

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

2011 年 12 月 8 日 第 19 卷 第 34 期 (Volume 19 Number 34)



## 34/2011

ISSN 1009-3079



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  
苒新明教授  
陈国忠副主任医师  
陈洪刚教授  
陈其奎教授  
陈卫昌教授  
陈贻胜教授  
程斌教授  
迟宝荣教授  
崔立红教授

邓长生教授  
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  
姜相君主任医师  
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  
宛新建副教授  
王邦茂教授  
王炳元教授  
王承党教授  
王江滨教授  
王俊平教授  
王晓艳副教授  
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  
于珮主任医师

#### 消化外科学

白雪巍副主任医师

蔡开琳副教授  
蔡三军主任医师  
曹杰主任医师  
陈光教授  
陈海龙教授  
陈积圣教授  
陈进宏副主任医师  
陈力教授  
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  
英卫东教授  
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  
袁正军教授  
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  
徐迅迪教授  
徐洪副教授  
徐戈良教授  
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  
杨江华副教授  
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  
朱传武教授  
庄林主任医师

### 消化中医药学

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  
徐庆教授  
袁红霞研究员  
张声生教授

### 消化肿瘤学

曹秀峰教授  
曹志成院士  
陈公琰主任医师  
陈克能教授  
代智副研究员  
华海清教授  
李瑗教授  
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  
胡红杰主任医师  
李健丁教授  
龙学颖副主任医师

倪才方教授  
施海彬教授  
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  
陈敬贤教授  
陈秋生教授  
陈志龙教授  
崔莲花副教授  
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  
魏继福副研究员  
吴道澄教授  
吴军研究员  
吴俊华副教授  
徐宁志研究员  
许文燮教授  
姚登福教授  
阴赓宏研究员  
郁卫东副研究员  
喻荣彬教授  
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 ● 2011 年 12 月 8 日 第 19 卷 第 34 期 (总第366期)

## 述 评

3471 胆道恶性肿瘤: 基于AJCC分期的诊治进展

万明, 孙博, 崔云甫

## 临 床 研 究

3477 N-cad和PCNA在胃癌组织中的表达及临床意义

韩雪晶, 吴克俭, 肖辉, 孙旻, 朱亚男, 朱炳喜

3483 结直肠癌CD44<sup>+</sup>/ki-67癌干细胞特征及其与临床病理关系

韩军平, 刘斌, 杨艳丽, 苏勤军, 史敏, 钱震, 董亮, 张彩兰, 哈英娣

## 文 献 综 述

3489 药物诱导自身免疫性肝炎的研究进展

张彦亮, 史会连, 陶臻

## 研 究 快 报

3494 益气化瘀解毒法对慢性萎缩性胃炎伴异型增生大鼠p53的影响

魏玥, 杨晋翔, 王再见, 黎俊, 江海燕, 李会霞

3498 艾灸对脾虚大鼠血浆 $\beta$ -内啡肽、胃动素、生长抑素的影响

谭静, 常小荣, 严洁, 易受乡, 林亚平, 岳增辉, 刘密, 彭艳

## 临 床 经 验

3503 腹腔镜食管裂孔疝修补术治疗食管裂孔疝129例

王帅, 秦鸣放

3508 食管癌切除术后并发症多因素Logistic回归分析及风险模型建立

于善海, 李德生, 伊力亚尔·夏合丁, 伊地力斯·阿吾提, 阿不都艾尼·吐尔洪, 居来提·安尼瓦尔, 张力为

3514 胃癌临床特征及内镜、病理学特点分析183例

王寰, 施英瑛, 张建国, 陈晓光, 刘海峰

3520 兰州地区乙型肝炎病毒基因型分布与临床的相关性

李彩东, 吴斌, 段正军, 田鹏飞

3526 胰腺癌患者临床病例分析与预后156例

张文仙, 石海, 许建明

3532 TRX及TXNIP在溃疡性结肠炎患者中的表达及作用

杨婕琳, 冯丽英, 赵东强, 杨川杰, 刘丽, 姜慧卿

3538 直肠脱垂的盆腔双重与三重造影检查27例

李华山, 王晓锋, 崔国策

3542 结直肠癌患者脂代谢异常的分布特征及临床价值

司中华, 金黑鹰

3546 内镜下透明帽负压吸引法治疗消化系脂肪瘤16例

浦福兴, 熊观瀛, 王翔, 范志宁, 季国忠, 王敏



附 录	3550 《世界华人消化杂志》投稿须知 3555 2011年国内国际会议预告
志 谢	3556 志谢世界华人消化杂志编委
消 息	3482 百世登出版集团推出12种开放获取生物医学期刊全部被PubMed和PMC收录 3488 《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》 3493 WJG成功通过评审被PMC收录 3497 《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》 3525 WJG总被引频次排名位于第174名 3531 《世界华人消化杂志》外文字符标准 3537 《世界华人消化杂志》修回稿须知 3541 《世界华人消化杂志》参考文献要求 3545 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 3549 《世界华人消化杂志》出版流程
封面故事	浦福兴, 熊观瀛, 王翔, 范志宁, 季国忠, 王敏. 内镜下透明帽负压吸引法治疗消化系脂肪瘤16例. 世界华人消化杂志 2011; 19(34): 3546-3549 <a href="http://www.wjgnet.com/1009-3079/19/3546.asp">http://www.wjgnet.com/1009-3079/19/3546.asp</a>
本期责任人	编务 周媛; 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 张姗姗; 审核编辑 李军亮; 形式规范 马连生

<p><b>世界华人消化杂志</b></p> <p><b>Shijie Huaren Xiaohua Zazhi</b></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 2011-12-08 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><b>编辑</b> 世界华人消化杂志编辑委员会 030001, 山西省太原市双塔西街77号 电话: 0351-4078656 E-mail: wcjd@wjgnet.com <a href="http://www.wjgnet.com">http://www.wjgnet.com</a></p> <p><b>出版</b> 世界华人消化杂志编辑部 030001, 山西省太原市双塔西街77号 电话: 0351-4078656 E-mail: wcjd@wjgnet.com <a href="http://www.wjgnet.com">http://www.wjgnet.com</a></p> <p><b>印刷</b> 北京科信印刷厂</p> <p><b>发行</b> 国内: 北京报刊发行局 国外: 中国国际图书贸易总公司 (100044, 北京市399信箱)</p> <p><b>订购</b> 全国各地邮电局</p> <p><b>邮购</b> 世界华人消化杂志编辑部 030001, 山西省太原市双塔西街77号 电话: 0351-4078656 E-mail: wcjd@wjgnet.com <a href="http://www.wjgnet.com">http://www.wjgnet.com</a></p>	<p>世界华人消化杂志是一份同行评议性的旬刊, 是一份被《中国科技论文统计源期刊》和《中文核心期刊要目总览》收录的学术类期刊.《世界华人消化杂志》的英文摘要被美国《化学文摘》, 荷兰《医学文摘库/医学文摘》和俄罗斯《文摘杂志》收录.</p> <p>世界华人消化杂志正式开通了在线办公系统(<a href="http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx">http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx</a>), 所有办公流程一律可以在线进行, 包括投稿、审稿、编辑、审读, 以及作者、读者、编者之间的信息反馈交流.</p> <p><b>特别声明</b> 本刊刊出的所有文章不代表本刊编辑部和本刊编委会的观点, 除非特别声明. 本刊如有印装质量问题, 请向本刊编辑部调换.</p> <p>2011年版权归世界华人消化杂志所有</p>
<p>中国标准连续出版物号 <b>ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)</b> 邮发代号 国外代号 国内定价 广告经营许可证 CN 14-1260/R 82-262 M 4481 每期56.00元 全年2016.00元 1401004000050</p> <p><a href="http://www.wjgnet.com">www.wjgnet.com</a></p>		

# World Chinese Journal of Digestology

## December 2011 Contents in Brief Volume 19 Number 34

<b>EDITORIAL</b>	3471 Bile duct carcinoma: diagnosis and treatment based on AJCC staging <i>Wan M, Sun B, Cui YF</i>
<b>CLINICAL RESEARCH</b>	3477 Clinical significance of expression of neural cadherin and proliferating cell nuclear antigen in gastric carcinoma <i>Han XJ, Wu KJ, Xiao Y, Sun M, Zhu YN, Zhu BX</i> 3483 Relationship between characteristics of CD44 <sup>+</sup> /ki-67 <sup>+</sup> colorectal cancer stem cells and clinicopathological characteristics in patients with colorectal cancer <i>Han JP, Liu B, Yang YL, Su QJ, Shi M, Qian Z, Dong L, Zhang CL, Ha YD</i>
<b>REVIEW</b>	3489 Progress in research of drug-induced autoimmune hepatitis <i>Zhang YL, Shi HL, Tao Z</i>
<b>RAPID COMMUNICATION</b>	3494 Effect of Yiqi Huayu Jiedu principle on p53 expression in chronic atrophic gastritis with dysplasia in rats <i>Wei Y, Yang JX, Wang ZJ, Li J, Jiang HY, Li HX</i> 3498 Effect of moxibustion on plasma levels of $\beta$ -EP, MTL and SS in rats with spleen deficiency <i>Tan J, Chang XR, Yan J, Yi SX, Lin YP, Yue ZH, Liu M, Peng Y</i>
<b>CLINICAL PRACTICE</b>	3503 Laparoscopic repair of esophageal hiatal hernia: an analysis of 129 cases <i>Wang S, Qin MF</i> 3508 Multivariate logistic regression analysis of risk factors for complications after esophagectomy for esophageal cancer and establishment of a discriminant model <i>Yu SH, Li DS, Sheyhidin I, Awuti Y, Tuerhong A, Anniwaer J, Zhang LW</i> 3514 Clinical, endoscopic and pathological features of gastric cancer: an analysis of 183 cases <i>Wang H, Shi YY, Zhang JG, Chen XG, Liu HF</i> 3520 Distribution and clinical significance of hepatitis B virus genotypes in patients with chronic hepatitis B virus infection in Lanzhou <i>Li CD, Wu B, Duan ZJ, Tian PF</i> 3526 Survival and prognosis of patients with pancreatic carcinoma: an analysis of 156 cases <i>Zhang WX, Shi H, Xu JM</i> 3532 Expression of TRX and TXNIP in patients with ulcerative colitis <i>Yang JL, Feng LY, Zhao DQ, Yang CJ, Liu L, Jang HQ</i> 3538 Pelvic double- and triple-angiography for rectal prolapse: an analysis of 27 cases <i>Li HS, Wang XF, Cui GC</i> 3542 Lipid metabolism abnormalities in patients with colorectal cancer: distribution characteristics and clinical value <i>Si ZH, Jin HY</i> 3546 Endoscopic resection of gastrointestinal lipomas with negative pressure using a transparent cap: an analysis of 16 cases <i>Pu FX, Xiong GY, Wang X, Fan ZN, Ji GZ, Wang M</i>

<b>APPENDIX</b>	3550 Instructions to authors of World Chinese Journal of Digestology 3555 Meeting events calendar in 2011
<b>ACKNOWLEDGMENT</b>	3556 Acknowledgments to reviewers of World Chinese Journal of Digestology
<b>COVER</b>	<i>Pu FX, Xiong GY, Wang X, Fan ZN, Ji GZ, Wang M.</i> Endoscopic resection of gastrointestinal lipomas with negative pressure using a transparent cap: an analysis of 16 cases. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2011; 19(34): 3546-3549 <a href="http://www.wjgnet.com/1009-3079/19/3546.asp">http://www.wjgnet.com/1009-3079/19/3546.asp</a>
<b>RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE</b>	Assistant Editor: <i>Yuan Zhou</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>Shan-Shan Zhang</i> Proof Editor: <i>Jun-Liang Li</i> Layout Editor: <i>Lian-Sheng Ma</i>

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

## Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

**Founded** on January 15, 1993  
**Renamed** on January 25, 1998  
**Publication date** December 8, 2011

### NAME OF JOURNAL

*World Chinese Journal of Digestology*

### RESPONSIBLE INSTITUTION

Department of Science and Technology  
of Shanxi Province

### SPONSOR

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

### EDITING

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

### PRINTING

Beijing Kexin Printing House

### PUBLISHING

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

### OVERSEAS DISTRIBUTOR

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

### HONORARY EDITOR-IN-CHIEF

Bo-Rong Pan

### EDITOR-IN-CHIEF

Lian-Sheng Ma

### SCIENCE EDITORS

Director: Jun-Liang Li

### SUBSCRIPTION

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

### CSSN

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

### COPYRIGHT

© 2011 Published by *WCJD*. All rights reserved; no part of this publication may be reproduced, stored in a retrieval system, or transmitted in any form or by any means, electronic, mechanical, photocopying, recording, or otherwise without the prior permission of *WCJD*. Authors are required to grant *WCJD* an exclusive licence to publish.

### SPECIAL STATEMENT

All articles published in this journal represent the viewpoints of the authors except where indicated otherwise.

### INSTRUCTIONS TO AUTHORS

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

**Copyright** © 2011 by Editorial Department of *World Chinese Journal of Digestology*

# 胆道恶性肿瘤: 基于AJCC分期的诊治进展

万明, 孙博, 崔云甫

万明, 孙博, 崔云甫, 哈尔滨医科大学附属第二医院胆胰外科 黑龙江省哈尔滨市 150086

崔云甫, 教授, 主要从事肿瘤方面研究。

黑龙江省自然科学基金重点基金资助项目, No. ZJY0704-01

黑龙江省教育厅科技研究基金资助项目, No. 12511247

国家自然科学基金资助项目, No. 81170426

作者贡献分布: 本文综述由万明与孙博完成; 崔云甫审校。

通讯作者: 崔云甫, 教授, 主任医师, 150086, 黑龙江省哈尔滨市, 哈尔滨医科大学附属第二医院胆胰外科。

yfcui777@hotmail.com

电话: 0451-86605113

收稿日期: 2011-09-15 修回日期: 2011-10-27

接受日期: 2011-11-07 在线出版日期: 2011-12-08

## Bile duct carcinoma: diagnosis and treatment based on AJCC staging

Ming Wan, Bo Sun, Yun-Fu Cui

Ming Wan, Bo Sun, Yun-Fu Cui, the Second Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150086, Heilongjiang Province, China

Supported by: the Major Project of Natural Science Foundation of Heilongjiang Province, No. ZJY0704-01; the Science and Technology Research Program of Heilongjiang Educational Committee, No. 12511247; National Natural Science Foundation of China, No. 81170426

Correspondence to: Yun-Fu Cui, Professor, the Second Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150086, Heilongjiang Province, China. fcui777@hotmail.com

Received: 2011-09-15 Revised: 2011-10-27

Accepted: 2011-11-07 Published online: 2011-12-08

## Abstract

Bile duct carcinoma includes gallbladder carcinoma and cholangiocarcinoma derived from bile duct epithelial cells. According to tumor location, bile duct carcinoma can be divided into intrahepatic cholangiocarcinoma and extrahepatic cholangiocarcinoma, and the latter can be further divided into hilar cholangiocarcinoma and distal cholangiocarcinoma. Most patients have lost the opportunities for surgical resection because of difficult early diagnosis, rapid progression and complex anatomical site. The overall 5-year survival rate is less than 5%. In this paper, we describe the changes in surgical treatments and treatment concept for bile duct carcinoma in recent years.

**Key Words:** Bile duct carcinoma; AJCC staging; Surgical treatment

Wan M, Sun B, Cui YF. Bile duct carcinoma: diagnosis and treatment based on AJCC staging. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2011; 19(34): 3471-3476

## 摘要

胆道恶性肿瘤包括胆囊癌及来源于胆管上皮细胞的胆管癌, 根据肿瘤的发生部位, 胆管癌可分为肝内胆管癌及肝外胆管癌, 后者又可分为肝门部胆管癌(hilar cholangiocarcinoma)及远端胆管癌(distal cholangiocarcinoma)。因其难于早期诊断、进展迅速、处于复杂的解剖部位等特点, 多数患者就诊时即已失去手术切除的机会, 总体5年生存率低于5%, 这是长期影响胆道恶性肿瘤诊治效果的关键所在。本文从诊断、分期、对不同分期患者外科治疗等方面阐述胆道肿瘤近年来外科治疗方法、理念的转变。

**关键词:** 胆道恶性肿瘤; AJCC分期; 外科治疗

万明, 孙博, 崔云甫. 胆道恶性肿瘤: 基于AJCC分期的诊治进展. *世界华人消化杂志* 2011; 19(34): 3471-3476

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/19/3471.asp>

## 0 引言

胆道恶性肿瘤包括胆囊癌及来源于胆管上皮细胞的胆管癌, 根据肿瘤的发生部位, 胆管癌可分为肝内胆管癌及肝外胆管癌, 后者又可分为肝门部胆管癌(hilar cholangiocarcinoma)及远端胆管癌(distal cholangiocarcinoma)。临床上所谓的胆管癌即指包括上述两者的肝外胆管癌。因其难于早期诊断、进展迅速、处于复杂的解剖部位等特点, 多数患者就诊时即已失去手术切除的机会, 根治性切除率低、预后效果差, 总体5年生存率低于5%<sup>[1]</sup>, 是长期影响胆道恶性肿瘤诊治效果的关键所在。随着对肿瘤生物学特性的深入发现, 以及对病历资料的广泛分析、交流, 将胆道肿瘤进行统一的、合理的规范化临床病理分期, 从而衡量病情、制定治疗策略及

## ■背景资料

胆道恶性肿瘤包括胆囊癌及来源于胆管上皮细胞的胆管癌。因其难于早期诊断、进展迅速、处于复杂的解剖部位等特点, 多数患者就诊时即已失去手术切除的机会, 总体5年生存率低于5%, 是长期影响胆道恶性肿瘤诊治效果的关键所在。

## ■同行评议者

陈汝福, 教授, 中山大学孙逸仙纪念医院肝胆外科



## ■研究前沿

将胆道肿瘤进行统一的、合理的规范化临床病理分期,从而衡量病情、制定治疗策略及评估预后,已达成普遍共识。近年来,胆道恶性肿瘤的诊治效果已有所提高,但前景仍为严峻。

评估预后,已达成普遍共识。近年来,胆道恶性肿瘤的诊治效果已有所提高,但前景仍为严峻。

## 1 诊断

胆道癌的诊断一直是诊疗过程中的难题,特别是对于早期肿瘤的诊断。大多数胆管癌患者因肿块的部位不同,而无特异的临床表现,多因出现无痛性黄疸等胆道梗阻症状而就诊。对患者除检测血清胆红素水平及肝功能变化外,相关的影像学及实验室检查是辅助诊断的主要手段,同时也是评价肿瘤分期,决定治疗方式的重要依据。

**1.1 影像学检查** 超声是诊断胆道癌的常用影像学技术之一,具有操作简便、准确率高等优点,对明确胆道梗阻部位的准确性较高,但对病变的定性准确率较低。彩色多普勒超声还可观察病变血供及周围重要血管的受侵袭情况。内镜超声检查(endoscopic ultrasonography, EUS)技术通过内镜将探头最大限度接近病变部位,不受肠内气体及患者肥胖等因素影响,超声图像更加清晰,能够清晰显示胆管癌局部浸润程度,以及毗邻结构、远处转移等情况。但内镜超声是以内镜检查作为基本方法,有一定的局限性和风险性。计算机X线断层摄影(computed tomography, CT)对胆管癌的诊断准确性较高,通常是首选的影像学检查,CT在定性诊断方面优于超声,通过应用造影剂对比增强及薄层扫描,可较好显示肿瘤局部侵袭、淋巴结转移及胆管扩张、周围组织转移等情况,特别是可以准确的判断肿瘤对肝门部重要血管的侵袭情况,对评估肿瘤的可切除性可靠性较高。磁共振显像(magnetic resonance imaging, MRI)与CT表现相似,能够显示病变部位及侵袭情况。对肝门部胆管细胞癌的定位及定性诊断率高。磁共振胰胆管造影(magnetic resonance cholangiopancreatography, MRCP)可清晰显示梗阻部位及受累胆道的情况,不仅准确率高,且为无创检查,具有很好的安全性。内镜下逆行性胰胆管造影(endoscopic retrograde cholangiopancreatography, ERCP)及经皮肝穿刺胆道造影(percuteaneous transhepatic cholangiography, PTC)均属于直接胆道造影的方法,特点为成像显示清晰、准确,并可利用导管刮吸,获得脱落细胞,进行肿瘤细胞学检查,对病变诊断性高。并且在检查诊断的同时,可行胆道支架、引流等治疗,有效减轻患者症状。但ERCP的并发症是较为严重的问题,包括急性

胆管炎、肝脓肿以及令人棘手的急性胰腺炎,给治疗增添困难,甚至使患者失去手术治疗的机会。

**1.2 肿瘤标志物的检查** 胆管癌目前尚没有敏感的特异性肿瘤标志物,临床上最常用于指导诊断的标志物包括CA19-9和CEA。当血清CA19-9浓度高于100 U/mL时,其诊断胆管癌的敏感性和特异性分别为89.0%和86.0%<sup>[2]</sup>,术后检测CA19-9值,可作为判断肿瘤复发的参考。CEA最初作为结肠癌的标志物,在其他肿瘤中CEA也有较高表达,单独应用于胆管癌诊断,其敏感性及特异性很难满意,多联合CA19-9等检测提高诊断准确率。其他可选的标志物包括CA50、CA242、CA195等。

## 2 临床病理分期

规范化的肿瘤分期,对合理选择治疗方案、评估患者预后等方面具有重要意义。目前,以美国癌症联合委员会(AJCC)与国际抗癌联盟(UICC)推出的肿瘤TNM分期应用最为广泛,该分期于2010年更新至第7版,新版中的胆囊癌、胆管癌分期均发生了明显变化。

**2.1 胆囊癌的分期改变** 最新第7版AJCC胆囊癌分期的改变主要包括:(1)将胆囊管癌并入到胆囊癌的范围。(2)将淋巴结转移分为2站,第一站肝门区淋巴结包括胆囊管、胆总管、肝动脉、门静脉旁淋巴结;第二站包括腹主动脉旁、腔静脉旁、腹腔干及肠系膜上动脉旁淋巴结,并将N1归入到IIIB期, N2作为远处转移列入IVB期,说明AJCC已考虑到不同区域淋巴结转移与患者预后的密切关系。(3)T2由6版的IB期列入新版的II期中,而可能切除的T3期则进入了III期,最后将无法切除的T4肿瘤列入了IV期,新的分期能够更准确地评估手术可切除性及患者预后。

**2.2 胆管癌的分期改变** 原6版胆管癌TNM分期将全部肝外胆管(extrahepatic bile duct)作为整体进行统一分期。而在新版分期当中, AJCC将肝外胆管分为肝门部胆管(perihilar bile duct)和远端胆管(distal bile duct),并各自定义新的TNM分期。由此可见,肝门部胆管癌与远端胆管癌在治疗方式、预后情况上的差异,已得到了AJCC和UICC的广泛认可。在第7版分期中,远端胆管癌沿用了6版分期,没有明显变化。而肝门部胆管癌出现了明显的变化,主要包括:(1)第6版T1期定义为肿瘤限定在胆管内,而T2期定义为肿

表 1 第6版肝外胆道肿瘤和第7版肝门胆道肿瘤AJCC分期的比较

肝外胆道肿瘤(第6版)					肝门胆道肿瘤(第7版)			
原发肿瘤(T)								
	Tis	原位癌			Tis	原位癌		
	T1	组织学上肿瘤局限于胆管内			T1	肿瘤局限于胆管内, 侵犯至肌层或纤维组织		
	T2	肿瘤侵袭超过胆管壁			T2a	肿瘤侵袭超过胆管壁至周围脂肪组织		
					T2b	肿瘤侵犯周围肝实质		
	T3	肿瘤侵犯肝脏、胰腺和/或单侧门静脉(左或右)或肝动脉分支(左或右)			T3	肿瘤侵犯单侧门静脉或肝动脉分支		
	T4	肿瘤侵犯如下任何组织: 门静脉主干或其双侧的分支, 肝总动脉或其他毗邻结构: 结肠、胃、十二指肠或腹壁			T4	肿瘤侵犯门静脉主干或其双侧的分支, 或肝总动脉, 或双侧二级胆管根部, 或单侧的二级胆管根部合并对侧的门静脉或肝动脉受侵		
区域淋巴结(N)								
					N0	无区域淋巴结转移		
	N1	区域淋巴结转移			N1	侵犯胆囊管、胆总管、肝动脉和门静脉旁淋巴结		
					N2	腹主动脉旁, 腔静脉旁, 肠系膜上动脉旁和/或腹腔动脉旁淋巴结		
分期								
	IA期	T1	N0	M0	I期	T1	N0	M0
	IB期	T2	N0	M0				
	IIA期	T3	N0	M0	II期	T2a-b	N0	M0
	IIB期	T1-3	N0	M0				
	III期	T4	任何 N	M0	IIIA期	T3	N0	M0
					IIIB期	T1-3	N1	M0
	IV期	任何T	任何 N	M1	IVA 期	T4	N0-1	M0
		任何T			IVB期	任何 T	N2	M0
						任何 T	任何 N	M1

## ■ 相关报道

Fumito等认为对于肝门部胆管癌, 手术切除仍是最佳的治疗方法. 肝大部切除以保证切缘阴性可以改善预后.

瘤侵袭超过胆管, 这种定义虽然简便, 易于识记, 但对于胆管的界限较为模糊. 新7版分期对此做出了相应的改进, 新的T1期限定为胆管内, 包括侵及平滑肌层或纤维组织. 而将超过胆管壁, 侵袭至胆管周围脂肪组织的肿瘤定义为T2a期. 新分期将侵及胆管邻近肝组织由原6版T3分期中分离出来, 定义为T2b期, 说明肿瘤侵及肝脏与侵及门静脉、肝动脉分支的预后情况存在差异, 仅侵犯相邻肝实质能够达到根治性切除的目的. (2)与新版胆囊癌分期相同, 肝门部胆管癌也将淋巴结转移分为2站. 并将N1列入IIIb期, N2作为远处转移的标志, 列入IVb期中, 强调了不同淋巴结受累情况, 对预后的不同影响. (3)新版分期将T3由原6版中的II期, 列入了III期, 而T4由第6版中的III期, 进入到了IV期, 这种变化, 使得各个分期对肿瘤可切除性及预后评估的准确度有所提高(表1).

目前, 对于胆管癌的临床病理分期, 由于地域、种族、文化、医疗技术方面等差异, 仍存在较多争议, 如淋巴结分站等问题, 仍有待于更大

范围临床资料的分析和对肿瘤生物特性的研究.

### 3 外科治疗

**3.1 胆囊癌** 胆囊癌发病率位居胆道肿瘤的首位, 发病的高峰年龄为50岁-70岁. 患者多无特征性的临床表现, 特别是早期病例, 多数仅有上腹痛或不适感. 胆囊癌患者中, 同时伴有胆囊结石的比例非常高, 故常常导致对肿瘤的漏诊. 大量研究表明随着肿瘤T分期的增加, 肿瘤的侵袭程度、转移情况及预后均有显著差别<sup>[3]</sup>. 故对于不同T分期的患者, 选取合理的手术策略尤为重要. 对于Tis/T1a的患者, 单纯胆囊切除术已可获得满意结果. 这些早期病例多是在因良性病变而行单纯胆囊切除术中或术后病理意外发现的, 此时需注意胆囊管切缘的情况, 如病理回报为阳性, 则需重新切除残端以及肝外胆道, 并行胆肠吻合<sup>[4]</sup>. 有报道T1a期患者的淋巴结转移率<2.5%<sup>[5]</sup>, 故不推荐将淋巴结清扫作为常规术式. 对于处于T1b期的患者, 手术方式的选择是较为争议的. 有报道称处于该期的病例淋巴结转

### ■应用要点

本文通过阐述2010年AJCC推出的第7版胆道肿瘤TNM分期中胆囊癌、胆管癌分期的明显变化,对帮助胆道恶性肿瘤的临床治疗具有切实的指导意义。

移率已达16%-24%<sup>[5-6]</sup>,淋巴血管浸润率为28%-30%,行单纯胆囊切除术后,肿瘤复发率很高。Ouchi等<sup>[7]</sup>报道了11例T1期的胆囊癌患者,50%的T1b期患者出现术后复发,但处于T1a期的患者均无复发。Wagholiker等<sup>[8]</sup>报道了14例T1期的胆囊癌患者,5例复发死亡,均为T1b期。因此部分学者推荐对T1b患者应行根治性胆囊切除术,包括胆囊切除、胆囊床2 cm范围的肝楔形切除或解剖性IVb/V段肝切除,以及肝门部、肝十二指肠韧带及胰头后方的淋巴结清扫,也常附加肝外胆道的切除。Jensen等<sup>[6]</sup>分析了4614例胆囊癌患者的治疗情况,结果显示对T1b、T2期的肿瘤,不行淋巴结清扫的根治性切除术与单纯胆囊切除术的生存时间无明显差异(23 mo vs 22 mo);而包括淋巴结清扫的根治性切除术与单纯胆囊切除术相比,可显著提高生存时间(123 mo vs 22 mo),提示根治性切除应包括淋巴结清扫。但是,同样有学者认为,对T1b期肿瘤行单纯胆囊切除术即已足够。Wakai等<sup>[9]</sup>分析了T1b期肿瘤行单纯胆囊切除术的预后情况,结果显示10年生存率达到87%。相对于单纯胆囊切除术,根治性切除术较为复杂,手术风险大,术后并发症及死亡率均相对较高,特别是对于高龄的患者,故对手术方式的选择应考虑个体化因素,视具体情况而定。

对于T2期的肿瘤,手术方式的选择也有争论。T2期肿瘤不仅有较高的淋巴结转移等风险,并且对于绝大多数的T2期肿瘤是在单纯胆囊切除术后,对手术标本进行病理检查后发现的。因胆囊近肝的脏面没有浆膜,故单纯胆囊切除很难达到根治性切除的目的。研究表明,对T2期肿瘤行单纯胆囊切除术后,会有35%-40%的病例发现有残留的肿瘤组织<sup>[10]</sup>。故根治性切除术是有必要的。美国国立综合癌症网络(NCCN)指南要求对T1b、T2期肿瘤应行包括淋巴结清扫的根治性切除术。Pilgrim等<sup>[11]</sup>总结了部分T2期患者行单纯胆囊切除术与根治性切除术的预后对比情况,结果显示根治性切除术后5年生存率远高于单纯胆囊切除。故对于T2期的肿瘤,根治性切除术更为合理。对于手术意外发现的T1、T2期肿瘤,再次手术行根治性切除与首次即改行根治性手术对患者预后没有明显影响<sup>[12]</sup>。故对于部分患者,可有机会转入到专科中心治疗。

对处于T3、T4期的胆囊癌,一般可通过影像学检查而术前明确诊断,多是处于Ⅲ期以上的进展期肿瘤,预后极差。Shih等<sup>[3]</sup>报道了60例3

期以上的胆囊癌患者,其总体5年生存率为0。此类进展期的肿瘤多伴有周围脏器、血管的浸润或淋巴结转移,给手术切除造成极大困难,但若有完成根治性切除的可能,也应积极手术治疗。对超半肝以上联合其他脏器扩大根治性切除的合理性,目前尚没有定论。日本学者多主张扩大性手术,部分患者收到了良好的效果。Nakamura等<sup>[13]</sup>报道11例行肝胰十二指肠切除术(hepato-pancreatoduodenectomy, HPD)的患者,手术相关死亡率为0,其生存时间显著优于无法切除的患者。彭淑牖等<sup>[14]</sup>对42例进展期胆囊癌患者行扩大根治术,其中18例为HPD,术后最长存活时间已达5年,未见复发。故强调对合适的病例施行扩大根治术,具有现实意义。姑息性切除术适用于无法切除的晚期患者,包括主要病变切除,胆道引流,消化道改建等。姑息性切除对改善生存期要优于单纯引流术。

**3.2 胆管癌** 因不同胆管癌所处的解剖部位不同,患者临床表现、手术策略均有显著差别。如发生在肝内的肝内胆管癌,亦称为周围型胆管癌,在胆管癌中所占的比例最小,仅占10%-15%。但近年的调查表明,肝内胆管癌的发病率在逐年升高。早期肝内胆管癌无明显症状,多于体检时发现肝内占位性病变,其手术方式与肝细胞癌相似。但与之相比,肝内胆管癌有很高的术后复发率。Ercolani等<sup>[15]</sup>报告的肝内胆管癌术后复发率高达44%-70%,并推荐对复发的病例,应积极行再次切除等多种方式治疗,同时报道已将复发患者的3年生存率提高至56%。此外,是否将淋巴结清扫列入肝内胆管癌的常规术式,仍有争议。Uenishi等<sup>[16]</sup>报告肝内胆管癌的淋巴结转移率达到36%-62%。Choi等<sup>[17]</sup>报道64例肝内胆管癌患者的治疗情况,指出对没有淋巴结转移的病例,行淋巴结清扫对预后影响不大。淋巴结清扫对已有淋巴结转移的病例预后有益。同时,大量的研究表明,淋巴结转移情况是肝内胆管癌的重要预后因素之一<sup>[1, 15-17]</sup>。故建议应常规行淋巴结清扫,不仅可充分了解淋巴结受累情况,以提示预后、指导治疗,同时也能够减少肿瘤复发的可能。

肝门部胆管癌是约占胆管癌的50%-70%,因其特殊的解剖部位,肿瘤发现时多已出现周围组织、血管等侵犯,根治性切除的难度极高,经过外科医师数十载的不懈努力,根治性切除率虽有所提高,但预后效果仍难以满意。目前,对于肝门部胆管癌的手术方式,各方意见已趋于

一致. 基本术式包括肝部分切除, 区域淋巴结清扫以及肝外胆道切除. 但在具体的诊治过程中, 仍有争议, 有待共识. 首先是对梗阻性黄疸的患者术前胆汁引流的意义, 胆汁引流可减轻黄疸, 促进肝脏功能恢复, 有助于预防手术创伤后肝功能衰竭. 但也同时增加了住院时间, 尤其增加了胆道感染等危险并发症的发生. 目前仍没有研究表明术前胆汁引流可改善患者预后. 但应当指出, 对于无黄疸的患者, 其行肝切除术的安全性要高于黄疸患者. 故术前胆汁引流的利弊仍需要大样本的对照研究来明确. 对于部分进展期的肿瘤, 需行扩大肝切除以达到根治性切除的目的, 但术后剩余肝体积不足, 是导致手术无法进行及术后引发肝功能衰竭的重要原因. 1982年, Makuuchi首次术前应用门静脉栓塞技术促使预留肝脏增生, 预防扩大肝切除术后肝功能衰竭, 取得良好效果<sup>[18]</sup>. Nagino对240例术前行门静脉栓塞的患者研究表明, 门静脉栓塞术可提高扩大肝切除术的安全性, 对改善患者预后有潜在益处<sup>[19]</sup>.

肝门部胆管癌外科治疗, 正呈现出手术方式逐渐扩大, 手术禁忌不断缩小的趋势. 如联合受累脏器的扩大切除、扩大淋巴结清扫及联合受累血管的切除、重建等术式正逐渐增多. 门静脉、肝动脉受侵袭常常是根治性手术的禁忌, 因若不切除受累血管, 便无法达到根治性切除的目的. Ebata等<sup>[20]</sup>报道了52例联合门静脉切除的肝门部胆管癌患者的治疗情况, 术后病理证实肿瘤边缘距门静脉外膜平均仅 $437\ \mu\text{m} \pm 431\ \mu\text{m}$ , 若不切除门静脉, 极难达到根治性切除. 同时提出联合门静脉切除, 并不增加手术死亡率, 对部分患者可改善其长期预后. Miyazaki等<sup>[21]</sup>报道了43例包括门静脉及肝动脉切除的肝门部胆管癌患者的治疗情况, 认为联合门静脉切除有改善患者预后的可能, 同时不增加术后并发症的发生, 但联合肝动脉切除未证明有益. Nagino等<sup>[22]</sup>报道了50例同时联合门静脉、肝动脉切除的肝门部胆管癌病例, 结果显示同时行门静脉、肝动脉切除、重建对患者预后无明显影响, 但报道有6人存活超过3年, 2人存活超过5年, 提示对部分患者, 有改善长期预后的可能. 故目前对联合血管切除的意义, 仍有待于进一步研究. 对于有望达到根治性切除的病例, 可考虑联合血管切除、重建, 以期最大限度的改善预后. 此外, 针对扩大淋巴结清扫的意义, 目前仍有争议. Kitagawa等<sup>[23]</sup>分析了110例肝门部胆管癌病例的

淋巴结转移情况, 结果显示区域性淋巴结阳性率为35.5%, 肠系膜上动脉淋巴结阳性率17.4%, 腹主动脉旁淋巴结阳性率17.3%, 腹腔干旁淋巴结阳性率为6.4%, 此研究并没有明确扩大淋巴结清扫的意义, 但仍主张实行扩大的淋巴结清扫, 目的在于充分了解淋巴结受累情况. Ito等<sup>[24]</sup>分析了257例胆管癌患者的淋巴结清扫及预后情况, 结果显示对于根治性切除的患者, 清扫淋巴结数大于11, 具有明显的良好预后. 并提出了肝门部胆管癌最佳的淋巴结清扫数为7, 远端胆管癌为11. 故区域性的规范性的淋巴结清扫是必要的, 扩大的淋巴结清扫, 目前尚未证明其有益.

远端胆管癌的手术治疗多与胰头癌相似, 均以胰十二指肠切除术为标准术式. 5年的总体生存率为24%-39%<sup>[25]</sup>, 与肝门部胆管癌相当, 但手术切除率要相对较高. 对广泛侵袭的肿瘤, HPD也常作为选择, 但手术范围大、术后肝功能衰竭、胰瘘等并发症较多, 仅对部分患者有益.

#### 4 结论

多年来, 基于根治性切除是可能治愈胆道癌的唯一方式这一理念, 使得手术切除范围不断扩大, 根治性切除率也有所增加, 但预后效果仍十分严峻, 仍有许多问题存在争议, 有待于治疗理念上的进展和突破. 黄志强<sup>[26]</sup>认为要提高胆道肿瘤患者的长期生存率, 需强调对早期病变的及时诊断、治疗, 同时对适合的病例扩大手术范围以增加手术的彻底性, 从而改善预后. 此外辅助化疗药物及靶向药物的研究进展, 也有望改善患者预后. 最新的临床药物III期实验证明, 顺铂联合吉非替尼应用可更加有效地增加晚期胆道肿瘤患者的生存时间, 而不明显增加不良反应<sup>[27]</sup>. 对胆道恶性肿瘤而言, 系统性治疗是基本理念, 外科医师不可过度强调根治性切除的重要性, 以避免盲目扩大手术范围. 强调对不同患者的个体化治疗, 应用规范化的临床病理分期, 充分考虑多种因素, 在主张积极治疗的同时, 注重治疗效果. 只有对患者有益的治疗, 才是合理的.

#### 5 参考文献

- 1 Khan SA, Thomas HC, Davidson BR, Taylor-Robinson SD. Cholangiocarcinoma. *Lancet* 2005; 366: 1303-1314
- 2 Siqueira E, Schoen RE, Silverman W, Martin J, Rabinovitz M, Weissfeld JL, Abu-Elmagd K, Madariaga JR, Slivka A. Detecting cholangiocarcinoma in patients with primary sclerosing cholangitis. *Gastrointest Endosc* 2002; 56: 40-47
- 3 Shih SP, Schulick RD, Cameron JL, Lillemoe KD,

#### ■同行评价

本文分析了2010年AJCC推出的第7版肿瘤TNM分期中胆管癌、胆囊癌分期的明显变化, 阐述了近年来胆道肿瘤诊断、分期对不同分期患者外科治疗方法理念的转变, 对于帮助胆道恶性肿瘤的临床诊疗具有切实的指导意义.

- Pitt HA, Choti MA, Campbell KA, Yeo CJ, Talamini MA. Gallbladder cancer: the role of laparoscopy and radical resection. *Ann Surg* 2007; 245: 893-901
- 4 Yildirim E, Celen O, Gulben K, Berberoglu U. The surgical management of incidental gallbladder carcinoma. *Eur J Surg Oncol* 2005; 31: 45-52
- 5 Ogura Y, Mizumoto R, Isaji S, Kusuda T, Matsuda S, Tabata M. Radical operations for carcinoma of the gallbladder: present status in Japan. *World J Surg* 1991; 15: 337-343
- 6 Jensen EH, Abraham A, Jarosek S, Habermann EB, Al-Refaie WB, Vickers SA, Virnig BA, Tuttle TM. Lymph node evaluation is associated with improved survival after surgery for early stage gallbladder cancer. *Surgery* 2009; 146: 706-711; discussion 711-713
- 7 Shirai Y, Yoshida K, Tsukada K, Muto T, Watanabe H. Early carcinoma of the gallbladder. *Eur J Surg* 1992; 158: 545-548
- 8 Waghlikar GD, Behari A, Krishnani N, Kumar A, Sikora SS, Saxena R, Kapoor VK. Early gallbladder cancer. *J Am Coll Surg* 2002; 194: 137-141
- 9 Wakai T, Shirai Y, Yokoyama N, Nagakura S, Watanabe H, Hatakeyama K. Early gallbladder carcinoma does not warrant radical resection. *Br J Surg* 2001; 88: 675-678
- 10 Wright BE, Lee CC, Iddings DM, Kavanagh M, Bilchik AJ. Management of T2 gallbladder cancer: are practice patterns consistent with national recommendations? *Am J Surg* 2007; 194: 820-825; discussion 825-826
- 11 Pilgrim C, Usatoff V, Evans PM. A review of the surgical strategies for the management of gallbladder carcinoma based on T stage and growth type of the tumour. *Eur J Surg Oncol* 2009; 35: 903-907
- 12 Foster JM, Hoshi H, Gibbs JF, Iyer R, Javle M, Chu Q, Kuvshinov B. Gallbladder cancer: Defining the indications for primary radical resection and radical re-resection. *Ann Surg Oncol* 2007; 14: 833-840
- 13 Nakamura S, Suzuki S, Konno H, Baba S, Baba S. Outcome of extensive surgery for TNM stage IV carcinoma of the gallbladder. *Hepatogastroenterology* 1999; 46: 2138-2143
- 14 刘颖斌, 刘付宝, 彭淑庸. 胆囊癌扩大根治术范围、术式选择及评价. *实用肿瘤杂志* 2005; 20: 14-16
- 15 Ercolani G, Vetrone G, Grazi GL, Aramaki O, Cescon M, Ravaioli M, Serra C, Brandi G, Pinna AD. Intrahepatic cholangiocarcinoma: primary liver resection and aggressive multimodal treatment of recurrence significantly prolong survival. *Ann Surg* 2010; 252: 107-114
- 16 Uenishi T, Kubo S, Yamazaki O, Yamada T, Sasaki Y, Nagano H, Monden M. Indications for surgical treatment of intrahepatic cholangiocarcinoma with lymph node metastases. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2008; 15: 417-422
- 17 Choi SB, Kim KS, Choi JY, Park SW, Choi JS, Lee WJ, Chung JB. The prognosis and survival outcome of intrahepatic cholangiocarcinoma following surgical resection: association of lymph node metastasis and lymph node dissection with survival. *Ann Surg Oncol* 2009; 16: 3048-3056
- 18 Makuuchi M, Thai BL, Takayasu K, Takayama T, Kosuge T, Gunvén P, Yamazaki S, Hasegawa H, Ozaki H. Preoperative portal embolization to increase safety of major hepatectomy for hilar bile duct carcinoma: a preliminary report. *Surgery* 1990; 107: 521-527
- 19 Nagino M, Kamiya J, Nishio H, Ebata T, Arai T, Nimura Y. Two hundred forty consecutive portal vein embolizations before extended hepatectomy for biliary cancer: surgical outcome and long-term follow-up. *Ann Surg* 2006; 243: 364-372
- 20 Ebata T, Nagino M, Kamiya J, Uesaka K, Nagasaka T, Nimura Y. Hepatectomy with portal vein resection for hilar cholangiocarcinoma: audit of 52 consecutive cases. *Ann Surg* 2003; 238: 720-727
- 21 Miyazaki M, Kato A, Ito H, Kimura F, Shimizu H, Ohtsuka M, Yoshidome H, Yoshitomi H, Furukawa K, Nozawa S. Combined vascular resection in operative resection for hilar cholangiocarcinoma: does it work or not? *Surgery* 2007; 141: 581-588
- 22 Nagino M, Nimura Y, Nishio H, Ebata T, Igami T, Matsushita M, Nishikimi N, Kamei Y. Hepatectomy with simultaneous resection of the portal vein and hepatic artery for advanced perihilar cholangiocarcinoma: an audit of 50 consecutive cases. *Ann Surg* 2010; 252: 115-123
- 23 Kitagawa Y, Nagino M, Kamiya J, Uesaka K, Sano T, Yamamoto H, Hayakawa N, Nimura Y. Lymph node metastasis from hilar cholangiocarcinoma: audit of 110 patients who underwent regional and paraaortic node dissection. *Ann Surg* 2001; 233: 385-392
- 24 Ito K, Ito H, Allen PJ, Gonen M, Klimstra D, D'Angelica MI, Fong Y, DeMatteo RP, Brennan MF, Blumgart LH, Jarnagin WR. Adequate lymph node assessment for extrahepatic bile duct adenocarcinoma. *Ann Surg* 2010; 251: 675-681
- 25 Seyama Y, Makuuchi M. Current surgical treatment for bile duct cancer. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 1505-1515
- 26 黄志强. 肝门部胆管癌外科治疗面临的问题与出路. *中华实验外科杂志* 2004; 21: 773-775
- 27 Valle J, Wasan H, Palmer DH, Cunningham D, Anthoney A, Maraveyas A, Madhusudan S, Iveson T, Hughes S, Pereira SP, Roughton M, Bridgewater J. Cisplatin plus gemcitabine versus gemcitabine for biliary tract cancer. *N Engl J Med* 2010; 362: 1273-1281

编辑 李军亮 电编 何基才



# N-cad和PCNA在胃癌组织中的表达及临床意义

韩雪晶, 吴克俭, 肖 烨, 孙 旻, 朱亚男, 朱炳喜

韩雪晶, 吴克俭, 肖烨, 孙旻, 朱亚男, 朱炳喜, 徐州医学院附属医院消化内科 江苏省徐州市 221002

韩雪晶, 主治医师, 主要研究方向为消化内科.

徐州市科技计划发展基金资助项目, No. XF10C079

作者贡献分布: 此课题由韩雪晶设计; 技术操作由朱亚男与孙旻完成; 数据分析由肖烨完成; 本论文写作由韩雪晶完成.

通讯作者: 朱炳喜, 主任医师, 副教授, 221002, 江苏省徐州市淮海西路99号, 徐州医学院附属医院消化内科. qudw@sohu.com  
电话: 0516-85582693

收稿日期: 2011-09-01 修回日期: 2011-10-25

接受日期: 2011-10-30 在线出版日期: 2011-12-08

## Clinical significance of expression of neural cadherin and proliferating cell nuclear antigen in gastric carcinoma

Xue-Jing Han, Ke-Jian Wu, Ye Xiao, Ming Sun, Ya-Nan Zhu, Bing-Xi Zhu

Xue-Jing Han, Ke-Jian Wu, Ye Xiao, Ming Sun, Ya-Nan Zhu, Bing-Xi Zhu, Department of Gastroenterology, the Affiliated Hospital of Xuzhou Medical College, Xuzhou 221002, Jiangsu Province, China

Supported by: the Science and Technology Development Program of Xuzhou, No. XF10C079

Correspondence to: Bing-Xi Zhu, Associate Professor, Department of Gastroenterology, the Affiliated Hospital of Xuzhou Medical College, Xuzhou 221002, Jiangsu Province, China. qudw@sohu.com

Received: 2011-09-01 Revised: 2011-10-25

Accepted: 2011-10-30 Published online: 2011-12-08

## Abstract

**AIM:** To investigate the expression of neural cadherin (N-cad) and proliferating cell nuclear antigen (PCNA) proteins in gastric carcinoma and to analyze their clinical significance.

**METHODS:** Seventy-nine surgical specimens of gastric cancer, 45 paracancerous tissue specimens, and 19 normal gastric mucosal tissue specimens were used in this study. N-cad and PCNA protein expression in these specimens was examined by immunohistochemistry. The correlation between the expression of N-cad and PCNA proteins and clinicopathologic parameters of gastric carcinoma was analyzed.

**RESULTS:** The rates of N-cad and PCNA protein overexpression in gastric carcinoma were

78.5% (62/79) and 88.6% (70/79), respectively. Although there were no statistical significances in the rates of N-cad and PCNA protein overexpression between gastric carcinoma and paracancerous tissue, they were significantly higher than those in normal control tissue (both  $P < 0.01$ ). N-cad and PCNA protein overexpression was associated with tumor differentiation and TNM stage (N-cad: 62.5% vs 89.4%, 64.5% vs 87.5%; PCNA: 83.3% vs 95.7%, 77.4% vs 95.8%, all  $P < 0.05$ ), but not with sex, age, tumor type or lymph node metastasis (all  $P > 0.05$ ).

**CONCLUSION:** Up-regulation of N-cad and PCNA protein expression was observed in gastric carcinoma. Detection of N-cad and PCNA protein expression can be used to evaluate malignant biological behavior and prognosis of gastric cancer.

**Key Words:** Neural cadherin; Proliferating cell nuclear antigen; Gastric cancer; Paracancerous tissue; Immunohistochemistry

Han XJ, Wu KJ, Xiao Y, Sun M, Zhu YN, Zhu BX. Clinical significance of neural cadherin and proliferating cell nuclear antigen in gastric carcinoma. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2011; 19(34): 3477-3482

## 摘要

**目的:** 研究神经性钙粘素(N-cad)和增殖细胞核抗原(PCNA)蛋白在胃癌组织中的表达及其临床意义.

**方法:** 选择手术切除的胃癌组织标本( $n = 79$ )为试验组, 胃癌旁组织( $n = 45$ ), 以及正常胃黏膜组织( $n = 19$ )为对照组. 应用免疫组织化学法检测胃癌组织、癌旁组织和正常组织中的N-cad和PCNA基因编码蛋白的表达情况, 用SPSS13.0统计软件对N-cad和PCNA蛋白的表达差异及其与患者的临床病理特征进行统计学分析.

**结果:** N-cad和PCNA蛋白在胃癌中阳性表达率分别为78.5(62/79)和88.6(70/79), 与癌旁组织(71.1, 80)比较无明显差异, 但二者与对照

## ■背景资料

胃癌是多基因疾病, 手术及放疗并不能从根本上解除病症. 因此从基因水平根除疾病已经成为一种很有前途的方法. N-cad是一种跨膜蛋白, 具有细胞连接及信号传导功能. 目前, 已经发现其在多种肿瘤细胞内高表达.

## ■同行评议者

杜雅菊, 主任医师, 哈尔滨医科大学附属第二医院消化内科

## ■ 研发前沿

近年来, 研究发现N-cad在多种肿瘤组织中存在高表达, 目前已经成为肿瘤研究热点

组(10.5, 15.8)比较有显著差异, 组间比较有明显统计学差异( $P < 0.01$ ). 在试验组中, N-cad和PCNA蛋白表达与患者的年龄、性别、类型及是否淋巴结转移均无明显统计学差异, 而与肿瘤的分化程度及TNM分期有关(N-cad: 62.5% vs 89.4%, 64.5% vs 87.5%; PCNA: 83.3% vs 95.7%, 77.4% vs 95.8%, 均 $P < 0.05$ ).

