>[53]</sup>提示肠道菌群失调可使IBS患者肠道存在低度炎症,导致IBS患者内脏高敏。Pimentel等<sup>[54]</sup>发现111例乳糖氢呼吸试验异常的患者中,有93例伴有IBS,在使用抗生素成功治疗SIBO后,35%的患者主观不适症状减轻。SIBO引起IBS的可能机制为:(1)SIBO影响小肠动力。两餐之间的间期,上消化道存在特征性的周期性蠕动波,称为主要移行性复合波,其中主要移行性复合波III相(MMC III)是从胃或十二指肠移行到远端回肠的功能强大的收缩波,被认为在IBS患者产生腹痛、腹胀等症状中起到重要作用<sup>[55]</sup>。MMCIII与IBS之间重要的联系最早由Vantrappen等<sup>[56]</sup>描述。Pimentel等<sup>[57]</sup>发现与对照组相比,IBS组的MMCIII相的频率明显减少,这很好地解释了IBS患者的腹胀症状。Lesniewska等<sup>[58]</sup>通过建立小肠细菌过度生长的大鼠模型,增加了小肠消化间期MMC的收缩频率和传播速度,提示小肠转运时间加快,这可能解释了IBS患者腹痛及腹泻的症状。动物实验<sup>[59]</sup>发现乳酸杆菌、梭状芽孢杆菌和双歧杆菌感染后的SD无菌大鼠MMCIII相周期显著缩短,而大肠杆菌和微球菌感染后则延长MMCIII相周期,证明不同肠道菌可通过对肠道动力作用的不同产生不同的症状;(2)产生过量气体导致腹胀、便秘症状。腹胀、便秘是多数IBS患者的主要症状。Koide等<sup>[60]</sup>通过腹部平片检查得出腹胀症状与肠道气体增加之间的客观证据。目前,用于诊断SIBO的乳糖或葡萄糖氢呼吸实验可以很好地证明SIBO患者的氢气总排出量显著高于正常人群。除了产生氢气,过度生长的肠道细菌还可以发酵底物产生甲烷及二氧化碳等气体。在Pimentel的两个实验中发现,只产生甲烷的患者全部是便秘型肠易激综合症者, Ghoshal等<sup>[61]</sup>通过减少患者肠道甲烷量而成功的使一例便秘患者症状缓解。说明肠道产生的过量甲烷气体可能是导致IBS患者便秘的原因;(3)SIBO激活肠道黏膜免疫反应。正常肠道定植着大量细菌,这些菌群与机体相互作用,维持正常的新陈代谢及机体的各项功能,同时刺激机体产生完备的免疫功能。过度生长的细菌会产生各种

有毒物质, 包括(氨、D-乳酸、内源性细菌肽聚糖等), 这些物质包括细菌本身可以刺激肠道免疫细胞产生细胞因子<sup>[62,63]</sup>, 从而导致肠道黏膜敏感性增高, 使肠道处于易激状态. 研究<sup>[64]</sup>发现, 77例IBS患者中90%存在上皮内淋巴细胞激活. 因此, SIBO可通过免疫反应产生IBS的相关症状; (4)SIBO使黏膜屏障受损. SIBO的负面影响不仅表现在功能上, 对于肠道黏膜形态上也存在影响. 微观结构的变化(特别是在固有层)以及黏膜腺体的萎缩比较常见. Hoog等<sup>[65]</sup>通过胶囊内镜发现18例慢性肌性或神经运动性疾病中, 16例出现黏膜破损(溃疡或糜烂). 肠黏膜受损导致肠道通透性增加, 从而使IBS患者产生腹泻症状.

#### 4 结论

部分患者在急性肠道感染痊愈后出现IBS症状的证据已比较充分, 感染在IBS发病中起到的作用已经得到学术界的普遍认可. 目前研究发现, 肠道感染可通过破坏肠黏膜屏障、脑-肠轴及小肠细菌过度生长等途径导致IBS. 因此, 控制肠道感染可能是有效治疗IBS的方法之一. 同时加强饮食卫生, 避免肠道感染, 可能在预防IBS的发生中起到一定作用. 相信通过对IBS的发病机制不断深入的认识, 最终可以达到预防、治愈IBS的目的.

#### 5 参考文献

- Chang FY, Lu CL. Irritable bowel syndrome in the 21st century: perspectives from Asia or South-east Asia. *J Gastroenterol Hepatol* 2007; 22: 4-12 [PMID: 17201873]
- Talley NJ, Gabriel SE, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Evans RW. Medical costs in community subjects with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 1995; 109: 1736-1741 [PMID: 7498636 DOI: 10.1016/0016-5085(95)90738-6]
- Ammoury RF, Pfefferkorn Mdel R, Croffie JM. Functional gastrointestinal disorders: past and present. *World J Pediatr* 2009; 5: 103-112 [PMID: 19718531 DOI: 10.1007/s12519-009-0021-6]
- 蒋梦真. 肠易激综合征发病机理的研究. *胃肠病学和肝病学杂志* 2008; 17: 1042-1048
- 李尚勤, 孟丽秋. 功能性消化不良与幽门螺杆菌感染的相关性研究. *医学综述* 2005; 11: 952-953
- Thabane M, Marshall JK. Post-infectious irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 3591-3596 [PMID: 19653335 DOI: 10.3748/wjg.15.3591]
- STEWART GT. Post-dysenteric colitis. *Br Med J* 1950; 1: 405-409 [PMID: 15410136 DOI: 10.1136/bmj.1.4650.405]
- CHAUDHARY NA, TRUELOVE SC. The irritable colon syndrome. A study of the clinical features, predisposing causes, and prognosis in 130 cases. *Q J Med* 1962; 31: 307-322 [PMID: 13878459]
- Neal KR, Hebden J, Spiller R. Prevalence of gastrointestinal symptoms six months after bacterial gastroenteritis and risk factors for development of the irritable bowel syndrome: postal survey of patients. *BMJ* 1997; 314: 779-782 [PMID: 9080994 DOI: 10.1136/bmj.314.7083.779]
- Park H. [The pathophysiology of irritable bowel syndrome: inflammation and motor disorder]. *Korean J Gastroenterol* 2006; 47: 101-110 [PMID: 16498275]
- Serghini M, Karoui S, Boubaker J, Filali A. [Post-infectious irritable bowel syndrome]. *Tunis Med* 2012; 90: 205-213 [PMID: 22481191]
- McKendrick MW, Read NW. Irritable bowel syndrome--post salmonella infection. *J Infect* 1994; 29: 1-3 [PMID: 7963621 DOI: 10.1016/S0163-4453(94)94871-2]
- 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
- Schwille-Kiuntke J, Enck P, Zendler C, Krieg M, Polster AV, Klosterhalfen S, Autenrieth IB, Zipfel S, Frick JS. Postinfectious irritable bowel syndrome: follow-up of a patient cohort of confirmed cases of bacterial infection with *Salmonella* or *Campylobacter*. *Neurogastroenterol Motil* 2011; 23: e479-e488 [PMID: 21883703 DOI: 10.1111/j.1365-2982.2011.01779.x]
- Thabane M, Simunovic M, Akhtar-Danesh N, Garg AX, Clark WF, Collins SM, Salvadori M, Marshall JK. An outbreak of acute bacterial gastroenteritis is associated with an increased incidence of irritable bowel syndrome in children. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 933-939 [PMID: 20179687 DOI: 10.1038/ajg.2010.74]
- Zanini B, Ricci C, Bandera F, Caselani F, Magni A, Laronga AM, Lanzini A. Incidence of post-infectious irritable bowel syndrome and functional intestinal disorders following a water-borne viral gastroenteritis outbreak. *Am J Gastroenterol* 2012; 107: 891-899 [PMID: 22525306 DOI: 10.1038/ajg.2012.102]
- Soyturk M, Akpınar H, Gurler O, Pozio E, Sari I, Akar S, Akarsu M, Birlik M, Onen F, Akkoc N. Irritable bowel syndrome in persons who acquired trichinellosis. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 1064-1069 [PMID: 17313500 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2007.01084.x]
- Hebden JM, Erah PO, Blackshaw PE, et al. Increased small bowel but not colonic permeability in post-infectious irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 1998; 114 (suppl): A429 [DOI: 10.1016/S0016-5085(98)83122-3]
- 左戎, 王巧民, 张旭, 胡闻, 杨清峰. 感染后肠易激综合征肠道黏膜超微结构的变化与肠道黏膜屏障障碍的关系. *蚌埠医学院院报* 2012; 37: 172-175
- 尉秀清, 姚集鲁, 文卓夫. 肠道黏膜屏障功能及其临床检测. *国外医学内科学分册* 2004; 10: 415-418
- Steinberg SM. Bacterial translocation: what it is and what it is not. *Am J Surg* 2003; 186: 301-305 [PMID: 12946837 DOI: 10.1016/S0002-9610(03)00220-4]
- 周政, 王巧民. 感染后肠功能紊乱和树突状细胞的关系. *胃肠病学和肝病学杂志* 2009; 18: 968-970
- Serna H, Porras M, Vergara P. Mast cell stabilizer ketotifen [4-(1-methyl-4-piperidylidene)-4h-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-b]thiophen-10(9H)-one fumarate] prevents mucosal mast cell hyperplasia and intestinal dysmotility in experimental Trichi-

#### ■应用要点

本文全面系统阐述了肠道感染对IBS发病机制的影响, 提供了大量有价值的信息, 对进一步研究IBS发病机制有较好的指导意义.

## ■同行评价

本文逻辑性较强,从多个侧面来阐述IBS与肠道感染的关系,旨在探求IBS的发病机制,对基础和临床工作有一定的指导意义。

- nella spiralis inflammation in the rat. *J Pharmacol Exp Ther* 2006; 319: 1104-1111 [PMID: 16988056 DOI: 10.1124/jpet.106.104620]
- 24 Pokkunuri V, Pimentel M, Morales W, Jee SR, Alpern J, Weitsman S, Marsh Z, Low K, Hwang L, Khoshini R, Barlow GM, Wang H, Chang C. Role of Cytolethal Distending Toxin in Altered Stool Form and Bowel Phenotypes in a Rat Model of Post-infectious Irritable Bowel Syndrome. *J Neurogastroenterol Motil* 2012; 18: 434-442 [PMID: 23106005 DOI: 10.5056/jnm.2012.18.4.434]
  - 25 Verdú EF, Bercik P, Verma-Gandhu M, Huang XX, Blennerhassett P, Jackson W, Mao Y, Wang L, Rochat F, Collins SM. Specific probiotic therapy attenuates antibiotic induced visceral hypersensitivity in mice. *Gut* 2006; 55: 182-190 [PMID: 16105890]
  - 26 颜秀娟, 陈胜良. 肠黏膜肥大细胞参与感染后肠易激综合征内脏高敏感机制的研究进展. *胃肠病学* 2011; 16: 435-437
  - 27 刘新光. 肠易激综合征与肠道感染. *胃肠病学* 2003; 8: 8-9
  - 28 Traub RJ, Tang B, Ji Y, Pandya S, Yfantis H, Sun Y. A rat model of chronic postinflammatory visceral pain induced by deoxycholic acid. *Gastroenterology* 2008; 135: 2075-2083 [PMID: 19000677 DOI: 10.1053/j.gastro.2008.08.051]
  - 29 Lee H, Park JH, Park DI, Kim HJ, Cho YK, Sohn CI, Jeon WK, Kim BI, Chae SW. Mucosal mast cell count is associated with intestinal permeability in patients with diarrhea predominant irritable bowel syndrome. *J Neurogastroenterol Motil* 2013; 19: 244-250 [PMID: 23667756]
  - 30 Park CH, Joo YE, Choi SK, Rew JS, Kim SJ, Lee MC. Activated mast cells infiltrate in close proximity to enteric nerves in diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *J Korean Med Sci* 2003; 18: 204-210 [PMID: 12692417]
  - 31 梁海清, 王世和, 祝莹, 王福胜. 感染后肠易激综合征患者肠黏膜炎性细胞因子的失衡. *胃肠病学和肝病学杂志* 2010; 19: 1032-1035
  - 32 Chen J, Zhang Y, Deng Z. Imbalanced shift of cytokine expression between T helper 1 and T helper 2 (Th1/Th2) in intestinal mucosa of patients with post-infectious irritable bowel syndrome. *BMC Gastroenterol* 2012; 12: 91 [PMID: 22816602 DOI: 10.1186/1471-230X-12-91]
  - 33 Sung IK. [Hypothalamic-pituitary-gut axis dysregulation in irritable bowel syndrome: plasma cytokines as a potential biomarker?]. *Korean J Gastroenterol* 2006; 48: 140-142 [PMID: 16929161 DOI: 10.1053/j.gastro.2005.11.033]
  - 34 Schmulson M, Pulido-London D, Rodriguez O, Morales-Rochlin N, Martinez-García R, Gutierrez-Ruiz MC, López-Alvarenga JC, Robles-Díaz G, Gutiérrez-Reyes G. Lower serum IL-10 is an independent predictor of IBS among volunteers in Mexico. *Am J Gastroenterol* 2012; 107: 747-753 [PMID: 22270083 DOI: 10.1038/ajg.2011.484]
  - 35 张喜平, 陈汉卿. 急性胰腺炎并发肠黏膜屏障损害机制与作用. *医学研究杂志* 2006; 35: 78-80
  - 36 Long YQ, Tong JJ, Qian W, Hou XH. [Altered expression of intestinal cytokines in development of postinfectious irritable bowel syndrome mouse model]. *Zhonghua Yixue Zazhi* 2010; 90: 2415-2419 [PMID: 21092513]
  - 37 Holzer P, Schicho R, Holzer-Petsche U, Lippe IT. The gut as a neurological organ. *Wien Klin Wochenschr* 2001; 113: 647-660 [PMID: 11603099]
  - 38 Boeckxstaens GE. Understanding and controlling the enteric nervous system. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2002; 16: 1013-1023 [PMID: 12473304 DOI: 10.1053/bega.2002.0336]
  - 39 陈鹏, 胡立华, 张艳杰, 常英娟, 张鉴颖. 肠易激综合征大鼠肠神经系统内 $\gamma$ -氨基丁酸及其受体的表达. *中国现代医生* 2012; 50: 15-17
  - 40 黄祖雄, 叶礼燕. 感染性腹泻与肠道神经系统. *国外医学儿科学分册* 2004; 31: 4-6
  - 41 李小玲, 林中, 袁园, 郑清华, 程晓雯. 胃肠动力的神经调节. *神经解剖学杂志* 2012; 28: 213-216
  - 42 王巍峰, 杨云生, 孙刚, 彭丽华. 肠易激综合征大鼠模型脊髓后角神经递质表达的改变. *胃肠病学和肝病学杂志* 2006; 15: 405-408
  - 43 Ragnarsson G, Hallböök O, Bodemar G. Abdominal symptoms and anorectal function in health and irritable bowel syndrome. *Scand J Gastroenterol* 2001; 36: 833-842 [PMID: 11495079 DOI: 10.1080/003655201750313360]
  - 44 Fukudo S, Nomura T, Muranaka M, Taguchi F. Brain-gut response to stress and cholinergic stimulation in irritable bowel syndrome. A preliminary study. *J Clin Gastroenterol* 1993; 17: 133-141 [PMID: 8031340 DOI: 10.1097/00004836-199309000-00009]
  - 45 Kraneveld AD, Rijnierse A, Nijkamp FP, Garssen J. Neuro-immune interactions in inflammatory bowel disease and irritable bowel syndrome: future therapeutic targets. *Eur J Pharmacol* 2008; 585: 361-374 [PMID: 18417115]
  - 46 Fichna J, Storr MA. Brain-Gut Interactions in IBS. *Front Pharmacol* 2012; 3: 127 [PMID: 22783191 DOI: 10.3389/fphar.2012.00127]
  - 47 Overman EL, Rivier JE, Moeser AJ. CRF induces intestinal epithelial barrier injury via the release of mast cell proteases and TNF- $\alpha$ . *PLoS One* 2012; 7: e39935 [PMID: 22768175 DOI: 10.1371/journal.pone.0039935]
  - 48 林艺娟, 王承党. 沿脑-肠轴探讨肠易激综合征的可能机制. *医学综述* 2008; 14: 3138-3141
  - 49 Colucci R, Gambaccini D, Ghisu N, Rossi G, Costa F, Tuccori M, De Bortoli N, Fornai M, Antonioli L, Ricchiuti A, Mumolo MG, Marchi S, Blandizzi C, Bellini M. Influence of the serotonin transporter 5HTTLPR polymorphism on symptom severity in irritable bowel syndrome. *PLoS One* 2013; 8: e54831 [PMID: 23393559 DOI: 10.1371/journal.pone.0054831]
  - 50 Park AJ, Collins J, Blennerhassett PA, Ghia JE, Verdu EF, Bercik P, Collins SM. Altered colonic function and microbiota profile in a mouse model of chronic depression. *Neurogastroenterol Motil* 2013; 25: 733-e575 [PMID: 23773726]
  - 51 Bures J, Cyraný J, Kohoutová D, Förstl M, Rejchrt S, Kvetina J, Vorisek V, Kopacova M. Small intestinal bacterial overgrowth syndrome. *World J Gastroenterol* 2010; 16: 2978-2990 [PMID: 20572300]
  - 52 Nouredin M, Lin HC. Role of gut bacteria in patients with irritable bowel syndrome. *J Clin Gastroenterol* 2007; 41 Suppl 1: S33-S36 [DOI: 10.1097/MCG.0b013e3180517039]
  - 53 Pimentel M, Chow EJ, Lin HC. Eradication of small intestinal bacterial overgrowth reduces symptoms of irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 3503-3506 [PMID: 11151884 DOI: 10.1016/S0002-9270(00)02161-4]
  - 54 Pimentel M, Chow EJ, Lin HC. Normalization of lactulose breath testing correlates with symp-



- tom improvement in irritable bowel syndrome. a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 412-419 [PMID: 12591062 DOI: 10.1016/S0002-9270(02)05902-6]
- 55 Larsson MH, Simrén M, Thomas EA, Bornstein JC, Lindström E, Sjövall H. Elevated motility-related transmucosal potential difference in the upper small intestine in the irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol Motil* 2007; 19: 812-820 [PMID: 17883433]
- 56 Vantrappen G, Janssens J, Hellemans J, Ghooys Y. The interdigestive motor complex of normal subjects and patients with bacterial overgrowth of the small intestine. *J Clin Invest* 1977; 59: 1158-1166 [PMID: 864008 DOI: 10.1172/JCI108740]
- 57 Pimentel M, Soffer EE, Chow EJ, Kong Y, Lin HC. Lower frequency of MMC is found in IBS subjects with abnormal lactulose breath test, suggesting bacterial overgrowth. *Dig Dis Sci* 2002; 47: 2639-2643 [PMID: 12498278]
- 58 Lesniewska V, Rowland I, Laerke HN, Grant G, Naughton PJ. Relationship between dietary-induced changes in intestinal commensal microflora and duodenojejunal myoelectric activity monitored by radiotelemetry in the rat in vivo. *Exp Physiol* 2006; 91: 229-237 [PMID: 16263800 DOI: 10.1113/expphysiol.2005.031708]
- 59 沈峰, 陈光榆, 李定国. 肠易激综合征与肠道细菌关系的研究进展. *上海交通大学学报* 2010; 30: 852-855
- 60 Koide A, Yamaguchi T, Odaka T, Koyama H, Tsuyuguchi T, Kitahara H, Ohto M, Saisho H. Quantitative analysis of bowel gas using plain abdominal radiograph in patients with irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 1735-1741 [PMID: 10925977 DOI: 10.1016/S0002-9270(00)00981-3]
- 61 Ghoshal UC, Srivastava D, Verma A, Misra A. Slow transit constipation associated with excess methane production and its improvement following rifaximin therapy: a case report. *J Neurogastroenterol Motil* 2011; 17: 185-188 [PMID: 21602997 DOI: 10.5056/jnm.2011.17.2.185]
- 62 Vanderhoof JA, Young RJ. Etiology and pathogenesis of bacterial overgrowth. Clinical manifestations and diagnosis of bacterial overgrowth. Treatment of bacterial overgrowth. UpToDate online, vol 18.1; Wellesley 2010. Available from: URL: <http://www.uptodate.com>
- 63 Dibaise JK, Young RJ, Vanderhoof JA. Enteric microbial flora, bacterial overgrowth, and short-bowel syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 11-20 [PMID: 16431299 DOI: 10.1016/j.cgh.2005.10.020]
- 64 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]
- 65 Hoog CM, Lindberg G, Sjöqvist U. Findings in patients with chronic intestinal dysmotility investigated by capsule endoscopy. *BMC Gastroenterol* 2007; 7: 29 [PMID: 17640373 DOI: 10.1186/1471-230X-7-29]

编辑 田滢 电编 鲁亚静



# EGb761对顺铂和足叶乙甙诱导的胃癌SGC-7901细胞凋亡的增敏作用

毛业波, 刘诗权, 谭林, 周巧, 黄杰安

## ■背景资料

我国是胃癌高发区, 早期胃癌诊断困难, 大部分患者就诊时已是晚期, 需采取化疗为主的综合治疗, 然而胃癌细胞易对化疗药产生耐药性, 严重制约了化疗药物的应用。因此, 寻找一种高效低毒的化疗方案是目前研究焦点。

毛业波, 刘诗权, 谭林, 周巧, 黄杰安, 广西医科大学第一附属医院消化内科 广西壮族自治区南宁市 530021

毛业波, 在读硕士, 主要从事胃肠道肿瘤的发病机制和防治的研究。

广西自然科学基金资助项目, No. 2011GXNSFA018182

广西卫生厅基金资助项目, No. GZKZ10-107

广西研究生教育创新计划基金资助项目, No. YCSZ2012034

作者贡献分布: 此课题由刘诗权与黄杰安设计; 研究过程由毛业波、谭林及周巧操作完成; 研究所用试剂和分析工具由刘诗权提供; 数据分析由毛业波完成; 本论文由毛业波与刘诗权完成。

通讯作者: 刘诗权, 副教授, 530021, 广西壮族自治区南宁市双拥路6号, 广西医科大学第一附属医院消化科。

poempower@163.com

电话: 0771-5356501

收稿日期: 2013-08-14 修回日期: 2013-09-18

接受日期: 2013-09-30 在线出版日期: 2013-11-08

## EGb761 enhances cisplatin- and etoposide-induced apoptosis of human gastric cancer SGC-7901 cells

Ye-Bo Mao, Shi-Quan Liu, Lin Tan, Qiao Zhou, Jie-An Huang

Ye-Bo Mao, Shi-Quan Liu, Lin Tan, Qiao Zhou, Jie-An Huang, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nanning 530021, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Supported by: the Natural Science Foundation of Guangxi Zhuang Autonomous Region, No. 2011GXNSFA018182; and the Foundation of Health Department of Guangxi Zhuang Autonomous Region, No. GZKZ10-107; the Graduate Education Innovation Program of Guangxi, No. YCSZ2012034

Correspondence to: Shi-Quan Liu, Associate Professor, Department of Gastroenterology, First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, 6 Shuangyong Road, Nanning 530021, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China. poempower@163.com

Received: 2013-08-14 Revised: 2013-09-18

Accepted: 2013-09-30 Published online: 2013-11-08

## Abstract

**AIM:** To assess the effect of Ginkgo biloba extract (EGb761) combined with cisplatin or etoposide on cell proliferation and apoptosis in human gastric cancer cell line SGC-7901 and to explore the possible mechanisms involved.

**METHODS:** SGC-7901 cells were treated with

EGb761, cisplatin, etoposide, or EGb761 combined with cisplatin or etoposide. Cell viability was measured by MTT assay, and apoptosis was measured by flow cytometry. The colorimetric method was used to detect the activities of superoxide dismutase (SOD), glutathione peroxidase (GSH-Px) and catalase (CAT) and the content of malondialdehyde (MDA) in cells. The protein expression of extracellular signal-regulated kinase1/2 (ERK1/2), p-ERK1/2 and nuclear transcription factor-kappa B (NF-κB) p65 was determined by Western blot.

**RESULTS:** Monotherapy with each of EGb761, cisplatin and etoposide significantly inhibited the growth of SGC-7901 cells in a dose- and time-dependent manner. EGb761 significantly enhanced the inhibitory effect of cisplatin and etoposide on cell growth. Cells treated with EGb761 combined either cisplatin or EGb761 showed a significantly higher level of apoptosis than those treated with cisplatin or etoposide alone. Compared to the control group, the activities of SOD, GSH-Px and CAT were notably elevated (SOD: 16.57 U/mg prot ± 3.20 U/mg prot vs 25.96 U/mg prot ± 3.57 U/mg prot; CAT: 2.51 U/mg prot ± 0.32 U/mg prot vs 3.79 U/mg prot ± 0.55 U/mg prot; GSH-Px: 22.18 μmol/(min•mg) prot ± 4.36 μmol/(min•mg) prot vs 33.49 μmol/(min•mg) prot ± 5.64 μmol/(min•mg) prot; all  $P < 0.05$ ) and the content of MDA was significantly decreased (2.46 nmol/mg prot ± 0.38 nmol/mg prot vs 1.42 nmol/mg prot ± 0.26 nmol/mg prot,  $P < 0.05$ ) in cells treated with EGb761. The expression of ERK1/2, p-ERK1/2 and NF-κBp65 was significantly induced by cisplatin or etoposide, while EGb761 suppressed the expression of ERK1/2, p-ERK1/2 and NF-κBp65 induced by cisplatin or etoposide. The expression levels of ERK1/2, p-ERK1/2 and NF-κBp65 in the control group, cisplatin group, EGb761+ cisplatin group, etoposide group and EGb761+ etoposide group were as follows: ERK1/2: 0.496 ± 0.078, 0.831 ± 0.091, 0.521 ± 0.082, 0.816 ± 0.101, 0.489 ± 0.072; p-ERK1/2: 0.289 ± 0.032, 0.521 ± 0.068, 0.276 ±

## ■同行评议者

程英升, 教授, 同济大学附属第十人民医院影像临床医学中心

0.049,  $0.486 \pm 0.087$ ,  $0.298 \pm 0.053$ ; NF- $\kappa$ Bp65:  $0.268 \pm 0.038$ ,  $0.456 \pm 0.08$ ,  $0.276 \pm 0.052$ ,  $0.446 \pm 0.076$ ,  $0.2287 \pm 0.056$ ).

**CONCLUSION:** EGb761 enhances cisplatin- and etoposide-induced apoptosis of SGC-7901 cells possibly by enhancing cellular antioxidant capacity and suppressing the up-regulation of ERK, p-ERK and NF- $\kappa$ Bp65 protein expression.

© 2013 Baishideng Publishing Group Co., Limited. All rights reserved.

**Key Words:** EGb761; Gastric cancer; Cisplatin; Etoposide; Apoptosis

Mao YB, Liu SQ, Tan L, Zhou Q, Huang JA. EGb761 enhances cisplatin- and etoposide-induced apoptosis of human gastric cancer SGC-7901 cells. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2013; 21(31): 3330-3337 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/3330.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v21.i31.3330>

## 摘要

**目的:** 探讨银杏叶提取物(ginkgo biloba extract, EGb761)对顺铂或足叶乙甙诱导的胃癌细胞SGC-7901的增殖和凋亡的影响及其机制。

**方法:** EGb761、顺铂和足叶乙甙单用或者顺铂、足叶乙甙联合应用EGb761处理人胃癌细胞株SGC-7901, 采用四甲基偶氮唑蓝(methyl thiazolyl tetrazolium, MTT)法检测细胞的增殖活性, 流式细胞仪检测细胞的凋亡, 化学比色法检测细胞中过氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase, GSH-Px)和过氧化氢酶(catalase, CAT)的活性及丙二醛(malondialdehyde, MDA)的含量, 免疫印迹法检测细胞外信号调节激酶(extracellular signal regulated kinase, ERK)、磷酸化细胞外信号调节激酶(phosphorylation of ERK, p-ERK)和核因子- $\kappa$ B(nuclear factor kappa B, NF- $\kappa$ B)p65的表达。

**结果:** EGb761、顺铂、足叶乙甙对胃癌细胞的增殖均具有抑制作用, 呈时间剂量依赖性, 并明显诱导细胞的凋亡。EGb761可明显增强顺铂或足叶乙甙的细胞生长抑制作用并提高细胞的凋亡水平。EGb761能显著提高细胞中SOD、CAT和GSH-Px的活性[对照组和EGb761组SOD活性:  $16.57 \text{ U/mg prot} \pm 3.20 \text{ U/mg prot}$  vs  $25.96 \text{ U/mg prot} \pm 3.57 \text{ U/mg prot}$ ; CAT的活性:  $2.51 \text{ U/mg prot} \pm 0.32 \text{ U/mg}$

$\text{prot}$  vs  $3.79 \text{ U/mg prot} \pm 0.55 \text{ U/mg prot}$ ; GSH-Px的活性:  $22.18 \text{ } \mu\text{mol}/(\text{min} \cdot \text{mg}) \text{ prot} \pm 4.36 \text{ } \mu\text{mol}/(\text{min} \cdot \text{mg}) \text{ prot}$  vs  $33.49 \text{ } \mu\text{mol}/(\text{min} \cdot \text{mg}) \text{ prot} \pm 5.64 \text{ } \mu\text{mol}/(\text{min} \cdot \text{mg}) \text{ prot}$ ; 均 $P < 0.05$ ], 降低MDA的含量(对照组和EGb761组MDA的含量 $2.46 \text{ nmol/mg prot} \pm 0.38 \text{ nmol/mg prot}$  vs  $1.42 \text{ nmol/mg prot} \pm 0.26 \text{ nmol/mg prot}$ ,  $P < 0.05$ ), 同时能明显抑制由顺铂和足叶乙甙诱导的ERK、p-ERK和NF- $\kappa$ Bp65的表达(对照组、顺铂组、EGb761+顺铂组、足叶乙甙组和EGb761+足叶乙甙组ERK的表达:  $0.496 \pm 0.078$ ,  $0.831 \pm 0.091$ ,  $0.521 \pm 0.082$ ,  $0.816 \pm 0.101$ ,  $0.489 \pm 0.072$ ; p-ERK的表达:  $0.289 \pm 0.032$ ,  $0.521 \pm 0.068$ ,  $0.276 \pm 0.049$ ,  $0.486 \pm 0.087$ ,  $0.298 \pm 0.053$ ; NF- $\kappa$ Bp65的表达:  $0.268 \pm 0.038$ ,  $0.456 \pm 0.08$ ,  $0.276 \pm 0.052$ ,  $0.446 \pm 0.076$ ,  $0.2287 \pm 0.056$ ).

**结论:** EGb761可增强顺铂或足叶乙甙对胃癌细胞生长抑制作用并提高细胞的凋亡水平。EGb761可能是通过增强细胞抗氧化能力, 下调ERK、p-ERK和NF- $\kappa$ Bp65的表达而发挥作用。

© 2013年版权归百世登出版集团有限公司所有。

**关键词:** 银杏叶提取物; 胃癌; 顺铂; 足叶乙甙; 细胞凋亡

**核心提示:** 银杏叶提取物(Ginkgo biloba extract, EGb761)可增强顺铂或足叶乙甙对胃癌细胞生长抑制作用并提高细胞的凋亡水平。EGb761可能是通过增强细胞抗氧化能力, 下调细胞外信号调节激酶(extracellular signal regulated kinase)、磷酸化细胞外信号调节激酶(phosphorylation of ERK)和核因子- $\kappa$ B(nuclear factor kappa B)p65的表达而发挥作用。

毛业波, 刘诗权, 谭林, 周巧, 黄杰安. EGb761对顺铂和足叶乙甙诱导的胃癌SGC-7901细胞凋亡的增敏作用. *世界华人消化杂志* 2013; 21(31): 3330-3337 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/3330.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v21.i31.3330>

## 0 引言

化疗作为治疗肿瘤的手段之一在胃癌的综合治疗中有重要的地位, 但多药耐药现象的普遍存在使化疗治疗面临着极大的困难。所以降低化疗耐药发生率, 提高化疗效果成为了胃癌治疗中急需解决的问题。最近有研究显示银杏叶提取物(extract of Ginkgo biloba, EGb)可增强大鼠

## ■ 研发前沿

银杏叶提取物能清除氧自由基, 减轻脂质过氧化, 增加抗氧化酶活性, 是较强的自由基清除剂, 研究表明, 银杏叶提取物对胃癌、口腔癌、乳腺癌、神经胶质瘤、肝癌和结肠癌等多种癌症具有抑制作用。



## ■相关报道

NF- $\kappa$ B和MAPK通路参与调节细胞的增殖、分化以及维持细胞形态、凋亡等多种生理功能。化疗药可诱导胃癌细胞MAPK/ERK和NF- $\kappa$ B信号通路的异常激活而降低胃癌细胞的化疗敏感性。

的抗氧化能力,并阻止胃癌癌前病变的进展<sup>[1]</sup>,而且银杏叶类黄酮能明显抑制人胃癌细胞的增殖,并诱导细胞凋亡<sup>[2]</sup>。然而,EGb对胃癌化疗敏感性的影响还不明了。本研究在体外观察EGb761对顺铂和足叶乙甙诱导的胃癌细胞增殖和凋亡的影响,同时检测EGb761对胃癌细胞抗氧化能力以及细胞外信号调节激酶(extracellular signal-regulated kinase, ERK)、磷酸化细胞外信号调节激酶(phosphorylation of ERK, p-ERK)和核因子- $\kappa$ B(nuclear factor kappa B, NF- $\kappa$ B)p65表达的影响,探讨EGb761对胃癌细胞化疗敏感性的影响及其机制。

## 1 材料和方法

1.1 材料 EGb761购自威玛舒培博士药厂;人胃癌细胞株SGC-7901购自中国科学院上海细胞生物所;胎牛血清、DMEM(高糖型)均购自Hyclone公司;四氮唑蓝(MTT)购自北京索莱宝科技有限公司;膜联蛋白V-异硫氰酸荧光素(Annexin V-fluorescein isothiocyanate, Annexin V-FITC)细胞凋亡检测试剂盒购自Roche公司;兔抗人ERK1/2、p-ERK多克隆抗体购自Cell Signaling Technology公司;兔抗人NF- $\kappa$ Bp65多克隆抗体、辣根过氧化物酶标记山羊抗兔均购自Santa Cruz公司;氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase, GSH-Px)和过氧化氢酶(catalase, CAT)的活性及丙二醛(malondialdehyde, MDA)检测试剂盒购自南京建成公司。

### 1.2 方法

1.2.1 MTT法检测细胞的增殖:取对数生长期的SGC-7901细胞,以 $5 \times 10^4$ 个/mL接种于96孔板,每孔200  $\mu$ L,每孔设5个复孔,培养12 h后,单药处理:分别单独加入不同终浓度的EGb761、顺铂或足叶乙甙,EGb761浓度为80、160、320、640和1280  $\mu$ g/mL,顺铂浓度为0.5、1、2、4和8  $\mu$ g/mL,足叶乙甙浓度为5、10、20、40和80  $\mu$ g/mL,处理12、24和48 h,并设不加药物的空白对照。联合处理:经0.5、1、2、4、8  $\mu$ g/mL顺铂或者5、10、20、40、80  $\mu$ g/mL足叶乙甙联合320  $\mu$ g/mL的EGb761处理24 h。处理后加入20  $\mu$ L浓度为5 mg/mL的MTT,继续培养4 h,弃上清。每孔加入二甲基亚砷150  $\mu$ L,振荡10 min。在酶标仪490 nm波长处检测各孔的吸光值(A值),计算细胞生存率。细胞生存率 = 加药孔A值/对照空A值 $\times 100\%$ 。

1.2.2 细胞凋亡的检测:将SGC-7901细胞分为对照组、EGb761组(320  $\mu$ g/mL)、顺铂组(2  $\mu$ g/mL)、足叶乙甙组(10  $\mu$ g/mL)、EGb761+顺铂组(320  $\mu$ g/mL EGb761+2  $\mu$ g/mL顺铂)和EGb761+足叶乙甙组(320  $\mu$ g/mL EGb761+10  $\mu$ g/mL足叶乙甙),处理24 h,收集各组细胞调整细胞数为 $1 \times 10^6$ 个/mL,用冷PBS洗涤细胞2次。加入结合缓冲液100  $\mu$ L、FITC 2  $\mu$ L和Annexin-V 2  $\mu$ L,室温避光15 min,进行流式细胞仪分析。

1.2.3 检测细胞中SOD、CAT、GSH-Px的活性及MDA的含量:收集细胞,将细胞悬浮于PBS中,用玻璃匀浆管在冰水浴条件,手动匀浆,取破碎好的匀浆液进行测定并按照说明书进行操作。

1.2.4 Western blot法检测细胞中ERK、p-ERK和NF- $\kappa$ Bp65蛋白的表达:收集细胞,提取总蛋白,行聚丙烯酰胺凝胶电泳并转膜,脱脂奶粉进行封闭,加一抗4  $^{\circ}$ C振荡孵育过夜,再用辣根过氧化物酶标记的二抗37  $^{\circ}$ C孵育1 h,采用增强化学发光盒检测杂交信号,X线医学胶片上曝光显影,成像系统拍照,图像分析软件测量A值,以磷酸甘油醛脱氢酶(glyceraldehyde phosphate dehydrogenase, GAPDH)为内参,蛋白相对表达强度 = 目的蛋白A值/GAPDH A值。

统计学处理 采用SPSS16.0统计软件进行数据分析。所有实验均重复3次,数据以mean $\pm$ SD差表示。两个均数比较采用ANOVA检验, $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

## 2 结果

2.1 顺铂、足叶乙甙或EGb761对SGC-7901细胞的增殖抑制作用 EGb761、顺铂或足叶乙甙对胃癌SGC-7901细胞均具有抑制作用,并呈时间剂量依赖性(图1)。

2.2 EGb761显著增强顺铂和足叶乙甙对胃癌细胞生长抑制作用 采用320  $\mu$ g/mL EGb761与不同浓度的顺铂或足叶乙甙联合处理细胞24 h后,细胞生长抑制作用较顺铂或足叶乙甙单用时明显增强,与单独作用时差异具有统计学意义( $P < 0.01$ ,图2)。由此可见,顺铂或者足叶乙甙联合应用EGb761能进一步抑制胃癌细胞的生长。

2.3 EGb761可显著增强顺铂或足叶乙甙诱导的胃癌细胞凋亡 与对照组比较,EGb761组、顺铂组和足叶乙甙组明显抑制细胞凋亡( $P < 0.01$ ),而EGb761联合顺铂组和EGb761联合足叶乙甙组凋亡率均显著高于单用药组( $P < 0.01$ ,图3)。

2.4 细胞中SOD、CAT、GSH-Px的活性及MDA

表 1 细胞中SOD、CAT、GSH-Px的活性及MDA含量的变化 (mean ± SD)

| 分组           | SOD(U/mg prot)             | CAT(U/mg prot)            | GSH-Px[μmol/(min·mg) prot] | MDA(nmol/mg prot)         |
|--------------|----------------------------|---------------------------|----------------------------|---------------------------|
| 对照组          | 16.57 ± 3.20               | 2.51 ± 0.32               | 22.18 ± 4.36               | 2.46 ± 0.38               |
| EGb761组      | 25.96 ± 3.57 <sup>a</sup>  | 3.79 ± 0.55 <sup>a</sup>  | 33.49 ± 5.64 <sup>a</sup>  | 1.42 ± 0.26 <sup>a</sup>  |
| 顺铂组          | 17.36 ± 3.13               | 2.56 ± 0.37               | 23.98 ± 3.35               | 2.27 ± 0.39               |
| 足叶乙甙组        | 16.23 ± 2.79               | 2.61 ± 0.48               | 22.87 ± 4.34               | 2.33 ± 0.45               |
| EGb761+顺铂组   | 27.35 ± 4.84 <sup>ac</sup> | 3.91 ± 0.59 <sup>ac</sup> | 34.68 ± 6.56 <sup>ac</sup> | 1.39 ± 0.25 <sup>ac</sup> |
| EGb761+足叶乙甙组 | 26.40 ± 4.27 <sup>ae</sup> | 3.84 ± 0.62 <sup>ae</sup> | 35.33 ± 5.90 <sup>ae</sup> | 1.40 ± 0.23 <sup>ae</sup> |

<sup>a</sup> $P < 0.05$  vs 对照组; <sup>c</sup> $P < 0.05$  vs 顺铂组; <sup>e</sup> $P < 0.05$  vs 足叶乙甙组. EGb761: 银杏叶提取物; SOD: 氧化物歧化酶; CAT: 过氧化氢酶; GSH-Px: 谷胱甘肽过氧化物酶; MDA: 丙二醛.

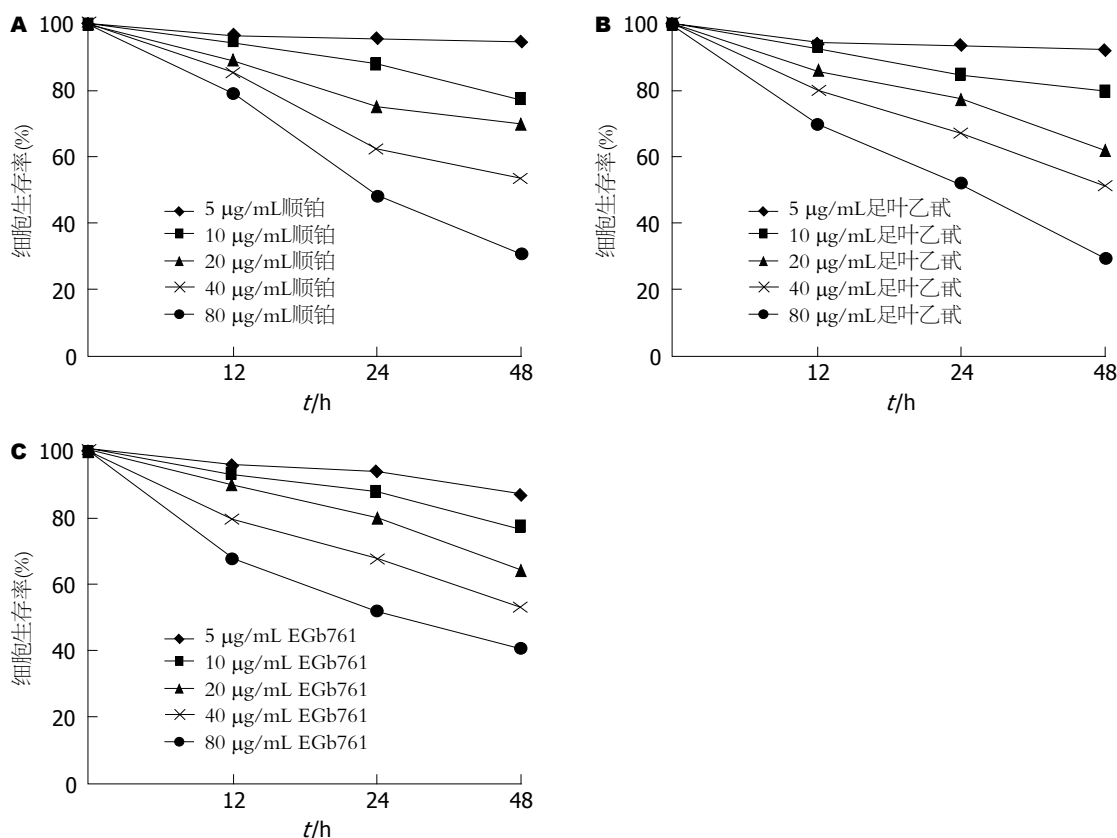


图 1 顺铂、足叶乙甙或EGb761对SGC-7901生存率的影响. A: 顺铂组; B: 足叶乙甙组; C: EGb761组. EGb761: 银杏叶提取物.

含量的变化 与对照组比较, 顺铂组和足叶乙甙组SOD、GSH-Px、CAT的活性和MDA含量改变无显著性, 差异无统计学意义( $P > 0.05$ ), 而EGb761组、EGb761+顺铂组、EGb761+足叶乙甙组SOD、GSH-Px和CAT的活性均明显升高, 而MDA的含量则显著减少, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ ). EGb761+顺铂组与单用顺铂组比较, EGb761+足叶乙甙组与单用足叶乙甙组比较, SOD、GSH-Px和CAT的活性均明显升高而MDA的含量显著减少, 差异具有统计学意义( $P < 0.05$ , 表1).

2.5 ERK、p-ERK及NF-κBp65的表达 SGC-7901细胞中存在一定基础的ERK和磷酸化ERK和NF-κBp65蛋白表达, 顺铂或足叶乙甙作用后, ERK、p-ERK和NF-κBp65表达较对照组显著增强, 而EGb761联合顺铂或者足叶乙甙, 能够显著抑制ERK和磷酸化ERK以及NF-κBp65的表达( $P < 0.05$ , 图4).

### 3 讨论

我国是胃癌高发区, 早期胃癌诊断困难, 大部分患者就诊时已是届期, 需采取化疗为主的综合

### ■创新盘点

本文从MAPK信号通路中ERK和p-ERK以及NF-κBp65的表达变化, 来观察EGb761对顺铂和足叶乙甙诱导的胃癌细胞增殖及凋亡的作用, 并探讨其可能的分子机制.

## ■应用要点

增强细胞抗氧化能力, 下调 p-ERK 和  $\kappa$ Bp65 的表达, 可能是 EGb761 对顺铂和足叶乙甙诱导的胃癌细胞凋亡的增敏作用的机制之一。本研究有助于了解 EGb761 对胃癌化疗效果的影响, 为提高胃癌化疗敏感性提供新思路。

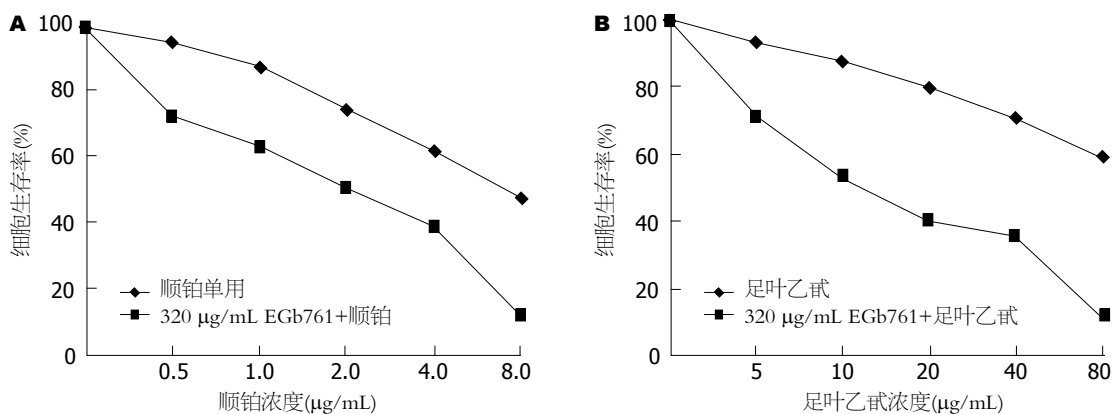


图 2 EGb761联合顺铂或者足叶乙甙对SGC-7901生存率的影响. A: EGb761+顺铂组; B: EGb761+足叶乙甙组. EGb761: 银杏叶提取物.

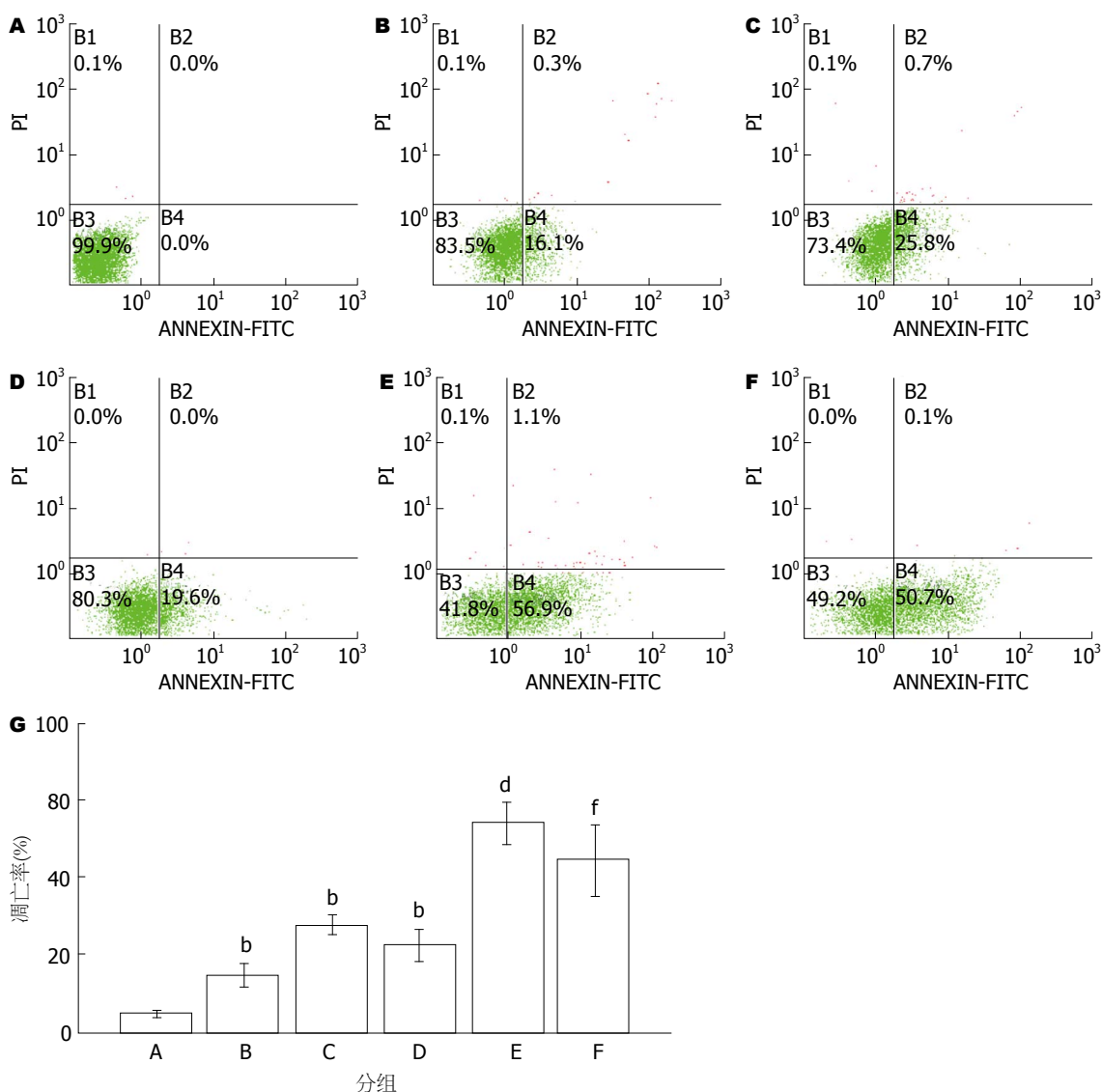


图 3 流式细胞仪检测SGC-7901细胞的凋亡. A: 对照组; B: EGb761组; C: 顺铂组; D: 足叶乙甙组; E: EGb761+顺铂组; F: EGb761+足叶乙甙组. <sup>b</sup> $P < 0.01$  vs 对照组; <sup>d</sup> $P < 0.01$  vs 顺铂组; <sup>f</sup> $P < 0.01$  vs 足叶乙甙组. EGb761: 银杏叶提取物.

治疗, 然而胃癌细胞易对化疗药产生耐药性, 严重制约了化疗药物的应用. 因此, 寻找一种高效

低毒的化疗方案是目前研究的焦点<sup>[3]</sup>. 银杏叶在我国用于入药已有数千年历史, EGb的主要成分



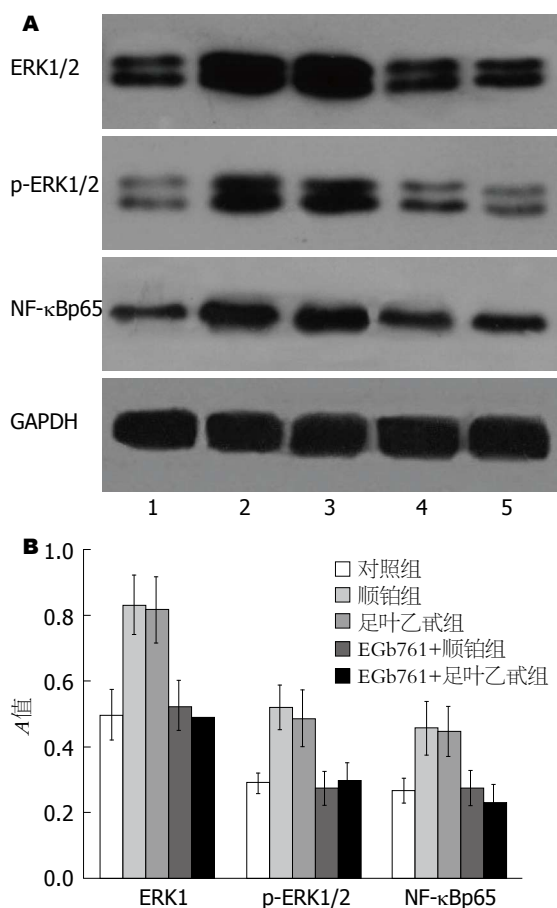


图4 ERK、p-ERK和NF-κB蛋白的表达情况。A: Western blot结果; B: 各蛋白A值。1: 对照组; 2: 顺铂组; 3: 足叶乙甙组; 4: EGb761+顺铂组; 5: EGb761+足叶乙甙组。EGb761: 银杏叶提取物; NF-κBp65: 核因子-κBp65; ERK1/2: 细胞外信号调节激酶; p-ERK1/2: 磷酸化细胞外信号调节激酶; GAPDH: 磷酸甘油醛脱氢酶。

是黄酮类化合物和萜烯。目前国际上将银杏叶提取物标准品命名为EGb761, 其中银杏黄酮≥24%, 槲皮素与山奈酚峰比在0.8-1.5之间, 银杏总内酯≥6%, 银杏酸<5 ppm。EGb多用于治疗脑供血不足<sup>[4]</sup>、老年人轻度认知障碍<sup>[5]</sup>、Parkinson's病<sup>[6]</sup>以及痴呆<sup>[7]</sup>等多因素所致的疾病。近年来的许多基础及临床研究发现EGb对多种肿瘤具有抑制作用, EGb761可以有效抑制白血病细胞的增殖活性<sup>[8]</sup>, 诱导口腔癌细胞<sup>[9]</sup>、人乳腺癌细胞<sup>[10,11]</sup>、神经胶质瘤和肝癌细胞的凋亡<sup>[12,13]</sup>, 能够诱导结肠癌周期G<sub>0</sub>/G<sub>1</sub>的停滞和细胞凋亡<sup>[14]</sup>, EGb可降低阿霉素的心脏不良反应, 可用于辅助化疗<sup>[15]</sup>。本研究结果提示, EGb761和顺铂或足叶乙甙联合应用时, 细胞生存率明显降低且凋亡率显著增高, 表明EGb761能增强胃癌细胞的化疗敏感性。

研究表明EGb761能清除氧自由基, 减轻脂

质过氧化, 增加抗氧化酶活性, 是较强的自由基清除剂<sup>[16]</sup>, 而由自由基引起的组织损伤和细胞结构的破坏在肿瘤的发生进程中起着重要作用<sup>[17]</sup>。氧自由基的活化能够引起胃非黏液性瘤癌变, 而极低的抗氧化能力可导致胃黏液腺瘤癌变<sup>[18]</sup>。实验结果显示EGb761能明显提高SOD、GSH-Px和CAT的活性并降低MDA的含量, 显示EGb761可能是通过抗氧化应激增强胃癌化疗敏感性。

活性氧(reactive oxygen species, ROS)是机体正常代谢不断产生的产物, 正常情况下由于自由基清除酶的存在, 不会造成细胞损伤, 但许多癌细胞比正常细胞新陈代谢快, 这通常导致ROS数量显著增加, 可诱导DNA损伤<sup>[19]</sup>。氧自由基造成的DNA损伤被认为是肿瘤发生和发展的主要原因<sup>[17]</sup>。ROS的产生超过细胞的防护系统, 一些信号蛋白激酶和转录调节因子被激活, 包括ERK<sup>[20,21]</sup>和NF-κB<sup>[22,23]</sup>。NF-κB和ERK虽然是不同的信号转导通路, 但Kefaloyianni等<sup>[24]</sup>证实氧化应激是两条途径的交叉应答, ERK信号级联反应激活后由胞质转位入胞核, 作用于核转录因子NF-κB等调控基因表达。我们以前研究表明NF-κB和MAPK通路参与调节细胞的增殖、分化以及维持细胞形态、凋亡等多种生理功能, 并且MAPK/ERK和NF-κB通路的活化与肿瘤的发生发展、肿瘤细胞的侵袭转移密切相关<sup>[25,26]</sup>。此外, 我们以前的研究也发现EGb不但可以阻断氧化应激, 还可以抑制NF-κB通路的活化<sup>[27,28]</sup>, 而化疗药可诱导胃癌细胞MAPK/ERK和NF-κB信号通路的异常激活而降低胃癌细胞的化疗敏感性<sup>[29,30]</sup>。本实验显示EGb761能增强胃癌细胞的抗氧化能力, 有效抑制ERK、p-ERK和NF-κB的表达。表明EGb761可能是通过增强胃癌细胞的抗氧化能力, 进而抑制ERK和NF-κB通路的活化, 从而提高胃癌细胞化疗敏感性。

#### 4 参考文献

- Jiang XY, Qian LP, Zheng XJ, Xia YY, Jiang YB, Sun da Y. Interventional effect of Ginkgo biloba extract on the progression of gastric precancerous lesions in rats. *J Dig Dis* 2009; 10: 293-299 [PMID: 19906108 DOI: 10.1111/j.1751-2980.2009.00398.x]
- 张凤, 杨桂文, 张金凤, 安利国. 银杏叶类黄酮对人胃癌细胞BGC823体外的增殖抑制作用. *世界华人消化杂志* 2005; 13: 2627-2629
- Kasibhatla S, Tseng B. Why target apoptosis in cancer treatment? *Mol Cancer Ther* 2003; 2: 573-580 [PMID: 12813137]
- Vilar JB, Leite KR, Chen Chen L. Antimutagenicity protection of Ginkgo biloba extract (Egb 761)

#### ■同行评价

银杏叶提取物EGb可增强大鼠的抗氧化能力, 并阻止胃癌前病变的进展, 而且银杏叶类黄酮能明显抑制人胃癌细胞的增殖, 并诱导细胞凋亡。EGb761能增强胃癌细胞的抗氧化能力, 有效抑制ERK、p-ERK和NF-κB的表达。表明EGb761可能是通过增强胃癌细胞的抗氧化能力, 进而抑制ERK和NF-κB通路的活化, 从而提高胃癌细胞化疗敏感性, 具有一定的指导意义。

- against mitomycin C and cyclophosphamide in mouse bone marrow. *Genet Mol Res* 2009; 8: 328-333 [PMID: 19440968]
- 5 MacLennan KM, Darlington CL, Smith PF. The CNS effects of Ginkgo biloba extracts and ginkgolide B. *Prog Neurobiol* 2002; 67: 235-257 [PMID: 12169298 DOI: S0301008202000151]
  - 6 El-Ghazaly MA, Sadik NA, Rashed ER, Abd El-Fattah AA. Neuroprotective effect of EGb761(R) and low-dose whole-body  $\gamma$ -irradiation in a rat model of Parkinson's disease. *Toxicol Ind Health* 2013 May 21. [Epub ahead of print] [PMID: 23696346 DOI: 10.1177/0748233713487251]
  - 7 Rainer M, Mucke H, Schlaefke S. Ginkgo biloba extract EGb 761 in the treatment of dementia: a pharmacoeconomic analysis of the Austrian setting. *Wien Klin Wochenschr* 2013; 125: 8-15 [PMID: 23292640 DOI: 10.1007/s00508-012-0307-x]
  - 8 Feng X, Zhang L, Zhu H. Comparative anticancer and antioxidant activities of different ingredients of Ginkgo biloba extract (EGb 761). *Planta Med* 2009; 75: 792-796 [PMID: 19288403 DOI: 10.1055/s-0029-1185451]
  - 9 Kang JW, Kim JH, Song K, Kim SH, Yoon JH, Kim KS. Kaempferol and quercetin, components of Ginkgo biloba extract (EGb 761), induce caspase-3-dependent apoptosis in oral cavity cancer cells. *Phytother Res* 2010; 24 Suppl 1: S77-S82 [PMID: 19585476 DOI: 10.1002/ptr.2913]
  - 10 Yi SY, Nan KJ, Chen SJ. [Effect of extract of Ginkgo biloba on doxorubicin-associated cardiotoxicity in patients with breast cancer]. *Zhongguo Zhongxi yi Jiehe Zazhi* 2008; 28: 68-70 [PMID: 18418975]
  - 11 Park YJ, Kim MJ, Kim HR, Yi MS, Chung KH, Oh SM. Chemopreventive effects of Ginkgo biloba extract in estrogen-negative human breast cancer cells. *Arch Pharm Res* 2013; 36: 102-108 [PMID: 23335025 DOI: 10.1007/s12272-013-0002-0]
  - 12 Pretner E, Amri H, Li W, Brown R, Lin CS, Makariou E, Defeudis FV, Drieu K, Papadopoulos V. Cancer-related overexpression of the peripheral-type benzodiazepine receptor and cytostatic anticancer effects of Ginkgo biloba extract (EGb 761). *Anticancer Res* 2006; 26: 9-22 [PMID: 16475673]
  - 13 Li W, Pretner E, Shen L, Drieu K, Papadopoulos V. Common gene targets of Ginkgo biloba extract (EGb 761) in human tumor cells: relation to cell growth. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)* 2002; 48: 655-662 [PMID: 12396076]
  - 14 Chen XH, Miao YX, Wang XJ, Yu Z, Geng MY, Han YT, Wang LX. Effects of Ginkgo biloba extract EGb761 on human colon adenocarcinoma cells. *Cell Physiol Biochem* 2011; 27: 227-232 [PMID: 21471711 DOI: 10.1159/000327948]
  - 15 Liu TJ, Yeh YC, Ting CT, Lee WL, Wang LC, Lee HW, Wang KY, Lai HC, Lai HC. Ginkgo biloba extract 761 reduces doxorubicin-induced apoptotic damage in rat hearts and neonatal cardiomyocytes. *Cardiovasc Res* 2008; 80: 227-235 [PMID: 18632596 DOI: 10.1093/cvr/cvn192]
  - 16 Mahadevan S, Park Y. Multifaceted therapeutic benefits of Ginkgo biloba L.: chemistry, efficacy, safety, and uses. *J Food Sci* 2008; 73: R14-R19 [PMID: 18211362 DOI: 10.1111/j.1750-3841.2007.00597.x]
  - 17 Valko M, Izakovic M, Mazur M, Rhodes CJ, Telser J. Role of oxygen radicals in DNA damage and cancer incidence. *Mol Cell Biochem* 2004; 266: 37-56 [PMID: 15646026]
  - 18 Wang SH, Wang YZ, Zhang KY, Shen JH, Zhou HQ, Qiu XY. Effect of superoxide dismutase and malondialdehyde metabolic changes on carcinogenesis of gastric carcinoma. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 4305-4310 [PMID: 16038025]
  - 19 Scott TL, Rangaswamy S, Wicker CA, Izumi T. Repair of Oxidative DNA Damage and Cancer: Recent Progress in DNA Base Excision Repair. *Antioxid Redox Signal* 2013 Oct 15. [Epub ahead of print] [PMID: 23901781 DOI: 10.1089/ars.2013.5529]
  - 20 Xiao H, Wang J, Yuan L, Xiao C, Wang Y, Liu X. Chicoric acid induces apoptosis in 3T3-L1 preadipocytes through ROS-mediated PI3K/Akt and MAPK signaling pathways. *J Agric Food Chem* 2013; 61: 1509-1520 [PMID: 23363008 DOI: 10.1021/jf3050268]
  - 21 Conde de la Rosa L, Schoemaker MH, Vrenken TE, Buist-Homan M, Havinga R, Jansen PL, Moshage H. Superoxide anions and hydrogen peroxide induce hepatocyte death by different mechanisms: involvement of JNK and ERK MAP kinases. *J Hepatol* 2006; 44: 918-929 [PMID: 16310883 DOI: 10.1016/j.jhep.2005.07.034]
  - 22 Sfikas A, Batsi C, Tselikou E, Vartholomatos G, Monokrousos N, Pappas P, Christoforidis S, Tzavaras T, Kanavaros P, Gorgoulis VG, Marcu KB, Kolettas E. The canonical NF- $\kappa$ B pathway differentially protects normal and human tumor cells from ROS-induced DNA damage. *Cell Signal* 2012; 24: 2007-2023 [PMID: 22750558 DOI: 10.1016/j.cellsig.2012.06.010]
  - 23 Ji LL, Gomez-Cabrera MC, Vina J. Role of nuclear factor kappaB and mitogen-activated protein kinase signaling in exercise-induced antioxidant enzyme adaptation. *Appl Physiol Nutr Metab* 2007; 32: 930-935 [PMID: 18059618 DOI: 10.1139/H07-098]
  - 24 Kefaloyianni E, Gaitanaki C, Beis I. ERK1/2 and p38-MAPK signalling pathways, through MSK1, are involved in NF-kappaB transactivation during oxidative stress in skeletal myoblasts. *Cell Signal* 2006; 18: 2238-2251 [PMID: 16806820 DOI: 10.1016/j.cellsig.2006.05.004]
  - 25 Liu SQ, Huang JA, Qin MB, Su YJ, Lai MY, Jiang HX, Tang GD. Sphingosine kinase 1 enhances colon cancer cell proliferation and invasion by upregulating the production of MMP-2/9 and uPA via MAPK pathways. *Int J Colorectal Dis* 2012; 27: 1569-1578 [PMID: 22684547 DOI: 10.1007/s00384-012-1510-y]
  - 26 刘诗权, 覃蒙斌, 钟月圆, 黄杰安, 唐国都, 姜海行. 鞘氨醇激酶-1调控ERK和NF- $\kappa$ B通路促进HT-29细胞的增殖和侵袭. *中国现代医学杂志* 2011; 21: 1849-1853
  - 27 Liu SQ, Yu JP, Chen HL, Luo HS, Chen SM, Yu HG. Therapeutic effects and molecular mechanisms of Ginkgo biloba extract on liver fibrosis in rats. *Am J Chin Med* 2006; 34: 99-114 [PMID: 16437743 DOI: 10.1142/S0192415X06003679]
  - 28 刘诗权, 于皆平, 罗和生, 冉宗学. 银杏叶萃取物对大鼠纤维化肝脏NF- $\kappa$ B的影响. *世界华人消化* 2002; 10: 992-926
  - 29 Liu SQ, Yu JP, Yu HG, Lv P, Chen HL. Activation of Akt and ERK signalling pathways induced by etoposide confer chemoresistance in gastric cancer cells. *Dig Liver Dis* 2006; 38: 310-318 [PMID: 16527552 DOI: 10.1016/j.dld.2006.01.012]
  - 30 Manu KA, Shanmugam MK, Ramachandran L, Li F, Fong CW, Kumar AP, Tan P, Sethi G. First

evidence that  $\gamma$ -tocotrienol inhibits the growth of human gastric cancer and chemosensitizes it to capecitabine in a xenograft mouse model through

the modulation of NF- $\kappa$ B pathway. *Clin Cancer Res* 2012; 18: 2220-2229 [PMID: 22351692 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-11-2470]

编辑 郭鹏 电编 鲁亚静



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2013年版权归Baishideng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。



# 甘草酸二铵联用红花注射液对大鼠溃疡性结肠炎炎症的影响

原皓, 王鹤鸣, 韩雪

## ■背景资料

溃疡性结肠炎的病理表现为结肠黏膜的非特异性炎症,同时还存在局部的微循环障碍,因此,抗炎及改善微循环的联合治疗应该有较好的疗效。甘草酸二铵具有抗炎作用,红花注射液具有改善血液循环等作用。因此,本研究将甘草酸二铵与红花注射液联合应用于大鼠溃疡性结肠炎的治疗,观察其疗效,为临床应用提供实验依据。

原皓, 王鹤鸣, 韩雪, 潍坊医学院临床学院 山东省潍坊市 261042

原皓, 副教授, 主要从事消化系统疾病的研究。

山东省自然科学基金资助项目, No. ZR2010HM089

作者贡献分布: 此课题由原皓设计; 研究过程由王鹤鸣与韩雪共同完成; 数据分析由王鹤鸣完成; 本论文写作由原皓与王鹤鸣共同完成。

通讯作者: 原皓, 副教授, 261031, 山东省潍坊市虞河路465号, 潍坊医学院临床学院。91chuan@163.com  
电话: 0536-8068912

收稿日期: 2013-09-03 修回日期: 2013-09-25

接受日期: 2013-10-15 在线出版日期: 2013-11-08

## Therapeutic effects of diammonium glycyrrhizinate combined with safflower solution on ulcerative colitis in rats

Hao Yuan, He-Ming Wang, Xue Han

Hao Yuan, He-Ming Wang, Xue Han, Weifang Medical College, Weifang 261042, Shandong Province, China  
Supported by: the Shandong Provincial Natural Science Foundation, No. ZR2010HM089

Correspondence to: Hao Yuan, Associate Professor, Department of Gastroenterology, the Affiliated Hospital of Weifang Medical College, 465 Yuhe Road, Weifang 261031, Shandong Province, China. 91chuan@163.com

Received: 2013-09-03 Revised: 2013-09-25

Accepted: 2013-10-15 Published online: 2013-11-08

## Abstract

**AIM:** To evaluate the therapeutic effects of diammonium glycyrrhizinate (DG) combined with safflower solution (SS) on experimental colitis and on the expression of interleukin-8 (IL-8) in rats.

**METHODS:** Forty Sprague-Dawley rats were randomized into a normal control group, a treatment group (DG combined with SS), a DG group and a TNBS control group, with 10 rats in each group. Colitis was induced by rectal administration of TNBS in rats in the treatment group, DG group and TNBS control group. Rats

in the treatment group were treated with DG (40 mg/kg) and SS (400 mg/kg) every day, and the DG group was treated with DG (40 mg/kg) every day. Disease activity index (DAI) and histological damage score were calculated, and the expression of IL-8 in colon tissues was detected by immunohistochemistry.

**RESULTS:** In the normal control group, treatment group, DG group and TNBS control group, DAIs were  $1.4 \pm 0.3$ ,  $2.4 \pm 0.2$ ,  $3.8 \pm 0.4$  and  $7.6 \pm 0.9$ , respectively; histological damage scores were  $1.5 \pm 0.4$ ,  $2.4 \pm 0.4$ ,  $3.7 \pm 0.6$  and  $6.3 \pm 1.1$ , respectively; and the positive percentages of IL-8 were  $15.7\% \pm 3.7\%$ ,  $20.8\% \pm 4.7\%$ ,  $34.7\% \pm 4.9\%$  and  $56.4\% \pm 6.9\%$ , respectively. Compared with the TNBS control group, DAI and histological injury scores were significantly improved in the treatment group and DG group, and the expression of IL-8 was decreased significantly in the treatment group ( $P < 0.01$  or  $< 0.05$ ). Compared with the DG group, DAI and histological damage scores were significantly improved and the expression of IL-8 was decreased significantly in the treatment group ( $P < 0.01$  or  $< 0.05$ ).

**CONCLUSION:** DG combined with SS exerts a better effect than DG alone in the treatment of experimental ulcerative colitis in rats, and the underlying mechanism is possibly associated with affecting the expression of IL-8.

© 2013 Baishideng Publishing Group Co., Limited. All rights reserved.

**Key Words:** Ulcerative colitis; Diammonium glycyrrhizinate; Safflower solution; Microcirculation; Interleukin-8

Yuan H, Wang HM, Han X. Therapeutic effects of diammonium glycyrrhizinate combined with safflower solution on ulcerative colitis in rats. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2013; 21(31): 3338-3343 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/3338.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i31.3338>

## ■同行评议者

任粉玉, 教授, 延边大学附属医院  
消化内科

## 摘要

**目的:** 建立2,4,6-三硝基苯磺酸(2,4,6-trinitrobenzene sulfonic acid, TNBS)诱导的溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)大鼠模型, 对比甘草酸二铵(diammonium glycyrrhizinate, DG)联合红花注射液(safflower solution, SS)与单用DG的疗效及对促炎因子白介素-8(interleukin-8, IL-8)表达的影响, 从而探讨抗炎药DG联合改善微循环的SS治疗UC的价值。

**方法:** 40只健康SD大鼠随机分为正常对照组、实验组(DG+SS)、DG组和模型组, 每组10只。实验组、模型组、DG组大鼠用2,4,6-三硝基苯磺酸(TNBS)灌肠复制溃疡性结肠炎模型, 实验组每天给予40 mg/kg DG加400 mg/kg SS腹腔注射干预治疗, DG组每天给予40 mg/kg DG治疗, 正常对照组及模型对照组给予等容积生理盐水腹腔注射。10 d后观察大鼠疾病活动指数(disease activity index, DAI)及结肠组织学变化, 并用免疫组织化学方法检测大鼠结肠IL-8的表达。

**结果:** 正常对照组、实验组(DG+SS)、模型组和DG组的DAI评分分别为 $1.4 \pm 0.3$ 、 $2.4 \pm 0.2$ 、 $3.8 \pm 0.4$ 和 $7.6 \pm 0.9$ ; 组织学损伤评分分别为 $1.5 \pm 0.4$ 、 $2.4 \pm 0.4$ 、 $3.7 \pm 0.6$ 和 $6.3 \pm 1.1$ ; IL-8阳性率分别为 $15.7\% \pm 3.7\%$ 、 $20.8\% \pm 4.7\%$ 、 $34.7\% \pm 4.9\%$ 和 $56.4\% \pm 6.9\%$ 。与模型组相比, 实验组与DG组的DAI和组织学表现显著改善, IL-8的表达显著降低( $P < 0.01$ ), 而实验组又比DG组效果好( $P < 0.05$ ), 经one-way ANOVA及SNK-*q*检验, 差异有统计学意义。

**结论:** DG联合SS对大鼠UC的疗效及对促炎因子IL-8表达的抑制作用均好于DG单独的作用, 提示抗炎联合改善微循环是一种较单用抗炎药物治疗UC的更有效的方法, 更有效地抑制IL-8的生成及改善微循环是其可能的机制之一。

© 2013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; 甘草酸二铵; 红花注射液; 微循环; 白介素-8

**核心提示:** 以往的研究显示甘草酸二铵治疗溃疡性结肠炎有良好的疗效, 本研究表明, 在用甘草酸二铵抗炎的同时加用改善微循环的中药红花注射液, 是一种较单独应用抗炎药物甘草酸二铵更有效的治疗溃疡性结肠炎方法, 该结果很值得做进一步的研究证实。

原皓, 王鹤鸣, 韩雪. 甘草酸二铵联用红花注射液对大鼠溃疡性结肠炎炎症的影响. 世界华人消化杂志 2013; 21(31): 3338-3343  
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/3338.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i31.3338>

## 0 引言

溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)的病理表现为结肠黏膜的非特异性炎症, 同时还存在局部的微循环障碍<sup>[1,2]</sup>。因此, 抗炎及改善微循环的联合治疗应该有较好的疗效, 如较多的研究显示抗凝药肝素对UC有独特的治疗作用<sup>[3-5]</sup>。甘草酸二铵(diammonium glycyrrhizinate, DG)具有非特异性抗炎作用, 而且还有镇痛、保护膜结构调节免疫等生物活性, 我们的研究证实其对UC有良好的治疗作用<sup>[6-9]</sup>。红花注射液(safflower solution, SS)具有抗炎、改善血液循环及抗细胞凋亡等生物学作用<sup>[10-12]</sup>。因此, 本研究将DG与SS联合应用于大鼠UC的治疗, 观察其疗效及对促炎因子白介素-8(interleukin-8, IL-8)表达的影响, 并与单用DG进行比较, 以寻找更有效的治疗UC的中药组合。

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 健康SD大鼠, 体质量 $230 \text{ g} \pm 10 \text{ g}$ , 4-5周龄, 由山东中医药大学实验动物中心提供。三硝基苯磺酸(trinitro-benzene-sulfonic acid, TNBS)购自美国Sigma公司, 批号: 068K5001, 相对分子量293.2, 试剂浓度为5%。兔抗大鼠IL-8多克隆抗体(bs-1378R)购自北京博奥森生物技术有限公司; SP免疫试剂盒(SP-9001)和浓缩型DAB试剂盒(ZLI-9032)均购自北京中杉金桥生物技术有限公司; 甘草酸二铵(商品名: 甘利欣, 水针剂, 批号: H10940190)购自江苏正大天晴药业股份有限公司; 红花注射液(批号: Z14020783, 亚宝药业集团股份有限公司)。

### 1.2 方法

**1.2.1 分组并制作动物模型:** 将40只SD大鼠随机分为4组: 正常对照组、实验组(DG+SS)、DG组和模型组, 每组10只, 禁食不禁水24 h, 10%水合氯醛 $4.5 \text{ mL/kg}$ 腹腔注射麻醉, 参照文献<sup>[13]</sup>, TNBS与无水乙醇以1:1比例混匀, 根据大鼠禁食后体质量将TNBS以 $50 \text{ mg/kg}$ 计算出实验组、DG组和模型组每只大鼠所需的混合药液体积, 用聚乙烯导管经肛门缓慢插入结肠8 cm后, 将混合药液注入肠腔, 正常对照组给予等容积生

## ■ 研发前沿

溃疡性结肠炎的传统治疗药物如糖皮质激素等, 疗效虽好, 但长期应用不良反应较多, 因此, 寻找有效且不良反应少的药物及治疗方法一直是溃疡性结肠炎研究的热点之一。

## ■相关报道

甘草酸二铵具有非特异抗炎等作用,我们课题组将其用于溃疡性结肠炎的治疗,发现其对溃疡性结肠炎大鼠的炎症、免疫及凋亡等均产生影响,是一种有效的治疗药物。我们初步的研究显示红花注射液对大鼠溃疡性结肠炎有良好的疗效并能促进结肠黏膜的修复。

表 1 DAI、组织学损伤评分及IL-8表达的测定结果 ( $n = 10$ , mean  $\pm$  SD)

| 分组     | DAI评分                       | 组织学损伤评分                     | IL-8阳性率(%)                   |
|--------|-----------------------------|-----------------------------|------------------------------|
| 正常对照组  | 1.4 $\pm$ 0.3               | 1.5 $\pm$ 0.4               | 15.7 $\pm$ 3.7               |
| 实验组    | 2.4 $\pm$ 0.2 <sup>ab</sup> | 2.4 $\pm$ 0.4 <sup>ab</sup> | 20.8 $\pm$ 4.7 <sup>ab</sup> |
| 模型组    | 7.6 $\pm$ 0.9               | 6.3 $\pm$ 1.1               | 56.4 $\pm$ 6.9               |
| 甘草酸二铵组 | 3.8 $\pm$ 0.4 <sup>a</sup>  | 3.7 $\pm$ 0.6 <sup>a</sup>  | 34.7 $\pm$ 4.9 <sup>a</sup>  |

<sup>a</sup> $P < 0.05$  vs 甘草酸二铵组; <sup>b</sup> $P < 0.01$  vs 模型对照组。IL-8: 白介素-8。

理盐水。根据人与大鼠的药物剂量折算系数算出DG及SS的应用剂量<sup>[14]</sup>,并用生理盐水稀释至2 mL,腹腔注入;造模当天作为第1天,实验组第1至10天腹腔每天注射DG(40 mg/kg)及SS(400 mg/kg);DG组第1至10天腹腔每天注射DG(40 mg/kg);正常对照组及模型组第1至10天腹腔每天注射2 mL生理盐水。

1.2.2 标本制备:造模第10天时,处死动物,取距肛门约8 cm长结肠,沿肠系膜纵轴剪开,冷生理盐水冲洗干净,滤纸吸干称重。以4%多聚甲醛固定,每段结肠自距肛门1 cm、3 cm处取2块组织标本(2 mm  $\times$  10 mm),另于炎症严重或溃疡处取1块组织标本,石蜡包埋、切片(4  $\mu$ m),HE染色观察组织学改变,免疫组织化学染色观察结肠组织IL-8的表达。

1.2.3 结肠炎症评价:采用疾病活动指数(disease activity index, DAI)及组织学损伤评分来评价结肠炎症。(1)DAI评分:造模后10 d,综合大鼠体重下降百分率(体重不变为0分,下降1%-5%为1分,6%-10%为2分,11%-15%为3分,>15%为4分)、大便粘稠度(正常为0分,松散大便为2分,腹泻为4分)和大便出血(正常0分,隐血阳性为2分,显性出血为4分)进行积分<sup>[15]</sup>;(2)组织学损伤评分:选10个视野(100倍)平均评分。评分标准:正常结肠黏膜记0分;隐窝缺损1/3时记1分;隐窝缺损2/3时记2分;固有层覆盖单层上皮伴轻度炎性细胞浸润记3分;黏膜糜烂、溃疡伴显著炎性细胞浸润记4分。

1.2.4 大鼠结肠黏膜组织IL-8的检测:根据试剂使用说明书,免疫组织化学法检测大鼠结肠黏膜组织IL-8的表达。IL-8阳性细胞表现为胞质呈棕褐色。封片后,每张切片随机选取5个高倍视野,共计数1000个细胞,计算阳性细胞百分比。

**统计学处理** 用SPSS16.0软件进行统计分析,计量数据以mean  $\pm$  SD表示,对数据先行one-way

ANOVA检验,再用SNK- $q$ 检验进行组间比较。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 大鼠疾病活动指数 造模后1-2 d大鼠出现活动及进食减少,体质量减轻,大便稀并有脓血便,肛周污秽。治疗后,实验组及DG组大鼠上述症状明显减轻,5-7 d后粪便基本恢复正常,肛周干净。第10天时,对各组大鼠进行疾病活动指数评分,结果显示,与正常对照组相比,实验组(DG+SS)、DG组和模型组的DAI评分显著升高;与模型对照组相比,实验组、DG组的DAI评分均显著改善( $P < 0.01$ );而与DG组相比,实验组改善效果更好( $P < 0.05$ )(表1)。

2.2 病理组织学改变 处死大鼠,解剖发现,与正常对照组对比,造模后的大鼠结肠黏膜充血水肿、肠壁增厚,黏膜散在溃疡形成,实验组及DG组的大鼠结肠轻度肿胀,溃疡较浅,较模型组损伤明显减轻,其中治疗组的肠壁水肿及肠壁增厚程度又明显轻于DG组,说明DG联用SS能更好地减轻炎症水肿。镜下观察发现,模型组大鼠结肠部分黏膜上皮脱落,大量炎性细胞浸润,溃疡形成(说明造模成功)。而与模型组相比,实验组及DG组大鼠结肠黏膜上皮得到不同程度的修复,炎性细胞浸润明显减轻( $P < 0.01$ ),而且实验组效果要比DG好( $P < 0.05$ )(表1)。

2.3 结肠组织IL-8表达结果 IL-8阳性表达的细胞有中性粒细胞、单核细胞等,多集中于靠近黏膜肌层的黏膜固有层内,黏膜上皮细胞仅有少量表达,IL-8阳性细胞表现以胞质呈棕褐色为主(图1)。与正常对照组相比,造模后的大鼠结肠IL-8表达明显增高( $P < 0.01$ );与模型对照组相比,实验组和DG组的结肠黏膜IL-8表达明显降低( $P < 0.01$ );而与DG组相比,实验组IL-8的表达明显减少( $P < 0.05$ )(表1)。



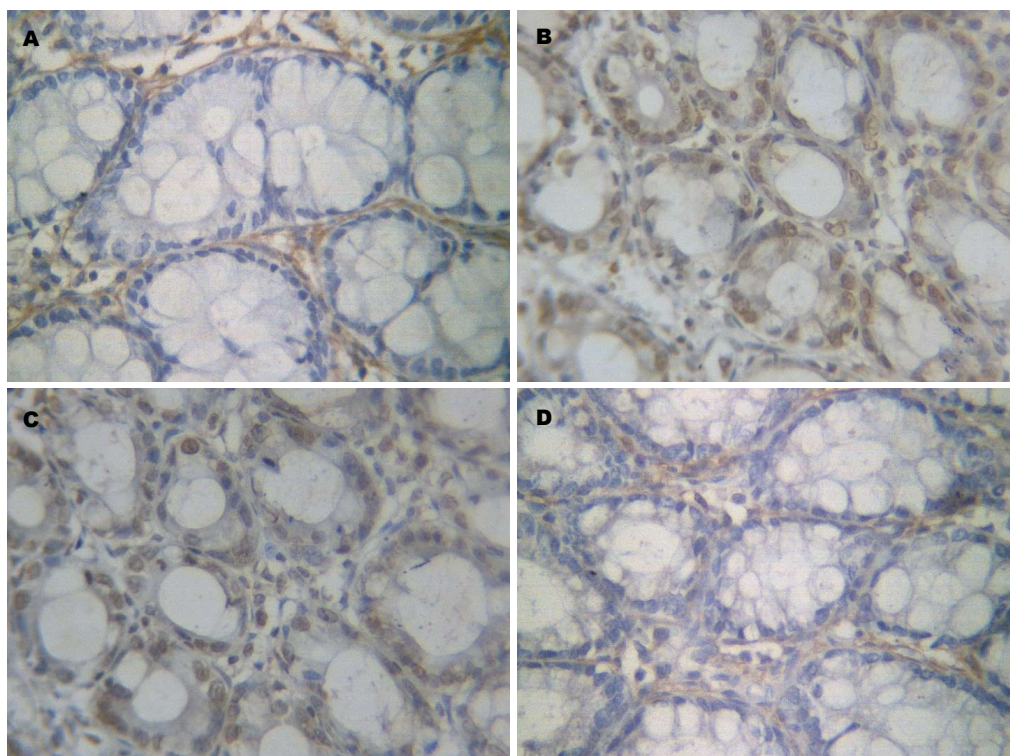


图 1 各组大鼠结肠黏膜IL-8的表达(SP×200). A: 实验组; B: 模型组; C: DG组; D: 正常对照组. IL-8: 白介素-8; DG: 甘草酸二铵.

#### ■创新盘点

本研究从溃疡性结肠炎两个基本的病理变化炎症及微循环障碍这个角度, 以有效且不良反应小为选药原则, 设计了以具有抗炎作用的甘草酸二铵及具有改善微循环作用的红花注射液联合治疗溃疡性结肠炎的治疗方案, 这是本研究的创新点.

### 3 讨论

UC是一种主要累及直肠、结肠黏膜的慢性非特异性炎症, 以腹痛、腹泻、黏液血便、里急后重为主要临床表现<sup>[16,17]</sup>, 病程迁延不愈甚至有发生癌变的可能<sup>[18]</sup>, 因此他一直是消化专业研究的热点之一.

UC的病理表现为大肠黏膜隐窝上皮变性、坏死, 嗜中性粒细胞侵及腺腔内形成隐窝脓肿, 固有膜中大量嗜中性粒细胞、淋巴细胞和浆细胞浸润. 黏膜出现广泛糜烂和溃疡, 溃疡周围血管增生、出血及血栓形成, 管壁纤维素样坏死<sup>[19,20]</sup>. 由此可以看出, 炎症及微循环的损伤是UC的基本病理变化, 鉴于此, 我们研究了DG治疗UC的抗炎疗效<sup>[1,2]</sup>, 并在本研究中设计了DG联合SS治疗UC, 以期从抗炎及改善微循环两方面提高疗效. DG及SS均为中药制剂, 特点是不不良反应小, 甘草酸二铵具有抗炎作用, SS有效成分为脂肪酸、红花多糖及黄酮类等, 黄酮类又包括红花黄色素及羟基红花黄色素, 具有活血化瘀、改善血液循环等功效<sup>[21-23]</sup>, 临床上主要用于心脑血管疾病, 也用于糖尿病并发症、类风湿性关节炎等辅助治疗, 效果好且不良反应较少<sup>[24-27]</sup>. 按照疗效好、不良反应少的选药原则, 本研究选择

了DG和SS. 结果显示DG联合SS确能明显提高疗效, 尤其是在改善肠壁水肿增厚上.

UC时肠道持续炎症损伤是UC的主要病理改变, 并以大量的炎性细胞浸润肠壁和持续活化为特征. IL-8是一种强有力的中性粒细胞趋化因子和活化因子, 在中性粒细胞介导的组织损伤中起重要作用, IL-8还能使血管通透性增高, 对嗜碱性粒细胞和T细胞也有一定的趋化作用<sup>[28,29]</sup>, 研究表明趋化因子IL-8在UC的发病中起重要作用<sup>[30,31]</sup>. 研究发现在UC患者的血清和组织中, IL-8含量均明显升高, 且随病变范围的扩大和病变程度增加而增加; 而UC病情改善后, 血清IL-8含量也明显下降, 说明IL-8的变化对UC严重程度密切相关<sup>[32-34]</sup>. 本研究表明, UC时结肠黏膜的IL-8升高, 与病情程度相关, DG能抑制IL-8的表达, 而联用SS能更显著地抑制IL-8的表达, 提示活血化瘀、改善微循环在抑制炎症反应方面具有协同作用.

总之, 治疗UC, 在抗炎的同时加用改善微循环的中药, 是一种较单独应用抗炎药物DG更有效的治疗方法, 很值得做进一步的研究证实.

### 4 参考文献

- 1 Rutella S, Fiorino G, Vetrano S, Correale C, Spinelli

## ■应用要点

甘草酸二铵及红花注射液均来源于中药提取物,其特点之一是不不良反应少,二者联合用于治疗溃疡性结肠炎,疗效显著且不良反应小,是一种很有潜力的治疗溃疡性结肠炎的有效药物和方法,但本研究结果在实际应用前,仍需要在临床上进一步的研究证实。

- A, Pagano N, Arena V, Maggiano N, Repici A, Malesci A, Danese S. Infliximab therapy inhibits inflammation-induced angiogenesis in the mucosa of patients with Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2011; 106: 762-770 [PMID: 21364546 DOI: 10.1038/ajg.2011.48]
- 2 Deng X, Tolstanova G, Khomenko T, Chen L, Tarnawski A, Szabo S, Sandor Z. Mesalamine restores angiogenic balance in experimental ulcerative colitis by reducing expression of endostatin and angiostatin: novel molecular mechanism for therapeutic action of mesalamine. *J Pharmacol Exp Ther* 2009; 331: 1071-1078 [PMID: 19762547 DOI: 10.1124/jpet.109.158022]
- 3 Gaffney PR, Doyle CT, Gaffney A, Hogan J, Hayes DP, Annis P. Paradoxical response to heparin in 10 patients with ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 1995; 90: 220-223 [PMID: 7847289]
- 4 吴先国, 林佐光, 张全超. 低分子肝素治疗难治性溃疡性结肠炎26例疗效观察. *现代医院* 2009; 9: 22-23
- 5 沈骏, 冉志华, 童锦禄, 萧树东. 肝素治疗溃疡性结肠炎有效性的系统评价. *胃肠病学* 2007; 12: 685-690
- 6 原皓, 林三仁, 吴克香, 顾芳, 张红梅, 高志星, 焦建新. 甘草酸二铵对大鼠结肠炎的抗炎作用机制研究. *中华消化杂志* 2006; 26: 22-25
- 7 原皓, 吴克香, 史有奎, 高志星, 冯玉光, 李蕾. 甘草酸二铵对溃疡性结肠炎大鼠促炎细胞因子IL-6、IL-8、TNF- $\alpha$ 的影响. *山东医药* 2006; 46: 5-6
- 8 原皓, 崔慎茹, 李时光. 甘草酸二铵对溃疡性结肠炎大鼠Foxp3 mRNA表达的影响. *世界华人消化杂志* 2010; 18: 3301-3305
- 9 原皓, 王鹤鸣, 赵雪曼. 甘草酸二铵对溃疡性结肠炎大鼠M30表达的影响. *世界华人消化杂志* 2012; 20: 3439-3444
- 10 Zhu YF, Luo HM, Deng ZL, Fu DY, Yao W, Dai J. [Effects of the Chinese patent medicine, Honghua Injection, on platelet glycoprotein IIb/IIIa receptors in patients with acute coronary syndrome: a randomized controlled trial]. *Zhongxiyi Jiehe Xuebao* 2012; 10: 318-323 [PMID: 22409922 DOI: 10.3736/jcim20120311]
- 11 Liu J, Zhang D, Li J, Feng J, Yang X, Shi D, Liang X. [Effects of Salvia miltiorrhiza and Carthamus tinctorius aqueous extracts and compatibility on rat myocardial ischemic reperfusion injury]. *Zhongguo Zhongyao Zazhi* 2011; 36: 189-194 [PMID: 21506421]
- 12 Li Y, Wang N. Antithrombotic effects of Danggui, Honghua and potential drug interaction with clopidogrel. *J Ethnopharmacol* 2010; 128: 623-628 [PMID: 20176099 DOI: 10.1016/j.jep.2010.02.003]
- 13 沃格尔 HG, 沃格尔 WH. 药理学实验指南-新药发现和药理学评价. 北京: 科学出版社, 2001: 664-666
- 14 许叔云, 卞如瀛, 陈修. 药理实验学. 北京: 人民卫生出版社, 1991: 178-180
- 15 Porter SN, Howarth GS, Butler RN. An orally administered growth factor extract derived from bovine whey suppresses breath ethane in colitic rats. *Scand J Gastroenterol* 1998; 33: 967-974 [PMID: 9759954 DOI: 10.1080/003655298750027001]
- 16 Kornbluth A, Sachar DB. Ulcerative colitis practice guidelines in adults. American College of Gastroenterology, Practice Parameters Committee. *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 204-211 [PMID: 9040192]
- 17 庄肇肇, 吕宾. 溃疡性结肠炎黏膜屏障损伤及其相关机制研究进展. *胃肠病学* 2012; 17: 506-508
- 18 Eaden J, Abrams K, Ekbohm A, Jackson E, Mayberry J. Colorectal cancer prevention in ulcerative colitis: a case-control study. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14: 145-153 [PMID: 10651654 DOI: 10.1046/j.1365-2036.2000.00698.x]
- 19 纪小龙, 申明识, 尹文. 溃疡性结肠炎与结肠克罗恩病病理诊断的鉴别要点. *诊断病理学杂志* 2002; 9: 245-247
- 20 彭仲生, 胡品津, 林汉良, 崔毅, 陈为. 活检病理对诊断溃疡性结肠炎的价值. *世界华人消化杂志* 2001; 9: 1269-1273
- 21 王晓菲, 金鸣. 红花抗炎作用机制研究进展. *山西医药杂志* 2007; 36: 51-53
- 22 金鸣, 高子淳, 王继峰. 羟基红花黄色素A抑制PAF诱发的家兔血小板活化的研究. *北京中医药大学学报* 2004; 27: 32-35
- 23 Han SY, Li HX, Ma X, Zhang K, Ma ZZ, Tu PF. Protective effects of purified safflower extract on myocardial ischemia in vivo and in vitro. *Phytomedicine* 2009; 16: 694-702 [PMID: 19394208 DOI: 10.1016/j.phymed.2009.02.019]
- 24 Tien YC, Lin JY, Lai CH, Kuo CH, Lin WY, Tsai CH, Tsai FJ, Cheng YC, Peng WH, Huang CY. Carthamus tinctorius L. prevents LPS-induced TNF $\alpha$  signaling activation and cell apoptosis through JNK1/2-NF $\kappa$ B pathway inhibition in H9c2 cardiomyoblast cells. *J Ethnopharmacol* 2010; 130: 505-513 [PMID: 20538053 DOI: 10.1016/j.jep.2010.05.038]
- 25 Wan LH, Chen J, Li L, Xiong WB, Zhou LM. Protective effects of Carthamus tinctorius injection on isoprenaline-induced myocardial injury in rats. *Pharm Biol* 2011; 49: 1204-1209 [PMID: 22014268 DOI: 10.3109/13880209.2011.576348]
- 26 黄翠玲, 何有娣. 红花注射液与甲钴胺联合治疗糖尿病周围神经病变的临床观察. *中国综合临床* 2006; 22: 889-891
- 27 Choi EM, Kim GH, Lee YS. Carthamus tinctorius flower extract prevents H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-induced dysfunction and oxidative damage in osteoblastic MC3T3-E1 cells. *Phytother Res* 2010; 24: 1037-1041 [PMID: 19960423]
- 28 Kamat AA, Bischoff FZ, Dang D, Baldwin MF, Han LY, Lin YG, Merritt WM, Landen CN, Lu C, Gershenson DM, Simpson JL, Sood AK. Circulating cell-free DNA: a novel biomarker for response to therapy in ovarian carcinoma. *Cancer Biol Ther* 2006; 5: 1369-1374 [PMID: 16969071 DOI: 10.4161/cbt.5.10.3240]
- 29 贾长河, 许浚, 康谊. 溃疡性结肠炎患者血清IL-8、IL-10、TNF- $\alpha$ 的水平及临床意义. *中华实用诊断与治疗杂志* 2008; 22: 574-578
- 30 Banks C, Bateman A, Payne R, Johnson P, Sheron N. Chemokine expression in IBD. Mucosal chemokine expression is unselectively increased in both ulcerative colitis and Crohn's disease. *J Pathol* 2003; 199: 28-35 [PMID: 12474223 DOI: 10.1002/path.1245]
- 31 MacDermott RP, Sanderson IR, Reinecker HC. The central role of chemokines (chemotactic cytokines) in the immunopathogenesis of ulcerative colitis and Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 1998; 4: 54-67 [PMID: 9552229 DOI: 10.1097/00054725-199802000-00009]
- 32 宋爱玲. TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-8与溃疡性结肠炎严重程度



- 33 度相关研究. 中国实用医药 2008; 3: 3-5 ↑  
谭彬, 赵己未. 溃疡性结肠炎患者血清IL-13、IL-8的水平变化及意义. 临床医学工程 2012; 4: 45-47
- 34 冯百岁, 刘占举, 牛正先. 美沙拉秦治疗溃疡性结肠炎的临床疗效及对血清TNF- $\alpha$ 和IL-8的影响. 郑州大学学报(医学版) 2006; 41: 830-832

编辑 郭鹏 电编 鲁亚静



## ■同行评价

本课题研究甘草酸二铵联用红花注射液对大鼠溃疡性结肠炎炎症的影响, 设计合理, 可读性和科学性较好, 研究结果具有一定的学术意义和参考价值。

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2013年版权归Baishideng所有

## • 消息 •

## 《世界华人消化杂志》外文字符标准

**本刊讯** 本刊论文出现的外文字符应注意大小写、正斜体与上下角标。静脉注射iv, 肌肉注射im, 腹腔注射ip, 皮下注射sc, 脑室注射icv, 动脉注射ia, 口服po, 灌胃ig. s(秒)不能写成S, kg不能写成Kg, mL不能写成ML, lcpm(应写为1/min)÷E%(仪器效率)÷60=Bq, pH不能写PH或P<sup>H</sup>, *H. pylori*不能写成HP, T<sub>1/2</sub>不能写成tl/2或T<sub>1/2</sub><sup>1</sup>, V<sub>max</sub>不能写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),  $\varphi$ (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<sub>max</sub>, C<sub>max</sub>, Vd, T<sub>1/2</sub> 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.



