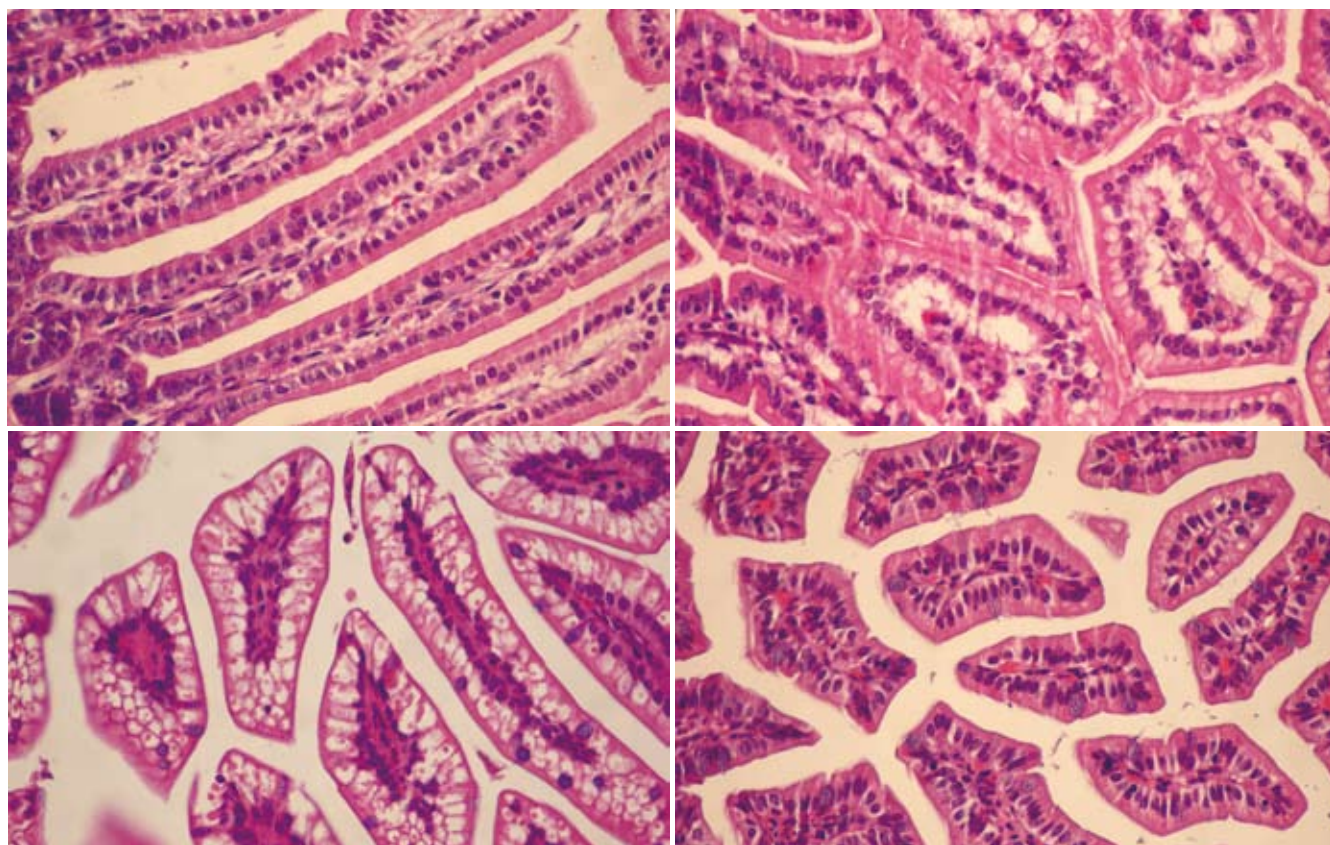


# 世界华人消化杂志®

WORLD CHINESE  
JOURNAL OF DIGESTOLOGY

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2010 年 7 月 28 日 第 18 卷 第 21 期 (Volume 18 Number 21)



21 / 2010

ISSN 1009-3079



9 771009 307056

名誉总编辑

潘伯荣

总编辑

马连生

《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

2009-01-01/2011-12-31

wcjd@wjgnet.com www.wjgnet.com

### 总顾问

陈可冀教授  
黄象谦教授  
黄志强教授  
王宝恩教授  
危北海研究员  
吴孟超教授  
杨春波教授  
周殿元教授

### 名誉总编辑

潘伯荣教授

### 社长/总编辑

马连生教授

### 副总编辑

纪小龙教授  
姜洪池教授  
王苑本教授  
吴云林教授  
徐克成教授  
杨思风教授  
姚希贤教授  
岳茂兴教授  
张万岱教授  
周学文教授

### 常务编委

程英升教授  
范学工教授  
高毅主任医师  
江学良主任医师  
李岩教授  
刘连新教授  
吕宾教授  
罗和生教授  
聂青和教授  
王小众教授

### 编委

#### 消化内科学

白爱平副教授  
聂新明教授  
陈洪副教授

陈其奎教授  
陈卫昌教授  
陈贻胜教授  
程斌教授  
迟宝荣教授  
崔立红副教授  
邓长生教授  
丁士刚主任医师  
董蕾教授  
杜雅菊主任医师  
樊晓明主任医师  
房静远教授  
冯志杰主任医师  
傅春彬主任医师  
高峰副教授  
戈之铮教授  
关玉盘教授  
郭晓钟教授  
郝建宇教授  
何松教授  
洪天配教授  
胡伏莲教授  
胡和平主任医师  
黄晓东主任医师  
黄颖秋教授  
黄缘教授  
季国忠教授  
江米足主任医师  
姜春萌教授  
姜慧卿教授  
金瑞教授  
蓝宇教授  
李定国教授  
李淑德教授  
李瑜元教授  
李玉民教授  
李玉明教授  
李祖国副教授  
林志辉教授  
刘冰熔教授  
刘凤斌教授  
刘改芳主任医师  
刘海峰主任医师  
刘海林主任医师  
刘占举教授  
陆伦根教授

马红主任医师  
马欣主任医师  
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  
任粉玉副教授  
任建林教授  
邵先玉教授  
沈琳主任医师  
沈守荣教授  
沈薇教授  
施瑞华教授  
宋军副教授  
宋于刚教授  
唐世刚教授  
田宇彬教授  
王邦茂教授  
王炳元教授  
王承尧教授  
王艳艳副教授  
闻勤生教授  
夏冰教授  
夏时海副教授  
徐可树教授  
许乐主任医师  
杨建民教授  
姚树坤教授  
叶红军主任医师  
张春清教授  
张国梁主任医师  
张军教授  
张小晋主任医师  
张晓岚教授  
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  
周晓东副教授  
朱春兰主任医师  
邹晓平主任医师  
  
消化外科学  
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  
陈力教授  
陈立波教授  
陈凇教授  
陈强谱教授  
陈汝福教授  
陈亚军主任医师  
陈钟教授  
程爱国教授  
程爱群主任医师  
程树群副教授  
仇毓东副教授  
崔云甫教授  
戴朝六教授  
戴冬秋教授  
单云峰副主任医师  
丁义涛教授  
董明教授  
房林副教授  
傅红副教授  
傅华群教授  
傅志仁主任医师  
葛海燕教授  
巩鹏副教授  
谷俊朝主任医师  
顾岩教授  
韩天权教授  
郝纯毅主任医师  
何超教授  
何裕隆教授  
黄志勇教授  
季加孚教授  
莫卫东副主任医师  
蒋龙元副教授  
李国威教授  
李华副教授  
李华山主任医师  
李奇林教授  
李胜研究员  
李涛副主任医师

李文岗教授  
李旭副教授  
李永翔主任医师  
梁力建教授  
刘超副教授  
刘建教授  
卢实春教授  
陆才德教授  
禄韶英副主任医师  
吕明德教授  
吕云福教授  
彭吉润主任医师  
彭心宇教授  
秦春宏副主任医师  
秦华东教授  
秦环龙教授  
秦建民副主任医师  
邱宝安主任医师  
邱双健副教授  
邱伟华副主任医师  
裘正军教授  
沈柏用副教授  
沈世强教授  
施诚仁教授  
石毓君副研究员  
宋振顺教授  
孙诚谊教授  
孙学英教授  
孙延平副主任医师  
邵升副教授  
汤恢煊教授  
田晓峰教授  
汪波副主任医师  
汪根树副教授  
王春友教授  
王德盛副主任医师  
王凤山教授  
王广义教授  
王健生教授  
王鲁副教授  
王蒙副教授  
王石林主任医师  
王文跃主任医师  
王要军教授  
王悦华副主任医师



王振宁教授  
王正康教授  
王志刚副主任医师  
王忠裕教授  
吴河水教授  
吴健雄教授  
吴金术教授  
吴泰璜教授  
吴志勇教授  
谢敏主任医师  
谢晓华副教授  
邢光明教授  
徐大华主任医师  
徐迅迪副主任医师  
徐泱副主任医师  
许戈良教授  
严律南教授  
杨柏霖副主任医师  
杨家和主任医师  
杨秋蒙副主任医师  
杨维良教授  
伊力亚尔·夏合丁教授  
殷正丰教授  
于聪慧教授  
于则利教授  
郁宝铭教授  
元云飞教授  
张佳林教授  
张进祥副教授  
张俊副研究员  
张群华教授  
张水军教授  
张宗明教授  
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  
陈仕珠主任医师  
陈志辉副主任医师  
党双锁教授  
丁惠国教授  
范建高教授  
范小玲主任医师  
高润平教授

高泽立副教授  
龚国忠教授  
管世鹤副教授  
何生松教授  
胡国信副主任医师  
林菊生教授  
刘正稳教授  
貌盼勇研究员  
宁琴教授  
钱林学主任医师  
孙殿兴主任医师  
谭德明教授  
汤华研究员  
唐霓副研究员  
唐晓鹏教授  
王凯教授  
王怡主任医师  
魏来教授  
吴建国教授  
吴君主任医师  
宣世英教授  
杨江华副主任医师  
杨林副研究员  
姚鹏副教授  
张继明教授  
张明辉副主任医师  
张占卿主任医师  
赵桂鸣主任医师  
赵连三教授  
周霞秋教授  
朱传武主任医师  
庄林主任医师

### 消化中医学

蔡淦教授  
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  
李勇副教授  
李振华教授  
刘成海研究员  
刘孟安教授  
刘平教授  
刘绍能主任医师

沈洪教授  
唐志鹏研究员  
王富春教授  
王新月教授  
谢鸣教授  
徐列明教授  
许玲副教授  
张声生教授

### 消化肿瘤学

曹秀峰教授  
曹志成院士  
陈公琰主任医师  
李璠教授  
刘宝瑞教授  
刘彬彬副研究员  
刘云鹏教授  
沈克平主任医师  
肖文华主任医师  
熊斌教授  
张凤春教授

### 消化影像学

白彬主任医师  
陈克敏教授  
官泳松教授  
韩新巍教授  
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  
徐爱民副教授  
徐克教授  
严惟力副教授  
杨业发教授  
杨建勇教授  
赵卫主任医师

### 消化内镜及介入治疗学

丁佑铭教授  
郝俊鸣副主任医师  
潘林娜教授  
孙明军教授  
万军教授  
吴硕东教授

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  
张春虎副教授

### 消化基础研究

曹洁副教授  
曹鹏副研究员  
樊红副教授  
高春芳研究员  
高国全教授  
高英堂研究员  
管冬元副教授  
胡旭初副教授  
黄园教授  
黄文林教授  
李刚教授  
李杰副教授  
李永哲副研究员  
李增山副教授  
刘克辛教授  
梅林教授  
钱睿哲教授  
任超世研究员  
任浩副教授  
台桂香教授  
谭学瑞教授  
田文静副教授  
田颖刚副研究员  
王钦红教授  
汪思应教授  
吴军研究员  
吴俊华副教授  
徐宁志研究员  
许文燮教授  
姚登福教授  
阴赅宏研究员  
郁卫东副研究员  
喻荣彬副教授  
张青云研究员  
张学教授  
赵平副教授  
周南进研究员

周士胜教授  
周素芳教授  
周晓东研究员  
周晓武副主任医师

### 消化病理学

杜祥教授  
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  
马大烈教授  
潘兴华副主任医师  
王鲁平主任医师  
王娅兰教授  
魏蕾教授  
颜宏利副教授  
于颖彦教授  
余宏宇教授  
张锦生教授  
赵景民教授  
朱亮副教授

# 世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

● 目 次 ● 2010年7月28日 第18卷 第21期 (总第317期)

述 评	2181 早期胃癌黏膜微血管内镜成像的研究进展 张建国, 刘海峰
基 础 研 究	2187 奥沙利铂对TRAIL诱导胃癌BGC823细胞凋亡的增强作用 徐玲, 刘静, 刘云鹏, 曲秀娟, 张晔, 侯科佐, 姜又红 2192 Gas、SS及SP在海洛因依赖大鼠空肠中的定位和表达 刘霞, 梁文妹 2197 TLR2和TLR4 mRNA表达与LPS诱导肠组织损伤的关系 荆科, 孙梅
临 床 研 究	2202 线粒体解偶联蛋白2在结肠癌中的表达及其临床意义 蒯筱漪, 李正阳, 张红杰
焦 点 论 坛	2209 中医治疗肠易激综合征的研究进展 张声生, 汪红兵, 周滔, 唐旭东, 卞立群, 周福生, 程宏辉, 谢建群, 袁建业, 黄宣, 吕宾 2210 肠易激综合征中医证候学特点的认知和探索 汪红兵, 张声生 2216 肠易激综合征中医药诊疗现状与挑战 张声生, 周滔, 汪红兵 2221 构建中医药治疗肠易激综合征的疗效评价体系的思考 唐旭东, 卞立群 2225 治疗肠易激综合征的中医理论研究和临床经验传承 周福生, 程宏辉 2230 中医药治疗肠易激综合征的机制 谢建群, 袁建业 2234 肠易激综合征诊治进展和面临的挑战 黄宣, 吕宾
文 献 综 述	2240 STAT3在肝细胞癌中的研究进展 苏如葵, 袁晨光 2247 MRI在炎症性肠病诊断与评估中的应用 曹晓沧, 王胰, 赵新, 孙浩然
研 究 快 报	2253 IKK $\alpha$ 基因靶向shRNA真核表达载体的构建及表达 刘丽丽, 陈芳辉, 李宙雪, 占日新, 高艳, 陈元红, 李丽, 黄起壬
临 床 经 验	2258 内镜超声在食管癌术前TN分期中的诊断价值 钟丽, 廖家智, 王颖, 程斌 2262 高效液相色谱法检测早期胃癌中胃液固有荧光的诊断价值 张月宁, 金新莲, 孟灵梅, 耿秋明, 彭佳柔, 周丽雅, 林三仁 2266 胃肠道间质瘤67例 夏泽锋, 陈少飞, 陶凯雄, 蔡开琳, 帅晓明, 韩高雄, 王继亮, 杜寒松, 郑威强, 王国斌 2271 慢性乙型肝炎青紫舌的形成机制及临床意义 张红月, 刘文兰, 胡建华, 车念聪, 王兰, 高连印, 王敏 2274 经肝动脉自体骨髓干细胞移植治疗不同病因肝硬化12例 傅念, 阳学风, 吴清, 刘朝霞, 胡杨, 彭飞

病例报告	2279 非霍奇金淋巴瘤误诊为肝硬化并食道胃底静脉曲张破裂并出血1例 周蓉蓉, 王青, 谢祥军, 李媛 2282 胃、大肠多发类癌1例 杨建荣, 刘锦涛
附录	2284 《世界华人消化杂志》投稿须知 2289 2010年国内国际会议预告
志谢	2290 志谢世界华人消化杂志编委
消息	2186 《世界华人消化杂志》外文字符标准 2196 2009年《世界华人消化杂志》编委审稿总结 2201 《世界华人消化杂志》入选北京大学图书馆2008年版《中文核心期刊要目总览》 2208 《世界华人消化杂志》名词术语标准 2215 <i>WJG</i> 成功通过评审被PMC收录 2220 汤姆森-路透公布2009年 <i>WJG</i> 影响因子2.092 2224 《世界华人消化杂志》数字用法标准 2229 《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标 2239 《世界华人消化杂志》出版流程 2246 2008年内科学类期刊总被引频次和影响因子排序 2257 《世界华人消化杂志》按时完成2009年度出版任务 2261 《2009年版中国科技期刊引证报告》(核心版)发布《世界华人消化杂志》2008年影响因子0.547 2265 《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》 2278 《世界华人消化杂志》被收录情况 2281 《世界华人消化杂志》修回稿须知
封面故事	荆科, 孙梅. TLR2和TLR4 mRNA表达与LPS诱导肠组织损伤的关系. 世界华人消化杂志 2010; 18(21): 2197-2201 <a href="http://www.wjgnet.com/1009-3079/18/2197.asp">http://www.wjgnet.com/1009-3079/18/2197.asp</a>
本期责任人	编务 刘晓芳; 送审编辑 李军亮; 组版编辑 吴鹏联; 英文编辑 王天奇; 责任编辑 李军亮; 形式规范 马连生

<h2 style="text-align: center;">世界华人消化杂志</h2> <p style="text-align: center;"><b>Shijie Huaren Xiaohua Zazhi</b></p> <p style="text-align: center;">吴阶平 题写封面刊名 陈可冀 题写版权刊名 (旬刊)</p> <p style="text-align: center;">创刊 1993-01-15 改刊 1998-01-25 出版 2010-07-28 原刊名 新消化病学杂志</p> <p>名誉总编辑 潘伯荣 总编辑 马连生 编辑部主任 李军亮 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><b>编辑</b> 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 <a href="http://www.wjgnet.com">http://www.wjgnet.com</a></p> <p><b>出版</b> 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 <a href="http://www.wjgnet.com">http://www.wjgnet.com</a></p> <p><b>印刷</b> 北京科信印刷厂 <b>发行</b> 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)</p> <p><b>订购</b> 全国各地邮电局 <b>邮购</b> 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 <a href="http://www.wjgnet.com">http://www.wjgnet.com</a></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(<a href="http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx">http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx</a>), 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><b>特别声明</b> 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>2010年版权归世界华人消化杂志所有</p>
<p>中国标准连续出版物号 <b>ISSN 1009-3079</b> <b>CN 14-1260/R</b></p> <p>邮发代号 <b>82-262</b>      国外代号 <b>M 4481</b>      国内定价 <b>每期56.00元 全年2016.00元</b>      广告经营许可证 <b>1401004000050</b></p> <p style="text-align: center;"><a href="http://www.wjgnet.com">www.wjgnet.com</a></p>		

# World Chinese Journal of Digestology

## July 2010 Contents in Brief Volume 18 Number 21

<b>EDITORIAL</b>	2181 Advances in endoscopic imaging of gastric mucosal microvessels in patients with early gastric cancer <i>Zhang JG, Liu HF</i>
<b>BASIC RESEARCH</b>	2187 Oxaliplatin enhances TRAIL-induced apoptosis of gastric cancer BGC823 cells <i>Xu L, Liu J, Liu YP, Qu XJ, Zhang Y, Hou KZ, Jiang YH</i> 2192 Localization and expression of Gas, SS and SP in the jejunum of heroin-dependent rats <i>Liu X, Liang WM</i> 2197 Relationship between TLR2 and TLR4 mRNA expression and LPS-induced intestinal injury in rats <i>Jing K, Sun M</i>
<b>CLINICAL RESEARCH</b>	2202 Clinical significance of mitochondrial uncoupling protein 2 expression in colon cancer <i>Kuai XY, Li ZY, Zhang HJ</i>
<b>TOPIC HIGHLIGHT</b>	2209 Advances in treatment of irritable bowel syndrome by Chinese medicine <i>Zhang SS, Wang HB, Zhou T, Tang XD, Bian LQ, Zhou FS, Cheng HH, Xie JQ, Yuan JY, Huang X, Lv B</i> 2210 Characteristics of Chinese medicine syndromes of irritable bowel syndrome: understandings and thoughts <i>Wang HB, Zhang SS</i> 2216 Diagnosis and treatment of irritable bowel syndrome by Chinese medicine: advances and challenges <i>Zhang SS, Zhou T, Wang HB</i> 2221 Thoughts regarding establishment of a system for assessment of the clinical efficacy of Chinese medicine in treating irritable bowel syndrome <i>Tang XD, Bian LQ</i> 2225 Treatment of irritable bowel syndrome by Chinese medicine: theoretical research and clinical experience <i>Zhou FS, Cheng HH</i> 2230 Treatment of irritable bowel syndrome by Chinese medicine: mechanisms of action <i>Xie JQ, Yuan JY</i> 2234 Diagnosis and treatment of irritable bowel syndrome: advances and challenges <i>Huang X, Lv B</i>
<b>REVIEW</b>	2240 Advances in understanding the role of STAT3 in the pathogenesis of hepatocellular carcinoma <i>Su RK, Yuan SG</i> 2247 MRI for diagnosis and evaluation of inflammatory bowel disease <i>Cao XC, Wang Y, Zhao X, Sun HR</i>
<b>RAPID COMMUNICATION</b>	2253 Construction and expression of eukaryotic expression plasmids of shRNA targeting the IKK $\alpha$ gene <i>Liu LL, Chen FH, Li ZX, Zhan RX, Gao Y, Chen YH, Li L, Huang QR</i>
<b>CLINICAL PRACTICE</b>	2258 Diagnostic value of endoscopic ultrasonography in preoperative TN staging of esophageal carcinoma <i>Zhong L, Liao JZ, Wang Y, Cheng B</i> 2262 Diagnostic value of gastric juice autofluorescence detected by high-performance liquid

	<p>chromatography in early gastric cancer <i>Zhang YN, Jin XL, Meng LM, Geng QM, Peng JR, Zhou LY, Lin SR</i></p> <p>2266 Diagnosis, treatment and prognosis of gastrointestinal stromal tumors: an analysis of 67 cases <i>Xia ZF, Chen SF, Tao KX, Cai KL, Shuai XM, Han GX, Wang JL, Du HS, Zheng WQ, Wang GB</i></p> <p>2271 Blue or purple tongue in patients with chronic hepatitis B: mechanisms and clinical significance <i>Zhang HY, Liu WL, Hu JH, Che NC, Wang L, Gao LY, Wang M</i></p> <p>2274 Treatment of different types of cirrhosis by autologous bone marrow stem cell transplantation via the hepatic artery: an analysis of 12 cases <i>Fu N, Yang XF, Wu Q, Liu ZX, Hu Y, Peng F</i></p>
<b>CASE REPORT</b>	<p>2279 Cirrhosis with non-Hodgkin's lymphoma misdiagnosed as combined cirrhosis and esophageal and gastric fundal varices: a report of one case <i>Zhou RR, Wang Q, Xie XJ, Li Y</i></p> <p>2282 A case report of multiple carcinoids of the stomach and large intestine <i>Yang JR, Liu JT</i></p>
<b>APPENDIX</b>	<p>2284 Instructions to authors of World Chinese Journal of Digestology</p> <p>2289 Meeting events calendar in 2010</p>
<b>ACKNOWLEDGMENT</b>	2290 Acknowledgments to reviewers of World Chinese Journal of Digestology
<b>COVER</b>	<p>Jing K, Sun M. Relationship between TLR2 and TLR4 mRNA expression and LPS-induced intestinal injury in rats.</p> <p>Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2010; 18(21): 2197-2201</p> <p><a href="http://www.wjgnet.com/1009-3079/18/2197.asp">http://www.wjgnet.com/1009-3079/18/2197.asp</a></p>
<b>RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE</b>	<p>Assistant Editor: <i>Xiao-Fang Liu</i> Review Editor: <i>Jun-Liang Li</i> Electronic Page Editor: <i>Peng-Zhen Wu</i></p> <p>English Language Editor: <i>Tian-Qi Wang</i> Editor-in-Charge: <i>Jun-Liang Li</i> Layout Editor: <i>Lian-Sheng Ma</i></p>

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** July 28, 2010

### 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](mailto: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](mailto: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)

### HONORARY EDITOR-IN-CHIEF

Bo-Rong Pan

### EDITOR-IN-CHIEF

Lian-Sheng Ma

### SCIENCE EDITORS

Director: Jun-Liang Li

### SUBSCRIPTION

RMB 56 Yuan for each issue  
RMB 2016 Yuan for one year

### CSSN

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R

### COPYRIGHT

© 2010 Published by *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](http://www.wjgnet.com/1009-3079/tgxz.asp). If you do not have web access please contact the editorial office.

Copyright © 2010 by Editorial Department of *World Chinese Journal of Digestology*

# 早期胃癌黏膜微血管内镜成像的研究进展

张建国, 刘海峰

张建国, 刘海峰, 中国人民武装警察部队总医院消化内科 北京市 100039

刘海峰, 主任医师, 教授, 主要从事胃肠道与肝胆胰疾病诊治的研究。

作者贡献分布: 本文由张建国完成; 刘海峰审校。

通讯作者: 刘海峰, 主任医师, 教授, 100039, 北京市海淀区永定路69号, 中国人民武装警察部队总医院消化内科。

haifengliu333@163.com

电话: 010-88276547

收稿日期: 2010-05-29 修回日期: 2010-07-08

接受日期: 2010-07-12 在线出版日期: 2010-07-28

## Advances in endoscopic imaging of gastric mucosal microvessels in patients with early gastric cancer

Jian-Guo Zhang, Hai-Feng Liu

Jian-Guo Zhang, Hai-Feng Liu, Department of Gastroenterology, General Hospital of Chinese Armed Police Forces, Beijing 100039, China

Correspondence to: Professor Hai-Feng Liu, Department of Gastroenterology, General Hospital of Chinese Armed Police Forces, 69 Yongding Road, Haidian District, Beijing 100039, China. haifengliu333@163.com

Received: 2010-05-29 Revised: 2010-07-08

Accepted: 2010-07-12 Published online: 2010-07-28

## Abstract

Currently, many studies have demonstrated that microvascular angiogenesis is closely associated with the development, progression and metastasis of tumors. Endoscopic imaging of gastric mucosal microvessels is an important approach to the diagnosis of early gastric cancer. However, traditional endoscopic equipment and technology can not meet the requirements in this regard. In recent years, the emergence of new digestive endoscopy equipment and technology provides new opportunities for endoscopic imaging of mucosal microvessels in patients with early gastric cancer.

Key Words: Early gastric cancer; Microvessel; Endoscopy; Imaging

Zhang JG, Liu HF. Advances in endoscopic imaging of gastric mucosal microvessels in patients with early gastric cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2010; 18(21): 2181-2186

## 摘要

目前, 许多研究均已证实肿瘤微血管与肿瘤发生、发展及转移密切相关。内镜下观察黏膜微血管是内镜下诊断早期胃癌的重要内容和方法之一。但是一直以来由于受传统内镜设备和技术的条件所限, 此方面研究进展缓慢。近年来, 随着科学技术的迅猛发展, 各种新型消化内镜设备和技术不断推出, 从而为早期胃癌黏膜微血管观察和研究带来了新的契机。本文就相关内容作一综述。

关键词: 早期胃癌; 微血管; 内镜; 成像

张建国, 刘海峰. 早期胃癌黏膜微血管内镜成像的研究进展. 世界华人消化杂志 2010; 18(21): 2181-2186

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/18/2181.asp>

## 0 引言

众所周知, 胃黏膜微血管(gastric mucosa microvascular, GMM)是胃黏膜微循环的重要组成部分, 关乎胃黏膜细胞的正常生长、发育和繁殖。许多研究均已证实肿瘤的发生、发展及转移与肿瘤微血管密切相关。近几年, 随着内镜技术的突飞猛进, 关于内镜下胃黏膜微细结构的观察也日益深入。胃癌, 尤其是早期胃癌, 其微血管究竟发生和经历着怎样的变化, 新的内镜技术又是如何捕捉到这些变化并进而为早期胃癌的诊断提供依据和帮助? 本文旨在对此相关内容作一综述。

## 1 GMM变化与胃癌之间的关系及意义

恶性肿瘤微血管与恶性肿瘤之间存在着非常密切的关系, 胃癌同样如此。早在20世纪50年代中期, 病理学家就发现“肿瘤优先生长在血管周围”。1971年, Folkman首次提出了肿瘤生长的二时相-无血管期和血管期的假说, 即当肿瘤直径在0.1-0.2 mm时, 可以只依靠单纯扩散作用来维系生长; 当肿瘤直径大于0.3-0.5 mm时, 必须有新生血管形成, 否则, 肿瘤将因营养缺乏而长期处于直径在0.5 mm以下的休眠状态(tumor dormancy)。时至今日, 这一重要假说已被诸多研

## ■背景资料

当前, 内镜下诊断已成为早期胃癌诊断的重要方法。近年来, 随着科学技术的迅猛发展, 各种新型消化内镜设备和技术不断推出, 这一方面为早期胃癌黏膜微结构的观察创造了必要条件, 另一方面也给一直以来发展相对滞后的早期胃癌黏膜微血管成像研究带来了契机。

## ■同行评议者

樊晓明, 主任医师, 复旦大学附属金山医院消化科



## ■研究前沿

早期胃癌黏膜微血管观察是早期胃癌内镜下观察的重要内容。当前内镜下黏膜微血管观察仍主要局限于变浅血管的横断面观察上。如何实现黏膜微血管多层面、多角度的观察及三维成像或许是未来新型内镜的研发方向之一。

究所证实<sup>[1]</sup>。可见,肿瘤微血管的形成已成为直径大于0.3-0.5 mm的肿瘤得以继续生存的必要条件。由于目前临床所能发现的胃癌即便是早期胃癌,其直径也多数大于0.3-0.5 mm,故从理论上讲,目前临床所能发现的早期胃癌多已伴有肿瘤微血管的形成。因此,从肿瘤微血管角度认识和发现早期胃癌具备其理论基础。现代内镜由于自身的微创、直观等特点,使其在活体GMM观察中具有重要地位。近年来,通过内镜观察黏膜微血管变化来识别和发现早期胃癌正逐渐成为早期胃癌诊断的重要内容和方法。

不仅如此,近年来的研究还进一步发现胃癌微血管的表现与胃癌的病理分型、恶性程度、浸润深度和转移等密切相关<sup>[2]</sup>。这不仅极大充实了早期胃癌的内镜观察内容,同时也为早期胃癌的内镜和手术切除提供了帮助。因此可以说加强对GMM的观察和研究,对早期胃癌的诊断及治疗均有重要意义。

## 2 胃癌微血管的解剖

胃癌微血管与正常GMM的解剖构筑存在明显不同。弄清黏膜微血管的正常及异常解剖构筑是内镜下从微血管角度观察、发现早期胃癌的基础。

**2.1 正常GMM的解剖** GMM包括微动脉、微静脉和毛细血管。胃黏膜微动脉发自胃黏膜下动脉丛,穿过黏膜肌层后分为腺支和小凹支,二者在黏膜深层有吻合支。腺支较短,在胃腺基底部迅速分成毛细血管,呈网状包绕胃腺。小凹支长且直,与胃腺腺管平行走行,到达腺口附近的表面上皮下形成多边形蜂窝状小凹周毛细血管环(网),内镜所称的“上皮内乳头状毛细血管袢”(intraepithelial papillary capillary loops, IPCL)即为此处。胃黏膜毛细血管非常丰富,由胃黏膜微动脉发出,其多个分支组成毛细血管网,毛细血管网以腺管间最为密集。从胃黏膜横断面上看,根据毛细血管密度不同,可将胃黏膜层的微血管分为底体带、颈体带和小凹带3层<sup>[3]</sup>,其中胃黏膜毛细血管在胃腺颈体带密度最高,小凹带次之,底体带最低。黏膜毛细血管分别在黏膜表面、腺颈和腺底3个水平汇入静脉<sup>[4]</sup>,黏膜内静脉存在两种吻合:一是黏膜微静脉直支始端在腺颈部或小凹底部水平的吻合;二是介于胃腺底与黏膜肌层间的胃腺底静脉网。毛细血管后静脉汇入黏膜微静脉,再返回腺体间,在腺体基底部形成静脉网,之后黏膜静脉穿越黏膜肌层

进入黏膜下静脉。

胃壁各部黏膜血管分布并不均等一致。从构型上看,胃黏膜层微血管的密度呈梯度分布。胃底、胃体黏膜下层存在大量的动静脉吻合支和吻合网<sup>[5]</sup>,体部尤为密集。贲门部较胃底、胃体血管吻合支少,动静脉多平行排列。胃窦、幽门部血管较稀疏。同一平面,胃前壁血管较后壁密集,胃小弯处黏膜下动静脉吻合极少, Piasecki等<sup>[6]</sup>学者认为胃小弯处无黏膜下血管丛,当此处缺时易发生黏膜坏死或溃疡。

此外,胃黏膜毛细血管形态也不尽相同。贲门部黏膜毛细血管随着黏膜皱襞的起伏形成大小不等的圆形或椭圆形的丛状构型,毛细血管围绕胃小凹分布,如火山口状。胃底、胃体部黏膜层毛细血管相互交连,呈网格状。幽门部黏膜层毛细血管构型则呈舌状或柱状,与人小肠绒毛毛细血管构筑形式类似<sup>[7]</sup>。

**2.2 胃癌黏膜微血管解剖及其超微结构** 多项研究表明胃癌黏膜微血管与正常GMM存在显著差异。从超微结构看,胃癌具有肿瘤微血管的普遍特征,如肿瘤微血管粗细不等、迂曲、狭窄、扩张间或出现,可见窦样结构、芽孢状突起等;管壁构成显著改变,管壁变薄,血管内皮细胞间隙增大,连接疏松,内皮细胞缺失,肿瘤细胞构成管壁内层<sup>[8]</sup>,动静脉难以辨识。微血管有效交叉面积减少,微血管通透性明显增加,约为正常微血管的10倍<sup>[2]</sup>,组织间隙流体静压增高。微血管内血流淤滞,出现血栓,缺乏神经支配等。胃癌血管解剖构筑的研究方法包括各种显微镜下观察法,血管铸型技术,光电扫描法,X线血管造影法,系列切片法,内镜观察法等,除内镜观察法和X线胃血管造影法可用于活体研究外,其他方法主要用于超微结构观察等。尽管常规X线胃血管造影法并不能显示胃黏膜层内微血管,但考虑到其在胃癌血管构筑的宏观研究方面具有优势,在胃癌浸润深度和范围方面具有特定价值,故此处对其简要介绍,以期对内镜微血管的观察有所助益。X线胃血管造影法将胃癌血管分布分为3个带:中心带为缺血坏死带,中间带为环绕中央坏死区的广泛吻合的血管袢,外带是呈放射状分布的外周血管。Borrmann2、3型胃癌此3带显示最为清楚<sup>[9]</sup>。目前,胃癌微血管的基础研究还很滞后,对于胃癌微血管构筑还有许多未知和疑惑,这无疑在一定程度上制约了胃癌微血管临床研究的进一步提升。

### 3 早期胃癌微血管内镜研究进展

现代胃镜自1957年诞生至今已有50余年历史了, 他的出现为消化疾病的诊治带来了革命性变化。然而, 传统白光内镜(white light imaging endoscopy, WLI)在黏膜微细结构包括黏膜微血管的观察上存在明显不足。一段时间以来, 黏膜微血管的形态观察成为传统白光内镜观察胃部病变的一个盲点。这极大制约了内镜对早期胃癌的检出。近年来, 随着越来越多新型消化内镜设备和技术的推出, 这一情况有了明显改善。现对此介绍如下。

**3.1 共聚焦激光显微内镜成像技术** 与传统内镜不同, 共聚焦激光显微内镜成像技术的本质在于去除非焦平面上的杂散光, 获取Z轴方向的图像, 可将图像放大1 000倍, 可对胃黏膜进行表层到黏膜深层不同平面的观察, 可在体观察细胞及亚细胞结构, 达到光学活检的目的。静脉使用10%的荧光素钠使得黏膜微血管与周围组织产生了强烈对比, 加之共聚焦激光显微内镜成像技术的成像特点, 使得共聚焦激光显微内镜成像技术成为目前较为理想的观察GMM的方法<sup>[10]</sup>。

在共聚焦激光显微内镜成像技术图像中, 正常胃底、胃体黏膜胃小凹表现为类圆形结构, 小凹开口也为类圆形, 其周围是排列整齐的胃上皮细胞。在深层图像中, 可见到围绕胃小凹的蜂窝状微血管结构。胃窦部黏膜胃小凹表现为长度近乎一致、连续性短棒状结构, 开口为裂隙状。在深层图像中, 可见到线圈状微血管结构。胃癌时, 由于黏膜血管的超微结构的变化, 共聚焦激光显微内镜成像技术图像可表现为: 胃小凹结构消失, 规则的线圈状或蜂窝状毛细血管光亮带消失, 取而代之的是境界模糊、不规则的、成片的光亮带<sup>[11]</sup>。刘红等<sup>[12]</sup>采用共聚焦激光显微内镜成像技术对早期胃癌黏膜血管形态变化规律进行了研究。早期胃癌黏膜微血管在共聚焦激光显微内镜成像技术下存在3种形态类型: I型表现为微血管数目增多, 粗细不等, 排列不规则; II型表现为微血管数目减少, 排列不规则; III型表现为规则排列的微血管网, 呈蜂窝状或线圈状沿胃小凹排列。其中, I型血管与高分化早期胃癌关系密切, 预测高分化早期胃癌的敏感度为70%, 特异度为95%; II型血管与低分化早期胃癌关系密切, 其预测低分化早期胃癌的敏感度为83%, 特异度为96%。类似的研究也都显示出共聚焦激光显微内镜成像技术在早

期胃癌血管变化研究中的重要价值和应用前景。更多、更大样本的有关研究报道值得期待。

共聚焦激光显微内镜成像技术观察胃微血管目前存在的不足之处在于: 整合在普通内镜上的共聚焦激光显微内镜成像技术前端长约4.3 mm, 为不可弯曲部, 在有限的胃腔内无法做大角度的调整, 某些部位无法垂直观察, 存在图像伪影, 观察视野狭小, 图像质量有待提高等。扫描范围更广、深度更深、成像质量更佳、更加微型化是共聚焦激光显微内镜成像技术未来的研发方向。

**3.2 富士能智能电子分光技术** 富士能智能电子分光技术(Fuji intelligent color enhancement/Fujinon intelligent chromoendoscopy, FICE), 又称作多带显像(multiple band imaging, MBI)或计算机虚拟色素内镜(computed virtual chromoendoscopy, CVC), 是日本富士株式会社与国立大学法人千叶大学共同研发的新型内镜成像技术。他基于光谱分析技术原理而成。虽然FICE系统与窄带内镜成像技术(narrow band imaging, NBI)系统同为“电子染色”技术, 都可以显著提高毛细血管形态的对比度并清晰地对浅表赘生物微血管形态改变及纹理进行可视化分析, 但与后者不同, FICE系统没有安装特殊的窄带干涉滤光片, 而是将普通电子内镜图像分解成单一波长的分光图像, 通过光谱估计与电子分光技术选用任意波长红(R)、绿(G)、蓝(B)三色光组合, 产生独立波长的频谱图像, 并通过光谱估计处理器重建得到FICE图像。他可以在400-600 nm以5 nm间隔任意选择波长, 最多可有50种波长组合, 目前常用的富士能EPX-4400系统具有10种波长的光组合预设, 以达到电子染色的目的。

组织表层的精细结构及颜色对诊断疾病极为重要, 而这依赖于他们对光波的折射与吸收。选用的光波波长不同, 所得图像也不同。短波400-500 nm适用于观察黏膜表层。550 nm左右波长更适合观察血管结构及走行。不同组合的RGB可呈现不同的颜色及不同的深度。这样有利于观察组织表层结构, 毛细血管走向, 黏膜微细凹凸变化, 黏膜微血管和黏膜表面的深层结构, 对于黏膜及黏膜下层的病变诊断具有较高的应用价值。内镜医生可根据所要观察的组织结构选择最合适的波长组合<sup>[13]</sup>。

目前对于早期胃癌采用何种波段组合观察为最佳尚无统一认识。Pohl等<sup>[14]</sup>对比后发现使用B波段波长较短的组合可同时对黏膜凹陷及

#### ■相关报道

Yao等报道在早期胃癌发生时, 常伴有表浅血管结构的改变。Maesayuki等研究后认为传统白光内镜(WLI)在早期胃癌诊断上存在较大局限, 而新型内镜可以清晰观察黏膜微血管形态及黏膜细微结构, 从而使早期胃癌检出率显著提高。

### ■名词解释

上皮内乳头状毛细血管襻(IPCL):胃黏膜微动脉小四支长且直,与胃腺管平行走行,到达腺口附近的表面上皮下形成多边形蜂窝状小四周边毛细血管环(网)。

血管纹理进行有效观察,提出以 $R = 500\text{ nm}$ 、 $G = 480\text{ nm}$ 、 $B = 420\text{ nm}$ 观察效果最好。毛利等研究发现使用 $530\text{ nm}$ 附近的光波对浅表凹陷型早期胃癌的边界诊断价值最大。吴云林<sup>[15]</sup>采用 $R = 550\text{ nm}$ 、 $G = 500\text{ nm}$ 、 $B = 470\text{ nm}$ 对表面型及凹陷型早期胃癌血管进行观察,采用 $R = 580\text{ nm}$ 、 $G = 520\text{ nm}$ 、 $B = 460\text{ nm}$ 对隆起型早期胃癌血管进行观察,效果较好。总之,今后需继续扩大FICE相关研究和应用,以期及早摸索出适用于早期胃癌诊断的最佳波段组合。

**3.3 放大内镜观察术** 放大内镜(magnifying endoscopy)又称显微内镜,其结构和原理与普通内镜无本质区别,只是在物镜与导光束或物镜与微型摄像机间装有不同倍数的放大镜头,同时像素更密集,其参考单位是 $0.1\text{ mm}$ 的点状或线状微细形态。新型放大内镜为变焦内镜,可放大60-170倍,接近实体显微镜的放大倍数,可重点观察隐窝、腺管开口形态或黏膜下血管形态,对早期黏膜病变的诊断有较高价值。目前,在国内外使用较先进的放大内镜有奥林巴斯GIF-Q240Z和富士EG-410CR、ZOOM放大型G-485ZH、EG-450ZH等。

条纹状、网格状的小凹以及肿瘤血管的出现和集合静脉、真毛细血管网的消失为放大内镜下早期胃癌的特征性改变。放大内镜下的微血管变化有助于胃黏膜内癌的分化程度的判断。在分化型,癌变区界限清楚,癌变区上皮下毛细血管和集合静脉消失,并出现大小、外形和分布不规则的肿瘤微血管。在未分化型,癌细胞向黏膜深层侵袭而不破坏表层上皮,因此可观察到上皮下的毛细血管。对肿瘤浸润深度的判断,一般认为黏膜下癌影响集合静脉和真毛细血管形态的程度与固有层内癌细胞的密度有关,黏膜内癌对集合静脉和真毛细血管的影响相对要小些。Nakayoshi等<sup>[16]</sup>采用放大内镜对胃黏膜血管研究后,将GMM变化分为4型。I型:未见黏膜微血管;II型:海星状;III型:细网状或螺旋状;IV型:不规则或粗大新生血管。幽门螺杆菌相关性胃炎在放大内镜下多表现为I型微血管改变;II型微血管改变仅在正常胃黏膜或良性病变中出现;III型、IV型微血管改变均出现在癌中。其中III型多见于分化型癌,IV型多见于未分化型癌。国内刘变英等<sup>[17]</sup>对215例常规胃镜观察下有胃黏膜粗糙、糜烂、斑块、颜色异常、微隆或凹陷等改变的患者及20例健康志愿者,应用放大胃镜观察,结果发现95%(19/20)健

康志愿者符合II型微血管改变;80.53%(91/113)幽门螺杆菌相关性胃炎符合I型微血管改变;92.86%(13/14)的早期胃癌患者符合III型、IV型微血管改变。早期胃癌组与正常对照组比较,差异有统计学意义,与幽门螺杆菌相关性胃炎组比较,差异有统计学意义,其中80%的黏膜癌符合III型改变,75%的黏膜下癌符合IV型改变,黏膜癌组与黏膜下癌组比较,差异有统计学意义。该研究显示GMM改变与组织诊断密切相关,放大胃镜可提高早期胃癌的检出率,且有助于判断癌变浸润深度。尽管如此,由于在单纯白光放大内镜下,微血管对比度较低,显像仍欠佳,这成为放大白光内镜观察早期胃癌微血管的瓶颈。目前,越来越多的研究倾向于将放大内镜与NBI或FICE等系统联合应用,以提高观察效果,初步结果比较满意。

**3.4 NBI 普通电子内镜**采用20-30 r/s转速的RGB三原色广谱滤光片,覆盖了可见光400-800 nm波谱范围,与普通照明光类似,图像逼真清晰,但不能提高毛细血管和微血管的对比度。由日本国立癌中心医院和Olympus公司共同开发的NBI克服了这一难题。他利用生物组织特别是人体红细胞的不同波谱吸收峰(即消化道黏膜表面毛细血管对415 nm的蓝光吸收率高,而黏膜表面下微血管对540 nm的绿光吸收率高)以及处于这些吸收峰范围内的光波在人体黏膜组织内的穿透深度不同(即在可见光谱中,光子渗透到胃黏膜组织的深度取决于光源的波长,波长越短,黏膜渗透深度越浅)<sup>[16,18-20]</sup>。采用窄带干涉蓝/绿滤光片,产生中心波长分别为415 nm、540 nm,带宽为30 nm的蓝绿窄带光波作为光源照明,进而获得对比效果突出的不同黏膜层次的毛细血管和微血管形态图像(根据物体颜色显示取决于光的波长,波长愈长的光趋向于红色,波长愈短的光趋向于紫色的原理,415 nm光主要显示表浅血管成褐色,而540 nm光可将黏膜下层的微血管显示为蓝绿色<sup>[21]</sup>,使胃癌的早期诊断成为可能。

相对于早期食管癌、结肠癌的研究,NBI对早期胃癌的研究报道较少。Yao等<sup>[22]</sup>报道在早期胃癌发生时,常伴有表浅血管结构的变化,如血管形态变化,新生血管的形态等。Kato等<sup>[23]</sup>研究后认为WLI主要依靠靶组织病变的颜色和形态来诊断早期胃癌,而他们通常是非特异的,即便使用高分辨率的WLI,仍有约25%早期胃癌无法正确诊断,显示出WLI诊断早期胃癌的局限

性. 使用NBI, 可以获得清晰的胃黏膜微细结构(fine mucosal structure, FMS)和微血管图像, 并根据黏膜微结构三联体-微结构消失、微血管扩张和不均一性改变判断早期胃癌, 与WLI相比, 早期胃癌的检出率提高13%(达89.4%), 特异性(98%)、准确性(89.4%)也均显著提高, 成为早期胃癌诊断的有效手段之一. Ezoe等<sup>[24]</sup>基于NBI联合放大内镜可以更好观察黏膜表面和微血管结构这一背景, 对放大内镜联合NBI内镜系统与单纯放大WLI对于小凹陷型胃黏膜病变的诊断进行了前瞻性研究后发现, 放大内镜联合NBI能够更精确地诊断胃部压抑性病变, 若存在一个明显界线(demarcation line, DL)和异常微血管结构(irregular microvascular pattern, IMVP), 则诊断为癌; 若DL或IMVP难以辨认, 则病变暂难定性; 若DL或IMVP均不可见, 则诊断为非癌性病变. 结果其诊断的准确性(79% vs 44%,  $P = 0.001$ )、敏感性(70% vs 33%,  $P = 0.005$ )明显高于放大WLI, 特异性也高于WLI(89% vs 67%), 但无显著统计学差异.

#### 4 结论

尽管各种新型内镜设备和技术的推出, 使得GMM的观察大为改观, 但相对于胃小凹等黏膜微结构观察的明显进步, 黏膜微血管的观察仍相对滞后, 观察水平和内容较低, 效果欠佳. 究其原因, 除了胃癌微血管基础研究还很落后外, 我们认为主要还有以下两点: 一是GMM及毛细血管非常纤细, 且与黏膜表层垂直走行. 目前的新型内镜如放大内镜乃至放大倍数接近1 000倍的共聚焦内镜拥有足够的放大效果, 并通过各种方法力图增加血管对比度, 但由于仅从横断面上观察微血管, 只能获得黏膜微血管的二维断面解剖信号, 除了缺乏立体感容易造成微血管信号的遗漏和误判外, 由于二维层面所呈现的血管信号十分有限, 要远少于三维层面, 这种观察层面的缺失势必导致了微血管信号观察、判断的缺失, 进而制约了早期胃癌的检出; 二是与食管黏膜、结肠黏膜微血管相比, 由于胃黏膜表层要更厚些, GMM通常比较隐蔽, 不那么显露, 也成为新型内镜观察GMM较之观察Barrett's食管、结肠病变等微血管不够理想的原因之一. 此外, 目前新型内镜仍主要集中在对微血管解剖形态的观察上, 缺少对黏膜微血管血流动力学的定量观察和分析, 倘若能将定性观察与定量分析相结合, 必将极大充实黏膜微血管观察

内容, 必将为内镜医生更加全面、理性判断和评估微血管变化提供帮助. 因此, 我们认为, 具有纵深观察、三维显像及血流动力学定量分析功能的集成内镜或许是未来内镜发展的新方向. 总之, 鉴于黏膜微血管与早期胃癌诊断之间的密切关系, 今后应加强早期胃癌微血管变化的基础研究, 并积极研发更为理想的新型内镜设备和技术, 这无疑对于提高早期胃癌检出率具有重要的现实意义, 值得期待.

#### 5 参考文献

- 1 张天泽, 徐光伟. 肿瘤学. 第2版. 天津科学技术出版社/辽宁科学技术出版社, 2005: 280-284
- 2 Weinberg RA. The Biology of Cancer. 北京科学出版社, 2009: 500-555
- 3 安树才, 刘杰. 足月胎儿胃贲门部及胃底部血管的微细分布和立体构筑. 解剖学杂志 1998; 21: 146
- 4 罗发明, 凌凤东. 人胃粘膜血管构筑. 解剖学报 1989; 4
- 5 李健, 张建, 沈金宝, 段相林. 脊椎动物胃壁微血管构筑的研究进展. 解剖科学进展 2001; 7: 48-51
- 6 Piasecki C. Observations on the submucous plexus and mucosal arteries of the dog's stomach and first part of the duodenum. *J Anat* 1975; 119: 133-148
- 7 廖瑞, 袁桂琴. 人和猴器官内微血管三维构筑. 第1版. 北京: 科学出版社, 1993: 16-31
- 8 Morikawa S, Baluk P, Kaidoh T, Haskell A, Jain RK, McDonald DM. Abnormalities in pericytes on blood vessels and endothelial sprouts in tumors. *Am J Pathol* 2002; 160: 985-1000
- 9 丁仕义, 许新复, 李妍瑜, 王云钊. 胃癌血管构筑的研究. 临床医学影像杂志 1997; 8: 34-35
- 10 Kiesslich R, Canto MI. Confocal laser endomicroscopy. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2009; 19: 261-272
- 11 李延青, 何克裕. 共聚焦激光显微内镜图谱. 第1版. 北京: 中国医药科技出版社, 2009: 63-103
- 12 刘红, 李延青, 赵幼安, 于涛, 张建平, 张建娜, 郭玉婷, 刘福国. 用共聚焦内镜对早期胃癌血管形态变化规律的研究. 中国消化内镜 2007; 1: 31-34
- 13 Coriat R, Chrysostalis A, Zeitoun JD, Deyra J, Gaudric M, Prat F, Chaussade S. Computed virtual chromoendoscopy system (FICE): a new tool for upper endoscopy? *Gastroenterol Clin Biol* 2008; 32: 363-369
- 14 Pohl J, May A, Rabenstein T, Pech O, Ell C. Computed virtual chromoendoscopy: a new tool for enhancing tissue surface structures. *Endoscopy* 2007; 39: 80-83
- 15 吴云林. 早期胃癌的内镜与FICE诊断. 上海: 上海科技教育出版社, 2008: 28-102
- 16 Nakayoshi T, Tajiri H, Matsuda K, Kaise M, Ikegami M, Sasaki H. Magnifying endoscopy combined with narrow band imaging system for early gastric cancer: correlation of vascular pattern with histopathology (including video). *Endoscopy* 2004; 36: 1080-1084
- 17 刘变英, 王颖, 雷宇峰, 李小会, 范东俊, 杨嫦娥, 李改英. 放大内镜下微血管改变对早期胃癌的诊断价值. 临床医药实践杂志 2008; 17: 669-670
- 18 郭涛, 钱家鸣, 杨爱明, 陆星华. 窄光谱成像(NBI)在消化内镜中的应用. 中华消化内镜杂志 2007; 24: 234-236
- 19 Gono K, Obi T, Yamaguchi M, Ohyama N, Machida H, Sano Y, Yoshida S, Hamamoto Y, Endo T. Appearance of enhanced tissue features in narrow-band endoscopic imaging. *J Biomed Opt* 2004; 9: 568-577
- 20 Zonios G, Perelman LT, Backman V, Manoharan

#### ■同行评价

本综述行文流畅, 内容全面, 具有较好的可读性.



- R, Fitzmaurice M, Van Dam J, Feld MS. Diffuse reflectance spectroscopy of human adenomatous colon polyps in vivo. *Appl Opt* 1999; 38: 6628-6637
- 21 汤黎明, 刘铁兵, 陈晨, 张超, 顾丹茜, 姚晨. 窥镜窄波成像的原理与临床应用. *中国医疗设备* 2009; 24: 45-47
- 22 Yao K, Oishi T, Matsui T, Yao T, Iwashita A. Novel magnified endoscopic findings of microvascular architecture in intramucosal gastric cancer. *Gastrointest Endosc* 2002; 56: 279-284
- 23 Kato M, Kaise M, Yonezawa J, Goda K, Toyozumi H, Yoshimura N, Yoshida Y, Kawamura M, Tajiri H. Trimodal imaging endoscopy may improve diagnostic accuracy of early gastric neoplasia: a feasibility study. *Gastrointest Endosc* 2009; 70: 899-906
- 24 Ezoe Y, Muto M, Horimatsu T, Minashi K, Yano T, Sano Y, Chiba T, Ohtsu A. Magnifying narrow-band imaging versus magnifying white-light imaging for the differential diagnosis of gastric small depressive lesions: a prospective study. *Gastrointest Endosc* 2010; 71: 477-484

编辑 曹丽鸥 电编 吴鹏朕

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2010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<sup>H</sup>, *H pylori*不能写成HP, T<sub>1/2</sub>不能写成tl/2或T<sub>1/2</sub>, V<sub>max</sub>不能写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*ln*-(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*<sub>max</sub>, *C*<sub>max</sub>, *V*<sub>d</sub>, *T*<sub>1/2</sub> *CI*等. 基因符号通常用小写斜体, 如*ras*, *c-myc*; 基因产物用大写正体, 如P16蛋白.

# 奥沙利铂对TRAIL诱导胃癌BGC823细胞凋亡的增强作用

徐玲, 刘静, 刘云鹏, 曲秀娟, 张晔, 侯科佐, 姜又红

徐玲, 刘静, 刘云鹏, 曲秀娟, 张晔, 侯科佐, 中国医科大学附属第一医院肿瘤内科 辽宁省沈阳市 110001

姜又红, 中国医科大学附属第一医院肿瘤研究所第二研究室 辽宁省沈阳市 110001

徐玲, 2009年中国医科大学博士, 讲师, 主要从事胃癌耐药机制研究。

国家自然科学基金资助项目, No. 30770993

作者贡献分布: 此课题由刘云鹏与曲秀娟设计; 研究过程由徐玲与刘静操作完成; 研究所用试剂及分析工具由侯科佐与姜又红提供; 数据分析由张晔完成; 本论文写作由徐玲完成。

通讯作者: 刘云鹏, 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肿瘤内科。

cmuliuyunpeng@yahoo.cn

电话: 024-83282312 传真: 024-83282543

收稿日期: 2010-04-05 修回日期: 2010-06-13

接受日期: 2010-06-22 在线出版日期: 2010-07-28

## Oxaliplatin enhances TRAIL-induced apoptosis of gastric cancer BGC823 cells

Ling Xu, Jing Liu, Yun-Peng Liu, Xiu-Juan Qu, Ye Zhang, Ke-Zuo Hou, You-Hong Jiang

Ling Xu, Jing Liu, Yun-Peng Liu, Xiu-Juan Qu, Ye Zhang, Ke-Zuo Hou, Department of Medical Oncology, the First Hospital of China Medical University, Shenyang 110001, Liaoning Province, China

You-Hong Jiang, Cancer Research Institute, the First Hospital of China Medical University, Shenyang 110001, Liaoning Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 30770993

Correspondence to: Professor Yun-Peng Liu, Department of Medical Oncology, the First Hospital of China Medical University, 155 Nanjing North Avenue, Shenyang 110001, Liaoning Province, China. cmuliuyunpeng@yahoo.cn

Received: 2010-04-05 Revised: 2010-06-13

Accepted: 2010-06-22 Published online: 2010-07-28

## Abstract

**AIM:** To determine whether there is a synergistic effect between oxaliplatin and tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand (TRAIL) in inducing the apoptosis of gastric cancer BGC823 cells.

**METHODS:** After BGC823 cells were cultured and treated with TRAIL and/or oxaliplatin, cell proliferation was measured using MTT assay; cell apoptosis was determined by flow cytometry after propidium iodide staining; and the distribution of lipid rafts and death receptors 4

(DR4) on cell membrane was analyzed by immunofluorescence staining with anti-cholera toxin B subunit, anti-DR4 antibody and rhodamine-conjugated fluorescent secondary antibody.

**RESULTS:** After BGC823 cells were treated with 1-1 000  $\mu\text{g/L}$  TRAIL for 24 h, the reduced rates of cell proliferation did not exceed 20%. Treatment with 100  $\mu\text{g/L}$  TRAIL for 24 h induced about 10% inhibition of cell proliferation and  $4.12\% \pm 1.26\%$  cell apoptosis. After BGC823 cells were treated with 1-50  $\text{mg/L}$  oxaliplatin for 24 h, it was found that the half maximal inhibitory concentration ( $\text{IC}_{50}$ ) was  $37.36 \text{ mg/L} \pm 8.12 \text{ mg/L}$ . Treatment with oxaliplatin (38  $\text{mg/L}$ ,  $\text{IC}_{50}$  dose) plus TRAIL resulted in a dramatic increase in cell apoptosis when compared to treatment with TRAIL alone ( $19.83\% \pm 4.21\%$  vs  $40.42\% \pm 5.78\%$ ,  $P < 0.05$ ). TRAIL at a concentration of 100  $\mu\text{g/L}$  did not induce obvious lipid raft aggregation or DR4 clustering. Oxaliplatin (38  $\text{mg/L}$ ) significantly promoted lipid raft aggregation and DR4 clustering and induced the colocalization of DR4 and lipid rafts. Treatment with oxaliplatin and TRAIL for 24 h also induced DR4 clustering into aggregated lipid rafts.

**CONCLUSION:** Oxaliplatin enhances TRAIL-induced BGC823 cell apoptosis by clustering DR4 into lipid rafts.

**Key Words:** Tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand; Oxaliplatin; Gastric cancer; Apoptosis; Lipid raft

Xu L, Liu J, Liu YP, Qu XJ, Zhang Y, Hou KZ, Jiang YH. Oxaliplatin enhances TRAIL-induced apoptosis of gastric cancer BGC823 cells. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2010; 18(21): 2187-2191

## 摘要

**目的:** 探讨奥沙利铂和肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体(TRAIL)对胃癌BGC823细胞联合作用的机制。

**方法:** 不同浓度的TRAIL和/或奥沙利铂作用于人胃癌细胞系BGC823细胞, MTT检测细胞增殖能力。流式细胞术PI染色检测细胞凋亡。

## ■背景资料

TRAIL是肿瘤坏死因子家族的成员之一, 化疗药可增强肿瘤细胞对TRAIL诱导凋亡的敏感性。本文探讨了奥沙利铂对TRAIL诱导胃癌细胞凋亡的影响及机制。

## ■同行评议者

张俊, 副教授, 上海交通大学医学院附属瑞金医院外科

## ■研发前沿

胃癌对TRAIL耐药原因目前尚不明确,需要深入探讨机制,提高胃癌对TRAIL的敏感性。

TRAIL和/或奥沙利铂作用BGC823细胞后,用抗CTX-B,抗死亡受体4(DR4)和罗丹明标记的荧光二抗染色。免疫荧光显微技术检测脂筏和DR4在细胞膜的分布。

**结果:** 1-1 000  $\mu\text{g/L}$ 的TRAIL作用BGC823细胞24 h,细胞增殖抑制率不超过20%。100  $\mu\text{g/L}$ 的TRAIL对细胞的增殖抑制率在10%左右。100  $\mu\text{g/L}$ 的TRAIL作用BGC823细胞24 h,诱导 $4.12\% \pm 1.26\%$ 的细胞凋亡。1-50 mg/L奥沙利铂处理BGC823细胞24 h,抑制细胞增殖50%的药物浓度( $\text{IC}_{50}$ )为 $37.36 \text{ mg/L} \pm 8.12 \text{ mg/L}$ 。与单药奥沙利铂相比,奥沙利铂(38 mg/L, 24 h的 $\text{IC}_{50}$ )联合TRAIL(100  $\mu\text{g/L}$ )作用24 h,细胞凋亡比率明显提高( $19.83\% \pm 4.21\%$  vs  $40.42\% \pm 5.78\%$ ,  $P < 0.05$ )。与对照组相比,100  $\mu\text{g/L}$ 的TRAIL作用BGC823细胞24 h,没有引起明显的脂筏聚集或DR4聚集。奥沙利铂(38 mg/L)明显促进脂筏聚集和DR4聚集,同时观察到DR4和脂筏的共定位。奥沙利铂和TRAIL联合作用24 h,同样观察到DR4定位在聚集的脂筏内。

**结论:** 奥沙利铂通过促进DR4在脂筏聚集增强TRAIL诱导的胃癌BGC823细胞凋亡。

**关键词:** 肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体; 奥沙利铂; 胃癌; 凋亡; 脂筏

徐玲, 刘静, 刘云鹏, 曲秀娟, 张晔, 侯科佐, 姜又红. 奥沙利铂对TRAIL诱导胃癌BGC823细胞凋亡的增强作用. 世界华人消化杂志 2010; 18(21): 2187-2191

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/18/2187.asp>

## 0 引言

胃癌发病率和死亡率居我国消化系统恶性肿瘤之首,多数患者在诊断时已经是晚期,5年生存率只有10%-15%<sup>[1]</sup>。尽管化疗药物的应用使晚期患者的生存期有所提高,但中位总生存时间很难超过12 mo<sup>[2]</sup>。肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体(tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand, TRAIL)是肿瘤坏死因子家族的成员之一。在体外研究中,TRAIL诱导多种肿瘤细胞凋亡,对正常细胞毒性很小<sup>[3]</sup>。但是,胃癌细胞对TRAIL相对不敏感<sup>[4-6]</sup>。死亡受体4(death receptor 4, DR4)是TRAIL的激动型受体。TRAIL结合DR4后导致受体聚集,并募集Fas相关蛋白死亡结构域(Fas-associated protein with death domain, FADD)和前caspase-8,共同形成死亡诱导信号复合物(death-inducing signaling complex, DISC),DISC的形成促发下游效应物caspase活

化,从而诱导凋亡<sup>[7,8]</sup>。最近的研究表明,脂筏在启动死亡信号时发挥了重要作用,脂筏为DR4的聚集提供了重要的膜平台<sup>[9,10]</sup>。Lacour等<sup>[11]</sup>报道,化疗药顺铂能促进死亡受体CD95在脂筏内聚集,增强CD95配体诱导的结肠癌细胞凋亡。奥沙利铂作为第3代含铂药物,在胃癌治疗中已经取得一定疗效<sup>[12,13]</sup>。为提高胃癌对TRAIL的敏感性,本研究将奥沙利铂和TRAIL联合作用胃癌BGC823细胞,并探讨联合用药的机制。

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 重组人TRAIL购于美国Cytolab/Peptrotech Asia公司。奥沙利铂购自Sanofi-Aventis公司。RPMI 1640培养基购于Gibco公司。胎牛血清购于天津血液病研究所。RNase A购于Amresco公司。碘化丙啶(PI)、甲基偶氮唑蓝(MTT)和FITC-结合的霍乱弧菌来源的霍乱毒素B亚单位购于Sigma公司。罗丹明结合的羊抗鼠IgG(H+L)和DR4的鼠单克隆抗体来自Santa Cruz公司。

### 1.2 方法

**1.2.1 细胞培养:** 胃癌细胞株BGC823为本实验室常规传代培养,生长于含有10%灭活胎牛血清、12 U/mL庆大霉素的RPMI 1640培养液中,于37  $^{\circ}\text{C}$ 、50 mL/L  $\text{CO}_2$ 、饱和湿度的培养箱内培养,0.25%胰酶消化液消化传代,2-3 d传代1次。

**1.2.2 MTT法进行细胞活力检测:** 取对数生长期细胞接种于96孔板,培养12 h后分别加入既定浓度的奥沙利铂和TRAIL,每组设3个复孔,每孔终体积为200 mL。培养20 h后每孔加入MTT溶液(5 g/L)25  $\mu\text{L}$ ,继续孵育4 h后吸去上清,每孔加入200  $\mu\text{L}$  DMSO,振荡摇匀。用酶标仪于570 nm波长条件下测定吸光度值。

**1.2.3 细胞凋亡检测:** 取对数生长期细胞接种于96孔板,培养12 h后分别加入既定浓度的奥沙利铂和TRAIL。24 h后分别收集对照组及处理组细胞,750 mL/L乙醇固定4 h后,加入10  $\mu\text{L}$ 的PI(20 mg/L),避光孵育15 min,用FACScan流式细胞仪进行检测,WinMDI软件进行分析。

**1.2.4 免疫荧光显微技术:** 取对数生长期细胞接种在Lab-Tek载玻片。在常温条件下,3.3%多聚甲醛固定20 min,再用0.2% Triton X-100透化处理3 min,此后用5%牛血清白蛋白封闭30 min。细胞用兔抗人FITC-结合的霍乱毒素B亚单位,鼠抗人DR4处理1 h,之后用罗丹明标记的羊抗鼠IgG(H+L)的荧光二抗处理45 min。此后用固定液封闭,共聚焦荧光显微镜下观察分析(FV1000S-SIM/IX81, Olympus)。

## ■相关报道

Psahoulia等于2007年报道,槲皮素通过促进DR4在结肠癌细胞脂筏内的聚集,增强细胞对TRAIL的敏感性。奥沙利铂在胃癌治疗中已经取得一定疗效。

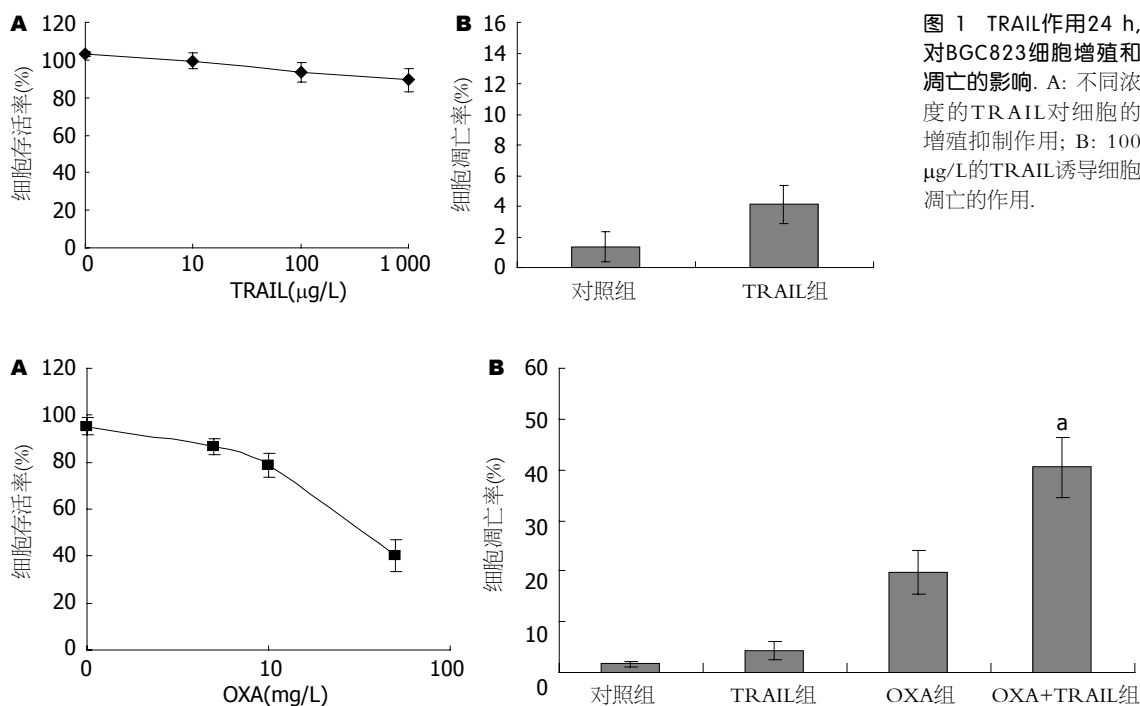


图 2 奥沙利铂、TRAIL作用24 h, 对BGC823细胞增殖和凋亡的影响。A: 不同浓度的OXA对细胞的增殖抑制作用; B: OXA(38  $\text{mg/L}$ )和TRAIL(100  $\mu\text{g/L}$ )诱导细胞凋亡的作用。  $^{\text{a}}P < 0.05$  vs OXA组。 OXA: 奥沙利铂。

**统计学处理** 所有数据均为3次独立实验结果, 以 $\text{mean} \pm \text{SD}$ 表示。采用SPSS13.0统计软件进行统计学分析。两组之间比较采用 $t$ 检验,  $P < 0.05$ 有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 TRAIL对BGC823细胞活力及凋亡的影响** 1-1 000  $\mu\text{g/L}$ 的TRAIL作用BGC823细胞24 h, 细胞增殖抑制率不超过20%。100  $\mu\text{g/L}$ 的TRAIL对细胞的增殖抑制率在10%左右。TRAIL的浓度增加到1 000  $\mu\text{g/L}$ , 并没能引起更明显的增殖抑制作用(图1A)。流式细胞仪分析显示, 100  $\mu\text{g/L}$ 的TRAIL作用BGC823细胞24 h, 诱导 $4.12\% \pm 1.26\%$ 的细胞凋亡(图1B)。这些结果表明, 胃癌BGC823细胞对TRAIL耐药。

**2.2 奥沙利铂对TRAIL诱导细胞凋亡的影响** 1-50  $\text{mg/L}$ 奥沙利铂处理BGC823细胞24 h, MTT结果显示奥沙利铂以剂量依赖性方式抑制BGC823细胞增殖。24 h抑制细胞增殖50%的药物浓度( $\text{IC}_{50}$ )为 $37.36 \text{ mg/L} \pm 8.12 \text{ mg/L}$ (图2A)。奥沙利铂(38  $\text{mg/L}$ , 24 h的 $\text{IC}_{50}$ )作用BGC823细胞24 h, 细胞凋亡率为 $19.83\% \pm 4.21\%$ 。奥沙利铂(38  $\text{mg/L}$ )联合TRAIL(100  $\mu\text{g/L}$ )作用24 h, 凋亡比率提高到 $40.42\% \pm 5.78\%$ (图2B)。联合组和单药组相比有统计学差异( $P < 0.05$ )。这些结果表明, 奥沙利铂能提高胃癌BGC823细胞对TRAIL的敏感性。

**2.3 奥沙利铂和TRAIL对DR4在脂筏内分布的影响** 与对照组相比, 100  $\mu\text{g/L}$ 的TRAIL作用BGC823细胞24 h, 没有引起明显的脂筏聚集或DR4聚集。奥沙利铂(38  $\text{mg/L}$ )明显促进脂筏聚集和DR4聚集, 同时观察到DR4和脂筏的共定位。奥沙利铂和TRAIL联合作用24 h, 同样观察到DR4定位在聚集的脂筏内(图3)。这些结果表明, 奥沙利铂通过诱导胃癌细胞脂筏聚集促进了DR4的募集。

## 3 讨论

最近的研究表明, Jurket细胞对TRAIL敏感。用100  $\mu\text{g/L}$ 的TRAIL处理Jurket细胞6 h, 凋亡细胞的比率超过50%<sup>[14]</sup>。但胃癌细胞对TRAIL不敏感。Yang等<sup>[15]</sup>报道, 用300  $\mu\text{g/L}$ 的TRAIL处理胃癌SGC7901细胞24 h, 只引起11.8%的细胞凋亡。在我们的研究中, 100  $\mu\text{g/L}$ 的TRAIL处理BGC823细胞24 h, 细胞凋亡不超过6%。因此, 胃癌BGC823细胞对TRAIL不敏感。有研究显示, 奥沙利铂增强了TRAIL诱导的结肠癌细胞凋亡, 特别是当细胞对TRAIL高度耐药<sup>[16,17]</sup>。在我们的研究中, 奥沙利铂明显增强了TRAIL诱导的胃癌BGC823细胞凋亡。

近年来的研究发现多种化疗药如顺铂, 紫杉醇和表柔比星都能和TRAIL协同杀伤肿瘤细胞<sup>[18-21]</sup>。对化疗药和TRAIL的协同作用机制也在

### ■创新盘点

本文将奥沙利铂和TRAIL联合作用胃癌细胞, 证实了奥沙利铂通过对脂筏的调控, 逆转了胃癌细胞对TRAIL的耐药。



# 应用要点

生物治疗是胃癌今后发展的方向,如何提高治疗的敏感性是本领域的重要问题.本研究明确了脂筏在胃癌细胞对TRAIL耐药中的重要作用,对提高胃癌对TRAIL的敏感性具有重要的科学意义和潜在的临床价值.

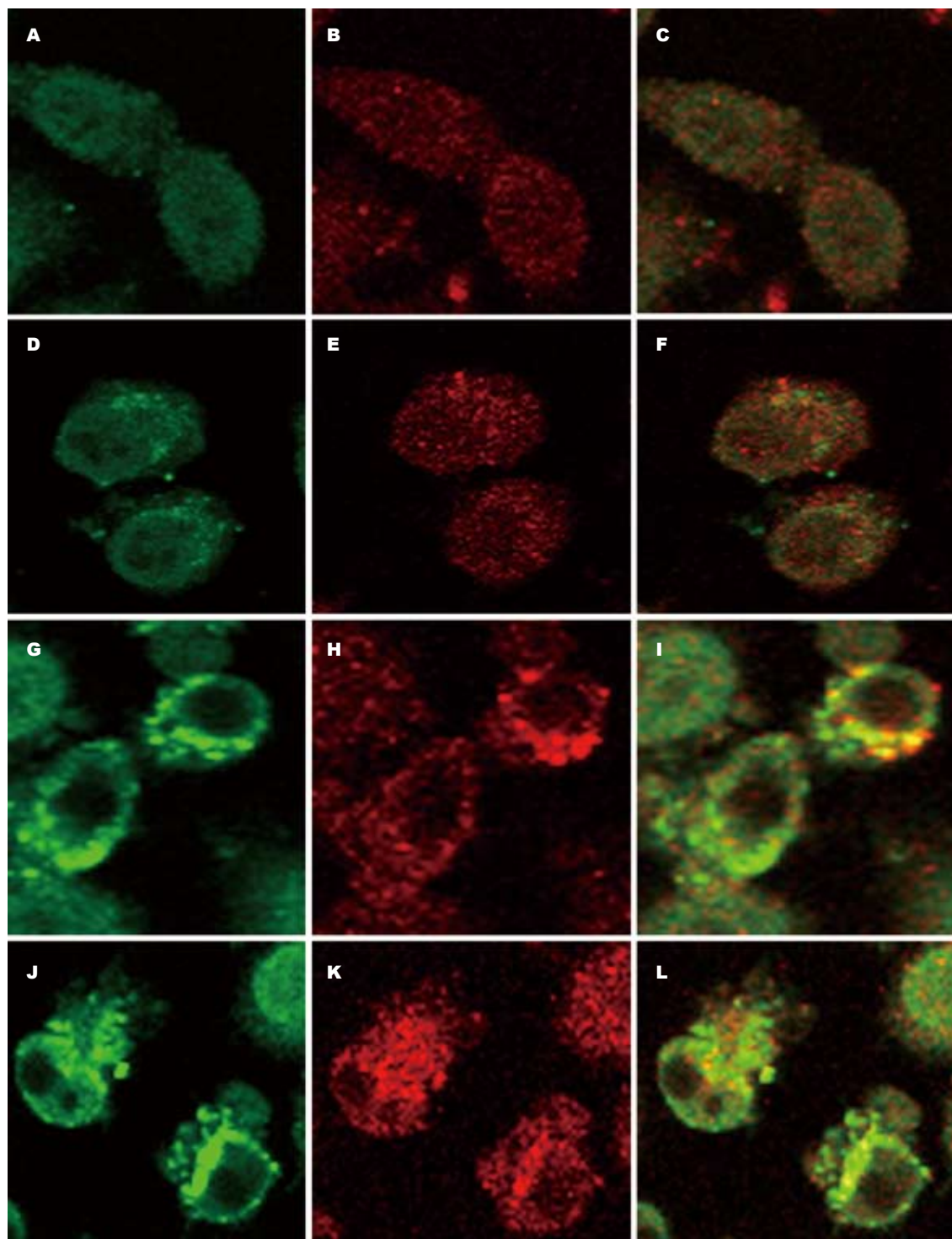


图3 奥沙利铂(38 mg/L)和TRAIL(100  $\mu$ g/L)作用24 h, 对BGC823细胞DR4和脂筏分布的影响. A-C: 对照组; D-F: TRAIL组; G-I: OXA组; J-L: OXA+TRAIL组; A, D, G, J: Lipid rafts; B, E, H, K: DR4; C, F, I, L: Merge. OXA: 奥沙利铂.

