

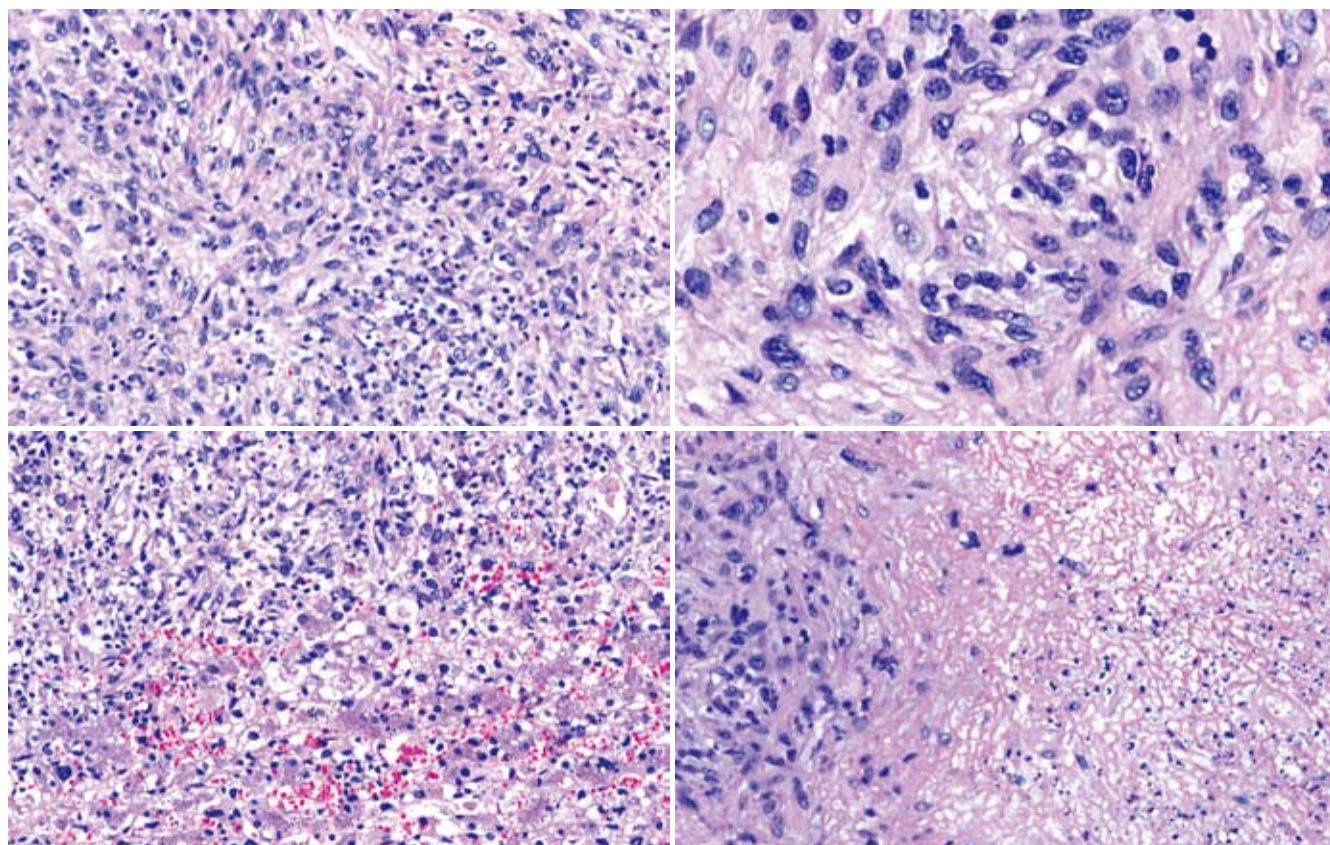
ISSN 1009-3079 (print)
ISSN 2219-2859 (online)
CN 14-1260/R

世界华人消化杂志®

WORLD CHINESE JOURNAL OF DIGESTOLOGY

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2010 年 11 月 28 日 第 18 卷 第 33 期 (Volume 18 Number 33)



33/2010

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
杨思凤教授
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
栾新明教授
陈国忠副主任医师
陈洪副教授
陈其奎教授
陈卫昌教授
陈贻胜教授
程斌教授
迟宝荣教授

崔立红副教授
邓长生教授
丁士刚教授
董蕾教授
杜雅菊主任医师
杜奕奇副教授
樊晓明主任医师
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
关晓辉主任医师
郭晓钟教授
郝建宇教授
何松教授
洪天配教授
侯晓华教授
胡伏莲教授
胡和平主任医师
黄培林教授
黄晓东主任医师
黄颖秋教授
黄缘教授
霍丽娟教授
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
廖家智副主任医师
林志辉教授
刘冰熔教授
刘凤斌教授
刘改芳主任医师
刘海峰主任医师
刘海林主任医师
刘铁夫教授
刘莹副主任医师
刘占举教授
陆伦根教授
吕志武教授
马红主任医师
马欣主任医师

毛高平教授
孟庆华教授
倪润洲教授
欧希龙副教授
潘秀珍教授
朴云峰教授
秦成勇教授
任粉玉副教授
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
王承党教授
王江滨教授
王晓艳副教授
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
周宇教授
朱春兰主任医师
邹晓平主任医师
诸琦教授

消化外科学

白雪巍副主任医师
蔡开琳副教授

蔡三军主任医师
曹杰主任医师
陈光教授
陈海龙教授
陈积圣教授
陈进宏副主任医师
陈力教授
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
崔云甫教授
戴朝六教授
戴冬秋教授
丁义涛教授
董明教授
杜成友教授
杜顺达副主任医师
房林副教授
傅红副教授
傅华群教授
傅志仁主任医师
高成新教授
葛海燕教授
巩鹏副教授
谷俊朝主任医师
顾国利副主任医师
顾岩教授
韩天权教授
郝纯毅主任医师
郝立强副教授
何超教授
何晓顺教授
何裕隆教授
黄志勇教授
季加孚教授
姜卫东教授
姜波健教授
蒋龙元副教授
金山副教授
黎乐群教授
李革副教授
李国威教授
李华副教授
李华山主任医师
李杰教授

李奇林教授
李胜研究员
李涛副主任医师
李文岗教授
李小荣教授
李旭副教授
李永翔主任医师
李志霞教授
李宗芳教授
梁力建教授
刘宝林教授
刘超副教授
刘建教授
刘颖斌主任医师
卢实春教授
陆才德教授
陆云飞教授
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
齐清会教授
秦春宏副主任医师
秦华东教授
秦环龙教授
秦建民副主任医师
邱宝安主任医师
邱双健副教授
邱伟华副主任医师
仇毓东副教授
裘正军教授
单云峰副主任医师
沈柏用副教授
沈世强教授
施宝民教授
施诚仁教授
施晓雷副主任医师
石毓君副研究员
宋振顺教授
孙诚谊教授
孙学英教授
孙延平副主任医师
邵升副教授
谭晓冬教授
汤朝晖副主任医师
汤恢焕教授
汤绍涛教授
唐南洪教授
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
伍晓汀教授
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
许剑民教授
薛东波教授
严律南教授
杨柏霖副主任医师
杨桦教授
杨家和主任医师
杨维良教授
杨银学教授
杨尹默教授
伊力亚尔·夏合丁教授
殷正丰教授
于聪慧教授
于则利教授
禹正杨副教授
郁宝铭教授
元云飞教授
张必翔主任医师
张宏伟教授
张佳林教授
张进祥副教授
张俊副研究员
张力为副教授
张群华教授
张水军教授

张宗明教授
赵刚副教授
智绪亭教授
周伟平教授
邹小明教授

消化感染病学

陈国凤主任医师
陈红松研究员
陈建杰教授
陈仕珠主任医师
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
高志良主任医师
龚国忠教授
管世鹤副教授
郝春秋副教授
何生松教授
胡国信副主任医师
靳雪源副主任医师

林菊生教授
刘正稳教授
宁琴教授
牛俊奇教授
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
赵秀英副教授
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
李晓波教授
李勇副教授
李振华教授
刘成海研究员
刘平教授
刘绍能主任医师
龙致贤教授
南极星教授
牛英才研究员
沈洪教授
司富春教授
唐志鹏研究员
王富春教授
王新月教授
邢建峰副教授
徐列明教授
许玲副教授
袁红霞研究员
张声生教授

消化肿瘤学

曹秀峰教授
曹志成院士
陈公琰主任医师
陈克能教授
代智副研究员
华海清教授
李璦教授
刘宝瑞教授
刘彬彬副研究员
刘云鹏教授
秦叔逵教授
沈克平主任医师
王阁教授
向德兵副教授
肖文华主任医师
谢丹教授
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
徐辉雄教授
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
茅爱武教授
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
杨钦河教授
张春虎副教授

消化基础研究

曹洁副教授
曹鹏副研究员
曹师承教授
陈志龙教授
樊红教授
高春芳研究员
高国全教授
高英堂研究员
管冬元副教授
何敏教授
黄昆教授
黄文林教授
黄园教授
李东辉教授
李刚教授
李杰副教授
李君文研究员
李永哲副研究员
李增山副教授
刘克辛教授
刘森副教授

梅林教授
钱其军研究员
钱睿哲教授
任超世研究员
任浩副教授
任晓峰副教授
台桂香教授
谭学瑞教授
田文静副教授
田颖刚副研究员
汪思应教授
王钦红教授
吴道澄教授
吴军研究员
吴俊华副教授
徐宁志研究员
许文燮教授
姚登福教授
阴赧宏研究员
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
朱进霞教授

消化病理学

杜祥教授
季菊玲副教授
李淳副教授
李晟磊副主任医师
刘丽江教授
刘勇钢副主任医师
吕宁主任医师
马大烈教授
门秀丽教授
潘兴华副主任医师
孙伟副研究员
王鲁平主任医师
王娅兰教授
颜宏利副教授
于颖彦教授
余宏宇教授
张锦生教授
赵春玲副教授
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 11 月 28 日 第 18 卷 第 33 期 (总第329期)

述 评

- 3501 再议肠道屏障功能分子机制的研究进展
刘志华, 秦环龙

基础 研究

- 3508 门静脉注入扩血管药物对肝硬化大鼠门脉血流动力学的影响
马骁, 孙立涛, 牛芳芳, 张晓卉, 刘冰熔
- 3515 内毒素血症大鼠肠组织免疫分子的变化及通腑颗粒的干预作用
刘冲, 段美丽, 李昂, 翁以炳, 王宝恩, 张淑文

临 床 研 究

- 3520 肝脏滤泡树突状细胞肉瘤临床病理特征
黄海建, 余英豪, 郑智勇

文 献 综 述

- 3527 影像学检查在胃肠道间质瘤诊治中的应用价值及其进展
方一, 赵俊功, 程英升
- 3533 肝硬化门脉高压症脾切除术
金山, 戴朝六
- 3539 经自然腔道内镜手术的临床应用进展
郑永志, 王东, 李兆申
- 3544 消化性溃疡并出血高危因素的研究进展
周虹, 吕农华
- 3548 缺血性结肠炎
王海燕, 王惠吉, 谭漫红, 郝瑞瑞
- 3553 S-腺苷蛋氨酸临床研究进展
谢雯, 赵红, 成军

研 究 快 报

- 3559 生物人工肝用C3A与L-02肝细胞零下非结冰保存后的生物学特性比较
沙杭, 李庆勇, 张清华, 蒋知新, 李安全, 林虎, 高德禄, 张鋆歆, 高毅
- 3565 甲基化寡核苷酸对SW480结肠癌细胞CHFR基因的诱导灭活作用及其临床意义
邱庆安, 吕云福, 陈一明, 林友刚, 伍海鹰, 刘宁

临 床 经 验

- 3569 内镜黏膜下挖除术治疗食管固有肌层肿瘤12例
杨维忠, 温必盛, 赖雪珍, 庞华兰, 徐艺华, 陈晓莉
- 3572 超声内镜联合病理检查对十二指肠Brunner腺增生的诊断及其内镜治疗
庄剑波, 张锦华, 陈丽, 袁菊霞
- 3576 原发性肝癌合并肝硬化门静脉高压症的手术治疗43例
罗永香, 李川, 文天夫, 严律南, 李波
- 3580 白介素-8基因启动子区-251A/T多态性与急性胰腺炎的相关性
曹德清, 肖春珍
- 3584 脾切断流术后门脉血栓形成22例
孟健, 卢实春, 王孟龙, 高峰
- 3590 5-LOX在结肠癌组织中的表达及其临床意义
张海峰, 周国雄, 丁晓凌, 黄华
- 3594 Reg IV在大肠癌中的表达及其临床意义
郑声琴, 何杰, 黄培林, 王建华
- 3599 功能性消化不良及其伴随精神症状与五羟色胺转运体基因多态性的关系
韩仙芝, 高峰, 赵立群

附 录	3604 《世界华人消化杂志》投稿须知 3609 2010-2011年国内国际会议预告
志 谢	3610 志谢世界华人消化杂志编委
消 息	3514 《世界华人消化杂志》参考文献要求 3519 《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》 3538 <i>WJC, WJGE, WJGO, WJGS, WJH, WJR</i> 6本期刊被PMC收录 3543 <i>WJG</i> 成功通过评审被PMC收录 3558 《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标 3564 《世界华人消化杂志》外文字符标准 3568 《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》 3575 《世界华人消化杂志》出版流程 3579 中国科技信息研究所发布《世界华人消化杂志》影响因子0.625 3583 2009年《世界华人消化杂志》编委审稿总结 3589 2009年内科学类期刊总被引频次和影响因子排序 3593 《世界华人消化杂志》修回稿须知 3598 《世界华人消化杂志》栏目设置 3603 汤姆森-路透公布2009年 <i>WJG</i> 影响因子2.092
封面故事	黄海建, 余英豪, 郑智勇. 肝脏滤泡树突状细胞肉瘤临床病理特征. 世界华人消化杂志 2010; 18(33): 3520-3526 http://www.wjgnet.com/1009-3079/18/3520.asp
本期责任人	编务 刘晓芳; 送审编辑 李军亮; 组版编辑 何基才; 英文编辑 王天奇; 责任编辑 李薇; 审核编辑 李军亮; 形式规范 马连生

<p>世界华人消化杂志</p> <p>Shijie Huaren Xiaohua Zazhi</p> <p>吴阶平 题写封面刊名 陈可冀 题写版权刊名 (旬刊)</p> <p>创 刊 1993-01-15 改 刊 1998-01-25 出 版 2010-11-28 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</p> <p>期 刊 名 称 世界华人消化杂志 主 管 单 位 山西省科学技术厅 主 办 单 位 太原消化病研治中心</p>	<p>编辑 世界华人消化杂志编辑委员会 030001, 山西省太原市双塔西街77号 电话: 0351-4078656 E-mail: wcjd@wjgnet.com http://www.wjgnet.com</p> <p>出版 世界华人消化杂志编辑部 030001, 山西省太原市双塔西街77号 电话: 0351-4078656 E-mail: wcjd@wjgnet.com http://www.wjgnet.com</p> <p>印刷 北京科信印刷厂</p> <p>发行 国内: 北京报刊发行局 国外: 中国国际图书贸易总公司 (100044, 北京市399信箱)</p> <p>订购 全国各地邮电局</p> <p>邮购 世界华人消化杂志编辑部 030001, 山西省太原市双塔西街77号 电话: 0351-4078656 E-mail: wcjd@wjgnet.com http://www.wjgnet.com</p>	<p>世界华人消化杂志是一份同行评议性的旬刊, 是一份被《中国科技论文统计源期刊》和《中文核心期刊要目总览》收录的学术类期刊.《世界华人消化杂志》的英文摘要被美国《化学文摘》, 荷兰《医学文摘库/医学文摘》和俄罗斯《文摘杂志》收录.</p> <p>世界华人消化杂志正式开通了在线办公系统(http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx), 所有办公流程一律可以在线进行, 包括投稿、审稿、编辑、审读, 以及作者、读者、编者之间的信息反馈交流.</p> <p>特别声明 本刊刊出的所有文章不代表本刊编辑部和本刊编委会的观点, 除非特别声明. 本刊如有印装质量问题, 请向本刊编辑部调换.</p> <p>2010年版权归世界华人消化杂志所有</p>
--	---	---

World Chinese Journal of Digestology

November 2010 Contents in Brief Volume 18 Number 33

EDITORIAL	3501 Recent progress in understanding the molecular mechanisms underlying intestinal epithelial barrier function <i>Liu ZH, Qin HL</i>
BASIC RESEARCH	3508 Comparison of the effects of femoral versus portal vein administration of vasodilators on portal hemodynamics in cirrhotic rats with portal hypertension <i>Ma X, Sun LT, Niu FF, Zhang XH, Liu BR</i> 3515 Effects of treatment with Tongfu Granules on intestinal cytokine levels in rats with endotoxemia <i>Liu C, Duan ML, Li A, Weng YB, Wang BE, Zhang SW</i>
CLINICAL RESEARCH	3520 Clinicopathologic features of hepatic follicular dendritic cell sarcoma <i>Huang HJ, Yu YH, Zheng ZY</i>
REVIEW	3527 Application value of imaging methods and their progress in the diagnosis and treatment of gastrointestinal stromal tumors <i>Fang Y, Zhao JG, Cheng YS</i> 3533 Splenectomy in patients with liver cirrhosis and portal hypertension <i>Jin S, Dai CL</i> 3539 Progress in clinical application of natural orifice transluminal endoscopic surgery <i>Zheng YZ, Wang D, Li ZS</i> 3544 Risk factors for peptic ulcer bleeding <i>Zhou H, Lv NH</i> 3548 Ischemic colitis <i>Wang HY, Wang HJ, Tan MH, Hao RR</i> 3553 Advances in clinical application of S-adenosyl-L-methionine <i>Xie W, Zhao H, Cheng J</i>
RAPID COMMUNICATION	3559 Comparison of biological features of C3A and L-02 hepatocytes undergoing subzero nonfreezing storage for use in bioartificial liver support system <i>Sha H, Li QY, Zhang QH, Jiang ZX, Li AQ, Lin H, Gao DL, Zhang JX, Gao Y</i> 3565 Transfection of methylated oligonucleotides inactivates the CHFR gene in human colon cancer cell line SW480 <i>Qiu QA, Lv YF, Chen YM, Lin YG, Wu HY, Liu N</i>
CLINICAL PRACTICE	3569 Endoscopic ultrasound-assisted endoscopic submucosal resection of tumors originating from the muscularis propria of the esophagus: an analysis of 12 cases <i>Yang WZ, Wen BS, Lai XZ, Pang HL, Xu YH, Chen XL</i> 3572 Endoscopic ultrasound in combination with pathological examination for diagnosis of duodenal Brunner's gland hyperplasia and selection of appropriate endoscopic treatment <i>Zhuang JB, Zhang JH, Chen L, Yuan JX</i> 3576 Surgical treatment of patients with hepatocellular carcinoma and portal hypertension: an analysis of 43 cases <i>Luo YX, Li C, Wen TF, Yan LN, Li B</i> 3580 Association between an interleukin-8 promoter polymorphism (-251A/T) and susceptibility to acute pancreatitis <i>Cao DQ, Xiao CZ</i>

	<p>3584 Portal vein thrombosis after splenectomy for hypersplenism in patients with liver cirrhosis: an analysis of 22 cases <i>Meng J, Lu SC, Wang ML, Gao F</i></p> <p>3590 Clinical significance of 5-LOX expression in colon cancer <i>Zhang HF, Zhou GX, Ding XL, Huang H</i></p> <p>3594 Clinical significance of Reg IV protein expression in human colorectal cancer <i>Zheng SQ, He J, Huang PL, Wang JH</i></p> <p>3599 Association of serotonin transporter gene polymorphisms with the development of functional dyspepsia and accompanying psychiatric symptoms <i>Han XZ, Gao F, Zhao LQ</i></p>
APPENDIX	<p>3604 Instructions to authors of World Chinese Journal of Digestology</p> <p>3609 Meeting events calendar in 2010-2011</p>
ACKNOWLEDGMENT	3610 Acknowledgments to reviewers of World Chinese Journal of Digestology
COVER	<p><i>Huang HJ, Yu YH, Zheng ZY.</i> Clinicopathologic features of hepatic follicular dendritic cell sarcoma. <i>Shijie Huaren Xiaohua Zazhi</i> 2010; 18(33): 3520-3526 http://www.wjgnet.com/1009-3079/18/3520.asp</p>
RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE	<p>Assistant Editor: <i>Xiao-Fang Liu</i> Review Editor: <i>Jun-Liang Li</i> Electronic Page Editor: <i>Ji-Cai He</i> English Language Editor: <i>Tian-Qi Wang</i> Editor-in-Charge: <i>Wei Li</i> Proof Editor: <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 November 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

PRINTING
Beijing Kexin Printing House

PUBLISHING

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

OVERSEAS DISTRIBUTOR

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

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 (print) ISSN 2219-2859 (online)
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. If you do not have web access please contact the editorial office.

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

再议肠道屏障功能分子机制的研究进展

刘志华, 秦环龙

刘志华, 秦环龙, 上海交通大学附属第六人民医院外科 上海市 200233

秦环龙, 教授, 主要从事胃肠外科和外科营养方面的研究。

国家自然科学基金资助项目, No. 81070293

作者贡献分布: 本文综述由刘志华与秦环龙共同完成; 秦环龙审核。

通讯作者: 秦环龙, 主任医师, 教授, 博士生导师, 200233, 上海市宜山路600号, 上海交通大学附属第六人民医院普外科。

hlqin@live.cn

电话: 021-64361349 传真: 021-64368920

收稿日期: 2010-10-13 修回日期: 2010-11-17

接受日期: 2010-11-23 在线出版日期: 2010-11-28

Recent progress in understanding the molecular mechanisms underlying intestinal epithelial barrier function

Zhi-Hua Liu, Huan-Long Qin

Zhi-Hua Liu, Huan-Long Qin, Department of Surgery, Shanghai Sixth People's Hospital, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200233, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81070293

Correspondence to: Professor Huan-Long Qin, Department of Surgery, Shanghai Sixth People's Hospital, Shanghai Jiao Tong University, 600 Yishan Road, Shanghai 200233, China. hlqin@live.cn

Received: 2010-10-13 Revised: 2010-11-17

Accepted: 2010-11-23 Published online: 2010-11-28

Abstract

Intestinal barrier dysfunction is related to the development of various clinical diseases. Recent probiotic studies have shown that the adhesive domain of surface layer proteins of lactobacillus can exert protective effects on intestinal epithelial cells. The role of tight junctions between intestinal epithelial cells in regulating intestinal epithelial barrier function has been established. Besides, intestinal alkaline phosphatase (IAP), protein phosphatase 2A (PP2A), and intraepithelial intestinal lymphocytes (IEL) are implicated in regulating intestinal epithelial barrier function. In addition, great attention has been paid to the association between intestinal stem cells and intestinal epithelial barrier function.

Key Words: Intestinal barrier; Probiotics; Tight

junction; Protein phosphatase 2A; Intestinal intraepithelial lymphocyte; Intestinal alkaline phosphatase; Intestinal stem cell

Liu ZH, Qin HL. Recent progress in understanding the molecular mechanisms underlying intestinal epithelial barrier function. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2010; 18(33): 3501-3507

摘要

肠屏障功能受损与临床多种疾病的发生发展有密切的关系。近几年来国内外对益生菌的研究表明, 在发挥其益生作用时, 其表面蛋白的黏附结构域起着核心作用。肠上皮细胞间紧密连接蛋白的作用及地位已得到了充分的肯定, 肠上皮细胞绒毛刷状缘的碱性磷酸酶(IAP), 胞质内蛋白磷酸酶2A(PP2A)的保护作用及肠上皮细胞内淋巴细胞(IEL)免疫调节作用备受关注。此外, 小肠干细胞(ISC)所起的作用也备受研究者的重视。

关键词: 肠屏障; 益生菌; 紧密连接; 蛋白磷酸酶2A; 上皮内淋巴细胞; 碱性磷酸酶; 小肠干细胞

刘志华, 秦环龙. 再议肠道屏障功能分子机制的研究进展. *世界华人消化杂志* 2010; 18(33): 3501-3507

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/18/3501.asp>

0 引言

肠道上皮黏膜屏障是肠道最重要的一道屏障, 他由完整的肠上皮细胞(intestinal epithelial cell, IEC)和相邻IEC之间的连接构成, 并调控着水和溶质的跨上皮转运。人肠道内含有500-1 000种不同的微生物, 尤其是结肠内细菌的数量达到 1×10^{12} /g粪便, 面临着最高的细菌负荷。临床上, 肠屏障功能障碍在创伤致器官功能障碍的病理进程中起着“火花”或“燃料”作用。机体经受“第一次打击”后, 出现先天性免疫系统和中性粒细胞系统的激活, 细胞因子大量释放; 继而出现休克, 肠黏膜通透性增加局部缺血水肿等。不恰当的液体复办, 外科手术带来“第二次打击”将会导致缺血-再灌注损伤和全身炎症反应综合征(systemic inflammatory response syn-

■背景资料

肠道上皮黏膜屏障是肠道最重要的一道屏障, 由肠上皮细胞及其间的紧密连接结构构成。近年来其保护作用的相关研究主要集中在益生菌方面。

■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

■研究前沿

乳酸杆菌表面蛋白的研究为本研究领域的重点和热点。近年来,关于肠上皮细胞绒毛刷状缘的碱性磷酸酶,胞质内蛋白磷酸酶2A,肠上皮细胞内淋巴细胞以及小肠干细胞的研究也越来越多。

drome, SIRS)的发生,同时肠黏膜通透性增加将导致肠道菌群易位,即“第三次打击”,最终形成急性肠屏障损害综合征(acute intestinal barrier distress syndrome)。可见,肠屏障功能研究及防治具有十分重要的意义^[1]。

近几年来IEC本身具有屏障保护作用及机制研究日趋重视,如IEC绒毛刷状缘碱性磷酸酶(intestinal alkaline phosphatase, IAP),胞质内蛋白磷酸酶2A(protein phosphatase 2A, PP2A)磷酸化后诱导紧密连接(tight junction, TJ)改变及IEC凋亡,肠上皮细胞内淋巴细胞(intestinal intraepithelial lymphocyte, IEL)免疫调节功能和小肠干细胞(intestinal stem cell, ISC)的损伤修复作用备受关注。肠道屏障功能受损与临床多种疾病的发生发展有密切的关系,了解其作用机制对临床疾病的防治有重要的意义。

1 益生菌(乳酸杆菌)及其表面蛋白对肠道屏障功能的保护作用

肠上皮作为乳酸杆菌最重要和最直接的靶细胞,可通过多种机制引起黏液素分泌、加强TJ功能、上调细胞保护性热休克蛋白和防止IEC凋亡等。乳酸菌黏附于肠上皮样细胞,可改善TJ的结构变化和相关蛋白的表达分布,对致病性大肠杆菌引起的肠屏障损伤具有保护作用^[2]。研究表明,益生菌不仅能刺激肠道内有益菌的生长,且还能经多种途径抑制致病菌的生长、黏附和侵袭,使失调的菌群正常化;同时,还能增强IEC间的紧密连接,降低肠道通透性,抑制IEC凋亡,改善肠道物理屏障功能。研究发现,益生菌能抑制NF- κ B的活化,减少上皮组织内T淋巴细胞的数量,通过Toll样受体(Toll-like receptor, TLR)信号途径及过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (peroxisome proliferator-activated receptor γ , PPAR- γ)调节抗炎作用,上调抗炎细胞因子(如IL-21、TGF β 2)等的表达,下调促炎细胞因子TNF- α 、IL-1 β 、INF- γ 等的表达。乳酸杆菌对梗阻性黄疸所致的肝屏障功能障碍也具有一定的保护作用,对大鼠胆总管结扎后所致黄疸具有明显的缓解作用,不但能减轻其外周血的胆红素水平,诱导葡萄糖醛酸基转移酶(uridine diphosphate glucuronosyl transferase-1A1, UGT-1A1)合成,而且对肝脏及小肠的通透性和紧密连接具有保护作用,其作用机制可能与IEC内蛋白激酶c(protein kinase C, PKC)被激活有关^[3,4]。植物乳酸杆菌下调黏附分子(mucosal addressin cell adhe-

sion molecule, MAdCAM-1)和细胞间黏附分子-1(intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1)在IL-10基因敲除所致的溃疡性结肠炎小鼠中的高表达,并降低其肠道炎症病理学评分及炎症因子TNF- α 和INF- γ 的分泌^[5]。

近几年关于乳酸杆菌黏附机制的研究认为,乳酸杆菌表面蛋白(surface layer protein, SLP)对人类IEC的黏附进而发挥其保护性生物学功能起着关键性的作用。SLP不但可以介导细菌对靶细胞的黏附,激发细胞内的信号转导途径,还可通过竞争抑制等机制阻断具有相似受体结构的细菌的黏附活性。目前乳酸杆菌SLP研究多集中在对相对分子质量较大的蛋白质直接进行研究^[6],其片段较大,结构域不清,作用机制尚不明,故其抗病能力仍然较弱。我们的前期研究通过提取、纯化及鉴定得到的乳酸杆菌表层黏附蛋白IMP2(序列455-755aa),后者黏附于Caco-2细胞后,可以改善TJ相关蛋白的表达和F-actin形态,同时抑制了致病性大肠杆菌(enteropathogenic *E. coli*, EPEC)引起的肠上皮的通透性增加,其中ERK/MAPK信号转导途径起到了至关重要的作用^[7]。随后,通过构建突变蛋白得到具有黏附活性的微小片段(micro integral membrane protein, MIMP),共包含61个氨基酸,相对分子质量为6 950 Da,分子式为C₃₁₅H₅₀₂N₈₆O₈₇S₂,其酸性氨基酸数量较多,为13.1%,等电点9.90。进一步研究发现,MIMP受体与位于IEC上的凝集素受体相一致。且MIMP能刺激抗炎因子IL-10, IL-6增加,促炎因子IL-12p70减少,并促进T淋巴细胞分化为更多的辅助性T细胞1(T helper 1, Th1)细胞^[8,9]。

国内外对寻找具有高效价和特异性的SLP结构域的片段备受重视。深入开展此方面的分子生物学研究,可望获得若干新的发现,有利于从分子水平寻求乳酸杆菌对肠屏障功能障碍防治的新思路和新方法。

2 TJ对维持肠道屏障功能具有重要作用

TJ普遍存在于IEC靠近管腔端的相邻细胞膜间,是IEC连接的主要形式,其对胃肠道多种病原体均具有选择性屏障功能^[10,11]。体外研究发现,EPEC能破坏细胞间TJ,从而损伤IEC的屏障功能,引起炎症介质如TNF- α 、INF- γ 等的分泌增加^[2]。IL-10基因敲除小鼠可导致肠道TJ结构破坏,IEC通透性增加,从而引起肠屏障破坏^[8]。TJ本身的信号调控及信号通路较为复杂,包括经典的PKC,细胞外信

号调节激酶(extracellular signal-regulated kinase, ERK), AHC途径及特殊的紧密连接蛋白(ZO-1)相关核酸连接蛋白(ZO1-associated nucleic acid-binding protein, ZONAB), 泛核蛋白NaCo, 细胞周期蛋白, Ras, 磷酸化和甲基化调控途径等, 其中以PKC的可逆性磷酸化调控为主^[2]。

近年来研究表明, TJ相关蛋白的磷酸化对IEC屏障的功能有重要的影响。正常情况下, 封闭蛋白occludin的丝氨酸和苏氨酸位点高度磷酸化, 而其酪氨酸位点并未出现明显的磷酸化, 但其磷酸化失活后则会引起肠道屏障功能的损伤, IEC通透性增加和凋亡加重^[12]。另有学者研究发现, 各种致病因子引起PKC激酶或ERK等信号分子激活后, 引起骨架蛋白F-actin的收缩, 导致occludin磷酸化失活^[13], ZO-1与TJ的相互作用减弱, TJ受损, 肠道屏障功能破坏。但对occludin磷酸化位点的报道并不一致, 可能位于人的Tyr-398和Tyr-402蛋白位点^[14], 也有报道位于Tyr-403和Tyr-404位点^[15]。另一项研究发现, Tyr-402, Tyr-400以及Ser-408也参与TJ的磷酸化调节, 其调节可能与磷酸化激酶CK1和CK2有关^[16]。occludin磷酸化调节与蛋白激酶PKC- η 有关, PKC- η 能促进TJ相关蛋白occludin的合成, 及与ZO-1, ZO-2和ZO-3的相互作用, 引起细胞骨架蛋白, 如扣带蛋白cingulin, Par-3和Par-6的收缩^[17]。Claudin转录后修饰主要包括磷酸化, 甲基化, 乙酰化, 十六烷酰化等^[18]。Claudin经调控后形成离子通道, 从而调节细胞内外的离子平衡^[19]。Claudin第一个外环与其所带电荷的多少有关, Claudin-3和Claudin-4的第二个环与其TJ的形成和维持有关。而Claudin-1的第一个外环的后段即Claudin-1 53-80对TJ的调节起着重要的作用, 体外实验进一步证明其能够降低肠道上皮细胞的通透性, 从而发挥其细胞保护作用^[19]。氧化应激等有害刺激可刺激ZO-1发生磷酸化, 导致肠道上皮细胞的电阻降低以及occludin-ZO-1和钙黏附素/连环素(E-cadherin-beta-catenin)复合物的重新分布, 进一步影响肠上皮细胞TJ的正常结构, 而加用ZO-1磷酸化阻滞剂后对防治TJ损伤具有重要的作用^[20]。

但TJ相关蛋白在维持IEC屏障功能中相关紧密连接基因表达及信号调控的相关研究仍有待深入^[21]。

3 PP2A可逆性磷酸化与IEC凋亡和再生关系密切
PP2A与肠TJ及正常屏障功能的维持呈负相关。

PP2A是IEC内重要的丝氨酸/苏氨酸(Ser/Thr)蛋白磷酸酶, 在细胞凋亡、增殖与分化中起重要作用, 参与细胞内众多信号通路和生理生化过程的调节^[22]。作为一种多功能酶, PP2A在维持IEC正常的凋亡与再生、保持其动态平衡中具有重要作用, 其生理活性的改变与IEC损伤后凋亡、再生的发生密切相关。尤其在炎症、缺血、创伤等因素作用下, IEC凋亡增多, PP2A在这一过程中发挥着十分重要的调控作用, 可能是IEC凋亡与再生达到平衡的一个调节因子。

研究表明, PP2A对小鼠IEC的生长具有抑制作用, 其机制可能与PKC调节真核起始因子4E(eukaryotic initiation factor 4E, eIF-4E)结合蛋白1(4E binding protein 1, 4E-BP1)的去磷酸化有关, PKC可以诱导PP2A成倍增加, 从而抑制PKC对4E-BP1的磷酸化作用, 并降低细胞周期素D1的表达, 参与对促分裂原活化的蛋白激酶/胞外信号调节激酶(MAPK/ERK kinase, MEK)信号通路的调节, 阻断由死亡受体诱导的细胞凋亡途径, 并使Bid蛋白(Bcl-家族中促凋亡类的蛋白)活化从而促进IEC凋亡增加^[23]。氧化应激可以增强PP2A与Caco-2细胞的相互作用, 而加用PP2A抑制剂可明显缓解氧化应激对Caco-2细胞肠屏障功能的损伤, 包括增加IEC电阻值, 降低其通透性, 诱导ZO-1的表达和重新分布等^[24]。PP2A与occludin的作用位点主要集中在其C末端的蛋白片段, 此片段受Src信号分子调控, 发生酪氨酸磷酸化后其作用大增^[24]。此外, PP2A可以调节IEC胞质内Akt的活性, 使Akt的两个活性位点Ser308和Ser473去磷酸化而抑制其活性, 从而使Ras-PI3K-Akt抗凋亡途径受阻^[25]。实验表明, 过氧亚硝酸盐(peroxynitrite, PN)能激活IEC内p38进而使PP2A活化, 后者再抑制Akt的活性, 诱导IEC损伤凋亡^[25]。PP2A在调控IEC胞内STAT3的磷酸化、其亚细胞分布以及其与DNA的结合中也具有重要作用。PP2A抑制剂能诱导STAT3上丝氨酸、苏氨酸的磷酸化, 与丝氨酸/苏氨酸激酶共同作用从而保持STAT3的磷酸化水平动态平衡, 对修复肠黏膜具有至关重要的作用^[26]。此外, STAT5b缺失或失活的IEC能够上调TLR2而活化NF- κ B, 导致IEC损伤凋亡增加、肠黏膜免疫炎症反应加重。且在T84肠上皮细胞系中STAT5b的活化能抑制TNF- α 介导的胱冬肽酶-3(caspase-3)和NF- κ B的活化, 从而抑制IEC凋亡^[27]。PP2A是Wnt信号传导系统中主要的负性调节蛋白, 可以通过对Wnt信号通路的调节影响IEC的增殖与

■创新盘点
肠屏障功能的相关研究从肠腔内微生态的改变和致病菌的调控研究逐渐过渡到肠上皮自身实体功能的研究。

■应用要点

乳酸杆菌表面蛋白的应用, 肠上皮细胞绒毛刷状缘的碱性磷酸酶和胞质内蛋白磷酸酶2A分子的调控, 小肠干细胞移植对肠屏障功能障碍的防治具有重要的意义。

分化。PP2A活性增加可使内皮细胞一氧化氮合酶(endothelial nitric oxide synthase, eNOS)上的Ser1177脱磷酸化, 抑制其活性, 从而使NO合成减少, 从而调节IEC的凋亡^[28]。PP2A通过调控细胞周期蛋白依赖性激酶(cyclin-dependent kinase, Cdk1)和细胞分裂周期蛋白(cell division cycle protein 25C, Cdc25C)而控制细胞的有丝分裂, 细胞内PP2A B56 δ 能抑制Cdc25C的活化, 阻碍细胞的正常分裂, 促进IEC凋亡^[29]。

当IEC胞质内Ca²⁺快速增多时能活化PP2A并使PP2A/C和PP2A/A表达增多, 而PP2A的激活又能抑制NF- κ B的活性调节IEC的凋亡进程, 对维持肠黏膜中IEC凋亡与再生的平衡具有重要作用^[30]。PP2A与14-3-3蛋白竞争性结合组蛋白脱乙酰基酶(histone deacetylases, HDAC)氨基末端具有保守的14-3-3蛋白结合序列, 可其丝氨酸位点去磷酸化, 从而抑制PP2A对该位点的去磷酸化作用, 使HDACs在细胞质中聚集, 降低目的基因的表达, 影响IEC的生长增殖与凋亡^[31]。此外, PP2A为Ras信号途径的正调节因子, 可使Raf-1的Ser259去磷酸化, 其PR55能作用于Raf-1的Ser259位点, 再通过PP2Ac使该位点去磷酸化而消除该位点的自抑制作用, 对Raf-1及其下游的ERK起正性调节作用, 促进IEC损伤后的修复^[32]。

总之, PP2A可逆性磷酸化与IEC凋亡和再生, 以及正常肠道屏障功能的维持有着密切的关系, 可作为IEC损伤防护的一个重要靶分子。PP2A抑制剂能保护IEC的正常功能, 对肠道屏障功能的防治有着重要的意义。

4 IAP能够减轻炎症反应, 保护肠屏障功能

碱性磷酸酶分布于人体的各个器官, 肠道特异性IAP是传统肠道成熟标志物, 但其在肠道生理功能目前尚不清楚^[33]。该蛋白定位于小肠上皮绒毛刷状缘, 以表面活性剂样颗粒的形式分泌入肠腔, 受肠道正常菌群内毒素的调控^[34]。人体发育后期肠道菌群建立时, IAP活性急剧增加, 可能与肠道的消化和吸收功能有关, 对维持正常的肠屏障功能具有重要的意义^[35]。虽然IAP缺陷小鼠没有明显的消化功能障碍, 仅出现因肠壁脂肪滴运输速度加快而导致食欲增加出现肥胖, 但IAP对于减轻肠道炎症反应, 维持正常肠道功能有重要作用^[36,37]。炎症性肠病患者可出现肠上皮IAP mRNA表达减少, 而口服IAP的大鼠显著降低了肠道炎症水平^[38]。实验证明, IAP缺乏的(突变型)斑马鱼对LPS的敏感性增加, 通过

MyD88的和肿瘤坏死因子受体(tumor necrosis factor receptor, TNFR)引起肠道中性粒细胞聚集及相应的炎症。而在无菌条件下突变型斑马鱼肠道内中性粒细胞则呈缺乏状态^[33]。因此, IAP对于防止炎症反应, 维持肠道正常菌群及肠道正常的屏障功能起着至关重要的作用。由于IAP位于刷状缘, 能够对内毒素进行修饰和灭活, 防止细菌入侵肠道上皮屏障, 而当LPS及大量炎症因过度聚积超过一定的阈值浓度则会抑制IAP的产生, 从而导致更加严重的炎症和抗炎反应综合征^[39]。研究表明, 肠道pH对于活性有重要的作用, HCO₃⁻可以增加IAP对内源性磷酸化合物的水解活性, 活化ATP后通过P2受体可进一步增加HCO₃⁻的分泌^[40]。饥饿和疾病状态能够引起肠道屏障功能损害, 而正常的肠内营养对维持IAP功能有重要作用, 饥饿状态下IAP的表达可能被沉默, 是导致危重患者肠道黏膜屏障功能障碍重要原因^[41]。体内外实验均表明, 加用IAP能够抑制NF- κ B的活性, 从而解除LPS对IEC的毒性, 抑制致病菌对IEC的侵袭和移位, 维持正常的肠屏障功能, 而IAP敲除小鼠则对LPS的毒性较为敏感, 服用外源性IAP后LPS的毒性则明显缓解^[41]。病理学检查发现IAP敲除小鼠经糖酐酯钠处理后, 肠道组织明显受到慢性炎症侵害, 而其饮用水中加用外源性IAP后肠道炎症得到明显缓解, 并缓解炎症因子及髓过氧化物酶的水平^[42]。应激状态如氧化应激, 毒素等能刺激Caco-2, HT29和IEC18xc细胞IAP的分泌并增强其活性, 其机制与MAPK, NF- κ B, calcium, 以及环磷酸腺苷(cyclic adenosine monophosphate, cAMP)信号通路无关, 其作用可被放线菌素D(actinomycin D, AMD)增强^[43]。因此, IAP对维持正常肠道屏障功能有重要的作用, 对肠屏障功能障碍的防治具有潜在的意义。

5 IEL具有抗感染, 保护肠屏障功能的作用

近年来, 肠免疫屏障的研究也取得了一定进展。IEL是位于肠道黏膜上皮组织细胞间或上皮细胞与基底膜相接处的一群异质性淋巴细胞, 在肠免疫屏障中起着重要的作用^[44], 主要见于小肠黏膜绒毛基底部上皮细胞之间, 表达 γ - δ 二聚体, 包括 γ - δ T淋巴细胞受体, 而缺乏CD4⁺和CD8⁺标志。Hayday等^[45]将肠道IEL分为两种细胞类型。A型细胞发育和抗原识别等特点与外周淋巴样组织中的T淋巴细胞类似, 包括CD8- α - β TCR- α - β IEL; B型淋巴细胞在发育场所、细胞

表型、抗原识别和生物学功能等方面均有别于普通的外周T淋巴细胞, 主要包括CD8- α - α TCR- α - β IEL和TCR- γ - δ IEL, 这群细胞在机体其他部位极其少见. 小鼠外周循环中TCR- γ - δ IEL只占T淋巴细胞总数的1%-5%, 而在肠道, TCR- γ - δ IEL可高达30%-40%^[44]. IEL具有重要的免疫监视和防御功能, 不但能够辅助B淋巴细胞的体液免疫功能, 而且在受到体内外刺激时能分泌多种细胞因子, 如IL-2、IL-4、IL-3、IL-5、IL-6、IL-10、INF- γ 、TNF- α 、TGF- β 等. 此外, IEL还有不同的细胞毒作用, 包括异常反应和病毒特异性的细胞毒作用, NK细胞活性以及自发的细胞毒作用, 对于维持肠道正常的屏障功能具有重要的作用. γ - δ IEL可产生IL-5、INF- γ 、TNF- α 、TGF- β 等细胞因子, 具有溶细胞活性, 而Fas和穿孔素则可介导 α - β IEL和 α - α IEL的细胞毒作用. 研究发现, IEL可以表达紧密连接蛋白分子ZO-1, occludin, 以及缝隙连接分子connexin 26, 表达CD3抗体可以刺激occludin的合成, 有助于保护肠屏障功能^[46]. CD4-Cre重组酶能够调节c-Myc的失活, 减少小肠上皮CD8- α - β TCR- α - β 的IEL细胞的成熟, 其胸腺中的前体中存在CD8- α - β TCR- α - β 的IEL细胞, 但并不能发挥其可遗传的免疫活性, 其增殖能力下降, 凋亡率增加, 其机制可能与IL-15受体亚单位降低和抗凋亡蛋白Bcl-2的减少有关, 因为将BCL-2基因转入c-Myc缺陷细胞中, CD8- α - β TCR- α - β 的IEL数量增加^[47]. IEL与IEC关系密切, 对肠上皮屏障功能具有重要的调节作用, T淋巴细胞受体 γ - δ 亚型的IEL能够保护肠屏障的抗损伤能力, TCR- α - β CD8- α - β IEL细胞活化后能分泌INF- γ 能损伤肠上皮屏障功能, 包括降低电阻值, 增加对大分子物质甘露醇的通透性, 而其作用对INF- γ 敲除小鼠则不明显^[48]. 研究表明, IL-15能够通过信号通路IL-15R β 、Jak3和STAT5的可逆性磷酸化调节抗凋亡因子Bcl-2和Bcl-x的作用, 而与PI3K、ERK和STAT3无关, 从而调节肠道的炎症反应及屏障功能^[49]. 因此, IEL对维持正常的肠道屏障功能, 及保护IEC不受损伤均具有重要的作用, IEL及相关细胞因子也可能作用肠道屏障功能障碍治疗的方向之一.

6 ISC可能作为治疗肠道屏障功能障碍的新方法

ISC是位于肠黏膜隐窝内的具有自我更新和增殖分化为成熟IEC功能的细胞. ISC存在于小肠上皮基质中, 能够分化成各种不同细胞类型, 在

遇到外界有害刺激可能发生凋亡, 而其子代细胞很难再发挥其多源性分化潜能^[50]. ISC是一种多能干细胞, 一个隐窝内各种表型已分化细胞的数量及比例是恒定的, 其作为治疗肠屏障功能障碍的新方法已经有了初步的研究^[51]. 动物实验研究表明, 小肠造血ISC移植能够减少病理性T淋巴细胞的数量, 通过与IEC相互作用, 保护肠屏障功能^[52,53]. 且小肠ISC能够下调博来霉素诱发的小鼠肠道和肝脏炎症反应及纤维化反应, 并能抑制自身免疫性T淋巴细胞的产生, 而对小鼠肾脏则无明显作用^[54]. 临床病例报告及相关临床试验表明, 肠道屏障功能障碍的患者如炎症性肠病的患者在接受小肠ISC移植后肠道感染得到一定的控制, 但也有少数患者在接受移植后发生较为严重的肠道感染, 而出现这种不良反应的患者可能与其肠道的手术史有关^[52]. I期临床试验证明, 输注外源性小肠ISC无明显不良反应出现, 其在血液中存在的时间<1 h, 并能通过旁分泌刺激生长因子的产生, 并能抑制自身免疫反应, 对改善肠道与肝脏功能具有一定的帮助^[52]. 研究表明, ISC的分化成熟与Snail基因的表达, 定位以及Wnt信号通路的调控有关, 其可以调节成纤维细胞生长因子(basic fibroblast growth factor, bFGF)、TGF- β 、TNF- α 、以及肝细胞生长因子(hepatocyte growth factor, HGF)的合成与分泌, 以及参与p53、c-fos、c-jun、p38和wtp53等的表达与调控, 从参与对IEC损伤的修复^[55]. 通过干细胞技术和组织工程技术定向诱导ISC使其分化为特定的细胞或组织替代功能障碍的细胞或组织缺损, 或通过ISC直接直接促进伤口局部细胞创伤修复能力是ISC对IEC损伤修复的重要途径. 通过干细胞技术和组织工程定向诱导肠道干细胞使其分化成为特定的细胞以替代功能障碍的细胞或组织缺损, 可能成为治疗肠屏障功能障碍的有效方法. 总之, 小肠干细胞对肠道屏障功能障碍的防治有一定的作用, 但目前相关研究仍处于起步阶段, 其作用及机制仍需要进一步深入研究.

7 结论

肠道屏障功能受损与临床多种疾病有密切的关系, 其发生、发展及调控机制较为复杂, 各种信号分子之间存在着复杂的作用关系. 目前肠屏障功能的相关研究从肠腔内微生态的改变和致病菌的调控研究逐渐过渡到肠上皮自身实体功能的研究. 相信随着分子生物学技术的发展, 肠

同行评价

本文选题恰当, 论据充分, 科学性较好.

屏障功能障碍机制的研究对于临床相关疾病的防治有着更为重要的意义。

8 参考文献

- Mannon P. Gut permeability and colitis. *Gastroenterology* 2009; 137: 732-734
- Qin H, Zhang Z, Hang X, Jiang Y. L. plantarum prevents enteroinvasive *Escherichia coli*-induced tight junction proteins changes in intestinal epithelial cells. *BMC Microbiol* 2009; 9: 63
- Zhou Y, Qin H, Zhang M, Shen T, Chen H, Ma Y, Chu Z, Zhang P, Liu Z. *Lactobacillus plantarum* inhibits intestinal epithelial barrier dysfunction induced by unconjugated bilirubin. *Br J Nutr* 2010; 104: 390-401
- Zhang M, Wang XQ, Zhou YK, Ma YL, Shen TY, Chen HQ, Chu ZX, Qin HL. Effects of oral *Lactobacillus plantarum* on hepatocyte tight junction structure and function in rats with obstructive jaundice. *Mol Biol Rep* 2010; 37: 2989-2999
- Chu ZX, Chen HQ, Ma YL, Zhou YK, Zhang M, Zhang P, Qin HL. *Lactobacillus plantarum* prevents the upregulation of adhesion molecule expression in an experimental colitis model. *Dig Dis Sci* 2010; 55: 2505-2513
- 沈通一, 秦环龙. 乳酸杆菌对肠上皮黏附机制研究进展. *世界华人消化杂志* 2009; 16: 2631-2636
- 沈通一, 张明, 周玉坤, 陈红旗, 张鹏, 杭晓敏, 秦环龙. 基于生物信息学的植物乳酸杆菌表层黏附蛋白的筛选及鉴定. *世界华人消化杂志* 2009; 17: 1626-1631
- Liu Z, Zhang P, Ma Y, Chen H, Zhou Y, Zhang M, Chu Z, Qin H. *Lactobacillus plantarum* prevents the development of colitis in IL-10-deficient mouse by reducing the intestinal permeability. *Mol Biol Rep* 2010 Jun 23. [Epub ahead of print]
- Liu ZH, Ma YL, Shen TY, Chen HQ, Zhou YK, Zhang P, Zhang M, Chu ZX, Qin HL. Identification of DC-SIGN as the receptor during the interaction of *Lactobacillus plantarum* CGMCC 1258 and dendritic cells. *World J Microbiol Biotechnol* 2010
- Bäckhed F, Ley RE, Sonnenburg JL, Peterson DA, Gordon JI. Host-bacterial mutualism in the human intestine. *Science* 2005; 307: 1915-1920
- Shin K, Fogg VC, Margolis B. Tight junctions and cell polarity. *Annu Rev Cell Dev Biol* 2006; 22: 207-235
- Friis LM, Keelan M, Taylor DE. *Campylobacter jejuni* drives MyD88-independent interleukin-6 secretion via Toll-like receptor 2. *Infect Immun* 2009; 77: 1553-1560
- Kim HG, Kim NR, Gim MG, Lee JM, Lee SY, Ko MY, Kim JY, Han SH, Chung DK. Lipoteichoic acid isolated from *Lactobacillus plantarum* inhibits lipopolysaccharide-induced TNF- α production in THP-1 cells and endotoxin shock in mice. *J Immunol* 2008; 180: 2553-2561
- Elias BC, Suzuki T, Seth A, Giorgianni F, Kale G, Shen L, Turner JR, Naren A, Desiderio DM, Rao R. Phosphorylation of Tyr-398 and Tyr-402 in occludin prevents its interaction with ZO-1 and destabilizes its assembly at the tight junctions. *J Biol Chem* 2009; 284: 1559-1569
- Suzuki T, Elias BC, Seth A, Shen L, Turner JR, Giorgianni F, Desiderio D, Guntaka R, Rao R. PKC ϵ regulates occludin phosphorylation and epithelial tight junction integrity. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009; 106: 61-66
- Dörfel MJ, Westphal JK, Huber O. Differential phosphorylation of occludin and tricellulin by CK2 and CK1. *Ann N Y Acad Sci* 2009; 1165: 69-73
- Castaldo C, Vastano V, Siciliano RA, Candela M, Vici M, Muscariello L, Marasco R, Sacco M. Surface displaced alpha-enolase of *Lactobacillus plantarum* is a fibronectin binding protein. *Microb Cell Fact* 2009; 8: 14
- Van Itallie CM, Gambling TM, Carson JL, Anderson JM. Palmitoylation of claudins is required for efficient tight-junction localization. *J Cell Sci* 2005; 118: 1427-1436
- Mrsny RJ, Brown GT, Gerner-Smidt K, Buret AG, Meddings JB, Quan C, Koval M, Nusrat A. A key claudin extracellular loop domain is critical for epithelial barrier integrity. *Am J Pathol* 2008; 172: 905-915
- Seth A, Yan F, Polk DB, Rao RK. Probiotics ameliorate the hydrogen peroxide-induced epithelial barrier disruption by a PKC- and MAP kinase-dependent mechanism. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2008; 294: G1060-G1069
- 秦环龙, 高志光. 肠上皮细胞紧密连接在肠屏障中的作用研究进展. *世界华人消化杂志* 2005; 13: 443-447
- Janssens V, Goris J. Protein phosphatase 2A: a highly regulated family of serine/threonine phosphatases implicated in cell growth and signalling. *Biochem J* 2001; 353: 417-439
- Guan L, Song K, Pysz MA, Curry KJ, Hizli AA, Danielpour D, Black AR, Black JD. Protein kinase C-mediated down-regulation of cyclin D1 involves activation of the translational repressor 4E-BP1 via a phosphoinositide 3-kinase/Akt-independent, protein phosphatase 2A-dependent mechanism in intestinal epithelial cells. *J Biol Chem* 2007; 282: 14213-14225
- Sheth P, Samak G, Shull JA, Seth A, Rao R. Protein phosphatase 2A plays a role in hydrogen peroxide-induced disruption of tight junctions in Caco-2 cell monolayers. *Biochem J* 2009; 421: 59-70
- Mayo LD, Donner DB. A phosphatidylinositol 3-kinase/Akt pathway promotes translocation of Mdm2 from the cytoplasm to the nucleus. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001; 98: 11598-11603
- Neufert C, Pickert G, Zheng Y, Wittkopf N, Warn-tjen M, Nikolaev A, Ouyang W, Neurath MF, Becker C. Activation of epithelial STAT3 regulates intestinal homeostasis. *Cell Cycle* 2010; 9: 652-655
- Han X, Ren X, Jurickova I, Groschwitz K, Pasternak BA, Xu H, Wilson TA, Hogan SP, Denson LA. Regulation of intestinal barrier function by signal transducer and activator of transcription 5b. *Gut* 2009; 58: 49-58
- Gookin JL, Rhoads JM, Argenzio RA. Inducible nitric oxide synthase mediates early epithelial repair of porcine ileum. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2002; 283: G157-G168
- Forester CM, Maddox J, Louis JV, Goris J, Virshup DM. Control of mitotic exit by PP2A regulation of Cdc25C and Cdk1. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007; 104: 19867-19872
- Marasa BS, Xiao L, Rao JN, Zou T, Liu L, Wang J, Bellavance E, Turner DJ, Wang JY. Induced TRPC1 expression increases protein phosphatase 2A sensitizing intestinal epithelial cells to apoptosis through inhibition of NF-kappaB activation. *Am J Physiol*

- 31 Martin M, Potente M, Janssens V, Vertommen D, Twizere JC, Rider MH, Goris J, Dimmeler S, Kettmann R, Dequiedt F. Protein phosphatase 2A controls the activity of histone deacetylase 7 during T cell apoptosis and angiogenesis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008; 105: 4727-4732
- 32 Adams DG, Coffee RL Jr, Zhang H, Pelech S, Strack S, Wadzinski BE. Positive regulation of Raf1-MEK1/2-ERK1/2 signaling by protein serine/threonine phosphatase 2A holoenzymes. *J Biol Chem* 2005; 280: 42644-42654
- 33 Bates JM, Akerlund J, Mittge E, Guillemin K. Intestinal alkaline phosphatase detoxifies lipopolysaccharide and prevents inflammation in zebrafish in response to the gut microbiota. *Cell Host Microbe* 2007; 2: 371-382
- 34 Alpers DH, Zhang Y, Ahnen DJ. Synthesis and parallel secretion of rat intestinal alkaline phosphatase and a surfactant-like particle protein. *Am J Physiol* 1995; 268: E1205-E1214
- 35 Bates JM, Mittge E, Kuhlman J, Baden KN, Cheesman SE, Guillemin K. Distinct signals from the microbiota promote different aspects of zebrafish gut differentiation. *Dev Biol* 2006; 297: 374-386
- 36 Nakano T, Inoue I, Koyama I, Kanazawa K, Nakamura K, Narisawa S, Tanaka K, Akita M, Masuyama T, Seo M, Hokari S, Katayama S, Alpers DH, Millán JL, Komoda T. Disruption of the murine intestinal alkaline phosphatase gene Akp3 impairs lipid transcytosis and induces visceral fat accumulation and hepatic steatosis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2007; 292: G1439-G1449
- 37 Narisawa S, Huang L, Iwasaki A, Hasegawa H, Alpers DH, Millán JL. Accelerated fat absorption in intestinal alkaline phosphatase knockout mice. *Mol Cell Biol* 2003; 23: 7525-7530
- 38 Tuin A, Poelstra K, de Jager-Krikken A, Bok L, Raaben W, Velders MP, Dijkstra G. Role of alkaline phosphatase in colitis in man and rats. *Gut* 2009; 58: 379-387
- 39 Vaishnava S, Hooper LV. Alkaline phosphatase: keeping the peace at the gut epithelial surface. *Cell Host Microbe* 2007; 2: 365-367
- 40 Akiba Y, Mizumori M, Guth PH, Engel E, Kaunitz JD. Duodenal brush border intestinal alkaline phosphatase activity affects bicarbonate secretion in rats. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2007; 293: G1223-G1233
- 41 Goldberg RF, Austen WG Jr, Zhang X, Munene G, Mostafa G, Biswas S, McCormack M, Eberlin KR, Nguyen JT, Tatlidede HS, Warren HS, Narisawa S, Millán JL, Hodin RA. Intestinal alkaline phosphatase is a gut mucosal defense factor maintained by enteral nutrition. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008; 105: 3551-3556
- 42 Ramasamy S, Nguyen DD, Eston MA, Nasrin Alam S, Moss AK, Ebrahimi F, Biswas B, Mostafa G, Chen KT, Kaliannan K, Yammine H, Narisawa S, Millán JL, Warren HS, Hohmann EL, Mizoguchi E, Reinecker HC, Bhan AK, Snapper SB, Malo MS, Hodin RA. Intestinal alkaline phosphatase has beneficial effects in mouse models of chronic colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2010 Jul 19. [Epub ahead of print]
- 43 López-Posadas R, González R, Ballester I, Martínez-Moya P, Romero-Calvo I, Suárez MD, Zarzuelo A, Martínez-Augustín O, Sánchez de Medina F. Tissue-nonspecific alkaline phosphatase is activated in enterocytes by oxidative stress via changes in glycosylation. *Inflamm Bowel Dis* 2010 Jul 19. [Epub ahead of print]
- 44 Cheroutre H. IELs: enforcing law and order in the court of the intestinal epithelium. *Immunol Rev* 2005; 206: 114-131
- 45 Hayday A, Theodoridis E, Ramsburg E, Shires J. Intraepithelial lymphocytes: exploring the Third Way in immunology. *Nat Immunol* 2001; 2: 997-1003
- 46 Inagaki-Ohara K, Sawaguchi A, Suganuma T, Matsuzaki G, Nawa Y. Intraepithelial lymphocytes express junctional molecules in murine small intestine. *Biochem Biophys Res Commun* 2005; 331: 977-983
- 47 Jiang W, Ferrero I, Laurenti E, Trumpp A, MacDonald HR. c-Myc controls the development of CD8alpha TCRalpha beta intestinal intraepithelial lymphocytes from thymic precursors by regulating IL-15-dependent survival. *Blood* 2010; 115: 4431-4438
- 48 Zufferey C, Erhart D, Saurer L, Mueller C. Production of interferon-gamma by activated T-cell receptor-alpha beta CD8alpha beta intestinal intraepithelial lymphocytes is required and sufficient for disruption of the intestinal barrier integrity. *Immunology* 2009; 128: 351-359
- 49 Malamut G, El Machhour R, Montcuquet N, Martin-Lannerée S, Dusanter-Fourt I, Verkarre V, Mention JJ, Rahmi G, Kiyono H, Butz EA, Brousse N, Cellier C, Cerf-Bensussan N, Meresse B. IL-15 triggers an antiapoptotic pathway in human intraepithelial lymphocytes that is a potential new target in celiac disease-associated inflammation and lymphomagenesis. *J Clin Invest* 2010; 120: 2131-2143
- 50 Suzuki A, Sekiya S, Gunshima E, Fujii S, Taniguchi H. EGF signaling activates proliferation and blocks apoptosis of mouse and human intestinal stem/progenitor cells in long-term monolayer cell culture. *Lab Invest* 2010; 90: 1425-1436
- 51 Yan L, Cai C, Li J, Xu S, Chang Q, Li Y, Wu B. Present status and perspectives of stem cell-based therapies for gastrointestinal diseases. *Stem Cell Rev* 2009; 5: 278-282
- 52 García-Bosch O, Ricart E, Panés J. Review article: stem cell therapies for inflammatory bowel disease - efficacy and safety. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 32: 939-952
- 53 Al-Toma A, Mulder CJ. Review article: Stem cell transplantation for the treatment of gastrointestinal diseases--current applications and future perspectives. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 26 Suppl 2: 77-89
- 54 Ortiz LA, Gambelli F, McBride C, Gaupp D, Baddoo M, Kaminski N, Phinney DG. Mesenchymal stem cell engraftment in lung is enhanced in response to bleomycin exposure and ameliorates its fibrotic effects. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003; 100: 8407-8411
- 55 Horvay K, Casagrande F, Gany A, Hime GR, Abud HE. Wnt Signaling Regulates Snai1 Expression and Cellular Localization in the Mouse Intestinal Epithelial Stem Cell Niche. *Stem Cells Dev* 2010 Sep 9. [Epub ahead of print]

编辑 李薇 电编 何基才

门静脉注入扩血管药物对肝硬化大鼠门脉血流动力学的影响

马 骁, 孙立涛, 牛芳芳, 张晓卉, 刘冰熔

■背景资料

目前治疗肝硬化门脉高压的药物甚少,且不良反应明显,使用受限。大多数国内实验数据都是以门脉压力的下降为目标,但是,单纯追求门脉压力下降,虽然能够降低并发症发生率,但是并不能彻底改善肝脏功能,且没有实验证实其对远期生存率和病死率的影响;我国消化内镜及介入技术的高速发展使经门静脉直接注药成为可能。

马骁, 刘冰熔, 哈尔滨医科大学附属第二临床医学院消化内科, 黑龙江省哈尔滨市 150000

孙立涛, 哈尔滨医科大学附属第二临床医学院超声诊断科, 黑龙江省哈尔滨市 150000

牛芳芳, 哈尔滨医科大学附属第三临床医学院重症监护病房, 黑龙江省哈尔滨市 150000

张晓卉, 哈尔滨医科大学附属第一临床医学院心血管内科, 黑龙江省哈尔滨市 150000

马骁, 硕士, 主要从事肝脏疾病血流动力学研究。

作者贡献分布: 主要实验、数据分析和文章起草由马骁完成; 研究过程包括数据采集由马骁、张晓卉及孙立涛共同完成; 材料支持由牛芳芳完成; 课题设计由刘冰熔与马骁完成; 文章修改和审阅由刘冰熔完成。

通讯作者: 刘冰熔, 教授, 博士生导师, 150000, 黑龙江省哈尔滨市南岗区学府路246号, 哈尔滨医科大学附属第二临床医学院消化内科, liubingrong@medmail.com.cn

电话: 0451-86605980

收稿日期: 2010-09-03 修回日期: 2010-10-24

接受日期: 2010-11-02 在线出版日期: 2010-11-28

Comparison of the effects of femoral versus portal vein administration of vasodilators on portal hemodynamics in cirrhotic rats with portal hypertension

Xiao Ma, Li-Tao Sun, Fang-Fang Niu, Xiao-Hui Zhang, Bing-Rong Liu

Xiao Ma, Bing-Rong Liu, Department of Gastroenterology, the Second Clinical College of Harbin Medical University, Harbin 150000, Heilongjiang Province, China

Li-Tao Sun, Department of Ultrasonography, the Second Clinical College of Harbin Medical University, Harbin 150000, Heilongjiang Province, China

Fang-Fang Niu, Intensive Care Unit, the Third Clinical College of Harbin Medical University, Harbin 150000, Heilongjiang Province, China

Xiao-Hui Zhang, Department of Cardiovascular Medicine, the First Clinical College of Harbin Medical University, Harbin 150000, Heilongjiang Province, China

Correspondence to: Professor Bing-Rong Liu, Department of Gastroenterology, the Second Affiliated Hospital of Harbin Medical University, 246 Xuefu Road, Nangang District, Harbin 150000, Heilongjiang Province, China. liubingrong@medmail.com.cn

Received: 2010-09-03 Revised: 2010-10-24

Accepted: 2010-11-02 Published online: 2010-11-28

Abstract

AIM: To compare the effects of femoral versus portal vein administration of vasodilators on portal hemodynamics in rats with liver cirrhosis.

METHODS: Forty-two male Wistar rats with liver cirrhosis induced with carbon tetrachloride and alcohol were divided randomly and equally into six groups, which underwent femoral or portal vein injection of nitroglycerol (NG), prostaglandin E₁ (PGE₁) or isotonic sodium chloride (NaCl), respectively. Hemodynamic parameters, including portal vein diameter (PVD), portal flow rate (PFR) and portal vein inflow (PVF), were measured after drug injection.

RESULTS: There were no significant differences in PVD, PVF and PFR between rats undergoing femoral and portal vein injection of NaCl ($P = 0.1742, 0.2372$ and 0.6566). PVD was increased significantly in cirrhotic rats that were given vasodilator agents, however, there were no significant differences in PVD changes between rats undergoing portal and femoral vein administration ($P = 0.0516$ and 0.1225). PVF was less increased in rats undergoing portal vein administration of NG and PGE₁ than in those undergoing femoral vein administration of NG and PGE₁ ($P < 0.0001$). Comparing with pre-injection, PFR increased in rats undergoing femoral vein administration of NG and PGE₁, but decreased in rats undergoing portal vein administration NG and PGE₁ after dosed 10, 20 min [NG: $4.98 \text{ mm}/(\text{s} \cdot 100 \text{ g}) \pm 0.62 \text{ mm}/(\text{s} \cdot 100 \text{ g})$, $4.31 \text{ mm}/(\text{s} \cdot 100 \text{ g}) \pm 0.46 \text{ mm}/(\text{s} \cdot 100 \text{ g})$ vs $3.62 \text{ mm}/(\text{s} \cdot 100 \text{ g}) \pm 0.38 \text{ mm}/(\text{s} \cdot 100 \text{ g})$; PGE₁: $3.96 \text{ mm}/(\text{s} \cdot 100 \text{ g}) \pm 0.56 \text{ mm}/(\text{s} \cdot 100 \text{ g})$, $4.18 \text{ mm}/(\text{s} \cdot 100 \text{ g}) \pm 0.50 \text{ mm}/(\text{s} \cdot 100 \text{ g})$ vs $3.63 \text{ mm}/(\text{s} \cdot 100 \text{ g}) \pm 0.47 \text{ mm}/(\text{s} \cdot 100 \text{ g})$ $P < 0.0001$; NG_p: $2.93 \text{ mm}/(\text{s} \cdot 100 \text{ g}) \pm 0.22 \text{ mm}/(\text{s} \cdot 100 \text{ g})$, $3.13 \text{ mm}/(\text{s} \cdot 100 \text{ g}) \pm 0.21 \text{ mm}/(\text{s} \cdot 100 \text{ g})$ vs $3.70 \text{ mm}/(\text{s} \cdot 100 \text{ g}) \pm 0.48 \text{ mm}/(\text{s} \cdot 100 \text{ g})$; PGE_{1p}: $3.65 \text{ mm}/(\text{s} \cdot 100 \text{ g}) \pm 0.22 \text{ mm}/(\text{s} \cdot 100 \text{ g})$, $3.36 \text{ mm}/(\text{s} \cdot 100 \text{ g}) \pm 0.21 \text{ mm}/(\text{s} \cdot 100 \text{ g})$ vs $3.84 \text{ mm}/(\text{s} \cdot 100 \text{ g}) \pm 0.19 \text{ mm}/(\text{s} \cdot 100 \text{ g})$, $P < 0.001$].

CONCLUSION: NG and PGE₁ are able to increase portal vein flow in cirrhotic rats with portal hypertension. Administration of vasodilators via the portal vein is not superior to that via the femoral vein in increasing PVF in cirrhotic rats with portal hypertension.

■同行评议者

吴泰璜, 教授, 山东省立医院肝胆外科

Key Words: Liver cirrhosis; Portal hypertension; Portal vein administration; Vasodilator; Nitroglycerol; Prostaglandin E₁

Ma X, Sun LT, Niu FF, Zhang XH, Liu BR. Comparison of the effects of femoral versus portal vein administration of vasodilators on portal hemodynamics in cirrhotic rats with portal hypertension. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2010; 18(33): 3508-3514

摘要

目的: 比较经门静脉和股静脉注入扩血管药物后对肝硬化大鼠门脉血流动力学紊乱的差异, 从而寻找更合适的途径降低门脉压力, 改善肝脏血流。

方法: 采用酒精联合CCl₄法建立肝硬化门脉高压大鼠模型, 42只大鼠随机化平均分成6组, 分别为硝酸甘油门脉组和硝酸甘油股静脉组(NG_门和NG_股)、前列腺素E₁门脉组和前列腺素E₁股静脉组(PGE_{1门}和PGE_{1股})、生理盐水门脉组和生理盐水股静脉组(NaCl_门和NaCl_股)。使用超声多普勒测定给药前后不同时间段门静脉内径(PVD)、门静脉血流速度(PFR)和肝门静脉血流量(PVF)的变化情况。

结果: NaCl_门组和NaCl_股组给药前后PVD、PFR、PVF均无显著性差异($P = 0.1742$, $P = 0.2372$, $P = 0.6566$), 而NG_门、NG_股和PGE_{1门}、PGE_{1股}4组给药后PVD均明显扩张, 但不同给药方式和不同药物之间无显著差异($P = 0.0516$, $P = 0.1225$); 给药后PVF增加, NG_股和PGE_{1股}组增加量明显大于NG_门和PGE_{1门}组, 且差异具有显著性($P < 0.0001$); 较给药前, 给药后10、20 min NG_股和PGE_{1股}组PFR明显增加, 而NG_门和PGE_{1门}组却显著减少, 差异具有显著性[NG_股: $4.98 \text{ mm}/(\text{s} \cdot 100 \text{ g}) \pm 0.62 \text{ mm}/(\text{s} \cdot 100 \text{ g})$, $4.31 \text{ mm}/(\text{s} \cdot 100 \text{ g}) \pm 0.46 \text{ mm}/(\text{s} \cdot 100 \text{ g})$ vs $3.62 \text{ mm}/(\text{s} \cdot 100 \text{ g}) \pm 0.38 \text{ mm}/(\text{s} \cdot 100 \text{ g})$; PGE_{1股}: $3.96 \text{ mm}/(\text{s} \cdot 100 \text{ g}) \pm 0.56 \text{ mm}/(\text{s} \cdot 100 \text{ g})$, $4.18 \text{ mm}/(\text{s} \cdot 100 \text{ g}) \pm 0.50 \text{ mm}/(\text{s} \cdot 100 \text{ g})$ vs $3.63 \text{ mm}/(\text{s} \cdot 100 \text{ g}) \pm 0.47 \text{ mm}/(\text{s} \cdot 100 \text{ g})$, $P < 0.0001$; NG_门: $2.93 \text{ mm}/(\text{s} \cdot 100 \text{ g}) \pm 0.22 \text{ mm}/(\text{s} \cdot 100 \text{ g})$, $3.13 \text{ mm}/(\text{s} \cdot 100 \text{ g}) \pm 0.21 \text{ mm}/(\text{s} \cdot 100 \text{ g})$ vs $3.70 \text{ mm}/(\text{s} \cdot 100 \text{ g}) \pm 0.48 \text{ mm}/(\text{s} \cdot 100 \text{ g})$; PGE_{1门}: $3.65 \text{ mm}/(\text{s} \cdot 100 \text{ g}) \pm 0.22 \text{ mm}/(\text{s} \cdot 100 \text{ g})$, $3.36 \text{ mm}/(\text{s} \cdot 100 \text{ g}) \pm 0.21 \text{ mm}/(\text{s} \cdot 100 \text{ g})$ vs $3.84 \text{ mm}/(\text{s} \cdot 100 \text{ g}) \pm 0.19 \text{ mm}/(\text{s} \cdot 100 \text{ g})$, $P < 0.001$].

