

ISSN 1009-3079 (print)
ISSN 2219-2859 (online)
CN 14-1260/R

世界华人消化杂志®

**WORLD CHINESE
JOURNAL OF DIGESTOLOGY**

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2012 年 8 月 28 日 第 20 卷 第 24 期 (Volume 20 Number 24)



24/2012

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》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》的英文摘要被美国《化学文摘》，荷兰《医学文摘库/医学文摘》和俄罗斯《文摘杂志》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

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
陈国忠主任医师
陈洪副教授
陈其奎教授
陈卫昌教授
陈胎胜教授
程斌教授
迟宝荣教授
崔立红教授
丁士刚教授
董蕾教授
杜雅菊主任医师
杜奕奇副教授
樊晓明教授
房静远教授
冯志杰主任医师
傅春彬主任医师
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

何松教授
洪天配教授
黄培林教授
黄晓东主任医师
黄颖秋教授
黄缘教授
季国忠教授
江米足教授
姜春萌教授
姜慧卿教授
姜相君主任医师
金瑞教授
蓝宇教授
李淑德教授
李瑜元教授
李玉民教授
廖家智副主任医师
林志辉教授
刘冰熔教授
刘凤斌教授
刘改芳主任医师
刘海峰主任医师
刘海林主任医师
陆伦根教授
马红主任医师
马欣主任医师
毛高平教授
孟庆华教授
倪润洲教授
欧希龙副教授
潘秀珍教授
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
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

徐可树教授
杨建民教授
姚树坤教授
张国梁主任医师
张军教授
张庆瑜教授
张小晋主任医师
张筱茵副教授
张志坚教授
郑培永副教授
郑鹏远教授
郑素军副主任医师
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

白雪巍副主任医师
蔡开琳副教授
蔡三军主任医师
曹杰主任医师
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

何晓顺教授
何裕隆教授
黄志勇教授
季加孚教授
莫卫东教授
姜波健教授
金山主任医师
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
李胜研究员
李涛副主任医师
李文岗教授
李旭副教授
李永翔教授
李志霞教授
李宗芳教授
梁力建教授
刘宝林教授
刘超教授
刘建教授
刘颖斌主任医师
陆云飞教授
禄韶英副教授
吕云福教授
麻勇副研究员
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
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
石毓君副研究员
宋振顺教授
孙诚谊教授
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
徐洪副主任医师
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
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
赵刚副教授
智绪亭教授
周伟平教授
邹小明教授

消化感染病学

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

世界华人消化杂志®

编辑委员会

高润平教授
高泽立副教授
龚国忠教授
管世鹤副教授
胡国信主任医师
靳雪源主任医师
刘正稳教授
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
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
南极星教授
牛英才研究员
王富春教授
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
江建新副主任医师
李璦教授
刘宝瑞教授
刘炳亚研究员
刘平教授
刘云鹏教授
卢晓梅教授
沈克平主任医师
王阁教授
向德兵副教授
肖文华主任医师

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
赵卫主任医师

消化内镜及介入治疗学

郝俊鸣副主任医师
茅爱武教授
孙明军教授
万军教授
袁友红副教授

消化中西医结合学

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
樊红教授
高国全教授
高英堂研究员
管冬元副教授
何敏教授
黄昆教授
黄文林教授
黄园教授
洪艳教授
李刚教授
李君文研究员
李增山副教授
刘克辛教授
刘森副教授
任超世研究员
任浩副教授
任晓峰副教授
台桂香教授
谭学瑞教授
田文静副教授
汪思应教授
王钦红教授
魏继福研究员
吴道澄教授

吴军研究员
吴俊华副教授
徐宁志研究员
许文燮教授
阴赅宏研究员
郁卫东副研究员
喻荣彬教授
周南进研究员
周素芳教授
周晓武副主任医师
竺亚斌研究员

消化病理学

陈云昭副教授
杜祥教授
邓昊副教授
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
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 ● 2012 年 8 月 28 日 第 20 卷 第 24 期 (总第392期)

述 评	2231 P38 MAPK信号通路与肝纤维化 杨清高, 刘绍能
基础 研究	2237 徐长卿对三硝基苯磺酸诱导的大鼠结肠炎的作用 贺海辉, 沈洪, 朱宣宣, 顾培青, 刘亚军, 朱磊, 郑凯
临 床 研 究	2243 OPN和VEGF-C在胃癌中的表达及其临床意义 刘秀平, 陈世耀, 高虹, 潘勤聪
文 献 综 述	2248 CD4 ⁺ CD25 ⁺ 调节性T细胞与乙型肝炎病毒感染的研究进展 庄勤建, 邱隆敏, 姚新生, 陈宇, 吕红
研究 快报	2254 HIF-1 α 基因RNA干扰质粒在胃癌细胞中的构建与鉴定 冀青, 方淑环, 高国全 2259 D-木糖对酒精致肝细胞脂肪性变的保护作用 何东, 王晓雨, 程玉刚, 刘宛灵, 丁继程, 王冬梅, 李霞 2265 一个新的促进人胰腺癌细胞上皮-间充质转化因子: ATF-2 许元鸿, 刘哲, 郭克建, 杜瑞霞
临 床 经 验	2270 抗反流支架与常规支架治疗远端食管贲门处狭窄的系统评价 胡学军, 张虎, 邵国安, 王尚前, 刘贵峰, 徐永耀, 陆红 2276 表象训练在虚拟现实内镜模拟器培训胃镜初学者中的应用 李钊, 许岸高, 马群英, 李丙生, 杜庆锋, 刘思德, 潘德寿, 肖冰, 白杨, 姜泊 2281 干扰素治疗慢性丙型肝炎获得快速和早期病毒学应答的影响因素 曲思麦, 韩峰, 吴丹, 张琳 2288 TACE治疗不同年龄组原发性肝癌367例 王胜强, 梁茂全, 毛景松, 邢榕, 苏洪英 2293 人前心钠肽在肝病诊断中的价值 胡永林, 潘娟, 何应中, 罗显华, 杜文胜 2296 放射治疗与介入治疗肝源性脾亢75例 王丽娜, 何津祥, 靳忻, 刘兆辰, 李丰旭 2302 内镜逆行胰胆管造影治疗取石困难胆总管结石64例 梁运啸, 农兵, 梁列新, 卓文金, 王彩英, 潘咏, 覃惠庆 2305 内镜下十二指肠乳头切除术在乳头肿瘤诊断中的价值 覃华, 赵秋, 李德民, 高红宇, 李荣香, 张敏, 胡继芬, 王渝 2310 小肠移植中急性抗体介导排斥反应的病理学 梁玉梅, 余琦, 张晓燕, 李元新, 曹兵生, 李宁 2318 胶囊内镜胃通过时间与全小肠检查完成率的关系 熊观瀛, 王敏, 杨丽华, 游思洪 2322 昆明地区结直肠肿瘤260例 南琼, 董坚, 陈娅蓉, 杨刚, 缪佳蓉, 李红缨, 陈明清
病 例 报 告	2327 食管支架及幽门支架联合治疗食管胃窦重复癌1例 杨树平, 王海洋, 袁志萍, 徐芳媛, 孙超, 于莲珍

附 录	2330 《世界华人消化杂志》投稿须知 2335 2012年国内国际会议预告
志 谢	2336 志谢世界华人消化杂志编委
消 息	2236 《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标 2242 2011年度《世界华人消化杂志》发文情况 2247 《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) 2258 《世界华人消化杂志》参考文献要求 2264 《世界华人消化杂志》正文要求 2269 《世界华人消化杂志》外文字符标准 2280 中国科技信息研究所发布《世界华人消化杂志》影响因子0.694 2292 WJG总被引频次排名位于第174名 2301 《世界华人消化杂志》入选《中国学术期刊评价研究报告-RCCSE权威、核心期刊排行榜与指南》 2317 《世界华人消化杂志》被评为中国精品科技期刊 2326 《世界华人消化杂志》修回稿须知 2329 《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费
封面故事	《世界华人消化杂志》编委, 刘绍能, 主任医师, 100053, 北京市, 中国中医科学院广安门医院消化内科
本期责任人	编务 周媛; 送审编辑 李军亮; 组版编辑 闫晋利; 英文编辑 王天奇; 责任编辑 田滢; 形式规范审核编辑部主任 李军亮; 最终清样审核总编辑 马连生

 <p>Shijie Huaren Xiaohua Zazhi</p> <p>吴阶平 题写封面刊名 陈可冀 题写版权刊名 (旬刊)</p> <p>创 刊 1993-01-15 改 刊 1998-01-25 出 版 2012-08-28 原刊名 新消化病学杂志</p> <p>期 刊 名 称 世界华人消化杂志 主 管 单 位 山西省科学技术厅 主 办 单 位 太原消化病研治中心</p> <p>编 辑 世界华人消化杂志编辑委员会 030001, 山西省太原市双塔西街77号 电话: 0351-4078656 E-mail: wcjd@wjgnet.com http://www.wjgnet.com</p> <p>出 版 世界华人消化杂志编辑部 030001, 山西省太原市双塔西街77号 电话: 0351-4078656 E-mail: wcjd@wjgnet.com http://www.wjgnet.com</p>	<p>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</p> <p>编 辑 部 主 任 李军亮</p>	<p>印刷 北京科信印刷厂 发行 国内: 北京报刊发行局 国外: 中国国际图书贸易总公司 (100044, 北京市399信箱) 订购 全国各地邮电局</p> <p>《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》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》的英文摘要被美国《化学文摘》, 荷兰《医学文摘库/医学文摘》和俄罗斯《文摘杂志》收录。</p> <p>《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。</p> <p>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。</p> <p>2012年版权归世界华人消化杂志所有</p>
--	--	--

World Chinese Journal of Digestology

August 2012 Contents in Brief Volume 20 Number 24

EDITORIAL	2231 P38 MAPK signaling pathway and hepatic fibrosis <i>Yang QG, Liu SN</i>
BASIC RESEARCH	2237 Radix cynanchi paniculati ameliorates 2,4,6-trinitrobenzenesulfonic acid-induced colitis in rats <i>He HH, Shen H, Zhu XX, Gu PQ, Liu YJ, Zhu L, Zheng K</i>
CLINICAL RESEARCH	2243 Clinical significance of OPN and VEGF-C expression in gastric cancer <i>Liu XP, Chen SY, Gao H, Pan QC</i>
REVIEW	2248 CD4 ⁺ CD25 ⁺ regulatory T cells and hepatitis B virus infection <i>Zhuang QJ, Qiu LM, Yao XS, Chen Y, Lv H</i>
RAPID COMMUNICATION	2254 Construction of a vector carrying a small hairpin RNA targeting the HIF-1 α gene and its expression in gastric cancer cells <i>Gong Q, Fang SH, Gao GQ</i> 2259 D-xylose protects against alcohol-induced steatosis in HepG2 cells <i>He D, Wang XY, Cheng YG, Liu WL, Ding JC, Wang DM, Li X</i> 2265 ATF2, a novel factor promoting epithelial-mesenchymal transition in human pancreatic cancer cells <i>Xu YH, Liu Z, Guo KJ, Du RX</i>
CLINICAL PRACTICE	2270 Antireflux stents versus conventional stents for management of stenosis of distal esophageal and gastric cardia: An systematic review <i>Hu XJ, Zhang H, Shao GA, Wang SQ, Liu GF, Xu YY, Lu H</i> 2276 Effect of mental imagery rehearsal on gastroscopy training with virtual reality endoscopic simulator <i>Li Z, Xu AG, Ma QY, Li BS, Du QF, Liu SD, Pan DS, Xiao B, Bai Y, Jiang B</i> 2281 Factors influencing rapid and early virological response to interferon therapy in patients with chronic hepatitis C <i>Qu SM, Han F, Wu D, Zhang L</i> 2288 Treatment of hepatocellular carcinoma patients of different ages by transcatheter arterial chemoembolization: An analysis of 367 cases <i>Wang SQ, Liang MQ, Mao JS, Xing R, Su HY</i> 2293 Significance of serum levels of pro-atrial natriuretic peptide in patients with liver diseases <i>Hu YL, Pan J, He YZ, Luo XH, Du WS</i> 2296 Radiotherapy versus interventional therapy for hepatogenic hypersplenism: An analysis of 75 cases <i>Wang LN, He JX, Jin X, Liu ZC, Li FX</i> 2302 ERCP for refractory choledocholithiasis: An analysis of 64 cases <i>Liang YX, Nong B, Liang LX, Zhuo WJ, Wang CY, Pan Y, Qin HQ</i> 2305 Clinical evaluation of endoscopic papillectomy for the diagnosis of tumors of the ampulla of Vater <i>Qin H, Zhao Q, Li DM, Gao HY, Li RX, Zhang M, Hu JF, Wang Y</i> 2310 Histological alterations in transplanted small bowel after acute antibody-mediated rejection <i>Liang YM, Yu Q, Zhang XY, Li YX, Cao BS, Li N</i> 2318 Relationship between gastric transit time and complete examination rate of the capsule endoscopy examinations <i>Xiong GY, Wang M, Yang LH, You SH</i> 2322 Clinical characteristics of colorectal neoplasms: A retrospective analysis of 260 cases <i>Nan Q, Dong J, Chen YR, Yang G, Miao JR, Li HY, Chen MQ</i>

CASE REPORT	2327 Combined use of esophageal and pyloric stents for esophageal-gastric cancers: A case report <i>Yang SP, Wang HY, Yuan ZP, Xu FY, Sun C, Yu LZ</i>
APPENDIX	2330 Instructions to authors of <i>World Chinese Journal of Digestology</i> 2335 Meeting events calendar in 2012
ACKNOWLEDGMENT	2336 Acknowledgments to reviewers of <i>World Chinese Journal of Digestology</i>
COVER	Editorial Board Member of <i>World Chinese Journal of Digestology</i> , Shao-Neng Liu, Chief Physician, Guang'anmen Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100053, China
RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE	Assistant Editor: <i>Yuan Zhou</i> Review Editor: <i>Jun-Liang Li</i> Electronic Page Editor: <i>Jin-Li Yan</i> English Language Editor: <i>Tian-Qi Wang</i> Editor-in-Charge: <i>Ying Tian</i> Proof Editor: <i>Jun-Liang Li</i> Layout Editor: <i>Lian-Sheng Ma</i>

Indexed/Abstracted by Chemical Abstracts, EMBASE/ Excerpta Medica and Abstract Journals

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

Founded on January 15, 1993
Renamed on January 25, 1998
Publication date August 28, 2012

NAME OF JOURNAL
World Chinese Journal of Digestology

RESPONSIBLE INSTITUTION
Department of Science and Technology
of Shanxi Province

SPONSOR
Taiyuan Research and Treatment Center
for Digestive Diseases, 77 Shuangta Xijie,
Taiyuan 030001, Shanxi Province, China

EDITING
Editorial Board of *World Chinese Journal of Digestology*, 77 Shuangta Xijie, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China
Telephone: +86-351-4078656
E-mail: wjcd@wjgnet.com

PRINTING
Beijing Kexin Printing House

PUBLISHING
Editorial Department of *World Chinese Journal of Digestology*, 77 Shuangta Xijie, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China
Telephone: +86-351-4078656
E-mail: wjcd@wjgnet.com
<http://www.wjgnet.com>

OVERSEAS DISTRIBUTOR
Beijing Bureau for Distribution of Newspapers and Journals (Code No. 82-261)
China International Book Trading Corporation PO Box 399, Beijing, China (Code No. M4481)

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, Hangzhou 310006, Zhejiang Province, China

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

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

SCIENCE EDITORS

Director: Jun-Liang Li

SUBSCRIPTION

RMB 68 Yuan for each issue
RMB 2448 Yuan for one year

CSSN

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
CN 14-1260/R

COPYRIGHT

© 2012 Published by *World Chinese Journal of Digestology (WCJD)*. All rights reserved; no part of this publication may be reproduced, stored in a retrieval system, or transmitted in any form or by any means, electronic, mechanical, photocopying, recording, or otherwise without the prior permission of *WCJD*. Authors are required to grant *WCJD* an exclusive licence to publish.

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/tgxz.asp. If you do not have web access please contact the editorial office.

Copyright © 2012 by Editorial Department of *World Chinese Journal of Digestology*

P38 MAPK信号通路与肝纤维化

杨清高, 刘绍能

杨清高, 刘绍能, 中国中医科学院广安门医院消化内科 北京市 100053

刘绍能, 主任医师, 主要从事肝纤维化的中医药防治研究.

国家自然科学基金资助项目, No. 81072803

作者贡献分布: 本文综述由杨清高完成; 刘绍能审校.

通讯作者: 刘绍能, 主任医师, 100053, 北京市, 中国中医科学院广安门医院消化内科. liushaoneng886@yahoo.com.cn

电话: 010-88001136

收稿日期: 2012-04-16 修回日期: 2012-06-30

接受日期: 2012-07-20 在线出版日期: 2012-08-28

P38 MAPK signaling pathway and hepatic fibrosis

Qing-Gao Yang, Shao-Neng Liu

Qing-Gao Yang, Shao-Neng Liu, Guang'anmen Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100053, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81072803

Correspondence to: Shao-Neng Liu, Chief Physician, Guang'anmen Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100053, China. liushaoneng886@yahoo.com.cn

Received: 2012-04-16 Revised: 2012-06-30

Accepted: 2012-07-20 Published online: 2012-08-28

Abstract

Mitogen-activated protein kinase (MAPK) cascade is one of eukaryotic cell-mediated extracellular signal responses to distinct environmental stresses. P38 MAPK is an important member of the MAPK family and plays an important role in a variety of physiological and pathological processes such as inflammation, cellular stress, apoptosis, cell cycle and growth. This article reviews the role of the P38 MAPK signaling pathway in the pathogenesis of hepatic fibrosis in terms of its structure composition, distribution and subtypes, activation pathways and function.

Key Words: P38 MAPK; Signaling pathway; Hepatic fibrosis

Yang QG, Liu SN. P38 MAPK signaling pathway and hepatic fibrosis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2012; 20(24): 2231-2236

摘要

丝裂原活化蛋白激酶(mitogen activated protein

kinase, MAPK)是真核细胞介导细胞外信号到细胞内反应的重要信号传导系统之一, P38 MAPK是MAPK家族的重要成员, 他在炎症、细胞应激、凋亡、细胞周期和生长等多种生理和病理过程中起重要作用. 现从其组织结构、分布亚型、激活途径和功能等方面, 对P38 MAPK信号通路在肝纤维化(hepatic fibrosis, HF)过程中所起的重要作用作一综述, 旨在为相关研究提供参考资料.

关键词: P38 MAPK; 信号通路; 肝纤维化

杨清高, 刘绍能. P38 MAPK信号通路与肝纤维化. 世界华人消化杂志 2012; 20(24): 2231-2236

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/20/2231.asp>

0 引言

肝纤维化(hepatic fibrosis, HF)是慢性肝损伤的一种修复反应^[1], 是各种慢性肝病向肝硬化发展所共有的病理改变和必经途径. 其特征是以胶原分泌为主的细胞外基质(extracellular matrix, ECM)在肝内过多沉积. 肝星状细胞(hepatic stellate cell, HSC)是肝脏分泌细胞外基质的主要细胞^[2], HSC活化是HF发生的共同中心环节, 在HF的发展机制中占有重要的地位. 近年来, HF形成过程中信号传导通路作为研究热点受到越来越多的关注. 其中丝裂原活化蛋白激酶(mitogen activated protein kinase, MAPK)级联是细胞内重要的信号传导系统之一, 其将细胞外刺激信号传递到细胞核引起一系列细胞生物学反应^[3]. 而P38 MAPK的作为MAPK家族的重要信号通路, 在细胞炎症、增殖、应激、凋亡、细胞周期和生长等多种生理和病理过程中起着重要作用^[4]. 本文就HF形成中涉及的P38 MAPK信号传导通路作一综述.

1 MAPK通路概述

MAPK是一组可被多种信号激活, 分布于胞浆中具有丝氨酸和酪氨酸双重磷酸化能力的蛋白激酶, 是真核细胞介导细胞外信号到细胞内反应的重要信号传导系统, 是真核细胞所特有

■背景资料

肝纤维化(HF)是慢性肝损伤的一种修复反应, 是各种慢性肝病向肝硬化发展所共有的病理改变和必经途径. 其特征是以胶原分泌为主的细胞外基质(ECM)在肝内过多沉积. 肝星状细胞(HSC)的活化是HF发生的共同中心环节. 近年来, HF形成过程中的信号传导通路已成为研究的热点之一, 受到越来越多的关注.

■同行评议者

吴俊华, 副教授, 江苏省南京市, 南京大学医学院

■ 研发前沿

P38 MAPK信号通路在HF形成过程中的作用越来越受到关注,这对阐明HF的发病机制,寻找HF的防治方法具有积极意义。但其具体调控机制、反馈调节如何进行及与其他信号通路是否有联系等问题,尚待更进一步研究。

的信号传导酶,其通过连接细胞表面受体和细胞内关键调控因子参与基因的表达,经双重磷酸化激活后,参与细胞的多种生理过程,如:细胞的形成、运动、凋亡、分化及生长增殖等。对损伤修复、细胞增殖都具有重要的意义^[5-7]。MAPK信号通路通常由紫外线、渗透压变化、细胞因子和生理应激等激活,又称MAPK应激信号通路。

MAPK信号通路家族主要包括细胞外信号调节蛋白激酶(extracellular signal-regulated protein kinases, ERK)、P38和c-Jun氨基末端激酶(amino-terminal kinase, NK)/应激活化蛋白激酶(stress-activated protein kinase, APK)和大丝裂原激活蛋白激酶ERK5/BMK1(big MAP kinase 1)等几个亚族组成。在生物进化过程中,尽管不同亚组间信号传导通路激活与调控方式存在明显差异,但最终均以保守的三级激酶级联形式激活,即MAPKKK→MAPKK→MAPK^[8]。细胞受到刺激后,MAPKKK(MAP kinase kinase kinase)被磷酸化激活,继而又磷酸化激活MAPKK(MAP kinase kinase),而激活的MAPKK通过对苏氨酸(threonine, T)和酪氨酸(tyrosine, Y)双位点磷酸化激活MAPK。不同的MAPK具有不同的底物作用特异性,并且被不同的细胞外刺激所调节;细胞对特定的刺激发生反应,产生特定的细胞生理反应,说明细胞内每条MAPK信号转导通路都具有相对独立的功能。

P38 MAPK通路在MAPK信号通路中起着重要作用^[9],是近年来信号传导领域研究的热点之一。P38 MAPK在细胞炎症反应、细胞凋亡和免疫调节等过程中起重要作用^[10]。有学者认为^[11],P38 MAPK的活化与HF有密切关系,因此他在HF形成过程中的作用受到众多研究者的关注。

2 P38 MAPK概述

2.1 P38 MAPK的结构及激活 P38 MAPK是1993年Brewster等^[12]在研究高渗性环境对真菌的影响时发现的,是由360个氨基酸组成的分子量为38 000 kDa的酪氨酸磷酸化的蛋白激酶,与已发现的JNK同属应激激活的蛋白激酶。1994年Han等^[13]利用高渗和内毒素刺激小鼠肝脏细胞,分离纯化出分子量为38 000 kDa的酪氨酸磷酸化蛋白激酶-P38 MAPK,并从小鼠肝细胞的cDNA文库中筛选到编码P38 MAPK的克隆,克隆编码由360个氨基酸组成的38 000 kDa蛋白,并命名为P38 MAPK; Northern印迹表明, P38 MAPK mRNA在

小鼠巨噬细胞、T细胞和B细胞中均有表达。P38 MAPK通路在人的哮喘和自体免疫中发挥重要作用。研究表明^[14],在许多细胞反应中发现P38活化,并且与细胞种类及外界刺激有关。P38 MAPK通路可被许多物理和化学应力激活,包括激素、紫外照射、局部缺血、细胞因子(如白介素-1和肿瘤坏死因子等)、渗压休克、热休克、DNA损伤及LPS和革兰氏阳性细菌细胞壁成分^[15]。

目前已发现哺乳动物的P38 MAPK有4个异构体,分别为P38 α 、P38 β 、P38 γ 和P38 δ 。通过序列比对发现,其60%氨基酸序列是相同的,但与其他MAPK仅有40%的同源性。在非哺乳动物种群中已鉴定出P38 MAPK的同源染色体,但有着不同的表型及底物特异性。P38 MAPK不同亚型的分布具有组织特异性^[16],P38 α 分布较为广泛,在白细胞、肝、脾、小脑、骨髓、甲状腺及胎盘中均有较高水平的表达;P38 β 主要分布在心脏和脑;P38 γ 主要存在于骨骼肌中;P38 δ 则主要在唾液腺、肺、肠、肾的表皮细胞及睾丸、卵巢、肾上腺、垂体等器官中表达^[17]。

P38激活与MARK信号转导途径相似,都是保守的三级酶促级联反应,MAPKKK-MAPKK(MKK)-MAPK。在可被MAPK激酶类所激活中最主要的两种为MKK3和MKK6,此外MKK4在某些细胞中对P38的激活也有部分辅助作用,但没有特异性,因为他也可以激活JNK,而MKK3/MKK6则能特异性激活P38 MAPK^[18]。

P38 MAPK的激活因子首先要激活上游的MAPKKK(包括MLK3、DLK、DLK/MUK/ZPK和TAK等),再激活MKK3/MKK6,磷酸化180位苏氨酸残基和182位酪氨酸残基,从而使P38 MAPK活化。激活后的P38 MAPK可以调控下游多种酶及转录因子的基因表达活性,如MAPKAP2、ATF-2、ELK1、MAX、ETS1和SAP1等,进而调节细胞的修复、炎症反应及凋亡等生理功能^[19-21]。研究发现^[22],P38 MAPK在未活化时位于胞浆,其丝氨酸/苏氨酸残基可被磷酸化而被激活,并迅速转运至核内,作用于相应的靶点。在其下游转录因子中,ATF-2可作用于靶基因引起转录响应,是P38 MAPK通路的重要下游因子。Shuman等^[23]研究报道ATF可在肝组织中表达,并且其特定碱基被P38 MAPK磷酸化后表现出明显增加的DNA结合和转录活性。Sano等^[24]也报道ATF-2是转化生长因子(transforming growth factor, TGF)介导的两条信号传导途径中的共同靶位。

2.2 P38 MAPK的功能 P38 MAPK信号通路不仅参与了细胞的生长发育及细胞周期调控等多种生理过程, 并且与炎症及细胞间功能同样密切相关. P38 MAPK可能参与细胞周期调控最早是在酵母中观察到的, P38 α 的高表达可以显著抑制酵母的增殖^[25]. O'Sullivan等^[26]研究发现, P38 MAPK信号通路通过血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)影响细胞的增殖和周期. Sheth等^[27]研究显示, P38 MAPK在细胞凋亡中起重要作用, 抑制P38途径能调节LPS刺激后中性粒细胞内ERK途径的激活而导致细胞凋亡延迟. 其认为P38 MAPK至少通过以下途径调控细胞凋亡: 增强c-myc表达、激活c-Jun和c-fos、参与Fas/FasL介导的凋亡、磷酸化p53、诱导bax转位介导的凋亡途径和参与调控缺氧应激下的内皮细胞凋亡. 细胞凋亡已成为机体维持自身稳定所必需的一种生理性死亡, 机体内细胞凋亡过程, 严格受到基因的调控, 因此细胞恶性转化或者癌细胞的产生很大程度上是由于细胞增殖和细胞死亡调控功能失调所致. 研究证实^[28], P38 MAPK通过影响下游细胞周期调节蛋白、凋亡相关蛋白等效应分子的活性, 在肿瘤细胞恶性增殖中起着重要的作用. P38 MAPK参与细胞凋亡途径并受caspase-8调节, MAPK的激活是通过Linker2磷酸化环状结构上的T-X-Y中邻近的酪氨酸(T)和苏氨酸(Y)的磷酸化实现的. 研究显示^[29,30], P38 MAPK被炎症刺激激活后, 可以调节多种炎症因子, 从而影响生物体内致炎因子和抗炎因子之间的平衡, 决定炎症的进程和发展. Kobayashi等^[31]研究表明, P38 MAPK信号通路通过影响细胞因子生成等多种途径参与组织的缺血/再灌注损伤过程, 在人体心、脑、肝和肾等重要器官的多种疾病中起重要作用.

3 P38 MAPK在肝纤维化形成中的作用

P38 MAPK信号通路与HF的形成密切相关, 通过以下途径影响HF的形成过程.

3.1 P38 MAPK与致纤维化因子 在HF的形成过程中细胞因子起着重要作用. 细胞因子是由免疫细胞、纤维母细胞和内皮细胞产生, 能够调节细胞功能的高活性、多功能的蛋白多肽分子. 根据细胞因子对HF过程的影响, 分为刺激因子和抑制因子两类, 这两类因子相互调控、相互制约, 从而决定HF进程. 在正常情况下, 细胞因子网络处于一种平衡状态, 受各种损伤因

素刺激后平衡被打破, 体内细胞因子的合成分泌发生变化, 正向调节HF的细胞因子(致HF作用因子)就会发挥其瀑布式连锁反应, 同时抗HF作用因子效应减弱, 最终导致细胞外基质代谢失衡而过度沉积, 最终导致HF. 转化生长因子- β (transforming growth factor beta, TGF- β)是HF形成中最主要的促纤维化细胞因子, 其可通过TGF- β /Smad通路促进HF的形成^[32]. 有研究显示它既可促进细胞外基质的合成, 又可抑制其降解, 在HSC活化过程中起着重要作用^[33]. 研究发现, TGF- β 也可以诱导P38 MAPK信号传导通路的活化^[34]. Brew等^[35]研究发现, TGF- β 可以通过抑制MMPs和促进TIMPs, 减少异常合成的ECM降解, 改变HF进程. Tangkijvanich等^[36]曾发现血小板生长因子(platelet-derived growth factor-BB, PDGF-BB)能促进肝肌成纤维细胞的迁移增殖, 并且诱导P38 MAPK及其下游效应分子的活化. 他们得出结论, 肌成纤维细胞的迁移由PDGF-BB通过P38 MAPK信号通路介导, 然而其增殖效应却由ERK而非P38 MAPK信号通路介导. 近年发现^[37], PDGF在促进HSC增殖时, 可检测到P38 MAPK信号蛋白的活化. 因此, PDGF与P38 MAPK在促进HF的研究中得到重视.

3.2 P38 MAPK与HSC的活化 HSC是肝脏的一种间质细胞, 位于Disse间隙, 处于肝细胞基底面与血管内皮细胞之间, 其与HF的形成密切相关^[38]. 肝脏HSC的数目很少, 与肝细胞数量之比为1:20, 占肝脏总体积的1.4%. 诸多研究证实^[39-41], 当肝损伤时位于窦周Disse间隙内静止状态的HSC活化转变成具有增殖、收缩、迁移、促进炎症和纤维生成活性的表型-肌成纤维细胞(myofibroblast, MFB). HSC是MFB的主要来源, MFB则是HF时ECM的来源细胞, 在HF形成过程中核心环节就是HSC的激活. HSC被激活后, 其形态由静止的HSC转化为表达 α -平滑肌肌动蛋白(α -smooth muscle actin, α -SMA)的肌成纤维细胞, 导致MFB膨胀池产生, 转变为大量合成如I型胶原、III型胶原和纤维连接蛋白等多种细胞外基质成分. 由于MFB生成与消除速度的不平衡, 造成MFB数量的增加, 产生大量的ECM沉积, 促进HF的形成^[42,43]. 研究发现^[44], 用阻断剂SB203580阻断P38 MAPK可以降低静息HSC的 α -SMA蛋白表达, 并可调节其细胞周期, 改变HF的进程. 吴文娟等^[45]证明, 随着HF的发展, p-p38表达增多, 且与 α -SMA表达呈正相关. 同时, 免疫组织化学p-p38表达定位于肝脏间质细胞, 推

■相关报道

Yong等研究发现, P38 MAPK信号分子可调节MMPs/TIMPs(基质金属蛋白酶及其抑制剂)及uPA/PAI(尿激酶型纤溶酶原激活剂及其抑制剂)的表达, 影响血管内皮细胞的迁移能力和管腔形成能力, 进一步引起肝内血管增生, 导致肝窦毛细血管化. Schnabl等用阻断剂SB203580阻断P38 MAPK可以降低静息HSC的 α -SMA蛋白表达, 并可调节其细胞周期, 改变HF的进程.

■创新盘点

本文从P38 MAPK的组织结构、分布亚型、激活途径及其在HF过程的作用进行全面、深入的综述。

测其可能通过诱导HSC的活化和增殖从而促进纤维化的形成。李政通等^[46]进一步研究发现, p-p38的表达增多能够促进HF形成, 反之在其表达减少时则可促进HF的逆转。因此, 推测HF逆转期p-p38的表达量减少, 可能是HF逆转恢复的机制之一。

3.3 P38 MAPK与炎症反应 炎症反应是机体修复和生存所必需的防御抑制, HF形成中伴有长期的炎症过程。Kanaji等^[47]发现, P38 MAPK信号通路在细胞的生存和组织修复中起着重要作用。研究显示^[48], 炎症刺激可激活P38 MAPK, 而P38 MAPK也可以调节TNF、IL-1和IL-6等致炎因子以及IL-12等抗炎因子的生成, 影响生物体内致炎与抗炎因素的平衡, 从而决定炎症反应的进程。Chen等^[48]发现, P38 MAPK可在转录水平上调iNOS和COX-2的表达, 从而影响炎症反应过程。Dong等^[49]通过研究P38 MAPK与心肺分流术(cardiopulmonary bypass, CPB)后肺的炎症反应的关系, 发现P38 MAPK信号通路可上调TNF- α 和IL-1等致炎因子的表达, 提示P38 MAPK在炎症反应的调节中起重要作用。脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)是介导全身炎症反应的重要物质, LPS通过血液循环中LPS结合蛋白与髓样细胞表面CD14分子结合形成复合物, 介导P38 MAPK活化而使效应细胞表达、合成和释放IL-1和TNF- α 等多种炎性细胞因子及花生四烯酸产物, 参与炎性反应过程。有研究证实^[50], P38 MAPK在多种与缺血缺氧应激有关的血管损伤性疾病中是调控缺氧诱导因子-1 α (Hypoxia inducible factor-1 α , HIF-1 α)表达的重要信号分子。在机体缺氧应激时, 通过活化P38 MAPK信号分子, 调节基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)及其抑制剂(tissue inhibitors of metalloproteinase, TIMPs)、尿激酶型纤溶酶原激活剂(urokinase-type plasminogen activator, uPA)及其抑制剂(plasminogen activator inhibitor, PAI)的表达^[51], 影响血管内皮细胞的迁移能力和管腔形成能力, 进一步引起VEGF分泌增强、肝内血管增生, 从而导致肝窦毛细血管瘤化。

4 结论

目前, 关于P38 MAPK信号传导通路的研究方兴未艾。P38 MAPK信号通路在HF形成过程中的诸多作用越来越受到关注, 其通过炎症反应、细胞周期及细胞因子等多个方面影响HF进程。但其具体调控机制、反馈调节如何进行及与其他

信号通路是否有联系等问题, 尚待进一步探讨。通过研究P38 MAPK信号转导通路, 阐明HF的发病机制, 对寻找HF的防治方法具有积极意义。

5 参考文献

- Jiao J, Friedman SL, Aloman C. Hepatic fibrosis. *Curr Opin Gastroenterol* 2009; 25: 223-229
- Gressner AM, Weiskirchen R. Modern pathogenetic concepts of liver fibrosis suggest stellate cells and TGF-beta as major players and therapeutic targets. *J Cell Mol Med* 2006; 10: 76-99
- Wen J, Watanabe K, Ma M, Yamaguchi K, Tachikawa H, Kodama M, Aizawa Y. Edaravone inhibits JNK-c-Jun pathway and restores anti-oxidative defense after ischemia-reperfusion injury in aged rats. *Biol Pharm Bull* 2006; 29: 713-718
- Ono K, Han J. The p38 signal transduction pathway: activation and function. *Cell Signal* 2000; 12: 1-13
- Johnson GL, Lapadat R. Mitogen-activated protein kinase pathways mediated by ERK, JNK, and p38 protein kinases. *Science* 2002; 298: 1911-1912
- Sharma GD, He J, Bazan HE. p38 and ERK1/2 coordinate cellular migration and proliferation in epithelial wound healing: evidence of cross-talk activation between MAP kinase cascades. *J Biol Chem* 2003; 278: 21989-21997
- Tsubaki M, Matsuoka H, Yamamoto C, Kato C, Ogaki M, Satou T, Itoh T, Kusunoki T, Tanimori Y, Nishida S. The protein kinase C inhibitor, H7, inhibits tumor cell invasion and metastasis in mouse melanoma via suppression of ERK1/2. *Clin Exp Metastasis* 2007; 24: 431-438
- Lawrence MC, Jivan A, Shao C, Duan L, Goad D, Zaganjor E, Osborne J, McGlynn K, Stippes S, Earnest S, Chen W, Cobb MH. The roles of MAPKs in disease. *Cell Res* 2008; 18: 436-442
- Deng ZY, Li J, Jin Y, Chen XL, Lü XW. Effect of oxymatrine on the p38 mitogen-activated protein kinases signalling pathway in rats with CCl4 induced hepatic fibrosis. *Chin Med J (Engl)* 2009; 122: 1449-1454
- Jameel NM, Thirunavukkarasu C, Wu T, Watkins SC, Friedman SL, Gandhi CR. p38-MAPK- and caspase-3-mediated superoxide-induced apoptosis of rat hepatic stellate cells: reversal by retinoic acid. *J Cell Physiol* 2009; 218: 157-166
- 叶平, 杨波, 吴晓玲, 蒋德明. P38 MAPK信号通路主要功能及对肝纤维化的作用. *世界华人消化杂志* 2011; 19: 3353-3358
- Brewster JL, de Valoir T, Dwyer ND, Winter E, Gustin MC. An osmosensing signal transduction pathway in yeast. *Science* 1993; 259: 1760-1763
- Han J, Lee JD, Bibbs L, Ulevitch RJ. A MAP kinase targeted by endotoxin and hyperosmolarity in mammalian cells. *Science* 1994; 265: 808-811
- Matsumoto T, Turesson I, Book M, Gerwins P, Claesson-Welsh L. p38 MAP kinase negatively regulates endothelial cell survival, proliferation, and differentiation in FGF-2-stimulated angiogenesis. *J Cell Biol* 2002; 156: 149-160
- Bodero AJ, Ye R, Lees-Miller SP. UV-light induces p38 MAPK-dependent phosphorylation of Bcl10. *Biochem Biophys Res Commun* 2003; 301: 923-926
- Cano E, Mahadevan LC. Parallel signal processing among mammalian MAPKs. *Trends Biochem Sci*

- 1995; 20: 117-122
- 17 Cuenda A, Rousseau S. p38 MAP-kinases pathway regulation, function and role in human diseases. *Biochim Biophys Acta* 2007; 1773: 1358-1375
- 18 Raingeaud J, Whitmarsh AJ, Barrett T, Dérjard B, Davis RJ. MKK3- and MKK6-regulated gene expression is mediated by the p38 mitogen-activated protein kinase signal transduction pathway. *Mol Cell Biol* 1996; 16: 1247-1255
- 19 Widmann C, Gibson S, Jarpe MB, Johnson GL. Mitogen-activated protein kinase: conservation of a three-kinase module from yeast to human. *Physiol Rev* 1999; 79: 143-180
- 20 Zervos AS, Faccio L, Gatto JP, Kyriakis JM, Brent R. Mxi2, a mitogen-activated protein kinase that recognizes and phosphorylates Max protein. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1995; 92: 10531-10534
- 21 Tenhunen O, Rysä J, Ilves M, Soini Y, Ruskoaho H, Leskinen H. Identification of cell cycle regulatory and inflammatory genes as predominant targets of p38 mitogen-activated protein kinase in the heart. *Circ Res* 2006; 99: 485-493
- 22 Kim EK, Choi EJ. Pathological roles of MAPK signaling pathways in human diseases. *Biochim Biophys Acta* 2010; 1802: 396-405
- 23 Shuman JD, Cheong J, Coligan JE. ATF-2 and C/EBPalpha can form a heterodimeric DNA binding complex in vitro. Functional implications for transcriptional regulation. *J Biol Chem* 1997; 272: 12793-12800
- 24 Sano Y, Harada J, Tashiro S, Gotoh-Mandeville R, Maekawa T, Ishii S. ATF-2 is a common nuclear target of Smad and TAK1 pathways in transforming growth factor-beta signaling. *J Biol Chem* 1999; 274: 8949-8957
- 25 陈奕, 缪泽鸿, 丁健. P38 MAPKs在细胞周期调控中的作用. *生理科学进展* 2004; 35: 315-320
- 26 O'Sullivan AW, Wang JH, Redmond HP. p38 MAP kinase inhibition promotes primary tumour growth via VEGF independent mechanism. *World J Surg Oncol* 2009; 7: 89
- 27 Sheth K, Friel J, Nolan B, Bankey P. Inhibition of p38 mitogen activated protein kinase increases lipopolysaccharide induced inhibition of apoptosis in neutrophils by activating extracellular signal-regulated kinase. *Surgery* 2001; 130: 242-248
- 28 Brzezianska E, Pastuszak-Lewandoska D. A minireview: the role of MAPK/ERK and PI3K/Akt pathways in thyroid follicular cell-derived neoplasm. *Front Biosci* 2011; 16: 422-439
- 29 Schindler JF, Monahan JB, Smith WG. p38 pathway kinases as anti-inflammatory drug targets. *J Dent Res* 2007; 86: 800-811
- 30 Yoshida K, Kuwano K, Hagimoto N, Watanabe K, Matsuba T, Fujita M, Inoshima I, Hara N. MAP kinase activation and apoptosis in lung tissues from patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *J Pathol* 2002; 198: 388-396
- 31 Kobayashi M, Takeyoshi I, Yoshinari D, Matsumoto K, Morishita Y. P38 mitogen-activated protein kinase inhibition attenuates ischemia-reperfusion injury of the rat liver. *Surgery* 2002; 131: 344-349
- 32 Fu R, Wu J, Ding J, Sheng J, Hong L, Sun Q, Fang H, Xiang D. Targeting transforming growth factor β RII expression inhibits the activation of hepatic stellate cells and reduces collagen synthesis. *Exp Biol Med* (Maywood) 2011; 236: 291-297
- 33 Dooley S, Delvoux B, Lahme B, Mangasser-Stephan K, Gressner AM. Modulation of transforming growth factor beta response and signaling during transdifferentiation of rat hepatic stellate cells to myofibroblasts. *Hepatology* 2000; 31: 1094-1106
- 34 Tsukada S, Westwick JK, Ikejima K, Sato N, Rippe RA. SMAD and p38 MAPK signaling pathways independently regulate alpha1(I) collagen gene expression in unstimulated and transforming growth factor-beta-stimulated hepatic stellate cells. *J Biol Chem* 2005; 280: 10055-10064
- 35 Brew K, Nagase H. The tissue inhibitors of metalloproteinases (TIMPs): an ancient family with structural and functional diversity. *Biochim Biophys Acta* 2010; 1803: 55-71
- 36 Tangkijvanich P, Santiskulvong C, Melton AC, Rozengurt E, Yee HF. p38 MAP kinase mediates platelet-derived growth factor-stimulated migration of hepatic myofibroblasts. *J Cell Physiol* 2002; 191: 351-361
- 37 Borkham-Kamphorst E, van Roeyen CR, Ostendorf T, Floege J, Gressner AM, Weiskirchen R. Pro-fibrogenic potential of PDGF-D in liver fibrosis. *J Hepatol* 2007; 46: 1064-1074
- 38 Friedman SL. Evolving challenges in hepatic fibrosis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2010; 7: 425-436
- 39 Choi SS, Syn WK, Karaca GF, Omenetti A, Moylan CA, Witek RP, Agboola KM, Jung Y, Michelotti GA, Diehl AM. Leptin promotes the myofibroblastic phenotype in hepatic stellate cells by activating the hedgehog pathway. *J Biol Chem* 2010; 285: 36551-36560
- 40 尤俊勇, 王效民. 肝星状细胞的激活与凋亡相关信号通路研究进展. *中外医学研究* 2011; 9: 155-158
- 41 Ikeda N, Murata S, Maruyama T, Tamura T, Nozaki R, Kawasaki T, Fukunaga K, Oda T, Sasaki R, Homma M, Ohkohchi N. Platelet-derived adenosine 5'-triphosphate suppresses activation of human hepatic stellate cell: In vitro study. *Hepatol Res* 2012; 42: 91-102
- 42 贾继东, 尹姗姗, 王宝恩. 细胞外基质基因在肝脏的表达与调控. *世界华人消化杂志* 2002; 10: 56-57
- 43 Kwiecinski M, Noetel A, Elfimova N, Trebicka J, Schievenbusch S, Strack I, Molnar L, von Brandenstein M, Töx U, Nischt R, Coutelle O, Dienes HP, Odenthal M. Hepatocyte growth factor (HGF) inhibits collagen I and IV synthesis in hepatic stellate cells by miRNA-29 induction. *PLoS One* 2011; 6: e24568
- 44 Schnabl B, Bradham CA, Bennett BL, Manning AM, Stefanovic B, Brenner DA. TAK1/JNK and p38 have opposite effects on rat hepatic stellate cells. *Hepatology* 2001; 34: 953-963
- 45 吴文娟, 杨妙芳, 许小兵, 张晓华, 季洪赞, 袁柏思, 朱人敏. p38MAPK在大鼠实验性肝纤维化发生中的表达及其意义. *世界华人消化杂志* 2008; 16: 3822-3827
- 46 李政通, 李俊, 黄成, 李浩, 章圣鹏, 黄艳, 陶辉. CCl₄诱导的大鼠肝纤维化模型肝纤维化逆转与MAPK信号通路的研究. *中国药理学通报* 2011; 27: 809-814
- 47 Kanaji N, Nelson A, Allen-Gipson DS, Sato T, Nakanishi M, Wang X, Li Y, Basma H, Michalski J, Farid M, Rennard SI, Liu X. The p38 mitogen-activated protein kinases modulate endothelial cell survival and tissue repair. *Inflamm Res* 2012; 61: 233-244
- 48 Chen C, Chen YH, Lin WW. Involvement of p38 mitogen-activated protein kinase in lipopolysaccharide-induced iNOS and COX-2 expression in J774 macrophages. *Immunology* 1999; 97: 124-129

■应用要点

本综述从P38 MAPK与致纤维化因子的生成、肝星状细胞的活化和炎症反应的关系, 3个方面介绍了P38 MAPK信号通路在HF形成过程中的作用, 为今后的研究提供了方向。

■同行评价

本综述对P38 MAPK信号通路和HF的介绍比较充分,内容丰富,结构清晰.

- 49 Dong X, Liu Y, Du M, Wang Q, Yu CT, Fan X. P38 mitogen-activated protein kinase inhibition attenuates pulmonary inflammatory response in a rat cardiopulmonary bypass model. *Eur J Cardiothorac Surg* 2006; 30: 77-84
- 50 Dewhirst MW. Relationships between cycling hypoxia, HIF-1, angiogenesis and oxidative stress. *Radiat Res* 2009; 172: 653-665
- 51 Yong HY, Kim IY, Kim JS, Moon A. ErbB2-enhanced invasiveness of H-Ras MCF10A breast cells requires MMP-13 and uPA upregulation via p38 MAPK signaling. *Int J Oncol* 2010; 36: 501-507

编辑 李军亮 电编 闫晋利

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) CN 14-1260/R 2012年版权归世界华人消化杂志

• 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), 国内统一刊号CN 14-1260/R, Shijie Huaren Xiaohua Zazhi/World Chinese Journal of Digestology], 是一本由来自国内23个省、市、自治区、特别行政区的370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、传递、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、中医药学、肿瘤学、中西医结合学、影像学、内镜学、介入治疗学、病理学、基础研究等医生和研究人员提供转换平台, 更新知识, 为患者康复服务.

徐长卿对三硝基苯磺酸诱导的大鼠结肠炎的作用

贺海辉, 沈洪, 朱宣宣, 顾培青, 刘亚军, 朱磊, 郑凯

贺海辉, 沈洪, 顾培青, 刘亚军, 朱磊, 郑凯, 南京中医药大学附属医院消化科 国家中医(脾胃病)临床研究基地 江苏省南京市 210029

朱宣宣, 南京中医药大学附属医院药理实验室 江苏省南京市 210029

贺海辉, 硕士, 主要从事中西医结合治疗肿瘤和消化系统疾病的研究, 现工作于湖南省直中医医院。

“十一五”国家科技支撑计划基金资助项目, No. 2006BAI04A14

国家自然科学基金资助项目, No. 81072778

作者贡献分布: 此课题由贺海辉与沈洪设计; 研究过程由贺海辉与朱宣宣操作完成; 顾培青、刘亚军、朱磊及郑凯协助课题的完成; 数据分析与论文写作由贺海辉完成。

通讯作者: 沈洪, 教授, 主任医师, 210029, 江苏省南京市建邺区汉中中路155号, 南京中医药大学附属医院消化科, 国家中医(脾胃病)临床研究基地. shenhong999@163.com

电话: 025-86617141

收稿日期: 2012-04-26 修回日期: 2012-07-12

接受日期: 2012-08-01 在线出版日期: 2012-08-28

Radix cynanchi paniculati ameliorates 2,4,6-trinitrobenzenesulfonic acid-induced colitis in rats

Hai-Hui He, Hong Shen, Xuan-Xuan Zhu, Pei-Qing Gu, Ya-Jun Liu, Lei Zhu, Kai Zheng

Hai-Hui He, Hong Shen, Pei-Qing Gu, Ya-Jun Liu, Lei Zhu, Kai Zheng, State Clinical Research Base of Splenic/gastric Diseases of Traditional Chinese Medicine, Department of Digestive Diseases, Affiliated Hospital of Nanjing University of Traditional Chinese Medicine, Nanjing 210029, Jiangsu Province, China

Xuan-Xuan Zhu, Pharmacology Laboratory, Affiliated Hospital of Nanjing University of Traditional Chinese Medicine, Nanjing 210029, Jiangsu Province, China

Supported by: the National Key Technology Program during the 11th Five-year Plan Period, No. 2006BAI04A14; the National Natural Science Foundation of China, No. 81072778

Correspondence to: Hong Shen, Professor, Chief Physician, Department of Digestive Diseases, Affiliated Hospital of Nanjing University of Traditional Chinese Medicine, 155 Hanzhong Road, Jianye District, Nanjing 210029, Jiangsu Province, China. shenhong999@163.com

Received: 2012-04-26 Revised: 2012-07-12

Accepted: 2012-08-01 Published online: 2012-08-28

Abstract

AIM: To investigate the effects of radix cynanchi paniculati in the treatment of 2,4,6-trinitrobenzenesulfonic acid (TNBS)-induced colitis in rats.

METHODS: Forty male Sprague-Dawley (SD)

rats were randomly divided into four groups: control group, model group, radix cynanchi paniculati group, and balsalazide group. Experimental colitis was induced in rats by intragastric administration of TNBS. Rats in the radix cynanchi paniculati and balsalazide groups were treated by gavage with radix cynanchi paniculati (4 g/kg) or balsalazide (1 g/kg) for ten consecutive days following TNBS administration. After treatment, general status, macroscopic lesions and histological injuries were observed, and serum levels of cytokines, including interleukin (IL)-1 β , tumor necrosis factor (TNF)- α and IL-10 were determined by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA).

RESULTS: Body weight was improved in rats of the two treatment groups, but there was no statistical difference in body weight between the treatment groups and model group. Disease activity index (DAI) was significantly lower in the two treatment groups than in the model group (0.70 ± 1.06 , 0.67 ± 0.71 vs 2.38 ± 1.51 , both $P < 0.05$). Both radix cynanchi paniculati and balsalazide could improve colonic macroscopic morphology and pathohistology compared to the model group (1.05 ± 0.83 , 1.06 ± 0.85 vs 2.94 ± 0.94 ; 1.65 ± 1.67 , 2.00 ± 1.80 vs 6.00 ± 1.67 , all $P < 0.01$). Serum levels of TNF- α and IL-1 β were significantly lower in the radix cynanchi paniculati group than in the model group (both $P < 0.01$), but there was no statistical difference in IL-10 level between the two groups. Serum levels of TNF- α , IL-1 β and IL-10 were significantly lower in the balsalazide group than in the model group (all $P < 0.01$).

CONCLUSION: Radix cynanchi paniculati could effectively ameliorate TNBS-induced colitis in rats possibly via mechanisms associated with altering the levels of cytokines.

Key Words: Radix cynanchi paniculati; 2,4,6-trinitrobenzenesulfonic acid; Colitis; Cytokine

He HH, Shen H, Zhu XX, Gu PQ, Liu YJ, Zhu L, Zheng K. Radix cynanchi paniculati ameliorates 2,4,6-trinitrobenzenesulfonic acid-induced colitis in rats. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2012; 20(24): 2237-2242

■背景资料

徐长卿相关临床和实验研究及其主要成分丹皮酚抗炎、抗氧化和调节免疫等方面的药理机制,提示徐长卿治疗炎症性肠病(IBD)可能有较好的治疗效果。本实验旨在采用2,4,6-三硝基苯磺酸(2,4,6-TNBS)诱发大鼠IBD模型,观察徐长卿对大鼠一般情况、结肠黏膜大体形态和组织病理表现及肿瘤坏死因子(TNF)- α 、白介素(IL)-1 β 和IL-10水平的影响,以探讨其对IBD的作用及机制。

■同行评议者

刘凤斌, 教授, 广州中医药大学第一附属医院消化内科

■研发前沿

徐长卿能有效改善TNBS/乙醇法诱导的大鼠结肠炎,其机制可能与降低TNF- α 、IL-1 β 水平有关,其对IL-10水平无明显影响,原因有待进一步研究。

摘要

目的: 探讨徐长卿对2,4,6-三硝基苯磺酸(trinitrobenzenesulfonic acid, TNBS)诱导的大鼠结肠炎的作用。

方法: 将40只♂SD大鼠随机分为4组: 正常组、模型组、徐长卿组和巴柳氮组。除正常组外,其余3组大鼠均以TNBS灌肠造模。灌肠24 h后,徐长卿组开始每天给予徐长卿4 g/kg; 巴柳氮组给予巴柳氮1 g/kg灌胃治疗10 d。每天观察大鼠一般情况,给药结束后,观察大鼠结肠大体损伤及病理,酵素免疫分析法(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)检测肠组织肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)- α 、白介素(interleukin, IL)-1 β 及IL-10水平。

结果: 两治疗组体重较模型组增加,但差异无统计学意义;两治疗组疾病活动指数(disease activity index, DAI)评分较模型组明显下降(0.70 ± 1.06 , 0.67 ± 0.71 vs 2.38 ± 1.51 , $P < 0.05$)。徐长卿组、巴柳氮组结肠大体损伤及病理评分较模型组显著下降(1.05 ± 0.83 , 1.06 ± 0.85 vs 2.94 ± 0.94 ; 1.65 ± 1.67 , 2.00 ± 1.80 vs 6.00 ± 1.67 , 均 $P < 0.01$)。徐长卿组较模型组TNF- α 、IL-1 β 水平明显降低($P < 0.01$), IL-10水平无统计学差异。巴柳氮组较模型组TNF- α 、IL-1 β 、IL-10水平均明显降低($P < 0.01$)。

结论: 徐长卿能有效改善TNBS诱导的大鼠结肠炎,其机制可能与调节细胞因子水平有关。

关键词: 徐长卿; 2,4,6-三硝基苯磺酸; 结肠炎; 细胞因子

贺海辉, 沈洪, 朱宣宣, 顾培青, 刘亚军, 朱磊, 郑凯。徐长卿对三硝基苯磺酸诱导的大鼠结肠炎的作用。世界华人消化杂志 2012; 20(24): 2237-2242

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/20/2237.asp>

0 引言

炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)是一种病因尚不十分清楚的慢性非特异性肠道炎症性疾病。细胞因子的紊乱被视为IBD的一个重要发病机制^[1]。徐长卿相关临床和实验研究,及其主要成分丹皮酚抗炎、抗氧化和调节免疫等方面的药理机制,提示徐长卿治疗IBD可能有较好的治疗效果。本实验旨在采用2,4,6-三硝基苯磺酸(2,4,6-trinitrobenzenesulfonic acid, TNBS)诱发大鼠IBD模型,观察徐长卿对大鼠一般情况、结肠黏膜大体形态和组织病理表现及肿瘤坏死

因子(tumor necrosis factor, TNF)- α 、白介素(interleukin, IL)-1 β 和IL-10水平的影响,以探讨其对IBD的作用及机制。

1 材料和方法

1.1 材料 健康成年♂SD大鼠40只,体重202 g \pm 5 g,由江苏省中医院药理实验室实验动物中心提供;中药饮片徐长卿由南京中医药大学附属医院中药房提供;巴柳氮钠片,规格:0.5 g/片,山西安特生物制药股份有限公司生产,国药准字H20041706;5%TNBS由美国Sigma公司生产,批号为080M5000,购自上海Sigma-Aldrich生物技术有限公司;10%水合氯醛由国药集团化学试剂有限公司生产,批号为20090922;无水乙醇:南京宁试化学试剂有限公司,批号为20100118;大鼠TNF- α 、IL-1 β 、IL-10酶联免疫检测试剂盒为美国R&D公司产品,由上海朗顿生物科技有限公司进口分装;电子秤(型号为MODEL DS-671)为上海寺冈电子有限公司产品;电子分析天平(型号为FA1004)为上海精密科学仪器有限公司产品;酶标仪(型号: SUNRISE)为瑞士TECAN公司产品;恒温箱(型号: HPX-9052MBE)为上海博迅实业有限公司医疗设备厂产品;低温冷冻离心机(型号为Labofuge 400R)为Thermo electron公司产品。

1.2 方法

1.2.1 药物配制: 称取中药饮片徐长卿80 g,用蒸馏水浸泡于1 000 mL烧杯中2 h后,分煎3次,合并3次煎液,加热浓缩至200 mL,过滤去渣,密封保存在4℃冰箱。生药浓度为0.4 g/mL。巴柳氮钠片用时用研钵研成细末,用双蒸水配成药物浓度为0.1 g/mL的水溶液。

1.2.2 分组、造模及给药: 40只大鼠随机分成4组: 正常组、模型组、徐长卿组和巴柳氮组,每组10只^[2],除正常组外,其余30只大鼠禁食不禁水24 h,10%水合氯醛(0.3 mL/kg)腹腔注射麻醉后,用大鼠灌胃针管由肛门轻缓插入约8 cm,缓慢推入造模液(100 mg/kg TNBS+50%乙醇0.25 mL),并保持倒立30 s后,仰卧归笼。正常组给予相应体积的生理盐水灌肠。灌肠24 h后,正常组及模型组每天给予生理盐水10 mL/kg灌胃,徐长卿组给予徐长卿水煎液10 mL/kg(即徐长卿4 g/kg,大鼠给药量为成人临床剂量25倍)灌胃,巴柳氮组给予巴柳氮钠水溶液10 mL/kg(即巴柳氮1 g/kg,大鼠给药量为成人临床剂量10倍)灌胃,连续10 d。

1.2.3 取材: 灌胃结束后,所有动物禁食24 h,脱

颈椎处死, 迅速取出结肠, 沿肠系膜缘剪开肠腔, 用等渗生理盐水漂洗肠组织, 将其平铺于冰盘上, 肉眼观察结肠大体形态. 取结肠病变最严重处, 一部分置4%甲醛中固定后, 石蜡包埋, 切片, HE染色, 光镜下观察组织病理学情况, 另一部分用于TNF- α 、IL-1 β 、IL-10水平的检测.

1.2.4 一般情况观察: 每天观察大鼠体质量、大便情况(大便性状、血便等)、进食量、精神状态、皮毛变化和活动情况等. 并根据给药结束后大鼠体质量变化(较实验开始时体质量变化百分比)、大便性状和血便情况, 参照Cooper^[3]方法进行DAI评分并稍作修改. 体质量下降: 无, 0分; 1%-5%, 1分; 5-10, 2分; 10-15, 3分; >15, 4分. 大便性状: 正常大便, 0分; 稀糊便, 2分; 水样便, 4分. 血便: 无肉眼血便, 0分; 肉眼血便, 4分.

1.2.5 结肠大体形态损伤观察: 观察结肠充血、溃疡和肠壁增厚情况, 参照文献[4]进行结肠大体形态损伤评分. 无损伤, 0分; 充血但无溃疡, 1分; 充血且肠壁变厚, 但无溃疡, 2分; 有1处溃疡但无肠壁增厚, 3分; 有2处或2处以上溃疡/炎症, 4分; 有2处或2处以上大溃疡和炎症或有1处溃疡和炎症沿结肠纵轴超过1 cm, 5分; 沿结肠纵轴损伤超过2 cm以上, 每超过1 cm增加1分, 6-10分.

1.2.6 结肠组织病理学检查: 光镜下观察结肠组织病理学改变, 参照文献[5]进行结肠组织病理学评分. 上皮细胞: 正常形态, 0分; 有杯状细胞丢失, 1分; 杯状细胞大面积丢失, 2分; 隐窝细胞丢失, 3分; 隐窝细胞大面积丢失, 4分. 炎症细胞浸润: 没有浸润, 0分; 浸润在隐窝基底层, 1分; 浸润到达黏膜肌层, 2分; 浸润深入到黏膜肌层, 伴随黏膜增厚和明显水肿, 3分; 浸润到达黏膜下层, 4分.

1.2.7 结肠组织TNF- α 、IL-1 β 、IL-10水平检测: 每只称取结肠组织200 mg, 放入试管, 再加9倍体积冰冷PBS缓冲液(pH 7.4)冰浴匀浆, 融冻2次, 低温离心机4 $^{\circ}\text{C}$ 3 000 r/min离心10 min, 取上清, 采用双抗体夹心ELISA法检测上清TNF- α 、IL-1 β 、IL-10的水平.

统计学处理 计量资料以mean \pm SD表示, 符合正态分布者, 多组间比较采用单因素方差分析, 不符合正态分布者, 组间比较采用独立样本的Wilcoxon秩和检验. $P<0.05$ 为差异有统计学意义, $P<0.01$ 为差异有显著统计学意义, 统计软件采用SPSS10.0 for Windows.

2 结果

2.1 一般情况 正常组大鼠反应灵敏, 毛发有光

表 1 各组大鼠体质量、DAI评分 ($n=10$, mean \pm SD)

分组	体质量(g)	DAI评分
正常组	280.00 \pm 7.45	0
模型组	200.00 \pm 13.09 ^a	2.38 \pm 1.51 ^b
徐长卿组	224.00 \pm 23.78 ^a	0.70 \pm 1.06 ^{bc}
巴柳氮组	227.78 \pm 25.51 ^a	0.67 \pm 0.71 ^{bc}

^a $P<0.05$, ^b $P<0.01$ vs 正常组; ^c $P<0.05$ vs 模型组.

表 2 各组大鼠结肠大体形态损伤及组织病理学评分 ($n=10$, mean \pm SD)

分组	大体形态评分	病理学评分
正常组	0	0
模型组	2.94 \pm 0.94 ^b	6.00 \pm 1.67 ^b
徐长卿组	1.05 \pm 0.83 ^{bd}	1.65 \pm 1.67 ^{bd}
巴柳氮组	1.06 \pm 0.85 ^{bd}	2.00 \pm 1.80 ^{bd}

^b $P<0.01$ vs 正常组; ^d $P<0.01$ vs 模型组.

泽, 饮食正常, 无腹泻及便血. 经TNBS灌肠苏醒后的大鼠, 精神萎靡, 少动, 毛发杂乱无光泽, 进食量减少, 出现不同程度的腹泻及便血. 经药物干预后的大鼠精神逐渐好转, 进食量、体质量逐渐恢复, 大部分大鼠大便渐成形, 部分大鼠烂便持续至处死前. 处死前所有造模组大鼠体质量显著低于正常组($P<0.01$), 模型组低于其他造模组, 但各造模组间差异无统计学意义. 所有造模组大鼠DAI评分明显高于正常组($P<0.05$), 模型组明显高于其他造模组($P<0.05$), 但两治疗组间差异无统计学意义(表1).

2.2 结肠大体形态损伤评分 正常组大鼠结肠大体形态正常, 皱襞纹理清晰, 肠壁不增厚, 无粘连, 黏膜未见充血、糜烂及溃疡. 模型组大鼠可见肠道粘连, 肠管积气积粪, 肠壁增厚, 皱褶消失, 肠黏膜广泛充血水肿并可见明显的溃疡灶. 经药物干预后, 徐长卿组、巴柳氮组大鼠结肠病变明显减轻, 肠壁无增厚, 皱褶基本正常, 肠黏膜无明显糜烂、溃疡, 仅局部见充血、水肿. 所有造模组大鼠结肠大体形态评分显著高于正常组($P<0.01$), 徐长卿组、巴柳氮组较模型组显著下降($P<0.01$), 但两治疗组间差异无统计学意义(表2).

2.3 结肠组织病理学评分 正常组大鼠结肠组织镜下观察组织形态正常, 结肠壁各层结构清晰, 未见水肿、糜烂及溃疡形成, 间质少量淋巴细胞浸润. 模型组大鼠结肠组织可见黏膜层、黏

■ 相关报道

D'Arienzo等通过调查发现IBD患者常同时患有过敏性疾病, 尤其嗜酸性粒细胞增多症及I型变态反应. 而Engkilde等通过调查发现IBD患者常同时患有接触性皮炎(一种迟发型超敏反应). 由于IBD患者肠壁存在迟发型超敏反应相关细胞, Wilders等认为迟发型超敏反应在IBD中起一定作用. Raithel等的临床经验提示: IBD患者常规治疗无效时, 抗过敏治疗可能有效.

■应用要点

本研究显示,用徐长卿治疗后结肠炎大鼠一般情况逐渐改善,精神逐渐好转,饮食量、体质量逐渐恢复,大便渐成形,结肠大体形态及组织病理损伤均基本修复,其疗效与巴柳氮相当。

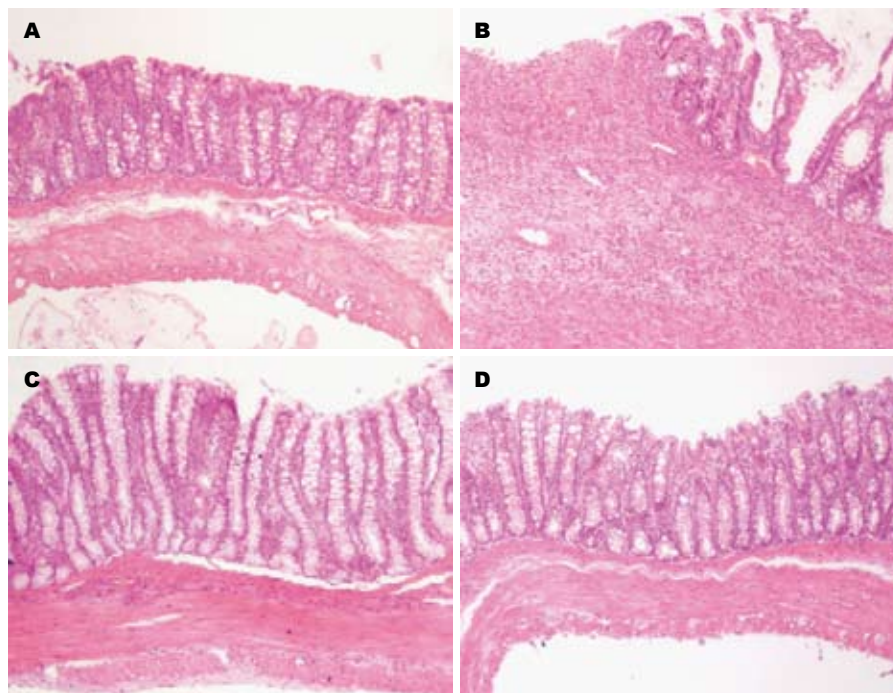


图 1 各组大鼠结肠组织病理图片(HE × 100). A: 正常组; B: 模型组; C: 徐长卿组; D: 巴柳氮组。

表 3 各组大鼠结肠组织细胞因子水平 ($n = 10$, mean \pm SD, ng/L)

分组	TNF- α	IL-1 β	IL-10
正常组	480.47 \pm 117.23	55.51 \pm 13.08	214.98 \pm 28.14
模型组	720.06 \pm 199.36 ^b	116.77 \pm 13.20 ^b	334.36 \pm 53.85 ^b
徐长卿组	521.37 \pm 142.67 ^d	49.77 \pm 16.81 ^d	323.30 \pm 46.68 ^b
巴柳氮组	473.90 \pm 156.58 ^d	52.49 \pm 14.00 ^d	216.89 \pm 37.32 ^d

^b $P < 0.01$ vs 正常组; ^d $P < 0.01$ vs 模型组. TNF- α : 肿瘤坏死因子 α ; IL-1 β : 白介素1 β ; IL-10: 白介素10.

膜下层广泛溃疡形成,大量中性粒细胞、淋巴细胞等炎性细胞浸润,腺体破坏,结构紊乱,杯状细胞减少,隐窝结构扭曲,隐窝炎症及脓肿形成.经药物干预后,徐长卿组、巴柳氮组大鼠结肠组织可见病变明显减轻,溃疡愈合,隐窝脓肿消失,充血水肿明显减轻,炎性细胞浸润明显减少.所有造模组大鼠结肠组织病理学评分显著高于正常组($P < 0.01$),徐长卿组、巴柳氮组较模型组显著下降($P < 0.01$),但两治疗组间差异无统计学意义(表2,图1).