# 大鼠早期生活应激对成年后功能性慢性内脏痛及下丘脑室旁核内CRH R1表达的影响

赵小平, 喻乐, 陈自洋, 花嵘, 张咏梅

## ■背景资料

功能性腹痛综合征患者通常有慢性内脏痛觉过敏。因确切的发病机制仍旧尚未阐明, 临床也因此缺乏有效的防治方法。近年来随着国内外功能性腹痛综合征动物模型的成功建立, 为进一步研究人类功能性腹痛综合征的产生、发展机制以及治疗提供了契机。

赵小平, 喻乐, 陈自洋, 张咏梅, 徐州医学院江苏省麻醉学重点实验室 江苏省徐州市 221004

花嵘, 中国人民解放军第九七医院急诊科 江苏省徐州市 221004

赵小平, 住院医师, 主要从事痛与镇痛的基础与临床研究。

国家自然科学基金资助项目, No. 81171041

江苏省自然科学基金资助项目, No. BK2011197

江苏省高校自然科学研究重大项目, No. 13KJA320001

江苏省2012年度普通高校研究生科研创新计划基金资助项目, No. XYYC-1214

作者贡献分布: 赵小平与喻乐对此文所作贡献均等; 张咏梅指导; 此课题由赵小平与张咏梅设计; 模型制备由赵小平与花嵘完成; 实验操作由赵小平、喻乐及陈自洋完成; 研究所用新试剂与分析工具由张咏梅提供; 数据分析由赵小平完成; 本论文写作由赵小平、喻乐及张咏梅完成。

通讯作者: 张咏梅, 教授, 221004, 江苏省徐州市铜山路206号, 徐州医学院江苏省麻醉学重点实验室, 徐州医学院麻醉生理学教研室, zhangym700@163.com

电话: 0516-83262683

收稿日期: 2013-07-28 修回日期: 2013-09-02

接受日期: 2013-09-30 在线出版日期: 2013-11-08

## Effect of early-life stress on chronic functional visceral pain and CRH R1 expression in the paraventricular nucleus in adult rats

Xiao-Ping Zhao, Le Yu, Zi-Yang Chen, Rong Hua, Yong-Mei Zhang

Xiao-Ping Zhao, Le Yu, Zi-Yang Chen, Yong-Mei Zhang, Xuzhou Medical College Jiangsu Provincial Key Laboratory of Anesthesiology, Department of Anesthesia Physiology, Xuzhou 221004, Jiangsu Province, China

Rong Hua, Department of Emergency Medicine, the 97th Hospital of PLA, Xuzhou 221004, Jiangsu Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81171041; the Natural Science Foundation of Jiangsu Province, No. BK2011197; the Key Subject of Colleges and Universities Natural Science Foundation of Jiangsu Province, No. 13KJA320001; the University Graduate Student Science and Technology Innovation Project of Jiangsu Province, No. XYYC-1214

Correspondence to: Yong-Mei Zhang, Professor, Department of Anesthesia Physiology, Xuzhou Medical College Jiangsu Province Key Laboratory of Anesthesiology, 206 Tongshan Road, Xuzhou 221004, Jiangsu Province, China. zhangym700@163.com

Received: 2013-07-28 Revised: 2013-09-02

Accepted: 2013-09-30 Published online: 2013-11-08

## ■同行评议者

王小众, 教授, 福建医科大学附属协和医院消化内科

## Abstract

**AIM:** To assess the effect of early-life stress on chronic functional visceral pain and expression of corticotropin releasing hormone receptor 1 (CRH R1) in the hypothalamic paraventricular nucleus (PVN) of rats with chronic functional visceral pain to provide a theoretical basis for the prevention and treatment of abdominal pain-related functional gastrointestinal disorders.

**METHODS:** Neonatal rats were randomly divided into six groups ( $n = 10$ ), including a male control group, a female control group, a male separation group, a female separation group, a male distension group and a female distension group. HE staining was used to detect histologic changes in the colon tissue. Western blot and immunofluorescence were used to detect the changes in CRH R1 expression in the PVN. Brain tissue sections were immunostained for c-fos as a marker for activation of the PVN. Furthermore, normal male adult rats were randomly divided into three groups (normal control, saline and lidocaine,  $n = 6$  for each group) to observe the role of PVN in the regulation of chronic functional visceral pain in normal rats by intra-PVN administration of lidocaine (1%, 0.3  $\mu$ L).

**RESULTS:** Neonatal maternal separation (NMS) or colorectal distension (CRD) resulted in chronic visceral hypersensitivity without pathological changes in the colon tissue. There was no gender difference in the above change. Electrical discharge of the abdominal external oblique muscle in rats 10, 20, and 30 min after intra-PVN microinjection of 1% lidocaine was decreased significantly under the stimulation of CRD at 60 mmHg compared with normal controls and saline rats. The expression of CRH R1 and c-fos in the PVN of NMS and CRD rats increased compared with control rats.

**CONCLUSION:** Early-life stress can lead to

chronic functional visceral pain in rats in adulthood. Allodynia caused by NMS is more obvious than that by CRD. The PVN and CRH R1 may be involved in the pathogenesis of chronic functional visceral pain caused by early-life stress.

© 2013 Baishideng Publishing Group Co., Limited. All rights reserved.

**Key Words:** Early-life stress; Functional chronic visceral pain; Neonatal maternal separation; Colorectal distension; Paraventricular nucleus; Corticotropin releasing hormone receptor 1

Zhao XP, Yu L, Chen ZY, Hua R, Zhang YM. Effect of early-life stress on chronic functional visceral pain and CRH R1 expression in the paraventricular nucleus in adult rats. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2013; 21(31): 3344-3355 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/3344.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v21.i31.3344>

## 摘要

**目的:** 探讨建立功能性慢性内脏痛的不同造模方式及造成的功能性慢性内脏痛的性别差异; 观察功能性慢性内脏痛大鼠下丘脑室旁核(paraventricular nucleus, PVN)内促肾上腺皮质激素释放激素受体1(corticotropin releasing hormone receptor 1, CRH R1)表达变化, 进而认识下丘脑PVN在功能性慢性内脏痛发生中的作用及机制, 为临床防治功能性慢性内脏痛提供理论依据。

**方法:** 将新生期SD大鼠随机分成雌雄对照组、雌雄母婴分离(neonatal maternal separation, NMS)组、雌雄结肠扩张(colorectal distension, CRD)组, 每组10只, 成年后进行结肠内扩张后, 采用腹壁撤离反射(abdominal withdrawal reflex, AWR)和电生理学方法评价其内脏痛觉敏感性; 采用HE染色检测结肠组织形态学变化; 采用Western blot、免疫荧光染色方法检测PVN内CRH R1及c-fos的表达变化。将正常成年大鼠随机分为正常对照组、生理盐水组和利多卡因组, 每组6只, 通过PVN内微量注射利多卡因观察PVN在正常大鼠内脏痛觉调节中的作用。

**结果:** (1)大鼠新生期经历母婴分离、结肠扩张, 成年后AWR评分、腹外斜肌放电幅度增高, 痛阈值下降, 结肠组织均未见明显病理改变, 其中NMS组在20 mmHg结肠扩张时AWR评分和腹外斜肌放电幅度均比CRD组高( $P<0.05$ ,  $P<0.05$ ); (2)各组大鼠雌雄AWR评

分、痛阈值和腹外斜肌放电幅度差别不一致, 但大部分是没有性别差异的; (3)与正常对照组、生理盐水组相比, PVN内微量注射1%利多卡因后10、20、30 min在60 mmHg结肠扩张时腹外斜肌放电是明显下降的( $P<0.05$ )。 (4)NMS、CRD组与对照组比较, PVN内c-fos、CRH R1的表达增加( $P<0.05$ ,  $P<0.05$ )。

**结论:** 早期生活应激会导致成年后功能性慢性内脏痛的发生, NMS导致的触诱发痛(allodynia)更明显, 但没有性别差异。PVN及其内的CRH R1参与大鼠早期生活应激引起的功能性慢性内脏痛的形成和维持。

© 2013年版权归百世登出版集团有限公司所有。

**关键词:** 早期生活应激; 功能性慢性内脏痛; 雌雄母婴分离; 雌雄结肠扩张; 下丘脑室旁核; 促肾上腺皮质激素释放激素受体1

**核心提示:** 早期生活应激会导致成年后功能性慢性内脏痛的发生, 母婴分离导致的触诱发痛更明显, 但没有性别差异。下丘脑室旁核(paraventricular nucleus)及其内的促肾上腺皮质激素释放激素受体1(corticotropin releasing hormone receptor 1)参与大鼠早期生活应激引起的功能性慢性内脏痛的形成和维持。

赵小平, 喻乐, 陈自洋, 花隼, 张咏梅. 大鼠早期生活应激对成年后功能性慢性内脏痛及下丘脑室旁核内CRH R1表达的影响. *世界华人消化杂志* 2013; 21(31): 3344-3355 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/3344.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v21.i31.3344>

## 0 引言

功能性腹痛综合征(functional abdominal pain syndrome, FAPS)也称为“慢性自发性腹痛”或“慢性功能性腹痛”, 主要表现为慢性内脏痛, 且伴随一定程度的日常活动能力减退, 症状至少持续6 mo, 但结肠组织未见明显病理学变化<sup>[1]</sup>。目前内脏痛觉过敏被认为是FAPS的主要发病机制之一<sup>[2,3]</sup>, 但其确切的发病机制尚未阐明。随着脑显像技术的不断发展, 越来越多的研究发现各种慢性疼痛疾病(包括肠易激综合征)患者与应激-觉醒环路相关的脑区灰质密度增高<sup>[4]</sup>, 促肾上腺皮质激素释放激素(corticotropin releasing hormone, CRH)-CRH R1信号系统是应激和觉醒环路中的一部分<sup>[5]</sup>。前期临床资料显示, 应激有关的内脏痛觉过敏, 特别是在结肠水平, 主

## ■ 研发前沿

近年来, 早期生活应激经历对大鼠功能性慢性内脏痛的远期影响已经成为国内外研究的热点。Autumn等发现CRH R1的激活直接参与早期生活应激对海马突触可塑性和学习、记忆产生持久的影响; 中枢或皮下给以CRH R1拮抗剂能有效遏制早期生活应激对海马的不利影响。对于功能性慢性内脏痛是否伴随下丘脑室旁核内CRHR1的表达变化, 还未有相关报道。

## ■相关报道

研究发现各种慢性疼痛疾病患者与应激-觉醒环路的大脑灰质密度增高有关。CRH-CRH R1信号系统是应激和觉醒环路中的一部分。前期临床资料显示, 急性和慢性应激有关的内脏痛觉过敏, 特别是在结肠水平, 主要是由脑内CRH-CRH R1信号系统激活导致的。

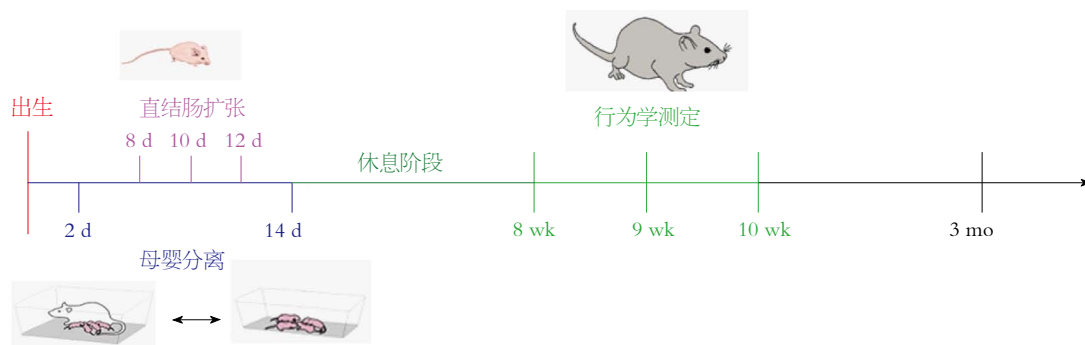


图1 大鼠功能性慢性内脏痛模型建立时间流程图。大鼠出生后第2天到第14天母婴分离或出生后第8、10、12天直肠扩张, 出生后第8周到第10周行为学测定, 出生后第3个月处死并取材。

要是由脑内CRH-CRH R1信号系统激活导致<sup>[6-8]</sup>。CRH R1主要分布于中枢神经系统, 如下丘脑室旁核(paraventricular nucleus, PVN), 主要介导经典的CRH促进腺垂体促肾上腺皮质激素(adrenocorticotrophic hormone, ACTH)的释放作用, 参与应激反应及应激相关行为、自主神经反应、内脏传出调节等<sup>[6,9-15]</sup>。新生儿母婴分离(neonatal maternal separation, NMS)和新生儿直肠扩张(colorectal distension, CRD)是用于研究慢性内脏痛敏的两种常见动物模型。对于这两种模型造成内脏痛觉过敏的不同及是否有性别差异尚未见报道。本研究通过建立不同功能性慢性内脏痛模型探讨其造成内脏痛觉过敏的不同、是否有性别差异及观察功能性慢性内脏痛大鼠PVN内CRH R1表达变化, 加深对早期生活应激致成年后功能性慢性内脏痛形成机制的认识, 对临床采取积极有效的防治措施, 减少早期不良生活经历所造成的危害具有重要意义。

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 健康成年SD大鼠, 200-250 g, 雌雄各6只, 一雌一雄饲养在6个笼子里, 24 °C ± 2 °C室温, 12 h/12 h昼夜节律, 自由摄食饮水, 正常受孕, 其所生乳鼠作为实验对象。本实验均遵从国际疼痛研究联合会相关指南, 以尽量减少实验动物数目及对实验动物的伤害为原则, 并经徐州医学院实验动物伦理委员会的许可。人血管重建气囊20.0 mm × 3.0 mm(美国); BL-420E+多道生理记录仪(成都泰盟仪器厂); 台式血压计(上海跃进医疗器械厂); 大鼠脑立体定位仪(日本); 微量进样器(上海); 苏木素伊红染色试剂盒(碧云天生物有限公司); 山羊源多克隆CRH R1抗体(美国Santa Cruz公司); 兔源多克隆c-fos抗体(美国Santa Cruz公司); 碱性磷酸酶标记抗山羊

IgG(碧云天生物有限公司)。

## 1.2 方法

**1.2.1 大鼠功能性慢性内脏痛模型的建立及实验分组:** NMS模型参照文献[16,17], 自乳鼠出生后第2天至第14天, 每日上午9:00开始将乳鼠与母鼠分离3 h, 连续13 d。新生儿CRD模型参照文献[18,19], 在乳鼠出生后第8、10、12天, 每日9:00开始, 用棉签沾湿温水擦拭肛门后, 将人血管重建气囊插入乳鼠结直肠中, 以气囊完全进入肛门为准, 充气扩张维持1 min后放气撤出, 待30 min以后再重复一遍上述操作, 每次扩张完后立即将幼鼠送到母鼠身边。对照组不予任何处理。第21天断奶, 第30天雌雄分笼饲养。常规饲养到第8周即成年后, 进行内脏痛觉敏感性测定。第12周处死大鼠, 留取结肠进行病理学检查, 留取脑组织进行免疫荧光和免疫组织化学检测。具体时间流程如图1所示。

为研究不同性别、不同造模方式对大鼠功能性慢性内脏痛的影响, 将60只幼年SD大鼠随机分为6组( $n = 10$ ): 雄性对照组(male control, MC)、雌性对照组(female control, FC)、雄性分离组(male separation, MS)、雌性分离组(female separation, FS)、雄性扩张组(male distension, MD)、雌性扩张组(female distension, FD); 为证明PVN在内脏痛觉感受中的作用将♂ SD大鼠(200-250 g)随机分为3组( $n = 6$ ): 正常对照组(control, C)、PVN内微量注射生理盐水组(nature saline, NS)、PVN内微量注射1%利多卡因组(lidocaine, LD)。

**1.2.2 内脏痛觉敏感性测定:** 参照文献[18,20], (1)AWR评分: 大鼠于实验前18 h禁食, 自由饮水, 乙醚麻醉大鼠, 将涂有石蜡油的气囊插入大鼠结直肠内4.0 cm, 用胶布将肛门外导管固定于大鼠尾根部, 导管经三通连接注射器和血压计。将



大鼠放入有机玻璃观察箱内(20 cm×12 cm×9 cm)观察,待大鼠苏醒并完全适应环境30 min后开始实验.分别给予20、40、60、80 mmHg压力,每次持续扩张20 s,刺激间隔4 min,每个压力均重复进行3次AWR评分. AWR评分采用单盲法,评分标准:0分:无明显行为变化;1分:仅有简单的头部运动;2分:腹部肌肉开始收缩,但未抬离桌面;3分:腹肌明显收缩变平或下腹壁抬离桌面;4分:腹壁拱起或伴身体、骨盆躬起;(2)痛阈测定:实验前准备同AWR评分.初始压力为10 mmHg,每次依次递增10 mmHg,保持10 s,间隔4 min后重复加压,直至大鼠达到AWR评分为3分时,即出现明显的腹肌收缩变平或明显的下腹壁抬离箱底时的压力值即为大鼠的痛阈值,注意扩张压力不超过80 mmHg.重复进行5次;(3)腹外斜肌放电记录:安静且室温24℃-26℃条件下,将大鼠用乙醚麻醉后固定于手术台上,气囊插入同AWR评分,将银丝电极插入腹外斜肌(腹股沟韧带上方1 cm,腹中线旁开1.5 cm),大鼠清醒后适应30 min,用BL-420E+生物信号采集处理系统记录其腹外斜肌基础放电(参数设置:高频滤波2 kHz,时间常数0.001 s,采样频率40 Hz,灵敏度500  $\mu$ V,走纸速度250 ms/div).然后给予压力分别为20、40、60、80 mmHg CRD刺激,每次加压持续10 s,间隔4 min,大鼠在不同压力下腹外斜肌放电幅值减去其基础放电幅值的差值代表不同压力下腹外斜肌放电幅值.通过与正常大鼠的腹外斜肌放电幅值的比较分析,筛选出造模成功的大鼠进行下一步实验.

1.2.3 结直肠组织病理学检查:第12周,经组织灌注固定后,取大鼠距肛门10 cm处降结肠作标本.切片由徐州医学院附属医院病理科专家诊断,观察指标为结直肠局部组织有无损伤及炎症等异常改变.

1.2.4 下丘脑PVN内微量注射及鉴定:成年SD大鼠腹腔注射10%水合氯醛3.5 mL/kg麻醉后,固定于脑立体定位仪上,沿正中线切开头皮,暴露前囟,根据Paxinos和Watson的大鼠脑立体定位图谱定位PVN(前囟后1.5 mm,右旁开0.4 mm,深7.8 mm),待大鼠清醒,将1%利多卡因或生理盐水0.3  $\mu$ L于1 min内注射到PVN内<sup>[21,22]</sup>.注射完毕后留针5 min防止返流并保证药物扩散.然后进行电生理记录给药后10、20、30 min时给予60 mmHg CRD刺激下大鼠的腹外斜肌放电峰峰值.处死大鼠,取脑,经中性红染色确定脑定位的准

确性.选择注射位点正确的大鼠,比较给药前后腹外斜肌放电峰峰值的变化,注射位点不在PVN内的实验数据不予统计处理.

1.2.5 Western blot检测PVN内CRH R1蛋白的表达:第12周迅速处死大鼠取脑,冰上分离PVN置于冻存管内,-80℃保存备用.经过样品处理,聚丙烯酰胺凝胶制备后上样与蛋白电泳,转膜,漂洗封闭,依次放入一抗、二抗,显色,照相,采用Image ProPlus图像分析系统对蛋白条带的相对深度进行分析.

1.2.6 免疫荧光(组织化学)染色法检测PVN内CRH R1和c-fos蛋白的表达:第12周大鼠经心脏组织灌注固定取脑,浸入30%蔗糖溶液中脱水直至沉底后脑组织冠状冰冻连续切片,0.01 mol/L的PBS漂洗;加入0.6%Triton X-100(或3% $H_2O_2$ )30 min,封闭2 h,一、二抗孵育,贴片(或DAB溶液显色)、封片,共聚焦显微镜(或光学显微镜)下观察拍片、计数.

统计学处理 采用SPSS13.0统计学软件进行分析,实验数据以mean $\pm$ SD表示,数据进行方差齐性检验,各组间比较采用单因素方差分析(one-way ANOVA),两两比较采用SNK检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义.

## 2 结果

2.1 大鼠新生期NMS、CRD对成年后AWR评分的影响 在20 mmHg压力刺激下:MC组与FC组相比,未见明显差异;MS组与FS组相比,FS组AWR评分较高( $P<0.05$ );MD组与FD组相比,FD组AWR评分较低( $P<0.05$ ).MS组、FS组与MC组、FC组比较,MS组、FS组AWR评分较高( $P<0.05$ , $P<0.05$ );MD组、FD组与MC组、FC组比较,MD组、FD组AWR评分较高( $P<0.05$ , $P<0.05$ ).MD组与MS组相比,MD组AWR评分较低( $P<0.05$ );FD组与FS组相比,FD组AWR评分较低( $P<0.05$ ).

在40、60 mmHg压力刺激下:MC组与FC组相比,MS组与FS组相比,MD组与FD组相比,均未见明显差异. MS组、FS组与MC组、FC组比较,MS组、FS组AWR评分较高( $P<0.05$ , $P<0.05$ );MD组、FD组与MC组、FC组比较,MD组、FD组AWR评分较高( $P<0.05$ , $P<0.05$ ).MD组与MS组相比,FD组与FS组相比,均未见明显差异.

在80 mmHg压力刺激下:MC组与FC组相比,MS组与FS组相比,MD组与FD组相比,均未见明显差异. MS组、FS组与MC组、FC组比较,FD

### ■创新盘点

新生期NMS和CRD都是比较理想的功能性慢性内脏痛模型.NMS模拟的是心理应激,而CRD主要模拟的是躯体应激.这两个模型的应用有助于我们从脑-肠互动的角度进一步探讨功能性慢性内脏痛的病理生理机制,以及为改善和治愈腹痛相关的功能性胃肠疾病提供有价值的新途径.

## ■应用要点

本研究对认识早期生活经历对发育期幼鼠远期功能性慢性内脏痛的病理生理机制, 进而进一步认识下丘脑室旁核在功能性慢性内脏痛发生中的作用及机制, 对临床采取积极有效的防治措施, 减少早期不良生活经历所造成的危害具有重要的意义。

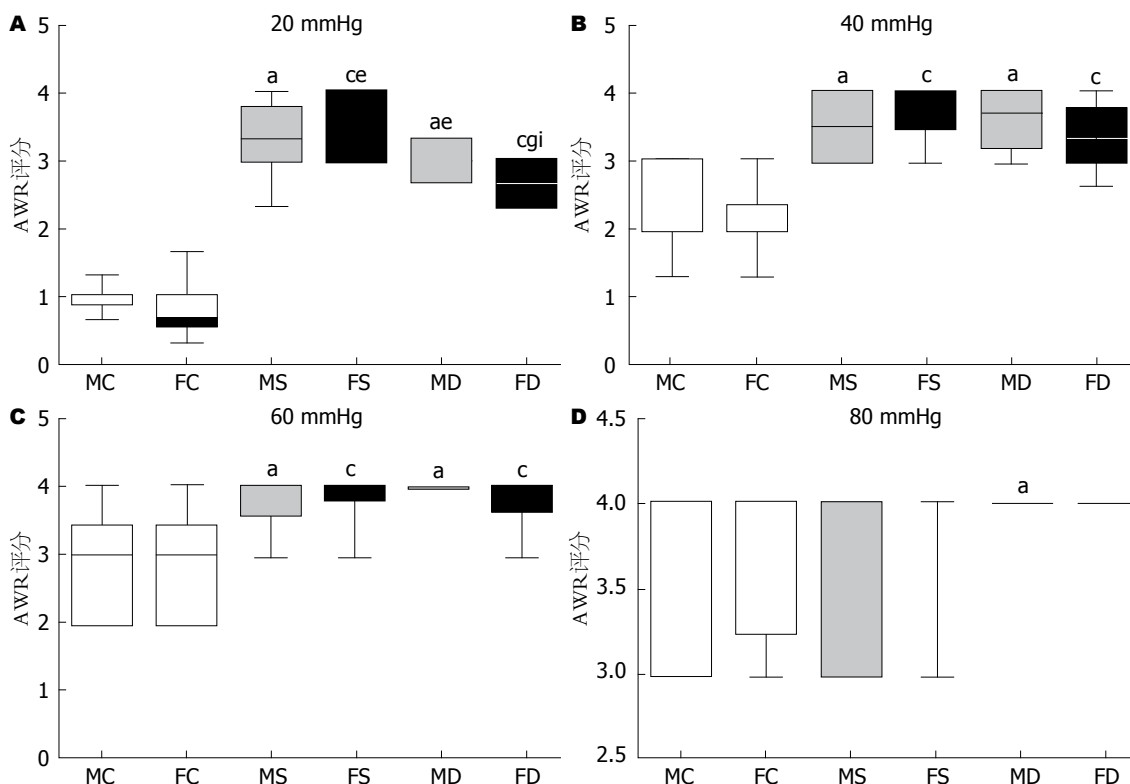


图2 大鼠早期母婴分离或直肠扩张对成年后AWR评分的影响。A: 各组大鼠在20 mmHg直肠扩张压力刺激下AWR评分; B: 各组大鼠在40 mmHg直肠扩张压力刺激下AWR评分; C: 各组大鼠在60 mmHg直肠扩张压力刺激下AWR评分; D: 各组大鼠在80 mmHg直肠扩张压力刺激下AWR评分。该箱图中箱体代表四分位距, 中间黑线代表中位数, 上下短线代表5%到95%的可信区间。\* $P < 0.05$  vs 雄性对照组; † $P < 0.05$  vs 雌性对照组; ‡ $P < 0.05$  vs 雄性母婴分离组; § $P < 0.05$  vs 雌性母婴分离组; ¶ $P < 0.05$  vs 雄性直肠扩张组。MC: 雄性对照组; FC: 雌性对照组; MS: 雄性分离组; FS: 雌性分离组; MD: 雄性扩张组; FD: 雌性扩张组。

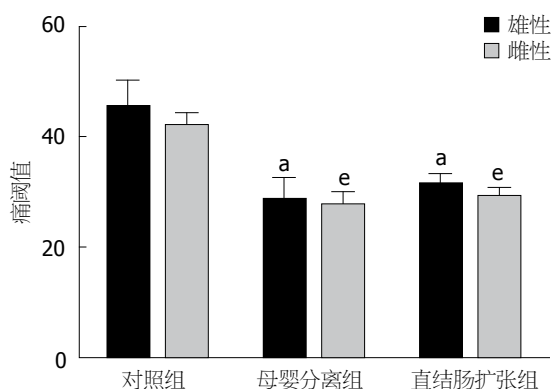


图3 大鼠早期母婴分离或直肠扩张对成年后痛阈值的比较。\* $P < 0.05$ , 与雄性对照组比较; † $P < 0.05$ , 与雄性母婴分离组比较。

组与FC组比较, 均未见明显差异; MD组与MC组比较, MD组AWR评分较高( $P < 0.05$ )。MD组与MS组相比, FD组与FS组相比, 均未见明显统计学差异(图2)。

2.2 大鼠新生期NMS、CRD对成年后痛阈值的影响 MC组与FC组相比, MS组与FS组相比, MD组与FD组相比, 均未见明显差异。MS组、

FS组与MC组、FC组相比, 痛阈值下降( $P < 0.05$ ,  $P < 0.05$ ); MD组、FD组与MC组、FC组相比, 痛阈值下降( $P < 0.05$ ,  $P < 0.05$ )。MD组与MS组相比, FD组与FS组相比, 均未见明显差异(图3)。

2.3 大鼠新生期NMS、CRD对成年后腹外斜肌放电的影响 在20 mmHg压力刺激下: MC组与FC组相比, MS组与FS组相比, MD组与FD组相比, 均未见明显差异。MS组、FS组与MC组、FC组比较, MS组、FS组腹外斜肌放电增强( $P < 0.05$ ,  $P < 0.05$ ); MD组、FD组与MC组、FC组比较, MD组、FD组腹外斜肌放电增强( $P < 0.05$ ,  $P < 0.05$ )。MD组与MS组相比, MD组腹外斜肌放电较弱( $P < 0.05$ ); FD组与FS组相比, FD组腹外斜肌放电较弱( $P < 0.05$ )。

在40 mmHg压力刺激下: MC组与FC组相比, FC组腹外斜肌放电增强( $P < 0.05$ ); MS组与FS组相比, MD组与FD组相比, 均未见明显差异。MS组、FS组与MC组、FC组比较, MS组、FS组斜肌放电增强( $P < 0.05$ ,  $P < 0.05$ ); MD组、FD组与MC组、FC组比较, MD组、FD组斜肌放电增强

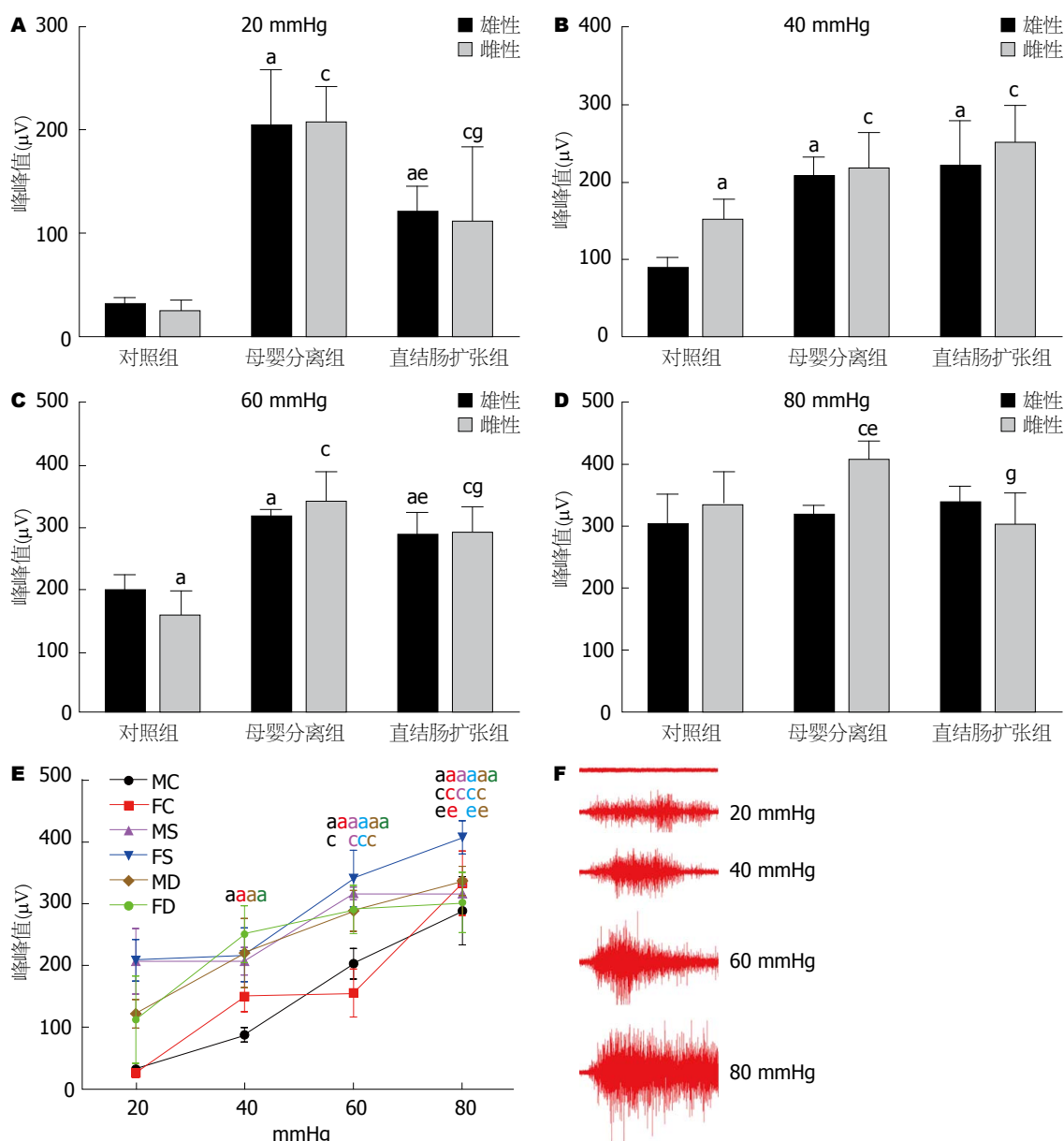


图4 大鼠早期母婴分离或直肠扩张对成年后腹外斜肌放电幅度的影响。A: 各组大鼠在20 mmHg直肠扩张压力刺激下腹外斜肌放电幅度; B: 各组大鼠在40 mmHg直肠扩张压力刺激下腹外斜肌放电幅度; C: 各组大鼠在60 mmHg直肠扩张压力刺激下腹外斜肌放电幅度; D: 各组大鼠在80 mmHg直肠扩张压力刺激下腹外斜肌放电幅度; E: 随着刺激强度的逐渐增加各组大鼠腹外斜肌放电幅度变化; F: 雄性扩张组大鼠在不同的压力梯度(20、40、60、80 mmHg)直肠扩张刺激下腹外斜肌放电幅度情况。\* $P<0.05$  vs 雄性对照组;  $^{\#}P<0.05$  vs 雌性对照组;  $^{\Delta}P<0.05$  vs 雄性母婴分离组;  $^{\square}P<0.05$  vs 雌性母婴分离组。MC: 雄性对照组; FC: 雌性对照组; MS: 雄性分离组; FS: 雌性分离组; MD: 雄性扩张组; FD: 雌性扩张组。

( $P<0.05$ ,  $P<0.05$ )。MD组与MS组相比, FD组与FS组相比, 均未见明显差异。

在60 mmHg压力刺激下: MC组与FC组相比, FC组腹外斜肌放电较弱( $P<0.05$ ); MS组与FS组相比, MD组与FD组相比, 均未见明显差异。MS组、FS组与MC组、FC组比较, MS组、FS组斜肌放电增强( $P<0.05$ ,  $P<0.05$ ); MD组、FD组与MC组、FC组比较, MD组、FD组斜肌放电增强( $P<0.05$ ,  $P<0.05$ )。MD组与MS组相比, 未见明显差异; FD组与FS组相比, FD组腹外斜肌放电较

弱( $P<0.05$ )。

在80 mmHg压力刺激下: MS组与FS组相比, MS组腹外斜肌放电增强( $P<0.05$ ); MC组与FC组相比, MD组与FD组相比, 均未见明显差异。FS组与FC组相比, FS组腹外斜肌放电增强( $P<0.05$ ); MS组与MC组相比, MD组、FD组与FD组、FC组比较, 均未见明显差异。FD组与FS组相比, FD组腹外斜肌放电减弱( $P<0.05$ )。MD组与MS组相比, 未见明显差异。

从20 mmHg到40 mmHg, 除MS组和FS组外,



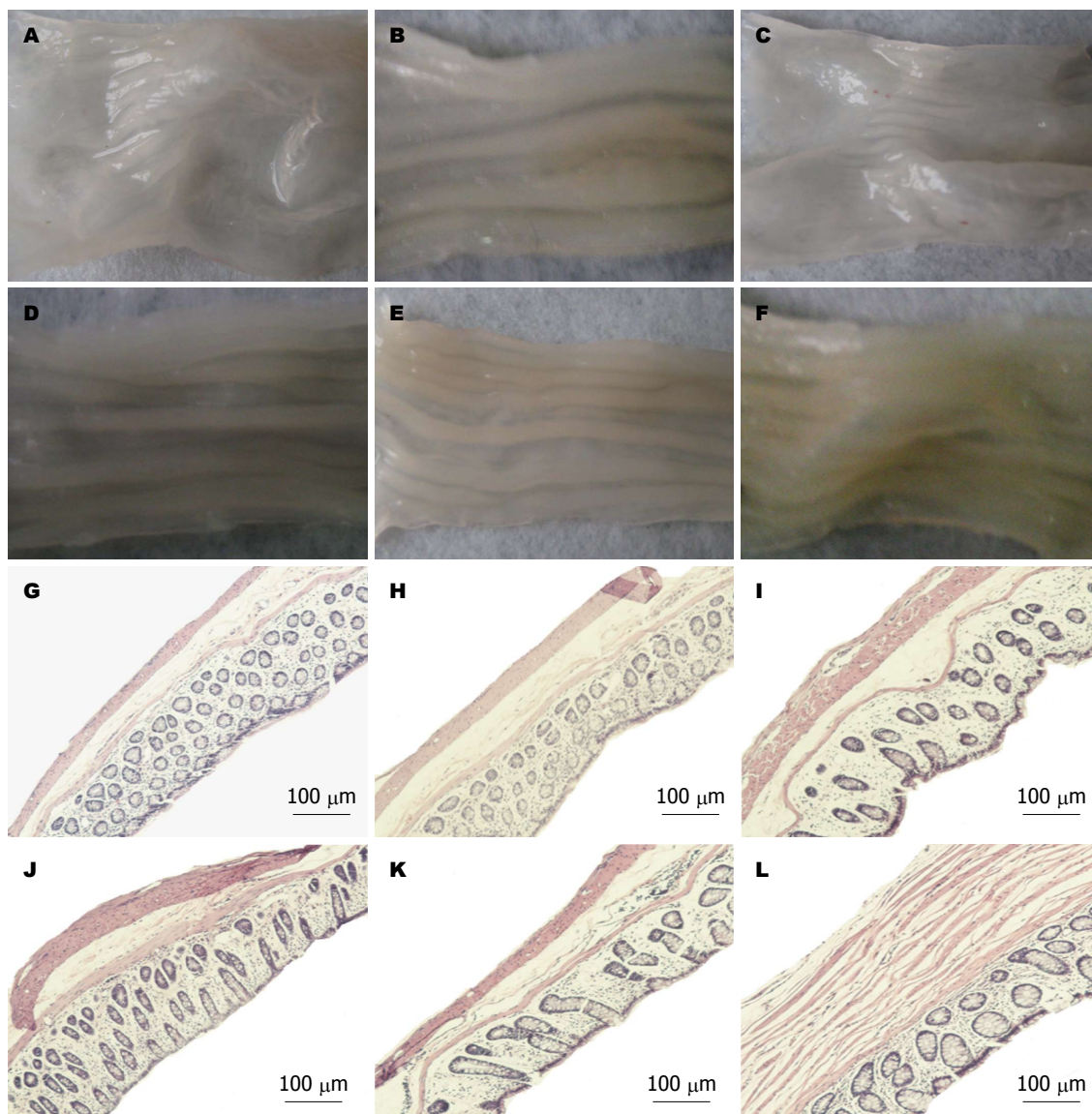


图5 大鼠早期母婴分离或直肠扩张成年后结肠组织大体和病理观. A-F: 各组大鼠成年后结肠组织大体观; G-L: 各组大鼠成年后结肠组织病理观. A, G: MC; B, H: FC; C, I: MS; D, J: FS; E, K: MD; F, L: FD. MC: 雄性对照组; FC: 雌性对照组; MS: 雄性分离组; FS: 雌性分离组; MD: 雄性扩张组; FD: 雌性扩张组.

其余各组的腹外斜肌放电增强( $P<0.05$ ); 从40 mmHg到60 mmHg, 除FC组和FD组外, 其余各组的腹外斜肌放电都增强( $P<0.05$ ); 其中FD组从40 mmHg到80 mmHg腹外斜肌放电没有变化; 从60 mmHg到80 mmHg, 除MS组和FD组外, 其余各组的腹外斜肌放电增强( $P<0.05$ )(图4).

2.4 大鼠新生期NMS、CRD成年后结肠组织病理学变化的影响 肉眼下: 各组大鼠解剖后发现腹腔解剖清晰, 肠道与周围组织没有黏连, 肠腔无明显扩张. 常规病理切片光镜下: 组织结构完整, 排列整齐, 黏膜表面光滑, 固有层内肠腺规则; 胞质呈嗜酸性红染, 胞核为圆形或椭圆形, 染成均匀的蓝黑色, 形态规则, 大小较为一致,

核仁清晰可见; 周围间质无明显水肿, 未见中性粒细胞、单核细胞、巨噬细胞浸润(图5).

2.5 正常大鼠PVN内微量注射利多卡因后对腹外斜肌放电的影响 PVN内微量注射生理盐水后第10、20、30分在60 mmHg直肠扩张刺激下, 腹外斜肌放电与给药之前相比均没有变化, 且与正常对照组比较没有差异; 而PVN内给以等容积利多卡因后第10、20、30分在60 mmHg直肠扩张刺激下, 腹外斜肌放电幅度与给药之前相比均下降( $P<0.05$ ); 3个时间点的腹外斜肌放电幅度之间没有差异(图6).

2.6 大鼠新生期NMS、CRD对成年后PVN内CRH R1表达变化的影响 Western blot分析结果

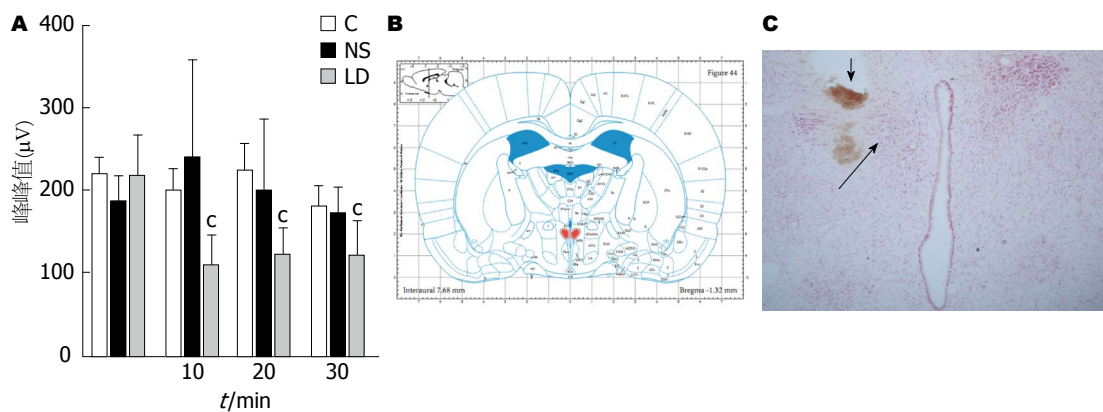


图6 大鼠下丘脑室旁核内微量注射利多卡因后腹外斜肌放电幅度变化。A: 各组大鼠PVN内微量注射利多卡因后10、20、30 min在60 mmHg直结肠扩张压力刺激下腹外斜肌放电幅度比较; B: 根据Paxinos和Watson的大鼠脑立体定位图谱定位PVN; C: 中性红染色定位PVN。C: 对照组; NS: 生理盐水组; LD: 利多卡因组。\* $P < 0.05$  vs 给药前。PVN: 下丘脑室旁核。

#### 同行评价

该方法可有望获得高质量的肝细胞并建立冷冻肝细胞库, 为药理毒理学研究、生物人工肝及细胞治疗提供理想细胞材料。

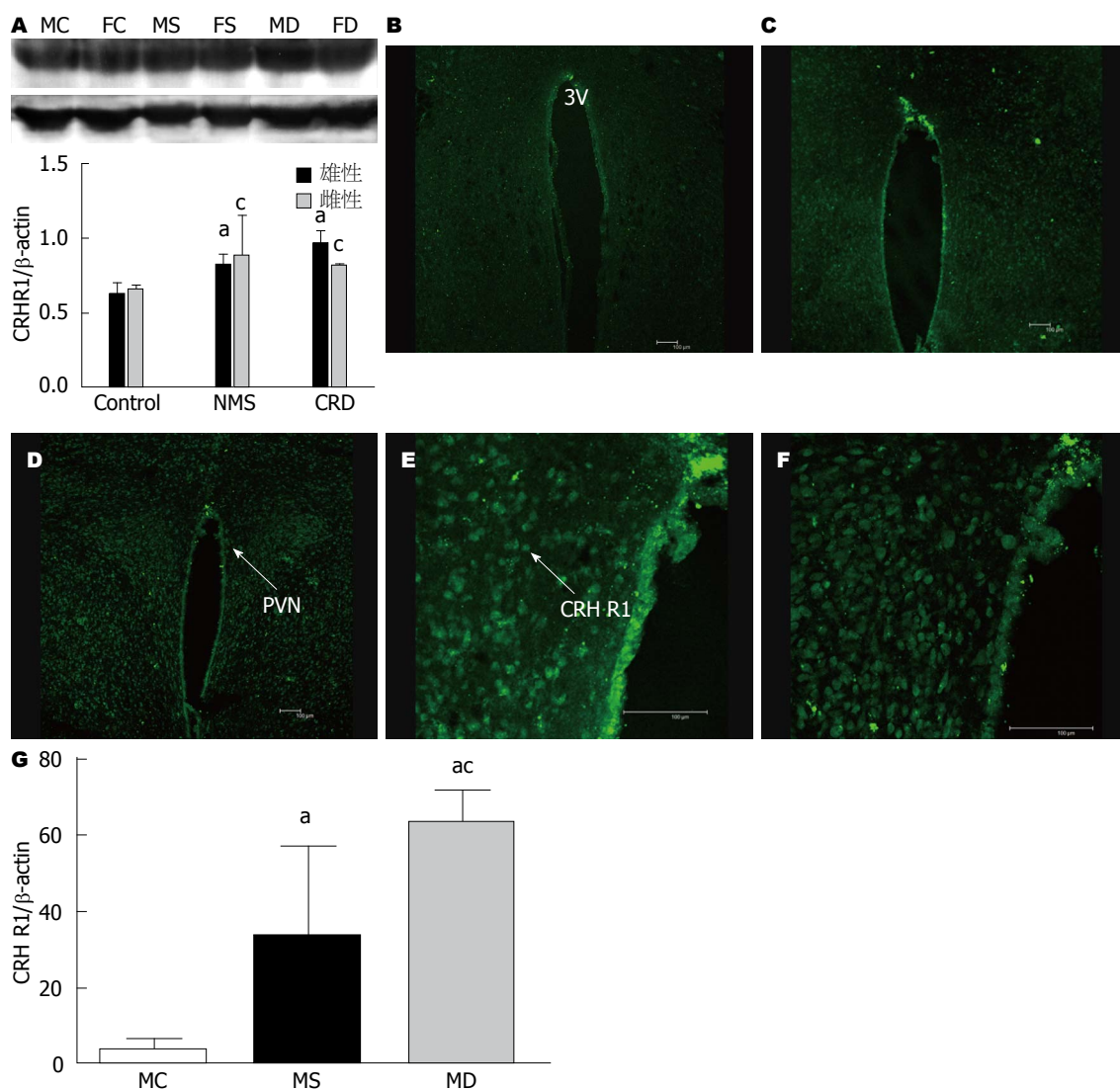


图7 大鼠早期母婴分离或直结肠扩张成年后下丘脑室旁核内CRH R1蛋白表达变化。A: 免疫印迹分析各组大鼠PVN内CRH R1的蛋白表达, 上面条带为CRH R1, 下面条带为 $\beta$ -actin。\* $P < 0.05$  vs 雄性对照组; \* $P < 0.05$  vs 雌性对照组。B-G: 免疫荧光分析雄性各组大鼠PVN内CRH R1的蛋白表达; B: MC; C, E: MS; D, F: MD。\* $P < 0.05$  vs 雄性对照组; \* $P < 0.05$  vs 雄性分离组。MC: 雄性对照组; FC: 雌性对照组; MS: 雄性分离组; FS: 雌性分离组; MD: 雄性扩张组; FD: 雌性扩张组; CRD: NMS。PVN: 下丘脑室旁核; CRH R1: 促肾上腺皮质激素释放激素受体1; NMS: 新生儿母婴分离; CRD: 新生儿直结肠扩张。



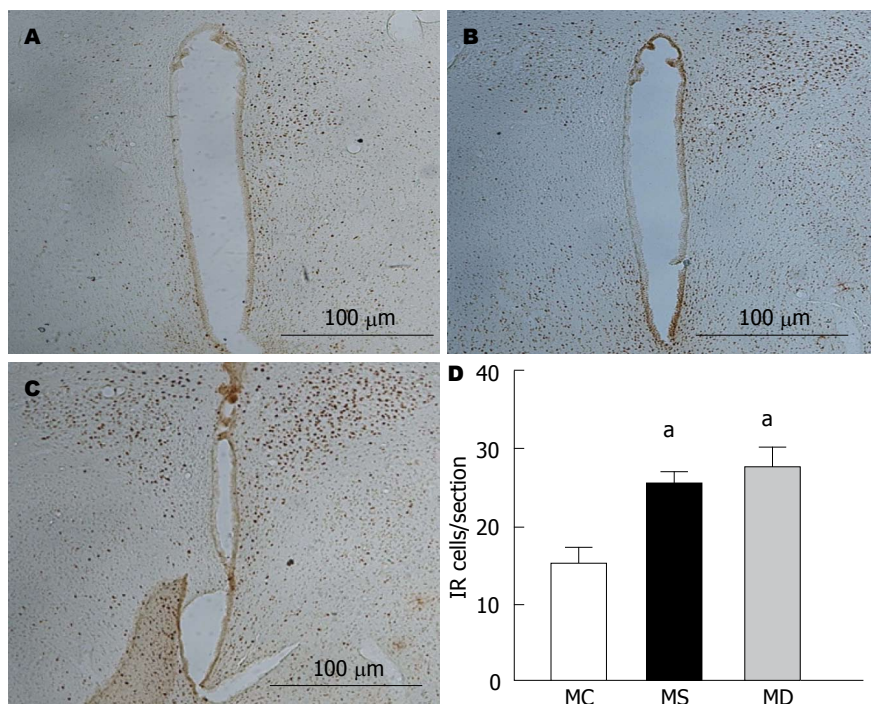


图8 大鼠早期母婴分离或直肠扩张成年后下丘脑室旁核内c-fos表达变化。A: MC; B: MS; C: MD。D: 雄性各组大鼠PVN内c-fos蛋白表达。<sup>a</sup> $P < 0.05$  vs 雄性对照组。MC: 雄性对照组; MS: 雄性分离组; MD: 雄性扩张组。

显示: MC组与FC组相比, MS组与FS组相比, MD组与FD组相比, 其PVN内CRH R1的表达均未见差异。MS组、FS组与MC组、FC组比较, MS组、FS组其PVN内CRH R1的表达增加( $P < 0.05$ ,  $P < 0.05$ ); MD组、FD组与MC组、FC组比较, MD组、FD组其PVN内CRH R1的表达增加( $P < 0.05$ ,  $P < 0.05$ )。MD组与MS组相比, FD组与FS组相比, 其PVN内CRH R1的表达均未见差异。

免疫荧光显示: MC组下丘脑室旁核内有少量免疫阳性细胞, MS组和MD下丘脑室旁核内免疫阳性细胞明显增多。经统计发现: MS组与MC组相比, MS组PVN内CRH R1的表达增加( $P < 0.05$ ); MD组与MC组相比, MD组PVN内CRH R1的表达增加( $P < 0.05$ )。MD组与MS组相比, MD组PVN内CRH R1的表达增加( $P < 0.05$ )(图7)。

2.7 大鼠新生期NMS、CRD对成年后PVN内c-fos表达变化的影响 免疫组织化学结果显示: MC组下丘脑室旁核内有少量阳性细胞, 且着色较浅; MS组和MD组下丘脑室旁核内均出现较多深棕色免疫阳性产物, 免疫阳性细胞数目明显增多。统计后发现, MS组与MC组相比, MS组PVN内c-fos的表达增加( $P < 0.05$ ); MD组与MC组相比, MD组PVN内c-fos的表达增加( $P < 0.05$ )。MD组与MS组相比, PVN内c-fos的表达没有差异(图8)。

### 3 讨论

大脑在新生期处于快速发育阶段, 容易受到自身或外界环境影响发生永久的结构、功能性变化, 出生后环境对中枢神经系统发育的影响是必然的。实验研究<sup>[23]</sup>表明长时间(3 h或以上)NMS可能影响动物的神经系统正常发育产生永久的损害, 而短时间(15 min)NMS则会产生长久的抗抑郁能力, 提高认知功能。但是对此是有争议的。大鼠出生后第2-14天, 每天NMS 3 h, 成年后发现: 与正常对照组相比, NMS组痛阈值降低, AWR评分和腹外斜肌放电增强。且随着压力刺激强度逐步升级, AWR评分和腹外斜肌放电幅度越来越高。另外发现, 新生期NMS和CRD后成年大鼠除了在20 mmHg压力刺激下, NMS组AWR评分和腹外斜肌放电幅度比CRD组高之外, 痛阈值、AWR评分和腹外斜肌放电没有太大差异。最后, 所有成年大鼠结肠都未见明显病理变化。综合以上分析, 说明新生期NMS和CRD这两种模型都可以作为比较理想稳定的功能性慢性内脏痛模型。在20 mmHg的结肠压力刺激下, NMS组比CRD组AWR评分和腹外斜肌放电增高的更显著, 说明NMS组比CRD组触诱发痛更明显。有研究报道, 机体对心理应激和躯体应激的应答有所不同, 心理应激会导致结肠更多的推进性收缩, 移除心理应激后结肠仍然保持



较高的运动状态, 而躯体应激移除后结肠动力恢复到基线水平<sup>[24]</sup>. NMS模拟的仅仅是心理应激, 而CRD主要模拟的还是躯体应激, 因此会稍有差异. 应用这两个模型有助于我们从脑-肠互动的角度进一步探讨功能性慢性内脏痛的病理生理机制, 以及为改善和治愈腹痛相关的功能性胃肠疾病提供有价值的新途径.

研究报道, IBS患者中以女性居多<sup>[25,26]</sup>. 陈瑜等<sup>[27]</sup>的研究发现肠易激综合征模型大鼠中, 雌鼠内脏痛觉感受比雄鼠更敏感. 但免疫共沉淀的研究结果显示非应激状态下雌性大鼠皮层CRH R增多, 但是若曾经有应激接触则这种性别差异会消失, 因为雄性会选择性增加CRH R表达<sup>[16]</sup>. 我们的研究发现, 在非伤害刺激20 mmHg压力刺激下, NMS组雌性较雄性AWR评分高而CRD组雌性较雄性低. EMG结果显示, 在伤害性刺激(40、60、80 mmHg)刺激下腹外斜肌放电存在性别差异, 其中在40 mmHg压力下, 正常组雌性较雄性放电增加; 在60 mmHg压力下, 正常组雄性较雌性放电增加; 在80 mmHg压力下, CRD组雄性较雌性放电增加. 其他的行为学和肌电生理结果显示, 雌雄之间没有差异. 因为AWR评分是在清醒状态下直观测量的, 而EMG是在浅麻醉状态下客观记录的; NMS模拟的是一种心理应激, 而CRD更多的是起着躯体应激的作用. 因此在非伤害性刺激下, 清醒大鼠NMS模型中雌性较雄性内脏痛觉敏感, 清醒大鼠CRD模型中则雄性较雌性内脏痛觉敏感; 在浅麻醉状态下, 伤害性刺激会导致正常雌性大鼠较雄性大鼠内脏痛觉感受更强. 综合以上分析, 我们的研究表明正常大鼠内脏痛觉敏感性无显著的性别差异; NMS和CRD大鼠成年后内脏痛觉敏感性没有性别差异.

室旁核位于下丘脑前区, 是参与机体神经内分泌调节的重要核团, 并对内脏活动的调节发挥重要的调控作用. PVN内微量注射生理盐水后第10、20、30 min在60 mmHg结直肠扩张刺激下的腹外斜肌放电幅度与给药之前相比较没有变化, 且与正常对照组比较没有差异, 而PVN内微量注射等量利多卡因后第10、20、30 min在60 mmHg CRD刺激下的腹外斜肌放电峰峰值与给药之前相比较却均是明显下降的, 但3个时间点的腹外斜肌放电幅度没有变化. 该说明室旁核是调节正常大鼠内脏痛觉敏感性的一个重要部位, 可能参与早期不良生活经历导致功能

性慢性内脏痛的发生. CRH R的表达在发育过程中受各种生理或病理条件改变而变化<sup>[28,29]</sup>. 生理条件下从青春期到成年期, 雄性HPA轴的调节逐渐以CRH R2为主, 而雌性以CRH R1为主<sup>[30]</sup>. 有研究报道<sup>[31]</sup>, 新生鼠腹腔内注射脂多糖后, 最终导致大鼠到出生后第14天HPA轴功能低下, 海马CA1及CA3区CRH R1 mRNA减少. Ivy等<sup>[32]</sup>发现CRH R1的激活直接参与早期生活应激对海马突触可塑性和学习, 记忆产生持久的影响, 中枢或皮下给以CRH R1拮抗剂能有效遏制早期生活应激对海马的不利影响. 原癌基因*c-Fos*是一种即刻早期基因, 可被多种刺激所诱导, 他的表达产物*c-fos*作为神经细胞反应性的标志物之一, 可以作为评价神经元接受刺激后是否存在活动异常的指标. 我们的结果显示不论雌雄, 与正常对照组相比, NMS组和CRD组其PVN内CRH R1及*c-fos*的表达都是增加的, 而NMS组和CRD组其PVN内CRH R1的表达是没有差异的. 说明新生期经历NMS或CRD都会导致后期出现室旁核内CRH R1及*c-fos*的表达增多, 可能与成年后功能性慢性内脏痛的形成有着密切的关系.

总之, 正常大鼠、新生期经历NMS或CRD大鼠成年后内脏痛觉敏感性没有显著的性别差异, 但新生期经历NMS或CRD都会造成内脏痛觉高敏, 且造成内脏痛觉高敏的程度差别不大. 只是新生期NMS导致大鼠内脏触诱发痛更显著一些. 下丘脑室旁核参与大鼠内脏痛觉敏感性的调节. 新生期经历NMS或CRD所导致室旁核内CRH R1及*c-fos*的表达增多, 可能与后期功能性慢性内脏痛的形成有着密切的关系. 本研究对进一步认识早期生活经历对发育期幼鼠远期功能性慢性内脏痛的病理生理机制, 对临床采取积极有效的防治措施, 减少早期不良生活经历所造成的危害具有非常重要的意义.

#### 4 参考文献

- 1 Thompson WG, Longstreth GF, Drossman DA, Heaton KW, Irvine EJ, Müller-Lissner SA. Functional bowel disorders and functional abdominal pain. *Gut* 1999; 45 Suppl 2: II43-II47 [PMID: 10457044 DOI: 10.1136/gut.45.2008.ii43]
- 2 Delvaux M. Role of visceral sensitivity in the pathophysiology of irritable bowel syndrome. *Gut* 2002; 51 Suppl 1: i67-i71 [PMID: 12077070 DOI: 10.1136/gut.51.suppl\_1.i67]
- 3 Duarte MA, Goulart EM, Penna FJ. Pressure pain threshold in children with recurrent abdominal pain. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000; 31: 280-285 [PMID: 10997373 DOI: 10.1097/00005176-200009000-00015]

- 4 Seminowicz DA, Labus JS, Bueller JA, Tillisch K, Naliboff BD, Bushnell MC, Mayer EA. Regional gray matter density changes in brains of patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2010; 139: 48-57.e2 [PMID: 20347816 DOI: 10.1053/j.gastro.2010.03.049]
- 5 Mayer EA, Aziz Q, Coen S, Kern M, Labus JS, Lane R, Kuo B, Naliboff B, Tracey I. Brain imaging approaches to the study of functional GI disorders: a Rome working team report. *Neurogastroenterol Motil* 2009; 21: 579-596 [PMID: 19646070 DOI: 10.1111/j.1365-2982.2009.01304.x]
- 6 Stengel A, Taché Y. Neuroendocrine control of the gut during stress: corticotropin-releasing factor signaling pathways in the spotlight. *Annu Rev Physiol* 2009; 71: 219-239 [PMID: 18928406 DOI: 10.1146/annurev.physiol.010908.163221]
- 7 Taché Y, Bonaz B. Corticotropin-releasing factor receptors and stress-related alterations of gut motor function. *J Clin Invest* 2007; 117: 33-40 [PMID: 17200704 DOI: 10.1172/JCI30085]
- 8 Cenac N, Andrews CN, Holzhausen M, Chapman K, Cottrell G, Andrade-Gordon P, Steinhoff M, Barbara G, Beck P, Bunnett NW, Sharkey KA, Ferraz JG, Shaffer E, Vergnolle N. Role for protease activity in visceral pain in irritable bowel syndrome. *J Clin Invest* 2007; 117: 636-647 [PMID: 17304351 DOI: 10.1172/JCI29255]
- 9 Binder EB, Nemeroff CB. The CRF system, stress, depression and anxiety-insights from human genetic studies. *Mol Psychiatry* 2010; 15: 574-588 [PMID: 20010888 DOI: 10.1038/mp.2009.141]
- 10 Taché Y, Kiank C, Stengel A. A role for corticotropin-releasing factor in functional gastrointestinal disorders. *Curr Gastroenterol Rep* 2009; 11: 270-277 [PMID: 19615302 DOI: 10.1007/s11894-009-0040-4]
- 11 Ji G, Neugebauer V. Pro- and anti-nociceptive effects of corticotropin-releasing factor (CRF) in central amygdala neurons are mediated through different receptors. *J Neurophysiol* 2008; 99: 1201-1212 [PMID: 18171711 DOI: 10.1152/jn.01148.2007]
- 12 Greenwood-Van Meerveld B, Johnson AC, Cochran S, Schulkin J, Myers DA. Corticotropin-releasing factor 1 receptor-mediated mechanisms inhibit colonic hypersensitivity in rats. *Neurogastroenterol Motil* 2005; 17: 415-422 [PMID: 15916629 DOI: 10.1111/j.1365-2982.2005.00648.x]
- 13 Hauger RL, Grigoriadis DE, Dallman MF, Plotsky PM, Vale WW, Dautzenberg FM. International Union of Pharmacology. XXXVI. Current status of the nomenclature for receptors for corticotropin-releasing factor and their ligands. *Pharmacol Rev* 2003; 55: 21-26 [PMID: 12615952 DOI: 10.1124/pr.55.1.3]
- 14 Fukudo S. Role of corticotropin-releasing hormone in irritable bowel syndrome and intestinal inflammation. *J Gastroenterol* 2007; 42 Suppl 17: 48-51 [PMID: 17238026 DOI: 10.1007/s00535-006-1942-7]
- 15 Saito K, Kasai T, Nagura Y, Ito H, Kanazawa M, Fukudo S. Corticotropin-releasing hormone receptor 1 antagonist blocks brain-gut activation induced by colonic distention in rats. *Gastroenterology* 2005; 129: 1533-1543 [PMID: 16285953 DOI: 10.1053/j.gastro.2005.07.053]
- 16 Ren TH, Wu J, Yew D, Ziea E, Lao L, Leung WK, Berman B, Hu PJ, Sung JJ. Effects of neonatal maternal separation on neurochemical and sensory response to colonic distension in a rat model of irritable bowel syndrome. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2007; 292: G849-G856 [PMID: 17110521 DOI: 10.1152/ajpgi.00400.2006]
- 17 Kalinichev M, Easterling KW, Holtzman SG. Early neonatal experience of Long-Evans rats results in long-lasting changes in morphine tolerance and dependence. *Psychopharmacology* (Berl) 2001; 157: 305-312 [PMID: 11605087 DOI: 10.1007/s002130100806]
- 18 Al-Chaer ED, Kawasaki M, Pasricha PJ. A new model of chronic visceral hypersensitivity in adult rats induced by colon irritation during postnatal development. *Gastroenterology* 2000; 119: 1276-1285 [PMID: 11054385 DOI: 10.1053/gast.2000.19576]
- 19 Lin C, Al-Chaer ED. Long-term sensitization of primary afferents in adult rats exposed to neonatal colon pain. *Brain Res* 2003; 971: 73-82 [PMID: 12691839 DOI: 10.1016/s0006-8993(03)02358-8]
- 20 Bian ZX, Zhang M, Han QB, Xu HX, Sung JJ. Analgesic effects of JCM-16021 on neonatal maternal separation-induced visceral pain in rats. *World J Gastroenterol* 2010; 16: 837-845 [PMID: 20143462]
- 21 Sandkühler J, Maisch B, Zimmermann M. The use of local anaesthetic microinjections to identify central pathways: a quantitative evaluation of the time course and extent of the neuronal block. *Exp Brain Res* 1987; 68: 168-178 [PMID: 3691692 DOI: 10.1007/BF00255242]
- 22 Zhong MK, Duan YC, Chen AD, Xu B, Gao XY, De W, Zhu GQ. Paraventricular nucleus is involved in the central pathway of cardiac sympathetic afferent reflex in rats. *Exp Physiol* 2008; 93: 746-753 [PMID: 18281391 DOI: 10.1113/expphysiol.2007.041632]
- 23 Korosi A, Shanabrough M, McClelland S, Liu ZW, Borok E, Gao XB, Horvath TL, Baram TZ. Early-life experience reduces excitation to stress-responsive hypothalamic neurons and reprograms the expression of corticotropin-releasing hormone. *J Neurosci* 2010; 30: 703-713 [PMID: 20071535 DOI: 10.1532/JNEUROSCI.4214-09.2010]
- 24 Barbara G, Wang B, Stanghellini V, de Giorgio R, Cremon C, Di Nardo G, Trevisani M, Campi B, Geppetti P, Tonini M, Bunnett NW, Grundy D, Corinaldesi R. Mast cell-dependent excitation of visceral-nociceptive sensory neurons in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2007; 132: 26-37 [PMID: 17241857 DOI: 10.1053/j.gastro.2006.11.039]
- 25 Mayer EA, Berman S, Chang L, Naliboff BD. Sex-based differences in gastrointestinal pain. *Eur J Pain* 2004; 8: 451-463 [PMID: 15324776 DOI: 10.1016/j.ejpain.2004.01.006]
- 26 Toner BB, Akman D. Gender role and irritable bowel syndrome: literature review and hypothesis. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 11-16 [PMID: 10638553 DOI: 10.1016/S0002-9270(99)00757-1]
- 27 陈瑜, 林春, 唐影. 雌激素对肠易激综合征模型小鼠内脏痛觉敏感性的影响. *中国疼痛医学杂志* 2009; 15: 35-38
- 28 Hillhouse EW, Grammatopoulos DK. The molecular mechanisms underlying the regulation of the biological activity of corticotropin-releasing hormone receptors: implications for physiology and pathophysiology. *Endocr Rev* 2006; 27: 260-286 [PMID: 16484629 DOI: 10.1210/er.2005-0034]
- 29 Zmijewski MA, Slominski AT. Modulation of corticotropin releasing factor (CRF) signaling through receptor splicing in mouse pituitary cell line AtT-20--emerging role of soluble isoforms. *J Physiol*

- Pharmacol 2009; 60 Suppl 4: 39-46 [PMID: 20083850]
- 30 Weathington JM, Cooke BM. Corticotropin-releasing factor receptor binding in the amygdala changes across puberty in a sex-specific manner. *Endocrinology* 2012; 153: 5701-5705 [PMID: 23117932 DOI: 10.1210/en.2012-1815]
- 31 Amath A, Foster JA, Sidor MM. Developmental alterations in CNS stress-related gene expression following postnatal immune activation. *Neuroscience* 2012; 220: 90-99 [PMID: 22732504]
- 32 Ivy AS, Rex CS, Chen Y, Dubé C, Maras PM, Grigoriadis DE, Gall CM, Lynch G, Baram TZ. Hippocampal dysfunction and cognitive impairments provoked by chronic early-life stress involve excessive activation of CRH receptors. *J Neurosci* 2010; 30: 13005-13015 [PMID: 20881118]

编辑 郭鹏 电编 鲁亚静



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2013年版权归Baishideng所有

## • 消息 •

## 中国科技信息研究所发布《世界华人消化杂志》 影响因子 0.775

**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《世界华人消化杂志》总被引频次3871次, 影响因子0.775, 综合评价总分65.5分, 分别位居内科学类52种期刊的第5位、第7位、第5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65位、第238位、第138位; 其他指标: 即年指标0.081, 他引率0.82, 引用刊数526种, 扩散因子13.59, 权威因子1260.02, 被引半衰期4.3, 来源文献量642, 文献选出率0.93, 地区分布数29, 机构分布数302, 基金论文比0.45, 海外论文比0.01。

经过多项学术指标综合评定及同行专家评议推荐,《世界华人消化杂志》再度被收录为“中国科技核心期刊”(《世界华人消化杂志》编辑部)。



# nm23基因及其在食管癌预后监测中的研究进展

侯建章, 冯婧, 侯振江

## ■背景资料

食管癌是世界上最常见的10大恶性肿瘤之一, 其发生发展是多因素、多阶段的复杂过程, 涉及多基因的改变, 病死率较高. *nm23*基因具有抑制肿瘤淋巴转移的作用, 动态监测*nm23*及相关基因变化可预测食管癌有无淋巴结转移, 判断其预后.

侯建章, 侯振江, 沧州医学高等专科学校 河北省沧州市 061001

冯婧, 沧州市中心医院 河北省沧州市 061001

侯建章, 助教, 主要从事外科教学与临床研究.

作者贡献分布: 本综述由侯建章与冯婧完成; 侯振江审校.

通讯作者: 侯振江, 教授, 061001, 河北省沧州市迎宾南大道高教区, 沧州医学高等专科学校医学技术系.

houzhenjiang@sina.com

电话: 0317-5507809

收稿日期: 2013-08-11 修回日期: 2013-09-23

接受日期: 2013-09-30 在线出版日期: 2013-11-08

## Relationship between the *nm23* gene and prognosis of esophageal carcinoma

Jian-Zhang Hou, Jing Feng, Zhen-Jiang Hou

Jian-Zhang Hou, Zhen-Jiang Hou, Cangzhou Medical College, Cangzhou 061001, Hebei Province, China  
Jing Feng, Cangzhou Central Hospital, Cangzhou 061001, Hebei Province, China

Correspondence to: Zhen-Jiang Hou, Professor, Department of Medical Technology, Cangzhou Medical College, Yingbin South Road, Higher Education Town, Cangzhou 061001, Hebei Province, China. houzhenjiang@sina.com  
Received: 2013-08-11 Revised: 2013-09-23  
Accepted: 2013-09-30 Published online: 2013-11-08

## Abstract

The occurrence and development of esophageal cancer are the result of multiple gene interactions, and the *nm23* gene is involved in the regulation of tumor cell metastasis and can inhibit lymph node metastasis. The detection of the change in the *nm23* gene can help predict the presence of lymph node metastasis or not in esophageal carcinoma. Moreover, *nm23* is an important indicator for prognosis evaluation in esophageal carcinoma.

© 2013 Baishideng Publishing Group Co., Limited. All rights reserved.

Key Words: *nm23*; Esophageal carcinoma; Progress

Hou JZ, Feng J, Hou ZJ. Relationship between the *nm23* gene and prognosis of esophageal carcinoma. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2013; 21(31): 3356-3362 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/3356.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i31.3356>

## ■同行评议者

张力为, 副教授, 新疆医科大学第一附属医院胸外科; 张志坚, 教授, 福州总医院消化内科

## 摘要

食管癌的发生、发展是多基因相互作用的结果, *nm23*(nonmetastasis 23, *nm23*)基因参与肿瘤细胞转移的调节, 具有抑制肿瘤淋巴转移的作用, 检测*nm23*基因的变化, 可预测食管癌是否具有淋巴结转移, 也是监测其预后的重要指标.

© 2013年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: *nm23*基因; 食管癌; 预后监测

核心提示: 食管癌的发生、发展是多基因相互作用的结果, *nm23*基因参与肿瘤细胞转移的调节, 具有抑制肿瘤淋巴转移的作用, 检测*nm23*基因及其与血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor)、p53、Survivin和转化生长因子-β1(transforming growth factor-β)的变化, 可预测食管癌的TNM分期、淋巴结转移.

侯建章, 冯婧, 侯振江. *nm23*基因及其在食管癌预后监测中的研究进展. 世界华人消化杂志 2013; 21(31): 3356-3362 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/3356.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i31.3356>

## 0 引言

食管癌是发生在食管上皮组织的恶性肿瘤, 是最常见的10大恶性肿瘤之一, 在常见肿瘤中居第8位, 2008年是全球第5大癌症死亡原因<sup>[1]</sup>. 尽管食管癌外科诊疗的效果不断提高, 但患者的生存率并未明显改善, 多数患者经过食管切除术后仍死于肿瘤术后转移和复发<sup>[2]</sup>, 每年全世界约有34万人死于食管癌. 我国是食管癌的高发区, 其发病率约占全世界总人数的70%<sup>[3]</sup>, 居我国恶性肿瘤死亡的第4位, 排在胃癌、肝癌、肺癌之后, 严重威胁着人们的健康. 食管癌主要有两种类型, 食管鳞状细胞癌(esophageal squamous cell carcinoma, ESCC)和食管腺癌, 其中ESCC是食管癌的主要类型, 在世界范围患者中占95%. 食管癌的发生发展涉及多因素、多阶段、多基因变异积累及相互作用的复杂过程<sup>[4,5]</sup>,

从分子水平上涉及众多原癌基因、抑癌基因及蛋白质的改变。*nm23*抑癌基因对肿瘤的早期诊断、治疗、预防和预后监测等具有重要的意义, 本文就*nm23*基因及其在食管癌预后中的研究进展进行综述。

## 1 *nm23*基因的生物特性

*nm23*基因是1988年由Steeg等<sup>[6]</sup>首先从小鼠黑色素瘤K-1735细胞株中分离出来的能抑制肺癌转移的相关基因, 是目前最引人注目的肿瘤转移抑制基因。现已发现*nm23*家族有9个成员, 分别为*nm23-H1-9*, 根据发生系统和线性系列可分为2组<sup>[7]</sup>, 第1组包括*nm23-H1-4*基因, 其DNA序列有高度的同源性, 编码蛋白产物具有核苷二磷酸激酶(nucleoside diphosphate kinase, NDPK)活性; 第2组由*nm23-H5-9*基因组成, 序列保守性不如第一组严格, 有的还具有NDPK以外的独立功能结构域。目前研究最多的是*nm23-H1*和*nm23-H2*基因, 是肿瘤转移抑制功能的主要执行者, 其编码蛋白与NDPK的A、B亚基相对应, 与NDPK的同源性分别为89%和97%, 二者的同源性为88%。*nm23-H1*基因与癌细胞的侵袭转移最密切, *nm23-H2*可精密地调节细胞与细胞外基质的黏附和迁移<sup>[8]</sup>, *nm23-H3*与细胞分化相关联, *nm23-H4-9*分别与线粒体间能量传递、精子早期发生、抑制细胞生长、诱导多核细胞产生、微管NDPK系统调节、精子发生发育及微管连接活动有关。

*nm23*蛋白通过使微管蛋白上的GTP转化为GDP导致肿瘤细胞微管系统解聚, 影响细胞分裂过程中纺锤体的形成, 抑制肿瘤细胞的移动, 阻断G蛋白介导的信号传递, 抑制细胞生长, 达到调节肿瘤发生和转移的目的。Otsuki等<sup>[9]</sup>发现, *nm23*可通过影响微管微丝等细胞骨架的活动, 减少肿瘤细胞发生转移的机会。将*nm23* cDNA导入乳腺癌细胞, 发现乳腺癌的转移潜能显著下降, 证实*nm23*基因具有肿瘤转移抑制能力。*nm23*还通过与NDPK相似的途径, 在调节细胞信号的传递、细胞分化等过程中发挥作用<sup>[10]</sup>, 与肿瘤转移抑制、细胞分化、凋亡、增殖及DNA突变有关, 通过下调G蛋白偶联受体2水平抑制肿瘤转移。Cheng等<sup>[11]</sup>发现, *nm23-H1*可通过抑制蛋白水解酶-白明胶酶A的转录而阻碍细胞外基质及基膜的降解, 增加细胞间黏附性, 从而抑制肿瘤细胞的运动转移。Ma等<sup>[12]</sup>认为, *nm23-H1*凭借其化学能量, 逐步水解DNA3'末端单核苷酸

的3'-5'核酸外切酶活性, 后者在DNA修复中发挥重要作用, 这与*nm23-H1*的抗转移和致癌活动相关。Marino等<sup>[13]</sup>确定了肌动蛋白切割蛋白凝溶胶蛋白与*nm23-H1*结合, 并验证了他们之间的相互作用。发现肿瘤细胞的转移能力与凝溶胶蛋白的表达呈负相关, *nm23-H1*结合凝溶胶蛋白, 降低肌动蛋白解聚功能, 抑制细胞活力。目前研究<sup>[14]</sup>表明, *nm23-H7*可能与微管NDPK系统的调节有关, 从而影响微管的滑动。*nm23-H9*是一种融合蛋白, 与微管的连接活动密切相关。现已明确, *nm23*基因在胃癌、肝癌、胆囊癌和结直肠癌等肿瘤中的高表达能有效抑制肿瘤转移, 提高患者预后<sup>[15]</sup>。

## 2 *nm23*基因在食管癌中的表达及与预后的关系

多数恶性肿瘤中, *nm23*低水平表达者易发生转移。诸多研究<sup>[16-18]</sup>均显示, 多种恶性肿瘤中*nm23*蛋白表达量降低与肿瘤转移潜能的相关性。李秀娟等<sup>[19]</sup>报道, 食管癌组织中*nm23*的阳性率明显低于正常黏膜组织, 在高中分化食管癌组的阳性率(78.6%)明显高于低分化组(50.0%), 无淋巴结转移组的阳性率(82.9%)明显高于有淋巴结转移组(57.6%), 与食管癌的分化程度、淋巴结转移明显相关, 而与年龄、性别及浸润深度无关。提示*nm23*蛋白表达下降与食管癌的发生密切相关, 表达程度越低预后越差, 与Sirotkovic等<sup>[16,18]</sup>多数恶性肿瘤*nm23*蛋白表达降低与转移潜能有关的报道一致。刘华等<sup>[20]</sup>报道, *nm23*蛋白高表达与淋巴结转移有关, 无淋巴结转移者*nm23*蛋白表达率(83.6%)显著高于有淋巴结转移者(42.9%)。尽管*nm23*蛋白的低表达与ESCC的分化程度、浸润深度、病理分期无明显相关, 但*nm23*蛋白低表达在高、中、低分化ESCC的阳性率呈下降趋势, 证实*nm23*基因具有抑制肿瘤转移的作用, 与Szumilo等<sup>[21]</sup>研究结果一致。鲍正齐等<sup>[22]</sup>报道, 90例食管癌组织中*nm23*蛋白的阳性率(52.2%)显著低于正常食管黏膜组织(82.1%), 与淋巴结转移和临床分期呈负相关, 无淋巴结转移组*nm23*的阳性率显著高于有淋巴结转移组, 随临床分期的增加, *nm23*阳性率明显下降, IIa、IIb和III-IV期*nm23*阳性率分别为72.4%、47.5%和33.3%, 而与分化程度及浸润深度无关。周保平等<sup>[23]</sup>发现, I-II期、III-IV期食管癌中*nm23*的阳性率分别为60%、32.1%, 从I期-III期与食管癌的病理类型及组织学分级呈正相关, 无淋巴结转移组*nm23*蛋白的阳性率高于

## ■研究前沿

目前常采用检测*nm23*基因用于判断食管癌的预后, 应用询证医学, 寻找*p53*、*Survivin*等与*nm23*相关指标联合检测, 用于判断食管癌预后敏感性高、特异性强的指标势在必行。动态监测血清*nm23*蛋白判断食管癌预后的价值有待于进一步证实。

### ■相关报道

李秀娟等报道nm23蛋白低表达与食管癌的发生和淋巴结转移密切相关。VEGF和nm23表达呈负相关, nm23低表达而p53高表达者预后不良。Survivin阳性和nm23-H1阴性表达者淋巴结转移的危险性更大, nm23-H1和TGF- $\beta$ 1表达与食管癌的TNM分期、淋巴结转移呈正相关, 提示食管癌的发生发展涉及多因素、多阶段、多基因变异积累及相互作用的结果。

有淋巴结转移组, 即食管癌的TNM分期越晚, 癌组织中nm23蛋白表达越低, 与Wang等<sup>[24]</sup>研究结果一致。说明nm23基因在食管癌转移过程中发挥负性调节作用, 动态监测其表达, 可判断食管癌有无淋巴结转移及预后。

### 3 nm23-H1基因在食管癌中的表达及与预后的关系

nm23-H1被认为是一种转移抑制基因, 其抑制肿瘤转移机制为增强微丝、微管的聚合, 影响细胞的移动, 抑制肿瘤的侵袭和转移<sup>[25]</sup>。Liu等<sup>[26]</sup>认为nm23-H1基因与食管癌发生的性别、年龄并没有显著的相关性, nm23-H1基因表达下调, 与淋巴结转移相关, 但与侵袭性无关。有资料<sup>[27]</sup>表明, 食管癌组织中nm23-H1蛋白阳性率为54.1%, 与性别、年龄、肿瘤部位、大小、病理类型和浸润程度无关, 无淋巴结转移组nm23-H1的阳性率(61.5%)显著高于有淋巴结转移组(11.1%), 还与术后肿瘤转移、复发有关, nm23-H1阳性表达组术后生存期明显长于nm23-H1阴性表达组。食管癌伴肿瘤转移者nm23-H1蛋白的阳性率明显低于无转移者, 且高表达对食管癌转移有一定的抑制作用, 其低表达预示术后肿瘤转移和复发的可能性大, 生存期短, 预后差。魏华兵等<sup>[28]</sup>报道80例ESCC组织中nm23-H1的阳性率为70%, 与食管癌的淋巴转移、TNM分期呈负相关, nm23-H1的低表达与局部淋巴结转移及TNM分期呈正相关, 而与肿瘤分化程度、浸润深度、是否有脉管癌栓无明显相关, 这与刘立刚等和任宏等<sup>[29,30]</sup>报道nm23-H1阳性者预后明显好于阴性者, 低表达与淋巴结转移、分期呈正相关, 低表达者预后较差的结果一致。nm23-H1阳性表达者预后明显好于阴性表达者, 随访60-80 mo, nm23-H1阳性者的中位生存期37.0 mo  $\pm$  2.6 mo及5年生存率(21.2%)明显大于阴性者(24 mo, 4.2%), 单因素回归分析发现, nm23-H1阴性表达为食管癌的危险因素, 多因素回归分析显示, 肿瘤的浸润深度、脉管癌栓、nm23-H1蛋白表达是ESCC的独立预后因素。任宏等<sup>[31]</sup>报道, nm23-H1在ESCC组织、癌旁组织、正常组织的阳性率(分别为60.3%、80.0%、96.7%)有显著性差异, 与TNM分期、淋巴结转移相关, 但与患者的年龄、性别、浸润深度、肿瘤分化程度等均无明显关系; 淋巴结转移组nm23-H1阳性率(35.6%)显著低于无淋巴结转移组(93.9%), 提示食管癌组织nm23-H1蛋白低表达预示肿瘤的

转移, 与赵霖等报道, 食管癌组织中nm23-H1蛋白表达与淋巴结转移呈负相关的结果一致。研究显示, nm23-H1与分期、淋巴管血管侵犯、肿瘤复发有关, nm23-H1阳性者化疗后的生存期优于阴性者。犹东等<sup>[32]</sup>发现, nm23-H1与食管癌的浸润深度、TNM分期相关, 浸润越深, nm23-H1的阳性表达率越低, 且有淋巴结转移组的阳性表达率明显低于无淋巴结转移组, 与术后3年生存者nm23-H1的阳性表达率有显著性差异, 说明nm23-H1是评价食管癌淋巴结转移和预后的有价值指标。另有研究表明, nm23-H1与分期无关, 食管癌nm23-H1表达作为食管癌, 尤其是有淋巴结转移者预后的指标, 表达越低预后越差。以上均显示nm23-H1与预后生存期有关。因此, nm23-H1基因参与抑制肿瘤细胞转移的调节, 具有抑制肿瘤淋巴结转移的作用, 定期检测nm23-H1蛋白可预测食管癌淋巴结转移及预后。陈艳等<sup>[33]</sup>发现, nm23-H1低表达可促进食管癌细胞转移表型, 导致肿瘤浸润及淋巴结转移, 作为食管癌转移复发的参考指标, 且nm23-H1阳性者化疗的敏感性明显优于nm23-H1阴性者, 根据nm23-H1表达指导个体化治疗的针对性, 从而提高有效性。

### 4 nm23与其他基因在食管癌中的表达及与预后的关系

4.1 nm23与VEGF在食管癌中的表达及与预后的关系 肿瘤血管的形成往往是肿瘤侵袭和转移的基础, 血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)在促进血管内皮细胞增殖和增加血管通透性方面的作用恰是肿瘤新的血管生成所必需的。研究表明, VEGF高表达预示肿瘤的复发和转移<sup>[34]</sup>。VEGF是作用最强、特异性最高的促血管生长因子之一, 通过旁分泌能高效特异地作用于血管内皮细胞, 促进新生血管的形成, 其表达水平与肿瘤的侵袭性密切相关, 是许多恶性实体瘤的不良预后因子<sup>[35]</sup>。鲍正齐等<sup>[22]</sup>报道, 90例食管癌组织中VEGF的阳性率(83.3%)显著高于正常食管黏膜组织(21.4%), 而nm-23蛋白的阳性率(52.2%)显著低于正常食管黏膜组织(82.1%); VEGF和nm23的表达呈负相关, 与食管癌分化程度、浸润深度无关。VEGF在食管癌淋巴结转移组和分期为II b和III-IV期组高表达, 而无淋巴结转移组和临床II a期低表达; nm23的表达则与之相反, 两者在分化程度、浸润深度等相关指标中的表达无显著差异。



VEGF阳性伴nm23阴性表达者发生淋巴结转移的可能性大, VEGF和nm23的表达与食管癌的发生、发展、浸润、转移和预后密切相关, 可能在淋巴结转移中起拮抗作用, 联合检测可预测食管癌浸润转移并估计预后. Shimada等<sup>[36]</sup>发现, 放化疗无反应者血清VEGF水平明显高于有反应者, 且高血清VEGF组的3年生存率显著低于低血清VEGF组.

**4.2 nm23与Survivin在食管癌中的表达及与预后的关系** Survivin属凋亡家族成员, 又称生存素, 通常仅在胚胎和胸腺中有微弱表达, 但Survivin几乎在所有的人类癌组织中都有表达, 在肿瘤的发生发展、浸润和转移复发过程中起关键作用. Survivin的表达与肿瘤的发生、发展及预后密切相关, 是迄今发现最强的凋亡抑制因子<sup>[37]</sup>. 正常细胞脱离原组织时, 即启动凋亡过程, 不会形成远隔部位的增殖. 癌细胞自原发部位脱落, 经定居、分裂、增殖, 最终形成癌转移. 可能由于Survivin对癌细胞凋亡的抑制而继续分裂, 造成肿瘤邻近和远隔部位转移灶的形成. 钱志英等<sup>[38]</sup>认为, 外周血中Survivin mRNA表达强度与食管癌的发生、发展密切相关, 可作为判断食管癌发生、发展、转移等生物学行为的指标. 任宏等<sup>[31]</sup>报道, Survivin在ESCC组织、癌旁组织和正常组织的阳性率呈明显下降趋势, 而nm23-H1的阳性率呈明显上升趋势, 二者与肿瘤分化程度、TNM分期、淋巴结转移相关. Survivin的阳性率与淋巴结转移呈正相关, nm23-H1的阳性率与淋巴结转移呈负相关, Survivin和nm23-H1二者呈低度负相关. Survivin阳性和nm23-H1阴性表达者发生淋巴结转移的危险性更大, 提示Survivin蛋白的抑制凋亡作用和nm23蛋白的抑制转移作用在ESCC的发生、发展过程中发挥重要作用, 他们以不同的方式参与ESCC的发生和发展, 具有一定的协同作用, 共同促进肿瘤的进展和转移. 联合检测Survivin和nm23-H1表达是判断食管癌有无淋巴结转移和预后的重要指标.

**4.3 nm23与p53在食管癌中的表达及与预后的关系** p53基因为抑癌基因, 参与DNA损伤的修复, 其突变型具有促进正常细胞恶性转化的作用, 促进肿瘤的发生. 据报道约50%的食管癌有p53基因突变<sup>[39]</sup>. Shimada等<sup>[40]</sup>报道, 用血清p53抗体诊断ESCC特异性强、敏感性高. p53蛋白阳性表达不仅发生于食管癌变的早期阶段, 而且在食管癌发生、发展中起重要作用, 故p53检测

可作为诊断早期食管癌的一种分子生物学指标. 周保平等<sup>[23]</sup>报道, 食管癌患者nm23和p53的阳性率分别为46.6%、58.6%, 与性别、年龄及肿瘤大小无相关性, III-IV期有淋巴结转移组nm23的阳性率显著低于无淋巴结转移组; p53的表达与食管癌的分化程度有关, 而有无淋巴结转移的阳性率无显著性差异. I期-III期食管癌, p53蛋白阳性率越来越高, 阴性表达越来越低, 其过表达与食管癌的临床分期呈正相关, 恶性程度越高、浸润越深, p53蛋白表达越高, 预后越差, 提示p53异常表达在肿瘤细胞的增殖和发展中起重要作用. nm23蛋白低表达而p53蛋白高表达者预后不良. 同时检测p53和nm23基因对食管癌的临床分期、分化程度、预后评估具有一定价值.

**4.4 nm23与MMPs在食管癌中的表达及与预后的关系** 基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)对多种细胞外基质均有降解作用, MMP-7是MMPs家族中的重要成员之一, 在肿瘤的浸润和转移中起重要作用. 王亚莉等<sup>[41]</sup>报道, MMP-7在食管癌、癌旁不典型增生的表达率显著高于正常黏膜组织, 其阳性表达呈明显的异质性, 与组织分级、浸润深度及淋巴结转移有关. nm23-H1蛋白表达与ESCC的浸润深度及淋巴结转移密切相关, nm23-H1的低表达更具有侵袭力. nm23-H1与MMP-7在ESCC中呈负相关, 随ESCC分期的递增、浸润深度的增加, MMP-7的表达愈来愈强, 而nm23-H1的表达逐渐减弱. 联合检测nm23-H1、MMP-7可用于ESCC的早期发现, 并判断预后. Tanioka等和El-Kenamy等<sup>[42,43]</sup>报道, 食管癌组织中MMP-9表达明显高于正常组织, 并在食管癌的侵袭和转移过程中发挥重要作用, 对判断预后也有重要意义. 武彤彤等<sup>[44]</sup>发现, 食管癌组织中MMP-9的表达随肿瘤浸润深度的增加, 阳性表达增高. 苏乃伟等<sup>[45]</sup>报道, 食管癌组织MMP-9的阳性表达率显著高于正常食管黏膜组织, 与组织学分级、浸润程度、淋巴结转移、TNM分期有关. 随分化程度的降低、浸润深度的增加、淋巴结转移、TNM分期升高, MMP-9表达增高; 随淋巴结转移及TNM分期升高, nm23表达降低, 与食管癌的浸润、转移密切相关. MMP-9与nm23的表达呈负相关, 在食管癌细胞分化、转移和临床进展中具有相互诱导或信息传递的负调节作用, nm23低表达可促进MMP-9高表达, 联合检测有助于判断食管癌的生物行为和预后估计.

**4.5 nm23与TGF- $\beta$ 1在食管癌中的表达及**

#### ■创新盘点

nm23作为首先被发现的肿瘤转移抑制基因, 其作用具有组织特异性, 在肺癌、前列腺癌、膀胱癌、子宫内膜癌等的表达水平与肿瘤转移无关, 与肿瘤的分化、增生和进展有关. 而在食管癌、肝癌、卵巢癌等表达与肿瘤转移及预后不良呈负相关, 肿瘤转移与分化程度密切相关.

## ■应用要点

*nm23*基因表达与食管癌的淋巴结转移和预后密切相关,联合检测其他基因对监测食管癌的预后价值更大。如果进一步证实*nm23*基因在组织标本和血清中的表达具有一致性,动态监测血清*nm23*蛋白含量将为食管癌预后判断开辟新途径。

与预后的关系 有研究表明,转化生长因子- $\beta$ 1(transforming growth factor- $\beta$ , TGF- $\beta$ 1)基因具有细胞转化、增殖、分化和促凋亡作用,参与多种肿瘤的发生和发展过程,其异常表达与肿瘤的发生发展、转移及预后有关。张明伟等<sup>[46]</sup>报道, TGF- $\beta$ 1表达水平与食管癌的TNM分期、淋巴结转移、细胞的分化程度及转移密切相关。*nm23*-H1在癌旁食管黏膜及正常食管黏膜均有表达,并明显高于食管癌组织,其表达水平与食管癌的淋巴结转移、癌细胞的分化程度及淋巴转移明显相关。李红等<sup>[47]</sup>报道, *nm23*-H1和TGF- $\beta$ 1表达水平与食管癌的TNM分期、淋巴结转移呈正相关,与肿瘤分化程度呈负相关,提示二者在食管癌的发生、发展和转移过程中起重要的调控作用,表达水平同时降低,预示食管癌的转移和预后不良。联合检测有助于食管癌术后TNM分期、转移的判断,是监测食管癌预后的有用指标。

4.6 *nm23*与Ki-67在食管癌中的表达及与预后的关系 细胞增殖相关抗原(Ki-67)是反映细胞增殖活性的理想指标,其表达水平能全面、可靠地反映细胞的增殖水平<sup>[48]</sup>,与恶性肿瘤的发生、转移、预后关系密切。刘华等<sup>[20]</sup>报道, ESCC组织中Ki-67阳性率(56.0%)显著低于*nm23*阳性率(78.3%),其表达水平与食管癌淋巴结转移及病理分期有关,淋巴结转移组的阳性率(75.7%)显著高于无淋巴结转移组(24.3%), III、IV期食管癌组织中高表达者明显高于低表达者。食管癌组织中Ki-67蛋白低表达与*nm23*高表达明显相关,与刘剑等<sup>[49]</sup>报道结果一致,认为Ki-67蛋白低表达与*nm23*高表达者淋巴结转移少、分化程度高、浸润深度浅、TNM分期早;而在Ki-67蛋白高表达与*nm23*低表达者中的结论相反,与ESCC浸润转移过程关系密切,联合检测Ki-67和*nm23*蛋白表达有助于判断食管癌的预后。

4.7 *nm23*与P-gp在食管癌中的表达及与预后的关系 药耐基因糖蛋白(p-glycoprotein, P-gp)是一种跨膜蛋白,能将细胞内疏水亲脂性药物主动转运到细胞外,使进入细胞内的药物浓度降低,从而使肿瘤细胞产生耐药性,降低化疗效果。孙瑞清等<sup>[50]</sup>研究P-gp、*nm23*在ESCC中的表达及其对预后的影响,发现食管癌组织P-gp表达与肿瘤大小、分化程度无关,而与肿瘤浸润深度、淋巴结转移及生存期有关,肿瘤耐药性越强,浸润越深,越易转移,预后越差;*nm23*表达与肿瘤的大小、分化程度、浸润深度无关,而与淋巴

结转移及生存期密切相关,且*nm23*阴性表达较阳性表达者更易发生转移。P-gp与*nm23*在ESCC中的表达无明显相关性,表明肿瘤有无耐药不影响肿瘤*nm23*蛋白的表达,与杨书云等<sup>[51]</sup>报道结果相符,说明二者通过各自相应的途径发挥作用。因此,联合检测P-gp、*nm23*表达对判断ESCC预后和选择治疗方案有一定指导意义。

4.8 *nm23*与CerbB-2在食管癌中的表达及与预后的关系 *CerbB-2*是目前研究较多的癌基因之一,正常情况下处于非激活状态,当受到体内、外某些因素作用时被激活,其结构改变、扩增或过表达促进细胞有丝分裂、DNA合成增加,加快细胞增殖,导致细胞生长异常,从而转化为肿瘤细胞。研究表明<sup>[52]</sup>, *CerbB-2*在消化系肿瘤中明显表达,其变化与肿瘤的发生、发展,淋巴结转移和预后密切相关。王丰梅等<sup>[53]</sup>报道, *CerbB-2*作为食管癌一个独立的预后指标,无论有无淋巴结转移, *CerbB-2*高表达预后均差。10年以上生存组*nm23*-H1阳性表达率明显高于2年内死亡组,而淋巴结转移组的阳性表达率显著低于淋巴结未转移组,其表达水平与组织学分级无关。*nm23*-H1高表达或*CerbB-2*低表达者淋巴转移率低,术后生存率高,预后较好。*nm23*-H1与*CerbB-2*无相关性,说明二者在食管癌的发生发展中发挥各自的作用,无协同作用。

## 5 结论

总之, *nm23*基因表达与食管癌的淋巴结转移和预后密切相关,联合检测VEGF、Ki-67、Survivin、p53对判断食管癌的预后价值更大,通过循证检验医学的方法,寻找*nm23*等2-3项敏感性高、特异性强的指标,用于食管癌的预后监测势在必行。王光锋等<sup>[54]</sup>报道,血清*nm23*-H1含量与胃癌组织中的表达呈正相关,动态监测血清*nm23*-H1蛋白含量有望成为监测食管癌预后的有效指标,但也有*nm23*-H1基因在组织标本和血清中表达不完全一致的报道<sup>[55]</sup>。因此,检测血清*nm23*蛋白含量用于食管癌的预后监测有待于进一步证实。

## 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 薛瑞, 刘迪填. 食管癌外周血微转移的研究进展. 医学综述 2009; 15: 1636-1639
- 3 王皓, 钟理, 王建飞, 张小刚. 肿瘤标志物在食管鳞

- 癌中的研究与应用. 世界华人消化杂志 2009; 17: 1842-1848
- 4 Hu N, Wang C, Su H, Li WJ, Emmert-Buck MR, Li G, Roth MJ, Tang ZZ, Lu N, Giffen C, Albert PS, Taylor PR, Goldstein AM. High frequency of CDKN2A alterations in esophageal squamous cell carcinoma from a high-risk Chinese population. *Genes Chromosomes Cancer* 2004; 39: 205-216 [PMID: 14732922 DOI: 10.1002/gcc.10315]
  - 5 Shen ZY, Xu LY, Li EM, Cai WJ, Shen J, Chen MH, Cen S, Tsao SW, Zeng Y. The multistage process of carcinogenesis in human esophageal epithelial cells induced by human papillomavirus. *Oncol Rep* 2004; 11: 647-654 [PMID: 14767516]
  - 6 苏乃伟, 冯旭, 草家锦. VEGF及nm 23在广西地区食管癌中的表达及其相关性研究. 中国临床新医学 2011; 4: 916-919
  - 7 Sadek CM, Jiménez A, Damdimopoulos AE, Kieselbach T, Nord M, Gustafsson JA, Spyrou G, Davis EC, Oko R, van der Hoorn FA, Miranda-Vizuete A. Characterization of human thioredoxin-like 2. A novel microtubule-binding thioredoxin expressed predominantly in the cilia of lung airway epithelium and spermatid manchette and axoneme. *J Biol Chem* 2003; 278: 13133-13142 [PMID: 12569107 DOI: 10.1074/jbc.M300369200]
  - 8 Fournier HN, Dupé-Manet S, Bouvard D, Lacombe ML, Marie C, Block MR, Albiges-Rizo C. Integrin cytoplasmic domain-associated protein 1alpha (ICAP-1alpha) interacts directly with the metastasis suppressor nm23-H2, and both proteins are targeted to newly formed cell adhesion sites upon integrin engagement. *J Biol Chem* 2002; 277: 20895-20902 [PMID: 11919189 DOI: 10.1074/jbc.M200200200]
  - 9 Otsuki Y, Tanaka M, Yoshii S, Kawazoe N, Nakaya K, Sugimura H. Tumor metastasis suppressor nm23H1 regulates Rac1 GTPase by interaction with Tiam1. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001; 98: 4385-4390 [PMID: 11274357 DOI: 10.1073/pnas.071411598]
  - 10 Buxton IL, Yokdang N. Extracellular NM23 Signaling in Breast Cancer: Incommodus Verum. *Cancers (Basel)* 2011; 3: 2844-2857 [PMID: 22091350 DOI: 10.3390/cancers3032844]
  - 11 Cheng S, Alfonso-Jaume MA, Mertens PR, Lovett DH. Tumour metastasis suppressor, nm23-beta, inhibits gelatinase A transcription by interference with transactivator Y-box protein-1 (YB-1). *Biochem J* 2002; 366: 807-816 [PMID: 12010125]
  - 12 Ma D, McCorkle JR, Kaetzel DM. The metastasis suppressor NM23-H1 possesses 3'-5' exonuclease activity. *J Biol Chem* 2004; 279: 18073-18084 [PMID: 14960567 DOI: 10.1074/jbc.M400185200]
  - 13 Marino N, Marshall JC, Collins JW, Zhou M, Qian Y, Veenstra T, Steeg PS. Nm23-h1 binds to gelsolin and inactivates its actin-severing capacity to promote tumor cell motility and metastasis. *Cancer Res* 2013; 73: 5949-5962 [PMID: 23940300]
  - 14 Patel-King RS, Benashski SE, King SM. A bipartite Ca<sup>2+</sup>-regulated nucleoside-diphosphate kinase system within the Chlamydomonas flagellum. The regulatory subunit p72. *J Biol Chem* 2002; 277: 34271-34279 [PMID: 12095989 DOI: 10.1074/jbc.M204137200]
  - 15 Yang YQ, Wu L, Chen JX, Sun JZ, Li M, Li DM, Lu HY, Su ZH, Lin XQ, Li JC. Relationship between nm23H1 genetic instability and clinical pathological characteristics in Chinese digestive system cancer patients. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 5549-5556; discussion 5555 [PMID: 18810774 DOI: 10.3748/wjg.14.5549]
  - 16 Sirotkovic-Skerlev M, Krizanac S, Kapitanovic S, Husnjak K, Unusic J, Pavelic K. Expression of c-myc, erbB-2, p53 and nm23-H1 gene product in benign and malignant breast lesions: coexpression and correlation with clinicopathologic parameters. *Exp Mol Pathol* 2005; 79: 42-50 [PMID: 16005711 DOI: 10.1016/j.yexmp.2005.02.004]
  - 17 Ohba K, Miyata Y, Koga S, Kanda S, Kanetake H. Expression of nm23-H1 gene product in sarcomatous cancer cells of renal cell carcinoma: correlation with tumor stage and expression of matrix metalloproteinase-2, matrix metalloproteinase-9, sialyl Lewis X, and c-erbB-2. *Urology* 2005; 65: 1029-1034 [PMID: 15882758 DOI: 10.1016/j.urol.2004.12.032]
  - 18 Seifert M, Welter C, Mehraein Y, Seitz G. Expression of the nm23 homologues nm23-H4, nm23-H6, and nm23-H7 in human gastric and colon cancer. *J Pathol* 2005; 205: 623-632 [PMID: 15726650 DOI: 10.1002/path.1724]
  - 19 李秀娟, 刘军超, 张林西, 金春亭, 范婕, 李玉珍, 李海军. 食管鳞癌组织中nm23的表达及临床意义. 河北北方学院学报(自然科学版) 2012; 28: 72-74
  - 20 刘华, 朱亚宁, 陈小飞. 食管鳞癌组织中Ki-67和nm23的表达及其临床意义. 现代医学 2012; 40: 286-290
  - 21 Szumilo J, Skomra D, Chibowski D, Dabrowski A, Wallner G, Maciejewski R. Immunoexpression of nm23 in advanced esophageal squamous cell carcinoma. *Folia Histochem Cytobiol* 2002; 40: 377-380 [PMID: 12502190]
  - 22 鲍正齐, 陶仪声, 马莉. 食管鳞状细胞癌中VEGF和nm23表达和临床意义. 科技导报 2010; 28: 98
  - 23 周保平, 李维春, 周彩云. 食管癌中p53过表达、nm23低表达及其与预后的关系. 安徽卫生职业技术学院学报 2013; 12: 83-84
  - 24 Wang LS, Chow KC, Lien YC, Kuo KT, Li WY. Prognostic significance of nm23-H1 expression in esophageal squamous cell carcinoma. *Eur J Cardiothorac Surg* 2004; 26: 419-424 [PMID: 15296908 DOI: 10.1016/j.ejcts.2004.03.045]
  - 25 Du J, Hannon GJ. The centrosomal kinase Aurora-A/STK15 interacts with a putative tumor suppressor NM23-H1. *Nucleic Acids Res* 2002; 30: 5465-5475 [PMID: 12490715 DOI: 10.1093/nar/gkf678]
  - 26 Liu WK, Fu Q, Li YM, Jiang XY, Zhang MP, Zhang ZX. The relationship between cyclooxygenase-2, CD44v6, and nm23H1 in esophageal squamous cell carcinoma. *Onkologie* 2009; 32: 574-578 [PMID: 19816074 DOI: 10.1159/000232346]
  - 27 史宏伟, 侯振江. nm23基因在消化道肿瘤研究中的应用. 中国民族民间医药 2010; 12: 24-25
  - 28 魏华兵, 曹子昂, 刘强, 潘文标, 傅于捷, 钱晓哲. 食管鳞癌组织中nm23-H1的表达及临床意义. 现代医学 2010; 38: 501-504
  - 29 刘立刚, 潘铁成, 魏翔, 李军, 潘友民. 食管鳞状细胞癌中nm 23-H1和p53蛋白表达及其相互关系. 现代肿瘤医学 2007; 15: 1111-1115
  - 30 任宏, 李刚, 杜宁, 张靖, 沈亮. 食管鳞癌中bc-12与nm 23-H 1基因表达情况与纵隔淋巴结转移的相关研究. 现代肿瘤医学 2008; 16: 1503-1505
  - 31 任宏, 姚佳, 杜宁, 赵磊, 赵阳, 熊健. 食管鳞癌中Survivin和nm23-H1表达及其联合检测的临床意义. 现代肿瘤医学 2009; 17: 1255-1259

## 同行评价

本文为nm23基因在食管癌预后监测中的研究进展, 是关于食管癌基因诊断较新的综述, 立题较新颖, 文中大多描述国内部分学者研究现状, 写作思路清晰, 条理清楚, 文字表达流畅. 评价、观点分析及展望也较客观, 是一篇较好的综述.