**结论:** N-cad和PCNA蛋白在胃癌组织中表达明显上调, 二者呈正相关, 可联合作为评估胃癌恶性生物学行为和预后指标.

**关键词:** 神经型钙粘素; 增殖细胞核抗原; 胃癌组织; 癌旁组织; 免疫组织化学

韩雪晶, 吴克俭, 肖辉, 孙旻, 朱亚男, 朱炳喜. N-cad和PCNA在胃癌组织中的表达及临床意义. 世界华人消化杂志 2011; 19(34): 3477-3482

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/19/3477.asp>

## 0 引言

目前, 在全世界由于癌症导致的死亡中, 胃癌仅次于肺癌位居第2位. 而在我国, 胃癌是发病率及死亡率最高的恶性肿瘤之一, 严重威胁着人们的生活和健康. 胃癌是一个多基因疾病, 能引起一系列遗传学改变. 神经型钙粘素(N-cadherin, N-cad)是一种跨膜蛋白, 具有传递信号的功能. 目前研究发现, N-cad在多种肿瘤细胞内高表达<sup>[1,2]</sup>, 参与肿瘤细胞的存活、迁移、浸润及增殖等. 增殖细胞核抗原(proliferation cell nucleus antigen, PCNA)是细胞增殖活性的重要指标. 本研究通过免疫组化检测N-cad和PCNA在胃癌中的表达, 初步探讨二者在胃癌发生发展中的作用及临床意义.

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 选择2005-01-03/2011-01徐州医学院附属医院外科手术切除并经病理确诊的胃癌组织( $n = 79$ ), 其中男( $n = 57$ ), 女( $n = 22$ ), 年龄19-85(平均年龄为 $45.37 \pm 11.2$ )岁. 高、中分化腺癌( $n = 32$ ), 低分化、未分化腺癌( $n = 47$ ); 临床和病理上证实有区域淋巴结转移( $n = 45$ ), 无淋巴结转移的( $n = 34$ ); 胃癌TNM分期按AJCC标准(2002)组织分型采用Lauren分型方法: 肠型、弥漫型和混合型. 收集癌旁组织(距离肿瘤边缘0.5-1 cm,  $n = 45$ ). 镜下取手术肿瘤边缘( $> 5$  cm)正常组织( $n = 19$ )作为对照组. 兔抗人Anti-PCNA、鼠抗人Anti-N-cad购自北京中衫金桥生物技术

表 1 各组中N-cad和PCNA表达

组织类型	<i>n</i>	阳性率(%)	
		N-cad	PCNA
胃癌	79	62(78.5)	70(88.6)
癌旁组织	45	32(71.1)	36(80.0)
对照组	19	2(10.5)	3(15.8)

有限公司; 荧光二抗FITC(山羊抗兔)、cy-3(山羊抗鼠)、Hoechst32243均购自碧云天生物技术有限公司; 石蜡切片机(LEICA RM2245); 荧光显微镜(OLYMPUS MF41).

### 1.2 方法

**1.2.1 免疫荧光染色法:** 石蜡切片、脱蜡、水化, PBS冲洗 $2 \times 5$  min; 高温2 min, 低温15 min行抗原修复; PBS冲洗 $2 \times 5$  min; 10%多聚甲醛固定10 min; 10%山羊血清封闭1 h; 加一抗N-cad 4℃过夜; 加二抗FITC室温2 h; 加一抗PCNA 4℃过夜; 加二抗Cy-3室温2 h; 加Hoechst33342室温10 min; 封片剂封片(加抗体后的PBS冲洗省略). 对照组一抗用PBS代替.

**1.2.2 N-cad和PCNA蛋白表达荧光检测标准:** 高倍镜(400倍)下, 每个视野计数100个细胞, 每张切片数10个视野. 荧光强度的判断标准: (-)阴性, 细胞无荧光显色; (+)为仅能见明确可见的荧光; (++)为可见有明亮的荧光; (+++)为可见耀眼的荧光.

**统计学处理** 数据处理运用SPSS13.0统计软件, 比率的比较采用两样本构成比(率)比较,  $\chi^2$ 检验以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义. N-cad和PCNA蛋白表达相关性检验用Spearman相关分析, 检验水准 $\alpha = 0.05$ .

## 2 结果

**2.1 N-cad和PCNA在胃癌组织中的分布** 胃癌组织内高表达N-cad和PCNA, 其阳性产物N-cad表达于胞膜和胞浆, PCNA阳性产物表达于细胞核. 在胃癌组织( $n = 79$ )中, N-cad表达的阳性率为78.5%(62/79); 在癌旁组织( $n = 5$ )中, N-cad表达的阳性率为71.1%(32/45); 在对照组组织( $n = 19$ )中, N-cad表达的阳性率为10.5%(2/19). 前两组与对照组比较差异具有统计学意义( $P < 0.05$ ). 在胃癌组织( $n = 79$ )中PCNA表达的阳性率为88.6%(70/79); 在癌旁组织( $n = 45$ )中PCNA表达的阳性率为80%(36/45), 在对照组组织( $n = 19$ )中, PCNA表达阳性率为15.8%(3/19). 前两组与

表 2 胃癌中N-cadherin蛋白表达与临床病理参数的关系

临床病理参数	n	-	+	++	+++	++++	阳性率(%)	P值
性别								
男	57	11	8	11	15	12	51(89.5)	>0.05
女	22	6	4	6	5	4	19(86.4)	
年龄(岁)								
<60	42	9	8	7	9	9	37(88.1)	>0.05
≥60	37	8	6	9	8	6	33(89.2)	
Lanren分型								
肠型	33	3	6	8	9	7	31(93.9)	>0.05
弥漫型	18	7	4	2	4	1	14(77.8)	
混合型	28	7	5	6	7	3	25(89.3)	
分化程度								
高、中分化	32	12	5	6	5	4	20(62.5)	<0.05
低、未分化	47	5	7	13	13	9	42(89.4)	
TNM分期								
I II	31	11	8	6	4	2	20(64.5)	<0.05
III IV	48	6	8	8	14	12	42(87.5)	
淋巴结转移								
有	45	8	6	9	14	8	37(82.2)	>0.05
无	34	9	6	10	6	3	25(88.2)	-

## ■创新盘点

本研究发现在不同胃组织内N-cad表达不同,同时了解了N-cad与其他指标的相互关系,揭示N-cad参与了胃癌组织的发生和发展过程,并受到其他一些指标的影响。

对照组比较差异具有统计学意义( $P<0.05$ , 表1、图1-4)。

2.2 N-cad和PCNA在胃癌组织中的表达与胃癌临床病理特征的关系 在试验组中, N-cad和PCNA蛋白阳性表达与患者的性别、年龄(<60、≥60)、Lanren分型(肠型、弥漫型、混合型)及有无淋巴转移无明显统计学意义。但在高、中分化胃癌组织中, N-cad阳性表达率为62.5%, 低分化胃癌组织中, N-cad阳性表达率为89.4%, 两组比较差异具有统计学意义( $P<0.05$ )。TNM分期 I、II期胃癌组织中, N-cad阳性表达率为64.5%, III、IV期胃癌组织中, N-cad的阳性表达率为87.5%, 两组比较差异具有统计学意义( $P<0.05$ )。在高、中分化胃癌组织中, PCNA阳性表达率为83.3%, 低分化胃癌组织中, PCNA阳性表达率为95.7%, 两组比较差异具有统计学意义( $P<0.05$ )。TNM分期 I、II期胃癌组织中, PCNA阳性表达率为77.4%, III、IV期胃癌组织中, PCNA的阳性表达率为95.8%, 两组比较差异具有统计学意义( $P<0.05$ , 表2, 3)。

2.3 胃癌组织中N-cad与PCNA之间蛋白表达关系 在胃组织( $n=79$ )研究中发现, N-cad<sup>+</sup>、PCNA<sup>+</sup>( $n=60$ ); N-cad<sup>+</sup>、PCNA<sup>-</sup>( $n=2$ ); N-cad<sup>-</sup>、PCNA<sup>+</sup>( $n=10$ ); N-cad<sup>-</sup>、PCNA<sup>-</sup>( $n=7$ )。二者之间相关性通过Spearman检验分析发现, 胃癌组织中N-cad与PCNA之间蛋白表达呈正相关( $P=$

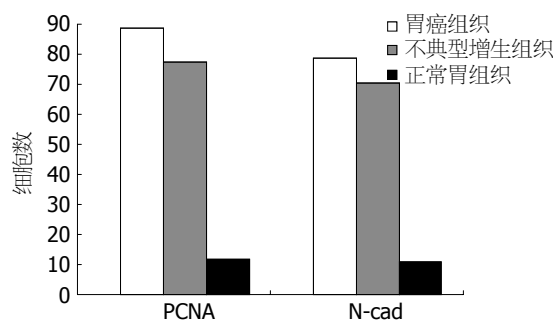


图 1 各种组织中N-cad和PCNA的阳性细胞数。

0.008)。

## 3 讨论

N-cad属于钙离子依赖性跨膜黏附蛋白超家族一员, 在胚胎发育过程中介导细胞分离和维持成年组织完整性上具有重要作用。该蛋白是在研究抗体时发现的, 是在抗细胞接触结构上的钙离子敏感成分时所产生的一种抗体<sup>[3,4]</sup>。N-cad最初被鉴定为神经组织内表达的细胞黏附分子, 但是在多种非神经组织内也有表达, 如心肌、睾丸、肾、肝、胃等组织<sup>[5]</sup>。近年来, N-cadherin被认为是肿瘤进展的启动子<sup>[6]</sup>和生物标志物<sup>[7]</sup>, 其在许多肿瘤如黑色素瘤、乳腺癌及前列腺癌等中的含量与成年正常组织相比明显增高; 高表达量的N-cadherin可以通过激活PI3K/Akt信号通路抑制肿瘤细胞的凋亡、促进肿瘤细胞的

## ■应用要点

本文通过免疫组织化学观察N-cad和PCNA在不同胃组织内的表达,可推测N-cad与不同阶段胃癌的发生密切相关,为进一步的胃癌临床治疗提供理论基础及药物靶点。

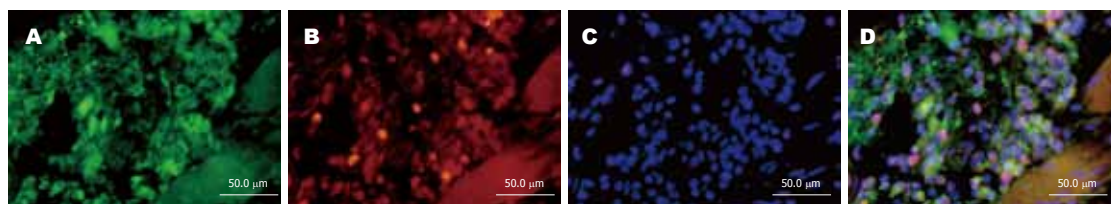


图2 胃癌组织中N-cad和PCNA的阳性蛋白表达. A: N-cad; B: PCNA; C: Hoechst32243; D: Merge.

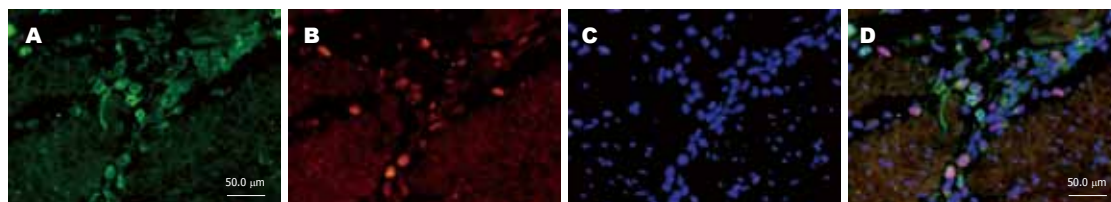


图3 癌旁组织中N-cad和PCNA的阳性蛋白表达. A: N-cad; B: PCNA; C: Hoechst32243; D: Merge.

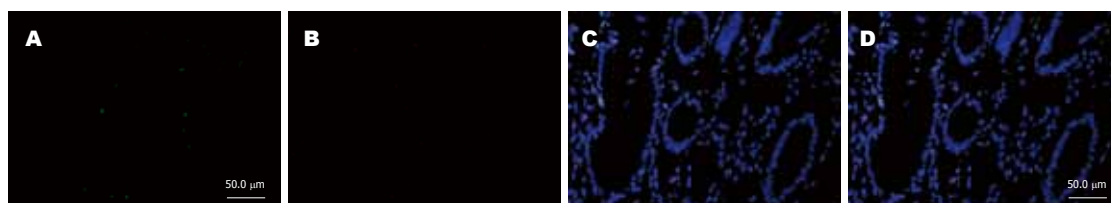


图4 正常胃组织中N-cad和PCNA的阳性蛋白表达. A: N-cad; B: PCNA; C: Hoechst32243; D: Merge.

表3 胃癌中PCNA蛋白表达与临床病理参数的关系

临床病理参数	n	-	+	++	+++	++++	阳性率(%)	P值
性别								
男	57	6	9	13	15	14	51(89.5)	>0.05
女	22	3	4	6	5	4	19(86.4)	
年龄(岁)								
<60	42	5	8	7	13	9	37(88.1)	>0.05
≥60	37	4	6	9	10	8	33(89.2)	
Lanren分型								
肠型	33	2	6	9	9	7	31(93.9)	>0.05
弥漫型	18	4	5	3	4	2	14(77.8)	
混合型	28	3	5	8	9	3	25(89.3)	
分化程度								
高、中分化	32	7	6	8	7	4	25(83.3)	<0.05
低、未分化	47	2	5	10	11	9	45(95.7)	
TNM分期								
I II	31	7	8	8	6	2	24(77.4)	<0.05
III IV	48	2	7	9	15	14	46(95.8)	
淋巴结转移								
有	45	5	9	10	12	9	40(88.9)	>0.05
无	34	4	6	11	8	5	30(88.2)	-

存活、浸润及转移<sup>[8,9]</sup>. N-cadherin作为肿瘤治疗的靶点已经引起了相关科研工作者及药物研发人员的关注<sup>[10]</sup>. 最近的研究表明, N-cad的错误

表达可能是乳腺癌和结肠恶化的一个标志<sup>[11,12]</sup>. Isabelle等<sup>[1]</sup>研究发现, N-cad在正常尿道上皮无表达,但在肿瘤的pT<sub>1</sub>阶段开始表达,在pT<sub>2</sub>-pT<sub>3</sub>



表 4 胃癌组织中N-cad与PCNA之间蛋白表达关系

PCNA	N-cad		合计	P值
	+	-		
+	58	12	70	<0.05
-	4	5	9	
合计	62	17	79	

阶段表达增加. 无进展生存期和多变量分析显示N-cad的表达对于pT<sub>1</sub>期肿瘤进展是一个独立的预后诊断标志. 但N-cadherin在胃癌中是否表达及其作用机制目前还不清楚, 因为目前国内对外对N-cadherin与胃癌关系的研究比较少.

胃癌的发生演变是多阶段和多基因参与的极为复杂的过程, 与多种基因的激活或失活密切相关. 刘伟等<sup>[13]</sup>发现, 人类抑癌基因p53在胃癌组织内有表达, 但在癌旁非肿瘤性胃黏膜中未见阳性表达, 初步表明p53基因在胃癌组织中的高表达与胃癌的发生密切相关. N-cad除了具有细胞连接作用外, 还能够进行细胞信号传导, 可与 $\beta$ -catenin结合形成复合体, 介导细胞的存活、迁移和增殖等作用<sup>[14]</sup>. 本研究发现, N-cad的表达与患者的性别、年龄、肿瘤类型以及是否有淋巴转移无相关性, 但与肿瘤的分期和分化程度相关, 具有统计学意义. N-cad随着肿瘤的恶化程度的增高表达增强, 这可能预示N-cad参与了肿瘤细胞的侵袭和增殖等活动. 李斐等<sup>[15]</sup>的研究也证实了N-cad的表达随着胶质瘤的恶性程度的增高而增强; 但蒋军广等<sup>[16]</sup>在非小细胞肺癌组织中N-cad的表达研究发现, N-cad在低级别肿瘤中的表达强于高级别肿瘤, 具有统计学意义. 这可能与N-cad在不同肿瘤组织内的调控机制不同有关, 或者是存在着不同的突变株.

PCNA作为细胞增殖活性的主要指标, 与胃癌侵袭转移及预后密切相关, 这已被国内外学者所证实<sup>[17,18]</sup>. 本实验结果显示, N-cad与PCNA在胃癌组织中的表达具有相关性.

总之, 联合检测胃癌组织中N-cad和PCNA蛋白表达有着重要的临床意义, 不仅有利于揭示胃癌发生发展、浸润转移的机制, 为患者的预后评价提供参考指标, 而且也为胃癌的治疗提供新的药物靶点和基因靶点的可能.

#### 4 参考文献

1 Lascombe I, Clairotte A, Fauconnet S, Bernardini S, Wallerand H, Kantelip B, Bittard H. N-cadherin

as a novel prognostic marker of progression in superficial urothelial tumors. *Clin Cancer Res* 2006; 12: 2780-2787

2 Alexander NR, Tran NL, Rekapally H, Summers CE, Glackin C, Heimark RL. N-cadherin gene expression in prostate carcinoma is modulated by integrin-dependent nuclear translocation of Twist1. *Cancer Res* 2006; 66: 3365-3369

3 Hatta K, Takeichi M. Expression of N-cadherin adhesion molecules associated with early morphogenetic events in chick development. *Nature* 1986; 320: 447-449

4 Volk T, Geiger B. A 135-kd membrane protein of intercellular adherens junctions. *EMBO J* 1984; 3: 2249-2260

5 Andersson AM, Edvardsen K, Skakkebaek NE. Expression and localization of N- and E-cadherin in the human testis and epididymis. *Int J Androl* 1994; 17: 174-180

6 Cavallaro U. N-cadherin as an invasion promoter: a novel target for antitumor therapy? *Curr Opin Investig Drugs* 2004; 5: 1274-1278

7 Mosnier JF, Kandel C, Cazals-Hatem D, Bou-Hanna C, Gournay J, Jarry A, Laboisie CL. N-cadherin serves as diagnostic biomarker in intrahepatic and perihilar cholangiocarcinomas. *Mod Pathol* 2009; 22: 182-190

8 Mariotti A, Perotti A, Sessa C, Ruegg C. N-cadherin as a therapeutic target in cancer. *Expert Opin Investig Drugs* 2007; 16: 451-465

9 Giussani P, Brioschi L, Bassi R, Riboni L, Viani P. Phosphatidylinositol 3-kinase/AKT pathway regulates the endoplasmic reticulum to golgi traffic of ceramide in glioma cells: a link between lipid signaling pathways involved in the control of cell survival. *J Biol Chem* 2009; 284: 5088-5096

10 Perotti A, Sessa C, Mancuso A, Noberasco C, Cresta S, Locatelli A, Carcangiu ML, Passera K, Braghetti A, Scaramuzza D, Zanaboni F, Fasolo A, Capri G, Miani M, Peters WP, Gianni L. Clinical and pharmacological phase I evaluation of Exherin (ADH-1), a selective anti-N-cadherin peptide in patients with N-cadherin-expressing solid tumours. *Ann Oncol* 2009; 20: 741-745

11 Knudsen KA, Wheelock MJ. Cadherins and the mammary gland. *J Cell Biochem* 2005; 95: 488-496

12 Rosivatz E, Becker I, Bamba M, Schott C, Diebold J, Mayr D, Höfler H, Becker KF. Neoreexpression of N-cadherin in E-cadherin positive colon cancers. *Int J Cancer* 2004; 111: 711-719

13 刘伟, 余英豪, 欧阳学农, 王烈, 武一曼, 陈娟, 熊喜生. P53和Ki67在胃癌中的表达及其临床意义. *世界华人消化杂志* 2011; 19: 367-373

14 Arnsdorf EJ, Tummala P, Jacobs CR. Non-canonical Wnt signaling and N-cadherin related beta-catenin signaling play a role in mechanically induced osteogenic cell fate. *PLoS One* 2009; 4: e5388

15 李斐, 江普查, 袁先厚, 文志华, 马超, 刘细国, 许锡镇, 吴俊. N-cadherin、E-cadherin及 $\beta$ -catenin在胶质瘤中的表达及意义. *中国临床神经外科杂志* 2007; 12: 536-539

16 张卫强, 王云杰, 林华, 周勇安, 程庆书, 刘锟, 李小飞, 王小平. N-cadherin在非小细胞肺癌组织中的表达及临床意义. *第四军医大学学报* 2005; 26: 96-98

17 Maeda K, Chung YS, Onoda N, Kato Y, Nitta A,

#### ■同行评价

本文可联合作为评估胃癌恶性生物学行为和预后指标, 有一定临床意义.



Arimoto Y, Yamada N, Kondo Y, Sowa M. Proliferating cell nuclear antigen labeling index of preoperative biopsy specimens in gastric carcinoma with special reference to prognosis. *Cancer* 1994; 73: 528-

533  
18 张成武, 裘华森, 邹寿椿, 赵仲生. 胃癌PCNA和CD44 V6表达的相互关系及其临床意义的研究. *中国普通外科杂志* 2000; 9: 318-320

编辑 李军亮 电编 何基才

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) CN 14-1260/R 2011年版权归世界华人消化杂志

## • 消息 •

### 百世登出版集团推出 12 种开放获取生物医学期刊全部被 PubMed 和 PMC 收录

**本刊讯** 由美国国立医学图书馆(U.S. National Library of Medicine, 简称NLM), 美国国立生物技术信息中心(National Center for Biotechnology Information, 简称NCBI)和美国国立卫生研究院(National Institutes of Health, 简称NIH), 共同于2010-2011年, 收录了百世登出版集团有限公司(Baishideng Publishing Group Co., Limited, 简称BPG)出版的12种开放获取生物医学期刊. 12种期刊被NLM, NCBI和NIH共同主办的PubMed Central和PubMed平台, 公开面向全球发布, 读者免费阅读和下载全文. 12种期刊被收录的名称及网址如下:

- 1 World Journal of Biological Chemistry (世界生物化学杂志)  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/journals/1495/>
- 2 World Journal of Cardiology (世界心脏病学杂志)  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/journals/1320/>
- 3 World Journal of Clinical Oncology (世界临床肿瘤学杂志)  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/journals/1494/>
- 4 World Journal of Diabetes (世界糖尿病杂志)  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/journals/1498/>
- 5 World Journal of Gastrointestinal Endoscopy (世界胃肠内镜杂志)  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/journals/1323/>
- 6 World Journal of Gastrointestinal Oncology (世界胃肠肿瘤学杂志)  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/journals/1324/>
- 7 World Journal of Gastrointestinal Pathophysiology (世界胃肠病理生理学杂志)  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/journals/1496/>
- 8 World Journal of Gastrointestinal Pharmacology and Therapeutics (世界胃肠药理学与治疗杂志)  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/journals/1497/>
- 9 World Journal of Gastrointestinal Surgery (世界胃肠外科杂志)  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/journals/1325/>
- 10 World Journal of Hepatology (世界肝病学杂志)  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/journals/1321/>
- 11 World Journal of Radiology (世界放射学杂志)  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/journals/1322/>
- 12 World Journal of Stem Cells (世界干细胞杂志)  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/journals/1470/>

(总编辑: 马连生2011-05-30)

# 结直肠癌CD44<sup>+</sup>/ki-67<sup>+</sup>癌干细胞特征及其与临床病理关系

韩军平, 刘斌, 杨艳丽, 苏勤军, 史敏, 钱震, 董亮, 张彩兰, 哈英娣

韩军平, 刘斌, 杨艳丽, 苏勤军, 史敏, 钱震, 董亮, 张彩兰, 哈英娣, 中国人民解放军兰州军区兰州总医院病理科 兰州大学基础医学院病理研究所 甘肃省干细胞与基因药物重点实验室 甘肃省兰州市 730050

韩军平, 主治医师, 主要从事临床病理诊断, 侧重于肿瘤发生和转移的分子机制研究。

甘肃省自然科学基金资助项目, No. 096RJZA096

作者贡献分布: 韩军平, 刘斌, 杨艳丽, 苏勤军, 史敏, 钱震, 哈英娣, 董亮及张彩兰对此文所作贡献均等; 此课题由刘斌和韩军平设计; 研究过程由所有作者共同完成; 研究所用病例选取及结果分析由刘斌、韩军平、杨艳丽、苏勤军、史敏、钱震及哈英娣负责; 试剂及技术指导由董亮提供; 数据分析由韩军平完成; 本论文写作由刘斌与韩军平完成。

通讯作者: 刘斌, 主任医师, 教授, 730050, 甘肃省兰州市, 兰州军区兰州总医院病理科, 兰州大学基础医学院病理研究所, 甘肃省干细胞与基因药物重点实验室. liumb@189.cn

电话: 0931-8994567

收稿日期: 2011-09-19 修回日期: 2011-10-29

接受日期: 2011-11-06 在线出版日期: 2011-12-08

## Relationship between characteristics of CD44<sup>+</sup>/ki-67<sup>+</sup> colorectal cancer stem cells and clinicopathological characteristics in patients with colorectal cancer

Jun-Ping Han, Bin Liu, Yan-Li Yang, Qin-Jun Su, Min Shi, Zhen Qian, Liang Dong, Cai-Lan Zhang, Ying-Di Ha

Jun-Ping Han, Bin Liu, Yan-Li Yang, Qin-Jun Su, Min Shi, Zhen Qian, Liang Dong, Cai-Lan Zhang, Ying-Di Ha, Department of Pathology, Lanzhou General Hospital of Lanzhou Command, Chinese PLA; Institute of Pathology, College of Basic Medical Sciences, Lanzhou University; Key Laboratory of Stem Cells and Gene Drugs in Gansu Province, Lanzhou 730050, Gansu Province, China  
Supported by: the Natural Science Foundation of Gansu Province, No.096RJZA096

Correspondence to: Bin Liu, Professor, Department of Pathology, Lanzhou General Hospital of Lanzhou Command, Chinese PLA; Key Laboratory of Stem Cells and Gene Drugs in Gansu Province, Lanzhou 730050, Gansu Province, China. liumb@189.cn

Received: 2011-09-19 Revised: 2011-10-29

Accepted: 2011-11-06 Published online: 2011-12-08

## Abstract

**AIM:** To investigate the number, location, distribution and staining features of CD44<sup>+</sup>/ki-67<sup>+</sup> colorectal cancer stem cells and to analyze their relation with clinicopathological characteristics

in patients with colorectal carcinoma.

**METHODS:** Streptavidin-HRP immunohistochemical staining, double immunohistochemical staining and hematoxylin-eosin staining were performed to detect the expression of CD44 and ki-67 in 10 cases of normal mucosal tissue, 15 cases of adenoma with atypical hyperplasia, 59 cases of colorectal carcinoma, and human colon cancer cell line SW620. The number, location, distribution and staining features of CD44<sup>+</sup>/ki-67<sup>+</sup> colorectal cancer stem cells were observed, and their relation with clinicopathological characteristics was analyzed.

**RESULTS:** The number of CD44<sup>+</sup>/ki-67<sup>+</sup> tumor cells accounted for 0.1%-25.0% (average 5.82%) of all tumor cells, and the cells were mainly distributed in the sides of the basal membrane or common wall of glands. These cells had round or oval nuclei that were consistent in size, and contained deep stained chromatin and less cytoplasm. These features are consistent with those of stem cells in the intestinal crypts. The number of CD44<sup>+</sup>/ki-67<sup>+</sup> tumor cells was significantly correlated with depth of cancer infiltration ( $\chi^2 = 1.851, P < 0.05$ ) and lymph node metastasis ( $\chi^2 = 4.113, P < 0.01$ ).

**CONCLUSION:** CD44<sup>+</sup>/ki-67<sup>+</sup> are suitable specific markers for tumor stem cells and can be used for tumor stem cell isolation, targeted therapy, individualized treatment, prediction of tumor metastasis, and estimation of prognosis in patients with colorectal cancer.

**Key Words:** Colorectal cancer; Tumor stem cells; Cell cycle; Immunohistochemical staining; CD44; Ki-67; SW620

Han JP, Liu B, Yang YL, Su QJ, Shi M, Qian Z, Dong L, Zhang CL, Ha YD. Relationship between characteristics of CD44<sup>+</sup>/ki-67<sup>+</sup> colorectal cancer stem cells and clinicopathological characteristics in patients with colorectal cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2011; 19(34): 3483-3488

## 摘要

**目的:** 观察CD44<sup>+</sup>/ki-67<sup>+</sup>结直肠癌干细胞的特

## ■背景资料

当前癌症治疗的传统手段及近年来建立的基因治疗、免疫治疗等,都无法彻底完全杀灭肿瘤细胞,因为这些方法主要是杀灭绝大多数已经分化的肿瘤细胞,而那些具有耐药性的肿瘤细胞不能被杀灭,这其中包括肿瘤干细胞。

## ■同行评议者

朴云峰, 教授, 吉林大学第一附属医院消化科

## ■相关报道

Bonnet等研究发现白血病初始细胞表型为CD34<sup>+</sup>CD38<sup>-</sup>(正常造血干细胞的表型是CD34<sup>+</sup>CD38<sup>+</sup>Thy-1<sup>+</sup>c-Kit<sup>+</sup>IL-3R $\alpha$ )。

征及其与临床病理特征的关系。

**方法:**应用免疫组织化学染色、免疫组织化学双重染色和苏木精-伊红(HE)染色,检测10例正常肠黏膜,15例腺瘤,59例结直肠癌标本和人结肠癌细胞株SW620中CD44和ki-67的表达,定位CD44<sup>+</sup>/ki-67<sup>+</sup>肿瘤细胞,观察、计数并与对应的HE染色切片进行形态学比较,讨论CD44<sup>+</sup>/ki-67<sup>+</sup>癌干细胞与其临床病理特征的关系。

**结果:**CD44<sup>+</sup>/ki-67<sup>+</sup>肿瘤细胞的数量占肿瘤细胞0.1%-25.0%,平均5.82%,这种细胞主要分布在腺体基底膜侧或者在共壁腺体的共壁侧,呈散在分布,核的形态较一致,呈圆形或卵圆形,染色质较深,胞浆较少,与正常肠黏膜隐窝底部干细胞形态较一致,与肿瘤浸润深度( $\chi^2 = 1.851, P < 0.05$ )和是否有淋巴结转移相关( $\chi^2 = -4.113, P < 0.01$ )。

**结论:**CD44<sup>+</sup>/ki-67<sup>+</sup>可以作为肿瘤干细胞的标志,这为肿瘤干细胞的分离、靶向治疗和个体化治疗提供了可靠的分子生物学指标,也是预测肿瘤转移和判断患者预后的可靠指标。

**关键词:**结直肠癌;肿瘤干细胞;细胞周期;免疫组织化学染色;CD44;ki-67;SW620

韩军平, 刘斌, 杨艳丽, 苏勤军, 史敏, 钱震, 董亮, 张彩兰, 哈英娣. 结直肠癌CD44<sup>+</sup>/ki-67<sup>+</sup>癌干细胞特征及其与临床病理关系. 世界华人消化杂志 2011; 19(34): 3483-3488  
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/19/3483.asp>

## 0 引言

结直肠癌是严重威胁人类生命的疾病之一,其发病率不断上升,关键是临床治疗的失败,治疗失败的原因主要是肿瘤的转移与复发<sup>[1]</sup>.当前癌症治疗的传统手段及近年来建立的基因治疗、免疫治疗等,都无法彻底完全杀灭肿瘤细胞,因为这些方法主要是杀灭绝大多数已经分化的肿瘤细胞,而那些具有耐药性的肿瘤细胞不能被杀灭,这其中包括肿瘤干细胞<sup>[2-10]</sup>.肿瘤干细胞(tumor stem cell, CSC)理论的提出是对癌症本质认识的一种突破,这一假说认为肿瘤组织中存在少量干细胞样的癌细胞亚群,这是一类能够分化成肿瘤的细胞,并能维持肿瘤的异质性、浸润等特性,对肿瘤的无限增殖、发生、发展、复发、转移起着决定性作用;CSC在临床治疗时多处于休眠状态,即停止于细胞周期中的G<sub>0</sub>期,从而得以存活<sup>[11]</sup>.若细胞外条件适宜,在细

胞生长和分裂信号的刺激下,进入细胞周期,产生新的肿瘤细胞,导致癌症复发.许多研究表明,CD44是结直肠癌干细胞的主要标志<sup>[12]</sup>,Ki-67是细胞增殖的重要标记,表达在G<sub>1</sub>、S、G<sub>2</sub>和M期,是细胞增殖的重要标志物,G<sub>0</sub>期细胞不表达<sup>[13,14]</sup>.本文利用免疫组织化学双染法,标记CD44<sup>+</sup>/ki-67<sup>+</sup>的结直肠癌干细胞,研究他的分布特点、数量及临床病理学特点。

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 选取2009-05/2010-10中国人民解放军兰州军区兰州总医院病理科结直肠癌标本( $n = 59$ ),其中男性( $n = 42$ ),女性( $n = 17$ ),平均年龄59.7岁;肿瘤部位:直肠( $n = 29$ ),结肠( $n = 30$ );肿瘤分化程度:高-中分化腺癌( $n = 49$ ),低分化腺癌( $n = 10$ );肿瘤类型:腺癌( $n = 52$ ),黏液腺癌( $n = 7$ );浸润深度:肌层( $n = 14$ ),外膜( $n = 45$ );淋巴结转移:未转移( $n = 33$ ),转移( $n = 26$ );另选取正常肠黏膜( $n = 10$ ),腺瘤( $n = 15$ );人结肠癌细胞株SW620购自武汉大学典型物种保藏中心。

### 1.2 方法

**1.2.1 组织芯片制作:**将所有送检的结肠癌大体标本剖开,经10%的中性福尔马林固定6-12 h,采取病变部位,脱水,包埋,石蜡2-3  $\mu\text{m}$ 切片,进行HE染色,显微镜下观察、打点选样;制作标准2.5 cm $\times$ 2 cm $\times$ 1 cm大小蜡块,利用手工组织打孔/阵列仪进行打孔,然后采取已选好的样本,包埋,连续2-3  $\mu\text{m}$ 切片数张,备用。

**1.2.2 SW620结肠癌细胞爬片:**复苏一管冻存SW620细胞,连续培养数代,每一代取对数生长期的细胞,制成单细胞悬液后爬片,待细胞基本长成单层后,经10%的中性福尔马林固定、备用。

**1.2.3 免疫组织化学染色过程:**试剂为福州迈新生物技术开发有限公司KIT-9999, DoSPTM免疫组化双染试剂盒,操作步骤按试剂盒说明书进行,PBS代替一抗作阴性对照.CD44和Ki-67鼠抗人单克隆抗体购自美国Vector公司。

**1.2.4 结果判断:**Ki-67阳性细胞的细胞核被染成蓝黑色,CD44阳性细胞的细胞膜染成红色.观察瘤组织的丰富区和不同部位包括黏膜层和外膜层癌组织;在细胞爬片中,选择细胞分布比较均一,无重叠区域;观察10个高倍视野,每个视野计数200个细胞,分别计数ki-67阳性细胞、CD44阳性细胞、CD44<sup>+</sup>/ki-67<sup>+</sup>细胞,计算各自的百分比;然后和HE染色切片进行对比,观察数量、位置和分布方式。

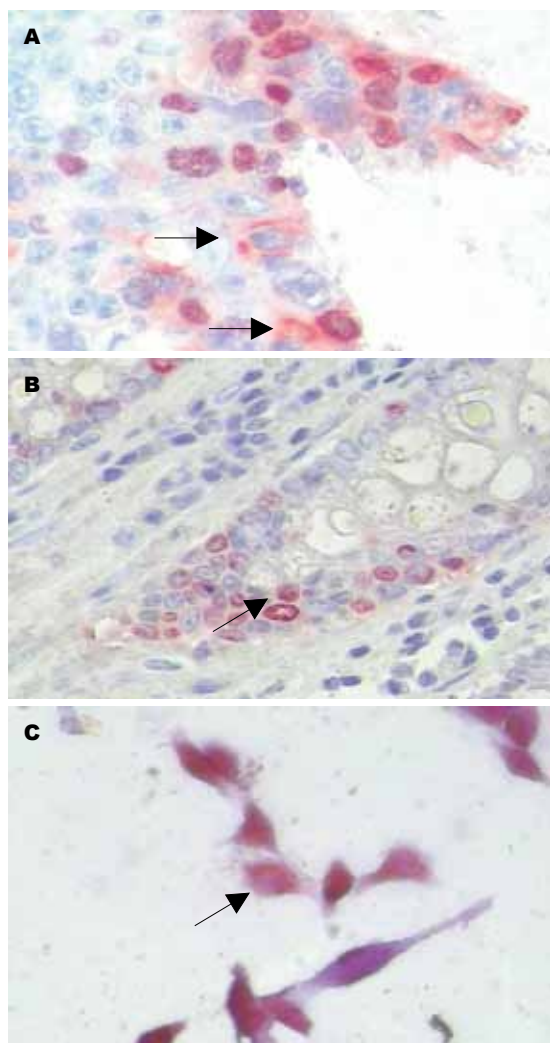


图 1 CD44及ki-67的表达(免疫组织化学双重染色×400). A: 结肠癌中, 箭头示CD44<sup>+</sup>/ki-67<sup>+</sup>细胞; B: 箭头示ki-67<sup>+</sup>细胞, 位于肠黏膜隐窝底部的位置; C: 人结肠癌SW620细胞株中, 箭头示CD44<sup>+</sup>/ki-67<sup>+</sup>细胞.

1.2.5 主要观察指标: CD44<sup>+</sup>/ki-67<sup>+</sup>细胞的数量、位置、分布方式及苏木精-伊红染色形态.

**统计学处理** 采用Excel建立数据库, SPSS 17.0统计软件进行统计分析, 定性资料的比较采用 $\chi^2$ 检验.

## 2 结果

**2.1 CD44及ki-67的表达** 在正常肠黏膜及腺瘤中, CD44表达阴性; 在癌组织中表达强度和数量不一, 主要沿腺管基底侧或共壁腺体的共壁侧分布, 呈小灶状表达(图1A). CD44在正常肠黏膜和腺瘤中的表达与癌组织的表达, 两者存在差异( $P<0.05$ ). 在正常肠黏膜中ki-67表达较少,  $<3\%$ , 大多位于肠黏膜隐窝底部的位置, 属于修复性隐窝干细胞(图1B). 在腺瘤中, 表达略有增加,  $5\%$ 左右, 表达位置不一, 属于增生活跃的

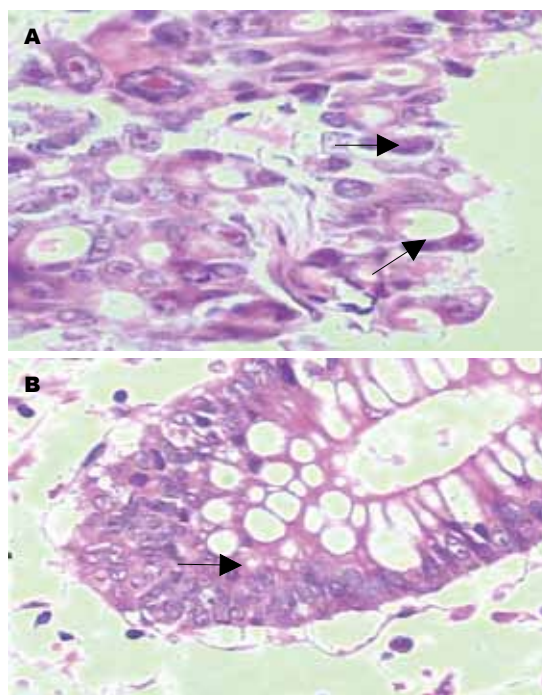


图 2 CD44及ki-67的表达(HE染色×400). A: 结肠癌中, 箭头示CD44<sup>+</sup>/ki-67<sup>+</sup>细胞; B: 箭头示ki-67<sup>+</sup>细胞, 位于肠黏膜隐窝底部的位置.

细胞, 在核分裂富裕区, 表达较高; 在癌组织中, 表达部位、数量和强度不一. ki-67在正常肠黏膜和癌组织的表达, 两者存在差异( $P<0.05$ ); 在腺瘤和癌组织中表达, 两者存在差异( $P<0.05$ ); 在腺瘤和正常黏膜间的表达, 两者差异不明显( $P>0.05$ ).

**2.2 CD44及ki-67的表达与临床病理特征的关系** 在59例结直肠癌中, CD44表达与浸润深度、淋巴结转移有关( $P<0.05$ ), 随着癌组织的浸润深度的增加、淋巴结转移率的增高, 其表达率增高. ki-67的表达与癌组织浸润深度、淋巴结转移有关( $P<0.05$ ), 随着癌组织浸润深度的增加、淋巴结转移率的增高, 其表达率增高(表1).

**2.3 CD44<sup>+</sup>/ki-67<sup>+</sup>肿瘤细胞与其临床病理特征的关系** 在59例结直肠癌中, CD44<sup>+</sup>/ki-67<sup>+</sup>癌细胞数 $5.82\%$ , 在具有淋巴结转移和浸润至外膜的癌组织中表达较高, 与浸润深度、淋巴结转移有关( $P<0.05$ ), 并呈正相关. CD44<sup>+</sup>/ki-67<sup>+</sup>肿瘤细胞主要分布在腺体基底膜侧或者在共壁腺体的共壁侧, 呈散在分布, 核的形态较一致, 呈圆形或卵圆形, 胞浆较少, 与其肠黏膜隐窝底部正常干细胞形态较一致(图1A, 表1).

**2.4 CD44与ki-67表达的关系** ki-67<sup>+</sup>的细胞中, CD44<sup>+</sup>的细胞占 $67\%$ , CD44<sup>-</sup>的细胞占 $33\%$ , 两者具有差异( $P<0.05$ ).

### ■应用要点

CD44<sup>+</sup>/ki-67<sup>+</sup>癌细胞更加适合作为CSC的标志, 为CSC的分离及靶向治疗, 个体化治疗提供了可靠的分子生物学指标, 也是预测肿瘤转移和患者预后可靠的指标.



### ■同行评价

该文研究内容有新意,设计合理,方法及结果可靠,结论对癌干细胞研究具有指导意义。

表 1 结直肠癌中CD44<sup>+</sup>、ki-67<sup>+</sup>、ki-67<sup>-</sup>、CD44<sup>+</sup>/ki-67<sup>-</sup>的表达及与临床病理特征的关系

	n	CD44			ki-67			ki-67			CD44 <sup>+</sup> /ki-67 <sup>-</sup>		
		阳性率%	$\chi^2$ 值	P值	阳性率%	$\chi^2$ 值	P值	阴性率%	$\chi^2$ 值	P值	细胞数比率%	$\chi^2$ 值	P值
性别													
男	42	8.71	1.079	>0.05	25.28	0.625	>0.05	74.52	-0.625	>0.05	6.45	1.079	>0.05
女	17	5.41			21.79			78.21			4.06		
部位													
直肠	29	8.78	0.649	>0.05	26.90	0.775	>0.05	73.1	-0.775	>0.05	6.59	0.649	>0.05
结肠	30	6.94			22.74			77.26			5.21		
分化程度													
高-中分化	49	7.33	-0.681	>0.05	22.51	-1.610	>0.05	77.49	1.610	>0.05	5.50	-0.681	>0.05
低分化	10	9.87			33.75			66.25			7.40		
类型													
腺癌	52	6.72	-1.092	>0.05	24.04	3.130	>0.05	75.96	-3.130	>0.05	5.04	-1.092	>0.05
黏液腺癌	6	11.33			26.83			73.17			8.50		
浸润深度													
肌层	14	3.00	-2.036	<0.05	14.68	2.214	<0.05	85.32	-2.214	<0.05	1.50	1.851	<0.05
外膜	44	8.30			28.05			71.95			6.98		
淋巴结转移													
未转移	33	3.27	-4.113	<0.01	9.02	-12.609	<0.01	90.98	12.609	<0.01	2.45	-4.113	<0.01
转移	26	13.46			43.96			56.04			10.10		

表 2 SW620结肠癌细胞株中CD44及ki-67在的表达

组织表达率(%)	CD44 <sup>+</sup>	ki-67 <sup>+</sup>	ki-67 <sup>-</sup>	CD44 <sup>+</sup> /ki-67 <sup>-</sup>
SW620	7.56	91.94	8.06	5.68
癌组织中	7.76	24.96	75.04	5.82

**2.5 CD44及ki-67在SW620结肠癌细胞株中的表达** 在SW620结肠癌细胞株中, CD44<sup>+</sup>细胞占7.56%, ki-67<sup>+</sup>细胞占91.94%, ki-67<sup>-</sup>细胞占8.06%, CD44<sup>+</sup>/ki-67<sup>-</sup>细胞占5.68%; 我们研究发现, CD44<sup>+</sup>的比率和CD44<sup>+</sup>/ki-67<sup>-</sup>细胞数比率与组织学相比, 无差异( $P>0.05$ ), 而且比值接近。而ki-67的表达率组织学和细胞学有显著差异( $P<0.05$ ), 这可能是培养细胞在爬片时, 大多处于细胞增殖对数期所致。SW620培养细胞主要包括纤维母细胞样(双极)细胞, 细胞核椭圆形, 胞突尖细; 类圆形细胞和单极细胞, 细胞核圆形淡染, 有1-2个核仁以及少量的瘤巨细胞, CD44<sup>+</sup>/ki-67<sup>-</sup>主要表达在小圆细胞和单极细胞, 其他细胞表达甚少(图1C, 表2)。

### 3 讨论

CSC学说的提出及证实, 为恶性肿瘤的诊断和治疗提供了新思路。CSC学说由Reya等<sup>[15]</sup>提出, 将CSC定义为肿瘤中少量具有无限增殖潜能, 并驱

动肿瘤形成和生长的细胞; 研究认为CSC起源于正常干细胞或祖细胞, 白血病的相关研究为CSC的研究提供了有力的证据。Bonnet等<sup>[16]</sup>研究发现白血病初始细胞表型为CD34<sup>+</sup>CD38<sup>-</sup>(正常造血干细胞的表型是CD34<sup>+</sup>CD38<sup>-</sup>Thy-1<sup>+</sup>c-Kit<sup>+</sup>IL-3R $\alpha$ <sup>+</sup>)。肺癌、卵巢癌、神经母细胞瘤的体外培养结果也表明, 仅有0.02%-0.1%细胞能形成克隆<sup>[17]</sup>。Hajj等<sup>[18]</sup>在乳腺癌研究中发现200个细胞表面标志为ESA<sup>+</sup>CD44<sup>+</sup>CD24<sup>low</sup>Lin<sup>-</sup>的癌细胞能形成肿瘤, 并有很强的致癌性, 而1万个ESA<sup>+</sup>CD44<sup>+</sup>CD24<sup>low</sup>的乳腺癌细胞在相同的时间内未形成肿瘤。这种干细胞样特性的肿瘤细胞, 尽管在数量上只占整个乳腺肿瘤细胞的2%, 但其致癌能力是其他表型肿瘤细胞的50倍。

CD44是细胞表面跨膜蛋白, 主要参与细胞-细胞, 细胞-基质之间的特异性黏附。人CD44基因位于染色体11p, 至少由20个外显子组成, 包括编码标准型CD44蛋白分子(CD44s)的组合型外显子和编码变异性CD44蛋白分子(CD44v)的v区变异性剪接外显子<sup>[19-20]</sup>。CD44可能使细胞获得转移能力, 通过与远隔血管和淋巴管内某些配体结合, 使转移至那里的癌细胞更稳定地寄宿, 形成转移灶<sup>[21]</sup>。CD44最初的研究认为, 他不仅表达于癌细胞上, 而且表达在间质细胞上, 特



别是在浸润的淋巴细胞上表达显著。癌组织中CD44高表达可能是CD44阳性细胞有较强的存活率, 其他研究模型也证明了这一点<sup>[22]</sup>; 化疗本身DNA受损, 受损的DNA导致细胞活素的产生, 一些细胞活素能够诱导CD44的过多表达, 因此就提出了这样的一个发生机制模型。相比较而言, P53能够抑制CD44的表达<sup>[23]</sup>。因此, DNA损伤从多种途径促进了CD44分子的表达水平。CD44也可通过MAP激酶和Ras信号途径提高细胞再生能力<sup>[24]</sup>。乳腺癌患者新辅助化疗前后的研究也证明了这一点, 在接受新辅助化疗后, 通过流式细胞仪检测CD44<sup>+</sup>CD24<sup>+</sup>细胞的比率, 结果显示, 接受治疗者CD44<sup>+</sup>CD24<sup>+</sup>的比率较高, 而未接受治疗者CD44<sup>+</sup>CD24<sup>+</sup>较低<sup>[25]</sup>。在培养的乳腺癌细胞系中, DNA损伤的细胞, CD44<sup>+</sup>CD24<sup>+</sup>表达的细胞优先生存, CSC抵御DNA损伤而得以生存是好的解释机制<sup>[26]</sup>。研究发现, 在静止期的细胞中, CD44<sup>+</sup>的细胞要比CD44<sup>-</sup>的细胞多, 这些结果也可被解释为是细胞调节周期蛋白, 他的表达水平在处于细胞周期和静止期细胞中不断地波动造成<sup>[27]</sup>。在一些培养的细胞系中, CSC标志CD133也随着细胞周期不断的波动。

ki-67属非组蛋白, 是一种大分子蛋白质, 由相对分子量为345 ku和395 ku的2条多肽链组成。编码Ki-67的人类基因定位于第10号染色体的长臂2区5带(10q25)。Ki-67是细胞核增殖抗原, 参与细胞的有丝分裂, 表达在G<sub>1</sub>、S、G<sub>2</sub>和M期, 是细胞增殖的重要标志物, G<sub>0</sub>期细胞不表达。CSC多处于静息期, 即细胞生长周期的G<sub>0</sub>期, 常规放疗都不易被消灭, 即使99.99%肿瘤细胞都被杀死, 但只要有0.01%的CSC还活着, 这就成为今后肿瘤复发的根源<sup>[28,29]</sup>。研究表明, CSC与成体干细胞相似, 往往在药物治疗时处于休眠状态, 即停止于细胞周期中的G<sub>0</sub>/G<sub>1</sub>期, 从而得以存活, 并在药物治疗后继续产生新的肿瘤细胞, 导致癌症复发<sup>[30]</sup>。若细胞外条件适宜, 在细胞生长和分裂信号的刺激下, 进入细胞周期。

本文中研究中, CD44及ki-67在结直肠癌中的表达与癌组织浸润深度及淋巴结转移明显相关, 存在差异。G<sub>0</sub>期细胞中, CD44<sup>+</sup>的细胞要比CD44<sup>-</sup>的细胞多。CD44<sup>+</sup>/ki-67<sup>+</sup>癌细胞数5.82%, 这种细胞主要分布在腺体基底膜侧或者在共壁腺体的共壁侧, 呈散在分布, 核的形态较一致, 呈圆形或卵圆形, 胞浆较少, 与其肠黏膜隐窝底部正常干细胞形态较一致。在肿瘤中, 含量甚少, 大约是0.1%-10.1%左右, 与肿瘤浸润深度及淋巴结

转移相关。因此, CD44<sup>+</sup>/ki-67<sup>+</sup>癌细胞无论从形态上、数量上、分布部位上, 还是从肿瘤分子标志、临床治疗的角度方面, 更加适合作为CSC的标志, 为CSC的分离及靶向治疗, 个体化治疗提供了可靠的分子生物学指标, 也是预测肿瘤转移和患者预后可靠的指标。