结论: 硝酸甘油和前列腺素E₁可以明显增加经门静脉入肝血流量, 但门静脉直接注药方式并不优于股静脉注药方式。

关键词: 肝硬化; 门脉高压; 门静脉注药; 扩血管药

物; 硝酸甘油; 前列腺素E₁

马骁, 孙立涛, 牛芳芳, 张晓卉, 刘冰熔. 门静脉注入扩血管药物对肝硬化大鼠门脉血流动力学的影响. *世界华人消化杂志* 2010; 18(33): 3508-3514

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/18/3508.asp>

0 引言

目前, 在治疗肝硬化门脉高压的药物中唯有血管活性药物治疗确切, 且应用于临床, 主要包括血管收缩剂和血管扩张剂^[1,2]。血管收缩剂的作用机制主要是收缩内脏血管, 减少胃肠和脾回流入门静脉的血流量, 从而降低门脉压力。但是, 减少门静脉血流量虽然能够降低部分门脉压力, 可并没有降低肝窦内阻力, 肝细胞仍然处在缺血的状态下, 肝细胞和肝血窦之间仍然得不到充分的物质交换, 所以血管收缩剂无法改善肝细胞的功能, 没有从根本上治疗肝硬化门脉高压。扩血管药物的机制是作用于肝脏内部, 扩张肝窦, 降低肝窦压力, 从而降低门脉高压。所以他能够增加肝内血流, 改善肝细胞和肝血窦之间的营养物质交换, 改善肝细胞功能。但是目前对于降低门脉高压的扩血管药研究的结果显示: 多数扩血管药物长期应用都存在低血压、肾功损害等不良反应。使用扩血管药的远期生存率与缩血管药物相比没有明显差异^[3], 目前实验证明扩血管药联合缩血管药与单纯缩血管药对肝硬化患者远期生存率的影响没有差异^[4]。随着消化学科微创和介入技术的发展, 经门静脉直接注入药物治疗已经成为可能。吴汉平等^[5]使用扩血管药物分别经门静脉和下腔静脉注药后证明门静脉注药方式可以在降低肝硬化大鼠门脉压力的同时, 较小影响平均动脉压和心率。但是, 该实验并没有对肝门静脉入肝血流量进行测定; 降低门脉压力, 本质上是为了增加入肝血流, 减少分流, 改善肝脏功能, 减少门脉高压所致的并发症。所以, 我们设计该实验, 从肝硬化门脉高压大鼠的门静脉注入扩血管药物, 从门脉入肝血流量方面观察扩血管药物对门脉血流动力学的影响。

1 材料和方法

1.1 材料 健康♂Wistar大鼠65只, 体质量为200-250 g, 购自哈尔滨医科大学动物实验中心。65只大鼠购于哈尔滨医科大学实验动物中心后在室温环境下正常饲养3 d以适应环境, 其中5只大鼠使用营养均衡的正常饲料饲养作为对

■研究前沿

肝硬化门脉高压的血流动力学紊乱是目前研究的热点问题, 全身给予血管活性药物可能引起相关并发症, 靶向给药和基因治疗也得到一定的认可, 但是临床使用仍然受到限制。

■相关报道

吴汉平等使用扩血管药物分别经门静脉和下腔静脉注药后证明门静脉注药方式可以在降低肝硬化大鼠门脉压力的同时, 较小影响平均动脉压和心率。

对照组, 60只给予40% CCl₄-橄榄油溶剂皮下注射0.03 mL/kg(如注入皮内短时间会出现皮肤大片坏死), 每周2次, 共16次(如大鼠体质量下降20%以上暂时停止给药1次, 待体质量增加后继续给药至16次); 且以10%食用白酒为唯一饮用水。至所有大鼠给药均达16次后, 共死亡16只(多数是继发于皮肤坏死), 存活44只。在存活的44只大鼠中随机选择42只大鼠进行完全随机化分组, 共分成6组, 分别为门静脉给生理盐水(NaCl_门)组、门静脉注前列腺素E₁(prostaglandin E₁, PGE_{1门})组、门静脉注硝酸甘油(NG_门)组; 股静脉注生理盐水(NaCl_股)组、股静脉注PGE₁(PGE_{1股})组、股静脉注硝酸甘油(NG_股)组。

1.2 方法

1.2.1 模型成功的初步判定: 使用30 g/L戊巴比妥钠溶液35 mg/kg给予大鼠腹腔注射麻醉^[6], 开腹分离门静脉后测定门静脉压力(portal vein pressure, PVP)以及直接肉眼观察大鼠肝脏形态(大小、边缘、质地、表面是否有结节等)。PVP的测量使用24G套管针穿刺门静脉后通过压力传感器连接单通道生理记录仪直接读取数值, 操作后10 min读取数值。测定后迅速关腹, 正常饲养(注意大鼠保暖, 因麻醉后体温下降明显会致大鼠死亡)。

1.2.2 给药: 按剂量换算公式 $dB = dA \times RB/RA \times (WA/WB)^{1/3}$ (dA 是人的常规用药剂量mg/kg, dB 是大鼠的预计剂量mg/kg, RB 、 RA 分别是大鼠的体型系数, WA 、 WB 分别是人和大鼠的体质量)求得硝酸甘油剂量为1 μ g/kg; PGE₁剂量为21 μ g/kg。每只大鼠所需注射药物均使用生理盐水稀释至1 mL后, 使用30 g/L戊巴比妥钠溶液35 mg/kg给予大鼠腹腔注射麻醉, 门静脉注药需开腹分离门静脉后使用24G套管针头穿刺门静脉, 通过1 mL注射器将1 mL药物全部缓慢匀速注入; 股静脉注药需切开腹股沟分离股静脉后使用相同方式注入。注药时间均为10 min。给药后迅速关腹测定指标。

1.2.3 指标检测: 给药前、给药后10 min、给药后20 min的门静脉血流速度(portal flow rate, PFR)通过超声多普勒测定, 而门静脉内径(portal vein diameter, PVD)通过二维超声测定, 肝门静脉血流量(portal vein inflow, PVF)通过公式: $Q = AB\pi/4 \times 0.57V_{\max}/\cos\theta \times 60(\text{mL/min})$ ^[7]。Q为血流量, A、B是血管长径和横径, 超声探头所测长径恒定, 只需测定血管内径即可; V_{\max} 认为是血管最大流速, θ 为超声声束与血流长轴夹角。指标

测定前大鼠禁食水8 h, 超声声束与血流长轴夹角 $\theta < 60^\circ$, 且保持给药前后 θ 值不变, 超声的测定均由同一位医师完成, 每次每只大鼠测定2次取平均值。

1.2.4 模型最终判定: 所有大鼠开腹切取肝脏中叶, 10%乙醛溶液固定, 切片HE染色。光镜下观察肝脏结构, 即是否有肝脏广泛的纤维化以及假小叶的形成。

统计学处理 数据由mean \pm SD表示, 各组比较运用重复测量分析法分析PVF、PFR和PVD, 运用配对 t 检验方法分析造模组和正常对照组门脉压力的差异, 上述方法均使用SPSS软件处理。 $P < 0.05$ 认为具有统计学意义。

2 结果

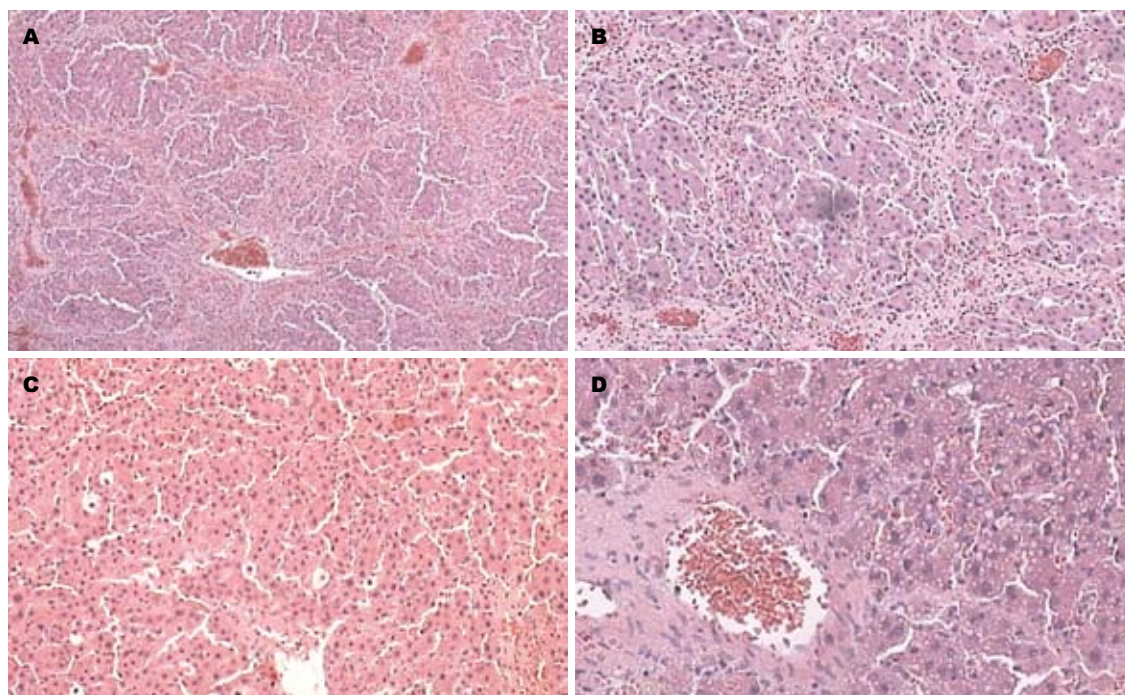
2.1 造模

2.1.1 大鼠的一般状态: 造模开始后, 大鼠表现为开始第1周体质量明显下降20-30 g, 且有个别大鼠死亡现象; 3-4 wk大鼠体质量缓慢增加, 但体质量明显小于相同周数的正常大鼠; 5-6 wk大鼠体质量又再次下降, 个别大鼠体质量下降达30 g, 大鼠开始出现皮毛蓬乱, 无光泽, 脱毛, 懒散, 反应迟钝, 精神萎靡, 嗜睡, 拒食水, 个别大鼠还产生腹水, 死亡率明显增加; 7-8 wk大鼠体质量相对稳定, 但增加非常缓慢。造模结束后, 死亡16只, 存活44只, 死亡率为26.6%; 形成肝硬化门脉高压大鼠44只, 成模率为73.3%。

2.1.2 大鼠肝脏改变: 第1周死亡的大鼠肝脏明显充血, 水肿, 镜下肝细胞大量坏死; 第3-4周死亡的大鼠肝脏色泽暗淡, 充血水肿, 镜下中央静脉周围肝细胞点、片状坏死, 有少量纤维组织增生; 第6-7周死亡的大鼠镜下肝内弥漫性纤维结缔组织增生, 肝小叶结构紊乱, 少量不典型假小叶形成; 第8周大鼠肝脏颜色略显灰白色, 表面凹凸不平, 出现小结节, 镜下可见肝细胞广泛坏死, 从中央静脉和汇管区放射出的胶原纤维组织交织成网, 肝细胞排列紊乱, 典型假小叶广泛形成(图1)。

2.1.3 PVP的测定: 第8周后, 肝硬化模型组大鼠和对照组大鼠分别开腹后通过门静脉穿刺, 连接单通道生理记录仪测定后发现肝硬化大鼠的PVP明显高于对照组大鼠的PVP(9.86 mmHg \pm 0.35 mmHg vs 4.22 mmHg \pm 0.12 mmHg)。且有显著性差异。

2.2 血流动力学指标 两种药物与生理盐水对照组相比, 对PFR、流量和内径均具有明显作用, 而且不同给药方式作用间也有差异。



■创新盘点

本实验直接测定经门脉主干血流量则可以排除侧支循环的影响, 充分验证扩血管药物的作用, 反映其对门静脉和肝窦压力的影响。

图1 不同时间下肝硬化大鼠模型的肝脏病理组织学形态(HE染色)。A: 光镜下模型组大鼠8 wk后肝脏组织变化(×40); B: 光镜下模型组大鼠8 wk后肝脏组织变化(×100); C: 大鼠6-7 wk后肝脏组织变化(×100); D: 大鼠3-4 wk后肝脏组织变化(×200)。

表1 硝酸甘油股静脉和门静脉给药对门静脉血流动力学的影响 (mean ± SD)

NG指标	NG _股			NG _门		
	给药前	给药后10 min	给药后20 min	给药前	给药后10 min	给药后20 min
PFR[mm/(s · 100 g)]	3.62 ± 0.38	4.98 ± 0.62	4.31 ± 0.46	3.70 ± 0.48	2.93 ± 0.22	3.13 ± 0.21 ^b
PVF[mL/(min · 100 g)]	4.43 ± 0.81	6.98 ± 1.19	6.07 ± 1.26	4.29 ± 0.59	5.57 ± 1.17	5.32 ± 1.06 ^d
PVD(cm)	0.1657 ± 0.0079	0.1943 ± 0.0207	0.1843 ± 0.0162	0.1586 ± 0.0038	0.2043 ± 0.023	0.1971 ± 0.0214

^b $P < 0.0001$, ^d $P = 0.0031$ vs NG_股组。

2.2.1 PFR: NG_股组给药后PFR明显增快, 在10 min时间点高于20 min时间点, 而NG_门组给药后PFR明显减慢, 在10 min时间点低于20 min时间点, 两种给药方式在不同的时间点门脉流速的变化差异具有统计学意义($P < 0.0001$); PGE_{1股}组给药后从10-20 min呈明显递增, PGE_{1门}组给药后从10-20 min呈明显递减, 两种给药方式在不同的时间点门脉流速的变化差异具有统计学意义($P < 0.001$); NaCl_门和NaCl_股组在10-20 min两种给药方式在不同的时间点门脉流速的变化无差异($P = 0.2372$)。

2.2.2 PVF: NG_股和NG_门组给药后PVF均明显增加, 且PVF在10 min时高于20 min时, 但NG_门组增加量少于NG_股组, 且有显著性差异($P = 0.0031$); PGE_{1股}和PGE_{1门}组给药后PVF均明显增加, 但PGE_{1门}组增加量少于PGE_{1股}组, 且有显著性差异($P < 0.0001$); NaCl_门和NaCl_股组在10 min和20 min

两个时间点间变化无明显差异($P = 0.6566$)。

2.2.3 PVD: NaCl_门和NaCl_股组PVD在10 min和20 min两个时间点变化无明显差异($P = 0.1742$), 而NG和PGE₁组给药后PVD均有显著扩张, 但是不同给药方式间无显著性差异($P = 0.5125$, $P = 0.8556$, 表1-3)。

3 讨论

肝硬化门静脉高压形成的机制为目前公认的两个学说: “后向血流学说”和“前向血流学说”。前者认为肝硬化门脉高压始动因素是肝内阻力增加, 导致门脉血液回流受阻, 压力增高。肝内高阻力的形成有机械性因素和动力性因素。机械性因素指肝脏广泛纤维化和假小叶形成使肝内结构紊乱, 肝血窦阻力增加, 肝脏微循环障碍; 动力性因素是指肝血窦周围的星状细胞(hepatic satellite cell, HSC)活化^[8,9], 活化后的HSC表

■应用要点

本实验证明了血管扩张药物对肝硬化门脉高压的治疗作用,而且局部给药也可以明显增加肝门脉入肝血流。

表 2 前列腺素股静脉和门静脉给药对门静脉血流动力学的影响 (mean ± SD)

PGE ₁ 指标	NG _股			NG _门		
	给药前	给药后10 min	给药后20 min	给药前	给药后10 min	给药后20 min
PFR[mm/(s · 100 g)]	3.63 ± 0.47	3.96 ± 0.56	4.18 ± 0.50	3.84 ± 0.19	3.65 ± 0.22	3.36 ± 0.21 ^b
PVF[mL/(min · 100 g)]	4.08 ± 0.58	5.37 ± 0.63	6.33 ± 0.56	3.69 ± 0.22	4.30 ± 0.30	4.67 ± 0.35 ^d
PVD(cm)	0.1657 ± 0.0199	0.1971 ± 0.016	0.1929 ± 0.0229	0.1600 ± 0.0100	0.1986 ± 0.0241	0.2029 ± 0.0269

^bP<0.0001, ^dP<0.0001 vs NG_股组。

表 3 生理盐水股静脉和门静脉给药对门静脉血流动力学的影响 (mean ± SD)

NaCl指标	NG _股			NG _门		
	给药前	给药后10 min	给药后20 min	给药前	给药后10 min	给药后20 min
PFR[mm/(s · 100g)]	3.44 ± 0.54	3.57 ± 0.44	3.39 ± 0.55	3.06 ± 0.85	3.09 ± 0.81	3.03 ± 0.79
PVF[mL/min · 100 g]	4.47 ± 1.07	4.52 ± 1.07	4.58 ± 1.05	3.73 ± 0.95	3.79 ± 0.98	3.81 ± 0.93
PVD(cm)	0.1586 ± 0.0069	0.1486 ± 0.0107	0.1514 ± 0.009	0.1600 ± 0.0115	0.1600 ± 0.0082	0.1571 ± 0.0076

达 α -平滑肌肌动蛋白,转化为肌成纤维样细胞具有收缩功能;对缩血管物质的敏感性增加和对舒血管物质敏感性下降;以及缩血管物质和舒血管物质浓度不平衡,这些因素最终导致肝血窦阻力增加,这种变化被认为是可以逆转的。实验证明血管扩张药物如硝酸酯类^[10,11]、内皮素受体拮抗剂^[12,13]、前列腺素^[14,15]等都可以明显抑制HSC的收缩,降低门脉压力。“前向血流学说”认为门脉高压形成之后全身扩血管物质代偿性增加导致“高动力循环”状态^[16],使回流入门脉的血流量增多,这被认为是维持和加重门脉高压的主要机制。上述两种机制也可以通过Ohm's定律^[17]: $\Delta P = Q \times R$ (ΔP 是门脉压力, Q 是门脉血流量, R 是血流阻力)解释。PVP与PVF、门脉阻力成正比关系,肝内阻力和血流量的增加均导致PVP升高。

国内外大多数动物实验研究以直接测定门脉压力证明干预措施对门脉高压的作用^[18-21]。我们认为直接测定门脉压力的下降并不能完全证明其干预措施能改善肝细胞缺血、乏氧,以及营养障碍,而且侧支循环的大量形成和血管的广泛扩张是可以减低门脉压力,代偿门脉高压,影响门脉压力测定的准确性。如果直接测定经门脉主干血流量则可以排除侧支循环的影响,充分验证扩血管药物的作用,反映其对门静脉和肝窦压力的影响;本实验结果显示,给予硝酸甘油和PGE₁能够明显扩张PVD,增加经门脉入肝血流量,但差别是经门静脉直接给药时门脉入肝血流量的增加程度低于股静脉给药组;门

脉给药方式降低门脉血流流速,而股静脉给药方式增加血流流速。我们认为经门脉入肝血流量的增加充分证明血管扩张剂降低肝硬化门脉高压的作用,反映了其对肝窦的扩张作用;但是经股静脉注药后门脉主干血流量增加更明显,这可能反映了股静脉注药途径更能充分的扩张门静脉和肝窦,使其阻力下降更加明显,所以PVF增加更多;但是股静脉注药后PFR明显增快,而血管内径扩张,血流流速应该减慢。我们认为其血流速度增快的可能机制是给予扩血管药物后,全身的扩血管物质增加,增加了内脏血管的扩张程度,刺激了压力感受器,反射性引起心率增快,加剧了高动力循环状态,使内脏血流速度相应增快,汇入肝门静脉血流速度因此增快。而通过Ohm's定律 $\Delta P = Q \times R$,血流速度的增快也会导致血流量相应的增加,这也是股静脉给药途径引起PVF增加更显著的可能原因。那么主要原因究竟是扩张肝窦作用还是以加重高动力循环导致血流速度增快的作用,还需要进行长期给药观察门脉血流动力学的变化。

扩血管药物扩张肝窦,抑制HSC的收缩,能够降低肝内血管阻力,从而降低PVP。但是,目前众多临床试验研究得出的结果不能令人满意,因为血管扩张剂的扩血管作用不仅扩张肝窦,同时也扩张全身血管,外周血管阻力下降,血压下降;血液淤滞在小血管,导致有效循环血容量不足,加重高动力循环状态以及诱发肾功能不全等严重并发症^[11,22]。扩血管药物在心血管疾病中的广泛应用也已经证明其明显降低循环血压

和反射性引起心率增快。吴汉平等^[5]使用扩血管药物分别经门静脉和下腔静脉注药后证明门静脉注药方式可以在降低肝硬化大鼠门脉压力的同时, 较小影响平均动脉压和心率。因此, 我们认为门静脉注入血管扩张剂可能对外周血管扩张的影响较股静脉给药途径小。

硝酸酯类扩血管药-硝酸甘油是通过释放一氧化氮(nitrogen monoxidum, NO), 发挥血管扩张作用。NO是一种较强的扩血管物质, 普遍存在于各系统中。他由一氧化氮合酶(nitric oxide synthase, NOS)催化L-精氨酸转化为瓜氨酸时产生的, 通过旁分泌的方式直接刺激鸟甘酸环化酶, 引起环磷酸鸟苷(cyclic guanosine monophosphate, cGMP)水平增加^[23], 致Ca²⁺内流, 血管扩张, 所以起效快, 且作用持续时间短。肝硬化肝窦内皮细胞损伤导致NO减少, 血管收缩因子和舒张因子的失衡表现为肝窦血管收缩, 肝内阻力增加。经门静脉直接注入硝酸甘油, 不仅直接扩张肝门静脉、肝窦, 还可以补充肝内本身扩血管物质浓度的不足, 纠正血管收缩因子和舒张因子的失衡; 而且硝酸甘油起效快, 作用时间短, 满足局部注入, 局部起效, 对全身血管影响小等要求。PGE₁是一种公认的扩血管物质, 而且能够通过一下机制抑制HSC的活化: 抑制活化的HSC分泌的生长因子的正反馈作用; 抑制HSC转化成肌成纤维细胞; 抑制细胞器合成功能; 减少胶原的合成; 减轻纤维化程度。PGE₁能够抑制假小叶的形成和毛细胆管和血管的增殖^[24,25]。PGE₁可以减轻炎症反应^[26,27]减少血小板增殖和活化。从实验结果中可见PGE₁起效较快, 但作用维持时间较长。如果经门静脉长期给予小剂量且半衰期短、起效快的血管扩张剂, 可能会降低肝窦阻力, 抑制形状细胞的收缩作用, 且对全身扩血管的作用较弱, 减少全身的不良反应。所以, NG可以用于经门静脉注入, 有效发挥降压作用, 且优于PGE₁。

使用超声多普勒测定肝PVF的优点在于他可以重复测定以及随时监测给药前后的血流动力学改变的情况, 而且无创、便捷的特点也使其广泛应用于临床^[28,29]; 有文章报道其在测定肝硬化门脉压力方面也能够发挥优势作用^[30]; 而且超声多普勒技术早已应用于对大鼠的脏器测定, 如大鼠心脏多普勒测定, 数值准确, 且具有可重复性的优点, 已经得到肯定。但这种方法也有其不足之处, 指标测定受医生水平和经验的影响, 声束受呼吸和腹腔气体的干扰, 血流量数

值受声束与血流方向夹角变化的影响等。

总之, 通过门静脉注药方式注入硝酸甘油和PGE₁可以明显增加经门静脉入肝血流, 但其增加量并不优于股静脉给药途径; 而门静脉注药途径可能对外周血管扩张影响较小, 可能的机制是股静脉给药方式使全身扩血管物质更多, 加重高动力循环状态。但这还需要进一步实验验证。

4 参考文献

- 1 Lebrech D. Drug therapy for portal hypertension. *Gut* 2001; 49: 441-442
- 2 马骁, 刘冰熔. 门静脉高压药物治疗的新进展. *世界华人消化杂志* 2008; 16: 3775-3781
- 3 Angelico M, Carli L, Piat C, Gentile S, Rinaldi V, Bologna E, Capocaccia L. Isosorbide-5-mononitrate versus propranolol in the prevention of first bleeding in cirrhosis. *Gastroenterology* 1993; 104: 1460-1465
- 4 Kamath PS. Esophageal variceal bleeding: primary prophylaxis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005; 3: 90-93
- 5 吴汉平, 冯敢生, 梁惠民. 门脉注入扩血管药物对鼠门脉高压的作用. *世界华人消化杂志* 2001; 9: 180-184
- 6 Lee SS, Girod C, Valla D, Geoffroy P, Lebrech D. Effects of pentobarbital sodium anesthesia on splanchnic hemodynamics of normal and portal-hypertensive rats. *Am J Physiol* 1985; 249: G528-G532
- 7 谭友文, 於学军, 殷玉梅. 肝硬化门静脉高压门脉血流动力学检测及其临床意义. *中华超声影像学杂志* 2001; 10: 151-153
- 8 Reynaert H, Urbain D, Geerts A. Regulation of sinusoidal perfusion in portal hypertension. *Anat Rec (Hoboken)* 2008; 291: 693-698
- 9 Reynaert H, Thompson MG, Thomas T, Geerts A. Hepatic stellate cells: role in microcirculation and pathophysiology of portal hypertension. *Gut* 2002; 50: 571-581
- 10 Borroni G, Salerno F, Cazzaniga M, Bissoli F, Lorenzano E, Maggi A, Visentin S, Panzeri A, de Franchis R. Nadolol is superior to isosorbide mononitrate for the prevention of the first variceal bleeding in cirrhotic patients with ascites. *J Hepatol* 2002; 37: 315-321
- 11 Angelico M, Carli L, Piat C, Gentile S, Capocaccia L. Effects of isosorbide-5-mononitrate compared with propranolol on first bleeding and long-term survival in cirrhosis. *Gastroenterology* 1997; 113: 1632-1639
- 12 Chan CC, Wang SS, Lee FY, Chang FY, Lin HC, Hou MC, Huang HC, Lee SD. Effects of endothelin-1 on portal-systemic collaterals of common bile duct-ligated cirrhotic rats. *Eur J Clin Invest* 2004; 34: 290-296
- 13 Thirunavukkarasu C, Yang Y, Subbotin VM, Harvey SA, Fung J, Gandhi CR. Endothelin receptor antagonist TAK-044 arrests and reverses the development of carbon tetrachloride induced cirrhosis in rats. *Gut* 2004; 53: 1010-1019
- 14 Hossain MA, Izuishi K, Maeta H. Effect of short-term administration of prostaglandin E1 on viability after ischemia/reperfusion injury with extended hepatectomy in cirrhotic rat liver. *World J Surg* 2003; 27: 1155-1160
- 15 Zou WL, Yang Z, Zang YJ, Li DJ, Liang ZP, Shen ZY. Inhibitory effects of prostaglandin E1 on activation of hepatic stellate cells in rabbits with schis-

■同行评价

本文条理清晰, 分析得当, 科学性及可读性较强。

- tosomiasis. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2007; 6: 176-181
- 16 Gatta A, Bolognesi M, Merkel C. Vasoactive factors and hemodynamic mechanisms in the pathophysiology of portal hypertension in cirrhosis. *Mol Aspects Med* 2008; 29: 119-129
- 17 Sanyal AJ, Bosch J, Blei A, Arroyo V. Portal hypertension and its complications. *Gastroenterology* 2008; 134: 1715-1728
- 18 Vlachogiannakos J, Tang AK, Patch D, Burroughs AK. Angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin II antagonists as therapy in chronic liver disease. *Gut* 2001; 49: 303-308
- 19 杨文燕, 吴建新, 戴强, 江佛湖. 长效奥曲肽对大鼠肝纤维化门静脉高压形成的影响. *世界华人消化杂志* 2008; 16: 2815-2819
- 20 崔丽娟, 黄会芳. 缬沙坦降低大鼠肝硬化门静脉高压的实验研究. *中华消化杂志* 2006; 26: 258-259
- 21 Tu CT, Guo JS, Wang M, Wang JY. Antifibrotic activity of rofecoxib in vivo is associated with reduced portal hypertension in rats with carbon tetrachloride-induced liver injury. *J Gastroenterol Hepatol* 2007; 22: 877-884
- 22 Gentilini P, Vizzutti F, Gentilini A, Zipoli M, Foschi M, Romanelli RG. Update on ascites and hepatorenal syndrome. *Dig Liver Dis* 2002; 34: 592-605
- 23 Hennenberg M, Trebicka J, Sauerbruch T, Heller J. Mechanisms of extrahepatic vasodilation in portal hypertension. *Gut* 2008; 57: 1300-1314
- 24 Cattaneo MG, Pola S, Dehò V, Sanguini AM, Vicentini LM. Alprostadil suppresses angiogenesis in vitro and in vivo in the murine Matrigel plug assay. *Br J Pharmacol* 2003; 138: 377-385
- 25 Komori K, Furuyama T, Shoji T, Kume M, Mori E, Yamaoka T, Sugimachi K. Inhibitory effect of prostaglandin E 1 on intimal thickening caused by poor runoff conditions in the canine autologous vein grafts. *J Cardiovasc Pharmacol* 2001; 38: 686-692
- 26 Takahashi HK, Iwagaki H, Mori S, Yoshino T, Tanaka N, Nishibori M. Prostaglandins E1 and E2 inhibit lipopolysaccharide-induced interleukin-18 production in monocytes. *Eur J Pharmacol* 2005; 517: 252-256
- 27 Nakazawa K, Narumi Y, Ishikawa S, Yokoyama K, Nishikage T, Nagai K, Kawano T, Makita K. Effect of prostaglandin E1 on inflammatory responses and gas exchange in patients undergoing surgery for oesophageal cancer. *Br J Anaesth* 2004; 93: 199-203
- 28 王晓艳, 林礼务, 薛恩生, 何以枚, 高上达, 俞丽云. 超声造影与流速剖面技术评价肝硬化程度的临床意义. *中华超声影像学杂志* 2006; 15: 809-812
- 29 徐琳. 肝脏和门静脉血流量测定方法. *外科* 1997; 2: 173-174
- 30 Singal AK, Ahmad M, Soloway RD. Duplex Doppler ultrasound examination of the portal venous system: an emerging novel technique for the estimation of portal vein pressure. *Dig Dis Sci* 2010; 55: 1230-1240

编辑 李薇 电编 何基才

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) 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》参考文献要求

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

内毒素血症大鼠肠组织免疫分子的变化及通腑颗粒的干预作用

刘冲, 段美丽, 李昂, 翁以炳, 王宝恩, 张淑文

刘冲, 段美丽, 李昂, 翁以炳, 首都医科大学附属北京友谊医院重症医学科 北京市 100050

王宝恩, 首都医科大学附属北京友谊医院肝病中心 北京市 100050

张淑文, 首都医科大学附属北京友谊医院感染暨急救医学内科 北京市 100050

刘冲, 博士, 主治医师, 主要从事危重患者的临床救治工作。

作者贡献分布: 此课题由张淑文与刘冲设计; 研究过程及数据分析由刘冲完成; 论文写作由刘冲与张淑文完成; 文章审核由段美丽、李昂、翁以炳及王宝恩完成。

通讯作者: 张淑文, 教授, 主任医师, 100050, 北京市宣武区永安路95号, 首都医科大学附属北京友谊医院感染暨急救医学内科。zsw401106@sina.com

收稿日期: 2010-09-16 修回日期: 2010-11-09

接受日期: 2010-11-17 在线出版日期: 2010-11-28

Effects of treatment with Tongfu Granules on intestinal cytokine levels in rats with endotoxemia

Chong Liu, Mei-Li Duan, Ang Li, Yi-Bing Weng, Bao-En Wang, Shu-Wen Zhang

Chong Liu, Mei-Li Duan, Ang Li, Yi-Bing Weng, Department of Critical Care Medicine, Beijing Friendship Hospital Affiliated to Capital Medical University, Beijing 100050, China

Bao-En Wang, Liver Research Center, Beijing Friendship Hospital Affiliated to Capital Medical University, Beijing 100050, China

Shu-Wen Zhang, Department of Infectious Disease and Critical Care Medicine, Beijing Friendship Hospital Affiliated to Capital Medical University, Beijing 100050, China

Correspondence to: Professor Shu-Wen Zhang, Department of Infectious Disease and Critical Care Medicine, Beijing Friendship Hospital Affiliated to Capital Medical University, 95 Yong'an Road, Xuanwu District, Beijing 100050, China. zsw401106@sina.com

Received: 2010-09-16 Revised: 2010-11-09

Accepted: 2010-11-17 Published online: 2010-11-28

Abstract

AIM: To observe the changes in the levels of intestinal cytokines in rats with endotoxemia and to investigate the effects of treatment with Tongfu Granules on intestinal cytokine levels.

METHODS: One hundred and twenty male Wistar rats were randomly divided into three groups: control group, endotoxemia group and treatment group. Endotoxemia was induced by

a single injection of LPS via the caudal vein. The levels of intestinal cytokines were measured by ELISA and radioimmunoassay.

RESULTS: The level of IFN- γ at 24 h was significantly lower in the endotoxemia group than in the control and treatment groups ($32.93 \text{ ng/L} \pm 13.17 \text{ ng/L}$, $37.14 \text{ ng/L} \pm 6.70 \text{ ng/L}$ vs $23.21 \text{ ng/L} \pm 8.65 \text{ ng/L}$, both $P < 0.05$). The level of IFN- γ at 12 h was significantly higher in the treatment group than in the control group ($39.96 \text{ ng/L} \pm 8.26 \text{ ng/L}$ vs $29.64 \text{ ng/L} \pm 10.78 \text{ ng/L}$, $P < 0.05$). The level of IL-4 significantly decreased in the endotoxemia group at 6 h but increased at 24 h compared with the control and treatment groups ($115.56 \text{ ng/L} \pm 17.67 \text{ ng/L}$, $124.39 \text{ ng/L} \pm 26.02 \text{ ng/L}$ vs $83.36 \text{ ng/L} \pm 27.24 \text{ ng/L}$, both $P < 0.05$ or 0.01). IL-4 level at 24 h was significantly higher in the endotoxemia group than in the control group ($107.96 \text{ ng/L} \pm 10.86 \text{ ng/L}$ vs $92.21 \text{ ng/L} \pm 17.62 \text{ ng/L}$, $P < 0.05$). The levels of Foxp3 at 12 and 24 h were significantly higher in the endotoxemia group than in the control group ($0.28 \text{ g/L} \pm 0.037 \text{ g/L}$ vs $0.24 \text{ g/L} \pm 0.041 \text{ g/L}$; $0.26 \text{ g/L} \pm 0.029 \text{ g/L}$ vs $0.22 \text{ g/L} \pm 0.041 \text{ g/L}$, both $P < 0.05$). The level of Foxp3 at 24 h was significantly lower in the treatment group than in the endotoxemia group ($0.23 \text{ g/L} \pm 0.030 \text{ g/L}$ vs $0.26 \text{ g/L} \pm 0.029 \text{ g/L}$, $P < 0.05$). The levels of sIgA at 2, 12 and 24 h was significantly lower in the endotoxemia group than in the control and treatment groups ($2.43 \times 10^{-11} \pm 0.23 \times 10^{-11}$, $2.18 \times 10^{-11} \pm 0.27 \times 10^{-11}$ vs $1.66 \times 10^{-11} \pm 0.25 \times 10^{-11}$; $2.76 \times 10^{-11} \pm 0.22 \times 10^{-11}$, $2.64 \times 10^{-11} \pm 0.22 \times 10^{-11}$ vs $2.09 \times 10^{-11} \pm 0.20 \times 10^{-11}$; $2.48 \times 10^{-11} \pm 0.31 \times 10^{-11}$, $2.25 \times 10^{-11} \pm 0.44 \times 10^{-11}$ vs $1.88 \times 10^{-11} \pm 0.45 \times 10^{-11}$, all $P < 0.05$). The level of sIgA at 2 h was significantly lower in the treatment group than in the control group.

CONCLUSION: Small intestinal mucosa injury and deregulated inflammatory reaction can result in intestinal immunodepression in rats with endotoxemia. Treatment with Tongfu Granules can protect intestinal immune function in rats with endotoxemia by reducing small intestinal mucosa injury and bidirectionally regulating in-

■背景资料

内毒素血症可导致多器官功能障碍综合征(MODS), 是内科ICU中除冠心病外最常见的死因。胃肠道因其血流供应、组织结构、组织酶及细胞分布特点, 成为机体应激、MODS时最易受损的靶器官。胃肠道损伤后, 肠道黏膜屏障损害、肠道微生态紊乱导致肠道细菌和内毒素移位, 可以作为“第二打击”使MODS加重。因而胃肠道是MODS的枢纽器官, 是炎性介质的扩增器。加强胃肠道的保护对控制MODS具有重要的临床意义。

■同行评议者

杜群, 副研究员, 广州中医药大学脾胃研究所药理室

■创新盘点

既往研究详细报道了通腑颗粒促进胃肠道蠕动及改善胃肠道通透性的作用,但内毒素血症时胃肠免疫屏障功能的改变及中药通腑颗粒的干预作用尚无报道。本研究通过观察免疫分子的变化来了解内毒素血症时肠黏膜免疫功能的改变及通腑颗粒的干预作用。

flammatory reaction.

Key Words: Endotoxemia; Intestinal immune molecule; Tongfu Granules; Secretory immunoglobulin A; Intervention

Liu C, Duan ML, Li A, Weng YB, Wang BE, Zhang SW. Effects of treatment with Tongfu Granules on intestinal cytokine levels in rats with endotoxemia. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2010; 18(33): 3515-3519

摘要

目的: 探讨内毒素血症时大鼠肠组织免疫分子的改变及中药通腑颗粒对其的影响。

方法: 120只♂Wistar大鼠随机分为正常对照(A)组、内毒素血症(B)组及中药治疗(C)组,各组按造模后预设的取材时间点(2、6、12、24 h)分为4小组。通过尾静脉注射的方法建立内毒素血症模型,采用酶联免疫吸附(ELISA)法及放射免疫分析的方法,检测肠组织中的免疫分子及肠内容物中的分泌性免疫球蛋白(sIgA)。

结果: A、C组INF- γ 含量在24 h明显高于B组($32.93 \text{ ng/L} \pm 13.17 \text{ ng/L}$, $37.14 \text{ ng/L} \pm 6.70 \text{ ng/L}$ vs $23.21 \text{ ng/L} \pm 8.65 \text{ ng/L}$, 均 $P < 0.05$), C组INF- γ 含量在12 h明显高于A组($39.96 \text{ ng/L} \pm 8.26 \text{ ng/L}$ vs $29.64 \text{ ng/L} \pm 10.78 \text{ ng/L}$, $P < 0.05$)。A、C组IL-4含量在6 h明显高于B组($115.56 \text{ ng/L} \pm 17.67 \text{ ng/L}$, $124.39 \text{ ng/L} \pm 26.02 \text{ ng/L}$ vs $83.36 \text{ ng/L} \pm 27.24 \text{ ng/L}$, $P < 0.05$ 或 0.01), 但B组IL-4含量在24 h较A组明显升高($107.96 \text{ ng/L} \pm 10.86 \text{ ng/L}$ vs $92.21 \text{ ng/L} \pm 17.62 \text{ ng/L}$, $P < 0.05$)。B组Foxp3含量在12、24 h较A组明显增加($0.28 \text{ g/L} \pm 0.037 \text{ g/L}$ vs $0.24 \text{ g/L} \pm 0.041 \text{ g/L}$; $0.26 \text{ g/L} \pm 0.029 \text{ g/L}$ vs $0.22 \text{ g/L} \pm 0.041 \text{ g/L}$, 均 $P < 0.05$), C组Foxp3含量24 h明显低于B组($0.23 \text{ g/L} \pm 0.030 \text{ g/L}$ vs $0.26 \text{ g/L} \pm 0.029 \text{ g/L}$, $P < 0.05$)。A、C组sIgA含量2、12、24 h明显高于B组($2.43 \times 10^{-11} \pm 0.23 \times 10^{-11}$, $2.18 \times 10^{-11} \pm 0.27 \times 10^{-11}$ vs $1.66 \times 10^{-11} \pm 0.25 \times 10^{-11}$; $2.76 \times 10^{-11} \pm 0.22 \times 10^{-11}$, $2.64 \times 10^{-11} \pm 0.22 \times 10^{-11}$ vs $2.09 \times 10^{-11} \pm 0.20 \times 10^{-11}$; $2.48 \times 10^{-11} \pm 0.31 \times 10^{-11}$, $2.25 \times 10^{-11} \pm 0.44 \times 10^{-11}$ vs $1.88 \times 10^{-11} \pm 0.45 \times 10^{-11}$, 均 $P < 0.05$), C组与A组进行对比在2 h明显降低。

结论: 内毒素血症时肠黏膜损伤,肠道产生sIgA减少,肠组织中抑炎因子IL-4先减少后增多, Foxp3增多,而促炎因子INF- γ 减少,肠免疫功能发生由炎症反应向抗炎反应的转变,免疫功能出现抑制。应用中药通腑颗粒可以

减轻肠黏膜损伤,双向调节炎症反应,保护肠免疫功能。

关键词: 内毒素血症; 肠免疫分子; 通腑颗粒; 分泌性免疫球蛋白A; 干预作用

刘冲, 段美丽, 李昂, 翁以炳, 王宝恩, 张淑文. 内毒素血症大鼠肠组织免疫分子的变化及通腑颗粒的干预作用. *世界华人消化杂志* 2010; 18(33): 3515-3519

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/18/3515.asp>

0 引言

胃肠道在多器官功能障碍综合征(multiple organ dysfunction syndrome, MODS)时最易受损^[1], 其损伤发生率占40.5%^[2]。胃肠道屏障功能损伤后导致肠道细菌和内毒素移位^[3], 促进MODS的发生发展。胃肠道免疫屏障是胃肠道黏膜屏障的一部分, 是防御病菌在肠道黏膜黏附和定植的第一道防线^[4]。本研究通过动物实验观察内毒素血症时肠免疫分子的变化及中药通腑颗粒的干预作用, 为临床治疗提供实验依据。

1 材料和方法

1.1 材料 SPF级健康♂Wistar大鼠120只, 体质量 $200.5 \text{ g} \pm 12.3 \text{ g}$, 购自北京维通利华实验动物技术有限公司。纯化的脂多糖冻干粉剂(lipopolysaccharide, LPS, 大肠杆菌, O55:B5)购自美国Sigma公司。大鼠肠组织白介素-4(interleukin-4, IL-4)、干扰素- γ (interferon- γ , IFN- γ)及叉头样转录因子3(forkhead box P3, Foxp3)含量酶联免疫吸附法(enzyme-linked immunosorbent assays, ELISA)检测用试剂盒购自北京环亚泰克生物医学技术有限公司。大鼠肠内容物分泌型免疫球蛋白A(secretory immunoglobulin A, sIgA)含量放射免疫法检测用试剂盒购自北京原子能研究所。中药通腑颗粒(批号20050901)购自北京长城制药厂。

1.2 方法

1.2.1 造模: 按给药不同, 实验动物随机分为正常对照组、内毒素血症组及中药治疗组, 每组40只。采用Cheng等^[5]的方法建立内毒素血症模型, 尾静脉注射方法给予内毒素, 给药量为 10 mg/kg , B组及C组注射LPS溶液, A组注射等量生理盐水(1 mL/kg)。注射内毒素后即刻给予药物灌胃, C组给予通腑颗粒溶液(浓度为 0.5 kg/L), A组及B组给予等量蒸馏水。造模后按预设时间点2、6、12及24 h麻醉后处死动物, 取小肠组织及肠内容物进行检测。

表 1 各组大鼠肠组织INF- γ 含量 (ng/L)

分组	2 h	6 h	12 h	24 h
空白对照组	32.54 \pm 12.56	21.19 \pm 17.80	29.64 \pm 10.78	32.93 \pm 13.17
内毒素血症组	33.81 \pm 16.66	36.69 \pm 16.52	32.28 \pm 9.30	23.21 \pm 8.65 ^a
中药治疗组	33.55 \pm 13.50	29.74 \pm 13.18	39.96 \pm 8.26 ^a	37.14 \pm 6.70 ^c

^a $P < 0.05$ vs 空白对照组; ^c $P < 0.05$ vs 内毒素血症组。

1.2.2 常规病理学检测: 常规苏木素-伊红(hematoxylin and eosin, HE)染色观察不同组别肠黏膜病理改变。

1.2.3 肠免疫分子IL-4、IFN- γ 及Foxp3检测: 取小肠组织制作为匀浆, 离心后取上清液, 采用ABC-ELISA法检测肠免疫分子含量。

1.2.4 肠内容物sIgA检测: 取小肠内容物0.2 g, 加入4.8 mL生理盐水充分溶解, 离心后取上清, 采用放射免疫方法检测肠内容物中的sIgA含量。使用全自动生化分析仪(美国Beckman公司)检测肠内容物中的总蛋白含量。以肠内容物中sIgA含量与总蛋白含量的比值为最终结果, 以排除饮水量及肠道外分泌功能状态对结果的影响。

统计学处理 使用SPSS18.0软件处理数据, 计量资料采用mean \pm SD表示, 数据统计使用完全随机设计资料的方差分析, 组间均数比较用S-N-K检验方法。 $P < 0.05$ 认为差异有显著性。

2 结果

2.1 常规病理学改变 正常对照组大鼠肠黏膜组织完整, 绒毛整齐, 上皮细胞形态正常, 未见黏膜充血水肿及炎细胞浸润等表现; 内毒素血症组大鼠肠黏膜绒毛稀疏、萎缩, 上皮细胞坏死, 黏膜水肿伴有炎性细胞浸润; 中药治疗组大鼠肠黏膜组织基本完整, 绒毛整齐, 但可见轻度萎缩, 黏膜水肿不明显, 可见少量炎性细胞浸润(图1)。B组及C组均在12-24 h肠黏膜损伤性改变最明显。

2.2 肠组织免疫分子改变

2.2.1 促炎因子: 内毒素血症组肠组织INF- γ 含量在24 h明显降低; 中药治疗组在12 h明显升高, 且在24 h比内毒素血症组明显升高(表1)。

2.2.2 抑炎因子: 内毒素血症组肠组织IL-4含量在6 h明显降低, 但在24 h明显升高; 中药治疗组无明显改变, 但在6 h比内毒素血症组明显升高。内毒素血症组肠组织Foxp3含量在12及24 h明显升高; 中药治疗组无明显改变, 但在24 h比内毒素血症组明显降低(表2, 3)。

2.2.3 肠内容物sIgA改变: 内毒素血症组在2、12

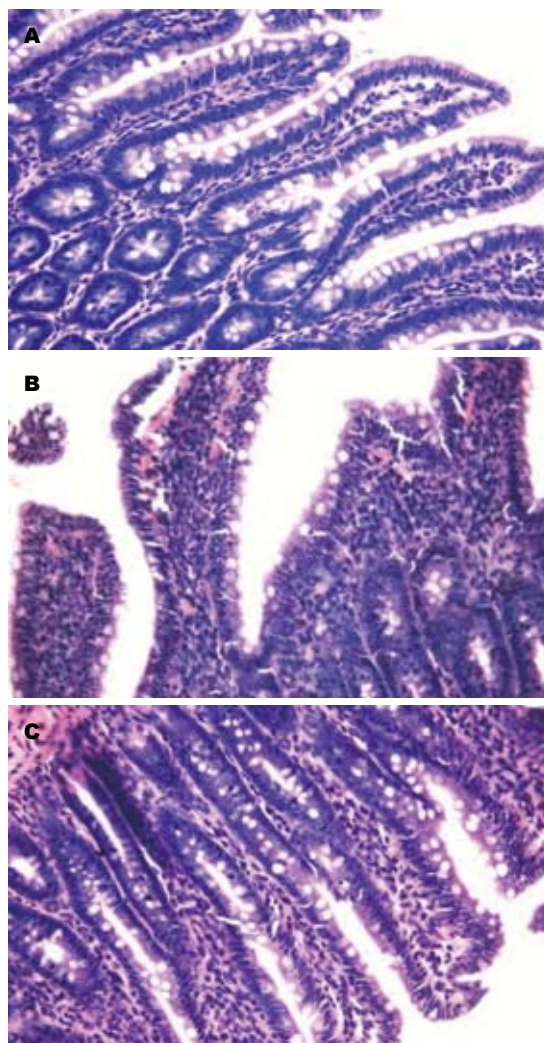


图 1 大鼠肠黏膜组织病理学改变(HE \times 400)。A: 正常对照组; B: 内毒素血症组; C: 中药治疗组。

及24 h明显降低; 中药治疗组在2 h有明显降低, 但在2、12及24 h比内毒素血症组有明显增加(表4)。

3 讨论

通腑颗粒, 是由大黄、黄芪等8味中药组成的以通理攻下、清热解毒、舒肝理气、补气养血为主要功效的中药方剂, 其中的大黄及黄芪均具有调节免疫的作用^[6-9]。研究发现, 通腑颗粒对肠

■应用要点

通过观察内毒素血症时肠黏膜免疫分子的变化及通腑颗粒对他的干预作用, 了解内毒素血症时胃肠功能障碍的机制, 及中药保护作用的机制, 为临床防治胃肠功能障碍提供实验依据。

■同行评价

本文选题较好,对临床防治胃肠功能障碍有一定的借鉴意义.

表 2 各组大鼠肠组织IL-4含量 (ng/L)

分组	2 h	6 h	12 h	24 h
空白对照组	82.40 ± 15.85	115.56 ± 17.67	94.19 ± 17.48	92.21 ± 17.62
内毒素血症组	98.20 ± 15.77	83.36 ± 27.24 ^a	97.90 ± 8.76	107.96 ± 10.86 ^a
中药治疗组	90.65 ± 23.56	124.39 ± 26.02 ^c	95.68 ± 13.71	96.94 ± 11.34

^a*P*<0.05 vs 空白对照组; ^c*P*<0.05 vs 内毒素血症组.

表 3 各组大鼠肠组织Foxp3含量 (ng/L)

分组	2 h	6 h	12 h	24 h
空白对照组	0.20 ± 0.051	0.25 ± 0.033	0.24 ± 0.041	0.22 ± 0.041
内毒素血症组	0.24 ± 0.017	0.26 ± 0.033	0.28 ± 0.037 ^a	0.26 ± 0.029 ^a
中药治疗组	0.22 ± 0.045	0.25 ± 0.035	0.25 ± 0.034	0.23 ± 0.030 ^c

^a*P*<0.05 vs 空白对照组; ^c*P*<0.05 vs 内毒素血症组.

表 4 各组大鼠肠内容物sIgA含量 (× 10⁻¹¹)

分组	2 h	6 h	12 h	24 h
空白对照组	2.43 ± 0.23	2.64 ± 0.55	2.76 ± 0.22	2.48 ± 0.31
内毒素血症组	1.66 ± 0.25 ^a	2.47 ± 0.28	2.09 ± 0.20 ^a	1.88 ± 0.45 ^a
中药治疗组	2.18 ± 0.27 ^{ac}	2.45 ± 0.35	2.64 ± 0.22 ^c	2.25 ± 0.44 ^c

^a*P*<0.05 vs 空白对照组; ^c*P*<0.05 vs 内毒素血症组.

道黏膜屏障有明显的保护作用^[10-14]. 本研究观察到内毒素血症组大鼠肠黏膜发生损伤性改变,提示肠道为MODS时受损的器官之一,其损伤原因与免疫分子、炎性介质、蛋白酶类和氧自由基等破坏肠黏膜上皮细胞,加重肠黏膜微循环障碍等有关.而中药治疗组大鼠应用中药后这种损伤性改变较内毒素血症组大鼠减轻,说明中药通腑颗粒可以减轻内毒素血症时氧化应激对肠黏膜的损伤.

肠道黏膜免疫屏障是肠黏膜屏障的重要组成部分.肠道黏膜免疫反应主要依靠分泌至黏膜表面及肠腔中的免疫球蛋白(以sIgA为主)和肠道黏膜内以淋巴细胞为主体的免疫活性细胞,共同完成肠道的局部免疫功能^[15-17].sIgA是肠道免疫的主要效应分子,本研究观察到内毒素血症组大鼠肠内容物中sIgA含量明显减低,这是由于应激时肠道产生sIgA的功能明显受到抑制^[18],而应用通腑颗粒后sIgA水平回升,说明通腑颗粒可以促进sIgA的产生,从而起到保护肠免疫功能的作用.

sIgA的合成、分泌受T淋巴细胞的调节.T淋巴细胞依其表面标志物可分为不同亚群,其

中辅助型T淋巴细胞(helper T cell, Th)及调节型T淋巴细胞(regulatory T cell, Tr)具有重要免疫调节作用.Th细胞的两种亚型Th1和Th2之间的动态平衡对维持机体的正常功能十分重要^[19].Th1细胞主要分泌促炎因子IL-2及INF- γ ,介导细胞免疫应答和迟发性超敏反应;Th2细胞主要分泌抑炎因子IL-4及IL-10,介导体液免疫应答^[20].本研究发现内毒素血症组大鼠肠组织IL-4水平先降低而后增加,INF- γ 水平在后期降低,提示内毒素血症时肠道Th2细胞功能先减低后增强,Th1细胞功能逐渐减低,即抑炎反应先减低后增强,而促炎反应逐渐减低,炎症反应由强转弱,最终导致肠免疫功能减低.既往有研究^[21]观察了内毒素血症时Th1、Th2细胞的变化,也得到相似结果.应用中药通腑颗粒后,中药治疗组大鼠肠组织IL-4及INF- γ 水平均较对照组无显著改变,而与内毒素血症组大鼠呈相反的变化,说明通腑颗粒在内毒素血症早期可促进抗炎反应,而晚期促进炎症反应,对炎症反应变化起到双向调节作用,从而恢复异常的肠免疫功能.

有研究显示内毒素血症时Th1向Th2的漂移

是由Tr细胞介导的^[22], 同时Tr细胞还可以抑制B淋巴细胞的增殖及抗体的产生^[23,24]. Tr细胞可表达Foxp3, 其表达状况直接影响着Tr细胞的表型及功能活性的发挥^[25]. 本研究发现内毒素血症组大鼠肠组织Foxp3含量增高, 提示内毒素血症时肠道Tr细胞活性增强, 导致免疫抑制. 而中药治疗组大鼠Foxp3增加不明显, 说明中药通腑颗粒可以影响Tr细胞功能, 起到保护肠免疫的作用.

4 参考文献

- 1 Wilmore DW, Smith RJ, O'Dwyer ST, Jacobs DO, Ziegler TR, Wang XD. The gut: a central organ after surgical stress. *Surgery* 1988; 104: 917-923
- 2 张淑文, 王超, 阴赅宏, 苏强, 王红, 王宝恩. 1087例多器官功能障碍综合征临床流行病学调查. *中国危重病急救医学* 2007; 19: 2-6
- 3 Wood JD. Enteric nervous control of motility in the upper gastrointestinal tract in defensive states. *Dig Dis Sci* 1999; 44: 44S-52S
- 4 Reilly PM, Wilkins KB, Fuh KC, Haglund U, Bulkley GB. The mesenteric hemodynamic response to circulatory shock: an overview. *Shock* 2001; 15: 329-343
- 5 Cheng PY, Lee YM, Wu YS, Chang TW, Jin JS, Yen MH. Protective effect of baicalein against endotoxic shock in rats in vivo and in vitro. *Biochem Pharmacol* 2007; 73: 793-804
- 6 Park MY, Kwon HJ, Sung MK. Evaluation of aloin and aloe-emodin as anti-inflammatory agents in aloe by using murine macrophages. *Biosci Biotechnol Biochem* 2009; 73: 828-832
- 7 王青, 周婷, 周联, 董燕, 王培训. 大黄素对HT-29细胞IL-8分泌及NF- κ B活化的影响. *中国药理学通报* 2007; 23: 1451-1454
- 8 宁康健, 阮样春, 吕锦芳, 程郁昕. 黄芪对小鼠腹腔巨噬细胞吞噬能力的影响. *中国中药杂志* 2005; 30: 1670-1672
- 9 Shao P, Zhao LH, Zhi-Chen, Pan JP. Regulation on maturation and function of dendritic cells by Astragalus mongholicus polysaccharides. *Int Immunopharmacol* 2006; 6: 1161-1166
- 10 次秀丽, 王宝恩, 张淑文, 张宁宁. 肿瘤坏死因子和内毒素致大鼠肠粘膜屏障损伤的中药治疗研究. *中国危重病急救医学* 1999; 11: 262-265
- 11 董军, 张淑文, 段美丽, 王宝恩, 王红, 阴赅宏, 文艳. 通腑颗粒对多器官功能障碍综合征胃肠功能障碍患者病情严重程度的影响. *中国中西医结合急救杂志* 2006; 13: 327-330
- 12 胡森, 段美丽, 夏斌. 通腑颗粒对犬缺血/再灌注损伤小肠黏膜血液灌流和通透性的影响. *中国中西医结合急救杂志* 2006; 13: 331-334
- 13 董军, 张淑文, 段美丽, 王宝恩, 王红, 阴赅宏, 文艳. 通腑颗粒治疗MODS胃肠功能障碍140例. *世界华人消化杂志* 2006; 14: 3358-3362
- 14 姜春燕, 王宝恩, 陈丹, 王建成. 中药复方通腑颗粒对失代偿期肝硬化患者肠黏膜屏障的保护作用. *中国中西医结合杂志* 2008; 28: 784-787
- 15 Werther JL. The gastric mucosal barrier. *Mt Sinai J Med* 2000; 67: 41-53
- 16 Nagler-Anderson C. Man the barrier! Strategic defences in the intestinal mucosa. *Nat Rev Immunol* 2001; 1: 59-67
- 17 Johansson M, Lycke NY. Immunology of the human genital tract. *Curr Opin Infect Dis* 2003; 16: 43-49
- 18 Van Leeuwen PA, Boermeester MA, Houdijk AP, Meyer S, Cuesta MA, Wesdorp RI, Rodrick ML, Wilmore DW. Pretreatment with enteral cholestyramine prevents suppression of the cellular immune system after partial hepatectomy. *Ann Surg* 1995; 221: 282-290
- 19 Liao LM, Black KL, Prins RM, Sykes SN, DiPatre PL, Cloughesy TF, Becker DP, Bronstein JM. Treatment of intracranial gliomas with bone marrow-derived dendritic cells pulsed with tumor antigens. *J Neurosurg* 1999; 90: 1115-1124
- 20 卢巍, 梁标. 白介素-4与支气管哮喘. *国外医学·呼吸系统分册* 2001; 21: 125-126, 129
- 21 刘建华, 张英谦, 黄波, 房倩, 霍习敏, 胡皓夫. 内毒素血症时小鼠Th1、Th2细胞的变化以及黄芪的免疫调节作用. *中华儿科杂志* 2003; 41: 613-614
- 22 Purcell EM, Dolan SM, Kriynovich S, Mannick JA, Lederer JA. Burn injury induces an early activation response by lymph node CD4+ T cells. *Shock* 2006; 25: 135-140
- 23 Zhao DM, Thornton AM, DiPaolo RJ, Shevach EM. Activated CD4+CD25+ T cells selectively kill B lymphocytes. *Blood* 2006; 107: 3925-3932
- 24 Lim HW, Hillsamer P, Banham AH, Kim CH. Cutting edge: direct suppression of B cells by CD4+ CD25+ regulatory T cells. *J Immunol* 2005; 175: 4180-4183
- 25 Fontenot JD, Rudensky AY. A well adapted regulatory contrivance: regulatory T cell development and the forkhead family transcription factor Foxp3. *Nat Immunol* 2005; 6: 331-337

编辑 李军亮 电编 何基才

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

肝脏滤泡树突状细胞肉瘤临床病理特征

黄海建, 余英豪, 郑智勇

■背景资料

肝脏滤泡树突状细胞肉瘤(FDCS)系由肝组织内滤泡树突状细胞发生的一类恶性肿瘤,与肝细胞癌或其他的肝脏恶性肿瘤相比,FDCS的临床表现、形态学特征及预后等均有显著差异,因此肝脏FDCS的准确诊断对于提高该类肿瘤的认识显得尤为重要。

黄海建, 福建医科大学福州总医院临床学院 中国解放军南京军区福州总医院病理科 福建省福州市 350025

余英豪, 郑智勇, 中国解放军南京军区福州总医院病理科 福建省福州市 350025

黄海建, 2008级福建医科大学硕士, 主要从事肝脏病理学研究。作者贡献分布: 本研究由黄海建设计; 研究过程由黄海建、余英豪及郑智勇完成; 本论文写作由黄海建完成。

通讯作者: 郑智勇, 教授, 主任医师, 350025, 福建省福州市西二环北路156号, 中国解放军南京军区福州总医院病理科。

768203566@qq.com

电话: 0591-24937095 传真: 0591-83717703

收稿日期: 2010-08-31 修回日期: 2010-10-20

接受日期: 2010-10-26 在线出版日期: 2010-11-28

Clinicopathologic features of hepatic follicular dendritic cell sarcoma

Hai-Jian Huang, Ying-Hao Yu, Zhi-Yong Zheng

Hai-Jian Huang, Fuzhou General Clinical School, Fujian Medical University; Department of Pathology, Fuzhou General Hospital of Nanjing Military Command of Chinese PLA, Fuzhou 350025, Fujian Province, China

Ying-Hao Yu, Zhi-Yong Zheng, Department of Pathology, Fuzhou General Hospital of Nanjing Military Command of Chinese PLA, Fuzhou 350025, Fujian Province, China

Correspondence to: Professor Zhi-Yong Zheng, Department of Pathology, Fuzhou General Hospital of Nanjing Military Command of Chinese PLA, 156 North Xierhuan Road, Fuzhou 350025, Fujian Province, China. 768203566@qq.com

Received: 2010-08-31 Revised: 2010-10-20

Accepted: 2010-10-26 Published online: 2010-11-28

Abstract

AIM: To investigate the clinicopathologic features, diagnosis, treatment and prognosis of hepatic follicular dendritic cell sarcoma.

METHODS: The clinical, pathological and immunohistochemical data for three patients with hepatic follicular dendritic cell sarcoma who were treated at our hospital were collected to analyze the clinicopathologic features, diagnosis, treatment and prognosis of the disease. A literature review was also performed to reveal the characteristics of the disease.

RESULTS: All the tumors showed an infiltrative growth pattern. Two tumors were located in the left lobe of the liver, and one in the right

lobe. Histopathology revealed co-existence of the components of spindle cell sarcoma and inflammatory cells. Coagulation necrosis was noted in some areas. Immunohistochemically, tumor cells were strongly positive for CD21, CD23, CD35, vimentin, weakly positive for CD45 and EMA, but negative for CK (Pan), CD34, CD117, Dog-1, actin, SMA, caldesmon, desmin, CD10, CD15, CD30, CD1a, ALK, CD68, CD163, HMB45 and S-100. Inflammatory cells were positive for CD20, CD79a, CD2, CD3, CD45RO and CD38. In all three cases, tumor cells were positive for EBER and EBV. A diagnosis of hepatic follicular dendritic cell sarcoma was made.

CONCLUSION: Hepatic follicular dendritic cell sarcoma is a rare tumor with a high degree of malignancy and should be differentiated from interdigitating dendritic cell sarcoma, sarcomatoid hepatocellular carcinoma, inflammatory myofibroblastoma, extra-gastrointestinal stromal tumor, and histiocytosarcoma.

Key Words: Liver neoplasm; Hepatic follicular dendritic cell sarcoma; Clinicopathology; Differential diagnosis

Huang HJ, Yu YH, Zheng ZY. Clinicopathologic features of hepatic follicular dendritic cell sarcoma. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2010; 18(33): 3520-3526

摘要

目的: 探讨肝脏滤泡树突状细胞肉瘤患者的临床病理学特征、诊断、鉴别诊断、治疗方法和预后。

方法: 以中国解放军南京军区福州总医院收治的3例肝脏滤泡树突状细胞肉瘤患者为对象,分析其临床表现及诊疗经过,并进行随访,同时对送检标本进行病理学检查,结合有关文献探讨该病的临床病理学特点。

结果: 肿瘤位于肝脏左叶或右叶,呈浸润性生长。组织学上可见梭形细胞肉瘤成分与炎性细胞成分混合存在;局灶见大片凝固性坏死。免疫组织化学染色显示肿瘤细胞呈CD21、CD23、CD35、vimentin强阳性,CD45、EMA

■同行评议者

王鲁平, 主任医师, 中国人民解放军北京军区总医院病理科

呈弱阳性表达, 反应性炎症细胞呈CD20、CD79a、CD2、CD3、CD45RO、CD38阳性。例3肿瘤细胞呈EBER、EBV阳性表达。免疫组织化学染色阴性抗体有: CK7、CK8、CK18、CK(H)、CD34、CD117、Dog-1、actin、SMA、caldesmon、desmin、CD10、CD21、CD23、CD35、CD1a、CD2、CD3、CD20、CD45、ALK、CD68、CD163、CD30、CD15、HMB45、S-100。病理诊断为肝脏滤泡树突状细胞肉瘤。

结论: 肝脏滤泡树突状细胞肉瘤是一种罕见恶性肿瘤, 临床与病理上需要与指突状树突细胞肉瘤、肝肉瘤样癌、炎性肌纤维母细胞瘤、胃肠道外间质瘤、组织细胞肉瘤等相鉴别, 预后不定。

关键词: 肝肿瘤; 滤泡树突状细胞肉瘤; 临床病理学; 鉴别诊断

黄海建, 余英豪, 郑智勇. 肝脏滤泡树突状细胞肉瘤临床病理特征. 世界华人消化杂志 2010; 18(33): 3520-3526
http://www.wjgnet.com/1009-3079/18/3520.asp

0 引言

树突状细胞是人体内一类将抗原提呈给B淋巴细胞的专职抗原呈递细胞, 因具有典型的树突状或伪足状突起而得名, 主要分布于人体淋巴造血系统^[1]。但近年研究显示肝脏中也有少量分布, 主要位于汇管区淋巴组织, 因其表达CD21和CD35等抗原, 故称为滤泡树突状细胞^[2,3]。滤泡树突状细胞肉瘤(follicular dendritic cell sarcoma, FDCS)系由滤泡树突状细胞发生的一类恶性肿瘤的总称, 由Monda等于1986年首先报道^[4]。FDCS主要发生于淋巴结, 也可发生于淋巴结外脏器或组织^[5], 结外者见于口腔、扁桃体、上颌、鼻咽部、乳腺、胸膜、胃肠道、肝脏、胰腺、脾脏、软组织、骨盆、后腹膜等部位^[6]。Shek等于1996年首先报道了1例肝脏FDCS, 目前国内外仅有零星报道, 肝脏FDCS罕见, 恶性程度高^[7]。我们收集了3例FDCS病例, 并复习文献, 探讨该病的发生发展、临床表现、病理学特征及诊断, 以提高对该病的认识, 为治疗及预后提供依据。

1 材料和方法

1.1 材料 收集中国解放军南京军区福州总医院病理科2007-2010年3例肝脏FDCS标本, 其中例1来自2007-09外院会诊病例, 例2、3分别为本院

2010-02、2010-04存档蜡块。其中例1乙肝小三阳5年, 例2及例3乙肝均阴性。例3诊断为Evans综合征1年, 自身抗体IgG阳性。3例肿瘤标志物检查甲胎蛋白(alpha fetoprotein, AFP)、癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)、糖链抗原19-9(carbohydrate antigen 19-9, CA19-9)均正常。
1.2 方法 手术结合术中超声, 将肝脏病灶完整切除。手术标本经40 g/L甲醛溶液固定, 常规石蜡包埋, 4 μm厚切片, HE染色; 采用EliVision法分别进行CD21、CD23、CD35、波形蛋白(vimentin)、CD45、上皮膜抗原(epithelial membrane antigen, EMA)、CD20、CD79a、CD2、CD3、CD45RO、CD38、Ki-67、HbsAg、HbcAg、CK7、CK8、CK18、CK(Pan)、CD34、CD117、Dog-1、肌动蛋白(actin)、抗平滑肌抗体(smooth muscle antibody, SMA)、钙调蛋白(calmodulin, caldesmon)、desmin、CD10、CD15、CD30、CD1a、间变性淋巴瘤激酶(anaplastic lymphoma kinase, ALK)、CD68、CD163、HMB45、S-100、EB病毒(epstein-barr virus, EBV)抗原等免疫组织化学染色。光镜观察。所用的一抗和EliVision试剂盒均购自福建迈新公司。EBV编码小的RNA(Epstein-Barr virus-encoded small RNA, EBER)探针(T4100F)试剂盒购自Triplex公司, 方法按说明书进行: 石蜡切片脱蜡水化, 蛋白酶K消化, 10 g/L多聚甲醛后固定, 900 mL/L冰乙醇脱水。每片滴加20 μL杂交液, 37 ℃杂交16 h。经2×PBS液洗涤, 链卵白素偶联的碱性磷酸酶(1:500)室温孵育1 h, 缓冲液PBS洗涤, DAB法显色, 苏木素复染细胞核。阴性对照采用正义RNA探针替代, 阳性对照采用1例已知EBER阳性NKT细胞淋巴瘤。结果分析: 胞核内黑蓝色颗粒为阳性信号。

2 结果

2.1 临床及随访资料 3例肝脏FDCS的临床资料如表1所示。核磁共振影像学(magnetic resonance imaging, MRI)检查示3例FDCS均为高密度阴影, 其中例1和例2肿物界限尚清, 例2中肿物呈多结节状, 例3肿物界不清, 累及周围软组织。

2.2 大体所见 肿物均位于肝被膜下, 直径11-18.5(中位直径14.75) cm, 无包膜, 切面灰白灰红, 质地中等偏硬。例1、2肿物界清, 周围肝灰黄色, 质韧; 例3肿物界不清, 周围肝灰黄色, 质地细腻, 部分胆管轻度扩张伴胆汁淤积。

2.3 镜下所见 3例肿物组织学表现相似。肿瘤组

■ 相关报道

文献报道FDCS电镜观察常可见瘤细胞表面具有大量相互交错的长指状突起, 胞质内无Birbeck颗粒。

■创新盘点

Shek等于1996年首先报道了1例肝脏FDCS, 目前国内外仅有零星报道, 肝脏FDCS罕见, 恶性度高. 我们收集了3例FDCS病例, 并复习文献, 探讨该病的发生发展、临床表现、病理学特征及诊断, 以提高对该病的认识, 为治疗及预后提供依据.

表 1 3例肝脏FDCS临床及随访资料

病例	性别/年龄(岁)	HBV	EBV	主要症状	MRI	部位	肿物最大直径(cm)	治疗	随访(mo)
1	男/54	+	-	无诱因发现上腹部包块1 mo	高密度影, 界线尚清	左叶	11.0	手术	35-
2	女/45	-	-	左上腹胀伴腹痛1 mo	多发性结节状影, 界清	左叶	16.5	手术	6-
3	女/40	-	+	皮肤淤斑伴面色苍白11 mo	高密度影, 界不清	右叶	18.5	手术+化疗, 术后2 mo脾脏转移	4

-表示患者无病生存, 病例仍在随访之中.

组织由数量不等的肉瘤样梭形细胞与反应性的炎性细胞构成(图1A); 肿瘤细胞大部分呈梭形、卵圆形, 胞质丰富嗜伊红, 胞质界不清, 核深染, 异型性小, 核分裂像少见(图1B); 在肿瘤的其他区域, 细胞呈上皮样、星状、多边形, 核大深染, 核浆比增高, 细胞异型性明显, 可见较多病理性核分裂像, 类似软组织的梭形细胞肉瘤或低分化肝癌, 并可见两类细胞之间移行过程(图1C); 肿瘤背景中散在反应性增生的炎症细胞浸润, 如淋巴细胞、组织细胞、浆细胞等, 部分淋巴细胞有轻度异型, 似淋巴瘤表现; 肿瘤细胞排列呈漩涡状、束状或不规则状(图1D); 局灶间质纤维化伴玻璃样变性; 例3肿瘤呈浸润性生长, 侵及周围肝组织(图1E), 灶性区肿瘤侵犯肝被膜及周围软组织; 例3中肿瘤部分区可见大片凝固性坏死及出血(图1F); 例1周围肝组织轻-中度慢性乙型肝炎改变, 例2、3周围肝组织呈轻-中度慢性肝炎及轻度淤胆表现.

2.4 免疫组织化学染色 3例FDCS肿瘤细胞的免疫表型一致, 肿瘤细胞均呈CD21(图2A)、CD23、CD35(图2B)、vimentin(图2C)强阳性, CD45、EMA呈弱阳性表达, 反应性炎症细胞呈CD20、CD79a、CD2、CD3、CD45RO、CD38阳性. vimentin阳性分布与肿瘤细胞的形态有关, 梭形伴肉瘤样变区域, 呈弱阳性表达, 而在细胞分化好的区域, 呈强阳性表达. Ki-67增殖指数25%-50%(图2D). 例1周围肝组织HbsAg和HbcAg阳性, 例2、3周围肝组织HbsAg和HbcAg阴性, EB病毒抗原检测示例3肿瘤细胞EBV(图2E)呈弱阳性, 而例1、2肿瘤细胞均阴性. 免疫组织化学染色阴性抗体有: CK7、CK8、CK18、CK(Pan)、CD34、CD117、Dog-1、actin、SMA、caldesmon、desmin、CD10、CD15、CD30、CD1a、ALK、CD68、CD163、HMB45、S-100.

2.5 EBER原位杂交检查 例3中肿瘤细胞核呈EBER阳性表达(约10%)(图2F), 而例1和例2中肿瘤细胞均阴性.

2.6 病理诊断 肝脏FDCS, 其中例1和例2为低级别FDCS, 例3为高级别FDCS.

3 讨论

肝脏FDCS约占肝脏恶性肿瘤的0.1%, 常发生于30-65(中位年龄47.5)岁青中年人, 女性多于男性患者(1.4:1), 临床表现有上腹不适, 食欲减退、贫血、体质量下降、上腹痛、低热等, 但都不具特异性. 实验室检查可有贫血、碱性磷酸酶水平升高等^[8]. 肝脏FDCS病因不明, 部分病例开始以肝炎为主要表现, 病理学表现似炎性假瘤, 而这类FDCS称为炎性假瘤样FDCS, 其发生和炎症有关, 但是具体机制尚不清楚^[9]. 约76.5%的肝脏FDCS可检测到EBV抗原表达, FDCS可能和EBV感染有关, 但是文献报道并不一致^[10]. 新近的研究发现部分FDCS患者伴有自身免疫性疾病, 如桥本甲状腺炎等, 提示自身免疫可能和FDCS有关^[11]. 遗传学研究显示, 部分病例检测到21q11.2异位^[12], 其次一些病例观察到染色体不平衡现象: 如3q, 7p, 8q和9q获得性增加及Xp, 8p, 9p和10p的丢失^[13].

大体上, 肿物常位于肝脏被膜下, 肝实质内, 呈实性占位, 大小9.5-20 cm, 切面结节状, 灰白色, 质中, 可有出血及坏死而呈灰红色, 肿瘤可侵犯肝包膜, 累及临近脏器及组织.