- 32 犹东, 高平. 食管癌中p53与nm23-H1基因表达的临床意义. 宁夏医学杂志 2007; 29: 869-871
- 33 陈艳, 王洪江, 李卉, 庞作良, 李秀梅, 姜孝芳, 冉继华, 谌宏鸣, 李惠武. MTA1和nm23-H1与哈萨克族食管癌生物学行为的关系. 新疆医科大学学报 2010; 33: 746-749
- 34 Kleespies A, Guba M, Jauch KW, Bruns CJ. Vascular endothelial growth factor in esophageal cancer. *J Surg Oncol* 2004; 87: 95-104 [PMID: 15282704 DOI: 10.1002/jso.20070]
- 35 Tanimoto S, Fukumori T, El-Moula G, Shiirevnyamba A, Kinouchi S, Koizumi T, Nakanishi R, Yamamoto Y, Taue R, Yamaguchi K, Nakatsuji H, Kishimoto T, Izaki H, Oka N, Takahashi M, Kanayama HO. Prognostic significance of serum hepatocyte growth factor in clear cell renal cell carcinoma: comparison with serum vascular endothelial growth factor. *J Med Invest* 2008; 55: 106-111 [PMID: 18319552 DOI: 10.2152/jmi.55.106]
- 36 Shimada H, Takeda A, Nabeya Y, Okazumi SI, Matsubara H, Funami Y, Hayashi H, Gunji Y, Kobayashi S, Suzuki T, Ochiai T. Clinical significance of serum vascular endothelial growth factor in esophageal squamous cell carcinoma. *Cancer* 2001; 92: 663-669 [PMID: 11505413 DOI: 10.1002/1097-0142(20010801)92: 3<663: : AID-CNCR1368>3.0.CO; 2-L]
- 37 Nemoto T, Kitagawa M, Hasegawa M, Ikeda S, Akashi T, Takizawa T, Hirokawa K, Koike M. Expression of IAP family proteins in esophageal cancer. *Exp Mol Pathol* 2004; 76: 253-259 [PMID: 15126108]
- 38 钱志英, 何流, 何晓松, 冯继峰, 唐金海, 潘良熹, 张成阳. 荧光定量PCR法检测食管癌外周血Survivin mRNA的临床意义. 实用临床医药杂志 2006; 10: 56-58
- 39 臧真真, 刘泓基. 食管癌与相关抑癌基因. 医学综述 2009; 15: 3427-3429
- 40 Shimada H, Takeda A, Arima M, Okazumi S, Matsubara H, Nabeya Y, Funami Y, Hayashi H, Gunji Y, Suzuki T, Kobayashi S, Ochiai T. Serum p53 antibody is a useful tumor marker in superficial esophageal squamous cell carcinoma. *Cancer* 2000; 89: 1677-1683 [PMID: 11042560 DOI: 10.1002/1097-0142(20001015)89: 8<1677: : AID-CNCR5>3.0.CO; 2-9]
- 41 王亚莉, 王建刚, 刘琳. 食管鳞癌nm23-H1及基质金属蛋白酶-7蛋白表达的临床病理意义. 新乡医学院学报 2008; 25: 23-26
- 42 Tanioka Y, Yoshida T, Yagawa T, Saiki Y, Takeo S, Harada T, Okazawa T, Yanai H, Okita K. Matrix metalloproteinase-7 and matrix metalloproteinase-9 are associated with unfavourable prognosis in superficial oesophageal cancer. *Br J Cancer* 2003; 89: 2116-2121 [PMID: 14647147 DOI: 10.1038/sj.bjc.6601372]
- 43 El-Kenawy Ael-M, Lotfy M, El-Kott A, El-Shahat M. Significance of matrix metalloproteinase 9 and CD34 expressions in esophageal carcinoma: correlation with DNA content. *J Clin Gastroenterol* 2005; 39: 791-794 [PMID: 16145342 DOI: 10.1097/01.mcg.0000177244.59591.c3]
- 44 武彤彤, 杨清绪, 朱淑玲. 食管鳞状细胞癌组织MMP-9与TIMP-1表达. 当代医学 2009; 15: 27-28
- 45 苏乃伟, 冯旭, 覃家锦. MMP-9、nm23在广西食管癌患者中的表达及其相关性研究. 广西医学 2012; 34: 4-7
- 46 张明伟, 王芳, 张雷, 尚宪荣. 基因nm23-H1和TGFB1在人体食管癌中的表达及其临床病理关系的意义. 临床和实验医学杂志 2008; 7: 43-44
- 47 李红, 朱国卿, 王怀清. 食管癌组织中nm23-H1、TGF-B1的表达及意义. 山东医药 2008; 48: 104-105
- 48 Szachnowicz S, Ceconello I, Iriya K, Marson AG, Takeda FR, Gama-Rodrigues JJ. Origin of adenocarcinoma in Barrett's esophagus: p53 and Ki67 expression and histopathologic background. *Clinics (Sao Paulo)* 2005; 60: 103-112 [PMID: 15880245 DOI: 10.1590/S1807-59322005000200005]
- 49 刘剑, 斯诚, 李群. Ki-67与nm23在直肠癌中的表达及相关性预后关系研究. 浙江预防医学 2005; 17: 96-101
- 50 孙瑞清, 吴建农, 陈淼. 食管鳞癌组织中P-gp和nm23表达的意义及其对预后的影响. 江苏大学学报(医学版) 2006; 16: 406-408
- 51 杨书云, 于兰, 何松. 乳腺癌组织中耐药和转移相关基因联合表达的临床病理分析. 南通医学院学报 2004; 24: 406-408
- 52 侯振江, 侯建章. CerbB-2基因在消化道肿瘤研究中的进展. 国际检验医学杂志 2013; 34: 1116-1119
- 53 王丰梅, 郭新建, 韩静琦, 冶俊玲, 赵文辉. nm23-H1、cerbB-2在食管癌的表达及其与预后的关系. 青海医学院学报 2007; 28: 111-113
- 54 王光锋, 孙伟, 尹相丛, 陈登攀. nm23-H1在血清、胃癌组织中表达与胃癌临床TNM分期的关系. 中国中医药现代远程教育 2009; 7: 11-12
- 55 郭建海, 杨仁杰. 血清nm23-H1水平对肝细胞肝癌TACE治疗预后的影响. 介入放射学杂志 2010; 19: 463-466

编辑 郭鹏 电编 鲁亚静



# 癌蛋白CagA、ERK信号通路与胃癌关系的研究进展

邢军明, 黄志刚

邢军明, 黄志刚, 广东医学院公共卫生学院流行病学与卫生统计学教研室 广东省东莞市 523808  
邢军明, 在读硕士研究生, 主要从事肿瘤分子流行病学研究.  
广东省自然科学基金资助项目, No. 10452402301005604  
作者贡献分布: 本文综述由邢军明完成; 黄志刚审核.  
通讯作者: 黄志刚, 副教授, 523808, 广东省东莞市松山湖科技园新城大道1号, 广东医学院公共卫生学院流行病学与卫生统计学教研室. hzg71@126.com  
电话: 0769-22896574  
收稿日期: 2013-08-06 修回日期: 2013-09-24  
接受日期: 2013-09-30 在线出版日期: 2013-11-08

## Association between CagA/ERK signaling pathway and gastric cancer

Jun-Ming Xing, Zhi-Gang Huang

Jun-Ming Xing, Zhi-Gang Huang, Department of Epidemiology and Medical Statistics, School of Public Health, Guangdong Medical College, Dongguan 523808, Guangdong Province, China  
Supported by: the Natural Science Foundation of Guangdong Province, No. 10452402301005604  
Correspondence to: Zhi-Gang Huang, Associate Professor, Department of Epidemiology and Medical Statistics, School of Public Health, Guangdong Medical College, 1 Xincheng Avenue, Science and Technology Town of Songshan Lake, Dongguan 523808, Guangdong Province, China. hzg71@126.com  
Received: 2013-08-06 Revised: 2013-09-24  
Accepted: 2013-09-30 Published online: 2013-11-08

## Abstract

Cytotoxin-associated gene A (CagA) of *Helicobacter pylori* is the first identified bacterial oncoprotein that plays a critical role in gastric carcinogenesis. Upon delivery into gastric epithelial cells via type IV secretion, CagA can interfere with a number of host signaling pathways. Extracellular signal-regulated kinase (ERK) signaling pathway is a hub in cellular signal transduction, through which CagA elicits a series of cellular events including cell proliferation, apoptosis, scatter and metastasis, all of which are associated with gastric carcinogenesis. Here we perform a review of the association between CagA/ERK signaling pathway and gastric cancer.

© 2013 Baishideng Publishing Group Co., Limited. All rights reserved.

Key Words: *Helicobacter pylori*; CagA; ERK; Gastric cancer

Xing JM, Huang ZG. Association between CagA/ERK signaling pathway and gastric cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2013; 21(31): 3363-3368 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/3363.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i31.3363>

## 摘要

细胞毒素相关基因A蛋白(cytotoxin-associated gene A, CagA)是幽门螺杆菌重要毒力因子之一, 亦被称为细菌癌蛋白, 可通过IV型分泌系统易位进入胃上皮细胞, 干扰多条信号转导通路. 细胞外信号调节激酶(extracellular signal-regulated kinase, ERK)通路在细胞信号传导中处于枢纽地位, 癌蛋白CagA可通过激活ERK信号通路对细胞的增殖、凋亡、分散和转移等生物学行为产生影响, 与胃癌的发生、发展有关. 本文对CagA、ERK信号通路与胃癌的研究进展做一综述.

© 2013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; 细胞毒素相关基因A蛋白; 细胞外信号调节激酶; 胃癌

**核心提示:** 癌蛋白细胞毒素相关基因A蛋白(cytotoxin-associated gene A, CagA)通过激活细胞外信号调节激酶(extracellular signal-regulated kinase, ERK)信号通路导致宿主细胞发生恶性转化, 在胃癌的发生、发展过程中可能发挥重要作用. 研究CagA、ERK信号通路与胃癌的关系, 将为揭示CagA蛋白的致癌机制提供新的研究证据, 并有望为幽门螺杆菌诱发胃癌的分子机制研究提供新思路和新靶点.

邢军明, 黄志刚. 癌蛋白CagA、ERK信号通路与胃癌关系的研究进展. 世界华人消化杂志 2013; 21(31): 3363-3368 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/3363.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i31.3363>

## 0 引言

胃癌是临床上常见的恶性肿瘤之一, 在全球肿

## ■背景资料

胃癌在全球肿瘤死因谱中稳居第二位, 目前虽已明确幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染是导致胃癌的重要危险因素, 但其诱发胃癌的分子机制尚不清楚. 细胞毒素相关基因A蛋白(cytotoxin-associated gene A, CagA)是 *H. pylori* 感染导致宿主产生炎症反应的重要效应蛋白, CagA在宿主细胞内可干扰多条信号途径, 而细胞外信号调节激酶(extracellular signal-regulated kinase, ERK)通路在细胞信号传导中处于枢纽地位. CagA蛋白可通过激活ERK信号通路对细胞的增殖、凋亡、分散和转移等生物学行为产生影响. 研究CagA蛋白、ERK信号通路与胃癌的关系, 对于揭示 *H. pylori* 相关胃癌的分子机制具有重要意义.

## ■同行评议者

刘海林, 主任医师, 上海交通大学医学院附属第九人民医院消化科

## ■ 研发前沿

ERK信号通路是涉及*H. pylori*癌蛋白CagA致病机制的关键信号通路之一, ERK通路的异常激活在胃癌细胞的恶化转化过程中发挥重要作用。进一步揭示CagA蛋白激活ERK信号通路后的下游分子事件以及ERK通路与其他信号通路的相互作用关系将为CagA蛋白的致癌机制研究提供新的研究证据, 并有望为*H. pylori*诱发胃癌的分子机制研究提供新思路 and 新的靶点。

瘤死因谱中稳居第2位。尽管早已明确, 幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)是人类胃癌的I类(即肯定的)致癌原, 但迄今为止, *H. pylori*诱发胃癌的分子机制尚未阐明<sup>[1-3]</sup>。细胞毒素相关基因A蛋白(cytotoxin-associated gene A, CagA)是*H. pylori*感染导致宿主产生炎症反应及癌变的重要效应蛋白, 亦被称为细菌癌蛋白。CagA蛋白在宿主细胞内通过干扰多条信号途径, 对细胞的增殖、凋亡、分化等功能产生影响, 其中细胞外信号调节激酶(extracellular signal-regulated kinase, ERK)通路是涉及CagA蛋白致病机制的关键信号通路之一<sup>[4-6]</sup>。本文对于*H. pylori*癌蛋白CagA、ERK信号通路与胃癌的研究进展做一综述。

## 1 *H. pylori*与癌蛋白CagA

*H. pylori*是一种可长期定植于人类胃黏膜的革兰氏阴性螺旋形微需氧菌, 在全世界范围内感染率超过50%。来自世界各地的流行病学研究证实, 幽门螺杆菌感染是诱发胃癌的重要危险因素<sup>[7-9]</sup>。CagA蛋白是*H. pylori*最重要的毒力因子之一, 通常根据CagA蛋白表达与否将*H. pylori*分为两型: I型为高毒力株, 含*cagA*基因, 表达CagA和VacA蛋白, 具有空泡毒素活性; II型为低毒力株, 不含*cagA*基因, 不表达CagA和VacA蛋白, 无空泡毒素活性<sup>[10]</sup>。研究显示, 感染高毒力株患者较之感染低毒力株者, 发生萎缩性胃炎和胃腺癌的危险性明显升高, 提示CagA可能与*H. pylori*相关胃癌的发生有关<sup>[11-14]</sup>。

1993年Tunmmuru等<sup>[15]</sup>首次用酶切*H. pylori*全基因组的方法克隆到了*cagA*基因, 其开放阅读框为4821 bp, 编码1181个氨基酸, 并发现所有15株产VacA菌株均含有该基因, 命名为细胞毒素相关基因A, 相应蛋白则命名为CagA。cagA基因位于cag致病岛(cag pathogenity island, cagPAI)一侧末端, cagPAI长约40 kb, 定位于谷氨酸消旋酶基因内部, 其G+C含量(35%)与基因组中的其他部分(39%)不同, 提示该基因群可能是在进化过程中由其他生物体通过水平转移而来<sup>[16,17]</sup>。cagPAI内含有编码cagA和IV型分泌系统等31个基因。IV型分泌系统充当分子注射器样作用, 可以将CagA蛋白“注入”宿主细胞, CagA是第一个通过此方式进入真核细胞发挥作用的细菌蛋白<sup>[18,19]</sup>。

CagA蛋白易位进入宿主细胞后, 定位于宿主细胞质膜的内表面, 并在此经Src家族蛋白激

酶(Src family kinases, SFKs)作用发生酪氨酸磷酸化, 磷酸化位点位于CagA分子C端谷氨酸-脯氨酸-异亮氨酸-酪氨酸-丙氨酸(EPIYA)重复序列中的酪氨酸残基<sup>[20,21]</sup>。一般根据EPIYA重复序列可将CagA分为东亚型(含EPIYA-A、EPIYA-B和EPIYA-D重复基序, 简称A-B-D型)和西方型(含EPIYA-A、EPIYA-B和1个或多个EPIYA-C重复基序, 简称A-B-C型)<sup>[22]</sup>。CagA的东亚型与西方型相比具有较强的诱导细胞发生蜂鸟样改变的能力。感染含东亚型CagA的*H. pylori*患者其胃黏膜炎症程度及胃炎、萎缩性胃炎的严重程度均高于感染含西方型CagA的*H. pylori*患者, 提示感染含东亚型CagA的*H. pylori*菌株致胃癌的危险性更高<sup>[23-25]</sup>。

## 2 CagA与ERK通路

2.1 ERK通路 ERK是80年代末期发现的一类丝氨酸/苏氨酸激酶, 是传递丝裂原信号的信号蛋白。经典的ERK通路的信号传递过程包括: 细胞外信号→细胞受体→细胞内酪氨酸激酶→Ras蛋白→Raf蛋白→细胞外信号调节激酶激酶(extracellular-signal regulated kinase kinase, MEKK)→MEK→ERK1/2→转录因子→相关基因表达→细胞增生、转化<sup>[26-28]</sup>。其中Ras蛋白是一种类似鼠肉瘤病毒的细胞癌蛋白, 具有活化态的GTP结合构象与失活态的GDP结合构象。两种构象可以相互转变, 在信号转导过程中发挥开关作用。Ras蛋白激活将Raf蛋白从胞浆转移到胞膜, 在胞膜上Raf蛋白被激活<sup>[29,30]</sup>。Raf蛋白是丝裂原活化蛋白激酶的一种激酶, Raf蛋白被激活后, 其C端催化区能与MEK结合, 并使其催化区第Ⅷ亚区中两个丝氨酸磷酸化, 从而使MEK激活。MEK丝裂原介导的细胞外激酶属于少有的双重特异性激酶, 使酪氨酸和苏氨酸两个调节位点磷酸化而激活ERK<sup>[31,32]</sup>。激活的ERK1/2转移到胞核, 通过磷酸化转录因子、细胞骨架相关蛋白、酶等多种底物来调节相关基因表达, 进而参与细胞生长、发育、分裂、迁移及凋亡等多种生理过程<sup>[33-36]</sup>。

2.2 CagA激活ERK通路 CagA可通过依赖和不依赖于酪氨酸磷酸化的方式激活ERK通路: 首先, 酪氨酸磷酸化的CagA可激活含SH-2结构域的酪氨酸磷酸酶(tyrosine phosphatase, SHP-2), SHP-2由3个部分组成: N端区域有两个串联重复的SH-2结构域(N-SH2和C-SH2); 一个单一的催化蛋白酪氨酸磷酸酶(protein tyrosine phosphatase,



PTP)结构域和碳端部分<sup>[37-39]</sup>. SH-2结构域在蛋白质组成中专一地同含有磷酸化酪氨酸的肽类相互作用. 由SHP-2的SH-2结构域识别的肽类同源序列, 能很好地与CagA的EPIYA基序的侧翼序列吻合. SHP-2是细胞多条信息传递和细胞骨架重构中的重要蛋白, 可通过一系列被激活的受体酪氨酸激酶, 调控细胞内的信号转导事件<sup>[40-42]</sup>. 磷酸化的CagA特异性结合SHP-2的SH-2结构域使SHP-2活化, 致使Ras/Raf/MEK/ERK通路依次激活, 导致细胞骨架重排和细胞拉伸即“蜂鸟样表型”, 这是CagA蛋白导致细胞表型发生改变的主要机制之一<sup>[43,44]</sup>.

其次, CagA在体内、体外均可直接与生长因子受体结合蛋白-2(growth factor receptor-bound protein 2, GRB-2)相互作用, 发挥生长因子样作用, 激活RAS/MEK/ERK信号通路, 导致细胞增殖和胞间解离, 而这一作用与CagA酪氨酸磷酸化无关<sup>[45]</sup>. 另外, CagA还可经由RAS/RAF/MEK/ERK信号通路可直接激活核因子- $\kappa$ B(nuclear factor  $\kappa$ B, NF- $\kappa$ B), 诱导慢性炎症相关因子白介素-8(interleukin-8, IL-8)的释放, 同样该作用也与CagA酪氨酸磷酸化无关<sup>[46]</sup>.

### 3 CagA、ERK通路与胃癌

胃泌素(gastrin)是一种重要的胃肠激素, 胃泌素的表达水平随着肿瘤分化程度的降低而显著升高, 与刺激肿瘤细胞生长及肿瘤的淋巴结转移有关<sup>[47-49]</sup>. Takaishi等<sup>[50]</sup>研究认为, 在*H. pylori*感染相关性胃癌的发生、发展过程中, 胃泌素是其辅助因子. 新近Zhou等<sup>[51]</sup>发现, CagA可通过MEK/ERK和JAK2通路上调胃泌素基因的表达, 该研究为CagA激活ERK通路促进胃癌的发生提供了证据.

CagA蛋白可增加正常胃黏膜细胞对致癌物二甲基胍的敏感性, 促进正常细胞发生恶性转化. ERK1/2通路特异性抑制剂PD98059可使*cagA*转染的细胞DNA合成显著受抑制, 细胞增殖活性明显下降, 并且转染*cagA*的细胞ERK1/2活性、RAS/MAPK通路的IQGAP-2蛋白(IQ domain GTPase-activating proteins, IQGAP-2)、R-Ras和B-Raf表达水平显著高于致癌物二甲基胍处理组和对照组, 提示CagA蛋白可通过激活ERK1/2通路诱导胃黏膜上皮细胞发生转化<sup>[52]</sup>.

Meyer-ter-Vehn等<sup>[53]</sup>研究报道, 胃上皮细胞在*H. pylori*(CagA<sup>+</sup>)作用下可激活转录因子激活蛋白1(activator protein-1, AP-1), 从而诱导原

癌基因*c-fos*、*c-jun*的表达, 其作用机制与ERK/MAPK级联激活, 导致转录因子Ets样蛋白1(Ets-like protein 1, Elk-1)磷酸化及促进原癌基因*c-fos*的转录有关, 而*H. pylori*(CagA<sup>+</sup>)菌株与胃上皮细胞共培养, 并不会产生此效应, 提示CagA激活ERK通路与原癌基因的表达有关. Xu等<sup>[54]</sup>研究发现, *H. pylori*菌株(CagA<sup>+</sup>)感染以及异位表达CagA蛋白均可使鸟氨酸脱羧酶(ornithine decarboxylase, ODC)表达上调, ODC是催化多胺形成的关键酶, 而多胺是促进细胞生长的关键成分. 采用信号通路抑制剂处理细胞后发现, CagA蛋白通过激活Src/MEK/ERK/c-Myc通路, 上调ODC表达, 发挥其促进细胞增殖作用.

蛋白磷酸酶2A癌性抑制因子(cancerous inhibitor of protein phosphatase 2A, CIP2A)是新近发现的人类致癌蛋白, 在胃癌组织呈高表达<sup>[55]</sup>. Zhao等<sup>[56]</sup>报道, CIP2A表达上调与CagA蛋白及CagA的磷酸化作用有关, 并且该作用是通过激活Src/Ras/MAPK/ERK通路实现的. Liu等<sup>[57]</sup>选择永生化胃黏膜上皮细胞GES-1, 研究CagA蛋白对抑癌基因*Runx3*的影响, 结果发现CagA通过Src/MEK/ERK和p38 MAPK通路对抑癌基因*Runx3*发挥抑制作用. 综上可知, CagA蛋白可通过ERK信号通路调控生长因子、激活癌基因、抑制抑癌基因表达, 导致细胞的增殖、凋亡异常, 进而在胃癌的发生、发展过程中发挥重要作用.

此外, CagA激活ERK信号导致细胞癌变还与细胞极性有关. 在非极性上皮细胞中, CagA异常活化ERK信号通路可诱导细胞周期蛋白依赖性激酶抑制因子p21<sup>WAF1/CIP1</sup>累积, 从而导致细胞衰老样增殖阻滞; 而在极性上皮细胞中, CagA激活ERK信号可通过活化鸟嘌呤核苷酸交换因子H1-RhoA-RhoA相关激酶C-Myc信号途径抑制p21<sup>WAF1/CIP1</sup>表达, 诱导细胞增殖. 以上研究提示, CagA可利用细胞极性-ERK信号通路来诱发癌变<sup>[58]</sup>. 新近CagA激活ERK诱发癌变也获得了人群遗传易感性方面的研究证据<sup>[59]</sup>: 针对CagA激活ERK信号通路下游涉及的8个基因24个SNPs进行研究发现, ERK rs5999749、Dock180 rs4635002和C3G rs7853122等3个位点的遗传变异与胃癌有关, 首次证实了CagA激活ERK通路会增加癌症的风险, 该研究进一步丰富了与CagA、ERK信号通路有关的胃癌的病因学研究内容.

### ■ 相关报道

*H. pylori*被认为是导致胃癌的I类致癌原, 但其诱发胃癌的分子机制尚未阐明. CagA蛋白作为*H. pylori*的重要毒力因子之一, 可易位进入宿主细胞, 干扰多条信号途径, 发挥其多种生物学作用. 已有研究证实, CagA蛋白可通过激活ERK信号通路对细胞的增殖、凋亡、分散和转移等生物学行为产生影响. 研究CagA蛋白、ERK信号通路与胃癌的关系, 对于揭示*H. pylori*相关胃癌的分子机制具有重要意义.

## ■创新盘点

本文在分别介绍癌蛋白CagA和ERK信号通路的基础上,首次比较完整、系统地介绍了目前癌蛋白CagA、ERK信号通路与胃癌关系的主要研究成果。

## 4 结论

ERK信号通路是涉及*H. pylori*癌蛋白CagA致癌机制的关键信号通路之一, ERK通路的异常激活在胃癌细胞的表型恶化、细胞增殖、凋亡等过程中发挥重要作用。今后要针对CagA蛋白激活ERK信号通路后的下游分子事件、对细胞恶性生物学行为的影响、对表观遗传学标志物的作用以及ERK通路与其他信号通路的相互作用关系等进一步展开研究, 以期揭示CagA蛋白的致癌机制提供新的研究证据, 并有望为*H. pylori*诱发胃癌的分子机制研究提供新的思路和新靶点。

## 5 参考文献

- Marshall BJ, Goodwin CS, Warren JR, Murray R, Blincow ED, Blackbourn SJ, Phillips M, Waters TE, Sanderson CR. Prospective double-blind trial of duodenal ulcer relapse after eradication of *Campylobacter pylori*. *Lancet* 1988; 2: 1437-1442 [PMID: 2904568 DOI: 10.1016/S0140-6736(88)90929-4]
- Schistosomes, liver flukes and *Helicobacter pylori*. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Lyon, 7-14 June 1994. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum* 1994; 61: 1-241 [PMID: 7715068]
- Parsonnet J, Friedman GD, Vandersteen DP, Chang Y, Vogelmann JH, Orentreich N, Sibley RK. *Helicobacter pylori* infection and the risk of gastric carcinoma. *N Engl J Med* 1991; 325: 1127-1131 [PMID: 1891020 DOI: 10.1056/NEJM199110173251603]
- Backert S, Clyne M. Pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter* 2011; 16 Suppl 1: 19-25 [PMID: 21896081 DOI: 10.1111/j.1523-5378.2011.00876.x]
- Sachs G, Scott DR, Wen Y. Gastric infection by *Helicobacter pylori*. *Curr Gastroenterol Rep* 2011; 13: 540-546 [PMID: 21993716 DOI: 10.1007/s11894-011-0226-4]
- Hatakeyama M. *Helicobacter pylori* CagA -- a bacterial intruder conspiring gastric carcinogenesis. *Int J Cancer* 2006; 119: 1217-1223 [PMID: 16557568 DOI: 10.1002/ijc.21831]
- Kikuchi S, Wada O, Nakajima T, Nishi T, Kobayashi O, Konishi T, Inaba Y. Serum anti-*Helicobacter pylori* antibody and gastric carcinoma among young adults. Research Group on Prevention of Gastric Carcinoma among Young Adults. *Cancer* 1995; 75: 2789-2793 [PMID: 7773928 DOI: 10.1002/1097-0142(19950615)75:12<2789::AID-CNCR2820751202>3.0.CO;2-4]
- Wotherspoon AC, Ortiz-Hidalgo C, Falzon MR, Isaacson PG. *Helicobacter pylori*-associated gastritis and primary B-cell gastric lymphoma. *Lancet* 1991; 338: 1175-1176 [PMID: 1682595 DOI: 10.1016/0140-6736(91)92035-Z]
- Nomura AM, Lee J, Stemmermann GN, Nomura RY, Perez-Perez GI, Blaser MJ. *Helicobacter pylori* CagA seropositivity and gastric carcinoma risk in a Japanese American population. *J Infect Dis* 2002; 186: 1138-1144 [PMID: 12355365 DOI: 10.1086/343808]
- Xiang Z, Censini S, Bayeli PF, Telford JL, Figura N, Rappuoli R, Covacci A. Analysis of expression of CagA and VacA virulence factors in 43 strains of *Helicobacter pylori* reveals that clinical isolates can be divided into two major types and that CagA is not necessary for expression of the vacuolating cytotoxin. *Infect Immun* 1995; 63: 94-98 [PMID: 7806390]
- Kikuchi S, Crabtree JE, Forman D, Kurosawa M. Association between infections with CagA-positive or -negative strains of *Helicobacter pylori* and risk for gastric cancer in young adults. Research Group on Prevention of Gastric Carcinoma Among Young Adults. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 3455-3459 [PMID: 10606302 DOI: 10.1111/j.1572-0241.1999.01607.x]
- Parsonnet J, Friedman GD, Orentreich N, Vogelmann H. Risk for gastric cancer in people with CagA positive or CagA negative *Helicobacter pylori* infection. *Gut* 1997; 40: 297-301 [PMID: 9135515]
- Hirata Y, Yanai A, Shibata W, Mitsuno Y, Maeda S, Ogura K, Yoshida H, Kawabe T, Omata M. Functional variability of cagA gene in Japanese isolates of *Helicobacter pylori*. *Gene* 2004; 343: 165-172 [PMID: 15563842 DOI: 10.1016/j.gene.2004.08.026]
- Kaklikaya N, Cubukcu K, Aydin F, Bakir T, Erkul S, Tosun I, Topbas M, Yazici Y, Buruk CK, Erturk M. Significance of cagA status and vacA subtypes of *Helicobacter pylori* in determining gastric histopathology: virulence markers of *H. pylori* and histopathology. *J Gastroenterol Hepatol* 2006; 21: 1042-1047 [PMID: 16724992 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2006.04199.x]
- Tummuru MK, Cover TL, Blaser MJ. Cloning and expression of a high-molecular-mass major antigen of *Helicobacter pylori*: evidence of linkage to cytotoxin production. *Infect Immun* 1993; 61: 1799-1809 [PMID: 8478069]
- Tomb JF, White O, Kerlavage AR, Clayton RA, Sutton GG, Fleischmann RD, Ketchum KA, Klenk HP, Gill S, Dougherty BA, Nelson K, Quackenbush J, Zhou L, Kirkness EF, Peterson S, Loftus B, Richardson D, Dodson R, Khalak HG, Glodek A, McKenney K, Fitzgerald LM, Lee N, Adams MD, Hickey EK, Berg DE, Gocayne JD, Utterback TR, Peterson JD, Kelley JM, Cotton MD, Weidman JM, Fujii C, Bowman C, Watthey L, Wallin E, Hayes WS, Borodovsky M, Karp PD, Smith HO, Fraser CM, Venter JC. The complete genome sequence of the gastric pathogen *Helicobacter pylori*. *Nature* 1997; 388: 539-547 [PMID: 9252185 DOI: 10.1038/41483]
- Censini S, Lange C, Xiang Z, Crabtree JE, Ghiara P, Borodovsky M, Rappuoli R, Covacci A. cag, a pathogenicity island of *Helicobacter pylori*, encodes type I-specific and disease-associated virulence factors. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1996; 93: 14648-14653 [PMID: 8962108 DOI: 10.1073/pnas.93.25.14648]
- Odenbreit S, Püls J, Sedlmaier B, Gerland E, Fischer W, Haas R. Translocation of *Helicobacter pylori* CagA into gastric epithelial cells by type IV secretion. *Science* 2000; 287: 1497-1500 [PMID: 10688800 DOI: 10.1126/science.287.5457.1497]
- Al-Ghoul L, Wessler S, Hundertmark T, Krüger S, Fischer W, Wunder C, Haas R, Roessner A, Naumann M. Analysis of the type IV secretion system-dependent cell motility of *Helicobacter pylori*-infected epithelial cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2004; 322: 860-866 [PMID: 15336542 DOI: 10.1016/j.bbrc.2004.07.199]

- 20 Selbach M, Moese S, Hauck CR, Meyer TF, Backert S. Src is the kinase of the *Helicobacter pylori* CagA protein in vitro and in vivo. *J Biol Chem* 2002; 277: 6775-6778 [PMID: 11788577 DOI: 10.1074/jbc.C100754200]
- 21 Stein M, Bagnoli F, Halenbeck R, Rappuoli R, Fantl WJ, Covacci A. c-Src/Lyn kinases activate *Helicobacter pylori* CagA through tyrosine phosphorylation of the EPIYA motifs. *Mol Microbiol* 2002; 43: 971-980 [PMID: 11929545 DOI: 10.1046/j.1365-2958.2002.02781.x]
- 22 Higashi H, Tsutsumi R, Fujita A, Yamazaki S, Asaka M, Azuma T, Hatakeyama M. Biological activity of the *Helicobacter pylori* virulence factor CagA is determined by variation in the tyrosine phosphorylation sites. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002; 99: 14428-14433 [PMID: 12391297 DOI: 10.1073/pnas.222375399]
- 23 Azuma T, Yamazaki S, Yamakawa A, Ohtani M, Muramatsu A, Suto H, Ito Y, Dojo M, Yamazaki Y, Kuriyama M, Keida Y, Higashi H, Hatakeyama M. Association between diversity in the Src homology 2 domain--containing tyrosine phosphatase binding site of *Helicobacter pylori* CagA protein and gastric atrophy and cancer. *J Infect Dis* 2004; 189: 820-827 [PMID: 14976598 DOI: 10.1086/381782]
- 24 Azuma T, Ohtani M, Yamazaki Y, Higashi H, Hatakeyama M. Meta-analysis of the relationship between CagA seropositivity and gastric cancer. *Gastroenterology* 2004; 126: 1926-1927; author reply 1926-1927 [PMID: 15188206]
- 25 Satomi S, Yamakawa A, Matsunaga S, Masaki R, Inagaki T, Okuda T, Suto H, Ito Y, Yamazaki Y, Kuriyama M, Keida Y, Kutsumi H, Azuma T. Relationship between the diversity of the cagA gene of *Helicobacter pylori* and gastric cancer in Okinawa, Japan. *J Gastroenterol* 2006; 41: 668-673 [PMID: 16933004 DOI: 10.1007/s00535-006-1838-6]
- 26 龚小卫, 姜勇. 丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)生物学功能的结构基础. *中国生物化学与分子生物学报* 2003; 19: 5-11
- 27 Rubinfeld H, Seger R. The ERK cascade as a prototype of MAPK signaling pathways. *Methods Mol Biol* 2004; 250: 1-28 [PMID: 14755077]
- 28 Ramos JW. The regulation of extracellular signal-regulated kinase (ERK) in mammalian cells. *Int J Biochem Cell Biol* 2008; 40: 2707-2719 [PMID: 18562239 DOI: 10.1016/j.biocel.2008.04.009]
- 29 Eblen ST, Slack JK, Weber MJ, Catling AD. Rac-PAK signaling stimulates extracellular signal-regulated kinase (ERK) activation by regulating formation of MEK1-ERK complexes. *Mol Cell Biol* 2002; 22: 6023-6033 [PMID: 12167697 DOI: 10.1128/MCB.22.17.6023-6033.2002]
- 30 Marais R, Marshall CJ. Control of the ERK MAP kinase cascade by Ras and Raf. *Cancer Surv* 1996; 27: 101-125 [PMID: 8909797]
- 31 Boulton TG, Nye SH, Robbins DJ, Ip NY, Radziejewska E, Morgenbesser SD, DePinho RA, Panayotatos N, Cobb MH, Yancopoulos GD. ERKs: a family of protein-serine/threonine kinases that are activated and tyrosine phosphorylated in response to insulin and NGF. *Cell* 1991; 65: 663-675 [PMID: 2032290 DOI: 10.1016/0092-8674(91)90098-J]
- 32 Chambard JC, Lefloch R, Pouyssegur J, Lenormand P. ERK implication in cell cycle regulation. *Biochim Biophys Acta* 2007; 1773: 1299-1310 [PMID: 17188374]
- 33 Shaul YD, Seger R. The MEK/ERK cascade: from signaling specificity to diverse functions. *Biochim Biophys Acta* 2007; 1773: 1213-1226 [PMID: 17112607]
- 34 De Luca A, Maiello MR, D'Alessio A, Pergameno M, Normanno N. The RAS/RAF/MEK/ERK and the PI3K/AKT signalling pathways: role in cancer pathogenesis and implications for therapeutic approaches. *Expert Opin Ther Targets* 2012; 16 Suppl 2: S17-S27 [PMID: 22443084 DOI: 10.1517/14728222.2011.639361]
- 35 McCubrey JA, Steelman LS, Chappell WH, Abrams SL, Wong EW, Chang F, Lehmann B, Terrian DM, Milella M, Tafuri A, Stivala F, Libra M, Basecke J, Evangelisti C, Martelli AM, Franklin RA. Roles of the Raf/MEK/ERK pathway in cell growth, malignant transformation and drug resistance. *Biochim Biophys Acta* 2007; 1773: 1263-1284 [PMID: 17126425]
- 36 Viala E, Pouyssegur J. Regulation of tumor cell motility by ERK mitogen-activated protein kinases. *Ann N Y Acad Sci* 2004; 1030: 208-218 [PMID: 15659800 DOI: 10.1196/annals.1329.027]
- 37 Higashi H, Tsutsumi R, Muto S, Sugiyama T, Azuma T, Asaka M, Hatakeyama M. SHP-2 tyrosine phosphatase as an intracellular target of *Helicobacter pylori* CagA protein. *Science* 2002; 295: 683-686 [PMID: 11743164]
- 38 Yamazaki S, Yamakawa A, Ito Y, Ohtani M, Higashi H, Hatakeyama M, Azuma T. The CagA protein of *Helicobacter pylori* is translocated into epithelial cells and binds to SHP-2 in human gastric mucosa. *J Infect Dis* 2003; 187: 334-337 [PMID: 12552462 DOI: 10.1086/367807]
- 39 Hof P, Pluskey S, Dhe-Paganon S, Eck MJ, Shoelson SE. Crystal structure of the tyrosine phosphatase SHP-2. *Cell* 1998; 92: 441-450 [PMID: 9491886 DOI: 10.1016/S0092-8674(00)80938-1]
- 40 Feng GS, Hui CC, Pawson T. SH2-containing phosphotyrosine phosphatase as a target of protein-tyrosine kinases. *Science* 1993; 259: 1607-1611 [PMID: 8096088 DOI: 10.1126/science.8096088]
- 41 Ahmad S, Banville D, Zhao Z, Fischer EH, Shen SH. A widely expressed human protein-tyrosine phosphatase containing src homology 2 domains. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1993; 90: 2197-2201 [PMID: 7681589 DOI: 10.1073/pnas.90.6.2197]
- 42 Neel BG, Gu H, Pao L. The 'Shp'ing news: SH2 domain-containing tyrosine phosphatases in cell signaling. *Trends Biochem Sci* 2003; 28: 284-293 [PMID: 12826400 DOI: 10.1016/S0968-0004(03)00091-4]
- 43 Higashi H, Nakaya A, Tsutsumi R, Yokoyama K, Fujii Y, Ishikawa S, Higuchi M, Takahashi A, Kurashima Y, Teishikata Y, Tanaka S, Azuma T, Hatakeyama M. *Helicobacter pylori* CagA induces Ras-independent morphogenetic response through SHP-2 recruitment and activation. *J Biol Chem* 2004; 279: 17205-17216 [PMID: 14963045 DOI: 10.1074/jbc.M309964200]
- 44 Tsutsumi R, Takahashi A, Azuma T, Higashi H, Hatakeyama M. Focal adhesion kinase is a substrate and downstream effector of SHP-2 complexed with *Helicobacter pylori* CagA. *Mol Cell Biol* 2006; 26: 261-276 [PMID: 16354697 DOI: 10.1128/MCB.26.1.261-276.2006]
- 45 Mimuro H, Suzuki T, Tanaka J, Asahi M, Haas R, Sasakawa C. Grb2 is a key mediator of *Helicobacter pylori* CagA protein activities. *Mol Cell Biol* 2002; 22: 745-755 [PMID: 12419219 DOI: 10.1016/

## ■应用要点

该文章阐述了目前癌蛋白CagA、ERK信号通路与胃癌关系的主要研究进展,提出今后要针对CagA激活ERK信号通路后的下游分子事件、对细胞恶性生物学行为的影响、对表观遗传学标志物的作用以及ERK通路与其他信号通路的相互作用关系等展开研究,以期为进一步揭示H. pylori相关胃癌的分子机制提供重要依据。



## ■同行评价

本文比较系统地  
对目前癌蛋白  
CagA、ERK信号  
通路及胃癌关系  
的主要研究成果  
进行了综述,使读  
者对癌蛋白CagA  
与*H. pylori*相关胃  
癌的关系有了进  
一步的认识,为*H.  
pylori*诱发胃癌的  
分子机制研究提  
供了新的思路和  
新靶点.

- 46 Brandt S, Kwok T, Hartig R, König W, Backert S. NF-kappaB activation and potentiation of pro-inflammatory responses by the *Helicobacter pylori* CagA protein. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005; 102: 9300-9305 [PMID: 15972330 DOI: 10.1073/pnas.0409873102]
- 47 Ito M, Tanaka S, Maeda M, Takamura A, Tatsugami M, Wada Y, Matsumoto Y, Yoshihara M, Haruma K, Chayama K. Role of the gastrin-gastrin receptor system in the expansive growth of human gastric neoplasms. *Digestion* 2008; 78: 163-170 [PMID: 19065055 DOI: 10.1159/000181146]
- 48 Hur K, Kwak MK, Lee HJ, Park DJ, Lee HK, Lee HS, Kim WH, Michaeli D, Yang HK. Expression of gastrin and its receptor in human gastric cancer tissues. *J Cancer Res Clin Oncol* 2006; 132: 85-91 [PMID: 16228228 DOI: 10.1007/s00432-005-0043-y]
- 49 Burkitt MD, Varro A, Pritchard DM. Importance of gastrin in the pathogenesis and treatment of gastric tumors. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 1-16 [PMID: 19115463 DOI: 10.3748/wjg.15.1]
- 50 Takaishi S, Tu S, Dubeykovskaya ZA, Whary MT, Muthupalani S, Rickman BH, Rogers AB, Lertkowitz N, Varro A, Fox JG, Wang TC. Gastrin is an essential cofactor for *helicobacter*-associated gastric corpus carcinogenesis in C57BL/6 mice. *Am J Pathol* 2009; 175: 365-375 [PMID: 19556515 DOI: 10.2353/ajpath.2009.081165]
- 51 Zhou J, Xie Y, Zhao Y, Wang S, Li Y. Human gastrin mRNA expression up-regulated by *Helicobacter pylori* CagA through MEK/ERK and JAK2-signaling pathways in gastric cancer cells. *Gastric Cancer* 2011; 14: 322-331 [PMID: 21509655 DOI: 10.1007/s10120-011-0044-2]
- 52 Zhu Y, Zhong X, Zheng S, Du Q, Xu W. Transformed immortalized gastric epithelial cells by virulence factor CagA of *Helicobacter pylori* through Erk mitogen-activated protein kinase pathway. *Oncogene* 2005; 24: 3886-3895 [PMID: 15856031 DOI: 10.1038/sj.onc.1208551]
- 53 Meyer-ter-Vehn T, Covacci A, Kist M, Pahl HL. *Helicobacter pylori* activates mitogen-activated protein kinase cascades and induces expression of the proto-oncogenes c-fos and c-jun. *J Biol Chem* 2000; 275: 16064-16072 [PMID: 10747974 DOI: 10.1074/jbc.M000959200]
- 54 Xu X, Liu Z, Fang M, Yu H, Liang X, Li X, Liu X, Chen C, Jia J. *Helicobacter pylori* CagA induces ornithine decarboxylase upregulation via Src/MEK/ERK/c-Myc pathway: implication for progression of gastric diseases. *Exp Biol Med* (Maywood) 2012; 237: 435-441 [PMID: 22442341 DOI: 10.1258]
- 55 Li W, Ge Z, Liu C, Liu Z, Björkholm M, Jia J, Xu D. CIP2A is overexpressed in gastric cancer and its depletion leads to impaired clonogenicity, senescence, or differentiation of tumor cells. *Clin Cancer Res* 2008; 14: 3722-3728 [PMID: 18559589 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-07-4137.]
- 56 Zhao D, Liu Z, Ding J, Li W, Sun Y, Yu H, Zhou Y, Zeng J, Chen C, Jia J. *Helicobacter pylori* CagA upregulation of CIP2A is dependent on the Src and MEK/ERK pathways. *J Med Microbiol* 2010; 59: 259-265 [PMID: 19959630 DOI: 10.1099/jmm.0.014704-0.]
- 57 Liu Z, Xu X, Chen L, Li W, Sun Y, Zeng J, Yu H, Chen C, Jia J. *Helicobacter pylori* CagA inhibits the expression of Runx3 via Src/MEK/ERK and p38 MAPK pathways in gastric epithelial cell. *J Cell Biochem* 2012; 113: 1080-1086 [PMID: 22266963 DOI: 10.1002/jcb.23440.]
- 58 Saito Y, Murata-Kamiya N, Hirayama T, Ohba Y, Hatakeyama M. Conversion of *Helicobacter pylori* CagA from senescence inducer to oncogenic driver through polarity-dependent regulation of p21. *J Exp Med* 2010; 207: 2157-2174 [PMID: 20855497 DOI: 10.1084/jem.20100602]
- 59 Yang JJ, Cho LY, Ma SH, Ko KP, Shin A, Choi BY, Han DS, Song KS, Kim YS, Chang SH, Shin HR, Kang D, Yoo KY, Park SK. Oncogenic CagA promotes gastric cancer risk via activating ERK signaling pathways: a nested case-control study. *PLoS One* 2011; 6: e21155 [PMID: 21698158 DOI: 10.1371/journal.pone.0021155]

编辑 郭鹏 电编 鲁亚静



# 肝损伤修复机制的研究进展

张文娟, 郭昱

张文娟, 郭昱, 河北医科大学第二医院消化内科 河北省石家庄市 050000

张文娟, 河北医科大学在读硕士, 主要从事肝病肝病基础与临床方面的研究。

河北省自然科学基金资助项目, No. C2009001123

作者贡献分布: 本文综述由张文娟完成; 由郭昱审校。

通讯作者: 郭昱, 副教授, 主任医师, 050000, 河北省石家庄市和平路215号, 河北医科大学第二医院消化内科。

guoyu123123@sina.com

电话: 0311-66002958

收稿日期: 2013-09-04 修回日期: 2013-10-04

接受日期: 2013-10-15 在线出版日期: 2013-11-08

## Mechanisms of liver repair following injury

Wen-Juan Zhang, Yu Guo

Wen-Juan Zhang, Yu Guo, Department of Gastroenterology, the Second Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050000, Hebei Province, China

Supported by: the Natural Science Foundation of Hebei Province, No. C2009001123

Correspondence to: Yu Guo, Professor, Department of Gastroenterology, the Second Hospital of Hebei Medical University, 215 Heping Road, Shijiazhuang 050000, Hebei Province, China. guoyu123123@sina.com

Received: 2013-09-04 Revised: 2013-10-04

Accepted: 2013-10-15 Published online: 2013-11-08

## Abstract

Liver injury caused by a variety of physical or chemical factors is a common disease, and severe or persistent liver injury can ultimately lead to acute liver failure. Its treatment is still a formidable challenge to clinicians. Elucidation of mechanisms underlying liver repair following injury is the cornerstone of treatment of hepatic diseases. Despite many research efforts over the past decades, the mechanisms behind liver repair following injury are still not clear. Recent studies have demonstrated that oval cells and bone marrow stem cells are involved in this complex process. A variety of cells and factors may play a role in different stages of this process. In this paper, we will review mechanisms of liver repair following injury.

© 2013 Baishideng Publishing Group Co., Limited. All rights reserved.

Key Words: Liver injury; Repair; Mechanism

Zhang WJ, Guo Y. Mechanisms of liver repair following injury. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2013; 21(31): 3369-3375  
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/3369.asp>  
DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i31.3369>

## 摘要

肝损伤是临床上的常见病, 各种物理和化学因素均可导致急、慢性肝损伤, 严重或持续的肝损伤最终可导致急性肝功能衰竭, 危及患者生命。肝损伤及其修复一直是肝脏疾病研究的前沿热点问题。认识肝损伤修复机制是治疗肝病的基础。肝损伤的修复是个复杂的过程, 近年来大量研究发现卵圆细胞、骨髓干细胞等可能参与损伤修复, 为临床治疗肝病提供新的途径。不同程度的肝损伤其修复方式有所不同, 各种细胞和因子可能在不同阶段起作用, 本文将从参与肝损伤的四种不同类型细胞和调控其增殖分化的信号通路方面, 对其修复机制作一综述。

© 2013年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 肝损伤; 修复; 机制

**核心提示:** 肝损伤的修复是个复杂的过程, 有多种细胞及因子的参与, 然而各种细胞在什么情况下参与及其受什么样的信号通路调节呢, 本文将分别从4种细胞的作用方面做一介绍。

张文娟, 郭昱. 肝损伤修复机制的研究进展. 世界华人消化杂志 2013; 21(31): 3369-3375 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/3369.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i31.3369>

## 0 引言

肝脏是营养和药物新陈代谢的主要器官, 产生消化所必须的化学物质, 具有强大的再生和修复能力。各种物理和化学因素均可导致急、慢性肝损伤, 可人为地分为化学性损伤和免疫性损伤。肝损伤及其修复一直是肝脏疾病研究的前沿热点问题, 了解肝损伤修复过程及分子机

## ■背景资料

据统计显示, 我国每年因为重症肝功能衰竭导致死亡的人数为30.5万, 肝损伤后的高死亡率和预后差一直是医学界的难题, 因此肝损伤及其修复一直是肝脏疾病研究的前沿热点问题, 更好的认识肝损伤修复机制是治疗肝病的基础。

## ■同行评议者

张进祥, 副教授, 华中科技大学同济医学院附属协和医院

## ■ 研发前沿

卵圆细胞、骨髓干细胞等是否参与肝损伤修复及调控其的信号通路是研究的热点。如何通过调节各种因子及信号通路,诱导卵圆细胞和骨髓干细胞定向分化为肝细胞,防止其过度增殖转化为癌细胞,是亟待研究的问题。

制,将为肝损伤的治疗提供理论依据。不同程度的肝损伤其修复方式有所不同。急性肝损伤之后,肝脏经历创伤修复的过程,恢复组织构架和维护体内平衡<sup>[1]</sup>,一般认为,在修复损伤的肝组织的过程中涉及到3种来源的细胞,轻度肝损伤,肝细胞的缺失由成熟肝细胞的增殖来代替;更严重的肝损伤,诱导定植于肝内胆道树分支终端的卵圆细胞的激活,他可以分化为肝细胞和胆管上皮细胞;第3个层次的替代细胞来源于骨髓<sup>[2]</sup>。另外还有肝非实质细胞的参与。肝损伤的修复过程是多种因素的综合作用,组织整体性的恢复要求不同细胞(例如:肝细胞、胆管上皮细胞、内皮细胞、星状细胞、淋巴细胞和巨噬细胞)平衡的重建和肝脏基质提供框架<sup>[3]</sup>及多种细胞因子的参与。

## 1 肝损伤后成熟肝细胞的增殖

轻度的肝细胞损伤或局部切除后,由周围成熟肝细胞分裂增殖,恢复原有的体积和功能,并不涉及干细胞。虽然经过了几十年的研究,成熟肝细胞的最终的增值能力仍然不清楚。在健康肝脏中大多数成熟肝细胞合成DNA不活跃,大多数成熟肝细胞已经退出细胞周期的增殖相,多数处于G<sub>0</sub>期。但70%肝切除或各种肝毒素导致肝损伤后,成熟肝细胞中DNA合成和有丝分裂显著增加,所以被认为在肝损伤后成熟肝细胞重新进入细胞周期进行增殖<sup>[4]</sup>。这已通过成熟肝细胞的分离及原代培养得到证实,然而体外实验中原代细胞复制能力有限,同时各种肝脏细胞群之间的精确的协调反应对于肝脏再生也是非常必要的。

**1.1 增殖的启动(G<sub>0</sub>期到G<sub>1</sub>期)** 肝损伤后损伤相关因子,例如:肿瘤坏死因子- $\alpha$ (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )及其细胞产物活性氧,触发了存活肝细胞的增殖反应,同时细胞周期相关基因和关键转录因子例如细胞周期蛋白D1(Cyclin D1)、信号转导与转录激活因子3(signal transducer and activator of transcription 3, STAT3)、核转录因子- $\kappa$ B(nuclear factor kappa B, NF- $\kappa$ B)被激活<sup>[5]</sup>,从而推动静止期肝细胞(G<sub>0</sub>期)进入增殖前期(G<sub>1</sub>期)。有趣的是,这些“起始因子”同时也可以介导细胞死亡。在一些动物实验中首先给予TNF- $\alpha$ 的中和抗体预处理,或通过基因操作使其不表达TNF- $\alpha$  I类受体,部分肝切除(partial hepatectomy, PH)后不再有活性氧产生,结果没有肝脏再生发生,而破坏TNF- $\alpha$  II类受体,则肝

脏再生不受影响<sup>[6]</sup>。TNF即能诱导肝细胞再生又能诱导其凋亡,而在NF- $\kappa$ B缺乏的小鼠中导致肝细胞大量凋亡<sup>[7]</sup>。因此推测诱生的NF- $\kappa$ B可通过激活一定数量的细胞保护性基因的转录而保护肝细胞,如诱导型一氧化氮合成酶<sup>[8]</sup>、锰超氧化物歧化酶等,从而避免了细胞凋亡,保证肝细胞增殖。TNF/NF- $\kappa$ B信号通路诱导肝细胞进入有丝分裂的细胞周期<sup>[9]</sup>。

**1.2 遗传物质的复制(S期)** 处于细胞周期中复制前期的细胞并非总是可以进入到DNA复制期,一些机制的存在使收到严重氧化损伤的细胞停留于G<sub>1</sub>期及S期之间<sup>[10]</sup>。生长休止特定蛋白1抗体(growth arrest specific gene 1, Gas1)<sup>[11]</sup>、cyclin D/A2和细胞周期依赖性激酶2(cyclin-dependent kinase-2, CDK2)<sup>[12]</sup>,促进G<sub>1</sub>期进入S期。并已经从PH后动物血清中分离出促使G<sub>1</sub>期肝细胞进入S期的细胞因子,包括刺激DNA合成的完全的有丝分裂原,如表皮生长因子(epidermal growth factor, EGF)、TNF- $\alpha$ 、肝细胞生长因子(hepatocyte growth factor, HGF)等,还有可以增加有丝分裂原诱导DNA合成的辅有丝分裂原,如胰岛素、胰高血糖素、去甲肾上腺素、肝生长刺激物等。其他一些因子,如转化生长因子- $\beta$ (transforming growth factor  $\beta$ , TGF- $\beta$ )超家族成员,可抑制培养液中有丝分裂原诱导的肝细胞DNA合成<sup>[13]</sup>。最近研究证明PH后,肝细胞快速增殖与腺苷酸活化蛋白激酶(adenosine monophosphate activated protein kinase, AMPK)磷酸化增加相关,敲除AMPK $\alpha$ 1通过影响G<sub>1</sub>期向S期转化而延迟肝再生<sup>[14]</sup>。

**1.3 细胞分裂(G<sub>2</sub>到M期)** 完成S期的肝细胞,含有额外的DNA拷贝,可以称之为多倍体。PH后虽然大部分肝细胞都经历S期,但不是所有的都会有细胞分裂,而是增加多倍体肝细胞的数目<sup>[15,16]</sup>。应用错配修复基因Msh2失活的小鼠纤维母细胞的实验结果提示, DNA碱基剪切修复机制可以调节多倍性<sup>[17]</sup>。当细胞内的DNA被复制后,需要激活其他机制以确保细胞可以分裂成两个子细胞。M期促进因子cyclin B和CDK1,可以调节细胞进入M期<sup>[18,19]</sup>。

**1.4 增殖反应的终止** 最后肝脏是如何“获知”增殖已经完成并返回平常的低增殖状态尚须解决,无论是在PH前或后,转化生长因子- $\beta$ (transforming growth factor- $\beta$ , TGF- $\beta$ )和其他因子抑制细胞增殖已经得到确认<sup>[20]</sup>,在再生肝脏中TGF- $\beta$ 的表达出现一过性的增加,提示其可提供



重要的生长抑制信号. 然而, 过度表达TGF- $\beta$ 的转基因小鼠行PH后, 发现其肝脏仍可再生<sup>[21]</sup>. 因此, 必然有其他机制参与PH后终止肝脏的增殖反应, 目前尚不十分清楚.

## 2 肝卵圆细胞对肝损伤修复的作用

肝细胞的增殖在肝损伤后的肝再生中起着基本的作用, 然而, 当肝细胞的增殖受到损害和延迟时, 卵圆细胞将增殖和侵入到邻近的肝实质内, 分化为肝细胞和胆管细胞<sup>[22-24]</sup>.

**2.1 卵圆细胞的特点及作用** 肝卵圆细胞被认为是肝脏的祖细胞, 具有形态小、核质比率高的特点. 在多个独立研究中发现卵圆细胞和其他细胞表达共同的分子标记物, 例如成熟肝细胞标记物: 细胞角蛋白7、19(cytokeratin 7, 19, CK7, 19), 卵圆细胞标记物V-6; 胎肝细胞标记物甲胎蛋白(alpha fetal protein, AFP); 造血干细胞标记物Thy-1、Sca-1, c-kit等<sup>[25]</sup>. 尽管过去表明卵圆细胞存在于Herring管, 但是这些细胞的精确起源尚不清楚. Li等<sup>[26]</sup>成功建立2-AAF/PH(2-乙酰氨基芴灌胃+2/3肝切除)模型后, 在门静脉周围和小叶间胆管发现了成簇或分散的卵圆细胞, 并通过免疫染色和细胞计数分析, 分离卵圆细胞, 之后进行卵圆细胞移植, 结果与对照组相比, 明显延长大鼠的中位生存期和改善肝功能. 实验证明急性肝损伤后, 卵圆细胞被激活, 增殖分化为肝细胞和胆管上皮细胞, 在肝脏的再生中起作用.

**2.2 影响卵圆细胞增殖分化的因素** 卵圆细胞的增殖分化受多种因素的影响, 生长因子(例如TGF $\alpha$ 、EGF、HGF)和干细胞因子激活卵圆细胞, 卵圆细胞自身也能产生一些细胞因子<sup>[27]</sup>. 有实验证明, 增殖的卵原细胞与星状细胞密切联系, 表明非实质细胞通过分泌生长因子、细胞因子和直接的细胞间相互作用促进卵原细胞的生长和分化<sup>[28]</sup>. 卵圆细胞和肝细胞的细胞生长有相似的方面, 地塞米松处理后抑制白介素-6(interleukin-6, IL-6)和TNF的产生, 不仅抑制肝细胞复制, 同时也抑制卵圆细胞增殖<sup>[29]</sup>. 在无胆碱乙硫氨酸饲料(CDE饮食)诱导的卵圆细胞增殖模型小鼠中, 过表达TNF、IL-6、抑癌蛋白M和其他与卵圆细胞快速增殖相关的因子, 而TNF基因敲除小鼠在用CDE饮食喂养一小段时间, 卵圆细胞的增殖、分化和癌变也受到严重的抑制<sup>[30]</sup>. TNF相似的凋亡诱导分子(TNF-like weak inducer of apoptosis, TWEAK)也可以通过结合其受体成

纤维细胞生长因子诱导早期反应蛋白14(fibroblast growth factor-inducible 14, FN-14)激活老鼠本身的肝干/祖细胞(卵圆细胞), 影响肝脏修复, TWEAK表达于胆管上皮细胞表面, 不诱导成熟肝细胞和胆管上皮细胞的增殖<sup>[31,32]</sup>. 有研究证明甲状腺激素促进卵圆细胞的增殖分化为肝细胞<sup>[33]</sup>. 另外, 细胞外基质成分也影响卵圆细胞的增殖分化, matrilin-2是由肝卵圆细胞在肝脏再生过程中产生的细胞外基质蛋白, 促进肝卵圆细胞的分化, 是肝卵圆细胞分化的重要标志<sup>[34]</sup>. 缝隙连接蛋白(connexin, CX)介导的缝隙连接细胞间通讯(gap junctional intercellular communication, GJIC)是细胞间最重要的信息交流形式, 调节组织的损伤及修复过程. 已有研究证明CX/GJIC可以调节体内卵圆细胞的增殖、分化过程<sup>[35]</sup>. 虽然有大量的研究结果描述肝细胞和卵原细胞促进肝再生过程, 但我们仍缺乏决定哪种细胞开始增殖的分子机制. 正如前面提到的, 因为肝细胞和卵原细胞应答相似的细胞因子和生长因子, 应用高度敏感的毒性药物抑制肝细胞应答可能触发卵原细胞补偿性的应答反应.

一些研究开始阐明肝脏中干细胞或祖细胞激活过程中涉及到信号通路. 了解肝干细胞的调控机制非常重要, 因为他是理解干细胞驱动肝再生和其潜在应用价值的首要条件. 在这些通路中, 基质细胞衍生因子1 $\alpha$ (stromal derived factor alpha, SDF-1 $\alpha$ )通过与其特异受体结合激活卵圆细胞<sup>[36]</sup>. 分子通路涉及到细胞因子被证明促进卵圆细胞的有丝分裂. 经典Wnt信号通路和Notch信号通路的激活可促进卵圆细胞的增殖和自我更新, 在成熟肝干细胞的活化和增殖过程中发挥重要作用<sup>[37-39]</sup>. Kirillova等<sup>[40]</sup>证明TNF能刺激体外卵圆细胞系增殖, 此作用与NF- $\kappa$ B和STAT3相关. Sánchez等<sup>[41]</sup>进一步验证了在体内肝再生过程中, 卵圆细胞的激活、增殖和分化与NF- $\kappa$ B和STAT3有关. 多种因子和信号通路均可影响到卵圆细胞的增殖分化, 近年已做了大量的研究, 但其促进肝损伤修复的具体分子机制仍有待于进一步的研究.

## 3 骨髓干细胞在肝损伤修复中的作用

骨髓干细胞是存在于骨髓中的多能干细胞. 包括造血干细胞和间充质干细胞两类. 健康成人肝脏干细胞很少增殖, 曾被认为相当少的祖细胞存在于肝脏, 然而有资料表明骨髓干细胞可能是肝干细胞的来源<sup>[42]</sup>. 在一般情况下骨髓内的

### ■ 相关报道

TNF/NF- $\kappa$ B是诱导肝细胞进入有丝分裂的细胞周期的主要信号通路. 当肝细胞的增殖受到损害和延迟时, 卵圆细胞和骨髓干细胞被激活并参与肝损伤的修复, 在修复过程中, 肝星状细胞和枯否细胞等也起重要作用.

### ■创新盘点

本文首次从细胞方面阐述了不同程度的肝损伤时各细胞对其修复的贡献,并总结了近年来研究调节这些细胞促进损伤修复的主要因子及信号通路的作用,使人们更好地从细胞这个角度认识肝损伤的修复机制。

造血干细胞对于肝细胞的更新作用很小,但在严重创伤的情况下他对肝细胞的再生和功能恢复的作用却是非常重要的,他被称为肝外源性肝干细胞,在肝内可以转分化为肝卵圆细胞、肝细胞、胆管细胞<sup>[43]</sup>. 补充部分肝实质细胞。

在对四氯化碳介导的肝损伤的动物模型进行人骨髓间充质干细胞(human bone marrow mesenchymal stem cells, hBMMSCs)移植中,发现hBMMSCs能有效地促进化学性肝损伤的恢复,可能通过两种机制的联合作用:移植的hBMMSCs分化为肝细胞能恢复正常的肝功能;移植的hBMMSCs表达基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)与肝纤维化的修复有关<sup>[44]</sup>. 以前的多个研究中已经证明,在急性瞬变的条件下干细胞被动员<sup>[45-48]</sup>. 但是在肝损伤的修复中骨髓源性造血干细胞参与的潜能仍然有争议. 尽管证明在骨髓移植的研究中,肝细胞再生和纤维重建有所改善,目前没有证据证明移植骨髓干细胞带来的肝细胞再生有一个稳定的或长期的移植存活率. 最近有动物实验对肝损伤大鼠进行骨髓干细胞移植,没有发现临床受益<sup>[49]</sup>. 另外,在不同程度的慢性肝病患者中,骨髓造血干细胞既没有动员到循环系统,也不迁移至肝组织,恢复的过程可能依赖内源性肝祖细胞(卵圆细胞)的增殖<sup>[2]</sup>. 一些学者解释这种有争议的结果,认为骨髓造血干细胞可能支持肝脏修复仅仅是通过传输生长因子促进肝再生、纤维重建和新生血管的重建. 也有人认为这种现象可以被解释为造血缺陷,这通常在慢性病中存在;或者是因为在损伤的肝脏微环境释放多种修正的液体因子. 与此假说相一致的研究显示,在恶性肿瘤肝切除后, SDF、MMP、HGF和IL-8下调减少骨髓造血干细胞的动员<sup>[50]</sup>. 推测肝脏微环境可能在干细胞的征募中扮演两个不同的角色,在慢性损伤中作为抑制剂,在急性条件下作为诱导剂. 为证实这种相反作用的内在机制,有待于进一步更精确的研究关于肝脏释放的不同因子。

### 4 肝非实质细胞在肝损伤修复中的作用

肝非实质细胞在肝损伤修复过程中起重要作用,主要有肝星状细胞(hepatic stellate cell, HSC)和枯否细胞(kupffer cell, KC). HSC在调节肝脏对损伤的应答中起关键作用,在正常健康的肝脏中, HSC是静止的状态;在应答肝损伤时, 肝脏修复过程中, Notch和Hedgehog信号通路相互作用刺激HSC分化为成纤维细胞,成纤维细胞变为

多能干细胞再生成肝细胞、胆管细胞和HSC, 调控肝脏的重塑<sup>[51,52]</sup>. 同时活化的HSC肌纤维上调促纤维因子TGF-1 $\beta$ 、细胞外基质蛋白 I 型和III型胶原、细胞外基质重构酶、基质金属蛋白酶和基质金属蛋白酶的抑制剂的组织抑制剂的表达和分泌. HSC分泌的瘢痕样基质抑制肝细胞增殖和肝再生<sup>[53]</sup>. 而HSC表达的p75神经生长因子受体,能与神经生长因子(nerve growth factor, NGF)特异性结合,在肝损伤修复过程中能提高HGF的表达,促进受损肝细胞的再生和肝组织结构的恢复,并能调节HSC的激活,而在肝损伤的晚期,随着再生肝细胞和活化的HSC增多, NGF与p75神经生长因子受体结合能促进活化的HSC凋亡和肝纤维化逆转<sup>[54,55]</sup>.

枯否细胞具有吞噬和防御的功能,通过分泌多种细胞因子调控肝脏损伤和修复,如能分泌TNF- $\alpha$ 、IL-6、TGF- $\beta$ 等<sup>[56]</sup>. 枯否细胞的缺乏导致肝脏修复的明显延迟<sup>[57]</sup>. 有文献报道, KC释放的TNF- $\alpha$ 能提高IL-6的表达<sup>[58]</sup>,诱导肝细胞由G<sub>0</sub>期进入G<sub>1</sub>期,启动肝细胞增殖,但是TGF- $\beta$ 1则是肝再生的终止因子,目前KC在肝损伤和修复中的作用尚有争议<sup>[59]</sup>,其分泌因子对肝再生的调控机制仍不十分清楚,可能在肝再生中起双重作用。

### 5 结论

众所周知,肝脏具有强大的再生修复能力,损伤因子导致肝损伤后,剩余的肝脏启动修复过程. 肝损伤修复是一个复杂的过程,肝成熟细胞、卵圆细胞、骨髓干细胞等可能分别在不同程度的损伤中起作用,有Wnt、Notch、Hedgehog、NF- $\kappa$ B等信号通路和TNF- $\alpha$ 、IL-6、TGF- $\beta$ 、STAT3、MMP、HGF、TWEAK等因子共同参与. 虽然过去已对肝损伤修复过程中的肝细胞增殖、卵圆细胞和干细胞的激活及其信号通路等方面做了大量研究,取得巨大进步,但是仍存在以下问题: (1)干细胞的过度增殖有可能诱发癌变,而调节卵圆细胞和骨髓干细胞定向分化的机制尚不明确; (2)不同修复阶段信号通路不同,多种信号通路重叠起作用,难以明确其具体机制;各种细胞、细胞因子及肝脏微环境之间精确的调控机制尚需进一步研究; (3)不同程度的肝损伤,何种细胞首先开始启动增殖及其终止的调节尚不明确. 这些都有待于进一步深入研究. 如果能明确不同肝损伤修复中各种细胞的作用及调控其增殖分化的具体信号传导通路,

将极大地促进临床肝病的细胞治疗。↑

## 6 参考文献

- Bataller R, Brenner DA. Liver fibrosis. *J Clin Invest* 2005; 115: 209-218 [PMID: 15690074]
- Ghanem LY, Nosseir MM, Lotfi AA, Mohamed AS, Ibrahim RA, Hassanein MH, Mansour E, Makhoul MM, Fouad YM, El-Khayat HR. Hematopoietic stem cell mobilization into the peripheral circulation in patients with chronic liver diseases. *J Dig Dis* 2012; 13: 571-578 [PMID: 23107444 DOI: 10.1111/j.1751-2980.2012.00634.x]
- Diehl AM. Liver regeneration. *Front Biosci* 2002; 7: e301-e314 [PMID: 12086922 DOI: 10.2741/diehl]
- Michalopoulos GK, DeFrances MC. Liver regeneration. *Science* 1997; 276: 60-66 [PMID: 9082986 DOI: 10.1126/science.276.5309.60]
- Michalopoulos GK. Liver regeneration after partial hepatectomy: critical analysis of mechanistic dilemmas. *Am J Pathol* 2010; 176: 2-13 [PMID: 20019184 DOI: 10.2353/ajpath.2010.090675]
- Yamada Y, Webber EM, Kirillova I, Peschon JJ, Fausto N. Analysis of liver regeneration in mice lacking type 1 or type 2 tumor necrosis factor receptor: requirement for type 1 but not type 2 receptor. *Hepatology* 1998; 28: 959-970 [PMID: 9755232 DOI: 10.1002/hep.510280410]
- Wullaert A, van Loo G, Heyninck K, Beyaert R. Hepatic tumor necrosis factor signaling and nuclear factor-kappaB: effects on liver homeostasis and beyond. *Endocr Rev* 2007; 28: 365-386 [PMID: 17431229 DOI: 10.1210/er.2006-0031]
- Obolenskaya M, Schulze-Specking A, Plaumann B, Frenzer K, Freudenberg N, Decker K. Nitric oxide production by cells isolated from regenerating rat liver. *Biochem Biophys Res Commun* 1994; 204: 1305-1311 [PMID: 7980609 DOI: 10.1006/bbrc.1994.2605]
- Pinna F, Sahle S, Beuke K, Bissinger M, Tuncay S, D'Alessandro LA, Gauges R, Raue A, Timmer J, Klingmüller U, Schirmacher P, Kummer U, Breuhahn K. A Systems Biology Study on NFκB Signaling in Primary Mouse Hepatocytes. *Front Physiol* 2012; 3: 466 [PMID: 23293603 DOI: 10.3389/fphys.2012.00466]
- Kastan MB. Cell cycle. Checking two steps. *Nature* 2001; 410: 766-767 [PMID: 11298430 DOI: 10.1038/35071218]
- Sacilotto N, Espert A, Castillo J, Franco L, López-Rodas G. Epigenetic transcriptional regulation of the growth arrest-specific gene 1 (Gas1) in hepatic cell proliferation at mononucleosomal resolution. *PLoS One* 2011; 6: e23318 [PMID: 21858068 DOI: 10.1371/journal.pone.0023318]
- Lee HO, Davidson JM, Duronio RJ. Endoreplication: polyploidy with purpose. *Genes Dev* 2009; 23: 2461-2477 [PMID: 19884253 DOI: 10.1101/gad.1829209]
- Michalopoulos GK. Liver regeneration: molecular mechanisms of growth control. *FASEB J* 1990; 4: 176-187 [PMID: 2404819]
- Merlen G, Gentric G, Celton-Morizur S, Foretz M, Guidotti JE, Fauveau V, Leclerc J, Viollet B, Desdouets C. AMPKα1 controls hepatocyte proliferation independently of energy balance by regulating Cyclin A2 expression. *J Hepatol* 2013 Sep 5. [Epub ahead of print] [PMID: 24012615 DOI: 10.1016/j.jhep.2013.08.025]
- Miyaoka Y, Miyajima A. To divide or not to divide: revisiting liver regeneration. *Cell Div* 2013; 8: 8 [PMID: 23786799 DOI: 10.1186/1747-1028-8-8]
- Gentric G, Celton-Morizur S, Desdouets C. Polyploidy and liver proliferation. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2012; 36: 29-34 [PMID: 21778131 DOI: 10.1016/j.clinre.2011.05.011]
- Strathdee G, Sansom OJ, Sim A, Clarke AR, Brown R. A role for mismatch repair in control of DNA ploidy following DNA damage. *Oncogene* 2001; 20: 1923-1927 [PMID: 11313940 DOI: 10.1038/sj.onc.1204276]
- Enserink JM, Kolodner RD. An overview of Cdk1-controlled targets and processes. *Cell Div* 2010; 5: 11 [PMID: 20465793 DOI: 10.1186/1747-1028-5-11]
- Bloom J, Cross FR. Multiple levels of cyclin specificity in cell-cycle control. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2007; 8: 149-160 [PMID: 17245415 DOI: 10.1038/nrm2105]
- Bissell DM, Wang SS, Jarnagin WR, Roll FJ. Cell-specific expression of transforming growth factor-beta in rat liver. Evidence for autocrine regulation of hepatocyte proliferation. *J Clin Invest* 1995; 96: 447-455 [PMID: 7615817 DOI: 10.1172/JCI118055]
- Chang H, Lau AL, Matzuk MM. Studying TGF-beta superfamily signaling by knockouts and knockins. *Mol Cell Endocrinol* 2001; 180: 39-46 [PMID: 11451570 DOI: 10.1016/S0303-7207(01)00513-5]
- Alison MR, Islam S, Lim S. Stem cells in liver regeneration, fibrosis and cancer: the good, the bad and the ugly. *J Pathol* 2009; 217: 282-298 [PMID: 18991329 DOI: 10.1002/path.2453]
- Zaret KS, Grompe M. Generation and regeneration of cells of the liver and pancreas. *Science* 2008; 322: 1490-1494 [PMID: 19056973 DOI: 10.1126/science.1161431]
- Tanaka M, Itoh T, Tanimizu N, Miyajima A. Liver stem/progenitor cells: their characteristics and regulatory mechanisms. *J Biochem* 2011; 149: 231-239 [PMID: 21217146 DOI: 10.1093/jb/mvr001]
- Cantz T, Manns MP, Ott M. Stem cells in liver regeneration and therapy. *Cell Tissue Res* 2008; 331: 271-282 [PMID: 17901986 DOI: 10.1007/s00441-007-0483-6]
- Li Z, Chen J, Li L, Ran JH, Liu J, Gao TX, Guo BY, Li XH, Liu ZH, Liu GJ, Gao YC, Zhang XL. In vitro proliferation and differentiation of hepatic oval cells and their potential capacity for intrahepatic transplantation. *Braz J Med Biol Res* 2013; 46: 681-688 [PMID: 23903688 DOI: 10.1590/1414-431X20132620]
- Fausto N, Campbell JS. The role of hepatocytes and oval cells in liver regeneration and repopulation. *Mech Dev* 2003; 120: 117-130 [PMID: 12490302 DOI: 10.1016/S0925-4773(02)00338-6]
- Paku S, Schnur J, Nagy P, Thorgerirsson SS. Origin and structural evolution of the early proliferating oval cells in rat liver. *Am J Pathol* 2001; 158: 1313-1323 [PMID: 11290549 DOI: 10.1016/S0002-9440(10)64082-5]
- Nagy P, Kiss A, Schnur J, Thorgerirsson SS. Dexamethasone inhibits the proliferation of hepatocytes and oval cells but not bile duct cells in rat liver. *Hepatology* 1998; 28: 423-429 [PMID: 9696007 DOI: 10.1002/hep.510280220]
- Knight B, Yeoh GC, Husk KL, Ly T, Abraham LJ, Yu C, Rhim JA, Fausto N. Impaired preneoplastic

## ■应用要点

纵观这些年对肝损伤修复机制的研究进展,进一步的理解肝细胞、卵圆细胞、骨髓干细胞对肝损伤修复的分子机制,为临床肝病的细胞治疗提供新的思路。同时也发现在精细调节中不足,促使发现新的问题,进一步的解决问题,推动研究的进展。



# ■同行评价

本文有一定可读性,从各种细胞方面对肝损伤修复的贡献及机制做出了论述,具有一定的意义和概括能力。

- changes and liver tumor formation in tumor necrosis factor receptor type 1 knockout mice. *J Exp Med* 2000; 192: 1809-1818 [PMID: 11120777 DOI: 10.1084/jem.192.12.1809]
- 31 Jakubowski A, Ambrose C, Parr M, Lincecum JM, Wang MZ, Zheng TS, Browning B, Michaelson JS, Baetscher M, Wang B, Bissell DM, Burkly LC. TWEAK induces liver progenitor cell proliferation. *J Clin Invest* 2005; 115: 2330-2340 [PMID: 16110324 DOI: 10.1172/JCI23486]
- 32 Tirnitz-Parker JE, Olynyk JK, Ramm GA. Role of TWEAK in co-regulating liver progenitor cell and fibrogenic responses. *Hepatology* 2013 Aug 26. [Epub ahead of print] [PMID: 24038142 DOI: 10.1002/hep.26701]
- 33 László V, Dezso K, Baghy K, Papp V, Kovalszky I, Sáfrány G, Thorgerirsson SS, Nagy P, Paku S. Triiodothyronine accelerates differentiation of rat liver progenitor cells into hepatocytes. *Histochem Cell Biol* 2008; 130: 1005-1014 [PMID: 18663461 DOI: 10.1007/s00418-008-0482-z]
- 34 陈中, 晏建军, 黄亮, 严以群. 大鼠肝卵圆细胞中matrilin-2的表达及其意义. *中国普通外科杂志* 2010; 19: 61-64
- 35 傅华群, 李学东, 王开阳, 蒋星星, 巢映辉. 连接蛋白/缝隙连接细胞间通讯对大鼠肝卵圆细胞增殖调控作用. *中国组织工程研究与临床康复* 2011; 15: 5072-5075
- 36 Hatch HM, Zheng D, Jorgensen ML, Petersen BE. SDF-1alpha/CXCR4: a mechanism for hepatic oval cell activation and bone marrow stem cell recruitment to the injured liver of rats. *Cloning Stem Cells* 2002; 4: 339-351 [PMID: 12626097 DOI: 10.1089/153623002321025014]
- 37 Zhang Y, Li XM, Zhang FK, Wang BE. Activation of canonical Wnt signaling pathway promotes proliferation and self-renewal of rat hepatic oval cell line WB-F344 in vitro. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 6673-6680 [PMID: 19034970 DOI: 10.3748/wjg.14.6673]
- 38 Apte U, Thompson MD, Cui S, Liu B, Cieply B, Monga SP. Wnt/beta-catenin signaling mediates oval cell response in rodents. *Hepatology* 2008; 47: 288-295 [PMID: 17929301]
- 39 姚树坤, 杨志云, 常丽丽. 卵圆细胞对肝损伤的修复作用及机制. *基础医学与临床* 2008; 28: 61-65
- 40 Kirillova I, Chaisson M, Fausto N. Tumor necrosis factor induces DNA replication in hepatic cells through nuclear factor kappaB activation. *Cell Growth Differ* 1999; 10: 819-828 [PMID: 10616907]
- 41 Sánchez A, Factor VM, Schroeder IS, Nagy P, Thorgerirsson SS. Activation of NF-kappaB and STAT3 in rat oval cells during 2-acetylaminofluorene/partial hepatectomy-induced liver regeneration. *Hepatology* 2004; 39: 376-385 [PMID: 14767990 DOI: 10.1002/hep.20040]
- 42 Oh SH, Hatch HM, Petersen BE. Hepatic oval 'stem' cell in liver regeneration. *Semin Cell Dev Biol* 2002; 13: 405-409 [PMID: 12468240 DOI: 10.1016/S1084952102001271]
- 43 Li T, Zhu J, Ma K, Liu N, Feng K, Li X, Wang S, Bie P. Autologous bone marrow-derived mesenchymal stem cell transplantation promotes liver regeneration after portal vein embolization in cirrhotic rats. *J Surg Res* 2013; 184: 1161-1173 [PMID: 23809154 DOI: 10.1016/j.jss.2013.04.054]
- 44 Chang YJ, Liu JW, Lin PC, Sun LY, Peng CW, Luo GH, Chen TM, Lee RP, Lin SZ, Harn HJ, Chiou TW. Mesenchymal stem cells facilitate recovery from chemically induced liver damage and decrease liver fibrosis. *Life Sci* 2009; 85: 517-525 [PMID: 19686763 DOI: 10.1016/j.lfs.2009.08.003]
- 45 De Silvestro G, Vicarioto M, Donadel C, Menegazzo M, Marson P, Corsini A. Mobilization of peripheral blood hematopoietic stem cells following liver resection surgery. *Hepatogastroenterology* 2004; 51: 805-810 [PMID: 15143921]
- 46 Gehling UM, Willems M, Dandri M, Petersen J, Berna M, Thill M, Wulf T, Müller L, Pollok JM, Schlagner K, Faltz C, Hossfeld DK, Rogiers X. Partial hepatectomy induces mobilization of a unique population of haematopoietic progenitor cells in human healthy liver donors. *J Hepatol* 2005; 43: 845-853 [PMID: 16139387 DOI: 10.1016/j.jhep.2005.05.022]
- 47 Lemoli RM, Catani L, Talarico S, Loggi E, Gramenzi A, Baccarani U, Fogli M, Grazi GL, Aluigi M, Marzocchi G, Bernardi M, Pinna A, Bresadola F, Baccarani M, Andreone P. Mobilization of bone marrow-derived hematopoietic and endothelial stem cells after orthotopic liver transplantation and liver resection. *Stem Cells* 2006; 24: 2817-2825 [PMID: 16931769 DOI: 10.1634/stemcells.2006-0333]
- 48 Liu F, Pan XB, Chen GD, Jiang D, Cong X, Fei R, Chen HS, Wei L. Hematopoietic stem cell mobilization after rat partial orthotopic liver transplantation. *Transplant Proc* 2006; 38: 1603-1609 [PMID: 16797365 DOI: 10.1016/j.transproceed.2006.02.121]
- 49 Boeykens N, Ponsaerts P, Van der Linden A, Berne-man Z, Ysebaert D, De Greef K. Injury-dependent retention of intraportally administered mesenchymal stromal cells following partial hepatectomy of steatotic liver does not lead to improved liver recovery. *PLoS One* 2013; 8: e69092 [PMID: 23874878 DOI: 10.1371/journal.pone.0069092]
- 50 Menegazzo M, Bagatella P, Marson P, Donadel C, De Silvestro G, Corsini A. Reduced mobilisation of hematopoietic stem cells after hepatic resection for malignant liver disease. *Pathol Oncol Res* 2008; 14: 381-385 [PMID: 18752047 DOI: 10.1007/s12253-008-9091-3]
- 51 Xie G, Karaca G, Swiderska-Syn M, Michelotti GA, Krüger L, Chen Y, Premont RT, Choi SS, Diehl AM. Cross-talk between Notch and Hedgehog regulates hepatic stellate cell fate in mice. *Hepatology* 2013 May 23. [Epub ahead of print] [PMID: 23703657 DOI: 10.1002/hep.26511]
- 52 Wang S, Lee Y, Kim J, Hyun J, Lee K, Kim Y, Jung Y. Potential role of hedgehog pathway in liver response to radiation. *PLoS One* 2013; 8: e74141 [PMID: 24066108 DOI: 10.1371/journal.pone.0074141]
- 53 Schachtrup C, Le Moan N, Passino MA, Akassoglou K. Hepatic stellate cells and astrocytes: Stars of scar formation and tissue repair. *Cell Cycle* 2011; 10: 1764-1771 [PMID: 21555919 DOI: 10.4161/cc.10.11.15828]
- 54 Passino MA, Adams RA, Sikorski SL, Akassoglou K. Regulation of hepatic stellate cell differentiation by the neurotrophin receptor p75NTR. *Science* 2007; 315: 1853-1856 [PMID: 17395831 DOI: 10.1126/science.1137603]
- 55 Geerts A. The simple truth is seldom true and never simple: dual role for p75(NTR) in transdifferentiation and cell death of hepatic stellate cells. *Hepatology* 2007; 46: 600-601 [PMID: 17661415 DOI: 10.1002/hep.20040]

- 10.1002/hep.21861] ↑
- 56 Ramadori G, Armbrust T. Cytokines in the liver. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001; 13: 777-784 [PMID: 11474306 DOI: 10.1097/00042737-200107000-00004]
- 57 You Q, Holt M, Yin H, Li G, Hu CJ, Ju C. Role of hepatic resident and infiltrating macrophages in liver repair after acute injury. *Biochem Pharmacol* 2013; 86: 836-843 [PMID: 23876342 DOI: 10.1016/
- j.bcp.2013.07.006] ↑
- 58 Fausto N, Campbell JS, Riehle KJ. Liver regeneration. *J Hepatol* 2012; 57: 692-694 [PMID: 22613006 DOI: 10.1016/j.jhep.2012.04.016]
- 59 Dixon LJ, Barnes M, Tang H, Pritchard MT, Nagy LE. Kupffer cells in the liver. *Compr Physiol* 2013; 3: 785-797 [PMID: 23720329 DOI: 10.1002/cphy.c120026]

编辑 郭鹏 电编 鲁亚静



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2013年版权归Baishideng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。

# 纤维化肝脏中肌成纤维细胞的来源

周亚宁, 慕永平, 刘平

## ■背景资料

肝纤维化是多种慢性肝病的共同结局, 包括病毒性肝炎, 自身免疫性肝病, 酒精性和非酒精性脂肪性肝病等。其发病机制的研究对预后和治疗都有非常重要的意义。

周亚宁, 慕永平, 刘平, 上海中医药大学附属曙光医院肝病研究所 上海市 201203

周亚宁, 上海中医药大学博士生, 主要从事中医药防治慢性肝病的研究。

国家自然科学基金资助项目, No. 81273728

作者贡献分布: 本文综述由周亚宁与慕永平共同撰写完成; 由刘平审校。

通讯作者: 刘平, 教授, 201203, 上海市浦东新区张衡路528号, 上海中医药大学附属曙光医院肝病研究所。

liuliver@vip.sina.com

电话: 021-51322444

收稿日期: 2013-08-01 修回日期: 2013-08-19

接受日期: 2013-09-06 在线出版日期: 2013-11-08

## Sources of myofibroblasts in liver fibrosis

Ya-Ning Zhou, Yong-Ping Mu, Ping Liu

Ya-Ning Zhou, Yong-Ping Mu, Ping Liu, Institute of Liver Diseases, Shuguang Hospital, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China

Supported by: the National Natural Science Foundation of China, No. 81273728

Correspondence to: Ping Liu, Professor, Institute of Liver Diseases, Shuguang Hospital, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, 528 Zhangheng Road, Pudong New District, Shanghai 201203, China. liuliver@vip.sina.com

Received: 2013-08-01 Revised: 2013-08-19

Accepted: 2013-09-06 Published online: 2013-11-08

## Abstract

Myofibroblasts (MFBs) promote the accumulation of the extracellular matrix (ECM) by synthesis and secretion of collagen in the liver, leading to liver fibrosis. Activated hepatic stellate cells (HSC) are the major source of MFBs, and also play a key role in the development of liver fibrosis. Many studies indicate that hepatocytes and bile duct cells may undergo epithelial-to-mesenchymal transition (EMT) to MFBs; however, contrary conclusions have also been drawn in recent studies. In addition, other sources of MFBs have also been found, including portal fibroblasts, bone marrow cells, and hepatic progenitor cells. In this article we will review the sources of MFBs in liver fibrosis.

© 2013 Baishideng Publishing Group Co., Limited. All rights reserved.

Key Words: Liver fibrosis; Myofibroblasts

Zhou YN, Mu YP, Liu P. Sources of myofibroblasts in liver fibrosis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2013; 21(31): 3376-3382 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/3376.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i31.3376>

## 摘要

肌成纤维细胞(myofibroblasts, MFBs)通过合成并分泌胶原促进肝脏细胞外基质(extracellular matrix)的累积, 导致肝纤维化的发生、发展, 其来源广泛。肝损伤时肝纤维化发展中的关键细胞-活化的肝星状细胞(hepatic stellate cells)是MFBs的主要来源; 更有数据表明肝细胞和胆管上皮细胞在特定条件刺激下可以通过上皮-间质转分化(epithelial-to-mesenchymal transition)过程转变为MFBs, 但也有不少研究否定了该结论, 因此也成为目前的研究热点之一; 越来越多的研究表明, 来源细胞包括汇管区成纤维细胞、骨髓细胞、肝内祖细胞等。因此本文就MFBs来源的研究进展做一综述。

© 2013版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 肝纤维化; 肌成纤维细胞

**核心提示:** 肌成纤维细胞通过合成胶原促进肝纤维化的发展。活化的肝星状细胞是主要来源; 肝细胞和胆管上皮细胞是否可以通过上皮-间质转分化成为肌成纤维细胞仍存在争议; 其他来源包括汇管区成纤维细胞、骨髓细胞、肝祖细胞等。

周亚宁, 慕永平, 刘平. 纤维化肝脏中肌成纤维细胞的来源. 世界华人消化杂志 2013; 21(31): 3376-3382 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/3376.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i31.3376>

## 0 引言

肝纤维化是肝组织损害后的一种可逆的损伤修复反应, 以细胞外基质(extracellular matrix, ECM)的过度沉积为特点。如果慢性炎症和ECM

## ■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



沉积持续存在, 会导致肝实质结构逐渐被破坏, 由瘢痕组织代替, 从而形成肝硬化, 预后较差<sup>[1]</sup>. 肌成纤维细胞(myofibroblasts, MFBs)是典型的调节组织损伤修复的间质细胞, 通过合成胶原促进ECM累积, 表达 $\alpha$ -平滑肌肌动蛋白( $\alpha$ -smooth muscle actin,  $\alpha$ -SMA), 具有收缩性<sup>[2]</sup>. 肝纤维化的持续存在主要是由肝脏MFBs维持<sup>[3]</sup>. MFBs是肝纤维化发生发展的重要细胞, 对其来源的探讨, 有助于阐明肝纤维化的发生发展机制, 也为肝纤维化治疗提供依据, 本文就MFBs来源的相关研究进展做一综述.

## 1 肝星状细胞

肝星状细胞(hepatic stellate cells, HSC)是肝纤维化形成的关键细胞, 也是目前研究最多的致纤维化细胞. 肝损伤过程中的多种病理反应因素, 包括氧化应激、缺氧、炎症和免疫反应、细胞凋亡、脂肪变性等, 均可使HSC活化, 获得肌成纤维细胞特征, 表达 $\alpha$ -SMA, 合成大量ECM, 并且具有增殖、收缩、迁移以及促炎症反应等特点<sup>[4]</sup>. HSC活化分为启动和持续两个阶段. 启动阶段主要是损伤的实质细胞通过旁分泌作用激活HSC, 持续刺激导致进入持续阶段, HSC的活化在这一阶段则是由旁分泌和自分泌共同调节<sup>[5]</sup>.

转化生长因子 $\beta$ 1(transforming growth factor- $\beta$ 1, TGF- $\beta$ 1)可有效促使HSC活化为MFBs. 经典TGF- $\beta$ 1信号转导首先作用于TGF- $\beta$ 1受体(transforming growth factor- $\beta$  receptor, T $\beta$ R), 致其活化, 使下游效应器Smad2/3磷酸化(pSmad2/3), 后者与Smad4形成异寡聚复合体, 后转位至细胞核, 激活特异性靶基因的转录<sup>[6]</sup>; Smad7是TGF- $\beta$ 1信号通路的关键抑制分子, 通过负反馈环发挥其对TGF- $\beta$ 1信号转导的抑制作用<sup>[7,8]</sup>. 因此, 提高Smad7的表达, 有效抑制TGF- $\beta$ 1/Smad信号转导对肝纤维化的治疗至关重要. 另外, TGF- $\beta$ 1还可激活MAPK信号通路, 包括细胞外信号调节激酶(ERK)、p38 MAPK、c-Jun N-端激酶(JNK), 他们可以通过“串扰”(crosstalk)的方式对TGF- $\beta$ 1/Smad信号转导产生极大的影响<sup>[9]</sup>. 血小板衍生生长因子(platelet derived growth factor, PDGF)是HSC增殖的关键刺激源. PDGF与其受体PDGFR(platelet derived growth factor receptor)结合, 通过Ras激活下游Raf-1、MEK和ERK, 还可与磷脂酰肌醇(-3)激酶(phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)结合, 诱导HSC有丝分裂和趋化<sup>[10,11]</sup>. PDGF还可促进HSC的 $\text{Na}^+/\text{H}^+$ 交换, 继而改

变细胞内pH值<sup>[12]</sup>, 抑制 $\text{Na}^+/\text{H}^+$ 交换可以干扰细胞骨架重组的关键下游信号, 抑制PDGF诱导的细胞有丝分裂<sup>[9,13]</sup>.

## 2 汇管区成纤维细胞

慢性肝损伤时, 位于胆管和血管周围结缔组织中的成纤维细胞(fibroblast)在TGF- $\beta$ 1/Smad作用下可以转化为 $\alpha$ -SMA(+)的MFBs<sup>[14-16]</sup>. 汇管区成纤维细胞的促纤维化作用在胆汁淤积性纤维化中起主要作用<sup>[17]</sup>, 胆汁淤积性肝损伤时, 仅有少数ECM来源于活化的HSC<sup>[14,18]</sup>. 胆管细胞受损后表达TGF- $\beta$ 2, 释放PDGF-BB亚型、IL-6和单核细胞趋化蛋白(monocyte chemo-attractant protein 1, MCP-1)等, 而这些生长因子和促炎因子都可促进成纤维细胞转化为MFBs<sup>[19]</sup>. 除此之外, 汇管区MFBs在其他以桥接样纤维化为特点的慢性肝病进展中也有重要作用, 包括病毒性的和酒精性的肝病<sup>[20,21]</sup>. 由此可见, 汇管区成纤维细胞在不同病因导致的慢性肝病中都发挥着重要作用, 然而其被激活的程度则可能是与胆管上皮损伤程度相关. 汇管区成纤维细胞分离方法的建立为进一步深入研究提供了方法学基础<sup>[22]</sup>.

## 3 骨髓细胞

近年来, 干细胞移植成为肝纤维化治疗研究的热点, 然而越来越多的证据表明肝纤维化进程中的部分MFBs来源于骨髓干细胞, 这一点不利于干细胞治疗的应用. 研究证实,  $\text{CCl}_4$ 处理的骨髓移植小鼠肝脏中, 30%  $\alpha$ -SMA(+)的MFBs来源于骨髓<sup>[23]</sup>. 另一项类似的研究也发现纤维化肝脏中约70%合成I型胶原(collagen I)的MFBs来自骨髓<sup>[24]</sup>; 骨髓移植后肝硬化和肝移植后肝纤维化患者肝脏中6.8%-22.2%  $\alpha$ -SMA(+)的MFBs由骨髓细胞提供<sup>[25]</sup>. 事实上肝纤维化早期即可发现骨髓来源的MFBs, 并且随着肝损伤的加重, 肝脏中骨髓衍生MFBs逐渐增多<sup>[26,27]</sup>. 上述数据显示骨髓来源的MFBs从6.8%到70%不等, 相差很大, 这有可能是由于损伤程度不同而造成的差异.