2.4 结肠组织肿瘤坏死因子 α 、白介素1 β 和白介素10水平 与正常组相比,模型组大鼠结肠组织促炎细胞因子TNF- α 、IL-1 β 水平显著升高($P < 0.01$),两治疗组无统计学意义.与模型组相比,两治疗组大鼠结肠组织TNF- α 、IL-1 β 水平显著下降($P < 0.01$).两治疗组间差异无统计学意义(表3).与正常组相比,模型组、徐长卿组大鼠结肠组织抗炎细胞因子IL-10水平显著升高($P < 0.01$),巴柳氮组无统计学意义.与模型组

比较,巴柳氮组大鼠结肠组织IL-10水平显著下降($P < 0.01$),徐长卿组无统计学意义.徐长卿组大鼠结肠组织IL-10水平显著高于巴柳氮组($P < 0.01$)(表3).

3 讨论

IBD病因及发病机制尚未完全明确.目前认为与环境、遗传、肠道菌群和免疫因素等有关,其中肠道黏膜免疫系统异常反应所导致的炎症反应在IBD发病中起重要作用,微血栓的形成亦为其重要机制.此外,D'Arienzo等^[6]通过调查发现IBD患者常同时患有过敏性疾病,尤其嗜酸性粒细胞增多症及I型变态反应.而Engkilde等^[7]通过调查发现IBD患者常同时患有接触性皮炎(一种迟发型超敏反应).由于IBD患者肠壁存在迟发型超敏反应相关细胞,Wilders等^[8]认为迟发型超敏反应在IBD中起一定作用.Raithel等^[9]的临床经验提示:IBD患者常规治疗无效时,抗过敏治疗可能有效.因此,Kang等^[10]认为IgE介导

的超敏反应为IBD的一个病机. 而Brandtzaeg^[11]认为IBD由机体对肠道共生菌产生超敏反应引发. MacDonald等^[12]认为IBD是抗体介导的超敏反应. 另Kim等^[13]提出通过TNBS给大鼠、小鼠或兔灌肠可引起迟发型超敏反应, 诱发结肠炎. IBD猝然发作(或复发)而肠鸣、腹痛、下利有血的临床表现, 提示肠中有“风”.

而徐长卿有祛风止痛的功效, 相关报道表明, 以徐长卿为主的中药复方能有效治疗IBD患者和动物模型^[14-17]. 徐长卿的主要成分丹皮酚能改善TNBS诱导的结肠炎小鼠的体质量、结肠长度及组织学, 减少髓过氧化物酶(myeloperoxidase, MPO)及诱生型一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS)^[18]. 丹皮酚能抑制肥大细胞脱颗粒, 抑制IgE诱发的过敏反应^[19]; 抑制单一核细胞、多形核细胞的浸润, 抑制补体活性, 而抑制II、III型变态反应, 抑制由颗粒性抗原、可溶性抗原和半抗原诱导的迟发型超敏反应(delayed type hypersensitivity, DTH). 另外, 丹皮酚能抗组胺、5-羟色胺、缓激肽, 调节花生四烯酸的代谢, 清除自由基; 能升高前列腺素I₂(Prostaglandin I₂, PGI₂)、一氧化氮含量和降低内皮素(endothelin, ET)水平, 使血栓素(thromboxane, TXA₂)/PGI₂比值降低, 保护动脉内皮细胞功能; 抑制脂质过氧化, 清除超氧离子自由基, 抑制醛糖还原酶活性, 保护静脉内皮细胞; 降低全血表观黏度, 使红细胞压积降低, 同时降低红细胞聚集性和血小板黏附性, 使红细胞的变形能力显著增强^[20]. TNBS诱导的结肠炎模型常为国内外学者用于IBD的研究^[2]. 本研究显示, 用徐长卿治疗后结肠炎大鼠一般情况逐渐改善, 精神逐渐好转, 饮水量、体质量逐渐恢复, 大便渐成形, 结肠大体形态及组织病理损伤均基本修复, 其疗效与巴柳氮钠相当.

促炎细胞因子(如IL-1 β 、TNF- α 、IL-6、IFN- γ 等)与抗炎细胞因子(如IL-10、TGF- β 等)之间的平衡失调被视为IBD的一个重要发病机制^[1]. IL-1通过上调免疫因子和促炎症活性而发挥作用; TNF- α 可使中性粒细胞聚集, 上调内皮细胞黏附分子水平. 本实验结果显示, 模型组大鼠结肠组织TNF- α 、IL-1 β 水平明显高于正常组, 经徐长卿治疗后TNF- α 、IL-1 β 水平均明显下降. IL-10通过抑制激活的单核细胞、巨噬细胞、粒细胞和T细胞发挥有效功能. 其在溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)和/或克罗恩病(crohn disease, CD)患者血清、结肠黏膜中的表达水

平, 研究者们有不同的试验结果^[21-24]. 对于TNBS诱导的鼠结肠炎, Lü等^[25]的实验表明结肠组织IL-10水平降低, 蒋黎等^[26]的研究表明IL-10水平与正常组比较差异无统计学意义, Barada等^[27]报道IL-10水平升高. 本实验模型组结肠组织IL-10水平显著高于正常组, 研究结果与Barada等^[27]一致, 考虑IL-10可能存在相对不足^[21]. 经巴柳氮治疗后, IL-10显著下降, 但徐长卿亦能明显降低促炎因子TNF- α 、IL-1 β 水平, 抗炎因子IL-10却无明显降低, 因此, IBD中IL-10的表达水平尚需进一步的研究.

总之, 徐长卿能有效改善TNBS/乙醇法诱导的大鼠结肠炎, 其机制可能与降低TNF- α 、IL-1 β 水平有关, 其对IL-10水平无明显影响, 原因有待进一步研究. 另外多大剂量效果最为明显也有待进一步研究.

4 参考文献

- 1 Anand AC, Adya CM. Cytokines and inflammatory bowel disease. *Trop Gastroenterol* 1999; 20: 97-106
- 2 Morris GP, Beck PL, Herridge MS, Depew WT, Szewczuk MR, Wallace JL. Hapten-induced model of chronic inflammation and ulceration in the rat colon. *Gastroenterology* 1989; 96: 795-803
- 3 Cooper HS, Murthy SN, Shah RS, Sedergran DJ. Clinicopathologic study of dextran sulfate sodium experimental murine colitis. *Lab Invest* 1993; 69: 238-249
- 4 Luk HH, Ko JK, Fung HS, Cho CH. Delineation of the protective action of zinc sulfate on ulcerative colitis in rats. *Eur J Pharmacol* 2002; 443: 197-204
- 5 Obermeier F, Dunger N, Strauch UG, Grunwald N, Herfarth H, Schölmerich J, Falk W. Contrasting activity of cytosin-guanosin dinucleotide oligonucleotides in mice with experimental colitis. *Clin Exp Immunol* 2003; 134: 217-224
- 6 D'Arienzo A, Manguso F, Astarita C, D'Armiento FP, Scarpa R, Gargano D, Scaglione G, Vicinanza G, Bennato R, Mazzacca G. Allergy and mucosal eosinophil infiltrate in ulcerative colitis. *Scand J Gastroenterol* 2000; 35: 624-631
- 7 Engkilde K, Menné T, Johansen JD. Inflammatory bowel disease in relation to contact allergy: a patient-based study. *Scand J Gastroenterol* 2007; 42: 572-576
- 8 Wilders MM, Drexhage HA, Kokjé M, Verspaget HW, Meuwissen SG. Peripolexis followed by cytotoxicity in chronic idiopathic inflammatory bowel disease. *Clin Exp Immunol* 1984; 57: 614-620
- 9 Raithel M, Winterkamp S, Weidenhiller M, Müller S, Hahn EG. Combination therapy using fexofenadine, disodium cromoglycate, and a hypoallergenic amino acid-based formula induced remission in a patient with steroid-dependent, chronically active ulcerative colitis. *Int J Colorectal Dis* 2007; 22: 833-839
- 10 Kang OH, Kim DK, Choi YA, Park HJ, Tae J, Kang CS, Choi SC, Nah YH, Lee HK, Lee YM. Suppressive effect of non-anaphylactogenic anti-IgE antibody on the development of dextran sulfate sodium-induced colitis. *Int J Mol Med* 2006; 18: 893-899

■同行评价

本研究选题新颖, 具有重要的临床意义.

- 11 Brandtzaeg P. Inflammatory bowel disease: clinics and pathology. Do inflammatory bowel disease and periodontal disease have similar immunopathogenesis? *Acta Odontol Scand* 2001; 59: 235-243
- 12 MacDonald TT, Monteleone G. Overview of role of the immune system in the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Adv Exp Med Biol* 2006; 579: 98-107
- 13 Kim HS, Berstad A. Experimental colitis in animal models. *Scand J Gastroentero* 1992; 27: 529-537
- 14 赵方方. 中药保留灌肠治疗慢性非特异性溃疡性结肠炎120例. *河南中医* 2010; 30: 162
- 15 宋治学, 王淇. 中医药加灌肠治疗慢性溃疡性结肠炎57例. *陕西中医* 2001; 22: 17
- 16 康正祥, 叶伟成. 肠安冲剂对实验性大鼠溃疡性结肠炎作用机理的研究. *上海中医药大学学报* 2001; 15: 46-48
- 17 焦君良, 要丽瑛, 李玉龙, 刘巧格, 孟元勋, 李士军, 耿广信, 蒋国卿, 刘桂缺, 王晓晖. 溃结康胶囊治疗溃疡性结肠炎的实验研究. *中国中西医结合杂志* 1999; 19: 50-51
- 18 Ishiguro K, Ando T, Maeda O, Hasegawa M, Kado-matsu K, Ohmiya N, Niwa Y, Xavier R, Goto H. Paeonol attenuates TNBS-induced colitis by inhibiting NF-kappaB and STAT1 transactivation. *Toxicol Appl Pharmacol* 2006; 217: 35-42
- 19 Lee B, Shin YW, Bae EA, Han SJ, Kim JS, Kang SS, Kim DH. Antiallergic effect of the root of *Paeonia lactiflora* and its constituents paeoniflorin and paeonol. *Arch Pharm Res* 2008; 31: 445-450
- 20 Zhang LH, Xiao PG, Huang Y. [Recent progresses in pharmacological and clinical studies of paeonol]. *Zhongguo Zhongxiyi Jiehe Zazhi* 1996; 16: 187-190
- 21 Szkaradkiewicz A, Marciniak R, Chudzicka-Strugała I, Wasilewska A, Drews M, Majewski P, Karpiński T, Zwoździak B. Proinflammatory cytokines and IL-10 in inflammatory bowel disease and colorectal cancer patients. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)* 2009; 57: 291-294
- 22 Gasche C, Bakos S, Dejaco C, Tillinger W, Zakeri S, Reinisch W. IL-10 secretion and sensitivity in normal human intestine and inflammatory bowel disease. *J Clin Immunol* 2000; 20: 362-370
- 23 Kucharzik T, Stoll R, Lügering N, Domschke W. Circulating antiinflammatory cytokine IL-10 in patients with inflammatory bowel disease (IBD). *Clin Exp Immunol* 1995; 100: 452-456
- 24 Kallel L, Boubaker J, Louzir H, Ben Ahmed M, Sassi A, Boubaker S, Zouari B, Filali A. [Colonic expression of gamma-interferon and interleukin-10 in Crohn's disease and ulcerative colitis]. *Presse Med* 2005; 34: 8-12
- 25 Lü YH, Song WB, Xiao B, Long Y, Ji HL, Wang YY, Zhang XL, Li YF. [Effects of Changyanqing decoction on the expressions of interleukin-10 and intercellular adhesion molecule-1 in rats with ulcerative colitis]. *Nanfang Yike Daxue Xuebao* 2008; 28: 1891-1893
- 26 蒋黎, 张顺财, 盛夏, 涂传涛, 刘红春. 灭活血吸虫卵预防小鼠实验性结肠炎的实验研究. *中华消化杂志* 2008; 28: 167-170
- 27 Barada KA, Mourad FH, Sawah SI, Khoury C, Safieh-Garabedian B, Nassar CF, Tawil A, Jurjus A, Saadé NE. Up-regulation of nerve growth factor and interleukin-10 in inflamed and non-inflamed intestinal segments in rats with experimental colitis. *Cytokine* 2007; 37: 236-245

编辑 曹丽鸥 电编 闫晋利

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) CN 14-1260/R 2012年版权归世界华人消化杂志

• 消息 •

2011年度《世界华人消化杂志》发文情况

本刊讯 2011-01-01/2011-12-31,《世界华人消化杂志》共收到稿件1576篇,退稿932篇,退稿率59.13%,发表文章644篇,所有文章均经过编委专家同行评议。其中,发表述评35篇(5.43%),基础研究135篇(20.96%),临床研究71篇(11.02%),焦点论坛17篇(2.64%),文献综述111篇(17.24%),研究快报58篇(9.01%),临床经验189篇(29.35%),病例报告24篇(3.73%);文章作者分布遍及全国各地,绝大多数来自高等院校及附属医院。在此,特别感谢为《世界华人消化杂志》进行同行评议的各位编委专家,你们的同行评价对文章发表质量做出了重要贡献;也希望各位编委踊跃为《世界华人消化杂志》继续撰写高质量的评论性文章,为科学知识的传播做出贡献! (编辑部主任:李军亮 2012-01-01)

OPN和VEGF-C在胃癌中的表达及其临床意义

刘秀平, 陈世耀, 高虹, 潘勤聪

刘秀平, 潘勤聪, 复旦大学上海市第五人民医院消化内科 上海市 200240

陈世耀, 高虹, 复旦大学附属中山医院消化内科 上海市 200032

刘秀平, 硕士, 消化内科医师, 主要从事消化系统肿瘤的基础应用研究。

作者贡献分布: 此课题由刘秀平与陈世耀设计; 技术操作及指导由刘秀平、高虹及潘勤聪完成; 数据分析由刘秀平完成; 论文写作由刘秀平与陈世耀完成。

通讯作者: 陈世耀, 教授, 主任医师, 200032, 上海市徐汇区枫林路180号, 复旦大学附属中山医院消化内科. syaochen@163.com
电话: 021-64041990

收稿日期: 2012-05-05 修回日期: 2012-07-26

接受日期: 2012-08-06 在线出版日期: 2012-08-28

Clinical significance of OPN and VEGF-C expression in gastric cancer

Xiu-Ping Liu, Shi-Yao Chen, Hong Gao, Qin-Cong Pan

Xiu-Ping Liu, Qin-Cong Pan, Department of Gastroenterology, the Fifth People's Hospital of Shanghai, Fudan University, Shanghai 200240, China

Shi-Yao Chen, Hong Gao, Department of Gastroenterology, the Affiliated Zhongshan Hospital of Fudan University, Shanghai 200032, China

Correspondence to: Shi-Yao Chen, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, the Affiliated Zhongshan Hospital of Fudan University, 180 Fenglin Road, Xuhui District, Shanghai 200032, China. syaochen@163.com

Received: 2012-05-05 Revised: 2012-07-26

Accepted: 2012-08-06 Published online: 2012-08-28

Abstract

AIM: To evaluate the expression of osteopontin (OPN) and vascular endothelial growth factor C (VEGF-C) in gastric cancer and to analyze their correlation with clinical pathological characteristics of gastric cancer.

METHODS: Surgical specimens of gastric cancer and related clinical data were collected from the Affiliated Zhongshan Hospital of Fudan University. The expression of OPN and VEGF-C proteins in 93 gastric cancer specimens was examined by immunohistochemistry.

RESULTS: The positive rates of OPN and VEGF-C expression in 93 gastric cancer specimens were 64.5% (60/93) and 69.9% (65/93), respectively. The expression of OPN and VEGF-C

was significantly correlated with serosal invasion, tumor TNM stage, and lymph node metastasis (all $P < 0.05$). Moreover, the expression of OPN was positively correlated with that of VEGF-C in gastric cancer ($r = 0.493$, $P < 0.01$).

CONCLUSION: OPN and VEGF-C protein expression might be associated with the development, invasion, and metastasis of gastric cancer. OPN may play a role in the lymph node metastasis of gastric cancer by up-regulating the expression of VEGF-C.

Key Words: Immunohistochemistry; Gastric cancer; Osteopontin; Vascular endothelial growth factor C; Lymph node metastasis

Liu XP, Chen SY, Gao H, Pan QC. Clinical significance of OPN and VEGF-C expression in gastric cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2012; 20(24): 2243-2247

摘要

目的: 评价骨桥蛋白(osteopontin, OPN)和血管内皮生长因子C(vascular endothelial growth factor C, VEGF-C)在胃癌中表达及与临床病理参数之间相关性, 进一步探讨二者的共表达在胃癌淋巴结转移中的机制。

方法: 收集复旦大学附属中山医院手术切除胃癌组织标本及患者相关临床资料, 对纳入研究的93例胃癌原发灶标本采用免疫组织化学染色法(EnVision二步法), 检测OPN与VEGF-C蛋白的表达。

结果: 93例胃癌组织中OPN与VEGF-C的阳性表达率分别为64.5%(60/93)和69.9%(65/93), 在非肿瘤性胃黏膜中均未见其阳性表达; OPN和VEGF-C的表达与胃癌浆膜侵犯、TNM分期以及淋巴结转移呈明显相关($P < 0.05$)。蛋白之间的相关性分析显示, OPN与VEGF-C之间存在正相关($r = 0.493$, $P < 0.01$)。

结论: 联合检测OPN与VEGF-C有助于阐述胃癌发生发展、浸润转移的机制, OPN可能通过上调VEGF-C的表达促进胃癌的淋巴结转移。

■背景资料

骨桥蛋白(OPN)在多种肿瘤组织中表达较正常组织增高, 其表达增高与肿瘤的淋巴结转移密切相关, 其在胃癌淋巴结转移中的作用一直被人们重视; 血管内皮生长因子C(VEGF-C)是VEGF家族中的新成员, 在淋巴管生成及淋巴转移中起到重要作用。

■同行评议者

李增山, 副教授, 中国人民解放军第四军医大学病理教研室

■研究前沿

淋巴转移是胃癌的主要扩散途径,相当多的患者因出现淋巴广泛转移丧失了根治的机会。因此除了实现胃癌的早期诊断外,采取有效的治疗措施,防止胃癌的淋巴转移意义重大,但目前胃癌淋巴转移的机制尚不明确。

关键词: 免疫组织化学; 胃癌; 骨桥蛋白; 血管内皮生长因子C; 淋巴结转移

刘秀平, 陈世耀, 高虹, 潘勤聪. OPN和VEGF-C在胃癌中的表达及其临床意义. 世界华人消化杂志 2012; 20(24): 2243-2247
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/20/2243.asp>

0 引言

胃癌是一种严重危害人类健康,高发病率、高死亡率的恶性肿瘤。淋巴转移是胃癌的主要扩散途径,相当多的患者因出现淋巴广泛转移丧失了根治的机会。因此除了实现胃癌的早期诊断外,采取有效的治疗措施,防止胃癌的淋巴转移意义重大,但目前胃癌淋巴转移的机制尚不明确。骨桥蛋白(osteopontin, OPN)是一种多功能分泌型钙结合磷酸化糖蛋白,在多种实体瘤如肝癌、乳腺癌、头颈部肿瘤等大部分肿瘤及其转移复发组织中表达明显升高,且OPN的过表达与肿瘤的高侵袭力、转移潜力以及预后差密切相关^[1-3]。血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)是具旁分泌功能的生长因子,强烈促进内皮细胞分化增生,VEGF-C是VEGF家族中的新成员,在淋巴管生成及淋巴转移中起到重要作用。我们采用免疫组织化学方法研究OPN、VEGF-C在胃癌组织中的表达与胃癌临床病理因素的关系,以及二者之间的相关性来探索OPN在胃癌淋巴转移中的作用。

1 材料和方法

1.1 材料 病理标本为住院接受胃癌手术患者。入选标准包括: (1)术前胃镜及病理证实胃癌患者; (2)接受胃癌根治术; (3)年龄 ≥ 18 岁。排除标准包括: (1)术前行放疗、化疗患者; (2)姑息性切除患者; (3)术前合并其他恶性肿瘤或有恶性肿瘤病史者; (4)已行胃大部切除的残胃癌患者。共93例,发生淋巴转移47例,术中也发现肿大淋巴结但术后病理未发现癌细胞46例;胃癌癌灶累及浆膜64例,28例未累及浆膜;TNM分期I-II期47例,III-IV期46例。

1.2 方法

1.2.1 免疫组织化学染色: 采用免疫组织化学染色(EnVision二步法),同时以PBS替代一抗作为阴性对照,已知阳性切片作为阳性对照。一抗分别为鼠抗人OPN单克隆抗体(购自Santa Cruz公司)、兔抗人多克隆抗体VEGF-C(购自美国Zymed公司),DAB显色。

1.2.2 结果判定: OPN和VEGF-C阳性细胞均以胞浆内出现明显棕黄色颗粒为主。OPN结果判定: 参照说明书进行,选择5个高倍视野,按阳性细胞数占同类细胞的百分比,将结果分为: 阴性(-), $< 5\%$; 弱阳性(+), $5\% - 25\%$; 阳性(++), $26\% - 50\%$; 强阳性(+++), $> 50\%$ 。其中(-, +)为OPN不表达或弱表达, (++, +++)为OPN高表达。VEGF-C结果判定: 以至少阳性细胞数 $\geq 30\%$ 为VEGF-C表达阳性^[4]。

统计学处理 应用SPSS11.5统计软件进行数据处理。比较胃癌不同临床分期、不同浸润深度及有无淋巴结转移组间OPN、VEGF-C蛋白表达率差异采用 χ^2 检验; OPN与VEGF-C之间的关系采用Spearman等级相关分析。

2 结果

2.1 OPN和VEGF-C蛋白在胃癌中的表达 OPN和VEGF-C阳性染色均定位于细胞浆,呈棕黄色颗粒,其表达呈明显异质性。但在癌旁非肿瘤组织中未见二者过表达(图1, 2)。

2.2 OPN在胃癌中的表达与胃癌临床病理因素的关系 93例胃癌组织中OPN阳性表达率为64.5%(60/93)。OPN在伴发淋巴结转移者中的表达率高于无淋巴结转移者,并与胃癌的临床分期、有无浆膜侵犯相关($P < 0.05$, 表1)。

2.3 VEGF-C在胃癌中的表达与胃癌临床病理因素的关系 93例胃癌组织中VEGF-C阳性表达率69.9%(65/93)。VEGF-C同样在伴发淋巴结转移者中的阳性表达率高于无淋巴结转移者,其表达与胃癌的临床分期、有无浆膜侵犯相关($P < 0.05$, 表2)。

2.4 OPN与VEGF-C之间的关系 VEGF-C表达阳性组的OPN表达阳性高达80.0%(52/65), VEGF-C表达阴性组的OPN表达阳性率仅为28.6%(8/28); 在VEGF-C阳性表达组与阴性组OPN表达差异具有显著性($\chi^2 = 22.610$, $P < 0.05$),经Spearman等级相关分析表明OPN表达与VEGF-C表达呈正相关($r = 0.493$, $P < 0.01$, 表3)。

3 讨论

OPN是一种与恶性转化有关的钙结合磷酸化蛋白,其分子中心有一个特殊的RGD序列(Arg-Gly-Asp),是某些种类的整合素(如整合素 $\alpha v \beta 3$, $\alpha v \beta 5$)和CD44的配体,介导细胞-基质的相互作用及相关的细胞信号途径,从而在体内发挥其促进细胞黏附趋化、抑制凋亡、促进肿瘤转移

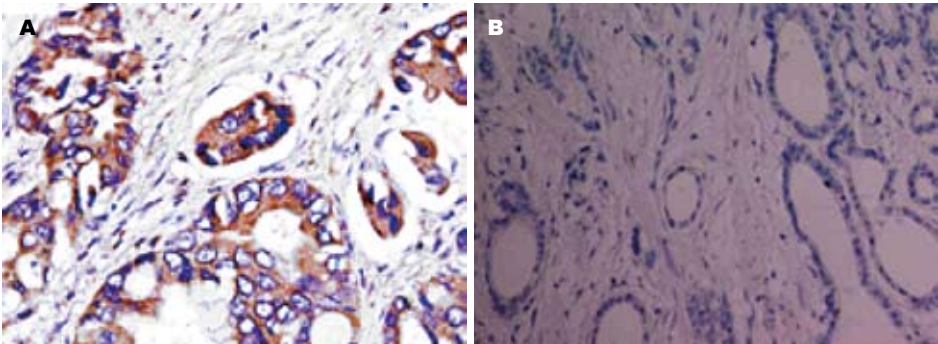


图 1 胃癌组织 OPN免疫组织化学染色(EnVision × 200). A: 胃癌组织; B: 正常胃黏膜.

■相关报道
OPN及VEGF-C在乳腺癌、胰腺癌、肺癌等多种肿瘤组织中表达较正常组织表达增高, 且其表达增高与肿瘤的淋巴结转移密切相关.

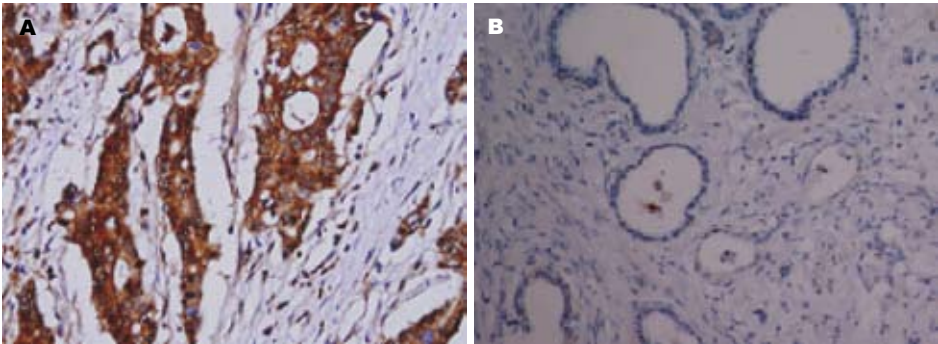


图 2 胃癌组织 VEGF-C免疫组织化学染色(EnVision × 200). A: 胃癌组织; B: 正常胃黏膜.

表 1 OPN与胃癌临床病理因素的关系

临床病理因素	n	OPN		P值
		阳性n(%)	阴性n(%)	
浆膜侵犯				
无	28	16(57.1)	12(42.9)	0.000
有	64	43(67.2)	21(32.8)	
淋巴结转移				
无	46	23(50.0)	23(50.0)	0.000
有	47	37(78.7)	10(21.3)	
TNM分期				
I/II	47	29(61.7)	18(38.3)	0.000
III/IV	46	31(67.4)	15(32.6)	

表 2 VEGF-C与胃癌临床病理因素的关系

临床病理因素	n	VEGF-C		P值
		阳性n(%)	阴性n(%)	
浆膜侵犯				
无	28	18(64.3)	10(35.7)	0.000
有	64	47(73.4)	17(26.6)	
淋巴结转移				
无	46	26(56.5)	20(43.5)	0.000
有	47	39(83.0)	8(17.0)	
TNM分期				
I/II	47	30(63.8)	17(37.2)	0.000
III/IV	46	35 (76.1)	11(23.9)	

表 3 OPN在胃癌中的表达与VEGF-C的关系

VEGF-C表达	OPN		合计(n)
	阳性n(%)	阴性n(%)	
阳性	52(80.0%)	13(20.0%)	65
阴性	8(28.6%)	20(71.4%)	28

于肿瘤细胞, 其受体是VEGFR-3, 主要表达于淋巴管内皮, VEGF-C可与淋巴管内皮细胞表面的VEGFR-3受体特异性结合, 继而诱导毛细淋巴管的增殖和生长, 促进肿瘤内淋巴管生成, 并降低内皮细胞间的黏附, 增加淋巴管的通透性, 最终导致淋巴结转移的发生^[5,6]. OPN及VEGF-C在乳腺癌^[5,7]、胰腺癌^[6,8]、肺癌^[9]等多种肿瘤组织中表达较正常组织表达增高, 且其表达增高与肿瘤的淋巴结转移密切相关. 我们的研究显示OPN和VEGF-C在胃癌组织中高表达, 且二者的表达水平与胃癌的TNM分期、浆膜浸润以及淋巴结转移密切相关, 与其他国内外文献报道结果一致.

OPN在胃癌淋巴转移中的作用一直引起人们的兴趣, 研究表明胃癌患者血浆及癌组织中OPN较正常对照明显升高, 在伴有淋巴管侵犯及淋巴结转移的患者中升高更为明显^[10], Ue等^[11]也报道胃癌组织中OPN的mRNA表达与癌旁及正常胃黏膜组织相比表达明显增高, 免疫组织化

等作用. VEGF-C是VEGF家族成员, 主要产生

■应用要点

本文研究了OPN和VEGF-C在胃癌中的表达,并分析了其与胃癌临床病理特征之间的关系,对于进一步研究两者与胃癌生物学行为之间的关系有一定的提示意义,同时对进一步研究OPN在胃癌淋巴转移中的作用及分子机制提供了思路。

学显示OPN与CD44的共表达与胃癌淋巴转移和远处转移有关,且有趣的是OPN和CD44强烈的免疫反应与淋巴管集簇的形成显著相关;Allan等^[12]也通过临床和实验室方法证实OPN参与了乳腺癌的淋巴管道转移过程。

一些研究表明OPN可能作为上游基因通过影响HGF、EGF、VEGF、COX-2、MMP等一些细胞因子及受体相互作用参与肿瘤的发生和转移^[9,13-19]。Chakraborty等^[20]研究认为OPN可通过内外分泌机制促进VEGF依赖乳腺癌血管生长及血管生成。Yang等^[21]研究发现采用siRNA沉默OPN基因表达可导致转染乳腺癌细胞VEGF蛋白表达明显下调。也有报道持相反意见认为VEGF能够诱导内皮细胞表达OPN和整合素 $\alpha v \beta 3$ ^[22,23]。我们的研究也提示OPN与VEGF-C在胃癌中存在共表达及正相关现象,这与Tang等^[24]的研究结果相似。此外也有研究发现OPN与VEGF在乳腺癌、卵巢癌等其他恶性肿瘤中共表达^[25,26],提示二者可能通过相互作用促进胃癌以及其他恶性肿瘤的淋巴转移。

由于OPN在人类多种肿瘤中表达上调,并且在一些癌前病变组织中也检测到OPN的存在,提示OPN的过表达可能是肿瘤发生及转移过程中的早期事件。由于OPN可激活NF- κ B等信号转导通路,该通路可进一步激活许多转移相关基因如MMP^[27,28]、COX-2^[29,30]等,结合我们的实验结果猜测,作为一个早期肿瘤转移相关蛋白,OPN可能通过次第调节VEGF-C等下游基因最终导致肿瘤淋巴转移的发生。以上结论为我们进一步研究OPN在胃癌淋巴转移中的作用及调节的分子机制提供了思路。

4 参考文献

- Lin F, Li Y, Cao J, Fan S, Wen J, Zhu G, Du H, Liang Y. Overexpression of osteopontin in hepatocellular carcinoma and its relationships with metastasis, invasion of tumor cells. *Mol Biol Rep* 2011; 38: 5205-5210
- Mi Z, Bhattacharya SD, Kim VM, Guo H, Talbot LJ, Kuo PC. Osteopontin promotes CCL5-mesenchymal stromal cell-mediated breast cancer metastasis. *Carcinogenesis* 2011; 32: 477-487
- Yang G, Zhang Y, Wu J, Xiong J, Deng H, Wang J, Yang C, Zhu Z. Osteopontin regulates growth and migration of human nasopharyngeal cancer cells. *Mol Med Report* 2011; 4: 1169-1173
- Amioka T, Kitadai Y, Tanaka S, Haruma K, Yoshihara M, Yasui W, Chayama K. Vascular endothelial growth factor-C expression predicts lymph node metastasis of human gastric carcinomas invading the submucosa. *Eur J Cancer* 2002; 38: 1413-1419
- Skobe M, Hawighorst T, Jackson DG, Prevo R,

- Janes L, Velasco P, Riccardi L, Alitalo K, Claffey K, Detmar M. Induction of tumor lymphangiogenesis by VEGF-C promotes breast cancer metastasis. *Nat Med* 2001; 7: 192-198
- Tang RF, Itakura J, Aikawa T, Matsuda K, Fujii H, Korc M, Matsumoto Y. Overexpression of lymphangiogenic growth factor VEGF-C in human pancreatic cancer. *Pancreas* 2001; 22: 285-292
- Rudland PS, Platt-Higgins A, El-Tanani M, De Silva Rudland S, Barraclough R, Winstanley JH, Howitt R, West CR. Prognostic significance of the metastasis-associated protein osteopontin in human breast cancer. *Cancer Res* 2002; 62: 3417-3427
- Koopmann J, Fedarko NS, Jain A, Maitra A, Iacobuzio-Donahue C, Rahman A, Hruban RH, Yeo CJ, Goggins M. Evaluation of osteopontin as biomarker for pancreatic adenocarcinoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004; 13: 487-491
- Shijubo N, Uede T, Kon S, Maeda M, Segawa T, Imada A, Hirasawa M, Abe S. Vascular endothelial growth factor and osteopontin in stage I lung adenocarcinoma. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 1269-1273
- Wu CY, Wu MS, Chiang EP, Wu CC, Chen YJ, Chen CJ, Chi NH, Chen GH, Lin JT. Elevated plasma osteopontin associated with gastric cancer development, invasion and survival. *Gut* 2007; 56: 782-789
- Ue T, Yokozaki H, Kitadai Y, Yamamoto S, Yasui W, Ishikawa T, Tahara E. Co-expression of osteopontin and CD44v9 in gastric cancer. *Int J Cancer* 1998; 79: 127-132
- Allan AL, George R, Vantyghem SA, Lee MW, Hodgson NC, Engel CJ, Holliday RL, Girvan DP, Scott LA, Postenka CO, Al-Katib W, Stitt LW, Uede T, Chambers AF, Tuck AB. Role of the integrin-binding protein osteopontin in lymphatic metastasis of breast cancer. *Am J Pathol* 2006; 169: 233-246
- Zhang QH, Qian K, Li XJ, Pu J, Wu XT. [Experimental study of the hepatocyte growth factor contributing to lymphangiogenesis and lymphatic metastasis in gastric cancer]. *Zhonghua Weichang Waike Zazhi* 2007; 10: 212-216
- Zhang G, He B, Weber GF. Growth factor signaling induces metastasis genes in transformed cells: molecular connection between Akt kinase and osteopontin in breast cancer. *Mol Cell Biol* 2003; 23: 6507-6519
- Das R, Mahabeshwar GH, Kundu GC. Osteopontin induces AP-1-mediated secretion of urokinase-type plasminogen activator through c-Src-dependent epidermal growth factor receptor transactivation in breast cancer cells. *J Biol Chem* 2004; 279: 11051-11064
- Jain S, Chakraborty G, Kundu GC. The crucial role of cyclooxygenase-2 in osteopontin-induced protein kinase C α /c-Src/IkappaB kinase α /beta-dependent prostate tumor progression and angiogenesis. *Cancer Res* 2006; 66: 6638-6648
- Song G, Ouyang G, Mao Y, Ming Y, Bao S, Hu T. Osteopontin promotes gastric cancer metastasis by augmenting cell survival and invasion through Akt-mediated HIF-1 α up-regulation and MMP9 activation. *J Cell Mol Med* 2009; 13: 1706-1718
- Chen RX, Xia YH, Xue TC, Zhang H, Ye SL. Down-regulation of osteopontin inhibits metastasis of hepatocellular carcinoma cells via a mechanism involving MMP-2 and uPA. *Oncol Rep* 2011; 25:

- 803-808
- 19 Chen RX, Xia YH, Xue TC, Ye SL. Osteopontin promotes hepatocellular carcinoma invasion by up-regulating MMP-2 and uPA expression. *Mol Biol Rep* 2011; 38: 3671-3677
- 20 Chakraborty G, Jain S, Kundu GC. Osteopontin promotes vascular endothelial growth factor-dependent breast tumor growth and angiogenesis via autocrine and paracrine mechanisms. *Cancer Res* 2008; 68: 152-161
- 21 Yang L, Zhao W, Zuo WS, Wei L, Song XR, Wang XW, Zheng G, Zheng MZ. Silencing of osteopontin promotes the radiosensitivity of breast cancer cells by reducing the expression of hypoxia inducible factor 1 and vascular endothelial growth factor. *Chin Med J (Engl)* 2012; 125: 293-299
- 22 Senger DR, Ledbetter SR, Claffey KP, Papadopoulos-Sergiou A, Peruzzi CA, Detmar M. Stimulation of endothelial cell migration by vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor through cooperative mechanisms involving the α -v β 3 integrin, osteopontin, and thrombin. *Am J Pathol* 1996; 149: 293-305
- 23 Shijubo N, Uede T, Kon S, Nagata M, Abe S. Vascular endothelial growth factor and osteopontin in tumor biology. *Crit Rev Oncog* 2000; 11: 135-146
- 24 Tang H, Wang J, Bai F, Zhai H, Gao J, Hong L, Xie H, Zhang F, Lan M, Yao W, Liu J, Wu K, Fan D. Positive correlation of osteopontin, cyclooxygenase-2 and vascular endothelial growth factor in gastric cancer. *Cancer Invest* 2008; 26: 60-67
- 25 廖妮, 唐利立, 王泽强, 姚志刚, 张超杰. OPN和VEGF的表达在乳腺癌复发转移中的意义. *肿瘤防治研究* 2010; 37: 431-434
- 26 姜雪勤, 孔繁斗, 董惠玲, 刘芳莉. 卵巢癌中OPN、 α v β 3和VEGF的表达与侵袭转移的关系. *中国妇幼健康研究* 2011; 22: 428-431
- 27 Furger KA, Menon RK, Tuck AB, Bramwell VH, Chambers AF. The functional and clinical roles of osteopontin in cancer and metastasis. *Curr Mol Med* 2001; 1: 621-632
- 28 Sasaki N, Morisaki T, Hashizume K, Yao T, Tsuneyoshi M, Noshiro H, Nakamura K, Yamanaka T, Uchiyama A, Tanaka M, Katano M. Nuclear factor-kappaB p65 (RelA) transcription factor is constitutively activated in human gastric carcinoma tissue. *Clin Cancer Res* 2001; 7: 4136-4142
- 29 Cianciulli A, Calvillo R, Cavallo P, Dragone T, Carofiglio V, Panaro MA. Modulation of NF- κ B activation by resveratrol in LPS treated human intestinal cells results in downregulation of PGE(2) production and COX-2 expression. *Toxicol In Vitro* 2012 Jul 6. [Epub ahead of print]
- 30 Park SY, Kim YH, Kim YH, Lee SJ. Aromatic-turmerone attenuates invasion and expression of MMP-9 and COX-2 through inhibition of NF- κ B activation in TPA-induced breast cancer cells. *J Cell Biochem* 2012 Jun 27. [Epub ahead of print]

■同行评价

本文整体设计较为合理, 结论明确, 论述有据, 对于进一步研究OPN和VEGF-C与胃癌生物学行为之间的关系有一定提示意义。

编辑 张姗姗 电编 闫晋利

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) CN 14-1260/R 2012年版权归世界华人消化杂志

• 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! (编辑部主任: 李军亮 2012-03-08)。

CD4⁺CD25⁺调节性T细胞与乙型肝炎病毒感染的研究进展

庄勤建, 邱隆敏, 姚新生, 陈宇, 吕红

■背景资料

CD4⁺CD25⁺调节性T细胞(Tregs)是近年来发现的一群具有免疫抑制功能的细胞亚群, 其独特的作用方式及功能特征使其在自身免疫性疾病、移植免疫、肿瘤免疫和感染免疫中发挥着重要作用。

庄勤建, 邱隆敏, 姚新生, 陈宇, 吕红, 遵义医学院第一附属医院感染科 贵州省遵义市 563000

庄勤建, 在读硕士, 主要从事肝脏疾病方面的研究。

教育部新世纪人才基金资助项目, No. NCET-10-0095

贵州省社会发展公共基金资助项目, No. 黔科合SY[2010]3049

作者贡献分布: 本综述由庄勤建完成; 邱隆敏与姚新生负责审校; 陈宇与吕红协助发表。

通讯作者: 邱隆敏, 主任医师, 563000, 贵州省遵义市大连路145号, 遵义医学院附属医院感染科. qiuml@163.com

电话: 0852-8508502

收稿日期: 2012-05-14 修回日期: 2012-06-27

接受日期: 2012-08-01 在线出版日期: 2012-08-28

CD4⁺ CD25⁺ regulatory T cells and hepatitis B virus infection

Qin-Jian Zhuang, Long-Min Qiu, Xin-Sheng Yao, Yu Chen, Hong Lv

Qin-Jian Zhuang, Long-Min Qiu, Xin-Sheng Yao, Yu Chen, Hong Lv, Department of Infectious Diseases, the First Affiliated Hospital of Zunyi Medical School, Zunyi 563000, Guizhou Province, China

Supported by: the Program for New Century Excellent Talents in University No. NCET-10-0095; and the Social Development Foundation of Guizhou Province, No. Qiankehe SY[2010]3049

Correspondence to: Long-Min Qiu, Chief Physician, Department of Infectious Diseases, the First Affiliated Hospital of Zunyi Medical School, 145 Dalian Road, Zunyi 563000, Guizhou Province, China. qiuml@163.com

Received: 2012-05-14 Revised: 2012-06-27

Accepted: 2012-08-01 Published online: 2012-08-28

Abstract

CD4⁺ CD25⁺ regulatory T cells are a recently discovered subset of CD4⁺ T cell populations that mediate immune suppression. Their unique mode of action and characteristics make them play an important role in autoimmune diseases, transplantation immunology, tumor immunity and anti-infection immunity. Recent studies suggest that regulatory T cells are closely associated with the pathogenesis and outcome of hepatitis B. Here we review recent advances in understanding the relationship between CD4⁺ CD25⁺ regulatory T cells and hepatitis B virus infection.

Key Words: Hepatitis B virus; Infection; Regulatory T cells; Cellular immunity

Zhuang QJ, Qiu LM, Yao XS, Chen Y, Lv H. CD4⁺ CD25⁺

regulatory T cells and hepatitis B virus infection. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2012; 20(24): 2248-2253

摘要

CD4⁺CD25⁺调节性T细胞(T regulatory cells, Tregs)是近年来发现的一群具有免疫抑制功能的细胞亚群, 其独特的作用方式及功能特征使其在自身免疫性疾病、移植免疫、肿瘤免疫和感染免疫中发挥着重要作用。近年的研究表明, Tregs细胞与乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染后耐受、发病和转归相关。

关键词: 乙型肝炎病毒; 感染; 调节性T细胞; 细胞免疫

庄勤建, 邱隆敏, 姚新生, 陈宇, 吕红. CD4⁺CD25⁺调节性T细胞与乙型肝炎病毒感染的研究进展. *世界华人消化杂志* 2012; 20(24): 2248-2253

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/20/2248.asp>

0 引言

CD4⁺CD25⁺调节性T细胞(T regulatory cells, Tregs)在感染、自身免疫性疾病^[1,2]、移植免疫^[3]、肿瘤免疫^[4]发生发展过程中均起着重要作用。在感染免疫方面, 机体感染乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)后耐受、发病及转归与Tregs细胞密切相关^[5]。Sakaguchi等^[6]在1995年首先报道将去除了CD4⁺CD25⁺Tregs的T细胞转移到小鼠体内, 会引发多种自身免疫性疾病, 而输入CD4⁺CD25⁺Tregs细胞则可抑制该疾病的发生, 同时体外研究也发现CD4⁺CD25⁺Tregs细胞具有免疫抑制功能。近年来, 大量研究提示在维持对自身和外来抗原的免疫耐受中Tregs起重要作用^[7-9], 表明了Tregs在调节机体免疫功能方面发挥着重要作用, 参与了病毒性感染慢性化的过程。CD4⁺CD25⁺Tregs是具有免疫调节功能的细胞, 他所介导的免疫抑制作用是一种重要的主动机制^[10-12], 其免疫抑制作用主要表现为经T细胞抗原受体(T cell-independent antigen receptors, TCR)介导的信号刺激活化后, 能通过接触抑制的方式抑制CD4⁺和CD8⁺T淋巴细胞的活化和增殖,

■同行评议者

金瑞, 教授, 首都医科大学附属北京佑安医院消化科

从而抑制自身反应性T淋巴细胞, 以维持自身免疫平衡^[13]. CD4⁺CD25⁺Tregs的表面标志主要特征是高表达CD25(IL-2受体 α 链), 其他标志主要还有Foxp3(forkhead family transcription factor, forkhead Box p3)^[14]、肿瘤坏死因子受体(tumor necrosis factor receptor, TNFR)^[15]、细胞毒性T淋巴细胞相关抗原4(cytotoxic T lymphocytes related antigen 4, CTLA-4)^[16,17]、L-selectin(CD62L)、IL-2 β R(CD122)、OX40(CD134)等特殊分子标记物. Foxp3是目前公认的Tregs较特异的免疫标志, 对Tregs的产生、发育和功能起着重要的作用^[18-22].

1 CD4⁺CD25⁺Tregs与乙型肝炎病毒感染

1.1 慢性乙型肝炎患者外周血中CD4⁺CD25⁺Tregs的相关研究 CD4⁺CD25⁺Tregs在抑制自身反应性T细胞增殖、稳定免疫反应方面起着关键作用, 国内外已有大量研究证实自身免疫性疾病的发生与CD4⁺CD25⁺Tregs数量减少及抑制功能受损有关; 但是在CHB患者体内, CD4⁺CD25⁺Tregs数量的增高可能会抑制细胞免疫导致机体HBV持续存在. Stoop等^[23]对50例CHB患者、23例健康人和9例乙型肝炎治愈者的外周血CD4⁺CD25⁺Tregs比例和频率进行了测定, 发现CHB患者外周血CD4⁺CD25⁺Tregs的比例及Foxp3的表达水平平均比健康对照组和治愈组显著升高, 且与病毒载量呈正相关关系. 近年来研究也显示CHB患者HBV DNA载量与CD4⁺CD25^{high}Tregs、CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺Tregs呈正相关, 且HBV DNA高水平表达的患者进一步发展成严重肝脏疾病的风险性更高.

巫翠萍等^[24]采用流式细胞术检测50例CHB患者和20例健康对照组外周血中CD4⁺CD25^{high}、CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺Tregs的表达, 同时采用荧光定量PCR法检测血清HBV DNA含量, 结果显示CHB患者外周血中CD4⁺CD25^{high}Tregs明显高于健康对照组, 且随着血清HBV DNA载量增加, 患者外周血中CD4⁺CD25^{high}Tregs的水平也逐渐升高, CHB患者外周血中CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺Tregs也相应增高, 且与CD4⁺CD25^{high}Tregs的变化成正相关. Stoop及巫翠萍的研究中均表明: 病毒复制越活跃的患者体内Tregs的比例越高, 说明机体可能通过Tregs的免疫抑制效应促进了病毒的复制, 提示Tregs在CHB的免疫耐受中起一定的作用; 同时Yang等^[25]近年研究结果也显示CHB患者及慢性

无症状携带者外周血CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺Tregs频率明显高于健康对照组. Franzese等^[26]对CHB患者外周血循环中CD4⁺CD25⁺Tregs对CD8⁺T淋巴细胞的影响做了体外实验, 结果提示CHB患者外周血的CD4⁺CD25⁺Tregs可抑制HBV特异性CD8⁺T淋巴细胞的功能, 其机制可能为CD4⁺CD25⁺Tregs经TCR介导的信号刺激活化后, 其膜表面表达传递抑制信号CTLA4分子, 能通过接触抑制的方式抑制CD8⁺T淋巴细胞的活化和增殖^[27], 从而抑制HBV特异性细胞毒性T淋巴细胞(cytotoxic T lymphocyte, CTL)增殖反应和功能, Suvas等^[28]也得出相识结论. Tregs抑制HBV特异性CTL细胞增殖和IFN γ 分泌, 而细胞增殖和分泌干扰素等抗病毒细胞因子是机体免疫系统清除病毒等病原体感染的重要途径, 这可能为机体HBV持续存在的原因, 即该类细胞在免疫应答中通过抑制HBV特异性CTL的增殖与反应行使免疫负调节作用, 进一步的机制目前仍在探索.

以上研究均表明无论是CHB患者还是无症状携带者外周血CD4⁺CD25⁺Tregs频数均比健康人及乙肝治愈者高; 且CHB患者HBV DNA载量与其外周血CD4⁺CD25^{high}Tregs、CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺Tregs具有正相关性, 提示了CD4⁺CD25⁺Tregs在CHB的免疫耐受中起一定的作用, 推测机体可能通过CD4⁺CD25⁺Tregs的免疫抑制作用促进了病毒的复制. 在乙型肝炎感染的免疫调节中, CD4⁺CD25⁺Tregs的存在可能使机体的效应细胞和HBV之间维持一种稳态, 不仅维持机体的保护性免疫, 避免激发过度的免疫反应而造成肝脏组织损害, 但也会造成病毒在机体的持续存在, 具体免疫机制有待进一步研究.

1.2 慢性乙型肝炎患者肝组织中CD4⁺CD25⁺Tregs的表达 日本学者周惠娟等^[29]研究结果显示CHB患者ALT水平升高组Foxp3⁺Tregs表达频率高于ALT水平较低组, 证明了Foxp3⁺Tregs在CHB患者的发病机制中起着重要作用, 推测Tregs细胞可能通过抑制HBV特异免疫反应参与了肝细胞的免疫损伤. CHB患者肝组织内Foxp3⁺Tregs的研究也显示, 肝脏组织内Tregs数量增加与肝组织炎症程度具有显著相关性, 同时与血清转氨酶的水平呈正相关, 从而推测Foxp3⁺Tregs参与了CHB患者肝损害的发生与发展过程.

裴豪等^[30]采用流式细胞分析技术和流式细胞术细胞因子测定法检测157例HBV感染者

■研发前沿
近年的研究表明, Tregs细胞与乙型肝炎病毒(HBV)感染后耐受、发病、转归相关.

■相关报道

国内外大量研究提示HBV在患者体内持续存在和复制的原因主要与机体的特异性细胞免疫功能受损有关,表明CD4⁺CD25⁺Tregs在HBV感染机体免疫反应中发挥了重要作用,CD4⁺CD25⁺Tregs数量的增高可能会抑制细胞免疫,导致机体HBV持续存在。

(包括急性乙型肝炎20例、CHB115例、乙型肝炎肝硬化22例)和20例健康对照组肝组织中CD4⁺CD25⁺Tregs和HBV特异性CTL的表达。结果表明急性乙型肝炎、CHB轻、中、重度患者肝组织中CD4⁺CD25⁺Tregs和HBV特异性CTL的表达均高于外周血,并随着炎症活动度的加重逐渐升高;研究资料显示,CHB患者肝组织内CD4⁺CD25⁺Tregs明显高于外周血,该结果可能与B细胞和专业的抗原呈递细胞(antigen to present the cells, APC)的激活可以引起趋化因子的表达,而四氯甲烷是CD4⁺CD25⁺Tregs最有效的趋化性细胞因子,四氯甲烷趋化性细胞因子使大量CD4⁺CD25⁺Tregs转移至肝组织中有关^[31];并且HBV慢性感染患者特异性CTL的表达与外周血和肝组织中CD4⁺CD25⁺Tregs的数量存在负相关。乙肝感染中特异性CTL发挥着关键性作用,在机体的防御体系中,CTL是清除细胞内病原体的主要因素,HBV持续感染均伴有特异性CTL的缺乏;病毒感染的控制与特异性CTL的数量和活力成正相关^[32]并且直接过继免疫输入特异性CTL可以清除感染病毒^[33]。HBV感染中特异性CTL发挥的关键性作用与CD4⁺CD25⁺Tregs存在的负相关性目前已经被证实。CD4⁺CD25⁺Tregs在肝脏与特异性CTL的研究结果与外周血相似,CD4⁺CD25⁺Tregs通过细胞与细胞间直接接触的方式抑制CD8⁺T淋巴细胞的IL-2转录和表达,从而抑制了HBV特异性CTL增殖反应及功能。但HBV感染中特异性CTL与CD4⁺CD25⁺Tregs这两者之间存在的免疫机制尚有争议,两者之间免疫机制为单一的细胞与细胞直接接触的方式还是同时存在细胞间直接接触和细胞因子机制?目前国内外学者偏向于以细胞间直接接触机制为主要,但可能同时存在细胞因子机制。

在急性HBV感染的发病初期,相对较低的Tregs数量有利于特异性CTL细胞发挥清除病毒的作用,而在恢复期随着HBV的减少和清除,表位特异性CTL的数量明显减少同时清除病毒的能力明显下降,恢复期Tregs数量的增加有利于抑制过强的炎症反应对感染组织的损伤。提示Tregs具有双向免疫调节的作用,这可能也是造成机体对HBV免疫耐受的主要因素之一。CD4⁺CD25⁺Tregs在HBV慢性感染者肝组织内的高表达及其与特异性CTL的表达呈负相关性,也证实了CD4⁺CD25⁺Tregs在CHB发病机制中发挥的双向免疫调节作用。CD4⁺CD25⁺Tregs的高表

达分布及其在CHB发病机制中发挥的重要作用,在国内外研究中已得到明确,但是HBV感染后患者机体CD4⁺CD25⁺Tregs增多是HBV抗原刺激引起CD4⁺T细胞活化而造成CD25的高表达引起的,还是那部分体内业已存在的来源于胸腺的Tregs确实增多?这种结论尚有争议。

1.3 CD4⁺CD25⁺Tregs与慢性乙肝抗病毒疗效 HBV感染后慢性化主要受病毒因素、机体免疫因素和宿主遗传因素的调控,其中抗病毒免疫因素在HBV感染中发挥关键的作用。他发挥着双重效应,既能够控制病毒的复制和清除、促进临床恢复和使机体产生保护性的免疫应答,但也会导致肝脏慢性炎症和坏死、甚至发生肝硬化等一系列病变。目前认为抗病毒免疫因素中HBV特异性T淋巴细胞功能低下是HBV感染后慢性化的主要原因,但其具体机制尚未完全清楚^[34]。目前乙型肝炎治疗主要分为2大类:一类为抗病毒治疗;另一类为免疫治疗。抗病毒治疗主要有 α 干扰素和核苷类药物,核苷类药物停药后易反跳且可能导致变异株的产生^[35],但其作用较明显,可迅速抑制病毒复制,两种药物治疗均使病毒进入低复制状态,疗效不甚满意。因此,免疫治疗成为慢性乙肝治疗的新的研究热点^[36],通过对CD4⁺CD25⁺Tregs与HBV感染者抗病毒治疗疗效之间的研究可以从新的角度探索CHB的治疗策略。

Pan等^[37]选取给予替比夫定抗病毒治疗的CHB患者36例,在治疗前及治疗后3、6和9 mo时,分别以流式细胞仪检测外周血Tregs比例(以CD4⁺CD25^{high}T细胞作为Tregs标记,荧光定量PCR检测血清HBV DNA水平,酶联免疫吸附法检测HBV标志物,全自动生化分析仪检测ALT水平;并选取年龄和性别与治疗组相匹配的20名健康志愿者作为Tregs水平测定的对照组。研究表明经替比夫定治疗前,CHB患者外周血Tregs比例明显高于对照组($P<0.01$)。替比夫定抗病毒治疗过程中,CHB患者外周血Tregs比例逐步下降,治疗6、9 mo时基本恢复正常水平;治疗3、6和9 mo时,HBeAg阴转率分别为11.1%、19.4%、25.0%,其中7例(19.4%)发生HBeAg血清学转换者在治疗3、6 mo时Tregs比例均已降至正常人水平。替比夫定是人工合成的胸腺嘧啶脱氧核苷类抗HBV DNA多聚酶药物,具有较高HBeAg血清转换率;Pan等研究结果表明替比夫定抗HBV治疗过程中能降低CHB患者外周血中Tregs比例,可能通过解除Tregs对HBV特异性

T淋巴细胞功能的抑制作用,从而改善了机体特异性抗HBV免疫应答,这可能与替比夫定具有较高HBeAg血清转换率有关。

恩替卡韦是一种强效选择性鸟嘌呤核苷类似物,具有显著的抗HBV活性。宋春辉等^[38]在对恩替卡韦治疗与CHB外周血调节性T细胞的变化研究中发现:应用恩替卡韦治疗后,所有患者血清中的HBV DNA在第4周明显下降,在第12周时已接近检测低限值,至36 wk时已达到检测低限值(<100 IU/mL);在血清学转换方面,所有患者在治疗前均为HBeAg阳性,在第12周时有5例患者出现HBeAg消失,其中1例出现抗-HBe转换,在第48周8例患者出现HBeAg消失,其中4例出现抗-HBe转换;CHB外周血单个核细胞中Foxp3⁺T细胞频数在第12周时与基线点相比,出现明显下降,其后逐渐升高,在48 wk时接近健康对照水平,低于基线水平。肝细胞损伤的主要原因可能为CHB患者机体特异性细胞免疫对感染的肝细胞进行杀伤,而其体内的Tregs可以抑制HBV特异性的细胞免疫反应^[23,27],从而减轻了对肝脏的损伤。该研究表明Tregs在CHB患者恩替卡韦抗病毒过程中的关键作用,且Tregs与血清学转换率呈负相关,与HBV DNA载量呈正相关;但恩替卡韦在抗病毒过程中是通过影响患者体内的免疫状态从而影响Tregs的频率,还是本身就具有抑制Tregs的能力,目前尚未清楚。

替比夫定、恩替卡韦都是具有一定程度HBeAg血清转换率及降低HBV DNA水平的抗病毒药物,HBV DNA水平、HBeAg血清学转换是评价目前抗病毒治疗终点的重要指标,以上研究结果均表明在HBV感染者抗病毒治疗过程后CD4⁺CD25⁺Tregs频数比抗病毒前有所降低,说明了Tregs在替比夫定和恩替卡韦抗病毒治疗过程中发挥了一定作用。但是,在CHB患者抗病毒治疗与CD4⁺CD25⁺Tregs的研究中,抗病毒药物(如拉米夫定、恩替卡韦等)与Tregs的相关性是否仅仅为机体的免疫反应起作用,还是有其他影响因素(如药物本身对Tregs的抑制或促进作用),目前研究尚未明确。Tregs是否可成为预测替比夫定及恩替卡韦等抗病毒药物疗效的指标,是否可通过降低HBV感染者机体CD4⁺CD25⁺Tregs的频数从而达到HBeAg的血清学转换及HBV DNA水平的降低?目前在CD4⁺CD25⁺Tregs与CHB患者抗病毒疗效的相关研究目前仍有争议,这方面研究仍处于初级阶段,其作用的免疫机制仍需进一步阐明。

2 对CD4⁺CD25⁺Tregs与乙型肝炎病毒感染关系的展望

CD4⁺CD25⁺Tregs可通过下调机体的免疫应答维持对自身和非自身抗原的免疫耐受,可抑制自身免疫病的发生,参与肿瘤免疫的调节,在细菌、病毒、寄生虫及真菌等微生物的感染中也发挥着重要作用^[39-41]。在乙肝与CD4⁺CD25⁺Tregs相关研究方面,乙肝慢性化的机制是乙肝研究的热点,机体对病毒的免疫耐受的机制可能与T细胞的无能或耗竭、树突状细胞的成熟和提呈抗原障碍、特异性淋巴细胞克隆剔除等有关,而造成机体对病毒的免疫耐受^[42,43]。目前国内外已有较多实验研究证实CHB患者PBMC及肝组织中的T淋巴细胞均存在不同程度的克隆增生。鉴于大量研究实验^[44,45]表明TCR CDR3(互补决定区3)在总T淋巴细胞中的关键作用及TCR CDR3漂移免疫扫描谱型分析技术的建立与成熟,有助于CHB等T淋巴细胞应答相关疾病的诊断及治疗^[46]。目前对CD4⁺CD25⁺Tregs TCR CDR3谱系的特征尚不清楚,国外学者Fujishima等^[47]、Hsieh等^[48]以及Wang等^[49]对人外周血CD4⁺CD25⁺Tregs TCR CDR3的研究提示了T细胞TCR CDR3谱系的多样性及在机体免疫方面的重要作用。随着CD4⁺CD25⁺Tregs研究的不断深入,尤其在HBV感染机制方面的研究,通过监测CD4⁺CD25⁺Tregs TCR CDR3谱系漂移情况,并对特征性的谱系漂移家族进行基因测序鉴定其分子特征,以CDR3分子为靶标,探讨增强CD4⁺CD25⁺Tregs免疫功能(诱导免疫耐受)或抑制CD4⁺CD25⁺Tregs免疫功能(诱导正向免疫应答),对于未来CHB的免疫治疗策略有着重要意义。

3 结论

大量研究已提示,导致HBV在患者体内持续存在和复制的原因主要可能与机体的特异性细胞免疫功能受损有关^[50-52],且目前研究也表明CD4⁺CD25⁺Tregs在HBV感染机体免疫反应中发挥了重要作用,CD4⁺CD25⁺Tregs可能在机体免疫应答中通过抑制CD4⁺CD8⁺T淋巴细胞的活化与增殖行使免疫负调节作用,这也是造成机体对HBV免疫耐受的主要因素之一;同时Tregs也通过抑制过强的炎症反应,对机体起到一定的保护作用。但目前仍有很多问题有待于进一步的研究和解决:(1)在HBV感染过程中Tregs发挥免疫抑制作用的详细机制;(2)临床上是否可用体内输注Tregs来抑制机体过强的免疫反应;

■创新盘点

本文对CD4⁺CD25⁺Tregs与乙型肝炎病毒感染相关研究进行了总结,并探讨了通过监测HBV感染者CD4⁺CD25⁺Tregs TCR CDR3谱系漂移情况指导未来CHB免疫治疗策略的可行性。

■名词解释

T细胞受体(TCR): T细胞特异性识别抗原的受体,也是所有T细胞的特征性表面标志,不仅在成熟T细胞识别抗原活化中起重要的作用,同时其相关的受体在T细胞发育中同样起着重要作用。

(3)Tregs是否可成为预测CHB患者抗病毒治疗疗效的指标,是否可通过降低HBV感染者机体CD4⁺CD25⁺Tregs的频数从而达到HBeAg的血清学转换及HBV DNA水平的降低。进一步研究可为CHB的发病机制和个体化治疗提供新的策略。

4 参考文献

- Sakaguchi S, Sakaguchi N, Shimizu J, Yamazaki S, Sakihama T, Itoh M, Kuniyasu Y, Nomura T, Toda M, Takahashi T. Immunologic tolerance maintained by CD25⁺ CD4⁺ regulatory T cells: their common role in controlling autoimmunity, tumor immunity, and transplantation tolerance. *Immunol Rev* 2001; 182: 18-32
- Jiang S, Lechler RI. CD4⁺CD25⁺ regulatory T-cell therapy for allergy, autoimmune disease and transplant rejection. *Inflamm Allergy Drug Targets* 2006; 5: 239-242
- Taylor PA, Lees CJ, Blazar BR. The infusion of ex vivo activated and expanded CD4⁺(+)CD25⁺(+) immune regulatory cells inhibits graft-versus-host disease lethality. *Blood* 2002; 99: 3493-3499
- Shimizu J, Yamazaki S, Sakaguchi S. Induction of tumor immunity by removing CD25⁺CD4⁺ T cells: a common basis between tumor immunity and autoimmunity. *J Immunol* 1999; 163: 5211-5218
- Li JC, Tan DM, Liu HB, Li KC. [The roles of CD4⁺CD25⁺ T regulatory cells and Foxp3 mRNA expression in the subjects with and without responses to hepatitis B virus vaccination]. *Zhonghua Ganzangbing Zazhi* 2010; 18: 726-730
- Sakaguchi S, Sakaguchi N, Asano M, Itoh M, Toda M. Pillars article: immunologic self-tolerance maintained by activated T cells expressing IL-2 receptor α -chains (CD25). Breakdown of a single mechanism of self-tolerance causes various autoimmune diseases. *J. Immunol.* 1995. *J Immunol* 2011; 186: 3808-3821
- Kullberg MC, Jankovic D, Gorelick PL, Caspar P, Letterio JJ, Cheever AW, Sher A. Bacteria-triggered CD4⁺(+) T regulatory cells suppress Helicobacter hepaticus-induced colitis. *J Exp Med* 2002; 196: 505-515
- Raghavan S, Fredriksson M, Svennerholm AM, Holmgren J, Suri-Payer E. Absence of CD4⁺CD25⁺ regulatory T cells is associated with a loss of regulation leading to increased pathology in Helicobacter pylori-infected mice. *Clin Exp Immunol* 2003; 132: 393-400
- Joshi A, Vahlenkamp TW, Garg H, Tompkins WA, Tompkins MB. Preferential replication of FIV in activated CD4⁺(+)CD25⁺(+)T cells independent of cellular proliferation. *Virology* 2004; 321: 307-322
- Maloy KJ, Salaun L, Cahill R, Dougan G, Saunders NJ, Powrie F. CD4⁺CD25⁺ T(R) cells suppress innate immune pathology through cytokine-dependent mechanisms. *J Exp Med* 2003; 197: 111-119
- Montagnoli C, Bacci A, Bozza S, Gaziano R, Mosci P, Sharpe AH, Romani L. B7/CD28-dependent CD4⁺CD25⁺ regulatory T cells are essential components of the memory-protective immunity to Candida albicans. *J Immunol* 2002; 169: 6298-6308
- Belkaid Y, Piccirillo CA, Mendez S, Shevach EM, Sacks DL. CD4⁺CD25⁺ regulatory T cells control Leishmania major persistence and immunity. *Nature* 2002; 420: 502-507
- Kingsley CI, Karim M, Bushell AR, Wood KJ. CD25⁺CD4⁺ regulatory T cells prevent graft rejection: CTLA-4- and IL-10-dependent immunoregulation of alloresponses. *J Immunol* 2002; 168: 1080-1086
- Fontenot JD, Gavin MA, Rudensky AY. Foxp3 programs the development and function of CD4⁺CD25⁺ regulatory T cells. *Nat Immunol* 2003; 4: 330-336
- Ko K, Yamazaki S, Nakamura K, Nishioka T, Hirota K, Yamaguchi T, Shimizu J, Nomura T, Chiba T, Sakaguchi S. Treatment of advanced tumors with agonistic anti-GITR mAb and its effects on tumor-infiltrating Foxp3⁺CD25⁺CD4⁺ regulatory T cells. *J Exp Med* 2005; 202: 885-891
- Gondek DC, Lu LF, Quezada SA, Sakaguchi S, Nollen RJ. Cutting edge: contact-mediated suppression by CD4⁺CD25⁺ regulatory cells involves a granzyme B-dependent, perforin-independent mechanism. *J Immunol* 2005; 174: 1783-1786
- Green EA, Gorelick L, McGregor CM, Tran EH, Flavell RA. CD4⁺CD25⁺ T regulatory cells control anti-islet CD8⁺ T cells through TGF- β -TGF- β receptor interactions in type 1 diabetes. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003; 100: 10878-10883
- Campbell DJ, Ziegler SF. FOXP3 modifies the phenotypic and functional properties of regulatory T cells. *Nat Rev Immunol* 2007; 7: 305-310
- Haiqi H, Yong Z, Yi L. Transcriptional regulation of Foxp3 in regulatory T cells. *Immunobiology* 2011; 216: 678-685
- Beres A, Komorowski R, Mihara M, Drobyski WR. Instability of Foxp3 expression limits the ability of induced regulatory T cells to mitigate graft versus host disease. *Clin Cancer Res* 2011; 17: 3969-3983
- Belghith M, Bluestone JA, Barriot S, Mègret J, Bach JF, Chatenoud L. TGF- β -dependent mechanisms mediate restoration of self-tolerance induced by antibodies to CD3 in overt autoimmune diabetes. *Nat Med* 2003; 9: 1202-1208
- Fehérvari Z, Sakaguchi S. Development and function of CD25⁺CD4⁺ regulatory T cells. *Curr Opin Immunol* 2004; 16: 203-208
- Stoop JN, van der Molen RG, Baan CC, van der Laan LJ, Kuipers EJ, Kusters JG, Janssen HL. Regulatory T cells contribute to the impaired immune response in patients with chronic hepatitis B virus infection. *Hepatology* 2005; 41: 771-778
- 巫翠萍, 覃西, 王华民, 巫翠云, 李文广, 林丹, 朱洪, 李一. 慢性乙型肝炎患者外周血CD4⁺CD25⁺Treg与CD4⁺和CD8⁺T淋巴细胞亚群的相关研究. *中国免疫学杂志* 2010; 26: 273-277
- Yang GL, Xu LM, Yao HY, Wang HS, Jiang XL, Li W, Wang M, Zhou BP. [Association between CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺ regulatory T cells and serum transforming growth factor beta 1 in patients with chronic hepatitis B]. *Zhonghua Ganzangbing Zazhi* 2009; 17: 831-834
- Franzese O, Kennedy PT, Gehring AJ, Gotto J, Williams R, Maini MK, Bertoletti A. Modulation of the CD8⁺-T-cell response by CD4⁺ CD25⁺ regulatory T cells in patients with hepatitis B virus infection. *J Virol* 2005; 79: 3322-3328
- Read S, Malmström V, Powrie F. Cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4 plays an essential role in the function of CD25⁺(+)CD4⁺(+) regulatory cells that control intestinal inflammation. *J Exp Med* 2000; 192: 295-302
- Suvas S, Kumaraguru U, Pack CD, Lee S, Rouse BT.