不断深入探讨. 最新研究表明, 脂筏参与了肿瘤坏死因子家族成员发挥生物学功能, 干扰脂筏形成则可抑制FasL诱导的细胞凋亡<sup>[22]</sup>. 有研究证实, 某些药物可以通过调控脂筏的聚集程度影响肿瘤细胞对肿瘤坏死因子家族成员的敏感性. Gajate等<sup>[23]</sup>报道, 依地福新和哌立福新通过促进CD95聚集在多发骨髓瘤细胞的脂筏中, 增强了

细胞对CD95配体的敏感性. Psahoulia等<sup>[24]</sup>证实, 槲皮素也能促进DR4和DR5在结肠癌细胞脂筏内的聚集, 从而增强细胞对TRAIL的敏感性. 我们的结果表明, TRAIL单药没有引起明显的脂筏聚集和DR4聚集, 这可能是胃癌对TRAIL不敏感的原因之一. 我们的结果还显示, 奥沙利铂促进胃癌细胞DR4的聚集和脂筏的募集, 并且聚集的

DR4和脂筏存在共定位. 这表明奥沙利铂通过促进DR4在脂筏聚集, 增强TRAIL和DR4的结合, 放大了凋亡信号通路, 诱导更多的胃癌细胞凋亡.

生物与靶向治疗是胃癌今后发展的方向, 如何提高靶向治疗的特异性和敏感性是本领域的重要科学问题. 奥沙利铂通过对脂筏的调控逆转了胃癌细胞对TRAIL的耐药, 脂筏有望成为肿瘤治疗的理想靶标. 本研究对明确胃癌细胞对TRAIL耐药的机制, 提高胃癌对TRAIL的敏感性具有重要的科学意义和潜在的临床价值.

**志谢:** 感谢中国医科大学实验技术中心高建对本实验的指导和帮助.

#### 4 参考文献

- 1 Tsai JY, Safran H. Status of treatment for advanced gastric carcinoma. *Curr Oncol Rep* 2003; 5: 210-218
- 2 Wagner AD, Grothe W, Haerting J, Kleber G, Grothey A, Fleig WE. Chemotherapy in advanced gastric cancer: a systematic review and meta-analysis based on aggregate data. *J Clin Oncol* 2006; 24: 2903-2909
- 3 Ashkenazi A, Pai RC, Fong S, Leung S, Lawrence DA, Marsters SA, Blackie C, Chang L, McMurtrey AE, Hebert A, DeForge L, Koumenis IL, Lewis D, Harris L, Bussiere J, Koeppen H, Shahrokhi Z, Schwall RH. Safety and antitumor activity of recombinant soluble Apo2 ligand. *J Clin Invest* 1999; 104: 155-162
- 4 Nam SY, Jung GA, Hur GC, Chung HY, Kim WH, Seol DW, Lee BL. Upregulation of FLIP(S) by Akt, a possible inhibition mechanism of TRAIL-induced apoptosis in human gastric cancers. *Cancer Sci* 2003; 94: 1066-1073
- 5 Park WS, Lee JH, Shin MS, Park JY, Kim HS, Kim YS, Park CH, Lee SK, Lee SH, Lee SN, Kim H, Yoo NJ, Lee JY. Inactivating mutations of KILLER/DR5 gene in gastric cancers. *Gastroenterology* 2001; 121: 1219-1225
- 6 Sheikh MS, Huang Y, Fernandez-Salas EA, El-Deiry WS, Friess H, Amundson S, Yin J, Meltzer SJ, Holbrook NJ, Fornace AJ Jr. The antiapoptotic decoy receptor TRID/TRAIL-R3 is a p53-regulated DNA damage-inducible gene that is overexpressed in primary tumors of the gastrointestinal tract. *Oncogene* 1999; 18: 4153-4159
- 7 Falschlehner C, Emmerich CH, Gerlach B, Walczak H. TRAIL signalling: decisions between life and death. *Int J Biochem Cell Biol* 2007; 39: 1462-1475
- 8 Peter ME, Krammer PH. The CD95(APO-1/Fas) DISC and beyond. *Cell Death Differ* 2003; 10: 26-35
- 9 Muppidi JR, Siegel RM. Ligand-independent redistribution of Fas (CD95) into lipid rafts mediates clonotypic T cell death. *Nat Immunol* 2004; 5: 182-189
- 10 Scheel-Toellner D, Wang K, Singh R, Majeed S, Raza K, Curnow SJ, Salmon M, Lord JM. The death-inducing signalling complex is recruited to lipid rafts in Fas-induced apoptosis. *Biochem Biophys Res Commun* 2002; 297: 876-879
- 11 Lacour S, Hammann A, Grazide S, Lagadic-Gossman D, Athias A, Sergent O, Laurent G, Gamber P, Solary E, Dimanche-Boitrel MT. Cisplatin-induced CD95 redistribution into membrane lipid rafts of HT29 human colon cancer cells. *Cancer Res* 2004; 64: 3593-3598
- 12 Sumpter K, Harper-Wynne C, Cunningham D, Rao S, Tebbutt N, Norman AR, Ward C, Iveson T, Nicolson M, Hickish T, Hill M, Oates J. Report of two protocol planned interim analyses in a randomised multicentre phase III study comparing capecitabine with fluorouracil and oxaliplatin with cisplatin in patients with advanced oesophagogastric cancer receiving ECF. *Br J Cancer* 2005; 92: 1976-1983
- 13 Cunningham D, Okines AF, Ashley S. Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer. *N Engl J Med* 2010; 362: 858-859
- 14 Weng C, Li Y, Xu D, Shi Y, Tang H. Specific cleavage of Mcl-1 by caspase-3 in tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand (TRAIL)-induced apoptosis in Jurkat leukemia T cells. *J Biol Chem* 2005; 280: 10491-10500
- 15 Yang LQ, Fang DC, Wang RQ, Yang SM. Effect of NF-kappaB, survivin, Bcl-2 and Caspase3 on apoptosis of gastric cancer cells induced by tumor necrosis factor related apoptosis inducing ligand. *World J Gastroenterol* 2004; 10: 22-25
- 16 Toscano F, Fajoui ZE, Gay F, Lalaoui N, Parmentier B, Chayvialle JA, Scoazec JY, Micheau O, Abello J, Saurin JC. P53-mediated upregulation of DcR1 impairs oxaliplatin/TRAIL-induced synergistic anti-tumour potential in colon cancer cells. *Oncogene* 2008; 27: 4161-4171
- 17 Galligan L, Longley DB, McEwan M, Wilson TR, McLaughlin K, Johnston PG. Chemotherapy and TRAIL-mediated colon cancer cell death: the roles of p53, TRAIL receptors, and c-FLIP. *Mol Cancer Ther* 2005; 4: 2026-2036
- 18 Tsai WS, Yeow WS, Chua A, Reddy RM, Nguyen DM, Schrupp DS, Nguyen DM. Enhancement of Apo2L/TRAIL-mediated cytotoxicity in esophageal cancer cells by cisplatin. *Mol Cancer Ther* 2006; 5: 2977-2990
- 19 Asakuma J, Sumitomo M, Asano T, Asano T, Hayakawa M. Selective Akt inactivation and tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand sensitization of renal cancer cells by low concentrations of paclitaxel. *Cancer Res* 2003; 63: 1365-1370
- 20 Wu XX, Jin XH, Zeng Y, El Hamed AM, Kakehi Y. Low concentrations of doxorubicin sensitizes human solid cancer cells to tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand (TRAIL)-receptor (R) 2-mediated apoptosis by inducing TRAIL-R2 expression. *Cancer Sci* 2007; 98: 1969-1976
- 21 Woods DC, Alvarez C, Johnson AL. Cisplatin-mediated sensitivity to TRAIL-induced cell death in human granulosa tumor cells. *Gynecol Oncol* 2008; 108: 632-640
- 22 Moretti S, Procopio A, Lazzarini R, Rippo MR, Testa R, Marra M, Tamagnone L, Catalano A. Semaphorin3A signaling controls Fas (CD95)-mediated apoptosis by promoting Fas translocation into lipid rafts. *Blood* 2008; 111: 2290-2299
- 23 Gajate C, Mollinedo F. Edelfosine and perfosine induce selective apoptosis in multiple myeloma by recruitment of death receptors and downstream signaling molecules into lipid rafts. *Blood* 2007; 109: 711-719
- 24 Psahoulia FH, Drosopoulos KG, Doubravska L, Andera L, Pintzas A. Quercetin enhances TRAIL-mediated apoptosis in colon cancer cells by inducing the accumulation of death receptors in lipid rafts. *Mol Cancer Ther* 2007; 6: 2591-2599

#### ■同行评价

本文选题先进, 设计合理, 科学性较强, 结果可靠, 学术价值较好.

# Gas、SS及SP在海洛因依赖大鼠空肠中的定位和表达

刘霞, 梁文妹

## ■背景资料

胃肠道内阿片受体分布广泛。外源性阿片类药物可与内源性的阿片受体竞争结合, 导致胃肠道发生一系列病理改变。海洛因依赖者胃肠道疾病如胃肠道溃疡、出血等患病率明显偏高, 胃肠道发生严重损害的同时伴有血浆 $\beta$ -内啡肽( $\beta$ -EP)、血管活性肠肽(VIP)和胃动素水平改变。

刘霞, 梁文妹, 贵阳医学院组织胚胎学教研室 贵州省贵阳市 550004

刘霞, 讲师, 主要从事正常及海洛因依赖大鼠空肠, 回肠内分泌细胞的研究, 现在贵阳中医学院工作。

教育部“春晖计划”基金资助项目, No. Z2005-1-52020

贵州省科技攻关基金资助项目, No. 黔科合S字20071048

作者贡献分布: 制作动物模型、采集、分析、解释数据、起草文章、统计分析由刘霞完成; 酝酿、设计及指导实验由梁文妹完成, 并对文章的知识性内容作批评性审阅。

通讯作者: 梁文妹, 教授, 550004, 贵州省贵阳市北京路9号, 贵阳医学院组织学与胚胎学教研室, wenmeiliang@126.com

电话: 0851-6909118

收稿日期: 2010-04-21 修回日期: 2010-06-18

接受日期: 2010-06-28 在线出版日期: 2010-07-28

## Localization and expression of Gas, SS and SP in the jejunum of heroin-dependent rats

Xia Liu, Wen-Mei Liang

Xia Liu, Wen-Mei Liang, Department of Histology and Embryology, Guiyang Medical College, Guiyang 550004, Guizhou Province, China

Supported by: the Foundation of Chunhui-Program of Ministry of Education of China, No. Z2005-1-52020; and the Key Science and Technology Program of Guizhou Province, No. 20071048

Correspondence to: Professor Wen-Mei Liang, Department of Histology and Embryology, Guiyang Medical College, 9 Beijing Road, Guiyang 550004, Guizhou Province, China. wenmeiliang@126.com

Received: 2010-04-21 Revised: 2010-06-18

Accepted: 2010-06-28 Published online: 2010-07-28

## Abstract

**AIM:** To investigate the localization and expression of gastrin (Gas), somatostatin (SS) and substance P (SP) in the jejunum of heroin-dependent rats.

**METHODS:** Sixty-six adult Sprague-Dawley rats were randomly divided into three groups: normal control group (NCG), saline control group (SCG) and heroin dependence group (HDG). A rat model of heroin dependence was established by subcutaneous injection of heroin. Jejunum tissue was excised on days 10, 17, 24, 31 and 38 after heroin injection. Immunohistochemistry was performed to detect the expression and localization of Gas, SS and SP in jejunum tissue.

**RESULTS:** Compared with the NCG and SCG

groups, the numbers of Gas-, SS- and SP-immunoreactive cells in the jejunum increased significantly in the HDG group (all  $P < 0.05$ ), especially prominent on day 17 for Gas ( $2.68 \pm 0.90$  vs  $1.84 \pm 0.47$  and  $1.84 \pm 0.62$ ,  $P < 0.05$ ) and SS staining ( $2.56 \pm 0.65$  vs  $1.60 \pm 0.50$  and  $1.60 \pm 0.50$ ,  $P < 0.05$ ) and on day 24 for SP staining ( $2.96 \pm 0.54$  vs  $1.76 \pm 0.44$  and  $1.80 \pm 0.50$ , both  $P < 0.05$ ). The staining intensity of Gas, SS and SP in the jejunum was significantly lower in the HDG group than in the NCG and SCG groups (all  $P < 0.05$ ).

**CONCLUSION:** The numbers of Gas-, SS- and SP-IR cells significantly increase in the jejunum of heroin-dependent rats.

**Key Words:** Gastrin; Somatostatin; Substance P; Jejunum; Heroin dependence

Liu X, Liang WM. Localization and expression of Gas, SS and SP in the jejunum of heroin-dependent rats. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2010; 18(21): 2192-2196

## 摘要

**目的:** 探讨胃泌素(gastrin, Gas)、生长抑素(somatostatin, SS)和P物质(substance P, SP)在海洛因依赖大鼠空肠的定位和表达。

**方法:** 成年SD大鼠66只, 按配对原则随机分为正常对照组, 盐水对照组和海洛因依赖组。按体质量逐日递增海洛因药液剂量, 皮下注射。建立海洛因依赖动物模型。分别于10、17、24、31、38 d取空肠组织。应用免疫组织化学SABC法及图像分析法观察空肠Gas-、SS-和SP-免疫反应(immunoreactive, IR)细胞的数量及IR强度变化。

**结果:** 与正常对照组, 盐水对照组比较, 海洛因依赖组Gas-、SS-和SP-IR细胞的数量(细胞数/视野)明显增加( $P < 0.05$ ), 其中Gas-、SS-IR细胞17 d, SP-IR细胞24 d增加最为显著( $2.68 \pm 0.90$  vs  $1.84 \pm 0.47$ ,  $1.84 \pm 0.62$ ;  $2.56 \pm 0.65$  vs  $1.60 \pm 0.50$ ,  $1.60 \pm 0.50$ ;  $2.96 \pm 0.54$  vs  $1.76 \pm 0.44$ ,  $1.80 \pm 0.50$ , 均 $P < 0.05$ )。图像分析显示Gas-、SS-和SP-IR细胞的平均灰度值低于正常及盐水对照组( $P < 0.05$ )。其中Gas-、SS-IR细胞

## ■同行评议者

魏继福, 副研究员, 江苏省人民医院中心实验室

24 d最低, SP-IR细胞31 d最低.

**结论:** 在海洛因依赖大鼠空肠中, Gas-、SS-和SP-IR细胞数量和表达量增加.

**关键词:** 胃泌素; 生长抑素; P物质; 空肠; 海洛因依赖

刘霞, 梁文妹. Gas、SS及SP在海洛因依赖大鼠空肠中的定位和表达. 世界华人消化杂志 2010; 18(21): 2192-2196  
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/18/2192.asp>

## 0 引言

胃肠道内阿片受体分布广泛<sup>[1]</sup>. 外源性阿片类药物可与内源性的阿片受体竞争结合, 导致胃肠道发生一系列病理改变. 海洛因依赖者胃肠道疾病如胃肠道溃疡、出血等患病率明显偏高, 胃肠道发生严重损害的同时伴有血浆 $\beta$ -内啡肽(Beta-endorphin,  $\beta$ -EP)、血管活性肠肽(vasoactive intestinal peptide, VIP)和胃动素水平改变<sup>[2,3]</sup>. 本实验通过建立海洛因依赖大鼠模型, 对胃泌素(gastrin, Gas)、生长抑素(somatostatin, SS)和P物质(substance P, SP)在海洛因依赖大鼠空肠的定位和表达进行研究, 探讨海洛因依赖对大鼠空肠内分泌功能的影响, 以及Gas、SS、SP在海洛因依赖期间对机体的可能调节作用.

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 成年SD大鼠66只, 体质量180-220 g, 由贵阳医学院动物中心提供. 海洛因: 纯度为61.48%, 由贵州省公安厅提供, 使用无菌注射用水稀释. 兔Gas、SS及SP抗血清(工作浓度为1:100)由北京中杉公司提供.

### 1.2 方法

**1.2.1 分组及造模:** 按配对原则随机分为正常对照组6只, 盐水对照组和海洛因依赖组各30只. 制作动物模型<sup>[4]</sup>: 海洛因依赖组按体质量逐日递增皮下注射海洛因药液剂量, 首日剂量为3 mg/kg, 每天2次(上午8:00, 下午15:00), 每日递增3 mg/kg, 连续注射9 d至成癮, 第9天剂量为27 mg/kg, 经注射纳洛酮翻转确定模型成立. 此后每日上午8:00皮下注射海洛因1次, 维持至取材, 剂量为27 mg/kg. 盐水对照组按体质量每日注射与实验组相当剂量的生理盐水. 正常对照组不予任何处理. 海洛因依赖组及盐水对照组分别于第10、17、24、31、38天取材, 每组每次处死6只, 雌雄各半. 正常对照组6只. Bouin液灌注固定后取空肠组织, Bouin液再固定, 常规石蜡包

埋, 制成4  $\mu$ m厚的连续切片.

**1.2.2 免疫组织化学SABC法:** 免疫组织化学单染法每例观察切片3张以上, 切片间隔56  $\mu$ m. 主要步骤如下: 切片脱蜡入水; 10%甲醇- $H_2O_2$ 室温下10 min; 正常羊血清(1:50)封闭室温下20 min; 兔Gas、SS及SP抗血清4  $^{\circ}C$ 孵育过夜; 羊抗兔Ig-G 37  $^{\circ}C$ 孵育20 min; SABC复合物37  $^{\circ}C$ 孵育20 min; DAB- $H_2O_2$ 室温下显色, 水洗; 苏木精复染细胞核; 中性树胶封片. 对照: 以PBS代替Gas、SS和SP抗血清, 其余步骤相同.

**1.2.3 图像分析:** 随机选取第10、17、24、31、38天海洛因依赖组与盐水对照组切片, 每组每个时间点5张, 正常对照组切片5张, 于40倍物镜下, 每张切片选取5个视野, 分别计数每个视野内Gas-、SS-和SP-免疫反应(immunoreactive, IR)细胞的有核细胞数. 应用BioMias图像分析系统(四川大学提供)检测Gas-、SS-和SP-IR细胞的平均灰度值.

**统计学处理** 所得数据用SPSS11.5软件包进行统计学处理,  $P<0.05$ 具有统计学意义.

## 2 结果

**2.1 Gas-IR细胞** 光镜下, 大鼠空肠Gas-IR细胞散在分布于小肠腺上皮或小肠绒毛上皮细胞之间, 免疫反应产物位于胞质内, 呈棕黄色细颗粒状, 细胞多呈卵圆形、锥体形、梭形或烧瓶状, 有时可见细胞的顶部伸达腺腔或肠腔(图1A-C). 与正常对照组比较, 盐水对照组各时间点Gas-IR细胞的分布、数量、形态及免疫染色强度均无明显变化(表1, 图1B). 海洛因依赖组大鼠空肠Gas-IR细胞的分布及形态与正常及盐水对照组大致相同, 但细胞数增多、细胞的免疫染色加深(表1, 图1C). 对Gas-IR细胞平均灰度值进行检测分析, 盐水对照组与正常对照组Gas-IR细胞的平均灰度值无明显差异( $P>0.05$ ), 盐水对照组各时间点之间Gas-IR细胞平均灰度值的差异也无统计学意义; 海洛因依赖组Gas-IR细胞的平均灰度值较正常和盐水对照组明显降低( $P<0.05$ , 图2A).

**2.2 SS-IR细胞** 光镜下, 大鼠空肠SS-IR细胞免疫反应产物呈棕黄色细颗粒状, 定位于胞质内. SS-IR细胞散在分布于小肠腺及绒毛上皮细胞之间, 细胞形态多样, 呈卵圆形、锥形、梭形或不规则形, 有的细胞可见长突起伸达腺腔或肠腔(图1D-F). 海洛因依赖组大鼠空肠SS-IR细胞的分布及形态与正常对照组(图1D)和盐水对照组(图1E)大致相同但细胞数有所增多, 细胞的免

### ■ 相关报道

Panteris等报道, SS可通过调节胃肠免疫功能从而保护胃肠黏膜, 其对细胞的保护作用, 主要通过调节细胞因子和前列腺素的产生而实现. 高峻钰等报道, 新合成的生长抑素衍生物能选择性地与 $\mu$ 阿片受体结合, 降低大鼠对吗啡的依赖性而其本身不产生躯体依赖性, 故SS有望成为生物源性有效戒毒药物.



### ■应用要点

本实验通过建立海洛因依赖大鼠模型,对胃泌素(Gas)、生长抑素(SS)和P物质(SP)在海洛因依赖大鼠空肠的定位和表达进行研究,探讨海洛因依赖对大鼠空肠内分泌功能的影响,以及Gas、SS、SP在海洛因依赖期间对机体的可能调节作用。

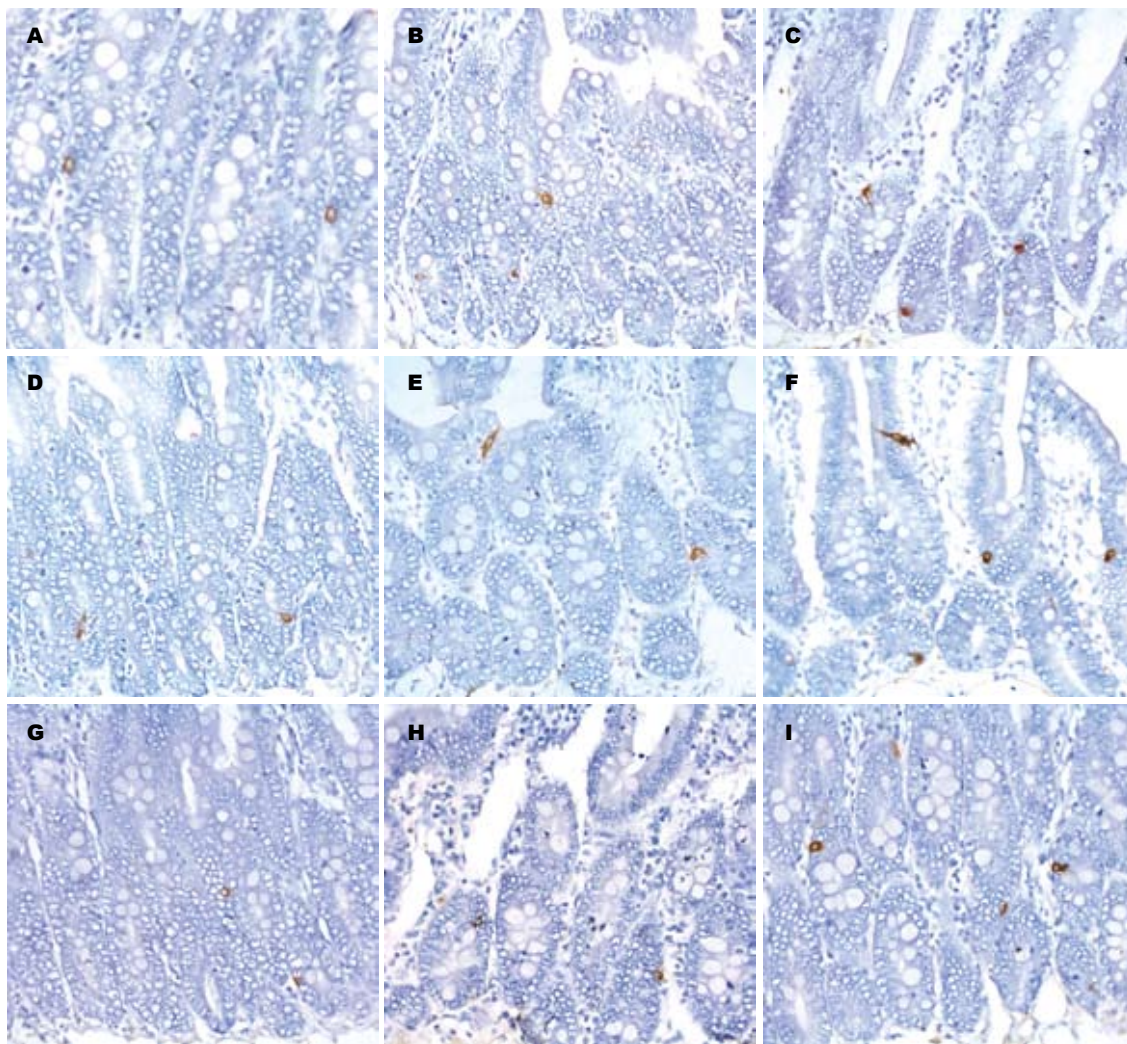


图1 Gas-、SS-和SP-IR细胞光镜观察(SABC  $\times 400$ )。A: 正常组大鼠空肠Gas-IR细胞; B: 盐水对照组第17天大鼠空肠Gas-IR细胞; C: 海洛因依赖组第24天大鼠空肠Gas-IR细胞; D: 正常组大鼠空肠SS-IR细胞; E: 盐水对照组第17天大鼠空肠SS-IR细胞; F: 海洛因依赖组第24天大鼠空肠SS-IR细胞; G: 正常组大鼠空肠SP-IR细胞; H: 盐水对照组第10天大鼠空肠SP-IR细胞; I: 海洛因依赖组第31天大鼠空肠SP-IR细胞。

表1 有核Gas-IR细胞数/视野的比较 (mean  $\pm$  SD)

分组	10 d	17 d	24 d	31 d	38 d
正常对照组	1.84 $\pm$ 0.47	1.84 $\pm$ 0.47	1.84 $\pm$ 0.47	1.84 $\pm$ 0.47	1.84 $\pm$ 0.47
盐水对照组	1.83 $\pm$ 0.38	1.84 $\pm$ 0.62	1.80 $\pm$ 0.65	1.96 $\pm$ 0.54	1.88 $\pm$ 0.60
海洛因依赖组	2.42 $\pm$ 0.58 <sup>a</sup>	2.68 $\pm$ 0.90 <sup>a</sup>	2.40 $\pm$ 0.65 <sup>a</sup>	1.96 $\pm$ 0.68	2.16 $\pm$ 0.90

<sup>a</sup> $P < 0.05$  vs 正常对照组, 盐水对照组。

疫染色强度增强,且随依赖时间的延长而发生变化(图1F)。统计结果表明(表2、图2B),海洛因依赖组SS-IR细胞数量较正常对照组及盐水对照组明显增加( $P < 0.05$ ),细胞的平均灰度值较正常对照组和盐水对照组显著降低( $P < 0.05$ )。正常对照组和盐水对照组SS-IR细胞的平均灰度值的差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),盐水组各时间点之间SS-IR细胞的平均灰度值也无明显差别( $P > 0.05$ )。

图像分析结果与同期形态学观察基本一致。

**2.3 SP-IR细胞** 光镜下见正常对照组大鼠空肠SP-IR细胞主要分布于小肠腺及绒毛上皮细胞之间,细胞形态多样,免疫产物呈棕黄色或棕黑色,定位于胞质内(图1G-I)。与正常对照组(图1G)比较,盐水对照组SP-IR细胞(图1H)的分布、形态、数量及免疫染色强度均无明显变化,盐水对照组内各时间点之间也无明显差异。海洛

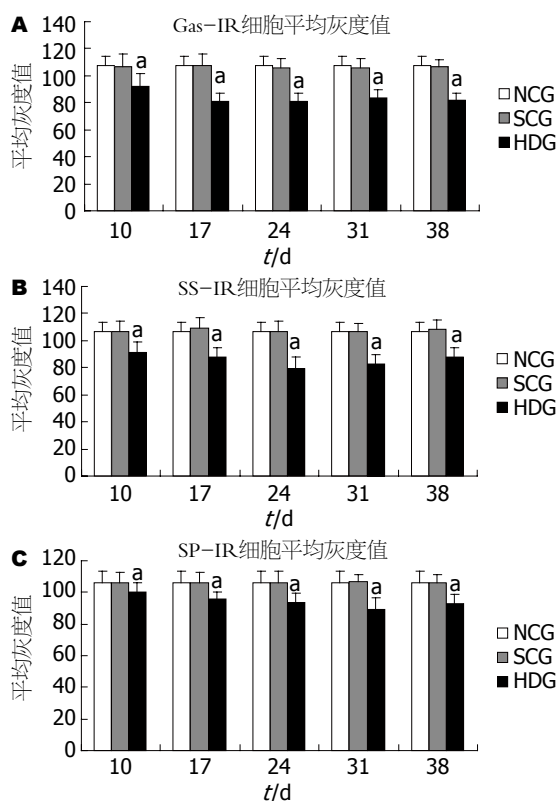
表 2 有核SS-IR细胞数/视野的比较 (mean ± SD)

分组	10 d	17 d	24 d	31 d	38 d
正常对照组	1.60 ± 0.50	1.60 ± 0.50	1.60 ± 0.50	1.60 ± 0.50	1.60 ± 0.50
盐水对照组	1.60 ± 0.50	1.60 ± 0.50	1.56 ± 0.70	1.64 ± 0.49	1.64 ± 0.57
海洛因依赖组	1.92 ± 0.70	2.56 ± 0.65 <sup>a</sup>	2.44 ± 0.58 <sup>a</sup>	2.24 ± 0.66 <sup>a</sup>	2.25 ± 0.52 <sup>a</sup>

<sup>a</sup>*P* < 0.05 vs 正常对照组, 盐水对照组.

表 3 有核SP-IR细胞数/视野的比较 (mean ± SD)

分组	10 d	17 d	24 d	31 d	38 d
正常对照组	1.76 ± 0.44	1.76 ± 0.44	1.76 ± 0.44	1.76 ± 0.44	1.76 ± 0.44
盐水对照组	1.88 ± 0.53	1.80 ± 0.50	1.80 ± 0.50	1.76 ± 0.44	1.80 ± 0.58
海洛因依赖组	2.44 ± 0.51 <sup>a</sup>	2.48 ± 0.59 <sup>a</sup>	2.96 ± 0.54 <sup>a</sup>	1.92 ± 0.57 <sup>a</sup>	1.68 ± 0.56

<sup>a</sup>*P* < 0.05 vs 正常对照组, 盐水对照组.图 2 Gas-、SS-和SP-IR细胞平均灰度值. A: Gas-IR细胞; B: SS-IR细胞; C: SP-IR细胞. <sup>a</sup>*P* < 0.05 vs NCG, SCG, NCG: 正常对照组, SCG: 盐水对照组, HDG: 海洛因对照组.

因依赖组大鼠空肠SP-IR细胞分布未见异常, 但细胞的数量增加, 免疫染色有所加深(图1I). 图像分析表明(表3、图2C), 海洛因依赖组SP-IR细胞数量较正常对照组及盐水对照组明显增加(*P* < 0.05), 细胞的平均灰度值较正常对照组和盐水对照组显著降低(*P* < 0.05). 正常对照组和盐水

对照组SP-IR细胞的平均灰度值的差异无统计学意义(*P* > 0.05).

### 3 讨论

Gas由G细胞产生, 其主要功能是与壁细胞上的Gas受体结合而引起胃酸的分泌. 此外, 还能调节胰腺分泌、摄食行为和维持能量平衡<sup>[5]</sup>. Gas是胃肠道的重要生长因子, 对胃黏膜壁细胞、肠嗜铬细胞、十二指肠和结肠上皮细胞均有营养作用<sup>[6]</sup>. 我们观察到海洛因依赖期间大鼠空肠Gas-IR细胞数量增加且细胞的免疫染色加深, 表明在此期间Gas的分泌功能增强, 与海洛因依赖大鼠十二指肠Gas-IR细胞的研究结果一致<sup>[7]</sup>. 我们推测, 在海洛因依赖期间, 大鼠空肠Gas的分泌增加, 可能与Gas能调节表皮生长因子在壁细胞的表达, 从而促进胃肠黏膜修复和细胞迁移有关<sup>[8]</sup>.

SS由D细胞分泌产生, 可抑制许多细胞因子的释放<sup>[9]</sup>. 其作用表现在对胃肠道具有广泛的直接和间接调节作用<sup>[10]</sup>. Panteris等<sup>[11]</sup>报道, SS可通过调节胃肠免疫功能从而保护胃肠黏膜, 其对细胞的保护作用, 主要通过调节细胞因子和前列腺素的产生而实现. 高峻钰等<sup>[12]</sup>报道, 新合成的生长抑素衍生物能选择性地与μ阿片受体结合, 降低大鼠对吗啡的依赖性而其本身不产生躯体依赖性, 故SS有望成为生物源性的有效戒毒药物. 我们发现, 在海洛因依赖期间, 空肠的SS表达增多, 提示SS参与了对抗海洛因损伤的调节过程.

众所周知, SP在疼痛传导中扮演着重要角

### 同行评价

本文选题较好, 有一定的科学意义.

色<sup>[13]</sup>. 近年来发现SP在阿片依赖的过程中也发挥着重要的作用, 且其NK1受体是阿片类物质产生奖励机制所必需的<sup>[14]</sup>. 有报道SP是直接调控吗啡等阿片类药物镇痛功能和耐受性的关键分子, 动物实验证实剔除SP基因的小鼠对吗啡将不产生耐受作用<sup>[15]</sup>. 本实验结果提示外源性的阿片类物质对SP的分泌有影响.

我们还观察到, 海洛因依赖期间大鼠空肠Gas-、SS-和SP-IR细胞数量增加, 平均灰度值降低, 且变化幅度基本一致. 推测除了海洛因对胃肠道内分泌细胞的直接作用外, 还可能因为三者之间存在着相互调节的关系而导致激素水平的变化, 但确切的作用尚有待进一步研究.

#### 4 参考文献

- 1 Holzer P. Opioid receptors in the gastrointestinal tract. *Regul Pept* 2009; 155: 11-17
- 2 Panchal SJ, Müller-Schwefe P, Wurzelmann JI. Opioid-induced bowel dysfunction: prevalence, pathophysiology and burden. *Int J Clin Pract* 2007; 61: 1181-1187
- 3 耿嘉蔚, 郭强, 马德林, 范红, 万苹. 海洛因成瘾者戒毒后部分胃肠肽类激素的测定. *诊断学理论与实践* 2003; 2: 138-139
- 4 潘贵书, 徐国强, 李淑芳, 孙善发. 海洛因成瘾大鼠模型的建立. *贵阳医学院学报* 1997; 12: 46
- 5 Baldwin GS, Patel O, Shulkes A. Evolution of gastrointestinal hormones: the cholecystokinin/gastrin family. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2010; 17: 77-88
- 6 Sinclair NF, Ai W, Raychowdhury R, Bi M, Wang TC, Koh TJ, McLaughlin JT. Gastrin regulates the heparin-binding epidermal-like growth factor promoter via a PKC/EGFR-dependent mechanism. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2004; 286: G992-G999
- 7 夏白娟, 梁文妹. 海洛因依赖对大鼠胃窦胃泌素、生长抑素阳性细胞的影响. *解剖学报* 2007; 38: 577-580
- 8 Yao YL, Xu B, Zhang WD, Song YG. Gastrin, somatostatin, and experimental disturbance of the gastrointestinal tract in rats. *World J Gastroenterol* 2001; 7: 399-402
- 9 杨倩. 生长抑素与免疫. *免疫学杂志* 2003; 19: 75-77
- 10 Corleto VD. Somatostatin and the gastrointestinal tract. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2010; 17: 63-68
- 11 Panteris V, Karamanolis DG. The puzzle of somatostatin: action, receptors, analogues and therapy. *Hepatogastroenterology* 2005; 52: 1771-1781
- 12 高峻钰, 刘少君. 新合成的生长抑素SOMa对吗啡依赖大鼠的影响. *中国药物依赖性杂志* 2005; 14: 16-19
- 13 Vachon P, Massé R, Gibbs BF. Substance P and neurotensin are up-regulated in the lumbar spinal cord of animals with neuropathic pain. *Can J Vet Res* 2004; 68: 86-92
- 14 Commons KG. Neuronal pathways linking substance P to drug addiction and stress. *Brain Res* 2010; 1314: 175-182
- 15 Guan JS, Xu ZZ, Gao H, He SQ, Ma GQ, Sun T, Wang LH, Zhang ZN, Lena I, Kitchen I, Elde R, Zimmer A, He C, Pei G, Bao L, Zhang X. Interaction with vesicle luminal protachykinin regulates surface expression of delta-opioid receptors and opioid analgesia. *Cell* 2005; 122: 619-631

编辑 曹丽鸥 电编 吴鹏朕

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2010年版权归世界华人消化杂志

#### • 消息 •

### 2009 年《世界华人消化杂志》编委审稿总结

本刊讯 《世界华人消化杂志》(*World Chinese Journal of Digestology, WCJD*)编辑委员会共计400人, 全部为副教授及副主任医师以上. *WCJD*编委会审稿费结算工作于每年01-05开始. 本次统计为2008-01-01/2009-12-31编委审稿费用, 共计40 850, 数据以稿件审回日期为准. *WCJD*共计审稿1 418篇, 其中送审专家377位, 共计送审次数2 094次, 成功审回次数1 634, 成功率78.03%. 其中审稿次数排前三位的为: 西安交通大学医学院第二附属医院感染科党双锁教授和福建医科大学附属协和医院消化内科王小众教授并列第一位, 各17篇; 南京医科大学附属南京第一医院肿瘤中心曹秀峰教授第二位, 16篇; 中国医科大学附属第一医院消化内科王炳元教授和苏州大学附属第一医院消化科陈卫昌教授并列第三位, 各15篇.

*WCJD*编辑部感谢各位编委2009年对*WCJD*工作的支持, 同时希望各位编委更加积极主动的配合我们今后的工作. 审稿费已经通过邮局汇款, 如有审稿费未收到或者审稿稿件有误差, 请各位编委与编辑部联系, 联系电话: 010-85381892, 联系人: 李军亮. (编辑部主任: 李军亮 2010-04-20)



# TLR2和TLR4 mRNA表达与LPS诱导肠组织损伤的关系

荆科, 孙梅

荆科, 中国医科大学附属四院儿科 辽宁省沈阳市 110032  
孙梅, 中国医科大学盛京医院儿科 辽宁省沈阳市 110004  
荆科, 副主任医师, 主要从事新生儿急救与感染的研究.  
作者贡献分布: 此课题由荆科与孙梅设计; 试剂由荆科提供; 研究操作过程, 数据分析, 论文写作由荆科完成.  
通讯作者: 荆科, 副主任医师, 110032, 辽宁省沈阳市皇姑区崇山东路4号, 中国医科大学附属四院儿科. jingke3185@sina.com  
电话: 024-62571549  
收稿日期: 2010-04-18 修回日期: 2010-06-18  
接受日期: 2010-06-28 在线出版日期: 2010-07-28

## Relationship between TLR2 and TLR4 mRNA expression and LPS-induced intestinal injury in rats

Ke Jing, Mei Sun

Ke Jing, Department of Pediatrics, the Fourth Affiliated Hospital of China Medical University, Shenyang 110032, Liaoning Province, China

Mei Sun, Department of Pediatrics, Shengjing Hospital of China Medical University, Shenyang 110004, Liaoning Province, China

Correspondence to: Ke Jing, Department of Pediatrics, the Fourth Affiliated Hospital of China Medical University, 4 Chongshan East Road, Huanggu District, Shenyang 110032, Liaoning Province, China. jingke3185@sina.com  
Received: 2010-04-18 Revised: 2010-06-18  
Accepted: 2010-06-28 Published online: 2010-07-28

## Abstract

**AIM:** To determine the relationship between Toll-like receptors 2 and 4 (TLR2 and TLR4) mRNA expression and lipopolysaccharide (LPS)-induced intestinal injury in rats.

**METHODS:** Fifty-six Wistar rat pups aged 10 d were randomly divided into control group (normal saline 1 mL/kg, ip,  $n = 8$ ) and LPS group (LPS 5 mg/kg, ip,  $n = 48$ ). The rats in the control group were sacrificed 3 h after treatment, while those in the LPS group were sacrificed at 3, 6, 12, 24, 48 and 72 h after injection of LPS. The intestinal tissue was dissected for histopathologic analysis. The expression of TLR2 and 4 mRNAs in intestinal tissue was detected by RT-PCR.

**RESULTS:** The expression of TLR2 mRNA was weak in the intestine of rats in the control group, while TLR4 mRNA was highly expressed in the

intestine of rats in the control group. The expression of TLR2 mRNA was markedly increased at 3 and 6 h ( $4.068 \pm 0.86$  and  $5.314 \pm 1.82$  vs  $1.390 \pm 0.04$ , both  $P < 0.01$ ) after intraperitoneal injection of LPS, peaking at 72 h ( $10.401 \pm 1.73$  vs  $1.390 \pm 0.04$ ,  $P < 0.01$ ). TLR4 mRNA expression was significantly increased at 3 h ( $16.711 \pm 1.28$  vs  $9.907 \pm 0.33$ ,  $P < 0.01$ ) after intraperitoneal LPS injection, but markedly decreased at 72 h ( $7.055 \pm 1.27$  vs  $9.907 \pm 0.33$ ).

**CONCLUSION:** TLR2 and TLR4 mRNA expression is related with LPS-induced intestinal injury in rats.

**Key Words:** Toll-like receptor; Lipopolysaccharide; Intestinal injury

Jing K, Sun M. Relationship between TLR2 and TLR4 mRNA expression and LPS-induced intestinal injury in rats. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2010; 18(21): 2197-2201

## 摘要

**目的:** 探讨TLR2和TLR4 mRNA表达与脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)诱导的肠组织损伤之间的关系。

**方法:** 日龄10 d的Wistar幼鼠56只随机分为对照组(生理盐水1 mL/kg, ip,  $n = 8$ ), 实验组(LPS, 5 mg/kg, ip,  $n = 48$ )。对照组于注射生理盐水后3 h, 实验组腹腔注射LPS后于不同时间点(3、6、12、24、48和72 h)取近回盲端回肠组织, HE染色观察病理改变; RT-PCR法检测肠组织TLR2、4 mRNA的表达。

**结果:** TLR2 mRNA在对照组呈现比较弱的表达, 在实验组给予LPS后3、6 h表达明显增强( $4.068 \pm 0.86$ ,  $5.314 \pm 1.82$  vs  $1.390 \pm 0.04$ , 均  $P < 0.01$ ), 在72 h达高峰( $10.401 \pm 1.73$  vs  $1.390 \pm 0.04$ ,  $P < 0.01$ )。TLR4 mRNA在对照组表达较弱, 在实验组给予LPS后3 h表达量达到高峰( $16.711 \pm 1.28$  vs  $9.907 \pm 0.33$ ,  $P < 0.01$ ), 6、12 h有所下降, 24、48 h又复增强, 72 h明显下降( $7.055 \pm 1.27$  vs  $9.907 \pm 0.33$ )。

**结论:** TLR2、4 mRNA表达与LPS诱导的肠组

## ■背景资料

TLR是能识别病原微生物的免疫受体, 通过信号转导激发天然免疫反应, 导致组织损伤。脂多糖是细菌产生的内毒素, 能引起内毒素血症, 导致多脏器损伤, 最常见的是肠组织损伤, 进一步可导致全身炎症反应综合征。脂多糖引起的肠组织损伤是否与TLR表达相关尚不十分清楚。

## ■同行评议者

陈秋生, 教授, 南京农业大学动物医学院基础医学系



## ■研发前沿

TLR是一种免疫受体,可识别外源性微生物和其产生的毒素,通过信号转导介导免疫反应。在内毒素引起的肠损伤中,TLR是否起转导作用,TLR2、4哪一个起主导作用,及在正常肠组织中的表达是目前研究的重点。

织损伤关系密切。

**关键词:** Toll样受体; 脂多糖; 肠组织损伤

荆科, 孙梅. TLR2和TLR4 mRNA表达与LPS诱导肠组织损伤的关系. 世界华人消化杂志 2010; 18(21): 2197-2201  
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/18/2197.asp>

## 0 引言

败血症是临床常见的危重疾病,具有较高的发病率和死亡率。细菌感染引起的内毒素血症可导致肠组织的损伤,导致肠屏障功能损害,引起肠道内细菌移位,加重全身感染。内毒素可引起肠组织合成和释放促炎因子增加,如TNF- $\alpha$ 、IL-1等,引起肠组织损伤,过多的促炎因子释放可引起全身炎症反应综合征,导致多器官功能障碍综合征和多器官功能衰竭<sup>[1-3]</sup>。Toll样受体(Toll-like receptor, TLR)是近年发现的免疫受体,具有跨膜信号转导功能,他能识别侵入机体的病原体,启动先天性免疫反应<sup>[4-7]</sup>。正常情况下,肠道寄生菌并不引起机体反应。在内毒素血症时,促炎因子的合成、增加释放与TLR的相互关系并不清楚。本文通过对LPS诱导的肠道组织损伤时TLR表达的研究,探讨TLR的表达与肠组织损伤的关系。

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 清洁级Wistar幼鼠56只,日龄10 d,雌雄不限,体质量为15-25 g,由中国医科大学附属二院医学实验动物中心提供,许可证号:SCXK(辽)2003-0009。脂多糖(lipopolysaccharide, LPS, *Escherichia coli* O55: B5)购于Sigma公司。RT-PCR一步法试剂盒购于大连宝生物公司(日本TaKaRa公司),PCR引物根据Medline数据库自行设计,由上海英骏生物公司合成。

### 1.2 方法

**1.2.1 分组和造模:** 将56只幼鼠随机分为对照组(A组,  $n = 8$ )和实验组( $n = 48$ )。对照组给予生理盐水(normal saline, NS)1 mL/kg, ip。实验组给予LPS 5 mg/kg, ip。实验组根据LPS ip后时间点,分为3、6、12、24、48、72 h(B、C、D、E、F、G, 每组8只)6组。对照组于注射后3 h,实验组于相应时间点处死,取距回盲端0.5-1 cm回肠组织,分别于液氮速冻和40 g/L甲醛固定,以待检测和分析。

**1.2.2 观察肠组织病理改变:** 取肠组织40 g/L甲醛固定,HE染色,观察肠组织病理改变。

### 1.2.3 应用RT-PCR检测TLR2、4 mRNA的表达:

(1)总RNA的提取: 按TRIzol总RNA提取试剂说明书进行操作; (2)反转录合成cDNA: 按以下条件进行反转录反应: 混匀后65 °C 1 min, 30 °C 5 min, 于30 min内匀速升温至65 °C 30 min, 98 °C 5 min, 5 °C 5 min, 其产物即cDNA; (3) RT-PCR检测TLR2、4 mRNA表达: 取cDNA 3  $\mu$ L(1  $\mu$ g), 10  $\times$  Buffer 2  $\mu$ L, MgCl<sub>2</sub> 4  $\mu$ L, 10 mmol/L dNTPs 2  $\mu$ L, 引物100 ng, TagDNA多聚酶1 U。总体积20  $\mu$ L。引物与循环条件见表1。取PCR产物20 g/L琼脂糖凝胶电泳,并测定积分吸光度。

**统计学处理** 所有数据均以mean $\pm$ SD表示,采用SPSS13.0统计软件包,进行方差分析,组间比较采用LSD法检验,  $P < 0.05$ 为差异有显著性。

## 2 结果

**2.1 肠组织病理变化** 对照组肠绒毛完整,上皮细胞排列整齐,杯状细胞少见,无明显异常改变(图1A)。实验组给予LPS后3 h肠组织可见明显异常,绒毛间质可见有充血,少许炎性细胞浸润,水肿明显,肠上皮细胞排列紊乱,细胞水肿(图1B); 6 h见间质水肿吸收,充血不明显,杯状细胞增加(长黑色箭头所示),上皮细胞仍水肿,细胞呈透明样变(短黑色箭头所示,图1C); 12 h上述变化更加明显,细胞水肿加重,杯状细胞增加(图1D); 24 h可见绒毛间质、上皮细胞水肿明显减轻,杯状细胞仍较多(图1E); 48 h上述改变明显恢复,间质充血明显,上皮细胞密度增加,有增生改变(图1F); 72 h恢复明显,上皮细胞增生明显增多,杯状细胞较多(图1G)。

**2.2 实验组ip LPS后不同时间肠组织TLR2、4 mRNA表达变化** 在对照组TLR2 mRNA表达较弱,TLR4 mRNA表达较明显。TLR2 mRNA在实验组各时间点表达明显高于对照组,且差异非常显著( $P < 0.01$ ); TLR2 mRNA表达逐渐增高,于72 h达高峰。TLR4 mRNA表达在LPS ip 3 h即达到高峰,显著高于对照组( $P < 0.01$ ),然后下降,于12 h下降明显; 于24、48 h又复增高,明显高于对照组,差异非常显著( $P < 0.01$ ); 于72 h明显下降,且低于对照组,差异显著( $P < 0.01$ , 表2, 图2)。

## 3 讨论

肠道是人体聚集细菌最丰富的场所,但正常情况下并不引起机体发生免疫反应,而形成了免疫耐受,这种免疫耐受对机体免遭病原体及其

## ■相关报道

Ortega-Cava和Chow等研究发现了TLR2、4在肠道的不同部位,其表达是不同的。Poltorak和Heine等研究认为TLR4是作为LPS的主要受体起主要作用。

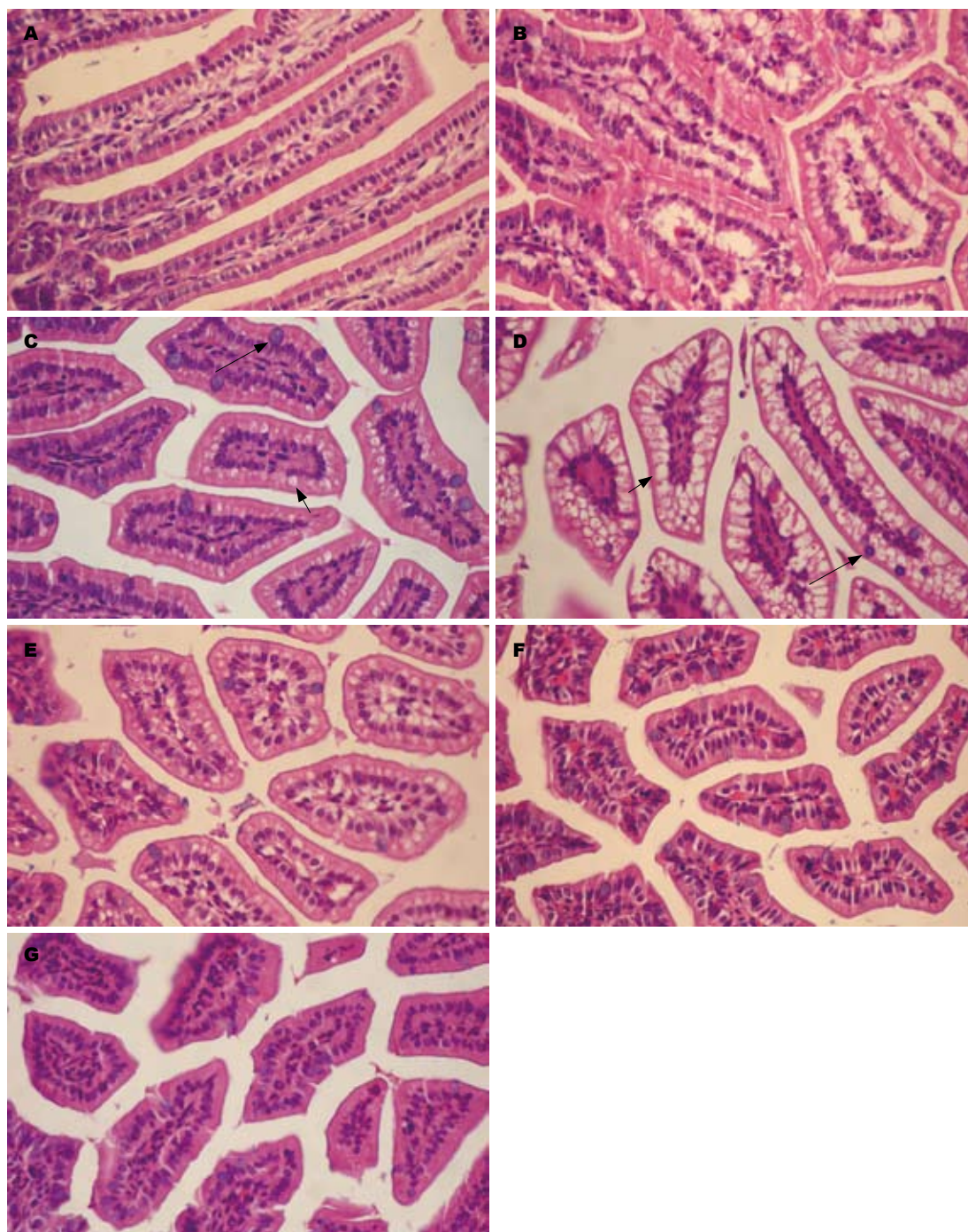


图 1 肠组织病理变化, 距回盲端0.5-1 cm回肠组织(HE  $\times 100$ ). A: 对照组; B: LPS 3 h; C: LPS 6 h; D: LPS 12 h; E: LPS 24 h; F: LPS 48 h; G: LPS 72 h.

代谢产物的攻击是非常重要的. 其机制复杂多样. 但在感染时, 机体免疫功能出现了变化. 在病原体和代谢产物的作用下, 能导致多器官、多脏器受损, 而肠道是最易受损的器官之一. 肠道是机体最大的免疫器官. 在感染时, 由于肠道屏障功能受损, 肠道细菌移位, 引起远隔脏器的感染. 同时肠组织在病原体和代谢产物的刺激下可合成和释放大量的促炎因子和抑炎因子, 这是引起和加重全身炎症反应综合征的重要环

节. 但这种机制仍不是十分清楚.

在本研究中, 通过对肠组织形态学变化的检测观察到, 在注射LPS后3、6 h肠组织出现水肿, 炎性细胞浸润, 出现玻璃样物质, 24 h后渐恢复, 这表明腹腔注射LPS后可诱导肠组织损伤.

TLR是跨膜蛋白, 能识别病原微生物及其细胞壁具有的特殊结构, 并能将信号传导到细胞内, 激活NF- $\kappa$ B, 促进炎症介质的释放<sup>[8,9]</sup>, 导致肠组织的损伤. 正常情况下, 在肠道组织中, TLR表

#### ■创新盘点

本研究在观察正常肠组织和损伤肠组织的TLR表达时, 对给予LPS的不同时间点TLR的表达均进行了观察和比较, 并对各个时间点的病理变化进行了比较.

#### ■应用要点

TLR受体是免疫识别受体, 具有识别外源性微生物和毒素的作用, 通过信号转导, 介导免疫反应, 导致组织损伤, 如何抑制TLR的信号转导是抑制炎症反应的重要环节, 为将来的治疗提供重要依据.

### ■名词解释

Toll样受体: 是能识别病原微生物的免疫受体, 是一种跨膜蛋白, 具有信号转导功能, 介导免疫反应。

表 1 各指标及内参照 $\beta$ -actin引物的序列、扩增条件

引物名称	扩增片段(bp)	循环条件
TLR2		94 °C 3 min, 94 °C 40 s
F: 5'-CGC TTC CTG AAC TTG TCC -3'	286	51.5 °C 1 min, 72 °C 1 min
R: 5'-GGT TGT CAC CTG CTT CCA -3'		35个循环后, 72 °C 7 min
TLR4		94 °C 3 min, 94 °C 40 s
F: 5'-CCA GAG CCG TTG GTG TAT -3'	419	53.5 °C 1min, 72 °C 1 min
R: 5'-GCC CTG TGA GGT CGT TGA -3'		35个循环后, 72 °C 7 min
$\beta$ -actin		94 °C 3 min, 94 °C 40 s
F: 5'-CAC CCT GTG CTG CTC ACC GAG GCC -3'	690	55 °C 1 min, 72 °C 1.5 min
R: 5'-CCA CAC AGA TGA CTT GCG CTC AGG -3'		35个循环后, 72 °C 7 min

表 2 肠组织TLR2和TLR4 mRNA/ $\beta$ -actin吸光度值 ( $n = 8$ , mean  $\pm$  SD)

	TLR2	TLR4
对照组	1.390 $\pm$ 0.04	9.907 $\pm$ 0.33
实验组		
3 h	4.068 $\pm$ 0.86 <sup>b</sup>	16.711 $\pm$ 1.28 <sup>b</sup>
6 h	5.314 $\pm$ 1.82 <sup>b</sup>	10.531 $\pm$ 3.36 <sup>a</sup>
12 h	4.165 $\pm$ 0.35 <sup>b</sup>	8.875 $\pm$ 0.53
24 h	6.285 $\pm$ 0.40 <sup>b</sup>	12.833 $\pm$ 0.58 <sup>b</sup>
48 h	3.086 $\pm$ 0.06 <sup>b</sup>	15.850 $\pm$ 3.51 <sup>b</sup>
72 h	10.401 $\pm$ 1.73 <sup>b</sup>	7.055 $\pm$ 1.27 <sup>b</sup>

<sup>a</sup> $P < 0.05$ , <sup>b</sup> $P < 0.01$  vs 对照组。

达较少, TLR2和TLR4在正常鼠消化道的表达是呈不同分布的。有研究表明<sup>[10]</sup>TLR4 mRNA表达主要在胃和结肠的远端, 小肠远端有较弱的表达; 而TLR2主要表达在结肠的近端, 小肠远端有非常弱的表达。我们观察到在回盲端的回肠TLR4 mRNA有弱的表达, TLR2 mRNA表达较弱, 与文献报道相一致。我们在观察给予LPS不同时间点的肠组织病理变化的同时, 也观察了肠组织TLR2、4 mRNA的表达变化。腹腔注射LPS后3、6 h, TLR2 mRNA表达明显上调, 72 h达到高峰; TLR4 mRNA 3 h达高峰, 72 h明显下降。TLR4 mRNA变化与肠损伤的病理变化较一致。推测TLR4与肠组织的损伤密切相关, TLR4是介导LPS引起肠组织损伤的重要信号转导分子。

最近的许多研究支持在体内和体外TLR2、4是与LPS反应的主要调节因子<sup>[11-16]</sup>。有研究表明<sup>[17,18]</sup>TLR2与TLR4在正常肠组织中的定位和表达的差别是与他们在肠道中的不同作用相关的。而TLR4是作为LPS的受体起主要作用<sup>[12-14]</sup>。

TLR2也被认为是LPS的信号转导分子, 但需要血清LBP的参与。本研究表明肠组织损伤中

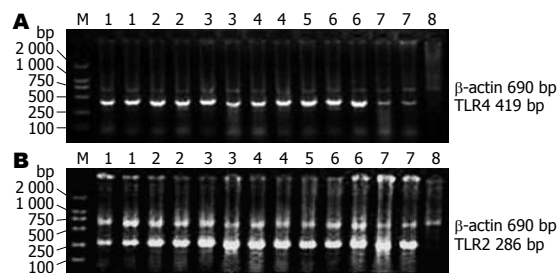


图 2 肠组织TLR2、TLR4 mRNA表达RT-PCR扩增产物电泳。A: TLR2; B: TLR4; M: Marker; 1: 对照组; 2: LPS 3 h; 3: LPS 6 h; 4: LPS 12 h; 5: LPS 24 h; 6: LPS 48 h; 7: LPS 72 h; 8: 空白对照。

TLR4可能起主要的作用。但TLR2在LPS刺激后也有明显的上调表达, TLR2的作用有待进一步研究。

### 4 参考文献

- Deitch EA. The role of intestinal barrier failure and bacterial translocation in the development of systemic infection and multiple organ failure. *Arch Surg* 1990; 125: 403-404
- Söderholm JD, Perdue MH. Stress and gastrointestinal tract. II. Stress and intestinal barrier function. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2001; 280: G7-G13
- 王茂贵. 小儿胃肠道特点、粘膜屏障与胃肠功能障碍. *中国实用儿科杂志* 2001; 14: 2-5
- Medzhitov R, Preston-Hurlburt P, Janeway CA Jr. A human homologue of the Drosophila Toll protein signals activation of adaptive immunity. *Nature* 1997; 388: 394-397
- Medzhitov R, Janeway C Jr. The Toll receptor family and microbial recognition. *Trends Microbiol* 2000; 8: 452-456
- Akira S, Takeda K. Toll-like receptor signalling. *Nat Rev Immunol* 2004; 4: 499-511
- Beutler B. Inferences, questions and possibilities in Toll-like receptor signalling. *Nature* 2004; 430: 257-263
- Beutler B, Poltorak A. Sepsis and evolution of the innate immune response. *Crit Care Med* 2001; 29: S2-S6; discussion S6-S7
- Zhang G, Ghosh S. Molecular mechanisms of NF-kappaB activation induced by bacterial lipopolysaccharide through Toll-like receptors. *J*



- Endotoxin Res* 2000; 6: 453-457
- 10 Ortega-Cava CF, Ishihara S, Rumi MA, Kawashima K, Ishimura N, Kazumori H, Udagawa J, Kadowaki Y, Kinoshita Y. Strategic compartmentalization of Toll-like receptor 4 in the mouse gut. *J Immunol* 2003; 170: 3977-3985
- 11 Chow JC, Young DW, Golenbock DT, Christ WJ, Gusovsky F. Toll-like receptor-4 mediates lipopolysaccharide-induced signal transduction. *J Biol Chem* 1999; 274: 10689-10692
- 12 Poltorak A, He X, Smirnova I, Liu MY, Van Huffel C, Du X, Birdwell D, Alejos E, Silva M, Galanos C, Freudenberg M, Ricciardi-Castagnoli P, Layton B, Beutler B. Defective LPS signaling in C3H/HeJ and C57BL/10ScCr mice: mutations in Tlr4 gene. *Science* 1998; 282: 2085-2088
- 13 Heine H, Kirschning CJ, Lien E, Monks BG, Rothe M, Golenbock DT. Cutting edge: cells that carry a null allele for toll-like receptor 2 are capable of responding to endotoxin. *J Immunol* 1999; 162: 6971-6975
- 14 Hoshino K, Takeuchi O, Kawai T, Sanjo H, Ogawa T, Takeda Y, Takeda K, Akira S. Cutting edge: Toll-like receptor 4 (TLR4)-deficient mice are hyporesponsive to lipopolysaccharide: evidence for TLR4 as the Lps gene product. *J Immunol* 1999; 162: 3749-3752
- 15 Yang RB, Mark MR, Gray A, Huang A, Xie MH, Zhang M, Goddard A, Wood WI, Gurney AL, Godowski PJ. Toll-like receptor-2 mediates lipopolysaccharide-induced cellular signalling. *Nature* 1998; 395: 284-288
- 16 Qureshi ST, Larivière L, Leveque G, Clermont S, Moore KJ, Gros P, Malo D. Endotoxin-tolerant mice have mutations in Toll-like receptor 4 (Tlr4). *J Exp Med* 1999; 189: 615-625
- 17 Hajjar AM, O'Mahony DS, Ozinsky A, Underhill DM, Aderem A, Klebanoff SJ, Wilson CB. Cutting edge: functional interactions between toll-like receptor (TLR) 2 and TLR1 or TLR6 in response to phenol-soluble modulin. *J Immunol* 2001; 166: 15-19
- 18 Ozinsky A, Underhill DM, Fontenot JD, Hajjar AM, Smith KD, Wilson CB, Schroeder L, Aderem A. The repertoire for pattern recognition of pathogens by the innate immune system is defined by cooperation between toll-like receptors. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000; 97: 13766-13771

## ■同行评价

本文选题新颖, 具有一定研究价值。

编辑 李军亮 电编 吴鹏朕

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2010年版权归世界华人消化杂志

## • 消息 •

## 《世界华人消化杂志》入选北京大学图书馆 2008年版《中文核心期刊要目总览》

本刊讯 《中文核心期刊要目总览》(2008年版)采用了被索量、被摘量、被引量、他引量、被摘率、影响因子、获国家奖或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80余种, 统计文献量达32 400余万篇次(2003-2005年), 涉及期刊12 400余种。本版还加大了专家评审力度, 5 500多位学科专家参加了核心期刊评审工作。经过定量评价和定性评审, 从我国正在出版的中文期刊中评选出1 980余种核心期刊, 分属七大编73个学科类目。《世界华人消化杂志》入选本版核心期刊库(见R5内科学类核心期刊表, 第66页)。(编辑部主任: 李军亮 2010-01-08)

# 线粒体解偶联蛋白2在结肠癌中的表达及其临床意义

蒯筱漪, 李正阳, 张红杰

## ■背景资料

结肠癌是威胁人类健康的恶性肿瘤之一,在发达国家结肠癌已成为死亡率位居第2位的恶性肿瘤,在我国大部分地区结肠癌已成为发病率上升最快的恶性肿瘤之一。目前其病因及发病机制尚不完全明确。近期的研究表明线粒体的功能障碍与肿瘤的发生发展有关。解偶联蛋白2是线粒体内膜蛋白,有研究表明其过表达与肿瘤适应性机制的形成有关。

蒯筱漪, 李正阳, 张红杰, 南京医科大学第一附属医院消化科 江苏省南京市 210029

蒯筱漪, 2008年南京医科大学硕士在读, 主要从事线粒体功能障碍与消化系统肿瘤的研究。

江苏省自然科学基金资助项目, No. BK2006243

作者贡献分布: 张红杰设计课题, 提供研究用新试剂及分析工具; 研究过程中蒯筱漪完成大部分工作, 分析数据; 部分工作由李正阳操作完成; 本论文写作由蒯筱漪与张红杰完成。

通讯作者: 张红杰, 主任医师, 副教授, 210029, 江苏省南京市, 南京医科大学第一附属医院消化科。hjzhang06@163.com  
电话: 025-83718836-6920

收稿日期: 2010-04-05 修回日期: 2010-06-17

接受日期: 2010-06-22 在线出版日期: 2010-07-28

## Clinical significance of mitochondrial uncoupling protein 2 expression in colon cancer

Xiao-Yi Kuai, Zheng-Yang Li, Hong-Jie Zhang

Xiao-Yi Kuai, Zheng-Yang Li, Hong-Jie Zhang, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210029, Jiangsu Province, China

Supported by: the Natural Science Foundation of Jiangsu Province, No. BK2006243

Correspondence to: Associate Professor Hong-Jie Zhang, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210029, Jiangsu Province, China. hjzhang06@163.com

Received: 2010-04-05 Revised: 2010-06-17

Accepted: 2010-06-22 Published online: 2010-07-28

## Abstract

**AIM:** To detect the distribution and expression of uncoupling protein 2 (UCP2) and to analyze its relationship with clinicopathological parameters in colon cancer.

**METHODS:** The distribution of UCP2 in colon cancer, colon adenoma, colon hyperplastic polyps and normal colon tissue was detected by immunohistochemistry. The expression of UCP2 mRNA and protein in colon cancer and tumor-adjacent normal tissue was detected by quantitative RT-PCR and Western blot, respectively. The relationship between UCP2 expression and clinicopathological parameters in colon cancer was then analyzed.

**RESULTS:** Quantitative RT-PCR and Western

blot analyses showed that the expression levels of UCP2 mRNA and protein in cancer tissue were about 4- and 3-fold higher than those in tumor-adjacent normal colon tissue, respectively. UCP2 was mainly localized in the cytoplasm compartment in cancer tissue, but was almost undetectable in normal colon mucosa. The positive rates of UCP2 expression in colon adenocarcinoma, colon adenoma and hyperplastic colonic polyps were 85.9%, 55% and 20%, respectively. The expression level of UCP2 in patients with stage III/IV colon cancer was significantly higher than that in patients with stage I/ II disease. The positive rate of UCP2 expression was higher in colon cancer patients with metastasis than in those without metastasis.

**CONCLUSION:** The expression level of UCP2 is higher in colon cancer than in normal colon tissue. UCP2 may be involved in tumor progression and metastasis in colon cancer.

**Key Words:** Mitochondrial uncoupling protein 2; Colon cancer; Colon adenoma; Hyperplastic colonic polyps

Kuai XY, Li ZY, Zhang HJ. Clinical significance of mitochondrial uncoupling protein 2 expression in colon cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2010; 18(21): 2202-2208

## 摘要

**目的:** 检测临床结肠癌组织标本中UCP2的表达及分布, 并分析其与临床病理学改变间的关系及其临床意义。

**方法:** 免疫组织化学方法检测结肠癌患者体内结肠腺瘤, 结肠增生性息肉及正常结肠组织中UCP2的分布, 定量PCR及Western blot方法检测癌旁及结肠癌组织中UCP2的表达, 并分析UCP2的表达情况与临床病理学间的关系及临床意义。

**结果:** UCP2 mRNA在肿瘤组织中的表达量约是癌旁组织的4倍, UCP2蛋白在肿瘤组织中的表达量约是癌旁组织的3倍。UCP2主要在细胞质中表达, 在正常结肠黏膜组织中几乎无表

## ■同行评议者

杜雅莉, 主任医师, 哈尔滨医科大学附属第二医院消化内科



达. 在结肠癌组织中癌细胞胞质呈均一棕黄色, 阳性染色率高且强, UCP2在结肠癌组织中的阳性表达率达85.9%. 其在结肠腺瘤组织中也有一定量的表达, 阳性染色率55%, 增生性息肉阳性染色率为20%. UCP2的表达量在临床分为Ⅲ和Ⅳ期的结肠癌组织中明显高于Ⅰ和Ⅱ期, UCP2在有转移患者中的阳性表达率高于无转移患者.

**结论:** UCP2在人结肠癌组织中高表达, UCP2的表达情况与肿瘤的转移及临床分期有关.

**关键词:** 线粒体解偶联蛋白2; 结肠癌; 结肠腺瘤; 结肠增生性息肉

蒯筱漪, 李正阳, 张红杰. 线粒体解偶联蛋白2在结肠癌中的表达及其临床意义. 世界华人消化杂志 2010; 18(21): 2202-2208  
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/18/2202.asp>

## 0 引言

结肠癌是威胁人类健康的恶性肿瘤之一, 在发达国家结肠癌已成为死亡率位居第2位的恶性肿瘤, 近年我国随着人们生活水平的提高和饮食结构的改变, 结肠癌的发病率有明显上升趋势, 尤其经济较发达的沿海城市和东部地区, 结肠癌在我国大部分地区已经成为发病率上升最快的恶性肿瘤之一<sup>[1,2]</sup>. 目前结肠癌的病因及发病机制尚不完全明确. 在研究细胞核中抑癌基因、原癌基因的变化等方面, 人类取得了很大的成就, 但仍有些问题不能解释, 促使学者们寻找细胞核外的促癌或抑癌因素. 近期的研究表明线粒体的功能障碍与肿瘤的发生发展有关. 解偶联蛋白2(uncoupling protein-2, UCP2)是线粒体内膜蛋白, 具有负调节活性氧簇(reactive oxygen species, ROS)的产生作用<sup>[3]</sup>. 有研究表明UCP2过表达与肿瘤适应性机制的形成有关. 肿瘤细胞适应性机制包括对细胞生长抑制的抵抗及细胞凋亡的逃逸, 而这些事件的发生与细胞处于氧化应激状态有关<sup>[4,5]</sup>. Horimoto等<sup>[6]</sup>应用免疫组织化学技术对结肠腺瘤、绒毛管状腺瘤、增生性息肉组织标本进行检测发现腺瘤阳性染色86.0%、腺瘤58.8%、增生性息肉11.1%, 结肠癌组织中UCP2表达明显高于癌旁组织, UCP2在肠上皮细胞由良性到恶性的转化过程中可能发挥了作用. 然而目前UCP2在结肠癌的发生发展中的作用尚不明确, 结肠癌组织中UCP2的高表达与临床病理学特征及预后又有着怎样的联系? 这是我们关注的问题. 因此, 我们对临床结肠癌

组织标本中UCP2的表达进行了检测, 并分析其与临床病理学改变间的关系及其临床意义.

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 15对结肠癌组织标本来自南京医科大学第一附属医院外科手术标本, 包括癌组织和癌旁正常组织(距病变5 cm以上, 病理证实无肿瘤细胞浸润). 另选取增生性息肉10例(年龄34-72, 平均56.2岁)、正常结肠组织10例(年龄32-71岁, 平均50.2岁)、绒毛管状腺瘤20例(年龄28-76岁, 平均59.4岁)、78例结肠癌患者(包括前面15例结肠癌)组织切片行免疫组织化学检测UCP2的表达. 78例结肠癌患者平均年龄60.7(年龄范围31-78)岁. 在78例结肠癌患者中, 女33例(占总例数42.3%)男45例(占总例数57.7%), 年龄大于60岁42例(占总例数53.8%), 小于60岁36例(占总例数46.2%); 按肿瘤初发生长的部位, 左半结肠癌44例(占总病例的56.4%), 右半结肠34例(占总病例43.6%); 按临床分期, Ⅰ期有10例(占总病例数12.82%), Ⅱ期17例(占总病例数21.79%), Ⅲ期37例(占总病例数47.44%), Ⅳ期14例(占总病例数17.95%); 按肿瘤的分化程度, 肿瘤分化良好16例(占总病例数20.51%), 肿瘤分化中度38例(占总病例数48.72%), 肿瘤分化程度为重度24例(占总病例数30.77%).

RNA抽提试剂盒(TRIZol Reagent, Cat. No. 15596-018购自Invitrogen); 逆转录试剂盒来自Promega公司; 实时定量PCR引物和TaqMan荧光探针由上海闪晶公司设计与合成. UCP2引物序列: R: 5'-TCAGAATGGTGCCCATCACA-3'; F: 5'-CCGGTTACAGATCCAAGGAGAA-3'. GAPDH引物序列: R: 5'-ACCCTGTTGCTGTAGCCA-3'; F: 5'-CCACTCCTCCACCTTTGAC-3. 兔抗人UCP2多克隆抗体(LS-C41270, 购自LifeSpan BioSciences); UCP2抗体(C-20, sc6525, Santa Cruz biotechnology, inc, USA)及细胞色素C(cytochrome C, 6H2, sc-13561, Santa Cruz biotechnology, inc, USA); 辣根过氧化物酶(HRP)标记的羊抗兔二抗购自美国Santa Cruz公司. SP试剂盒购自福建迈新公司; DAB显色剂购自武汉博士德公司; 定量PCR仪(ABI Prism 7300, Applied Biosystems, Foster City, CA, USA); 线粒体蛋白提取试剂盒; BCA蛋白分析试剂盒(Pierce, Rockford, USA); PBS缓冲液(pH7.2-7.4); 0.01 mol/L柠檬酸盐缓冲液; 1 mol/L的TBS缓冲液(pH8.0); 3%甲醇-H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>溶液; 封裱剂.