2008年WHO将组织细胞和树突状细胞的肿瘤分为: 组织细胞肉瘤、Langerhans细胞增生症、Langerhans细胞肉瘤、FDCS、指突状树突状细胞肉瘤(interdigitating dendritic cell sarcoma, IDCS)、纤维网状细胞肿瘤、未定型树突状细胞肿瘤, 播散性幼年性黄色肉芽肿^[14]. 肝脏FDCS和淋巴结内者形态学相似, 其病理学特点

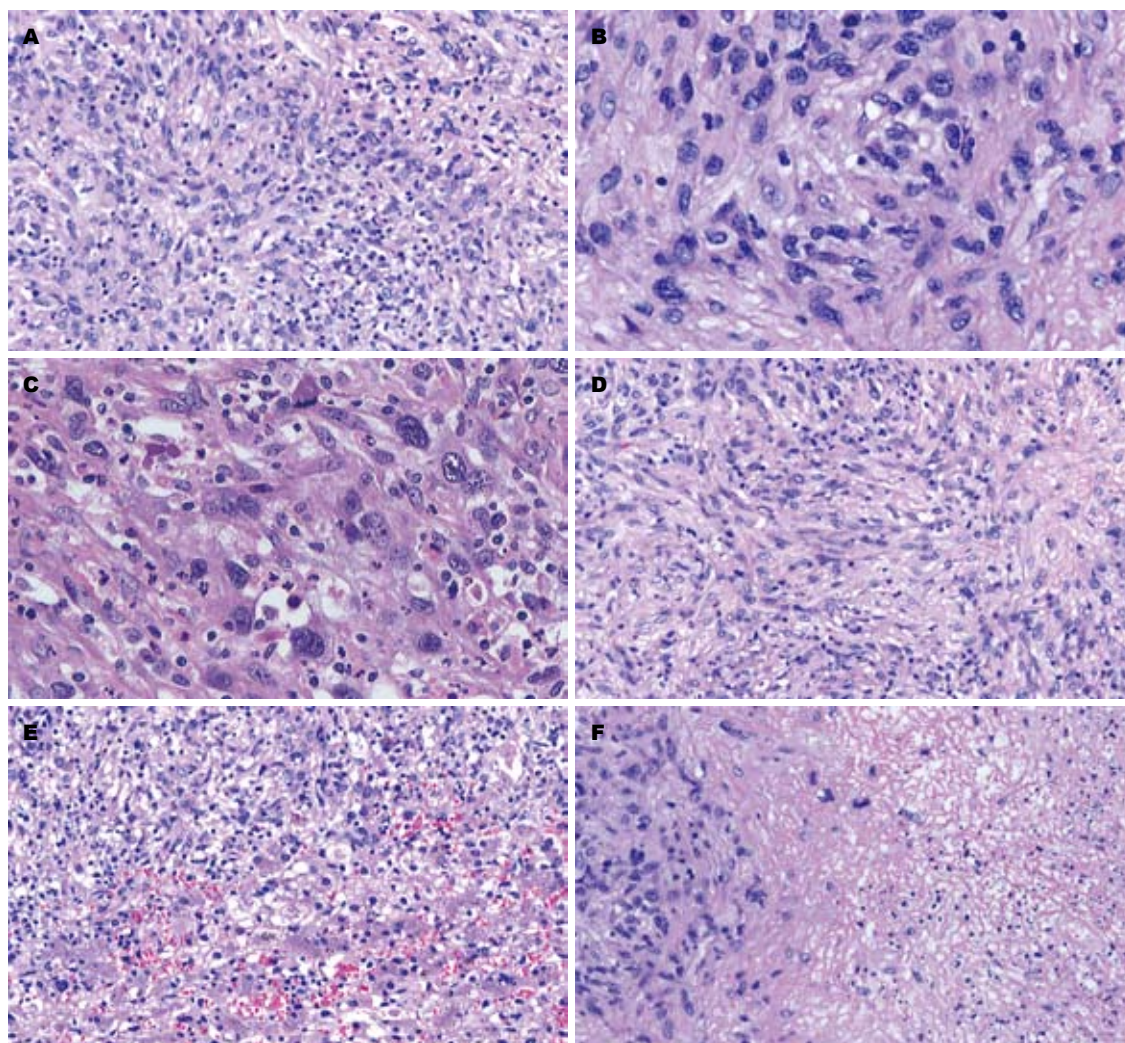


图 1 肝脏FDCS的形态学表现(HE染色). A: 肿瘤组织由数量不等的肉瘤样梭形细胞与反应性的炎细胞构成($\times 100$); B: 肿瘤细胞大部分分化好, 细胞温和($\times 200$); C: 部分区肿瘤细胞异型性明显, 可见较多病理性核分裂像($\times 200$); D: 肿瘤细胞排列呈漩涡状、束状及不规则状($\times 100$); E: 肿瘤侵及周围肝组织($\times 100$); F: 部分区可见大片凝固性坏死及出血($\times 100$).

应用要点

FDCS的病理形态学表现及免疫表型均有一定的特征性, 梭形细胞肉瘤样成分伴有炎症性背景, 两者以多少不等的比例混合, 免疫组织化学染色肿瘤细胞呈CD21、CD23、CD35阳性, 需病理形态学和免疫组织化学支持方能确诊, EBER原位杂交检查有助于了解肿瘤发生学.

包括^[8,15]: 异常增生的树突状细胞, 呈梭形, 卵圆形, 胞质界不清, 低级别FDCS者, 细胞异型性小, 核分裂像少见, 高级别FDCS者, 细胞多形性, 核不规则, 核分裂像多见($\geq 5/10$ HPF); 肿瘤背景中常有反应性增生的炎症细胞浸润, 如淋巴细胞、组织细胞、浆细胞等, 淋巴细胞可有轻度异型, 似淋巴瘤表现; 肿瘤细胞排列成漩涡状、束状及不规则状, 间质可有纤维化; 部分病例肿瘤细胞丰富, 生长活跃, 可呈浸润性生长, 可有出血及坏死, 出现时提示肿瘤向高级别转化; 周围肝组织可有程度不等的肝炎(乙型肝炎等)表现. 免疫表型: 肿瘤细胞表达树突状细胞标记, 如CD21(93%)、CD23(63%)、CD35(89%)、FD-C1p(88%)、Ki-M4(94%), 但是大多数病例表达2个或2个以上(92%)的树突状细胞抗原, 也可表达HLA-DR(57%)、S-100(31%)、CD45(21%)、CD68(61%)、vimentin(61%)、EMA(41%)、Ki-67

增值指数(5-50%)等^[16]. CD21阳性是成熟FDCS的特征, 但部分病例CD21阴性, 可能是肿瘤细胞介于树突状细胞与网状细胞之间的一种细胞, 其次部分病例肿瘤细胞表达vimentin抗原, 似间叶源性肿瘤表现^[12]. 肿瘤细胞一般不表达CK(Pan)、CD1a、CD34、CD117、CD163、HMB45等抗原^[17,18]. 文献报道FDCS电镜观察可见瘤细胞表面具有大量相互交错的长指状突起, 胞质内无Birbeck颗粒^[19], 而Langerhans细胞相关肿瘤常可见胞质内Birbeck颗粒, 此有助两类肿瘤的鉴别. 低、高级别FDCS根据细胞异型性、核分裂像、凝固性坏死和组织浸润的不同进行鉴别^[20].

肝脏FDCS的诊断主要依赖临床、影像学及病理组织学, 确诊需病理形态学和免疫表型. AFP及CA19-9检测有助鉴别肝癌. 计算机断层扫描(computerized tomography, CT)检查是早期

■名词解释

自身免疫性溶血性贫血:系免疫调节功能紊乱,自身抗体吸附于红细胞表面而引起的一种溶血性贫血,依据自身抗体作用于红细胞膜表面需要的温度不同,将其分为温抗体型和冷抗体型两种。

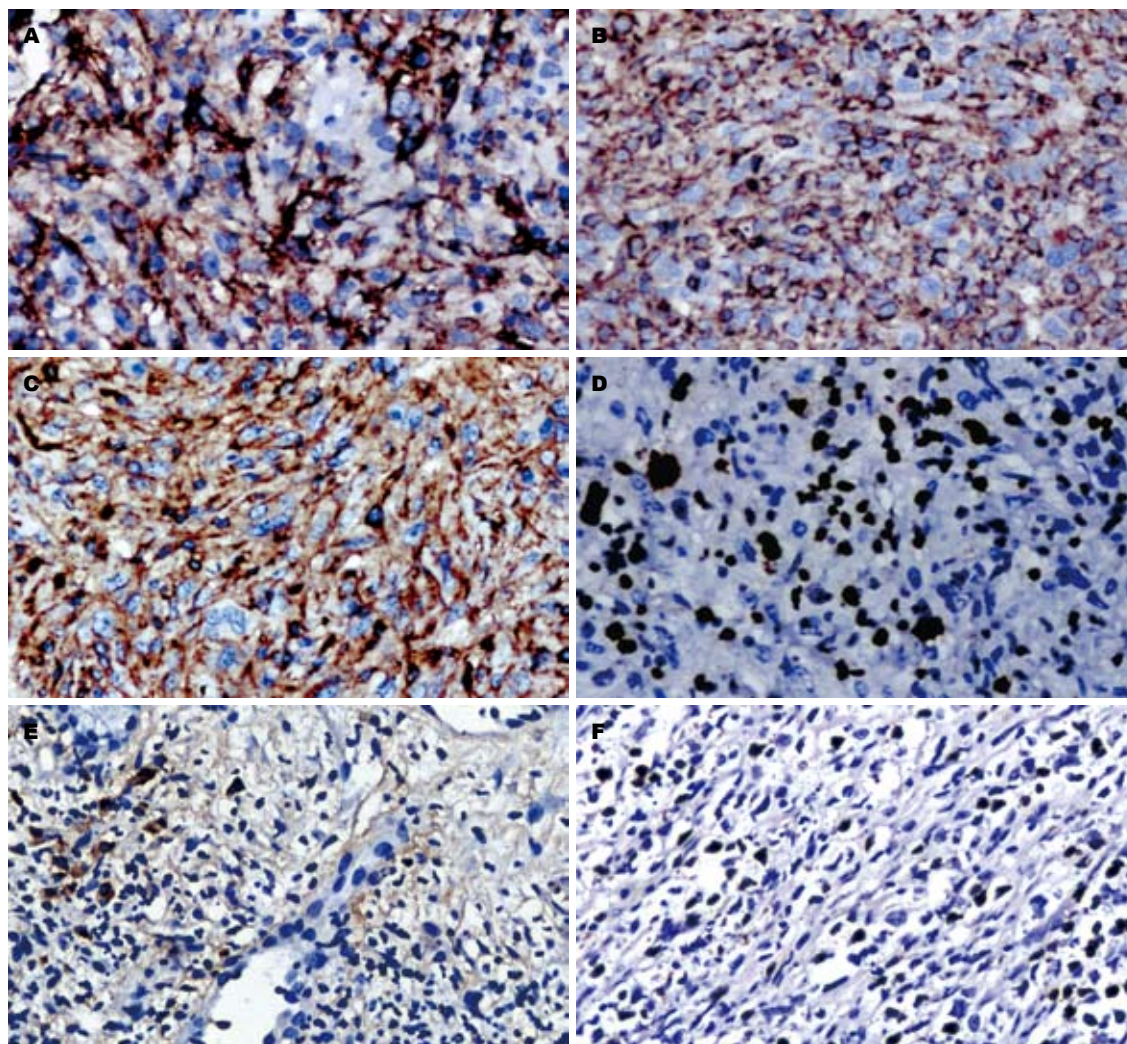


图2 肝脏FDCS的免疫表型及EBV原位杂交检测($\times 200$)。A: 免疫组织化学染色示肿瘤细胞呈CD21(胞膜/质)阳性,细胞异型性明显,并可见细胞分枝状突起(Elivision法); B: 肿瘤细胞呈CD35(胞膜/质)阳性,细胞分枝状突起不如CD21明显(Elivision法); C: 肿瘤细胞呈vimentin(胞质)阳性(Elivision法); D: 部分区肿瘤细胞丰富,生长活跃, Ki-67(胞核)增殖指数约50%(Elivision法); E: 例3中肿瘤细胞呈EBV弱阳性(胞核)(Elivision法); F: 例3中肿瘤细胞呈EBER阳性(胞核)(约10%)(EBV原位杂交染色)。

发现病灶的主要方法, CT扫描示FDCS表现为均质性肿块, 内部可有坏死、钙化, 可伴有淋巴结累及^[21]。FDCS在冰冻时不易诊断, 细胞学可做初步诊断, 但大都需活检证实^[22], 活检具备FDCS的形态学典型特征时, 结合免疫组织化学染色结果可做诊断^[7]。

本组病例中, 临床及影像学均支持肝脏原发肿瘤, 考虑肝癌可能, 形态学主要是异型性明显的梭形细胞及炎症性背景, 病理诊断时曾考虑FDCS、炎性肌纤维母细胞瘤、肝癌等, 但结合免疫表型诊断为FDCS。本组3例术前CA19-9、AFP均正常, 提示FDCS的发生与AFP、CA19-9无明显关系; 其次例1有乙肝小三阳5年, 提示HBV感染与FDCS可能有关, 但仅限于个例, 尚无法分析其相关性。病理学分析显示: 例1、2肿瘤无浸润及出血坏死, 细胞分化好, 为低级别

FDCS, 预后较好; 但例3影像学及病理学均表现为浸润性生长, 细胞异型明显, 并可见出血坏死, 为高级别FDCS; 例3患者有Evans综合征病史1年, Evans综合征是温抗体自身免疫性溶血性贫血伴血小板减少的简称, 这提示Evans综合征可能与FDCS发生有关^[23], 患者术后2 mo出现脾脏转移灶, 并于术后4 mo死亡, 提示FDCS合并自身免疫疾病或高级别FDCS进展较快, 易转移, 预后差^[11]; 高级别FDCS可能继发于低级别FDCS的基础上, 或是肿瘤发生一开始就为高级别FDCS, 当前病例中分化好的与分化差的FDCS区域同时存在, 且二者之间有移行过程, 支持第一种假设。本组仅有例3肿瘤细胞检测到EBER及EBV抗原表达, 支持FDCS与EBV相关的观点, 然而例1和例2肿瘤细胞均呈阴性, 尚不能证实FDCS与EBV感染相关, 这与文献报道一致^[15,24]。

肝脏FDCS因含有梭形细胞, 辅以反应性增生淋巴细胞、组织细胞、纤维母细胞等, 临床与病理学上需和以下肝脏肿瘤相鉴别^[25]: (1)IDCS形态学表现与FDCS几乎一致, 但IDCS通常表达S-100蛋白, 但不表达CD21、CD35、CD1a抗原, 可资鉴别^[26]; (2)肝肉瘤样癌是一种罕见的肝恶性上皮性肿瘤, 形态学上可见恶性上皮成分和间叶成分, 且二者之间有移行, 间叶成分较多时可表现为梭形细胞肿瘤, 与FDCS相似, 但前者梭形细胞表达上皮性标记(CK, EMA), 间叶性标记(vimentin)及CD21、CD35阴性的结果有助鉴别^[27,28]; (3)炎性肌纤维母细胞瘤, 以往又称炎性假瘤, 形态学表现为炎性背景中梭形细胞瘤样增生, 后者主要为纤维母细胞、肌纤维母细胞, 免疫组织化学染色显示梭形细胞表达肌源性标记, 如actin、SMA、caldesmon、desmin等. 部分病例可检测到ALK基因的突变, 后者致ALK蛋白过度表达, 是炎性肌纤维母细胞瘤较为特异的标记, 可资诊断^[29,30]; (4)胃肠道外间质瘤, 形态学表现为梭形细胞、上皮样细胞或二者混合细胞形成的肿瘤, 常表达CD117、CD34蛋白, 有助诊断^[31]; (5)组织细胞肉瘤, 细胞异型性明显, 核分裂多, 肿瘤细胞表达vimentin及组织细胞标记CD68、CD163等, 可与之鉴别^[32]. 此外, 还应根据肿瘤形态学表现及免疫组织化学染色结果与其他肿瘤鉴别, 如肝脏癌肉瘤^[33]、淋巴瘤、异位脑膜瘤、异位胸腺瘤等^[34].

手术完整切除是治疗肝脏FDCS主要手段, 必要时辅以化疗^[35]. 化疗药物包括环磷酰胺、阿霉素、长春新碱和强的松等, 因为限于个例报道, 放疗对FDCS治疗的有效性还不清楚. 由于肝脏独特的解剖学结构, FDCS易复发及远处转移, 手术切除不彻底时, 复发率高达50%, 复发后肿瘤的治疗缺少经验, 有报道认为手术可作为有效的治疗方法^[15]. 肝脏FDCS的预后不定, 但总体上2年及5年生存率分别为62.3%和27.4%. 病理形态学可为预后提供依据, 低级别肝脏FDCS预后较好, 而中高度恶性的肝脏FDCS预后差^[20]. 另外肿瘤出现远处转移^[36]或伴有自身免疫性疾病时, 提示预后不佳^[23,37,38], 本组例1和例2分别随访35 mo和6 mo, CT检查无肿瘤复发及残留, 一般状况尚可. 例3术后4 mo因恶病质及反复感染死亡.

4 参考文献

- 1 Chemnitz J, Turza N, Hauber I, Steinkasserer A, Hauber J. The karyopherin CRM1 is required for

- dendritic cell maturation. *Immunobiology* 2010; 215: 370-379
- 2 Shu SA, Lian ZX, Chuang YH, Yang GX, Moritoki Y, Comstock SS, Zhong RQ, Ansari AA, Liu YJ, Gershwin ME. The role of CD11c(+) hepatic dendritic cells in the induction of innate immune responses. *Clin Exp Immunol* 2007; 149: 335-343
- 3 Tanis W, Mancham S, Binda R, Janssen HL, Bezeemer G, IJzermans JN, Tilanus HW, Laman JD, de Wit H, Drexhage HA, Schalm SW, Kwekkeboom J. Human hepatic lymph nodes contain normal numbers of mature myeloid dendritic cells but few plasmacytoid dendritic cells. *Clin Immunol* 2004; 110: 81-88
- 4 De Pas T, Spitaleri G, Pruneri G, Curigliano G, Noverasco C, Luini A, Andreoni B, Testori A, de Braud F. Dendritic cell sarcoma: an analytic overview of the literature and presentation of original five cases. *Crit Rev Oncol Hematol* 2008; 65: 1-7
- 5 Duan GJ, Wu F, Zhu J, Guo DY, Zhang R, Shen LL, Wang SH, Li Q, Xiao HL, Mou JH, Yan XC. Extranodal follicular dendritic cell sarcoma of the pharyngeal region: a potential diagnostic pitfall, with literature review. *Am J Clin Pathol* 2010; 133: 49-58
- 6 Ioachim HL, Medeiros LJ. IOACHIM'S Lymph Node Pathology. 4^{ed}. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2009: 531-532
- 7 Granados R, Aramburu JA, Rodríguez JM, Nieto MA. Cytopathology of a primary follicular dendritic cell sarcoma of the liver of the inflammatory pseudotumor-like type. *Diagn Cytopathol* 2008; 36: 42-46
- 8 Torres U, Hawkins WG, Antonescu CR, DeMatteo RP. Hepatic follicular dendritic cell sarcoma without Epstein-Barr virus expression. *Arch Pathol Lab Med* 2005; 129: 1480-1483
- 9 Cheuk W, Chan JK, Shek TW, Chang JH, Tsou MH, Yuen NW, Ng WF, Chan AC, Prat J. Inflammatory pseudotumor-like follicular dendritic cell tumor: a distinctive low-grade malignant intra-abdominal neoplasm with consistent Epstein-Barr virus association. *Am J Surg Pathol* 2001; 25: 721-731
- 10 Li L, Shi YH, Guo ZJ, Qiu T, Guo L, Yang HY, Zhang X, Zhao XM, Su Q. Clinicopathological features and prognosis assessment of extranodal follicular dendritic cell sarcoma. *World J Gastroenterol* 2010; 16: 2504-2519
- 11 Yu L, Yang SJ. Primary Follicular Dendritic Cell Sarcoma of the Thyroid Gland Coexisting With Hashimoto's Thyroiditis. *Int J Surg Pathol* 2009 May 15. [Epub ahead of print]
- 12 Suzuki N, Katsusihma H, Takeuchi K, Nakamura S, Ishizawa K, Ishii S, Moriya T, DeCoteau JF, Miura I, Ichinohasama R. Cytogenetic abnormality 46,XX,add(21)(q11.2) in a patient with follicular dendritic cell sarcoma. *Cancer Genet Cytogenet* 2008; 186: 54-57
- 13 陈易华, 罗克枢, 简隼, 罗艳, 范严严. 滤泡性树突状细胞肉瘤的临床病理学分析. *中国肿瘤临床* 2009; 36: 901-904
- 14 朱雄增. WHO(2008)恶性淋巴瘤分类解读. *诊断病理学杂志* 2009; 16: 241-245
- 15 Cyriac S, Praveenkumar D, Majhi U, Sagar TG. Follicular dendritic cell sarcoma of the neck with an aggressive and fatal course. *J Cancer Res Ther* 2010; 6: 114-116
- 16 Bai LY, Kwang WK, Chiang IP, Chen PM. Follicular

■同行评价
本文选题恰当, 实用性较强, 有较好的临床指导意义.

- dendritic cell tumor of the liver associated with Epstein-Barr virus. *Jpn J Clin Oncol* 2006; 36: 249-253
- 17 Sohn BS, Kim T, Kim JE, Bae E, Park CJ, Huh J, Lee SO. A case of histiocytic sarcoma presenting with primary bone marrow involvement. *J Korean Med Sci* 2010; 25: 313-316
 - 18 Jorge-Buys DL, Lastra-Camacho G, Campos-Martínez J, Romero-Guadarrama M, Ortiz-Hidalgo C. [Follicular dendritic cell sarcoma: an unusual tumor with nodal and extranodal presentation. Clinicopathological and immunohistochemical study of five cases] *Cir Cir* 2008; 76: 145-152
 - 19 Eun YG, Kim SW, Kwon KH. Follicular dendritic cell sarcoma of the tonsil. *Yonsei Med J* 2010; 51: 602-604
 - 20 Choi BS, Baek JH, Shin YM, Kim JH, Kim HW, Lee SJ, Cha HJ. Follicular dendritic cell sarcoma: a case report and review of the literature. *Cancer Res Treat* 2010; 42: 121-124
 - 21 Kang TW, Lee SJ, Song HJ. Follicular dendritic cell sarcoma of the abdomen: the imaging findings. *Korean J Radiol* 2010; 11: 239-243
 - 22 Gaffney RL, Feddersen RM, Bocklage TJ, Joste NE. Fine needle aspiration cytology of follicular dendritic cell sarcoma. Report of a case with cytologic detection in an extranodal site. *Acta Cytol* 2000; 44: 809-814
 - 23 Lee SE, Kim HR, Hashimoto T, Kim SC. Paraneoplastic pemphigus developed shortly after resection of follicular dendritic cell sarcoma. *Acta Derm Venereol* 2008; 88: 410-412
 - 24 Tu XY, Sheng WQ, Lu HF, Wang J. [Clinicopathologic study of intraabdominal extranodal follicular dendritic cell sarcoma] *Zhonghua Binglixue Zazhi* 2007; 36: 660-665
 - 25 黄海建, 余英豪, 郑智勇. 肝肉瘤样癌的临床病理特征. *世界华人消化杂志* 2010; 18: 1780-1785
 - 26 Efun G, Sumer BD, Sarode VR, Wang HY, Myers LL. Interdigitating dendritic cell sarcoma of the parotid gland: case report and literature review. *Am J Otolaryngol* 2009; 30: 264-268
 - 27 Nishie W, Iitoyo M, Koshiyama T, Kusama T. Sarcomatoid carcinoma of the liver with skin and pleural metastases. *Br J Dermatol* 2003; 148: 1069-1071
 - 28 Nam HS, Kim HK, Ma SU, Yu BH, Jung KM, Gong KT, Lee YJ, Park TI, Hu BW, Park SH, Na JY, Choi JU, Kim HJ, Yu US. [A case of sarcomatoid hepatocellular carcinoma in a young female without risk factor] *Korean J Gastroenterol* 2006; 47: 458-462
 - 29 Park JS, Federle MP, Sass DA. Education and imaging. Hepatobiliary and pancreatic: Budd-Chiari syndrome presenting as a caudate lobe pseudotumor. *J Gastroenterol Hepatol* 2010; 25: 219
 - 30 Sevinç AI, Unek T, Astarcioglu H. Inflammatory myofibroblastic tumour (IMT) of the liver: a report of two cases. *Acta Chir Belg* 2010; 110: 87-89
 - 31 Yamamoto H, Miyamoto Y, Nishihara Y, Kojima A, Imamura M, Kishikawa K, Takase Y, Ario K, Oda Y, Tsuneyoshi M. Primary gastrointestinal stromal tumor of the liver with PDGFRA gene mutation. *Hum Pathol* 2010; 41: 605-609
 - 32 Kim HS, Kim GY, Lim SJ, Lee SM, Kim YW. Undifferentiated pleomorphic sarcoma of the liver presenting as a unilocular cyst. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2009; 8: 541-543
 - 33 Park MY, Kim KR, Park HS, Park BH, Choi HN, Jang KY, Chung MJ, Kang MJ, Lee DG, Moon WS. Expression of the serum response factor in hepatocellular carcinoma: implications for epithelial-mesenchymal transition. *Int J Oncol* 2007; 31: 1309-1315
 - 34 Heim-Hall J, Yohe SL. Application of immunohistochemistry to soft tissue neoplasms. *Arch Pathol Lab Med* 2008; 132: 476-489
 - 35 Pisani F, Marino M, Sentinelli S, Petti MC. Follicular dendritic cell sarcoma of the neck: report of a case treated by surgical excision and COP plus (PEG)-liposomal doxorubicin. *J Exp Clin Cancer Res* 2008; 27: 33
 - 36 Geerts A, Lagae E, Dhaene K, Peeters M, Waeytens A, Demetter P, Cuvelier C, Defreyne L, De Vos M, Pattyn P. Metastatic follicular dendritic cell sarcoma of the stomach: a case report and review of the literature. *Acta Gastroenterol Belg* 2004; 67: 223-227
 - 37 Hartert M, Ströbel P, Dahm M, Nix W, Marx A, Vahl CF. A follicular dendritic cell sarcoma of the mediastinum with immature T cells and association with myasthenia gravis. *Am J Surg Pathol* 2010; 34: 742-745
 - 38 Jiang L, Admirand JH, Moran C, Ford RJ, Bueso-Ramos CE. Mediastinal follicular dendritic cell sarcoma involving bone marrow: a case report and review of the literature. *Ann Diagn Pathol* 2006; 10: 357-362

编辑 李薇 电编 何基才

影像学检查在胃肠道间质瘤诊治中的应用价值及其进展

方一, 赵俊功, 程英升

方一, 赵俊功, 上海交通大学附属第六人民医院放射科 上海交通大学影像医学研究所 上海市 200233
程英升, 同济大学附属第十人民医院影像临床医学中心 上海市 200072

作者贡献分布: 方一综述; 赵俊功与程英升审校。

通讯作者: 赵俊功, 副教授, 副主任医师, 200233, 上海市, 上海交通大学附属第六人民医院放射科, 上海交通大学影像医学研究所. zhaojungong@yahoo.com.cn

收稿日期: 2010-08-19 修回日期: 2010-09-21

接受日期: 2010-09-27 在线出版日期: 2010-11-28

Application value of imaging methods and their progress in the diagnosis and treatment of gastrointestinal stromal tumors

Yi Fang, Jun-Gong Zhao, Ying-Sheng Cheng

Yi Fang, Jun-Gong Zhao, Department of Radiology, Shanghai Sixth People's Hospital; Institute of Medical Imaging, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200233, China

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

Correspondence to: Associate Professor Jun-Gong Zhao, Department of Radiology, Shanghai Sixth People's Hospital, Institute of Medical Imaging, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200233, China. zhaojungong@yahoo.com.cn

Received: 2010-08-19 Revised: 2010-09-21

Accepted: 2010-09-27 Published online: 2010-11-28

Abstract

Gastrointestinal stromal tumors (GISTs) are a kind of mesenchymal tumors that originate from the submucosal layer of the gastrointestinal tract and show an exophytic growth pattern. CT and MRI are useful adjuncts in determining the site of origin of large GISTs and in assessing involvement of adjacent organs. GISTs can be easily differentiated from adenocarcinomas, lymphomas, ectopic pancreas, cystic lesions and lipomas. However, current imaging techniques are practically unable to distinguish GISTs from other mesenchymal tumors. Signs of malignant behavior of GISTs, which can be clearly presented on pre-operative CT or MRI, include liver metastasis, GI wall infiltration, large volume, irregular surface, ill-defined margins, inhomogeneous enhancement and peritoneal spread. CT, MRI

and positron emission computed tomography (PET-CT) have been effective methods in assessment of response to Gleevec treatment of GISTs, however, the standard is ought to be improved.

Key Words: Gastrointestinal stromal tumor; Imaging feature; Prediction of malignancy; Differential diagnosis; Assessment of response to Gleevec; Progress

Fang Y, Zhao JG, Cheng YS. Application value of imaging methods and their progress in the diagnosis and treatment of gastrointestinal stromal tumors. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2010; 18(33): 3527-3532

摘要

胃肠道间质瘤(gastrointestinal stromal tumors, GISTs)是起源于消化道黏膜下层的间叶源性肿瘤, 易向腔外生长。电子计算机X射线断层扫描技术(computed tomography, CT)和磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)能准确判断GISTs的来源及与邻近器官的关系。易与腺癌、淋巴瘤、异位胰腺、囊肿及脂肪瘤相区别, 但在影像学上却不能与其他间叶源性肿瘤相鉴别。其恶性生物学征象表现为肝转移、胃肠道壁浸润、体积大、不规则的表面、边界欠光整、不均匀强化和腹膜腔内播散, 这些术前CT或MRI均可清楚显示。CT、MRI与正电子发射型计算机断层显像(positron emission computed tomography, PET)已成为格列卫靶向生物学治疗的疗效评估手段, 其预测标准还需不断完善。

关键词: 胃肠道间质瘤; 影像学特征; 恶性征象; 鉴别诊断; 格列卫疗效评估; 进展

方一, 赵俊功, 程英升. 影像学检查在胃肠道间质瘤诊治中的应用价值及其进展. *世界华人消化杂志* 2010; 18(33): 3527-3532
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/18/3527.asp>

0 引言

胃肠道间质瘤(gastrointestinal stromal tumors, GISTs)是胃肠道最常见的间叶源性肿瘤, 与典型平滑肌和神经源性肿瘤不同, 可能起源于幼稚间充质细胞向卡哈尔间质细胞(interstitial

■背景资料

胃肠道间质瘤(GISTs)是起源于胃肠道黏膜下层的间叶源性肿瘤, 在常规影像学检查CT和MRI中有典型表现, 其恶性生物学征象表现为肝转移、胃肠道壁浸润、体积大、不规则的表面、边界欠光整、不均匀强化和腹膜腔内播散。由于90%以上的GISTs都有c-kit基因的表达, 因此可用格列卫(一种选择性c-Kit蛋白酪氨酸激酶抑制剂)进行分子靶向治疗。目前CT、MRI与PET已成为格列卫靶向生物学治疗的疗效评估手段, 但其预测标准还需不断完善。

■同行评议者

赵卫, 主任医师, 昆明医学院第一附属医院医学影像中心

■相关报道

Bechtold等研究发现格列卫治疗后转移灶的CT值降低甚至囊变是治疗有效的标志. 此种格列卫治疗后GISTs肝转移灶的囊变非常独特, 与传统细胞毒素治疗、化疗或放疗后影像学表现不同, 可作为格列卫治疗有效的指标之一.

cell of Cajal, ICC)分化. GISTs在组织形态学上主要由梭形细胞或上皮样细胞组成, 其典型的免疫组织化学标记结果是CD117(97%)阳性, CD34(79%)阳性, 而肌性标志物平滑肌肌动蛋白(smooth muscle actin, SMA)、肌特异性肌动蛋白(muscle-specific actin, MSA)、结蛋白(desmin)与神经性标志物S-100、神经元特异性烯醇化酶(neuron-specific enolase, NSE)大多阴性, 其中最特异的标志物是*c-kit*基因突变和蛋白质产物表达(CD117, 一种酪氨酸激酶生长因子受体).

GISTs发病高峰年龄为50-70岁, 40岁以前很少见, 男女发病率无明显差异. GISTs可出现于胃肠道的任何部位以及网膜、肠系膜和后腹膜, 大约60%-70%发生于胃, 25%-35%源于小肠, 仅5%发生于直肠, 食管和结肠GISTs极为罕见. 而GISTs的临床症状与肿瘤发生部位、大小、肿瘤与肠壁关系及生物学特性有关, 通常无明显特异性. 患者可因胃肠道出血, 腹痛或是腹部包块就诊, 十二指肠GISTs偶可阻塞胆道而发生黄疸, 部分患者可能无明显症状仅于普查时意外发现. 所有GISTs均有恶性潜能, 可血行转移至肝, 有少数报道转移至肺、胸膜和骨, 也可于腹膜腔内种植性转移, 淋巴结转移则非常罕见.

1 GISTs的影像学诊断

影像学检查为GISTs提供了良好的辅助诊断作用, 广泛适用于常规普查以发现无症状患者, 有症状患者的鉴别诊断, 显示病灶的形态特征, 分析肿瘤与胃肠道壁的关系, 肿瘤分级, 预后判断及特殊治疗后的随访.

1.1 常规影像学检查在GISTs诊断中的应用价值 GISTs的典型表现是起源于消化道黏膜下层的不均质肿块, 可向腔内、腔外或腔内腔外同时生长. 钡餐造影仅能显示肿瘤的腔内部分, 可表现为边界清楚、表面光滑的充盈缺损影, 其表面可能见到溃疡形成. 电子计算机X射线断层扫描技术(computed tomography, CT)检查由于其便利性、敏感性及高空间分辨率可作为GISTs首选影像检查, 最常见表现是一来源于胃肠道壁黏膜下的软组织密度肿块向腹腔内凸出, 增强CT可显示边界清楚的不均质肿块伴边缘环形强化, 包膜厚薄不均, 肿块中心可见密度减低(坏死、出血或囊变), 偶可见充气或钙化^[1]. 磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)由于其高组织分辨率可明确较大的腔外生长的GISTs来源、肿瘤与周围组织的关系以及肿瘤的血管. 通常在

T₁WI呈低信号, T₂WI呈高信号, 增强可见强化^[2].

1.2 GISTs的鉴别诊断 胃肠道肿瘤的预后与治疗方式很大程度上取决于肿瘤的组织病理学特征, 起源于胃肠道壁不同层次的肿瘤, 其手术方式明显不同, 而肿瘤的复发与转移方式决定了根治与辅助治疗的选择, 因此, GISTs的鉴别诊断对于临床诊疗有重要意义.

1.2.1 与胃肠道常见恶性肿瘤的鉴别: 腺癌来源于黏膜层, 向腔内生长或沿黏膜层弥漫性浸润, 常有黏膜破坏和管腔弥漫性狭窄, 肠壁增厚; 而恶性淋巴瘤累及范围较广, 管壁呈弥漫性增厚, 黏膜增粗的部分呈脑回样改变, 累及肠道可使肠管扩大, 这两种肿瘤很少出现胃外生长, 通常经淋巴结转移, 而GISTs很少出现淋巴结转移. 由于明显的影像学差异性, 常规影像学检查即可清楚分辨3种肿瘤.

1.2.2 与黏膜下肿块的鉴别: CT上平滑肌瘤通常呈现为胃贲门处均质低密度肿块^[3]. 神经鞘瘤缺乏瘤体内低密度灶(出血、坏死或变性)可有助于与GISTs的鉴别^[4]. 但目前的影像学检查还难以明确区分这3种肿瘤, 确诊还需要病理学检查, 因此, 所有胃肠道间叶源性肿瘤都应考虑GISTs的可能.

异位胰腺是除了GISTs外最常见的胃黏膜下肿块, 多发于胃窦. 组织学显示其边缘由小叶状腺泡结构组成, 故其边界大多不规则, 而GISTs很少出现. 此外, 发现组织内特征性的囊状导管结构有明确的诊断价值, 但这些仅仅发生于很少部分的异位胰腺^[5].

囊性肿块是仅次于异位胰腺的胃壁病变. 包括固有囊肿, 黏膜下腺性囊肿, 支气管囊肿和重复囊肿. 其中, 支气管囊肿的典型特征是发生于胃食管交界处的胃后方或侧后方^[6]. CT上囊肿通常显示为界限清楚的肿块, 壁光滑, 内含水样密度液体, 亦可因内容物富含蛋白质而密度增高, 似实性肿块影, 但增强扫描并无强化.

脂肪瘤是一种良性肿瘤, 由成熟脂肪组织组成, 可因上方黏膜层挤压作用发生坏死而出现溃疡. CT扫描显示典型均一脂肪密度的界限清楚的黏膜下肿块, 可直接确诊.

1.3 恶性生物学征象 GISTs的生物学行为的判断一直是研究者的难题, 即使是低度恶性的GISTs也可能发生转移. 目前为许多临床研究所使用的分类方案, 大都是依据肿瘤大小和核分裂数将GISTs分为可能良性、恶性以及生物学行为不定或低度恶性潜能的判断标准, 但是在

样本量增多时, 这些标准并不能准确判断预后. Hou等^[7]对613例GISTs患者的随访过程中评估了12项临床和病理参数, 并将其分为2项大体播散参数: 肝转移和腹膜播散; 5项镜下播散参数: 淋巴结转移, 血管、脂肪、神经和浆膜层浸润; 5项组织学参数: 核分裂数 $\geq 10/50$ HPF, 浸润固有肌层, 凝固性坏死, 围血管生长模式及严重的核异型性; 以各种参数的不同组合作为分级分期的标准对于预后判断较上述标准具有更好的相关性.

相应于病理学诊断, 利用影像学方法在术前寻找GISTs良、恶性形态学差异亦有重要的临床价值. 文献报道^[8], 恶性GISTs的影像学征象为肝转移、胃肠道壁浸润、体积大、不规则的表面、边界欠光整、不均匀强化和腹膜腔内播散. 影像学表现和恶性程度在坏死、出血、囊变和增强的程度上并无明显相关性. Kim等^[9]对胃GISTs的研究发现肿瘤大小, 溃疡形成, 肠系膜脂肪浸润, 直接的器官侵袭和转移更多见于核分裂数高($\geq 10/50$ HPF)的肿瘤(单因素分析 $P < 0.05$), 而逐步Logistic回归分析结果显示大小是高核分裂数的唯一显著预测指标(优势比 = 2.57, 95%CI: 1.42-4.67). 来源于小肠的肿瘤比胃部来源的显示出更多侵袭性, 预后更差. 两者良恶性辨别标准也不同.

肝脏是最常见的原发或复发转移部位, 肝转移灶通常很小, CT平扫呈低密度; 门脉期转移灶较周围正常肝脏密度低, 可显示不均匀及周围强化, 与原发肝癌类似, 中心低密度表示坏死, 而周围强化部位则代表有生长活性; 延迟扫描强化可完全消失, 最终比肝实质密度更低^[10]. 腹膜转移常见于疾病复发或手术中的肿瘤播散, 由于小且有时与原发灶距离较远而难以发现. 淋巴结转移很少发生, 有报道^[11]发现一腹股沟淋巴结转移的胃GISTs病例, 因此前已有肝转移, 通过高内皮微静脉侵入淋巴结可能性较大.

2 GISTs生物靶向治疗的疗效评估

由于所有GISTs均有相对的恶性潜能, 2004年欧洲肿瘤医学会(European society of medical oncology, ESMO)共同会议提出将手术作为所有可切除的局灶性GISTs的标准治疗方法^[12]. 对于不能手术切除和(或)转移性GISTs, 传统的化疗和放疗并没有明确的疗效, 美国食品和药物管理局(food and drug administration, FDA)于2002-02批准了格列卫在此类GISTs上的使用. 格列卫是一种选择性c-kit蛋白酪氨酸激酶抑制剂, 而90%以上的

GISTs都有c-kit基因的表达, 因此可用于GISTs的分子靶向治疗. 大多数c-kit阳性病灶对格列卫产生应答, 病情可稳定甚至有所缓解. 其病理形态学变化可显示为肿瘤内瘤细胞数减少、细胞皱缩, 直至消失; 间质显著胶原化、玻璃样变、黏液变性或出血等^[13].

2.1 CT的应用价值 CT最常用于格列卫治疗GISTs的疗效评估. 按照实体瘤疗效评价标准(response evaluation criteria in solid tumor, RECIST)^[14], 以CT上最大病灶的直径为衡量参数, 增加超过20%为进展, 减少超过30%为缓解. CT发现肿瘤缩小的中位时间为3-4 mo.

Bechtold等^[15]研究发现格列卫治疗后的GISTs肝转移灶CT值显著减低, 类似单纯囊肿, 大多数转移灶体积减小, 边界变清, 密度变均匀, 而组织学检查未发现残留肿瘤细胞, 镜下为均匀红染无结构物. 说明转移灶的密度减低甚至囊变是治疗有效的标志. 试验结果显示经过1年格列卫治疗后CT平均衰减值为23 HU, 仍然高于真性囊肿(15 HU). 此种经格列卫治疗后GISTs肝转移灶的囊变非常独特, 与传统细胞毒素治疗、化疗或放疗后影像学表现不同, 可作为格列卫治疗有效的指标之一.

Choi等^[16]用正电子发射型计算机断层显像(positron emission computed tomography, PET)定量分析CT对疗效评估的准确率, 发现在PET上显示缓解的病例按肿瘤的CT值变化标准, 70%出现了部分甚至完全缓解. 因此, 肿瘤的CT值也是检测肿瘤的可靠的量化指标. 肿瘤的平均CT值在治疗2 mo后显著减低, 但是当瘤内发生出血时可能出现假阳性.

Mabille等^[17]发现新出现的转移灶壁强化或壁内强化结节总是预示了转移性GISTs患者格列卫治疗后的复发, 病灶再生长的平均间隔是5 mo, 与体积增长同样是随访的可靠指标, 可指导早期治疗的决定, 包括局灶性进展的治疗. 门脉期CT结果与动态MRI、PET及多普勒血流超声相似, 均显示病灶血供增加, 出现酪氨酸激酶抑制剂抵抗.

因此, 转移性GISTs靶向治疗后的随访不能仅靠体积指标, 也该参考病灶其他特征的改变. 原发或转移病灶体积减小、CT值减低及囊变都是病情缓解的相关指标; 而体积增大、CT值增高、出现新的转移灶壁强化及壁内强化结节等, 均预示病情的进展.

2.2 MRI的应用价值 一项应用MRI对格列卫进行

■创新盘点

本文综述了各种影像学检查在GISTs诊断治疗中的应用价值, 尤其是格列卫生物靶向治疗的疗效评估以及新的影像技术进展, 涵盖面较广.

■应用要点

各种常规及新型影像学检查可提高发现GISTs的敏感性与特异性,并对其进行术前准确定位、分级、分期,为临床医师决定治疗方案如术式、术后化疗及生物靶向治疗提供依据,而术后长期随访检查则可评估手术及辅助疗法的疗效,本综述可作为临床医师在诊治GISTs时选择何种影像学检查的参考,对临床研究方向及方法的选择也有一定的指导价值。

疗效评估的研究结果显示标记病灶的平均直径显著减低,缓解组2 mo后出现T₂WI更高信噪比,4-6 mo后血管丰富区面积减小^[18]。MRI除了为疗效评估提供病灶大小的指标,还能通过信噪比和血供区面积的量化提供疗效的额外信息。病情缓解与T₂WI的高信噪比有显著相关性,可能与肿瘤囊变有关,一般出现于治疗后2 mo,比体积的变化更早出现,可早期预测疗效。强化边缘的厚度可反应肿瘤血管生成和增生活性的改变。

2.3 PET的应用价值 PET通过检测肿瘤的糖代谢情况,明确肿瘤细胞的功能活动,能早期发现转移灶的变化。格列卫治疗后单独应用PET检查即可提供总体生存率和进展时间的预后信息。在Goerres等^[19]的研究中,格列卫治疗后早期氟^[18F]脱氧葡萄糖(^{18F}-fludeoxyglucose^[18F], ^{18F}-FDG)即摄取减少,治疗开始后无^{18F}-FDG摄取的患者预后较残留^{18F}-FDG活性的更好。与CT相比,早在病灶出现体积或是密度值变化前,PET已能灵敏地显示病灶靶向治疗的疗效。

欧洲癌症研究与治疗组织(European organization for research and treatment of cancer, EORTC)指南将最大标准摄取值(maximum standardized uptake value, SUV_{max})下降25%作为恶性肿瘤患者接受放化疗后部分反应的指标^[20]。Holdsworth等^[21]对接受格列卫治疗后的恶性GISTs患者进行PET随访并将SUV和SUV_{max}等指标做统计学分析后,发现治疗开始1 mo后SUV_{max}≤3.49($P=0.00002$)是预测治疗失败时间(time to treatment failure, TTF: 格列卫治疗开始至最早出现疾病进展、死亡或因任何医疗原因中断治疗的时间)的阈值,显示出良好的灵敏性和精确性。

不过PET也可出现假阴性。当肿瘤的病理性质^{18F}-FDG摄取量与周围正常软组织的生理性摄取量相似时,PET上可能显示不出GISTs病灶;小的^{18F}-FDG热区可能会由于PET相机空间分辨率的限制而显示不出;而^{18F}-FDG摄取不足可能是临床活动性GISTs患者显示阴性基线PET的原因;PET还有低空间分辨率的缺点,不能准确定位病灶的位置和大小。假阳性则主要产生于褐色脂肪、肌肉或炎症组织中,小肠的自主运动也会影响病灶的定性。

2.4 突变对靶向治疗的反应 在GISTs中,由于c-kit基因突变位点和突变方式不同,对格列卫的治疗反应也不一致,Val561Asp突变的激酶活性能被格列卫有效抑制,而Asp842Val突变的激酶活性难以抑制。对格列卫治疗有效者,可以产生耐药,

包括原发性或继发性,原发性耐药是指格列卫治疗后6 mo内疾病进展,这种进展往往是多病灶一起进展,这种肿瘤往往存在野生型c-kit或c-kit第9号外显子突变或PDGFRα的D842V突变;继发耐药往往发生在格列卫治疗6 mo以上,可以是局灶性的,也可以是多病灶耐药^[13]。出现耐药,导致疾病进展,而进展的肿瘤组织出现与原发病不一致的突变,用影像学的方法判定耐药或新的基因突变导致的肿瘤进展鲜见报道,也对影像学检查提出更高的要求。

3 GISTs的影像学诊断技术进展

新的影像学技术已逐渐应用于GISTs的诊断、术前评估以及疗效评估,如多层螺旋CT(multislice spiral computed tomography, MSCT)、CT仿真内镜、超声内镜(endoscopic ultrasound, EUS)、PET/CT、弥散加权成像(diffusion weighted imaging, DWI)等。

MSCT与传统CT相比,能更灵敏地探测小的原发灶与转移灶,更精确地定位与描述原发灶的形态^[23]。利用多平面重建(multiplanar reconstruction, MPR)和容积重建(volume reconstruction, VR)技术,可为病灶的生长模式及与邻近组织的关系提供更立体、直观的影像,有助于GISTs的定性、定位。

CT仿真内镜是将MSCT的扫描资料利用计算机软件进行三维表面重建,产生类似内镜的逼真图像,从而可直接观察空腔器官内表面的立体图像,显示存在腔内生长的GISTs的表面特征及周围黏膜形态,并可计算病灶与特定解剖部位的距离,从而指导手术方案的计划。与传统内镜相比,CT仿真内镜没有盲区,对于向腔内隆起性肿瘤更敏感,也减轻了患者的检查不适。但由于软件的局限性,他对于横向部位的显示有一定偏差,在技术上还需进一步的改进^[24]。

EUS将超声探头装在内镜端部,能对空腔器官进行近距离探查,结合了超声与内镜的优点,可清晰显示消化道腔壁的黏膜层、黏膜肌层、黏膜下层、固有肌层和浆膜层5个不同高低回声层次,及腔外临近组织的图像,能准确判断肿瘤在消化系壁的位置,对黏膜下疾病的诊断与鉴别有重要价值。其中GISTs大多位于胃肠壁第4层(固有层)并呈现低回声肿块影。而超声内镜引导下的细针穿刺活检(endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration, EUS-FNA)则可对病灶进行取样活检,对取样标本的免疫组织

化学分析的诊断精确率高达91%-100%^[25], 是GISTs诊断与治疗选择的安全及准确的手段。Gomes等^[26]发现可对针吸组织进行分子生物学分析, 明确癌基因(*c-kit*或*PDGFR α*)的突变规律, 对肿瘤生物学行为的判断及有效的靶向治疗方案的制定提供了少创的侵入性检查手段。

鉴于PET特异性较低、敏感性较高而CT特异性较高、敏感性却较低的不足, 解剖和功能图像的融合PET/CT将是评估GISTs生物靶向治疗疗效的更佳选择, PET/CT将CT提供的形态、解剖信息与PET显示的功能影像相结合, 互补不足, 减少了假阴性和假阳性的发生率, 其特异性与敏感性比CT和PET的单独使用均要高^[19,27], 能更好地显示¹⁸F-FDG摄取的准确解剖定位, 确认最佳活检部位, 改进手术治疗方案。同时, PET/CT 1次扫描可判断肿瘤有无转移, 对于GISTs术前的分级分期亦有重要价值。

DWI也是一种功能影像学技术, 反应了水分子的弥散运动, 广泛应用于神经影像学领域。近年来也被用于腹部恶性肿瘤的诊断, 有报道^[28]DWI对GISTs的生物学行为的判断有辅助诊断价值。由于恶性GISTs的细胞密度较高, 水分子弥散受限, 在DWI上呈现出高信号, 并能通过表观弥散系数(apparent diffusion coefficient, ADC)图对肿瘤的良恶性进行定量评估。Takahara等^[29]推出的背景抑制DWI(diffusion weighted whole body imaging with background body signal suppression, DWIBS), 利用成对的短反转时间的反转恢复(short TI inversion recovery, STIR)序列降低了背景信号, 减少体部的生理运动伪影, 允许更长的采集时间, 从而达到更高的信噪比。目前有人将其用于体部肿瘤的分级分期, 并发现比PET/CT特异性、准确率更高^[30]。DWI与CT相比, 无辐射, 无需造影剂, 与周围组织对比明显, 而且比PET则更经济实用, 其与常规MRI的结合应用对肿瘤进行形态学与功能学的评估, 将可与PET/CT相抗衡。

4 结论

随着分子生物学、免疫组织化学等基础学科的进展, GISTs的发生分子机制、病理学表现已得到了正确的认识, 治疗方案也基本达成共识。影像学检查在GISTs的诊断、鉴别、生物学特性的判断以及治疗方案的选择中起了重要作用, 但是目前仍存在一些问题, 对于胃肠道间叶源性的肿瘤的鉴别还不够准确, 肿瘤的良恶性判

断的影像学标准需要进一步完善等。GISTs的分子靶向治疗是近年来较热的研究课题, 影像学检查是格列卫治疗疗效及预后评估的不可或缺的技术手段, 其标准尚需进一步商榷。相信新的影像学技术将为GISTs的诊治提供更直观、更全面、更准确的信息。

5 参考文献

- O'Sullivan PJ, Harris AC, Ho SG, Munk PL. The imaging features of gastrointestinal stromal tumours. *Eur J Radiol* 2006; 60: 431-438
- Levy AD, Remotti HE, Thompson WM, Sobin LH, Miettinen M. Gastrointestinal stromal tumors: radiologic features with pathologic correlation. *RadioGraphics* 2003; 23: 283-304, 456; quiz 532
- Lee MJ, Lim JS, Kwon JE, Kim H, Hyung WJ, Park MS, Kim MJ, Kim KW. Gastric true leiomyoma: computed tomographic findings and pathological correlation. *J Comput Assist Tomogr* 2007; 31: 204-208
- Levy AD, Quiles AM, Miettinen M, Sobin LH. Gastrointestinal schwannomas: CT features with clinicopathologic correlation. *AJR Am J Roentgenol* 2005; 184: 797-802
- Chak A. EUS in submucosal tumors. *Gastrointest Endosc* 2002; 56: S43-S48
- Song SY, Noh JH, Lee SJ, Son HJ. Bronchogenic cyst of the stomach masquerading as benign stromal tumor. *Pathol Int* 2005; 55: 87-91
- Hou YY, Lu SH, Zhou Y, Qi WD, Shi Y, Tan YS, Zhu XZ. Stage and histological grade of gastrointestinal stromal tumors based on a new approach are strongly associated with clinical behaviors. *Mod Pathol* 2009; 22: 556-569
- Chourmouzi D, Sinakos E, Papalavrentios L, Akriviadis E, Drevelegas A. Gastrointestinal stromal tumors: a pictorial review. *J Gastrointest Liver Dis* 2009; 18: 379-383
- Kim HC, Lee JM, Kim KW, Park SH, Kim SH, Lee JY, Han JK, Choi BI. Gastrointestinal stromal tumors of the stomach: CT findings and prediction of malignancy. *AJR Am J Roentgenol* 2004; 183: 893-898
- Rimondini A, Belgrano M, Favretto G, Spivach A, Sartori A, Zanconati F, Cova MA. Contribution of CT to treatment planning in patients with GIST. *Radiol Med* 2007; 112: 691-702
- Zhang Q, Yu JW, Yang WL, Liu XS, Yu JR. Gastrointestinal stromal tumor of stomach with inguinal lymph nodes metastasis: a case report. *World J Gastroenterol* 2010; 16: 1808-1810
- Blay JY, Bonvalot S, Casali P, Choi H, Debiec-Richter M, Dei Tos AP, Emile JF, Gronchi A, Hogendoorn PC, Joensuu H, Le Cesne A, McClure J, Maurel J, Nupponen N, Ray-Coquard I, Reichardt P, Sciot R, Stroobants S, van Glabbeke M, van Oosterom A, Demetri GD. Consensus meeting for the management of gastrointestinal stromal tumors. Report of the GIST Consensus Conference of 20-21 March 2004, under the auspices of ESMO. *Ann Oncol* 2005; 16: 566-578
- 侯英勇, 朱增雄. 胃肠道间质瘤. 上海: 上海科学技术文献出版社, 2006: 70-182
- Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, Wanders J, Kaplan RS, Rubinstein L, Verweij J, Van Glabbeke M, van Oosterom AT, Christian MC, Gwyther SG. New

■同行评价

本文内容新颖, 可读性强, 能较好地反映GISTs的影响检查应用及进展。

- guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92: 205-216
- 15 Bechtold RE, Chen MY, Stanton CA, Savage PD, Levine EA. Cystic changes in hepatic and peritoneal metastases from gastrointestinal stromal tumors treated with Gleevec. *Abdom Imaging* 2003; 28: 808-814
 - 16 Choi H, Charnsangavej C, de Castro Faria S, Tamm EP, Benjamin RS, Johnson MM, Macapinlac HA, Podoloff DA. CT evaluation of the response of gastrointestinal stromal tumors after imatinib mesylate treatment: a quantitative analysis correlated with FDG PET findings. *AJR Am J Roentgenol* 2004; 183: 1619-1628
 - 17 Mabilie M, Vanel D, Albiter M, Le Cesne A, Bonvalot S, Le Péchoux C, Terrier P, Shapeero LG, Dromain C. Follow-up of hepatic and peritoneal metastases of gastrointestinal tumors (GIST) under Imatinib therapy requires different criteria of radiological evaluation (size is not everything!!!). *Eur J Radiol* 2009; 69: 204-208
 - 18 Stroszczyński C, Jost D, Reichardt P, Chmelik P, Gaffke G, Kretschmar A, Schneider U, Felix R, Hohenberger P. Follow-up of gastro-intestinal stromal tumours (GIST) during treatment with imatinib mesylate by abdominal MRI. *Eur Radiol* 2005; 15: 2448-2456
 - 19 Goerres GW, Stupp R, Barghouth G, Hany TF, Pestalozzi B, Dizendorf E, Schnyder P, Luthi F, von Schulthess GK, Leyvraz S. The value of PET, CT and in-line PET/CT in patients with gastrointestinal stromal tumours: long-term outcome of treatment with imatinib mesylate. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2005; 32: 153-162
 - 20 Young H, Baum R, Cremerius U, Herholz K, Hoekstra O, Lammertsma AA, Pruim J, Price P. Measurement of clinical and subclinical tumour response using [18F]-fluorodeoxyglucose and positron emission tomography: review and 1999 EORTC recommendations. European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) PET Study Group. *Eur J Cancer* 1999; 35: 1773-1782
 - 21 Holdsworth CH, Badawi RD, Manola JB, Kijewski MF, Israel DA, Demetri GD, Van den Abbeele AD. CT and PET: early prognostic indicators of response to imatinib mesylate in patients with gastrointestinal stromal tumor. *AJR Am J Roentgenol* 2007; 189: W324-W330
 - 22 De Leo C, Memeo M, Spinelli F, Angelelli G. Gastrointestinal stromal tumours: experience with multislice CT. *Radiol Med* 2006; 111: 1103-1114
 - 23 Lee MW, Kim SH, Kim YJ, Lee JM, Lee JY, Park EA, Choi JY, Han JK, Yang HK, Lee HJ, Choi BI. Gastrointestinal stromal tumor of the stomach: preliminary results of preoperative evaluation with CT gastrography. *Abdom Imaging* 2008; 33: 255-261
 - 24 Akahoshi K, Sumida Y, Matsui N, Oya M, Akinaga R, Kubokawa M, Motomura Y, Honda K, Watanabe M, Nagaie T. Preoperative diagnosis of gastrointestinal stromal tumor by endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 2077-2082
 - 25 Gomes AL, Bardales RH, Milanezi F, Reis RM, Schmitt F. Molecular analysis of c-Kit and PDGFRA in GISTs diagnosed by EUS. *Am J Clin Pathol* 2007; 127: 89-96
 - 26 Van den Abbeele AD. The lessons of GIST--PET and PET/CT: a new paradigm for imaging. *Oncologist* 2008; 13 Suppl 2: 8-13
 - 27 Matsui T, Mitsui H, Sekigawa K, Kobayashi K, Okubo M, So E, Nakachi K, Hashimoto N, Yamaguchi H, Ishikawa M, Okuda J, Sato K, Terashima H, Kishida Y, Tamura K, Suzuki T. A case of a duodenal gastrointestinal stromal tumor diagnosed with the aid of diffusion-weighted magnetic resonance imaging. *Clin J Gastroenterol*, 2009; 2: 384-387
 - 28 Takahara T, Imai Y, Yamashita T, Yasuda S, Nasu S, Van Cauteren M. Diffusion weighted whole body imaging with background body signal suppression (DWIBS): technical improvement using free breathing, STIR and high resolution 3D display. *Radiat Med* 2004; 22: 275-282
 - 29 Stecco A, Romano G, Negru M, Volpe D, Saponaro A, Costantino S, Sacchetti G, Inglese E, Alabiso O, Carriero A. Whole-body diffusion-weighted magnetic resonance imaging in the staging of oncological patients: comparison with positron emission tomography computed tomography (PET-CT) in a pilot study. *Radiol Med* 2009; 114: 1-17

编辑 李薇 电编 李薇

肝硬化门脉高压症脾切除术

金山, 戴朝六

金山, 内蒙古医学院附属医院普通外科 内蒙古自治区呼和浩特市 010050

戴朝六, 中国医科大学附属盛京医院肝胆外科 辽宁省沈阳市 110004

内蒙古自治区自然科学基金资助项目, No. 2009BS1103

作者贡献分布: 金山与戴朝六对此文所作贡献均等; 本文综述由金山完成; 戴朝六审校。

通讯作者: 金山, 副教授, 010050, 内蒙古自治区呼和浩特市, 内蒙古医学院附属医院普通外科. jinshangood@yahoo.com.cn
电话: 0471-6637645

收稿日期: 2010-08-10 修回日期: 2010-09-14

接受日期: 2010-09-25 在线出版日期: 2010-11-28

Splenectomy in patients with liver cirrhosis and portal hypertension

Shan Jin, Chao-Liu Dai

Shan Jin, Department of General Surgery, Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical College, Hohhot 010050, Inner Mongolia Autonomous Region, China

Chao-Liu Dai, Department of Hepatobiliary Surgery, Shengjing Hospital, China Medical University, Shenyang 110004, Liaoning Province, China

Supported by: the Natural Science Foundation of Inner Mongolia Autonomous Region, No. 2009BS1103

Correspondence to: Associate Professor Shan Jin, Department of General Surgery, Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical College, Hohhot 010050, Inner Mongolia Autonomous Region, China. jinshangood@yahoo.com.cn

Received: 2010-08-10 Revised: 2010-09-14

Accepted: 2010-09-25 Published online: 2010-11-28

Abstract

In patients with liver cirrhosis and portal hypertension, splenectomy allows to reduce portal vein pressure, improve liver function, reverse leukopenia and thrombocytopenia, prevent small-for-size syndrome after living donor liver transplantation, and help treat hepatocellular carcinoma and viral hepatitis. However, overwhelming postsplenectomy infection (OPSI) and portal venous thrombosis are potentially fatal complications following splenectomy. Therefore, the indications and contraindications for splenectomy should be strictly applied.

Key Words: Liver cirrhosis; Portal hypertension; Splenectomy

Jin S, Dai CL. Splenectomy in patients with liver cirrhosis

and portal hypertension. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2010; 18(33): 3533-3538

摘要

肝硬化门脉高压症脾切除术, 对降低门脉压力、改善肝功能、纠正血小板和白细胞减少以及预防活体肝移植后小肝综合征的发生效果显著, 并且能够辅助完成肝癌及病毒性肝炎干扰素治疗。但脾切除术后可能引发脾切除术后凶险性感染(overwhelming postsplenectomy infection, OPSI)或门脉系统血栓形成。因此, 必须正确掌握肝硬化门脉高压症患者脾切除术的适应证和禁忌证。

关键词: 肝硬化; 门脉高压; 脾切除

金山, 戴朝六. 肝硬化门脉高压症脾切除术. *世界华人消化杂志* 2010; 18(33): 3533-3538

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/18/3533.asp>

0 引言

门脉高压症可分为肝前型、肝内型和肝后型3类。其中肝内型在我国最常见, 约占95%以上, 按病理形态的不同可分为窦前阻塞、肝窦和窦后阻塞。窦前阻塞常见病因是血吸虫病性肝硬化, 肝窦和窦后阻塞的常见病因是肝炎后肝硬化。肝硬化门脉高压症临床表现为脾大和脾功能亢进、呕血和便血、腹水^[1]。而脾大、脾功能亢进的治疗包括药物治疗、脾血管栓塞及脾切除术。目前肝硬化门脉高压症脾切除术目的有: (1)降低门脉血流, 减轻门脉高压, 改善食管胃底静脉曲张及出血倾向^[2]; (2)改善脾功能亢进引起的血小板减少, 顺利完成病毒性肝炎的干扰素治疗^[3-5]; (3)完善肝细胞癌的治疗^[6,7]; (4)控制门脉血流及门脉压力, 减少活体肝移植后小肝综合征(small-for-size syndrome)的发生^[8-11]。脾切除术既能有效降低门脉压力又能纠正脾功亢进状态, 其治疗效果是肯定的。但脾切除术后可能发生脾切除术后凶险性感染(overwhelming postsplenectomy infection, OPSI)及门脉系统血栓形成^[4,12,13]。虽然OPSI发生率较低, 但致死率较高^[12]。

■背景资料

肝硬化门脉高压症在我国是一种常见病, 主要由乙型肝炎引起, 也可以由丙型肝炎、长期过量饮酒等因素引起。主要临床表现为脾大和脾功能亢进、呕血和便血、腹水。脾切除术治疗既能有效降低门脉压力又能纠正脾功亢进状态, 其治疗效果是肯定的。

■同行评议者

梁力建, 教授, 中山大学附属第一医院肝胆外科

■ 研发前沿

肝硬化门脉高压症脾切除术对改善肝功能、降低门脉压力、纠正脾功能亢进疗效肯定。但脾切除术后可能发生OPSI及门脉系统血栓形成等。且各种肝硬化门脉高压症肝功能损害及脾亢亢进程度差异较大。目前肝硬化门脉高压症是否应该切脾成为争论的焦点。

另外,我国常见的是乙型肝炎和血吸虫病性肝硬化。肝炎所致的门脉高压症是肝窦、窦后型,主要表现为肝功能受损,脾肿大,脾亢有时不甚明显;而血吸虫病性肝硬化所致的门脉高压症是窦前型,主要表现为脾肿大、脾亢,而肝功能尚好,因此不能盲目进行脾切除术^[14]。本文主要以肝硬化门脉高压症背景下,对脾切除的“利”与“弊”进行综述。

1 对肝脏的影响

1.1 改善肝功能 脾切除对肝硬化患者肝功能改善有明显的作用。Chen等^[15]对94例肝硬化肝癌患者进行脾切除,观察了血小板、总胆红素、白细胞等指标,显示脾切除术后肝功能得到明显改善。緒方俊郎等^[16]对134例肝硬化患者进行脾切除,术后1 mo肝功能明显好转,Child-pugh分级4年间得到明显改善。并且肝功能Child-pugh B级患者脾切除术后肝储备增大,同时肝功能得到明显改善,但对于Child-pugh A级患者肝储备无显著差异,认为脾切除术后肝功能改善可能与肝病背景有关。Murata等^[17]认为肝硬化脾切除能够改善肝硬化患者肝功能,特别是伴有巨脾和低血清ALT的患者,可作为等待肝移植期间的支持治疗。脾切除对肝硬化门脉高压患者肝功能的改善可能与术后门脉压力的降低、减少肝再生抑制因子的释放等有关。

1.2 降低门脉压力 肝硬化脾大时,流入脾脏的过多的血流不仅增加门脉压力,还会引起减少肝动脉血流的动脉窃血综合征(splenic artery steal syndrome)^[18]。Zhang等^[19]报道肝硬化伴有巨脾的患者,脾切除明显增加肝动脉血流。肝硬化时,脾切除不仅阻断过多的脾动脉血流,还会减少从脾静脉流入门静脉的血量,成为门脉压力降低的重要原因^[18,20]。另外,肝硬化时脾脏的生发中心和周边带的静脉窦内皮细胞、淋巴细胞产生大量的内皮素-1,并在脾静脉内浓度较高^[21]。内皮素-1活化肝脏星状细胞,使肝血窦收缩,增加肝内血管抵抗。因此,脾切除消除了脾脏来源的内皮素-1,有助于门脉压力的降低。

1.3 减少肝再生抑制因子的释放 1967年Bartoloni^[22]首次报告肝切除后肝再生与脾脏有关。转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)是强有力的肝细胞再生抑制因子,并促进肝脏纤维化。Ueda等^[23]报告大鼠70%肝切除模型,TGF- β 主要来源于脾脏。肝硬化大鼠TGF- β 主要来源于脾脏和肝星状细胞,因此脾切除明显改

善肝再生,抑制肝纤维化^[24,25]。Morinaga等^[26]认为脾切除通过降低血清TGF- β 1水平能够显著增强肝脏再生能力。肝硬化时,门脉高压促使肝星状细胞受到活化,脾细胞活化,TGF- β 过量产生^[27]。因此,脾切除不仅消除脾脏产生的TGF- β ,而且下调门脉高压引起的肝星状细胞来源TGF- β ,显著改善肝再生。另外,肝硬化时脾脏内肝细胞生长因子(hepatocyte growth factor, HGF)活化抑制剂表达亢进,同时肝细胞内HGF激活下降^[28]。因此,通过脾切除消除了肝再生抑制因子-HGF活化抑制剂,HGF受到活化,促进肝细胞再生。

1.4 减轻肝前型胆红素负荷 脾功能亢进时,红细胞寿命缩短,胆红素生成增多。因此,脾切除不仅消除红细胞破坏场所-脾脏,减少胆红素的生成,减轻肝前型胆红素负荷,对肝功能改善可能有利^[29]。

1.5 促进肝再生因子的生成 TNF- α 是肝再生调控过程中的关键细胞因子。在肝细胞介导的肝再生中起着非常重要的作用^[30,31]。肝硬化时,虽然肝再生的启动因子TNF- α 降低,但是脾切除能够维持肝内TNF- α 水平,促进肝细胞再生^[32]。尤其是,脾切除后反应性升高的血小板,以及血小板来源5-羟色胺是重要的促进肝再生因子^[33,34]。

2 干扰素治疗

干扰素具有抗病毒和免疫调节的双重作用。对肝癌的发生,预防复发以及清除病毒治疗效果显著^[35,36]。Miao等^[37]认为乙型、丙型肝炎合并肝癌患者抗病毒治疗,尤其是干扰素治疗可显著降低死亡率和术后复发。但是干扰素抗病毒治疗会导致血色素、白细胞及血小板降低^[38]。如果患者合并有肝硬化门脉高压症导致的白细胞及血小板减少,就使得部分患者抗病毒治疗无法进行或不能顺利完成^[5]。Akahoshi等^[39]以干扰素治疗为目的,对丙型肝炎患者进行腹腔镜下脾切除术21例(术前平均血小板: $50.7 \times 10^9/L$, Child-pugh A/B/C: 10/11/0),术后干扰素和利巴韦林抗病毒治疗,9(42.9%)例顺利完成抗病毒疗程。张效东等^[5]对7例慢性丙型肝炎或肝硬化患者(Child A)行开腹下脾切除,术后所有患者血小板在1 wk内升至正常水平,术后10-14 d后均用干扰素和利巴韦林抗病毒治疗24-48 wk。他认为慢性丙型肝炎准备行抗病毒治疗,因外周血细胞、血小板减少无法进行的患者适合行脾切除。Popa等^[40]认为肝硬化患者(Child A级且不伴有其

他疾病者)行脾切除是逆转血小板减少的安全、有效方法. 总之, 脾切除对那些仅仅血小板减少而不能行干扰素抗病毒治疗的患者安全有效.

3 肝癌

原发性肝癌多在肝炎后肝硬化基础上发生, 常常合并有门脉高压及脾功能亢进. 以往认为肝癌同时行脾切除视为禁忌, 但随着脾脏外科的发展, 认为脾脏抗肿瘤作用呈双相性, 肿瘤早期应当保留脾脏, 而进展期应切除脾脏^[41]. Chen等^[15]对肝细胞癌合并肝硬化脾功能亢进患者, 行肝癌联合脾切除术, 发现术后并发症发生率并不增加, 而术后5年无瘤生存率明显提高. Sugawara等^[6]报道肝硬化合并肝癌同时行脾切除, 术后生存率3年为72.3%, 5年为38.9%. Ikai等^[42]报道肝癌行肝切除的1年生存率为87.8%, 3年为69.2%, 5年为53.4%, 与上述Sugawara等报道比较后认为肝癌同时脾切除3年内生存率相近, 但3年后下降. 对于肝癌切脾时间的选择, Sugawara等认为全身状态较好, 肿瘤位于肝左叶或肝脏表面的病例, 建议同期行脾切除, 其余病例先行脾切除后再次评估肝功能, 二期行肝切除术^[6,29].

4 肝移植

对于活体肝移植, 门脉压力控制非常重要. 当供肝质量/受体标准肝质量(GW/SLW)<40%的小体积肝移植病例, 过多的门脉血流的增加、门脉压力的上升是肝损害的原因^[8,43]. 当门脉压力<20 mmHg时, 移植肝功能及患者生存率得到明显改善^[8,9]. 目前控制门脉压力的外科措施有: (1)脾切除^[44]; (2)肝动脉结扎^[20]; (3)门体分流^[45,46]; (4)脾动脉部分栓塞术^[47]. 吴刚等^[11]通过动物实验证明脾切除能够降低小体积肝脏的门静脉灌流和压力, 减少促炎性细胞因子的表达和释放, 减轻细胞损害, 促进肝再生, 降低小肝综合征的发生. 但对于背驮式肝移植, 脾切除增加肝移植术后的感染率和死亡率, 除非有明确的适应证, 否则不宜行脾切除^[48]. 王伟林等^[49]观察29例术前或术中脾切除肝移植患者, 认为肝移植术前或术中脾切除对肝移植患者均无益处, 脾切除应严格掌握适应证. 总之, 对于活体肝移植小肝综合征的预防脾切除疗效显著.

5 OPSI的发生

我国成人脾切除术后OPSI发生率为1%-5%, 儿童为10%, 死亡率高达50%-70%^[50]. 2009年Oka-

mura等^[51]报道OPSI发生率成人0.3%-4.3%, 小儿为0.13%-8.1%, 与我国相近. OPSI感染的细菌以肺炎链球菌为首, 约占80%, 并与年龄、脾切除术后时间无关. 急性发作, 细菌感染引起败血症、骨髓炎等, 后发展成弥散性血管内凝血(disseminated intravascular coagulation, DIC), 致死率较高^[12,52]. 脾脏是人体最大的免疫器官, 占全身淋巴组织总量的25%, 含有大量的淋巴细胞和巨噬细胞, 是机体细胞免疫和体液免疫的中心, 通过多种机制发挥抗肿瘤作用. 脾切除后体内免疫功能低下, 感染防御能力下降, 同时干扰素及抗肿瘤药物等治疗可能诱发OPSI的发生. 但是, 肝硬化门脉高压症脾切除术对机体免疫功能的影响不是十分明确. Levi等^[53]认为肝硬化时脾功能低下与感染发生无明显关联. Cao等^[54]对肝细胞癌合并肝硬化患者行肝脾联合切除, 认为脾切除并不降低反而促进T淋巴细胞恢复, 改善Th1/Th2表达不平衡, 提高了患者抗肿瘤免疫功能. 孙勇伟等^[55]认为肝硬化门脉高压行脾切除术后并不影响体液和细胞免疫功能, 淤血肿大的脾脏对细胞和体液免疫功能有抑制作用, 脾切除后获得改善. 但汪明明等^[56]却认为肝硬化脾切除患者存在细胞免疫功能缺陷, 表现为T淋巴细胞数量的减少和活化功能的下降. 对于血吸虫病肝硬化患者脾切除后细胞免疫下降, 而体液免疫增强^[57]. 这些预示着肝硬化脾切除似乎可能改善机体免疫功能.