#### 4 参考文献

- 1 沈琳. 结直肠癌治疗研究进展(2008年美国临床肿瘤学会年会新进展要点). 中国实用外科杂志 2008; 12: 1035-1036, 1043
- 2 Cheng L, Alexander R, Zhang S, Pan CX, MacLennan GT, Lopez-Beltran A, Montironi R. The clinical and therapeutic implications of cancer stem cell biology. *Expert Rev Anticancer Ther* 2011; 11: 1131-1143
- 3 Florian IS, Tomuleasa C, Soritau O, Timis T, Ioani H, Irimie A, Kacso G. Cancer stem cells and malignant gliomas. From pathophysiology to targeted molecular therapy. *J BUON* 2011; 16: 16-23
- 4 Lu X, Kang Y. Cell fusion hypothesis of the cancer stem cell. *Adv Exp Med Biol* 2011; 714: 129-140
- 5 Borovski T, Vermeulen L, Sprick MR, Medema JP. One renegade cancer stem cell? *Cell Cycle* 2009; 8: 803-808
- 6 Vlashi E, Pajonk F. Targeted cancer stem cell therapies start with proper identification of the target. *Mol Cancer Res* 2010; 8: 291; author reply 291
- 7 Sehl ME, Sinsheimer JS, Zhou H, Lange KL. Differential destruction of stem cells: implications for targeted cancer stem cell therapy. *Cancer Res* 2009; 69: 9481-9489
- 8 Liu YQ. [An update: stem cell and cancer stem cells]. *Zhonghua Binglixue Zazhi* 2009; 38: 511-512
- 9 Varnat F, Duquet A, Malerba M, Zbinden M, Mas C, Gervaz P, Ruiz i Altaba A. Human colon cancer epithelial cells harbour active HEDGEHOG-Gli signalling that is essential for tumour growth, recurrence, metastasis and stem cell survival and expansion. *EMBO Mol Med* 2009; 1: 338-351
- 10 Lewis MT. Faith, heresy and the cancer stem cell hypothesis. *Future Oncol* 2008; 4: 585-589
- 11 Nguyen GH, Murph MM, Chang JY. Cancer Stem Cell Radioresistance and Enrichment: Where Frontline Radiation Therapy May Fail in Lung and Esophageal Cancers. *Cancers (Basel)* 2011; 3: 1232-1252
- 12 Yang YM, Chang JW. Bladder cancer initiating cells (BCICs) are among EMA-CD44v6+ subset: novel methods for isolating undetermined cancer stem (initiating) cells. *Cancer Invest* 2008; 26: 725-733
- 13 Dituri F, Mazzocca A, Lupo L, Edling CE, Azzariti A, Antonaci S, Falasca M, Giannelli G. PI3K class 1B controls the cell cycle checkpoint promoting cell proliferation in hepatocellular carcinoma. *Int J Cancer* 2011 Jul 27. [Epub ahead of print]
- 14 Bubán T, Tóth L, Tanyi M, Kappelmayer J, Antal-Szalmás P. [Ki-67 -- new faces of an old player]. *Orv Hetil* 2009; 150: 1059-1070
- 15 Reya T, Morrison SJ, Clarke MF, Weissman IL. Stem cells, cancer, and cancer stem cells. *Nature* 2001; 414: 105-111
- 16 Bonnet D, Dick JE. Human acute myeloid leukemia is organized as a hierarchy that originates from a primitive hematopoietic cell. *Nat Med* 1997; 3: 730-

- 737
- 17 Hamburger AW, Salmon SE. Primary bioassay of human tumor stem cells. *Science* 1977; 197: 461-463
- 18 Al-Hajj M, Wicha MS, Benito-Hernandez A, Morrison SJ, Clarke MF. Prospective identification of tumorigenic breast cancer cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003; 100: 3983-3988
- 19 Heider KH, Kuthan H, Stehle G, Munzert G. CD44v6: a target for antibody-based cancer therapy. *Cancer Immunol Immunother* 2004; 53: 567-579
- 20 Duca S, Bălă O, Al-Hajjar N, Lancu C, Puia IC, Munteanu D, Graur F. Laparoscopic cholecystectomy: incidents and complications. A retrospective analysis of 9542 consecutive laparoscopic operations. *HPB (Oxford)* 2003; 5: 152-158
- 21 Ahmed FE. Molecular markers that predict response to colon cancer therapy. *Expert Rev Mol Diagn* 2005; 5: 353-375
- 22 Biswas S, Guix M, Rinehart C, Dugger TC, Chytil A, Moses HL, Freeman ML, Arteaga CL. Inhibition of TGF-beta with neutralizing antibodies prevents radiation-induced acceleration of metastatic cancer progression. *J Clin Invest* 2007; 117: 1305-1313
- 23 Vincent T, Mechti N. IL-6 regulates CD44 cell surface expression on human myeloma cells. *Leukemia* 2004; 18: 967-975
- 24 Marhaba R, Bourouba M, Zöller M. CD44v6 promotes proliferation by persisting activation of MAP kinases. *Cell Signal* 2005; 17: 961-973
- 25 Li X, Lewis MT, Huang J, Gutierrez C, Osborne CK, Wu MF, Hilsenbeck SG, Pavlick A, Zhang X, Chamness GC, Wong H, Rosen J, Chang JC. Intrinsic resistance of tumorigenic breast cancer cells to chemotherapy. *J Natl Cancer Inst* 2008; 100: 672-679
- 26 Fillmore CM, Kuperwasser C. Human breast cancer cell lines contain stem-like cells that self-renew, give rise to phenotypically diverse progeny and survive chemotherapy. *Breast Cancer Res* 2008; 10: R25
- 27 Snyder EL, Bailey D, Shipitsin M, Polyak K, Loda M. Identification of CD44v6(+)/CD24- breast carcinoma cells in primary human tumors by quantum dot-conjugated antibodies. *Lab Invest* 2009; 89: 857-866
- 28 刘新垣. 癌症靶向治疗的新趋势. *中华肿瘤防治杂志* 2006; 18: 1361-1364
- 29 Zhang M, Rosen JM. Stem cells in the etiology and treatment of cancer. *Curr Opin Genet Dev* 2006; 16: 60-64
- 30 McGowan PM, Kirstein JM, Chambers AF. Micrometastatic disease and metastatic outgrowth: clinical issues and experimental approaches. *Future Oncol* 2009; 5: 1083-1098

编辑 李军亮 电编 何基才

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) CN 14-1260/R 2011年版权归世界华人消化杂志

## • 消息 •

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

本刊讯 《中文核心期刊要目总览》(2008年版)采用了被索量、被摘量、被引量、他引量、被摘率、影响因子、获国家奖或被国内外重要检索工具收录、基金论文比、Web下载量等9个评价指标, 选作评价指标统计源的数据库及文摘刊物达80余种, 统计文献量达32 400余万篇次(2003-2005年), 涉及期刊12 400余种. 本版还加大了专家评审力度, 5 500多位学科专家参加了核心期刊评审工作. 经过定量评价和定性评审, 从我国正在出版的中文期刊中评选出1 980余种核心期刊, 分属七大编73个学科类目. 《世界华人消化杂志》入选本版核心期刊(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)

# 药物诱导自身免疫性肝炎的研究进展

张彦亮, 史会连, 陶臻

张彦亮, 陶臻, 南京医科大学附属南京第一医院感染科 江苏省南京市 210006

史会连, 复旦大学附属华山医院感染科 上海市 200040

作者贡献分布: 本文综述由张彦亮与史会连共同完成; 陶臻审校。  
通讯作者: 陶臻, 副主任医师, 210006, 江苏省南京市长乐路68号, 南京医科大学附属南京第一医院感染科。tz1010@126.com  
电话: 025-52271468

收稿日期: 2011-07-10 修回日期: 2011-08-28

接受日期: 2011-09-05 在线出版日期: 2011-12-08

## Progress in research of drug-induced autoimmune hepatitis

Yan-Liang Zhang, Hui-Lian Shi, Zhen Tao

Yan-Liang Zhang, Zhen Tao, Department of Infectious Diseases, Nanjing First Hospital, Nanjing Medical University, Nanjing 210006, Jiangsu Province, China

Hui-Lian Shi, Department of Infectious Diseases, Huashan Hospital, Fudan University, Shanghai 200040, China

Correspondence to: Zhen Tao, Associate Chief Physician, Department of Infectious Diseases, Nanjing First Hospital, Nanjing Medical University, Nanjing 210006, Jiangsu Province, China. tz1010@126.com

Received: 2011-07-10 Revised: 2011-08-28

Accepted: 2011-09-05 Published online: 2011-12-08

## Abstract

Drug-induced autoimmune hepatitis (DIAIH) has been reported to be caused by many drugs, which possesses the characteristics of both drug-induced liver injury (DILI) and autoimmune hepatitis (AIH). A better understanding of the epidemiology, pathogenesis, pathology and clinical symptoms of DIAIH can help us better diagnose and treat this disease.

**Key Words:** Drugs; Autoimmune hepatitis; Pathogenesis; Clinical symptoms

Zhang YL, Shi HL, Tao Z. Progress in research of drug-induced autoimmune hepatitis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2011; 19(34): 3489-3493

## 摘要

药物诱导自身免疫性肝炎(drug induced autoimmune hepatitis, DIAIH)近年来国内外已有不少相关个案报道, 其兼有药物性肝损(drug induced liver injury, DILI)以及自身免疫

性肝炎(autoimmune hepatitis, AIH)两者之特征, 深入了解DIAIH的流行病学现状、病因机制、临床表现和病理特点, 将有助于我们加深对其的认知, 并为DIAIH的防治提供依据。

**关键词:** 药物; 自身免疫性肝炎; 病因机制; 临床表现

张彦亮, 史会连, 陶臻. 药物诱导自身免疫性肝炎的研究进展. *世界华人消化杂志* 2011; 19(34): 3489-3493

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/19/3489.asp>

## 0 引言

近年来, 药物性肝损(drug induced liver injury, DILI)的发病率逐年增高, 在美国, 50%以上的急性肝功能衰竭是由药物引起的, 并为之成立了全国性的药物性肝损伤监测网络<sup>[1]</sup>. 而在我国有研究发现, 转氨酶升高的成人中有10%-50%是由药物引起的. 而药物诱导自身免疫性肝炎(drug induced autoimmune hepatitis, DIAIH)兼有DILI及自身免疫性肝炎(autoimmune hepatitis, AIH)两者的临床特征, 近年来国内外已有不少相关个案报道, 并有学者对部分药物可能的发病机制、临床预后作了初步的研究和探讨, 本文就其研究进展作一综述。

## 1 DIAIH定义及分类

DIAIH早在1971年即被学者Reynolds等<sup>[2]</sup>首先报道. 但至今DIAIH发病情况尚缺乏详尽的流行病学资料, 也未建立确切的诊断标准, 病因机制亦不甚明确. 有学者认为DIAIH具备AIH的典型特征, 如血清自身抗体、高丙种球蛋白血症以及肝组织慢性纤维化改变等等<sup>[3]</sup>. 而经典的AIH发生可能与遗传因素和环境因素的共同作用有关, 如诱发AIH的环境因素中系药物触发自身免疫反应而引起的肝细胞损伤, 则可称为DIAIH<sup>[4]</sup>. 对于DIAIH的归属, DILI还是AIH? 并无明确定论, 病因方面为药物诱导可以归于DILI, 但临床表现又极为类似于经典AIH, 因此, 我们以为是否可将其视作两者的交集。

目前尚缺乏明确的DIAIH分类方法, 有学

## ■背景资料

药物诱导自身免疫性肝炎近年来国内外已有不少相关个案报道, 深入了解DIAIH的流行病学现状、病因机制、临床表现和病理特点, 将有助于我们加深对其的认知, 并为DIAIH的防治提供依据。

## ■同行评议者

刘占举, 教授, 同济大学附属第十人民医院胃肠内科; 刘正稳, 教授, 西安交通大学医学院第一附属医院传染科

## ■相关报道

有明确证据可导致DIAIH的药物只占小部分,其中米诺环素和呋喃妥因是最常见引起DIAIH的药物,其他如甲基多巴、酚丁等,而多数药物尚未完全明确与DIAIH相关。

表 1 与DIAIH相关的药物及成分

明确相关的药物	很可能相关的药物	可能相关的药物	可能相关的成分和毒素
酚丁 <sup>[10,15]</sup>	阿托伐他汀 <sup>[12,21]</sup>	阿达木单抗 <sup>[27]</sup>	黑升麻 <sup>[35]</sup>
米诺环素 <sup>[11,18]</sup>	氯苯酚吡啶 <sup>[14,22]</sup>	苯扎隆 <sup>[28]</sup>	大柴胡汤 <sup>[36]</sup>
呋喃妥因 <sup>[13,19]</sup>	双氯苯胺酚乙酸 <sup>[23]</sup>	头孢氨苄 <sup>[14]</sup>	石蚕属植物 <sup>[37]</sup>
氟烷 <sup>[16]</sup>	英利昔单抗 <sup>[24,25]</sup>	非诺贝特 <sup>[14]</sup>	燃脂剂 <sup>[38]</sup>
甲基多巴 <sup>[17]</sup>	异烟肼 <sup>[14]</sup>	吡哌美辛 <sup>[30]</sup>	麻黄 <sup>[39]</sup>
双胍屈嗪 <sup>[2]</sup>	丙基硫氧嘧啶 <sup>[26]</sup>	伊马替尼 <sup>[31]</sup>	三氯乙烯 <sup>[40]</sup>
替尼酸 <sup>[20]</sup>		美洛昔康 <sup>[4]</sup>	
		匹莫林 <sup>[32]</sup>	
		哌醋甲酯 <sup>[33]</sup>	
		罂粟碱 <sup>[14]</sup>	
		苯丙香豆素 <sup>[14]</sup>	
		口服孕酮制剂 <sup>[14]</sup>	
		瑞舒伐他汀 <sup>[34]</sup>	
		特比萘芬 <sup>[14]</sup>	

者认为<sup>[5]</sup>药物诱导的慢性肝炎与AIH表现极为相似,可根据其将药物诱导的慢性肝炎分为4种类型,其中I型慢性药物性肝炎,此型为经典的药物诱导的慢性肝炎,类似I型AIH,现在的发生率相当低。目前报道有5种药物在生化、血清和组织学特征上与AIH相似,故此病亦称为药物诱导的自身免疫性肝炎I型(DIAIH-1)。而II型慢性药物性肝炎,常见于胍屈嗪和替尼酸等药物,多伴不同于DIAIH-1的自身免疫血清标志物,这些抗体主要直接针对细胞色素P450(CYP)亚型,亦称为药物诱导的自身免疫性肝炎II型(DIAIH-2)。而III型和IV型慢性药物性肝炎均不伴任何自身免疫血清学标志,缺乏AIH证据。

## 2 DIAIH相关危险因素

DIAIH相关的危险因素众多,为此有学者<sup>[6]</sup>提出了潜伏因素假说:认为一些特殊因素决定了药物发生自身免疫性肝炎的易感性,其中包括了性别、HLA表型、肿瘤坏死因子 $\alpha$ (tumor necrosis factor  $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )、白介素-2(interleukin-2, IL-2)、IL-6、干扰素- $\gamma$ (interferon-gamma, IFN- $\gamma$ )基因以及维生素D受体基因的遗传多态性等等,而这些因素作为一种潜在的机制能够被特定的药物所激活而影响DIAIH的发生。

年龄是发生DIAIH的危险因素之一,老年患者往往基础疾病多,需长期服用多种药物治疗,而在生理上老年人肝脏血流量减少,细胞色素加氧酶的缺乏,都势必增加DIAIH的发生风险。同时目前已报道的DIAIH患者中有90%为女性,因此性别因素也是危险因素之一,甲基多巴引

起的DIAIH均为女性,同时也可以观察到在女性患者中,发生重症肝损伤的几率往往要高于男性<sup>[7]</sup>。而药物的剂量也是DIAIH的危险因素,通过一些病例的观察可以发现药物的初始剂量以及每日口服的剂量均与DIAIH发生相关,而一旦药物减量则多数能够明显改善预后。遗传素质也是危险因素之一,近年来的研究表明,特异体质与个体的CYP2E1(P4502E1基因)、CYP2D6(P4502D6基因)遗传多态性密切相关。由于遗传多态性的存在,在不同的种族人群中分别表现出对药物代谢的各种表型,即:强(快)代谢者、弱(慢)代谢者、介于二者之间的中间代谢者以及超快代谢者。如CYP2E1多态性与异烟肼的毒性相关,而谷胱甘肽S-转移酶T1和M1基因多态性则能提升氧化应激损伤程度。其他如药物之间的相互作用、饮酒、交叉过敏及肝药代谢等等也都是DIAIH相关的危险因素<sup>[8,9]</sup>。

## 3 DIAIH相关药物

药物诱导的慢性肝损伤已有很多个案报道,而有明确证据可导致DIAIH的药物只占小部分,其中米诺环素和呋喃妥因是最常见引起DIAIH的药物,其他如甲基多巴、酚丁等,而多数药物尚未完全明确与DIAIH相关(表1)。

## 4 DIAIH病因机制

DIAIH的病因机制尚不完全明确,目前存在3种假说:(1)半抗原学说:药物的代谢过程中,不稳定的药物代谢产物可与细胞蛋白和大分子物质结合,产生的蛋白复合物在免疫系统中被视作

新的抗原, 发生免疫反应而损伤肝细胞, 导致自身免疫性肝炎. 半抗原学说提出药物代谢产物可作为半抗原与肝细胞表面表达的特异蛋白质相结合成为新抗原. 如CYP, 他可以通过和药物代谢产物的共价结合形成新抗原, 为CD4<sup>+</sup> T细胞所识别, 刺激其产生细胞因子, 进而激活作为效应细胞的CD8<sup>+</sup> T细胞, 产生细胞毒性反应, 主要通过Fas或穿孔素介导肝细胞凋亡, 而后一些特殊的信号激活了药物特异质反应, 其代表的药物如氟烷、替尼酸、双胍屈嗪等<sup>[41]</sup>. (2)危险示意学说: 在药物代谢中形成药物蛋白复合物在肝脏中是很常见的, 但是很少导致了肝脏的特异质药物反应, 因而药物蛋白复合物的形成并不是这个过程的本质的决定因素. 因此一些学者<sup>[42,43]</sup>提出了危险示意假说, 提出T细胞通过T细胞抗原受体(T cell receptor, TCR)和抗原提呈细胞(antigen-presenting cell, APC)表面的人类主要组织相容性复合体(major histocompatibility complex, MHC)结合, 识别外来的自然性的药物(信号1); T细胞和APC的作用通过一些共刺激分子, 如APC细胞上的B7和T细胞的CD28结合细胞被药物或者其代谢产物破坏(信号2), 信号2上调了一些共刺激分子的表达, 出现一些细胞因子如一些前炎症因子IL-2、TNF- $\alpha$ 、INF- $\gamma$ ; 信号3是通过Th1或者Th2细胞的直接型免疫反应. 免疫系统只在外来抗原有危险信号时, 比如细胞应激和死亡时触发了信号2、3, 才发生这种免疫反应. 如果只有信号1, 机体可能耐受而不产生这种免疫反应. (3)药理相互作用的学说: 有些患者, 没有发现药物代谢产物和体内蛋白的共价结合, 却出现了免疫反应. Pichler等<sup>[44]</sup>提出了药理相互作用的学说. 本假说提出了药物和抗原特异性免疫受体(MHC或TCR)的药理相互作用的方式: 药物可直接连接于MHC分子, 药物和MHC-TCR复合物通过可逆结合, T细胞受体与MHC之间的药理学作用刺激了T细胞受体的激活, 发生免疫反应. 这种反应方式与药理学其他受体的活化很类似, 因而称药理相互作用学说. 本假说是T细胞受体药物激活的替代途径, 解释了在没有发生药物代谢、共价连接及抗原处理时, 药物导致机体免疫反应的方式.

## 5 DIAIH临床及病理特征

DIAIH兼有DILI和AIH两者的临床特征, 尤与经典的AIH相类似. 多数DIAIH患者有乏力、纳差、厌油、思睡、黄疸、腹部不适、腹泻及

肝脾大等临床症状, 部分患者可伴有发热、关节痛、皮疹等肝外表现<sup>[45,46]</sup>. 有资料显示, 多数DIAIH为成人患者, 老年人占18%, 80%-90%的发病者为女性, 12%-28%患者可出现发热、皮疹、嗜酸粒细胞增多等超敏反应, 96%的患者血清可检及抗核抗体(antinuclear antibody, ANA)、抗平滑肌抗体(anti-smooth muscle antibody, ASMA)等自身抗体, 而90%的患者存在高球蛋白血症, 27%-73%的患者伴有黄疸或胆汁淤积. 部分患者停药后可缓解, 但也有患者停药后病情仍进展, 如果再次用药(或用同类药物)发病间隔明显缩短. 常常在服药后隐匿发生, 一般发生在用药2-24 mo或更长时间, 其发生与药物剂量无关<sup>[48]</sup>.

多数学者认为DIAIH和AIH在病理特征方面并无显著差别. Bjornsson等<sup>[47]</sup>比较了24例DIAIH和237例AIH患者的病理学特征, 结果发现, DIAIH病理表现与经典的AIH基本一致, 均为界面性肝炎, 均有肝门及门静脉区淋巴细胞、浆细胞、嗜酸粒细胞局部浸润. 严重病例的病理改变可表现为重度桥状坏死, 明显胆汁淤积, 淋巴细胞浸润. 在各种病理特征上两组间无显著性差异. 也有学者<sup>[48]</sup>认为DIAIH和AIH之间在病理方面存在不同程度的重叠, 但仍存在差异, 单纯光镜检查区分起来存在一定困难, 电镜检查也主要是在不同病变联合出现时才更有价值, 药物性肝损伤通常会出现不同程度的脂肪变, 以小泡性脂肪变为主, 尤其是具有膜包被的小脂粒, 对于药物性肝损伤具有一定的特异性. 药物性的肝损伤在电镜下多改变为: 肝细胞常出现不同程度的胆汁淤积、毛细胆管扩张、胆栓形成, 同时有巨大畸形的线粒体, 含结晶包涵体及基质颗粒增多, 部分细胞内还可见到糖原小体形成和脂性溶酶体等. 此外常见血窦内枯否细胞、淋巴细胞和中性粒细胞、嗜酸粒细胞聚集, 侵入肝细胞的常为巨噬细胞. 以上表现的组合强烈提示为药物性肝损伤, 可能有利于DIAIH和AIH的判断.

## 6 DIAIH的治疗及预后

DIAIH的治疗首先立即停用可疑药物, 并密切监测, 若病情继续进展, 应及时加用免疫抑制剂. 通常对于激素的治疗敏感, 联合用药时一般采用糖皮质激素和硫唑嘌呤治疗, 多数患者对治疗的反应佳, 预后良好, 且没有复发的病例报道, 极少有其引起肝硬化的病例报道, 而有报道AIH

**■应用要点**  
随着新药的不断研发创制, DIAIH的个案报道也愈发增多, 加强其病因机制、病理特征等方面的研究, 能为进一步做好DIAIH预防、诊断和治疗工作做好铺垫.



## ■同行评价

本文综述了药物诱导自身免疫性肝炎的发生、病理生理和临床治疗进展, 有较好的学术价值。

16%-28%的病例被确诊时即有肝硬化表现, 7%-40%的患者在将来可能进展为肝硬化, 是两者所不同之处<sup>[47,49]</sup>。

## 7 结论

DIAIH系由药物所引起, 免疫机制参与的特异质反应。遗传易感性与DIAIH的发病密切相关, 常见引起DIAIH的药物有米诺环素、呋喃妥因等, 及时停药和加用免疫抑制剂治疗后, 多数患者可以缓解, 并极少有复发, 但原有自身免疫病或慢性肝病的患者则易进展为失代偿肝病。随着新药的不断研发创制, DIAIH相关个案报道也愈发增多, 在今后的工作中我们应给予足够重视, 加强病因机制、病理特征等方面的研究, 为进一步做好DIAIH预防、诊断和治疗工作做好铺垫。

## 8 参考文献

- 1 Watkins PB. Drug-induced liver injury network. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 1574-1575
- 2 Reynolds TB, Peters RL, Yamada S. Chronic active and lupoid hepatitis caused by a laxative, oxyphenisatin. *N Engl J Med* 1971; 285: 813-820
- 3 王振威, 王颖, 王炳元, 丁媛媛, 李金萍, 马力, 张红. 自身免疫性肝病的临床特点. *世界华人消化杂志* 2011; 19: 1568-1573
- 4 Martínez-Odrizola P, Gutiérrez-Macías A, Ibarria-Lahuerta J, Muñoz-Sánchez J. Meloxicam as a cause of drug-induced autoimmune hepatitis. *Dig Dis Sci* 2010; 55: 1191-1192
- 5 陈成伟. 自身免疫性肝炎与药物性肝损害. *中国实用内科学杂志* 2006; 26: 1846-1849
- 6 Chalasani N, Björnsson E. Risk factors for idiosyncratic drug-induced liver injury. *Gastroenterology* 2010; 138: 2246-2259
- 7 Lucena MI, Andrade RJ, Kaplowitz N, García-Cortes M, Fernández MC, Romero-Gomez M, Bruguera M, Hallal H, Robles-Diaz M, Rodríguez-González JF, Navarro JM, Salmeron J, Martínez-Odrizola P, Pérez-Alvarez R, Borraz Y, Hidalgo R. Phenotypic characterization of idiosyncratic drug-induced liver injury: the influence of age and sex. *Hepatology* 2009; 49: 2001-2009
- 8 Vuilleumier N, Rossier MF, Chiappe A, Degoumois F, Dayer P, Mermillod B, Nicod L, Desmeules J, Hochstrasser D. CYP2E1 genotype and isoniazid-induced hepatotoxicity in patients treated for latent tuberculosis. *Eur J Clin Pharmacol* 2006; 62: 423-429
- 9 Lucena MI, Andrade RJ, Martínez C, Ulzurrun E, García-Martín E, Borraz Y, Fernández MC, Romero-Gomez M, Castiella A, Planas R, Costa J, Anzola S, Agúndez JA. Glutathione S-transferase m1 and t1 null genotypes increase susceptibility to idiosyncratic drug-induced liver injury. *Hepatology* 2008; 48: 588-596
- 10 Belloc C, Gauffre A, André C, Beaune PH. Epitope mapping of human CYP1A2 in dihydralazine-induced autoimmune hepatitis. *Pharmacogenetics* 1997; 7: 181-186
- 11 Ford TJ, Dillon JF. Minocycline hepatitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2008; 20: 796-799
- 12 van Heyningen C. Drug-induced acute autoimmune hepatitis during combination therapy with atorvastatin and ezetimibe. *Ann Clin Biochem* 2005; 42: 402-404
- 13 Amit G, Cohen P, Ackerman Z. Nitrofurantoin-induced chronic active hepatitis. *Isr Med Assoc J* 2002; 4: 184-186
- 14 Czaja AJ. Drug-induced autoimmune-like hepatitis. *Dig Dis Sci* 2011; 56: 958-976
- 15 Bourdi M, Gautier JC, Mircheva J, Larrey D, Guilouzo A, Andre C, Belloc C, Beaune PH. Anti-liver microsomes autoantibodies and dihydralazine-induced hepatitis: specificity of autoantibodies and inductive capacity of the drug. *Mol Pharmacol* 1992; 42: 280-285
- 16 Neuberger J, Kenna JG. Halothane hepatitis: a model of immune mediated drug hepatotoxicity. *Clin Sci (Lond)* 1987; 72: 263-270
- 17 Rodman JS, Deutsch DJ, Gutman SI. Methyldopa Hepatitis. A report of six cases and review of the literature. *Am J Med* 1976; 60: 941-948
- 18 Goldstein NS, Bayati N, Silverman AL, Gordon SC. Minocycline as a cause of drug-induced autoimmune hepatitis. Report of four cases and comparison with autoimmune hepatitis. *Am J Clin Pathol* 2000; 114: 591-598
- 19 Stricker BH, Blok AP, Claas FH, Van Parys GE, Desmet VJ. Hepatic injury associated with the use of nitrofurans: a clinicopathological study of 52 reported cases. *Hepatology* 1988; 8: 599-606
- 20 Homberg JC, Andre C, Abuaf N. A new anti-liver-kidney microsome antibody (anti-LKM2) in tienilic acid-induced hepatitis. *Clin Exp Immunol* 1984; 55: 561-570
- 21 Graziadei IW, Obermoser GE, Sepp NT, Erhart KH, Vogel W. Drug-induced lupus-like syndrome associated with severe autoimmune hepatitis. *Lupus* 2003; 12: 409-412
- 22 Pessayre D, Degos F, Feldmann G, Degott C, Bernuau J, Benhamou JP. Chronic active hepatitis and giant multinucleated hepatocytes in adults treated with clometacin. *Digestion* 1981; 22: 66-72
- 23 Aithal GP, Ramsay L, Daly AK, Sonchit N, Leathart JB, Alexander G, Kenna JG, Caldwell J, Day CP. Hepatic adducts, circulating antibodies, and cytokine polymorphisms in patients with diclofenac hepatotoxicity. *Hepatology* 2004; 39: 1430-1440
- 24 Germano V, Picchianti Diamanti A, Baccano G, Natale E, Onetti Muda A, Priori R, Valesini G. Autoimmune hepatitis associated with infliximab in a patient with psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 1519-1520
- 25 Ozorio G, McGarity B, Bak H, Jordan AS, Lau H, Marshall C. Autoimmune hepatitis following infliximab therapy for ankylosing spondylitis. *Med J Aust* 2007; 187: 524-526
- 26 Maggiore G, Larizza D, Lorini R, De Giacomo C, Scotta MS, Severi F. Propylthiouracil hepatotoxicity mimicking autoimmune chronic active hepatitis in a girl. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1989; 8: 547-548
- 27 Adar T, Mizrahi M, Pappo O, Scheiman-Elazary A, Shibolet O. Adalimumab-induced autoimmune hepatitis. *J Clin Gastroenterol* 2010; 44: e20-e22
- 28 Babany G, Larrey D, Pessayre D, Degott C, Rueff B, Benhamou JP. Chronic active hepatitis caused by benzarone. *J Hepatol* 1987; 5: 332-335
- 29 Lee WM. Drug-induced hepatotoxicity. *N Engl J*

- Med 2003; 349: 474-485
- 30 Abraham C, Hart J, Locke SM, Baker AL. A case of indometacin-induced acute hepatitis developing into chronic autoimmune hepatitis. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2008; 5: 172-176
- 31 Aliberti S, Grignani G, Allione P, Fizzotti M, Galatola G, Pisacane A, Aglietta M. An acute hepatitis resembling autoimmune hepatitis occurring during imatinib therapy in a gastrointestinal stromal tumor patient. *Am J Clin Oncol* 2009; 32: 640-641
- 32 Sterling MJ, Kane M, Grace ND. Pemoline-induced autoimmune hepatitis. *Am J Gastroenterol* 1996; 91: 2233-2234
- 33 Lewis JJ, Iezzoni JC, Berg CL. Methylphenidate-induced autoimmune hepatitis. *Dig Dis Sci* 2007; 52: 594-597
- 34 Wolters LM, Van Buuren HR. Rosuvastatin-associated hepatitis with autoimmune features. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005; 17: 589-590
- 35 Guzman G, Kallwitz ER, Wojewoda C, Chennuri R, Berkes J, Layden TJ, Cotler SJ. Liver Injury with Features Mimicking Autoimmune Hepatitis following the Use of Black Cohosh. *Case Report Med* 2009; 2009: 918156
- 36 Kamiyama T, Nouchi T, Kojima S, Murata N, Ikeda T, Sato C. Autoimmune hepatitis triggered by administration of an herbal medicine. *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 703-704
- 37 Schnabel R. Autonomy and nonautonomy in cell fate specification of muscle in the *Caenorhabditis elegans* embryo: a reciprocal induction. *Science* 1994; 263: 1449-1452
- 38 Fong TL, Klontz KC, Canas-Coto A, Casper SJ, Durazo FA, Davern TJ, Hayashi P, Lee WM, Seeff LB. Hepatotoxicity due to hydroxycut: a case series. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 1561-1566
- 39 Borum ML. Fulminant exacerbation of autoimmune hepatitis after the use of ma huang. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 1654-1655
- 40 Gilbert KM, Przybyla B, Pumford NR, Han T, Fuscoe J, Schnackenberg LK, Holland RD, Doss JC, Macmillan-Crow LA, Blossom SJ. Delineating liver events in trichloroethylene-induced autoimmune hepatitis. *Chem Res Toxicol* 2009; 22: 626-632
- 41 Ju C. Immunological mechanisms of drug-induced liver injury. *Curr Opin Drug Discov Devel* 2005; 8: 38-43
- 42 Uetrecht J. Role of drug metabolism for breaking tolerance and the localization of drug hypersensitivity. *Toxicology* 2005; 209: 113-118
- 43 Pirmohamed M, Naisbitt DJ, Gordon F, Park BK. The danger hypothesis--potential role in idiosyncratic drug reactions. *Toxicology* 2002; 181-182: 55-63
- 44 Pichler WJ, Beeler A, Keller M, Lerch M, Posadas S, Schmid D, Spanou Z, Zawodniak A, Gerber B. Pharmacological interaction of drugs with immune receptors: the p-i concept. *Allergol Int* 2006; 55: 17-25
- 45 Chalasani N, Fontana RJ, Bonkovsky HL, Watkins PB, Davern T, Serrano J, Yang H, Rochon J. Causes, clinical features, and outcomes from a prospective study of drug-induced liver injury in the United States. *Gastroenterology* 2008; 135: 1924-1934
- 46 李蕴铷, 魏来, 王文冰, 王培之, 张黎颖, 欧蔚妮, 谢雯, 成军. 自身免疫性肝炎临床、免疫学及病理学特征分析142例. *世界华人消化杂志* 2006; 14: 3534-3538
- 47 Björnsson E, Talwalkar J, Treeprasertsuk S, Kamath PS, Takahashi N, Sanderson S, Neuhauser M, Lindor K. Drug-induced autoimmune hepatitis: clinical characteristics and prognosis. *Hepatology* 2010; 51: 2040-2048
- 48 黄晓峰. 自身免疫性肝病的诊断: 电镜检查的优势和应用价值. 全国免疫性肝病高峰论坛暨陕西省免疫性肝病年会会议纪要 2011: 4
- 49 Björnsson E, Davidsdottir L. The long-term follow-up after idiosyncratic drug-induced liver injury with jaundice. *J Hepatol* 2009; 50: 511-517

编辑 李军亮 电编 何基才

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) CN 14-1260/R 2011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)

# 益气化瘀解毒法对慢性萎缩性胃炎伴异型增生大鼠p53的影响

魏 玥, 杨晋翔, 王再见, 黎 俊, 江海燕, 李会霞

## ■背景资料

异型增生是一种最易进展为胃癌的胃癌前病变, 如何有效干预异型增生, 逆转胃癌前病变, 阻断其向胃癌的发展, 是目前防治胃癌的研究关键。

魏玥, 杨晋翔, 王再见, 黎俊, 江海燕, 李会霞, 北京中医药大学第三临床医学院北京市 100029

国家教育部高等学校博士学科点专项科研基金资助项目, No. 20090013110002

作者贡献分布: 此课题由杨晋翔与王再见设计; 动物模型由魏玥制作完成; Real-time PCR和Western blot检测由黎俊与江海燕操作完成; 论文写作由李会霞与魏玥完成。

通讯作者: 杨晋翔, 主任医师, 100029, 北京市朝阳区安外小关51号, 北京中医药大学第三临床医学院. yjx571102@163.com  
收稿日期: 2011-08-18 修回日期: 2011-10-15

接受日期: 2011-10-25 在线出版日期: 2011-12-08

## Effect of Yiqi Huayu Jiedu principle on p53 expression in chronic atrophic gastritis with dysplasia in rats

Yue Wei, Jin-Xiang Yang, Zai-Jian Wang, Jun Li, Hai-Yan Jiang, Hui-Xia Li

Yue Wei, Jin-Xiang Yang, Zai-Jian Wang, Jun Li, Hai-Yan Jiang, Hui-Xia Li, the Third College of Clinical Medicine, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029

Supported by: the Specialized Research Fund for the Doctoral Program of Higher Education, No. 20090013110002

Correspondence to: Jin-Xiang Yang, Chief Physician, the Third College of Clinical Medicine, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China. yjx571102@163.com

Received: 2011-08-18 Revised: 2011-10-15

Accepted: 2011-10-25 Published online: 2011-12-08

## Abstract

**AIM:** To observe the effect of Yiqi Huayu Jiedu principle on p53 expression in chronic atrophic gastritis with dysplasia in rats.

**METHODS:** Sixty Wistar rats were randomly divided into model group ( $n = 50$ ) and blank group ( $n = 10$ ). Chronic atrophic gastritis with dysplasia was induced in rats of the model group. At week 28 after model induction, 30 rats in the control group were equally and randomly divided into model group, Weimeisu group and Xiaopi Granules group. Rats of each group were given the corresponding drug once daily. After treatment for 12 wk, the expression of p53 was detected by

real-time PCR and Western blot.

**RESULTS:** The expression of wild-type p53 mRNA in the Xiaopi Granules group was significantly higher than that in the control group and Weimeisu group ( $0.710 \pm 0.202$  vs  $0.443 \pm 0.081$ ,  $0.456 \pm 0.148$ , both  $P < 0.01$ ). The protein expression of mutant p53 was significantly lower in the Xiaopi Granules group than in the control group and Weimeisu group ( $0.118 \pm 0.040$  vs  $0.886 \pm 0.127$ ,  $0.350 \pm 0.065$ , both  $P < 0.01$ ).

**CONCLUSION:** Yiqi Huayu Jiedu principle can reverse gastric mucosal dysplasia possibly by inhibiting the mutation of p53 gene in rats with atrophic gastritis and dysplasia.

**Key Words:** Chronic atrophic gastritis with dysplasia; Yiqi Huayu Jiedu principle; P53

Wei Y, Yang JX, Wang ZJ, Li J, Jiang HY, Li HX. Effect of Yiqi Huayu Jiedu principle on p53 expression in chronic atrophic gastritis with dysplasia in rats. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2011; 19(34): 3494-3497

## 摘要

**目的:** 观察益气化瘀解毒法对慢性萎缩性胃炎伴异型增生模型大鼠p53基因的影响。

**方法:** Wistar大鼠60只随机分为造模组50只, 空白组10只。采用以MNNG为主的三因素联合造模。28 wk造模成功后, 将造模组剩余的30只大鼠随机分为模型组、维酶素组、消痞颗粒组(10只/组)。各组给予相应的药物。每天灌胃1次, 连续治疗12 wk后, Real-time PCR及Western blot法对各组大鼠p53基因进行检测。

**结果:** 消痞颗粒组野生型p53 mRNA表达量较模型组和维酶素组均显著增高( $0.710 \pm 0.202$  vs  $0.443 \pm 0.081$ ,  $0.456 \pm 0.148$ , 均 $P < 0.01$ ); 突变型P53蛋白表达量较模型组和维酶素组均显著降低( $0.118 \pm 0.040$  vs  $0.886 \pm 0.127$ ,  $0.350 \pm 0.065$ , 均 $P < 0.01$ )。

## ■同行评议者

陈建杰, 主任医师, 上海中医药大学附属曙光医院(东部)肝病科

**结论:** 中医益气化瘀解毒法可以逆转胃黏膜异型增生, 这种作用可能是通过抑制p53基因的突变而实现的。

**关键词:** 慢性萎缩性胃炎伴异型增生; 益气化瘀解毒法; p53

魏玥, 杨晋翔, 王再见, 黎俊, 江海燕, 李会霞. 益气化瘀解毒法对慢性萎缩性胃炎伴异型增生大鼠p53的影响. 世界华人消化杂志 2011; 19(34): 3494-3497

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/19/3494.asp>

## 0 引言

胃癌在全球癌症病死率中排列第2位。胃癌的发生是一个多步骤、进行性发展的过程。慢性浅表性胃炎→慢性萎缩性胃炎(chronic atrophic gastritis, CAG)→肠上皮化生→异型增生(dysplasia, Dys)→胃癌的Correa模式已被广泛接受<sup>[1,2]</sup>。而肠上皮化生和Dys又被称为胃癌前病变(pre-cancerous lesions of gastric cancer, PLGC), 尤其是Dys, 轻度Dys约15%-30%会进展为重度Dys和/或腺癌, 而重度Dys的患者有60%-80%可能发展为胃癌<sup>[3-5]</sup>。因此, 如何有效干预Dys, 逆转PLGC, 阻断其向胃癌的发展, 是目前防治胃癌的研究关键。本研究通过建立GAG伴Dys大鼠模型, 观察益气化瘀解毒法对Dys的干预作用, 为临床防治PLGC, 降低胃癌的发病率提供一定的理论依据。

## 1 材料和方法

**1.1 材料** SPF级健康♂ Wistar大鼠60只, 6 wk, 体重100-120 g, 由北京维通利华实验动物技术有限公司提供。消痞颗粒, 组方为党参、炙百合、乌药、香橡皮、丹参、三七粉、莪术、蒲公英、白花蛇舌草, 由北京中医药大学第三附属医院制剂室制成含生药9 g/g的冲剂, 使用当日配制成0.36 g/mL的药液; 维酶素, 由河北环海药业有限公司生产, 使用当日碾成粉末状, 配制成0.15 g/mL悬浊液, 滤去糖衣沉渣备用; N-甲基-N'-硝基-N-亚硝基胍(MNNG), 由日本TCI东京化成工业发展有限公司提供, 每周用去离子水配制成1 g/L的母液, 存放于4℃冰箱备用, 使用当日用SPF级动物饮用水稀释为120 mg/L的溶液, 整个过程均需避光操作保存; 雷尼替丁饲料, 盐酸雷尼替丁胶囊由赛诺菲安万特(杭州)制药有限公司生产, 由北京科澳协力饲料有限公司制成含0.03%雷尼替丁的颗粒状SPF级大鼠饲料; 氨水购自北京化学试剂公司, 每日用

SPF级动物饮用水配制成0.1%的溶液。TRIzol试剂盒(美国Invitrogen); M-MLV反转录试剂盒、Taq DNA聚合酶、dNTP、DNA Marker (日本Takara); SYBR Green Real time PCR Master mix试剂盒(瑞士Roche); 100 bp DNA Ladder(北京全式金生物技术有限公司); PCR引物由上海生工生物工程有限公司合成。蛋白质分子量Marker(Fermentas); 一抗p53为兔单克隆抗体(美国CST公司); 二抗为辣根酶标记山羊抗兔IgG(北京中杉金桥生物技术有限公司)。

### 1.2 方法

**1.2.1 造模与分组:** SPF级♂ Wistar大鼠60只, 随机分为2组。10只为空白组, 给以普通饮食喂养, 持续至实验结束。其余50只参照相关文献<sup>[6,7]</sup>并加以改进, 创建实验性大鼠CAG伴胃黏膜Dys病变模型; 动物分笼饲养, 每日自由饮用浓度为0.1%氨水溶液, 每24 h更换1次饮用水。每日自由进食含0.03%雷尼替丁的颗粒状SPF级大鼠饲料。每日予120 mg/L的MNNG溶液灌胃1次, 每只5 mL/kg, 持续28 wk。于实验第12、16、18、20、22、24、26、28 wk末各随机抽检2只。第28 wk末造模成功后将造模后剩余的30只大鼠随机分成3组, 每组10只, 均给予普通饮食喂养。模型组予生理盐水3 mL/kg、维酶素组予维酶素悬浊液2 mL/kg(即维酶素0.3 g/kg)、消痞颗粒组予消痞颗粒制备药液3 mL/kg(含生药9 g/kg)灌胃, 每日1次。治疗阶段持续12 wk。所有大鼠于实验第40 wk末处死。以8%水合氯醛5 mL/kg腹腔注射麻醉下摘离全胃, 迅速沿大弯侧剪开, 冷1%DEPC生理盐水漂洗内容物, 滤纸吸干水分, 取胃窦部黏膜装入冻存管中, 迅速置于液氮内冷冻, 储存于-80℃冰箱备用。

**1.2.2 Real-time PCR法检测野生型p53 mRNA表达量:** 提取胃组织总RNA, 反转录后进行PCR扩增, GAPDH为内参。引物如下: p53 Forward: 5'-GGAGTGCAAAGAGAGCACTG-3', Reverse: 5'-CTCATTTCAGCTCTCGGAACA-3', 产物长度134 bp; GAPDH Forward: 5'-CAACTCCCTCAAGATTGTCAGCAA-3', Reverse: 5'-GGCATGGACTGTGGTTCATGA-3', 产物长度128 bp。PCR反应条件: 94℃预变性15 min; 94℃变性15 s, 60℃退火34 s, 72℃延伸15 s, 40个扩增循环; 72℃补循环10 min。反应结束后由实时定量PCR仪根据反应过程中产生的荧光信号进行数据处理得出Ct值。用相对定量 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法分析结果。

**1.2.3 Western blot法检测突变型P53蛋白表达量:**

### ■研究前沿

p53基因突变是各种肿瘤中最常见的基因突变类型, 目前关于胃癌的研究中p53也是热点。中医药防治胃癌的作用机制研究日趋广泛, 但尚未见中医益气化瘀解毒法对胃癌前病变过程中p53影响的报道。

### ■相关报道

谢晶日等研究发现, 中药欣胃颗粒对气阴两虚挟瘀型的胃癌前病变有良好的疗效。

### ■应用要点

益气化瘀解毒法可有效逆转p53基因的突变,提高野生型p53 mRNA的表达,从而促进p53原有抑制肿瘤生长的作用。这可能是益气化瘀解毒法逆转异型增生,防治胃癌前病变,降低胃癌发病率的有效作用机制之一。

表 1 各组野生型p53 mRNA和突变型P53蛋白表达量 ( $n = 5$ )

分组	野生型p53 mRNA	突变型P53蛋白
空白组	0.811 ± 0.270	0.058 ± 0.047
模型组	0.443 ± 0.081 <sup>bd</sup>	0.886 ± 0.127 <sup>bd</sup>
维酶素组	0.456 ± 0.148 <sup>bd</sup>	0.350 ± 0.065 <sup>bd</sup>
消痞颗粒组	0.710 ± 0.202	0.118 ± 0.040

<sup>b</sup> $P < 0.01$  vs 空白组; <sup>d</sup> $P < 0.01$  vs 消痞颗粒组。

从组织中抽提蛋白质,测定总蛋白浓度。取40  $\mu$ g总蛋白与上样液混合、变性。将蛋白加入点样孔,电泳初始电压80 V,溴酚蓝染料的前缘进入分离胶上缘后提高电压至100 V,当溴酚蓝染料到达分离胶底部时停止电泳。恒流30 mA,电转90 min。转移结束后,PVDF膜取出标记膜的方向。用5%TBS-T脱脂奶粉封闭,室温振荡60 min。TBS-T漂洗液洗膜10 min×3次,将膜移入杂交袋中,加入用适当漂洗液稀释的抗体(稀释比例1:1 000),封口,4  $^{\circ}$ C孵育过夜;再用大量TBS-T漂洗液洗膜10 min×3次,将PVDF膜移入另一新的杂交袋,加入漂洗液稀释的辣根过氧化物酶标记的二抗(稀释比例1:2 000),37  $^{\circ}$ C振荡60 min。加入显色液暗室显色,扫描胶片,用IPP软件分析目的条带灰度值,经内参 $\beta$ -actin校正后进行统计学分析。

**统计学处理** 采用SPSS15.0统计软件分析,计量数据用mean±SD表示,组间差异用单因素方差分析(One-Way ANOVA, LSD method),以 $P < 0.05$ 为具有统计学差异, $P < 0.01$ 为具有显著统计学差异。

## 2 结果

**2.1 各组野生型p53 mRNA表达量的比较** 模型组和维酶素组与空白组比较均显著降低( $P = 0.007, 0.009$ );消痞颗粒组与模型组和维酶素组比较均显著增高( $P = 0.039, 0.049$ );消痞颗粒组与空白组比较,无统计学差异( $P = 0.411$ ,表1)。

**2.2 各组突变型P53蛋白表达量比较** 模型组P53蛋白表达最高,其次是维酶素组,消痞颗粒组p53较前2组表达明显降低,与空白组相接近(图1)。各组灰度值比较,模型组和维酶素组与空白组比较均显著增高( $P = 0.000, 0.001$ );消痞颗粒组与模型组和维酶素组比较均显著降低( $P = 0.000, 0.003$ );消痞颗粒组与正常组无差异( $P = 0.288$ ,表1)。

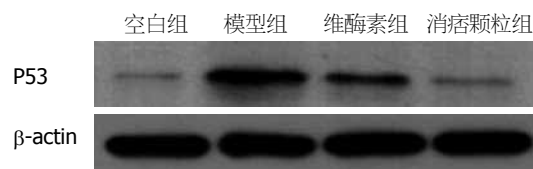


图 1 各组突变型P53蛋白表达量。

## 3 讨论

在多种基因共同作用的肿瘤形成过程中,p53是关键性的肿瘤抑制基因,并在参与肿瘤发生发展的多条信号通路中起主导调节作用。作为一种肿瘤抑制基因,p53可以诱导细胞周期停滞、DNA修复、细胞衰老和凋亡等<sup>[8]</sup>。p53基因突变是各种肿瘤中最常见的基因突变类型,超过半数的肿瘤中都包含p53基因突变,在95%的人类肿瘤中可发现有p53基因的突变<sup>[9]</sup>。突变型p53不仅导致野生型P53蛋白原有抑制肿瘤的功能丧失,而且也产生了新的功能,促进了肿瘤的发展<sup>[10]</sup>。在某些肿瘤中,p53基因突变发生在中后期,或在晚期起重要作用,导致更具侵袭性和浸润性的肿瘤形成<sup>[8]</sup>。在胃癌组织中p53基因的突变主要发生于外显子5-8中,以错义突变为主。p53基因突变见于萎缩性胃炎、肠化生及胃癌的各个阶段,且进展期胃癌高于早期胃癌<sup>[11]</sup>。

PLGC属病理学名词,中医学根据其临床表现认为本病属于“胃脘痛”、“痞满”、“呃逆”、“呕吐”等范畴,目前多数学者认为PLGC应归属于“痞证”来研究<sup>[12]</sup>。由于PLGC常为CAG进一步发展而来,且Dys又是PLGC程度较重的类型,故CAG伴Dys属于痞证的后阶段。痞满病程较长时,常形成正虚邪实,虚实夹杂的格局。正虚为脾胃气虚和/或阴虚,邪实为瘀血邪毒。邪毒又包括热毒、气滞、湿毒等。虚实之间常可相互转化,如瘀血邪毒内阻日久,可损伤脾胃,致脾胃气虚;脾胃气虚日久,气机升降不利,也易产生瘀血邪毒<sup>[13-15]</sup>。根据以上病机,制定本病的主要治法为益气化瘀解毒法。在该法指导下组方的消痞颗粒由百合乌药汤化裁而成,全方药物组成为党参、炙百合、乌药、丹参、三七粉、蒲公英、白花蛇舌草、香橡皮、莪术。方中党参、炙百合益气养阴健脾;丹参、三七粉活血化瘀;蒲公英、白花蛇舌草清热解毒化湿;乌药、香橡皮理气消胀;莪术理气散结。诸药配伍,补虚祛实,标本同治,共奏益气化瘀解毒之功。

本研究结果显示,模型组野生型p53 mRNA



的表达显著低于空白组, 突变型p53灰度值显著高于空白组, 说明在Dys这种PLGC过程中也存在着p53基因的突变, 这与其他相关文献报道一致. 本研究结果还表明, 以中医益气化瘀解毒法为指导组方的消痞颗粒可促进CAG伴Dys模型大鼠野生型p53 mRNA的表达、抑制突变型P53蛋白的表达, 这种作用与模型组和维酶素组比较均有显著差异, 与空白组比较均无统计学差异, 说明益气化瘀解毒法可有效逆转p53基因的突变, 提高野生型p53 mRNA的表达, 从而促进p53原有抑制肿瘤生长的作用. 这可能是益气化瘀解毒法逆转Dys, 防治PLGC, 降低胃癌发病率的有效作用机制之一.