## ■ 研发前沿

在研究结肠癌病因及发病机制领域中, 目前, 人们对细胞核中的抑癌基因、原癌基因变化等方面的研究取得了很大的成就, 但仍有些问题不能解释, 促使学者们寻找细胞核外的促癌或抑癌因素.

## ■ 相关报道

目前有关UCP2在肿瘤中的研究甚少。有研究结果提示UCP2所致的线粒体膜电位的减低,可激活细胞死亡通路。而最近又有研究结果提示UCP2通过对ROS调控,介导了肿瘤细胞适应性反应,这种适应性反应的形成可能与其参与Warburg效应有关。来自国外的报道和本课题组的研究均提示UCP2在人结肠癌组织中高表达。

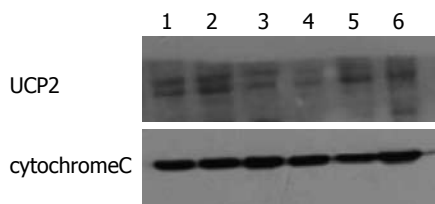


图1 UCP2在结肠癌及癌旁组织中的表达。1, 2: 结肠癌组织; 3, 4: 癌旁组织; 5, 6: 阳性对照, 为来源于野生型小鼠的脾脏提取的蛋白。

## 1.2 方法

1.2.1 免疫组织化学检测结肠组织中UCP2分布与表达<sup>[6,7]</sup>: 常规脱蜡和水化后PBS洗片; 滴加3% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>在TMA上, 室温静置10 min后PBS洗; 抗原修复10 min; PBS洗片后滴加UCP2抗体50 μL(按1:70 V/V, 在稀释液中加入0.05% Tween), 4℃过夜; 第2天室温平衡, PBS洗片后滴加二抗(1:1500, V/V)50 μL, 37℃ 1 h; PBS洗片, DAB显色, 自来水冲洗10 min, 苏木素复染40 s; 常规洗片、脱水、透明、封片, 进行镜检。每次染色同时设置阴性对照片子。免疫组织化学结果判断标准: 光学显微镜高倍镜下, 以棕色颗粒染色出现于胞质者为阳性细胞, 每例随机观察5个高倍视野, 每个视野100个细胞, 计算阳性细胞百分数。阳性细胞<15%计为阴性, 阳性细胞≥15%计为阳性。按染色强度分阴性(0), 轻度阳性(+1), 中度(+2), 重度(+3)。

1.2.2 定量PCR检测结肠癌及癌旁组织中UCP2 mRNA的表达<sup>[6,8,9]</sup>: (1)以TRIzol试剂提取结肠癌、癌旁组织、结肠腺瘤、息肉及正常结肠组织标本总RNA, 提取方法按说明书进行; (2)cDNA的逆转录; (3)定量PCR测定UCP2 mRNA: 选用ABI Prism 7300定量PCR仪, 进行定量PCR检测, UCP2引物和内参照GAPDH引物序列见材料部分。UCP2 gene: 每一反应体系: 10×Buffer 2 μL, Mg<sup>2+</sup> 1.6 μL, dNTPs(2.5 mmol/L)1.6 μL, Primer-UCP2 0.8 μL; Taq酶0.2 μL; Probe1+2 0.14 μL, dH<sub>2</sub>O 12.73 μL, 每一反应体系: 20 μL。GAPDH: 10×Buffer 2 μL, Mg<sup>2+</sup> 1.6 μL, dNTPs 1.6 μL, Primer GPDH 0.8 μL, Taq酶0.2 μL, Probe1+2 0.14 μL, dH<sub>2</sub>O 12.73 μL。每一标本做3个复孔, 每一反应孔内加样品cDNA 1 μL。扩增条件为95℃ 5 min, 接着40循环95℃ 30 s, 60℃ 1 min, 最后一循环为72℃ 3 min。基因表达相对量 = 2<sup>-ΔCt</sup> × 100(ΔCt = Ct目的基因 - Ct内参)。

1.2.3 Western blot检测结肠癌及癌旁组织中UCP2的蛋白表达<sup>[6,9,10]</sup>: (1)蛋白的提取与定量:

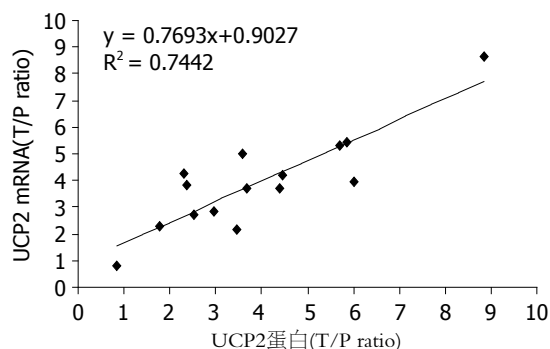


图2 UCP2 mRNA和蛋白表达在结肠癌及癌旁组织中表达的相关性。

采用线粒体蛋白提取试剂盒, 线粒体蛋白提取, 按说明书进行。选取BCA-100蛋白定量测定试剂盒, 按说明书进行蛋白定量操作; (2)制胶与样品准备: 分离胶浓度选择12.5%; 取样品蛋白30-60 μg, 加入适量的6×loading Buffer, 100℃煮沸5 min; (3)电泳与转膜: 按每块胶20 mA恒流电泳; 按3 mA/cm²恒流电转70 min; (4)免疫标记及显影: UCP2(1:1000, V/V), 细胞色素C(1:2000), 4℃过夜; HRP标记的二抗(1:2000), 与膜共孵育1 h; (5)取出PVDF膜, 在脱色摇床上用Washing Buffer洗3遍; 将ECL底物以1:20的比例稀释, 与膜共孵育90 s, 在膜上放一张X光片; 细胞色素C胶片浸泡30 s, UCP2浸泡1-2 min, 清水洗后放入定影液中, 待胶片变透明后清水洗后, 晾干, 排片。

**统计学处理** 实验数据以mean±SD表示。各组间以χ²检验评估。UCP2表达肿瘤预后的危险因素相关分析选取Kaplan-Meier单因素及多因素危险模式分析。线性回归和Pearson r值做相关性分析。P<0.05认为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 UCP2 mRNA在结肠癌组织及癌旁组织中的表达 结肠癌组织UCP2 mRNA的表达高于癌旁正常结肠组织, 肿瘤组织中UCP2 mRNA的表达约是癌旁组织4倍, 具有统计学差异(表1)。

2.2 UCP2蛋白在结肠癌组织及癌旁组织中的表达 结肠癌组织UCP2的表达高于癌旁正常结肠组织, 肿瘤组织中UCP2的表达约是癌旁组织的3倍, 具有统计学差异(表2, 图1)。

2.3 结肠癌组织中UCP2蛋白表达与mRNA表达的相关性 癌组织和癌旁组织UCP2蛋白表达与mRNA表达呈正相关性, 即在癌组织中UCP2的表达无论在mRNA水平及蛋白水平均有高表达(图2)。

表 1 定量PCR检测结肠癌组织及癌旁组织中UCP2 mRNA的表达

患者编号	组织	UCP2 mRNA相对量( $2^{-\Delta\Delta C_t} \times 100$ )	T/P
1	T	8.12	3.45
	P	2.35	
2	T	19.68	5.70
	P	3.45	
3	T	13.60	2.96
	P	4.60	
4	T	21.40	2.32
	P	9.21	
5	T	26.20	3.67
	P	12.70	
6	T	78.60	2.51
	P	31.20	
7	T	86.50	3.59
	P	24.10	
8	T	12.31	6.00
	P	20.50	
9	T	45.20	8.85
	P	5.10	
10	T	36.10	0.84
	P	42.60	
11	T	9.12	2.37
	P	3.85	
12	T	3.67	1.78
	P	2.05	
13	T	10.34	4.40
	P	2.35	
14	T	17.63	5.86
	P	3.01	
15	T	6.54	4.47
	P	1.46	
平均T/P比			3.92

T: 肿瘤组织; P: 癌旁正常组织. 肿瘤组织与癌旁正常组织UCP2 mRNA表达量比较,  $P = 0.046$ .

**2.4 免疫组织化学检测UCP2在不同病变肠黏膜组织中的表达** UCP2主要在细胞质中表达, 在正常结肠黏膜组织中几乎无表达, 在结肠癌组织中癌细胞胞质呈均一棕黄色染色(图3), 阳性染色率高且强, 在结肠癌组织中的阳性表达率达85.9%, 且其表达以染色呈中度和强阳性为主, 在结肠腺瘤组织中也有一定量的表达, 阳性染色率55%, UCP2在正常结肠组织, 结肠增生性息肉, 结肠腺瘤及结肠癌中的表达情况具体见表3.

**2.5 UCP2的表达与临床组织病理学特征间的关系** UCP2的表达在临床分期为stage III和IV期的结肠癌组织中明显高于处于stage I + II的患者, 差

表 2 Western blot检测结肠癌组织及癌旁组织中UCP2蛋白的表达

患者编号	组织	UCP2蛋白量(Total Gray)	T/P
1	T	2.10	2.14
	P	0.98	
2	T	4.16	5.33
	P	0.78	
3	T	2.45	2.82
	P	0.87	
4	T	5.14	4.25
	P	1.21	
5	T	3.02	3.70
	P	0.82	
6	T	6.24	2.70
	P	2.31	
7	T	5.55	5.00
	P	1.09	
8	T	8.27	3.93
	P	2.10	
9	T	9.43	8.65
	P	1.08	
10	T	1.96	0.78
	P	2.51	
11	T	3.15	3.80
	P	0.83	
12	T	7.12	2.13
	P	3.34	
13	T	4.51	3.72
	P	1.21	
14	T	7.12	5.45
	P	1.31	
15	T	2.54	4.17
	P	0.62	
平均T/P比			3.27

T: 肿瘤组织; P: 癌旁正常组织. 肿瘤组织与癌旁正常组织UCP2蛋白表达量比较,  $P < 0.01$ .

异有显著性, UCP2的表达似乎与分化状态无关, 此结果有待于扩大样本量的进一步研究(表4).

**2.6 与肿瘤转移相关因素的分析** 肿瘤的转移与组织病理分化程度有关, 在有转移发生的患者UCP2的高表达更常见, 肿瘤的转移发生与年龄、性别及部位无关(表5).

### 3 讨论

UCP2是解偶联蛋白家族之一, 相对分子质量为32 000-34 000 Da<sup>[1]</sup>, 是一种线粒体内膜阴离子转运蛋白, 1997年两个研究小组几乎同时报道了一种和UCP1有很高同源性的蛋白质, 命名为

### ■创新盘点

UCP2在结肠癌中高表达, 然而目前UCP2在结肠癌的发生发展中的作用尚不明确, 结肠癌组织中UCP2的高表达与临床病理学特征及预后有着怎样的联系? 这是本研究关注的问题, 因此, 本课题组对临床结肠癌组织标本中UCP2的表达进行了检测, 并分析了其与临床病理学改变间的关系及UCP2的表达的临床意义.

## ■应用要点

在肿瘤细胞中UCP2的升高,可以使肿瘤细胞避免药物、缺氧等不利环境的刺激,最终使肿瘤产生抗性,因而进一步开展有关UCP2在结肠癌中作用的研究,为寻找新的治疗靶点提供了理论基础。

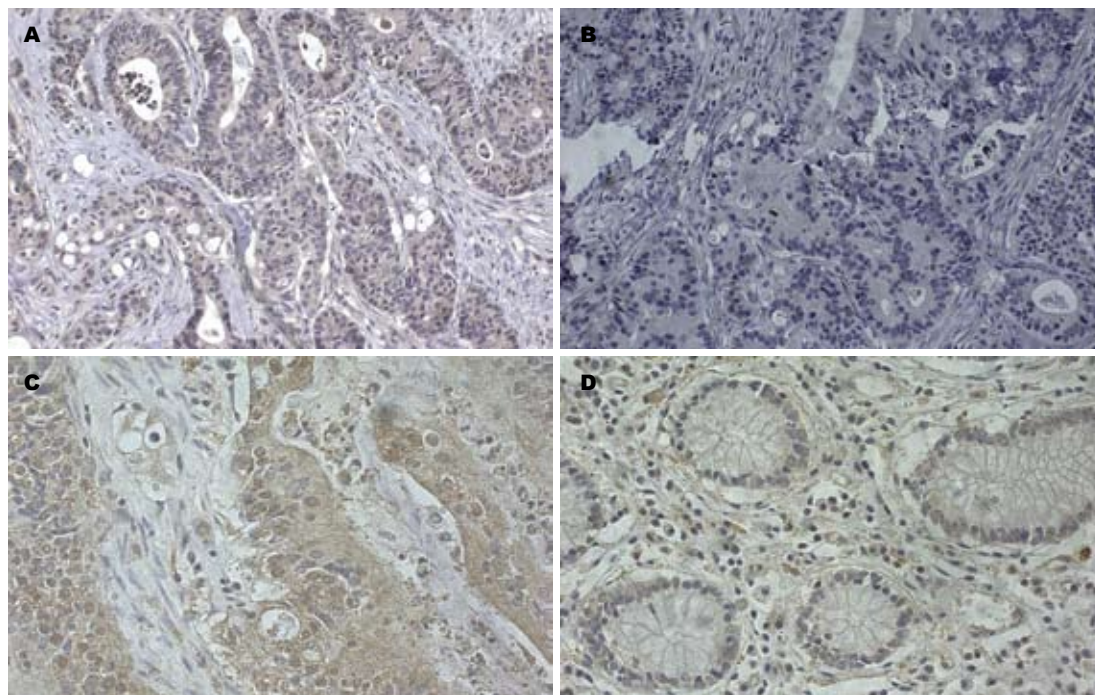


图3 免疫组织化学检测UCP2在结肠癌组织中的表达与分布。A: 结肠癌组织中可见棕色染色, 为UCP2阳性染色(×200); B: 结肠癌组织阴性对照, 未见棕色染色(×200); C: 结肠癌组织呈棕色染色, 为UCP2阳性染色(×400); D: 癌旁正常组织细胞未见染色(×400)。

表3 免疫组织化学法检测UCP2在不同病变中的表达

分组	n	阴性	阳性			阳性 表达率(%)
			轻度	中度	强阳性	
正常组织	10	10	0	0	0	0.0
增生性息肉	10	9	2	0	0	20.0
结肠腺瘤	20	9	3	6	2	55.0
结肠癌	78	10	15	30	22	85.9

阳性细胞<15%计为阴性, 阳性细胞≥15%计为阳性。按染色强度分阴性(0), 轻度阳性(+1), 中度(+2), 强阳性(+3)。

UCP2<sup>[12]</sup>。UCP2基因有高度的保守性, 人和鼠类有95%同源序列, 哺乳动物和鱼类之间有85%同源序列。UCP2与UCP1有56%的同源氨基酸<sup>[13,14]</sup>。UCP2具有介导离子渗透, 影响ATP合成、参与体内脂代谢和调控细胞内ROS产生等作用。有研究表明UCP2通过调控细胞内ROS的产生, 介导了应激状态下的脑部及心肌细胞损伤机制<sup>[15,16]</sup>, UCP2升高可抑制ROS的产生, 保护细胞免受氧化应激损伤。UCP2也通过对ROS的调控, 介导了肿瘤细胞的适应性反应<sup>[14,17]</sup>。国外有学者的研究结果显示UCP2在结肠癌组织中高表达<sup>[6]</sup>, 这种高表达在结肠肿瘤中具有何种作用与肿瘤的临床病理特征间又有着怎样的关系呢?

我们通过定量PCR方法对来自15例结肠癌

表4 UCP2的表达与临床病理学间的关系

	UCP2阳性染色率(%)	P值
肿瘤分化		
良好	67.9	0.0720
分化差	72.0	
临床分期		
I (T1N0M0)+ II (T2N0M0)	57.1	0.0320
III	70.6 <sup>a</sup>	
IV	83.3 <sup>a</sup>	

<sup>a</sup>P<0.05 vs 临床分期 I + II 患者结肠组织中UCP2表达。

表5 结肠癌患者与肿瘤转移的相关性单因素分析

变量	风险比	95%CI	P值
年龄(≥60)	0.098	0.081-33.058	0.915
性别	0.895	0.078-41.221	0.389
发生部位	2.135	0.610-18.281	0.078
肿瘤部位	1.270	0.031-1.672	0.049
UCP2高表达	4.321	0.035-0.682	0.046

患者的手术配对标本(结肠癌组织和癌旁组织)的UCP2 mRNA表达进行测定, 结果显示结肠癌组织中UCP2 mRNA的表达明显高于癌旁正常组织, 肿瘤组织中UCP2 mRNA的表达大约是癌旁正常组织的4倍(T/P = 3.92, *n* = 15), 有显著性差

异( $P<0.05$ ), 提示结肠癌组织存在UCP2 mRNA的表达上调. 我们同时采用Western blot方法检测癌与癌旁组织中UCP2蛋白表达, 发现在结肠癌组织中也存在UCP2蛋白的高表达. 这些结果提示结肠癌组织中的UCP2表达上调是发生在转录水平的, 此结果与Horimoto等<sup>[6]</sup>的报道一致.

我们同时用免疫组织化学的方法对正常结肠组织, 增生性息肉, 结肠腺瘤和结肠癌组织切片UCP2的表达进行了检测, 发现UCP2表达在结肠癌及腺瘤组织中有高表达(阳性表达率分别为: 85.9%和55%), 而在增生性息肉表达率20%, 且细胞阳性染色为轻度染色阳性, 正常结肠组织中几乎无阳性染色, 从正常结肠组织到结肠上皮细胞的增生到肿瘤性病变中UCP2的表达逐渐增多, 这一结果与Horimoto<sup>[6]</sup>等的研究结果是一致的, 提示UCP2可能在肿瘤的发生发展中起到一定的作用, 参与了肿瘤的形成. 我们对78例结肠癌患者的临床病理改变与UCP2的表达做检测分析, 发现结肠癌III期和IV期患者的结肠癌组织中UCP2表达率明显高于I期和II期的患者, 不同临床病理分期患者的结肠癌组织中UCP2表达的测定分析显示其结肠癌组织中UCP2的表达随着肿瘤从I期和II期到III期到IV期, 其表达逐渐增加(I期和II期结肠癌组织中UCP2阳性表达率57.1%, III期阳性表达率70.6%, IV期为83.3%), 提示UCP2的表达可能与肿瘤分期有关. 从我们对78例结肠癌患者的结肠组织切片的检测结果看, UCP2的表达似乎与肿瘤组织的分化程度无关, 由于我们的样本数不够大, 有待于扩大样本数, 做进一步的研究. 从肿瘤转移的相关因素分析看, UCP2的高表达与转移相关, 肿瘤转移与组织分化程度有关.

有关UCP2在肿瘤中的研究目前甚少, 现有的实验研究资料在某种程度上尚有矛盾的地方. 给予结肠癌Lovo细胞系以照射处理后其UCP2的表达较未照射的细胞有升高<sup>[18]</sup>, 来自DNA芯片的一项结果提示, 给予凋亡敏感的淋巴瘤细胞系以照射处理后UCP2的转录量高于凋亡抵抗细胞<sup>[19]</sup>. 这些研究结果提示UCP2所致的线粒体膜电位的减低, 可激活细胞死亡通路. 而最近有关UCP2的研究结果, 他们的研究发现, 对药物抵抗的多种肿瘤细胞系都有着UCP2的高表达及低线粒体膜电位, 他们的研究提示, UCP2介导了肿瘤细胞适应性反应, 避免了ROS介导的细胞凋亡<sup>[20]</sup>.

总之, 来自国外的报道和我们的研究均提

示UCP2在人结肠癌组织中高表达, 这种表达与肿瘤的分期有关. 肿瘤细胞可能利用UCP2发挥其代谢适应性, 避免ROS介导的细胞凋亡. 在非肿瘤细胞中UCP2可以作为机体的适应性调节因素, 避免氧化应激对细胞的损害, UCP2成为细胞保护因素<sup>[14,17]</sup>. 在肿瘤细胞中UCP2的升高, 可以使肿瘤细胞避免药物、缺氧等不利环境的刺激, 适应性存活的结果是使肿瘤产生耐药性<sup>[21,22]</sup>, 有关UCP2在结肠癌中的作用及其作用机制有待进一步研究.

## 4 参考文献

- 1 Tischoff I, Tannapfel A. [Epigenetic alterations in colorectal carcinomas and precancerous lesions] *Z Gastroenterol* 2008; 46: 1202-1206
- 2 张振亚, 赵泽贞. 大肠癌流行病学研究现状及展望. 肿瘤防治研究 2000; 27: 154-156
- 3 Brand MD, Affourtit C, Esteves TC, Green K, Lambert AJ, Miwa S, Pakay JL, Parker N. Mitochondrial superoxide: production, biological effects, and activation of uncoupling proteins. *Free Radic Biol Med* 2004; 37: 755-767
- 4 Benhar M, Engelberg D, Levitzki A. ROS, stress-activated kinases and stress signaling in cancer. *EMBO Rep* 2002; 3: 420-425
- 5 Lenaz G. The mitochondrial production of reactive oxygen species: mechanisms and implications in human pathology. *IUBMB Life* 2001; 52: 159-164
- 6 Horimoto M, Resnick MB, Konkin TA, Routhier J, Wands JR, Baffy G. Expression of uncoupling protein-2 in human colon cancer. *Clin Cancer Res* 2004; 10: 6203-6207
- 7 Rashid A, Wu TC, Huang CC, Chen CH, Lin HZ, Yang SQ, Lee FY, Diehl AM. Mitochondrial proteins that regulate apoptosis and necrosis are induced in mouse fatty liver. *Hepatology* 1999; 29: 1131-1138
- 8 Vogler S, Pahnke J, Rousset S, Ricquier D, Moch H, Miroux B, Ibrahim SM. Uncoupling protein 2 has protective function during experimental autoimmune encephalomyelitis. *Am J Pathol* 2006; 168: 1570-1575
- 9 McLeod CJ, Aziz A, Hoyt RF Jr, McCoy JP Jr, Sack MN. Uncoupling proteins 2 and 3 function in concert to augment tolerance to cardiac ischemia. *J Biol Chem* 2005; 280: 33470-33476
- 10 Horimoto M, Fülöp P, Derdák Z, Wands JR, Baffy G. Uncoupling protein-2 deficiency promotes oxidant stress and delays liver regeneration in mice. *Hepatology* 2004; 39: 386-392
- 11 Saleh MC, Wheeler MB, Chan CB. Uncoupling protein-2: evidence for its function as a metabolic regulator. *Diabetologia* 2002; 45: 174-187
- 12 Fleury C, Neverova M, Collins S, Raimbault S, Champigny O, Levi-Meyrueis C, Bouillaud F, Seldin MF, Surwit RS, Ricquier D, Warden CH. Uncoupling protein-2: a novel gene linked to obesity and hyperinsulinemia. *Nat Genet* 1997; 15: 269-272
- 13 Borecký J, Maia IG, Arruda P. Mitochondrial uncoupling proteins in mammals and plants. *Biosci Rep* 2001; 21: 201-212
- 14 Krauss S, Zhang CY, Lowell BB. The mitochondrial uncoupling-protein homologues. *Nat Rev Mol Cell*

## ■名词解释

解偶联蛋白2(UCP2): 是一种线粒体内膜阴离子转运蛋白, 有研究表明其过表达与肿瘤适应性机制的形成有关. 在非肿瘤细胞中UCP2可以作为机体的适应性调节因素, 避免氧化应激对细胞的损害, UCP2成为细胞保护因素.



## ■同行评价

本文设计合理, 结论可靠, 具有一定的临床意义。

- Biol 2005; 6: 248-261
- 15 Arsenijevic D, Onuma H, Pecqueur C, Raimbault S, Manning BS, Miroux B, Couplan E, Alves-Guerra MC, Gubern M, Surwit R, Bouillaud F, Richard D, Collins S, Ricquier D. Disruption of the uncoupling protein-2 gene in mice reveals a role in immunity and reactive oxygen species production. *Nat Genet* 2000; 26: 435-439
- 16 Degasperi GR, Romanatto T, Denis RG, Araújo EP, Moraes JC, Inada NM, Vercesi AE, Velloso LA. UCP2 protects hypothalamic cells from TNF-alpha-induced damage. *FEBS Lett* 2008; 582: 3103-3110
- 17 Finkel T, Holbrook NJ. Oxidants, oxidative stress and the biology of ageing. *Nature* 2000; 408: 239-247
- 18 Sreekumar A, Nyati MK, Varambally S, Barrette TR, Ghosh D, Lawrence TS, Chinnaiyan AM. Profiling of cancer cells using protein microarrays: discovery of novel radiation-regulated proteins. *Cancer Res* 2001; 61: 7585-7593
- 19 Voehringer DW, Hirschberg DL, Xiao J, Lu Q, Roederer M, Lock CB, Herzenberg LA, Steinman L, Herzenberg LA. Gene microarray identification of redox and mitochondrial elements that control resistance or sensitivity to apoptosis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000; 97: 2680-2685
- 20 Harper ME, Antoniou A, Villalobos-Menuet E, Russo A, Trauger R, Vendemio M, George A, Bartholomew R, Carlo D, Shaikh A, Kupperman J, Newell EW, Beshpalov IA, Wallace SS, Liu Y, Rogers JR, Gibbs GL, Leahy JL, Camley RE, Melamede R, Newell MK. Characterization of a novel metabolic strategy used by drug-resistant tumor cells. *FASEB J* 2002; 16: 1550-1557
- 21 Collins P, Jones C, Choudhury S, Damelin L, Hodgson H. Increased expression of uncoupling protein 2 in HepG2 cells attenuates oxidative damage and apoptosis. *Liver Int* 2005; 25: 880-887
- 22 Derdak Z, Mark NM, Beldi G, Robson SC, Wands JR, Baffy G. The mitochondrial uncoupling protein-2 promotes chemoresistance in cancer cells. *Cancer Res* 2008; 68: 2813-2819

编辑 李军亮 电编 吴鹏朕

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2010年版权归世界华人消化杂志

## • 消息 •

## 《世界华人消化杂志》名词术语标准

**本刊讯** 本刊名词术语一律标准化, 前后统一, 如原词过长且多次出现者, 可于首次出现时写出全称加括号内注简称, 以后直接用简称。医学名词以全国自然科学名词审定委员会公布的《生理学名词》、《生物化学名词与生物物理学名词》、《化学名词》、《植物学名词》、《人体解剖学名词》、《细胞生物学名词》及《医学名词》系列为准, 药名以《中华人民共和国药典》和卫生部药典委员会编的《药名词汇》为准, 国家食品药品监督管理局批准的新药, 采用批准的药名; 创新性新药, 请参照我国药典委员会的“命名原则”, 新译名词应附外文。公认习用缩略语可直接应用(建议第一次也写出全称), 如ALT, AST, mAb, WBC, RBC, Hb, T, P, R, BP, PU, GU, DU, ACTH, DNA, LD<sub>50</sub>, 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。

## 中医治疗肠易激综合征的研究进展

张声生, 汪红兵, 周 滔, 唐旭东, 卞立群, 周福生, 程宏辉, 谢建群, 袁建业, 黄 宣, 吕 宾

**编者按** 肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)是临床常见、多发的功能性消化系统疾病, 临床分为腹泻型(IBS-D)、便秘型(IBS-C)、混合型(IBS-M)和未定型(IBS-U)。随着社会的发展、生活节奏的加快、饮食结构的改变等, IBS的发病率越来越高, 不同程度地影响了人们的生存质量, 耗费了大量的医疗资源。目前, 现代医学尚无令人满意的治疗方法, 而中医临床研究和系统评价表明了中医药治疗IBS的特色和优势, 其疗效及作用机制受到国内外专家学者的肯定, 显示了良好的前景。本编辑部特邀请首都医科大学附属北京中医医院消化中心张声生教授组织本期焦点论坛, 对中医治疗肠易激综合征的认识、评价及临床研究进行全面探讨。

1	肠易激综合征中医证候学特点的认知和探索 .....	2210
2	肠易激综合征中医药诊疗现状与挑战 .....	2216
3	构建中医药治疗肠易激综合征的疗效评价体系的思考 .....	2221
4	治疗肠易激综合征的中医理论研究和临床经验传承 .....	2225
5	中医药治疗肠易激综合征的机制 .....	2230
6	肠易激综合征诊治进展和面临的挑战 .....	2234

# 肠易激综合征中医证候学特点的认知和探索

汪红兵, 张声生

## ■背景资料

肠易激综合征(IRS)是一种以腹痛或腹部不适伴排便习惯改变为特征的功能性肠病, 根据罗马Ⅲ标准可分为腹泻型、便秘型、腹泻便秘交替型、未分型四型, 临床上以腹泻型(IRS-D)最为常见。该病依据其临床表现多属于中医学之“泄泻”、“腹痛”、“便秘”等范畴。中医治疗IRS相对于目前西医对症治疗更具有优势, 因而日益受到重视。

汪红兵, 张声生, 首都医科大学附属北京中医医院消化中心  
北京市 100010  
国家自然科学基金资助项目, No. 30973746  
北京市自然科学基金资助项目, No. 7102083  
北京市教委基金资助项目, No. KM201010025027  
首都医学科技发展基金资助项目, No. SF-2005-9  
通讯作者: 张声生, 主任医师, 博士生导师, 100010, 北京市东城区美术馆后街23号, 首都医科大学附属北京中医医院消化中心。  
zss2000@sohu.com  
电话: 010-52176720  
收稿日期: 2010-03-31 修回日期: 2010-06-20  
接受日期: 2010-07-05 在线出版日期: 2010-07-28

## Characteristics of Chinese medicine syndromes of irritable bowel syndrome: understandings and thoughts

Hong-Bing Wang, Sheng-Sheng Zhang

Hong-Bing Wang, Sheng-Sheng Zhang, Beijing Hospital of Traditional Chinese Medicine, Capital Medical University, Beijing 100010, China  
Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 30973746; the Beijing Municipal Natural Science Foundation, No. 7102083; the Capital Medical Science and Technology Development Foundation, No. SF-2005-9  
Correspondence to: Professor Sheng-Sheng Zhang, Beijing Hospital of Traditional Chinese Medicine, Capital Medical University, Beijing 100010, China. zss2000@sohu.com  
Received: 2010-03-31 Revised: 2010-06-20  
Accepted: 2010-07-05 Published online: 2010-07-28

## Abstract

The advances in the understanding of Chinese medicine (CM) syndromes of irritable bowel syndrome (IRS) bring new ideas to the treatment of IRS. Here, we review the distribution of IRS syndromes, syndrome evolution, CM diagnostic criteria, the material basis of syndromes, and formula-syndrome relationship for IRS, with an aim to explore new directions for the research of IRS syndromes.

Key Words: Irritable bowel syndrome; Chinese medicine; Chinese medicine syndrome

Wang HB, Zhang SS. Characteristics of Chinese medicine syndromes of irritable bowel syndrome: understandings and thoughts. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2010; 18(10): 2210-2215

## ■同行评议者

沈克平, 主任医师, 上海中医药大学附属龙华医院肿瘤科

## 摘要

肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IRS)证候学的研究进展, 为IRS证候学特点认知带来新的思路。本文就IRS证候分布规律, 证候演变, 中医证候诊断标准, 证候物质基础研究及方-证相关性研究等方面做一综述与展望, 期望为IRS证候学研究探索新的方向。

关键词: 肠易激综合征; 中医; 证候

汪红兵, 张声生. 肠易激综合征中医证候学特点的认知和探索. 世界华人消化杂志 2010; 18(21): 2210-2215  
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/18/2210.asp>

## 0 引言

肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IRS)是一种以腹痛或腹部不适伴排便习惯改变为特征的功能性肠病, 根据罗马Ⅲ标准<sup>[1]</sup>可分为腹泻型、便秘型、腹泻便秘交替型、未分型四型, 临床上以腹泻型(diarrhea-predominant irritable bowel syndrome, IRS-D)最为常见。该病依据其临床表现多属于中医学之“泄泻”、“腹痛”、“便秘”等范畴。中医治疗IRS因相对于目前西医对症治疗更具有优势而日益受到重视<sup>[2]</sup>, 辨证则是治疗的关键。证候是疾病过程中某一阶段机体对内外致病因素作出的综合反映, 在宏观上表现为特定的症状、体征(舌象、脉象等)的有机组合, 具有“整体性”和“时相性”的特征, 其内在因素包含了体质特征、机体脏腑、经络、气血、阴阳等的失衡及其相互间关系的紊乱, 反映了疾病的病因、病位、病性以及邪正相争的状况和趋势。证候的规范化以及揭示证候本质的研究为中医现代化发展奠定了基础。因此对IRS的证候学特点的认知研究意义重大。

## 1 证候分布规律研究

1.1 证候分布存在差异性 关于IRS的临床文献报道中尚无统一的辨证分类标准, 由于地域气候、饮食习惯、社会节奏等诸多因素的影响, 存在少则2-3型多则6-7型的状况, 多辨证为四个

和5个证候类型<sup>[3]</sup>。如张艳萍等<sup>[4]</sup>将IBS-D分为肝胃不和、脾胃虚弱、脾肾阳虚3型, 并认为泄泻之作, 多责之于脾胃与大小肠病变, 肝胆病变亦可导致。脾虚湿胜为泄泻之主要病机。刘敏<sup>[5]</sup>将IBS分为肝郁脾虚、寒热错杂、脾胃虚弱、津亏肠燥4型, 并认为主要病机在于肝脾不调, 运化失常, 大肠传导失司。肝郁脾虚是临床最常见的证型。张帆<sup>[6]</sup>将IBS-D分为肝气乘脾、湿热内结、脾胃虚弱、脾胃虚寒、脾肾阳虚5型, 认为该病与肝、脾、肾关系密切, 多因肝郁、脾虚、肾阳虚、气机升降失常所致。尚录增<sup>[7]</sup>将IBS分为脾胃虚弱、肝木乘脾、脾胃阴虚3型, 并认为本病病位在脾胃与大肠, 多由感受外邪、饮食所伤、七情不和及内脏虚弱所致。

1.2 证候分布情况统计 使用中国生物医学文献数据库(BMBisc)及中文生物医学期刊数据库(CM-CC), 查阅2000-2008年关于IBS中医辨证分型及论治的文章共346篇, 选择文献报道病例数大于30例的相关文献69篇, 发现相关文献报道最常见的证候依次为肝郁脾虚、脾胃虚弱、肝气郁结、脾虚湿盛、肝脾不和等5个证候, 占全部纳入统计的研究病例的80%以上, 与我们前期的统计一致<sup>[3]</sup>; 证候类型超过50例的13个主要证候中, 主要病因病机涉及肝郁、脾虚、湿盛3个方面, 占总数的90%以上。而且, 主要证候类型地域分布情况存在地域差异性, 在南方地区肝郁脾虚证较其他证候类型相对更为多见, 其余证候类型分布较为平均, 而在北方并无此分布特点。

据此不难发现, 虽然辨证不外肝郁、脾虚、肾虚、气滞、湿阻、血瘀或各型兼杂, 但有的分型随意性强, 普遍存在分型重复的现象, 难以体现本病的特异性; 同时过多地分型也不利于筛选药物进行规范化研究和临床辨证组方的选择和应用。在占主导地位的专病专方治法中, 自拟方过多过杂, 多数方剂名称各异而药味几近相同, 常见此方与彼方仅一两味药物之差使整体研究缺乏系统性。所以, IBS中医证候学研究的科学性和适用性就显得尤为重要。

### 1.3 IBS证候研究方法

1.3.1 临床流行病学: 从宏观或群体的角度, 采用人群对照设计方案, 研究疾病的分布特点、流行因素以及消长规律, 从而探讨疾病在人群中发生和流行的原因。由于患者体质、饮食及生活习惯、所处地域等不同因素, 运用临床流行病学的方法描述及研究IBS的证候分布特征是

一种行之有效的研究方式。

1.3.2 系统评价研究: 将具有严格科研方法学设计的临床试验研究系统的进行评价, 作为指导临床实践的循证医学依据, 近年来系统评价研究逐渐成为中医证候研究的有效方法。苏冬梅等<sup>[8]</sup>通过纳入163篇随机对照试验的IBS系统评价研究, 结果表明中药(或联合西药)干预措施能明显改善IBS-D症状, 与单纯西药干预或安慰剂比较, 在提高总体症状痊愈率、总有效率、症状积分改善及复发率方面有明显优势, 且未发现严重不良反应。

1.3.3 其他研究方法: 对于IBS的证候学研究还有一些其他的研究手段可以借鉴。如数据挖掘技术, 近年来随着人工智能和数据库技术的发展, 越来越多的研究人员借鉴其方法来研究中医证候的构成特点及规律。如对应分析方法, 可通过证候要素与证候的关联原则及逻辑关系, 为IBS中医证候研究提供有力帮助<sup>[9]</sup>。另外, 由于IBS证候因素较多, 运用“降维升阶”法<sup>[10]</sup>将在临床辨证施治过程中有效地将证候因素化繁为简, 同时可作为IBS证候研究的有力工具。

## 2 证候演变研究

《医方考》云: “泻责之脾, 痛责之肝, 肝责之实, 脾责之虚, 脾虚肝实故令痛泻”。《景岳全书·泄泻》云: “凡遇怒气便作泄泻者, 必先以怒时夹食, 致伤脾胃, 故但有所犯, 即随触而发, 此肝脾二脏病也。盖以肝木克土, 脾气受伤使然”。IBS的病因病机较为复杂, 证候演变主要有以下几方面。

2.1 责之于肝 IBS患者的致病和诱发与情志因素有着密切的关系, 祖国医学则认为肝与情绪变化联系最为密切。肝为将军之官, 主疏泄气机。肝木有病则气机拂郁, 脾运化受制, 是为肝气横逆犯脾。申亚东等<sup>[11]</sup>认为该病病机主要为情志内伤, 肝气郁结, 横逆犯脾, 脾胃失和, 传导失职, 升降失调。刘保成<sup>[12]</sup>认为IBS临床表现复杂, 主要病机是以肝气(阳)虚为特征的脾胃功能紊乱。因肝“体阴而用阳”, 肝气(阳)虚可表现为疏泄不及, 故腹泻或便秘。此时肝脏本身的调节能力较低, 对情绪刺激耐受力差, 易在情绪或(和)寒冷等因素刺激下, 肝气虚而亢进, 横逆脾胃, 故腹痛、腹胀, 且便后痛减, 便量不增加, 睡眠中不发作等特点。肝的疏泄失常, 内生痰浊, 故黏液便。姜寅光<sup>[13]</sup>认为IBS发病多责之于肝, 但并非只局限于土虚木乘, 还包括肝阳虚疏泄无

### ■研发前沿

关于IBS的临床文献报道中尚无统一的辨证分类标准, 由于地域气候、饮食习惯、社会节奏等诸多因素的影响, 存在少则2-3型多则6-7型的状况, 多辨证为4个和5个证候类型。

### ■相关报道

刘敏将IBS分为肝郁脾虚、寒热错杂、脾胃虚弱、津亏肠燥4型,并认为主要病机在于肝脾不调,运化失常,大肠传导失司。肝郁脾虚是临床最常见的证型。

力的木不疏土及肝疏泄太过之木旺乘土。洛洁恒<sup>[14]</sup>认为本病病因与肝气不畅,情志失调密切相关。情志不畅,郁怒伤肝,肝失疏泄,肝气克脾,肝脾失调,引起升降失调,脾失健运,饮走肠间,气滞肠壅,寒热错杂,虚实夹杂,本虚标实。

2.2 责之于脾 叶桂川云:“肝病必犯脾土,是侮其所胜也,克脾则腹胀,便澹或不爽”。朱耀群等<sup>[15]</sup>认为本病肝旺脾虚为多,病机多以脾胃虚弱为本,肝气郁结为标,病机主要为肝郁脾虚、寒热夹杂,而以脾虚为中心环节。范京国等<sup>[16]</sup>强调土虚则木乘,脾虚在先,脾虚之人易受情志刺激而产生症状。崔莉红<sup>[17]</sup>认为本病主要责之于脾,“脾”是以消化系统为主的多功能的综合单位,他的功能除包括胃肠道的消化、吸收功能外,还包括自主神经、能量代谢、内分泌、免疫及运动等多系统功能在内。当脾虚时,运化功能失常,他的主要病机目前认为是胃肠功能紊乱,其证涉及消化系统功能障碍和胃肠道激素的异常等。刘同坤等<sup>[18]</sup>认为IBS为发作性疾病,脾阴虚为本,肝郁、脾气虚、积滞则为标,肝脾不调为主要病机。

2.3 肝脾互为影响 不少学者认为脾虚与肝郁结合为患。蔡淦认为肝脾不和,脾虚肝旺为其病机要点<sup>[19]</sup>。肝为刚脏,体阴用阳,其性疏泄调达,且有赖于脾生化气血以滋养,才能刚柔相济,即“脾土营木”。IBS之腹泻以情志不遂为诱因,以腹痛急迫、痛而欲泻、排便不畅、泄后痛减为特点,患者亦常出现肝脾不调、气机郁滞之胸胁满闷,急躁易怒、四肢倦怠、精神不振等症。彭志允等<sup>[20]</sup>认为情志不舒或者过极易伤肝,思虑过度则损脾,伤肝则气机不畅,伤脾可致运化不及,若肝脾同病则大肠既不能得脾气之运化,又不得肝气之疏泄,糟粕内蕴,留而不去则发病。董爱峰<sup>[21]</sup>认为由于长期的情志不遂而损脾伤肝,肝伤则气机郁结,疏泄失常;脾虚则运化失健。肝脾不和则会导致一系列证候群。由于患者的体质差异主要可概括为两方面的病机转归。一肝气乘脾,脾失健运,水湿下趋肠道致泄泻、腹痛、肠鸣;二肝脾气滞,气机不利,肠腑传导失司,糟粕内停致便秘、腹胀、腹痛等症状。张涛<sup>[22]</sup>认为IBS从其临床表现和诱发因素看,中医辨证以肝脾不和,木旺乘土或木不疏土范畴多见。“肝为起病之源,脾为传病之所”,肝、脾两脏在生理上相互协调,相互为用;在病理上则相互影响。

疾病后期,因久病不愈可导致脾阳和肾阳亦

虚,致寒湿内生;气机不调可生湿、生热、生痰,也可形成寒热互结、虚实夹杂的征候。我们认为,IBS其实脾脏已虚,肝郁则气滞,脾气虚则运化失常。因此本病中医病机常责之为肝郁脾虚。不同病变阶段的临床表现均不相同,但基本病机总离不开脾虚肝郁,他贯穿于疾病发展的始终。

### 3 中医证候诊断标准

我国迄今为止,IBS中医辨证和分型标准逐渐规范。到目前为止,关于本病的中医证候诊断标准共有以下四种不同方案。

3.1 《实用中医消化病学》李乾构等<sup>[23]</sup>将IBS的临床症状分为主症、次症,并且根据不同的主症和次症将本病分为:肝郁脾虚证、肝肠气滞证、肠道津亏证、湿热阻滞证、寒湿困脾证、脾气虚弱证以及脾肾阳虚证等7个证候类型,其中肝郁脾虚、湿热阻滞、寒湿困脾、脾气虚弱、脾肾阳虚证为腹泻型。根据IBS证候演变规律,将IBS中医证候分为实证(肝肠气滞证、湿热阻滞证、寒湿困脾证)、虚实夹杂证(肝郁脾虚证)和虚证(肠道津亏证、脾气虚弱证、脾肾阳虚证)三大类。实证则攻之,虚证则补之,虚实夹杂证则攻补兼施,各取其法。

3.2 《中药新药临床研究指导原则》国家药品监督管理局制定的《中药新药临床研究指导原则》<sup>[24]</sup>中没有本病的证候分类标准,将中医范畴中相关疾病“泄泻”的证候分类标准作为本病的诊断标准:寒湿证、湿热证、食滞证、肝郁乘脾证、脾胃虚弱证、肾阳虚衰证等六型,可作为IBS-D中医证候分类标准的参考。针对IBS-D的中医证候特点,根据外邪与内伤两种致病因素,制定的证候诊断标准囊括了腹泻型肠易激综合征的全部证候特征,但没有涉及IBS其余类型的中医证候特点。

3.3 IBS中西医结合诊治方案(草案) 中国中西医结合学会消化系统疾病专业委员会于2003年制定了IBS中西医结合诊治方案(草案)<sup>[25]</sup>,将本病分为肝郁气滞证、肝气乘脾证、脾胃虚弱证、寒热错杂证和大肠燥热证5个证候类型。将症状特征与证候因素相结合,突出了中西医结合诊疗方案的特点,为腹泻型、便秘型的IBS均提供了相应的证候诊断依据。

3.4 《中医消化病学诊疗指南》 中华中医药学会脾胃病分会集全国各省市脾胃病专家共同制定了《中医消化病学诊疗指南》<sup>[26]</sup>,将本病分为肝郁脾虚、脾胃虚弱、肝郁气滞、脾肾阳



虚、脾胃湿热、肠燥津伤6个证型, 其中肝郁脾虚、脾胃虚弱、肝郁气滞、脾肾阳虚、脾胃湿热等5个证型为腹泻型。《中医消化病学诊疗指南》在借鉴以往本病中医证候诊断标准的基础上, 综合采纳了全国各地权威中医专家的意见, 充分结合中医临床实际特点, 并全面地考虑了我国的地域差异性, 对IBS患者的治疗有指导性意义。

#### 4 方-证相关性研究

范汉淮<sup>[27]</sup>将此病分为3型: 肝气乘脾型, 方选痛泻要方加味; 脾胃虚弱型, 方选参苓白术散加减; 寒热夹杂型, 方选乌梅丸加减。原培谦<sup>[28]</sup>认为本病可分为4型: 肝郁脾虚型, 方用痛泻要方加味; 气滞肠涩型, 方用柴胡厚朴汤合增液承气汤; 脾虚湿困型, 方用参苓白术散合胃苓汤化裁; 脾肾阳虚型, 方用四神丸合理中汤加减。刘水章<sup>[29]</sup>对便秘型IBS分为5型: 气郁型, 治以行气导滞之方药; 气虚型, 治以益气通便之方药; 血虚型, 治以养血润肠通便之方药; 阴虚型, 治以滋阴通便之方药; 阳虚型, 治以温阳通便之方药。赵爱莲<sup>[30]</sup>将IBS分为6型: 脾胃虚弱型, 方用参苓白术散; 肝旺乘脾型, 方用痛泻要方合四逆散; 湿浊困脾型, 方用胃苓汤、二陈汤; 脾肾阳虚型, 方用以附子理中汤、四神丸加减; 寒热夹杂型, 方用乌梅丸; 阴虚肠燥型, 方用以增液汤合五仁丸加减。周军丽等<sup>[31]</sup>把IBS分为4型: 肝气郁结型, 用柴胡疏肝散或调气散加减; 脾胃虚寒型, 用参苓白术散加减; 肠道湿热型, 用葛根芩连汤加减; 肾阳虚衰型, 用四神丸加味。李熠萌<sup>[32]</sup>将IBS辨证分为3型: 肝郁脾虚型, 痛泻要方治疗; 脾气虚弱型, 予参苓白术散治疗; 脾肾阳虚型, 予四神丸合理中汤治疗。徐继璞<sup>[33]</sup>将IBS分为8型: 肝胃郁热型, 治宜清热泻火、解郁和胃, 方用丹桅逍遥散; 肝郁气滞型, 治宜疏肝理气通便, 方用柴胡疏肝散加减; 肝郁脾虚型, 治宜疏肝理脾, 方用逍遥散加减; 气滞血瘀型, 治宜行气活血通腑, 方用桃核承气汤加减; 脾胃虚寒型, 治宜温中健脾和胃, 方用参苓白术合理中丸; 气血亏虚型, 治宜养气养血、滋阴通便, 方用增液承气汤加减; 肝气乘脾(肝木克土)型, 治宜抑肝调脾, 方用痛泻要方加减; 肾阳虚衰型, 便秘者以温阳通便, 方用右归饮合温脾汤或济川煎, 便溏者以温肾固涩、健脾, 方用四神丸合六君子汤。由此可见, 虽然因辨证分型的差异而导致选方种类繁多, 但基本还停留在遵循治疗法则而选择相应经典

方剂, 如肝郁脾虚多选痛泻要方、脾气虚弱多选参苓白术散, 缺乏一些创新性的或有独到见解的组方, 值得大家进一步思考。

#### 5 证候物质基础研究

胃肠动力紊乱和内脏感觉异常是IBS症状发生的主要病理生理学基础。胃肠激素是调节胃肠运动的重要因素, 目前大量研究显示胃肠激素的分泌、释放紊乱在该病的发病中占有重要的地位。近年来, 许多学者从胃肠激素与IBS中医各个证候间的关系进行了深入的探讨。如陈芝芸等<sup>[34]</sup>将94例IBS患者, 按中医分型标准分为肝郁脾虚组42例、脾胃虚弱组30例、脾胃阴虚组22例, 采用放免法检测患者血清神经肽Y(nuropeptide Y, PY)、P物质(substance P, SP)、血管活性肠肽(vasoactive intestinal peptide, VIP)、胰高糖素(Glucagon, Glu)的含量, 并于健康对照组比较, 结果显示肝郁脾虚组患者血清VIP、Glu含量较健康对照组增高, NPY、SP含量与健康对照组比较差异无显著性。马军等<sup>[35]</sup>按中医分型标准将IBS患者分为肝郁气滞组、肝气乘脾组、脾胃虚弱组、大肠燥热组, 检测患者血清中SP、生长抑素(somatostatin, SS)、VIP、胆囊收缩素(cholecystokinin, CCK)的含量, 并于健康对照组比较, 结果显示肝气郁结组SS、CCK较健康对照组升高, SP下降; 肝气乘脾组SS、VIP、CCK明显升高。谢建群等<sup>[36]</sup>选取24例肝脾不和型IBS患者进行空腹血清胃动素(motilin, MOT)水平测定, 结果显示IBS患者血清MOT含量明显高于正常对照组, 提示肝脾不和型IBS患者MOT释放异常, 可能是其发病的物质基础之一。常东等<sup>[37]</sup>将IBS患者分为肝郁气滞证组、肝郁脾虚证组、脾胃虚弱证组、正常对照组, 运用放射免疫同批测定血清MOT、CCK和SS水平, 结果肝郁脾虚证组CCK、SS高于正常对照组。以上各种研究结果表明了IBS患者体内确实存在着胃肠激素的异常变化。以肝郁脾虚证为例, SS、SP、CCK、VIP、MOT等胃肠激素含量明显高于正常, 而中医健脾疏肝治疗对于胃肠激素的调节亦具有明显疗效, 如李国霞等<sup>[38,39]</sup>对24例IBS患者以疏肝健脾汤治疗, 检测治疗前后血清5-羟色胺(5-HT)及MOT, 结果显示治疗后过高的血清5-HT、MOT均显著下降( $P<0.01$ )。同时, 现有的研究结果也表明IBS不同中医证候中胃肠激素水平的变化确实有差异, 提示胃肠激素可能是IBS各中医证候基础调节机制之一, 两

#### ■同行评价

本文综述了中医对肠易激综合征的认识, 及其对肠易激综合征诊断、治疗的研究进展, 有一定学术意义。

者之间有着密切的联系。

然而, IBS中医证候和胃肠激素也存在着自身研究方面的缺陷。第一, 对于实验室相关指标的检测与利用, 应注意疾病发展的不同时段指标的指标特异性, 避免指标泛化, 应从以往追求与证候相关的单一特异性指标的思路上拓展到研究指标间的关联与证候演变的关系, 以揭示疾病与证候的内在关联及其生物学意义。第二, 尽管许多胃肠激素的生理功能已经明确, 但胃肠激素在IBS发病机制中所扮演的确切作用尚无定论, 目前的报道多集中激素含量的检测, 可以尝试从激素受体和受体后信息传递系统的改变等多方面加深研究, 并通过将研发的相关激素受体激动剂或拮抗剂应用于临床, 提高IBS的诊疗水平。

## 6 目前研究中存在的问题

IBS中医证候学特点的研究目的是为了掌握该病的病因病机及证候演变规律, 为中医临床辨证治疗IBS提供准确有效的治疗方法, 但目前研究中仍存在以下问题。(1)诊断标准不一: 使得对IBS诊断的准确性及精确性有待提高, 也使得研究资料的一致性和可重复性存在缺陷;(2)干预措施的多样性和缺乏重复验证: 由于诊断标准不统一, 临床研究干预措施多样, 导致没有统一的治疗方案, 因此, 结果缺乏可比性, 很难对具体的药物或疗法进行定量分析, 从而增加了对结果解释的难度;(3)方法学缺陷: 大多数辨证治疗的临床研究仅述及样本量, 但对于是否采用随机分组, 对随机方法及隐匿并未详细描述, 没能对结局进行盲法评估, 从而可能导致选择、测量和报告偏倚。缺乏大样本多中心的重复验证;(4)缺乏多学科研究人员团队协作: 多数的证候学研究由基础理论研究人员或实验人员或临床医师独立完成, 缺乏上述人员之间的沟通和合作, 因此部分研究仅仅局限在某个领域而进展缓慢, 或不能取得突破性的进展。

## 7 结论

有鉴于此, 为进一步探索IBS中医证候学特点及疾病演变规律, 制定具有中医特色、在全国范围、甚至可推广至海外的切实可行的IBS中医药临床诊疗指南, 提高中医药治疗该病的临床疗效, 我们认为未来研究应从以下几个方面入手。第一、制定全国统一的中医证候诊断和疗效判定标准, 证候类型应具有广泛地域的代表

性, 以重点学科、重点专科建设为依托, 借助相关国家重点扶持的科研项目, 确定少数几个能反映该病特征的证型为主要证型, 并以此为重点研究对象进行临床研究, 应尽可能进行大样本、多中心的病例随机对照盲法研究, 结合国内外先进的科研统计方法, 科学评价临床疗效, 疗效评定应尽量做到量化; 第二、搭建由多学科技术人员共同构成的技术平台, 采用数据挖掘的统计方法, 在整理挖掘名老中医经验和文献回顾的基础上, 从众多的自拟方、固定方中筛选出1-2个使用频率较高、疗效确切的方剂, 重点对其进行药理和临床试验研究, 探讨专方作用机制; 第三、以重点实验室为单位, 运用现代实验手段, 制备IBS常见证候的动物模型, 深入开展临床基础研究, 阐明IBS常见的, 如肝郁脾虚等证的本质; 第四、以临床药理基地为基础, 运用现代制剂新技术进行中药剂型改革, 根据不同证候类型开发研制一批疗效肯定, 使用方便, 便于保管的中成药, 以利于在此基础上进行实验与临床研究。

## 8 参考文献

- 1 Rome Committee. Rome III criteria. *Gastroenterology* 2006; 130: 1459
- 2 张声生, 汪红兵, 李振华, 唐旭东, 王新月, 刘建平, 张福文, 陈明, 陶琳, 唐博祥, 朱培一, 吴兵, 李保双, 宋秀江, 刘敏, 查波. 中医药辨证治疗腹泻型肠易激综合征多中心随机对照研究. *中国中西医结合杂志* 2010; 30: 9-12
- 3 吴兵, 张声生. 肠易激综合征腹泻型的证候学研究进展. *北京中医* 2007; 26: 312-314
- 4 张艳萍, 杨成玲, 谷潇. 肠易激综合征(腹泻型)的辨证论治. *中国冶金工业医学杂志* 2009; 26: 246-247
- 5 刘敏. 中医药辨证治疗肠易激综合征. *中国医药导报* 2008; 5: 84
- 6 张帆. 辨证论治腹泄型肠易激综合征疗效观察. *中国中医药信息杂志* 2009; 16: 48-49
- 7 尚录增. 辨证治疗肠易激综合征42例. *陕西中医* 2008; 29: 47-48
- 8 苏冬梅, 张声生, 刘建平, 汪红兵. 中医药治疗腹泻型肠易激综合征的系统评价研究. *中华中医药杂志* 2009; 24: 532-535
- 9 何庆勇, 王阶. 对应分析技术在中医证候研究中的应用. *中国中医基础杂志* 2009; 15: 74-76
- 10 张志斌, 王永炎. 证候名称及分类研究的回顾与假设的提出. *北京中医药大学学报* 2003; 26: 1-4
- 11 申亚东, 张峰. 加味逍遥散治疗腹泻型肠易激综合征85例. *河南中医药学刊* 2000; 15: 37
- 12 刘保成. 从肝气(阳)虚论治肠易激综合征临床研究. *中国中西医结合消化杂志* 2001; 9: 170-171
- 13 姜寅光. 从肝辨治腹泻型肠易激综合征验案2则. *新中医* 2007; 39: 68-69
- 14 骆浩恒. 自拟痛泻疏肝散合黛力新治疗肠易激综合征临床观察. *辽宁中医药大学学报* 2009; 11: 120
- 15 朱耀群, 陈军贤, 李军. 补中益气汤加减治疗肠易激综合征89例疗效观察. *实用医学杂志* 1996; 12: 399-400
- 16 范京国, 周东民. 缓急汤治疗腹泻型肠易激综合征42

- 例. 山东中医杂志 2002; 21: 31-32
- 17 崔莉红. 从脾论治腹泻型肠易激综合征. 陕西中医 2008; 29: 46-47
- 18 刘同坤, 闫书文. 从临床特点探讨肠易激综合症的中医辨证思路. 中国中医药现代远程教育 2008; 6: 547-548
- 19 沈芸. 蔡淦教授从肝脾论治肠易激综合征临床经验拾零. 新中医 2002; 34: 12-13
- 20 彭志允, 陈利国. 从肝脾论治便秘型肠易激综合征. 四川中医 2007; 25: 23-24
- 21 董爱峰. 从肝脾论治肠易激综合征的体会. 四川中医 2008; 26: 36-37
- 22 张涛. 从肝脾论治肠易激综合征考辨. 实用中医内科杂志 2008; 22: 11-12
- 23 李乾构, 周学文, 单兆伟. 实用中医消化病学. 北京: 人民卫生出版社, 2001: 527-547
- 24 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 139-143
- 25 陈治水, 张万岱, 危北海. 肠易激综合征中西医结合诊治方案(草案). 中国中西医结合消化杂志 2005; 13: 65-67
- 26 李乾构, 周学文, 单兆伟. 中医消化病诊疗指南. 北京: 中国中医药出版社, 2006: 90-94
- 27 范汉淮. 辨证分型治疗腹泻型肠易激综合征40例. 辽宁中医学院学报 2006; 8: 47-48
- 28 原培谦. 辨证治疗肠易激综合征76例. 北京中医药大学学报(中医临床版) 2007; 14: 14-15
- 29 刘水章. 辨证治疗便秘型肠易激综合征45例. 山西中医 2006; 22: 12-13
- 30 赵爱莲. 辨证分型治疗肠易激综合征172例. 江西中医药 2006; 37: 28-29
- 31 周军丽, 张颖. 辨证治疗肠易激综合征疗效观察. 山西中医 2005; 21: 16-17
- 32 李熠萌. 中医辨证分型治疗腹泻型肠易激综合征的临床观察. 中华中医药杂志 2009; 24: 52-54
- 33 徐继璞. 肠易激综合征的中医辨治. 中国中医急症 2008; 17: 1010-1011
- 34 陈芝芸, 严茂祥, 项柏康. 肠易激综合征中医证型与胃肠激素关系的探讨. 中国中西医结合杂志 2002; 22: 664-666
- 35 马军, 潘锦瑶, 方穗雄, 郑德俊. 肠易激综合征不同中医证型与胃肠激素关系的临床研究. 辽宁中医杂志 2007; 34: 1099-1100
- 36 谢建群, 李国霞, 陆雄. 疏肝健脾汤对肠易激综合征血浆胃动素的调节作用. 上海中医药杂志 2001; 6: 13-14
- 37 常东, 樊亚巍, 陶永胜, 李辉, 何方, 冯春霞. 肠易激综合征中医证型与胃肠激素水平变化的相关性研究. 中国中医药信息杂志 2009; 16: 19-21
- 38 李国霞, 谢建群, 陆雄, 马贵同, 龚雨萍. 疏肝健脾法对肠易激综合征患者血清胃动素的影响. 中医杂志 2001; 42: 169
- 39 李国霞, 谢建群, 陆雄, 马贵同, 龚雨萍, 胡宏毅. 疏肝健脾法对肠易激综合征患者血清5-HT的影响. 辽宁中医杂志 2001; 28: 99

编辑 曹丽鸥 电编 何基才

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2010年版权归世界华人消化杂志

## • 消息 •

### WJG 成功通过评审被 PMC 收录

本刊讯 PubMed Central(PMC)是由美国国家医学图书馆(NLM)下属国家生物技术信息中心(NCBI)创立的开放存取(Open Access)的生物医学和生命科学全文数据库. 此数据库只收录采取国际同行评审制度评议的期刊, 并对收录期刊有较高的科学、编辑及数据文件质量要求.

截至目前, 我国只有两本期刊被PMC收录. 《浙江大学学报B》(英文版)(*Journal of Zhejiang University Science B*)是我国第一本通过PMC评审并于2006-03-15被收录的期刊. 《世界胃肠病学杂志》(英文版)(*World Journal of Gastroenterology, WJG*)第二本通过PMC评审并于2009-03-26被收录, 全文免费向公众开放, 见: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/tocrender.fcgi?journal=818&action=archive>(WJG编辑部主任: 程剑侠 2009-03-26)

# 肠易激综合征中医药诊疗现状与挑战

张声生, 周滔, 汪红兵

## ■背景资料

随着社会的发展、生活节奏的加快、饮食结构的改变等, IBS的发病率越来越高, 不同程度地影响了人们的生存质量, 耗费了大量的医疗资源。目前, 现代医学尚无有效的治疗方法, 而中医临床研究和系统评价表明了中医药治疗IBS的特色和优势, 其疗效及作用机制受到国内外专家学者的肯定, 显示了良好的前景。

张声生, 周滔, 汪红兵, 首都医科大学附属北京中医医院消化中心 北京市 100010

国家自然科学基金资助项目, No. 30973746

北京市自然科学基金资助项目, No. 7102083

北京市教委基金资助项目, No. KM201010025027

首都医学科技发展基金资助项目, No. SF-2005-9

作者贡献分布: 张声生全文策划, 部分核心内容的撰写与全文审定; 周滔与汪红兵收集、分析资料, 撰写文章。

通讯作者: 张声生, 主任医师, 教授, 博士生导师, 100010, 北京市东城区美术馆后街23号, 首都医科大学附属北京中医医院消化中心。zss2000@sohu.com

电话: 010-52176700

收稿日期: 2010-03-31 修回日期: 2010-06-20

接受日期: 2010-07-05 在线出版日期: 2010-07-28

## Diagnosis and treatment of irritable bowel syndrome by Chinese medicine: advances and challenges

Sheng-Sheng Zhang, Tao Zhou, Hong-Bing Wang

Sheng-Sheng Zhang, Tao Zhou, Hong-Bing Wang, Center for Digestive Diseases, Beijing Hospital of Traditional Chinese Medicine, Capital Medical University, Beijing 100010, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 30973746; the Beijing Municipal Natural Science Foundation, No. 7102083; the Foundation of Beijing Municipal Education Commission, No. KM2010100250; and the Capital Medical Science and Technology Development Foundation, No. SF-2005-9

Correspondence to: Professor Sheng-Sheng Zhang, Center for Digestive Diseases, Beijing Hospital of Traditional Chinese Medicine, Capital Medical University, 23 Art Gallery Rear Street, Dongcheng District, Beijing 100010, China. zss2000@sohu.com

Received: 2010-03-31 Revised: 2010-06-20

Accepted: 2010-07-05 Published online: 2010-07-28

## Abstract

Irritable bowel syndrome (IBS) is a common functional gastrointestinal disease that has a high incidence rate. Chinese medicine (CM) has shown some advantages in treating IBS. This article reviews the advances in treatment of IBS by CM. The fundamental pathogenic mechanism of IBS is liver and spleen dysfunction and secondary pathological outcomes, such as dampness, hotness, food stagnation and congealing cold. The main syndromes of IBS include spleen deficiency and dampness stagnancy, stagnation of liver and spleen deficiency, Yang deficiency

of spleen and kidney, dampness and hotness of spleen and stomach, stagnation of liver Qi, and deficiency of fluid and excessive heat in large intestine. The advantages of CM for treatment of IBS include effective relief of main clinical symptoms, improvement of clinical syndromes and quality of life, and better cost-effectiveness ratio. Future research should focus on the biological basis of syndromes, syndrome evolution, quality of clinical research, the timing of treatment by CM, and the standardization of clinical efficacy evaluation.

Key Words: Irritable bowel syndrome; Chinese medicine; Diagnosis situation; Challenge

Zhang SS, Zhou T, Wang HB. Diagnosis and treatment of irritable bowel syndrome by Chinese medicine: advances and challenges. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2010; 18(21): 2216-2220

## 摘要

肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)是临床常见功能性胃肠病之一, 中医药治疗有一定的特色和优势。本文结合国内外的IBS中医药诊治进展, 概述了中医药诊治IBS方面取得的成就: IBS基本病机为肝脾失调, 产生湿浊、湿热、食滞、寒凝等次生病理产物; 主要证候为脾虚湿阻证、肝郁脾虚证、脾肾阳虚证、脾胃湿热证、肝郁气滞证及肠道燥热证; 中医药治疗优势在于有效缓解腹痛、腹泻及便秘等主要临床症状, 改善中医临床证候, 提高患者生存质量, 具有较好的成本效益。中医药在诊治IBS在证候生物学基础、证候演变规律、临床研究质量、中医治疗时机、临床疗效评价标准等方面尚需深入研究。

关键词: 肠易激综合征; 中医药; 诊疗现状; 挑战

张声生, 周滔, 汪红兵, 肠易激综合征中医药诊疗现状与挑战. 世界华人消化杂志 2010; 18(21): 2216-2220

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/18/2216.asp>

## 0 引言

肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)是

## ■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



临床常见、多发的功能性消化系疾病, 临床分为腹泻型(diarrhea-predominant irritable bowel syndrome, IBS-D)、便秘型(constipated irritable bowel syndrome, IBS-C)、混合型(mixed irritable bowel syndrome, IBS-M)和未定型(unsubtyped irritable bowel syndrome, IBS-U)<sup>[1]</sup>. 随着社会的发展、生活节奏的加快、饮食结构的改变等, IBS的发病率越来越高, 不同程度地影响了人们的生存质量, 耗费了大量的医疗资源. 目前, 现代医学尚无有效的治疗方法, 而中医临床研究<sup>[2]</sup>和系统评价<sup>[3]</sup>表明了中医药治疗IBS的特色和优势, 其疗效及作用机制受到国内外专家学者的肯定<sup>[4]</sup>, 显示了良好的前景. 本文概述了中医药诊治IBD方面取得的成就与面临的挑战进行.

## 1 IBS中医药诊疗现状

1.1 阐明了IBS的中医基本病因病机 目前西医关于IBS的病因和发病机制尚未完全阐明, 研究进展显示, 其病理生理学基础主要涉及肠道动力和肠道平滑肌功能障碍、内脏感觉异常、脑-肠轴机制、精神心理因素、胃肠道激素及全肠道感染、小肠细菌过度生长或小肠细菌移位等方面<sup>[5-6]</sup>.

根据IBS的临床特点, 中医学将其归于“泄泻”、“腹痛”、“便秘”等疾病范畴. 几十年来, 众多中医学者结合古代文献研究与临床实际, 对IBS进行了深入研究, 阐明了IBS的中医基本病因病机. 如《素问·生气通天论》曰: “因于露风, 乃生寒热, 是以春伤于风, 邪气留连, 乃为洞泄”. 《素问·举痛论》曰: “寒气客于小肠, 小肠不得成聚, 故后泄腹痛矣”. 《素问·太阴阳明论》指出: “饮食不节, 起居不时者, 阴受之, ……阴受之则入五脏, ……入五脏则满闭塞, 下为飧泄”. 《医方考》云“泻责之于脾, 痛责之于肝, 肝责之实, 脾责之虚, 脾虚肝实, 故令痛泻”; 寺崎真<sup>[7]</sup>认为脾虚湿盛是IBS-D发病之本, 肝失疏泄是发病之标, 肝郁脾虚是本病的总病机. 沈芸等<sup>[8]</sup>认为肝脾不和, 脾虚肝旺为其病机要点. 黄文伟等<sup>[9]</sup>总结文献报道, IBS主要病因有饮食不节、外感时邪、情志失调、素体阴虚或阳虚, 这些因素致使脏腑气血失调, 而出现气滞、血瘀、寒、湿、热等内生的一系列病理过程. 其病位主要在肝、脾胃及大肠, 与心肾有关. 肝郁脾虚是主要病机, 同时脾虚、湿热、寒凝、气滞等虚实夹杂证候也是本病的病理特点. 谢建群等<sup>[10]</sup>认为IBS属于痛泻之证, 系由肝郁脾虚, 土虚木乘, 脾受肝制, 运化失常所致. 我们<sup>[11-14]</sup>对近15

年来文献报道的5 885例IBS-D患者中医证候的回顾性研究以及360例IBS-D患者中医证候的分析亦表明肝郁、脾虚、湿盛是本病发病的主要病机, 提出调和肝脾是治疗IBS的基本治法. 综合各家论述的基本点, IBS基本病因病机为饮食不节、情志失调、外邪内侵、劳役禀赋等, 导致肝脾失调, 脾虚运化失常, 肝郁气机阻滞, 并产生湿浊、湿热、食滞、寒凝等病理产物, 从而导致腹痛伴大便性状改变的IBS.

1.2 形成了规范的中医IBS诊疗共识与指南 近年来关于IBS的证候学研究报道较多. 如周福生等<sup>[15]</sup>分析近五年国内文献70余篇, 发现IBS证型以肝郁脾虚、脾胃虚弱、湿热内蕴及肝胃阴虚四型为主, 其中肝郁脾虚占40%左右. 我们<sup>[11]</sup>检索了2000-2008年IBS中医辨证分型文献, 病例数大于30例的相关文献共69篇, 发现最常见的证候依次为肝郁脾虚、脾胃虚弱、肝气郁结、脾虚湿盛、肝脾不和等5个证候, 占80%以上.

中华中医药学会脾胃病分会与中国中西医结合学会消化系统疾病专业委员会多年来组织全国中医、中西医结合脾胃病专家, 总结了IBS中医证候流行病学调查、证候演变规律研究、证候诊断标准化研究、疗效评价研究的基础上, 进行了IBS的中医诊疗共识意见与诊疗指南的制定. 如李乾构等<sup>[16]</sup>主编的《实用中医消化病学》将IBS分为肝郁脾虚证、肝肠气滞证、肠道津亏证、湿热阻滞证、寒湿困脾证、脾气虚弱证以及脾肾阳虚证7个证候进行辨证论治; 2003年中国中西医结合学会消化系统疾病专业委员会制定的“IBS中西医结合诊治方案(草案)”<sup>[17]</sup>提出分肝郁气滞证、肝气乘脾证、脾胃虚弱证、寒热错杂证和大肠燥热证5个证候进行辨证论治; 2006年中华中医药学会脾胃病分会出版了《中医消化病学诊疗指南》<sup>[18]</sup>提出分肝郁脾虚、脾胃虚弱、肝郁气滞、脾肾阳虚、脾胃湿热、肠燥津伤等6个证候进行辨证论治. 这些诊治方案或诊疗指南反映了临床研究的成果, 规范了IBS的临床诊疗, 提高了临床疗效. 2008年开始, 中华中医药学会脾胃病分会依据循证医学的原理, 结合国内外现有诊治指南和中医的诊疗特点广泛搜集循证资料, 并先后组织国内中医消化病专家就IBS的证候分类、治疗方药、诊疗路径等一系列关键问题按照国际通行的德尔斐法进行的3轮次投票, 制订了“IBS中医诊疗共识意见”, 首次将本病分为脾虚湿阻证、肝郁脾虚证、脾肾阳虚证、脾胃湿热证、肝郁气滞证、肠道燥热证

## ■研究前沿

本病的始动阶段的证候特征与病程长短、发展阶段的演变规律及病理产物的转化、疾病的证候终点与治疗逆转等诸多问题值得探索.