6 门脉系统血栓形成

脾切除术后门脉系统血栓发生率为1.6%-29%^[4,13,58]. 血栓形成可能与血小板减少、抗凝血酶原III降低、脾静脉直径、门静脉血流速度变化、脾脏质量等有关^[58-61]. 但陈炜^[62]通过磁共振检查发现, 脾切除断流术后门脉系统血栓发生率高达91.06%, 远高于上述报道, 且所有血栓形成患者均有脾静脉血栓, 而门静脉主干血栓形成占其中的25.89%, 认为脾切除后脾静脉呈一盲端, 血流缓慢和湍流形成, 术中钳夹、挤压造成脾静脉内膜损伤, 胶原纤维暴露, 激活凝血系统形成脾静脉血栓, 并可向门静脉主干蔓延. 脾切除后血流动力学改变, 即血流缓慢和湍流在门静脉系统血栓形成中起最重要作用. 对于肝硬化门脉高压症患者脾切除后门脉系统血栓形成可能与门静脉和脾静脉直径、脾脏大小和是否行抗凝治疗有关^[63]. 而Kinjo等^[64]认为脾静脉直径和低白细胞数量是肝硬化门脉高压患者脾切除后

■创新盘点

本文较为全面地阐述了肝硬化门脉高压症脾切除术的“利”与“弊”, 概述了相关的最新研究进展.

■应用要点

肝硬化门脉高压症脾切除术后并发病日益受到重视,通过对本文的全面了解,可以更加严格的掌握门脉高压症脾切除术的适应证和禁忌证。

门静脉血栓形成的独立危险因素。Kawanaka等^[59]认为肝硬化患者切脾后门静脉血栓形成与抗凝血酶III数量减少及其活性减低有关,并应用抗凝血酶III浓缩液进行预防性治疗,结果对照组门脉血栓发生率36%,抗凝血酶III应用组血栓发生率为4%,显著降低。

7 结论

肝硬化门脉高压症脾切除术对肝功能改善、降低门脉压力、纠正脾功能亢进、预防活体肝移植后小肝综合征的发生以及完善肝癌、病毒性肝炎干扰素治疗等效果显著。但肝硬化脾切除对机体免疫功能的影响不十分明确,并可能引起OPSI或门脉系统血栓形成。因此,肝硬化门脉高压症患者实施脾切除术必须有严格的适应证和禁忌证。随着脾脏外科的发展,肝硬化对脾脏功能的影响以及脾切除对机体免疫功能的影响等诸多问题的解决,对肝硬化脾切除术个体化治疗方案提供依据。

8 参考文献

- 姜洪池, 赵宪琪. 肝硬化门静脉高压症切脾对肝硬化有益还是有害. 中华肝胆外科杂志 2006; 12: 581-582
- Hashizume M, Tomikawa M, Akahoshi T, Tanoue K, Gotoh N, Konishi K, Okita K, Tsutsumi N, Shimabukuro R, Yamaguchi S, Sugimachi K. Laparoscopic splenectomy for portal hypertension. *Hepatogastroenterology* 2002; 49: 847-852
- Kato H, Usui M, Azumi Y, Ohsawa I, Kishiwada M, Sakurai H, Tabata M, Isaji S. Successful laparoscopic splenectomy after living-donor liver transplantation for thrombocytopenia caused by antiviral therapy. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 4245-4248
- Kercher KW, Carbonell AM, Heniford BT, Matthews BD, Cunningham DM, Reindollar RW. Laparoscopic splenectomy reverses thrombocytopenia in patients with hepatitis C cirrhosis and portal hypertension. *J Gastrointest Surg* 2004; 8: 120-126
- 张效东, 余灵祥, 杨晓晋. 丙肝抗病毒治疗前脾切除纠正血小板减少症. 肝胆外科杂志 2009; 17: 348-351
- Sugawara Y, Yamamoto J, Shimada K, Yamasaki S, Kosuge T, Takayama T, Makuuchi M. Splenectomy in patients with hepatocellular carcinoma and hypersplenism. *J Am Coll Surg* 2000; 190: 446-450
- 陈孝平, 吴在德, 裘法祖. 肝癌切除联合脾切除治疗肝癌合并肝硬化、脾功能亢进. 中华外科杂志 2005; 43: 442-446
- Yagi S, Iida T, Hori T, Taniguchi K, Yamamoto C, Yamagiwa K, Uemoto S. Optimal portal venous circulation for liver graft function after living-donor liver transplantation. *Transplantation* 2006; 81: 373-378
- Yoshizumi T, Taketomi A, Soejima Y, Ikegami T, Uchiyama H, Kayashima H, Harada N, Yamashita Y, Kawanaka H, Nishizak T, Maehara Y. The beneficial role of simultaneous splenectomy in living donor liver transplantation in patients with small-

- for-size graft. *Transpl Int* 2008; 21: 833-842
- Sibulesky L, Nguyen JH, Paz-Fumagalli R, Taner CB, Dickson RC. Treatment modalities for hypersplenism in liver transplant recipients with recurrent hepatitis C. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 5010-5013
- 吴刚, 孙会东, 杨蕾, 陈旭春, 程颖, 刘永锋. 脾切除在防治小肝综合征中的作用. 中国医科大学学报 2010; 39: 108-111
- Okabayashi T, Hanazaki K. Overwhelming post-splenectomy infection syndrome in adults - a clinically preventable disease. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 176-179
- Yoshida M, Watanabe Y, Horiuchi A, Yamamoto Y, Sugishita H, Kawachi K. Portal and splenic venous thrombosis after splenectomy in patients with hypersplenism. *Hepatogastroenterology* 2009; 56: 538-541
- 夏穗生. 肝硬化门静脉高压症时不宜盲目施行脾切除术. 中华肝胆外科杂志 2006; 12: 583-584
- Chen XP, Wu ZD, Huang ZY, Qiu FZ. Use of hepatectomy and splenectomy to treat hepatocellular carcinoma with cirrhotic hypersplenism. *Br J Surg* 2005; 92: 334-339
- 緒方俊郎, 奥田康司, 佐藤寿洋. 肝硬変に対する脾摘の意義と注意点. 外科 2010; 72: 63-67
- Murata K, Ito K, Yoneda K, Shiraki K, Sakurai H, Ito M. Splenectomy improves liver function in patients with liver cirrhosis. *Hepatogastroenterology* 2008; 55: 1407-1411
- Quintini C, Hirose K, Hashimoto K, Diago T, Aucejo F, Eghtesad B, Vogt D, Pierce G, Baker M, Kelly D, Miller CM. "Splenic artery steal syndrome" is a misnomer: the cause is portal hyperperfusion, not arterial siphon. *Liver Transpl* 2008; 14: 374-379
- Zhang Y, Wen T, Yan L, Chen Z, Yang H, Deng X, Liang G, Li G, Zhang X, Ran S, Liao Z. The changes of hepatic hemodynamics and functional hepatic reserve after splenectomy with periesophagogastric devascularization. *Hepatogastroenterology* 2009; 56: 835-839
- Shimada M, Ijichi H, Yonemura Y, Harada N, Shiotani S, Ninomiya M, Terashi T, Yoshizumi T, Soejima Y, Suehiro T, Maehara Y. The impact of splenectomy or splenic artery ligation on the outcome of a living donor adult liver transplantation using a left lobe graft. *Hepatogastroenterology* 2004; 51: 625-629
- Nagasue N, Dhar DK, Yamanoi A, Emi Y, Udagawa J, Yamamoto A, Tachibana M, Kubota H, Kohno H, Harada T. Production and release of endothelin-1 from the gut and spleen in portal hypertension due to cirrhosis. *Hepatology* 2000; 31: 1107-1114
- Bartoloni St Omer F. [Interdependence between the spleen and liver, studied in hepatic regeneration after partial hepatectomy (splenectomy, splenic extracts and grafts)] *Arch De Vecchi Anat Patol* 1967; 49: 419-444
- Ueda S, Yamanoi A, Hishikawa Y, Dhar DK, Tachibana M, Nagasue N. Transforming growth factor-beta1 released from the spleen exerts a growth inhibitory effect on liver regeneration in rats. *Lab Invest* 2003; 83: 1595-1603
- Nakamura T, Sakata R, Ueno T, Sata M, Ueno H. Inhibition of transforming growth factor beta prevents progression of liver fibrosis and enhances hepatocyte regeneration in dimethylnitrosamine-treated rats. *Hepatology* 2000; 32: 247-255
- Akahoshi T, Hashizume M, Tanoue K, Shimabukuro

- R, Gotoh N, Tomikawa M, Sugimachi K. Role of the spleen in liver fibrosis in rats may be mediated by transforming growth factor beta-1. *J Gastroenterol Hepatol* 2002; 17: 59-65
- 26 Morinaga A, Ogata T, Kage M, Kinoshita H, Aoyagi S. Comparison of liver regeneration after a splenectomy and splenic artery ligation in a dimethylnitrosamine-induced cirrhotic rat model. *HPB (Oxford)* 2010; 12: 22-30
- 27 Okada Y, Tsuzuki Y, Hokari R, Miyazaki J, Matsuzaki K, Matakai N, Komoto S, Watanabe C, Kawaguchi A, Nagao S, Itoh K, Miura S. Pressure loading and ethanol exposure differentially modulate rat hepatic stellate cell activation. *J Cell Physiol* 2008; 215: 472-480
- 28 Kaide T, Oe H, Yoshikawa A, Okajima A, Imamura M. Expressions of molecules associated with hepatocyte growth factor activation after hepatectomy in liver cirrhosis. *Hepatogastroenterology* 2004; 51: 547-551
- 29 竹村信行, 青木琢, 國土典宏. 脾摘併用肝切除の功罪. *肝胆膵* 2008; 56: 393-399
- 30 Sánchez A, Factor VM, Schroeder IS, Nagy P, Thorgerirsson SS. Activation of NF-kappaB and STAT3 in rat oval cells during 2-acetylaminofluorene/partial hepatectomy-induced liver regeneration. *Hepatology* 2004; 39: 376-385
- 31 Akhurst B, Matthews V, Husk K, Smyth MJ, Abraham LJ, Yeoh GC. Differential lymphotoxin-beta and interferon gamma signaling during mouse liver regeneration induced by chronic and acute injury. *Hepatology* 2005; 41: 327-335
- 32 Murata K, Shiraki K, Sugimoto K, Takase K, Nakano T, Furusaka A, Tameda Y. Splenectomy enhances liver regeneration through tumor necrosis factor (TNF)-alpha following dimethylnitrosamine-induced cirrhotic rat model. *Hepatogastroenterology* 2001; 48: 1022-1027
- 33 Murata S, Ohkohchi N, Matsuo R, Ikeda O, Myronovych A, Hoshi R. Platelets promote liver regeneration in early period after hepatectomy in mice. *World J Surg* 2007; 31: 808-816
- 34 Lesurtel M, Graf R, Aleil B, Walther DJ, Tian Y, Jochum W, Gachet C, Bader M, Clavien PA. Platelet-derived serotonin mediates liver regeneration. *Science* 2006; 312: 104-107
- 35 Hisaka T, Yano H, Ogasawara S, Momosaki S, Nishida N, Takemoto Y, Kojiro S, Katafuchi Y, Kojiro M. Interferon-alphaCon1 suppresses proliferation of liver cancer cell lines in vitro and in vivo. *J Hepatol* 2004; 41: 782-789
- 36 Akuta N, Suzuki F, Suzuki Y, Sezaki H, Hosaka T, Someya T, Kobayashi M, Saitoh S, Arase Y, Ikeda K, Kobayashi M, Kumada H. Long-term follow-up of interferon monotherapy in 454 consecutive naive patients infected with hepatitis C virus: multi-course interferon therapy may reduce the risk of hepatocellular carcinoma and increase survival. *Scand J Gastroenterol* 2005; 40: 688-696
- 37 Miao RY, Zhao HT, Yang HY, Mao YL, Lu X, Zhao Y, Liu CN, Zhong SX, Sang XT, Huang JF. Postoperative adjuvant antiviral therapy for hepatitis B/C virus-related hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2010; 16: 2931-2942
- 38 Russo MW, Fried MW. Side effects of therapy for chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2003; 124: 1711-1719
- 39 Akahoshi T, Tomikawa M, Korenaga D, Ikejiri K, Saku M, Takenaka K. Laparoscopic splenectomy with peginterferon and ribavirin therapy for patients with hepatitis C virus cirrhosis and hypersplenism. *Surg Endosc* 2010; 24: 680-685
- 40 Popa M, Vasilescu C. [Minimally invasive splenectomy for thrombocytopenia associated with liver cirrhosis] *Chirurgia (Bucur)* 2010; 105: 15-20
- 41 Yao YM, Liu QG, Yang W, Zhang M, Ma QY, Pan CE. Effect of spleen on immune function of rats with liver cancer complicated by liver cirrhosis. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2003; 2: 242-246
- 42 Ikai I, Arii S, Okazaki M, Okita K, Omata M, Kojiro M, Takayasu K, Nakanuma Y, Makuuchi M, Matsuyama Y, Monden M, Kudo M. Report of the 17th Nationwide Follow-up Survey of Primary Liver Cancer in Japan. *Hepatol Res* 2007; 37: 676-691
- 43 Shimamura T, Taniguchi M, Jin MB, Suzuki T, Matsushita M, Furukawa H, Todo S. Excessive portal venous inflow as a cause of allograft dysfunction in small-for-size living donor liver transplantation. *Transplant Proc* 2001; 33: 1331
- 44 Jeng LB, Lee CC, Chiang HC, Chen TH, Hsu CH, Cheng HT, Lai HC. Indication for splenectomy in the era of living-donor liver transplantation. *Transplant Proc* 2008; 40: 2531-2533
- 45 Yamada T, Tanaka K, Uryuhara K, Ito K, Takada Y, Uemoto S. Selective hemi-portocaval shunt based on portal vein pressure for small-for-size graft in adult living donor liver transplantation. *Am J Transplant* 2008; 8: 847-853
- 46 Taniguchi M, Shimamura T, Suzuki T, Yamashita K, Oura T, Watanabe M, Kamiyama T, Matsushita M, Furukawa H, Todo S. Transient portacaval shunt for a small-for-size graft in living donor liver transplantation. *Liver Transpl* 2007; 13: 932-924
- 47 Umeda Y, Yagi T, Sadamori H, Matsukawa H, Matsuda H, Shinoura S, Mizuno K, Yoshida R, Iwamoto T, Satoh D, Tanaka N. Effects of prophylactic splenic artery modulation on portal overperfusion and liver regeneration in small-for-size graft. *Transplantation* 2008; 86: 673-680
- 48 叶启发, 余兴国, 明英姿, 成柯, 马颖, 牛英, 任祖海, 刘斌, 赵于军. 脾切除对肝移植预后影响的回顾性探讨. *中国普外基础与临床杂志* 2008; 15: 159-161
- 49 王伟林, 高磊, 梁廷波, 姚敏亚, 卢安卫, 郑树森. 脾切除对肝移植患者的影响. *中华医学杂志* 2006; 86: 1240-1243
- 50 江艺. 脾切除术后凶险感染是否真的已经消失? *中华普通外科学文献(电子版)* 2008; 2: 442-443
- 51 Okamura S, Sakai T, Yoshikai H, Sumie H, Narita K, Karashima T, Maeyama Y, Higaki K, Ide T, Sata M. Case of overwhelming postsplenectomy infection (OPSI) with chronic hepatitis type C during peginterferon/ribavirin combination therapy. *Nippon Shokakibyo Gakkai Zasshi* 2009; 106: 411-417
- 52 Waghorn DJ. Overwhelming infection in asplenic patients: current best practice preventive measures are not being followed. *J Clin Pathol* 2001; 54: 214-218
- 53 Levi D, Mauriãto E, Abecasis R, Mazure R, Sugai E, Boer L, Bai J, Terg R. Splenic hypofunction in cirrhosis is not associated with increased risk for infections. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1996; 8: 257-260
- 54 Cao ZX, Chen XP, Wu ZD. Changes of immune function in patients with liver cirrhosis after splenectomy combined with resection of hepatocellular carcinoma. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2003; 2:

■名词解释

小肝综合征 (SFSS): 是指活体肝移植后或扩大肝叶切除后出现的临床综合征, 表现为术后肝功能障碍、高胆红素血症伴延长的胆汁淤积和凝血功能障碍、门脉高压, 严重的出现腹水。在活体肝移植时, 活体供肝的肝脏体积没有达到受体肝脏的需求比例, 从而导致活体肝移植后出现的临床综合征。

■同行评价

本文可读性较好,对临床医师在应用上有一定的指导意义。

- 55 孙勇伟, 吴志勇, 陈治平, 焦哲, 倪醒之, 凌伟, 罗蒙, 徐琳. 肝硬化门静脉高压脾切除后免疫功能状况. 中华肝胆外科杂志 2000; 6: 344-345
- 56 汪明明, 刘春华, 崔速南, 刘靛雯, 朱民. 脾切除对乙型肝炎肝硬化患者外周血T细胞及其活化抗原HLA-DR的影响. 中国现代普通外科进展 2010; 13: 192-195
- 57 吴一鸣, 蔡陈效, 屠美萍, 乌文琳, 丁韧烨, 朱文军. 晚期血吸虫病脾切除对免疫功能的远期影响. 中国血吸虫病防治杂志 2009; 21: 550-552
- 58 Stamou KM, Toutouzas KG, Kekis PB, Nakos S, Gafou A, Manouras A, Krespis E, Katsaragakis S, Bramis J. Prospective study of the incidence and risk factors of postsplenectomy thrombosis of the portal, mesenteric, and splenic veins. *Arch Surg* 2006; 141: 663-669
- 59 Kawanaka H, Akahoshi T, Kinjo N, Konishi K, Yoshida D, Anegawa G, Yamaguchi S, Uehara H, Hashimoto N, Tsutsumi N, Tomikawa M, Maehara Y. Impact of antithrombin III concentrates on portal vein thrombosis after splenectomy in patients with liver cirrhosis and hypersplenism. *Ann Surg* 2010; 251: 76-83
- 60 Danno K, Ikeda M, Sekimoto M, Sugimoto T, Takemasa I, Yamamoto H, Doki Y, Monden M, Mori M. Diameter of splenic vein is a risk factor for portal or splenic vein thrombosis after laparoscopic splenectomy. *Surgery* 2009; 145: 457-464; discussion 465-466
- 61 张春旭, 王强, 郭树军. 门脉高压脾切除术后静脉血栓形成危险因素研究. 肝胆胰外科杂志 2008; 20: 340-342
- 62 陈炜. 脾切除断流术后脾静脉和门静脉血栓形成的发生率为多少? 是什么原因? 能否预防? 外科理论与实践 2009; 14: 90-91
- 63 潘卫东, 许瑞云. 肝炎肝硬化脾切除术后门静脉系统血栓形成的相关因素分析和预防. 中华肝胆外科杂志 2006; 12: 594-598
- 64 Kinjo N, Kawanaka H, Akahoshi T, Tomikawa M, Yamashita N, Konishi K, Tanoue K, Shirabe K, Hashizume M, Maehara Y. Risk factors for portal venous thrombosis after splenectomy in patients with cirrhosis and portal hypertension. *Br J Surg* 2010; 97: 910-916

编辑 曹丽鸥 电编 李薇

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) CN 14-1260/R 2010年版权归世界华人消化杂志

• 消息 •

WJC, WJGE, WJGO, WJGS, WJH, WJR 6本期刊 被 PMC 收录

本刊讯 我们于2010-08-17收到PubMed Central(PMC)的通知, 经过美国国立医学图书馆机构咨询委员会The Literature Selection Technical Review Committee评定, 决定*WJC, WJGE, WJGO, WJGS, WJH, WJR* 6本期刊被PMC收录. PMC是一个提供生命科学期刊文献的全文数据库, 他是由隶属美国国立医学图书馆(National Library of Medicine)的国家生物技术信息中心(National Center for Biotechnology Information)所创建与管理的. (常务副总编辑: 张海宁 2010-08-17)

经自然腔道内镜手术的临床应用进展

郑永志, 王东, 李兆申

郑永志, 王东, 李兆申, 中国人民解放军第二军医大学附属
长海医院消化内科 上海市 200433

作者贡献分布: 本文综述由郑永志完成; 王东与李兆申审校。

通讯作者: 李兆申, 教授, 200433, 上海市长海路168号, 中国人民解放军第二军医大学附属长海医院消化内科. zhslchxh@163.com
电话: 021-55620081

收稿日期: 2010-08-25 修回日期: 2010-09-20

接受日期: 2010-09-20 在线出版日期: 2010-11-28

Progress in clinical application of natural orifice transluminal endoscopic surgery

Yong-Zhi Zheng, Dong Wang, Zhao-Shen Li

Yong-Zhi Zheng, Dong Wang, Zhao-Shen Li, Department of Gastroenterology, Changhai Hospital, the Second Military Medical University, Shanghai 200433, China

Correspondence to: Professor Zhao-Shen Li, Department of Gastroenterology, Changhai Hospital, the Second Military Medical University, 168 Changhai Road, Shanghai 200433, China. zhslchxh@163.com

Received: 2010-08-25 Revised: 2010-09-20

Accepted: 2010-09-20 Published online: 2010-11-28

Abstract

Natural orifice transluminal endoscopic surgery (NOTES) is a new minimally invasive technique that involves accessing body cavity organs via natural orifices (stomach, colon or vagina) to perform intra-abdominal surgical procedures. On the basis of previous animal experiments, NOTES has been gradually applied in clinical practice around the world. This paper aims to review the progress in clinical application of NOTES.

Key Words: Endoscopy; Natural orifice transluminal endoscopic surgery; Clinical application; Surgical procedure

Zheng YZ, Wang D, Li ZS. Progress in clinical application of natural orifice transluminal endoscopic surgery. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2010; 18(33): 3539-3543

摘要

经自然腔道内镜手术(natural orifice transluminal endoscopic surgery, NOTES)是一项新型微创技术, 主要是经由人体的自然腔道(胃、结

肠、阴道等)进入体腔进行各种手术操作。在前期动物实验研究的基础上, 临床应用在世界各地逐步开展起来。本文就该项新型技术的临床应用进展, 包括腹腔镜辅助的临床应用、纯NOTES的应用、NOTES相关课题的研究进展及前景等作一综述。

关键词: 内镜; 经自然腔道内镜手术; 临床应用; 手术操作

郑永志, 王东, 李兆申. 经自然腔道内镜手术的临床应用进展. *世界华人消化杂志* 2010; 18(33): 3539-3543
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/18/3539.asp>

0 引言

随着医学科学的飞速发展, 继外科开腹手术及腹腔镜微创手术之后, 近年来兴起了一种新型的内镜介入诊疗技术-经自然腔道内镜手术(natural orifice transluminal endoscopic surgery, NOTES), 是指经由口腔、食管、胃、结(直)肠、阴道、膀胱等自然腔道进入腹腔、纵隔、胸腔等, 进行各种内镜下操作, 包括腹腔探查、腹膜活检、肝脏活检、胃肠及肠肠吻合、阑尾切除、胆囊切除、输卵管结扎、子宫部分切除、肾切除、脾脏切除、胰腺尾部切除、纵隔探查、肋骨及淋巴结活检、胸导管结扎、胸腺切除、心包膜开窗、脊柱手术等^[1]。作为一项新型微创技术, 国内外大量的实验研究已经证实了该项新技术的安全性、可行性及有效性等, 并已经开展了临床应用, 初步证实了新技术的安全性及可行性, 作为一项新型的微创技术, 是国内外微创医学研究的热点之一。

1 NOTES临床应用的历史及现状

NOTES的临床应用是在实验研究的基础上逐步开展起来的。2003年Rao等首次尝试在人体上行经胃阑尾切除术, 但是该病例没有公开发表^[2]。2007-03美国纽约哥伦比亚大学医学中心的Bessler等^[3]在腹腔镜辅助下完成胆囊切除术, 术后患者恢复好, 无不良反应, 手术时间大约3.5 h。2007年Marescaux等^[4]首次公开发表报道将

■背景资料

随着医学科学的飞速发展, 继外科开腹手术及腹腔镜微创手术之后, 近年来兴起了一种新型的内镜介入诊疗技术-经自然腔道内镜手术(NOTES), 是指经由口腔、食管、胃、结(直)肠、阴道、膀胱等自然腔道进入腹腔、纵隔、胸腔等, 进行各种内镜下操作。

■同行评议者

蓝宇, 教授, 北京积水潭医院消化科

■ 研发前沿

NOTES作为一项新型微创技术,国内外大量的实验研究已经证实了该项新技术的安全性、可行性及有效性等,并已经开展了临床应用,初步证实了新技术的安全性及可行性,他作为一项新型的微创技术,是国内微创医学研究的热点之一。

NOTES技术应用于人体,他们对女性胆囊结石患者成功行经阴道胆囊切除术,术后患者无明显疼痛,无出血、感染等,患者手术当晚感觉良好,因为是第1例考虑到安全问题,予术后第2天出院,随访观察10 d无不适,患者恢复良好。此项研究证实了在人体利用NOTES行胆囊切除术可行。2008年Palanivelu等^[5]首次报道1例经阴道阑尾切除术。在术前准备的6个患者中1例经阴道后穹窿进入腹腔成功行阑尾切除术,术后恢复良好。初步证实了经阴道实施阑尾切除术安全可行。此后,NOTES的临床应用在世界各地逐步开展起来。

2 NOTES临床应用进展

目前NOTES应用于临床应用仍处于起步阶段,为了保证安全,绝大多数均需要腹腔镜技术的辅助支持,随着新型器械的出现,最终可能实现不需腹腔镜等辅助顺利完成手术。NOTES的临床应用得到越来越多的关注,已经有大量临床应用报道。现将简述最近NOTES临床应用进展的代表性研究成果。

2.1 有腹腔镜辅助的NOTES临床研究进展 在目前情况下,为了保证患者的安全,腹腔镜辅助在临床研究中仍然常见,就如同腹腔镜手术备开腹手术准备一样;只是腹腔镜的辅助程度会有所不同。

Abe等^[6]为4例胃平滑肌瘤的患者进行了腹腔镜辅助的内镜下切除术,手术过程是:先用内镜进行平滑肌瘤的黏膜下剥离,接着在腹腔镜的监视下,内镜全层切除平滑肌瘤病灶黏膜剥离的3/4到2/3大小,然后腹腔镜完成切除病灶的周围部分,最后缝合胃壁切口;结果4例均成功完成,平均手术时间为201 min,出血量27 mL,术后3 d复查腹部X线片,没有胃腔的变形及胃排空时间的异常;此种手术方式因为有内镜进入腹腔,被认为是混合的NOTES;这些研究表明这种切除胃平滑肌瘤的方式安全且创伤最小的,对该类患者的治疗有指导意义。Auyang等^[7]报道了4例患者在腹腔镜辅助下完成经胃内镜下胆囊切除术的研究。4位均为有症状的胆石症患者,在腹腔镜监视下,胃镜针刀切开胃壁进入腹腔,找到胆囊后分离切除胆囊,胃壁切口腹腔镜缝合,胆囊从口腔取出。所有手术操作均顺利完成,没有发生手术相关并发症,这一研究说明这种腹腔镜辅助的NOTES胆囊切除术是安全的,同时为了进一步不需腹腔镜辅助的经胃内镜胆

囊切除术,在安全的进入腹腔、改进的收缩、内镜下止血夹及可靠的切口缝合等方面要有突破的发展。Nezhat等^[8]总结了42例使用细径腹腔镜和内镜经阴道切除阑尾,然后腹腔镜切除或是阴式子宫切除术的患者的研究。这些患者多用腹腔粘连、子宫内膜异位症及盲肠后阑尾等。所有的手术操作均顺利完成,切除阑尾时间在5-10 min,这种内镜下阑尾切除术是安全和高效的,可以减少术后并发症。Navarra等^[9]报道了6例腹腔镜辅助经阴道内镜胆囊切除术的研究。在腹腔镜监视下,采用后穹窿切开术,3条经腹的缝线固定胆囊,然后使用传统的5 mm的腹腔镜经脐辅助完成胆囊切除术,这一混合的手术方式提高了安全性,突破了现有设备的限制,同时最大限度的得到NOTES的优势。Cheung等^[10]报道了10例经直肠腹腔镜结肠切除术,其中4例为男性,平均年龄是66岁,5例是直乙状结肠癌,4例是乙状结肠损害,另1例是降结肠损害;手术平均时间是127.5 min,出血量是20 mL,住院时间是7 d,这一初步的研究表明这种腹腔镜结肠切除术对左半结肠肿瘤切除时可行的,可以避免微创开腹术的并发症。Alcaraz等^[11]报道了14例患者进行腹腔镜辅助的经阴道内镜肾脏切除术的可行性研究。其中10例为肾癌,肾萎缩及结石患者各2例,手术操作均顺利完成,患者的平均年龄为59.1岁,手术的平均时间是132.9 min,平均出血量为111.2 mL,住院时间为4 d,其中1例患者发生结肠损伤;这一研究为女性的肾癌患者提供了一种新的安全有效的治疗方法。

除了以上这些主要的研究之外,许多学者也探索了在腹腔镜辅助下进行各种途径NOTES操作的研究^[12-20],其中传统腹腔镜的辅助程度有所不同,在探索新的操作的同时,腹腔镜的辅助也是为了保证患者的安全,作为一种新型的微创技术应该能够为患者带来更多的益处。

2.2 纯NOTES临床应用进展 NOTES的临床应用没有腹腔镜等辅助才是真正意义上的理想微创手术方式,腹腔镜的辅助应该是纯NOTES发展过程中的一个桥梁,相信随着专用器械及平台的研制成功,这一手术方式必将在临床广泛应用,为患者提供更加微创的手术治疗。

Demarquay等^[21]报道了内镜下缝合较大的医源性结肠穿孔的研究。结肠穿孔是结肠镜检查治疗时常见的并发症,以往报道的是<10 mm的穿孔进行内镜下修补,在NOTES临床应用的启发下,进行了2例>10 mm的较大穿孔的修补

术, 采用内镜下止血夹闭合的方法, 这也是比较初期的NOTES应用. Jacobsen等^[22]报道了1例经阴道内镜修补复发性脐疝的研究, 患者为女性, 38岁, 8年前行脐疝修补术, 此次为复发, 在腹壁置入一5 mm的腔镜保证安全, 使用内镜经阴道修补术, 顺利完成, 没有术中术后并发症, 随访5 mo无不舒适主诉, 所以, 经阴道内镜下修复脐疝是可行的. Bessler等^[23]报道了经阴道内镜胆囊切除术的研究. 35岁的女性患者有胆石症且腹痛等, 气腹使用经阴道切开的15 mm的腔镜来维持, 使用双管道的内镜进入腹腔, 同时用另一5 mm的牵拉器固定胆囊, 内镜下使用夹子离断胆管等, 这是美国首例此类手术, 手术顺利完成后, 患者于当天出院, 随访1 mo无并发症. 因此, 不用腹腔镜等辅助的经阴道内镜胆囊切除术是可行和安全的. de Sousa等^[24]也报道了4例经阴道内镜胆囊切除术的研究. 患者同样是有腹痛的胆石症, 经阴道切开后, 使用2条内镜进入腹腔进行操作, 分离胆囊后, 顺利完成手术. 气腹及空间位置都教理想, 手术平均时间为210 min, 术后第1天出院, 随访30 d无并发症, 说明使用双镜配合进行经阴道胆囊切除术是可行的. Tabutsadze等^[25]报道了2例经阴道内镜阑尾切除术的研究. 患者均为已婚已育的阑尾炎患者, 均在全麻下进行, 手术时间分别为76和88 min, 手术顺利完成, 没有妇科及外科的并发症, 术后留观时间分别为36和30 h, 与传统手术相比, NOTES具有无疤痕、疼痛轻微、住院时间短及更高效等, 这一手术方式更加成熟和熟练后将会被更多的患者接受.

从这些研究进展来看, 在现有条件下, 进行穿孔修补等简单手术时较易进行, 然而, 在进行胆囊切除术等复杂手术时, 仍然要有辅助线或另一条内镜等以固定胆囊才可以完成操作, 由此可以看出, 对于NOTES专用器械的开发是非常关键的, 有了适合的器械及平台, 真正意义上的NOTES才能更好地开展.

2.3 NOTES临床应用中相关课题的研究进展 作为新型微创技术, 在临床应用的过程中必然会遇到许多相关的课题, 如公众的接受度^[26]、气腹的维持、穿刺位点的选择及长期随访的安全性等.

Linke等^[27]在31例腹腔镜胆囊切除术的患者上研究了内镜下不同方法确定经胃穿刺点的安全性的比较. 3种方法分别为仅使用内镜、X线透视下内镜及气腹后内镜等; 这种内镜选择穿刺位点的方法是模拟的, 评价的标准是腹腔镜衡量是否避开血管及临近器官等; 结果在选择

后用腹腔镜衡量的符合率分别为35.5%、13.8%及45.2%; 避开胃部主要静脉 ≥ 3 cm的机率分别为83.9%、65.5%及87.1%; 这一研究说明在使用气腹的情况下内镜选择安全穿刺点的可能性最大, 然而, 在内镜选择时很少有腹腔镜提供理想的气腹, 该项研究为我们提供一种研究的思路要大于其实际指导意义. Nau等^[28]报道了NOTES时内镜进入腹腔及气腹维持的研究. 在20例拟行腹腔镜胃大部切除手术的患者上进行, 其中10例无既往手术史, 经胃内镜进入腹腔探查术; 进入腹腔的平均时间是9.6 min, 与是否有既往手术史无关, 所有的通过活检通道的气腹均成功, 内镜的气腹平均压力与腹腔镜的分别为9.80及9.75 mmHg, 尽管这一研究样本较少, 说明经胃镜活检管道使用腹腔镜气腹机维持气腹似乎是可行和高效的. Pugliese等^[29]报道了18例经阴道内镜胆囊切除术后长期随访的研究. 在2007-07/2009-05完成了18例经阴道内镜胆囊切除术, 患者的平均年龄为54岁, 其中4例患者的体质量指数 >30 kg/m²; 其中14例使用超声阴道穿刺的方法, 操作的平均时间为75 min, 使用超声引导的时间是53 min, 没有超声引导的发生1例胆漏, 而有超声引导的没有发生($P<0.005$), 胆漏在使用鼻胆管引流术后7 d治愈, 没有其他的并发症; 平均随访12(1-22) mo, 没有患者出现性交困难以及其他可能与阴道切开术相关的并发症, 所以使用超声引导的经阴道内镜胆囊切除术是高效安全及可重复的, 随访1年没有并发症出现, 说明该项技术的安全性及可行性.

NOTES临床应用已经取得一定的进展, 然而, 该项新技术仍有很多需要进一步研究的方面, 如与腹腔镜(包括经脐单孔腹腔镜等)的对比研究, 优势到底有多大; 在临床应用中保证患者的安全与推动研究发展的平衡, 虽然患者的安全毫无疑问是首要的, 在实际研究中如何落到实处等.

3 中国NOTES临床应用进展

国内的NOTES临床应用研究也在积极开展, 消化内镜医师和腹腔镜医师密切配合, 共同推动该项新技术在中国的发展.

李兆申等在动物实验研究的基础上, 借鉴国外经验, 于2008-12-05对1例50岁的男性患者实施了腹腔镜辅助下经胃内镜腹膜后淋巴结活检术, 该患者因反复上腹痛6 mo, 病情加重10 d后入院, 完善检查后诊断为腹膜后淋巴结肿大原因待查, 在患者知情同意后实施活检术, 术

■相关报道

2008年Palanivelu等首次报道1例经阴道阑尾切除术. 在术前准备的6个患者中1例经阴道后穹窿进入腹腔成功行阑尾切除术, 术后恢复良好.

■同行评价

本文内容新颖,对医务人员尤其是消化内外科、内镜医师了解NOTES研究及应用的进展,进一步深入研究及广泛应用提供了有用的信息。

后明确诊断为后腹膜B细胞淋巴瘤^[30-32]。又于2009-03为1例82岁的男性患者实施了经胃内镜肝囊肿开窗术,术后随访1年无并发症出现。目前已经完成NOTES临床应用10余例。胡三元等于2009-04-02为1例老年男性患者实施了腹腔镜辅助的NOTES手术,该患者为间质瘤合并胆囊息肉患者,胃镜切除间质瘤后进入腹腔,腹腔镜切除胆囊,将间质瘤胆囊自口腔取出,术后第7天恢复饮食^[33]。牛军等^[34]于2009-05-24为1例47岁女性患者实施了经阴道内镜胆囊切除术。患者47岁,2年前查体时发现胆囊息肉,近期偶感上腹部不适,于兖矿集团总医院就诊,查体发现息肉增大直径>1 cm,患者要求手术治疗。因其瘢痕体质,决定行经阴道内镜胆囊切除术。手术过程顺利,历时约3.5 h,患者术后当天即可进食并下床活动,阴道无分泌物、无疼痛及出血,恢复顺利,于术后第2天出院。朱惠明等^[35]探讨了经自然腔道进行腹腔内镜检查对渗出性腹水病因诊断价值的研究。以不明原因腹水的23例住院患者为对象,在胃镜室深度镇静情况下,经口腔穿胃壁行腹腔内镜检查及活检,结果有22例明确诊断,并发症主要是出现胃壁切口出血及切口闭合不可靠各2例,说明经自然腔道腹腔内镜检查及活检对不明原因渗出性腹水患者是一种安全、确诊率高的方法。中国NOTES的临床应用在动物实验研究的基础上,紧密追踪该领域的发展,虽然与国外最新进展有差距,但是,通过国内消化内镜专家及腹腔镜专家的积极开拓,在腹腔探查活检、肝脏囊肿开窗引流以及胆囊切除术等方面都取得了一些可喜的进展,通过内外科医师的密切配合,中国NOTES临床应用必将赶上国外的发展。

4 结论

NOTES是一项新型的微创手术方式,目前临床应用取得一些令人鼓舞的进展,该项新技术的优势已经不断被临床实践所证实,然而,仍然面临许多亟待解决的难题,如缝合器械的开发、专用手术平台的建立、系统的证实NOTES比传统开腹及腹腔镜更有优势的临床大规模研究等。经过内镜医师与外科医师的紧密配合,再加上医疗器械工程师的努力,相信这一新型微创技术一定能够广泛的应用于临床,为广大患者提供更加优质的医疗服务。

5 参考文献

1 郑永志,王东,李兆申.经自然腔道内镜手术.世界华

- 人消化杂志 2009; 17: 1753-1758
- 2 ASGE/SAGES Working Group on Natural Orifice Transluminal Endoscopic Surgery White Paper October 2005. *Gastrointest Endosc* 2006; 63: 199-203
- 3 Grady D. Doctors try new surgery for gallbladder removal. *New York Times*, 2007-04-20; cited 2010-11-28. Available from: <http://www.nytimes.com/2007/04/20/health/20surgery.html>
- 4 Marescaux J, Dallemagne B, Perretta S, Wattiez A, Mutter D, Coumaros D. Surgery without scars: report of transluminal cholecystectomy in a human being. *Arch Surg* 2007; 142: 823-826; discussion 826-827
- 5 Palanivelu C, Rajan PS, Rangarajan M, Parthasarathi R, Senthilnathan P, Prasad M. Transvaginal endoscopic appendectomy in humans: a unique approach to NOTES--world's first report. *Surg Endosc* 2008; 22: 1343-1347
- 6 Abe N, Takeuchi H, Yanagida O, Masaki T, Mori T, Sugiyama M, Atomi Y. Endoscopic full-thickness resection with laparoscopic assistance as hybrid NOTES for gastric submucosal tumor. *Surg Endosc* 2009; 23: 1908-1913
- 7 Auyang ED, Hungness ES, Vaziri K, Martin JA, Soper NJ. Human NOTES cholecystectomy: transgastric hybrid technique. *J Gastrointest Surg* 2009; 13: 1149-1150
- 8 Nezhat C, Datta MS, Defazio A, Nezhat F, Nezhat C. Natural orifice-assisted laparoscopic appendectomy. *JSLs* 2009; 13: 14-18
- 9 Navarra G, Rando L, La Malfa G, Bartolotta G, Pracanica G. Hybrid transvaginal cholecystectomy: a novel approach. *Am J Surg* 2009; 197: e69-e72
- 10 Cheung HY, Leung AL, Chung CC, Ng DC, Li MK. Endo-laparoscopic colectomy without mini-laparotomy for left-sided colonic tumors. *World J Surg* 2009; 33: 1287-1291
- 11 Alcaraz A, Peri L, Molina A, Goicoechea I, García E, Izquierdo L, Ribal MJ. Feasibility of transvaginal NOTES-assisted laparoscopic nephrectomy. *Eur Urol* 2010; 57: 233-237
- 12 Dallemagne B, Perretta S, Allemann P, Asakuma M, Marescaux J. Transgastric hybrid cholecystectomy. *Br J Surg* 2009; 96: 1162-1166
- 13 Castillo OA, Vidal-Mora I, Campos R, Fonerón A, Feria-Flores M, Gómez R, Sepúlveda F. [Laparoscopic simple nephrectomy with transvaginal notes assistance and the use of standard laparoscopic instruments] *Actas Urol Esp* 2009; 33: 767-770
- 14 Ribal Caparrós MJ, Peri Cusi L, Molina Cabeza A, García Larrosa A, Carmona F, Alcaraz Asensio A. [First report on hybrid transvaginal nephrectomy for renal cancer] *Actas Urol Esp* 2009; 33: 280-283
- 15 Rudiman R, Wiradisuria E. Initial experience with laparoscopic-assisted transvaginal cholecystectomy: a hybrid approach to natural orifice surgery. *Int Surg* 2009; 94: 258-261
- 16 Seven R, Barbaros U. Needloscopy-assisted transvaginal cholecystectomy. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2009; 19: e61-e63
- 17 Targarona EM, Gomez C, Rovira R, Pernas JC, Balague C, Guarner-Argente C, Sainz S, Trias M. NOTES-assisted transvaginal splenectomy: the next step in the minimally invasive approach to the spleen. *Surg Innov* 2009; 16: 218-222
- 18 Zornig C, Mofid H, Emmermann A, Alm M, V Waldenfels HA, Felixmüller C. [Combined transvaginal and transumbilical approach for cholecys-

- tectomy with no visible scarring] *Chirurg* 2009; 80: 364-369
- 19 Zornig C, Mofid H, Siemssen L, Emmermann A, Alm M, von Waldenfels HA, Felixmüller C. Transvaginal NOTES hybrid cholecystectomy: feasibility results in 68 cases with mid-term follow-up. *Endoscopy* 2009; 41: 391-394
 - 20 Noguera J, Dolz C, Cuadrado A, Olea J, Vilella A, Morales R. Hybrid transvaginal cholecystectomy, NOTES, and minilaparoscopy: analysis of a prospective clinical series. *Surg Endosc* 2009; 23: 876-881
 - 21 Demarquay JF, Perrin H, Hastier P, Higuero T, Ferrari C, Rampal P, Dumas R. [Large iatrogenic colonic perforation treated by endoscopic suturing] *Gastroenterol Clin Biol* 2010; 34: 150-153
 - 22 Jacobsen GR, Thompson K, Spivack A, Fischer L, Wong B, Cullen J, Bosia J, Whitcomb E, Lucas E, Talamini M, Horgan S. Initial experience with transvaginal incisional hernia repair. *Hernia* 2010; 14: 89-91
 - 23 Bessler M, Gumbs AA, Milone L, Evanko JC, Stevens P, Fowler D. Video. Pure natural orifice transluminal endoscopic surgery (NOTES) cholecystectomy. *Surg Endosc* 2010; 24: 2316-2317
 - 24 de Sousa LH, de Sousa JA, de Sousa Filho LH, de Sousa MM, de Sousa VM, de Sousa AP, Zorron R. Totally NOTES (T-NOTES) transvaginal cholecystectomy using two endoscopes: preliminary report. *Surg Endosc* 2009; 23: 2550-2555
 - 25 Tabutsadze T, Kipshidze N. New trend in endoscopic surgery: transvaginal appendectomy NOTES (Natural Orifice Transluminal Endoscopic Surgery). *Georgian Med News* 2009: 7-10
 - 26 Peterson CY, Ramamoorthy S, Andrews B, Horgan S, Talamini M, Chock A. Women's positive perception of transvaginal NOTES surgery. *Surg Endosc* 2009; 23: 1770-1774
 - 27 Linke GR, Zerz A, Kapitza F, Warschkow R, Lange J, Meyenberger CM, Binek J. Evaluation of endoscopy in localizing transgastric access for natural orifice transluminal endoscopic surgery in humans. *Gastrointest Endosc* 2010; 71: 907-912
 - 28 Nau P, Anderson J, Needleman B, Ellison EC, Melvin WS, Hazey JW. Endoscopic peritoneal access and insufflation: natural orifice transluminal endoscopic surgery. *Gastrointest Endosc* 2010; 71: 485-489
 - 29 Pugliese R, Forgione A, Sansonna F, Ferrari GC, Di Lerna S, Magistro C. Hybrid NOTES transvaginal cholecystectomy: operative and long-term results after 18 cases. *Langenbecks Arch Surg* 2010; 395: 241-245
 - 30 王东, 于恩达, 李际辉, 陈丹磊, 郑成竹, 吴仁培, 杨丽, 郑永志, 李兆申. 腹腔镜辅助下经胃内镜腹膜后淋巴结活检术一例. *中华消化内镜杂志* 2009; 26: 171-174
 - 31 王东, 陈丹磊, 于恩达, 吴仁培, 杨丽, 郑永志, 郑成竹, 李兆申. 经胃内镜肝囊肿开窗术(附1例报告). *中国实用外科杂志* 2009; 29: 440-443
 - 32 郑永志, 王东, 陈丹磊, 吴仁培, 杨丽, 于恩达, 郑成竹, 李兆申. 经胃内镜腹腔镜探查活检术诊断腹水病因3例. *世界华人消化杂志* 2010; 18: 2816-2821
 - 33 我国首例临床NOTES手术成功实施. *腹腔镜外科杂志* 2009; 14: 320
 - 34 牛军, 宋炜, 刘恩宇, 房向红, 江四峰, 孔祥健, 陈瑞平, 樊薇, 牛卫博, 彭程, 林鹏飞, 洪建国, 徐克森, 寿楠海. 国内首例经自然腔道内镜手术(NOTES)-经阴道内镜胆囊切除术. *中国现代普通外科进展* 2009; 12: 495-460
 - 35 朱惠明, 师瑞月, 王娜, 黄勋, 王立生, 王琴, 罗伟香, 李银鹏. 经胃腹腔内镜检查对原因不明腹水的诊断价值. *中华消化内镜杂志* 2010; 27: 5-8

编辑 李军亮 电编 何基才

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

消化性溃疡并出血高危因素的研究进展

周虹, 吕农华

■背景资料

消化性溃疡是人类常见病和多发病, 呈世界性分布, 约有5%-10%的人一生中患过此病。消化性溃疡并出血是上消化道大出血最常见的病因, 约占所有病因的50%, 约有80%的溃疡病出血可自行停止, 但病死率高。

周虹, 吕农华, 南昌大学第一附属医院消化内科 江西省南昌市 330006

“十一五”国家科技支撑计划课题-极端气候条件下疾病发生规律及诊断防治技术研究基金资助项目, No. 2008BAI68B00

作者贡献分布: 本文由周虹综述; 吕农华审校。

通讯作者: 吕农华, 教授, 主任医师, 330006, 江西省南昌市, 南昌大学第一附属医院消化内科。lunonghua@163.com

收稿日期: 2010-08-16 修回日期: 2010-09-15

接受日期: 2010-09-25 在线出版日期: 2010-11-28

Risk factors for peptic ulcer bleeding

Hong Zhou, Nong-Hua Lv

Hong Zhou, Nong-Hua Lv, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang 330006, Jiangxi Province, China

Supported by: the National Key Technology R&D Program during the 11th Five-Year Plan Period, No. 2008BAI68B00

Correspondence to: Professor Nong-Hua Lv, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang 330006, Jiangxi Province, China. lunonghua@163.com

Received: 2010-08-16 Revised: 2010-09-15

Accepted: 2010-09-25 Published online: 2010-11-28

Abstract

Bleeding is the most common complication of peptic ulcer. Recent studies have suggested that male sex, blood type O, smoking, ulcer size and location, use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs, and meteorological factors were risk factors for peptic ulcer bleeding, while age, *Helicobacter pylori* infection, psychological-social factors, and economic and educational levels were controversial risk factors for peptic ulcer bleeding.

Key Words: Peptic ulcer; Peptic ulcer bleeding; Upper gastrointestinal bleeding; Risk factor

Zhou H, Lv NH. Risk factors for peptic ulcer bleeding. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2010; 18(33): 3544-3547

摘要

消化性溃疡并出血是消化性溃疡最常见的并发症。近年来的研究认为男性、O型血者、烟酒、溃疡大小及部位、非甾体类抗炎药等药

物、气象因素是引起消化性溃疡并出血的确定性危险因素, 而年龄、幽门螺杆菌感染、心理-社会因素及经济文化水平对消化性溃疡并出血的影响却存在一定的争议。

关键词: 消化性溃疡; 消化性溃疡并出血; 上消化道出血; 高危因素

周虹, 吕农华. 消化性溃疡并出血高危因素的研究进展. 世界华人消化杂志 2010; 18(33): 3544-3547

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/18/3544.asp>

0 引言

消化性溃疡(peptic ulcer, PU)是人类常见病和多发病, 呈世界性分布约有5%-10%的人一生中患过此病, 平均100 000人中有21.5人发生过消化性溃疡并出血(peptic ulcer bleeding, PUB)^[1]. PUB是上消化道大出血最常见的病因, 约占所有病因的50%. PUB的平均病死率为4%-10%, 老年患者病死率更高. 约有80%的溃疡病出血可自行停止, 仅有20%的患者出血量大或有反复出血, 在这些患者中病死率最高可达36%. PUB病情急、变化快、危害大, 严重者甚至可危及生命, 因此, 了解PUB的高危因素显得尤为重要, 本文就和PUB有关的高危因素作一综述。

1 个人因素(性别、年龄、血型、生活习惯)与PUB PUB存在明显的性别差异, 无论是胃溃疡还是十二指肠溃疡导致的出血, 男性发病率远远高于女性^[2,3]. 男性PUB的发生率大约是女性的2倍, 且随着年龄的增加, 这个比例将不断上升^[4]. 男性PUB较女性多见, 可能与男性吸烟、喝酒、生活不规律、工作压力大、长期的精神紧张有关^[5].

PUB与年龄的关系研究结果报道不一. 有研究^[6]认为PUB主要发生在老年患者(>60岁), 且随着年龄增加, PUB的发生率呈明显上升趋势. 其主要原因可能是老年人对腹痛、腹胀等不适不敏感, 往往以溃疡并出血为首发症状就诊; 或存在消化系统以外的其他疾病, 较年轻人服用更多的导致溃疡发生的药物, 从而出现溃疡出血。

■同行评议者

何松, 教授, 重庆医科大学附属第二医院消化内科

不同的研究^[7]认为PUB年龄分布以中青年为主,可能与该年龄段是人生学习、就业、婚育的时期,社会竞争压力大,易造成植物神经失调,胃酸分泌增多,诱发应激性溃疡,或促发慢性溃疡急性发作等有一定关系。

在ABO血型系统中,O型血者发生PUB的可能性最大^[8]。PUB系溃疡导致血管损伤破裂所致,凝血过程中vWF和凝血因子FVIII组成的非共价复合体在止血中发挥关键作用。国内外研究^[9]表明O型血个体的vWF、FVIII水平较其他血型低,O型血较非O型血个体有更高的出血危险。

目前普遍认为吸烟与PU的发生有关,但能否诱发出血依据尚且不足。PU的已知和疑似危险因素包括吸烟、饮酒、喝咖啡和精神压力,但这些因素在PUB中的具体作用并不太清楚。大量吸烟和(或)大量饮酒可使溃疡出血的相对危险性大大增加,且与吸烟量有关。有研究^[10]发现每日抽烟>20支是导致PUB发生的独立危险因素。进食刺激性、粗糙食物,精神紧张,焦虑,情绪波动,疲劳等因素者,出血的发生率较高,与非出血组相比有显著差异^[11]。

吸烟可引起胃黏膜微循环障碍,血流量减少,黏膜抵抗力减弱;还可使幽门括约肌张力减低,引起胆汁反流而损害胃黏膜。酒精除能直接或通过胆汁反流损伤胃黏膜外,还能刺激壁细胞促进胃酸分泌,刺激胃泌素释放从而增加胃酸分泌,破坏胃黏膜屏障,诱发溃疡发生^[12]。

2 内镜下表现与PUB

回顾近十年来的文献资料可以发现,只有极少数文献对内镜下资料如溃疡部位、大小与溃疡出血的关系进行了研究^[13],而且研究结果存在一定的争议。PUB主要与以下因素有关:有活动性出血、持续的血管显露或黏膜红斑;溃疡大小、部位^[14,15]。溃疡大小及部位是评价溃疡出血概率的重要变量。在PU导致的出血中,十二指肠球部溃疡占52%,胃溃疡占34%,复合性溃疡占4%^[16]。对其引起溃疡出血的危险值或临界值存在一定争议,Chiu等^[15]、Siva等认为溃疡>1 cm,其出血的危险明显增加^[17,18],但Chung等认为溃疡>2 cm,其出血的危险才显著增加^[14,19]。总之,随着溃疡直径的增加其出血的概率呈上升趋势,出血常发生于病情活动或恶化时^[20]。

3 药物因素和幽门螺杆菌感染与PUB

临床上,很多药物的使用会导致PUB的危险增

加,较为常见的有非甾体类抗炎药(non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs)、抗血小板药物等,目前对于上述药物的溃疡并出血的研究较多,普遍认为上述药物的使用,尤其是大剂量,会大大增加溃疡并出血的风险。

NSAIDs广泛应用于解热、镇痛、消炎,但因其对胃肠道黏膜的损害作用而应用受限。众多研究^[21,22]表明,使用NSAIDs可能是PU发展到出血最重要的危险因素。一般来说,使用NSAIDs者较不使用该药物者更容易导致溃疡并发症,其风险较后者增加了4-6倍;常和药物的剂量和患者个体因素相关。值得注意的是,只有2%-4%的患者有症状,没有前驱症状的患者往往是以上消化道出血为首发症状就诊^[23]。Up-palapati等^[21]研究显示,服用NSAIDs患者中每年消化系严重出血的发生率可达0.3%。NSAIDs导致PUB的机制^[24]主要表现为:NSAIDs抑制了COX-1活性,进而减少了前列腺素(prostaglandin, PG)的合成。PG是重要的黏膜保护因子,可促进上皮细胞黏液和碳酸氢盐的分泌,以保证黏液-碳酸氢盐的屏障功能;促进黏膜血液灌注,以保证黏膜屏障的能量供应;促进黏膜上皮的更新,以保证其正常结构。NSAIDs对黏膜的损伤除直接渗透作用和影响PG合成外还可能通过促进炎症反应,影响细胞的增生和凋亡以及引致胃肠动力紊乱等。同样使用钙通道阻滞剂也会使溃疡并出血的相对危险性增加1.6倍^[25],利尿剂及抗血小板药物的使用也会使溃疡并出血的风险增加90%^[26]。

幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H.pylori*)作为PU的主要病因,已有大量报道,但只有少部分学者对*H.pylori*在PUB中的作用进行了研究。Vertergard等^[25]研究发现PUB患者,*H.pylori*阳性率明显高于无出血者,提示*H.pylori*感染与PUB有一定的关系,即*H.pylori*感染增加了PU患者出血的危险性。Bardou等^[22]认为*H.pylori*感染是PUB的一个重要因素。根除*H.pylori*后可以减少再出血的风险,促进溃疡愈合^[27],从另一方面证明*H.pylori*是导致PUB的重要的危险因素。但对其是否是导致PUB的独立因素却存在一定争议^[12]。有研究^[21]显示,溃疡出血患者较非出血患者*H.pylori*感染率低;一项回顾性研究^[28]认为*H.pylori*阴性患者较阳性患者有较高的溃疡出血率和死亡率,这可能与溃疡出血影响*H.pylori*的检出率及检测*H.pylori*的方法有关,不同的检测方法如快速尿素酶测定、¹³C呼气试验、活检病

■相关报道

目前国内外对引起消化性溃疡并出血的危险因素已有相关报道,少数几篇文章明确了年龄、吸烟、药物等危险因素,但缺少系统详实的大样本研究,缺乏说服力。

■应用要点

本文系统地阐明了影响特别是加重消化性溃疡并出血的因素及可能的机制,并提出其中存在的争议,一定程度上能提高临床对消化性溃疡并出血的防治,并促进在消化领域对其进一步的研究。

理,其*H.pylori*检出的准确度和灵敏度存在一定的差异。

Wu等^[29]的多因素Logistic回归分析显示:年龄、男性、*H.pylori*感染是PUB的3个独立危险因素,但Sakamoto等的研究却显示*H.pylori*感染和NSAIDs是PUB的独立危险因素^[30,31]。目前对于*H.pylori*感染和NSAIDs之间的相互影响尚存在争议,认为两者之间的作用可能因溃疡病的形态和严重性的不同而有所不同^[32]。

4 季节及气候因素与PUB

已经有大量的文献报道了气象因素与PU的发病有关,常因气温、气压等因素的周期性变化引起溃疡患者的周期性发作,尤其以11月到来年3月更为明显;而且国内外研究发现气象因素在溃疡并发症尤其是溃疡并出血中有一定的作用。国外研究^[33]发现,胃溃疡出血的病例数有明显的月份和季节的波动性,夏季减少,秋冬季节增多,且与中位气温和水气压力呈相反的关系,而与大气压力呈平行关系;但十二指肠溃疡导致的出血却无明显的季节特点。同时国内研究^[34]还发现:十二指肠溃疡出血与月份、季节均相关,以2月份和10月份及冬、春季节明显;胃溃疡出血与月份无明显相关,其中冬、春季节发生率高,1月份最高,具有季节性特征。由此可见,PUB好发于春夏与秋冬之交,表明PUB好发于气温变化大及天气寒冷季节。其可能的机制是寒冷气温,气压、湿度剧变应激导致机体神经内分泌紊乱,引发胃十二指肠黏膜缺血缺氧损伤,胃酸分泌增高,免疫功能下降,*H.pylori*感染增加,出血增多。

5 心理、社会因素、经济文化水平与PUB

随着医学模式由生物-医学模式向生物-心理-社会医学模式的转变,心理社会因素,如生活事件、职业压力、危害健康的行为、负性情绪、性格等对PU的影响日益受到重视。长期的精神紧张,情绪波动及严重的精神创伤可影响胃的分泌和运动功能,导致应激性溃疡。应激性或压力性胃肠道黏膜损伤会造成侵蚀性溃疡,甚至会导致上消化道出血^[35]。

经济文化水平会对及时恰当地就医产生一定的影响,目前国内外对这方面的研究报道较少。文化程度的高低及经济条件,一定程度上决定了患者对疾病的认识程度和治疗依从性。导致PUB或者反复发作,可能与多数患者对治疗有认识误区,未能很好地完成疗程有关,即认为痛

时服药,不痛时不需服药,服药依从性差^[36]。

6 结论

男性、O型血者、烟酒、溃疡大小及部位、非甾体类抗炎药等药物、气象因素是引起PUB的高危因素,而年龄、*H.pylori*感染、心理-社会因素及经济文化水平对PUB的影响尚不明确,有待于进行大样本、多中心的前瞻性对照研究,尽可能得出更具有信服力的研究结果,为PUB的防治提供依据。

7 参考文献

- 1 Ramsoekh D, van Leerdam ME, Rauws EA, Tytgat GN. Outcome of peptic ulcer bleeding, nonsteroidal anti-inflammatory drug use, and *Helicobacter pylori* infection. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005; 3: 859-864
- 2 Jovanović I, Popović D, Djuranović S, Pavlović A, Mijalković N, Krstić M. [Upper gastrointestinal bleeding--five-year experience from one centre] *Srp Arh Celok Lek* 2008; 136: 116-121
- 3 Sieradzka-Patykiewicz L, Grys I, Nowak A. [Endoscopic methods of non variceal upper gastrointestinal bleeding haemostasis--retrospective analysis] *Pol Merkur Lekarski* 2009; 26: 403-406
- 4 Lin HJ, Lo WC, Perng CL, Tseng GY, Li AF, Ou YH. Mucosal polymerase chain reaction for diagnosing *Helicobacter pylori* infection in patients with bleeding peptic ulcers. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 382-385
- 5 Dong WG, Cheng CS, Liu SP, Yu JP. Epidemiology of peptic ulcer disease in Wuhan area of China from 1997 to 2002. *World J Gastroenterol* 2004; 10: 3377-3379
- 6 Na YJ, Shim KN, Kang MJ, Jung JM, Kim SE, Jung SA, Yoo K, Moon IH. [Comparison of clinical characteristics and outcomes between geriatric and non-geriatric patients in peptic ulcer bleeding] *Korean J Gastroenterol* 2009; 53: 297-304
- 7 Sørberg T, Hofstad B, Sandvik L, Johansen M, Lygren I. [Risk factors for peptic ulcer bleeding] *Tidsskr Nor Lægeforen* 2010; 130: 1135-1139
- 8 Bayan K, Tüzün Y, Yilmaz S, Dursun M, Canoruc F. Clarifying the relationship between ABO/Rhesus blood group antigens and upper gastrointestinal bleeding. *Dig Dis Sci* 2009; 54: 1029-1034
- 9 Chng WJ, Yip CY, Baliwag MB, Liu TC. Differential effect of the ABO blood group on von Willebrand factor collagen binding activity and ristocetin cofactor assay. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2005; 16: 75-78
- 10 Udd M, Miettinen P, Palmu A, Heikkinen M, Janatuinen E, Pasanen P, Tarvainen R, Mustonen H, Julkunen R. Analysis of the risk factors and their combinations in acute gastroduodenal ulcer bleeding: a case-control study. *Scand J Gastroenterol* 2007; 42: 1395-1403
- 11 Spiro H. Peptic ulcer is not a disease, only a sign!-Stress is a factor in more than a few dyspeptics. *Psychosom Med* 2000; 62: 186-187
- 12 Sung J, Russell RI, Nyeomans, Chan FK, Chen S, Fock K, Goh KL, Kullavanijaya P, Kimura K, Lau C, Louw J, Sollano J, Triadafalopoulos G, Xiao S, Brooks P. Non-steroidal anti-inflammatory drug

- toxicity in the upper gastrointestinal tract. *J Gastroenterol Hepatol* 2000; 15 Suppl: G58-G68
- 13 Kohler B, Riemann JF. Is Doppler investigation useful in ulcer bleeding? *Curr Gastroenterol Rep* 2005; 7: 427-428
 - 14 Chung IK, Kim EJ, Lee MS, Kim HS, Park SH, Lee MH, Kim SJ, Cho MS, Hwang KY. Endoscopic factors predisposing to rebleeding following endoscopic hemostasis in bleeding peptic ulcers. *Endoscopy* 2001; 33: 969-975
 - 15 Chiu PW, Joeng HK, Choi CL, Kwong KH, Ng EK, Lam SH. Predictors of peptic ulcer rebleeding after scheduled second endoscopy: clinical or endoscopic factors? *Endoscopy* 2006; 38: 726-729
 - 16 Lanas A, García-Rodríguez LA, Arroyo MT, Gómollón F, Feu F, González-Pérez A, Zapata E, Bástida G, Rodrigo L, Santolaria S, Güell M, de Argila CM, Quintero E, Borda F, Piqué JM. Risk of upper gastrointestinal ulcer bleeding associated with selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors, traditional non-aspirin non-steroidal anti-inflammatory drugs, aspirin and combinations. *Gut* 2006; 55: 1731-1738
 - 17 Siva R, Al Zubaidi G, Masoud AK, Nihar M. Predictive factors for failure of endoscopic management therapy in peptic ulcer bleeding. *Saudi J Gastroenterol* 2002; 8: 17-21
 - 18 Branicki FJ, Coleman SY, Fok PJ, Pritchett CJ, Fan ST, Lai EC, Mok FP, Cheung WL, Lau PW, Tuen HH. Bleeding peptic ulcer: a prospective evaluation of risk factors for rebleeding and mortality. *World J Surg* 1990; 14: 262-269; discussion 269-270
 - 19 Cheng CL, Lin CH, Kuo CJ, Sung KF, Lee CS, Liu NJ, Tang JH, Cheng HT, Chu YY, Tsou YK. Predictors of rebleeding and mortality in patients with high-risk bleeding peptic ulcers. *Dig Dis Sci* 2010; 55: 2577-2583
 - 20 Silverstein FE, Gilbert DA, Tedesco FJ, Buenger NK, Persing J. The national ASGE survey on upper gastrointestinal bleeding. II. Clinical prognostic factors. *Gastrointest Endosc* 1981; 27: 80-93
 - 21 Uppalapati SS, Boylan JD, Stoltzfus J. Risk factors involved in patients with bleeding peptic ulcers: a case-control study. *Dig Dis Sci* 2009; 54: 593-598
 - 22 Bardou M, Barkun AN. Preventing the gastrointestinal adverse effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: from risk factor identification to risk factor intervention. *Joint Bone Spine* 2010; 77: 6-12
 - 23 张小晋. 非甾体抗炎药与胃肠道疾病. *世界华人消化杂志* 2008; 16: 3021-3025
 - 24 Vestergård A, Bredahl K, de Muckadell OB, Pedersen OB, Hansen JM. [Bleeding peptic ulcer. Prevalence of *Helicobacter pylori* and use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs/ acetylsalicylic acid] *Ugeskr Laeger* 2009; 171: 235-239
 - 25 Pahor M, Guralnik JM, Furberg CD, Carbonin P, Havlik R. Risk of gastrointestinal haemorrhage with calcium antagonists in hypertensive persons over 67 years old. *Lancet* 1996; 347: 1061-1065
 - 26 Gulmez SE, Lassen AT, Aalykke C, Dall M, Andries A, Andersen BS, Hansen JM, Andersen M, Hallas J. Spironolactone use and the risk of upper gastrointestinal bleeding: a population-based case-control study. *Br J Clin Pharmacol* 2008; 66: 294-299
 - 27 Cheon JH, Kim JH, Lee SK, Kim TI, Kim WH, Lee YC. *Helicobacter pylori* eradication therapy may facilitate gastric ulcer healing after endoscopic mucosal resection: a prospective randomized study. *Helicobacter* 2008; 13: 564-571
 - 28 Wong GL, Wong VW, Chan Y, Ching JY, Au K, Hui AJ, Lai LH, Chow DK, Siu DK, Lui YN, Wu JC, To KF, Hung LC, Chan HL, Sung JJ, Chan FK. High incidence of mortality and recurrent bleeding in patients with *Helicobacter pylori*-negative idiopathic bleeding ulcers. *Gastroenterology* 2009; 137: 525-531
 - 29 Wu HC, Tuo BG, Wu WM, Gao Y, Xu QQ, Zhao K. Prevalence of peptic ulcer in dyspeptic patients and the influence of age, sex, and *Helicobacter pylori* infection. *Dig Dis Sci* 2008; 53: 2650-2656
 - 30 Sakamoto C, Sugano K, Ota S, Sakaki N, Takahashi S, Yoshida Y, Tsukui T, Osawa H, Sakurai Y, Yoshino J, Mizokami Y, Mine T, Arakawa T, Kuwayama H, Saigenji K, Yakabi K, Chiba T, Shimosegawa T, Sheehan JE, Perez-Gutthann S, Yamaguchi T, Kaufman DW, Sato T, Kubota K, Terano A. Case-control study on the association of upper gastrointestinal bleeding and nonsteroidal anti-inflammatory drugs in Japan. *Eur J Clin Pharmacol* 2006; 62: 765-772
 - 31 Shiotani A, Sakakibara T, Yamanaka Y, Imamura H, Tarumi K, Manabe N, Kamada T, Kusunoki H, Hata J, Haruma K. Upper gastrointestinal ulcer in Japanese patients taking low-dose aspirin. *J Gastroenterol* 2009; 44: 126-131
 - 32 Shiotani A, Kamada T, Haruma K. Low-dose aspirin-induced gastrointestinal diseases: past, present, and future. *J Gastroenterol* 2008; 43: 581-588
 - 33 Nomura T, Ohkusa T, Araki A, Chuganji Y, Momoi M, Takashimizu I, Watanabe M. Influence of climatic factors in the incidence of upper gastrointestinal bleeding. *J Gastroenterol Hepatol* 2001; 16: 619-623
 - 34 刘梅, 周国华, 冷明芳. 消化性溃疡出血季节发病的观察. *中国内镜杂志* 2004; 10: 98
 - 35 Cosen-Binker LI, Binker MG, Negri G, Tiscornia O. Influence of stress in acute pancreatitis and correlation with stress-induced gastric ulcer. *Pancreatol* 2004; 4: 470-484
 - 36 Khalili H, Dashti-Khavidaki S, Hossein Talasaz AH, Tabeeefar H, Hendoiee N. Descriptive analysis of a clinical pharmacy intervention to improve the appropriate use of stress ulcer prophylaxis in a hospital infectious disease ward. *J Manag Care Pharm* 2010; 16: 114-121

同行评价

本文新颖性尚可, 对消化性溃疡并出血病因的诊断有一定的借鉴意义。

编辑 曹丽鸥 电编 何基才

缺血性结肠炎

王海燕, 王惠吉, 谭漫红, 郝瑞瑞

■背景资料

缺血性结肠炎是临床诊断较为困难的一种疾病, 常见于老年人。临床表现多样, 可以为一过性、自限性缺血, 也可出现急性爆发性缺血, 甚至进展为肠坏死或死亡。随着人口的老齡化, 缺血性结肠炎的发病率预计呈增长趋势。

王海燕, 王惠吉, 谭漫红, 郝瑞瑞, 首都医科大学附属北京友谊医院医疗保健中心 北京市 100050

通讯作者: 王惠吉, 教授, 主任医师, 100050, 北京市, 首都医科大学附属北京友谊医院医疗保健中心. whj6313@sohu.com

收稿日期: 2010-10-03 修回日期: 2010-11-26

接受日期: 2010-11-26 在线出版日期: 2010-11-28

Ischemic colitis

Hai-Yan Wang, Hui-Ji Wang, Man-Hong Tan, Rui-Rui Hao

Hai-Yan Wang, Hui-Ji Wang, Man-Hong Tan, Rui-Rui Hao, Center of Medical Care, Beijing Friendship Hospital Affiliated to Capital Medical University, Beijing 100050, China

Correspondence to: Professor Hui-Ji Wang, Center of Medical Care, Beijing Friendship Hospital Affiliated to Capital Medical University, Beijing 100050, China. whj6313@sohu.com

Received: 2010-10-03 Revised: 2010-11-26

Accepted: 2010-11-26 Published online: 2010-11-28

Abstract

Ischemic colitis is the most common form of ischemic enteropathy and occurs more frequently in elderly people. Although the etiology of ischemic colitis is diverse, the most common cause is acute, self-limited disruption of blood supply to the intestine. The typical clinical symptoms of ischemic colitis are minor abdominal pain and mild muscular tension of the affected colon segment. Hematochezia is very common, however, massive hemorrhage that can affect hemodynamics is not frequent. If the lesion is located in the mucous layer or submucosal layer, the disease is often transient and self-limited. Acute ischemic colitis with transmural infarction may lead to colonic necrosis and even death. Colonoscopy and biopsy are the gold standard for diagnosis of the disease. Most patients with ischemic colitis improve after conservative treatment in one or two days. Approximately 20% of patients may deteriorate to develop peritonitis and need surgical treatment.

Key Words: Digestive tract hemorrhage; Ischemia; Colitis

Wang HY, Wang HJ, Tan MH, Hao RR. Ischemic colitis.