#### 4 参考文献

- 1 胡品津, 刘新光. 消化内科学. 第1版. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 34
- 2 Deng X, Liang J, Liu DH, Zhu CY, Li LH, Qin LK. An experimental research of Weining granule in treating gastric precancerous lesions. *Chin-Ger J Clin Oncol* 2009; 8: 137-141
- 3 Lee JR, Chung WC, Kim JD, Lee KM, Paik CN, Jung SH, Jung JH, Lee YK, Han SW. Differential LINE-1 Hypomethylation of Gastric Low-Grade Dysplasia from High Grade Dysplasia and Intramucosal Cancer. *Gut Liver* 2011; 5: 149-153
- 4 蒋时红, 刘旺根, 张文娴, 刘燕. 中医治法对胃癌前病变大鼠胃黏膜细胞凋亡的影响. *世界华人消化杂志* 2010; 18: 3012-3015
- 5 游伟程. 胃癌早诊早治进展. *中国肿瘤* 2009; 18: 698
- 6 Li CQ, Liu WW, Fang DC. Experimental study on model establishment, mechanism of Production, and reverse therapy of gastric mucosal precancerous lesions in rats. *J Med Coll PLA* 1994; 9: 103-107
- 7 Si J, Zhou W, Wu J, Cao Q, Xiang Z, Jiang L, Lü W, Huang H. Establishment of an animal model of chronic atrophic gastritis and a study on the factors inducing atrophy. *Chin Med J (Engl)* 2001; 114: 1323-1325
- 8 Rivlin N, Brosh R, Oren M, Rotter V. Mutations in the p53 Tumor Suppressor Gene: Important Milestones at the Various Steps of Tumorigenesis. *Genes Cancer* 2011; 2: 466-474
- 9 Levine AJ. Introduction: The Changing Directions of p53 Research. *Genes Cancer* 2011; 2: 382-384
- 10 Suzuki K, Matsubara H. Recent advances in p53 research and cancer treatment. *J Biomed Biotechnol* 2011; 2011: 978312
- 11 周亚东, 甘润良. 抑癌基因p53与胃癌的研究进展. *医学综述* 2010; 16: 1326-1330
- 12 弓淑珍. 胃炎I号对大鼠PLGC组织基质金属蛋白酶-7, 9调控机制的研究. 广州: 广州中医药大学, 2009: 3
- 13 周仲瑛. 中医内科学. 第2版. 北京: 中国中医药出版社, 2007: 208
- 14 姜良铎, 杨晋翔. 国医大家董建华医学经验集成. 第1版. 北京: 中国中医药出版社, 2010: 328-341
- 15 杨晋翔, 邱岳, 李志钢. 中医药干预治疗慢性萎缩性胃炎伴异型增生的研究进展. *北京中医药大学学报(中医临床版)* 2010; 17: 37-40

#### ■同行评价

文章的科学性、创新性和可读性能较好地反映我国或国际胃肠病学临床和基础研究的先进水平.

编辑 曹丽鸥 电编 何基才

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) CN 14-1260/R 2011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)

# 艾灸对脾虚大鼠血浆 $\beta$ -内啡肽、胃动素、生长抑素的影响

谭静, 常小荣, 严洁, 易受乡, 林亚平, 岳增辉, 刘密, 彭艳

## ■背景资料

中医学所指的“脾”在现代研究中被认为是一个以消化为主的多系统、多功能的综合单位, 与神经、内分泌及免疫系统功能均有密切联系, 脾虚证则是上述综合单位功能的减低。对于脾本质及脾虚证治疗的探讨, 一直是研究的热点。近年来的研究表明, 针灸对脾虚证治疗效果较佳。

谭静, 常小荣, 严洁, 易受乡, 林亚平, 岳增辉, 刘密, 彭艳, 湖南中医药大学针灸推拿学院 湖南省经穴脏腑相关重点实验室 湖南省长沙市 410007

国家重点基础研究发展规划基金资助项目, No. 2009CB522904  
国家自然科学基金资助项目, No. 30973802

湖南省教育厅重点课题基金资助项目, No. 08A048

作者贡献分布: 本课题由常小荣、严洁、易受乡及林亚平设计; 研究过程由刘密、彭艳及谭静操作完成; 研究所用工具由常小荣与岳增辉提供; 数据分析由谭静完成; 论文写作由谭静完成。

通讯作者: 常小荣, 教授, 410007, 湖南省长沙市韶山路113号, 湖南中医药大学东塘校区. xrchang1956@163.com  
电话: 0731-8845187

收稿日期: 2011-06-14 修回日期: 2011-07-26

接受日期: 2011-08-12 在线出版日期: 2011-12-08

## Effect of moxibustion on plasma levels of $\beta$ -EP, MTL and SS in rats with spleen deficiency

Jing Tan, Xiao-Rong Chang, Jie Yan, Shou-Xiang Yi, Yan-Ping Lin, Zeng-Hui Yue, Mi Liu, Yan Peng

Jing Tan, Xiao-Rong Chang, Jie Yan, Shou-Xiang Yi, Yan-Ping Lin, Zeng-Hui Yue, Mi Liu, Yan Peng, Key Laboratory of Meridians and Viscera, Tertiary Laboratory of State Administration of Traditional Chinese Medicine, Institute of Acupuncture, Moxibustion and Massage, Hunan University of Traditional Chinese Medicine, Changsha 410007, Hunan Province, China

Supported by: the Major State Basic Research Development Program of China, No. 2009CB522904; National Natural Science Foundation of China, No. 30973802; and the Key Program of the Educational Commission of Hunan, No. 08A048

Correspondence to: Xiao-Rong Chang, Professor, Institute of Acupuncture, Moxibustion and Massage, Hunan University of Traditional Chinese Medicine, 113 Shaoshan Middle Road, Changsha 410007, Hunan Province, China. xrchang1956@163.com

Received: 2011-06-14 Revised: 2011-07-26

Accepted: 2011-08-12 Published online: 2011-12-08

## Abstract

**AIM:** To explore the effect of moxibustion on general symptom score, serum D-xylose and plasma levels of  $\beta$ -endorphin ( $\beta$ -EP), motilin (MTL) and somatostatin (SS) in rats with spleen deficiency.

**METHODS:** Forty specific pathogen-free Sprague-Dawley rats were randomly divided into blank group, model group, mild moxibus-

tion group and ginger moxibustion group. The rats were injected with concentrated solution of rhubarb (1 mL/100 g) twice a day for 14 d to induce spleen deficiency. On day 7, rats in the mild moxibustion and ginger moxibustion groups received moxibustion. The changes in weight, appetite, and behavior of rats were observed during the experimental period. Serum D-xylose was determined by colorimetric analysis. Plasma levels of  $\beta$ -EP, MTL and SS were measured by radioimmunoassay.

**RESULTS:** Compared to the blank group, serum D-xylose and plasma  $\beta$ -EP and MTL decreased markedly while general symptom score and plasma SS increased significantly in the model group (all  $P < 0.01$ ). After treatment by mild and ginger moxibustion, the general symptom score decreased markedly when compared to pretreatment level ( $4.50 \pm 1.08$  vs  $7.30 \pm 1.16$ ,  $3.30 \pm 0.94$  vs  $7.60 \pm 0.84$ , all  $P < 0.01$ ) or that in the model group ( $4.50 \pm 1.08$  vs  $10.70 \pm 1.25$ ,  $3.30 \pm 0.94$  vs  $10.70 \pm 1.25$ , all  $P < 0.01$ ), while the content of serum D-xylose increased significantly ( $18.816 \pm 2.7981$  vs  $14.009 \pm 1.7188$ ,  $21.370 \pm 1.6750$  vs  $14.009 \pm 1.7188$ ,  $P < 0.01$ ). These changes were more obvious for rats treated by ginger moxibustion. Compared to the model group, the contents of  $\beta$ -EP and MTL in the mild moxibustion group and ginger moxibustion group increased markedly ( $223.38 \pm 50.20$  vs  $150.06 \pm 35.97$ ,  $199.52 \pm 52.88$  vs  $150.06 \pm 35.97$ ,  $P < 0.01$ ,  $P < 0.05$ ;  $379.64 \pm 68.06$  vs  $305.16 \pm 51.99$ ,  $366.47 \pm 41.81$  vs  $305.16 \pm 51.99$ ,  $P < 0.01$ ,  $P < 0.05$ ), while the content of SS decreased significantly ( $44.20 \pm 4.06$  vs  $64.03 \pm 19.12$ ,  $36.78 \pm 8.34$  vs  $64.03 \pm 19.12$ ,  $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ).

**CONCLUSION:** Moxibustion can markedly improve general symptoms in rats with spleen deficiency possibly by modulating the levels of plasma  $\beta$ -EP, MTL and SS.

**Key Words:** Moxibustion; Spleen deficiency;  $\beta$ -endorphin; Motilin; Somatostatin

Tan J, Chang XR, Yan J, Yi SX, Lin YP, Yue ZH, Liu M, Peng Y. Effect of moxibustion on plasma levels of  $\beta$ -EP,

## ■同行评议者

王富春, 教授, 长春中医药大学针灸推拿学院; 唐文富, 副教授, 四川大学华西医院中西医结合科; 李康, 副教授, 广东药学院药科学院药物分析教研室

MTL and SS in rats with spleen deficiency. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2011; 19(34): 3498-3502

## 摘要

**目的:** 探讨艾灸对大黄所致脾虚大鼠一般症状、血清D-木糖(D-xylose)、血浆 $\beta$ -内啡肽( $\beta$ -EP)、胃动素(MTL)、生长抑素(SS)的影响。

**方法:** 将40只健康SD大鼠随机分为4组,即空白组、模型组、温和灸组、隔姜灸组。大黄水煎剂灌胃制作脾虚模型,观察大鼠一般状况,放射免疫法测定血浆 $\beta$ -EP、MTL、SS的水平,比色分析法测定血清D-木糖水平。

**结果:** 与空白组比较,模型组大鼠血清D-木糖、血浆 $\beta$ -EP、MTL含量明显降低,一般症状积分、SS含量明显增高( $P<0.01$ );艾灸后,大鼠一般症状积分较艾灸前( $4.50\pm 1.08$  vs  $7.30\pm 1.16$ ,  $3.30\pm 0.94$  vs  $7.60\pm 0.84$ ,  $P<0.01$ )、模型组( $4.50\pm 1.08$  vs  $10.70\pm 1.25$ ,  $3.30\pm 0.94$  vs  $10.70\pm 1.25$ ,  $P<0.01$ )明显降低,差异极显著;大鼠血清D-木糖增高,与模型组比较差异显著( $18.816\pm 2.7981$  vs  $14.009\pm 1.7188$ ,  $21.370\pm 1.6750$  vs  $14.009\pm 1.7188$ ,  $P<0.01$ );以上变化均以隔姜灸更明显( $P<0.05$ )。与模型组比较,艾灸后血浆 $\beta$ -EP含量增加( $223.38\pm 50.20$  vs  $150.06\pm 35.97$ ,  $199.52\pm 52.88$  vs  $150.06\pm 35.97$ ,  $P<0.01$ ,  $P<0.05$ )、MTL含量增加( $379.64\pm 68.06$  vs  $305.16\pm 51.99$ ,  $366.47\pm 41.81$  vs  $305.16\pm 51.99$ ,  $P<0.01$ ,  $P<0.05$ )、SS含量降低( $44.20\pm 4.06$  vs  $64.03\pm 19.12$ ,  $36.78\pm 8.34$  vs  $64.03\pm 19.12$ ,  $P<0.05$ ,  $P<0.01$ ),但两种灸法之间未体现差异。

**结论:** 温和灸、隔姜灸足三里、中脘等穴均能明显改善实验性脾虚大鼠的一般症状,提高血清D-木糖含量,并以隔姜灸作用更佳;均能纠正脾虚时紊乱的血浆 $\beta$ -EP、MTL、SS的水平,这可能是治疗脾虚证的作用机制之一。

**关键词:** 灸法;脾虚; $\beta$ -内啡肽;胃动素;生长抑素

谭静,常小荣,严洁,易受乡,林亚平,岳增辉,刘密,彭艳. 艾灸对脾虚大鼠血浆 $\beta$ -内啡肽、胃动素、生长抑素的影响. 世界华人消化杂志 2011; 19(34): 3498-3502  
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/19/3498.asp>

## 0 引言

艾灸是我国一种传统疾病防治方法,温通、补虚的作用较佳。在临床,医生运用艾灸治疗脾虚

疾病获得了良效<sup>[1,2]</sup>。自Basedovsky于1977年提出神经内分泌免疫网络学说以来<sup>[1]</sup>,研究者将中医学对“脾”的认识与之结合,从脑肠神经-内分泌-免疫(neuroendocrino-immunologic-network, NEI)网络内多种网络介质水平的变化上对脾虚本质进行了探讨,成为研究新方向。我们以往的研究表明:温补法对于脾虚证的治疗具有较好的疗效<sup>[2]</sup>,而艾灸治疗作用偏于温补,因此艾灸治疗脾虚证的疗效是否有实验依据?是否能在改善脾虚动物一般症状的同时对特异性指标产生影响?这种影响是否与脑肠神经-内分泌-免疫网络中有关?不同的灸法之间是否存在差异?因此,本实验以大黄致脾虚模型大鼠为研究对象,探讨不同灸法对模型动物的一般症状、血清D-木糖(D-xylose)、血浆 $\beta$ -内啡肽( $\beta$ -EP)、胃动素(motilin, MTL)、生长抑素(somatostatin, SS)含量的影响,进一步比较不同灸法的差异,为艾灸治疗脾虚证的机制研究提供实验依据,也为艾灸治疗脾虚证的临床和理论研究提供参考。

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 健康SPF级SD大鼠40只,雌雄各半,体质量200-250 g,月龄3-4 mo,购自湖南斯莱克景达实验动物有限公司。将大鼠随机分为空白组、模型组、温和灸组、隔姜灸组,每组10只。饲养于湖南中医药大学实验动物中心SPF级实验动物房,饲养温度22℃-25℃,湿度40%-60%,自然采光。20%乌拉坦、40 g/L多聚甲醛、0.9% NaCl(湖南中医药大学针灸生物信息分析重点实验室配制); $\beta$ -EP放射免疫试剂盒(北京海军放免技术中心);MTL、SS放射免疫试剂盒(北京华英生物技术研究所);TGL16M台式高速冷冻离心机(长沙科威实业有限公司); $\gamma$ -911全自动放免计数仪(中国科技大学实业总公司);DK-8D型电热恒温水槽(上海精宏实验设备有限公司);BD-180S双层门卧式冷冻柜(青岛海尔冷柜总公司)。

### 1.2 方法

**1.2.1 分组及治疗:** (1)空白组:生理盐水灌胃14 d,余同模型组;(2)模型组:造模14 d,不做任何治疗,只做与温和灸组相同的固定,第14天晚禁食,第15天取材,取材前1 h称取体质量后以D-木糖液(浓度3 g/100 mL,剂量2 mL/100 g)灌胃,第1、7、14天行一般症状量化积分;(3)温和灸组:造模14 d,第7天起施以温和灸,具体方法如下:2组穴位分别是足三里、中脘穴和脾俞、胃俞穴。每次取1组穴,2组交替进行。穴位定位参考林文

## ■ 研发前沿

现有研究已表明,脑肠神经-内分泌-免疫(NEI)网络内的多种脑肠肽与中医“脾”的生理功能及脾虚证的发生关系密切,运用艾灸温中补虚治疗脾虚证临床运用广泛,效果较佳;但缺乏实验依据,同时对其治疗机制的研究有待深入探讨。

## ■ 相关报道

研究发现,壮医药线灸治疗脾虚证,可能是通过调节脑-肠-轴胃泌素、 $\beta$ -内啡肽、胃动素和生长抑素等机制来实现,作用的关键性部位可能是垂体。

### ■创新盘点

本实验以大黄致脾虚模型大鼠为研究对象,观察不同灸法对模型动物的一般症状、血清D-木糖的影响从而探讨艾灸对脾虚证的治疗作用,也观察了对血浆 $\beta$ -内啡肽、胃动素、生长抑素的调节作用以探讨治疗的作用机制。

注主编《实验针灸学》常用动物穴位定位法及拟人比照法。足三里位于膝关节后外侧,在腓骨小头下约5 mm处;中脘位于脐上约20 mm(以胸锁联合和耻骨联合连线下1/4与上3/4交点为肚脐);脾俞位于第12胸椎下两旁肋间;胃俞位于第13胸椎下两旁肋间。大鼠固定好后,将艾条夹在自制小型灸架上,对准施灸部位,距离约2 cm处点燃施灸。每天每穴连续灸30 min,连续8 d; (4) 隔姜灸组:造模14 d,第7天起施以隔姜灸,操作时将艾炷放在厚度为3 mm,扎有小孔的生姜片上,置于施灸部位,点燃施灸。余同温和灸组。

1.2.2 造模:参照文献方法<sup>[3-6]</sup>,200%的大黄水浸剂浓缩液4℃灌胃,1 mL/(100 g·只),2次/d,制备脾虚动物模型。制定模型评估标准:(1)泄泻,严重时甚至脱肛;(2)食少纳呆;(3)消瘦,体质量减轻;(4)神态萎靡,四肢不收,毛色枯槁;(5)卷缩聚堆;(6)易疲劳。第(1)(2)项为主症,第(3)-(6)项为兼症。具备2项主症和2项兼症时,即可以认为脾虚证造模成功。所有组第14 d晚禁食1夜,第15 d处死并取材。

1.2.3 检测指标:参考《脾虚证的现代研究》中介绍的中兽医对脾虚的辨证标准,从如下观察脾虚大鼠的见症:包括体质量、食量、精神、活动动作、粪便、拉尾排便反应、悬空拉尾抵抗力测试等。各指标按轻、中、重给予评分并予以积分,其中无症状记0分,轻度记1分,中度记2分,重度记3分。检测大鼠血浆 $\beta$ -EP、MTL、SS水平。

1.2.4 检测:用20%乌拉坦以10 mL/kg腹腔注射麻醉。腹主动脉采血2 mL,立即置入预冷的含0.3 mol/L EDTA- $\text{Na}_2$  40  $\mu\text{L}$ 和抑肽酶40  $\mu\text{L}$ 的试管中,混匀,-4℃低温离心,3 000 r/min,离心15 min,取血浆分管保存在-40℃低温冰箱待测。采血2 mL,离心制备血清,低温保存待测D-xylose。放射免疫法测定血浆 $\beta$ -EP、MTL、SS含量,比色分析法测定血清D-xylose含量,按药盒说明书操作,测定中自设质量质控管, $\gamma$ -911全自动放免计数仪自动检测。

**统计学处理** 所有测量数据均用mean $\pm$ SD表示,所有资料进行正态性检验。符合正态分布者,多组计量资料采用单因素方差分析(One-way ANOVA),方差齐者用LSD法,方差不齐者用Tamhane's T2法;不符合正态分布者采用秩和检验。所有数据使用SPSS 16.0 for Windows软件进行处理。

表1 各组动物不同观察时点一般见症积分(mean $\pm$ SD)

分组	7 d	14 d
空白组	1.10 $\pm$ 0.99	1.10 $\pm$ 0.99
模型组	7.60 $\pm$ 1.17	10.70 $\pm$ 1.25 <sup>bh</sup>
温和灸组	7.30 $\pm$ 1.16	4.50 $\pm$ 1.08 <sup>dh</sup>
隔姜灸组	7.60 $\pm$ 0.84	3.30 $\pm$ 0.94 <sup>deh</sup>

<sup>b</sup> $P<0.01$  vs 空白组; <sup>d</sup> $P<0.01$  vs 模型组; <sup>e</sup> $P<0.05$  vs 温和灸组; <sup>h</sup> $P<0.01$  vs 模型组。

## 2 结果

2.1 一般状况 第14天时,与空白组比较,模型组一般见症积分明显增高( $P<0.01$ );与模型组比较,温和灸、隔姜灸组明显降低( $P<0.01$ );与温和灸组比较,隔姜灸组降低更明显( $P<0.05$ )。与第7天比较,温和灸组、隔姜灸组明显降低( $P<0.01$ ),模型组明显增高( $P<0.01$ ,表1)。

2.2 对血清D-木糖的影响 第14天时,与空白组比较,模型组血清D-木糖含量( $\mu\text{g/L}$ )降低( $14.009\pm1.7188$ ,  $P<0.01$ );与模型组比较,温和灸、隔姜灸组明显增高( $18.816\pm2.7981$ ,  $21.370\pm1.6750$ ,  $P<0.01$ );与温和灸组比较,隔姜灸组增高更为明显( $P<0.05$ )。

2.3 对血浆 $\beta$ -EP、MTL、SS的影响 与空白组比较,模型组 $\beta$ -EP、MTL水平明显降低( $P<0.01$ ),SS水平显著增高( $P<0.01$ )。与模型组比较,温和灸组、隔姜灸组 $\beta$ -EP、MTL水平增高( $P<0.01$ ;  $P<0.05$ ),SS水平降低( $P<0.05$ ,  $P<0.01$ ,表2)。

## 3 讨论

脾胃学说作为中医脏象学说的核心内容之一,一直是人们研究的热点问题。现代研究认为中医学所指的“脾”应是一个以消化为主的多系统、多功能的综合单位<sup>[7]</sup>,与神经、内分泌及免疫系统功能均有密切联系<sup>[8]</sup>,脾虚证则源于上述综合单位功能的减低。随着脾虚证诊断标准的确立,各类脾虚证动物模型被成功复制,对脾虚证的研究不断地深入。自20世纪70年代北京师范大学生物系消化教研组首先报道了用大黄煎剂喂饲动物制出我国第一个脾虚证动物模型,其后国内外不少单位进一步对大黄引起的“脾虚”动物的机能状态、生理生化方面的改变、免疫功能低下状态做了多方面的研究和探讨,被认为是稳定性最好的脾虚证模型建立方法<sup>[9]</sup>。

自1976年,金敬善等在探究慢性气管炎患者的小肠吸收功能时发现许多该病患者具有脾虚



表 2 各组动物血浆 $\beta$ -EP、MTL、SS浓度水平 ( $\mu\text{g/L}$ , mean  $\pm$  SD)

分组	$\beta$ -EP	MTL	SS
空白组	227.00 $\pm$ 55.33	389.74 $\pm$ 56.22	30.63 $\pm$ 13.65
模型组	150.06 $\pm$ 35.97 <sup>b</sup>	305.16 $\pm$ 51.99 <sup>b</sup>	64.03 $\pm$ 19.12 <sup>b</sup>
温和灸组	223.38 $\pm$ 50.20 <sup>d</sup>	379.64 $\pm$ 68.06 <sup>d</sup>	44.20 $\pm$ 4.06 <sup>c</sup>
隔姜灸组	199.52 $\pm$ 52.88 <sup>c</sup>	366.47 $\pm$ 41.81 <sup>c</sup>	36.78 $\pm$ 8.34 <sup>d</sup>

<sup>b</sup> $P < 0.01$  vs 空白组; <sup>c</sup> $P < 0.05$ , <sup>d</sup> $P < 0.01$  vs 模型组.

#### ■应用要点

本研究为艾灸治疗脾虚证的机制研究提供实验依据,也为艾灸治疗脾虚证的临床和理论研究提供参考.

症状,而这些脾虚证患者尿D-xylose排泄率很低.此后,他在1979年的《中华医学检验杂志》上详细地介绍了尿中D-xylose的简易测定方法,自此D-xylose排泄率是脾虚证诊断的特异性指标<sup>[10]</sup>. D-xylose是一种五碳糖,通常在血液中不存在,口服后其能像葡萄糖一样在小肠通过易化扩散吸收入血,吸收后在体内不被肝脏代谢,亦不受胰腺和甲状腺的影响,经肾脏排出,其吸收水平能反映小肠的表面积及小肠的吸收功能水平<sup>[11]</sup>.

中医认为:“脾主运化”、“脾开窍于口”、“脾在志为思,思伤脾”,“四季脾旺不受邪”.自1977年Basedovsky提出神经-内分泌-免疫网络学说后,近年来,研究者在此基础上,结合中医学对“脾”的认识,从脑肠神经-内分泌-免疫(neuroendocrino-immunologic-network, NEI)网络内多种网络介质出发对脾虚证进行了探究,其中对脑肠肽的研究成为新的热点. $\beta$ -EP、MTL、SS作为3种重要的脑肠肽,跟中医“脾”的生理功能关系密切. $\beta$ -EP是一种内源性阿片样肽,在周围系统中,主要存在于内分泌和旁分泌细胞,起到发挥激素和局部递质的作用.在中枢系统中,主要存在于内源性和外源性神经元,起到神经递质的作用,如刺激胃酸和十二指肠近段 $\text{HCO}_3^-$ 分泌,保护胃肠黏膜细胞,影响胃肠运动等<sup>[12]</sup>.另外,有研究发现 $\beta$ -EP在摄食行为的调节中起着重要作用,如在脾虚大鼠食欲中枢、脑室内注射微量 $\beta$ -EP后,实验动物摄食活动明显增加<sup>[13]</sup>;  $\beta$ -EP也具有较强免疫调节作用,表现为对免疫功能的双重调节. MTL是一种由22个氨基酸残基组成的多肽,因其能引起胃的强烈收缩和小肠明显的分节运动,又被称为“饥饿激素”或“消化间期激素”.正常情况下,血中MTL水平与进食和进餐的种类、胃容量的扩大、小肠活动状态、十二指肠内酸度及其他消化道激素的作用等因素有关.研究表明,MTL对消化间期移行性复合运动(migrate

motor complex, MMC)III期的发生起着重要的作用<sup>[14,15]</sup>,一方面诱发胃强烈收缩和小肠明显的分节运动,加强回肠和结肠的运动,对胃肠腔内容起清扫作用;另一方面,MMCIII期的出现又可激发相应信号作用于摄食中枢,促进摄食.另有发现,脾虚时MTL含量下降明显,运用推拿及健脾中药可提高血中MTL的含量<sup>[16,17]</sup>. SS全称为生长激素释放抑制激素,它是一种由14个氨基酸组成多肽,广泛分布于下丘脑、胃肠道黏膜等部位.在消化系统中,主要分布于肠神经系统、胃体和胃窦黏膜内的D细胞中,他在机体的生理作用主要是对神经传递、腺体分泌、平滑肌收缩等广泛抑制.

在对灸法治疗脾虚证以及对上述指标的影响上,现仅有吕琳等针对壮医药线点灸疗法进行了较为系统的研究<sup>[18-20]</sup>.该疗法是流传于壮族民间的传统医疗的一种外治法,治疗时用药液浸泡过的苕麻线点灸以刺激局部发挥经络传导作用.研究者采用耗气破气加饥饱失常法制造脾虚动物模型,通过实验认为该疗法治疗脾虚证,可能是通过调节脑-肠-轴胃泌素、 $\beta$ -内啡肽、胃动素和生长抑素等机制来实现.并以垂体为新的切入点,采用放射免疫法检测分析了壮医药线点灸对去垂体脾虚大鼠下丘脑、血、胃、肠生长抑素的影响,从而推论壮医药线点灸治疗实验性脾虚证有效调节脑肠神经-内分泌-免疫(NEI)网络生长抑素含量的关键性部位可能是垂体.我们的研究则是从灸法中最为常用的艾灸出发,选取临床最常用的温和灸及隔姜灸来观察其对脾虚证大鼠脾虚症状、血清D-木糖以及血浆中 $\beta$ -EP、MTL、SS的影响.在实验中,我们发现,造模第3天时大鼠出现了粪便不成形的症状;第3-7天时,陆续出现不同程度的腹泻、肛周污秽、活动量减少、食量减少、体质减轻的症状,第7天的一般症状积分达7.5附近,提示处于轻度脾虚.实验第14天,接受艾灸



### ■同行评价

本研究设计合理, 结果可靠, 结论可信, 对艾灸防治脾虚证的机制研究方面具有一定的参考价值。

治疗的大鼠虽仍有粪便不成形、食量减少、倦怠及体质量减轻的症状, 但较第7天已明显缓解, 较未接受治疗的模型组大鼠则症状减轻非常显著, 这种改变以隔姜灸更为显著。另外, 艾灸后D-木糖水平升高同样以隔姜灸更为显著。最后, 我们发现, 脾虚时大鼠 $\beta$ -EP、MTL、SS的水平均出现了紊乱, 表现为 $\beta$ -EP、MTL的骤降与SS的骤升。艾灸后, 上述紊乱得以调整,  $\beta$ -EP、MTL水平上调与SS水平下降, 但温和灸与隔姜灸在上述调整作用上未能体现差异。

在实验的过程中我们遇到了一些困难, 例如在进行隔姜灸时, 如何真正的模拟临床, 具体体现在姜片的厚度究竟为多少? 大小为多少? 由于缺乏统一的标准, 仅能按照人体施灸时姜片的厚度及大小, 实验时易出现灸温不够, 施灸不均等。另外, 由于动物无法及时表达灸温是否过热, 且目前尚缺乏能够便于检测穴区灸温的方法, 因此易发生烧烫伤事件。这些均值得我们进一步思考和改良。从实验结果来看, 两种灸法在对大鼠脾虚见证的改善、D-木糖水平的调节上表现出了差异, 且以隔姜灸为优, 与临床一般经验相符。但这两种灸法对脾虚大鼠血浆 $\beta$ -内啡肽、胃动素、生长抑素水平的调节未能体现差异, 这可能与样本含量较小及实验时未能理想控制灸温有关。另外, 由于 $\beta$ -EP、MTL、SS不仅分布于血浆中, 在胃黏膜、中枢系统中亦有广泛的分布。以SS为例, 其在人体内广泛地分布于下丘脑、胃肠道黏膜、胰岛和脊髓, 脾虚时该指标在血浆中的水平改变, 尚有争论<sup>[21,22]</sup>。因此, 为更全面地立足于脑肠神经-内分泌-免疫网络系统探讨艾灸治疗脾虚证可能的作用机制, 还可以进一步观测上述指标在中枢、外周、组织等部位以及不同时间内上述脑肠肽动态水平的改变, 并明确改变的关键作用部位。

### 4 参考文献

- 1 周立华, 唐英, 卢依平, 路玫. 艾灸法治疗艾滋病脾气虚腹泻的临床研究. 上海针灸杂志 2008; 27: 17-19

- 2 丁红, 王红, 张田, 陶玉雪. 隔姜灸治疗脾肾阳虚型溃疡性结肠炎疗效观察. 武警医学院学报 2009; 18: 509-601
- 3 Besedovsky H, Sorkin E. Network of immune-neuroendocrine interactions. *Clin Exp Immunol* 1977; 27: 1-12
- 4 谢华, 王小娟, 常小荣, 易受乡, 严洁, 林亚平, 岳增辉, 易展. 王小娟教授运用温补法治疗脾虚证的临床验案. 世界中西医结合杂志 2010; 5: 476-477
- 5 沈自尹. 中医虚证辨证参考标准. 中西医结合杂志 1983; 3: 117
- 6 陈小野. 实用中医证候动物模型学. 第1版. 北京: 北京医科大学 中国协和医科大学联合出版社, 1993: 1-356
- 7 蔡光先. 传统中医理论现代研究. 长沙: 湖南科学技术出版社, 1990: 39-52
- 8 卓勤, 金敬善, 邓新荣. 中医脾与神经内分泌免疫网络调节的关系. 中国中医基础医学杂志 2002; 8: 80-82
- 9 吴咸中, 高金亮. 脾虚证的现代研究. 天津: 天津科技翻译出版公司, 1992: 198-221
- 10 中华人民共和国卫生部药政局. 中药治疗脾虚证的临床研究指导原则. 中国医药学报 1988; 5: 71-71
- 11 Heyman M, Desjeux JF. D-xylose transport in human intestine. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1986; 5: 997
- 12 贾彦敏, 王树荣.  $\beta$ -内啡肽与中医“脾”的关系. 浙江中医药大学学报 2010; 34: 795-796
- 13 Morley JE. Anorexia of aging: physiologic and pathologic. *Am J Clin Nutr* 1997; 66: 760-773
- 14 张建忠, 王雁. 消化间期移行性复合运动的发生机制. 胃肠病和肝病杂志 1999; 8: 30-32
- 15 Tack J, Georges Brohee Prize 1994. Motilin and the enteric nervous system in the control of interdigestive and postprandial gastric motility. *Acta Gastroenterol Belg* 1995; 58: 21-30
- 16 李铁浪, 赵锋, 张泓, 袁宜勤, 王欢欢, 陈锐. 捏脊疗法对脾虚证家兔血清胃动素的影响. 医学研究杂志 2010; 2: 87-89
- 17 薛丽莉, 薛金, 杜晨光. 益脾止泻汤对脾虚泄泻大鼠血清D-木糖含量及血浆胃动素的影响. 中国中医急症 2009; 18: 951-952
- 18 吕琳, 陈永红, 庞声航, 吕泽平, 肖国有, 陈红. 壮医药线点灸对脾虚大鼠垂体、下丘脑、胃、肠生长抑素、 $\beta$ -内啡肽的影响. 上海中医药杂志 2007; 41: 61-63
- 19 吕琳, 陈永红, 李延, 韦金育, 曾振东, 李萍, 肖国有. 壮医药线点灸对脾虚大鼠脑-肠轴胃动素的影响. 四川中医 2001; 19: 15-16
- 20 吕琳, 陈永红, 庞声航, 陈红. 壮医药线点灸对去垂体脾虚大鼠 $\beta$ -EP的影响. 陕西中医 2007; 28: 493-495
- 21 任平, 黄熙, 张航向, 黄裕新, 杨喜忠, 赵保民. 脾气虚证患者血浆和组织中SS、Mot、CCK的变化. 世界华人消化杂志 2004; 12: 719-722
- 22 封吉化, 尚虎虎, 黄熙, 任平, 杨艳. 脾虚早期与脾虚期大鼠组织和血浆中SS、CCK、MOT含量变化的探讨. 武警医学 2005; 16: 336-339

编辑 李军亮 电编 何基才

# 腹腔镜食管裂孔疝修补术治疗食管裂孔疝129例

王 帅, 秦鸣放

王帅, 秦鸣放, 天津市南开医院微创外科 天津市南开区 300100

作者贡献分布: 本文的资料收集、数据统计和论文撰写由王帅完成; 秦鸣放负责课题指导及论文修改。

通讯作者: 秦鸣放, 主任医师, 300100, 天津市南开区, 天津市南开医院微创外科. tjws08@163.com

收稿日期: 2011-08-23 修回日期: 2011-10-20

接受日期: 2011-10-28 在线出版日期: 2011-12-08

## Laparoscopic repair of esophageal hiatal hernia: an analysis of 129 cases

Shuai Wang, Ming-Fang Qin

Shuai Wang, Ming-Fang Qin, Center for Minimally Invasive Surgery, Nankai Hospital, Tianjin 300100, China

Correspondence to: Ming-Fang Qin, Chief Physician, Center for Minimally Invasive Surgery, Nankai Hospital, Tianjin 300100, China. tjws08@163.com

Received: 2011-08-23 Revised: 2011-10-20

Accepted: 2011-10-28 Published online: 2011-12-08

### Abstract

**AIM:** To evaluate the clinical effects of two different laparoscopic procedures in the management of esophageal hiatal hernia.

**METHODS:** The clinical data for 129 patients who underwent laparoscopic surgery for esophageal hiatal hernia from March 2001 to February 2009 at our hospital were retrospectively analyzed. All patients were divided into two groups based on the laparoscopic procedure used: Nissen group (360° fundoplication,  $n = 53$ ) or Dor group (anterior 180° fundoplication,  $n = 76$ ).

**RESULTS:** All operations were performed smoothly. No death occurred. Thirty patients (16 in the Nissen group and 14 in the Dor group) developed dysphagia after surgery, and 21 of them relieved within four months. Three patients in the Nissen group received esophageal dilatation for persistent dysphagia. Six months later, six patients had recurrence. The satisfaction rate was 89.51%.

**CONCLUSION:** Laparoscopic repair of esophageal

geal hiatal hernia is an effective way to treat hiatal hernia. Dor anterior 180° fundoplication can decrease the incidence of postoperative dysphagia, abdominal distension and other complications, which might be caused by the Nissen procedure because of tighter fundoplication and injuries of the branches of vagus.

**Key Words:** Laparoscopy; Hiatal hernia; Dor fundoplication; Nissen fundoplication

Wang S, Qin MF. Laparoscopic repair of esophageal hiatal hernia: an analysis of 129 cases. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2011; 19(34): 3503-3507

### 摘要

**目的:** 探讨两种腹腔镜食管裂孔疝修补联合胃底折叠术治疗食管裂孔疝疾病的有效性。

**方法:** 回顾性分析了天津市微创外科中心于2001-03/2009-02采用腹腔镜技术治疗的129例食管裂孔疝患者资料。按照术式的不同分成2组: Nissen组53例, 采用Nissen全360°胃底折叠术; Dor组76例, 采用Dor前180°胃底折叠术。

**结果:** 手术顺利, 无死亡病例。30例患者(N组16例, D组14例)术后早期出现吞咽不适, 21例4 mo内自行缓解。3例(Nissen组)持续吞咽困难患者半年后行内镜下食管扩张治疗。6例疝复发(Nissen组1例, Dor组5例)。手术总体满意率89.15%。

**结论:** 腹腔镜食管裂孔疝修补和胃底折叠术能够有效的治疗食管裂孔疝疾病。Dor前180°胃底折叠术能够降低Nissen全360°胃底折叠术由于折叠过紧、迷走神经分支损伤带来的腹胀、吞咽不畅等相关并发症的发生率, 但是抗反流效果仍较后者为弱。

**关键词:** 腹腔镜; 食管裂孔疝; Dor胃底折叠术; Nissen胃底折叠术

王帅, 秦鸣放. 腹腔镜食管裂孔疝修补术治疗食管裂孔疝129例. *世界华人消化杂志* 2011; 19(34): 3503-3507  
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/19/3503.asp>

### ■背景资料

自从1991年Dallamagne和Geagea等介绍腹腔镜胃底折叠以来, 这种技术逐渐应用于治疗各种食管良性疾病, 并取得了良好的治疗效果。

### ■同行评议者

李永翔, 主任医师, 安徽医科大学第一附属医院普外科

## ■相关报道

Lafullarde等对178名患者施行Nissen胃底折叠术,术后5年随访,87%的患者反流症状缓解,复发率只有1.7%;Cai等对107例患者长达10年的随访数据表明,认为Dor折叠在手术的安全性、满意度上与Nissen折叠基本相同。

## 0 引言

食管裂孔疝(hiatal hernia)是一种食管良性疾病,其定义为部分胃底(全胃或腹腔内的其他脏器)经食管裂孔进入胸腔从而导致一系列临床症状的发生,如胸骨后疼痛、返酸、烧心、吞咽困难等,甚至影响到心、肺等重要脏器功能。自从1991年Dallemagne等<sup>[1]</sup>和Geagea等<sup>[2]</sup>介绍腹腔镜胃底折叠(laparoscopic nissen fundoplication, LNF)以来,这种技术逐渐应用于治疗各种食管良性疾病,并取得了良好的治疗效果。我科在2001-03/2009-02期间,采用腹腔镜食管裂孔疝修补技术(laparoscopic esophageal hiatal hernia repair, LEHR)治疗食管裂孔疝患者129例,取得了良好的手术效果,现报道如下。

## 1 材料和方法

1.1 材料 本组129例,男56例,女73例。年龄56.3岁±32.7岁。均存在胃食管反流症状,且Demeester评分>20。其中有53例患者接受了全360° Nissen胃底折叠术,76例采用前180° Dor胃底折叠术。入院后所有患者接受常规检查,参照上述标准进行症状评分。术前进行食管测压、24 h食管pH值监测、上消化道造影以及胃镜检查,并进行分型<sup>[3]</sup>。

### 1.2 方法

1.2.1 生活质量评分:术前及术后4 mo采用问卷调查或电话随访的形式,对患者进行跟踪随访,观察主观症状的改善情况,包括烧心、反流等症状的改善,患者对治疗方法的满意度等。采用世界卫生组织(WHO)推荐的“健康调查简易量表”(Medical outcomes study, SF-36),简称SF-36测评问卷,该量表由36个单项组成,包括8个维度,均按百分制进行评分。各维度计分采用李克累加法,按最后题值计算原始分数,再以标准公式计算转换分数,各维度得分为0(最差)-100分(最好)<sup>[4]</sup>。

1.2.2 反流症状评分:采用王其彰主编的《胃食管反流病》中的评分标准对患者烧心、反酸、反胃严重程度及发生频度进行临床症状评分,计算出每位患者的总积分<sup>[6]</sup>。

1.2.3 手术指征:食管裂孔疝分型为I型合并中重度反流性食管炎,内科治疗效果不佳;食管裂孔疝分型为II、III和IV型;食管裂孔疝同时存在幽门梗阻,十二指肠淤滞、胃扭转等并发症;食管怀疑有癌变可能。

1.2.4 手术:患者取截石位。术者站在患者两腿

之间,面对监视器。第一助手站在患者左侧,持镜者站在患者右侧。建立气腹,分别于右锁骨中线肋缘下、剑突下、左锁骨中线肋缘下、左腋前线肋缘下及脐上戳孔,置入5个Trocar(2个5 mm, 3个10 mm)。经脐上戳孔置入镜头,左锁骨中线肋缘下与剑突下戳孔为术者的主操作孔,左腋前线肋缘下与右锁骨中线肋缘下戳孔为助手的辅助操作孔。建立食管下端抗反流活瓣。Nissen胃底在肝左外叶脏面肝胃韧带无血管区开窗,分离食管前面的腹膜,充分游离食管的侧壁及后壁。确定左右膈脚臂位置,判定食管裂孔的大小、疝内容物(胃或网膜)及疝入纵膈的途径(经食管前方、后方或随胃食管连接部疝入)。解剖纵膈时采用钝性和超声刀解剖胸段食管周围,腹腔镜可跟随器械进入纵膈使看得更清楚,仔细剥离疝囊,避免损伤胸膜。使用前端可以弯曲的Goldenfinger自食管后面穿过游离完全的食管,并带过牵引带。用牵引带牵拉食管,暴露食管裂孔,在食管的后方修补食管裂孔。当食管裂孔较大(>5 cm),关闭膈脚臂张力大时,间断缝合使两侧膈脚臂靠近,再用马蹄形补片(巴德Crurasoft PTFE/EPTFE)作为嵌体增强修补固定于修补处。Nissen折叠术的基本步骤是将胃底自后向前包裹食管,在食管前方缝合固定2-3针。Dor胃底折叠术的基本步骤是将胃底缝至右侧膈肌脚,固定2-3针。左侧与左膈肌脚固定1-2针。冲洗腹腔,检查有无其他器官损伤或活动性出血,退出各鞘。其中有6名患者同时伴发胆囊结石,加做腹腔镜胆囊切除术。4名患者伴发慢性阑尾炎,加做腹腔镜阑尾切除术。

1.2.5 术后处理:术后第1天拔除胃管,术后第2天可进水,并逐渐过渡到流质、半流质。术后2 wk逐渐进食软食并持续1 mo。1 mo后可尝试普通饮食,但仍建议以易消化食物为主,细嚼慢咽,少食多餐。

1.2.6 术后随访:术后开始统计患者排气、排便、进食的时间。术后4-6 mo复查胃镜、上消化道造影,并对术后症状再次评分。随访时间4-72 mo,采用问卷调查的形式对术后的长期效果进行评价。

**统计学处理** 比较观察指标用SPSS13.0软件进行数据统计。计量资料采用mean±SD表示,术前、术后评分采用t检验进行显著性差异检验。

## 2 结果

2.1 术前准备 术前进行食管测压、24 h食管pH

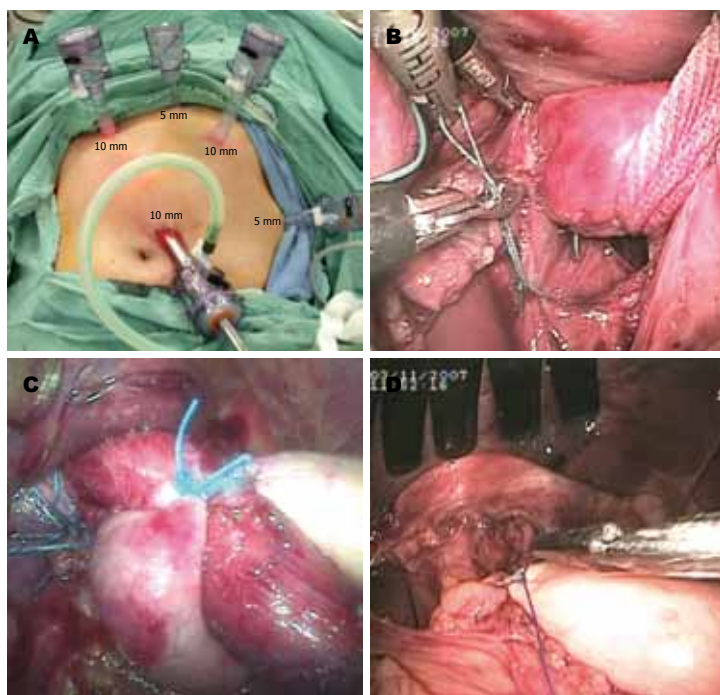


图1 手术过程. A: 戳孔位置; B: 显露、缝合食管裂孔疝; C: Nissen胃底折叠术; D: Dor胃底折叠术.

#### ■创新盘点

本文系统地对比了不同症状的食管裂孔疝患者360°、180° Nissen全胃底折叠术以及Dor术式的术后康复情况.

值监测、上消化道造影以及胃镜检查, 并进行分型, 结果如表1示. 手术步骤见图1.

**2.2 手术时间及术中失血量** Nissen组手术时间 $112.4 \text{ min} \pm 49.8 \text{ min}$ , 术中失血量为 $65.0 \text{ mL} \pm 30.4 \text{ mL}$ , 均无输血. 无中转开腹及死亡病例, 术后平均住院时间为 $4.2 \text{ d} \pm 2.7 \text{ d}$ . Dor组手术时间为 $90.2 \text{ min} \pm 42.6 \text{ min}$ , 术中失血量为 $50.0 \text{ mL} \pm 15.1 \text{ mL}$ , 均未输血. 无中转开腹及死亡病例. 术后平均住院时间为 $3.9 \text{ d} \pm 2.2 \text{ d}$ .

**2.3 术后不良反应** 术后2组患者均出现程度不同的手术相关不良反应, 统计如表2所示. 可以看出, 术后出现最多的不良反应为吞咽困难、进食后腹胀、没有食欲、排气不畅、排便习惯改变(便秘、腹泻)等. 30例(Nissen组16例, Dor组14例)患者出现有术后早期( $<1 \text{ wk}$ )的进食吞咽困难症状, 表现为进食半流质及固体饮食后胸骨后有阻塞感或不适, 其中21例患者的吞咽困难症状于4 mo以内通过调节饮食自行缓解. 3例(Nissen组, 术前诊断均为巨大型食管裂孔疝)有持续的吞咽困难存在, 胃镜证实上段食管扩张, 后于术后6 mo在内镜下行食管气囊扩张治疗, 随访2年, 能够进食半流质饮食. 排气不畅、进食后腹胀也是术后比较常见的不良反应, 但术前排便正常的患者随着肠道功能的逐渐恢复, 81%的患者在24 h-72 h内可自行缓解. 但Nissen组仍有5例患者4 mo后随访诉进食后腹胀, 饭前服用吗丁啉、西沙必利等促胃动力药, 均得到一定程度缓解. 有6例患者疝再发回院复诊, 其中Nisse组1例,

表1 各种类型疝的统计 (n)

分组	n	年龄(岁)	性别		分型 <sup>[4,5]</sup>			
			男	女	I型	II型	III型	IV型
Nissen组	56	$45.5 \pm 29.3$	24	32	37	4	6	9
Dor组	73	$49.7 \pm 31.2$	32	41	46	8	7	12

Dor组5例, 术后胃镜显示为滑动型食管裂孔疝.

**2.4 症状评分结果** 经过手术(腹腔镜食管裂孔疝修补、胃底折叠术)治疗后, 患者的GIQLI评分明显高于术前. 通过术后随访, 总体手术满意率可以达到89.15%(表3).

**2.5 食管测酸、测压结果** 97例患者(75.2%)完成随访. 术后1 mo Demeester评分(mean $\pm$ SD)明显下降(术前 Nissen组为 $137.78 \pm 96.41$ ; Dor组为 $89.06 \pm 72.55$ ; 术后Nissen组为 $10.04 \pm 6.07$ ; Dor组为 $12.54 \pm 8.72$ ). 术后测压和测酸Demeester评分结果显示, 两者的抗反流效果无明显差异( $P>0.05$ , 表4).

### 3 讨论

腹腔镜治疗食管裂孔疝具有小创面、大视野的优势, 并能进行上腹和下腹的同时操作, 使得不同部位的手术能够一次完成(如胆囊手术、阑尾手术、妇科手术等), 因此, 具有良好的应用前景<sup>[7]</sup>.