## ■相关报道

黄文伟等总结文献报道, IBS主要病因有饮食不节、外感时邪、情志失调、素体阴虚或阳虚, 这些因素致使脏腑气血失调, 而出现气滞、血瘀、寒、湿、热等内生的一系列病理过程。其病位主要在肝、脾胃及大肠, 与心肾有关。

6个证候, 提出了相应的代表方药, 制定了详细的临床治疗路径。进一步提高了中医诊治IBS的临床水平。

1.3 明确了中医治疗IBS的疗效与优势 中医治疗IBS一般分为辨证分型论治、基本方加减治疗、验方治疗、中成药治疗、针灸推拿治疗、灌肠治疗等, 体现了中医干预措施的灵活多样性。目前许多临床报道与文献分析, 阐明了中医药治疗IBS的疗效与优势。如沈芸等<sup>[19]</sup>采用中药复方肠吉泰治疗IBS-D总有效率为83.3%, 得舒特对照组仅为73.3%; 且肠吉泰在改善患者大便性状、减少腹泻患者排便次数、减少排便急迫感天数方面, 其疗效均优于得舒特。王刚等<sup>[20]</sup>采用随机双盲、安慰剂平行对照临床试验设计, 以痛泻宁颗粒治疗IBS-D, 腹痛总有效率为92.3%, 腹泻总有效率分别为96.2%, 中医证候总有效率为92.3%, 均明显优于安慰剂; 且腹痛缓解时间短。痊愈和显效受试者停药后4 wk随访结果表明, 痛泻宁颗粒组腹泻复发或加重时间较安慰剂组明显延长。我们<sup>[2,21-25]</sup>采用随机对照设计, 分别从辨证论治、中医不同治法疗效比较、主要治法结合随证加减等多个方面, 开展了中医药治疗IBS-D的临床研究。研究显示, 辨证论治中药组总有效率为93.8%, 匹维溴胺组为81.3%; 并在改善腹痛程度积分、排便满意度积分、生活干扰积分和IBS病情变化积分表(BBS)总积分方面均优于匹维溴胺组; 应用SF-6量表从生理功能、生理职能、躯体疼痛、总体健康、生命活力、社会功能、情感职能、精神健康等8个维度进行评价, 中药组能显著改善患者近期生活质量, 并优于匹维溴胺。比较疏肝健脾法与健脾化湿法治疗IBS-D的研究显示, 疏肝健脾法疗效优于健脾化湿法。同时以疏肝健脾、疏肝健脾化湿法、健脾疏肝除湿化瘀法为主治疗IBS-D亦显示满意的临床疗效。Bian等<sup>[26]</sup>、Shi等<sup>[27]</sup>、石琨等<sup>[28]</sup>与苏国彬等<sup>[29]</sup>采用系统分析及荟萃分析, 评价痛泻要方为主治疗IBS-D的临床疗效, 认为其近期疗效、短期疗效、长期疗效均较好, 能改善临床症状, 优于安慰剂及对照西药。我们<sup>[3]</sup>对中医治疗IBS-D的临床疗效进行了系统评价, 通过计算机检索全面收集国内外有关中草药治疗IBS-D的随机/半随机对照试验, 共纳入163篇文献, 包括14 150例患者, 定性分析后发现中草药治疗IBS-D有明显疗效, 在总体症状痊愈率、总有效率、症状积分改善及复发方面均优于西药干预及安慰剂组; 而对中医治疗IBS-C的临床疗效的系统评价<sup>[30]</sup>

显示, 中医药(或联合西药)干预的痊愈率、总有效率及复发率均显著优于单纯西药干预, 但对腹痛、腹胀、便秘三大主要症状未见明显优势; 两者一定程度上显示中医药治疗IBS的良好前景。因此, 这些研究从不同的角度显示中医药治疗IBS具有良好的临床疗效, 不仅改善腹痛、腹泻、便秘主要临床症状和中医证候, 并且可以改善患者的生存质量, 其近期、远期疗效均较好。

1.4 其他方面 我们目前完成的一项课题(SF-2005-9)对IBS患者的首诊就诊动机进行了调查, 结果表明首诊选择并信任中医者占41.9%, 希望中西医结合治疗而寻求中医治疗者占40.3%, 西药效果不好而寻求中医者占17.2%。说明IBS患者群对中医的认可度较高, 在一定程度反映了中医药诊治该病的优势<sup>[14]</sup>。而在卫生经济学方面, 该课题首次从卫生经济学角度对中医药辨证论治IBS-D进行了探讨, 结果显示在治疗期间的直接成本方面中药组低于西药组, 而且总体成本的成本效果比亦低于西药组, 表明中药组具有良好的经济学价值<sup>[31]</sup>。由此可见, 中药辨证论治IBS-D的在治疗过程中产生的直接成本和总体成本、尤其是远期成本占有明显的优势, 符合中医药“简、便、廉、验”中“廉”的特点, 有较好的成本效果比, 值得进一步深入研究。

## 2 挑战

2.1 证候生物学基础研究尚待深入 随着现代医学对IBS病理机制的研究深入, IBS中医证候的生物学基础研究迫在眉睫。虽然近年来IBS证候的生物学基础研究有了一定的进展, 如一些研究提示胃肠激素可能是IBS各中医证型基础调节机制之一<sup>[32,33]</sup>, 但应注意IBS疾病发展的不同时段的指标特异性, 避免指标泛化, 应从以往追求与证候相关的单一特异性指标的思路上拓展到研究指标间的关联与证候演变的关系, 以揭示疾病与证候的内在关联及其生物学意义; 另外需要创新发展, 如从中医的病因病机我们不难发现IBS与肝有着密不可分的联系, 疏肝药物也在IBS的治疗中起着重要的作用, 近两年肝-肠轴的提出也使肝脏疾病对肠道黏膜的影响有据可循, 那么肝脏对于IBS证候学又有怎么样的影响还有待进一步深入研究; 同时, 针对中药复方的诸多研究难点及复方多成分、多靶点的作用特点以及中医证候的系统复杂性, 在新的研究思路和方法上的突破势在必行<sup>[34,35]</sup>, 如中医方证研究已深入到基因组学和蛋白质组学水平, 利

用分子生物学的技术和方法研究中医方证相关问题出现了不少成果, 那么IBS的证候相关代谢谱群又有什么特征? 总之, 开展全方位、多层次、多角度的证候本质研究是我们今后努力的重要方向之一。

**2.2 证候演变规律研究尚待探索** 从临床所见和各种文献资料分析<sup>[36,37]</sup>, 本病的发生多由诸多原因导致脾失健运, 运化失司, 形成水湿、痰瘀、食积等病理产物, 阻滞中焦气机, 导致肠道功能紊乱; 肝失疏泄, 横逆犯脾, 脾气不升则腹胀腹泻, 若腑气通降不利则腹痛, 肠腑传导失司则便秘。但本病的始动阶段的证候特征与病程长短、发展阶段的演变规律及病理产物的转化、疾病的证候终点与治疗逆转等诸多问题值得探索。

**2.3 中医临床研究尚待规范** 以往的文献研究<sup>[3,29]</sup>告诉我们, 目前我们开展的IBS中医临床研究所采用的临床试验的方法学质量相对较低, 并且存在着发生偏倚的可能, 因此进行更多高质量、大样本的随机对照试验是非常必要的, 包括安慰剂的RCT试验或许能够使中医药更有说服力。开展IBS的临床优势化方案设计、评价方法、质量控制措施等关键技术的深入研究同样是摆在我们面前的核心问题。

**2.4 中医治疗时机选择尚待验证** IBS的治疗尚没有一种药物和单一疗法能对患者完全有效, 治疗目的是消除患者顾虑, 改善症状, 提高生活质量, 治疗原则都是在建立良好医患关系基础上, 根据主要症状类型进行对症治疗和根据症状严重程度进行分级治疗, 注意治疗措施的个体化和综合运用, 包括饮食及心理行为治疗<sup>[38,39]</sup>。我们认为, 轻症患者可单用中医治疗。中度症状的患者可中医或结合短期西医联合治疗, 一方面发挥辨证施治的优势, 另一方面根据患者的临床症状选择相应的抗腹泻、治疗便秘和调节肠道运动的西药, 迅速解除患者的症状, 提高患者依从性, 同时为中药调理人体机能, 恢复健康获得时间窗。重症患者强调综合治疗。除针对疾病本身的中西医结合治疗外, 也要注重并发症的治疗, 如患者的进行性焦虑和躯体化症状。除适度使用抗抑郁焦虑药物外, 中医则可以根据郁证的辨证治疗。

**2.5 中医临床评价措施尚待解决** IBS作为中医药治疗的一个优势病种, 在临床评价方法上, 一方面需要注意病证结合, 不能忽视现代医学一系列的评价方法的介入; 另一方面, 其疗效评价方

法又应当反应中医药整体观念与辨证论治的特点。总之, IBS的中医药临床疗效评价体系的建立要注重临床指标体系的构建, 注意指标的结构性与层次性, 促进中医药治疗IBS的临床疗效评价向规范化方向发展。

### 3 结论

虽然中医药诊治IBS在病因病机、证候标准、诊疗共识或指南、临床疗效等方面均取得显著的成就, 突出体现了中医药的特色与优势; 但中医药治疗IBS面临着更为严峻的挑战, 尚需要中医、中西医结合脾胃病学者站在更高的战略高度, 本着科学研究的严谨态度, 把握机遇, 勇于迎接挑战, 建立中医药诊治IBS的完善体系, 为中医药的发展作出贡献。

### 4 参考文献

- 1 姚欣, 杨云生, 赵卡冰, 孙刚, 刘英圣, 王巍峰. 罗马Ⅲ标准研究肠易激综合征临床特点及亚型. 世界华人消化杂志 2008; 16: 563-566
- 2 张声生, 汪红兵, 李振华, 唐旭东, 王新月, 刘建平, 张福文, 陈明, 陶琳, 唐博祥, 朱培一, 吴兵, 李保双, 宋秀江, 刘敏, 查波. 中医药辨证治疗腹泻型肠易激综合征多中心随机对照研究. 中国中西医结合杂志 2010; 30: 9-12
- 3 苏冬梅, 张声生, 刘建平, 汪红兵. 中医药治疗腹泻型肠易激综合征的系统评价研究. 中华中医药杂志 2009; 24: 532-535
- 4 Thompson DL. Complementary Healthcare Practices: East Meets West: The Use of Traditional Chinese Medicine for Gastrointestinal Disorders. *Gastroenterol Nurs* 2003; 26: 266-268
- 5 孔庆建, 张辉, 孙波, 张德军. 肠易激综合征的病因与发病机制. 中国煤炭工业医学杂志 2006; 9: 1033-1034
- 6 Blomhoff S, Spetalen S, Jacobsen MB. Irritable Bowel syndrome-a multitaclocloral disease in children and adults. *Tidsskr Nor Laegc-foren* 2002; 122: 12-13
- 7 寺崎真, 王垂杰. 王垂杰治疗腹泻型肠易激综合征临床经验. 世界中西医结合杂志 2008; 3: 193-194
- 8 沈芸. 蔡淦教授从肝脾论治肠易激综合征临床经验拾零. 新中医 2002; 34: 12-13
- 9 黄文伟, 周福生. 肠易激综合征发病机制研究新进展. 广州中医药大学学报 2006; 23: 85-88
- 10 谢建群, 郑昱, 吴大正, 费晓燕, 潘相学, 袁建业, 薛筠. 疏肝饮对腹泻型肠易激综合征大鼠血管活性肠肽和P物质的影响. 上海中医药大学学报 2004; 18: 36-39
- 11 吴兵, 张声生. 肠易激综合征腹泻型的证候学研究进展. 北京中医 2007; 26: 312-314
- 12 Zhang SS. Thinking and strategy on the diagnosis and treatment of functional gastrointestinal disorders with integrative medicine. *Chin J Integr Med* 2009; 15: 83-85
- 13 张声生, 杨静. 中医药治疗功能性胃肠病大有可为. 世界华人消化杂志 2007; 15: 3457-3461
- 14 汪红兵, 张声生, 李振华, 唐旭东, 王新月, 张福文, 陈明, 陶琳, 唐博祥, 朱培一, 吴兵, 李保双, 宋秀江, 刘敏, 查波. 360例腹泻型肠易激综合征的主要证候分布与不同因素关系的研究. 中国中医药信息杂志 2010; 17: 18-20
- 15 周福生, 吴文江, 张庆宏. 胃肠功能性疾病证型分布的

### ■同行评价

本文从病因病机、辨证规范、疗效等角度进行了全面和简洁的回顾与评价, 同时提出了展望, 内容清晰明了, 层次分明, 言语规范, 逻辑性强, 具有科学性和实用性。

- 统计分析. 中华国际医学杂志 2002; 2: 438, 442
- 16 李乾构, 周学文, 单兆伟. 实用中医消化病学. 北京: 人民卫生出版社, 2001: 527, 547
- 17 陈治水, 张万岱, 危北海. 肠易激综合征中西医结合诊治方案(草案). 中国中西医结合消化杂志 2005; 25: 65-67
- 18 李乾构, 周学文, 单兆伟. 中医消化病诊疗指南. 北京: 中国中医药出版社, 2006: 90-94
- 19 沈芸, 蔡淦, 孙旭, 赵昊龙. 中药复方肠吉泰治疗腹泻型肠易激综合征的临床随机对照观察. 中国中西医结合杂志 2003; 23: 823-825
- 20 王刚, 李廷谦, 王蕾, 夏庆, 陈雁, 张瑞明. 痛泻宁颗粒治疗腹泻型肠易激综合征(肝气乘脾证)的随机双盲安慰剂对照试验. 中国循证医学杂志 2006; 6: 84-89
- 21 汪红兵, 张声生, 李振华, 唐旭东, 王新月, 张福文, 陈明, 陶琳, 朱培一, 吴兵, 李保双. 中医辨证治疗对腹泻型肠易激综合征患者近期生活质量的影响. 中国中西医结合消化杂志 2009; 17: 379-380
- 22 张声生, 许文君, 陈贞, 崔超, 汪红兵, 陶林, 陈明. 疏肝健脾法与健脾化湿法治疗腹泻型肠易激综合征对比疗效观察. 中华中医药杂志 2010; 25: 127-130
- 23 张声生, 许文君, 陈贞, 陈谌. 基于随证加减的疏肝健脾法治疗腹泻型肠易激综合征近期和中期疗效评价. 首都医科大学学报 2009; 30: 436-440
- 24 杨静, 张声生. 疏肝健脾化湿法治疗腹泻型肠易激综合征临床观察. 中国中西医结合消化杂志 2009; 17: 29-31
- 25 吴兵, 张声生. 健脾疏肝除湿化痰法对腹泻型肠易激综合征患者近期生活质量影响的研究. 中国中西医结合杂志 2008; 28: 894-896
- 26 Bian Z, Wu T, Liu L, Miao J, Wong H, Song L, Sung JJ. Effectiveness of the Chinese herbal formula TongXieYaoFang for irritable bowel syndrome: a systematic review. *J Altern Complement Med* 2006; 12: 401-407
- 27 Shi J, Tong Y, Shen JG, Li HX. Effectiveness and safety of herbal medicines in the treatment of irritable bowel syndrome: a systematic review. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 454-462
- 28 石珺, 汪崇文, 范可. 中药痛泻要方治疗肠易激综合征疗效的荟萃分析. 世界华人消化杂志 2007; 15: 1934-1939
- 29 苏国彬, 刘文华, 陈海滨, 郭新峰. 以痛泻要方为基本方治疗肠易激综合征随机对照试验的系统评价. 广州中医药大学学报 2009; 26: 113-119
- 30 陈谌, 张声生, 苏冬梅, 刘建平. 中医药治疗便秘型肠易激综合征疗效的系统评价. 中国中西医结合消化杂志 2008; 16: 322-323
- 31 汪红兵, 张声生, 李振华, 唐旭东, 王新月, 张福文, 陈明, 陶琳, 唐博祥, 朱培一, 吴兵, 李保双, 宋秀江, 刘敏, 查波. 中医辨证治疗腹泻型肠易激综合征患者卫生经济学评价. 北京中医药 2010; 29: 169-171
- 32 陈芝芸, 严茂祥, 项柏康. 肠易激综合征中医证型与胃肠激素关系的探讨. 中国中西医结合杂志 2002; 22: 664-666
- 33 马军, 潘锦瑶, 方穗雄, 郑德俊. 肠易激综合征不同中医证型与胃肠激素关系的临床研究. 深圳中西医结合杂志 2007; 17: 78-80
- 34 中药现代化科技发展战略研究课题组. 中药现代化重大基础理论与重点任务. 世界科学技术-中药现代化 2001; 3: 1-6
- 35 王忠, 王阶, 王永炎. 后基因组时代中医证候组学研究的思考. 中国中西医结合杂志 2001; 8: 621-623
- 36 钟海平. 通肠舒痛饮治疗便秘型肠易激综合征97例. 实用中医药杂志 2006; 5: 22-25
- 37 时乐, 卜平. 211例肠易激综合征证候病机研究. 中医研究 2005; 11: 18
- 38 黄重发, 金韩. 肠易激综合征病因及治疗研究现状. 中国医药导报 2008; 5: 24-26
- 39 刘建湘, 刘新光. 肠易激综合征的诊断与治疗. 中国实用内科杂志 2008; 28: 524-526

编辑 李军亮 电编 吴鹏朕

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2010年版权归世界华人消化杂志

## • 消息 •

### 汤姆森-路透公布 2009 年 *WJG* 影响因子 2.092

本刊讯 根据2010-06-18发布的2009年度期刊引证报告, *World Journal of Gastroenterology(WJG)*(中文刊名《世界胃肠病学杂志》)影响因子为2.092, 论文总被引次数12 740次, 特征因子0.05832, 分别位于65种国际胃肠肝病学期刊的第33位, 8位和5位。

与2008年的影响因子(2.081), 总被引次数(10 822次), 特征因子(0.05006)相比, *WJG*在2009年国际胃肠肝病学期刊中的排名分别增加了7个百分点, 4个百分点和3个百分点. (*WJG*编辑部主任: 程剑侠 2010-06-18)



# 构建中医药治疗肠易激综合症的疗效评价体系的思考

唐旭东, 卞立群

唐旭东, 中国中医科学院西苑医院 北京市 100091  
卞立群, 中国中医科学院研究生院 北京市 100700  
国家科技部国际合作项目基金资助项目, No. 2007DFA30560  
作者贡献分布: 本文由唐旭东提出写作思路并审核修改, 卞立群  
书写论文的初稿。  
通讯作者: 唐旭东, 教授, 主任医师, 100091, 北京市, 中国中医  
科学院西苑医院. txdlly@sina.com  
电话: 010-62835001 传真: 010-62882121  
收稿日期: 2010-03-31 修回日期: 2010-06-18  
接受日期: 2010-07-05 在线出版日期: 2010-07-28

## Thoughts regarding establishment of a system for assessment of the clinical efficacy of Chinese medicine in treating irritable bowel syndrome

Xu-Dong Tang, Li-Qun Bian

Xu-Dong Tang, Xiyuan Hospital of China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100091, China  
Li-Qun Bian, Graduate School of China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China  
Supported by: the International Corporation Program of the Ministry of Science and Technology of PRC, No. 2007DFA30560  
Correspondence to: Professor Xu-Dong Tang, Xiyuan Hospital of China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100091, China. txdlly@sina.com  
Received: 2010-03-31 Revised: 2010-06-18  
Accepted: 2010-07-05 Published online: 2010-07-28

## Abstract

Irritable bowel syndrome (IBS) is a common functional gastrointestinal disorder. Chinese medicine has certain advantages in the treatment of IBS though its clinical efficacy has not been widely accepted. The major factor restricting the use of Chinese medicine for treatment of IBS is the lack of a system for assessment of the clinical efficacy of Chinese medicine. In this paper, we present some considerations on how to establish such a system for assessment of the clinical efficacy of Chinese medicine for IBS.

**Key Words:** Irritable bowel syndrome; Clinical efficacy assessment; Chinese medicine

Tang XD, Bian LQ. Thoughts regarding establishment of a system for assessment of the clinical efficacy of Chinese

medicine in treating irritable bowel syndrome. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2010; 18(21): 2221-2224

## 摘要

肠易激综合征是临床常见功能性胃肠病之一, 中医药治疗有一定的特色和优势, 但其临床疗效一直难以得到认可, 其中临床疗效评价指标的选择是一个重要的原因. 本文结合国外的肠易激综合征的评价方法, 探讨中医药治疗肠易激综合征临床疗效评价体系的内涵.

**关键词:** 肠易激综合征; 临床疗效评价; 中医药

唐旭东, 卞立群. 构建中医药治疗肠易激综合症的疗效评价体系的思考. *世界华人消化杂志* 2010; 18(21): 2221-2224  
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/18/2221.asp>

## 0 引言

肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)是常见功能性胃肠病之一, 中医药对其治疗具有一定的特色和优势, 但其疗效一直难以得到国内外业界的认可, 原因之一就是相关的中医药临床研究中, 缺乏通用的或规范的临床疗效评价方式, 使得研究结果间缺乏可比性<sup>[1]</sup>. 国家《中医临床研究发展纲要(1999-2015)》认为“建立科学规范的临床疗效评价体系, 是中医临床研究中存在的关键问题”. 因此, 构建规范的中医药治疗IBS的临床疗效评价体系是提高临床研究质量, 提高中医药认可度的重要举措之一. 临床疗效是干预措施作用于机体的客观反应, 因此可以通过建立一定的疗效评价方式加以测量. 但是不同的疗效评价方式之间存在着差异, 其测量目的不尽相同, 所得出的结论存在一定的差异甚至截然相反<sup>[2,3]</sup>, 因此, 需要对各种临床疗效评价方式加以规范, 建立临床疗效评价体系, 使得临床研究在评价方式的选择方面有章可循, 增强结论之间的通用性和可比性.

IBS是一种与心理因素密切相关的功能性疾病, 各种理化均无明显异常, 至今尚未发现特异性的理化检查指标, 诊断仍以症状诊断为主.

## ■背景资料

肠易激综合征(IBS)是常见功能性胃肠病之一, 中医药对其治疗具有一定的特色和优势, 但其疗效一直难以得到国内外业界的认可, 原因之一就是相关的中医药临床研究中, 缺乏通用的或规范的临床疗效评价方式, 使得研究结果间缺乏可比性.

## ■同行评议者

黄恒青, 主任医师, 福建省第二人民医院 消化内科;  
沈克平, 主任医师, 上海中医药大学附属龙华医院 肿瘤科

## ■ 研发前沿

IBS是一种与心理因素密切相关的功能性疾病,各种理化均无明显异常,至今尚未发现特异性的理化检查指标,诊断仍以症状诊断为主。

与此相应,IBS的临床评价方法均是以症状为基础的评价方法,一些硬指标、替代指标如血浆胃动素、胃泌素、 $\beta$ -内啡肽、小肠传递时间、直肠动力及内脏感觉的相关指标均未在临床研究中得到广泛认可。目前该病的疗效评价指标可以分为如下几类:(1)反应疾病疗效的评价指标;(2)反应生活质量的评价指标;(3)反应心理状态的评价指标;(4)中医药特色的评价指标。

### 1 反应疾病疗效的评价指标

目前国际上常用的反应疾病疗效的评价指标有IBS症状严重程度量表(IRS symptom severity scale, IRS-SSS)<sup>[4]</sup>、明显缓解(adequate relief, AR)<sup>[5]</sup>、显著改善(satisfactory relief)<sup>[6]</sup>、症状日记<sup>[7]</sup>等。

IRS-SSS量表是已经得到验证的唯一的IBS症状量表,其有效性、可靠性及对治疗的敏感性已得到了验证。该表除一般资料及填写说明外,分为两个部分:第一部分为严重程度测评,从腹痛的程度、腹痛的频率、腹胀的程度、排便满意度及对生活的影响5个方面计算总分,总分为500分,低于75分可被视为处于缓解期,轻度、中度及重度的界值分别为75-175, 175-300, 300分以上;第二部分为IBS的其他资料,用户可以对大便次数、大便性状、腹痛的部位、腹痛的性质等作详细填写<sup>[4]</sup>。

AR的问题是“在过去的1 wk内,你的IBS疼痛和不适症状有明显的减轻吗?”,受试者回答为“是”或“否”。显著改善的问题是“在过去1 wk内,你的IBS症状有显著改善吗?”受试者回答为“是”或“否”。上述两问题均以一定期限内患者回答“是”的比例作为临床疗效的评价标准(这一标准需提前界定)。该指标已经在数项研究中得到了应用<sup>[5,6]</sup>,但其容易受患者的基线的影响,且与腹痛、腹部不适、腹泻或便秘的程度等主要症状的时间、程度等相关性并没有得到验证,有待于进一步研究。

症状日记是评价IBS的辅助手段,可以作为主要研究终点或次要研究终点的资料来源<sup>[7]</sup>。症状日记的设计应该尽量简明,通俗易懂。其内容的选择应当与研究的终点结局指标有关,如大便的频率、大便的性状及是否腹痛等。

其他测量工具如IBS影响程度量表(irritable bowel syndrome impact scale, IRS-IS)<sup>[8]</sup>、IBS症状等级量表(gastrointestinal symptom rating scale for IRS, GSRS-IRS)<sup>[9]</sup>在国外也间有应用。

### 2 反应生活质量的评价指标

IBS严重影响患者的生活质量,对IBS患者生活质量的测评量表包括疾病专用量表与普适性量表。常用的疾病专用量表有IBS生活质量量表(irritable bowel syndrome-quality of life measure, IRS-QOL)<sup>[10]</sup>,普适性的量表如SF-36<sup>[11,12]</sup>等。

IRS-QOL量表由Patrick等人研制。该表由34个自我评价的条目构成,从心境恶劣、行为障碍、躯体意念、健康担忧、逃避进食、社会功能和性关系八个维度评价生活质量,该表已达到较好的心理学测量效度,可作为IBS临床疗效评价的次要结局指标使用<sup>[10]</sup>。SF-36是目前国际上应用得最为广泛的普适性量表,该量表从躯体职能、躯体功能、情感职能、生命活力、心理健康、社交功能、躯体疼痛、总体健康8个维度评价患者的生活质量。国内常用的为浙江大学李鲁教授的汉化版本<sup>[13]</sup>。

其他专用量表如IBS生活问卷(irritable bowel syndrome quality of life questionnaire, IRS-QOL),该表由Hahn等人创立,包含,情绪、精神健康、健康信仰等10个维度<sup>[14]</sup>,也可选择使用。

### 3 反应心理状态的评价指标

IBS是一种功能性疾病,其发病与精神心理因素密切相关。对精神心理状态的测量常作为IBS临床疗效评价的辅助指标。临床常用的心理状态测评量表有医院焦虑与抑郁量表(HAD)<sup>[15,16]</sup>、焦虑自评量表(SAS)<sup>[17,18]</sup>、抑郁自评量表(SDS)<sup>[18,19]</sup>、汉密尔顿焦虑量表(HAMA)<sup>[16,20]</sup>、汉密尔顿抑郁自评量表(HAMD)<sup>[16,21]</sup>等,各个量表之间的繁简程度不一。其中HAD量表是由14个问题构成的,包含焦虑与抑郁两个亚量表的综合量表,具有较好的内部信度及结构效度,临床使用简单方便<sup>[15,16]</sup>。

### 4 反应中医药特色的评价指标

中医学是以中医药基本理论为指导的一门科学,其在诊断治疗上均与现代医学有一定的区别。因此,具有中医药特色的疗效评价方法应当反应中医药的特点,即整体观念与辨证论治。对IBS而言,体现为以下两点:(1)IBS的症状重叠现象。研究表明,IBS与胃食管反流病、功能性消化不良、功能性腹泻、功能性便秘等多种疾病存在症状重叠现象<sup>[22,23]</sup>,中医药对IBS治疗从整体观念出发,综合施治。国外的量表多从疾病本身出发,对该病的症状重叠现象关注不够,我

们承担的国家“973”项目“中医辨证论治疗效评价方法基础理论研究”的子课题“基于消化系统疾病患者报告临床结局评价量表(patient reported outcome, PRO)研制”以患者为中心,从全身症状、消化不良、反流、心理、排便、社会功能六个维度评价慢性胃肠疾病的干预效果,该量表具有良好的信度和效度<sup>[24]</sup>,可尝试作为慢性胃肠疾病临床研究的疗效评价工具,该表已经在国家十一五科技支撑项目“胃癌前病变早期诊断早期治疗的关键技术研究”课题中应用,将来有望在IBS的临床疗效评价中得到应用。(2)IBS体质相关证候群/症状群的预后作用。IBS中医药研究的临床疗效评价方式多以《中药新药临床研究指导原则(2002)》为根据,采用尼莫地平法,以患者的症状、体征及单一证候的综合改善为主要临床结局指标。一方面,该评价方式以复合指标的方式对临床疗效进行评价,不便于临床施用,其评价结果的客观性受到质疑。另一方面,临床情况是复杂的,IBS是一种功能性疾病,其病程较长,症状时隐时现,患者常常表现为多种中医证候并存。因此,上述疗效评价方式并不能完全体现中医药治疗的特色。对于腹泻型IBS,临床观察表明,该病患者常伴见自汗和(或)腹部畏寒感,表现为一种体质性的特征。而用中药治疗后,自汗与腹部畏寒感可明显缓解,有时与腹痛、腹泻等症状的缓解并不一定完全平行,但有很强的相关性,表明了一种体质上的改善,具有一定的预后意义。因此,开发包括这些有预后意义的、能够体现中医特点的IBS证候群/症状群量表是非常必要的。

我们认为,体现中医特点的IBS证候群/症状群量表的开发应当以下列理念为出发点:即IBS的发病是一种体质性因素所导致,对体质的改善会导致该病的好转。体质以各种证候群/症状群为表现,因此,体质相关证候群/症状群的改善对该病具有一定的预后作用。该量表的构建需要以下两点为前提:(1)通过流行病学调查,弄清IBS常见的体质分布;(2)对组成体质的常见证候/症状进行调研,对有预后意义且具临床评价意义的指标进行总结建库。以此为基石,开发具有良好信度、效度和反应度的证候群/症状群量表,无疑更能体现中医药的治疗特点。诚然,这项工作目前尚无成法可循,更多问题有待进一步待进一步探讨。

## 5 结论

建立中医药治疗IBS的临床疗效评价体系,需要

考虑两个方面的问题:(1)疗效评价指标的通用性,指在临床研究中该评价方法得到普遍认可和广泛应用;(2)疗效评价指标的特异性,指该疗效评价方法必须符合中医基本理论及其对疾病疗效的认知方式,能够反应中医药治疗的特色。应该说,上述这两方面并不相互矛盾,而是并行不悖,互为补充。疗效评价指标的通用性是特异性的前提,任何一个特异性的评价指标,如果得不到认可和应用,都是毫无价值的;疗效评价指标的特异性是通用性的深化和发展,任何一个特异性的测量评价方法都在一个侧面深化了人们对疾病的认知。具有中医药认知特色的科学的评价方法也是对疾病疗效某个侧面的客观反应,同样能够为疾病提供疗效、预后、不良反应及生存质量等方面的感知,同样能够为西医所采用。

IBS的中医药临床疗效评价体系的建立应当以通用性为前提,在此基础上尽量体现中医药治疗的特色。在临床指标的选择方面,对于国外已有的公认的指标应当尽量采用,对国外没有而与中医药特色密切相关的指标,可以借鉴国外的方法,自行开发并努力争取国外的认可。在临床指标体系的构建方面,应当注意指标的结构性与层次性,合理组织,对临床疗效评价指标体系的建立可按反应疾病疗效的评价指标(IBM-SSS、AR、SR)-反应生活质量的评价指标(IBM-QOL、SF-36)-反应心理状态的评价指标(HAD)-中医药特色的评价指标的模式建立。临床研究中,根据研究目的,从上述体系中选择相应的指标,避免自拟指标,促进中医药治疗IBS的临床疗效评价向规范化方向发展。

## 6 参考文献

- 1 王伟岸, 胡品津. 功能性胃肠病中医临床研究规范化的若干问题. 中国中西医结合杂志 2004; 24: 941-943
- 2 郭新峰, 赖世隆, 梁伟雄. 中医药临床疗效评价中结局指标的选择与应用. 广州中医药大学学报 2002; 19: 251-255
- 3 胡大一, 项志敏. 临床医学模式转变-从经验医学到循证医学. 实用中医内科杂志 1998; 18: 688
- 4 Francis CY, Morris J, Whorwell PJ. The irritable bowel severity scoring system: a simple method of monitoring irritable bowel syndrome and its progress. Aliment Pharmacol Ther 1997; 11: 395-402
- 5 Lembo A, Weber HC, Farraye FA. Alosetron in irritable bowel syndrome: strategies for its use in a common gastrointestinal disorder. Drugs 2003; 63: 1895-1905
- 6 Nyhlin H, Bang C, Elsborg L, Silvennoinen J, Holme I, Rüegg P, Jones J, Wagner A. A double-blind, placebo-controlled, randomized study to evaluate the efficacy, safety and tolerability of tegaserod in patients with irritable bowel syndrome. Scand J

## ■相关报道

IBS-QOL量表由Patrick等研制。该表由34个自我评价的条目构成,从心境恶劣、行为障碍、躯体意念、健康担忧、逃避进食、社会功能和性关系八个维度评价生活质量,该表已达到较好的心理学测量效度,可作为IBS临床疗效评价的次要结局指标使用。

## ■同行评价

本文综述了当前肠易激综合征疗效评价体系的概况,并对构建肠易激综合征中医治疗疗效评价体系提出了自己的看法,有一定的科学意义。

- 7 Gastroenterol 2004; 39: 119-126
- 8 Drossman DA. 罗马III: 功能性胃肠病. 第3版. 北京: 科学出版社, 2008: 702
- 9 Longstreth GF, Bolus R, Naliboff B, Chang L, Kulich KR, Carlsson J, Mayer EA, Naesdal J, Wiklund IK. Impact of irritable bowel syndrome on patients' lives: development and psychometric documentation of a disease-specific measure for use in clinical trials. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005; 17: 411-420
- 10 Wiklund IK, Junghard O, Grace E, Talley NJ, Kamm M, Veldhuyzen van Zanten S, Paré P, Chiba N, Leddin DS, Bigard MA, Colin R, Schoenfeld P. Quality of Life in Reflux and Dyspepsia patients. Psychometric documentation of a new disease-specific questionnaire (QOLRAD). *Eur J Surg Suppl* 1998: 41-49
- 11 Patrick DL, Drossman DA, Frederick IO, DiCesare J, Puder KL. Quality of life in persons with irritable bowel syndrome: development and validation of a new measure. *Dig Dis Sci* 1998; 43: 400-411
- 12 魏朝晖, 莫一心, 陈和年. 生命质量测定量表SF-36的应用. *国外医学·社会医学分册* 1997; 14: 145-147
- 13 陈淑洁, 李耿心, 王良静, 孙苦民, 姚健敏. 应用SF-36生活质量对肠易激综合征进行疗效评价. *世界华人消化杂志* 2004; 12: 920-923
- 14 李鲁, 王红妹, 沈毅. SF-36健康调查量表中文版的研制及其性能测试. *中华预防医学杂志* 2002; 36: 109-113
- 15 Hahn BA, Kirchdoerfer LJ, Fullerton S, Mayer E. Evaluation of a new quality of life questionnaire for patients with irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 1997; 11: 547-552
- 16 Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand* 1983; 67: 361-370
- 17 李苑, 徐飏, 栾荣生, 孙荣国, 曾刚, 付朝伟, 旷翠萍, 刘传新, 王珊, 雷燕, 肖媛媛. FD和IBS病人中抑郁、焦虑患病率及其影响因素. *现代预防医学* 2006; 33: 30-32
- 18 Zung WW. A rating instrument for anxiety disorders. *Psychosomatics* 1971; 12: 371-379
- 19 黄金龙, 张明. 肠易激综合征患者个性结构、焦虑度及抑郁度测评. *广东医学* 2006; 27: 1696-1697
- 20 ZUNG WW. A self-rating depression scale. *Arch Gen Psychiatry* 1965; 12: 63-70
- 21 Hamilton M. The assessment of anxiety states by rating. *Br J Med Psychol* 1959; 32: 50-55
- 22 Hamilton. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1960; 23: 56-62
- 23 Talley NJ, Boyce P, Jones M. Identification of distinct upper and lower gastrointestinal symptom groupings in an urban population. *Gut* 1998; 42: 690-695
- 24 孙艳芳, 李延青, 王亚平. 功能性消化不良重叠肠易激综合征患者的消化道症状和生活质量特点. *胃肠病学* 2006; 11: 492-494
- 25 唐旭东, 王萍, 刘保延, 訾明杰. 基于慢性胃肠疾病患者报告临床结局测量量表的编制及信度、效度分析. *中医杂志* 2009; 50: 27-29

编辑 曹丽鸥 电编 吴鹏朕

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2010年版权归世界华人消化杂志

## • 消息 •

## 《世界华人消化杂志》数字用法标准

本刊讯 遵照国家标准GB/T 15835-1995出版物上数字用法的规定, 本刊论文中数字作为汉语词素者采用汉字数字, 如二氧化碳、十二指肠、三倍体、四联球菌、五四运动、星期六等。统计学数字采用阿拉伯数字, 如1 000-1 500 kg, 3.5 mmol/L $\pm$ 0.5 mmol/L等。测量的数据不能超过其测量仪器的精密度的, 例如6 347意指6 000分之一的精度。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mean $\pm$ SD应考虑到个体的变差, 一般以SD的1/3来定位数, 例如3 614.5 g $\pm$ 420.8 g, SD的1/3达一百多g, 平均数波动在百位数, 故应写成3.6 kg $\pm$ 0.4 kg, 过多的位数并无意义。又如8.4 cm $\pm$ 0.27 cm, 其SD/3 = 0.09 cm, 达小数点后第2位, 故平均数也应补到小数点后第2位。有效位数以后的数字是无效的, 应该舍。末尾数字, 小于5则舍, 大于5则进, 如恰等于5, 则前一位数逢奇则进, 逢偶(包括“0”)且5之后全为0则舍。末尾时只可1次完成, 不得多次完成。例如23.48, 若不要小数点, 则应成23, 而不应该23.48 $\rightarrow$ 23.5 $\rightarrow$ 24。年月日采用全数字表达法, 请按国家标准GB/T 7408-94书写。如1985年4月12日, 可写作1985-04-12; 1985年4月, 写作1985-04; 从1985年4月12日23时20分50秒起至1985年6月25日10时30分止, 写作1985-04-12 T23:20:50/1985-06-25 T10:30:00; 从1985年4月12日起至1985年6月15日止, 写作1985-04-12/06-16, 上午8时写作08:00, 下午4时半写作16:30。百分数的有效位数根据分母来定: 分母 $\leq$ 100, 百分数到个位; 101 $\leq$ 分母 $\leq$ 1 000, 百分数到小数点后1位; 余类推。小数点前后的阿拉伯数字, 每3位间空1/4阿拉伯数字距离, 如1 486 800.475 65。完整的阿拉伯数字不移行!



# 治疗肠易激综合征的中医理论研究和临床经验传承

周福生, 程宏辉

周福生, 程宏辉, 广州中医药大学脾胃研究所 广东省广州市 510405

国家自然科学基金资助项目, No. 30973926

通讯作者: 周福生, 教授, 510405, 广东省广州市机场路12号, 广州中医药大学脾胃研究所. zhoufusheng123@yahoo.com.cn  
电话: 020-36585571

收稿日期: 2010-03-31 修回日期: 2010-06-16

接受日期: 2010-07-05 在线出版日期: 2010-07-28

## Treatment of irritable bowel syndrome by Chinese medicine: theoretical research and clinical experience

Fu-Sheng Zhou, Hong-Hui Cheng

Fu-Sheng Zhou, Hong-Hui Cheng, Institute of Digestive, Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510405, Guangdong Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 30973926

Correspondence to: Professor Fu-Sheng Zhou, Institute of Digestive, Guangzhou University of Chinese Medicine, 12 Airport Road, Guangzhou 510405, Guangdong Province, China. zhoufusheng123@yahoo.com.cn

Received: 2010-03-31 Revised: 2010-06-16

Accepted: 2010-07-05 Published online: 2010-07-28

## Abstract

Irritable bowel syndrome (IBS) is one of the most common functional gastrointestinal diseases. Since there is still no complete cure for IBS so far, symptomatic treatment is often adopted. Treatment of IBS by Chinese medicine has attracted wide attention because of better efficacy and less side effects. In this paper, we review the advances in recent theoretical research of IBS and summarize previous clinical experience on the treatment of the disease.

**Key Words:** Irritable bowel syndrome; Chinese medicine theory; Clinical experience

Zhou FS, Cheng HH. Treatment of irritable bowel syndrome by Chinese medicine: theoretical research and clinical experience. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2010; 18(21): 2225-2229

## 摘要

肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)

是临床最常见的胃肠功能性疾病之一, 现代医学目前尚无单一、完全有效的治疗方法, 主要采取对症治疗。中医药治疗IBS具有疗效好, 不良反应小, 整体调节等优势, 越来越受到人们的重视。本文从古今文献方面对IBS的病因、病机进行了探讨, 对目前治疗IBS的主要理论方法如: 辨证分型, 从脏腑论治及心胃相关理论进行了论述, 并对名家先贤治疗IBS的经验进行了总结。

**关键词:** 肠易激综合征; 中医学理论; 临床经验

周福生, 程宏辉. 治疗肠易激综合征的中医理论研究和临床经验传承. *世界华人消化杂志* 2010; 18(21): 2225-2229

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/18/2225.asp>

## 0 引言

肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)是临床常见的胃肠功能性疾病, 是一组包括腹痛、腹胀伴排便习惯改变(腹泻/便秘), 粪便性状异常(稀便、黏液便/便秘), 持续存在或间歇发作, 而又缺乏形态学和生化指标异常的证候群<sup>[1]</sup>。西方国家统计人群患病率为10%-20%左右, 国内报道患病率则在6%左右<sup>[2-4]</sup>。IBS虽不危及生命但不同程度地影响人们身心、工作和生活, 占用了大量的医疗资源。由于其病因及发病机制至今尚未完全明了, 现代医学目前尚无完全、单一、有效的治疗方法, 仍以对症治疗为主。中医药治疗IBS具有疗效好、不良反应小、整体及多靶点调节等优势, 其疗效及作用机制越来越受到国内外专家学者的重视<sup>[5]</sup>。本文就中医药治疗IBS的中医理论方面及临床经验传承方面进行论述及探讨。

## 1 IBS中医病因病机制论研究

1.1 病因病机 病因病机制论是中医学认识及治疗疾病的重要理论, 中医学对相关疾病病因病机的认识决定该疾病治疗法则及治疗方法。中医学没有“肠易激综合征”这一病名, 根据主要临床表现目前多将其归于“泄泻”、“腹痛”、“便秘”、“痛泻”、“肠郁”“郁

## ■背景资料

IBS虽不危及生命但不同程度地影响人们身心、工作和生活, 占用了大量的医疗资源。由于其病因及发病机制至今尚未完全明了, 现代医学目前尚无完全、单一、有效的治疗方法, 仍以对症治疗为主。

## ■同行评议者

许玲, 副教授, 中国人民解放军第二军医大学长征医院中医科

## ■研究前沿

由于中医目前缺乏统一的病名,故目前关于其病因病机研究显得零散杂乱,对其辨证规律的研究也不成系统。特别是IBS有不同的临床亚型,而中医目前研究偏重于腹泻型,对其他亚型则研究较少。

症”等疾病范畴进行研究及治疗。从古代文献对这些疾病病因的论述看,IBS的病因主要有情志失调、外邪内侵、劳役禀赋、饮食不节等几个方面,其中情志失调尤为受到重视。《素问·生气通天论》曰:“因于露风,乃生寒热,是以春伤于风,邪气留连,乃为洞泄。”《素问·举痛论》曰:“寒气客于小肠,小肠不得成聚,故后泄腹痛矣。”说明风、寒等外邪内侵是IBS的病因之一;《景岳全书·秘结》云:“气秘者,气内滞,而物不行也。”《素问·举痛论》指出:“怒则气逆,甚则呕血及衄泄。”则说明情志失调亦可形成IBS;《素问·太阴阳明论》指出:“饮食不节,起居不时者,阴受之,……阴受之则入五脏,……入五脏则满闭塞,下为飧泄。”《景岳全书·秘结》云:“凡下焦阳虚,则阳气不行,阳气不行,则不能传送,而阴凝于下,此阳虚而阴结也。”表明饮食不节及素体阳虚均为IBS的致病因素。

**1.2 病机理论** IBS的发病机制,各家认识不尽一致,但多数人<sup>[6-8]</sup>认为IBS病位在肠腑,发病主要与肝胆的疏泄、脾胃的运化和升降浊功能及肾的温煦、主司二便的功能失调有关,病机的重点是气机失调及传导失职。便秘型IBS与腹泻型IBS病机又略有不同,便秘型IBS病机多强调“虚”及“滞”,病机为肝气郁结,肝脾不和,气机郁滞,不能宣达,通降失常,传导失职,糟粕内停<sup>[9,10]</sup>。对腹泻型IBS则多认为脾胃虚弱及情志失调导致肝木乘脾是本病发病的两个主要病因病机。宋代陈无择在《三因极·病证方论》云:“喜则散,怒则激,忧则聚,惊则动,脏气隔绝,精神夺散,以致溏泄”,认为情志失调可引起泄泻。中医七情,喜怒忧思悲恐惊,其中肝与情绪恼怒变化关系最为密切,《景岳全书·泄泻》云“凡遇怒气便作泄泻者,必先以怒时夹食,致伤脾胃,故但有所犯,即随触而发,此肝脾二脏病也。盖以肝木克土,脾气受伤使然”。《医方考》云“泻责之脾,痛责之肝,肝责之实,脾责之虚,脾虚肝实故令痛泻”。多数人认为其病在脾,其标在肠,其制在肝,肝郁脾虚是其主要的临床证型<sup>[11-14]</sup>,病理性质为寒热错杂,正虚邪实,虚实夹杂。脾胃虚弱是导致IBS的另一主要病因病机。《素问·脏气法时论》曰:“脾病者,……虚则腹满肠鸣,飧泄食不化。”《素问·脉要精微论》曰:“胃脉实则胀,虚则泄”。由于素体脾胃虚弱或形体劳役,思虑过度损伤脾胃,脾失健运可出现腹胀,脾虚湿滞,脾失统摄,则可出现

腹泻。总之肝郁是本病致病的关键,而脾虚则是中心。脾虚一方面可使肝郁进一步加重,另一方面则可形成湿、热、瘀、痰等病理产物,同时脾虚进一步发展又可致脾肾阳虚。肝郁则主要是影响气机的调畅,最终使脾胃升降之枢失职,肠道传导失司而导致腹痛、腹泻、便秘诸症丛生。

## 2 治疗理论研究

**2.1 辨证分型研究** 目前中医治疗IBS主要有辨证分型、从脏腑论治、专方专药及针灸、推拿按摩等方面。近些年广大中医及中西医结合工作者从各方面对中医治疗IBS进行有益的尝试及探讨。中医辨证分型目前尚不统一,少则2型,多则7型均有报道。以4或5型最常见。肝脾不调或肝郁脾虚、脾胃虚弱、脾肾阳虚、寒热夹杂、肝胃阴虚报道较多<sup>[15-17]</sup>。我们通过统计分析近五年国内主要医学期刊有关文献70余篇,结果显示IBS证型以肝郁脾虚、脾胃虚弱、湿热内蕴及肝胃阴虚四型为主,其中肝郁脾虚占40%左右<sup>[18]</sup>。而中国中西医结合学会消化系统疾病专业委员会提出的《肠易激综合征中西医结合诊治方案(草案)》中将本病分为肝郁气滞、肝气乘脾、脾胃虚弱、寒热错杂、大肠燥热等5个证型<sup>[19]</sup>。

**2.2 从脏腑论治** 结合临床实践及基于对IBS病因病机的不同认识,各医家提出从不同脏腑对IBS进行治疗,从而形成不同的治疗理论及方法。有从肝、从脾论治者,有从肝脾论治者,有从心论治者、有从脾肾论治、从肝、脾、肾及从心胃论治者。其中从肝脾论治及心胃相关论治较为受到大家的重视。

**2.2.1 从肝脾论治:** 主张从肝脾论治的医家较多,调肝理脾是目前IBS治法的主流。肝郁脾虚一方面可由肝气郁滞,肝木克土而至脾虚,另一方面可由脾胃虚弱,土壅木滞而形成,后期则虚实夹杂,可夹瘀、湿、热、痰。因此治疗时,各医家以调和肝脾为大法,但又各有所偏重。如上海蔡淦教授认为肝郁脾虚为IBS基本病机,肝郁脾虚、脾气亏虚、脾肾阳虚、脾虚湿热阻滞为其主要证型<sup>[20]</sup>。治疗主张以痛泻要方为基本方加减治疗。谢健群教授则认为IBS病位虽在脾胃及大、小肠,但与肝之关系极为密切,肝脾不和乃发病的重要机制之一,临床主张以调和肝脾为治疗大法<sup>[21]</sup>。而彭志允等<sup>[22]</sup>则认为大便的正常与否,既与脾气的运化密不可分,又与肝气的调达息息相关。情志不舒或者过极易伤肝,思虑过度则损脾,伤肝则气机不畅,伤脾可致运化

不及,若肝脾同病则大肠既不能得脾气之运化,又不得肝气之疏泄,糟粕内蕴,留而不去便成便秘。而吴兵等<sup>[23]</sup>则认为血瘀肠络,与IBS之脾虚、肝郁、湿滞等因素均密切相关。提出以健脾疏肝除湿化痰立法治疗本病。并且认为化痰止泻法,不只用于血瘀肠络已病之时,在脾虚、湿滞、肝郁等尚未致瘀之时,亦可用化痰之法,未病先防,已病防变。一些学者<sup>[24-26]</sup>对从肝脾论治的疏肝健脾法治疗IBS的机制进行了研究,结果显示疏肝健脾法可调节胃肠激素、脑肠肽分泌的紊乱状态及异常的免疫状态,使之逐渐恢复正常,改善胃肠道的分泌和运动,进而改善临床症状,说明疏肝健脾法的治疗作用是通过调控胃肠激素及分泌释放水平及异常的免疫状态来实现的。

**2.2.2 从心胃相关论治:**中医学认为情志是脏腑功能的外在表现,五志与五脏相应,其中心主神志及肝主疏泄的功能在人体情志调控中处于主导地位。由于肝与脾胃同居中焦,肝气郁结易克脾土,而肝气郁结临床上往往同时伴有心烦易怒或精神抑郁等表现,故长期以来人们往往重视肝主疏泄这一功能在胃肠疾病方面的作用,而忽视了作为五脏六腑之大主的心,特别是心主神志这一功能对胃肠的影响,近些年心主神志的功能逐渐得到人们的重视,特别是在IBS的治疗方面,调心安神解郁的治疗方法正受到关注及深入研究<sup>[27-29]</sup>。我们在临床中亦发现有些胃肠病患者虽具有心烦易怒或精神抑郁,失眠多梦等肝气郁结的症状,但经疏肝解郁却疗效不佳,而改从心论治,用调心安神和胃之法而起到了良好的效果<sup>[30]</sup>。我们根据脾胃与心神的关系提出心胃相关理论,该理论认为心与胃肠在病理生理上相互联系、相互影响,特别是心主神志(精神心理因素)的功能与胃肠(消化系统)主受纳、腐熟、运化水谷等功能之间相互联系、相互影响。因此治疗脾胃病及神志疾病时,必须考虑二者之间的关系进行治疗<sup>[31,32]</sup>。这些年我们应用依据该理论组方的方剂顺激合剂治疗腹泻型IBS取得较好的疗效,不仅可以明显改善IBS患者的临床症状,提高患者的生存质量,而且可以调整患者异常的结肠动力学及内脏敏感性<sup>[33]</sup>。

**2.3 专方专药:**目前临床报道应用的专方较多,有自拟方者,亦有应用成方加减者。其中痛泻要方的加减方报道较多,其疗效也较为受到关注,但其疗效仍有待系统、科学的验证。苏国彬等<sup>[34]</sup>对46个随机对照试验符合纳入标准的4 155

例IBS患者,以痛泻要方为基本方治疗IBS的疗效通过统计学方法进行系统评价,发现以痛泻要方为基本方治疗中医辨证为肝郁脾虚型的腹泻型IBS的效果优于西药或安慰剂,但尚未能证实配合中医辨证加减的疗效优于基本方,其中腹泻型疗效优于便秘型等其他类型;但研究的总体质量偏低,受偏倚影响的机会较大;个别高质量研究的阴性结果值得进一步探讨。一项关于痛泻要方治疗IBS的荟萃分析亦表明痛泻要方的潜在疗效和安全性有待严格设计的随机、双盲、安慰剂对照试验加以证实<sup>[35]</sup>。

### 3 临床经验传承

各位医家特别是名老中医在治疗IBS方面积累了丰富的经验,值得我们继承、挖掘。从目前报道的各位名老中医及专家、教授的经验看,除注重辨证外,主要有以下几点治疗IBS的经验值得我们重视与借鉴:(1)重视气机。IBS主要有腹痛、腹泻或便秘等症状,这些症状的出现与气机的失调相关。“气主周流,逆滞则痛”“百病皆生于气”,脾胃位居中洲,为气机升降之枢纽,脾升胃降,气机通调,方能纳谷香,二便调。治疗IBS时必须注意调畅气机,使脾升胃降,清浊升降有序,诸气调和。用药方面腹痛者多以广木香、元胡等理气止痛,泻者多以葛根、升麻等升阳止泻,而便秘者则以枳实、槟榔等降气通腑<sup>[36,37]</sup>。(2)注重肝脾。脾为阴土,主运化,其性阴滞,须依赖肝之疏泄,始能运化有度;肝为刚脏,其性疏泄条达,有赖于脾生化气血以滋养,才能刚柔相济。调肝理脾为治疗IBS的主要治法,对肝郁脾型IBS临床多以痛泻要方或四逆散加减,各位老中医在运用痛泻要方治疗IBS方面积累了丰富的经验。上海中医药大学蔡淦教授对腹痛较甚者,重用白芍,合用甘草,酸甘并用,缓急止痛;胁腹胀满较甚者,加柴胡、枳壳疏肝理气止痛,甚则再加青皮、木香疏肝醒脾,理气散结;腹泻较甚,且伴有腹坠胀肠鸣者,葛根配合防风以升发脾胃清阳之气而止泻;大便黏液多加泽泻、茯苓以健脾化湿;腹泻日久,腹中冷痛等脾阳虚弱者,加肉豆蔻、补骨脂、诃子以收涩固肠;若以便秘症状为主者,加南北沙参、麦冬、生地、生首乌以配合方中白芍养阴清热,必要时加桃仁、杏仁、火麻仁润肠通便;若脾肾阳虚,阴寒凝滞者,加肉苁蓉、当归、川牛膝以温补脾肾,养血润肠<sup>[38]</sup>。(3)注重兼挟,肝郁脾虚是IBS的主要病机,肝郁可化火

### ■相关报道

赵荣莱老中医认为便秘型IBS以“虚秘”为主,治疗重视调补脾胃肾,认为便秘型IBS虽有肠道腑实之标实,但究其病因大多因虚而致,或因津血枯燥,肠道失润,无水行舟或因气虚无力,大肠传导失司,推动乏力。

### ■同行评价

本文条理清楚,可读性好,具有一定的临床参考价值。

生热,肝郁气滞又可化瘀;而脾虚则可生湿化痰,亦可及肾而出现脾肾阳虚;湿、热、瘀、痰亦可互结而为患。IBS患者常有挟湿、挟热、挟瘀或挟湿热等表现,因此想要提高IBS疗效,必须注重兼挟,因证因挟,灵活施治。对挟湿者常于疏肝健脾时加用藿香,佩兰等以芳香醒脾化湿;挟瘀者则加用丹参以化瘀;挟湿热者则加黄连、败酱草等以清利肠道湿热,孙建华教授对兼夹症用药十分推崇山楂,认为IBS患者多脾虚运化无力,或纳差,或食而不化,且病久必瘀;而山楂性味酸甘、性微温,功效消食化积、行气散瘀、止泄止痢,用于治疗IBS可谓药证切合<sup>[36,39]</sup>。(4)重视情志。IBS的发病多由情志异常而诱发,同时IBS患者多又伴有心烦、失眠等情志异常的表现。因此必须重视情志在IBS中的作用。

“因郁致病,郁去则病除”,对IBS除进行心理疏导外,还可以运用中医情志学方面的优势,从调心、调肝两方面进行药物治疗。用药方面各位医家积累了丰富的经验,多用柴胡、赤芍、制香附等疏肝、柔肝,我们的经验是重用夜交藤、浮小麦、合欢皮等调心解郁安神<sup>[36,40]</sup>。(5)对便秘型IBS治疗讲求通润。赵荣莱老中医认为便秘型IBS以“虚秘”为主,治疗重视调补脾胃肾,认为便秘型IBS虽有肠道腑实之标实,但究其病因大多因虚而致,或因津血枯燥,肠道失润,无水行舟或因气虚无力,大肠传导失司,推动乏力<sup>[41]</sup>。临证当以详辨,审因论治。治疗宜扶正攻下,在通腑的同时必须注意调补阴阳气血。气血阴阳之虚,责之于脾胃肾,并与肺有关,因此调补脾胃及肾在便秘发病中有非常重要的作用,或滋养胃肾之阴,或补益脾肾之阳气亏虚,使大肠得以濡润、温养而传导方可正常。

## 4 结论

中医药对IBS的疗效引人注目,在广大中医药工作者的努力下,近些年中医在治疗IBS方面取得了较大进展,从病因病机到辨证论治进行研究,特别是一些名老中医及专家在临床方面积累了丰富的经验,提出一些富有创新的治疗理论。但由于中医目前缺乏统一的病名,故目前关于其病因病机研究显得零散杂乱,对其辨证规律的研究也不成系统。特别是IBS有不同的临床亚型,而中医目前研究偏重于腹泻型,对其他亚型则研究较少。临床疗效方面由于缺乏大样本、多中心、双盲双模拟设计严谨的科学试验支持,使其可信度受到质疑。其次由于缺乏统一

的证型疗效评价标准,也使不同研究之间的疗效具有不可比性。要解决这些问题,应尽快建立IBS的中医诊断(包括病名、症候分型)、疗效判定标准、疗效评价标准,可考虑将IBS分为“腹泻”“便秘”“肠郁(相当于未定型)”三个疾病,对其病因病机从古今文献结合现代实验进行系统的分析总结,结合各位名家的师承经验尽快建议完善辨证施治系统,并进行大规模的推广及验证。同时要建立设计严谨、科学的随机、对照、双盲双模拟试验对一些有效方剂及药物进行评价,并结合现代医学理论和科学技术对中医药治疗IBS的机制进行探讨揭示,为进一步提高疗效打下基础。

## 5 参考文献

- Longstreth GF, Thompson WG, Chey WD, Houghton LA, Mearin F, Spiller RC. Functional bowel disorders. *Gastroenterology* 2006; 130: 1480-1491
- Aerssens J, Camilleri M, Talloen W, Thielemans L, Göhlmann HW, Van Den Wyngaert I, Thielemans T, De Hoogt R, Andrews CN, Bharucha AE, Carlson PJ, Busciglio I, Burton DD, Smyrk T, Urrutia R, Coulie B. Alterations in mucosal immunity identified in the colon of patients with irritable bowel syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008; 6: 194-205
- 尉秀清, 王锦辉, 胡品津. 广州市居民肠易激综合征及功能性便秘的流行病学调查. *中华内科杂志* 2001; 40: 517-520
- 潘国宗, 鲁素彩, 柯美云, 韩少梅, 郭慧平, 方秀才. 北京地区肠易激综合征的流行病学研究: 一个整群、分层、随机的调查. *中华流行病学杂志* 2001; 21: 26-29
- Thompson D. East meets West: the use of traditional Chinese medicine for gastrointestinal disorders. *Gastroenterol Nurs* 2003; 26: 266-268
- 邹世昌. 升阳益胃汤加减治疗腹泻型肠易激综合征临床观察. *四川中医* 2009; 27: 86-87
- 马玉萍, 苏进义, 丁乾, 张海超, 刘倩. 施奠邦治疗肠易激综合征临床经验. *世界中医药* 2006; 1: 51
- 张涛. 从肝脾论治肠易激综合征考辨. *实用中医内科杂志* 2008; 22: 11-12
- 阙立明. 加味六磨汤治疗便秘型肠易激综合征临床观察. *实用中医内科杂志* 2008; 22: 31
- 陈锦辉. 白术润肠汤治疗便秘型肠易激综合征71例. *新中医* 2005; 37: 76
- 张正利, 蔡淦. 肠易激综合征中医论治溯源. *中国中医基础医学杂志* 2001; 7: 48-50
- 孙长清, 李联社. 理气健脾汤治疗肠易激综合征160例. *陕西中医* 2008; 29: 189-190
- 黄绍刚. 肝脾失调在IBS内脏高敏感性发生中的作用及其机制. *中国中医基础医学杂志* 2008; 14: 530-531
- 韩明鹤, 陈大权. 腹泻型肠易激综合征的证候演变规律及其辨治探讨. *光明中医* 2007; 22: 35-36
- 吴兵, 张声生. 肠易激综合征腹泻型的证候学研究进展. *北京中医* 2007; 26: 312-314
- 舒士敏, 顾洁. 辨证治疗腹泻型肠易激综合征50例. *河北中医* 2009; 31: 989
- 张艳萍, 杨成玲, 谷潇. 肠易激综合征(腹泻型)的辨证论治. *中国冶金工业医学杂志* 2009; 26: 246-247
- 周福生, 吴文江, 张庆宏. 胃肠功能性疾病证型分布的



- 统计分析. 中华国际医学杂志 2002; 2: 438-442
- 19 陈治水, 张万岱, 危北海, 李道本. 肠易激综合征中西医结合诊治方案(草案). 中国中西医结合消化杂志 2005; 13: 65-67
- 20 高志远, 张正利. 蔡淦治疗腹泻型肠易激综合征经验. 辽宁中医杂志 2008; 35: 1474-1475
- 21 张涛, 谢建群. 谢建群从肝脾论治肠易激综合征经验拾萃. 上海中医药杂志 2007; 41: 17-18
- 22 彭志允, 陈利国. 从肝脾论治便秘型肠易激综合征. 四川中医 2007; 25: 23-24
- 23 吴兵, 张声生. 健脾疏肝除湿化痰法对腹泻型肠易激综合征患者近期生活质量影响的研究. 中国中西医结合杂志 2008; 28: 894-896
- 24 胡俊, 胡团敏, 何文钦, 黄永德. 黄术灌肠液对腹泻型肠易激综合征大鼠IL-1 $\beta$ 、IL-10表达的影响. 世界华人消化杂志 2009; 17: 2188-2191
- 25 李冬华, 朱飞鹏, 李珊珊, 王帅, 马丛, 黄亚娜. 疏肝健脾法调控肠易激综合征动物模型胃肠激素水平的研究. 中国实验方剂学杂志 2008; 14: 20-23
- 26 康美清. 调肝理脾方治疗腹泻型肠易激综合征及对患者血浆血管活性肠肽神经肽水平的影响. 辽宁中医杂志 2008; 35: 1717-1718
- 27 岑柏春, 张谈. 安神解郁法治疗肠易激综合征72例疗效观察. 浙江中医药大学学报 2007; 31: 183-184
- 28 丁世幸. 肠易激综合征证治浅谈. 光明中医 2008; 23: 66-67
- 29 岳妍, 张燕霞, 杨强, 陈大权, 周正华, 刘向津. 清心醒脾法调节腹泻型肠易激综合征20例. 中医研究 2007; 20: 49-51
- 30 周福生, 吴文江, 黄志新. 顺激合剂治疗肠易激综合征综合疗效观察. 广州中医药大学学报 2002; 19: 269-271
- 31 周福生, 程宏辉, 祝淑贞. 心胃相关理论及临床应用. 浙江中医学院学报 2004; 28: 7-8
- 32 程宏辉, 周福生, 陶双友, 周颖瑜. 心胃相关的理论内涵与外延探讨. 新中医 2009; 41: 5-6
- 33 周福生, 黄志新, 吴文江. 顺激合剂对肠易激综合征患者结肠动力学影响的研究. 中医杂志 2004; 45: 856-859
- 34 苏国彬, 刘文华, 陈海滨, 郭新峰. 以痛泻要方为基本方治疗肠易激综合征随机对照试验的系统评价. 广州中医药大学学报 2009; 26: 113-119
- 35 石琚, 汪崇文, 范可. 中药痛泻要方治疗肠易激综合征疗效的荟萃分析. 世界华人消化杂志 2007; 15: 1934
- 36 程宏辉. 周福生治疗肠易激综合征经验. 中医杂志 2004; 45: 175
- 37 张雪梅, 刘彩莉. 刘喜新教授治疗功能性胃肠病经验介绍. 新中医 2008; 49: 18-19
- 38 朱梅萍. 蔡淦治疗肠易激综合征的临床经验. 中医文献杂志 2004; 22: 40
- 39 翟敏, 金伟, 吴炯. 孙建华辨治肠易激综合征经验. 上海中医药杂志 2008; 42: 44-45
- 40 范文杰, 薛大力. 郭喜军教授治疗肠易激综合征经验. 光明中医 2009; 24: 821-822
- 41 翟兴红, 王和天. 赵荣莱教授治疗肠易激综合征(便秘型)经验. 中华中医药杂志 2006; 21: 43-44

编辑 曹丽鸥 电编 何基才

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2010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, 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496位胃肠病学和肝病学专家支持的开放存取的同行评议的旬刊杂志, 旨在推广国内各地的胃肠病学和肝病学领域临床实践和基础研究相结合的最具有临床意义的原创性及各类评论性的文章, 使其成为一种公众资源, 同时科学家、医生、患者和学生可以通过这样一个不受限制的平台来免费获取全文, 了解其领域的所有的关键的进展, 更重要的是这些进展会为本领域的医务工作者和研究者服务, 为他们的患者及基础研究提供进一步的帮助。

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

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

《世界华人消化杂志》的目标是出版高质量的胃肠病学和肝病学领域的专家评论及临床实践和基础研究相结合具有实践意义的文章, 为内科学、外科学、感染病学、中医学、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。

# 中医药治疗肠易激综合症的机制

谢建群, 袁建业

## ■背景资料

IBS在我国的发病率也越来越高。有报道称北京地区该病的发病率为7.26%。我们调查发现上海地区具有IBS症状者已高达11.5%。IBS不仅严重影响到患者的生活和工作, 还给整个社会带来巨大经济负担。到现在为止, IBS的病因还不明确, 其发病机制复杂, 涉及胃肠道动力异常、内脏高敏感性、炎症、脑肠轴和精神异常等方面, 与神经-免疫-内分泌网络的调节异常密切相关。

谢建群, 上海中医药大学脾胃病研究所 上海中医药大学附属龙华医院消化内科 上海市 200032  
袁建业, 上海中医药大学脾胃病研究所 上海中医药大学中药研究所 上海市 201203  
上海市教委重点学科基金资助项目, No. J50305  
上海市教委高校高水平项目建设基金资助项目, No. 2008GSP19  
上海市科委自然科学基金资助项目, No. 09ZR1431600  
上海市卫生局基金资助项目, No. 2006L020A  
作者贡献分布: 谢建群全文策划, 核心内容的撰写与全文审定; 袁建业资料收集分析研究, 文章撰写。  
通讯作者: 谢建群, 主任医师, 博士生导师, 201203, 上海市蔡伦路1200号, 上海中医药大学. xiejq01@gmail.com  
电话: 021-51322090 传真: 021-51322001  
收稿日期: 2010-03-31 修回日期: 2010-06-11  
接受日期: 2010-07-05 在线出版日期: 2010-07-28

## Treatment of irritable bowel syndrome by Chinese medicine: mechanisms of action

Jian-Qun Xie, Jian-Ye Yuan

Jian-Qun Xie, Institute of Digestive Disease, Gastroenterology Department of Longhua Hospital, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200032, China

Jian-Ye Yuan, Institute of Digestive Diseases, Institute of Chinese Materia Medica, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200032, China

Supported by: the Leading Academic Discipline Project of Shanghai Municipal Education, No. J50305; the High-Level Project Construction Foundation of Shanghai Municipal Education for Higher Institutions, No. 2008GSP19; the Natural Science Foundation of Shanghai Municipal Science and Technology Commission, No. 09ZR1431600; and the Foundation of Shanghai Municipal Health Bureau, No. 2006L020A

Correspondence to: Professor Jian-Qun Xie, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, 1200 Cailun Road, Shanghai 200032, China. xiejq01@gmail.com

Received: 2010-03-31 Revised: 2010-06-11

Accepted: 2010-07-05 Published online: 2010-07-28

## Abstract

Some achievements have been made recently on the mechanisms of action of Chinese medicine for treatment of irritable bowel syndrome (IBS). For example, it has been discovered that some Chinese medicines can improve visceral paraesthesia and/or abnormal gastrointestinal mobility by adjusting the level of gastrointestinal hormone. In this paper, we provide a brief overview

of the mechanisms of action of Chinese medicine for treatment of irritable bowel syndrome and summarize the existing problems in recent research.