骨髓间充质干细胞(bone marrow mesenchymal stem cells, BMSCs)可能是MFBs的来源之一. 将BMSCs移植入经部分肝切除和倒千里光碱(retrorsine)处理过的小鼠, 持续存在于肝组织中的BMSCs可以表达波形蛋白(vimentin)和 $\alpha$ -SMA, 且其所在位置有胶原沉积<sup>[28]</sup>. 体外实验发现, BMSCs可以应答多种生长因子发生迁

### ■ 研发前沿

肝星状细胞活化被认为是肝纤维化发病过程中的关键环节, 随着研究的深入, 发现了其他可以分泌胶原、具有肌成纤维细胞特点的细胞. 但这些肌成纤维细胞的来源及促纤维化作用仍存在争议.

### ■相关报道

Lee等在2012年发表的“Insights into the regulation of epithelial-mesenchymal transition and tissue fibrosis”探讨了上皮间质转分化在多种组织纤维化中的作用,包括肺脏、肾脏、肝脏、心脏等。多领域的研究方法和研究进展值得我们学习和借鉴。

移,如PDGF<sup>[29]</sup>、胰岛素样生长因子(insulin-like growth factor, IGF)<sup>[30]</sup>、表皮生长因子(epidermal growth factor, EGF)<sup>[31]</sup>和肝细胞生长因子(hepatocyte growth factor, HGF)<sup>[32]</sup>等。另外有实验证实BMSCs归巢至损伤的肝脏,可能还与鞘氨醇-1-磷酸盐(sphingosine 1-phosphate, S1P)有关<sup>[33]</sup>,肝损伤时,肝组织和血循环中的S1P增加,而骨髓中的S1P保持不变,这种梯度差促进肝组织募集骨髓细胞,这一过程中,S1P受体(S1P3/S1P2)是关键介质,阻断S1P3可以抑制纤维化进展<sup>[34]</sup>;而S1P2的活化可以抑制BMSCs的迁移<sup>[35]</sup>。

另外,骨髓中包含一类CD45(+)collagen I (+)的纤维细胞(fibrocytes-like cells),有人发现胆管结扎(bile duct ligation, BDL)小鼠的肝脏中存在这类细胞,经TGF- $\beta$ 刺激后可转化为 $\alpha$ -SMA(+)desmin(+)有合成胶原能力的MFBs,促进纤维化发展<sup>[36]</sup>。在硬化性胆管炎模型小鼠肝脏中发现了类似的CD34(+)desmin(+)纤维细胞,能够表达collagen I,并且在体外实验中得到验证<sup>[37]</sup>。纤维细胞的募集过程受到趋化因子受体(chemokine receptor, CCR)1和CCR2调节,CCR1<sup>-/-</sup>和CCR2<sup>-/-</sup>小鼠纤维细胞迁移分别减少25%和50%;TGF- $\beta$ 和脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)也可以诱导骨髓释放CD45(+)collagen I (+)纤维细胞,迁移至肝脏和脾脏;此外,骨髓纤维细胞的迁移可能还与年龄有关,老年小鼠在没有损伤和应激的情况下,也可发生骨髓纤维细胞的迁移<sup>[38]</sup>。虽然体内外实验均发现骨髓纤维细胞可以分化为MFBs,但减少纤维细胞的迁移对肝脏纤维化程度并没有影响<sup>[34]</sup>。

然而有研究认为骨髓细胞并不会分化为MFBs,骨髓细胞移植小鼠肝脏中出现的大量CD45(+)细胞是由于炎性细胞浸润,这些炎性细胞促进了HSC的活化<sup>[39]</sup>。而且,某些骨髓细胞亚群移植后能够取得良好效果,并已应用于临床<sup>[40,41]</sup>。上述差异可能与细胞亚群不同有关。骨髓细胞移植有可能成为肝细胞再生的有效手段之一,在治疗肝硬化方面具有潜在优势,已成为目前的研究热点之一。但骨髓细胞分化的多向性,特别是在肝硬化病理状态下分化为MFBs,逐渐成为治疗肝纤维化的障碍。如何诱导骨髓细胞向有利的方向分化是研究的关键。某些中药可有效改善肝硬化病理环境,促进肝细胞再生,所以骨髓干细胞移植联合中药治疗具有良好的研究前景。

## 4 上皮-间质转分化

上皮-间质转分化(epithelial-to-mesenchymal transition, EMT)是指细胞逐渐失去上皮细胞特性,获得间质细胞特征的细胞转分化过程<sup>[42]</sup>。上皮和间质表型转换是胚胎发育的关键,也是成熟细胞应答损伤的关键,这一过程为损伤组织的修复提供MFBs<sup>[43]</sup>。有研究证明肾纤维化和肺纤维化中均存在EMT现象<sup>[44,45]</sup>。然而肝纤维化进展中是否存在EMT仍存在一些争议。

首先,胆管细胞可能通过EMT作用为肝纤维化进展提供MFBs。BDL肝纤维化小鼠中发现了 $\alpha$ -SMA和细胞角蛋白(cytokeratin, CK)19(胆管细胞标记)共染的胆管上皮细胞,且细胞周围存在collagen I;体外培养的人胆管上皮细胞经TGF- $\beta$ 刺激后可表达 $\alpha$ -SMA和纤连蛋白,而CK19表达下降<sup>[46]</sup>。胆道闭锁和其他一些胆管增生性疾病的患者肝组织中,胆管上皮细胞共表达CK19和多种间质细胞标记物,包括FSP1(fibroblast-specific protein 1)、HSP47(heat shock protein 47)、vimentin和转录因子Snail<sup>[47]</sup>。另一个以CK7作为胆管细胞标记的类似实验发现,胆管闭锁患者胆管上皮细胞高表达 $\alpha$ -SMA和FSP1,同时具备成纤维细胞样形态学表现<sup>[48]</sup>。其次,肝细胞也可能成为是肝纤维化中MFBs的一个来源。Kaimori等<sup>[49]</sup>用原代小鼠肝细胞和小鼠肝细胞株同时证实了肝细胞可以合成collagen I。Zeisberg等<sup>[50]</sup>发现CCl<sub>4</sub>诱导的肝纤维化模型中Alb(+)(肝细胞标记)的肝细胞可以转分化为Alb(-)FSP1(+)  $\alpha$ -SMA(-)的成纤维细胞;高达45%的成纤维细胞来源于肝细胞,高达60%的FSP1(+)细胞同时表达Alb,后者可能是肝细胞EMT过程的中间阶段,提示纤维化肝脏中相当数量的FSP1(+)  $\alpha$ -SMA(-)的成纤维细胞来自肝细胞。另外,在肺、心、肾纤维化发病中发现一种新的细胞分化类型,内皮-间质转分化(endothelial to mesenchymal transition, EndoMT),也可能是MFBs的一个来源,由TGF诱导发生<sup>[51]</sup>。然而肝纤维化中是否存在EndoMT,目前尚无定论。

TGF- $\beta$ 、EGF、IGF-II以及成纤维细胞生长因子(fibroblast growth factor, FGF)-2等细胞因子均可诱导EMT的发生,其中研究较为深入的是TGF- $\beta$ /Smad信号通路<sup>[52,53]</sup>。沉默Smad4或高表达Smad7使TGF- $\beta$ 信号下调,EMT减少,间质胶原聚集减少<sup>[54]</sup>。只有逃避了促凋亡作用的肝细胞才可以被TGF- $\beta$ 刺激发生EMT,这些存活的肝

细胞由MAPK非依赖转向MAPK依赖的细胞存活途径<sup>[55]</sup>, 在TGF- $\beta$ 的刺激下过量表达Snail, 获得了抵制程序性细胞死亡的能力, 因此Kaimori等<sup>[49]</sup>认为肝细胞EMT取决于凋亡和存活机制. 缺氧也可诱导肝细胞发生EMT, Copple等<sup>[56]</sup>发现置于缺氧环境中的原代肝细胞表达 $\alpha$ -SMA、vimentin、Snai和FSP1增加; 而缺氧诱导因子(hypoxia inducible factors, HIFs)-1 $\beta$ 缺失的肝细胞在低氧环境中不发生EMT, 同样HIF-1 $\alpha$ 缺失的BDL小鼠FSP1表达并未增多, 提示HIF在这一过程中发挥重要作用.

虽然有较多实验证明胆管上皮细胞和肝细胞在特定环境下转分化为MFBs, 但也有研究得出相反的结论, 即在BDL、CCl<sub>4</sub>和3,5-diethoxycarbonyl-1,4-dihydrocollidine (DDC)3种动物模型中, 肝细胞和胆管上皮细胞均未发现表达间质标记FSP1、vimentin、 $\alpha$ -SMA以及collagen I前体等<sup>[57,58]</sup>. Taura等<sup>[59]</sup>发现, 虽然正常小鼠原代肝细胞在体外经TGF- $\beta$ 刺激可以产生collagen I, 具有MFBs形态, 但是并没有表达其他间质细胞的标记物; 而CCl<sub>4</sub>处理的小鼠原代肝细胞, 不论纤维化等级如何, 都没有发现 $\alpha$ -SMA, FSP1或vimentin, 也不产生collagen I, 因此认为肝细胞EMT是体外培养和TGF- $\beta$ 联合作用的人为产物. Rygiel等<sup>[60]</sup>也给出了类似的实验证据, 人原代肝内胆管上皮细胞经TGF- $\beta$ 诱导后具备成纤维细胞表型, 表达FSP1和 $\alpha$ -SMA显著增加, 并且具有迁移性, 可以认为其转分化为成熟的MFBs; 但是原发性胆汁性肝硬化(primary biliary cirrhosis, PBC)、原发性硬化性胆管炎(primary sclerosing cholangitis, PSC)以及肝内胆管结石<sup>[61]</sup>患者肝组织活检并未发现胆管上皮细胞表达 $\alpha$ -SMA, 然而Rygiel等并未因此否认EMT, 而是认为原代细胞和活检组织的不一致可能是因为胆管上皮细胞在表达 $\alpha$ -SMA之前发生了迁移, 证据是汇管区纤维化处有 $\alpha$ -SMA表达.

尽管某些实验否认肝纤维化进展中存在EMT来源的MFBs, 但多数实验观察到了这一现象, 体内外结果的矛盾需要优化实验条件和扩大临床样本来明确. 胆管上皮细胞和肝细胞来源的MFBs对ECM合成的贡献度也需要进一步的研究.

## 5 肝内祖细胞

肝内祖细胞属于肝脏干细胞, 具有分化潜能, 有研究发现这类细胞群也可能成为MFBs的来源.

最近一项临床研究结果显示, 肝祖细胞的活化促进了非酒精性脂肪性肝病的进展<sup>[62]</sup>. 猕猴肝脏上皮祖细胞(rhesus monkey liver epithelial progenitor cells, mLEPCs)经TGF- $\beta$ 刺激后, 转变为成纤维细胞, 失去上皮细胞标记物CK8及相关基因(*E-Cadherin*、*ZO-1*、*CK18*、*occludin*), 表达间质细胞相关基因(*snail*、*plasminogen activator inhibitor 1*、*collagen I*); 60%以上的成纤维细胞样细胞表达 $\alpha$ -SMA、vimentin和N-Cadherin<sup>[63]</sup>. 另外, 肝脏卵圆细胞是一种肝内祖细胞群, 原代大鼠Thy-1.1(+)肝卵圆细胞可以同时表达上皮和间质细胞标记物, 分化为具有MFBs表型的细胞<sup>[64]</sup>. 此外, 有人发现了一个表达祖细胞标记CD133的HSC亚群, 说明HSC有可能来源于成熟肝脏的肝祖细胞, 对于这一发现也有人认为HSC可能是肝卵圆细胞转分化过程中的过渡细胞<sup>[65,66]</sup>. 但是最近有研究利用二乙酰氨基苄(AAF)/CCl<sub>4</sub>模型证实, 肝祖细胞没有分化为MFBs, 而是通过表达TGF- $\beta$ 促进HSC的聚集<sup>[67]</sup>. 因此肝内祖细胞与MFBs的关系仍需进一步研究, 并且肝内祖细胞具有干细胞特性, 其存在的问题与骨髓干细胞类似, 抑制肝内祖细胞向MFBs分化, 促进其向肝实质细胞分化是我们需要的方向.

## 6 其他

CD14(+)的外周血单核细胞亚群能分化的纤维细胞, 在多种器官中参与损伤修复<sup>[68]</sup>. 肺纤维化和肾纤维化过程均有其参与, 他的分化过程受到单核-刺激因子(colony-stimulating factors, CSF), MCP-1以及其他趋化因子、生长因子、分化因子的影响; 虽然这些细胞因子可以由活化的HSC和其他一些肝内细胞分泌, 但外周血单核细胞在肝纤维化中的作用尚未得到证实<sup>[52]</sup>.

肝脏中的大量巨噬细胞(即Kupffer细胞), 在肝纤维化中发挥双向作用, 纤维化进展期, 促进其发展, 而在纤维化消退期, 他又能促进纤维化消退<sup>[5]</sup>. 最近的一项研究在肝脏巨噬细胞的一个亚群中发现了间质细胞标记FSP1<sup>[69]</sup>, 这可能是Kupffer细胞发挥其促纤维化作用的另一个方面.

## 7 结论

肝纤维化时, MFBs合成大量ECM, 促进纤维化进展, 其主要来源是活化的HSC, 另外越来越多的MFBs的其他来源逐渐被发现, 包括汇管区成纤维细胞、骨髓细胞、肝细胞和胆管细胞EMT

## ■创新盘点

全面系统综述了近年来该领域的研究, 内容不但包括基础性的实验研究, 还涉及到多项临床研究, 客观评述了某些存在争议的内容, 对研究热点进行了深入的探讨.



## ■应用要点

这些不同来源的肌成纤维细胞在纤维化进程中的作用不容忽视,并有可能成为抗肝纤维化的治疗靶点。其来源的广泛性及对肝纤维化进程的影响程度仍需进一步研究。

以及肝内祖细胞等。这些不同来源的细胞在纤维化进程中的作用不容忽视,并有可能成为抗肝纤维化的治疗靶点。但是另一方面,MFBs来源的广泛性仍存在争议,胆管上皮细胞和肝细胞是否可以通过EMT促进纤维化,以及除HSC外的其他来源的MFBs对肝纤维化进程的影响程度仍需要进一步研究。

## 8 参考文献

- Hernandez-Gea V, Friedman SL. Pathogenesis of liver fibrosis. *Annu Rev Pathol* 2011; 6: 425-456 [PMID: 21073339 DOI: 10.1146/annurev-pathol-011110-130246]
- Hinz B, Phan SH, Thannickal VJ, Prunotto M, Desmoulière A, Varga J, De Wever O, Mareel M, Gabbiani G. Recent developments in myofibroblast biology: paradigms for connective tissue remodeling. *Am J Pathol* 2012; 180: 1340-1355 [PMID: 22387320 DOI: 10.1016/j.ajpath.2012.02.004]
- Parola M, Marra F, Pinzani M. Myofibroblast - like cells and liver fibrogenesis: Emerging concepts in a rapidly moving scenario. *Mol Aspects Med* 2008; 29: 58-66 [PMID: 18022682]
- Guo J, Friedman SL. Hepatic fibrogenesis. *Semin Liver Dis* 2007; 27: 413-426 [PMID: 17979077]
- Friedman SL. Mechanisms of hepatic fibrogenesis. *Gastroenterology* 2008; 134: 1655-1669 [PMID: 18471545 DOI: 10.1053/j.gastro.2008.03.003]
- Matsuzaki K. Smad phosphoisoform signals in acute and chronic liver injury: similarities and differences between epithelial and mesenchymal cells. *Cell Tissue Res* 2012; 347: 225-243 [PMID: 21626291 DOI: 10.1007/s00441-011-1178-6]
- Nakao A, Afrakhte M, Morén A, Nakayama T, Christian JL, Heuchel R, Itoh S, Kawabata M, Heldin NE, Heldin CH, ten Dijke P. Identification of Smad7, a TGFbeta-inducible antagonist of TGF-beta signalling. *Nature* 1997; 389: 631-635 [PMID: 9335507]
- Itoh S, ten Dijke P. Negative regulation of TGF-beta receptor/Smad signal transduction. *Curr Opin Cell Biol* 2007; 19: 176-184 [PMID: 17317136]
- Benedetti A, Di Sario A, Casini A, Ridolfi F, Bendia E, Pigini P, Tonnini C, D'Ambrosio L, Feliciangeli G, Macarri G, Svegliati-Baroni G. Inhibition of the NA(+)/H(+) exchanger reduces rat hepatic stellate cell activity and liver fibrosis: an in vitro and in vivo study. *Gastroenterology* 2001; 120: 545-556 [PMID: 11159895]
- Marra F, Arrighi MC, Fazi M, Caligiuri A, Pinzani M, Romanelli RG, Efsen E, Laffi G, Gentilini P. Extracellular signal-regulated kinase activation differentially regulates platelet-derived growth factor's actions in hepatic stellate cells, and is induced by in vivo liver injury in the rat. *Hepatology* 1999; 30: 951-958 [PMID: 10498647]
- Marra F, Gentilini A, Pinzani M, Choudhury GG, Parola M, Herbst H, Dianzani MU, Laffi G, Abboud HE, Gentilini P. Phosphatidylinositol 3-kinase is required for platelet-derived growth factor's actions on hepatic stellate cells. *Gastroenterology* 1997; 112: 1297-1306 [PMID: 9098016]
- Di Sario A, Svegliati Baroni G, Bendia E, Ridolfi F, Saccomanno S, Ugili L, Trozzi L, Marziani M, Jezequel AM, Macarri G, Benedetti A. Intracellular pH regulation and Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> exchange activity in human hepatic stellate cells: effect of platelet-derived growth factor, insulin-like growth factor 1 and insulin. *J Hepatol* 2001; 34: 378-385 [PMID: 11322198]
- Caligiuri A, De Franco RM, Romanelli RG, Gentilini A, Meucci M, Failli P, Mazzetti L, Rombouts K, Geerts A, Vanasia M, Gentilini P, Marra F, Pinzani M. Antifibrogenic effects of canrenone, an antialdosterone drug, on human hepatic stellate cells. *Gastroenterology* 2003; 124: 504-520 [PMID: 12557155]
- Beaussier M, Wendum D, Schiffer E, Dumont S, Rey C, Lienhart A, Housset C. Prominent contribution of portal mesenchymal cells to liver fibrosis in ischemic and obstructive cholestatic injuries. *Lab Invest* 2007; 87: 292-303 [PMID: 17260005]
- Matsuura I, Chiang KN, Lai CY, He D, Wang G, Ramkumar R, Uchida T, Ryo A, Lu K, Liu F. Pin1 promotes transforming growth factor-beta-induced migration and invasion. *J Biol Chem* 2010; 285: 1754-1764 [PMID: 19920136]
- Matsuzaki K, Kitano C, Murata M, Sekimoto G, Yoshida K, Uemura Y, Seki T, Taketani S, Fujisawa J, Okazaki K. Smad2 and Smad3 phosphorylated at both linker and COOH-terminal regions transmit malignant TGF-beta signal in later stages of human colorectal cancer. *Cancer Res* 2009; 69: 5321-5330 [PMID: 19531654]
- Dranoff JA, Wells RG. Portal fibroblasts: Underappreciated mediators of biliary fibrosis. *Hepatology* 2010; 51: 1438-1444 [PMID: 20209607 DOI: 10.1002/hep]
- Ramadori G, Saile B. Portal tract fibrogenesis in the liver. *Lab Invest* 2004; 84: 153-159 [PMID: 14688800]
- Forbes SJ, Parola M. Liver fibrogenic cells. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2011; 25: 207-217 [PMID: 21497739]
- Michalak S, Rousselet MC, Bedossa P, Pilette C, Chappard D, Oberti F, Gallois Y, Calès P. Respective roles of porto-septal fibrosis and centrilobular fibrosis in alcoholic liver disease. *J Pathol* 2003; 201: 55-62 [PMID: 12950017]
- Clouston AD, Powell EE, Walsh MJ, Richardson MM, Demetris AJ, Jonsson JR. Fibrosis correlates with a ductular reaction in hepatitis C: roles of impaired replication, progenitor cells and steatosis. *Hepatology* 2005; 41: 809-818 [PMID: 15793848]
- Wen JW, Olsen AL, Perepelyuk M, Wells RG. Isolation of rat portal fibroblasts by in situ liver perfusion. *J Vis Exp* 2012; (64): 3669 [PMID: 22781701 DOI: 10.3791/3669]
- Baba S, Fujii H, Hirose T, Yasuchika K, Azuma H, Hoppo T, Naito M, Machimoto T, Ikai I. Commitment of bone marrow cells to hepatic stellate cells in mouse. *J Hepatol* 2004; 40: 255-260 [PMID: 14739096]
- Russo FP, Alison MR, Bigger BW, Amofah E, Florou A, Amin F, Bou-Gharios G, Jeffery R, Iredale JP, Forbes SJ. The bone marrow functionally contributes to liver fibrosis. *Gastroenterology* 2006; 130: 1807-1821 [PMID: 16697743]
- Forbes SJ, Russo FP, Rey V, Burra P, Rugge M, Wright NA, Alison MR. A significant proportion of myofibroblasts are of bone marrow origin in human liver fibrosis. *Gastroenterology* 2004; 126: 955-963 [PMID: 15057733]

- 26 Asawa S, Saito T, Satoh A, Ohtake K, Tsuchiya T, Okada H, Neilson EG, Gotoh M. Participation of bone marrow cells in biliary fibrosis after bile duct ligation. *J Gastroenterol Hepatol* 2007; 22: 2001-2008 [PMID: 17914983]
- 27 Fujimiya T, Liu J, Kojima H, Shirafuji S, Kimura H, Fujimiya M. Pathological roles of bone marrow-derived stellate cells in a mouse model of alcohol-induced fatty liver. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2009; 297: G451-G460 [PMID: 19608736 DOI: 10.1152/ajpgi.00055.2009]
- 28 Baertschiger RM, Serre-Beinier V, Morel P, Bosco D, Peyrou M, Clément S, Sgroi A, Kaelin A, Buhler LH, Gonelle-Gispert C. Fibrogenic potential of human multipotent mesenchymal stromal cells in injured liver. *PLoS One* 2009; 4: e6657 [PMID: 19684854 DOI: 10.1371/journal.pone.0006657]
- 29 Fiedler J, Röderer G, Günther KP, Brenner RE. BMP-2, BMP-4, and PDGF-bb stimulate chemotactic migration of primary human mesenchymal progenitor cells. *J Cell Biochem* 2002; 87: 305-312 [PMID: 12397612]
- 30 Ponte AL, Marais E, Gallay N, Langonné A, Delorme B, Hérault O, Charbord P, Domenech J. The in vitro migration capacity of human bone marrow mesenchymal stem cells: comparison of chemokine and growth factor chemotactic activities. *Stem Cells* 2007; 25: 1737-1745 [PMID: 17395768]
- 31 Tamama K, Fan VH, Griffith LG, Blair HC, Wells A. Epidermal growth factor as a candidate for ex vivo expansion of bone marrow-derived mesenchymal stem cells. *Stem Cells* 2006; 24: 686-695 [PMID: 16150920]
- 32 Forte G, Minieri M, Cossa P, Antenucci D, Sala M, Gnocchi V, Fiaccavento R, Carotenuto F, De Vito P, Baldini FM, Prat M, Di Nardo P. Hepatocyte growth factor effects on mesenchymal stem cells: proliferation, migration, and differentiation. *Stem Cells* 2006; 24: 23-33 [PMID: 16100005]
- 33 Takuwa Y, Ikeda H, Okamoto Y, Takuwa N, Yoshioka K. Sphingosine-1-phosphate as a mediator involved in development of fibrotic diseases. *Biochim Biophys Acta* 2013; 1831: 185-192 [PMID: 22735357 DOI: 10.1016/j.bbali.2012.06.008]
- 34 Li C, Kong Y, Wang H, Wang S, Yu H, Liu X, Yang L, Jiang X, Li L, Li L. Homing of bone marrow mesenchymal stem cells mediated by sphingosine 1-phosphate contributes to liver fibrosis. *J Hepatol* 2009; 50: 1174-1183 [PMID: 19398237 DOI: 10.1016/j.jhep.2009.01.028]
- 35 Okamoto H, Takuwa N, Yokomizo T, Sugimoto N, Sakurada S, Shigematsu H, Takuwa Y. Inhibitory regulation of Rac activation, membrane ruffling, and cell migration by the G protein-coupled sphingosine-1-phosphate receptor EDG5 but not EDG1 or EDG3. *Mol Cell Biol* 2000; 20: 9247-9261 [PMID: 11094076]
- 36 Kisseleva T, Uchinami H, Feirt N, Quintana-Bustamante O, Segovia JC, Schwabe RF, Brenner DA. Bone marrow-derived fibrocytes participate in pathogenesis of liver fibrosis. *J Hepatol* 2006; 45: 429-438 [PMID: 16846660]
- 37 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]
- 38 Scholten D, Reichart D, Paik YH, Lindert J, Bhat-tacharya J, Glass CK, Brenner DA, Kisseleva T. Migration of fibrocytes in fibrogenic liver injury. *Am J Pathol* 2011; 179: 189-198 [PMID: 21703401 DOI: 10.1016/j.ajpath.2011.03.049]
- 39 Paredes BD, Faccioli LA, Quintanilha LF, Asensi KD, do Valle CZ, Canary PC, Takiya CM, de Carvalho AC, Goldenberg RC. Bone marrow progenitor cells do not contribute to liver fibrogenic cells. *World J Hepatol* 2012; 4: 274-283 [PMID: 23293712]
- 40 Thomas JA, Pope C, Wojtacha D, Robson AJ, Gordon-Walker TT, Hartland S, Ramachandran P, Van Deemter M, Hume DA, Iredale JP, Forbes SJ. Macrophage therapy for murine liver fibrosis recruits host effector cells improving fibrosis, regeneration, and function. *Hepatology* 2011; 53: 2003-2015 [PMID: 21433043 DOI: 10.1002/hep.24315]
- 41 Peng L, Xie DY, Lin BL, Liu J, Zhu HP, Xie C, Zheng YB, Gao ZL. Autologous bone marrow mesenchymal stem cell transplantation in liver failure patients caused by hepatitis B: short-term and long-term outcomes. *Hepatology* 2011; 54: 820-828 [PMID: 21608000 DOI: 10.1002/hep.24434]
- 42 Choi SS, Diehl AM. Epithelial-to-mesenchymal transitions in the liver. *Hepatology* 2009; 50: 2007-2013 [PMID: 19824076 DOI: 10.1002/hep.23196]
- 43 Lee K, Nelson CM. New insights into the regulation of epithelial-mesenchymal transition and tissue fibrosis. *Int Rev Cell Mol Biol* 2012; 294: 171-221 [PMID: 22364874 DOI: 10.1016/B978-0-12-394305-7.00004-5]
- 44 Chapman HA. Epithelial-mesenchymal interactions in pulmonary fibrosis. *Annu Rev Physiol* 2011; 73: 413-435 [PMID: 21054168]
- 45 Quaggin SE, Kapus A. Scar wars: mapping the fate of epithelial-mesenchymal-myofibroblast transition. *Kidney Int* 2011; 80: 41-50 [PMID: 21430641 DOI: 10.1038/ki.2011.77]
- 46 Xia JL, Dai C, Michalopoulos GK, Liu Y. Hepatocyte growth factor attenuates liver fibrosis induced by bile duct ligation. *Am J Pathol* 2006; 168: 1500-1512 [PMID: 16651617]
- 47 Díaz R, Kim JW, Hui JJ, Li Z, Swain GP, Fong KS, Csiszar K, Russo PA, Rand EB, Furth EE, Wells RG. Evidence for the epithelial to mesenchymal transition in biliary atresia fibrosis. *Hum Pathol* 2008; 39: 102-115 [PMID: 17900655]
- 48 Deng YH, Pu CL, Li YC, Zhu J, Xiang C, Zhang MM, Guo CB. Analysis of biliary epithelial-mesenchymal transition in portal tract fibrogenesis in biliary atresia. *Dig Dis Sci* 2011; 56: 731-740 [PMID: 20725787 DOI: 10.1007/s10620-010-]
- 49 Kaimori A, Potter J, Kaimori JY, Wang C, Mezey E, Koteish A. Transforming growth factor-beta1 induces an epithelial-to-mesenchymal transition state in mouse hepatocytes in vitro. *J Biol Chem* 2007; 282: 22089-22101 [PMID: 17513865]
- 50 Zeisberg M, Yang C, Martino M, Duncan MB, Rieder F, Tanjore H, Kalluri R. Fibroblasts derive from hepatocytes in liver fibrosis via epithelial to mesenchymal transition. *J Biol Chem* 2007; 282: 23337-23347 [PMID: 17562716]
- 51 Piera-Velazquez S, Li Z, Jimenez SA. Role of endo-thelial-mesenchymal transition (EndoMT) in the pathogenesis of fibrotic disorders. *Am J Pathol* 2011; 179: 1074-1080 [PMID: 21763673 DOI: 10.1016/j.ajpath.2011.06.001]

# 同行评价

本文较全面深入地总结该领域的研究进展, 为同行者提供参考。

- 52 Gressner OA, Rizk MS, Kovalenko E, Weiskirchen R, Gressner AM. Changing the pathogenetic roadmap of liver fibrosis? Where did it start; where will it go? *J Gastroenterol Hepatol* 2008; 23: 1024-1035 [PMID: 18505415 DOI: 10.1111/j]
- 53 Bi WR, Yang CQ, Shi Q. Transforming growth factor- $\beta$ 1 induced epithelial-mesenchymal transition in hepatic fibrosis. *Hepatogastroenterology* 2012; 59: 1960-1963 [PMID: 22369740 DOI: 10.5754/hge11750]
- 54 Dooley S, Hamzavi J, Ciucan L, Godoy P, Ilkavets I, Ehnert S, Ueberham E, Gebhardt R, Kanzler S, Geier A, Breittkopf K, Weng H, Mertens PR. Hepatocyte-specific Smad7 expression attenuates TGF- $\beta$ -mediated fibrogenesis and protects against liver damage. *Gastroenterology* 2008; 135: 642-659 [PMID: 18602923 DOI: 10.1053/j.gastro.2008.04.038]
- 55 Nitta T, Kim JS, Mohuczy D, Behrns KE. Murine cirrhosis induces hepatocyte epithelial mesenchymal transition and alterations in survival signaling pathways. *Hepatology* 2008; 48: 909-919 [PMID: 18712785 DOI: 10.1002/hep.22397]
- 56 Copple BL. Hypoxia stimulates hepatocyte epithelial to mesenchymal transition by hypoxia-inducible factor and transforming growth factor- $\beta$ -dependent mechanisms. *Liver Int* 2010; 30: 669-682 [PMID: 20158611 DOI: 10.1111/j.1478-3231.2010]
- 57 Chu AS, Diaz R, Hui JJ, Yanger K, Zong Y, Alpini G, Stanger BZ, Wells RG. Lineage tracing demonstrates no evidence of cholangiocyte epithelial-to-mesenchymal transition in murine models of hepatic fibrosis. *Hepatology* 2011; 53: 1685-1695 [PMID: 21520179 DOI: 10.1002/hep.24206]
- 58 Scholten D, Osterreicher CH, Scholten A, Iwaisako K, Gu G, Brenner DA, Kisseleva T. Genetic labeling does not detect epithelial-to-mesenchymal transition of cholangiocytes in liver fibrosis in mice. *Gastroenterology* 2010; 139: 987-998 [PMID: 20546735 DOI: 10.1053/j.gastro.2010.05.005]
- 59 Taura K, Miura K, Iwaisako K, Osterreicher CH, Kodama Y, Penz-Osterreicher M, Brenner DA. Hepatocytes do not undergo epithelial-mesenchymal transition in liver fibrosis in mice. *Hepatology* 2010; 51: 1027-1036 [PMID: 20052656]
- 60 Rygiel KA, Robertson H, Marshall HL, Pekalski M, Zhao L, Booth TA, Jones DE, Burt AD, Kirby JA. Epithelial-mesenchymal transition contributes to portal tract fibrogenesis during human chronic liver disease. *Lab Invest* 2008; 88: 112-123 [PMID: 18059363]
- 61 Sung R, Lee SH, Ji M, Han JH, Kang MH, Kim JH, Choi JW, Kim YC, Park SM. Epithelial-mesenchymal transition-related protein expression in biliary epithelial cells associated with hepatolithiasis. *J Gastroenterol Hepatol* 2013 Aug 8. [Epub ahead of print] [PMID: 23927024 DOI: 10.1111/jgh.12349]
- 62 Nobili V, Carpino G, Alisi A, Franchitto A, Alpini G, De Vito R, Onori P, Alvaro D, Gaudio E. Hepatic progenitor cells activation, fibrosis, and adipokines production in pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2012; 56: 2142-2153 [PMID: 22467277 DOI: 10.1002/hep.25742]
- 63 Ji S, Wang X, Shu J, Sun A, Si W, Guo X, Zhao B, Ji W, Jin L. In vitro generation of myofibroblasts-like cells from liver epithelial progenitor cells of rhesus monkey (*Macaca mulatta*). *In Vitro Cell Dev Biol Anim* 2011; 47: 383-390 [PMID: 21461639 DOI: 10.1007/s11626-011-9401-z]
- 64 Yovchev MI, Grozdanov PN, Zhou H, Racherla H, Guha C, Dabeva MD. Identification of adult hepatic progenitor cells capable of repopulating injured rat liver. *Hepatology* 2008; 47: 636-647 [PMID: 18023068]
- 65 Kordes C, Sawitza I, Müller-Marbach A, Ale-Agha N, Keitel V, Klonowski-Stumpe H, Häussinger D. CD133+ hepatic stellate cells are progenitor cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2007; 352: 410-417 [PMID: 17118341]
- 66 Yang L, Jung Y, Omenetti A, Witek RP, Choi S, Vandongen HM, Huang J, Alpini GD, Diehl AM. Fate-mapping evidence that hepatic stellate cells are epithelial progenitors in adult mouse livers. *Stem Cells* 2008; 26: 2104-2113 [PMID: 18511600 DOI: 10.1634/stemcells.2008-0115]
- 67 Chobert MN, Couchie D, Fourcot A, Zafrani ES, Laperche Y, Mavier P, Brouillet A. Liver precursor cells increase hepatic fibrosis induced by chronic carbon tetrachloride intoxication in rats. *Lab Invest* 2012; 92: 135-150 [PMID: 21946857 DOI: 10.1038/labinvest.2011.143]
- 68 Shao DD, Suresh R, Vakli V, Gomer RH, Pilling D. Pivotal Advance: Th-1 cytokines inhibit, and Th-2 cytokines promote fibrocyte differentiation. *J Leukoc Biol* 2008; 83: 1323-1333 [PMID: 18332234 DOI: 10.1189/jlb.1107782]
- 69 Österreicher CH, Penz-Österreicher M, Grivennikov SI, Guma M, Koltsova EK, Datz C, Sasik R, Hardiman G, Karin M, Brenner DA. Fibroblast-specific protein 1 identifies an inflammatory subpopulation of macrophages in the liver. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011; 108: 308-313 [PMID: 21173249 DOI: 10.1073/pnas.1017547108]

编辑 郭鹏 电编 鲁亚静





# 不可切除胰腺癌射频消融治疗的进展

陈升阳, 李晓勇

陈升阳, 李晓勇, 郑州大学第五附属医院普外科 河南省郑州市 450052

陈升阳, 在读硕士, 主要从事不可切除胰腺癌的射频消融治疗。

作者贡献分布: 本文综述由陈升阳完成; 李晓勇审校。

通讯作者: 李晓勇, 教授, 主任医师, 450052, 河南省郑州市二七区康复前街3号, 郑州大学第五附属医院普外科。

lixxy64@126.com

电话: 0371-66916956

收稿日期: 2013-04-13 修回日期: 2013-06-08

接受日期: 2013-07-03 在线出版日期: 2013-11-08

## Radiofrequency ablation for unresectable pancreatic cancer

Sheng-Yang Chen, Xiao-Yong Li

Sheng-Yang Chen, Xiao-Yong Li, Department of General Surgery, the 5th Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, Henan Province, China

Correspondence to: Xiao-Yong Li, Professor, Chief Physician, Department of General Surgery, the 5th Affiliated Hospital of Zhengzhou University, 3 Kangfu Street, Erqi District, Zhengzhou 450052, Henan Province, China. lixy64@126.com

Received: 2013-04-13 Revised: 2013-06-08

Accepted: 2013-07-03 Published online: 2013-11-08

## Abstract

Pancreatic cancer is a malignant neoplasm characterized by hidden onset, rapid progression, short course and poor prognosis. Up to now, radical surgical resection is the only treatment which is expected to cure pancreatic cancer. However, most patients with pancreatic cancer are diagnosed at advanced stage and have lost the chance of operation. Radiofrequency ablation (RFA) is a palliative treatment which can reduce pain, improve the quality of life and prolong survival. RFA combined with  $^{125}\text{I}$  seed implantation can further improve the therapeutic effect.

© 2013 Baishideng Publishing Group Co., Limited. All rights reserved.

Key Words: Unresectable; Pancreatic cancer; Radiofrequency ablation;  $^{125}\text{I}$  seeds; Literature review

Chen SY, Li XY. Radiofrequency ablation for unresectable pancreatic cancer. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2013; 21(31): 3383-3387 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/3383.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i31.3383>

## 摘要

胰腺癌是一种发病隐匿、进展迅速、治疗效果及预后极差的消化系统恶性肿瘤。迄今为止,根治性手术切除是唯一有望治愈胰腺癌的治疗方法,但大多数的胰腺癌患者发现时已属晚期,丧失了手术机会。射频消融(radio frequency ablation, RFA)是近些年兴起的一种姑息治疗方式,能够减轻患者疼痛,提高生活质量,延长生存期。另外,联合 $^{125}\text{I}$ 粒子植入治疗能够进一步提高治疗效果。本文对近年来RFA治疗不可切除的胰腺癌的临床研究作出总结。

© 2013年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 不可切除; 胰腺癌; 射频消融;  $^{125}\text{I}$ 粒子; 综述文献

**核心提示:** 对于晚期不可切除的胰腺癌, RFA是一种安全且疗效肯定的治疗方法, 相比其他的姑息治疗方法, 他能收到更为满意的疗效, 但是具体参数的设置及操作要点尚需更进一步的研究和探讨。

陈升阳, 李晓勇. 不可切除胰腺癌射频消融治疗的进展. 世界华人消化杂志 2013; 21(31): 3383-3387 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/3383.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i31.3383>

## 0 引言

胰腺癌是一种发病隐匿、进展迅速、疗效及预后极差的恶性肿瘤。2000年全球胰腺癌新发病例21.64万例, 占全部癌症新发病例2.2%; 同年共死亡21.35万例, 占全部癌症死亡人数的3.4%<sup>[1]</sup>。2013年美国预计新增胰腺癌患者45220例, 死亡38460例, 在因肿瘤致死疾患中列第4位, 然而, 作为在全世界发病率如此高的疾病, 胰腺癌在确诊之后的5年生存率仅为6%<sup>[2]</sup>。

## ■背景资料

胰腺癌约90%是起源于腺管上皮的管腺癌。患者早期多无明显临床症状, 发现时已失去手术机会。对于局部晚期不可切除的胰腺癌患者, 目前的姑息治疗方法很多, 但效果多不尽如人意。近年来, 临床上有学者报道对晚期不可切除的胰腺癌进行射频消融(radio frequency ablation, RFA)治疗, 疗效值得肯定。本文综合了国内外关于胰腺癌RFA的最新的动物实验及临床研究结果, 反映了国内外对不可切除胰腺癌RFA治疗进展, 认为胰腺癌RFA是一个较为安全可靠的方法。

## ■同行评议者

刘超, 教授, 主任医师, 中山大学孙逸仙纪念医院(附属第二医院)肝胆胰外科; 李升平, 教授, 中山大学肿瘤医院肝胆科

## ■研究前沿

临床工作胰腺癌的RFA治疗被认为风险较大,术后并发症较为严重,主要研究热点是这一治疗方式的安全性,怎样通过调整RFA参数来提高安全性,同时又能够实现较好的临床疗效。

对于这样一种发病率高,致死率高的恶性肿瘤,目前传统的治疗方法,如手术、放疗、化疗或这些治疗方法的综合应用,都没有取得突破性的进展<sup>[3]</sup>。迄今为止,根治性手术切除仍然是唯一有望治愈胰腺癌的治疗方法<sup>[1]</sup>,但是胰腺癌确诊时,有手术切除机会的患者只有约20%,局部晚期<sup>[4]</sup>(虽无远处转移,但累及腹腔干和肠系膜上动脉不能手术切除)患者和有远处转移患者各占40%左右<sup>[5,6]</sup>。据报道,局部晚期胰腺癌患者中位生存期9-15 mo,而有远处转移的胰腺癌患者中位生存期只有6 mo<sup>[7]</sup>。

射频消融(radio frequency ablation, RFA)是热能治疗的一种,其基本原理是利用热能使组织产生凝固性坏死,达到杀灭肿瘤细胞的目的,据报道其最早应用于肝脏肿瘤的治疗<sup>[8]</sup>,也有学者将RFA应用到甲状腺<sup>[9]</sup>、乳腺<sup>[10]</sup>、肺<sup>[11]</sup>、子宫<sup>[12]</sup>、肾脏<sup>[13]</sup>及骨骼系统<sup>[14]</sup>等部位的肿瘤治疗中。

近年来,临床上有学者报道对晚期不可切除的胰腺癌进行射频消融治疗,本文将对近几年国内外的一些较大样本研究(>10例)做回顾性总结。

## 1 RFA治疗介绍

RFA是一种全新的物理损毁疗法,是一种肿瘤原位治疗技术,射频电流使人体组织内的离子发生震荡,相互摩擦后产生热能并迅速形成一个高温场,治疗区域温度达50℃,中央温度达80℃-100℃<sup>[15]</sup>。新生的肿瘤细胞存在生理调节缺陷,对低温的耐受性强于正常细胞,而对高温的耐受性较正常组织差。RFA能使肿瘤局部温度增高,使其发生凝固性坏死。有研究表明<sup>[16]</sup>,局部热疗可以提高肿瘤患者的免疫功能,尤其是T淋巴细胞、自然杀伤细胞和巨噬细胞的免疫功能,从而激活机体的免疫机制,彻底杀灭肿瘤细胞。

## 2 动物实验相关研究

胰腺RFA方面的基础动物实验研究文献报道较少,近几年来,国内外最新的相关动物实验研究表明,动物胰腺的RFA安全性较好,严重并发症的发生率可以接受。

20世纪90年代末期,Goldberg等<sup>[17]</sup>选择猪为实验动物,在内镜超声引导下将射频针导入猪的胰腺进行消融,术后病理显示细胞凝固性坏死,随时间推移坏死区域周围出现纤维组织包裹。几乎全部试验对象血清淀粉酶均处于正常基线水平。他们认为:RFA可以使猪胰腺产生凝固性坏死,且安全性较好。对于小的神经内分泌

肿瘤以及不能切除的胰腺癌的姑息治疗,这项技术有潜在的临床应用价值。

2009年,孙高峰等<sup>[18]</sup>在CT引导下对健康家猪胰腺尾部进行RFA干预,探讨RFA治疗胰腺肿瘤的安全性和有效性。射频温度80℃,消融时间6 min。结果显示:RFA后早期坏死灶最明显,之后坏死灶逐渐缩小。血清淀粉酶均出现一过性轻中度升高;血清淀粉酶峰值出现在第3、7天后逐渐降低,至第14天接近正常水平,所有动物均未出现严重并发症。作者认为,CT引导下RFA能在猪正常胰腺上安全地造成一个确切的凝固性坏死灶,并发症发生率低。因此,对于临床上不能手术切除的胰腺癌患者,CT引导下RFA治疗有可能成为一种安全性较高的微创治疗方法,值得进一步研究和应用。但是在治疗范围和时间方面,以及如何控制治疗区域温度方面,仍需进一步探索和研究。

Date等<sup>[19]</sup>制作了RFA猪胰腺的体外模型,并模拟门静脉血流状况来探讨和评估RFA时探头温度、消融时间和模拟门静脉血流等情况变化时胰腺组织的损伤。对于同一个对象,胰尾部分作为非消融对照。用苏木精和伊红和烟酰胺腺嘌呤二核苷酸染色,分别观察细胞形态和氧化代谢功能的变化。他们认为温度90℃,消融时间5 min这个参数最优。在此温度下消融胰腺,相邻脏器无损伤,较高的温度或可导致胆管和门静脉损伤,而模拟门静脉血流对实验结果无影响。

研究表明,RFA消融动物胰腺,安全性值得肯定,术后影像学 and 病理学检查均很好地提示消融灶被逐步吸收,生化指标监测较为理想,严重并发症发生率低,综合并发症发生率也较低,受损胰腺恢复较快。影像学引导下消融尚无周围组织损伤的报道,若是在开腹状态下实施消融操作,控制好开腹手术操作的前提下,其消融的安全性可以得到更好的保障。对于消融区域中心温度以及消融时间的参数设置目前尚无公认的最优标准,需要进一步的研究总结。总之,基础动物实验的研究为临床应用提供了值得肯定的保证,奠定了RFA治疗胰腺疾病的基础。

## 3 临床研究

RFA治疗胰腺肿瘤,多数学者认为胰腺这一组织生理特性较为特殊,对于RFA的损伤不能够很好的耐受,导致术后胰漏等严重并发症的发生率较高,对于不能手术切除的胰腺癌患者,国内外做了较多的临床研究,包括回顾性研究和前瞻

性研究, 总体疗效值得肯定。

3.1 RFA治疗胰腺肿瘤的安全性以及耐受性 Girelli等<sup>[20]</sup>介绍了100例局部晚期胰腺癌(64例胰头部癌, 36例胰尾部癌)患者RFA联合化疗治疗的经验, 结果: 3例患者术后30 d内死亡, 在中位随访的12 mo中, 59例患者死亡, 有19例患者伴瘤生存, 22例患者肿瘤无进展生存, 其中1例患者目前为止仍无健康存活。总的中位生存期20 mo。他们提出RFA导致的主要并发症包括: 急性胰腺炎、胰漏、十二指肠溃疡出血等, 这些并发症很大程度上与消融温度相关。这项研究肯定了RFA治疗局部晚期胰腺癌这一措施的安全性及长期疗效。Matsui等<sup>[21]</sup>对20例不能手术切除的胰腺癌患者施以RFA治疗, 1例出现感染性休克, 1例出现了消化系出血, 其他18例均无明显并发症发生, 这些结果表明, RFA治疗不可切除的胰腺肿瘤是相对安全的, 可以推广到无远处转移的胰腺癌患者, 包括胰腺的良性肿瘤。Wu等<sup>[22]</sup>对16例晚期胰腺癌患者实施RFA治疗。消融边界与胰腺周边主要血管保持不小于5 mm的安全距离。术后50%伴有腰痛的患者腰痛症状明显缓解, 胰漏发生率18.8%(3例), 常规腹腔通畅引流后顺利愈合。死亡率为25%(4例), 肿瘤均位于胰头部。3例肿瘤靠近门静脉的患者分别于术后4、30、40 d死于消化系大量出血。他们认为: RFA治疗靠近门静脉的胰头部肿瘤危险性较高, 而且与主要胰周血管之间保留5 mm的最低安全距离可能不足以避免胰周血管受伤。

3.2 RFA治疗对患者的生活质量及远期生存率的改善 Spiliotis等<sup>[23]</sup>总结了25例晚期不可切除胰腺癌患者的治疗经验, 其中13例接受化疗, 12例接受化疗的同时, 进行了RFA治疗。单纯化疗组患者平均存活13 mo, 最长存活30 mo。化疗联合RFA治疗组患者平均存活33 mo。作者认为RFA在胰腺晚期肿瘤的综合治疗中起到积极的作用。崔忠等<sup>[24]</sup>选取60例不能切除的胰腺癌患者, 随机分为两组。RFA组: 开腹消融并胆道旁路手术或胃肠旁路手术。化疗组: 接受常规化疗(5-FU、丝裂霉素、阿霉素)同时经皮肝穿刺胆道引流(percutaneous transhepatic cholangial drainage, PTCD)。临床受益: 射频消融组83.3%, 化疗组13.3%。RFA组黄疸指数、肿瘤标志物CEA和CA19-9降低较为显著, 且未出现出血(消化系、腹腔)、急性胰腺炎及胰漏等严重并发症。化疗组出现药物相关不良反应、十二指肠梗阻和PTCD引流管脱落等情况。RFA组和化疗组中位

生存期分别为16.5 mo和6.5 mo。结论: RFA联合胆道旁路手术治疗中晚期胰腺癌能够显著改善患者生存期和临床症状, 是一种安全可行、疗效确切的治疗方法。

3.3 胰腺癌RFA的术后并发症 Wu等<sup>[22]</sup>将射频电极尖端的温度设置为90 ℃, 电极内部循环流动水冷却电极通道, 以减轻周围组织热损伤, 结果所有接受RFA治疗的25例患者, 术后均未出现严重的高淀粉酶血症。Matsui等<sup>[21]</sup>入组20例局部晚期胰腺癌患者, 消融温度设定为50 ℃, 消融时间15 min, 1例患者出现感染性休克, 1例出现消化系出血, 剩余18例患者无明显并发症。

唐喆等<sup>[25]</sup>报道了RFA治疗胰腺癌术后消化道出血3例, 他们认为消融设备参数设置不当是导致消化系出血的重要因素。Wu等<sup>[22]</sup>将RFA设备调整为自动模式, 功率设定为0-200 W, 时间12 min, 控制尖端温度<30 ℃, 当温度达到90 ℃并保持1 min后拔出消融电极, 入组的全部16例患者中术后出现胰漏3例, 消化系出血3例, 4例死亡患者肿瘤均位于胰腺头部。显然, 这个参数的设置并不是安全的。

3.4 RFA联合<sup>125</sup>I粒子植入治疗局部晚期胰腺肿瘤的疗效 <sup>125</sup>I属于低能量放射源, 种植在肿瘤组织后, 通过不断释放出的γ射线杀死肿瘤细胞, 而对正常组织损伤小, 可实现对恶性肿瘤的近距离治疗。较长的半衰期又可产生持续性杀伤作用, 使肿瘤细胞失去繁殖能力, 从而达到较为彻底的治疗效果。

Zou等<sup>[26]</sup>对32例晚期不可切除的胰腺癌患者术中行RFA联合<sup>125</sup>I粒子植入治疗。目的在于评价RFA与<sup>125</sup>I粒子植入相结合治疗晚期胰腺癌的可行性、有效性和安全性。入组患者平均年龄68岁(范围48-90岁), 肿瘤直径4-12 cm, 其中23例患者肿瘤位于胰腺头部, 9例位于胰体尾部, 活检明确病理诊断。术后整体存活时间中位数17.5 mo。3例患者(10.6%)出现较为严重并发症(胆漏2例, 急性胰腺炎1例), 保守治疗后恢复。作者得出结论: 射频消融术联合<sup>125</sup>I粒子植入是晚期胰腺癌患者可行且安全的治疗方法, 轻微并发症可以接受。

王慧宇等<sup>[27]</sup>对11例不能手术切除的胰腺癌患者实施RFA联合<sup>125</sup>I粒子植入治疗, 全部患者均有明显的腰背部疼痛, 其中9例胰头部肿瘤患者合并黄疸。消融完毕后超声引导下将<sup>125</sup>I粒子植入肿瘤内。术后9例患者腰背部疼痛症状缓解, 9例黄疸患者胆红素浓度和CA19-9水平明显降

#### ■ 相关报道

意大利学者Girelli等介绍了100例局部晚期胰腺癌患者RFA联合化疗治疗的经验, 总的中位生存期20 mo, 肯定了RFA治疗局部晚期胰腺癌这一措施的安全性及长期疗效。本文引用的每篇报道, 病例数目都在10例以上, 研究结果令人满意, 基本反映这一治疗方式的学术前沿。



### ■创新盘点

本文对国内外研究文献进行总结, 所有文献研究量均大于10例, 对于晚期胰腺癌RFA治疗的这一新的方法, 具有很好的参考价值。

低, 所有患者均出现一过性血淀粉酶升高, 1 wk左右降至正常, 2例发生胰瘘, 均在1 mo内痊愈。作者认为, RFA与<sup>125</sup>I粒子植入联合应用是综合治疗局部晚期胰腺癌的一种有效手段。

### 4 结论

RFA能最大限度地损毁肿瘤组织, 而其热效应又能使周围组织的血管凝固, 使小血管发生栓塞, 不能向肿瘤供血, 防止肿瘤生长及转移。RFA术中操作需要注意几个方面: (1)胰腺组织及肿瘤体积不规则, 周边毗邻较大的血管及脏器, 大的血管内血液流动会类似导体, 可带走部分射频消融过程中产生的热量, 发生“热沉效应”, 影响肿瘤的毁损程度<sup>[28]</sup>; (2)操作时需尽量避开主胰管和门静脉, 以降低不必要的并发症发生风险; 对于胰腺体尾部肿瘤, 射频消融治疗疗效肯定, 但是对于胰腺头部较大的肿瘤, 目前尚缺乏大宗病例报道, 其临床受益和风险有待进一步研究总结。

肿瘤局部植入<sup>125</sup>I放射性粒子联合射频消融治疗或许是一种令人期待的综合治疗方法, 报道显示其可持续性良好, 既可以杀灭肿瘤细胞, 又可以阻断相应的腹腔神经丛, 对于缩小肿瘤体积和缓解肿瘤疼痛有积极作用。

总之, 对于晚期不可切除的胰腺癌, RFA是一种安全且疗效值得肯定的治疗方法, 相比其他的姑息治疗方法, 他能收到更为满意的疗效, 但是具体参数的设置及操作要点尚需更进一步的研究和探讨。若同时结合术中<sup>125</sup>I放射性粒子植入, 能够更大限度地杀灭肿瘤细胞, 减轻患者疼痛, 提高生活质量, 延长生存期。

### 5 参考文献

- 1 赵玉沛. 胰腺病学. 北京: 人民卫生出版社, 2007: 494
- 2 Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2013. *CA Cancer J Clin* 2013; 63: 11-30 [PMID: 23335087 DOI: 10.3322/caac.21166]
- 3 Li D, Xie K, Wolff R, Abbruzzese JL. Pancreatic cancer. *Lancet* 2004; 363: 1049-1057 [PMID: 15051286]
- 4 American Joint Committee on Cancer. Exocrine Pancreas. In: *AJCC Cancer Staging Manual*. 6th ed. New York, NY: pringer, 2002: 157
- 5 Morganti AG, Massacesi M, La Torre G, Caravatta L, Piscopo A, Tambaro R, Sofo L, Sallustio G, Ingrosso M, Macchia G, Deodato F, Picardi V, Ippolito E, Cellini N, Valentini V. A systematic review of resectability and survival after concurrent chemoradiation in primarily unresectable pancreatic cancer. *Ann Surg Oncol* 2010; 17: 194-205 [PMID: 19856029 DOI: 10.1245/s10434-009-0762-4]
- 6 Moss RA, Lee C. Current and emerging therapies for the treatment of pancreatic cancer. *Onco Targets*

*Ther* 2010; 3: 111-127 [PMID: 20856847]

- 7 Vincent A, Herman J, Schulick R, Hruban RH, Goggins M. Pancreatic cancer. *Lancet* 2011; 378: 607-620 [PMID: 21620466 DOI: 10.1016/S0140-6736(10)62307-0]
- 8 Rossi S, Di Stasi M, Buscarini E, Cavanna L, Quaretti P, Squassante E, Garbagnati F, Buscarini L. Percutaneous radiofrequency interstitial thermal ablation in the treatment of small hepatocellular carcinoma. *Cancer J Sci Am* 1995; 1: 73-81 [PMID: 9166457]
- 9 Na DG, Lee JH, Jung SL, Kim JH, Sung JY, Shin JH, Kim EK, Lee JH, Kim DW, Park JS, Kim KS, Baek SM, Lee Y, Chong S, Sim JS, Huh JY, Bae JI, Kim KT, Han SY, Bae MY, Kim YS, Baek JH. Radiofrequency ablation of benign thyroid nodules and recurrent thyroid cancers: consensus statement and recommendations. *Korean J Radiol* 2012; 13: 117-125 [PMID: 22438678 DOI: 10.3348/kjr.2012.13.2.117]
- 10 Vilar VS, Goldman SM, Ricci MD, Pincerato K, Oliveira H, Abud TG, Ajzen S, Baracat EC, Szejnfeld J. Analysis by MRI of residual tumor after radiofrequency ablation for early stage breast cancer. *AJR Am J Roentgenol* 2012; 198: W285-W291 [PMID: 22358027 DOI: 10.2214/AJR.10.5581]
- 11 Bargellini I, Bozzi E, Cioni R, Parentini B, Bartolozzi C. Radiofrequency ablation of lung tumours. *Insights Imaging* 2011; 2: 567-576 [PMID: 22347976]
- 12 Iversen H, Lenz S, Dueholm M. Ultrasound-guided radiofrequency ablation of symptomatic uterine fibroids: short-term evaluation of effect of treatment on quality of life and symptom severity. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2012; 40: 445-451 [PMID: 22378629]
- 13 Payton S. Kidney cancer: safety and efficacy demonstrated for novel bipolar radiofrequency ablation system. *Nat Rev Urol* 2012; 9: 177 [PMID: 22450605 DOI: 10.1038/nrurol.2012.55]
- 14 Papathanassiou ZG, Petsas T, Papachristou D, Megeas P. Radiofrequency ablation of osteoid osteomas: five years experience. *Acta Orthop Belg* 2011; 77: 827-833 [PMID: 22308631]
- 15 刘静, 张学学, 卢文强, 王存诚. 肿瘤热疗探针加热下组织强度场演化规律的研究. *清华大学学报(自然科学版)* 1998; 38: 86-89
- 16 韩治宇, 董宝玮. 肝癌射频和微波热消融治疗的肿瘤免疫学进展. *中国医学影像学杂志* 2007; 15: 139-141
- 17 Goldberg SN, Mallory S, Gazelle GS, Brugge WR. EUS-guided radiofrequency ablation in the pancreas: results in a porcine model. *Gastrointest Endosc* 1999; 50: 392-401 [PMID: 10462663]
- 18 孙高峰, 叶风平, 田建明, 张峰, 汪建华, 张长宝. CT引导下射频消融对猪正常胰腺影响的实验研究. *介入放射学杂志* 2009; 5: 373-376
- 19 Date RS, McMahon RF, Siriwardena AK. Radiofrequency ablation of the pancreas. I: Definition of optimal thermal kinetic parameters and the effect of simulated portal venous circulation in an ex-vivo porcine model. *JOP* 2005; 6: 581-587 [PMID: 16286709]
- 20 Girelli R, Frigerio I, Giardino A, Regi P, Gobbo S, Malleo G, Salvia R, Bassi C. Results of 100 pancreatic radiofrequency ablations in the context of a multimodal strategy for stage III ductal adenocarcinoma. *Langenbecks Arch Surg* 2013; 398: 63-69 [PMID: 23053459 DOI: 10.1007/s00423-012-1011-z]
- 21 Matsui Y, Nakagawa A, Kamiyama Y, Yamamoto K, Kubo N, Nakase Y. Selective thermocoagulation of unresectable pancreatic cancers by using radiofrequency capacitive heating. *Pancreas* 2000; 20: 14-20

- [PMID: 10630378] ↑
- 22 Wu Y, Tang Z, Fang H, Gao S, Chen J, Wang Y, Yan H. High operative risk of cool-tip radiofrequency ablation for unresectable pancreatic head cancer. *J Surg Oncol* 2006; 94: 392-395 [PMID: 16967436]
- 23 Spiliotis JD, Datsis AC, Michalopoulos NV, Kekelos SP, Vaxevanidou A, Rogdakis AG, Christopoulou AN. Radiofrequency ablation combined with palliative surgery may prolong survival of patients with advanced cancer of the pancreas. *Langenbecks Arch Surg* 2007; 392: 55-60 [PMID: 17089173]
- 24 崔忠, 崔永泽, 魏强. 多极射频消融治疗不能切除胰腺癌的临床应用研究. 第五届中国肿瘤学术大会论文集 2008: 663
- 25 唐喆, 吴育连, 方河清, 刘颖斌, 高顺良. 射频消融治疗胰腺癌消化道出血三例. *中华普通外科杂志* 2005; 20: 142
- 26 Zou YP, Li WM, Zheng F, Li FC, Huang H, Du JD, Liu HR. Intraoperative radiofrequency ablation combined with 125 iodine seed implantation for unresectable pancreatic cancer. *World J Gastroenterol* 2010; 16: 5104-5110 [PMID: 20976848]
- 27 王慧宇, 张骏, 高宏, 李力军. 超声引导射频消融联合 125I 粒子植入治疗进展期胰腺癌. *山东医药* 2009; 28: 36-37
- 28 崔忠, 杜冬, 王振全, 崔永泽, 魏强, 赵清涛, 孙建斌. 多极射频消融治疗不能切除胰腺癌的临床应用研究. *华国防医药* 2008; 20: 7

## ■同行评价

本文基本反映了国内外目前对不可切除胰腺癌的RFA治疗的现状和进展, 具有一定指导意义.

编辑 田滢 电编 鲁亚静



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2013年版权归Baishideng所有

## • 消息 •

## 《世界华人消化杂志》再次入选《中文核心期刊要目总览》(2011年版)

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

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

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

# 纯阳正气胶囊对人胃癌细胞MGC-803增殖和凋亡的影响

吴薇, 吴新荣

## ■背景资料

胃癌起源于胃壁最表层的黏膜上皮细胞,可发生于胃的各个部位,胃癌在中国发病率和死亡率均是世界平均水平两倍多。在临床上中成药大多为辅助肿瘤治疗药物,纯阳正气胶囊粉末温中散寒,可用于腹痛吐泻,胸膈胀满,但关于其对于胃癌细胞的作用疗效方面报道目前较少。

吴薇, 吴新荣, 华南理工大学轻工与食品学院 广东省广州市 510641

吴新荣, 中国人民解放军广州军区广州总医院药剂科 广东省广州市 510010

吴薇, 在读硕士, 主要从事糖类物质及其药物的制备与生物利用方面的研究。

作者贡献分布: 吴薇对此文做主要贡献; 此课题由吴薇与吴新荣设计; 由吴薇操作完成; 研究所用试剂及分析工具由吴新荣提供; 数据分析与论文写作由吴薇完成。

通讯作者: 吴新荣, 教授, 主任药师, 博士生导师, 510641, 广东省广州市天河区五山路381号, 华南理工大学轻工与食品学院, 中国人民解放军广州军区广州总医院药剂科。

gzwxr@yaho.com

收稿日期: 2013-01-14 修回日期: 2013-04-18

接受日期: 2013-10-11 在线出版日期: 2013-11-08

## Effect of Chunyangzhengqi capsules on cell proliferation and apoptosis in human gastric cancer cell line MGC-803

Wei Wu, Xin-Rong Wu

Wei Wu, Xin-Rong Wu, College of Light Industry and Food Science, South China University of Technology, Guangzhou 510641, Guangdong Province, China

Xin-Rong Wu, Department of Pharmacy, General Hospital of Guangzhou, Military Command of PLA, Guangzhou 510010, Guangdong Province, China

Correspondence to: Xin-Rong Wu, Professor, Chief Pharmacist, College of Light Industry and Food Science, South China University of Technology, Department of Pharmacy, General Hospital of Guangzhou Military Command of PLA, 381 Wushan Road, Tianhe District, Guangzhou 510641, Guangdong Province, China. gzwxr@yaho.com

Received: 2013-01-14 Revised: 2013-04-18

Accepted: 2013-10-11 Published online: 2013-11-08

## Abstract

**AIM:** To observe the effect of Chunyangzhengqi capsules on the growth of gastric cancer MGC-803 cells.

**METHODS:** MGC-803 cells were treated with Chunyangzhengqi capsules at a concentration of 200, 400, 800 or 1600  $\mu\text{g/mL}$ . Cell morphological changes were observed under an inverted microscope. Cell cycle was examined by flow cytometry (FCM). Apoptosis was analyzed by Hoechst-33258 staining. The spectrometry was used to detect Caspase3 activity.

**RESULTS:** Chunyangzhengqi capsules inhibited the proliferation of MGC-803 cells in a dose- and time-dependent manner. The  $\text{IC}_{50}$  values of Chunyangzhengqi capsules at 24, 48 and 72 h were 1734, 1534 and 1094  $\mu\text{g/mL}$ , respectively. After treatment, cells exhibited apoptosis in morphology. Chunyangzhengqi capsules could induce apoptosis of MGC-803 cells and block cells at S phase. The activity of Caspase3 was significantly increased in cells treated with Chunyangzhengqi capsules at a concentration of 1600  $\mu\text{g/mL}$  for 16 h.

**CONCLUSION:** Chunyangzhengqi capsules inhibit cell proliferation and induce apoptosis in human gastric cancer cell line MGC-803.

© 2013 Baishideng Publishing Group Co., Limited. All rights reserved.

**Key Words:** Chunyangzhengqi capsules; MGC-803; Proliferation; Apoptosis

Wu W, Wu XR. Effect of Chunyangzhengqi capsules on cell proliferation and apoptosis in human gastric cancer cell line MGC-803. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2013; 21(31): 3388-3393 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/3388.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i31.3388>

## 摘要

**目的:** 探讨纯阳正气胶囊对胃癌细胞株MGC-803的增殖抑制效应。

**方法:** 采用不同浓度(200、400、800、1600  $\mu\text{g/mL}$ )纯阳正气胶囊处理胃癌MGC-803细胞,倒置显微镜下观察细胞的形态学改变;运用3-(4,5-二甲基噻唑-2)-2,5-二苯基四氮唑溴盐[3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium bromide, MTT]法检测细胞的增殖;流式细胞术检测凋亡过程中的细胞周期变化;细胞核荧光染色(Hoechst 33258)检测细胞凋亡情况;采用分光光度法检测细胞裂解液中半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-3(Caspase3)的活性。

**结果:** 纯阳正气胶囊呈时间-剂量依赖性抑制

## ■同行评议者

杜群, 副研究员, 广州中医药大学脾胃研究所药理室; 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



MGC-803细胞增殖, 分别作用24、48、72 h后半数抑制浓度依次为1734、1534及1094  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ; 倒置显微镜下可见凋亡细胞的形态学特征发生改变; 纯阳正气胶囊能诱导MGC-803细胞凋亡, 并阻滞细胞于S期; 此外, 纯阳正气胶囊1600  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 在16 h时可明显提高人胃癌细胞MGC-803中Caspase3的活化程度。

**结论:** 体外实验显示纯阳正气胶囊能抑制胃癌MGC-803细胞增殖并可以诱导胃癌MGC-803细胞凋亡。

© 2013年版权归百世登出版集团有限公司所有。

**关键词:** 纯阳正气胶囊; 胃癌细胞MGC-803; 增殖; 细胞凋亡

**核心提示:** 胃癌起病隐匿, 若从平时就注意防治, 能从很大程度上降低胃癌的发病率, 纯阳正气胶囊粉末是一味温中散寒的中成药, 但关于其对胃癌的治疗作用尚未有相关报道。本实验科学的证明纯阳正气胶囊对于胃癌细胞有一定抑制作用, 从而为中成药对胃癌的防治开创了新的篇章。

吴薇, 吴新荣. 纯阳正气胶囊对人胃癌细胞MGC-803增殖和凋亡的影响. 世界华人消化杂志 2013; 21(31): 3388-3393 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/3388.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v21.i31.3388>

## 0 引言

胃癌是常见的消化系恶性肿瘤之一, 死亡率占全部恶性肿瘤病因死亡人数的23.03%<sup>[1,2]</sup>。临床上对胃癌患者进行化疗治疗之后会产生消化系统反应及骨髓抑制等不良反应, 因此利用中药诱导胃癌肿瘤细胞凋亡的研究才越来越被研究者关注<sup>[3,4]</sup>。纯阳正气胶囊粉末是《中华人民共和国药典》处方“纯阳正气丸”的改制剂型, 是一味温中散寒的中成药, 其中土木香<sup>[5]</sup>、雄黄<sup>[6]</sup>、麝香<sup>[7]</sup>、半夏<sup>[8]</sup>、茯苓<sup>[9]</sup>均有抗癌作用。实验以人源MGC-803胃癌细胞株为供试体, 验证了中成药纯阳正气胶囊对此胃癌细胞增殖的抑制作用。

## 1 材料和方法

**1.1 材料** RPMI 1640培养基(Gibco公司); 胎牛血清(Gibco公司); 胰酶细胞消化液(Gibco公司); MTT、DMSO(Sigma公司); 细胞周期与凋亡检测试剂盒(南京凯基公司); Hoechst 33258荧光染料(上海碧云天生物技术公司); Caspase3活性

检测试剂盒(上海碧云天生物技术公司); 酶标仪(Biocell); 倒置显微镜(OLYMPUS CK40公司); 荧光倒置显微镜(ZELSS公司); 荧光正置显微镜(ZELSS公司); 流式细胞仪(Becton Dickison公司)。纯阳正气胶囊(合肥中联医药科技开发公司, 批号110301); MGC-803细胞株来自广州军区广州总医院实验科。

### 1.2 方法

**1.2.1 纯阳正气胶囊的提纯:** 取0.4 g纯阳正气胶囊粉末溶于100 mL 500 mL/L的乙醇中, 超声溶解30 min, 过滤残渣, 将澄清后的溶液装入蒸发皿, 水浴锅蒸干, 加入0.4 mL DMSO溶液溶解稠浆, 得到棕色无杂质粘稠液体, 4 °C冰箱储存, 备用, 实验时用细胞培养液稀释至所需浓度。

**1.2.2 胃癌细胞株-MGC-803:** 细胞株来自广州军区广州总医院实验科, 在含10%FBS的RPMI 1640培养液中, 置37 °C、体积分数5%CO<sub>2</sub>、饱和湿度的温箱中培养传代, 选取对数生长期细胞用于实验研究。

**1.2.3 培养细胞的形态学观察:** 通过对每组取对数生长期MGC-803细胞, 接种于六孔板(1 × 10<sup>5</sup>/孔), 24 h后分别加入1600、800、400、200  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 浓度的药物, 设加入 RPMI 1640培养液为空白对照组, DMSO稀释液为阴性对照组, 药物处理后24、48、72 h在倒置显微镜下连续观察细胞形态学变化。

**1.2.4 MTT法检测纯阳正气胶囊对MGC-803细胞增殖的抑制作用:** 取对数生长期细胞, 制成1 × 10<sup>5</sup>/mL的悬液, 按每孔200  $\mu\text{L}$ 接种于3块96孔培养板。24 h后加药, 实验设空白对照组和阴性对照组及6种不同浓度药物组, 终浓度分别为: 1600、800、400、200、100、50  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 每一浓度设8个复孔。分别培养24、48和72 h, 每孔加入5 mg/mL MTT溶液20  $\mu\text{L}$ , 继续培养4 h后终止培养, 小心吸取孔内上清液, 每孔加入DMSO 150  $\mu\text{L}$ , 使结晶充分溶解, 酶标仪上机检测(震荡10 min, 测单波长570 nm处吸光值, 实验重复3次。按(A阴性对照组-A加药组)/(A阴性对照组-A空白对照组) × 100%计算药物对细胞的生长抑制率及用GraphPad Prim 5计算IC<sub>50</sub>值。

**1.2.5 流式细胞术法检测MGC-803细胞的生长周期及凋亡情况:** 取对数生长期细胞按1 × 10<sup>6</sup>/孔接种于6孔板, 24 h后依据上述IC<sub>50</sub>值分组加药, 即阴性对照组(0  $\mu\text{mol}/\text{L}$ )和加药组(2000、1000及500  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ); 分别继续培养24 h后, 收集细胞,

### ■相关报道

大量研究发现, 中成药可辅助化疗达到增效减毒作用, 消癌平片, 华蟾素片, 金蒲胶囊, 胃复春片等都对治疗胃癌取得了较好的疗效。

### ■创新盘点

对于纯阳正气胶囊的报道主要集中在解热消暑、改善胃肠功能、止泻、镇静和催眠等几个方面,尤其对于急性胃炎方面有较好的疗效,但是关于其对于胃癌的治疗方面的报道少之又少.本文通过纯阳正气胶囊对人胃癌细胞MGC-803增殖和凋亡的影响,说明其对于胃癌潜在的治疗效果.

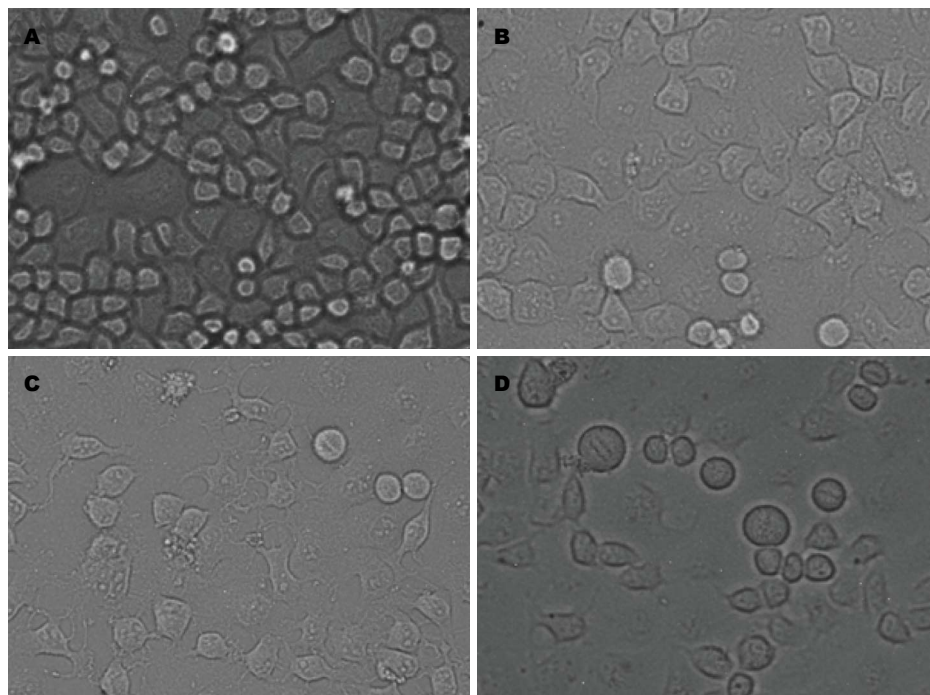


图1 药物处理MGC-803细胞24、48、72 h后的倒置显微镜下的形态变化(800 µg/mL). A: 阴性对照组; B: 纯阳正气胶囊处理24 h; C: 纯阳正气胶囊处理48 h; D: 纯阳正气胶囊处理72 h.

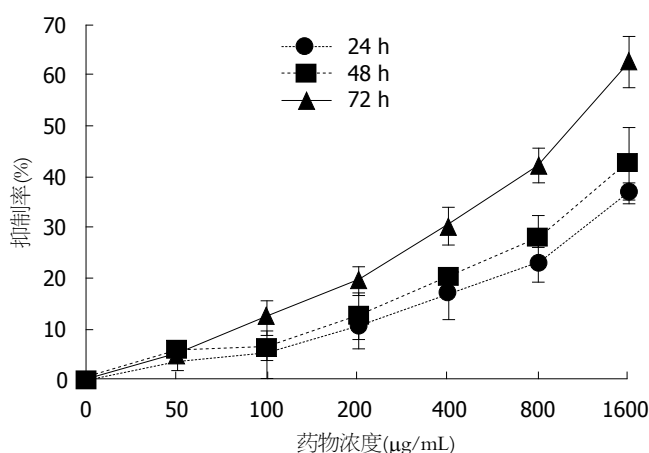


图2 纯阳正气胶囊对MGC-803的生长抑制作用.

依照凯基细胞周期及凋亡检测试剂盒的操作步骤进行,最终每个样品收集10000个细胞,用上流式细胞仪检测.试验重复3次,用CellQuest软件进行分析,测定DNA含量和亚二倍体峰在细胞周期所占百分比.

**1.2.6 Hoechst 33258荧光染色:** 将细胞以 $1 \times 10^6$ /孔接种于6孔培养板(内含盖玻片),待细胞爬片后加入纯阳正气胶囊药液,使终浓度为1600、800、400和200 µg/mL,同时设立空白对照组和阴性对照组,作用24 h后弃培养液,用4%多聚甲醛固定细胞,4 °C固定10-20 min; PBS清洗2次后,加Hoechst 33258染色液,室温10 min,用PBS洗2遍,每次3 min,在超净台中避光风干,在荧光正

置显微镜下观察并拍照,实验重复3次.

**1.2.7 Caspase3活性测定:** 取对数生长期细胞按 $1 \times 10^6$ /孔接种于6孔板;分别继续培养24 h后,加入纯阳正气胶囊使终浓度为1600 µg/mL,在2、4、8、16、32 h这5个不同时间点诱导细胞凋亡,同时设立空白对照组,收集细胞,依照碧云天Caspase3活性检测试剂盒的操作步骤进行,在100 µL裂解液中冰浴裂解15 min,4 °C 16 000-20000 r/min离心10-15 min.取少量样品用Bradford法测定蛋白浓度,尽量使蛋白浓度达到1-3 mg/mL,取30 µg的样品与60 µL的检测缓冲液和10 µL的Ac-DEVD-pNA置于96孔板中,37 °C孵育2 h,酶标仪上机检测(测单波长405 nm处

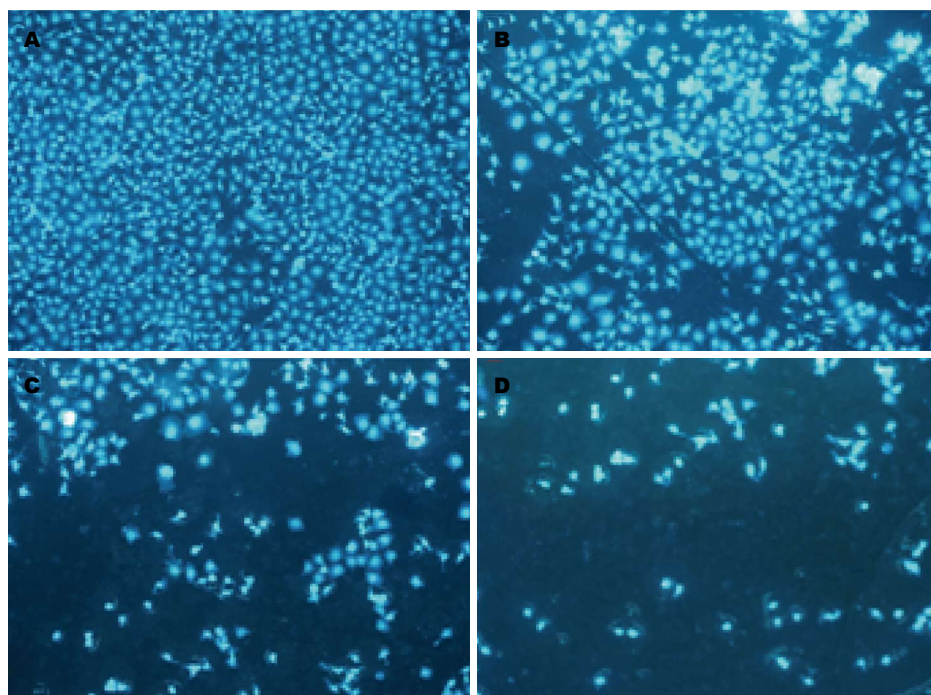


图3 MGC-803细胞凋亡的形态变化(Hoechst 33258荧光染色). A: 0  $\mu\text{g/mL}$ 纯阳正气胶囊; B: 400  $\mu\text{g/mL}$ 纯阳正气胶囊; C: 800  $\mu\text{g/mL}$ 纯阳正气胶囊; D: 1600  $\mu\text{g/mL}$ 纯阳正气胶囊.

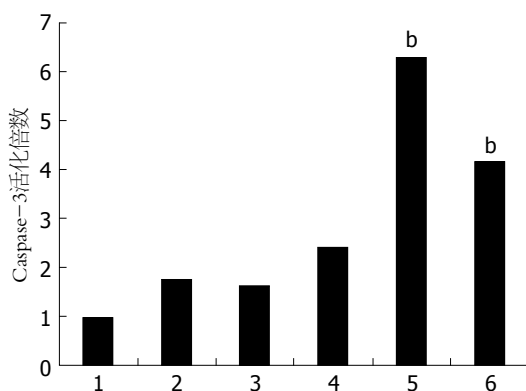


图4 纯阳正气胶囊对胃癌MGC-803细胞Caspase-3的活化作用。<sup>b</sup> $P < 0.01$  vs 对照组. 1: 对照组; 2: 加药组2 h; 3: 加药组4 h; 4: 加药组8 h; 5: 加药组16 h; 6: 加药组32 h.

吸光值), 实验重复3次. 通过计算 $A(\text{诱导剂})/(A(\text{空白对照}))$ 的倍数来确定凋亡诱导剂组Caspase3活化程度.

**统计学处理** 应用SPSS16.0统计软件进行方差分析和 $t$ 检验,  $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义.

## 2 结果

**2.1 倒置显微镜观察MGC-803胃癌细胞生长情况** 正常MGC-803胃癌细胞的细胞形态(图1A阴性组细胞)呈梭型、三角形或多边形, 细胞突伸展, 贴壁生长良好; 经纯阳正气胶囊(800  $\mu\text{g/mL}$ )作用后的细胞随着作用时间增长, 细胞形状逐渐变圆浮起, 活细胞数量渐渐减少, 死亡细胞增

多, 细胞边缘变钝悬浮有许多细胞碎片(图1).

**2.2 纯阳正气胶囊对肿瘤细胞增殖抑制作用** MTT法检测结果发现, 纯阳正气胶囊能抑制MGC-803细胞的增殖, 并呈现时间和剂量依赖性, 即随着药物浓度的增加和作用时间的延长, 细胞增殖抑制作用明显加强( $P < 0.05$ ). 24、48和72 h时 $\text{IC}_{50}$ 分别为1734、1534及1094  $\mu\text{g/mL}$ (图2).

**2.3 纯阳正气胶囊对胃癌细胞周期的影响** 不同浓度的纯阳正气胶囊作用MGC-803细胞后, 经流式细胞术检测发现, 随着纯阳正气胶囊浓度的增加, 各浓度药物处理组与空白组和阴性组相比 $G_0/G_1$ 期细胞比例逐渐下降; S期细胞比例逐渐上升;  $G_2/M$ 期细胞比例明显下降( $P < 0.05$ ), 且呈剂量依赖性(表1).

**2.4 Hoechst 33258荧光染色观察胃癌细胞凋亡形态** 正置荧光显微镜下观察发现不同浓度纯阳正气胶囊作用72 h后, 形态呈剂量增加而变化明显, 空白组染色质分布均匀, 细胞体积大小一致, 呈弥散均匀蓝白色荧光; 而400  $\mu\text{g/mL}$ 作用组部分细胞染色质呈浓染的块状或颗粒状, 聚集于核周边, 出现凋亡小体; 800  $\mu\text{g/mL}$ 作用组较多细胞胞内染色质分布不均, 形成荧光斑点, 细胞数量明显减少, 1600  $\mu\text{g/mL}$ 作用组出现细胞碎片及凋亡小体, 呈凋亡特征性改变, 效果很明显(图3).

**2.5 纯阳正气胶囊对胃癌MGC 803细胞Caspase3**

### 应用要点

纯阳正气胶囊可将MGC-803细胞阻滞于S期并且使Caspase3的活化程度显著提高, 证明纯阳正气胶囊是通过影响细胞周期以及活化Caspase通路来达到抑制细胞增殖, 促进胃癌细胞凋亡的目的.



### ■同行评价

本文的出发点很好,观察药典纯阳正气丸改剂型新药对胃癌细胞株增殖和凋亡的作用,有一定的科学意义和应用价值。

表 1 纯阳正气胶囊对胃癌MGC-803细胞周期的影响 ( $n = 3$ , mean  $\pm$  SD)

| 分组      | 浓度( $\mu$ g/mL) | G <sub>0</sub> /G <sub>1</sub> | S                             | G <sub>2</sub> /M             |
|---------|-----------------|--------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| 空白对照组   | —               | 68.34 $\pm$ 0.27               | 17.75 $\pm$ 0.76              | 22.38 $\pm$ 0.12              |
| 阴性对照组   | —               | 67.87 $\pm$ 0.73               | 18.34 $\pm$ 0.25              | 22.88 $\pm$ 0.91              |
| 纯阳正气胶囊组 | 200             | 62.60 $\pm$ 0.18 <sup>a</sup>  | 24.85 $\pm$ 0.91 <sup>a</sup> | 18.69 $\pm$ 0.35 <sup>a</sup> |
| 纯阳正气胶囊组 | 400             | 55.38 $\pm$ 0.86 <sup>a</sup>  | 31.63 $\pm$ 0.2b              | 13.37 $\pm$ 0.83 <sup>b</sup> |
| 纯阳正气胶囊组 | 800             | 42.32 $\pm$ 0.91 <sup>b</sup>  | 39.18 $\pm$ 0.35 <sup>b</sup> | 8.45 $\pm$ 0.25 <sup>b</sup>  |
| 纯阳正气胶囊组 | 1600            | 24.57 $\pm$ 0.36 <sup>b</sup>  | 48.97 $\pm$ 0.24 <sup>b</sup> | 3.24 $\pm$ 0.33 <sup>b</sup>  |

<sup>a</sup> $P < 0.05$  vs 阴性对照组; <sup>b</sup> $P < 0.01$  vs 阴性对照组。

活化程度 Caspase3活化程度测试结果显示, 8 h起纯阳正气胶囊对Caspase3活化程度开始有影响, 到16 h时活化程度呈倍数增长( $P < 0.05$ )(图4)。

### 3 讨论

胃癌是全球范围内高发的恶性肿瘤之一, 严重威胁着人类的健康<sup>[1]</sup>。化疗作为常用的肿瘤治疗的手段之一, 常伴随着严重的不良反应, 主要表现在骨髓功能抑制和消化系反应<sup>[10,11]</sup>; 至今, 在临床上中成药大多定位为辅助肿瘤治疗药物, 可以达到增效减毒的作用, 即改善骨髓抑制, 提高机体的免疫力等作用, 同时降低肿瘤细胞的活力, 减少转移的可能性<sup>[12-15]</sup>。

纯阳正气胶囊粉末是一味温中散寒的中成药, 由茯苓、白术、土木香、半夏、麝香、雄黄等具有抗癌作用的中药组成, 可用于暑天感寒受湿, 腹痛吐泻, 胸膈胀满, 但是关于纯阳正气胶囊对胃癌的治疗作用尚未有相关报道。

本实验选取胃癌细胞株MGC-803, 采用MTT法研究纯阳正气胶囊对MGC-803增殖的影响。MTT实验结果显示, 一定浓度的纯阳正气胶囊对胃癌细胞株MGC-803有较好的抑制增殖的作用, 并呈现一定的量效和时效关系; 流式细胞仪检测细胞周期结果表明: 经纯阳正气胶囊处理后, MGC-803细胞的细胞周期变化明显, G<sub>0</sub>/G<sub>1</sub>期细胞比例逐渐下降; S期细胞比例逐渐上升; G<sub>2</sub>/M期细胞比例明显下降; 纯阳正气胶囊可将MGC-803细胞阻滞于S期; 倒置显微镜下呈现出早期的细胞凋亡形态学特征; Hoechst 33258实验结果显示, 经纯阳正气胶囊处理后胃癌细胞出现了细胞凋亡形态学特征, Caspase3活化程度显著提高, 说明纯阳正气胶囊可以诱导胃癌细胞MGC-803凋亡。

纯阳正气胶囊可以抑制胃癌细胞的增殖, 可能与其造成细胞周期阻滞和诱导细胞凋亡有关,

关于纯阳正气胶囊抗肿瘤的具体作用机制以及纯阳正气胶囊抗肿瘤的药效物质基础还有待进一步深入研究。

### 4 参考文献

- Chen W, Zheng R, Zhang S, Zhao P, Li G, Wu L, He J. Report of incidence and mortality in China cancer registries, 2009. *Chin J Cancer Res* 2013; 25: 10-21 [PMID: 23372337 DOI: 10.3978/j.issn.1000-9604.2012.12.04]
- Meza-Junco J, Sawyer MB. Metastatic gastric cancer - focus on targeted therapies. *Biologics* 2012; 6: 137-146 [PMID: 22807624 DOI: 10.2147/BTT.S23917]
- Tongdee R, Kongkaw L, Tongdee T. A study of wall thickness of gastric antrum: comparison among normal, benign and malignant gastric conditions on MDCT scan. *J Med Assoc Thai* 2012; 95: 1441-1448 [PMID: 23252211]
- Zhou F, Li N, Jiang W, Hua Z, Xia L, Wei Q, Wang L. Prognosis significance of HER-2/neu overexpression/amplification in Chinese patients with curatively resected gastric cancer after the ToGA clinical trial. *World J Surg Oncol* 2012; 10: 274 [PMID: 23249720 DOI: 10.1186/1477-7819-10-274]
- Chen CN, Huang HH, Wu CL, Lin CP, Hsu JT, Hsieh HP, Chuang SE, Lai GM. Isocostunolide, a sesquiterpene lactone, induces mitochondrial membrane depolarization and caspase-dependent apoptosis in human melanoma cells. *Cancer Lett* 2007; 246: 237-252 [PMID: 16697106 DOI: 10.1016/j.canlet.2006.03.004]
- Zhao QH, Zhang Y, Liu Y, Wang HL, Shen YY, Yang WJ, Wen LP. Anticancer effect of realgar nanoparticles on mouse melanoma skin cancer in vivo via transdermal drug delivery. *Med Oncol* 2010; 27: 203-212 [PMID: 19280372 DOI: 10.1007/s12032-009-9192-1]
- Zheng GQ, Kenney PM, Lam LK. Isolation and biological evaluation of potential cancer chemopreventive agents from ambrette musk residue. *J Pharm Sci* 1992; 81: 950-953 [PMID: 1432647 DOI: 10.1002/jps.2600810923]
- Li GL, Jiang W, Xia Q, Chen SH, Ge XR, Gui SQ, Xu CJ. HPV E6 down-regulation and apoptosis induction of human cervical cancer cells by a novel lipid-soluble extract (PE) from *Pinellia pedatisecta* Schott in vitro. *J Ethnopharmacol* 2010; 132: 56-64 [PMID: 20311-08 | Volume 21 | Issue 31 |

- 20659543 DOI: 10.1016/j.jep.2010.07.035]
- 9 Zhang M, Chiu LC, Cheung PC, Ooi VE. Growth-inhibitory effects of a beta-glucan from the mycelium of *Poria cocos* on human breast carcinoma MCF-7 cells: cell-cycle arrest and apoptosis induction. *Oncol Rep* 2006; 15: 637-643 [PMID: 16465424]
  - 10 Janelins MC, Tejani MA, Kamen C, Peoples AR, Mustian KM, Morrow GR. Current pharmacotherapy for chemotherapy-induced nausea and vomiting in cancer patients. *Expert Opin Pharmacother* 2013; 14: 757-766 [PMID: 23496347 DOI: 10.1517/14656566.2013.776541]
  - 11 Rajesh R, Sudha V, Varma D, Sonika S. Association between Medication Adherence Outcomes and Adverse Drug Reactions to Highly Active Antiretroviral Therapy in Indian Human Immunodeficiency Virus-Positive Patients. *J Young Pharm* 2012; 4: 250-260 [PMID: 23492531 DOI: 10.4103/0975-1483.104369]
  - 12 Wang JY, Xiao L, Chen J, Zhai JB, Mu W, Mao JY, Shang H. Potential effectiveness of traditional Chinese medicine for cardiac syndrome X (CSX): a systematic review and meta-analysis. *BMC Complement Altern Med* 2013; 13: 62 [PMID: 23497135]
  - 13 Grover A, Katiyar SP, Jeyakanthan J, Dubey VK, Sundar D. Blocking protein kinase C signaling pathway: mechanistic insights into the anti-leishmanial activity of prospective herbal drugs from *Withania somnifera*. *BMC Genomics* 2012; 13 Suppl 7: S20 [PMID: 23281834 DOI: 10.1186/1471-2164-13-S7-S20]
  - 14 Butler L, Pilkington K. Chinese herbal medicine and depression: the research evidence. *Evid Based Complement Alternat Med* 2013; 2013: 739716 [PMID: 23476701 DOI: 10.1155/2013/739716]
  - 15 Pei L, Bao Y, Liu S, Zheng J, Chen X. Material basis of Chinese herbal formulas explored by combining pharmacokinetics with network pharmacology. *PLoS One* 2013; 8: e57414 [PMID: 23468985 DOI: 10.1371/journal.pone.0057414]

编辑 黄新珍 电编 鲁亚静



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2013年版权归Baishideng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%。

# 干扰素- $\gamma$ 基因敲除小鼠慢性乙型肝炎病毒复制模型的建立

陈明发, 夏幼辰, 林永, 孙潺, 杨东亮, 吴珺

## ■背景资料

慢性乙型肝炎病毒感染仍是最常见的病毒性感染性疾病之一, 严重危害人类健康。HBV感染的转归取决于宿主免疫与病毒等多方面因素, 其中, IFN- $\gamma$ 为高度生物活性的细胞免疫因子, 在HBV感染中起着重要的作用, 直接影响HBV感染的结局。

陈明发, 南昌大学第二附属医院感染性疾病科 江西省南昌市 330006

夏幼辰, 林永, 孙潺, 杨东亮, 吴珺, 华中科技大学同济医学院附属协和医院感染性疾病科 湖北省武汉市 430030

陈明发, 博士, 主要从事感染与免疫的研究。

国家自然科学基金资助项目, No. 81001313

中国博士后基金资助项目, No. 20090460949

作者贡献分布: 此课题由陈明发与吴珺设计; 吴珺与杨东亮对课题进行指导; 陈明发完成大部分实验与数据分析; 夏幼辰、林永及孙潺参与完成部分实验及作图; 本论文写作由陈明发与吴珺完成。

通讯作者: 吴珺, 博士后, 430030, 湖北省武汉市解放大道1277号, 华中科技大学同济医学院附属协和医院感染性疾病科。

joeanjune327@yahoo.com

电话: 027-85726978

收稿日期: 2013-09-08 修回日期: 2013-09-27

接受日期: 2013-10-15 在线出版日期: 2013-11-08

## An IFN- $\gamma$ knockout mouse model of HBV persistence

Ming-Fa Chen, You-Chen Xia, Yong Lin, Chan Sun, Dong-Liang Yang, Jun Wu

Ming-Fa Chen, Department of Infectious Diseases, the Second Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang 330006, Jiangxi Province, China

You-Chen Xia, Yong Lin, Chan Sun, Dong-Liang Yang, Jun Wu, Department of Infectious Diseases, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430022, Hubei Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81001313; and the China Postdoctoral Science Foundation, No. 20090460949

Correspondence to: Jun Wu, Post Doctor, Department of Infectious Diseases, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, 1277 Jiefang Road, Wuhan 330006, Hubei Province, China. joeanjune327@yahoo.com

Received: 2013-09-08 Revised: 2013-09-27

Accepted: 2013-10-15 Published online: 2013-11-08

## Abstract

**AIM:** To develop an interferon- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) knockout mouse model of HBV persistence.

**METHODS:** Nine IFN- $\gamma$  knock-out (IFN- $\gamma^{-/-}$ ) mice were injected hydrodynamically with 10 micrograms of pAAV/HBV1.2 DNA *via* the tail vein. Nine wild-type C57BL/6 mice were used as controls. After injection, blood samples were regularly taken to monitor serum levels of HB-

sAg, HBeAg and HBV DNA. HBsAg and HBeAg were determined by electrochemiluminescence immunoassay (ECLIA) on an E170 analyzer. Total DNA was extracted from serum samples and used for detection of HBV DNA by real-time PCR.

**RESULTS:** Serum HBsAg, HBeAg and HBV DNA in IFN- $\gamma^{-/-}$  mice were continuously positive until 40 days after the injection of the pAAV/HBV1.2 DNA. The levels and duration of serum HBsAg, HBeAg and HBV DNA in IFN- $\gamma^{-/-}$  mice were similar to those in control mice. Serum HBsAg levels in IFN- $\gamma^{-/-}$  mice were higher than those in wild-type C57BL/6 mice on day 40 post injection ( $P = 0.042$ ). Serum HBV DNA levels in IFN- $\gamma^{-/-}$  mice were persistently higher than those in wild-type C57BL/6 mice ( $P = 0.012$ , on day 25;  $P = 0.039$ , on day 40). No significant difference was observed in serum HBeAg levels between IFN- $\gamma^{-/-}$  mice and control mice.

**CONCLUSION:** We have successfully developed an IFN- $\gamma^{-/-}$  mouse model of HBV persistence. Our data suggest that IFN- $\gamma$  could suppress HBV replication during chronic HBV infection.

© 2013 Baishideng Publishing Group Co., Limited. All rights reserved.