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2010; 18(33): 3548-3552

摘要

缺血性结肠炎是缺血性肠病中最常见的一种类型。常见于老年人。虽然病因各不相同, 最常见的共同机制是急性、自限性的肠道血流中断。典型的临床症状是轻度腹痛、受累肠段的相应部位轻度肌紧张。常有便中带血, 但是影响血流动力学的大出血并不多见。如病变侵及黏膜层和黏膜下层, 临床表现为一过性、自限性的缺血, 伴有透壁性梗死的急性爆发性缺血可能会进展为肠坏死和死亡。大肠镜及活检是诊断的“金标准”, 大多数患者经内科保守治疗, 可于1-2 d内临床症状得到改善。20%的患者尽管积极保守治疗, 病情仍然持续加重, 出现腹膜炎或需要手术治疗。

关键词: 消化道出血; 缺血; 结肠炎

王海燕, 王惠吉, 谭漫红, 郝瑞瑞. 缺血性结肠炎. 世界华人消化杂志 2010; 18(33): 3548-3552

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/18/3548.asp>

0 引言

缺血性结肠炎是临床诊断较为困难的一种疾病, 部分患者发病后病情急剧恶化, 手术后的死亡率较高, 本文通过对国内外的文献进行综述, 对本病的流行病学、病因、病理生理、临床表现、诊断、治疗和预后作一综述。

1 流行病学

缺血性结肠炎是缺血性肠病的一种最常见表现, 在胃肠道的缺血性疾病中占50%^[1]。发病率很难确定, 因为许多轻症患者发病为一过性, 既没有被诊断, 也未见报道。许多患者被误诊为炎症性肠病或感染性结肠炎^[2]。文献报道每年缺血性结肠炎总发病率为4.5-44/10万^[3]。住院率达1/1 000-1/2 000^[4,5]。本病常见于老年人, 60岁以下发病者少见^[6]。Higgins等^[3]研究发现在肠易激综合征、慢性阻塞性肺病患者中发病率增加2-4倍, 女性、65岁以上患者发病率增高, 青年患者也有

■同行评议者

陈治水, 主任医师, 中国人民解放军第211医院中医科

发病, 但多为个案或小宗病例报道^[7,8]。随着人口的老齡化, 缺血性结肠炎的发病率预计呈增长趋势。尚没有研究显示世界上不同国家、不同种族缺血性结肠炎的发病率和流行病学存在差异。

2 病因

结肠缺血最初的记载见于动脉成型术中或结肠切除术中, 结扎肠系膜上动脉所造成。但是目前发现, 有很多潜在的病因。虽然病因各不相同, 最常见的共同机制是急性、自限性的肠道血流中断。不同的病因、多种临床表现和病情严重程度使缺血性结肠炎的诊断和治疗面临着巨大的挑战。缺血性结肠炎常见病因如下^[1]: (1)全身低灌注^[9]: 包括心力衰竭^[10]、脓毒性休克^[11]、失血性休克^[12]、胰腺炎^[13]、血容量过低(利尿剂^[14]、血液透析^[15]、长跑^[16])、心脏或大血管手术(冠脉旁路移植^[17]和大动脉修补^[18])、蛇毒^[19]及过敏反应^[20]; (2)血栓或栓塞^[21]: 包括先天性高凝状态(凝血V因子莱顿突变^[22]、凝血酶原G20210A突变、蛋白C或S缺乏、抗凝血酶III缺乏)、获得性高凝状态(抗磷脂综合征、抗心磷脂抗体、狼疮抗凝剂、播散性血管内凝血、口服避孕药、夜间阵发性血红蛋白尿)、动脉栓子(心脏)、胆固醇栓子; (3)小血管病^[23]、动脉硬化症(糖尿病、高血压病、高脂血症)血管炎(系统性红斑狼疮、结节性多动脉炎、韦格氏肉芽肿)风湿性关节炎、辐射、淀粉样变性; (4)医源性: 手术^[24](伴有肠系膜下动脉结扎的结肠切除术、内镜下逆行胰胆管造影相关性肠系膜血肿)和药物^[25](阿洛司琼^[26]、抗高血压药物、地高辛、可卡因、三唑核苷干扰素^[27]、非甾体抗炎药、伪麻黄碱、精神类药物、血管升压类药物)。

3 病理生理

3.1 结肠的血供 肠道的血供主要来自肠系膜上动脉(superior mesenteric artery)、肠系膜下动脉(inferior mesenteric artery)和髂内动脉的分支。肠系膜上动脉发出中结肠动脉(middle colic artery)、右结肠动脉(right colic artery)和回结肠动脉(ileocolic artery), 供血右半结肠和横结肠右半部分。肠系膜上动脉供血小肠、升结肠和近段横结肠。20%以上的人群中肠系膜上动脉的一支或多支缺失。肠系膜下动脉的分支也存在同样情况。肠系膜下动脉分出的三支, 左结肠动脉(left colic artery)、乙状结肠动脉(sigmoid artery)、直肠上动脉(痔动脉)(superior rectal artery), 分别供血横结肠、左半结肠和近段直肠。

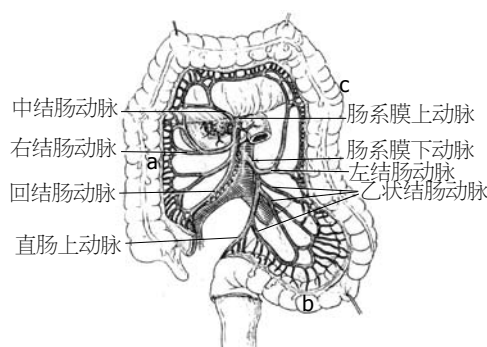


图1 结肠供血示意图^[28]。a: 50%的人右半结肠边缘动脉不丰富, 对全身低灌注状态敏感; b: 直乙连接部位(Sudek's点)位于侧枝循环的终末部位, 因此也是缺血的好发部位; c: 结肠脾区(Griffith's点)边缘动脉稀少, >5%的患者中甚至边缘动脉缺如。在1.2-2.8 cm²的区域内可能缺乏直小血管供血。

远段直肠由肠系膜下动脉和直肠中动脉(髂内动脉的分支)双重供血。边缘动脉(marginal artery): 边缘动脉是由上述动脉发出的一系列动脉弓组成, 在距离肠壁1-8 cm处形成一平行与结肠系膜的血管网, 使肠系膜上动脉、肠系膜下动脉的各结肠支之间在肠内缘相互吻合, 从回盲部至乙状结肠形成一完整的动脉弓。他可能终止于直肠上动脉。由边缘动脉发出很多小动脉支垂直进入肠壁, 在浆膜下形成血管网, 再发出小动脉支供血于肌层, 并在黏膜下形成血管网, 向黏膜及黏膜下层供血, 约50%-70%的肠壁供血至黏膜层, 所以一旦发生缺血, 病变首先累及黏膜层(图1)。

3.2 病理生理机制 确切的病理生理学机制尚不完全明了。结肠丰富的边缘动脉, 将结肠的主要供血动脉连接起来。由于具有丰富的侧枝循环, 因此结肠不易发生缺血性病变。但是由于解剖学的高度变异, 在某些患者中存在较为敏感的缺血部位。在全身低灌注的情况下, 右半结肠常为缺血的好发部位, 因为人群中50%该部位边缘动脉不丰富。结肠脾区(Griffith's点)是缺血的好发部位, 因为此处边缘动脉稀少, 在5%的患者中甚至边缘动脉缺如。在1.2-2.8 cm²的区域内可能缺乏直小血管供血。直乙连接部位(Sudek's点)位于侧枝循环的终末部位, 因此也是缺血的好发部位。

4 临床表现

当病变侵及黏膜层和黏膜下层时, 可以表现为一过性、自限性缺血, 预后良好; 当伴有透壁性梗死时, 表现为急性爆发性缺血, 可能会进展为肠坏死并导致死亡。急性缺血性结肠炎的典型临床表现包括: (1)突发的、轻度腹痛; (2)受累肠

■ 相关报道

Lee等采用多变量分析的方法进行研究发现, 在既往无腹部手术病史的缺血性结肠炎患者中, 男性和肾功能不全不是预后不良的指标。

■应用要点

本文通过对国内外文献综述,进一步的了解缺血性结肠炎的好发部位,参照美国胃肠病协会推荐的缺血性结肠炎治疗流程,为临床及时、准确诊治本病提供借鉴。

管部位肌紧张,通常位于左侧近脾曲处或直肠与乙状结肠连接部位;(3)腹痛发生1 d内出现轻中度便血,出血量不大,不引起血流动力学的不稳定,常不需要输血治疗。

5 诊断

缺血性结肠炎的诊断很大程度上首先取决于临床疑似诊断,许多其他疾病如感染性结肠炎、炎症性肠病、憩室炎、结肠癌也可以表现为腹痛、腹泻和血便。一项研究^[29]显示:临床表现为腹痛和/或便血,当伴有4种以上的下列危险因素时(年龄>60岁,血液动力学异常,低血压,低白蛋白血症、糖尿病或药物导致的便秘),诊断缺血性结肠炎的阳性预测值为100%,阴性预测值为81%。

5.1 粪便检查 有助于明确病原菌。如果为门诊或入院<72 h的患者,可经大便检查明确诊断沙门氏菌、志贺氏菌、弯曲杆菌属以及大肠杆菌O157:H7感染。有溶组织阿米巴、管口圆线虫和巨细胞病毒感染的患者应做鉴别诊断,有报道这些感染也可能与缺血性结肠炎有关。在应用抗生素的患者中应注意除外难辨梭状芽孢杆菌感染。

5.2 血液检查 尽管缺血性结肠炎缺乏特异性的实验室检测指标,但是血清乳酸、乳酸脱氢酶、肌酸激酶或淀粉酶水平增高提示组织损伤。重症患者常伴有乳酸酸中毒^[30]。如果腹痛伴有白细胞计数大于 $20 \times 10^9/L$ 以及代谢性酸中毒,提示肠缺血和梗死。

5.3 影像学检查 缺乏特异性。腹平片仅在肠缺血晚期有助于发现肠管扩张或积气。在早期或轻症患者中,CT表现可以完全正常。CT可发现部分结肠肠壁增厚,但这些表现也可以见于感染和克罗恩病。其他CT表现包括结肠旁条纹征和游离液体^[31]。结肠气肿常预示肠梗死^[32]。

5.4 内镜检查 大肠镜及镜下活检是诊断本病的金标准^[2,33]。内镜检查有助于明确诊断,大肠镜检查中可以直接观察黏膜的变化,并获取活检标本。检查前可不进行肠道准备,以免脱水性导泻剂引起低灌注。另外,在病变部位应注意少量注气、轻柔插镜,以防穿孔。内镜表现也有助于与其他临床相似的疾病进行鉴别。例如:与肠易激综合征不同,缺血性结肠炎病变常常不连续分布,病变黏膜与正常黏膜之间界限清晰。可出现沿结肠纵轴方向走行的“单条”征(single-stripe)-孤立的线性溃疡^[34]。直肠几乎不受累。复

查大肠镜发现黏膜迅速修复。早期和轻症患者,表现为黏膜苍白、水肿、出血,单条征。随着缺血进展,出现出血性结节(影像学钡灌肠中可见“指压征”),常伴有黏膜红斑、散在溃疡和黏膜下出血。严重的缺血导致坏死,表现为青紫色黏膜结节和出血性溃疡^[2,28]。肠镜活检组织学特点为非特异性改变,可见黏膜下出血和水肿,上皮脱落、上皮细胞表面的黏液消失,毛细血管扩张,血栓形成,固有层炎症细胞浸润,也可见黏膜隐窝脓肿形成,腺体结构破坏,巨噬细胞内含铁血黄素。慢性期黏膜萎缩伴纤维组织及肉芽组织增生和再生上皮形成^[35,36]。大肠镜检查有助于判断病情的严重程度、评估手术风险及预后^[37]。

5.5 血管造影 由于缺血性结肠炎常为一过性,故轻症患者无血管造影指征。严重的病例、尤其是仅右半结肠受累的患者、尚无法确诊结肠缺血、需排除急性肠系膜缺血的患者,应行血管造影。肠系膜缺血常可见局限性病变,但结肠缺血多无典型表现。

6 治疗

6.1 寻找病因 当诊断为缺血性结肠炎时,应努力寻找病因。治疗的第一步是祛除病因(如药物或感染)。查心电图、Holter以及经胸超声心动图以排除心源性栓子^[38]。在年轻的患者或复发的患者中,应当做排除血液高凝状态的相关检查。

6.2 保守治疗 保守治疗包括:静脉补液、稳定血流动力学、停用或禁用血管收缩剂、肠道休息、经验性使用抗生素等,对绝大多数患者保守治疗有效。对中、重度缺血性结肠炎患者经验性选择广谱抗生素,覆盖需氧和厌氧大肠杆菌,以减少细菌移位和脓毒症。当出现肠梗阻表现时,应置入鼻胃管胃肠减压,以减轻腹痛和呕吐症状。抗血小板药物在缺血性结肠炎治疗中的作用尚不明确,通常不应用。对已证实存在高凝状态的患者应给予抗凝治疗^[22,39]。但是其获益尚未被证实。当前,如果存在凝血异常,只能在缺乏明确病因的复发性缺血性结肠炎患者或年轻的重症患者中使用抗凝剂,确诊心脏栓塞的患者应使用抗凝剂。

6.3 手术治疗 在急性、亚急性或慢性病例中,可能需要剖腹探查,行部分或大部结肠切除术^[6]。急性的适应证包括:腹膜炎体征、大出血、爆发性的缺血性结肠炎。亚急性的适应证包括:症状持续2-3 wk以上不缓解、营养不良、因结肠

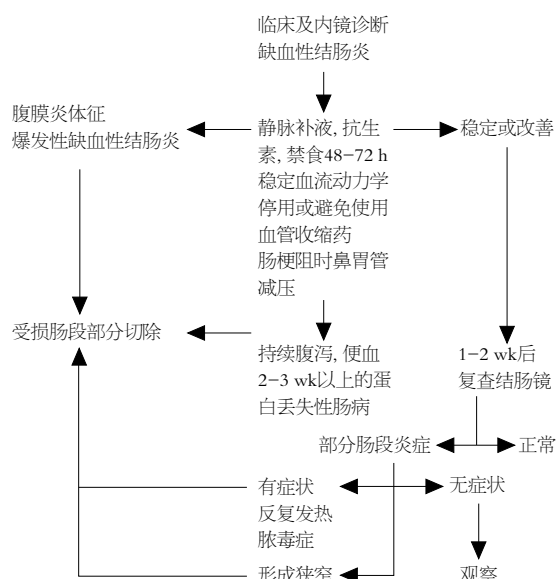


图2 美国胃肠病协会推荐的缺血性结肠炎治疗流程^[6]。

病变蛋白丢失导致的低蛋白血症。结肠狭窄可以是慢性的。只有出现症状时,才需要手术治疗。因为有些狭窄随着时间的推移(数月或数年)可缓解。右半结肠的缺血和坏死,可行右侧部分结肠切除术和原位缝合存活的剩余结肠。左半结肠缺血可于近端造口、远端黏液瘻或Hartmann术式4-6 mo后行再吻合术和造口关闭术。内镜下扩张或支架可替代手术,治疗较短的肠腔狭窄。在这方面经验还很有限。

6.4 美国胃肠病协会推荐的缺血性结肠炎治疗
美国胃肠病协会推荐的缺血性结肠炎治疗流程见图2。

7 预后

预后取决于病变的程度、部位和合并症。一过性的、自限性的缺血常侵及黏膜和黏膜下层,预后良好。伴有透壁性梗死的爆发性缺血预后差,可进展至坏死和死亡^[2]。85%的缺血性结肠炎患者经保守治疗,病情于1或2 d内改善,1或2 wk内完全缓解,但是仍有大约15%的患者出现腹膜炎或临床表现恶化,需行急诊手术治疗^[5],死亡率高达60%。当出现不可逆性结肠损伤和慢性结肠炎进展时,可导致菌血症和脓毒症、结肠狭窄、持续腹痛和血性腹泻,以及蛋白丢失性肠病,需要手术切除部分结肠。只侵及右半结肠的缺血性结肠炎预后不良^[40],与累及其他部位的缺血性结肠炎相比,手术风险增加5倍,死亡率增加2倍^[41]。Lee等^[42]采用多变量分析的方法研究发现在既往无腹部手术病史的缺血性结肠炎患者中,男性和肾功能不全是预后不良的指标。

研究发现男性患者预后不良的风险增加9.5倍。肾功能不全(肌酐清除率30 mL/min以下)组预后不良的风险增加8.5倍。

8 结论

缺血性结肠炎是缺血性肠病的一种最常见表现。发病的常见部位常见于侧枝循环不丰富的供血肠段。临床表现为突发的腹痛、便血。大肠镜及活检为诊断金标准。一过性、自限性的缺血预后良好,伴有透壁性梗死的急性爆发性缺血可能会进展为肠坏死和死亡。

9 参考文献

- Green BT, Tendler DA. Ischemic colitis: a clinical review. *South Med J* 2005; 98: 217-222
- Stamatakis M, Douzinas E, Stefanaki C, Petropoulou C, Arampatzi H, Safioleas C, Giannopoulos G, Chatziconstantinou C, Xiromeritis C, Safioleas M. Ischemic colitis: surging waves of update. *Tohoku J Exp Med* 2009; 218: 83-92
- Higgins PD, Davis KJ, Laine L. Systematic review: the epidemiology of ischaemic colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 19: 729-738
- Theodoropoulou A, Koutroubakis IE. Ischemic colitis: clinical practice in diagnosis and treatment. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 7302-7308
- Elder K, Lashner BA, Al Solaiman F. Clinical approach to colonic ischemia. *Cleve Clin J Med* 2009; 76: 401-409
- Brandt LJ, Boley SJ. AGA technical review on intestinal ischemia. *American Gastrointestinal Association. Gastroenterology* 2000; 118: 954-968
- Apelland T, Stray N, Løberg EM. [Ischemic colitis in young patients] *Tidsskr Nor Lægeforen* 1996; 116: 1571-1572
- Judge JS, Hoffman NE, Levitt MD. Transient ischaemic colitis in young adults. *Aust N Z J Surg* 1994; 64: 721-722
- Zeitz M. Shock-associated nonocclusive ischemic colitis: a very rare event in young patients after trauma. *Int J Colorectal Dis* 2001; 16: 58-59
- Cubiella Fernández J, Núñez Calvo L, González Vázquez E, García García MJ, Alves Pérez MT, Martínez Silva I, Fernández Seara J. Risk factors associated with the development of ischemic colitis. *World J Gastroenterol* 2010; 16: 4564-4569
- Naidoo TD, Paruk N, Moodley J. Shock associated ischaemic colitis following massive obstetric haemorrhage. *J Obstet Gynaecol* 2007; 27: 320-321
- Ludwig KA, Quebbeman EJ, Bergstein JM, Wallace JR, Wittmann DH, Aprahamian C. Shock-associated right colon ischemia and necrosis. *J Trauma* 1995; 39: 1171-1174
- Legrand M, Lecuyer L, Van De Louw A. [Colonic necrosis following a pancreatic pseudocyst embolization] *Ann Fr Anesth Reanim* 2007; 26: 161-163
- Kleespies A, Jonas S, Neuhaus P. [Simulation of a colon carcinoma: diuretic-induced ulcerative-stricturing ischemic colitis] *Dtsch Med Wochenschr* 2004; 129: 681-684
- Berlanga JR, Marrón B, Sánchez-Fayos P, Caramelo C. [Ischemic colitis: an underdiagnosed disease in

同行评价

本文对缺血性结肠炎的流行病学,病因,病理生理,临床表现,诊断,治疗和预后做了详细的介绍,在医学教学和内外科临床对本病的诊断和治疗都有很好的指导意义。

- hemodialysis] *Nefrologia* 2001; 21: 324-326
- 16 Lucas W, Schroy PC 3rd. Reversible ischemic colitis in a high endurance athlete. *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 2231-2234
 - 17 Yoshida K, Matsumoto M, Sugita T, Nishizawa J, Matsuyama K, Tokuda Y, Matsuo T. Gastrointestinal complications in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2005; 11: 25-28
 - 18 Van Damme H, Creemers E, Limet R. Ischaemic colitis following aortoiliac surgery. *Acta Chir Belg* 2000; 100: 21-27
 - 19 Kim MK, Cho YS, Kim HK, Kim JS, Kim SS, Chae HS. Transient ischemic colitis after a pit viper bite (*Agkistrodon blomhoffii brevicaudus*). *J Clin Gastroenterol* 2008; 42: 111-112
 - 20 Shirai T, Mori M, Uotani T, Chida K. Gastrointestinal disorders in anaphylaxis. *Intern Med* 2007; 46: 315-316
 - 21 Paterno F, Longo WE. The etiology and pathogenesis of vascular disorders of the intestine. *Radiol Clin North Am* 2008; 46: 877-885, v
 - 22 Heyn J, Buhmann S, Ladurner R, Schiemann U, Ozimek A, Kirchhoff C, Hallfeldt KK, Mussack T. Recurrent ischemic colitis in a patient with leiden factor V mutation and systemic lupus erythematosus with antiphospholipid syndrome. *Eur J Med Res* 2008; 13: 182-184
 - 23 Gan SI, Urbanski S, Coderre SP, Panaccione R. Isolated visceral small artery fibromuscular hyperplasia-induced ischemic colitis mimicking inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 2058-2062
 - 24 Kim IH, Kim DG, Kwak HS, Yu HC, Cho BH, Park HS. Ischemic colitis secondary to inferior mesenteric arteriovenous fistula and portal vein stenosis in a liver transplant recipient. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 4249-4252
 - 25 Hodge JA, Hodge KD. Ischemic colitis related to sumatriptan overuse. *J Am Board Fam Med* 2010; 23: 124-127
 - 26 Chang L, Tong K, Ameen V. Ischemic colitis and complications of constipation associated with the use of alosetron under a risk management plan: clinical characteristics, outcomes, and incidences. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 866-875
 - 27 Punnam SR, Pothula VR, Gourineni N, Punnam A, Ranganathan V. Interferon-ribavirin-associated ischemic colitis. *J Clin Gastroenterol* 2008; 42: 323-325
 - 28 Baixauli J, Kiran RP, Delaney CP. Investigation and management of ischemic colitis. *Cleve Clin J Med* 2003; 70: 920-921, 925-926, 928-930 passim
 - 29 Park CJ, Jang MK, Shin WG, Kim HS, Kim HS, Lee KS, Lee JY, Kim KH, Park JY, Lee JH, Kim HY, Nam ES, Yoo JY. Can we predict the development of ischemic colitis among patients with lower abdominal pain? *Dis Colon Rectum* 2007; 50: 232-238
 - 30 Al Shammeri O, Duerksen DR. Celiac crisis in an adult on immunosuppressive therapy. *Can J Gastroenterol* 2008; 22: 574-576
 - 31 霍福涛, 冷天罡, 白人驹, 祁吉. 急性肠缺血的CT诊断. *国外医学·放射学分册* 2004; 27: 373-376
 - 32 Balthazar EJ, Yen BC, Gordon RB. Ischemic colitis: CT evaluation of 54 cases. *Radiology* 1999; 211: 381-388
 - 33 Sreenarasimhaiah J. Diagnosis and management of ischemic colitis. *Curr Gastroenterol Rep* 2005; 7: 421-426
 - 34 Zuckerman GR, Prakash C, Merriman RB, Sawhney MS, DeSchryver-Kecsckemeti K, Clouse RE. The colon single-stripe sign and its relationship to ischemic colitis. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 2018-2022
 - 35 杨雪松, 吕愈敏, 于长福, 王长武. 缺血性结肠炎的临床及内镜特点和转归. *中华消化杂志* 2002; 22: 282-284
 - 36 欧希龙, 孙为豪, 曹大中, 俞谦, 俞婷, 产松苗, 陈国胜, 颜芳, 张有珍, 吴自英. 缺血性结肠炎52例临床分析. *中华消化内镜杂志* 2008; 25: 155-157
 - 37 Lozano-Maya M, Ponferrada-Díaz A, González-Asanza C, Nogales-Rincón O, Senent-Sánchez C, Pérez-de-Ayala V, Jiménez-Aleixandre P, Cos-Arregui E, Menchén-Fernández-Pacheco P. Usefulness of colonoscopy in ischemic colitis. *Rev Esp Enferm Dig* 2010; 102: 478-483
 - 38 Hourmand-Ollivier I, Bouin M, Saloux E, Morello R, Rousselot P, Piquet MA, Dao T, Verwaerde JC. Cardiac sources of embolism should be routinely screened in ischemic colitis. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 1573-1577
 - 39 Chin BW, Greenberg D, Wilson RB, Meredith CG. A case of ischemic colitis associated with factor V Leiden mutation: successful treatment with anticoagulation. *Gastrointest Endosc* 2007; 66: 416-418
 - 40 Feuerstadt P, Brandt LJ. Colon ischemia: recent insights and advances. *Curr Gastroenterol Rep* 2010; 12: 383-390
 - 41 Sotiriadis J, Brandt LJ, Behin DS, Southern WN. Ischemic colitis has a worse prognosis when isolated to the right side of the colon. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 2247-2252
 - 42 Lee TC, Wang HP, Chiu HM, Lien WC, Chen MJ, Yu LC, Sun CT, Lin JT, Wu MS. Male gender and renal dysfunction are predictors of adverse outcome in nonpostoperative ischemic colitis patients. *J Clin Gastroenterol* 2010; 44: e96-e100

编辑 曹丽鸥 电编 何基才

S-腺苷蛋氨酸临床研究进展

谢雯, 赵红, 成军

谢雯, 赵红, 成军, 首都医科大学传染病研究所(地坛医院) 北京市 100015

首都医学发展基金重点支持项目, No. 2007-2044

作者贡献分布: 谢雯综述; 赵红校正; 成军选题并审阅。

通讯作者: 成军, 教授, 100015, 北京市, 首都医科大学传染病研究所(地坛医院). jun.cheng.ditan@gmail.com

收稿日期: 2010-09-20 修回日期: 2010-10-22

接受日期: 2010-10-26 在线出版日期: 2010-11-28

Advances in clinical application of S-adenosyl-L-methionine

Wen Xie, Hong Zhao, Jun Cheng

Wen Xie, Hong Zhao, Jun Cheng, Infectious Disease Institute, Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100015, China

Supported by: the Capital Foundation for Development of Medicine, No. 2007-2044

Correspondence to: Professor Jun Cheng, Infectious Disease Institute, Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100015, China. jun.cheng.ditan@gmail.com
Received: 2010-09-20 Revised: 2010-10-22

Accepted: 2010-10-26 Published online: 2010-11-28

Abstract

The liver is an important metabolic and detoxification organ. As liver cells are extremely vulnerable to chemical substances, accumulation of metabolites, and viral infection, liver cell injury, which may induce cirrhosis and liver cancer, is often caused. S-adenosyl-L-methionine (SAME), a natural substance present in various organisms, plays an important role in the regeneration and differentiation of liver cells and in regulating the sensitivity of liver cells to various types of injuries. Previously, SAME had been widely used in the treatment of cholestatic liver disease. Recent studies have shown that SAME as a methyl donor, can induce gene hypermethylation and reverse the overall low methylation, inhibit oncogene expression, reduce tumor invasiveness, and slow tumor metastasis. These findings open up new applications for SAME in cancer prevention and treatment.

Key Words: Adenosylmethionine; Cholestatic liver disease; Malignant tumor; Transmethylation

Xie W, Zhao H, Cheng J. Advances in clinical application

of S-adenosyl-L-methionine. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2010; 18(33): 3553-3558

摘要

肝脏是非常重要的代谢和解毒器官, 肝细胞极易受到化学物质、积聚的代谢产物以及病毒感染等的侵害, 从而导致肝细胞损伤, 进而进展为肝硬化、肝癌。S-腺苷蛋氨酸(S-adenosyl-L-methionine, SAME)是存在于各种生物体内的天然物质, 对于肝细胞再生、分化以及调节肝细胞对于各种损伤的敏感程度均起着重要作用。既往多在胆汁淤积性肝病等治疗领域发挥作用。近来研究显示 SAME 作为甲基基团供体, 可通过诱导基因高甲基化和逆转整体低甲基化, 抑制癌基因表达, 降低肿瘤侵袭性及减缓肿瘤的远处转移的作用, 开拓了 SAME 在肿瘤防治领域的可能应用前景。

关键词: 腺苷蛋氨酸; 胆汁淤积性肝病; 恶性肿瘤; 转甲基作用

谢雯, 赵红, 成军. S-腺苷蛋氨酸临床研究进展. 世界华人消化杂志 2010; 18(33): 3553-3558

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/18/3553.asp>

0 引言

S-腺苷蛋氨酸(S-adenosyl-L-methionine, SAME)是存在于各种生物体内的天然物质, 对于肝细胞再生、分化以及调节肝细胞对于各种损伤的敏感程度均起着重要作用。近年来随着研究深入, SAME 在改善肿瘤细胞低甲基化及保护内毒素诱导 Kupffer 细胞所致肝脏细胞损害保护机制方面的研究也在逐步深入展开。本文将对 SAME 在治疗领域里的应用现状及将来应用前景进行综述。

1 SAME 治疗胆汁淤积性肝病

1.1 SAME 治疗妊娠期肝内胆汁淤积症 肝内胆汁淤积症(intrahepatic cholestasis of pregnancy, ICP)是一种严重威胁围产儿生命和健康的妊娠合并症, 其特点为妊娠中晚期出现的全身皮肤瘙

■背景资料

S-腺苷蛋氨酸(SAME)是存在于各种生物体内的天然物质, 对于肝细胞再生、分化以及调节肝细胞对于各种损伤的敏感程度均起着重要作用, 在胆汁淤积性肝病等治疗领域发挥着重要作用。

■同行评议者

汤华, 研究员, 重庆医科大学感染性疾病分子生物学教育部重点实验室; 王钦红, 副教授, 美国杜克大学医学院肿瘤生物学系

■相关报道

朱世珠等在观察腺苷蛋氨酸治疗儿童急性药物性肝病淤胆型和混合型的疗效及安全性研究中发现, 治疗组在茵栀黄和复方甘草酸的基础上加用腺苷蛋氨酸250-1 000 mg静脉滴注治疗28 d, 观察患儿瘙痒、生化指标及不良反应, 与对照组相比较治疗组患儿在生化指标改善方面有显著性差异, 瘙痒症状明显减轻, 未观察到明显不良反应, 提示腺苷蛋氨酸治疗儿童药物性肝病的肝内胆汁淤积值得进一步研究。

痒、肝功能异常伴或不伴有黄疸。一般而言, 患该症的孕妇产后可完全恢复, 预后良好, 但对围产儿则易引发胎儿宫内窘迫、早产、新生儿窒息及围产儿死亡, 文献报道大约有一半以上不明原因的胎儿死亡是由ICP引起的^[1-3]。ICP病因尚不清楚, 其发病机制可能是雌激素、遗传及环境等因素使肝脏对雌激素及其代谢产物产生过强反应, 导致肝脏窦状隙脂质膜流动性减少, $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ 酶活性降低而产生胆汁淤积^[4-11]。因此, 早期诊断和治疗ICP是改善母婴预后的根本保证。

SAMe通过转硫基反应促使胆汁酸经硫酸化的途径转化, 改善胆汁酸代谢系统的解毒功能。还可以防止或减轻毒物和胆汁酸的氧自由基对肝细胞的损害, 刺激膜的磷脂合成, 而达到退黄、降酶、促进肝细胞再生、防止雌激素引起的胆汁淤积的作用^[12,13]。SAMe可以逆转肝细胞毒性物质引起的磷脂甲基化作用的减弱, 从而恢复正常肝细胞膜的流动性和 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ 酶的活性, 防止雌激素引起的胆汁淤积, 促进胆汁排泄, 降低血中胆汁酸水平, 减少胆汁酸对皮下神经末梢的刺激而缓解瘙痒症状; 增加了胎盘绒毛间隙, 使胎盘循环血流增加, 降低胎儿窘迫的发生率, 从而减少新生儿窒息的发生。血中胆汁酸水平的降低可以减少其对子宫平滑肌的刺激, 延长孕周^[12,13]。

SAMe治疗ICP的研究报道较多, 提示SAMe对ICP瘙痒症状有明显缓解作用, 同时降低谷丙转氨酶和血清总胆汁酸(total bile acid, TBA)水平, 疗效与使用药物的剂量和持续时间有关^[12,13]。有学者比较了熊去氧胆酸(ursodeoxycholic acid, UDCA)、SAMe及UDCA+SAMe治疗妊娠期ICP的疗效, 结果提示各组患者治疗后瘙痒评分、TBA、AST、ALT均明显下降, 以联合用药组下降最显著^[14-19]。由于妊娠妇女是一个特殊群体, 药物选择受到很大限制。SAMe以其良好的安全性现正被SFDA批准用于妊娠期肝内胆汁淤积症的治疗。

1.2 SAMe治疗肝内胆汁淤积 肝内胆汁淤积可见于各类急慢性肝病、药物、外科手术、休克、全身感染、妊娠等, 可以造成机体多器官损伤, 包括心脏、肝脏、肾脏等, 除胆红素毒性作用外, 内毒素、自由基也参与了对脏器的损伤。因此, 肝内胆汁淤积的早期诊断和治疗非常重要。除了针对病因进行治疗外, 早期、快速、持久降低胆红素水平, 改善肝细胞功能是治疗的关键。

SAMe通过转甲基作用生成磷脂酰胆碱和甲基化磷脂, 改善细胞膜的流动性, 同时通过转硫基作用参与生成谷胱甘肽, 促进肝细胞摄取胆汁酸和分泌胆汁^[20-22]。此外, 研究还发现SAMe能调节单核细胞中IL-10的产生^[23]、增加脂多糖(lipopolysaccharides, LPS)刺激后的单核细胞和肝脏库普弗细胞内IL-6的合成^[24,25], 其代谢产物5-甲硫腺苷对肝细胞的炎症反应同样具有重要的免疫调节作用^[26-28]。多方面协同作用共同阻止肝细胞损伤、坏死。研究证实SAMe可有效地治疗肝硬化前期的肝内胆汁淤积。对急、慢性肝炎亦有良好治疗作用。

2 SAMe治疗其他肝病

2.1 SAMe与酒精性肝病 酒精可以改变肠道菌群, 引起内毒素血症。内毒素血症可激活库普弗细胞释放TNF- α 、TGF- β 、IL-1、IL-6、IL-8等炎症细胞因子^[29-31]; 使具有保护作用的IL-10水平下调。TGF- β 通过诱导细胞外基质的形成, 抑制细胞外基质降解, 导致酒精性肝纤维化的形成, 最终由于反复炎症和肝纤维化导致酒精性肝硬化的发生。研究表明, SAMe能降低血清TNF- α 含量^[30], 可能是其保护酒精性肝损伤的作用机制之一; SAMe治疗组可使升高的TGF- β 含量下降, 提示SAMe具有抗肝纤维化的作用^[29]。此外, CYP2E1参与的脂质过氧化反应是酒精性肝损伤的重要机制之一, CYP2E1的活化使反应性氧中间产物和脂质过氧化终产物形成增多^[31,32]。SAMe是CYP2E1的弱抑制剂, 因此补充外源性SAMe可以抑制CYP2E1的活化而减轻肝细胞损伤^[31,32]。

SAMe作为甲基供体和生理性硫基化合物的前体参与体内重要的代谢反应, 通过促进SAMe依赖性膜磷脂的形成而恢复生物膜的流动性, 使胆汁分泌和生物膜的流动增强; 还通过促进内源性硫基的合成, 生成谷胱甘肽、胱氨酸等活性物质, 增强肝脏的解毒能力, 改善酒精所引起的肝损伤。临床对SAMe治疗酒精性肝病的研究较多, 较多的数据显示SAMe治疗酒精性肝炎患者能显著改善纳差、恶心、呕吐、乏力、腹胀、皮肤瘙痒等症状, 降低血清胆红素以及改善肝功能, 长期应用SAMe可提高酒精性肝硬化患者的生存率, 延迟肝移植时间^[28-33]。但随机双盲前瞻性对照临床研究证据尚不充分。

2.2 SAMe与药物性肝炎 近年来, 药物性肝炎的发病率呈不断上升趋势, 目前尚无特效的治疗

方法, 一般遵循的治疗原则是停用相关或可疑药物、促进药物清除、保护肝细胞和免疫抑制剂的应用。目前临床应用SAdMe治疗药物性肝病、肝内胆汁淤积取得了一定的效果^[34,35]。史振山等^[36,37]对SAdMe在肝癌经导管肝动脉化疗栓塞术(transcatheter arterial chemoembolization, TACE), 围手术期治疗中的研究提示, 腺苷蛋氨酸组患者的肝功能较甘草酸对照组有明显改善($P<0.05$), 腺苷蛋氨酸组患者碱性磷酸酶、总胆红素、谷丙转氨酶升高幅度均小于对照组, 其中总胆红素、碱性磷酸酶指标控制效果明显, 提示SAdMe在TACE围术期的治疗中, 保护肝功能效果明显, 尤其对合并胆红素升高的患者有更好疗效。朱世殊等^[38]在观察腺苷蛋氨酸治疗儿童急性药物性肝病淤胆型和混合型的疗效及安全性研究中发现, 治疗组在茵栀黄和复方甘草酸的基础上加用腺苷蛋氨酸250-1 000 mg静脉滴注治疗28 d, 观察患儿瘙痒、生化指标及不良反应, 与对照组相比较治疗组患儿在生化指标改善方面有显著性差异, 瘙痒症状明显减轻, 未观察到明显不良反应, 提示腺苷蛋氨酸治疗儿童药物性肝病的肝内胆汁淤积值得进一步研究。SAdMe作为解毒剂和防治肝损伤药物是2007年急性药物性肝损伤临床诊治建议(草案)中的治疗用药^[39]。

2.3 SAdMe治疗肝纤维化 研究显示SAdMe可提高超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)活性, 抑制肝星状细胞的TGF- β 1表达, 有效抑制肝星状细胞增殖, 对延缓肝脏纤维化具有积极意义。加入SAdMe可以使活化的肝星状细胞趋于静止, 故SAdMe能抑制肝星状细胞的活化, 从而防治肝纤维化的发生^[40]。另外有研究认为, 在脱氧过氧化和CCl₄所致的肝纤维化疾病中尽早、足够使用SAdMe, 可以恢复谷胱甘肽水平, 防止肝纤维化的进程^[41,42], 证实了SAdMe具有抗纤维化作用, 因此临床应用更加广泛, 为各类慢性肝病导致的肝纤维化、肝硬化的治疗提供了新的方向。

2.4 SAdMe与肝移植 SAdMe作为腺苷的载体, 可减轻肝脏缺血再灌注损伤, 对热缺血供肝有保护作用。可改善热缺血供肝微循环, 减轻缺血再灌注损伤, 并减轻肝细胞热缺血损伤, 有利于热缺血移植肝功能的恢复, 对缩短高胆红素血症的时间十分重要^[43]。一项对乙型肝炎肝硬化合并高胆红素血症行原位肝移植患者的研究显示: 甘利欣对照组与甘利欣联合SAdMe治疗组第3、7天通过T管胆汁引流量治疗组明显高于对照组,

血清TBIL、ALT、AST和 γ -GT比较, 治疗组明显低于对照组, 说明SAdMe可以促进肝移植术后胆汁分泌, 缩短高胆红素血症时间, 保护移植肝脏的功能^[44]。

3 SAdMe治疗抑郁症

SAdMe制剂从20世纪70年代末开始用于治疗抑郁症^[45-48]。SAdMe可与叶酸耦联, 共同参与中枢神经递质的合成。转甲基作用在脑组织和细胞的生理活动中起重要作用, SAdMe作为甲基供体, 可影响各种神经递质的合成与代谢^[49-54], 临床研究证实了SAdMe的抗抑郁作用。

慢性病毒性肝炎及肝硬化患者常伴有抑郁等负性情绪出现。肝病合并抑郁症的原因很多, 包括: (1)长期的疾病和治疗带来的痛苦、性功能的减退和对配偶的愧疚、对疾病进展和肝癌的担心以及担心传染给家人朋友等; (2)社会和经济的压力引起的抑郁, 包括: 学习、工作等问题上的门槛限制、社会歧视、昂贵的治疗费用成为家庭的累赘等; (3)药物治疗引起的抑郁: IFN是治疗病毒性肝病的常用药, 但IFN治疗时也易导致患者出现抑郁症状^[55]。当肝病患者合并抑郁症时, 可影响患者的病情进展、药物疗效、生活质量等。因此在肝病的治疗过程中, 不应忽视对抑郁症状的治疗。SAdMe不受其他抗抑郁药物的限制可以考虑在临床中使用。

4 SAdMe的抗肿瘤作用

研究发现甲基化状态的改变是引起肿瘤的一个重要因素, 低甲基化的缺陷在恶性肿瘤中广泛存在。SAdMe是甲硫氨酸的活性形式, 在动植物体内广泛存在, 是体内最重要的甲基供体, 在DNA甲基转移酶催化下发生DNA甲基化反应。近年来国内外文献报道了SAdMe对乳腺癌、结肠癌、胃癌及肝癌细胞有促进凋亡和抑制生长的作用^[56-65]。SAdMe的产生是由甲硫氨酸腺苷转移酶(methionine adenosyl transferase, MAT)催化蛋氨酸与ATP形成的。在动物组织中, MAT基因主要存在两种不同的同工酶: 分别由MAT1A基因和MAT2A基因组成。MAT1A仅仅在成人的肝组织中表达, 具有肝脏特异性, 其主要功能是促进SAdMe合成。MAT2A在所有非肝组织中均存在表达, 其主要功能是抑制SAdMe合成。在肝癌组织中, MAT表达由MAT1A转变成MAT2A, 这种转变在肝癌发病机制中起重要作用, 并为肝癌细胞生长提供有利条件, MAT2A有望成为

■应用要点

SAdMe不仅对肝内胆汁淤积具有良好疗效, 而且在其他类型肝脏疾病患者中也具有良好的治疗作用。随着对SAdMe作用机制及治疗研究的不断扩展, 其在临床中的应用也将更加广泛。

■同行评价

本文可读性较强,对进一步有效地应用S-腺苷蛋氨酸有借鉴作用。

肝癌基因治疗的一个新靶点^[66-69]。赵晔等^[70]报道了通过使用SAmE对体外培养的胃癌细胞系SGC-7901和BGC-823进行干预,观察其对这两种细胞的凋亡、周期及侵袭力的影响,并研究其对这两种细胞中癌基因*c-myc*和转移相关基因尿激酶型纤溶酶原激活剂的甲基化状态及表达的影响,从而探讨SAmE可能的抗肿瘤机制。

5 结论

SAmE不仅对肝内胆汁淤积具有良好疗效,而且在其他类型肝脏疾病患者中也具有良好的治疗作用。随着对SAmE作用机制及治疗研究的不断扩展,其在临床中的应用也将更加广泛。

6 参考文献

- 王涛, 刘淑芸, 许良智, 邢爱耘, 刘关键. S-腺苷蛋氨酸改善妊娠肝内胆汁淤积症患者妊娠结局的评价. 中国循证医学杂志 2005; 5: 130-135
- Lammert F, Marschall HU, Glantz A, Matern S. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: molecular pathogenesis, diagnosis and management. *J Hepatol* 2000; 33: 1012-1021
- Nichols AA. Cholestasis of pregnancy: a review of the evidence. *J Perinat Neonatal Nurs* 2005; 19: 217-225
- Vallejo M, Briz O, Serrano MA, Monte MJ, Marin JJ. Potential role of trans-inhibition of the bile salt export pump by progesterone metabolites in the etiopathogenesis of intrahepatic cholestasis of pregnancy. *J Hepatol* 2006; 44: 1150-1157
- Oude Elferink RP, Paulusma CC, Groen AK. Hepatocanalicular transport defects: pathophysiologic mechanisms of rare diseases. *Gastroenterology* 2006; 130: 908-925
- Painter JN, Savander M, Ropponen A, Nupponen N, Riikonen S, Ylikorkala O, Lehesjoki AE, Aittomäki K. Sequence variation in the ATP8B1 gene and intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Eur J Hum Genet* 2005; 13: 435-439
- Lang T, Haberl M, Jung D, Drescher A, Schlagenhauser R, Keil A, Mornhinweg E, Stieger B, Kullak-Ublick GA, Kerb R. Genetic variability, haplotype structures, and ethnic diversity of hepatic transporters MDR3 (ABCB4) and bile salt export pump (ABCB11). *Drug Metab Dispos* 2006; 34: 1582-1599
- Pauli-Magnus C, Lang T, Meier Y, Zodan-Marin T, Jung D, Breymann C, Zimmermann R, Kenngott S, Beuers U, Reichel C, Kerb R, Penger A, Meier PJ, Kullak-Ublick GA. Sequence analysis of bile salt export pump (ABCB11) and multidrug resistance p-glycoprotein 3 (ABCB4, MDR3) in patients with intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Pharmacogenetics* 2004; 14: 91-102
- Keitel V, Vogt C, Häussinger D, Kubitz R. Combined mutations of canalicular transporter proteins cause severe intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Gastroenterology* 2006; 131: 624-629
- Macias RI, Pascual MJ, Bravo A, Alcalde MP, Larrea MG, St-Pierre MV, Serrano MA, Marin JJ. Effect of maternal cholestasis on bile acid transfer across the rat placenta-maternal liver tandem. *Hepatology* 2000; 31: 975-983
- Arrese M, Reyes H. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: a past and present riddle. *Ann Hepatol* 2006; 5: 202-205
- Nicastrì PL, Diaferia A, Tartagni M, Loizzi P, Fanelli M. A randomised placebo-controlled trial of ursodeoxycholic acid and S-adenosylmethionine in the treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1998; 105: 1205-1207
- Lu SC. S-Adenosylmethionine. *Int J Biochem Cell Biol* 2000; 32: 391-395
- Zapata R, Sandoval L, Palma J, Hernández I, Ribalta J, Reyes H, Sedano M, Tohá D, Silva JJ. Ursodeoxycholic acid in the treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy. A 12-year experience. *Liver Int* 2005; 25: 548-554
- Beuers U. Drug insight: Mechanisms and sites of action of ursodeoxycholic acid in cholestasis. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2006; 3: 318-328
- Glantz A, Marschall HU, Lammert F, Mattsson LA. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: a randomized controlled trial comparing dexamethasone and ursodeoxycholic acid. *Hepatology* 2005; 42: 1399-1405
- Sun Z, Klein AS, Radaeva S, Hong F, El-Assal O, Pan HN, Jaruga B, Batkai S, Hoshino S, Tian Z, Kunos G, Diehl AM, Gao B. In vitro interleukin-6 treatment prevents mortality associated with fatty liver transplants in rats. *Gastroenterology* 2003; 125: 202-215
- Streetz KL, Tacke F, Leifeld L, Wüstefeld T, Graw A, Klein C, Kamino K, Spengler U, Kreipe H, Kubicka S, Müller W, Manns MP, Trautwein C. Interleukin 6/gp130-dependent pathways are protective during chronic liver diseases. *Hepatology* 2003; 38: 218-229
- 唐荣国, 周亚龙. 腺苷蛋氨酸联合熊去氧胆酸治疗妊娠淤胆型肝炎疗效观察. 中国优生与遗传杂志 2006; 14: 74
- Song Z, Barve S, Chen T, Nelson W, Uriarte S, Hill D, McClain C. S-adenosylmethionine (AdoMet) modulates endotoxin stimulated interleukin-10 production in monocytes. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2003; 284: G949-G955
- Bailey SM, Robinson G, Pinner A, Chamlee L, Ulasova E, Pompilius M, Page GP, Chhieng D, Jhala N, Landar A, Kharbanda KK, Ballinger S, Darley-Usmar V. S-adenosylmethionine prevents chronic alcohol-induced mitochondrial dysfunction in the rat liver. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2006; 291: G857-G867
- Lieber CS. S-Adenosyl-L-methionine and alcoholic liver disease in animal models: implications for early intervention in human beings. *Alcohol* 2002; 27: 173-177
- Agrimi G, Di Noia MA, Marobbio CM, Fiermonte G, Lasorsa FM, Palmieri F. Identification of the human mitochondrial S-adenosylmethionine transporter: bacterial expression, reconstitution, functional characterization and tissue distribution. *Biochem J* 2004; 379: 183-190
- Dey A, Caro AA, Cederbaum AI. S-adenosyl methionine protects ob/ob mice from CYP2E1-mediated liver injury. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2007; 293: G91-G103
- Song Z, Zhou Z, Chen T, Hill D, Kang J, Barve S, McClain C. S-adenosylmethionine (SAmE) protects against acute alcohol induced hepatotoxicity in mice small star, filled. *J Nutr Biochem* 2003; 14: 591-597
- Sykora P, Kharbanda KK, Crumm SE, Cahill A.

- S-adenosyl-L-methionine co-administration prevents the ethanol-elicited dissociation of hepatic mitochondrial ribosomes in male rats. *Alcohol Clin Exp Res* 2009; 33: 1-9
- 27 Song Z, Chen T, Deaciuc IV, Uriarte S, Hill D, Barve S, McClain CJ. Modulation of endotoxin stimulated interleukin-6 production in monocytes and Kupffer cells by S-adenosylmethionine (SAME). *Cytokine* 2004; 28: 214-223
 - 28 McClain CJ, Hill DB, Song Z, Chawla R, Watson WH, Chen T, Barve S. S-Adenosylmethionine, cytokines, and alcoholic liver disease. *Alcohol* 2002; 27: 185-192
 - 29 Rambaldi A, Gluud C. S-adenosyl-L-methionine for alcoholic liver diseases. *Cochrane Database Syst Rev* 2006: CD002235
 - 30 Song Z, Zhou Z, Song M, Uriarte S, Chen T, Deaciuc I, McClain CJ. Alcohol-induced S-adenosylhomocysteine accumulation in the liver sensitizes to TNF hepatotoxicity: possible involvement of mitochondrial S-adenosylmethionine transport. *Biochem Pharmacol* 2007; 74: 521-531
 - 31 张频, 黄砚青, 王雪芬, 龚作炯. 腺苷蛋氨酸对酒精性肝损伤大鼠甲硫氨酸代谢和脂质过氧化的影响. *临床肝胆病杂志* 2007; 23: 31-33
 - 32 Caro AA, Cederbaum AI. Inhibition of CYP2E1 catalytic activity in vitro by S-adenosyl-L-methionine. *Biochem Pharmacol* 2005; 69: 1081-1093
 - 33 奚志峰, 夏强, 张建军. 思美泰在肝移植中的应用. *中华肝胆外科杂志* 2008; 14: 56
 - 34 郝崇利. 腺苷蛋氨酸治疗胃癌化疗致药物性肝损害临床观察. *辽宁医学杂志* 2008; 22: 129-130
 - 35 Santini D, Vincenzi B, Massacesi C, Picardi A, Gentilucci UV, Esposito V, Liuzzi G, La Cesa A, Rocci L, Marcucci F, Montesarchio V, Groeger AM, Bonsignori M, Tonini G. S-adenosylmethionine (AdoMet) supplementation for treatment of chemotherapy-induced liver injury. *Anticancer Res* 2003; 23: 5173-5179
 - 36 史震山, 陈自谦, 杨熙章, 张鸿文, 董其龙, 杨永岩, 庄茜, 雷娟. 原发性肝癌患者TACE后S-腺苷蛋氨酸的护肝作用. *介入放射学杂志* 2008; 17: 790-792
 - 37 腺苷蛋氨酸在肝癌TACE围手术期治疗中的疗效. *中国医疗前沿(上半月)* 2009; 4: 56-57
 - 38 朱世殊, 董漪, 甘雨, 唐红梅, 徐志强, 陈大为, 贾文峥, 王丽敏, 张鸿飞. 腺苷蛋氨酸治疗儿童药物性肝病的疗效及安全性的临床研究. *中华实验和临床病毒学杂志* 2010; 24: 136-138
 - 39 陈芳源, 达万明, 李冠军, 刘立根, 刘霆, 邵宗鸿, 沈志祥, 施光峰, 谢毅. “血液病患者药物性肝损伤的预防和规范治疗”会议纪要. *内科理论与实践* 2009; 4: 441-442
 - 40 刘梅, 陆伦根, 窦爱霞, 陈尉华, 郑瑞丹, 茅益民, 曾民德, 房静远. S-腺苷蛋氨酸对人肝星状细胞增殖和氧应激及转化生长因子 β 1表达的影响. *肝脏* 2007; 12: 99-102
 - 41 Gillessen S, Carvajal D, Ling P, Podlaski FJ, Stremlo DL, Familletti PC, Gubler U, Presky DH, Stern AS, Gately MK. Mouse interleukin-12 (IL-12) p40 homodimer: a potent IL-12 antagonist. *Eur J Immunol* 1995; 25: 200-206
 - 42 Simile MM, Banni S, Angioni E, Carta G, De Miglio MR, Muroli MR, Calvisi DF, Carru A, Pascale RM, Feo F. 5'-Methylthioadenosine administration prevents lipid peroxidation and fibrogenesis induced in rat liver by carbon-tetrachloride intoxication. *J Hepatol* 2001; 34: 386-394
 - 43 许亦, 陈规划, 李智宇, 陆敏强, 杨杨, 蔡常洁, 李华, 易述红, 汪根树, 易慧敏. 肝移植术中应用S-腺苷-L-蛋氨酸对供肝热缺血损伤的影响. *中华实验外科杂志* 2005; 22: 1341-1343
 - 44 曹经琳, 窦剑, 高庆军, 任贵军, 曾强, 王洋. 思美泰在原位肝移植术后早期对移植肝的保护作用. *中国现代医学杂志* 2006; 16: 3755-3757
 - 45 Bottiglieri T. Ademetionine (S-adenosylmethionine) neuropharmacology: implications for drug therapies in psychiatric and neurological disorders. *Expert Opin Investig Drugs* 1997; 6: 417-426
 - 46 Eisenberg DM, Kessler RC, Foster C, Norlock FE, Calkins DR, Delbanco TL. Unconventional medicine in the United States. Prevalence, costs, and patterns of use. *N Engl J Med* 1993; 328: 246-252
 - 47 Clinical practice guidelines in complementary and alternative medicine. An analysis of opportunities and obstacles. Practice and Policy Guidelines Panel, National Institutes of Health Office of Alternative Medicine. *Arch Fam Med* 1997; 6: 149-154
 - 48 Nelson JC. S-adenosyl methionine (SAME) augmentation in major depressive disorder. *Am J Psychiatry* 2010; 167: 889-891
 - 49 Bottiglieri T, Godfrey P, Flynn T, Carney MW, Toone BK, Reynolds EH. Cerebrospinal fluid S-adenosylmethionine in depression and dementia: effects of treatment with parenteral and oral S-adenosylmethionine. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1990; 53: 1096-1098
 - 50 Bell KM, Potkin SG, Carreon D, Plon L. S-adenosylmethionine blood levels in major depression: changes with drug treatment. *Acta Neurol Scand Suppl* 1994; 154: 15-18
 - 51 Küfferle B, Grünberger J. Early clinical double-blind study with S-adenosyl-L-methionine: a new potential antidepressant. *Adv Biochem Psychopharmacol* 1982; 32: 175-180
 - 52 Bell KM, Plon L, Bunney WE Jr, Potkin SG. S-adenosylmethionine treatment of depression: a controlled clinical trial. *Am J Psychiatry* 1988; 145: 1110-1114
 - 53 Fava M, Giannelli A, Rapisarda V, Patralla A, Guaraldi GP. Rapidity of onset of the antidepressant effect of parenteral S-adenosyl-L-methionine. *Psychiatry Res* 1995; 56: 295-297
 - 54 Carney MW, Martin R, Bottiglieri T, Reynolds EH, Nissenbaum H, Toone BK, Sheffield BN. Switch mechanism in affective illness and S-adenosylmethionine. *Lancet* 1983; 1: 820-821
 - 55 Alpert JE, Papakostas G, Mischoulon D, Worthington JJ 3rd, Petersen T, Mahal Y, Burns A, Bottiglieri T, Nierenberg AA, Fava M. S-adenosyl-L-methionine (SAME) as an adjunct for resistant major depressive disorder: an open trial following partial or nonresponse to selective serotonin reuptake inhibitors or venlafaxine. *J Clin Psychopharmacol* 2004; 24: 661-664
 - 56 Chen H, Xia M, Lin M, Yang H, Kuhlenkamp J, Li T, Sodir NM, Chen YH, Josef-Lenz H, Laird PW, Clarke S, Mato JM, Lu SC. Role of methionine adenosyltransferase 2A and S-adenosylmethionine in mitogen-induced growth of human colon cancer cells. *Gastroenterology* 2007; 133: 207-218
 - 57 Rodríguez JL, Boukaba A, Sandoval J, Georgieva EI, Latasa MU, García-Trevijano ER, Serviddio G, Nakamura T, Avila MA, Sastre J, Torres L, Mato JM, López-Rodas G. Transcription of the MAT2A gene, coding for methionine adenosyltransferase, is up-regulated by E2F and Sp1 at a chromatin level during proliferation of liver cells. *Int J Biochem Cell*

- Biol 2007; 39: 842-850
- 58 邱伟华, Bingsen Zhou, 陈皓, 杨卫平, 施敏敏, 沈柏用, 彭承宏, 李宏为. S-腺苷蛋氨酸对肝癌细胞中GADD45 β 基因的表达诱导及其机制研究. 中华肝胆外科杂志 2008; 14: 872-876
- 59 赵晔, 李建生, 郭明洲, 冯百岁, 陈香宇, 张金平. S-腺苷蛋氨酸对人胃癌细胞系增殖及c-myc、uPA基因甲基化的影响. 中华消化杂志 2010; 30: 322-326
- 60 Lu SC, Ramani K, Ou X, Lin M, Yu V, Ko K, Park R, Bottiglieri T, Tsukamoto H, Kanel G, French SW, Mato JM, Moats R, Grant E. S-adenosylmethionine in the chemoprevention and treatment of hepatocellular carcinoma in a rat model. *Hepatology* 2009; 50: 462-471
- 61 Liotta LA, Kohn EC. The microenvironment of the tumour-host interface. *Nature* 2001; 411: 375-379
- 62 杨卫平, 覃胜灵, 姚永良, 衣琳, 施敏敏, 陈皓, 邱伟华. p53对肝癌细胞中GADD45 β 表达诱导的影响及其调控机制. 中华实验外科杂志 2010; 27: 156-158
- 63 Guruswamy S, Swamy MV, Choi CI, Steele VE, Rao CV. S-adenosyl L-methionine inhibits azoxymethane-induced colonic aberrant crypt foci in F344 rats and suppresses human colon cancer Caco-2 cell growth in 3D culture. *Int J Cancer* 2008; 122: 25-30
- 64 Huang ZZ, Mao Z, Cai J, Lu SC. Changes in methionine adenosyltransferase during liver regeneration in the rat. *Am J Physiol* 1998; 275: G14-G21
- 65 Liu QY, Liu ZS, Wu KL, Zhu Y. [RNA interference-mediated silencing of MAT 2A gene attenuates growth and induces apoptosis of hepatoma cells] *Zhonghua Ganzangbing Zazhi* 2005; 13: 335-338
- 66 Martínez-Chantar ML, Latasa MU, Varela-Rey M, Lu SC, García-Trevijano ER, Mato JM, Avila MA. L-methionine availability regulates expression of the methionine adenosyltransferase 2A gene in human hepatocarcinoma cells: role of S-adenosylmethionine. *J Biol Chem* 2003; 278: 19885-19890
- 67 Lu SC, Mato JM. Role of methionine adenosyltransferase and S-adenosylmethionine in alcohol-associated liver cancer. *Alcohol* 2005; 35: 227-234
- 68 Atta M, Mulliez E, Arragain S, Forouhar F, Hunt JF, Fontecave M. S-Adenosylmethionine-dependent radical-based modification of biological macromolecules. *Curr Opin Struct Biol* 2010 Oct 14. [Epub ahead of print]
- 69 Marsh EN, Patwardhan A, Huhta MS. S-adenosylmethionine radical enzymes. *Bioorg Chem* 2004; 32: 326-340
- 70 赵晔, 李建生, 郭明洲, 冯百岁, 张金平, 陈香宇. S-腺苷蛋氨酸对人胃癌细胞系SGC-7901和BGC-823的影响. 中华医学杂志 2010; 90: 1559-1564

编辑 曹丽鸥 电编 何基才

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) 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 (print), ISSN 2219-2859 (online), 国内统一刊号CN 14-1260/R, Shijie Huaren Xiaohua Zazhi/World Chinese Journal of Digestology], 是一本由来自国内23个省、市、自治区、特别行政区的496位胃肠病学和肝病专家支持的开放存取的同行评议的旬刊杂志, 旨在推广国内各地的胃肠病学和肝病领域临床实践和基础研究相结合的最具有临床意义的原创性及各类评论性的文章, 使其成为一种公众资源, 同时科学家、医生、患者和学生可以通过这样一个不受限制的平台来免费获取全文, 了解其领域的所有的关键的进展, 更重要的是这些进展会为本领域的医务工作者和研究者服务, 为他们的患者及基础研究提供进一步的帮助。

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

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

《世界华人消化杂志》的目标是出版高质量的胃肠病学和肝病领域的专家评论及临床实践和基础研究相结合具有实践意义的文章, 为内科学、外科学、感染病学、中医中药学、肿瘤学、中西医结合学、影像学、内镜学、介入治疗学、病理学、基础研究等医生和研究人员提供转换平台, 更新知识, 为患者康复服务。

生物人工肝用C3A与L-02肝细胞零下非结冰保存后的生物学特性比较

沙杭, 李庆勇, 张清华, 蒋知新, 李安全, 林虎, 高德禄, 张鋈歆, 高毅

沙杭, 李庆勇, 张清华, 蒋知新, 李安全, 林虎, 高德禄, 张鋈歆, 中国人民解放军305医院老年病中心 北京市 100017
高毅, 南方医科大学珠江医院肝胆二科 广东省广州市 510262

国家高技术研究发展计划(863计划)基金资助项目, No. 2006AA02A141

全军医学科研“十一五”计划专项基金资助项目, No. 08Z017

作者贡献分布: 沙杭与李庆勇对此文所作贡献均等; 此课题由沙杭、张清华及高毅设计; 研究过程由李庆勇完成; 生化指标检测由蒋知新、高德禄及张鋈歆完成; 流式细胞术由李安全完成; 统计分析由林虎完成; 论文写作由李庆勇完成。

通讯作者: 张清华, 教授, 100017, 北京市西城区文津街甲13号, 中国人民解放军305医院老年病中心. mdlqy@yahoo.com.cn

电话: 010-63096916 传真: 010-63096916

收稿日期: 2010-07-31 修回日期: 2010-08-29

接受日期: 2010-09-07 在线出版日期: 2010-11-28

Comparison of biological features of C3A and L-02 hepatocytes undergoing subzero nonfreezing storage for use in bioartificial liver support system

Hang Sha, Qing-Yong Li, Qing-Hua Zhang, Zhi-Xin Jiang, An-Quan Li, Hu Lin, De-Lu Gao, Jun-Xin Zhang, Yi Gao

Hang Sha, Qing-Yong Li, Qing-Hua Zhang, Zhi-Xin Jiang, An-Quan Li, Hu Lin, De-Lu Gao, Jun-Xin Zhang, Department of Gerontology, the 305th Hospital of Chinese PLA, Beijing 100017, China

Yi Gao, Department of Hepatology (Division II), Zhujiang Hospital, Southern Medical University, Guangzhou 510262, Guangdong Province, China

Supported by: the National High Technology Research and Development Program of China (863 Program), No. 2006AA02A141; and the Special Fund for Military Medical Project during the “11th Five-year Plan” Period, No. 08Z017

Correspondence to: Professor Qing-Hua Zhang, Department of Gerontology, the 305th Hospital of Chinese PLA, Jia 13 Wenjing Avenue, Xicheng District, Beijing 100017, China. mdlqy@yahoo.com.cn

Received: 2010-07-31 Revised: 2010-08-29

Accepted: 2010-09-07 Published online: 2010-11-28

Abstract

AIM: To evaluate the biological features of C3A and L-02 hepatocytes undergoing subzero non-freezing storage in University of Wisconsin (UW) solution for use in bioartificial liver support sys-

tems (BALSS).

METHODS: C3A and L-02 hepatocytes were cultured, digested with 0.25% trypsin, prepared into a cell suspension, adjusted to a density of $2 \times 10^6/\text{mL}$, and stored in UW solution. After 0, 24, 48 and 72 h of hypothermic storage (-0.8°C), cell viability and apoptosis, LDH and AST release, and urea synthesis and albumin secretion were measured.

RESULTS: Hypothermic storage decreased cell viability, urea synthesis and albumin secretion, but increased apoptosis and AST and LDH release in both C3A and L-02 hepatocytes. After 72 h of hypothermic storage, C3A hepatocytes had higher viability ($86.49\% \pm 2.80\%$ vs $70.17\% \pm 2.82\%$, $P < 0.001$) and albumin secretion ($2\,060\text{ mg/L} \pm 220\text{ mg/L}$ vs $9.04\text{ mg/L} \pm 0.53\text{ mg/L}$, $P < 0.001$) but lower apoptosis rate ($1.26\% \pm 0.84\%$ vs $5.73\% \pm 1.68\%$, $P < 0.001$), LDH and AST release ($4.61\text{ U/L} \pm 0.43\text{ U/L}$ vs $6.22\text{ U/L} \pm 0.65\text{ U/L}$, $P < 0.001$; $86.10\text{ U/L} \pm 11.10\text{ U/L}$ vs $113.88\text{ U/L} \pm 5.64\text{ U/L}$, $P < 0.001$) and urea synthesis ($1.01\text{ mmol/L} \pm 0.14\text{ mmol/L}$ vs $0.60\text{ mmol/L} \pm 0.06\text{ mmol/L}$, $P < 0.001$) than L-02 hepatocytes.

CONCLUSION: Both C3A and L-02 hepatocytes could be stored for more than 72 h in UW solution. C3A hepatocytes are more probably suitable for BALSS for management of liver failure with hepatic encephalopathy, while L-02 hepatocytes are more probably suitable for BALSS for management of liver failure with low albuminemia.

Key Words: Bioartificial liver support system; Sub-zero nonfreezing; Cell apoptosis

Sha H, Li QY, Zhang QH, Jiang ZX, Li AQ, Lin H, Gao DL, Zhang JX, Gao Y. Comparison of biological features of C3A and L-02 hepatocytes undergoing subzero non-freezing storage for use in bioartificial liver support system. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2010; 18(33): 3559-3564

摘要

目的: 比较UW液零下非结冰(-0.8°C)保存后

■背景资料

目前肝功能衰竭病死率高达80%左右, 现有病因治疗及支持治疗疗效甚微。肝移植被认为是最有效的治疗手段, 但存在供体严重不足、终生免疫治疗及费用昂贵等缺点。生物人工肝的发展为肝衰竭的治疗提供了新的途径。

■同行评议者

郑素军, 副主任医师, 首都医科大学附属北京佑安医院人工肝中心

■相关报道

Calligaris等用 UW液4℃保存鼠肝细胞72 h,发现低温保存的肝细胞氨基清除能力和尿素合成能力同新鲜细胞无明显差异。

C3A与L-02细胞的生物学特性,探索其对生物人工肝的应用价值。

方法:贴壁培养C3A与L-02细胞,0.25%胰酶消化,制备成细胞悬液,细胞浓度调至 $2 \times 10^9/L$,分装至2 mL冻存管, UW液-0.8℃保存0、24、48及72 h后,分别测定细胞存活率与凋亡率、AST与LDH释放、尿素合成功能及白蛋白分泌功能。

结果:随着低温保存时间的延长,细胞存活率逐渐下降,但72 h C3A细胞存活率明显高于L-02细胞($86.49\% \pm 2.80\%$ vs $70.17\% \pm 2.82\%$, $P < 0.001$);细胞凋亡率亦逐渐上升,但72 h C3A细胞凋亡率低于L-02细胞($1.26\% \pm 0.84\%$ vs $5.73\% \pm 1.68\%$, $P < 0.001$);AST及LDH的释放量逐渐增加,但72 h C3A细胞低于L-02细胞($4.61 \text{ U/L} \pm 0.43 \text{ U/L}$ vs $6.22 \text{ U/L} \pm 0.65 \text{ U/L}$, $P < 0.001$; $86.10 \text{ U/L} \pm 11.10 \text{ U/L}$ vs $113.88 \text{ U/L} \pm 5.64 \text{ U/L}$, $P < 0.001$)。尿素合成功能呈下降的趋势,但72 h L-02细胞明显优于C3A细胞($1.01 \text{ mmol/L} \pm 0.14 \text{ mmol/L}$ vs $0.60 \text{ mmol/L} \pm 0.06 \text{ mmol/L}$, $P < 0.001$)。白蛋白分泌功能逐渐降低,但72 h C3A细胞明显优于L-02细胞($2.060 \text{ g/L} \pm 0.220 \text{ g/L}$ vs $9.04 \text{ mg/L} \pm 0.53 \text{ mg/L}$, $P < 0.001$)。

结论: UW液-0.8℃保存C3A与L-02细胞72 h仍然可以满足生物人工肝支持系统的需要。以L-02细胞为材料的人工肝可能更适用于肝衰竭合并肝性脑病,以C3A细胞为材料的人工肝可能更适用于肝衰竭合并低白蛋白血症。

关键词: 生物人工肝; 零下非结冰; 细胞凋亡

沙杭, 李庆勇, 张清华, 蒋知新, 李安全, 林虎, 高德禄, 张鑫歌, 高毅. 生物人工肝用C3A与L-02肝细胞零下非结冰保存后的生物学特性比较. 世界华人消化杂志 2010; 18(33): 3559-3564
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/18/3559.asp>

0 引言

生物人工肝支持系统(bioartificial liver support system, BALSS)为肝衰竭的治疗开辟了新的途径^[1],而功能好的肝细胞是BALSS的核心,所以探索出一种可靠的肝细胞低温保存方法,建立一个(ready to use)肝细胞库是BALSS推广的基础^[2]。温度是影响保存效果的关键因素,温度越低,细胞代谢活性越低,一般而言保存时间就越长^[3]。零下非结冰温度(subzero nonfreezing temperature, SZNFT)是指0℃到溶液冰点之间的温度范围,可使代谢降至最低同时避免“冰晶形

成”冻存损伤^[4],保存效果优于常规4℃及0℃低温保存^[5]。C3A细胞是一种人源性高分化肝肿瘤细胞,具备氨基清除和白蛋白分泌等功能,以C3A作为生物材料的体外肝辅助装置(extracorporeal liver-assist device, ELAD)系统已经进入III期临床试验^[6]。L-02细胞是国内构建的一种永生化肝细胞株,具备增殖迅速、传代稳定和氨基清除等功能,已有学者用其进行BALSS的基础研究^[7,8]。有关C3A与L-02肝细胞零下非结冰保存后细胞功能变化及细胞功能差异尚不明确。因此,我们用UW液(冰点-1℃)-0.8℃保存C3A与L-02肝细胞,以比较低温保存后C3A与L-02细胞的生物学特性及其BALSS应用倾向性。

1 材料和方法

1.1 材料 C3A肝细胞株(ATCC, 美国), L-02永生化肝细胞株(中国医学科学院); DMEM/F-12培养基、优级胎牛血清(FBS)、青霉素/链霉素溶液(100×)、0.25%胰酶及PBS缓冲液(Invitrogen, 美国); UW液(Bristol-Myers Squibb); 50 mL培养瓶、2 mL冻存管及6孔培养板(Costar Corning); 氯化铵(Sigma); 人白蛋白ELISA试剂盒(R&D, 美国), Mode1450型酶标仪(Bio-Rad, 美国); CK2型倒置显微镜(Olympus, 日本); Annexin V-FITC凋亡试剂盒(南京凯基); DXC800型全自动生化仪及FACScan型流式细胞仪(Beckman coulter, 美国); MIR-151型微电脑程控低温培养箱[(-10℃至60℃)±0.1℃]及MCO-175型二氧化碳培养箱(SANYO, 日本); 海尔智能温度记录仪[(-100℃至120℃)±0.1℃]。超净工作台(北京昌平长城空气净化工程公司)。

1.2 方法

1.2.1 分组: 实验分2组, C3A肝细胞组和L-02肝细胞组。

1.2.2 冰点测定: 1 mL蒸馏水(或者UW液)置于2 mL冻存管中,将智能温度计电极插入溶液中(避免与管壁接触),然后将冻存管置于-10℃程控低温培养箱内,每1 min记录1次温度值,绘制成时间温度曲线(-10℃至10℃)。

1.2.3 细胞培养及制备: 所用基础培养液为DMEM/F-12,添加青霉素: 10 kU/L,链霉素: 10 g/L, 100 mL/L FBS。于37℃, 50 mL/L CO₂, 100%湿度的培养箱内培养。内壁长满后,0.25%胰酶消化,制备成细胞悬液,血细胞计数板计数,最终将细胞浓度调至 $2 \times 10^9/L$,分装至2 mL冻存管中。

1.2.4 低温保存及复温: 冻存管内培养液置换为

■创新盘点

本文首次用UW液零下非结冰保存C3A与L-02肝细胞, 并比较了低温保存后C3A与L-02细胞的生物学特性及其BALSS应用倾向性。

表 1 低温下不同保存时间C3A细胞与L-02细胞存活率、凋亡率的比较 (%)

分组	细胞存活率				细胞凋亡率			
	0 h	24 h	48 h	72 h	0 h	24 h	48 h	72 h
C3A细胞组	95.26 ± 0.45	94.23 ± 0.74	90.24 ± 1.48	86.49 ± 2.80	0.70 ± 0.18	0.81 ± 0.21	1.05 ± 0.57	1.26 ± 0.84
L-02细胞组	86.95 ± 1.43	84.53 ± 1.38	82.00 ± 1.57	70.17 ± 2.82	1.73 ± 0.20	3.22 ± 1.24	4.53 ± 0.83	5.73 ± 1.68
<i>t</i> 值	15.61	17.07	10.06	10.76	10.31	5.46	9.32	6.59
<i>P</i> 值	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

表 2 低温下不同保存时间C3A细胞与L-02细胞释放LDH、AST的比较

分组	LDH释放(U/L)				AST释放(U/L)			
	0 h	24 h	48 h	72 h	0 h	24 h	48 h	72 h
C3A细胞组	30.59 ± 6.24	43.26 ± 4.23	61.39 ± 9.85	86.10 ± 11.10	3.26 ± 0.37	3.44 ± 0.31	4.04 ± 0.35	4.61 ± 0.43
L-02细胞组	49.52 ± 5.57	53.97 ± 4.50	84.80 ± 6.84	113.88 ± 5.64	3.83 ± 0.48	5.38 ± 1.15	5.85 ± 0.90	6.22 ± 0.65
<i>t</i> 值	5.87	4.02	4.97	5.57	2.52	4.61	5.22	5.60
<i>P</i> 值	<0.001	0.008	<0.001	<0.001	0.030	<0.001	<0.001	<0.001

表 3 低温下不同保存时间C3A细胞与L-02细胞尿素合成比较 (mmol/L)

分组	0 h	24 h	48 h	72 h
C3A细胞组	1.07 ± 0.05	0.99 ± 0.11	0.88 ± 0.10	0.60 ± 0.06
L-02细胞组	2.63 ± 0.46	2.02 ± 0.44	1.58 ± 0.24	1.01 ± 0.14
<i>t</i> 值	9.12	5.66	6.78	7.34
<i>P</i> 值	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

UW液, 保存0、24、48及72 h后每组取6个标本, 放入37℃水浴中震荡1-2 min. 复温后将UW液置换为培养液2 mL, 培养箱内培养30 min.

1.2.5 复温后指标测定: 取1 mL细胞悬液, 加到1 mL含4 mmol/L氯化铵培养液的6孔培养板中, 培养箱内培养24 h后, 取上清, 2 000 r/min, 离心20 min, 测定尿素的浓度、AST、LDH及人白蛋白含量. 另1 mL细胞悬液, 1 000 r/min, 离心2 min, 沉淀细胞于流式细胞仪定量测定细胞存活率、凋亡率及死亡率.

统计学处理 采用SPSS13.0统计软件. 计量资料以mean±SD表示. 两组样本均数比较采用完全随机样本的*t*检验, 以*P*<0.05为差异有意义.

2 结果

2.1 低温下不同保存时间C3A细胞与L-02细胞存活率、凋亡率的比较 随低温保存时间的延长, 细胞存活率呈下降趋势, 细胞凋亡率呈上升趋势, 低温保存72 h, 细胞存活率较48 h明显下降. 但是, 各时间点C3A细胞存活率均高于L-02细

胞, C3A细胞凋亡率均低于L-02细胞(均*P*<0.01, 表1, 图1).

2.2 低温下不同保存时间C3A细胞与L-02细胞释放LDH、AST的比较 随着低温下保存时间的延长, 反应细胞损伤程度的AST、LDH释放量呈上升的趋势. 但是, 各时间点C3A细胞释放LDH、AST均低于L-02细胞(均*P*<0.05, 表2).

2.3 低温下不同保存时间C3A细胞与L-02细胞尿素合成、白蛋白分泌的比较 随低温保存时间的延长, 反应细胞功能的尿素合成与白蛋白分泌呈下降的趋势. 各时间点L-02细胞的尿素合成功能均明显优于C3A细胞, 而白蛋白分泌功能C3A细胞则明显优于L-02(表3, 4).