食管裂孔疝往往和胃食管反流相伴而生, 本实验患者均有反流症状(反酸、反流、烧心、



### ■同行评价

本研究通过系统对比不同症状的食管裂孔疝患者经360°、180° Nissen全胃底折叠术以及Dor术式的术后康复情况, 最终认为术前针对患者采取正确的手术方式是治疗成功的关键。试验设计合理, 写作规范, 且具有很好的临床参考价值。

表 2 术后不良反应 (n)

症状	术后7 d		术后4 mo	
	Nissen组	Dor组	Nissen组	Dor组
	(n = 56)	(n = 73)	(n = 56)	(n = 73)
吞咽困难(固体)	16	14	3	0
进食后腹胀	11	13	5	0
胃液反流	6	12	1	6
食欲差	24	31	4	5
排气差	9	4	0	0
便秘	6	4	2	3
腹泻	2	0	3	2
吞咽痛	2	0	0	0
夜间咳嗽	0	1	0	0
胸骨后疼痛	1	0	0	0

胸骨后烧灼感等), 且Demeester评分>20。目前认为食管裂孔疝患者发生反流性食管炎的主要机制是因为食管胃连接处解剖和生理抗反流屏障遭到破坏, 导致食管酸廓清功能障碍, 食管黏膜屏障功能损害及十二指肠功能出现异常。由于疝的存在, 膈肌脚对食管下段高压区的附加作用丧失, LES压力区长度缩短、压力下降, 导致LES静息压和LES腹内段严重受损, 容易导致反流。术前食管压力测试表明, 食管下端压力降低、LES松弛过度是导致反流的主要原因<sup>[8]</sup>。因此, 建立有效的抗反流屏障是防止食管裂孔疝患者术后并发反流性食管炎的关键。尽管早期还存在争议, 但目前大多数的专家学者已经对此持支持态度<sup>[9-11]</sup>。腹腔镜裂孔疝的修补原则与开腹手术大致相同, 为防止反流的发生, 常常需要进行各种角度的胃底折叠, 以期达到重建抗反流屏障的效果。

360° Nissen全胃底折叠术是早期抗反流手术常用的手术方式。Lafullarde等<sup>[11]</sup>对178名患者施行Nissen胃底折叠术, 术后5年随访, 87%的患者反流症状缓解, 复发率只有1.7%。Zacharoulis等<sup>[12]</sup>回顾性研究了采用腹腔镜Nissen胃底折叠术治疗的808例反流性食管炎838次手术, 随访2-10年发现, 手术临床疗效可靠。越来越多的证据表明Nissen胃底折叠术具有良好抗反流效果, 已经成为胃底折叠术的金标准。但是Nissen360°全胃底折叠术由于食管下端胃底包绕过于紧密, 容易造成术后食管蠕动困难, 不可避免的出现一些较为严重的并发症<sup>[4,5,8,10]</sup>, 如吞咽困难、胸骨后阻塞感、上段食管扩张、贲门弛缓症等, 而且手术中为了重建抗反流屏障、

表 3 术前与术后GIQLI评分的比较

时间	Nissen组	Dor组
术前	46.96 ± 17.37	37.41 ± 19.66
术后	119.20 ± 65.78 <sup>a</sup>	101.24 ± 75.23 <sup>a</sup>
t值	11.516	3.375
P值	0.017	0.032

<sup>a</sup>P<0.05 vs 术后。

表 4 术后1 mo两组之间测压、Demeester评分结果比较

分组	食管测压LES(mmHg)		Demeester评分	
	Nissen	Dor	Nissen	Dor
测量值	26.3 ± 4.31	20.3 ± 9.47	10.04 ± 6.07	12.54 ± 8.72
t值	21.82		14.37	
P值	>0.05		>0.05	

包绕腹段食管, 过分游离周围组织, 有可能会损伤迷走神经的分支, 造成术后出现嗝气、返食、腹胀、排气不畅等胃肠道不良反应, 严重影响了手术的满意度。因此, 手术方式的改进迫在眉睫。一般认为, 早期的吞咽困难、吞咽痛、胸骨后疼痛等可能与食管周围创面水肿相关, 且多在术后1年左右得到一定程度的缓解<sup>[8]</sup>, 但的确仍有一部分患者术后长时间持续存在, 严重影响到了正常的生活, 以至于需要借助于内镜治疗或者再次手术。因此, 寻找合适的折叠角度成为目前研究的一个发展方向。

Dor术式<sup>[13]</sup>是一种较为宽松的折叠方法, 目前认为具有以下优点: (1)手术容易完成, 能够缩短手术时间, 降低术中并发症; (2)不需要分离胃短血管; (3)能够最大程度的保留迷走神经的小分支; (4)手术方法简单, 易于推广。180°胃底前折叠的Dor术式, 从生理结构上更符合人体的正常结构, 这是因为180°部分胃底折叠术在食管下段形成“瓣膜状”结构, 形成了单向的抗反流活瓣, 从而保留了患者在生理状态下的呕吐和嗝气功能。从测酸和测压的结果上看, 2组患者在术后短期(4 mo)指标变化上没有显著性差异。Cai等<sup>[14]</sup>对107例患者长达10年的随访数据表明, 认为Dor折叠在手术的安全性、满意度上与Nissen折叠基本相同, 这同部分文献的研究结果相似<sup>[5,10,15,16]</sup>。但是Dor折叠就像一把双刃剑, 有其利必然有其弊。在我们治疗过程中, 6例存在长期反流(>4 mo), 其中5例术前诊断为中、重



度反流的食管裂孔疝患者由于采用宽松的Dor胃底折叠术后出现疝的复发(均为滑动性型), 术后的食管测酸提示为轻度酸反流(Demeester评分<35)。因此我们认为, 如果术前检查提示重度反流且入院前长期服用抗酸药物, 测压结果显示过度松弛的食管裂孔疝患者(Demeester评分>200), 术式还是以Nissen为宜。

总之, 通过手术经验的不断积累, 我们认为腹腔镜食管裂孔疝修补术联合Dor前180°胃底折叠术能够有效地降低Nissen全360°胃底折叠术因为折叠过紧、迷走神经分支损伤带来的腹胀、吞咽不畅等相关并发症的发生率, 但是从长期随访的结果上看, 抗反流效果仍较后者为差。因此, 我们认为术前针对不同的患者采取正确的手术方式是治疗成功的关键。由于样本数量和随访时间的限制, 本研究结果尚需进一步完善。

#### 4 参考文献

- 1 Dallemagne B, Weerts JM, Jehaes C, Markiewicz S, Lombard R. Laparoscopic Nissen fundoplication: preliminary report. *Surg Laparosc Endosc* 1991; 1: 138-143
- 2 Geagea T. Laparoscopic Nissen's fundoplication: preliminary report on ten cases. *Surg Endosc* 1991; 5: 170-173
- 3 Myers JC, Jamieson GG, Wayman J, King DR, Watson DI. Esophageal ileus following laparoscopic fundoplication. *Dis Esophagus* 2007; 20: 420-427
- 4 Eypasch E, Williams JL, Wood-Dauphinee S, Ure BM, Schmülling C, Neugebauer E, Troidl H. Gastrointestinal Quality of Life Index: development, validation and application of a new instrument. *Br J Surg* 1995; 82: 216-222
- 5 Rice S, Watson DI, Lally CJ, Devitt PG, Game PA, Jamieson GG. Laparoscopic anterior 180 degrees partial fundoplication: five-year results and beyond. *Arch Surg* 2006; 141: 271-275
- 6 王其彰. 胃食管反流病. 第1版. 天津: 科学技术出版社, 1994: 149
- 7 牛建华, 刘仕琪, 木拉提, 彭心宇, 牛少雄, 习羽, 何家庚, 秦乐, 梁学奇. 腹腔镜手术治疗食管裂孔疝、反流性食管炎合并胆囊结石27例. *中国微创外科杂志* 2009; 9: 429-431
- 8 Wiesław T, Adam K, Artur B, Lech B, Krzysztof B. Nissen fundoplication improves gastric myoelectrical activity characteristics and symptoms in gastroesophageal reflux patients: evaluation in transcutaneous electrogastrography. *Surg Endosc* 2008; 22: 134-140
- 9 Lei Y, Li JY, Jiang J, Wang J, Zhang QY, Wang TY, Krasna MJ. Outcome of floppy Nissen fundoplication with intraoperative manometry to treat sliding hiatal hernia. *Dis Esophagus* 2008; 21: 364-369
- 10 Nijjar RS, Watson DI, Jamieson GG, Archer S, Bessell JR, Booth M, Cade R, Cullingford GL, Devitt PG, Fletcher DR, Hurley J, Kiroff G, Martin IJ, Nathanson LK, Windsor JA. Five-year follow-up of a multicenter, double-blind randomized clinical trial of laparoscopic Nissen vs anterior 90 degrees partial fundoplication. *Arch Surg* 2010; 145: 552-557
- 11 Lafullarde T, Watson DI, Jamieson GG, Myers JC, Game PA, Devitt PG. Laparoscopic Nissen fundoplication: five-year results and beyond. *Arch Surg* 2001; 136: 180-184
- 12 Tezuka M, Imai Y, Kurosawa H, Nakae S, Nakata S, Takao A. [The indication and effects of palliative right ventricular outflow tract reconstruction for tetralogy of Fallot with pulmonary atresia]. *Nihon Kyobu Geka Gakkai Zasshi* 1990; 38: 2085-2090
- 13 秦明放, 杨慧琪, 王庆, 勾承月, 李宁. 腹腔镜胃底前折叠术治疗胃食管反流性疾病. *中华消化内镜杂志* 2004; 21: 235-237
- 14 Cai W, Watson DI, Lally CJ, Devitt PG, Game PA, Jamieson GG. Ten-year clinical outcome of a prospective randomized clinical trial of laparoscopic Nissen versus anterior 180( degrees ) partial fundoplication. *Br J Surg* 2008; 95: 1501-1505
- 15 Zaninotto G, Portale G, Costantini M, Fiamingo P, Rampado S, Guirrola E, Nicoletti L, Ancona E. Objective follow-up after laparoscopic repair of large type III hiatal hernia. Assessment of safety and durability. *World J Surg* 2007; 31: 2177-2183
- 16 Poulouse BK, Gosen C, Marks JM, Khaitan L, Rosen MJ, Onders RP, Trunzo JA, Ponsky JL. Inpatient mortality analysis of paraesophageal hernia repair in octogenarians. *J Gastrointest Surg* 2008; 12: 1888-1892

编辑 李军亮 电编 何基才

# 食管癌切除术后并发症多因素Logistic回归分析及风险模型建立

于善海, 李德生, 伊力亚尔·夏合丁, 伊地力斯·阿吾提, 阿不都艾尼·吐尔洪, 居来提·安尼瓦尔, 张力为

## ■背景资料

食管癌是一种常见的消化系统恶性肿瘤, 术后并发症的发生率较高, 食管癌切除术后并发症的发生愈来愈引起大家的重视。所以探讨影响食管癌术后并发症的主要危险因素, 对于防止术后并发症的发生有着重要的意义。

于善海, 李德生, 伊力亚尔·夏合丁, 伊地力斯·阿吾提, 阿不都艾尼·吐尔洪, 居来提·安尼瓦尔, 张力为, 新疆医科大学第一附属医院胸外科 新疆维吾尔自治区乌鲁木齐市 830000

作者贡献分布: 本课题由张力为设计; 研究过程由于善海、李德生、伊力亚尔·夏合丁、伊地力斯·阿吾提、阿不都艾尼·吐尔洪及居来提·安尼瓦尔共同完成; 数据整理由于善海与张力为完成; 数据分析由于善海与李德生完成; 本文写作由于善海与张力为完成。

通讯作者: 张力为, 副教授, 主任医师, 硕士生导师, 830000, 新疆维吾尔自治区乌鲁木齐市, 新疆医科大学第一附属医院胸外科, zhangliwei@medmail.com

电话: 0991-4361528

收稿日期: 2011-08-25 修回日期: 2011-10-20

接受日期: 2011-10-26 在线出版日期: 2011-12-08

## Multivariate logistic regression analysis of risk factors for complications after esophagectomy for esophageal cancer and establishment of a discriminant model

Shan-Hai Yu, De-Sheng Li, Ilyar·Sheyhidin, Yidilisi·Awuti, Abuduaini·Tuerhong, Julaiti·Anniwaer, Li-Wei Zhang

Shan-Hai Yu, De-Sheng Li, Ilyar·Sheyhidin, Yidilisi·Awuti, Abuduaini·Tuerhong, Julaiti·Anniwaer, Li-Wei Zhang, Department of Thoracic Surgery, the First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830000, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China

Correspondence to: Li-Wei Zhang, Associate Professor, Department of Thoracic Surgery, the First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830000, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China. zhangliwei@medmail.com

Received: 2011-08-25 Revised: 2011-10-20

Accepted: 2011-10-26 Published online: 2011-12-08

## Abstract

**AIM:** To investigate the main risk factors for complications after esophagectomy for esophageal cancer and to establish a logistic regression model to predict these complications.

**METHODS:** The clinical data for patients with esophageal cancer patients ( $n = 1197$ ) who underwent esophagectomy between January 1997 and December 2010 were analyzed retrospective-

ly. Logistic regression analysis was performed to investigate the risk factors for postoperative complications in these patients.

**RESULTS:** Postoperative severe complications were associated with age, chronic obstructive pulmonary disease (COPD), diabetes mellitus, heart diseases, surgeon volume, position of the anastomotic stoma, operative time, blood loss, invasion to the adjacent organ, and TNM stage III. The logistic regression equation was  $P = 1/[1 + e^{(18.629 - 0.223X_1 - 2.418X_2 - 0.885X_3 - 1.760X_4 - 1.549X_5 - 0.779X_6 - 0.939X_7 - 1.072X_8 - 1.195X_9 - 0.916X_{10})}]$ . The accuracy, sensitivity and specificity of the logistic model for discriminating testing samples were 74.0%, 67.9% and 81.8%, respectively.

**CONCLUSION:** Age, COPD, diabetes mellitus, heart diseases, surgeon volume, position of the anastomotic stoma, operative time, blood loss, invasion to the adjacent organ, TNM stage III are independent risk factors for complications after esophagectomy for esophageal cancer. The logistic regression model established based on these factors is reliable in predicting these complications.

**Key Words:** Esophageal cancer; Postoperative complications; Multivariate logistic models

Yu SH, Li DS, Sheyhidin I, Awuti Y, Tuerhong A, Anniwaer J, Zhang LW. Multivariate logistic regression analysis of risk factors for complications after esophagectomy for esophageal cancer and establishment of a discriminant model. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2011; 19(34): 3508-3513

## 摘要

**目的:** 探讨食管癌切除术后并发症的主要危险因素, 建立Logistic判别模型。

**方法:** 1997-01/2010-12, 对食管癌切除术后患者( $n = 1197$ )的临床资料进行回顾性分析, 用Logistic回归分析研究术后并发症发生的相关因素。

## ■同行评议者

肖恩华, 教授, 中南大学湘雅二医院放射教研室

**结果:** 食管癌术后并发症与年龄、COPD、糖尿病、心脏病、医师手术例数、吻合口部位、手术时间、术中失血量、侵及周围脏器和TNM III期有关, 获得预测模型为:  $P = 1/[1 + e^{(18.629 - 0.223X_1 - 2.418X_2 - 0.885X_3 - 1.760X_4 - 1.549X_5 - 0.779X_6 - 0.939X_7 - 1.072X_8 - 1.195X_9 - 0.916X_{10})}]$ . 回代样本检验显示, 此概率模型判断食管癌术后并发症的准确性为74.0%, 敏感性为67.9%, 特异性为81.8%.

**结论:** 年龄、COPD、糖尿病、心脏病、医师手术例数、吻合口部位、手术时间、术中失血量、侵及周围脏器和TNM III期是食管癌术后并发症的独立危险因素, 所建立的Logistic回归模型能较好的预测术后并发症发生的概率.

**关键词:** 食管癌; 手术后并发症; 多因素Logistic模型

于善海, 李德生, 伊力亚尔·夏合丁, 伊地力斯·阿吾提, 阿不都艾尼·吐尔洪, 居来提·阿尼瓦尔, 张力为. 食管癌切除术后并发症多因素Logistic回归分析及风险模型建立. 世界华人消化杂志 2011; 19(34): 3508-3513  
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/19/3508.asp>

## 0 引言

食管癌是一种常见的消化系恶性肿瘤, 据世界各国统计, 食管癌的发病率在各种肿瘤中排名第8位<sup>[1]</sup>. 我国是世界上食管癌高发地区之一, 每年平均病死约15万人, 仅次于胃癌, 占各部位癌死亡的第2位<sup>[2]</sup>. 其发病率和病因学因素在世界范围内存在着很大的地区性种族和民族差异, 我国新疆的哈萨克族和维吾尔族的发病率分别高居第1位和第2位. 手术是食管癌治疗的主要选择<sup>[3]</sup>, 但由于食管解剖位置的特殊性, 食管癌切除手术创伤大、术后并发症发生率较高. 本研究采用病例对照研究的方法, 对1 197例食管癌手术患者的术前状态、肿瘤因素和手术因素进行回顾性分析, 探讨食管癌术后并发症的主要危险因素, 建立Logistic回归方程, 并评价其预测术后并发症的灵敏度、特异度和准确度, 为提高食管癌的外科治疗效果、减少手术并发症发生率提供参考.

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 新疆医科大学第一附属医院胸外科1997-2010年共收治的食管癌患者( $n = 1305$ ), 行食管癌切除手术共( $n = 1197$ ), 包括男性( $n = 896$ ), 女性( $n = 301$ ); 年龄21-82(中位年龄60)岁. 其中下咽及颈段食管癌( $n = 45$ ), 上胸段食管癌

( $n = 121$ ), 中胸段食管癌( $n = 808$ ), 下胸段食管癌( $n = 223$ ). 按2002年美国癌症联合会(AJCC) TNM分期: I期( $n = 15$ ), IIa期( $n = 149$ ), IIb期( $n = 342$ ), III期( $n = 691$ ). 病理诊断: 鳞癌( $n = 969$ ), 腺癌( $n = 121$ ), 其他( $n = 107$ ). 病变长度5 cm以下者( $n = 395$ ), 5-7 cm者( $n = 479$ ), 7-10 cm者( $n = 271$ ), 10 cm以上者( $n = 52$ ). 本组中术前体质量减轻> 10%( $n = 418$ ), 营养不良( $n = 164$ ), 术前合并症者( $n = 469$ ), 其中COPD( $n = 87$ ), 糖尿病( $n = 249$ ), 心脏病( $n = 104$ ), 肝硬化( $n = 29$ ). 伴1种合并症( $n = 362$ ), 2种以上合并症( $n = 107$ ).

**1.2 方法** 行左侧后外侧开胸者( $n = 469$ , 82.96%), 三切口手术( $n = 85$ , 7.10%), 非开胸食管内翻拔脱术( $n = 20$ , 1.67%), 二切口手术( $n = 99$ , 8.27%). 食管癌切除率为(90.40 %, 1197/1305); 癌肿切除术( $n = 1197$ )中, 颈部吻合( $n = 90$ , 66.83%), 胸膜顶吻合( $n = 57$ , 4.76%), 主动脉弓上吻合( $n = 440$ , 46.95%), 弓下吻合( $n = 660$ , 41.60%).

**统计学处理** 自并发症组和对对照组各随机抽取20例作为回代样本, 对训练样本( $n = 1197$ )进行统计学分析, 确定Logistic回归模型, 应用回代样本判断食管癌术后并发症Logistic预测方程的优劣. 应用SPSS17.0统计包进行数据统计. 将所分析的40个因素首先进行单因素Logistic回归分析( $\alpha = 0.05$ ); 然后以食管癌术后并发症的有无为应变变量( $Y$ : 无 = 0; 有 = 1), 单因素分析有统计学意义的变量作为自变量进行多因素Logistic回归分析(Forward LR,  $\alpha = 0.05$ ), 建立Logistic回归方程. 计算各因素的OR值(比数比)和95%CI(可信区间), 应用回代样本判断预测方程的灵敏度、特异度和准确度,  $P < 0.05$ 具有显著性差异.

## 2 结果

**2.1 一般情况** 食管癌术后1 mo内总体并发症发生率分别为(8.2%, 99/1197). 其中并发吻合口瘘( $n = 27$ , 2.26%), 包括胸内吻合口瘘( $n = 16$ , 1.34%), 颈部吻合口瘘( $n = 11$ , 0.92%), 吻合口狭窄( $n = 13$ , 1.09%), 急性呼吸衰竭( $n = 15$ , 1.25%), 乳糜胸( $n = 9$ , 0.75%), 脓胸( $n = 8$ , 0.67%), 肺部感染( $n = 9$ , 0.75%), 肺不张( $n = 5$ , 0.42%), 恶性心律失常( $n = 3$ , 0.25%), 切口感染( $n = 6$ , 0.50%), 吻合口扭转及胃出血( $n = 4$ , 0.33%), 膈疝( $n = 4$ , 0.33%), 心梗( $n = 2$ , 0.17%).

**2.2 单因素Logistic回归分析结果** 对训练样本( $n = 1197$ )进行单因素Logistic回归分析, 在所分析的40个因素中有18个因素与食管癌根治术后并

### ■ 相关报道

Pernilla等在研究中发现医师手术例数与食管癌术后并发症关系密切, Simon等的研究中显示食管癌切除术后并发症和手术时间过长密切相关.

## ■创新盘点

本研究通过大组食管癌临床病例,采用Logistic回归分析研究术后并发症发生的相关因素,建立了Logistic回归模型,可以较好的预测术后并发症的发生概率。

表 1 1197例食管癌术后并发症影响因素单因素Logistic回归分析

因素	病例组	对照组	OR(95%CI)	P值
年龄			1.328(1.130-1.561)	<0.05
流质饮食				
无	87	1 048		
有	12	50	2.891(1.484-5.632)	<0.05
营养不良				
无	66	967		
有	33	131	3.691(2.339-5.823)	<0.05
提质量减轻>10%				
无	52	727		
有	47	371	1.771(1.171-2.679)	<0.05
COPD				
无	69	1 041		
有	30	57	7.941(4.793-13.154)	<0.05
糖尿病				
无	53	895		
有	46	203	3.827(2.506-5.843)	<0.05
心脏病				
无	82	1 011		
有	17	87	2.409(1.367-4.245)	<0.05
TNM				
1	2	13	1.000	
2	16	348	1.538(0.879-3.918)	>0.05
3	43	618	2.315(1.273-6.227)	<0.05
肿瘤直径(cm)			6.244(4.576-8.520)	<0.05
肝硬化				
无	93	1 075		
有	6	23	3.051(1.198-7.590)	<0.019
吻合口部位				
弓下	28	582		
非弓下	71	516	2.860(1.818-4.500)	<0.05
术中输血				
无	23	725		
有	76	373	6.423(3.963-10.409)	<0.05
手术例数				
>300	39	900		
≤300	60	198	6.993(4.542-10.766)	<0.05
侵及周围脏器				
无	43	917		
有	56	181	6.598(4.300-10.124)	<0.05
白细胞计数( $\times 10^9/L$ )			1.215(1.069-1.298)	<0.05
术中失血量			3.743(2.880-4.864)	<0.05
手术时间(h)			6.115(3.622-10.323)	<0.05
手术方式				
一切口	60	933	0.345(0.098-1.212)	<0.05
两切口	19	80	1.346(0.358-5.065)	>0.05
三切口	20	65	1.744(0.463-6.565)	>0.05
内翻拔脱	3	17	1.000	

OR为优势比, COPD为慢性阻塞性肺疾病, 年龄以5岁为1个单位, 手术失血量以100 mL为1个单位。

发病密切相关. 其中, 年龄、流质饮食、体质量减轻>10%、COPD、心脏病、糖尿病、营养不良、肝硬化、白细胞计数、病变长度、医师手术例数、手术方式、吻合口部位、手术时间、术中失血量、术中输血、侵及周围脏器和TNM III期为危险性因素(表1)。

**2.3 多因素Logistic回归分析结果** 将单因素分析有统计学意义的18个因素作为自变量进行多因素Logistic回归分析, 结果显示共有10个危险因素进入Logistic回归方程, 依次为: 年龄、COPD、糖尿病、心脏病、医师手术例数、吻合口部位、手术时间、术中失血量、侵及周围脏器和TNM III期有关(表2). 获得食管癌术后并发症多因素Logistic回归预测模型为:  $P = 1/[1 + e^{(18.629 - 0.223X_1 - 2.418X_2 - 0.885X_3 - 1.760X_4 - 1.549X_5 - 0.779X_6 - 0.939X_7 - 1.072X_8 - 1.195X_9 - 0.916X_{10})}]$ . 其中P值越接近于1, 患者发生术后并发症的可能性较大; P值越接近于0, 患者发生术后并发症的可能性越小。

**2.4 预测模型的评价** 将包括常数项与10个变量的模型, 以概率0.5作为交界点, 代入训练样本后, 此概率模型判断食管癌术后并发症的准确度、灵敏度和特异度分别为(87.4%, 1046/1 197)、(71.6%, 73/102)和(88.9%, 973/1 095); 代入回代样本中, 其准确度、灵敏度和特异度分别为(74.0%, 37/50)、(67.9%, 19/28)和(81.8%, 18/22)。

### 3 讨论

我国是食管癌高发地区, 其发病具有明显的地区差异性. 新疆是一个多民族地区, 各民族有其独特的饮食生活习惯, 导致其发病情况有着明显的差异. 食管癌的治疗方法是手术为主的综合治疗, 但是术后并发症的发生率较高, 该癌切除术后并发症的发生愈来愈引起大家的重视. 所以探讨影响食管癌术后并发症的主要危险因素, 对于防止术后并发症的发生有着重要的意义. 影响食管癌患者术后发生并发症的因素较多, 主要与术前患者的全身状况、手术操作技术和肿瘤生长情况有关<sup>[4]</sup>。

单因素分析结果表明, 年龄、流质饮食、体质量减轻>10%、COPD、心脏病、糖尿病、营养不良、肝硬化、白细胞计数对术后并发症的发生有影响, 多因素分析表明年龄、COPD、糖尿病、心脏病与术后并发症的发生相关, 其中COPD及糖尿病显著相关, OR值分别为11.227、5.815. 作为术后并发症发生第一危险因素COPD

表 2 1197例食管癌术后并发症影响因素Logistic回归分析(Forward, LR,  $\alpha = 0.05$ )

观察参数	偏回归系数	偏回归系数标准误差	Wald $\chi^2$ 值	P值	OR(95%CI)
年龄(X1)	0.223	0.109	4.200	<0.05	1.249(1.010–1.546)
COPD(X2)	2.418	0.411	34.602	<0.01	11.227(5.016–25.131)
心脏病(X3)	0.885	0.447	3.914	<0.05	2.423(1.008–5.824)
糖尿病(X4)	1.760	0.314	31.386	<0.01	5.815(3.141–10.764)
侵及周围(X5)	1.549	0.305	25.784	<0.01	4.708(2.589–8.561)
吻合部位(X6)	0.779	0.311	6.277	<0.05	2.180(1.185–4.011)
手术例数(X7)	0.939	0.305	40.495	<0.01	6.948(3.825–12.624)
手术时间(X8)	1.072	0.407	6.944	<0.01	2.920(1.316–6.479)
术中失血量(X9)	1.195	0.173	47.587	<0.01	3.303(2.352–4.637)
TNM III期(X10)	0.916	0.228	16.116	<0.01	2.500(1.598–3.910)
常量	-18.629	2.168	73.818		

OR为优势比, COPD为慢性阻塞性肺疾病。

的OR值为11.227, 表明在其他影响他因素不变的情况下, 术前合并COPD的患者术后发生并发症的危险性是没有COPD的患者的11.227倍。糖尿病、心脏病、年龄同样为筛选出的危险因素, OR值分别为5.815、2.423、1.249, 较COPD对术后并发症产生的影响相对较小。

高龄食管癌患者机体各器官的生理功能均有不同程度的退行性变, 机体储备及代偿能力明显下降, 且多合并有心血管、呼吸及内分泌系统疾病, 手术耐受性差, 术后容易发生各种并发症。但是研究发现高龄患者发生食管低分化鳞癌一般较其他年龄组少, 因此手术切除率较高<sup>[5]</sup>, 远期生存率也较高。随着人们对肿瘤认识的不断改变, 以及对高龄患者生理年龄, 心肺、肝肾功能, 病变病理等方面的充分认识, 多数学者认为高龄患者虽然年龄较大, 但只要重要脏器无功能障碍, 并非手术禁忌证。但必须严格掌握手术适应证, 加强围手术期的治疗<sup>[6]</sup>。

COPD患者多合并肺顺应性降低、气道阻力增加、支气管黏膜清除能力减退等, 术后易发生气道内分泌物滞留, 重者小气道广泛阻塞, 肺泡表面活性物质生成障碍, 引起通气血流比例失调, 导致呼吸衰竭<sup>[7]</sup>。另外, 由于缺氧和心功能减退、肺动脉高压等诸多因素, 此类患者易诱发心律失常。本资料显示, COPD是影响食管癌切除术后并发症的最主要危险因素。术前需要有针对性地进行肺功能锻炼及咳嗽排痰训练, 术前进行呼吸肌及呼吸功能锻炼对促进患者术后肺扩张, 提高有效通气量, 改善肺功能可能有一定帮助。肺部感染者给予抗感染及雾化吸入治疗, 感染控制后方可手术<sup>[8]</sup>。

现在普遍认为, 糖尿病是外科手术的一个独立危险因子, 据统计, 糖尿病患者的手术死亡率及并发症的发生率较非糖尿病患者高5倍<sup>[9]</sup>。本组治疗显示术前合并糖尿病的患者术后发生并发症的危险性是没有糖尿病患者的5.815倍。糖尿病作为一种全身代谢性疾病, 其胰岛素相对或绝对分泌不足以及靶细胞对胰岛素敏感性降低导致糖、蛋白质和脂肪代谢紊乱和继发的水、电解质代谢紊乱, 乃至多系统损害。高血糖影响机体的细胞免疫、降低中性粒细胞趋化作用和吞噬功能, 使机体的组织愈合能力及抗感染能力下降<sup>[10]</sup>。因此, 食管癌合并糖尿病的患者在接受外科手术治疗时诸多应激因素进一步加重了高血糖所致机体的代谢紊乱, 造成手术风险增加, 特别是感染和心血管意外的发生<sup>[11]</sup>。但是糖尿病并非手术的绝对禁忌证, 只要术前行合理调整血糖, 将血糖控制在理想范围, 可行手术治疗。

术前合并心脏病也是食管癌手术并发症的重要危险因素。由于心电图异常及有心血管病史的患者多存在心肌或传导系统方面的亚临床病变基础, 此类患者的心脏储备功能下降, 在开胸手术及循环动力学变化等较强的刺激下, 引起患者肾上腺-交感神经系统兴奋, 导致心肌耗氧量增加, 很容易使心肌自律性增高而诱发房颤等心律失常<sup>[12]</sup>。因此术前心电图检查异常及既往有高血压等心血管疾病史是术后心律失常发生危险因素。合并心脏病变的患者, 术前应给予相应的药物处理, 改善心脏功能, 术后行严密心电检测。

单因素分析结果表明, 病变长度、侵及周围

## 应用要点

本研究发现年龄、COPD、糖尿病、心脏病、医师手术例数、吻合口部位、手术时间、术中失血量、侵及周围脏器和TNM III期是食管癌术后并发症的独立危险因素, 并建立回归模型, 为预测患者术后并发症发生率提供参考。



### ■同行评价

本研究确定了食管癌术后并发症的独立危险因素,建立了预测术后并发症发生概率的Logistic回归模型,对临床应用有一定参考价值。

脏器和TNM III期对术后并发症的发生有影响,多因素分析表明侵及周围脏器和TNM III期与术后并发症的发生相关,OR值分别为4.708、2.500,较术前合并COPD及糖尿病对术后并发症产生的影响相对较小。而病变长度的单因素分析与并发症发生有关,但多因素分析显示无统计学差异。

食管癌重要的生长方式呈外侵性生长,侵犯周围脏器时可增加手术风险性,容易引起术后并发症的发生。乳糜胸是食管切除手术后少见的并发症,与肿瘤侵袭程度关系密切<sup>[13]</sup>,尤其其中晚期食管癌,肿瘤外侵严重,在术中游离肿块时,易损伤到胸导管。对于肿瘤位于主动脉弓上及弓后向脊柱方向浸润时,往往很难辨清和分离出胸导管,在手术操作中极易损伤到胸导管,导致术后乳糜胸。另外肿瘤外侵严重,术中分离肿瘤时食管破裂或胃内容物污染胸膜腔可致肺部感染。因此肿瘤侵及周围脏器是食管癌术后并发症发生的危险因素其OR值为4.708。

单因素、多因素分析结果显示TNM III期对术后并发症的发生均有影响,分析表明TNM III期与术后并发症的发生相关。本研究显示其OR值为2.500,表明在其他影响他因素不变的情况下,TNM III期的患者术后发生并发症的危险性是较其他分期的患者增加2.500倍。TNM分期偏晚者,肿瘤的侵袭性强,较分期早的患者,手术难度增大,手术风险大,术后并发症的发生率高,因此TNM III期亦是食管癌术后并发症发生的危险因素。

单因素分析结果表明,医师手术例数、手术方式、吻合口部位、手术时间、术中失血量、术中输血对术后并发症的发生有影响,多因素分析表明医师手术例数、吻合口部位、手术时间、术中失血量与术后并发症的发生相关,其OR值分别为6.948、2.180、2.920、3.303。其中医师手术例数的OR值为6.948,表明在其他影响他因素不变的情况下,经验丰富的医师手术的患者术后发生并发症的危险性明显降低。

Pernilla等研究提示医师手术例数与食管癌术后并发症关系密切<sup>[14]</sup>,其OR值为7.860。医师的手术例数与其经验呈正比关系,食管癌切除手术是胸外科风险较大的手术之一,术后并发症的发生与较多因素密切相关,但是外科医师的经验是手术成败及患者围手术期康复的决定性因素<sup>[15]</sup>。尤其在吻合口瘘和吻合口狭窄等并发症方面,医师手术例数越多,经验越丰富,术

后并发症越少,吻合时技术不熟练,质量不高是瘘的主要因素。良好的吻合技术要求吻合口缝合均匀,对合整齐。选择适当型号的吻合器,正确、熟练操作,能达到良好的吻合要求,减少吻合口瘘及吻合口狭窄的发生,黏膜对合不佳,肌层包埋过多过深,缝线过密等可以导致术后吻合口狭窄<sup>[16]</sup>。因此医师手术例数也是食管癌术后并发症的重要危险因素。

吻合口部位对术后并发症的发生有着明显的影响,颈部及弓上吻合操作时对肺的挫伤较弓下吻合严重,故易导致术后肺不张及肺部感染等并发症。行颈部吻合者因吻合位置高、吻合口张力大,故吻合口瘘发生率高。高位吻合对胸腔骚扰较大,损伤广泛,胸胃占据胸腔,胸水渗出较多,迷走神经高位切断致使心交感丛兴奋性增强,加上弓上或颈部吻合术中对心肺的挤压,揉搓等均会成为心律失常的诱因<sup>[17]</sup>。因此吻合口部位是食管癌术后并发症的重要危险因素。

Simon等<sup>[18]</sup>研究显示食管癌切除术后并发症和手术时间过长密切相关。手术时间长,术中操作对肺组织及心脏的挤压加重,心脏的植物神经受到手术刺激大;麻醉对心血管功能的影响增加;手术时间长使术野液体丧失增多,术后全血黏度增高后冠状动脉血流下降,心肌缺血,缺氧加重,容易导致术后心律失常。另外气管插管时间延长,也是术后肺部感染的重要危险因素。有研究表明,手术时间>4 h,术后心肺并发症的发生率明显上升<sup>[19]</sup>。因此,手术时间延长可以增加术后并发症发生的风险。

术中失血量多是术后并发症的重要危险因素,本研究表明,术中失血量与术后并发症的发生相关,其OR值为3.303。术中失血量增多,导致多脏器灌注不足、微循环受损,术中出现多脏器功能障碍甚至衰竭<sup>[20]</sup>,另外血容量明显减少,血压骤降,也容易导致心律失常。有研究显示,术中大量出血是术后肺部并发症和相关死亡的危险因素,显著增加并发症的发生和死亡<sup>[21]</sup>。食管癌术后吻合口瘘与术中失血量密切相关<sup>[22]</sup>,因此术中失血量是食管癌术后并发症的危险因素。

本研究从以上方面选择40个因素进行分析,确定影响食管癌切除术后并发症的独立危险因素,分别为:年龄、COPD、糖尿病、心脏病、侵及周围脏器、TNM III期、医师手术例数、吻合口部位、手术时间和术中失血量。应用常数项和10个危险因素建立并发症的预测模型,经训练样本和同代样本检验显示,该预测模

型具有较好的准确度、灵敏度和特异度, 说明该模型能较好的反映食管癌术后并发症发生情况。

总之, 本研究所建立的风险模型为预测食管癌术后并发症提供了简便的信息, 为手术的风险预测提供了科学依据, 同时为降低术后并发症的发生提供了具体的实施环节。然而, 本研究为一个单中心研究, 还需要进行多中心、大样本的随机对照研究, 从而为临床治疗提供指导。

#### 4 参考文献

- 1 Parkin DM. International variation. *Oncogene* 2004; 23: 6329-6340
- 2 张昌明, 张建龙, 张琼, 张铸, 张海平, 孙清超, 丁旭, 刘钰莉, 伊力亚尔·夏合丁. 新疆汉族、维吾尔族及哈萨克族食管癌血清蛋白质指纹图谱. *世界华人消化杂志* 2010; 18: 1773-1779
- 3 钟丽, 廖家智, 王颖, 程斌. 内镜超声在食管癌术前TN分期中的诊断价值. *世界华人消化杂志* 2010; 18: 2258-2261
- 4 Paul S, Bueno R. Section VI: complications following esophagectomy: early detection, treatment, and prevention. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2003; 15: 210-215
- 5 许庆生, 支修益, 张毅, 刘宝东, 苏雷, 王若天, 胡牧. 75岁以上高龄食管、贲门癌患者的外科治疗. *中国胸心血管临床杂志* 2009; 16: 237-239
- 6 Matsubara H. Salvage surgery for esophageal carcinoma after definitive chemoradiation therapy. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2007; 13: 293-295
- 7 Zingg U, Smithers BM, Gotley DC, Smith G, Aly A, Clough A, Esterman AJ, Jamieson GG, Watson DI. Factors associated with postoperative pulmonary morbidity after esophagectomy for cancer. *Ann Surg Oncol* 2011; 18: 1460-1468
- 8 马双慰, 李向东, 何明, 周灵飞, 鲜渝斌. 35例食管癌患者术后呼吸功能不全的临床高危因素分析. *重庆医学* 2010; 39: 440-441
- 9 Jacober SJ, Sowers JR. An update on perioperative management of diabetes. *Arch Intern Med* 1999; 159: 2405-2411
- 10 邢晓燕, 陈惠德, 王小文, 李文雄, 赵松. 高血糖与外科危重病人预后的相关分析. *肠外与肠内营养* 2004; 11: 342
- 11 林雨冬, 王明元, 吴德柱, 王星, 熊维铃. 食管癌合并糖尿病患者围手术期处理. *临床肿瘤学杂志* 2004; 9: 135
- 12 Gómez-Caro A, Moradiellos FJ, Ausín P, Díaz-Hellín V, Larrú E, Pérez-Antón JA, Martín de Nicolás JL. [Risk factors for atrial fibrillation after thoracic surgery]. *Arch Bronconeumol* 2006; 42: 9-13
- 13 Parekh K, Iannettoni MD. Complications of esophageal resection and reconstruction. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2007; 19: 79-88
- 14 Viklund P, Lindblad M, Lu M, Ye W, Johansson J, Lagergren J. Risk factors for complications after esophageal cancer resection: a prospective population-based study in Sweden. *Ann Surg* 2006; 243: 204-211
- 15 Lien EJ, Gao H, Prabhakar H. Physical factors contributing to the partition coefficient and retention time of 2',3'-dideoxynucleoside analogues. *J Pharm Sci* 1991; 80: 517-521
- 16 陈永祥, 陈家华. 食管癌手术常见并发症的防治进展. *山东医药* 2008; 48: 116-117
- 17 宋长山, 张自显, 张志民, 张道临. 食管癌、贲门癌开胸术后心律失常. *肿瘤防治研究* 2002; 29: 286-287
- 18 Law S, Wong KH, Kwok KF, Chu KM, Wong J. Predictive factors for postoperative pulmonary complications and mortality after esophagectomy for cancer. *Ann Surg* 2004; 240: 791-800
- 19 聂军, 葛建军, 任刚. 高龄食管癌、贲门癌围手术期治疗(附52例报告). *实用肿瘤杂志* 2008; 23: 37-39
- 20 毛友生, 张德超, 赫捷, 张汝刚, 程贵余, 孙克林, 汪良骏, 杨林. 食管癌和贲门癌患者术后呼吸衰竭原因分析及防治. *中华肿瘤杂志* 2005; 27: 753-756
- 21 杨迅, 吴捷, 陈奇勋, 周星明. 70岁以上食管癌患者术后肺部并发症危险因素分析. *中华老年医学杂志* 2009; 28: 33-36
- 22 Tabatabai A, Hashemi M, Mohajeri G, Ahmadinejad M, Khan IA, Haghdani S. Incidence and risk factors predisposing anastomotic leak after transhiatal esophagectomy. *Ann Thorac Med* 2009; 4: 197-200

编辑 李军亮 电编 何基才

# 胃癌临床特征及内镜、病理学特点分析183例

王 寰, 施英瑛, 张建国, 陈晓光, 刘海峰

## ■背景资料

近年来随着经济的发展,居民的生活水平、生活方式及生态环境均发生较大变化,胃癌的临床流行病学特点也随之相应发生改变。我国缺乏相关大样本的流行病学调查。

王寰, 施英瑛, 张建国, 陈晓光, 刘海峰, 中国人民武装警察部队总医院消化科北京市 100039

武警部队科研基金资助项目, No. WZ2006001, No. WZ2009022  
作者贡献分布: 本文写作由王寰完成, 刘海峰教授指导、审校; 研究过程有王寰, 施英瑛, 张建国, 陈晓光, 刘海峰操作完成。

通讯作者: 刘海峰, 主任医师, 100039, 北京市海淀区永定路69号, 中国人民武装警察部队总医院消化科。liuhaifeng333@163.com  
电话: 010-57976547

收稿日期: 2011-07-20 修回日期: 2011-10-10

接受日期: 2011-10-16 在线出版日期: 2011-12-08

## Clinical, endoscopic and pathological features of gastric cancer: an analysis of 183 cases

Huan Wang, Ying-Ying Shi, Jian-Guo Zhang, Xiao-Guang Chen, Hai-Feng Liu

Huan Wang, Ying-Ying Shi, Jian-Guo Zhang, Xiao-Guang Chen, Hai-Feng Liu, Department of Gastroenterology, General Hospital of Chinese People's Armed Police Forces, Beijing 100039, China

Supported by: the Research Foundation of the Armed Police Force, Nos. WZ2006001, WZ2009022

Correspondence to: Hai-Feng Liu, Chief Physician, Department of Gastroenterology, General Hospital of Chinese People's Armed Police Forces, Beijing 100039, China. liuhaifeng333@163.com

Received: 2011-07-20 Revised: 2011-10-10

Accepted: 2011-10-16 Published online: 2011-12-08

## Abstract

**AIM:** To investigate the clinical, endoscopic and pathological features of gastric cancer in Beijing area.

**METHODS:** One hundred and eighty-three patients with gastric cancer diagnosed by endoscopy and pathology from January 2008 to September 2010 at our hospital were included in the study. The detection rate, sex, age, location and pathologic type were studied and analyzed statistically.

**RESULTS:** The detection rate of gastric cancer by endoscopy was 2.61%. The male to female ratio was 2.89 : 1. People aged 50 to 60 years had the highest incidence (26.78%), followed by those aged 60 to 70 years (26.23%). The cardia

was most commonly affected (37.16%), followed by the antrum (28.96%) and gastric body (27.87%). Of all cases, 37.16% had moderately differentiated adenocarcinoma, 30.60% had poorly differentiated adenocarcinoma, 18.03% had signet-ring cell carcinoma; 31.69% had Borrmann type III cancer, 25.14% had Borrmann type I, 19.13% had Borrmann type II; 10.83% were diagnosed with early gastric cancer. The detection rate of early gastric cancer by endoscopy was 10.83%. The male to female ratio was 3.75 : 1. The proportion of poorly differentiated adenocarcinoma and signet-ring cell carcinoma was 36.84%. Borrmann type II cancer was most common early gastric cancer, accounting for 63.16%.

**CONCLUSION:** People aged 50-60 years had the peak incidence of gastric cancer. The cardia is most commonly affected in patients with gastric cancer.

**Key Words:** Gastric cancer; Endoscopy; Early gastric cancer; Pathology

Wang H, Shi YY, Zhang JG, Chen XG, Liu HF. Clinical, endoscopic and pathological features of gastric cancer: an analysis of 183 cases. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2011; 19(34): 3514-3519

## 摘要

**目的:** 总结分析北京地区胃癌发病特点, 探讨进一步提高早期胃癌检出率的措施。

**方法:** 回顾性分析了2008-01/2010-09经胃镜检查及病理诊断明确的183例胃癌患者的临床特征、内镜下特点及病理分型, 尤其对19例早期胃癌的特点进行总结分析。

**结果:** 183例胃癌患者中, 其中男136例, 女47例, 男女比例为2.89 : 1; 年龄22-85岁, 平均年龄为61.6±12.9岁; 发病高峰为50-60岁, 共49例, 占26.78%, 其次为60-70岁, 共48例, 占26.23%; 贲门胃底癌最多68例, 占37.16%, 胃窦癌和胃体癌分别为53例和51例, 占28.96%和27.87%; 病理类型以中分化腺癌最多, 68

## ■同行评议者

刘改芳, 主任医师, 河北医科大学第三医院消化内科; 王正康, 教授, 北京中日友好医院普外科

例,占37.16%;其次为低分化腺癌和印戒细胞癌分别占30.60%和8.03%;内镜下形态以Borrmann III最多,58例,占31.69%;其中早期胃癌共19例,检出率为10.38%,年龄36-75岁,平均年龄为59.37岁。其中男15例,女4例,男女比例为3.75:1。病理类型以低分化腺癌及印戒细胞癌为主,共7例,占36.84%。内镜下形态以隆起型(I型)2例,表浅型(II a、II b、II c型)10例,凹陷型(III型)2例,混合型(II b+II c, II c+II a型)3例。

**结论:**胃癌高发年龄为50-60岁;胃底贲门癌多于其他部位癌;病理类型以中分化腺癌、Borrmann III型为最多;早期胃癌以II型为最多。

**关键词:**胃癌;内镜;早期胃癌;病理

王寰,施英瑛,张建国,陈晓光,刘海峰.胃癌临床特征及内镜、病理学特点分析183例.世界华人消化杂志 2011; 19(34): 3514-3519

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/19/3514.asp>

## 0 引言

近年来随着经济的发展,居民的生活水平、生活方式及生态环境均发生较大变化,胃癌的临床流行病学特点也随之相应发生改变。世界许多国家和地区均呈现非贲门胃癌的发病率明显下降而贲门部腺癌的发病率呈逐年上升的趋势,尤其在美国和欧洲一些国家<sup>[1]</sup>。我国胃癌发病部位有无西方国家的变化,文献报道不一。为了解北京地区胃癌发生的流行特征及内镜病理特征,对2008-01/2010-09来我院行内镜检查的患者进行分析,对病理证实为胃癌的患者一般资料、性别、年龄、病理类型、发生部位等进行分析,以期发现新的流行病学资料的特点及变化趋势,为本病的预防、诊断和治疗提供帮助。

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 对2008-01/2010-09来我院门诊行胃镜检查的患者进行研究,对内镜下诊断或怀疑为胃癌患者,详细记录其年龄、性别、发病部位、内镜下形态等信息,病理确诊为胃癌的患者纳入研究对象。

### 1.2 方法

**1.2.1 排除标准:**检查前已明确胃癌诊断者;食管癌患者术前行胃镜检查者;电子胃镜诊断为胃癌但无病理诊断者。

**1.2.2 内镜诊断标准:**(1)早期胃癌分型。根据1962年日本内镜学会早期胃癌的分型标准将早期胃

癌分为三型:I型(隆起型)、II型(表浅型)、III型(凹陷型)。其中II型又分为II a、II b、II c三个亚型;(2)进展期胃癌根据Borrmann分型将其分为:I型(结节或息肉型):肿瘤向胃腔内生长,隆起明显,基底较宽,境界清楚。II型(局限溃疡型):肿瘤有明显的溃疡形成,边缘隆起明显,基底与正常胃组织所成角度<90度,境界较清楚。III型(浸润溃疡型):肿瘤有明显的溃疡形成,边缘部分隆起,部分被浸润破坏,境界不清,向周围浸润明显,是最常见的类型,约占50%。IV型(弥漫浸润型):呈弥漫性浸润性生长,难以确定肿瘤边界,由于癌组织弥漫浸润及纤维组织增生,胃壁呈广泛增厚变硬,称“皮革胃”。

**1.2.3 病理诊断标准:**全部病例均在胃镜直视下病灶边缘及中心处不同位置钳取4-8块组织,经10%中性福尔马林液固定。规范取材,石蜡包埋,连续切片(片厚4 μm),行苏木素-伊红染色。由病理医师诊断,根据其分化程度,将胃癌分为高分化型腺癌、中分化型腺癌、低分化型腺癌、印戒细胞癌、不典型增生伴癌变及鳞癌。

**统计学处理** 用SPSS17.0对其资料进行统计分析,计量资料的比较采用 $t$ 检验,计数资料采用 $\chi^2$ 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 一般情况

**2.1.1 183例胃癌流行病学特点及病理特征:**2008-01/2010-09接受胃镜检查的患者6 999例,检出胃癌183例,检出率为2.61%。其中男136例,女47例,男女比例为2.89:1。年龄22-85岁,平均年龄为61.6±12.9岁。

**2.1.2 年龄与性别:**183例胃癌中,年龄的分布构成比最高为50-60岁组,共49例,占26.78%,其次为60-70岁组,共48例,占26.23%,第3位为70-80岁组,共44例,占24.04%,<40岁组共13例,占7.10%(图1)。男性患者明显高于女性患者,且随着年龄增长,胃癌男女比例逐渐增大,由1.12:1(<40岁组)到4.5:1(≥80岁组),但各年龄组性别比例无统计学差异( $P>0.05$ )。

**2.1.3 年龄与发病部位:**183例胃癌中,贲门胃底癌所占比例最高,共68例,占37.16%,其次为胃窦和胃体,分别为53例和51例,占28.96%和27.87%(图2)。60-70岁组、70-80岁组和≥80岁组以贲门胃底癌为主,分别为19例(39.58%)、21例(47.73%)和5例(45.45%),明显高于<40岁组(贲门胃底癌为1例,占7.69%),差异有统计学意

### ■相关报道

许多国家和地区均呈现非贲门胃癌的发病率明显下降而贲门部腺癌的发病率呈逐年上升的趋势,尤其在美国和欧洲一些国家。

## ■创新盘点

本文通过对资料统计分析,发现了一些胃癌新的流行病学特点及趋势.

表 1 不同年龄胃癌患者的发病部位分布  $n(\%)$ 

年龄	胃窦	胃体	贲门胃底	残胃
<40	6(46.15)	5(38.46)	1(7.69)	1(7.69)
40-	4(22.22)	6(33.33)	6(33.33)	2(11.11)
50-	11(22.45)	18(36.73)	16(32.65)	4(8.16)
60-	17(35.42)	10(20.83)	19(39.58) <sup>a</sup>	2(4.17)
70-	11(25.00)	10(22.73)	21(47.73) <sup>a</sup>	2(4.55)
≥80	4(36.36)	2(18.18)	5(45.45) <sup>a</sup>	0(0.00)
合计	53(28.96)	51(27.87)	68(37.16)	11(6.01)

<sup>a</sup> $P<0.05$  vs <40岁组.

表 2 不同性别胃癌患者的部位分布

	胃窦	胃体	贲门胃底	残胃
男	38(71.70)	34(66.67)	56(82.35) <sup>a</sup>	8(72.73)
女	15(28.30)	17(33.33)	12(17.65)	3(27.27)
合计	53(28.96)	51(27.87)	68(37.16)	11(6.01)

<sup>a</sup> $P<0.05$  vs 胃体.

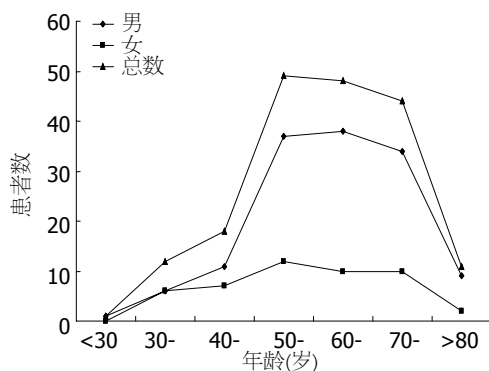


图 1 胃癌的年龄分布.

义( $P<0.05$ ). <40岁组以胃窦癌为主, 共6例, 占46.15%, 但与其他年龄段比较, 差异无统计学意义(表1).

2.1.4 性别与发病部位: 68例贲门胃底癌患者中男56例, 女12例, 男女比例为4.67:1, 高于胃体癌2:1(34/17,  $P<0.05$ ). 贲门胃底癌患者男女性别比例也高于胃窦癌患者2.53:1(38/15), 但差异无统计学意义(表2).