- CD4⁺CD25⁺ T cells regulate virus-specific primary and memory CD8⁺ T cell responses. *J Exp Med* 2003; 198: 889-901
- 29 周惠娟, 宫明寿光, 中尾一彦, 谢青. 慢性乙型肝炎患者肝组织内CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺调节性细胞的作用. *中华传染病杂志* 2008; 26: 354-357
- 30 裴豪, 陆忠华, 钱金娟, 杨小娟, 蒋祥虎, 曹立森. 慢性乙型肝炎患者外周血及肝组织中CD4⁺CD25⁺调节性T细胞和乙型肝炎病毒特异性细胞毒性T淋巴细胞的表达及意义. *中华传染病杂志* 2009; 27: 431-434
- 31 Bystry RS, Aluvihare V, Welch KA, Kallikourdis M, Betz AG. B cells and professional APCs recruit regulatory T cells via CCL4. *Nat Immunol* 2001; 2: 1126-1132
- 32 Webster G, Bertoletti A. Quantity and quality of virus-specific CD8 cell response: relevance to the design of a therapeutic vaccine for chronic HBV infection. *Mol Immunol* 2001; 38: 467-473
- 33 Sette AD, Oseroff C, Sidney J, Alexander J, Chesnut RW, Kakimi K, Guidotti LG, Chisari FV. Overcoming T cell tolerance to the hepatitis B virus surface antigen in hepatitis B virus-transgenic mice. *J Immunol* 2001; 166: 1389-1397
- 34 Bertoletti A, Gehring AJ. The immune response during hepatitis B virus infection. *J Gen Virol* 2006; 87: 1439-1449
- 35 Hoofnagle JH, di Bisceglie AM. The treatment of chronic viral hepatitis. *N Engl J Med* 1997; 336: 347-356
- 36 Cohen J. Vaccines get a new twist. *Science* 1994; 264: 503-505
- 37 Pan XC, Yang F, Chen M. [The effect of telbivudine on peripheral blood CD4⁺CD25⁺ regulatory T cells and its significance in patients with chronic hepatitis B]. *Zhonghua Ganzangbing Zazhi* 2008; 16: 885-888
- 38 宋春辉, 杨斌, 陈黎明, 张纪元. 恩替卡韦治疗与慢性乙型肝炎患者外周血调节性T细胞的变化. *肝脏* 2011; 16: 52-54
- 39 Viglietta V, Baecher-Allan C, Weiner HL, Hafler DA. Loss of functional suppression by CD4⁺CD25⁺ regulatory T cells in patients with multiple sclerosis. *J Exp Med* 2004; 199: 971-979
- 40 Aandahl EM, Michaëlsson J, Moretto WJ, Hecht FM, Nixon DF. Human CD4⁺ CD25⁺ regulatory T cells control T-cell responses to human immunodeficiency virus and cytomegalovirus antigens. *J Virol* 2004; 78: 2454-2459
- 41 Sugimoto K, Ikeda F, Stadanlick J, Nunes FA, Alter HJ, Chang KM. Suppression of HCV-specific T cells without differential hierarchy demonstrated ex vivo in persistent HCV infection. *Hepatology* 2003; 38: 1437-1448
- 42 Bertoletti A, Maini MK. Protection or damage: a dual role for the virus-specific cytotoxic T lymphocyte response in hepatitis B and C infection? *Curr Opin Immunol* 2000; 12: 403-408
- 43 Bertoletti A, Naoumov NV. Translation of immunological knowledge into better treatments of chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2003; 39: 115-124
- 44 张光文, 姚新生, 马世武, 杨创国, 于乐成, 侯金林. 慢性乙型肝炎患者外周血T淋巴细胞受体谱系分析及互补决定区3序列测定. *中华肝脏病杂志* 2006; 14: 23-28
- 45 伍绍强, 姚新生, 邱隆敏, 马锐, 毕晓英, 陈宇. 慢性乙型肝炎患者外周血及肝组织中T淋巴细胞受体β链互补决定区3谱系分析. *中华传染病杂志* 2010; 28: 348-353
- 46 姚新生, 马骊, 温茜, 邹红云, 阮光萍, 王小宁. 监测TCR CDR3漂移的免疫扫描谱型分析技术的建立与鉴定. *中华微生物和免疫学杂志* 2006; 26: 571-573
- 47 Fujishima M, Hirokawa M, Fujishima N, Sawada K. TCRα repertoire diversity of human naturally occurring CD4⁺CD25⁺ regulatory T cells. *Immunol Lett* 2005; 99: 193-197
- 48 Hsieh CS, Liang Y, Tyznik AJ, Self SG, Liggitt D, Rudensky AY. Recognition of the peripheral self by naturally arising CD25⁺ CD4⁺ T cell receptors. *Immunity* 2004; 21: 267-277
- 49 Wang C, Sanders CM, Yang Q, Schroeder HW, Wang E, Babrzadeh F, Gharizadeh B, Myers RM, Hudson JR, Davis RW, Han J. High throughput sequencing reveals a complex pattern of dynamic interrelationships among human T cell subsets. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010; 107: 1518-1523
- 50 Moskopidhis D, Lechner F, Pircher H, Zinkernagel RM. Virus persistence in acutely infected immunocompetent mice by exhaustion of antiviral cytotoxic effector T cells. *Nature* 1993; 362: 758-761
- 51 Ando K, Guidotti LG, Cerny A, Ishikawa T, Chisari FV. CTL access to tissue antigen is restricted in vivo. *J Immunol* 1994; 153: 482-488
- 52 Barnaba V, Franco A, Alberti A, Benvenuto R, Balsano F. Selective killing of hepatitis B envelope antigen-specific B cells by class I-restricted, exogenous antigen-specific T lymphocytes. *Nature* 1990; 345: 258-260

同行评价

本文讨论了CD4⁺CD25⁺Tregs与乙型肝炎病毒感染的进展,具有一定新意,条理清晰,有较好的临床指导意义。

编辑 张姗姗 电编 闫晋利

HIF-1 α 基因RNA干扰质粒在胃癌细胞中的构建与鉴定

龚青, 方淑环, 高国全

■背景资料

由于目前胃癌治疗的局限性和预后的不乐观, 胃癌依然是我们临床所面临一个重要挑战。实体瘤快速增长造成肿瘤组织缺氧的微环境, 与肿瘤的发展、远处转移、放化疗的耐受性以及不良预后关系密切。近年来, 针对肿瘤缺氧信号途径的治疗策略大受瞩目, 如抑制肿瘤血管新生的肿瘤治疗得到了极大的重视。

龚青, 广州医学院基础学院生化教研室 广东省广州市 510182

方淑环, 广州中医药大学临床药理研究所DME中心 广东省广州市 510405

高国全, 中山大学中山医学院生物化学教研室 广东省广州市 510080

龚青, 博士, 讲师, 主要从事基因工程与基因治疗方面研究。

国家自然科学基金青年基金资助项目, No. 31101003

作者贡献分布: 本课题由高国全负责提供研究经费、实验的设计和论文审定; 龚青负责主要的实验工作和撰写论文初稿; 方淑环参与部分实验工作和论文撰写讨论。

通讯作者: 高国全, 教授, 510080, 广东省广州市中山二路74号, 中山大学中山医学院生物化学教研室, gaogq@mail.sysu.edu.cn

收稿日期: 2012-05-23 修回日期: 2012-07-23

接受日期: 2012-08-08 在线出版日期: 2012-08-28

Construction of a vector carrying a small hairpin RNA targeting the HIF-1 α gene and its expression in gastric cancer cells

Qing Gong, Shu-Huan Fang, Guo-Quan Gao

Qing Gong, Department of Biochemistry, Basic Medical College, Guangzhou Medical University, Guangzhou 510182, Guangdong Province, China

Shu-Huan Fang, DME Center, Institute of Clinical Pharmacology, Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510405, Guangdong Province, China

Guo-Quan Gao, Department of Biochemistry and Molecular Biology, Zhongshan Medical School, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510080, Guangdong Province, China
Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 31101003

Correspondence to: Guo-Quan Gao, Department of Biochemistry and Molecular Biology, Zhongshan Medical School, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510080, Guangdong Province, China. gaogq@mail.sysu.edu.cn

Received: 2012-05-23 Revised: 2012-07-23

Accepted: 2012-08-08 Published online: 2012-08-28

Abstract

AIM: To construct a plasmid carrying a small hairpin RNA (shRNA) targeting the HIF-1 α gene and to observe its expression in gastric cancer SGC-7901 cells.

METHODS: SHIF-1 α -specific shRNA sequence was designed, synthesized and cloned into the expression vector pSilencer 1.0-U6. The recombinants were identified by double digestion with *EcoR* I + *Apa* I and DNA sequencing, and then

transfected into SGC-7901 cells under hypoxia. Forty-eight hours after transfection, HIF-1 α expression was detected by Western blotting.

RESULTS: Restriction enzyme digestion and DNA sequencing confirmed that the shRNA was correctly inserted into the plasmid pSilencer 1.0-U6. The recombinant plasmid carrying the shRNA targeting HIF-1 α was successfully transfected into SGC-7901 cells. Western blot analysis suggested that HIF-1 α expression was knocked down in transfected cells compared to control cells.

CONCLUSION: A plasmid carrying a shRNA targeting HIF-1 α has been constructed successfully, and SGC-7901 cells stably transfected with this recombinant vector have been obtained. These will offer favorable tools for studying HIF-1 α -targeted gene therapy.

Key Words: Vector; Hypoxia-inducible factor-1 α ; RNAi; Gastric cancer

Gong Q, Fang SH, Gao GQ. Construction of a vector carrying a small hairpin RNA targeting the HIF-1 α gene and its expression in gastric cancer cells. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2012; 20(24): 2254-2258

摘要

目的: 构建转录因子HIF-1 α 表达的RNA干扰(RNA interference, RNAi)质粒, 为研究HIF-1 α 参与的细胞信号通路及以HIF-1 α 为靶点的基因治疗提供稳定转染细胞的RNAi。

方法: 选取HIF-1 α 基因的19 nt特异性序列, 设计针对HIF-1 α 的shRNA序列, 应用基因重组技术克隆到pSilencer 1.0-U6表达载体中, 利用*EcoR* I和*Apa* I双酶切和DNA测序鉴定重组克隆。低氧条件下, 将包含HIF-1 α 基因RNAi序列的重组载体转染人胃癌细胞SGC-7901, 转染48 h后, 收集细胞裂解液, Western blotting分析低氧条件下对照组与转染组HIF-1 α 蛋白的表达水平。

结果: 双酶切证实shRNA插入pSilencer 1.0-U6

■同行评议者

邓昊, 副教授, 江汉大学医学院病理学与病理生理学教研室

质粒, DNA测序证实插入的序列正确; HIF-1 α 基因RNAi质粒转染胃癌细胞SGC-7901成功; Western blotting结果显示与空质粒对照组比转染组细胞HIF-1 α 表达下调。

结论: 成功构建人HIF-1 α 基因RNAi质粒, 为研究HIF-1 α 参与的细胞信号通路提供了稳定转染细胞的干扰质粒。同时, 阻断HIF-1 α 的信号通路将为肿瘤基因治疗提供一个较好的靶点, 研究结果为以HIF-1 α 为靶向的基因治疗提供了有利工具。

关键词: 载体; 低氧诱导因子1 α ; RNA干扰; 胃癌

龚青, 方淑环, 高国全. HIF-1 α 基因RNA干扰质粒在胃癌细胞中的构建与鉴定. 世界华人消化杂志 2012; 20(24): 2254-2258
http://www.wjgnet.com/1009-3079/20/2254.asp

0 引言

1955年, Thomlinson等^[1]发现恶性肿瘤组织内存在缺氧的现象。早期缺氧在研究中受到重视是因为其对放疗具有抗性作用, 近年来与低氧相关的分子作为治疗靶点也日益受到重视。肿瘤细胞因生长失控使其增殖、代谢异常旺盛, 耗氧量随之大幅增加, 这些高度新陈代谢的肿瘤组织在得不到所需要的氧气时就造成了肿瘤组织低氧或缺氧的微环境。实体肿瘤内部这种广泛存在的缺氧现象, 与肿瘤的远处转移、不良预后以及放化疗的耐受性关系密切^[2]。1995年, Wang等^[3]利用Epo基因启动子内部的缺氧反应元件(Hypoxia-responsive element, HRE)及其亲和力第一次纯化出低氧诱导因子1(Hypoxia-inducible factor-1, HIF-1)。HIF-1是一种由异源二聚体组成的转录因子, 由HIF-1 α 和HIF-1 β 两个亚单位构成^[4]。其中, HIF-1 α 是主要的功能亚基, 受多种因素的调控; HIF-1 β 是一种组成型表达的亚基, 主要起结构性作用, 在细胞内稳定表达^[3]。常氧下, HIF-1 α 在脯氨酸羟化酶(prolyl hydroxylases, PHDs)的作用下, 肿瘤抑制蛋白VHL(von Hippel-Lindau tumor suppressor protein, pVHL)能作为一种特异性的E3泛素化蛋白酶携带泛素直接与HIF-1 α 结合, 并随之募集Elongin B、Elongin C、Cullin2和RBX1(Ring-Box 1)形成E3泛素-蛋白酶复合体, 泛素化的HIF-1 α 立即被26S蛋白酶复合体结合并降解^[5-8]。低氧下, 由于HIF-1 α 泛素化降解减少, 转入核内与HIF-1 β 结合, 募集CBP/P300形成转录起始复合物, 从而启动目标基因的转录^[9,10]。近年来大量的研究表明, HIF-1可以识

别许多基因启动子内部的HRE, 从而控制基因的表达, 参与多条信号通路的调控, 目前发现受转录因子HIF-1调控的基因多达60多种, 如红细胞生成素(erythropoietin, EPO)、血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)等, 在肿瘤的生长、血管生成、转移等方面起着十分重要的作用^[11-13]。RNA干扰(RNA interference, RNAi)是双链RNA介导的特异性基因沉默现象, 是目前研究基因功能强有力的工具之一^[14]。自从RNAi现象被发现以来, 作为自然界生物中广泛存在的一种保守的自我保护现象, RNAi已成为近几年来基因组学研究的热点内容之一, 研究领域也已拓展到基因治疗范围。RNAi技术不仅在基因治疗研究中应用日渐广泛, 也成为重要的分子研究工具。本研究以siRNA介导HIF-1 α 表达沉默, 采用脂质体作为转染试剂, 观察siRNA导入后对人胃癌细胞SGC-7901内的HIF-1 α 表达的抑制作用, 为研究HIF-1 α 参与的细胞信号通路及以HIF-1 α 为靶点的基因治疗提供了稳定的转染细胞干扰质粒。

1 材料和方法

1.1 材料 载体质粒为pSilencer 1.0-U6; SGC-7901细胞株购自美国ATCC; 大肠杆菌DH25 α 为本实验室保存; 限制性内切酶EcoR I、Apa I、T4DNA连接酶购自美国Invitrogen公司; DNA胶回收试剂盒购自美国Qiagen公司; DNA Maker购自广州东盛生物科技有限公司; 1640、脂质体Lipofectamine 2000、Gibco胎牛血清购自美国Invitrogen公司; 质粒抽提试剂盒为NucleoBond Xtra MiDi EF(美国)。

1.2 方法

1.2.1 RNA干扰质粒的设计、构建和鉴定: pSilencer 1.0-U6 Vector为RNAi专用载体。按照siRNA靶序列设计原则, 选取基因mRNA序列中的19个寡核苷酸作为siRNA干扰区域, 自行设计一对针对HIF-1 α 的shRNA互补序列, 插入pSilencer 1.0-U6, pSilencer 1.0-U6 Vector含有mouse U6 promoter, 进入哺乳细胞后能转录产生发夹状的siRNA, 有特定的转录起始位点(U6启动子决定)和特定转录终止位点(转录模板链为下链, 转录终止位点在antisense strand后“TT↓TTTT”中), 转录产物为茎环结构: 3'端有UU突出。Dicer酶水解产生siRNA(反义链)。(1)RNAi序列的设计: 确定靶基因的CDS, 进入广州锐博siRNA在线设计软件(http://www.sirna.cn)设计RNAi序列,

■ 研发前沿

自从RNAi现象被发现以来, 作为自然界生物中广泛存在的一种保守的自我保护现象, RNAi已成为近几年来基因组学研究的热点内容之一, 研究领域也已拓展到基因治疗范围。RNAi技术不仅在基因治疗研究中应用日渐广泛, 也成为重要的分子研究工具。

■ 相关报道

近年来大量的研究表明, HIF-1可以识别许多基因启动子内部的HRE, 从而控制基因的表达, 参与多条信号通路的调控, 目前发现受转录因子HIF-1调控的基因多达60多种, 如红细胞生成素(EPO)、血管内皮生长因子(VEGF)等, 在肿瘤的生长、血管生成、转移等方面起着十分重要的作用。RNA干扰(RNAi)是双链RNA介导的特异性基因沉默现象, 是目前研究基因功能强有力的工具之一。

表 1 HIF-1 α 干扰序列

HIF-1 α	A sequence
	(+)5'-CCCTATATCCCAATGGATGA TTCAAGAGATCATCCATTGGGATATAGGTTTTTTG-3'
	(-)5'-AATTCAAAAACCTATATCCCAATGGATGA TCTCTTGAATCATCCATTGGGATATAGGGGGCC-3'
HIF-1 α	B sequence
	(+)5'-CGCAGACTCA AATACA AGAATTCAGAGATTCTTGATTGAGTCTGCTTTTTTG-3'
	(-)5'-AATTCAAAAAGCAGACTCA AATACA AGAATCTCTTGAATTCCTTGATTGAGTCTGCGGGCC-3'

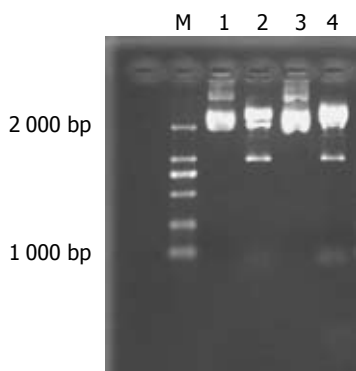


图 1 U6-HIF-1 α -shRNA的酶切鉴定。M: DNA mark; 1: HIF-1 α 干扰质粒A; 2: HIF-1 α 干扰质粒A *EcoR* I / *Apa* I 双酶切后; 3: HIF-1 α 干扰质粒B; 4: HIF-1 α 干扰质粒B *EcoR* I / *Apa* I 双酶切后。

根据上述软件得到多个软件认为可行的19 bp的序列, 要根据下列条件进行进一步筛选: GC含量36%-52%; sense链的第3碱基为A; sense链的第6碱基为A; sense链的第10碱基为U; sense链的第13碱基不是G; sense链的第18、19碱基不是G/C; 不含有反向重复序列; 不能形成环; sense链的5'端第1个碱基为G/C。此外, sense链的15-19碱基中至少含有3个A/U。上述条件中可以有2个以内不相符。找出符合条件的序列后, 用T置换其中的U(本设计中是以U6为载体构建, 先构建重组DNA)。一般选择2条, 结合载体的结构特征, 形成需要合成的序列(*Apa* I + Sense 19 nt + Loop(TTCAAGAGA) + Antisense 19 nt + TTTTTT + *EcoR* I)交由公司合成, 本研究构建了HIF-1 α 干扰序列见表1。(2)RNAi的构建及提取: 利用分子克隆的方法将目的序列退火连接入pSilencer 1.0-U6载体, 获得siRNA重组质粒U6-HIF-1 α -shRNA, 转化感受态细胞获得重组菌, 挑选阳性克隆, 培养并制备质粒, 用*EcoR* I 和*Apa* I 双酶切鉴定。酶切鉴定正确的克隆送公司测序证实。重组菌大规模扩增后用去内毒素的质粒DNA制备试剂盒(NucleoBond Xtra MiDi EF)按说明书步骤提取质粒, -80 °C保存。

1.2.2 RNA干扰质粒转染细胞: 采用脂质体试剂Lipofectamine 2000进行培养细胞转染(参考invitrogen的说明书), 质粒DNA(μ g)与脂质体Lipofectamine 2000(μ L)的比例为1:2.5。转染细胞

6 h后, 吸出无血清培养液, 换成含10%FBS的培养液过夜, 在特定的时间点收细胞进行Western blotting相应检测。

2 结果

2.1 U6-HIF-1 α -shRNA重组体的酶切鉴定和测序结果 2个干扰序列各挑取1个阳性克隆进行扩增抽提质粒, 使用限制性内切酶*EcoR* I / *Apa* I 双酶切过夜, 进行电泳, 酶切结果表明序列插入质粒(图1); DNA测序结果证实正确插入, 序列与预期序列完全一致(图2)。

2.2 RNA干扰效果鉴定 HIF-1 α 基因RNAi质粒转染人胃癌细胞SGC-7901, 低氧培养; 收集细胞裂解液, Western blotting分析对照组与转染组低氧下HIF-1 α 蛋白的表达水平, 结果显示与空质粒对照组比转染组细胞HIF-1 α 表达下调, 其中干扰质粒B效果更明显(图3)。

3 讨论

由于目前胃癌治疗的局限性和预后的不乐观, 胃癌依然是我们临床所面临一个重要挑战。实体瘤快速增长造成肿瘤组织缺氧的微环境, 与肿瘤的发展、远处转移、放化疗的耐受性以及不良预后关系密切^[2]。近年来, 针对肿瘤缺氧信号途径的治疗策略大受瞩目, 如抑制肿瘤血管新生的肿瘤治疗得到了极大的重视。

肿瘤细胞因生长失控使其增殖、代谢异常旺盛, 耗氧量随之大幅增加, 这些高度新陈代谢的肿瘤组织在得不到所需要的氧气时就造成了肿瘤组织低氧或缺氧的微环境。HIF-1在细胞缺氧信号途径中处于核心位置, 他能增强细胞在缺氧环境下的生存能力, 促进血管的增生及肿瘤的恶性转化。

近年来大量的研究表明, HIF-1 α 可以识别许多基因启动子内部的HRE, 从而控制基因的表达, 目前发现受转录因子HIF-1调控的基因多达60多种, 如EPO、VEGF等, 在肿瘤的生长、血管生成、转移等方面起着十分重要的作用^[11-13]。

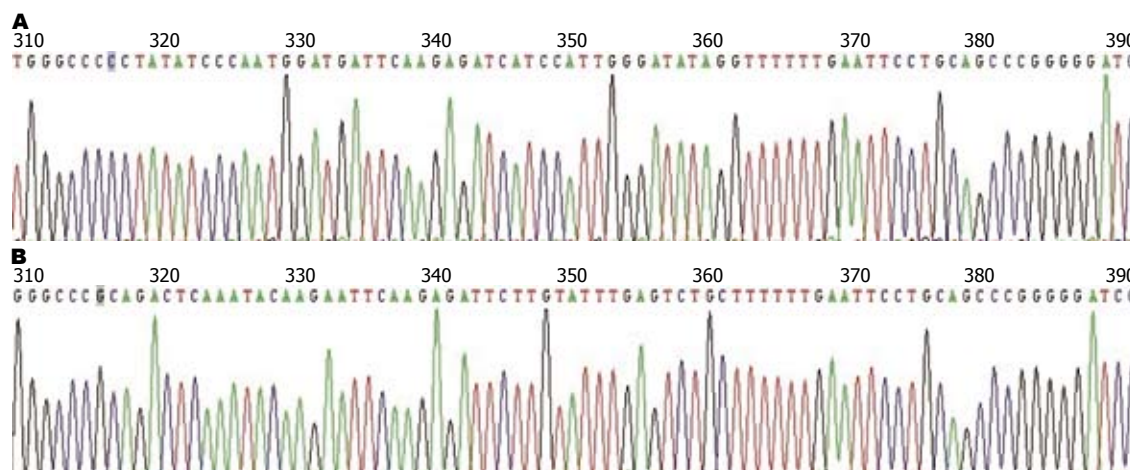


图 2 U6-HIF-1 α -shRNA测序结果. A: HIF-1 α 干扰质粒A; B: HIF-1 α 干扰质粒B.

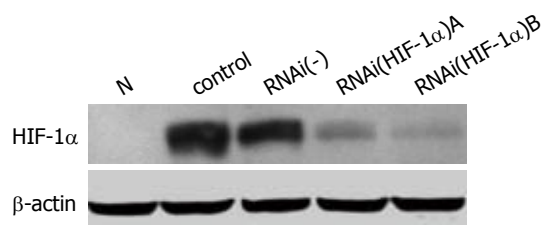


图 3 HIF-1 α 的RNA干扰效果.

临床组织学研究发现, HIF-1 α 在很多人类癌症中过量表达, HIF-1 α 的高表达和患者预后之间存在一定的联系, 这一点在脑癌、乳腺癌、宫颈癌、卵巢癌、咽癌和子宫癌得到了证实^[15]. HIF-1 α 调控并促进了VEGF的转录, 所以肿瘤组织中高表达的HIF-1 α 往往伴随VEGF的高表达. VEGF以自分泌的形式作用于VEGF的受体促进肿瘤细胞本身的生长, 或以旁分泌的形式作用于内皮细胞VEGF受体来刺激肿瘤血管新生, 为缺氧的肿瘤组织运输更多的氧气和营养物质, 从而促进肿瘤生长, 这是血管新生抑制因子在肿瘤生长的早期通过抑制肿瘤血管新生从而抑制肿瘤的生长的机制^[16-19]. 研究表明HIF-1 α 、VEGF和胃癌血管新生具有相关性, 导致了VEGF介导的肿瘤血管新生, 与胃癌患者的预后密切相^[19].

RNAi技术因其特异性和高效性, 近年来已成为研究基因功能的重要工具. RNAi技术是通过将19 nt-23 nt的siRNA导入细胞, 降解与其同源的mRNA, 特异、高效的阻断目的基因表达^[14]. 质粒载体可在胞内持续产生siRNA抑制靶基因的表达, 适于长期实验研究. 本实验使用的为质粒载体pSilencer 1.0-U6, 该质粒以U6作为启动子, 其优点在于转录起始点、终止点明确. 此外,

该载体中含有氨苄耐药基因, 利于筛选阳性重组质粒和阳性克隆.

本研究将针对人HIF-1 α 设计构建的小干扰RNA转染入胃癌细胞株SGC-7901中, 通过Western blotting法检测siRNA的干扰效率, 结果显示低氧条件下目标细胞中HIF-1 α 的表达受到明显抑制($P<0.05$), 表明所设计的siRNA起到了明显沉默目的基因表达的作用. 成功构建人HIF-1 α 基因RNAi质粒, 为研究HIF-1 α 参与的细胞信号通路研究提供了稳定的转染细胞干扰质粒. 阻断HIF-1 α 的信号通路将为肿瘤基因治疗提供一个较好的靶点, 研究结果为以HIF-1 α 为靶向的基因治疗提供了有利工具, 为进一步应用RNAi技术阐明HIF-1 α 在肿瘤增殖转移中的作用打下基础.

4 参考文献

- 1 Thomlinson RH, Gray LH. The histological structure of some human lung cancers and the possible implications for radiotherapy. *Br J Cancer* 1955; 9: 539-549
- 2 Brown JM, Giaccia AJ. The unique physiology of solid tumors: opportunities (and problems) for cancer therapy. *Cancer Res* 1998; 58: 1408-1416
- 3 Wang GL, Semenza GL. Purification and characterization of hypoxia-inducible factor 1. *J Biol Chem* 1995; 270: 1230-1237
- 4 Ke Q, Costa M. Hypoxia-inducible factor-1 (HIF-1). *Mol Pharmacol* 2006; 70: 1469-1480
- 5 Maxwell PH, Wiesener MS, Chang GW, Clifford SC, Vaux EC, Cockman ME, Wykoff CC, Pugh CW, Maher ER, Ratcliffe PJ. The tumour suppressor protein VHL targets hypoxia-inducible factors for oxygen-dependent proteolysis. *Nature* 1999; 399: 271-275
- 6 Ivan M, Kaelin WG. The von Hippel-Lindau tumor suppressor protein. *Curr Opin Genet Dev* 2001; 11: 27-34
- 7 Ivan M, Kondo K, Yang H, Kim W, Valiando J, Ohh M, Salic A, Asara JM, Lane WS, Kaelin WG. HIF-1 α targeted for VHL-mediated destruction by

同行评价

本研究选题尚可, 具有一定的参考价值.

- proline hydroxylation: implications for O₂ sensing. *Science* 2001; 292: 464-468
- 8 Epstein AC, Gleadle JM, McNeill LA, Hewitson KS, O'Rourke J, Mole DR, Mukherji M, Metzen E, Wilson MJ, Dhanda A, Tian YM, Masson N, Hamilton DL, Jaakkola P, Barstead R, Hodgkin J, Maxwell PH, Pugh CW, Schofield CJ, Ratcliffe PJ. C. elegans EGL-9 and mammalian homologs define a family of dioxygenases that regulate HIF by prolyl hydroxylation. *Cell* 2001; 107: 43-54
- 9 Pagé EL, Robitaille GA, Pouyssegur J, Richard DE. Induction of hypoxia-inducible factor-1alpha by transcriptional and translational mechanisms. *J Biol Chem* 2002; 277: 48403-48409
- 10 Huang LE, Gu J, Schau M, Bunn HF. Regulation of hypoxia-inducible factor 1alpha is mediated by an O₂-dependent degradation domain via the ubiquitin-proteasome pathway. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998; 95: 7987-7992
- 11 Gordan JD, Simon MC. Hypoxia-inducible factors: central regulators of the tumor phenotype. *Curr Opin Genet Dev* 2007; 17: 71-77
- 12 Rapisarda A, Uranchimeg B, Scudiero DA, Selby M, Sausville EA, Shoemaker RH, Melillo G. Identification of small molecule inhibitors of hypoxia-inducible factor 1 transcriptional activation pathway. *Cancer Res* 2002; 62: 4316-4324
- 13 Hewitson KS, Schofield CJ. The HIF pathway as a therapeutic target. *Drug Discov Today* 2004; 9: 704-711
- 14 Hannon GJ. RNA interference. *Nature* 2002; 418: 244-251
- 15 Semenza GL. Targeting HIF-1 for cancer therapy. *Nat Rev Cancer* 2003; 3: 721-732
- 16 Folkman J. Seminars in Medicine of the Beth Israel Hospital, Boston. Clinical applications of research on angiogenesis. *N Engl J Med* 1995; 333: 1757-1763
- 17 Neufeld G, Cohen T, Gengrinovitch S, Poltorak Z. Vascular endothelial growth factor (VEGF) and its receptors. *FASEB J* 1999; 13: 9-22
- 18 Folkman J. What is the evidence that tumors are angiogenesis dependent? *J Natl Cancer Inst* 1990; 82: 4-6
- 19 Stoltz O, McCarty MF, Wey JS, Fan F, Liu W, Belcheva A, Bucana CD, Semenza GL, Ellis LM. Role of hypoxia-inducible factor 1alpha in gastric cancer cell growth, angiogenesis, and vessel maturation. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96: 946-956

编辑 曹丽鸥 电编 闫晋利

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) CN 14-1260/R 2012年版权归世界华人消化杂志

• 消息 •

《世界华人消化杂志》参考文献要求

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

D-木糖对酒精致肝细胞脂肪性变的保护作用

何东, 王晓雨, 程玉刚, 刘宛灵, 丁继程, 王冬梅, 李霞

何东, 王晓雨, 程玉刚, 刘宛灵, 王冬梅, 李霞, 山东大学医学院 山东省济南市 250012

丁继程, 济南圣泉唐和唐生物科技有限公司 山东省济南市 250100

作者贡献分布: 何东为课题负责人, 此课题由李霞与何东共同设计; 研究过程由何东、王晓雨、程玉刚、刘宛灵、丁继程、王冬梅及李霞共同操作完成; 论文撰写由何东与李霞完成。

通讯作者: 李霞, 副教授, 250012, 山东省济南市文化西路44号, 山东大学医学院. lixia1666@sdu.edu.cn

收稿日期: 2012-07-05 修回日期: 2012-07-23

接受日期: 2012-08-19 在线出版日期: 2012-08-28

D-xylose protects against alcohol-induced steatosis in HepG2 cells

Dong He, Xiao-Yu Wang, Yu-Gang Cheng, Wan-Ling Liu, Ji-Cheng Ding, Dong-Mei Wang, Xia Li

Dong He, Xiao-Yu Wang, Yu-Gang Cheng, Wan-Ling Liu, Dong-Mei Wang, Xia Li, School of Medicine, Shandong University, Jinan 250012, Shandong Province, China
Ji-Cheng Ding, Healtang Biotech Co., Ltd, Jinan 250100, Shandong Province, China

Correspondence to: Xia Li, Associate Professor, School of Medicine, Shandong University, No. 44, Wenhua Xi Road, Jinan 250012, Shandong Province, China. lixia1666@sdu.edu.cn

Received: 2012-07-05 Revised: 2012-07-23

Accepted: 2012-08-19 Published online: 2012-08-28

Abstract

AIM: To investigate the protective effect of D-xylose against alcohol-induced hepatic cell steatosis.

METHODS: HepG2 cells were divided into three groups: normal control group, alcohol-injured group, and D-xylose group. Steatosis was induced with alcohol in cells in the alcohol-injured group and D-xylose group. The D-xylose group was treated with different concentrations of D-xylose. After treatment, cell apoptosis and growth were observed based on morphology, while cell viability was tested by MTT assay. The degree of steatosis in viable cells was evaluated by Oil Red O staining. RT-PCR was employed for testing the changes in PPAR γ expression levels.

RESULTS: In the D-xylose groups, hepatic cell survival rate was increased significantly (88.5%, 81.8%, 75.4% vs 44.0%, all $P < 0.05$) and

the degree of steatosis was alleviated (0.63250 ± 0.068172 , 0.60400 ± 0.042798 , 0.95538 ± 0.067853 vs 0.97313 ± 0.063481 , all $P < 0.05$) compared to the alcohol-injured group. The mRNA level of PPAR γ was significantly higher in the alcohol-injured group than in the control group; however, D-xylose significantly reduced the degree of steatosis in a concentration-dependent manner.

CONCLUSION: D-xylose can reduce alcohol-induced hepatic cell injury and steatosis possibly by decreasing lipid generation.

Key Words: D-xylose; Steatosis; Alcoholic fatty liver; Cell apoptosis

He D, Wang XY, Cheng YG, Liu WL, Ding JC, Wang DM, Li X. D-xylose protects against alcohol-induced steatosis in HepG2 cells. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2012; 20(24): 2259-2264

摘要

目的: 研究D-木糖(D-xylose)对酒精诱导的肝细胞发生脂肪性变的保护作用。

方法: 用酒精诱导肝HepG2细胞株损伤, 设立正常对照组、酒精损伤组 and 不同浓度的D-木糖保护组; 形态学观察细胞凋亡以及生长情况, 以MTT法检测细胞存活力, 通过油红O染色对存活细胞脂变程度进行观察并量化比较, RT-PCR检测PPAR γ 水平的变化, 综合评价酒精引起细胞脂肪性病变的机制。

结果: 肝HepG2细胞经酒精损伤后, 可见细胞形态肿胀变形或萎缩, 出现凋亡小体, 细胞数量明显降低, 脂肪变程度严重。经不同浓度D-木糖给药处理, 各保护组的肝脏细胞存活率显著升高(88.5%、81.8%、75.4% vs 44.0%, $P < 0.05$); 脂变程度明显减轻(0.63250 ± 0.068172 、 0.60400 ± 0.042798 、 0.95538 ± 0.067853 vs 0.97313 ± 0.063481 , $P < 0.05$); 同时, 酒精损伤组PPAR γ 的mRNA表达水平较正常对照组有明显提高, 而D-木糖保护组中其表达量降低, 以高浓度组最为显著。

结论: D-木糖可降低酒精对肝细胞的损伤作

■背景资料

酒精性肝损伤在人群中具有较高的发生率, 其导致肝脂肪性变是一种常见的肝损伤变性, 而如何控制与逆转肝脂肪性变一直是研究的热点。D-木糖(D-xylose)对于高脂血症大鼠血清中的脂类物质具有一定的调节作用, 机制与高密度脂蛋白的作用密切相关, 而高密度脂蛋白作为脂类逆向转运至肝脏的物质其主要在肠道与肝脏内合成, 其对于肝脏自身的脂质代谢具有何种调节功能及调节机制, 成为所关心的重点。

■同行评议者

迟宝荣, 教授, 吉林大学第一医院 消化内科

■ 研发前沿

自从Okazaki等于1990年开始报道低聚木糖在食品开发以及其具体功能的应用以来,国内的相关研究集中于其在食品工业中的制备以及实验诊断学方面的应用,尚未有关于D-木糖单体在肝脏脂质代谢调节以及对肝细胞保护等相关的研究,本实验项目填补了相关的研究方向的空白。

用,降低细胞脂变程度,可能是通过降低脂肪生成的速度而实现的。

关键词: D-木糖; 脂肪性病变; 酒精性脂肪肝; 细胞凋亡

何东, 王晓雨, 程玉刚, 刘宛灵, 丁继程, 王冬梅, 李霞. D-木糖对酒精致肝细胞脂肪性变的保护作用. 世界华人消化杂志 2012; 20(24): 2259-2264

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/20/2259.asp>

0 引言

过量饮酒摄入的乙醇在肝脏代谢过程中消耗大量的辅酶与细胞色素,造成肝脏代谢紊乱,导致脂肪在肝脏的代谢障碍而形成酒精性脂肪肝^[1]. 普遍认为其主要机制与乙醇在肝细胞内代谢造成的脂质过氧化反应及高反应性羟自由基对肝组织的损伤作用有关^[2,3]. 乙醇还可通过影响乙醇脱氢酶(alcohol dehydrogenase, ADH)和微粒体乙醇氧化系统中的细胞色素P450 II E1(cytochrome P450 II E1, YP II E1)等乙醇代谢的主要酶类,从而影响线粒体和微管的功能,导致肝细胞功能的损伤^[4]. 除此之外,酒精经过肝细胞内代谢产生的乙醛在活体生理状态下能与多种蛋白发生共价结合,形成稳定和不稳定的乙醛蛋白加合物(acetaldehyde-protein adduct, APA),其形成不仅改变了蛋白质的结构,而且还导致蛋白质功能异常,如:蛋白酶的失活、DNA修复蛋白的功能障碍、谷胱甘肽的耗竭、线粒体的损伤、氧利用障碍和胶原蛋白合成增加,并且还可引发抗原诱生免疫反应,产生相应抗体,引起肝细胞炎症、坏死及纤维组织增生^[5,6]. Purohit等^[7]研究还发现乙醛通过削弱过氧化物酶体增殖物激活受体 α (peroxisome proliferator-activated receptor α , PPAR- α)的功能促使肝脏脂肪堆积. PPAR家族是一种由配体激活的转录因子,是动物糖脂代谢的主要核调节受体,其中PPAR γ 被认为是调节脂肪组织分化的主要核受体因子,参与调节机体能量稳态和脂质稳态^[8]. D-木糖(化学式: C₅H₁₀O₅)是一种戊醛糖,近年来的研究表明其对人体肠道内双歧杆菌的增殖有较高促进作用,食用木糖能改善人体的微环境,提高免疫系统功能,且木糖与钙同时摄入,可以提高人体对钙的吸收率和保留率,防止便秘,与食物的配伍性好,其本身在人体内经过易化扩散不完全吸收利用^[9-11]. 其对于实验动物的血清甘油三酯以及低密度脂蛋白的降低,与高密度

脂蛋白含量的升高有一定的作用,并可降低实验动物体内丙氨酸氨基转移酶以及天门冬氨酸氨基转移酶水平. 但是关于D-木糖对于脂肪变的抑制作用与PPAR γ 调节的关系未发现报道,因此成为本实验研究的方向之一.

本研究以细胞培养为基础,用酒精损伤的方法处理肝HepG2细胞株,以模拟体内肝细胞酒精性病变,通过多种方法观察D-木糖对损伤细胞的保护作用及机制,有助于深层次的解释与理解其在细胞保护以及脂肪变的干预过程中的作用,旨在为进一步探讨D-木糖应用于肝细胞损伤疾病以及肝脏相关慢性疾病的防控提供实验依据.

1 材料和方法

1.1 材料 所用HepG2细胞株由山东大学医学院细胞生物学研究所提供; D-木糖(纯度>98%)由济南圣泉唐和唐生物科技有限公司提供; DMEM培养基(美国Hyclone公司); 新生牛血清(四季青公司); MTT、胰蛋白酶、DMSO均购自美国Sigma公司; TRIzol试剂购自Invitrogen生物科技有限公司; 其他试剂主要有hanks缓冲溶液、抗生素、无水乙醇、油红O染液等. 试验用仪器包括: Bio-rad公司酶标仪、二氧化碳恒温培养箱、超净工作台以及相差显微镜. 其他常用试剂与耗材均由山东大学医学院细胞生物学研究所提供.

1.2 方法

1.2.1 细胞培养基及酒精损伤与D-木糖保护方法: 基本培养基为DMEM高糖培养基,含10%新生牛血清以及100 U/mL青霉素、60 μ g/mL链霉素. 含药培养基配制: 以D-hanks溶液配制浓度为12 g/L的D-木糖溶液. 使用时的浓度是高浓度保护组600 μ g/mL、中浓度保护组300 μ g/mL、低浓度保护组150 μ g/mL,在酒精损伤前提前12 h加入细胞培养基中. 酒精损伤浓度为200 nmol/mL,正常对照组加入等量D-hanks溶液. 酒精损伤2 h后吸出各孔内培养液,分别进行相关检测.

1.2.2 细胞培养与分组实验: 细胞培养生长到80%时,胰酶消化整瓶细胞后计数,分别接种到6孔、24孔和96孔培养板,接种细胞量为前二者 2×10^4 /孔,后者 1×10^4 /孔,严格无菌操作后置入37 $^{\circ}$ C、50 mL/L CO₂、饱和湿度培养箱内培养,每日定期观察并记录细胞生长状况,待布满孔板后进行试验操作. 其中24孔板用于油红O染色,96孔板用于MTT法检测细胞存活率,6孔板用于

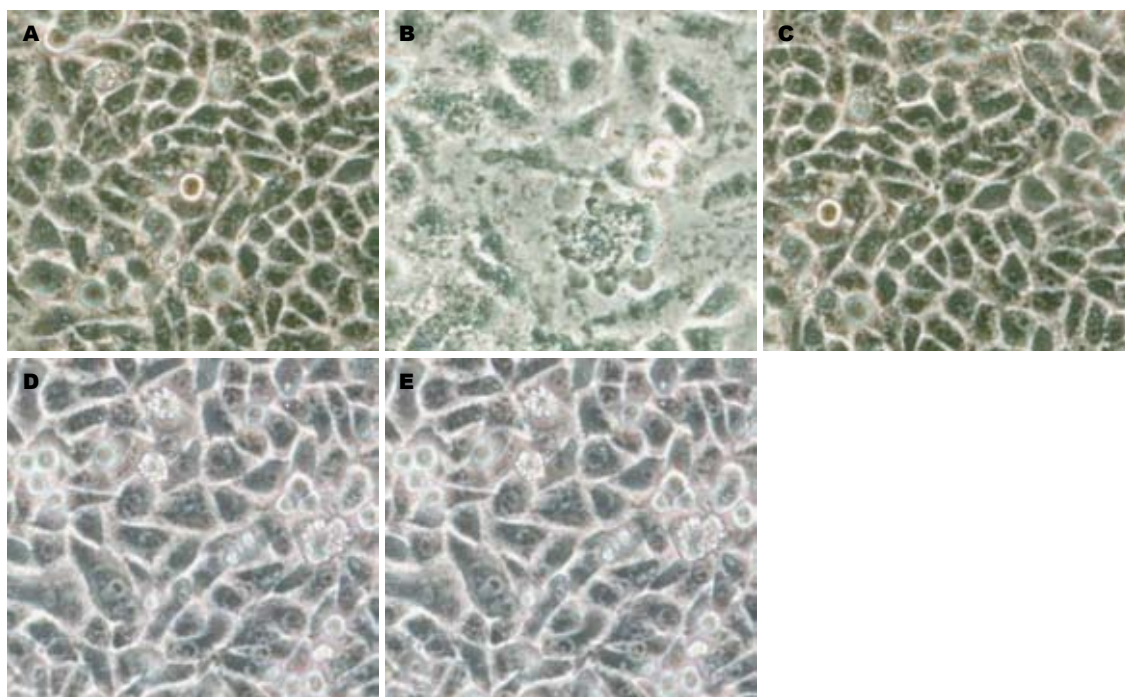


图1 相差显微镜观察细胞培养情况($\times 200$)。A: 正常对照组; B: 酒精损伤组; C: 高浓度保护组; D: 中浓度保护组; E: 低浓度保护组。

■创新盘点

本实验在利用传统的MTT法测定细胞存活率的同时, 克服了传统的细胞培养实验测定脂肪变程度方法繁琐的缺点, 以往的脂肪变程度一般通过软件处理后进行测定, 组间比较无法定量。本实验利用了改进后的异丙醇脱色的原理, 即在油红O染色法中洗脱浮色后, 利用异丙醇脱色法洗脱结合的油红O, 加以定量分析。

收集细胞提取总RNA。

1.2.3 油红O染色: 加入酒精处理2 h后, 吸掉培养基, PBS洗2次/5 min, 新鲜配制10%甲醛固定10 min, 油红O染液染色20 min, 显微镜下观察拍照; 60%异丙醇萃取油红O 10 min后, 用酶标仪检测在510 nm波长处的吸光度(A)值, 对脂肪变程度进行定量分析^[12]。每组4孔, 以上实验均重复3次。

1.2.4 MTT法检测细胞存活率: 按照损伤液制备分组进行划分, 高、中、低浓度保护组以及酒精损伤组均每组10孔, 正常对照组12孔, 调零用6孔。96孔板在1.2.2的基础上, 吸去每孔内的损伤液后更换为基础培养基100 μ L, 之后继续加入MTT溶液20 μ L(0.5% MTT, 5 mg/mL), 继续培养4 h后终止培养, 吸去孔内培养液以及MTT溶液, 加入100 μ L的二甲基亚砷(dimethyl sulfoxide, DMSO), 在摇床低速震荡10 min, 使结晶充分溶解后, 置于酶标仪490 nm, 测定A值。计算各组A平均值, 减去调零组平均值后, 以正常对照组存活率为100%, 其余各组A值调零后与正常对照组A值相比, 可得其存活率。

1.2.5 PPAR γ 活性水平变化的检测: 酒精处理2 h后, 收集细胞, 用TRIzol试剂裂解细胞, 提取总RNA, 设计PPAR γ 和内参GAPDH的引物。PPAR γ -forward: 5'-GACCACTCGCATTCCTTT-3', PPAR γ -reverse: 5'-GGCATTGTGAGACATCCC-3';

GAPDH-forward: 5'-CAAGGTCATCCATGACAACCTTG-3', GAPDH-reverse: 5'-GTC-CACCACCCTGTTGCTGTAG-3', PCR扩增, 琼脂糖凝胶电泳鉴定, 凝胶成像仪拍照分析, 应用Image-Master VDS图像扫描分析系统测定目的条带与内参条带的A值。

统计学处理 采用SPSS16.0统计软件对实验数据进行统计学处理, 各组实验独立重复3次以上, 各个数据差异显著性检验采用单因素方差分析, 两组间比较用t检验。计量资料用mean \pm SD表示, 病理形态学结果采用对比描述分析。

2 结果

2.1 相差显微镜形态学观察 细胞在高浓度保护组(图1C)形态学表现与正常对照组(图1A)近似, 贴壁情况良好, 形态完整; 中、低浓度保护组(图1D, E)细胞形态数目差距不明显, 但低浓度保护组细胞形态更接近于酒精损伤组; 酒精损伤组(图1B)可见细胞肿胀变形或萎缩, 出现凋亡小体, 细胞形态不饱满, 视野内细胞数量明显降低。

2.2 油红O染色及脱色分光光度法检测细胞脂肪变水平 高浓度保护组(图2C)同正常对照组(图2A)细胞脂肪变情况较轻, 其他组别表现为: 中、低浓度保护组(图2D, E)脂肪变程度差异不大, 酒精损伤组(图2B)出现较严重的细胞层次紊乱情况, 染色后可发现细胞密集区域细胞脂肪

■应用要点

D-木糖不仅能够降低脂类物质的含量,同时可直接调节肝细胞自身脂质代谢,作用效果更为直接.与阿托伐他汀等传统的他汀类调脂药物相比,D-木糖的不良反应在动物实验中并不明显,且无横纹肌溶解风险,因此应用的安全性更高.但D-木糖的应用途径与剂量等尚需深入探讨.

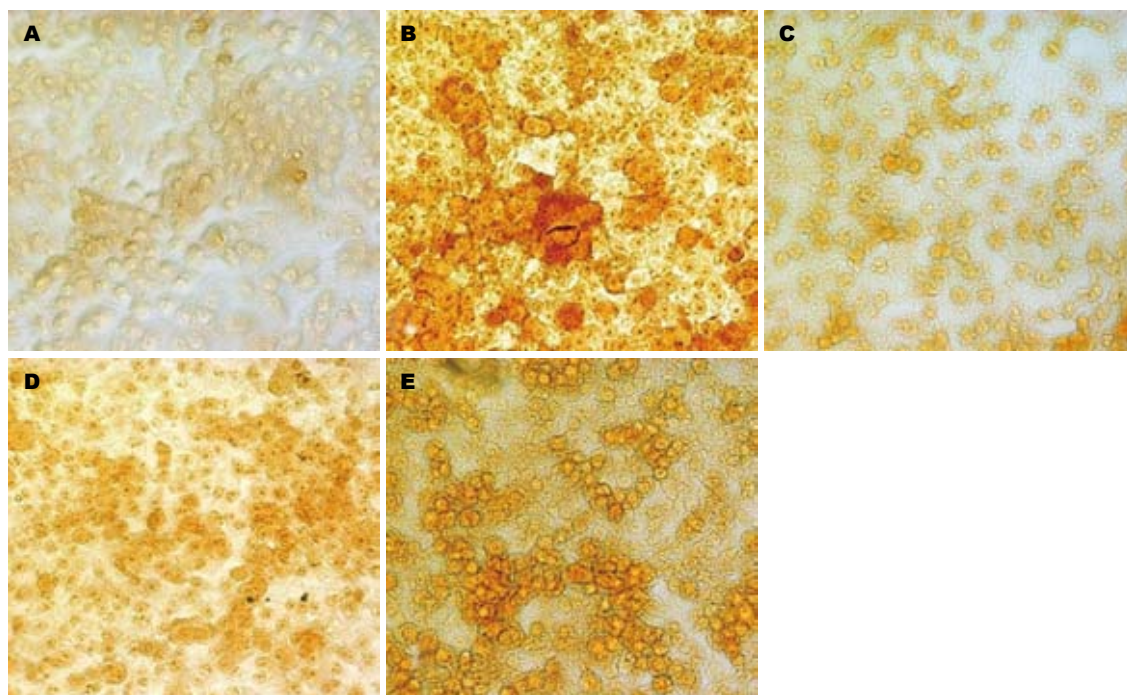


图2 油红染色观察细胞培养情况(×200). A: 正常对照组; B: 酒精损伤组; C: 高浓度保护组; D: 中浓度保护组; E: 低浓度保护组.

表1 油红O异丙醇脱色溶液吸光度(A)值及MTT法测定结果(mean ± SD)

	油红O(A _{510 nm})	MTT(A _{490 nm})	细胞存活率(%)
正常对照组	0.60450 ± 0.051375 ^c	1.03238 ± 0.092505 ^c	100.0
酒精损伤组	0.97313 ± 0.063481 ^a	0.45375 ± 0.227718 ^a	44.0
高浓度保护组	0.63250 ± 0.068172 ^c	0.91388 ± 0.130946 ^c	88.5
中浓度保护组	0.60400 ± 0.042798 ^c	0.84457 ± 0.110517 ^{bc}	81.8
低浓度保护组	0.95538 ± 0.067853 ^a	0.77863 ± 0.071793 ^{bc}	75.4

^a*P* < 0.05 vs 正常对照组; ^c*P* < 0.01 vs 酒精损伤组.

变程度严重,同药物保护各组均有明显的差异.异丙醇溶液脱色后测定A值如表1所示.用SPSS 16.0统计分析软件对表1数据进行独立样本*T*-检验,再经LSD法分别进行组间比较,结果显示酒精损伤组和低浓度用药组与正常对照组之间差异显著,高、中浓度用药组与酒精损伤组之间差异显著,有统计学意义(*P* < 0.05).说明在D-木糖的作用下可有效降低细胞脂肪变程度.

2.3 MTT检测结果 酒精损伤组和中、低浓度用药组与正常对照组之间差异显著,各组均与酒精损伤组之间差异显著,有统计学意义(*P* < 0.05,表1).说明D-木糖可以提高细胞存活率,拮抗细胞凋亡过程,且细胞存活率随着用药浓度的升高而增加.

2.4 PPAR γ 活性水平变化的检测 酒精处理2 h后的PPAR γ 琼脂糖凝胶电泳结果,用Image-Master

VDS对电泳图谱进行定量分析,经统计学分析结果表明,酒精损伤组PPAR γ 活性水平明显升高,与正常对照组之间差异显著,有统计学意义(*P* < 0.05),且中低浓度用药组也如此.但随着D-木糖浓度的升高,高浓度用药组水平下降趋势明显,与正常对照组之间没有显著差异,而与酒精损伤组差异显著(*P* < 0.05,图3).说明D-木糖降低了酒精对细胞的损伤作用.

3 讨论

酒精为肝细胞损伤的常用造模药物.本研究以HepG2细胞作为模型探讨D-木糖作用于肝脏细胞脂肪变的作用.在酒精损伤的作用下,代谢酒精的过程破坏了正常的细胞氧化环节,从而导致脂肪的不完全代谢.尽管酒精损伤细胞作用于细胞氧化环节,D-木糖作用于细胞代谢的过

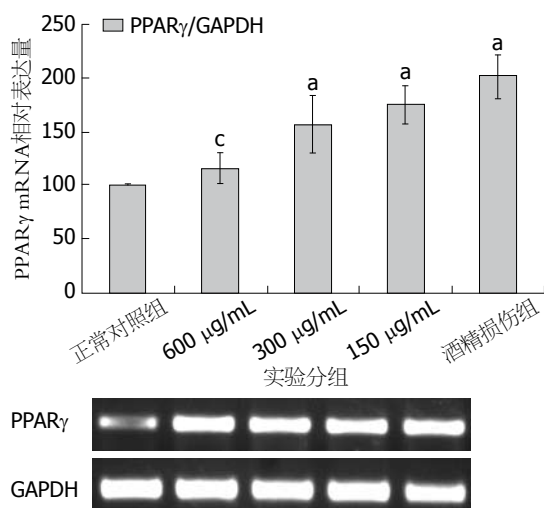


图3 PPAR γ 经PCR扩增后琼脂糖凝胶电泳图谱与定量分析结果。^a $P < 0.05$ vs 正常对照组; ^c $P < 0.05$ vs 酒精损伤组。

程尚不明确,但我们已有实验结果提示D-木糖在细胞内不仅仅是通过调整高密度脂蛋白受体表达上调从而实现对抗脂肪变的过程(文章待发表),还可能与保护细胞氧化过程顺利进行有关。形态学观察及油红O染色显示, D-木糖作用于细胞可以降低脂肪变的程度, 仅从实验结果分析未能证实其对于已经发生脂肪变性的肝脏细胞是否存在逆转作用。若D-木糖可以作用于细胞氧化环节, 那其是否也可以作用于已经发生脂肪变的细胞, 起到保护肝脏细胞的作用, 还有待于进一步深入研究。

PPAR是一类由配体激活的转录因子, 属于核激素受体超家族, 有 α 、 β 和 γ 3种亚型, 不同亚型在体内不同器官的分布及功能也不尽一致。PPAR γ 主要表达在棕色和白色脂肪组织及小肠组织中, 可被多种脂肪酸及其衍生物激活, 是参与调节糖、脂质代谢的重要因子, 通过调控多种在脂类代谢不同途径的基因表达, 发挥调控细胞分化、脂肪的储存和调节胰岛素的作用^[13], 参与炎症、细胞凋亡等病理过程^[14], 因此在脂肪细胞分化过程的研究中受到越来越多的关注。

PPAR γ 存在4种亚型: PPAR γ -1、PPAR γ -2、PPAR γ -3和PPAR γ -4, 均由同一基因编码, 由于启动子和转录后剪接方式的不同而产生。其中PPAR γ -1是PPAR γ 最主要的亚型, 分布相对广泛, 主要分布在脂肪组织、肝脏、心脏、胰腺、肠、肾脏和骨骼肌等组织, 其中在大肠和脂肪组织表达量最高, 其在正常肝细胞中的表达量仅为脂肪组织的10%-20%^[15-17]。因此本研究中我们对PPAR γ -1的活性进行检测。实验结果表明:

酒精损伤组的mRNA表达显著提高, 而在D-木糖的作用下, 其mRNA的表达量及脂肪的合成作用降低, 并且这种抑制作用同D-木糖的剂量存在一定相关性, 即D-木糖对于干预肝细胞脂肪变的作用可能来源于其对PPAR γ 表达量的调节, 这一系列实验结果反映D-木糖对于细胞内部脂肪合成过程的干预机制, 可能是通过降低PPAR γ 的表达调节过程从而调整脂肪合成的速度。

对于肝脏的保护药物, 提高细胞存活率是一项重要的参考指标, 本研究中经高浓度D-木糖药物保护的肝脏细胞存活率趋近于正常组, 而其中低剂量组表现出来的差异不显著, 这对于调整作用剂量以及寻找合适的应用剂量有着重要的意义^[18]。

总之, D-木糖不仅可调节胃肠道微环境以及免疫活动, 其本身也可以作为细胞生理过程中的物质参与细胞氧化过程, 从而对酒精致肝细胞损伤起到保护作用。因此本研究为D-木糖对脂肪病变的改善作用机制提供了实验依据, 为将其进一步应用于人体防治等方面提供了理论参考。

4 参考文献

- 1 Tipoe GL, Liong EC, Casey CA, Donohue TM, Eagon PK, So H, Leung TM, Fogt F, Nanji AA. A voluntary oral ethanol-feeding rat model associated with necroinflammatory liver injury. *Alcohol Clin Exp Res* 2008; 32: 669-682
- 2 Chen J, Robinson NC, Schenker S, Frosto TA, Henderson GI. Formation of 4-hydroxynonenal adducts with cytochrome c oxidase in rats following short-term ethanol intake. *Hepatology* 1999; 29: 1792-1798
- 3 路雪雅. 乙醇诱导肝脏损伤的自由基机理. *新消化病学杂志* 1997; 5: 200-202
- 4 黄梅芳. 酒精性肝病发病机制的研究进展. *医学新知* 2003; 13: 104-108
- 5 Wang HJ, Zakhari S, Jung MK. Alcohol, inflammation, and gut-liver-brain interactions in tissue damage and disease development. *World J Gastroenterol* 2010; 16: 1304-1313
- 6 Herttua K, Mäkelä P, Martikainen P. Changes in alcohol-related mortality and its socioeconomic differences after a large reduction in alcohol prices: a natural experiment based on register data. *Am J Epidemiol* 2008; 168: 1110-1118; discussion 1126-1131
- 7 Purohit V, Russo D, Coates PM. Role of fatty liver, dietary fatty acid supplements, and obesity in the progression of alcoholic liver disease: introduction and summary of the symposium. *Alcohol* 2004; 34: 3-8
- 8 Bensinger SJ, Tontonoz P. Integration of metabolism and inflammation by lipid-activated nuclear receptors. *Nature* 2008; 454: 470-477
- 9 吴金波, 张瑛, 李国青, 李立. 低聚木糖在食品工业中的应用及发展前景. *河北化工* 2006; 29: 11-13
- 10 杨浩萌, 姚斌, 范云六. 木聚糖酶分子结构与重要酶学性质关系的研究进展. *生物工程学报* 2005; 21: 5-11

■同行评价

该文研究D-木糖对酒精诱导的肝细胞发生脂肪性变的保护作用, 有关D-木糖对肝细胞酒精性病变的保护作用国内研究较少, 该文具有很强的创新性。

- 11 吕银德, 赵俊芳. 功能性低聚木糖的研究进展. 农产品加工学刊 2011; (6): 94-98
- 12 Ramírez-Zacarias JL, Castro-Muñozledo F, Kuri-Harcuch W. Quantitation of adipose conversion and triglycerides by staining intracytoplasmic lipids with Oil red O. *Histochemistry* 1992; 97: 493-497
- 13 Vosper H, Khoudoli GA, Graham TL, Palmer CN. Peroxisome proliferator-activated receptor agonists, hyperlipidaemia, and atherosclerosis. *Pharmacol Ther* 2002; 95: 47-62
- 14 Berger J, Moller DE. The mechanisms of action of PPARs. *Annu Rev Med* 2002; 53: 409-435
- 15 孙志云, 茅彩萍, 顾振纶. 药物对胰岛素抵抗、PPAR γ 影响的研究进展. 中国血液流变学杂志 2005; 15: 332-336
- 16 Braissant O, Fufelle F, Scotto C, Dauca M, Wahli W. Differential expression of peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs): tissue distribution of PPAR-alpha, -beta, and -gamma in the adult rat. *Endocrinology* 1996; 137: 354-366
- 17 Meirhaeghe A, Fajas L, Gouilleux F, Cottel D, Helbecque N, Auwerx J, Amouyel P. A functional polymorphism in a STAT5B site of the human PPAR gamma 3 gene promoter affects height and lipid metabolism in a French population. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23: 289-294
- 18 李文芹, 张志国, 王立军. 低聚糖的生理功能及在食品中的应用. 中国食品添加剂 2008; 2: 69-72

编辑 曹丽鸥 电编 闫晋利

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) CN 14-1260/R 2012年版权归世界华人消化杂志

• 消息 •

《世界华人消化杂志》正文要求

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

一个新的促进人胰腺癌细胞上皮-间充质转化因子: ATF-2

许元鸿, 刘哲, 郭克建, 杜瑞霞

许元鸿, 刘哲, 郭克建, 中国医科大学附属第一医院胰腺外科 辽宁省沈阳市 110001

杜瑞霞, 沈阳医学院附属奉天医院耳鼻喉科 辽宁省沈阳市 110024

许元鸿, 教授, 主要从事肝、胆、胰、胃肠肿瘤的外科治疗及实验研究工作。

辽宁省科学技术计划基金资助项目, No. 2011404013-4

作者贡献分布: 许元鸿、刘哲及郭克建对此文贡献均等; 此题由许元鸿与郭克建设计; 研究过程由刘哲与杜瑞霞完成; 数据分析由刘哲与杜瑞霞完成; 论文撰写由许元鸿、刘哲及郭克建完成。

通讯作者: 许元鸿, 教授, 110001, 辽宁省沈阳市南京北街155号, 中国医科大学附属第一医院普通外科。

xuyuanhongcmu@126.com

电话: 024-83283350

收稿日期: 2012-06-02 修回日期: 2012-07-12

接受日期: 2012-08-01 在线出版日期: 2012-08-28

ATF2, a novel factor promoting epithelial-mesenchymal transition in human pancreatic cancer cells

Yuan-Hong Xu, Zhe Liu, Ke-Jian Guo, Rui-Xia Du

Yuan-Hong Xu, Zhe Liu, Ke-Jian Guo, Department of Pancreatic Surgery, the First Hospital of China Medical University, Shenyang 110001, Liaoning Province, China
Rui-Xia Du, Department of Otorhinolaryngology, the Affiliated Fengtian Hospital of Shenyang Medical University, Shenyang 110024, Liaoning Province, China

Supported by: the Liaoning Provincial Science and Technology Project, No. 2011404013-4

Correspondence to: Yuan-Hong Xu, Department of Pancreatic Surgery, the First Hospital of China Medical University, 155 Nanjing North Road, Shenyang 110001, Liaoning Province, China. xuyuanhongcmu@126.com

Received: 2012-06-02 Revised: 2012-07-12

Accepted: 2012-08-01 Published online: 2012-08-28

Abstract

AIM: To investigate whether ATF2 together with TGF- β 1 can induce epithelial-mesenchymal transition (EMT) in human pancreatic cancer cell line Capan2.

METHODS: Capan2 cells were induced with TGF- β 1 after transfection with PGEX-ATF2, and the negative control group was treated with DMSO. Cell morphological alternations were examined by phase contrast microscopy. The expression of mesenchymal marker vimentin and

epithelial markers E-cadherin and ATF2 were detected by Western blot. Cell migration was determined by Transwell motility assay.

RESULTS: Compare to the negative control group, cells transfected with ATF2 and treated with TGF- β 1 showed loss of cell-cell contacts, fibroblastic morphology, decreased expression of E-cadherin, up-regulated expression of vimentin and ATF2, and increased migration ability ($P = 0.008$).

CONCLUSION: ATF2 together with TGF- β 1 can induce EMT in human pancreatic cancer cell line Capan2. ATF2 may be a new molecular target for therapy of pancreatic cancer.

Key Words: Pancreatic cancer; Transforming growth factor- β 1; Epithelial-mesenchymal transition; Activating transcription factor 2

Xu YH, Liu Z, Guo KJ, Du RX. ATF2, a novel factor promoting epithelial-mesenchymal transition in human pancreatic cancer cells. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2012; 20(24): 2265-2269

摘要

目的: 研究活化转录因子2(activating transcription factor-2, ATF2)在人胰腺癌细胞系Capan2中高表达能否促使转化生长因子 β 1(transforming growth factor- β 1, TGF- β 1)诱导Capan2细胞上皮-间充质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)。

方法: 应用PGEX-ATF2质粒瞬时转染Capan2细胞系, 并继续用TGF- β 1诱导, 以仅加DMSO组为空白对照组, 倒置显微镜观察细胞形态学变化, Western blot检测E-cadherin、vimentin、ATF2的表达。Transwell小室侵袭实验验证侵袭能力的变化。

结果: 与空白对照组细胞相比, 转染ATF2并用TGF- β 1诱导的Capan2细胞系能够明显改变细胞形态, 并且使得E-cadherin的蛋白水平表达明显下调, vimentin、ATF2的蛋白水平表

■背景资料

胰腺癌是常见的恶性肿瘤。由于其早期发生微转移及其临床症状出现较晚而令其治疗效果不佳; 活化转录因子2(ATF2), 作为AP-1类的因子之一, 在多种恶性肿瘤中均有不同程度的表达, 极可能成为胰腺癌研究的新方向。

■同行评议者

陈光, 教授, 吉林大学第一医院消化器官外科

■研发前沿

关于恶性肿瘤侵袭、转移机制的研究目前已经成为研究肿瘤发生与发展的热点; ATF2, 作为与EMT密切相关的因子, 极可能为胰腺癌特别是针对胰腺癌早期转移的治疗提供新的靶点。

达则显著上调, 细胞侵袭能力也显著增加($P = 0.008$)。

结论: ATF2能够与TGF- β 1联合共同诱导Capan2细胞系产生EMT, 从而对胰腺癌的分

关键词: 胰腺癌; 转化生长因子 β 1; 上皮-间充质转化; 活化转录因子2

许元鸿, 刘哲, 郭克建, 杜瑞霞. 一个新的促进人胰腺癌细胞上皮-间充质转化因子: ATF-2. 世界华人消化杂志 2012; 20(24): 2265-2269
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/20/2265.asp>

0 引言

在美国, 胰腺癌在各种癌症死因中列第4位. 其早期诊断困难, 对化疗及其他疗法相对不敏感, 5年生存率仅为3%-5%^[1]. 进一步解析胰腺癌发生、发展的分子机制, 对胰腺癌的诊断和治疗将产生深远的影响. 活化转录因子2(activating transcription factor-2, ATF2), 作为AP-1成员之一, 其亮氨酸拉链结构(bZIP)由C端的亮氨酸二聚化结合区和N端的碱性DNA结合区组成^[2,3]. 鼠NMuMG细胞由TGF- β 介导的细胞上皮-间充质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)可由于P38 MAPK通路特异性的抑制剂SB202190的加入而使磷酸化的ATF2表达降低^[4]. EMT自20余年前被提出以来, 一直受到广泛的关注. 经典的诱导EMT的因子为TGF- β , 另外还有表皮生长因子(epidermal growth factor, EGF)、肝细胞生长因子(hepatocyte growth factor, HGF)、成纤维细胞生长因子(fibroblast growth factor, FGF)等. EMT使细胞失去极性, 丢失细胞间紧密连接和黏附连接, 获得了浸润性和游走迁移能力. 目前已经在乳腺癌、口腔鳞癌、肝癌、胰腺癌等多种癌症中得到证明^[5-8]. 本实验中, 我们证明转染ATF2后的Capan2细胞对TGF- β 1的刺激更加敏感, 形成EMT. 我们推测ATF2可以与TGF- β 1协同作用使得EMT的产生变得更加容易.

1 材料和方法

1.1 材料 兔抗羊E-cadherin、vimentin单克隆抗体及兔抗ATF2多克隆抗体购自Santa Cruz公司; TGF- β 1购自Repro tech公司.

1.2 方法

1.2.1 细胞培养及转染: 人胰腺癌细胞株Capan2由中国医科大学普外实验室盛伟伟博士馈赠.

培养于含100 mL/L胎牛血清的DMEM培养基中, 置于37 °C、50 mL/L CO₂培养箱中, 每2 d换液1次, 每3-4 d传代1次. 表达ATF2质粒pGEX-ATF2由美国(Center for Cancer and Stem Cell Biology, Houston, USA) Jin C.教授馈赠. 当细胞在6孔板上培养达到70%-80%融合时, 用Lipofectamine 2000将PGEX-ATF2或PGEX-质粒按照说明书瞬时转染至Capan2细胞中, 48 h后转染ATF2及空白PGEX质粒的Capan2细胞继续用含有10 μ g/L TGF- β 1的DMEM培养基培养, 空白对照组仅加等量的DMSO, 48 h后, 倒置相差显微镜观察细胞形态变化.