3 讨论

BALSS要代替肝脏, 除细胞材料必须具有肝脏特异性功能外, 还需要大量肝细胞, 即约10⁹个数量级才有临床意义. 为了满足临床对肝细胞数量的需求, 传统上采取传代培养或者微载体高密度培养的方法, 但其工作量大、易污染、费

■应用要点

零下非结冰不同于深低温冻存和常规低温保存,是一种比较新的有效的肝细胞低温保存方法。零下非结冰保存L-02细胞与C3A细胞72 h仍然可以满足BALSS的需要,且两种细胞的BLASS的临床应用倾向性不同。

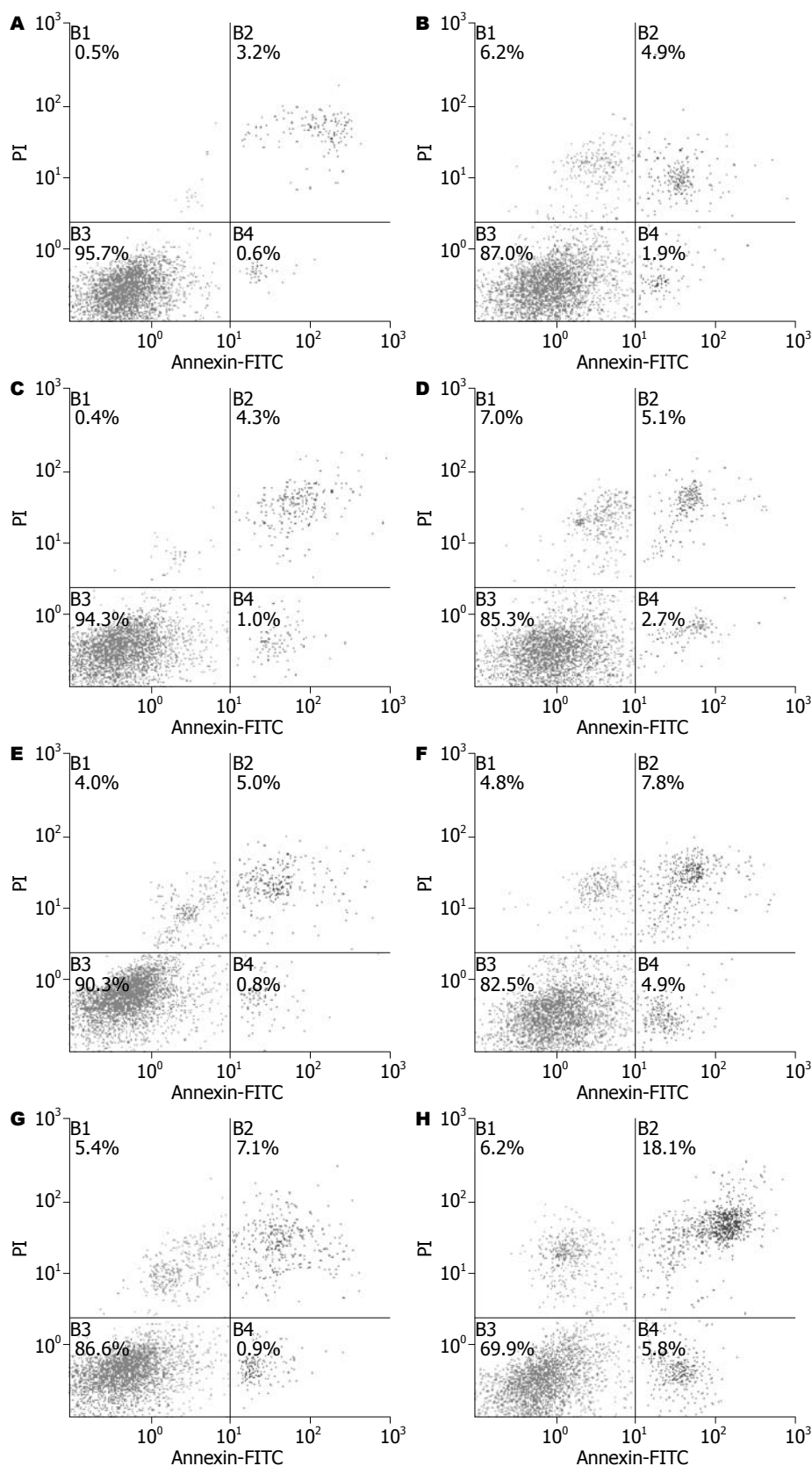


图1 流式细胞仪在低温下不同保存时间测定C3A与L-02细胞细胞存活率、凋亡率。A, C, E, G: C3A细胞0、24、48和72 h; B, D, F, H: L-02细胞0、24、48和72 h。Annexin V-FITC/PI双染, 获得4个象限的直方图。B1: (An-PI+)表示操作过程中损伤的细胞; B2: (An+PI+)表示晚期凋亡或者死亡细胞; B3: (An-PI-)表示正常细胞; B4: (An+PI-)表示早期凋亡细胞。

用高且肝细胞经多次传代后活性下降。因此探索一种可靠的肝细胞低温保存方法, 建立一

个(ready to use)肝细胞库, 可以克服肝细胞多次传代培养的缺点, 这是短期内获得大量肝细胞

表 4 低温下不同保存时间C3A细胞与白蛋白分泌比较

分组	0 h	24 h	48 h	72 h
C3A细胞组(g/L)	2.41 ± 0.26	2.29 ± 0.24	2.16 ± 0.19	2.06 ± 0.22
L-02细胞组(mg/L)	11.90 ± 0.39	10.78 ± 0.53	9.85 ± 0.56	9.04 ± 0.53
t值	54.48	40.33	36.84	33.72
P值	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

■同行评价

本文选题较新颖, 对于构建有临床使用价值的生物反应器有一定的参考意义。

的较好方法^[9]。低温保存是基于低温可以延缓细胞代谢速率、阻止细胞能量枯竭从而长时间保存细胞。为获得较高的细胞存活率及延长低温保存时间, 许多学者对多种冻存保护剂进行了研究, 但是“细胞内冰晶”、“渗透性休克”是深低温冻存无法逾越的障碍^[4]。4℃常规低温保存肝细胞48 h后细胞存活率明显下降, 因此研究者^[10,11]开始把肝细胞低温保存转向SZNFT保存。不同溶液的冰点与SZNFT不同^[5], 为了避免低温保存过程中冰晶形成, 我们用UW液于-0.8℃低温保存C3A细胞, 缓慢降温(4℃降至-0.8℃时间约60 min)。

BALSS所用肝细胞的来源至今尚未得到满意解决。理论上原代肝细胞最理想, 但原代肝细胞因来源有限、体外培养和扩增困难等而难以作为BALSS的细胞材料。人胎肝细胞具有一定的增殖活性, 但其分化不成熟, 功能不完善, 并涉及伦理学问题也难以广泛应用^[12]。猪肝细胞是BALSS比较常用的细胞, 但猪肝细胞存在免疫排斥及异种病毒感染等安全隐患^[13]。人源性永生代肝细胞可以有效地克服上述细胞不足, 以其为材料的BALSS是目前研究的热点。C3A是一种人源性永生代肿瘤细胞, 具有良好的增殖活性及肝细胞特异功能, 如分泌ALB, 参与尿素合成与糖原合成等^[6]。L-02肝细胞是国内使用正常人肝细胞构建的一种永生代肝细胞株, 具备氨基清除及分泌白蛋白等功能, 增殖迅速且传代稳定^[7,8]。因此, 我们使用C3A细胞和L-02细胞进行相关研究。

细胞膜及细胞内细胞器质膜的完整性程度是影响细胞功能的重要因素^[14]。我们用Annexin V-FITC/PI双染法, 使用流式细胞仪测定细胞存活率及凋亡率发现, 随低温保存时间的延长, C3A细胞与L-02细胞存活率呈下降的趋势, 但是各时间点C3A细胞的存活率高于L-02细胞, 可能是C3A系高分化肿瘤细胞, 对低温损伤的耐受性强于L-02细胞。尽管细胞存活率较新鲜时明显下降, 但是SZNFT下保存72 h后C3A及L-02细胞的

存活率分别可达到86.49%±2.80%和70.17%±2.82%, 仍然可以满足生物人工肝的需要。

作为BALSS生物材料体外培养的肝细胞, 应具备体内肝细胞氨基清除功能(氯化铵转化实验)及白蛋白分泌等主要功能。而低温保存对不同种属肝细胞氨基清除能力及白蛋白分泌的影响可能不同: Calligaris等^[15]用UW液4℃保存鼠肝细胞72 h, 发现低温保存的肝细胞氨基清除能力和尿素合成能力同新鲜细胞无明显差异。我们用-0.8℃保存C3A细胞及L-02细胞, 其氨基清除能力及白蛋白分泌随时间延长呈下降的趋势, 可能系两者为人源性永生代细胞, 其相关酶系分化不完全, 同原代鼠肝细胞相比, 易于因低温而造成细胞损伤。

总之, L-02细胞与C3A细胞是比较合适的BALSS细胞材料。UW液-0.8℃保存L-02细胞与C3A细胞72 h仍然可以满足BALSS的需要。以L-02细胞为材料的BALSS可能更适用于肝功能衰竭合并肝性脑病, 以C3A细胞为材料的BALSS更适用于肝功能衰竭合并低白蛋白血症。

4 参考文献

- Demetriou AA, Brown RS Jr, Busuttil RW, Fair J, McGuire BM, Rosenthal P, Am Esch JS 2nd, Lerut J, Nyberg SL, Salizzoni M, Fagan EA, de Hemptinne B, Broelsch CE, Muraca M, Salmeron JM, Rabkin JM, Metselaar HJ, Pratt D, De La Mata M, McChesney LP, Everson GT, Lavin PT, Stevens AC, Pitkin Z, Solomon BA. Prospective, randomized, multicenter, controlled trial of a bioartificial liver in treating acute liver failure. *Ann Surg* 2004; 239: 660-667; discussion 667-670
- Fiegel HC, Kaufmann PM, Bruns H, Kluth D, Horsch RE, Vacanti JP, Kneser U. Hepatic tissue engineering: from transplantation to customized cell-based liver directed therapies from the laboratory. *J Cell Mol Med* 2008; 12: 56-66
- Llarrull MS, Pizarro MD, Scandizzi AL, Bottai H, Guibert EE, Rodriguez JV. Cold preservation of isolated hepatocytes in UW solution: experimental studies on the respiratory activity at 0 degrees C. *Cryo Letters* 2007; 28: 313-328
- Fleming KK, Hubel A. Cryopreservation of hematopoietic and non-hematopoietic stem cells. *Transfus Apher Sci* 2006; 34: 309-315
- 李庆勇, 张清华, 蒋知新, 沙杭, 林虎, 李安全, 龙炫辉,

- 高毅. 生物人工肝用C3A细胞在零下非结冰时的保存. 世界华人消化杂志 2010; 18: 428-436
- 6 Filippi C, Keatch SA, Rangar D, Nelson LJ, Hayes PC, Plevris JN. Improvement of C3A cell metabolism for usage in bioartificial liver support systems. *J Hepatol* 2004; 41: 599-605
 - 7 朱应乾, 高毅, 汪燕. 苦参碱对L-02人肝细胞系液氮下冻存复苏后功能的影响. 世界华人消化杂志 2005; 13: 919-922
 - 8 孔伟伟, 滕皋军. 体外培养人胎肝细胞与永生L-02肝细胞的生物学性状比较. 中华放射学杂志 2004; 38: 119-123
 - 9 龚独辉, 潘明新, 姚坤厚, 夏武政, 康玉占, 汪艳, 高毅. 苦参碱联合DMSO大规模冻存人胎肝细胞的实验研究. 广东医学 2009; 30: 512-514
 - 10 Rodríguez JV, Almada LL, Mamprin ME, Guibert EE, Furno G. Subzero nonfreezing storage of rat hepatocytes using modified University of Wisconsin solution (mUW) and 1,4-butanediol. I- effects on cellular metabolites during cold storage. *Ann Hepatol* 2009; 8: 57-62
 - 11 Guibert EE, Almada LL, Mamprin ME, Bellarosa C, Pizarro MD, Tiribelli C, Rodríguez JV. Subzero nonfreezing storage of rat hepatocytes using UW solution and 1,4-butanediol. II- functional testing on rewarming and gene expression of urea cycle enzymes. *Ann Hepatol* 2009; 8: 129-133
 - 12 Poyck PP, Hoekstra R, van Wijk AC, Attanasio C, Calise F, Chamuleau RA, van Gulik TM. Functional and morphological comparison of three primary liver cell types cultured in the AMC bioartificial liver. *Liver Transpl* 2007; 13: 589-598
 - 13 Wang HH, Wang YJ, Liu HL, Liu J, Huang YP, Guo HT, Wang YM. Detection of PERV by polymerase chain reaction and its safety in bioartificial liver support system. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 1287-1291
 - 14 Katenz E, Vondran FW, Schwartlander R, Pless G, Gong X, Cheng X, Neuhaus P, Sauer IM. Cryo-preservation of primary human hepatocytes: the benefit of trehalose as an additional cryoprotective agent. *Liver Transpl* 2007; 13: 38-45
 - 15 Calligaris SD, Almada LL, Guibert EE, Tiribelli C, Rodríguez JV. Ammonium detoxifying activity is maintained after 72 hours of cold preservation of rat hepatocytes in University of Wisconsin (UW) solution. *Cryo Letters* 2002; 23: 245-254

编辑 曹丽鸥 电编 何基才

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) 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^H, *H pylori*不能写成HP, T_{1/2}不能写成tl/2或T_{1/2}, V_{max}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*_{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.

甲基化寡核苷酸对SW480结肠癌细胞CHFR基因的诱导灭活作用及其临床意义

邱庆安, 吕云福, 陈一明, 林友刚, 伍海鹰, 刘宁

邱庆安, 吕云福, 陈一明, 林友刚, 伍海鹰, 刘宁, 海南省人民医院普通外科 海南省海口市 570311

作者贡献分布: 此课题由邱庆安与刘宁设计; 甲基化和MTT检测由陈一明与林友刚完成; 图标绘制由伍海鹰完成; 论文写作由邱庆安完成。

通讯作者: 刘宁, 570311, 海南省海口市, 海南省人民医院普通外科. liuning1232002@163.com

收稿日期: 2010-08-29 修回日期: 2010-10-26

接受日期: 2010-11-02 在线出版日期: 2010-11-28

Transfection of methylated oligonucleotides inactivates the CHFR gene in human colon cancer cell line SW480

Qing-An Qiu, Yun-Fu Lv, Yi-Ming Chen, You-Gang Lin, Hai-Ying Wu, Ning Liu

Qing-An Qiu, Yun-Fu Lv, Yi-Ming Chen, You-Gang Lin, Hai-Ying Wu, Ning Liu, Department of General Surgery, Hainan Provincial People's Hospital, Haikou 570311, Hainan Province, China

Correspondence to: Ning Liu, Department of General Surgery, Hainan Provincial People's Hospital, Haikou 570311, Hainan Province, China. liuning1232002@163.com

Received: 2010-08-29 Revised: 2010-10-26

Accepted: 2010-11-02 Published online: 2010-11-28

Abstract

AIM: To investigate whether transfection of methylated oligonucleotides that are complementary to the CHFR (checkpoint with forkhead and ring finger domains) gene promoter inactivates the CHFR gene in human colon cancer cell line SW480 and to analyze the effect of CHFR inactivation on the biological behavior of SW480 cells.

METHODS: After methylated oligonucleotides that are complementary to the CHFR gene promoter were transfected into SW480 cells, MSP and RT-PCR were employed to detect the promoter methylation status and mRNA expression of the CHFR gene, respectively. MTT assay was used to detect the proliferation of SW480 cells before and after transfection.

RESULTS: In control SW480 cells, the promoter

region of the CHFR gene was unmethylated and CHFR mRNA expression could be detected. After transfection of methylated oligonucleotides, CHFR gene promoter methylation was induced and CHFR mRNA expression was suppressed. The proliferation of SW480 cells transfected with methylated oligonucleotides was significantly higher than that of control cells.

CONCLUSION: Methylated oligonucleotides that are complementary to the CHFR gene promoter can induce CHFR gene promoter methylation, suppress CHFR mRNA expression, and promote cell proliferation in human colon cancer cell line SW480.

Key Words: Methylated oligonucleotide; SW480 cell; Checkpoint with forkhead and ring finger domains; Promoter

Qiu QA, Lv YF, Chen YM, Lin YG, Wu HY, Liu N. Transfection of methylated oligonucleotides inactivates the CHFR gene in human colon cancer cell line SW480. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2010; 18(33): 3565-3568

摘要

目的: 探讨甲基化寡核苷酸诱导灭活SW480结肠癌细胞CHFR基因甲基化和表达情况对生物学行为的影响。

方法: 将与CHFR基因启动子序列互补的甲基化寡核苷酸转染进SW480结肠癌细胞内, 分别应用MSP和RT-PCR检测转染前后CHFR基因启动子甲基化状态和mRNA表达。应用MTT法检测转染前后细胞增殖状态。

结果: 正常未转染寡核苷酸组和对照组SW480结肠癌细胞CHFR基因启动子表现未甲基化状态并表达CHFR基因mRNA。转染互补甲基化寡核苷酸后, CHFR基因启动子被诱导成甲基化状态, mRNA表达受到抑制而缺失, 细胞增殖速度明显高于正常未转染寡核苷酸组和对照组; 正常未转染寡核苷酸组和对照组细胞增殖速度无明显差异。

■背景资料

CHFR基因是一个新发现的有丝分裂前期检查点基因, 具有E3泛素蛋白连接酶作用。细胞微管靶向抑制剂诱发有丝分裂应激时, CHFR通过调控Cdc2/Cyclin B底物, 延迟染色体凝集、阻止细胞由有丝分裂前期进入中前期, 增强细胞对应激的生存能力。

■同行评议者

蔡开琳, 副教授, 华中科技大学同济医学院附属协和医院普通外科

■相关报道

文献报道CHFR基因启动子在许多肿瘤组织中呈现高甲基化状态, 基因表达完全缺失, 目前认为CHFR基因是一个重要的肿瘤抑制基因, 在肿瘤发病机制中扮演重要角色。

结论: 互补甲基化寡核苷酸可诱导SW480结肠癌细胞CHFR基因启动子甲基化状态并抑制其mRNA表达, 促进细胞增殖。

关键词: 甲基化寡核苷酸; SW480结肠癌细胞; 含叉头和环指域检控点基因; 启动子

邱庆安, 吕云福, 陈一明, 林友刚, 伍海鹰, 刘宁. 甲基化寡核苷酸对SW480结肠癌细胞CHFR基因的诱导灭活作用及其临床意义. 世界华人消化杂志 2010; 18(33): 3565-3568
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/18/3565.asp>

0 引言

含叉头和环指域检控点基因(checkpoint with forkhead and ring finger domains, CHFR)位于染色体12q24.3, 其编码产物为664个氨基酸的蛋白质, 含有3个结构域: N-端有叉头相关区(FHA)和环指区(RF), 羧基端有半胱氨酸富集区(CR)^[1,2]. CHFR基因是一个新发现的有丝分裂前期检查点基因, 具有E3泛素蛋白连接酶作用. 细胞微管靶向抑制剂诱发有丝分裂应激时, CHFR通过调控Cdc2/Cyclin B底物, 延迟染色体凝集、阻止细胞由有丝分裂前期进入中前期, 增强细胞对应激的生存能力^[3,4]. CHFR基因在正常人体组织中普遍表达, 文献报道其基因启动子在许多肿瘤组织中呈现高甲基化状态, 基因表达完全缺失, 目前认为CHFR基因是一个重要的肿瘤抑制基因, 在肿瘤发病机制中扮演重要角色^[5-8]. 目前研究表明, CHFR基因启动子在结肠癌组织和某些细胞系中处于甲基化灭活状态^[9,10], 而CHFR基因启动子甲基化导致结肠癌发生的具体机制仍然不清楚. 本研究应用互补甲基化寡核苷酸转染SW480结肠癌细胞, 检测转染前后CHFR基因启动子甲基化状态和mRNA表达改变及其对SW480结肠癌细胞生物学行为的影响, 进一步探讨CHFR基因在结肠癌发病机制中的作用。

1 材料和方法

1.1 材料 结肠癌细胞系SW480购于美国典型培养物收藏中心(ATCC); 胎牛血清、RPMI 1640购自Hyclone公司; DNA、RNA提取试剂购自天根生化科技有限公司; 甲基化试剂购自ZYMO公司; Effectene转染试剂购买自Qiagen公司; PCR和RT-PCR试剂盒购自Chemicon公司; 引物和甲基化寡核苷酸由上海生工公司合成; 测序由TaKaRa公司完成; 由DBTSS数据库检索人类CHFR基因启动子序列并根据文献设计甲基化寡核苷酸序列^[11-13], 甲基化寡核苷酸(methylated

oligonucleotide, MON)序列: 5'-GmCGCmC-GCmCGCCAGCCAATmCGmCGGGGmCGC-3'(MON组); 对照寡核苷酸(control oligonucleotide, CON)序列: 5'-GCGCCGCCGCCAGC-CAATCGCGGGGCGC-3'(CON组), MON序列针对转录起始点上游50 bp序列, 包含6个CG位点。

1.2 方法

1.2.1 Effectene转染SW480结肠癌细胞: 按照Effectene说明书, 准备24孔板SW480结肠癌细胞, 细胞汇合度为40%左右. 寡核苷酸0.5 μg、Enhancer和Effectene试剂按照1:10比例配制转染混合物. 转染混合物与细胞在培养箱共培养24 h后, 洗涤去掉转染混合物并更换新鲜培养基。

1.2.2 甲基化特异性PCR检测CHFR基因启动子甲基化状态: 提取SW480结肠癌细胞DNA, 按照甲基化试剂盒说明书将DNA上未甲基化C转化成U, 进行PCR扩增. 采用MethPrimer^[14]设计引物, 甲基化引物: 上游引物5'-TAGGATTAAAGATGGTTCGAGC-3'和下游引物为5'-TTAACTAACGACGACGCTCAC-3', 非甲基化引物: 上游引物5'-GGTTAGGATTAAAGATGGTTGAGT-3'和下游引物5'-ATTAACATAACAACAACACTCACCA-3'. PCR反应体系为25 μL, 反应参数为: 95 °C预变性10 min, 95 °C变性30 s, 62 °C退火30 s, 72 °C延伸30 s, 共35个循环, 最后72 °C延伸10 min, PCR产物进行琼脂糖凝胶电泳分离检测。

1.2.3 RT-PCR检测CHFR基因mRNA表达: 上游引物: 5'-TAAAGGAAGTGGTCCCTCTGTG-3', 下游引物: 5'-GGTTTGGGCATTTCTACGC-3', 产物大小为205 bp, 以β-actin为内参照物. PCR反应条件为: 95 °C预变性5 min, 95 °C变性1 min, 58 °C退火45 s, 72 °C延伸60 s, 35个循环, 终末72 °C延伸10 min, 将PCR产物进行琼脂糖凝胶电泳分离检测结果。

1.2.4 MTT法检测SW480细胞增殖: 正常未处理组、MON转染后甲基化特异性PCR(methylation specific PCR, MSP)检测显示CHFR基因启动子甲基化和CON转染后MSP检测显示CHFR基因未甲基化的SW480结肠癌细胞继续培养, 按每孔1 000个细胞接种于96孔板, 每孔200 μL, 空白对照组不含SW480结肠癌细胞. 每天取出1板, 每孔加入5 g/L MTT溶液20 μL, 37 °C孵育4 h后弃去, 加入DMSO 50 μL, 振荡器振荡15 min充分溶解结晶, 酶标检测仪上测定波长为490 nm下的吸光值(A值), 以吸光值为纵坐标, 时间(d)为横坐标, 绘制CON组、MON组和正常未处理组

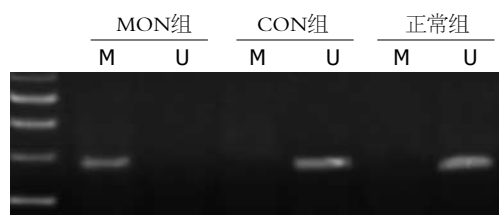


图 1 MSP检测CHFR基因启动子的甲基化状态. M: 甲基化(methylated); U: 未甲基化(unmethylated).

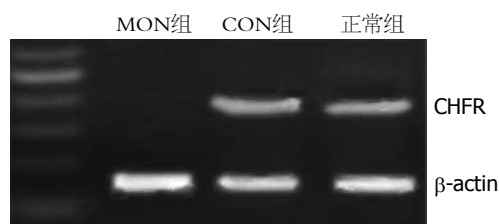


图 2 RT-PCR检测SW480结肠癌细胞CHFR基因mRNA的表达.

SW480结肠癌细胞增殖曲线.

2 结果

2.1 MSP检测SW480结肠癌细胞CHFR基因启动子甲基化状态 在正常未转染寡核苷酸的SW480结肠癌细胞中, CHFR基因启动子MSP结果显示其处于未甲基化状态, 该结果与Bertholon等^[10]的实验结果一致. CON转染SW480结肠癌细胞后, CHFR基因启动子未受到影响, 呈现与正常未处理细胞一致的未甲基化状态, 而MON转染后, CHFR基因启动子M条带阳性, 呈现甲基化状态见图1.

2.2 RT-PCR检测SW480结肠癌细胞CHFR基因mRNA表达 在正常未转染寡核苷酸的SW480结肠癌细胞中, CHFR基因mRNA表达正常, 转染CON后, 表达未受影响; 在转染MON后, CHFR基因mRNA表达完全受到抑制, 基因表达缺失(图2).

2.3 MTT检测SW480结肠癌细胞增殖 CON转染SW480结肠癌细胞后, 与正常未转染寡核苷酸组细胞增殖速度无差异, SW480结肠癌细胞增殖不受CON影响, 表现指数增殖现象; MON转染SW480结肠癌细胞后, 细胞增殖速度明显高于正常未处理组和CON组(图3).

3 讨论

研究表明在真核生物DNA中约80% CpG存在甲基化^[15], 甲基化主要发生在基因启动子的核心序列和转录起始点, 甚至延伸至第一外显子, 这些区域构成CpG岛^[16,17]. DNA甲基化可引起基因组

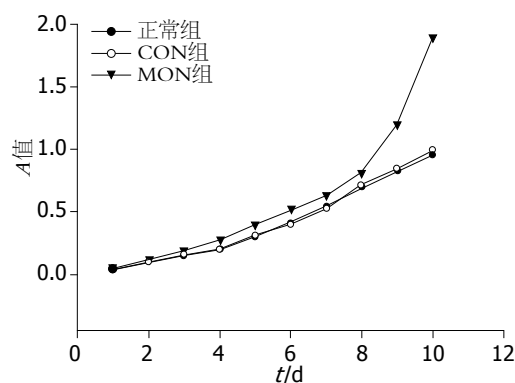


图 3 SW480结肠癌细胞增殖曲线.

中相应区域染色质结构变化, 使染色质高度螺旋化, 凝缩成团, 甲基化自身或结合DNA甲基结合蛋白(methyl-binding protein, MBP)阻止转录相关因子结合DNA, 从而抑制mRNA转录和翻译, 是最重要的非DNA序列突变方式调控真核生物基因表达^[15,18,19], 在肿瘤发生^[20,21]、X染色体灭活等机制方面扮演重要角色.

人工设计合成的互补甲基化寡核苷酸能与基因启动子区域的其中一条链互补结合形成半甲基化DNA链, 产生复制叉样结构, 为DNA甲基化转移酶1(DNA methyltransferase 1, DNMT1)提供优先底物, DNMT1催化导致其迅速甲基化, 甲基化寡核苷酸与结合位点分离后, 甲基化第一链与未甲基化互补链互补形成第2个半甲基化复制叉结构, 在DNMT1催化下, 最终两条链均发生甲基化, 导致启动子无法和转录因子结合, 基因转录灭活而沉默^[22]. 本研究基于此机制, 人工合成互补甲基化寡核苷酸诱导SW480结肠癌细胞系CHFR基因启动子甲基化灭活状态, 模拟CHFR基因启动子甲基化导致肿瘤发生过程, 为肿瘤基因靶向治疗提供新思路.

本研究结果表明, SW480结肠癌细胞系CHFR基因启动子表现未甲基化状态, 其mRNA表达正常, 这些证据表明结肠癌的发生可能是多因素和多基因共同决定的结果, 也可能因MSP自身技术缺陷导致无法检测到其余CG位点甲基化状态. CHFR作为有丝分裂前期检查点基因, 缺乏结肠癌相关的特异性, 导入互补外源性MON和CHFR基因启动子结合后, 在DNA甲基转移酶催化下, 成功诱导启动子产生甲基化状态, 导致转录因子不能与其结合而灭活基因表达, 产生基因沉默效应. 在SW480结肠癌细胞有丝分裂前期, 诱导灭活CHFR导致细胞失去周期调控, 产生恶性增殖现象, 说明MON诱导的有效性. 在未来的肿瘤治疗中, 我们可以人工合成互

■应用要点

本实验证实了CHFR基因启动子甲基化与结肠癌之间的关系, 在未来的肿瘤靶向治疗中, 可以将体外合成的与肿瘤基因启动子互补的甲基化寡核苷酸导入人体内, 灭活肿瘤基因, 治疗各种良恶性肿瘤.

■同行评价

本文技术和理论新颖, 为肿瘤基因靶向治疗提供新思路。

补甲基化灭活肿瘤相关基因, 靶向导入体内治疗肿瘤, 也可以利用去甲基化试剂使得抑癌基因从新表达而治疗恶性肿瘤。

4 参考文献

- Scolnick DM, Halazonetis TD. Chfr defines a mitotic stress checkpoint that delays entry into metaphase. *Nature* 2000; 406: 430-435
- 高余佳, 辛彦. CHFR基因与消化道肿瘤关系的研究进展. *世界华人消化杂志* 2007; 15: 1745-1749
- Chaturvedi P, Sudakin V, Bobiak ML, Fisher PW, Mattern MR, Jablonski SA, Hurle MR, Zhu Y, Yen TJ, Zhou BB. Chfr regulates a mitotic stress pathway through its RING-finger domain with ubiquitin ligase activity. *Cancer Res* 2002; 62: 1797-1801
- Kang D, Chen J, Wong J, Fang G. The checkpoint protein Chfr is a ligase that ubiquitinates Plk1 and inhibits Cdc2 at the G2 to M transition. *J Cell Biol* 2002; 156: 249-259
- Koga T, Takeshita M, Yano T, Maehara Y, Sueishi K. CHFR hypermethylation and EGFR mutation are mutually exclusive and exhibit contrastive clinical backgrounds and outcomes in non-small cell lung cancer. *Int J Cancer* 2010 May 12. [Epub ahead of print]
- Hu SL, Huang DB, Sun YB, Wu L, Xu WP, Yin S, Chen J, Jiang XD, Shen G. Pathobiologic implications of methylation and expression status of Runx3 and CHFR genes in gastric cancer. *Med Oncol* 2010 Mar 19. [Epub ahead of print]
- Cheng ZD, Hu SL, Sun YB, Xu WP, Shen G, Kong XY. Promoter methylation of CHFR gene in gastric carcinoma tissues detected using two methods. *Chin J Cancer* 2010; 29: 163-166
- Gao Y, Lou G, Zhang GM, Sun XW, Ma YY, Yang YM, Liu G. CHFR promoter hypermethylation and reduced CHFR mRNA expression in ovarian cancer. *Int J Biol Markers* 2009; 24: 83-89
- Brandes JC, van Engeland M, Wouters KA, Weijenberg MP, Herman JG. CHFR promoter hypermethylation in colon cancer correlates with the microsatellite instability phenotype. *Carcinogenesis* 2005; 26: 1152-1156
- Bertholon J, Wang Q, Falette N, Verny C, Auclair J, Chassot C, Navarro C, Saurin JC, Puisieux A. Chfr inactivation is not associated to chromosomal instability in colon cancers. *Oncogene* 2003; 22: 8956-8960
- Ishii T, Fujishiro M, Masuda M, Teramoto S, Matsuse T. A methylated oligonucleotide induced methylation of GSTP1 promoter and suppressed its expression in A549 lung adenocarcinoma cells. *Cancer Lett* 2004; 212: 211-223
- Yao X, Hu JF, Daniels M, Shiran H, Zhou X, Yan H, Lu H, Zeng Z, Wang Q, Li T, Hoffman AR. A methylated oligonucleotide inhibits IGF2 expression and enhances survival in a model of hepatocellular carcinoma. *J Clin Invest* 2003; 111: 265-273
- 翟荣林, 王国斌, 蔡开琳. 一种新的基因灭活工具——甲基化寡核苷酸技术. *世界华人消化杂志* 2007; 15: 3332-3337
- Li LC, Dahiya R. MethPrimer: designing primers for methylation PCRs. *Bioinformatics* 2002; 18: 1427-1431
- Levenson VV. DNA methylation as a universal biomarker. *Expert Rev Mol Diagn* 2010; 10: 481-488
- Ushijima T, Asada K. Aberrant DNA methylation in contrast with mutations. *Cancer Sci* 2010; 101: 300-305
- Tost J. DNA methylation: an introduction to the biology and the disease-associated changes of a promising biomarker. *Mol Biotechnol* 2010; 44: 71-81
- Qureshi SA, Bashir MU, Yaqinuddin A. Utility of DNA methylation markers for diagnosing cancer. *Int J Surg* 2010; 8: 194-198
- Poke FS, Qadi A, Holloway AF. Reversing aberrant methylation patterns in cancer. *Curr Med Chem* 2010; 17: 1246-1254
- Teyssier C, Le Romancer M, Sentis S, Jalaguier S, Corbo L, Cavallès V. Protein arginine methylation in estrogen signaling and estrogen-related cancers. *Trends Endocrinol Metab* 2010; 21: 181-189
- Shivapurkar N, Gazdar AF. DNA methylation based biomarkers in non-invasive cancer screening. *Curr Mol Med* 2010; 10: 123-132
- Szyf M, Detich N. Regulation of the DNA methylation machinery and its role in cellular transformation. *Prog Nucleic Acid Res Mol Biol* 2001; 69: 47-79

编辑 李薇 电编 何基才

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) 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32400余万篇次(2003-2005年), 涉及期刊12400余种。本版还加大了专家评审力度, 5500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1980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)

内镜黏膜下挖除术治疗食管固有肌层肿瘤12例

杨维忠, 温必盛, 赖雪珍, 庞华兰, 徐艺华, 陈晓莉

杨维忠, 温必盛, 赖雪珍, 庞华兰, 徐艺华, 陈晓莉, 海南省农垦总医院消化内镜科 海南省海口市 570311

作者贡献分布: 本课题有杨维忠与温必盛设计; 手术过程由杨维忠、温必盛、赖雪珍、庞华兰、徐艺华及陈晓莉完成; 手术后患者随访由庞华兰与陈晓莉完成; 本论文由杨维忠、温必盛及陈晓莉完成。

通讯作者: 杨维忠, 副主任医师, 570311, 海南省海口市, 海南省农垦总医院消化内镜科, yangweizhongyong@163.com

电话: 0898-66808130

收稿日期: 2010-08-31 修回日期: 2010-09-22

接受日期: 2010-09-27 在线出版日期: 2010-11-28

Endoscopic ultrasound-assisted endoscopic submucosal resection of tumors originating from the muscularis propria of the esophagus: an analysis of 12 cases

Wei-Zhong Yang, Bi-Sheng Wen, Xue-Zhen Lai, Hua-Lan Pang, Yi-Hua Xu, Xiao-Li Chen

Wei-Zhong Yang, Bi-Sheng Wen, Xue-Zhen Lai, Hua-Lan Pang, Yi-Hua Xu, Xiao-Li Chen, Department of Digestive Endoscopy, Hainan Provincial Nongken Hospital, Haikou 570311, Hainan Province, China

Correspondence to: Wei-Zhong Yang, Department of Digestive Endoscopy, Hainan Provincial Nongken Hospital, Haikou 570311, Hainan Province, China. yangweizhongyong@163.com

Received: 2010-08-31 Revised: 2010-09-22

Accepted: 2010-09-27 Published online: 2010-11-28

Abstract

AIM: To evaluate the feasibility, efficacy and safety of endoscopic ultrasound-assisted endoscopic submucosal resection (ESR) of tumors originating from the muscularis propria of the esophagus.

METHODS: Twelve patients with esophageal submucosal tumors revealed by gastroscopy were included in this study. Endoscopic ultrasound revealed that all tumors were located in the muscularis propria of the esophagus. Endoscopic submucosal resection was performed in all patients. The entire operation was performed under general anesthesia in the operating room. Gastroscopy was performed again one and three months postoperatively.

RESULTS: The operation duration ranged from

90 to 150 min, with an average value of 100 min. The size of tumors ranged from 1.1 to 2.2 cm, with an average value of 1.5 cm. All the tumors were resected en bloc. Postoperative pathological examination and immunohistochemical staining revealed leiomyoma in 11 patients and interstitialoma in one patient.

CONCLUSION: Endoscopic submucosal resection is safe and effective in the management of tumors originating from the muscularis propria of the esophagus.

Key Words: Endoscopic ultrasound; Endoscopic submucosal resection; Esophageal muscularis propria tumor

Yang WZ, Wen BS, Lai XZ, Pang HL, Xu YH, Chen XL. Endoscopic ultrasound-assisted endoscopic submucosal resection of tumors originating from the muscularis propria of the esophagus: an analysis of 12 cases. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2010; 18(33): 3569-3571

摘要

目的: 探讨内镜黏膜下挖除术(ESE)治疗食管固有肌层肿瘤的可行性, 临床效果及其并发症等。

方法: 胃镜检查发现食管黏膜下肿瘤12例, 经超声内镜检查肿瘤均位于食管固有肌层, 对12例患者实行ESE. 手术后1、3 mo复查胃镜。

结果: 12例患者手术时间为90-150(平均100) min, 肿瘤直径为1.1-2.2(平均1.5) cm. 12例患者均一次性完整挖除出固有肌层肿瘤, 无出血、穿孔及食管狭窄等并发症. 术后病理检查及免疫组织化学染色为平滑肌瘤11例, 间质瘤1例。

结论: ESE治疗食管固有肌层肿瘤安全、有效, 可达到外科治疗的效果。

关键词: 超声内镜; 内镜黏膜下挖除术; 食管固有肌层肿瘤

杨维忠, 温必盛, 赖雪珍, 庞华兰, 徐艺华, 陈晓莉. 内镜黏膜下挖除术治疗食管固有肌层肿瘤12例. *世界华人消化杂志* 2010; 18(33): 3569-3571
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/18/3569.asp>

■背景资料

胃肠道黏膜下肿瘤部分是具有恶性潜能的间质瘤及类癌等, 对这类肿瘤, 既往是需要外科手术治疗的, 但是外科手术具有创伤大、住院费用高等弊端, 随着内镜技术及配件的改进, 国内外学者开始通过EMR、ESD等技术治疗早期癌及胃肠黏膜下肿瘤。

■同行评议者

曹秀峰, 教授, 南京医科大学附属南京第一医院肿瘤中心

■ 研发前沿

如何准确在术前评估ESE的成功率、出现穿孔后内镜下的修补技术及位于胃肠浆膜层的内镜治疗是今后ESE的热点问题。

0 引言

随着内镜检查的普及,胃肠道黏膜下肿瘤的检出率越来越多,对于黏膜下肿瘤的治疗,以前多为外科手术或定期复查内镜,但随着内镜黏膜下剥离技术(endoscopic submucosal dissection, ESD)的开展,对于来源于黏膜肌层和黏膜下层的肿瘤,ESD技术能够一次性完整切除病变,对于来源于固有肌层的肿瘤,ESD难以一次性切除。海南省农垦总医院2008-02/2010-04对食管固有肌层的肿瘤采用内镜黏膜下挖除术(endoscopic submucosal evidentment, ESE),取得良好的效果,现报道如下。

1 材料和方法

1.1 材料 2008-02/2010-04在消化内镜科胃镜检查发现食管黏膜下肿瘤并经超声内镜检查发现肿物均位于食管固有肌层12例患者,男7例,女5例,年龄33-75(平均年龄44.5)岁。Fujinon4400主机,590胃镜,D-201-11802透明胃,KD-10Q-1针形切开刀,IT2刀,Hook刀,注射针,HX-600-90及HX-600-135止血夹等配件。

1.2 方法 手术前常规化验检查:血常规、出凝血5项、血生化、心电图及肺功能等。手术前常规与患者进行手术前沟通,告之手术可能存在的风险以及患者有中转开胸手术的可能。所有患者均在手术室气管插管静脉麻醉下进行ESE:(1)内镜下用圈套器做好标记,注射1:10 000肾上腺素加美兰,使得肿瘤周围黏膜抬起后;(2)用钩刀完全分离肿瘤周围的黏膜,打开肿瘤顶部黏膜肌层,暴露出瘤体;(3)用钩刀细心分离瘤体周围的肌层;(4)暴露出瘤体基底,用透明胃顶起瘤体,用钩刀或IT刀分离瘤体的基底部;(5)用钛夹闭合创面。

手术后禁食24 h,给予抑酸、止血、抗感染等治疗,常规行胸片或腹部平片等检查,住院观察5-7 d,出院后口服抑酸药物4-6 wk,术后1、3 mo复查内镜。手术后常规病理检查及免疫组织化学染色,免疫组织化学染色项目:CD117、CD34、Dog-1、结蛋白(Desmin)、波形蛋白(Vimentin)、NES和Actin。

2 结果

12例患者手术时间为90-150(平均100) min,肿瘤直径为1.1-2.2(平均1.5) cm,12例患者均一次性完整挖除出固有肌层肿瘤,无出血、穿孔及食管狭窄等并发症。术后病理检查及免疫组化染色为平滑肌瘤11例,间质瘤1例,手术后1、3 mo

复查胃镜创面愈合良好,无肿瘤复发,手术结果见图1。

3 讨论

随着内镜检查的普及,胃肠道黏膜下肿瘤的诊断率也升高,对于黏膜下肿瘤,常规内镜较容易发现黏膜下肿瘤。胃肠道黏膜下肿瘤内镜表现为隆起型病变,表面覆盖正常黏膜,有桥型皱襞,但是常规内镜不能明确肿瘤的起源层次及性质,所以,以往对于消化系黏膜下肿瘤多采取外科手术或定期复查为主,但是外科手术对患者创伤大,有一部分患者不愿意接受外科手术,消化系黏膜下肿瘤有一部分是胃肠道间质瘤,该类肿瘤具有恶变潜能,肿瘤的直径越大,恶性的可能性就越大^[1],内镜超声能够明确黏膜下肿瘤的起源部位,还可以通过细针穿刺获取病理标本能够明确肿瘤的性质,还可以指导内镜下对胃肠黏膜下肿瘤的治疗^[2-6],通过内镜超声的辅助,内镜下开展多种方法治疗消化系黏膜下肿瘤,其中有在肿瘤部位的黏膜下注入1:10 000肾上腺素生理盐水或生理盐水使病变隆起并与黏膜下层分离,后使用圈套器或透明帽法进行圈套切除及结扎技术进行黏膜下剥离术^[7-11];经双通道内镜下剥离术治疗食管黏膜下肿瘤^[12,13]。以上方法对于来源于消化系黏膜肌层及黏膜下层较浅部位的肿瘤能够切除,但对于来源于消化系固有肌层的肿瘤却难于完整的切除^[14],近期周平红提出通过ESE术能够完整切除消化系固有肌层的肿瘤^[15]。

对于位于固有肌层的食管肿瘤,手术前超声内镜检查是非常关键的,通过超声内镜能够精确判断黏膜下肿瘤来源于管壁的哪一层,是壁本身还是壁外肿瘤的压迫以及肿瘤的性质,并且鉴别肿瘤是否向浆膜外浸润,本研究中,12例患者术前超声内镜检查肿瘤均位于食管固有肌层,无向浆膜外浸润的迹象。所有患者均在手术室气管插管静脉麻醉下行ESE术,同时与胸外科医师密切配合,做好中转开胸手术的准备,手术前用电刀或氩气在肿瘤的周围做好标记,可以避免患者因注射生理盐水后肿瘤周围黏膜隆起,肿瘤的边界不清的情况,失去手术的目标;黏膜下注射美兰肾上腺素溶液可以提供充分的黏膜下挖除空间,避免手术中穿孔的发生。手术中尽可能避免出血是顺利切除肿瘤及防止穿孔的关键,对于显露的血管必须凝固后再切除,切除后的创面必须用钛夹闭合,钛夹闭合时通常采用先创面外缘,再中间的方法,我们曾经用18

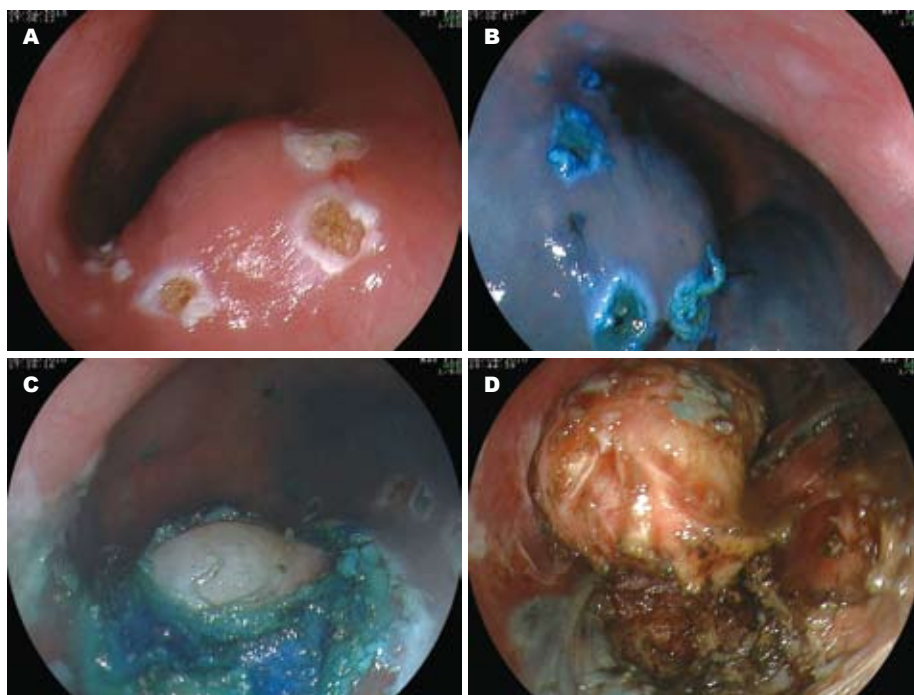


图 1 ESE手术过程及结果. A: 内镜下做好标记; B: 注射美蓝及肾上腺素混合液, 肿物周围黏膜隆起; C: 打开肿瘤顶部的黏膜肌层后, 暴露出瘤体; D: 分离瘤体的基底部.

■同行评价

本文实用性较强, 对临床医生有很好的参考价值.

枚钛夹闭合一手术后的创面. 对于瘤体较大、边界不清、挖除过程中出血量较大, 手术难度较大而且估计不能完全切除肿瘤的, 应考虑肿瘤恶变的可能, 及时终止手术, 中转外科手术.

通过超声内镜的辅助, ESE切除食管固有肌层的肿瘤, 是一种安全、有效、创伤小的治疗方法, 但是对于食管固有肌层较大肿瘤, 术前准确的评估及手术中如何避免出血、穿孔及出现穿孔后内镜下如何闭合等情况, 是今后需进一步探讨的问题.

4 参考文献

- 1 王庆才, 张珺, 谢华丽, 张军, 王常会. 胃肠道间质瘤的诊断与治疗. 中华消化内镜杂志 2005; 22: 260-261
- 2 彭贵勇, 代建华, 房殿春, 李向红. 内镜超声在消化道黏膜下肿瘤诊断与治疗中的价值. 中华消化内镜杂志 2006; 23: 102-105
- 3 孙思予, 吕庆杰, 秦波, 王占辉. 内镜超声引导下细针穿刺结合免疫组织化学鉴别上消化道固有肌层肿瘤. 中华消化内镜杂志 2005; 22: 312-314
- 4 钱俊波, 陆华生, 陈天敏, 王亚民, 葛振明, 李小明. 内镜下超声微探头在诊治消化道黏膜下隆起病变的作用. 中华消化内镜杂志 2005; 22: 391-393
- 5 何夕昆, 左赞, 丁惠芬. 超声内镜诊断消化道黏膜下低回声占位性小病变的性质探讨. 中国内镜杂志 2008;

- 14: 500-501
- 6 杨晓钟, 王琼, 高成城, 吴尚龙. 小探头超声内镜在上消化道隆起性病变患者的临床应用价值. 中国内镜杂志 2010; 16: 597-599
- 7 原丽莉, 陈星, 汪嵘, 刘丽萍, 毕淑娟. 内镜下尼龙绳套扎治疗上消化道黏膜下较大肿瘤25例. 中华消化内镜杂志 2009; 26: 437-439
- 8 王强, 吴清明, 童强, 王小虎, 姜东升, 于皆平. 高频小探头超声内镜辅助内镜下治疗上消化道黏膜下肿瘤. 中国内镜杂志 2007; 13: 241-243
- 9 杨爱明, 陆星华, 钱家鸣, 崔全才. 内镜超声指导食管黏膜下肿瘤的黏膜切除术. 中华消化内镜杂志 2007; 24: 90-91
- 10 余福兵, 何夕昆, 郝玲, 盛娟, 左赞. 应用结扎技术进行内镜黏膜下剥离术治疗胃固有肌层小肿瘤. 中国内镜杂志 2009; 15: 12-14
- 11 何池义, 韩真, 李芳芳, 袁鹤鸣, 章顺国, 张国政, 李强, 贾玉良. 内镜超声检查在上消化道黏膜下肿瘤微创治疗中的价值研究. 中华消化内镜杂志 2010; 27: 134-137
- 12 任旭, 徐晓红, 孙秀兰, 唐秀芬. 经内镜切除消化道黏膜下肿瘤. 中华消化内镜杂志 2005; 22: 22-24
- 13 杨玉龙, 王邦茂, 刘文天, 黄迺侠, 曹晓沧. 小探头超声辅助下经双通道内镜食管黏膜下肿瘤切除术的临床应用. 中华消化内镜杂志 2006; 23: 245-247
- 14 张蓉, 李传行, 高小燕, 罗广裕, 林世永, 李茵, 徐国良. 食管黏膜下肿瘤的超声内镜诊断与内镜下微创治疗. 中国内镜杂志 2010; 16: 21-24
- 15 姚礼庆, 周平红. 内镜黏膜下剥离术. 上海: 复旦大学出版社, 2009: 272-282

编辑 曹丽鸥 电编 何基才

超声内镜联合病理检查对十二指肠Brunner腺增生的诊断及其内镜治疗

庄剑波, 张锦华, 陈丽, 袁菊霞

■背景资料

十二指肠Brunner腺增生属少见疾病, 多发生于十二指肠球部, 也可累及降部, 偶见于胃窦和空肠近端, 可以是单发或多发结节样隆起, 其病因不明, 普通胃镜检查均易与息肉、腺瘤、囊肿相混淆, 传统治疗方法是外科手术, 或定期观察。超声内镜联合病理检查及内镜下治疗对该病的诊治有一定价值。

庄剑波, 张锦华, 陈丽, 袁菊霞, 甘肃省第二人民医院消化科 甘肃省兰州市 730000

作者贡献分布: 庄剑波对本文作出主要贡献; 庄剑波进行选题、胃镜及超声内镜诊断、内镜下治疗、论文写作; 张锦华进行胃镜及超声内镜诊断、内镜下治疗、修改论文; 陈丽配合内镜诊疗及收集资料; 袁菊霞配合内镜诊疗。

通讯作者: 庄剑波, 主任医师, 730000, 甘肃省兰州市城关区和政西街1号, 甘肃省第二人民医院消化科。zjbblanzhou@126.com
电话: 0931-4926467 传真: 0931-4638184

收稿日期: 2010-07-22 修回日期: 2010-09-26

接受日期: 2010-10-13 在线出版日期: 2010-11-28

Endoscopic ultrasound in combination with pathological examination for diagnosis of duodenal Brunner's gland hyperplasia and selection of appropriate endoscopic treatment

Jian-Bo Zhuang, Jin-Hua Zhang, Li Chen, Ju-Xia Yuan

Jian-Bo Zhuang, Jin-Hua Zhang, Li Chen, Ju-Xia Yuan, Department of Gastroenterology, the Second People's Hospital of Gansu Province, Lanzhou 730000, Gansu Province, China

Correspondence to: Jian-Bo Zhuang, Department of Gastroenterology, the Second People's Hospital of Gansu Province, 1 West Hezheng Avenue, Chengguan District, Lanzhou 730000, Gansu Province, China. zjbblanzhou@126.com

Received: 2010-07-22 Revised: 2010-09-26

Accepted: 2010-10-13 Published online: 2010-11-28

Abstract

AIM: To explore the value of endoscopic ultrasound (EUS) in combination with pathological examination in the diagnosis of duodenal Brunner's gland hyperplasia and to examine the role of EUS in guiding the selection of appropriate endoscopic treatment.

METHODS: Nine patients diagnosed with duodenal elevated lesions by gastroscopy were examined by EUS, and different endoscopic treatments were chosen base on the findings from EUS. Biopsies obtained before and after treatment were subjected to pathological examination to confirm the diagnosis of Brunner's gland

hyperplasia. Gastroscopy was performed again one month after therapy.

RESULTS: (1) Gastroscopy: Of all nine patients, 3 had polyps and 6 had cysts; 3 had pedunculated lesions, 5 had non-pedunculated lesions, and 1 had a flat elevation lesion; (2) EUS diagnosis: Seven patients had duodenal submucosal cystic lesions - Brunner's gland hyperplasia, and 2 patients had duodenal polyps; (3) Endoscopic treatment: Five non-pedunculated cystic lesions underwent wall removal using rat tooth forceps, 3 pedunculated lesions were resected by snare electrocoagulation, and 1 small flat lesion was resected with argon ion beam. No massive bleeding or perforation occurred.

CONCLUSION: It is difficult to distinguish Brunner's gland hyperplasia, polyp and cyst by gastroscopy. EUS has higher value in differentially diagnosing these diseases and guiding the selection of appropriate endoscopic treatment.

Key Words: Duodenal Brunner's gland hyperplasia; Gastroscopy; Endoscopic ultrasound; Endoscopic therapy

Zhuang JB, Zhang JH, Chen L, Yuan JX. Endoscopic ultrasound in combination with pathological examination for diagnosis of duodenal Brunner's gland hyperplasia and selection of appropriate endoscopic treatment. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2010; 18(33): 3572-3575

摘要

目的: 探讨超声内镜联合病理检查对十二指肠Brunner腺增生的诊断价值, 以及在超声内镜的指导下选择合适的内镜治疗方式。

方法: 对胃镜检查的9例十二指肠隆起性病变患者行超声内镜检查, 在超声内镜的指导下, 选择不同的内镜治疗方式。治疗前后所得组织标本均送病理检查, 确诊Brunner腺增生成为本研究组病例。治疗1 mo后复查胃镜。

结果: (1)常规胃镜诊断: 息肉3例, 囊肿6例, 有

■同行评议者

田晓峰, 教授, 大连医科大学附属第二医院普通外科

蒂3例, 无蒂5例, 扁平隆起1例; (2)超声内镜诊断: 7例十二指肠黏膜下囊性病变-Brunner腺增生, 2例十二指肠息肉; (3)内镜治疗: 5例无蒂囊性病变, 用鼠齿钳多部位夹破去除囊壁法, 3例有蒂病变, 用圈套电凝切除术, 1例扁平小病灶, 用氩离子束去除术。所有病例均无大出血及穿孔并发症。

结论: 胃镜检查Brunner腺增生均易与息肉、腺瘤、囊肿相混淆, 超声内镜有较高的诊断价值, 可以指导选择适合的内镜治疗方式; 内镜下治疗安全有效。内镜下治疗其所得标本可以提高病理诊断。

关键词: 十二指肠Brunner腺增生; 胃镜; 超声内镜; 内镜治疗

庄剑波, 张锦华, 陈丽, 袁菊霞. 超声内镜联合病理检查对十二指肠Brunner腺增生的诊断及内镜治疗. 世界华人消化杂志 2010; 18(33): 3572-3575

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/18/3572.asp>

0 引言

十二指肠Brunner腺增生属少见疾病, 多发生于十二指肠球部, 也可累及降部, 偶见于胃窦和空肠近端, 其病因不明。可以是单发或多发结节样隆起, 普通胃镜检查均易与息肉、腺瘤、囊肿相混淆, 超声内镜联合病理检查及内镜下治疗对该病的诊治有一定价值。2008-08/2010-07甘肃省第二人民医院诊断及治疗十二指肠Brunner腺增生9例, 现报道如下。

1 材料和方法

1.1 材料 本研究是经过甘肃省第二人民医院伦理委员会通过及备案, 诊治前患者均签订了知情同意书。2008-08/2010-07, 9例住院患者, 男7例; 女2例, 年龄56-81(平均年龄58.7)岁。临床均表现为上腹不适、腹胀、反酸(其中1例曾有胃溃疡及1例为毕I式术后残胃)。所用器械有Olympus GIF XQ-240、GIF HD-260电子胃镜; Olympus UM-DP20-25R超声微探头, 频率20 MHz; Olympus FG-44NR-1型鼠齿钳; 山东玉华AG9800氩气高频电发生器; Olympus SD-6L-1、SD-9U-1、SD-15U-1圈套器。

1.2 方法 术前查血常规、血凝试验等。按0.05 mg/kg体重质量静脉推注咪达唑仑。普通胃镜发现的十二指肠隆起性病变, 用20 MHz超声微探头探查隆起病灶, 行组织病理活检, 根据超声内镜检查病灶大小、起源、生长特点等选择内镜下

治疗方式, 针切开窗术、去顶技术、圈套电凝切除术、尼龙绳结扎后的切除术、鼠齿钳夹破去除囊壁术、氩离子束去除术等, 术后所得组织标本再送病理检查, 确诊Brunner腺增生者为本课题组病例, 术后1 mo复查胃镜。

2 结果

2.1 常规胃镜诊断 十二指肠球部单发息肉1例、多发息肉2例、十二指肠多发囊肿4例、单发囊肿2例。病变大小直径为2-20 mm, 其中<5 mm 1例、6-10 mm 4例、11-15 mm 3例、16-20 mm 1例。有蒂者3例、无蒂者5例、扁平隆起者1例(图1A, B)。

2.2 超声内镜诊断 7例十二指肠黏膜下囊性病变-Brunner腺增生, 2例十二指肠息肉(图1C)。

2.3 病理诊断 术前内镜组织活检, 十二指肠慢性炎症8例, Brunner腺增生1例。内镜治疗术后所得组织标本, 8例均为十二指肠Brunner腺增生, 1例术后无法得到组织, 术前已确诊(图1D)。

2.4 内镜下治疗 5例无蒂囊性病变, 用鼠齿钳夹破及去除囊壁法; 3例有蒂病变, 用圈套电凝切除; 1例扁平样病灶直接用氩离子束去除术。本组9例均无发生大出血、穿孔等并发症(图1E)。

2.5 术后复查 术后1 mo复查胃镜, 7例痊愈, 2例创面未完全愈合(图1F)。

2.6 胃镜、超声内镜联合病理检查及内镜下治疗十二指肠Brunner腺增生 胃镜下十二指肠Brunner腺增生常表现为多发的黏膜下隆起, 其表面光滑, 触之有波动感的囊性病变; 通过超声内镜检查, 可表现为局部肠壁1-2层隆起, 呈高回声, 内部无回声样改变; 内镜下治疗获得的组织送病理检查常能诊断Brunner腺增生; 内镜下鼠齿钳夹破去除Brunner腺增生囊壁仅有少量渗血, 认为操作简便、安全; 1 mo后复查胃镜大部分患者痊愈。

3 讨论

十二指肠腺为Brunner腺, 位于黏膜下层, 分布于幽门及十二指肠段, 而十二指肠Brunner腺增生属少见疾病, 其病因不明, 有人认为是Brunner腺对胃酸浓度过高的反应性增生, 是十二指肠的一种炎症, 过度增生的腺体局限性堆积连同黏膜突入腔内形成结节或包块, 可以是单发或多发结节样黏膜下隆起, 一般不会恶变。临床上大多数无症状, 增大到一定程度致十二指肠狭窄、痉挛、梗阻、伴发糜烂溃疡时可出现相应临床表现, 腹痛、腹胀、恶心、呕吐、呕血、

■ 相关报道

张锦华等报道的经EUS确诊的3例十二指肠囊肿, 用鼠齿钳夹破囊壁的方法治疗, 取得较好效果, 具有操作简便、易行, 安全的特点, 仅有活检后的渗血, 而无并发症发生, 对于不具备超声内镜条件的医院的内镜医生不妨采用此治疗方法。

■ 创新盘点

十二指肠Brunner腺增生或腺瘤的报道多见于普通胃镜或上消化道X线气钡造影检查, 治疗方面是定期观察或外科手术。本课题组应用了较少报道的Brunner腺增生超声内镜联合病理检查及内镜下治疗, 尤其鼠齿钳夹破囊壁方法是创新点。

■应用要点

超声内镜联合病理检查,可使十二指肠Brunner腺增生发现及诊断率得到提高。内镜下治疗,尤其是圈套电凝切除术、氩离子束去除术、鼠齿钳夹破囊壁方法,操作简便、安全、疗效好,一般基层医院也可应用。

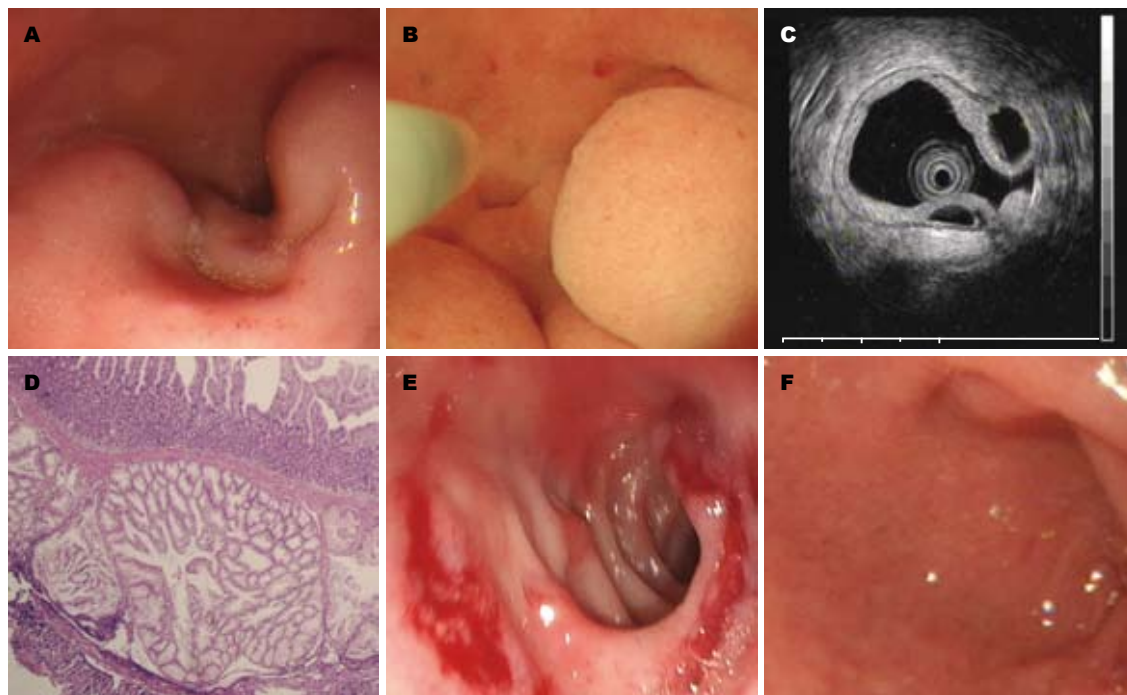


图1 胃镜、超声内镜联合病理检查及内镜下治疗十二指肠Brunner腺增生。A: 胃镜十二指肠角Brunner腺增生呈多发囊肿样; B: 胃镜(注水后)十二指肠角Brunner腺增生呈多发囊肿样; C: 超声胃镜Brunner腺增生呈局部肠壁1-2层隆起高回声, 内部无回声; D 病理显微镜下(H&E × 40)Brunner腺增生; E: 内镜下鼠齿钳夹去除Brunner腺增生囊壁后少量渗血; F: Brunner腺增生治疗1 mo后复查胃镜完全愈合。

黑便等^[1]。但随着内镜技术的发展,尤其是超声内镜的应用,十二指肠Brunner腺增生或腺瘤的发现及诊断率得到了提高,也有了十二指肠Brunner腺瘤恶变的个别报道^[2]。

本组9例十二指肠Brunner腺增生是甘肃省第二人民医院2年内诊断及治疗的患者,我们从临床经验体会此病已不少见,但是恶变还属罕见。本组患者病变均≤20 mm,表现为上腹不适、腹胀、反酸,但无呕吐、呕血、黑便等梗阻及出血的症状。普通胃镜下腺瘤样息肉表现为黏膜局限性隆起,触之不变形,有实性感,可有蒂或无蒂、亚蒂,表面可光滑或发红糜烂。囊肿表现为局部隆起,表面光滑,触之有波动感, Brunner腺增生也可以是以上表现^[3],同时十二指肠囊性病变,大部分是Brunner腺增生^[1],所以Brunner腺增生进行普通胃镜检查易与息肉、腺瘤、囊肿相混淆。本组所有病例常规胃镜检查均未诊断Brunner腺增生。超声内镜检查十二指肠Brunner腺增生有一定特征表现,起源于黏膜第1-2层的高回声区,内部回声呈筛网状结构^[4],与腺瘤及囊肿表现不同,所以超声内镜检查可以鉴别以上疾病,对诊断有较大的价值。本组9例超声内镜检查,7例诊断十二指肠黏膜下囊性病变-Brunner腺增生,2例诊断十二指肠息肉。误诊的2例主要是由于病变小、病灶结构分层显

示不够清晰、医师观察不仔细所致。Brunner腺位于黏膜下层,而胃镜下组织活检难以达到黏膜下层,常规组织活检不能得到诊断,需深挖组织或术后取得标本易确诊。本组9例患者内镜治疗前组织活检诊断Brunner腺增生仅1例,而内镜治疗所得组织标本再送病理均诊断Brunner腺增生。

十二指肠黏膜下肿物传统治疗方法是外科手术,或者不手术而定期观察。随着内镜技术的不断发展,对囊性病变用胃镜下针切开窗术、去顶技术^[5]、圈套电凝切除术、尼龙绳结扎后的切除术、鼠齿钳多部位夹破去除囊壁等方法^[6]。我们体会,十二指肠壁薄,易穿孔,血供丰富,易出血,尤其十二指肠降段穿孔后外科手术治疗困难,预后差。针切开窗术、去顶技术需掌握一定技术,且有一定风险。所以在超声内镜指导下根据病变的特点,本着简便、安全的原则选择适合的内镜治疗方式。本组大部分病例用鼠齿钳方法,少部分用圈套电凝切除及氩离子束去除术,操作简便、安全、疗效好,且无并发症发生。由于本研究病例数较少,有待于进一步扩大样本例数进行深入研究。

4 参考文献

- 1 Hizawa K, Iwai K, Esaki M, Suekane H, Inuzuka S, Matsumoto T, Yao T, Iida M. Endosonographic fea-

■名词解释

超针切开窗术:在胃镜下用针形切开刀将下囊性病变的囊壁切开,破坏囊壁而达到治疗囊肿的一种内镜下手术。

- tures of Brunner's gland hamartomas which were subsequently resected endoscopically. *Endoscopy* 2002; 34: 956-958
- 2 Changchien CS, Hsu CC, Hu TH. Endosonographic appearances of Brunner's gland hamartomas. *J Clin Ultrasound* 2001; 29: 243-246
- 3 许国铭, 李兆申. 上消化道内镜学. 上海: 上海科学技术出版社, 2003: 277-279
- 4 金震东, 李兆申. 消化超声内镜学. 北京: 科学出版社, 2006: 281-285
- 5 Mimura T, Kuramoto S, Hashimoto M, Yamasaki K, Kobayashi K, Kobayashi M, Oohara T. Unroofing for lymphangioma of the large intestine: a new approach to endoscopic treatment. *Gastrointest Endosc* 1997; 46: 259-263
- 6 张锦华, 庄剑波, 缪连生, 苑菊霞, 陈丽. 十二指肠囊肿的内镜诊断及治疗. *世界华人消化杂志* 2008; 16: 3925-3927
- 7 胡伟, 于皆平, 吴杰, 贾业贵. 上消化道黏膜下病变的超声内镜诊断价值. *中国内镜杂志* 2003; 9: 67-68
- 8 文卓夫, 陈小良, 田虹, 李建忠, 郑丰平. 十二指肠黏膜下囊肿的内镜诊断及切除. *中国内镜杂志* 2005; 11: 925-926, 929
- 9 许国强, 章宏, 厉有名, 陈洪潭, 季峰, 陈春晓, 任国平, 倪晓莹. 15例十二指肠Brunner腺瘤的诊治. *中华消化杂志* 2006; 28: 511-514

■同行评价
本文内容详实, 对临床有一定的借鉴和参考意义.

编辑 李薇 电编 李薇

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) 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 (print), ISSN 2219-2859 (online), CN 14-1260/R]是一份同行评议性和开放获取(open access, OA)的旬刊, 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)

原发性肝癌合并肝硬化门静脉高压症的手术治疗43例

罗永香, 李川, 文天夫, 严律南, 李波

■背景资料

我国肝癌多于肝硬化基础上发生, 肝硬化常常合并门静脉高压、脾肿大、脾功能亢进, 而肝癌合并门静脉高压、脾肿大、脾功能亢进患者其肝硬化多较严重, 肝脏储备功能有限。因此, 在根治肝癌同时如何处理门脉高压、脾功能亢进对提高原发性肝癌总体疗效有重大意义。

罗永香, 广西钦州市第一人民医院普外二科 广西壮族自治区钦州市 535000

李川, 文天夫, 严律南, 李波, 四川大学华西医院肝移植中心 四川省成都市 610041

四川省科技支撑计划基金资助项目, No. 2009SZ0172

作者贡献分布: 罗永香、李川、文天夫、严律南及李波贡献均等; 所有患者手术由文天夫、严律南及李波完成; 研究思路由罗永香、李川及文天夫提出; 罗永香进行患者随访统计; 论文由罗永香、李川及文天夫完成; 李川与文天夫进行修改、审校。

通讯作者: 文天夫, 教授, 610041, 四川省成都市外南国学巷37号, 四川大学华西医院肝移植中心。ccwentianfu@sohu.com

收稿日期: 2010-08-08 修回日期: 2010-09-16

接受日期: 2010-09-27 在线出版日期: 2010-11-28

Surgical treatment of patients with hepatocellular carcinoma and portal hypertension: an analysis of 43 cases

Yong-Xiang Luo, Chuan Li, Tian-Fu Wen, Lv-Nan Yan, Bo Li

Yong-Xiang Luo, Department of General Surgery (Division II), Qinzhou First People's Hospital, Qinzhou 535000, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Chuan Li, Tian-Fu Wen, Lv-Nan Yan, Bo Li, Liver Transplantation Center, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, Sichuan Province, China

Supported by: the Foundation of Science and Technology from Sichuan Province, No. 2009SZ0172

Correspondence to: Professor Tian-Fu Wen, Liver Transplantation Center, West China Hospital, Sichuan University, 37 Wainan Guoxue Lane, Chengdu 610041, Sichuan Province, China. ccwentianfu@sohu.com

Received: 2010-08-08 Revised: 2010-09-16

Accepted: 2010-09-27 Published online: 2010-11-28

Abstract

AIM: To evaluate the efficacy and safety of surgical management of hepatocellular carcinoma with portal hypertension.

METHODS: The clinical data for 43 patients with hepatocellular carcinoma and portal hypertension who were treated from 2006 to 2010 were retrospectively analyzed. Of all the patients, 13 were treated by combined pericardial devascularization, splenectomy and hepatic resection, 16 by combined splenectomy and hepatic resection, and 14 by hepatic resection alone. Postoperative laboratory parameters and surgical complications were analyzed in these patients.

RESULTS: Ascites was apt to occur in patients who underwent hepatic resection alone. White blood cell and platelet counts increased significantly in patients who received splenectomy ($257.1 \times 10^9/L \pm 48.3 \times 10^9/L$ vs $48.7 \times 10^9/L \pm 24.9 \times 10^9/L$, $227.1 \times 10^9/L \pm 46.1 \times 10^9/L$ vs $47.8 \times 10^9/L \pm 18.8 \times 10^9/L$; $12.3 \times 10^9/L \pm 2.4 \times 10^9/L$ vs $3.1 \times 10^9/L \pm 1.4 \times 10^9/L$, $11.9 \times 10^9/L \pm 2.4 \times 10^9/L$ vs $2.8 \times 10^9/L \pm 1.6 \times 10^9/L$, all $P < 0.05$). The incidence of postoperative complications was significantly higher in patients undergoing hepatic resection alone than in the other two groups of patients (64.3% vs 27.6%, $P < 0.05$). The rate of postoperative complications was significantly higher in patients who had grade B liver function than in those who had grade A liver function (85.7% vs 22.2%).

CONCLUSION: Combined hepatic resection and splenectomy are an efficient and safe method for management of patient with hepatocellular carcinoma and portal hypertension. The indications for combined pericardial devascularization, splenectomy and hepatic resection should be applied strictly.

Key Words: Primary carcinoma of the liver; Portal hypertension; Hypersplenism; Splenectomy; Pericardial devascularization

Luo YX, Li C, Wen TF, Yan LN, Li B. Surgical treatment of patients with hepatocellular carcinoma and portal hypertension: an analysis of 43 cases. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2010; 18(33): 3576-3579

摘要

目的: 探讨原发性肝癌合并肝硬化门静脉高压症患者的手术方式。

方法: 对43例患者临床资料进行回顾性分析, 将其分为单纯肝切除组(A组)、肝切除+脾切除组(B组)及肝切除+脾切除+断流组(C组), 比较3组肝功能分级、肝硬化程度、术前与术后血常规及肝功能变化、术后并发症等指标。

结果: A组易出现腹水, B、C组血小板及白细胞术后回升明显($257.1 \times 10^9/L \pm 48.3 \times 10^9/L$

■同行评议者

刘超, 副教授, 中山大学孙逸仙纪念医院肝胆胰外科

vs $48.7 \times 10^9/L \pm 24.9 \times 10^9/L$, $227.1 \times 10^9/L \pm 46.1 \times 10^9/L$ vs $47.8 \times 10^9/L \pm 18.8 \times 10^9/L$; $12.3 \times 10^9/L \pm 2.4 \times 10^9/L$ vs $3.1 \times 10^9/L \pm 1.4 \times 10^9/L$, $11.9 \times 10^9/L \pm 2.4 \times 10^9/L$ vs $2.8 \times 10^9/L \pm 1.6 \times 10^9/L$, 均 $P < 0.05$). A组并发症发生率较B+C组增高, 有显著性差异(64.3% vs 27.6%, $P < 0.05$). 肝功能Child B级术后易出现并发症, 其发生率较Child A级明显升高(85.7% vs 22.2%).