2.1.5 年龄与病理类型: 183例胃癌中, 病理类型以中分化腺癌最多, 共68例, 占37.16%; 低分化腺癌为56例, 占30.60%; 印戒细胞癌为33例, 占18.03%; 高分化腺癌为4例占2.19%. 印戒细胞癌组平均年龄 $56.86 \pm 14.71$ 岁, 年龄低于其他病理类型, 且与中分化腺癌组( $62.74 \pm 10.87$ )和不典

表 3 病理类型与年龄的关系

病理类型	$n$	年龄均值	$P$ 值
印戒细胞癌	42	$56.86 \pm 14.71$	
低分化腺癌	56	$62.25 \pm 13.11$	0.186
中分化腺癌	68	$62.74 \pm 10.87$	0.016 <sup>a</sup>
高分化腺癌	5	$61.40 \pm 16.46$	0.710
不典型增生伴癌变	18	$66.00 \pm 10.31$	0.045 <sup>a</sup>
鳞癌	4	$66.50 \pm 18.52$	0.826

<sup>a</sup> $P<0.05$  vs 其他病理类型.

表 4 不同性别胃癌患者的病理类型分布

	男	女	合计
印戒细胞癌	25(75.76)	8(24.24)	33(18.03)
低分化腺癌	37(66.07)	19(33.93)	56(30.60)
中分化腺癌	51(75.00)	17(25.00)	68(37.16)
高分化腺癌	5(100.00)	0(0.00)	5(2.73)
不典型增生伴癌变	16(88.89)	2(11.11)	18(9.84)
鳞癌	2(50.00)	2(50.00)	4(2.19)

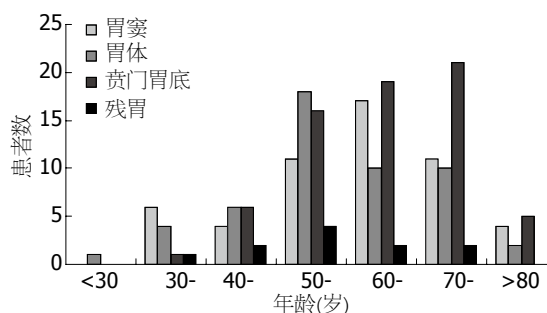


图 2 不同年龄胃癌患者的发病部位分布.

型增生伴癌变组( $66.00 \pm 10.31$ )相比较, 差异有统计学意义( $P=0.016, 0.045$ , 图3, 表3).

2.1.6 性别与病理类型: 中分化腺癌组中男51例, 女17例, 分别占75.00%和25.00%. 低分化腺癌组男37例, 女19例, 分别占66.07%和33.93%. 印戒细胞癌组男25例, 女8例, 分别占75.76%和24.24%. 不典型增生伴癌变组男16例, 女2例, 分别占88.89%和11.11%. 高分化腺癌5例全部为男性. 各病理类型在性别分布上无明显差异( $P>0.05$ , 表4).

2.1.7 病理类型与部位: 68例贲门胃底癌以中分化腺癌为主, 共26例, 占40.63%; 其次为低分化腺癌, 21例, 占31.81%; 印戒细胞癌7例, 占10.94%. 51例胃体癌以低分化腺癌为主, 共18例, 占41.86%; 其次为中分化腺癌和印戒细胞癌, 各



表 5 不同部位胃癌的内镜下形态特点分布

	Borrmann I	Borrmann II	Borrmann III	Borrmann IV	早期癌
贲门胃底	29(42.65)	10(14.71)	23(33.82)	2(2.94)	4(5.88)
胃体	4(7.84)	10(19.61)	17(33.33)	12(23.53)	8(15.69)
胃窦	9(16.98)	13(24.53)	14(26.42)	11(20.75)	6(11.32)
残胃	4(36.36)	2(18.18)	4(36.36)		1(9.09)
合计	46(25.14)	35(19.13)	58(31.69)	25(13.66)	19(10.38)

## ■应用要点

本文研究所得胃癌新的流行病学特点, 在临床中具有一定的参考及指导意义。

表 6 不同年龄早期胃癌患者的性别分布  $n(\%)$ 

	<50岁	≥50岁
男	2(66.67)	13(81.25)
女	1(33.33)	3(18.75)
合计	3(15.79)	16(84.21)

表 7 不同性别早期胃癌患者的发病部位分布

	胃窦	胃体	贲门胃底	残胃
男	5(83.33)	7(87.50)	2(50.00)	1(100.00)
女	1(16.67)	1(12.50)	2(50.00)	
合计	6(31.58)	8(42.11)	4(21.05)	1(5.26)

为11例, 各占25.58%。53例胃窦癌以中分化腺癌为主, 共16例, 占34.04%, 其次为印戒细胞癌, 14例, 占29.79%, 低分化腺癌12例, 占25.53%(图4)。  
2.1.8 内镜下形态: 183例胃癌的内镜下形态以Borrmann III最多, 58例, 占31.69%; 第2位、第3位是Borrmann I型和Borrmann II型, 分别为46例和35例, 各占25.14%和19.13%。Borrmann IV为25例, 占13.66%。贲门胃底癌以Borrmann I型和Borrmann III为主, 分别为29例和23例, 各占42.65%和33.82%, 但与其他部位相比, 无明显差异( $P>0.05$ , 表5)。

## 2.2 19例早期胃癌患者临床特征

2.2.1 一般情况: 183例胃癌中, 病理证实为早期胃癌的有19例, 早期胃癌的检出率为10.38%。年龄36-75岁, 平均年龄为 $59.37 \pm 11.77$ 岁。其中男15例, 女4例, 男女比例为3.75:1。

2.2.2 年龄与性别: 19例早期胃癌年龄的分布构成比最高为50-60岁组, 7例, 占36.84%。其次为70-80岁组, 5例, 占26.32%。第3位为60-70岁组, 4例, 占21.05%(图5)。≥50岁组男女比例为4.33:1(13/3)高于<50岁组2:1(2/1), 但差异无统计学意义(表6)。

2.2.3 性别与发病部位: 19例早期胃癌发病部位

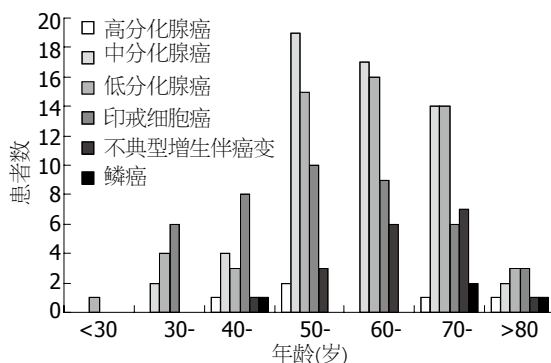


图 3 不同年龄组的病理类型分布。

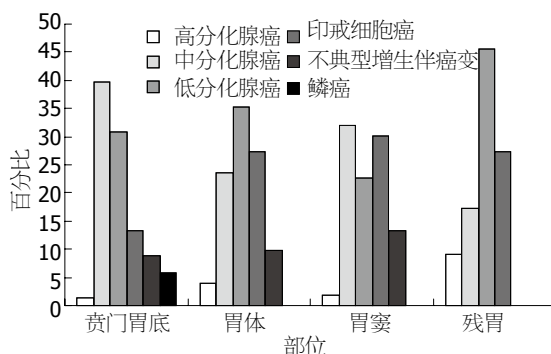


图 4 不同部位胃癌的病理类型分布。

以胃体为主, 共8例, 占42.11%。其次为胃窦, 6例, 占31.58%。贲门胃底癌4例, 占21.05%。各发病部位在性别比例上差异无统计学意义( $P>0.05$ , 表7)。

2.2.4 病理类型与年龄: 19例早期胃癌以低分化腺癌及印戒细胞癌为主, 共7例, 占36.84%, 其次为重度不典型增生6例, 占31.58%, 中分化腺癌4例, 占21.05%, 高分化腺癌2例, 占10.53%。低分化腺癌及印戒细胞癌的平均年龄为 $58.43 \pm 11.75$ 岁, 中分化腺癌的平均年龄为 $50.50 \pm 11.85$ 岁, 高分化腺癌平均年龄为 $54.00 \pm 0.00$ 岁, 重度不典型增生的平均年龄为 $68.17 \pm 8.95$ 。低分化及印戒细胞癌平均年龄高于高分化腺癌, 且差异有统计学意义( $P<0.05$ , 表8)。

2.2.5 内镜下形态: 19例早期胃癌内镜下以II型

## ■同行评价

本文提供了一定价值的信息,对临床有一定的指导意义。

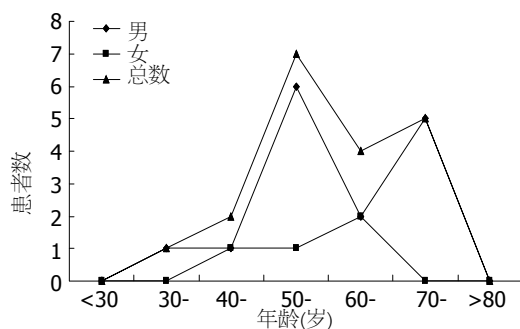


图 5 胃癌的年龄分布。

表 8 早期胃癌病理类型与年龄的关系

病理类型	n	平均年龄
低分化及印戒细胞癌	7	58.43 ± 11.75
中分化腺癌	4	50.50 ± 11.85
高分化腺癌	2	54.00 ± 0.00 <sup>a</sup>
重度不典型增生伴癌变	6	68.17 ± 8.95

<sup>a</sup>P<0.05 vs <40岁组。

表 9 早期胃癌内镜下分型

类型	n	构成比(%)
隆起型 I	2	10.53
浅表性 II a	1	5.26
II b	4	21.05
II c	7	36.84
凹陷性 III	2	10.53
混合型 II b+ II c	1	5.26
II c+ II a	2	10.53

多见,共12例,占63.16%,其中II a、II b和II c型,分别为1例、4例和7例。I型和III型各为2例,各占10.53%。混合型共3例,占15.79%(表9)。早期胃癌病变直径<10 mm有7例,其中6例为黏膜层癌,1例为黏膜下癌,直径>10 mm有12例,其中6例为黏膜层癌,6例为黏膜下层癌。

### 3 讨论

在我国,胃癌是最常见的恶性肿瘤,胃镜是检测胃癌的主要方法。文献报道胃镜胃癌检出率0.59%-8.70%<sup>[2,3]</sup>。我们研究显示胃癌的胃镜检出率为2.61%,与文献报道相比,属于偏低检出率地区。原因可能与下列因素有关:(1)北京地区生活水平的提高及生活方式的改变;(2)北京地区居民受教育程度的提高,健康意识的提高,内镜检查人数在逐年增多;(3)各医疗单位对幽门螺

杆菌的彻底根除。文献报道我国早期胃癌检出率不足10%,而日本报道高达50%。本资料显示早期胃癌检出率为10.38%(19/183),稍高于国内早期胃癌检出率。与我们对早期胃癌的认识水平及在检查中充分联合放大内镜、FICE及超声内镜等密切相关。

胃癌发病无明显年龄界限,可发生于任何年龄,但老年高发,文献报道胃癌年龄分布集中在40-70岁,其中以50-70岁为高发年龄段<sup>[4]</sup>。我们研究结果显示,胃癌的总的发病高峰在50-60岁,占26.78%,发病年龄有年轻化趋势,其次为60-70岁,占26.23%。我们研究结果还显示早期胃癌发病年龄高峰与总体胃癌的发病年龄高峰相一致。具体原因不明,可能与该年龄段人群工作压力大、精神负担重及长期的烟酒史有关。

胃癌发病有性别差异,男性患者明显高于女性。据高瑞萍等<sup>[5]</sup>报道胃癌发病率男:女=4.34:1。上海市区2004年统计胃癌发病率男:女=2.2:1<sup>[6]</sup>。本组资料显示为男:女=2.89:1,且随着年龄增长,胃癌性别比例逐渐增大,由1.12:1(<40岁组)到4.5:1。19例早期胃癌的男女比例为3.75:1,且老年者男女比例(4.33:1)高于年轻者(2:1)。胃癌发生的性别差异原因是多方面的,可能与男性生活压力大,精神紧张,劳动强度大及吸烟、酗酒等不良生活习惯有关。有文献报道的青年组胃癌女性高于男性<sup>[7]</sup>,但我们研究结果显示各年龄组性别差异无统计学意义,反映了胃癌发病的地区特色。

胃癌可以发生于任何部位,但以往文献报道胃癌好发于胃窦部。近年来随着经济的发展,居民的生活水平、生活方式及生态环境均发生较大变化,胃癌的临床流行病学特点也随之相应发生改变,世界许多国家和地区,尤其是美国和欧洲出现贲门部腺癌的发病率上升的趋势<sup>[8,9]</sup>。我国胃癌发生部位有无变化,文献报道不一。李茂生等报道扬中市胃癌病变部位以贲门及胃底部为高发,占45.18%,幽门及胃窦部仅占10.83%。李玉民等<sup>[10]</sup>报道甘肃河西地区胃癌的病变部位也以胃底贲门最多见。但吴春晓等<sup>[11]</sup>报道上海市发病部位以胃窦部为主。我们研究结果显示贲门胃底癌最多见,占37.16%,其次为胃窦及胃体,分别占28.96%和27.87%。老年组发病部位以贲门胃底为主,与青年组比较,差异有统计学意义。且随着年龄增长,贲门胃底癌有逐渐增长趋势,与相关文献报道一致<sup>[12]</sup>。本组胃癌中贲门癌检出68例,男女性别比高达4.67:1,高于胃体(2:1)

及胃窦(2.53:1),且与胃体比较,差异有统计学意义。具体原因目前尚不清楚,可能与以下因素有关:随着年龄增加,食管平滑肌退行变,括约肌张力下降,胃底腺逐渐萎缩,交界区上移等使老年男性胃底贲门癌发病率增加。有研究认为,贲门癌与胃窦癌在病因学上各自是一种独立的疾病<sup>[13]</sup>。我们研究结果显示早期胃癌发病部位以胃体为主,占42.11%,其次为胃窦占31.58%,贲门胃底癌占21.05%。早期胃癌中贲门胃底癌发生率偏低原因考虑:我们研究的早期胃癌样本量少,与实际情况有偏差;贲门部位的早期胃癌检出率低,尤其是贲门胃底处不易观察,容易漏诊,而胃体、胃窦处观察方便,检出率高。

本组资料显示胃癌以腺癌为主,其中中分化腺癌最多,占37.16%,低分化腺癌和印戒细胞癌分别占30.60%和18.03%。早期胃癌中高度恶性组占36.84%。印戒细胞癌恶性程度高,发病年龄相对年轻,平均年龄 $56.86 \pm 14.71$ 岁,明显低于中分化腺癌组( $62.74 \pm 10.87$ )和不典型增生伴癌变组( $66.00 \pm 10.31$ )( $P = 0.016, 0.045$ )。可能因为较早发病的患者或许本身存在一定的基因易感性,而较晚发病患者则更多的可能为外部因素(如吸烟、饮酒、高盐饮食、烹饪方式、生存环境等)长期作用的结果<sup>[9]</sup>。有研究证实,雄激素对胃癌的发生和生长有抑制作用,雌激素则起促进作用,雌激素可通过阻断于细胞核分裂中期,形成较多的非整倍体细胞,导致细胞癌变<sup>[14,15]</sup>。本组研究结果显示各病理类型在性别分布上无明显差异。

胃癌内镜下形态以Borrmann III最多,占31.69%,其次是Borrmann I型和Borrmann II型,分别占25.14%和19.13%。贲门胃底癌以Borrmann I型和Borrmann III为主,分别占42.65%和33.82%,但与其他部位相比,无明显差异。早期胃癌内镜下以表浅型多见,IIa、IIb、IIc型,共12例,占63.16%。在胃体以IIc多见,而在贲门以IIb多见,因此观察贲门胃底病变时要仔细认真检查,要做到正面观察及反转镜身观察,遇到可疑病变,要联合染色、放大内镜技术仔细观察黏膜微细形态,并精确活检,减少漏诊。文献报道早期胃癌浸润深度与病变范围相平行,我们的研究资料还显示直径 $>10$  mm早期胃癌侵及黏膜下的概率大于直径 $\leq 10$  mm早期胃癌,但差异无统计学差异。

近年来,胃癌的临床流行病学出现了新的特点。凡年龄超过40岁有消化系症状的患者应行

早期胃镜检查,联合应用放大内镜、色素内镜和超声内镜技术,注重微小病变观察,可有效提高早期胃癌的检出率。

初步了解了北京局部地区胃癌的流行病学特征,胃癌发病年龄多发于50-60岁,有年轻化趋势;胃癌发生部位以贲门胃底最多见,发生部位有上移趋势。病理类型以中分化腺癌最多。内镜下形态以Borrmann III最多,早期胃癌内镜下以II型多见。我院胃癌检出率2.61%,早期胃癌检出率为10.83%,略高于我国平均水平。凡年龄超过40岁有消化系症状的患者应早期胃镜检查,联合应用放大内镜、色素内镜和超声内镜技术,注重微小病变观察,可有效提高早期胃癌的检出率。

#### 4 参考文献

- 1 Derakhshan MH, Yazdanbod A, Sadjadi AR, Shokoohi B, McColl KE, Malekzadeh R. High incidence of adenocarcinoma arising from the right side of the gastric cardia in NW Iran. *Gut* 2004; 53: 1262-1266
- 2 李玉民, 石斌, 李汛, 周文策, 刘虎, 米登海. 甘肃省武威市胃癌发病特征研究. *中国普通外科杂志* 2004; 13: 667-669
- 3 赵丽珍, 张军, 高军, 范力宏. 西安地区12年间胃镜检出上消化道癌症分析. *西安交通大学学报(医学版)* 2005; 26: 500
- 4 贺蕾, 张广东, 柴之亮. 豫东地区胃肠道恶性肿瘤的临床流行病学研究. *中国医刊* 2003; 38: 29-31
- 5 高瑞萍, 杨力. 内镜检出胃癌2247例分析. *宁夏医科大学学报* 2009; 31: 188
- 6 吴春晓, 郑莹, 鲍萍萍, 顾凯, 王春芳, 向泳梅, 彭鹏, 邱永莉, 龚杨明, 卢伟. 上海市胃癌发病流行现状与时间趋势分析. *外科理论与实践* 2008; 13: 25-26
- 7 胡华华. 青年人胃癌与老年人胃癌的内镜及临床特点对比分析. *齐齐哈尔医学院学报* 2006; 27: 2204-2205
- 8 Newnham A, Quinn MJ, Babb P, Kang JY, Majeed A. Trends in the subsite and morphology of oesophageal and gastric cancer in England and Wales 1971-1998. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17: 665-676
- 9 Devesa SS, Fraumeni JF. The rising incidence of gastric cardia cancer. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91: 747-749
- 10 李玉民, 石斌, 柴琛, 李汛, 周文策, 刘虎, 米登海, 段国学, 王芳, 徐创贵, 张勇, 邓瑞, 郭进华, 张正坤, 傅汉中, 施耀仁, 梁聚民, 孙文勤, 薛群基, 刘维民. 甘肃省河西地区胃癌发病状况的调查. *中华普通外科杂志* 2004; 19: 183-184
- 11 吴春晓, 郑莹, 鲍萍萍, 顾凯, 王春芳, 向泳梅, 彭鹏, 邱永莉, 龚杨明, 卢伟. 上海市胃癌发病流行现状与时间趋势分析. *外科理论与实践* 2008; 13: 25-26
- 12 李威, 徐大志, 孙晓卫, 关远祥, 詹友庆. 论青年胃癌的临床特点及治疗对策. *岭南现代临床外科* 2007; 8: 4
- 13 Campos F, Carrasquilla G, Koriyama C, Serra M, Carrascal E, Itoh T, Nomoto M, Akiba S. Risk factors of gastric cancer specific for tumor location and histology in Cali, Colombia. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 5772-5779
- 14 苏琦, 敖启林, 梁晓秋, 周建国, 李一琴. 胃癌中ER与c-myc的相关性研究. *中国肿瘤临床* 2000; 27: 732-734
- 15 王文欢, 伍仁毅. 胃印戒细胞癌的胃镜及临床特点分析. *中国内镜杂志* 2004; 10: 36-38

## 兰州地区乙型肝炎病毒基因型分布与临床的相关性

李彩东, 吴斌, 段正军, 田鹏飞

### ■背景资料

乙型肝炎病毒 (HBV) 感染后的临床过程除了与宿主的免疫状况、感染方式等有关外, 与感染病毒株的基因型种类也密切相关。HBV 基因型存在典型的地域分布差异, 且不同基因致病性不同。

李彩东, 吴斌, 段正军, 田鹏飞, 兰州市第二人民医院肝病研究所  
甘肃省兰州市 730046

作者贡献分布: 此课题由李彩东及吴斌设计, 研究过程由段正军及田鹏飞操作完成; 数据分析由李彩东、段正军及田鹏飞完成; 本论文写作、修改和审阅由李彩东完成。

通讯作者: 李彩东, 主任药师, 教授, 730046, 甘肃省兰州市城关区靖远路388号, 兰州市第二人民医院肝病研究所。

lzicaidong@163.com

电话: 0931-8361836 传真: 0931-8361836

收稿日期: 2011-06-29 修回日期: 2011-09-04

接受日期: 2011-09-26 在线出版日期: 2011-12-08

### Distribution and clinical significance of hepatitis B virus genotypes in patients with chronic hepatitis B virus infection in Lanzhou

Cai-Dong Li, Bin Wu, Zheng-Jun Duan, Peng-Fei Tian

Cai-Dong Li, Bin Wu, Zheng-Jun Duan, Peng-Fei Tian,  
Research Institute of Liver Disease, the Second People's  
Hospital of Lanzhou, Lanzhou 730046, Gansu Province,  
China

Correspondence to: Cai-Dong Li, Professor, Research  
Institute of Liver Disease, the Second People's Hospital of  
Lanzhou, Lanzhou 730046, Gansu Province,  
China. lzicaidong@163.com

Received: 2011-06-29 Revised: 2011-09-04

Accepted: 2011-09-26 Published online: 2011-12-08

### Abstract

**AIM:** To investigate the distribution of hepatitis B virus (HBV) genotypes in patients with chronic HBV in Lanzhou, and to explore the relationship of HBV genotype with sex and age, clinical patterns of chronic HBV infection, and HBV replication.

**METHODS:** Serum samples from 532 patients with chronic HBV infection in Lanzhou, including 112 chronic asymptomatic HBV carriers (ASC), 256 patients with chronic hepatitis B (CHB), 148 patients with liver cirrhosis (LC) and 16 patients with hepatocellular carcinoma (HCC), were analyzed by fluorescence PCR for HBV genotyping. The relationship of HBV genotypes with sex and age, clinical patterns of chronic HBV infection, and serological data were analyzed.

**RESULTS:** Of all patients, 31.58% (168/532) had genotype B, 60.15% (320/532) had genotype C, and 6.02% (32/532) had genotype B+C. There was a statistically significant difference in the distribution of genotypes B and C ( $\chi^2 = 47.34$ ,  $P = 0.036$ ). The proportion of genotype C was significantly higher than that of genotype B in the ASC and CHB groups ( $\chi^2 = 11.56$ ,  $5.41$ ;  $P = 0.001$ ,  $0.04$ ). The proportion of genotype C in the CHB and LC groups were significantly higher than that in the ASC group ( $\chi^2 = 11.56$ ,  $6.73$ ;  $P = 0.001$ ,  $0.018$ ). HBV DNA levels in patients with genotype C were higher than those in patients with genotype B ( $6.41$  log copies/mL  $\pm 1.15$  log-copies/mL vs  $5.88$  logcopies/mL  $\pm 1.30$  log copies/mL,  $\chi^2 = 11.3$ ,  $P = 0.001$ ). The rate of HBeAg positivity was significantly lower in patients with genotype B than in those with genotype C ( $\chi^2 = 13.37$ ,  $P < 0.001$ ). ALB value was significantly lower in patients with genotype C than in those with genotype B ( $t = 4.007$ ,  $P = 0.001$ ). By sex, there were statistically significant differences in the proportions of genotypes B and C ( $\chi^2 = 21.43$ ,  $12.8$ ; both  $P < 0.01$ ).

**CONCLUSION:** Genotypes B, C and B/C HBV exists in Gansu Province, and genotype C is the major genotype in this area, especially in ASC, CHB and LC patients. HBV genotypes were significantly associated with HBV DNA levels, HBeAg positivity and ALB value.

**Key Words:** Hepatitis B virus; Genotype; Fluorescence PCR; Distribution; Clinical correlation

Li CD, Wu B, Tian PF, Duan ZJ. Distribution and clinical significance of hepatitis B virus genotypes in patients with chronic HBV infection in Lanzhou. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2011; 19(34): 3520-3525

### 摘要

**目的:** 了解兰州地区乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)基因型分布特点, 探讨其与慢性HBV感染者的性别和年龄、不同临床疾病谱、病毒复制水平的关系。

**方法:** 选择兰州地区慢性HBV感染者532例,

### ■同行评议者

唐南洪, 教授, 福建医科大学附属协和医院肝胆外科研究所

其中慢性无症状乙型肝炎表面抗原携带者(asymptomatic HBV carriers, ASC)112例、慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)256例、肝炎后肝硬化(liver cirrhosis, LC)148例及原发性肝细胞肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC)16例。采用PCR荧光法检测HBV基因型,并对其与性别、年龄、临床分型和病毒复制水平的关系进行分析。

**结果:** PCR荧光法可快速准确鉴定HBV基因型。兰州地区HBV基因型以C型为主60.15%(320/532), 其次为B型31.58%(168/532), B、C混合型32例(6.02%), 未分型12例(2.25%), C基因型为优势基因型( $\chi^2 = 47.34$ ,  $P = 0.000$ ); C基因型在ASC和CHB组所占比例均显著高于B基因型( $\chi^2 = 11.56$ ,  $P = 0.001$ ;  $\chi^2 = 5.41$ ,  $P = 0.04$ ); C基因型感染者在CHB和LC组的所占比例显著高于ASC组( $\chi^2 = 11.56$ ,  $P = 0.001$ ;  $\chi^2 = 6.737$ ,  $P = 0.018$ ); C基因型的HBVDNA水平明显高于B和BC型混合型( $\chi^2 = 11.3$ ,  $P = 0.001$ ); B基因型患者血清HBeAg阳性率83.33(140/168)显著低于C基因型的血清HBeAg阳性率91.25%(292/320)( $\chi^2 = 13.37$ ,  $P < 0.001$ ); C基因型患者的ALT、AST及TBIL均高于B型, 但无统计学意义。C基因型ALB显著低于B基因型( $t = 4.007$ ,  $P = 0.001$ ); 男女性别中均以C基因型占优势, 分别为56.00%和72.73%, 差异有统计学意义( $\chi^2 = 85.71$ ,  $P = 0.000$ ;  $\chi^2 = 51.20$ ,  $P = 0.000$ )。

**结论:** 兰州地区存在HBV的B、C和BC混合基因型, C基因型为本地区的优势基因型; C基因型HBV DNA水平和HBeAg阳性率显著高于B型, ALB显著低于B型, 提示C基因型较B型更容易发展为严重肝病。

**关键词:** 乙型肝炎病毒; 基因型; PCR荧光法; 分布; 临床相关性

李彩东, 吴斌, 段正军, 田鹏飞. 兰州地区乙型肝炎病毒基因型分布与临床的相关性. 世界华人消化杂志 2011; 19(34): 3520-3525  
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/19/3520.asp>

## 0 引言

乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)为双链DNA病毒, 属嗜肝病毒, HBV感染后的临床过程除了与宿主的免疫状况、感染方式等有关外, 与感染病毒株的基因型种类也密切相关。根据HBV全基因组测序结果, 规定核苷酸序列异质性 $\geq 8\%$ 或S基因核苷酸序列异质性 $\geq 4\%$ , 将

HBV分为A-H 8种基因型。HBV基因型存在典型的地域分布差异, 且不同基因致病性不同, HBV基因型与病毒的传播方式、抗病毒药物的疗效及预后都有一定的相关性。兰州地区是慢性乙型肝炎高发地区, 为了解兰州地区乙型肝炎病毒基因型分布特点, 探讨其与慢性HBV感染者的性别和年龄、不同临床疾病谱、病毒复制水平的关系, 我们采用PCR荧光技术对兰州地区慢性HBV感染者血清中HBV DNA进行基因分型测定。

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 全部病例均为2009-02/2009-12兰州市第二人民医院住院及肝病专家门诊就诊的慢性HBV感染者, 其乙型肝炎表面抗原(HBsAg)阳性和HBV-DNA含量 $>10^4$  copies/mL, 共532例。年龄2-66(平均 $32.7 \pm 14.87$ )岁; 病程1-41(平均 $9.85 \pm 11.01$ )年; 男400例, 女132例; 其中临床诊断为慢性乙型肝炎表面抗原携带者(asymptomatic HBV carriers, ASC)112例, 慢性肝炎(chronic hepatitis B, CHB)256例, 肝炎后肝硬化(liver cirrhosis, LC)148例, 原发性肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC)16例, 诊断符合2010中华医学会肝病学分会与感染病学分会联合制订的《慢性乙型肝炎防治指南》中的诊断标准<sup>[1]</sup>。以上4组病例均排除丙型肝炎病毒感染和其他导致肝脏病变的疾病。血清-70℃保存。HBV标志物(HBsAg、HBeAg、抗-HBe和抗-HBc)试剂盒由英科新创科技有限公司提供; 血清生化指标检测试剂盒由北京九强生物技术有限公司提供; HBV DNA浓度测定试剂盒由上海科华生物工程股份有限公司提供, 试剂盒检测下限 $1 \times 10^3$  copies/mL; HBV基因分型PCR检测试剂盒由上海克隆生物高技术有限公司提供, 试剂盒检测下限 $10^3$  IU/mL。包括样品处理用试剂: 核酸提取液A、核酸提取液B、PCR缓冲液、B型探针、C型探针、Taq切酶等。美国ABI-7300全自动定量PCR仪, 美国贝克曼SYNCHRON CX5 全自动生化分析仪等。

### 1.2 方法

**1.2.1 HBV DNA定量测定:** 采用FQ-PCR方法测定HBVDNA, 严格按试剂盒说明进行操作, 检测值大于或等于 $1 \times 10^3$  copies/mL为阳性。

**1.2.2 HBV血清学标记物检测:** HBsAg、HBeAg、抗-HBe和抗-HBc检测应用酶联免疫吸附试验(ELISA)法, 严格按试剂盒说明进行

## ■ 研发前沿

性别对乙型肝炎基因型是否确实存在易感性的差异, 或不同性别的免疫功能是否存在不同, 仍需更多的研究证实, 其机制有待探讨。



## ■相关报道

文献报道国内以基因C型和B型占绝对优势,南方以基因B型为主,北方以基因C型为主,D型仅见于西部及少数民族地区,A型较为罕见。但是各地报道的基因型分布特点有较大的差异,确切分布状况还不十分清楚。

表 1 慢性乙型肝炎病毒感染者532例的临床基本情况 (mean ± SD)

临床 诊断	<i>n</i>	性别 (男/女)	年龄 (岁)	ALT (IU)	AST (IU)	HBV DNA (Logcopies/mL)	HBeAg(%)	HBeA(%)
ASC	112	76/36	23.14 ± 10.74	62.93 ± 94.02	49.64 ± 40.33	6.86 ± 1.11	112/112(100.00)	0/112(0.00)
CHB	256	184/72	37.12 ± 12.98	131.69 ± 169.67	78.50 ± 95.18	6.26 ± 1.28	224/256(87.50)	16/256(6.25)
LC	148	128/20	43.11 ± 13.18	157.43 ± 218.12	109.00 ± 123.89	5.81 ± 1.07	124/148(83.78)	16/148(10.81)
HCC	16	12/4	57.00 ± 11.11	141.00 ± 157.11	97.00 ± 93.89	5.94 ± 1.42	4/16(25.00)	12/16(75.00)

HBeAg阳性: 其中包括(1)HBsAg(+), HBeAg(+), HBcAb(+)余项均为阴性; (2)HBsAg(+), HBeAg(+), HBcAb(+)余项均为阴性; HBeAg阴性: 其中包括(1)HBsAg(+), HBeAb(+), HBcAb(+)余项均为阴性; (2)HBsAg(+), HBeAb(+), HBcAb(+)余项均为阴性。

操作。

1.2.3 HBV DNA基因型测定: HBV DNA基因分型采用PCR荧光法, 检测严格按照试剂盒(上海克隆生物高技术有限公司, 试剂盒检测下限 $10^3$  IU/mL)说明书进行操作。该试剂采用聚合酶链式反应(PCR)结合Taqman荧光探针技术, FAM波长检测B型HBV, HEX波长检测C型乙型肝炎病毒。(1)样本处理: 取血清标本100  $\mu$ L加核酸提取液100  $\mu$ L, 振荡混匀15 s, 13 000 r/min, 离心10 min, 取上清液作PCR反应的模; (2)基因扩增: 处理标本及配制反应体系后, 分别加入B型、C型荧光探针, PCR反应条件按操作说明, 取上清液4  $\mu$ L分别加入含有36.4  $\mu$ L各型基因型混合液的反应管中, 混匀, 13 000 r/min离心数秒, 反应管置于7300定量荧光仪上, 反应条件为50  $^{\circ}$ C 2 min, 94  $^{\circ}$ C 2 min, 再按93  $^{\circ}$ C 10 s $\rightarrow$ 60  $^{\circ}$ C 45 s循环40次, 荧光检测在60  $^{\circ}$ C, 荧光通道检测选择FAM和HEX; (3)结果判定: 取高于样本噪声线和阴性对照的荧光值作为检测阈值, 以Ct值判断乙型肝炎病毒的基因型。(4)质量控制: 试剂质量完好并操作正确, 分型对照应检测为相应的型别, 对应Ct值 $\leq$ 36阴性对照应表现为阴性结果。

1.2.4 血清生化指标检测: 肝功能采用全自动系列化分析仪进行检测, 包括血清丙氨酸基转移酶(alanine aminotransaminase, ALT)、血清天门冬氨酸基转移酶(aspartate amino transferase, AST)、血清碱性磷酸酶(assembly language program, ALP)、血清谷氨酰基转移酶(glutamyl transpeptidase, GGT)、血清总胆红素(total bilirubin, TBIL)、血清直接胆红素(direct bilirubin, DB)、血清总蛋白(total protein, TP)、血清白蛋白(albumin, ALB)、血清球蛋白(globulin, GLB)、血清白蛋白/球蛋白(A/G), 按试剂盒说明进行操作。

统计学处理 采用SPSS17.0统计软件, 计量

资料用 $t$ 检验, 计数资料用 $\chi^2$ 检验,  $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 HBV感染者的临床基本情况 532例慢性HBV感染者中, 男性400例(75.2%, 400/532), 女性132例(24.8%, 132/532), 差异有统计学意义( $\chi^2 = 33.75$ ,  $P < 0.001$ ); 35岁以下和35岁以上分别占52.6%(280/532)、47.4%(252/532), 差异无统计学意义( $\chi^2 = 0.37$ ,  $P > 0.05$ ); 在4组HBV感染患者中从CHB到HCC, 女性的患病率逐渐减少, 患者的平均年龄逐渐增高。在LC和HCC组ALT、AST水平显著高于其他各组。ASC组患者血清HBVDNA载量最高, LC和HCC组则明显低于其他组; 在临床分型组HBeAg阳性率依次分别为ASC 100.0%(112/0)、CHB 87.50%(234/32)、LC 83.178%(124/24)、HCC 25.00%(4/12); 而HBeAb阳性率则依次分别为ASC 0.0%(0/112)、CHB 6.25%(16/240)、LC 10.81%(16/132)、HCC 75.00%(12/4)。可见HBeAg阳性率逐渐降低, 而HBeAb阳性率则逐渐升高(表1)。

2.2 慢性HBV感染者的基因型分型分布 532例慢性HBV感染者中, HBV DNA基因分型结果为: B型168例(31.58%)、C型320例(60.15%)、BC混合型32例(6.02%), 未定型12例(2.25%)。C型显著多于B型, 差异有统计学意义( $\chi^2 = 47.34$ ,  $P = 0.000$ )。

2.3 HBV基因型与临床疾病谱的关系 在各临床分型的慢性HBV感染者中, C基因型在ASC、CHB、LC和HCC中的构成比依次为75.00%、57.81%、56.76%和25.00%; B基因型在ASC、CHB、LC和HCC中的构成比依次为14.29%、32.81%、40.54%和50.00%, 差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。ASC、CHB和LC组C基因型所占比例均显著高于B基因型, 差异有统计学意义。

表 2 532例HBV基因型与临床疾病谱的关系  $n(\%)$ 

临床诊断	$n$	年龄(岁)	B型	C型	B+C型	未定型
ASC	112	23.14 ± 10.74	16(14.29)	84(75.00) <sup>b</sup>	8(7.14)	4(3.57)
CHB	256	37.12 ± 12.98	84(32.81) <sup>d</sup>	148(57.81) <sup>b</sup>	24(9.38)	0(0.00)
LC	148	43.11 ± 13.18	60(40.54) <sup>c</sup>	84(56.76) <sup>a</sup>	0(0.00)	4(2.70)
HCC	16	57.00 ± 11.11	8(50.00)	4(25.00)	0(0.00)	4(25.00)

<sup>a</sup> $P<0.05$ , <sup>b</sup> $P<0.01$  vs B基因型; <sup>c</sup> $P<0.05$ , <sup>d</sup> $P<0.01$  vs ASC组.

表 3 不同性别、年龄患者HBV基因分型结果  $n(\%)$ 

对比项目	$n$	基因型			
		B	C	B+C	未定型
性别					
男	400 <sup>d</sup>	144(36.00) <sup>d</sup>	224(56.00) <sup>bd</sup>	20(5.00)	12(3.00)
女	132	24(18.18)	96(72.73) <sup>b</sup>	12(9.09)	0(0.00)
年龄(岁)					
<35	280	80(28.57)	184(65.71)	12(4.29)	4(1.43)
≥35	252	88(34.92)	136(53.97)	20(7.94)	8(3.17)
合计	532	168(31.57)	320(60.15)	32(6.02)	12(2.26)

<sup>b</sup> $P<0.01$  vs B基因型; <sup>d</sup> $P<0.01$  vs 女性.

表 4 HBV基因型与HBV DNA水平的相关性

HBV基因型	$n$	HBV DNA(Igcopies/mL)	$t$ 值	$P$ 值
C	320	6.41 ± 1.15	49.69	<0.001
B	168	5.88 ± 1.30 <sup>b</sup>	30.75	<0.001
B+C	32	5.72 ± 1.15 <sup>b</sup>	14.09	<0.001
未定型	12	4.29 ± 0.35 <sup>b</sup>	21.47	<0.050

<sup>b</sup> $P<0.01$  vs C基因型.

表 5 HBV基因型与HBeAg、抗-HBe的关系

HBV基因型	$n$	HBeAg阳性(%)	HBeAb阳性(%)
B	168	83.33(140/168) <sup>bd</sup>	11.90(20/168)
C	320	91.25(292/320) <sup>d</sup>	5.00(16/320)
B+C	32	75.00(24/32) <sup>b</sup>	12.50(4/32)
未定型	12	66.67(8/12) <sup>b</sup>	33.33(4/12)
合计	532	87.22(464/532)	8.27(44/532)

<sup>b</sup> $P<0.01$  vs C基因型; <sup>d</sup> $P<0.01$  vs HBeAb阳性.

( $P<0.05$ 或 $P<0.01$ ). B型在LC患者中占的比例比在ASC、CHB中高, 而C型呈相反的趋势; C型在ASC中比例比在CHB和LC中高, 但差异无统计学意义( $P>0.05$ ). 各种临床类型中基因型分布的比较, B型感染者CHB、LC与ASC相比 $P$ 值均小于0.05或0.01; C型感染者CHB、LC与ASC相比(均 $P<0.01$ , 表2).

2.4 HBV基因型与性别、年龄的关系 532例慢性HBV感染者中, 男性400例(75.2%, 400/532), 女性132例(24.8%, 32/532). 35岁以下和35岁以上分别占52.6%(280/532)和47.4%(252/532), 差异无统计学意义( $\chi^2 = 0.37$ ,  $P>0.05$ ). 男女性别中均以C基因型占优势, 分别为56.00%和72.73%, 差异有统计学意义( $\chi^2 = 85.71$ ,  $P =$

0.0000;  $\chi^2 = 51.20$ ,  $P = 0.0000$ ). C基因型平均年龄为(34.00 ± 14.32)岁, B基因型平均年龄为(33.24 ± 15.73)岁, 两组年龄差异无统计学意义( $P>0.05$ ); B基因型与C基因型发展为肝癌的年龄分别为(56.50 ± 2.12)岁和(71.00 ± 0.06)岁, B基因型肝癌患者年龄虽相对较轻, 但因病例有限(8例), 两者年龄差异无统计学意义. 不同性别、年龄患者HBV基因型分布情况见表3.

2.5 HBV基因型在不同病毒复制水平患者中的分布 532份慢性ASC、CHB、LC、HCC患者血清中HBV DNA含量在 $2.31 \times 10^4$ ~ $7.95 \times 10^9$  copies/mL之间, 均值为 $7.96 \times 10^6$  copies/mL; 经 $t$ 检验, C基因型的HBV DNA水平明显高于B和

#### 同行评价

本研究设计尚合理, 结果可靠, 结论可信, 对临床研究有一定的帮助作用.

表 6 HBV基因型与肝功能的关系 (mean  $\pm$  SD)

基因型	n	年龄(岁)	TBL( $\mu$ mol/L)	ALT(U/L)	AST(U/L)	ALB(g/L)
B	168	33.24 $\pm$ 15.73	31.07 $\pm$ 63.29	125.67 $\pm$ 145.02	82.56 $\pm$ 105.69	30.55 $\pm$ 5.84
C	320	34.00 $\pm$ 14.32	41.51 $\pm$ 69.99	130.16 $\pm$ 197.19	86.17 $\pm$ 92.73	28.68 $\pm$ 4.32 <sup>b</sup>
B+C	32	37.63 $\pm$ 11.77	15.70 $\pm$ 4.73 <sup>a</sup>	99.37 $\pm$ 55.13	61.63 $\pm$ 31.71	27.56 $\pm$ 4.87
未定型	12	37.67 $\pm$ 5.69	33.53 $\pm$ 16.06	31.00 $\pm$ 14.80	39.33 $\pm$ 9.45	31.24 $\pm$ 5.02

<sup>a</sup> $P < 0.05$ , <sup>b</sup> $P < 0.01$  vs B基因型.

BC型混合型, 差异有统计学意义( $t = 4.007$ ,  $P = 0.001$ ), B型与B/C混合型患者的HBV DNA水平差异无统计学意义( $t = 1.767$ ,  $P > 0.05$ , 表4).

2.6 HBV基因型与HBeAg、抗-HBe的关系  
HBeAg阳性患者与HBeAb阳性患者的基因分型的构成比, 差异有统计学意义( $P < 0.01$ ). 168例B型HBV感染者中血清HBeAg阳性者140例(83.33%), 抗-HBe阳性者20例(11.90%), 以HBeAg阳性多见; 320例C型HBV感染者中血清HBeAg阳性者292例(91.25%), 抗-HBe阳性者16例(5.00%), 以HBeAg阳性多见. B基因型较C型的血清HBeAg阳性率低( $\chi^2 = 13.37$ ,  $P < 0.001$ , 表5).

2.7 乙型肝炎患者HBV基因型与肝功能的关系  
C基因型乙型肝炎患者的ALT、AST及TBIL均高于B基因型, 但差异无统计意义( $P > 0.05$ ); C基因型ALB显著低于B基因型, 差异有统计学意义( $P < 0.01$ ). ASC组中 B基因型患者ALT、AST水平分别为(19.00 U/L  $\pm$  3.56 U/L, 34.50 U/L  $\pm$  11.27 U/L), C型为(68.76 U/L  $\pm$  103.37 U/L, 51.19 U/L  $\pm$  22.23 U/L), C型者明显高于B型者( $P < 0.05$ ); CHB组中B基因型患者AST水平为(72.43  $\pm$  68.52 U/L), C型为(86.84 U/L  $\pm$  94.17 U/L), C型者明显高于B型者( $P < 0.05$ ); 在LC组B基因型患者ALT为(135.13 U/L  $\pm$  162.41 U/L) C型为(179.71 U/L  $\pm$  155.71 U/L), 也是C型者明显高于B型者( $P < 0.05$ , 表6).

### 3 讨论

研究表明, HBV基因型呈一定的地理区域性分布<sup>[2-5]</sup>, 如A型发现于北欧、西欧、美国、印度及中部非洲; B型和C型明显分布于亚洲及太平洋地区, 如中国、日本及越南; D型分布在南欧、中东及印度; E型唯独地分布于非洲; F型分布在美洲中部和南部及玻利尼西亚地区; G型最近被定位在美国、法国、德国和墨西哥; H型由F型转化而来, 主要分布在美国中部印第安人居住地区. 文献报道<sup>[6-12]</sup>国内以基因C型和B型占绝对

优势, 南方以基因B型为主, 北方以基因C型为主, D型仅见于西部及少数民族地区, A型较为罕见. 但是各地报道的基因型分布特点有较大的差异, 确切分布状况还不十分清楚.

我们应用PCR荧光法检测了兰州地区532例乙型肝炎患者基因型, 结果显示, 兰州地区HBV基因型主要为C基因型, 其次为B基因型, 还有少量的B/C混合基因型, 和非B非C型基因型. 这与我们有关HBV基因型的报道基本一致<sup>[14]</sup>, 在我国HBV的基因型主要为B和C基因型, 且B型在我国由北向南逐渐增多, C型逐渐减少. 且男性与女性的HBV基因型构成比有明显差异, 男女性别中均以C基因型占优势. 性别对乙型肝炎基因型是否存在易感性的差异, 或不同性别的免疫机能存在不同, 仍需更多的研究证实, 其机制有待探讨.

本研究结果显示, C基因型感染者HBV DNA水平明显高于B和BC型混合型, HBeAg阳性率明显高于基因型B. 由于HBeAg是机体细胞毒性T淋巴细胞(CTL)的靶抗原, 因此易受攻击而引起肝损害. 另外, 基本核心启动子(BCP)区双突变nt176A2  $\rightarrow$  T和nt1764G  $\rightarrow$  A在基因型c中明显比基因型B中多见<sup>[13]</sup>, BcP双突变可导致3'端茎环结构发生变化使其稳定性增加, 促进逆转录发生和病毒复制<sup>[14,15]</sup>. BpC区双突变可以使作为免疫耐受因子的HBeAg滴度下降, 作为主要靶抗原的HBcAg表达增加, 从而激发或加重机体免疫反应, 同时使病毒复制增强, 造成病情加重. 本研究中, 基因型B感染后致抗HBe阳性率高于基因型C, 这与以往的报道一致, 感染HBV基因型B的患者的e抗原血清转换要早于感染基因型C的患者, 这可能解释了感染B基因型后肝脏病变较轻的现象. HBAeb的出现则表示部分病毒被清除以及肝病缓解. 本研究还发现混合感染的患者HBeAg阳性率(75.00%)显著低于单一基因型感染者, 说明混合感染可致HBV前C区频繁突变, 使HBeAg消失而导致HBV免疫逃

逸、病毒大量复制, 这可能是临床上HBeAg阴性慢性乙型肝炎肝功能受损严重、预后不良的原因。

兰州地区的HBV基因型以C型为主, B型次之亦, 存在着B/C的混合感染和D型的少数感染病例。目前的研究显示, 不同HVB基因型在病毒变异、疾病表现和治疗应答等临床现象方面存在着差异, 除了宿主自身的因素之外, 病毒基因异质性可能起到一定的作用, 但研究结果还不太一致, 尚需扩大样本量进一步统计分析, 并深入研究HBV基因型与HBV感染后多样化临床表现的确切机制。

#### 4 参考文献

- 1 中华医学会肝病学会, 中华医学会感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南. 中华肝脏病杂志 2011; 19: 13-24
- 2 Stuyver L, De Gendt S, Van Geyt C, Zoulim F, Fried M, Schinazi RF, Rossau R. A new genotype of hepatitis B virus: complete genome and phylogenetic relatedness. *J Gen Virol* 2000; 81: 67-74
- 3 Jazayeri MS, Basuni AA, Cooksley G, Locarnini S, Carman WF. Hepatitis B virus genotypes, core gene variability and ethnicity in the Pacific region. *J Hepatol* 2004; 41: 139-146
- 4 Yuen MF, Fung SK, Tanaka Y, Kato T, Mizokami M, Yuen JC, Wong DK, Yuan HJ, Sum SM, Chan AO, Wong BC, Lai CL. Longitudinal study of hepatitis activity and viral replication before and after HBeAg seroconversion in chronic hepatitis B patients infected with genotypes B and C. *J Clin Microbiol* 2004; 42: 5036-5040
- 5 Yotsuyanagi H, Okuse C, Yasuda K, Orito E, Nishiguchi S, Toyoda J, Tomita E, Hino K, Murashima S, Sata M, Hoshino H, Miyakawa Y, Iino S. Distinct geographic distributions of hepatitis B virus genotypes in patients with acute infection in Japan. *J Med Virol* 2005; 77: 39-46
- 6 李朝霞, 施云珍, 宋亚军, 杜素萍, 厉景南, 陈翔. HBV基因型的检测及其临床意义的探讨. 浙江临床医学 2004; 6: 839-840
- 7 李天一, 陈青锋, 肖萍, 郭振华, 杨彦一, 高评. 兰州地区乙肝病毒基因亚型的感染情况. 临床消化病杂志 2002; 14: 99-100
- 8 戴建宜, 石之麟, 戴勇, 杜琪, 陈德珩, 王沙燕. 深圳地区乙型肝炎病毒DNA基因型与临床的关系. 中华肝脏病杂志 2004; 12: 199-200
- 9 徐红, 张跃新, 魏来, 肖琳, 鲁晓攀. 新疆汉族人群HBV基因型与临床病情的关系. 实用肝脏病杂志 2005; 8: 11-15
- 10 黄晶, 高志良. 乙型肝炎病毒基因型及其临床意义的研究. 世界华人消化杂志 2002; 10: 1362-1364
- 11 徐龙, 车达平, 吕定英, 谢南, 张志成, 鲁纯腾, 钱刚, 万影青, 吴国伟, 涂相林. 江西地区乙型肝炎病毒基因型分布与临床的相关性. 中华肝脏病杂志 2006; 14: 147-148
- 12 宋淑静, 何忠平, 庄辉, 闫杰, 董庆鸣. 中国北方5城市慢性乙型肝炎患者的基因分型. 中国公共卫生 2004; 20: 166-167
- 13 Zeng G, Wang Z, Wen S, Jiang J, Wang L, Cheng J, Tan D, Xiao F, Ma S, Li W, Luo K, Naoumov NV, Hou J. Geographic distribution, virologic and clinical characteristics of hepatitis B virus genotypes in China. *J Viral Hepat* 2005; 12: 609-617
- 14 Orito E, Mizokami M, Sakugawa H, Michitaka K, Ishikawa K, Ichida T, Okanoue T, Yotsuyanagi H, Iino S. A case-control study for clinical and molecular biological differences between hepatitis B viruses of genotypes B and C. Japan HBV Genotype Research Group. *Hepatology* 2001; 33: 218-223
- 15 Chu CJ, Hussain M, Lok AS. Hepatitis B virus genotype B is associated with earlier HBeAg seroconversion compared with hepatitis B virus genotype C. *Gastroenterology* 2002; 122: 1756-1762

编辑 李军亮 电编 何基才

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) CN 14-1260/R 2011年版权归世界华人消化杂志

#### • 消息 •

### WJG 总被引频次排名位于第 174 名

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



# 胰腺癌患者临床病例分析与预后156例

张文仙, 石海, 许建明

## ■背景资料

胰腺癌的发病率在全球不断上升。因其早期临床症状不明显, 约有80%的患者在确诊时已处于中晚期, 失去根治的机会, 中位生存期仅3-6 mo, 手术切除率10%-20%。

张文仙, 石海, 许建明, 安徽医科大学第一附属医院消化内科 安徽省消化病重点实验室 安徽省合肥市 230022

作者贡献分布: 此课题由许建明与石海设计; 研究过程由石海与张文仙完成; 数据分析由张文仙完成; 本论文写作由石海与张文仙完成。

通讯作者: 石海, 副教授, 230022, 安徽省合肥市, 安徽医科大学第一附属医院消化内科. shmdah@163.com

电话: 0551-2922039

收稿日期: 2011-09-07 修回日期: 2011-11-01

接受日期: 2011-11-04 在线出版日期: 2011-12-08

## Survival and prognosis of patients with pancreatic carcinoma: an analysis of 156 cases

Wen-Xian Zhang, Hai Shi, Jian-Ming Xu

Wen-Xian Zhang, Hai Shi, Jian-Ming Xu, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230022, Anhui Province, China  
Correspondence to: Hai Shi, Associate Professor, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230022, Anhui Province, China. shmdah@163.com

Received: 2011-09-07 Revised: 2011-11-01

Accepted: 2011-11-04 Published online: 2011-12-08

## Abstract

**AIM:** To analyze factors influencing early diagnosis, survival and prognosis of patients with pancreatic carcinoma.

**METHODS:** The clinical data for 156 patients with pancreatic carcinoma who were treated from January 2006 to December 2010 and had complete follow-up data were reviewed respectively. Survival rate was estimated using the life table method and the Kaplan-Meier method. Log-rank test was used for univariate prognostic analysis, and Cox regression model was used for multivariate prognostic analysis.