**Key Words:** IFN- $\gamma$ ; IFN- $\gamma^{-/-}$  mice; Chronic hepatitis B; Animal model

Chen MF, Xia YC, Lin Y, Sun C, Yang DL, Wu J. An IFN- $\gamma$  knockout mouse model of HBV persistence. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2013; 21(31): 3394-3399 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/3394.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i31.3394>

## 摘要

**目的:** 建立干扰素- $\gamma$ (interferon- $\gamma$ , IFN- $\gamma$ )基因敲除小鼠慢性乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)复制模型。

**方法:** IFN- $\gamma$ 基因敲除(IFN- $\gamma^{-/-}$ )小鼠繁育并抽提组织DNA进行聚合酶链反应(PCR)及

## ■同行评议者

刘正稳, 教授, 西安交通大学医学院第一附属医院



凝胶电泳鉴定基因型。IFN- $\gamma^{-/-}$ 小鼠纯合子9只与野生型C57BL/6小鼠9只同时高压水注射pAAV/HBV1.2质粒,按既定时间点采血检测乙肝表面抗原(hepatitis B virus surface antigen, HBsAg)、乙肝e抗原(hepatitis B virus e antigen, HBeAg)和HBV DNA。血清HBsAg和HBeAg表达水平由电化学发光法进行定量检测。经抽提血清总DNA后,血清HBV DNA由定量PCR进行检测。

**结果:**本实验室繁殖的IFN- $\gamma^{-/-}$ 小鼠均为纯合子基因型。IFN- $\gamma^{-/-}$ 小鼠和野生型C57BL/6小鼠血清中HBsAg、HBeAg和HBV DNA持续存在,转染后第40天仍阳性。但是,IFN- $\gamma^{-/-}$ 小鼠血清HBsAg表达水平高于C57BL/6野生小鼠(40天时,  $P = 0.042$ ); IFN- $\gamma^{-/-}$ 小鼠血清HBV DNA持续高水平复制,明显高于C57BL/6野生小鼠(第25天时,  $P = 0.012$ ; 第40天时,  $P = 0.039$ )。两组小鼠血清HBeAg表达水平无差异。

**结论:**IFN- $\gamma^{-/-}$ 小鼠慢性HBV复制模型成功建立,并揭示了IFN- $\gamma$ 在慢性HBV感染中可抑制HBV复制。

© 2013年版权归百世登出版集团有限公司所有。

**关键词:** IFN- $\gamma$ ; IFN- $\gamma^{-/-}$ 小鼠; 慢性乙型肝炎; 动物模型

**核心提示:** 本研究成功建立了干扰素- $\gamma$ (interferon- $\gamma$ , IFN- $\gamma$ )基因敲除小鼠乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)持续复制模型,该模型小鼠血清病毒血症持续时间长,而IFN- $\gamma$ 基因缺陷。因此,本研究揭示了IFN- $\gamma$ 是机体内一个非常重要的免疫调节和效应因子,在HBV持续感染过程中都发挥着重要的抗HBV作用。

陈明发, 夏幼辰, 林永, 孙磊, 杨东亮, 吴珺. 干扰素- $\gamma$ 基因敲除小鼠慢性乙型肝炎病毒复制模型的建立. 世界华人消化杂志 2013; 21(31): 3394-3399 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/3394.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v21.i31.3394>

## 0 引言

慢性乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染是全球范围内最常见的病毒感染性疾病之一,全球范围内大约4亿人为慢性HBV感染者<sup>[1]</sup>。人体免疫系统对HBV初始感染的免疫应答决定了HBV感染的转归。导致HBV慢性感染取决于多重因素相互作用,其包括宿主遗传背景、病毒

与环境等因素<sup>[2]</sup>。干扰素- $\gamma$ (interferon- $\gamma$ , IFN- $\gamma$ )是由免疫细胞(Th1和NK细胞)在免疫应答过程中产生的具有高度生物活性的细胞因子,能抑制Th2细胞增殖分化,具有抗病毒、抗肿瘤和免疫调节等功能。有关研究显示,IFN- $\gamma$ 对细胞内病毒感染起着重要防御作用,而且促进了免疫介导的炎症应答<sup>[3]</sup>,参与了抑制HBV DNA复制或HBV的清除。为了进一步研究IFN- $\gamma$ 在慢性HBV感染中作用,以及其在抑制HBV DNA复制或清除HBV中的作用机制,我们利用IFN- $\gamma$ 基因敲除(IFN- $\gamma^{-/-}$ )小鼠建立慢性HBV感染复制模型,来探讨HBV感染与IFN- $\gamma$ 之间的关系。

## 1 材料和方法

**1.1 材料** IFN- $\gamma^{-/-}$ 小鼠(C57BL/6背景), 3 ♂ 3 ♀, 6-8周龄, 体质量22 g, 由南京青紫兰科技有限公司提供; C57BL/6 ♂ 小鼠, 9只, 6-8周龄, 体质量20-22 g, 由北京华阜康生物科技有限公司提供; 小鼠均按照无特定病原体(SPF)级动物饲养标准进行饲养,屏障环境内控制12-12 h光暗循环,温度在20 °C-25 °C,湿度控制在40%-70%,用钴60辐照饲料灭菌,垫料和饮水均经过高温高压灭菌处理后使用,实行自由采食和饮水; pAAV/HBV1.2质粒由国立台湾大学医学院Peijer Chen教授惠赠; 其他的使用试剂包括: E.Z.N.A.TM Tissue DNA Kit(OMEGA, USA); SYBR Green Real-time PCR Master Mix(TOYOBO, Japan); E.Z.N.A.TM Endo-Free Plasmid Maxi kit and E.Z.N.A.TM Endo-Free Plasmid Mini kit(OMEGA, USA); QIAamp MinElute virus spin kit(Qiagen, German); Elecsys HBsAg II reagent kit and Elecsys HBeAg reagent kit(Roche, USA)。

## 1.2 方法

**1.2.1 IFN- $\gamma^{-/-}$ 小鼠繁殖与鉴定:** IFN- $\gamma^{-/-}$ 小鼠按1只雄鼠和1只雌鼠合笼的方式进行繁殖,共繁殖出13只 ♂ 小鼠,周龄6-8 wk(体质量20-22 g)时进行基因型鉴定。取小许小鼠尾组织,使用OMEGA tissue DNA试剂盒抽提组织DNA。然后,用PCR及琼脂糖凝胶电泳法鉴定IFN- $\gamma$ 基因缺陷小鼠IFN- $\gamma$ 基因型。引物序列由上述公司提供,并由上海英潍捷基贸易有限公司合成。引物序列如下: 引物1: IFN- $\gamma$  knockdown primer 1: CCT TCT ATC GCC TTC TTG ACG; 引物2: IFN- $\gamma$  knockdown primer 2: AGA AGT AAG TGG AAG GGC CCA GAA G; 引物3: IFN- $\gamma$  knockdown primer 3:

## ■ 研发前沿

在临床上,IFN- $\gamma$ 基因多态性与HBV感染的临床结局之间关系,以及自限性HBV感染中IFN- $\gamma$ 对临床转归的作用,均是当前研究的热点问题。在基础研究方面,主要是探讨IFN- $\gamma$ 在HBV感染过程中抑制病毒复制或清除病毒的细胞免疫机制。

## ■ 相关报道

IFN- $\gamma$ 在急性HBV自限性感染中高水平表达,具有清除HBV的作用;IFN- $\gamma$ 受体基因单个核苷酸多态性与HBV感染的风险高低密切相关;细胞毒性T淋巴细胞被HBV激活后表达IFN- $\gamma$ ,通过非细胞裂解和诱导趋化因子等机制清除HBV。

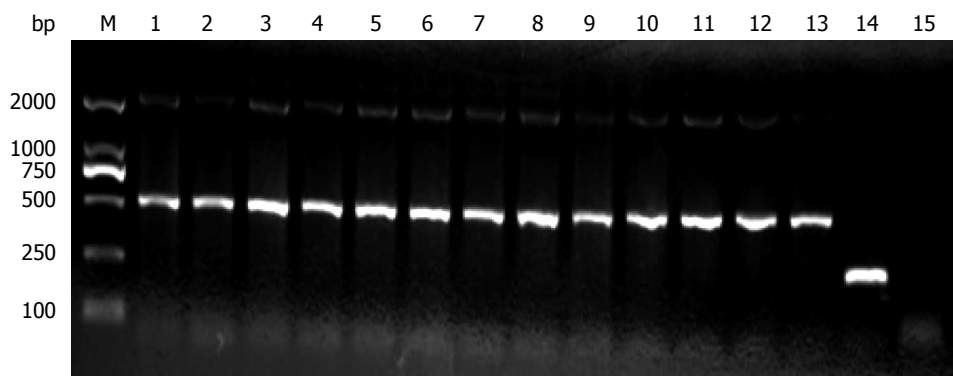


图1 部分的干扰素- $\gamma$ 基因敲除小鼠基因型鉴定。IFN- $\gamma$ 基因敲除小鼠与野生小鼠基因型通过PCR及琼脂糖凝胶电泳法鉴定:突变型条带:500 bp,野生型条带:210 bp,杂合子条带:210 bp与500 bp两条带。M:DL2000 Marker; Lane 1-13: IFN- $\gamma$ 基因敲除小鼠子代; Lane 14:野生小鼠; Lane 15:阴性对照。

AGG GAA ACT GGG AGA GGA GAA ATA T.  
25  $\mu$ L PCR反应体系如下: 10 $\times$ PCR buffer 2.5  $\mu$ L, 15 mmol/L MgCl<sub>2</sub> 2.5  $\mu$ L, 10 mmol/L dNTPs 0.5  $\mu$ L, 5 mol/L betain 2.5  $\mu$ L, 5 U/ $\mu$ L Taq DNA polymerase 0.5  $\mu$ L, 引物1、2及3 20  $\mu$ mol/L各0.625  $\mu$ L, 加H<sub>2</sub>O 13.625  $\mu$ L至24  $\mu$ L, 再加DNA模板1  $\mu$ L。PCR反应过程: (1)94  $^{\circ}$ C预变性3 min; (2)94  $^{\circ}$ C变性30 s, 63  $^{\circ}$ C退火45 s, 72  $^{\circ}$ C延伸1 min, 共35循环; 最后再72  $^{\circ}$ C延伸3 min, 10  $^{\circ}$ C保存。电泳鉴定: 取PCR反应终产物 10  $\mu$ L在1%琼脂糖凝胶电泳。小鼠组织琼脂糖凝胶电泳基因型片段为: 突变型为500 bp, 野生型为210 bp, 杂合子为210 bp与500 bp两条带, 按条带鉴别出各个基因型小鼠。

1.2.2 IFN- $\gamma^{-/-}$ 小鼠慢性乙型肝炎病毒复制模型建立: (1)质粒制备: pAAV/HBV1.2质粒按标准的质粒DNA大量提取方案, 获得大量的pAAV/HBV1.2质粒; (2)高压水注射法转染小鼠: 取上述繁殖的IFN- $\gamma^{-/-}$ 小鼠13只中9只与 $\delta$  C57BL/6野生小鼠9只, 用于建立慢性乙型肝炎病毒复制模型。10  $\mu$ g pAAV/HBV1.2质粒DNA溶于小鼠体质量10%的体积生理盐水, 通过高压水注射方式从小鼠尾静脉注入, 5-10 s内注射完全部剂量; (3)采取血样本: 1%戊巴比妥钠麻醉动物, 眼眶采血, 分离血清。

1.2.3 定量ELISA检测小鼠血清中乙肝表面抗原(hepatitis B virus surface antigen, HBsAg)和乙肝e抗原(hepatitis B virus e antigen, HBeAg)表达: 高压水注射pAAV/HBV1.2后, 按既定时间点收集血清样本。用于检测HBsAg和HBeAg的血清样本用通用稀释液10倍稀释。E170 analyzer仪上电化学发光法自动定量检测HBsAg和HBeAg。

1.2.4 定量PCR检测小鼠血清中HBV DNA复制水平: 应用Qiagen公司试剂盒抽提上述血清样本总DNA, 用Real-time PCR检测血清HBV DNA水平。

统计学处理 数据用mean $\pm$ SD表示。使用统计学软件SPSS18.0进行数据分析, 组间均数比较用 $t$ 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 基因敲除小鼠繁殖与基因型鉴定 我们所购进的IFN- $\gamma^{-/-}$ 小鼠均为纯合子突变株, 其13只 $\delta$ 子代均应为纯合子。结果如图1。所示用于实验的小鼠鉴定结果, 1-13号小鼠均为纯合子, 出现500 bp条带。14号小鼠为野生型对照, 目的条带为210 bp。

2.2 IFN- $\gamma^{-/-}$ 小鼠慢性乙型肝炎病毒复制模型建立成功 IFN- $\gamma^{-/-}$ 小鼠在高压水注射pAAV/HBV1.2质粒后第10、15、20、25、30、35和40天采血, 分离血清。C57BL/6小鼠作为对照, 也进行如上处理。结果与C57BL/6小鼠相似, IFN- $\gamma^{-/-}$ 小鼠血清HBsAg、HBeAg及其HBV DNA持续阳性(图2-4)。在第40天时, IFN- $\gamma^{-/-}$ 小鼠血清HBsAg、HBeAg及其HBV DNA仍全部阳性。据此, 我们已成功建立了IFN- $\gamma^{-/-}$ 小鼠慢性乙型肝炎病毒复制模型。

然而, IFN- $\gamma^{-/-}$ 小鼠血清HBsAg表达水平高于C57BL/6野生小鼠, 在第40天时血清HBsAg表达水平(图2)与C57BL/6野生小鼠相比具有明显差异( $P = 0.042$ )。两组小鼠血清HBeAg表达水平及持续时间(图3)无明显差别。IFN- $\gamma^{-/-}$ 小鼠血清HBV DNA(图4)持续高水平复制, 明显高于C57BL/6野生小鼠(第25天时,  $P = 0.012$ ; 第40天时,  $P = 0.039$ )。

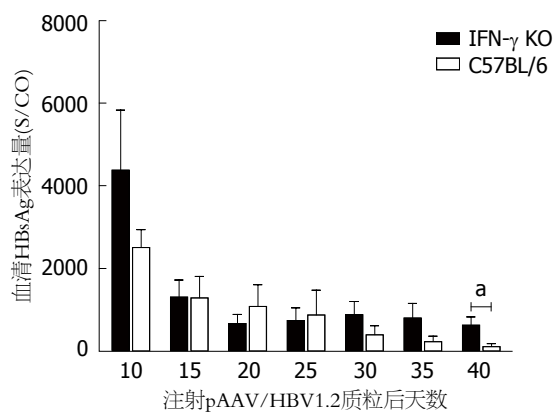


图 2 干扰素- $\gamma$ 基因敲除小鼠血清HBsAg持续高水平表达。 $^*P = 0.42 < 0.05$  vs C57BL/6.

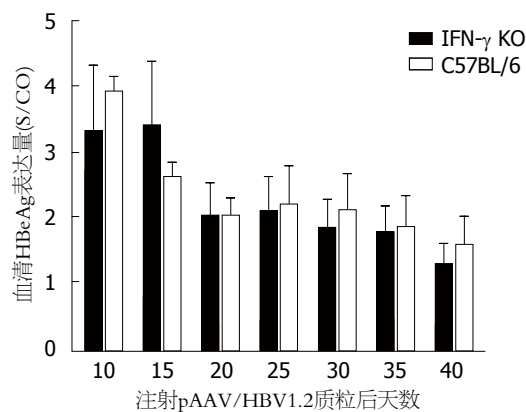


图 3 干扰素- $\gamma$ 基因敲除小鼠血清HBeAg表达水平与C57BL/6野生小鼠无差别。

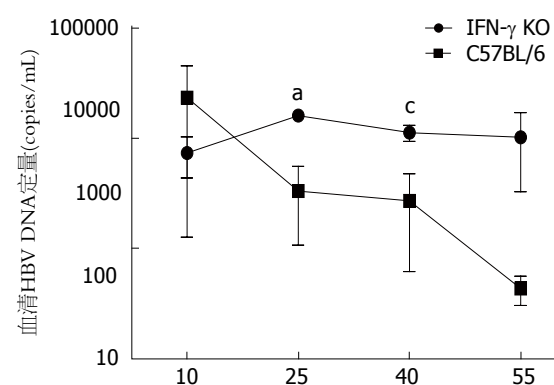


图 4 干扰素- $\gamma$ 基因敲除小鼠血清HBV DNA复制水平高于C57BL/6野生小鼠。 $^*P = 0.012 < 0.05$  vs 25 d C57BL/6,  $^*P = 0.039 < 0.05$  vs 40 d C57BL/6.

### 3 讨论

我们的结果显示已成功建立了IFN- $\gamma^{-/-}$ 小鼠慢性HBV持续复制模型。Huang等<sup>[4]</sup>通过尾静脉高压水注射pAAV/HBV1.2质粒建立了C57BL/6小鼠慢性HBV持续复制模型。40%小鼠血清HBsAg阳性持续6 mo以上, 肝脏病毒复制中间体、转录物、蛋白持续存在1年以上。我们前期研究<sup>[5]</sup>已成功建立C57BL/6小鼠和I型干扰素受体敲除小鼠慢性HBV持续复制模型。本实验建立的IFN- $\gamma^{-/-}$ 小鼠HBV复制模型血清中HBsAg、HBeAg和HBV DNA第40天时呈100%阳性, 与对照组C57BL/6野生小鼠相同。因此, 我们成功建立了IFN- $\gamma^{-/-}$ 小鼠慢性HBV持续复制模型, 可利用此小鼠模型进一步研究IFN- $\gamma$ 与HBV感染之间的关系。

IFN- $\gamma$ 是人体感染HBV后重要的免疫应答细胞因子, 在慢性HBV感染的临床转归中起着重要作用。IFN- $\gamma$ 在HBV清除中作用近年不断有报道, 如在急性自限性HBV感染患者中, 由T淋

巴细胞分泌的IFN- $\gamma$ 高水平表达, 在HBV清除中起着相当重要的作用<sup>[6]</sup>。IFN- $\gamma$ 能抑制HBV的复制, 从而直接降低病毒的复制水平<sup>[7-10]</sup>。Khanizadeh等<sup>[11]</sup>通过分析200例慢性HBV感染者和200例健康对照者外周血样本中IFN- $\gamma$ 受体1基因单个核苷酸多态性, 发现IFN- $\gamma$ 受体1基因中第611位为G等位基因者对HBV感染是低风险的, 而第56位为T等位基因者发生慢性HBV感染的风险明显增高。通过IFN- $\gamma^{-/-}$ 小鼠和IFN- $\alpha/\beta$ 受体敲除小鼠研究发现细胞因子IFN- $\gamma$ 与IFN- $\alpha/\beta$ 均在控制HBV及其他嗜肝病毒感染中发挥抗病毒效应<sup>[12]</sup>。最近研究<sup>[13]</sup>显示, 激活的细胞毒性T淋巴细胞增加, 以及肝组织中IFN- $\gamma$ 、CXCL9和CXCL10表达水平上调有助于持续感染的HBV清除。本研究以IFN- $\gamma^{-/-}$ 小鼠与C57BL/6野生小鼠同时建立慢性HBV持续复制模型, 结果发现IFN- $\gamma^{-/-}$ 小鼠血清中HBsAg表达水平从30 d后就高于C57BL/6野生小鼠, 至40 d时明显高表达, 而且血清HBV DNA复制水平亦明显高于C57BL/6野生小鼠, 然而血清中HBeAg表达水平两组无明显差别, 这可能与此动物模型的局限性有关, 血清中HBeAg表达水平并不与血清HBV DNA复制水平相一致。我们的结果更加直接地证实了IFN- $\gamma$ 参与了慢性HBV感染过程, 明显抑制HBV复制。IFN- $\gamma$ 抑制HBV复制或清除HBV的可能机制: 由病毒激活的细胞毒性T淋巴细胞(cytotoxicity T Lymphocyte, CTL)表达IFN- $\gamma$ , 通过非细胞裂解机制清除HBV以及诱导趋化因子CXCL9和CXCL10的表达, 后者通过募集抗原非特异性的单个核细胞, 导致肝脏炎性病变而清除病毒<sup>[14,15]</sup>。干扰素刺激人体基因表达产生大量的抗病毒活性的蛋白或酶, 如黏病毒抗性

### ■ 创新盘点

本研究通过IFN- $\gamma$ 基因敲除小鼠成功建立HBV持续复制小鼠模型, 运用定量酶联免疫法检测血清HBsAg和HBeAg表达, 以及运用定量PCR法检测血清HBV DNA, 更加直接阐明了IFN- $\gamma$ 在慢性HBV感染中抑制HBV作用, 为IFN- $\gamma$ 用于临床上抗HBV治疗提供了理论依据。



## ■应用要点

本研究建立的动物模型,证实了IFN- $\gamma$ 在HBV感染中发挥着重要作用,但是IFN- $\gamma$ 在HBV感染中清除或抑制病毒的作用机制不是很清楚。因此,本研究建立的IFN- $\gamma$ 基因敲除小鼠HBV持续复制模型,为研究IFN- $\gamma$ 与慢性HBV感染之间的关系提供了便利和实用的动物模型。

A(myxovirus resistance A, MxA)和干扰素可诱导双链核糖核酸依赖蛋白激酶(double-stranded RNA-dependent protein kinase, PKR),具有抑制HBV复制作用<sup>[16]</sup>。一旦接合到他的受体时,干扰素就激活了下游Janus激酶-信号转导和转录激活因子(the Janus kinase/signal transducers and activators of transcription, JAK/STAT)信号通路,生成两个转录因子,即干扰素- $\alpha$ 激活因子(IFN- $\alpha$ -activated factor, AAF)和干扰素刺激基因因子3(IFN-stimulated gene factor 3, ISGF3),最终导致了干扰素诱导的抗病毒基因表达和各类型的抗病毒蛋白产生,包括蛋白激酶、2'-5'寡腺苷酸合成酶(2',5'-oligoadenylate synthetase, OAS)和MxA<sup>[17-19]</sup>。因此,IFN- $\gamma$ 是机体内一个非常重要的免疫调节和效应因子,通过调节机体免疫反应和非细胞损伤机制在病毒复制和转录水平直接抑制肝细胞内HBV的复制,在机体抗HBV过程中发挥着重要作用。

总之,我们通过尾静脉高压水注射pAAV/ HBV1.2质粒方式成功建立IFN- $\gamma$ <sup>-/-</sup>小鼠HBV持续复制模型,并初步阐明了IFN- $\gamma$ 在HBV感染过程中起着相当重要的作用,具有抗HBV效应。该动物模型可用于进一步探索IFN- $\gamma$ 与HBV感染之间的关系及其在抗HBV作用中的机制,亦为IFN- $\gamma$ 用于临床上抗HBV治疗提供了理论依据。

## 4 参考文献

- Deng G, Zhou G, Zhai Y, Li S, Li X, Li Y, Zhang R, Yao Z, Shen Y, Qiang B, Wang Y, He F. Association of estrogen receptor alpha polymorphisms with susceptibility to chronic hepatitis B virus infection. *Hepatology* 2004; 40: 318-326 [PMID: 15368436 DOI: 10.1002/hep.20318]
- Guidotti LG, Rochford R, Chung J, Shapiro M, Purcell R, Chisari FV. Viral clearance without destruction of infected cells during acute HBV infection. *Science* 1999; 284: 825-829 [PMID: 10221919 DOI: 10.1126/science.284.5415.825]
- Billiau A. Interferon-gamma: biology and role in pathogenesis. *Adv Immunol* 1996; 62: 61-130 [PMID: 8781267]
- Huang LR, Wu HL, Chen PJ, Chen DS. An immunocompetent mouse model for the tolerance of human chronic hepatitis B virus infection. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006; 103: 17862-17867 [PMID: 17095599 DOI: 10.1073/pnas.0608578103]
- Chen MF, Lin Y, Xia YC, Sun C, Feng XM, Lu MJ, Yang DL, Wu J. Establishment and application of hepatitis B virus persistent replication model in IFNAR(-/-) mouse. *J Huazhong Univ Sci Technol Med Sci* 2013; 33: 392-397 [PMID: 23771666 DOI: 10.1007/s11596-013-1130-y]
- Penna A, Del Prete G, Cavalli A, Bertoletti A, D'Elia MM, Sorrentino R, D'Amato M, Boni C, Pilli

- M, Fiaccadori F, Ferrari C. Predominant T-helper 1 cytokine profile of hepatitis B virus nucleocapsid-specific T cells in acute self-limited hepatitis B. *Hepatology* 1997; 25: 1022-1027 [PMID: 9096614]
- Romero R, Lavine JE. Cytokine inhibition of the hepatitis B virus core promoter. *Hepatology* 1996; 23: 17-23 [PMID: 8550037]
- Bulat-Kardum L, Etokebe GE, Knezevic J, Balen S, Matakovic-Mileusnic N, Zaputovic L, Pavelic J, Beg-Zec Z, Dembic Z. Interferon-gamma receptor-1 gene promoter polymorphisms (G-611A; T-56C) and susceptibility to tuberculosis. *Scand J Immunol* 2006; 63: 142-150 [PMID: 16476014 DOI: 10.1111/j.1365-3083.2005.01694.x]
- Matsuda A, Ebihara N, Kumagai N, Fukuda K, Ebe K, Hirano K, Sotozono C, Tei M, Hasegawa K, Shimizu M, Tamari M, Namba K, Ohno S, Mizuki N, Ikezawa Z, Shirakawa T, Hamuro J, Kinoshita S. Genetic polymorphisms in the promoter of the interferon gamma receptor 1 gene are associated with atopic cataracts. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007; 48: 583-589 [PMID: 17251453 DOI: 10.1167/iops.06-0991]
- Ben-Ari Z, Mor E, Papo O, Kfir B, Sulkes J, Tambur AR, Tur-Kaspa R, Klein T. Cytokine gene polymorphisms in patients infected with hepatitis B virus. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 144-150 [PMID: 12526950 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2003.07179.x]
- Khanizadeh S, Ravanshad M, Mohebbi SR, Naghoosi H, Abraham Tahaei M, Mousavi Nasab SD, Romani S, Azimzadeh P, Sanati A, Zali MR. Polymorphisms within the Promoter Region of the Gamma Interferon (IFN- $\gamma$ ) Receptor1 Gene are Associated with the Susceptibility to Chronic HBV Infection in an Iranian Population. *Hepat Mon* 2012; 12: e7283 [PMID: 23300496 DOI: 10.5812/hepatmon.7283]
- McClary H, Koch R, Chisari FV, Guidotti LG. Relative sensitivity of hepatitis B virus and other hepatotropic viruses to the antiviral effects of cytokines. *J Virol* 2000; 74: 2255-2264 [PMID: 10666256 DOI: 10.1128/JVI.74.5.2255-2264.2000]
- Chen SH, Wu HL, Kao JH, Hwang LH. Persistent hepatitis B viral replication in a FVB/N mouse model: impact of host and viral factors. *PLoS One* 2012; 7: e36984 [PMID: 22615863 DOI: 10.1371/journal.pone.0036984]
- Guidotti LG, Chisari FV. Immunobiology and pathogenesis of viral hepatitis. *Annu Rev Pathol* 2006; 1: 23-61 [PMID: 18039107 DOI: 10.1146/annurev.pathol.1.110304.100230]
- Iannaccone M, Sitia G, Ruggeri ZM, Guidotti LG. HBV pathogenesis in animal models: recent advances on the role of platelets. *J Hepatol* 2007; 46: 719-726 [PMID: 17316876 DOI: 10.1016/j.jhep.2007.01.007]
- Wei X S, Zhang PA, Ye FL, Li Y, Deng B. The Influence of Polymorphisms in the MxA Promoter and the eIF-2 $\alpha$  Regulatory Region 2 on the Natural outcome of HBV Infection. *Hereditary Genet* 2012; 1: 106 [DOI: 10.4172/2161-1041.1000106]
- Knapp S, Yee LJ, Frodsham AJ, Hennig BJ, Hellier S, Zhang L, Wright M, Chiaramonte M, Graves M, Thomas HC, Hill AV, Thursz MR. Polymorphisms in interferon-induced genes and the outcome of hepatitis C virus infection: roles of MxA, OAS-1 and PKR. *Genes Immun* 2003; 4: 411-419 [PMID: 12944978]

- DOI: 10.1038/sj.gene.6363984]
- 18 García MA, Gil J, Ventoso I, Guerra S, Domingo E, Rivas C, Esteban M. Impact of protein kinase PKR in cell biology: from antiviral to antiproliferative action. *Microbiol Mol Biol Rev* 2006; 70: 1032-1060 [PMID: 17158706 DOI: 10.1128/MMBR.00027-06]
- 19 Pletneva LM, Haller O, Porter DD, Prince GA, Blanco JC. Interferon-inducible Mx gene expression in cotton rats: cloning, characterization, and expression during influenza viral infection. *J Interferon Cytokine Res* 2006; 26: 914-921 [PMID: 17238834 DOI: 10.1089/jir.2006.26.914]

编辑 郭鹏 电编 鲁亚静



#### ■同行评价

本研究利用 *IFN- $\gamma$*  基因敲除 C57BL/6 小鼠建立了慢性乙型肝炎病毒复制模型, 结果显示 *IFN- $\gamma$*  对 HBV 的复制有一定干扰作用。该模型为研究 HBV 感染及其慢性化与免疫应答特别是 *IFN- $\gamma$*  相关的免疫应答的关系以及设计 HBV 感染的免疫干预方案具有较大意义。

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2013年版权归Baishideng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。

# 分泌型卷曲相关蛋白1基因异常甲基化对食管鳞癌的影响

刘畅, 李楠, 陆恒, 吴琳, 袁柏思, 汪芳裕

## ■背景资料

随着表观遗传学的研究发展, 越来越多的证据表明DNA甲基化与食管鳞癌(esophageal squamous cell carcinoma, ESCC)发生发展关系密切。

刘畅, 李楠, 陆恒, 吴琳, 袁柏思, 汪芳裕, 中国人民解放军南京军区南京总医院消化内科 江苏省南京市 210002  
南京军区南京总医院院管基金资助项目, No. 2011052

作者贡献分布: 此课题由刘畅与汪芳裕设计; 研究过程由刘畅、李楠、陆恒及吴琳操作完成; 数据分析由刘畅与袁柏思完成; 本文写作由刘畅完成。

通讯作者: 汪芳裕, 教授, 主任医师, 210002, 江苏省南京市中山东路305号, 中国人民解放军南京军区南京总医院消化内科。  
wangf65@yahoo.com

收稿日期: 2013-08-06 修回日期: 2013-09-15

接受日期: 2013-10-20 在线出版日期: 2013-11-08

## Clinical significance of secreted frizzled-related protein 1 gene promoter hypermethylation in esophageal squamous cell carcinoma

Chang Liu, Nan Li, Heng Lu, Lin Wu, Bo-Si Yuan, Fang-Yu Wang

Chang Liu, Nan Li, Heng Lu, Lin Wu, Bo-Si Yuan, Fang-Yu Wang, Nanjing General Hospital of Nanjing Military Command of Chinese PLA, Nanjing 210002, Jiangsu Province, China

Supported by: the Foundation of Nanjing General Hospital of Nanjing Military Command of Chinese PLA, No. 2011052

Correspondence to: Fang-Yu Wang, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Nanjing General Hospital of Nanjing Military Command of Chinese PLA, 305 East Zhongshan Road, Nanjing 210002, Jiangsu Province, China. wangf65@yahoo.com

Received: 2013-08-06 Revised: 2013-09-15

Accepted: 2013-10-20 Published online: 2013-11-08

## Abstract

**AIM:** To study the correlation between secreted frizzled-related protein 1 (*SFRP1*) gene promoter hypermethylation and clinicopathological features of esophageal squamous cell carcinoma (ESCC).

**METHODS:** Twenty-two patients with ESCC and 22 patients with benign esophageal diseases were included in this study. DNA was extracted from peripheral blood. Promoter methylation status of the *SFRP1* gene was determined by methylation-specific polymerase chain reaction

(MSP), and its correlation with clinicopathological parameters of ESCC was analyzed.

**RESULTS:** The positive rate of *SFRP1* gene promoter methylation was significantly higher in ESCC patients than in controls (36.4% vs 9.1%,  $P < 0.05$ ). *SFRP1* gene hypermethylation was not correlated with clinicopathological parameters or carcino-embryonic antigen levels in ESCC patients (all  $P > 0.05$ ).

**CONCLUSION:** *SFRP1* gene promoter hypermethylation may be involved in the occurrence of ESCC, and *SFRP1* may be used as a new marker for ESCC.

© 2013 Baishideng Publishing Group Co., Limited. All rights reserved.

**Key Words:** Esophageal squamous cell carcinoma; Secreted frizzled-related protein 1; Methylation

Liu C, Li N, Lu H, Wu L, Yuan BS, Wang FY. Clinical significance of secreted frizzled-related protein 1 gene promoter hypermethylation in esophageal squamous cell carcinoma. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2013; 21(31): 3400-3404 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/3400.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i31.3400>

## 摘要

**目的:** 研究分泌型卷曲相关蛋白1(secreted frizzled-related protein 1, *SFRP1*)基因启动子区与食管鳞癌的相关性。

**方法:** 选取食管鳞癌(esophageal squamous cell carcinoma, ESCC)患者22例为实验组, 另同期选取食管良性病变者22例为对照组, 提取术前外周血DNA, 利用甲基化特异性PCR法(MSP)检测*SFRP1*基因启动子区域甲基化状态, 并分析其与临床病理参数的相关性。

**结果:** 在22例食管鳞癌患者中其甲基化阳性例数为8例, 甲基化阳性率为36.4%, 在22例食管良性病变者中其甲基化阳性例数为2例, 甲基化阳性率为9.1% ( $P < 0.05$ )。 *SFRP1*基因甲基化与患者临床病理参数及癌胚抗原

## ■同行评议者

喻春钊, 教授, 主任医师, 南京医科大学第二附属医院普通外科九区



(carcino-embryonic antigen, CEA)水平无相关性( $P>0.05$ ).

**结论:** 血清*SFRP1*基因启动子区异常甲基化可能参与食管鳞癌的发生, 有望成为食管鳞癌临床诊断的新型辅助指标.

© 2013年版权归百世登出版集团有限公司所有.

**关键词:** 食管鳞癌; 分泌型卷曲相关蛋白1; 甲基化

**核心提示:** 本文研究了血浆中Wnt通路拮抗因子分泌型卷曲相关蛋白1(secreted frizzled-related protein 1, *SFRP1*)基因甲基化与食管鳞癌(esophageal squamous cell carcinoma, ESCC)的相关性, 对进一步指导早期筛查ESCC和研发新型抗肿瘤药物提供了一个新的靶向.

刘畅, 李楠, 陆恒, 吴琳, 袁柏思, 汪芳裕. 分泌型卷曲相关蛋白1基因异常甲基化对食管鳞癌的研究. 世界华人消化杂志 2013; 21(31): 3400-3404 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/3400.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v21.i31.3400>

## 0 引言

食管鳞癌(esophageal squamous cell carcinoma, ESCC)是我国常见恶性肿瘤, 临床上早期症状不典型, 患者确诊时多属中晚期. 目前, ESCC早期诊断主要依靠内镜检查<sup>[1]</sup>, 寻找一种更为便捷且敏感的血清肿瘤标志物显得尤为迫切. Wnt/ $\beta$ -catenin信号转导通路是调控细胞增殖生长的重要途径之一, 该通路的异常激活参与人类多种肿瘤的发生. 分泌型卷曲相关蛋白1(secreted frizzled-related protein 1, *SFRP1*)作为新近发现的Wnt/ $\beta$ -catenin信号转导通路的拮抗剂, 其表达下调可减弱对通路的抑制作用从而使得通路异常活化, 促进肿瘤的发生发展<sup>[1]</sup>. 研究显示, *SFRP1*基因启动子区5'端CpG岛高甲基化可能是其表达下调的重要机制<sup>[2]</sup>. 本研究采用甲基化特异性PCR(MSP)技术, 检测ESCC患者外周血*SFRP1*基因启动子区甲基化状态, 探讨其在ESCC中的意义, 以期为ESCC患者的早期筛查工作提供新的辅助指标.

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 选取2012-04/2012-12在我科住院的22例ESCC患者术前血清标本作为实验组, 所有患者均经内镜下活检病理确诊为鳞癌, 并未行放疗和化疗. 同期选取食管良性病变(食管炎、息

肉、腺瘤等)患者的血清标本作为对照组.

### 1.2 方法

**1.2.1 血清标本收集:** 抽取清晨空腹静脉血5 mL, 促凝管收集, 3000 r/min, 离心10 min, 吸取上清液约2 mL, -80 °C冰箱保存.

**1.2.2 外周血DNA提取:** 采用DNA抽提Kit试剂盒(AXYGEN公司)提取血清DNA, 紫外分光光度计测吸光度值, 确定其浓度与纯度. 提取的DNA于-20 °C条件下保存备用.

**1.2.3 甲基化修饰:** 取1  $\mu$ g DNA采用亚硫酸盐转化试剂盒(Sigma公司)进行硫化修饰. 经此步骤后单链DNA的未甲基化胞嘧啶转变为尿嘧啶, 而甲基化胞嘧啶则不能被修饰. 修饰好的DNA用于MSP或-20 °C保存.

**1.2.4 甲基化特异性PCR:** MSP引物设计采用MethPrimer软件(网址为<http://www.urogene.org/methprimer/>), 根据在线软件设计结果与多个参考文献<sup>[3-5]</sup>比较, 最后采用来自多个参考文献的引物序列, *SFRP1*基因MSP甲基化上游引物: 5'-GTTTTTCGGAGTTAGTGTCTCGCGC-3', 甲基化下游引物: 5'-ACGATCGAAAACGACGCGAACG-3'; 非甲基化上游引物: 5'-GTAGTTTTTGGAGTTAGTGTGTGTGT-3', 非甲基化下游引物: 5'-ACCTACAATCAAAAACAACACAAACA-3', 由上海英骏生物技术有限公司合成. PCR反应体系为Gold 360 Master Mix 6.25  $\mu$ L, DNA 模版3.25  $\mu$ L, 上游引物P1 0.5  $\mu$ L, 下游引物P2 0.5  $\mu$ L, ddH<sub>2</sub>O 2.0  $\mu$ L, 共12.5  $\mu$ L. 反应条件: 94 °C预变性2 min, 94 °C变性30 s, 58 °C退火30 s, 72 °C延伸45 s, 共38个循环, 最后72 °C延伸7 min. 取扩增产物行2%琼脂糖凝胶电泳(电压160 V, 电泳时间2 h), 凝胶成像系统拍照.

**统计学处理** 采用SPSS17.0统计学软件进行数据分析. 率的比较采用Pearson  $\chi^2$ 检验, 当样本总例数<40时, 采用Fisher确切概率法, 以双侧 $P<0.05$ 为差异有统计学意义.

## 2 结果

**2.1 血清*SFRP1*基因启动子区甲基化状态** 实验组*SFRP1*基因甲基化阳性例数为8例, 甲基化检出率为36.4%, 而对照组只有2例发生甲基化, 检出率为9.1%, 两者差异有统计学意义( $P=0.031$ , 图1).

**2.2 血清*SFRP1*甲基化与临床病理参数的关系** 血清*SFRP1*基因启动子区高甲基化与ESCC患者的年龄、性别、分化程度、浸润深度、淋巴结转移、TNM分期以及血清CEA水平均无相关性

### ■ 研发前沿

ESCC早期临床症状不典型, 敏感的血清肿瘤分子标志物缺乏, 寻找一种较为便捷且敏感的血清肿瘤标志物有望为患者的早期监测及预后带来新的希望.

## ■相关报道

Liu等研究表明,*SFRP1*基因异常甲基化状态与ESCC术后复发风险呈显著相关性,血浆中*SFRP1*启动子区高甲基化状态可作为肿瘤的一个非侵袭性生物预测标记。

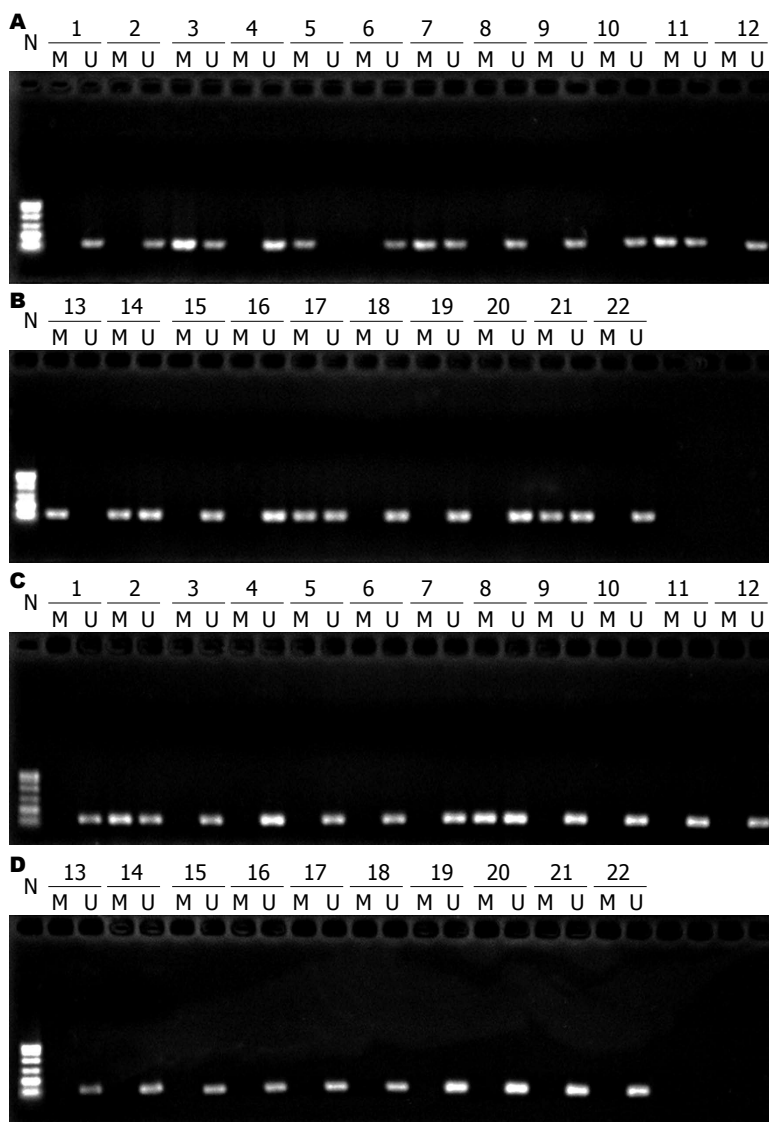


图1 *SFRP1*启动子甲基化检测. A: ESCC患者1-12; B: ESCC患者13-22; C: 对照组1-12; D: 对照组13-22. N: Marker; M: 甲基化; U: 未甲基化.

( $P > 0.05$ , 表1).



### 3 讨论

Wnt细胞信号转导通路调控着细胞增殖、分化、凋亡等诸多生命过程,该通路的异常激活与人类多种肿瘤的发生发展密切相关<sup>[6,7]</sup>. Wnt蛋白在胞膜上与一种卷曲蛋白(frizzled, Frz)的7次跨膜受体相结合是Wnt信号转导通路活化的重要起始信号. 定位于染色体8p12-11.1<sup>[8]</sup>上的SFRPs属分泌型糖蛋白家族,由*SFRP*基因编码,有300个氨基酸残基,包括一个同源的N2末端半胱氨酸富集区和一个C2末端<sup>[9]</sup>,结构上与Frz受体极为相似,具有同源配体抑制区,通过竞争性抑制Frz受体而抑制Wnt信号的表达<sup>[10]</sup>. 其中*SFRP1*由定位于8p11.2的*SFRP1*基因编码,该位点在多种肿瘤中存在缺失现象,*SFRP1*基因作为Wnt信号拮抗剂,发挥着抑癌基因的功能. 马传

香等<sup>[11]</sup>检测了60例ESCC组织中*SFRP1*的表达,结果阳性表达率为25.0%,显著低于癌旁正常组织,并且*SFRP1*的表达与临床病理因素无相关性,提示*SFRP1*在ESCC的发生发展中起一定作用. Liu等<sup>[12]</sup>对81例ESCC患者血浆中*SFRP1*启动子区甲基化状态的检测及分析其与术后2年肿瘤复发率关系的研究表明,*SFRP1*高甲基化状态与ESCC术后复发风险呈显著相关性,提示血浆中*SFRP1*启动子区高甲基化状态可作为肿瘤的一个非侵袭性生物预测标记.

影响基因转录活性而不涉及改变DNA序列的基因表达调控称为表观遗传调控, DNA甲基化是表观遗传调控的常见方式,高甲基化将导致抑癌基因表达下调甚至基因沉默,从而促进肿瘤的发生发展. DNA甲基化在恶性肿瘤的诊断、化疗疗效预测和疾病预后评估等方面的应用已引起广泛重视,发生DNA甲基化的肿瘤比

表 1 *SFRP1*基因甲基化状态与食管鳞癌患者临床病理参数的关系

| 临床病理参数     | <i>n</i> | <i>SFRP1</i> 基因甲基化状态 |    | 甲基化率(%) | $\chi^2$ 值 | <i>P</i> 值 |
|------------|----------|----------------------|----|---------|------------|------------|
|            |          | M                    | U  |         |            |            |
| 年龄(岁)      |          |                      |    |         | 0.909      | 0.342      |
| <60        | 8        | 3                    | 5  | 37.5    |            |            |
| >60        | 14       | 5                    | 9  | 35.7    |            |            |
| 性别         |          |                      |    |         | 1.989      | 0.158      |
| 男          | 18       | 7                    | 11 | 38.9    |            |            |
| 女          | 4        | 1                    | 3  | 25.0    |            |            |
| 分化程度       |          |                      |    |         | 0.263      | 0.608      |
| 高/中分化      | 16       | 6                    | 10 | 37.5    |            |            |
| 低/未分化      | 6        | 2                    | 4  | 33.3    |            |            |
| 浸润深度       |          |                      |    |         | 0.133      | 0.715      |
| 未及外膜       | 4        | 1                    | 3  | 25.0    |            |            |
| 侵及外膜       | 18       | 7                    | 11 | 38.9    |            |            |
| 淋巴结转移      |          |                      |    |         | 2.134      | 0.148      |
| 有          | 8        | 2                    | 6  | 25.0    |            |            |
| 无          | 14       | 6                    | 8  | 42.9    |            |            |
| TNM 分期     |          |                      |    |         | 2.476      | 0.116      |
| I/II 期     | 10       | 4                    | 6  | 40.0    |            |            |
| II/III 期   | 12       | 4                    | 8  | 33.3    |            |            |
| CEA(ng/mL) |          |                      |    |         | 1.686      | 0.198      |
| >9.7       | 3        | 2                    | 1  | 66.7    |            |            |
| <9.7       | 19       | 6                    | 13 | 31.6    |            |            |

*SFRP1*: 分泌型卷曲相关蛋白1; CEA: 癌胚抗原.

基因突变、遗传性损伤所致的肿瘤更容易纠正, 经去甲基化治疗恢复抑癌基因的表达状态, 从而达到抑制肿瘤发生发展的目的, 这已被认为是极有潜力的肿瘤基因治疗的新手段<sup>[13]</sup>.

肿瘤患者外周血中循环DNA含量远高于正常人, 且循环DNA具有肿瘤特征性的基因改变, 可作为恶性肿瘤的诊断和监测指标<sup>[14]</sup>. 因DNA甲基化状态的变化常发生在遗传学改变之前<sup>[15]</sup>, 故早期检测到抑癌基因启动子区域(CpG岛)甲基化状态变化可作为肿瘤发生初期的一个重要依据. 本研究应用MSP法检测了ESCC患者术前血清标本和对照的食管良性疾病血清标本中*SFRP1*基因CpG岛甲基化状态, 结果显示, ESCC组*SFRP1*基因甲基化率显著高于食管良性疾病组( $P<0.05$ ), 这种基因的高甲基化状态可能导致基因沉默, 使得*SFRP1*的表达下调或缺失, 其拮抗Wnt通路的功能降低. 同时, 本研究发现*SFRP1*基因甲基化状态与患者临床病理参数之间无相关性( $P>0.05$ ), 提示*SFRP1*的高甲基化状态在ESCC的发生和恶性表型的维持中起一定作用. 然而, 本研究所取样本例数偏少, 且未

对*SFRP1*及Wnt家族中的成员如Wnt-1等的表达情况进行检测, 尚缺乏足够证据指明*SFRP1*在ESCC发生发展中的规律. 但本研究仍从表观遗传机制角度显示出*SFRP1*这种抑癌基因的表观遗传学失活可能是ESCC发生的早期事件之一.

总之, 血清*SFRP1*基因启动子区异常甲基化可能参与ESCC的发生发展, 并为疾病的早期监测提供可能的分子理论依据, 有望成为ESCC临床诊断的新型辅助指标.

#### 4 参考文献

- 1 Yamamoto H. [Regulation of Wnt signaling pathway and its relationship with tumorigenesis]. *Seikagaku* 2008; 80: 1079-1093 [PMID: 19172789]
- 2 Fukui T, Kondo M, Ito G, Maeda O, Sato N, Yoshioka H, Yokoi K, Ueda Y, Shimokata K, Sekido Y. Transcriptional silencing of secreted frizzled related protein 1 (SFRP 1) by promoter hypermethylation in non-small-cell lung cancer. *Oncogene* 2005; 24: 6323-6327 [PMID: 16007200 DOI: 10.1038/sj.onc.1208777]
- 3 Veeck J, Niederacher D, An H, Klopocki E, Wiesmann F, Betz B, Galm O, Camara O, Dürst M, Kristiansen G, Huszka C, Knüchel R, Dahl E. Aberrant methylation of the Wnt antagonist SFRP1 in breast

#### ■同行评议

本文设计合理, 内容清晰, 数据充实, 结论可信, 有利于对ESCC的表观遗传学机制有更深入的认识, 对ESCC的早期监测及靶向治疗有一定的指导意义.



- cancer is associated with unfavourable prognosis. *Oncogene* 2006; 25: 3479-3488 [PMID: 16449975 DOI: 10.1038/sj.onc.1209386]
- 4 Urakami S, Shiina H, Enokida H, Kawakami T, Kawamoto K, Hirata H, Tanaka Y, Kikuno N, Nakagawa M, Igawa M, Dahiya R. Combination analysis of hypermethylated Wnt-antagonist family genes as a novel epigenetic biomarker panel for bladder cancer detection. *Clin Cancer Res* 2006; 12: 2109-2116 [PMID: 16609023 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-05-2468]
  - 5 董稚明, 王馥丽, 靳国梁, 郭炜, 郭艳丽, 王士杰. Wnt拮抗基因SFRP1、SFRP2启动子区甲基化与贲门腺癌关系的研究. *肿瘤研究与临床* 2009; 21: 799-802
  - 6 王震凯, 朱人敏. Wnt信号转导通路在肿瘤中的研究进展. *医学研究生学报* 2007; 20: 1294-1297, 1301
  - 7 周凯, 周文泉. Wnt信号通路抑制因子SFRPs在肿瘤发生发展中的研究进展. *医学研究生学报* 2012; 25: 997-1001
  - 8 Stoehr R, Wissmann C, Suzuki H, Knuechel R, Krieg RC, Klopocki E, Dahl E, Wild P, Blaszyk H, Sauter G, Simon R, Schmitt R, Zaak D, Hofstaedter F, Rosenthal A, Baylin SB, Pilarsky C, Hartmann A. Deletions of chromosome 8p and loss of sFRP1 expression are progression markers of papillary bladder cancer. *Lab Invest* 2004; 84: 465-478 [PMID: 14968126 DOI: 10.1038/labinvest.3700068]
  - 9 Hsieh M, Mulders SM, Friis RR, Dharmarajan A, Richards JS. Expression and localization of secreted frizzled-related protein-4 in the rodent ovary: evidence for selective up-regulation in luteinized granulosa cells. *Endocrinology* 2003; 144: 4597-4606 [PMID: 12960062 DOI: 10.1210/en.2003-0048]
  - 10 Enomoto-Iwamoto M, Kitagaki J, Koyama E, Tamamura Y, Wu C, Kanatani N, Koike T, Okada H, Komori T, Yoneda T, Church V, Francis-West PH, Kurisu K, Nohno T, Pacifici M, Iwamoto M. The Wnt antagonist Frzb-1 regulates chondrocyte maturation and long bone development during limb skeletogenesis. *Dev Biol* 2002; 251: 142-156 [PMID: 12413904 DOI: 10.1006/dbio.2002.0802]
  - 11 马传香, 王美红, 张式暖, 刘慧荣. 食管鳞状细胞癌中SFRP1、Wnt-1的表达及临床意义. *实用医学杂志* 2011; 27: 1959-1961
  - 12 Liu JB, Qiang FL, Dong J, Cai J, Zhou SH, Shi MX, Chen KP, Hu ZB. Plasma DNA methylation of Wnt antagonists predicts recurrence of esophageal squamous cell carcinoma. *World J Gastroenterol* 2011; 17: 4917-4921 [PMID: 22171134 DOI: 10.3748/wjg.v17.i44.4917]
  - 13 Dehan P, Kustermans G, Guenin S, Horion J, Boniver J, Delvenne P. DNA methylation and cancer diagnosis: new methods and applications. *Expert Rev Mol Diagn* 2009; 9: 651-657 [PMID: 19817550 DOI: 10.1586/erm.09.53]
  - 14 Jahr S, Hentze H, Englisch S, Hardt D, Fackelmayer FO, Hesch RD, Knippers R. DNA fragments in the blood plasma of cancer patients: quantitations and evidence for their origin from apoptotic and necrotic cells. *Cancer Res* 2001; 61: 1659-1665 [PMID: 11245480]
  - 15 Kim HC, Roh SA, Ga IH, Kim JS, Yu CS, Kim JC. CpG island methylation as an early event during adenoma progression in carcinogenesis of sporadic colorectal cancer. *J Gastroenterol Hepatol* 2005; 20: 1920-1926 [PMID: 16336454 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2005.03943.x]

编辑 田滢 电编 鲁亚静



# 经上腹正中切口入路治疗食管胃结合部腺癌的临床疗效

朱松明, 陆善伟, 张捷, 龚庆豪

朱松明, 张捷, 龚庆豪, 上海交通大学医学院附属新华医院  
崇明分院普外科上海市 202150

陆善伟, 上海交通大学医学院附属新华医院崇明分院胸外科  
上海市 202150

朱松明, 主任医师, 主要从事外科临床的研究。

作者贡献分布: 本文主要由朱松明完成; 陆善伟、张捷及龚庆豪  
参与协助。

通讯作者: 朱松明, 主任医师, 202150, 上海市崇明县城桥镇南  
门路25号, 上海交通大学医学院附属新华医院崇明分院普外科。  
472316628@qq.com

电话: 021-69692702

收稿日期: 2013-09-02 修回日期: 2013-10-14

接受日期: 2013-10-17 在线出版日期: 2013-11-08

## Different surgical approaches for adenocarcinoma of the esophagogastric junction

Song-Ming Zhu, Shan-Wei Lu, Jie Zhang,  
Qing-Hao Gong

Song-Ming Zhu, Jie Zhang, Qing-Hao Gong, Department of Surgery, Xinhua Hospital (Chongming), Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Shanghai 202150, China

Shan-Wei Lu, Thoracic Surgery, Xinhua Hospital (Chongming), Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Shanghai 202150, China

Correspondence to: Song-Ming Zhu, Chief Physician, Department of Surgery, Xinhua Hospital (Chongming), Shanghai Jiaotong University School of Medicine, 25 South Gate Road, Shanghai Chongming County, Shanghai 202150, China. 472316628@qq.com

Received: 2013-09-02 Revised: 2013-10-14

Accepted: 2013-10-17 Published online: 2013-11-08

## Abstract

**AIM:** To investigate the therapeutic effects of different surgical approaches for adenocarcinoma of the esophagogastric junction (AEG).

**METHODS:** One hundred and fifty AEG patients were randomly divided into either an experimental group or a control group. The experimental group underwent surgery via a transabdominal approach, while the control group was treated via a transthoracic approach. The operation situation, postoperative pathology and complications were compared between the two groups.

**RESULTS:** There were significant differences in

mean operative time ( $187.42 \text{ min} \pm 48.47 \text{ min}$  vs  $225.79 \text{ min} \pm 83.98 \text{ min}$ ), mean blood loss ( $128.09 \text{ mL} \pm 48.95 \text{ mL}$  vs  $208.01 \text{ mL} \pm 70.12 \text{ mL}$ ), number of paraesophageal lymph nodes ( $0.18 \pm 0.67$  vs  $0.18 \pm 0.67$ ), number of cleared lymph nodes ( $12.71 \pm 7.19$  vs  $8.20 \pm 5.31$ ), number of lymph nodes in the lesser curvature ( $6.51 \pm 3.09$  vs  $1.72 \pm 1.83$ ), number of paraesophageal lymph nodes ( $12$  vs  $44$ ), and number of cleared lymph nodes in the lesser curvature ( $330$  vs  $102$ ) between the experimental group and control group (All  $P < 0.05$ ). No significant difference was noted in the rate of positive margins ( $14.66\%$  vs  $10.66\%$ ,  $P > 0.05$ ) between the two groups. The rate of positive curvature lymph nodes in the lesser curvature was significantly higher than that in the periesophagus in both groups ( $75.76\%$  vs  $11.11\%$ ,  $66.04\%$  vs  $22.73\%$ ). No anastomotic fistula occurred in either group, although the complication rate was lower in the experimental group than in the control group ( $2.67\%$  vs  $14.67\%$ ,  $P < 0.05$ ).

**CONCLUSION:** Transabdominal surgery can clear more lymph nodes than transthoracic surgery. Total gastrectomy does better in the clearance of perigastric lymph nodes, especially those in the lesser curvature.

© 2013 Baishideng Publishing Group Co., Limited. All rights reserved.

**Key Words:** Adenocarcinoma of esophagogastric junction; Transabdominal approach; Transthoracic approach; Clinical curative effect

Zhu SM, Lu SW, Zhang J, Gong QH. Different surgical approaches for adenocarcinoma of the esophagogastric junction. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2013; 21(31): 3405-3408 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/3405.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i31.3405>

## 摘要

**目的:** 探讨经上腹正中切口入路治疗食管胃结合部腺癌临床疗效。

**方法:** 将我院收治的150例食管胃结合部腺癌

## ■背景资料

食管胃结合部腺癌(adenocarcinoma of esophagogastric junction, AEG)是指在食管胃结合部也就是食管末段和近侧胃相连接部位贲门远近各5 cm区域内的恶性肿瘤。目前,国内并未实现将胃镜检查列入常规健康体检标准内容中,因此AEG检出率明显低于西方发达国家。这种现状直接导致多数患者感受到明显不适症状前来就诊时病情已经发展至进展期,失去了早期根治治疗的最佳时机。

## ■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

## ■相关报道

部分学者指出,内镜下黏膜切除术(endoscopic mucosal resection, EMR)在早期AEG临床治疗上展现出了创伤小、术中出血少、患者痛苦小、术后恢复时间短等明显优势。

患者随机均分为实验组和对照组,实验组患者经上腹正中切口入路;对照组患者经左侧第7肋间后外侧切口入路。观察两组患者手术情况、术后病理及术后并发症发生情况。

**结果:**实验组平均手术时间( $187.42 \text{ min} \pm 48.47 \text{ min}$  vs  $225.79 \text{ min} \pm 83.98 \text{ min}$ )、术中平均出血量( $128.09 \text{ mL} \pm 48.95 \text{ mL}$  vs  $208.01 \text{ mL} \pm 70.12 \text{ mL}$ )及食管周围淋巴结个数( $0.18 \pm 0.67$  vs  $0.18 \pm 0.67$ )均明显低于对照组,差异具有显著性( $P < 0.05$ );实验组清扫淋巴结总数( $12.71 \pm 7.19$  vs  $8.20 \pm 5.31$ )、小弯侧淋巴结个数( $6.51 \pm 3.09$  vs  $1.72 \pm 1.83$ )及食管旁淋巴结清扫数( $12$  vs  $44$ )均明显低于对照组,小弯侧淋巴结清扫数( $330$  vs  $102$ )明显高于对照组,差异具有显著性( $P < 0.05$ );两组患者手术切口阳性率( $14.66\%$  vs  $10.66\%$ )比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ );两组患者小弯侧阳性率( $75.76\%$  vs  $11.11\%$ ,  $66.04\%$  vs  $22.73\%$ )均明显高于食管旁阳性率,差异具有显著性( $P < 0.05$ );两组患者术后均无1例发生吻合口瘘,实验组并发症总发生率( $2.67\%$  vs  $14.67\%$ )明显低于对照组,差异具有显著性( $P < 0.05$ )。

**结论:**经腹入路手术对胃周淋巴结清扫更为彻底,全胃切除术对小弯侧淋巴结清扫更为彻底,在进行手术路径选择时需要结合患者病灶实际情况以及患者体质合理选择,提高预后效果。

© 2013年版权归百世登出版集团有限公司所有。

**关键词:**食管胃结合部腺癌;经胸入路;经腹入路;临床疗效

**核心提示:**本研究试验组患者经上腹正中切口入路,对照组患者经左侧第7肋间后外侧切口入路。观察两组患者手术情况、术后病理及术后并发症发生情况。得出结论,经腹入路手术对胃周淋巴结清扫更为彻底,全胃切除术对小弯侧淋巴结清扫更为彻底,在进行手术路径选择时需要结合患者病灶实际情况以及患者体质合理选择,提高预后效果。

朱松明, 陆善伟, 张捷, 龚庆豪. 经上腹正中切口入路治疗食管胃结合部腺癌的临床疗效. 世界华人消化杂志 2013; 21(31): 3405-3408 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/3405.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v21.i31.3405>

## 0 引言

食管胃结合部腺癌(adenocarcinoma of esophago-gastric junction, AEG)是指在食管胃结合部也就

是食管末段和近侧胃相连接部位贲门远近各5 cm区域内的恶性肿瘤<sup>[1]</sup>。传统观点将该部位的恶性肿瘤划分为下段食管癌或胃癌,但临床研究证实其余食管癌或胃癌均存在较大差异。AEG早期治疗与食管癌和胃癌相同,均为外科手术根治治疗,但AEG所处解剖部位较为特殊,因此手术入路方式也较多。现对我院实施手术治疗的AEG患者临床资料进行回顾性分析,探讨不同手术入路的临床疗效,报道如下。

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 选取我院2007-03/2013-03收治的150例AEG患者作为研究对象,所有患者均符合AEG临床诊断标准<sup>[2]</sup>,且经胃镜活检及手术病理检查确诊,并参照美国癌症联合委员会(American Joint Committee on Cancer, AJCC)癌症分期手册进行AEG分型<sup>[3]</sup>。将150例患者随机均分为实验组和对照组,两组患者在性别、年龄、AEG分型及治疗方式选择等差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),具有可比性(表1)。

### 1.2 方法

**1.2.1 手术过程:**实验组采取经腹手术,选取上腹正中切口入路;对照组采取经左胸手术,选取左侧第7肋间后外侧切口入路<sup>[4]</sup>。两组患者均根据常规检查结果选择最佳术式治疗,所有术式均按照常规临床操作规范进行。

**1.2.2 观察指标:**观察两组患者手术情况(手术时间、术中出血量)、术后病理(清扫淋巴结总数、转移淋巴结个数、小弯侧及食管周围淋巴结个数以及阳性率,不同上切缘长度阳性率(阳性率 = 转移淋巴结例数/受检例数)<sup>[5]</sup>及术后并发症发生情况(术后感染、吻合口瘘、吻合口出血、胸腔积液、肺部感染等)<sup>[6]</sup>。

**统计学处理** 所有数据均使用SPSS17.0数据分析软件进行统计学处理,差异性比较采用 $t$ 检验,计量资料用 $\text{mean} \pm \text{SD}$ 表示,计数资料比较用 $\chi^2$ 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 两组患者手术情况比较** 实验组平均手术时间、术中平均出血量及食管周围淋巴结个数均明显低于对照组,差异具有显著性( $P < 0.05$ );实验组清扫淋巴结总数和小弯侧淋巴结个数均明显低于对照组,差异具有显著性( $P < 0.05$ )(表2)。

**2.2 两组患者不同上切缘长度阳性率比较** 两组



表 1 两组患者临床资料比较 [ $n = 75, n(\%)$ ]

| 项目        | 实验组          | 对照组          |
|-----------|--------------|--------------|
| 性别        |              |              |
| 男         | 57(76.00)    | 59(78.67)    |
| 女         | 18(24.00)    | 16(21.33)    |
| 平均年龄(岁)   | 61.38 ± 7.52 | 60.06 ± 7.87 |
| AEG分型     |              |              |
| Ⅱ型        | 42(56.00)    | 23(30.67)    |
| Ⅲ型        | 33(44.00)    | 52(69.33)    |
| 治疗方式      |              |              |
| 食管及胃切除术   |              |              |
| 单纯食管及胃切除术 | 43(57.33)    | 42(56.00)    |
| 合并膈肌部分切除  | 4(5.33)      | 3(4.00)      |
| 合并脾切除     | 1(1.33)      | 2(2.67)      |
| 合并肝脏部分切除  | 2(2.67)      | 3(4.00)      |
| 全胃切除术     |              |              |
| 单纯全胃切除术   | 13(17.33)    | 12(16.00)    |
| 合并脾切除     | 2(2.67)      | 3(4.00)      |
| 合并肝脏部分切除  | 1(1.33)      | 2(2.67)      |
| 其他        | 9(12.00)     | 8(10.67)     |

表 2 两组患者手术情况比较 ( $n = 75, \text{mean} \pm \text{SD}$ )

| 项目          | 实验组                         | 对照组            |
|-------------|-----------------------------|----------------|
| 平均手术时间(min) | 187.42 ± 48.47 <sup>a</sup> | 225.79 ± 83.98 |
| 术中平均出血量(mL) | 128.09 ± 48.95 <sup>a</sup> | 208.01 ± 70.12 |
| 平均切除长度(cm)  | 5.32 ± 4.19                 | 6.07 ± 3.48    |
| 清扫淋巴结总数     | 12.71 ± 7.19 <sup>b</sup>   | 8.20 ± 5.31    |
| 小弯侧淋巴结个数    | 6.51 ± 3.09 <sup>b</sup>    | 1.72 ± 1.83    |
| 食管周围淋巴结个数   | 0.18 ± 0.67 <sup>b</sup>    | 0.69 ± 1.05    |

<sup>a</sup> $P < 0.05$  vs 对照组; <sup>b</sup> $P < 0.01$  vs 对照组.

患者手术切口阳性率比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )(表3).

2.3 两组患者清扫食管旁及小弯侧淋巴结比较 实验组患者小弯侧淋巴结清扫数明显高于对照组, 食管旁淋巴结清扫数明显低于对照组, 差异具有显著性( $P < 0.05$ ); 两组患者小弯侧阳性率均明显高于食管旁阳性率, 差异具有显著性( $P < 0.05$ )(表4).

2.4 两组患者术后并发症发生情况比较 两组患者术后有3例发生吻合口瘘, 实验组并发症总发生率明显低于对照组, 差异具有显著性( $P < 0.05$ )(表5).

### 3 讨论

AEG发病机制主要包括两个, 其一是胃食管反

表 3 两组患者不同上切缘长度阳性率比较 [ $n = 75, n(\%)$ ]

| 项目     | 实验组       | 对照组       |
|--------|-----------|-----------|
| <3 cm  |           |           |
| 阳性     | 6(8.00)   | 4(5.33)   |
| 阴性     | 35(46.67) | 8(10.67)  |
| 3-5 cm |           |           |
| 阳性     | 4(5.33)   | 3(4.00)   |
| 阴性     | 14(18.67) | 33(44.00) |
| >5 cm  |           |           |
| 阳性     | 1(1.33)   | 1(1.33)   |
| 阴性     | 15(20.00) | 26(34.67) |

表 4 两组患者清扫食管旁及小弯侧淋巴结比较 ( $n = 75$ )

| 项目     | 实验组             |                     | 对照组    |                     |
|--------|-----------------|---------------------|--------|---------------------|
|        | 食管旁             | 小弯侧                 | 食管旁    | 小弯侧                 |
| 阳性数    | 1               | 244                 | 10     | 59                  |
| 清扫数    | 12 <sup>a</sup> | 330 <sup>b</sup>    | 44     | 102                 |
| 转移度(%) | 9.33%           | 73.33%              | 24.00% | 57.33%              |
| 阳性例    | 1               | 50                  | 5      | 35                  |
| 受检例    | 9               | 66                  | 22     | 53                  |
| 阳性率(%) | 11.11%          | 75.76% <sup>d</sup> | 22.73% | 66.04% <sup>d</sup> |

<sup>a</sup> $P < 0.05$  vs 对照组; <sup>b</sup> $P < 0.01$  vs 对照组; <sup>c</sup> $P < 0.01$  vs 食管旁.表 5 两组患者术后并发症发生情况比较 ( $n = 75, n(\%)$ )

| 并发症      | 实验组                | 对照组     |
|----------|--------------------|---------|
| 吻合口瘘     | 2(2.67)            | 1(1.33) |
| 吻合口出血    | 0(0)               | 1(1.33) |
| 左侧胸腔积液   | 0(0)               | 6(8.00) |
| 肺部感染     | 2(2.67)            | 3(4.00) |
| 左侧胸腔并肺不张 | 0(0)               | 1(1.33) |
| 总发生率(%)  | 2.67% <sup>a</sup> | 14.67%  |

<sup>a</sup> $P < 0.05$  vs 对照组.

流性疾病导致食管内上皮细胞受损, 致使食管黏液腺内多功能肝细胞向柱状上皮细胞转变, 进而引发癌变. 其二是慢性萎缩性胃炎导致的慢性肠上皮化生或异型性增生而引发胃腺癌病变<sup>[7]</sup>. 目前, 国内并未实现将胃镜检查列入常规健康体检标准内容中, 因此AEG检出率明显低于西方发达国家. 这种现状直接导致多数患者感受到明显不适症状前来就诊时病情已经发展至进展期, 失去了早期根治治疗的最佳时机<sup>[8]</sup>.

部分学者指出, 内镜下黏膜切除术(endo-

#### ■应用要点

临床医师一般还是选择传统开放手术实施治疗, 但需要根据患者不同肿瘤类型和治疗目的等情况选择最佳入路方式.

## ■同行评价

本研究选题新颖, 结果可信, 手术方法值得临床医师参考。

scopic mucosal resection, EMR)在早期AEG临床治疗上展现出了创伤小、术中出血少、患者痛苦小、术后恢复时间短等明显优势<sup>[9]</sup>。尤其适用于耐受性较差或伴有严重并发症的老年患者。但EMR在实际临床应用中局限性也较为明显, 其主要适用于早期并未发生淋巴结转移的患者, 需在保证病理切缘为阴性的情况下达到根治的目的。主要是由于EMR不能进行淋巴结清扫, 也无法探查患者腹腔准确情况, 术中切除过大易损伤大血管造成难以控制的出血, 需要采取开腹手术进行止血, 操作不仅麻烦, 而且危险性较高<sup>[10]</sup>。而内镜若切除过深则易导致胃穿孔等不良情况, 需实施穿孔修补术。因此, 临床医师一般还是选择传统开放手术实施治疗。但需要根据患者不同肿瘤类型和治疗目的等情况选择最佳入路方式<sup>[11]</sup>。

AEG的转移方式包括直接浸润、血运转移、淋巴转移及种植转移集中, 因此完整切除肿瘤和区域淋巴结彻底清扫是根治AEG的关键<sup>[12]</sup>。临床研究表明, 左胸入路治疗食管胃结合部腺癌发现该路径能够在相对较长的食管切除中具有明显优势, 能够彻底清扫食管旁的淋巴结<sup>[13]</sup>。但术中缺乏对腹部病变组织的暴露, 难以进行全胃及相关脏器联合切除和相对应的淋巴清扫。而经腹组在实施贲门旁淋巴结清扫时操作较为困难, 对临床医师操作水平要求较高<sup>[14]</sup>。本研究中实验组患者小弯侧淋巴结清扫数明显高于对照组, 食管旁淋巴结清扫数明显低于对照组, 也证实了这一点。另外, 经胸入路患者术中出血较多, 手术时间也较长, 术后并发症发生率也较高, 因此临床效果不如经腹入路<sup>[15]</sup>。

总之, 经腹入路手术对胃周淋巴结清扫更为彻底, 全胃切除术对小弯侧淋巴结清扫更为彻底, 在进行手术路径选择时需要结合患者病灶实际情况以及患者体质合理选择, 提高预后效果。

## 4 参考文献

- 1 李向柯, 樊青霞. 食管癌药物治疗的研究进展. 世界华人消化杂志 2012; 20: 79-84
- 2 陈克能, 徐光伟. 食管癌的诊断和治疗. 世界华人消化杂志 2000; 8: 195-202
- 3 钟丽, 廖家智, 王颖, 程斌. 内镜超声在食管癌术前TN分期中的诊断价值. 世界华人消化杂志 2010; 18: 2258-2261
- 4 于兆澎. 食管胃结合部腺癌手术治疗不同手术入路的临床分析. 山东大学, 2012
- 5 Kim JH, Park SS, Kim J, Boo YJ, Kim SJ, Mok YJ, Kim CS. Surgical outcomes for gastric cancer in the upper third of the stomach. *World J Surg* 2006; 30: 1870-1876; discussion 1870-1876 [PMID: 16957826]
- 6 所剑, 王大广, 夏明杰. 食管胃结合部腺癌手术入路合理选择. 中国实用外科杂志 2012; 33: 295-297
- 7 叶颖江, 王杉. 可切除食管胃结合部腺癌术式选择. 中国实用外科杂志 2012; 32: 283-287
- 8 Jeurnink SM, Steyerberg EW, Hof Gv, van Eijck CH, Kuipers EJ, Siersema PD. Gastrojejunostomy versus stent placement in patients with malignant gastric outlet obstruction: a comparison in 95 patients. *J Surg Oncol* 2007; 96: 389-396 [PMID: 17474082 DOI: 10.1002/jso.20828]
- 9 张少波. 105例食管胃结合部腺癌手术治疗分析. 广西医科大学, 2012
- 10 Hasegawa S, Yoshikawa T, Cho H, Tsuburaya A, Kobayashi O. Is adenocarcinoma of the esophagogastric junction different between Japan and western countries? The incidence and clinicopathological features at a Japanese high-volume cancer center. *World J Surg* 2009; 33: 95-103 [PMID: 18958523 DOI: 10.1007/s00268-008-9740-4]
- 11 杨琳, 朱玥璐, 王斌, 袁燕玲, 郭蕾, 张海峰, 薛新华, 吕宁. 进展期食管胃交界腺癌临床病理分析319例. 世界华人消化杂志 2012; 20: 784-789
- 12 Bai JG, Lv Y, Dang CX. Adenocarcinoma of the Esophagogastric Junction in China according to Siewert's classification. *Jpn J Clin Oncol* 2006; 36: 364-367 [PMID: 16766566 DOI: 10.1093/jjco/hyl042]
- 13 向仲素. II、III型食管胃结合部腺癌手术治疗中切口选择的临床研究. 现代预防医学 2011; 38: 3864-3866
- 14 Hosokawa Y, Kinoshita T, Konishi M, Takahashi S, Gotohda N, Kato Y, Daiko H, Nishimura M, Katsumata K, Sugiyama Y, Kinoshita T. Clinicopathological features and prognostic factors of adenocarcinoma of the esophagogastric junction according to Siewert classification: experiences at a single institution in Japan. *Ann Surg Oncol* 2012; 19: 677-683 [PMID: 21822549 DOI: 10.1245/s10434-011-1983-x]
- 15 杨弘, 傅剑华. 以手术为主的食管癌综合治疗的进展. 世界华人消化杂志 2012; 20: 3471-3475

编辑 郭鹏 电编 鲁亚静



# 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

阮桂珍, 董正永, 高峰, 阮秀丽

阮桂珍, 董正永, 高峰, 阮秀丽, 湖北省黄冈市医院消化内科  
湖北省黄冈市 438400

阮桂珍, 副主任医师, 主要从事胃肠病方面的研究。

作者贡献分布: 本文由阮桂珍撰写; 董正永、高峰及阮秀丽参与  
手术治疗以及本文的修改。

通讯作者: 阮桂珍, 副主任医师, 438400, 湖北省黄冈市红安县  
城关镇陵园大道附50号, 湖北省黄冈市红安县人民医院消化内  
科. ruanguizhen\_hb@163.com

收稿日期: 2013-08-06 修回日期: 2013-09-07

接受日期: 2013-10-20 在线出版日期: 2013-11-08

## Clinical effect of digestive endoscopy combined with quadruple therapy in treatment of gastric ulcer bleeding

Gui-Zhen Ruan, Zheng-Yong Dong, Feng Gao,  
Xiu-Li Ruan

Gui-Zhen Ruan, Zheng-Yong Dong, Feng Gao, Xiu-Li  
Ruan, Department of Gastroenterology, Hong'an People's  
Hospital, Huanggang 438400, Hubei Province, China

Correspondence to: Gui-Zhen Ruan, Associated Chief  
Physician, Department of Gastroenterology, Hong'an Peo-  
ple's Hospital, Huanggang 438400, Hubei Province,  
China. ruanguizhen\_hb@163.com

Received: 2013-08-06 Revised: 2013-09-07

Accepted: 2013-10-20 Published online: 2013-11-08

## Abstract

**AIM:** To assess the clinical efficacy of endoscopy  
combined with quadruple therapy in the treat-  
ment of gastric ulcer bleeding.

**METHODS:** One hundred and sixty-four pa-  
tients with gastric ulcer bleeding treated at our  
hospital from February 2010 to February 2012  
were randomly divided into either a treatment  
group or a control group, with 82 cases in each  
group. The treatment group underwent endo-  
scopic therapy combined with quadruple thera-  
py, while the control group received quadruple  
therapy only. The efficacy and factors associated  
with re-bleeding were analyzed.

**RESULTS:** The response rate was 96.2% in the  
treatment group. Of all 164 patients, 23.8% de-

veloped re-bleeding. The amount of bleeding  
and the percentage of patients with grade 3 or  
more ulcer were higher in the control group than  
in the treatment group. Hemoglobin, platelet  
count, and the percentage of patients undergo-  
ing endoscopic treatment were less in the control  
group than in the treatment group. Multivariate  
analysis showed that ulcer grade, hemoglobin  
and endoscopic treatment were independent  
risk factors for re-bleeding.

**CONCLUSION:** Digestive endoscopy combined  
with quadruple therapy is safe and effective in  
the treatment of gastric ulcer bleeding. Endo-  
scopic treatment, lower hemoglobin, and higher  
ulcer grade are risk factors for re-bleeding.

© 2013 Baishideng Publishing Group Co., Limited. All  
rights reserved.

**Key Words:** Digestive endoscopy; Quadruple thera-  
py; Gastric ulcer; Rehaemorrhagia; Clinical efficacy

Ruan GZ, Dong ZY, Gao F, Ruan XL. Clinical effect of  
digestive endoscopy combined with quadruple therapy in  
treatment of gastric ulcer bleeding. *Shijie Huaren Xiaohua  
Zazhi* 2013; 21(31): 3409-3412 URL: [http://www.  
wjgnet.com/1009-3079/21/3409.asp](http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/3409.asp) DOI: [http://dx.doi.  
org/10.11569/wcjd.v21.i31.3409](http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i31.3409)

## 摘要

**目的:** 研究消化内镜合并四联疗法治疗胃溃  
疡出血的临床疗效及再出血因素。

**方法:** 选取我院2010-02/2012-02胃溃疡出血患  
者164例, 随机分为治疗组及对照组各82例, 治  
疗组应用消化内镜治疗联合四联疗法, 对照组  
单用四联疗法进行治疗, 对比疗效并分析其预  
后的影响因素。

**结果:** 治疗组有效率为96.2%, 164例患者中,  
39例(23.8%)患者发生再次出血(A组), 135例  
(82.3%)患者未发生再次出血(B组)。其中治疗  
组出血13例(15.8%), 对照组出血26例(31.7%)。

## ■背景资料

胃溃疡是一种常  
见的消化系统疾  
病, 发病因素复  
杂, 常伴出血、穿  
孔等并发症, 危及  
生命。胃溃疡出血  
是临床上内科常  
见的急症之一, 内  
科药物常作为人  
们的习惯疗法。现  
随着消化内镜的  
广泛应用, 止血效  
果已有很大提高,  
但再次出血的治  
疗效果不佳。

## ■同行评议者

陈国忠, 主任医  
师, 广西医学院  
第一附属医院消  
化内科



## ■ 研发前沿

消化内镜为治疗胃溃疡出血重要方法之一, 消化内镜既可查明出血病因, 又可以进行镜下止血, 大大减少了外科手术止血手术的次数, 减少了患者的痛苦, 现已为临床广泛应用。但消化内镜合并四联疗法的治疗胃溃疡出血的相关报道并不多。

A组出血量、溃疡Ⅲ级人数百分比均大于B组, 血红蛋白、血小板、是否内镜治疗人数百分比均小于B组。多因素分析表明溃疡Ⅲ级人数百分比、血红蛋白及是否内镜治疗人数百分比均为独立危险因素。

**结论:** 消化内镜联合四联疗法治疗胃溃疡出血效果好, 未用内镜治疗, 血红蛋白低, 溃疡Ⅲ级为再出血的危险因素。

© 2013年版权归百世登出版集团有限公司所有。

**关键词:** 消化内镜; 四联疗法; 胃溃疡; 临床疗效; 预后分析

**核心提示:** 本研究针对国内较少报道的内镜合并四联疗法及胃溃疡再出血的危险因素做了系统的研究, 得出内镜合并四联疗法治疗胃溃疡出血效果好, 用内镜治疗, 血红蛋白低, 溃疡Ⅲ级为再出血的危险因素。

阮桂珍, 董正永, 高峰, 阮秀丽. 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(31): 3409-3412 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/3409.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v21.i31.3409>

## 0 引言

胃溃疡是一种常见的消化系统疾病, 发病因素复杂, 常伴出血、穿孔等并发症, 危及生命<sup>[1,2]</sup>. 胃溃疡出血是临床上内科常见的急症之一, 内科药物常作为人们的习惯疗法. 现随着消化内镜的广泛应用, 止血效果已有很大提高, 但再次出血的治疗效果不佳. 有研究表明<sup>[3,4]</sup>, 再次出血时止血效果欠佳, 病死率明显升高, 所以研究影响胃溃疡的再出血的因素就具有重要的意义. 本研究应用消化内镜联合四联疗法治疗胃溃疡出血疗效显著, 报道如下。

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 选取我院2010-02/2012-02胃溃疡出血患者164例, 随机分为治疗组及对照组各82例, 其中治疗组男性44例, 女性38例, 年龄34-70岁, 平均54.34岁±9.27岁, 胃溃疡病史1-16年, 平均5.22年±1.35年, 对照组男性42例, 女性40例, 年龄31-68岁, 平均55.16岁±6.38岁, 胃溃疡病史1-14年, 平均5.37年±1.48年, 两组患者在年龄、性别及病程上无显著差异( $P>0.05$ ), 具有可比性. 两组患者的临床表现为反酸、嗝气、规律性上

表 1 两组止血效果有效率对比(%)

| 分组  | 有效   | 无效   |
|-----|------|------|
| 治疗组 | 96.2 | 3.8  |
| 对照组 | 73.1 | 26.9 |

腹痛、呕血或黑便, 可伴头晕、气促、四肢冰凉、血压下降等. 排除严重疾病及因肿瘤或其他原因胃出血者。

## 1.2 方法

**1.2.1 治疗:** 所有患者均经胃镜确诊为胃溃疡, 幽门螺杆菌检查阳性. 治疗组在内镜下应用冷生理盐水冲洗出血部位, 清除周围血痂暴露出血点, 应用套环套扎止血或在溃疡周围注射1:10000的肾上腺素止血, 每处1-2 mL, 总量10 mL左右. 3 min后见局部组织逐渐变白, 溃疡停止出血后停止手术. 术后禁食24 h, 并给予四联疗法: 兰索拉唑15 mg, 2次/d, 阿莫西林100 mg, 2次/d, 左氧氟沙星200 mg, 2次/d, 枸橼酸铋钾220 mg, 2次/d. 如无再次出血, 术后24 h可进流食, 术后48 h后进半流食, 1 wk后进普食。

**1.2.2 评价标准:** (1)出血停止的指征: 治疗后无呕血黑便; 胃管引流未见血性液; 血常规检验未提示进行性出血; 粪常规隐血阴性. 有效: 治疗后72 h出血停止. 无效: 治疗72 h后出血未停止; (2)再出血判断标准: 2 wk内再次出血<sup>[5]</sup>. 如再出血需经胃镜下止血, 如再次止血后48 h出血>1000 mL或血常规提示进行性出血无明显改善者, 转入外科治疗。

**统计学处理** 采用SPSS17.0软件进行统计分析, 计量资料比较采用 $t$ 检验, 计数资料比较采用 $\chi^2$ 检验, 多因素分析采用Logistic回归, 模型筛选采用逐步回归法,  $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 两组患者止血效果对比** 治疗后治疗组有效率为96.2%, 对照组有效率为73.1%, 两组有效率对比有显著性差异( $P<0.05$ )(表1)。

**2.2 再次出血发生率** 164例患者中, 39例(23.8%)患者发生再次出血(A组), 135例(82.3%)患者未发生再次出血(B组). 其中治疗组出血13例(15.8%), 对照组出血26例(31.7%)。

**2.3 单因素分析** A组患者在年龄、性别比与B组无统计学差异( $P>0.05$ ), A组出血量、溃疡Ⅲ级人数百分比均大于B组( $P<0.05$ ), A组血红蛋白、

表 2 影响再出血因素的单因素比较分析

| 指标              | A组            | B组             | $\chi^2$ 或 $t$ 值 | $P$ 值 |
|-----------------|---------------|----------------|------------------|-------|
| 年龄(岁)           | 55.28 ± 8.69  | 55.85 ± 7.47   | 0.31             | >0.05 |
| 性别比(男/女)        | 74/61         | 16/13          | 0.33             | >0.05 |
| 出血量(mL)         | 230 ± 45      | 160 ± 61       | 11.22            | <0.05 |
| 溃疡Ⅲ级(%)         | 27.59         | 3.66           | 13.94            | <0.05 |
| 血红蛋白(g/L)       | 89.85 ± 7.84  | 105.62 ± 8.89  | 9.52             | <0.05 |
| 血小板( $10^9/L$ ) | 119.51 ± 9.22 | 173.39 ± 16.73 | 12.85            | <0.05 |
| 是否内镜治疗(%)       | 33.3          | 51.1           | 14.69            | <0.05 |

## ■ 相关报道

Singh等的研究显示, 消化系统内镜联合四联疗法对于胃溃疡止血有较好的效果, 且复发率较低。李兆申教授在2012年中国消化系统疾病学术大会上指出我国患者多, 内镜例数大, 应多开展相关研究, 发表高影响力文章。

表 3 影响再出血因素的非条件Logistic回归分析

| 自变量    | mean ± SD   | $P$ 值 | OR值  | 95%CI     |
|--------|-------------|-------|------|-----------|
| 是否内镜治疗 | 1.83 ± 0.43 | 0.026 | 2.68 | 1.44–6.86 |
| 血红蛋白   | 1.31 ± 0.36 | 0.014 | 2.86 | 1.12–4.98 |
| 溃疡Ⅲ级   | 1.25 ± 0.52 | 0.022 | 1.95 | 1.06–3.11 |

血小板、是否内镜治疗人数百分比均小于B组( $P<0.05$ )(表2)。

2.4 多因素回归分析 采用非条件Logistic回归分析再次出血因素。多因素分析表明溃疡Ⅲ级人数百分比、血红蛋白及是否内镜治疗人数百分比均为独立危险因素(表3)。

### 3 讨论

随着近年来人们生活水平的提高, 胃溃疡的发生率也逐年提高, 其发病机制现仍不完全清楚, 考虑为: (1)胃酸及胃蛋白酶的增多导致胃黏膜损害; (2)黏液及黏膜的保护作用下降; (3)幽门螺杆菌的感染<sup>[6-8]</sup>。因此, 抑制胃酸分泌、保护胃黏膜、清除幽门螺杆菌感染可促进胃溃疡的愈合, 预防复发。应用四联疗法可明显改善患者胃溃疡症状, 促进胃溃疡的愈合, 减少并发症。兰索拉唑为新型抗酸药物, 对胃酸的抑制功能强于奥美拉唑<sup>[9]</sup>。左氧氟沙星和阿莫西林为四联疗法的主要抗生素, 枸橼酸铋钾为胃黏膜保护剂, 防止胃酸对溃疡的侵袭<sup>[10]</sup>。

胃溃疡出血是内科常见的急症之一, 国外报道发病率大约占上消化道出血的35%<sup>[5]</sup>, 小量时症状不明显, 大量出血时伴黑便及呕血, 可伴头晕、气促、四肢冰凉、血压下降等<sup>[11]</sup>。消化内镜为治疗胃溃疡出血重要方法之一, 消化内镜既可查明出血病因, 又可以内镜下止血, 大大减少了外科止血手术的次数, 减少了患者的痛苦, 现已为临床广泛应用<sup>[12]</sup>。但消化内镜合并

四联疗法的治疗胃溃疡出血的相关报道并不多, 本研究显示其止血有效率达96.2%, 再出血率为15.8%, 较国外文献报道的15%稍高<sup>[13]</sup>。原因可能为消化内镜的使用的熟练程度有待提高, 且器材质量较国外稍差, 我国患者对病情不够重视, 就诊时病情较重有关, 具体原因仍需相关研究进一步证明。

再次出血病情较第一次重, A组患者在年龄、性别比与B组无统计学差异( $P>0.05$ ), A组出血量、溃疡Ⅲ级人数百分比均大于B组( $P<0.05$ ), A组血红蛋白、血小板、是否内镜治疗人数百分比均小于B组( $P<0.05$ )。多因素分析显示是否内镜治疗、血红蛋白、溃疡Ⅲ级的人数为其再出血的独立因素。上述结果表明, 出血量大, 溃疡为Ⅲ级, 血红蛋白、血小板低、非内镜治疗患者再次出血可能性大, 经校正发现多因素回归分析显示是否内镜治疗、血红蛋白量及溃疡Ⅲ级为独立危险因素, 这与国外文献报道一致<sup>[14]</sup>。此外, 可能由于样本量不大, 在本研究中虽然年龄非其独立危险因素, 但据我国相关文献报道<sup>[9,15,16]</sup>, 老年溃疡患者死亡率高, 常与其病因复杂, 出血症状不典型, 病情较重有关, 需要密切观察, 及早行相关治疗。

总之, 消化内镜联合四联疗法治疗胃溃疡出血效果好, 未用内镜治疗, 血红蛋白低, 溃疡Ⅲ级为再出血的危险因素, 具有上述临床特征的患者需主管医师严密观察, 必要时行外科手术治疗。

### 4 参考文献

- 孙思予, 葛楠. 上消化道出血的内镜治疗. 中国实用外科杂志 2010; 10: 427-428
- 李浩然. 242例急性非静脉曲张性上消化道出血患者危险评分分析. 太原: 山西医科大学, 2012
- 张锦华, 庄剑波, 缪连生, 袁菊霞, 张富花, 丁向萍, 陈丽. 127例上消化道大出血急诊内镜分析. 当代医学 2010; 16: 103-104

## ■同行评价

本文研究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因素, 研究对象选择合理、设计合理、对临床医师有一定参考价值。

- 4 张锡迎, 陈毅斌, 张宝庭. 序贯疗法与10d四联疗法抗Hp疗效对比分析. 中国医药导刊 2012; (10): 438-439
- 5 Singh D, Laya AS, Vaidya OU, Ahmed SA, Bonham AJ, Clarkston WK. Risk of bleeding after percutaneous endoscopic gastrostomy (PEG). *Dig Dis Sci* 2012; 57: 973-980 [PMID: 22138961 DOI: 10.1007/s10620-011-1965-7]
- 6 中华医学会消化病学分会. 中国慢性胃炎共识意见. 胃肠病学 2006; 11: 674-684
- 7 Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, Atherton J, Axon AT, Bazzoli F, Gensini GF, Gisbert JP, Graham DY, Rokkas T, El-Omar EM, Kuipers EJ. Management of *Helicobacter pylori* infection--the Maastricht IV/ Florence Consensus Report. *Gut* 2012; 61: 646-664 [PMID: 22491499 DOI: 10.1136/gutjnl-2012-302084]
- 8 张锦春. 铝碳酸镁和奥美拉唑联合治疗胃溃疡的比较. 中国现代药物应用 2011; 5: 178-179
- 9 陈有为, 王杰伟, 张希成, 曹勇, 陈韶华, 虞朝辉, 厉有名. 胃镜下胃溃疡和十二指肠溃疡的检出率比较. 第一届全国老年消化内镜和消化道疾病研讨会论文汇编, 2008
- 10 余文发. 联合用药治疗胃炎及胃十二指肠溃疡疗效观察. 中国学校卫生 2006; 27: 905-905
- 11 Wang J, Xu L, Shi R, Huang X, Li SW, Huang Z, Zhang G. Gastric atrophy and intestinal metaplasia before and after *Helicobacter pylori* eradication: a meta-analysis. *Digestion* 2011; 83: 253-260 [PMID: 21282951 DOI: 10.1159/000280318]
- 12 钟旭江, 朱创健. 雷贝拉唑与奥美拉唑治疗幽门螺杆菌相关性消化性溃疡的疗效比较. 中国药房 2011; (32): 3008-3010
- 13 Yuan W, Li Yumin D, Yang L. Iron deficiency anemia in *Helicobacter pylori* infection: meta-analysis of randomized controlled trials. *Scand J Gastroenterol* 2010; 45: 665-676 [PMID: 20201716]
- 14 Nam SY, Choi IJ, Ryu KH, Kim BC, Kim CG, Nam BH. Effect of *Helicobacter pylori* infection and its eradication on reflux esophagitis and reflux symptoms. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 2153-2162 [PMID: 20571493 DOI: 10.1038/ajg.2010.251]
- 15 刘英. 老年胃溃疡临床表现与胃镜特点探讨. 中华医学会第七次全国消化病学术会议论文汇编(上册), 2007
- 16 叶晓芬, 蔡建庭. 消化性溃疡复发的原因及防治策略. 国际消化病杂志 2008; 28: 130-131

编辑 田滢 电编 鲁亚静





# 适形放疗和XELOX方案联合治疗胃癌术后腹腔淋巴结转移及其机制

李春来, 吴正阳, 杨卫军, 陈果

李春来, 吴正阳, 杨卫军, 陈果, 贵阳市第一人民医院普外科  
贵州省贵阳市 550002

李春来, 副主任医师, 主要从事胃肠道肿瘤的研究。

作者贡献分布: 此课题由李春来设计; 研究过程由李春来、吴正阳、杨卫军及陈果操作完成; 所用试剂由李春来提供; 数据测定和分析由吴正阳与杨卫军完成; 论文写作由李春来完成。

通讯作者: 李春来, 副主任医师, 550002, 贵州省贵阳市南明区博爱路97号, 贵阳市第一人民医院普外科。

q25789611@163.com

电话: 0851-5833094

收稿日期: 2013-08-01 修回日期: 2013-08-22

接受日期: 2013-09-06 在线出版日期: 2013-11-08

## Conformal radiation therapy combined with XELOX chemotherapy for management of abdominal lymph node metastasis in patients with gastric cancer after surgery

Chun-Lai Li, Zheng-Yang Wu, Wei-Jun Yang, Guo Chen

Chun-Lai Li, Zheng-Yang Wu, Wei-Jun Yang, Guo Chen, Department of General Surgery, the First People's Hospital of Guiyang, Guiyang 550002, Guizhou Province, China

Correspondence to: Chun-Lai Li, Deputy Chief Physician, Department of General Surgery, the First People's Hospital of Guiyang, 97 Boai Road, Nanming District, Guiyang 550002, Guizhou Province, China. q25789611@163.com  
Received: 2013-08-01 Revised: 2013-08-22

Accepted: 2013-09-06 Published online: 2013-11-08

### Abstract

**AIM:** To investigate the effect of conformal radiation therapy combined with XELOX (capecitabine plus oxaliplatin) chemotherapy in the treatment of abdominal lymph node metastasis in patients with gastric cancer after surgery.

**METHODS:** Forty patients who developed abdominal lymph node metastasis after surgery for gastric cancer were randomly divided into either a control group ( $n = 19$ ) or a treatment group ( $n = 21$ ). The treatment group was given conformal radiation therapy combined with chemotherapy with XELOX (xeloda + oxaliplatin), and the control group received XELOX chemotherapy only.

Clinical efficacy, postoperative survival rate and adverse reactions were compared between the two groups. The levels of interleukin-2 (IL-2) and interleukin-6 (IL-6) in peripheral blood of all subjects were measured by ELISA preoperatively and postoperatively.

**RESULTS:** Total response rate was significantly higher in the treatment group than in the control group (82.0% vs 52.7%,  $\chi^2 = 3.65$ ,  $P < 0.05$ ). The 1- and 2-year postoperative survival rates were also significantly higher in the treatment group than in the control group (61.9% vs 42.1%, 52.3% vs 21.1%, both  $P < 0.05$ ). The incidence of adverse reactions (bone marrow suppression, gastrointestinal reactions, anemia, and liver function damage) showed no significant difference between the two groups ( $P > 0.05$ ). Six months after the treatment, peripheral blood levels of IL-6 were decreased and those of IL-2 were increased in two groups, and the difference was significant (both  $P < 0.05$ ).

**CONCLUSION:** Conformal radiation therapy combined with XELOX chemotherapy can significantly improve curative effect and postoperative survival in gastric cancer patients with postoperative abdominal lymph node metastasis, and is associated with tolerable side effects.

© 2013 Baishideng Publishing Group Co., Limited. All rights reserved.

**Key Words:** Gastric cancer; Conformal radiation therapy; XELOX; Lymphatic metastasis; IL-2

Li CL, Wu ZY, Yang WJ, Chen G. Conformal radiation therapy combined with XELOX chemotherapy for management of abdominal lymph node metastasis in patients with gastric cancer after surgery. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2013; 21(31): 3413-3417 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/3413.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i31.3413>

### 摘要

**目的:** 探讨适形放疗和XELOX方案(奥沙利铂

### ■背景资料

胃癌是最常见的消化系统恶性肿瘤,多数患者就诊时肿瘤已转移,发展成为进展期胃癌。目前普遍主张采用外科手术及化疗和放疗为主的综合方案进行治疗,但常规放疗化疗的不良反应较大,患者难以耐受。适形放疗通过将计算机技术及影像学技术结合,通过三维空间的虚拟图像确定靶区和照射剂量,对肿瘤靶区用高剂量的精确照射,同时减少了对正常细胞的照射量,从而可以把放疗的不良反应降到最低。

### ■同行评议者

郑鹏远,教授,主任医师,博士生导师,副院长,郑州大学第二附属医院消化科

## ■ 研发前沿

肿瘤放疗的理想境界是只照射肿瘤而不照射肿瘤周围的正常组织。随着计算机技术和肿瘤影像技术的发展,通过虚拟三维重建患者实体肿瘤组织,计算得出真实的放疗剂量分布并进行优化,从而最大程度地杀伤肿瘤,并对肿瘤周围的正常组织减少伤害。

十卡培他滨)联合治疗腹腔淋巴结转移胃癌患者的临床疗效和机制。

**方法:** 将40例胃癌根治术后出现腹腔淋巴结转移患者随机分为对照组19例和治疗组21例,治疗组给予适形放疗联合XELOX方案(奥沙利铂+卡培他滨),对照组仅给予XELOX方案进行化疗。统计并比较两组患者的临床疗效、术后生存率和不良反应发生情况,采用ELISA法对患者术前、术后外周血白细胞介素-2(interleukin-2, IL-2)和IL-6的水平进行测定。

**结果:** 治疗组总有效率为82%;明显优于对照组的52.7%,差异有统计学意义( $\chi^2 = 3.65$ ,  $P < 0.05$ );治疗组与对照组2、3年的术后生存率分别为61.9% vs 42.1%、52.3% vs 21.1%,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ );治疗组骨髓抑制、胃肠道反应、贫血和肝功能损伤等不良反应的发生率高于对照组,但差异无统计学意义( $P > 0.05$ );两组患者术后IL-6水平下降,IL-2升高,其中术后6 mo时两组患者的IL-2和IL-6水平与术前比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。

**结论:** 胃癌根治术后腹腔淋巴结转移患者采用适形放疗联合XELOX方案治疗可明显提高疗效和患者的术后生存率,延长生存期,不良反应可耐受,但不良反应发生情况高于单独化疗的患者,但因本研究病例数较少,有待于进一步研究。

© 2013年版权归百世登出版集团有限公司所有。

**关键词:** 胃癌; 适形放疗; XELOX; 淋巴结转移; 白细胞素-2

**核心提示:** 本文结果表明,应用适形放疗联合XELOX方案对患者进行治疗后,疗效和远期生存率明显高于单纯化疗组,但同步放化疗的不良反应情况与单纯化疗相比有所增多。

李春来, 吴正阳, 杨卫军, 陈果. 适形放疗和XELOX方案联合治疗胃癌术后腹腔淋巴结转移及其机制研究. 世界华人消化杂志 2013; 21(31): 3413-3417 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/3413.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v21.i31.3413>

## 0 引言

随着人们生活环境和饮食习惯的改变,导致胃癌在我国的发病率较高,且多数患者确诊时已发展成为进展期胃癌<sup>[1]</sup>。外科手术和化疗及放疗为主的综合治疗是进展期胃癌的首选治疗方式,

但常规放化疗的不良反应较大,导致其预后较差<sup>[2]</sup>。近年来,随着放疗设备和放疗技术的发展,三维适形放疗(3-dimensional conformal radiation therapy, 3D-CRT)已逐渐成为肿瘤治疗的主流技术之一,他可以高精度地照射肿瘤靶区,在杀伤肿瘤细胞的同时,最大限度地保护了正常细胞。本研究比较了适形放疗联合XELOX方案与单纯化疗治疗胃癌的临床效果,现报道如下。

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 选取于2007-01/2009-06来我院住院治疗并实施腹腔镜胃癌根治术患者40例,均经胸部X线、CT、胃镜检查及病理组织活检确诊的胃癌患者,预计生存时间 $\geq 6$  mo,所有患者均于行全胃或胃大部R0切除术和D2淋巴结清扫术后,根据术后治疗方式不同随机分为对照组19例和治疗组21例,排除严重心脑血管、肝、肾疾病患者、化疗、放疗禁忌症患者和发生远端转移或合并有其他恶性肿瘤的患者。治疗前两组患者间性别、年龄、临床分期及肿瘤分化程度等临床资料比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )(表1),有可比性。

### 1.2 方法

**1.2.1 治疗方法:** 治疗组于术后1 mo采用三维适形放射治疗技术进行治疗:患者采取仰卧位,真空负压带固定后在CT扫描下模拟定位,在CT上根据肿瘤的原发部位依次勾画肿瘤靶区(gross tumor volume, GTV)、临床靶区(clinical target volume, CTV)和计划靶区(planning target volume, PTV),同时勾画需要保护的正常组织或器官的位置,确定所需的三维剂量分布,由计算机进行逆行计算后制定治疗计划,采用医用直线加速器6MV-X线进行照射,5次/wk, 2 Gy/次,总剂量为56-60 Gy, 5-6 wk完成。同时给予XELOX方案进行化疗:于治疗开始1 d给予奥沙利铂85 mg/m<sup>2</sup>加入到50 g/L的葡萄糖注射液250 mL中,静脉滴注2 h,每3 wk使用1次;口服卡培他滨1000 mg/m<sup>2</sup>, 2次/d,连续服用2 wk后休息1 wk。21 d为1个周期,共进行4-6个周期的化疗,每化疗2个周期后根据可测病灶大小的变化评价疗效。对照组于术后1 mo行常规放疗,同时采用XELOX方案进行化疗,方法同治疗组。

**1.2.2 观察指标:** 放化疗结束后统计比较两组疗效、1-3年术后生存率和不良反应发生情况,采用ELISA法对患者术前、术后3 mo和6 mo外周

表 1 两组患者临床资料比较 (n)

| 临床资料   | 对照组(n=19) | 治疗组(n=21) |
|--------|-----------|-----------|
| 性别     |           |           |
| 男      | 11        | 12        |
| 女      | 8         | 9         |
| 年龄(岁)  | 57.5±9.5  | 56.9±9.2  |
| TNM分期  |           |           |
| I      | 3         | 3         |
| II     | 4         | 5         |
| IIIA   | 7         | 8         |
| IIIB   | 6         | 5         |
| 肿瘤分化程度 |           |           |
| 高分化    | 4         | 3         |
| 中分化    | 8         | 10        |
| 低分化    | 7         | 8         |

血中白介素2(interleukin-2, IL-2)和IL-6的水平进行测定. 疗效参照WHO实体瘤统一评价标准进行评估<sup>[3]</sup>, 包括完全缓解(complete response, CR): 患者的各项检查项目均示病灶消失; 部分缓解(partial response, PR): 症状体征多数缓解, 病灶缩小幅度在50%以上; 稳定(stable disease, SD): 症状体征有部分改善, 病灶缩小幅度在25%-50%; 进展(progressive disease, PD): 症状体征未改善或者恶化, 病灶缩小幅度<25%或出现新病灶. 总有效率 = PR+CR.