结论: 原发性肝癌合并肝硬化门静脉高压脾亢患者可同期行肝癌+脾切除术, 同期行肝癌+脾切除术+贲门周围血管离断术应严格掌握手术指征.

关键词: 原发性肝癌; 门静脉高压; 脾功能亢进; 脾切除术; 贲门周围血管离断术

罗永香, 李川, 文天夫, 严律南, 李波. 原发性肝癌合并肝硬化门静脉高压症的手术治疗43例. 世界华人消化杂志 2010; 18(33): 3576-3579

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/18/3576.asp>

0 引言

原发性肝癌常合并肝硬化门静脉高压脾功能亢进, 对肝癌合并肝硬化门静脉高压、脾亢甚至合并食管胃底静脉曲张是否同期手术治疗仍存在争议. (由中国抗癌协会等制定的“原发性肝癌规范化诊治”已有建议)在根治肝癌同时如何处理门脉高压、脾功能亢进对提高原发性肝癌总体疗效有重大意义^[1]. 本文对2006-2010年华西医院收治的43例肝癌合并肝硬化门静脉高压症脾大脾功能亢进患者的临床资料进行回顾性分析, 现分析如下.

1 材料和方法

1.1 材料 华西医院2006-2010年收治的肝癌并门脉高压脾大脾亢病例43例, 男35例, 女8例, 年龄15-72(平均48.1)岁. 所有病例均经过患者和/或亲属知情同意, 获医院伦理会同意. 其中中度肝硬化16例, 重度肝硬化27例, 术前合并高血压5例, 糖尿病1例, 结核性腹膜炎1例. 患者肝功Child A级36例占83.7%, B级为7例, 占16.3%. 食管胃底静脉曲张(中-重度)32例, 占74.4%.

1.2 方法 根据手术方式将患者分为A、B、C 3组. A组: 单纯肝切除14例, 占32.5%; B组: 肝切除+脾切除16例, 占37.2%; C组: 肝切除+脾切除+断流13例, 占30.2%. 本研究比较3组肝功能分级、肝硬化程度、术前与术后血常规及肝功能

表 1 3组肝功能、肝硬化与静脉曲张对比(n)

分组	n	Child分级		肝硬化		食管静脉曲张
		A级	B级	中度	重度	
A组	14	10	4	5	8	8
B组	16	14	2	6	10	11
C组	13	12	1	4	9	13
P值	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

变化、术后并发症等指标, 判断手术可行性及病例选择对手术影响. 肝硬化分级^[2]按照肝表面最大硬化结节大小评估肝硬化程度的分级标准. 肝脏表面最大硬化结节直径 <0.4 cm为轻度肝硬化; $0.4-0.8$ cm为中度肝硬化; >0.8 cm, 或肝脏明显缩小变形, 为重度肝硬化.

统计学处理 分类变量采用 χ^2 分析, 数值变量运用方差分析. 所有数据应用SPSS13.0进行统计, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义.

2 结果

3组肝硬化程度、术前肝功能、切肝量、血小板、白细胞、胆红素、白蛋白无明显统计学差异(表1, 2), A组术后术前血小板、白细胞变化无明显差异; 肝切除+脾切除及肝切除+脾切除+断流术后血小板、白细胞变化较术前明显升高; 3组肝功能变化术前术后无统计学差异. 比较3组并发症发生率, A组较B、C两组有显著性差异($P < 0.05$, 表3). 其中, 2例合并腹水及胸水; 1例合并感染、胸水、肝衰最后死亡, 2例合并腹水及胸水; 1例合并感染、胸腹水、肝衰最后死亡. 主要是A组腹水发生率高. 术后出现腹水A组9例, 占(9/14)64.3%; B+C组共8例, 占(8/29)27.6%, 有统计学差异($P = 0.023$). B+C组死亡2例, 均为肝功能Child B级, 死于术后肝功能衰竭及肺部感染. 43例患者总手术并发症发生率为34.5%, 总手术死亡率为4.6%; 其中Child B级共7例, 术后并发症发生率85.7%(6/7), 死亡率28.6%(2/7), 较Child A级并发症发生率22.2%(8/29)显著增加.

3 讨论

肝硬化常导致门静脉高压、食管静脉曲张及脾肿大、脾功能亢进; 出现门静脉高压患者其肝硬化多较严重, 肝脏储备功能有限, 对肝癌合并肝硬化门静脉高压、脾亢甚至合并食管胃底静脉曲张是否同期手术治疗仍存在争议^[3-7]. 有学者^[8]认为, 切除脾脏后会增加手术风险, 如出血、胰腺损伤, 免疫功能受损, 发生术后难以

■ 相关报道

李云、王志刚等主张对肝癌合并门静脉高压、脾肿大、脾功能亢进者进行同期手术.

■应用要点

肝癌合并门静脉高压、脾肿大、脾功能亢进者手术适应证目前尚不统一、规范,本文旨在对同期行肝切除+脾切除/和断流术手术适应证及并发症进行分析,积累临床经验。

表 2 3组血常规与肝功能变化 (mean ± SD)

分组	白细胞($\times 10^9/L$)		血小板($\times 10^9/L$)		总胆($\mu\text{mol/L}$)		白蛋白(g/L)	
	术前	术后(7 d)	术前	术后(7 d)	术前	术后(7 d)	术前	术后(7 d)
A组	3.6 ± 1.8	6.2 ± 3.4	54.4 ± 20.4	71.8 ± 30.6	24.1 ± 8.6	29.6 ± 13.1	38.5 ± 4.7	34.0 ± 3.8
B组	3.1 ± 1.4	12.3 ± 2.4	48.7 ± 24.9	257.1 ± 48.3	20.1 ± 17.6	17.8 ± 15.3	42.3 ± 3.2	34.2 ± 4.7
C组	2.8 ± 1.6	11.9 ± 2.4	47.8 ± 18.8	227.1 ± 46.1	20.4 ± 12.5	26.8 ± 13.7	42.4 ± 5.2	34.5 ± 3.9

表 3 3组术后并发症

分组	n	感染	腹水	胸水	肝功能衰竭	死亡	合计n(%)
A组	14	0	9	2	1	0	9(64.3)
B组	16	1	5	2	1	1	5(31.3)
C组	13	1	3	1	1	1	3(23.1)

控制的感染、门静脉血栓形成等,同期行贲门周围血管离断术,还增加术后胃动力障碍、食道穿孔、加重肝功能损害。肝癌合并门静脉高压、脾亢行单纯肝癌切除因切除部分肝脏后加重门静脉高压,可导致术中术后出血增多,同时门静脉高压加重、血小板低下易导致食管静脉曲张破裂出血。甚至术前没有出血史的曲张静脉,术后亦会发生大出血^[9]。当肝癌合并肝硬化门静脉高压、脾功能亢进时患者血小板计数明显减少($\text{PLT} < 80 \times 10^9/L$),从而增加了术中及术后出血的可能性。而肝硬化患者对术中出血及输血的耐受差,术中出血越多术后并发症及死亡率越高。曹志新等^[10]研究表明功能亢进时脾脏对机体免疫功能存在一定抑制作用,即使在肝癌切除后,这一抑制作用仍然存在,若行脾切除抑制作用逐渐解除。因此,肝癌切除联合脾切除不但不降低机体免疫功能,反而有利于机体T淋巴细胞亚群和Th细胞因子恢复平衡,提高机体抗肿瘤免疫功能^[11,12]。肝癌合并脾亢行肝癌切除加脾切除术,可使白细胞及血小板水平上升,减轻红细胞破坏,减轻贫血,改善营养,减轻肝脏功能负担,有利于下一步肝动脉栓塞化疗(transcatheter arterial chemoembolization, TACE)^[13-15]。贲门周围血管离断术与肝癌联合脾切除同期进行,可有效预防术后上消化系大出血^[16]。切除脾脏可降低门静脉压力20%-30%,减少食管静脉曲张破裂出血危险,同时增加肝动脉对肝脏供血。切脾指征有: (1)影像学脾脏明显增大,白细胞 $< 3.0 \times 10^9/L$,和/或血小板 $< 80 \times 10^9/L$; (2)脾脏明显增大伴中-重度食管静脉曲张者,特别是既往有上消化道出血史者; (3)其他要求同肝癌切除手术指征; Child A级,肝肿瘤局限于某一肝叶或肝

段,估计手术后对患者肝功能影响较小,可同时行肝癌切除+脾切除术,合并食管静脉曲张者可可行肝癌切除+脾切除+贲门周围血管离断术。本资料A组3例术后3 mo因血小板及白细胞数过少被迫放弃TACE治疗,2例1年内出现食管静脉曲张破裂出血,进一步证实肝癌合并肝硬化门静脉高压症患者切脾对后续治疗及预后重要性。Child B级患者手术应慎重,本资料43例患者中Child B级共7例,术后并发症共6例,占85.7%,死亡2例,占28.6%,较Child A级并发症发生率(22.2%)显著增加;3组死亡率在统计学上无差异,可能与资料数量过小有关,但在临床上有重要意义;其中1例死亡患者行肝癌切除+脾切除+贲门周围血管离断术,另1例术前合并结核性腹膜炎,行肝癌切除+脾切除术,术后均死于感染、肝功能衰竭,两例患者均为肝功能Child B级。表明Child B级患者手术风险较Child A级患者明显增大,手术死亡率增高,特别是术前合并较严重合并症或慢性消耗性疾病者同期行肝癌切除+脾切除应慎重,Child B级患者原则上不能同时行肝癌切除+脾切除+贲门周围血管离断术。Child C级患者不主张进行任何手术治疗。

本资料共43例肝癌合并门静脉高压、脾亢患者,其手术并发症发生率为34.5%,手术死亡率为4.6%,术后1、2、3年生存率为70.0%、59.3%、42.0%,与同期广西钦州市第一人民医院手术治疗不合并门静脉高压症的肝癌相比(分别为79.0%、74.5%、55.2%)无显著性差异,表明同期行肝癌+脾切除术/+贲门周围血管离断术是可行的,为了减少手术死亡率,术前应严格掌握手术指征。毛拉艾沙·买买提等^[17]认为肝脾联合手术,虽然似增加了创伤、风险,但只要严格掌握手术适应证,术后是安全的。

对于肝癌合并门静脉高压、脾亢患者手术方式选择,我们倾向于行肝癌+脾切除术,术后可减少腹水发生,本资料统计证明合并门静脉高压、脾亢保留脾脏术后出现腹水较切脾组显著增加; Child A级、青中年患者,无心肺肾等重

要器官功能障碍, 合并中-重度食管静脉曲张, 特别是有上消化道出血史者, 行肝癌+脾切除术+贲门周围血管离断术是可行的; Child B级、高龄患者、严重合并症者, 或切肝量达半肝者, 应避免行肝癌+脾切除术+贲门周围血管离断术, 以防出现肝功能衰竭甚至死亡发生。

4 参考文献

- 1 杨广顺, 吴志全, 吴孟超. 原发性肝癌的规范化综合治疗. *中华外科杂志* 2001; 39: 742-744
- 2 元云飞, 张亚奇, 陈敏山, 郭荣平, 林小军, 李锦清. 肝癌术中肝硬化分级的临床意义. *癌症* 1997; 16: 58-59, 62
- 3 Cucchetti A, Cescon M, Piscaglia F, Ravaioli M, Ercolani G, Vivarelli M, Zanella M, Grazi GL, Pinna AD. Portal hypertension: Not a contraindication to hepatic resection. *Digestive and Liver Disease* 2009; 41: A9
- 4 Cucchetti A, Ercolani G, Vivarelli M, Cescon M, Ravaioli M, Ramacciato G, Grazi GL, Pinna AD. Is portal hypertension a contraindication to hepatic resection? *Ann Surg* 2009; 250: 922-928
- 5 Capussotti L, Ferrero A, Viganò L, Muratore A, Polastri R, Bouzari H. Portal hypertension: contraindication to liver surgery? *World J Surg* 2006; 30: 992-999
- 6 Teh SH, Sheppard BC, Schwartz J, Orloff SL. Model for End-stage Liver Disease score fails to predict perioperative outcome after hepatic resection for hepatocellular carcinoma in patients without cirrhosis. *Am J Surg* 2008; 195: 697-701
- 7 Bruix J, Castells A, Bosch J, Feu F, Fuster J, Garcia-Pagan JC, Visa J, Bru C, Rodés J. Surgical resection of hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients: prognostic value of preoperative portal pressure. *Gastroenterology* 1996; 111: 1018-1022
- 8 Hanazaki K, Kajikawa S, Adachi W, Amano J. Portal vein thrombosis may be a fatal complication after synchronous splenectomy in patients with hepatocellular carcinoma and hypersplenism. *J Am Coll Surg* 2000; 191: 341-342
- 9 周军, 陈念平. 原发性肝癌合并门脉高压脾亢的治疗现状. *广东医学* 2009; 30: 1003-1005
- 10 曹志新, 陈孝平, 吴在德. 肝细胞癌合并肝硬化患者肝脾联合切除术后免疫功能变化的研究. *中华外科杂志* 2002; 40: 97-99
- 11 毕新宇. 脾切除对肝癌合并肝硬化脾功能亢进患者手术及预后的影响. *国外医学·肿瘤学分册* 2003; 30: 219-221
- 12 Cao ZX, Chen XP, Wu ZD. Changes of immune function in patients with liver cirrhosis after splenectomy combined with resection of hepatocellular carcinoma. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2003; 2: 562-565
- 13 Chen XP, Wu ZD, Huang ZY, Qiu FZ. Use of hepatectomy and splenectomy to treat hepatocellular carcinoma with cirrhotic hypersplenism. *Br J Surg* 2005; 92: 334-339
- 14 Hirooka M, Ishida K, Kisaka Y, Uehara T, Watanabe Y, Hiasa Y, Michitaka K, Onji M. Efficacy of splenectomy for hypersplenic patients with advanced hepatocellular carcinoma. *Hepatol Res* 2008; 38: 1172-1177
- 15 Liang J, Deng X, Lin ZX, Zhao LC, Zhang XL. Attenuation of portal hypertension by natural taurine in rats with liver cirrhosis. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 4529-4537
- 16 李云, 王志刚, 郭晓华, 郑刚. 原发性肝癌合并门静脉高压症及脾亢联合手术48例临床分析. *临床外科杂志* 2007; 15: 715-716
- 17 毛拉艾沙·买买提, 庞作良, 王伯庆, 李海军, 丁伟. 肝癌合并肝硬化脾功能亢进的外科治疗. *现代肿瘤医学* 2006; 14: 1102-1104

■同行评价

本文选题恰当, 设计合理, 具有一定的临床意义。

编辑 李薇 电编 李薇

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) CN 14-1260/R 2010年版权归世界华人消化杂志

• 消息 •

中国科技信息研究所发布《世界华人消化杂志》 影响因子 0.625

本刊讯 一年一度的中国科技论文统计结果11月26日由中国科技信息研究所(简称中信所)在北京发布。《中国科技期刊引证报告(核心版)》统计显示, 2009年《世界华人消化杂志》总被引频次3 009次, 影响因子0.625, 综合评价总分49.4分, 分别位居内科学类48种期刊的第6位、第9位、第6位, 分别位居1946种中国科技论文统计源期刊(中国科技核心期刊)的第87位、第378位、第351位; 其他指标: 即年指标0.112, 他引率0.79, 引用刊数473种, 扩散因子15.72, 权威因子1 170.03, 被引半衰期4.0, 来源文献量752, 文献选出率0.93, 地区分布数30, 机构分布数30, 基金论文比0.39, 海外论文比0.01。

经过多项学术指标综合评定及同行专家评议推荐, 《世界华人消化杂志》再度被收录为“中国科技论文统计源期刊”(中国科技核心期刊)。(编辑部主任: 李军亮 2010-11-28)

白介素-8基因启动子区-251A/T多态性与急性胰腺炎的相关性

曹德清, 肖春珍

■背景资料

研究表明, 对不同的个体, 即便在同一致病因素的作用下, 只有部分患者发生急性胰腺炎且严重程度不一。白介素-8在AP时表达明显增加, 有合并SIRS的尤为明显, 与疾病严重程度相关, IL-8基因-251A/T多态性与急性胰腺炎发病机制密切相关。

曹德清, 肖春珍, 赣州市人民医院消化内科 江西省赣州市 341000

江西省自然科学基金资助项目, No. 0540008

作者贡献分布: 此课题由曹德清设计; 研究过程由曹德清与肖春珍操作完成; 研究所用新试剂及分析工具由肖春珍完成; 数据分析及论文写作由曹德清完成。

通讯作者: 曹德清, 副主任医师, 341000, 江西省赣州市, 赣州市人民医院消化内科, caodeqing3000@yahoo.com.cn

收稿日期: 2010-07-25 修回日期: 2010-09-14

接受日期: 2010-09-20 在线出版日期: 2010-11-28

Association between an interleukin-8 promoter polymorphism (-251A/T) and susceptibility to acute pancreatitis

De-Qing Cao, Chun-Zhen Xiao

De-Qing Cao, Chun-Zhen Xiao, Department of Gastroenterology, the People's Hospital of Ganzhou City, Ganzhou 341000, Jiangxi Province, China

Supported by: the Natural Science Foundation of Jiangxi Province, No. 0540008

Correspondence to: De-Qing Cao, the People's Hospital of Ganzhou City, Ganzhou 341000, Jiangxi Province, China. caodeqing3000@yahoo.com.cn

Received: 2010-07-25 Revised: 2010-09-14

Accepted: 2010-09-20 Published online: 2010-11-28

Abstract

AIM: To investigate possible association between an interleukin-8 (IL-8) gene promoter polymorphism (-251A/T) and susceptibility to acute pancreatitis (AP).

METHODS: Genomic DNA was isolated from venous blood leukocytes of 36 unrelated patients with mild acute pancreatitis (MAP), 83 unrelated patients with severe acute pancreatitis (SAP) and 236 unrelated healthy individuals (control group). The -251A/T polymorphism was genotyped by PCR-restriction fragment length polymorphisms (PCR-RFLP). Genotype and allele frequencies were analyzed using HaploView4.0 and SPSS11.5 software.

RESULTS: There were significant differences in both allele and genotype frequencies of the

-251A/T polymorphism between AP patients and healthy controls (TT: 40.34% vs 48.73%; AT: 47.06% vs 46.61%; AA: 12.61% vs 4.66%; T: 63.87% vs 72.03%; A: 36.13% vs 27.97%; all $P < 0.01$). The frequency of A allele was significantly higher in AP patients than in healthy controls ($\chi^2 = 4.962$, $P = 0.026$, OR = 1.457, 95%CI 1.045-2.032). A significant difference was also noted in AA frequency between SAP patients and healthy controls ($\chi^2 = 8.244$, $P = 0.004$, OR = 4.273, 95%CI 1.473-12.392).

CONCLUSION: There is an association between the -251A/T polymorphism and susceptibility to AP. Individuals with A allele at the -251A/T locus are susceptible to AP.

Key Words: Interleukin-8; Acute pancreatitis; Polymorphism

Cao DQ, Xiao CZ. Association between interleukin-8 promoter polymorphism -251A/T and susceptibility to acute pancreatitis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2010; 18(33): 3580-3583

摘要

目的: 探讨白细胞介素-8(interleukin-8, IL-8)基因启动子区-251A/T多态性位点与急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)的相关性。

方法: 严格按照诊断标准, 选取无亲缘关系的轻型胰腺炎(mild acute pancreatitis, MAP)患者83例、重型胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)患者36例及健康对照组236例, 提取基因组DNA, 采用聚合酶链反应-限制性片段长度多态性(PCR-RFLP)技术检测-251A/T多态性位点的基因型, 采用HaploView4.0及SPSS11.5软件分析各位点基因型、等位基因频率及组间差异。

结果: IL-8基因-251A/T位点的基因型及等位基因频率分布在AP与正常对照组存在显著性差异(TT: 40.34% vs 48.73%; AT: 47.06% vs 46.61%; AA: 12.61% vs 4.66%; T: 63.87% vs 72.03%; A: 36.13% vs 27.97%; 均 $P < 0.01$), AP

■同行评议者

沈薇, 教授, 重庆医科大学附属第二医院消化内科

组-251A/T位点的等位基因A频率显著高于正常对照组($\chi^2 = 4.962, P = 0.026, OR = 1.457, 95\%CI 1.045-2.032$), SAP组的AA基因型与对照组相比有统计学差异($\chi^2 = 8.244, P = 0.004, OR = 4.273, 95\%CI 1.473-12.392$). IL-8基因-251A/T位点的基因型及等位基因频率分布在MAP与正常对照组以及MAP组与SAP组均无显著性差异($P > 0.05$).

结论: IL-8基因-251A/T多态性可能与AP有关, 是AP病情进展的危险因素. 携带有-251A/T多态性位点A等位基因的个体可能更容易患急性胰腺炎.

关键词: 白介素-8; 急性胰腺炎; 多态性

曹德清, 肖春珍. 白介素-8基因启动子区-251A/T多态性与急性胰腺炎的相关性. 世界华人消化杂志 2010; 18(33): 3580-3583
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/18/3580.asp>

0 引言

急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)是由于胰管阻塞, 胰管内压突然增高以及胰腺缺血等原因引起的胰腺急性炎症. 它是一种潜在的致命性疾病, 其发病急、病情重、病程发展快, 临床上分为轻型胰腺炎(mild acute pancreatitis, MAP)和重型胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP). 其在发生发展过程中常合并全身炎症反应综合征(systemic inflammatory response syndrome, SIRS)及多器官功能不全综合征, 病死率高, 一直以来是临床值得进一步探讨的课题^[1]. 研究表明, 在AP时伴有促炎细胞因子的升高, 并且升高的幅度与AP的严重程度密切相关, 白细胞过渡激活学说提出以来的大量证据表明, AP发病的早期即存在炎症细胞因子的过度释放和过度的全身炎症反应综合征, 进而导致多器官功能综合征, 并成为AP急性反应的核心问题^[2]. IL-8是一种能激活嗜中性粒细胞的趋化性细胞因子, 对炎症和免疫应答过程有重要的调节作用. IL-8在AP时期的中性粒细胞的激活和随后的中性粒细胞弹性蛋白酶的释放中起着重要的作用, 促进AP由局部损害向全身并发症发展^[3]. IL-8是诱发中性粒细胞在肺部聚集的重要介质, 并能活化胞内G蛋白释放弹性蛋白酶, 引起肺组织损伤; 通过化学吸附和增强胞内黏附分子对内皮细胞的作用, 加剧内皮细胞的损害; 诱发中性粒细胞变形及L-选择素从中性粒细胞表面脱落, 便于中性粒细胞游走至炎症区域. 因此, IL-8在AP的发病

机制中扮演着重要的角色^[4]. 大量临床病例研究发现对不同的个体, 即便在同一致病因素的作用下, AP的发生存在着个体差异. IL-8与AP的发生发展有密切相关性, IL-8基因启动子区-251A/T多态性位点可能通过影响转录造成其表达量的差异, 从而影响AP的发生和病情程度^[5]. 我们通过采用聚合酶链反应-限制性片段长度多态性(PCR-polymorphism restriction fragment, PCR-RFLP)技术检测-251A/T多态性位点的基因型, 对355例个体进行了基因分型, 用病例-对照研究方法对IL-8基因启动子区-251A/T功能多态性位点的基因型及等位基因与AP的相关性进行了研究, 现报道如下.

1 材料和方法

1.1 材料 选择2005-03/2010-01住院患者119例, 其中男67例, 女52例. 年龄22-74(平均年龄 46.1 ± 13.8)岁. Balthazar CT评分 ≥ 4 分^[6]. 具备AP的临床表现和生化改变, 且具下列之一者: 局部并发症(胰腺坏死, 假性囊肿, 胰腺脓肿); 器官衰竭, 急性生理学与慢性健康状况评分系统II(APACHE II) ≥ 8 分^[7, 8]者为SAP, 共36例; 其余为MAP患者, 共83例. AP诊断依据中华医学会外科学会胰腺学组制定的《急性胰腺炎的临床诊断及分级标准》. 收集236名无亲缘关系的健康体检者作为健康对照组, 其中男130名, 女106名, 年龄20-62(平均年龄 38.8 ± 6.7)岁. 以上355例研究对象均为江西汉族个体.

1.2 方法 用EDTA抗凝真空采血管收集外周血3-5 mL, 采用TIANamp Blood DNA Kit全血基因组DNA提取试剂盒(天根, 中国北京)提取基因组DNA, -20°C 储存备用. PCR扩增采用24 μL 反应体系, 含50-300 ng基因组DNA, $1 \times \text{PCR}$ 缓冲液, 15 mmol/L MgCl_2 , 5 $\mu\text{mol/L}$ 引物, 1.5 U Tag酶. PCR及酶切产物用2%琼脂糖凝胶电泳, 经凝胶成像仪系统处理后进行基因型判读, 保存结果. -251A/T参照文献^[9]引物, 上游5'-CACTGGAATT AATGCTCTAGTACCA-3', 下游5'-AAGCTTGT GTGCTCTGCTGTCTCT-3'. PCR扩增循环参数如下: 95°C 预变性4 min, 95°C 变性30 s, 60°C 退火35 s, 72°C 延伸40 s, 30个循环, 72°C 总延伸15 min, 4°C 保存. 10 μL PCR反应产物用5 U *Mun* I限制性内切酶 37°C 过夜消化. TT型, 酶切后仅有798 bp片断; AT型, 酶切后即有798 bp、500 bp及298 bp 3个片段为杂合子突变; AA型, 可产生500 bp及298 bp两个片段, 为纯合子突变.

■创新盘点

本文用病例-对照研究方法对IL-8基因启动子区-251A/T功能多态性位点的基因型及等位基因与AP的相关性进行了研究.

■应用要点

IL-8基因-251A/T多态性可能与AP有关,是AP病情进展的危险因素。携带有-251A/T多态性位点A等位基因的个体可能更容易患急性胰腺炎。

表 1 IL-8基因-251A/T基因型及等位基因频率在AP及正常对照组中的分布 $n(\%)$

分组	基因型			等位基因频率	
	TT	AT	AA	T	A
对照组	115(48.73)	110(46.61)	11(4.66)	340(72.03)	132(27.97)
AP组	48(40.34)	56(47.06)	15(12.61)	152(63.87) ^b	86(36.13) ^b
MAP组	34(40.96)	40(48.19)	9(10.84)	108(65.06)	58(34.94)
SAP组	14(38.89)	16(44.44)	6(16.67) ^d	44(61.11)	28(38.89)

^b $P < 0.01$ vs 对照组; ^d $P < 0.01$ vs 对照组。

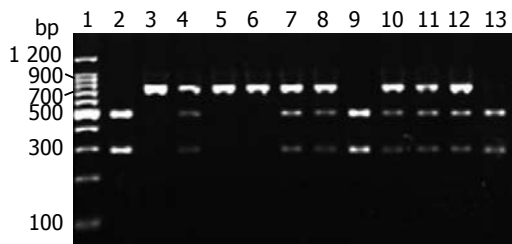


图 1 -251A/T位点基因分型。1: Marker; 4, 7, 8, 10, 11, 12: AT基因型; 2, 9, 13: AA基因型; 3, 5, 6: TT基因型。

统计学处理 采用HaploView4.0软件进行Hardy-Weinberg平衡检验, 计算病例组和对照组间基因型频率和等位基因频率。采用SPSS 11.50软件进行 χ^2 检验, 统计分析等位基因及基因型频率分布差异, $P < 0.05$ 为差异有显著性意义。

2 结果

IL-8基因-251A/T多态性位点的基因型及等位基因频率分布均符合Hard-Weinberg平衡定律。其基因型、等位基因频率在正常与疾病组中的分布及统计结果见表1。IL-8基因-251A/T位点的AA基因型及A等位基因频率分布在AP与正常对照组存在显著性差异($P < 0.01$), AP组-251A/T位点的等位基因A频率显著高于正常对照组($\chi^2 = 4.962$, $P = 0.026$, $OR = 1.457$, $95\%CI = 1.045-2.032$); SAP组的AA基因型与对照组相比有统计学差异($\chi^2 = 8.244$, $P = 0.004$, $OR = 4.273$, $95\%CI = 1.473-12.392$)。IL-8基因-251A/T位点的基因型及等位基因频率分布在MAP与正常对照组以及MAP组与SAP组均无显著性差异($P > 0.05$, 图1)。

3 讨论

IL-8具有诱导单核细胞趋化及激活单核细胞的双重功能, 对机体的防御, 炎症恢复等发挥重要的作用^[10]。不论是在动物模型还是人体组织的急性慢性胰腺炎中都发现IL-8表达上调, 是AP中重要的炎性介质之一^[11]。

临床病例研究表明, 对不同的个体, 即便在同一致病因素的作用下, 只有部分患者发生AP且严重程度不一。IL-8在AP时表达明显增加, 有合并SIRS的尤为明显, 与疾病严重程度相关^[12], IL-8基因-251A/T多态性与AP发病机制密切相关^[13]。

我们的结果表明, IL-8基因-251A/T位点的AA基因型及A等位基因频率分布在AP与正常对照组存在显著性差异($P < 0.01$)。其结果显示, IL-8基因-251A/T多态性的基因型和等位基因与AP有关联。我们的数据表明, AP组-251A/T位点的等位基因A频率显著高于正常对照组($P = 0.005$, $OR = 1.618$), 说明, 携带有等位基因A的个体可能更容易患AP。进一步对SAP、MAP与对照组进行多重比较分析发现, SAP组的AA基因型与对照组相比有统计学差异($P = 0.004$, $OR = 4.273$)。说明, SAP中携带基因型AA的个体使IL-8表达量增高, 加重了全身炎症反应, 成为AP病情加重的一个危险因素。这与李赞等^[5]对我国汉族群体这一多态性位点与AP的研究结果一致。然而, 有报道却得到了不同的结论^[13]。出现有争议的原因可能与以下因素有关。首先, 不同报道采用病例对照的关联研究受到潜在患者群分层误差的影响, 从而产生假阳性结果或者使真正的IL-8基因-251A/T位点多态性与AP的关联被忽视。其次, 所选取的疾病群体的样本量和样本遗传背景可能会对实验结果产生影响, 样本量是影响群体关联分析研究结果的一个重要因素。IL-8基因在其转录起始点上游-251位点处存在A/T基因多态性, 通过转录调控影响IL-8的合成, 在基因水平发挥着调节作用^[14]。因此, IL-8基因-251A/T位点可能与AP有关, 等位基因A可能是AP病情进展的一个危险因素。

然而, IL-8基因-251A/T位点多态性是否会影响蛋白的表达, 功能是否改变, 有待于进一步实验加以证实。我们的研究结果或许会为后续

更为深入的研究作出重要的提示。-251A/T位点序列多态性与AP的研究, 尚需更大的样本量以及其他地域和民族的基础数据, 故其与AP的关系还需在不同人种、地区及人群中进行进一步研究证实。

4 参考文献

- 1 Talukdar R, Vege SS. Recent developments in acute pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009; 7: S3-S9
- 2 陈先强, 黄鹤光. 细胞因子基因多态性与急性胰腺炎关系的研究进展. *医学综述* 2007; 13: 406-408
- 3 费书珂, 张树友. 细胞因子在重症急性胰腺炎中的作用. *南华大学学报: 医学版* 2004; 32: 527-529
- 4 Ryschich E, Kerkadze V, Deduchovas O, Salnikova O, Parseliunas A, Märten A, Hartwig W, Sperandio M, Schmidt J. Intracapillary leucocyte accumulation as a novel antihemorrhagic mechanism in acute pancreatitis in mice. *Gut* 2009; 58: 1508-1516
- 5 李赞, 黄鹤光, 陈先强, 周一农. 白细胞介素-8基因-251A/T多态性与急性胰腺炎的关系. *福建医科大学学报* 2007; 41: 426-428
- 6 Leung TK, Lee CM, Lin SY, Chen HC, Wang HJ, Shen LK, Chen YY. Balthazar computed tomography severity index is superior to Ranson criteria and APACHE II scoring system in predicting acute pancreatitis outcome. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 6049-6052
- 7 陈燕昌, 黄鹤光, 陈大良, 吴尧崧, 朱金海. 重症急性胰腺炎APACHE II评分的应用价值. *中国普通外科杂志* 2002; 11: 139-141
- 8 Jáuregui-Arrieta L, Alvarez-López F, Cobián-Machuca H, Solís-Ugalde J, Torres-Mendoza B, Troyo-Sanromán R. [Effectiveness of the modify tomographic severity index in patients with severe acute pancreatitis.] *Rev Gastroenterol Mex* 2008; 73: 144-148
- 9 张立玮, 都超群, 牛巍巍, 于卫芳, 艾军, 申玉霞, 王顺平, 王士杰. IL-8基因多态性与高发区食管癌发病风险的关联研究. *中国肿瘤临床* 2008; 35: 591-595
- 10 Skov L, Beurskens FJ, Zachariae CO, Reitamo S, Teeling J, Satijn D, Knudsen KM, Boot EP, Hudson D, Baadsgaard O, Parren PW, van de Winkel JG. IL-8 as antibody therapeutic target in inflammatory diseases: reduction of clinical activity in palmoplantar pustulosis. *J Immunol* 2008; 181: 669-679
- 11 Motoo Y, Xie MJ, Mouri H, Sawabu N. Expression of interleukin-8 in human obstructive pancreatitis. *JOP* 2004; 5: 138-144
- 12 McKay CJ, Gallagher G, Brooks B, Imrie CW, Baxter JN. Increased monocyte cytokine production in association with systemic complications in acute pancreatitis. *Br J Surg* 1996; 83: 919-923
- 13 Chen WC, Nie JS. Genetic polymorphism of MCP-1-2518, IL-8-251 and susceptibility to acute pancreatitis: a pilot study in population of Suzhou, China. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 5744-5748
- 14 Jiang ZD, Okhuysen PC, Guo DC, He R, King TM, DuPont HL, Milewicz DM. Genetic susceptibility to enteroaggregative Escherichia coli diarrhea: polymorphism in the interleukin-8 promoter region. *J Infect Dis* 2003; 188: 506-511

■同行评价

本文选题新颖, 学术价值较好, 对急性胰腺炎发病机制的研究有一定的参考价值。

编辑 曹丽鸥 电编 李薇

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) 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次年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元, 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)

脾切断流术后门脉血栓形成22例

孟 健, 卢实春, 王孟龙, 高 峰

■背景资料

门静脉血栓形成是脾切除、断流术后常见的一种并发症, 术后门静脉血栓形成后, 多半为不完全阻塞, 一般无明显症状, 但如果门静脉阻塞严重或合并感染、可引起广泛性小肠坏死或严重的肝功能衰竭, 常常导致患者死亡。因此术后预防门静脉血栓形成是有其临床意义的。

孟健, 卢实春, 王孟龙, 首都医科大学北京佑安医院肝胆外科 北京市 100069

高峰, 北京劳改中心医院 北京市 100068

作者贡献分布: 此课题由孟健、卢实春及高峰设计; 研究过程由孟健与高峰完成; 数据分析由孟健完成; 本论文写作及最终审核由孟健、卢实春及王孟龙完成。

通讯作者: 卢实春, 主任医师, 教授, 100069, 北京市, 首都医科大学北京佑安医院肝胆外科, noble.knight@163.com

电话: 010-83997178

收稿日期: 2010-07-30 修回日期: 2010-08-20

接受日期: 2010-08-31 在线出版日期: 2010-11-28

Portal vein thrombosis after splenectomy for hypersplenism in patients with liver cirrhosis: an analysis of 22 cases

Jian Meng, Shi-Chun Lu, Meng-Long Wang, Feng Gao

Jian Meng, Shi-Chun Lu, Meng-Long Wang, Department of Surgery, Beijing Youan Hospital, Beijing 100069, China
Feng Gao, Beijing Prison Hospital, Beijing 100069, China
Correspondence to: Professor Shi-Chun Lu, Department of Surgery, Beijing Youan Hospital, Beijing 100069, China, noble.knight@163.com

Received: 2010-07-30 Revised: 2010-08-20

Accepted: 2010-08-31 Published online: 2010-11-28

Abstract

AIM: To determine the incidence rate of portal vein thrombosis (PVT) in cirrhotic patients after splenectomy for hypersplenism and to assess the efficacy of low molecular weight heparin (LMWH) for the treatment of PVT.

METHODS: A total of 58 consecutive cirrhotic patients who underwent splenectomy for hypersplenism from January 2008 to December 2010 were enrolled into this study. All the patients received prophylactic anticoagulation therapy after the operation. Based on the presence of thrombus or not, the patients were divided into thrombosis group and non-thrombosis group. The incidence rate of PVT, thrombophilic factors, and thrombus location were analyzed in these patients.

RESULTS: All patients developed thrombosis. Thrombosis of the splenic vein, superior mesenteric vein and multiple veins was found in 5, 1

and 13 patients, respectively. Above 37.93% of the patients developed PVT. Identified risk factors for the development of PVT included high platelet count, low blood flow and increased spleen weight.

CONCLUSION: Blood platelet count and spleen weight are important risk factors for the development of PVT. Prophylactic treatment with low molecular weight heparin and Warfarin is likely to prevent the development of PVT in cirrhotic patients after splenectomy.

Key Words: Portal vein thrombosis; Splenectomy; Liver cirrhosis

Meng J, Lu SC, Wang ML, Gao F. Portal vein thrombosis after splenectomy for hypersplenism in patients with liver cirrhosis: an analysis of 22 cases. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2010; 18(33): 3584-3589

摘要

目的: 研究现阶段门静脉血栓的真实发生率和目前术后抗凝治疗的效果, 并探讨血栓形成的原因及治疗方法。

方法: 对2008-06/2010-10收集的58例患者进行回顾性研究, 根据患者术后是否发生血栓分为血栓组和非血栓组, 对血栓发生率、部位、危险因素及抗凝效果进行了分析。

结果: 58例患者中, 共有22例患者在术后发生了血栓, 其中1例患者形成肠系膜上静脉血栓, 5例患者术后形成脾静脉血栓, 13例患者在门静脉系统的多个部位同时形成了血栓(混合性血栓)。血栓的总体发生率为37.93%。血栓组和非血栓组患者在脾脏质量和术后门脉流速上存在显著差别($1\,464\text{ g} \pm 521\text{ g}$ vs $1\,071\text{ g} \pm 349\text{ g}$; $7.74\text{ cm/s} \pm 1.92\text{ cm/s}$ vs $15.59\text{ cm/s} \pm 2.84\text{ cm/s}$; 均 $P < 0.05$)。血栓组血小板计数虽然高于未发生血栓组, 但差异不显著($P > 0.05$)。

结论: 血小板计数和脾脏质量是术后患者发生门静脉血栓的重要因素。早期使用低分子肝素、华法林进行全身抗凝能有效地预防肝炎肝硬化门静脉高压症脾切除术后门静脉系统

■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

血栓的形成, 并极大地改善了这类患者的预后。

关键词: 门脉血栓; 脾切除; 肝硬化

孟健, 卢实春, 王孟龙, 高峰. 脾切断流术后门脉血栓形成22例. 世界华人消化杂志 2010; 18(33): 3584-3589
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/18/3584.asp>

0 引言

最初人们认为脾切除术后发生门静脉血栓(portal vein thrombosis, PVT)是一种较少见的病症, 但随着诊断技术的提高和对该病的认识不断深入, 人们发现PVT发生率远高于先前的判断^[1]. 以前人们一般认为PVT发生率在10%左右. 但各家报导不一样. 同时各医院为了防止术后门脉血栓形成, 已普遍采取了肝素或者华法林的治疗方案^[2,3], 为了研究现阶段PVT的真实发生率和目前术后抗凝治疗的效果, 我们对近2年来, 门脉高压患者PVT形成发生率进行了回顾性研究, 并对血栓的形成原因治疗方法进行了进一步探讨, 旨在现有的情况下为门脉血栓的防治提供治疗依据。

1 材料和方法

1.1 材料 患者入选标准: 18岁及以上年龄的肝炎肝硬化的患者入组, 这些患者行脾切+断流手术, 在这些患者入组前, 签订同意书, 剔除标准为: (1)术前已发生静脉血栓; (2)对血管造影剂敏感; (3)肾功能不全; (4)肝功能C级或者有凝血功能障碍. 2008-06/2010-10共随机抽取符合要求的58例患者进行研究组. 为防止血栓形成, 所有患者术后均进行抗凝治疗, 方案为: 低分子肝素+华法林. 对部分血小板升高明显的患者加用了双潘咄莫或者阿斯匹林, 根据术后是否发生血栓, 分为血栓组(PVT, $n = 22$ 和无血栓组(NO PVT, $n = 36$). (开腹脾切除术过程略)所有的患者手术前行CT检查, 术后根据病情多次行彩色多普乐检查, 判断PVT的位置, 包括肠系膜上、脾、及门静脉。

1.2 方法 血栓诊断依据及分类: 根据PVT发生部位进行分类测量, (1)脾静脉血栓(splenic vein thrombosis, SVT); (2)肠系膜上静脉血栓(superior mesenteric vein thrombosis, SMT); (3)肝外门静脉主干血栓(extrahepatic vein thrombosis, EVT); (4)混合性血栓. 肝功能指标和血小板的检测: 围手术期肝功能检查分为4次: 术前最近1次肝功能检, 查报告为术前结果, 术后1、3、7、11 d分

表 1 门脉血栓发生的部位和时间

时间	SVT	SMT	EVT	混合血栓	症状
1 wk	2	0	0	2	发热、腹痛
2 wk	2	2	1	9	发热、腹痛
3 wk	1	1	0	2	发热
合计	5	3	1	13	

别进行肝功能检测, 项目包括血清ALT(U/L)、AST(U/L)、TBIL($\mu\text{mol/L}$). 血小板于1、3、4、14、28 d进行检测, 对2组患者术前, 术后肝功能、血小板进行配对对比研究, 观察术后肝功能和血小板变化, 观察时间为术后2-3 wk.

统计学处理 连续数据的表达使用mean \pm SD, 对于计数资料的检验使用 χ^2 检验或者Fisher exact检验, 对于计量资料的统计使用 t 检验, 所应用的软件为SPSS10.0, $P < 0.05$ 有统计学意义。

2 结果

2.1 PVT的发生率、部位和时间 在所行的58例患者中, 共有22例患者在术后发生了血栓, 见表1, 其中1例患者形EVT, 5例患者术后形成了SVT, 3例患者形成单独的SMT, 13例患者形成在门静脉系统的多个部位同时形成了血栓(图1, 表1). 血栓的总体发生率为37.93%. 对形成PVT患者均进行了溶栓治疗, 抗凝方案为尿激酶, $(3-5) \times 10^4$ U/h, 持续3 d. 华法林用量一般保持PTA在50%-70%. 这些患者在抗凝及溶栓过程中未发生出血等严重的并发症。

2.2 2组患者临床资料比较 2组患者在术后门脉流速上存在显著差别, 门脉流速减慢、脾脏偏大是血栓发生的危险因素, 在手术时间和失血量上未发现有明显差异(表2).

2.3 2组患者肝功能比较 2组患者在近期肝功能指标变化方面相差不显著, 但在临床中, 从患者远期预后(6 mo以上)来看, NO PVT组肝功能要好于PVT组(表3).

2.4 2组患者血小板计数比较 2组患者在术后血小板测定中PVT组虽然略高于NO PVT组, 但两者的差别并无统计学意义(图2).

3 讨论

在以前的研究中, PVT的发生率为6.3%-10%^[4], 但是我们现在的研究发现, 脾切除术后血栓发生率为37.93%(22/58), 远高于先前的研究, 这因主要因为检查手段的不断进步, 同时也是对

■ 相关报道

Valla等通过尸体检验, 证实了门脉血栓是主要是起源于脾静脉远端, 逐渐发展到肠系膜及门静脉, 这是起病的关键。

■创新亮点

本文通过对脾切术后门脉血栓的发生率和部位详细研究,分析了血栓发生的原因和治疗方法.对可能发生血栓的高危人群提供了临床治疗的理论依据.

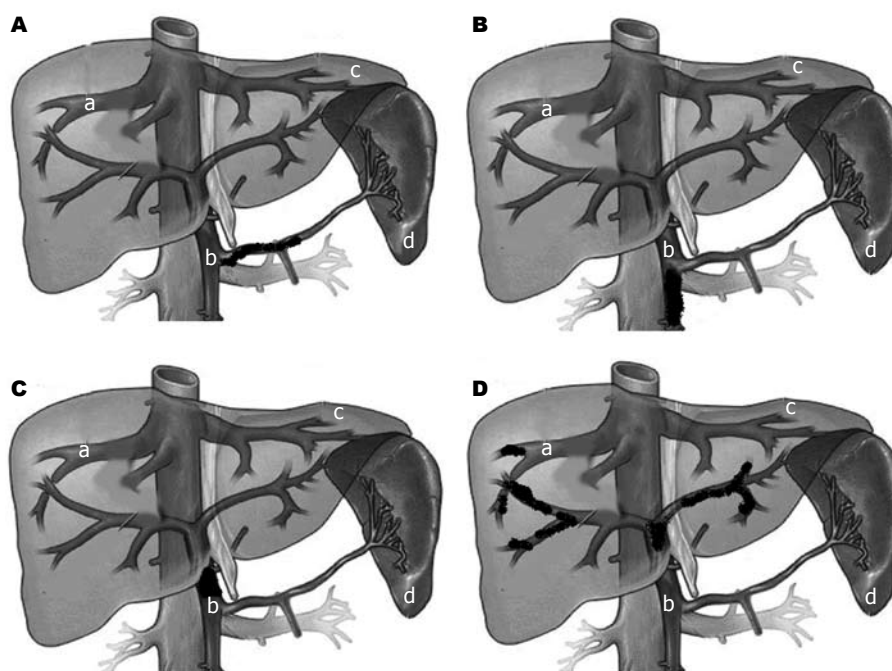


图 1 血栓发生部位(比率). A: SVT, 22.7%; B: SMT, 13.6%; C: EVT, 4%; D: 混合血栓, 59%. a: 肝静脉; b: 门静脉; c: 肝; d: 脾.

表 2 两组患者一般情况比较

一般情况	NO PVT(<i>n</i> = 36)	PVT(<i>n</i> = 22)	<i>P</i> 值
性别(男:女)	23 : 13	14 : 8	0.538
年龄(岁)	42 ± 11.33	45 ± 9.73	0.517
BMI(kg/m ²)	20 ± 5.59	22 ± 6.14	0.271
Child-Plug分级(A/B)	28/8	17/5	0.416
PT(s)	15.14 ± 3.46	14.81 ± 1.22	0.320
手术时间(min)	365.66 ± 57.81	391.25 ± 51.92	0.173
出血量(mL)	306.88 ± 84.51	361 ± 104.41	0.379
脾脏质量(g)	1 071 ± 349	1 464 ± 521	0.028
输血量(mL)	361.66 ± 173.28	391.66 ± 126.02	0.317
门脉流速(cm/s)	15.59 ± 2.84	7.74 ± 1.92	0.043

术后血栓的重视,需要指出的是:CT检查在术后血栓诊断中有重要价值^[5],因为许多患者术后有肠胀气,或者肥胖患者超声诊断不清,很多血栓未被及时发现,因此CT特别是三维血管造影对术后血栓的阳性率要高于门脉彩超,同时CT也可以提供更为具体的影像学诊断,排除腹腔并发症^[6,7].通过与超声检查的对比研究,Skarsgard在无症状患者中发现了2例门脉左支血栓^[8],Chaffanjon也通过CT诊断了3例门脉主干血栓和1例肠系膜静脉血栓^[9],以上6例血栓均较小而且不连续,这说明目前阶段性的门脉血栓不易被超声诊断^[10].在我们的临床工作中,也发生过患者超声诊断正常,但CT检查却发现门脉分支的血栓的病例.这一方面和操纵者有关,另一方面也说明术后B超在诊断门脉血栓有一定的局

限性.

大多数学者认为^[11,12],脾切除术后门脉血栓减少,血流减少,凝固因子(如血小板)增加是发生门脉血栓的主要原因^[13,14],本研究同样也证实了这一观点.在脾肿大的患者中,宽大的脾静脉可以导致出现血液湍流,形成局部血栓,除此之外,我们认为手术本身也可能是形成血栓的一个原因^[15,16],比如说脾门的大范围结扎可以导致局部循环血流进一步减少,操纵不仔细,损伤周围组织,门脉侧支广泛时血管内膜的损伤,这些可以激活外源性或者内源性的凝血机制,术中即可产生门脉系统的广泛微血栓的发生^[17].因此,对于不同的手术者来说,血栓形成率可能不一样.

对于血栓的来源,Valla等^[18]通过尸体检验,

表 3 PVT组和NO PVT组肝功能比较

分组	ALT(U/L)			TBIL(μ mol/L)		
	第1次	第2次	第3次	第1次	第2次	第3次
PVT组	44.00 \pm 12.21	31.00 \pm 14.31	39.00 \pm 14.53	27.21 \pm 4.29	23.00 \pm 3.68	31.00 \pm 10.41
NO PVT组	44.00 \pm 13.88	40.00 \pm 12.77	31.00 \pm 10.71	23.00 \pm 4.64	22.16 \pm 3.72	19.51 \pm 6.73
t值	0.123	0.746(-)	0.484	0.109	0.080	0.342
P值	0.808	0.462	0.170	0.811	0.912	0.310

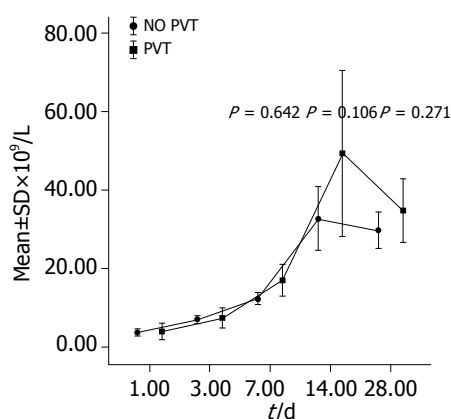


图 2 两组患者血小板比较.

证实了门脉血栓是主要是起源于脾静脉远端, 逐渐发展到肠系膜及门静脉, 这是起病的关键. 据此我们推测很多门脉主干和肝内血栓的发生很多是因为起源于脾静脉远端血栓, 被肠系膜血管血流回流冲入门脉主干, 而且由于门脉右支比左支粗, 故右支发生血栓的可能性也较大. 脾切术后血小板增加到原来的10倍以上, 大部分患者明显高于术前, 一般在2-3 wk达到高峰^[19], 虽然二组患者在血小板统计上未发现明显差异, 但也可以看出, PVT组还是略高于NO PVT组. 对于脾切除术后机体凝血和纤溶状况变化可能是多种因素综合作用的结果^[20], 其中血液中血小板数量变化是其中最明显的, 也可能是非常重要的一个环节. 而且由于血小板计数简单、易行, 目前仍是临床上了解机体凝血机制和防治血栓形成的有力指标^[19]. 因此, 我们还是认为血小板升高是术后血栓形成的另一个重要原因, 建议对各种原因所致脾切除术患者进行血小板监测, 了解血小板数量变化, 必要时进行治疗, 对预防血栓形成等并发症至关重要. 此外我们也发现血栓的发生也和一些潜在的病症有关, 比如说脾功能亢进, 溶血性贫血等, 这些患者也应加强监测.

从临床上观察到大部分血栓患者无明显表现, 部分患者仅表现为腹痛, 食欲不振或者是低

热, 而且近期对患者肝功能影响也不大^[20]. 说明门脉血栓发生后症状较为隐匿. Loring报道过2例未治疗自行溶解的血栓患者, Skarsgard也报道了2例血栓自发性溶解的患者, 也有报道有的患者因PVT致肠梗死, 这种情况比较罕见^[21]. 一旦发生PVT就应立刻进行治疗. 因为从远期的预后来看, 形成血栓后, 肝功能恢复可能会受到一定的影响, 另外为以后行肝移植术带来一定的操纵难度. 血栓对患者远期生存率的影响目前也无相关报道^[22].

在我们的研究中发现, 两组患者血流速度有显著差别, 可以作为一个的预测指标. 这是因为脾脏越大则脾切除后经脾静脉进入门静脉系统的血流量减少的就越多, 短期内门静脉压力下降就越明显, 术后门脉流速也越慢, 对门静脉系统的血流动力学影响越大^[23], 此时门静脉系统血流状态改变明显, 形成局部涡流, 有利于门静脉系统血栓形成. 国外学者Pietrabissa的研究亦发现, 门静脉高压症脾脏越大, 脾脏切除后, 门静脉系统越容易形成血栓, 这和本研究是一致的.

很多专家推荐术后使用肝素, 华法林预防血栓形成, 通过随访, 我们发现接受华法林治疗的患者, 可以阻止血栓继续发生, 而有部分PVT患者可自行溶解, 充分说明了这一方法有效性^[24], 但也应当看到, 尽管使用了肝素和化法林治疗, 也有相当一部分患者发生了血栓^[25,26], Chaffanjon报道, 即使应用了华法林, 也有6.7%的患者发生PVT, Skarsgard报道, 未应用抗凝治疗, 有6.3%的患者发生PVT. 这说明, 目前抗凝的效果还不十分完善, 血栓发生与一些别的因素有关, 如血流动力学的改变有关.

我们认为: (1)脾切断流术后血栓的发生率约为38%, 发生部位多为混合性血栓; (2)血小板计数偏高和血流缓慢是发生门脉血栓的重要原因, 对这部分患者术后应加强监测; (3)CT在血栓的诊断中灵敏度要高于常规B超, 对高度可疑

应用要点

通过本研究可知, 脾切术后的血栓发生率较高, 应引起临床医生的注意, 对部分可能发生血栓的人群, 术前和术后都应加强抗凝治疗.

■同行评价

本文方法合理, 实用性强, 对门静脉血栓形成的预后有一定的参考价值。

患者必要时可行CT检查, 有利于早期发现血栓, 并采取治疗措施; (4)早期、持续的全身抗凝能有效的预防肝炎肝硬化门静脉高压症脾切除术后门静脉系统血栓的形成, 并极大地改善了这类患者的预后。

本研究有存在一定的局限性, 主要是: (1)本试验为单中心研究, 且数量较少, 可能存在抽样误差, 如能同时开展多中心研究, 则结果更有说服力; (2)目前资料缺乏对血栓形成后的远期生存率观察, 且随访受到一定的限制; (3)对血栓形成的原因仅为临床回顾性研究, 而血栓形成可能多种因素, 如能开展前瞻性的多因素研究, 则能对血栓形成原因进行更深一步的探讨, 为脾切术后血栓的预防和治疗带来更有效的方案。

4 参考文献

- Amitrano L, Guardascione MA, Brancaccio V, Margaglione M, Manguso F, Iannaccone L, Grandone E, Balzano A. Risk factors and clinical presentation of portal vein thrombosis in patients with liver cirrhosis. *J Hepatol* 2004; 40: 736-741
- Francoz C, Belghiti J, Vilgrain V, Sommacale D, Paradis V, Condat B, Denninger MH, Sauvanet A, Valla D, Durand F. Splanchnic vein thrombosis in candidates for liver transplantation: usefulness of screening and anticoagulation. *Gut* 2005; 54: 691-697
- Amitrano L, Brancaccio V, Guardascione MA, Margaglione M, Iannaccone L, D'Andrea G, Marmo R, Ames PR, Balzano A. Inherited coagulation disorders in cirrhotic patients with portal vein thrombosis. *Hepatology* 2000; 31: 345-348
- Wu CC, Cheng SB, Ho WM, Chen JT, Yeh DC, Liu TJ, P'eng FK. Appraisal of concomitant splenectomy in liver resection for hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients with hypersplenic thrombocytopenia. *Surgery* 2004; 136: 660-668
- Kercher KW, Carbonell AM, Heniford BT, Matthews BD, Cunningham DM, Reindollar RW. Laparoscopic splenectomy reverses thrombocytopenia in patients with hepatitis C cirrhosis and portal hypertension. *J Gastrointest Surg* 2004; 8: 120-126
- Shimada M, Ijichi H, Yonemura Y, Harada N, Shiotani S, Ninomiya M, Terashi T, Yoshizumi T, Soejima Y, Suehiro T, Maehara Y. The impact of splenectomy or splenic artery ligation on the outcome of a living donor adult liver transplantation using a left lobe graft. *Hepatogastroenterology* 2004; 51: 625-629
- Hashizume M, Tomikawa M, Akahoshi T, Tanoue K, Gotoh N, Konishi K, Okita K, Tsutsumi N, Shimabukuro R, Yamaguchi S, Sugimachi K. Laparoscopic splenectomy for portal hypertension. *Hepatogastroenterology* 2002; 49: 847-852
- Winslow ER, Brunt LM, Drebin JA, Soper NJ, Klingensmith ME. Portal vein thrombosis after splenectomy. *Am J Surg* 2002; 184: 631-635; discussion 635-636
- Ikeda M, Sekimoto M, Takiguchi S, Kubota M, Ikenaga M, Yamamoto H, Fujiwara Y, Ohue M, Yasuda T, Imamura H, Tatsuta M, Yano M, Furukawa H, Monden M. High incidence of thrombosis of the portal venous system after laparoscopic splenectomy: a prospective study with contrast-enhanced CT scan. *Ann Surg* 2005; 241: 208-216
- Soyer T, Ciftci AO, Tanyel FC, Senocak ME, Büyükpamukçu N. Portal vein thrombosis after splenectomy in pediatric hematologic disease: risk factors, clinical features, and outcome. *J Pediatr Surg* 2006; 41: 1899-1902
- Hanazaki K, Kajikawa S, Adachi W, Amano J. Portal vein thrombosis may be a fatal complication after synchronous splenectomy in patients with hepatocellular carcinoma and hypersplenism. *J Am Coll Surg* 2000; 191: 341-342
- Condat B, Pessione F, Helene Denninger M, Hillaire S, Valla D. Recent portal or mesenteric venous thrombosis: increased recognition and frequent recanalization on anticoagulant therapy. *Hepatology* 2000; 32: 466-470
- Condat B, Pessione F, Hillaire S, Denninger MH, Guillin MC, Poliquin M, Hadengue A, Erlinger S, Valla D. Current outcome of portal vein thrombosis in adults: risk and benefit of anticoagulant therapy. *Gastroenterology* 2001; 120: 490-497
- Sarin SK, Agarwal SR. Extrahepatic portal vein obstruction. *Semin Liver Dis* 2002; 22: 43-58
- Egesel T, Büyüksak Y, Dünder SV, Gürgey A, Kırzlı S, Bayraktar Y. The role of natural anticoagulant deficiencies and factor V Leiden in the development of idiopathic portal vein thrombosis. *J Clin Gastroenterol* 2000; 30: 66-71
- Denninger MH, Chait Y, Casadevall N, Hillaire S, Guillin MC, Bezeaud A, Erlinger S, Briere J, Valla D. Cause of portal or hepatic venous thrombosis in adults: the role of multiple concurrent factors. *Hepatology* 2000; 31: 587-591
- Valla D, Casadevall N, Huisse MG, Tulliez M, Grange JD, Muller O, Binda T, Varet B, Rueff B, Benhamou JP. Etiology of portal vein thrombosis in adults. A prospective evaluation of primary myeloproliferative disorders. *Gastroenterology* 1988; 94: 1063-1069
- Valla DC, Condat B. Portal vein thrombosis in adults: pathophysiology, pathogenesis and management. *J Hepatol* 2000; 32: 865-871
- Primignani M, Martinelli I, Bucciarelli P, Battaglioli T, Reati R, Fabris F, Dell'era A, Pappalardo E, Mannucci PM. Risk factors for thrombophilia in extrahepatic portal vein obstruction. *Hepatology* 2005; 41: 603-608
- Mack CL, Superina RA, Whittington PF. Surgical restoration of portal flow corrects procoagulant and anticoagulant deficiencies associated with extrahepatic portal vein thrombosis. *J Pediatr* 2003; 142: 197-199
- Dubuisson C, Boyer-Neumann C, Wolf M, Meyer D, Bernard O. Protein C, protein S and antithrombin III in children with portal vein obstruction. *J Hepatol* 1997; 27: 132-135
- Fisher NC, Wilde JT, Roper J, Elias E. Deficiency of natural anticoagulant proteins C, S, and antithrombin in portal vein thrombosis: a secondary phenomenon? *Gut* 2000; 46: 534-539
- Pabinger I, Allaart CF, Hermans J, Briët E, Bertina RM. Hereditary protein C-deficiency: laboratory values in transmitters and guidelines for the diagnostic procedure. Report on a study of the SSC Subcommittee

- tee on Protein C and Protein S. Protein C Transmitter Study Group. *Thromb Haemost* 1992; 68: 470-474
- 24 Gürgey A, Mesci L. The prevalence of factor V Leiden (1691 G→A) mutation in Turkey. *Turk J Pediatr* 1997; 39: 313-315
- 25 Gürgey A, Hicsönmez G, Parlak H, Balta G, Celiker A. Prothrombin gene 20210 G-A mutation in Turkish patients with thrombosis. *Am J Hematol* 1998; 59: 179-180
- 26 Harmanci O, Bayraktar Y. Portal hypertension due to portal venous thrombosis: etiology, clinical outcomes. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 2535-2540

编辑 曹丽鸥 电编 何基才

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) CN 14-1260/R 2010年版权归世界华人消化杂志

• 消息 •

2009 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
I170	JOURNAL OF GERIATRIC CARDIOLOGY	—	—	—	—	—	—
G275	WORLD JOURNAL OF GASTROENTEROLOGY	6013	1	3.70	0.789	3	0.59
G803	肝脏	710	25	-0.45	0.545	21	0.10
G938	国际呼吸杂志	796	22	-0.38	0.218	46	-0.56
G415	国际内分泌代谢杂志	786	23	-0.39	0.243	44	-0.51
G940	国际心血管病杂志	331	41	-0.74	0.231	45	-0.53
Q908	临床肺科杂志	1600	12	0.25	0.437	26	-0.12
G501	临床肝胆病杂志	671	28	-0.48	0.385	33	-0.22
G658	临床荟萃	1913	9	0.49	0.363	36	-0.27
G257	临床内科杂志	968	19	-0.24	0.403	30	-0.19
G855	临床消化病杂志	393	37	-0.69	0.443	25	-0.11
G261	临床心血管病杂志	998	18	-0.22	0.444	24	-0.10
G293	临床血液学杂志	462	35	-0.64	0.633	8	0.28
G491	岭南心血管病杂志	214	44	-0.83	0.205	47	-0.59
G662	内科急危重症杂志	365	40	-0.71	0.389	31	-0.22
G523	内科理论与实践	85	46	-0.93	0.260	41	-0.48
G746	实用肝病杂志	431	36	-0.66	0.483	22	-0.03
G190	世界华人消化杂志	3009	6	1.35	0.625	9	0.26
G800	胃肠病学	703	27	-0.45	0.602	11	0.21
G326	胃肠病学和肝病学杂志	706	26	-0.45	0.412	29	-0.17
G451	现代消化及介入诊疗	233	43	-0.82	0.567	14	0.14
G083	心肺血管病杂志	392	38	-0.69	0.575	13	0.16
G419	心血管病学进展	713	24	-0.44	0.436	27	-0.12
G578	心血管康复医学杂志	590	33	-0.54	0.385	33	-0.22
G260	心脏杂志	654	29	-0.49	0.387	32	-0.22
G234	中国动脉硬化杂志	1042	17	-0.19	0.555	19	0.12
G973	中国呼吸与危重监护杂志	625	32	-0.51	0.677	7	0.36
G267	中国实用内科杂志	2693	7	1.10	0.578	12	0.17
G211	中国糖尿病杂志	1855	11	0.45	0.567	14	0.14
G380	中国心血管杂志	367	39	-0.71	0.384	35	-0.23
G203	中国心脏起搏与心电生理杂志	652	30	-0.49	0.614	10	0.24
G633	中国血液净化	815	20	-0.36	0.559	17	0.13
G119	中国循环杂志	650	31	-0.49	0.290	40	-0.42
G231	中华肝病杂志	3363	5	1.63	0.733	4	0.48
G235	中华高血压杂志	1259	16	-0.02	0.715	5	0.44
G147	中华结核和呼吸杂志	5293	2	3.14	1.492	1	2.01
G639	中华老年多器官疾病杂志	203	45	-0.84	0.248	43	-0.50
G876	中华老年心脑血管病杂志	812	21	-0.37	0.561	16	0.13
G155	中华内分泌代谢杂志	1891	10	0.48	0.713	6	0.44
G156	中华内科杂志	3674	4	1.87	0.550	20	0.11
G505	中华乳腺病杂志电子版	84	47	-0.93	0.302	39	-0.39
G161	中华肾脏病杂志	1562	13	0.22	0.558	18	0.13
G285	中华消化内镜杂志	1497	14	0.17	0.431	28	-0.13
G168	中华消化杂志	2460	8	0.92	0.451	23	-0.09
G892	中华心律失常学杂志	496	34	-0.61	0.306	38	-0.38
G170	中华心血管病杂志	4623	3	2.61	1.391	2	1.80
G172	中华血液学杂志	1482	15	0.16	0.356	37	-0.28
G610	中华胰腺病杂志	303	42	-0.76	0.256	42	-0.48
	48种期刊平均值	1280			0.496		

以上数据摘自2010年版《中国科技期刊引证报告》(核心版). 科学技术文献出版社, 184-185.

5-LOX在结肠癌组织中的表达及其临床意义

张海峰, 周国雄, 丁晓凌, 黄华

■背景资料

结肠癌的发病率在国内外呈上升趋势, 由于多数患者就诊时已是中晚期, 手术完整切除困难, 而现有各项非手术疗法的效果又不佳, 因此, 迫切需要进行结肠癌相关基因的基础研究, 为临床诊治提供指导。

张海峰, 周国雄, 丁晓凌, 南通大学附属医院消化内科 江苏省南通市 226001

黄华, 南通大学附属医院病理科 江苏省南通市 226001

江苏省重点医学人才基金资助项目, No. RC 2007085

作者贡献分布: 此课题由张海峰与周国雄设计; 研究过程由张海峰与丁晓凌操作完成; 免疫组织化学操作由黄华完成; 数据分析由张海峰、周国雄及丁晓凌完成; 本论文写作由张海峰完成。

通讯作者: 周国雄, 主任医师, 226001, 江苏省南通市西寺路20号, 南通大学附属医院消化内科。

zhouguoxiong@medmail.com.cn

电话: 0513-81161826

收稿日期: 2010-08-01 修回日期: 2010-10-09

接受日期: 2010-10-18 在线出版日期: 2010-11-28

Clinical significance of 5-LOX expression in colon cancer

Hai-Feng Zhang, Guo-Xiong Zhou, Xiao-Ling Ding, Hua Huang

Hai-Feng Zhang, Guo-Xiong Zhou, Xiao-Ling Ding, Department of Gastroenterology, the Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong 226001, Jiangsu Province, China

Hua Huang, Department of Pathology, the Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong 226001, Jiangsu Province, China

Supported by: the Foundation for Key Medical Talents in Jiangsu Province, No. RC 2007085

Correspondence to: Guo-Xiong Zhou, Department of Gastroenterology, the Affiliated Hospital of Nantong University, 20 Xisi Road, Nantong 226001, Jiangsu Province, China. zhouguoxiong@medmail.com.cn

Received: 2010-08-11 Revised: 2010-10-09

Accepted: 2010-10-18 Published online: 2010-11-28

Abstract

AIM: To analyze the clinical significance of 5-lipoxygenase (5-LOX) expression in colon cancer.

METHODS: The expression of 5-LOX in 60 colon cancer specimens and 30 normal colon specimens was examined by immunohistochemistry.

RESULTS: The positive rates of 5-LOX expression in colon cancer and normal colon tissue were 76.7% and 40.0%, respectively, with a significant difference between the two groups ($P < 0.05$). 5-LOX protein was moderately or strongly expressed in colon cancer, but weakly or not at all expressed in normal colon tissue. The positive rate of 5-LOX expression in stage I-II and III-IV colon cancer was 45.0% and 80.0% ($P < 0.05$),

respectively, and that in the patients with or without lymph node metastasis were 90.0% and 60.0% ($P < 0.05$), respectively. The expression rate of 5-LOX in tumor infiltrating the whole dermis and serosa was higher than that in tumor infiltrating the mucous membrane, muscular layer (87.9% vs 55.6%, $P < 0.05$).

CONCLUSION: Aberrant expression of 5-LOX may play a role in the development and progression of colon cancer.

Key Words: Colon cancer; 5-lipoxygenase; Immunohistochemistry

Zhang HF, Zhou GX, Ding XL, Huang H. Clinical significance of 5-LOX expression in colon cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2010; 18(33): 3590-3593

摘要

目的: 探讨5-脂氧合酶(5-lipoxygenase, 5-LOX)在结肠癌组织中表达的意义。

方法: 收集南通大学附属医院2008-01/2009-03外科手术切除的结肠癌标本60例, 正常结肠组织30例, 采用SP免疫组织化学检测结肠癌组织和正常结肠组织中5-LOX的表达情况。

结果: 5-LOX在结肠癌组织中的阳性表达率高于正常结肠组织, 差异有统计学意义(76.7% vs 40.0%, $P < 0.05$); 结肠癌组织多为中等或强阳性表达, 而正常黏膜组织中多不表达或弱阳性表达。TNM分期 I + II 期和 III + IV 期5-LOX的表达阳性率分别为45.0%、80.0%, 差异显著($P < 0.05$); 有、无淋巴结转移组织中5-LOX的表达阳性率分别为90.0%、60.0%, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 肿瘤浸润全层及浆膜5-LOX的表达阳性率明显高于肿瘤累及浸润黏膜、肌层, 差异有统计学意义(87.9% vs 55.6%, $P < 0.05$)。

结论: 5-LOX在结肠癌组织中表达明显增高, 其异常表达与结肠癌的发生、发展有关。

关键词: 结肠癌; 5-脂氧合酶; 免疫组织化学

张海峰, 周国雄, 丁晓凌, 黄华. 5-LOX在结肠癌组织中的表达

■同行评议者

张春虎, 副教授, 中南大学湘雅医院中西医结合研究所

及其临床意义. 世界华人消化杂志 2010; 18(33): 3590-3593
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/18/3590.asp>

0 引言

结肠癌是消化系常见的恶性肿瘤, 其发病率居恶性肿瘤的第4-6位, 近来其发病率有上升的趋势, 其根治切除后的5年生存率约50%左右. 因此, 亟待进行与结肠癌相关的基础研究, 为临床诊治提供指导. 近年来国外研究发现5-脂氧合酶(5-lipoxygenase, 5-LOX)及其代谢产物与肿瘤密切相关, 但有关5-LOX在肿瘤, 尤其是结肠癌发生发展中的具体机制仍不明确, 因此, 研究并探讨5-LOX代谢途径在细胞恶变过程中具体机制, 寻找抗癌新靶点已成为国内外学者普遍关注的研究热点. 我们将研究5-LOX在结肠癌中的表达情况, 为进一步探索结肠癌发病机制, 为结肠癌的临床诊治提供实验室依据和新的有效方法.

1 材料和方法

1.1 材料 收集南通大学附属医院2008-01/2009-03外科手术切除的结肠癌标本60例, 正常结肠组织30例, 所有患者术前均未作放射治疗或化学治疗. 结肠癌患者中男37例, 女23例, 年龄33-82岁(平均63岁); 术后病理证实有淋巴结转移者20例, 无转移40例; 其中高分化腺癌17例, 中分化腺癌30例, 低分化腺癌13例; TNM分期 I - II 期为20例, III-IV期为40例; 60例患者标本均经病理证实为结肠癌. 30例正常结肠组织作为对照标本.

1.2 方法 标本4 μm 连续石蜡切片, 采用SP免疫组织化学. 羊抗人5-LOX多克隆抗体购自美国 Santa Cruz公司, SP免疫组织化学试剂盒购自福州迈新公司染色程序按试剂盒说明书进行, 主要步骤如下: 切片常规脱蜡至水, 高温高压组织抗原修, 5-LOX多克隆抗体按1:200稀释, 常规脱蜡、水化、微波恢复抗原, 最后经DAB显色, 常规复染封片. 用试剂公司提供的阳性切片作为阳性对照, 以PBS代替一抗作为阴性对照. 结果用彩色病理图像分析系统采集图像. 结果判定如下, 所有免疫组织化学染色结果均由两位病理医生在双盲条件下完成. 在高倍镜($\times 400$)下检测, 以细胞质、核膜或胞膜呈现棕黄色颗粒为阳性细胞, 每张切片随机观察10个不同视野, 计数阳性细胞占所有细胞的百分数. 按阳性细胞数 $<5\%$ 为(-), $5\%-10\%$ 为(+), $11\%-50\%$ 为(++), $>50\%$ 为(+++).

统计学处理 采用Stata7.0统计软件处理数据, 定性资料使用 χ^2 进行分析, $P<0.05$ 认为有统

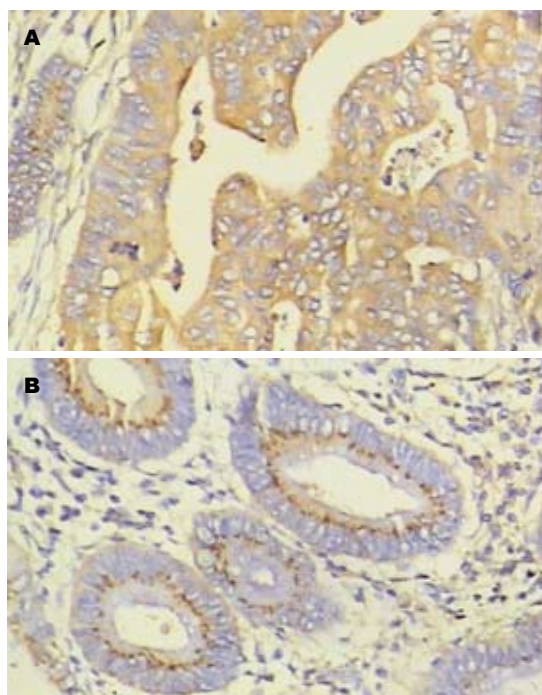


图 1 5-LOX在不同组织中的表达(免疫组织化学染色 $\times 400$). A: 结肠癌组织; B: 正常黏膜组织.