1.2.2 Western blot检测: Western blot蛋白印迹检测ATF2、E-cadherin、vimentin表达: 严格按照RIPA蛋白裂解液试剂盒说明书进行各组蛋白的提取, 将蛋白与5 \times 蛋白上样缓冲液以4:1混合后煮沸变性5 min, 置于10% SDS-聚丙烯酰胺凝胶电泳分离蛋白, 分离的蛋白转移至PVDF膜上之后, 用5%脱脂奶粉配置的TBST室温封闭2 h, 加入ATF2(1:800)、E-cadherin(1:800)、vimentin(1:1000)、GAPDH(1:1500)一抗后4 °C封闭过夜, 辣根过氧化物酶标记的二抗室温2 h, TBST洗膜, 5 min \times 4次, 化学发光法(electrochemiluminescence, ECL)显色. 实验重复3次.

1.2.3 Transwell小室侵袭实验: Transwell小室上铺100 mg/L Matrigel生物胶50 μ L, 下室中加入含150 mL/L胎牛血清的DMEM培养基600 μ L. 所有实验细胞均调整密度为 1×10^6 个/孔, 种于小室上室, 放于培养箱中培养24 h. 取出PBS冲洗后, 4%多聚甲醛固定, 0.1%结晶紫染色, 200倍显微镜下计数, 任意选取5个视野, 以其平均细胞数为侵袭至膜上的细胞数, 每组重复3次实验, 求取平均数为结果.

统计学处理 所有计量资料均采用mean \pm SD表示, 采用SPSS13.0软件对结果进行分析, 应用 t 检验统计分析; $P < 0.05$ 有统计学意义.

2 结果

2.1 转染ATF2可以促进细胞形态学的转变 与空白对照组相比, Capan2细胞在转染ATF2后更容易受到TGF- β 1的刺激, 大部分细胞变成梭形, 呈现明显的间叶细胞的形态(图1A, D). 单独ATF2转染或单独TGF- β 1刺激组则没有出现明确细胞形态学的变化(图1B, C).

2.2 AT细胞上皮相关标志物的表达 应用Western blot的方法检测上皮相关标志物E-cadherin和间

■相关报道

目前研究报道证明, ATF2作为AP-1成员之一, 他可以同c-Jun、CREB形成二聚体, 同时在黑色素瘤细胞中, ATF2的表达与患者的预后密切相关.

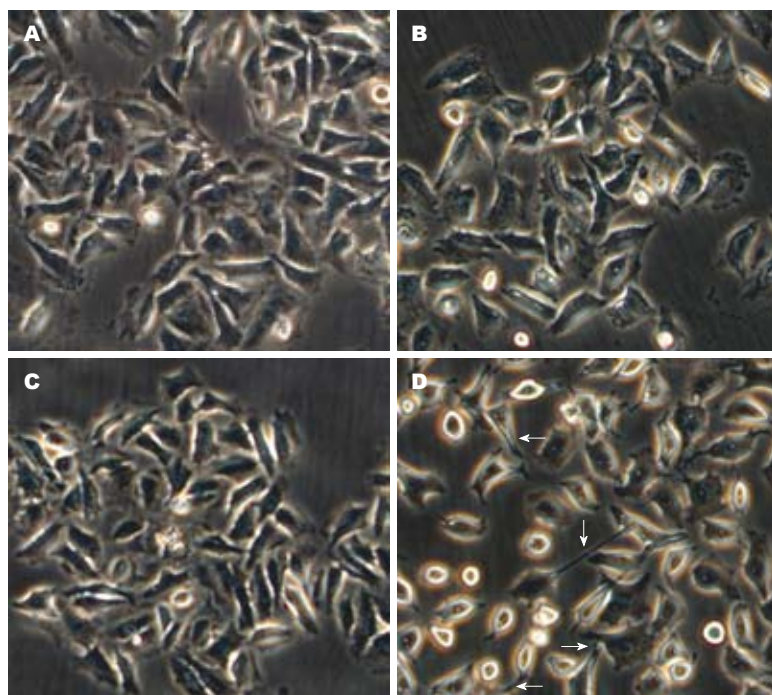


图 1 Capan2细胞的形态学变化. A: 空白对照组; B: 转染ATF2组; C: TGF-β1诱导组; D: 转染ATF2联合TGF-β1刺激组.

■创新盘点

本研究将PGEX-ATF2质粒转染至胰腺癌细胞系Capan2中, 而此高表达ATF2的细胞系则促使TGF-β1诱导形成EMT, 此研究国内外未见报道.

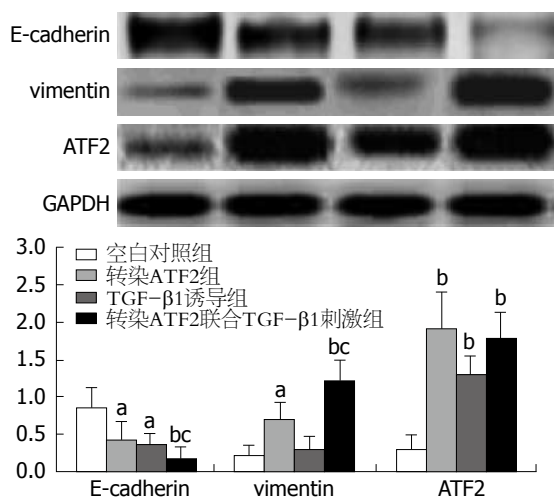


图 2 不同转染组中Capan2细胞相关基因蛋白的表达变化. ^a $P < 0.05$, ^b $P < 0.01$ vs 对照组; ^c $P < 0.05$ vs 转染ATF2联合TGF-β1刺激组.

质相关标志物vimentin以及ATF2的蛋白表达. 与空白对照组、转染ATF2组及TGF-β1诱导组细胞相比, 转染ATF2联合TGF-β1刺激组细胞vimentin、ATF2表达显著升高, 而E-cadherin的表达则是显著降低. 细胞的侵袭能力增高(图2), 提示明确的上皮向间质转化的趋势. 细胞的侵袭能力也是EMT的标志之一, 为此我们应用Transwell细胞侵袭实验验证各组细胞的侵袭能力. AT细胞的侵袭能力明显大于其他组细胞(图3).

3 讨论

在本实验中, 我们在已经转染ATF2的Capan2细

胞培养基中加入10 μg/L TGF-β1, 48 h后观察到大部分细胞形态学发生显著变化, 同时Western blot也检测到了vimentin、ATF2表达的升高及E-cadherin表达的降低, 而在A或T细胞中这种变化不明显. 这提示我们, ATF2可以与TGF-β1协同作用使Capan2细胞产生EMT. EMT目前受到了广泛的关注, 他与肿瘤的侵袭、转移, 特别是早期转移有极为密切的关系, 而且可以通过多条途径诱导产生. TGF-β与其受体结合后, 激活细胞内Smad信号通路, 通过抑制E-cadherin的表达来诱导EMT发生^[9,10]; 韩磊等^[11]则发现, Genistein具有明显的抑制EMT的作用; 而在人胰腺癌中, Collagen I通过激活JNK1而使得胰腺癌的N-cadherin表达上调从而增加其侵袭能力^[12], 单独转染带有SNAIL的质粒便可使BxPC3细胞产生EMT^[13]. 癌基因k-Ras的突变是胰腺癌发生早期关键事件之一, 大约有30%的早期胰腺癌及几乎100%进展期胰腺癌伴有此基因的突变^[14-16]. 被激活的k-Ras可以通过包括MEKK/SEK/JNK/AP-1(ATF-2/Jun)途径在内的多种传导途径来诱导细胞的转化^[14-16]. c-Jun在胰腺癌中的表达增高, 证明Ras/AP-1传导途径有可能参与胰腺癌的发生.

而ATF2作为AP-1成员之一, 他可以同c-Jun、CREB形成二聚体^[17,18], 在黑色素瘤细胞中, ATF2的表达与患者的预后密切相关^[19]. 在乳腺癌中ATF2稳定表达则与肿瘤细胞对DNA的损伤耐受有关^[20]. ATF2对脑的正常发育非常关键, 因为敲除ATF2的小鼠大脑发育异常, 同时

■应用要点

本研究主要探讨过表达ATF2的胰腺癌细胞系Capan2在TGF- β 1的诱导下形成了典型的EMT, 为进一步研究胰腺癌的治疗提供了新的方向。

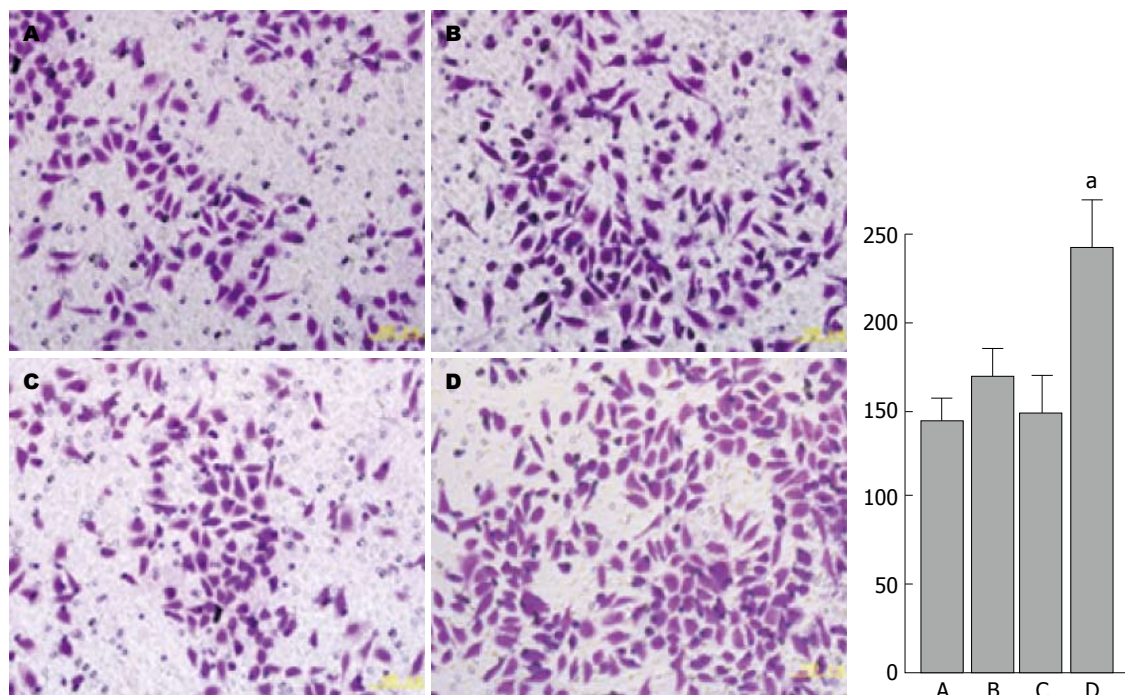


图3 不同转染组中Capan2细胞的transwell细胞侵袭实验对比。A: 空白对照组; B: 转染ATF2组; C: TGF- β 1诱导组; D: 转染ATF2联合TGF- β 1刺激组。^a $P < 0.01$ vs 空白对照组、转染ATF2联合TGF- β 1刺激组。

造成内耳、小脑及脑室的结构缺陷^[21]。在人结肠癌细胞系中加入托芬那酸(tolfenamic acid, TA)刺激后, 磷酸化的ATF2表达升高, 同时伴有ATF3的表达水平的升高。我们在前期研究中还发现作为AP-1类因子的抑制因子, JDP2可以逆转由TGF- β 1诱导产生的人胰腺癌Panc-1细胞系的EMT^[22]。而且ATF2的表达升高是通过P38 MAPK、JNK、ERK通路的激活来实现的^[23]。由上所述, ATF2极可能通过诸如ERK、JNK等通路与胰腺癌的EMT之间存在关联, 但是其确切机制目前研究仍是空白。

总之, 转染ATF2的胰腺癌Capan2细胞对TGF- β 1的诱导变得敏感, 产生EMT。由此可见, ATF2与胰腺癌的侵袭、转移密切相关, 将为胰腺癌的分子靶向治疗提供新的方向。

4 参考文献

- Jemal A, Siegel R, Ward E, Murray T, Xu J, Smigal C, Thun MJ. Cancer statistics, 2006. *CA Cancer J Clin* 2006; 56: 106-130
- Landschulz WH, Johnson PF, McKnight SL. The leucine zipper: a hypothetical structure common to a new class of DNA binding proteins. *Science* 1988; 240: 1759-1764
- Glover JN, Harrison SC. Crystal structure of the heterodimeric bZIP transcription factor c-Fos-c-Jun bound to DNA. *Nature* 1995; 373: 257-261
- Bakin AV, Rinehart C, Tomlinson AK, Arteaga CL. p38 mitogen-activated protein kinase is required for TGF β -mediated fibroblastic transdifferentiation and cell migration. *J Cell Sci* 2002; 115: 3193-3206
- Wendt MK, Smith JA, Schiemann WP. Transforming growth factor- β -induced epithelial-mesenchymal transition facilitates epidermal growth factor-dependent breast cancer progression. *Oncogene* 2010; 29: 6485-6498
- Maseki S, Ijichi K, Tanaka H, Fujii M, Hasegawa Y, Ogawa T, Murakami S, Kondo E, Nakanishi H. Acquisition of EMT phenotype in the gefitinib-resistant cells of a head and neck squamous cell carcinoma cell line through Akt/GSK-3 β /snail signalling pathway. *Br J Cancer* 2012; 106: 1196-1204
- Giangreco A, Lu L, Vickers C, Teixeira VH, Groot KR, Butler CR, Ilieva EV, George PJ, Nicholson AG, Sage EK, Watt FM, Janes SM. β -Catenin determines upper airway progenitor cell fate and preinvasive squamous lung cancer progression by modulating epithelial-mesenchymal transition. *J Pathol* 2012; 226: 575-587
- Wang Z, Li Y, Ahmad A, Banerjee S, Azmi AS, Kong D, Sarkar FH. Pancreatic cancer: understanding and overcoming chemoresistance. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2011; 8: 27-33
- Thuaud S, Valcourt U, Petersen M, Manfioletti G, Heldin CH, Moustakas A. Transforming growth factor-beta employs HMGA2 to elicit epithelial-mesenchymal transition. *J Cell Biol* 2006; 174: 175-183
- Thuaud S, Tan EJ, Peinado H, Cano A, Heldin CH, Moustakas A. HMGA2 and Smads co-regulate SNAIL1 expression during induction of epithelial-to-mesenchymal transition. *J Biol Chem* 2008; 283: 33437-33446
- 韩磊, 郭克建, 周文平, 陈希涛. Genistein对TGF- β 1诱导人胰腺癌细胞上皮-间质转化的作用. *世界华人消化杂志* 2008; 16: 2359-2363
- Shintani Y, Hollingsworth MA, Wheelock MJ, Johnson KR. Collagen I promotes metastasis in pancreatic cancer by activating c-Jun NH(2)-terminal

- kinase 1 and up-regulating N-cadherin expression. *Cancer Res* 2006; 66: 11745-11753
- 13 Nishioka R, Itoh S, Gui T, Gai Z, Oikawa K, Kawai M, Tani M, Yamaue H, Muragaki Y. SNAIL induces epithelial-to-mesenchymal transition in a human pancreatic cancer cell line (BxPC3) and promotes distant metastasis and invasiveness in vivo. *Exp Mol Pathol* 2010; 89: 149-157
 - 14 Torrisani J, Bournet B, Cordelier P, Buscail L. [New molecular targets in pancreatic cancer]. *Bull Cancer* 2008; 95: 503-512
 - 15 Mackenzie RP, McCollum AD. Novel agents for the treatment of adenocarcinoma of the pancreas. *Expert Rev Anticancer Ther* 2009; 9: 1473-1485
 - 16 Furukawa T. Molecular pathology of pancreatic cancer: implications for molecular targeting therapy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009; 7: S35-S39
 - 17 Benbrook DM, Jones NC. Heterodimer formation between CREB and JUN proteins. *Oncogene* 1990; 5: 295-302
 - 18 van Dam H, Castellazzi M. Distinct roles of Jun : Fos and Jun : ATF dimers in oncogenesis. *Oncogene* 2001; 20: 2453-2464
 - 19 Berger AJ, Kluger HM, Li N, Kielhorn E, Halaban R, Ronai Z, Rimm DL. Subcellular localization of activating transcription factor 2 in melanoma specimens predicts patient survival. *Cancer Res* 2003; 63: 8103-8107
 - 20 Papassava P, Gorgoulis VG, Papaevangelidou D, Vlahopoulos S, van Dam H, Zoumpouris V. Overexpression of activating transcription factor-2 is required for tumor growth and progression in mouse skin tumors. *Cancer Res* 2004; 64: 8573-8584
 - 21 Mei Y, Yuan Z, Song B, Li D, Ma C, Hu C, Ching YP, Li M. Activating transcription factor 3 up-regulated by c-Jun NH(2)-terminal kinase/c-Jun contributes to apoptosis induced by potassium deprivation in cerebellar granule neurons. *Neuroscience* 2008; 151: 771-779
 - 22 许元鸿, 刘哲, 郭克建. JDP2对TGF- β 1诱导的人胰腺癌细胞系Panc-1上皮向间质转化的抑制作用. *世界华人消化杂志* 2011; 19: 2931-2936
 - 23 Lee SH, Bahn JH, Whitlock NC, Baek SJ. Activating transcription factor 2 (ATF2) controls tolfenamic acid-induced ATF3 expression via MAP kinase pathways. *Oncogene* 2010; 29: 5182-5192

■同行评价

该论文设计合理, 实验数据及图表详实可靠, 方法具有一定创新性, 为临床治疗胰腺癌提供了很好的借鉴。

编辑 张姗姗 电编 闫晋利

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) CN 14-1260/R 2012年版权归世界华人消化杂志

• 消息 •

《世界华人消化杂志》外文字符标准

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

抗反流支架与常规支架治疗远端食管贲门处狭窄的系统评价

胡学军, 张虎, 邵国安, 王尚前, 刘贵峰, 徐永耀, 陆红

■背景资料

近年来食管支架置入术因其创伤小、缓解食管狭窄等优点, 有效地解决了晚期食管癌患者的吞咽困难等症状, 明显改善患者的生活质量。

胡学军, 张虎, 邵国安, 王尚前, 刘贵峰, 徐永耀, 新疆医科大学第五附属医院肿瘤中心 新疆维吾尔自治区乌鲁木齐市 830011

陆红, 新疆医科大学第五附属医院门诊部 新疆维吾尔自治区乌鲁木齐市 830011

胡学军, 主要从事肿瘤外科的基础与临床研究。

作者贡献分布: 胡学军与陆红对此文所作贡献均等; 此课题由胡学军、陆红、张虎及邵国安设计; 研究过程由胡学军、陆红、张虎、邵国安、王尚前、刘贵峰及徐永耀操作完成; 数据分析由张虎、王尚前及刘贵峰完成; 本论文写作由胡学军、陆红、张虎及徐永耀完成。

通讯作者: 陆红, 副主任医师, 830011, 新疆维吾尔自治区乌鲁木齐市新市区河南路118号, 新疆医科大学第五附属医院门诊部, 949809957@qq.com

电话: 0991-7925372

收稿日期: 2012-06-04 修回日期: 2012-07-26

接受日期: 2012-08-06 在线出版日期: 2012-08-28

Antireflux stents versus conventional stents for management of stenosis of distal esophageal and gastric cardia: An systematic review

Xue-Jun Hu, Hu Zhang, Guo-An Shao, Shang-Qian Wang, Gui-Feng Liu, Yong-Yao Xu, Hong Lu

Xue-Jun Hu, Hu Zhang, Guo-An Shao, Shang-Qian Wang, Gui-Feng Liu, Yong-Yao Xu, Center of Oncology, the Fifth Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830011, Xinjiang Uyghur Autonomous Region, China

Hong Lu, Outpatient Department, the Fifth Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830011, Xinjiang Uyghur Autonomous Region, China

Correspondence to: Hong Lu, Associate Chief Physician, Outpatient Department, the Fifth Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, 118 Henan Road, Xinshi District, Urumqi 830011, Xinjiang Uyghur Autonomous Region, China. 949809957@qq.com

Received: 2012-06-04 Revised: 2012-07-26

Accepted: 2012-08-06 Published online: 2012-08-28

Abstract

AIM: To evaluate the efficacy and safety of anti-reflux stents versus conventional stents for the management of stenosis of distal esophageal and gastric cardia in patients with esophageal cancer.

METHODS: Randomized controlled trials (RCTs)

that evaluated anti-reflux stents versus conventional stents in the treatment of stenosis of distal esophageal and gastric cardia in patients with esophageal cancer were electronically searched from the PubMed (1978-2011), EMBASE (1966-2011), CBM (1978-2011), Cochrane Library (2011, Issue 11) and CNKI (1979-2011) databases, and relevant published and unpublished data and their references (either in English or Chinese), were also searched manually. The data were extracted and the methodological quality of the incorporated studies was evaluated by two reviewers independently. The RevMan 5.1 software was used for meta-analysis.

RESULTS: Five RCTs involving 234 patients were included. Meta-analysis showed that anti-reflux stents and conventional stents had no significant differences in terms of the incidences of pain (RR = 0.41, 95% CI: 0.16, 1.06), stent migration (RR = 1.02, 95% CI: 0.50, 2.11), obstruction (RR = 1.02, 95% CI: 0.52, 1.99), gastroesophageal reflux (RR = 1.68, 95% CI: 0.52, 5.48), bleeding (RR = 1.39, 95% CI: 0.44, 4.40), and perforation of the esophagus and stomach (RR = 0.70, 95% CI: 0.25, 2.00).

CONCLUSION: The overall curative efficacy of anti-reflux stents for the stenosis of distal esophageal and gastric cardia in patients with esophageal cancer is not better than that of conventional stents. Because of the generally low quality and a small number of studies in the incorporated research, the above conclusion remains to be validated by carrying out more randomized controlled trials with multiple center samples and enough follow-up time.

Key Words: Distal esophageal and gastric cardia; Esophageal cancer; Stent; Anti-reflux; Randomized controlled trial; System review; Meta-analysis

Hu XJ, Zhang H, Shao GA, Wang SQ, Liu GF, Xu YY, Lu H. Antireflux stents versus conventional stents for management of stenosis of distal esophageal and gastric cardia: An systematic review. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2012; 20(24): 2270-2275

■同行评议者

何松, 教授, 重庆医科大学附属第二医院消化内科

摘要

目的: 评价置入抗反流支架和常规支架治疗食管癌远端食管贲门处狭窄患者的疗效及安全性。

方法: 计算机检索PubMed(1978-2011)、EMbase(1966-2011)、CBM(1978-2011)、Cochrane Library(2011年第10期)和CNKI(1979-2011)并手工检索中、英文已发表的资料和会议论文并追索纳入文献的参考文献, 查找比较置入抗反流支架和普通支架治疗食管癌远端食管贲门处狭窄患者的随机对照试验(randomized controlled trials, RCTs)。对纳入研究进行方法学质量评价之后, 采用RevMan5.1软件进行Meta分析。

结果: 共纳入5个RCTs, 合计234例患者。Meta分析结果表明: 抗反流支架与置入常规支架相比, 术后患者出现疼痛(RR = 0.41, 95%CI: 0.16, 1.06), 支架移位(RR = 1.02, 95%CI: 0.50, 2.11), 梗阻(RR = 1.02, 95%CI: 0.52, 1.99), 胃食管反流(RR = 1.68, 95%CI: 0.52, 5.48), 出血(RR = 1.39, 95%CI: 0.44, 4.40), 食管胃穿孔(RR = 0.70, 95%CI: 0.25, 2.00)等方面没有显著性差异。

结论: 食管癌远端食管贲门处狭窄患者治疗中置入抗反流支架和常规支架的疗效无明显差异。由于纳入研究数量少, 加之质量普遍较低, 上述结论尚需开展更多设计合理、执行严格的多中心大样本且随访时间足够的RCTs加以验证。

关键词: 远端食管贲门; 食管癌; 支架; 抗反流; 随机对照试验; 系统评价; Meta分析

胡学军, 张虎, 邵国安, 王尚前, 刘贵峰, 徐永耀, 陆红. 抗反流支架与常规支架治疗远端食管贲门处狭窄的系统评价. 世界华人消化杂志 2012; 20(24): 2270-2275

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/20/2270.asp>

0 引言

食管癌是临床常见的恶性肿瘤, 位列常见恶性肿瘤的第8位, 在全世界每年新增病例超过40万, 其中死于该病患者超过35万, 死亡率居恶性肿瘤的第6位^[1]。手术切除是目前唯一能够根治食管癌的方法, 但食管癌早期症状不典型, 检出率低, 70%的食管癌患者在就诊时都已经因为癌症的进展及其并发症而失去手术机会^[2]。近年来食管支架置入术因其创伤小、缓解食管狭窄等特点广泛地应用于临床, 有效解决晚期食管癌患者的吞咽困难等症状, 明显改善了患者的生活

质量。随着食管支架的不断改进, 在原来的基础上增加抗反流瓣膜, 有效地预防了患者的食管反流症状。本研究采用Cochrane系统评价方法, 通过分析比较抗反流支架与常规支架治疗远端食管贲门处狭窄食管癌患者术后并发症, 进而指导临床工作。

1 材料和方法

1.1 材料 研究对象为远端食管贲门处狭窄食管癌患者, 年龄18-85岁, 符合美国麻醉学会(ASA) I-III级且无静脉麻醉禁忌证; 不能或不愿手术或无手术指征者; 患者同意行支架置入者; 无严重心肺疾病。试验组行抗反流支架治疗远端食管贲门处狭窄; 对照组采用常规支架治疗远端食管贲门处狭窄。排除标准: 合并有严重心、肺功能衰竭、严重恶病质、凝血功能障碍者; 接近声带的高位食管狭窄; 预期寿命很短或病情严重的患者; 近期(3-6 wk)实施过大剂量放、化疗的患者; 不合作或精神病患者; 有内镜检查禁忌证者。观察指标包括: 抗反流支架和常规支架置入术后患者出现疼痛、支架移位、梗阻、胃食管反流、出血、食管胃穿孔。

1.2 方法

1.2.1 检索文献: 检索策略计算机检索PubMed(1978-2011)、EMbase(1966-2011)、CBM(1978-2011)、Cochrane Library(2011年第10期)和CNKI(1979-2011), 检索中、英文已发表的资料并追索纳入文献的参考文献。英文检索词包括: esophageal cancer, esophageal tumor, distal esophageal and gastric cardia, stenosis, stent, anti-reflux, randomized controlled trial。中文检索词包括: 食管肿瘤、食管癌、远端食管贲门、狭窄、支架、抗反流、随机对照试验。

1.2.2 方法学质量评价与资料提取: 由2位评价者独立检索文献、提取资料并再次核对, 如有分歧则通过征求第3方意见进行解决。纳入研究的方法学质量评价采用Cochrane Reviewer' Handbook 5.1的随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)质量标准^[3]和吴泰相等^[4]对隐蔽分组和盲法的描述, 具体评价标准包括随机方法、隐蔽分组、医生和患者的盲法、数据统计者的盲法、不完整资料偏倚、选择性报告结果和其他潜在影响真实性的因素7项。如7项指标均符合则说明该研究的质量较高, 否则有产生相应偏倚的可能性。

统计学处理 采用Cochrane协作网提供的

■研究前沿

随着食管支架的不断改进, 在原来的基础上增加抗反流瓣膜, 可有效预防患者的食管反流症状。

■ 相关报道

Shim等在原来基础上增加抗反流瓣膜成为抗反流支架, 支架(S-型长叶片瓣膜)比普通支架及Do-支架明显更有效地预防食管反流; Schppmeyer等认为对于食管胃交界处的肿瘤并不推荐使用抗反流支架, 但对于期望寿命<6 mo需要快速缓解症状则使用支架治疗。

表 1 纳入研究的偏倚风险评价

纳入研究	随机方法	分配隐藏	参与者与实施者的盲法	结果评估的盲法	不完整资料偏倚	选择性报告偏倚	其他潜在偏倚
Blomberg等 ^[5]	不清楚	低风险	高风险	低风险	低风险	低风险	不清楚
Sabharwal等 ^[6]	不清楚	低风险	不清楚	不清楚	低风险	低风险	不清楚
Wenger等 ^[7]	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚	低风险	低风险	不清楚
Homs等 ^[8]	低风险	低风险	不清楚	不清楚	低风险	低风险	不清楚
Laasch等 ^[9]	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚	低风险	低风险	不清楚

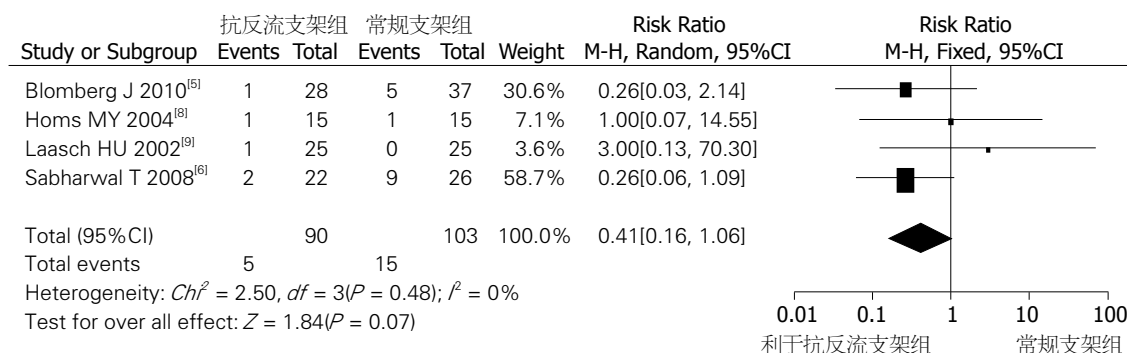


图 1 抗反流与常规支架治疗远端食管贲门处狭窄食管癌患者术后疼痛比较的Meta分析。

RevMan5.1软件进行Meta分析。计数资料用相对危险度(relative risk, RR)及95%CI表示, 对度量衡单位相同的连续性变量采用加权均数差值(weighted mean difference, WMD), 单位不同者采用标化均数差值(standardized mean difference, SMD)。数据合并之前先对各研究的数据进行异质性检验, 若各研究间无异质性存在, 采用固定效应模型进行分析; 若各研究结果间存在异质性, 首先分析异质性来源, 如无明显临床异质性, 可采用随机效应模型分析。对无法定量合成者, 则通过描述予以定性评价。

2 结果

2.1 纳入研究的特征 按照预先制定的检索策略, 通过电子和手工检索共纳入5篇文献^[5-9], 均为RCTs。最终纳入英文文献5篇^[5-9], 中文文献0篇, 共234例患者, 试验组抗反流支架治疗食管良恶性狭窄组109例; 对照组采用常规支架治疗食管良恶性狭窄组125例。所纳入研究的方法学质量不高(表1)。

2.2 Meta分析

2.2.1 术后疼痛比较: 纳入的4个研究均比较了抗反流支架与常规支架治疗远端食管和贲门处狭窄术后出现疼痛的概率, 异质性检验结果显示各研究间无统计学异质性($P > 0.05$, $I^2 = 0\%$), 故采用固定效应模型进行Meta分析, 结果显示两

组差异无统计学意义($RR = 0.41$, 95%CI: 0.16, 1.06), $P > 0.05$ (图1)。

2.2.2 术后出现支架移位: 纳入的3个研究比较了抗反流支架与常规支架治疗远端食管和贲门处狭窄术后出现支架移位的情况, 异质性检验结果显示各研究间无统计学异质性($P > 0.05$, $I^2 = 0\%$), 故采用固定效应模型进行Meta分析, 结果显示两组差异无统计学意义($RR = 1.02$, 95%CI: 0.50, 2.11), $P > 0.05$ (图2)。

2.2.3 术后出现阻塞: 纳入的4个研究均比较了抗反流支架与常规支架治疗远端食管和贲门处狭窄术后出现阻塞的情况, 异质性检验结果显示各研究间无统计学异质性($P > 0.05$, $I^2 = 48\%$), 故采用固定效应模型进行Meta分析, 结果显示两组差异无统计学意义($RR = 1.02$, 95%CI: 0.52, 1.99), $P > 0.05$ (图3)。

2.2.4 术后出现反流: 纳入的2个研究均比较了抗反流支架与常规支架治疗远端食管和贲门处狭窄术后出现反流的情况, 异质性检验结果显示各研究间无统计学异质性($P > 0.05$, $I^2 = 0\%$), 故采用固定效应模型进行Meta分析, 结果显示两组差异无统计学意义($RR = 1.68$, 95%CI: 0.52, 5.48), $P > 0.05$ (图4)。

2.2.5 术后出血: 纳入的4研究均比较了抗反流支架与常规支架治疗远端食管和贲门处狭窄术后出现出血的情况, 异质性检验结果显示各研

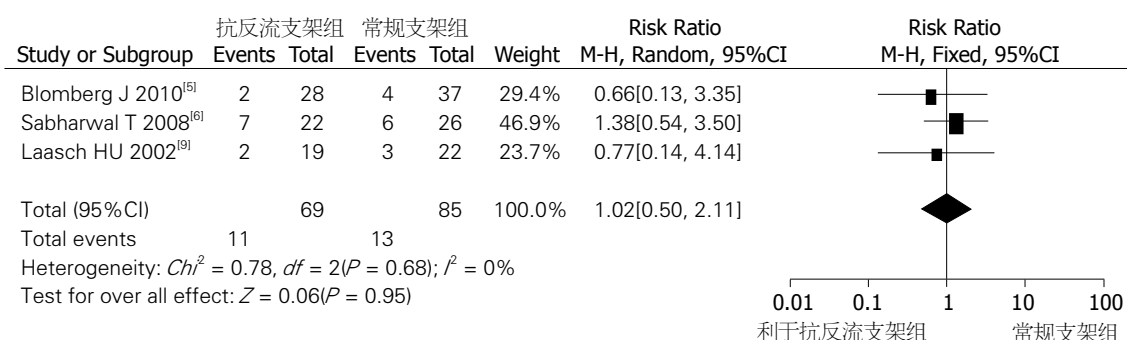


图 2 抗反流与常规支架治疗远端食管贲门处狭窄食管癌患者术后支架移位比较的Meta分析.

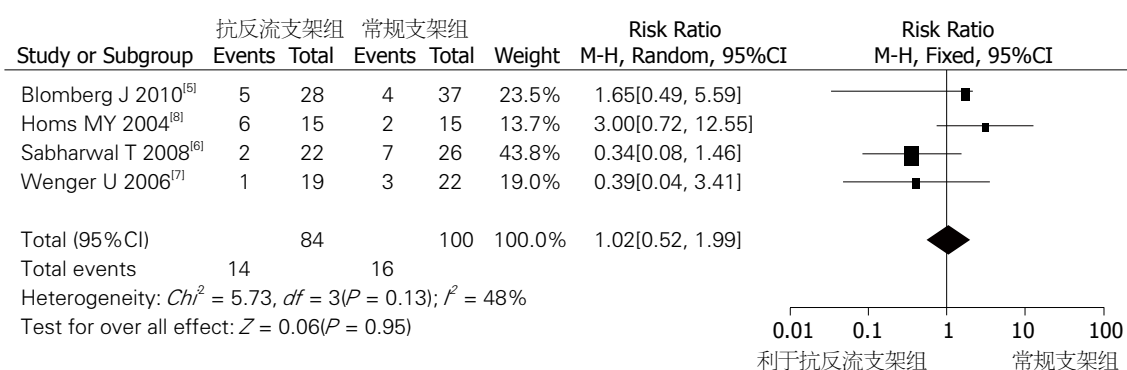


图 3 抗反流与常规支架治疗远端食管贲门处狭窄食管癌患者术后阻塞比较的Meta分析.

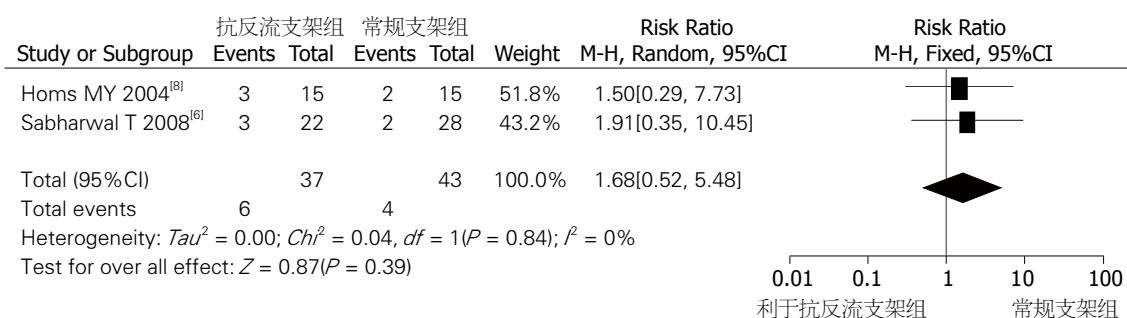


图 4 抗反流与常规支架治疗远端食管贲门处狭窄食管癌患者术后反流比较的Meta分析.

究间无统计学异质性($P > 0.05$, $I^2 = 0\%$), 故采用固定效应模型进行Meta分析, 结果显示两组差异无统计学意义($RR = 1.39$, 95%CI: 0.44, 4.40), $P > 0.05$ (图5).

2.2.6 术后出现胃食管穿孔: 纳入的5个研究均比较了抗反流支架与常规支架治疗远端食管和贲门处狭窄术后出现胃食管穿孔. 异质性检验结果显示各研究间无统计学异质性($P > 0.05$, $I^2 = 0\%$), 故采用固定效应模型进行Meta分析, 结果显示两组差异无统计学意义($RR = 0.70$, 95%CI: 0.25, 2.00), $P > 0.05$ (图6).

3 讨论

目前国内外学者^[10-13]研究认为内镜下置入被膜

食管支架是治疗食管贲门良性狭窄的一种安全、有效的方法, 可以较好地提高患者的生活质量. 但对于食管胃交界处的肿瘤并不推荐使用抗反流支架. Shim等^[14]在原来的基础上增加抗反流瓣膜成为抗反流支架, 该设计的新型支架(S-型长叶片瓣膜)比普通支架及Do-支架可更有效地预防食管反流, 虽然抗反流支架可以防止反流和误吸, 但因其不能解决支架移位的问题, 故限制了他的使用. Schppmeyer等^[15]发现胃食管交界处放置支架有很高的并发症(主要是支架移位和反流), 因而他们认为对于食管胃交界处的肿瘤并不推荐使用抗反流支架, 但对于期望寿命 < 6 mo需要快速缓解症状则使用支架治疗. 通过此次研究显示: 使用抗反流支架治疗

■创新盘点

本研究采用Cochrane系统评价方法, 通过分析比较抗反流支架与常规支架治疗远端食管贲门处狭窄食管癌患者术后并发症, 进而指导临床工作.

■应用要点

通过分析比较抗反流支架与常规支架治疗食管癌患者术后并发症远端食管贲门处狭窄,认为两者的疗效无明显差异,对临床上食管癌患者术后并发症的治疗有积极的指导作用,期望在抗反流支架领域能够有所突破。

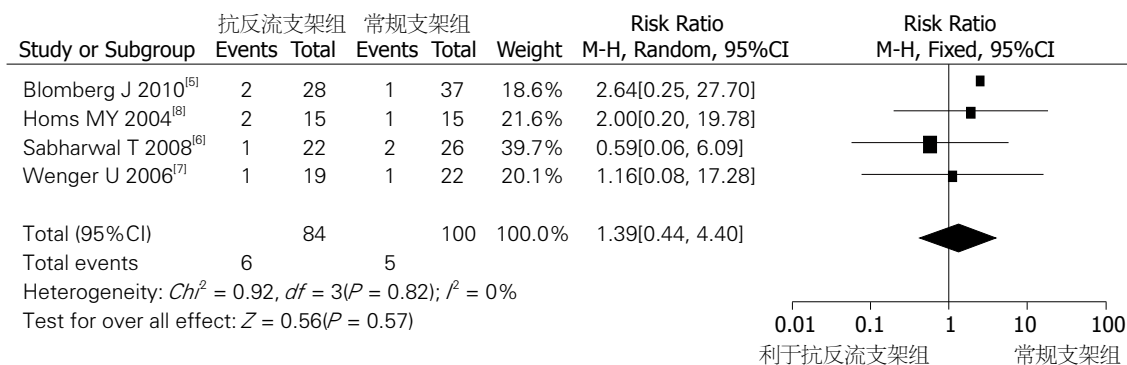


图 5 抗反流与常规支架治疗远端食管贲门处狭窄食管癌患者术后出血比较的Meta分析。

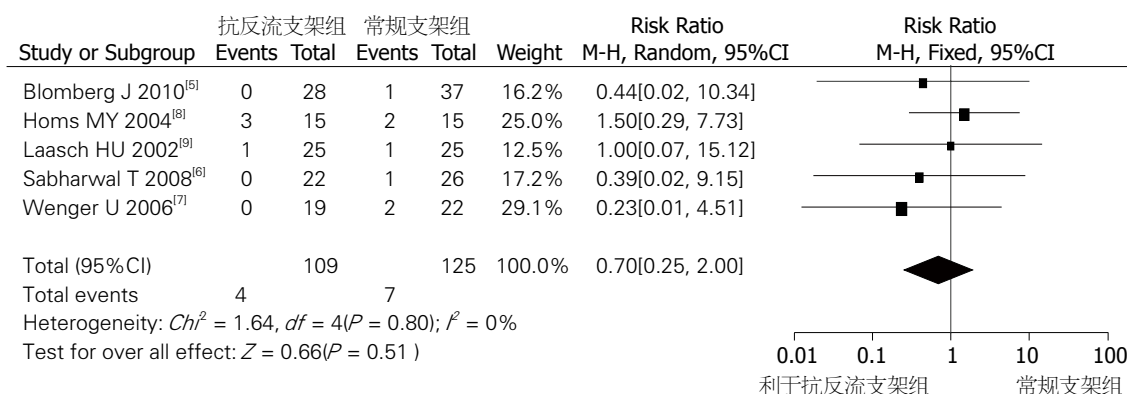


图 6 抗反流与常规支架治疗远端食管贲门处狭窄食管癌患者术后穿孔比较的Meta分析。

远端食管贲门处狭窄患者并不能防止食管反流。需指出的是,行食管支架置入手术必须掌握其适应症和禁忌证。

本系统评价结果显示:抗反流支架相对于常规支架,在改善术后出现疼痛、支架移位、梗阻、胃食管反流、出血、食管胃穿孔等方面没有显著性差异。上述结果表明临床上使用食管支架治疗远端食管贲门处狭窄的随机对照研究数量较少,仅有的5篇文献按照Cochrane Reviewer Handbook 5.1的RCT质量标准和吴泰相等的质量评价,结果都属于较低质量文献,目前相关文献存在如下不足:随机和盲法的实施存在严重不足,仅有的1篇文献中提到随机分组的具体方法,其余4篇文献中所谓随机只是随意性抽取部分病例作对照组,其实是没有真正完全随机化的,所以无法避免人为因素对结果产生的影响。5个研究^[5-9]报告结果数据均完整且均报告所有预先指定的主要结局指标,不存在报告偏倚和随访偏倚。2个研究^[7,9]未提及是否采用具体分配隐藏方案,4个研究^[6-9]研究均未提及采用盲法,因而可能存在实施和结果测量偏倚,从而影响结果的论证强度。本研究大多数试验例数在70例以下且都是单中心的研究,不同医疗

环境、人口自然特征等因素都可能会影响结果。食管支架成形术并发症的发生与病变的部位、支架的材料、性能、操作者的技术熟练程度以及患者本身多方面有关,因此在处理并发症时可采取以下措施:(1)胸骨后疼痛是支架置入后常见的并发症,许国铭等^[16]于1996年研发了防反流食管金属支架并将其应用于临床,胃食管反流的发生得到了有效控制;(2)在支架置入后1-2 wk内患者以流质、半流质食物为主,并且少食多餐,应忌过冷、过热食物以防其变形脱落。金属支架移位比塑料支架移位发生率低,且同为金属支架,由于支架金属材料不同其支架移位率也会有所不同^[17-19]。支架移位后可采用内镜下调整或移除支架,无效者可行外科剖腹或腹腔镜手术予以移除;(3)管腔再狭窄多发生于无覆膜或部分覆膜支架,再狭窄发生后可放置新的支架以缓解其狭窄^[20];(4)其他:如出血等。出血多为少量出血,可术后予止血药预防。

总之,抗反流支架相对于常规支架治疗食管贲门处狭窄患者的疗效和安全性需进一步的前瞻性临床随机试验和术后远期疗效观察的循证医学验证,如扩大样本量,采取多中心随机分组并进行隐蔽分组,尽可能采用盲法,随访期足够

■名词解释

食管支架置入术:在X线透视或内镜引导下,将支架置于食管病变管道的一系列技术,主要起狭窄或闭塞食管的重建和隔离食管瘘口的作用。

长, 采用意向性治疗分析方法, 选用对患者更有意义的结局指标如住院费用、生存率等, 进行高质量的随机对照试验来进一步验证其疗效与安全性。

4 参考文献

- 1 Parkin DM, Bray FI, Devesa SS. Cancer burden in the year 2000. The global picture. *Eur J Cancer* 2001; 37 Suppl 8: S4-S66
- 2 van Hillegersberg R, Haringsma J, ten Kate FJ, Tytgat GN, van Lanschot JJ. Invasive carcinoma after endoscopic ablative therapy for high-grade dysplasia in Barrett's oesophagus. *Dig Surg* 2003; 20: 440-444
- 3 Higgins JPT, Green S. Chapter 8: Assessing risk of bias in included studies[OL]. In: Higgins JPT, Green S (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.1.0. 2011. [updated March 2011]
- 4 吴泰相, 刘关键. 隐蔽分组(分配隐藏)和盲法的概念实施与报告. *中国循证医学杂志* 2007; 7: 222-225
- 5 Blomberg J, Wenger U, Lagergren J, Arnello U, Agustsson T, Johnsson E, Toth E, Lagergren P. Antireflux stent versus conventional stent in the palliation of distal esophageal cancer. A randomized, multicenter clinical trial. *Scand J Gastroenterol* 2010; 45: 208-216
- 6 Sabharwal T, Gulati MS, Fotiadis N, Dourado R, Botha A, Mason R, Adam A. Randomised comparison of the FerX Ella antireflux stent and the ultraflex stent: proton pump inhibitor combination for prevention of post-stent reflux in patients with esophageal carcinoma involving the esophago-gastric junction. *J Gastroenterol Hepatol* 2008; 23: 723-728
- 7 Wenger U, Johnsson E, Arnello U, Lundell L, Lagergren J. An antireflux stent versus conventional stents for palliation of distal esophageal or cardia cancer: a randomized clinical study. *Surg Endosc* 2006; 20: 1675-1680
- 8 Homs MY, Wahab PJ, Kuipers EJ, Steyerberg EW, Grool TA, Haringsma J, Siersema PD. Esophageal stents with antireflux valve for tumors of the distal esophagus and gastric cardia: a randomized trial. *Gastrointest Endosc* 2004; 60: 695-702
- 9 Laasch HU, Marriott A, Wilbraham L, Tunnah S, England RE, Martin DF. Effectiveness of open versus antireflux stents for palliation of distal esophageal carcinoma and prevention of symptomatic gastroesophageal reflux. *Radiology* 2002; 225: 359-365
- 10 陈维雄, 程英升, 杨仁杰, 李明华, 尚克中, 庄奇新, 陈尼维. 食管良性狭窄金属内支架介入治疗随访研究. *世界华人消化杂志* 2002; 10: 333-336
- 11 Repici A, Conio M, De Angelis C, Battaglia E, Musso A, Pellicano R, Goss M, Venezia G, Rizzetto M, Saracco G. Temporary placement of an expandable polyester silicone-covered stent for treatment of refractory benign esophageal strictures. *Gastrointest Endosc* 2004; 60: 513-519
- 12 王志强, 王向东, 孙刚, 黄启阳, 杨云生. 全覆膜可取出金属支架治疗难治性食管良性狭窄. *中华消化内镜杂志* 2005; 22: 376-379
- 13 郑文棋, 林海凤, 杨长青, 龚锦容, 吴嘉珊, 张美金, 翁丽贤. 被膜食管支架治疗食管贲门良性狭窄32例. *世界华人消化杂志* 2010; 18: 830-833
- 14 Shim CS, Jung IS, Cheon YK, Ryu CB, Hong SJ, Kim JO, Cho JY, Lee JS, Lee MS, Kim BS. Management of malignant stricture of the esophagogastric junction with a newly designed self-expanding metal stent with an antireflux mechanism. *Endoscopy* 2005; 37: 335-339
- 15 Schoppmeyer K, Golsong J, Schiefke I, Mössner J, Caca K. Antireflux stents for palliation of malignant esophagocardial stenosis. *Dis Esophagus* 2007; 20: 89-93
- 16 许国铭, 李兆申, 王娜, 谢苏庆, 尹宁, 王震, 孟凯, 周鑫官, 张伯生, 厉有民, 沙正步. 防反流型金属自膨式食管支架的临床应用. *中华消化杂志* 1998; 18: 229-231
- 17 Verschuur EM, Repici A, Kuipers EJ, Steyerberg EW, Siersema PD. New design esophageal stents for the palliation of dysphagia from esophageal or gastric cardia cancer: a randomized trial. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 304-312
- 18 Siersema PD, Hop WC, van Blankenstein M, van Tilburg AJ, Bac DJ, Homs MY, Kuipers EJ. A comparison of 3 types of covered metal stents for the palliation of patients with dysphagia caused by esophagogastric carcinoma: a prospective, randomized study. *Gastrointest Endosc* 2001; 54: 145-153
- 19 Neyaz Z, Srivastava DN, Thulkar S, Bandhu S, Gamanagatti S, Julka PK, Chattopadhyaya TK. Radiological evaluation of covered self-expandable metallic stents used for palliation in patients with malignant esophageal strictures. *Acta Radiol* 2007; 48: 156-164
- 20 Homann N, Noftz MR, Klingenberg-Noftz RD, Ludwig D. Delayed complications after placement of self-expanding stents in malignant esophageal obstruction: treatment strategies and survival rate. *Dig Dis Sci* 2008; 53: 334-340

■同行评价

本研究采用目前较为科学的评价方法, 构思新颖, 设计合理, 结果可靠, 讨论中肯, 这对临床上食管癌患者术后并发症的治疗有积极的指导作用。

编辑 张姗姗 电编 闫晋利

表象训练在虚拟现实内镜模拟器培训胃镜初学者中的应用

李 钊, 许岸高, 马群英, 李丙生, 杜庆锋, 刘思德, 潘德寿, 肖 冰, 白 杨, 姜 泊

■背景资料

虚拟现实(VR)内镜模拟器是近年来模拟教育中一种新的培训设备,能模拟内镜操作环境,可视化学习过程。表象训练是当代运动心理学的一种重要动作技能训练方法,使用模拟器学习内镜时加入表象训练可能对技能获得有辅助作用。

李钊, 许岸高, 马群英, 李丙生, 刘思德, 潘德寿, 肖冰, 白杨, 姜泊, 南方医科大学南方医院消化科 广东省广州市 510515
杜庆锋, 南方医科大学第一临床医学院临床教育培训中心 广东省广州市 510515

李钊, 博士研究生, 主要从事消化内镜教学方法的研究。

南方医院教育研究课题基金资助项目, No. 10NJ-MS03

作者贡献分布: 李钊、白杨及姜泊对此文所作贡献均等; 此课题由李钊、白杨及姜泊设计; 研究过程由李钊、许岸高、马群英、李丙生、杜庆锋、刘思德、潘德寿、肖冰、白杨及姜泊操作完成; 研究所用设备由杜庆锋与姜泊提供; 数据分析、论文写作由李钊、白杨及姜泊完成。

通讯作者: 姜泊, 博士, 教授, 博士生导师, 510515, 广东省广州市广州大道北1838号, 南方医科大学南方医院消化内科。

drjiang@163.com

电话: 020-62787385

收稿日期: 2012-05-05 修回日期: 2012-08-02

接受日期: 2012-08-06 在线出版日期: 2012-08-28

Effect of mental imagery rehearsal on gastroscopy training with virtual reality endoscopic simulator

Zhao Li, An-Gao Xu, Qun-Ying Ma, Bing-Sheng Li, Qing-Feng Du, Si-De Liu, De-Shou Pan, Bing Xiao, Yang Bai, Bo Jiang

Zhao Li, An-Gao Xu, Qun-Ying Ma, Bing-Sheng Li, Si-De Liu, De-Shou Pan, Bing Xiao, Yang Bai, Bo Jiang, Institute of Digestive Medicine, Nanfang Hospital, Southern Medical University, Guangzhou 510515, Guangdong Province, China

Qing-Feng Du, Clinical Education and Training Center, the First Affiliated Hospital of Southern Medical University, Guangzhou 510515, Guangdong Province, China

Supported by: the Educational Research Foundation of Nanfang Hospital, No. 10NJ-MS03

Correspondence to: Bo Jiang, Professor, Institute of Digestive Medicine, Nanfang Hospital, Southern Medical University, 1838 Guangzhou Road, Guangzhou 510515, Guangdong Province, China. drjiang@163.com

Received: 2012-05-05 Revised: 2012-08-02

Accepted: 2012-08-06 Published online: 2012-08-28

Abstract

AIM: To use the mental imagery rehearsal in gastroscopy training with virtual reality endoscopic simulator, and to analyze the role of this method in gastroscopy skill acquisition.

METHODS: Thirty male students were selected from our university using stratified sampling method. The participants were randomly divided into three groups: A, B, and C. In group

A, mental imagery rehearsal was joined into the conventional practice with simulator, while group B was exercised conventionally. Group C did not receive any practice. All trainees underwent psychological evaluation before and after the training.

RESULTS: There was a significant difference in the operation score among the three groups. Group C was better than the other two groups, and group B was better than group C. There were significant differences in safety score, accuracy score, overinsufflation score, patient pain index score, and operating time score between the three groups. Only overinsufflation score and operating time score differed significantly between group A and group B.

CONCLUSION: Mental imagery rehearsal can improve the study effect of virtual reality endoscopic simulator in training gastroscopy skills, and this method is simple and easy to understand by students, providing a new way for training with the simulator.

Key Words: Mental imagery rehearsal; Virtual reality simulator; Gastroscopy; Skill acquisition

Li Z, Xu AG, Ma QY, Li BS, Du QF, Liu SD, Pan DS, Xiao B, Bai Y, Jiang B. Effect of mental imagery rehearsal on gastroscopy training with virtual reality endoscopic simulator. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2012; 20(24): 2276-2280

摘要

目的: 探讨表象训练在胃镜技能获得中的作用。

方法: 分层抽样法抽取我校08级临床医学专业男学员30人, 随机分为3组。A组($n=10$)在常规模拟器练习过程中加入表象训练, B组($n=10$)进行常规模拟器练习, C组($n=10$)不做任何练习。完成培训结束时所有学员操作病例1, 模拟器给出的评分, 比较3组间的考核评分。所有学员接受培训前、后心理测评, 评价心理状态是否稳定。

结果: 比较3组考核成绩显示, 3组间总分差异

■同行评议者

杨建民, 教授, 浙江省人民医院消化内科

有统计学意义, 3组组间两两比较显示差异有统计学意义, 其中A组优于B组, A组优于C组, B组优于C组. 进一步分析差异原因, 结果表明, 安全性评分和准确性评分、残气量评分、患者痛苦指数评分、操作时间评分A、B、C 3组间差异均有统计学意义; 而A、B组两组之间比较, 只有残气量评分、操作时间评分差异有统计学意义.

结论: 表象训练可提高使用虚拟现实内镜模拟器培训胃镜技能的效果, 教学方法容易实施, 学员容易掌握, 是一种可行性较高的教学辅助方法.

关键词: 表象训练; 虚拟现实内镜模拟器; 胃镜; 技能获得

李钊, 许岸高, 马群英, 李丙生, 杜庆锋, 刘思德, 潘德寿, 肖冰, 白杨, 姜泊. 表象训练在虚拟现实内镜模拟器培训胃镜初学者中的应用. 世界华人消化杂志 2012; 20(24): 2276-2280
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/20/2276.asp>

0 引言

消化内镜是诊断消化系统疾病的重要手段, 而随着科学技术的进步, 内镜附属装置不断改进, 使消化内镜不但可用于常见消化系统疾病如溃疡^[1]等疾病的诊断, 且可用于消化系统疾病的治疗^[2], 成为现今消化科医师必备技能之一. 南方医院内镜中心和临床技能培训中心引进了虚拟现实模拟器(virtual reality simulator), 简称VR模拟器, 用以培训内镜操作. 在本课题组既往的研究中, 评价了该模拟器在胃镜初学者教学中的应用效果, 结果发现通过该模拟器建立的胃镜技能可有效转移至患者, 表明他可用于胃镜初学者培训^[3]. 操作消化内镜是一种高认知的动作技能, 胃镜技能获得的过程中伴随着复杂的心理活动. 而表象训练是指在没有大体肌肉运动的情况下对实际行为的象征性排演过程, 是心理技能训练的核心方法之一. 近年来随着表象训练理论和实践的发展和完善, 开始应用于医学临床技能教学中. 因此, 在前期研究成果基础上, 本研究在学员使用VR内镜模拟器的过程中应用表象训练法辅助胃镜教学, 并对教学结果进行量化评价, 对所得结果进行统计分析, 从而研究表象训练在胃镜技能获得中的作用, 拟为建立结合心理训练的内镜模拟器-胃镜教学模式提供理论依据和参考.

1 材料和方法

1.1 材料 AccuTouch® VR内镜模拟器由Immer-

sion公司生产, 是全英文操作模式, 为使初学者学员熟练掌握模型中的胃镜模块, 对其操作指南进行了汉化版翻译, 便于学员阅读和掌握. 同时开发了相关功能, 使模拟系统功能最大化.

1.2 方法

1.2.1 研究对象: 通过分层抽样方法, 抽取我校第一临床医学院、第二临床医学院08级临床医学专业不同班级男学员共30人. 在培训开始前所有学员已经完成了临床医学《内科学》课程的学习; 问卷调查显示所有学员都没有胃镜学习和操作经验.

1.2.2 分组: 3个实验组的教学均由同一名教师进行教学及指导, 在课程目标、内容及训练时间统一的前提下, 使用简单随机分组法将参训的30名学员随机分为A、B、C 3组, A组为表象训练组($n = 10$), B组为常规教学组($n = 10$), C组为对照组($n = 10$); 实验对象在实验前均签署知情同意书.

1.2.3 培训前心理测评: 所有学员接受以下心理测评: (1)状态-特质焦虑问卷(state-trait anxiety inventory, STAI)^[4], 使用STAI量表旨在排除在培训期间因焦虑心理因素而影响测试结果. 该表共40个项目, 第1-20项为状态焦虑分量表, 用于评定情况下的状态焦虑, 第21-40项为特质焦虑量表, 用于评定人们经常的情绪体验; (2)动作表象问卷(movement imagery questionnaire, MIQ)^[5], 该问卷包括了进行心理表象运动的两种方式, 视觉表象与动觉表象. 其中, 视觉表象是在头脑中试图形成一个运动的视觉表象或图像; 动觉表象是在没有真正进行这一运动时尝试体验做这一运动的感觉. 问卷所得出的分数可评估每个人执行不同的心理任务的能力.

1.2.4 培训过程: 3个实验组的教学均由同一名教师进行教学及指导, 并使用统一教材及训练器材. 首先应用VR内镜模拟器相应模块对3组学员进行理论讲解, 具体模块及内容包括: 概述(Overview), 包括胃镜诊断过程的定义、适应证、禁忌证和并发症等; 解剖(Anatomy), 主要包括食管、胃和十二指肠的解剖结构图; 患者准备(Patient Preparation), 对术前知情同意书、上消化道准备、术前用药和患者体位做了要求; 器械(Equipment), 展示了获取活组织标本所需常用器械以及内镜室的布置. 然后教师使用VR内镜模拟器的胃镜模块病例1向3组学员进行讲解、示范, 随后按分组分别给予学员不同训练, 总的训练时间2 wk, 共12个学时, 每个学时40 min,

■研发前沿

VR内镜模拟器用于消化内镜培训的有效性是本研究领域的热点, 如何更好地使用该设备进行内镜培训, 从而增强培训效果, 是目前亟待研究的问题.

■相关报道

白杨等研究显示, 内镜模拟器操作手感与临床实践基本相同, 学员可参与性强, 在模拟器上建立的胃镜技能可成功地转移至真实患者.

■应用要点

表象训练可提高使用虚拟现实内镜模拟器培训胃镜技能的效果,教学方法容易实施,学员容易掌握,为模拟器的使用提供了一个新方法。

表 1 3组学员基础信息表 ($n = 10$)

分组	年龄(岁)	内科学成绩(分)	体育成绩(分)
A组	22.00 ± 0.67	84.60 ± 5.30	85.10 ± 3.84
B组	22.00 ± 0.67	85.50 ± 3.57	85.00 ± 3.80
C组	21.90 ± 0.57	84.80 ± 4.89	84.60 ± 2.80
<i>F</i> 值	0.083	0.104	0.057
<i>P</i> 值	0.921	0.902	0.945

课间休息10 min.

A组(表象训练组): 学生使用病例1进行练习12个学时, 老师同时进行指导、纠正。每课时中间穿插5 min表象训练。表象训练方法: 教师指导进行全身放松、微闭双目, 想象自己正在进行胃镜的正确操作, 训练过程中教师同时说出暗示语, 如通过咽喉部位时“将镜面对准患者舌根部自口垫中插至咽后部, 嘱患者做吞咽动作, 顺势轻柔地插入食管”。B组(常规教学法组): 学员使用病例1进行12个学时, 老师同时进行指导、纠正, 给出反馈意见。C组(对照组): 学员经过上述VR内镜模拟器的理论学习和教师操作示范后, 不进行模拟器练习及讲解。

训练结束时, 选择病例进行考核, 学员进行一次完整操作, 从内镜进入口腔开始到完全退出口腔, 电脑会对此次操作的每个环节进行统计分析, 给予具体评分。内容包括: 操作时间、准确性评分(各解剖部位是否全部检查完整、清晰, 是否发现病变, 视野丢失情况)、患者舒适性评分(残留气体量, 患者痛苦指数), 以及安全性评分(并发症)等。对各环节评分乘以各环节权重即为每位学员每次操作得分。考虑学员均为初学者, 操作的安全性和准确度非常重要, 因此安全性、准确度权重较大, 占总分70%, 其中安全性占30%, 满分30分; 准确度占40%, 满分40分。而速度和患者舒适性权重较小, 占总分30%, 其中速度占10%, 满分10分; 舒适性占20%, 满分20分。

1.2.5 考核观察指标与判断: 电脑对操作的每个环节给出评分, 综合残气量评分、患者痛苦指数评分、操作时间等分数, 给出总成绩。分数越高, 表明相应的技能越好, 例如残气量评分越高, 表明残气量越少; 痛苦指数评分越高, 表明患者痛苦越小; 操作时间评分越高, 表明操作时间越短。

统计学处理 应用SPSS18.0统计软件对研究结果进行统计分析。年龄、《内科学》学习成绩、体育成绩、实验组间培训成绩比较及心理测评结果的比较采用单因素方差分析, 方差不齐

则两两比较采用LSD检验法, 方差不齐则采用Tamhane检验法。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

3组学员在年龄、《内科学》学习成绩以及体育成绩上差异无统计学意义, 详见表1。

2.1 培训前后STAI问卷测试 状态焦虑分数、特质焦虑培训前3组差异无统计学意义, 培训后3组差异无统计学意义。配对 t 检验结果显示各测试组内的测试者培训前后分数差异无统计学意义。

2.2 学员MIQ问卷测试 A组、B组、C组在动觉表象和视觉表象上差异均无统计学意义。

2.3 VR内镜模拟器培训后考核成绩 考核成绩A组、B组、C组3组差异有统计学意义($P < 0.01$); 使用Tamhane检验法两两比较, A组与B组差异有统计学意义($P = 0.001$); A组与C组差异有统计学意义($P < 0.01$); B组与C组差异有统计学意义($P < 0.01$)。A组成绩优于B组、C组, B组成绩优于C组(表2)。

进一步分析差异原因, 使用单因素方差分析比较各项评分, 结果显示, 安全性评分A、B、C 3组差异有统计学意义($P < 0.01$); 使用Tamhane检验法两两比较, A组与B组差异无统计学意义, A组与C组、B组与C组差异有统计学意义(均 $P < 0.01$)。准确性评分A、B、C 3组差异有统计学意义($P < 0.01$); 使用LSD检验法两两比较, A组与B组差异无统计学意义, A组与C组、B组与C组差异有统计学意义(均 $P < 0.01$)。残气量评分A、B、C 3组差异有统计学意义($P < 0.01$); 使用LSD检验法两两比较, A组与B组、A组与C组、B组与C组差异有统计学意义(均 $P < 0.01$)。患者痛苦指数评分A、B、C 3组差异有统计学意义($P < 0.01$); 使用Tamhane检验法两两比较, A组与B组差异无统计学意义, A组与C组、B组与C组差异有统计学意义($P < 0.01$ 、 $P < 0.01$)。操作时间评分A、B、C 3组差异有统计学意义($P < 0.01$); 使用LSD检验法两两比较, A组与B组、A组与C组、B

表 2 学员VR内镜模拟器考核成绩 ($n = 10$)

分组	考核总分	安全性评分	准确性评分	残气量评分	患者痛苦指数评分	操作时间评分
A组	90.60 ± 2.71	29.80 ± 0.63	38.30 ± 1.06	7.30 ± 0.95	7.40 ± 0.97	7.80 ± 0.79
B组	84.20 ± 3.52 ^a	29.80 ± 0.63	36.90 ± 1.45	5.40 ± 0.84 ^a	6.40 ± 1.07	5.70 ± 0.82 ^a
C组	36.20 ± 3.39 ^{ac}	10.50 ± 1.71 ^{ac}	17.40 ± 2.27 ^{ac}	2.70 ± 0.67 ^{ac}	2.70 ± 0.48 ^{ac}	2.90 ± 0.74 ^{ac}
F值	847.636	16.638	488.805	77.565	15.755	98.295
P值	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

^a $P < 0.05$ vs A组; ^c $P < 0.05$ vs B组; ^a $P < 0.05$ vs A组。

组与C组差异有统计学意义(均 $P < 0.01$, 表2)。

3 讨论

随着医疗形式的变化,传统的内镜医师培训模式已经逐渐不能满足培训需求,而VR技术建立的消化内镜模拟器的引入,给内镜医师的培训提供一个良好的、全新的培训手段。VR内镜模拟器在内镜培训中的应用研究证实,模拟器可提高内镜培训的效果,且不同学习方法培训效果有所差异^[6-9]。而表象训练作为动作技能的训练方法之一,已经被广泛用于体育训练当中,在背越式跳高、羽毛球等运动中应用表象训练可明显提高学员成绩^[10]。

近年来,表象训练已经逐渐应用于医学技能训练中,多项研究显示表象训练获得了很好的效果。2004年Sanders等^[11]研究了外科缝合技能得过程中应用表象训练的作用,初步操作训练后加上表象训练可能是一种效价比高的训练方法。随后,Sanders等^[12]又研究了表象训练法在医学生获得外科基本技能如打结、缝合等的应用,最后发现在外科技能学习过程中加入表象训练法,学生能更有效获得技能。Welk等^[13]的研究中,纳入口腔医学生作为研究对象,在口腔技能训练中运用表象训练,研究结果显示表象训练作为一种训练工具,在口腔医学生学习技能时起到很好的作用,收到很好的效果。Immenroth等^[14]在微创外科医师的胆囊切除术培训中加入表象训练,最后发现,表象训练教学组学习成绩高于常规训练组,手术操作技能更加娴熟。Bramson等^[15]最近的一项研究发现在学生用模拟器学习腰椎穿刺术的过程中加入了表象训练,教学效果良好,同时具有较好的成本效益。然而,目前在胃镜技能获得的过程中应用表象训练的研究尚未见报道。

胃镜技能学习的过程受到包括学习者本身的专业基础知识、年龄、性别、情绪以及外部

学习环境等很多因素的影响。而本研究严格按照随机、对照原则进行实验设计,抽取性别一致的同年级学员,并使用STAI及MIQ问卷评估学员心理素质,使用同一名教师、统一教材及训练器材进行教学,尽量排除影响因素。本研究在学员使用VR内镜模拟器加入表象训练的方法,进行胃镜技能的培训,最终表象训练组培训后考核总分成绩明显高于常规教学组及对照组,尽管在准确性和安全性上与常规训练模式无统计学差异,但在包括检查时间、患者痛苦指数等重要方面存在统计学差异,而这些方面对于提高消化内镜诊疗质量起着重要作用。表明动作技能的相关研究理论如表象训练可能可以应用到消化内镜操作技能的学习中,从而使得模拟器得到更好地运用,胃镜技能培训收到更好的效果。

总之,表象训练能明显提高使用VR内镜模拟器培训胃镜技能的效果,教学方法容易实施,学员容易掌握,为模拟器的使用提供了一个新方法,为研究胃镜下治疗以及肠镜的学习方法提供了一个新思路。

4 参考文献

- 1 刘贝妮,于皆平,于红刚.胃镜检出老年消化性溃疡124例.世界华人消化杂志 2009; 17: 411-413
- 2 刘辉,柏健鹰,王雷,张朋彬.急诊胃镜诊治急性上消化道非曲张静脉破裂出血42例.世界华人消化杂志 2007; 15: 1280-1282
- 3 白杨,智发朝,刘思德,陈村龙,潘德寿,张强,蔡建群,杜许峰,肖冰,张亚历,姜泊.内镜仿真模拟系统用于内镜医师初学者胃镜培训的研究.中华消化内镜杂志 2011; 28: 456-458
- 4 张作记.行为医学量表手册.北京:中华医学电子音像出版社,2005: 212-213
- 5 Roberts R, Callow N, Hardy L, Markland D, Bringer J. Movement imagery ability: development and assessment of a revised version of the vividness of movement imagery questionnaire. *J Sport Exerc Psychol* 2008; 30: 200-221
- 6 Snyder CW, Vandromme MJ, Tyra SL, Porterfield JR, Clements RH, Hawn MT. Effects of virtual reality simulator training method and observational

■名词解释

表象训练:指在没有大体肌肉运动的情况下对实际行动的象征性排演的过程,是当代运动心理学的一种重要动作技能训练方法,被认为是心理技能训练的核心方法之一。

■同行评价

该文对使用虚拟现实内镜模拟器的培训模式加以优化,加入心理学培训方法来进行研究。从选题来看,为消化内镜教育较前沿的课题,选题上有创新性。

- 7 Kruglikova I, Grantcharov TP, Drewes AM, Funch-Jensen P. The impact of constructive feedback on training in gastrointestinal endoscopy using high-fidelity Virtual-Reality simulation: a randomised controlled trial. *Gut* 2010; 59: 181-185
- 8 Luursema JM, Buzink SN, Verwey WB, Jakimowicz JJ. Visuo-spatial ability in colonoscopy simulator training. *Adv Health Sci Educ Theory Pract* 2010; 15: 685-694
- 9 Fayez R, Feldman LS, Kaneva P, Fried GM. Testing the construct validity of the Simbionix GI Mentor II virtual reality colonoscopy simulator metrics: module matters. *Surg Endosc* 2010; 24: 1060-1065
- 10 Moran A, Guillot A, Macintyre T, Collet C. Re-imagining motor imagery: building bridges between cognitive neuroscience and sport psychology. *Br J Psychol* 2012; 103: 224-247
- 11 Sanders CW, Sadoski M, Bramson R, Wiprud R, Van Walsum K. Comparing the effects of physical learning on surgical performance. *World J Surg* 2011; 35: 245-252
- 12 Sanders CW, Sadoski M, van Walsum K, Bramson R, Wiprud R, Fossum TW. Learning basic surgical skills with mental imagery: using the simulation centre in the mind. *Med Educ* 2008; 42: 607-612
- 13 Welk A, Immenroth M, Sakic P, Bernhardt O, Eberspächer H, Meyer G. Mental training in dentistry. *Quintessence Int* 2007; 38: 489-497
- 14 Immenroth M, Bürger T, Brenner J, Nagelschmidt M, Eberspächer H, Troidl H. Mental training in surgical education: a randomized controlled trial. *Ann Surg* 2007; 245: 385-391
- 15 Bramson R, Sanders CW, Sadoski M, West R, Wiprud R, English M, Palm M, Xenakis A. Comparing the effects of mental imagery rehearsal and physical practice on learning lumbar puncture by medical students. *Annals of Behavioral Science and Medical Education* 2011; 17: 3-6

编辑 张姗姗 电编 闫晋利

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) CN 14-1260/R 2012年版权归世界华人消化杂志

• 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 0.694

本刊讯 2011-12-02, 一年一度的中国科技论文统计结果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, 2010年《世界华人消化杂志》总被引频次3458次, 影响因子0.694, 综合评价总分60.6分, 分别位居内科学类49种期刊的第5位、第7位、第6位, 分别位居1 998种中国科技论文统计源期刊(中国科技核心期刊)的第79位、第320位、第190位; 其他指标: 他引率0.83, 被引半衰期4.9, 来源文献量712, 文献选出率0.90, 参考文献量17963, 平均引文数25.23, 平均作者数4.35, 地区分布数29, 机构分布数349, 基金论文比0.45, 海外论文比0.01。(编辑部主任: 李军亮 2012-01-01)

干扰素治疗慢性丙型肝炎获得快速和早期病毒学应答的影响因素

曲思麦, 韩峰, 吴丹, 张琳

曲思麦, 韩峰, 吴丹, 张琳, 中国医科大学附属盛京医院感染科 辽宁省沈阳市 110004

曲思麦, 硕士, 主要从事慢性丙型肝炎治疗方向的研究。

十一五国家科技重大专项基金资助项目, No. 2008zx10002-013

作者贡献分布: 曲思麦与张琳对此文所作贡献均等; 此课题由张琳设计; 曲思麦、韩峰及吴丹收集整理病历资料; 论文由曲思麦完成, 张琳修改审核。

通讯作者: 张琳, 教授, 110004, 辽宁省沈阳市和平区三好街36号, 中国医科大学附属盛京医院感染科, zhangl@sj-hospital.org
电话: 024-96615-62115

收稿日期: 2012-05-21 修回日期: 2012-07-11

接受日期: 2012-08-01 在线出版日期: 2012-08-28

Factors influencing rapid and early virological response to interferon therapy in patients with chronic hepatitis C

Si-Mai Qu, Feng Han, Dan Wu, Lin Zhang

Si-Mai Qu, Feng Han, Dan Wu, Lin Zhang, Department of Infectious Diseases, Shengjing Hospital of China Medical University, Shenyang 110004, Liaoning Province, China
Supported by: the National Key Science and Technology Foundation of China during the "Eleventh Five-year Plan" Period, No. 2008zx10002-013

Correspondence to: Lin Zhang, Professor, Department of Infectious Diseases, Shengjing Hospital of China Medical University, 36 Sanhao Street, Heping District, Shenyang 110004, Liaoning Province, China. zhangl@sj-hospital.org
Received: 2012-05-21 Revised: 2012-07-11
Accepted: 2012-08-01 Published online: 2012-08-28

Abstract

AIM: To investigate the predictive factors associated with rapid and early virological response to pegylated interferon and ribavirin treatment in patients with chronic hepatitis C to provide the basis for treatment selection and outcome prediction of antiviral therapy.