**统计学处理** 数据采用SPSS17.0软件进行分析. 计量资料数据以mean±SD表示, 组间比较采用t检验, 计数资料采用 $\chi^2$ 检验,  $P<0.05$ 为差异有统计学意义.

## 2 结果

**2.1 两组患者疗效比较** 如表2所示, 两组疗效比较差异有统计学意义( $Z = 2.07, P = 0.04$ ). 对照组总有效率为52.7%, 治疗组总有效率达到82%; 治疗组总有效率明显优于对照组, 差异显著( $\chi^2 = 3.65, P = 0.04$ ).

**2.2 两组患者术后生存率对比** 随访时间最长为3年, 截止至2013-06-30. 如表3所示, 对照组和治疗组的1年术后生存率分别为63.1%和71.4%, 比较差异无统计学意义( $P>0.05$ ), 治疗组的2、3年术后生存率明显高于对照组, 且差异有统计学意义( $P<0.05$ ).

**2.3 两组患者的不良反应情况比较** 如表4所示, 治疗组和对照组的主要不良反应情况包括白细胞下降、血小板减少、胃肠道反应(恶心呕吐、腹泻)以及贫血和肝功能损伤, 治疗组的不良反

应总发生率均高于对照组, 但差异无统计学意义( $P>0.05$ ).

**2.4 两组患者IL-2和IL-6水平变化** 如表5所示, 两组患者术前IL-2和IL-6水平差异不显著( $P>0.05$ ), 术后3 mo时IL-6下降, IL-2水平升高, 但差异无统计学意义( $P>0.05$ ); 术后6 mo时两组患者的IL-6明显下降, 与术前相比差异有统计学意义( $P<0.05$ ); 两组患者的IL-2水平均升高, 且对照组与术前相比较差异较显著( $P<0.05$ ).

## 3 讨论

胃癌的首选治疗方法是手术治疗, 但术后局部复发或肿瘤转移的发生率高达50%-65%, 成为影响患者生存的首要因素<sup>[4]</sup>. 这是因为多数患者就诊时病情已属进展期, 单纯通过手术很难将淋巴结清扫干净, 虽然胃癌对化疗较为敏感, 但对胃癌患者只进行放疗或化疗的效果并不理想<sup>[5,6]</sup>. 因此, 目前国际上普遍主张采用化疗和放疗辅以外科手术的综合治疗模式, 但常规放化疗的不良反应较大, 随着计算机模拟技术和影像学技术的发展, 适形放疗已逐渐成为胃癌治疗的主要手段之一<sup>[7,8]</sup>.

近年来, 肿瘤放射治疗已由二维放射治疗发展为适形放射治疗, 后者可更大限度地增加靶剂量并保护靶周正常组织和重要器官, 已广泛应用于多种实体瘤的放射治疗<sup>[9,10]</sup>. Xu等<sup>[11]</sup>应用适形放疗+XELOX方案对晚期胃癌45例进行治疗, 总有效率达到46.7%, 表明联合治疗方案对于晚期胃癌有效率较高且不良反应较小. 最新的美国国立癌症指南(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)对于晚期胃癌根治术后患者的推荐治疗方式为放疗+5-Fu或卡培他滨的同步放化疗. 但5-Fu的半衰期较短, 对于复发患者的疗效较差, 直接影响治疗效果. 有研究表明卡培他滨的靶向作用更好, 不良反应小, 联合放疗能够起到协同增敏的作用. Lee等<sup>[12]</sup>的研究也认为卡培他滨用于胃癌根治术后的同步放化疗效果满意, 患者的耐受性较好. 本文研究结果显示, 治疗组采用适形放疗+XELOX方案的总有效率为82%, 明显高于对照组的52.7%, 差异有统计学意义( $\chi^2 = 3.65, P = 0.04$ ); 两组患者的主要不良反应包括骨髓抑制(白细胞下降、血小板减少)、胃肠道反应(恶心呕吐、腹泻)及贫血和肝损伤, 治疗组的不良反应发生率均高于对照组, 但差异不显著( $P>0.05$ ); 治疗组的2、3年术后生存率明显高于对照组(61.9% vs 42.1%, 52.3% vs

## ■ 相关报道

陈刚等的研究比较了采用三维适形放疗(3D-CRT)和常规放疗对进展期胃癌的疗效和安全性, 发现3D-CRT可明显降低放疗毒性, 且对进展期胃癌的疗效更好.



## ■创新盘点

适形放疗联合XELOX方案治疗淋巴结转移在国外已普遍开展,但在国内临床上少见其相关的治疗效果和安全性报道,本文可提供参考。

表 2 两组患者疗效比较  $n(\%)$ 

| 分组  | 例数 | 完全缓解    | 部分缓解     | 稳定      | 进展      | 总有效率(%) |
|-----|----|---------|----------|---------|---------|---------|
| 对照组 | 19 | 2(10.5) | 8(42.2)  | 4(21.5) | 5(26.3) | 52.7    |
| 治疗组 | 21 | 7(33.3) | 10(47.7) | 2(9.5)  | 2(9.5)  | 82.0    |

表 3 两组患者术后生存率比较

| 分组       | $n$ | 术后生存率 $n(\%)$ |          |          |
|----------|-----|---------------|----------|----------|
|          |     | 1年            | 2年       | 3年       |
| 对照组      | 19  | 12(63.1)      | 8(42.1)  | 4(21.1)  |
| 治疗组      | 21  | 15(71.4)      | 13(61.9) | 11(52.3) |
| $\chi^2$ | —   | 0.31          | 1.56     | 4.17     |
| $P$ 值    | —   | 0.57          | 0.04     | 0.04     |

表 4 两组患者的不良反应发生情况比较

| 分组    | 对照组 |    |     |    |              | 治疗组 |    |     |    |              | $\chi^2$ | $P$ 值 |
|-------|-----|----|-----|----|--------------|-----|----|-----|----|--------------|----------|-------|
|       | I   | II | III | IV | 总发生率 $n(\%)$ | I   | II | III | IV | 总发生率 $n(\%)$ |          |       |
| 白细胞下降 | 5   | 2  | 0   | 0  | 7(36.8)      | 7   | 2  | 1   | 0  | 10(47.6)     | 0.47     | 0.49  |
| 血小板减少 | 3   | 0  | 0   | 0  | 3(15.8)      | 3   | 1  | 0   | 0  | 4(19.1)      | 0.07     | 0.78  |
| 恶心呕吐  | 4   | 3  | 1   | 0  | 8(42.1)      | 6   | 2  | 2   | 0  | 10(47.6)     | 0.12     | 0.73  |
| 腹泻    | 5   | 3  | 0   | 0  | 8(42.1)      | 7   | 4  | 0   | 0  | 11(52.4)     | 0.42     | 0.51  |
| 贫血    | 3   | 3  | 0   | 0  | 6(31.6)      | 5   | 3  | 1   | 0  | 9(42.9)      | 0.54     | 0.46  |
| 肝功能损伤 | 3   | 1  | 0   | 0  | 4(21.1)      | 4   | 2  | 0   | 0  | 6(28.6)      | 0.30     | 0.58  |

表 5 两组患者术前及术后IL-6和IL-2水平变化的比较 ( $n$ , mean  $\pm$  SD)

| 分组    | $n$ | IL-6(ng/mL)    |                |                             | IL-2( $\mu$ g/mL) |                 |                              |
|-------|-----|----------------|----------------|-----------------------------|-------------------|-----------------|------------------------------|
|       |     | 术前             | 术后3 mo         | 术后6 mo                      | 术前                | 术后3 mo          | 术后6 mo                       |
| 对照组   | 19  | 15.2 $\pm$ 3.9 | 12.8 $\pm$ 3.4 | 8.8 $\pm$ 2.5 <sup>a</sup>  | 31.3 $\pm$ 10.2   | 35.1 $\pm$ 11.6 | 43.7 $\pm$ 12.1 <sup>a</sup> |
| 治疗组   | 21  | 15.1 $\pm$ 3.7 | 13.1 $\pm$ 3.3 | 11.1 $\pm$ 3.6 <sup>a</sup> | 31.6 $\pm$ 10.1   | 32.8 $\pm$ 10.5 | 34.8 $\pm$ 10.7              |
| $t$ 值 | —   | 0.18           | 2.45           | 12.90                       | 0.99              | 3.57            | 9.65                         |
| $P$ 值 | —   | 0.43           | 0.57           | 0.01                        | 0.16              | 0.31            | 0.01                         |

<sup>a</sup> $P < 0.05$  vs 术前组. IL: 白介素.

21.1%), 且差异有统计学意义( $P < 0.05$ ), 与上述文献中的报道相符。

IL-2是由T淋巴细胞产生的免疫调节因子,其作用机制包括与细胞膜受体结合后诱导外周血单核细胞,激活淋巴因子,产生杀伤细胞(LAK),从而杀灭肿瘤细胞,是反映癌症患者细胞免疫功能变化的关键指标之一,其水平的波动对了解恶性肿瘤患者病情的发展变化有一定的意义<sup>[13]</sup>. IL-6是参与免疫应答、介导炎症损伤的重要细胞因子之一,是检测创伤反应程度的

主要指标,在放化疗或手术后的表达量明显降低,是较敏感的组织损伤标志物<sup>[14]</sup>. Evans等<sup>[15]</sup>比较了腹腔镜下胃癌根治术和开腹胃癌根治术患者的治疗效果,发现术后患者的血浆IL-6含量明显减少,且对照组IL-6水平明显低于治疗组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ). 本研究结果显示,术后3 mo和6 mo时两组患者的IL-6水平降低,IL-2含量升高,且在术后6 mo时与术前比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),且对照组的免疫调节能力明显好于治疗组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );表

明对照组对机体免疫功能的影响较小, 与文献报道相符。

总之, 应用适形放疗联合XELOX方案进行治疗后, 患者的近期疗效和远期生存率明显高于对照组, 但同步放化疗的不良反应发生率与单纯化疗相比有所增加, 此外本研究中病例数较少, 有待进行进一步的研究。

#### 4 参考文献

- 1 张江洲. 胃癌术后调强放疗的应用进展. 实用癌症杂志 2010; 25: 433
- 2 王欣, 于丽娟, 王大龙, 贾承晔, 田墨涵. 18F-FDG PET/CT对进展期胃癌治疗前评估的可行性. 世界华人消化杂志 2009; 6: 2159-2163
- 3 Kunisaki C, Makino H, Takagawa R, Oshima T, Nagano Y, Ono HA, Akiyama H, Shimada H. Efficacy of laparoscopy-assisted distal gastrectomy for gastric cancer in the elderly. *Surg Endosc* 2009; 23: 377-383 [PMID: 18443861]
- 4 任涛, 谭榜宪, 柳弥, 陈晓品. 三维适形放疗联合XELOX方案同期化疗复发直肠癌疗效分析. 重庆医学 2010; 39: 2338
- 5 杨治花, 折虹, 闫钢, 詹文华, 张自新, 丁喆. 局部进展期胃癌根治术后同期放化疗与单纯化疗的临床比较. 中华放射肿瘤学杂志 2012; 21: 252
- 6 Sasako M. Surgery and adjuvant chemotherapy. *Int J Clin Oncol* 2008; 13: 193-195 [PMID: 18553226 DOI: 10.1007/s10147-008-0791-1]
- 7 Topol M, Masłóń A. The problem of direct lymph drainage of the bronchopulmonary segments into the mediastinal and hilar lymph nodes. *Clin Anat* 2009; 22: 509-516 [PMID: 19306320 DOI: 10.1002/ca.20790]
- 8 Wu Y, Wei ZW, He YL, Schwarz RE, Smith DD, Xia GK, Zhang CH. Efficacy of adjuvant XELOX and FOLFOX6 chemotherapy after D2 dissection for gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 3309-3315 [PMID: 23745033 DOI: 10.3748/wjg.v19.i21.3309]
- 9 Hisatsune Y, Nakano H, Mihara Y, Tobe N, Ishibashi K, Shimamura T, Tanaka K, Aida Y, Otsubo T. A patient who showed a pathologically complete response after undergoing treatment with XELOX plus bevacizumab for synchronous liver metastasis of grade H2 from sigmoid colon cancer. *J Gastrointest Oncol* 2013; 4: E5-E10 [PMID: 23730524 DOI: 10.3978/j.issn.2078-6891.2012.060]
- 10 Lv J, Liu N, Liu KW, Ding AP, Wang H, Qiu WS. A Randomised Controlled Phase II Trial of the Combination of XELOX with Thalidomide for the First-line Treatment of Metastatic Colorectal Cancer. *Cancer Biol Med* 2012; 9: 111-114 [PMID: 23691464 DOI: 10.3969/j.issn.2095-3941.2012.02.005]
- 11 Xu R, Han B, Shi Y, Xiong J, Li Y, Wang F, Qiu M, Jiang W, Lin T, Zhang L, He Y. Phase II clinical trial of XELOX as first line treatment for patients with unresectable or metastatic gastric cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25: 150-162
- 12 Lee HS, Choi Y, Hur WJ, Kim HJ, Kwon HC, Kim SH, Kim JS, Lee JH, Jung GJ, Kim MC. Pilot study of postoperative adjuvant chemoradiation for advanced gastric cancer: adjuvant 5-FU/cisplatin and chemoradiation with capecitabine. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 603-607 [PMID: 16489675]
- 13 Kim W, Song KY, Lee HJ, Han SU, Hyung WJ, Cho GS. The impact of comorbidity on surgical outcomes in laparoscopy-assisted distal gastrectomy: a retrospective analysis of multicenter results. *Ann Surg* 2008; 248: 793-799 [PMID: 18948806 DOI: 10.1097/SLA.0b013e3181887516]
- 14 Hwang SH, Park do J, Jee YS, Kim HH, Lee HJ, Yang HK, Lee KU. Risk factors for operative complications in elderly patients during laparoscopy-assisted gastrectomy. *J Am Coll Surg* 2009; 208: 186-192 [PMID: 19228529 DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2008.10.023]
- 15 Evans C, Galustian C, Kumar D, Hagger R, Melville DM, Bodman-Smith M, Jourdan I, Gudgeon AM, Dalglish AG. Impact of surgery on immunologic function: comparison between minimally invasive techniques and conventional laparotomy for surgical resection of colorectal tumors. *Am J Surg* 2009; 197: 238-245 [PMID: 18639228]

#### ■同行评价

本文对胃癌根治术后腹腔淋巴结转移患者采用适形放疗联合XELOX方案治疗的疗效术后生存率和不良反应情况进行了分析, 对胃癌术后腹腔淋巴结转移患者的治疗有一定的指导意义。

编辑 郭鹏 电编 鲁亚静



# 肝硬化失代偿期患者低钠血症与肝性脑病及肾功能的相关性

蒋汉梅, 王学红, 杨勇, 芦永福

## ■背景资料

调查显示,在我国失代偿期肝硬化患者低钠血症的发生率约为63%,远高于国外报道的25%-30%,因此本病受到了广大学者的关注。传统观点认为肝硬化失代偿期低钠血症是由于患者体内的水潴留大于钠潴留,进而形成了稀释性低钠血症,因此临床上主要对饮食特别是钠盐的摄入进行了严格控制,并采用利尿剂排钠或腹水引流等措施,治疗结果往往会加重低钠血症,甚至对腹水的治疗效果也大大降低。

蒋汉梅, 王学红, 杨勇, 芦永福, 青海大学附属医院消化科 青海省西宁市 810001

蒋汉梅, 主治医师, 主要从事肝硬化和炎症性肠病的研究。

作者贡献分布: 本文由蒋汉梅撰写; 王学红、杨勇及芦永福共同参与完成。

通讯作者: 蒋汉梅, 主治医师, 810001, 青海省西宁市城西区同仁路29号, 青海大学附属医院消化科。

janganmei1976@126.com

电话: 0971-6162746

收稿日期: 2013-08-07 修回日期: 2013-09-07

接受日期: 2013-10-20 在线出版日期: 2013-11-08

## Relationship between hyponatremia and hepatic encephalopathy and renal function in patients with decompensated cirrhosis

Han-Mei Jiang, Xue-Hong Wang, Yong Yang, Yong-Fu Lu

Han-Mei Jiang, Xue-Hong Wang, Yong Yang, Yong-Fu Lu, Department of Gastroenterology, Qinghai University Affiliated Hospital, Xining 810001, Qinghai Province, China

Correspondence to: Han-Mei Jiang, Attending Physician, Department of Gastroenterology, Qinghai University Affiliated Hospital, 29 Tongren Road, Chengxi District, Xining 810001, Qinghai Province, China. janganmei1976@126.com

Received: 2013-08-07 Revised: 2013-09-07

Accepted: 2013-10-20 Published online: 2013-11-08

## Abstract

**AIM:** To explore the relationship between hyponatremia and hepatic encephalopathy and liver and kidney syndrome in patients with decompensated cirrhosis.

**METHODS:** One hundred and twenty patients with decompensated cirrhosis treated at our hospital were divided into three groups based on the level of serum sodium: mild, moderate and severe hyponatremia groups. Child-Pugh class and MELD score were calculated in all patients. The association of hyponatremia with hepatorenal syndrome and hepatic encephalopathy was analyzed.

**RESULTS:** Compared to the mild hyponatremia group, Child-Pugh class and MELD score increased significantly in the moderate and severe groups ( $U = 4.303, 6.317$ , both  $P < 0.05$ ); and the increase was more significant in the severe group ( $U = 2.816$ , both  $P < 0.05$ ). The incidences of hepatic encephalopathy and hepatorenal syndrome were significantly lower in the mild group than in the moderate group and the severe group ( $\chi^2 = 17.912, 76.305, 6.058, 37.502$ , all  $P < 0.05$ ), as well as in the moderate group than in the severe group ( $\chi^2 = 26.531, 21.694$ , both  $P < 0.05$ ).

**CONCLUSION:** The levels of serum sodium are closely related to the occurrence of hepatic encephalopathy and renal function in patients with decompensated cirrhosis. Blood sodium level can be used as a parameter for evaluation of the patient's condition and complications.

© 2013 Baishideng Publishing Group Co., Limited. All rights reserved.

**Key Words:** Liver cirrhosis; Hyponatremia; Hepatic encephalopathy; Hepatorenal syndrome

Jiang HM, Wang XH, Yang Y, Lu YF. Relationship between hyponatremia and hepatic encephalopathy and renal function in patients with decompensated cirrhosis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2013; 21(31): 3418-3421 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/3418.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i31.3418>

## 摘要

**目的:** 探讨失代偿期肝硬化患者血钠水平与病情和肝性脑病、肝肾综合征的关系。

**方法:** 将我院收治120例失代偿期肝硬化按照血钠水平分为轻度、中度和重度低钠血症组; 对3组患者进行Child-Pugh、MELD评分, 并统计分析低钠血症与肝肾综合征、肝性脑病的相关性。

**结果:** 与轻度低钠血症组相比, 中、重度组

## ■同行评议者

杨家和, 教授, 中国人民解放军第二军医大学附属东方肝胆外科医院综合治疗三科



的Child-Pugh分级程度明显增加( $U = 4.303$ ,  $6.317$ ,  $P < 0.05$ ); 其中重度组Child-Pugh分级程度显著高于中度组( $U = 2.816$ ,  $P < 0.05$ ). 轻度组肝性脑病和肝肾综合征的发病率显著低于中度组和重度组( $\chi^2 = 17.912$ ,  $76.305$ ,  $6.058$ ,  $37.502$ ,  $P < 0.05$ ); 而重度组肝性脑病和肝肾综合征发病率显著高于中度组( $\chi^2 = 26.531$ ,  $21.694$ ,  $P < 0.05$ ). 失代偿期肝硬化患者血钠水平与肝性脑病和肝肾综合征发生率密切相关.

**结论:** 低钠血症与失代偿期肝硬化患者并发症和预后有关, 血钠水平可以作为患者病情和并发症的判断指标之一.

© 2013年版权归百世登出版集团有限公司所有.

**关键词:** 肝硬化; 低钠血症; 肝性脑病; 肝肾综合征

**核心提示:** 本研究发现与轻度低钠血症组相比, 中、重度组的Child-Pugh分级程度明显增加( $P < 0.05$ ); 而重度组Child-Pugh分级程度显著高于中度组( $P < 0.05$ ), 这说明肝硬化患者病情严重程度与血钠水平有关, 血钠水平越低, 肝功能损害程度也严重, 患者预后也较差. 肝病模型(model for end-stage liver disease, MELD)主要考量患者凝血酶原时间、肌酐、胆红素和肝性脑病等指标, 通过公式以数值的形式表示, 并将肾功能作为肝硬化患者预后的影响因素进行分析. 在本研究中, 中、重度组的MELD分值明显高于轻度组, 其中重度组高于中度组, 这进一步证实了血钠水平越低, 患者的肝功能和肾功能越差.

蒋汉梅, 王学红, 杨勇, 芦永福. 肝硬化失代偿期患者低钠血症与肝性脑病及肾功能的相关性. 世界华人消化杂志 2013; 21(31): 3418-3421 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/3418.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v21.i31.3418>

## 0 引言

低钠血症是肝硬化患者常见的电解质紊乱并发症之一, 由于肝硬化患者存在肝功能衰退, 因此容易引起心房钠尿肽、抗利尿激素、醛固酮等激素失调, 导致钠、水潴留, 常合并低钠血症. 调查显示<sup>[1]</sup>, 在我国失代偿期肝硬化患者低钠血症的发生率约为63%, 远高于国外报道的25%-30%, 因此本病受到了广大学者的关注. 传统观点认为肝硬化失代偿期低钠血症是由于患者体内的水潴留大于钠潴留, 进而形成了稀释性低钠血症<sup>[2]</sup>, 因此临床上主要对饮食特别是钠盐的摄入进行了严格控制, 并采用利尿剂排钠或腹水引流等措施, 治疗结果往往会加重低钠

血症, 甚至对腹水的治疗效果也大大降低. 近年来临床研究发现肝硬化患者血钠的降低水平与肝性脑病、肝肾综合征等发生率密切相关, 且血钠水平可以反映出患者的病情和预后, 因此很多学者开始着重研究肝硬化患者血清钠的水平. 本文对我院收治的120例失代偿期肝硬化患者临床资料进行分析, 亚低血钠水平对肝硬化的影响及预后, 现报道如下.

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 选择2012-02/2013-03我院收治的120例失代偿期肝硬化患者作为研究对象, 男76例, 女44例, 年龄22-78岁, 平均年龄47.3岁 $\pm$ 8.2岁. 所有患者均符合《病毒性肝炎防治方案》中肝硬化失代偿期的诊断标准<sup>[3]</sup>, 并经实验室、临床检查确诊. 其中乙型肝炎后肝硬化68例, 丙型肝炎后肝硬化7例, 酒精性肝病28例, 自身免疫性肝硬化8例, 原因不明9例. 诊断标准: (1)肝性脑病诊断标准参考美国胃肠病学会《肝性脑病指导实践》对本病的诊断<sup>[4]</sup>: 存在广泛门体侧枝循环或严重基础性肝病; 伴有肝性脑病的诱因; 有嗜睡、昏迷或精神紊乱的表现; 有明显的肝功能损害或血清氨升高, 脑电图有明显改变; (2)肝肾综合征诊断标准<sup>[7]</sup>: 肝硬化并伴有肝腹水; 血清肌酐 $\geq 133 \mu\text{mol/L}$ ; 在进行血容量扩张治疗并停止使用利尿剂2 d后、血清肌酐无明显改善; 未发生休克症状.

## 1.2 方法

**1.2.1 观察指标:** 120例患者在住院当日及第2天进行血常规、凝血酶原时间、血生化、超声及心电图检查, 根据患者的临床资料分别计算功能Child-Pugh分值和肝病模型(model for end-stage liver disease, MELD)分值. 其中Child-Pugh评分参考相关文献<sup>[4]</sup>; MELD分值 =  $3.8 \times \log_e(\text{胆红素} \mu\text{mol/L} \times 0.058) + 11.2 \times \log_e(\text{INR}) + 9.6 \times \log_e(\text{肌酐} \mu\text{mol/L} \times 0.011) + 6.4 \times (\text{病因学: 胆汁淤积型或酒精性肝硬化为0, 其他原因为1})$ ; 记录患者肝性脑病、肝肾综合征的发病率.

**1.2.2 分组:** 按照住院当天或第2天血清钠检测值作为分组依据<sup>[5]</sup>:  $\text{Na}^+$ : 130-135 mmol/L为轻度低钠血症组;  $\text{Na}^+$ : 120-130 mmol/L为中度低钠血症组,  $\text{Na}^+ < 120 \text{ mmol/L}$ 为重度低钠血症组, 其中轻度组31例, 中度组51例, 重度组38例, 三组患者在性别、年龄、病情等一般资料差异无统计学意义( $P > 0.05$ ), 具有可比性.

**统计学处理** 采用SPSS16.0统计学软件进行

## ■ 研发前沿

近年来临床研究发现肝硬化患者血钠的降低水平与肝性脑病、肝肾综合征等发生率密切相关, 且血钠水平可以反映出患者的病情和预后, 因此很多学者开始着重研究肝硬化患者血清钠的水平.

## ■应用要点

失代偿期肝硬化患者低钠血症与肝肾综合征和肝性脑病的发生密切相关,当血钠水平较低时,肝肾综合征和肝性脑病发病率会随之增加,导致患者预后较差。因此在临床治疗中需要密切监测患者血钠水平,以便及时评价患者病情和采取相应的治疗措施。

表 1 血清钠水平与肝功能Child-Pugh分级的关系  $n(\%)$ 

| 分组      | $n$ | Child-Pugh分级 |           |           |
|---------|-----|--------------|-----------|-----------|
|         |     | Child A      | Child B   | Child C   |
| 轻度低钠血症组 | 31  | 17(54.84)    | 10(32.26) | 4(12.90)  |
| 中度低钠血症组 | 51  | 11(21.57)    | 30(58.82) | 10(19.61) |
| 重度低钠血症组 | 38  | 1(2.63)      | 12(31.58) | 25(65.79) |

表 2 血清钠水平与MELD分值的关系  $n(\%)$ 

| 分组      | $n$ | MELD分值    |           |           |           |
|---------|-----|-----------|-----------|-----------|-----------|
|         |     | ≤9分       | 10-19分    | 20-29分    | ≥30分      |
| 轻度低钠血症组 | 31  | 14(45.16) | 13(41.94) | 4(12.90)  | 0         |
| 中度低钠血症组 | 51  | 9(17.65)  | 19(37.26) | 15(29.41) | 8(15.69)  |
| 重度低钠血症组 | 38  | 0         | 9(23.69)  | 12(31.58) | 17(44.73) |

表 3 血钠水平与肝性脑病、肝肾综合征的相关性  $n(\%)$ 

| 分组      | $n$ | 肝性脑病                    | 肝肾综合征                   |
|---------|-----|-------------------------|-------------------------|
| 轻度低钠血症组 | 31  | 2(6.45)                 | 0                       |
| 中度低钠血症组 | 51  | 15(29.41) <sup>a</sup>  | 3(5.88) <sup>a</sup>    |
| 重度低钠血症组 | 38  | 25(65.79) <sup>ac</sup> | 12(31.58) <sup>ac</sup> |

<sup>a</sup> $P<0.05$  vs 轻度组; <sup>c</sup> $P<0.05$  vs 中度组。

检验,计数资料以率的形式表示,率的比较采用 $\chi^2$ 检验,Child-Pugh评分和MELD评分采用Ridit法; $\alpha=0.05$ , $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 血清钠水平与肝功能Child-Pugh分级的关系 与轻度低钠血症组相比,中、重度组的Child-Pugh分级程度明显增加( $U=4.303, 6.317$ ,  $P<0.05$ );其中重度组Child-Pugh分级程度显著高于中度组( $U=2.816$ ,  $P<0.05$ )(表1)。

2.2 血清钠水平与MELD分值的关系 与轻度低钠血症组相比,中、重度组的MELD分值明显增加( $U=5.0871, 5.957$ ,  $P<0.05$ );其中重度组MELD分值显著高于中度组( $U=2.227$ ,  $P<0.05$ )(表2)。

2.3 血钠水平与肝性脑病、肝肾综合征的相关性 由表3可知,轻度组肝性脑病和肝肾综合征的发病率显著低于中度组和重度组( $P<0.05$ );其中重度组肝性脑病和肝肾综合征发病率显著高于中度组( $P<0.05$ )。

## 3 讨论

低钠血症是肝硬化常见的并发症,临床调查显

示<sup>[8]</sup>,该并发症与性别有关,其中男性发病率明显高于女性,这可能与男性肝硬化发病率较高有一定关系。发生低钠血症的肝硬化患者临床表现多样化,如呕吐、恶心、昏迷、嗜睡等。由于其临床表现无明显的特异性,因此很难通过临床表现判断病情;而对患者血钠水平的检测有助于评价患者的病情程度和预后。血钠水平与失代偿期肝硬化的机制较为复杂,目前研究认为可能与以下方面有关<sup>[9,10]</sup>:(1)钠的摄入明显减少:由于临床严格控制钠盐的摄入以及长期使用葡萄糖注射液,均可以导致机体钠摄入降低;(2)排钠增加:长期使用利尿剂以及腹水的排除均可能引起钠的流失;(3)钠泵衰竭,失代偿期肝硬化往往已是中晚期肝硬化,肝功能的损害会使得体内高能磷酸键和钠泵的活性降低,导致细胞内 $\text{Na}^+$ 蓄积,而肾小管和集合管对 $\text{Na}^+$ 的重吸收减少,因此会引起机体发生低钠血症;(4)血容量相对不足:早期肝硬化会出现血容量不足,引起水潴留,当水潴留超过钠潴留就会形成稀释性低钠血症;(5)低蛋白血症:肝硬化患者常伴有低蛋白血症,患者血浆渗透压降低,导致钠丢失,进而产生低钠血症。

Child-Pugh和MELD评分是国际上通用的评价终末期肝硬化患者肝功能的指标<sup>[11]</sup>,其中Child-Pugh主要以凝血酶原时间、白蛋白、胆红素、腹水和肝性脑病为评分指标,将肝功能损害分为A、B、C三级。本研究发现与轻度低钠血症组相比,中、重度组的Child-Pugh分级程度明显增加( $P<0.05$ );而重度组Child-Pugh分级程度显著高于中度组( $P<0.05$ ),这说明肝硬

化患者病情严重程度与血钠水平有关, 血钠水平越低, 肝功能损害程度也严重, 患者预后也较差. MELD主要考量患者凝血酶原时间、肌酐、胆红素和肝性脑病等指标, 通过公式以数值的形式表示, 并将肾功能作为肝硬化患者预后的影响因素进行分析. 在本研究中, 中、重度组的MELD分值明显高于轻度组, 其中重度组高于中度组, 这进一步证实了血钠水平越低, 患者的肝功能和肾功能越差.

研究中还发现轻度组肝性脑病和肝肾综合征的发病率显著低于中度组和重度组( $P<0.05$ ); 其中重度组肝性脑病和肝肾综合征发病率显著高于中度组( $P<0.05$ ). 低钠血症导致肝性脑病发病率增加的原因<sup>[12,13]</sup>可能是机体中神经毒素或氨代谢引起细胞内谷氨酰胺合成增加, 诱导脑星形胶质细胞发生水肿. 此外因低钠血症导致的渗透压变化也会对星形胶质细胞产生双重刺激, 使得脑细胞易于受损, 对血液中氨和钠变化的耐受性降低, 进而加重脑病<sup>[14]</sup>. 肝硬化患者体内动脉会发生扩张, 导致血容量相对不足, 血容量降低又会进一步刺激交感神经和肾素-血管紧张素活化, 引起血管强烈收缩. 由于失代偿期肝硬化患者肾功能减退, 体内合成扩血管因子能力降低, 因而容易导致患者发生肝肾综合征<sup>[15]</sup>.

总之, 失代偿期肝硬化患者低钠血症与肝肾综合征和肝性脑病的发生密切相关, 当血钠水平较低时, 肝肾综合征和肝性脑病发病率会随之增加, 导致患者预后较差. 因此在临床治疗中需要密切监测患者血钠水平, 以便及时评价患者病情和采取相应的治疗措施.

#### 4 参考文献

- 1 张丽欣, 邢利和, 张丽丽, 陶其强, 刘影, 郭立杰, 董燕慧. 脐血干细胞移植治疗失代偿期肝硬化的临床效果研究. 中国全科医学 2010; 13: 2680-2682
- 2 李晶莹, 邓琪, 王燕, 徐铭益, 陆伦根. 终末期肝病模型联合血清钠对失代偿期肝硬化患者预后评估的价值.

- 3 陈国庆. 终末期肝病的预后模型评分与失代偿期肝硬化预后关系研究. 中华实用诊断与治疗杂志 2012; 26: 615-616
- 4 Kim JE, Lee JY, Kim YJ, Yoon JH, Kim SH, Lee JM, Han JK, Choi BI. Acoustic radiation force impulse elastography for chronic liver disease: comparison with ultrasound-based scores of experienced radiologists, Child-Pugh scores and liver function tests. *Ultrasound Med Biol* 2010; 36: 1637-1643 [PMID: 20800940 DOI: 10.1016/j.ultrasmedbio.2010.07.016]
- 5 Kim J, Jung Y. Increased aquaporin-1 and Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-2Cl<sup>-</sup> cotransporter 1 expression in choroid plexus leads to blood-cerebrospinal fluid barrier disruption and necrosis of hippocampal CA1 cells in acute rat models of hyponatremia. *J Neurosci Res* 2012; 90: 1437-1444 [PMID: 22419034 DOI: 10.1002/jnr.23017]
- 6 Bajaj JS, Cordoba J, Mullen KD, Amodio P, Shawcross DL, Butterworth RF, Morgan MY. Review article: the design of clinical trials in hepatic encephalopathy—an International Society for Hepatic Encephalopathy and Nitrogen Metabolism (ISHEN) consensus statement. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 33: 739-747 [PMID: 21306407 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2011.04590.x]
- 7 尚佳, 曹青. 肝肾综合征的诊断. 中华肝脏病杂志 2011; 19: 165-166
- 8 向慧玲. 肝硬化低钠血症与Vaptans. 世界华人消化杂志 2010; 18: 1244-1249
- 9 郭艳璞, 冯志杰. 肝硬化腹腔积液患者低钠血症与血管加压素和人尾加压素 II 关系研究. 中国全科医学 2010; 13: 237-239
- 10 王宇明. 肝硬化合并低钠血症—顽固性腹水—急性肾损伤的防治新认识. 中华肝脏病杂志 2012; 20: 481-486
- 11 Delis S, Bakoyiannis A, Madariaga J, Bramis J, Tassopoulos N, Dervenis C. Laparoscopic cholecystectomy in cirrhotic patients: the value of MELD score and Child-Pugh classification in predicting outcome. *Surg Endosc* 2010; 24: 407-412 [PMID: 19551433 DOI: 10.1007/s00464-009-0588-y]
- 12 高海兵, 潘晨, 林明华, 林太杰, 郑玲, 方建凯, 周锐. 乙型肝炎病毒相关肝功能衰竭预后因素分析及预后评估模型的构建. 中华传染病杂志 2013; 31: 347-352
- 13 张德建. 门冬氨酸鸟氨酸联合乙酰谷酰胺治疗肝性脑病患者的临床疗效. 中华消化病与影像杂志(电子版) 2012; 2: 322-324
- 14 张俊勇, 秦成勇, 贾继东, 王宝恩. 肝硬化患者血清钠特点及含钠终末期肝病模型对预后的判断价值. 中华肝脏病杂志 2012; 20: 108-111
- 15 李贵星, 贺勇, 罗通行, 高宝秀, 聂鑫, 余萍, 张焕强. 一氧化氮水平、低钠血症和心功能对肝肾综合征发病的影响. 中华医学杂志 2011; 91: 2534-2537

#### ■同行评价

本文设计合理, 方法恰当, 结果可信, 具有一定指导意义.

编辑 田滢 电编 鲁亚静





# 海藻酸钠微球栓塞治疗肝细胞癌术后合并肝脓肿9例

李保国, 王海涛, 张炜浩, 郭志

## ■背景资料

回顾性分析采用海藻酸钠微球栓塞治疗肝细胞癌术后发生了肝脓肿的9例患者的临床资料, 分析其可能机制并提出有效预防及改善患者预后的实用处理办法。

李保国, 王海涛, 张炜浩, 郭志, 天津医科大学附属肿瘤医院介入治疗科 天津市肿瘤防治重点实验室 乳腺癌防治教育部重点实验室 天津市 300060

李保国, 主治医师, 主要从事肝、胆、胰腺肿瘤及其合并症的介入综合治疗。

作者贡献分布: 李保国与王海涛对此文所作贡献均等; 此课题由李保国、郭志及王海涛设计; 研究过程由李保国、王海涛、张炜浩及郭志操作完成; 数据收集由李保国提供; 数据分析由李保国、王海涛及张炜浩完成; 本论文写作由李保国、王海涛及张炜浩完成。

通讯作者: 郭志, 教授, 300060, 天津市河西区体院北环湖中路, 天津医科大学附属肿瘤医院介入治疗科, 天津市肿瘤防治重点实验室, 乳腺癌防治教育部重点实验室. dr\_libao@163.com

电话: 022-23340123

收稿日期: 2013-07-26 修回日期: 2013-08-25

接受日期: 2013-10-20 在线出版日期: 2013-11-08

## Liver abscess after transarterial embolization for hepatocellular carcinoma with kelp micro gelatin: Analysis of 9 patients

Bao-Guo Li, Hai-Tao Wang, Wei-Hao Zhang, Zhi Guo

Bao-Guo Li, Hai-Tao Wang, Wei-Hao Zhang, Zhi Guo, Department of Interventional Therapy, Tianjin Medical University Cancer Institute and Hospital, Key Laboratory of Cancer Prevention and Therapy, Tianjin; Key Laboratory of Breast Cancer Prevention and Therapy, Tianjin Medical University, Ministry of Education, Tianjin 300060, China

Correspondence to: Zhi Guo, Professor, Department of Interventional Therapy, Tianjin Medical University Cancer Institute and Hospital, Ti Yuan Bei huan hu Middle Road, Hexi District, Tianjin 300060, China. dr\_libao@163.com

Received: 2013-07-26 Revised: 2013-08-25

Accepted: 2013-10-20 Published online: 2013-11-08

## Abstract

**AIM:** To analyze the clinical characteristics, possible mechanisms and outcomes of liver abscess after transcatheter arterial embolization (TAE) with kelp micro gelatin (KMG) in patients with hepatocellular carcinoma (HCC).

**METHODS:** Clinical data for HCC patients who were treated with KMG embolization and later developed liver abscess at our hospital from January 2008 to January 2009 were retrospectively reviewed.

**RESULTS:** In total, 583 HCC patients underwent TAE with KMG. TAE was given to each patient 1 to 4 times, with a total of 1749 times. Nine patients with massive HCC developed liver abscess. Typical clinical manifestations were varying degrees of liver pain on postoperative days 9-23, with or without remittent fever and chills. Main laboratory finding was a significant increase in white blood cells, and imaging examinations revealed signs of liver abscess. Factors possibly causing the development of liver abscess included the anatomic characteristics of blood vessels between the branches of HCC feeding arteries and intrahepatic bile duct feeding arteries, the physical and chemical properties of KMG, a hypervascular tumor, tumor burden, dose of embolic agent, embolization technique, local microenvironment and intestinal flora. Based on imaging findings, the following treatments could be given: timely and adequate drainage combined with anti-inflammatory therapy using full dose of effective antibiotics for sufficient course. The 9 patients recovered in 2 weeks to 2 months after treatment.

**CONCLUSION:** The development of liver abscess should be monitored in HCC patients undergoing TAE with KMG, especially when the tumor is hypervascular or massive, or when the patient consumes an excessive dose of KMG or too much normal tissue was embolized.

© 2013 Baishideng Publishing Group Co., Limited. All rights reserved.

**Key Words:** Kelp micro gelatin; Hepatocellular carcinoma; Transarterial embolization; Liver abscess

Li BG, Wang HT, Zhang WH, Guo Z. Liver abscess after transarterial embolization for hepatocellular carcinoma with kelp micro gelatin: Analysis of 9 patients. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2013; 21(31): 3422-3428 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/3422.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i31.3422>

## 摘要

**目的:** 探讨海藻酸钠微球栓塞治疗肝细胞癌

## ■同行评议者

禄韶英, 博士, 副教授, 西安交通大学医学院第一附属医院普外科

(hepatocellular carcinoma, HCC)术后合并肝脓肿的临床特点、可能机制与其结局。

**方法:** 回顾性分析2008-01/2013-01我院收治的以海藻酸钠微球(kelp microgelation, KMG)栓塞治疗后合并肝脓肿的HCC患者的临床资料。

**结果:** 583例患者应用KMG栓塞治疗, 每例1-4次, 总计1749例次, 其中9例块状型HCC术后发生了肝脓肿。典型临床表现为术后9-23 d内出现的不同程度的肝区疼痛症状, 同时伴或不伴弛张高热和寒战症状; 实验室检查可见白细胞显著升高, 影像检查可见肝内脓肿形成表现。分析其可能机制: HCC与肝内胆管供血动脉分支之间血管解剖因素、KMG的理化特性、瘤体血供丰富程度、肿瘤负荷和栓塞剂量、栓塞技术、局部微环境与肠道菌群等为重要的影响因素。依据影像检查结果, 及时实施充分引流并联合敏感抗生素系统、足量、足疗程抗炎综合治疗后, 在2 wk-2 mo内痊愈。

**结论:** 应用KMG经肝动脉栓塞治疗HCC时, 在富血供、块状型病例中, 使用剂量过大或栓塞过多正常组织时有可能导致肝脓肿发生, 值得引起临床关注。

© 2013年版权归百世登出版集团有限公司所有。

**关键词:** 海藻酸钠微球; 肝细胞癌; 选择性肝动脉栓塞术; 肝脓肿

**核心提示:** 海藻酸钠微球(kelp microgelation)为微球类长效栓塞剂, 栓塞后作用持久、组织坏死彻底。在富血供、块状型肝细胞癌(hepatocellular carcinoma)病例中, 为避免严重并发症肝脓肿的发生, 应尽可能减少单次栓塞剂量、提高精准度分次栓塞, 避免过度; 术后密切随访, 出现脓肿后应及时、合理应用抗生素治疗, 具备穿刺引流条件时, 尽早实施引流。

李保国, 王海涛, 张炜浩, 郭志. 海藻酸钠微球栓塞治疗肝细胞癌术后合并肝脓肿9例. 世界华人消化杂志 2013; 21(31): 3422-3428  
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/3422.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v21.i31.3422>

## 0 引言

海藻酸钠微球(kelp microgelation, KMG)是近年来逐渐在临床上推广使用的海藻酸盐类长效血管栓塞材料, 借助选择性肝动脉栓塞方法可显著改善不能手术的中晚期肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)的生存获益<sup>[1]</sup>。但是, KMG

栓塞治疗后部分病例有可能继发肝脓肿等罕见的严重并发症也日益成为血管性介入治疗临床研究所关注的重要问题之一。现将我院在2008-01/2013-01 KMG栓塞治疗术后合并肝脓肿的9例患者的病例资料总结报道如下。

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 选择2008-01/2013-01于我院采用KMG栓塞治疗的583例经肝穿刺活检明确诊断为HCC的患者, 按照BCLC分期标准为B期或C期不能接受手术治疗者的患者, 每例栓塞治疗1-4次, 总计1749例次; 其中9例患者术后发生了肝脓肿, 发生率占全部病例的1.54%(9/583), 男性8例, 女性1例, 年龄37-65岁, 平均年龄47岁。

### 1.2 方法

**1.2.1 HCC栓塞治疗:** 选择性肠系膜上动脉和肝动脉造影后, 明确肿瘤大小、数目、分布范围, 主要供血动脉分支及分支数目, 血供丰富程度, 有无肝动脉-门静脉瘘等异常血管分流, 有无门静脉瘤栓或门静脉主干闭塞征象。瘤体血管粗大、富血供者, 给予直径150-450  $\mu\text{m}$  KMG栓塞; 瘤体血管纤细、乏血供者给予直径100-300  $\mu\text{m}$  KMG栓塞。块状型(5 cm<瘤体直径<10 cm)行单次完全性栓塞; 巨块型(瘤体直径>10 cm)HCC给予分次部分栓塞, 单次栓塞体积控制在不超过总体积的50%-60%, 1 wk后补充栓塞残余肿瘤血管并实现完全性栓塞。栓塞程度均以瘤体栓塞区供血动脉出现返流、随访造影显示肿瘤血管床完全闭塞时停止。

**1.2.2 合并肝脓肿临床诊断:** KMG栓塞治疗术后短期内患者出现间断性或持续性肝区疼痛、高热, 复查血常规提示血液白细胞水平及中性粒细胞百分比显著高于正常水平, CT平扫及增强检查可见肿瘤靶区内出现密度不均匀减低区或液性密度, 排除胆囊或其他脏器异位栓塞等原因后即可诊断。

**1.2.3 肝脓肿治疗:** 诊断明确后即在B超或CT引导下行脓腔穿刺引流并对同时引流的脓液和血液给予细菌培养及药敏试验, 根据药敏试验结果给予敏感抗生素抗炎治疗, 合并厌氧菌感染者联合甲硝唑3-4次/d经引流管冲洗脓腔; 同时辅以保肝及静脉高能营养支持等处理。待临床症状消失、复查CT提示脓腔闭合、连续3次血液常规检查白细胞水平及中性粒细胞百分比均在正常范围后撤除引流导管。

## ■ 研发前沿

海藻酸钠微球(kelp microgelation, KMG)是近年来逐渐在临床上推广使用的海藻酸盐类长效血管栓塞材料, 可显著改善不能手术的中晚期肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)的生存获益, 但目前对其使用后相关并发症的专门研究报道较少, 而肝脓肿又属于严重并发症, 若不能及时明确诊断及实施有效治疗, 预后多较差。

## ■ 相关报道

Marelli等曾经报道, TAE作为治疗中晚期HCC的有效方法之一, 疗效并不劣于最常用的选择性肝动脉化疗栓塞术, 但相同的TAE治疗, 在栓塞材料不同时疗效却存在显著差异。微球类材料栓塞持续时间长, 疗效优于碘化油、明胶海绵等。KMG为近几年才逐渐推广的国产微球类材料, 其并发症的相关报道较少。

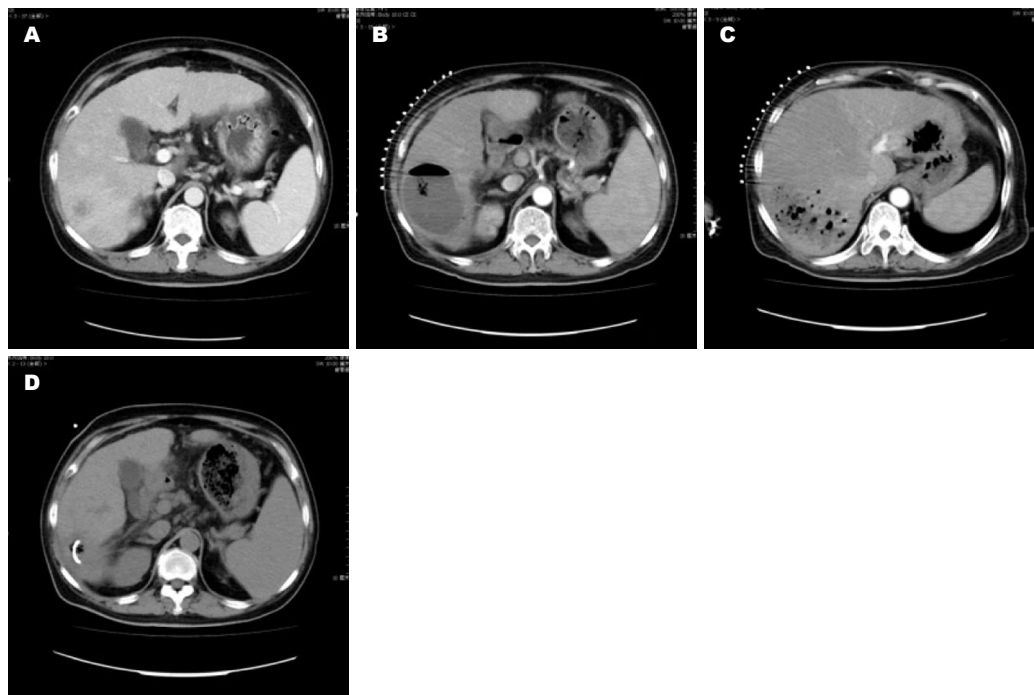


图1 巨块型HCC KMG栓塞治疗后出现单发的肝脓肿伴液平形成, 经穿刺引流及抗炎治疗后脓腔闭合。A: KMG栓塞治疗前增强CT扫描病灶呈巨块型、瘤体区明显强化; B: KMG栓塞治疗后CT平扫可见肝右叶单发脓肿伴液平形成; C: 同一病例, 肝脓肿下极尚未完全液化区; D: 穿刺引流术后肝脓肿脓腔缩小、闭合。

表1 9例HCC患者KMG栓塞治疗合并肝脓肿前临床资料

| 编号 | 肿瘤特点 |        |      | 门脉瘤栓 | 血供特点 | KMG微球<br>( $\mu\text{m}$ ) | 栓塞次数 | 单次栓塞程度 | 栓塞剂量(g) |
|----|------|--------|------|------|------|----------------------------|------|--------|---------|
|    | n    | 大小(cm) | 病灶位置 |      |      |                            |      |        |         |
| 1  | 1    | 9.0    | 右叶   | 无    | 富血供  | 100-300                    | 1    | 完全栓塞   | 1.55    |
| 2  | 2    | 7.5    | 左叶   | 有    | 富血供  | 100-300                    | 1    | 完全栓塞   | 0.9     |
| 3  | 2    | 13     | 右叶   | 无    | 乏血供  | 150-450                    | 2    | 部分栓塞   | 0.6     |
| 4  | 1    | 6      | 左叶   | 无    | 富血供  | 100-300                    | 1    | 完全栓塞   | 0.8     |
| 5  | 2    | 10     | 右叶   | 有    | 富血供  | 150-450                    | 2    | 部分栓塞   | 1.3     |
| 6  | 1    | 8.4    | 右叶   | 无    | 乏血供  | 100-300                    | 1    | 完全栓塞   | 0.7     |
| 7  | 3    | 9.7    | 右叶   | 无    | 富血供  | 150-450                    | 1    | 完全栓塞   | 1.9     |
| 8  | 2    | 11     | 右叶   | 无    | 富血供  | 150-450                    | 2    | 部分栓塞   | 2.2     |
| 9  | 4    | 14.5   | 右叶   | 有    | 富血供  | 150-450                    | 2    | 部分栓塞   | 2.7     |

## 2 结果

本组9例患者发生肝脓肿前的临床资料按病灶数目、形态大小、分布部位、有无门静脉瘤栓、血供特点及栓塞剂直径、栓塞治疗次数、栓塞程度、单次栓塞剂使用剂量等分类列表如下(表1)。(1)临床症状体征: 术后9-23 d内出现不同程度的肝区疼痛症状, 平均 $14.89 \text{ d} \pm 5.23 \text{ d}$ ; 同时伴有弛张高热和/或间断寒战, 体温最高可达 $40.5^\circ\text{C}$ ; 7例查体时有明确的肝区叩击痛; 1例合并黄疸症状; (2)实验室检查: 8例血白细胞 $>13 \times 10^9/\text{L}$ (88.9%)、7例中性粒细胞百分比 $>85\%$ (77.8%); 细菌培养结果6例为革兰阴性杆

菌、2例革兰阳性球菌、另1例为革兰阴性球菌。(3)影像学检查: 8例患者CT扫描提示肝内单发类圆形低密度区, 范围与栓塞前肿瘤大小接近; 其中, 2例患者脓腔内见明显液气平面形成。1例在病程中先后出现2个脓腔并且相互交通形成哑铃形不规则形密度不均匀减低区。详细资料如表2。

经上述治疗后, 8例单发脓肿在16-33 d内脓腔闭合, 症状完全缓解, 如图1。另外1例因引流过程中发热症状持续时间较长, 复查CT又发现远隔部位出现新的脓肿, 脓腔造影显示两脓腔借胆道相互交通, 呈“哑铃形”。再次更换穿刺



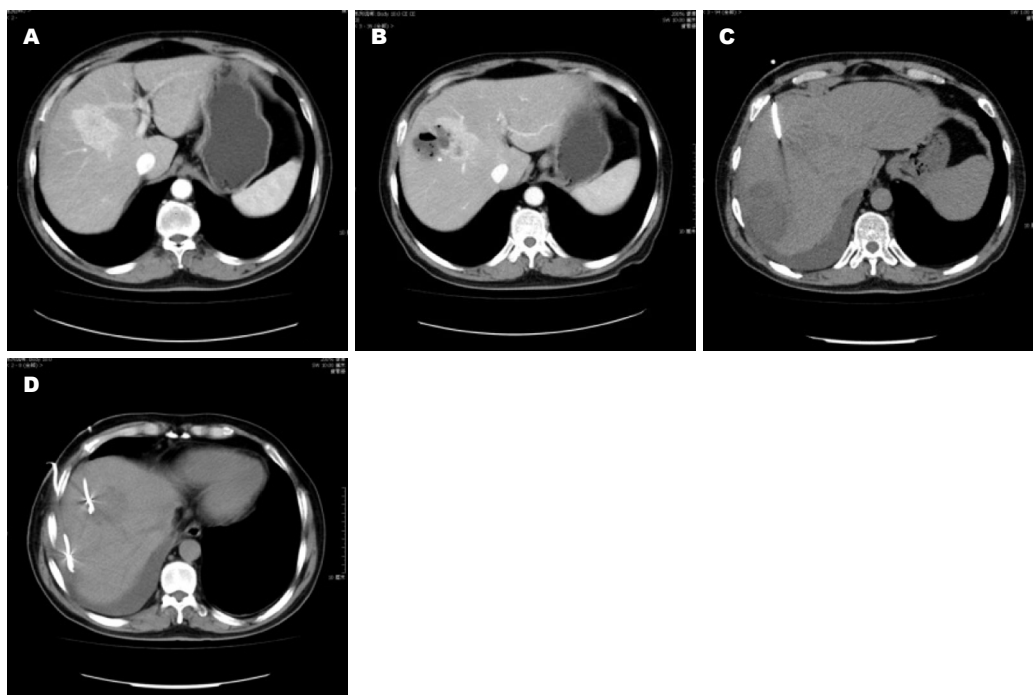


图 2 块状型HCC KMG栓塞治疗后临近肿瘤区域出现肝脓肿, 引流过程中复查CT发现异位新脓肿形成并与前者交通呈“哑铃形”, 实施双管引流后两脓肿均闭合。A: KMG栓塞治疗前CT增强图像, 肝右叶可见典型癌块征象; B: KMG栓塞后2 wk, 原发肿瘤部分坏死、瘤旁出现肝脓肿; C: 脓肿引流期间复查CT发现远隔部位新的脓肿形成; D: 双外引流管引流后两脓肿均闭合。

### ■创新盘点

目前应用KMG栓塞治疗HCC并没有广泛普及, 临床有关严重并发症诊治所积累的经验也相对较少。本研究通过对少见病例分析, 探讨了术后发生肝脓肿的可能机制并提出有效防治办法, 有助于今后临床应用借鉴并改善患者预后。

表 2 9例HCC患者KMG栓塞治疗合并肝脓肿时临床资料

| 编号 | 诊断时间(d) | 临床表现       | 脓肿个数 | 细菌类型    | WBC/N%          |    | 痊愈时间(d) |
|----|---------|------------|------|---------|-----------------|----|---------|
|    |         |            |      |         | $\times 10^9/L$ | %  |         |
| 1  | 17      | 疼痛、发热      | 1    | 大肠杆菌    | 19              | 87 | 26      |
| 2  | 21      | 发热         | 1    | 大肠杆菌    | 14.6            | 89 | 25      |
| 3  | 12      | 疼痛、发热、黄疸   | 1    | 屎肠球菌    | 17              | 88 | 31      |
| 4  | 19      | 发热         | 1    | 大肠杆菌    | 11              | 89 | 26      |
| 5  | 10      | 疼痛、发热      | 1    | 大肠杆菌    | 15              | 84 | 23      |
| 6  | 23      | 疼痛、发热      | 1    | 金黄色葡萄球菌 | 12.5            | 87 | 27      |
| 7  | 10      | 疼痛、发热      | 1    | 金黄色葡萄球菌 | 22              | 79 | 29      |
| 8  | 13      | 疼痛、发热40.5℃ | 2    | 铜绿假单胞菌  | 17.6            | 90 | 60      |
| 9  | 9       | 疼痛、发热      | 1    | 大肠杆菌    | 14              | 86 | 33      |

部位、置入新的引流管、扩大引流范围, 2 mo后痊愈, 如图2。本组病例中, 无因脓肿扩散或器官功能衰竭死亡患者; 但出现肝脓肿以后, 再次栓塞治疗的时间均被延后。

### 3 讨论

经导管选择性肝动脉栓塞术(transcatheter arterial embolization, TAE)通过栓塞肿瘤供血动脉分支, 导致肿瘤缺血、缺氧产生坏死, 是目前不能手术的中晚期HCC的首选非手术治疗手段, 可显著提高HCC患者的生存率并延长生存时间<sup>[1]</sup>。

但是肿瘤病理解剖特征、栓塞材料特性与栓塞技术等多种因素都有可能影响栓塞治疗的临床获益并与栓塞后相关并发症的发生密切相关<sup>[1-5]</sup>。现将本组使用KMG栓塞治疗后合并肝脓肿的病例特点及可能机制分析如下。

3.1 病例临床特点 (1) 瘤体负荷较大, 多发病灶、单个肝叶分布以及富血供为本组病例的典型特征。本组9例患者栓塞治疗前肿瘤最大直径介于6-14.5 cm之间, 平均 $9.9 \text{ cm} \pm 2.6 \text{ cm}$ ; 形态学上均隶属于块状型HCC, 其中巨块型4例; 单发病灶3例, 多发6例; 仅2例为乏血供肿瘤; (2) 单次栓

## ■应用要点

在富血供、块状型HCC病例中,应尽可能减少单次栓塞剂量、提高精准度分次栓塞,避免过度;术后密切随访。

塞剂使用剂量过大、完全性栓塞是本组病例的另一特点。9例患者中5例块状型使用KMG进行了单次栓塞,剂量均超过1.0 g;另外4例分成2次进行栓塞,每次KMG使用剂量也都在0.6 g以上,最后均实现了完全性栓塞;(3)栓塞治疗后,既有HCC相应的症状体征,又具有肝脓肿典型的临床表现也是其特征之一。9例患者均在使用KMG栓塞治疗后9-23 d内出现弛张高热、寒战以及上腹疼痛等典型的肝脓肿症状、体征;实验室检查可见白细胞、中性粒细胞水平显著升高;影像检查可见肿瘤区、瘤旁甚至远隔部位出现脓腔形成并在穿刺引流出脓液后证实。

### 3.2 KMG栓塞治疗HCC后继发肝脓肿可能机制分析

**3.2.1 HCC与肝内胆管之间的血管解剖因素:** HCC与肝内胆管血供的解剖特点是肝脓肿发生的前提。肝脏接受双重血管供应,正常肝组织的血液供应绝大部分来自门静脉,肝细胞癌组织的血供主要来自肝动脉<sup>[7]</sup>。肝动脉分支常伸入到肿瘤中心,以细小分支向中心延伸。在块状型肝癌中,癌组织与非癌组织之间有一条明显的界沟,非癌侧的血管比较致密;表面被一不甚完整的血管壳包围,壳上血管彼此交织相通,血管壳越大、缺损也越多<sup>[6]</sup>。肝内胆管则由肝动脉的左、右分支形成的非轴性动脉网供血,肝动脉的终末支一部分参与大、中Glisson鞘中稀疏的门脉周围血管丛,大部分分支形成胆管周围毛细血管瘤丛(peribiliary plexus, PBP)并作为胆管直接的血供来源<sup>[7]</sup>;PBP对维持胆管上皮细胞结构和功能的完整性起至关重要的作用<sup>[8,9]</sup>。如果肝动脉的血液不能充足供应胆管,胆管缺血缺氧,胆管上皮很容易损伤、坏死而继发感染<sup>[10]</sup>。

**3.2.2 KMG的理化特性:** KMG为永久性、适形栓塞材料,栓塞同级血管时能彻底阻断血供。KMG是以海藻酸钠为主料制成的以固体形态存在的细小颗粒状生物可降解栓塞剂,具有良好的生物相容性,进入血管后KMG微球能自身膨胀并与血液中的钙离子络合并产生大分子链间交联固化,使所有侧支血管闭塞,将靶血管永久性栓塞、彻底阻断肿瘤供血,且降解时间较长,能够使靶区内肿瘤组织完全性坏死<sup>[11]</sup>。但KMG栓塞提高栓塞效能的同时也增加了胆管发生不可逆性损伤的机会,胆管供血动脉由于直接栓塞或因为异常交通支间接栓塞后使得胆管缺血、缺氧,继而出现管腔变小或闭塞,胆管黏膜坏死脱

落,管壁纤维化增厚;导致病变部位以上胆管管腔增大,管壁变薄,甚至形成胆汁瘤而继发感染。这一现象即使在使用碘化油、明胶海绵等栓塞材料时也可见报道,但后两者的发生概率相对较低<sup>[12-16]</sup>。

**3.2.3 HCC瘤体血供、肿瘤负荷与栓塞剂剂量:** 肿瘤的血供丰富程度、瘤体负荷大小共同决定栓塞剂的使用剂量<sup>[17]</sup>。肿瘤负荷大、瘤体血供丰富、血管分支多,单位体积内所需栓塞剂量也就越大。碘油、明胶海绵等栓塞剂的相关研究表明,栓塞剂在瘤内的初期积聚与HCC的血供有直接关系,块状型、富血供HCC,碘油沉积显著多于乏血供瘤体;但碘化油和明胶海绵属短效、易降解栓塞材料,受血流的冲刷、单核巨噬细胞吞噬系统的清除及丰富的侧支循环等因素作用,使得块状型HCC栓塞治疗后,栓塞剂有可能出现再次分布或在短期内被不同程度的清除而获得新的血供来源,瘤体及瘤内与胆管供血动脉相互交通的血管分支不易出现持久或完全性栓塞、坏死程度相对较轻,肝脓肿的发生并不多见<sup>[18-20]</sup>。本组病例病灶直径都在5 cm以上,4例直径超过10 cm,仅2例为乏血供肿瘤;基于上述临床实践证据结论:在治疗4例巨块型HCC时,为避免术后瘤体大量坏死后继发感染或其他严重并发症而提前确定了分次栓塞的治疗方案;但治疗后也同样出现了肿瘤细胞大量坏死并伴有瘤区内胆管细胞坏死表现,只是临床症状、体征较一次性栓塞的反应程度稍有减轻。这也表明,使用大剂量KMG栓塞治疗富血供、巨块型HCC时,瘤体缺血、坏死的范围较同等程度的碘化油和明胶海绵等栓塞材料显著增大,肝脓肿发生的风险也相应增加。

**3.2.4 栓塞技术影响:** 超选择、精准栓塞瘤体供血动脉可以减少对瘤体周围正常组织的损伤<sup>[21,22]</sup>。KMG微球同明胶海绵颗粒一样在X线下不能够像超液化碘油一样可实时显影、追踪,可控性相对较差,有可能返流至正常组织的血供分支,导致异位栓塞,也从而影响栓塞治疗的结局并增大肝脓肿发生的风险。

**3.2.5 局部微环境与胆道、肠道菌群:** 肝内胆管供血动脉分支或交通支异常栓塞之后,正常胆管结构即被破坏,缺血缺氧,局部微环境发生改变;无菌性坏死区为细菌生长提供了良好繁殖空间,一旦胆道、肠道内寄生细菌逆行进入坏死区而免疫细胞又不能及时到达清除,即可进

行大量繁殖并导致肝脓肿的形成<sup>[23]</sup>。本组病例细菌学检测结果表明: 大肠杆菌是最为常见的致病菌, 约占56%, 金黄色葡萄球菌、铜绿假单胞菌以及尿肠球菌也可在血液或脓液标本中培养获得, 其中有3例还同时伴有厌氧菌感染。

本研究结果显示应用KMG栓塞治疗HCC时, 在富血供、块状型尤其是巨块型HCC患者中, 当使用剂量过大或同时栓塞过多正常组织时, 有可能导致严重并发症肝脓肿的发生并影响患者的生活质量; 临床工作者应给予足够重视, 术后应根据临床表现及早识别并采取积极有效的治疗措施。

结合本中心临床应用经验, 建议可从以下几个方面预防: (1)块状型尤其巨块型HCC宜采取短周期、分次栓塞, 减少单次用量; (2)富血供HCC应选择相应直径的KMG, 尽可能减少使用剂量、避免过度栓塞; (3)栓塞前仔细造影明确肿瘤血供特点及供血范围, 尽可能实施精准栓塞, 减少对正常结构损伤; (4)有感染或脓肿形成证据时, 及早实施穿刺引流; 结合药敏试验结果, 及时、足量、足疗程使用敏感抗生素; (5)运用循证临床实践思维, 采集最佳证据, 结合患者实际情况考虑使用。

#### 4 参考文献

- 1 李保国, 温浩, 郭志. 海藻酸钠微球栓塞治疗术后复发性肝细胞癌40例. 世界华人消化杂志 2010; 18: 1504-1508
- 2 Xie F, Zang J, Guo X, Xu F, Shen R, Yan L, Yang J, He J. Comparison of transcatheter arterial chemoembolization and microsphere embolization for treatment of unresectable hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *J Cancer Res Clin Oncol* 2012; 138: 455-462 [PMID: 22179199 DOI: 10.1007/s00432-011-1117-7.]
- 3 Guin B, Deschamps F, Aho S, Munck F, Dromain C, Boige V, Malka D, Lebouilleux S, Ducreux M, Schlumberger M, Baudin E, de Baere T. Liver/biliary injuries following chemoembolisation of endocrine tumours and hepatocellular carcinoma: lipiodol vs. drug-eluting beads. *J Hepatol* 2012; 56: 609-617 [PMID: 22027582 DOI: 10.1016/j.jhep.2011.09.012]
- 4 Hemingway AP, Allison DJ. Complications of embolization: analysis of 410 procedures. *Radiology* 1988; 166: 669-672 [PMID: 3340761]
- 5 Chung JW, Park JH, Han JK, Choi BI, Han MC, Lee HS, Kim CY. Hepatic tumors: predisposing factors for complications of transcatheter oily chemoembolization. *Radiology* 1996; 198: 33-40 [PMID: 8539401]
- 6 赵文龙, 段积华. 肝细胞癌微循环与血供. 微循环学杂志 1994; 4: 41-42
- 7 李文岗, 黄志强. 肝动脉与肝内胆管系统: 胆管周围血管丛的研究. 消化外科 2005; 4: 68-72
- 8 Gaudio E, Onori P, Franchitto A, Pannarale L, Alpini G, Alvaro D. Hepatic microcirculation and cholangiocyte physiopathology. *Ital J Anat Embryol* 2005; 110: 71-75 [PMID: 16101023]
- 9 Gaudio E, Franchitto A, Pannarale L, Carpino G, Alpini G, Francis H, Glaser S, Alvaro D, Onori P. Cholangiocytes and blood supply. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 3546-3552 [PMID: 16773711]
- 10 Beaussier M, Wendum D, Fouassier L, Rey C, Barbu V, Lasnier E, Lienhart A, Scoazec JY, Rosmorduc O, Housset C. Adaptive bile duct proliferative response in experimental bile duct ischemia. *J Hepatol* 2005; 42: 257-265 [PMID: 15664253 DOI: 10.1016/j.jhep.2004.10.025]
- 11 百宏灿, 郑瑞峰, 张燕齐, 徐建林, 杨泉. 海藻酸钠微球栓塞剂脾动脉栓塞治疗脾功能亢进42例. 中国组织工程研究与临床康复 2007; 11: 4422-4423
- 12 Yu JS, Kim KW, Park MS, Yoon SW. Bile duct injuries leading to portal vein obliteration after transcatheter arterial chemoembolization in the liver: CT findings and initial observations. *Radiology* 2001; 221: 429-436 [PMID: 11687687]
- 13 王茂强, 林汉英, 戴光海. 经导管肝动脉化疗栓塞术后胆管损伤的临床意义. 介入放射学杂志 2005; 14: 493-497
- 14 Sakamoto I, Aso N, Nagaoki K, Matsuoaka Y, Uetani M, Ashizawa K, Iwanaga S, Mori M, Morikawa M, Fukuda T, Hayashi K, Matsunaga N. Complications associated with transcatheter arterial embolization for hepatic tumors. *Radiographics* 1998; 18: 605-619 [PMID: 9599386]
- 15 Ong GY, Changchien CS, Lee CM, Wang JH, Tung HD, Chuah SK, Chiu KW, Chiou SS, Cheng YF, Lu SN. Liver abscess complicating transcatheter arterial embolization: a rare but serious complication. A retrospective study after 3878 procedures. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004; 16: 737-742 [PMID: 15256974 DOI: 10.1097/01.meg.0000108361.41221.8c]
- 16 Huang SF, Ko CW, Chang CS, Chen GH. Liver abscess formation after transarterial chemoembolization for malignant hepatic tumor. *Hepatogastroenterology* 2003; 50: 1115-1118 [PMID: 12845993]
- 17 Takaki S, Sakaguchi H, Anai H, Tanaka T, Yamamoto K, Morimoto K, Nishiofuku H, Inoue M, Sueyoshi S, Nagata T, Hidaka T, Uchida H, Kichikawa K. Long-term outcome of transcatheter subsegmental and segmental arterial chemoembolization using lipiodol for hepatocellular carcinoma. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2012; 35: 544-554 [PMID: 21739345 DOI: 10.1007/s00270-011-0224-9]
- 18 Marelli L, Stigliano R, Triantos C, Senzolo M, Cholongitas E, Davies N, Tibballs J, Meyer T, Patch DW, Burroughs AK. Transarterial therapy for hepatocellular carcinoma: which technique is more effective? A systematic review of cohort and randomized studies. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2007; 30: 6-25 [PMID: 17103105 DOI: 10.1007/s00270-006-0062-3]
- 19 Maluccio MA, Covey AM, Porat LB, Schubert J, Brody LA, Sofocleous CT, Getrajdman GI, Jarnagin W, Dematteo R, Blumgart LH, Fong Y, Brown KT. Transcatheter arterial embolization with only particles for the treatment of unresectable hepatocellular carcinoma. *J Vasc Interv Radiol* 2008; 19: 862-869 [PMID: 18503900 DOI: 10.1016/j.jvir.2008.02.013]
- 20 Song SY, Chung JW, Han JK, Lim HG, Koh YH, Park JH, Lee HS, Kim CY. Liver abscess after transcatheter oily chemoembolization for hepatic tumors: incidence, predisposing factors, and clinical outcome. *J Vasc Interv Radiol* 2001; 12: 313-320 [PMID: 11287508 DOI: 10.1016/S1051-0443(07)61910-1]
- 21 Shimohira M, Ogino H, Kawai T, Sakurai K, Nak-

#### 同行评价

本文具有一定的临床实用价值, 值得借鉴。



- agawa M, Shibamoto Y. Clinical usefulness of the triaxial system in super-selective transcatheter arterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma. *Acta Radiol* 2012; 53: 857-861 [PMID: 22850577 DOI: 10.1258/ar.2012.120044]
- 22 Matsui O, Kadoya M, Yoshikawa J, Gabata T, Arai K, Demachi H, Miyayama S, Takashima T, Unoura M, Kogayashi K. Small hepatocellular carcinoma: treatment with subsegmental transcatheter arterial embolization. *Radiology* 1993; 188: 79-83 [PMID: 8390073]
- 23 胡立华, 陈鹏, 田琳, 张沛怡. 胆源性肝脓肿42例临床分析. *中华肝脏病杂志* 2012; 20: 149-150

编辑 田滢 电编 鲁亚静



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2013年版权归Baishideng所有

• 消息 •

《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费

本刊讯 为了方便作者来稿, 保证稿件尽快公平、公正的处理, 《世界华人消化杂志》编辑部研究决定, 从2011年开始对所有来稿不再收取审稿费. 审稿周期及发表周期不变. (《世界华人消化杂志》编辑部)

# 恶性高位梗阻性黄疸的介入疗效评价及引流方式选择

艾宁, 李智岗, 李顺宗, 杨光, 苒英利, 李博, 殷风华

艾宁, 李智岗, 李顺宗, 杨光, 苒英利, 李博, 殷风华, 河北医科大学第四医院放射科 河北省石家庄市 050011  
艾宁, 2006年获河北医科大学硕士学位, 主治医师, 主要从事影像诊断及肿瘤介入治疗研究。

作者贡献分布: 此研究课题由艾宁、李智岗、李顺宗及杨光设计完成; 研究过程由艾宁、苒英利、李博及殷风华操作完成; 李博与殷风华提供影像资料及随访工作; 数据分析由杨光与艾宁完成; 本文文写作由李智岗、艾宁及李博完成。

通讯作者: 李智岗, 主任医师, 050011, 河北石家庄市健康路12号, 河北医科大学第四医院放射科. aining1@163.com  
电话: 0311-86095379

收稿日期: 2013-09-10 修回日期: 2013-09-27

接受日期: 2013-09-30 在线出版日期: 2013-11-08

## Efficacy of percutaneous transhepatic biliary drainage in treatment of high malignant biliary obstruction

Ning Ai, Zhi-Gang Li, Shun-Zong Li, Guang Yang, Ying-Li Chang, Bo Li, Feng-Hua Yin

Ning Ai, Zhi-Gang Li, Shun-Zong Li, Guang Yang, Ying-Li Chang, Bo Li, Feng-Hua Yin, Department of Radiology, the 4th Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050011, Hebei Province, China

Correspondence to: Zhi-Gang Li, Chief Physician, Department of Radiology, the 4th Hospital of Hebei Medical University, 12 Jiankang Road, Shijiazhuang 050011, Hebei Province, China. aining1@163.com

Received: 2013-09-10 Revised: 2013-09-27

Accepted: 2013-09-30 Published online: 2013-11-08

## Abstract

**AIM:** To investigate the therapeutic effect of percutaneous transhepatic biliary drainage and biliary stent placement in patients with malignant hilar biliary obstruction to provide a basis for clinical selection of appropriate treatments.

**METHODS:** Clinical data for 76 patients with malignant hilar biliary obstructive jaundice treated at the Fourth Hospital of Hebei Medical University were analyzed retrospectively. Forty-two patients were men and 34 were women. Their age ranged from 42 to 76 years, with a mean value of 64.2 years. The majority of patients (42/69) had hilar bile duct carcinoma or postoperative recurrence. Other primary diseases included gallbladder carcinoma ( $n = 13$ ), liver

cancer ( $n = 6$ ), hepatic metastasis of pancreatic, gastric and cardiac cancer ( $n = 14$ ). Based on the Bismuth-Corlette classification, we divided the cases into five types: I ( $n = 16$ ), II ( $n = 23$ ), IIIa ( $n = 19$ ), IIIb ( $n = 3$ ) and IV ( $n = 15$ ). All patients had complete clinical data, stable diseases and no absolute contraindications on intervention. Renal and liver function was examined in all patients to estimate the decreasing range of total bilirubin, which can be an index of short-term curative effect. The differences in total bilirubin change and survival between the unilateral and bilateral drainage groups were also compared.

**RESULTS:** Total bilirubin decreased significantly after treatment ( $338.52 \text{ mmol/L} \pm 93.21 \text{ mmol/L}$  vs  $128.13 \text{ mmol/L} \pm 52.17 \text{ mmol/L}$ ,  $P < 0.05$ ). The decrease in total bilirubin showed no significant difference between the unilateral drainage group and the bilateral drainage group ( $99.19 \text{ mmol/L} \pm 53.81 \text{ mmol/L}$  vs  $104.62 \text{ mmol/L} \pm 63.12 \text{ mmol/L}$ ,  $P > 0.05$ ). There was also no significant difference in survival rate between the unilateral drainage group and bilateral drainage group.

**CONCLUSION:** For high obstructive jaundice, multi-channel drainage is preferred. For patients with Bismuth III-IV disease, biliary drainage can also achieve satisfactory therapeutic effect. Biliary drainage and stent placement are safe and effective methods for relieving biliary obstruction, reducing bilirubin and lengthening the survival time.

© 2013 Baishideng Publishing Group Co., Limited. All rights reserved.

**Key Words:** Malignant obstructive jaundice; Interventional therapy; Percutaneous transhepatic biliary drainage; Biliary stent

Ai N, Li ZG, Li SZ, Yang G, Chang YL, Li B, Yin FH. Efficacy of percutaneous transhepatic biliary drainage in treatment of high malignant biliary obstruction. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2013; 21(31): 3429-3434 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/3429.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i31.3429>

## ■背景资料

恶性高位梗阻性黄疸是指恶性肿瘤所导致的肝总管及汇管区的阻塞, 由于部分患者处于肿瘤晚期, 手术效果不理想, 经皮肝穿刺引流操作方便, 适合本病的治疗, 由于梗阻部位较高, 使得介入医师在引流方式及支架置入选择上存在分歧。

## ■同行评议者

王刚, 副研究员, 哈尔滨医科大学附属第一医院肝胆外科(普外二科)

## ■ 研发前沿

在高位梗阻性黄疸引流方式选择上, 介入学界存在争议, 争论的焦点在于高位肝门梗阻所导致的肝左右支胆管甚至多分支胆管不通时, 选择优势侧的部分引流还是多支多通道的充分引流作为减黄的合适方法, 不同学者的认识分歧较大, 选择合理的治疗方案对改善患者症状至关重要。

## 摘要

**目的:** 探讨恶性高位胆道梗阻患者经皮肝胆道引流方式及胆道支架置入对术后疗效影响, 为临床选择适当的治疗方式提供依据。

**方法:** 河北医科大学第四医院介入放射科2009-05/2013-03诊治的76例恶性高位梗阻性患者, 其中男性42例, 女性34例, 年龄42-78岁, 平均64.2岁, 其中肝门部胆管癌及术后复发42例, 胆囊癌13例, 肝癌6例, 胰腺癌、胃癌及贲门癌肝门部转移15例。参照肝门部胆管癌的Bismuth-Corlette分型, 将肝门部胆道梗阻分为5型, I型16例, II型23例, IIIa型19例, IIIb型3例, IV型15例。根据引流方式及支架置入数量将治疗患者分为单侧引流组及双侧引流组, 根据是否有左右支胆管完全分离将单侧引流组分为完全引流组及优势侧引流组。术后4 wk复查, 以总胆红素下降幅度作为近期疗效的观察指标, 并观察单侧引流组与双侧引流组指标的差异性。引流术后各组间总胆红素的下降值用两样本的 $t$ 检验, 非参数乘积限估计法(Kaplan-Meier)进行生存期分析。

**结果:** 治疗后总胆红素下降明显, 由 $338.52 \text{ mmol/L} \pm 93.21 \text{ mmol/L}$ 降至 $128.13 \text{ mmol/L} \pm 52.17 \text{ mmol/L}$ 差异具有显著统计学意义( $P < 0.05$ )。单侧引流组总胆红素下降值为 $99.19 \text{ mmol/L} \pm 53.81 \text{ mmol/L}$ , 双侧引流组总胆红素下降值为 $104.62 \text{ mmol/L} \pm 63.12 \text{ mmol/L}$ , 下降值两样本 $t$ 检验示 $P > 0.05$ , 无显著性差异。单侧引流组和双侧引流组生存率分别进行Kaplan-Meier分析, 差异无显著性。

**结论:** 对于高位梗阻性黄疸, 多支多通道引流通畅是治疗原则, 但对于Bismuth III-IV型患者, 优势侧胆管充分引流也可达到满意的治疗效果。经皮肝穿刺引流或内支架治疗仍是治疗高位胆道梗阻的有效姑息方法, 可明显提高患者生活质量。

© 2013年版权归百世登出版集团有限公司所有。

**关键词:** 恶性梗阻性黄疸; 介入治疗; 经皮肝穿胆管引流; 胆道支架

**核心提示:** 对于Bismuth I型胆道梗阻, 由于左右胆管仍有互通, 故可选择单侧支架; 对于Bismuth II型, 造影时左右胆管仍有细线状交通, 应尽量应用双导丝行双侧引流, 对于Bismuth III-IV型, 则以两侧同时引流双支架置放甚至多支分别引流作为首选, 结合患者的耐受情况如出现严重的胆心反射影响患者继续治疗及优势侧胆管所占

比例, 部分患者可以置放优势侧胆管单引流及支架置入, 效果较理想, 同样可以达到改善患者生存质量及顺利开展后续治疗的效果。

艾宁, 李智岗, 李顺宗, 杨光, 茆英利, 李博, 殷风华. 恶性高位梗阻性黄疸的介入疗效评价及引流方式选择. 世界华人消化杂志 2013; 21(31): 3429-3434 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/3429.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i31.3429>

## 0 引言

恶性高位梗阻性黄疸是指恶性肿瘤所导致的肝总管及汇管区的阻塞, 常见的病因为肝门部胆管癌, 累及汇管区的临近器官肿瘤如胆囊癌等, 此外, 转移至肝门的恶性肿瘤也是引起恶性胆道阻塞的原因之一, 原发灶常来源于胃肠道。由于部分患者处于肿瘤晚期, 且伴有严重黄疸, 围手术期难以平稳度过, 手术效果不理想。经内镜途径放置胆道支架, 由于内镜经过的通道为胃肠道, 存在污染可能, 不能保证无菌环境, 如若不能充分引流, 胆道感染将在所难免<sup>[1]</sup>。经皮肝穿刺引流(percutaneous transhepatic cholangial drainage, PTCD)操作方便, 适合本病的治疗, 大量文献报道疗效确切。由于肝门部解剖位置的特殊性, 胆管梗阻部位较高, 特别是肝内多支胆管梗阻的情况使得介入医师在引流方式及支架置入选择上存在分歧, 目前对于不同引流方式对临床疗效的比较研究报道较少。河北医科大学第四医院2009-05/2013-03共收治76例恶性高位梗阻性患者, 比较分析不同治疗方式对于介入术后的疗效影响, 现报道如下。

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 本组患者76例, 其中男性42例, 女性34例, 年龄42-78岁, 平均64.2岁, 其中肝门部胆管癌及术后复发42例, 胆囊癌13例, 肝癌6例, 胰腺癌、胃癌及贲门癌肝门部转移15例。患者主要临床表现为皮肤及巩膜进行性加重的黄染, 或伴有上腹部胀满不适, 恶心呕吐、陶土样大便、发热等, 部分患者有皮肤瘙痒。黄疸持续时间为1 wk-2 mo。参照肝门部胆管癌的Bismuth-Corlette分型<sup>[2]</sup>, 将肝门部胆道梗阻分为5型, I型16例, II型23例, IIIa型19例, IIIb型3例, IV型15例。所有患者术前临床资料完整, 均进行上腹部强化CT治疗, 32例患者行核磁共振胰胆管造影(magnetic resonance cholangiopancreatography, MRCP)检查, 影像资料显示梗阻部位位于胆总



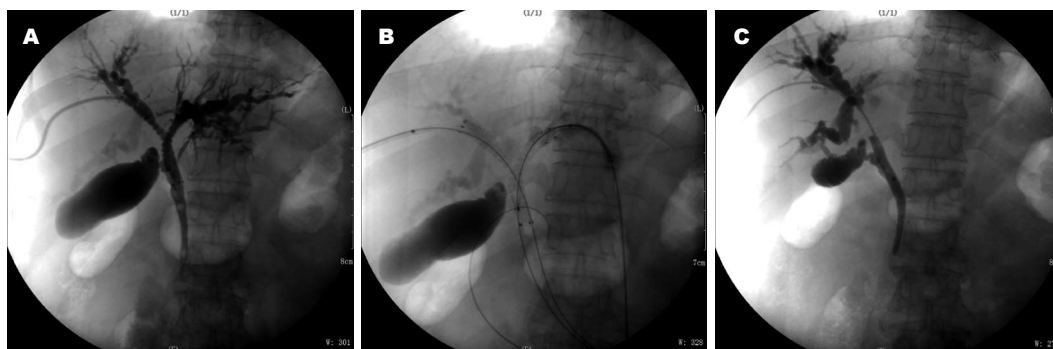


图1 患者女性, 64岁, 胆管癌。A: 右侧穿刺入路后显示肝左右支胆管不相通; B, C: 左侧胆管穿刺后置入双导丝并放置双支架呈“Y”形, 胆管造影双侧胆管引流通畅, 顺利进入胆总管。

管上段、肝左右支胆管汇合区或更高水平, 从而导致肝左右支胆管不相通甚至肝管次级分支不相通, 梗阻上方胆管不同程度扩张。所有患者均无大量难以控制的腹水, 术前病情稳定, 常规行心电图、血常规、凝血功能及肝肾功能检查, 无绝对介入禁忌症, 均签署知情同意书。

## 1.2 方法

**1.2.1 治疗方案:** 治疗在导管室数字减影血管造影(digital subtraction angiography, DSA)透视监视下完成操作。以右侧腋中线约9-10肋间作为右侧入路穿刺点, 以剑突下右侧旁开约0.5 cm为左侧入路穿刺点。通常先选择右侧入路, 但如有右侧穿刺困难或左肝胆管扩张更明显时则先选择左侧剑突下入路。如右侧入路后导丝不能通过肝右管-肝左管狭窄段建立工作通道或肝左右支胆管完全分离时, 视情况同时行双侧穿刺。以22G千叶针行胆管穿刺, 一般选择扩张明显的2级以上分支的胆管, 保证穿刺点胆管距梗阻胆管>2 cm以上, 造影证实后经导丝引入扩张管, 经扩张管引入超滑泥鳅导丝, 以导丝探查狭窄段, 如能通过阻塞段进入胆总管及十二指肠则引入8 mm球囊导管行狭窄段球囊扩张, 测量梗阻段长度后选择合适胆道支架置入, 内支架长度应超过病灶两端≥2 cm, 并放置8.5F的内外或外引流管。导丝不能通过狭窄段及部分肝内多支胆管梗阻患者选择扩张明显的优势侧胆管行外引流管置入。

**1.2.2 术后处理:** 术后密切观察患者腹部体征, 并给予抗感染、止血、抑酸及保肝治疗, 记录24 h胆汁引流量并隔日行胆道冲洗, 如患者有感染征象则行胆汁药敏试验, 根据结果调整用药, 每周复查血常规及肝肾功能, 并注意水电解质的平衡。

**1.2.3 评价指标:** 将治疗患者分为单侧引流组及

双侧引流组, 根据是否有左右支胆管完全分离将单侧引流组分为完全引流组及优势侧引流组。术前均行肝肾功能检查, 术后4 wk复查, 以总胆红素下降值作为近期疗效的观察指标, 观察单侧引流组与双侧引流组指标的差异性, 并对患者远期黄疸情况及生存期随访观察。

**统计学处理** 采用SPSS19.0统计学软件, 引流术后各组间总胆红素的下降值用两样本的 $t$ 检验, 对不同类型高位胆道梗阻治疗的有效性 & 高位梗阻单双侧治疗对疗效的影响行统计分析,  $P<0.05$ 为差异有统计学意义。非参数乘积限估计法(Kaplan-Meier)进行生存期分析。

## 2 结果

**2.1 方式选择** 所有患者均一次性介入治疗成功, 部分不愿置入支架及术中出现胆心反射不能继续手术的患者仅行单管引流26例, 其中I型3例, II型9例, IIIa型6例, IV型8例, 行单侧PTCD同时行支架治疗38例, 其中I型13例, II型8例, IIIa型10例, IIIb型2例, IV型5例, 9例患者曾应用双导丝进行左右支胆管骑跨引流, 即外引流管远端位于左侧肝管, 近端引流管头端标志位于右侧肝管内; 行双侧入路PTCD 12例, II型6例, IIIa型3例, IIIb型1例, IV型2例。76例患者中有13例患者置入双支架, 其中II型5例, IIIa型5例, IV型3例, 6例为双侧穿刺分别建立“肝右管-肝总管”及“肝左管-肝总管”工作通道, 使支架重叠为“Y”型, 7例行单侧入路双导丝分别置入肝左管及肝总管内, 建立“肝左管-肝右管-肝总管”工作通道, 使肝左右胆管间搭桥, 支架呈“T”型。(图1-3)

**2.2 PTCD胆道造影表现** 术中患者胆管不同程度的狭窄扩张, 根据不同Bismuth-Corlette分型, 其表现也存在差异性。IV型患者表现肝内多支狭

## ■ 相关报道

支持充分引流的学者关注于胆管炎的发生率, 并认为不能充分引流梗阻胆管会导致黄疸症状缓解不彻底, 进而影响临床疗效。钱晓军等将恶性高位胆道梗阻患者分为单侧与双侧引流, 认为双侧比单侧引流效果明显,  $P<0.05$ ; 支架较引流管引流明显有效,  $P<0.05$ ; 主张多支多通道引流, 并放置内支架。而支持部分引流的学者多基于一项被广泛引用的研究, 即25%肝胆管得到引流即可获得相对较满意的临床效果。目前这两大派别的争论仍在继续, 需要进一步大量病例的研究分析以取得详尽的结论。

### ■创新盘点

本文在其他研究的基础上进一步分析了不同Bismuth分型的引流方式特点,在研究后认为不能简单决定某种治疗方式优劣性,而应根据胆管造影及患者的耐受情况采取符合患者自身条件的治疗方案,在临床疗效与患者术后并发症间寻找平衡点。

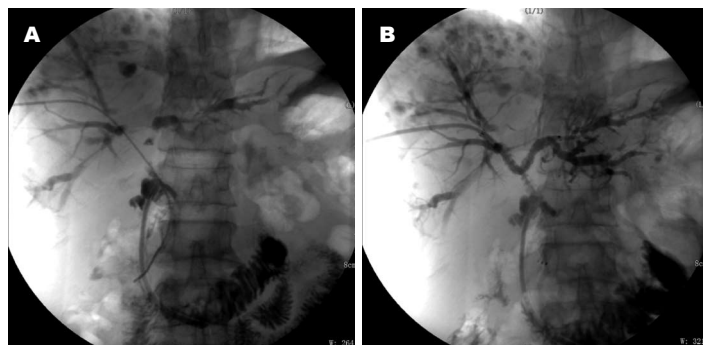


图2 患者男性, 54岁, 胃癌术后肝转移。A: 胆管造影显示肝左右胆管间狭窄; B: 以单通道双导丝分别建立“肝左管-肝右管-肝总管”工作通道, 支架呈“T”形, 使左右支胆管间引流通畅。

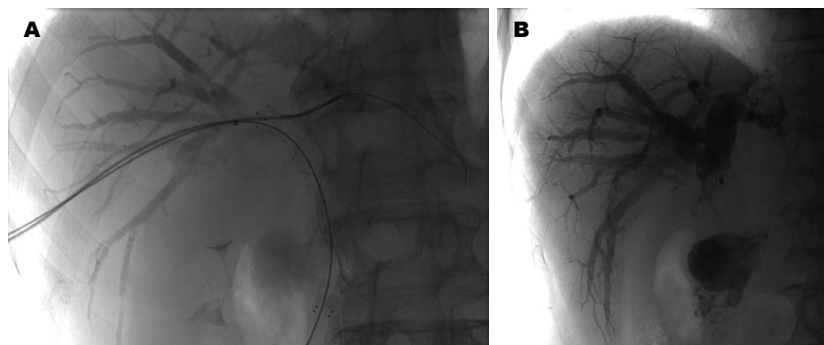


图3 患者男性, 69岁, 胆管癌。A: 以单通道置入双导丝; B: 行肝右胆管支架置入及肝左右胆管骑跨引流。

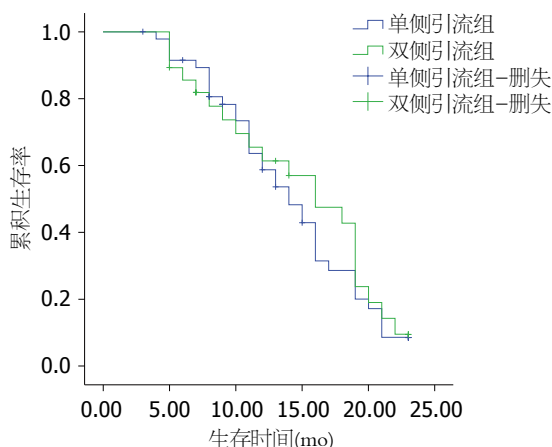


图4 单侧引流组与双侧引流组生存率比较。

窄胆管呈礼花状多支狭窄。术后常规3-4 wk复查胆道造影, 19例患者证实胆道内支架通畅, 肝内胆管无明显扩张, 予以引流管拔除。双支架患者胆道支架膨胀良好, 胆汁引流通畅。8例患者出现支架内再狭窄, 行球囊扩张治疗。

**2.3 疗效评价** 治疗后4 wk复查总胆红素下降明显, 由术前 $338.52 \text{ mmol/L} \pm 93.21 \text{ mmol/L}$ 降至 $128.13 \text{ mmol/L} \pm 52.17 \text{ mmol/L}$ ,  $t$ 检验差异具有显著统计学意义( $P < 0.05$ )(表1)。

随访4-23 mo, 对单侧引流组和双侧引流组生存率分别进行Kaplan-Meier分析, 绘制生存曲线(图4)。两者Log-rank检验显示生存率没有显著性差异( $P = 0.602$ )。

**2.4 并发症** 术后住院观察5-36 d, 胆道感染11例, 给予抗感染治疗; 发热12例; 引流管移位脱落9例; 支架再狭窄8例; 引流管渗液7例; 呃逆1例。所有患者均无胆汁性腹膜炎的产生。

### 3 讨论

在恶性梗阻性黄疸的临床实践中, 与内镜的高失败率及并发症相比<sup>[3]</sup>, 经皮肝穿刺引流(PTCD)及支架置入治疗方案优势明显, 尤其是对III、IV型患者尤应慎重, 估计切除可能性不大者应尽量减少手术探查, 而采用介入治疗<sup>[4]</sup>。通过术前充分评估影像学资料, 不能根治性切除者首选介入引流, 从而使二期手术切除率明显提高<sup>[5]</sup>。目前作者所在医院的非手术治疗均采用上述方案。即便如此, 在具体实施方案上, 介入学界仍存在争议, 争论的焦点在于高位的肝门梗阻所导致的肝左右支胆管甚至多分支胆管不通时, 选择优势侧的部分引流还是多支多通道的充分引流作为减黄的合适方法, 不同学者的认识分歧较大。

**3.1 目前对于引流方式的研究现状** 支持充分引流的学者关注于胆管炎的发生率, 并认为不能充分引流梗阻胆管会导致黄疸症状缓解不彻底, 进而影响临床疗效<sup>[6]</sup>。钱晓军等<sup>[7]</sup>将恶性高位胆道梗阻患者分为单侧与双侧引流, 认为双侧比单侧引流效果明显,  $P < 0.05$ ; 支架较引流管引流明显有效,  $P < 0.05$ ; 主张多支多通道引流, 并放置

表 1 不同引流方式术后胆红素下降值的对比分析 (mean  $\pm$  SD, mmol/L)

| 组别       | n  | 胆红素下降值             | P值    |
|----------|----|--------------------|-------|
| 单侧引流组    | 48 | 99.19 $\pm$ 53.81  | >0.05 |
| 双侧引流组    | 28 | 104.62 $\pm$ 63.12 |       |
| 单侧完全引流组  | 33 | 125.16 $\pm$ 62.81 | >0.05 |
| 单侧优势侧引流组 | 21 | 119.62 $\pm$ 57.13 |       |
| 单枚支架     | 31 | 139.67 $\pm$ 55.86 | <0.05 |
| 单枚引流管    | 26 | 84.67 $\pm$ 54.81  |       |

内支架. 而支持部分引流的学者多基于一项被广泛引用的研究, 即25%肝胆管得到引流即可获得相对较满意的临床效果<sup>[8,9]</sup>. 在一项关于恶性肝门部梗阻性黄疸PTCD治疗的Meta分析中, 10项575例单支架置入及13项340例双侧支架置入的文献资料显示, 行双侧支架置入的患者在总体并发症的发生率及黄疸的缓解程度上要优于单侧支架置入的患者, 但在胆管炎的发生率及30 d的生存率上两者无明显差异<sup>[10]</sup>. Vavid<sup>[11]</sup>分析认为, 目前的大多数研究局限于回顾性研究, 研究者对于已治疗患者胆管梗阻部位的多样性、入组患者的健康状况、肿瘤分期及肝功能等情况难以进行评估及控制, 从这些未经实验设计分组的病例中进行回顾性分析会导致研究结果偏颇, 从而引发广泛争议. 其研究认为单双侧引流及支架置入在患者的总生存期及支架的平均开放时间上没有显著性差异, 但对于伴有胆管炎的Bismuth IV型患者, 则需要更为积极的治疗方案以解决未完全引流的梗阻胆管.

**3.2 对治疗方式选择的经验分析** Bismuth I型患者与低位胆管梗阻治疗方式上差别不大. 对于双导丝置入行双侧引流, 如果左右肝管夹角 $>90^\circ$ , 行单通道双侧支架置入及引流成为可能, 置入支架呈“T”形, 但若左右肝管夹角 $<90^\circ$ , 则同时行左侧胆管PTCD, 双侧分别引入导丝行支架置入, 双支架呈“Y”形. 双支架置入后有部分是重叠或交叉的, 达到加强支撑和共同引流的效果, 术后开放率高, 且置入单根引流管即可达到双侧引流、造影及胆道冲洗的效果<sup>[12]</sup>. 本组11例双支架置入患者, 术后复查胆管造影均显示支架膨胀良好, 胆汁流入十二指肠通畅, 胆管扩张改善明显. 另有9例患者因经济因素及预期生存期短而放弃双支架置入, 仅行肝右胆管-胆总管支架及左右支胆管骑跨外引流, 术后复查造影3例患者出现左叶胆管萎缩塌陷, 1例患者

左叶胆管扩张缓解不明显, 2 mo后复查胆红素没有继续降低, 考虑肝左支胆管-肝总管狭窄没有解除, 单纯左叶胆管外引流效果欠佳. 因此对于此类型表现患者, 如果左右支胆管狭窄并部分相通, 在评估患者介入耐受情况下应首选双支架置入.