**Key Words:** Chinese medicine; Mechanism; Irritable bowel syndrome

Xie JQ, Yuan JY. Treatment of irritable bowel syndrome by Chinese medicine: mechanisms of action. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2010; 18(21): 2230-2233

## 摘要

近年来, 中医药治疗肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)的作用机制研究取得了一些积极的成果, 如发现部分中药可通过调节胃肠激素水平, 改善内脏感觉异常和/或改善胃肠动力异常现象。本文对相关研究现状进行了简要的回顾和述评, 指出了目前研究中存在的问题并提出了一些个人的见解, 仅供同道参考。

**关键词:** 中医药; 机制; 肠易激综合征

谢建群, 袁建业. 中医药治疗肠易激综合症的机制. 世界华人消化杂志 2010; 18(21): 2230-2233

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/18/2230.asp>

## 0 引言

肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)是一种以腹痛或腹部不适伴有排便习惯改变为主要临床表现的慢性功能性肠病。在西方国家, IBS的女性发病率为14%-24%, 男性发病率为5%-19%<sup>[1]</sup>, 集中在30-40岁的人群<sup>[2]</sup>。随着生活节奏的加快和工作压力的增加, IBS在我国的发病率也越来越高。有报道称北京地区该病的发病率为7.26%<sup>[3]</sup>。我们调查发现上海地区具有IBS症状者已高达11.5%。IBS不仅严重影响到患者的生活和工作, 还给整个社会带来巨大经济负担。到现在为止, IBS的病因还不明确, 其发病机制复杂, 涉及胃肠道动力异常、内脏高敏感性、炎症、脑肠轴和精神异常等方面, 与神经-免疫-

## ■同行评议者

王学美, 研究员, 北京大学第一医院中西医结合研究室

内分泌网络的调节异常密切相关。目前, 西医治疗IBS尚无特效药物, 主要采用胃肠解痉药、肠动力调节药、止泻药和肠道菌群调节药等, 结合心理和行为疗法进行治疗。近20多年来, 中医药治疗IBS的满意疗效已被国内外大量临床实践所证实<sup>[4,5]</sup>。越来越多的患者开始寻求中医药治疗。同时, 国内外学者也对中医药治疗IBS的作用机制进行了研究和探索。本文对近年来这方面的研究作一简要回顾和述评。

## 1 中医对IBS发病机制的认识

中医根据IBS的临床表现, 将其归属于“腹痛”、“泄泻”、“便秘”、“郁证”等范畴。多数学者认为本病的发病常由情志因素或饮食不当所诱发, 病变部位以肝、脾、胃、肠为主, 肝脾不和是其主要病机。如邱冰峰<sup>[6]</sup>明确指出抑郁恼怒或精神紧张等情志因素导致肝气郁滞, 气机不畅, 不通则痛而引起腹痛; 肝失疏泄, 横逆犯脾, 脾失运化而发为泄泻; 或肝气郁滞, 气机升降失调, 大肠传导滞涩则发生便秘。亦有学者认识到其他脏腑在IBS发病中也起重要作用。张书生<sup>[7]</sup>认为肠道气机不利, 传导失常是出现腹痛、腹泻或便秘的重要病机, 而肺主一身之气, 又与大肠相表里, 所以对于从肝脾胃肠论治不效的IBS患者可从肺论治。周福生等<sup>[8]</sup>对心胃相关理论进行了探讨, 指出要注重心在IBS等身心疾病发病中所起的重要作用。不难看出, 中医对IBS发病机制的认识处处体现了中医的整体观念, 这也决定了中医药治疗IBS所必然表现出来的整体调节优势。虽然中西医属于两个不同的医疗体系, 但在IBS病因和发病机制的认识上却存在很多相似之处。霍清萍<sup>[9]</sup>认为中医肝郁脾虚(肝脾不和)的病机认识与西医IBS脑肠轴功能紊乱学说、神经-免疫-内分泌网络调节失常学说之间存在高度的一致性, 他们之间可能具有某些共同的、客观的、量化的物质基础。

## 2 中医药治疗IBS的现代机制研究

现代医学上IBS的发病机制涉及胃肠道动力异常、内脏高敏感性、炎症、脑肠轴和精神异常等多个方面, 他们之间并不是孤立存在的, 而是相互影响, 密切关联的。胃肠动力和内脏感觉相互影响, 又都受肠神经和中枢神经系统的支配。而将肠神经和中枢神经联系在一起, 调控胃肠运动、分泌和感觉功能的神经-内分泌网络就是脑肠轴。具体发挥调控作用的物质基

础则是各种胃肠激素和神经递质, 他们包括5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)、胆囊收缩素(cholecystokinin, CCK)、P物质(substance P, SP)、血管活性肠肽(vasoactive intestinal peptide, VIP)、胃动素(motilin, MTL)、生长抑素(somatostatin, SS)、神经肽Y(neuropeptide Y, NPY)、一氧化氮(nitric oxide, NO)、前列腺素(prostaglandin, PG)、促肾上腺皮质激素释放激素(corticotropin-releasing hormone, CRF)、神经降压素(neurotensin, NT)等。研究表明, 很多治疗IBS的有效剂对胃肠激素和神经递质具有调节作用。如痛泻要方可以降低内脏高敏感性大鼠外周5-HT和SP的表达, 增加人降钙素基因相关肽(calcitonin gene-related peptide, CGRP)含量, 减少中枢CRF的含量<sup>[10,11]</sup>, 调节肠道初级感觉神经纤维VIP的分泌, 减少伤害性刺激向脊髓后角上传, 减弱背角神经兴奋性, 从而提高内脏痛阈, 降低内脏敏感性, 改善腹泻症状<sup>[12-15]</sup>。逍遥散可以降低血清NO的含量, 降低腹壁肌电活动, 从而改善IBS大鼠内脏高敏感性<sup>[16]</sup>。而由痛泻要方和逍遥散化裁而来的经验方也具有类似作用<sup>[17]</sup>。如疏肝健脾汤可以降低腹泻型IBS患者血清或血浆中5-HT、MTL的含量, 改善腹泻等临床症状<sup>[18,19]</sup>。疏肝饮明显抑制应激后大鼠血浆和结肠组织中VIP和SP含量的异常升高<sup>[20]</sup>, 降低结肠黏膜中CCK的含量<sup>[21]</sup>, 改善排便情况。肠吉安可通过上调5-HT转运体的表达、调节5-HT含量, 改善IBS内脏高敏感<sup>[22]</sup>。术芍易激胶囊可降低结肠黏膜5-HT和5-HT<sub>3R</sub>表达水平<sup>[23]</sup>。肠祺方可以降低模型大鼠血浆和肠组织中SS的含量, 改善腹泻症状<sup>[24]</sup>。另外, 由四君子汤加减化裁而来的结肠灵汤也能改善肠道敏感性症状, 降低模型大鼠肠组织和脊髓后角SP、肠组织VIP的表达<sup>[25]</sup>。具有健脾益气, 消食止泻功效的人参调脾散能显著降低腹泻型IBS患者血清5-HT浓度<sup>[26]</sup>。含动物药的复方蜥蜴脱敏止泻散能降低IBS模型大鼠血清5-HT的水平, 提高内脏痛阈<sup>[27]</sup>。单味药益母草可显著降低IBS模型大鼠结肠SP的水平, 减少结肠肥大细胞(mast cell, MC)数目<sup>[28]</sup>。治疗便秘型IBS的疏肝润肠方可以降低异常增高的血浆SS及VIP的浓度, 而西药西沙比利则无此作用<sup>[29]</sup>。

越来越多的研究表明, 炎症免疫因子作为神经-内分泌-免疫网络调控的中间介质或不同“环节”, 在IBS发病机制中发挥重要作用。中药相关作用机制的研究表明部分治疗IBS的有

### ■研发前沿

缺乏系统的、全面而深入的中医药治疗IBS的作用机制研究, 且许多研究仍停留在较低研究层面上。同时, 中药治疗IBS的有效成分不明确及中药治疗便秘型IBS的相关机制研究较少等问题依然存在。

### ■应用要点

张书生认为肠道气机不利,传导失常是出现腹痛、腹泻或便秘的重要病机,而肺主一身之气,又与大肠相表里,所以对于从肝脾胃肠论治不效的IBS患者可从肺论治。周福生等对心胃相关理论进行了探讨,指出要注重心在IBS等身心疾病发病中所起的重要作用。

效方剂具有免疫调节作用。如肠激安方可以调节IBS模型大鼠外周血中CD4<sup>+</sup>和CD8<sup>+</sup>水平<sup>[30]</sup>。四君子汤、宁肠汤、温中健脾方、黄术灌肠液和丹参粉剂可以调节IBS患者或模型大鼠血清中或结肠黏膜中IL-1 $\beta$ 、IL-8、IL-10及肿瘤坏死因子的含量<sup>[31-35]</sup>。肠激安方和温中健脾方能降低胃黏膜MC的数量及MC脱颗粒百分率,改善MC脱颗粒现象<sup>[36,37]</sup>。

应用离体平滑肌张力测定技术研究中药调节胃肠动力的研究证明痛泻要方对各种平滑肌兴奋药如乙酰胆碱、组胺及氯化钡等引起的平滑肌痉挛均有明显的对抗作用<sup>[38]</sup>,其具体的作用机制可能与调节平滑肌细胞内钙动员有关<sup>[39]</sup>,这些可能是其治疗IBS的药理作用基础。中药如易激灵和乐胃饮,通过调节肠黏膜NO含量调节肠道动力<sup>[40]</sup>。

脑功能成像技术的出现和应用为IBS内脏高敏感性的形成机制研究提供了新思路,也为中医药治疗IBS的作用机制研究提供了有力工具。沈骏等<sup>[41]</sup>的研究表明肠吉安口服液可能是通过降低颅内脑岛皮质和丘脑痛觉功能区的激活信号变化强度产生来治疗IBS。

## 3 中医药治疗IBS作用机制研究中存在的问题和建议

**3.1 忽视方证相应** 方证相应也称方证对应,是指方剂的主治病证范畴及该组方之理法与患者所表现出来的主要病症或病机相符合<sup>[42]</sup>。在中药治疗IBS的临床疗效中存在着大量的方证不对应,本来根据辨证立法而出的仅适用于某一证型的方药,在验证其临床疗效时治疗的对象却往往是符合西医诊断标准的所有患者。而在作用机制研究中,同样存在这样的问题,主要表现在许多研究所选指标或动物模型与被研究的方药之间存在一定的不对应性。如选择某几个胃肠激素作为评价指标时,往往是因为这几个胃肠激素被西医证明与IBS的发病存在一定关系,而与本研究方药所对应的证的关系并不明确。这样的研究可能会造成以下几种结果,其一,由于所选指标或动物模型与被研究方药所对应的证之间的关联性很小,容易出现阴性结果,白白耗费人力物力;其二,完全脱离了中医理论,按照西药药理的研究模式进行,这时候中药多成分多靶点的优势反倒可能成了劣势,研究结果可能是似乎对哪个指标都有效,但又不确切,到头来其作用机制仍然是不清楚。其三,这样的研究往往会过分依赖于西医的发病机制研究进展,没有新的技术或指标出

现,中药的作用机制研究就不能进一步深入,这样很难有创新和突破。西医对便秘型IBS发病机制的研究较少,中医药治疗便秘型IBS作用机制的研究也鲜有报道的事实也反证了这一点。值得欣慰的是,目前中医证的研究已经取得了一些成绩,有学者已在比较IBS不同证型之间指标的异同方面开始了积极的探索<sup>[43-46]</sup>。占宏伟等<sup>[47]</sup>发现IBS各证型患者血中环核苷酸变化有各自的独特之处;但由于目前辨证分型的不规范等因素大大制约了这方面的研究,尚没有发现反应各证型特点的特异性指标。

**3.2 尚缺乏病证结合的有效动物模型** 目前虽然建立了很多与IBS相关的动物模型,但大多是根据体外单因素建立的符合IBS某一方面的病理生理机制的动物模型<sup>[30]</sup>,而病证结合模型少有报道。有人认为中医证候是一个在很高层次的调节紊乱的综合征<sup>[48]</sup>,所以建立IBS中医证的动物模型可能会更贴近IBS的本质。

**3.3 缺乏动态的机制研究** 我们知道任何疾病都是动态变化的,疾病的不同病理阶段具有不同的特点。而中医治疗疾病向来强调根据病证变化及时调整用药,但在中药治疗IBS的作用机制研究中尚没有体现这一点。

此外,还缺乏系统的、全面而深入的中医药治疗IBS的作用机制研究,且许多研究仍停留在较低研究层面上。同时,中药治疗IBS的有效成分不明确及中药治疗便秘型IBS的相关机制研究较少等问题依然存在。

## 4 结论

中医药治疗IBS的作用机制研究取得了一些可喜的成绩,但尚无突破性进展,仍有一些瓶颈问题亟待解决。相信随着我们对IBS中医各证型病因病机和其现代病理机制认识的不断深入,运用中医独特视角和思维发现问题,思考问题,进而遵照病证结合、方证结合的原则,积极采用新技术和新方法去解决问题,就一定会有所突破,只是任重而道远。

## 5 参考文献

- Spanier JA, Howden CW, Jones MP. A systematic review of alternative therapies in the irritable bowel syndrome. *Arch Intern Med* 2003; 163: 265-274
- Spiller R, Aziz Q, Creed F, Emmanuel A, Houghton L, Hungin P, Jones R, Kumar D, Rubin G, Trudgill N, Whorwell P. Guidelines on the irritable bowel syndrome: mechanisms and practical management. *Gut* 2007; 56: 1770-1798
- 潘国宗, 鲁素彩, 柯美云, 韩少梅, 郭慧平, 方秀才. 北京地区肠易激综合征的流行病学研究: 一个整群、分

- 层、随机的调查. 中华流行病学杂志 2000; 21: 26-29
- 4 李丽萍, 王幼, 王海霞. 中药治疗肠易激综合征疗效观察. 现代中西医结合杂志 2007; 16: 4630-4631
- 5 Bensoussan A, Talley NJ, Hing M, Menzies R, Guo A, Ngu M. Treatment of irritable bowel syndrome with Chinese herbal medicine: a randomized controlled trial. *JAMA* 1998; 280: 1585-1589
- 6 邱冰峰. 肠易激综合征的几点中医学认识. 现代中西医结合杂志 2007; 16: 2661, 2733
- 7 张书生. 肠易激综合征从肺论治. 四川中医 2005; 23: 17-18
- 8 周福生, 程宏辉, 祝淑贞. 心胃相关理论及临床应用. 浙江中医学院学报 2004; 28: 7-8
- 9 霍清萍. 从肠易激综合征脑肠轴学说谈肝郁脾虚病理机制. 中国中西医结合消化杂志 2005; 13: 318-320
- 10 Hu XG, Xu D, Zhao Y, Yang XB, Meng J, Shen H, Guo J. The alleviating pain effect of aqueous extract from tong-xie-yao-fang, on experimental visceral hypersensitivity and its mechanism. *Biol Pharm Bull* 2009; 32: 1075-1079
- 11 王垂杰, 赵文娟, 李玉峰. 痛泻要方对肠易激综合征大鼠血浆及肠黏膜SP影响的实验研究. 中国保健营养: 临床医学学刊 2009; 18: 92-94
- 12 彭蔚, 潘锦瑶, 马军, 郑德俊. 痛泻要方对肠道高敏性大鼠模型肠组织及脊髓后角P物质及血管活性肠肽表达的影响. 时珍国医国药 2009; 20: 2228-2230
- 13 杜彩霞, 张丽萍, 张兆平. 痛泻要方对肠易激综合征模型大鼠肠道功能的干预作用. 中医研究 2009; 22: 13-15
- 14 张建英, 楚更五, 聂坚, 杨银芳. 痛泻要方对醋酸-电刺激大鼠实验性肠易激综合征作用的研究. 中国中西医结合消化杂志 2008; 16: 221-223
- 15 赵玉斌, 李佃贵. 痛泻要方对肠道高敏感性肠易激综合征大鼠模型疗效和作用机理的研究. 中成药 2006; 28: 852-855
- 16 石君杰, 王海云, 戴玉英, 徐发莹. 逍遥散对肠易激综合征大鼠腹壁肌电活动紊乱调节作用的机制探讨. 浙江中医杂志 2008; 43: 139-141
- 17 刘珊珊, 陶双友, 王汝俊, 巫燕莉. 舒肝健脾复方对内脏高敏感模型大鼠的治疗作用. 中药新药与临床药理 2008; 19: 169-171
- 18 李国霞, 谢建群, 陆雄, 马贵同, 龚雨萍, 胡鸿毅. 疏肝健脾法对肠易激综合征患者血清5-HT的影响. 辽宁中医杂志 2001; 28: 99
- 19 李国霞, 谢建群, 陆雄, 马贵同, 龚雨萍. 疏肝健脾法对肠易激综合征患者血浆胃动素的影响. 中医杂志 2001; 42: 169
- 20 谢建群, 郑昱, 费晓燕, 潘相学, 袁建业, 薛筠. 疏肝饮对避水应激大鼠排便与胃肠激素的影响. 中华临床医学杂志 2007; 8: 5-8
- 21 费晓燕, 谢建群, 郑昱, 吴大正, 袁建业. 疏肝饮对腹泻型肠易激综合征模型大鼠胃动素和胆囊收缩素的影响. 上海中医药杂志 2008; 42: 63-65
- 22 王静, 赖华梅, 诸琦, 张明钧, 高亚博. 内脏高敏感大鼠肠道5-羟色胺转运体的变化以及中药肠吉安治疗的研究. 胃肠病学 2008; 13: 18-21
- 23 邹丹, 胡运莲, 熊富良, 黄志军. 术芍易激散对腹泻型肠易激综合征模型大鼠结肠黏膜5-HT和5-HT<sub>3R</sub>表达的影响. 湖北中医学院学报 2009; 11: 16-18
- 24 谢建群, 潘相学. 健脾温中法对脾胃虚寒型肠易激综合征模型大鼠生长抑素的影响. 中医杂志 2004; 45: 697-699
- 25 彭蔚, 潘锦瑶, 马军, 郑德俊. 结肠灵汤对肠易激综合征大鼠肠组织及脊髓后角脑肠肽表达的影响. 现代中西医结合杂志 2009; 18: 2632-2634, 2697
- 26 曾宏翔, 周文博, 高建平, 林震群, 李丽娜, 程凯, 林向前, 蓝元隆. 人参调脾散对腹泻型肠易激综合征患者血清5-HT的影响. 福建中医药 2008; 39: 15-16
- 27 朱微微, 魏雪红, 李卫强, 朱西杰. 蜥蜴脱敏止泄散对肠易激综合征大鼠模型5-羟色胺影响的实验研究. 江西中医学院学报 2009; 21: 52-54
- 28 钟云海, 贺迎春, 邱家荣, 李会恩, 杨奎. 益母草对肠易激综合征内脏感觉过敏大鼠肥大细胞和P物质表达的影响. 中国医药指南 2009; 7: 47-48
- 29 胡珂, 张涛, 李跃民, 符小聪, 纪云西, 何承志. 疏肝润肠方对便秘型肠易激综合征血浆生长抑素及血管活性肠肽水平影响的临床研究. 中医药通报 2006; 5: 46-48, 55
- 30 唐洪梅, 黄樱华, 李得堂, 丘振文, 阎雪. 肠激安方对腹泻型肠易激综合征模型大鼠T淋巴细胞和5-羟色胺的影响. 广州中医药大学学报 2009; 26: 164-168, 200
- 31 林少斌, 林振群. 四君子汤对腹泻型肠易激综合征患者的疗效及对血清IL-1 $\beta$ 、IL-8的影响. 华夏医学 2007; 20: 205-206
- 32 王海云. 肠易激综合征大鼠炎性细胞因子水平及宁肠汤对其影响的研究. 现代中西医结合杂志 2008; 17: 1465-1467
- 33 徐海珍, 谢建群, 施斌, 张涛. 腹泻型肠易激综合征大鼠结肠黏膜炎性细胞因子的表达及温中健脾方对其影响的研究. 上海中医药杂志 2007; 41: 69-72
- 34 胡俊, 胡团敏, 何文钦, 黄永德. 黄术灌肠液对腹泻型肠易激综合征大鼠IL-1 $\beta$ 、IL-10表达的影响. 世界华人消化杂志 2009; 17: 2188-2191
- 35 张维波, 林震群, 周文博. 丹参粉针治疗腹泻型肠易激综合征60例及其对血清白介素的影响. 福建中医药 2009; 40: 31-32
- 36 唐洪梅, 李得堂, 黄樱华, 丘振文. 肠激安方抑制肠易激综合征模型大鼠肥大细胞的实验研究. 中药新药与临床药理 2008; 19: 464-466
- 37 徐海珍, 谢建群, 施斌, 张涛. 温中健脾方对腹泻型肠易激综合征大鼠结肠黏膜肥大细胞的影响. 江西中医学院学报 2007; 19: 58-60
- 38 陈文星, 时贞平, 窦银荣, 陆茵. 痛泻要方治疗肠易激综合征的肠肌体内外调节作用. 中药药理与临床 2008; 24: 3-4
- 39 袁建业, 谢建群, 吴大正, 郑昱, 潘相学, 费晓燕, 徐海珍. 痛泻要方抑制大鼠离体结肠平滑肌收缩的钙动员机制. 中西医结合学报 2009; 7: 958-962
- 40 常东, 劳绍贤, 樊亚巍, 陆蔚洁, 陶永胜, 殷旭红. 中药易激灵配合西药治疗腹泻型肠易激综合征的临床研究. 中国中医药信息杂志 2003; 10: 4-6
- 41 沈骏, 诸琦, 袁耀宗, 张仲伟, 陈克敏. 肠吉安口服液对肝脾不和腹泻型肠易激综合征患者痛觉功能区激活信号变化幅度的影响. 中国中西医结合杂志 2005; 25: 967-970
- 42 张凤兰, 王阶, 王永炎. 方证对应研究. 中华中医药杂志 2005; 20: 8-10
- 43 陈永萍, 李任先, 张万岱, 陈村龙, 梁卫江. 肠易激综合征不同中医证型的神经内分泌学研究. 第一军医大学学报 2001; 21: 202-204
- 44 王丽华, 董宏生, 李颖辰, 王立, 陈諝, 于凤华. 肠易激综合征中医证型血中胃肠激素水平初探. 中医药学刊 2005; 23: 1618-1619
- 45 马军, 潘锦瑶, 方穗雄, 郑德俊. 肠易激综合征不同中医证型与胃肠激素关系的临床研究. 辽宁中医杂志 2007; 34: 1099-1100
- 46 张瑜, 卜平, 孔桂美. 陈洁, 徐敏, 李娜. 肠易激综合征中医病证与肠胆囊收缩素、细胞癌基因fos、P物质的相关性. 中医杂志 2008; 49: 803-805
- 47 占宏伟, 项柏康, 陈芝芸, 严茂祥. 肠易激综合征不同中医证型前列腺素E<sub>2</sub>和环核苷酸的变化及意义. 浙江中医学院学报 2000; 24: 16-18
- 48 魏睦新, 胡平. 消化病中西医结合基础研究评述. 世界华人消化杂志 2009; 17: 2545-2549

## 同行评价

本文条理清楚, 理论分析较系统, 有较强的科学价值, 能较好地反映我国胃肠病学基础研究的前沿水平.

编辑 曹丽鸥 电编 何基才



# 肠易激综合征诊治进展和面临的挑战

黄宣, 吕宾

## ■背景资料

随着对IBS的发病机制深入研究, IBS的治疗模式发生了很大的变化, 由以往多集中在调整肠道功能、解痉等改善症状方面, 转向了针对发病机制进行治疗。

黄宣, 吕宾, 浙江中医药大学附属第一医院消化科 浙江省杭州市 310006

通讯作者: 吕宾, 教授, 主任医师, 310006, 浙江省杭州市, 浙江中医药大学附属第一医院消化科. lvbin@medmail.com.cn  
电话: 0571-86620285

收稿日期: 2010-03-31 修回日期: 2010-06-30

接受日期: 2010-07-05 在线出版日期: 2010-07-28

## Diagnosis and treatment of irritable bowel syndrome: advances and challenges

Xuan Huang, Bin Lv

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

Correspondence to: Professor Bin Lv, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310006, Zhejiang Province, China. lvbin@medmail.com.cn

Received: 2010-03-31 Revised: 2010-06-30

Accepted: 2010-07-05 Published online: 2010-07-28

## Abstract

Irritable bowel syndrome (IBS) is one of the most common functional gastrointestinal disorders and represents a major public health problem. The advances in understanding the pathophysiology and pathogenesis of IBS have revolutionized the treatment modality for the disease. Currently commonly used drugs for IBS include drugs acting on serotonin receptors or serotonin transporters, antidepressants, selective chloride channel activators, cholecystokinin antagonists, atypical benzodiazepines, antibiotics, probiotics and herbal medicine. In recent years, there has been public concern over several new drugs for IBS (i.e., alosetron and tegaserod) because of their association with ischemic colitis and cardiovascular disease. A series of systematic reviews and randomized controlled trials have been performed to evaluate the efficacy of different treatments for IBS.

**Key Words:** Irritable bowel syndrome; Diagnosis; Treatment; Advance

Huang X, Lv B. Diagnosis and treatment of irritable bowel syndrome: advances and challenges. *Shijie Huaren*

*Xiaohua Zazhi* 2010; 18(21): 2234-2239

## 摘要

肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)病理生理及发病机制的研究进展, 给IBS治疗模式带来了新的转变。目前新颖的IBS药物主要包括5-HT受体及转运系统, 抗抑郁药, 新型的选择性氯离子通道激活剂, 胆囊收缩素拮抗剂, 苯二氮卓类, 微生态制剂, 抗生素及中医药等。但随着新IBS药物的广泛应用, 如阿洛司琼、替加色罗等药物出现, 缺血性肠炎及心血管意外等不良反应引起了公众的关注。因此, 我们对国内外IBS诊治最新的系统评价及RCT进行研究, 就其进展作一综述。

**关键词:** 肠易激综合征; 诊断; 治疗; 进展

黄宣, 吕宾. 肠易激综合征诊治进展和面临的挑战. *世界华人消化杂志* 2010; 18(21): 2234-2239

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/18/2234.asp>

## 0 引言

肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)是常见的功能性胃肠病, 给患者带来了生活和工作上的不便和精神压力, 对生活质量产生不同程度的影响, 而且消耗了大量医疗资源。随着对IBS的发病机制深入研究, IBS的治疗模式发生了很大的变化, 由以往多集中在调整肠道功能、解痉等改善症状方面, 转向了针对发病机制进行治疗。本文就IBS诊治进展作一综述。

## 1 IBS诊断

IBS是以腹痛或腹部不适伴排便习惯改变为主要症状的功能性疾病, 缺乏可解释症状的形态学改变和生化异常, 其诊断主要基于症状, 并排除器质性疾病。1978年Manning在缺乏相应的客观指标的前提下, 提出一种“阳性”诊断的思维方式, 使得以症状为基础的IBS诊断有了可以遵循的标准。Fass等研究发现Manning标准鉴别IBS与正常对照的敏感性为65%-66%, 特异性为86%-93%, 与器质性胃肠病鉴别的敏感

## ■同行评议者

白爱平, 副教授, 南昌大学第一附属医院消化内科

性为58%-94%, 特异性为55%-93%, 增加观察的症状指标不能增加鉴别诊断的敏感性与特异性。此后1984年提出的Kruis标准有较低的敏感度(66%)和较高的特异度(99%), 由于此评分系统过于繁琐, 并未被广泛采用。罗马 I 标准首先对症状持续的时间进行了规定, 要求病程中至少有3 mo出现症状, 另外还纳入了较以往更多的症状, 其灵敏度为65%, 特异度为100%, 但由于他把腹痛作为先决条件, 以至于使用该标准检出的患病率较低。1998年的罗马 II 标准的理论基础更为充实, 建立在对感觉和动力异常的理解之上, 但由于诊断需较长的病程, 在实践中复杂, 难以应用。2006年罗马委员会提出罗马 III 标准<sup>[1]</sup>, 将症状发生的时间更改为最近的3 mo和诊断前至少6 mo, 较罗马 II 标准症状出现的时间缩短至6 mo, 并强调不适意味着区别于疼痛的难受的感觉, 在病理生理研究和临床试验中, 入选的个体在观察期间疼痛或不适的频率至少2 d/wk。并根据粪便的性状将IBS分为4型: 便秘型、腹泻型、混合型、未定型, 使临床诊断更趋简化、合理。我国在罗马 III 的基础上提出了符合中国国情的2007年IBS诊断和治疗的共识意见(长沙)<sup>[2]</sup>, 指出当发现警报征象应进行相关的检查以明确排除器质性疾病。

## 2 IBS的治疗

目前其病因和发病机制尚不是很明确, 不同个体可能涉及不同的病理生理过程, 可能与胃肠道动力异常、内脏高敏感性、肠道炎症和免疫反应、心理-社会因素、脑-肠轴异常等有关, 因此目前还未形成有效的、理想的IBS治疗方案。

**2.1 健康教育** 美国对1 242例IBS患者进行问卷调查, 发现大多数患者对IBS存在严重的认识误区。52%患者认为是缺少某种消化酶造成的, 42.8%认为IBS是结肠炎, 21.4%认为会导致癌症<sup>[3]</sup>, 这些误区的存在, 进一步增加了患者的困惑。且60% IBS患者最希望信息来源于专业人员的健康咨询<sup>[4]</sup>。健康教育的方式以医生建议为主、其他多种宣传材料为辅的综合形式, 宣传方式多样化、个体化。目前已经证明有效的宣传教育有助于减轻IBS患者的自觉症状、减少就诊次数、降低医疗费用<sup>[5]</sup>。

**2.2 饮食治疗** 饮食对症状影响很大, 某些食物常常可以引发症状出现<sup>[6]</sup>, 避免某些特殊食物可以减少症状的发生<sup>[3]</sup>。其可能的发病机制与消化道的产气、结肠发酵、餐后的动力异常、对特殊

食物的不耐受等有关<sup>[7]</sup>。对于存在腹胀、腹泻和肛门排气增多的患者, 可以选择低纤维或排除性饮食疗法, 而对于便秘患者, 则可选用高纤维饮食。不同的纤维制剂对于IBS的症状改善的疗效不同。近来, Bijkerk等<sup>[8]</sup>采用随机对照研究认为欧车前对IBS症状改善明显优于麦麸类, 麦麸与安慰剂疗效相当。可溶性纤维的剂量、发酵性可能是影响疗效的关键。Ford等<sup>[9]</sup>认为非可溶性纤维甚至可能加重IBS症状。在IBS组食物不耐受的发生率高于对照组, 传统的剔除饮食治疗方案费时费力, 国内学者<sup>[10]</sup>采用对IBS患者和健康对照血清中的14种sIgG进行监测, 发现对sIgG升高的IBS患者给予剔除过敏食物的干预治疗, 31.4%的患者症状可以完全缓解, 34.3%的患者症状明显缓解。避免大餐、减少乳糖类、脂肪、山梨醇、木糖醇、产气食物及小麦制品等摄入可缓解部分IBS患者的症状。

**2.3 解痉剂** 此类药物可以松弛胃肠道平滑肌、降低结肠对进食和应激的反应。一项系统评价<sup>[9]</sup>分析了22项12种不同解痉剂与安慰剂对照治疗IBS的研究, 发现解痉剂治疗后症状未改善的相对危险度(relative ratio, RR)值为0.68(95%CI: 0.57, 0.81), 需要治疗数(number needed to treat, NNT)是5, 亚组分析发现仅有西托溴铵、东莨菪碱、匹维溴铵、奥替溴铵、双环维林等5种解痉剂疗效明显优于安慰剂, 而曲美布汀、美贝维林、阿尔维林、哌仑西平、吡芬溴铵、丙炳、罗西维林疗效与安慰剂相当, 解痉剂与安慰剂不良反应的发生率无统计学差异。Cappello等<sup>[11]</sup>在一项用薄荷油治疗IBS的RCT研究显示, 在治疗4 wk后, 治疗组中75%患者症状总分较基线期减低50%以上, 而安慰组仅38%患者达到该标准( $P<0.01$ ), 薄荷油治疗组治疗后4 wk及停药4 wk后的总体评分均较基线期明显降低, 而安慰组中未见明显改变。

**2.4 5-HT<sub>3</sub>拮抗剂** 5-HT<sub>3</sub>拮抗剂可调节肠神经系统、减少胃肠道分泌和蠕动、减少痛觉信号的传入<sup>[12]</sup>。这类药物包括阿洛司琼、昂丹司琼、格拉司琼和西兰司琼等, 其中仅阿洛司琼被美国FDA批准用于IBS临床治疗。但由于可引起严重的缺血性肠炎的并发症, 在2000年撤出市场, 2002年决定在限制此药销售和适用范围后恢复上市, 但适应证仅限于以严重的腹泻为主、对常规治疗无效的IBS女性患者。有多项RCT研究显示阿洛司琼在缓解IBS的腹痛、腹部不适、焦虑、总体症状方面优于安慰剂, 且阿洛司琼

**■研发前沿**  
进一步开展与IBS相关的动物模型研究可更好的阐述IBS病因与发病机制, 开发更有效的治疗IBS的药物可能是今后的重要研究方向。

## ■相关报道

Leung等进行一项安慰剂对照的RCT研究,发现两组对于IBS整体症状及生活质量评估方面相似。Shi等一项系统评价发现,与安慰剂相比,中医药治疗IBS的总体症状、便秘等方面有较好疗效,在不良反应方面两者无统计学差异。

与西兰司琼的疗效相似<sup>[13]</sup>。另一项系统评价<sup>[14]</sup>指出阿洛司琼的主要并发症为便秘与缺血性肠炎,但发生率较低,缺血性肠炎的发生率为每年1.1例/1 000例患者。多项RCT显示西兰司琼的疗效显著优于安慰剂,但由于与阿洛司琼相似的不良反应,一直未能上市。

**2.5 5-HT<sub>4</sub>受体激动剂** 5-HT<sub>4</sub>受体激动剂主要包括西沙比利、替加色罗、伦扎比利等。国内一项多中心替加色罗治疗便秘型IBS的临床研究<sup>[32]</sup>,发现对治疗非常满意率为21.51%,满意率61.92%,在具有便秘、腹痛及腹胀症状的患者中均获得较好的满意度,分别为83.69%, 83.87%和83.30%。在一项RCT研究中,与安慰剂相比,替加色罗可以提高混合型IBS、便秘型IBS患者总体症状改善率达15%以上<sup>[15]</sup>。但最近发表在Cochrane上一篇文章显示,替加色罗可以改善IBS的总体症状,但不能改善腹痛或腹部不适<sup>[16]</sup>。总共29项研究中,包括11 614例替加色罗治疗组及7 031例安慰组,替加色罗组心血管事件的发生率为0.11%,明显高于安慰组的0.01%,13例心血管事件中4例出现心肌梗塞、6例不稳定心绞痛、3例脑卒中。因此2007年美国FDA发布限制性使用替加色罗的安全性信息。伦扎比利兼有5-HT<sub>4</sub>受体激动剂及5-HT<sub>3</sub>受体拮抗剂作用。在英国完成的IIb临床试验中,发现每日4 mg伦扎比利对腹痛或不适缓解率、排便频率和粪便性状的改善情况明显优于安慰组,且各剂量组伦扎比利均表现良好的耐受性<sup>[17]</sup>。但在此后完成的III期临床试验中,伦扎比利的疗效不尽如人意,因此Alizyme公司不继续研究。ATI-7505、TD-5108作为一个新型的5-HT<sub>4</sub>受体激动剂,在化学结构上消除了可能引起心血管事件的结构。在健康志愿者中药动力学显示可以加速胃排空,结肠蠕动加快,软化大便等作用,但目前尚未上市。

**2.6 氯离子通道激活剂** 鲁比前列酮最初用于治疗慢性特发性便秘,但在研究中发现这些患者的腹部不适有明显改善作用,故最近多个RCT研究鲁比前列酮对于便秘型IBS疗效。在III期临床试验RCT研究中<sup>[18]</sup>,1 171例便秘型IBS患者随机接受鲁比前列酮8 μg bid与安慰剂治疗12 wk,应用Likert 7分量表评分,结果显示鲁比前列酮治疗组的整体有效率显著高于安慰剂组(18%, 10.1%),鲁比前列酮主要不良反应为恶心、腹泻等,与安慰剂组相似。且鲁比前列酮可显著改善IBS生活质量、焦虑、躯体症状等。对患者延长

治疗时间,鲁比前列酮有效率可提高到37%,且停药后症状不反跳。由于上述纳入研究的多为女性患者,故美国FDA 2008年批准鲁比前列酮用于18岁及以上成年女性便秘型IBS患者。

**2.7 抗生素与微生态制剂** IBS患者普遍存在肠道菌群失调,部分患者在感染后出现IBS症状,提示肠微生态系统在IBS的发病机制中起一定作用。微生态制剂改善IBS患者症状的机制尚不清楚,可能与恢复正常菌群的数量与质量、减轻黏膜炎症、改善肠黏膜屏障、改善发酵产气、促进胆酸的灭活等从而减轻IBS症状等有关。目前多项RCT及荟萃分析研究表明乳酸杆菌、双歧杆菌、副干酪乳杆菌以及合用多种微生态制剂等可改善IBS症状<sup>[19,20]</sup>。Pimental报道78% IBS患者有小肠细菌过度生长。因此目前有报道利福昔明与新霉素应用于IBS患者的治疗。Salix公司的IIb期试验表明,680例患者接受利福昔明550 mg,每天2次,14 d,与安慰剂相比,利福昔明可以显著改善腹泻型IBS的症状及腹胀。2008年Salix制药公司宣布该公司已开始进行III期临床试验。最新一项研究,纳入39例便秘型IBS,ITT分析新霉素组总体症状改善率为36.7%,明显高于安慰剂组的5%。上述多个研究均无严重不良反应事件发生,耐受性好。因此2009年美国胃肠病学学会推荐非吸收的抗生素短期应用有助于缓解IBS腹胀及总体症状<sup>[21]</sup>。

**2.8 止泻药** 阿片类或阿片类似物可通过刺激肠道阿片受体而抑制结肠蠕动和分泌,从而起止泻的作用。阿西马朵林是K-阿片受体激动剂,可升高IBS患者的敏感阈值,有学者发现按需治疗IBS的疼痛疗效与安慰剂相当。但最近一项RCT研究表明,0.5 mg bid的阿西马朵林可以明显改善IBS患者腹痛或腹部不适、大便频率及无腹痛持续时间<sup>[22]</sup>。Chang等<sup>[23]</sup>对104例腹泻型IBS进行一项RCT研究,以IBS总体症状、腹痛或不适进行直观类比标度评分,发现思密达组在治疗28、56 d各项评分明显好转,且思密达可明显改善腹胀情况。

**2.9 导泻药** 对于便秘型IBS目前主张采用温和的缓泻剂以减少不良反应和药物的依赖性,代表性的是聚卡波非钙片、聚乙二醇等。我国最近一项RCT研究表明聚卡波非钙能改善便秘型IBS总体症状及便秘等级,但在腹痛、腹胀等方面无统计学差异<sup>[24]</sup>。

**2.10 抗抑郁药** 抗抑郁药物主要包括三环类抗抑

郁药(tricyclic antidepressants, TCAs)与新型的选择性5-HT再摄取抑制剂。Mangei等<sup>[25]</sup>对596例患者进行RCT研究,发现对于腹泻型IBS患者,阿米替林与安慰剂组相比,腹痛或不适的完全缓解率、总体症状缓解、腹痛积分与排便频率明显好转,且耐受性良好。另有多项RCT显示低剂量的TCAs对IBS患者有效。但最近Masand等<sup>[26]</sup>对72例患者进行安慰剂对照RCT研究,治疗组给予帕罗西汀12.5-50.0 mg/d,ITT分析显示两组的腹痛积分、便秘、腹胀、腹泻、紧张等无明显改善。

**2.11 心理治疗** 心理治疗主要包括建立良好的医患关系、调整生活方式、认知行为疗法、动力心理治疗、催眠疗法、松弛疗法、暗示疗法、抗精神病药物治疗等方面。最新的一项RCT研究表明认知行为治疗可显著改善患者的腹痛、整体症状,且可改善健康相关生命质量及IBS严重程度。一项包括20项RCT<sup>[27]</sup>的荟萃分析显示心理治疗明显优于一般护理,但这项研究纳入文献存在明显异质性。根据美国2009年一项基于循证医学的IBS系统评价<sup>[21]</sup>,目前认为认知行为治疗、动力心理治疗和催眠治疗较一般治疗更能全面改善症状,但松弛疗法不具有此优势。Tan等一项荟萃分析显示,催眠疗法能明显缓解IBS患者的消化道症状、提高生活质量、且对消化道外症状也有改善作用。2007年英国胃肠病学会IBS指南推荐催眠疗法可用于对常规治疗效果不佳及无严重精神心理疾病的IBS患者。但目前的有关心理学治疗普遍存在无法做到盲法、纳入研究病例数少,方法学不可靠、治疗机制不明确等缺点。

**2.12 中医中药** 中医药治疗IBS积累了丰富的经验,在改善症状、提高患者生活质量方面显示出较好疗效。2006年Cochrane进行一项中医药治疗IBS的系统评价,大多数纳入的RCT研究表明中医药治疗IBS有较好疗效,但由于纳入的研究混乱等原因无法进行meta分析,并且由于缺乏阴性结果的研究,存在出版偏倚。Bian一项系统评价显示,与对照组相比,痛泻要方治疗IBS的近期疗效、短期疗效、长期疗效好,但在这项系统评价中,对照组药物多种,多种对照组治疗IBS疗效不明确的,并存在纳入文献的异质性与质量偏低<sup>[28]</sup>。Leung等<sup>[29]</sup>进行一项安慰剂对照的RCT研究,发现两组对于IBS整体症状及生活质量评估方面相似。Shi等<sup>[30]</sup>一项系统评价发现,与安慰剂相比,中医药治疗IBS的总体症状、便秘

等方面有较好疗效,在不良反应方面两者无统计学差异。针刺或艾灸或针药结合等多种方法可以治宜疏肝理气,健脾和胃,通腑调肠,而达到其治疗作用。临床报道较多,但疗效仍不明确。

**2.13 其他** 近年来,IBS药物研发方面进展迅速,如肾上腺能激动剂(如可乐定)、胆囊收缩素(cholecystokinin, CCK)拮抗剂(如dexloxiglumide)、促肾上腺皮质激素释放因子(CRF)拮抗剂(如pexacerfont)、苯二氮卓类受体调节剂(如dextofisopam)、褪黑激素等药物,经过临床药物试验,与安慰剂相比,在治疗IBS方面取得了一定的疗效。一项可乐定治疗便秘型IBS患者RCT显示,可乐定治疗4 wk后满意率、粪便的性状改善明显优于安慰组,当可乐定剂量超过0.1 mg bid,容易出现瞌睡、口干、头晕等不适。最近CCK1拮抗剂dexloxiglumide III期RCT研究表明可持续改善女性IBS症状。Leventer等<sup>[31]</sup>最近对腹泻型IBS进行一项RCT研究,在治疗1 mo时,dextofisopam完全总体症状的缓解率、排便频率等方面优于安慰剂,但在第2、3月,两组无明显差异,不良反应如腹痛、头痛发生率与安慰剂组相似。Klooker等<sup>[32]</sup>对非便秘型IBS患者进行研究,发现奥曲肽可显著提高患者的痛阈、改善大便性状,但在腹痛、大便次数等方面无统计学差异。

### 3 结论

IBS治疗药物及方案繁多,但没有一种药物或方案能完全有效地治疗各种类型的IBS。在药物研发的迅速进展的同时隐藏着一定的风险,如西沙比利、替加色罗等药物曾在上市后由于发现严重的并发症而退市,因此,必须谨慎的对待各种新药。如果不加选择,只是简单地把这些药物应用于患者可能事与愿违。由于IBS是基于症状标准而诊断的一个综合征,随着诊断标准的变化、自然导致IBS检出率的变化,用罗马II与罗马III诊断普通人群的IBS的患病率分别为2.9%与11.4%,这说明IBS的诊断具有主观性与随意性,因此IBS诊治的规范与严谨性是我们目前面临的主要问题。进一步开展与IBS相关的动物模型研究可更好的阐述IBS病因与发病机制,寻找基于生物标志物诊断IBS可能更优于单纯依靠症状学标准,采用更有效或更有临床意义的生理学或患者自述的指标评估IBS严重程度及治疗效果,开展心理因素对IBS影响的基础与临床研究,使用更有效的治疗终点评估IBS药物或其

### ■同行评价

本文选题准确,文献分析、引用合理,对临床具有一定的指导价值。

他治疗模式的疗效, 开发更有效的治疗IBS的药物等一系列研究可能是我们今后的重要课题。

#### 4 参考文献

- 1 Drossman DA. Rome III: the functional gastrointestinal Disorders. 3<sup>rd</sup> ed. Mcleal Degnon Associates Inc 2006: 557-593
- 2 中华医学会消化病学分会胃肠动力学组. 肠易激综合征诊断和治疗的共识意见(2007, 长沙). 中华消化杂志 2008; 28: 38-40
- 3 Halpert A, Dalton CB, Palsson O, Morris C, Hu Y, Bangdiwala S, Hankins J, Norton N, Drossman D. What patients know about irritable bowel syndrome (IBS) and what they would like to know. National Survey on Patient Educational Needs in IBS and development and validation of the Patient Educational Needs Questionnaire (PEQ). *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 1972-1982
- 4 Halpert A, Dalton CB, Palsson O, Morris C, Hu Y, Bangdiwala S, Hankins J, Norton N, Drossman DA. Patient educational media preferences for information about irritable bowel syndrome (IBS). *Dig Dis Sci* 2008; 53: 3184-3190
- 5 Robinson A, Lee V, Kennedy A, Middleton L, Rogers A, Thompson DH, Reeves D. A randomised controlled trial of self-help interventions in patients with a primary care diagnosis of irritable bowel syndrome. *Gut* 2006; 55: 643-648
- 6 Shepherd SJ, Parker FC, Muir JG, Gibson PR. Dietary triggers of abdominal symptoms in patients with irritable bowel syndrome: randomized placebo-controlled evidence. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008; 6: 765-771
- 7 Simrén M, Abrahamsson H, Björnsson ES. Lipid-induced colonic hypersensitivity in the irritable bowel syndrome: the role of bowel habit, sex, and psychologic factors. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5: 201-208
- 8 Bijkerk CJ, de Wit NJ, Muris JW, Whorwell PJ, Knottnerus JA, Hoes AW. Soluble or insoluble fibre in irritable bowel syndrome in primary care? Randomised placebo controlled trial. *BMJ* 2009; 339: b3154
- 9 Ford AC, Talley NJ, Spiegel BM, Foxx-Orenstein AE, Schiller L, Quigley EM, Moayyedi P. Effect of fibre, antispasmodics, and peppermint oil in the treatment of irritable bowel syndrome: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2008; 337: a2313
- 10 杨崇美, 李延青. 剔除过敏食物治疗肠易激综合征的疗效观察. 中华内科杂志 2007; 46: 461-473
- 11 Cappello G, Spezzaferro M, Grossi L, Manzoli L, Marzio L. Peppermint oil (Mintoil) in the treatment of irritable bowel syndrome: a prospective double blind placebo-controlled randomized trial. *Dig Liver Dis* 2007; 39: 530-536
- 12 Gershon MD, Tack J. The serotonin signaling system: from basic understanding to drug development for functional GI disorders. *Gastroenterology* 2007; 132: 397-414
- 13 Chang L, Ameen VZ, Dukes GE, McSorley DJ, Carter EG, Mayer EA. A dose-ranging, phase II study of the efficacy and safety of alosetron in men with diarrhea-predominant IBS. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 115-123
- 14 Chang L, Chey WD, Harris L, Olden K, Surawicz C, Schoenfeld P. Incidence of ischemic colitis and serious complications of constipation among patients using alosetron: systematic review of clinical trials and post-marketing surveillance data. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 1069-1079
- 15 Chey WD, Paré P, Viegas A, Ligozio G, Shetzline MA. Tegaserod for female patients suffering from IBS with mixed bowel habits or constipation: a randomized controlled trial. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 1217-1225
- 16 Evans BW, Clark WK, Moore DJ, Whorwell PJ. Tegaserod for the treatment of irritable bowel syndrome and chronic constipation. *Cochrane Database Syst Rev* 2007: CD003960
- 17 George AM, Meyers NL, Hickling RI. Clinical trial: renzapride therapy for constipation-predominant irritable bowel syndrome--multicentre, randomized, placebo-controlled, double-blind study in primary healthcare setting. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 27: 830-837
- 18 Drossman DA, Chey WD, Johanson JF, Fass R, Scott C, Panas R, Ueno R. Clinical trial: lubiprostone in patients with constipation-associated irritable bowel syndrome--results of two randomized, placebo-controlled studies. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 29: 329-341
- 19 Sinn DH, Song JH, Kim HJ, Lee JH, Son HJ, Chang DK, Kim YH, Kim JJ, Rhee JC, Rhee PL. Therapeutic effect of Lactobacillus acidophilus-SDC 2012, 2013 in patients with irritable bowel syndrome. *Dig Dis Sci* 2008; 53: 2714-2718
- 20 Hoveyda N, Heneghan C, Mahtani KR, Perera R, Roberts N, Glasziou P. A systematic review and meta-analysis: probiotics in the treatment of irritable bowel syndrome. *BMC Gastroenterol* 2009; 9: 15
- 21 Brandt LJ, Chey WD, Foxx-Orenstein AE, Schiller LR, Schoenfeld PS, Spiegel BM, Talley NJ, Quigley EM. An evidence-based position statement on the management of irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 2009; 104 Suppl 1: S1-35
- 22 Mangel AW, Bornstein JD, Hamm LR, Buda J, Wang J, Irish W, Urso D. Clinical trial: asimadoline in the treatment of patients with irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 28: 239-249
- 23 Chang FY, Lu CL, Chen CY, Luo JC. Efficacy of dioctahedral smectite in treating patients of diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *J Gastroenterol Hepatol* 2007; 22: 2266-2272
- 24 聚卡波非钙协作组. 聚卡波非钙治疗便秘型肠易激综合征的随机、双盲、安慰剂对照多中心临床试验. 中华消化杂志 2007; 27: 685-688
- 25 Masand PS, Pae CU, Krulewicz S, Peindl K, Mannelli P, Varia IM, Patkar AA. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of paroxetine controlled-release in irritable bowel syndrome. *Psychosomatics* 2009; 50: 78-86
- 26 Ford AC, Talley NJ, Schoenfeld PS, Quigley EM, Moayyedi P. Efficacy of antidepressants and psychological therapies in irritable bowel syndrome: systematic review and meta-analysis. *Gut* 2009; 58: 367-378
- 27 Bian Z, Wu T, Liu L, Miao J, Wong H, Song L, Sung JJ. Effectiveness of the Chinese herbal formula TongXieYaoFang for irritable bowel syndrome: a systematic review. *J Altern Complement Med* 2006; 12: 401-407
- 28 Leung WK, Wu JC, Liang SM, Chan LS, Chan FK, Xie H, Fung SS, Hui AJ, Wong VW, Che CT, Sung JJ. Treatment of diarrhea-predominant irritable bowel syndrome with traditional Chinese herbal medicine: a randomized placebo-controlled trial.



- 29 Shi J, Tong Y, Shen JG, Li HX. Effectiveness and safety of herbal medicines in the treatment of irritable bowel syndrome: a systematic review. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 454-462
- 30 Leventer SM, Raudibaugh K, Frissora CL, Kassem N, Keogh JC, Phillips J, Mangel AW. Clinical trial: dextofisopam in the treatment of patients with diarrhoea-predominant or alternating irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 27: 197-206
- 31 Klooker TK, Kuiken SD, Lei A, Boeckxstaens GE. Effect of long-term treatment with octreotide on rectal sensitivity in patients with non-constipated irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 26: 605-615

编辑 李军亮 电编 吴鹏朕

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2010年版权归世界华人消化杂志

## • 消息 •

### 《世界华人消化杂志》出版流程

本刊讯 《世界华人消化杂志》(ISSN 1009-3079, CN 14-1260/R)是一份同行评议性和开放获取(open access, OA)的旬刊, 每月8、18、28号按时出版. 具体出版流程介绍如下:

**第一步 作者提交稿件:** 作者在线提交稿件(<http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx>), 提交稿件中出现问题可以发送E-mail至[submission@wjgnet.com](mailto:submission@wjgnet.com)咨询, 编务将在1个工作日内回复.

**第二步 审稿:** 送审编辑对所有来稿进行课题查新, 并进行学术不端检测, 对不能通过预审的稿件直接退稿, 通过预审的稿件送交同行评议专家进行评议. 编辑部主任每周一组织定稿会, 评估审稿人意见, 对评审意见较高, 文章达到本刊发表要求的稿件送交总编辑签发拟接受, 对不能达到本刊发表要求的稿件退稿.

**第三步 编辑、修改稿件:** 科学编辑严格根据编辑规范要求编辑文章, 包括全文格式、题目、摘要、图表科学性和参考文献; 同时给出退修意见送作者修改. 作者修改稿件中遇到问题可以发送E-mail至责任科学编辑, 责任科学编辑在1个工作日内回复. 为保证文章审稿意见公平公正, 本刊对每一篇文章均增加该篇文章的同行评议者和同行评论, 同时配有背景资料、研发前沿、相关报道、创新盘点、应用要点和名词解释, 供非专业人士阅读了解该领域的最新科研成果.

**第四步 录用稿件:** 作者将稿件修回后, 编辑部主任组织第2次定稿会, 评估作者修回稿件质量. 对修改不合格的稿件通知作者重修或退稿, 对修改合格的稿件送总编辑终审, 合格后发正式录用通知. 稿件正式录用后, 编务通知作者缴纳出版费, 出版费缴纳后编辑部安排生产, 并挂号将缴费发票寄出.

**第五步 排版制作:** 电子编辑对稿件基本情况进行检查, 核对无误后, 进行稿件排版及校对、图片制作及参考文献核对. 彩色图片保证放大400%依然清晰; 中文参考文献查找全文, 核对作者、题目、期刊名、卷期及页码, 英文参考文献根据本杂志社自主研发的“参考文献检测系统”进行检测, 确保作者、题目、期刊名、卷期及页码准确无误. 排版完成后, 电子编辑进行黑马校对, 消灭错别字及语句错误.

**第六步 组版:** 本期责任电子编辑负责组版, 对每篇稿件图片校对及进行质量控制, 校对封面、目次、正文页码和书眉, 修改作者的意见, 电子编辑进行三校. 责任科学编辑制作整期中英文摘要, 并将英文摘要送交英文编辑进一步润色. 责任电子编辑再将整期进行二次黑马校对. 责任科学编辑审读本期的内容包括封面、目次、正文、表格和图片, 并负责核对作者、语言编辑和语言审校编辑的清样, 负责本期科学新闻稿的编辑.

**第七步 印刷、发行:** 编辑部主任和主编审核清样, 责任电子编辑通知胶片厂制作胶片, 责任科学编辑、电子编辑核对胶片无误送交印刷厂进行印刷. 责任电子编辑制作ASP、PDF、XML等文件. 编务配合档案管理员邮寄杂志.

**第八步 入库:** 责任电子编辑入库, 责任科学编辑审核, 包括原始文章、原始清样、制作文件等.

《世界华人消化杂志》从收稿到发行每一步都经过严格审查, 保证每篇文章高质量出版, 是消化病学专业人士发表学术论文首选的学术期刊之一. 为保证作者研究成果及时公布, 《世界华人消化杂志》保证每篇文章从投稿到刊出4 mo内完成. (编辑部主任: 李军亮 2010-01-18)

# STAT3在肝细胞癌中的研究进展

苏如葵, 袁晨光

## ■背景资料

肝细胞癌(HCC)是我国常见的恶性肿瘤之一,手术切除病灶是最佳选择。目前HCC的治疗还缺少有效的药物,基因靶点的肿瘤治疗已成为肿瘤研究的热点,STAT3是多个致癌性酪氨酸激酶信号通道汇聚的焦点,最近研究表明STAT3与HCC的发生、发展密切相关,可能为HCC在临床诊断、治疗方面提供新的靶点及思路。

苏如葵, 袁晨光, 桂林医学院附属医院肝胆外科 广西壮族自治区桂林市 541001

广西高校优秀人才资助计划基金资助项目, No. RC2007027

2007年度广西医疗卫生自筹经费项目, No. Z2007203

作者贡献分布: 本文由苏如葵完成; 袁晨光审校。

通讯作者: 袁晨光, 副教授, 541001, 广西壮族自治区桂林市, 桂林医学院附属医院肝胆外科. ysg518@qq.com

电话: 0773-2824373

收稿日期: 2010-04-20 修回日期: 2010-06-18

接受日期: 2010-06-28 在线出版日期: 2010-07-28

## Advances in understanding the role of STAT3 in the pathogenesis of hepatocellular carcinoma

Ru-Kui Su, Sheng-Guang Yuan

Ru-Kui Su, Sheng-Guang Yuan, Department of Hepatobiliary Surgery, the Affiliated Hospital of Guilin Medical College, Guilin 541001, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Supported by: the Foundation for Distinguished Talents in Guangxi Universities, No. RC2007027; and the 2007 Self-raised Foundation for Guangxi Medical and Public Health Research, No. Z2007203

Correspondence to: Associate Professor Sheng-Guang Yuan, Department of Hepatobiliary Surgery, the Affiliated Hospital of Guilin Medical College, Guilin 541001, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China. ysg518@qq.com

Received: 2010-04-20 Revised: 2010-06-18

Accepted: 2010-06-28 Published online: 2010-07-28

## Abstract

Signal transducer and activator of transcription 3 (STAT3) is an important nuclear transcription factor that, once activated, can regulate the transcription of target genes. STAT3 is overexpressed in hepatocellular carcinoma (HCC). It has been demonstrated that STAT3 can be activated by HBV, HCV and diverse oncoproteins. The dysregulation of STAT/SOCS signaling also results in constitutive activation of STAT3. Aberrantly activated STAT3 can contribute to the malignant transformation of liver cells and result in the occurrence of HCC by inducing dysregulation of c-Myc, EGFR, TGF, survivin and VEGF. This paper summarizes the critical role of STAT3 in the pathogenesis of HCC and explores the possibility of using STAT3 as a target for HCC therapy.

Key Words: Signal transducer and activator of tran-

scription 3; Hepatocellular carcinoma; Transcription factor

Su RK, Yuan SG. Advances in understanding the role of STAT3 in the pathogenesis of hepatocellular carcinoma. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2010; 18(21): 2240-2246

## 摘要

STAT3是STAT家族的成员,是重要的核转录因子。STAT3可以被HBV、HCV和各种癌基因蛋白激活,STAT/SOCS信号失调也可以导致STAT3激活。活化后可以调控下游基因的转录。异常活化的STAT3肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)癌组织中明显过表达,可导致肝细胞恶性转化从而发生癌变。此外STAT3信号的激活与c-Myc、EGFR、TGF、survivin、VEGF失调有关,这与HCC的发生、发展有密切的联系。我们将概述STAT3在HCC中的重要作用,并就STAT3作为HCC治疗新的靶点的研究现状进行综述。

关键词: 信号转导与转录活化因子3; 肝细胞癌; 转录因子

苏如葵, 袁晨光. STAT3在肝细胞癌中的研究进展. *世界华人消化杂志* 2010; 18(21): 2240-2246

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/18/2240.asp>

## 0 引言

肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)的发生、发展及转移机制仍不清楚,目前认为与各种癌基因、信号通路等异常有关。信号转导与转录活化因子3(signal transducer and activator of transcription 3, STAT3)是一种由细胞因子、生长因子等多肽类配体激活的转录因子。STAT3被激活后作用于细胞核内特异的DNA片段,调控靶基因的转录。大量研究已证明该基因可促进肿瘤细胞的增殖、血管形成、侵袭转移及免疫逃逸。近年来研究发现其与HCC的发生、发展密切相关。本文对STAT3在HCC中的研究进行综述,以期对HCC在临床诊断、治疗方面提供新的靶点及思路。

## ■同行评议者

高润平, 教授, 吉林大学第一医院肝病科

## 1 STAT3结构、功能及调控

**1.1 STAT3结构和生理功能** STAT3是在1994年作为白介素-6(interleukin, IL-6)信号传递中的急性期反应因子(acute-phase response factor, APRF)被纯化的, 编码STAT3的基因在鼠科动物定位于第11号染色体, 在人类定位于第12号染色体(q13至q14-1)。STAT3结构主要包括7个部分<sup>[1]</sup>: (1)SH2区, 主要促进STAT3与活化的受体形成复合物, 介导JAK-STAT间相互作用, 使STAT3形成二聚体, 移至细胞核, 识别并结合DNA, 导致特定靶基因的开启; (2)SH3区, 保守性较差, 功能尚不清楚; (3)羧基端第705位的酪氨酸磷酸化位点(Y705), 该位点的磷酸化可致STAT3活化; (4)DNA结合区; (5)转录激活区, 与转录激活有关; (6)第727位丝氨酸磷酸化位点(Ser727), 可被有丝分裂原激活的蛋白激酶(mitogen activated protein kinase, MAPK)所磷酸化, 激活STAT3, 使STAT途径和RAS途径发生联系; (7)保守的氨基酸序列, 与STAT3二聚体的形成以及细胞因子受体间的结合等有关。STAT3广泛存在于不同类型的细胞和组织中(如: 心脏、睾丸和胸腺中含量较高, 在脾脏中也可检出), 与细胞生长、分化、增殖、凋亡等生理功能调控有关, 生理状态下, STAT3的激活快速而短暂。STAT3通过对靶基因的调控在细胞生长、分化、增殖、凋亡中发挥着重要的作用。STAT3调控的靶基因编码的蛋白包括凋亡抑制剂Bcl-xL、Bcl-2、髓样细胞白血病因子-1(myeloid cell leukemia-1, Mcl-1)和存活素(survivin), 细胞周期调节剂周期蛋白D1、D2和c-myc以及血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)<sup>[2-6]</sup>, 这些蛋白质在细胞的增殖、分化、衰老和凋亡过程中发挥着重要的作用, STAT3通过对上述靶基因的调控, 进而改变细胞形态。

**1.2 STAT3的激活及调控** 目前已发现多种信号因子可激活STAT3, 包括: (1)细胞因子(cytokine, CK): IL-6、IL-11、抑瘤素M(oncostatin M, OSM)、睫状神经营养因子(ciliary neurotrophic factor, CNTF)、瘦素(leptin)、白血病抑制因子(leukaemia inhibitory factor, LIF)等; (2)表皮生长因子(epidermal growth factor, EGF)、血小板源生长因子(platelet derived growth factor, PDGF); (3)非受体酪氨酸激酶: v-Abl、c/v-Src、v-Sis、Tel-Jak等; (4)G蛋白: 促甲状腺激素(Thyroid stimulating hormone, TSH)、巨噬细胞炎症蛋白-1(macrophage inflammatory protein-1, MIP-1)等。

STAT3可通过多种途径激活, JAK-STAT3途径是经典途径, 其活化过程为: (1)配体与受体结合导致受体二聚体化; (2)二聚体化受体激活JAK; (3)JAK将STAT磷酸化; (4)STAT形成二聚体, 暴露出入核信号; (5)STAT进入核内, 调节基因表达。其中705位酪氨酸磷酸化是STAT3活化的标志(该位点发生了酪氨酸磷酸化的STAT3即p-STAT3)。MAPK是Ras信号转导途径中的下游信号分子, 具有丝氨酸/氨酸蛋白激酶活性, 通过磷酸化Ser727位点而激活STAT3。Cdk5(周期蛋白依赖激酶5)、JNK(c-Jun N端激酶)、ERK2(细胞外信号调节酶2)等也参与了丝氨酸的磷酸化而激活STAT3<sup>[7-9]</sup>。

活化的STAT3可通过以下3个途径进行负调控: (1)STATs酶的活化是可逆的, 酪氨酸磷酸酶SHP1和SHP2拥有SH2结构域, 并主要定位在细胞质中, 与STAT3的SH2受体酪氨酸残基结合, 相互作用破坏JAK/STAT途径; (2)活化的STATs蛋白抑制子PIAS(protein inhibitor of activated STATs, PIAS)可直接干扰或通过招募核内共抑制分子, 干扰STAT3与DNA结合, 使之不能转录。PIAS包括细胞因子信号传导抑制子(suppressor of cytokine signaling, SOCS), SOCS是STAT3负反馈回路中的一部分, 通过掩盖结合位点或去除信号组件复合物, 抑制JAK/STAT各种信号组成, 干扰靶基因感应而负调控STAT3<sup>[10]</sup>。

## 2 STAT3与HCC发生、发展的关系

**2.1 STAT3在HCC中的表达及致癌机制** 目前研究证实HCC组织中p-STAT3阳性率和阳性强度均高于癌旁组织和正常肝组织, 与癌细胞分化程度无关; 此外, 癌旁肝组织中亦有比较明显的p-STAT3表达。特别是呈明显增生和不典型增生肝细胞尤甚, 推测STAT3激活和过度表达可能是HCC发生的早期事件<sup>[11]</sup>。目前研究认为STAT3持续性激活与细胞的恶性转化有关, 可能参与了多种肿瘤包括HCC的发生和发展<sup>[12]</sup>, 主要依据4个方面: (1)致癌基因能激活STAT3; (2)显性负STAT3突变体能恢复STAT3导致的显型转化; (3)JAK和Src激酶激活STATs并能引起细胞转化; (4)在肿瘤或癌细胞株中STAT3过表达, 如乳腺癌、卵巢癌等。过激活的STAT3主要通过调控下游基因而调控细胞的凋亡、增殖、恶性转化而引起HCC的发生。通过上调凋亡基因Bcl-xL和Mcl-1等抑制细胞凋亡, 上调c-myc、p21、cyclin D1调节细胞周期, 还能减弱肿瘤抑制基因p53的表达, 最终

### ■研究前沿

目前的研究多侧重于STAT3导致HCC的机制及以STAT3为靶目标, 研究其信号通路抑制剂、干扰剂等HCC治疗药物和方法。

### ■相关报道

李静等应用针对人的STAT3基因的siRNA构建表达载体Silencer3.0-H1-STAT3-siRNA-GFP, 转染人HCC细胞株SMMC7721, 可抑制STAT3基因表达, 对HCC的细胞增殖活性有明显抑制作用, 并可诱导癌细胞凋亡, 使RNA干扰技术作为HCC治疗的有效手段成为可能。

导致HCC的发生<sup>[13,14]</sup>。Yu等<sup>[15]</sup>用3-甲基-4-甲基氨基偶氮苯(3-me-DAB)诱导大鼠建立HCC模型, 在癌变不同阶段用免疫组织化学和Western blot、原位杂交等方法检测发现: 在肝坏死和修复阶段表皮生长因子受体(epithelial growth factor receptor, EGFR)、转化生长因子(transforming growth factor, TGF)、STAT3高表达; 所有HCC病例中发现EGFR、TGF、STAT3的mRNA和蛋白表达明显增高; 而且STAT3、p-STAT3的水平与TGF表达水平呈正相关。提示: EGFR-STAT3通路与大鼠HCC的发展有关, 高表达的TGF可活化EGFR信号, 并形成自分泌环, 导致STAT3持续激活, 从而调节细胞凋亡和周期基因的转录, 促进细胞增殖和转化。李静等<sup>[16]</sup>应用RT-PCR检测HCC组织中STAT3、c-myc、p53、survivin、VEGF的mRNA表达水平, 应用Western blot法及免疫组织化学法检测STAT3基因的蛋白水平及定位表达, 发现HCC癌及癌旁组织中c-myc、survivin、VEGF基因mRNA表达明显上调, p53基因mRNA表达下降, 癌组织及癌旁组织中STAT3蛋白水平均高于正常肝组织, 提示STAT3通过与c-myc、p53、survivin、VEGF细胞因子、信号通路共同协调作用, 在HCC的发生过程中起重要作用。

STAT3下调机制的减弱也可能是STAT3激活并导致HCC发生的原因。SOCS1、SOCS3是STAT3上游的负反馈元件, SOCS1、SOCS3基因失调, 对STAT3抑制减弱, 可导致STAT3过表达而引起HCC发生。研究发现SOCS3存在STAT3的结合点, 其被异常甲基化后可引起STAT3异常激活, 导致细胞增殖、恶性转化。在HCC的细胞系中, 有5/10的细胞系无法检测到SOCS3, 其中还有3/10的细胞系SOCS3基因CpG岛异常甲基化, 甲基化的SOCS3可以用去甲基化剂5-氮杂-2'-脱氧胞嘧啶核苷(5-aza-2'-deoxycytidine)通过去甲基化重新激活SOCS3的表达, 并引起STAT3去磷酸化<sup>[17]</sup>。而Ogata等<sup>[18]</sup>在HCC组织中也发现SOCS3低表达及SOCS3基因DNA甲基化, 导致STAT3过度激活, 并促进刀豆球蛋白(concanavallin A, ConA)和化学诱导的肝纤维化, 而且还发现SOCS3的低表达不仅存在于HCC组织中, 还存在于非癌组织中, SOCS3的表达随着肝脏纤维化程度的增加逐渐减少。同时非肿瘤区SOCS3表达水平, 与STAT3、TGF- $\beta$ 1的水平成负相关。在SOCS3缺陷小鼠模型中, SOCS3的缺失导致STAT3过度激活,

TGF- $\beta$ 1表达增强, 并促进ConA和化学诱导的肝纤维化。SOCS3表达增加或用显性负相STAT3处理后TGF- $\beta$ 1表达减弱, 认为TGF- $\beta$ 1增强子存在2个STAT3的结合点, STAT3与之结合后可直接激活这些增强子的活性, 提示: TGF- $\beta$ 1是STAT3的一个目标基因, 这也可能是SOCS3缺陷小鼠纤维化增强的机制之一。STAT3通过上调TGF- $\beta$ 1表达而加重肝纤维化, SOCS3则负调节肝纤维化阻止了这一过程, 这可能与STAT3引起肝硬化最终进展为HCC有关。

研究证明CpG岛甲基化沉默SOCS1基因可以直接干扰JAK2而激活JAK/STAT, 用JAK2的特异抑制剂AG490可以抑制此途径灭活STAT3, 通过去甲基化恢复SOCS1活性后也可以抑制STAT3<sup>[19]</sup>。在小鼠HCC模型中Bagnyukova等<sup>[20]</sup>发现: HCC发生的早期阶段, SOCS1高表达, 并对TGF- $\beta$ 和血小板源生长因子(platelet derived growth factor, PDGF)诱导的STAT3激活有明显的抑制作用, 而在HCC的发展阶段, SOCS1表达下降, 其对TGF- $\beta$ 和PDGF的抑制作用减弱, 导致STAT3活化并引起细胞恶性转化, 而且还发现SOCS1表达下降并不与SOCS1的甲基化有关, 而与SOCS1启动子组蛋白中赖氨酸增加有关。尽管目前SOCS1沉默的机制尚不确定, 研究结果不一致, 但SOCS1的沉默都最终导致STAT3过激活, 这可能是HCC发生的机制之一。

**2.2 STAT3与HBV的致HCC作用** HBV感染导致HCC的确切机制尚不明确, 多种因子及信号通路参与了HBV相关的HCC形成过程。最近研究表明, 慢性HBV感染引起HCC的发生, 可能与STAT3的异常激活有关, 其中HBV的X蛋白[hepatitis B virus X (HBx) protein]与STAT3的活化密切相关。过表达的HBx可诱导IL-6表达, 从而磷酸化激活STAT3, STAT3结合于HBV增强子1中心的FPV区, 激活HBV增强子功能, 促进HBV的复制<sup>[21]</sup>。最近国外学者研究发现了一种与HBX蛋白相互作用的蛋白磷酸酶2C $\alpha$ (protein phosphatase 2C  $\alpha$ , PP2C $\alpha$ ), 在Cos-7和Huh-7 HCC细胞中内源性PP2C $\alpha$ 可引起IL-6表达减少, 还可以去磷酸化而灭活STAT3, 但高表达HBX可以阻止和恢复这种去磷酸化, 使STAT3表达增加<sup>[22]</sup>。HBX突变体还可以通过核内/核周非典型定位, 上调STAT3并沉默SOCS1/SOCS3, 引起SOCS1/SOCS3失调而引起HCC的形成<sup>[23]</sup>。Koeberlein等<sup>[24]</sup>在HBV患者肝组织中发现SOCS3蛋白表达

增加, STAT3过激活, 认为肝脏炎症改变与STAT/SOCS信号失调相关, HBV对STAT/SOCS干预可能会导致机体对HBV的免疫反应无效, 有助于病毒发病, 恶性转化, 可能是病毒持续存在并最终导致HCC的一个重要机制。

**2.3 STAT3与HCV致HCC作用** HCV感染也是引发肝硬化、HCC的一个重要原因。HCV核心蛋白是HCV的重要结构蛋白, 可以促进人肝细胞的永生化, 研究显示它参与多种信号转导通路的调控和转录因子的激活。Machida等<sup>[25]</sup>研究发现HCV核心蛋白、E1蛋白、非结构蛋白(nonstructural protein, NS)的表达诱导活性氧产生, 触发STAT3酪氨酸磷酸化和核转位, 激活STAT3促进HCC的发生。在依赖HCV核的永生肝细胞中, STAT3被HCV核心蛋白激活并持续表达, IL-6、gp130、Leptin受体表达增加, STAT3靶基因Bcl-xL、cyclin D1、c-myc表达也增加, STAT3及HCV可能通过这些基因产物促进肝细胞增殖、恶性转化<sup>[26]</sup>。然而有研究发现HCV核心蛋白的表达对STAT3的磷酸化及与DNA结合活性是抑制的, 对JAK/STAT信号转导通路活化起抑制作用, 但这种抑制发生在核内(干扰素目标基因的启动子结合处), 这可能是引起HCV对干扰素治疗无效的原因, 使HCV长期存在并最终导致HCC发生<sup>[27]</sup>。HCV激活的STAT3还提高微血管内皮细胞中雄激素受体表达, 并增强雄激素受体介导的转录, 促进VEGF表达和微血管形成, 应用AG490(JAK/STAT信号通路抑制剂)处理后, 雄激素受体和VEGF受到明显抑制<sup>[28]</sup>。HCV核心蛋白还能使SOCS-1在人肝组织中表达减少, 提高STAT3的活化<sup>[29]</sup>, 表明这也可能与HCV导致HCC有关。

### 3 STAT3与HCC的转移

Pan等<sup>[30]</sup>研究了不同转移潜能人HCC细胞系转录因子活性差异, 结果发现随着人HCC细胞转移潜能的增高, STAT3活性上调, 认为其与HCC转移密切相关。Yang等<sup>[31]</sup>研究了p-STAT3(tyr705)在HCC中的表达, 发现在49.3%的HCC标本中呈强阳性, 而仅有5.8%的癌周组织的肝实质细胞呈强阳性表达, 而且p-STAT3在HCC组织中的表达与微血管密度密切相关, 因而推测STAT3可能通过增加HCC组织的微血管的生成, 参与了HCC的发生和进展, 与HCC转移相关。在其他实体肿瘤中研究证实: 过表达的STAT3可以上调VEGF促进癌及癌旁组织微血管及淋巴管的生

成, 促进癌的转移<sup>[32]</sup>, 过表达的STAT3还能减弱肿瘤抑制基因p53, 使p53途径依赖性低氧诱导因子(hypoxia inducible factor-1 $\alpha$ , HIF1- $\alpha$ )降解受到抑制<sup>[33]</sup>, 而且还有学者在感染HCV患者体内发现活化的STAT3是HIF1- $\alpha$ 稳定表达必不可少的<sup>[33]</sup>, HIF1- $\alpha$ 最终引起靶分子VEGF表达增高, 促进肿瘤血管新生及转移; 用STAT3的显性负性突变体或反义寡核苷酸阻断STAT3信号通路, 可抑制VEGF表达, 还能抑制肿瘤的生长与侵袭转移<sup>[34]</sup>, 而国内研究也证实HCC组织中STAT3过激活伴随p53下调及VEGF上调, 表明: STAT3过激活后通过与HIF1- $\alpha$ 、VEGF、p53等共同协调, 在HCC发展、转移过程中发挥作用<sup>[16]</sup>。但另有研究已证明STAT3与HCC瘤体大小、病理分级、肿瘤分化程度、TNM分期无关<sup>[35]</sup>, 因而STAT3是否与HCC的发展、转移有关可能还需要进一步的研究证实。

### 4 STAT3与HCC的治疗

大量研究已证实STAT3参与HCC的发生、发展及转移, 已成为为HCC治疗新的靶点。目前研究方向为: (1)针对STAT3采用基因治疗HCC; (2)利用天然或人工合成JAK/STAT3、SOCS/STAT3信号通路抑制剂、干扰剂。并已取得了重大的进展。

**4.1 RNA干扰及反义寡核苷酸** siRNA(small interfering RNAs)是一种短片段双链RNA分子, 能够以同源互补序列的mRNA为靶目标降解特定的mRNA, 导致其相应的基因沉默, 称为RNA干扰(RNA interfering, RNAi)。近年RNA干扰作为HCC治疗的有效手段越来越被人们重视。李静等<sup>[36]</sup>应用针对人的STAT3基因的siRNA构建表达载体Silencer3.0-H1-STAT3-siRNA-GFP, 转染人HCC细胞株SMMC7721, 结果重组质粒在mRNA及蛋白水平均可抑制STAT3基因表达。并下调STAT3相关基因survivi、VEGF基因mRNA的表达, 上调p53、caspase-3基因的mRNA表达, 对HCC细胞的增殖活性有明显抑制作用, 并可诱导HCC细胞凋亡, 细胞阻滞于G<sub>2</sub>期。吴明彩等<sup>[37]</sup>用人工合成并硫代修饰STAT3反义寡核苷酸, 通过脂质体转染进入HepG2 HCC细胞, 发现HepG2细胞的增殖有明显的抑制作用, 能明显诱导细胞凋亡。

**4.2 酪氨酸激酶抑制剂** AG490是一种JAK酪氨酸激酶选择性抑制剂, 可以阻断JAK激酶活化, 减少STAT3的表达, 显著减弱HCC细胞的生存

#### ■创新盘点

本文着重综述STAT3与HBV、HCV等关联导致HCC的机制, 论述STAT3在HCC的发生、发展及转移等方面的调节作用, 介绍了以STAT3作为基因靶点在HCC治疗方面的研究方向及现状。



## ■应用要点

尽管STAT3在HCC的发生、进展和转移的机制研究尚不够深入和全面,但STAT3作为一种癌基因,可作为HCC治疗新的靶点,为HCC的临床治疗提出新的方法。

能力,抑制MCL-1的表达从而诱导凋亡,AG490还通过下调cyclin D1、A、E和上调p21、p27、phospho-chk2而诱导HCC胞S期周期停滞<sup>[38]</sup>。王艳春等<sup>[39]</sup>利用AG490阻断HCC细胞STAT3通路后,免疫抑制因子VEGF、FasL、TGF- $\beta$ 和IL-10等的mRNA表达减弱甚至消失,表明AG490可通过阻断STAT3通路逆转免疫抑制发挥抗肿瘤效应。Lin等<sup>[40]</sup>在研究中发现STAT3的特定抑制剂NSC74859,可明显抑制IL-6/STAT3通路,同时灭活TGF- $\beta$ ,使HCC细胞对TGF- $\beta$ 失去反应,把Huh-7 HCC细胞移植到裸鼠身上形成肿瘤,用NSC74859治疗后肿瘤生长明显受到抑制。

4.3 其他抑制剂 其他许多STAT3相关的信号元件或通路的抑制药物在HCC中研究尚少,具体机制尚不明确,但研究表明,他们有望成为HCC治疗的新希望。日本学者Li等<sup>[41]</sup>从胡芦巴中分离出一种甾体皂甙,薯蓣皂素,可以调节STAT3信号通路。薯蓣皂素可抑制STAT3活化,而对STAT5无影响,而且STAT3活化时牵涉的c-Src、JAK1、JAK2的激活也受到抑制。过钒酸钠能逆转薯蓣皂素对STAT3的下调。还发现薯蓣皂素诱导Src同源性二磷酸酶2(src homology 2 phosphatase 2, H-PTP2)的表达,可抑制STAT3激活,同时,薯蓣皂素下调各种STAT3下游基因产物的表达,抑制细胞增殖,强化紫杉醇和阿霉素对HCC细胞的促凋亡作用。薯蓣皂素作为一种新型的STAT3活化通路阻断剂,在HCC治疗中具有潜在价值。天然化合物水垂盆草提取物能抑制HepG2 HCC细胞细胞生长,引起P-STAT3蛋白表达明显下降,Bcl-1和VEGF的mRNA表达也下调,对HCC有阻止和抑制作用<sup>[42]</sup>。

STAT3负调节因子可以下调STAT3的表达,通过SOCS3负调节STAT3可以成为HCC治疗的新思路。林芳等<sup>[43]</sup>成功构建携带SOCS3的溶瘤腺病毒AdCN3052SOCS3,该病毒感染多种肿瘤细胞后,均能特异性扩增,同时表达功能正常的SOCS3蛋白,从而抑制STAT3磷酸化,引起肿瘤细胞的明显凋亡,具有抗肿瘤的功能。

## 5 结论

大量证据证实STAT3参与了HCC的发生、进展和转移,通过直接或间接阻断STAT3途径来治疗HCC在理论上已取得了很大进展,在实验中已经取得可喜的成果,但其可行性及疗效需要进一步通过动物及临床实验来证实。由于STAT3信号传导途径的复杂性,且HCC的发生、发展是

由多因素、多基因参与,病理过程复杂,目前仍有许多问题有待阐明,如在HCC发生、发展和转移过程中,STAT3是否还与其他基因相互作用、通过何种方式或途径相互作用、是否其他的STAT家族成员也发挥作用、通过何种机制、在复杂的信号传导通路中如何与上下游的因子发生联系、怎样进一步利用STAT3为靶点治疗HCC等问题都有待于进一步研究。

## 6 参考文献

- 1 Zhang Y, Turkson J, Carter-Su C, Smithgall T, Levitzki A, Kraker A, Krolewski JJ, Medveczky P, Jove R. Activation of Stat3 in v-Src-transformed fibroblasts requires cooperation of Jak1 kinase activity. *J Biol Chem* 2000; 275: 24935-24944
- 2 Turkson J, Jove R. STAT proteins: novel molecular targets for cancer drug discovery. *Oncogene* 2000; 19: 6613-6626
- 3 Bowman T, Garcia R, Turkson J, Jove R. STATs in oncogenesis. *Oncogene* 2000; 19: 2474-2488
- 4 Bowman T, Broome MA, Sinibaldi D, Wharton W, Pledger WJ, Sedivy JM, Irby R, Yeatman T, Courtneidge SA, Jove R. Stat3-mediated Myc expression is required for Src transformation and PDGF-induced mitogenesis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001; 98: 7319-7324
- 5 Epling-Burnette PK, Zhong B, Bai F, Jiang K, Bailey RD, Garcia R, Jove R, Djeu JY, Loughran TP Jr, Wei S. Cooperative regulation of Mcl-1 by Janus kinase/stat and phosphatidylinositol 3-kinase contribute to granulocyte-macrophage colony-stimulating factor-delayed apoptosis in human neutrophils. *J Immunol* 2001; 166: 7486-7495
- 6 Gong W, Wang L, Yao JC, Ajani JA, Wei D, Aldape KD, Xie K, Sawaya R, Huang S. Expression of activated signal transducer and activator of transcription 3 predicts expression of vascular endothelial growth factor in and angiogenic phenotype of human gastric cancer. *Clin Cancer Res* 2005; 11: 1386-1393
- 7 Fu AK, Fu WY, Ng AK, Chien WW, Ng YP, Wang JH, Ip NY. Cyclin-dependent kinase 5 phosphorylates signal transducer and activator of transcription 3 and regulates its transcriptional activity. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004; 101: 6728-6733
- 8 Abe K, Hirai M, Mizuno K, Higashi N, Sekimoto T, Miki T, Hirano T, Nakajima K. The YXXQ motif in gp 130 is crucial for STAT3 phosphorylation at Ser727 through an H7-sensitive kinase pathway. *Oncogene* 2001; 20: 3464-3674
- 9 Lo RK, Cheung H, Wong YH. Constitutively active Galphal6 stimulates STAT3 via a c-Src/JAK- and ERK-dependent mechanism. *J Biol Chem* 2003; 278: 52154-52165
- 10 Chen W, Daines MO, Khurana Hershey GK. Turning off signal transducer and activator of transcription (STAT): the negative regulation of STAT signaling. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114: 476-489; quiz 490
- 11 Feng DY, Zheng H, Tan Y, Cheng RX. Effect of phosphorylation of MAPK and Stat3 and expression of c-fos and c-jun proteins on hepatocarcinogenesis and their clinical significance. *World J Gastroenterol* 2001; 7: 33-36
- 12 Desrivieres S, Kunz C, Barash I, Vafaizadeh V,

- Borghouts C, Groner B. The biological functions of the versatile transcription factors STAT3 and STAT5 and new strategies for their targeted inhibition. *J Mammary Gland Biol Neoplasia* 2006; 11: 75-87
- 13 Niu G, Wright KL, Ma Y, Wright GM, Huang M, Irby R, Briggs J, Karras J, Cress WD, Pardoll D, Jove R, Chen J, Yu H. Role of Stat3 in regulating p53 expression and function. *Mol Cell Biol* 2005; 25: 7432-7440
- 14 Sun X, Zhang J, Wang L, Tian Z. Growth inhibition of human hepatocellular carcinoma cells by blocking STAT3 activation with decoy-ODN. *Cancer Lett* 2008; 262: 201-213
- 15 Yu XT, Zhu SN, Xu ZD, Hu XQ, Zhu TF, Chen JQ, Lu SL. Roles of EGFR-Stat3 signal pathway in carcinogenesis of experimental hepatoma in rats. *J Cancer Res Clin Oncol* 2007; 133: 145-152
- 16 李静, 朴云峰, 丁百静, 祝尔健, 王凯, 唐彤宇. STAT3基因在原发性肝癌组织中的表达及意义. 临床肝胆病杂志 2007; 23: 442-444
- 17 Niwa Y, Kanda H, Shikauchi Y, Saiura A, Matsubara K, Kitagawa T, Yamamoto J, Kubo T, Yoshikawa H. Methylation silencing of SOCS-3 promotes cell growth and migration by enhancing JAK/STAT and FAK signalings in human hepatocellular carcinoma. *Oncogene* 2005; 24: 6406-6417
- 18 Ogata H, Chinen T, Yoshida T, Kinjo I, Takaesu G, Shiraishi H, Iida M, Kobayashi T, Yoshimura A. Loss of SOCS3 in the liver promotes fibrosis by enhancing STAT3-mediated TGF-beta1 production. *Oncogene* 2006; 25: 2520-2530
- 19 Yoshikawa H, Matsubara K, Qian GS, Jackson P, Groopman JD, Manning JE, Harris CC, Herman JG. SOCS-1, a negative regulator of the JAK/STAT pathway, is silenced by methylation in human hepatocellular carcinoma and shows growth-suppression activity. *Nat Genet* 2001; 28: 29-35
- 20 Bagnyukova TV, Tryndyak VP, Muskhelishvili L, Ross SA, Beland FA, Pogribny IP. Epigenetic downregulation of the suppressor of cytokine signaling 1 (Socs1) gene is associated with the STAT3 activation and development of hepatocellular carcinoma induced by methyl-deficiency in rats. *Cell Cycle* 2008; 7: 3202-3210
- 21 Waris G, Siddiqui A. Interaction between STAT-3 and HNF-3 leads to the activation of liver-specific hepatitis B virus enhancer 1 function. *J Virol* 2002; 76: 2721-2729
- 22 Kim JS, Rho B, Lee TH, Lee JM, Kim SJ, Park JH. The interaction of hepatitis B virus X protein and protein phosphatase type 2 Calpha and its effect on IL-6. *Biochem Biophys Res Commun* 2006; 351: 253-258
- 23 Bock CT, Toan NL, Koeberlein B, Song le H, Chin R, Zentgraf H, Kandolf R, Torresi J. Subcellular mislocalization of mutant hepatitis B X proteins contributes to modulation of STAT/SOCS signaling in hepatocellular carcinoma. *Intervirology* 2008; 51: 432-443
- 24 Koeberlein B, zur Hausen A, Bektas N, Zentgraf H, Chin R, Nguyen LT, Kandolf R, Torresi J, Bock CT. Hepatitis B virus overexpresses suppressor of cytokine signaling-3 (SOCS3) thereby contributing to severity of inflammation in the liver. *Virus Res* 2010; 148: 51-59
- 25 Machida K, Cheng KT, Lai CK, Jeng KS, Sung VM, Lai MM. Hepatitis C virus triggers mitochondrial permeability transition with production of reactive oxygen species, leading to DNA damage and STAT3 activation. *J Virol* 2006; 80: 7199-7207
- 26 Basu A, Meyer K, Lai KK, Saito K, Di Bisceglie AM, Grosso LE, Ray RB, Ray R. Microarray analyses and molecular profiling of Stat3 signaling pathway induced by hepatitis C virus core protein in human hepatocytes. *Virology* 2006; 349: 347-358
- 27 Blindenbacher A, Duong FH, Hunziker L, Stutvoet ST, Wang X, Terracciano L, Moradpour D, Blum HE, Alonzi T, Tripodi M, La Monica N, Heim MH. Expression of hepatitis c virus proteins inhibits interferon alpha signaling in the liver of transgenic mice. *Gastroenterology* 2003; 124: 1465-1475
- 28 Kanda T, Steele R, Ray R, Ray RB. Hepatitis C virus core protein augments androgen receptor-mediated signaling. *J Virol* 2008; 82: 11066-11072
- 29 Miyoshi H, Fujie H, Shintani Y, Tsutsumi T, Shinzawa S, Makuuchi M, Kokudo N, Matsuura Y, Suzuki T, Miyamura T, Moriya K, Koike K. Hepatitis C virus core protein exerts an inhibitory effect on suppressor of cytokine signaling (SOCS)-1 gene expression. *J Hepatol* 2005; 43: 757-763
- 30 Pan Q, Wang L, Sun HC, Liu YK, Ye SL, Tang ZY. [Transcription factor activity profile of human hepatocellular carcinoma cell lines with different metastatic potentials] *Zhonghua Ganzangbing Zazhi* 2006; 14: 37-40
- 31 Yang SF, Wang SN, Wu CF, Yeh YT, Chai CY, Chunag SC, Sheen MC, Lee KT. Altered p-STAT3 (tyr705) expression is associated with histological grading and intratumour microvessel density in hepatocellular carcinoma. *J Clin Pathol* 2007; 60: 642-648
- 32 Niu G, Wright KL, Huang M, Song L, Haura E, Turkson J, Zhang S, Wang T, Sinibaldi D, Coppola D, Heller R, Ellis LM, Karras J, Bromberg J, Pardoll D, Jove R, Yu H. Constitutive Stat3 activity up-regulates VEGF expression and tumor angiogenesis. *Oncogene* 2002; 21: 2000-2008
- 33 Xu Q, Briggs J, Park S, Niu G, Kortylewski M, Zhang S, Gritsko T, Turkson J, Kay H, Semenza GL, Cheng JQ, Jove R, Yu H. Targeting Stat3 blocks both HIF-1 and VEGF expression induced by multiple oncogenic growth signaling pathways. *Oncogene* 2005; 24: 5552-5560
- 34 Nasimuzzaman M, Waris G, Mikolon D, Stupack DG, Siddiqui A. Hepatitis C virus stabilizes hypoxia-inducible factor 1alpha and stimulates the synthesis of vascular endothelial growth factor. *J Virol* 2007; 81: 10249-10257
- 35 张荣贵, 臧国庆, 汤正好, 冯洁, 余永胜. 肝细胞癌组织 SOCS1和STAT3蛋白的表达意义. 世界华人消化杂志 2007; 15: 3310-3314
- 36 李静, 朴云峰, 蒋政, 丁百静. siRNA沉默STAT3基因对人肝癌细胞的抑制及对相关生长调控基因的调节. 世界华人消化杂志 2007; 15: 3310-3314
- 37 吴明彩, 蒋明, 毕富勇. STAT3反义寡核苷酸对HepG2肝癌细胞增殖抑制和凋亡诱导作用. 实用医学杂志 2008; 24: 3811-3813
- 38 Fuke H, Shiraki K, Sugimoto K, Tanaka J, Beppu T, Yoneda K, Yamamoto N, Ito K, Masuya M, Takei Y. Jak inhibitor induces S phase cell-cycle arrest and augments TRAIL-induced apoptosis in human hepatocellular carcinoma cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2007; 363: 738-744
- 39 王艳春, 黄进明, 朱明光, 常雅萍. AG490阻断肝癌细胞Stat3信号通路逆转免疫抑制的实验研究. 细胞与分子免疫学杂志 2007; 23: 1170-1171
- 40 Lin L, Amin R, Gallicano GI, Glasgow E, Jogunoori W, Jessup JM, Zasloff M, Marshall JL, Shetty K, Johnson

## ■名词解释

反义寡核苷酸: 反义寡核苷酸通常指进行了某些化学修饰的短链核酸(约15-25个核苷酸组成), 它的碱基顺序排列与特定的靶标RNA序列互补, 进入细胞后可按照Watson-Crick碱基互补配对的原则与靶标序列形成双链结构. 反义寡核苷酸与靶标基因的RNA结合后可通过各种不同的机制影响靶标基因的表达. 可用于基因沉默, 是一种研究基因功能的重要工具. 大多数药物属于靶标基因(或疾病基因)的抑制剂, 因此反义寡核苷酸模拟了药物的作用, 反义寡核苷酸可以被进一步开发成为反义寡核苷酸药物.