METHODS: Eighty-one patients with chronic hepatitis C treated with pegylated interferon and ribavirin were followed up at 4, 12, 24, 48 wk and at least 24 wk after discontinuing treatment. Information for the patients was recorded in detail, including sex, age, baseline HCV RNA level, body mass index (BMI), diabetes mellitus, cirrhosis, history of alcohol consumption,

fatty liver, blood transfusion history, and previous antiviral treatment history. Patients were divided into rapid virological response (RVR) group, early virological response (EVR) group, no response (NR) group, relapse (RL) group, and sustained virological response (SVR) group according to the treatment situation. Univariate analysis and multivariate logistic stepwise regression analysis were used to analyze the influencing and predicting factors of RVR and EVR.

RESULTS: Of 81 patients, 51 achieved RVR, 65 achieved EVR, 65 achieved SVR, 10 had NR, and 6 had RL. The rates of RVR, EVR, SVR, NR and RL were 62.9%, 80.2%, 80.2%, 12.3% and 7.4%, respectively. In the RVR group, 88.2% of the cases achieved SVR, while in the EVR group the rate of SVR was 90.8%. Sixteen cases (19.8%) did not achieve RVR and EVR, and 6 of them (37.5%) achieved SVR and had no recurrence. The SVR rates were significantly different among the RVR, EVR, and non-RVR/EVR groups ($\chi^2 = 20.622$, $P < 0.05$), but the RL rate had no significant difference among them. The rates of RVR and EVR among the SVR, NR and RL groups were significantly different. Univariate analysis showed that RVR was associated with age ≤ 40 years old, HCV RNA $< 4 \times 10^5$ IU/mL, and no cirrhosis, while EVR was associated with age ≤ 40 years old, HCV RNA $< 4 \times 10^5$ IU/mL, no cirrhosis, and BMI < 24 kg/m². Multivariate logistic stepwise regression analysis showed that baseline HCV RNA load and cirrhosis were independent factors for predicting RVR and EVR.

CONCLUSION: The acquisition of RVR and EVR is a significant predictor of SVR. In non-RVR and non-EVR groups, a minority of patients still could achieve SVR after one year of treatment. RVR and EVR can not predict recurrence. Predicting factors including age, baseline viral load, liver cirrhosis, and body mass index are closely related to RVR and EVR. Baseline viral load and liver cirrhosis are independent predictive factors for RVR and EVR.

■背景资料

通过治疗获得持续病毒学应答 (SVR) 是评价干扰素联合利巴韦林抗病毒治疗效果的重要指标。来自病毒、宿主和对治疗的反应等多种因素均影响着 SVR 的获得, 治疗结果可能是各种因素综合作用的结果。

■同行评议者

谭德明, 教授, 中南大学湘雅医院感染病科

■ 研发前沿

对于干扰素联合利巴韦林治疗无应答或停药后复发被称作难治性丙型肝炎,是目前慢性丙型肝炎治疗的难点,新的小分子药物的临床应用将会为难治性丙型肝炎的治疗带来希望。目前,对治疗效果的预测及判断是该领域研究的热点。

Key Words: Chronic hepatitis C; Antiviral therapy; Virological response; Predictive factors

Qu SM, Han F, Wu D, Zhang L. Factors influencing rapid and early virological response to interferon therapy in patients with chronic hepatitis C. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2012; 20(24): 2281-2287

摘要

目的: 探讨慢性丙型肝炎患者应用聚乙二醇干扰素(pegylated interferon, PEG-IFN)联合利巴韦林治疗不同病毒学应答模式与疗效的关系及获得快速和早期病毒学应答的预测因素,为临床抗病毒治疗疗效判定和治疗方案的选择提供依据。

方法: 81例慢性丙型肝炎患者均给予pegylated interferon alpha-2a(PEG-IFN α -2a) 135-180 μ g或PEG-IFN α -2b 50-80 μ g, 1次/wk皮下注射;利巴韦林800-1 200 mg/d, 对所有患者进行治疗前、治疗4、12、24、48 wk和停药后至少24 wk的随访,详细记录患者的性别、年龄、丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)RNA水平、肝硬化程度、脂肪肝、体质量指数(body mass index, BMI)、糖尿病史、饮酒史、输血史、既往抗病毒治疗史等等。根据治疗情况将患者分为快速病毒学应答(rapid virological response, RVR)组、早期病毒学应答(early virological response, EVR)组、无应答(no response, NR)组、复发(relapse, RL)组和持续病毒学应答(sustained virologic response, SVR)组。分别应用单因素分析和多因素Logistic逐步回归分析方法分析获得RVR和EVR的影响和预测因素。

结果: 81例患者中51例(62.9%)获得RVR, 65例(80.2%)获得EVR, 65例(80.2%)获得SVR, 10例(12.3%)NR, 6例(7.4%)FL。RVR组88.2%获得SVR, EVR组90.8%获得SVR。未获RVR和EVR的患者16人(19.8%), 其中6人(37.5%)获得SVR, 6人(100%)均未复发。3组SVR率的差异有统计学意义($\chi^2 = 20.622, P < 0.05$), 复发率差异无统计学意义($P > 0.05$)。SVR、NR和RL组的RVR率分别为69.2%、0%、100.0%; EVR率分别为90.8%、0%、100.0%。3组RVR率及EVR率的差异有统计学意义。单因素分析结果显示: 年龄 ≤ 40 岁, HCV RNA载量 $< 4 \times 10^5$, 无肝硬化与快速病毒学应答有关; 年龄 ≤ 40 岁, HCV RNA载量 $< 4 \times 10^5$, 无肝硬化, BMI < 24 kg/m²与早期病毒学应答有关。将上述指标进行多因素Logistic逐步回归分析, 结果表明: 基线HCV RNA载量和肝硬化是预测RVR和EVR的独立影响因素。

结论: RVR和EVR的获得是获得SVR的重要预测因素; 未获得RVR和EVR的患者通过1年疗程的治疗, 少部分患者仍可获得SVR; RVR和EVR不能预测复发。年龄、基线病毒载量、有无肝硬化和体质量指数与RVR和EVR的获得密切相关。基线病毒载量、有无肝硬化是预测RVR和EVR的独立因素。

关键词: 慢性丙型肝炎; 抗病毒治疗; 病毒学应答; 预测因素

曲思麦, 韩峰, 吴丹, 张琳. 干扰素治疗慢性丙型肝炎获得快速和早期病毒学应答的影响因素. *世界华人消化杂志* 2012; 20(24): 2281-2287

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/20/2281.asp>

0 引言

聚乙二醇干扰素(pegylated interferon, PEG-IFN)联合利巴韦林(ribavirin, RBV)治疗是目前慢性丙型肝炎公认的国际标准质量方案, 可使治疗的持续应答率由普通干扰素的40%提高至70%左右^[1,2]。在现有的治疗条件下, 仍有相当一部分患者对治疗无应答或治疗后复发, 称作难治性丙型肝炎^[3,4]。对于干扰素治疗疗效的预测和难治性丙型肝炎机制的研究一直是近年研究的热点。目前认为, 病毒因素和宿主因素共同影响着干扰素治疗的结局。此外, 治疗过程中不同的病毒学应答模式对治疗效果的预测有重要价值。病毒学应答分为快速病毒学应答(rapid virological response, RVR)、早期病毒学应答(early virological response, EVR)和持续病毒学应答(sustained virologic response, SVR)。RVR是指抗病毒治疗4 wk时丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV) RNA水平不可测即HCV RNA ≤ 50 IU/mL。EVR是指抗病毒治疗4 wk时HCV RNA可测, 而12 wk时HCV RNA水平不可测。SVR是指治疗结束后随访24 wk血清HCV RNA定量检测低于最低检测限。研究表明不论基因型和病毒载量如何, 应用干扰素抗病毒治疗的患者获得RVR和EVR是获得SVR的有效预测因素。与EVR相比, RVR是SVR的最好的独立预测因子^[5,6]。因为IFN抗HCV治疗的前4 wk可分为2个时相, 治疗的24-48 h为快速时相, 此阶段IFN阻断病毒产生和释放并清除血液中的病毒, 且疗效呈剂量依赖性; 第3-28天为第2时相, 此阶段由IFN促进机体免疫发挥作用, 清除HCV感染能力, 这也奠定了以RVR预测患者最终SVR的理论基础^[7]。

通过治疗获得SVR是评价抗病毒治疗效果

的重要指标. 如上所述, 来自病毒、宿主和对治疗的反应等多种因素均影响着SVR的获得. 但对每一个患者而言, 每种因素在其中所起的作用不同, 治疗的结局可能是各种因素综合作用的结果. 目前已有众多的关于获得SVR影响因素的报道. 既然RVR和EVR对SVR的获得至关重要, 并且在治疗早期即可观察到疗效, 那么哪些因素与RVR和EVR的获得密切相关, 是否与SVR的影响因素一致? 未获得RVR和EVR的患者通过1年标准疗程的治疗, 有多少患者仍可获得SVR? RVR和EVR能否预测复发? 目前有关此方面报道不多.

本研究对81例应用PEG-IFN联合利巴韦林治疗的慢性丙型肝炎患者进行跟踪随访, 并应用单因素和多因素分析方法, 分析患者获得RVR、EVR的影响因素及两者与SVR之间的关系, 探讨RVR和EVR的获得与治疗复发的关系, 为临床抗病毒治疗疗效判定和治疗方案的选择提供依据.

1 材料和方法

1.1 材料 81例慢性丙型肝炎患者为2008-2011年于中国医科大学盛京医院感染科住院患者. 诊断标准符合2004年中国丙型肝炎防治指南拟定的诊断标准^[8], 排除失代偿期肝硬化、合并其他肝炎病毒感染及重要脏器病变(心、肾、甲状腺疾病及精神病等). 治疗上均给予PEG-IFN α -2a 135-180 μ g或PEG-IFN α -2b 50-80 μ g, 1次/wk皮下注射, 利巴韦林800-1 200 mg/d.

1.2 方法

1.2.1 患者随访: 对所有患者进行治疗前、治疗4、12、24、48 wk和停药后至少24 wk的随访, 详细记录患者的性别、年龄、基线HCV RNA水平、BMI、肝硬化程度、是否合并脂肪肝、有无糖尿病、饮酒史、输血史、既往抗病毒治疗史等. 并在上述时间节点进行功能和HCV RNA载量检查. 在治疗过程中同时严密进行不良反应的监测.

1.2.2 HCV RNA载量检查: 应用深圳凯杰生物有限公司生产的HCV RNA定量检测试剂, 按照说明书操作, 由中国医科大学附属盛京医院检验中心检测. 其检测下限为 1.0×10^3 IU/mL.

1.2.3 疗效评价: 根据治疗情况将患者分成不同组, 分析RVR和EVR与不同治疗结果之间的关系. RVR: 治疗4 wk时血清HCV RNA定量检测低于最低检测限. EVR: 治疗4 wk时HCV RNA

可测, 而12 wk时血清HCV RNA定量检测低于最低检测限. SVR: 治疗结束后, 停药24 wk HCV RNA仍阴性. NR: 治疗结束时HCV RNA仍阳性. RL: 停药后HCV RNA转为阳性.

1.2.4 RVR和EVR影响因素分析: 应用单因素和多因素分析方法对可能影响RVR和EVR的病毒和宿主因素进行分析.

统计学处理 采用SPSS17.0统计软件分析, 数据用mean \pm SD表示, 计量资料采用 t 检验, 计数资料采用 χ^2 检验或Fisher's确切概率法. RVR和EVR影响因素分析先采用 χ^2 检验或Fisher's确切概率法进行单因素分析, 将单因素分析中有统计学意义的变量进行多因素Logistic逐步回归分析, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 一般资料 81例慢性丙型肝炎患者, 男45例, 女36例, 年龄19-73岁, 平均年龄48.9岁 \pm 12.9岁, BMI 18.145-31.074 kg/m², 平均BMI值23.843 kg/m² \pm 3.10 kg/m². 其中糖尿病患者7人(8.6%), 肝硬化患者21人(25.9%), 输血史患者40人(49.4%), 长期饮酒史18人(22.2%), 脂肪肝患者13人(16%), 既往有抗病毒史18人(22.2%).

2.2 治疗效果 81例患者中51例(62.9%)获得RVR, 65例(80.2%)获得EVR, 65例(80.2%)获得SVR, 10例(12.3%)无应答(no response, NR), 6例(7.4%)复发(relapse, RL).

2.3 SVR组、NR组、RL组的RVR率及EVR率的比较 SVR组、NR组、RL组患者中RVR率分别为69.2%、0%、100.0%; EVR率分别为90.8%、0%、100.0%. 3组RVR及EVR率的差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$, 表1).

2.4 RVR组、EVR组及未获得组的SVR率及复发率的比较 RVR组88.2%获得SVR, EVR组90.8%获得SVR. 未获RVR和EVR的患者16人(19.8%), 其中6人(37.5%)获得SVR, 6人(100%)均未复发. 3组SVR率的差异有统计学意义, 未获得RVR和EVR的患者中的SVR率明显低于获得RVR组和获得EVR组($\chi^2 = 20.622$, $P < 0.05$, 表2), 3组复发率无统计学差异($P > 0.05$, 表3).

2.5 RVR及EVR的获得与病毒因素及宿主因素的关系

2.5.1 RVR及EVR影响因素的单因素分析: 年龄 ≤ 40 岁的患者的RVR率高于年龄 > 40 岁者($\chi^2 = 5.659$, $P < 0.05$), HCV RNA $\leq 4 \times 10^5$ IU/mL的患者的RVR率高于HCV RNA $> 4 \times 10^5$ IU/mL者

■ 相关报道

Orito等认为基线病毒载量不但是SVR的预测因素. 同样是RVR和EVR的重要预测因素; Brain等报道BMI > 30 kg/m²是对于丙型肝炎治疗不利的预测因素, 而且不依赖于基因型差异和是否存在肝硬化.

■应用要点

本研究分别应用单因素和多因素分析的方法,对可能影响快速病毒学应答(RVR)、早期病毒学应答(EVR)的病毒因素和宿主因素进行了较为全面的分析,对临床上慢性丙型肝炎抗病毒治疗疗效预测和判定及治疗方案的调整具有一定指导意义。

表 1 持续应答组、无应答组及复发组的RVR、EVR率比较

	持续应答组		无应答组		复发组	
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
RVR						
有	45	69.2	0	0.0	6	100.0
无	20	30.8	10	100.0	0	0.0
EVR						
有	59	90.8	0	0.0	6	100.0
无	6	9.2	10	100.0	0	0.0

表 2 RVR组、EVR组及未获得组SVR率的比较

SVR	RVR		EVR		未获得	
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
有	45	88.2	59	90.8	6	37.5
无	6	11.8	6	9.2	10	62.5

表 3 RVR组、EVR组及未获得组复发率的比较

复发	RVR		EVR		未获得	
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
有	6	11.8	6	9.2	0	0
无	45	88.2	59	90.8	6	100

($\chi^2 = 16.399, P < 0.05$), 无肝硬化患者的RVR率明显高于有肝硬化者($\chi^2 = 7.518, P < 0.05$), 不同性别、有无饮酒史、糖尿病史等患者的RVR率的差异均无统计学意义(表4)。年龄 ≤ 40 岁的患者的EVR率高于年龄 > 40 岁者($\chi^2 = 5.659, P < 0.05$), HCV RNA $\leq 4 \times 10^5$ IU/mL的患者的EVR率高于HCV RNA $> 4 \times 10^5$ IU/mL者($\chi^2 = 16.399, P < 0.05$), 无肝硬化患者的EVR率明显高于有肝硬化者($P < 0.05$), BMI < 24 kg/m²的患者的EVR率高于BMI ≥ 24 kg/m²者($\chi^2 = 6.479, P < 0.05$), 不同性别、有无饮酒史、糖尿病史等患者的EVR率的差异均无统计学意义(表5)。

2.5.2 RVR及EVR影响因素的多因素分析: 以有无快速应答(0 = 无, 1 = 有)为应变量, 以单因素分析中有统计学意义的年龄、HCV RNA和肝硬化为自变量, 进行多因素Logistic逐步回归分析(后退法), 结果可见HCV RNA和肝硬化是有无RVR的独立影响因素。以有无早期应答(0 = 无, 1 = 有)为应变量, 以单因素分析中有统计学意义的年龄、BMI、HCV RNA和肝硬化为自变量, 进行多因素Logistic逐步回归分析(后退法), 结果与RVR相同(表6)。

3 讨论

PEG-IFN联合利巴韦林治疗使70%左右的慢性丙型肝炎患者能够获得持续的病毒学应答, 但仍有相当一部分患者对治疗无应答或停药后复发。如何提高治疗的应答率及对疗效进行预测, 一直是近年研究的热点。除病毒和宿主因素外, 抗病毒治疗后不同的病毒学应答模式对治疗的指导和疗效的预测作用备受关注。研究表明, 不论何种基因型的患者, RVR和EVR的获得对SVR的获得至关重要^[6,9,10]。本研究对81例应用PEG-IFN联合利巴韦林治疗的慢性丙型肝炎患者进行回顾性分析结果显示: SVR的获得率80.2%, NR率12.3%, RL率为7.4%。对3组患者RVR和EVR获得率的比较发现: SVR组和RL组RVR和EVR率明显高于NR组。所观察患者中, RVR和EVR获得率分别为62.9%和80.2%, 获得RVR的患者中有88.2%获得SVR, 获得EVR的患者中90.8%获得SVR。而在未获得RVR和EVR的患者中, SVR率为37.5%, 明显低于上述两组。上述结果表明, RVR和EVR的获得对SVR的获得有预测作用, 但不能够预测复发。未获得RVR和EVR的患者通过1年疗程的治疗, 少部分患者仍

表 4 RVR的影响因素分析 (单因素分析)

影响因素		快速应答n(%)		χ^2 值	P值
		无	有		
性别	男	17(37.8)	28(62.2)	0.024	0.877
	女	13(36.1)	23(63.9)		
年龄	年龄 ≤ 40	5(18.5)	22(81.5)	5.956	0.015
	年龄 > 40	25(46.3)	29(53.7)		
病毒载量	病毒定量 $\leq 400\ 000$	2(7.1)	26(92.9)	16.399	0.000
	病毒定量 $> 400\ 000$	28(52.8)	25(47.2)		
BMI	BMI < 24	15(31.3)	33(68.8)	1.692	0.193
	BMI ≥ 24	15(45.5)	18(54.5)		
糖尿病	无	28(37.8)	46(62.2)	¹	1.000
	有	2(28.6)	5(71.4)		
肝硬化	无	17(28.3)	43(71.7)	7.518	0.006
	有	13(61.9)	8(38.1)		
饮酒史	无	24(38.1)	39(61.9)	0.136	0.712
	有	6(33.3)	12(66.7)		
脂肪肝	无	26(38.2)	42(61.8)	¹	0.758
	有	4(30.8)	9(69.2)		
输血史	无	13(31.7)	28(68.3)	1.011	0.315
	有	17(42.5)	23(57.5)		
既往抗病毒史	无	21(33.3)	42(66.7)	1.668	0.197
	有	9(50)	9(50)		

¹表示采用Fisher's确切概率法.

表 5 EVR的影响因素分析 (单因素分析)

影响因素		早期应答n(%)		χ^2 值	P值
		无	有		
性别	男	9(20)	36(80)	0.004	0.950
	女	7(19.4)	29(80.6)		
年龄	年龄 ≤ 40	1(3.7)	26(96.3)	6.581	0.010
	年龄 > 40	15(27.8)	39(72.2)		
病毒载量	病毒定量 $\leq 400\ 000$	1(3.6)	27(96.4)	7.069	0.008
	病毒定量 $> 400\ 000$	15(28.3)	38(71.7)		
体质指数	BMI < 24	5(10.4)	43(89.6)	6.479	0.011
	BMI ≥ 24	11(33.3)	22(66.7)		
糖尿病	无	14(18.9)	60(81.1)	¹	0.620
	有	2(28.6)	5(71.4)		
肝硬化	无	6(10)	54(90)	¹	0.001
	有	10(47.6)	11(52.4)		
饮酒史	无	13(20.6)	50(79.4)	¹	1.000
	有	3(16.7)	15(83.3)		
脂肪肝	无	14(20.6)	54(79.4)	¹	1.000
	有	2(15.4)	11(84.6)		
输血史	无	6(14.6)	35(85.4)	1.372	0.241
	有	10(25)	30(75)		
既往抗病毒史	无	12(19)	51(81)	¹	0.746
	有	4(22.2)	14(77.8)		

¹表示采用Fisher's确切概率法.

■同行评价

本文提供了我国临床应用慢性丙型肝炎抗病毒治疗效果的信息, 有一定参考价值.

表 6 快速病毒学应答及早期病毒学应答的影响因素分析 (多因素Logistic逐步回归分析)

变量	快速应答			早期应答		
	OR	95%CI	P值	OR	95%CI	P值
HCV RNA($\leq 400\ 000$ IU/mL/ >400 000 IU/mL)	0.068	0.014-0.332	0.001	0.097	0.011-0.450	0.034
肝硬化(无/有)	0.241	0.072-0.802	0.02	0.126	0.035-0.840	0.001

可获得SVR。

Yu等^[9]报道了接受标准治疗的基因2/3型和1型患者RVR和EVR的获得率及与SVR的关系, 结果发现: 基因2/3型患者RVR和EVR的获得率60.7%和96.7%, 而基因1型为19.5%和73.2%。前者总SVR率可达90%, 后者为80%-85%。除基因型外, 病毒载量和来自宿主方面的许多因素同样影响着干扰素的结局。目前认为干扰素治疗的SVR率女性高于男性; 年龄<40岁者高于老年人; 白人或亚洲人高于黑人, 认为与不同的遗传背景和免疫状态有关。此外, 肥胖、肝脏脂肪变性、胰岛素抵抗等也影响SVR的获得^[11-17]。这些因素是否也同样影响RVR和EVR的获得率? 本研究对所观察的81例患者进行了除基因型外包括病毒载量、BMI、年龄、性别、肝脏脂肪变性等10种因素与RVR和EVR关系的单因素分析, 结果表明: 年龄 ≤ 40 岁、HCV RNA载量 $\leq 400\ 000$ IU/mL和无肝硬化组患者RVR获得率分别明显高于年龄>40岁、HCV RNA载量>400 000 IU/mL和有肝硬化组患者; 而性别、糖尿病、脂肪肝、BMI、饮酒、有无输血史和既往抗病毒史则与RVR率无关。对EVR影响因素分析显示: 除年龄 ≤ 40 岁、HCV RNA载量 $\leq 400\ 000$ IU/mL和无肝硬化与高EVR率相关外, BMI<24 kg/m²组患者EVR获得率明显高于BMI ≥ 24 kg/m²组。上述结果提示: 年龄、病毒载量、肝硬化和BMI与RVR和EVR的获得率有关, 而性别、糖尿病、脂肪肝、饮酒并不影响RVR和EVR的获得率。

年轻患者感染时间短, 能够耐受足剂量药物及免疫状态相对较好可能与治疗效果较好有关。对于BMI是否影响治疗效果, 则有不同报道。Bressler等^[11]报道, 只有当BMI>30 kg/m²时, 肥胖才是对于丙型肝炎治疗的不利预测因素, 而且是不依赖于基因型差异和是否存在肝硬化。而Jacobson等^[12]则认为, 只要给予基于体质量的Peg-IFN联合RBV治疗就能显著提高SVR, 此时体质量不再是SVR的不利预测因素, 特别是对难治性

人群如基因1型、高病毒载量、美裔非洲人。

肝脏脂肪变性是慢性丙型肝炎患者肝脏病理改变中一个常见的特征。有学者^[13]对558例慢性丙型肝炎患者进行分析, 发现54%的慢性丙型肝炎患者合并脂肪肝, 是肝纤维化的独立相关因素。Soresi等^[14]报道了112例应用PEG-IFN联合RBV治疗的慢性丙型肝炎患者, 其中64.3%合并肝脏脂肪变性, SVR率为41.1%。合并肝脏脂肪变性的患者SVR率仅33.3%, 明显低于无肝脏脂肪变性的患者(55%), 提示肝脏脂肪变性会削弱干扰素的疗效。本研究对脂肪肝的判定未进行肝脏组织学检查, 仅是影像学检查结果, 有待于今后进一步研究证实。

慢性丙型肝炎合并糖尿病在临床上十分常见, 是否也会影响干扰素治疗的疗效? 本研究结果未发现糖尿病会影响EVR和RVR的获得率。近年有研究报道, 高空腹胰岛素水平及高胰岛素抵抗指数与治疗低应答率相关^[18,19]。

将上述单因素分析中有统计学意义的指标为自变量, 进行多因素Logistic逐步回归分析, 结果显示: 只有HCV RNA载量和肝硬化的有无是影响RVR和EVR的独立因素。Orito等^[20]观察了61例干扰素治疗24 wk的慢性丙型肝炎患者, 发现HCV RNA水平低于10⁶ copies/mL者SVR率为83.3%, HCV RNA水平高于10⁶ copies/mL者仅11.1%。由此可见, 基线病毒载量不但是SVR的预测因素, 同样是RVR和EVR的重要预测因素。

总之, 慢性丙型肝炎患者干扰素联合利巴韦林抗病毒治疗的效果受多种因素的影响, 对每一个不同的个体而言, 各种因素在其中所起的作用可能不同。除基因型、病毒载量等基线因素可以预测远期疗效外, 治疗过程中RVR和EVR的获得对SVR的获得至关重要。低病毒载量、无肝硬化是获得RVR和EVR的重要预测因素。

4 参考文献

- 1 McCaughan GW, Omata M, Amarapurkar D,

- Bowden S, Chow WC, Chutaputti A, Dore G, Gane E, Guan R, Hamid SS, Hardikar W, Hui CK, Jafri W, Jia JD, Lai MY, Wei L, Leung N, Piratvisuth T, Sarin S, Sollano J, Tateishi R. Asian Pacific Association for the Study of the Liver consensus statements on the diagnosis, management and treatment of hepatitis C virus infection. *J Gastroenterol Hepatol* 2007; 22: 615-633
- 2 European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of hepatitis C virus infection. *J Hepatol* 2011; 55: 245-264
- 3 马丽娜, 陈新月, 陈杰, 沈成利, 汪俊韬. 聚乙二醇干扰素治疗慢性丙型肝炎临床疗效、影响因素及安全分析 (附89例临床分析). *中华试验和临床病毒学杂志* 2006; 20: 42-45
- 4 Di Bisceglie AM, Thompson J, Smith-Wilkaitis N, Brunt EM, Bacon BR. Combination of interferon and ribavirin in chronic hepatitis C: re-treatment of non-responders to interferon. *Hepatology* 2001; 33: 704-707
- 5 Civeira MP, Prieto J. Early predictors of response to treatment in patients with chronic hepatitis C. *J Hepatol* 1999; 31 Suppl 1: 237-243
- 6 Jensen DM, Morgan TR, Marcellin P, Pockros PJ, Reddy KR, Hadziyannis SJ, Ferenci P, Ackrill AM, Willems B. Early identification of HCV genotype 1 patients responding to 24 weeks peginterferon alpha-2a (40 kd)/ribavirin therapy. *Hepatology* 2006; 43: 954-960
- 7 Layden JE, Layden TJ, Reddy KR, Levy-Drummer RS, Poulakos J, Neumann AU. First phase viral kinetic parameters as predictors of treatment response and their influence on the second phase viral decline. *J Viral Hepat* 2002; 9: 340-345
- 8 中华医学会肝病学会, 中华医学会传染病与寄生虫病学分会. 丙型肝炎防治指南. *中华肝脏病杂志* 2004; 12: 194-198
- 9 Yu JW, Wang GQ, Sun LJ, Li XG, Li SC. Predictive value of rapid virological response and early virological response on sustained virological response in HCV patients treated with pegylated interferon alpha-2a and ribavirin. *J Gastroenterol Hepatol* 2007; 22: 832-836
- 10 Dalgard O, Mangia A. Short-term therapy for patients with hepatitis C virus genotype 2 or 3 infection. *Drugs* 2006; 66: 1807-1815
- 11 Bressler BL, Guindi M, Tomlinson G, Heathcote J. High body mass index is an independent risk factor for nonresponse to antiviral treatment in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2003; 38: 639-644
- 12 Jacobson IM, Brown RS, McCone J, Black M, Albert C, Dragutsky MS, Siddiqui FA, Hargrave T, Kwo PY, Lambiase L, Galler GW, Araya V, Freilich B, Harvey J, Griffel LH, Brass CA. Impact of weight-based ribavirin with peginterferon alfa-2b in African Americans with hepatitis C virus genotype 1. *Hepatology* 2007; 46: 982-990
- 13 Castera L. Steatosis, insulin resistance and fibrosis progression in chronic hepatitis C. *Minerva Gastroenterol Dietol* 2006; 52: 125-134
- 14 Soresi M, Tripi S, Franco V, Giannitrapani L, Alessandri A, Rappa F, Vuturo O, Montalto G. Impact of liver steatosis on the antiviral response in the hepatitis C virus-associated chronic hepatitis. *Liver Int* 2006; 26: 1119-1125
- 15 Westin J, Lagging M, Dhillon AP, Norkrans G, Romero AI, Pawlotsky JM, Zeuzem S, Schalm SW, Verheij-Hart E, Negro F, Missale G, Neumann AU, Hellstrand K. Impact of hepatic steatosis on viral kinetics and treatment outcome during antiviral treatment of chronic HCV infection. *J Viral Hepat* 2007; 14: 29-35
- 16 D'Souza R, Sabin CA, Foster GR. Insulin resistance plays a significant role in liver fibrosis in chronic hepatitis C and in the response to antiviral therapy. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 1509-1515
- 17 Conjeevaram HS, Kleiner DE, Everhart JE, Hoofnagle JH, Zacks S, Afdhal NH, Wahed AS. Race, insulin resistance and hepatic steatosis in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2007; 45: 80-87
- 18 于建武, 王贵强, 赵勇华, 陈焕永, 王春义, 李树臣. 影响聚乙二醇干扰素 α -2a联合利巴韦林治疗慢性丙型肝炎疗效因素分析. *中华内科杂志* 2006; 45: 410-411
- 19 Romero-Gómez M, Del Mar Viloria M, Andrade RJ, Salmerón J, Diago M, Fernández-Rodríguez CM, Corpas R, Cruz M, Grande L, Vázquez L, Muñoz-De-Rueda P, López-Serrano P, Gila A, Gutiérrez ML, Pérez C, Ruiz-Extremera A, Suárez E, Castillo J. Insulin resistance impairs sustained response rate to peginterferon plus ribavirin in chronic hepatitis C patients. *Gastroenterology* 2005; 128: 636-641
- 20 Orito E, Mizokami M, Suzuki K, Ohba K, Ohno T, Mori M, Hayashi K, Kato K, Iino S, Lau JY. Loss of serum HCV RNA at week 4 of interferon-alpha therapy is associated with more favorable long-term response in patients with chronic hepatitis C. *J Med Virol* 1995; 46: 109-115

编辑 张姗姗 电编 闫晋利

TACE治疗不同年龄组原发性肝癌367例

王胜强, 梁茂全, 毛景松, 邢榕, 苏洪英

■背景资料

随着人口平均寿命的延长以及老年化社会的到来, 老年原发性肝癌(PHC)患者逐渐增多. 与其他局部治疗方法相比, 动脉化栓塞(TACE)因其较好的手术耐受性及疗效更容易被老年PHC患者接受.

王胜强, 梁茂全, 毛景松, 邢榕, 苏洪英, 中国医科大学附属第一医院放射科 辽宁省沈阳市 110001

王胜强, 在读硕士, 主要从事非血管病介入治疗的研究.

作者贡献分布: 此研究由王胜强与苏洪英设计; 研究过程由王胜强、梁茂全、毛景松、邢榕及苏洪英操作完成; 研究所用病例由梁茂全与苏洪英提供; 分析工具由王胜强提供; 数据分析由王胜强、梁茂全、毛景松及苏洪英完成; 本文写作由王胜强与苏洪英完成.

通讯作者: 苏洪英, 教授, 110001, 辽宁省沈阳市和平区南京北街155号, 中国医科大学附属第一医院放射科.

suhongying67@vip.163.com

电话: 024-83282730

收稿日期: 2012-06-04 修回日期: 2012-07-31

接受日期: 2012-08-06 在线出版日期: 2012-08-28

Treatment of hepatocellular carcinoma patients of different ages by transcatheter arterial chemoembolization: An analysis of 367 cases

Sheng-Qiang Wang, Mao-Quan Liang, Jing-Song Mao, Rong Xing, Hong-Ying Su

Sheng-Qiang Wang, Mao-Quan Liang, Jing-Song Mao, Rong Xing, Hong-Ying Su, Department of Radiology, the First Hospital of China Medical University, Shenyang 110001, Liaoning Province, China

Correspondence to: Hong-Ying Su, Professor, Department of Radiology, the First Hospital of China Medical University, 155 Nanjing North Road, Heping District, Shenyang 110001, Liaoning Province, China. suhongying67@vip.163.com

Received: 2012-06-04 Revised: 2012-07-31

Accepted: 2012-08-06 Published online: 2012-08-28

Abstract

AIM: To evaluate local therapeutic efficacy of transcatheter arterial chemoembolization (TACE) for primary hepatocellular carcinoma (PHC) in patients of different ages.

METHODS: The clinical data for 367 PHC patients treated by TACE were analyzed retrospectively. These patients were divided into three groups by age: young group (≤ 44 years, $n = 46$), middle-aged group (45-59 years, $n = 172$), old group (≥ 60 years, $n = 149$). Kaplan-Meier model and log-rank test were used to analyze the survival rates of patients in different age groups.

RESULTS: The survival rates at six months, 1, 2, and 3 years were 88.8%, 65.6%, 35.1%, and 15.8%, respectively. Median survival time was 18 months. There were significant differences in the survival rates among the three groups (all $P < 0.05$). Although there was no significant difference in tumor size among the three groups ($P = 0.076$), the proportion of old patients who received TACE treatment in earlier stages of disease were higher than that of young patients (20.1% vs 8.7%).

CONCLUSION: The survival rate of old PHC patients is higher than young and middle-aged patients, and young patients have worst survival rate.

Key Words: Transcatheter arterial chemoembolization; Different age groups; Hepatocellular carcinoma; Survival rate

Wang SQ, Liang MQ, Mao JS, Xing R, Su HY. Treatment of hepatocellular carcinoma patients of different ages by transcatheter arterial chemoembolization: An analysis of 367 cases. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2012; 20(24): 2288-2292

摘要

目的: 探讨经导管动脉化疗栓塞(transcatheter arterial chemoembolization, TACE)对不同年龄组原发性肝癌(primary hepatocellular carcinoma, PHC)患者疗效是否存在差别.

方法: 对2006-01/2011-07收治的PHC患者367例行肝动脉化疗栓塞, 并进行回顾性分析, 其中青年组 ≤ 44 岁($n = 46$), 中年组45-59岁($n = 172$), 老年组 ≥ 60 岁($n = 149$), 对不同年龄组生存率进行Kaplan-Meier模型分析和Log-rank检验.

结果: 367例原发性肝癌患者6 mo, 1-, 2-, 3-年的生存率分别是88.8%、65.6%、35.1%、15.8%, 中位生存时间为18 mo. 不同年龄组原发性肝癌患者6 mo, 1-, 2-, 3-年生存率的差异有统计学意义($P < 0.05$). 虽然肿瘤大小在3组之间没有明显的差别($P = 0.076$), 但老年患者在原发性肝癌的早期接受肝动脉化疗栓塞治

■同行评议者

麻勇, 副研究员, 哈尔滨医科大学附属第一医院肝脏外科

疗比例明显高于青年组(20.1% vs 8.7%).

结论:老年组的生存期优于中年组及青年组, 而青年组最差.

关键词:动脉化疗栓塞; 年龄组; 原发性肝癌; 生存期

王胜强, 梁茂全, 毛景松, 邢榕, 苏洪英. TACE治疗的不同年龄组原发性肝癌患者367例. 世界华人消化杂志 2012; 20(24): 2288-2292

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/20/2288.asp>

0 引言

原发性肝癌(primary hepatic carcinoma, PHC)是我国常见的恶性肿瘤之一, 其肿瘤发病率在男性为第3位, 仅次于胃癌和食管癌^[1]. 由于肿瘤起病隐匿, 大多数患者早期无明显临床症状, 就诊时大多已属中晚期, 再加上合并肝硬化率高及术后复发率高等多种因素, 手术切除率很低, 因此, 绝大多数肝癌患者选择非手术治疗^[2]. 目前公认有肯定疗效的非手术治疗方法中, 首选经导管动脉化疗栓塞(transcatheter arterial chemoembolization, TACE)治疗. 回顾分析我院2006-01/2011-07共367例TACE治疗的肝癌患者, 以探讨不同年龄组患者的TACE疗效是否存在差异.

1 材料和方法

1.1 材料 2006-01/2011-07符合纳入标准的HCC共367例. 其中男306例, 女61例; 年龄25-86岁, 中位年龄57岁; 肝硬化335例; Child-Pugh肝功能评级A级244例, B级123例; 肿瘤最大直径1-18 cm, 中值13 cm. 病例纳入标准: (1)诊断完全符合HCC诊断标准^[3]; (2)于我科首次行TACE, 且TACE前后未行手术, 消融放疗, 化疗等其他治疗; (3)肝功Child-Pugh A-B级; (4)体力状态评分0-1分; (5)无淋巴结及远处转移; (6)无严重心肺脑肾疾病, 能顺利完成整个治疗过程. 分组: 青年组 ≤ 44 岁($n = 46$), 中年组45-59岁($n = 172$), 老年组 ≥ 60 岁($n = 149$).

1.2 方法

1.2.1 手术操作:患者仰卧于手术台, 一般采取右侧股动脉穿刺, 用碘伏行术区消毒、铺无菌手术单、利多卡因局部浸润麻醉后穿刺, 在DSA透视引导下置入导管予肝动脉, 推注造影剂行动脉造影, 确认导管送至肿瘤供血的靶动脉. 随即再行动脉造影, 摄片验证为肿瘤供血血管后行动脉化疗栓塞. 化疗药为表阿霉素(10-40 mg)、丝

裂霉素(10-20 mg)、氟脲嘧啶(250-1000 mg)与适量的超液化碘油(Guerbet公司)均匀混合后经导管内缓慢注入, 推注完毕退出导管, 压迫止血, 局部加压包扎, 送回病房. 一般隔1-2 mo重复治疗, 重复次数和间隔根据动态增强CT了解肿瘤的血供情况和碘化油沉积情况, 对于肿瘤血供恢复或肿瘤有复发, 及时重复应用肝动脉栓塞化疗. 术后定期行实验室检查, 30-45 d复查CT、MRI或超声并与术前比较, 观察患者术后的症状体征改善情况, 并对患者进行定期随访.

1.2.2 随访:随访方式以电话和门诊为主. TACE当天随访开始, 终止于病例死亡. 嘱患者定期(1-3 mo)于门诊复查CT或MRI, 化验AFP及肝功各项指标, 根据影像表现和化验结果制定治疗计划. 若CT或MRI表现碘油沉积密实未见强化病灶以及血管造影未见肿瘤染色, 或者肝功能恶化出现大量腹水、严重的凝血障碍及黄疸等表现时, TACE终止, 继续给予定期随访.

统计学处理 全部数据均用SPSS17.0软件包处理, 计量资料用 t 检验, 计数资料用 χ^2 检验与Fisher精确概率法. 生存分析用Kaplan-Meier方法, 组间比较采用log-rank检验. 以 $P < 0.05$ 时, 差异有统计学意义.

2 结果

2.1 患者的基本信息 本研究总共包括367名患者, 青年组46名, 中年组172名, 老年组149名, 3组平均年龄分别是39岁 ± 4 岁, 53岁 ± 4 岁, 69岁 ± 6 岁(范围25-86岁). 在老年组中女性患者所占比例明显高于其他两组; 此外, 所有研究患者中有13.9%患者患有丙型肝炎, 明显高于青年组的2.2%, 然而Child-Pugh肝功能状态在3组患者之间没有明显差别($P = 0.842$). 虽然肿瘤大小在3组之间没有明显差别($P = 0.076$), 但老年患者在PHC的早期接受TACE治疗比例(20.1%)明显高于青年组的8.7%, 此外, 血清AFP水平由青年到老年患者有逐渐升高的趋势(表1).

2.2 生存分析 全部病例的中位生存时间(median survival time, MST)是18 mo、6 mo、1-、2-及3-年累积生存率分别是88.8%、65.6%、35.1%、15.8%. 青年组的MST为13 mo、6 mo、1-、2-及3-年累积生存率分别为82.6%、56.5%、19.5%、4.3%; 中年组的MST为18 mo、6 mo、1-、2-及3-年的累积生存率分别为87.8%、64.0%、31.4%、11.1%; 老年组的MST为21 mo、6 mo、1-、2-及3-年的累积生存率分别为91.9%、70.4%、

■研发前沿

近年国外研究提示PHC患者行TACE治疗, 老年患者有相对较长的生存期, 而在国内PHC患者不同年龄组患者行TACE治疗的生存期是否存在差别尚不完全清楚.

■相关报道

Yau等研究证实, 接受TACE治疗的老年原发性患者比年轻患者获得更长的生存期, 由于老年患者一般在PHC的早期更容易发现疾病. Nomura等研究显示老年PHC患者在病理分型上侵袭性较小.

■创新盘点

本研究分析了PHC患者在不同年龄组行TACE的生存期,并探讨了不同年龄组患者获得不同生存期的原因。

表 1 3组患者的基本信息n(%)

	年龄分组 ¹			P值
	青年组≤44岁	中年组45-59岁	老年组≥60岁	
性别				
男	39(84.8)	153(89.0)	114(76.5)	0.011
女	7(15.2)	19(11.0)	35(23.5)	
AFP水平				
≤400	15(32.6)	93(54.1)	100(67.1)	<0.001
>400	31(67.4)	79(45.9)	49(32.9)	
肿瘤大小				
≤5 cm	4(8.7)	21(12.2)	30(20.1)	0.076
>5 cm	12(26.1)	61(35.5)	39(26.2)	
diffuse	30(65.2)	90(52.3)	80(53.7)	
肝炎类型				
B	44(95.7)	142(82.6)	82(55.0)	<0.001
C	1(2.2)	11(6.4)	39(26.2)	
B+C	0(0.0)	1(0.6)	4(2.7)	
NBNC	1(2.2)	18(10.5)	24(16.1)	
肝硬化				
无	3(6.5)	15(8.7)	14(9.4)	0.883
有	43(93.5)	157(91.3)	135(90.6)	
Child-Pugh分级				
A级	30(65.2)	117(68.0)	97(65.1)	0.842
B级	16(34.8)	55(32.0)	52(34.9)	

¹世界卫生组织划分标准。

44.2%、24.7%。3组生存期比较差异有统计学意义,即老年组生存期明显优于青年组和中年组,老年组生存期最差(表2,图1)。

3 讨论

从全球范围来看,由于人口的平均寿命延长,PHC发病率越来越高,因此优化管理治疗PHC患者是迫切需要解决的问题^[4]。肝癌传统治疗方法手术切除是可能达到根治的唯一手段,但在我国仅30%左右的患者能够获得手术机会,而且手术后极易复发,特别是老年患者,大多伴有心、肺、肾等功能不全,免疫力低下,能够获得再次手术机会的患者比率非常低^[5]。肝癌的其他治疗方法和手段有热化疗、冷冻、微波、无水乙醇注射、射频消融、放射粒子置入、经导管肝动脉化疗灌注及三维适形放疗等等,但都有其局限性和不足,应从提高患者生存率和生活质量出发,加强综合性治疗。与其他局部治疗方法相比,TACE因其较好的手术耐受性及疗效更容易使患者接受^[6]。

本研究表明,PHC患者老年组的生存期优于其他两组,然而年轻患者生存期最差。类似研

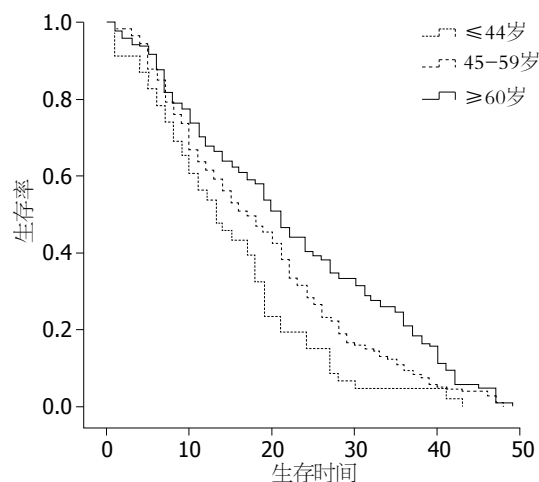


图 1 3组生存曲线比较。

究^[7]表明老年患者比年轻患者可能在疾病的更早阶段就接收到相应的支持治疗。本研究值得注意的是,在老年患者组包含更多的女性,这可能与我国社会老年人口中女性占更大比例有关,因为女性有更长的寿命^[8]。

此外,本研究发现老年患者更有可能是丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)的携带者。这一发现提示大多数的乙型肝炎病毒(hepatitis B

表 2 3组的生存分析比较 (%)

累积生存率	总生存率	年龄分组		
		青年组≤44岁	中年组45-59岁	老年组≥60岁
6 mo	88.8	82.6	87.8	91.9
1年	65.6	56.5	64.0	70.4
2年	35.1	19.5	31.4	44.2
3年	15.8	4.3	11.1	24.7

■名词解释

经导管动脉化疗栓塞(TACE): 在DSA透视引导下, 穿刺股动脉将导管送至肿瘤供血的靶动脉, 注入适量的超液化碘油与化疗药物以达预期治疗目的的技术。

virus, HBV)携带者可能由垂直传播获得, 而大多数HCV感染患者有可能在生活以后某个阶段获得^[9]。而相关研究^[4]表明, PHC患者表现为HCV携带者比HBV携带者出现的临床症状要晚, 比起女性HBV感染者, 男性更容易成为慢性载体, 在香港大部分的女性PHC患者感染了HCV是因为输血或不洁献血造成的^[10]。

有一些文献中治疗效果的数据是关于老年PHC患者, 特别是那些经TACE治疗的患者, 这些研究中包括相对较少的年轻受试患者。此外, 在这些研究中, 老年患者的定义和范围是65-80岁。日本的一项研究^[11]显示经TACE治疗年长的PHC患者效果优于年轻的PHC患者。而与此形成鲜明对比的是, 一项意大利研究表明^[12,13], 老年患者经TACE治疗相比年轻患者预后差。因此, 有关TACE治疗PHC老年患者比年轻患者在疗效和安全性方面的优劣尚无定论。在本研究中, 367例经TACE治疗的PHC患者中, 老年组有149例患者, 我们的结果显示在此年龄组患者经TACE治疗后有更好的生存期。

我们根据此研究结果和其他相关研究得出^[11,14,15], 接受TACE治疗的老年患者可比年轻患者获得更长的生存期, 得到这个结论主要有2个主要原因: (1)经TACE治疗的患者中, 老年患者相比年轻患者在PHC早期更容易发现疾病, 因此早期发现疾病的老年患者具有更好的机体状态, 相对于年轻患者疾病进展的相对慢一些。值得注意的是, 老年人通常被认为接受外科手术风险更高, 因此在老年患者的早期阶段, TACE就更容易作为治疗选择。相比之下, 年轻的PHC患者更多的接受外科手术治疗; (2)此研究还提示, PHC的老年患者与年轻患者相比较, 有不同的人口统计学和临床特征。老年PHC患者通常是更具有有利的临床病理因素, 如较小的肿瘤, 肿瘤包膜较完整, 较少的病灶。在病理分型上老年患者的疾病侵袭性较小, 因此他们有更好的治疗效果。这与Nomura等^[16]研究结果相似。然而, 重要的是要注意老年患者可能处在疾病早期,

有更好的肝脏功能。有文献表明^[17]消化性溃疡是TACE术后常见的并发症, 但从我们的研究结果表明, 肝动脉化疗栓塞后消化性溃疡总发病率较低。然而, 老年患者比年轻患者更倾向于产生消化性溃疡。这一发现提示经TACE治疗PHC后预防消化性溃疡的重要性。

本研究还发现年轻PHC患者经TACE治疗后比老年患者肝脏功能下降显著, 绝大多数患者由于肝功能恶化不得不暂停TACE治疗, 这与Yau等^[17]研究结果相同。这一现象可能部分是因为这些年轻患者在发现时通常肝功能已较差。因此, 这就凸显了在TACE前应密切监测肝功能, 尤其是在年轻的患者中。

总之, 目前研究表明, TACE治疗PHC具有相对较好的效果及耐受性, 而且老年PHC患者行TACE治疗的生存率有可能会进一步提高。

4 参考文献

- 1 谭军英, 张洪海, 郭洪亮, 孙玉, 王磊, 季万胜, 陈德喜, 李宁. 原发性肝癌组织p53和ASPP2基因突变检测及临床意义. 中华肿瘤防治杂志 2010; 17: 513-516
- 2 Faloppi L, Scartozzi M, Maccaroni E, Di Pietro Paolo M, Berardi R, Del Prete M, Cascinu S. Evolving strategies for the treatment of hepatocellular carcinoma: from clinical-guided to molecularly-tailored therapeutic options. *Cancer Treat Rev* 2011; 37: 169-177
- 3 Bruix J, Sherman M, Llovet JM, Beaugrand M, Lencioni R, Burroughs AK, Christensen E, Pagliaro L, Colombo M, Rodés J. Clinical management of hepatocellular carcinoma. Conclusions of the Barcelona-2000 EASL conference. European Association for the Study of the Liver. *J Hepatol* 2001; 35: 421-430
- 4 Bosch FX, Ribes J, Díaz M, Cléries R. Primary liver cancer: worldwide incidence and trends. *Gastroenterology* 2004; 127: S5-S16
- 5 吴孟超, 程树群. 肝癌微创外科治疗的现状和展望. 中国微创外科杂志 2005; 5: 85-87
- 6 Kang JY, Choi MS, Kim SJ, Kil JS, Lee JH, Koh KC, Paik SW, Yoo BC. Long-term outcome of preoperative transarterial chemoembolization and hepatic resection in patients with hepatocellular carcinoma. *Korean J Hepatol* 2010; 16: 383-388
- 7 Yau T, Yao TJ, Chan P, Epstein RJ, Ng KK, Chok SH, Cheung TT, Fan ST, Poon RT. The outcomes of elderly patients with hepatocellular carcinoma treated with transarterial chemoembolization. *Can-*

■同行评价

本文统计方法应用得当, 结论较为可靠, 研究结论对国内原发性肝癌患者选择TACE治疗有一定的指导价值。

- cer 2009; 115: 5507-5515
- 8 El-Serag HB, Davila JA, Petersen NJ, McGlynn KA. The continuing increase in the incidence of hepatocellular carcinoma in the United States: an update. *Ann Intern Med* 2003; 139: 817-823
- 9 袁萍, 唐伟, 文进, 黎前明, 罗华, 梁伯衡, 郑庆鸣, 魏莉. 中国四川和日本东京两地原发性肝癌手术患者肝炎病毒感染状况. *中华预防医学杂志* 2005; 39: 332-334
- 10 Zhou XM, Chan PK, Tam JS. Mutations around interferon sensitivity-determining region: a pilot resistance report of hepatitis C virus 1b in a Hong Kong population. *World J Gastroenterol* 2011; 17: 5317-5323
- 11 Hoshida Y, Ikeda K, Saito S, Kobayashi M, Kobayashi M, Suzuki Y, Tsubota A, Koida I, Arase Y, Murashima N, Chayama K, Kumada H. [The efficacy and prognosis of transcatheter chemoembolization for hepatocellular carcinoma in the elderly]. *Nihon Shokakibyo Gakkai Zasshi* 1999; 96: 142-146
- 12 Biselli M, Forti P, Mucci F, Foschi FG, Marsigli L, Caputo F, Ravaglia G, Bernardi M, Stefanini GF. Chemoembolization versus chemotherapy in elderly patients with unresectable hepatocellular carcinoma and contrast uptake as prognostic factor. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 1997; 52: M305-M309
- 13 Lam CM, Chan AO, Ho P, Ng IO, Lo CM, Liu CL, Poon RT, Fan ST. Different presentation of hepatitis B-related hepatocellular carcinoma in a cohort of 1863 young and old patients - implications for screening. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 19: 771-777
- 14 Poon RT, Fan ST, Lo CM, Liu CL, Ngan H, Ng IO, Wong J. Hepatocellular carcinoma in the elderly: results of surgical and nonsurgical management. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 2460-2466
- 15 Dohmen K, Shirahama M, Shigematsu H, Irie K, Ishibashi H. Optimal treatment strategy for elderly patients with hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol* 2004; 19: 859-865
- 16 Nomura F, Ohnishi K, Honda M, Satomura Y, Nakai T, Okuda K. Clinical features of hepatocellular carcinoma in the elderly: a study of 91 patients older than 70 years. *Br J Cancer* 1994; 70: 690-693
- 17 Su YC, Chen LT, Jan CM, Wang WM, Hsieh MY, Chen SC, Wu DK, Chen CY. Reappraisal of gastroduodenal lesions after transcatheter arterial chemoembolization of liver neoplasms--selective versus superselective method. *J Clin Gastroenterol* 1994; 18: 118-121

编辑 张姗姗 电编 闫晋利

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) CN 14-1260/R 2012年版权归世界华人消化杂志

• 消息 •

WJG 总被引频次排名位于第 174 名

本刊讯 *World Journal of Gastroenterology* (WJG)被Science Citation Index Expanded (SCIE)和MEDLINE等国际重要检索系统收录, 在国际上享有较高声誉和影响力. WJG在PubMed Central (PMC)统计, 单月独立IP地址访问58 257次, 全文网络版(HTML Full Text)下载94 888次, 全文PDF下载59 694次. 另外根据基本科学指标库(essential science indicators)统计, 2000-01-01/2010-12-31, SCIE检索的临床医学(clinical medicine)期刊有1 105种, 总被引频次排名, WJG位于第174名. (2011-05-14 马连生 董事长/总编辑)

人前心钠肽在肝病诊断中的价值

胡永林, 潘娟, 何应中, 罗显华, 杜文胜

胡永林, 潘娟, 何应中, 罗显华, 杜文胜, 遵义医学院附属医院 贵州省遵义市 563003

胡永林, 副主任技师, 主要从事临床微生物学和临床免疫学的实验研究。

遵义市红花岗区科学技术基金资助项目, No. 遵红科合社字(2008)22号后续研究

作者贡献分布: 此课题由胡永林全面主持、设计; 潘娟协助课题设计、外文资料查阅翻译和标本收集; 何应中与罗显华负责人前心钠肽水平的具体检测工作; 杜文胜负责临床资料的收集与整理; 论文撰写由胡永林完成。

通讯作者: 胡永林, 副主任技师, 563003, 贵州省遵义市大连路149号, 遵义医学院附属医院医学检验科。huyonglin5559@163.com
电话: 0852-8609512

收稿日期: 2012-06-26 修回日期: 2012-07-18

接受日期: 2012-07-23 在线出版日期: 2012-08-28

Significance of serum levels of pro-atrial natriuretic peptide in patients with liver diseases

Yong-Ling Hu, Juan Pan, Ying-Zhong He,
Xian-Hua Luo, Wen-Sheng Du

Yong-Ling Hu, Juan Pan, Ying-Zhong He, Xian-Hua Luo, Wen-Sheng Du, the Affiliated Hospital of Zunyi Medical College, Zunyi 563003, Guizhou Province, China

Supported by: the Science and Technology Project of Honghuagang District of Zunyi City, No. (2008)22 follow-up study

Correspondence to: Yong-Ling Hu, the Affiliated Hospital of Zunyi Medical College, Zunyi 563003, Guizhou Province, China. huyonglin5559@163.com

Received: 2012-06-26 Revised: 2012-07-18

Accepted: 2012-07-23 Published online: 2012-08-28

Abstract

AIM: To evaluate the diagnostic significance of serum levels of pro-atrial natriuretic peptide (pro-ANP) in patients with liver diseases.

METHODS: Serum samples collected from 32 hospitalized patients with abnormal liver function test results (including 13 patients with cirrhosis, 12 patients with hepatocellular carcinoma, 3 patients with drug-induced hepatitis, and 4 patients with chronic severe hepatitis B) and 20 healthy adults were used in this study. The levels of serum pro-ANP were detected.

RESULTS: Compared to healthy adults, serum levels of pro-ANP were significantly higher in patients with cirrhosis, hepatocellular carcinoma, drug-induced hepatitis, and chronic severe

hepatitis B ($t = 8.970, 9.088, 3.826, 8.240$, all $P < 0.001$). Serum levels of pro-ANP were also significantly higher in patients with chronic severe hepatitis B than in those with cirrhosis, hepatocellular carcinoma, drug-induced hepatitis, but showed no significant differences among the other three groups of patients.

CONCLUSION: Increased serum pro-ANP levels have a diagnostic value in patients with various liver diseases.