单穿刺道双侧引流的优点在于患者损伤小, 术后护理方便, 但邹建伟等<sup>[13]</sup>认为, 此种方法穿刺道经双重扩张, 容易引起胆汁外渗, 增加经引流管感染的机会, 并可能引起胆汁渗漏等严重并发症, 我们在术后护理中注意引流管的冲洗及穿刺点的换药, 并在拔除引流管后用不锈钢弹簧圈1-2枚封闭穿刺道. 本组14例患者采用本法, 无1例出现上述严重并发症, 可以认为右侧穿刺道双侧支架置入治疗方案疗效确切, 并发症少, 操作方便, 值得推广. 而双侧PTCD除增加操作难度及介入辐射量外, 也会增加出血、胆汁外溢、胆道感染等并发症的发生, 因此我们主张双侧PTCD术中一次性完成, 可尽早评估治疗效果, 而且为患者的后续治疗节省宝贵的时间.

**3.3 患者疗效及预后相关因素分析** 本组行单管引流及支架置入在左右肝管相通组与不通组中术后胆红素下降均明显, 但两组间没有统计学差异. 原则上双侧或多支引流及支架置入效果理想, 但部分患者因体质虚弱不能长时间耐受介入操作, 此时行单侧引流及支架置入, 临床症状缓解同样明显. 但单侧引流组与单侧引流并支架置入患者间存在显著差异( $P<0.05$ ), 考虑支架重新建立胆肠间引流通道的可显著提高患者的黄疸缓解率, 并且单纯PTCD术行长期胆汁引流可导致水、电解质代谢紊乱, 增加胆道感染的概率<sup>[14]</sup>.

本组患者中单侧引流组与双侧引流组患者生存率经生存分析后无显著性差异(Log-rank检验 $P=0.602$ ), 因此可认为两种方法对患者生存期影响不大, 采用何种治疗方式并不能显著延长患者的生存期, 与文献报道一致<sup>[15]</sup>. 生存期主要由原发疾病的病理类型及生物学特性所决定, 而与临床中采用何种方式减黄无关<sup>[16]</sup>.

因此, 对于Bismuth I型胆道梗阻, 由于左右胆管仍有互通, 故可选择单侧支架; 对于Bismuth II型, 造影时左右胆管仍有细线状交通, 应尽量应用双导丝行双侧引流, 可以在肝左右支胆管间搭桥引流, 但考虑到术后并发症及疗效, 双侧

#### 应用要点

本文研究内容可以为恶性高位梗阻性黄疸的治疗提供依据, 可以明显改善部分患者特别是晚期恶性肿瘤导致的Bismuth III-IV型梗阻患者的预后, 为使更多相应患者纳入肿瘤介入的范畴提供了理论依据.



# 同行评价

本文探讨了恶性高位梗阻性黄疸患者介入治疗效果及不同引流方式对疗效的影响,为临床治疗提供了一定的参考依据,具有一定的临床应用价值。

引流行双侧支架更为彻底;对于Bismuth III-IV型,则以两侧同时引流双支架置放甚至多支分别引流作为首选,结合患者的耐受情况如出现严重的胆心反射影响患者继续治疗及优势侧胆管所占比例,部分患者可以置放优势侧胆管单引流及支架置入,效果较理想,同样可以达到改善患者生存质量及顺利开展后续治疗的效果。

## 参考文献

- 1 章诺贝, 黄年根. 肝门部胆管癌Bismuth分型与经内镜胆道塑料支架引流术后并发症及退黄效果之间的关系. 世界华人消化杂志 2011; 19: 529-532
- 2 Bismuth H, Castaing D, Traynor O. Resection or palliation: priority of surgery in the treatment of hilar cancer. *World J Surg* 1988; 12: 39-47 [PMID: 2449769 DOI: 10.1007/BF01658484]
- 3 Cowling MG, Adam AN. Internal stenting in malignant biliary obstruction. *World J Surg* 2001; 25: 355-39; discussion 355-359 [PMID: 11343193]
- 4 Chahal P, Baron TH. Endoscopic palliation of cholangiocarcinoma. *Curr Opin Gastroenterol* 2006; 22: 551-560 [PMID: 16891889 DOI: 10.1097/01.mog.0000239872.12081.a4]
- 5 詹茜, 沈柏用. 肝门胆管癌的治疗进展. 世界华人消化杂志 2009; 17: 3313-3317
- 6 Coons H. Metallic stents for the treatment of biliary obstruction: a report of 100 cases. *Cardiovasc Intervent Radiol* 1992; 15: 367-374 [PMID: 1335840 DOI: 10.1007/BF02734120]
- 7 钱晓军, 翟仁友, 戴定可, 于平. 恶性高位胆道黄疸介入治疗. 中国肿瘤临床 2002; 29: 66-67
- 8 Iwano H, Ryoza S, Ishigaki N, Taba K, Senyo M, Yoshida K, Sakaida I. Unilateral versus bilateral drainage using self-expandable metallic stent for unresectable hilar biliary obstruction. *Dig Endosc* 2011; 23: 43-48 [PMID: 21198916 DOI: 10.1111/j.1443-1661.2010.01036.x]
- 9 Inal M, Akgül E, Aksungur E, Seydaoglu G. Percutaneous placement of biliary metallic stents in patients with malignant hilar obstruction: unilobar versus bilobar drainage. *J Vasc Interv Radiol* 2003; 14: 1409-1416 [PMID: 14605106 DOI: 10.1097/01.RVI.0000096762.74047.A6]
- 10 Srinivas R, Puli, Matthew L, Bechtold, Jyotsna Bk Reddy, Mainor R. Antillon, David L. Carr-Locke. Unilateral vs Bilateral Metallic Stents for Malignant Hilar Obstruction: A meta-Analysis and Systematic Review of Risks. *Gastrointest Endosc* 2009; 69: AB156 [DOI: 10.1016/j.gie.2009.03.261]
- 11 Veal DR, Lee AY, Kerlan RK, Gordon RL, Fidelman N. Outcomes of metallic biliary stent insertion in patients with malignant bilobar obstruction. *J Vasc Interv Radiol* 2013; 24: 1003-1010 [PMID: 23796087 DOI: 10.1016/j.jvir.2013.03.020]
- 12 许林锋, 陈耀庭, 张靖, 陈斌, 崔斌, 杨志刚. T/Y型胆管支架治疗肝门部恶性梗阻性黄疸的临床应用价值. 临床放射学杂志 2007; 26: 911-913
- 13 邹建伟, 倪才方, 刘一之, 朱晓黎, 金泳海, 陈琰, 张栋, 孙鸽, 孙玲芳. 不同类型高位恶性胆道梗阻的介入治疗. 临床放射学杂志 2011; 30: 1523-1526
- 14 刘岩, 杨光, 于友涛, 刘瑞宝, 李任飞, 张同, 申宝忠. 经皮肝穿刺胆道支架置放结合动脉化疗栓塞治疗恶性梗阻性黄疸. 世界华人消化杂志 2004; 12: 1495-1497
- 15 Tsai HM, Chuang CH, Lin XZ, Chen CY. Factors relating to the short term effectiveness of percutaneous biliary drainage for hilar cholangiocarcinoma. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 5206-5210 [PMID: 19891021 DOI: 10.3748/wjg.15.5206]
- 16 林伟, 张春阳, 黄桂华, 周永财, 徐宪文, 赵艳红, 曾庆春, 张曦彤. 肝门部恶性梗阻性黄疸介入减黄术预后多因素分析. 中国普通外科杂志 2010; 19: 929-932

编辑 郭鹏 电编 鲁亚静



# 小肠细菌过度生长与小肠肿瘤的关系及其临床意义

刘 扬, 李 媛, 张东生, 张爱军, 许 琳

刘扬, 李媛, 张爱军, 许琳, 青岛大学医学院附属青岛市市立医院消化科 山东省青岛市 266071

张东生, 青岛大学医学院附属青岛市市立医院肝胆外科 山东省青岛市 266071

刘扬, 青岛大学医学院附属青岛市市立医院消化内科在读硕士, 主要从事消化系统肿瘤的基础与临床研究.

**作者贡献分布:** 课题设计由许琳完成; 研究病例由刘扬、李媛、张东生、张爱军及许琳挑选获取; 所用仪器及所用试剂由张爱军与许琳提供; 操作过程由刘扬与李媛完成; 数据分析由刘扬完成; 本论文的写作由刘扬、李媛及许琳完成.

**通讯作者:** 许琳, 副主任医师, 266071, 山东省青岛市东海中路5号, 青岛大学医学院附属青岛市市立医院东区消化内科.

xulin1968@163.com

电话: 0532-88905629

收稿日期: 2013-06-25 修回日期: 2013-08-21

接受日期: 2013-09-06 在线出版日期: 2013-11-08

## Significance of small intestinal bacterial overgrowth in small intestinal tumors

Yang Liu, Yuan Li, Dong-Sheng Zhang, Ai-Jun Zhang, Lin Xu

Yang Liu, Yuan Li, Ai-Jun Zhang, Lin Xu, Department of Gastroenterology, Qingdao Municipal Hospital Affiliated to Qingdao University Medical College, Qingdao 266071, Shandong Province, China

Dong-Sheng Zhang, Department of Hepatobiliary Surgery, Qingdao Municipal Hospital Affiliated to Qingdao University Medical College, Qingdao 266071, Shandong Province, China

**Correspondence to:** Lin Xu, Associate Chief Physician, Department of Gastroenterology, Qingdao Municipal Hospital Affiliated to Qingdao University Medical College, 5 Donghai Middle Road, Qingdao 266071, Shandong Province, China. xulin1968@163.com

Received: 2013-06-25 Revised: 2013-08-21

Accepted: 2013-09-06 Published online: 2013-11-08

## Abstract

**AIM:** To investigate the relationship between small intestinal bacterial overgrowth (SIBO) and tumors of the small intestine and to observe the role of rifaximin in improving gastrointestinal symptoms in patients with small intestinal tumors and SIBO.

**METHODS:** Glucose hydrogen breath test (GHBT) was performed to evaluate the incidence rate of SIBO in 28 patients with small intestinal tumors and 30 healthy volunteers. Hydrogen

levels during GHBT and gastrointestinal symptom scores were recorded. All the patients were treated routinely, and patients with positive SIBO results were additionally given oral rifaximin (1200 mg/d for 5 d). GHBT was performed again after rifaximin treatment, and hydrogen levels and gastrointestinal symptom scores were recorded again.

**RESULTS:** There was a significant difference in the SIBO positive rate between patients with small intestinal tumors and healthy controls (57.14% vs 3.33%,  $P < 0.05$ ). Gastrointestinal symptom scores were significantly higher in patients with small intestinal tumors than in healthy controls ( $P < 0.05$ ). After treatment with rifaximin, hydrogen levels declined significantly ( $P < 0.05$ ). There was a significant difference between pretreatment and post-treatment gastrointestinal symptom scores ( $10.72 \pm 2.19$  vs  $8.83 \pm 0.79$ ,  $P < 0.05$ ).

**CONCLUSION:** Patients with small intestinal tumors are more likely to have SIBO than healthy individuals. SIBO may be a reason for aggravation of digestive tract symptoms in patients with small intestinal tumors. Appropriate application of rifaximin can improve gastrointestinal symptoms in patients with small intestinal tumors and SIBO.

© 2013 Baishideng Publishing Group Co., Limited. All rights reserved.

**Key Words:** Small intestinal bacterial overgrowth; Small intestinal tumors; Glucose hydrogen breath test; Rifaximin

Liu Y, Li Y, Zhang DS, Zhang AJ, Xu L. Significance of small intestinal bacterial overgrowth in small intestinal tumors. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2013; 21(31): 3435-3439 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/3435.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i31.3435>

## 摘要

**目的:** 研究小肠肿瘤患者小肠细菌过度生长 (small intestinal bacterial overgrowth, SIBO) 的

## ■背景资料

小肠肿瘤缺乏特异性的临床表现且诊断方法局限, 导致确诊时患者症状已较重, 严重影响了患者的生活质量. 近年来, 小肠肿瘤的发病率呈逐年上升的趋势, 因此我们通过研究小肠细菌过度生长 (small intestinal bacterial overgrowth, SIBO) 与小肠肿瘤的关系, 旨在了解两者有无相关性, 并期望通过治疗 SIBO 改善患者的消化系症状, 提高小肠肿瘤患者的生活质量.

## ■同行评议者

杨柏霖, 副主任医师, 南京中医药大学附属医院

## ■ 研发前沿

近年来,关于SIBO的研究越来越受到重视。国内外大量研究表明SIBO与消化系统疾病如肠易激综合征、功能性胃肠病、慢性肝病、急性重症胰腺炎等相关,并通过抗生素或益生菌制剂治疗SIBO可改善患者的消化系统症状。但是SIBO与小肠肿瘤的研究较少,而且目前缺乏系统治疗消化系肿瘤患者的SIBO的资料。

发生情况及观察应用利福昔明治疗SIBO能否改善小肠肿瘤患者胃肠道症状。

**方法:**采用葡萄糖氢呼气试验(glucose hydrogen breath test, GHBT)检测小肠肿瘤组28例与健康对照组30例,并对所有患者行消化系统症状评分, SIBO阳性患者在原有治疗的基础上给予利福昔明治疗,疗程结束后复查GHBT,观察并记录呼气氢浓度及消化系统症状评分变化情况。

**结果:**小肠肿瘤组SIBO阳性率(57.14%)显著高于健康对照组(3.33%),差异有统计学意义( $P<0.05$ );肿瘤组SIBO阳性患者(7.50±3.14)消化系统症状积分高于SIBO阴性患者(4.00±3.22),差异有统计学意义( $P<0.05$ )。SIBO阳性患者经利福昔明治疗后复查GHBT,呼气氢浓度和消化系统症状积分较治疗前均下降,差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。

**结论:**小肠肿瘤患者较健康人更容易发生SIBO,且SIBO可能是加重患者消化系统症状的原因之一。应用利福昔明治疗SIBO后,患者消化系统症状改善,一定程度上提高了患者的生活质量。

© 2013年版权归百世登出版集团有限公司所有。

**关键词:** 小肠细菌过度生长; 小肠肿瘤; 氢呼气试验; 利福昔明

**核心提示:** 小肠肿瘤患者较健康人更容易发生小肠细菌过度生长(small intestinal bacterial overgrowth, SIBO),且SIBO可能是加重患者消化系统症状的原因之一。应用利福昔明治疗小肠肿瘤患者的SIBO,患者的消化系统症状有缓解,对改善患者预后有意义。

刘扬, 李媛, 张东生, 张爱军, 许琳. 小肠细菌过度生长与小肠肿瘤的关系及其临床意义. 世界华人消化杂志 2013; 21(31): 3435-3439 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/3435.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i31.3435>

## 0 引言

小肠细菌过度生长(small intestinal bacterial overgrowth, SIBO)是由于肠道内菌群易位引起小肠菌群数量或菌群种类改变,达到一定程度而表现为营养吸收不良、腹泻和腹胀等症状的临床综合征<sup>[1]</sup>。小肠肿瘤的发病率呈逐年上升的趋势<sup>[2]</sup>,多伴有腹胀、乏力、消瘦、乳糜泻、小肠吸收不良等症状,两者的临床症状有重叠,提示SIBO

可能与小肠肿瘤有关。本文通过研究SIBO与小肠肿瘤的关系,了解两者有无相关性,并期望通过治疗SIBO改善患者的消化系症状,提高肿瘤患者的生活质量。

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 选择2012-01/2012-12在青岛市市立医院东西两院消化内科、普外科、肝胆外科、肿瘤科的住院患者(所行检查经患者知情同意并签署知情同意书),经胃镜、结肠镜、小肠镜、全消化系钡餐等影像学及肿瘤标志物等辅助检查确诊为小肠肿瘤患者28例,男性20例,女性8例,年龄40-86岁,平均年龄64.00岁±11.71岁。对照组30例,选自门诊及学校的健康人群,男性20例,女性10例,年龄25-62岁,平均年龄42.10岁±13.43岁。所有研究对象应符合:(1)无糖尿病、甲状腺疾病、假性肠梗阻、肠易激综合征等引起胃肠动力不良的疾病,无乳糖不耐受。(2)近1 mo内未使用抗生素、抑酸药、益生菌制剂。(3)无使用激素、抗抑郁药、鸦片类药物史,无长期大量吸烟史。(4)近4 wk内未行结肠镜检查 and 灌肠治疗。(5)无肾功能不全史及其他部位的感染。

### 1.2 方法

**1.2.1 氢呼气试验(hydrogen breath test, HBT):** 所有入选对象均行葡萄糖氢呼气试验(深圳市中核海得威生物科技有限公司HHBT-01型)。(1)检查前1 d不服镇静安眠药,不吸烟,禁食面食、蔬菜、水果、豆制品、奶制品及其他富含纤维素类食物。(2)检查前1 d晚餐以大米为主食,肉蛋类为副食,避免过饱。(3)晚餐后20:00起禁饮食,空腹时间达12 h以上,以保证第2天早晨空腹呼气氢值较低。(4)试验前1 d禁烟,整个试验过程均不得吸烟,试验场所也必需禁烟。检测期间禁饮食,受试者不剧烈运动、不打盹,取坐位,试验前仔细刷牙。(5)实验方法:受试者口含一次性吹气管慢慢呼气,时间尽可能长,流量控制在250 mL/min,吹完一口气后换气再吹,直到LCD显示屏上数字不再上升为止,约需70 s。先测定基础值(FBH),用50-80 g葡萄糖+200-250 mL温开水做试餐底物(试餐后漱口,以减少口腔细菌对实验的影响),试餐后每20 min测一次呼气氢浓度,共2 h。

**1.2.2 SIBO诊断标准:** 试餐后氢呼气浓度上升超过12 ppm提示为小肠细菌过度生长(SIBO)阳性,反之为阴性。

**1.2.3 治疗:** 给予SIBO阳性患者连续5 d利福昔明



表 1 症状及疗效积分问卷调查表

| 症状 | 1分                   | 2分                 | 3分                 |
|----|----------------------|--------------------|--------------------|
| 腹泻 | 水样便或糊状便<3次/d         | 水样便或糊状便, 3-4次/d    | 水样便或脓血便, >6次/d     |
| 便秘 | 大便前端干燥, 2 d 1次, 排便费力 | 干燥, 2-3 d 1次, 排便费力 | 羊粪状, >3 d 1次, 排便困难 |
| 腹胀 | 自觉无腹胀, 经他人提醒后感腹胀     | 腹胀呈间断性, 不影响进食      | 腹胀明显, 呈持续性, 影响进食   |
| 腹痛 | 偶发腹痛, 基本不影响休息        | 阵发性腹痛, 影响休息        | 持续腹痛, 影响休息和正常生活    |
| 纳差 | 进食较前减少<1/3           | 进食较前减少1/3-2/3      | 不思饮食, 食量较前减少2/3以上  |
| 发热 | 体温基本正常               | 间断发热, 2-3次/7 d     | 持续低热               |

表 2 GHBT检测结果比较 (mean ± SD, ppm)

| 时间     | 基础值         | 20 min        | 40 min        | 60 min        | 80 min        | 100 min       | 120 min       | P值    | t值    |
|--------|-------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|-------|-------|
| 治疗组    |             |               |               |               |               |               |               |       |       |
| 肿瘤组    | 6.75 ± 3.98 | 17.64 ± 11.84 | 23.25 ± 23.32 | 27.82 ± 29.56 | 30.50 ± 39.01 | 27.21 ± 37.79 | 24.43 ± 31.15 | <0.05 | 5.360 |
| 对照组    | 6.37 ± 4.04 | 9.40 ± 6.83   | 6.30 ± 6.62   | 5.77 ± 5.60   | 4.17 ± 4.49   | 4.23 ± 4.28   | 3.57 ± 3.53   |       |       |
| SIBO阳性 |             |               |               |               |               |               |               |       |       |
| 治疗前    | 8.19 ± 4.12 | 24.38 ± 10.54 | 34.38 ± 24.57 | 43.31 ± 31.07 | 48.31 ± 44.04 | 42.69 ± 44.34 | 38.25 ± 35.53 | <0.05 | 3.070 |
| 治疗后    | 6.38 ± 3.46 | 17.31 ± 7.19  | 21.38 ± 20.35 | 21.00 ± 18.23 | 20.19 ± 19.93 | 17.81 ± 15.46 | 15.69 ± 12.98 |       |       |

GHBT: 葡萄糖氢呼气试验; SIBO: 小肠细菌过度生长。

治疗, 1200 mg/d, 疗程结束后复查葡萄糖氢呼气试验(glucose hydrogen breath test, GHBT), 观察呼气氢浓度及消化系症状积分变化情况, 并分析患者症状是否得到改善。

1.2.4 症状积分: 以腹泻、便秘、腹胀、腹痛、纳差、发热等症状按严重程度和发作频率计分, 各项目分数的总和即为症状积分(表1)。

1.2.5 疗效判定标准: (1)显效: 症状积分下降≥75%; (2)有效: 75%>症状积分下降≥50%; (3)进步: 50%>症状积分下降≥25%; (4)无效: 症状积分下降<25%。

**统计学处理** 应用SPSS19.0软件对结果进行统计学分析, 实验结果以mean±SD表示, 定性资料采用 $\chi^2$ 检验, 定量资料采用两样本均数比较的t检验, 检测正态性和方差齐性,  $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 小肠肿瘤组与健康对照组比较 28例小肠肿瘤患者中, 16例为SIBO阳性, 健康对照组中, 1例为SIBO阳性, 肿瘤患者SIBO阳性率(57.14%, 16/28)显著高于健康对照组(3.33%, 1/30), 差异

有统计学意义( $P<0.05$ ,  $\chi^2 = 20.22$ )。两组呼气氢浓度均数比较, 肿瘤组高于对照组, 差异有统计学意义( $P<0.05$ ,  $t = 5.360$ , 表2)。SIBO阳性患者消化系症状积分(7.50±3.14)较阴性患者(4.00±3.22)高, 差异有统计学意义( $P<0.05$ ,  $t = 2.887$ )。

2.2 SIBO阳性患者应用利福昔明疗效 16例SIBO阳性小肠肿瘤患者均接受利福昔明治疗, 疗程结束后复查GHBT, 呼气氢浓度治疗前后均有不同程度的下降, 差异有统计学意义( $P<0.05$ ,  $t = 3.070$ , 表2), 消化系症状积分应用利福昔明后(4.00±2.61)较治疗前(7.50±3.14)有所下降, 差异有统计学意义( $P<0.05$ ,  $t = 3.535$ ), 其中25.00%(4/16)为显效, 25.00%(4/16)有效, 6.25%(1/16)进步, 43.75%(7/16)无效, 有效率为56.25%。对照组有1例SIBO阳性, 因无不适, 未予处理。

## 3 讨论

近年来, 小肠肿瘤的发病率成逐年上升的趋势, 但因其缺乏特异性的临床表现, 且诊断方法局限, 导致确诊时患者症状已较重, 严重影响了患者的生活质量<sup>[3]</sup>。研究表明, SIBO与消化

### ■相关报道

Ivan等通过治疗SIBO成功改善了1例合并SIBO的胰腺癌患者的腹泻症状。王为等对16例食管癌、胃癌、肝癌患者进行研究, 发现其SIBO阳性率分别为47.1%(16/34)、49.4%(41/83)、76.5%(39/51)。均提示消化系统肿瘤患者容易发生SIBO。

### ■创新盘点

本文提供了小肠肿瘤SIBO的发生情况,并应用在肠道以原形排泄的利福昔明治疗小肠肿瘤患者的SIBO,为评估其疗效以及改善患者生活质量提供理论依据;关于PPI与SIBO相关性的研究结论并不一致,我们选择近1 mo来未使用PPI制剂的患者,排除了PPI可能对SIBO结果的影响。

系统疾病如肠易激综合征、慢性肝病、肝硬化、急性重症胰腺炎等相关,并通过抗生素或益生菌制剂治疗SIBO可改善患者的消化系症状<sup>[4-7]</sup>。Bustillo等<sup>[8]</sup>通过治疗SIBO成功改善了1例合并SIBO的胰腺癌患者的腹泻症状。王为等<sup>[9]</sup>对168例食管癌、胃癌、肝癌患者进行研究,发现其SIBO阳性率分别为47.1%(16/34)、49.4%(41/83)、76.5%(39/51)。均提示消化系肿瘤患者容易发生SIBO。结合小肠肿瘤的临床症状及相关特点,我们考虑小肠肿瘤患者可能存在SIBO。

正常情况下,小肠处于一种相对无菌的状态。当机体处于免疫力低下、小肠淤积、肠道细菌易位等状态时,可引起SIBO<sup>[10-12]</sup>。而小肠肿瘤患者常常存在免疫力低下,防御机制受损,可使肠黏膜屏障受到破坏,导致菌群失调;肿瘤表面糜烂、溃疡、坏死可引起消化系出血,细菌滋生,加重感染;肠粘连、肠梗阻等并发症的发生,可引起小肠淤滞,导致动力异常,使细菌在小肠停留时间过长。以上因素均可导致SIBO。本研究结果也显示,小肠肿瘤组SIBO阳性率明显高于健康对照组。因而,小肠肿瘤患者较健康人容易发生SIBO。

SIBO可以通过各种因素作用于肠道加重患者的消化系症状。研究表明,过度生长的细菌可同宿主争夺膳食中的维生素B<sub>12</sub>、干扰胆盐的代谢、影响氨基酸的吸收,引起患者维生素B<sub>12</sub>缺乏、腹泻、低蛋白血症<sup>[13,14]</sup>。小肠细菌过度繁殖可使黏附到肠壁的细菌增多,产生大量代谢产物和毒素,破坏肠黏膜结构。细菌可通过其发酵的终末产物和细菌内物质释放一系列信号影响肠道神经内分泌及免疫系统释放介质,进而影响肠道的感觉和运动功能<sup>[15]</sup>;发酵底物产生的过量气体(氢气、甲烷、二氧化碳等)可以加重患者腹部胀痛症状<sup>[16]</sup>。本研究结果表明,SIBO阳性的小肠肿瘤患者消化系症状积分较阴性者高,说明SIBO与消化系症状有关,且考虑小肠肿瘤患者SIBO阳性率与患者疾病严重程度有关。本研究应用利福昔明治疗小肠肿瘤患者的SIBO,观察治疗前后患者症状的变化。利福昔明为利福霉素衍生物,不被肠道吸收,在肠道以原形排泄,患者不良反应小<sup>[17]</sup>。经利福昔明治疗后,呼气氢浓度及症状积分均有所下降,且对56.25%的患者有效,进一步说明SIBO与消化系症状相关。治疗SIBO后患者症状有一定程度的改善,对小肠肿瘤患者生活质量的提高有意义。

小肠肿瘤患者由于肿瘤本身的消耗及其他各种因素容易发生SIBO,而SIBO又可通过造成营养不良、内毒素血症等反过来加重肿瘤患者的症状,形成恶性循环。本研究通过对小肠肿瘤患者进行GHBT检查,发现其与SIBO有相关性,治疗后可在一定程度上缓解消化系症状,提高患者小肠对营养物质的吸收,防止可能由肠道细菌引起的严重感染及并发症,提高肿瘤患者的生活质量。但本研究样本量少,并且没有长期的追踪随访调查,对治疗后SIBO复发情况没有进一步的研究,有待于更深入的探讨。

### 4 参考文献

- 1 陶琳,柯美云,王智凤. 小肠细菌过度生长与功能性胃肠疾病的关系. 中国中西医结合消化杂志 2005; 13: 122-123
- 2 俞利结,李淑德,傅传刚,李兆申. 小肠恶性肿瘤625例临床特征分析. 肿瘤 2012; 32: 811-818
- 3 陈灏珠,林果为. 原发性小肠肿瘤. 第13版. 复旦大学上海医学院, 2011: 2021-2023
- 4 许琳,王青,姜相君,张爱军,元玉琴. 肠易激综合征与小肠细菌过度生长关系的研究. 中华消化杂志 2007; 27: 704-705
- 5 Bauer TM, Schwacha H, Steinbrückner B, Brinkmann FE, Ditzgen AK, Aponte JJ, Pelz K, Berger D, Kist M, Blum HE. Small intestinal bacterial overgrowth in human cirrhosis is associated with systemic endotoxemia. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 2364-2370 [PMID: 12358257]
- 6 刘伟,蒋义斌,钟良,戎兰,孙大裕. 慢性肝病小肠细菌过度生长与内毒素血症. 中华消化杂志 2005; 25: 398-400
- 7 Sánchez E, Casafont F, Guerra A, de Benito I, Pons-Romero F. Role of intestinal bacterial overgrowth and intestinal motility in bacterial translocation in experimental cirrhosis. *Rev Esp Enferm Dig* 2005; 97: 805-814 [PMID: 16438624]
- 8 Bustillo I, Larson H, Saif MW. Small intestine bacterial overgrowth: an underdiagnosed cause of diarrhea in patients with pancreatic cancer. *JOP* 2009; 10: 576-578 [PMID: 19734643]
- 9 王为,刘峰,徐爱蕾,颜君,蔡娜,葛研芹. 三种消化道肿瘤小肠细菌过度生长情况的研究. 医学综述 2011; 17: 946-947
- 10 陈实,练海燕. 小肠细菌过度生长的诊断方法评价. 国际消化病杂志 2009; 29: 125-128
- 11 Bures J, Cyraný J, Kohoutová D, Förstl M, Rejchrt S, Kvetina J, Vorisek V, Kopacova M. Small intestinal bacterial overgrowth syndrome. *World J Gastroenterol* 2010; 16: 2978-2990 [PMID: 20572300]
- 12 杨丽丽,金建军. 小肠细菌过度生长与消化系统疾病关系的研究进展. 河南科技大学学报(医学版) 2007; 25: 314-316
- 13 Fan X, Sellin JH. Review article: Small intestinal bacterial overgrowth, bile acid malabsorption and gluten intolerance as possible causes of chronic watery diarrhoea. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 29: 1069-1077 [PMID: 19222407]
- 14 李方儒. 小肠细菌过度繁殖所致吸收不良. 世界华人消化杂志 2002; 10: 1420-1422
- 15 Husebye E, Hellström PM, Sundler F, Chen J, Midt-

- vedt T. Influence of microbial species on small intestinal myoelectric activity and transit in germ-free rats. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2001; 280: G368-G380 [PMID: 11171619]
- 16 Passos MC, Serra J, Azpiroz F, Tremolaterra F,

- Malagelada JR. Impaired reflex control of intestinal gas transit in patients with abdominal bloating. *Gut* 2005; 54: 344-348 [PMID: 15710981]
- 17 胡乐义, 王巧民. 利福昔明治疗肠易激综合征的研究进展. *国际消化病杂志* 2011; 31: 82-85

#### ■同行评价

本文的研究内容对临床工作有一定指导意义, 切入点较新, 相关研究步骤论述清晰。

编辑 郭鹏 电编 鲁亚静



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2013年版权归Baishideng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。



# 差异化分阶段护理管理对SCI患者神经源性肠功能障碍的临床效果

车春, 王慧, 许海霞

## ■背景资料

脊髓损伤(spinal cord injury, SCI)在临床上较为常见,患者经救治后能够存活,但多严重致残而丧失部分活动或生活自理能力。SCI后的神经源性肠功能障碍(neurogenic bowel dysfunction, NBD)主要是指患者肠道功能紊乱和排便功能障碍。临床研究表明,NBD给患者带来的痛苦基本与失去运动能力所带来的痛苦相当,而且该症状也会伴随患者一生,并不断发展,给患者的生存质量造成较大影响,也给家庭带来沉重的负担。西方发达国家在个体化分阶段护理管理上已经取得了较大的研究进展,临床实践效果也十分显著。

## ■同行评议者

许文燮, 教授, 上海交通大学基础医学院, 病理、生理与病理生理学

车春, 王慧, 许海霞, 海南省海口市人民医院 海南省海口市 570208

车春, 主管护师, 主要从事临床内科护理工作。

作者贡献分布: 此课题由王慧与车春设计; 研究过程由车春实施完成; 数据分析由许海霞完成; 本论文由车春与王慧共同完成。

通讯作者: 王慧, 主管护师, 570208, 海口市海甸岛人民大道43号, 海口市人民医院内科。chechunhn@163.com

收稿日期: 2013-07-22 修回日期: 2013-09-25

接受日期: 2013-10-20 在线出版日期: 2013-11-08

## Clinical effect of individualized staged holistic nursing in spinal cord injury patients with neurogenic bowel dysfunction

Chun Che, Hui Wang, Hai-Xia Xu

Chun Che, Hui Wang, Hai-Xia Xu, Haikou People's Hospital, Haikou 570208, Hainan Province, China

Correspondence to: Chun Che, Senior Nurse, Haikou people's Hospital, Internal Medicine, 43 Renmin Dadao, Haikou 570208, Hainan Province, China. chechunhn@163.com

Received: 2013-07-22 Revised: 2013-09-25

Accepted: 2013-10-20 Published online: 2013-11-08

## Abstract

**AIM:** To assess the clinical effect of individualized staged holistic nursing in spinal cord injury (SCI) patients with neurogenic bowel dysfunction.

**METHODS:** Eighty SCI patients with neurogenic bowel dysfunction were randomly divided into either an experimental or a control group. The control group was given routine nursing care, while the experimental group was given individualized staged holistic nursing. Bowel function and the quality of life were compared between the two groups in different stages, including before treatment, acute phase, rehabilitation phase, and follow-up phase.

**RESULTS:** In different stages, the bowel function was improved in varying degrees in the two groups. The improvement was more significant in the experimental group than in the control

group in the acute phase, rehabilitation phase, and follow-up phase (all  $P < 0.05$ ). In the follow-up phase, the bowel function had a downward trend in the control group. The scores of quality of life were improved in varying degrees in the two groups; however, in the acute phase and rehabilitation phase, the experimental group was significantly better than the control group in terms of total score of life quality and scores for each of the domains of physiology, psychology, and environment (all  $P < 0.05$ ), although there was no significant difference in the score for the social domain ( $P > 0.05$ ). In the follow-up phase, the experimental group was significantly better than the control group with regard to total score of life quality and scores for each of the domains of physiology, psychology, society, and environment (all  $P < 0.05$ ).

**CONCLUSION:** Individualized staged holistic nursing can help improve bowel function and quality of life in SCI patients with neurogenic bowel dysfunction.

© 2013 Baishideng Publishing Group Co., Limited. All rights reserved.

**Key Words:** Individualized staged holistic nursing; Spinal cord injury; Neurogenic bowel dysfunction

Che C, Wang H, Xu HX. Clinical effect of individualized staged holistic nursing in spinal cord injury patients with neurogenic bowel dysfunction. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2013; 21(31): 3440-3444 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/3440.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i31.3440>

## 摘要

**目的:** 探讨差异化(个体化)分阶段护理管理对脊髓损伤(spinal cord injury, SCI)患者神经源性肠功能障碍的临床效果。

**方法:** 随机将我院收治的80例脊髓损伤后神经源性肠功能障碍(neurogenic bowel dysfunction, NBD)的患者分为实验组和对照

组, 对照组患者采取常规护理措施, 实验组患者采取个体化分阶段护理管理, 比较两组患者治疗前、急性期、住院康复期及出院随访期肠功能各项指标和生存质量评分情况。

**结果:** 两组患者各阶段肠功能均有不同程度改善, 但实验组患者在急性期、住院康复期及出院随访期肠功能各项指标均明显优于对照组, 差异具有显著性( $P<0.05$ ); 对照组患者随访期肠功能有下降趋势; 两组患者各阶段生存质量评分均有不同程度改善, 在急性期及住院康复期实验组患者生存质量总分、生理领域得分、心理领域得分及环境领域得分均明显优于对照组, 差异具有显著性( $P<0.05$ ), 但两组患者社会领域得分差异无统计学意义( $P>0.05$ ); 出院随访期实验组生存质量总分、生理领域得分、心理领域得分、社会领域得分及环境领域得分均明显优于对照组, 差异具有显著性( $P<0.05$ )。

**结论:** 个体化分阶段护理管理能够明显改善患者肠道功能和生存质量, 预后效果良好, 患者满意度高, 临床应用和推广价值较高。

© 2013年版权归百世登出版集团有限公司所有。

**关键词:** 个体化分阶段护理管理; 脊髓损伤; 神经源性肠功能障碍

**核心提示:** 本组研究表明, 两组患者各阶段肠功能均有不同程度改善, 但实验组患者在急性期、住院康复期及出院随访期肠功能各项指标均明显优于对照组, 差异具有显著性; 对照组患者随访期肠功能有下降趋势。

车春, 王慧, 许海霞. 差异化分阶段护理管理对SCI患者神经源性肠功能障碍的临床效果. 世界华人消化杂志 2013; 21(31): 3440-3444 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/3440.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v21.i31.3440>

## 0 引言

脊髓损伤(spinal cord injury, SCI)在临床上较为常见, 患者经救治后能够存活, 但多严重致残而丧失部分活动或生活自理能力。SCI后的神经源性肠功能障碍(neurogenic bowel dysfunction, NBD)主要是指患者肠道功能紊乱和排便功能障碍。临床研究表明, NBD给患者带来的痛苦基本与失去运动能力所带来的痛苦相当, 而且该症状也会伴随患者一生, 并不断发展, 给患者的生存质量造成较大影响, 也给家庭带来沉重的负

表 1 两组患者临床资料比较 [ $n=40, n(\%)$ ]

| 项目           | 对照组          | 实验组          |
|--------------|--------------|--------------|
| 性别           |              |              |
| 男            | 30(75.0)     | 29(72.5)     |
| 女            | 10(25.0)     | 11(27.5)     |
| 平均年龄(岁)      | 40.06 ± 3.97 | 38.98 ± 4.41 |
| 损伤水平         |              |              |
| 截瘫           | 22(55.0)     | 23(57.5)     |
| 四肢瘫          | 18(45.0)     | 17(42.5)     |
| 瘫痪程度(ASIA评分) |              |              |
| A            | 9(22.5)      | 5(12.5)      |
| B            | 4(10.0)      | 8(20.0)      |
| C            | 17(42.5)     | 18(45.0)     |
| D            | 10(25.0)     | 9(22.5)      |

担<sup>[1]</sup>。西方发达国家在个体化分阶段护理管理上已经取得了较大的研究进展, 临床实践效果也十分显著。我院在英国MCSI(Midlands Center for Spinal Injuries)的指导和支持下拟定个体化分阶段护理管理方案, 已经取得了良好的临床效果, 现报道如下。

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 选取2011-02/2012-10我院收治的80例脊髓损伤患者。所有患者入院后即接受脊柱稳定椎管减压术治疗, 病情得到控制。均按照美国SCI协会的SCI神经学分类标准诊断为SCIA-D级且均伴有神经源性肠功能障碍<sup>[2]</sup>, 经临床影像学检查确诊。所有患者均排除SCI导致的严重心脏、肝脏及肾脏等严重脏器功能障碍需医疗维持生命或伴有其他慢性肠道疾病者<sup>[3]</sup>。随机将80例患者分为实验组和对照组, 两组患者在性别、年龄、损伤水平、瘫痪程度及病情等上差异无统计学意义( $P>0.05$ )(表1), 具有可比性。两组患者均在研究前签署知情同意书。

## 1.2 方法

**1.2.1 治疗:** 对照组患者采取常规护理措施, 包括常规大便失禁清洁护理、便秘护理、用药护理、腹胀对症护理、饮食指导及出院健康指导等; 实验组患者采取个体化分阶段护理管理, 在英国MCSI的指导和支持下拟定护理管理方案, 根据患者的病理生理特点于急性期(伤后4 wk内)、住院康复期(伤后5-8 wk内)和随访期(出院后3-6 mo)对患者实施连续护理管理<sup>[4]</sup>。整个个体化分阶段护理管理过程中根据不同患者不同的神经平面、不同损伤程度、不同肠功能障碍及

■ 相关报道  
Faaborg等指出SCI治疗中康复治疗的重要性不低手术, 术后不能及时开展有效康复治疗, 手术治疗的大部分作用就会失去意义。

## ■应用要点

个体化分阶段护理管理能够明显改善患者肠道功能和生存质量,预后效果良好,患者满意度高,临床应用以及推广价值较高。

表 2 两组患者治疗前后肠功能各项指标比较 [ $n = 40, n(\%)$ ]

| 项目          | 对照组          | 实验组          | 统计量    | P值     |
|-------------|--------------|--------------|--------|--------|
| 治疗前         |              |              |        |        |
| 腹胀          | 39(97.50)    | 39(97.50)    | 0.452  | 0.501  |
| 便秘          | 38(95.00)    | 37(92.50)    | 0.204  | 0.650  |
| 药物依赖        | 39(97.50)    | 39(97.50)    | 0.452  | 0.501  |
| 排便时间(min)   | 25.67 ± 7.43 | 24.72 ± 5.13 | 1.187  | 0.247  |
| Wexner评分(分) | 17.98 ± 0.33 | 18.93 ± 0.21 | 1.554  | 0.131  |
| 急性期         |              |              |        |        |
| 腹胀          | 18(45.00)    | 7(17.50)     | 5.339  | 0.021  |
| 便秘          | 16(40.00)    | 5(12.50)     | 5.794  | 0.015  |
| 药物依赖        | 20(50.00)    | 8(20.00)     | 6.086  | 0.014  |
| 排便时间(min)   | 20.89 ± 6.11 | 9.33 ± 3.01  | 9.589  | <0.001 |
| Wexner评分(分) | 16.09 ± 0.50 | 12.31 ± 0.49 | 9.444  | <0.001 |
| 住院康复期       |              |              |        |        |
| 腹胀          | 23(57.50)    | 8(20.00)     | 8.575  | 0.003  |
| 便秘          | 21(52.50)    | 7(17.50)     | 8.989  | 0.003  |
| 药物依赖        | 24(60.00)    | 9(22.50)     | 8.261  | 0.004  |
| 排便时间(min)   | 22.11 ± 5.61 | 12.69 ± 3.48 | 7.795  | <0.001 |
| Wexner评分(分) | 14.09 ± 0.59 | 9.41 ± 1.12  | 18.491 | <0.001 |
| 出院随访期       |              |              |        |        |
| 腹胀          | 30(75.00)    | 18(45.00)    | 5.238  | 0.022  |
| 便秘          | 29(72.50)    | 16(40.00)    | 5.179  | 0.023  |
| 药物依赖        | 31(77.50)    | 19(47.50)    | 2.349  | 0.021  |
| 排便时间(min)   | 24.59 ± 7.61 | 15.19 ± 3.58 | 6.284  | <0.001 |
| Wexner评分(分) | 12.03 ± 0.41 | 6.61 ± 1.69  | 23.873 | <0.001 |

不同瘫痪程度充分满足患者的个体化护理需求,实现个体化、人性化护理。

1.2.2 观察指标: 比较两组患者治疗前、急性期、住院康复期及出院随访期肠功能各项指标(腹胀、便秘、大便失禁、每次排便耗时及药物依赖性)<sup>[5,6]</sup>和生存质量评分情况<sup>[7]</sup>。

**统计学处理** 所有数据均使用SPSS17.0数据分析软件进行统计学处理, 差异性比较采用 $t$ 检验, 计量资料用 $\text{mean} \pm \text{SD}$ 表示, 计数资料比较用 $\chi^2$ 检验,  $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 肠功能 两组患者各阶段肠功能均有不同程度改善, 但实验组患者在急性期、住院康复期及出院随访期肠功能各项指标均明显优于对照组, 差异具有显著性( $P < 0.05$ ); 对照组患者随访期肠功能有下降趋势(表2)。

2.2 生存质量 两组患者各阶段生存质量评分均有不同程度改善。在急性期及住院康复期实验组患者生存质量总分、生理领域得分、心理领域得分及环境领域得分均明显优于对照组, 差

异具有显著性( $P < 0.05$ ), 但两组患者社会领域得分差异无统计学意义( $P > 0.05$ ); 出院随访期实验组生存质量总分、生理领域得分、心理领域得分、社会领域得分及环境领域得分均明显优于对照组, 差异具有显著性( $P < 0.05$ )(表3)。

## 3 讨论

对SCI后NBD患者实施个体化分阶段护理管理的目的在于帮助患者在合理的时间内排空肠道, 同时将该过程中物理或药物干预大幅度降低, 实现患者排便的可预测性和规律性, 预防腹胀、便秘、大便失禁及其他肠道并发症发生, 改善患者的生存质量, 减轻家庭负担, 让患者能够尽快走出家庭融入社会。在这方面是与国外的其他临床研究观念是一致的<sup>[8]</sup>。

本研究中患者入院检查后即开始拟定个体化分阶段护理管理方案并在第一时间开始实施。Faaborg等<sup>[9]</sup>指出SCI治疗中康复治疗的重要性不低于手术治疗, 术后不能够及时开展有效康复治疗, 手术治疗的大部分作用就会失去意义。岳雨珊等<sup>[10]</sup>的研究表明SCI患者受伤至康复治疗



表 3 两组患者治疗前后生存质量评分比较 (mean  $\pm$  SD,  $n = 40$ )

| 项目    | 对照组               | 实验组               | <i>t</i> 值 | <i>P</i> 值 |
|-------|-------------------|-------------------|------------|------------|
| 治疗前   |                   |                   |            |            |
| 总分    | 39.88 $\pm$ 11.08 | 38.76 $\pm$ 8.62  | 0.477      | 0.633      |
| 生理领域  | 9.01 $\pm$ 1.63   | 8.66 $\pm$ 1.61   | 0.900      | 0.371      |
| 心理领域  | 12.98 $\pm$ 2.09  | 13.55 $\pm$ 2.07  | 1.079      | 0.283      |
| 社会领域  | 13.46 $\pm$ 2.13  | 12.88 $\pm$ 2.08  | 1.360      | 0.179      |
| 环境领域  | 11.11 $\pm$ 1.80  | 10.39 $\pm$ 1.51  | 1.901      | 0.062      |
| 急性期   |                   |                   |            |            |
| 总分    | 52.86 $\pm$ 14.42 | 66.73 $\pm$ 12.20 | 4.068      | < 0.001    |
| 生理领域  | 13.48 $\pm$ 2.17  | 16.35 $\pm$ 3.88  | 3.544      | 0.001      |
| 心理领域  | 9.18 $\pm$ 1.13   | 10.63 $\pm$ 1.97  | 3.522      | 0.001      |
| 社会领域  | 12.97 $\pm$ 1.88  | 13.09 $\pm$ 2.09  | 0.235      | 0.814      |
| 环境领域  | 14.64 $\pm$ 2.45  | 17.38 $\pm$ 2.96  | 3.993      | < 0.001    |
| 住院康复期 |                   |                   |            |            |
| 总分    | 48.06 $\pm$ 12.23 | 60.60 $\pm$ 11.09 | 4.214      | < 0.001    |
| 生理领域  | 12.75 $\pm$ 2.32  | 13.99 $\pm$ 2.82  | 2.946      | 0.004      |
| 心理领域  | 11.04 $\pm$ 1.55  | 12.06 $\pm$ 2.00  | 2.240      | 0.029      |
| 社会领域  | 12.59 $\pm$ 1.98  | 13.54 $\pm$ 2.33  | 1.707      | 0.092      |
| 环境领域  | 13.72 $\pm$ 2.12  | 15.91 $\pm$ 6.62  | 4.279      | < 0.001    |
| 出院随访期 |                   |                   |            |            |
| 总分    | 41.77 $\pm$ 10.02 | 52.93 $\pm$ 10.57 | 6.325      | < 0.001    |
| 生理领域  | 8.92 $\pm$ 1.23   | 12.24 $\pm$ 2.02  | 12.571     | < 0.001    |
| 心理领域  | 12.07 $\pm$ 1.90  | 15.53 $\pm$ 2.61  | 7.855      | < 0.001    |
| 社会领域  | 12.27 $\pm$ 1.66  | 15.78 $\pm$ 2.75  | 6.883      | < 0.001    |
| 环境领域  | 10.50 $\pm$ 1.62  | 13.81 $\pm$ 2.03  | 7.731      | < 0.001    |

## ■同行评价

本文设计合理, 对临床医师及护士有一定参考意义。

疗实施时间越短, 术后功能恢复情况越好、院时间越短、治疗花费越低、并发症越少。因此, 我院将个体化分阶段护理管理的开始实施时间严格控制在患者入院后24 h内。SCI后NBD患者具有典型自认恢复规律, 我院参照英国MCSI的护理阶段划分标准将患者康复治疗阶段分为急性期(伤后4 wk内)、住院康复期(伤后5-8 wk内)和随访期(出院后3-6 mo)<sup>[11]</sup>, 分别实施不同的个体化肠道护理管理干预, 取得了良好的临床效果。本组研究表明, 两组患者各阶段肠功能均有不同程度改善, 但实验组患者在急性期、住院康复期及出院随访期肠功能各项指标均明显优于对照组, 差异具有显著性( $P < 0.05$ ); 对照组患者随访期肠功能有下降趋势。

SCI后NBD患者排便障碍主要表现为便秘, 约一半的患者会出现腹胀等不适, 部分患者出现腹痛及排便时头痛、出汗等症状<sup>[12]</sup>。因此, 患者独立排便能力降低, 一半需要药物进行辅助。本研究中入院时两组患者均出现不同程度的腹胀、便秘以及大小便失禁、大便时间长等症状, 发生率与相关文献报道基本一致<sup>[13]</sup>。实验组患者

于急性期开始实施针对性肠道护理干预, 避免了患者肠功能障碍进一步恶化, 有效预防了肠道并发症的发生, 逐步改善了患者整体肠道状况。而随访期对照组患者肠功能出现下降趋势, 主要是由于常规护理干预能够在住院期间满足患者的各项基本需求, 但尚未建立完善的随访和社区护理干预机制, 导致患者出院后康复治疗无法开展或者仅能够依靠家属实施家庭护理, 患者肠道功能护理干预基本处于缺失状态, 导致肠道功能出现下降趋势<sup>[14]</sup>。

我国目前医疗技术水平发展迅速, SCI患者的生存率大大提高, 但多数患者由于伴随终身残疾, 不仅生理机能受损, 也造成了心理、社会、环境等多方面的不利因素影响患者的生存质量<sup>[15]</sup>。本研究中患者平均年龄在40岁左右, 正处于事业上升期, 也是家庭的经济和生活支柱。SCI后身体和心理受到双重打击, 社会的不认可、给家庭带来的沉重负担以及残疾后的绝望都使得患者处于极端压抑的自我封闭状态, 需要采取有效的护理干预帮助他们走出阴影, 重新面对生活<sup>[16]</sup>。本研究中两组患者各阶段生存

质量评分均有不同程度改善。在急性期及住院康复期实验组患者生存质量总分、生理领域得分、心理领域得分及环境领域得分均明显优于对照组,差异具有显著性( $P<0.05$ );出院随访期实验组生存质量总分、生理领域得分、心理领域得分、社会领域得分及环境领域得分均明显优于对照组,差异具有显著性( $P<0.05$ ),但两组患者社会领域得分差异无统计学意义而在急性期和住院康复期实验组患者社会领域得分与对照组无明显差异( $P>0.05$ )。表明住院期间个体化分阶段护理管理对患者社会领域改善不明显。分析原因主要为患者住院期间并未参与社会活动,因此改善不能够有所体现。

总之,个体化分阶段护理管理能够明显改善患者肠道功能和生存质量,预后效果良好,患者满意度高,临床应用和推广价值较高。

#### 4 参考文献

- 1 朱春燕, 刘化侠. 整体康复护理对急性期脊髓损伤病人神经源性肠功能障碍的影响. 护理研究 2012; 26: 3136-3138
- 2 李建军, 周红俊, 孙迎春. 脊髓损伤神经学分类国际标准(2006年修订). 中国康复理论与实践 2007; 13: 01-06
- 3 Liu CW, Huang CC, Chen CH, Yang YH, Chen TW, Huang MH. Prediction of severe neurogenic bowel dysfunction in persons with spinal cord injury. *Spinal Cord* 2010; 48: 554-559 [PMID: 20065986 DOI: 10.1038/sc.2009.181]
- 4 李静. 脊髓损伤患者神经源性肠道阶段化整体管理模式的建立及效果评价. 中国当代医药 2012; 19: 05-07
- 5 徐青, 高飞, 王磊, 岳军忠, 刘文国, 张锋良, 龙志华, 余微波, 李建军. 脊髓损伤后肠道功能障碍—美国临床实践指南解读. 中国康复理论与实践 2010; 16: 83-86
- 6 郑樱, 周红俊, 李建军, 刘根林, 郝春霞, 张纓, 王一吉, 康海琼, 卫波. 国际脊髓损伤功能基础数据集. 中国康复理论与实践 2010; 16: 208-211
- 7 郝元涛, 方积乾. 世界卫生组织生存质量测定量表中文版介绍及其使用说明. 现代康复 2004; 4: 1127-1129, 1145
- 8 Kajbafzadeh AM, Sharifi-Rad L, Nejat F, Kajbafzadeh M, Talaei HR. Transcutaneous interferential electrical stimulation for management of neurogenic bowel dysfunction in children with myelomeningocele. *Int J Colorectal Dis* 2012; 27: 453-458 [PMID: 22065105 DOI: 10.1007/s00384-011-1328-z]
- 9 Faaborg PM, Christensen P, Finnerup N, Laurberg S, Krogh K. The pattern of colorectal dysfunction changes with time since spinal cord injury. *Spinal Cord* 2008; 46: 234-238 [PMID: 17893697]
- 10 岳雨珊, 程洁, 张文毅, 朱毅. 电刺激治疗脊髓损伤后神经源性肠道功能障碍. 世界华人消化杂志 2013; 21: 633-640
- 11 朱黎婷, 朱毅, 张文毅, 俞君, 谢斌. 中医药在脊髓损伤神经源性肠道功能障碍的研究进展. 世界华人消化杂志 2012; 20: 3549-3557
- 12 Qiu J. China Spinal Cord Injury Network: changes from within. *Lancet Neurol* 2009; 8: 606-607 [PMID: 19539234 DOI: 10.1016/S1474-4422(09)70162-0.]
- 13 Krogh K, Christensen P. Neurogenic colorectal and pelvic floor dysfunction. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2009; 23: 531-543 [PMID: 19647688 DOI: 10.1016/j.bpg.2009.04.012]
- 14 徐明春. 不完全脊髓损伤致神经源性肠道功能紊乱的康复护理. 吉林医学 2010; 30: 3169-3170
- 15 Martellucci J, Naldini G, Carriero A. Sacral nerve modulation in the treatment of chronic pelvic pain. *Int J Colorectal Dis* 2012; 27: 921-926 [PMID: 22203519 DOI: 10.1007/s00384-011-1394-2.]
- 16 刘根林, 周红俊, 李建军, 郑樱, 郝春霞, 康海琼, 张纓, 王一吉, 卫波. 脊髓损伤的诊断与康复. 中国康复理论与实践 2008; 14: 610

编辑 田滢 电编 鲁亚静



# 中药疏肝健脾止痢方治疗溃疡性结肠炎患者的临床作用

黄英姿, 张 丽

黄英姿, 贵州省六盘水市水矿集团总医院中医科 贵州省六盘水市 553000

张丽, 贵州省六盘水市水矿集团公司康宁大众医药有限责任公司 贵州省六盘水市 553000

黄英姿, 副主任医师, 主要从事中医方面的研究。

作者贡献分布: 此论文由黄英姿设计; 研究过程由黄英姿实施完成; 数据分析及病理支持由张丽完成; 本论文写作由黄英姿与张丽共同完成。

通讯作者: 黄英姿, 副主任医师, 553000, 贵州省六盘水市钟山区水西路龙塘街17号, 贵州省六盘水市水城矿业集团总医院中医科. huangyingzi\_gz@163.com

电话: 0858-8179541

收稿日期: 2013-09-02 修回日期: 2013-10-14

接受日期: 2013-10-17 在线出版日期: 2013-11-08

## Effects of traditional Chinese medicine combined with 5-aminosalicylic acid in treatment of ulcerative colitis

Ying-Zi Huang, Li Zhang

Ying-Zi Huang, Department of Traditional Chinese Medicine, General Hospital of Water Mining Group, Liupanshui City, Liupanshui 553000, Guizhou Province, China

Li Zhang, Liupanshui City, Kangning Dazhong Pharmaceutical Company, Water Mining Group, Liupanshui 553000, Guizhou Province, China

Correspondence to: Ying-Zi Huang, Associate Chief Physician, Department of Traditional Chinese Medicine, General Hospital of Water Mining Group, Liupanshui City, 17 Longtang Street, Shuixi Road, Zhongshan District, Liupanshui 553000, Guizhou Province, China. huangyingzi\_gz@163.com

Received: 2013-09-02 Revised: 2013-10-14

Accepted: 2013-10-17 Published online: 2013-11-08

## Abstract

**AIM:** To evaluate the effects of traditional Chinese medicine combined with 5-aminosalicylic acid in the treatment of ulcerative colitis.

**METHODS:** One hundred and forty patients with ulcerative colitis were randomly divided into either an experimental group or a control group. Both groups were given routine nutritional support, local enema and diet therapy. The treatment group was additionally treated by traditional Chinese medicine combined with 5-aminosalicylic acid, and the control group was

treated with 5-aminosalicylic acid alone. Clinical efficacy, clinical symptoms, and the changes in levels of cytokine tumor necrosis factor- $\alpha$ , (TNF- $\alpha$ ) were compared between the two groups.

**RESULTS:** The effective rate (52.86% vs 32.86%) and overall response rate (94.29% vs 71.43%) were significantly higher in the treatment group than in the control group (both  $P < 0.05$ ). The stool times ( $0.75 \pm 0.31$  vs  $3.78 \pm 1.89$ ,  $1.96 \pm 0.88$  vs  $3.79 \pm 1.76$ ), thin stools ( $1.31 \pm 0.19$  vs  $3.97 \pm 0.71$ ,  $2.32 \pm 1.09$  vs  $3.87 \pm 1.79$ ), mucous bloody stools ( $1.49 \pm 0.60$  vs  $3.16 \pm 1.42$ ,  $2.36 \pm 0.22$  vs  $3.18 \pm 1.66$ ), and abdominal pain ( $1.33 \pm 0.69$  vs  $3.21 \pm 0.85$ ,  $2.19 \pm 0.78$  vs  $3.12 \pm 1.30$ ) were significantly improved after treatment (all  $P < 0.05$  or  $< 0.01$ ). The curative effect was significantly better in the treatment group than in the control group ( $0.75 \pm 0.31$  vs  $1.96 \pm 0.88$ ,  $1.31 \pm 0.19$  vs  $2.32 \pm 1.09$ ;  $1.49 \pm 0.60$  vs  $2.36 \pm 0.22$ ,  $1.33 \pm 0.69$  vs  $2.19 \pm 0.78$ ; all  $P < 0.05$ ). The level of TNF- $\alpha$  was significantly lower in the treatment group than in the control group ( $15.37$  ng/L  $\pm 4.56$  ng/L vs  $23.35$  ng/L  $\pm 3.37$  ng/L,  $P < 0.05$ ). During a 3-month follow-up period, nine patients in the control group developed diarrhea, while no any adverse reaction occurred in the treatment group. There were no recurrences for the two groups.

**CONCLUSION:** Traditional Chinese medicine combined with 5-aminosalicylic acid is effective and safe in the treatment of ulcerative colitis and can reduce the level of TNF- $\alpha$ .

© 2013 Baishideng Publishing Group Co., Limited. All rights reserved.

**Key Words:** Traditional Chinese medicine; 5-Aminosalicylic acid; Ulcerative colitis

Huang YZ, Zhang L. Effects of traditional Chinese medicine combined with 5-aminosalicylic acid in treatment of ulcerative colitis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2013; 21(31): 3445-3449 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/3445.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v21.i31.3445>

## ■背景资料

溃疡性结肠炎 (ulcerative colitis, UC) 发病机制国内外尚无明确定论, 是世界临床医学界公认的疑难病症, 患者一般病程较长且病情顽固, 治疗后容易复发。同时由于患者长期处于心理压抑状态, 为治疗带来较大不利影响。

## ■同行评议者

管冬元, 副教授, 上海中医药大学基础医学院实验医学教研室



## ■相关报道

临床研究表明,慢性溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)的发病原因主要包括感染、过敏、心理、免疫以及遗传因素。Molodecky等反复粪检未发现有细菌或病毒感染,使用抗生素治疗效果也不明显,因此证实感染因素并不为本病的直接发病原因,但对患者肠道菌落计数实验发现远超正常水平,表明感染与本病的发病有一定联系。

## 摘要

**目的:**探讨中药疏肝健脾止痢方与5-氨基水杨酸制剂治疗溃疡性结肠炎患者的临床疗效。

**方法:**随机将140例溃疡性结肠炎患者均分为实验组和对照组,两组患者均给予常规营养支持、局部灌肠用药和饮食治疗,实验组采取中药疏肝健脾止痢方联合5-氨基水杨酸治疗,对照组采取5-氨基水杨酸治疗,比较两组患者临床疗效、治疗前后临床症状及肿瘤坏死因子- $\alpha$ (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )水平变化情况。

**结果:**实验组治疗显效率(52.86% vs 32.86%)及总有效率(94.29% vs 71.43%)均明显高于对照组,差异具有显著性( $P<0.05$ );两组患者治疗后便次( $0.75\pm 0.31$  vs  $3.78\pm 1.89$ ,  $1.96\pm 0.88$  vs  $3.79\pm 1.76$ )、便质稀薄( $1.31\pm 0.19$  vs  $3.97\pm 0.71$ ,  $2.32\pm 1.09$  vs  $3.87\pm 1.79$ )、黏液血便( $1.49\pm 0.60$  vs  $3.16\pm 1.42$ ,  $2.36\pm 0.22$  vs  $3.18\pm 1.66$ )以及腹痛( $1.33\pm 0.69$  vs  $3.21\pm 0.85$ ,  $2.19\pm 0.78$  vs  $3.12\pm 1.30$ )临床症状较治疗前均明显改善,差异具有显著性( $P<0.05$ 或 $P<0.01$ );治疗后实验组各临床症状改善情况均明显优于对照组( $0.75\pm 0.31$  vs  $1.96\pm 0.88$ ,  $1.31\pm 0.19$  vs  $2.32\pm 1.09$ ;  $1.49\pm 0.60$  vs  $2.36\pm 0.22$ ,  $1.33\pm 0.69$  vs  $2.19\pm 0.78$ ),差异具有显著性( $P<0.05$ );两组患者治疗后TNF- $\alpha$ 水平均明显降低( $15.37\text{ ng/L}\pm 4.56\text{ ng/L}$  vs  $30.86\text{ ng/L}\pm 4.27\text{ ng/L}$ ,  $23.35\text{ ng/L}\pm 3.37\text{ ng/L}$  vs  $31.08\text{ ng/L}\pm 3.57\text{ ng/L}$ ),差异具有显著性( $P<0.05$ 或 $P<0.01$ );治疗后实验组TNF- $\alpha$ 水平明显低于对照组( $15.37\text{ ng/L}\pm 4.56\text{ ng/L}$  vs  $23.35\text{ ng/L}\pm 3.37\text{ ng/L}$ ),差异具有显著性( $P<0.05$ );所有患者均获得3 mo电话随访,仅对照组9例患者出现不同程度腹泻,实验组并未发生不良反应,两组患者治疗后均未复发。

**结论:**中药疏肝健脾止痢方联合5-氨基水杨酸治疗溃疡性结肠炎临床疗效显著,安全性高,有助于降低患者血清TNF- $\alpha$ 水平,临床应用和推广价值较高。

© 2013年版权归百世登出版集团有限公司所有。

**关键词:** 中药; 5-氨基水杨酸; 溃疡性结肠炎

**核心提示:** 本院在西医治疗基础上加用中药疏肝健脾止痢方,研究结果表明,中西医结合治疗临床疗效显著优于单纯5-氨基水杨酸治疗,患者各主要临床症状改善明显,肿瘤坏死因子- $\alpha$ (tumor necrosis factor- $\alpha$ )水平更低,无不良反应发生,随

访3 mo未发现复发,具有显著临床优势,预后效果良好。

黄英资, 张丽. 中药疏肝健脾止痢方治疗溃疡性结肠炎患者的临床作用. 世界华人消化杂志 2013; 21(31): 3445-3449 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/3445.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i31.3445>

## 0 引言

溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)属于临床上较为常见的慢性直肠和结肠非特异性炎症性疾病,也被称为慢性非特异性溃疡性结肠炎,多发于20-40岁的年轻人群<sup>[1]</sup>。近几年随着人们生活水平的提高,UC发病率呈现逐年升高的趋势,由于其发病机制尚无明确研究结果因此尚无统一治疗认识<sup>[2]</sup>。氨基水杨酸类药物治疗是治疗UC的传统方法,但其临床疗效不能令人满意,不良反应发生率也较高。我院通过采用中药疏肝健脾止痢方联合5-氨基水杨酸治疗UC取得了良好的临床效果,现报道如下。

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 选取2000-03/2011-03我院收治的140例UC患者作为研究对象。所有患者均符合溃疡性结肠炎的相关诊断标准<sup>[3]</sup>,临床主要表现为持续或反复发作的腹泻、腹痛、黏液脓血便及里急后重等,经结肠镜检查发现受累结肠表现为多发性浅表性溃疡、糜烂、充血、或有覆盖脓性分泌物等病理改变<sup>[4]</sup>。所有患者均排除其他疾病引起的肠炎。随机将140例患者均分为实验组和对照组,两组患者在性别、年龄、病程等上差异无统计学意义( $P>0.05$ )(表1),具有可比性。

### 1.2 方法

**1.2.1 治疗方法** 两组患者入院确诊后即给予常规营养支持、局部灌肠用药(每晚1次)和常规饮食治疗<sup>[5]</sup>。实验组在此基础上采取中西医结合治疗。西药为5-氨基水杨酸(安徽东盛制药有限公司,国药准字H20020211),1.0 g/次,3次/d<sup>[6]</sup>。中药为疏肝健脾止痢方,基本方为:炙黄芪24 g、仙鹤草15 g、茯苓12 g、党参12 g、黄柏12 g、山药12 g、柴胡9 g、生地黄9 g、郁金9 g、木香9 g、百合9 g、白芍9 g、半夏9 g、槐花9 g、枳壳9 g、甘草9 g、乌药9 g、地榆9 g<sup>[7]</sup>。由我院中药房煎药室统一煎制。1剂/d,分两次服用,早晚饭后30 min各1次;对照组仅给予西药5-氨基水杨酸治疗,用药方法和剂量与实验组相同。两组患

表 1 两组患者临床资料比较 ( $n = 70$ )

| 项目      | 实验组              | 对照组              |
|---------|------------------|------------------|
| 男性      | 41               | 40               |
| 女性      | 29               | 30               |
| 平均年龄(岁) | $43.12 \pm 4.53$ | $33.97 \pm 4.86$ |
| 平均病程(年) | $8.09 \pm 2.29$  | $7.88 \pm 2.32$  |

表 2 两组患者临床疗效比较( $n = 70, n(\%)$ )

| 疗效   | 实验组                    | 对照组       |
|------|------------------------|-----------|
| 显效   | 37(52.86) <sup>a</sup> | 23(32.86) |
| 有效   | 29(41.43)              | 27(38.57) |
| 无效   | 4(5.71)                | 20(28.57) |
| 总有效率 | 94.29% <sup>a</sup>    | 71.43%    |

<sup>a</sup> $P < 0.05$  vs 对照组.

者均治疗2个疗程即20 d, 观察临床疗效, 所有患者均获得3 mo随访.

1.2.2 肿瘤坏死因子- $\alpha$ (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )水平检测: 两组患者治疗前后均取清晨空腹平静状态下肘静脉血5 mL, 使用离心机分离血清后采用双抗体夹心ELISA法进行血清TNF- $\alpha$ 水平检测<sup>[8]</sup>. 比较治疗前后两组患者TNF- $\alpha$ 水平.

1.2.3 观察指标: 两组患者治疗后均进行临床疗效评价, 并比较两组患者治疗前后临床症状(腹泻次数、脓血便、腹痛等)及TNF- $\alpha$ 水平变化情况.

疗效评价标准<sup>[9]</sup>: 以患者临床症状消失, 每日大便次数不超过2次, 粪检未出现红、白细胞, 结肠镜复查显示黏膜大致正常为显效; 以患者临床症状基本消失, 每日大便次数2-4次, 粪检出现红、白细胞均不超过10个, 结肠镜复查显示黏膜轻度炎症及部分假息肉形成为有效; 以患者临床症状、粪检及结肠镜复查无改善或加重为无效.

**统计学处理** 所有数据均使用SPSS17.0数据分析软件进行统计学处理, 差异性比较采用 $t$ 检验, 计量资料用 $\text{mean} \pm \text{SD}$ 表示, 计数资料比较用 $\chi^2$ 检验,  $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义.

## 2 结果

2.1 临床疗效比较 实验组治疗显效率及总有效率均明显高于对照组, 差异具有显著性( $P < 0.05$ )(表2).

2.2 临床症状变化比较 两组患者治疗后便次、便质稀薄、粘液血便和腹痛临床症状较治疗前均明显改善, 差异具有显著性( $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ ); 治疗后实验组各临床症状改善情况均明显优于对照组, 差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )(表3).

2.3 TNF- $\alpha$ 水平变化比较 两组患者治疗后TNF- $\alpha$ 水平均明显降低, 差异具有统计学意义( $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ ); 治疗后实验组TNF- $\alpha$ 水平明显低于

对照组, 差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )(表4).

2.4 随访结果 所有患者均获得3 mo电话随访, 仅对照组9例患者出现不同程度腹泻, 实验组并未发生不良反应, 两组患者治疗后均未复发.

## 3 讨论

UC发病机制国内外尚无明确定论, 是世界临床医学界公认的疑难病症, 患者一般病程较长且病情顽固, 治疗后容易复发<sup>[10]</sup>. 同时由于患者长期处于心理压抑状态, 为治疗带来了较大不利影响. 临床研究表明, 慢性UC的发病原因主要包括感染、过敏、心理、免疫以及遗传等因素<sup>[11]</sup>. Molodecky等<sup>[12]</sup>反复粪检未发现细菌或病毒感染, 使用抗生素治疗效果也不明显, 因此证实感染因素并不为本病的直接发病原因, 但对患者肠道菌落计数实验发现远超正常水平, 表明感染与本病的发病有一定联系; Pineton de Chambrun等<sup>[13]</sup>的研究表明, 剔除患者饮食中的乳类食物能够明显提高治疗效果, 表明过敏因素为该病发病的重要因素; 而张淑芳等<sup>[14]</sup>指出UC的病情恶化与患者长期精神紧张、内心压抑等负面心理有关, 心理因素在本病的发展过程中起着关键作用; UC患者临床上常伴有不同程度的自身免疫性疾病, 采取肾上腺皮质激素治疗后由显著疗效, 表明免疫因素也是该病发生和发展的重要因素之一.

目前, 临床上最长用的西医疗法为使用水杨酸盐类药物和糖皮质激素消炎、止血和止泻. 其中以5-氨基水杨酸最为常用<sup>[15]</sup>. 但其治愈率效果不佳, 复发率较高. 从中医角度来看, UC属于“久泻”和“久痢”的范畴, 患者多为脾胃虚弱、湿浊内生后蕴结大肠. 从辨证治疗的角度来看, 本研究所使用的疏肝健脾止痢方中炙黄芪能够益气补中, 适用于气虚乏力、食少便溏者; 仙鹤草用于止血、止痢; 茯苓能够健脾化痰、败毒和抗癌; 党参有益气、生津和养血

### ■应用要点

采取中药疏肝健脾止痢方联合5-氨基水杨酸治疗溃疡性结肠炎临床疗效显著, 安全性高, 复发率低, 应用和推广价值较高.

## ■同行评价

本文选题实用, 治疗方法有效, 对临床医师具有参考价值。

表 3 两组患者治疗前后临床症状变化 ( $n = 70$ , mean  $\pm$  SD)

| 临床症状 | 实验组             |                               | 对照组             |                              |
|------|-----------------|-------------------------------|-----------------|------------------------------|
|      | 治疗前             | 治疗后                           | 治疗前             | 治疗后                          |
| 便秘   | 3.78 $\pm$ 1.89 | 0.75 $\pm$ 0.31 <sup>bc</sup> | 3.79 $\pm$ 1.76 | 1.96 $\pm$ 0.88 <sup>a</sup> |
| 便质稀薄 | 3.97 $\pm$ 0.71 | 1.31 $\pm$ 0.19 <sup>bc</sup> | 3.87 $\pm$ 1.79 | 2.32 $\pm$ 1.09 <sup>a</sup> |
| 粘液血便 | 3.16 $\pm$ 1.42 | 1.49 $\pm$ 0.60 <sup>bc</sup> | 3.18 $\pm$ 1.66 | 2.36 $\pm$ 0.22 <sup>a</sup> |
| 腹痛   | 3.21 $\pm$ 0.85 | 1.33 $\pm$ 0.69 <sup>bc</sup> | 3.12 $\pm$ 1.30 | 2.19 $\pm$ 0.78 <sup>a</sup> |

<sup>a</sup> $P < 0.05$  vs 本组治疗前; <sup>b</sup> $P < 0.01$  vs 本组治疗前; <sup>c</sup> $P < 0.05$  vs 对照组。

表 4 两组患者治疗前后TNF- $\alpha$ 水平变化(ng/L,  $n = 70$ , mean  $\pm$  SD)

| 项目  | 实验组                            | 对照组                           |
|-----|--------------------------------|-------------------------------|
| 治疗前 | 30.86 $\pm$ 4.27               | 31.08 $\pm$ 3.57              |
| 治疗后 | 15.37 $\pm$ 4.56 <sup>bc</sup> | 23.35 $\pm$ 3.37 <sup>a</sup> |

<sup>a</sup> $P < 0.05$  vs 本组治疗前; <sup>b</sup> $P < 0.01$  vs 本组治疗前; <sup>c</sup> $P < 0.05$  vs 对照组。

之功效; 黄柏能够清热燥湿、解毒疗疮; 山药则可益气养阴、补益脾肾, 还能化痰止咳; 柴胡能够透疏肝解郁、升举阳气; 生地黄用于清热、生津和养血; 郁金则可行气化瘀、活血止痛、清心解郁、清心凉血; 木香能够行气止痛、健脾消食; 百合用于润肺养胃; 白芍能够养血泻肝, 达到平肝止痛、敛阴止汗和养血调经的效果; 半夏可降逆止呕、消痞散结; 槐花用于清肝泻火、凉血止血; 枳壳能够破气、消积; 乌药能够疏散凝滞、止翻胃、缩小便; 地榆用于清热解毒、凉血止血和消肿; 而甘草能够和中益脾, 调和诸药<sup>[6]</sup>。

我院在西医治疗基础上加用中药疏肝健脾止痢方, 研究结果表明, 中西医结合治疗临床疗效显著优于单纯5-氨基水杨酸治疗, 患者各主要临床症状改善明显, TNF- $\alpha$ 水平更低, 无不良反应发生, 随访3 mo未发现复发, 具有显著临床优势, 预后效果良好。

总之, 采取中药疏肝健脾止痢方联合5-氨基水杨酸治疗溃疡性结肠炎临床疗效显著, 安全性高, 复发率低, 应用和推广价值较高。

## 4 参考文献

- 1 石生源. 慢性溃疡性结肠炎临床治疗分析. 临床医学 2011; 34: 83

- 2 桑力轩, 刘汉立, 姜敏. 溃疡性结肠炎发病机制研究进展. 世界华人消化杂志 2007; 15: 2249-2254
- 3 中华医学会消化病学分会. 对炎症性肠病诊断治疗规范的建议. 中华消化杂志 2001; 21: 236-237
- 4 Travis SP, Stange EF, Lémann M, Oresland T, Bemelman WA, Chowers Y, Colombel JF, D'Haens G, Ghosh S, Marteau P, Kruis W, Mortensen NJ, Penninckx F, Gassull M. European evidence-based Consensus on the management of ulcerative colitis: Current management. *J Crohns Colitis* 2008; 2: 24-62 [PMID: 21172195 DOI: 10.1016/j.crohns.2007.11.002]
- 5 王丽娟. 综合治疗慢性溃疡性结肠炎临床分析. 中国医药指南 2011; 09: 81-82
- 6 沈娟, 李俊霞, 王化虹, 李懿璇, 田雨, 刘新光. 5-氨基水杨酸维持治疗溃疡性结肠炎114例. 世界华人消化杂志 2011; 19: 416-420
- 7 朱磊, 沈洪. 中医药治疗溃疡性结肠炎临床疗效的荟萃分析. 辽宁中医杂志 2012; 39: 1297-1298
- 8 Bernstein CN, Fried M, Krabshuis JH, Cohen H, Eliakim R, Fedail S, Gearry R, Goh KL, Hamid S, Khan AG, LeMair AW, Malfertheiner Q, Rey JF, Sood A, Steinwurz F, Thomsen OO, Thomson A, Watermeyer G. World Gastroenterology Organization Practice Guidelines for the diagnosis and management of IBD in 2010. *Inflamm Bowel Dis* 2010; 16: 112-124 [PMID: 19653289 DOI: 10.1002/ibd.21048.]
- 9 Wang YF, Ouyang Q, Hu RW. Progression of inflammatory bowel disease in China. *J Dig Dis* 2010; 11: 76-82 [PMID: 20402832 DOI: 10.1111/j.1751-2980.2010.00421.x]
- 10 Ng SC, Kamm MA. Therapeutic strategies for the management of ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2009; 15: 935-950 [PMID: 18985710 DOI: 10.1002/ibd.20797.]
- 11 Kane S, Lu F, Kornbluth A, Awais D, Higgins PD. Controversies in mucosal healing in ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2009; 15: 796-800 [PMID: 19213060 DOI: 10.1002/ibd.20875]
- 12 Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM, Ghali WA, Ferris M, Chernoff G, Benchimol EI, Panaccione R, Ghosh S, Barkema HW, Kaplan GG. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterology* 2012; 142: 46-54. e42; quiz e30 [PMID: 22001864 DOI: 10.1053/j.gastro.2011.10.001]
- 13 Pineton de Chambrun G, Peyrin-Biroulet L, Lémann M, Colombel JF. Clinical implications of mucosal healing for the management of IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2010; 7: 15-29 [PMID: 19949430 DOI: 10.1038/nrgastro.2009.203]



- 14 张淑芳, 吴小平. 心理社会因素与炎症性肠病关系的研究现状. 国际消化病杂志 2008; 28: 224-226
- 15 郑家驹, 庞智. 氨基水杨酸制剂治疗溃疡性结肠炎的临床应用. 现代消化及介入诊疗 2008; 3: 231-234
- 16 于海食, 洪纓, 王玉蓉. 溃疡性结肠炎的中西药物治疗概况. 世界华人消化杂志 2008; 16: 3979-3983

编辑 郭鹏 电编 鲁亚静



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2013年版权归Baishideng所有

## • 消息 •

## 《世界华人消化杂志》正文要求

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

# 中药超声导入对溃疡性结肠炎患者的临床疗效及其细胞因子的影响

杨旭, 王元钊, 叶妮, 王轶, 张苏闽, 方健, 周惠芬

**■背景资料**  
国内报道的UC病例明显增多, 但本病因及发病机制目前尚不明确, 且反复发作, 病程较长, 治疗无特异性方案。中医药疗法在诱导缓解, 维持缓解, 改善生活质量及降低不良反应等方面存在一定优势, 尤其中医药与现代科技的结合应用, 在提高疗效, 减少不良反应等方面有重要意义。

杨旭, 王元钊, 叶妮, 王轶, 南京市中西医结合医院 江苏省南京市 210014  
张苏闽, 方健, 周惠芬, 南京中医药大学第三附属医院 全国肛肠病医疗中心 江苏省南京市 210001  
杨旭, 医学硕士, 主要从事IBD的基础与临床的研究。  
江苏省中医药局科技基金资助项目, No. LZ09088  
南京市医学科技发展基金重点资助项目, No. ZKX09038  
作者贡献分布: 杨旭与王元钊对本文所作贡献均等; 此课题由杨旭、王元钊、张苏闽及周惠芬设计; 研究过程由杨旭、王元钊、叶妮、王轶、张苏闽、方健及周惠芬操作完成; 研究所用试剂及分析工具由张苏闽提供; 数据分析由杨旭及周惠芬完成; 论文写作由杨旭、王元钊及周惠芬完成。  
通讯作者: 周惠芬, 主治医师, 210001, 南京市秦淮区金陵路1号, 南京市中医院全国肛肠病医疗中心便秘平台。  
yxcm.best@gmail.com  
电话: 025-52276117  
收稿日期: 2013-08-05 修回日期: 2013-08-22  
接受日期: 2013-09-06 在线出版日期: 2013-11-08

## Effect of treatment with Chinese medicine delivered by sonophoresis on serum levels of cytokines in patients with ulcerative colitis

Xu Yang, Yuan-Zhao Wang, Ni Ye, Yi Wang, Su-Min Zhang, Jian Fang, Hui-Fen Zhou

Xu Yang, Yuan-Zhao Wang, Ni Ye, Yi Wang, Nanjing Hospital of Integrated Chinese and Western Medicine, Nanjing 210014, Jiangsu Province, China  
Su-Min Zhang, Jian Fang, Hui-Fen Zhou, Nanjing Hospital of TCM, Nanjing 210000, Jiangsu Province, China  
Supported by: the Key Program of Nanjing Medical Science and Technology Development Foundation, No. ZKX09038; and the Science and Technology Fund of Jiangsu Provincial Administration of TCM, No. LZ09088  
Correspondence to: Hui-Fen Zhou, Attending Physician, National Anorectal Medical Center of China, Nanjing Hospital of TCM, Jinling Road, Qinhuai District, Nanjing 210001, Jiangsu Province, China. yxcm.best@gmail.com  
Received: 2013-08-05 Revised: 2013-08-22  
Accepted: 2013-09-06 Published online: 2013-11-08

## Abstract

**AIM:** To observe the effect of treatment with Chinese medicine delivered by sonophoresis in patients with mild to moderate ulcerative colitis (UC), and to detect the changes in serum levels of cytokines.

**METHODS:** This was a randomized controlled trial involving 67 patients with mild to moderate UC. These patients were randomly divided into either a treatment group ( $n = 33$ ) or a control group ( $n = 34$ ). All patients were given oral mesalazine enteric-coated tablets, 1.0 g, *tid*, while the treatment group was additionally given Chinese medicine (Shenlingbaizhu Powder) by sonophoresis, *qd*. The course of treatment was 3 months in both groups. Clinical symptoms were scored before treatment and 28, 56 and 84 d after treatment. Inflammation degree was scored using the Baron's classification. Southerland disease active index (DAI) was calculated, and serum levels of interleukin-10 (IL-10) and IL-18 were measured before and after treatment.

**RESULTS:** The total response rate was significantly higher in the treatment group than in the control group (84.85% vs 70.59%,  $P < 0.05$ ). The scores of abdominal pain, diarrhea and purulent stools were significantly decreased in both groups after treatment (all  $P < 0.05$ ). The differences in Baron's scores and Southerland DAI before and after treatment were significant in both groups (both  $P < 0.05$ ). Three months after treatment, the average serum level of IL-18 was significantly decreased and that of IL-10 was increased, which was more significant in the treatment group ( $P < 0.05$ ). No adverse reaction was found in both groups.

**CONCLUSION:** Chinese medicine delivered by sonophoresis shows an appreciated therapeutic effect in patients with mild to moderate UC, which may be related with the regulation of cytokine levels.

© 2013 Baishideng Publishing Group Co., Limited. All rights reserved.

**Key Words:** Ulcerative colitis; Chinese medicine; Sonophoresis; Cytokines

Yang X, Wang YZ, Ye N, Wang Y, Zhang SM, Fang J, Zhou HF. Effect of treatment with Chinese medicine

**■同行评议者**  
魏睦新, 教授, 南京医科大学第一附属医院

delivered by sonophoresis on serum levels of cytokines in patients with ulcerative colitis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2013; 21(31): 3450-3455 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/3450.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i31.3450>

## 摘要

**目的:** 观察中药超声导入辅助治疗轻中度溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)的临床疗效, 并初步探讨其对UC患者细胞因子的影响。

**方法:** 采用随机对照试验研究, 将符合纳入标准的轻中度UC患者67例随机分为两组(对照组34例, 试验组33例), 均予以美沙拉嗪肠溶片1.0 g, 口服, *tid*; 其中试验组加中药(参苓白术散加减)超声导入治疗, *qd*; 疗程均为3 mo, 分别记录两组患者治疗前后的临床症状积分, Southerland疾病活动指数(disease active index, DAI), 肠镜检查Baron's积分及患者血清中细胞因子白介素-10(interleukin-10, IL-10)及IL-18的变化等。

**结果:** 治疗3 mo后, 2组均未见不良反应发生, 试验组患者总有效率84.85%显著高于对照组为70.59%( $P<0.05$ ), 治疗后两组患者腹痛、腹泻及黏液脓血便症状积分均有明显降低, 且试验组优于对照组( $P<0.05$ ); 两组患者治疗后DAI及Baron's积分均有显著改善( $P<0.05$ ), 但组间差异无统计学意义( $P>0.05$ ); 两组患者治疗后血清中IL-18含量均降低, 且试验组降低程度明显优于对照组( $P<0.05$ ), 而血清IL-10均升高, 且与对照组间差异有统计学意义( $P<0.05$ )。

**结论:** 中药超声导入辅助治疗轻中度UC疗效确切, 值得临床推广应用, 其作用机制可能与调节血清细胞因子表达水平有关。

© 2013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; 中药; 超声导入; 细胞因子

**核心提示:** 采用随机对照试验研究, 观察了中药超声导入治疗对轻中度活动期溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)患者治疗前及治疗后29、57及85 d的临床症状积分的动态变化, 及治疗前后Southerland疾病活动指数(disease active index, DAI), 肠镜检查Baron's积分及患者血清中细胞因子白介素-10(interleukin-10, IL-10)及IL-18的变化等。结果显示中药超声导入辅助治疗UC(轻中度、活动期)疗效确切, 值得临床推广应用, 其作用机制可能与调节血清细胞因子表达水平有关。

杨旭, 王元钊, 叶妮, 王轶, 张苏闽, 方健, 周惠芬. 中药超声导入对溃疡性结肠炎患者的临床疗效及其细胞因子的影响. *世界华人消化杂志* 2013; 21(31): 3450-3455 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/3450.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i31.3450>

## 0 引言

溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)是一种原因尚不明确的慢性非特异性肠道炎症性疾病, 病变常累及结肠黏膜及黏膜下层, 属炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)范畴, 本病在西方国家发病率远高于亚洲、非洲等国家<sup>[1,2]</sup>。近年来, 随着我国经济科技水平之发展、居民生活条件之改善以及医疗诊断技术之提高, 国内报道的UC病例明显增多, 但本病病因及发病机制目前尚不明确, 且反复发作, 病程较长, 治疗无特异性方案<sup>[3-6]</sup>。中医药疗法在诱导缓解, 维持缓解, 改善生活质量及降低不良反应等方面存在一定优势, 本研究观察中药超声导入法辅助治疗轻中度活动期UC患者临床疗效, 并观察其对机体细胞因子的影响, 以期初步探讨中药超声导入法治疗UC的可能机制。

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 所有病例均来自南京市中西医结合医院及南京中医药大学第三附属医院门诊及收住院的轻中度活动期UC患者, 采用随机数字表法, 将UC患者随机分为试验组和对照组, 共纳入患者72例, 脱落5例, 有效病例67例, 其中对照组34例, 试验组33例, 其中对照组患者的平均年龄为36.47岁 $\pm$ 7.83岁; 男性15例(44.12%), 女性19例(55.88%); 平均病程为2.83年 $\pm$ 0.39年; 病情程度评估: 轻度13例(38.24%), 中度21例(61.76%); 临床类型: 初发型5例, 慢性复发型19例, 慢性持续型10例; 病变部位: 直肠4例, 直乙状结肠17例, 左半结肠8例, 广泛结肠5例。试验组UC患者平均年龄为33.92岁 $\pm$ 8.17岁; 男性17例(51.52%), 女性16例(48.48%); 平均病程为3.41年 $\pm$ 0.72年; 病情程度评估为轻度15例(45.46%), 中度18例(54.54%); 临床类型为初发型4例, 慢性复发型17例, 慢性持续型12例; 病变部位: 直肠5例, 直乙状结肠15例, 左半结肠6例, 广泛结肠7例。两组患者在平均年龄、性别比例、病程、病情程度、临床类型及病变部位等基线资料比较差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。诊断标准: (1) 西医诊断符合中华医学会消化病学分会IBD协

## ■ 研发前沿

UC被WHO定为现代医学难治病之一, 目前尚无疗效确切的方案, 国内中华医学会消化病分会IBD协作组发布的“我国炎症性肠病的诊断和治疗共识意见”中提出UC的治疗方案中应重视中医药的在维持缓解, 减少不良反应和提高生活质量中的重要作用。



## ■相关报道

Escobar-Chávez及Charoo等报道了超声导入治疗, 基于继口服和注射之后的第3代给药途径-经皮给药技术理论的应用, 能够扩张局部血管, 提高细胞膜通透性, 同时增加毛细血管网的开放, 促进侧支循环建立, 利于中药透皮吸收, 促进疾病康复, 疗效确切, 具有无肝脏首过效应、药效稳定持久、无痛无创等优点。

作组《对我国炎症性肠病诊断治疗规范的共识意见》中UC的诊断标准<sup>[7]</sup>; 采用Southerland疾病活动指数(disease active index, DAI)评估标准评估为3-10分即轻-中度活动期; (2)中医诊断符合中华中医药学会脾胃病分会《溃疡性结肠炎中医诊疗共识意见》<sup>[8]</sup>中医辨证分型属脾虚湿蕴型: 主症: 大便溏薄, 黏液白多赤少, 或为白冻; 舌质淡红, 边有齿痕, 苔白腻。次症: 腹痛隐隐; 脘腹胀满, 食少纳差; 肢体倦怠, 神疲懒言; 脉细弱或细滑。纳入标准: 符合上述中西医诊断为UC患者; 采用Southerland DAI评分为3-10分即轻-中度活动期UC患者; 符合中医辨证分型为脾虚湿蕴证; 年龄18-65岁; 男女不限; 患者知情同意, 签订同意书。排除标准: 重度及急性暴发型UC患者; 孕、产妇及哺乳期女性; 合并心脑血管、肝、肾及造血系统等原发性疾病, 精神病患者; 伴有结肠狭窄、梗阻、肠穿孔、中毒性巨结肠、结直肠癌等严重并发症者; 中药过敏者。

## 1.2 方法

1.2.1 治疗方法: 对照组: 莎尔福(美沙拉嗪肠溶片, mesalazine enteric-coated tablets)(德国霍克大药厂, Dr. Falk Pharma GmbH), 0.5 g×40片×1盒。1.0 g, 口服, tid; 试验组: 美沙拉嗪肠溶片1.0 g, 口服, tid, 联合中药超声导入治疗, qd。治法: 益气健脾, 化湿助运; 主方: 参苓白术散加减; 药物: 党参、茯苓、炒白术、山药、炒薏苡仁、砂仁、陈皮、木香、黄连、地榆等, 由本院制剂室研磨调制成糊状。仪器: 采用超声联合治疗仪(深圳德迈科技有限公司生产, 型号DM-200B)治疗。穴位: 天枢、脾俞、足三里、上巨虚; 将中药均匀填于超声探头粘贴面, 粘于患者穴位处, 行P2档治疗, 时间30 min, qd, 两组患者疗程均为3 mo。

1.2.2 临床症状积分: 参照《中药新药临床研究指导原则》<sup>[9]</sup>制定相关症状量化评分标准对症状进行量化评分, 针对UC患者主要临床症状: 腹泻、腹痛及黏液脓血便, 严重程度分为正常记0分、轻度记3分、中度记6分及重度记9分。分别评估两组患者治疗前、治疗后第29天、第57天及第85天的相关主要临床症状积分。

1.2.3 Southerland DAI积分及肠镜检查Baron's积分: 分别对两组患者治疗前、后进行Southerland DAI评分<sup>[10]</sup>和行电子显微结肠镜检查, 内镜下炎症程度参考Baron's分级进行判断<sup>[11]</sup>, 其标准为: 正常黏膜图像记0分; 轻度病变(血管纹理模糊, 黏膜充血但无出血)记1分; 中度病变(黏膜呈颗

粒样变化, 中度接触性出血)记2分; 重度病变(黏膜溃疡并自发性出血)记3分。观察并评价治疗前后记分变化。

1.2.4 细胞因子变化: 采用购自深圳晶美生物工程公司的试剂盒, 用酶联免疫吸附试验方法(enzyme-linked immunoabsorbent assay, ELISA)分别检测两组UC患者治疗前、后血清中细胞因子白介素(interleukin, IL)-18及IL-10的水平。

1.2.4 疗效判断: 根据《对我国IBD诊断治疗规范的共识意见》<sup>[7]</sup>中的UC疗效判定标准: 完全缓解: 临床症状消失, 结肠镜复查见黏膜大致正常。有效: 临床症状基本消失, 结肠镜复查见黏膜轻度炎症或假息肉形成。无效: 经治疗后临床症状、内镜和病理检查结果均无改善。

1.2.5 不良反应: 分别检测两组患者治疗前后的血常规、粪常规+隐血、尿常规、血生化、血沉、C-反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、心电图等指标, 并观察治疗期间有无消化系反应、药物性皮炎等不良反应。

**统计学处理** 采用SPSS16.0统计软件进行数据处理, 计量资料以mean±SD表示, 两组间的比较采用独立样本t检验, 计数资料采用 $\chi^2$ 检验, 等级资料采用Wilcoxon秩和检验,  $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 两组患者总体疗效比较 试验组患者完全缓解8例, 有效20例, 无效5例, 总有效率[总有效率=(完全缓解+有效)/总例数×100%]为84.85%; 对照组患者完全缓解3例, 有效21例, 无效10例, 有效率为70.59%; 两组间临床疗效比较差异具有统计学意义( $P<0.05$ )。

2.2 两组患者治疗前后各症状动态评估积分比较 对照组UC患者治疗2 mo后黏液脓血便症状积分显著降低( $P<0.05$ ), 而腹泻、腹痛症状评估积分在治疗3 mo后明显下降( $P<0.05$ )。试验组患者在治疗1 mo后腹痛、黏液脓血便症状积分明显下降( $P<0.05$ ), 2 mo后腹泻症状积分得以好转( $P<0.05$ )。组间比较: 治疗1 mo后试验组患者腹痛评估积分下降优于对照组( $P<0.05$ ), 治疗2 mo后试验组患者的腹泻、黏液脓血便症状积分降低与对照组间差异有统计学意义( $P<0.05$ )(表1)。

2.3 两组患者治疗前后Southerland DAI积分变化及肠镜检查Baron's积分比较 治疗3 mo后: 试验组患者Southerland DAI积分为1.63分±0.31分, 显著低于治疗前5.96分±1.47分( $P<0.05$ );

表 1 两组患者治疗前、后各症状动态评估积分比较 ( $n$ , mean  $\pm$  SD)

| 分组                  | 时间       | 腹泻                            | 腹痛                            | 黏液脓血便                         |
|---------------------|----------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| 对照组<br>( $n = 34$ ) | 治疗前      | 3.97 $\pm$ 1.03               | 4.03 $\pm$ 1.24               | 2.93 $\pm$ 0.79               |
|                     | 治疗后第29 d | 3.39 $\pm$ 1.26               | 3.27 $\pm$ 1.36               | 2.18 $\pm$ 0.49               |
|                     | 治疗后第57 d | 2.99 $\pm$ 1.04               | 2.55 $\pm$ 0.72               | 1.54 $\pm$ 0.31 <sup>a</sup>  |
|                     | 治疗后第85 d | 1.63 $\pm$ 0.51 <sup>a</sup>  | 1.38 $\pm$ 0.69 <sup>a</sup>  | 1.04 $\pm$ 0.36 <sup>a</sup>  |
| 试验组<br>( $n = 33$ ) | 治疗前      | 4.20 $\pm$ 0.92               | 3.58 $\pm$ 1.07               | 3.17 $\pm$ 0.88               |
|                     | 治疗后第29 d | 3.20 $\pm$ 1.03               | 1.49 $\pm$ 0.64 <sup>ac</sup> | 1.96 $\pm$ 0.62 <sup>a</sup>  |
|                     | 治疗后第57 d | 1.58 $\pm$ 0.46 <sup>ac</sup> | 1.03 $\pm$ 0.21 <sup>ac</sup> | 1.02 $\pm$ 0.32 <sup>ac</sup> |
|                     | 治疗后第85 d | 0.78 $\pm$ 0.26 <sup>ac</sup> | 1.01 $\pm$ 0.21 <sup>ac</sup> | 0.81 $\pm$ 0.11 <sup>ac</sup> |

<sup>a</sup> $P < 0.05$  vs 本组治疗前; <sup>c</sup> $P < 0.05$  vs 对照组同时间点.

表 2 两组UC患者治疗前后IL-18及IL-10的变化 ( $n$ , mean  $\pm$  SD)

| 分组  | 时间  | $n$ | IL-18( $\text{ng/L}$ )          | IL-10( $\text{ng/L}$ )           |
|-----|-----|-----|---------------------------------|----------------------------------|
| 试验组 | 治疗前 | 33  | 188.31 $\pm$ 21.49              | 69.38 $\pm$ 23.64                |
|     | 治疗后 | 33  | 91.17 $\pm$ 27.65 <sup>ac</sup> | 118.26 $\pm$ 26.39 <sup>ac</sup> |
| 对照组 | 治疗前 | 34  | 191.26 $\pm$ 29.73              | 71.92 $\pm$ 21.17                |
|     | 治疗后 | 34  | 121.83 $\pm$ 27.58 <sup>a</sup> | 92.45 $\pm$ 20.41 <sup>a</sup>   |

<sup>a</sup> $P < 0.05$  vs 本组治疗前; <sup>c</sup> $P < 0.05$  vs 对照组同时间点. IL: 白介素.

对照组UC患者的Southerland DAI积分1.78分 $\pm$ 0.49分较治疗前5.18分 $\pm$ 1.35分亦明显下降( $P < 0.05$ ). 组间比较积分变化差异无统计学意义( $P > 0.05$ ). 治疗后两组患者的肠镜检查Baron's积分均有显著改善( $P < 0.05$ ), 而组间比较无明显差异( $P > 0.05$ ).

**2.4 治疗前后相关细胞因子变化** 两组患者治疗后血清中IL-18含量均降低, 且试验组降低程度明显优于对照组( $P < 0.05$ ); 血清IL-10含量治疗后升高, 且与对照组间差异有统计学意义( $P < 0.05$ )(表2).

两组患者治疗前后的常规检查、心电图等均无特殊改变, 未见不良反应发生.

### 3 讨论

UC是一种病因尚未明确的结肠黏膜慢性非特异性炎症性疾病, 病变主要累及黏膜及黏膜下层, 具有病程漫长, 反复发作, 迁延难愈等特点, 且有发生癌变之可能, 被WHO列为现代难治病之一. 祖国医学认为本病属于“泄泻”、“久痢”等疾病范畴, 多因饮食不节、情志内伤、外感时邪、素体脾肾不足所致, 脾虚、湿蕴等是其基本病理因素, 正如《医宗金鉴》所曰“泻成于湿, 湿皆成于脾虚”, 病位虽在大肠

腑, 与脾、肝、肾诸脏密切相关, 基本病机为脾虚失健, 湿热蕴肠, 气滞络瘀. 临床治疗多根据不同患者的临床类型, 病情程度, 病情分期及病变部位等的不同, 辩证施治即予以中西医结合的个体化治疗方案<sup>[12,13]</sup>. 本研究纳入的UC患者均为轻中度活动期、中医辨证分型属脾虚湿蕴证患者, 试验组采用中药(参苓白术散加减)超声导入辅助治疗, 一方面, 基于继口服和注射之后的第3代给药途径-经皮给药技术理论的应用<sup>[14,15]</sup>, 中药超声导入治疗即利用现代科技物理医学技术, 通过超声导入扩张局部血管, 提高细胞膜通透性, 同时增加毛细血管网的开放, 促进侧支循环建立, 利于中药透皮吸收, 促进疾病康复, 疗效确切, 具有无肝脏首过效应, 药效稳定持久, 无痛无创等优点<sup>[16,17]</sup>, 是祖国医学外治法的拓展. 另一方面, 是基于祖国医学经络脏腑相关理论学说, 通过超声导入产生机械效应及温热效应刺激穴位而治疗脏腑相关疾病; 本研究选取大肠募穴天枢调大肠腑气, 脾俞、足三里益气健脾助运, 大肠下合穴上巨虚以“合治内腑”, 共达益气健脾助运、化湿止泻之功. 再一方面, 中药选用参苓白术散加减, 方含四君子汤: 党参、茯苓、炒白术、炙甘草益气健脾, 炒薏苡仁助白术、茯苓以健脾渗湿, 砂仁、陈皮行气化湿,

### ■创新盘点

本研究运用中药超声导入法治疗轻中度活动期UC患者临床疗效, 并观察其对机体细胞因子的影响, 并从细胞因子IL参与免疫反应和炎症过程的角度初步探讨中药超声导入法治疗UC的可能机制.