**RESULTS:** The peak age for pancreatic carcinoma was 60-70 years, and 77.50% of the patients were more than 45 years (median age, 64 years). Main clinical manifestations were abdominal pain, abdominal distention and jaundice. B-ultrasound and CT were major imaging tests,

which had positive rates of 60.63% and 87.39%, respectively. The sensitivity of CA19-9 detection was 84.62%. Lymph nodes, celiac large blood vessels and the liver were typical sites of metastases in pancreatic cancer. In this study, lymph node metastases were detected in 69 patients, vascular invasion in 70 patients and liver metastasis in 55 patients. The median survival time was 4.0 months. Overall survival rates at 1-5 years were 25.00%, 14.00%, 6.00%, 4.00%, and 0%, respectively. Univariate analysis suggested that age >60 years, CA19-9>100 U/mL, TNM stage III or IV, non-surgical treatment, large tumor size and liver metastasis were poor prognostic factors, while Cox multivariate analysis showed that TNM stage and ascites were independent risk factors for dismal prognosis.

**CONCLUSION:** Ascites and tumor stage affected the prognosis of patients with pancreatic cancer. Early diagnosis and treatment were important for improving the survival time and prognosis of patients with pancreatic cancer.

**Key Words:** Pancreatic neoplasms; Diagnosis; Prognosis

Zhang WX, Shi H, Xu JM. Survival and prognosis of patients with pancreatic carcinoma: an analysis of 156 cases. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2011; 19(34): 3526-3531

## 摘要

**目的:** 研究影响胰腺癌早期诊断及生存和预后的因素。

**方法:** 收集2005-01/2010-12有完整临床资料并随访成功的胰腺癌患者156例, 对所有患者的临床资料进行回顾分析。Kaplan-Meier及寿命表计算生存率, Log-rank检验进行影响预后的单因素分析, 符合条件的纳入Cox比例风险模型进行多因素分析。

**结果:** 本研究中, 77.50% 患者的年龄>45岁, 高峰年龄在60-70岁, 平均中位年龄64岁。主要临床症状为腹痛、腹胀和黄疸。影像学检查以B

## ■同行评议者

周国雄, 主任医师, 南通大学附属医院消化内科



超和CT为主, 阳性率分别为60.63%、87.39%。CA19-9敏感性为84.62%。淋巴结、腹腔大血管、肝脏等为胰腺癌主要转移部位, 淋巴结转移( $n = 69$ ), 大血管侵犯( $n = 70$ ), 肝脏转移( $n = 55$ )。中位生存期为4.00 mo, 1-5年生存率分别为: 25.00%、14.00%、6.00%、4.00%、0%。单因素分析提示, 年龄 $>60$ 岁、CA19-9 $>100$  U/mL、TNM III或IV期、肝脏转移、非手术治疗、肿瘤体积大等都是预后不良的因素; Cox多因素分析结果表明, TNM分期和有无腹水是影响患者预后的独立危险因素。

**结论:** 患者有无腹水、肿瘤分期是影响本组胰腺癌预后的独立因素。早期诊断与治疗是提高胰腺癌患者生存时间, 改善患者预后的关键。

**关键词:** 胰腺肿瘤; 诊断; 预后

张文仙, 石海, 许建明. 胰腺癌患者临床病例分析与预后156例. 世界华人消化杂志 2011; 19(34): 3526-3531  
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/19/3526.asp>

## 0 引言

近年来, 胰腺癌的发病率在全球不断上升。因其早期临床症状不明显, 约有80%的患者在确诊时已处于中晚期, 失去根治的机会, 中位生存期仅3-6 mo, 手术切除率10%-20%<sup>[1]</sup>。即使在根治性手术的患者中, 由于胰腺癌早期即可发生周围神经侵犯及淋巴结跳跃转移, 肝脏微转移<sup>[2]</sup>, 约有80-95%的患者在术后5年发生肿瘤复发或转移<sup>[3]</sup>。胰腺癌总体预后较差, 5年生存率不到5%<sup>[4]</sup>。本文回顾性分析我院156例胰腺癌患者的诊断和治疗情况, 并对影响预后的因素进行综合分析。

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 选取安徽医科大学第一附属医院2005-01/2010-12收治的300例临床诊断胰腺癌患者。收集有完整临床资料并随访成功的胰腺癌患者( $n = 156$ ), 手术切除标本或术中冰冻获得病理诊断( $n = 59$ ), 临床确诊( $n = 97$ )。诊断标准参照《中国胰腺癌诊治指南》<sup>[5]</sup>。

**1.2 方法** 记录患者的一般情况、症状、诊断及治疗情况等, 电话或信函随访出院后治疗情况及生存时间。生存时间为确诊之日至死亡日<sup>[6]</sup>。随访时间从确诊至2011-05。随访成功156例(52.00%)。

**统计学处理** 采用寿命表、Kaplan-Meier法计算中位生存期及生存率; 对可能影响生存时间的因素进行Log-rank检验, 并对有显著差

异的变量引入Cox风险比例模型进行多因素分析,  $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。统计分析采用SPSS 16.0软件完成。

## 2 结果

**2.1 性别和年龄分布** 本组患者男( $n = 98$ ), 女( $n = 58$ ), 男女比例1.69:1。年龄最小为30岁, 最大为86岁, 平均中位年龄64岁。77.50%患者年龄 $>45$ 岁, 64.10%患者的年龄 $>60$ 岁, 高峰年龄在60-70岁。

**2.2 首发临床表现** 患者多因显著的临床症状入院检查, 首发症状最多见为腹痛( $n = 108$ , 69.23%), 其次为腹胀( $n = 48$ , 30.77%), 黄疸( $n = 43$ , 27.56%)和食欲下降( $n = 21$ , 13.46%, 表1)。其他首发症状有进食哽噎, 脐部渗液等。胰腺癌患者临床表现主要与肿瘤所在部位有关, 如胰头癌患者多因黄疸, 腹痛入院, 而胰尾癌因肿瘤位置深, 患者常因大量腹水致腹胀, 食欲下降入院。

**2.3 辅助检查** 影像学检查中, 腹超声检查127例, 腹部CT检查119例, MRI+MRCP检查31例, PET-CT检查3例, 超声内镜4例。其中, 超声发现可疑病变( $n = 38$ , 29.92%); 明确胰腺占位性病变( $n = 77$ , 60.63%); 发现异常( $n = 115$ , 90.55%)。CT发现可疑病变( $n = 15$ , 12.61%); 明确胰腺占位性病变( $n = 104$ , 87.39%); 发现异常100%。超声联合CT检查阳性率92.47%(表2)。实验室检查中CA19-9 $\geq 100$  U/mL(66.03%, 103/156), CA19-9 $<100$  U/mL(25.64%, 40/156)。

**2.4 病理组织学分型** 在有明确病理结果的59例中, 中分化腺癌( $n = 22$ ), 低分化腺癌( $n = 9$ , 表3)。

**2.5 肿瘤部位和TNM分期** 在随访的156例患者中, 胰头癌( $n = 78$ , 50.00%), 胰体尾癌( $n = 67$ , 42.95%), 全胰腺癌( $n = 9$ , 5.77%), 其他( $n = 2$ , 1.28%)。TNM I期( $n = 7$ , 4.48%), II期( $n = 18$ , 11.54%), III期( $n = 42$ , 26.92%), IV期( $n = 86$ , 55.13%)。胰头癌 I期和II期( $n = 13$ , 16.67%), III期( $n = 32$ , 41.03%), IV期( $n = 31$ , 39.74%), 胰体尾癌 I期和II期( $n = 9$ , 13.43%), III期( $n = 8$ , 11.94%), IV期( $n = 49$ , 73.13%)。

**2.6 转移情况** 胰腺癌明确诊断时患者多处于疾病中晚期, 周围脏器的浸润转移发生率也较高, 主要有淋巴结转移(包括胰周淋巴结, 肠系膜淋巴结, 肝门淋巴结等)共69例, 血管侵犯(包括肠系膜上动脉, 肠系膜上静脉, 门静脉, 下腔静脉, 腹主动脉等)共70例, 肝脏转移共55例(表4)。

**2.7 治疗方案** 根治性切除术( $n = 18$ , 11.54%), 包括Whipple手术( $n = 9$ , 5.77%)、胰尾及脾

### ■研究前沿

CT诊断胰腺癌的敏感性为91%, 特异性85%, 此外对肿瘤的血管侵袭及手术治疗可切除性有较好的评估价值。

## ■相关报道

Phoa等认为CT诊断肿瘤与周围血管关系时, 分级在D-E时的肿瘤88%存在血管浸润, 肿瘤可切除性分别为7%(D级)和0%(E级).

表 1 胰腺癌的首发症状

首发症状	n(%)
腹痛	108(69.23)
腹胀	48(30.77)
黄疸	43(27.56)
食欲下降	21(13.46)
腰背部胀痛不适	13(8.33)
体质量下降	13(8.33)
腹泻	9(5.77)
恶心呕吐	7(4.49)
乏力	6(3.85)
腹部包块	3(1.92)
发热	3(1.92)
消化道出血	2(1.28)
其他	24(15.38)

表 2 胰腺癌患者156例影像学检查情况

检查方法	阳性例数/总例数	阳性率(%)
超声	77/127	60.63
CT	104/119	87.39
超声+CT	86/93	92.47
MRI(MRCP)	28/31	90.32
PET-CT	3/3	100.00
EUS	4/4	100.00

脏切除术( $n = 9$ , 5.77%); 姑息性治疗( $n = 76$ , 48.72%), 包括姑息性胃肠、胆肠吻合内引流术( $n = 30$ , 19.23%)、单纯手术探查术( $n = 13$ , 8.33%), PTCD下胆管支架植入术介入治疗( $n = 4$ , 2.56%), 化疗( $n = 42$ , 26.92%), 放疗( $n = 2$ , 1.28%)等; 单纯对症支持治疗( $n = 56$ , 35.90%).

2.8 生存分析 总的中位生存期为4.00 mo, I期和II期为21.23 mo, III期为9.12 mo、IV期为6.62 mo, 三者比较具有显著统计学意义( $P < 0.001$ ). 总计1-5年的生存率为: 25.00%、14.00%、6.00%、4.00%、0%; I期和II期1-5年生存率为73.00%、43.00%、14.00%、7.00%、7.00%; III期患者的1、2、3年生存率: 34.00%、17.00%、11.00%; IV期患者1、2年生存率为9.00%、5.00%(图1).

2.9 预后分析 对变量行Kaplan-Meier法单因素分析, 得出影响预后的不良的因素有: 年龄 $>60$ 岁, TNM III期或IV期、肝脏转移、非手术治疗、有腹水、胰体尾癌, CA19-9 $>100$ 等(表5), 与文献等一致<sup>[7]</sup>. 对治疗方式行分层检验提示, 根治性手术、姑息性治疗、对症支持治疗、综合治疗(即

表 3 胰腺癌临床病理特征

病理类型	n(%)
高分化腺癌	3(5.08)
中分化腺癌	22(37.29)
低分化腺癌	9(15.25)
中-低分化腺癌	5(8.47)
乳头状管状腺癌	2(3.39)
黏液性囊腺癌	1(1.69)
黏液腺癌	2(3.39)
鳞癌	1(1.69)
梭形细胞癌	1(1.69)
内分泌癌	1(1.69)
其他	12(33.89)

表 4 胰腺癌患者156例转移情况 (n)

	I 期	II 期	III 期	IV 期
淋巴结转移	0	5	15	49
邻近脏器转移	2	15	32	76
远处脏器转移	0	3	2	49
肝脏转移	0	0	0	55
血管侵犯				
肠系膜上血管	0	2	24	14
门静脉	0	1	13	7
下腔静脉	0	0	0	5
腹主动脉	0	0	6	8
其他血管	0	2	11	8

行根治术后再行姑息性治疗和对症支持等治疗)的中位生存期分别为10.80、7.24、6.72、28.00 mo. 其中, 根治性手术与对症支持治疗之间, 综合治疗与对症支持治疗之间, 姑息性治疗与综合治疗之间, 根治性手术与姑息治疗之间的生存率有统计学差异,  $P$ 值分别为0.002、0.004、0.012、0.012(图2). 将反应预后危险因素的变量引入Cox回归中多因素分析, 有6个变量引入方程(表6). 结果表明TNM分期与患者预后关系最密切( $P < 0.001$ ), 腹水提示预后( $P < 0.05$ ).

## 3 讨论

胰腺癌患者早期表现不典型, 如腹部不适、腹痛、腹胀、食欲下降、腹泻、便秘等, 常误诊为胃肠疾病. 本文中仅25例(16.02%)的患者确诊时为I期和II期, 与文献报道一致<sup>[8,9]</sup>. 当症状典型时常处于中晚期, 本文患者128例(82.05%)诊断时处于III期和IV期, 此时肿瘤多侵犯血管, 淋巴结或周围及远处其他脏器, 根治性手术不能实施, 文献报道约85%-90%患者确诊时失去根

表 5 影响胰腺癌患者生存时间单因素分析结果

影响因素	n	1年生 生存率(%)	2年生 生存率(%)	中位生 存期(mo)	P值
年龄(岁)					
≤60	56	25.00	12.00	8.00	0.027
>60	100	19.00	8.00	7.41	
TNM					
I, II 期	25	64.00	36.00	18.00	<0.001
III 期	42	26.00	10.00	8.13	
IV 期	86	7.00	2.00	6.45	
淋巴结转移或浸润					
无	83	28.00	16.00	8.29	>0.050
有	69	24.00	11.00	7.86	
大血管浸润					
无	82	22.00	11.00	7.69	>0.050
有	70	21.00	9.00	7.64	
邻近脏器浸润					
无	28	21.00	14.00	7.64	>0.050
有	125	22.00	9.00	7.65	
肝脏转移					
无	98	34.00	18.00	9.05	0.001
有	55	12.00	8.00	6.81	
肿瘤大小(cm)					
<2	1	1.00	0	18.00	>0.050
2-4	21	19.00	10.00	7.41	
>4	63	21.00	8.00	7.56	
肿瘤部位					
胰头部	78	23.00	9.00	7.80	0.007
胰体尾部	67	16.00	9.00	7.18	
治疗方式					
根治性手术	18	44.00	28.00	10.80	<0.020
姑息性治疗	76	17.00	4.00	7.24	
对症支持	56	11.00	5.00	6.72	
综合治疗	6	100	67.00	28.00	
腹水					
无	91	24.00	11.00	7.91	0.014
有	58	14.00	7.00	6.96	
黄疸					
无	113	22.00	12.00	7.70	>0.050
有	43	19.00	50.00	7.37	
症状-确诊的时间(mo)					
<3	95	20.00	9.00	7.50	>0.050
≥3	60	22.00	10.00	7.66	
CA19-9(U/mL)					
<100	40	30.00	10.00	8.57	0.025
≥100	103	18.00	10.00	7.36	

治机会<sup>[8,9]</sup>。此外在胰腺癌的临床表现中, 腹痛、腹胀、黄疸、食欲下降等临床表现最为常见。156例患者中, 腹痛108例(69.23%), 其次为腹胀48例(30.77%), 黄疸43例(27.56%)和食欲下降21

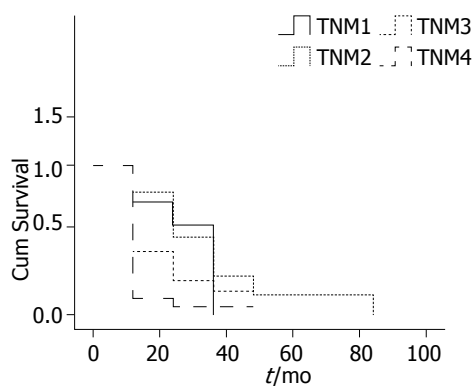


图 1 胰腺癌患者156例不同TNM分期1-5年生存率情况。

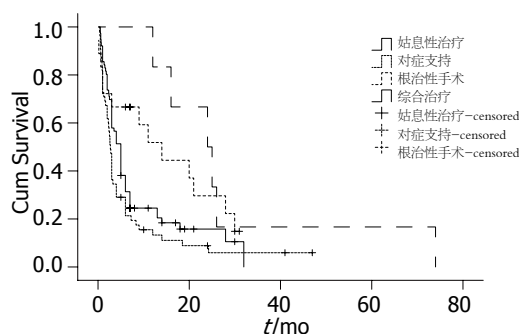


图 2 胰腺癌患者156例不同治疗方式所得1-5年生存期。

例(13.46%), 文献也有报道78%-82%的患者出现腹痛, 64%的患者出现食欲减退<sup>[10]</sup>。故需加强对胰腺癌非特异症状的警惕, 尤其是对40岁以上有不明原因腹痛的患者, 必要时行影像学检查排除。早期常有影像学遗漏的病例, 需加强随访观察。

普通经腹部超声是最常用的筛查胰腺癌的方法, 但易受胃肠道内气体的干扰, 且常对操作者的临床经验及技能有较高的要求。CT诊断胰腺癌的敏感性为91%, 特异性85%<sup>[11]</sup>, 此外对肿瘤的血管侵袭及手术治疗可切除性有较好的评估价值<sup>[12]</sup>。Phoa等<sup>[13]</sup>认为CT诊断肿瘤与周围血管关系时, 分级在D-E时的肿瘤88%存在血管浸润, 肿瘤可切除性分别为7%(D级)和0(E级); Loyar等<sup>[14]</sup>发现肿瘤与血管分级在A和B级时, 肿瘤的可切除性在95%, 因此该两类的患者预后较好。对于肿瘤直径<1 cm的胰腺癌, 淋巴结浸润转移和肝内小转移灶等, CT的准确性下降, 多排螺旋CT的诊断效率有所提高<sup>[15]</sup>。本研究107例选择CT检查, 其中95%以上在本院行多排螺旋CT, 阳性率87.39%, 但在评估血管可切除性方面做得还不够。MRI在诊断肝内转移灶及胆道系统等方面优于CT, 但在淋巴结浸润诊断效果上比

#### 同行评价

本研究对胰腺癌的临床特征和预后进行了调查、分析, 对胰腺癌的早期诊治及预后有重要的参考价值。

表 6 影响胰腺癌患者生存时间的Cox风险比例模型多因素分析结果

影响因素	B	SE	Wald	df	P值	Exp(B)	95%CI
年龄	-0.093	0.204	0.209	1	0.648	0.911	0.611-1.358
TNM分期	0.593	0.141	17.669	1	0.000	1.809	1.372-2.385
腹水	0.481	0.203	5.597	1	0.018	1.617	1.086-2.409
CA19-9	0.340	0.242	1.982	1	0.159	1.405	0.875-2.256
肝转移	0.341	0.246	1.926	1	0.165	1.407	0.869-2.278
肿瘤大小	-0.145	0.150	0.934	1	0.334	0.865	0.645-1.160

CT差<sup>[16,17]</sup>, 本研究中MRI或联合MRCP阳性率达到100%, PET-CT在诊断小胰腺癌或常规影像学不能发现病灶而高度怀疑胰腺癌的情况下有很大的帮助. 本篇研究中, 阳性率达100%.

腹水可能与预后相关, 本组中约有58例(37.18%)的患者有明确的腹腔积液, 平均中位生存期为6.96 mo, 而无腹水的患者中位生存期为7.91 mo, 两者比较具有统计学差异( $P = 0.014$ ). 可能与肿瘤晚期由于出现腹腔转移或腹膜转移, 或因侵犯门静脉等较大静脉, 引起静脉回流受阻等相关, 故预后较差.

CA19-9在多数胰腺癌患者中有明显升高, 但其高低不能作为评估胰腺癌预后的指标. 本研究中CA19-9升高组与未升高组患者的中位生存期比较无明显统计学意义. 但在评估治疗效果或术后随访的过程中具有实际的应用价值<sup>[10,12]</sup>.

姑息性手术治疗因能缓解患者黄疸或消化道梗阻状况, 可显著改善患者生活质量, 稍延长患者生存时间<sup>[10]</sup>, 但不能从根本上控制肿瘤的发展. 近年来, 放化疗治疗取得了很大的突破与进展, 尤其是以吉西他滨为基础的化疗方案在延长进展期胰腺癌患者的中位生存期上有明显作用<sup>[18,19]</sup>. 根治性手术仍然是唯一可治愈的方式, 可显著改善患者的生存率. 本研究中根治性手术患者平均中位生存期大于姑息性治疗和对症支持治疗组的患者. 近期对胰腺癌围手术期采用多种方案的综合治疗是有共识的, 但尚需大组病例的前瞻性对照临床试验和长期随访结果.

总之, 胰腺癌的预后主要与肿瘤分期有关, 肿瘤分期决定着治疗方式的选择, 治疗方式又影响着患者生存时间. 因此提高早期诊断率, 早期诊断早期治疗, 尽可能行根治性切除, 可提高患者预后. 仍需在胰腺癌基础和临床方面做大量研究.

#### 4 参考文献

- Loos M, Kleeff J, Friess H, Büchler MW. Surgical

treatment of pancreatic cancer. *Ann N Y Acad Sci* 2008; 1138: 169-180

- Westerdahl J, Andrén-Sandberg A, Ihse I. Recurrence of exocrine pancreatic cancer--local or hepatic? *Hepatogastroenterology* 1993; 40: 384-387

- 李兆申, 许国铭. 现代胰腺病学. 北京: 人民军医出版社, 2006: 930-940

- Wagner M, Redaelli C, Lietz M, Seiler CA, Friess H, Büchler MW. Curative resection is the single most important factor determining outcome in patients with pancreatic adenocarcinoma. *Br J Surg* 2004; 91: 586-594

- 中华医学会外科学分会胰腺外科学组. 胰腺癌诊治指南. *中华实用外科杂志* 2007; 27: 671-673

- 王焕景, 智发朝. 胰腺癌280例诊断与预后分析. *中华胰腺病杂志* 2010; 10: 2-5

- 张群华, 倪泉兴. 胰腺癌2340例临床病例分析. *中华医学杂志* 2004; 84: 214-218

- Arsilan A, Buanes T, Geitung JT. Pancreatic carcinoma: MR, MR angiography and dynamic helical CT in the evaluation of vascular invasion. *Eur J Radiol* 2001; 38: 151-159

- DeWitt J, Devereaux B, Chriswell M, McGreevy K, Howard T, Imperiale TF, Ciaccia D, Lane KA, Maglinte D, Kopecky K, LeBlanc J, McHenry L, Madura J, Aisen A, Cramer H, Cummings O, Sherman S. Comparison of endoscopic ultrasonography and multidetector computed tomography for detecting and staging pancreatic cancer. *Ann Intern Med* 2004; 141: 753-763

- Sharma C, Eltawil KM, Renfrew PD, Walsh MJ, Molinari M. Advances in diagnosis, treatment and palliation of pancreatic carcinoma: 1990-2010. *World J Gastroenterol* 2011; 17: 867-897

- Bipat S, Phoa SS, van Delden OM, Bossuyt PM, Gouma DJ, Laméris JS, Stoker J. Ultrasonography, computed tomography and magnetic resonance imaging for diagnosis and determining resectability of pancreatic adenocarcinoma: a meta-analysis. *J Comput Assist Tomogr* 2005; 29: 438-445

- Cascinu S, Falconi M, Valentini V, Jelic S. Pancreatic cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2010; 21 Suppl 5: v55-v58

- Phoa SS, Reeders JW, Stoker J, Rauws EA, Gouma DJ, Laméris JS. CT criteria for venous invasion in patients with pancreatic head carcinoma. *Br J Radiol* 2000; 73: 1159-1164

- Loyer EM, David CL, Dubrow RA, Evans DB, Charnsangavej C. Vascular involvement in pancreatic adenocarcinoma: reassessment by thin-section CT. *Abdom Imaging* 1996; 21: 202-206

- Kala Z, Válek V, Hlavsa J, Hana K, Vánová A. The

- role of CT and endoscopic ultrasound in pre-operative staging of pancreatic cancer. *Eur J Radiol* 2007; 62: 166-169
- 16 Soriano A, Castells A, Ayuso C, Ayuso JR, de Caralt MT, Ginès MA, Real MI, Gilabert R, Quintó L, Trilla A, Feu F, Montanyà X, Fernández-Cruz L, Navarro S. Preoperative staging and tumor resectability assessment of pancreatic cancer: prospective study comparing endoscopic ultrasonography, helical computed tomography, magnetic resonance imaging, and angiography. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 492-501
  - 17 Schima W. MRI of the pancreas: tumours and tumour-simulating processes. *Cancer Imaging* 2006; 6: 199-203
  - 18 Merl MY, Abdelghany O, Li J, Saif MW. First-line treatment of metastatic pancreatic adenocarcinoma: can we do better? Highlights from the "2010 ASCO Annual Meeting". Chicago, IL, USA. June 4-8, 2010. *JOP* 2010; 11: 317-320
  - 19 Bayraktar S, Bayraktar UD, Rocha-Lima CM. Recent developments in palliative chemotherapy for locally advanced and metastatic pancreas cancer. *World J Gastroenterol* 2010; 16: 673-682

编辑 曹丽鸥 电编 何基才

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) CN 14-1260/R 2011年版权归世界华人消化杂志

## • 消息 •

### 《世界华人消化杂志》外文字符标准

**本刊讯** 本刊论文出现的外文字符应注意大小写、正斜体与上下角标。静脉注射iv, 肌肉注射im, 腹腔注射ip, 皮下注射sc, 脑室注射icv, 动脉注射ia, 口服po, 灌胃ig. s(秒)不能写成S, kg不能写成Kg, mL不能写成ML, lcpm(应写为1/min)÷E%(仪器效率)÷60=Bq, pH不能写PH或P<sup>H</sup>, *H pylori*不能写成HP, T<sub>1/2</sub>不能写成tl/2或T<sub>1/2</sub><sup>1</sup>, Vmax不能写成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*-methylaniline(*N*-甲基乙酰胺), *o*-cresol(邻甲酚), 3-*O*-methyl-adrenaline(3-*O*-甲基肾上腺素), *d*-amphetamine(右旋苯丙胺), *l*-dopa(左旋多巴), *p*-aminosalicylic acid(对氨基水杨酸). 拉丁字及缩写*in vitro*, *in vivo*, *in situ*; *Ibid*, *et al*, *po*, *vs*; 用外文字母代表的物理量, 如*m*(质量), *V*(体积), *F*(力), *p*(压力), *W*(功), *v*(速度), *Q*(热量), *E*(电场强度), *S*(面积), *t*(时间), *z*(酶活性, kat), *t*(摄氏温度, °C), *D*(吸收剂量, Gy), *A*(放射性活度, Bq), *ρ*(密度, 体积质量, g/L), *c*(浓度, mol/L), *φ*(体积分数, mL/L), *w*(质量分数, mg/g), *b*(质量摩尔浓度, mol/g), *l*(长度), *b*(宽度), *h*(高度), *d*(厚度), *R*(半径), *D*(直径), *T*<sub>max</sub>, *C*<sub>max</sub>, *V*<sub>d</sub>, *T*<sub>1/2</sub> *CI*等. 基因符号通常用小写斜体, 如*ras*, *c-myc*; 基因产物用大写正体, 如P16蛋白.



# TRX及TXNIP在溃疡性结肠炎患者中的表达及作用

杨婕琳, 冯丽英, 赵东强, 杨川杰, 刘丽, 姜慧卿

## ■背景资料

溃疡性结肠炎是常见的消化内科疾病之一, 病情轻重不等, 多呈反复发作。病因迄今尚未完全明确, 临床治疗方面仍很棘手。氧化应激在该病发病中起着重要作用。

杨婕琳, 冯丽英, 赵东强, 杨川杰, 刘丽, 姜慧卿, 河北医科大学第二医院消化内科 河北省消化病实验室 河北省消化病研究所 河北省石家庄市 050000

河北省科技支撑计划基金资助项目, No. 11276103D-49

作者贡献分布: 此课题由冯丽英、赵东强及杨婕琳设计; 研究过程由姜慧卿与冯丽英指导, 杨婕琳、杨川杰及刘丽完成; 数据分析和论文写作由杨婕琳与赵东强完成。

通讯作者: 赵东强, 副主任医师, 副教授, 硕士生导师, 050000, 河北省石家庄市新华区, 河北医科大学第二医院消化内科。  
zdq1998@yahoo.cn

电话: 0311-66002951

收稿日期: 2011-06-16 修回日期: 2011-11-09

接受日期: 2011-11-26 在线出版日期: 2011-12-08

## Expression of TRX and TXNIP in patients with ulcerative colitis

Jie-Lin Yang, Li-Ying Feng, Dong-Qiang Zhao, Chuan-Jie Yang, Li Liu, Hui-Qing Jiang

Jie-Lin Yang, Li-Ying Feng, Dong-Qiang Zhao, Chuan-Jie Yang, Li Liu, Hui-Qing Jiang, Department of Gastroenterology, the Second Hospital of Hebei Medical University; Hebei Key Laboratory of Gastroenterology, Hebei Institute of Gastroenterology, Shijiazhuang 050000, Hebei Province, China

Supported by: the Science and Technology Program of Hebei Province, No. 11276103D-49

Correspondence to: Dong-Qiang Zhao, Associate Professor, Department of Gastroenterology, the Second Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050000, Hebei Province, China. zdq1998@yahoo.cn

Received: 2011-06-16 Revised: 2011-11-09

Accepted: 2011-11-26 Published online: 2011-12-08

## Abstract

**AIM:** To detect the expression of thioredoxin (TRX) and thioredoxin-interacting protein (TXNIP) in peripheral blood and colonic mucosa of patients with ulcerative colitis (UC) and to analyze their relationship with UC disease severity.

**METHODS:** Colonic mucosa and venous blood samples were collected from 29 patients with UC. According to the Sutherland activity index, the patients were divided into two groups: patients with mild to moderate disease ( $n = 17$ , group A) and those with severe disease ( $n = 12$ , group B). Meanwhile, samples from 25 normal

persons were used as controls (group C). The expression of TRX and TXNIP in the colonic mucosa was detected by immunohistochemistry, and serum levels of TRX and TXNIP were determined by ELISA. Statistical analysis was carried out to analyze the correlation between expression of TRX/TXNIP and UC severity.

**RESULTS:** Serum levels of TRX and TXNIP were lowest in group C, followed by groups A and B. Serum levels of TRX and TXNIP showed no significant differences between groups A and C (both  $P > 0.05$ ), but differed significantly among the three groups ( $P < 0.05$ ). The expression of TRX in the colonic mucosa was lowest in group C, followed by groups A and B, while a reverse trend was observed for the expression of TXNIP. Significant differences were found in the expression of TRX and TXNIP between any of the two groups (all  $P < 0.05$ ). Serum levels of TRX and TXNIP were correlated with the severity of UC activity ( $r = 0.421, 0.439$ ; both  $P < 0.01$ ). Expression of TRX and TXNIP in the colonic mucosa was also correlated with the severity of UC activity ( $r = 0.940, -0.940$ ; both  $P < 0.01$ ).

**CONCLUSION:** There is a significant correlation between TRX/TXNIP expression and the severity of UC. TRX and TXNIP may be involved in the pathogenesis of UC via mechanisms associated with oxidative stress.

**Key Words:** Ulcerative colitis; Thioredoxin; Thioredoxin-interacting protein; Oxidative stress; Immunohistochemistry; ELISA

Yang JL, Feng LY, Zhao DQ, Yang CJ, Liu L, Jang HQ. Expression of TRX and TXNIP in patients with ulcerative colitis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2011; 19(34): 3532-3537

## 摘要

**目的:** 检测UC患者血清及结肠组织中TRX及TXNIP的表达, 分析这两种氧化应激因子与UC病情严重程度的相关性, 探讨二者在UC发生发展中可能的作用。

## ■同行评议者

李勇, 副教授, 上海中医药大学附属市中医院消化科

**方法:** 收集29例UC患者(病例组)及25例正常人(对照组/C组)的外周静脉血和结肠黏膜活检组织. 按照Sutherland DAI评分标准予以患者评分后, 分为轻中度活动组(A组 = 17例)、重度活动组(B组 = 12例). 分别采用免疫组织化学染色法和酶联免疫检测技术(ELISA)检测各组患者血清和结肠组织中TRX及TXNIP的表达. 根据检测结果, 对TRX、TXNIP与UC患者病情严重程度的相关性进行统计学分析.

**结果:** 血清学检测显示: TRX和TXNIP在各组中的表达水平为: C组<A组<B组, A组和C组之间无明显差异( $P>0.05$ ), 余各组之间均有明显差异( $P<0.05$ ). 免疫组织化学染色显示: TRX在各组中的表达水平为: C组<A组<B组; TXNIP在各组中的表达水平为: C组>A组>B组. 各组间的表达均有明显差异( $P<0.05$ ). 相关性分析: 血清中TRX及TXNIP的表达与UC患者病情的严重程度均具有显著相关性( $r = 0.421$ ,  $P<0.01$ ;  $r = 0.439$ ,  $P<0.01$ ); 结肠组织中TRX和TXNIP的表达与UC患者病情的严重程度均具有显著相关性( $r = 0.940$ ,  $P<0.01$ ;  $r = -0.940$ ,  $P<0.01$ ).

**结论:** 活动期UC患者血清中及结肠组织中TRX与TXNIP的表达与病情的严重程度密切相关, 二者可能通过氧化应激机制参与了UC的发病, 其表达在一定程度上可以反映疾病的活动度.

**关键词:** 溃疡性结肠炎; 硫氧还蛋白; 硫氧还蛋白相互作用蛋白; 氧化应激; 免疫组织化学染色; 酶联免疫检测

杨婕琳, 冯丽英, 赵东强, 杨川杰, 刘丽, 姜慧卿. TRX及TXNIP在溃疡性结肠炎患者中的表达及作用. 世界华人消化杂志 2011; 19(34): 3532-3537  
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/19/3532.asp>

## 0 引言

溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)是一种病因尚未完全明确的结肠慢性非特异性炎症, 治愈难度较大且有一定的恶变率. 由于病因尚不完全明确, 临床疗效欠佳, 因此, UC病因学的研究已成为基础与临床研究公共关注的焦点. 目前研究主要集中在免疫因素、环境因素、遗传因素等方面. 氧化应激也是参与UC发病的因素之一. 氧化应激产生的大量氧化物在UC发病中起着重要的作用<sup>[1]</sup>. 近年来, 氧化应激相关因子硫氧还蛋白(thioredoxin, TRX)及硫氧还蛋白相互

作用蛋白(thioredoxin interacting protein, TXNIP)在氧化应激疾病中的作用受到广泛关注<sup>[2-4]</sup>. 本课题通过检测UC患者结肠组织及血清中TRX及TXNIP的表达, 分析二者与UC病情严重程度的相关性, 探讨其在UC发生发展中可能的作用, 从而为UC的治疗提供新的靶点与方向.

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 病例选自2010-03/2010-12就诊于河北医科大学第二医院消化内科的UC患者29例, 入选病例均符合2007年中华医学会消化病学分会制定的我国“炎症性肠病诊断治疗规范的共识意见”中UC的诊断标准<sup>[5]</sup>. 根据Sutherland DAI评分标准, 将其分为轻中度活动组(A组,  $n = 17$ 例)及重度活动组(B组,  $n = 12$ 例). 同时选择肠镜及病理证实结肠组织为正常者为对照组(C组,  $n = 25$ 例). 各组间在年龄、性别方面无显著差异( $P>0.05$ ). 人TRX定量ELISA试剂盒及人TXNIP定量ELISA试剂盒购自河北博海生物工程开发有限公司, 鼠抗人的TRX多克隆抗体及鼠抗人的TXNIP多克隆抗体购自上海瑞聪生物科技有限公司.

### 1.2 方法

**1.2.1 标本采集:** (1)晨起空腹条件下取肘静脉血5 mL, 1 000 r/min离心20 min, 分离上清, -80 °C冰箱保存. 测定时在室温下自溶. (2)患者于常规肠道准备后行电子结肠镜检查, 肠镜检查及黏膜组织活检由消化内科医师操作. 镜下观察结肠黏膜病变, 用活检钳夹取A、B组患者病变明显处结肠黏膜4块. 同法选取C组患者正常结肠黏膜组织. 所有组织经生理盐水冲洗后, 置于40 g/L甲醛溶液固定液固定, 4 °C冰箱保存.

**1.2.2 结肠组织病理学检查:** 固定后的结肠组织每例取2块进行石蜡包埋、切片、HE染色. 光镜下观察其组织形态变化.

**1.2.3 检测结肠黏膜TRX和TXNIP的表达:** 免疫组织化学链霉卵白素-过氧化物酶(SP法)检测结肠黏膜TRX和TXNIP的表达(PBS代替一抗作阴性对照, 用已知阳性切片作阳性对照). 细胞内有棕黄色粗颗粒分布或棕黄色细腻颗粒弥漫分布者为阳性反应. 所有标本均在Motic Med 6.0数码医学图像分析系统内在相同的放大倍数下, 每个切片计数10个视野, 以阳性细胞染色的平均吸光度值(A)值来表示抗原表达量, 该值越大, 表明蛋白表达量越高.

**1.2.4 检测血清中TRX和TXNIP的表达:** 采用

## ■ 研发前沿

氧化应激与UC发病的关系, 越来越受到人们的重视. TRX与TXNIP作为机体中维持氧化还原平衡的重要因子, 在该病的作用尚不清楚, 其表达程度与病情的关系目前亦不明确, 有必要深入研究.

## ■相关报道

国外有学者研究发现TRX在UC患者血清中表达上调, TXNIP在UC患者结肠黏膜中表达下调。

表 1 TRX和TXNIP在各组患者血清和结肠组织中的表达 (中位数M)

分组	n	血清		结肠组织	
		TRX(ng/mL)	TXNIP(ng/mL)	TRX	TXNIP
轻中度活动	17	72.52 <sup>a</sup>	121.70 <sup>a</sup>	0.2371 <sup>ac</sup>	0.1403 <sup>ac</sup>
重度活动	12	173.55 <sup>c</sup>	285.54 <sup>c</sup>	0.2886 <sup>c</sup>	0.0962 <sup>c</sup>
正常对照	25	70.87 <sup>a</sup>	119.96 <sup>a</sup>	0.0775 <sup>a</sup>	0.3285 <sup>a</sup>

<sup>a</sup> $P<0.05$  vs 重度活动组; <sup>c</sup> $P<0.05$  vs 正常对照组。

ELISA法, 严格按照试剂盒说明书进行操作。

**统计学处理** 用SPSS16.0软件, 计量资料用中位数表示, 小样本资料不满足正态性的均用非参数秩和检验及Spearman相关分析进行统计分析,  $P<0.05$ 即认为有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 血清中细胞因子水平的变化** TRX和TXNIP的表达水平均为: C组<A组<B组, A组和C组之间无明显差异( $P>0.05$ ), 其余各组之间均有明显差异( $P<0.05$ , 表1)。

### 2.2 结肠镜检查结果及病理特征

**2.2.1 结肠镜:** 正常人结肠黏膜光滑完整, 血管纹理清晰; 活动期UC患者结肠黏膜呈不同程度的充血水肿, 伴有糜烂、溃疡形成, 表面或覆有脓性或血性分泌物, 血管纹理不清, 黏膜呈轻度至重度质脆。

**2.2.2 光学显微镜:** 正常人结肠组织黏膜腺体排列整齐, 上皮完整, 黏膜固有层可见少量炎性细胞浸润; UC组患者结肠黏膜呈不同程度水肿、糜烂、溃疡形成, 腺体萎缩、坏死, 杯状细胞减少或消失, 大量炎性细胞浸润, 隐窝脓肿形成。

**2.3 结肠黏膜中细胞因子的表达** 免疫组织化学染色显示: TRX及TXNIP的表达均为胞质着棕黄色, 主要表达于上皮细胞及腺上皮细胞, UC患者的结肠黏膜炎性细胞大量浸润, 伴有不同程度的组织结构破坏, TRX表达的阳性细胞较正常黏膜明显增多且染色较深, TXNIP表达的阳性细胞较正常黏膜明显减少且染色较浅(图1, 2)。TRX在各组中的表达水平为: C组<A组<B组, 各组间的表达均有明显差异( $P<0.05$ )。TXNIP在各组中的表达水平为: C组>A组>B组, 各组间的表达均有明显差异( $P<0.05$ , 表1)。

**2.4 相关性** 血清中TRX的表达与UC患者病情的严重程度呈显著正相关( $r = 0.421$ ,  $P<0.01$ ); TXNIP的表达与UC患者病情的严重程度呈显著正相关( $r = 0.439$ ,  $P<0.01$ )。结肠组织中TRX的表

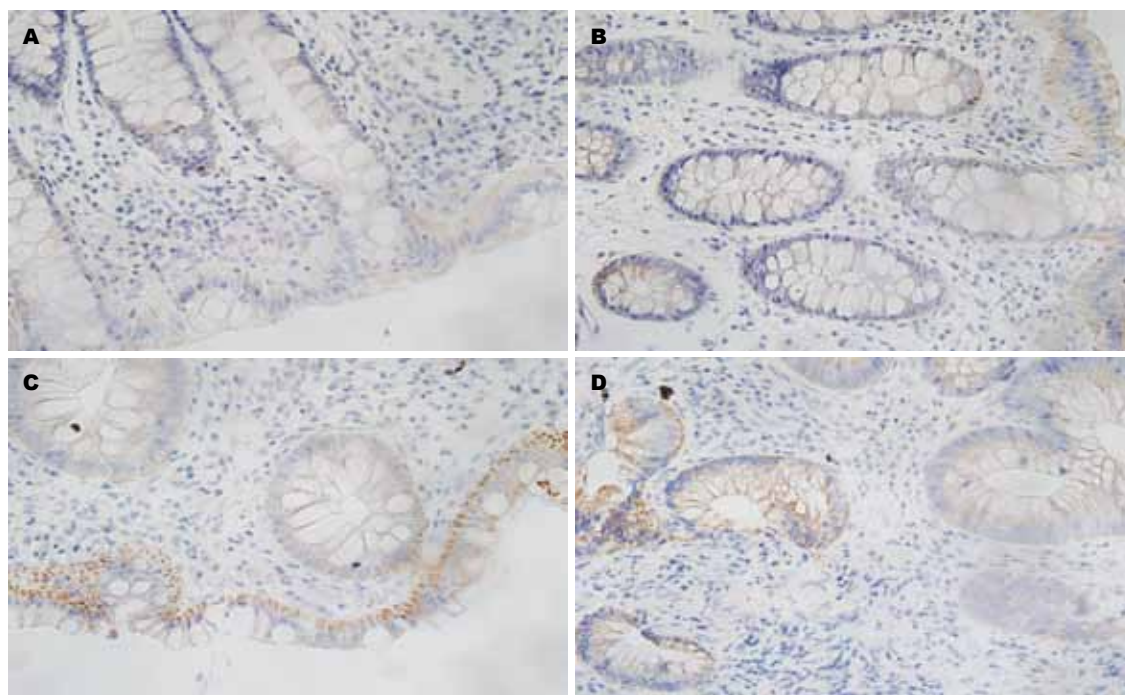
达与UC患者病情的严重程度呈显著正相关( $r = 0.940$ ,  $P<0.01$ ); TXNIP的表达与UC患者病情的严重程度呈显著负相关( $r = -0.940$ ,  $P<0.01$ )。

## 3 讨论

UC的发病是多因素的, 其具体的作用机制目前还尚不完全明确。近年来研究发现, 机体活性氧的形成和抗氧化系统的失衡在UC发生发展及肠黏膜组织损伤中起重要作用。UC患者血管内皮细胞和单核细胞比正常人能够产生更多的超氧阴离子, 肠黏膜中吞噬细胞耗氧量也较正常人明显增加, 由此产生的大量活性氧自由基, 通过脂质过氧化反应生成前列腺素样物质、白三烯等因子, 促使机体发生炎症反应<sup>[6]</sup>。

硫氧还蛋白系统是一类具有氧化还原活性的小分子蛋白系统, 由TRX、硫氧还蛋白还原酶(thioredoxin reductase, TRX-R)及还原型辅酶II(nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, NADPH)三部分构成<sup>[7]</sup>, 在维持机体氧化还原平衡中发挥着重要的作用<sup>[4]</sup>。人的TRX是由105个氨基酸组成, 相对分子质量约为12 000 Da<sup>[9]</sup>。其氨基酸序列中含有能够调节氧化还原活性的二硫键/巯基( $-S_2/-SH$ )结构。当机体处于氧化应激状态时, 大量产生的 $O_2^-$ 、OH及脂质过氧化物均可诱导细胞中TRX的表达上调, 通过直接或者间接的方式抵抗氧化应激, 清除活性氧(reactive oxygen species, ROS), 从而减少DNA的损伤和蛋白质的失活<sup>[10]</sup>。TRX不仅能够抵抗氧化应激和炎症反应, 还具有抑制细胞凋亡, 促进细胞生长的作用。还原状态的TRX能够与细胞凋亡信号调节激酶1(apoptosis signal-regulating kinase 1, ASK-1)相互结合, 进而抑制了ASK-1激酶的活性以及ASK-1依赖的凋亡<sup>[11]</sup>。研究表明, 许多炎症相关性疾病中均能检测出TRX的表达上调<sup>[12-14]</sup>。Tamura等<sup>[15]</sup>实验发现, 炎症性肠病患者血清中TRX的水平明显高于正常对照组, 并与疾病的活动具有相关性。由此可见, TRX是一种反应氧化应





**■应用要点**  
本研究有助于为UC的病情的监测提供新的指标, 为其治疗提供新的靶点与方向.

图 1 TRX在各组中的表达(免疫组织化学  $\times 400$ ). A: 正常对照; B: UC轻度活动; C: UC中度活动; D: UC重度活动.

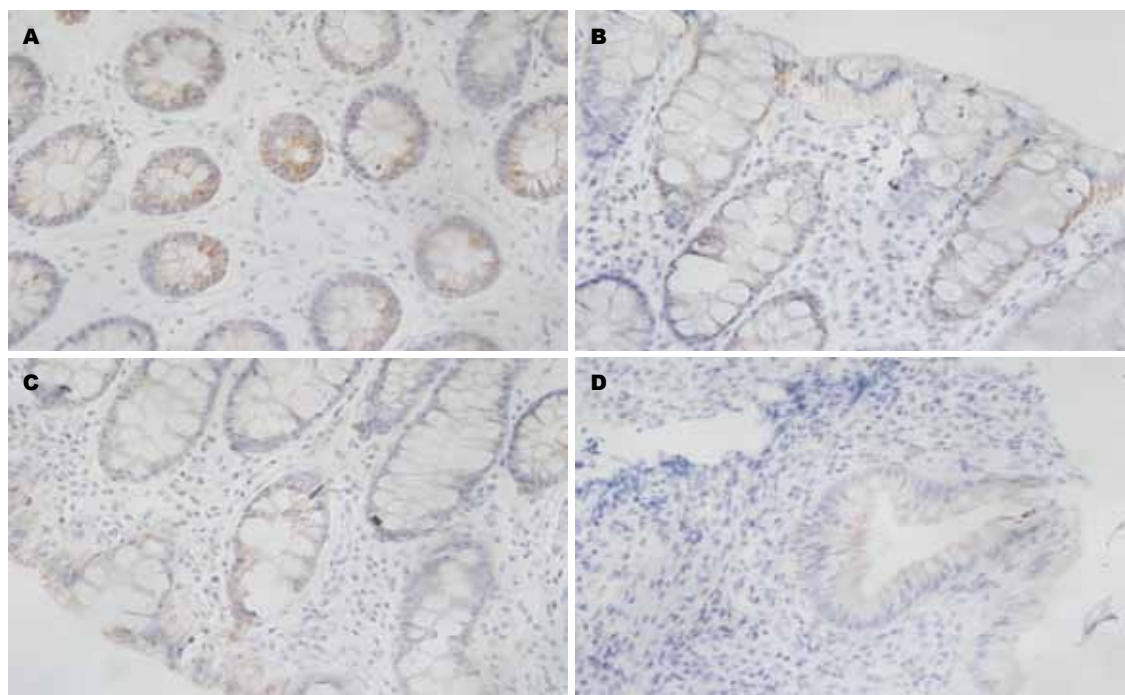


图 2 TXNIP在各组中的表达(免疫组织化学  $\times 400$ ). A: 正常对照; B: UC轻度活动; C: UC中度活动; D: UC重度活动.

激水平的指标. 血清TRX的表达升高可能是机体对抗氧化应激的防御反应.

本实验采用ELISA检测发现, TRX在UC组患者血清中表达上调, 与UC病情的严重程度呈正相关( $P<0.05$ ), 此结果与Tamaki的实验结果一致. 推测, 在UC活动期, 机体受到ROS的攻击, 使得氧化还原平衡遭到破坏, 为了抵抗氧化应激

损伤, 机体代偿性分泌TRX, 因此TRX在UC组患者中的表达上调. A组患者血清TRX的表达水平与C组无明显差别( $P>0.05$ ). 可能因为在UC轻中度活动期, 炎症反应主要局限于结肠黏膜中, 或者因为患者病程短, 全身炎症反应尚小, 机体内原有的TRX处于消耗状态, 尚未能刺激机体产生更多的TRX以对抗氧化应激. 当体内原有的

#### ■同行评价

本研究思路较清晰, 实验设计尚合理, 统计学方法使用恰当, 有一定的参考价值.

还原型TRX消耗至一定程度时, 不能继续抵抗ROS的持续刺激, 机体代偿性分泌更多的还原型TRX, 因此B组患者血清的TRX表达较A组和C组明显升高.