Key Words: Pro-atrial natriuretic peptide; Liver diseases; Procalcitonin

Hu YL, Pan J, He YZ, Luo XH, Du WS. Significance of serum levels of pro-atrial natriuretic peptide in patients with liver diseases. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2012; 20(24): 2293-2295

摘要

目的: 检测肝病患者血清中人前心钠肽(pro-atrial natriuretic peptide, proANP)水平, 评价proANP在肝病患者中的诊断价值。

方法: 收集我院住院患者中肝功能检查异常的、经临床和实验室检查证实无细菌感染患者血清32例(其中肝硬化13例、原发性肝癌12例、药物性肝炎3例、慢性重度乙型肝炎4例)作观察组, 选择20例来我院作健康体检的成人血清作对照组, 同时进行proANP检测。

结果: 正常对照组成人血清proANP浓度分别与肝硬化组、原发性肝癌组、药物性肝炎组和慢性重度乙型肝炎组患者血清proANP浓度比较, 均有显著性差异($t = 8.970, 9.088, 3.826, 8.240$, 均 $P < 0.001$)。各肝病组间进行比较, 慢性重度乙型肝炎组与其他3组比较差异有显著性, 其余各组间差异无显著性。

结论: 血清中proANP水平增高, 对多种肝病患者的诊断具有一定的诊断价值。

关键词: 人前心钠肽; 肝病; 降钙素原

胡永林, 潘娟, 何应中, 罗显华, 杜文胜。人前心钠肽在肝病诊断中的价值。世界华人消化杂志 2012; 20(24): 2293-2295

■背景资料

人前心钠肽(pro-ANP)是尿钠肽家族的成员, 在蛋白水解酶的作用下分解为众多的小分子片段。源于同一前体肽的不同小分子片段以及同一活性分子的不同降解片段各自具有相对独立的生物学效应。本课题组前期的研究结果表明, pro-ANP对菌血症和败血症患者的早期快速诊断与降钙素原(PCT)具有相似的价值并呈正相关, 因此, 本研究收集了105例肝病患者血清, 检查其proANP水平, 以期对肝病的诊断起到参考价值。

■同行评议者

李国忠, 教授, 南京医科大学第二附属医院消化科

■相关报道

国内有研究报道, proANP对慢性心力衰竭伴睡眠呼吸暂停患者心功能的评价。国内外对proANP的研究主要在感染性疾病方面的价值应用较多, 研究表明proANP在下呼吸道感染性疾病中明显升高, 而在社会获得性肺炎中水平最高, 还有大量研究认为proANP是严重脓毒疾病及感染性休克患者新的生物学标志物。

表 1 正常对照组与各肝病组患者血清proANP浓度的比较 ($M \pm R$, ng/L)

分组	n	proANP浓度	值	P值
对照组	20	23.6 ± 15.7		
肝硬化	13	1245.3 ± 2088.9	8.970	0.000
原发性肝癌	12	915.5 ± 2351.5	9.088	0.000
药物性肝炎	3	91.0 ± 61.0	3.826	0.000
慢性重度乙型肝炎	4	2037.8 ± 519.0	8.240	0.000

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/20/2293.asp>

0 引言

人前心钠肽(pro-atrial natriuretic peptide, pro-ANP)是尿钠肽家族的成员, 在蛋白水解酶的作用下分解为众多的小分子片段。源于同一前体肽的不同小分子片段以及同一活性分子的不同降解片段各自具有相对独立的生物学效应^[1], 我们工作中发现proANP在肝病患者中显著增高, 因此, 本研究收集了105例肝病患者血清, 检查其proANP水平, 以期对肝病的诊断起到参考价值。

1 材料和方法

1.1 材料 收集遵义医学院附属医院住院患者中来检验科作肝功能检查、以下结果有一项以上异常(丙氨酸氨基转移酶 ≥ 200 U/L、总胆红素 ≥ 100 $\mu\text{mol/L}$ 、白蛋白 ≤ 30 g/L、前白蛋白 ≤ 100 mg/L)的肝硬化、原发性肝癌、药物性肝炎和慢性重度乙型肝炎患者血清105例, 于-20 °C以下冰箱保存备用。另外, 收集健康成人血清20例, 均为来我院作健康体检人员, 男13例, 女7例, 年龄25-48岁, 无慢性疾病及近期感染史, 肝肾功能、血常规、心电图、胸片检查均正常。pro-ANP ELISA检测试剂盒购自上海晶天生物科技有限公司; 试验所需设备DNM-9602G全自动酶标仪和DNX-9620A型电脑洗板机均由北京普朗新技术有限公司生产。

1.2 方法 查阅患者临床资料, 根据临床资料筛选出无细菌感染(因为细菌感染患者中proANP水平增高)肝病患者血清备用^[2,3], 共获得32例, 其中肝硬化13例(6例无腹水, 7例有腹水)、原发性肝癌12例、药物性肝炎3例、慢性重度乙型肝炎4例, 以上分组以临床最终诊断结果为依据, 查阅临床资料可见肝硬化组和原发性肝癌组中已有一定比例患者存在乙型肝炎病毒感染。排除细菌感染患者, 具体方法如下: 整个住院期间患者无寒战、发热等临床表现, 体温监测在正常范

表 2 各肝病患者组之间proANP浓度的比较

比较组	值	P值
原发性肝癌 vs 药物性肝炎	1.472	0.074
原发性肝癌 vs 肝硬化	0.307	0.380
原发性肝癌 vs 慢性重度乙型肝炎	2.069	0.022
药物性肝炎 vs 肝硬化	1.291	0.101
药物性肝炎 vs 慢性重度乙型肝炎	2.808	0.004
肝硬化 vs 慢性重度乙型肝炎	2.304	0.013

围, 实验室检查白细胞总数、中性粒细胞分类计数正常, 血液及其他体液未培养出细菌, 未用抗菌药物治疗而病情稳定的肝病患者。

proANP检测用双抗体夹心法测定其浓度, 严格按照试剂盒说明书进行操作, 用DNX-9620A型电脑洗板机进行洗板, 用DNM-9602G全自动酶标仪进行比色分析。

统计学处理 资料呈偏态分布, 选用中位数和全距描述($M \pm R$), 差异比较选用多组间秩和检验, 有差异再进行两两比较。检验标准为0.05(或 $P < 0.05$ 判断为差异有统计学意义)。

2 结果

2.1 proANP检测水平结果及对照组与各肝病组比较 正常组分别与肝硬化组、原发性肝癌组、药物性肝炎组和慢性重度乙型肝炎组比较, 均有显著性差异(表1)。

2.2 各肝病患者组之间proANP浓度的比较 各肝病组间进行经较, 慢性重度乙型肝炎组与其他3组比较差异有显著性($P < 0.05$), 其余各组间差异无显著性($P > 0.05$, 表2)。

3 讨论

人前心钠肽在蛋白水解酶的作用下分解为氨基端前体片段、血管舒张肽、尿血管素、长效利钠利尿肽、利钾利尿肽和羧基端的心房利钠利尿肽等众多的小子片段。国内有研究报道^[4], pro-ANP对慢性心力衰竭伴睡眠呼吸暂停患者心功

能的评价。国内外对proANP的研究主要在感染性疾病方面的价值应用较多, 研究表明proANP在下呼吸道感染性疾病中明显升高, 而在社会获得性肺炎中水平最高^[5,6], 还有大量研究认为proANP是严重脓毒疾病及感染性休克患者新的生物学标志物^[7-9]。我们前期的研究结果表明, proANP对菌血症和败血症患者的早期快速诊断与降钙素原(Procalcitonin, PCT)具有相似的价值并呈正相关^[10], 但我们在研究的同时也发现, 在没有任何感染指征的情况下, 严重的肝脏疾病患者血清中已存在PCT水平明显增高的现象^[11]。

我国肝病患者数量较多, 尤其是病毒性肝炎的发病率高, 肝脏疾病已经成为我国一项重要的公共健康问题, 对于肝病患者的诊断具有重要的科学意义^[12]。同时, 由于proANP和PCT在诊断细菌感染性疾病上具有相似的价值, 严重肝脏疾病患者血清中存在PCT水平明显增高的现象, 那么这些患者血清中proANP是否也增高? 因此, 我们收集了本院住院患者中来检验科作肝功能检查、且肝功能有异常的肝硬化、原发性肝癌、药物性肝炎和慢性重度乙型肝炎患者血清, 结合临床和其他实验室资料, 选择无细菌感染患者血清进行proANP检测, 结果与对照组比较, 发现对照组分别与肝硬化组、原发性肝癌组、药物性肝炎组和慢性重度乙型肝炎组比较, 均有显著性差异($P<0.001$)。各肝病组间进行比较, 慢性重度乙型肝炎组与其他3组比较差异有显著性, 其余各组间差异无显著性。本实验研究结果说明, 检测血清中proANP的水平, 除用于感染等疾病的诊断外, 还可用于多种肝脏疾病的诊断。提示临床如需检测血清中proANP水平用于感染性疾病的诊断时, 需排除肝病对检测结果的影响。同样, 用于肝病的诊断时要排除感染性疾病对检测结果的干扰。本研究还发现慢性重度乙型肝炎组与肝硬化组、原发性肝癌组、药物性肝炎组比较差异有显著性, 慢性重度乙型肝炎组与其他3组比较差异有显著性的原因可能为慢性重度乙型肝炎为慢性乙型肝炎的重度型, proANP检测结果均处在较高水平上,

其他3组(肝硬化、原发性肝癌和药物性肝炎)患者病情处在不同的发展时期, proANP检测结果不完全在较高水平上, 但由于本研究收集病例数有限, 仍需进一步后续大宗病例研究。

4 参考文献

- 1 唐朝枢, 齐永芬. 蛋白质种类的多样性及功能复杂性. 国际病理科学与临床杂志 2004; 24: 1-4
- 2 Guinard-Barbier S, Grabar S, Chenevier-Gobeaux C, Quinquis L, Schmidt J, Kierzek G, Guérin S, Hausfater P, Bernot B, Brun P, Gayet A, Casalino E, Andreotti C, Renaud B, Claessens YE. Is mid-regional pro-atrial natriuretic peptide (MRproANP) an accurate marker of bacteremia in pyelonephritis? *Biomarkers* 2011; 16: 355-363
- 3 王瑞兰, 康福新, 魏乔, 俞康龙, 徐侃. 前心房利钠肽浓度测定对脓毒症早期诊断的临床价值研究. 中国实用内科杂志 2009; 29: 635-640
- 4 田海岭, 胡大一. 利钠多肽对慢性心力衰竭伴睡眠呼吸暂停患者心功能的评价. 中华老年医学杂志 2006; 25: 570-573
- 5 Müller B, Süess E, Schuetz P, Müller C, Bingisser R, Bergmann A, Stolz D, Tamm M, Morgenthaler NG, Christ-Crain M. Circulating levels of pro-atrial natriuretic peptide in lower respiratory tract infections. *J Intern Med* 2006; 260: 568-576
- 6 Krüger S, Papassotiriou J, Marre R, Richter K, Schumann C, von Baum H, Morgenthaler NG, Suttorp N, Welte T. Pro-atrial natriuretic peptide and pro-vasopressin to predict severity and prognosis in community-acquired pneumonia: results from the German competence network CAPNETZ. *Intensive Care Med* 2007; 33: 2069-2078
- 7 Paradowski M, Szablewski M, Piatas S, Urbaniak A, Majda J. [Biochemical disturbances in patients with systemic inflammatory response syndrome (sirs) and sepsis. Part II. Laboratory markers used in diagnostics and sepsis monitoring]. *Przegl Epidemiol* 2006; 60: 617-625
- 8 Brueckmann M, Huhle G, Lang S, Haase KK, Bertsch T, Weiss C, Kaden JJ, Putensen C, Borggrefe M, Hoffmann U. Prognostic value of plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide in patients with severe sepsis. *Circulation* 2005; 112: 527-534
- 9 Morgenthaler NG, Struck J, Christ-Crain M, Bergmann A, Müller B. Pro-atrial natriuretic peptide is a prognostic marker in sepsis, similar to the APACHE II score: an observational study. *Crit Care* 2005; 9: R37-R45
- 10 胡永林, 刘阳, 潘娟, 何应中, 陈泽慧, 罗显华. 人前心钠肽在血液细菌感染患者中的应用. 实用医学杂志 2011; 27: 3613-3514
- 11 胡永林, 刘阳, 潘娟, 何应中, 陈泽慧, 罗显华. 肝脏疾病对PCT检测结果的影响. 实用医学杂志 2010; 26: 3845
- 12 袁运生, 谢旻旗, 钱正昊, 张夕原, 严德珺, 俞雁. 骨桥蛋白: 肝脏疾病中的一个重要分子. 世界华人消化杂志 2011; 19: 814-819

■同行评价

本研究对临床诊断相关肝病有一定的参考价值。

编辑 曹丽鸥 电编 闫晋利

放射治疗与介入治疗肝源性脾亢75例

王丽娜, 何津祥, 靳 旻, 刘兆辰, 李丰旭

■背景资料

脾大、脾功能亢进是肝硬化及肝癌最常见的并发症, 表现为血细胞减少引发的贫血、出血和感染。既往以手术切除脾脏及放射介入栓塞治疗为主。但上述两种方法均会导致严重的术后反应及毒副作用, 随着放射治疗在血液系统疾病导致脾大治疗中的应用, 为脾亢治疗开辟了一条新的途径。但放射治疗在肝硬化和肝癌导致脾亢中的应用及其相对于介入治疗的疗效及优势如何值得进一步探讨。

王丽娜, 何津祥, 靳旻, 刘兆辰, 李丰旭, 兰州大学第一医院放疗科 甘肃省兰州市 730000

王丽娜, 硕士, 主要从事各种肿瘤的放射治疗。

甘肃省科技攻关基金资助项目, No. 2GS054_A43_014_04

作者贡献分布: 此课题由王丽娜、何津祥及靳旻设计; 研究过程由王丽娜、何津祥、靳旻、刘兆辰及李丰旭操作完成; 数据分析由王丽娜、何津祥及靳旻完成; 本论文写作由王丽娜与何津祥完成。

通讯作者: 何津祥, 副教授, 730000, 甘肃省兰州市城关区东岗西路1号, 兰州大学第一医院放疗科。hejx711@qq.com

电话: 0931-8625200

收稿日期: 2012-05-20 修回日期: 2012-07-10

接受日期: 2012-08-01 在线出版日期: 2012-08-28

Radiotherapy versus interventional therapy for hepatogenic hypersplenism: An analysis of 75 cases

Li-Na Wang, Jin-Xiang He, Xin Jin, Zhao-Chen Liu, Feng-Xu Li

Li-Na Wang, Jin-Xiang He, Xin Jin, Zhao-Chen Liu, Feng-Xu Li, Department of Radiotherapy, the First Hospital of Lanzhou University, Lanzhou 730000, Gansu Province, China

Supported by: the Science and Technology Foundation of Gansu Province, No. 2GS054_A43_014_04

Correspondence to: Jin-Xiang He, Associated Professor, Department of Radiotherapy, the First Affiliated Hospital of Lanzhou University, 1 Donggang West Road, Chengguan District, Lanzhou 730000, Gansu Province, China. hejx711@qq.com

Received: 2012-05-20 Revised: 2012-07-10

Accepted: 2012-08-01 Published online: 2012-08-28

Abstract

AIM: To compare the clinical effects, adverse reactions and hospitalization expenses of external irradiation therapy, three dimensional conformal radiation therapy and interventional therapy for the treatment of hepatogenic hypersplenism.

METHODS: Sixty patients with hypersplenism secondary to liver cirrhosis and 15 patients with hypersplenism secondary to liver cancer were selected. Patients with hypersplenism secondary to liver cirrhosis were divided into two groups: one was treated with external irradiation and the other with interventional therapy. Patients with hypersplenism secondary to liver cancer were treated with three dimensional conformal radiation

therapy. Spleen size, blood routine index, adverse reactions and hospitalization expenses were compared among the three groups.

RESULTS: Spleen size was reduced and white blood cell count, hemoglobin and platelet count increased significantly in all the three groups of patients after treatment (all $P < 0.05$). But no significant differences were observed in spleen size and routine blood parameters between the three groups after treatment ($P > 0.05$). Fever index and pain index were significantly reduced in the external irradiation and three dimensional conformal radiation therapy groups compared to the interventional therapy group (0.57 ± 0.55 , 0.64 ± 0.51 vs 1.80 ± 1.21 ; 0.36 ± 0.63 , 1.67 ± 1.12 vs 4.59 ± 3.22 , all $P < 0.05$). The hospitalization expenses were reduced in the external irradiation group compared to the other two groups.

CONCLUSION: External irradiation and three dimensional conformal radiation therapy can achieve the same effects as the interventional therapy and are associated with reduced side effects and hospitalization expenses in the treatment of hepatogenic hypersplenism.

Key Words: Hypersplenism; Cirrhosis; Hepatocellular carcinoma; Interventional therapy; Radiotherapy

Wang LN, He JX, Jin X, Liu ZC, Li FX. Radiotherapy versus interventional therapy for hepatogenic hypersplenism: An analysis of 75 cases. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2012; 20(24): 2296-2301

摘要

目的: 比较放射性外照射、三维适形放疗及介入治疗肝源性脾亢的疗效、不良反应及住院费用。

方法: 选择60名肝硬化脾亢患者和15名原发性肝癌合并脾亢患者作为研究对象, 前者分为肝硬化脾脏介入治疗组和肝硬化脾脏外照射治疗组; 肝硬化脾亢采用脾脏外照射治疗, 介入治疗采用部分脾脏栓塞术, 肝癌合并脾亢采用脾脏三维适形放疗, 评价3组治疗前、治疗中及治疗后脾脏大小、血常规指标、不良反

■同行评议者

杜顺达, 副教授, 北京协和医院肝脏外科

应及住院费用情况。

结果: 治疗后3组患者脾脏均显著缩小, 白细胞计数、血红蛋白和血小板计数均显著升高 ($P<0.05$), 但3组患者脾脏大小及血常规指标变化之间均无显著性差异 ($P>0.05$)。治疗后肝硬化脾脏外照射及肝癌脾脏三维适形放疗组发热和疼痛评价指标较介入治疗组显著减轻 ($0.57\pm0.55, 0.64\pm0.51$ vs $1.80\pm1.21; 0.36\pm0.63, 1.67\pm1.12$ vs 4.59 ± 3.22 , 均 $P<0.05$)。肝硬化脾脏外照射放疗组住院费用显著低于肝癌脾脏三维适形放疗组和介入组。

结论: 放射性外照射治疗肝硬化脾亢、三维适形放疗治疗肝癌合并脾亢可达到和介入治疗相同的疗效, 并能显著减轻发热和疼痛反应, 缩减治疗费用。

关键词: 脾功能亢进; 肝硬化; 肝癌; 放射治疗; 介入治疗

王丽娜, 何津祥, 靳忻, 刘兆辰, 李丰旭. 放射治疗与介入治疗肝源性脾亢75例. 世界华人消化杂志 2012; 20(24): 2296-2301
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/20/2296.asp>

0 引言

脾功能亢进是肝硬化和肝癌的常见并发症之一, 可导致脾脏增大及外周血细胞减少, 从而引发贫血、感染、出血等并发症。外科脾脏切除术是一种创伤性治疗方法, 具有严格的手术适应证^[1]。部分脾脏栓塞介入治疗虽然取得一定效果, 但并发症较多^[2]。我们采用直线加速器脾区外照射技术及三维适形精确放疗技术分别治疗肝硬化脾亢及肝癌合并脾亢患者, 并和部分脾脏栓塞介入治疗对比观察疗效、不良反应及住院费用情况, 报道如下。

1 材料和方法

1.1 材料 选择2005-06/2008-10在我院感染科、放疗科住院的肝源性脾亢患者75例作为研究对象, 其中脾脏介入治疗患者45例, 脾脏外照射治疗患者15例; 原发性肝癌合并脾功能亢进患者15例; 患者平均年龄49.02岁, 男53例、女37例; 患者肝硬化状态情况见表1, 脾脏外照射组、介入组和脾脏三维适形放疗组中患者肝功能分级、肝炎病程、身体状况、家族等情况在统计学上无显著性差异。在本研究立项时医院伦理委员会已经过伦理评估, 同意脾功能亢进患者行脾脏局部放射治疗; 上述患者在行放

射治疗和放射介入治疗前均签署了治疗知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 放射治疗适应证: (1)肝源性脾大脾功能亢进放疗适应证: 肝源性肝硬化病史; 三系血细胞均低于正常范围30%, 持续1年以上; Child-Pugh分级A、B的患者; 不能耐受和/或不愿手术、介入治疗者; 身体状况比较差的患者; (2)原发性肝癌合并脾功能亢进放疗适应证: 失去手术机会或远处转移与复发的患者均适合放疗; Child-Pugh分级A、B的患者; 肝细胞肝癌伴门静脉/下腔静脉癌栓的患者; 肝细胞肝癌腹腔淋巴结转移的患者; 肝细胞肝癌肾上腺转移的患者; 肝细胞肝癌骨转移的患者。

1.2.2 不良反应评价方法: (1)治疗后症状, 0: 无, 1: 不适, 2: 发热, 3: 疼痛, 4: 发热合并疼痛; (2)治疗后症状处理, 0: 无, 1: 有症状无需处理, 2: 有症状常规处理, 3: 有症状给予治疗, 4: 有症状综合治疗; (3)治疗后疼痛程度: 根据视觉模拟疼痛评分(VAS); (4)疼痛持续天数; (5)每天疼痛小时数; (6)发热: 0: 无; 1: $\geq 37^{\circ}\text{C}$; 2: $\geq 38^{\circ}\text{C}$; 3: $\geq 39^{\circ}\text{C}$; 4: $\geq 40^{\circ}\text{C}$; 5: $> 41^{\circ}\text{C}$; (7)发热持续天数; (8)发热最高体温; (9)体温高于 40°C 天数。

1.2.3 治疗: (1)脾脏外照射治疗: 放疗设备, 美国CMS公司XIO治疗计划系统, ELEKAT Precise医用直线加速器, 加速器能量采用6 MEV的X射线; 放疗技术: 患者采用俯卧位, 给予等中心、挡铅后野和左侧野放疗, 200 cGy/次 、 5次/wk , 累计放疗剂量 $30\text{--}45\text{ Gy}$; 放疗设野: 每次放疗前进行查体, 将脾脏在体表投影勾画出来, 根据其投影的轮廓在机头托架上挡铅, 保护正常组织, 靶区挡铅采用标准挡铅拼按照射野防护的方法。由于左侧位不易固定挡铅, 根据卧位脾脏大小将左侧位80%脾脏放置于矩形照射野中放疗, 并每天根据患者脾脏实际大小进行治疗。(2)放射介入治疗: 技术操作, 腹股沟局部股动脉穿刺, 通过股动脉插管, 到达腹主动脉, 寻找到脾动脉, 并进行造影显像, 确定供应脾脏动脉血管后, 将 $200\text{--}300$ 块 $0.2\text{--}0.7\text{ cm}$ 大小的海绵凝胶和/或博来霉素 200 mg 注入脾动脉, 栓塞60%-75%的脾动脉, 阻断其血供, 使部分增生、功能亢进的脾脏缺血坏死, 进而抑制脾功能亢进; 脾功能亢进介入栓塞的患者常规仅行一次栓塞治疗; 原发性肝癌患者均未做过介入治疗。(3)三维适形精确放疗: 原发肝癌患者放疗前曾行2-4次GP方案化疗, 在最后一次化疗结束后10-20 d行

■研究前沿

随着脾脏对于全身免疫系统的作用被逐渐的认识和关注, 保留脾脏的治疗方法被探索和应用。放射治疗可明显缩小脾亢患者脾脏及升高血象, 达到治疗目的。

■相关报道

Liu等研究报道PSE可显著改善肝硬化患者白细胞和血小板指标, 缩小脾脏体积, 但发热和疼痛的发生率达100%。张忠新等报道三维适形放疗可治疗原发性肝癌合并脾亢引起的白细胞和血小板减少, 疗效确切, 与手术和介入治疗相比, 副反应小。

■创新盘点

本文比较了放射治疗与介入治疗脾大及脾亢的疗效、不良反应和费用情况,证实放射治疗在治疗肝硬化和肝癌合并脾亢中的疗效。

表 1 肝硬化放疗组、介入组及肝癌放疗组患者肝硬化状态

	肝硬化放疗组 (<i>n</i> = 30)	介入组 (<i>n</i> = 45)	肝癌放疗组 (<i>n</i> = 15)	<i>P</i> 值
Child分级	1.38 ± 0.51	1.40 ± 0.63	1.52 ± 0.47	0.971
肝炎病程(年)	7.15 ± 6.83	9.18 ± 8.20	10.03 ± 7.68	0.463
肝硬化(年)	1.86 ± 2.77	2.53 ± 3.30	2.81 ± 4.20	0.570
患者身体状况	78.85 ± 8.20	77.14 ± 14.86	69.34 ± 16.25	0.632
家族史	0.15 ± 0.37	0.14 ± 0.35	0.13 ± 0.22	0.776

患者身体状况评价标准: 患者生存质量KPS评分; 家族史: 有 = 1, 无 = 0.

表 2 肝硬化放疗组、介入组及肝癌放疗组治疗前后脾脏大小的变化

	治疗前	治疗中	治疗后	治疗后1 mo	<i>P</i> 值 ¹	<i>P</i> 值 ²	<i>P</i> 值 ³
甲乙线(cm)							
肝硬化放疗组	5.92 ± 3.73	6.77 ± 4.03	5.23 ± 3.11	1.85 ± 1.86	0.047	0.051	0.000
介入组	5.20 ± 3.03	6.50 ± 3.59	4.21 ± 3.55	1.36 ± 1.79	0.046	0.043	0.000
肝癌放疗组	5.56 ± 3.47	6.57 ± 3.41	5.02 ± 3.61	1.61 ± 1.53	0.038	0.138	0.000
<i>P</i> 值 ⁴	0.172	0.804	0.361	0.450			
甲丙线(cm)							
肝硬化放疗组	6.47 ± 3.72	7.31 ± 4.18	5.54 ± 2.96	2.23 ± 1.84	0.061	0.072	0.003
介入组	7.52 ± 4.68	9.31 ± 5.56	4.95 ± 3.20	1.50 ± 1.78	0.035	0.029	0.000
肝癌放疗组	6.98 ± 4.10	8.21 ± 6.17	5.13 ± 3.01	1.98 ± 1.87	0.024	0.047	0.000
<i>P</i> 值 ⁴	0.151	0.113	0.582	0.651			
丁戊线(cm)							
肝硬化放疗组	1.32 ± 2.94	2.31 ± 4.02	-0.38 ± 3.29	-2.31 ± 2.39	0.192	0.041	0.001
介入组	2.38 ± 2.83	3.81 ± 2.74	1.10 ± 2.95	-1.95 ± 2.26	0.067	0.162	0.000
肝癌放疗组	1.67 ± 2.73	2.66 ± 3.08	0.64 ± 4.10	-2.03 ± 2.23	0.216	0.194	0.001
<i>P</i> 值 ⁴	0.270	0.133	0.241	0.684			

¹治疗中 vs 治疗前; ²治疗后 vs 治疗前; ³治疗后1 mo vs 治疗前; ⁴3组间比较.

放射治疗; 患者行体膜固定后, 在STEMENS 64排螺旋CT模拟定位, 采集CT定位影像资料; 定位影像资料传入治疗计划系统(美国CMS公司XIO), 由两位副主任医师分别在该影像资料上勾画肝脏原发肿瘤靶区和脾脏全脾放疗靶区, 物理师进行放疗治疗计划的设计和计算, 治疗计划完成后, 由两位副主任医师和一位物理师共同审定该治疗计划, 审核通过后传至加速器行放疗; 肝脏放疗遵循下述原则: 全肝放疗剂量累积≤24 Gy, 单发肿瘤原发灶给予超过上述剂量放疗时必须要有30%的正常肝组织不接受任何剂量的放疗; 放疗剂量分割: 2 Gy/次, 5次/wk, 累积肝癌放疗剂量36-60 Gy/18-30 f, 脾脏放疗剂量36-46 Gy/18-23 f.

统计学处理 研究数据采用SPSS13.0统计软件处理, 计量资料以mean±SD表示, 组间差异比较采用非参数Kruskal Wallis H检验或Wilcoxon Signed Ranks检验, 以 $P < 0.05$ 为差异有统

计学意义.

2 结果

2.1 脾脏大小比较 治疗前、治疗中、治疗后及1 mo后复查分别测量脾脏甲乙线、甲丙线和丁戊线的结果见表2.

2.2 血常规指标比较 治疗前后患者血常规指标(白细胞数、血红蛋白和血小板数)见表3.

2.3 治疗后患者不良反应 治疗后患者不良反应评价结果见表4.

2.4 住院及治疗费用比较 此项研究患者平均住院天数28.15 d, 平均总住院费用23 182.15元, 平均药费13 855.55元、平均治疗费用3 960.39元、平均护理陪员费用1 013.77元. 脾脏外照射治疗组、介入组和三维适型放疗组平均住院费用分别为: 16 652.8元±11 356.38元、25 203.61元±30 093.84元、27 334.30元±18 376.58元; 药费分别为: 10 405.40元±9 243.83元、14 923.69元±

表 3 肝硬化放疗组、介入组及肝癌放疗组治疗前后WBC、HGB及PLT的变化

	治疗前	治疗中	治疗后	治疗中最低值	P 值 ¹	P 值 ²	P 值 ³
WBC($\times 10^9/L$)							
肝硬化放疗组	2.64 ± 0.96	5.27 ± 1.38	6.04 ± 1.59	2.14 ± 0.54	0.031	0.000	0.34
介入组	4.03 ± 3.32	5.72 ± 2.07	5.19 ± 1.56	2.91 ± 1.67	0.042	0.048	0.152
肝癌放疗组	2.01 ± 0.87	5.41 ± 1.56	5.53 ± 1.47	2.09 ± 0.64	0.001	0.000	0.76
P 值 ⁴	0.152	0.571	0.480	0.175			
Hb(g/L)							
肝硬化放疗组	111.28 ± 18.56	130.00 ± 12.31	132.33 ± 19.21	110.81 ± 18.45	0.027	0.021	0.062
介入组	115.09 ± 29.50	112.26 ± 26.94	101.61 ± 51.78	103.18 ± 32.13	0.712	0.053	0.057
肝癌放疗组	101.34 ± 21.37	124 ± 16.71	111.19 ± 38.21	98.27 ± 27.14	0.018	0.061	0.381
P 值 ⁴	0.671	0.660	0.414	0.472			
PLT($\times 10^{12}/L$)							
肝硬化放疗组	44.85 ± 21.78	66.70 ± 27.11	95.76 ± 68.38	27.72 ± 12.81	0.024	0.003	0.042
介入组	68.48 ± 47.43	94.53 ± 101.58	87.88 ± 47.69	41.52 ± 28.88	0.027	0.038	0.019
肝癌放疗组	41.38 ± 22.10	74.30 ± 41.21	91 ± 56.33	30.67 ± 17.31	0.016	0.000	0.217
P 值 ⁴	0.231	0.470	0.874	0.141			

¹治疗中 vs 治疗前; ²治疗后 vs 治疗前; ³治疗中最低值 vs 治疗前; ⁴3组间比较。

表 4 肝硬化放疗组、介入组及肝癌放疗组治疗后不良反应情况

	肝硬化放疗组	介入组	肝癌放疗组	P 值
症状	1.31 ± 0.48	2.74 ± 1.29	1.74 ± 0.52	0.004
程度	1.15 ± 0.38	2.60 ± 1.19	1.32 ± 0.71	0.002
疼痛	0.36 ± 0.63	4.59 ± 3.22	1.67 ± 1.12	0.001
持续时间(d)	0.86 ± 1.23	3.88 ± 3.88	0.97 ± 1.14	0.008
每天时间(h)	1.29 ± 1.81	7.56 ± 6.31	0.54 ± 1.04	0.002
发热情况	0.57 ± 0.55	1.80 ± 1.21	0.64 ± 0.51	0.002
发热天数	0.50 ± 0.76	4.68 ± 6.56	0.48 ± 3.62	0.050
最高体温($^{\circ}C$)	37.13 ± 0.48	38.04 ± 0.87	37.80 ± 1.31	0.003
体温 $>40^{\circ}C$ 天数	0.43 ± 0.65	1.63 ± 1.75	0.12 ± 0.68	0.034

20 596.34元、12 683.44元 \pm 18 642.26元; 治疗费分别为: 3 272.77元 \pm 2 596.20元、4 173.19元 \pm 3 570.71元、12 865.87元 \pm 11 032.12元; 陪护费分别为: 563.21元 \pm 697.14元、1 153.24元 \pm 1154.11元、2 003.41元 \pm 354.25元。

3 讨论

脾脏增大是肝硬化失代偿期和肝癌患者门脉高压症的典型临床表现, 晚期脾大常伴有脾功能亢进, 表现为白细胞、血小板和红细胞计数减少。脾脏切除术是脾功能亢进治疗的重要方法, 手术治疗的目的是减轻巨脾造成的全血细胞减少及上腹部不适的症状, 防止出血和止血。无论是多种血细胞减少还是单种血细胞减少, 手术切除脾脏后血细胞均较术前明显升高, 其中以WBC和PLT升高为主, 研究表明切脾1 d后WBC

和PLT即可升高, 3 d后达高峰, 约1 mo后可逐渐降至正常水平^[3]。但是作为一种创伤性的治疗方法, 外科手术存在着手术适应证, 手术风险, 术后感染^[4]等的限制, 且术后门脉血栓发生率高达29%-35%^[5,6]。对于无法行手术治疗的患者, 介入治疗和放射治疗也是一种选择, 部分脾动脉栓塞术(partial splenic embolization, PSE)通过栓塞脾脏动脉分支和末梢血管, 使部分脾实质缺血性坏死, 降低门静脉压力, 减少血细胞的破坏, 使外周血细胞恢复正常^[7,8]; 同时能改善肝脏功能, 降低门脉高压性胃病的发生率^[9], 又使脾脏原有的免疫功能得到了部分保留^[10], 达到治疗目的。

由于脾脏对射线敏感, 经脾脏局部放射治疗后引起组织细胞的变性、坏死, 其纤维化修复导致脾脏萎缩、功能减退和消失, 从而能达到类似切除脾脏的效果^[11,12]。此次对PSE介入治

■应用要点

放射治疗脾亢可达到介入治疗相同的疗效, 但能显著减轻介入治疗所致的疼痛及发热, 可作为脾亢治疗的新途径。

■名词解释

三维适形放射治疗(3D-CRT): 三维适形放疗是指使高剂量区剂量分布的形状在立体三维方向上与靶区形状相一致的技术, 其结果是高剂量分布区与靶区的三维形状的适合度较传统治疗大大提高, 且进一步减少了周围正常组织器官的受照射范围。

疗、脾脏外照射治疗及脾脏三维适形放射治疗疗效比较中发现, 介入组、脾脏外照射及脾脏三维适形放疗组在治疗的第一周均出现脾脏体积的增大, 随后逐渐缩小, 治疗后1 mo脾脏体积较治疗前显著减小, 3组间脾脏体积变化无显著性差异。表明放射治疗同介入治疗一样, 可以显著缩小脾脏体积。这与Kriz等^[13]和Shrimali等^[14]的研究结果一致, 但他们的研究是血液系统疾病导致脾大的放射治疗, 低剂量放疗可取得良好的疗效, 我们的研究表明在肝硬化和肝癌导致的脾亢患者中, 脾脏外照射及三维适形放疗同样可以获得良好的疗效。

临床疗效观察发现, PSE的并发症较多^[15], 与脾脏梗死范围相关^[16], 脾脏越大, 栓塞范围越大, 术后发热、脾区疼痛持续时间越长, 程度越重, 且几乎所有患者PSE术后均会出现发热、脾区疼痛^[2,17]。此次研究发现肝硬化或肝癌患者脾脏局部放疗后不良反应较PSE介入治疗患者明显减轻, 提示脾脏放疗较介入治疗对患者的损伤更小, 患者耐受性更好。此外, 肝癌三维适形放疗组疼痛程度、持续时间及疼痛频率均较肝硬化脾脏外照射放疗组略重, 可能是肝癌患者本身癌性疼痛因素影响所致。本次研究发现, 放射治疗后的不良反应相对较轻, 主要表现在消化道症状, 如恶心、呕吐, 常规止吐等处理均可明显缓解, 患者均可耐受完成治疗。此外, 外照射治疗时我们采用脾脏周围挡铅、多体位放疗等保护措施使肠道接受的照射剂量在正常耐受剂量之内, 另外, 肠道在正常状态下呈间隙性蠕动, 可达3-5次/min, 而在每次放疗摆位、治疗时间大约5 min, 每次放疗时肠道充盈状态不同, 受照的肠管也会略有不同; 因此, 肠道接受放射总剂量不会超过正常肠道耐受剂量。我们采用左侧位及俯卧位照射使脾脏更为贴近体表, 使正常肠道更为远离照射野, 减少了正常肠道接受的放射剂量, 这也可能是放疗组患者的毒副反应较轻的原因。

脾功能亢进时, 脾脏对外周血细胞的破坏增加, 导致血细胞数量的减少。PSE通过栓塞脾动脉分支, 使脾脏萎缩, 从而使脾脏对血细胞的破坏减少, 同时脾脏分泌的造血抑制激素减少, 从而使外周血细胞数量升高。研究发现PES治疗后白细胞(white blood cell, WBC)和血小板(platelet, PLT)显著升高, 但Hb未见明显变化^[18]。本次研究同样证实PES治疗后外周血WBC和PLT均显著升高, 但Hb的变化不明显, 可能与脾脏对红细胞

的储存、吞噬和破坏作用较弱有关。脾脏属于淋巴组织, 而淋巴组织对放射线比较敏感, 一般给予30 Gy的放射性外照射就可导致淋巴组织死亡, 常规分割状态下脾脏整体累计接受30 Gy剂量的照射就可使增大的脾脏体积缩小, 功能亢进的状态得到缓解^[12], 达到治疗的目的。这可能与放射线诱导脾淋巴细胞死亡和脾脏免疫调节机制有关^[19]。本次研究表明肝硬化和肝癌脾大放射治疗及介入治疗后, 患者外周血WBC、PLT均显著升高, 表明放射治疗与PSE治疗均可改善患者血常规指标。这与汤雄等^[20]的研究结果一致。此外脾脏外照射组和三维适形放疗组血细胞的恢复较介入组快, Hb也在治疗后明显升高, 但介入组Hb变化不大, 但3组之间比较无显著性差异, 可能与放疗治疗周期相对较长, 骨髓造血功能恢复较好有关。

此项研究患者平均总住院费用23 182.15元, 平均药费13 855.55元、平均治疗费用3 960.39元、平均护理陪员费用1 013.77元。脾脏外照射治疗组患者住院费用、药费、治疗费用和陪护费用均低于介入组和三维适形放疗组, 亦低于所有患者平均住院费用; 介入组所用费用与三维适形放疗组相当。

总之, 我们认为肝硬化或肝癌脾亢脾脏局部放疗可达到与介入治疗相同的疗效, 但可明显减轻患者不良反应, 缩减住院费用。

4 参考文献

- 1 Habermalz B, Sauerland S, Decker G, Delaitre B, Gigot JF, Leandros E, Lechner K, Rhodes M, Silecchia G, Szold A, Targarona E, Torelli P, Neugebauer E. Laparoscopic splenectomy: the clinical practice guidelines of the European Association for Endoscopic Surgery (EAES). *Surg Endosc* 2008; 22: 821-848
- 2 Wang HY, Shih SC, Lin SC, Chang WS, Wang TE, Lin FJ, Yang FS. Partial splenic embolization: 12-month hematological effects and complications. *Hepatogastroenterology* 2008; 55: 1838-1842
- 3 Feng K, Ma K, Liu Q, Wu Q, Dong J, Bie P. Randomized clinical trial of splenic radiofrequency ablation versus splenectomy for severe hypersplenism. *Br J Surg* 2011; 98: 354-361
- 4 Di Sabatino A, Carsetti R, Corazza GR. Post-splenectomy and hyposplenic states. *Lancet* 2011; 378: 86-97
- 5 Yoshida M, Watanabe Y, Horiuchi A, Yamamoto Y, Sugishita H, Kawachi K. Portal and splenic venous thrombosis after splenectomy in patients with hypersplenism. *Hepatogastroenterology* 2009; 56: 538-541
- 6 Ushitora Y, Tashiro H, Takahashi S, Amano H, Oshita A, Kobayashi T, Chayama K, Ohdan H. Splenectomy in chronic hepatic disorders: portal vein thrombosis and improvement of liver function. *Dig*

- Surg* 2011; 28: 9-14
- 7 Koconis KG, Singh H, Soares G. Partial splenic embolization in the treatment of patients with portal hypertension: a review of the english language literature. *J Vasc Interv Radiol* 2007; 18: 463-481
 - 8 Yoshidome H, Kimura F, Shimizu H, Ohtsuka M, Kato A, Yoshitomi H, Furukawa K, Takeuchi D, Takayashiki T, Suda K, Takano S, Miyazaki M. Usefulness of preoperative partial splenic embolization in hepatocellular carcinoma and hypersplenic thrombocytopenia. *Hepatogastroenterology* 2011; 58: 2062-2066
 - 9 Segawa M, Sakaida I. Diagnosis and treatment of portal hypertension. *Hepatol Res* 2009; 39: 1039-1043
 - 10 Malhotra AK, Carter RF, Lebman DA, Carter DS, Riaz OJ, Aboutanos MB, Duane TM, Ivatury RR. Preservation of splenic immunocompetence after splenic artery angioembolization for blunt splenic injury. *J Trauma* 2010; 69: 1126-1130; discussion 1130-1131
 - 11 Lavrenkov K, Krepel-Volsky S, Levi I, Ariad S. Low dose palliative radiotherapy for splenomegaly in hematologic disorders. *Leuk Lymphoma* 2012; 53: 430-434
 - 12 张忠新, 贾伟丽, 宫帅. 原发性肝癌合并脾功能亢进适形放疗33例临床分析. *中国癌症防治杂志* 2010; 2: 32-34
 - 13 Kriz J, Micke O, Bruns F, Haverkamp U, Mücke R, Schäfer U, Seegenschmiedt H, Müller RP, Eich HT. Radiotherapy of splenomegaly : a palliative treatment option for a benign phenomenon in malignant diseases. *Strahlenther Onkol* 2011; 187: 221-224
 - 14 Shrimali RK, Correa PD, O'Rourke N. Low-dose palliative splenic irradiation in haematolymphoid malignancy. *J Med Imaging Radiat Oncol* 2008; 52: 297-302
 - 15 Abdella HM, Abd-El-Moez AT, Abu El-Maaty ME, Helmy AZ. Role of partial splenic arterial embolization for hypersplenism in patients with liver cirrhosis and thrombocytopenia. *Indian J Gastroenterol* 2010; 29: 59-61
 - 16 Matsumoto T, Yamagami T, Terayama K, Kato T, Hirota T, Yoshimatsu R, Miura H, Ito H, Okanoue T, Nishimura T. Risk factors and clinical course of portal and/or splenic vein thrombosis after partial splenic embolization. *Acta Radiol* 2009; 50: 617-623
 - 17 Zhu K, Meng X, Qian J, Huang M, Li Z, Guan S, Jiang Z, Shan H. Partial splenic embolization for hypersplenism in cirrhosis: a long-term outcome in 62 patients. *Dig Liver Dis* 2009; 41: 411-416
 - 18 Liu R, Teng XJ, He JF, Xiao SS, Yuan ZB, Li XJ, Gao XS, Zhou BM. Partial splenic embolization using Bletilla striata particles for hypersplenism in cirrhosis: a prospective study. *Am J Chin Med* 2011; 39: 261-269
 - 19 Weinmann M, Becker G, Einsele H, Bamberg M. Clinical indications and biological mechanisms of splenic irradiation in chronic leukaemias and myeloproliferative disorders. *Radiother Oncol* 2001; 58: 235-246
 - 20 汤雄, 何秀琴, 陈葵, 杨生晟. 放射治疗肝硬化并脾功能亢进的疗效观察. *实用临床医学* 2010; 11: 83-84, 99

■同行评价

本文比较了介入治疗和两种放射治疗对于脾亢治疗的临床效果及医疗经济学. 内容设计合理, 结论明确, 讨论条理清晰.

编辑 曹丽鸥 电编 闫晋利

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) CN 14-1260/R 2012年版权归世界华人消化杂志

• 消息 •

《世界华人消化杂志》入选《中国学术期刊评价研究报告—RCCSE 权威、核心期刊排行榜与指南》

本刊讯 《中国学术期刊评价研究报告-RCCSE权威、核心期刊排行榜与指南》由中国科学评价研究中心、武汉大学图书馆和信息管理学院联合研发, 采用定量评价和定性分析相结合的方法, 对我国万种期刊大致浏览、反复比较和分析研究, 得出了65个学术期刊排行榜, 其中《世界华人消化杂志》位居396种临床医学类期刊第45位. (编辑部主任: 李军亮 2010-01-08)

内镜逆行胰胆管造影治疗取石困难胆总管结石64例

梁运啸, 农兵, 梁列新, 卓文金, 王彩英, 潘咏, 覃惠庆

■背景资料

经内镜逆行胰胆管造影术(ERCP)目前已成为治疗胆总管结石的主要方法。但是, 对于治疗取石困难的胆总管结石, 目前尚未有文献系统阐明治疗方法。

梁运啸, 农兵, 梁列新, 卓文金, 王彩英, 潘咏, 覃惠庆, 广西壮族自治区人民医院消化内科 广西壮族自治区南宁市 530021

梁运啸, 硕士, 主要从事胆胰疾病及小肠疾病方向的研究。

作者贡献分布: 梁运啸与农兵对此文所作贡献均等; 操作由梁运啸与农兵完成, 卓文金、王彩英、潘咏及覃惠庆配合; 本论文写作由梁运啸完成, 梁列新指导及审阅。

通讯作者: 梁列新, 主任医师, 530021, 广西壮族自治区南宁市青秀区桃源路6号, 广西壮族自治区人民医院消化内科。

mdlianglx@126.com

电话: 0771-2186184

收稿日期: 2012-04-24 修回日期: 2012-08-05

接受日期: 2012-08-11 在线出版日期: 2012-08-28

ERCP for refractory choledocholithiasis: An analysis of 64 cases

Yun-Xiao Liang, Bing Nong, Lie-Xin Liang, Wen-Jin Zhuo, Cai-Ying Wang, Yong Pan, Hui-Qing Qin

Yun-Xiao Liang, Bing Nong, Lie-Xin Liang, Wen-Jin Zhuo, Cai-Ying Wang, Yong Pan, Hui-Qing Qin, Department of Gastroenterology, the People's Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region, Nanning 530021, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Correspondence to: Lie-Xin Liang, Chief Physician, Department of Gastroenterology, the People's Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region, 6 Taoyuan Road, Qingxiu District, Nanning 530021, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China. mdlianglx@126.com

Received: 2012-04-24 Revised: 2012-08-05

Accepted: 2012-08-11 Published online: 2012-08-28

Abstract

AIM: To evaluate the therapeutic value of endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) for refractory choledocholithiasis.

METHODS: The clinical data for 64 patients with refractory choledocholithiasis who underwent ERCP in the People's Hospital of Guangxi were retrospectively analyzed. Stones were removed by breaking them into pieces, changing body positions, repeated extractions, or balloon dilatation.

RESULTS: Stones were successfully removed in 53 patients, and the total success rate was 82.81%. Stones were successfully removed in 15 of 18 (83.33%) patients with huge gallstones, 14 of 18 (77.78%) patients with common bile duct malformation, 16 of 19 (84.21%) patients with

common bile duct dilatation or stenosis, and 8 of 9 (88.89%) patients with hard stones.

CONCLUSION: ERCP is effective for treating refractory choledocholithiasis.

Key Words: Refractory choledocholithiasis; Endoscopic retrograde cholangiopancreatography; Success rate

Liang YX, Nong B, Liang LX, Zhuo WJ, Wang CY, Pan Y, Qin HQ. ERCP for refractory choledocholithiasis: An analysis of 64 cases. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2012; 20(24): 2302-2304

摘要

目的: 探讨内镜逆行胰胆管造影术(endoscopic retrograde cholangiopancreatography, ERCP)在取石困难胆总管结石中的应用价值。

方法: 连续收集64例取石困难胆总管结石患者, 分析在ERCP术中操作的难点, 巨大结石采用机械碎石、激光碎石、体外震波碎石法; 胆总管畸形采用变换体位、反复吸引、网篮体外塑形法; 胆管过度扩张或狭窄采用吸引或柱状气囊扩张法; 结石坚硬采用反复缓慢加压碎石法再进行胆管取石。

结果: 64例取石困难者, 经ERCP取石成功53例, 总体取石成功率为82.81%。其中巨大结石者18例, 取石成功15例, 成功率83.33%; 胆总管畸形者18例, 取石成功14例, 成功率77.78%; 胆总管过度扩张或狭窄者19例, 取石成功16例, 成功率84.21%; 结石坚硬者9例, 取石成功8例, 成功率88.89%。

结论: ERCP术可以有效地治疗取石困难胆总管结石。

关键词: 取石困难胆总管结石; 内镜逆行胰胆管造影术; 成功率

梁运啸, 农兵, 梁列新, 卓文金, 王彩英, 潘咏, 覃惠庆. 内镜逆行胰胆管造影治疗取石困难胆总管结石64例. *世界华人消化杂志* 2012; 20(24): 2302-2304

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/20/2302.asp>

■同行评议者

陈进宏, 副主任医师, 复旦大学附属华山医院普外科

0 引言

内镜逆行胰胆管造影(endoscopic retrograde cholangiopancreatography, ERCP)技术已成为治疗胆总管结石的主要方法。然而, 在ERCP取石过程中, 巨大结石、胆管迂曲或成角、胆管过度扩张或狭窄以及结石坚硬等因素, 可使内镜下治疗难度增大, 并易出现并发症和器械损坏等, 可称之为取石困难胆总管结石。目前, 针对取石困难胆总管结石的内镜下处理策略和方法报道很少, 本文回顾性分析我院2005-03/2011-11胆总管结石内镜下治疗的临床资料, 探讨取石困难胆总管结石内镜治疗的可行性。

1 材料和方法

1.1 材料 连续收集2005-03/2011-11我院行ERCP治疗的胆管结石病例, 所有病例术前均经腹部B超、CT和/或MRCP检查, 具有ERCP的适应证、无ERCP的禁忌证, 均征得患者和/或家属的书面知情同意。选用Olympus TJF240十二指肠镜和Olympus PSD-20型高频电发射器、Olympus三腔聪明刀、COOK乳头切开刀、BOSTON乳头切开刀、碎石网篮及取石网篮、紧急碎石器、斑马导丝、胆道柱状扩张气囊、胆道取石球囊、鼻胆引流管、圣诞树内支架等器械。

1.2 方法

1.2.1 手术操作: 术前给予阿托品0.5 mg皮下注射, 安定5-10 mg及哌替啶30-50 mg静脉注射, 全程心电监护, 实时监测生命体征及血氧饱和度。患者取俯卧位, 插入十二指肠镜至十二指肠降部, 或拉直镜身, 找到十二指肠主乳头, 以三腔聪明刀或乳头切开刀行选择性胆管插管及造影。行内镜下乳头括约肌切开术(endoscopic sphincterotomy, EST)或内镜下乳头括约肌气囊扩张术(endoscopic papillo-sphincter balloon dilation, EPBD)后, 以各种适当的方法取出结石, 结石大小测量根据X光片测量, 除去放大因素, 多发结石以最大结石为准。

1.2.2 术后处理: 术后常规予以禁食、补液、抑酸、抗感染和静脉用生长抑素或生长抑素类似物1-3 d; 术后2、24 h查血尿淀粉酶; 根据患者腹痛及淀粉酶情况决定是否进食。

1.2.3 评价标准和评判指标: (1)取石困难的判断标准: 单个结石的最大径>2.0 cm的胆管结石定义为巨大结石; 胆总管行程迂曲或成角, 并且取石网篮插入受阻、困难者定义为胆总管畸形; 胆总管直径>20 mm定义为过度扩张; 胆总管下

段呈鼠尾样改变并插管困难者判断为胆总管狭窄; 使用内镜下机械碎石(endoscopic mechanical lithotripsy, EML)无法一次碎石成功定义为结石坚硬; (2)取石成功标准和评价: 根据取石结束时再次造影检查, 术后通过鼻胆管造影或腹部超声确认无结石存在。以完成取石例数占总手术例数的百分数计算各取石成功率。

2 结果

2.1 一般情况 共收集到胆总管结石病例441例, 排除因解剖因素、乳头因素等插管失败的19例, 在插管成功的422例患者中, 巨大结石、胆管畸形、胆管过度扩张或狭窄、结石坚硬的病例共64例, 占15.17%, 其中巨大结石18例(28.13%)、胆总管畸形18例(28.13%)、胆管过度扩张或狭窄19例(29.69%)、结石坚硬9例(14.53%)。取石困难患者的年龄14岁-84岁, 平均年龄65岁, 其中男43例, 女21例。

2.2 取石成功率 在64例取石困难患者中, 经ERCP取石成功53例, 取石成功率为82.81%。其中巨大结石的取石成功率为83.33%(15/18), 最大结石约4.2 cm×3.8 cm, 8例为胆总管充满型结石; 胆管畸形为77.78%(14/18); 胆管过度扩张或狭窄者为84.21%(16/19); 结石坚硬为88.89%(8/9)。

3 讨论

胆总管结石可发生急性化脓性胆管炎、急性胰腺炎甚至重症急性胰腺炎, 严重者威胁患者的生命, 因此, 胆总管结石需限期处理^[1]。目前, ERCP成为公认的治疗胆总管结石的首选方法, ERCP诊治指南^[1]指出, 90%以上的胆总管结石可通过ERCP取石篮和气囊导管完全清除结石。但是, 有资料显示, 10%-15%病例结石清除困难, 需要采用碎石方法取石; 有文献报道^[2], 胆总管的形状和结构改变可能导致内镜下取石困难, 结石体积较大时, 取石难度增加。因此, 巨大结石、胆总管畸形、胆总管过度扩张或合并狭窄以及结石坚硬等已成为ERCP取石的难点, 但是, 目前鲜见有关取石困难胆总管结石内镜下处理策略和方法的报道。

对于取石网篮套取后不能直接拉出的较大结石, 通过机械碎石后, 其取石成功率在90%以上^[3]。国内孙振兴等^[4]报道, 121例直径>1.0 cm胆总管结石经EML碎石的, 取石成功率达98.3%。但是, 对于直径2 cm以上的结石, 由于结石与胆

■研发前沿

在内镜治疗中, 取石困难的胆总管结石不少见, 取石困难的胆总管结石的内镜治疗难度大, 结石不易取出。目前有关取石困难的胆总管结石内镜下取石的有效性仍不清楚。

■相关报道

任旭等曾对胆总管大结石的内镜治疗做过报道, 但对其他取石困难的胆总管结石, 无系统操作方法的介绍。

■应用要点

认真阅读患者的CT或MRCP片,了解胆总管结石的病变,采取适当的方法,ERCP可以有效地治疗取石困难的胆总管结石。

管壁间的空隙过小,网篮往往难以越过结石套取结石。在无胆道感染的情况下,可于结石上方注入相对大量稀释的造影剂使胆管扩张,增加结石与胆管壁间隙,有助碎石网篮套住结石^[5];对于直径超过碎石网篮完全打开时宽度的巨大结石,不能完整套石者,可进行分次碎石^[6];而对无法使用碎石网篮的巨大结石,有条件者可行激光碎石、体外震波碎石(extracorporeal shock wave lithotripsy, ESWL)。本研究中巨大结石18例,占胆总管结石病例的4.27%,其中有15例通过注射造影剂扩张胆管、分次碎石等方法取石成功,成功率为83.33%。因此,直径>2 cm的胆总管结石,采用适当的方法,仍可以进行ERCP取石。最近有直径2 cm的柱状扩张气囊进入临床应用^[7],但相关大样本量数据报道仍较少,其在较大胆管结石的应用价值仍有待研究。

胆管扭曲或成角后结石沉落于凹陷处,打开的取石网篮与结石不在同一平面,网篮无法套取结石,相关的内镜下处理方法鲜见报道。对此,我们主要采取以下几种方法:(1)变换患者体位,争取结石移动与网篮在同一平面;(2)注射造影剂充盈胆总管后反复吸引,促使结石往胆总管远端移动,在合适的位置套取结石;(3)取石网篮的体外塑形对套取结石有一定的帮助。本研究中胆总管畸形者共18例,采用以上方法取石成功14例,成功率为77.78%。在取石失败的4例中,原因与胆总管成角过大、结石无法变动位置及合并胆总管局部狭窄有关。因此,在胆管畸形时,通过改变结石与网篮的相对位置,有可能套取结石。

胆总管下段狭窄时,行EST可能为无效切开,网篮取石易发生结石嵌顿。此时,行EST后可行柱状扩张气囊扩张胆总管狭窄段;也可以通过网篮手柄处反复高压注射生理盐水、并吸引,如结石比较疏松,高压冲击可使结石变小,可顺利拉出结石。胆总管过度扩张,而结石相对胆总管直径较小时,因结石漂移范围大,导致取石网篮不易套取结石。此时可在打开网篮抖动套取结石时,用注射器在网篮手柄出抽吸,使网篮前端形成一定的负压,对套稳结石具有事半功倍

的效果。本组19例的取石成功率为84.21%。因此,通过适当的方法,胆总管过度扩张或合并狭窄仍可以通过ERCP成功取石。

对于结石坚硬的病例,在碎石时要缓慢加压力,压力已经很大而结石仍未碎时,要松弛加压旋钮后再加压,反复多次直至碎石成功,以免压力过大导致碎石网篮操作部断裂,一旦断裂采用镜外碎石方法^[5]。本组9例的取石成功率为88.89%,1例患者取石失败是因为结石过于坚硬,碎石网篮破坏后使用镜外碎石不成功,最后转外科手术。因此,结石坚硬病例,仍可尝试机械碎石。

本组病例ERCP取石术后的并发症主要为轻型胰腺炎、胆管炎及高淀粉酶血症,无大出血、穿孔等严重并发症发生,总的并发症发生率为15.26%,较我们同期ERCP的总体并发症发生率^[8]及文献报道的发生率偏高,这与取石困难,操作时间较长,而且乳头受到机械刺激过度有关。

总之,通过术前的充分准备,术中采取合适的解决方法,ERCP对于取石困难胆总管结石的治疗仍具有一定的有效性和安全性。但是,由于本组病例数量有限,确切的疗效和安全性仍有待进一步的研究。

4 参考文献

- 1 中华医学会消化内镜分会ERCP学组. ERCP诊治指南(2010版). 中华消化内镜杂志 2010; 27: 169-172
- 2 王立新, 彭颖, 徐智, 侯纯升, 凌晓峰, 陆少美, 张同琳, 周孝思. 胆总管结石的内镜治疗. 中国微创外科杂志 2007; 7: 43-45
- 3 Moody FG. Lithotripsy in the treatment of biliary stones. *Am J Surg* 1993; 165: 479-482
- 4 孙振兴, 许国铭, 李兆申. 内镜下机械碎石术治疗胆总管1.0 cm以上结石(附121例分析). 中华消化内镜杂志 1998; 15: 19-21
- 5 任旭, 徐秀芬, 关纯洁, 陶铸, 李大伟, 任克. 经内镜机械性碎石术清除胆总管结石的相关因素. 中华内科杂志 1996; 35: 447-450
- 6 任旭, 唐秀芬, 张彬彬. 内镜机械碎石治疗胆总管大结石. 中国消化内镜 2007; 1: 5-8
- 7 赵秋枫, 王实, 陈军贤, 徐平珍, 计东霞. 不同直径柱状气囊乳头扩张术后近期并发症的临床观察. 中华肝胆外科杂志 2011; 17: 854-856
- 8 梁运啸, 农兵, 梁列新, 覃江. 老年病人经十二指肠镜逆行胰胆管造影的临床应用价值. 微创医学 2009; 4: 619-621

编辑 张姗姗 电编 闫晋利

■同行评价

本文表明, ERCP术可以有效地治疗取石困难的胆总管结石。文章条理清晰, 分析得当, 研究有一定意义, 科学性较强。

内镜下十二指肠乳头切除术在乳头部肿瘤诊断中的价值

覃华, 赵秋, 李德民, 高红宇, 李荣香, 张敏, 胡继芬, 王渝

覃华, 赵秋, 李德民, 李荣香, 张敏, 胡继芬, 华中科技大学同济医学院附属同济医院消化内科 湖北省武汉市 430030
高红宇, 华中科技大学同济医学院附属同济医院肾内科 湖北省武汉市 430030

王渝, 华中科技大学同济医学院附属同济医院病理科 湖北省武汉市 430030

覃华, 医学博士, 主治医师, 主要从事消化系统疾病的临床及基础研究工作。

作者贡献分布: 此研究由覃华与赵秋设计; 研究过程由覃华、赵秋、李德民、李荣香、张敏、胡继芬及王渝操作完成; 数据分析由覃华与高红宇完成; 本论文写作由覃华与赵秋完成。

通讯作者: 赵秋, 教授, 主任医师, 430030, 湖北省武汉市汉口解放大道1095号, 华中科技大学同济医学院附属同济医院消化内科。zhaoqiu@medmail.com.cn

电话: 027-83663334

收稿日期: 2012-05-10 修回日期: 2012-07-01

接受日期: 2012-08-06 在线出版日期: 2012-08-28

Clinical evaluation of endoscopic papillectomy for the diagnosis of tumors of the ampulla of Vater

Hua Qin, Qiu Zhao, De-Min Li, Hong-Yu Gao, Rong-Xiang Li, Min Zhang, Ji-Fen Hu, Yu Wang

Hua Qin, Qiu Zhao, De-Min Li, Rong-Xiang Li, Min Zhang, Ji-Fen Hu, Department of Gastroenterology, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, Hubei Province, China

Hong-Yu Gao, Department of Nephrology, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, Hubei Province, China

Yu Wang, Department of Pathology, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, Hubei Province, China

Correspondence to: Qiu Zhao, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, 1095 Jiefang Road, Wuhan 430030, Hubei Province, China. zhaoqiu@medmail.com.cn

Received: 2012-05-10 Revised: 2012-07-01

Accepted: 2012-08-06 Published online: 2012-08-28

Abstract

AIM: To evaluate the value of endoscopic papillectomy (EP) for the diagnosis of tumors of the ampulla of Vater.

METHODS: The clinical data for 16 patients with tumors of the ampulla of Vater were analyzed. The clinical efficacy, complications and safety of EP were evaluated.

RESULTS: Before EP, 12 patients were diagnosed with adenoma and 4 with chronic inflammation by endoscopic biopsy. After EP, 2 cases were diagnosed with poorly differentiated adenocarcinoma, 1 with well differentiated adenocarcinoma, and 13 with adenoma (including one case of adenoma with malignant transformation and all 4 cases diagnosed with "chronic inflammation" by endoscopic biopsy). The accuracy of EP was significantly higher than that of endoscopic biopsy ($P < 0.05$). In 9 cases, EUS showed that the lesions originated from the submucosal layer with dilated pancreatic and biliary ducts. None of the cases had submucosal continuity interruption, invasion to pancreatic/biliary ducts or enlarged retroperitoneal lymph nodes on EUS. Twelve patients with high echoic lesions were confirmed to have adenoma, one patient with hyperechoic lesion with localized low echo area were confirmed to have adenoma with malignant transformation, and 3 patients with low echo lesions were confirmed to have adenocarcinoma. After EP, residual lesions were found in bile duct orifice in 2 cases of poorly differentiated adenocarcinoma, 1 case of adenoma with malignant transformation and 1 case of adenoma, indicating invasion to the bile duct. All of them had a negative preoperative EUS. Lesions were completely resected in 1 case of well differentiated adenocarcinoma and 11 cases of adenoma, and the resection stump was histologically negative for neoplasm. After EP, two patients developed transient melena, but no acute pancreatitis, perforation or other complications occurred. There was no procedural-related death in this group of patients.

CONCLUSION: EP is safe and has a higher accuracy in the diagnosis of tumors of the ampulla of Vater.

Key Words: Endoscopic papillectomy; Tumors of the ampulla of Vater; Diagnosis

Qin H, Zhao Q, Li DM, Gao HY, Li RX, Zhang M, Hu JF, Wang Y. Clinical evaluation of endoscopic papillectomy for the diagnosis of tumors of the ampulla of Vater. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2012; 20(24): 2305-2309

■背景资料

临床上十二指肠乳头部肿瘤非常罕见, 内镜活检法为最常用的定性诊断方法, 但其漏诊率较高, 因此十二指肠乳头部肿瘤定性诊断仍相对困难。

■同行评议者

宋振顺, 教授, 西京医院肝胆外科

■ 研发前沿

内镜下十二指肠乳头切除术(EP)可用于多次内镜活检仍难于确诊乳头肿瘤者, EP将病变组织切除后整体送检可明确诊断, 对于局限于乳头部的十二指肠乳头腺瘤可以起到根治的作用。

摘要

目的: 评价内镜下十二指肠乳头切除术(endoscopic papillectomy, EP)在乳头肿瘤诊断中的临床价值。

方法: 分析2008-01/2012-03来我院的16例经病理检查确诊的十二指肠乳头肿瘤患者的相关资料, 评价EP在十二指肠乳头肿瘤诊断中的临床价值。

结果: 16例患者中, 内镜活检诊断为腺瘤者12例, 慢性炎症改变者4例。EP将乳头肿瘤组织切除后整体送检行病理学检查确诊为低分化腺癌者2例, 高分化腺癌1例, 腺瘤13例(其中1例腺瘤恶变, 4例常规内镜活检诊断为慢性炎症改变者术后均确诊为腺瘤), EP术后准确率明显高于内镜活检法($P<0.05$)。超声内镜(endoscopic ultrasonography, EUS)检查提示病变均起源于黏膜层, 胰胆管扩张者9例, 未见黏膜下层连续性中断及胰胆管受累者, 无腹膜后淋巴结肿大者; 12例高回声病变者术后病理检查结果均为腺瘤, 1例高回声病变局部见低回声区者术后病理检查结果为腺瘤恶变, 3例低回声病变者术后病理检查结果均为腺癌。EP术后2例低分化腺癌者、1例腺瘤恶变者及1例腺瘤者胆管开口处见病变残留, 提示胆管受累, 但术前EUS检查均未提示胆管受累; 1例高分化腺癌及11例腺瘤者病灶均完整切除, 术后切缘阴性。EP术后除2例出现黑便外, 无急性胰腺炎、穿孔及其他并发症发生, 无患者死亡。

结论: EP术将乳头肿瘤组织切除后整体送检行病理学检查可提高诊断准确率, 为治疗方法的抉择提供科学依据。

关键词: 内镜下十二指肠乳头切除术; 十二指肠乳头肿瘤; 诊断

覃华, 赵秋, 李德民, 高红宇, 李荣香, 张敏, 胡继芬, 王渝. 内镜下十二指肠乳头切除术在乳头肿瘤诊断中的价值. 世界华人消化杂志 2012; 20(24): 2305-2309

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/20/2305.asp>

0 前言

随着上消化道内镜检查的普及, 特别是内镜下逆行胰胆管造影(endoscopic retrograde cholangiopancreatography, ERCP)检查的推广应用, 十二指肠乳头肿瘤检出率逐年增加, 其内镜下表现为十二指肠乳头明显肿大、隆起, 局部呈菜花样改变, 部分患者可出现出血、坏死。虽

然十二指肠乳头肿瘤诊断技术在不断的改进, 但其定性诊断很困难, 内镜活检漏诊率可高达25%-60%^[1,2]。内镜下十二指肠乳头切除术(endoscopic papillectomy, EP)将乳头肿瘤组织切除后整体送检行病理学检查可提高诊断准确率, 为评价EP在十二指肠乳头肿瘤诊断中价值, 本研究分析了2008-01/2012-03我院16例行EP的十二指肠乳头肿瘤患者的临床资料, 现报告如下。

1 材料和方法

1.1 材料 16例十二指肠乳头肿瘤患者中, 男7例, 女9例, 平均年龄54.49(43-77)岁。其中9例因上腹痛伴皮肤巩膜黄染入院, 7例因上腹部不适行胃镜检查时发现十二指肠乳头肿瘤而入院。所有患者EP术前查血癌胚抗原(carcino-embryonic antigen, CEA)、糖类抗原(carbohydrate antigen 19-9, CA19-9)、甲胎蛋白(alpha-fetal protein, AFP)等肿瘤标记物均正常。

1.2 方法

1.2.1 术前检查及准备: 16例患者入院后均行血常规、凝血全套、胸片、心电图、内镜下活检及超声内镜(endoscopic ultrasonography, EUS)等检查。EP术前禁食、水、备血并常规行碘过敏试验。术前30 min予以丁溴东莨菪碱20 mg、地西泮10 mg和哌替啶50 mg肌肉注射。内镜采用Olympus JF 240/260 V型电子十二指肠镜, 高频电发生器采用ERBE-ICC 200, 圈套器选用COOK公司一次性圈套器, 注射针选用Olympus 23G注射针。

1.2.2 EP术中操作: 循腔插入侧视镜至十二指肠降部后仔细观察病灶, 黏膜下注射1:10 000肾上腺素-美兰盐水至病灶完全抬举, 以圈套器将肿瘤根部连同十二指肠乳头圈套并收紧提起后经高频电凝切除病变组织, 回收标本送检行病理学检查。

1.2.3 术后处理: EP术后3 h及12 h行血淀粉酶及血常规检查, 动态监测患者血压、心率, 观察患者腹部症状及体征; 术后禁食水, 予以质子泵抑制剂、生长抑素及抗生素等治疗3 d, 出现并发症者则予以相应治疗。

统计学处理 计量资料采用mean±SD表示, 内镜活检法与EP法准确率之间差异采用Fisher精确概率法进行比较, $P<0.05$ 表示有显著性差异。

2 结果

EP术中操作过程如图1所示。

16例患者中, 内镜活检诊断为腺瘤者12例, 慢性炎症改变者4例。EP将乳头肿瘤组织切除

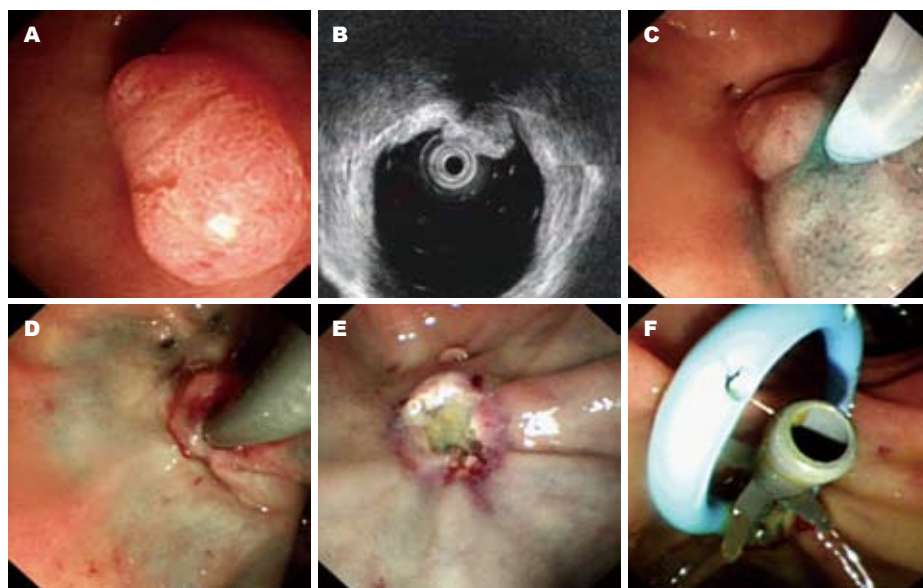


图1 内镜下十二指肠乳头切除术.

A: 内镜下十二指肠乳头部见一0.4 cm × 0.8 cm 息肉样病变, 活检为腺瘤; B: 超声内镜检查见乳头部黏膜层高回声病变, 考虑腺瘤; C: 经内镜行黏膜下注射后病变组织完全抬举; D: 内镜下以圈套器完整圈套病变组织; E: 经内镜完整切除病变组织后, 创面无活动性出血, 术后病理检查结果为腺瘤; F: EP术后分别置入胆管及胰管塑料支架.

■相关报道

Ogawa等报道十二指肠乳头癌可通过十二指肠乳头切除术将病变组织整体切除后行病理学检查以明确诊断.

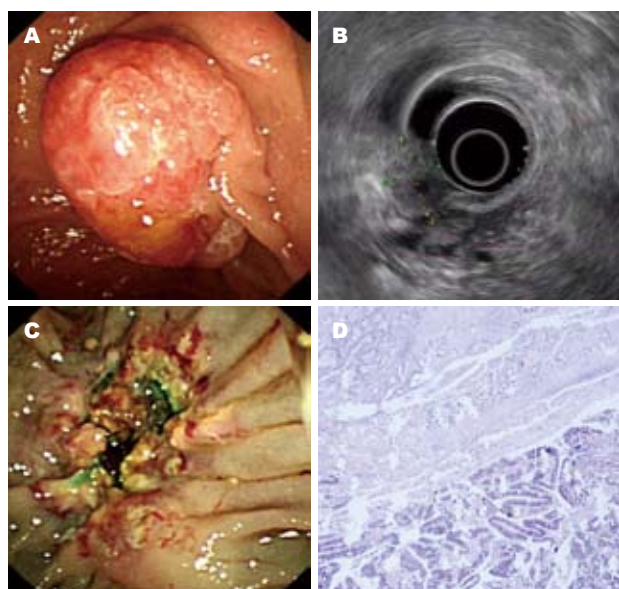


图2 十二指肠乳头癌患者经内镜乳头切除术.

A: 内镜下十二指肠乳头部见一2.0 cm × 1.3 cm 菜花样隆起性病变, 内镜下活检为腺瘤; B: 超声内镜检查乳头部见一1.6 cm × 1.2 cm 低回声病变; C: 经内镜切除病变组织后, 胆管开口处可见病变组织残留, 创面无活动性出血, 病理检查结果为腺瘤; D: 术后追加外科手术治疗, 病理检查结果为乳头腺癌.

后整体送检行病理学检查确诊为低分化腺癌者2例, 高分化腺癌1例, 腺瘤13例(其中腺瘤恶变者1例, 4例常规内镜活检诊断为慢性炎症改变者术后均确诊为腺瘤), EP术后准确率明显高于内镜活检法($P = 0.0012$). EUS检查提示病变均起源于黏膜层, 未见黏膜下层连续性中断及胰胆管受累者, 合并胰胆管扩张者9例, 未见腹膜后淋巴结肿大者; 其中12例高回声病变者术后病理检查结果均为腺瘤, 1例高回声病变局部见低回声区者术后病理检查结果为腺瘤恶变, 另3例低回声病变者术后病理检查结果均为腺癌. EP术后2例低分化腺癌者、1例腺瘤恶变者及1例腺瘤者胆管开口处见病变残留, 提示胆管受累(图2), 但术前EUS检查均未提示胆管受累; 1例高分化腺癌及11例腺瘤者病灶均完整切除, 术后切缘阴性. EUS检查在评价病变累及的深度及范围方面

准确率为75%. 内镜活检及EUS后均无消化道出血、穿孔等并发症发生; EP术后除2例出现黑便外, 无急性胰腺炎、穿孔及其他并发症发生, 无患者死亡. 2例黑便者, 急诊十二指肠镜检查创面均未见活动性出血, 予以质子泵抑制剂及止血治疗3 d后大便潜血转阴. 内镜活检及EP术后病理检查结果见表1.