## ■应用要点

中药超声导入法辅助治疗轻中度活动期UC患者的临床疗效确切,值得临床推广应用,且可下调促炎症性细胞因子IL-18水平、升高抗炎细胞因子IL-10水平。但其对UC患者的远期疗效如何及具体的作用机制等问题均待我们通过大量科学、规范的临床试验加以阐述。

桔梗宣肺利气,通调水道,配伍木香、黄连(香连丸)善治泄泻腹痛里急后重等共达益气健脾渗湿止泻之功。观察试验组患者总有效率显著高于仅口服美沙拉嗪肠溶片的对照组患者( $P<0.05$ ),在对腹痛、腹泻及黏液脓血便等相关主要症状诱导缓解作用亦优于对照组,症状评估积分显著变化的时间缩短,尤其对患者腹痛症状的改善显著( $P<0.05$ )。

众所周知,目前UC病因病机尚未完全明确,但免疫异常在其发病中的重要作用已被国内外学者及临床医师所公认,而细胞因子IL参与免疫反应和炎症过程是目前研究热点之一,其中IL-10为Th2型细胞分泌,又名细胞因子合成抑制因子,其免疫调节作用是抑制激活的单核细胞、粒细胞、巨噬细胞、T细胞发挥有效功能,是黏膜免疫中一种重要的细胞因子调节剂,在肠道黏膜内环境稳定中发挥重要作用。文献报道活动期UC患者血清中IL-10的表达较对照组降低,且与病情严重程度有相关性,可作为UC病变状态的参考指标<sup>[18-20]</sup>。我们研究也发现治疗前处于疾病活动期UC患者的血清IL-10水平在干预后均显著升高,且试验组患者血清IL-10表达改变程度优于对照组( $P<0.05$ )。IL-18为促炎症性细胞因子,能促进IL-1和粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, GM-CSF)产生、诱导Th1细胞产生干扰素- $\gamma$ (interferon- $\gamma$ , IFN- $\gamma$ ),并诱导肿瘤坏死因子- $\alpha$ (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )和多种趋化因子的基因表达,参与多种免疫性疾病的发生,研究表明,IL-18的表达水平与UC患者的血清CRP、红细胞沉降率(erythrocyte sedimentation rate, ESR)、Southerland DAI以及临床活动指数(clinical activity index, CAI)等存在相关性,可作为观察UC患者病情发展、活动性和判断预后的重要指标<sup>[21,22]</sup>。研究发现辅助中药超声导入干预后的UC患者血清IL-18水平显著降低,与对照组间差异有统计学意义( $P<0.05$ )。据此我们推测中药(参苓白术散加减)超声导入辅助治疗轻中度活动期UC的作用机制可能与下调促炎症性细胞因子IL-18水平、升高抗炎细胞因子IL-10水平有关,但本研究仅观察了中药超声导入法对轻中度活动期UC患者的临床疗效及两类细胞因子变化,其对UC患者的远期疗效如何及具体的作用机制等问题均待我们通过大量科学、规范的临床试验加以阐述。

## 4 参考文献

- Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM, Ghali WA, Ferris M, Chernoff G, Benchimol EI, Panaccione R, Ghosh S, Barkema HW, Kaplan GG. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterology* 2012; 142: 46-54. e42; quiz e30 [PMID: 22001864 DOI: 10.1053/j.gastro.2011.10.001]
- Kornbluth A, Sachar DB. Ulcerative colitis practice guidelines in adults: American College Of Gastroenterology, Practice Parameters Committee. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 501-523; quiz 524 [PMID: 20068560 DOI: 10.1038/ajg.2009.727]
- Wang Y, Ouyang Q. Ulcerative colitis in China: retrospective analysis of 3100 hospitalized patients. *J Gastroenterol Hepatol* 2007; 22: 1450-1455 [PMID: 17716349]
- 中华医学会消化病学分会炎症性肠病学组. 炎症性肠病诊断与治疗的共识意见(2012年, 广州). *中华消化杂志* 2012; 32: 796-813
- Jiang XL, Cui HF. An analysis of 10218 ulcerative colitis cases in China. *World J Gastroenterol* 2002; 8: 158-161 [PMID: 11833094]
- 杨旭, 章金春, 李梅, 丁义江, 张苏闽. 食物不耐受与炎症性肠病. *世界华人消化杂志* 2011; 19: 3182-3185
- 中华医学会消化病学分会炎症性肠病协作组. 对我国炎症性肠病诊断治疗规范的共识意见. *中华消化杂志* 2007; 27: 545-550
- 中华中医药学会脾胃病分会. 溃疡性结肠炎中医诊疗共识意见. *中华中医药杂志* 2010; 25: 891-895
- 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 129-134
- 杨旭, 周惠芬, 张苏闽, 王元钊, 叶妮, 赵璟. 中药导入气流弥散法对溃疡性结肠炎患者食物不耐受状态的影响. *中医杂志* 2012; 53: 1937-1940
- BARON JH, CONNELL AM, LENNARD-JONES JE. VARIATION BETWEEN OBSERVERS IN DESCRIBING MUCOSAL APPEARANCES IN PROCTOCOLITIS. *Br Med J* 1964; 1: 89-92 [PMID: 14075156]
- 王新月, 王建云. 溃疡性结肠炎中医药治疗的关键问题与优势对策. *中华中医药杂志* 2012; 27: 263-267
- 张声生, 崔超, 吴兵, 赵鲁卿, 周滔, 汪红兵, 朱培一, 邓晋妹, 沈洪. 中医药分期治疗溃疡性结肠炎27例临床研究. *中医杂志* 2012; 53: 122-125
- Escobar-Chávez JJ, Bonilla-Martínez D, Villegas-González MA, Rodríguez-Cruz IM, Domínguez-Delgado CL. The use of sonophoresis in the administration of drugs throughout the skin. *J Pharm Pharm Sci* 2009; 12: 88-115 [PMID: 19470295]
- Charoo NA, Rahman Z, Repka MA, Murthy SN. Electroporation: an avenue for transdermal drug delivery. *Curr Drug Deliv* 2010; 7: 125-136 [PMID: 20158490]
- 朱小虎, 王俊华, 杨坤, 王刚, 谢谨, 邹季. 青鹏膏超声导入配合推拿治疗颈性眩晕临床观察. *中国中医急症* 2012; 21: 1137-1138
- 陈志, 张广宇, 梁建琴, 王金河, 冯士生. 抗结核药物超声导入治疗浅表淋巴结结核的临床观察. *西南国防医药* 2011; 21: 149-151
- Ebert EC, Panja A, Das KM, Praveen R, Geng X, Rezac C, Bajpai M. Patients with inflammatory bowel disease may have a transforming growth factor-beta-, interleukin (IL)-2- or IL-10-deficient state induced by intrinsic neutralizing antibodies.



- Clin Exp Immunol* 2009; 155: 65-71 [PMID: 19076830 DOI: 10.1111/j.1365-2249.2008.03802.x]
- 19 魏思忱, 郑国启, 田树英, 张秀刚, 孔郁, 李春英, 魏新亮. IL-10在溃疡性结肠炎患者血清中的表达及意义. *河北医药* 2010; 32: 559-560
- 20 Fonseca-Camarillo G, Furuzawa-Carballeda J, Llorente L, Yamamoto-Furusho JK. IL-10- and IL-20-expressing epithelial and inflammatory cells are increased in patients with ulcerative colitis. *J Clin Immunol* 2013; 33: 640-648 [PMID: 23207823 DOI: 10.1007/s10875-012-9843-4]
- 21 Haas SL, Abbatista M, Brade J, Singer MV, Böcker U. Interleukin-18 serum levels in inflammatory bowel diseases: correlation with disease activity and inflammatory markers. *Swiss Med Wkly* 2009; 139: 140-145 [PMID: 19274491 DOI: smw-12482]
- 22 Wiercinska-Drapalo A, Flisiak R, Jaroszewicz J, Prokopowicz D. Plasma interleukin-18 reflects severity of ulcerative colitis. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 605-608 [PMID: 15641156]

编辑 郭鹏 电编 鲁亚静



## ■同行评价

本文研究选题新颖, 观察中药超声导入法治疗轻中度活动期UC患者临床疗效, 并观察其对机体细胞因子的影响, 并从细胞因子IL参与免疫反应和炎症过程的角度初步探讨中药超声导入法治疗UC的可能机制, 对UC的临床治疗以及中药超声导入法治疗UC机制的进一步探讨提供了新的视角。

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2013年版权归Baishideng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)

# 老年肥胖男性直肠癌患者根治手术中直肠韧带处理方式及临床效果

熊忠荣, 李清平, 刘治昆, 蒋亚兰

## ■背景资料

在我国, 结直肠癌恶性肿瘤的发病率也随着人群饮食习惯的改变而不断升高。直肠癌占有大肠癌的65%左右, 约半数患者能够在疾病的早期接受一个可能将恶性肿瘤治愈的根治性切除术, 但仍有部分患者会在切除的部位复发。

熊忠荣, 李清平, 刘治昆, 蒋亚兰, 广西桂林市中医医院外一科 广西壮族自治区桂林市 541002

熊忠荣, 主治医师, 主要从事肛肠疾病的研究。

作者贡献分布: 此文章由熊忠荣独立写作完成; 李清平、刘治昆及蒋亚兰参与研究设计。

通讯作者: 熊忠荣, 主治医师, 541002, 广西壮族自治区桂林市象山区临桂路2号, 广西省桂林市中医医院外一科。

670126400@qq.com

收稿日期: 2013-08-21 修回日期: 2013-09-27

接受日期: 2013-10-20 在线出版日期: 2013-11-08

## Efficacy of paralleled clipping of rectal ligament in resection of rectal cancer in elderly obese male patients

Zhong-Rong Xiong, Qing-Ping Li, Zhi-Kun Liu, Ya-Lan Jiang

Zhong-Rong Xiong, Qing-Ping Li, Zhi-Kun Liu, Ya-Lan Jiang, Department of Surgery, Guilin Traditional Chinese Medicine Hospital, Guilin 541002, Guangxi Zhuang Nationality Autonomous Region, China

Correspondence to: Zhong-Rong Xiong, Attending Physician, Department of Surgery, Guilin Traditional Chinese Medicine Hospital, 2 Lingui Road, Xiangshan District, Guilin 541002, Guangxi Zhuang Nationality Autonomous Region, China. 670126400@qq.com

Received: 2013-08-21 Revised: 2013-09-27

Accepted: 2013-10-20 Published online: 2013-11-08

## Abstract

**AIM:** To evaluate the efficacy of paralleled clipping of rectal ligament in resection of rectal cancer in elderly obese male patients.

**METHODS:** Ninety-two elderly obese male patients with rectal cancer were randomly divided into either a control group or an experimental group, with 46 patients in each group. The control group underwent regular handling of rectal ligament in resection of rectal cancer, while the experimental group underwent paralleled clipping of rectal ligament. Intraoperative and post-operative indices were compared between the two groups.

**RESULTS:** The operative time and the rate of

rectal ulceration were significantly lower in the experimental group than in the control group ( $67.2 \text{ min} \pm 10.3 \text{ min}$  vs  $124.8 \text{ min} \pm 11.8 \text{ min}$ ,  $0.0\%$  vs  $15.2\%$ ,  $t = 24.942$ ,  $\chi^2 = 7.577$ ,  $P = 0.000$ ,  $0.006$ ). There was no significant difference in intraoperative bleeding and the rate of ureteral injury between the two groups ( $157.9 \text{ mL} \pm 26.2 \text{ mL}$  vs  $154.2 \text{ mL} \pm 27.4 \text{ mL}$ ,  $2.2\%$  vs  $4.3\%$ ,  $t = 0.662$ ,  $\chi^2 = 0.662$ ,  $0.345$ ,  $P = 0.510$ ,  $0.557$ ). The rates of mesorectal disintegrity and pelvic infection were significantly lower in the experimental group than in the control group ( $2.2\%$  vs  $17.4\%$ ,  $4.3\%$  vs  $19.6\%$ ,  $\chi^2 = 6.035$ ,  $5.060$ ,  $P = 0.014$ ,  $0.024$ ).

**CONCLUSION:** Paralleled clipping of rectal ligament in resection of rectal cancer can reduce surgical difficulty and improve surgical safety in elderly obese male patients.

© 2013 Baishideng Publishing Group Co., Limited. All rights reserved.

**Key Words:** Elderly obese male patients; Resection of rectal cancer; Rectal ligament; Paralleled clipping

Xiong ZR, Li QP, Liu ZK, Jiang YL. Efficacy of paralleled clipping of rectal ligament in resection of rectal cancer in elderly obese male patients. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2013; 21(31): 3456-3459 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/3456.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i31.3456>

## 摘要

**目的:** 探讨分析平行推剪直肠韧带技术在老年肥胖男性直肠癌根治术中的应用及其临床效果。

**方法:** 选取我院于2010-03/2013-05收治的92例老年男性直肠癌患者, 将所有患者按随机数法分为实验组与对照组, 两组均为46例。对照组在手术过程中采用常规的直肠韧带处理方式, 实验组在手术过程采用平行剪推韧带技术, 对比分析两组患者手术中及术后的各项情况。

**结果:** 实验组手术时间及术中肠管破溃率均

## ■同行评议者

许剑民, 教授, 上海市复旦大学附属中山医院普外科

明显少于对照组( $67.2 \text{ min} \pm 10.3 \text{ min}$ ,  $0.0\%$  vs  $124.8 \text{ min} \pm 11.8 \text{ min}$ ,  $15.2\%$ ,  $t = 24.942$ ,  $\chi^2 = 7.577$ ,  $P = 0.000$ ,  $0.006$ ), 两组术中出血及尿道损伤几率的差异比较无统计学意义( $157.9 \text{ mL} \pm 26.2 \text{ mL}$ ,  $2.2\%$  vs  $154.2 \text{ mL} \pm 27.4 \text{ mL}$ ,  $4.3\%$ ,  $t = 0.662$ ,  $\chi^2 = 0.345$ ,  $P = 0.510$ ,  $0.557$ ); 且实验组术后盆腔感染及大体标本直肠周围系膜不完整的几率明显低于对照组( $2.2\%$ ,  $4.3\%$  vs  $17.4\%$ ,  $19.6\%$ ,  $\chi^2 = 6.035$ ,  $5.060$ ,  $P = 0.014$ ,  $0.024$ ).

**结论:** 平行推剪韧带技术降低了老年肥胖男性直肠癌根治术的难度, 提高了手术的安全性, 故值得推广.

© 2013年版权归百世登出版集团有限公司所有.

**关键词:** 老年肥胖男性患者; 直肠癌根治术; 直肠韧带; 平行推剪技术

**核心提示:** 本次研究中, 结果显示实验组手术时间、术中出血及术中肠管破溃率均明显少于对照组, 两组术中尿道损伤几率的差异比较无统计学意义, 且由于发生肠管破溃的情况较为少见, 实验组术后盆腔感染及大体标本直肠周围系膜不完整的几率明显低于对照组. 从理论的层面上来看, 该项技术还有效地保护了盆腔内的植物神经丛. 由于推剪时操作方向与盆内侧壁平行, 若肿瘤没有对盆壁或骶前进行浸润, 则操作过程中损伤神经丛的风险很低.

熊忠荣, 李清平, 刘治昆, 蒋亚兰. 老年肥胖男性直肠癌患者根治手术中直肠韧带处理方式及临床效果. 世界华人消化杂志 2013; 21(31): 3456-3459 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/3456.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v21.i31.3456>

## 0 引言

在西方发达国家, 大肠癌是发病率位居第3位的恶性肿瘤<sup>[1]</sup>. 在我国, 结直肠癌恶性肿瘤的发病率也随着人群饮食习惯的改变而不断升高. 直肠癌占有大肠癌的65%左右, 约半数患者能够在疾病的早期接受一个可能将恶性肿瘤治愈的根治性切除术, 但仍有部分患者会在切除的部位复发<sup>[2,3]</sup>. 尤其是肥胖的男性患者, 由于其骨盆的空间相对女性患者而言更小, 手术过程中对于直肠韧带的暴露存在着一定的难度, 这对于全直肠系膜切除术的效果及手术难度产生了一定的影响<sup>[4]</sup>. 本次研究探讨分析了平行推剪直肠韧带技术在老年肥胖男性直肠癌根治术中的应用及其临床效果, 现报道如下.

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 选取2010-03/2013-05我院收治的老年男性直肠癌患者92例, 纳入标准: (1)男性; (2)年龄 $\geq 65$ 岁; (3)体质量指数(body mass index, BMI)  $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ ; (4)术前结肠镜检查及术后病理确诊为直肠癌, 且术前CT及术中探查显示肿瘤未浸润盆腔壁; (5)所有患者均自愿签署书面知情同意书, 并经我院伦理委员会审核通过. 将所有患者按随机数法分为实验组与对照组, 两组均为46例. 实验组与对照组一般情况的差异比较无统计学意义, 具有可比性( $P > 0.05$ )(表1).

**1.2 方法** 实验组: 患者取截石位, 头低足高, 全麻后作下腹部正中切口. 对肿瘤的具体情况进行探查, 并决定是否保留植物神经. 将肠系膜下动静脉游离并暴露, 同时将血管根部的淋巴结清扫干净. 若肿瘤的生长情况允许术者将植物神经保留, 则在肠系膜下动脉根部下1 cm的位置将其离断, 在操作的过程中应避免将动脉的神经丛损伤. 使用长臂钝头弯剪在骶尾骨与直肠之间的间隙中进行锐性分离, 于直肠后方的后方的脏层与壁层盆腔壁筋膜之间进行操作, 采用电凝对破裂的小血管进行止血, 并将疏松结缔组织游离, 操作过程中注意保护神经, 直至肛提肌. 继续采用长臂钝头弯剪分离精囊前列腺与直肠之间的间隙, 并将盆腔腹膜在直肠膀胱凹前1 cm剪开, 在精囊暴露后继续游离至前列腺的尖部. 在直肠前后壁得以游离后, 将直肠推向左侧, 并使用弯头剪刀靠近内侧盆壁, 靠近时剪刀与盆壁平行, 并将侧韧带向下推剪, 在推剪时适当提拉肠管, 使其处在一定的张力之下, 直至所需要切除的肠系膜. 推剪过程中避免钳夹或结扎等操作, 以降低植物神经的损伤. 在处理右侧直肠韧带时, 采用与上述操作相同的方法对其进行处理. 在游离肠管与系膜的过程中, 尽可能避免过度牵拉肠管与挤压病灶, 避免肿瘤发生破裂. 对照组: 采用常规的手术方式对直肠周围的系膜进行分离, 在分离过程中结扎出血点. 评价标准: 对比分析两组患者手术所用时间、术中出血, 手术过程中肠管破溃及尿道损伤的情况, 以及手术后盆腔感染的发生率及大体标本直肠周围系膜不完整的比例.

**统计学处理** 采用SPSS16.0软件进行统计分析, 两组数据间计量资料使用 $t$ 检验, 计数资料采用 $\chi^2$ 检验, 检验标准为0.05,  $P < 0.05$ 为差异有统计学意义.

## ■ 研究前沿

尤其是肥胖的男性患者, 由于其骨盆的空间相对女性患者而言更小, 手术过程中对于直肠韧带的暴露存在着一定的难度, 这对于全直肠系膜切除术的效果及手术难度产生了一定的影响.



## ■ 相关报道

美国的学者所进行的流行病学调查结果显示直肠癌患者的5年生存率由原先的60%不到在全系膜切除术后得以应用后提升到70%左右。

表 1 实验组与对照组一般情况的比较 ( $n = 46$ )

| 分组         | 年龄(岁)      | 体质量<br>指数(kg/m <sup>2</sup> ) | 肿瘤大<br>小(cm) |    | TNM分期    |        |          | 肿瘤下缘距齿<br>状线距离(cm) |      | 保留植<br>物神经 |    |
|------------|------------|-------------------------------|--------------|----|----------|--------|----------|--------------------|------|------------|----|
|            |            |                               | 3.5-6        | >6 | T1-2N0M0 | T3N0M0 | T3N1-2M0 | 4.5-8              | 8-10 | 是          | 否  |
| 实验组        | 67.3 ± 3.1 | 27.4 ± 2.2                    | 32           | 14 | 14       | 21     | 11       | 24                 | 22   | 38         | 8  |
| 对照组        | 68.1 ± 4.5 | 27.9 ± 3.0                    | 29           | 17 | 13       | 20     | 13       | 25                 | 21   | 36         | 10 |
| $t/\chi^2$ | 0.993      | 0.912                         | 0.438        |    | 0.228    |        |          | 0.044              |      | 0.276      |    |
| $P$ 值      | 0.323      | 0.364                         | 0.508        |    | 0.892    |        |          | 0.834              |      | 0.599      |    |

表 2 实验组与对照组术中情况的比较 ( $n = 46$ )

| 分组         | 手术时间(min)    | 术中出血(mL)     | 肠管破溃 $n$ (%) | 尿道损伤 $n$ (%) |
|------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| 实验组        | 67.2 ± 10.3  | 157.9 ± 26.2 | 0(0.0)       | 1(2.2)       |
| 对照组        | 124.8 ± 11.8 | 154.2 ± 27.4 | 7(15.2)      | 2(4.3)       |
| $t/\chi^2$ | 24.942       | 0.662        | 7.577        | 0.345        |
| $P$ 值      | 0.000        | 0.510        | 0.006        | 0.557        |

表 3 实验组与对照组术后情况比较 ( $n = 46, n$ (%))

| 分组       | 盆腔感染    | 大体标本直肠周围系膜不完整 |
|----------|---------|---------------|
| 实验组      | 1(2.2)  | 2(4.3)        |
| 对照组      | 8(17.4) | 9(19.6)       |
| $\chi^2$ | 6.035   | 5.060         |
| $P$ 值    | 0.014   | 0.024         |

## 2 结果

2.1 实验组与对照组术中情况的比较 实验组手术时间、术中出血及术中肠管破溃率均明显少于对照组( $P < 0.05$ ), 两组术中尿道损伤几率的差异比较无统计学意义( $P > 0.05$ )(表2)。

2.2 实验组与对照组术后情况比较 实验组术后盆腔感染及大体标本直肠周围系膜不完整的几率明显低于对照组( $P < 0.05$ )(表3)。

## 3 讨论

自20世纪80年代Heald提出全系膜切除术的概念以来, 经过20余年的发展及改良, 全系膜切除术已经成为直肠癌治疗的“金标准”<sup>[5]</sup>。美国的学者所进行的流行病学调查结果显示直肠癌患者的5年生存率由原先的60%不到在全系膜切除术得以应用后提升到了70%左右<sup>[6,7]</sup>。且盆腔内自主神经保护的技术使得手术的临床效果变得更佳, 保肛率得以升高, 肿瘤的局部复发率得以降低, 患者术后的泌尿生殖系统功能障碍情况也得到了很明显的改善<sup>[8]</sup>。

全系膜切除术是在直视下将潜在的系膜、淋巴及血管等组织沿着壁层盆腔筋膜完全切除, 但老年肥胖患者直肠系膜组织的脂肪层较一般患者更厚, 且骨盆内的空间较为狭小, 在直视下操作很难将肠系膜彻底切除<sup>[9,10]</sup>。尤其是手术过程中肠壁侧韧带的处理方式, 在暴露直肠盆壁间隙时难度极大, 及时对肠管进行挤压及提拉的操作, 也很难获得较好的手术视野。以往所使用的方法为直视下锐性分离结扎, 但此种处理方式往往会损伤到肠壁的浆肌层, 受损肠管在受到牵拉后发生破溃的风险极高, 且不能保证系膜切除的完整性及其切缘横截面的平整<sup>[11]</sup>。许多临床医师在处理直肠侧韧带时由于惧怕损伤重要的血管及输尿管而承担着巨大的压力, 手术过程中不仅要求获得良好的手术视野, 操作时常常边切除边结扎<sup>[12-14]</sup>。而此次研究中我们所使用的平行推剪技术无需对肠管进行用力的牵拉以获得理想的手术视野, 使用该种方法对直肠韧带处理后, 只需保证直肠处于一定的张力之下, 即可以用弯剪将筋膜推剪至尾骨尖部。直肠前部的处理也是在该处腹膜被剪开之后在进行, 侧韧带的游离也无需进行用力的提压, 只需要在肠管的位置偏离盆壁时用长臂弯剪顺着盆筋膜壁层的方向将其推剪至肛提肌。该项技术的操作是建立在盆筋膜脏壁层间的无血管平面之上的, 故在推剪的过程中无需缝扎止血, 只需要在离断肠管远端之后在将小的出血点止住。相比于传统的术式, 平行推剪技术秉承了手术

中的无瘤原则, 对于肿瘤不牵拉挤压, 并大大降低了盆筋膜破损的风险。对于肥胖的男性患者而言, 手术的难度也相应降低, 故手术时间也可以得到相应的缩短<sup>[15]</sup>。本次研究中, 我们的结果显示实验组手术时间、术中出血及术中肠管破溃率均明显少于对照组( $P<0.05$ ), 两组术中尿道损伤几率的差异比较无统计学意义( $P>0.05$ ), 且由于发生肠管破溃的情况较为少见, 实验组术后盆腔感染及大体标本直肠周围系膜不完整的几率明显低于对照组( $P<0.05$ )。从理论的层面上来看, 该项技术还有效地保护了盆腔内的植物神经丛, 由于推剪时操作方向与盆内侧壁平行, 若肿瘤没有对盆壁或骶前进行浸润, 则操作过程中损伤神经丛的风险很低。

总之, 平行推剪韧带技术降低了老年肥胖男性直肠癌根治术的难度, 提高了手术的安全性, 故值得推广。

#### 4 参考文献

- 1 张雷. 结直肠癌新辅助治疗进展. 重庆医学 2013; 42: 581-583
- 2 王刚成, 韩广森, 任莹坤, 徐勇超, 谢建国. 平行推剪直肠韧带技术在男性肥胖直肠癌根治术中的临床应用效果观察. 中华胃肠外科杂志 2013; 16: 367-369
- 3 Kang J, Lee HB, Cha JH, Hur H, Min BS, Baik SH, Kim NK, Sohn SK, Lee KY. Feasibility and impact on surgical outcomes of modified double-stapling technique for patients undergoing laparoscopic anterior resection. *J Gastrointest Surg* 2013; 17: 771-775 [PMID: 23288715 DOI: 10.1007/s11605-012-2122-0]
- 4 张策, 丁自海, 李国新, 黄祥成, 钟世镇. 腹腔镜全直肠系膜切除术相关直肠周围筋膜和盆自主神经的活体解剖学观察. 广东医学 2012; 33: 2407-2410
- 5 Kusunoki M, Inoue Y, Yanagi H. Simplification of total mesorectal excision with colonic J-pouch anal anastomosis for middle and lower rectal cancer: one surgeon's experience. *Surg Today* 2008; 38: 691-699

- [PMID: 18668311 DOI: 10.1007/s00595-007-3699-x]
- 6 郭云. 进展期直肠癌全系膜切除的远期疗效分析. 重庆医学 2009; 38: 2048-2049
  - 7 沙洪存, 洪晓明, 倪开元. 腹腔镜与开腹直肠癌全系膜切除术的对照研究. 中华普通外科杂志 2010; 25: 287-290
  - 8 周振旭, 郑晓风, 宋华羽, 蒋飞照, 王哲近, 左志贵, 蔡华杰, 阮小蛟. 腹腔镜全直肠系膜切除术联合经肛门括约肌切除术治疗超低位直肠癌. 中华胃肠外科杂志 2011; 14: 440-442
  - 9 Atallah S, Nassif G, Polavarapu H, deBeche-Adams T, Ouyang J, Albert M, Larach S. Robotic-assisted transanal surgery for total mesorectal excision (RATS-TME): a description of a novel surgical approach with video demonstration. *Tech Coloproctol* 2013; 17: 441-447 [PMID: 23801366 DOI: 10.1007/s10151-013-1039-2]
  - 10 Inoue Y, Hiro J, Toiyama Y, Tanaka K, Uchida K, Miki C, Kusunoki M. Push-back technique facilitates ultra-low anterior resection without nerve injury in total mesorectal excision for rectal cancer. *Dig Surg* 2011; 28: 239-244 [PMID: 21625139 DOI: 10.1159/000328009]
  - 11 Hultman CS, Sherrill MA, Halvorson EG, Lee CN, Boggess JF, Meyers MO, Calvo BA, Kim HJ. Utility of the omentum in pelvic floor reconstruction following resection of anorectal malignancy: patient selection, technical caveats, and clinical outcomes. *Ann Plast Surg* 2010; 64: 559-562 [PMID: 20395804 DOI: 10.1097/SAP.0b013e3181ce3947]
  - 12 Gezen C, Altuntas YE, Kement M, Vural S, Civil O, Okkabaz N, Aksakal N, Oncel M. Complete versus partial mobilization of splenic flexure during laparoscopic low anterior resection for rectal tumors: a comparative study. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2012; 22: 392-396 [PMID: 22393925 DOI: 10.1089/lap.2011.0409]
  - 13 高云峰, 董明. 直肠癌前切除术吻合口漏的危险因素. 世界华人消化杂志 2010; 18: 803-807
  - 14 徐琨, 张宏, 冯勇, 从进春, 陈春生, 刘恩卿. 梗阻性左半结直肠癌术前支架减压与急诊手术248例. 世界华人消化杂志 2010; 18: 736-740
  - 15 Kinugasa Y, Arakawa T, Abe S, Ohtsuka A, Suzuki D, Murakami G, Fujimiya M, Sugihara K. Anatomical reevaluation of the anococcygeal ligament and its surgical relevance. *Dis Colon Rectum* 2011; 54: 232-237 [PMID: 21228674 DOI: 10.1007/DCR.0b013e318202388f]

#### ■同行评价

本研究设计尚可, 结果可靠, 对临床医师有一定参考价值。

编辑 田滢 电编 鲁亚静



# 替加氟或氟尿嘧啶联合奥沙利铂对结直肠癌术后辅助化疗的疗效比较

李永亮, 刑珊珊, 罗以, 袁志军, 朱跃红, 吴尉

## ■背景资料

FOLFOX方案被推介为结直肠癌术后辅助治疗的标准方案, 有一定疗效, 但进一步提高疗效, 仍是目前研究的热点。

李永亮, 湖南省怀化市肿瘤医院肿瘤内科 湖南省怀化市418000

刑珊珊, 罗以, 袁志军, 朱跃红, 吴尉, 湖南省肿瘤医院老干内科 湖南省长沙市 410013

李永亮, 医学硕士, 主治医师, 主要从事肿瘤化疗方面的研究。

作者贡献分布: 本课题由罗以设计; 研究过程由李永亮、刑珊珊、袁志军、朱跃红及吴尉操作完成; 数据整理、分析及论文写作由李永亮完成。

通讯作者: 罗以, 主任医师, 410013, 湖南省长沙市岳麓区咸嘉湖路582号, 湖南省肿瘤医院老干内科。luoyi702@163.com  
电话: 0731-89762021

收稿日期: 2013-08-14 修回日期: 2013-09-19

接受日期: 2013-09-30 在线出版日期: 2013-11-08

## Effects of Tegafur or 5-fluorouracil combined with oxaliplatin in adjuvant chemotherapy of colorectal cancer

Yong-Liang Li, Shan-Shan Xing, Yi Luo, Zhi-Jun Yuan, Yue-Hong Zhu, Wei Wu

Yong-Liang Li, Department of Oncology, Huaihua Tumor Hospital, Huaihua 418000, Hunan Province, China  
Shan-Shan Xing, Yi Luo, Zhi-Jun Yuan, Yue-Hong Zhu, Wei Wu, Department of VIP, Tumor Hospital of Hunan province, Changsha 410013, Hunan Province, China  
Correspondence to: Yi Luo, Professor, Department of VIP, Tumor Hospital of Hunan Province, 582 Xianjiahu Road, Yuelu District, Changsha 410013, Hunan Province, China. luoyi702@163.com

Received: 2013-08-14 Revised: 2013-09-19

Accepted: 2013-09-30 Published online: 2013-11-08

## Abstract

**AIM:** To compare the therapeutic effects and safety of Tegafur or 5-fluorouracil (5-FU) combined with oxaliplatin in adjuvant therapy of colorectal cancer.

**METHODS:** Clinical data for 51 patients who underwent adjuvant chemotherapy with Tegafur or 5-FU combined with oxaliplatin from January 2008 to December 2010 at Hunan Provincial Tumor Hospital were retrospectively analyzed.

**RESULTS:** The median disease-free survival was significantly longer in the Tegafur plus ox-

aliplatin group than in the 5-FU plus oxaliplatin group (36 mo vs 29 mo,  $P < 0.05$ ). Major toxic reactions were nausea, vomiting, myelosuppression and peripheral neurotoxicity.

**CONCLUSION:** Tegafur can replace fluorouracil for adjuvant therapy of colorectal cancer.

© 2013 Baishideng Publishing Group Co., Limited. All rights reserved.

**Key Words:** Oxaliplatin; Tegafur; Fluorouracil; Colorectal neoplasms; Chemotherapy

Li YL, Xing SS, Luo Y, Yuan ZJ, Zhu YH, Wu W. Effects of Tegafur or 5-fluorouracil combined with oxaliplatin in adjuvant chemotherapy of colorectal cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2013; 21(31): 3460-3463 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/3460.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i31.3460>

## 摘要

**目的:** 评价国产奥沙利铂(Oxaliplatin, L-OHP)联合替加氟(Tegafur, FT-207)与奥沙利铂联合氟尿嘧啶(5-fluorouracil, 5-FU)对结直肠癌术后辅助治疗的近期疗效及不良反应。

**方法:** 对2008-01/2010-12在湖南省肿瘤医院分别接受FT-207联合L-OHP方案及5-FU、L-OHP方案化疗的51例患者的临床资料进行回顾性分析。

**结果:** FT-207联合L-OHP方案与5-FU联合L-OHP方案两组中位无病生存期分别为36 mo、29 mo, 两组比较差异有统计学意义。不良反应主要为轻中度的外周神经毒性、骨髓抑制和恶心呕吐。

**结论:** 替加氟可以替代氟尿嘧啶用于结直肠癌的术后辅助治疗。

© 2013年版权归百世登出版集团有限公司所有。

**关键词:** 奥沙利铂; 替加氟; 5-氟尿嘧啶; 结直肠癌; 化学治疗

## ■同行评议者

汤静, 主管药师, 上海交通大学附属第一人民医院药学部; 彭宗根, 副研究员, 中国医学科学院医药生物技术研究所有毒室



**核心提示:** 本文通过评价国产奥沙利铂联合替加氟与奥沙利铂联合氟尿嘧啶对结直肠癌术后辅助治疗的近期疗效及不良反应, 试验结果有一定差异, 替加氟与氟尿嘧啶比较, 其在结直肠癌辅助治疗中有优势。

李永亮, 刑珊珊, 罗以, 袁志军, 朱跃红, 吴尉. 替加氟或氟尿嘧啶联合奥沙利铂对结直肠癌术后辅助化疗的疗效比较. 世界华人消化杂志 2013; 21(31): 3460-3463 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/3460.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v21.i31.3460>

## 0 引言

结直肠癌(colorectal cancer, CRC)是目前最常见的恶性肿瘤之一, 全世界结直肠癌的发病率和死亡率居所有肿瘤的第3位<sup>[1]</sup>. 我国结直肠癌患者每年新发约15万例, 死亡率超过7/10万, 且病死率仍有逐年上升趋势<sup>[2]</sup>, CRC发病年龄明显前移, 平均58岁, 比欧美等国家提前12-18岁<sup>[3,4]</sup>. 目前对结直肠癌的治疗以手术为主, 术后对有高危因素的II期及III期结直肠癌患者行辅助化疗以减少复发率, 延长生存时间<sup>[5]</sup>. 专家组推介氟尿嘧啶(5-fluorouracil, 5-FU)+亚叶酸钙(calcium folinate, CF)+奥沙利铂(Oxaliplatin, L-OHP)联合的方案作为结直肠癌术后辅助化疗的标准方案. 此方案较为安全可靠, 但在疗效上仍有不尽人意的地方. 积极寻找有效、低毒的新型药物已受到广大研究者的普遍重视. 我们尝试用替加氟(Tegafur, FT-207)代替5-FU进行辅助化疗的研究, 对2008-01/2010-12在湖南省肿瘤医院治疗的51例结直肠癌进行FT-207或5-FU联合L-OHP的化疗方案治疗的疗效及不良反应进行比较观察, 结果报道如下。

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 2008-01/2010-12湖南省肿瘤医院收治的, 经病理学检查并结合临床、影像学等确诊, 接受根治手术的结直肠癌的患者, 近1 mo内未接受过化疗, Karnofsky评分>70分; 治疗前血常规、肝肾功能、心电图正常, 无化疗禁忌症, 共51例. 分为A、B两组. A组26例: 男19例, 女7例; 年龄20-63岁, 中位年龄51岁; 高分化腺癌3例, 中分化腺癌15例, 低分化腺癌6例, 黏液腺癌2例; III期18例, II期8例. B组25例: 男19例, 女6例; 年龄31-66岁, 中位年龄47岁; 高分化腺癌2例, 中分化腺癌15例, 低分化腺癌5例, 黏液腺癌3例; III

期18例, II期7例.

### 1.2 方法

**1.2.1 治疗方法** A组: L-OHP(江苏恒瑞医药股份有限公司)85 mg/m<sup>2</sup>, 2 h静脉滴入, d1; CF 400 mg/m<sup>2</sup>, 2 h静滴, d1; FT-207(方克, 齐鲁制药有限公司)400 mg/m<sup>2</sup>静脉推注d1, 续以FT-207 2400/m<sup>2</sup>微量注射静脉泵静脉滴入46 h, 2 wk重复, 共4周期. B组: L-OHP 85 mg/m<sup>2</sup>, 2 h静滴, d1; CF 400 mg/m<sup>2</sup>, 2 h静滴, d1; 5-FU(天津金耀氨基酸有限公司)400 mg/m<sup>2</sup>静脉推注d1, 续以5-FU 2400 mg/m<sup>2</sup>, 微量注射静脉泵静脉滴入46 h, 2 wk重复, 共4周期. 化疗过程中常规使用止吐剂盐酸昂丹司琼8 mg, 2次/d, 入小壶; 同时配合护肝治疗. 化疗期间忌食冷饮, 禁用冷水和接触冰冷物体. 所有病例完成≥2个化疗周期后评价疗效, 化疗中、化疗后记录不良反应。

**1.2.2 观察指标:** 无疾病生存期(disease-free survival, DFS)为治疗开始至疾病复发或由于疾病进展导致患者死亡的时间. 不良反应评价按照WHO抗癌药物不良反应分为0-IV度. 观察指标: 每次化疗前后复查血常规、肝肾功能、心电图. 完成2周期化疗后全面复查影像学, 对肿瘤病灶进行评价, 观察近期疗效和不良反应。

**1.2.3 随访:** 经门诊复查或电话对患者进行随访, 随访时间为36-61 mo, 中位随访时间为41 mo, 无失访患者。

**统计学处理** 采用SPSS13.0软件进行统计分析, 率的比较采用 $\chi^2$ 检验, 采用Kaplan-Meier方法进行生存分析, 其差异应用Log-rank检验.  $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 疗效观察** 全组病例至2013-03随访结束, A组: 其中11例无病生存, 26例患者DFS 8-61 mo; B组: 其中6例无病生存, 25例患者DFS 8-52 mo. A、B两组中位DFS分别为36 mo和29 mo, 1年DFS分别为92.3%(24/26)和88.0%(22/25); 2年DFS分别为76.9%(20/26)和64%(16/25); 3年DFS分别为53.8%(14/26)和16%(4/25). 两组发生率比较, 差异有统计学意义( $P<0.05$ , 图1)。

**2.2 不良反应发生情况比较** 全部51例患者均可评价不良反应, 两组患者的主要不良反应为胃肠道反应、周围神经毒性和骨髓抑制, 且多为I-II度. A组和B组, 白细胞下降以I-II度为主, 分别为69.2%、92%, III、IV度粒细胞下降的发

### ■ 研究前沿

目前结直肠癌术后辅助化疗的标准方案的疗效有限, 探索高效、低毒的新型疗法及化疗组合仍需研究。

## ■相关报道

国际多中心的MOSAIC试验,报道了氟尿嘧啶、亚叶酸钙联合奥沙利铂在结直肠癌辅助化疗的积极疗效,NSABP C-07研究起到很好的验证效果。

表 1 FT-207+L-OHP组和5-FU+L-OHP组的不良反应比较 (%)

| 不良反应       | FT-207+L-OHP组 |    |     |      |     | 5-FU+L-OHP组 |    |     |      |     | P值    |
|------------|---------------|----|-----|------|-----|-------------|----|-----|------|-----|-------|
|            | 0度            | I度 | II度 | III度 | IV度 | 0度          | I度 | II度 | III度 | IV度 |       |
| 白细胞下降      | 8             | 7  | 10  | 1    | 0   | 2           | 8  | 13  | 2    | 0   | <0.05 |
| 贫血         | 19            | 5  | 1   | 1    | 0   | 16          | 6  | 2   | 0    | 1   | >0.05 |
| 血小板减少      | 17            | 4  | 3   | 2    | 0   | 17          | 3  | 4   | 1    | 0   | >0.05 |
| 腹泻         | 21            | 3  | 0   | 2    | 0   | 19          | 2  | 1   | 3    | 0   | >0.05 |
| 恶心呕吐       | 6             | 9  | 9   | 1    | 1   | 6           | 5  | 12  | 2    | 0   | >0.05 |
| 周围神经毒性     | 15            | 6  | 5   | 0    | 0   | 16          | 5  | 4   | 0    | 0   | >0.05 |
| 丙氨酸氨基转移酶升高 | 19            | 5  | 2   | 0    | 0   | 18          | 4  | 3   | 0    | 0   | >0.05 |

FT-207: 替加氟-207; L-OHP: 奥沙利铂; 5-FU: 5-氟尿嘧啶。

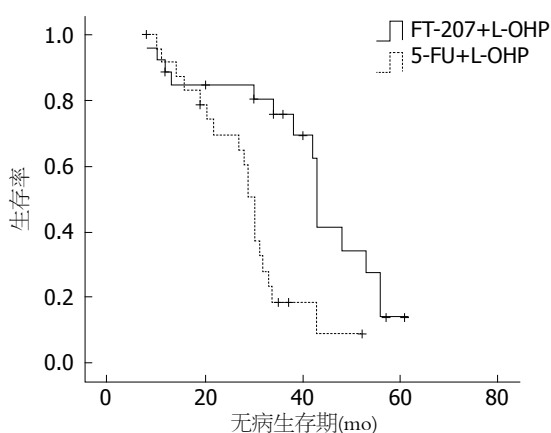


图 1 FT-207+L-OHP组和5-FU+L-OHP组患者的无病生存期曲线, FT-207: 替加氟-207; L-OHP: 奥沙利铂; 5-FU: 5-氟尿嘧啶。

生率分别为3.8%和8%, 两组比较有统计学意义( $P<0.05$ )。III、IV度腹泻的发生率分别为7.7%和12%, 两组皆无III、IV度周围神经毒性病例发生, 差异无统计学意义( $P>0.05$ , 表1)。其他不良反应, 如肝功能损害、恶心呕吐、贫血、血小板减少等, 两组发生率比较, 差异均无统计学意义( $P>0.05$ , 表1)。

### 3 讨论

结直肠癌是我国常见恶性肿瘤之一, 近年来发病率和死亡率有逐年上升的趋势。美国NCCN指南将奥沙利铂、亚叶酸钙和氟尿嘧啶持续静脉注射联合方案作为结直肠癌术后辅助化疗推介方案之一<sup>[6,7]</sup>。奥沙利铂是第三代铂类药物, 通过产生烷化结合物作用于DNA, 形成链内和链间交联, 从而抑制DNA的合成及抑制<sup>[8]</sup>。5-FU是一种嘧啶类抗癌药物, 对消化系统肿瘤及其他实体肿瘤有良好的疗效。体内及体外的临床研究表明, 奥沙利铂与5-FU有明显的协同作用<sup>[9]</sup>, 而CF

生化调节可使5-FU增效。但5-FU半衰期只有10 min左右, 其极易被正常器官和肿瘤组织产生的二氢嘧啶脱氢酶快速降解(达85%以上)而失活<sup>[10]</sup>。并且, 5-FU作为细胞周期特异性药物, 有显著的时间依赖性特点, 故需长期持续输注, 使之不断作用于癌细胞的S期, 以增强抑制作用, 但结果往往还是不如人意。

替加氟为氟尿嘧啶的衍生物, 在体内经肝脏活化逐渐转变为氟尿嘧啶, 能干扰和阻断DNA、RNA及蛋白质合成, 从而达到抑制肿瘤的效果。替加氟主要作用于S期, 是抗嘧啶类的细胞周期特异性药物, 其作用机制、疗效及抗癌谱与氟尿嘧啶相似, 但作用更持久, 毒性更低-半衰期为5 h, 血药浓度高于5-FU, 药效更为稳定; 化疗指数为5-FU的2倍, 毒性仅为5-FU的1/7-1/4, 在慢性毒性实验中未见严重的骨髓抑制, 对免疫的影响较为轻微<sup>[11]</sup>。Bajetta等<sup>[12]</sup>报道替加氟联合奥沙利铂治疗结直肠癌联合用药的有效率为38.9%。Hsiao等<sup>[13]</sup>报道替加氟联合奥沙利铂治疗转移性结直肠癌的肿瘤控制率接近64%。

从图1可以看出, A、B两组中位无病生存时间分别为36 mo和29 mo, 1年DFS分别为92.3%(24/26)和88.0%(22/25); 2年DFS分别为76.9%(20/26)和64%(16/25); 3年DFS分别为53.8%(14/26)和16%(4/25), 两组发生率比较, 差异有统计学意义。

从表1可以看出, 本文A组与B组方案的主要不良反应中, 白细胞下降以I-II度为主, 分别为69.2%、92%, 两组比较有统计学意义( $P<0.05$ ), 提示替加氟联合奥沙利铂与氟尿嘧啶联合奥沙利铂比较, 前者的白细胞下降程度要轻; 贫血、血小板降低、神经毒性; 消化系反应及肝毒性

等方面, 两组比较无统计学意义( $P>0.05$ ), 提示两组间相关毒性无明显差别。

总之, 替加氟联合奥沙利铂方案对结直肠癌术后辅助治疗的疗效优于氟尿嘧啶与奥沙利铂联合的方案; 替加氟为主的联合化疗方案与氟尿嘧啶联合奥沙利铂方案不良反应比较, 替加氟组的白细胞下降较氟尿嘧啶组有优势; 其他方面不良反应比较, 两组无明显差别。故此, 替加氟联合奥沙利铂方案化疗可考虑作为结直肠癌术后辅助治疗一线方案。甚至我们认为, 替加氟可以替代氟尿嘧啶用于结直肠癌的术后辅助治疗。

当然, 因本研究为回顾性研究, 入选病例数相对较少, 可能存在某些偏差。如本研究中氟尿嘧啶组的3年DFS仅16%, 低于MOSAIC试验<sup>[14]</sup>及NSABP C-07研究<sup>[15]</sup>报道结果, 考虑可能与化疗周期不足及入组病例较少造成抽样误差有关。替加氟用于结直肠癌的术后辅助治疗, 其远期疗效及不良反应, 尚需要进一步的随机大样本前瞻性研究验证。

#### 4 参考文献

- 1 Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2005; 55: 74-108 [PMID: 15761078 DOI: 10.3322/canjclin.55.2.74]
- 2 董志伟, 乔友林, 李连弟, 王国清, 张思维, 孟祥柱, 李纪宾. 中国癌症高发发现场报告. *中国肿瘤* 2009; 18: 4-9
- 3 蔡善荣, 郑树, 张苏展. 不同年龄组大肠癌预后多因素分析的比较. *中华肿瘤杂志* 2005; 27: 483-486
- 4 王锡山. 结直肠癌综合治疗的规范化实施. *中国实用外科杂志* 2010; 30: 260-264
- 5 Grávalos C, García-Escobar I, García-Alfonso P, Cassinello J, Malón D, Carrato A. Adjuvant chemotherapy for stages II, III and IV of colon cancer. *Clin Transl Oncol* 2009; 11: 526-533 [PMID: 19661027 DOI: 10.1007/s12094-009-0397-8]
- 6 Engstrom PF, Arnoletti JP, Benson AB, Chen YJ, Choti MA, Cooper HS, Covey A, Dilawari RA, Early DS, Enzinger PC, Fakih MG, Fleshman J, Fuchs C, Grem JL, Kiel K, Knol JA, Leong LA, Lin E, Mulcahy MF, Rao S, Ryan DP, Saltz L, Shibata D, Skibber JM, Sofocleous C, Thomas J, Venook AP, Willett C. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: colon cancer. *J Natl Compr Canc Netw* 2009; 7: 778-831 [PMID: 19755046]
- 7 Engstrom PF, Arnoletti JP, Benson AB, Chen YJ, Choti MA, Cooper HS, Covey A, Dilawari RA, Early DS, Enzinger PC, Fakih MG, Fleshman J, Fuchs C, Grem JL, Kiel K, Knol JA, Leong LA, Lin E, Mulcahy MF, Rao S, Ryan DP, Saltz L, Shibata D, Skibber JM, Sofocleous C, Thomas J, Venook AP, Willett C. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: rectal cancer. *J Natl Compr Canc Netw* 2009; 7: 838-881 [PMID: 19755047]
- 8 周际昌. 实用肿瘤内科治疗. 第一版. 北京: 北京科学技术出版社, 2010: 102
- 9 孙燕. 内科肿瘤学. 第一版. 北京: 人民卫生出版社, 2001: 593-594, 385-409
- 10 Malet-Martino M, Martino R. Clinical studies of three oral prodrugs of 5-fluorouracil (capecitabine, UFT, S-1): a review. *Oncologist* 2002; 7: 288-323 [PMID: 12185293 DOI: 10.1634/theoncologist.7.4-288]
- 11 周际昌, 谢惠民. 新编抗肿瘤药物临床治疗手册. 第一版. 北京: 中国协和医科大学出版社, 2005: 36-37
- 12 Bajetta E, Di Bartolomeo M, Buzzoni R, Mariani L, Zilembo N, Ferrario E, Lo Vullo S, Aitini E, Isa L, Barone C, Jacobelli S, Recaldin E, Pinotti G, Iop A. Uracil/ftorafur/leucovorin combined with irinotecan (TEGAFIRI) or oxaliplatin (TEGAFOX) as first-line treatment for metastatic colorectal cancer patients: results of randomised phase II study. *Br J Cancer* 2007; 96: 439-444 [PMID: 17245343 DOI: 10.1038/sj.bjc.6603493]
- 13 Hsiao SC, Lin JF, Chuang MT, Lee YA, Wu DL. Retrospectively comparative evaluation of the first- and second-line chemotherapy with campto and oxaliplatin combined with oral tegafur/uracil (UFT)/leucovorin (LV) in patients with metastatic colorectal cancer. *Int Surg* 2009; 94: 298-303 [PMID: 20302025]
- 14 André T, Boni C, Mounedji-Boudiaf L, Navarro M, Tabernero J, Hickish T, Topham C, Zaninelli M, Clingan P, Bridgewater J, Tabah-Fisch I, de Gramont A. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer. *N Engl J Med* 2004; 350: 2343-2351 [PMID: 15175436 DOI: 10.1056/NEJMoa032709]
- 15 Kuebler JP, Wieand HS, O'Connell MJ, Smith RE, Colangelo LH, Yothers G, Petrelli NJ, Findlay MP, Seay TE, Atkins JN, Zapas JL, Goodwin JW, Fehrenbacher L, Ramanathan RK, Conley BA, Flynn PJ, Soori G, Colman LK, Levine EA, Lanier KS, Wolmark N. Oxaliplatin combined with weekly bolus fluorouracil and leucovorin as surgical adjuvant chemotherapy for stage II and III colon cancer: results from NSABP C-07. *J Clin Oncol* 2007; 25: 2198-2204 [PMID: 17470851 DOI: 10.1200/JCO.2006.08.2974]

#### 同行评价

本文通过评价国产奥沙利铂(L-OHP)联合替加氟(FT-207)与奥沙利铂联合氟尿嘧啶(5-FU)对结直肠癌术后辅助治疗的近期疗效及不良反应, 以分析疗法的优势, 实验结果显示两组疗效和不良反应有一定的差异, 结果对目前临床有一定的治疗指导作用。

编辑 郭鹏 电编 鲁亚静





# 具有克罗恩病家族史的淋巴瘤患者误诊1例

刘维新, 张 绅, 任 益

## ■背景资料

1例具有克罗恩病家族史的淋巴瘤患者, 由于临床表现及肠镜病理结果不具特异性, 出现误诊。最终行肠壁穿刺取病理, 确诊为淋巴瘤。

刘维新, 张绅, 任益, 中国医科大学附属第一医院消化内科  
辽宁省沈阳市 110001

刘维新, 副教授, 主要从事炎症性肠病方面的研究。

作者贡献分布: 论文写作由刘维新与张绅完成; 图像采集由任益完成。

通讯作者: 刘维新, 副教授, 110001, 辽宁省沈阳市和平区北二马路92号, 中国医科大学附属第一医院消化内科。

weixinliu@yahoo.com

电话: 024-8328-2563

收稿日期: 2013-08-06 修回日期: 2013-08-15

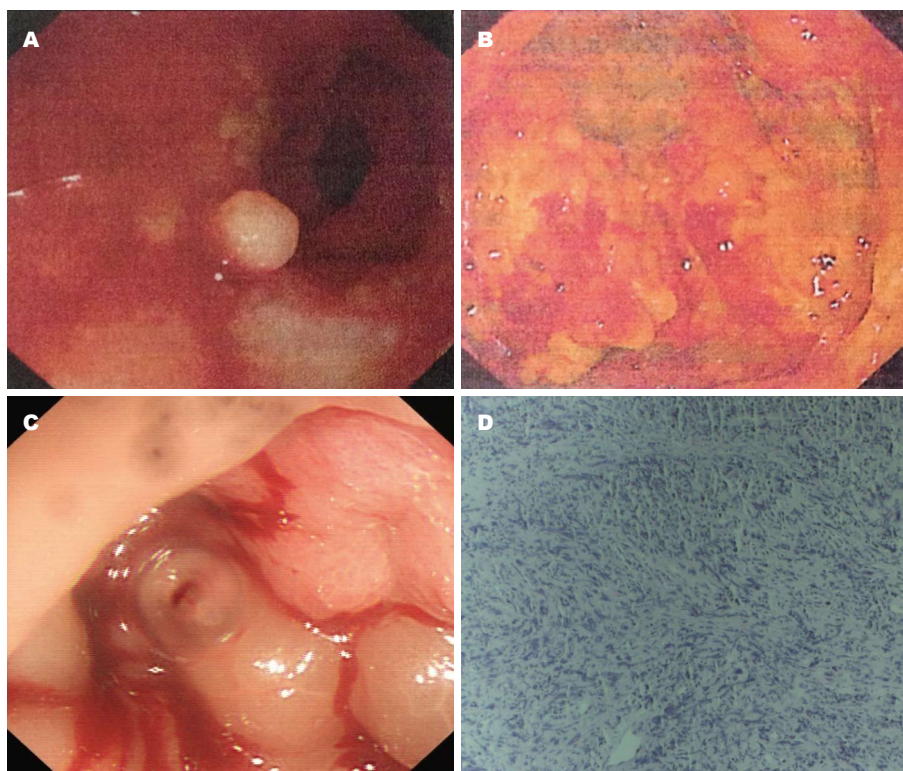
接受日期: 2013-08-23 在线出版日期: 2013-11-08

## Lymphoma misdiagnosed as Crohn's disease in a patient with a family history of Crohn's disease

Wei-Xin Liu, Shen Zhang, Yi Ren

Wei-Xin Liu, Shen Zhang, Yi Ren, the First Hospital of China Medical University, Shenyang 110001, Liaoning Province, China

Correspondence to: Wei-Xin Liu, Associate Prof, the First Hospital of China Medical University, No. 92 ~~1st~~ ~~2nd~~ ~~3rd~~ ~~4th~~ ~~5th~~ ~~6th~~ ~~7th~~ ~~8th~~ ~~9th~~ ~~10th~~ ~~11th~~ ~~12th~~ ~~13th~~ ~~14th~~ ~~15th~~ ~~16th~~ ~~17th~~ ~~18th~~ ~~19th~~ ~~20th~~ ~~21st~~ ~~22nd~~ ~~23rd~~ ~~24th~~ ~~25th~~ ~~26th~~ ~~27th~~ ~~28th~~ ~~29th~~ ~~30th~~ ~~31st~~ ~~32nd~~ ~~33rd~~ ~~34th~~ ~~35th~~ ~~36th~~ ~~37th~~ ~~38th~~ ~~39th~~ ~~40th~~ ~~41st~~ ~~42nd~~ ~~43rd~~ ~~44th~~ ~~45th~~ ~~46th~~ ~~47th~~ ~~48th~~ ~~49th~~ ~~50th~~ ~~51st~~ ~~52nd~~ ~~53rd~~ ~~54th~~ ~~55th~~ ~~56th~~ ~~57th~~ ~~58th~~ ~~59th~~ ~~60th~~ ~~61st~~ ~~62nd~~ ~~63rd~~ ~~64th~~ ~~65th~~ ~~66th~~ ~~67th~~ ~~68th~~ ~~69th~~ ~~70th~~ ~~71st~~ ~~72nd~~ ~~73rd~~ ~~74th~~ ~~75th~~ ~~76th~~ ~~77th~~ ~~78th~~ ~~79th~~ ~~80th~~ ~~81st~~ ~~82nd~~ ~~83rd~~ ~~84th~~ ~~85th~~ ~~86th~~ ~~87th~~ ~~88th~~ ~~89th~~ ~~90th~~ ~~91st~~ ~~92nd~~ ~~93rd~~ ~~94th~~ ~~95th~~ ~~96th~~ ~~97th~~ ~~98th~~ ~~99th~~ ~~100th~~ ~~101st~~ ~~102nd~~ ~~103rd~~ ~~104th~~ ~~105th~~ ~~106th~~ ~~107th~~ ~~108th~~ ~~109th~~ ~~110th~~ ~~111th~~ ~~112th~~ ~~113th~~ ~~114th~~ ~~115th~~ ~~116th~~ ~~117th~~ ~~118th~~ ~~119th~~ ~~120th~~ ~~121st~~ ~~122nd~~ ~~123rd~~ ~~124th~~ ~~125th~~ ~~126th~~ ~~127th~~ ~~128th~~ ~~129th~~ ~~130th~~ ~~131st~~ ~~132nd~~ ~~133rd~~ ~~134th~~ ~~135th~~ ~~136th~~ ~~137th~~ ~~138th~~ ~~139th~~ ~~140th~~ ~~141st~~ ~~142nd~~ ~~143rd~~ ~~144th~~ ~~145th~~ ~~146th~~ ~~147th~~ ~~148th~~ ~~149th~~ ~~150th~~ ~~151st~~ ~~152nd~~ ~~153rd~~ ~~154th~~ ~~155th~~ ~~156th~~ ~~157th~~ ~~158th~~ ~~159th~~ ~~160th~~ ~~161st~~ ~~162nd~~ ~~163rd~~ ~~164th~~ ~~165th~~ ~~166th~~ ~~167th~~ ~~168th~~ ~~169th~~ ~~170th~~ ~~171st~~ ~~172nd~~ ~~173rd~~ ~~174th~~ ~~175th~~ ~~176th~~ ~~177th~~ ~~178th~~ ~~179th~~ ~~180th~~ ~~181st~~ ~~182nd~~ ~~183rd~~ ~~184th~~ ~~185th~~ ~~186th~~ ~~187th~~ ~~188th~~ ~~189th~~ ~~190th~~ ~~191st~~ ~~192nd~~ ~~193rd~~ ~~194th~~ ~~195th~~ ~~196th~~ ~~197th~~ ~~198th~~ ~~199th~~ ~~200th~~ ~~201st~~ ~~202nd~~ ~~203rd~~ ~~204th~~ ~~205th~~ ~~206th~~ ~~207th~~ ~~208th~~ ~~209th~~ ~~210th~~ ~~211st~~ ~~212nd~~ ~~213rd~~ ~~214th~~ ~~215th~~ ~~216th~~ ~~217th~~ ~~218th~~ ~~219th~~ ~~220th~~ ~~221st~~ ~~222nd~~ ~~223rd~~ ~~224th~~ ~~225th~~ ~~226th~~ ~~227th~~ ~~228th~~ ~~229th~~ ~~230th~~ ~~231st~~ ~~232nd~~ ~~233rd~~ ~~234th~~ ~~235th~~ ~~236th~~ ~~237th~~ ~~238th~~ ~~239th~~ ~~240th~~ ~~241st~~ ~~242nd~~ ~~243rd~~ ~~244th~~ ~~245th~~ ~~246th~~ ~~247th~~ ~~248th~~ ~~249th~~ ~~250th~~ ~~251st~~ ~~252nd~~ ~~253rd~~ ~~254th~~ ~~255th~~ ~~256th~~ ~~257th~~ ~~258th~~ ~~259th~~ ~~260th~~ ~~261st~~ ~~262nd~~ ~~263rd~~ ~~264th~~ ~~265th~~ ~~266th~~ ~~267th~~ ~~268th~~ ~~269th~~ ~~270th~~ ~~271st~~ ~~272nd~~ ~~273rd~~ ~~274th~~ ~~275th~~ ~~276th~~ ~~277th~~ ~~278th~~ ~~279th~~ ~~280th~~ ~~281st~~ ~~282nd~~ ~~283rd~~ ~~284th~~ ~~285th~~ ~~286th~~ ~~287th~~ ~~288th~~ ~~289th~~ ~~290th~~ ~~291st~~ ~~292nd~~ ~~293rd~~ ~~294th~~ ~~295th~~ ~~296th~~ ~~297th~~ ~~298th~~ ~~299th~~ ~~300th~~ ~~301st~~ ~~302nd~~ ~~303rd~~ ~~304th~~ ~~305th~~ ~~306th~~ ~~307th~~ ~~308th~~ ~~309th~~ ~~310th~~ ~~311st~~ ~~312nd~~ ~~313rd~~ ~~314th~~ ~~315th~~ ~~316th~~ ~~317th~~ ~~318th~~ ~~319th~~ ~~320th~~ ~~321st~~ ~~322nd~~ ~~323rd~~ ~~324th~~ ~~325th~~ ~~326th~~ ~~327th~~ ~~328th~~ ~~329th~~ ~~330th~~ ~~331st~~ ~~332nd~~ ~~333rd~~ ~~334th~~ ~~335th~~ ~~336th~~ ~~337th~~ ~~338th~~ ~~339th~~ ~~340th~~ ~~341st~~ ~~342nd~~ ~~343rd~~ ~~344th~~ ~~345th~~ ~~346th~~ ~~347th~~ ~~348th~~ ~~349th~~ ~~350th~~ ~~351st~~ ~~352nd~~ ~~353rd~~ ~~354th~~ ~~355th~~ ~~356th~~ ~~357th~~ ~~358th~~ ~~359th~~ ~~360th~~ ~~361st~~ ~~362nd~~ ~~363rd~~ ~~364th~~ ~~365th~~ ~~366th~~ ~~367th~~ ~~368th~~ ~~369th~~ ~~370th~~ ~~371st~~ ~~372nd~~ ~~373rd~~ ~~374th~~ ~~375th~~ ~~376th~~ ~~377th~~ ~~378th~~ ~~379th~~ ~~380th~~ ~~381st~~ ~~382nd~~ ~~383rd~~ ~~384th~~ ~~385th~~ ~~386th~~ ~~387th~~ ~~388th~~ ~~389th~~ ~~390th~~ ~~391st~~ ~~392nd~~ ~~393rd~~ ~~394th~~ ~~395th~~ ~~396th~~ ~~397th~~ ~~398th~~ ~~399th~~ ~~400th~~ ~~401st~~ ~~402nd~~ ~~403rd~~ ~~404th~~ ~~405th~~ ~~406th~~ ~~407th~~ ~~408th~~ ~~409th~~ ~~410th~~ ~~411st~~ ~~412nd~~ ~~413rd~~ ~~414th~~ ~~415th~~ ~~416th~~ ~~417th~~ ~~418th~~ ~~419th~~ ~~420th~~ ~~421st~~ ~~422nd~~ ~~423rd~~ ~~424th~~ ~~425th~~ ~~426th~~ ~~427th~~ ~~428th~~ ~~429th~~ ~~430th~~ ~~431st~~ ~~432nd~~ ~~433rd~~ ~~434th~~ ~~435th~~ ~~436th~~ ~~437th~~ ~~438th~~ ~~439th~~ ~~440th~~ ~~441st~~ ~~442nd~~ ~~443rd~~ ~~444th~~ ~~445th~~ ~~446th~~ ~~447th~~ ~~448th~~ ~~449th~~ ~~450th~~ ~~451st~~ ~~452nd~~ ~~453rd~~ ~~454th~~ ~~455th~~ ~~456th~~ ~~457th~~ ~~458th~~ ~~459th~~ ~~460th~~ ~~461st~~ ~~462nd~~ ~~463rd~~ ~~464th~~ ~~465th~~ ~~466th~~ ~~467th~~ ~~468th~~ ~~469th~~ ~~470th~~ ~~471st~~ ~~472nd~~ ~~473rd~~ ~~474th~~ ~~475th~~ ~~476th~~ ~~477th~~ ~~478th~~ ~~479th~~ ~~480th~~ ~~481st~~ ~~482nd~~ ~~483rd~~ ~~484th~~ ~~485th~~ ~~486th~~ ~~487th~~ ~~488th~~ ~~489th~~ ~~490th~~ ~~491st~~ ~~492nd~~ ~~493rd~~ ~~494th~~ ~~495th~~ ~~496th~~ ~~497th~~ ~~498th~~ ~~499th~~ ~~500th~~ ~~501st~~ ~~502nd~~ ~~503rd~~ ~~504th~~ ~~505th~~ ~~506th~~ ~~507th~~ ~~508th~~ ~~509th~~ ~~510th~~ ~~511st~~ ~~512nd~~ ~~513rd~~ ~~514th~~ ~~515th~~ ~~516th~~ ~~517th~~ ~~518th~~ ~~519th~~ ~~520th~~ ~~521st~~ ~~522nd~~ ~~523rd~~ ~~524th~~ ~~525th~~ ~~526th~~ ~~527th~~ ~~528th~~ ~~529th~~ ~~530th~~ ~~531st~~ ~~532nd~~ ~~533rd~~ ~~534th~~ ~~535th~~ ~~536th~~ ~~537th~~ ~~538th~~ ~~539th~~ ~~540th~~ ~~541st~~ ~~542nd~~ ~~543rd~~ ~~544th~~ ~~545th~~ ~~546th~~ ~~547th~~ ~~548th~~ ~~549th~~ ~~550th~~ ~~551st~~ ~~552nd~~ ~~553rd~~ ~~554th~~ ~~555th~~ ~~556th~~ ~~557th~~ ~~558th~~ ~~559th~~ ~~560th~~ ~~561st~~ ~~562nd~~ ~~563rd~~ ~~564th~~ ~~565th~~ ~~566th~~ ~~567th~~ ~~568th~~ ~~569th~~ ~~570th~~ ~~571st~~ ~~572nd~~ ~~573rd~~ ~~574th~~ ~~575th~~ ~~576th~~ ~~577th~~ ~~578th~~ ~~579th~~ ~~580th~~ ~~581st~~ ~~582nd~~ ~~583rd~~ ~~584th~~ ~~585th~~ ~~586th~~ ~~587th~~ ~~588th~~ ~~589th~~ ~~590th~~ ~~591st~~ ~~592nd~~ ~~593rd~~ ~~594th~~ ~~595th~~ ~~596th~~ ~~597th~~ ~~598th~~ ~~599th~~ ~~600th~~ ~~601st~~ ~~602nd~~ ~~603rd~~ ~~604th~~ ~~605th~~ ~~606th~~ ~~607th~~ ~~608th~~ ~~609th~~ ~~610th~~ ~~611st~~ ~~612nd~~ ~~613rd~~ ~~614th~~ ~~615th~~ ~~616th~~ ~~617th~~ ~~618th~~ ~~619th~~ ~~620th~~ ~~621st~~ ~~622nd~~ ~~623rd~~ ~~624th~~ ~~625th~~ ~~626th~~ ~~627th~~ ~~628th~~ ~~629th~~ ~~630th~~ ~~631st~~ ~~632nd~~ ~~633rd~~ ~~634th~~ ~~635th~~ ~~636th~~ ~~637th~~ ~~638th~~ ~~639th~~ ~~640th~~ ~~641st~~ ~~642nd~~ ~~643rd~~ ~~644th~~ ~~645th~~ ~~646th~~ ~~647th~~ ~~648th~~ ~~649th~~ ~~650th~~ ~~651st~~ ~~652nd~~ ~~653rd~~ ~~654th~~ ~~655th~~ ~~656th~~ ~~657th~~ ~~658th~~ ~~659th~~ ~~660th~~ ~~661st~~ ~~662nd~~ ~~663rd~~ ~~664th~~ ~~665th~~ ~~666th~~ ~~667th~~ ~~668th~~ ~~669th~~ ~~670th~~ ~~671st~~ ~~672nd~~ ~~673rd~~ ~~674th~~ ~~675th~~ ~~676th~~ ~~677th~~ ~~678th~~ ~~679th~~ ~~680th~~ ~~681st~~ ~~682nd~~ ~~683rd~~ ~~684th~~ ~~685th~~ ~~686th~~ ~~687th~~ ~~688th~~ ~~689th~~ ~~690th~~ ~~691st~~ ~~692nd~~ ~~693rd~~ ~~694th~~ ~~695th~~ ~~696th~~ ~~697th~~ ~~698th~~ ~~699th~~ ~~700th~~ ~~701st~~ ~~702nd~~ ~~703rd~~ ~~704th~~ ~~705th~~ ~~706th~~ ~~707th~~ ~~708th~~ ~~709th~~ ~~710th~~ ~~711st~~ ~~712nd~~ ~~713rd~~ ~~714th~~ ~~715th~~ ~~716th~~ ~~717th~~ ~~718th~~ ~~719th~~ ~~720th~~ ~~721st~~ ~~722nd~~ ~~723rd~~ ~~724th~~ ~~725th~~ ~~726th~~ ~~727th~~ ~~728th~~ ~~729th~~ ~~730th~~ ~~731st~~ ~~732nd~~ ~~733rd~~ ~~734th~~ ~~735th~~ ~~736th~~ ~~737th~~ ~~738th~~ ~~739th~~ ~~740th~~ ~~741st~~ ~~742nd~~ ~~743rd~~ ~~744th~~ ~~745th~~ ~~746th~~ ~~747th~~ ~~748th~~ ~~749th~~ ~~750th~~ ~~751st~~ ~~752nd~~ ~~753rd~~ ~~754th~~ ~~755th~~ ~~756th~~ ~~757th~~ ~~758th~~ ~~759th~~ ~~760th~~ ~~761st~~ ~~762nd~~ ~~763rd~~ ~~764th~~ ~~765th~~ ~~766th~~ ~~767th~~ ~~768th~~ ~~769th~~ ~~770th~~ ~~771st~~ ~~772nd~~ ~~773rd~~ ~~774th~~ ~~775th~~ ~~776th~~ ~~777th~~ ~~778th~~ ~~779th~~ ~~780th~~ ~~781st~~ ~~782nd~~ ~~783rd~~ ~~784th~~ ~~785th~~ ~~786th~~ ~~787th~~ ~~788th~~ ~~789th~~ ~~790th~~ ~~791st~~ ~~792nd~~ ~~793rd~~ ~~794th~~ ~~795th~~ ~~796th~~ ~~797th~~ ~~798th~~ ~~799th~~ ~~800th~~ ~~801st~~ ~~802nd~~ ~~803rd~~ ~~804th~~ ~~805th~~ ~~806th~~ ~~807th~~ ~~808th~~ ~~809th~~ ~~810th~~ ~~811st~~ ~~812nd~~ ~~813rd~~ ~~814th~~ ~~815th~~ ~~816th~~ ~~817th~~ ~~818th~~ ~~819th~~ ~~820th~~ ~~821st~~ ~~822nd~~ ~~823rd~~ ~~824th~~ ~~825th~~ ~~826th~~ ~~827th~~ ~~828th~~ ~~829th~~ ~~830th~~ ~~831st~~ ~~832nd~~ ~~833rd~~ ~~834th~~ ~~835th~~ ~~836th~~ ~~837th~~ ~~838th~~ ~~839th~~ ~~840th~~ ~~841st~~ ~~842nd~~ ~~843rd~~ ~~844th~~ ~~845th~~ ~~846th~~ ~~847th~~ ~~848th~~ ~~849th~~ ~~850th~~ ~~851st~~ ~~852nd~~ ~~853rd~~ ~~854th~~ ~~855th~~ ~~856th~~ ~~857th~~ ~~858th~~ ~~859th~~ ~~860th~~ ~~861st~~ ~~862nd~~ ~~863rd~~ ~~864th~~ ~~865th~~ ~~866th~~ ~~867th~~ ~~868th~~ ~~869th~~ ~~870th~~ ~~871st~~ ~~872nd~~ ~~873rd~~ ~~874th~~ ~~875th~~ ~~876th~~ ~~877th~~ ~~878th~~ ~~879th~~ ~~880th~~ ~~881st~~ ~~882nd~~ ~~883rd~~ ~~884th~~ ~~885th~~ ~~886th~~ ~~887th~~ ~~888th~~ ~~889th~~ ~~890th~~ ~~891st~~ ~~892nd~~ ~~893rd~~ ~~894th~~ ~~895th~~ ~~896th~~ ~~897th~~ ~~898th~~ ~~899th~~ ~~900th~~ ~~901st~~ ~~902nd~~ ~~903rd~~ ~~904th~~ ~~905th~~ ~~906th~~ ~~907th~~ ~~908th~~ ~~909th~~ ~~910th~~ ~~911st~~ ~~912nd~~ ~~913rd~~ ~~914th~~ ~~915th~~ ~~916th~~ ~~917th~~ ~~918th~~ ~~919th~~ ~~920th~~ ~~921st~~ ~~922nd~~ ~~923rd~~ ~~924th~~ ~~925th~~ ~~926th~~ ~~927th~~ ~~928th~~ ~~929th~~ ~~930th~~ ~~931st~~ ~~932nd~~ ~~933rd~~ ~~934th~~ ~~935th~~ ~~936th~~ ~~937th~~ ~~938th~~ ~~939th~~ ~~940th~~ ~~941st~~ ~~942nd~~ ~~943rd~~ ~~944th~~ ~~945th~~ ~~946th~~ ~~947th~~ ~~948th~~ ~~949th~~ ~~950th~~ ~~951st~~ ~~952nd~~ ~~953rd~~ ~~954th~~ ~~955th~~ ~~956th~~ ~~957th~~ ~~958th~~ ~~959th~~ ~~960th~~ ~~961st~~ ~~962nd~~ ~~963rd~~ ~~964th~~ ~~965th~~ ~~966th~~ ~~967th~~ ~~968th~~ ~~969th~~ ~~970th~~ ~~971st~~ ~~972nd~~ ~~973rd~~ ~~974th~~ ~~975th~~ ~~976th~~ ~~977th~~ ~~978th~~ ~~979th~~ ~~980th~~ ~~981st~~ ~~982nd~~ ~~983rd~~ ~~984th~~ ~~985th~~ ~~986th~~ ~~987th~~ ~~988th~~ ~~989th~~ ~~990th~~ ~~991st~~ ~~992nd~~ ~~993rd~~ ~~994th~~ ~~995th~~ ~~996th~~ ~~997th~~ ~~998th~~ ~~999th~~ ~~1000th~~ ~~1001st~~ ~~1002nd~~ ~~1003rd~~ ~~1004th~~ ~~1005th~~ ~~1006th~~ ~~1007th~~ ~~1008th~~ ~~1009th~~ ~~1010th~~ ~~1011st~~ ~~1012nd~~ ~~1013rd~~ ~~1014th~~ ~~1015th~~ ~~1016th~~ ~~1017th~~ ~~1018th~~ ~~1019th~~ ~~1020th~~ ~~1021st~~ ~~1022nd~~ ~~1023rd~~ ~~1024th~~ ~~1025th~~ ~~1026th~~ ~~1027th~~ ~~1028th~~ ~~1029th~~ ~~1030th~~ ~~1031st~~ ~~1032nd~~ ~~1033rd~~ ~~1034th~~ ~~1035th~~ ~~1036th~~ ~~1037th~~ ~~1038th~~ ~~1039th~~ ~~1040th~~ ~~1041st~~ ~~1042nd~~ ~~1043rd~~ ~~1044th~~ ~~1045th~~ ~~1046th~~ ~~1047th~~ ~~1048th~~ ~~1049th~~ ~~1050th~~ ~~1051st~~ ~~1052nd~~ ~~1053rd~~ ~~1054th~~ ~~1055th~~ ~~1056th~~ ~~1057th~~ ~~1058th~~ ~~1059th~~ ~~1060th~~ ~~1061st~~ ~~1062nd~~ ~~1063rd~~ ~~1064th~~ ~~1065th~~ ~~1066th~~ ~~1067th~~ ~~1068th~~ ~~1069th~~ ~~1070th~~ ~~1071st~~ ~~1072nd~~ ~~1073rd~~ ~~1074th~~ ~~1075th~~ ~~1076th~~ ~~1077th~~ ~~1078th~~ ~~1079th~~ ~~1080th~~ ~~1081st~~ ~~1082nd~~ ~~1083rd~~ ~~1084th~~ ~~1085th~~ ~~1086th~~ ~~1087th~~ ~~1088th~~ ~~1089th~~ ~~1090th~~ ~~1091st~~ ~~1092nd~~ ~~1093rd~~ ~~1094th~~ ~~1095th~~ ~~1096th~~ ~~1097th~~ ~~1098th~~ ~~1099th~~ ~~1100th~~ ~~1101st~~ ~~1102nd~~ ~~1103rd~~ ~~1104th~~ ~~1105th~~ ~~1106th~~ ~~1107th~~ ~~1108th~~ ~~1109th~~ ~~1110th~~ ~~1111st~~ ~~1112nd~~ ~~1113rd~~ ~~1114th~~ ~~1115th~~ ~~1116th~~ ~~1117th~~ ~~1118th~~ ~~1119th~~ ~~1120th~~ ~~1121st~~ ~~1122nd~~ ~~1123rd~~ ~~1124th~~ ~~1125th~~ ~~1126th~~ ~~1127th~~ ~~1128th~~ ~~1129th~~ ~~1130th~~



#### 同行评价

本文报道了1例具有克罗恩病家族史的患者患淋巴瘤的临床报道, 临床资料丰富且详实。

图1 患者行肠镜检查及肠壁免疫组织化学结果。A: 肠镜检查回盲瓣长开、变形, 末端回肠狭窄; B: 复查肠镜盲部见环周不规则增生, 表面溃疡, 回盲瓣无法辨认; C: 肠镜显示少量腺体轻度异型增生, 淋巴组织异型增生, 炎细胞浸润; D: 肠壁免疫组织化学结果( $\times 40$ )。

治疗。本次入院前3 mo复查肠镜示: 回盲部见环周不规则增生, 表面溃疡, 回盲瓣无法辨认(图1B)。病理示: 溃疡, 肉芽组织增生, 伴少量多核巨细胞, 腺体略大小不等, 杯细胞减少, 病理诊断为“克罗恩病”, 后一直服用美沙拉秦及沙利度胺治疗。入院前半个月腹痛加重, 进食后尤为明显, 右上腹可触及包块, 为行进一步治疗来我院住院。既往否认高血压、冠心病、糖尿病等慢性病史。其妹患克罗恩病多年, 一直服用美沙拉秦, 疾病处于缓解期。查体神志清楚, 发育正常, 营养中等, 贫血貌, 巩膜无黄染, 周身皮肤黏膜无出血点及瘀斑, 未见肝掌及蜘蛛痣, 齿龈无肿胀, 浅表淋巴结未触及。腹平坦, 腹型对称, 未见胃肠型, 未见腹壁静脉曲张, 肝脾肋下未触及, 右上腹包块, 质中等, 边界不清, 大小约12 cm $\times$ 10 cm, 活动度较差, 压痛明显。无肌紧张及反跳痛。Murphy's征(-), 肝脾区无叩击痛, 动性浊音(-)。肠鸣音3-4次/分, 未闻及气过水声及高调肠鸣音, 双下肢无浮肿。初步诊断克罗恩病可能性较大。入院后行相关检查, 血细胞分析: WBC  $6.34 \times 10^9/L$ , Hb 66 g/L, PLT  $408 \times 10^9/L$ ; 凝血三项: 正常; 肝功: 酶学正常, TP 55.6 g/L, ALB 34.2 g/L; 肾功、离子: 正常; 尿便常规正常; 肿瘤标

志物正常; PPD试验(阴性)。胸片未见明显异常。全腹增强CT示右腹部小肠及结肠肝曲改变, 炎性病变可能大。腹、盆腔少量积液。后行肠镜, 病理结果回报结肠肝曲病理, 镜下表现溃疡, 少量腺体轻度异型增生, 淋巴组织异型增生, 炎细胞浸润(图1C)。由于病理结果仍不能确诊为肠淋巴瘤或克罗恩病, 再次行肠镜取病理, 提示升结肠溃疡伴淋巴组织轻度异型增生。患者因多次肠镜检查及病理均不能确诊, 后行B超下肠壁穿刺活检, 病理回报免疫组织化学结果示CK(-), CD3(散在+), CD20(弥漫+), CD68(+), PAX-5(+), CD10(-), MUM1(+), Bcl-6(+), Ki67(+) 75%; 病理诊断: (肠壁)免疫组织化学结果支持弥漫大B细胞淋巴瘤(活化B细胞性)(图1D)。遂转入肿瘤内科予以CHOP方案抗肿瘤治疗及水化碱化尿液、抗炎等对症治疗。化疗过程较顺利, 患者无明显不适, 后出院。

## 2 讨论

该患者有克罗恩病家族史, 有腹痛、腹泻、消化系出血病史, 前两次肠镜均提示结肠溃疡性病变, 病理提示肉芽肿性病变, 诊断克罗恩病, 经美沙拉秦及沙利度胺治疗, 症状有所减轻,

但结肠壁逐渐增厚,右上腹逐渐出现包块、消瘦、贫血,临床上曾怀疑克罗恩病诊断的正确性,但几次肠镜及病理均不能确诊,最后于B超下行肠壁穿刺,并行病理及免疫组织化学检查,明确诊断为弥漫大B细胞淋巴瘤(活化B细胞性)。

在该病诊治中,由于淋巴瘤与克罗恩病早期临床表现无特异性,确诊主要靠组织病理学,病程早期容易误诊,该患有右上腹痛、便血、腹部包块的表现,且肠镜所见及病理结果不典型,较难与克罗恩病鉴别<sup>[2]</sup>。我们不能把肠镜下取病理的手段作为唯一的手段,必要时可行B超或CT下穿刺取病理并行免疫组织化学对及时确诊有重要意义<sup>[3,4]</sup>。

患者无职业接触史、无EB病毒及艾滋病病毒接触史等淋巴瘤发病诱因,有克罗恩病家族史,其姐患克罗恩病多年,服用美沙拉秦缓释颗粒缓解,开始时内镜下表现及病理均提示克罗恩病,经美沙拉秦治疗有效,这让我们感到疑惑,到底开始我们诊断克罗恩病是错误的,还是克罗恩病转换为淋巴瘤,亦或克罗恩病与淋巴瘤双病并存。据以往报道克罗恩病与淋巴瘤可双病并存,但多数病例是先有克罗恩病,后经用免疫抑制剂或肿瘤坏死因子- $\alpha$ 单抗后出现,本例患者只应用过沙利度胺口服,而沙利度胺具有治疗淋巴瘤的作用,所以应该不是沙利度胺对淋巴瘤的发病起到推波助澜的作用<sup>[5-7]</sup>。因本病病史短,病情发展迅速,更可能是克罗恩病的诊断不确切,而开始时就是淋巴瘤,只不过病理没有取到,亦可能没有行免疫组织化学进一步确诊,

这提示我们在临床上不能满足于一次、两次肠镜及病理对克罗恩病的诊断,如果临床上对克罗恩病的治疗疗效不佳,我们应寻找更多的支持或否定克罗恩病的证据,这样不仅避免了临床医生误诊误治,还会使患者得到及早、确切的治疗<sup>[8]</sup>。

### 3 参考文献

- 1 Nakamura S, Matsumoto T, Iida M, Yao T, Tsuneyoshi M. Primary gastrointestinal lymphoma in Japan: a clinicopathologic analysis of 455 patients with special reference to its time trends. *Cancer* 2003; 97: 2462-2473 [PMID: 12733145]
- 2 楼方定. 粘膜相关淋巴组织淋巴瘤. 中国实用内科杂志 2001; 21: 333-335
- 3 张祖蓉, 周正贤, 吴万梅, 杨玉波. 胃肠道粘膜相关淋巴组织淋巴瘤. 四川肿瘤防治 2005; 18: 60-62
- 4 安泽武, 马富, 张志明, 宋少柏. 胃粘膜相关淋巴组织淋巴瘤的误诊分析. 中华普通外科杂志 2002; 17: 459-460
- 5 Perosio PM, Brooks JJ, Saul SH, Haller DG. Primary intestinal lymphoma in Crohn's disease: minute tumor with a fatal outcome. *Am J Gastroenterol* 1992; 87: 894-898 [PMID: 1615947]
- 6 Yeboah J, Sharma OP. Co-existence of Crohn's disease, sarcoidosis and malignant lymphomas. *JRSM Short Rep* 2012; 3: 10 [PMID: 22393471 DOI: 10.1258/shorts.2011.011133]
- 7 Loftus EV, Tremaine WJ, Habermann TM, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Sandborn WJ. Risk of lymphoma in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 2308-2312 [PMID: 11007233 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2000.02316.x]
- 8 Hashash JG, Abo S, Regueiro M. An unusual cause of lower gastrointestinal bleeding in Crohn's disease. Malignant infiltration with Epstein-Barr virus-positive diffuse large B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *Gastroenterology* 2012; 142: 1421, 1623 [PMID: 22543110 DOI: 10.1053/j.gastro.2011.12.008]

编辑 郭鹏 电编 鲁亚静





# 《世界华人消化杂志》投稿须知

## 1 投稿总则

1.1 性质 《世界华人消化杂志》(*World Chinese Journal of Digestology*, *WCJD*, ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online), DOI: 10.11569) 是一份同行评议和开放获取期刊(*Open Access Journal*, *OAJ*), 创始于1993-01-15, 旬刊, 每月8、18和28号出版。《世界华人消化杂志》编辑委员会成员, 由483位专家组成, 分布在30个省市、自治区和特别行政区。

《世界华人消化杂志》的首要任务是出版胃肠病学, 肝病, 消化系内镜学, 消化系外科学, 消化系肿瘤学, 消化系影像学, 消化系介入治疗, 消化系病理学, 消化系感染学, 消化系药理学, 消化系病理生理学, 消化系病理学, 消化系循证医学, 消化系管理学, 胰腺病学, 消化系检验医学, 消化系分子生物学, 消化系免疫学, 消化系微生物学, 消化系遗传学, 消化系转化医学, 消化系诊断学, 消化系治疗学和糖尿病等领域的原始创新性文章, 综述文章和评论性的文章。最终目的是出版高质量的文章, 提高期刊的学术质量, 使之成为指导本领域胃肠病学和肝病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)》, 《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, 分别位居内科学研究领域类52种期刊第5位、第7位和第5位, 并荣获2011年度中国精品科技期刊。

1.2 栏目 述评, 基础研究, 临床研究, 焦点论坛, 文献综述, 研究快报, 临床经验, 循证医学, 病例报告, 会议纪要。文稿应具科学性、先进性、可读性及实用性, 重点突出, 文字简练, 数据可靠, 写作规范, 表达准确。

## 2 撰稿要求

2.1 总体标准 文稿撰写应遵照国家标准GB7713科学技术报告、学位论文和学术论文的编写格式, GB6447文摘编写规则, GB7714文后参考文献著录规则, GB/T 3179科学技术期刊编排格式等要求; 同时遵照国际医学期刊编辑委员会(*International Committee of Medical Journal Editors*)制定的《生物医学期刊投稿的统一要求(第5版)》(*Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals*)。见: *Ann Intern Med* 1997; 126: 36-47。

2.2 名词术语 应标准化, 前后统一, 如原词过长且多次出现者, 可于首次出现时写出全称加括号内注简称, 以后直接用简称。医学名词以全国自然科学名词审定委员会公布的《生理学名词》、《生物化学名词与生物物理学名词》、《化学名词》、《植物学名词》、《人体解剖学名词》、《细胞生物学名词》及《医学名词》系列为准, 药名以《中华人民共和国药典》和卫生部药典委员会编的《药名词汇》为准, 国家食品药品监督管理局批准的新药, 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)》, 《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6347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;  $101 \leq \text{分母} \leq 1\,000$ , 百分数到小数点后1位; 余类推. 小数点前后的阿拉伯数字, 每3位间空1/4阿拉伯数字距离, 如1 486 800.475 65. 完整的阿拉伯数字不移行!

2.7 标点符号 遵照国家标准GB/T 15834-1995标点符号用法的要求, 本刊论文中的句号都采用黑圆点; 数字间的起止号采用“-”字线, 并列的汉语词间用顿号分开, 而并列的外文词、阿拉伯数字、外文缩略词及汉语拼音字母拼写词间改用逗号分开, 参考文献中作者间一律用逗号分开; 表示终了的标点符号, 如句号、逗号、顿号、分号、括号及书名号的后一半, 通常不用

于一行之首; 而表示开头的标点符号, 如括号及书名号的前一半, 不宜用于一行之末. 标点符号通常占一格, 如顿号、逗号、分号、句号等; 破折号应占两格; 英文连字符只占一个英文字符的宽度, 不宜过长, 如5-FU. 外文字符下划一横线表示用斜体, 两横线表示用小写, 三横线表示用大写, 波纹线表示用黑体.

### 3 稿件格式

3.1 题名 简明确切地反映论文的特定内容, 鲜明而有特色, 阿拉伯数字不宜开头, 不用副题名, 一般20个字. 避免用“的研究”或“的观察”等非特定词.

3.2 作者 论文作者的署名, 按照国际医学杂志编辑委员会(ICMJE, International Committee of Medical Journal Editors)作者资格标准执行. 作者标准为: (1)对研究的理念和设计、数据的获得、分析和解读做出重大贡献; (2)起草文章, 并对文章的重要的知识内容进行批评性修改; (3)接受对准备发表文章的最后一稿. 作者应符合条件1, 2, 3, 对研究工作有贡献的其他人可放入志谢中. 作者署名的次序按贡献大小排列, 多作者时姓名间用逗号, 如是单名, 则在姓与名之间空1格(正文和参考文献中不空格). 《世界华人消化杂志》要求所有署名人写清楚自己对文章的贡献. 世界华人消化杂志不设置共同第一作者和共同通信作者.

3.3 单位 作者后写单位的全称空1格后再写省市及邮政编码. 格式如: 张旭晨, 梅立新, 承德医学院病理教研室 河北省承德市 067000

3.4 第一作者简介 格式如: 张旭晨, 1994年北京中医药大学硕士, 讲师. 主要从事消化系统疾病的病理研究.

3.5 作者贡献分布 格式如: 陈湘川与庞丽娟对此文所作贡献两均等; 此课题由陈湘川、庞丽娟、陈玲、杨兰、张金芳、齐妍及李洪安设计; 研究过程由陈玲、杨兰、张金芳、蒋金芳、杨磊、李锋及曹秀峰操作完成; 研究所用新试剂及分析工具由曹秀峰提供; 数据分析由陈湘川、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, 所有作者均同意该代表其真实研究成果, 保证文责自负; (4)列出通讯作者的姓名、职称、地址、电话、传真和电子邮件; 通讯作者应负责与其他作者联系, 修改并最终审核复核稿; (5)列出作者贡献分布; (6)来稿应附有作者工作单位的推荐信, 保证无泄密, 如果是几个单位合作的论文, 则需要提供所有参与单位的推荐信; (7)愿将印刷版和电子版出版权转让给本刊编辑部.

6.2 稿件修改 来稿经同行专家审查后, 认为内容需要修改、补充或删除时, 本刊编辑部将把退修稿连同审稿意见、编辑意见发给作者修改, 而作者必须于15天内将单位介绍信、作者符合要点承诺书、版权转让信等书面材料电子版发回编辑部, 同时将修改后的电子稿件上传至在线办公系统; 逾期寄回, 所造成的问题由作者承担责任.

6.3 版权 本论文发表后作者享有非专有权, 文责由作者自负. 作者可在本单位或本人著作集中汇编出版以及用于宣讲和交流, 但应注明发表于《世界华人消化杂志》××年; 卷(期): 起止页码. 如有国内外其他单位和个人复制、翻译出版等商业活动, 须征得《世界华人消化杂志》编辑部书面同意, 其编辑版权属本刊所有.

### 《世界华人消化杂志》编辑部

北京百世登生物医学科技有限公司

100025, 北京市朝阳区东四环中路62号

远洋国际中心D座903室

电话: 010-5908-0035

传真: 010-8538-1893

E-mail: [wcjd@wjgnet.com](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.

## 2013年国内国际会议预告

2013-01-24/26

美国临床肿瘤学会胃肠肿瘤(ASCO GI)研讨会

会议地点: 美国旧金山

联系方式: [www.gicasym.org](http://www.gicasym.org)

2013-02-10/15

2013年肠道微生物组: 免疫网络效应/法规Keystone Symposia 会议

会议地点: 美国

联系方式: [info@keystonesymposia.org](mailto:info@keystonesymposia.org)

2013-02-09/12

美国肠外与肠道营养学会(A.S.P.E.N.): 2013临床营养周(CNW 2013)

会议地点: 美国亚利桑那州凤凰城

联系方式: <http://www.nutritioncare.org/ClinicalNutritionWeek/index.aspx?id=508>

2013-02-22/23

国立压力性溃疡顾问委员会(NPUAP)全国双年会

会议地点: 美国休斯顿

联系方式: [http://www.npuap.org/NPUAPnews-Spring11\[1\]](http://www.npuap.org/NPUAPnews-Spring11[1])

2013-02-22/23

迈阿密大学肝胆疾病临床实践会议

会议地点: 美国

联系方式: [cme.med.miami.edu/x88.xml](http://cme.med.miami.edu/x88.xml)

2013-03-01/31

2013年北京第七届疝和腹壁外科国际学术研讨会

会议地点: 北京市

联系方式: [zhshfbwkzz@yahoo.com.cn](mailto:zhshfbwkzz@yahoo.com.cn)

2013-03-01/04

2013加拿大消化疾病周(CDDW)

会议地点: 加拿大

联系方式: [www.cag-acg.org/cddw](http://www.cag-acg.org/cddw)

2013-03-07/10

亚太肝脏研究协会(APASL)第23届会议

会议地点: 新加坡

联系方式: [www.apaslconference.org](http://www.apaslconference.org)

2013-03-15/17

2013年腹腔镜胃肠外科高峰论坛

会议地点: 深圳市

联系方式: [ewancool@hotmail.com](mailto:ewancool@hotmail.com)

2013-03-14/16

中部外科学会(CSA)2013年会

会议地点: 美国佛罗里达州阿米莉亚岛

联系方式: <http://www.centraalsurg.org/meeting/futuremtgs.html>

2013-04-12/14

2013中国肛肠创新论坛(CICS)

会议地点: 北京市

联系方式: [www.crdinnovation.com](http://www.crdinnovation.com)

2013-04-19/23

2013第2届国际肿瘤学论坛

会议地点: 瑞士

联系方式: [cihexpo@163.com](mailto:cihexpo@163.com)

2013-05-23/25

2013第六届世界癌症大会

会议地点: 西安市

联系方式: [bithuiyi@163.com](mailto:bithuiyi@163.com)

2013-05-20/22

2013年第三届内分泌与代谢大会

会议地点: 西安市

联系方式: [nancy@bitconferences.cn](mailto:nancy@bitconferences.cn)

2013-05-31/06-04

2013美国临床肿瘤协会年会

会议地点: 美国芝加哥

联系方式: [yangxinxue999@163.com](mailto:yangxinxue999@163.com)

2013-06-07/09

中国国际肿瘤营养与支持治疗研讨会暨第一届全国肿瘤营养与支持治疗学术会议

会议地点: 武汉市

联系方式: [csonsc@VIP.163.com](mailto:csonsc@VIP.163.com)

2013-06-21/23

中国消化科学论坛

会议地点: 张家界市

联系方式: [casgmail@126.com](mailto:casgmail@126.com)

2013-07-13/14

中华医学会2013年肝病与代谢学术研讨会

会议地点: 银川市

联系方式: [lilyjia@163.com](mailto:lilyjia@163.com)

2014-09-26/30

第39届欧洲临床肿瘤学会年会

会议地点: 西班牙

联系方式: <http://www.esmo.org/events/madrid-2014-esmo-congress.html>

2013-10-18/20

第二十二届亚太抗癌大会

会议地点: 天津市

联系方式: [secretariat@apcc2013.com](mailto:secretariat@apcc2013.com)



## 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

白浪 副教授  
四川大学华西医院感染性疾病中心

陈亚军 教授  
首都医科大学附属北京儿童医院普外科

樊晓明 教授  
复旦大学附属金山医院消化科

方今女 教授  
延边大学医学院预防医学教研部

傅思源 副教授  
东方肝胆外科医院肝外三科

高英堂 研究员  
天津市第三中心医院

高泽立 副教授  
上海交大医学院九院周浦分院

巩鹏 教授  
大连医科大学附属第一医院普外二科

顾岩 教授  
上海交通大学医学院附属上海第九人民医院普外科

何向辉 教授  
天津医科大学总医院普通外科

黄颖秋 教授  
本溪钢铁(集团)总医院消化内科

江建新 副主任医师  
贵阳医学院附属医院肝胆外科

李孟森 教授  
海南医学院/海南省肿瘤发生和干预重点实验室

李涛 副主任医师  
北京大学人民医院肝胆外科

李小荣 教授  
中南大学湘雅三医院普外二科

林潮双 副教授  
中山大学附属第三医院感染科

刘宝林 教授  
中国医科大学附属盛京医院

刘炳亚 研究员  
上海交通大学医学院附属瑞金医院上海消化外科研究所

刘亮 副主任医师  
复旦大学胰腺癌研究所; 复旦大学附属肿瘤医院胰腺肝胆外科

龙学颖 副主任医师  
中南大学湘雅医院

麻勇 副研究员  
哈尔滨医科大学附属第一医院肝脏外科

缪应雷 主任医师  
昆明医科大学第一附属医院消化内科

秦建民 主任医师  
上海中医药大学附属普陀医院普外科

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

孙学英 教授  
哈尔滨医科大学第一附属医院

王学美 研究员  
北京大学第一医院中西医结合研究室

杨柏霖 副主任医师  
南京中医药大学附属医院

张火俊 副教授  
长海医院放射科

张明辉 副主任医师  
河北医科大学第一医院肝病中心(传染病)

赵春玲 副教授  
潍坊医学院细胞生物学教研室

庄林 主任医师  
昆明市第三人民医院肝病科

## 《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 Co., Limited**  
Flat C, 23/F., Lucky Plaza,  
315-321 Lockhart Road, Wan Chai, Hong Kong, China  
Fax: +852-3177-9906  
Telephone: +852-6555-7188  
E-mail: [bpgoffice@wjgnet.com](mailto:bpgoffice@wjgnet.com)  
<http://www.wjgnet.com>