## ■同行评价

本文论述层次清楚, 内容比较全面, 对于进一步探索HCC的发生机制, 寻求HCC治疗的新途径具有一定的启发作用。

- L, Mishra L, He AR. The STAT3 inhibitor NSC 74859 is effective in hepatocellular cancers with disrupted TGF-beta signaling. *Oncogene* 2009; 28: 961-972
- 41 Li F, Fernandez PP, Rajendran P, Hui KM, Sethi G. Diosgenin, a steroidal saponin, inhibits STAT3 signaling pathway leading to suppression of proliferation and chemosensitization of human hepatocellular carcinoma cells. *Cancer Lett* 2010; 292: 197-207
- 42 Huang D, Zhang W, Huang D, Wu J. Antitumor activity of the aqueous extract from *Sedum sarmentosum* Bunge in vitro. *Cancer Biother Radiopharm* 2010; 25: 81-88
- 43 林芳, 崔强, 钱程, 携带SOCS3基因的溶瘤腺病毒的构建及体外抗肿瘤活性的研究. *浙江理工大学学报* 2008; 25: 106-112

编辑 李军亮 电编 吴鹏朕

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2010年版权归世界华人消化杂志

## ●消息●

## 2008 年内科学类期刊总被引频次和影响因子排序

代码	期刊名称	总被引频次			影响因子		
		数值	学科排名	离均差率	数值	学科排名	离均差率
1170	JOURNAL OF GERIATRIC CARDIOLOGY	7	41	-0.99	0.043	41	-0.92
G275	WORLD JOURNAL OF GASTROENTEROLOGY	5432	1	3.71	0.792	6	0.52
G803	肝脏	586	25	-0.49	0.594	11	0.14
G938	国际呼吸杂志	645	22	-0.44	0.294	34	-0.43
G415	国际内分泌代谢杂志	663	20	-0.43	0.379	28	-0.27
G501	临床肝胆病杂志	582	27	-0.50	0.441	22	-0.15
G658	临床荟萃	1709	8	0.48	0.356	32	-0.32
G257	临床内科杂志	875	16	-0.24	0.412	24	-0.21
G855	临床消化病杂志	314	32	-0.73	0.294	34	-0.43
G261	临床心血管病杂志	836	17	-0.28	0.371	29	-0.29
G293	临床血液学杂志	408	31	-0.65	0.329	33	-0.37
G491	岭南心血管病杂志	161	39	-0.86	0.158	40	-0.70
G662	内科急危重症杂志	308	34	-0.73	0.279	36	-0.46
G523	内科理论与实践	34	40	-0.97	0.171	39	-0.67
G746	实用肝病杂志	312	33	-0.73	0.562	14	0.08
G190	世界华人消化杂志	2480	6	1.15	0.547	17	0.05
G800	胃肠病学	619	23	-0.46	0.621	10	0.19
G326	胃肠病学和肝病学杂志	580	28	-0.50	0.415	23	-0.20
G083	心肺血管病杂志	246	37	-0.79	0.361	31	-0.31
G419	心血管病学进展	585	26	-0.49	0.410	25	-0.21
G260	心脏杂志	553	29	-0.52	0.406	26	-0.22
G610	胰腺病学	268	35	-0.77	0.366	30	-0.30
G234	中国动脉硬化杂志	934	15	-0.19	0.557	16	0.07
G267	中国实用内科杂志	2309	7	1.00	0.487	20	-0.06
G211	中国糖尿病杂志	1567	11	0.36	0.570	13	0.10
G380	中国心血管杂志	256	36	-0.78	0.225	37	-0.57
G203	中国心脏起搏与心电生理杂志	657	21	-0.43	0.562	14	0.08
G633	中国血液净化	680	19	-0.41	0.546	18	0.05
G119	中国循环杂志	694	18	-0.40	0.406	26	-0.22
G231	中华肝病杂志	3283	4	1.84	1.119	2	1.15
G235	中华高血压杂志	1168	14	0.01	0.730	8	0.40
G639	中华老年多器官疾病杂志	166	38	-0.86	0.207	38	-0.60
G876	中华老年心脑血管病杂志	588	24	-0.49	0.442	21	-0.15
G155	中华内分泌代谢杂志	1612	10	0.40	0.897	5	0.73
G156	中华内科杂志	3484	3	2.02	0.788	7	0.52
G161	中华肾脏病杂志	1643	9	0.42	1.068	3	1.05
G285	中华消化内镜杂志	1314	13	0.14	0.578	12	0.11
G168	中华消化杂志	2571	5	1.23	1.025	4	0.97
G892	中华心率失常学杂志	494	30	-0.57	0.657	9	0.26
G170	中华心血管病杂志	4186	2	2.63	1.375	1	1.64
G172	中华血液学杂志	1501	12	0.30	0.489	19	-0.06
	平均值	1154			0.520		

以上数据摘自2009年版《中国科技期刊引证报告》(核心版). 科学技术文献出版社, 177-178.

# MRI在炎症性肠病诊断与评估中的应用

曹晓沧, 王 胰, 赵 新, 孙浩然

曹晓沧, 天津医科大学总医院消化科 天津市 300052  
王胰, 天津医科大学影像系 天津市 300200  
赵新, 孙浩然, 天津医科大学总医院放射科 天津市 300052  
中国博士后科学基金资助项目, No. 200902280  
作者贡献分布: 本文由曹晓沧、王胰及赵新完成; 孙浩然审校.  
通讯作者: 曹晓沧, 副主任医师, 300052, 天津市和平区鞍山道  
154号, 天津医科大学总医院消化科. doccaoxc@163.com  
电话: 022-60363615  
收稿日期: 2010-05-12 修回日期: 2010-07-06  
接受日期: 2010-07-12 在线出版日期: 2010-07-28

## MRI for diagnosis and evaluation of inflammatory bowel disease

Xiao-Cang Cao, Yi Wang, Xin Zhao, Hao-Ran Sun

Xiao-Cang Cao, Department of Gastroenterology, Tianjin Medical University General Hospital, Tianjin 300052, China

Yi Wang, Department of Medical Imaging, Tianjin Medical University, Tianjin 300200, China

Xin Zhao, Hao-Ran Sun, Department of Radiology, Tianjin Medical University General Hospital, Tianjin 300052, China

Supported by: the China Postdoctoral Science Foundation, No. 200902280

Correspondence to: Xiao-Cang Cao, Department of Gastroenterology, Tianjin Medical University General Hospital, 154 Anshan Road, Tianjin 300052, China. doccaoxc@163.com

Received: 2010-05-12 Revised: 2010-07-06

Accepted: 2010-07-12 Published online: 2010-07-28

## Abstract

As a non-invasive and ionizing radiation-free cross-sectional imaging technique, magnetic resonance imaging (MRI) has shown a bright future in following up patients with inflammatory bowel disease (IBD), especially child and young adult patients. The application of new techniques in MRI makes it possible to obtain MRI images that are richer in information and to evaluate the activity of IBD more objectively and quantitatively. This improvement is of great significance for clinical decision-making and evaluation of drug efficacy in IBD patients.

**Key Words:** Magnetic resonance imaging; Inflammatory bowel disease; Evaluation; Deep remission

Cao XC, Wang Y, Zhao X, Sun HR. MRI for diagnosis and

evaluation of inflammatory bowel disease. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2010; 18(21): 2247-2252

## 摘要

作为一种非侵入性的、无电离辐射的肠道断层显像方法, 磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)在对炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)患者, 特别是年轻及儿童患者的长期随访过程中显示出较好的应用前景. 新技术的应用不仅使其获得的影像信息更丰富, 而且使更客观地评估病情活动性成为可能, 这些对IBD诊治中临床决策的制定、药物疗效的观察都具有重要意义.

**关键词:** 磁共振成像; 炎症性肠病; 评估; 深层缓解

曹晓沧, 王胰, 赵新, 孙浩然. MRI在炎症性肠病诊断与评估中的应用. *世界华人消化杂志* 2010; 18(21): 2247-2252  
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/18/2247.asp>

## 0 引言

炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)是一类病因尚不明确的以肠道免疫功能紊乱为主的慢性非特异性炎症性疾病, 主要包括克罗恩病(Cohn's disease, CD)和溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC). 随着对IBD认识的不断深入以及治疗方法的不断完善, 其治疗理念也逐步发展, 临床治疗终点已经从以单纯临床症状和血清学指标缓解为目标, 发展到以内镜缓解(endoscopic remission)、黏膜愈合(mucosal healing, MH)为治疗终点, 最近欧美学界又进一步提出“深层缓解”(deep remission, DR)的概念<sup>[1]</sup>, 期望获得更持久的缓解. 改变疾病的自然病史、最大限度地提高生活质量正在成为IBD最终治疗目标<sup>[1]</sup>, 为此, 临床迫切需要对IBD患者病情更准确全面的评估手段. 然而目前主要依靠临床表现、内镜、传统肠道X线检查及组织病理学等检查手段所获得的信息十分有限, 已经不能满足临床对患者病情更全面评估的需要. 通过计算机断层成像(computed tomography,

## ■背景资料

随着对IBD认识的不断深入和疗法的逐步发展, 对患者病情的精确评估日益受到重视. 新技术的应用使MRI能提供多种评价参数, 有助于全面、客观、定量的病情评估, 满足新的治疗理念及评估标准对影像学提出了更高要求. 无电离辐射的特点使MRI更适于长期临床随访观察.

## ■同行评议者

龙学颖, 副主任医师, 中南大学湘雅医院放射科

## ■研发前沿

随着MRI的硬件、软件、肠道对比剂及成像方法等影像学技术的进步和发展, MRI肠道图像质量提升很大, 为临床提供了更多评价IBD活动性的客观指标, 多种MRI序列在此方面逐渐显示出其应用价值, 但确立统一、可量化的MRI标准评估指标尚待时日。

CT)<sup>[2,3]</sup>及磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)可以获得跨肠壁病变及肠外病变的信息。但不能忽视的是, 仅接受单次腹部CT就能增加受检者恶性肿瘤患病危险性, 尤其对于年轻患者<sup>[4-6]</sup>长期随访中的X线暴露问题更为突出。因此CT不是对患者病情长期监测的恰当手段。由于技术的限制, 早期MRI因为呼吸运动或肠道蠕动产生的严重伪影使肠道成像质量下降, MRI肠道成像一度被认为价值不大。近年来, 随着MRI硬件(梯度磁场、主磁场强度的提高, 线圈设计技术的提高)、软件(一系列快速成像序列及呼吸门控技术等)、肠道对比剂的使用及多种成像方法等影像学技术的进步和发展, MRI肠道图像质量有了很大的提升, 而且作为一种非侵入性肠道成像方式, MRI的耐受性较好, 对IBD诊断的敏感性和特异性不亚于CT<sup>[7]</sup>, 特别是其无电离辐射的特性使其更适于对患者尤其是年轻患者的长期观察随访<sup>[6]</sup>。

## 1 肠道MRI检查的准备工作

目前尚无统一的检查前准备标准。临床中常需要患者在检查前禁食水约6-8 h。

1.1 肠道内对比剂 依据T<sub>1</sub>及T<sub>2</sub>加权图像信号的不同, 口服对比剂可分为3种<sup>[8,9]</sup>: 阳性包括油、脂肪以及与肠内容物易混合的顺磁性物质, 如含钆螯合物(马根维显, Magnevist Enteral, Schering AG, Berlin, Germany); 阴性包括氟化物、气体、黏土混合物、钡剂、氧化铁颗粒及超顺磁微粒(OMP); 双相对比剂, 如水、高渗或等渗甘露醇溶液、甲基纤维素、山梨醇等。目前常用的为双相性对比剂, 由于他们在T<sub>1</sub>WI上表现为低信号, T<sub>2</sub>WI上表现为高信号, 可以使肠腔和肠壁分界清晰, 能更好地显示肠壁厚度及病变。

1.2 针对不同肠道部位的检查方式 要获得比较满意的肠道MRI图像, 充盈肠道至关重要。对小肠的扫描, MRI与CT相似, 主要也通过口服和鼻空肠管灌肠两种方法实现肠道的充盈。口服法也称磁共振肠造影(MR enterography, MREG), 鼻空肠管灌肠法也称磁共振灌肠(MR enteroclysis, MRE)<sup>[10,11]</sup>。MRE中通过鼻空肠管注入等渗水溶液, 从而可以观察肠道蠕动情况, 且对肠道尤其是近段小肠的扩张效果优于MREG, 对黏膜病变的显示也相对较好, 但其也有一定的缺点, 如X线透视监控时的X线暴露以及需要不同检查室之间的联系保障<sup>[12]</sup>。在对CD的诊断准确率方面, 有的研究认为MREG与MRE无明

显差异<sup>[11,14]</sup>, 而且使用口服对比剂能实现小肠及结肠一站式成像<sup>[11,13-15]</sup>。

对结肠的扫描, MRI结肠造影类似传统的肠道准备, 检查前行结肠灌肠充盈肠道, 灌肠剂可以为水(T<sub>1</sub>WI上表现为低信号)或含钆的螯合物(T<sub>1</sub>WI上为高信号)<sup>[16]</sup>。也有学者为了减轻患者痛苦, 认为通过标记粪便(在日常饮食中辅以对比剂, 如钡剂, 使肠腔内容物于T<sub>1</sub>WI呈低信号)能免去肠道准备及灌肠等步骤<sup>[17,18]</sup>。

## 2 MRI扫描序列特点及在肠道检查中的应用

至于哪些MRI序列最适于肠道检查目前尚无统一意见, 通常是将几种脉冲序列同时应用于肠道检查, 彼此之间可以相互补充。

2.1 单次激发快速自旋回波与快速平衡稳态进动序列 临床上常常序贯应用以上两种序列。目前在较多研究中使用的扫描顺序为: 先进行单次激发快速自旋回波(single-shot fast spin echo, SSFSE)或半傅里叶采集单次激发自旋回波序列(half-Fourier acquisition single-shot-turbo spin-echo, HASTE)采集, 获得腹盆部的冠状面图像, 用于解剖定位。然后行多时相、多层面的快速平衡稳态进动序列(fast imaging employing steady state sequence, FIESTA)或称为平衡全稳态快速场回波序列(balanced fast field echo sequence, all steady-state, B-FFE)、真稳态进动快速成像序列(true fast imaging with steady state precession, true-FISP), 覆盖全小肠及结肠, 每层面扫描15-25个时相。

在SSFSE序列上我们可以观察到肠壁增厚、水肿、肠腔扩张及中到深度的溃疡(表现为增厚肠壁内细线样高强度信号)。另外, SSFSE还有助于区分急性期肠壁水肿及慢性期肠壁脂肪浸润: 在SSFSE的脂肪饱和抑制序列上, 水肿肠壁信号强度高于周围正常肠管, 且水肿可能与CD活动指数(Crohn's disease activity index, CDAI)有一定相关性<sup>[19,20]</sup>, 从而与纤维增生所致肠壁增厚(SSFSE或FIESTA上为低到中等信号)相区别, CD慢性期, 有的肠壁出现脂肪浸润(健康人群特别是肥胖者也可有此变化, 诊断时需结合患者临床情况<sup>[21]</sup>), 同时观察SSFSE的脂肪饱和及非脂肪饱和序列, 可将肠壁水肿与脂肪浸润相区别。

IBD在FIESTA上较为特征的表现“梳齿征”, 为系膜血管生成增多所致, 显示为与肠管纵轴垂直、相互平行的低强度细线样信号, 提



示病情处于活动期; FIESTA多时相扫描后能以电影回放方式动态观察肠道蠕动情况, 可发现有无固定的狭窄、节段性扩张及粘连, 相当于功能成像; 另外, 此序列对肿大淋巴结的观察也较清晰。

以上两种序列的特点各异: SSFSE使肠腔与肠壁对比度好, 也不产生黑线样伪影, 但其对流动空效应产生的运动伪影较敏感, 且不能清晰显示肠系膜结构; 而FIESTA对运动伪影相对不敏感, 且能提供良好的软组织对比度及功能成像, 但是其可以产生延肠壁走行的黑线样伪影, 可能掩盖一些小病变。因此, 在实际工作中常需不同序列间相互对照分析<sup>[22-24]</sup>。

**2.2 3D-T<sub>1</sub>WI梯度回波序列** 完成以上两种序列后, 注射胰高血糖素减少肠道蠕动, 在注射静脉对比剂前后分别行冠状面的3D-T<sub>1</sub>WI梯度回波序列检查, 以便显示血管形成情况、淋巴结、肠壁增强程度、脓肿及瘘管<sup>[24,25]</sup>。另外, 在T<sub>1</sub>WI上, 粪便也可高信号, 这也是增强前先预扫1遍的原因之一。静脉注射对比剂后, 病变肠段可表现为分层强化或均匀强化, 分层强化亦称“靶征”或“双晕征”, 提示病变处于活动期<sup>[20,26]</sup>。增厚肠段的弥漫性均匀强化通常代表跨肠壁的炎症。肠壁强化程度也被研究者认为是疾病活动性的1个指标<sup>[27]</sup>。前述“梳齿征”在注射对比剂后转变为高信号; 较深的裂隙样溃疡可贯穿肠壁与周围结构相通形成瘘管, 在静脉注射对比剂的T<sub>1</sub>WI增强图像上为高信号。

对比剂强化T<sub>1</sub>WI(T<sub>1</sub>WI增强检查)在IBD活动性的定量评估方面有较高的应用价值。从对IBD活动性的定量评估方面看, 对比剂强化的T<sub>1</sub>WI是如今应用较广的序列之一, 其参数大多是基于增厚肠壁在对比剂强化前后所获得的MRI结果。由于采集序列、参数、对比剂浓度、场强不同, MRI测得的信号强度也不一样, 因此, 目前多数研究采用的是相对信号强度。Pupillo等<sup>[28]</sup>在增强的肠壁上画出感兴趣区(region of interest, ROI), 计算强化率, 发现增厚的病变肠段最大强化率从140%到310%不等, 平均220%, 而正常肠壁最大强化率约100%左右, 约72%有异常强化肠段的患者, 其CDAI大于150(活动期与非活动期的界值)。Florie等<sup>[25]</sup>计算肠壁厚度、增厚肠壁动态增强比(ERdyn)与静态增强比(ERstat)发现ERdyn与ERstat与CDAI均有相关性( $r = 0.38, 0.31$ ), ERstat、肠壁厚度与Van Hees活

动指数(VHI)也有相关性( $r = 0.36, 0.41$ ), 但其相关程度均不高。Laghi等<sup>[29]</sup>采用脂肪抑制对比剂强化的T<sub>1</sub>WI图像分析CD儿童患者的末段回肠肠壁厚度与增强程度并对二者评分后分级, 其结果与CDAI、内镜所见及组织病理学检查具有很好的相关性( $r = 0.91, 0.94, 0.95$ ), 但这一研究中所用的增强程度不是采用增强比, 而是主观判定(无强化为0分, 轻度强化为1分, 显著强化为2分)。Ajaj等<sup>[30]</sup>对结肠IBD患者肠壁厚度、增强程度、淋巴结数目及各段结肠皱襞数目评分, 肠壁信号强度采用对比噪声比修正, 将病变组与对照组肠壁强化程度的比值四等分(无强化计为0分, 小于25%为1分, 25%-50%为2分, 大于50%为3分), 其他三项参数也与对照组相比计分, 通过与结肠镜及组织病理学对照, 认为MR结肠成像能有效替代传统结肠镜及镜下活检达到准确诊断IBD并评估其活动性。但是也有关于病变肠段的定性及定量研究<sup>[31,32]</sup>认为肠壁强化程度与CDAI没有相关性, 而与C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)有较好的相关性, 可能是CDAI是一个依靠相对主观的症状和体征来评分计数, 因此在某些患者特别是儿童患者身上可靠性欠佳, 而更客观的炎症标志物CRP受主观影响较小所致。

**2.3 T<sub>2</sub>WI脂肪抑制序列** T<sub>2</sub>WI脂肪抑制序列可以用来评估肠壁厚度以及周围有水肿的组织或积液<sup>[33]</sup>, 肿大的淋巴结也较容易观察。并发症如脓肿在此序列上表现为内部长T<sub>1</sub>长T<sub>2</sub>水样信号, 周边明显强化, 有研究报道其对脓肿的敏感性较高, 可达100%<sup>[26,34]</sup>。另外, 在T<sub>2</sub>WI上, 可以看到增厚的肠壁为两层低信号中夹杂高信号, 如果为水肿, 提示疾病处于活动期, 如为脂肪浸润, 表示病变处于静止期<sup>[35]</sup>。可见, T<sub>2</sub>WI脂肪抑制序列在观察肠内外病变并定性评估活动性上有一定意义。

**2.4 DWI序列** DWI是正在研究中的用于IBD鉴别诊断及定量评估病变活动性的序列, 冠状面DWI图像对判断活动性病变、瘘管及脓肿有一定的诊断意义, 其重要参数为表观分布系数(ADC)。Kilickesmez等<sup>[36]</sup>经研究认为ADC值具有鉴别恶性肿瘤与非肿瘤病变的作用。Kiryu等<sup>[37]</sup>应用DWI评估CD活动性, 统计结果显示活动性病变肠段ADC值比非活动性病变肠段ADC值低(小肠:  $1.61 \pm 0.44 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$  vs  $2.56 \pm 0.51 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ ; 大肠:  $1.52 \pm 0.43 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$  vs  $2.31 \pm 0.59 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ ), 同时发现DWI对瘘管、脓

#### ■创新盘点

目前在国内乃至国外尚无较全面的介绍MRI在IBD诊断与评估中应用的相关综述, 本文结合最新的IBD治疗理念及评估体系等研究热点, 对国内外研究现状及最新进展进行总结, 有一定的新颖性。

## ■应用要点

新MRI技术使磁共振结肠成像能提供肠壁厚度、信号强度、血管束直径等多种参数,有助于IBD患者病情的全面、客观、定量评估, MRI无电离辐射,更适合作为IBD患者的长期随访手段,有广泛的临床应用前景。

肿等并发症也有一定的诊断意义,他们表现为暗背景上的高信号因而显示清晰。当然, DWI评估IBD活动性也有一定的局限性,如呼吸触发的DWI可重复性较差(每次扫描肠段不相同、肠道蠕动)、b值选择范围不当所致错误诊断、对是否需要肠道准备及应用抑制肠道蠕动药物目前尚无统一意见<sup>[38,39]</sup>。

**2.5 Look-Locker T1平面回波成像** Look-Locker T<sub>1</sub>平面回波成像(LL-echo planar imaging, LL-EPI)可测量绝对T<sub>1</sub>值及对比剂浓度,经过后处理形成T<sub>1</sub>-map图像或对比剂浓度图像,使客观、定量评估活动期炎症组织的病生理改变成为可能。Horsthuis等<sup>[40]</sup>应用LL-EPI序列,在病变肠管周围画出ROI,计算出注射对比剂前的T<sub>1</sub>值及注射后对比剂的平均浓度值,将CD内镜指数、CRP等评估为轻度及重度的患者的以上参数进行比较发现,活动度较高的患者,其ROI内对比剂的平均浓度值更高。目前使用对比剂浓度图像对IBD活动性进行评估的研究较少,尚需进一步深入研究<sup>[22,40]</sup>。

总之,多种MRI序列在对IBD活动性定量评估方面逐渐显示出其应用价值,为临床提供了更多的客观评价指标。

## 3 MRI对IBD诊断的优势及局限性

### 3.1 MRI对IBD诊断的优势

**3.1.1 安全性:** MRI是一种非侵入性的检查方法,且无电离辐射,虽然CT在IBD的诊断及其活动性的评估上也显示出了较高的应用价值<sup>[41,42]</sup>,但是CT检查相对于传统X线摄片,其产生的电离辐射剂量更大,尤其是腹部CT,由此导致的致癌作用使这项技术的应用受到限制<sup>[6]</sup>,此外,由于IBD患者病变肠道本身就有癌变倾向,而患者中又有相当一部分是年轻人甚至儿童,随访评估过程中需多次检查而造成反复X线暴露,无疑使这种危险雪上加霜<sup>[6,43,44]</sup>。因此MRI更适于对患者尤其是年轻患者的长期观察随访。相对于强化CT, MRI无需静脉注射含碘对比剂,碘过敏者可从中受益。现行增强MRI使用的对比剂绝大多数为基于钆的静脉对比剂(gadolinium-based contrast agents, GBCA),虽然近年来认为其有诱发肾源性系统性纤维化(nephrogenic systemic fibrosis, NSF)的不良反应,但回顾性分析发现其发生可能与使用较高剂量的GBCA有关,而且这些患者绝大多数均有肾功能不全的疾病基础。而且,很多情况下, MRI只需平扫便可获得必要

信息,这对孕妇以及严重肾功能不全(肾小球滤过率低于30 mL/min)的高风险者尤为适合<sup>[45,46]</sup>。

**3.1.2 耐受性:** 由于新MRI扫描技术的采用,患者对检查的耐受性大大提高。如SSFSE采用呼吸门控采集,患者无需屏气,对儿童患者尤其适用;而FIESTA采集速度快,能多时相扫描,且对运动伪影相对不敏感,能动态观察肠道蠕动情况,便于了解肠道功能,并清晰显示系膜血管及肿大的淋巴结<sup>[22]</sup>。

**3.1.3 诊断准确性:** 在很多欧洲国家, MRI显示出较高的IBD诊断准确率,且由于其无辐射,逐渐取代了传统的灌肠检查<sup>[26,47-48]</sup>。但是不同肠段MRI诊断可靠程度可能存在差异, Laghi等<sup>[29]</sup>对CD患儿末段回肠的MRI和内镜检查结果的对照研究发现,其诊断灵敏性和特异性分别为84%、100%。Ajaj等<sup>[30]</sup>分析了结肠IBD患者的MRI检查结果认为其灵敏性和特异性分别为87%和100%。Maccioni等<sup>[26]</sup>认为静脉注射对比剂后的T1WI图像对空肠病变的诊断敏感性为67%,回肠为92%,而结肠由67%到97%不等,而T2WI对空肠病变的诊断敏感性为100%,回肠为95%,而结肠由67%到93%不等。同时,相对于传统小肠系造影或肠镜检查而言, MRI显示的是断层图,能同时观察肠腔、肠壁及肠壁外病变(脓肿、瘘管、淋巴结肿大等)<sup>[26,34]</sup>,且在图像质量方面MRI软组织对比度优于CT,对于展示肠壁外病变较有优势。特别是对于脓肿、狭窄、瘘管和窦道,在使对比剂充盈肠腔及静脉注射对比剂后的T1WI的脂肪抑制图像上,显影效果尤佳<sup>[14,26]</sup>。研究显示静脉注射对比剂后的T<sub>1</sub>WI图像对诊断狭窄和瘘管的敏感性、特异性和准确性<sup>[26]</sup>分别为66%、100%、81%及67%、100%、89%,而T2WI对诊断狭窄和瘘管的敏感性、特异性和准确性分别为83%、100%、91%及71%、100%、91%。

**3.2 MRI对IBD诊断的局限性** 同CT一样, MRI由于其空间分辨率的限制,也很难对黏膜表浅的病变进行评估,小肠镜或结肠镜则能更好的显示黏膜表面的改变<sup>[49]</sup>,在显示表浅病变时具有不可替代的作用。临床上为了制定用药或手术计划、判断预后、随访药物疗效,对CD和UC的鉴别诊断尤为重要。但两者的MRI肠道及肠道外表现有很多共同点,如果病变分布发展情况、肠壁厚度、并发症(系膜脂肪、瘘管、脓肿、狭窄)等方面出现典型的CD表现时,较容易判断。但有约15%-25%的患者, CD只局限于结肠<sup>[50,51]</sup>。因此最终诊断需结合临床、影像、内镜、组织

病理学等检查综合分析。

另外, 目前MRI对IBD活动性的定量评估尚无统一标准, 他不同于CT有标准化的单位(hounsfield unit)能得到客观的、具有很好的可重复性的参数, MRI的定量数据受多种变量(场强、扫描序列、对比剂浓度等)的影响, 且无确切临床意义, 这就使得学者们必须采用比值法或计分法进行图像后处理, 多项研究均表明肠壁厚度及强化程度与其活动性有较好的相关性。为了使MRI具有较好的可重复性, 制定一个统一的量化标准越来越受到关注, 这还需进行更多的多中心大样本的研究。

#### 4 结论

对IBD患者病情精确全面的评估对判断病程、制定临床决策及观察药物疗效有重要意义。目前临床上已经制定了多种IBD活动性评估系统: CDAI、VHI、内镜评分等。最近欧美学界正在尝试建立的新评估体系CD<sub>3</sub>S(Cohn's disease digestive damage score), 旨在建立包含肠壁病变指标在内的新评估体系(5<sup>th</sup> ECCO, Prague, Czech), 以求更为准确地判断病情。总之, 新的治疗理念及评估标准对影像学提出了更高的要求。新技术的应用使磁共振结肠成像(magnetic resonance colonography, MRC)能多参数、多序列、多平面成像, 提供肠壁厚度、信号强度、血管束直径等多种参数, 有助于对IBD患者病情进行更全面的客观定量评估。由于MRI无电离辐射, 对IBD患者, 特别是年轻及儿童患者更适合作为长期随访手段, 在临床上具有很好的应用前景。但在确立统一、可量化的标准评估指标前还需进行更多的多中心大样本的临床研究。

**志谢:** 感谢天津市资助优秀博士后赴欧培训考察计划对本研究的支持。

#### 5 参考文献

- 1 Vermeire S, van Assche G, Rutgeerts P. Review article: Altering the natural history of Crohn's disease--evidence for and against current therapies. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 25: 3-12
- 2 Gore RM, Balthazar EJ, Ghahremani GG, Miller FH. CT features of ulcerative colitis and Crohn's disease. *AJR Am J Roentgenol* 1996; 167: 3-15
- 3 Doerfler OC, Ruppert-Kohlmayr AJ, Reittner P, Hinterleitner T, Petritsch W, Szolar DH. Helical CT of the small bowel with an alternative oral contrast material in patients with Crohn disease. *Abdom Imaging* 2003; 28: 313-318
- 4 Brenner DJ, Elliston CD. Estimated radiation risks potentially associated with full-body CT screening.

- Radiology* 2004; 232: 735-738
- 5 Brenner D, Elliston C, Hall E, Berdon W. Estimated risks of radiation-induced fatal cancer from pediatric CT. *AJR Am J Roentgenol* 2001; 176: 289-296
- 6 Brenner DJ, Hall EJ. Computed tomography--an increasing source of radiation exposure. *N Engl J Med* 2007; 357: 2277-2284
- 7 Mackalski BA, Bernstein CN. New diagnostic imaging tools for inflammatory bowel disease. *Gut* 2006; 55: 733-741
- 8 Zhu J, Xu JR, Gong HX, Zhou Y. Updating magnetic resonance imaging of small bowel: imaging protocols and clinical indications. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 3403-3409
- 9 Maccioni F. Double-contrast magnetic resonance imaging of the small and large bowel: effectiveness in the evaluation of inflammatory bowel disease. *Abdom Imaging* 2010; 35: 31-40
- 10 Sinha R, Murphy P, Hawker P, Sanders S, Rajesh A, Verma R. Role of MRI in Crohn's disease. *Clin Radiol* 2009; 64: 341-352
- 11 Masselli G, Casciani E, Poletti E, Gualdi G. Comparison of MR enteroclysis with MR enterography and conventional enteroclysis in patients with Crohn's disease. *Eur Radiol* 2008; 18: 438-447
- 12 Lawrance IC, Welman CJ, Shipman P, Murray K. Small bowel MRI enteroclysis or follow through: which is optimal? *World J Gastroenterol* 2009; 15: 5300-5306
- 13 Negaard A, Paulsen V, Sandvik L, Berstad AE, Borthne A, Try K, Lygren I, Storaas T, Klow NE. A prospective randomized comparison between two MRI studies of the small bowel in Crohn's disease, the oral contrast method and MR enteroclysis. *Eur Radiol* 2007; 17: 2294-2301
- 14 Schreyer AG, Geissler A, Albrich H, Schölmerich J, Feuerbach S, Rogler G, Völk M, Herfarth H. Abdominal MRI after enteroclysis or with oral contrast in patients with suspected or proven Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004; 2: 491-497
- 15 Cronin CG, Lohan DG, Browne AM, Roche C, Murphy JM. Does MRI with oral contrast medium allow single-study depiction of inflammatory bowel disease enteritis and colitis? *Eur Radiol* 2010; 20: 1667-1674
- 16 Paolantonio P, Ferrari R, Vecchiotti F, Cucchiara S, Laghi A. Current status of MR imaging in the evaluation of IBD in a pediatric population of patients. *Eur J Radiol* 2009; 69: 418-424
- 17 Weishaupt D, Patak MA, Froehlich J, Ruehm SG, Debatin JF. Faecal tagging to avoid colonic cleansing before MRI colonography. *Lancet* 1999; 354: 835-836
- 18 Lauenstein TC, Goehde SC, Ruehm SG, Holtmann G, Debatin JF. MR colonography with barium-based fecal tagging: initial clinical experience. *Radiology* 2002; 223: 248-254
- 19 Masselli G, Brizi GM, Parrella A, Minordi LM, Vecchioli A, Marano P. Crohn disease: magnetic resonance enteroclysis. *Abdom Imaging* 2004; 29: 326-334
- 20 Punwani S, Rodriguez-Justo M, Bainbridge A, Greenhalgh R, De Vita E, Bloom S, Cohen R, Windsor A, Obichere A, Hansmann A, Novelli M, Halligan S, Taylor SA. Mural inflammation in Crohn disease: location-matched histologic validation of MR imaging features. *Radiology* 2009; 252: 712-720
- 21 Harisinghani MG, Wittenberg J, Lee W, Chen S, Gutierrez AL, Mueller PR. Bowel wall fat halo sign in patients without intestinal disease. *AJR Am J*

#### ■名词解释

深层缓解(DR): 该概念为欧美学界新近提出的IBD临床治疗终点, 目前并没有公认的定义或标准。正是该概念的提出, 使得单纯依靠内镜来评估病情产生了局限性。ECCO的Colombel在其研究中将界定为: CDAI<150达到临床缓解, 加上明确黏膜溃疡消失达到黏膜愈合。

## ■同行评价

本文选题新颖, 内容详实, 可读性好, 具有一定的临床参考价值。

- 22 Roentgenol 2003; 181: 781-784
- 22 Leyendecker JR, Bloomfield RS, DiSantis DJ, Waters GS, Mott R, Bechtold RE. MR enterography in the management of patients with Crohn disease. *Radiographics* 2009; 29: 1827-1846
- 23 Torkzad MR, Vargas R, Tanaka C, Blomqvist L. Value of cine MRI for better visualization of the proximal small bowel in normal individuals. *Eur Radiol* 2007; 17: 2964-2968
- 24 Girometti R, Zuiani C, Toso F, Brondani G, Sorrentino D, Avellini C, Bazzocchi M. MRI scoring system including dynamic motility evaluation in assessing the activity of Crohn's disease of the terminal ileum. *Acad Radiol* 2008; 15: 153-164
- 25 Florie J, Wasser MN, Arts-Cieslik K, Akkerman EM, Siersema PD, Stoker J. Dynamic contrast-enhanced MRI of the bowel wall for assessment of disease activity in Crohn's disease. *AJR Am J Roentgenol* 2006; 186: 1384-1392
- 26 Maccioni F, Bruni A, Viscido A, Colaiacomo MC, Cocco A, Montesani C, Caprilli R, Marini M. MR imaging in patients with Crohn disease: value of T2- versus T1-weighted gadolinium-enhanced MR sequences with use of an oral superparamagnetic contrast agent. *Radiology* 2006; 238: 517-530
- 27 Miao YM, Koh DM, Amin Z, Healy JC, Chinn RJ, Zeegen R, Westaby D. Ultrasound and magnetic resonance imaging assessment of active bowel segments in Crohn's disease. *Clin Radiol* 2002; 57: 913-918
- 28 Pupillo VA, Di Cesare E, Frieri G, Limbucci N, Tanga M, Masciocchi C. Assessment of inflammatory activity in Crohn's disease by means of dynamic contrast-enhanced MRI. *Radiol Med* 2007; 112: 798-809
- 29 Laghi A, Borrelli O, Paolantonio P, Dito L, Buena de Mesquita M, Falconieri P, Passariello R, Cucchiara S. Contrast enhanced magnetic resonance imaging of the terminal ileum in children with Crohn's disease. *Gut* 2003; 52: 393-397
- 30 Ajaj WM, Lauenstein TC, Pelster G, Gerken G, Ruehm SG, Debatin JF, Goehde SC. Magnetic resonance colonography for the detection of inflammatory diseases of the large bowel: quantifying the inflammatory activity. *Gut* 2005; 54: 257-263
- 31 Alexopoulou E, Roma E, Loggitsi D, Economopoulos N, Papakonstantinou O, Panagiotou I, Pahoula I, Kelekis NL. Magnetic resonance imaging of the small bowel in children with idiopathic inflammatory bowel disease: evaluation of disease activity. *Pediatr Radiol* 2009; 39: 791-797
- 32 Schunk K, Kern A, Oberholzer K, Kalden P, Mayer I, Orth T, Wanitschke R. Hydro-MRI in Crohn's disease: appraisal of disease activity. *Invest Radiol* 2000; 35: 431-437
- 33 Udayasankar UK, Martin D, Lauenstein T, Rutherford R, Galloway J, Tudorascu D, Sitaraman SV. Role of spectral presaturation attenuated inversion-recovery fat-suppressed T2-weighted MR imaging in active inflammatory bowel disease. *J Magn Reson Imaging* 2008; 28: 1133-1140
- 34 Rieber A, Aschoff A, Nüssle K, Wruck D, Tomczak R, Reinshagen M, Adler G, Brambs HJ. MRI in the diagnosis of small bowel disease: use of positive and negative oral contrast media in combination with enteroclysis. *Eur Radiol* 2000; 10: 1377-1382
- 35 Maccioni F, Colaiacomo MC, Parlanti S. Ulcerative colitis: value of MR imaging. *Abdom Imaging* 2005; 30: 584-592
- 36 Kilickesmez O, Atilla S, Soyulu A, Tasdelen N, Bayramoglu S, Cimilli T, Gurmen N. Diffusion-weighted imaging of the rectosigmoid colon: preliminary findings. *J Comput Assist Tomogr* 2009; 33: 863-866
- 37 Kiryu S, Dodanuki K, Takao H, Watanabe M, Inoue Y, Takazoe M, Sahara R, Unuma K, Ohtomo K. Free-breathing diffusion-weighted imaging for the assessment of inflammatory activity in Crohn's disease. *J Magn Reson Imaging* 2009; 29: 880-886
- 38 Nasu K, Kuroki Y, Kuroki S, Murakami K, Nawano S, Moriyama N. Diffusion-weighted single shot echo planar imaging of colorectal cancer using a sensitivity-encoding technique. *Jpn J Clin Oncol* 2004; 34: 620-626
- 39 Kwee TC, Takahara T, Koh DM, Nievelstein RA, Luijten PR. Comparison and reproducibility of ADC measurements in breathhold, respiratory triggered, and free-breathing diffusion-weighted MR imaging of the liver. *J Magn Reson Imaging* 2008; 28: 1141-1148
- 40 Horsthuis K, Nederveen AJ, de Feiter MW, Lavini C, Stokkers PC, Stoker J. Mapping of T1-values and Gadolinium-concentrations in MRI as indicator of disease activity in luminal Crohn's disease: a feasibility study. *J Magn Reson Imaging* 2009; 29: 488-493
- 41 Colombel JF, Solem CA, Sandborn WJ, Booya F, Loftus EV Jr, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Bodily KD, Fletcher JG. Quantitative measurement and visual assessment of ileal Crohn's disease activity by computed tomography enterography: correlation with endoscopic severity and C reactive protein. *Gut* 2006; 55: 1561-1567
- 42 Lee SS, Kim AY, Yang SK, Chung JW, Kim SY, Park SH, Ha HK. Crohn disease of the small bowel: comparison of CT enterography, MR enterography, and small-bowel follow-through as diagnostic techniques. *Radiology* 2009; 251: 751-761
- 43 Saibeni S, Rondonotti E, Iozzelli A, Spina L, Tontini GE, Cavallaro F, Ciscato C, de Franchis R, Sardanelli F, Vecchi M. Imaging of the small bowel in Crohn's disease: a review of old and new techniques. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 3279-3287
- 44 Wong SH, Wong VW, Sung JJ. Virtual colonoscopy-induced perforation in a patient with Crohn's disease. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 978-979
- 45 Fidler JL, Guimaraes L, Einstein DM. MR imaging of the small bowel. *Radiographics* 2009; 29: 1811-1825
- 46 Martin DR. Nephrogenic systemic fibrosis. *Pediatr Radiol* 2008; 38 Suppl 1: S125-S129
- 47 Sinha R, Nwokolo C, Murphy PD. Magnetic resonance imaging in Crohn's disease. *BMJ* 2008; 336: 273-276
- 48 Ryan ER, Heaslip IS. Magnetic resonance enteroclysis compared with conventional enteroclysis and computed tomography enteroclysis: a critically appraised topic. *Abdom Imaging* 2008; 33: 34-37
- 49 Gölder SK, Schreyer AG, Endlicher E, Feuerbach S, Schölmerich J, Kullmann F, Seitz J, Rogler G, Herfarth H. Comparison of capsule endoscopy and magnetic resonance (MR) enteroclysis in suspected small bowel disease. *Int J Colorectal Dis* 2006; 21: 97-104
- 50 Yantiss RK, Odze RD. Diagnostic difficulties in inflammatory bowel disease pathology. *Histopathology* 2006; 48: 116-132
- 51 Darbari A, Sena L, Argani P, Oliva-Hemker JM, Thompson R, Cuffari C. Gadolinium-enhanced magnetic resonance imaging: a useful radiological tool in diagnosing pediatric IBD. *Inflamm Bowel Dis* 2004; 10: 67-72

# IKK $\alpha$ 基因靶向shRNA真核表达载体的构建及表达

刘丽丽, 陈芳辉, 李宙雪, 占日新, 高艳, 陈元红, 李丽, 黄起壬

刘丽丽, 陈芳辉, 李宙雪, 占日新, 高艳, 陈元红, 李丽, 黄起壬, 南昌大学药学院药理学与分子治疗学实验室 江西省南昌市 330006

国家自然科学基金资助项目, No. 30860111

作者贡献分布: 此课题由黄起壬与刘丽丽设计; 研究过程由刘丽丽、陈芳辉、李宙雪、占日新及高艳操作完成; 全程由黄起壬指导; 数据分析由刘丽丽、陈元红及李丽完成; 本论文写作由刘丽丽完成。

通讯作者: 黄起壬, 教授, 330006, 江西省南昌市, 南昌大学药学院药理学与分子治疗学实验室, huangqr67@163.com

收稿日期: 2010-04-16 修回日期: 2010-06-19

接受日期: 2010-06-28 在线出版日期: 2010-07-28

## Construction and expression of eukaryotic expression plasmids of shRNA targeting the IKK $\alpha$ gene

Li-Li Liu, Fang-Hui Chen, Zhou-Xue Li, Ri-Xin Zhan, Yan Gao, Yuan-Hong Chen, Li Li, Qi-Ren Huang

Li-Li Liu, Fang-Hui Chen, Zhou-Xue Li, Ri-Xin Zhan, Yan Gao, Yuan-Hong Chen, Li Li, Qi-Ren Huang, Department of Pharmacology and Molecular Therapeutics, School of Pharmaceutical Science, Nanchang University, Nanchang 330006, Jiangxi Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 30860111

Correspondence to: Professor Qi-Ren Huang, Department of Pharmacology and Molecular Therapeutics, School of Pharmaceutical Science, Nanchang University, Nanchang 330006, Jiangxi Province, China. huangqr67@163.com

Received: 2010-04-16 Revised: 2010-06-19

Accepted: 2010-06-28 Published online: 2010-07-28

## Abstract

**AIM:** To construct eukaryotic expressing plasmids of short hairpin RNA (shRNA) targeting the IKK $\alpha$  gene and to evaluate their inhibitory effect on IKK $\alpha$  expression in human umbilical vein endothelial cells (HUVECs).

**METHODS:** Three pairs of complementary shRNA oligonucleotides targeting the IKK $\alpha$  gene were designed, synthesized, annealed and inserted into the pGPU6/GFP/Neo plasmid. The recombinant plasmids were identified by restriction enzyme analysis and sequence analysis. The inhibitory effect of recombinant plasmids on IKK $\alpha$  expression in HUVECs was detected by Western blot.

**RESULTS:** After restriction enzyme analysis

and sequence analysis, three eukaryotic expression plasmids of shRNA targeting the IKK $\alpha$  gene were successfully constructed. Western blot analysis showed that pGPU6/GFP/Neo-shRNA3 reduced IKK $\alpha$  expression by 70.6% in HUVECs induced with high glucose.

**CONCLUSION:** Three eukaryotic expression plasmids of shRNA targeting the IKK $\alpha$  gene are successfully constructed. These recombinant plasmids can efficiently inhibit IKK $\alpha$  expression in HUVECs.

**Key Words:** IKK $\alpha$  gene; Small hairpin RNA; RNA interference; Recombinant plasmid

Liu LL, Chen FH, Li ZX, Zhan RX, Gao Y, Chen YH, Li L, Huang QR. Construction and expression of eukaryotic expression plasmids of shRNA targeting the IKK $\alpha$  gene. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2010; 18(21): 2253-2257

## 摘要

**目的:** 研究短发夹RNA(shRNA)真核表达载体在人脐静脉内皮细胞(HUVECs)中对IKK $\alpha$ 基因表达的抑制作用。

**方法:** 设计3条靶向IKK $\alpha$ 的shRNA, 经退火成互补双链, 克隆到质粒 pGPU6/GFP/Neo中构建重组载体, 经酶切鉴定和测序确认后, 将3个重组表达载体转染到HUVECs, 利用Western blot检测并筛选出抑制效果最好的重组表达载体。

**结果:** 通过酶切鉴定和测序分析, 靶向IKK $\alpha$ 的3个pGPU6/GFP/Neo-shRNA重组载体构建成功, Western blot结果显示pGPU6/GFP/Neo-shRNA3可有效抑制高糖诱导HUVECs中IKK $\alpha$ 基因的表达, 抑制率为70.6%。

**结论:** 靶向IKK $\alpha$ 基因的shRNA真核表达载体构建成功, 且能有效抑制HUVECs中IKK $\alpha$ 基因的表达。

**关键词:** IKK $\alpha$ 基因; 短发夹RNA; RNA干扰; 重组表达载体

刘丽丽, 陈芳辉, 李宙雪, 占日新, 高艳, 陈元红, 李丽, 黄起壬。

## ■背景资料

胰岛素抵抗是指组织和细胞对于正常剂量的胰岛素敏感性和(或)反应性减弱而产生的一种病理状态, 目前人们对于胰岛素抵抗机制的研究主要集中在肝脏、骨骼肌、脂肪组织等胰岛素敏感的传统靶器官, 然而血管内皮胰岛素抵抗日益受到人们的关注, 但其机制尚未完全清楚。

## ■同行评议者

徐庆, 教授, 桂林医学院药理教研室



## ■研发前沿

IKK $\alpha$ 是I $\kappa$ B激酶的一个催化亚基,调控着NF- $\kappa$ B信号转导通路。近年来研究发现,IKK $\alpha$ 介导的NF- $\kappa$ B信号转导通路对于探讨血管内皮胰岛素抵抗机制有着重要意义。

IKK $\alpha$ 基因靶向shRNA真核表达载体的构建及表达. 世界华人消化杂志 2010; 18(21): 2253-2257  
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/18/2253.asp>

## 0 引言

核因子- $\kappa$ B(nuclear factor kappaB, NF- $\kappa$ B)信号转导通路调控多种促炎因子、趋化因子、黏附分子等基因的表达,在胰岛素抵抗的发生发展过程中起着重要作用<sup>[1]</sup>。

I $\kappa$ B激酶(I $\kappa$ B kinase, 又称IKK复合体)是NF- $\kappa$ B信号转导通路中的一个关键激酶,直接影响NF- $\kappa$ B的活性而调控相关基因的转录表达<sup>[2]</sup>。目前的研究证实血管内皮细胞也是胰岛素敏感细胞,胰岛素抵抗在高糖、氧化应激等条件下与血管内皮功能紊乱密切相关<sup>[3]</sup>。近年来,IKK $\alpha$ 介导的NF- $\kappa$ B信号转导通路参与血管内皮胰岛素抵抗的分子机制研究是近期本领域关注的热点。RNA干扰(RNA interference, RNAi)是通过RNaseIII内切酶Dicer的作用产生与靶基因的转录产物mRNA同源互补的21-23 bp双链RNA(称为小干扰RNA, short interfering RNA, siRNA),介导其互补同源mRNA序列的特异性降解,从而使靶基因沉默、相应功能表型缺失<sup>[4]</sup>。我们构建了针对IKK $\alpha$ 基因的短发夹环状小干扰RNA(short hairpin RNA, shRNA)重组载体,并将其转染到人脐静脉内皮细胞(human umbilical vein endothelial cells, HUVECs)进行真核表达;进一步观察转染后细胞IKK $\alpha$ 蛋白表达情况,筛选出抑制效果最好的重组表达载体,从而为研究IKK $\alpha$ , NF- $\kappa$ B信号转导通路与血管内皮胰岛素抵抗之间的相互关系奠定实验基础。

## 1 材料和方法

1.1 材料 pGPU6/GFP/Neo质粒购自上海吉玛公司;脂质体Lipofectamine<sup>TM</sup>2000、DMEM培养基干粉购自Invitrogen公司;限制性内切酶Bbs I和BamH I购自美国NEB公司;限制性内切酶Pst I购自Promega公司;T4连接酶和DNA Marker购自TaKaRa公司;质粒小提试剂盒和DNA胶回收纯化试剂盒购自Qiagen公司;Top10感受态细胞购自天根公司;人脐静脉内皮细胞株购自ATCC;特级胎牛血清购自杭州四季青生物制品公司;Kanamycin购自Sigma公司;IKK $\alpha$ 多克隆抗体及HRP标记的二抗购自Santa Cruz公司;BCA蛋白浓度测定试剂盒购自碧云天生物技术公司;DNA由上海生工合成。

## 1.2 方法

1.2.1 siRNA靶序列的设计与shRNA的合成:利用GenBank检索IKK $\alpha$ 基因核苷酸序列(NM\_001278),根据siRNA设计原则,通过Ambion公司在线设计软件辅助设计,使用Blast将选定的序列进行同源性分析,最后选出三条片段作为IKK $\alpha$ 基因干扰片段。设计shRNA模板中的loop结构选用了TTCAAGAGA以避免形成终止信号,shRNA的转录终止序列采用TTTTTT结构。正义链模板的5'端添加了CACC,与Bbs I酶切后形成的黏端互补;反义链模板的5'端添加了GATC与BamH I酶切后形成的黏端互补;如果siRNA的第一个碱基不是G,则在CACC后补加个G(表1)。将合成的发夹结构寡核苷酸单链用无核酶水稀释为浓度3 g/L。按照以下体系退火得到shRNA模板:1  $\mu$ L正义链、1  $\mu$ L反义链、48  $\mu$ L TE(pH8.0)共50  $\mu$ L在PCR仪上按照如下程序进行退火处理:90  $^{\circ}$ C 4 min, 80  $^{\circ}$ C 4 min, 75  $^{\circ}$ C 4 min, 70  $^{\circ}$ C 10 min, 37  $^{\circ}$ C 20 min, 10  $^{\circ}$ C 40 min, 4  $^{\circ}$ C保存。将退火后产物稀释20倍,终浓度为6 mg/L用于连接反应。

1.2.2 酶切和连接反应: pGPU6/GFP/Neo载体按如下反应体系进行双酶切:10 $\times$ NEBbuffer 2  $\mu$ L、100 $\times$ BSA 0.2  $\mu$ L、pGPU6/GFP/Neo 1  $\mu$ g、Bbs I 0.8  $\mu$ L、BamH I 0.5  $\mu$ L、加无核酶水至20  $\mu$ L, 37  $^{\circ}$ C酶切3 h。1% TAE琼脂糖凝胶电泳,使用凝胶回收试剂盒回收。将退火片段与经双酶切后的载体按摩尔比4:1进行连接反应,置16  $^{\circ}$ C连接16 h。

1.2.3 重组质粒的转化、筛选和鉴定:将连接产物接种于Top10感受态细胞进行转化,涂布到3 mL含Kanamycin(终浓度为30 mg/L)的LB固体培养基平板上,37  $^{\circ}$ C恒温箱培养过夜,各挑取2个菌落,接种到含30 mg/L Kanamycin的LB液体培养基中摇菌过夜。用质粒小提试剂盒抽提质粒,所得质粒用Pst I和BamH I分别酶切鉴定。得到的重组质粒分别命名pGPU6/GFP/Neo-shRNA1, 2, 3。将初步鉴定证实的细菌扩增培养,取1 mL菌液送北京三博远志进行测序鉴定。测序引物为T7,测序方向为正向测序。

1.2.4 重组质粒转染HUVECs:取处于对数生长期的HUVECs,用胰酶消化后使用不含血清和抗生素的正常培养基重悬为 $2-8 \times 10^5$ 个/mL后,接种至6孔培养板上,待细胞生长至70%-80%汇合时进行转染。Lipofectamine<sup>TM</sup>2000试剂和质粒比例为10  $\mu$ L:4  $\mu$ g,按照转染试剂说明书进行转

## ■相关报道

有研究报道IKK $\alpha$ 不仅可调控NF- $\kappa$ B信号转导通路,而且可直接进入细胞核内,并有可能参与基因的调控。

表 1 针对IKK $\alpha$ 基因设计合成的shRNA序列

	起始位置	shRNA序列
shRNA1	185–205 bp	正义链5'CACCGTCTTGTGCCTAGAGCTATTCAAGAGATAGCTCTAGGCGACAAGACTTTTTTG3' 反义链5'GATCCAAAAAAGTCTTGTGCCTAGAGCTATCTCTTGAATAGCTCTAGGCGACAAGAC3'
shRNA2	1110–1130 bp	正义链5'CACCGAAGTCTTTTCAGAGACAGTTCAAGAGACTGTCTCTGAAAGAAGTTCTTTTTTG3' 反义链5'GATCCAAAAAAGAAGTCTTTTCAGAGACAGTCTCTTGAAGTGTCTCTGAAAGAAGTTC3'
shRNA3	1510–1530 bp	正义链5'CACCGCATTGAGCTTGACTTGGATTCAAGAGATCCAAGTCAAGCTGAATGCTTTTTTG3' 反义链5'GATCCAAAAAGCATTGAGCTTGACTTGGATCTCTTGAATCCAAGTCAAGCTGAATGC3'

## ■创新盘点

本研究利用RNA干扰技术,通过构建shRNA真核表达载体,下调人脐静脉内皮细胞系中IKK $\alpha$ 的表达,并利用Western blot方法进行验证。

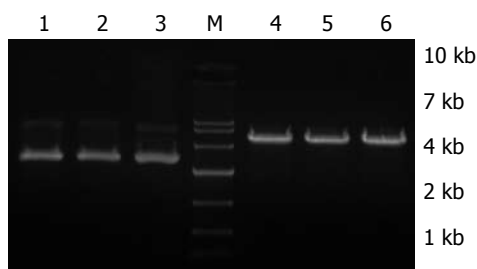


图 1 重组质粒酶切鉴定结果. M: DNA Marker; 1–3: 三个重组质粒分别被*Pst* I 单酶切; 4–6: 三个重组质粒分别被*Bam*H I 单酶切。

染, 6 h后换成高糖培养基(33 mmol/L). 转染24 h时荧光显微镜下观察HUVECs绿色荧光的表达情况, 观察质粒的转染效率. 实验分为空白对照组(Control组)、高糖组(HG组)、空质粒转染组(HG+Non-silencing shRNA组)和重组质粒转染组(HG+RNAi 1, 2, 3组), 每组重复3次。

1.2.5 Western blot检测IKK $\alpha$ 基因的蛋白表达: 转染48 h后提取HUVECs总蛋白, BCA试剂盒检测蛋白浓度. 上样量为20  $\mu$ g, 经SDS-PAGE电泳后, PVDF膜印迹, 室温封闭2 h, 加入IKK $\alpha$ 一抗孵育过夜, 辣根过氧化物酶HRP标记的二抗孵育2 h, ECL化学发光显色, X-光片显影、定影. ImageTool图像分析软件测定各条带灰度值, 以 $\beta$ -actin为内参照进行数据分析, 计算抑制率。

统计学处理 采用SPSS16.0统计分析软件对实验数据进行单因素方差分析, 实验数据比较采用*t*检验, 所得数值均以mean $\pm$ SD表示,  $P<0.05$ 为差异有显著性。

## 2 结果

2.1 重组质粒酶切鉴定 pGPU6/GFP/Neo的*Bam*H I 和*Bbs* I 酶切位点之间是*Pst* I 的酶切位点, 插入目的基因干扰片段之后, *Pst* I 酶切位点被取代, 故不能被*Pst* I 所酶切, 但可被*Bam*H I 酶切, 条带在5100 bp左右(图1)。

2.2 重组质粒测序鉴定 3个重组质粒测序鉴定

shRNA编码序列与设计的片段完全一致, 表明载体构建成功(图2)。

2.3 重组质粒转染HUVECs 可见光显微镜( $\times 100$ )下观察, 正常HUVECs贴壁生长, 呈铺路石状镶嵌排列, 细胞为梭形或扁平多角形. 重组质粒转染入HUVECs 24 h后, 荧光显微镜( $\times 100$ )下观察, 较多细胞发出绿色荧光, 转染效率约为65%–70%(图3)。

2.4 shRNA对HUVECs中IKK $\alpha$ 蛋白表达的影响 Western blot检测结果显示, 以 $\beta$ -actin为内参照, IKK $\alpha$ 在正常HUVECs中呈基础表达(图4). 高糖培养48 h后, HUVECs中IKK $\alpha$ 蛋白表达量上升, 与对照组相比具有显著性差异( $P<0.05$ ); 而转入了IKK $\alpha$  shRNA后用高糖培养基培养48 h, RNAi 1, 2, 3组HUVECs中IKK $\alpha$ 蛋白表达较HG组和Non-silencing shRNA组均显著性降低( $P<0.01$ ); 但HG组和Non-silencing shRNA组间相比无明显差异, 说明转入IKK $\alpha$  shRNA后, 部分抑制了IKK $\alpha$ 基因的表达, 使IKK $\alpha$ 蛋白在高糖诱导下转录生成减少. RNAi 1, 2, 3组与HG组比较IKK $\alpha$ 表达抑制率分别为54.1%、46.7%、70.6%。

## 3 讨论

血管内皮胰岛素抵抗发生发展的机制一直是近年来研究的热点, 目前大量的研究表明, NF- $\kappa$ B信号转导通路的激活在血管内皮胰岛素抵抗的分子机制中发挥重要作用<sup>[5,6]</sup>. IKK复合体是NF- $\kappa$ B信号转导途径中的关键激酶, 包括IKK $\alpha$ 、IKK $\beta$ 和IKK $\gamma$ /NEMO, 可使I $\kappa$ B蛋白磷酸化, 从而活化NF- $\kappa$ B, 调控多种基因的转录<sup>[7,8]</sup>。

Yuan等<sup>[9]</sup>对小鼠IKK $\beta$ 基因缺失和胰岛素抵抗研究发现, 遗传性肥胖和高脂喂养的小鼠因IKK $\beta$ 基因缺失杂合体而避免了胰岛素抵抗的发生. 目前人们的研究主要集中在IKK $\beta$ 与胰岛素抵抗的相关性, 而对于IKK $\alpha$ 在胰岛素抵抗发病机制方面的研究较少. Li等<sup>[10]</sup>在用肿瘤坏死因子- $\alpha$ (tumor necrosis factor  $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )刺激小

## ■应用要点

本研究构建并筛选出的shRNA重组质粒对IKK $\alpha$ 基因有明显沉默效应,为进一步研究NF- $\kappa$ B信号转导通路与血管内皮胰岛素抵抗奠定基础。

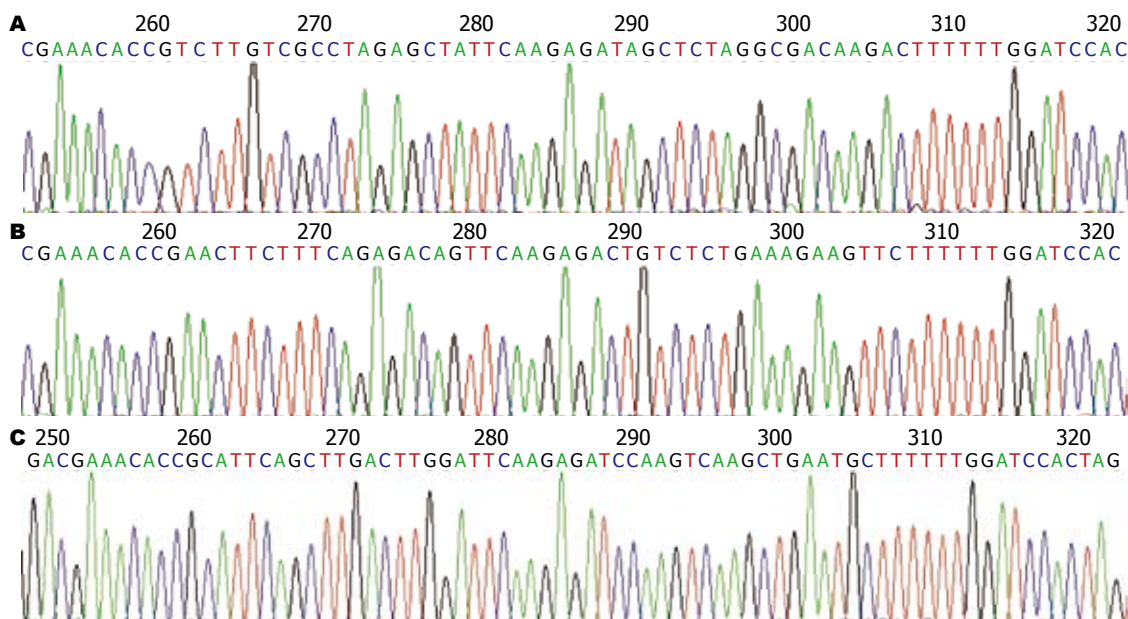


图2 重组质粒测序结果. A: pGPU6/GFP/Neo-shRNA1; B: pGPU6/GFP/Neo-shRNA2; C: pGPU6/GFP/Neo-shRNA3.

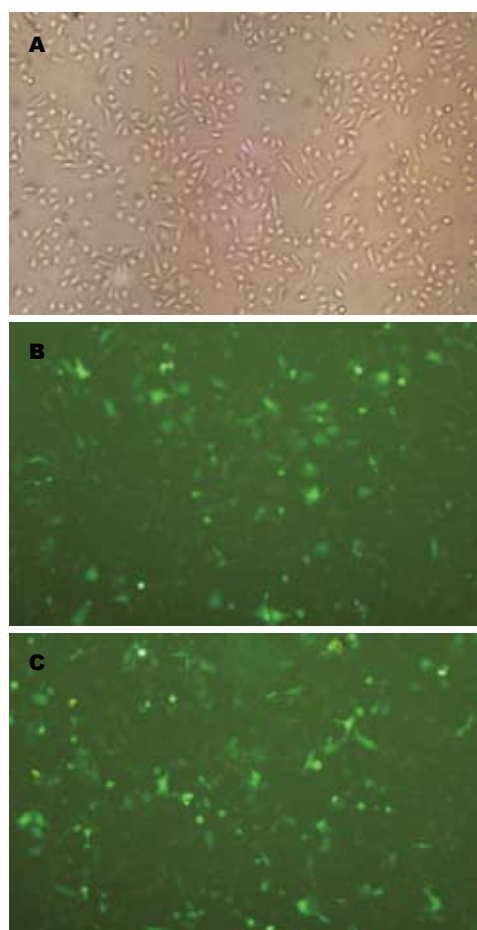


图3 荧光显微镜观察重组质粒转染HUVECs( $\times 100$ ). A: 未转染质粒细胞; B: 转染空质粒细胞; C: 转染重组质粒细胞。

鼠胚胎成纤维细胞研究中发现, IKK $\alpha$ 与IKK $\beta$ 及IKK $\gamma$ /NEMO一样对于NF- $\kappa$ B依赖性靶基因的表达起着重要作用. Yamamoto等<sup>[11]</sup>发现IKK $\alpha$ 具

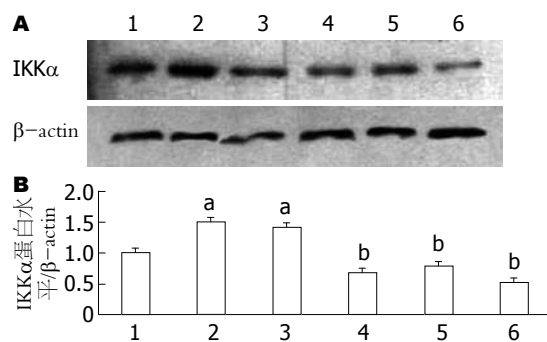


图4 Western blot 检测各组IKK $\alpha$ 蛋白表达. <sup>a</sup> $P < 0.05$  vs 对照组, <sup>b</sup> $P < 0.01$  vs HG组; 1: 对照组; 2: HG组; 3: Non-silencing shRNA; 4: RNAi1; 5: RNAi2; 6: RNAi3.

有组蛋白H3激酶的特性,在细胞因子的刺激下,IKK $\alpha$ 可进入细胞核使组蛋白H3磷酸化,激活NF- $\kappa$ B介导的基因表达.因此,研究IKK $\alpha$ 介导的NF- $\kappa$ B信号转导通路对于探讨血管内皮胰岛素抵抗的分子机制有重要意义。

RNAi技术是近年来发展起来的一种基因沉默技术,是进行基因治疗有力可靠的研究工具<sup>[12,13]</sup>.与传统的反义核酸技术和基因敲除技术相比, RNAi技术具有快速、高效、便于操作等优点,被广泛应用到基因功能研究、基因表达调控机制研究等热门领域<sup>[14,15]</sup>.因此,本实验采用RNAi技术,利用GenBank检索IKK $\alpha$ 基因核苷酸序列,根据siRNA设计原则,使用Blast将选定的序列进行同源性分析,最后选出三条片段作为IKK $\alpha$ 基因干扰片段,然后将真核表达载体pGPU6/GFP/Neo与针对IKK $\alpha$ 基因设计的shRNA相连接,构建重组体.在成功构建了重组

载体pGPU6/GFP/Neo-shRNA后, 通过脂质体转染法导入HUVECs, 进行Western blot检测, 筛选出了沉默效果最好的重组表达载体, 为进一步研究IKK $\alpha$ 介导血管内皮细胞胰岛素抵抗的机制奠定了基础。

#### 4 参考文献

- 1 Ruan H, Pownall HJ. The adipocyte IKK/NF-kappaB pathway: a therapeutic target for insulin resistance. *Curr Opin Investig Drugs* 2009; 10: 346-352
- 2 O'Neill LA, Kaltschmidt C. NF-kappa B: a crucial transcription factor for glial and neuronal cell function. *Trends Neurosci* 1997; 20: 252-258
- 3 Richards OC, Raines SM, Attie AD. The role of blood vessels, endothelial cells, and vascular pericytes in insulin secretion and peripheral insulin action. *Endocr Rev* 2010; 31: 343-363
- 4 芦军, 赵金满, 孟艳, 余永红. COL1A1-shRNA表达质粒构建及抑制COL1A1表达的有效序列的筛选. *世界华人消化杂志* 2008; 16: 1622-1627
- 5 Austin RL, Rune A, Bouzakri K, Zierath JR, Krook A. siRNA-mediated reduction of inhibitor of nuclear factor-kappaB kinase prevents tumor necrosis factor-alpha-induced insulin resistance in human skeletal muscle. *Diabetes* 2008; 57: 2066-2073
- 6 Shoelson SE, Lee J, Yuan M. Inflammation and the IKK beta/I kappa B/NF-kappa B axis in obesity- and diet-induced insulin resistance. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2003; 27 Suppl 3: S49-S52
- 7 Tedgui A, Mallat Z. Anti-inflammatory mechanisms in the vascular wall. *Circ Res* 2001; 88: 877-887
- 8 Häcker H, Karin M. Regulation and function of IKK and IKK-related kinases. *Sci STKE* 2006; 2006: re13
- 9 Yuan M, Konstantopoulos N, Lee J, Hansen L, Li ZW, Karin M, Shoelson SE. Reversal of obesity- and diet-induced insulin resistance with salicylates or targeted disruption of Ikkbeta. *Science* 2001; 293: 1673-1677
- 10 Li X, Massa PE, Hanidu A, Peet GW, Aro P, Savitt A, Mische S, Li J, Marcu KB. IKKalpha, IKKbeta, and NEMO/IKKgamma are each required for the NF-kappa B-mediated inflammatory response program. *J Biol Chem* 2002; 277: 45129-45140
- 11 Yamamoto Y, Verma UN, Prajapati S, Kwak YT, Gaynor RB. Histone H3 phosphorylation by IKK-alpha is critical for cytokine-induced gene expression. *Nature* 2003; 423: 655-659
- 12 Kim D, Rossi J. RNAi mechanisms and applications. *Biotechniques* 2008; 44: 613-616
- 13 Shrivastava N, Srivastava A. RNA interference: an emerging generation of biologicals. *Biotechnol J* 2008; 3: 339-353
- 14 宋晓宇, 李铁钢, 于艳秋, 张海鹏. 靶向TNF- $\alpha$ RNA干扰重组体的构建及序列分析. *中国病理生理杂志* 2009; 25: 1870-1872
- 15 Nencioni A, Sandy P, Dillon C, Kissler S, Blume-Jensen P, Van Parijs L. RNA interference for the identification of disease-associated genes. *Curr Opin Mol Ther* 2004; 6: 136-140

#### ■同行评价

本文实验设计合理, 结果真实可信, 并具有一定的创新性。

编辑 李军亮 电编 吴鹏朕

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2010年版权归世界华人消化杂志

#### • 消息 •

### 《世界华人消化杂志》按时完成2009年度出版任务

本刊讯 2009-12-28, 《世界华人消化杂志》按时完成2009年1-36期的出版任务, 出版各类文章774篇, 全部经过同行专家评议. 其中评论性文章158篇(20.41%), 原创性文章237篇(30.62%), 研究快报91篇(11.76%), 临床经验253篇(32.69%), 病例报告13篇(1.68%), 会议纪要2篇(0.26%).