3 讨论

十二指肠乳头肿瘤非常罕见^[3], 尸检检出率约为0.04%-0.12%, 占消化系肿瘤的5%^[4], 其临床表现包括反复发作的腹痛、进行性黄疸、腹泻、黑便等, 部分患者可合并急性胰腺炎. 因十二指肠乳头肿瘤具有潜在恶变可能^[5,6], 对于十二指肠乳头肿瘤无论其性质如何均需切除, 其治疗方式取决于病变的性质. 目前十二

■应用要点

本文通过EP将乳头状腺瘤组织切除后整体送检行病理学检查,可显著提高诊断准确率,表明EP可用于多次内镜活检仍难于确诊的乳头状腺瘤患者。

表 1 16例十二指肠乳头状腺瘤患者内镜活检及EP术后病理检查n(%)

取材方法	腺瘤	腺瘤恶变	腺癌	总体准确率
内镜活检法	8/12(75)	0/1(0)	0/3(0)	8/16(50) ^a
EP法	12/12(100)	1/1(100)	3/3(100)	16/16(100)

^aP<0.05 vs EP法。

指肠乳头状腺瘤常用的确诊方法为内镜下活检,因内镜活检钳取的病变组织较小且表浅,其阳性率较低,难以准确评估病变的性质及病变浸润的范围、深度;虽采用多部位深凿活检法可提高其阳性率,但内镜活检总体阳性率为47%-95%^[7-10]。窄带成像技术结合放大内镜可清楚显示乳头状腺瘤组织腺管开口类型及表浅血管形态,判断病变的良恶性^[1,11,12],但相关报道不多,其临床价值有待于进一步明确。EP可将病变组织切除后整体送检行病理学检查,不仅可明确病变的性质,而且可准确评估病变的浸润范围及深度。本研究中2例低分化腺癌、1例高分化腺癌及1例腺瘤恶变者均于EP术后确诊,术前虽多次、多部位活检,均误诊为腺瘤;4例腺瘤者内镜下活检误诊为慢性炎症改变,内镜下活检总体准确率为50%,EP术后病理检查准确率可明显提高(P<0.05)。

EUS检查虽可显示十二指肠乳头状腺瘤的起源层次、病变累及深度,以及胆管、胰管、胰腺及其周围组织结构^[7],但难以准确显示病变部及其周围组织结构全貌^[13],其准确率为63%^[14-16]。在行EP时,若十二指肠乳头状腺瘤已侵及黏膜下层组织,则病变组织易与黏膜下组织相粘连,可导致黏膜下注射后粘连处病变抬举征阴性,因而可协助判断病变浸润的深度。本研究中4例EP术后胆管开口处见病变残留,提示胆管受累,但术前EUS检查均未提示,其准确率为75%,可见EUS检查在评价病变累及的深度及范围方面仍有一定的局限性。为准确判断十二指肠乳头状腺瘤浸润深度及范围,我们的经验是在EP前需常规行EUS检查,反复变换操作手法以从不同切面扫描,仔细分析不同层面的结构,尽可能全面了解病变的范围。

在行黏膜下注射时,需从乳头状腺瘤的肛侧开始注射足量的1:10 000肾上腺素-美兰盐水后,再于病变的两侧注射,最后于病变的口侧注射,注射术中及术后仔细观察病变是否已完全抬举,若局部抬举征阴性则应考虑病变已侵犯

黏膜下层组织。EUS虽可从病变组织的回声来判断病变的性质,但无法替代病理检查。EUS下腺瘤组织可表现为高回声或等回声病变,腺癌一般表现为低回声改变。本研究中3例低回声病变者术后病理检查均确诊为腺癌,1例高回声病变局部见低回声区者术后病理检查确诊为腺瘤恶变,因此在行EUS检查发现十二指肠乳头状低回声病变时应高度警惕乳头状腺癌可能。

EP术后常见并发症包括出血、穿孔、急性胰腺炎、胆管炎、乳头狭窄等^[17-23],其总体发生率约为23%(10%-58%),死亡率约为0.4%(0%-7%)^[24-28]。本研究16例患者中术后出现黑便者2例,急诊十二指肠镜检查创面可见血痂附着,但均未见活动性出血,予以药物治疗3 d后大便转黄,潜血试验转阴;术后无十二指肠穿孔、急性胰腺炎、胆管炎、乳头狭窄等并发症发生,我们认为EP是相对安全的。与内镜活检及EUS相比,EP术后并发症的总体发生率仍相对较高^[29]。因此,我们建议仍将内镜活检作为诊断十二指肠乳头状腺瘤的首选方法,对于多次内镜活检均为阴性者,为明确诊断可行EP术将乳头状病变组织切除后整体送检行病理学检查^[4,30]。

十二指肠乳头状腺瘤的检出率逐年增加,单凭常规内镜下活检无法准确评估病变性质而影响其治疗方案的抉择。EP术将乳头状腺瘤组织切除后整体送检行病理学检查,可准确评价病变的性质以及病变范围、浸润的深度,提高其诊断准确率,为治疗方法的抉择提供科学依据。

4 参考文献

- 1 Uchiyama Y, Imazu H, Kakutani H, Hino S, Sumiyama K, Kuramochi A, Tsukinaga S, Matsunaga K, Nakayoshi T, Goda K, Saito S, Kaise M, Kawamura M, Omar S, Tajiri H. New approach to diagnosing ampullary tumors by magnifying endoscopy combined with a narrow-band imaging system. *J Gastroenterol* 2006; 41: 483-490
- 2 郭伟, 张忠涛. 十二指肠良性肿瘤诊断与治疗. *中国实用外科杂志* 2008; 28: 939-941
- 3 Kanamori A, Kumada T, Kiriya S, Sone Y, Tanikawa M, Hisanaga Y, Toyoda H, Kawashima H, Itoh A, Hirooka Y, Goto H. Endoscopic papillectomy

- tomy of minor papillar adenoma associated with pancreas divisum. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 1138-1140
- 4 Harano M, Ryozaawa S, Iwano H, Taba K, Sen-Yo M, Sakaida I. Clinical impact of endoscopic papillectomy for benign-malignant borderline lesions of the major duodenal papilla. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2011; 18: 190-194
- 5 Heinzow HS, Lenz P, Lenze F, Domagk D, Domschke W, Meister T. Feasibility of snare papillectomy in ampulla of vater tumors: meta-analysis and study results from a tertiary referral center. *Hepato-gastroenterology* 2012; 59: 332-335
- 6 Bohnacker S, Soehendra N, Maguchi H, Chung JB, Howell DA. Endoscopic resection of benign tumors of the papilla of vater. *Endoscopy* 2006; 38: 521-525
- 7 Ito K, Fujita N, Noda Y, Kobayashi G, Horaguchi J. Diagnosis of ampullary cancer. *Dig Surg* 2010; 27: 115-118
- 8 Kim JH, Kim JH, Han JH, Yoo BM, Kim MW, Kim WH. Is endoscopic papillectomy safe for ampullary adenomas with high-grade dysplasia? *Ann Surg Oncol* 2009; 16: 2547-2554
- 9 Jung MK, Cho CM, Park SY, Jeon SW, Tak WY, Kweon YO, Kim SK, Choi YH. Endoscopic resection of ampullary neoplasms: a single-center experience. *Surg Endosc* 2009; 23: 2568-2574
- 10 孙桂森, 谷川, 丁文涛. 原发性十二指肠恶性肿瘤的诊断与治疗. *临床外科杂志* 2004; 12: 510-511
- 11 Yamao T, Isomoto H, Yamaguchi N, Irie J, Ito Y, Nakashima Y, Shikuwa S, Mizuta Y, Kohno S, Imamura S, Yamakawa M, Fujita F, Hayashi T. Magnified endoscopic observation using narrow-band imaging of periampullary adenoma in a patient with familial adenomatous polyposis. *Med Sci Monit* 2009; 15: CS169-CS173
- 12 Itoi T, Tsuji S, Sofuni A, Itokawa F, Kurihara T, Tsuchiya T, Ishii K, Ikeuchi N, Igarashi M, Gotoda T, Moriyasu F. A novel approach emphasizing preoperative margin enhancement of tumor of the major duodenal papilla with narrow-band imaging (with videos). *Gastrointest Endosc* 2009; 69: 136-141
- 13 Yamashita Y, Ito K, Fujita N, Noda Y, Kobayashi G, Obana T, Horaguchi J, Kato Y, Koshita S, Kanno Y, Ogawa T, Kurose A, Sawai T. A case of early carcinoma of the papilla of Vater confined to the mucosa and continuative epithelium of glands in Oddi's sphincter (m-God) treated by endoscopic papillectomy. *Intern Med* 2010; 49: 2447-2450
- 14 Yamao T, Isomoto H, Kohno S, Mizuta Y, Yamakawa M, Nakao K, Irie J. Endoscopic snare papillectomy with biliary and pancreatic stent placement for tumors of the major duodenal papilla. *Surg Endosc* 2010; 24: 119-124
- 15 Will U, Bosseckert H, Meyer F. Correlation of endoscopic ultrasonography (EUS) for differential diagnostics between inflammatory and neoplastic lesions of the papilla of Vater and the peripapillary region with results of histologic investigation. *Ultraschall Med* 2008; 29: 275-280
- 16 Ito K, Fujita N, Noda Y, Kobayashi G, Horaguchi J, Takasawa O, Obana T. Preoperative evaluation of ampullary neoplasm with EUS and transpapillary intraductal US: a prospective and histopathologically controlled study. *Gastrointest Endosc* 2007; 66: 740-747
- 17 Catalano MF, Linder JD, Chak A, Sivak MV, Raijman I, Geenen JE, Howell DA. Endoscopic management of adenoma of the major duodenal papilla. *Gastrointest Endosc* 2004; 59: 225-232
- 18 Cheng CL, Sherman S, Fogel EL, McHenry L, Watkins JL, Fukushima T, Howard TJ, Lazzell-Pannell L, Lehman GA. Endoscopic snare papillectomy for tumors of the duodenal papillae. *Gastrointest Endosc* 2004; 60: 757-764
- 19 Kahaleh M, Shami VM, Brock A, Conaway MR, Yoshida C, Moskaluk CA, Adams RB, Tokar J, Yeaton P. Factors predictive of malignancy and endoscopic resectability in ampullary neoplasia. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 2335-2339
- 20 Norton ID, Gostout CJ, Baron TH, Geller A, Petersen BT, Wiersema MJ. Safety and outcome of endoscopic snare excision of the major duodenal papilla. *Gastrointest Endosc* 2002; 56: 239-243
- 21 Saurin JC, Chavaillon A, Napoléon B, Descos F, Bory R, Berger F, Ponchon T. Long-term follow-up of patients with endoscopic treatment of sporadic adenomas of the papilla of vater. *Endoscopy* 2003; 35: 402-406
- 22 Smith MT, Sherman S, Ikenberry SO, Hawes RH, Lehman GA. Alterations in pancreatic ductal morphology following polyethylene pancreatic stent therapy. *Gastrointest Endosc* 1996; 44: 268-275
- 23 李婧, 周仁荣. 十二指肠乳头良性肿瘤内镜治疗的研究进展. *东南国防医药* 2010; 12: 51-53
- 24 潘亚敏, 胡冰. 内镜下乳头切除术的临床应用. *中国消化内镜* 2007; 1: 38-42
- 25 王雷, 李兆申. 十二指肠乳头腺瘤内镜切除术前临床应用进展. *中华消化内镜杂志* 2007; 24: 315-318
- 26 Irani S, Arai A, Ayub K, Biehl T, Brandabur JJ, Dorer R, Gluck M, Jiranek G, Patterson D, Schembre D, Traverso LW, Kozarek RA. Papillectomy for ampullary neoplasm: results of a single referral center over a 10-year period. *Gastrointest Endosc* 2009; 70: 923-932
- 27 Hernandez LV, Catalano MF. Endoscopic papillectomy. *Curr Opin Gastroenterol* 2008; 24: 617-622
- 28 Han J, Kim MH. Endoscopic papillectomy for adenomas of the major duodenal papilla (with video). *Gastrointest Endosc* 2006; 63: 292-301
- 29 Ito K, Fujita N, Noda Y. Endoscopic diagnosis and treatment of ampullary neoplasm (with video). *Dig Endosc* 2011; 23: 113-117
- 30 Ogawa T, Ito K, Fujita N, Noda Y, Kobayashi G, Horaguchi J, Koshita S, Kanno Y, Masu K, Ishii S. Endoscopic papillectomy as a method of total biopsy for possible early ampullary cancer. *Dig Endosc* 2012; 24: 291

同行评价

本文探讨了内镜下十二指肠乳头切除术在乳头部肿瘤诊断中的价值及其安全性,对乳头部肿瘤的诊断具有一定的指导作用。

编辑 张姗姗 电编 闫晋利

小肠移植中急性抗体介导排斥反应的病理学

梁玉梅, 余琦, 张晓燕, 李元新, 曹兵生, 李 宁

■背景资料

小肠移植是目前解决小肠功能衰竭的根本性手段, 他不同于其他器官移植之处在于与移植体内同时存在的大量供体淋巴组织, 包括小肠内的黏膜相关淋巴组织及肠系膜内淋巴结, 因此, 小肠移植中排斥反应的发生远高于其他器官移植。

梁玉梅, 余琦, 张晓燕, 李宁, 中国人民解放军第309医院病理科 北京市 100091

李元新, 中国人民解放军第309医院普外科 北京市 100091

曹兵生, 中国人民解放军第309医院超声科 北京市 100091

梁玉梅, 主治医师, 主要从事消化系病理、移植病理学的研究。
作者贡献分布: 本研究由梁玉梅设计; 研究过程由梁玉梅、余琦及张晓燕操作完成; 李元新与曹兵生提供了文中的临床及超声影像数据; 数据分析由梁玉梅完成; 本论文写作由梁玉梅与李宁完成。

通讯作者: 梁玉梅, 主治医师, 100091, 北京市海淀区黑山扈路甲17号, 中国人民解放军第309医院病理科。

yumei.liang@yahoo.com.cn

收稿日期: 2012-05-11 修回日期: 2012-07-06

接受日期: 2012-08-01 在线出版日期: 2012-08-28

Histological alterations in transplanted small bowel after acute antibody-mediated rejection

Yu-Mei Liang, Qi Yu, Xiao-Yan Zhang, Yuan-Xin Li, Bing-Sheng Cao, Ning Li

Yu-Mei Liang, Qi Yu, Xiao-Yan Zhang, Ning Li, Department of Pathology, the 309th Hospital of Chinese PLA, Beijing 100091, China

Yuan-Xin Li, Department of General Surgery, the 309th Hospital of Chinese PLA, Beijing 100091, China

Bing-Sheng Cao, Department of Ultrasound, the 309th Hospital of Chinese PLA, Beijing 100091, China

Correspondence to: Yu-Mei Liang, Attending Physician, Department of Pathology, the 309th Hospital of Chinese PLA, 17 Heishanhu Road, Haidian District, Beijing 100091, China. yumei.liang@yahoo.com.cn

Received: 2012-05-11 Revised: 2012-07-06

Accepted: 2012-08-01 Published online: 2012-08-28

Abstract

AIM: To observe the histopathological changes in transplanted small bowel from a patient developing acute antibody-mediated rejection (AMR) and to perform a literature review.

METHODS: The resected allograft was fixed in 10% buffered formalin, embedded in paraffin, sectioned, and stained with hematoxylin and eosin. Morphological changes in the mucosa, intestinal wall and mesentery were observed by two pathologists separately. Acute rejection, vascular lesions and related changes were assessed. Immunohistochemical staining of C4d was also performed.

RESULTS: AMR lesions were widely distributed in the allograft, involving muscular arteries, arterioles, capillaries, vasa vasorum, venules and veins. The most serious AMR was observed in arterioles located in the submucosa and vasa vasorum. Main morphological changes included fibrous necrosis of blood vessel wall, thrombosis, and leucocyte margination. Neutrophilic granulocyte infiltration was noted in the edematous interstitium surrounding the involved blood vessels, with numerous erythrocytes extravasated. The fibrocollagenous network and part of the smooth muscle cells of the outer layer of the muscularis externa showed fibrous necrosis. Foci of lysis were present in the outer layer of arteries adjacent to the involved vasa vasorum. Foci of medial necrosis in the arteries were also observed. Immunohistochemical staining showed C4d deposition in the involved blood vessels. The blood vessels in the lamina propria showed congestion and significant dilation, and thrombosis was occasionally observed. No morphological changes were found in the crypt epithelium. There was no acute rejection in the mucosa.

CONCLUSION: Fibrous necrosis of blood vessel wall and thrombosis are main morphological changes in the transplanted small bowel after severe AMR. All types of blood vessels in the allograft can be involved, but the lesion in mucosal blood vessels may not reflect the most serious injury. Therefore, early diagnosis of AMR can not rely on the biopsy of intestinal mucosa.

Key Words: Antibody-mediated rejection; Small bowel transplantation; C4d

Liang YM, Yu Q, Zhang XY, Li YX, Cao BS, Li N. Histological alterations in transplanted small bowel after acute antibody-mediated rejection. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2012; 20(24): 2310-2317

摘要

目的: 观察重度急性抗体介导排斥反应 (antibody-mediated rejection, AMR) 的病理形态学改变, 回顾分析相关文献, 为小肠移植急

■同行评议者

朱亮, 副教授, 大连医科大学生理教研室

性AMR的诊断总结经验.

方法: 切除的失功能移植肠经10%中性福尔马林固定, 石蜡包埋, 4 μm 切片并行HE染色. 仔细观察移植植物中肠壁各层及肠系膜内组织中主要的病理形态学改变, 分级评价急性排斥反应及血管病变, 并进行C4d免疫组织化学染色.

结果: 移植植物内各级血管广泛受累, 包括肠壁及肠系膜内各级血管. 受累血管的改变以肠壁浆膜下层内的小血管及动静脉的滋养血管最为显著, 主要表现为小血管壁的纤维索性坏死和/或血管内血栓形成, 受累血管周围组织中性粒细胞浸润, 红细胞漏出, 组织水肿, 部分病变血管周围伴有纤维索性坏死. 免疫组织化学染色可见病变血管内膜C4d沉积. 小肠黏膜固有层内血管显著扩张伴淤血, 偶见血栓形成, 肠黏膜隐窝上皮细胞正常, 未见急性排斥反应.

结论: 血管壁的纤维索性坏死及血管内血栓形成是重度急性AMR的主要病理学改变. 病变可以广泛累及移植植物内各级血管; 小肠黏膜内血管的病变可能不代表最严重的病变; 临床早期确诊AMR的发生不能单纯依赖小肠黏膜活检.

关键词: 抗体介导的排斥反应; 小肠移植; C4d

梁玉梅, 余琦, 张晓燕, 李元新, 曹兵生, 李宁. 小肠移植中急性抗体介导排斥反应的病理学. 世界华人消化杂志 2012; 20(24): 2310-2317

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/20/2310.asp>

0 引言

目前, 小肠移植已经成为治疗小肠功能衰竭的根本性手段, 然而, 排斥反应仍然是限制小肠移植成功最主要的因素之一^[1]. 根据排斥反应中参与成分的不同, 排斥反应分为T细胞介导的细胞性排斥反应(T-cell-mediated rejection)和抗体介导排斥反应(antibody-mediated rejection, AMR/ABMR). AMR是2004年由抗体工作组(antibody working group)推荐应用, 用来描述所有的与体液成分相关的排斥反应, 包括供体特异性抗体或反应性抗体如抗HLA抗体、ABO同种凝集素、抗内皮细胞抗体等, 以取代原来不确切的术语, 如加速性排斥反应、血管性排斥反应等. 根据AMR发生的时间, 分为超急性、急性及慢性AMR. 急性AMR是指发生在手术后24 h以后的排斥反应^[2]. 在AMR中, 造成机体损伤的主要机制是补体经典途径的激活. 在这一过程中补体C4活化产生C4b, 并进一步被分解产生C4c和

C4d. 其中C4c可以被血流带走, 而C4d则可以共价结合血管内皮细胞或基底膜, 从而造成血管的损害. 目前, AMR在小肠移植中少有报道, 发生急性AMR的患者对于标准的免疫抑制方案反应欠佳, 其病理学的评价标准也在探讨之中. 本文报道了1例发生于小肠移植术后40 h的急性AMR, 详细描述了其病理形态的改变并对相关文献进行了复习.

1 材料和方法

1.1 材料 患者, 男, 59岁, 2010-08因急性出血坏死性小肠炎并发腹膜炎、感染性休克, 行全小肠切除. 术后依赖全肠外营养(total parenteral nutrition, TPN)维持生存, 其间多次因腔静脉导管感染导致脓毒症; 术后4 mo发生TPN导致的淤胆性胆囊炎, 经B超引导下经皮经肝胆囊穿刺置管引流术及抗感染治疗后控制; 术后近9 mo发生急性胰腺炎合并多脏器功能障碍, 经腹腔穿刺引流、重要脏器功能支持, 给予生长抑素、抗感染、TPN营养支持后, 病情逐步好转. 有反复输血史. 术后10 mo余在全麻下行同种异体小肠移植术, 手术顺利. 术后40 h发现移植造口发暗, 术后44 h造口液转为血性, 超声造影不能显示小肠绊血管, 行剖腹探查术见移植肠已失去生机, 遂切除移植肠. 受体O型血型, 移植前群体反应性抗体(panel reactive antibodies, PRA)为0%, 与供体淋巴细胞毒试验为2%, 供体男, O型血, 巨细胞病毒DNA及丙肝RNA阴性.

1.2 方法

1.2.1 免疫组织化学染色: 获得标本经10%中性福尔马林固定, 石蜡包埋, 4 μm 切片, HE染色并于显微镜下观察. 免疫组织化学C4d抗体购自北京中杉金桥生物有限公司, 采用EnVision两步法进行免疫组织化学染色, DAB显色, 以血管内皮或基底膜的线性棕黄色着色为阳性.

1.2.2 急性排斥反应的病理学评判标准: 参照2003年XIII届国际小肠移植会议提出的小肠急性排斥反应(acute cellular rejection, ACR)病理诊断工作方案^[3-5]. (1)无ACR依据: 上皮无损伤, 无明显炎症反应, 与正常黏膜结构基本一致; (2)不确定性ACR: 轻度的以淋巴细胞为主的单个核炎细胞浸润. 极少量的上皮损伤及破坏, 通常仅限于隐窝内, 表现为凋亡小体数量增加(<6个凋亡小体/10个隐窝), 隐窝损伤及炎症浸润均为局灶性. 肠黏膜表面上皮无损伤, 无绒毛结构破坏, 无黏膜糜烂及溃疡; (3)轻度ACR: 本级隐窝损伤

■ 研究前沿

随着研究的进展, 小肠移植中的细胞性排斥反应的病理学分级及临床治疗均有较大进步, 而抗体介导的排斥反应在小肠移植中少见报道, 治疗方式也在探索之中. 目前文献中未见急性抗体介导排斥反应病理学改变的详细报道.

■应用要点

本研究详细描述了1例急性抗体介导排斥反应的病理学改变,发现最严重的病变发生于肠壁浆膜层及肠系膜内大血管,而肠黏膜病变轻微,提示常规的小肠黏膜活检并不能及时反应抗体介导排斥反应的发生与发展,对于抗体介导排斥反应的发生与发展的临床监测可能需要其他手段。

包括黏液分泌减少、胞浆嗜碱、细胞高度改变由柱状细胞变成立方细胞,细胞核增大,染色质增多,上皮增生致“U”型腺腔,和/或由于凋亡(>6个凋亡小体/10个隐窝)、修复性变化等造成的隐窝破坏。上皮细胞的改变通常为弥漫性伴有单个核炎细胞浸润,炎细胞以淋巴细胞为主,可见嗜酸性粒细胞,偶见中性粒细胞的浸润,可累及黏膜固有层及更深层的肠壁。炎症程度与排斥反应持续时间长短相关。轻度绒毛结构破坏,无黏膜溃疡;(4)中度ACR:轻度ACR中的改变分布更为广泛、严重。凋亡小体增多(>6个凋亡小体/10个隐窝),常见局部的“融合凋亡”现象,可见中至重度的单个核炎细胞浸润,可累及黏膜固有层及更深层的肠壁;炎症程度与排斥反应持续时间无关。可见局限的黏膜糜烂,如连续的几个细胞或一个绒毛的局部,但并非必要条件;(5)重度ACR:显著的隐窝损伤和破坏,较长时间的排斥可伴有隐窝消失。隐窝凋亡程度不一,部分残存的隐窝可无显著的凋亡,隐窝上皮通常表现为排斥相关的改变;出现广泛的黏膜糜烂或溃疡;广泛、显著的炎细胞浸润,包括淋巴细胞、嗜酸性粒细胞及中性粒细胞。长期的排斥反应常导致肠形态结构的完全消失,仅表现为肉芽组织及纤维化脓性渗出。可见明显的血管炎,但并不常见。

1.2.3 小肠AMR血管改变的病理学分级标准^[6]: (1)0级:无血管改变;(2)1级:轻微血管改变,极少见到血管中炎细胞黏附现象;(3)2级:中度血管改变,可见50%以上的血管存在炎细胞黏附;(4)3级:重度血管损伤,可见炎细胞浸润血管壁全层,伴有血管壁的坏死或纤维素沉积。

2 结果

2.1 大体检查 送检为手术切除之移植小肠,于肠系膜内剥离出手术吻合的肠系膜上动脉及肠系膜上静脉,于肠系膜上动脉内见多处血栓形成,主要位于血管分叉处,血栓形成处血管壁僵硬,弹性消失,血栓远心端血管壁溶解坏死呈索状。剥离的肠系膜上静脉长6 cm,距血管断端4 cm处可见2个分枝,第1分枝长3.5 cm,第2分枝长1.8 cm,管腔外膜呈灰白色,管壁软,弹性消失。切除的小肠肠管长217 cm,一侧切缘周径为5.5 cm,另一侧切缘周径为4 cm,小肠黏膜呈红褐色,黏膜皱襞存在,光滑;肠壁节段性水肿,水肿处黏膜皱襞增宽,黏膜下层显著增厚。肠系膜内检出淋巴结8枚,均呈红褐色,大者直径1.5 cm,小者直

径0.8 cm。

2.2 镜下诊断

2.2.1 肠系膜上动脉及静脉内变化:肠系膜上动脉主干及多个分支动脉内见血栓形成(图1A),局部血管壁发生纤维索性透壁性坏死。血管壁的病变呈节段性,血管壁各层均见不同程度的病变,以外膜改变最为严重。病变最重的区域见血管外膜组织结构消失,呈纤维素样坏死,其间散在中性粒细胞及多量红细胞(图1B)。病变较轻的区域内尚可见少量脂肪细胞,于毛细血管中可见中性粒细胞附壁伴有显著淤血,间质内多量红细胞外渗;部分毛细血管内皮细胞肿胀,纤维索性血栓形成(图1C)。血管壁中膜表现为平滑肌细胞纤维索性坏死,部分表现为纤维素样物质残留,部分完全溶解消失,仅残余血管内膜;坏死灶周围中膜平滑肌黏液变性。血管内膜水肿,内皮细胞消失,局部仅见残留的内弹力层。血管改变分级为3级。

肠系膜上静脉内见附壁血栓形成,血管腔内见多量纤维素样物质,血管内膜可见多量中性粒细胞附壁、聚集;中膜内少量中性粒细胞浸润;外膜见毛细血管内淤血,局部白细胞附壁,间质内可见中性粒细胞漏出(图1D)。血管改变分级为3级。肠系膜周围脂肪组织中小血管内亦可见白细胞附壁,红细胞于血管腔内黏附、堆积伴有血浆样物质渗出,表现为血栓形成的早期改变;局部脂肪组织中于淤血的毛细血管周围见纤维素样坏死及多量中性粒细胞浸润。

2.2.2 小肠壁内血管变化:小肠壁内可见3级血管改变,以浆膜下层病变最为显著(图2A, B)。可见小血管壁纤维索性坏死,间质水肿伴大量中性粒细胞浸润,局部小肠深肌层平滑肌细胞纤维索性坏死,浆膜层可见多量纤维素样物质沉积。在病变较轻的区域仅见小血管的纤维索性坏死,间质水肿伴少量淋巴细胞浸润(图2C, D)。黏膜下层显著水肿,血管淤血扩张,大量红细胞漏出。于少量黏膜下层小动脉内可见中性粒细胞边集、附壁现象(图3A, C),偶见血栓形成;部分毛细血管内皮细胞肿胀,偶见纤维索性血栓形成。伴有中性粒细胞附壁现象及血栓形成的血管与黏膜下层水肿区分布在肠壁不同节段。在显著水肿区域内的血管中未见血栓形成及中性粒细胞附壁现象,仅表现为显著的血管扩张及淤血;在血栓形成及中性粒细胞附壁小血管周围区域仅轻度水肿。黏膜固有层内见毛细血管显著扩张伴淤血,偶见白细胞附壁现象及血栓形成,间

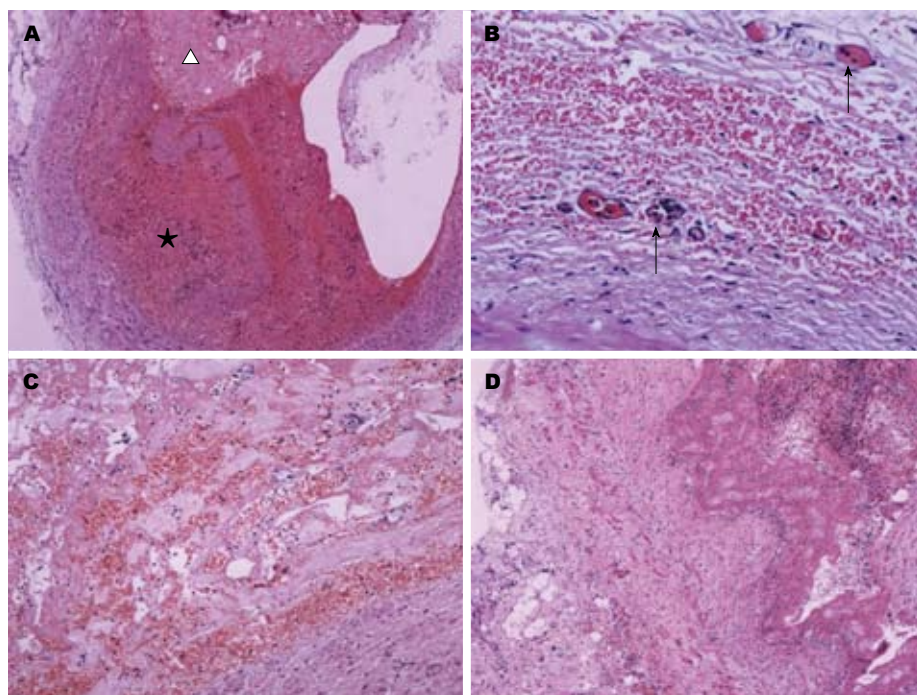


图 1 肠系膜血管病变. A: 可见动脉内血栓形成, *标注区为血栓形成区域, Δ 标注区域为血管壁溶解消失, 血管外纤维脂肪组织取代区(HE $\times 40$); B: 血管外膜中小血管扩张、充血, 血管内皮肿胀, 纤维索性血栓形成(HE $\times 200$); C: 病变严重区域内见组织结构消失, 仅见纤维样坏死(HE $\times 200$); D: 肠系膜上静脉内见血栓形成, 血管壁内中性粒细胞浸润(HE $\times 100$).

■名词解释

抗体介导的排斥反应(AMR): 用以描述所有的与体液成分相关的排斥反应包括供体特异性抗体或反应性抗体如抗HLA抗体、ABO同种凝集素、抗内皮细胞抗体等, 以取代原来不确切的术语如血管性排斥反应、急性加速性排斥反应等.

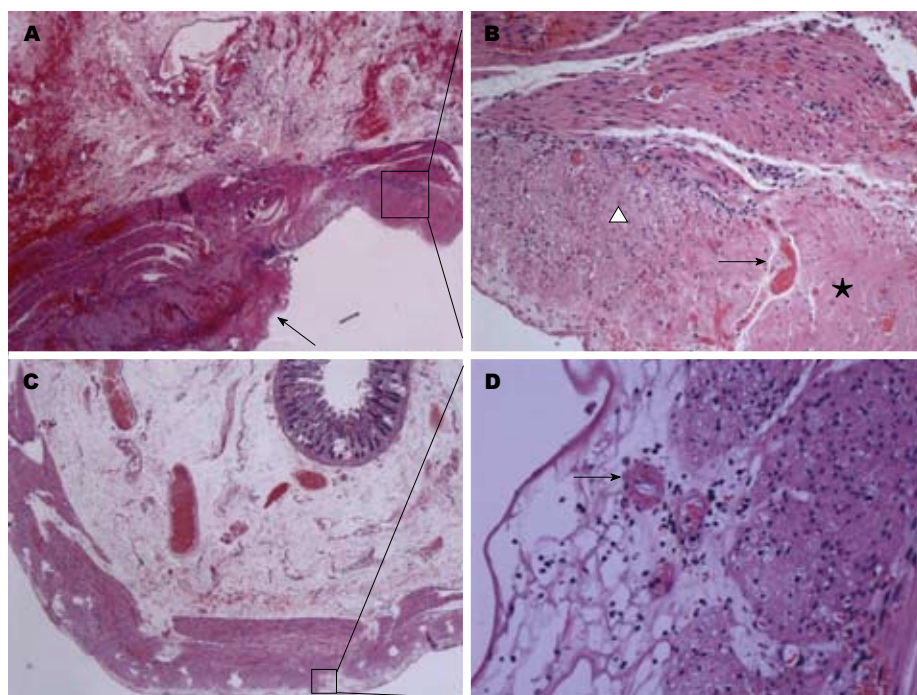


图 2 肠壁浆膜层及肌层的病变. A: 肠壁黏膜下层血管显著扩张伴出血, 浆膜层内小血管壁纤维索性坏死, 周围间质水肿, 中性粒细胞浸润, 浆膜外多量纤维样渗出物(箭头示纤维样渗出物, HE $\times 20$); B: 局部肌层内亦可见血管纤维索性坏死(中箭头所示), 周围平滑肌凝固性坏死(*标注区为凝固性坏死区, Δ 标注区为正常肠壁平滑肌)(HE $\times 100$); C, D: 在病变较轻的区域仅见肠壁黏膜下层显著水肿, 浆膜下层小血管纤维索性坏死, 周围间质水肿伴少量淋巴细胞浸润(C: HE $\times 20$; D: HE $\times 100$). B图为A图方框区域的局部放大; D图为C图中方框区域的局部放大.

质轻度水肿, 大量红细胞外渗.

2.2.3 小肠黏膜的形态观察: 小肠黏膜慢性炎症, 部分绒毛表面上皮脱落, 间质内见少量淋巴细

胞及嗜酸性粒细胞浸润, 可见大量漏出的红细胞. 隐窝上皮核分裂象易见, 可见嗜酸性粒细胞浸润隐窝上皮; 未见急性排斥反应(图3B).

■同行评价

该论文较全面的显示了1例小肠移植后急性抗体介导排斥反应的病理变化,有一定的临床借鉴意义。

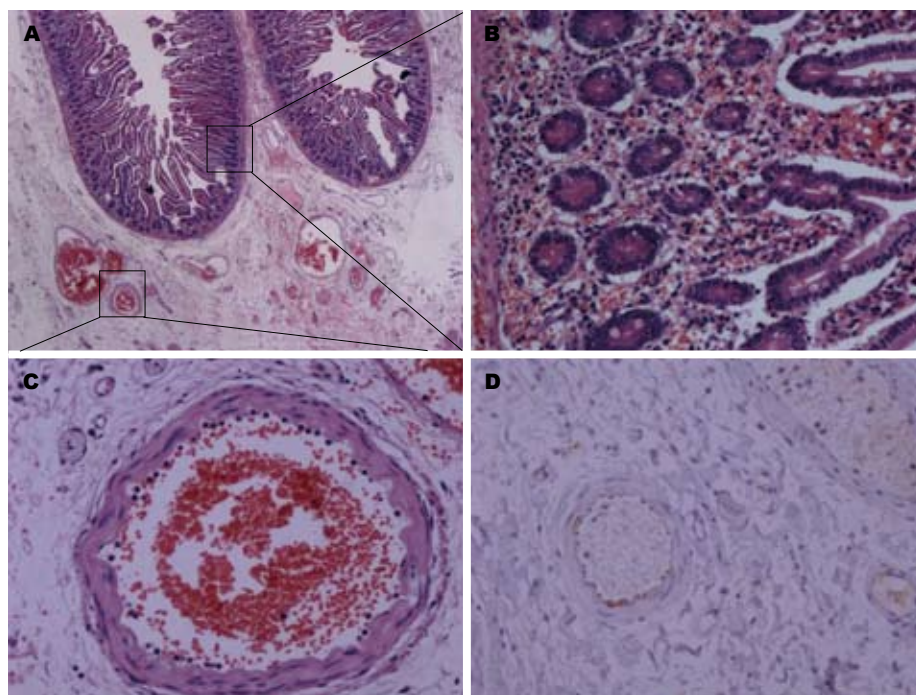


图3 黏膜及黏膜下层病变. A, B: 黏膜层见小肠绒毛高度及结构正常, 隐窝上皮及表面上皮细胞正常, 未见急性排斥反应(A: HE $\times 20$; B: HE $\times 200$); C: 黏膜下层内血管扩张、充血, 可见白细胞附壁现象(HE $\times 200$); D: 免疫组织化学示黏膜下层病变血管内膜可见C4d沉积(IHC $\times 200$).

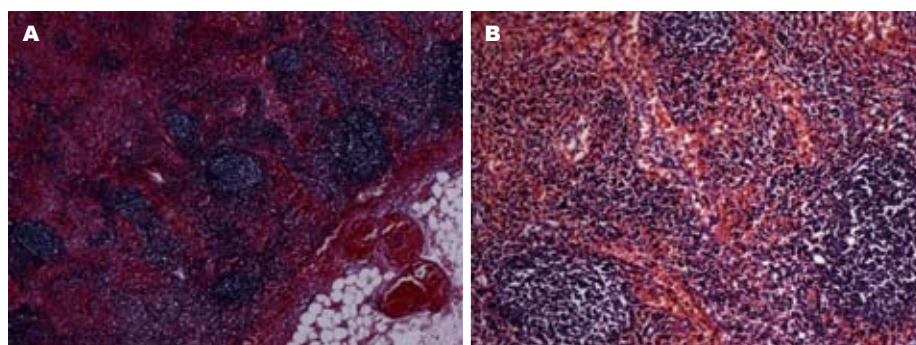


图4 肠系膜淋巴结见被膜内血管扩张伴显著淤血, 淋巴窦内窦组织细胞增生伴大量出血. A: HE $\times 40$; B: HE $\times 100$.

2.2.4 肠系膜淋巴结的变化: 淋巴结被膜内见血管扩张伴显著充血, 未见血栓形成(图4A), 淋巴结内淋巴窦显著扩张伴大量出血(图4B). 淋巴结皮质区、副皮质区及髓质内淋巴组织未见著变.

2.3 C4d在血管内皮或基底膜中的表达 免疫组织化学染色示部分毛细血管、微动脉、小动脉及肠系膜上静脉的内皮细胞或基底膜见C4d沉积(图3D). 在黏膜下层内伴有白细胞附壁现象的小血管中可见C4d于内皮细胞或基底膜上沉积, 而绒毛及动静脉滋养血管内未见C4d沉积.

3 讨论

本文详细描述了1例发生于术后40 h的重度AMR的病理形态学改变. 其改变主要表现为小血管的纤维素性坏死或血管内血栓的形成, 间质内

中性粒细胞浸润, 红细胞漏出. 组织坏死主要表现为纤维素性坏死. 移植体内血管广泛受累, 包括肠壁及肠系膜内的各级血管. 直接受累者以肠壁浆膜下层内的小血管及动静脉的滋养血管病变最为显著. 黏膜固有层内血管显著扩张伴淤血, 偶见血栓形成, 肠黏膜隐窝上皮细胞正常, 未见急性排斥反应.

相较急性排斥反应, 小肠移植中AMR的发生率较低, 在Pittsburgh大学报道的453例患者进行的500例次小肠及多脏器移植中, 仅13例单独小肠移植发生病理证实的AMR^[7], 发生排斥反应的患者其淋巴细胞毒试验均强阳性. 严重的超急性排斥仅见于个案报道^[8,9]. 在文献中对小肠移植急性AMR的病理学改变的描述主要集中在黏膜固有层中小血管的改变, 包括小血管内白

细胞附壁、严重充血、纤维素性血栓形成及血管壁的纤维素性坏死^[6,10]。

在AMR中造成机体损伤的机制是补体经典途径的激活, C4d是这一过程中的产物之一, 不同于其他因子, C4d可以共价结合血管内皮细胞或基底膜, 可在病变部位存在数天或数周, 这一特性也使在组织中检测C4d成为可能。2007版Banff工作分类进一步明确了急性及慢性AMR的病理学诊断标准, C4d阳性成为诊断AMR重要条件之一^[10]。在肾移植中, 诊断AMR时, 要求C4d在50%以上的肾小管周围毛细血管中呈弥漫强阳性, C4d的阳性程度也与移植物的预后密切相关, C4d的阳性程度能够反应特异性抗体(donor specific antigen, DSA)的存在^[11,12]; C4d还常与急性或慢性排斥反应共同存在^[13]。但在小肠移植中C4d沉积与移植物预后的关系尚待明确。de Serre等^[14]对12例小肠移植患者肠黏膜活检标本中C4d沉积与循环抗体关系进行了评估, 发现C4d在37%的病例中表达; 其中部分存在急性排斥反应, 部分病例未发生急性排斥反应; 在血管严重损伤的患者中C4d的阳性率达50%。所有12例患者均未发现DSA, 仅1例存在抗HLA IB抗体。在de Serre的研究中未发现C4d的沉积与移植物预后相关, 但在1例存在DSA的小肠移植超急性排斥反应中, 可以检测到C4d在血管内的强阳性沉积^[7], 因此, C4d在小肠移植中的意义还有待进一步的研究。另外, C4d的检测方法有免疫组织化学染色及免疫荧光两种检测方法, 应用免疫荧光检测其敏感性要高于免疫组织化学染色。但免疫荧光检测仅适用于新鲜标本, 而本例仅有石蜡包埋标本, 因而采用了免疫组织化学染色的方法。敏感性的降低可能会影响部分血管中C4d的检出, 但在本例中存在3级病变的血管中可以看到C4d的沉积, 提示补体的活化参与了病变的发生。小肠黏膜中并未发现急性排斥反应, 说明在本病例中C4d的存在与细胞性排斥反应无关。

存在以下因素的患者由于存在对HLA抗原的致敏发生AMR的可能性较大, 包括妊娠、输血史、移植病史等。在小肠移植中AMR的发生多与DSA的存在相关或存在显著的淋巴细胞毒反应, 但本例无针对HLA I 及 II 型抗原的PRA, 淋巴细胞毒反应仅为2%; 考虑此AMR的发生可能与患者此前发生的多次感染或输血相关。供体与患者原来接触过的抗原存在交叉反应, 移植植物激活了体内的记忆性B淋巴细胞并产生抗体, 从而诱发了AMR的发生。

在补体活化的过程中产生的C3a和C5a是强烈的炎症因子, 可以趋化中性粒细胞从而引起炎症反应; 在补体活化的同时还可以激活凝血系统造成组织缺血及血栓形成。补体活化最终生成的膜攻击复合物可以破坏细胞膜造成细胞及细胞外间质的溶解以及组织的坏死。在组织中我们可以发现在病变血管周围组织水肿伴有多量中性粒细胞浸润及纤维素样物质沉积, 可能与补体活化后血管通透性增加, 补体活化过程中产生的各种细胞因子漏出至组织液中相关。血管壁中膜及肠壁深肌层平滑肌细胞的纤维素样坏死可能与补体的细胞溶解作用相关。

小肠黏膜活检是评价移植肠功能状态的常规手段, 通过对小肠黏膜的观察判断是否存在排斥反应。随着对AMR认识的深入, 小肠移植中AMR病理形态评价体系也在探讨之中, 2003年迈阿密大学的研究者结合其他器官移植中血管排斥反应的病理形态根据病变血管的数量及病变程度对小肠移植中黏膜血管在AVR中的改变进行了分级^[6]。在本例中可以看到病变最为严重的血管并不是黏膜内的血管, 并且黏膜内的病变血管也不是普遍存在。病变的肠壁呈节段性水肿, 在非水肿区内血管的病变较水肿肠壁内血管病变严重。因此凭借对黏膜内血管的评估并不能反应真正的病变程度, 黏膜活检的取材部位对病变的判断也有重要的影响。目前还缺乏早期发现AMR的手段, Selvaggi等^[15]介绍通过超声多普勒来检查血管状况, 伴有多发性血栓的患者建议进一步静脉造影。本例患者在术后40 h超声造影示血管通畅, 4 h后再次造影则小肠绊血管不能显示, 提示血栓形成可能, 因此如何动态监测并及早发现AMR的存在尚需进一步探讨。

肠系膜内淋巴结在肠道免疫防御体系中处于中心地位, 对于肠道内的食物抗原、共生微生物及其产物免疫耐受均在肠系膜淋巴结内诱导产生; 同时滤过肠道共生菌的活菌, 防止其进入全身的免疫循环系统^[16]。肠系膜淋巴结是肠归巢T细胞产生所必需的, 在维持肠道正常免疫状态中具有重要的作用^[17,18]。缺乏肠系膜淋巴结的动物将引起肠道微生物的反复感染, 肠道活菌进入循环系统后造成脾肿大和淋巴结炎^[19]。在小肠移植中, 肠系膜中的淋巴结也为供者与受者之间免疫反应的进行提供了场所。在移植植物肠系膜淋巴结内的供体淋巴细胞将逐步被受体淋巴细胞取代, 在鼠体内发现移植术后24 h内移植植物内淋巴结中IL-2、4、6、10等细胞因子显

著升高;提示在肠系膜淋巴结内的免疫反应可能不受与移植术同时进行的免疫抑制的控制^[20]。在大鼠的实验中发现发生在急性或慢性排斥反应之前,肠系膜淋巴结中可以出现淋巴细胞的凋亡和细胞因子水平的改变,这些改变与移植物的预后密切相关。小肠移植体内的淋巴组织包括Peyer's斑及肠系膜淋巴结中可以发现活化的供体淋巴细胞,认为这些淋巴组织与移植体抗宿主病的发生密切相关^[21]。更多关于肠系膜淋巴结的报道多集中于移植体抗宿主病,但在AMR中尚未见关于淋巴结的报道。本病例中仅见淋巴结被膜内血管显著扩张伴淤血,淋巴窦内窦组织细胞增生,伴大量出血,局灶间质内见含铁血黄素沉积。所见病变与肠壁和肠系膜内的非特异性反应相同。

早期、轻度的AMR可以得到成功救治。目前对于AMR的治疗主要基于以下4个方面^[22]:(1)抑制T细胞依赖的抗体反应;(2)去除循环抗体;(3)抑制残留的抗体;(4)抑制或去除B细胞。目前文献报道的治疗方案均为在此基础上进行一定的调整,但报道的成功率并不一致。另外,补体的损伤机制是基于C5的活化及膜攻击体的形成,因此抗C5抗体eculizumab在AMR中的应用也有报道。目前这些治疗方案最大的缺陷是均为某一个中心的经验总结,缺乏多中心的随机对照研究。

总之,本文详细总结了1例发生在术后40 h的加速性排斥反应,其病理分类表现为重度急性AMR,主要病理形态学改变表现为血管壁的纤维素性坏死及血管内血栓形成。免疫组织化学C4d阳性表达是诊断AMR的重要辅助手段。病变广泛累及移植体内各级血管,但肠黏膜固有层内血管并不一定反应最严重的病变,因此在小肠移植的患者,除了常规活检监测排斥反应的发生外,对于存在高危因素的患者还应结合临床及内镜表现以及超声造影等手段,及早发现AMR的发生,以便及时救治。

4 参考文献

- 1 Ruiz P, Kato T, Tzakis A. Current status of transplantation of the small intestine. *Transplantation* 2007; 83: 1-6
- 2 Montgomery RA, Hardy MA, Jordan SC, Racusen LC, Ratner LE, Tyan DB, Zachary AA. Consensus opinion from the antibody working group on the diagnosis, reporting, and risk assessment for antibody-mediated rejection and desensitization protocols. *Transplantation* 2004; 78: 181-185
- 3 Wu T, Abu-Elmagd K, Bond G, Nalesnik MA,

- Randhawa P, Demetris AJ. A schema for histologic grading of small intestine allograft acute rejection. *Transplantation* 2003; 75: 1241-1248
- 4 Ruiz P, Bagni A, Brown R, Cortina G, Harpaz N, Magid MS, Reyes J. Histological criteria for the identification of acute cellular rejection in human small bowel allografts: results of the pathology workshop at the VIII International Small Bowel Transplant Symposium. *Transplant Proc* 2004; 36: 335-337
- 5 Ruiz P, Weppeler D, Nishida S, Kato T, Selvaggi G, Levi D, Bejarano P, Khaled A, Tryphonopoulos P, Tuteja S, Garcia M, Tzakis A. International grading scheme for acute rejection in small bowel transplantation: implementation and experience at the University of Miami. *Transplant Proc* 2006; 38: 1683-1684
- 6 Ruiz P, Garcia M, Pappas P, Berney T, Esquenazi V, Kato T, Mittal N, Weppeler D, Levi D, Nishida S, Nery J, Miller J, Tzakis A. Mucosal vascular alterations in isolated small-bowel allografts: relationship to humoral sensitization. *Am J Transplant* 2003; 3: 43-49
- 7 Abu-Elmagd KM, Costa G, Bond GJ, Soltys K, Sindhi R, Wu T, Koritsky DA, Schuster B, Martin L, Cruz RJ, Murase N, Zeevi A, Irish W, Ayyash MO, Matarese L, Humar A, Mazariegos G. Five hundred intestinal and multivisceral transplantations at a single center: major advances with new challenges. *Ann Surg* 2009; 250: 567-581
- 8 Ruiz P, Carreno M, Weppeler D, Gomez C, Island E, Selvaggi G, Nishida S, Moon J, Levi D, Tekin A, Tryphonopoulos P, Tzakis AG. Immediate antibody-mediated (hyperacute) rejection in small-bowel transplantation and relationship to cross-match status and donor-specific C4d-binding antibodies: case report. *Transplant Proc* 2010; 42: 95-99
- 9 Ruiz P, Suarez M, Nishida S, de la Cruz V, Nicolas M, Weppeler D, Khaled A, Bejarano P, Kato T, Mittal N, Icardi M, Tzakis A. Sclerosing mesenteritis in small bowel transplantation: possible manifestation of acute vascular rejection. *Transplant Proc* 2003; 35: 3057-3060
- 10 Mosquera Reboredo JM, Vázquez Martul E. Diagnostic criteria of antibody-mediated rejection in kidney transplants. *Nefrologia* 2011; 31: 382-391
- 11 Solez K, Colvin RB, Racusen LC, Haas M, Sis B, Mengel M, Halloran PF, Baldwin W, Banfi G, Collins AB, Cosio F, David DS, Drachenberg C, Einecke G, Fogo AB, Gibson IW, Glotz D, Iskandar SS, Kraus E, Lerut E, Mannon RB, Mihatsch M, Nankivell BJ, Nicklele V, Papadimitriou JC, Randhawa P, Regele H, Renaudin K, Roberts I, Seron D, Smith RN, Valente M. Banff 07 classification of renal allograft pathology: updates and future directions. *Am J Transplant* 2008; 8: 753-760
- 12 Loupy A, Hill GS, Suberbielle C, Charron D, Anglicheau D, Zuber J, Timsit MO, Duong JP, Bruneval P, Vernerey D, Empana JP, Jouven X, Nochy D, Legendre CH. Significance of C4d Banff scores in early protocol biopsies of kidney transplant recipients with preformed donor-specific antibodies (DSA). *Am J Transplant* 2011; 11: 56-65
- 13 Zhang PL, Malek SK, Blasick TM, Pennington JR, Masker KK, Lun M, Potdar S. C4d positivity is often associated with acute cellular rejection in renal transplant biopsies following Campath-1H (Alemtuzumab) induction. *Ann Clin Lab Sci* 2007; 37: 121-126
- 14 de Serre NP, Canioni D, Lacaille F, Talbotec C, Dion

- D, Brousse N, Goulet O. Evaluation of c4d deposition and circulating antibody in small bowel transplantation. *Am J Transplant* 2008; 8: 1290-1296
- 15 Selvaggi G, Gyamfi A, Kato T, Gelman B, Aggarwal S, Begliomini B, Bennett J, Nishida S, Tzakis AG. Analysis of vascular access in intestinal transplant recipients using the Miami classification from the VIIIth International Small Bowel Transplant Symposium. *Transplantation* 2005; 79: 1639-1643
- 16 Macpherson AJ, Smith K. Mesenteric lymph nodes at the center of immune anatomy. *J Exp Med* 2006; 203: 497-500
- 17 Hammerschmidt SI, Ahrendt M, Bode U, Wahl B, Kremmer E, Förster R, Pabst O. Stromal mesenteric lymph node cells are essential for the generation of gut-homing T cells in vivo. *J Exp Med* 2008; 205: 2483-2490
- 18 Molenaar R, Greuter M, van der Marel AP, Roozendaal R, Martin SF, Edele F, Huehn J, Förster R, O'Toole T, Jansen W, Eestermans IL, Kraal G, Mebius RE. Lymph node stromal cells support dendritic cell-induced gut-homing of T cells. *J Immunol* 2009; 183: 6395-6402
- 19 Macpherson AJ, Uhr T. Induction of protective IgA by intestinal dendritic cells carrying commensal bacteria. *Science* 2004; 303: 1662-1665
- 20 Toogood GJ, Rankin AM, Tam PK, Morris PJ, Dallman MJ. The immune response following small bowel transplantation. II. A very early cytokine response in the gut-associated lymphoid tissue. *Transplantation* 1997; 63: 1118-1123
- 21 Webster GA, Wood RF, Pockley AG. Identification of localized anti-host responses in the graft mesenteric lymph node and Peyer's patches after rat small bowel transplantation. *Immunol Invest* 1997; 26: 517-529
- 22 Singh N, Pirsch J, Samaniego M. Antibody-mediated rejection: treatment alternatives and outcomes. *Transplant Rev (Orlando)* 2009; 23: 34-46

编辑 张姗姗 电编 闫晋利

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) CN 14-1260/R 2012年版权归世界华人消化杂志

• 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. (编辑部主任: 李军亮 2012-01-01)

胶囊内镜胃通过时间与全小肠检查完成率的关系

熊观瀛, 王敏, 杨丽华, 游思洪

■背景资料

胶囊内镜可直接观察小肠黏膜, 填补了小肠检查的盲区, 与以往的影像学方法相比, 疾病诊断的正确率有了较大提高, 成为小肠疾病初筛和诊断的重要手段。

熊观瀛, 王敏, 杨丽华, 游思洪, 南京医科大学第二附属医院消化医学中心 江苏省南京市 210011

熊观瀛, 在读博士, 副主任医师, 主要从事消化系统疾病的诊疗工作。
作者贡献分布: 数据分析、文章起草由熊观瀛完成; 病例选择、临床资料整理由熊观瀛、王敏及杨丽华等完成; 研究思路、文章修改由游思洪完成。

通讯作者: 游思洪, 副教授, 副主任医师, 210011, 江苏省南京市下关区姜家园121号, 南京医科大学第二附属医院消化医学中心, alex.you@sohu.com

电话: 025-58509932 传真: 025-58509931

收稿日期: 2012-03-15 修回日期: 2012-06-07

接受日期: 2012-08-06 在线出版日期: 2012-08-28

Relationship between gastric transit time and complete examination rate of the capsule endoscopy examinations

Guan-Ying Xiong, Min Wang, Li-Hua Yang, Si-Hong You

Guan-Ying Xiong, Min Wang, Li-Hua Yang, Si-Hong You, Medical Center for Digestive Diseases, the Second Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210011, Jiangsu Province, China

Correspondence to: Si-Hong You, Associate Professor, Associate Chief Physician, Medical Center for Digestive Diseases, the Second Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, 121 Jiangjiayuan, Xiaguan District, Nanjing 210011, Jiangsu Province, China. alex.you@sohu.com

Received: 2012-03-15 Revised: 2012-06-07

Accepted: 2012-08-06 Published online: 2012-08-28

Abstract

AIM: To investigate the right timing for intervention when capsule endoscope transits for a relatively long time in the stomach.

METHODS: The following items were analyzed in 109 patients who underwent capsule endoscopy (CE) examinations: the relationship between gastric transit time (GTT) and complete examination rate (CER); the correlation between GTT and small bowel transit time (SBTT); the difference in GTT between groups of complete and incomplete examinations; and the risk of incomplete examination in patients with strictures of the small intestine.

RESULTS: No difference was found in CER among groups with GTT ≤ 30 min, 30-60 min, 60-90 min, or > 90 min ($P = 0.971$). Injection of metoclopramide in patients with longer GTT re-

sulted in shorter SBTT compared to their counterparts with shorter GTT ($t = -2.027$, $P = 0.046$). No difference was found in GTT between groups of complete and incomplete examinations [$45.6 \text{ min} \pm 35.8 \text{ min}$ ($n = 85$) vs $42.0 \text{ min} \pm 36.4 \text{ min}$ ($n = 24$), $P = 0.665$]. The risk of incomplete examination in patients with strictures of the small intestine was 6.588-fold higher than those without strictures (OR = 6.588, 95% CI = 1.866-23.258, $P = 0.004$).

CONCLUSION: Too early delivery of capsule endoscope in the duodenum might not improve CER. This procedure should be considered only if the retention of CE in the stomach exceeds 90 min, and it is better to be completed within 30 min.

Key Words: Capsule endoscopy; Intervention; Complete examination rate

Xiong GY, Wang M, Yang LH, You SH. Relationship between gastric transit time and complete examination rate of the capsule endoscopy examinations. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2012; 20(24): 2318-2321

摘要

目的: 探讨对胶囊内镜在胃内停留时间较长的患者进行干预的恰当时机。

方法: 分析了109例胶囊内镜检查的胃通过时间(gastric transit time, GTT)与全小肠检查完成率(complete examination rate, CER)的关系, GTT与小肠通过时间(small bowel transit time, SBTT)的相关性, 完成与未完成全小肠检查者GTT的差异, 小肠肠腔狭窄者完不成全小肠检查的风险。

结果: 胶囊GTT分别为 ≤ 30 min, 30-60 min, 60-90 min, > 90 min的各组之间的CER无统计学差异($P = 0.971$); 胶囊胃内停留时间过长者注射胃复安后, 其SBTT明显短于非胃复安组($t = -2.027$, $P = 0.046$); 完成全小肠检查者的GTT($45.6 \text{ min} \pm 35.8 \text{ min}$, $n = 85$)与未完成者的GTT($42.0 \text{ min} \pm 36.4 \text{ min}$, $n = 24$)之间无统计学差异($P = 0.665$); 小肠肠腔狭窄者未完成全小肠检查的风险是无狭窄者的6.588倍(OR = 6.588, 95%CI = 1.866-23.258, $P = 0.004$)。

■同行评议者

姜相君, 主任医师, 青岛市立医院消化科

结论:过早使用胃镜将胶囊送入小肠可能并不一定有助于CER的提高, 胶囊在胃内停留超过90 min的要考虑用胃镜将胶囊送入小肠, 整个送胶囊过程最好在30 min之内完成。

关键词: 胶囊内镜; 干预; 全小肠检查完成率

熊观瀛, 王敏, 杨丽华, 游思洪. 胶囊内镜胃通过时间与全小肠检查完成率的关系. 世界华人消化杂志 2012; 20(24): 2318-2321
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/20/2318.asp>

0 引言

胶囊内镜(capsule endoscopy, CE)可直接观察小肠黏膜, 填补了小肠检查的盲区, 与以往的影像学方法相比, 疾病诊断的正确率有了较大提高, 成为小肠疾病初筛和诊断的重要手段^[1]. 完成全小肠检查是确保诊断正确的重要先决条件, 胶囊内镜的电池在体内的有效工作时间一般为8 h, 虽然大部分患者的胶囊都能在此时间内到达回盲部, 完成全小肠检查, 但仍有一小部分患者的胶囊于电池耗尽时仍未进入结肠, 无法完成全小肠检查, 从而增加了疾病漏诊的风险^[2,3]. 如何尽可能提高全小肠检查完成率(complete examination rate, CER)是胶囊内镜检查中的重要课题^[4-8].

在胶囊内镜检查中经常遇到胶囊在胃内停留60 min、90 min甚至120 min的病例, 对于胶囊胃内停留时间过长的患者, 我们一般是用胃镜将胶囊送入小肠^[9,10]. 那么, 是否胶囊通过胃时间(gastric transit time, GTT)越短, CER就越高; 是否应该尽可能早地将胶囊送入小肠? 本研究试图通过回顾性分析自主完成胶囊内镜检查(未经送胶囊干预)患者的GTT和CER之间的关系, 探讨对于胶囊在胃内停留时间较长的患者何时进行干预比较恰当。

1 材料和方法

1.1 材料 回顾性分析了2009-04/2011-09国产OMOM胶囊内镜检查120例, 除去7例胶囊在上消化道停留时间过长而需要用胃镜送胶囊者, 以及4例肠道准备较差影响观察者, 共109例纳入研究, 男60例, 女49例, 年龄13-89岁, 平均53.6岁±17.6岁. 按照中华消化内镜学会胶囊内镜临床应用规范选择适应证和禁忌证. 重庆金山科技(集团)有限公司生产的智能胶囊, 型号JS-ME-II, 06D或08A版.

1.2 方法

1.2.1 肠道准备: 检查前1 d进食全流质饮食, 晚20:00用1 000 mL温开水溶解45 mL磷酸钠盐口服溶液PHOSPHO-SODA(辉灵, Fleet), 于2 h内服完, 22:00后禁食禁饮直至第2天检查前.

1.2.2 检查: 按常规方法吞服胶囊, 每隔半小时实时监控1次. 吞服1 h后如胶囊仍未进入小肠, 给予胃复安10 mg肌肉注射并继续监控, 直到胶囊进入小肠. 检查结束后由2位副主任医师读片, 其中1位通读, 另1位对主要时间点, 可疑病变进行复核.

1.2.3 胶囊胃通过时间与全小肠检查完成率的关系: 按照胶囊GTT分成≤30 min, 30-60 min (>30且≤60 min), 60-90 min (>60且≤90 min), >90 min等4组, 统计分析性别分布、年龄在各组之间无统计学差异后, 计算CER在各组之间是否存在差异.

1.2.4 GTT与小肠通过时间的相关性: 按照总的、胃复安组、非胃复安组分析GTT和小肠通过时间(small bowel transit time, SBTT)的直线相关性, 并进一步比较胃复安组与非胃复安组之间GTT、SBTT的差异.

1.2.5 完成与未完成全小肠检查者胃通过时间的比较: 比较完成与未完成全小肠检查者的GTT, 以明确未完成全小肠检查者是不是因为胶囊在胃内停留时间过长所致.

1.2.6 小肠肠腔狭窄者未完成全小肠检查的风险: 统计109例病例中有明显溃疡、增生、疤痕致小肠肠腔狭窄的病例, 以小肠肠腔无明显狭窄者为参照, 计算小肠有肠腔狭窄者, 未完成全小肠检查的发生风险.

统计学处理 用SPSS11.0软件进行统计学处理, 计量资料用mean±SD表示, 两组计量资料的比较用t检验, 多组计量资料的比较用单因素方差分析; 组间计数资料的比较采用 χ^2 检验; 双变量相关分析采用Pearson相关; 用OR及95%CI表示有小肠肠腔狭窄者, 未完成全小肠检查的发生风险.

2 结果

2.1 胶囊GTT不同的各组之间CER的差异 将胶囊GTT不同的患者分成4组, 分别为≤30 min, 30-60 min, 60-90 min, >90 min, 在确定了性别分布($\chi^2 = 0.140$, $P = 0.987$)、年龄($F = 1.172$, $P = 0.324$)在各组之间无统计学差异后, 计算发现, CER在各组之间无统计学差异($P = 0.971$, Fisher's Exact Test, 表1). 提示胶囊GTT偏长并不降低CER(在胶囊胃内停留超过1 h, 注射10 mg胃复安的情况下). 我们进一步分析了胶囊GTT不到1 h和超过1 h(即非胃复安组和胃复安组)的CER, 结果也未发现统计学差异($\chi^2 = 0.009$, $P = 0.926$).

2.2 胶囊胃内停留时间过长者注射胃复安后的SBTT 为了进一步明确GTT与SBTT的关系, 我们分析了完成全小肠检查者的GTT与SBTT的直线相关性, 结果发现, 两者总体而言呈负相关($r =$

■研究前沿

实时监控、胃复安、红霉素、姿势体位、胃镜送胶囊等都用于提高CER, 效果如何存在一定争议, 新出现的长工作时间胶囊对于提高CER的作用值得研究.

■创新盘点

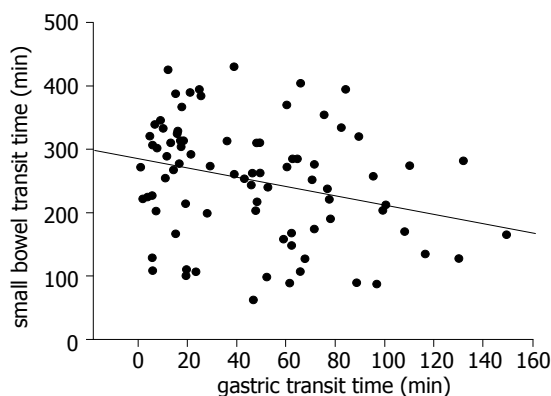
用胃镜送胶囊的文章以个案报道居多, 而本文并不涉及送胶囊操作本身, 主要通过分析自主完成胶囊内镜检查患者的GTT和CER之间的关系, 探讨对于胶囊在胃内停留时间较长的患者的合理干预时机.

■应用要点

本研究表明,过早使用胃镜将胶囊送入小肠可能并不一定有助于CER的提高,所以,胶囊在胃内停留超过60 min的可继续观察30 min,并做好送胶囊的准备,如超过90 min仍未进入小肠,则给予送胶囊干预。

表 1 胶囊GTT不同的各组之间性别、年龄、CER的比较

	<i>n</i>	性别		年龄(岁)	全小肠检查完成率(%)
		男	女		
胃通过时间(min)	≤30	50	28	22	56.9 ± 18.4
	30-60	19	10	9	51.9 ± 16.0
	60-90	28	15	13	50.5 ± 17.1
	>90	12	7	5	49.4 ± 16.9
<i>P</i> 值		0.987		0.324	0.971

图 1 完成全小肠检查者的GTT与SBTT的直线相关性. $r = -0.285$, $P = 0.008$.