计学意义.

2 结果

2.1 5-LOX在结肠癌、正常黏膜组织中的表达 结肠癌组织中5-LOX的阳性表达率为76.7%, 多为中等或强阳性表达(图1A), 而正常黏膜组织中的阳性表达率为40.0%, 以不表达或弱阳性表达为主(图1B). 结肠癌组织中5-LOX表达显著高于正常黏膜组, 差异具有统计学意义($P<0.05$).

2.2 5-LOX表达与结肠癌临床病理之间的关系 与不同的年龄、性别、肿瘤的部位、肿瘤的大小、分化程度与结肠癌组织中5-LOX的表达差异无统计学意义($P>0.05$); TNM分期 I + II 期和III+IV期5-LOX的表达阳性率分别为45.0%、80.0%, 两两相比有统计学意义($P<0.05$); 有、无淋巴结转移5-LOX的表达阳性率分别为90.0%、60.0%, 两两相比有统计学意义($P<0.05$); 肿瘤浸润全层及浆膜5-LOX的表达阳性率为87.9%, 明显高于肿瘤累及浸润黏膜、肌层(55.6%), 两者对比差异有统计学意义($P<0.05$). 提示5-LOX的表达与肿瘤的TNM分期、淋巴结转移、浸润深度相关(表1).

3 讨论

近来国内外多项研究表明, 高脂饮食尤其是不饱和脂肪酸的摄入与结肠癌的发生发展有关, 对脂质代谢紊乱与肿瘤相关性的研究显示,

■研究前沿

目前对脂质代谢紊乱与肿瘤相关性的研究显示, 5-脂氧合酶(5-LOX)代谢途径异常是促进多种肿瘤发生发展的重要原因之一. 如何抑制5-LOX异常表达而达到治疗肿瘤的目的是该领域的研究热点.

■创新亮点

本试验验证了5-LOX与结肠癌发生、发展密切相关,为进一步探索5-LOX的过表达如何影响结肠癌的发生和发展打下良好的基础。

表 1 5-LOX表达与结肠癌临床病理参数的相关性 (*n*)

临床病理参数	5-LOX		<i>P</i> 值
	阴性	阳性	
性别			>0.05
男	8	29	
女	6	17	
年龄(岁)			>0.05
>60	7	25	
<60	8	20	
肿瘤的部位			>0.05
左半结肠	8	26	
右半结肠	9	17	
分化程度			>0.05
高	7	10	
中	7	23	
低	6	7	
肿瘤的大小(cm)			>0.05
>5	7	28	
≤5	8	17	
TNM分期			<0.05
I + II 期	11	9	
III + IV 期	8	32	
淋巴结转移			<0.05
有	2	18	
无	16	24	
浸润深度相关			<0.05
黏膜、肌层	12	15	
全层及浆膜	4	29	

5-LOX代谢途径异常是促进多种恶性肿瘤发生发展的重要原因之一。已发现5-LOX在许多肿瘤组织如肺癌、胃癌、胰腺癌、前列腺癌、白血病、淋巴瘤和乳腺癌等细胞中都有过表达^[1-7]。其过表达促进细胞过度增殖、抑制凋亡,促进恶性肿瘤血管生成,提高恶性肿瘤发生及转移的潜能、增加肿瘤细胞的侵袭力,5-LOX对肿瘤细胞的促增殖和抗凋亡作用,是肿瘤发生发展的重要环节。抑制5-LOX能使多种恶性肿瘤细胞增殖减低并诱导细胞凋亡,且5-LOX抑制剂抑制肿瘤生长的作用比COX强^[8-10]。Soumaoro等^[11-15]研究发现,5-LOX在结肠癌及结肠腺瘤样息肉中表达增高;Barresi等^[16]研究发现,5-LOX的表达与结肠癌组织中微血管的密度密切相关。

本试验发现,结肠癌中5-LOX的阳性表达率为76.7%,多为中等或强阳性表达,而正常黏膜组织中的阳性表达率为40.0%,以不表达或弱阳性表达为主,差异具有统计学意义。在结肠癌组织中5-LOX明显表达增高,我们认为5-LOX过表达有促进结肠癌细胞过度增殖并抑制其凋

亡,使细胞增殖和凋亡之间的平衡失调,从而促进结肠癌发生、发展,提示5-LOX的过表达与结肠癌的发生发展密切相关,是结肠癌发生发展的重要环节。研究还发现5-LOX的过表达与肿瘤TNM分期、淋巴结转移、浸润深度相关,提示5-LOX的过表达有提高结肠癌转移的能力并增加肿瘤细胞的侵袭力。因此,我们认为5-LOX的过表达与结肠癌发生、发展密切相关,通过抑制5-LOX的过表达以达到抑制结肠癌细胞增殖、促进其凋亡的方法是可行的。

我们的试验进一步验证了5-LOX在结肠癌组织中高度表达,与结肠癌发生、发展密切相关,我们拟进一步探索5-LOX的过表达如何影响结肠癌的发生和发展以及抑制5-LOX的过表达对结肠癌发生、发展的影响,为结肠癌的临床诊治提供新的有效方法,为临床应用提供实验室依据。

4 参考文献

- Hennig R, Ding XZ, Tong WG, Schneider MB, Standop J, Friess H, Büchler MW, Pour PM, Adrian TE. 5-Lipoxygenase and leukotriene B(4) receptor are expressed in human pancreatic cancers but not in pancreatic ducts in normal tissue. *Am J Pathol* 2002; 161: 421-428
- Gupta S, Srivastava M, Ahmad N, Sakamoto K, Bostwick DG, Mukhtar H. Lipoxygenase-5 is over-expressed in prostate adenocarcinoma. *Cancer* 2001; 91: 737-743
- Ye YN, Liu ES, Shin VY, Wu WK, Cho CH. Contributory role of 5-lipoxygenase and its association with angiogenesis in the promotion of inflammation-associated colonic tumorigenesis by cigarette smoking. *Toxicology* 2004; 203: 179-188
- Chen X, Wang S, Wu N, Sood S, Wang P, Jin Z, Beer DG, Giordano TJ, Lin Y, Shih WC, Lubet RA, Yang CS. Overexpression of 5-lipoxygenase in rat and human esophageal adenocarcinoma and inhibitory effects of zileuton and celecoxib on carcinogenesis. *Clin Cancer Res* 2004; 10: 6703-6709
- Yoshimura R, Matsuyama M, Tsuchida K, Kawahito Y, Sano H, Nakatani T. Expression of lipoxygenase in human bladder carcinoma and growth inhibition by its inhibitors. *J Urol* 2003; 170: 1994-1999
- Szekeres CK, Tang K, Trikha M, Honn KV. Eicosanoid activation of extracellular signal-regulated kinase1/2 in human epidermoid carcinoma cells. *J Biol Chem* 2000; 275: 38831-38841
- Romano M, Catalano A, Nutini M, D'Urbano E, Crescenzi C, Claria J, Libner R, Davi G, Procopio A. 5-lipoxygenase regulates malignant mesothelial cell survival: involvement of vascular endothelial growth factor. *FASEB J* 2001; 15: 2326-2336
- Zhou GX, Ding XL, Huang JF, Zhang H, Wu SB. Suppression of 5-lipoxygenase gene is involved in triptolide-induced apoptosis in pancreatic tumor cell lines. *Biochim Biophys Acta* 2007; 1770: 1021-1027
- 张德庆, 陈卫昌, 王磊, 陈桂林, 谢学顺. 塞来昔布联合5-Fu对人结肠癌裸鼠皮下移植瘤生长的影响. *肿瘤防*

- 治研究 2008; 35: 394-398
- 10 姜丽平, 杜伯雨, 仲来福. 姜黄素与5-氟尿嘧啶联用对人结肠癌HT-29细胞凋亡及环氧合酶-2表达的影响. 中国药科大学学报 2006; 37: 555-558
- 11 Soumaoro LT, Iida S, Uetake H, Ishiguro M, Takagi Y, Higuchi T, Yasuno M, Enomoto M, Sugihara K. Expression of 5-lipoxygenase in human colorectal cancer. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 6355-6360
- 12 Melstrom LG, Bentrem DJ, Salabat MR, Kennedy TJ, Ding XZ, Strouch M, Rao SM, Witt RC, Ternent CA, Talamonti MS, Bell RH, Adrian TA. Overexpression of 5-lipoxygenase in colon polyps and cancer and the effect of 5-LOX inhibitors in vitro and in a murine model. *Clin Cancer Res* 2008; 14: 6525-6530
- 13 Barresi V, Grosso M, Vitarelli E, Tuccari G, Barresi G. 5-Lipoxygenase is coexpressed with Cox-2 in sporadic colorectal cancer: a correlation with advanced stage. *Dis Colon Rectum* 2007; 50: 1576-1584
- 14 Cianchi F, Cortesini C, Magnelli L, Fanti E, Papucci L, Schiavone N, Messerini L, Vannacci A, Capaccioli S, Perna F, Lulli M, Fabbroni V, Perigli G, Bechi P, Masini E. Inhibition of 5-lipoxygenase by MK886 augments the antitumor activity of celecoxib in human colon cancer cells. *Mol Cancer Ther* 2006; 5: 2716-2726
- 15 Wasilewicz MP, Kołodziej B, Bojułko T, Kaczmarczyk M, Sulzyc-Bielicka V, Bielicki D, Ciepiela K. Overexpression of 5-lipoxygenase in sporadic colonic adenomas and a possible new aspect of colon carcinogenesis. *Int J Colorectal Dis* 2010; 25: 1079-1085
- 16 Barresi V, Vitarelli E, Tuccari G, Barresi G. Correlative study of microvessel density and 5-lipoxygenase expression in human sporadic colorectal cancer. *Arch Pathol Lab Med* 2008; 132: 1807-1812

■同行评价

本文科学性较好, 具有一定的临床参考意义。

编辑 李薇 电编 李薇

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) 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、补充或删节时, 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。

RegIV在大肠癌中的表达及其临床意义

郑声琴, 何杰, 黄培林, 王建华

■背景资料

RegIV是再生基因家族的新成员, 其在消化系统尤其是大肠癌中的作用越来越受到人们的关注。

郑声琴, 东南大学附属南京第二医院肿瘤科 江苏省南京市 210003

何杰, 无锡市第四人民医院病理科 江苏省无锡市 214062
黄培林, 东南大学附属基础医学院病理教研室 江苏省南京市 210009

王建华, 东南大学附属中大医院病理科 江苏省南京市 210009

作者贡献分布: 本研究由何杰与黄培林设计; 研究过程由郑声琴与王建华操作完成; 数据分析和论文写作由郑声琴完成。

通讯作者: 何杰, 副教授, 214062, 江苏省无锡市, 无锡市第四人民医院病理科. hejie2005@sina.com

收稿日期: 2010-09-01 修回日期: 2010-10-17

接受日期: 2010-10-26 在线出版日期: 2010-11-28

Clinical significance of Reg IV protein expression in human colorectal cancer

Sheng-Qin Zheng, Jie He, Pei-Lin Huang,
Jian-Hua Wang

Sheng-Qin Zheng, Department of Oncology, the Second Hospital of Nanjing, Nanjing 210003, Jiangsu Province, China

Jie He, Department of Pathology, the Fourth People's Hospital of Wuxi City, Wuxi 214062, Jiangsu Province, China

Pei-Lin Huang, Department of Pathology, School of Basic Medical Science, Southeast University, Nanjing 210009, Jiangsu Province, China

Jian-Hua Wang, Department of Pathology, Zhongda Hospital, Southeast University, Nanjing 210009, Jiangsu Province, China

Correspondence to: Associate Professor Jie He, Department of Pathology, the Fourth People's Hospital of Wuxi City, Wuxi 214062, Jiangsu Province, China. hejie2005@sina.com

Received: 2010-09-01 Revised: 2010-10-17

Accepted: 2010-10-26 Published online: 2010-11-28

Abstract

AIM: To investigate the expression and distribution of Reg IV protein in colorectal cancer and to elucidate the role of Reg IV in the carcinogenesis and progression of colorectal cancer.

METHODS: The expression of Reg IV protein in 30 colorectal adenoma specimens and 60 colorectal adenocarcinoma specimens was detected by immunohistochemistry.

RESULTS: The positive expression rates of Reg IV protein were 75.00%, 86.67% and 63.33% in tumor-adjacent tissue, colorectal adenoma and colorectal adenocarcinoma, respectively. Reg

IV protein expression showed no significant correlation with tumor histological grade ($P > 0.05$) or lymph node metastasis (both $P > 0.05$) in colorectal adenocarcinoma.

CONCLUSION: Reg IV protein may play an important role in the early stage of colorectal tumorigenesis but be not directly associated with carcinoma progression.

Key Words: Colorectal adenocarcinoma; Reg IV protein; Immunohistochemistry

Zheng SQ, He J, Huang PL, Wang JH. Clinical significance of Reg IV protein expression in human colorectal cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2010; 18(33): 3594-3598

摘要

目的: 探讨Reg IV蛋白在大肠癌发生发展中的作用。

方法: 免疫组织化学染色检测60例临床大肠腺癌组织及其癌旁组织和30例大肠腺瘤组织中RegIV蛋白的表达。

结果: RegIV蛋白在癌旁组织、腺瘤和癌组织中的阳性表达率分别为75.00%、86.6%和63.33%, 差异具有统计学意义($P < 0.01$)。Reg IV蛋白与大肠癌进展无显著相关性($P > 0.05$)。Reg IV蛋白的表达与性别、年龄、肿瘤分级和有淋巴结转移均无显著性差异($P > 0.05$)。

结论: RegIV蛋白是一个在大肠癌发生发展中差异表达的肿瘤相关基因, 可能在腺瘤向腺癌转化的早期阶段起作用, 而与肿瘤的进展无关。

关键词: 大肠癌; RegIV蛋白; 免疫组织化学

郑声琴, 何杰, 黄培林, 王建华. RegIV在大肠癌中的表达及其临床意义. *世界华人消化杂志* 2010; 18(33): 3594-3598
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/18/3594.asp>

0 引言

大肠癌(colorectal cancer)包括结肠癌和直肠癌,

■同行评议者

颜宏利, 教授, 中国人民解放军第二军医大学遗传学教研室

是我国常见的恶性肿瘤之一, 其发病率呈上升趋势。据统计, 在经济发展较快的城市和地区, 近年来大肠癌的发病率已由原来恶性肿瘤的第4位上升为仅次于肺和胃癌之后的第3位。近年来, 随着分子生物学的迅速发展, 肿瘤发病的分子机制正逐渐被阐明, 与大肠癌发生发展和生物学特性相关的分子机制的研究也日益受到关注。

再生基因家族成员4(regenerating islet-derived family, member 4, RegIV)是Reg家族最新的成员。组织芯片研究表明, RegIV主要在消化系统中表达, 包括胃、小肠、结肠及胰腺。尽管多种正常组织可表达非常低水平的RegIV, 但在结直肠癌、腺瘤中RegIV的表达明显增加, 且与结肠癌的分化程度、分期及淋巴结转移相关^[1]。RegIV是Reg家族在大肠腺瘤中高表达的差异表达基因。该基因在正常胃肠道及胰腺表达水平非常低, 在炎症或肿瘤时可见原位或异位高表达。Zhang等^[2]建立了一个同时患有结肠腺瘤及结肠腺癌的病例的正常结肠黏膜、腺瘤及腺癌3个差减文库, 通过抑制性差减杂交筛选出差异表达基因RegIV, 并用反向Northern blot证实, 从而证明他的表达与腺瘤的形成、腺癌的发生有关, 是结直肠癌发生的早期事件, RegIV可能在结直肠癌的分化起始中扮演重要角色, 而他的检测可能在结直肠癌的形成中起到早期诊断的作用; 基因表达系列表达分析(serial analysis of gene expression, SAGE)结果也显示: RegIV在结肠正常黏膜、结肠腺癌、胰腺癌、胃癌和前列腺癌中表达, 通过分析结果还可以预测该基因在不同组织中的表达量的水平。通过SAGE表达谱预测之后, 发现RegIV可能是一个提示消化系统癌微转移的有效标志物^[3]。Brambilla等^[4]的研究显示在结直肠癌、腺瘤中RegIV的表达明显增加, 且与结肠癌的分化程度、分期及淋巴结转移相关。RegIV与消化系肿瘤的发生、发展、转移、抗药性及预后密切相关, 其可能成为预防、诊断和治疗整个消化系肿瘤的新的靶分子^[5]。因此, 本研究采用免疫组织化学染色法检测RegIV蛋白在大肠腺癌组织及其癌旁组织和大肠腺瘤组织中的表达, 为阐明RegIV与大肠腺癌的关系, 探讨RegIV蛋白在大肠腺癌中的作用提供实验依据。

1 材料和方法

1.1 材料 石蜡标本大肠腺癌30例[男21例, 女9例, 年龄42-81(中位年龄66±11.7)岁], 大肠腺癌及

癌旁正常组织[男32例, 女28例, 年龄35-89(中位年龄66±11.8)岁]标本各60例, 根据2000年WHO诊断标准, 腺癌 I、II 和III级分别为10例、40例和10例, 胃腺癌20例, 均取自东南大学附属中大医院病理科, 患者均知情同意, 并得到了医院伦理会的批准。羊抗人RegIV多克隆抗体(IES01, 美国R&D公司); HRP标记兔抗羊IgG抗体(丹麦DAKO公司)。

1.2 方法

1.2.1 免疫组织化学染色: 石蜡包埋的组织5 μm厚连续切片, 57℃烤片30 min, 以减少脱片。切片梯度脱蜡至水: 二甲苯 I (10 min)→二甲苯 II (10 min)→无水乙醇 I (10 min)→无水乙醇 II (10 min)→95%乙醇(10 min)→80%乙醇(10 min)→自来水水洗3 min以上→PBS洗(立缸)3次共10 min。供免疫组织化学染色。免疫组织化学染色采用SP法, 操作程序或方法按照SP系列工作液试剂盒SP9003说明进行。(1)将组织切片在3%过氧化氢室温孵育5-10 min, 以消除内源性过氧化物酶的活性;(2)蒸馏水冲洗, PBS浸泡5 min;(3)5%-10%正常山羊血清(PBS稀释)封闭, 室温孵育10 min;(4)倾去血清, 勿洗, 分别滴加一抗羊抗人RegIV多克隆抗体(1:50), 37℃孵育1-2 h;(5)PBS冲洗, 2 min×3次;(6)分别滴加(1:100)的生物素标记兔抗羊IgG二抗, 37℃孵育20 min;(7)PBS冲洗, 2 min×3次;(8)滴加适当比例稀释的辣根酶标记霉链卵白素(PBS稀释), 37℃孵育20 min;(9)PBS冲洗, 2 min×3次;(10)显色剂DAB显色;(11)自来水充分冲洗, 苏木素复染细胞核, 封片。

2 结果

RegIV蛋白阳性部位在大肠癌旁组织、腺瘤和腺癌组织中定位于细胞质, 少数病例伴有胞核着色, 呈棕黄色(图1)。RegIV蛋白在大肠癌发生发展过程中, 其在癌旁组织与腺瘤和癌组织中的表达相比均有显著性差异($P<0.01$), 但在癌组织与腺瘤间RegIV蛋白的表达差异无显著性($P>0.05$, 表1)。而RegIV蛋白在癌旁组织、腺瘤和癌组织中的表达强度相比均有显著性差异($P<0.01$), 表达强度顺序依次为癌旁组织>腺瘤组织>癌组织; RegIV蛋白的表达在性别、年龄、肿瘤分级和有无淋巴结转移上均无显著性差异($P>0.05$, 表2)。

3 讨论

众所周知, 大肠癌的发生大都经历着腺瘤-腺癌

■相关报道

有学者研究发现, RegIV在癌旁组织和腺瘤组织中表达上调, 而腺癌组织中表达降低, 认为RegIV可能是肠黏液腺癌的一个标志物, 可能成为肠癌新的分子靶向治疗的代表。

■创新盘点

国内目前还少有人在大肠癌旁组织、腺瘤及腺癌中进行RegIV的研究. 本研究采用免疫组织化学染色法检测RegIV蛋白在大肠腺癌组织及其癌旁组织和大肠腺瘤组织中的表达, 为阐明RegIV与大肠腺癌的关系, 探讨RegIV蛋白在大肠腺癌中的作用提供实验依据.

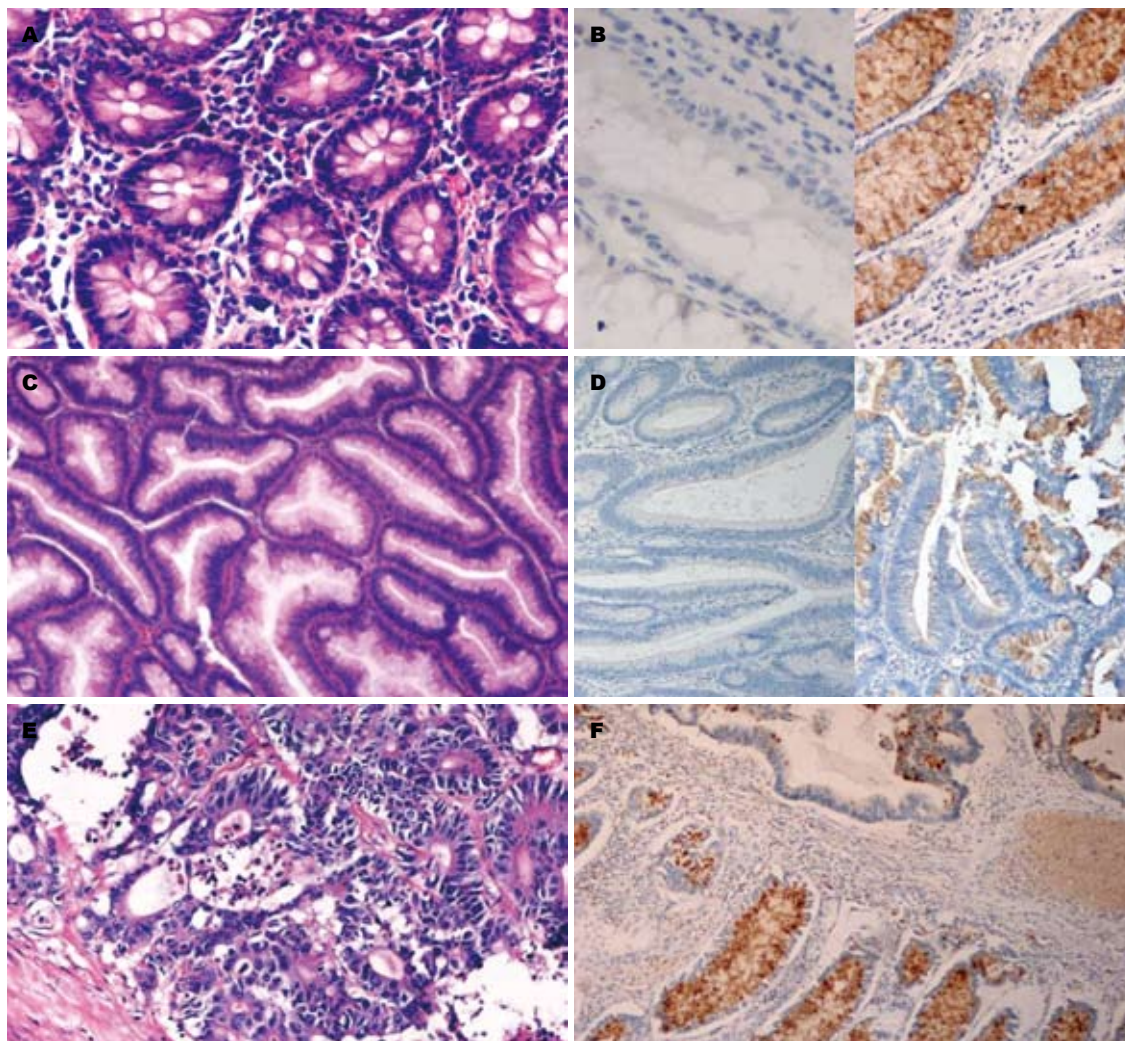


图 1 免疫组织化学SP法示RegIV蛋白在大肠癌旁正常组织、大肠腺瘤及腺癌组织中的表达(HE). A: 正常肠黏膜; B: RegIV蛋白阴性和阳性表达; C: 大肠腺瘤; D: RegIV蛋白阴性和阳性表达; E: 大肠腺癌 II 级; F: RegIV蛋白胞质阳性表达.

表 1 RegIV 蛋白在大肠腺瘤、腺癌、及癌旁组织中的表达

组织类型	n	RegIV 表达					
		-(n)	+(n)	++(n)	+++ (n)	阳性率(%)	表达强度(%)
癌旁组织	60	15	3	19	23	75.00	70.0
腺瘤组织	30	4	9	10	7	86.67 ^b	56.6 ^d
腺癌组织	60	22	15	17	6	63.33 ^b	38.3 ^{cd}

阳性率: $\chi^2 = 12.032$, $\chi^2 = 19.401$, ^b $P < 0.01$ vs 癌旁组织; 表达强度: $\chi^2 = 8.231$, ^c $P < 0.05$ vs 腺瘤组织; $\chi^2 = 14.187$, $\chi^2 = 25.683$, ^d $P < 0.01$ vs 癌旁组织. 表达强度是++和+++所占的比率.

发展模式, 是多基因、多因素参与、多步骤形成的复杂过程. 大肠癌的发生发展一般可分为启动、发展和演变3个阶段, 这种有顺序的进展是由于多种基因突变, 例如腺瘤性结肠息肉病 (adenomatous polyposis coli, APC) 基因, Ras, 大肠癌缺失基因 (deleted in colorectal carcinoma gene, DCC), p53 及错配修复基因等进行性积累,

表现为细胞增殖和细胞凋亡数量间的失衡, 使正常结直肠黏膜上皮细胞增生为息肉, 然后转变为腺瘤, 继之恶性转化为腺癌. 在正常大肠黏膜演变成癌的过程中, 正常的大肠黏膜最初由上皮增生发展成为良性的腺瘤, 再经腺瘤发展成为转移癌. 国内学者发现RegIV mRNA水平在结直肠腺瘤中高表达; 经原位杂交方法分析,

表 2 RegIV 基因与大肠癌生物学行为的关系

	<i>n</i>	旁组织(<i>n</i>)		癌组织(<i>n</i>)		<i>n</i>	腺瘤组织(<i>n</i>)	
		-	+	-	+		-	+
性别								
男	32	8	24	13	19	17	3	14
女	28	7	21	9	19	13	1	12
χ^2 值		0.357		0.763			0.632	
<i>P</i> 值		0.618		0.341			0.409	
年龄(岁)								
>50	54	15	39	20	34	28	3	25
<50	6	0	6	2	4	2	1	1
χ^2 值		2.222		0.032			2.493	
<i>P</i> 值		0.163		0.616			0.253	
分级								
I	10			2	8			
II	40			16	24			
III	10			4	6			
χ^2 值				1.435				
<i>P</i> 值				0.488				
淋巴结转移								
有	26			9	17			
无	34			13	21			
χ^2 值				0.083				
<i>P</i> 值				0.494				

■应用要点

RegIV蛋白是一个在大肠癌发生发展中差异表达的肿瘤相关基因,可能在腺瘤向腺癌转化的早期阶段起作用,而与肿瘤的进展无关。

RegIV mRNA水平与结直肠腺瘤的发育不良严重程度相关,提示RegIV的过表达可能是结直肠癌发生的早期事件,RegIV过表达的检测可能有益于腺瘤向癌转变的早期诊断^[6-8]。

本研究发现RegIV在癌旁组织、大肠腺癌组织和腺瘤组织中表达明显上调,其表达率分别为75.00%、86.67%和63.33%,癌旁组织、腺瘤和腺癌组织相比表达均有显著性差异($P<0.01$)。RegIV蛋白在大肠癌旁组织中表达75.00%,进展到腺瘤阶段表达86.67%,但是发展到腺癌后,其表达反而下降为63.33%,说明RegIV是一个在大肠癌发生发展中差异表达的肿瘤相关基因,可能在腺瘤向腺癌转化的早期阶段起作用,而与肿瘤的进展无关。Zhang等^[9]也曾报道,RegIV mRNA在结直肠腺瘤-癌进程中癌变阶段丰度最高,认为RegIV过度表达可能是结直肠癌发生的早期事件。本研究通过对RegIV在正常肠黏膜、大肠腺癌和腺瘤中的表达强度的分析,也显示RegIV在癌旁组织中表达阳性强度明显高于腺瘤组织,而腺瘤组织明显高于腺癌组织。国外也有学者研究发现RegIV在癌旁组织和腺瘤组织中表达上调,而腺瘤组织中表达降低,认为RegIV可能是肠黏液腺癌的一个标志物,可能

成为肠癌新的分子靶向治疗的代表^[10]。

本研究结果还表明大肠腺癌中RegIV蛋白的表达与性别、年龄、肿瘤分级和有无淋巴结转移均无相关性,说明其与大肠癌的进展无显著性相关。RegIV基因在大肠癌进展中为何不起作用,是否是表观遗传机制发生改变,将作为我们下一个研究方向。Pankova-Kholmyansky等^[11]以APC基因的一个无意突变小鼠做原始模型研究RegIV在结肠癌发生中的作用机制时发现:RegIV的表达增加发生在APC二次突变之前,而腺瘤发生于二次突变之后。提示RegIV在结肠癌前病变区、腺瘤的发展和扩展过程中有重要作用,RegIV可能是对癌前病变的一个促进作用。因此,RegIV可能就是人们一直追寻的生物学标志物:可以判断结肠黏膜是否有转变为腺瘤或腺癌的危险。

有关RegIV蛋白的生物学功能目前所知较少,Zhang等^[6]报道RegIV mRNA在结直肠腺瘤癌进程中丰度最高,认为RegIV过度表达可能是结直肠癌发生的早期事件。Violette等^[12]研究结肠癌耐药相关基因发现RegIV mRNA过度表达可能与结肠癌细胞对52氟尿嘧啶和甲氨蝶呤的耐药有关;RegIV也可能通过抑制凋亡参与肿瘤细

■同行评价

本文可读性较好, 为大肠癌的治疗奠定了实验基础.

胞的生长. Gu等^[13]对前列腺癌的研究亦表明Reg IV在肿瘤生长、抑制凋亡方面具有一定作用. 而且目前已有通过细胞实验发现Reg IV阳性的结直肠癌细胞对放射线敏感性降低, 初步显示了Reg IV在结直肠癌放射治疗中的重要意义^[14]. 因此, 进一步探讨Reg IV蛋白的功能可能为临床应用提供重要的实验依据, 其可能成为预防、诊断和治疗整个消化系肿瘤的新的靶分子.

4 参考文献

- 1 Levine JL, Patel KJ, Zheng Q, Shuldiner AR, Zenilman ME. A recombinant rat regenerating protein is mitogenic to pancreatic derived cells. *J Surg Res* 2000; 89: 60-65
- 2 Zhang YW, Ding LS, Lai MD. Reg gene family and human diseases. *World J Gastroenterol* 2003; 9: 2635-2641
- 3 Hartupee JC, Zhang H, Bonaldo MF, Soares MB, Dieckgraefe BK. Isolation and characterization of a cDNA encoding a novel member of the human regenerating protein family: Reg IV. *Biochim Biophys Acta* 2001; 1518: 287-293
- 4 Brambilla E, Moro D, Gazzeri S, Brichon PY, Nagy-Mignotte H, Morel F, Jacrot M, Brambilla C. Cytotoxic chemotherapy induces cell differentiation in small-cell lung carcinoma. *J Clin Oncol* 1991; 9: 50-61
- 5 高雅玲, 任建林. Reg IV与消化系统肿瘤研究进展. *世界华人消化杂志* 2009; 17: 1855-1859
- 6 Zhang Y, Lai M, Lv B, Gu X, Wang H, Zhu Y, Zhu Y, Shao L, Wang G. Overexpression of Reg IV in colorectal adenoma. *Cancer Lett* 2003; 200: 69-76
- 7 Lü BJ, Cui J, Xu J, Zhang H, Luo MJ, Zhu YM, Lai MD. [Bioinformatic analysis of adenoma-normal mucosa SSH library of colon] *Yi Chuan* 2006; 28: 385-392
- 8 Lü B, Xu J, Zhu Y, Zhang H, Lai M. Systemic analysis of the differential gene expression profile in a colonic adenoma-normal SSH library. *Clin Chim Acta* 2007; 378: 42-47
- 9 Zhang Y, Lai M, Gu X, Luo M, Shao L. Reg IV, a differentially expressed gene in colorectal adenoma. *Chin Med J (Engl)* 2003; 116: 918-922
- 10 Li XH, Zheng Y, Zheng HC, Takahashi H, Yang XH, Masuda S, Takano Y. REG IV overexpression in an early stage of colorectal carcinogenesis: an immunohistochemical study. *Histol Histopathol* 2010; 25: 473-484
- 11 Pankova-Kholmyansky I, Arber N. Reg IV can serve for early diagnosis and therapy. *Cancer Biol Ther* 2007; 6: 123-124
- 12 Violette S, Festor E, Pandrea-Vasile I, Mitchell V, Adida C, Dussaulx E, Lacorte JM, Chambaz J, Lacasa M, Lesuffleur T. Reg IV, a new member of the regenerating gene family, is overexpressed in colorectal carcinomas. *Int J Cancer* 2003; 103: 185-193
- 13 Gu Z, Rubin MA, Yang Y, Deprimo SE, Zhao H, Horvath S, Brooks JD, Loda M, Reiter RE. Reg IV: a promising marker of hormone refractory metastatic prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2005; 11: 2237-2243
- 14 Bishnupuri KS, Luo Q, Sainathan SK, Kikuchi K, Sureban SM, Sabarinathan M, Gross JH, Aden K, May R, Houchen CW, Anant S, Dieckgraefe BK. Reg IV regulates normal intestinal and colorectal cancer cell susceptibility to radiation-induced apoptosis. *Gastroenterology* 2010; 138: 616-626, 626.e1-626.e2

编辑 李薇 电编 何基才

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) 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》栏目设置

本刊讯 本刊栏目设置包括述评, 基础研究, 临床研究, 焦点论坛, 文献综述, 研究快报, 临床经验, 病例报告, 会议纪要. 文稿应具科学性、先进性、可读性及实用性, 重点突出, 文字简练, 数据可靠, 写作规范, 表达准确.

功能性消化不良及其伴随精神症状与五羟色胺转运体基因多态性的关系

韩仙芝, 高峰, 赵立群

韩仙芝, 郑州大学第一附属医院消化内科 河南省郑州市 450052

高峰, 赵立群, 河南省(郑州大学)医药科学研究所 河南省郑州市 450052

郑州市科技局科研攻关项目, No. 0910SGYS33393-4

作者贡献分布: 此课题由赵立群与韩仙芝设计; 研究过程由韩仙芝操作完成; 研究所用试剂及分析工具由高峰提供; 数据分析由韩仙芝完成; 本论文写作由韩仙芝完成; 赵立群审阅。

通讯作者: 赵立群, 研究员, 450052, 河南省郑州市大学路40号, 河南省(郑州大学)医药科学研究所. zhao.liqunzhao@yahoo.com.cn

电话: 0371-66295927

收稿日期: 2010-08-04 修回日期: 2010-10-17

接受日期: 2010-10-18 在线出版日期: 2010-11-28

Association of serotonin transporter gene polymorphisms with the development of functional dyspepsia and accompanying psychiatric symptoms

Xian-Zhi Han, Feng Gao, Li-Qun Zhao

Xian-Zhi Han, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, Henan Province, China

Feng Gao, Li-Qun Zhao, Henan Academy of Medical and Pharmaceutical Sciences, Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, Henan Province, China

Supported by: the Research Project of Zhengzhou Science & Technology Bureau, No. 0910SGYS33393-4

Correspondence to: Li-Qun Zhao, Henan Academy of Medical and Pharmaceutical Sciences, Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, Henan Province, China. zhao.liqunzhao@yahoo.com.cn

Received: 2010-08-04 Revised: 2010-10-17

Accepted: 2010-10-18 Published online: 2010-11-28

Abstract

AIM: To investigate the association of serotonin transporter (SERT) gene polymorphisms with the development of functional dyspepsia (FD) and accompanying psychiatric symptoms.

METHODS: Polymerase chain reaction (PCR) was used to detect the SERT gene-linked polymorphic region (5-HTTLPR) and the variable number tandem repeats (VNTRs) in intron 2 of the SERT gene in 60 patients with FD and 80 healthy subjects.

RESULTS: There are significant differences in 5-HTTLPR S allele frequencies among groups classified according to FD subtype and those according to psychiatric symptoms (all $P < 0.05$). No significant differences were noted in genotype distribution or allele frequency of VNTRs between controls and FD patient.

CONCLUSION: The S allele of 5-HTTLPR may be associated with the development of FD-PDS subtype and FD-associated psychiatric symptoms.

Key Words: Functional dyspepsia; Affective disorder; Serotonin transporter; Gene polymorphism

Han XZ, Gao F, Zhao LQ. Association of serotonin transporter gene polymorphisms with the development of functional dyspepsia and accompanying psychiatric symptoms. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2010; 18(33): 3599-3603

摘要

目的: 探讨功能性消化不良(FD)及其伴随精神症状与五羟色胺转运体(SERT)基因多态性的关系。

方法: 采用多聚酶链式反应技术(PCR)检测60例FD患者与80例健康对照者SERT基因的启动子区(5-HTTLPR)和内含子2可变数目串联重复序列(VNTRs)的多态性。

结果: 5-HTTLPR区S等位基因频率在FD临床分型各组间以及有无精神症状各组间比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。VNTRs区的多态性比较无统计学意义。

结论: 5-HTTLPR的S等位基因可能与FD-PDS亚型的发病以及FD患者伴随精神症状的发生有关。

关键词: 功能性消化不良; 情感障碍; 五羟色胺转运体; 基因多态性

韩仙芝, 高峰, 赵立群. 功能性消化不良及其伴随精神症状与五

■背景资料

功能性消化不良是一种上消化道功能紊乱性疾病, 按照罗马Ⅲ功能性消化不良诊断标准可分为两种亚型: 一种是餐后不适综合征, 表现为早饱、餐后饱胀感等与进餐有关的症状; 一种是上腹疼痛综合征, 以上腹疼痛和上腹烧灼感为主要症状, 目前其病因及发病机制尚不清楚。

■同行评议者

许文燮, 教授, 上海交通大学大学生命科学院生物医学工程系

■创新盘点

本文按照罗马Ⅲ功能性消化不良(FD)诊断标准将FD患者进行临床分型,研究FD及其伴随精神症状与五羟色胺转运体基因启动子区及内含子区两种基因多态性的关系,以探寻其在功能性消化不良及其伴随精神症状发病中的意义。

羟色胺转运体基因多态性的关系. 世界华人消化杂志 2010; 18(33): 3599-3603
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/18/3599.asp>

0 引言

功能性消化不良(functional dyspepsia, FD)是一种上消化道功能紊乱性疾病,按照罗马Ⅲ功能性消化不良诊断标准可分为两种亚型:一种是餐后不适综合征(postprandial distress syndrome, PDS),表现为早饱、餐后饱胀感等与进餐有关的症状;一种是上腹疼痛综合征(epigastric pain syndrome, EPS),以上腹疼痛和上腹烧灼感为主要症状^[1]。其病因及发病机制尚不清楚,可能与胃肠动力、内脏敏感性、感染性因素以及精神心理障碍等因素相关。近年研究表明功能性胃肠道疾病(functional gastrointestinal disorders, FGIDs)与基因决定的遗传易感性相关^[2,3],目前,有关遗传学因素在FD不同临床分型及其伴随精神症状中意义的报道极少。本文按照罗马Ⅲ功能性消化不良诊断标准将FD患者进行临床分型,研究FD及其伴随精神症状与五羟色胺(serotonin)转运体(serotonin transporter, SERT)基因启动子区(5-HT gene-linked polymorphic region, 5-HTTLPR)及内含子区(VNTRs)两种基因多态性的关系,以探寻其在FD及其伴随精神症状发病中的意义。

1 材料和方法

1.1 材料 患者组为郑州大学第一附属医院2009-11/2010-04门诊及住院患者60例,男26例,女34例,年龄16-78(平均 48.76 ± 14.84)岁,均符合罗马Ⅲ功能性消化不良诊断标准,并采用成人功能性胃肠病罗马Ⅲ诊断性问卷^[4]-FD部分进行初步测评及临床亚型分类,包括PDS、EPS以及以上两种类型的混合型(PDS+EPS),所有患者均行胃镜检查排除器质性病变(慢性浅表性胃炎除外)、同时排除如糖尿病等慢性疾病及其他系统严重疾病。患者均采用抑郁自评量表(self-rating depression scale, SDS)和焦虑自评量表(self-rating anxiety scales, SAS)进行自我精神状况评定,评定标准为:SDS标准总分>53分为伴随有抑郁症状,SAS标准总分>50分为伴随有焦虑症状,在本研究中伴随有精神症状是指SDS标准总分>53分和(或)SAS标准总分>50分^[5]。对照组根据与患者年龄、性别相当的条件选取,共80例,年龄20-75(平均 45.56 ± 12.57)岁,来自本校学生、

本院职工、志愿献血者,均无FD症状,均排除精神疾病及其他器质性疾病。

1.2 方法

1.2.1 标本采集及DNA提取:取受试者外周静脉血2 mL,0.2% EDTA- Na_2 抗凝。采用TaKaRa宝生物工程(大连)有限公司NDA提取试剂盒(Universal Genomic DNA Extraction Kit Ver.3.0)提取基因组DNA。

1.2.2 多聚酶链式反应技术(PCR)扩增获取目的基因:经查阅文献并与GenBank对照确认,预实验后选定以下引物,由生工生物工程(上海)有限公司合成。5-HTTLPR:上游5'-GCCGCTCTGATGCCAGCAC-3', T: 63.95 °C;下游5'-GGAGGAAGTGAACCCCTGAAACTG-3', T: 63.68 °C。VNTRs:上游5'-GTGATTGGCTATGCTGTGGACC-3', T: 61.94 °C;下游5'-CCTGGCGGAGATTTGACTTT-3', T: 57.80 °C。5-HTTLPR PCR反应体系[TaKaRa宝生物工程(大连)有限公司PrimerSTAR™ HS DNA Polymerase]为:总体积50 μL ,含5 \times PrimerSTAR™ Buffer(Mg^{2+} plus)10 μL ,dNTPs(各2.5 $\mu\text{mol/L}$)4 μL ,引物(10 $\mu\text{mol/L}$)各1 μL ,人基因组DNA 100 ng,PrimerSTAR™ HS DNA Polymerase(2.5×10^3 kU/L)0.5 μL ;反应条件:98 °C 10 s,68 °C 45 s,30个循环。VNTRs反应体系[TaKaRa宝生物工程(大连)有限公司TaKaRa Taq™]为:总体积50 μL ,含10 \times PCR Buffer(Mg^{2+} Free)5 μL , MgCl_2 (25 mmol/L)3 μL ,dNTPs(各2.5 $\mu\text{mol/L}$)4 μL ,引物(20 $\mu\text{mol/L}$)各1 μL ,人基因组DNA 200ng,TaKaRa Taq(5×10^3 kU/L)0.25 μL ;反应条件:94 °C预变性4 min,94 °C 30 s,57 °C 30 s,72 °C 45 s,共30个循环,72 °C 10 min。

1.2.3 基因型判断及检测:PCR扩增产物经2%琼脂糖凝胶,65 V电压电泳1 h,溴化乙锭染色后,行凝胶成像仪观察照相。目的基因片段长度:5-HTTLPR: S 528 bp、L 572 bp,3种基因型即: S/S、L/S、L/L。VNTRs: Stin2.10 388 bp、Stin2.12 422 bp,3种基因型即: 10/10、12/10、12/12(注:未发现Stin2.9 377 bp的罕见片段)。PCR产物由TaKaRa宝生物工程(大连)有限公司进行基因测序鉴定。

统计学处理 基因型和等位基因片段频率以%表示,差异显著性比较用 χ^2 检验(检验水准 $\alpha = 0.05$)。采用SPSS16.0 for windows 软件包处理。

2 结果

5-HTTLPR多态性位点基因型电泳结果见图1。

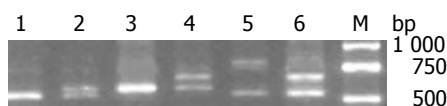


图 1 5-HTTLPR多态性位点基因型图. M: Marker DNA 2000; 1: S/S纯合子; 2: L/S杂合子; 3: L/L纯合子; 4: xL/L杂合子; 5: xxL/S杂合子; 6: xL/S杂合子.

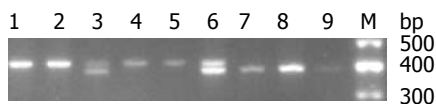


图 2 VNTRs多态性位点基因型图. M: Marker; 1, 2, 4, 5: 12/12纯合子; 3, 6: 12/10杂合子; 7, 8, 9: 10/10纯合子.

本实验中发现较少见的加长型等位基因类型及相应的基因型(如xL/S、xxL/S归入L/S组, xL/L归入L/L组). VNTRs多态性位点基因型电泳结果见图2. 5-HTTLPR区S等位基因频率在FD临床分型各组间以及有无精神症状各组间比较差异具有统计学意义($P<0.05$, 表1). VNTRs区的多态性比较无统计学意义(表2).

3 讨论

FGIDs是以消化系统症状为临床表现, 而应用生化、影像学和内镜等检查并未发现有器质性疾病或不能用器质性疾病解释症状的一组胃肠道疾病. FD是FGIDs中较为常见的疾病之一, 其患者占消化门诊的20%-40%^[6], 由于高发病率及对患者生活质量的影响, 越来越引起消化科医生的重视. 近年较多临床观察发现FGIDs患者常常伴有不同类型、不同程度的精神情绪状态的异常^[7,8]. 在生物-心理-社会医学模式的医疗环境中, FGIDs及其伴随精神症状的发病原因及机制值得探讨.

5-HT是调节胃肠道运动和分泌功能的重要神经递质之一, 并在脑-肠轴的信号传导中发挥着重要作用, 同时5-HT又是重要的中枢神经递质, 与精神、情绪活动关系密切^[9]. 而五羟色胺转运体SERT在5-HT的转运及代谢过程中发挥着重要作用, 其主要生理作用在于将效应部位的5-HT再摄取, 避免5-HT聚集而致5-HT受体脱敏^[10]. SERT基因具有两个多态性位点是当前研究的热点, 其一是启动子区的44 bp核苷酸序列的插入/缺失即5-HTTLPR, 该插入/缺失形成长型(L)和短型(S)两种等位基因片段, 构成L/L、L/S、S/S 3种等位基因类型, 偶尔有超长片段(xL和xxL), 该多态性调节了SERT的转录, S型较L型转录效率低, 使SERT表达减少, 5-HT结

合及重摄取减少, 导致5-HT能活动延长^[11], 从而出现5-HT信号系统异常, 导致胃肠道动力及分泌功能的异常以及内脏高敏感性, 而这又与慢性便秘、肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)、腹泻及PD等功能性胃肠病关系密切^[10,12-14]. 另一多态性位点为SERT基因内含子2的17 bp的可变数目重复片段即VNTRs(variable number tandem repeats), 在人类中具有3种等位基因即STin2.9, STin2.10, STin2.12, 其不同的基因类型, 同样会影响5-HT的表达^[15].

已有学者对这两个多态性位点在FGIDs及精神障碍性疾病中的作用分别进行了研究, 但结果不一. 关于FGIDs的研究大多集中于IBS, 在遗传学研究方面, 国内外部分研究认为SERT基因是IBS发病的重要候选基因, Saito等^[16]研究认为5-HTTLPR区S等位基因仅与混合型IBS发病有关, Li等^[17]的研究结果则显示在5-HTTLPR区便秘型IBS具有较高频率的L/L基因型. 与IBS一样同属于FGIDs范畴, 研究者在FD遗传学发病方面进行了研究. van Lelyveld等^[18]研究结果显示FD的发病与基因GNB3C825T具有相关性, 而与基因HTR3A(5-HT3受体A亚型)以及5-HTTLPR的基因多态性没有关系. 本研究结果则显示FD患者5-HTTLPR区基因多态性分布与正常对照组无差异, 但按罗马III FD诊断标准对FD患者进行分组后, 虽各组间基因型频率分布差异无统计学意义, 但PDS组S等位基因频率显著高于EPS组, 差异具有统计学意义, 与PDS+EPS组比较差异无统计学意义. 推测S等位基因可能参与FD-PDS亚型的发病.

5-HT作为重要的中枢神经递质, 在5-HT能神经递质传递的微调中起关键作用, 与精神、情绪活动关系密切, 因此近年SERT基因多态性与精神障碍性疾病关系的研究亦是一热点, 研究认为SERT基因是参与情感障碍的重要候选基因之一, 而众多临床观察发现FGIDs患者常常伴有精神情绪状态的异常. Jarrett等^[19]研究了139例IBS患者中抑郁、焦虑两种精神症状的发病与两个SERT基因多态区的关系, 结果发现存在S/S基因型或携带有VNTRs STin2.12等位基因的患者较其他更易有抑郁、焦虑病史. 另外, Thierry等^[20]研究认为5-HTTLPR中的S遗传突变因子与VNTRs中的STin2.12等位基因是情感障碍的易感遗传因子. 本研究在FD患者伴随精神症状与否的分组中, 两组间5-HTTLPR基因型频率分布无差异, 但伴精神症状组S等位基因表达显著

■应用要点

本研究发现可能具有S等位基因的FD-PDS亚型患者增加了抑郁、焦虑等情感障碍的发病风险, SERT基因型可能改变了FD患者抑郁、焦虑等精神症状的发病风险, 结合更多的临床观察和基础研究, 能够更好地指导FD患者的临床药物治疗, 提高其临床疗效.

■名词解释

功能性胃肠病(FGIDs): 是以消化系统症状为临床表现, 而应用生化、影像学和内镜等检查, 并未发现有器质性病变或不能用器质性疾病解释症状的一组胃肠道疾病。

表 1 5-HTTLPR基因型频率及等位基因频率比较 $n(\%)$

分组	基因型			χ^2 值	P值	等位基因		χ^2 值	P值
	S/S	L/S	L/L			S	L		
FD组	37(61.7)	15(25.0)	8(13.3)	2.944	0.229	89(74.2)	31(25.8)	0.771	0.380
对照组	40(50.0)	31(38.8)	9(11.2)			111(69.4)	49(30.6)		
FD男性	15(57.7)	6(23.1)	5(19.2)	1.382	0.501	36(69.2)	16(30.8)	1.167	0.280
FD女性	22(64.7)	9(26.5)	3(8.8)			53(77.9)	15(22.1)		
PDS组	21(70.0)	7(23.3)	2(6.7)	5.873	0.209	49(81.7)	11(18.3) ^b	6.785	0.034
EPS组	5(41.7)	3(25.0)	4(33.3)			13(54.2)	11(45.8)		
PDS+EPS组	11(61.1)	5(27.8)	2(11.1)			27(75.0)	9(25.0)		
伴精神症状	15(78.9)	3(15.8)	1(5.3)	3.648	0.161	33(86.8)	5(13.2)	4.663	0.043
无精神症状	22(53.7)	12(29.3)	7(17.0)			56(68.3)	26(31.7)		

L/S型中包含1个xL/S型, L/L型中包含1个xL/L型, xL及xxL为超长基因. $\chi^2 = 6.706$, ^b $P = 0.01$ vs EPS组($\alpha' = \alpha/3$).

表 2 VNTRs基因型频率及等位基因频率比较 $n(\%)$

分组	基因型			χ^2 值	P值	等位基因		χ^2 值	P值
	12/12	12/10	10/10			12	10		
FD组	35(58.3)	22(36.7)	3(5.0)	1.076	0.584	92(76.7)	28(23.3)	0.041	0.840
对照组	43(53.8)	35(43.8)	2(2.5)			121(75.6)	39(24.4)		
FD男性	15(57.7)	10(38.5)	1(3.8)	0.166	0.92	40(76.9)	12(23.1)	0.003	0.954
FD女性	20(58.8)	12(35.3)	2(5.9)			52(76.5)	16(23.5)		
PDS组	19(63.3)	9(30.0)	2(6.7)	5.873	0.209	47(78.3)	13(21.7)	0.575	0.750
EPS组	5(41.7)	7(58.3)	0(0.0)			17(70.8)	7(29.2)		
PDS+EPS组	11(61.1)	6(33.3)	1(5.6)			28(77.8)	8(22.2)		
伴精神症状	13(68.4)	5(26.3)	1(5.3)	1.301	0.522	31(81.6)	7(18.4)	0.750	0.386
无精神症状	22(53.7)	17(41.5)	2(4.9)			61(74.4)	21(25.6)		

高于无精神症状组, 差异具有统计学意义, 与其他学者部分研究结果一致, 但在VNTRs多态性与FD及其临床分型以及伴随情感障碍与否的研究结果中未发现其相关性. 可能具有S等位基因的FD-PDS亚型患者增加了抑郁、焦虑等情感障碍的发病率, SERT基因型可能改变了FD患者抑郁、焦虑等精神症状的发病风险.

临床上, FD患者女性多于男性, 对此尚未找到明确的原因, 本研究显示, SERT基因启动子区的多态性可能参与了FD的发病机制, 但在不同性别的分组比较中, 5-HTTLPR和VNTRs的多态性分布均无明显差异.

正是由于5-HT在胃肠道和中枢神经系统发挥着重要作用, 关于FGIDs及其伴随精神症状的病因学研究逐渐受到众多学者的关注. Van Oudenhove等^[21]研究发现焦虑状态在FD患者、特别是高敏感的患者中扮演着重要角色, 焦虑状态可加重患者的不适感、降低胃肠道容受性. 在其另1篇是否对FD患者进行抗抑郁治疗的研

究中, 称虽不推荐对FD患者进行常规的抗抑郁治疗, 但同时指出对伴有抑郁和(或)焦虑状态的患者进行抗抑郁治疗是有益的^[22].

众多研究表明5-HT是联系FGIDs与中枢神经系统疾病的重要纽带, 他们或许有着共同的遗传学机制, 可能由于SERT基因各等位基因频率的改变, SERT表达异常, 导致5-HT信号系统异常, 出现FD患者胃肠道动力、分泌功能以及内脏敏感性的改变, 同时改变了FD患者精神障碍性疾病的发作风险, 但还需要更多的临床观察和基础研究, 从而更好的指导FD患者的临床药物治疗, 提高临床疗效.

4 参考文献

- 1 Tack J, Talley NJ, Camilleri M, Holtmann G, Hu P, Malagelada JR, Stanghellini V. Functional gastroduodenal disorders. *Gastroenterology* 2006; 130: 1466-1479
- 2 Saito YA, Mitra N, Mayer EA. Genetic approaches to functional gastrointestinal disorders. *Gastroenterology* 2010; 138: 1276-1285
- 3 邱敏霞, 刘诗. 遗传多态性与肠易激综合征发病的关

- 系. 世界华人消化杂志 2008; 16: 1912-1916
- 4 Douglas A. Drossman, MD, 柯美云, 方秀才. 罗马Ⅲ功能性胃肠病. 北京: 科学出版社, 2008: 802-830
- 5 张明园. 精神科手册. 上海: 上海科学技术出版社, 1999; 416-421
- 6 刘谦民, 令狐恩强, 刘运祥, 黄留业. 功能性胃肠病学. 北京: 人民军医出版社, 2003: 214
- 7 付朝伟, 徐飏, 陈维清, 栾荣生, 詹思廷. 中国大城市肠易激综合征和功能性消化不良患者抑郁和焦虑现状研究. 中华消化杂志 2006; 26: 151-154
- 8 陈仕武, 陈刚, 张晓, 殷先锋, 黄振奎, 邵昌发, 崔桂林. 功能性消化不良抑郁、焦虑的发生情况及其对患者生活质量和疗效的影响. 临床军医杂志 2009; 37: 378-381
- 9 Hansen MB. The enteric nervous system II: gastrointestinal functions. *Pharmacol Toxicol* 2003; 92: 249-257
- 10 Baig MK, Zhao RH, Woodhouse SL, Abramson S, Weiss JJ, Nogueras JJ, Wexner SD. Variability in serotonin and enterochromaffin cells in patients with colonic inertia and idiopathic diarrhoea as compared to normal controls. *Colorectal Dis* 2002; 4: 348-354
- 11 Lesch KP, Bengel D, Heils A, Sabol SZ, Greenberg BD, Petri S, Benjamin J, Müller CR, Hamer DH, Murphy DL. Association of anxiety-related traits with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region. *Science* 1996; 274: 1527-1231
- 12 Chua AS, Keeling PW, Dinan TG. Role of cholecystokinin and central serotonergic receptors in functional dyspepsia. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 1329-1335
- 13 Gershon MD. Nerves, reflexes, and the enteric nervous system: pathogenesis of the irritable bowel syndrome. *J Clin Gastroenterol* 2005; 39: S184-S193
- 14 丁建华, 傅传刚, 赵荣华. 5羟色胺在胃肠道功能性疾病中的研究现状. 世界华人消化杂志 2005; 13: 2405-2408
- 15 Minov C, Baghai TC, Schüle C, Zwanzger P, Schwarz MJ, Zill P, Rupprecht R, Bondy B. Serotonin-2A-receptor and -transporter polymorphisms: lack of association in patients with major depression. *Neurosci Lett* 2001; 303: 119-122
- 16 Saito YA, Locke GR 3rd, Zimmerman JM, Holtmann G, Slusser JP, de Andrade M, Petersen GM, Talley NJ. A genetic association study of 5-HTT LPR and GNBeta3 C825T polymorphisms with irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol Motil* 2007; 19: 465-470
- 17 Li YY, Nie YQ, Xie J, Tan HZ, Zhou YJ, Wang H. [Serotonin transporter gene polymorphisms in irritable bowel syndrome and their impact on tegaserod treatment] *Zhonghua Neike Zazhi* 2006; 45: 552-555
- 18 van Lelyveld N, Linde JT, Schipper M, Samsom M. Candidate genotypes associated with functional dyspepsia. *Neurogastroenterol Motil* 2008; 20: 767-773
- 19 Jarrett ME, Kohen R, Cain KC, Burr RL, Poppe A, Navaja GP, Heitkemper MM. Relationship of SERT polymorphisms to depressive and anxiety symptoms in irritable bowel syndrome. *Biol Res Nurs* 2007; 9: 161-169
- 20 Thierry N, Willeit M, Praschak-Rieder N, Zill P, Hornik K, Neumeister A, Lenzinger E, Stastny J, Hilger E, Konstantinidis A, Aschauer H, Ackenheil M, Bondy B, Kasper S. Serotonin transporter promoter gene polymorphic region (5-HTTLPR) and personality in female patients with seasonal affective disorder and in healthy controls. *Eur Neuropsychopharmacol* 2004; 14: 53-58
- 21 Van Oudenhove L, Vandenberghe J, Geeraerts B, Vos R, Persoons P, Demyttenaere K, Fischler B, Tack J. Relationship between anxiety and gastric sensorimotor function in functional dyspepsia. *Psychosom Med* 2007; 69: 455-463
- 22 Van Oudenhove L, Tack J. Is the antidepressant venlafaxine effective for the treatment of functional dyspepsia? *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2009; 6: 74-75

■同行评价

本文结果可靠, 在临床防治功能性消化不良方面具有一定的指导意义。

编辑 李军亮 电编 李薇

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) 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汤姆森-路透发布的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)

《世界华人消化杂志》投稿须知

《世界华人消化杂志》为保证期刊的学术质量, 对所有来稿均进行同行评议, 是一份被中国科技论文统计源核心期刊、中文核心期刊要目总览收录的学术类期刊。

1 投稿总则

1.1 性质 《世界华人消化杂志》[ISSN 1009-3079 (print), ISSN 2219-2859 (online), CN 14-1260/R]是一份同行评议性和开放获取(open access, OA)的旬刊。OA最大的优点是面向全国本领域专家及公众开放无需注册, 免费获取PDF等格式的全文, 切实破除了传统性期刊阻碍科学研究成果快速传播的障碍。OA是一项真正意义上的公益性科学传播工具, 编委、作者和读者利益的最大化的目标, 努力推进本学科的繁荣和发展。

《世界华人消化杂志》定价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^H, *H. pylori*不能写成HP, $T_{1/2}$ 不能写成tl/2或T_{1/2}, Vmax不能Vmax, μ 不写为英文u. 需排斜体的外文字, 用斜体表示. 如生物学中拉丁学名的属名与种名, 包括亚属、亚种、变种. 如幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*), *Ilex pubescens* Hook, et Arn. var. *glaber* Chang(命名者勿划横线); 常数K; 一些统计学符号(如样本数n, 均数mean, 标准差SD, F检验, t检验和概率P, 相关系数r); 化学名中标明取代位的元素、旋光性和构型符号(如N, O, P, S, d, l)如n-(normal, 正), N-(nitrogen, 氮), o-(ortho, 邻), O-(oxygen, 氧, 习惯不译), d-(dextro, 右旋), p-(para, 对), 例如n-butyl acetate(醋酸正丁酯), N-methylacetanilide(N-甲基乙酰苯胺), o-cresol(邻甲酚), 3-O-methyl-adrenaline(3-O-甲基肾上腺素), d-amphetamine(右旋苯丙胺), l-dopa(左旋多巴), p-aminosalicylic acid(对氨基水杨酸). 拉丁字及缩写in vitro, in vivo, in situ; Ibid, et al, po, vs; 用外文字母代表的物理量, 如m(质量), V(体积), F(力), p(压力), W(功), v(速度), Q(热量), E(电场强度), S(面积), t(时间), z(酶活性, kat), t(摄氏温度, °C), D(吸收剂量, Gy), A(放射性活度, Bq), ρ (密度, 体积质量, g/L), c(浓度, mol/L), ϕ (体积分数, mL/L), w(质量分数, mg/g), b(质量摩尔浓度, mol/g), l(长度), b(宽度), h(高度), d(厚度), R(半径), D(直径), T_{\max} , C_{\max} , Vd, $T_{1/2}$ CI等. 基因符号通常用小写斜体, 如ras, c-myc; 基因产物用大写正体, 如P16蛋白.

2.4 计量单位 采用国际单位制并遵照有关国家

标准, GB3100-3102-93量和单位. 原来的“分子量”应改为物质的相对分子质量. 如30 kD改为 M_r 30 000或30 kDa(M大写斜体, r小写正体, 下角标); “原子量”应改为相对原子质量, 即 A_r (A大写斜体, r小写正体, 下角标); 也可采用原子质量, 其单位是u(小写正体). 计量单位在+、-及-后列出. 在±前后均要列出, 如37.6 °C ± 1.2 °C, 45.6岁 ± 24岁, 56.4 d ± 0.5 d. 3.56 ± 0.27 pg/ml应为3.56 ng/L ± 0.27 ng/L. BP用kPa(mmHg), RBC数用 1×10^{12} /L, WBC数用 1×10^9 /L, WBC构成比用0.00表示, Hb用g/L. M_r 明确的体内物质以nmol/L或mmol/L表示, 不明确者用g/L表示. 1 M硫酸, 改为1 mol/L硫酸, 1 N硫酸, 改为0.5 mol/L硫酸. 长10 cm, 宽6 cm, 高4 cm, 应写成10 cm × 6 cm × 4 cm. 生化指标一律采用法定计量单位表示, 例如, 血液中的总蛋白、清蛋白、球蛋白、脂蛋白、血红蛋白、总脂用g/L, 免疫球蛋白用mg/L; 葡萄糖、钾、尿素、尿素氮、CO₂结合力、乳酸、磷酸、胆固醇、胆固醇酯、三酰甘油、钠、钙、镁、非蛋白氮、氯化物; 胆红素、蛋白结合碘、肌酸、肌酐、铁、铅、抗坏血酸、尿胆元、氨、维生素A、维生素E、维生素B1、维生素B2、维生素B6、尿酸; 氢化可的松(皮质醇)、肾上腺素、汞、孕酮、甲状腺素、睾酮、叶酸用nmol/L; 胰岛素、雌二醇、促肾上腺皮质激素、维生素B12用pmol/L. 年龄的单位有日龄、周龄、月龄和岁. 例如, 1秒, 1 s; 2分钟, 2 min; 3小时, 3 h; 4天, 4 d; 5周, 5 wk; 6月, 6 mo; 雌性♀, 雄性♂, 酶活性国际单位IU = 16.67 nkat, 对数log, 紫外uv, 百分比%, 升L, 尽量把 1×10^{-3} g与 5×10^{-7} g之类改成1 mg与0.5 mg, hr改成h, 重量γ改成mg, 长度m改成mm. 国际代号不用于无数字的文句中, 例如每天不写每d, 但每天8 mg可写8 mg/d. 在一个组合单位符号内不得有1条以上的斜线, 例如不能写成mg/kg/d, 而应写成mg/(kg·d), 且在整篇文章内应统一. 单位符号没有单、复数的区分, 例如, 2 min不是2 mins, 3 h不是3 hs, 4 d不是4 ds, 8 mg不是8 mgs. 半个月, 15 d; 15克, 15 g; 10%福尔马林, 40 g/L甲醛; 95%酒精, 950 mL/L乙醇; 5% CO₂, 50 mL/L CO₂; 1 : 1 000肾上腺素, 1 g/L肾上腺素; 胃黏膜含促胃液素36.8 pg/mg, 改为胃黏膜蛋白含促胃液素36.8 ng/g; 10%葡萄糖改为560 mmol/L或100 g/L葡萄糖; 45 ppm = 45×10^{-6} ; 离心的旋转频率(原称转速)用r/min, 超速者用g; 药物剂量若按体质量计算, 一律以“/kg”表示.

《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 χ^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 ν ; (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 ≤ 100 , 百分数到个位; $101 \leq \text{分母} \leq 1000$, 百分数到小数点后1位; 余类推. 小数点前后的阿拉伯数字, 每3位间空1/4阿拉伯数字距离, 如1486800.475 65. 完整的阿拉伯数字不移行!

2.7 标点符号 遵照国家标准GB/T 15834-1995标点符号用法的要求, 本刊论文中的句号都采用黑圆点; 数字间的起止号采用“-”字线, 并列的汉语词间用顿号分开, 而并列的外文词、阿拉伯数字、外文缩略词及汉语拼音字母拼写词间改用逗号分开, 参考文献中作者间一律用逗号

分开; 表示终了的标点符号, 如句号、逗号、顿号、分号、括号及书名号的后一半, 通常不用于一行之首; 而表示开头的标点符号, 如括号及书名号的前一半, 不宜用于一行之末. 标点符号通常占一格, 如顿号、逗号、分号、句号等; 破折号应占两格; 英文连字符只占一个英文字符的宽度, 不宜过长, 如5-FU. 外文字符下划一横线表示用斜体, 两横线表示用小写, 三横线表示用大写, 波纹线表示用黑体.

3 稿件格式

3.1 题名 简明确切地反映论文的特定内容, 鲜明而有特色, 阿拉伯数字不宜开头, 不用副题名, 一般20个字. 避免用“的研究”或“的观察”等非特定词.

3.2 作者 论文作者的署名, 按照国际医学杂志编辑委员会(ICMJE, International Committee of Medical Journal Editors)作者资格标准执行. 作者标准为: (1)对研究的理念和设计、数据的获得、分析和解读做出重大贡献; (2)起草文章, 并对文章的重要的知识内容进行批评性修改; (3)接受对准备发表文章的最后一稿. 作者应符合条件1, 2, 3, 对研究工作有贡献的其他人可放入致谢中. 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: ^a $P<0.05$, ^b $P<0.01$ ($P>0.05$ 不注)。如同一表中另有一套 P 值, 则^c $P<0.05$, ^d $P<0.01$; 第3套为^e $P<0.05$, ^f $P<0.01$ 。 P 值后注明何种检验及其具体数字, 如 $P<0.01$, $t = 4.56$ vs 对照组等, 注在表的左下方。表内采用阿拉伯数字, 共同的计量单位符号应注在表的右上方, 表内个位数、小数点、±、-应上下对齐。“空白”表示无此项或未测, “-”代表阴性未发现, 不能用同左、同上等。表图勿与正文内容重复。表图的标目尽量用 t/min , $c/(\text{mol/L})$, p/kPa , V/mL , $t/^\circ\text{C}$ 表达。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^[1]报告……,潘伯荣等^[2-5]认为……;PCR方法敏感性高^[6-7]。文献序号作正文叙述时,用与正文同号的数字并排,如本实验方法见文献[8]。所引参考文献必须以近2-3年SCIE, PubMed,《中国科技论文统计源期刊》和《中文核心期刊要目总览》收录的学术类期刊为准,通常应只引用与其观点或数据密切相关的国内外期刊中的最新文献。期刊:序号,作者(列出全体作者),文题,刊名,年,卷,起页-止页,PMID和DOI编号;书籍:序号,作者(列出全部),书名,卷次,版次,出版地,出版社,年,起页-止页。

5 网络版的发表前链接 本刊即将开始实行网络版的每篇文章上都有该文发表前纪录的链接,包括首次提交的稿件,同行评议人报告,作者给审稿人回信和作者修回稿,以PDF格式上传。读者可以针对论文、审稿意见和作者的修改情况发表意见,指出问题与不足;作者也可以随时修改完善自己发表的论文,使文章的发表成为一个编者、同行评议者、读者、作者互动的动态过程。

4 写作格式实例

4.1 述评写作格式实例

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

4.2 研究原著写作格式实例

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

4.3 焦点论坛写作格式实例

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

4.4 文献综述写作格式实例

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

4.5 研究快报写作格式实例

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

4.6 临床经验写作格式实例

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

4.7 病例报告写作格式实例

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

5 投稿方式

接受在线投稿,不接受其他方式的投稿,如E-mail、打印稿。在线投稿网址: <http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx>。无法在线提交的通过submission@wjgnet.com, 电话: 010-8538-1892, 传真: 010-8538-1893寻求帮助。投

稿须知下载网址<http://www.wjgnet.com/1009-3079/tgxz.pdf>。审稿过程平均时间需要14-28 d。所有的来稿均经2-3位同行专家严格评审,2位或以上通过为录用,否则将退稿或修改后再审。接受后的稿件作者需缴纳稿件处理费及发表费,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
<http://www.wjgnet.com>

2010-2011年国内国际会议预告

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

联系方式: yxhy526@yahoo.com.cn

2010-12-10/12

2010江苏省腹腔镜临床应用进展研讨班

会议地点: 苏州市

联系方式: 0512-67784095/67784099

2010-12-10/13

第六届全国消化系统中晚期恶性肿瘤治疗学术交流年会

会议地点: 宜春市

联系方式: 028-86570700

2010-12-18

北京平谷国际软硬镜超声联合技术暨动物模拟培训研讨会

会议地点: 北京市

联系方式: pggy2001@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

2011-01-14/16

第一届全国结直肠癌多学科治疗中青年专家学术大会

会议地点: 哈尔滨市

联系方式: 0451-86298096

2011-01-20/22

2011年胃肠道癌症研讨会-胃肠道肿瘤的科学和多学科管理

会议地点: 美国旧金山

联系方式: giregistration@jspargo.com

2011-03

中华医学会第四次全国感染性疾病中青年学术会议

会议地点: 长沙市

联系方式: medcon@126.com

2011-03-25

第六届中国消化外科学术会议暨第七届全军肝胆外科学术会议

会议地点: 北京市

联系方式: 010-67534765-8888

2011-03-25/27

首届中国腹膜后肿瘤论坛

会议地点: 北京市

联系方式: sjtcolorectalsurgery@gmail.com

2011-04-01/30

第九届全国儿童感染性疾病暨第十届全国儿童肝脏疾病学术会议

会议地点: 扬州市

联系方式: fuxiaoxia@cma.org.cn

2011-04-08

2011第五届中华消化病学年度讲坛

会议地点: 北京市

联系方式: cma_spd@yahoo.com

2011-04-15/17

第二届中国肿瘤介入与微创治疗大会

会议地点: 上海市

联系方式: 010-84288944

2011-04-22/24

第九届全国内镜外科学术研讨会

会议地点: 济南市

联系方式: gandannejing@163.com

2011-06-11/12

2011国际消化疾病论坛

会议地点: 香港

联系方式: www.iddforum.com

2011-06-16/20

第二十三次全国中西医结合消化学术会议

会议地点: 太原市

联系方式: 0351-4174328

2011-06-23/26

第十五次全国病毒性肝炎及肝病学术会议

会议地点: 沈阳市

联系方式: lijuyi@cma.org.cn

2011-07-07

第八届全国大肠癌学术会议暨2011哈尔滨国际结直肠癌外科周

会议地点: 哈尔滨市

联系方式: rainy_gg@yeah.net

2011-08-04/07

第五届中国肿瘤内科大会

会议地点: 北京市

联系方式: 010-87788701

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

蔡开琳 副教授
华中科技大学同济医学院附属协和医院普通外科

陈治水 主任医师
中国人民解放军解放军第211医院中医科

迟宝荣 教授
吉林大学第一医院消化内科

崔莲花 副教授
青岛大学医学院公共卫生系

杜群 副研究员
广州中医药大学脾胃研究所药理室

高国全 教授
中山大学中山医学院生化系

戈之铮 教授
上海交通大学医学院附属仁济医院消化科

葛海燕 教授
同济大学附属第十人民医院普通外科

巩鹏 教授
大连医科大学附属第一医院普外二科

顾岩 教授
上海交通大学医学院附属上海第九人民医院外科

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

江学良 主任医师
中国人民解放军济南军区总医院消化科

刘改芳 主任医师
河北医科大学第三医院消化内科

刘连新 教授
哈尔滨医科大学第一临床医学院普通外科

倪才方 教授
苏州大学附属第一医院介入科

钱睿哲 教授
复旦大学上海医学院生理与病理生理学系血管分子生物学实验室

秦成勇 教授
山东省立医院消化内科

邱伟华 副主任医师
上海交通大学医学院附属瑞金医院普外科

宋振顺 教授
中国人民解放军第四军医大学西京医院肝胆外科

台桂香 教授
吉林大学白求恩医学院免疫教研室

王富春 教授
长春中医药大学针灸推拿学院

王健生 教授
西安交通大学医学院第一附属医院肿瘤外科

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

徐泱 副教授
上海复旦大学附属中山医院肝肿瘤外科

宣世英 教授
山东省青岛市市立医院肝病内科

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

张进祥 副教授
华中科技大学同济医学院附属协和医院急诊外科

张小晋 主任医师
北京积水潭医院消化内科

周素芳 教授
广西医科大学科技处