2010年, 《世界华人消化杂志》将坚持开放获取(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。



# 内镜超声在食管癌术前TN分期中的诊断价值

钟丽, 廖家智, 王颖, 程斌

## ■背景资料

食管癌预后较差, 早期食管癌可行内镜黏膜切除术(EMR)或内镜黏膜下剥离术(ESD)避免盲目的手术治疗; 进展期食管癌因其他部位受侵无法行根治切除。术前对食管癌进行准确的TN分期至关重要。

钟丽, 廖家智, 王颖, 程斌, 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

作者贡献分布: 钟丽、廖家智及程斌对此文所作贡献均等; 此课题由廖家智与程斌设计; 研究过程由钟丽、廖家智、王颖及程斌操作完成; 本论文写作由钟丽、廖家智及程斌完成。

通讯作者: 程斌, 教授, 430030, 湖北省武汉市解放大道1095号, 华中科技大学同济医学院附属同济医院消化内科。

b.cheng@tjh.tjmu.edu.cn

电话: 027-83663612 传真: 027-83646605

收稿日期: 2010-04-06 修回日期: 2010-06-24

接受日期: 2010-07-03 在线出版日期: 2010-07-28

## Diagnostic value of endoscopic ultrasonography in preoperative TN staging of esophageal carcinoma

Li Zhong, Jia-Zhi Liao, Ying Wang, Bin Cheng

Zhong Li, Jia-Zhi Liao, Ying Wang, Bin Cheng, Department of Gastroenterology, Tongji Hospital, Tongji Medical College of Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, Hubei Province, China

Correspondence to: Professor Bin Cheng, Department of Gastroenterology, Tongji Hospital, Tongji Medical College of Huazhong University of Science and Technology, 1095 Jiefang Road, Wuhan 430030, Hubei Province, China. b.cheng@tjh.tjmu.edu.cn

Received: 2010-04-06 Revised: 2010-06-24

Accepted: 2010-07-03 Published online: 2010-07-28

## Abstract

**AIM:** To evaluate the diagnostic value of endoscopic ultrasonography (EUS) in preoperative TN staging of esophageal carcinoma.

**METHODS:** Thirty patients with esophageal carcinoma were subjected to preoperative TN staging by EUS and postoperative pathological staging. The results for preoperative and postoperative TN staging were then compared.

**RESULTS:** The accuracy of T and N staging by EUS was 76.7% (23/30) and 83.3% (25/30), respectively. The coincidence rate between preoperative T staging by EUS and postoperative pathological staging of early esophageal carcinoma was up to 100%.

**CONCLUSION:** EUS has a high accuracy in pre-

operative TN staging of esophageal carcinoma, especially early esophageal carcinoma, and may therefore be used to guide clinical treatment of the disease.

**Key Words:** Esophageal carcinoma; Endoscopic ultrasonography; TN staging

Zhong L, Liao JZ, Wang Y, Cheng B. Diagnostic value of endoscopic ultrasonography in preoperative TN staging of esophageal carcinoma. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2010; 18(21): 2258-2261

## 摘要

**目的:** 探讨内镜超声检查术(endoscopic ultrasonography, EUS)在食管癌术前TN分期中的诊断价值。

**方法:** 对食管癌患者30例术前进行EUS检查后进行TN分期,并与术后病理分期进行对照研究。

**结果:** EUS检查食管癌T、N分期的准确率分别为76.7%(23/30)、83.3%(25/30); 超声内镜检查在早期食管癌的术前T分期与手术病理分期符合率可达100%。

**结论:** EUS对食管癌术前T、N分期准确率较高,尤其对早期食管癌的术前分期具有极高的准确性。

**关键词:** 食管癌; 内镜超声检查术; TN分期

钟丽, 廖家智, 王颖, 程斌. 超声内镜在食管癌术前TN分期中的诊断价值. *世界华人消化杂志* 2010; 18(21): 2258-2261  
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/18/2258.asp>

## 0 引言

食管癌是一预后较差的消化系恶性肿瘤。我国是世界上食管癌的高发地区,就诊的食管癌患者往往已为进展期,术中才发现其他部位受侵犯而无法进行根治性切除。新近提出早期食管癌可行内镜黏膜切除术(endoscopic mucosal resection, EMR)或内镜黏膜下剥离术(endoscopic

## ■同行评议者

吕宾, 教授, 浙江中医学附属医院(浙江省中医院, 浙江省东方医院)消化科



submucosal dissection, ESD), 可避免盲目的手术治疗。因此, 术前对食管癌作出较为准确的TN分期至关重要。计算机体层成像(computerized tomography, CT)在评价纵隔内结构受侵及远处淋巴结转移的意义较大, 超声内镜检查对食管癌TN分期有较大价值。我们对30例食管癌患者术前行内镜超声检查术(endoscopic ultrasonography, EUS)TN分期, 与术后手术病理分期结果进行对照研究, 探讨EUS在食管癌术前TN分期中的诊断价值。

## 1 材料和方法

1.1 材料 收集我院2005-01/2008-12食管癌患者30例, 男27例, 女3例, 中位年龄53.5(37-78)岁。入选标准: 病理确诊为食管癌且有手术切除可能的患者; 术前均行EUS检查并TN分期; 无严重的心、肝、肺、肾等重要脏器疾病。剔除标准: 术前发现有远处转移或经评估不能行手术者; 拒绝手术者; 各种原因致临床资料不全、无法进行统计分析者。病变位于食管上段的有3例, 食管中段14例, 食管下段13例; 行根治性手术29例, 探查手术1例。病理结果: 鳞癌27例, 腺癌2例, 腺鳞癌1例。

### 1.2 方法

1.2.1 EUS: 采用Olympus GF-UM2000型超声内镜诊断仪或UM-2R、UM-3R微探头, EUS探头频率为5.0、7.5、12.0和20 MHz可调。食管病灶采用微探头接触法加注水法显示。全部病例均行多倍放大图像比较观察, 并分别用2种以上频率对照显示, 取最大切面测量病灶直径, 由3位具有3年以上操作经验的EUS专家完成。

1.2.2 EUS声像图特征对食管癌的判定: 术前对30例食管癌患者进行EUS检查, 仔细观察肿瘤的层次、大小、形态、内部回声、区域淋巴结、与邻近结构的关系。正常食管管壁在EUS下显示有五层, 高低回声相间隔, 层次清晰。肿瘤多表现为黏膜层不规则低回声, 多伴有食管壁层次结构的破坏。按浸润深度可分为: T1期, 侵及黏膜层和黏膜下层, 固有肌层完整无增厚; T2期, 侵及固有肌层, 不规则增厚, 浆膜层完整; T3期, 固有肌层突破, 浆膜层向外突出、断裂、不规则; T4期, 侵及邻近脏器组织, 与其分界不清<sup>[1-3]</sup>。淋巴结大小超过10 mm, 呈圆形或类圆形, 短、长径比>1/2, 内部回声均匀或不均匀的低回声或是与原发肿瘤相同的回声, 判断为淋巴结转移。如有一个淋巴结符合转移标准, 则为N1<sup>[1-4]</sup>。

1.2.3 手术病理分期: 肿瘤TNM分期参照

UICC(1997)食管癌分期标准<sup>[5]</sup>。应用光学显微镜对食管癌手术标本30份行HE染色后观察其形态。所有标本均经40 g/L中性甲醛溶液固定12 h以上, 常规石蜡包埋, 5  $\mu$ m切片。

统计学处理 计数资料以频数及百分率表示, 采用统计描述的方法进行分析。

## 2 结果

2.1 术前EUS检查T分期 病理T分期: T1期3例, T2期10例, T3期16例, T4期1例。EUS检查T分期结果: T1期3例, T2期8例, T3期19例, T4期0例。EUS判断为T1期的3例患者经病理证实均为T1期, 诊断符合率为100%(3/3); EUS判断为T2期的8例患者经病理证实有6例为T2期, 2例存在过高分期(将其判断为T3期), 诊断符合率为75%(6/8); EUS判断为T3期的19例患者经病理证实为T3期的有14例, 4例存在过高分期(病理证实为T2期)和1例过低分期(病理证实为T3), 诊断符合率为73.7%(14/19), 总准确率为76.7%(23/30, 表1)。

2.2 术前EUS检查N分期结果 病理N分期: N0期14例, N1期16例。EUS检查N分期结果: N0期17例, N1期13例。EUS判断为N0期的17例患者经病理证实有13例为N0期, 4例过高分期(判断为N1期), 诊断符合率为76.5%(13/17); EUS判断为N1期的13例患者经病理证实有12例为N1期, 1例过低分期(判断为N0期), 诊断符合率为92.3%(12/13), 总准确率为83.3%(25/30, 表2)。

## 3 讨论

食管癌是常见的恶性肿瘤, 当患者有自觉症状就诊时, 往往已为中晚期。食管无浆膜层包裹, 肿瘤极易直接侵及相邻结构, 如气管、支气管、主动脉、心包等。食管癌的治疗仍以手术为主, 术中发现其他部位受侵犯则无法进行根治性切除; 新近提出早期食管癌可行EMR或ESD, 可避免盲目的手术治疗, 减轻患者的痛苦, 因此, 术前对食管癌作出较为准确的TN分期食管癌的治疗至关重要。

在30例食管癌患者中, 有23例做出了准确的T分期, 准确率为76.7%(23/30); 有25例做出了准确的N分期, 准确率为83.3%(25/30)。与术后病理有较高的一致性, 提示EUS在准确判断食管癌TN分期上有较高的价值。

正常食管管壁在EUS下显示有五层, 高低回声相间隔, 层次清晰。肿瘤则多表现为不规则均质低回声且有食管壁层次结构的破坏紊乱。传

### ■研发前沿

探讨超声内镜在食管癌术前TN分期中的诊断价值, 结合相关文献, 与CT在食管癌术前TN分期诊断价值进行比较。

### ■相关报道

CT可知食管癌的肿瘤厚度及外侵情况, 评价纵隔内结构受侵及远处淋巴结转移意义较大, 但不能反映浸润的层次及发现早期病变; EUS可清楚的显示管壁层次结构的变化及肿瘤浸润的层次进而行准确的术前T分期。

## ■创新盘点

超声内镜在早期食管癌的分期诊断准确率较高,本组30例病例研究中对早期食管癌术前T分期的诊断准确率高达100%。

表 1 EUS与手术病理对食管癌T分期结果对照 ( $n = 30$ )

EUS T分期	$n$	病理T分期 ( $n$ )				符合率(%)
		T1	T2	T3	T4	
T1	3	3	0	0	0	100.0
T2	8	0	6	2	0	75.0
T3	19	0	4	14	1	73.7
合计	30	3	10	16	1	76.7

统的检查方法如X线、普通内镜只能显示病变并进行定性诊断,但无法评估浸润深度及外侵情况。虽然CT可检查食管癌的肿瘤厚度及外侵情况,但是不能反映浸润深度<sup>[6]</sup>,且难以发现早期病变。而EUS可清楚的显示管壁层次结构的变化、肿瘤浸润深度及与邻近脏器的关系,进行准确的T分期。EUS在T1分期判断准确率为100%, T2、T3分期的准确率为75%、73.7%,随着肿瘤侵犯层次的加深判断准确性有下降的趋势,提示EUS在早期食管癌的分期诊断中价值较高。早期食管癌是指癌组织浸润局限于黏膜下层以内,包括原位癌、黏膜内癌和黏膜下癌<sup>[7]</sup>,根据T分期标准,侵及1、2、3层,4层完整无增厚的是T1期。在大量实际的研究中,虽然EUS的准确率没有如此的高,但有相当的文献报道EUS对早期食管癌的诊断准确率较高<sup>[8]</sup>,高频超声探头将图像放大,可清楚的显示病灶的浸润深度,对微小病灶的发现有很大意义<sup>[9]</sup>。对早期食管癌(I、II a)可直接手术根治;局部晚期食管癌(II b、III)术前联合新辅助治疗;晚期食管癌(IV)仅行姑息手术。术前若不明确肿瘤具体分期及外侵程度,可能造成手术规模被迫扩大、失血过多、术后效果差,容易出现呼吸循环不稳定,吻合口瘘,长期迁延不愈等症。EUS可用于胸段食管癌术前确定手术方案,可用于颈段食管癌、贲门癌术前常规筛查<sup>[10]</sup>。

分期的准确与否与图像是否清晰、完整的显示及操作者主观判断、水囊是否压迫瘤体使食管壁层次变形有关。本组病例EUS检查诊断分期7例不准确, T2分期有4例存在过高分期, T3、T4分期分别存在2例和1例过低分期。分期过度的原因可能是食管癌组织溃疡较深,将其引起的炎症反应或是癌旁组织纤维化的低回声误认为是肿瘤浸润;分期过浅的原因可能是深层肿瘤的微小浸润灶在EUS下不能被发现<sup>[11]</sup>。

传统的X线、普通内镜无法诊断淋巴结转移, CT检查可扫描出最大直径>10 mm的肿大淋

表 2 EUS与手术病理对食管癌N分期结果对照 ( $n = 30$ )

EUS N分期	$n$	病理N分期 ( $n$ )		符合率(%)
		N0	N1	
N0	17	13	4	76.5
N1	13	1	12	92.3
合计	30	14	16	83.3

巴结,但因为只根据淋巴结直径大小一个指标判断是否有淋巴结转移的准确率较低。EUS可准确探查出直径>3 mm的淋巴结,且有淋巴结直径、边界、形态、内部回声、回声性质等多个影像学指标,诊断准确率较高,文献报道N分期准确率为50%-90%<sup>[12]</sup>,对区域淋巴结探查有一定的优势,可准确、客观描述纵膈食管旁、肺门、肺下韧带旁、贲门旁等淋巴结肿大的情况,对术中指导淋巴结清扫有重要提示作用<sup>[10]</sup>;而对于远处转移的淋巴结超声内镜却无能为力。本组病例研究的N分期准确率为83.3%,区域淋巴结转移判断准确率为75%(12/16),其中存在5例分期不准确, N0分期有1例存在过高分期, N1分期有4例存在过低分期。过高分期的原因可能是癌旁组织炎性细胞浸润,相应部位淋巴结反应性增生,而误以为转移的淋巴结;过低分期的可能原因是虽然镜身可通过,但食管癌的淋巴结转移具有跳跃性,即使在此段没有探扫到肿大的淋巴结,有可能已经转移到别的部位的淋巴结了。EUS探测到的增大淋巴结不一定是肿瘤性的,而小的淋巴结可能已经发生了肿瘤转移。文献报道具备手术条件的病例淋巴结转移率高达70%<sup>[13]</sup>,是一独立危险因素,与预后相关性高于原发灶的浸润程度。

本次研究病例较少,根据病例排除标准若要将没有行CT检查的病例排除在外,其中有约10例没有行CT检查使有效病例数更加减少,故未做超声内镜与CT术前评价食管癌的比较。有文献报道, EUS对食管癌术前T、N分期诊断价值优于CT<sup>[14,15]</sup>,尤其是对于局限于食管壁内的食管癌病灶;亦有文献报道CT在评价纵膈内结构受侵及远处淋巴结转移的意义较大<sup>[6]</sup>,而EUS在食管癌的T分期上有独特的优势,故而联合超声内镜和CT检查可提高食管癌术前分期的准确性<sup>[16,17]</sup>,可清楚地显示出纵膈内的大血管等结构,进行综合的评估。

总之, EUS对食管癌术前TN分期准确率高,尤其在对早期食管癌的术前分期上有其独

## ■应用要点

EUS对早期食管癌的术前分期有独特的诊断价值,对早期进行食管癌筛查、临床治疗时机及手术方式的选择有重要的指导意义。

特的诊断价值, 对临床治疗时机及手术方式的选择有重要的指导意义。

#### 4 参考文献

- 1 Hasegawa N, Niwa Y, Arisawa T, Hase S, Goto H, Hayakawa T. Preoperative staging of superficial esophageal carcinoma: comparison of an ultrasound probe and standard endoscopic ultrasonography. *Gastrointest Endosc* 1996; 44: 388-393
- 2 Nishimaki T, Tanaka O, Ando N, Ide H, Watanabe H, Shinoda M, Takiyama W, Yamana H, Ishida K, Isono K, Endo M, Ikeuchi T, Mitomi T, Koizumi H, Imamura M, Iizuka T. Evaluation of the accuracy of preoperative staging in thoracic esophageal cancer. *Ann Thorac Surg* 1999; 68: 2059-2064
- 3 Heidemann J, Schilling MK, Schmassmann A, Maurer CA, Büchler MW. Accuracy of endoscopic ultrasonography in preoperative staging of esophageal carcinoma. *Dig Surg* 2000; 17: 219-224
- 4 Faige DO. EUS in patients with benign and malignant lymphadenopathy. *Gastrointest Endosc* 2001; 53: 593-598
- 5 Lowe VJ, Booya F, Fletcher JG, Nathan M, Jensen E, Mullan B, Rohren E, Wiersema MJ, Vazquez-Sequeiros E, Murray JA, Allen MS, Levy MJ, Clain JE. Comparison of positron emission tomography, computed tomography, and endoscopic ultrasound in the initial staging of patients with esophageal cancer. *Mol Imaging Biol* 2005; 7: 422-430
- 6 林顺发, 黄旭璇, 陈俊辉, 王少彬. CT扫描及微探头超声内镜术前评价进展期食管癌. *中国医学影像技术* 2002; 18: 340-342
- 7 Kato H, Momma K, Yoshida M. Early esophageal cancer: radiologic estimation of invasion into the muscularis mucosae. *Abdom Imaging* 2003; 28: 464-469
- 8 Hünnerbein M, Ulmer C, Handke T, Schlag PM. Endosonography of upper gastrointestinal tract cancer on demand using miniprobos or endoscopic ultrasound. *Surg Endosc* 2003; 17: 615-619
- 9 Abad R, Varas MJ, Espinós JC, da Costa M, Turró J. [Transendoscopic ultrasonography with miniprobos] *Rev Esp Enferm Dig* 2001; 93: 259-260
- 10 崔健, 刘轶男, 张凯, 刘成. 超声内镜术前评价食管癌研究. *中国内镜杂志* 2007; 13: 927-929
- 11 程贵余, 苏凯, 张汝刚, 王贵齐. 内镜超声检查术在食管癌术前分期的临床应用. *中华消化内镜杂志* 2004; 21: 310-312
- 12 Wadler S, Schwartz EL. Antineoplastic activity of the combination of interferon and cytotoxic agents against experimental and human malignancies: a review. *Cancer Res* 1990; 50: 3473-3486
- 13 Fang W, Kato H, Chen W, Tachimori Y, Igaki H, Sato H. Comparison of surgical management of thoracic esophageal carcinoma between two referral centers in Japan and China. *Jpn J Clin Oncol* 2001; 31: 203-208
- 14 胡祎, 傅建华, 戎铁华, 杨弘, 黄伟钊, 王耿, 郑斌, 朱志华. 超声内镜和CT对食管癌术前分期的诊断价值. *中华胃肠外科杂志* 2008; 11: 150-153
- 15 胡鸿, 相加庆, 张亚伟, 陈洁, 顾雅佳, 缪珑昇, 马龙飞. 微探头超声内镜和CT扫描在胸段食管癌术前分期中的应用. *中华肿瘤杂志* 2006; 28: 123-126
- 16 郁春景, 万卫星. 18F-氟脱氧葡萄糖PET、超声内镜及CT在食管癌术前分期中的应用. *国际放射医学核医学杂志* 2007; 31: 144-148
- 17 施宏, 陈素玉, 谢招飞, 陈韵彬, 林家豪. 超声内镜及CT检查对食管癌术前分期的价值. *中华消化内镜杂志* 2008; 25: 233-235

#### ■同行评价

本文选题实用, 有较好的临床参考价值。

编辑 李军亮 电编 吴鹏朕

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2010年版权归世界华人消化杂志

#### • 消息 •

### 《2009年版中国科技期刊引证报告》(核心版)发布 《世界华人消化杂志》2008年影响因子 0.547

本刊讯 中国科学技术信息研究所发布2008年《世界华人消化杂志》的总被引频次为2 480, 位居1 868种中国科技论文统计源期刊的第100位, 41种内科学类期刊的第6位。2008年《世界华人消化杂志》的影响因子为0.547, 41种内科学类期刊的第17位。大家最为关注的是《2009年版中国科技期刊引证报告》(核心版)中新增一个综合评价指标, 即综合评价总分, 该指标根据科学计量学原理, 系统性地综合考虑被评价期刊的各影响力指标(总被引频次、影响因子、他引率、基金论文比、引文率等)在其所在学科中的相对位置, 并按照一定的权重系数将这些指标进行综合集成, 对期刊进行综合评价。《世界华人消化杂志》总分为49.5, 在41种内科学类期刊中排名第8位, 在1 868种中国科技期刊排名第341位。(编辑部主任: 李军亮 2010-01-08)

# 高效液相色谱法检测早期胃癌中胃液固有荧光的诊断价值

张月宁, 金新莲, 孟灵梅, 耿秋明, 彭佳柔, 周丽雅, 林三仁

## ■背景资料

胃癌是常见的恶性肿瘤,但目前尚缺乏有效的实验室诊断手段。近年来北京大学第三医院消化中心对胃液荧光光谱在胃癌诊断中的应用进行了一系列研究,显示该方法诊断胃癌具有较高的敏感性和特异性,但对于早期胃癌的诊断仍不十分理想。

张月宁, 金新莲, 孟灵梅, 周丽雅, 林三仁, 北京大学第三医院消化科 北京市 100083

耿秋明, 北京大学第三医院中心实验室 北京市 100083

彭佳柔, 北京大学医学部蛋白质组学国家重点实验室 北京市 100083

国家自然科学基金资助项目, No. 30371603, No.30672395

作者贡献分布: 此课题由张月宁、周丽雅及林三仁设计; 研究过程由张月宁、金新莲、孟灵梅及耿秋明操作完成; 耿秋明与彭佳柔提供技术和材料支持; 周丽雅与林三仁提供研究经费, 分析, 解释数据并控制研究动态; 本论文写作由张月宁完成; 林三仁与周丽雅审阅。

通讯作者: 林三仁, 主任医师, 100083, 北京市, 北京大学第三医院消化科, linsanren@medmail.com.cn

电话: 010-62014716 传真: 010-62014716

收稿日期: 2010-04-18 修回日期: 2010-06-13

接受日期: 2010-06-22 在线出版日期: 2010-07-28

## Diagnostic value of gastric juice autofluorescence detected by high-performance liquid chromatography in early gastric cancer

Yue-Ning Zhang, Xin-Lian Jin, Ling-Mei Meng, Qiu-Ming Geng, Jia-Rou Peng, Li-Ya Zhou, San-Ren Lin

Yue-Ning Zhang, Xin-Lian Jin, Ling-Mei Meng, Li-Ya Zhou, San-Ren Lin, Department of Gastroenterology, Peking University Third Hospital, Beijing 100083, China  
Qiu-Ming Geng, Centralab, Peking University Third Hospital, Beijing 100083, China

Jia-Rou Peng, State Key Laboratory of Proteomics, Peking University Health Science Center, Beijing 100083, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China: Nos. 30371603 and 30672395

Correspondence to: San-Ren Lin, Department of Gastroenterology, Peking University Third Hospital, Beijing 100083, China. linsanren@medmail.com.cn

Received: 2010-04-18 Revised: 2010-06-13

Accepted: 2010-06-22 Published online: 2010-07-28

## Abstract

**AIM:** To evaluate the diagnostic value of gastric juice autofluorescence detected by high-liquid performance chromatography in early gastric cancer.

**METHODS:** Gastric juice was collected from patients with different gastric diseases undergoing gastroscopy at our hospital from August 2004 to March 2008. Autofluorescence of gastric juice was detected by high-performance liquid chro-

matography, and different fluorescence peaks were statistically analyzed.

**RESULTS:** An obvious autofluorescence peak at a retention time of 30-32 min could be detected, which was significantly different between early gastric cancer and gastric benign diseases ( $P < 0.001$ ). At a critical fluorescence intensity value of 0.12 V, the sensitivity and specificity of detection of gastric juice autofluorescence by high-performance liquid chromatography for the diagnosis of early gastric carcinoma were 91.2% and 87.8%, respectively.

**CONCLUSION:** Detection of gastric juice autofluorescence by high-performance liquid chromatography has a high sensitivity and specificity in the diagnosis of early gastric cancer.

**Key Words:** Gastric carcinoma; Gastric juice; Autofluorescence; High-performance liquid chromatography

Zhang YN, Jin XL, Meng LM, Geng QM, Peng JR, Zhou LY, Lin SR. Diagnostic value of gastric juice autofluorescence detected by high-performance liquid chromatography in early gastric cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2010; 18(21): 2262-2265

## 摘要

**目的:** 研究高效液相色谱法检测早期胃癌中胃液固有荧光光谱的诊断价值。

**方法:** 选择2004-08/2008-03在北京大学第三医院胃镜检查患者的胃液, 采用Mono Q离子交换高效液相色谱分析方法检测胃液固有荧光, 比较早期胃癌与胃良性疾病间的荧光峰差异并进行统计分析。

**结果:** 胃液在Mono Q离子交换高效液相色谱条件下于保留时间30-32 min之间规律出现一个强度最大的荧光峰, 早期胃癌组均值明显高于胃良性疾病组( $P < 0.001$ )。以荧光强度0.12 V为判别界值, 诊断早期胃癌的敏感度是91.2%、特异度是87.8%。

**结论:** 高效液相色谱法检测胃液固有荧光用

## ■同行评议者

程斌, 教授, 华中科技大学同济医学院附属同济医院消化内科

于诊断早期胃癌具有较高的敏感性和特异性。

**关键词:** 胃癌; 胃液; 固有荧光; 高效液相色谱

张月宁, 金新莲, 孟灵梅, 耿秋明, 彭佳柔, 周丽雅, 林三仁. 高效液相色谱法检测胃液固有荧光诊断早期胃癌的价值. 世界华人消化杂志 2010; 18(21): 2262-2265

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/18/2262.asp>

## 0 引言

胃癌在世界范围内都是常见的恶性肿瘤, 早期诊断是改善其预后的关键因素之一<sup>[1,2]</sup>. 1995年以来, 北京大学第三医院消化疾病研究中心对胃液荧光光谱在胃癌诊断中的应用进行了一系列临床及人群前瞻性双盲研究, 结果显示该方法诊断胃癌的敏感性为81.5%, 特异性为71.7%<sup>[3-11]</sup>, 但对于早期胃癌的诊断仍不十分理想. 本研究中, 我们采用阴离子交换高效液相色谱法(Mono Q high performance liquid chromatography, Mono Q HPLC)检测胃液固有荧光, 评价其诊断早期胃癌的价值, 以期进一步提高诊断效率.

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 选择2004-08/2008-03在北京大学第三医院进行胃镜检查的患者, 收集胃液(患者均知情同意). 被检者禁食12 h后进行常规胃镜检查, 麻醉采用咽喉部喷洒利多卡因, 检查中不使用消泡剂等. 经胃镜吸取胃液10 mL(存在出血及胆汁反流者除外), 以3 000 r/min×5 min离心加过滤(离心式微孔滤膜过滤器: 水系, Φ6.8 mm, 孔径0.45 μm, 天津色谱科学技术公司), 于-80℃冰箱保存备用.

**1.2 方法** 取前述上清液2 mL, 以1 mol/L Tris-HCl(pH10.4)调整pH至8.0, 超纯水、4℃、搅拌透析过夜(低分子量透析袋: Pharmacia, Sweden). 然后-80℃冷冻2 h, -50℃条件下真空干燥, 20 mmol/L Tris-HCl(pH 8.0)200 μL溶解上述样品, 10 000 r/min、4℃离心15 min, 取上清液上机检测(阴离子交换色谱柱: Mono Q 5/50 GL, GE Healthcare, USA. Thermo-quest色谱工作站: Waters 510泵, USA; Rheodyne 7125进样阀, USA; TSP Spectrasystem F13000荧光检测器, USA; Waters 490E 紫外检测器, USA).

本实验采用梯度洗脱法, 一个梯度洗脱时间为1 h, 流速为1 mL/min. 梯度条件如下: A buffer(平衡缓冲液: 20 mmol/L pH 8.0 Tris-HCl)冲洗5 min,

然后逐渐提高B buffer(洗脱缓冲液: 20 mmol/L pH 8.0 Tris-HCl+1 mol/L NaCl)浓度进行洗脱, 40 min时B buffer浓度达50%(即0.5 mol/L NaCl), 随后5 min内迅速将B buffer浓度升至100%(即1 mol/L NaCl), 继续洗脱5 min, 之后5 min内将B buffer浓度降至0%, 最后A buffer冲洗5 min完成一个梯度.

梯度过程中, 应用Spectrasystem F13000荧光检测器和Waters 490E紫外检测器分别检测样品通过时的荧光及紫外光强度. 荧光检测器的参数设置为: 激发光波长288 nm, 发射光波长348 nm. 紫外检测器的参数设置为: 紫外波长288 nm. 以上实验均重复3次.

**统计学处理** 应用SPSS11.5统计软件进行分析. 均数间的比较采用方差分析, 数据以mean±SD表示.  $P<0.05$ 为差异有显著性.

## 2 结果

**2.1 临床病理资料** 共收集病例75例, 年龄23-69(平均33.8±13.6)岁, 男41例、女34例. 早期胃癌36例, 男27例、女9例, 男女比3:1; 年龄31-49(平均35.9±11.7)岁. 对照组39例, 包括胃溃疡14例, 萎缩性胃炎19例, 浅表性胃炎6例; 其中27例有不同程度的不典型增生. 均经病理切片确诊(早期胃癌定义为癌组织浸润仅限于黏膜层及黏膜下层者, 无论其面积大小和是否有局部淋巴结转移).

**2.2 Mono Q HPLC胃液固有荧光的一般表现** 胃液在Mono Q HPLC条件下表现为锯齿状的荧光峰群, 位于保留时间20-35 min, 其中在30-32 min处规律出现一个强度最大的荧光峰(图1), 本实验中我们即将此主峰作为研究对象(定义为PFI).

**2.3 胃良恶性病变荧光峰值的比较** 各种胃疾病患者Mono Q HPLC胃液荧光峰值的比较结果见表1. 单因素方差分析显示, 胃癌组PFI均值明显高于胃良性病变组( $P<0.001$ ), 胃良性病变组之间PFI均值差异无显著性( $P>0.05$ ).

**2.4 Mono Q HPLC胃液固有荧光诊断早期胃癌的界值** 应用SPSS11.5软件, 将不同PFI诊断早期胃癌的敏感度和特异度制作受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic, ROC). 结果显示(表2), PFI 0.12 V为最佳临界点, 以此作为判别界值, 诊断早期胃癌的敏感度是91.2%(31/34)、特异度87.8%(36/41)、准确度89.3%(36+31/75).

## 3 讨论

荧光是物质的一种光致发光现象, 荧光光谱对

### ■研发前沿

恶性肿瘤的早期诊断是相关领域科学工作者孜孜不倦的追求目标, 将高效液相色谱法引入到肿瘤的诊断中在近年来日益引起人们的兴趣.

### ■相关报道

郭慧兰等采用高效液相色谱分析法, 检测了251例各种胃良、恶性病变患者(其中进展期胃癌39例, 重度异型增生1例)的胃液荧光, 发现其用于诊断进展期胃癌先验概率的敏感度为92.5%, 特异度为92.4%; 后验概率的敏感度为85.0%, 特异度为89.1%.



### ■应用要点

本研究表明胃液经Mono Q HPLC分离后,胃良恶性疾病间的荧光峰差异增大.在保留时间30-32 min处有一个强度最大的荧光峰,胃癌组该荧光峰的均值明显高于胃良性疾病变组( $P<0.001$ ).建立ROC曲线,取0.12 V为界值,诊断胃癌的敏感度为91.2%、特异度为87.8%,准确度可达89.3%,显示高效液相色谱分析法对早期胃癌具有较高的诊断价值.

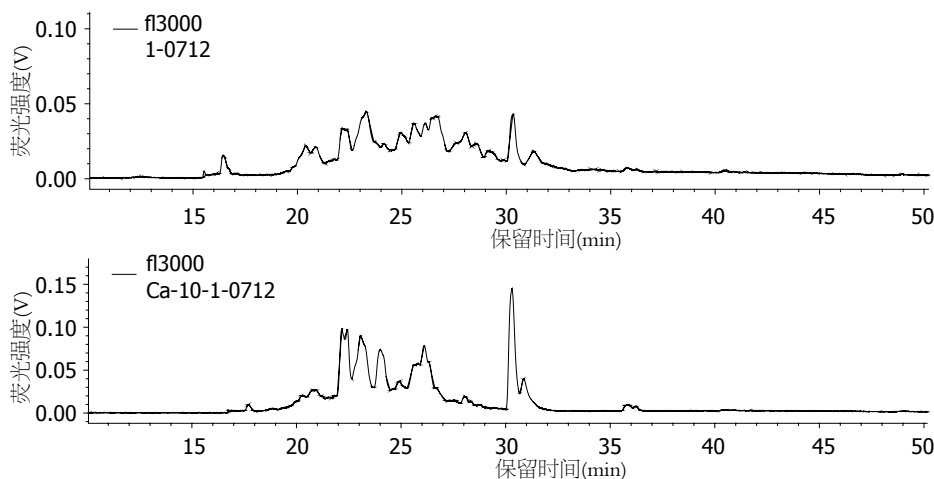


图1 Mono Q HPLC胃液固有荧光. A: 胃良性疾病; B: 早期胃癌.

表1 Mono Q HPLC胃液荧光光谱峰值(PFI)的比较

疾病	n	PFI(V)
慢性浅表性胃炎	6	0.05 ± 0.01
慢性萎缩性胃炎	19	0.09 ± 0.04
胃溃疡	14	0.07 ± 0.03
早期胃癌(GC)	36	0.21 ± 0.08 <sup>a</sup>

<sup>a</sup> $P<0.05$  vs 各对照组.

表2 Mono Q HPLC胃液固有荧光诊断结果(n)

	病理诊断		合计
	良性病变	恶性病变	
良性(PFI<0.12 V)	36	3	39
恶性(PFI≥0.12 V)	5	31	36
合计	41	34	75

应物质的能级结构.利用分子荧光作为信息载体进行物质分析和检测的研究方法称为荧光分析法(荧光诊断法).20世纪初,人们已经发现人体正常组织和恶性肿瘤组织的荧光光谱存在很大差异,此后生物组织固有荧光在肿瘤诊断中的应用价值逐渐受到重视<sup>[3-15]</sup>.

胃液各种成分的改变可直接反映胃癌患者胃内环境的变化,因此检测胃液荧光光谱,有可能获得胃癌患者胃液中组织细胞代谢产物分子结构和含量变化的信息.1995年以来,北京大学第三医院消化疾病研究中心对胃液荧光光谱在胃癌诊断中的应用进行了一系列临床及人群前瞻性双盲研究,结果显示该方法诊断胃癌的敏感性为81.5%,特异性为71.7%<sup>[3-11]</sup>,但对于早期胃癌的诊断仍不十分理想.

高效液相色谱分析方法(high performance liquid chromatography, HPLC)是20世纪70年代迅速发展起来的一种物理化学分离分析技术,具有分离分析效能高、速度快、检测灵敏度高等特点,是目前各种色谱模式中应用最广、国际分析化学界发展最快的一个领域.液相色谱-质谱联用技术,使得液相色谱的高分析能力和质谱高鉴定能力相结合,对复杂样品体系,特别是生物医学领域的研究提供了更进一步的有效方

法.近年来许多学者尝试用高效液相紫外光谱来分析核酸代谢产物的性质及含量,从而找到肿瘤特征性的变化,作为肿瘤标志物<sup>[16-19]</sup>.

由于胃液中产生荧光的物质成分相当复杂,利用高效液相的分离功能及其连接的检测器的检测功能,就有可能将胃液中各种荧光物质分离开来,避免胃液中各种物质的相互干扰,分别显示每一种物质的含量及荧光特性,并进一步评估其对胃癌的诊断价值.本课题组中郭慧兰等<sup>[3]</sup>最早采用C18反相高效液相色谱法测定了251例各种胃良、恶性病变患者的胃液固有荧光,结果表明其诊断胃癌的敏感度为92.5%,特异度92.4%,显示胃液高效液相荧光检测可明显提高诊断效率.本试验中,胃液经Mono Q HPLC分离后,胃良恶性疾病间的荧光峰差异增大.在保留时间30-32 min处有一个强度最大的荧光峰,胃癌组该荧光峰的均值明显高于胃良性疾病变组( $P<0.001$ ).建立ROC曲线,取0.12 V为界值,诊断胃癌的敏感度为91.2%、特异度为87.8%,准确度可达89.3%,显示高效液相色谱分析法对早期胃癌具有较高的诊断价值.

目前,胃液固有荧光光谱中肿瘤“特征峰”的组织基础及生化来源仍未能明确,特征峰的出现究竟是表征疾病的前期症状,还是由疾病最终结果所导致,尚待进一步的研究.揭示荧光光谱形成的机制,从分子水平上阐明病变

### ■名词解释

高效液相色谱分析方法(HPLC):是20世纪70年代迅速发展起来的一种物理化学分离分析技术,具有分离分析效能高、速度快、检测灵敏度高等特点,是目前各种色谱模式中应用最广、国际分析化学界发展最快的一个领域.

组织的本质是未来该领域的研究方向。

#### 4 参考文献

- 1 Leung WK, Wu MS, Kakugawa Y, Kim JJ, Yeoh KG, Goh KL, Wu KC, Wu DC, Sollano J, Kachintorn U, Gotoda T, Lin JT, You WC, Ng EK, Sung JJ. Screening for gastric cancer in Asia: current evidence and practice. *Lancet Oncol* 2008; 9: 279-287
- 2 周丽雅, 薛艳, 林三仁, 孟灵梅, 李传凤, 闫秀娥, 高娜, 王琨, 段卓洋. 北京地区25年来消化性溃疡及胃癌发病情况的演变. *中华内科杂志* 2005; 44: 431-433
- 3 郭慧兰, 周丽雅, 林三仁, 丁士刚, 王立新, 金珠, 耿秋明, 赵一鸣. 胃液高效液相荧光光谱对胃癌诊断的价值. *中华消化杂志* 2001; 21: 417-419
- 4 林三仁. 荧光光谱检测对胃癌的诊断价值. *中华消化杂志* 2003; 23: 44-45
- 5 郭慧兰, 周丽雅, 林三仁, 丁士刚, 王立新, 金珠, 耿秋明, 赵一鸣. 稀释胃液固有荧光光谱对胃癌诊断价值的研究. *北京大学学报(医学版)* 2003; 35: 540-543
- 6 李渊, 林三仁, 周丽雅, 郭慧兰, 叶嗣懋, 金珠, 耿秋明, 赵一鸣. 胃液固有荧光光谱对胃癌诊断价值的初步研究. *中华内科杂志* 2003; 42: 31-33
- 7 李渊, 林三仁, 周丽雅, 彭嘉柔, 郭慧兰. 胃癌患者胃液中特异性荧光物质的初步确定. *中华消化杂志* 2003; 23: 15-18
- 8 徐志洁, 林三仁, 周丽雅, 丁士刚, 李渊, 耿秋明. 胃液固有荧光光谱、pH值和潜血检测对胃癌诊断价值的研究. *胃肠病学* 2004; 9: 213-216
- 9 孙晓宁, 周丽雅, 林三仁, 赵一鸣, 吕旌乔. 胃液固有荧光光谱对胃癌筛查应用价值的研究. *中华消化杂志* 2004; 24: 266-269
- 10 闫秀娥, 周丽雅, 林三仁. DNA甲基化和胃液固有荧光光谱联合检测在胃癌诊断中的意义. *中华消化杂志* 2006; 26: 726-730
- 11 孟灵梅, 周丽雅, 林三仁, 王爱英, 郭长吉. 胃液固有荧光光谱诊断胃部恶性病变检测条件的比较. *胃肠病学* 2006; 11: 590-593
- 12 陈颖, 吴云林, 吴巍, 蔚青, 胡伟国, 郭强苏. 人胃癌与癌前病变组织的固有荧光特征. *世界华人消化杂志* 2008; 16: 3055-3059
- 13 何博华, 魏华江, 陈雪梅, 王娟. 人胃腺癌组织的自体荧光及其吸收、散射特性. *世界华人消化杂志* 2008; 16: 1692-1695
- 14 肖寒, 朱焯炜. 激光诱发自体荧光光谱联合内镜技术在肿瘤诊断中的应用. *世界华人消化杂志* 2008; 16: 3208-3210
- 15 van den Broek FJ, Fockens P, van Eeden S, Reitsma JB, Hardwick JC, Stokkers PC, Dekker E. Endoscopic tri-modal imaging for surveillance in ulcerative colitis: randomised comparison of high-resolution endoscopy and autofluorescence imaging for neoplasia detection; and evaluation of narrow-band imaging for classification of lesions. *Gut* 2008; 57: 1083-1089
- 16 Vandenbogaert M, Li-Thiao-Té S, Kaltenbach HM, Zhang R, Aittokallio T, Schwikowski B. Alignment of LC-MS images, with applications to biomarker discovery and protein identification. *Proteomics* 2008; 8: 650-672
- 17 Wang X, Szabo C, Qian C, Amadio PG, Thibodeau SN, Cerhan JR, Petersen GM, Liu W, Couch FJ. Mutational analysis of thirty-two double-strand DNA break repair genes in breast and pancreatic cancers. *Cancer Res* 2008; 68: 971-975
- 18 赵轶男. 高效液相色谱技术(HPLC)影响因素的选择. *分析实验室* 2007; 26: 340-341
- 19 Cohen V, Agulnik JS, Jarry J, Batist G, Small D, Kreisman H, Tejada NA, Miller WH Jr, Chong G. Evaluation of denaturing high-performance liquid chromatography as a rapid detection method for identification of epidermal growth factor receptor mutations in nonsmall-cell lung cancer. *Cancer* 2006; 107: 2858-2865

#### ■同行评价

本文具有一定的创新思维, 研究手段先进, 数据统计可靠, 有一定样本量, 结果可喜, 具有一定的临床推广价值。

编辑 曹丽鸥 电编 吴鹏朕

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2010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)

## 胃肠道间质瘤67例

夏泽锋, 陈少飞, 陶凯雄, 蔡开琳, 帅晓明, 韩高雄, 王继亮, 杜寒松, 郑威强, 王国斌

### ■背景资料

胃肠道间质瘤是最为常见的胃肠道间叶组织来源的肿瘤, 其表现多样, 术前诊断困难. CD117分子是胃肠道间质瘤相对特异性的分子标记. 酪氨酸激酶抑制剂-甲磺酸伊马替尼的应用使间质瘤的治疗进入了新的时代.

夏泽锋, 陈少飞, 陶凯雄, 蔡开琳, 帅晓明, 韩高雄, 王继亮, 杜寒松, 郑威强, 王国斌, 华中科技大学同济医学院附属协和医院腹腔镜外科 湖北省武汉市 430022

湖北省研究与开发计划基金资助项目, No. 2009BCC008

作者贡献分布: 夏泽锋与陈少飞对此文贡献均等; 此课题由夏泽锋、陈少飞、陶凯雄及王国斌设计; 研究过程由夏泽锋、陈少飞、陶凯雄、蔡开琳、帅晓明、韩高雄及王继亮完成; 数据分析由陈少飞、杜寒松及郑威强完成; 论文撰写由夏泽锋与陈少飞完成.

通讯作者: 王国斌, 教授, 博士生导师, 430022, 湖北省武汉市, 华中科技大学同济医学院附属协和医院腹腔镜外科.

mismmed@sina.com

电话: 027-85356434

收稿日期: 2010-04-20 修回日期: 2010-06-16

接受日期: 2010-06-28 在线出版日期: 2010-07-28

### Diagnosis, treatment and prognosis of gastrointestinal stromal tumors: an analysis of 67 cases

Ze-Feng Xia, Shao-Fei Chen, Kai-Xiong Tao, Kai-Lin Cai, Xiao-Ming Shuai, Gao-Xiong Han, Ji-Liang Wang, Han-Song Du, Wei-Qiang Zheng, Guo-Bin Wang

Ze-Feng Xia, Shao-Fei Chen, Kai-Xiong Tao, Kai-Lin Cai, Xiao-Ming Shuai, Gao-Xiong Han, Ji-Liang Wang, Han-Song Du, Wei-Qiang Zheng, Guo-Bin Wang, Department of Laparoscopic Surgery, Union Hospital, Tongji Medical College of Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430022, Hubei Province, China

Supported by: the Research and Development Project of Hubei Province, No. 2009BCC008

Correspondence to: Professor Guo-Bin Wang, Department of Laparoscopic Surgery, Union Hospital, Tongji Medical College of Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430022, Hubei Province, China. mismmed@sina.com

Received: 2010-04-20 Revised: 2010-06-16

Accepted: 2010-06-28 Published online: 2010-07-28

### Abstract

**AIM:** To investigate the clinical characteristics of and prognostic factors for gastrointestinal stromal tumors (GIST).

**METHODS:** The clinicopathological data for 67 patients with gastrointestinal tumors treated between January 2002 and October 2008 at our hospital were analyzed retrospectively. All these patients were treated by surgery. Kaplan-Meier survival analysis and Cox regression model

were used to evaluate the prognostic factors for GIST.

**RESULTS:** Of all the 67 cases, 31 tumors were located in the stomach, 23 in the small intestine, 7 in the rectum, and 6 were out of the gastrointestinal tract. The positive rates of CD117 and CD34 expression were 97.0% and 85.1%, respectively. The 1-, 3- and 5-year survival rates in 53 patients undergoing follow-up were 96.2%, 81.1% and 70.5%, respectively. Univariate analysis revealed that the risk classification of GIST published by National Institute of Health (NIH) in 2008 was associated with the survival rate in GIST patients. In the high-risk group, adjuvant imatinib mesylate therapy after surgery improved the prognosis significantly. Multivariate analysis using Cox hazard proportional model revealed that the risk classification and administration of imatinib mesylate could affect the prognosis of GIST patients.

**CONCLUSION:** The NIH risk classification for GIST and imatinib mesylate treatment are related to the survival rate of GIST patients. Surgical resection is still the main therapy for GIST though targeted therapy will play a more important role in future. As postoperative recurrence mainly occurs in the high-risk group, these GIST patients will get more benefit from adjuvant Gleevec treatment.

**Key Words:** Gastrointestinal stromal tumor; Clinicopathology; Prognosis; Imatinib mesylate

Xia ZF, Chen SF, Tao KX, Cai KL, Shuai XM, Han GX, Wang JL, Du HS, Zheng WQ, Wang GB. Diagnosis, treatment and prognosis of gastrointestinal stromal tumors: an analysis of 67 cases. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2010; 18(21): 2266-2270

### 摘要

**目的:** 探讨胃肠道间质瘤(gastrointestinal stromal tumors, GIST)的临床诊断、治疗方式及预后因素.

**方法:** 回顾性分析华中科技大学同济医学院

### ■同行评议者

万军, 主任医师, 中国人民解放军总医院南楼老年消化科; 陈钟, 主任医师, 南通大学附属医院普外科

附属协和医院普外科2002-01/2008-10收治的GIST患者67例的临床病理及随访资料, 采用Kaplan-meier法比较不同因素对生存率的影响, 并用Cox多因素回归分析评价其预后。

**结果:** 间质瘤67例, 位于胃31例、小肠23例、直肠7例、胃肠道外6例。免疫组织化学检测CD117分子阳性率为97.0%, CD34分子阳性率为85.1%。所有随访患者53例其1年、3年、5年生存率分别为96.2%、81.1%、70.5%。单因素分析显示美国国立卫生研究院(national institute of health, NIH)2008年关于GIST的危险度分级与生存率有密切关系( $P<0.05$ )。高风险组中甲磺酸伊马替尼辅助治疗者较单纯手术治疗者疗效显著提高( $P<0.05$ )。多因素分析显示危险分级和甲磺酸伊马替尼治疗是影响预后的因素。

**结论:** GIST的NIH危险度分级和甲磺酸伊马替尼辅助治疗与患者术后生存率密切相关。肿瘤手术后复发主要发生于高风险组, 高风险组患者给予甲磺酸伊马替尼治疗可获得更大收益。

**关键词:** 胃肠道间质瘤; 临床病理; 预后; 甲磺酸伊马替尼

夏泽锋, 陈少飞, 陶凯雄, 蔡开琳, 帅晓明, 韩高雄, 王继亮, 杜寒松, 郑威强, 王国斌. 胃肠道间质瘤67例. 世界华人消化杂志 2010; 18(21): 2266-2270

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/18/2266.asp>

## 0 引言

胃肠道间质瘤(gastrointestinal stromal tumors, GIST)是最为常见的胃肠道间叶组织来源的肿瘤, 年发病率约为1/10万-2/10万<sup>[1]</sup>, 其概念由Mazur和Clark于1983年首次提出<sup>[2]</sup>。近十余年来, 随着临床病理和分子生物学技术的发展, 对GIST的认识也更加深入<sup>[3]</sup>。以甲磺酸伊马替尼(又称格列卫)为代表的分子靶向药物的应用, 标志着GIST的治疗已经进入了外科手术和分子靶向药物相结合的时代<sup>[4,5]</sup>。但GIST症状隐匿, 难以早期诊断及治疗, 手术后易复发、转移, 预后因素尚未完全明确等问题仍困扰临床<sup>[6]</sup>。甲磺酸伊马替尼等分子靶向药物由于诸多条件的限制, 尚未得到广泛应用, 如何使患者能从术后辅助化疗中得到最大收益也成为临床关注的焦点。本研究回顾性分析华中科技大学同济医学院附属协和医院普通外科2002-01/2008-10收治的67例资料较为完整的GIST患者的临床病理资料, 结合随访结果进行

分析, 旨在总结GIST的诊治经验, 探讨预后因素, 以期提高GIST的诊治水平, 为术后有选择地采用适当综合治疗提供参考。

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 67例GIST患者均经为初治, 原发并经手术治疗, 术后病理检查和免疫组织化学染色确诊。其中男32例, 女35例, 男女性别比为1:1.1。年龄28-76(平均年龄 $51.9\pm12.1$ )岁, 中位年龄53岁。67例GIST原发部位分别为: 胃31例(46.3%), 小肠23例(34.3%), 结直肠7例(10.4%), 胃肠道外(网膜, 肠系膜)6例(9.0%)。GIST患者首发症状为消化道出血者31例(46.3%), 依其病灶部位不同分别表现为呕血、黑便、血便或仅为单纯性贫血。以腹部包块为主要表现者15例(22.4%), 腹痛6例(9.0%), 出现腹胀、停止排便排气等肠梗阻症状6例(9.0%), 尿频尿急1例(1.4%), 食欲不振、乏力、呃逆等非特异性症状3例(4.5%), 另有4例无特殊症状在体检时偶然发现, 2例在其他手术中意外发现。

### 1.2 方法

**1.2.1 影像学检查:** 除2例在其他手术中意外发现、1例经剖腹探查明确病灶部位外, 其余GIST患者术前主要采用腹部B超、CT、电子胃镜、超声内镜、胶囊内镜、MRI、结肠镜、钡剂灌肠、数字减影血管造影等检查方法明确肿瘤原发部位。

**1.2.2 治疗:** 本组所有67例GIST均实施手术治疗, 其中64例完全切除, 3例行姑息性切除。31例胃部病变中, 11例行胃局部楔形切除术, 2例行肿瘤剥除术, 7例行胃大部切除术, 2例行全胃切除术, 联合脏器切除术9例。发生于小肠的23例GIST中, 3例行单纯肿瘤切除术, 14例行肠段切除、端端吻合术, 5例行联合脏器切除, 1例因肿瘤广泛腹腔内转移仅行姑息性手术。7例直肠GIST均行Miles术。胃肠道外GIST共6例, 3例行肿瘤切除术, 1例联合左半结肠切除, 1例因肿瘤包绕肠系膜血管根部, 大量腹水, 无法完整切除, 行肿瘤活检术, 1例因广泛转移行姑息性手术。

**1.2.3 肿瘤生物学行为判断标准:** GIST生物学行为的评价主要参考2008年美国国立卫生研究院(national institutes of health, NIH)提出的针对原发可切除GIST的危险度分级(表1)。与Fletcher标准<sup>[7]</sup>不同, 新的分级增加了肿瘤原发部位和肿瘤破裂作为评价预后的指标。

**1.2.4 随访:** 采用病史索引的方法了解患者的诊

## ■研发前沿

胃肠道间质瘤的生物学行为很难判定, 术后复发率极高。虽然甲磺酸伊马替尼在间质瘤的治疗中取得了巨大的成功, 但随之出现的原发和继发性耐药及其可能的机制都是目前亟待解决的问题。新型的酪氨酸激酶抑制剂的研发也是当务之急。

## ■相关报道

Silva等报道, 间质瘤细胞染色体的不稳定性导致的染色体片段的缺失或者添加也对患者的生存情况有明显影响。其基因组的复杂度在多因素分析中也是患者预后的独立影响因素。



## ■创新盘点

本文采用了2008年NIH关于原发可切除间质瘤的危险度分级评价肿瘤的生物学行为,并进行预后分析。该分级增加了肿瘤原发部位这一因素,在肿瘤生物学行为的评价中更为准确可靠。

表 1 2008年NIH对原发可切除GIST的危险度分级

肿瘤原发部位	肿瘤大小(cm)	核分裂象(个/50HPF)	分级
任何部位	<2.0	≤5	极低度风险
任何部位	2.1-5.0	≤5	低度风险
胃	2.1-5.0	>5	中度风险
任何部位	<5.0	6-10	中度风险
胃	5.1-10.0	≤5	中度风险
肿瘤破裂	任何大小	任何计数	高度风险
任何部位	>10	任何计数	高度风险
任何部位	任何大小	>10	高度风险
任何部位	>5.0	>5	高度风险
非胃来源	2.1-5.0	>5	高度风险
非胃来源	5.1-10.0	≤5	高度风险

疗情况,所有病例均通过电话进行随访,末次随访时间为2010-01-04,随访内容包括患者生存、肿瘤复发情况,甲磺酸伊马替尼辅助治疗情况及不良反应等。生存时间定义为手术治疗之日至末次随访或死亡之间所经历的时间。

**统计学处理** 使用SPSS17.0软件对资料进行统计学分析。计数资料的比较采取 $\chi^2$ 检验,单因素生存分析应用Kaplan-merie法(Log-rank检验),多因素分析应用Cox回归分析, $P<0.05$ 为具有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 病理学结果** 67例GIST直径1.2-30.0 cm,平均 $8.8\text{ cm} \pm 6.2\text{ cm}$ 。显微镜下观察肿瘤主要由梭形细胞或上皮样细胞组成,部分呈混合型。部分体积较大的肿瘤含有出血、坏死、囊性变。免疫组织化学染色显示,CD117阳性率为97.0%(65/67);CD34阳性率为85.1%(57/67);SMA阳性率为33.8%(22/65);S-100阳性率为6.2%(4/64)。所有清扫的淋巴结均未发现肿瘤转移。

**2.2 随访** 67例GIST患者中,1例患者围手术期死亡,13例失访,53例获得随访,随访率80.3%。随访时间8-96 mo,平均47.4 mo。64例肿瘤完全切除的患者,按照NIH对于原发可切除GIST分级,属于极低度风险4例,低度风险16例,中度风险12例,高度风险32例。

**2.3 肿瘤复发、转移情况** 获得随访的53例GIST,手术均完整切除肿瘤,15例手术治疗后出现复发、转移,时间为手术后4-36 mo,转移的部位涉及肝、腹腔、盆腔。15例出现复发、转移的GIST中:属于低度风险组1例,中度风险1例,高度风险13例。不同危险度分级之间肿瘤复发率

表 2 不同危险度分级肿瘤复发、转移情况

项目	肿瘤复发、转移		总计	P值
	阳性	阴性		
NIH分级				0.016
极低度风险	0	3	3	
低度风险	1	13	14	
中度风险	1	5	7	
高度风险	13	17	29	

表 3 患者生存率单因素分析结果

	$\chi^2$ 值	自由度	P值
年龄	0.403	1	0.526
性别	0.180	1	0.672
NIH危险度分级	8.966	3	0.030
肿瘤坏死	0.782	1	0.377
CD117	0.154	1	0.695
CD34	1.212	1	0.271
腹腔镜手术	0.207	1	0.649
甲磺酸伊马替尼治疗	1.667	1	0.097

有显著性差异(表2)。

**2.4 甲磺酸伊马替尼治疗情况** 12例患者在手术完整切除肿瘤后行甲磺酸伊马替尼辅助治疗,治疗时间6-60 mo,中位治疗时间为22 mo,随访时间28-96 mo,中位随访时间为57 mo。12位患者属于低度风险1例,中度风险2例,高度风险9例。2例死亡,均属于高度风险组,其余均存活。各风险组中甲磺酸伊马替尼辅助治疗对肿瘤复发率及患者死亡率的影响无统计学意义。所有患者甲磺酸伊马替尼剂量均为400 mg/d,常见的不良反应有血细胞减少、恶性呕吐等消化道反应等,均可耐受。

**2.5 生存分析** 所有随访的53例患者中,14例死亡,1、3、5年总体生存率分别为96.2%、81.1%、70.5%,总体生存曲线见图1。单因素分析比较年龄、性别、NIH危险度分级、肿瘤坏死、CD117分子、CD34分子、腹腔镜手术方式、术后甲磺酸伊马替尼辅助治疗等对生存率的影响,显示肿瘤的危险度分级对生存率的影响具有统计学意义(表3),其生存曲线见图2。危险度分级中属于高度风险的病例,甲磺酸伊马替尼辅助治疗者与未辅助治疗者之间生存率的差异具有统计学意义( $P<0.05$ )。

将上述各因素进行Cox回归分析,分析结果显示NIH的危险度分级、甲磺酸伊马替尼辅助治疗是影响GIST预后的重要因素(表4)。



表 4 生存率多因素回归分析结果

变量	偏回归系数	自由度	P值	风险比(HR)	HR95%可信区间
危险度分级	1.394	1	0.003	4.030	1.602–10.136
甲磺酸伊马替尼治疗	-2.050	1	0.023	0.129	0.022–0.753

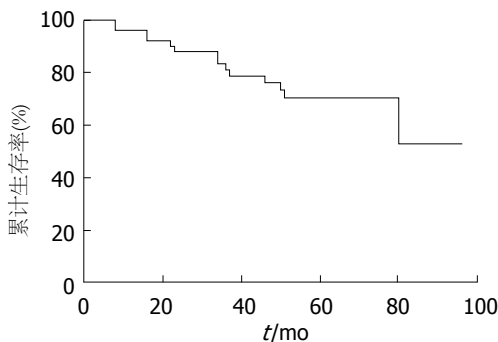


图 1 总体生存曲线.

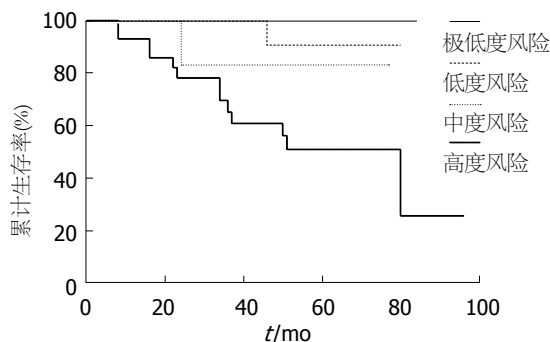


图 2 不同危险分级生存曲线比较.

### 3 讨论

GIST症状隐匿,可发生于整个胃肠道,本组胃GIST占46.3%,小肠GIST占34.3%,直肠和胃肠道外GIST占10.4%和9.0%,与文献报道相似<sup>[8]</sup>. GIST临床表现多样,主要取决于肿瘤的大小和所在部位. 消化道出血、腹痛不适、腹部包块是最常见的症状,此外部分患者可有肠梗阻、进食哽咽、消瘦、乏力等非特异性表现. GIST临床表现的多样性,给早期诊断带来了极大的困难. 本组患者肿瘤平均大小为8.8 cm,大于国外报道的5-8 cm,可能是患者发现、就诊不及时,影响肿瘤进展有关.

GIST常见的临床表现多样且不典型,使影像学检查在GIST诊断中扮演重要的角色. 但对于不同部位的GIST,各种检查方法的敏感性不同. 本研究中胃GIST主要依赖于B超、胃镜、超声胃镜、钡餐等诊断,尤其是超声胃镜,对黏膜下病变的诊断有独特的优势,14例患者接受超声胃镜检查,其中8例术前明确GIST诊断,确诊率显著高于其他诊断方法. 鉴于此临床上可将超声内镜作为鉴别黏膜下肿瘤的首选方法. CT对小肠、胃肠道外GIST的诊断有重要意义,主要表现为向腔内或腔外突出的软组织肿块,增强扫描多表现为均匀强化<sup>[9]</sup>. CT扫描还可以明确肿瘤与附近血管关系,有助于术前评估手术风险、确定手术方式. 本组中1例患者肿瘤包绕肠系膜血管根部,即通过CT检查于术前发现,与术中所见相符. 上述各方法无优劣之分,诊断上应结合临床表现,根据病变可能所在的部位选取最简单、有效的辅助检查方法.

病理学检查,尤其是免疫组织化学检查,在GIST诊断和鉴别诊断中发挥着举足轻重的作用. CD117已成为GIST特征性标记<sup>[10]</sup>,本组患者中CD117阳性率为97.0%,GIST的另一标记CD34分子的阳性率达85.1%. 目前大多数GIST仍主要依靠这两项指标的阳性结果得到诊断.

GIST的预后因素一直是研究的热点之一,本研究中单因素分析结果显示GIST的危险度分级为影响预后的因素;多因素回归分析中,危险度分级、甲磺酸伊马替尼辅助治疗对生存率有影响. NIH的危险度分级以肿瘤的大小和核分裂象计数为基础,兼顾了肿瘤的原发部位和是否破裂等因素,在评估GIST生物学行为上具有重要作用,随着危险度升高,患者的生存率显著下降. 多因素分析中危险度分级风险比高达4.030,即分级每增高一级,死亡风险是原来的4.030倍. 本研究中术后出现肿瘤复发、转移15例,13例属于高风险组,死亡病例也主要见于中、高度风险患者,可见危险度分级是判断肿瘤生物学行为、评价预后的一项重要指标. 一般认为高度风险组GIST占20%-30%,而本研究中高危者达50.0%,可能与患者就诊较晚,诊疗水平较低有关. 新的NIH分级与以往的Fletcher分级相比,添加了肿瘤原发部位这一因素, Miettinen等<sup>[11]</sup>的研究也表明原发部位也是GIST独立的预后危险因素,并得到了循证医学的支持,胃与小肠GIST在基因表达水平上的差异也使其具有分子生物学基础. 此外,肿瘤是否破裂对患者预后也有显著影响,因为无论肿瘤的自发破裂还是手术中

### ■应用要点

目前胃肠道间质瘤的大规模临床试验中,基于临床病理资料的危险度分级仍多采用2002年提出的Fletcher分级方案. 该方案尚未纳入肿瘤部位以及肿瘤是否破裂等重要资料,有可能对临床试验的结果产生比较大的影响. 2008年NIH分级与以往的Fletcher分级相比,添加了肿瘤原发部位这一因素,有分子生物学及循证医学两方面的证据,得出的结果会更具意义.

# 同行评价

本文选题新颖, 资料详尽, 结果可靠, 对临床有一定的参考价值。

破裂均导致术后复发的风险增加。值得指出的是, 甲磺酸伊马替尼在多因素分析中成为明显的保护因素, 风险比为0.129, 即使用甲磺酸伊马替尼治疗者死亡风险降低近8倍。

外科手术切除目前仍是GIST最有效的治疗方法, 手术原则是尽量争取R0切除。由于GIST极少发生淋巴结转移, 因此除有明确淋巴结转移征象外, 不常规行淋巴结清扫<sup>[12]</sup>。手术后复发是GIST治疗面临的一个主要问题, 约50%患者在手术治疗后复发。本研究中15例患者术后出现复发、转移, 转移的部位涉及肝、腹腔、盆腔。NIH危险度分级属于中、高风险组的患者复发率明显高于其他组。因此对中高危险度组患者及时复查, 尽早发现肿瘤复发, 并采取适当的治疗措施, 是提高GIST患者生存率的关键。复发GIST的治疗也是临床上的难点, 一般认为对于复发的患者, 病灶可以手术切除者仍以手术切除为首选治疗方法, 不适合手术切除的, 可考虑综合治疗。甲磺酸伊马替尼治疗使肿瘤缩小后能手术切除者应尽量手术, 手术后继续分子靶向治疗, 防止复发<sup>[13,14]</sup>。

GIST对传统的放疗及化疗均不敏感<sup>[15]</sup>。近年来, 分子靶向药物甲磺酸伊马替尼已经成为转移、复发、不可切除GIST的一线治疗药物。国际多中心、随机、对照、双盲的临床试验ASOCOG Z9001的初步结果表明: 直径大于3 cm的GIST完整切除后甲磺酸伊马替尼辅助治疗能明显减少患者的复发率<sup>[16]</sup>。越来越多的研究表明, 甲磺酸伊马替尼辅助治疗可提高复发和晚期GIST的治疗效果, 减少肿瘤复发。因此甲磺酸伊马替尼治疗应主要针对危险度分级为中、高度危险者以及伴有其他高转移风险因素的患者, 这些患者能从中获得更大的收益。北美医学协作组三期临床试验CALGB150105的研究结果表明甲磺酸伊马替尼治疗的效果还与kit的基因表型有关, 含有外显子11的治疗效果优于含有外显子及野生型GIST的治疗效果<sup>[17]</sup>。甲磺酸伊马替尼使GIST的治疗进入了一个新的时代, 但目前仍存在诸多问题, 如甲磺酸伊马替尼治疗的剂量和最佳疗程, 甲磺酸伊马替尼原发性耐药和继发性耐药等, 仍需我们进一步的研究。

## 参考文献

- Gold JS, Dematteo RP. Combined surgical and molecular therapy: the gastrointestinal stromal tumor model. *Ann Surg* 2006; 244: 176-184
- Mazur MT, Clark HB. Gastric stromal tumors.

- Reappraisal of histogenesis. *Am J Surg Pathol* 1983; 7: 507-519
- Hirota S, Isozaki K, Moriyama Y, Hashimoto K, Nishida T, Ishiguro S, Kawano K, Hanada M, Kurata A, Takeda M, Muhammad Tunio G, Matsuzawa Y, Kanakura Y, Shinomura Y, Kitamura Y. Gain-of-function mutations of c-kit in human gastrointestinal stromal tumors. *Science* 1998; 279: 577-580
- Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors-definition, clinical, histological, immunohistochemical, and molecular genetic features and differential diagnosis. *Virchows Arch* 2001; 438: 1-12
- 张威, 叶再元, 邵钦树, 赵仲生, 王跃东, 徐晓东. 胃肠道间质瘤的临床研究. *中华胃肠外科杂志* 2009; 12: 378-381
- Kitamura Y. Gastrointestinal stromal tumors: past, present, and future. *J Gastroenterol* 2008; 43: 499-508
- Fletcher CD, Berman JJ, Corless C, Gorstein F, Lasota J, Longley BJ, Miettinen M, O'Leary TJ, Remotti H, Rubin BP, Shmookler B, Sobin LH, Weiss SW. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: a consensus approach. *Int J Surg Pathol* 2002; 10: 81-89
- Stamatikos M, Douzinas E, Stefanaki C, Safioleas P, Polyzou E, Levidou G, Safioleas M. Gastrointestinal stromal tumor. *World J Surg Oncol* 2009; 7: 61
- Gupta P, Tewari M, Shukla HS. Gastrointestinal stromal tumor. *Surg Oncol* 2008; 17: 129-138
- Hasegawa T, Matsuno Y, Shimoda T, Hirohashi S. Gastrointestinal stromal tumor: consistent CD117 immunostaining for diagnosis, and prognostic classification based on tumor size and MIB-1 grade. *Hum Pathol* 2002; 33: 669-676
- Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: review on morphology, molecular pathology, prognosis, and differential diagnosis. *Arch Pathol Lab Med* 2006; 130: 1466-1478
- 中国胃肠道间质瘤专家组. 中国胃肠道间质瘤诊断治疗共识(2008年版). *临床肿瘤学杂志* 2009; 14: 746-754
- Andtbacka RH, Ng CS, Scaife CL, Cormier JN, Hunt KK, Pisters PW, Pollock RE, Benjamin RS, Burgess MA, Chen LL, Trent J, Patel SR, Raymond K, Feig BW. Surgical resection of gastrointestinal stromal tumors after treatment with imatinib. *Ann Surg Oncol* 2007; 14: 14-24
- Seshadri RA, Rajendranath R. Neoadjuvant imatinib in locally advanced gastrointestinal stromal tumors. *J Cancer Res Ther* 2009; 5: 267-271
- Miettinen M, Sobin LH, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors of the stomach: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 1765 cases with long-term follow-up. *Am J Surg Pathol* 2005; 29: 52-68
- 詹文华, 王鹏志, 邵永孚, 伍晓汀, 顾晋, 李荣, 万德森, 丁克峰, 师英强, 丁吉人, 卢辉山, 邹小明, 毕建威, 孙艺红, 陆云飞, 陈道达, 张信华. 伊马替尼术后辅助治疗胃肠道间质瘤的多中心前瞻性临床试验中期报告. *中华胃肠外科杂志* 2006; 9: 383-387
- Heinrich MC, Owzar K, Corless CL, Hollis D, Borden EC, Fletcher CD, Ryan CW, von Mehren M, Blanke CD, Rankin C, Benjamin RS, Bramwell VH, Demetri GD, Bertagnolli MM, Fletcher JA. Correlation of kinase genotype and clinical outcome in the North American Intergroup Phase III Trial of imatinib mesylate for treatment of advanced gastrointestinal stromal tumor: CALGB 150105 Study by Cancer and Leukemia Group B and Southwest Oncology Group. *J Clin Oncol* 2008; 26: 5360-5367

# 慢性乙型肝炎青紫舌的形成机制及临床意义

张红月, 刘文兰, 胡建华, 车念聪, 王 兰, 高连印, 王 敏

张红月, 刘文兰, 胡建华, 车念聪, 王兰, 高连印, 王敏, 首都医科大学 北京市 100069

北京市人组部优秀人才基金资助项目, No. 20071D0501800247  
首都医科大学自然科学基金资助项目, No. 2006ZR01

首都医科大学第二课堂基金资助项目

作者贡献分布: 此课题由刘文兰设计; 研究过程由张红月、胡建华、车念聪、王兰、高连印及王敏操作完成; 研究所用工具由刘文兰与张红月提供; 数据分析由刘文兰与张红月完成; 本文写作由张红月完成。

通讯作者: 刘文兰, 副教授, 博士, 100069, 北京市右安门外西头条10号, 首都医科大学中医药学院. wenlanliu1900@yahoo.cn  
电话: 010-83911629

收稿日期: 2010-05-20 修回日期: 2010-07-06

接受日期: 2010-07-12 在线出版日期: 2010-07-28

## Blue or purple tongue in patients with chronic hepatitis B: mechanisms and clinical significance

Hong-Yue Zhang, Wen-Lan Liu, Jian-Hua Hu, Nian-Cong Che, Lan Wang, Lian-Yin Gao, Min Wang

Hong-Yue Zhang, Wen-Lan Liu, Jian-Hua Hu, Nian-Cong Che, Lan Wang, Lian-Yin Gao, Min Wang, College of Traditional Chinese Medicine, Capital Medical University, Beijing 100069, China

Supported by: the Beijing Excellent Staff Foundation, No. 20071D0501800247; the Natural Science Foundation of Capital Medical University, No. 2006ZR01; and the "Second Classroom" Foundation of Capital Medical University

Correspondence to: Associate Professor Wen-Lan Liu, College of Traditional Chinese Medicine, Capital Medical University, Beijing 100069, China. wenlanliu1900@yahoo.cn

Received: 2010-05-20 Revised: 2010-07-06

Accepted: 2010-07-12 Published online: 2010-07-28

## Abstract

**AIM:** To examine the distribution of blue or purple tongue in patients with chronic hepatitis B by analyzing the relationship of blue or purple tongue with age, gender, state of the illness, syndrome elements, and microcirculation.

**METHODS:** A total of 113 patients with chronic hepatitis B were investigated for tongue color, syndrome elements of Chinese medicine, state of the illness, and nail microcirculation.

**RESULTS:** Blue or purple is the main tongue color in patients with chronic hepatitis B. The development of blue or purple tongue is highly

correlated with state of the illness ( $r = 0.293$ ,  $P = 0.013$ ), damp-heat syndrome element ( $r = -0.251$ ,  $P = 0.023$ ), blood stasis ( $r = -0.226$ ,  $P = 0.043$ ) and patients' age. Microcirculatory disturbance may be responsible for the formation of blue or purple tongue in patients with chronic hepatitis B.

**CONCLUSION:** The development of blue or purple tongue may provide a guide to syndrome differentiation in patients with chronic hepatitis B.