-0.285, $P = 0.008$, 图1), 但按胃复安组($r = -0.192$, $P = 0.301$)和非胃复安组($r = -0.201$, $P = 0.145$)分开分析则组内均无相关性, 考虑与胃复安的作用有关, 我们计算了两组的GTT和SBTT, 结果发现胃复安组的GTT明显长于非胃复安组的($t = 12.903$, $P < 0.001$), 这与检查方法有关. 我们只给胶囊胃内停留超过1 h者注射胃复安, 而胃复安组的SBTT明显短于非胃复安组的($t = -2.027$, $P = 0.046$, 表2), 提示胃复安可能有缩短SBTT的作用。

2.3 完成与未完成全小肠检查者GTT的差异 为了明确未完成全小肠检查者是不是因为胶囊在胃内停留时间过长所致, 我们比较了完成全小肠检查者的GTT($45.6 \text{ min} \pm 35.8 \text{ min}$, $n = 85$)与未完成者的GTT($42.0 \text{ min} \pm 36.4 \text{ min}$, $n = 24$), 结果发现两者之间无统计学差异($P = 0.665$)。

2.4 小肠肠腔狭窄者未完成全小肠检查的发生风险 既然未发现胶囊GTT与CER相关, 我们就进一步寻找可能影响CER的因素, 这些因素可能包括功能性的(如胃肠动力异常)或器质性的, 因为我们的病例大多数都没有做胃肠动力检查, 所以就分析了胶囊内镜所见有明显溃疡、增生、疤痕致小肠肠腔狭窄与CER的关系, 结果发现有狭窄组完不成全小肠检查的风险是无狭窄组的6.588倍($OR = 6.588$, $95\%CI = 1.866-23.258$, $P = 0.004$, 表3)。

表 2 胃复安对完成全小肠检查者的小肠通过时间的影响

	<i>n</i>	胃通过时间(min)	小肠通过时间(min)
胃复安组	31	85 ± 24	226 ± 93
非胃复安组	54	23 ± 17	267 ± 89
<i>P</i> 值		<0.001	0.046

表 3 小肠肠腔狭窄者完不成全小肠检查的发生风险

	未完成全小肠检查 (<i>n</i> = 24)	完成全小肠检查 (<i>n</i> = 85)	OR	95%CI	<i>P</i> 值
无狭窄	17	80	—	—	—
有溃疡、增生、疤痕致肠腔狭窄	7	5	6.588	1.866-23.258	0.004

3 讨论

胶囊内镜是目前诊断小肠疾病的主要手段之一, 但是如果完不成全小肠检查, 小肠存在一段“盲区”, 则很可能造成漏诊, 所以, 完成全小肠检查是保证胶囊内镜诊断正确性的重要先决条件^[6]. 遗憾的是, 由于目前国产胶囊内镜的工作时间一般为8 h左右, 尽管大部分患者能完成全小肠检查, 仍有一小部分患者于电池耗尽时胶囊仍未到达结肠^[4]. 我们在日常诊疗工作中经常遇到胶囊内镜在胃内停留时间偏长的患者, 这类患者, 完不成全小肠检查的风险是否会增加? 对于他们, 早一些将胶囊用胃镜送入小肠, 是否有助于提高CER? 是不是越早送胶囊越好? 本研究发现, 胶囊GTT与CER无关, 提示过早地用胃镜将胶囊送入小肠可能并不一定有助于CER的提高. 从我们的结果可以看出, 有相当多的患者胶囊胃内停留时间超过60 min, 甚至90 min, 两者相加接近所有患者的40%, 如果对这么多患者都采用胃镜干预则会产生一系列问题: (1)增加患者的痛苦, 而并无太大的必要, 因为大多数患者都能自主完成全小肠检查; (2)增加医护人员的工作量; (3)加收胃镜送胶

囊的费用, 增加患者的经济负担, 所以, 我们主张对胶囊胃内停留时间偏长的患者不宜过早进行胃镜干预。我们所发现的完成与未完成全小肠检查者GTT无差异的结果也支持这一做法, 虽然这一结果与其他研究者的结果有一定差异^[3]。当然, 也不是说胶囊在胃内停留多长时间都不去管, 根据本文的研究结果我们认为, 胶囊在胃内停留超过90 min的要考虑用胃镜将胶囊送入小肠, 整个送胶囊过程最好在检查开始后120 min之内完成, 这样, 胶囊进入小肠后仍有360 min之多的时间进行检查, 比本研究非胃复安组的小肠通过时间还长, 足以使大多数患者能完成全小肠检查。

关于胃复安在胶囊内镜检查中的作用, 目前仍存在争议, 无论是对GTT、SBTT的作用, 还是对CER的作用^[3,11-15]。研究多认为胃复安可缩短GTT, 但也有认为对GTT无影响, 这种差异主要与研究是否为随机对照、是前瞻性亦或回顾性、口服或是肌注、何时使用等有关^[3,11,12,14,15]。本研究主要是对临床资料的回顾, 并不是随机对照研究, 胃复安主要给予胶囊胃内停留时间超过1 h的, 而并未设立胃内停留超过1 h不注射胃复安的平行对照组, 所以无法确定胃复安是否能缩短GTT, 与其他学者的研究不具备可比性。胃复安对SBTT的作用, 有人认为无影响, 也有人认为可缩短SBTT或GTT+SBTT^[3,11-15]。我们研究发现, 胃复安可缩短SBTT, 即使针对的是GTT较长者。我们以往也曾研究过胃复安对SBTT的作用, 发现胃复安有使SBTT缩短的趋势, 但并未达到统计学差异, 而随着病例数的增加, 此次分析则达到了统计学差异, 可见足够的样本量的重要性。至于胃复安对CER的作用, 有人获得了很高的CER, 甚至高达97%, 而也有人认为对CER无影响^[3,11-15], 我们对于胶囊胃内停留时间偏长(在胃内浪费了较多时间)的患者使用胃复安, 缩短了他们的SBTT, 至少获得了不低于GTT较短组的CER。

我们研究认为, 溃疡、增生、疤痕所致的小肠肠腔狭窄可能是导致完不成全小肠检查的重要原因, 狭窄可以导致胶囊长时间停留在小肠某一处, 从而没有足够的时间走完全小肠, 甚至形成真正的胶囊滞留。当然, 除了狭窄, 可能还有别的因素影响全小肠检查的完成, 如胃肠道动力因素等, 有待日后进一步探讨。小肠胶囊内镜的工作时间一般为8 h, 目前已有工作时间11 h的胶囊出现^[16], 相信随着科技的进步和工作时间更长的胶囊内镜的出现, 除了极个别器质性疾病所致的胶囊滞留外, 绝大部分患者都将能完成全小肠检查。

4 参考文献

- 1 Lee NM, Eisen GM. 10 years of capsule endoscopy: an update. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2010; 4: 503-512
- 2 Van Gossum A, Ibrahim M. Video capsule endoscopy: what is the future? *Gastroenterol Clin North Am* 2010; 39: 807-826
- 3 Selby W. Complete small-bowel transit in patients undergoing capsule endoscopy: determining factors and improvement with metoclopramide. *Gastrointest Endosc* 2005; 61: 80-85
- 4 Liao Z, Li ZS, Xu C. Reduction of capture rate in the stomach increases the complete examination rate of capsule endoscopy: a prospective randomized controlled trial. *Gastrointest Endosc* 2009; 69: 418-425
- 5 Liao Z, Li F, Li ZS. Right lateral position improves complete examination rate of capsule endoscopy: a prospective randomized, controlled trial. *Endoscopy* 2008; 40: 483-487
- 6 Aparicio JR, Martínez J, Casellas JA. Right lateral position does not affect gastric transit times of video capsule endoscopy: a prospective study. *Gastrointest Endosc* 2009; 69: 34-37
- 7 Niv E, Bongor I, Barkay O, Halpern Z, Mahajna E, Depsames R, Kopelman Y, Fireman Z. Effect of erythromycin on image quality and transit time of capsule endoscopy: a two-center study. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 2561-2565
- 8 Apostolopoulos P, Kalantzis C, Gralnek IM, Liatsos C, Tsironis C, Kalantzis N. Clinical trial: effectiveness of chewing-gum in accelerating capsule endoscopy transit time—a prospective randomized, controlled pilot study. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 28: 405-411
- 9 Lai LH, Wong GL, Lau JY, Sung JJ, Leung WK. Initial experience of real-time capsule endoscopy in monitoring progress of the videocapsule through the upper GI tract. *Gastrointest Endosc* 2007; 66: 1211-1214
- 10 Almeida N, Figueiredo P, Lopes S, Freire P, Lérias C, Gouveia H, Correia Leitão M. Capsule endoscopy assisted by traditional upper endoscopy. *Rev Esp Enferm Dig* 2008; 100: 758-763
- 11 Zhang JS, Ye LP, Zhang JL, Wang CY, Chen JY. Intramuscular injection of metoclopramide decreases the gastric transit time and does not increase the complete examination rate of capsule endoscopy: a prospective randomized controlled trial. *Hepatogastroenterology* 2011; 58: 1618-1621
- 12 Almeida N, Figueiredo P, Freire P, Lopes S, Lérias C, Gouveia H, Leitão MC. The effect of metoclopramide in capsule enteroscopy. *Dig Dis Sci* 2010; 55: 153-157
- 13 Sidhu R, Drew K, Sanders DS, Sood R, McAlindon ME. Does the selective use of metoclopramide improve the completion rate of small-bowel capsule endoscopy? *Gastrointest Endosc* 2010; 72: 670-671; author reply 671
- 14 Iwamoto J, Mizokami Y, Shimokobe K, Ito M, Hirayama T, Saito Y, Honda A, Ikegami T, Matsuzaki Y. The effect of metoclopramide in capsule endoscopy. *Hepatogastroenterology* 2010; 57: 1356-1359
- 15 Postgate A, Tekkis P, Patterson N, Fitzpatrick A, Bassett P, Fraser C. Are bowel purgatives and prokinetics useful for small-bowel capsule endoscopy? A prospective randomized controlled study. *Gastrointest Endosc* 2009; 69: 1120-1128
- 16 Park JY, Kim HM, Choi YA, Jeon TJ, Oh TH, Kim CH, Youn YH, Bang S, Kim HG, Lee DH, Shin YW, Song SY. Longer capsule endoscopy operation time increases the rate of complete examination of the small bowel. *Hepatogastroenterology* 2010; 57: 746-750

■同行评价

本文对于胶囊内镜胃通过时间与CER关系的研究, 思路清晰, 数据详实, 结论可信, 有临床参考应用价值。

昆明地区结直肠肿瘤260例

南琼, 董坚, 陈娅蓉, 杨刚, 缪佳蓉, 李红缨, 陈明清

■背景资料

大肠肿瘤严重威胁人类生命健康, 是常见的肿瘤。近年我国结直肠癌的发病率逐渐升高, 但目前大多确诊的大肠肿瘤患者仍处于中晚期。总结近年大肠肿瘤的发病特点, 有助于临床医生对大肠肿瘤进行早期诊治, 从而明显改善预后。

南琼, 陈娅蓉, 杨刚, 缪佳蓉, 李红缨, 昆明医科大学第一附属医院消化科 云南省昆明市 650032

董坚, 昆明医科大学第一附属医院生物治疗中心 云南省昆明市 650032

陈明清, 昆明医科大学第一附属医院肿瘤治疗中心 云南省昆明市 650032

南琼, 副主任医师, 主要从事大肠肿瘤及消化内镜诊治研究。

作者贡献分布: 南琼与董坚对此文所作贡献均等; 此课题由陈明清、董坚及南琼设计; 研究过程由南琼、董坚、陈娅蓉、杨刚、缪佳蓉及李红缨操作完成; 数据分析、论文写作由南琼与董坚完成。

通讯作者: 陈明清, 博士, 教授, 650032, 云南省昆明市西昌路295号, 昆明医科大学第一附属医院肿瘤治疗中心。
txzcyz12@163.com

电话: 0871-5324888

收稿日期: 2012-04-05 修回日期: 2012-07-03

接受日期: 2012-08-06 在线出版日期: 2012-08-28

Clinical characteristics of colorectal neoplasms: A retrospective analysis of 260 cases

Qiong Nan, Jian Dong, Ya-Rong Chen, Gang Yang, Jia-Rong Miao, Hong-Ying Li, Ming-Qing Chen

Qiong Nan, Ya-Rong Chen, Gang Yang, Jia-Rong Miao, Hong-Ying Li, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming 650032, Yunnan Province, China

Jian Dong, Center for Biological Therapy, the First Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming 650032, Yunnan Province, China

Ming-Qing Chen, Center for Oncological Therapy, the First Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming 650032, Yunnan Province, China

Correspondence to: Ming-Qing Chen, Professor, Center for Oncological Therapy, the First Affiliated Hospital of Kunming Medical University, 295 Xichang Road, Kunming 650032, Yunnan Province, China. txzcyz12@163.com

Received: 2012-04-05 Revised: 2012-07-03

Accepted: 2012-08-06 Published online: 2012-08-28

Abstract

AIM: To investigate the clinical characteristics of colorectal neoplasms so as to provide the basis for clinical diagnosis and treatment.

METHODS: The clinical data for 260 patients with primary colorectal neoplasms diagnosed surgically and pathologically in 2010 at our hospital were analyzed retrospectively. The clinical features for colorectal neoplasms and the asso-

ciation of smoking, drinking and past medical history with tumor progression were analyzed.

RESULTS: Male/female ratio was 1.24 : 1, and the average age was 61.73 ± 11.56 years. The incidences by tumor site ranked in descending order were the rectum, the sigmoid colon, the ascending, transverse and descending colons. Synchronized carcinomas of the colon and rectum were found in 8 cases. Approximately 64.23% of rectal neoplasms were located within 8 cm to the anus. The average length was significantly longer in male cases than in female cases ($8.22 \text{ cm} \pm 3.35 \text{ cm}$ vs $7.08 \text{ cm} \pm 2.09 \text{ cm}$, $t = 2.20$, $P = 0.03$). Bloody stools was the main symptom of left-sided colonic and rectal neoplasms, while abdominal pain and abdominal distension were main symptoms of right-sided colonic neoplasms. The positive rate of fecal occult blood test (OBT) was 80.43%. The ratio of cases in Dukes stage A was 18.85%. Tumor differentiation degree was negatively correlated with age ($r = -0.145$, $P = 0.019$). The incidence rate of right-sided colonic neoplasms among cholecystectomy patients was higher than left-sided ones but the difference was not statistically significant ($P > 0.05$). The incidences of metastasis and infiltration among essential hypertension patients were lower (both $P < 0.05$).

CONCLUSION: Digital rectal examination (DRE) and OBT are two important methods for finding colorectal neoplasms. Bloody stools and abdominal pain, abdominal distension are the main symptoms of right- and left-sided colonic neoplasms, respectively. There is an increased trend in early diagnosis. Age, cholecystectomy and essential hypertension may relate to pathogenesis and development of colorectal neoplasms.

Key Words: Colorectal neoplasms; Clinical characteristics; Retrospective study; Digital rectal examination

Nan Q, Dong J, Chen YR, Yang G, Miao JR, Li HY, Chen MQ. Clinical characteristics of colorectal neoplasms: A retrospective analysis of 260 cases. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2012; 20(24): 2322-2326

■同行评议者

蔡开琳, 副教授, 华中科技大学同济医学院附属协和医院普通外科

摘要

目的: 分析单中心收治的结直肠癌患者的临床特点, 为临床诊治提供参考。

方法: 回顾分析我院2010年经外科手术确诊的260例原发性大肠肿瘤患者临床资料, 探讨确诊大肠肿瘤临床特点及其与吸烟、饮酒和既往病史等可能影响其发生发展的因素的关系。

结果: 大肠肿瘤患者的男女比例为1.24 : 1, 平均年龄61.73岁 \pm 11.56岁。好发部位依次为直肠、乙状结肠、升结肠、横结肠和降结肠, 同时性多发癌8例。64.23%的直肠肿瘤距肛门 \leq 8 cm, 男性直肠肿瘤距肛门的距离($8.22\text{ cm} \pm 3.35\text{ cm}$)明显大于女性($7.08\text{ cm} \pm 2.09\text{ cm}$, $t = 2.20$, $P = 0.03$)。直肠和左半结肠以大便带血为主, 右半结肠以腹痛腹胀为主, 大便潜血阳性率为80.43%。Dukes A期比例升至18.85%, 分化程度和年龄负相关($r = -0.145$, $P = 0.019$)。胆囊切除术后患者右半结肠肿瘤比例高($P > 0.05$), 高血压病史患者器官转移比例低($P < 0.05$)。

结论: 直肠指诊和大便隐血实验是重要的检查方法; 大便带血和腹痛腹胀分别是左半结肠、直肠和右半结肠的主要症状; 大肠肿瘤早期诊断率呈增高趋势; 年龄、胆囊切除术和高血压病可能是影响大肠肿瘤发生发展的因素。

关键词: 大肠肿瘤; 临床特点; 回顾分析; 直肠指诊

南琼, 董坚, 陈娅蓉, 杨刚, 缪佳蓉, 李红缨, 陈明清. 昆明地区结直肠癌260例. 世界华人消化杂志 2012; 20(24): 2322-2326
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/20/2322.asp>

0 引言

大肠肿瘤严重威胁人类生命健康, 是常见的肿瘤。近年随着我国经济发展和人民生活水平的提高, 及对疾病的认识改变和诊断水平进步等因素, 结直肠癌的发病率逐渐提高。但目前大多确诊的大肠肿瘤患者仍处于中晚期, 早期诊治可以明显改善预后。现将我院2010年接受外科手术的260例原发性大肠肿瘤患者临床特点做回顾分析。

1 材料和方法

1.1 材料 260例患者均接受结肠镜检查并手术治疗。经病理组织学诊断间质瘤2例, 类癌2例, 鳞癌1例, 黏液癌34例(13.08%), 腺癌221例(85.00%)。男女比例约为1.24 : 1(144/116), 年

龄26-84岁, 平均年龄61.73岁 \pm 11.56岁。临床表现主要有: 便血、腹泻、腹胀、腹痛、腹部包块、贫血和肠梗阻表现等。

1.2 方法 临床资料统计分析标准如下: (1)病灶部位: 直肠(包括肛门)、左半结肠(乙状结肠、降结肠包括结肠脾曲)、右半结肠(横结肠包括结肠肝曲、升结肠包括盲肠)。距肛门 \leq 8 cm视为直肠指诊可触及范围。多发癌为同时多源(即不同部位)肿瘤; (2)肠腔狭窄: 肠癌致肠镜不能通过者定义为肠腔狭窄; (3)吸烟和饮酒史: 吸烟平均 \geq 5支/d, \geq 3年; 饮白酒平均 \geq 100 g/d, \geq 5年; (4)疾病史: 记录患者有高血压、糖尿病、阑尾疾病、胆囊疾病和胆囊切除术、本人是否有癌症病史和结直肠癌家族史等。胆囊疾病包括胆囊切除术后、慢性胆囊炎、胆囊结石、胆囊息肉等。阑尾疾病包括阑尾切除术后和慢性阑尾炎。

统计学处理 采用SPSS统计软件包进行统计分析, 用 t 检验、方差分析、 χ^2 检验等统计学方法, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 发病部位 肿瘤位于结直肠不同部位的例数见图1, 同时性多发癌8例(直肠癌和降结肠癌1例, 降结肠和升结肠1例, 乙状结肠和升结肠2例, 直肠和升结肠2例, 直肠和乙状结肠2例)。右半结肠肿瘤的比例为21.92%(57/260)。137例直肠肿瘤中, 肿瘤距肛门距离为 $7.79\text{ cm} \pm 3.15\text{ cm}$, 男85例, 距肛门距离为 $8.22\text{ cm} \pm 3.35\text{ cm}$, 女52例, 距肛门距离为 $7.08\text{ cm} \pm 2.09\text{ cm}$, 二者有显著性统计学差异($t = 2.20$, $P = 0.03$)。男性直肠肿瘤距肛门 \leq 8 cm有50例, 女38例, 性别在直肠可指诊范围内二者无显著性差异($\chi^2 = 2.853$, $P = 0.091$); 年龄(\leq 8 cm平均年龄60.32岁 \pm 12.97岁, $>$ 8 cm平均年龄63.00岁 \pm 9.94岁), 无统计学差异($t = -1.353$, $P = 0.179$)。

2.2 临床表现 患者的主要临床表现依次有: 大便带血或便血、腹痛腹胀、便秘、腹泻、大便性状和习惯改变、腹部包块等(图2)。直肠和左半结肠肿瘤主要表现为大便带血或便血, 便秘、腹泻、大便性状和习惯改变等, 右半结肠主要表现为腹痛腹胀和腹部包块。有92例患者行大便潜血实验, 阳性率80.43%(74/92)。有腹痛腹胀者76例中26例表现为肠镜下狭窄, 而无腹痛腹胀者184例中仅有38例表现为肠镜下狭窄, 腹痛腹胀和结肠镜肠腔狭窄呈正相关, 腹痛腹胀者

■相关报道

许多研究都提示吸烟、饮酒、糖尿病和慢性阑尾炎病史等都是大肠癌的潜在或独立危险因素。

■应用要点

直肠指诊和大便隐血实验是大肠肿瘤筛查的重要方法,要重视相关症状和危险因素,继续提高早期诊断率。胆囊切除术后更易患右半结肠肿瘤,而高血压患者大肠肿瘤器官转移较少也临床值得关注。

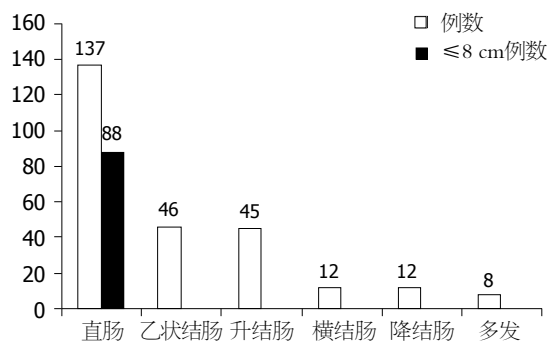


图1 大肠不同部位肿瘤例数。

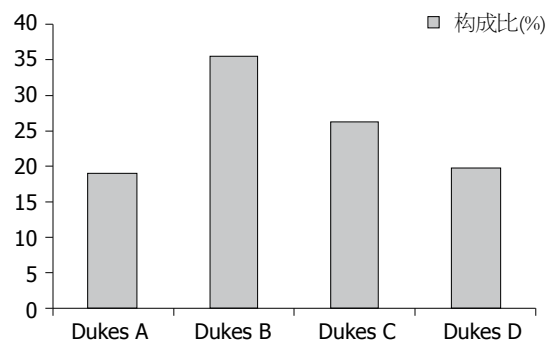


图3 260例结直肠癌Dukes分期。

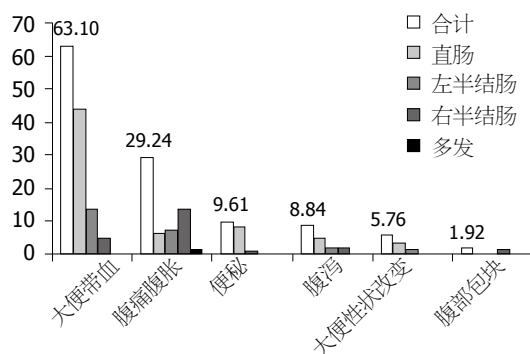


图2 260例结直肠癌患者主要症状柱状图。

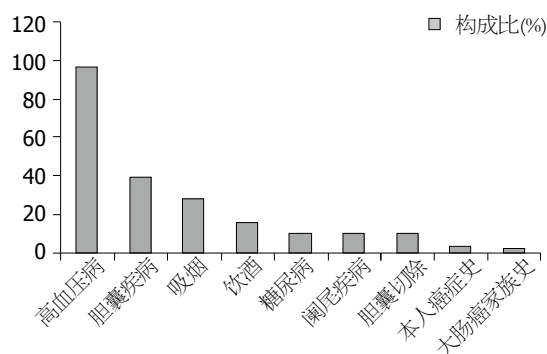


图4 260例结直肠癌患者既往史柱状图。

肠镜检查发现狭窄的比例远高于无腹痛腹胀者 ($\chi^2 = 5.328, P = 0.021$).

2.3 临床分期 确诊患者仍以Dukes B和C期患者居多,中晚期患者(B、C、D期)患者>80%(图3).

2.4 分化程度 低分化者56例,平均年龄 59.00 ± 10.74 岁,中分化者170例,平均年龄 62.21 ± 11.62 岁,高分化者34例,平均年龄 63.85 ± 12.07 岁,分化程度和年龄呈负相关($r = -0.145, P = 0.019$).

2.5 既往病史和吸烟、饮酒史 260例结直肠癌患者高血压病、糖尿病、胆囊疾病、胆囊切除术后、阑尾疾病、本人癌症病史、结直肠癌家族史及吸烟、饮酒史比例见图4. 260例患者中有胆囊病史,尤其是胆囊切除术后患者右半结肠肿瘤比例最高,但差异无显著性统计学意义 ($P > 0.05$, 表1). 有高血压病史患者结直肠癌器官转移的比例远低于无高血压的患者 ($P < 0.05$, 表2).

3 讨论

结直肠癌目前仍以直肠占绝大多数,占52.69%(137/260),乙状结肠和升结肠次之,横结肠和降结肠最少.但需提醒临床医师的是直肠肿瘤中距肛门8 cm以下的肿瘤占整个直肠肿瘤的64.23%(88/137),女性直肠肿瘤距肛门平均距离较男性更低,提示大部分的直肠肿瘤可

以通过直肠指检发现,因此直肠指检对直肠肿瘤的诊断,尤其是早期诊断的重要作用不容忽视.同时性多发癌高达8例(3.08%),也提醒外科医师和内镜医师在诊断时对全结肠检查的重要性,不能只满足于发现一处病灶而导致漏诊漏治的可能.同时本研究发现右半结肠肿瘤的比例高达21.92%,明显高于李明等^[1]的报道,但略低于张燕等^[2]对1999-2003年苏州地区的结直肠癌研究结果(右半结肠比例为25.04%),与我们前期研究^[3]的右半结肠肿瘤比例(24.24%)比较也未见升高,可见目前还不支持结直肠癌“右移”的推断,这是否和患者的地域性有关值得深入探讨.

在临床症状中,直肠和左半结肠肿瘤主要表现为大便带血、便秘、腹泻、大便习惯和性状改变等,右半结肠主要表现为腹痛腹胀和腹部包块等,结直肠癌患者如有腹胀腹痛症状,提示肠腔狭窄,肠镜不能通过的可能性较大.尤其是大便带血的症状高达63.10%,有很多患者和临床医师都误以为痔疮所致而导致误诊误治,再一次突显了直肠指检的必要性,尤其是针对老年人和有便血、便秘、腹泻和大便习惯及性状改变的患者.直肠指诊简便、易行、不受技术和设备等条件限制,适宜于在各级医院开展,仍应大力提倡.对出现以上症状时高度警

表 1 胆囊疾病史和结直肠癌发生部位关系

	胆囊切除术(n)		合计(n)	切除者构成比(%) ¹	胆囊疾病史 (n)		合计(n)	阳性者构成比(%) ²
	未切	已切			无	有		
直肠	127	10	137	7.30	88	49	137	35.77
左半结肠	53	5	58	8.62	34	24	58	41.38
右半结肠	47	10	57	17.54	31	26	57	45.61
多发	8	0	8	0	6	2	8	25.00
合计	235	25	260	9.62	159	101	260	38.85

¹ $\chi^2 = 5.886, P = 0.117$; ² $\chi^2 = 2.448, P = 0.485$.

表 2 高血压病史和器官转移关系

	器官转移(n)			合计(n)	器官转移者构成比(%)
	无	有			
高血压病史	无	4	6	10	60.00
	有	204	46	250	18.40
合计		208	52	260	20.00

$\chi^2 = 10.40, P = 0.001$.

■同行评价

本文针对昆明地区单中心一年内收治的结直肠癌病例的一般资料进行了初步分析,探讨了好发部位、主要症状及常见合并症等临床特点,研究方案合理,具有一定学术价值,对结直肠癌的随机性筛查具有一定的指导意义。

惕结直肠肿瘤可能,因积极行相关检查. 另一种简单易行的检查就是大便隐血实验,尹俊清等^[4]报道免疫法隐血实验在结直肠癌中的阳性率高达96.7%,本研究中,有96例患者行大便隐血检查的阳性率高达80.43%,低于尹俊清和李万浪等^[5]报道的85.9%阳性率,这可能和肿瘤出血具有间断性,标本采集时间,保留时间及采样误差有关.

结直肠肿瘤确诊时80%以上以处于中晚期,本研究中处于早期(Dukes A)的患者只有18.85%,但和前期研究^[3]8.1%相比有明显提高,说明目前诊断水平和技术不断提高,尤其是结肠镜的广泛使用,使结直肠肿瘤Dukes A期诊断率由1992-1999年段的5.6%上升至2000-2007年段的9.7%,再至目前18.85%的水平,呈不断上升趋势. 分化程度以中分化者为多,分化程度和年龄呈负相关,即年龄越大,分化程度越低,与赖琳等^[6]研究老年组高分化癌发生率高一致,这在某种程度上与结直肠肿瘤年龄越小,预后越差相吻合^[7].

结直肠肿瘤患者中,有高血压病史的患者比例最高达96.15%,高血压病和结直肠肿瘤之间是否有联系目前未见相关报道,有趣的是这些高血压病患者中结直肠肿瘤器官转移者却相对很少,这是否和高血压患者长期服用相关药物,尤其是阿司匹林类药物有关值得探讨. 胆囊疾

病,尤其是胆囊结石和胆囊切除术后的结直肠癌发病率明显增高是目前较为多数学者的意见,还有研究发现胆囊切除术后患者更易患右半结肠癌^[2],这可能和左半结肠与右半结肠在胆汁酸代谢方面存在差异,右半结肠有较高的7 α 脱羟酶活性而更易受到胆汁酸侵害有关. 本研究中有胆囊疾病的患者高达38.85%,胆囊切除术后的患者高达9.62%,胆囊疾病史,尤其是胆囊切除术后患者右半结肠肿瘤发生率明显升高,虽无显著性统计学意义,但在一定程度上支持了胆囊疾病,尤其是胆囊切除术后患者易得结直肠癌,并且是右半结肠癌的结论^[2]. 许多研究都提示吸烟^[8,9]、饮酒^[10-12]、糖尿病^[13,14]和慢性阑尾炎病史^[2,15]等都是结直肠癌的潜在或独立危险因素,本研究中260例患者中吸烟、饮酒和糖尿病的比例均很高也支持这一论断.

总之,本研究提示临床医师直肠、乙状结肠是肿瘤好发部位,直肠指诊和大便隐血实验是结直肠肿瘤筛查的重要方法. 要重视大便带血、腹痛腹胀、便秘、腹泻、大便性状和习惯改变等症状,继续提高早期诊断率. 胆囊切除术后更易患右半结肠肿瘤,而高血压患者结直肠肿瘤器官转移较少也是临床值得关注的现象.

4 参考文献

1 李明, 顾晋. 中国结直肠癌20年来发病模式的变化趋

- 势. 中华胃肠外科杂志 2004; 7: 214-217
- 2 张燕, 陶敏. 627例大肠癌患者的综合分析. 四川医学 2010; 31: 1260-1262
- 3 陈明清, 张洪斌, 杨军, 珠珠, 王志强, 董坚. 1992-2007年昆明地区大肠癌临床发病特点及发病趋势分析. 昆明医学院学报 2009; 30: 68-71
- 4 尹俊清, 段玉蚕. 免疫法检测粪便潜血的临床应用. 山西职工医学院学报 2011; 21: 42-43
- 5 李万浪, 巫佳明, 刘桂, 钟其生. 粪便隐血试验对结直肠癌诊断的临床意义. 结直肠肛门外科 2007; 13: 34-36
- 6 赖琳, 詹俊, 李楚强, 于钟, 姚和瑞. 大肠癌患者的临床、病理及预后分析576例. 世界华人消化杂志 2007; 15: 1037-1040
- 7 谢正勇, 卿三华. 国人青年结直肠癌解剖部位分布及临床病理特点. 世界华人消化杂志 2003; 11: 1511-1514
- 8 刘国伟, 蔡全才. 无症状平均风险人群大肠癌的筛查. 世界华人消化杂志 2009; 17: 2958-2963
- 9 彭仙娥, 江荧荧, 史习舜, 郑霄雁, 肖景榕, 林旭. 福建省大肠癌发病危险因素的病例对照研究. 肿瘤防治研究 2009; 36: 794-796
- 10 王培桦, 赵金扣. 酒精与相关肿瘤作用机制. 世界华人消化杂志 2005; 13: 776-778
- 11 Hirayama T. Association between alcohol consumption and cancer of the sigmoid colon: observations from a Japanese cohort study. *Lancet* 1989; 2: 725-727
- 12 吴雪莲, 魏宜胜, 容超贤, 贺意辉. 广州市及周边地区胃肠癌发生的独立危险因素分析. 国际医药卫生导报 2011; 17: 1554-1557
- 13 胡水清, 汤哲, 张玫. 糖尿病与结直肠癌患病危险关系的调查分析. 世界华人消化杂志 2007; 15: 88-91
- 14 Jiang Y, Ben Q, Shen H, Lu W, Zhang Y, Zhu J. Diabetes mellitus and incidence and mortality of colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Eur J Epidemiol* 2011; 26: 863-876

编辑 张姗姗 电编 闫晋利

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) CN 14-1260/R 2012年版权归世界华人消化杂志

• 消息 •

《世界华人消化杂志》修回稿须知

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

1 修回稿信件

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

2 稿件修改

来稿经同行专家审查后, 认为内容需要修改、补充或删除时, 本刊编辑部将把原稿连同审稿意见、编辑意见寄回给作者修改, 而作者必须于15 d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寄回编辑部, 同时将修改后的电子稿件上传至在线办公系统; 逾期寄回的, 作重新投稿处理.

3 版权

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

食管支架及幽门支架联合治疗食管胃窦重复癌1例

杨树平, 王海洋, 袁志萍, 徐芳媛, 孙超, 于莲珍

杨树平, 袁志萍, 徐芳媛, 孙超, 于莲珍, 南京医科大学第一附属医院消化内科 江苏省南京市 210029

王海洋, 南京医科大学附属明德医院 江苏省南京市 211166
杨树平, 副教授, 主任医师, 主要从事食管、胃疾病的内镜治疗及肝胆疾病的临床及基础研究。

江苏省教育厅自然科学基金资助项目, No. 10KJB320007

作者贡献分布: 此病例临床治疗由于莲珍完成; 临床资料由王海洋、袁志萍、徐芳媛及孙超搜集; 本文写作由杨树平与于莲珍完成。

通讯作者: 于莲珍, 副教授, 主任医师, 硕士生导师, 210029, 江苏省南京市广州路300号, 南京医科大学第一附属医院消化内科. ylianzen@126.com

电话: 025-83718836-6542

收稿日期: 2012-05-08 修回日期: 2012-07-16

接受日期: 2012-08-06 在线出版日期: 2012-08-28

Combined use of esophageal and pyloric stents for esophageal-gastric cancers: A case report

Shu-Ping Yang, Hai-Yang Wang, Zhi-Ping Yuan, Fang-Yuan Xu, Chao Sun, Lian-Zhen Yu

Shu-Ping Yang, Zhi-Ping Yuan, Fang-Yuan Xu, Chao Sun, Lian-Zhen Yu, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210029, Jiangsu Province, China

Hai-Yang Wang, Affiliated Mingde Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 211166, Jiangsu Province, China

Supported by: the Natural Science Foundation of Educational Department of Jiangsu Province, No. 10KJB320007

Correspondence to: Lian-Zhen Yu, Associate Professor, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, 300 Guangzhou Road, Nanjing 210029, Jiangsu Province, China. ylianzen@126.com

Received: 2012-05-08 Revised: 2012-07-16

Accepted: 2012-08-06 Published online: 2012-08-28

Abstract

Multiple primary cancers are malignant tumors which synchronously or heterochronously occur in the same or different organs with completely different histological types. About 70% of cases of multiple primary cancers take place in digestive organs, and gastrointestinal cancers can easily induce stenosis. Here we report a case of combined use of esophageal and pyloric stents for digestive strictures caused by esophageal-gastric cancers. Stent implantation can relieve stenosis for patients who have lost opportunities

for surgery, improve the quality of life, and prolong survival time.

Key Words: Stent implantation; Multiple primary cancers; Digestive tract stenosis

Yang SP, Wang HY, Yuan ZP, Xu FY, Sun C, Yu LZ. Combined use of esophageal and pyloric stents for esophageal-gastric cancers: A case report. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2012; 20(24): 2327-2329

摘要

重复癌是指同时或异时发生于同一或不同器官, 组织学类型完全不同的恶性肿瘤。重复癌约70%发生于消化器官, 而消化系肿瘤易致消化道狭窄, 现报告1例食管支架及幽门支架共同治疗食管和胃窦重复癌所致消化道狭窄。支架置入术可解除消化道狭窄, 为一些失去手术机会的癌症晚期患者解除梗阻, 提高患者的生活质量, 延长生存期。

关键词: 支架置入术; 重复癌; 消化道狭窄

杨树平, 王海洋, 袁志萍, 徐芳媛, 孙超, 于莲珍. 食管支架及幽门支架联合治疗食管胃窦重复癌1例. *世界华人消化杂志* 2012; 20(24): 2327-2329

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/20/2327.asp>

0 引言

重复癌是指同时或异时发生于同一或不同器官, 组织学类型完全不同的恶性肿瘤, 发生在6 mo以内者称同时性, 发生在6 mo以上者称异时性^[1,2], 目前其有3条诊断标准^[3]: (1)每个肿瘤均为恶性; (2)肿瘤各具独特的病理形态; (3)必须除外该瘤为转移或复发。重复癌约70%发生于消化器官, 而消化系肿瘤易致消化道狭窄, 现报告1例食管支架及幽门支架共同治疗食管和胃窦重复癌所致消化道狭窄。

1 病例报告

男, 70岁, 因食管癌术后30 d, 吞咽困难1 wk入院。患者于2007-01确诊为食管下段癌, 病理诊断为

■背景资料

重复癌约70%发生于消化器官, 而消化系肿瘤易致消化道狭窄, 消化道支架置入治疗可缓解症状, 提高患者的生存质量, 延长患者的生存期。

■同行评议者

张小晋, 主任医师, 北京积水潭医院

■研发前沿

目前食管支架置入已有较广泛的应用,而幽门支架置入少有报道,幽门支架能解除幽门狭窄,为一些失去手术机会的幽门狭窄患者解除了梗阻。

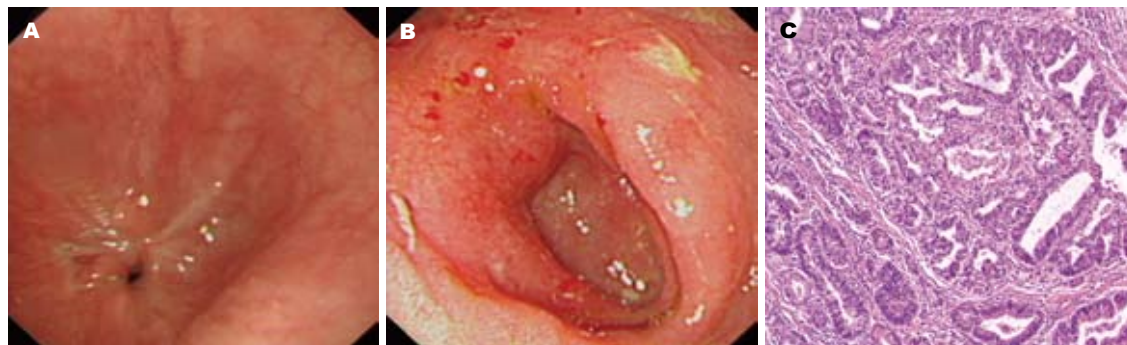


图1 术后2 mo胃镜检查及活检病理. A: 食管下段吻合口狭窄,胃镜无法通过; B: 胃窦小弯处黏膜不平、幽门黏膜僵硬; C: 胃窦黏膜活检病理(HE, ×200).

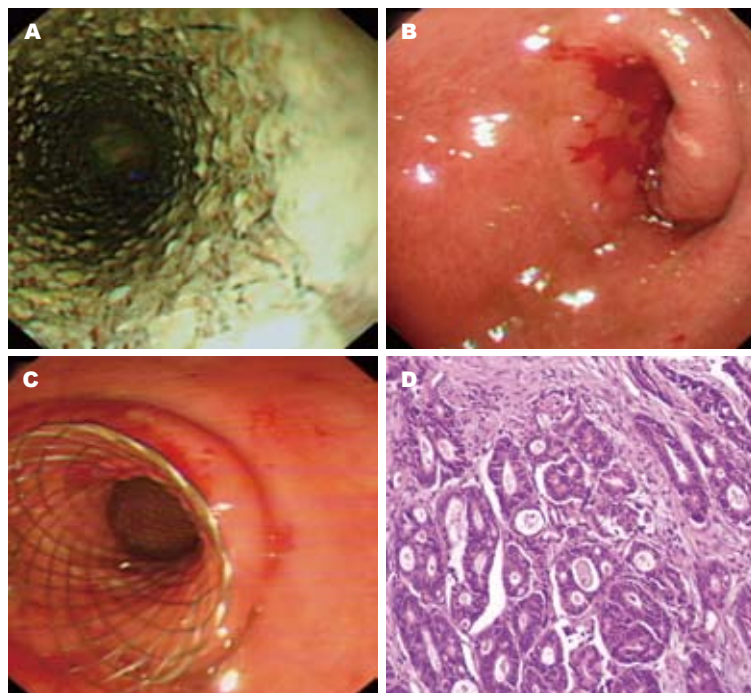


图2 术后18 mo胃镜检查、活检病理及内镜治疗. A: 食管下段支架通畅; B: 胃窦小弯处黏膜不平、幽门黏膜僵硬,胃镜无法通过; C: 幽门支架置入后; D: 胃窦黏膜活检病理(HE, ×200).

鳞状细胞癌,并行食管癌根治术;术后2 mo出现吞咽困难,内镜检查见:食管下段(距门齿36 cm)见吻合口直径0.2 cm,黏膜光滑,胃镜无法通过(图1A),遂行Savary-Gilliard锥形探条扩张术,扩张后继续进镜于胃窦小弯处见黏膜不平、幽门黏膜僵硬(图1B),胃镜尚能通过.胃窦黏膜病理诊断:胃高分化管状腺癌(图1C).随后4 mo反复扩张5次,患者仍有吞咽困难,于食管癌术后4 mo(2007-05)行内镜下食管支架(南京微创公司生产)置入术.食管癌术后18 mo(2008-07)患者再次出现吞咽困难就诊,内镜检查见:食管支架通畅(图2A),但胃窦小弯处见黏膜高低不平,幽门黏膜僵硬,胃镜不能通过(图2B),再次活检病理诊断:胃高分化管状腺癌(图2D).考虑胃窦癌致幽门梗阻,行内镜下幽门支架(南京微创公司生产)置入术(图2C),幽门支架置入术后2 d进流质,

5 d进半流质,2 wk后复查胃镜,食管及幽门支架均通畅,幽门支架置入术后24 mo(2009-01),患者仍存活,能进半流质.未发生消化道出血、穿孔等并发症.患者于2010-01死于全身衰竭,存活期36 mo.

2 讨论

肿瘤致上消化道阻塞造成的不能进食是临床上常见的问题,常常因此而导致全身衰竭,危及生命,这些患者往往失去外科手术时机,只能进行姑息治疗.临床上目前采用的姑息治疗方法只有2种:一是进行小肠造瘘术,患者痛苦大,护理人员负担重;二是静脉营养,由于代价高,大多数患者无力承受.因此,长期以来,寻找一种更为理想的姑息治疗方法是临床工作者面临的一个难题.80年代初,对胃出口部和十二指肠阻塞

■相关报道

庄建波等曾报道2例食管胃重复癌,发现食管支架治疗解决了患者的进食问题,提高了患者生存质量,为晚期食管、胃重复癌的一种姑息性治疗手段。

导致梗阻的患者, 采用的是单纯球囊扩张术, 但疗效持续时间较短, 所以未能得到广泛应用. 90年代以来, 对食管癌所致的梗阻, 使用金属内支架置入术治疗取得了明显的疗效, 推动了上消化道梗阻治疗的进展^[3,4]. Song和Strecker等^[5,6]于1993年和1995年分别报道了使用金属内支架治疗胃出口部梗阻的经验, 从而使内支架在胃肠道的应用开始得到推广. 金属内支架置入技术能有效地解除消化道恶性梗阻. 近年来有关食管内支架应用的报道逐渐增多, 而胃、十二指肠内支架应用的报道较少见. 本例患者为老年男性, 发生了同时性胃食管重复癌, 但由于肿瘤的恶性度不高, 患者的生存时间较长, 尽管已行食管癌根治术, 但出现了吻合口狭窄, 为了提高患者的生存质量, 我们行内镜下食管支架置入术, 解决了患者的进食问题, 由于患者的胃窦癌导致幽门梗阻再次引起患者进食困难, 而患者已不能接受并不能耐受再次手术, 故我们又给患者行内镜下幽门支架置入术, 我们采用的是镍-钛记忆合金食管支架和幽门支架, 食管支架规格为20 mm×80 mm, 幽门支架规格为18 mm×60 mm, 支架置入后提高了患者的生活质量, 未发生并发症, 提高了患者的生存质量, 延长了

患者的生存期. 目前食管支架置入已有较广泛的应用, 而幽门支架置入少有报道, 幽门支架能解除幽门狭窄, 为一些失去手术机会的幽门狭窄患者解除了梗阻.

3 参考文献

- 1 Demandante CG, Troyer DA, Miles TP. Multiple primary malignant neoplasms: case report and a comprehensive review of the literature. *Am J Clin Oncol* 2003; 26: 79-83
- 2 詹晓娟, 曾伟, 陈章兴, 连清娜, 谢军培, 林园园, 朱小三, 桑巧芳, 戴益琛. 消化道重复癌2例分析. *胃肠病学和肝病杂志* 2010; 19: 829-839
- 3 Wang Z, Chen K, Gong J, Zheng Y, Wang T. Combined arterial infusion and stent implantation compared with metal stent alone in treatment of malignant gastroduodenal obstruction. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2009; 32: 1011-1018
- 4 Kim JH, Song HY, Shin JH, Hu HT, Lee SK, Jung HY, Yook JH. Metallic stent placement in the palliative treatment of malignant gastric outlet obstructions: primary gastric carcinoma versus pancreatic carcinoma. *AJR Am J Roentgenol* 2009; 193: 241-247
- 5 Song HY, Yang DH, Kuh JH, Choi KC. Obstructing cancer of the gastric antrum: palliative treatment with covered metallic stents. *Radiology* 1993; 187: 357-358
- 6 Strecker EP, Boos I, Husfeldt KJ. Malignant duodenal stenosis: palliation with peroral implantation of a self-expanding nitinol stent. *Radiology* 1995; 196: 349-351

■创新盘点

本病例为食管和胃窦重复癌所致的消化道狭窄, 并采用食管幽门支架联合治疗消化道狭窄.

■同行评价

个案报道选题很好, 文字描述清楚, 图片清晰明确, 对临床晚期消化系肿瘤的介入治疗提供了很好的思路.

编辑 张姗姗 电编 闫晋利

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) CN 14-1260/R 2012年版权归世界华人消化杂志

• 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. (编辑部主任: 李军亮 2011-01-01)

《世界华人消化杂志》投稿须知

《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核心期刊、中文核心期刊要目总览收录的学术类期刊。

1 投稿总则

1.1 性质 《世界华人消化杂志》[ISSN 1009-3079 (print), ISSN 2219-2859 (online), CN 14-1260/R]是一份同行评议性和开放获取(open access, OA)的旬刊。OA最大的优点是面向全国本领域专家及公众开放无需注册, 免费获取PDF等格式的全文, 切实破除了传统性期刊阻碍科学研究成果快速传播的障碍。OA是一项真正意义上的公益性科学传播工具, 编委、作者和读者利益的最大化的目标, 努力推进本学科的繁荣和发展。

《世界华人消化杂志》定价68.00元, 全年2448.00元, 邮发代号82-262, 由世界华人消化杂志编辑部出版。《世界华人消化杂志》主要报道胃肠病学、肝胆病学、胰腺病学、内镜介入与消化外科等多学科的评论及基础研究和临床实践等各类文章, 具体内容涉及: 食管疾病, 如反流性食管炎、Barret's食管、食管静脉曲张和食管癌等; 胃部疾病, 胃食管反流性疾病、胃炎、胃动力障碍、胃出血、胃癌和幽门螺杆菌感染等; 肠道疾病, 如肠道出血、肠穿孔、肠梗阻、肠道炎症(如IBD/CD等)、肠道感染、大肠癌和大肠腺瘤等; 肝胆部疾病如病毒性肝炎、肝硬化、脂肪肝、肝纤维化、肝衰竭、胆石病、胆汁郁积、梗阻性黄疸、肝癌、胆囊癌、胆管癌和门静脉高压等; 胰腺疾病, 如胰腺炎和胰腺癌等; 全身性疾病涉及消化系统, 如自身免疫性及瘀胆性疾病、腹腔疾病、消化不良和代谢性疾病等; 以及与以上疾病相关的基因及基因组学、微生物及分子生物学、病因学、流行病学、免疫学、临床内外科诊断与治疗(如影像、化疗、移植、营养等); 除以上外, 本刊也报道诊断与筛选、内窥镜检查法、影像及先进技术。

《世界华人消化杂志》被国际检索系统美国《化学文摘》(Chemical Abstracts, CA)、荷兰《医学文摘库/医学文摘(EMBase/Excerpta Medica, EM)》和俄罗斯《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》收录。国内为中国科技论文统计与分析期刊(科技部列选为中国科技论文统计源期刊)、《中文核心期刊要目总览》(2011年版)内科学类的核心期刊、《中国学术期刊评价研究报告-RCCS权威、核心期刊排行榜与指南》

和中国知识资源总库收录。《中国科技期刊引证报告(核心版)》统计显示, 2010年《世界华人消化杂志》总被引频次3 458次, 影响因子0.694, 综合评价总分60.6分, 分别位居内科学类49种期刊的第5位、第7位、第6位, 分别位居1 998种中国科技论文统计源期刊(中国科技核心期刊)的第79位、第320位、第190位; 其他指标: 他引率0.83, 被引半衰期4.9, 来源文献量712, 文献选出率0.90, 参考文献量17 963, 平均引文数25.23, 平均作者数4.35, 地区分布数29, 机构分布数349, 基金论文比0.45, 海外论文比0.01。

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, 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《生理学术名词》、《生物化学名词与生物物理学名词》、《化学名词》、《植物学名词》、《人体解剖学名词》、《细胞生物学名词》及《医学名词》系列为准, 药名以《中华人民共和国药典》和卫生部药典委员会编的《药名词汇》为准, 国家食品药品监督管理局批准的新药, 采用批准的药名; 创新性新药, 请参照我国药典委员会的“命名原则”, 新译名词应附外文。公认习用缩略语可直接应用(建议第一次也写出全称), 如ALT, AST, mAb, WBC, RBC, Hb, T, P, R, BP,

PU, GU, DU, ACTH, DNA, LD50, HBsAg, HCV RNA, AFP, CEA, ECG, IgG, IgA, IgM, TCM, RIA, ELISA, PCR, CT, MRI等. 为减少排印错误, 外文、阿拉伯数字、标点符号必须正确打印在A4纸上. 中医药名词英译要遵循以下原则: (1)有对等词者, 直接采用原有英语词, 如中风stroke, 发热fever; (2)有对应词者应根据上下文合理选用原英语词, 如八法eight principal methods; (3)英语中没有对等词或相应词者, 宜用汉语拼音, 如阴yin, 阳yang, 阴阳学说yinyangology, 人中renzhong, 气功qigong; 汉语拼音要以词为单位分写, 如weixibao nizhuanwan(胃细胞逆转丸), guizhitang(桂枝汤). 通常应小写.

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

2.4 计量单位 采用国际单位制并遵照有关国家

标准, GB3100-3102-93量和单位. 原来的“分子量”应改为物质的相对分子质量. 如30 kD改为 M_r 30 000或30 kDa(M大写斜体, r小写正体, 下角标); “原子量”应改为相对原子质量, 即 A_r (A大写斜体, r小写正体, 下角标); 也可采用原子质量, 其单位是u(小写正体). 计量单位在+、-及后列出. 在±前后均要列出, 如37.6 °C ± 1.2 °C, 45.6岁 ± 24岁, 56.4 d ± 0.5 d. 3.56 ± 0.27 pg/ml应为3.56 ng/L ± 0.27 ng/L. BP用kPa(mmHg), RBC数用 $1 \times 10^{12}/L$, WBC数用 $1 \times 10^9/L$, WBC构成比用0.00表示, Hb用g/L. M_r 明确的体内物质以nmol/L或mmol/L表示, 不明确者用g/L表示. 1 M硫酸, 改为1 mol/L硫酸, 1 N硫酸, 改为0.5 mol/L硫酸. 长10 cm, 宽6 cm, 高4 cm, 应写成10 cm × 6 cm × 4 cm. 生化指标一律采用法定计量单位表示, 例如, 血液中的总蛋白、清蛋白、球蛋白、脂蛋白、血红蛋白、总脂用g/L, 免疫球蛋白用mg/L; 葡萄糖、钾、尿素、尿素氮、CO₂结合力、乳酸、磷酸、胆固醇、胆固醇酯、三酰甘油、钠、钙、镁、非蛋白氮、氯化物; 胆红素、蛋白结合碘、肌酸、肌酐、铁、铅、抗坏血酸、尿胆元、氨、维生素A、维生素E、维生素B1、维生素B2、维生素B6、尿酸; 氢化可的松(皮质醇)、肾上腺素、汞、孕酮、甲状腺素、睾酮、叶酸用nmol/L; 胰岛素、雌二醇、促肾上腺皮质激素、维生素B12用pmol/L. 年龄的单位有日龄、周龄、月龄和岁. 例如, 1秒, 1 s; 2分钟, 2 min; 3小时, 3 h; 4天, 4 d; 5周, 5 wk; 6月, 6 mo; 雌性♀, 雄性♂, 酶活性国际单位IU = 16.67 nkat, 对数log, 紫外uv, 百分比%, 升L, 尽量把 1×10^{-3} g与 5×10^{-7} g之类改成1 mg与0.5 mg, hr改成h, 重量γ改成mg, 长度m改成mm. 国际代号不用于无数值的文句中, 例如每天不写每d, 但每天8 mg可写8 mg/d. 在一个组合单位符号内不得有1条以上的斜线, 例如不能写成mg/kg/d, 而应写成mg/(kg·d), 且在整篇文章内应统一. 单位符号没有单、复数的区分, 例如, 2 min不是2 mins, 3 h不是3 hs, 4 d不是4 ds, 8 mg不是8 mgs. 半个月, 15 d; 15克, 15 g; 10%福尔马林, 40 g/L甲醛; 95%酒精, 950 mL/L乙醇; 5% CO₂, 50 mL/L CO₂; 1 : 1 000肾上腺素, 1 g/L肾上腺素; 胃黏膜含促胃液素36.8 pg/mg, 改为胃黏膜蛋白含促胃液素36.8 ng/g; 10%葡萄糖改为560 mmol/L或100 g/L葡萄糖; 45 ppm = 45×10^{-6} ; 离心的旋转频率(原称转速)用r/min, 超速者用g; 药物剂量若按体质量计算, 一律以“/kg”表示.

2.5 统计学符号 (1)t检验用小写t; (2)F检验用英

《世界华人消化杂志》为中国科技论文统计源核心期刊(2010年)和中文核心期刊要目总览(北京大学图书馆, 2011年版)收录的学术期刊.

《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: 010-5908-0035, 传真: 010-8538-1893, Email: wjcd@wjgnet.com; http://www.wjgnet.com

文大写字 F ; (3)卡方检验用希文小写字 χ^2 ; (4)样本的相关系数用英文小写字 r ; (5)自由度用希文小写字 ν ; (6)样本数用英文小写字 n ; (7)概率用英文斜体大写 P . 在统计学处理中在文字叙述时平均数 \pm 标准差表示为 $\text{mean} \pm \text{SD}$, 平均数 \pm 标准误为 $\text{mean} \pm \text{SE}$. 统计学显著性用 $^aP < 0.05$, $^bP < 0.01$ ($P > 0.05$ 不注). 如同一表中另有一套 P 值, 则 $^cP < 0.05$, $^dP < 0.01$; 第三套为 $^eP < 0.05$, $^fP < 0.01$ 等.

2.6 数字用法 遵照国家标准GB/T 15835-1995出版物上数字用法的规定, 作为汉语词素者采用汉字数字, 如二氧化碳、十二指肠、三倍体、四联球菌、五四运动、星期六等. 统计学数字采用阿拉伯数字, 如1000-1500 kg, 3.5 mmol/L \pm 0.5 mmol/L等. 测量的数据不能超过其测量仪器的精密度, 例如6347意指6000分之一的精密度. 任何一个数字, 只允许最后一位有误差, 前面的位数不应有误差. 在一组数字中的 $\text{mean} \pm \text{SD}$ 应考虑到个体的变差, 一般以SD的1/3来定位数, 例如3614.5 g \pm 420.8 g, SD的1/3达一百多g, 平均数波动在百位数, 故应写成3.6 kg \pm 0.4 kg, 过多的位数并无意义. 又如8.4 cm \pm 0.27 cm, 其SD/3 = 0.09 cm, 达小数点后第2位, 故平均数也应补到小数点后第2位. 有效位数以后的数字是无效的, 应该舍. 末尾数字, 小于5则舍, 大于5则进, 如恰等于5, 则前一位数逢奇则进, 逢偶(包括“0”)且5之后全为0则舍. 末尾时只可1次完成, 不得多次完成. 例如23.48, 若不要小数点, 则应成23, 而不应该23.48 \rightarrow 23.5 \rightarrow 24. 年月日采用全数字表达法, 请按国家标准GB/T 7408-94书写. 如1985年4月12日, 可写作1985-04-12; 1985年4月, 写作1985-04; 从1985年4月12日23时20分50秒起至1985年6月25日10时30分止, 写作1985-04-12 T23:20:50/1985-06-25 T10:30:00; 从1985年4月12日起至1985年6月15日止, 写作1985-04-12/06-16, 上午8时写作08:00, 下午4时半写作16:30. 百分数的有效位数根据分母来定: 分母 ≤ 100 , 百分数到个位; $101 \leq \text{分母} \leq 1000$, 百分数到小数点后1位; 余类推. 小数点前后的阿拉伯数字, 每3位间空1/4阿拉伯数字距离, 如1486800.475 65. 完整的阿拉伯数字不移行!

2.7 标点符号 遵照国家标准GB/T 15834-1995标点符号用法的要求, 本刊论文中的句号都采用黑圆点; 数字间的起止号采用“-”字线, 并列的汉语词间用顿号分开, 而并列的外文词、阿拉伯数字、外文缩略词及汉语拼音字母拼写词间改用逗号分开, 参考文献中作者间一律用逗号分开; 表示终了的标点符号, 如句号、逗号、顿

号、分号、括号及书名号的后一半, 通常不用于一行之首; 而表示开头的标点符号, 如括号及书名号的前一半, 不宜用于一行之末. 标点符号通常占一格, 如顿号、逗号、分号、句号等; 破折号应占两格; 英文连字符只占一个英文字符的宽度, 不宜过长, 如5-FU. 外文字符下划一横线表示用斜体, 两横线表示用小写, 三横线表示用大写, 波纹线表示用黑体.

3 稿件格式

3.1 题名 简明确切地反映论文的特定内容, 鲜明而有特色, 阿拉伯数字不宜开头, 不用副题名, 一般20个字. 避免用“的研究”或“的观察”等非特定词.

3.2 作者 论文作者的署名, 按照国际医学杂志编辑委员会(ICMJE, International Committee of Medical Journal Editors)作者资格标准执行. 作者标准为: (1)对研究的理念和设计、数据的获得、分析和解读做出重大贡献; (2)起草文章, 并对文章的重要的知识内容进行批评性修改; (3)接受对准备发表文章的最后一稿. 作者应符合条件1, 2, 3, 对研究工作有贡献的其他人可放入志谢中. 作者署名的次序按贡献大小排列, 多作者时姓名间用逗号, 如是单名, 则在姓与名之间空1格(正文和参考文献中不空格). 《世界华人消化杂志》要求所有署名人写清楚自己对文章的贡献. 世界华人消化杂志不设置共同第一作者和共同通信作者.

3.3 单位 作者后写单位的全称空1格后再写省市及邮政编码. 格式如: 张旭晨, 梅立新, 承德医学院病理教研室 河北省承德市 067000

3.4 第一作者简介 格式如: 张旭晨, 1994年北京中医药大学硕士, 讲师. 主要从事消化系统疾病的病理研究.

3.5 作者贡献分布 格式如: 陈湘川与庞丽娟对此文所作贡献两均等; 此课题由陈湘川、庞丽娟、陈玲、杨兰、张金芳、齐妍及李洪安设计; 研究过程由陈玲、杨兰、张金芳、蒋金芳、杨磊、李锋及曹秀峰操作完成; 研究所用新试剂及分析工具由曹秀峰提供; 数据分析由陈湘川、杨兰及庞丽娟完成; 本论文写作由陈湘川、庞丽娟及李洪安完成.

3.6 同行评议者 为了确保刊出文章的质量, 本刊即将开始实行接受稿件的同行评议公开策略, 将同行评议者姓名, 职称, 机构的名称与文章一同在脚注出版. 格式如: 房静远, 教授, 上海交通大学医学院附属医院仁济医院, 上海市消化疾

病研究所。

3.7 基金资助项目 格式如: 国家自然科学基金资助项目, No. 30224801

3.8 通讯作者 格式如: 通讯作者: 黄缘, 教授, 330006, 江西省南昌市民德路1号, 南昌大学第二附属医院消化内科, 江西省分子医学重点实验室. huang9815@yahoo.com

电话: 0351-4078656 传真: 0351-4086337

收稿日期: 修回日期:

3.9 英文摘要

题名 文章的题名应言简意赅, 方便检索, 英文题名以不超过10个实词为宜, 应与中文题名一致。

作者 作者姓名汉语拼音拼写法规定为: 先名, 后姓; 首字母大写, 双名之间用半字线“-”分开, 多作者时姓名间加逗号。格式如: “潘伯荣”的汉语拼写法为“Bo-Rong Pan”。

单位 先写作者, 后写单位的全称及省市邮政编码。例如: Xu-Chen Zhang, Li-Xin Mei, Department of Pathology, Chengde Medical College, Chengde 067000, Hebei Province, China

基金资助项目 格式如: Supported by National Natural Science Foundation of China, No.30224801

通讯作者 格式如: Correspondence to: Dr. Lian-Sheng Ma, Taiyuan Research and Treatment Center for Digestive Diseases, 77 Shuangta Xijie, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China. wcjd@wjgnet.com

收稿及修回日期 格式如: Received: Revised:

摘要 包括目的、方法、结果、结论, 书写要求与中文摘要一致。

3.10 中文摘要 必须在300字左右, 内容应包括目的(应阐明研究的背景和设想、目的), 方法(必须包括材料或对象, 应描述课题的基本设计, 双盲、单盲还是开放性, 使用什么方法, 如何进行分组和对照, 数据的精确程度。研究对象选择条件与标准是否遵循随机化、齐同化的原则, 对照组匹配的特征。如研究对象是患者, 应阐明其临床表现, 诊断标准。如何筛选分组, 有多少例进行过随访, 有多少例因出现不良反应而中途停止研究), 结果(应列出主要结果, 包括主要数据, 有什么新发现, 说明其价值和局限, 叙述要真实、准确、具体, 所列数据经用何种统计学方法处理; 应给出结果的置信区间和统计学显著性检验的确切值; 概率写 P , 后应写出相应显著性检验值), 结论(全文总结, 准确无误的观点及价值)。

3.11 正文标题层次 0 引言; 1 材料和方法, 1.1 材料, 1.2 方法; 2 结果; 3 讨论; 4 参考文献。序号一

律左顶格写, 后空1格写标题; 2级标题后空1格接正文。正文内序号连排用(1), (2), (3)。以下逐条陈述。

0 引言 应包括该研究的目的和该研究与其他相关研究的关系。

1 材料和方法 应尽量简短, 但应让其他有经验的研究者能够重复该实验。对新的方法应该详细描述, 以前发表过的方法引用参考文献即可, 有关文献中或试剂手册中的方法的改进仅描述改进之处即可。

2 结果 实验结果应合理采用图表和文字表示, 在结果中应避免讨论。

3 讨论 要简明, 应集中对所得的结果做出解释而不是重复叙述, 也不应是大量文献的回顾。

图表的数量要精选。表应有表序和表题, 并有足够具有自明性的信息, 使读者不查阅正文即可理解该表的内容。表内每一栏均应有表头, 表内非公知通用缩写应在表注中说明, 表格一律使用三线表(不用竖线), 在正文中该出现的地方应注出。图应有图序、图题和图注, 以使其容易被读者理解, 所有的图应在正文中该出现的地方注出。同一个主题内容的彩色图、黑白图、线条图, 统一用一个注解分别叙述。如: 图1 萎缩性胃炎治疗前后病理变化。A: …; B: …; C: …; D: …; E: …; F: …; G: …。曲线图可按●、○、■、□、▲、△顺序使用标准的符号。统计学显著性用: ^a $P<0.05$, ^b $P<0.01$ ($P>0.05$ 不注)。如同一表中另有一套 P 值, 则^c $P<0.05$, ^d $P<0.01$; 第3套为^e $P<0.05$, ^f $P<0.01$ 。 P 值后注明何种检验及其具体数字, 如 $P<0.01$, $t = 4.56$ vs 对照组等, 注在表的左下方。表内采用阿拉伯数字, 共同的计量单位符号应注在表的右上方, 表内个位数、小数点、±、-应上下对齐。“空白”表示无此项或未测, “-”代表阴性未发现, 不能用同左、同上等。表图勿与正文内容重复。表图的标目尽量用 t/min , $c/(\text{mol/L})$, p/kPa , V/mL , $t/^\circ\text{C}$ 表达。

志谢 后加冒号, 排在讨论后及参考文献前, 左齐。

4 参考文献 本刊采用“顺序编码制”的著录方法, 即以文中出现顺序用阿拉伯数字编号排序。提倡对国内同行近年已发表的相关研究论文给予充分的反映, 并在文内引用处右上角加方括号注明角码。文中如列作者姓名, 则需在“Pang等”的右上角注角码号; 若正文中仅引用某文献中的论述, 则在该论述的句末右上角注码号。如马连生^[1]报告……, 潘伯荣等^[2-5]认为……; PCR方法敏感性高^[6-7]。文献序号作正

《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。北京报刊发行局发行, 邮发代号: 82-262。

《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。

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/lcgy.asp>

4.7 病例报告写作格式实例

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/blbg.asp>

5 投稿方式

接受在线投稿, 不接受其他方式的投稿, 如E-mail、打印稿。在线投稿网址: <http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx>。无法在线提交的通过submission@wjgnet.com, 电话: 010-8538-1892, 传真: 010-8538-1893寻求帮助。投稿须知下载网址<http://www.wjgnet.com/1009-3079/tgxz.pdf>。审稿过程平均时间需要14-28 d。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。接受后的稿件作者需缴纳稿件发表费, 文章发表后可获得1本样刊及10套单行本(稿酬)。

6 修回稿须知

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

6.2 稿件修改 来稿经同行专家审查后, 认为内容需要修改、补充或删除时, 本刊编辑部将把原稿连同审稿意见、编辑意见寄回给作者修改, 而作者必须于15 d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寄回编辑部, 同时将修改后的电子稿件上传至在线办公系统; 逾期寄回, 所造成的问题由作者承担责任。

6.3 版权 本论文发表后作者享有非专有权, 文责由作者自负。作者可在本单位或本人著作集中汇编出版以及用于宣讲和交流, 但应注明发表于《世界华人消化杂志》××年; 卷(期): 起止页码。如有国内外其他单位和个人复制、翻译出版等商业活动, 须征得《世界华人消化杂志》编辑部书面同意, 其编辑版权属本刊所有。

《世界华人消化杂志》编辑部

北京百世登生物医学科技有限公司
100025, 北京市朝阳区东四环中路62号
远洋国际中心D座903室
电话: 010-5908-0035
传真: 010-8538-1893
E-mail: wcjd@wjgnet.com
<http://www.wjgnet.com>

2012年国内国际会议预告

2012-08-29/09-01

中华医学会第十一次全国内分泌学学术会议

会议地点: 广州市

联系方式: lilyjia@163.com

2012-08-30/09-02

2012年中华医学会全国麻醉学术年会

会议地点: 重庆市

联系方式: csa2012@live.cn

2012-09-01/30

中华医学会第三次全国肝纤维化、肝硬化学术会议

会议地点: 郑州市

联系方式: lijuyi@cma.org.cn

2012-09-01/30

第十五届全国中西医结合大肠肛门病学术交流会

会议地点: 济南市

联系方式: doclf@163.com

2012-09-06/09

第七届中国肿瘤学术大会暨第十一届海峡两岸肿瘤学术会议

会议地点: 北京市

联系方式: shengwangyan@163.com

2012-09-14/16

中华医学会第十二次全国超声医学学术会议

会议地点: 青岛市

联系方式: lilyjia@163.com

2012-09-20/23

2012中国消化病学大会

会议地点: 上海市

联系方式: abstract@ccdd2012.org

2012-09-21/30

2012中华影像技术第20次全国学术大会暨国际影像技术论坛

会议地点: 长春市

联系方式: ting@dxyer.com

2012-09-28/10-02

第37届欧洲临床肿瘤学会年会(ESMO2012)

会议地点: 奥地利维也纳

lhgj_jihcc@163.com

2012-10-11/14

第三届国际肿瘤表观遗传学研讨会

会议地点: 北京市

联系方式: epigeneticmeeting2012@gmail.com

2012-10-12/15

国腹腔镜技术新进展与改良后手术治疗2型糖尿病手术教学研讨会

会议地点: 齐齐哈尔市

联系方式: bjgzgt@163.com

2012-10-19/21

中欧胰腺外科专业新技术、新进展学术研讨会

会议地点: 长沙市

联系方式: yu198610@163.com

2012-10-19/21

2012年(第二届)中日国际消化疾病论坛暨挑战直肠癌-战略与艺术综合研讨会

会议地点: 北京市

联系方式: cjds@htbr.cn

2012-10-19/21

中日友好医院国际肠胃外科高峰论坛

会议地点: 北京市

联系方式: lckyhy@126.com

2012-10-19/21

中华医学会第三次全国肝纤维化、肝硬化学术会议

会议地点: 郑州市

联系方式: lijuyi@cma.org.cn

2012-10-21/11-10

第十四次全国中医肛肠学术交流大会

会议地点: 长沙市

联系方式: gcfh2012@163.com

2012-10-31/11-03

第十届中国介入放射学学术大会(2012CSIR)暨2012国际栓塞会议

会议地点: 南京市

联系方式: liufang@cyberzone.cn

2012-11-09/11

2012中国结直肠肛门外科学术会议暨中华医学会外科学分会结直肠肛门外科学组学术年会

会议地点: 广州市

联系方式: 15813300382

2012-11-16/18

2012中华消化病学年度讲坛

会议地点: 北京市

联系方式: cma_spa@163.com

2012-11-25/27

第九届国际糖尿病联盟西太平洋地区学术大会暨第四届亚洲糖尿病学会学术年会

会议地点: 日本京都

联系方式: meeting@bimtdoctor.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!

陈光 教授
吉林大学第一医院消化器官外科

陈卫昌 教授
苏州大学附属第一医院消化内科

代智 副研究员
复旦大学附属中山医院肝癌研究所

丁惠国 教授
首都医科大学附属北京佑安医院肝病消化科

杜奕奇 副教授
中国人民解放军第二军医大学长海医院

樊红 教授
东南大学基础医学院遗传与发育生物学系

高英堂 研究员
天津市第三中心医院, 天津市肝胆疾病研究所分子细胞室

官泳松 教授
四川大学华西医院放射科

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胰脾外科

姜春萌 教授
大连医科大学附属第二医院消化科

姜相君 主任医师
青岛市市立医院消化科

李刚 教授
北京大学医学部生物化学与分子生物学系

刘宝林 教授
中国医科大学附属盛京医院

刘成海 研究员
上海中医药大学附属曙光医院(东部)肝病研究所

刘海峰 主任医师
武警总医院消化科

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

刘连新 教授
哈尔滨医科大学第一临床医学院普通外科

刘绍能 主任医师
中国中医科学院广安门医院消化科

刘占举 教授
同济大学附属上海市第十人民医院

汤朝晖 副主任医师
上海交大医学院附属新华医院普外科

汤华 研究员
重庆医科大学感染性疾病分子生物学重点实验室

薛东波 教授
哈尔滨医科大学附属第一医院

杨江华 副教授
皖南医学院弋矶山医院感染科

阴赅宏 研究员
首都医科大学附属北京友谊医院感染暨急救医学科

张国梁 主任医师
天津市第一中心医院消化内科

张力为 副教授
新疆医科大学第一附属医院胸外科

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)

张占卿 主任医师
上海市复旦大学公共卫生中心肝脏病学、传染病学

周南进 研究员
江西省医学科学研究所生物化学研究室