**Key Words:** Tongue color; Microcirculation; Chronic hepatitis B

Zhang HY, Liu WL, Hu JH, Che NC, Wang L, Gao LY, Wang M. Blue or purple tongue in patients with chronic hepatitis B: mechanisms and clinical significance. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2010; 18(21): 2271-2273

## 摘要

**目的:** 研究慢性乙型肝炎青紫舌的分布规律, 以及青紫舌与年龄、性别、病情、证素、微循环的关系。

**方法:** 选择2002-12/2003-09首都医科大学附属北京佑安医院就诊的慢性乙型肝炎患者113例, 进行舌色分布, 中医证素, 病情等调查, 检测甲襞微循环情况, 应用SPSS11.5统计软件进行分析。

**结果:** 青紫舌是慢性乙型肝炎的主要舌色表现。该舌色与病情程度( $r = 0.293$ ,  $P = 0.013$ )、湿证素( $r = -0.251$ ,  $P = 0.023$ )、血瘀证素( $r = -0.226$ ,  $P = 0.043$ )、年龄等相关, 其形成机制与微循环障碍有关。

**结论:** 青紫舌对于慢性乙型肝炎临床辨证具有重要的指导意义。

**关键词:** 舌色; 微循环; 慢性乙型肝炎

张红月, 刘文兰, 胡建华, 车念聪, 王兰, 高连印, 王敏. 慢性乙型肝炎青紫舌的形成机制及临床意义. 世界华人消化杂志 2010; 18(21): 2271-2273

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/18/2271.asp>

## ■背景资料

慢性乙型肝炎是严重危害我国人民的严重传染性疾病之一, 给患者身体、心理、经济带来了极大的危害。中医治疗该病具有显著的疗效。良好疗效的取得离不开辨证论治的正确应用。中医舌诊是临床辨证的重要依据之一。临床调查表明, 青紫舌是慢性乙型肝炎常见舌色表现, 因此, 阐释该舌色的临床意义对于临床辨证治疗具有重要的指导意义。

## ■同行评议者

任超世, 研究员, 中国医学科学院生物医学工程研究所

## ■研发前沿

肝癌的发病率呈逐年增长趋势。研究表明,慢性乙型肝炎与肝癌的发生密切相关,因此,积极治疗慢性乙型肝炎是阻止肝癌发生的有效途径。舌象与脏腑气血功能密切相关,能灵敏地反映病情和病势的发展。因此,慢性乙型肝炎舌诊研究成为该病中医研究的热点。青紫舌是该病常见舌色表现,关于该舌色确切的临床意义及其形成机制,国内学者对此研究却不多。

## ■相关报道

夏军权报道,慢性乙型肝炎舌质以红舌、黯舌或有瘀斑瘀点者为最多;张赤志发现随着舌色的加深,肝脏病理情况逐渐恶化。

## 0 引言

慢性乙型肝炎是严重危害我国人民的严重传染性疾病之一,给患者身体、心理、经济带来了极大的危害。中医治疗该病具有显著的疗效。良好的疗效离不开辨证论治的正确应用。中医舌诊是临床辨证的重要依据之一。临床调查表明,青紫舌是慢性乙型肝炎常见舌色表现,为了阐释其临床意义,我们自2001年,对该舌象及其相关指标进行了调研,现将研究结果报道如下。

## 1 材料和方法

1.1 材料 113例均为北京佑安医院2002-12/2003-09住院患者,均符合2000-09中华医学会全国传染病与寄生虫病学会、肝病学分会联合修订的慢性乙型肝炎诊断标准。有以下一项者除外:(1)年龄大于65岁,小于18岁;(2)孕妇;(3)肝硬化中晚期;(4)伴其他系统或脏器严重疾病者;(5)非乙型肝炎病毒所致慢性肝炎。113例患者中,男92例,女21例;年龄18-65(平均40)岁。选择性别、年龄与患者相匹配的60例淡红舌健康人为对照组。

### 1.2 方法

1.2.1 舌色诊断标准:参照朱文锋主编的普通高等教育“十一五”国家级规划教材中医诊断学<sup>[1]</sup>中的舌色诊断标准。将所有舌色分为青紫舌、非青紫舌两类。

1.2.2 舌象观察拍照:于清晨早饭后1 h受试者温开水漱口10 min后,在专业人员指导下将舌体自然伸出,先用我们制定并反复修改、使用的舌象观察记录表记录肉眼观察到的舌象,在统一、标准的拍摄环境下(灯光色温5300 K)获取患者舌象,2名以上中医专家对舌色进行诊断。非青紫舌赋值为1,青紫舌赋值为2。

1.2.3 问诊症状调查:采用我们制定并反复修改的慢性乙型肝炎问诊症状观察表对受试者进行问诊症状调查共51项内容(寒热;自汗;盗汗;手足心热;头汗;头晕;头疼;目眩;目痒;目痛;目干涩;口咽干燥;胸闷;心悸;胁胀痛;脘腹胀痛;背痛;腰痛;周身疼痛;四肢沉重;头重脚轻;耳鸣;齿衄;鼻衄;失眠;嗜睡;口渴;纳呆;厌食;消谷善饥;饥不欲食;口味;便秘;泄泻;肛门灼热;里急后重;排便不爽;小便情况;疲乏;月经周期;经色;经量;崩漏;闭经;痛经;带下;性欲;阳痿;早泄;既往病史;其他症状),每个症状根据程度分轻、中、重3级。

1.2.4 脉诊症状调查:使用我们制定的脉象记录

表进行脉象的记录,内容包括脉位、脉率、脉力、脉流利度、脉宽度、脉长度、脉紧张度等方面内容。

1.2.5 望诊、闻诊、按诊等资料的记录:使用我们制定的综合资料记录表进行。

1.2.6 慢性乙型肝炎中医证素的诊断:依据朱文锋教授制定的中医常见证素计量标准进行证素诊断<sup>[2]</sup>。分析慢性乙型肝炎中医证素的分布情况。证素诊断结果需由2名副教授以上人员认同,有意见分歧时,作为讨论病例请有关专家讨论决定。

1.2.7 慢性乙型肝炎患者甲襞微循环检测:要求为22℃-30℃。采用多功能微循环显微镜(XTW-30型)。采用1个LGY冷光源与1个汞灯,呈45度角照射于甲皱皮肤。受检者清水洗手后休息20 min,然后取坐位,左上肢及时、腕关节松弛,左手平放在甲襞工作台上固定,要求与心脏呈同高水平。在无名指甲皱皮肤表面放1滴香柏油或液体石蜡(量不宜过多,以免造成光线折射),于镜下直接观察。甲皱微循环观察内容为管袢数目、管袢形态、管袢排列、管袢长度、管袢直径、袢顶直径、管袢血流流态等指标。微循环检测软件自动计算微循环总积分。

**统计学处理** 将受试者一般信息、四诊信息、舌色诊断结果、中医证素、微循环检测结果等资料输入SPSS11.5统计软件,进行频数分析、平均水平的比较、相关分析等统计学处理。 $P<0.05$ 认为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 慢性乙型肝炎青紫舌的分布 113例患者中,非青紫舌占36.3%;青紫舌占63.7%。可见慢性乙型肝炎以青紫舌多见,青紫舌是该病的主要舌色表现。

2.2 不同年龄阶段青紫舌的分布情况 单因素方差分析结果表明,不同年龄阶段青紫舌分布存在显著性差异( $P<0.05$ )。随着年龄增高,舌色越发紫暗(表1)。

2.3 不同性别青紫舌的分布情况 单因素方差分析结果表明,不同性别青紫舌分布不存在显著性差异( $P>0.05$ )。

2.4 青紫舌紫暗程度与病情程度的关系 慢性乙型肝炎舌色紫暗程度与该病病情程度呈正相关( $r=0.293, P=0.013$ ,表2)。

2.5 慢性乙型肝炎青紫舌与中医证素的相关分析 慢性乙型肝炎青紫舌与中医湿、血瘀证素存



表 1 慢性乙型肝炎不同年龄青紫舌的分布

年龄分段	<i>n</i>	舌色赋值平均数	标准差
10-20	10	1.30	0.48
21-30	25	1.44	0.51
31-40	25	1.64	0.49
41-50	25	1.72	0.46
51-60	13	1.85	0.38
61-70	15	1.86	0.36
合计	113	1.63	0.48

在显著相关( $r = -0.251, -0.226, P = 0.023, 0.043$ ).

2.6 青紫舌与微循环的关系 慢性乙型肝炎青紫舌与健康人淡红舌舌尖微循环总积分存在显著差异( $4.26 \pm 0.42$  vs  $1.91 \pm 0.33, P < 0.001$ ).

### 3 讨论

中医舌诊是中医学独具特色的诊法之一, 是中医重要的依据, 在临床辨证论治中发挥着重要的作用. 其原因在于: 中医舌象不仅可以判断正气的盛衰、判别病位的深浅、辨别病邪的性质、推断病势的进退, 还可以指导立法及处方用药<sup>[3]</sup>. 因此, 中医临床医师均十分重视察舌诊病、审舌用药. 望舌分望舌质和望舌苔两个方面, 中医理论认为舌质以候五脏病变为主, 侧重血分; 舌苔候六腑病变为主, 侧重气分. 《辨舌指南》说: “辨舌质, 可决五脏之虚实.” 周学海在《形色外诊简摩》中说: “治病必查舌苔, 而察病之吉凶, 可关于舌质.” 可见, 望舌质较望舌苔对于肝病诊治更有意义<sup>[4]</sup>. 本研究的结果表明, 慢性乙型肝炎以青紫舌多见, 青紫舌是该病的主要舌色表现, 与国内夏军权等的研究报道一致<sup>[5]</sup>. 并且随着年龄增高, 舌色越发紫暗. 该研究提示慢性乙型肝炎以气血瘀滞为基本病机, 在临床中应重视理气活血治法的应用.

慢性乙型肝炎乃湿热疫毒之邪侵袭, 湿性黏滞, 阻碍气血, 热邪伤津, 导致血液黏稠, 都会影响气血的运行而致气滞血瘀, 轻则表现舌色

表 2 慢性乙型肝炎青紫舌紫暗程度与病情程度的相关分析 *n*(%)

分组	病情轻度	病情中重度
暗红舌	12(52.17)	11(47.83)
青紫瘀斑舌	11(22.92)	48(77.08)

发暗, 重则可见青紫舌. 可见, 慢性乙型肝炎病邪可直接影响气血的运行, 从而体现在舌色的变化上. 如果病邪越重, 气血运行障碍的程度越重, 则舌色越深. 本研究结果提示, 舌色紫暗程度与慢性乙型肝炎病情程度相关( $P < 0.05$ ), 该研究结果与国内张赤志等的研究报道一致<sup>[6]</sup>. 慢性乙型肝炎青紫舌与湿、血瘀证素显著相关. 因此, 通过观察舌色, 可以间接了解该病的病情和证候情况, 为临床辨证治疗提供参考.

研究表明, 血瘀患者存在各种形式的微循环障碍, 如微血流缓慢瘀滞、微血管周围渗出或出血等表现<sup>[7]</sup>. 本研究微循环检测结果表明, 慢性乙型肝炎青紫舌患者微循环总积分与健康人存在显著差异( $P < 0.001$ ). 说明该病青紫舌的形成机制与微循环障碍相关.

我们的实验结果表明, 青紫舌是慢性乙型肝炎患者主要舌色表现, 该舌色与病情程度、湿证素、血瘀证素、年龄等相关, 其形成机制与微循环障碍有关. 青紫舌对于慢性乙型肝炎临床辨证具有重要的指导意义.

### 4 参考文献

- 1 朱文锋. 中医诊断学. 第1版. 北京: 中国中医药出版社, 2007: 74
- 2 朱文锋. 证素辨证学. 第1版. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 162-229
- 3 季绍良, 成肇智. 中医诊断学. 第1版. 北京: 人民卫生出版社, 2002: 48-49
- 4 胡兴昌. 舌诊与肝病辨治. 当代医学 2009; 15: 153-154
- 5 夏军权. 乙型肝炎与无症状病毒携带者295例舌象观察. 辽宁中医杂志 1995; 22: 310
- 6 张赤志. 慢性乙型肝炎患者舌象变化与肝脏病理学改变的关系. 中西医结合肝病杂志 1991; 1: 31
- 7 袁肇凯, 郭振球. 高血压病血瘀辨证与舌尖微观变化的初步研究. 湖南中医学院学报 1982; 3: 1-18

### ■创新盘点

本文比较了慢性乙型肝炎青紫舌与非青紫舌在年龄、性别、病情、证素等方面的差异, 为深入阐释该舌色的临床意义提供数据支持, 同时, 文章从微循环角度初步探讨慢性乙型肝炎青紫舌的形成机制, 根据这些实验数据, 将有利于该病的临床治疗.

### ■同行评价

本文内容详实, 结果可信, 具有一定的临床参考价值.

编辑 曹丽鸥 电编 吴鹏朕



# 经肝动脉自体骨髓干细胞移植治疗不同病因肝硬化12例

傅念, 阳学风, 吴清, 刘朝霞, 胡杨, 彭飞

## ■背景资料

肝硬化是各种慢性肝病的终末期表现, 对其治疗方法的研究一直处于不断的探索之中, 原位肝移植是目前治疗终末期肝病的最理想方法, 但缺乏供体、手术费高昂和长期使用免疫抑制剂等因素阻碍了其推广。目前, 干细胞研究已在医学领域取得了令人瞩目的成就, 伴随着近年介入放射学技术的发展, 均为终末期肝病的治疗提供了新思路。

傅念, 阳学风, 吴清, 刘朝霞, 胡杨, 彭飞, 南华大学附属南华医院消化内科 湖南省衡阳市 421002

作者贡献分布: 文献检索、部分临床操作、结果分析和论文撰写由傅念完成; 选题和审校由阳学风完成; 部分临床操作、病例收集由吴清、刘朝霞、胡杨及彭飞完成。

通讯作者: 阳学风, 教授, 421002, 湖南省衡阳市, 南华大学附属南华医院消化内科, yxf9988@126.com

电话: 0734-8358043

收稿日期: 2010-05-08 修回日期: 2010-07-05

接受日期: 2010-07-12 在线出版日期: 2010-07-28

## Treatment of different types of cirrhosis by autologous bone marrow stem cell transplantation via the hepatic artery: an analysis of 12 cases

Nian Fu, Xue-Feng Yang, Qing Wu, Zhao-Xia Liu, Yang Hu, Fei Peng

Nian Fu, Xue-Feng Yang, Qing Wu, Zhao-Xia Liu, Yang Hu, Fei Peng, Department of Gastroenterology, Affiliated Nanhua Hospital of University of South China, Hengyang 421002, Hunan Province, China

Correspondence to: Professor Xue-Feng Yang, Department of Gastroenterology, Affiliated Nanhua Hospital of University of South China, Hengyang 421002, Hunan Province, China. yxf9988@126.com

Received: 2010-05-08 Revised: 2010-07-05

Accepted: 2010-07-12 Published online: 2010-07-28

## Abstract

**AIM:** To evaluate the efficacy and feasibility of autologous bone marrow stem cell transplantation via the hepatic artery in the treatment of different types and degrees of cirrhosis.

**METHODS:** Twelve patients with different types and degrees of decompensated cirrhosis, including 8 with hepatitis B-associated cirrhosis, 2 with alcoholic cirrhosis, and 2 with cryptogenic cirrhosis, were investigated retrospectively. Of all the patients, 4 had Child-Pugh grade B cirrhosis and 8 had grade C disease. At 2, 4 and 8 weeks after transplantation, the changes in symptoms (acratia, anorexia and abdominal distension), liver function and coagulation function were observed to analyze the efficacy and feasibility of autologous bone marrow stem cell transplan-

tation via the hepatic artery in the treatment of cirrhosis.

**RESULTS:** Successful transplantation was achieved in all the 12 patients without obvious complications. The levels of plasma ALT and AST decreased after transplantation. TBIL decreased from  $47.68 \mu\text{mol/L} \pm 19.8 \mu\text{mol/L}$  at pretreatment to  $36.45 \mu\text{mol/L} \pm 20.78 \mu\text{mol/L}$  at 4 wk post-transplantation. Albumin increased from  $18.79 \text{ g/L} \pm 7.02 \text{ g/L}$  at pretreatment to  $25.67 \text{ g/L} \pm 5.33 \text{ g/L}$  at 2 wk. Although PT and PTA showed obvious improvement at 2 wk ( $P < 0.05$ ), no significant improvement was noted at 4 and 8 wk (both  $P > 0.05$ ). The total effective rate was 83.33% and 83.33% at 2 and 4 wk, respectively, but decreased to 66.67% at 8 wk. The improvement of TBIL and ALB in patients with alcoholic and cryptogenic cirrhosis at 2 and 4 wk was better than that in patients with hepatitis B-associated cirrhosis. The effective rate in patients with Child-Pugh B disease at 8 wk was significantly higher than that in patients with Child-Pugh C disease (100% vs 50%,  $P < 0.05$ ).

**CONCLUSION:** Autologous bone marrow stem cell transplantation via the hepatic artery can improve hepatic cirrhosis, especially in patients with alcoholic or cryptogenic cirrhosis and those with a mild degree of cirrhosis.

**Key Words:** Bone marrow stem cells; Transplantation; Cirrhosis

Fu N, Yang XF, Wu Q, Liu ZX, Hu Y, Peng F. Treatment of different types of cirrhosis by autologous bone marrow stem cell transplantation via the hepatic artery: an analysis of 12 cases. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2010; 18(21): 2274-2278

## 摘要

**目的:** 多角度评价不同病因、不同程度肝硬化经肝动脉自体骨髓干细胞移植治疗的临床疗效。

**方法:** 回顾分析南华大学附属南华医院就诊的不同病因、不同程度的失代偿期肝硬化患

## ■同行评议者

杨家和, 教授, 中国人民解放军第二军医大学附属东方肝胆外科医院综合三科

者12例, 其中乙型肝炎后肝硬化8例, 酒精性肝硬化2例, 隐源性肝硬化2例, Child-Pugh: B级4例, C级8例。经肝动脉自体骨髓干细胞移植治疗后观察患者乏力, 纳差, 腹胀等症状的改善情况, 并于术后2、4、8 wk复查肝功能和凝血功能, 从不同角度分析经肝动脉自体骨髓干细胞移植对肝硬化的治疗效果。

**结果:** 患者12例手术成功率为100%, 无特殊不良反应及并发症。移植后2、4、8 wk, ALT及AST均下降, TBIL由治疗前平均 $47.68 \mu\text{mol/L} \pm 19.80 \mu\text{mol/L}$ 在4 wk下降至 $36.45 \mu\text{mol/L} \pm 20.78 \mu\text{mol/L}$ , ALB在移植术后2 wk由术前的 $18.79 \text{ g/L} \pm 7.02 \text{ g/L}$ 上升至 $25.67 \text{ g/L} \pm 5.33 \text{ g/L}$ 。PT及PTA在术后2 wk有明显改善( $P < 0.05$ ), 但在4 wk及8 wk其改善程度不具有统计学意义( $P > 0.05$ )。2、4 wk时总有效率均为83.33%, 8 wk为66.67%。2、4 wk酒精性及隐源性肝硬化患者TBIL及ALB的改善情况优于乙型肝炎后肝硬化。Child-Pugh B级患者的移植术8 wk有效率为100%, Child-Pugh C级为50%。

**结论:** 经肝动脉自体骨髓干细胞移植对肝硬化患者的治疗总体上具有一定的改善作用, 对酒精性及隐源性肝硬化患者的疗效优于乙型肝炎后肝硬化, 并且肝硬化的程度越轻, 疗效越好。

**关键词:** 骨髓干细胞; 移植; 肝硬化

傅念, 阳学风, 吴清, 刘朝霞, 胡杨, 彭飞. 经肝动脉自体骨髓干细胞移植治疗不同病因肝硬化12例. 世界华人消化杂志 2010; 18(21): 2274-2278

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/18/2274.asp>

## 0 引言

对于各种终末期肝病, 原位肝移植是最理想的治疗选择, 然而由于其治疗费用昂贵、供肝数量有限以及伦理道德等方面的问题限制了该种治疗方法的临床应用。干细胞, 尤其是骨髓干细胞因具有的多向分化潜能及超强的可塑性<sup>[1]</sup>, 目前被临床广泛用来探索性治疗晚期肝硬化<sup>[2]</sup>。伴随着近年介入放射学技术的发展, 可应用导管直接将干细胞引入肝动脉, 为肝脏干细胞移植中干细胞的“归巢”提供了有力的技术支持, 使得通过干细胞移植治疗肝硬化逐渐成为研究的热点。然而该项技术对不同病因引起的肝硬化治疗效果是否一致, 对失代偿期肝硬化的不同时期、不同并发症均是否有效, 有待进一步探索。故我们观察了南华大学附属南华医院近1年来经肝动脉自体骨髓干细胞移植治疗的不同

病因、不同程度的失代偿期肝硬化患者, 分析其临床疗效。

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 2009-2010年收治的失代偿期肝硬化患者12例, 其中男7例, 女5例, 年龄39-67(平均49.5)岁。8例为慢性乙型肝炎后肝硬化, 2例酒精性肝硬化, 2例为隐源性肝硬化。Child-Pugh分级: B级4例, C级8例。术前均行腹部B超及肝脏CT检查排除肝癌等其他疾病。实验室检验包括血清谷丙转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)、谷草转氨酶(aspartate aminotransferase, AST)、总胆红素(total bilirubin, TBIL)、血清白蛋白(serum albumin, ALB)、凝血酶原时间(prothrombin time, PT)、凝血酶原活动度(prothrombin activity, PTA)。所有病例入院后均行内科对症治疗, 包括护肝、利尿、限制水钠摄入等, 所有治疗在患者知情同意情况下进行, 签署知情同意书。

### 1.2 方法

**1.2.1 术前准备:** 所有患者均于术前行碘过敏实验, 双侧腹股沟备皮, 备血、血浆。

**1.2.2 骨髓干细胞制备:** 在百万级洁净手术室环境下, 自患者髂后上棘多点抽取骨髓180-200 mL, 以7 500 U肝素抗凝, 应用骨髓、脐带血有核细胞体外分离液(宁夏中联达生物有限公司)分离出骨髓干细胞, 稀释至5 mL生理盐水中, 提取的骨髓干细胞总数为 $(3-11.3) \times 10^9/\text{mL}$ ,  $4^\circ\text{C}$ 保存, 1 h内进行骨髓干细胞移植术。

**1.2.3 移植:** 在数字血管减影造影术(DSA)下经股动脉穿刺插管, 先行选择性肝固有动脉造影, 将含有骨髓干细胞的生理盐水经导管缓慢注入肝固有动脉的左右分支, 各2.5 mL, 其中右侧分支注意避开胆囊动脉, 再用少量生理盐水冲管, 术毕拔管, 穿刺点加压包扎后返回病房, 穿刺侧下肢制动6 h。预防性应用抗生素3 d, 行肝动脉导管治疗后常规护理。

**1.2.4 疗效观察:** 术后2、4、8 wk分别复查肝功能、PT、PTA和B超。根据临床症状、体征和实验室检查结果, 初步将患者疗效分为: 有效: 临床症状有1项以上减轻+体征有1项以上改善+实验室检查指标2项以上好转; 无效: 临床症状和体征没有改善或仅有1项改善及实验室检查指标无好转或2项以下好转; 恶化: 临床症状或体征无好转、实验室检查指标好转少于2项者。

**统计学处理** 采用SPSS15.0统计软件进行统计学分析。计量资料用 $\text{mean} \pm \text{SD}$ 表示, 组间比较

## ■ 研发前沿

骨髓内存在大量干细胞, 研究发现干细胞具有“横向分化”的特点, 在不同的诱导条件下可形成软骨、脂肪、肌肉、肝、神经、心肌细胞等。骨髓干细胞在体内、体外分化为肝细胞的实验研究已趋于成熟。通过干细胞移植治疗肝硬化逐渐成为研究的热点。然而该项技术对不同病因引起的肝硬化治疗效果是否一致, 对失代偿期肝硬化的不同时期、不同并发症均是否有效, 有待进一步探索。

## ■ 相关报道

大量研究显示骨髓干细胞具有持久生成肝细胞和胆管细胞的能力, 自体骨髓干细胞移植对失代偿期肝硬化患者肝功能及凝血功能具有改善作用, 在一定程度上可缩短治疗时间, 长期疗效亦相当可观。但Kyriakou等认为不同病因的肝硬化其肝脏微环境是不同的。更有Mohamadnejad等研究表明, 经肝动脉自体骨髓干细胞移植存在较大风险。

# 创新盘点

本文从临床治疗后的实际效果出发,针对不同病因、不同肝硬化时期及术后不良反应多种角度观察自体骨髓干细胞移植术对不同病因肝硬化患者的疗效及安全性。

表 1 所有患者自体骨髓干细胞移植前后肝功能及凝血功能的变化 (mean  $\pm$  SD,  $n = 12$ )

时间	ALT(U/L)	AST(U/L)	TBIL( $\mu$ mol/L)	ALB(g/L)	PT(s)	PTA(%)
术前	83.50 $\pm$ 23.54	112.68 $\pm$ 47.89	47.68 $\pm$ 19.8	18.79 $\pm$ 7.02	20.24 $\pm$ 7.23	38 $\pm$ 22
2 wk	45.34 $\pm$ 20.44 <sup>a</sup>	73.67 $\pm$ 39.89	38.89 $\pm$ 23.78 <sup>a</sup>	25.67 $\pm$ 5.33 <sup>a</sup>	16.43 $\pm$ 5.55 <sup>a</sup>	54 $\pm$ 19 <sup>a</sup>
4 wk	30.59 $\pm$ 33.89 <sup>a</sup>	40.45 $\pm$ 20.50 <sup>a</sup>	36.45 $\pm$ 20.78 <sup>a</sup>	26.34 $\pm$ 6.00 <sup>a</sup>	17.09 $\pm$ 5.89	45 $\pm$ 18
8 wk	33.09 $\pm$ 14.67 <sup>a</sup>	44.78 $\pm$ 33.56 <sup>a</sup>	39.89 $\pm$ 13.78 <sup>a</sup>	22.78 $\pm$ 5.67	17.32 $\pm$ 4.44	49 $\pm$ 23

<sup>a</sup> $P < 0.05$  vs 术前。

表 2 所有患者自体骨髓干细胞移植的疗效 ( $n = 12$ )

时间	有效	无效	恶化	有效率(%)
2 wk	10	2	0	83.33
4 wk	10	2	0	83.33
8 wk	8	4	0	66.67

采用方差分析,同一患者治疗前后比较采用配对 $t$ 检验,各组间率的比较采用 $\chi^2$ 精确概率法检验。 $P < 0.05$ 为差异有显著性意义, $P < 0.01$ 为差异有高度显著性意义。

## 2 结果

2.1 手术成功率 12例患者手术全部成功,手术成功率为100%。

2.2 自体骨髓干细胞移植前后临床症状及检验结果比较 患者移植后2、4、8 wk, ALT及AST总体有下降趋势, TBIL由治疗前平均47.68  $\mu$ mol/L  $\pm$  19.8  $\mu$ mol/L在第4周下降至36.45  $\mu$ mol/L  $\pm$  20.78  $\mu$ mol/L。ALB在移植术后的第2周即明显上升,由术前的18.79 g/L  $\pm$  7.02 g/L上升至25.67 g/L  $\pm$  5.33 g/L。PT及PTA均在术后第2周显示有明显改善( $P < 0.05$ ),但在术后4 wk及8 wk其改善程度不具有统计学意义( $P > 0.05$ )。患者移植后8 wk内,腹水减轻8例(66.67%),食欲改善10例(83.33%),体力好转10例(83.33%),腹胀减轻9例(75%),移植术疗效评定显示2、4 wk时有效率均为83.33%,但在第8周时有效率下降至66.67%(表1, 2)。

2.3 不同病因肝硬化自体骨髓干细胞移植前后检验结果改善情况 酒精性及隐源性肝硬化患者在自体骨髓干细胞移植后的2、4 wk TBIL均较乙型肝炎后肝硬化患者术后下降明显,ALB明显上升,在第4周时该两组患者的TBIL下降与术前比较具有统计学意义( $P < 0.05$ )。同时酒精性及隐源性肝硬化患者的ALB在术后2、4 wk的改善情况也远好于乙型肝炎后肝硬化,与术前比较均

具有统计学意义( $P < 0.05$ ),而在乙型肝炎后肝硬化组中虽然有TBIL的下降及ALB的上升,但其改善情况均不具备有统计学意义( $P > 0.05$ , 表3)。其他肝功能指标及凝血功能的改善情况在各病因组之间无明显区别。

2.4 不同程度肝硬化自体骨髓干细胞移植的有效率 将所有患者按治疗前Child-Pugh分级程度分为B级和C级两组以观察疗效,结果显示:在第8周时Child-Pugh B级的4例全部显示出较好有疗效,有效率达100%,而在8例Child-Pugh C级的患者中仅有4例显示出较好的疗效,有效率仅为50%(表4)。

2.5 不良反应 12例移植患者中仅1例在术后10 d时由于进食大量高蛋白饮食后诱发肝性脑病,经内科常规降氨等治疗后恢复。诉骨髓穿刺处疼痛3例,1例无效患者在术后第8周时出现肝肾综合征,其他未发现严重不良反应及并发症,未见明显肝区疼痛、感染出血等。

## 3 讨论

肝硬化治疗方法的研究一直处于不断的研究探索之中,骨髓干细胞移植是近年来肝功能衰竭治疗的一个新的研究方向<sup>[3,4]</sup>,也是广大临床工作者目前在探索的一种经济易行、无供求限制、安全、有效的治疗方法。

大量实验性研究显示<sup>[5]</sup>骨髓干细胞具有持久生成肝细胞和胆管细胞的能力,在肝损伤后的修复过程中,参与补充因损伤而减少的肝细胞数量,参与修复因损伤破坏的肝组织结构,代偿部分肝功能的作用。由于乙型肝炎及肝硬化患者的肝脏中骨髓间充质干细胞或肝脏干细胞增殖缺陷,故治疗上提出通过移植具有分化增殖能力的干细胞,使其在体内分化成肝细胞,可以代偿部分肝功能<sup>[6,7]</sup>。

临床研究显示出自体骨髓干细胞移植对失代偿期肝硬化患者肝功能及凝血功能具有改善作用,在一定程度上可缩短治疗时间,长期疗效

表 3 不同病因肝硬化自体骨髓干细胞移植前后TBIL及ALB变化区别 (mean ± SD)

分组	n	TBIL(μmol/L)			ALB(g/L)		
		术前	术后2 wk	术后4 wk	术前	术后2 wk	术后4 wk
乙型肝炎后肝硬化	8	44.89 ± 20.77	45.56 ± 18.89	39.56 ± 13.45	16.66 ± 5.78	18.23 ± 4.33	20.09 ± 5.09
酒精性肝硬化	2	48.67 ± 13.11	34.45 ± 7.44 <sup>a</sup>	23.78 ± 11.23 <sup>a</sup>	22.98 ± 3.11	27.11 ± 3.89 <sup>a</sup>	26.77 ± 2.56 <sup>a</sup>
隐源性肝硬化	2	36.78 ± 9.56	29.78 ± 14.22	26.78 ± 8.98 <sup>a</sup>	23.71 ± 3.22	28.56 ± 4.56 <sup>a</sup>	27.98 ± 3.66 <sup>a</sup>

<sup>a</sup>P<0.05 vs 术前。

表 4 不同程度肝硬化自体骨髓干细胞移植8 wk时的疗效观察

	n	有效	无效	恶化	有效率(%)
Child-Pugh B级	4	4	0	0	100
Child-Pugh C级	8	4	4	0	50

亦相当可观<sup>[8-11]</sup>。但Mohamadnejad等<sup>[12]</sup>研究表明, 经肝动脉自体骨髓干细胞移植存在较大风险, 其主要不良反应为对比剂性肾病和肝肾综合征, 从而认为其临床应用不具备安全性。由于不能确定不同临床观点的影响因素, 故我们从临床治疗后的实际效果出发, 针对不同病因、不同肝硬化时期及术后不良反应多种角度观察了治疗的12例行自体骨髓干细胞移植术的不同病因肝硬化患者, 以观察其疗效及安全性。

我们的研究结果提示, 自体骨髓干细胞移植对肝硬化患者的治疗总体上具有一定的改善作用, 患者移植后2、4、8 wk, ALT及AST总体有下降趋势, 并伴有TBIL的下降及ALB上升, 在第4周时效果最明显。凝血功能中PT及PTA均在术后第2周改善明显。患者移植后8 wk内, 腹水、食欲、体力、腹胀均有不同程度的改善, 疗效在第2及4周时有效率达83.33%, 但在第8周时有效率下降至66.67%, 显示出自体骨髓干细胞移植术的疗效在时间的维持上具有争议。

在针对自体骨髓干细胞移植术治疗不同病因肝硬化的分析中, 我们发现酒精性及隐源性肝硬化患者在4 wk前的疗效均优于乙型肝炎后肝硬化, 这可能与乙型肝炎病毒仍可能继续破坏肝细胞或乙型肝炎后肝硬化患者本身在术前Child-Pugh分级程度就趋于C级者较多(5例)有关。但也不排除其他原因, Kyriakou等<sup>[13]</sup>就曾经发现自身免疫性肝炎与原发性胆汁性肝硬化中的造血干细胞或骨髓干细胞的微环境是不同的, 认为原发性胆汁性肝硬化中的微环境具有缺陷, 而自身免疫性肝炎则不存在, 说明不同病因的

肝硬化其肝脏微环境是不同的。

此外, 从肝硬化患者Child-Pugh分级程度角度来观察疗效, 术后第8周时显示出肝硬化的程度越轻, 行自体骨髓干细胞移植术的效果越好, Child-Pugh B级的4例有效率达100%, 而Child-Pugh C级的患者有效率仅为50%。提示在肝硬化早期和中期时, 肝功能损害可能不明显, 此时进行干细胞移植其意义在于逆转肝硬化程度, 减轻肝组织的损害。

由于临床上的肝硬化存在着病因、程度及治疗等不同原因的多样性, 使得一些治疗手段的疗效不确定, 本研究中也存在着术后的内科治疗是否影响结果的公正性矛盾, 不排除有药物的影响, 但总体上自体骨髓干细胞移植治疗肝硬化的近期疗效是安全、可行的。由于Cerec等<sup>[14]</sup>研究发现肝脏干细胞具有极强的可塑性, 在其转分化并增殖为肝细胞的同时具有分化成肿瘤细胞的潜能, 且Zou<sup>[15]</sup>认为骨髓干细胞可修复组织损伤及炎症, 但也可作为消化系恶性肿瘤提供来源。故对于其近期、远期疗效及安全性还需加大病例数、延长随访时间, 进一步观察。且自体骨髓干细胞在人受体肝脏内定植、生长分化、肝脏病理学改变以及有关骨髓干细胞的采集量、移植数量、移植次数、移植途径、移植治疗肝病的适应证、禁忌证、并发症等问题仍需要大量长期临床观察。

#### 4 参考文献

- 1 Astori G, Soncin S, Cicero VL, Siclari F, Sürder D, Turchetto L, Soldati G, Moccetti T. Bone marrow derived stem cells in regenerative medicine as Advanced Therapy Medicinal Products. *Am J Transl Res* 2010; 2: 285-295
- 2 Gilchrist ES, Plevris JN. Bone marrow-derived stem cells in liver repair: 10 years down the line. *Liver Transpl* 2010; 16: 118-129
- 3 Khan AA, Parveen N, Mahaboob VS, Rajendraprasad A, Ravindrakrishna HR, Venkateswarlu J, Rao SG, Narasu ML, Khaja MN, Pramila R, Habeeb A, Habibullah CM. Safety and efficacy of autologous bone marrow stem cell transplantation through

#### ■应用要点

本文通过临床实践观察证实肝动脉自体骨髓干细胞移植对肝硬化患者的治疗总体上具有一定的改善作用, 对酒精性及隐源性肝硬化患者的疗效优于乙型肝炎后肝硬化, 并且肝硬化的程度越轻, 治疗效果越好。



## ■同行评价

本文选题新颖, 临床实用性强, 方法切实可行, 数据分析得当, 结果可信.

- hepatic artery for the treatment of chronic liver failure: a preliminary study. *Transplant Proc* 2008; 40: 1140-1144
- 4 Qin AC, Liao CX, Wang Y, Yuan J, Huang YP, Lia XX, Lai YQ, Gong ZY. [Intrahepatic transplantation of in vitro induced autologous bone marrow-derived liver stem cells in patients with posthepatic cirrhosis] *Nanfang Yi ke Daxue Xuebao* 2010; 30: 529-521
- 5 Stutchfield BM, Forbes SJ, Wigmore SJ. Prospects for stem cell transplantation in the treatment of hepatic disease. *Liver Transpl* 2010; 16: 827-836
- 6 Dai LJ, Li HY, Guan LX, Ritchie G, Zhou JX. The therapeutic potential of bone marrow-derived mesenchymal stem cells on hepatic cirrhosis. *Stem Cell Res* 2009; 2: 16-25
- 7 Zhong YS, Lin N, Deng MH, Zhang FC, Tang ZF, Xu RY. Deficient proliferation of bone marrow-derived mesenchymal stem cells in patients with chronic hepatitis B viral infections and cirrhosis of the liver. *Dig Dis Sci* 2010; 55: 438-445
- 8 Salama H, Zekri AR, Zern M, Bahnassy A, Loutfy S, Shalaby S, Vigen C, Burke W, Mostafa M, Medhat E, Alfi O, Huttinger E. Autologous hematopoietic stem cell transplantation in 48 patients with end-stage chronic liver diseases. *Cell Transplant* 2010; Jun 29. [Epub ahead of print]
- 9 Terai S, Ishikawa T, Omori K, Aoyama K, Marumoto Y, Urata Y, Yokoyama Y, Uchida K, Yamasaki T, Fujii Y, Okita K, Sakaida I. Improved liver function in patients with liver cirrhosis after autologous bone marrow cell infusion therapy. *Stem Cells* 2006; 24: 2292-2298
- 10 Levicar N, Pai M, Habib NA, Tait P, Jiao LR, Marley SB, Davis J, Dazzi F, Smadja C, Jensen SL, Nicholls JP, Apperley JF, Gordon MY. Long-term clinical results of autologous infusion of mobilized adult bone marrow derived CD34+ cells in patients with chronic liver disease. *Cell Prolif* 2008; 41 Suppl 1: 115-125
- 11 Mohamadnejad M, Alimoghaddam K, Mohyeddin-Bonab M, Bagheri M, Bashtar M, Ghanaati H, Baharvand H, Ghavamzadeh A, Malekzadeh R. Phase 1 trial of autologous bone marrow mesenchymal stem cell transplantation in patients with decompensated liver cirrhosis. *Arch Iran Med* 2007; 10: 459-466
- 12 Mohamadnejad M, Namiri M, Bagheri M, Hashemi SM, Ghanaati H, Zare Mehrjardi N, Kazemi Ashtiani S, Malekzadeh R, Baharvand H. Phase 1 human trial of autologous bone marrow-hematopoietic stem cell transplantation in patients with decompensated cirrhosis. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 3359-3363
- 13 Kyriakou DS, Alexandrakis MG, Zachou K, Passam F, Stathakis NE, Dalekos GN. Hemopoietic progenitor cells and bone marrow stromal cells in patients with autoimmune hepatitis type 1 and primary biliary cirrhosis. *J Hepatol* 2003; 39: 679-685
- 14 Cerec V, Glaire D, Garnier D, Morosan S, Turlin B, Drenou B, Gripon P, Kremsdorf D, Gugen-Guillouzo C, Corlu A. Transdifferentiation of hepatocyte-like cells from the human hepatoma HepaRG cell line through bipotent progenitor. *Hepatology* 2007; 45: 957-967
- 15 Zou GM. Cancer initiating cells or cancer stem cells in the gastrointestinal tract and liver. *J Cell Physiol* 2008; 217: 598-604

编辑 李军亮 电编 吴鹏朕

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2010年版权归世界华人消化杂志

## • 消息 •

## 《世界华人消化杂志》被收录情况

本刊讯 《世界华人消化杂志》被国际权威检索系统美国《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(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》2008年版内科学类的核心期刊、中国学术期刊文摘、中国生物医学文献光盘数据库、中文科技资料目录医药卫生、解放军医学图书馆CMCC系统、中国医学文摘外科学分册(英文版)、中国医学文摘内科学分册(英文版)收录. (编辑部主任: 李军亮 2010-01-08)



# 非霍奇金淋巴瘤误诊为肝硬化并食道胃底静脉曲张破裂并出血1例

周蓉蓉, 王青, 谢祥军, 李媛

周蓉蓉, 王青, 谢祥军, 李媛, 青岛市立医院消化科 山东省青岛市 266071

作者贡献分布: 本文由周蓉蓉设计并撰写; 王青重点指导并修改; 谢祥军进行内镜工作; 李媛整理病例。

通讯作者: 周蓉蓉, 副主任医师, 266071, 山东省青岛市东海中路5号, 青岛市立医院消化科. yzqyr@sina.com

电话: 0532-88905633

收稿日期: 2010-04-09 修回日期: 2010-06-17

接受日期: 2010-06-28 在线出版日期: 2010-07-28

## Cirrhosis with non-Hodgkin's lymphoma misdiagnosed as combined cirrhosis and esophageal and gastric fundal varices: a report of one case

Rong-Rong Zhou, Qing Wang, Xiang-Jun Xie, Yuan Li

Rong-Rong Zhou, Qing Wang, Xiang-Jun Xie, Yuan Li, Department of Gastroenterology, Qingdao Municipal Hospital, Qingdao 266071, Shandong Province, China

Correspondence to: Rong-Rong Zhou, Department of Gastroenterology, Qingdao Municipal Hospital, 5 Donghai Middle Road, Qingdao 266071, Shandong Province, China. yzqyr@sina.com

Received: 2010-04-09 Revised: 2010-06-17

Accepted: 2010-06-28 Published online: 2010-07-28

### Abstract

We report a case of post-hepatitis B cirrhosis with non-Hodgkin lymphoma that was misdiagnosed as combined cirrhosis with esophageal and gastric fundal varices due to the occurrence of massive upper gastrointestinal hemorrhage. The association between the development of hepatitis B virus (HBV) infection and non-Hodgkin lymphoma was analyzed. To the best of our knowledge, this represents the first report of post-hepatitis B cirrhosis with non-Hodgkin lymphoma.

**Key Words:** Hepatitis B virus; Upper gastrointestinal hemorrhage; Non-Hodgkin lymphoma; Cirrhosis

Zhou RR, Wang Q, Xie XJ, Li Y. Cirrhosis with non-Hodgkin's lymphoma misdiagnosed as combined cirrhosis and esophageal and gastric fundal varices: a report of one case. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2010; 18(21): 2279-2281

### 摘要

本文报道了乙型肝炎后肝硬化1例病情进展后发生十二指肠非霍奇金淋巴瘤(non-Hodgkin lymphoma, NHL)导致上消化道大出血, 从误诊为肝硬化食道胃底静脉曲张破裂出血到明确诊断的过程。同时探讨了乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染和NHL发生的相关性。其发病机制目前未见类似报道。

**关键词:** 乙型肝炎病毒; 上消化道出血; 非霍奇金淋巴瘤; 肝硬化

周蓉蓉, 王青, 谢祥军, 李媛. 非霍奇金淋巴瘤误诊为肝硬化并食道胃底静脉曲张破裂并出血1例. *世界华人消化杂志* 2010; 18(21): 2279-2281

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/18/2279.asp>

### 0 引言

肝硬化最常见的病因是乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染, 食道胃底静脉曲张是肝硬化失代偿期常见并发症, 肝硬化患者出现上消化道大出血多数因为食道胃底静脉曲张破裂, 这在临床较常见。肝硬化患者合并非霍奇金淋巴瘤(non-Hodgkin lymphoma, NHL)也并非不常见, 但是NHL与HBV感染之间的相关性研究未见报道, 国外有报道丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)与NHL的发生相关, 考虑是因为当地肝硬化病因以HCV感染更多见的原因, 其发病机制的研究结果可以借鉴。根据本例患者的临床资料考虑NHL发生于HBV感染, 甚至进展为肝硬化以后。由于中国是HBV感染的高发地区, HBV感染相关并发症研究众多, 但与NHL的相关性研究尚属空白, 以后应增加病例数量进一步探讨。

### 1 病例报告

男, 52岁。因乏力、腹胀1年, 柏油样便、呕吐咖啡样物6 h于2009-02-13入院。1年前患者无明显诱因感乏力、腹胀、食欲不振逐日加重, 同

### ■背景资料

乙型肝炎后肝硬化并发食管胃底静脉曲张后出现上消化道大出血在临床常见, 肝硬化合并淋巴瘤也并非不常见, 但两者之间的相关性研究目前尚属空白, 需增加病例进一步探讨。

### ■同行评议者

陈其奎, 教授, 中山大学附属第二医院消化内科

## ■同行评价

本文病例较少见,对临床有一定的指示作用。

时尿量减少,在青岛市立医院诊断为“乙型肝炎肝硬化失代偿期,门静脉高压,腹水形成,脾大并脾功能亢进”住院治疗好转。患者6 h前排柏油样便,约200 g,伴恶心并呕吐咖啡样物,共3次,含血块,共约100 mL,伴轻微头晕、心慌,无发热。查血常规示:WBC  $16.4 \times 10^9/L$ , N 70%, HB 90 g/L,应用抑酸、止血药物治疗后,仍排黑便,以“上消化道大出血,肝硬化失代偿期,门静脉高压”第2次收入院。患者有10年高血压病史,长期口服“尼福达、寿比山”等治疗。体格检查: T 36.4 °C, P 88次/分, BP 120/70 mmHg。慢性病容,面色晦暗,皮肤黏膜可见肝掌,未见出血点及淤血斑。浅表淋巴结未触及肿大。巩膜轻度黄染,结膜较苍白。心肺听诊无明显异常。腹略隆起,腹壁静脉无曲张,腹软,无压痛、反跳痛,肝脾肋下未触及,墨菲氏征阴性,肝上界位于右锁骨中线第5肋间,肝肾区无叩痛,移动性浊音(+),肠鸣音5次/分,双下肢无水肿,扑翼样震颤阴性。入院后辅助检查:凝血常规:PT、APTT不凝,PA、PT-INR、APTT-R未测出, FIB-c 0.45 g/L, TT 37.6 s;血常规示:WBC  $40.7 \times 10^9/L$ , N 88%, L 8.2%, RBC  $2.09 \times 10^{12}/L$ , HB 74 g/L, PLT  $18 \times 10^9/L$ , D-Dimer 1.3 mg/L;血培养:无细菌生长;肝肾功能:总蛋白55.1 g/L、白蛋白34.9 g/L、总胆红素78.0  $\mu\text{mol/L}$ 、直接胆红素53.7  $\mu\text{mol/L}$ 、谷丙转氨酶185 U/L、谷草转氨酶636 U/L、血清总胆汁酸100.4  $\mu\text{mol/L}$ 、血糖2.4 mmol/L、尿素氮29.4 mmol/L、肌酐168  $\mu\text{mol/L}$ 、尿酸829  $\mu\text{mol/L}$ 、 $\gamma$ 球蛋白18.4%;血氨292  $\mu\text{mol/L}$ ;血清病毒学:HBsAg(+)、HBcAb(+)、Pre-S1(+)、HIV(-)、RPR(-);蛋白芯片:CA199 53.13 kU/L、AFP 47.83  $\mu\text{g/L}$ 、CA125 156.12 KU/L;HBV DNA  $1.166 \times 10^6$  1.00E+3;心电图:大致正常;胸片:双肺纹理增多;B超:肝硬化、脾大、门静脉高压、腹水形成、胆囊结石;CT:肝硬化、脾大、腹水、门脉高压、胆囊结石。入院诊断:(1)上消化道出血:食管胃底静脉曲张破裂并出血;(2)肝硬化失代偿期,门静脉高压症,食管胃底静脉曲张,腹水形成,脾大并脾功能亢进;(3)高血压病。入院后禁饮食、降低门静脉压、止血、补充维生素K1和凝血因子、保肝、利尿、抗感染、维持水电解质平衡等治疗4 d,未再呕吐,黑便量减少,但凝血功能极差,治疗后不改善,且白细胞计数短期内进行性上升,随即外周血找到幼稚细胞:原幼细胞0.49、中性中幼粒细胞0.03、中性晚幼

粒细胞0.11、中性杆状核粒细胞0.05、中性分叶核粒细胞0.28、嗜酸性分叶核粒细胞0.01、晚幼红细胞4/100WBC、淋巴细胞0.03;3P试验:弱阳性。同时胃镜检查:食管胃底静脉曲张(重度)、十二指肠球部溃疡(活动期)、门脉高压性胃病。十二指肠球部组织病理结果提示NHL, B系来源,免疫组织化学结果: LCA(+)/EMA(-) CK(-)/CD3(-)/CD20(+). 复习1年前患者第1次住院病历,未见外周血白细胞明显升高,凝血机制尚可。因此最后诊断:(1)上消化道出血,十二指肠淋巴瘤并出血;(2)NHL性白血病;(3)肝硬化失代偿期,门静脉高压症:食管胃底静脉曲张、腹水形成、脾大并脾功能亢进;(4)高血压病。

## 2 讨论

一个明确诊断的肝硬化失代偿期合并食管胃底静脉曲张者,出现消化道出血时,往往首先考虑食管胃底静脉曲张破裂并出血,这个患者胃镜检查后发现十二指肠球部溃疡,又容易诊断为普通十二指肠球部炎性溃疡并出血。本患者最后经十二指肠球部组织病理检查确诊为NHL并出血。无疑本患者诊断明确:经临床、病原学、影像学 and 内镜诊断乙型肝炎肝硬化;经病理和血清学检查证实NHL性白血病。问题是NHL性白血病与乙型肝炎肝硬化有无相关性值得讨论。

肝炎肝硬化是慢性HBV感染逐渐发展致病程晚期的表现。NHL是淋巴瘤的一种,常原发累及结外淋巴组织,以B细胞肿瘤为主,可累及胃、小肠等任何器官而出现相应症状。NHL病因包括:(1)免疫缺陷;(2)感染:包括人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV)、EB病毒(EB virus)、人T淋巴细胞病毒 I 型(tlymphotropic virus type I, HTLV-1)人类疱疹病毒8(human herpesvirus-8, HHV-8)、HCV、*H.pylori*、博氏疏螺旋体、鹦鹉热衣原体、空肠弯曲菌;(3)职业与环境因素;(4)遗传因素。

本患者查相关免疫学指标阴性,故不考虑免疫缺陷;也无明显有毒物质接触史和家族遗传疾病。但患者为HBV感染者,病情逐渐进展为肝硬化失代偿期,因此有感染因素存在,导致NHL的肝炎病毒,目前报道只提到HCV<sup>[1,2]</sup>,其可能发病机制为:(1)慢性抗原长期刺激作用导致B淋巴细胞丛自我增生,进而免疫失调,到最后恶性B淋巴细胞克隆出现;(2)HCV感染可导致免疫球蛋白基因突变。发病机制部分已经体外实验证实、流行病学资料和临床用干扰素抗病治

疗HCV感染的淋巴瘤有高度应答所证实. 但还没有见到HBV感染与NHL之间关系的研究资料, 考虑有以下原因: 大多数资料来源于西方国家的研究, 这些地区以HCV感染为主, HBV感染少见, 故相关研究少见. 我国有临床报道, 但无发病机制的系统研究.

我国是乙型肝炎高发地区, HBV感染对机体的致病危害多数针对肝脏病变进行研究, 但是HBV对机体免疫系统的损害是明确的, 虽然

发生淋巴瘤者不多见, 但是恶性疾病预后不良. 如果能够较早认识到, 可以通过积极抗病毒治疗进行预防和治疗.

### 3 参考文献

- 1 Viswanatha DS, Dogan A. Hepatitis C virus and lymphoma. *J Clin Pathol* 2007; 60: 1378-1383
- 2 Suriawinata A, Ye MQ, Emre S, Strauchen J, Thung SN. Hepatocellular carcinoma and non-Hodgkin lymphoma in a patient with chronic hepatitis C and cirrhosis. *Arch Pathol Lab Med* 2000; 124: 1532-1534

编辑 李军亮 电编 吴鹏朕

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2010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出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.

# 胃、大肠多发类癌1例

杨建荣, 刘锦涛

## ■背景资料

类癌是一古老而较少见的疾病, 1808年Merling对本病做了首次描述, 类癌又称类癌瘤, 是一种生长相对缓慢具有潜在恶性的内分泌肿瘤, 可发生于身体各个部位, 约87%发生于消化系任何部位, 占消化系肿瘤的1.5%, 25.3%发生于呼吸道, 文献报道胃肠道类癌发病最多在小肠(44.7%), 其次为直肠(19.6%)、阑尾(16.7%)、结肠(10.6%)、胃(7.2%), 类癌多无明显的临床症状, 由于肿瘤体积小, 临床症状不典型容易误诊。

杨建荣, 刘锦涛, 深圳市罗湖区人民医院 广东省深圳市 518000

作者贡献分布: 杨建荣负责收集病例、图片, 查文献及撰写论文; 刘锦涛负责修改论文。

通讯作者: 刘锦涛, 主任医师, 广东省深圳市友谊路47号, 深圳罗湖区人民医院消化内科. yjr1969@sohu.com

电话: 0755-82203083

收稿日期: 2010-03-16 修回日期: 2010-06-30

接受日期: 2010-07-12 在线出版日期: 2010-07-28

## A case report of multiple carcinoid in stomach and large intestine

Jian-Rong Yang, Jin-Tao Liu

Jian-Rong Yang, Jin-Tao Liu, Shenzhen Luohu People's Hospital, Shenzhen 518010, Guangdong Province, China

Correspondence to: Jin-Tao Liu, Shenzhen Luohu People's Hospital, Shenzhen 518010, Guangdong Province, China. yjr1969@sohu.com

Received: 2010-03-16 Revised: 2010-06-30

Accepted: 2010-07-12 Published online: 2010-07-28

## Abstract

Carcinoid is a kind of endocrine tumor whose growth is relatively slow. It is rarely multiple and has malignant potential. Here, we report a case of multiple carcinoids of the stomach and large intestine with numerous metastases and summarize its clinical, endoscopic and pathological features and treatment to improve the understanding of this disease, reduce misdiagnosis and lengthen the patient's survival time.

**Key Words:** Multiple carcinoids; Stomach; Large intestine

Yang JR, Liu JT. A case report of multiple carcinoids of the stomach and large intestine. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2010; 18(21): 2282-2283

## 摘要

类癌是一种生长相对缓慢具有潜在恶性的内分泌肿瘤, 多为单发, 多发者罕见。本文报道胃、大肠多发类癌伴全身多处转移1例, 探讨其临床、内镜及病理特点及治疗方法, 提高对本病的认识, 减少误诊, 提高生存期。

**关键词:** 多发类癌; 胃; 大肠

杨建荣, 刘锦涛. 胃、大肠多发类癌1例. *世界华人消化杂志* 2010; 18(21): 2282-2283

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/18/2282.asp>

## 0 引言

类癌是一种生长相对缓慢具有潜在恶性的内分泌肿瘤, 多为单发, 多发者罕见, 近期深圳市罗湖区人民医院收治1例胃、大肠多发类癌, 报道如下。

## 1 病例报告

男, 82岁, 因“左上腹痛1 wk”于2009-10-15入院, 病程中有腹胀, 食欲减退, 便秘, 3-4 d排便1次, 体质量无减轻。查体: 血压: 110/70 mmHg, 睑结膜苍白, 巩膜无黄染, 左下肺可闻及中小水泡音, 心率: 82次/分, 律齐, 各瓣膜区未闻及病理性杂音, 腹软, 左上腹部及右下腹部压痛阳性, 无反跳痛, 未触及包块。化验: 血常规: HGB: 80 g/L, WBC:  $8.1 \times 10^9/L$ , PLT:  $276 \times 10^9/L$ , CA125: 142.6 U/mL, 肺非小细胞肺癌抗原: 10.67  $\mu g/L$ , B超示肝囊肿, 胆囊结石。PET-CT示右肺上叶前段代谢活性增高的软组织结节, 考虑恶性肿瘤; 右下颌下、左锁骨上窝、纵膈、右肺门、腹腔、腹膜后、双腹股沟多发淋巴结转移; 左腋窝、腰-2椎体右后方及右髂骨外侧代谢活性增高的皮下结节, 考虑转移瘤; 右肾上腺转移, 双肾代谢活性增高的外生性软组织结节, 考虑转移瘤可能; 腰椎4、5、左侧第6肋、右股骨上段及骶骨广泛骨转移; 肝内多发囊状低密度影, 囊肿可能性大; 胆结石、右肾囊肿; 胃镜示: 胃窦大弯侧见直径约1.5 cm的隆起, 表面破溃, 血凝块附着, 可见渗血, 给予止血夹5枚及1:10 000肾上腺素盐水多点注射后出血止, 局部活检1块, 病理示类癌, 肠镜示升结肠、降结肠、直肠多发隆起, 直径约0.5-1.0 cm, 超声内镜(endoscopic ultrasonography, EUS)示多处隆起性病变来源于黏膜层, 多处病灶行病理检查示(降、乙状

## ■同行评议者

肖文华, 主任医师, 中国人民解放军总医院第一附属医院肿瘤科

结肠、直肠)均符合不典型类癌, 降结肠及直肠隆起性病变行内镜下黏膜切除术(endoscopic mucosal resection, EMR), 并给予支持、对症处理。以后患者多次出现呕血、黑便住入深圳市罗湖区人民医院治疗, 于2010-02-07治疗无效死亡。

## 2 讨论

类癌是一古老而较少见的疾病, 1808年Merling对本病做了首次描述, 类癌又称类癌瘤, 是一种生长相对缓慢具有潜在恶性的内分泌肿瘤, 可发生于身体各个部位, 约87%发生于消化系任何部位, 占消化系肿瘤的1.5%<sup>[1]</sup>, 25.3%发生于呼吸道, 文献报道胃肠道类癌发病最多在小肠(44.7%), 其次为直肠(19.6%)、阑尾(16.7%)、结肠(10.6%)、胃(7.2%)<sup>[2]</sup>, 类癌多无明显的临床症状, 由于肿瘤体积小, 临床症状不典型容易误诊, 多在辅助检查中发现, 文献报道类癌的发病率较前明显增加<sup>[3]</sup>。Maggard等<sup>[2]</sup>报道类癌发病率1997年较1973年相比增加了6.3%, 考虑与目前诊断技术先进有关, 多发多部位类癌临床上少见, 类癌按分化程度分为典型类癌、不典型类癌及未分化神经内分泌癌。肿瘤的分化程度各部位无显著差异, 典型类癌的生物行为相对良好, 他生长缓慢, 较晚发生转移; 不典型类癌较为少见, 且不典型类癌具有侵袭性, 较易发生转移<sup>[4]</sup>。该病例病理为不典型类癌, 多发、多部位、全身多处转移, 恶性程度高, 与文献报道一致。

典型的胃肠道类癌在内镜下表现为瘤体常为细小的黄色或灰色黏膜下结节样肿块, 有结节状、息肉样或环状等表现, 黏膜表面多完整。内镜活检结合病理检查是重要而有效的诊断手段<sup>[5]</sup>。EUS检查对诊断黏膜下类癌是一种有诊断价值的检查方法, 超声微探头能清晰显示消化管壁的5层结构, 通过EUS对消化道管壁的准确分层, 准确显示微小病变, 可较容易地判断隆起病灶源于哪一层, 并根据其声像图特征, 隆起性病变的性质作出相对准确的判断。类癌超

声表现为黏膜内低回声圆形、椭圆肿块, 边缘清晰、外形光滑, 第2层覆盖在表面, 模糊不清, 第3层位于底部, 通过EUS可明确病灶位置、大小、侵犯深度及对周围病变进行评估后指导内镜下切除。内镜下治疗是一种有效的治疗方法, 具有临床应用价值。对于直径 $\leq 1$  cm的类癌, 病变限于黏膜下层以内, 可行EMR<sup>[6]</sup>, 术后密切随访, 定期复查内镜, 而有深部浸润者应手术治疗。近年来内镜治疗尤其是EMR, 以其切除病灶彻底、侵袭性小、并发症少、术后不影响生存质量等优点, 使之具有诊断和治疗的双重作用, 术后可从回收的病变标本中检查肿瘤浸润深度及切除是否彻底, 这也是目前内镜治疗的主要方法。

该患者降结肠、直肠类癌行EMR, 终因患者全身多处转移、肿瘤进展而死亡。一直以来学者们均认为类癌是低度恶性神经内分泌肿瘤, 但临床上却可以表现为恶性过程。因此, 早期诊断、早期治疗至关重要, 可有效地减少肿瘤转移, 增加手术治疗的可能性, 甚至达到临床治愈, 该患者的特殊性在于多发、多部位及全身多处转移, 已失去有效的治疗方法及生存机会, 对于类癌患者, 应仔细检查, 排除多发多部位类癌。

## 3 参考文献

- 1 江绍基, 萧树东. 胃肠病学. 第2版. 上海: 上海科技出版社, 2001: 726-730
- 2 Maggard MA, O'Connell JB, Ko CY. Updated population-based review of carcinoid tumors. *Ann Surg* 2004; 240: 117-122
- 3 Yao JC, Hassan M, Phan A, Dagohoy C, Leary C, Mares JE, Abdalla EK, Fleming JB, Vauthey JN, Rashid A, Evans DB. One hundred years after "carcinoid": epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States. *J Clin Oncol* 2008; 26: 3063-3072
- 4 张涛, 蔡丰, 严洪珍. 支气管类癌的CT表现. *中华放射学杂志* 2000; 34: 237-239
- 5 韩建勇, 赵继先, 康金旺, 王颖. 结直肠类癌内镜下诊断及治疗51例. *世界华人消化杂志* 2009; 17: 950-953
- 6 Kim YJ, Lee SK, Cheon JH, Kim TI, Lee YC, Kim WH, Chung JB, Yi SW, Park S. [Efficacy of endoscopic resection for small rectal carcinoid: a retrospective study] *Korean J Gastroenterol* 2008; 51: 174-180

编辑 曹丽鸥 电编 吴鹏联

## ■同行评价

本文病例较少见, 资料齐全, 具有一定临床参考价值。



# 《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, 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56.00元, 全年2016.00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》(2008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。2008年度《世界华人消化杂志》总被引频次为2480, 位居内科学类41种期刊的第6位; 影响因子为0.547, 位居内科医学类41种期刊的第17位。《世界华人消化杂志》即年指标0.059, 他引率0.79, 地区分布数29, 基金论文比0.340, 国际论文比0.00, 学科影响指标0.59, 综合评价总分49.5, 位居内科学类41种期刊的第8位。

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<sup>H</sup>, *H. pylori*不能写成HP,  $T_{1/2}$ 不能写成tl/2或T<sub>1/2</sub>, Vmax不能Vmax,  $\mu$ 不写为英文u. 需排斜体的外文字, 用斜体表示. 如生物学中拉丁学名的属名与种名, 包括亚属、亚种、变种. 如幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*), *Ilex pubescens* Hook, et Arn. var. *glaber* Chang(命名者勿划横线); 常数K; 一些统计学符号(如样本数n, 均数mean, 标准差SD, F检验, t检验和概率P, 相关系数r); 化学名中标明取代位的元素、旋光性和构型符号(如N, O, P, S, d, l)如n-(normal, 正), N-(nitrogen, 氮), o-(ortho, 邻), O-(oxygen, 氧, 习惯不译), d-(dextro, 右旋), p-(para, 对), 例如n-butyl acetate(醋酸正丁酯), N-methylacetanilide(N-甲基乙酰苯胺), o-cresol(邻甲酚), 3-O-methyl-adrenaline(3-O-甲基肾上腺素), d-amphetamine(右旋苯丙胺), l-dopa(左旋多巴), p-aminosalicylic acid(对氨基水杨酸). 拉丁字及缩写in vitro, in vivo, in situ; Ibid, et al, po, vs; 用外文字母代表的物理量, 如m(质量), V(体积), F(力), p(压力), W(功), v(速度), Q(热量), E(电场强度), S(面积), t(时间), z(酶活性, kat), t(摄氏温度, °C), D(吸收剂量, Gy), A(放射性活度, Bq),  $\rho$ (密度, 体积质量, g/L), c(浓度, mol/L),  $\phi$ (体积分数, mL/L), w(质量分数, mg/g), b(质量摩尔浓度, mol/g), l(长度), b(宽度), h(高度), d(厚度), R(半径), D(直径),  $T_{\max}$ ,  $C_{\max}$ , 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、CO<sub>2</sub>结合力、乳酸、磷酸、胆固醇、胆固醇酯、三酰甘油、钠、钙、镁、非蛋白氮、氯化物; 胆红素、蛋白结合碘、肌酸、肌酐、铁、铅、抗坏血酸、尿胆元、氨、维生素A、维生素E、维生素B1、维生素B2、维生素B6、尿酸; 氢化可的松(皮质醇)、肾上腺素、汞、孕酮、甲状腺素、睾酮、叶酸用nmol/L; 胰岛素、雌二醇、促肾上腺皮质激素、维生素B12用pmol/L. 年龄的单位有日龄、周龄、月龄和岁. 例如, 1秒, 1 s; 2分钟, 2 min; 3小时, 3 h; 4天, 4 d; 5周, 5 wk; 6月, 6 mo; 雌性♀, 雄性♂, 酶活性国际单位IU = 16.67 nkat, 对数log, 紫外uv, 百分比%, 升L, 尽量把 $1 \times 10^{-3}$  g与 $5 \times 10^{-7}$  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% CO<sub>2</sub>, 50 mL/L CO<sub>2</sub>; 1 : 1 000肾上腺素, 1 g/L肾上腺素; 胃黏膜含促胃液素36.8 pg/mg, 改为胃黏膜蛋白含促胃液素36.8 ng/g; 10%葡萄糖改为560 mmol/L或100 g/L葡萄糖; 45 ppm =  $45 \times 10^{-6}$ ; 离心的旋转频率(原称转速)用r/min, 超速者用g; 药物剂量若按体质量计算, 一律以“/kg”表示.

《世界华人消化杂志》为中国科技论文统计源核心期刊(2009年)和中文核心期刊要目总览(北京大学图书馆, 2008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: 010-85381901, 传真: 010-85381893, Email: wjcd@wjgnet.com; http://www.wjgnet.com

2.5 统计学符号 (1) $t$ 检验用小写 $t$ ; (2) $F$ 检验用英文大写 $F$ ; (3)卡方检验用希腊文小写 $\chi^2$ ; (4)样本的相关系数用英文小写 $r$ ; (5)自由度用希腊文小写 $\nu$ ; (6)样本数用英文小写 $n$ ; (7)概率用英文斜体大写 $P$ . 在统计学处理中在文字叙述时平均数 $\pm$ 标准差表示为 $\text{mean} \pm \text{SD}$ , 平均数 $\pm$ 标准误为 $\text{mean} \pm \text{SE}$ . 统计学显著性用 $^aP < 0.05$ ,  $^bP < 0.01$  ( $P > 0.05$  不注). 如同一表中另有一套 $P$ 值, 则 $^cP < 0.05$ ,  $^dP < 0.01$ ; 第三套为 $^eP < 0.05$ ,  $^fP < 0.01$ 等.

2.6 数字用法 遵照国家标准GB/T 15835-1995出版物上数字用法的规定, 作为汉语词素者采用汉字数字, 如二氧化碳、十二指肠、三倍体、四联球菌、五四运动、星期六等. 统计学数字采用阿拉伯数字, 如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 $\leq 100$ , 百分数到个位;  $101 \leq$  分母 $\leq 1000$ , 百分数到小数点后1位; 余类推. 小数点前后的阿拉伯数字, 每3位间空1/4阿拉伯数字距离, 如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 and 设计、数据的获得、分析和解读做出重大贡献; (2)起草文章, 并对文章的重要的知识内容进行批评性修改; (3)接受对准备发表文章的最后一稿. 作者应符合条件1, 2, 3, 对研究工作有贡献的其他人可放入致谢中. 作者署名的次序按贡献大小排列, 多作者时姓名间用逗号, 如是单名, 则在姓与名之间空1格(正文和参考文献中不空格). 《世界华人消化杂志》要求所有署名人写清楚自己对文章的贡献. 世界华人消化杂志不设置共同第一作者和共同通信作者.

3.3 单位 作者后写单位的全称空1格后再写省市及邮政编码. 格式如: 张旭晨, 梅立新, 承德医学院病理教研室 河北省承德市 067000

3.4 第一作者简介 格式如: 张旭晨, 1994年北京中医药大学硕士, 讲师. 主要从事消化系统疾病的病理研究.

3.5 作者贡献分布 格式如: 陈湘川与庞丽娟对此文所作贡献两均等; 此课题由陈湘川、庞丽娟、陈玲、杨兰、张金芳、齐妍及李洪安设计; 研究过程由陈玲、杨兰、张金芳、蒋金芳、杨磊、李锋及曹秀峰操作完成; 研究所用新试剂及分析工具由曹秀峰提供; 数据分析由陈湘川、杨兰及庞丽娟完成; 本论文写作由陈湘川、庞丽娟及李洪安完成.

3.6 同行评议者 为了确保刊出文章的质量, 本刊即将开始实行接受稿件的同行评议公开策略, 将同行评议者姓名, 职称, 机构的名称与文章一同在脚注出版. 格式如: 房静远, 教授, 上海交通

大学医学院附属医院仁济医院,上海市消化疾病研究所。

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:<sup>a</sup> $P<0.05$ , <sup>b</sup> $P<0.01$ ( $P>0.05$ 不注)。如同一表中另有一套 $P$ 值, 则<sup>c</sup> $P<0.05$ , <sup>d</sup> $P<0.01$ ; 第3套为<sup>e</sup> $P<0.05$ , <sup>f</sup> $P<0.01$ 。 $P$ 值后注明何种检验及其具体数字, 如 $P<0.01$ ,  $t = 4.56$  vs 对照组等, 注在表的左下方。表内采用阿拉伯数字, 共同的计量单位符号应注在表的右上方, 表内个位数、小数点、±、-应上下对齐。“空白”表示无此项或未测, “-”代表阴性未发现, 不能用同左、同上等。表图勿与正文内容重复。表图的标目尽量用 $t/\text{min}$ ,  $c/(\text{mol/L})$ ,  $p/\text{kPa}$ ,  $V/\text{mL}$ ,  $t/^\circ\text{C}$ 表达。黑白图请附黑白照片, 并考入磁盘内; 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。

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

《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。

2010年,《世界华人消化杂志》将坚持开放获取(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。

角加方括号注明角码。文中如列作者姓名,则需在“Pang等”的右上角注角码号;若正文中仅引用某文献中的论述,则在论述的句末右上角注角码号。如马连生<sup>[1]</sup>报告……,潘伯荣等<sup>[2-5]</sup>认为……;PCR方法敏感性高<sup>[6-7]</sup>。文献序号作正文叙述时,用与正文同号的数字并排,如本实验方法见文献[8]。所引参考文献必须以近2-3年SCIE, PubMed,《中国科技论文统计源期刊》和《中文核心期刊要目总览》收录的学术类期刊为准,通常应只引用与其观点或数据密切相关的国内外期刊中的最新文献。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](mailto:submission@wjgnet.com),电话:010-8538-1892,传真:010-8538-1893寻求

帮助。投稿须知下载网址<http://www.wjgnet.com/1009-3079/tgxz.pdf>。审稿过程平均时间需要14-28 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处理费及发表费,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:010-8538-1892

传真:010-8538-1893

E-mail: [wcjd@wjgnet.com](mailto:wcjd@wjgnet.com)

<http://www.wjgnet.com>



## 2010年国内国际会议预告

2010-08-18/21

第二十一届世界癌症大会

会议地点: 深圳市

联系方式: bgs@caca.sina.net

2010-08-19/22

第二十二次全国中西医结合消化学术会议

会议地点: 苏州市

联系方式: szzyy88@163.com

2010-09-01

中华医学会第十次全国消化系疾病学术会议

会议地点: 成都市

联系方式: <http://www.csgd.org.cn/2010/>

2010-09-01

第二次肝纤维化、肝硬化学术会议

会议地点: 太原市

联系方式: lijuyi@cma.org.cn

2010-09-08/12

第九届全国介入放射学学术大会

会议地点: 广州市

联系方式: csir2010@163.com

2010-09-09/11

中华医学会第十一次全国感染病学术会议

会议地点: 重庆市

联系方式: infectioncma@163.com

2010-09-10/12

第四届国际肝病学会年会

会议地点: 加拿大, 蒙特利尔

联系方式: info@ilca-online.org

2010-09-15/17

临床实验室生物安全管理研讨会

会议地点: 长春市

电子邮箱: jianchengxu@yeah.net

2010-09-16/19

第十三届全国临床肿瘤学大会暨2010年CSCO学术年会

会议地点: 北京市

联系方式: <http://reg.cSCO.org.cn/reg2010/>

2010-09-21/25

肝脏疾病病理基础及治疗进展

会议地点: 西安市

联系方式: 029-85323924

2010-10-12/16

无创性肝纤维化诊断及常见肝病新进展学习班

会议地点: 南京市

联系方式: 025-80864021

2010-10-23/27

第十八届欧盟胃肠病周

会议地点: 西班牙, 巴塞罗那

联系方式: <http://uegw10.uegf.org/>

2010-10-28/30

中华医学会第十次全国消化系疾病学术会议

会议地点: 成都市

yjliu@cma.org.cn

2010-11-12/15

内镜黏膜下剥离术(ESD)及其并发症防治学习班

会议地点: 哈尔滨市

联系方式: liubingrong@medmail.com.cn

2010-11-17/20

中华医学会糖尿病学分会第十四次全国学术会议

会议地点: 苏州市

联系方式: fredfeng@cma.org.cn

2010-11-17/21

消化及消化内镜前沿理论和技术学习班

会议地点: 南京市

联系方式: 025-80004616

2010-11-18/21

第十四届全国胆道外科学术会议暨2010中国国际肝胆外科论坛

会议地点: 上海市

联系方式: ncbs\_cifhbs@126.com

2010-12-02/06

第九届广东省消化内镜学术年会

会议地点: 广州市

联系方式: 020-61641541

2010-12-03/06

肿瘤多学科综合诊治新概念学术研讨会

会议地点: 三亚市

电子邮箱: wetogether@126.com

2010-12-26/30

肝胆疾病-肝功能衰竭治疗新理念

会议地点: 南京市

联系方式: 025-83106666-66866

## 志谢世界华人消化杂志编委

本期文章审稿中(包括退稿), 我刊编委付出了宝贵的时间和大量的精力, 提高了《世界华人消化杂志》的学术质量, 在此表示衷心感谢!

白爱平 副教授

南昌大学第一附属医院消化内科

陈建杰 主任医师

上海中医药大学附属曙光医院(东部)肝病科

陈其奎 教授

中山大学附属第二医院消化内科

陈秋生 教授

南京农业大学动物医学院基础医学系

陈亚军 主任医师

首都医科大学附属北京儿童医院普外科

陈治水 主任医师

中国人民解放军第二一医院中医科

陈钟 主任医师

南通大学附属医院普外科

程斌 教授

华中科技大学同济医学院附属同济医院消化内科

杜雅菊 主任医师

哈尔滨医科大学附属第二医院消化内科

樊晓明 主任医师

复旦大学附属金山医院消化科

高润平 教授

吉林大学第一医院肝病科

管冬元 副教授

上海中医药大学基础医学院实验中医教研室

黄恒青 主任医师

福建省第二人民医院消化内科

黄颖秋 教授

本溪钢铁(集团)有限责任公司总医院消化内科

金瑞 教授

首都医科大学附属北京佑安医院消化科

刘凤斌 教授

广州中医药大学第一附属医院消化内科

龙学颖 副主任医师

中南大学湘雅医院放射科

任超世 研究员

中国医学科学院生物医学工程研究所

沈克平 主任医师

上海中医药大学附属龙华医院肿瘤科

万军 主任医师

中国人民解放军解放军总医院南楼老年消化科

王学美 研究员

北京大学第一医院中西医结合研究室

魏继福 副研究员

江苏省人民医院中心实验室

肖文华 主任医师

中国人民解放军总医院第一附属医院肿瘤科

徐列明 教授

上海中医药大学附属曙光医院(东部)肝二科

徐庆 教授

桂林医学院药理教研室

许玲 副教授

中国人民解放军第二军医大学长征医院中医科

杨家和 教授

中国人民解放军第二军医大学附属东方肝胆外科医院综合三科

姚登福 教授

南通大学附属医院分子医学中心

张俊 副教授

上海交通大学医学院附属瑞金医院外科

周学文 教授

辽宁中医学院附属医院消化内科