免疫组织化学结果显示, 结肠黏膜组织中TRX的表达随着UC病情的加重而增加( $P<0.05$ ), 并与病情严重程度呈正相关, 各组间的差别均有统计学意义( $P<0.05$ ). 根据研究结果分析, TRX可能是结肠黏膜抵御氧化应激损伤的重要因子之一. 组织中TRX的表达水平反映了结肠组织受到氧化应激损伤的程度. 而血清中TRX的表达则反映了全身炎症反应及氧化应激损伤的程度和抗氧化的能力.

TXNIP是TRX结合蛋白中的一种, 具有介导氧化应激, 促进细胞凋亡的作用<sup>[16]</sup>. Zhou等<sup>[17]</sup>研究发现, 在 $H_2O_2$ 过度表达时, TXNIP能够从TRX中分离出来, 并与NLRP3炎性小体结合, 诱导细胞产生炎症反应. Takahashi等<sup>[18]</sup>用荧光定量RT-PCR及原位杂交研究检测出TXNIP在UC患者肠黏膜中上皮层细胞的表达低于正常组织, 其认为, 一方面选取的结肠上皮破坏较严重, 因此TXNIP表达下调, 可能非氧化应激因素导致, 此外, 在体外试验中短暂的氧化应激刺激下表达是上调的, 而体内氧化应激是持续存在, 两种氧化应激不同的条件, 可能导致TXNIP的表达不同. 由此推断出, TXNIP下调可能部分参与了UC的发病机制, 但具体的作用机制尚未明确.

本实验结肠组织中TXNIP的表达随着UC病情的加重逐渐减少, 与病情严重程度呈负相关( $P<0.05$ ), 此结果与Takahashi等<sup>[18]</sup>的研究一致. 分析本结果可能原因, 由于TXNIP介导了氧化应激的发生, 随着病情的加重, 体内TRX抗氧化作用不断增强, 致使TXNIP在局部黏膜中的表达及作用逐渐减弱. 还可能免疫反应等多种因素参与到其中. 并且可能与UC相关结肠癌的发生存在一定的关系. 但具体的作用机制, 本实验尚不能明确, 需今后进一步研究.

血清中TXNIP的表达与UC病情严重程度呈正相关( $P<0.05$ ). 但A组TXNIP的表达与C组无明显差别( $P>0.05$ ). 推测TXNIP的表达上调可能是UC活动期患者体内氧化应激持续存在的原因, 并在介导全身炎症反应、诱导细胞凋亡中发挥着一定的作用. UC发生时, 机体氧化还原失衡, 许多相关的细胞因子被活化, 免疫系统被启动, 在细胞凋亡、组织损伤中发挥了一定的作用. 关于TXNIP在UC患者发病中的研究目前国内未

见报道, 国外Takahashi等<sup>[18]</sup>研究报道一篇, 其具体的作用机制目前尚不明确, 考虑可能与多种未知的因素有关, 需今后进一步探究明确.

机体的氧化还原系统是个结构复杂关联甚广的体系, 氧化应激的诱因很多, 相关因子种类繁多, 且各因子之间联系紧密, 作用机制复杂. 因此, 很多未知的因素也参与到机体的氧化应激反应中, 需要从更多的角度去探讨这些因素与氧化应激以及UC发病的关系. 本实验发现, TRX和TXNIP在UC活动期发挥着一一定的作用, 并与此病的发生发展关系密切, 但具体的作用机制, 还需进一步深入研究, 这也是我们今后工作的方向.

#### 4 参考文献

- 1 Seril DN, Liao J, Yang GY, Yang CS. Oxidative stress and ulcerative colitis-associated carcinogenesis: studies in humans and animal models. *Carcinogenesis* 2003; 24: 353-362
- 2 Kasuno K, Kimura H, Takahashi N, Mikami D, Yokoyama Y, Nobukawa Y, Shigem K, Yoshida H. [Clinical application of urinary redox regulating protein, thioredoxin]. *Rinsho Byori* 2011; 59: 189-195
- 3 Deng ZH, Cao HQ, Hu YB, Wen JF, Zhou JH. TRX is up-regulated by fibroblast growth factor-2 in lung carcinoma. *APMIS* 2011; 119: 57-65
- 4 Aon-Bertolino ML, Romero JI, Galeano P, Holubiec M, Badorrey MS, Saraceno GE, Hanschmann EM, Lillig CH, Capani F. Thioredoxin and glutaredoxin system proteins-immunolocalization in the rat central nervous system. *Biochim Biophys Acta* 2011; 1810: 93-110
- 5 欧阳钦, 胡品津, 钱家鸣. 对我国炎症性肠病诊断治疗规范的共识意见. *胃肠病学* 2007; 12: 488-495
- 6 Kruidenier L, Verspaget HW. Review article: oxidative stress as a pathogenic factor in inflammatory bowel disease--radicals or ridiculous? *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 1997-2015
- 7 Kaimul AM, Nakamura H, Masutani H, Yodoi J. Thioredoxin and thioredoxin-binding protein-2 in cancer and metabolic syndrome. *Free Radic Biol Med* 2007; 43: 861-868
- 8 Watanabe R, Nakamura H, Masutani H, Yodoi J. Anti-oxidative, anti-cancer and anti-inflammatory actions by thioredoxin 1 and thioredoxin-binding protein-2. *Pharmacol Ther* 2010; 127: 261-270
- 9 Nakamura H, Masutani H, Yodoi J. Extracellular thioredoxin and thioredoxin-binding protein 2 in control of cancer. *Semin Cancer Biol* 2006; 16: 444-451
- 10 Maulik N, Das DK. Emerging potential of thioredoxin and thioredoxin interacting proteins in various disease conditions. *Biochim Biophys Acta* 2008; 1780: 1368-1382
- 11 Yoshihara E, Chen Z, Matsuo Y, Masutani H, Yodoi J. Thiol redox transitions by thioredoxin and thioredoxin-binding protein-2 in cell signaling. *Methods Enzymol* 2010; 474: 67-82
- 12 覃蒙斌, 王平, 唐国都, 钟卫一, 黄文福, 梁志海. 硫氧还蛋白-1在急性坏死性胰腺炎并急性胃黏膜损伤中的作用. *胃肠病学和肝病学杂志* 2009; 18: 711-716



- 13 Stroeve SA, Tyul'kova EI, Glushchenko TS, Tugoi IA, Samoilov MO, Pelto-Huikko M. Thioredoxin-1 expression levels in rat hippocampal neurons in moderate hypobaric hypoxia. *Neurosci Behav Physiol* 2009; 39: 1-5
- 14 Kamimoto Y, Sugiyama T, Kihira T, Zhang L, Murabayashi N, Umekawa T, Nagao K, Ma N, Toyoda N, Yodoi J, Sagawa N. Transgenic mice overproducing human thioredoxin-1, an antioxidative and anti-apoptotic protein, prevents diabetic embryopathy. *Diabetologia* 2010; 53: 2046-2055
- 15 Tamaki H, Nakamura H, Nishio A, Nakase H, Ueno S, Uza N, Kido M, Inoue S, Mikami S, Asada M, Kiriya K, Kitamura H, Ohashi S, Fukui T, Kawasaki K, Matsuura M, Ishii Y, Okazaki K, Yodoi J, Chiba T. Human thioredoxin-1 ameliorates experimental murine colitis in association with suppressed macrophage inhibitory factor production. *Gastroenterology* 2006; 131: 1110-1121
- 16 Kim SY, Suh HW, Chung JW, Yoon SR, Choi I. Diverse functions of VDUP1 in cell proliferation, differentiation, and diseases. *Cell Mol Immunol* 2007; 4: 345-351
- 17 Zhou R, Tardivel A, Thorens B, Choi I, Tschopp J. Thioredoxin-interacting protein links oxidative stress to inflammasome activation. *Nat Immunol* 2010; 11: 136-140
- 18 Takahashi Y, Masuda H, Ishii Y, Nishida Y, Kobayashi M, Asai S. Decreased expression of thioredoxin interacting protein mRNA in inflamed colonic mucosa in patients with ulcerative colitis. *Oncol Rep* 2007; 18: 531-535

编辑 曹丽鸥 电编 何基才

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) CN 14-1260/R 2011年版权归世界华人消化杂志

## • 消息 •

### 《世界华人消化杂志》修回稿须知

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

#### 1 修回稿信件

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

#### 2 稿件修改

来稿经同行专家审查后, 认为内容需要修改、补充或删节时, 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.

# 直肠脱垂的盆腔双重与三重造影检查27例

李华山, 王晓锋, 崔国策

## ■背景资料

直肠脱垂为肛肠科较为难治的疾病, 其诊断和分型主要依靠病史与体格检查, 辅助检查方法甚少。

李华山, 王晓锋, 崔国策, 中国中医科学院广安门医院肛肠科 北京市 100053

国家自然科学基金资助项目, No. 30973757, No. 81173275  
作者贡献分布: 此课题由李华山设计; 临床研究及资料搜集由李华山、王晓锋及崔国策共同完成; 写作由李华山完成。

通讯作者: 李华山, 主任医师, 100053, 北京市宣武区北线阁5号, 中国中医科学院广安门医院。lihuashan@263.net

电话: 010-88001025 传真: 010-63014195

收稿日期: 2011-06-21 修回日期: 2011-10-09

接受日期: 2011-11-06 在线出版日期: 2011-12-08

## Pelvic double- and triple-angiography for rectal prolapse: an analysis of 27 cases

Hua-Shan Li, Xiao-Feng Wang, Guo-Ce Cui

Hua-Shan Li, Xiao-Feng Wang, Guo-Ce Cui, Department of Proctology, Guanganmen Hospital Affiliated to China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100053, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, Nos. 30973757 and 81173275

Correspondence to: Hua-Shan Li, Chief Physician, Department of Proctology, Guanganmen Hospital Affiliated to China Academy of Chinese Medical Sciences, 5 Beixiang Xuanwu District, Beijing 100053, China. lihuashan@263.net

Received: 2011-06-21 Revised: 2011-10-09

Accepted: 2011-11-06 Published online: 2011-12-08

## Abstract

**AIM:** To accurately and comprehensively evaluate complex pelvic prolapse to guide the formulation of clinical treatment plan.

**METHODS:** Twenty-seven patients with complete rectal prolapse were enrolled. Pelvic double- (imaging of the whole small intestinal tract + defecography) and triple-contrast angiography (imaging of the whole small intestinal tract + defecography + vaginal imaging) were performed in these patients before treatment.

**RESULTS:** Of 27 patients with complete rectal prolapse, 12 had small bowel prolapse, 5 had vaginal prolapse, and 3 had simultaneous prolapsed of the rectum, uterus and small intestine.

**CONCLUSION:** Double-contrast angiography

can be used as a routine method for examination of rectal prolapse, while triple-contrast angiography can be used as an important method for examination of female rectal prolapse.

**Key Words:** Rectal prolapse; Pelvic floor; Morphology; X ray photography

Li HS, Wang XF, Cui GC. Pelvic double- and triple-angiography for rectal prolapse: an analysis of 27 cases. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2011; 19(34): 3538-3541

## 摘要

**目的:** 评价直肠脱垂的复杂盆底功能状态, 为指导临床制定治疗计划提供可靠的客观依据。

**方法:** 以27例完全性直肠脱垂患者为研究对象, 治疗前进行盆腔双重造影(全消化道小肠造影+排粪造影)与三重造影检查(全消化道小肠造影+排粪造影+阴道造影)。

**结果:** 27例完全性直肠脱垂患者中12例伴有小肠脱垂, 5例伴有阴道子宫脱垂; 3例直肠、子宫与小肠同时脱垂。

**结论:** 双重造影应作为直肠脱垂患者的常规检查方法, 三重造影可作为女性直肠脱垂患者的重要检查方法。

**关键词:** 直肠脱垂; 盆底; 形态学; X线摄影术

李华山, 王晓锋, 崔国策. 直肠脱垂的盆腔双重与三重造影检查27例. *世界华人消化杂志* 2011; 19(34): 3538-3541  
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/19/3538.asp>

## 0 引言

直肠脱垂常与小肠脱垂、子宫脱垂并见, 过去对于直肠脱垂的内容物判断只能依靠经验, 近年我们将全消化道小肠造影与排粪造影、阴道造影相结合, 称之为直肠脱垂双重或三重造影, 可以形象地观察到直肠脱垂时是否伴有小肠与阴道脱垂, 取得了阶段性成果, 现报道如下。

## ■同行评议者

董蕾, 教授, 西安交通大学第二附属医院消化内科

## 1 材料和方法

1.1 材料 研究对象为2008-02/2011-05中国中医科学院广安门医院临床诊断为III度直肠脱垂的住院患者27例, 其中男12例, 女15例, 年龄14-78岁。

### 1.2 方法

1.2.1 全消化道小肠造影: 同全消化道造影, 患者禁食, 口服钡剂后1.5-3.0 h内, 待钡剂全部进入小肠后, 摄片, 视作小肠造影。

1.2.2 排粪造影: 将75%-100%含阿拉伯胶硫酸钡悬液400-800 mL注入直肠内, 受检者则坐于可透X线便器上, 进行动态排钡观察, 同时摄取静态相、力排相、黏膜相X线片, 观察肛直角变化, 测量肛管长度, 有无黏膜内套叠等。

1.2.3 阴道造影: 阴道内放置造影剂(浸钡纱条或注入20-25 mL钡液或塞入泛影葡胺浸泡纱布), 取标准侧位端坐于排粪桶上, 在电视监视下, 摄静息期和排粪过程中及排泄末盆腔侧位片。

1.2.4 双重造影: 将全消化道小肠造影与排粪造影相结合, 称之为双重造影。即全消化道造影时, 待造影剂完全进入小肠后, 让患者做排粪动作, 此时直肠会随排粪动作而脱出肛门外, 如伴有小肠脱垂者可见小肠亦随之脱出于肛门外, 据此判断完全性直肠脱垂的类型。

1.2.5 三重造影: 将双重造影检查与阴道造影相结合, 称之为三重造影。此检查可以观察阴道、子宫脱垂情况, 以及完全性直肠脱垂的类型, 较为全面动态地观察盆腔内各器官的解剖关系。

1.2.6 测量方法与诊断: 对直肠外脱垂定义为近段直肠壁内折套入直肠远段, 并脱出于肛门外<sup>[1]</sup>。子宫阴道脱垂的评价是依据阴道内标志物顶端(代表阴道穹隆或子宫颈)的位置来判断, 在盆腔用力或排泄时标志物顶端下降至耻尾线以下诊断为子宫阴道脱垂<sup>[2]</sup>。

## 2 结果

27例完全性直肠脱垂患者中12例伴有小肠脱垂; 15例女性直肠脱垂患者中, 5例患者伴有阴道子宫脱垂, 3例患者直肠、子宫与小肠同时脱垂(图1, 2)。

## 3 讨论

直肠脱垂是直肠、肛管、甚至部分乙状结肠移位下降和外脱的一种疾病。多见于年轻人和老人, 常引起诸如大便失禁等痛苦的症状。其最初病因仍旧不是很清楚, 争论也很多, 但有两种学说比较流行, 即滑动疝学说<sup>[3]</sup>和肠套叠学说<sup>[4]</sup>。手

术仍是治疗直肠脱垂的主要手段, 有经腹<sup>[5]</sup>与经会阴<sup>[6]</sup>两种途径, 方法超过二百种, 但“没有一种是令人满意的”<sup>[7]</sup>。在中国, 消痔灵注射疗法<sup>[8-10]</sup>因其不破坏直肠、结肠的解剖结构和生理功能, 没有经腹与经会阴手术所引起的一系列严重并发症<sup>[11]</sup>, 而日益受到人们的重视<sup>[12-17]</sup>。但是, 消痔灵注射治疗直肠脱垂仍存在着一定的复发率, 其复发除了与药物的剂量、浓度、注射方法以及医师的技术操作水平有关外, 还与其是否合并其他盆腔器官的脱垂相关。所以, 治疗前弄清直肠脱垂的情形就显得尤为重要。

本组27例患者中有12例伴有小肠脱垂, 属于滑动疝型直肠脱垂。根据黄乃健<sup>[18]</sup>理论: “如果把肛门称作脱出肠管的疝孔或疝环的话, 则腹隐窝与其内容物连同直肠壁的脱出可称作大疝中孕有小疝, 大疝即脱垂之直肠, 小疝即脱垂的腹隐窝内容物, 腹隐窝所成之腹膜囊即小疝的疝囊”。排粪造影时显示的是直肠黏膜, 相当于大疝的疝囊, 小肠造影时显示的是小肠, 相当于小疝的疝内容物。这对治疗具有一定的指导意义。如直肠脱垂不伴有小肠脱垂者, 属于肠套叠型, 予常规的注射治疗即可取得较好疗效; 如伴有小肠脱垂者, 则需考虑相应的辅助治疗, 如直肠前壁黏膜的结扎或强化前壁注射, 以提高远期疗效。所以, 我们建议双重造影应作为男性直肠脱垂的常规检查方法。

对于女性患者, 三重造影将双重造影与阴道造影相结合, 必要时还可结合膀胱尿道造影, 克服了单一盆腔器官造影术在诊断上的一些缺陷, 特别是对女性盆腔多器官脱垂的诊断帮助更大。Yang等<sup>[19]</sup>将盆底分为3个腔室: 前盆腔, 包括膀胱尿道; 中盆腔, 包括阴道、宫颈、子宫; 后盆腔, 包括直肠。相应病变划分为盆腔前部、中部及后部器官脱垂。3个腔室都由盆底或尿生殖隔的肌肉筋膜支持, 1个以上肌肉筋膜单元损害就可导致单个或多个器官脱垂。诊断上如果没有检出所有盆底病变, 将导致治疗不彻底, 患者症状往往并不能得到全面的改善, 疗效也不令人满意。我们发现, 女性直肠脱垂患者常伴有阴道子宫脱垂, 本组15例女性直肠脱垂患者中, 5例伴有阴道子宫脱垂, 3例直肠、子宫与小肠同时脱垂。这是因为盆底支持系统对盆底器官均具支持作用, 肛提肌收缩能力的减弱使女性直肠脱垂常伴有子宫脱垂。阴道造影为子宫脱垂的诊断提供了影像学依据。在治疗上, 伴有子宫脱垂者, 最好加用阴道周围及子宫侧韧带内的注

### ■研发前沿

目前, 直肠脱垂辅助性的检查方法包括B超、排粪造影、动态膀胱直肠造影术、排粪腹膜腔造影术及排粪造影结合小肠或乙状结肠造影术、同步联合盆腔器官造影术(同步联合膀胱尿道、盆腔、阴道及排粪造影术)和MRI检查等, 尚不能全面反应直肠脱垂患者的盆底功能状态。

### ■相关报道

王毅等报道了直肠内脱垂合并盆底病的影像学诊断价值, 结果显示盆腔造影结合排粪造影能准确诊断各型盆底病, 也能准确区分全层直肠套叠与直肠黏膜脱垂。

### ■应用要点

双重造影应作为所有完全性直肠脱垂患者的常规检查方法,三重造影可作为女性直肠脱垂患者的重要检查方法。

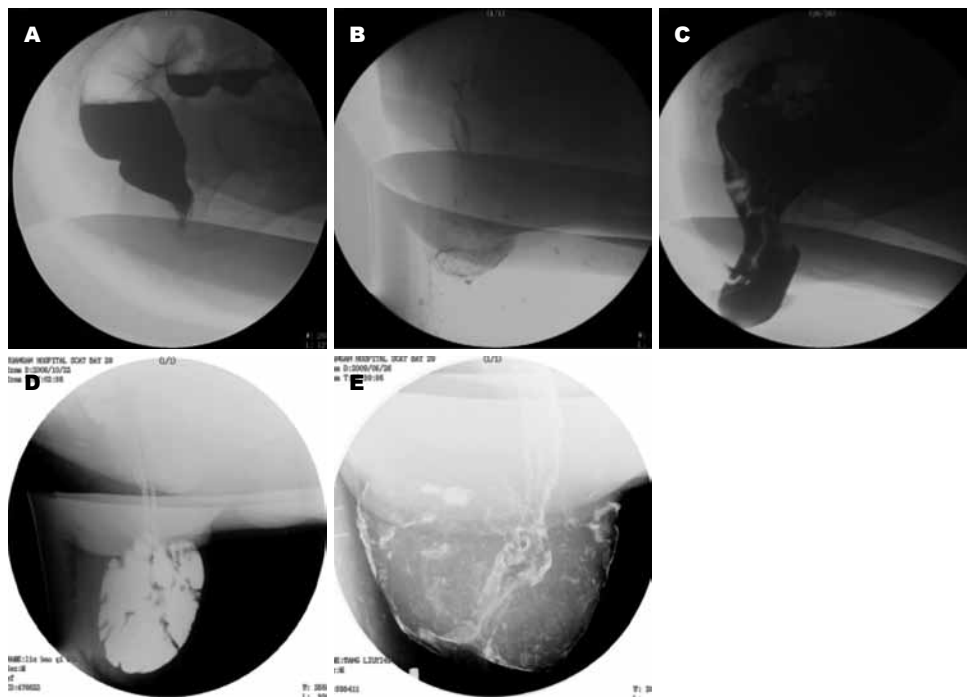


图1 直肠脱垂患者的双重造影情形。A: 排粪造影示静息相; B: 力排相示直肠脱出; C: 双重造影示小肠脱出; D: 脱出的直肠呈圆柱状, 内伴有小肠脱出似橄榄球状; E: 直肠脱出肛门外呈火山口状, 但脱出之直肠内无小肠。



图2 直肠脱垂患者的三重造影情形。图中粗大箭头示直肠脱垂于肛门外呈半球形, 中短箭头示脱垂之直肠黏膜内层, 细小箭头所指为阴道。

射以提高疗效。所以, 我们提出盆腔三重造影应作为女性直肠脱垂的重要检查方法。

总之, 采用盆腔双重及三重造影检查, 有助于全面客观地评价多个盆腔器官的脱垂。但是, 双重及三重造影仍存在一些不足之处。一是该检查操作较复杂, 检查时间较长, 平均每个受试者的检查时间大约需要30-40 min, 还不包括检查前的准备时间; 二是该检查涉及多个盆腔器官的造影, 需要长时间透视观察及多次点片, 增加了患者的放射线辐射; 三是盆腔双重及三重造影仅仅显示盆腔器官的影像, 不能观察软组织结构, 将影响部分病变的诊断, 例如诊断子宫颈脱垂只能依靠阴道标志物的移动进行推断。此外, 由于盆部侧位组织较厚, 难以保证肥胖患者的X线片质量, 难以清楚显示骨性标志。所以, 还必须进一步开展其他盆底影像学检查方法,

如盆底CT与MRI检查<sup>[20]</sup>, 以丰富直肠脱垂的形态学诊断。

志谢: 感谢我院放射科汪平主任及其同事在本研究中给予的大力帮助。

### 4 参考文献

- 1 龚水根, 周成刚. 用稠、稀钡排便造影对诊断五种肛直肠功能性疾病的比较研究. 第三军医大学学报 1997; 19: 356-358
- 2 Kelvin FM, Maglinte DD, Benson JT, Brubaker LP, Smith C. Dynamic cystoproctography: a technique for assessing disorders of the pelvic floor in women. *AJR Am J Roentgenol* 1994; 163: 368-370
- 3 Moschcowitz AV. Prevascular femoral hernia. *Ann Surg* 1912; 55: 848-856
- 4 Brodén B, Snellman B. Procidencia of the rectum studied with cineradiography. A contribution to the discussion of causative mechanism. *Dis Colon Rectum* 1968; 11: 330-347
- 5 马树梅, 王晓峰, 李华山. 直肠脱垂常见的经腹术式选择. 世界华人消化杂志 2010; 18: 3281-3286
- 6 马树梅, 王晓峰, 李华山. 直肠脱垂常见的经会阴术式选择. 世界华人消化杂志 2010; 18: 3391-3395
- 7 Marchal F, Bresler L, Ayav A, Zarnegar R, Brunaud L, Duchamp C, Boissel P. Long-term results of Delorme's procedure and Orr-Loygue rectopexy to treat complete rectal prolapse. *Dis Colon Rectum* 2005; 48: 1785-1790
- 8 李华山, 李国栋. 消痔灵双层四步注射治疗成人完全性直肠脱垂117例. 大肠肛门病外科杂志 2003; 9: 183-184
- 9 李华山, 李国栋, 李东冰, 王春晓, 王晓峰, 景建中, 寇玉明, 张建华, 胡占岭. 消痔灵双层四步注射治疗完全性直肠脱垂临床疗效评价. 首都医科大学学报 2006; 27: 789-791

- 10 韩宝, 聂广军. 消痔灵注射治疗直肠脱垂266例. 人民军医 2008; 51: 165
- 11 Theuerkauf FJ, Beahrs OH, Hill JR. Rectal prolapse. Causation and surgical treatment. *Ann Surg* 1970; 171: 819-835
- 12 席艳君, 党红民, 陈波, 吴学刚. 消痔灵注射治疗小儿直肠脱垂症32例. 陕西中医 2009; 30: 812-813
- 13 叶平. 消痔灵注射治疗小儿直肠脱垂20例. 实用中西医结合临床 2007; 7: 6
- 14 孙芳华. 消痔灵注射加外括约肌折叠术治疗老年性直肠脱垂的疗效分析. 实用心脑血管病杂志 2009; 17: 857-858
- 15 张燕生, 刘仍海, 李薇, 代红雨, 赵虎, 武朝鲁, 张淑伶, 宋庆伟, 李德庆. “消痔灵”注射加肛管紧缩术治疗完全性直肠脱垂. 北京中医药大学学报(中医临床版) 2004; 11: 23-24
- 16 刘勇敢, 许震, 郭惠娟. 消痔灵注射液治疗成人完全性直肠脱垂104例. 中国新药与临床杂志 2004; 23: 730-731
- 17 李华山, 崔国策, 王晓锋. 注射治疗直肠脱垂的研究现状. 世界华人消化杂志 2011; 19: 2480-2485
- 18 黄乃健. 中国肛肠病学. 第1版. 济南: 山东科学技术出版社, 1996: 795
- 19 Yang A, Mostwin JL, Rosenshein NB, Zerhouni EA. Pelvic floor descent in women: dynamic evaluation with fast MR imaging and cinematic display. *Radiology* 1991; 179: 25-33
- 20 崔国策, 李华山, 王晓锋. 盆腔器官脱垂的动态MRI研究进展. 世界华人消化杂志 2011; 19: 2515-2520

## ■同行评价

文章紧扣临床, 有很好的实用性, 结合自己临床经验, 有一定创新.

编辑 李军亮 电编 何基才

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) CN 14-1260/R 2011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<sup>[1]</sup>报告……, 潘伯荣等<sup>[2-5]</sup>认为……; PCR方法敏感性高<sup>[6-7]</sup>. 文献序号作正文叙述时, 用与正文同号的数字并排, 如本实验方法见文献[8]. 所参考文献必须以近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.



# 结直肠癌患者脂代谢异常的分布特征及临床价值

司中华, 金黑鹰

## ■背景资料

流行病学资料表明, 结直肠癌的发病率上升同高脂饮食、肥胖密切相关, 结直肠癌患者多伴有脂代谢异常。

司中华, 金黑鹰, 南京中医药大学第三附属医院全国肛肠医疗中心 江苏省南京市 210001

作者贡献分布: 司中华与金黑鹰对此文所作贡献均等。

通讯作者: 金黑鹰, 副主任医师, 210001, 江苏省南京市, 南京中医药大学第三附属医院全国肛肠医疗中心。

jinheiying@yahoo.com.cn

电话: 025-52276228

收稿日期: 2011-08-24 修回日期: 2011-10-26

接受日期: 2011-11-06 在线出版日期: 2011-12-08

## Lipid metabolism abnormalities in patients with colorectal cancer: distribution characteristics and clinical value

Zhong-Hua Si, Hei-Ying Jin

Zhong-Hua Si, Hei-Ying Jin, National Center for Colorectal Surgery, the Third Affiliated Hospital of Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210001, Jiangsu Province, China

Correspondence to: Hei-Ying Jin, Associate Professor, National Center for Colorectal Surgery, the Third Affiliated Hospital of Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210001, Jiangsu Province, China. jinheiying@yahoo.com.cn

Received: 2011-08-24 Revised: 2011-10-26

Accepted: 2011-11-06 Published online: 2011-12-08

## Abstract

**AIM:** To investigate the distribution characteristics and clinical significance of lipid metabolism abnormalities in patients with colorectal cancer.

**METHODS:** Total cholesterol (TC), triglyceride (TG), high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) and low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) were measured in patients with colorectal cancer, and all the data were analyzed.

**RESULTS:** Of all the patients, 24 had elevated levels of TC, and 135 had normal TC levels; 21 had elevated levels of TG, and 138 had normal TG levels; 13 had elevated levels of HDL-C, 65 had normal HDL-C levels, and 81 had reduced HDL-C levels; 22 had elevated levels of LDL-C, and 137 normal LDL-C levels. These lipid parameters had no obvious correlation with age

or tumor type, but were significantly correlated with gender, tumor location and tumor stage.

**CONCLUSION:** Patients with colorectal cancer often develop lipid metabolism abnormalities. Gender, tumor location and stage were closely associated with lipid metabolism in patients with colorectal cancer, while age and tumor type had no significant influence on lipid metabolism in these patients.

**Key Words:** Colorectal cancer; Lipid metabolism; Clinical significance

Si ZH, Jin HY. Lipid metabolism abnormalities in patients with colorectal cancer: distribution characteristics and clinical value. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2011; 19(34): 3542-3545

## 摘要

**目的:** 探讨结直肠癌患者脂代谢异常的分布特征及其临床价值。

**方法:** 对于已经确诊的结直肠癌患者, 测定患者术前血总胆固醇(total cholesterol, TC)、甘油三脂(triglyceride, TG)、高密度脂蛋白-胆固醇(high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C)和低密度脂蛋白-胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C), 对所得数据进行统计学分析。

**结果:** TC升高24例, 正常135例; TG升高21例, 正常138例; HDL-C升高13例, 正常65例, 降低81例; LDL-C升高22例, 正常137例。患者血脂在不同年龄、肿瘤类型之间无显著差异, 而在不同性别、肿瘤部位、肿瘤分期的患者血脂差异显著。

**结论:** 结直肠癌发生发展同脂代谢异常存在密切联系, 性别、肿瘤部位、肿瘤分期对患者脂代谢异常有影响; 而年龄、肿瘤类型对患者脂代谢影响不大, 密切监测血脂变化有助于结直肠癌的防治。

**关键词:** 脂代谢异常; 结直肠癌; 临床特征

## ■同行评议者

陈卫昌, 教授, 苏州大学附属第一医院消化内科

司中华, 金黑鹰. 结直肠癌患者脂代谢异常的分布特征及临床价值. 世界华人消化杂志 2011; 19(34): 3542-3545  
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/19/3542.asp>

## 0 引言

流行病学资料表明<sup>[1]</sup>, 结直肠癌的发病率上升同高脂饮食、肥胖密切相关, 结直肠癌患者多伴有脂代谢异常. 为了探讨结直肠癌患者血脂代谢与肿瘤发病情况, 收集南京中医药大学第三附属医院全国中医肛肠中心2009-11/2010-10收治的结直肠癌患者159例, 回顾分析其血脂异常的分布情况, 并对其临床价值进行了分析.

## 1 材料和方法

1.1 材料 收集南京中医药大学第三附属医院全国中医肛肠中心2009-11/2010-10期间住院治疗经临床及病理学确诊的结直肠癌患者159例, 其中男性94例, 女性65例; 年龄32-93岁, 平均年龄(60.47岁±13.25岁), 其中≥60岁组患者82例, <60岁患者77例; 肿瘤位于右半结肠32例, 左半结肠33例, 直肠94例; 腺癌136例, 黏液癌18例, 混合型5例; 术后根据TNM分期, I期23例, II期64例, III期60例, IV期12例.

1.2 方法 所有患者均在术前进行了血总胆固醇(total cholesterol, TC)、甘油三酯(triglyceride, TG)、高密度脂蛋白-胆固醇(high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C)和低密度脂蛋白-胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)检测. 以《血脂异常防治建议》为标准, HDL-C≥1.55 mmol/L为升高, <1.55 mmol/L且≥1.04 mmol/L为正常, <1.04 mmol/L为降低; LDL-C≥3.37 mmol/L为升高, <3.37 mmol/L为正常; TC≥5.18 mmol/L为升高, <5.18 mmol/L为正常; TG≥1.70 mmol/L为升高, <1.70 mmol/L为正常<sup>[2]</sup>.

**统计学处理** 利用SPSS16.0统计软件, 计量资料以mean±SD表示, 计量资料采用 $t$ 检验, 计数资料采用 $\chi^2$ 检验, 以 $P<0.05$ 为有意义.

## 2 结果

TC升高24例(15.1%), 正常135例(84.9%); TG升高21例(13.2%), 正常138例(86.8%); HDL-C升高13例(8.1%), 正常65例(40.9%), 降低81例(51%); LDL-C升高22例(13.8%), 正常137例(86.2%).

不同性别比较, 男性患者HDL-C降低者较女性高, 差异有统计学意义, 而LDL-C、TC、TG

差异无统计学意义; 不同年龄、不同肿瘤类型分组比较血脂差异无统计学意义; 不同肿瘤部位比较LDL-C差异具有统计学意义, 而HDL-C、TC、TG差异无统计学意义; 不同肿瘤分期比较HDL-C、TC差异具有统计学意义, 而LDL-C、TG差异无统计学意义(表1).

## 3 讨论

高血脂、高胆固醇血症是患结肠癌的危险因素, 他往往与高脂高蛋白饮食有关<sup>[3]</sup>. 动物实验研究也发现结肠癌的发生发展同血脂代谢有关<sup>[4]</sup>, 既往流行病学研究认为血脂与结直肠肿瘤的发生发展有密切关系<sup>[5,6]</sup>, 研究表明, 具有降血脂作用的他汀类药物可以预防结直肠癌的发生<sup>[7-9]</sup>. 然而脂代谢异常导致肿瘤发生, 或是肿瘤发生导致脂代谢异常, 亦或是二者有共同的导致因素, 目前机制不明. 有研究认为脂代谢异常是肿瘤代谢状况的反映, 并不是形成肿瘤的原因<sup>[10]</sup>.

本研究结果提示不同性别、肿瘤部位、肿瘤分期患者的血脂有显著差异, 而在不同年龄、肿瘤类型之间差异不显著, 这同既往研究结果相似<sup>[11-13]</sup>. 具体表现为: 不同性别之间, 女性患者HDL-C较男性高, 差异有统计学意义, 而LDL-C、TC、TG差异无统计学意义, 有研究认为可能与男性饮酒者较多有关<sup>[14]</sup>, 具体机制不明. 不同肿瘤部位比较, LDL-C差异具有统计学意义, 而HDL-C、TC、TG差异无统计学意义, 具体机制不明. 不同肿瘤分期比较, HDL-C、TC差异具有统计学意义, 并且肿瘤分期越晚, HDL-C、TC下降越多. 其可能机制为: 癌细胞内胆固醇向HDL的释放减少, HDL的主要功能是清除细胞内池过多的胆固醇, 细胞的HDL受体活性受内源性胆固醇的利用情况及细胞的生长状态的调控. 生长因子处理静止期细胞后, 其HDL受体活性及HDL介导的胆固醇外流量均受抑制<sup>[15]</sup>. 相反用干扰素抑制细胞增生却能增加HDL受体活性及提高HDL选择性清除细胞内过量的胆固醇的能力<sup>[16]</sup>. 恶性肿瘤细胞为了满足不断增殖的需要, 其胆固醇的摄取增多, 合成加速, 膜含量明显增加, 胆固醇合成的限速酶HMG-CoA还原酶活性升高<sup>[15]</sup>. 胆固醇生成增加在细胞的生长与增殖中起重要作用, 因为胆固醇能提供参与DNA复制的类固醇(isoprenoid)产物.

新的研究发现 $ras$ 癌基因产物P21蛋白需要和定位于细胞膜上的法呢基(farnesyl)相连方能发挥作用, 而胆固醇是提供法呢基的前体物质<sup>[17]</sup>.

## ■ 相关报道

黄群等对结直肠癌患者血脂及脂蛋白水平与大肠癌分化程度进行了分析, Duke分期和预后的研究中发现, 分化不良的结直肠癌患者的血清总胆固醇和HDL-C水平显著低于分化良好者.

### ■同行评价

本研究证明监测血脂对结直肠癌的预防、早期诊断、治疗及预后等都具有重要参考意义,可作为结直肠肿瘤高危人群的筛查指标之一,具有一定的临床价值。

表 1 结直肠癌患者临床病理特征与血脂分布

项目	n	HDL-C				LDL-C			TC			TG		
		升高	正常	降低	P值	升高	正常	P值	升高	正常	P值	升高	正常	P值
性别														
男	94	5	27	62	0.00	11	83	0.35	10	84	0.07	14	80	0.49
女	65	8	38	19		11	54		14	51		7	58	
年龄(岁)														
≥60	82	8	37	37	0.48	10	72	0.65	11	71	0.65	7	75	0.10
<60	77	5	28	44		12	65		13	64		14	63	
肿瘤类型														
腺癌	137	13	57	67	0.30	19	118	0.63	21	116	0.61	18	119	0.23
黏液	17	0	5	12		3	14		3	14		1	16	
混合	5	0	3	2		0	5		0	0		2	4	
肿瘤部位														
右半	33	3	12	18	0.76	9	24	0.04	6	27	0.61	4	29	0.71
左半	32	3	16	13		4	28		6	26		3	29	
直肠	94	7	37	50		9	85		12	82		14	80	
病理分期														
I 期	23	4	16	3	0.00	4	19	0.19	6	17	0.01	1	22	0.38
II 期	64	6	32	26		12	52		14	50		10	54	
III,IV 期	72	3	16	53		6	66		4	68		10	62	

TC: 血总胆固醇; TG: 甘油三脂; HDL-C: 高密度脂蛋白-胆固醇; LDL-C: 低密度脂蛋白-胆固醇。

Dessi等<sup>[15]</sup>的临床研究发现与正常组织相比,胃肠道恶性肿瘤组织中的胆固醇水平明显升高,并和血清HDL-C水平呈负相关。杜晓红等<sup>[18]</sup>研究显示大肠癌患者血清中TC和HDL-C水平明显下降,且病期越晚,下降越明显。随着病情的改善,血清中TC和HDL-C水平有所回升,回升越高说明手术效果越好。黄群等<sup>[19]</sup>对结直肠癌患者血脂及脂蛋白水平与大肠癌分化程度进行了分析,Duke分期和预后的研究中发现,分化不良的结直肠癌患者的血清总胆固醇和HDL-C水平显著低于分化良好者,根据Duke分期,随着结直肠癌的进展,患者血清总胆固醇和HDL-C水平逐渐降低,血清总胆固醇和HDL-C水平正常的大肠癌患者的6 mo的生存率明显高于血清总胆固醇和HDL-C水平下降者。曾峰等<sup>[20]</sup>在不同癌症患者血清胆固醇水平的变化研究中发现,癌症患者在纠正蛋白治疗后胆固醇水平明显提高,提示低胆固醇血症并非内源性致癌因素。不同肿瘤部位比较LDL-C差异具有统计学意义。有研究认为<sup>[21]</sup>LDL-C可以影响宿主的免疫功能,LDL的增高可抑制T淋巴细胞增生,由高LDL-C水平而导致的免疫抑制易导致肿瘤细胞的浸润,有利于结直肠癌细胞在转移灶中生存。

总之,结直肠癌发生发展同脂代谢异常存在

密切联系,性别、肿瘤部位、肿瘤分期对患者脂代谢异常有影响;而年龄、肿瘤类型对患者脂代谢影响不大,密切监测血脂变化有助于结直肠癌的防治。监测血脂对结直肠癌的预防、早期诊断、早期治疗及预后具有重要参考意义,可作为结直肠肿瘤高危人群的筛查指标之一。

### 4 参考文献

- 1 杨工,高玉堂,季步天,金凡,高汝聂,郑树. 结、直肠癌与营养因素的流行病学研究. 中华流行病学杂志 1994; 15: 299-303
- 2 中国成人血脂异常防治指南制定联合委员会. 中国成人血脂异常防治指南. 中华心血管病杂志 2007; 24: 390-409
- 3 陈功,刘奕龙. 广州市结肠癌危险因素的病例对照研究. 癌症 2001; 20: 1086-1088
- 4 Nalini N, Manju V, Menon VP. Effect of spices on lipid metabolism in 1,2-dimethylhydrazine-induced rat colon carcinogenesis. J Med Food 2006; 9: 237-245
- 5 Herbey II, Ivankova NV, Katkoori VR, Mamaeva OA. Colorectal cancer and hypercholesterolemia: review of current research. Exp Oncol 2005; 27: 166-178
- 6 Jacobs EJ, Rodriguez C, Brady KA, Connell CJ, Thun MJ, Calle EE. Cholesterol-lowering drugs and colorectal cancer incidence in a large United States cohort. J Natl Cancer Inst 2006; 98: 69-72
- 7 Coogan PF, Smith J, Rosenberg L. Statin use and risk of colorectal cancer. J Natl Cancer Inst 2007; 99: 32-40
- 8 Kusama T, Mukai M, Iwasaki T, Tatsuta M, Matsumoto Y, Akedo H, Inoue M, Nakamura H.

- 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme a reductase inhibitors reduce human pancreatic cancer cell invasion and metastasis. *Gastroenterology* 2002; 122: 308-317
- 9 Katz MS, Minsky BD, Saltz LB, Riedel E, Chessin DB, Guillem JG. Association of statin use with a pathologic complete response to neoadjuvant chemoradiation for rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 62: 1363-1370
- 10 魏正专. 低密度脂蛋白在肿瘤诊断与治疗中的应用. *医学新知杂志* 1996; 6: 81-84
- 11 彭心昭, 李健, 叶汉深, 周思朗. 结直肠癌远处转移与血脂变化的关系研究. *临床肿瘤学杂志* 2008; 13: 64-66
- 12 陈瑞云, 郭震, 王春祥, 王培林, 于文滨. 胃癌患者血脂水平与肿瘤组织分化程度的相关性研究. *中国现代普通外科进展* 2009; 12: 683-684
- 13 黄群, 赖人旭, 王崇文. 胃癌患者血脂及脂蛋白变化的临床意义. *中华消化杂志* 1997; 17: 361-362
- 14 王吉耀. 脂肪肝临床流行病学. *中华肝脏病杂志* 2000; 8: 115
- 15 Dessì S, Batetta B, Anchisi C, Pani P, Costelli P, Tessitore L, Baccino FM. Cholesterol metabolism during the growth of a rat ascites hepatoma (Yoshida AH-130). *Br J Cancer* 1992; 66: 787-793
- 16 Oppenheimer MJ, Oram JF, Bierman EL. Up-regulation of high density lipoprotein receptor activity by gamma-interferon associated with inhibition of cell proliferation. *J Biol Chem* 1988; 263: 19318-19323
- 17 Casey PJ, Solski PA, Der CJ, Buss JE. p21ras is modified by a farnesyl isoprenoid. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1989; 86: 8323-8327
- 18 杜晓红, 雷晓丽. 大肠癌患者血清脂蛋白、血脂、癌胚抗原分析. *宁夏医学院学报* 2002; 24: 433-434
- 19 黄群, 赖人旭. 大肠癌患者血脂及脂蛋白变化的临床意义. *癌症* 1998; 17: 41-43
- 20 曾峰, 肖伟民. 不同癌症患者血清胆固醇水平的变化. *中国误诊学杂志* 2006; 6: 19-21
- 21 Firestone RA. Lipid-lowering agents may fight cancer by denying it LDL. *Int J Cancer* 2006; 119: 2497

编辑 曹丽鸥 电编 何基才

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) CN 14-1260/R 2011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1 946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)

# 内镜下透明帽负压吸引法治疗消化系脂肪瘤16例

浦福兴, 熊观瀛, 王翔, 范志宁, 季国忠, 王敏

## ■背景资料

胃肠道脂肪瘤在临床上十分少见, 由于临床表现缺乏特异性, 术前诊断困难, 而国内对胃肠道脂肪瘤的诊治情况尚无完整的调查资料, 不少患者因此延误诊治。

浦福兴, 熊观瀛, 王翔, 范志宁, 季国忠, 王敏, 南京医科大学第二附属医院消化医学中心 南京医科大学消化内镜研究所 江苏省南京市 210011

作者贡献分布: 此论题由浦福兴、季国忠及范志宁设计; 研究过程由王敏、熊观瀛、王翔及范志宁操作完成; 数据收集及分析由王敏完成; 本论文写作由浦福兴、王敏及熊观瀛完成。

通讯作者: 王敏, 210011, 江苏省南京市, 南京医科大学第二附属医院消化医学中心, 南京医科大学消化内镜研究所。

beautywang@yeah.net

电话: 025-58509932

收稿日期: 2011-08-30 修回日期: 2011-10-18

接受日期: 2011-10-25 在线出版日期: 2011-12-08

## Endoscopic resection of gastrointestinal lipomas with negative pressure using a transparent cap: an analysis of 16 cases

Fu-Xing Pu, Guan-Ying Xiong, Xiang Wang, Zhi-Ning Fan, Guo-Zhong Ji, Min Wang

Fu-Xing Pu, Guan-Ying Xiong, Xiang Wang, Zhi-Ning Fan, Guo-Zhong Ji, Min Wang, Institute of Digestive Endoscopy & Medical Center for Digestive Diseases, the Second Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210011, Jiangsu Province, China

Correspondence to: Min Wang, Institute of Digestive Endoscopy & Medical Center for Digestive Diseases, the Second Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210011, Jiangsu Province, China. beautywang@yeah.net

Received: 2011-08-30 Revised: 2011-10-18

Accepted: 2011-10-25 Published online: 2011-12-08

## Abstract

**AIM:** To evaluate the efficacy and safety of endoscopic resection of gastrointestinal lipomas with negative pressure using a transparent cap.

**METHODS:** The clinical data for 16 patients who were diagnosed with gastrointestinal lipoma by gastroscopy or colonoscopy and underwent endoscopic resection with negative pressure using a transparent cap from January 2008 to July 2011 were retrospectively analyzed. The clinical efficacy, safety and complications of this procedure were evaluated.

**RESULTS:** The procedure was successful in all the 16 cases. Oozing of blood was observed in-

traoperatively in two cases, and clips were used to close the wound. No complications such as perforation and massive hemorrhage occurred during the operation. During 1 to 36 months of follow-up, no recurrences were observed.

**CONCLUSION:** Endoscopic resection of gastrointestinal lipomas with negative pressure using a transparent cap is effective, safe and simple.

**Key Words:** Lipomas; Transparent cap; Negative pressure suction; Efficacy; Safety

Pu FX, Xiong GY, Wang X, Fan ZN, Ji GZ, Wang M. Endoscopic resection of gastrointestinal lipomas with negative pressure using a transparent cap: an analysis of 16 cases. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2011; 19(34): 3546-3549

## 摘要

**目的:** 评价内镜下透明帽负压吸引法切除消化系脂肪瘤的疗效及安全性。

**方法:** 回顾性分析2008-01/2011-07于我院就诊行胃肠镜及超声内镜诊断明确的消化系脂肪瘤的患者( $n = 16$ ), 行内镜下透明帽负压吸引法治疗, 观察其疗效及安全性。

**结果:** 所有患者均成功切除病变。术中患者( $n = 2$ )有少量渗血, 予以金属夹封闭创面; 无活动性出血、穿孔等并发症的发生; 术后无腹痛、腹胀等症状。患者( $n = 16$ )随访1-36 mo, 内镜下检查无复发。

**结论:** 内镜下采用透明帽负压吸引法进行治疗的方法简单易行, 安全性好, 值得临床应用推广。

**关键词:** 脂肪瘤; 透明帽; 负压吸引法; 疗效; 安全性

浦福兴, 熊观瀛, 王翔, 范志宁, 季国忠, 王敏. 内镜下透明帽负压吸引法治疗消化道脂肪瘤16例. 世界华人消化杂志 2011; 19(34): 3546-3549

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/19/3546.asp>

## 0 引言

胃肠道脂肪瘤是临床上少见的胃肠道良性肿瘤,

## ■同行评议者

姜相君, 主任医师, 青岛市市立医院消化科



发病率较低, 患者起初无特异性表现, 常在脂肪瘤瘤体较大引起梗阻或出血等症状时才得以发现, 故多采用外科手术切除的方法<sup>[1,2]</sup>. 近年来我们对内镜发现的胃肠道脂肪瘤用透明帽负压吸引法协助进行治疗, 取得了满意的疗效, 现报道如下.

## 1 材料和方法

1.1 材料 2008-01/2011-07, 胃肠镜检查发现胃肠道脂肪瘤; 经超声内镜检查, 病变位于黏膜下层; 签署知情同意后行内镜下治疗. 患者( $n = 16$ )纳入研究, 包括男性( $n = 5$ ), 女性( $n = 11$ ), 患者年龄33-65(平均年龄56)岁. 其中胃脂肪瘤( $n = 7$ ), 十二指肠脂肪瘤( $n = 1$ ), 结肠脂肪瘤( $n = 7$ ), 食管脂肪瘤( $n = 1$ ), 脂肪瘤大小直径约为1.0-4.5(平均2.5) cm. 本组中有上腹不适( $n = 6$ ), 恶心呕吐( $n = 3$ ), 腹部隐痛不适( $n = 4$ ), 大便习惯及性状改变( $n = 1$ ), 无明显症状( $n = 2$ ), 行胃肠镜检查中偶然发现. Olympus GIF-H260电子胃镜, Olympus CF-240AI电子肠镜, 微超声探头采用Olympus UM-3R, 频率为20 MHz, NM-4L-1注射针, ERBE ICC-200高频电切装置和APC300氩离子凝固器, HX-610-135止血夹, 透明塑料帽(Olympus直式或斜式), Olympus SD-210U-15圈套器.

1.2 方法 所有患者用APC于病灶边缘0.5 cm处电凝标记切除范围, 于病灶基底部注射生理盐水及美兰混合液, 抬举征阳性. 根据病变部位的不同选择直式或斜式透明塑料帽, 安装于镜身前端, 进镜至病变部位. 放置圈套器于透明帽前端凹槽内, 透明帽前端对准病变, 负压吸引, 使瘤体基底部完全进入圈套器内, 然后收紧圈套器, 电切前稍放松圈套器使可能累及的固有肌层回复原位, 然后高频电切除病变. 观察创面有无出血, 是否平整, 若切除后有创面出血或血管断裂, 予以金属夹夹闭或氩气治疗. 对于较大的不能一次性吸引进入透明帽的脂肪瘤, 可分次吸引切除.

所有组织标本回收后用10%甲醛固定行病理学检查, 术后对所有病例行1-12 mo的内镜复查, 观察有无残留及复发.

## 2 结果

2.1 内镜下表现 内镜下见病变呈半球形或扁平隆起型, 表面大多黏膜光滑完整(图1), 少数病变顶部充血或伴有糜烂, 色泽发黄或偏白, 质地较软, 活检钳触之可凹陷. 超声内镜检查, 提示所



图1 胃窦部隆起性病变.



图2 超声下图像, 黏膜下层高回声团块.

有病灶位于黏膜下层, 呈均匀一致的高回声团块, 内部回声均匀, 边界清楚, 没有延续至固有肌层(图2).

2.2 治疗结果 所有患者均成功切除病变, 脂肪瘤切除后内镜下见中央凹陷、创面边缘略高、基底部呈蓝色较规整. 术中患者( $n = 2$ )有少量出血, 予以金属夹止血并封闭创面. 患者均无活动性出血, 术后无腹痛、腹胀等肠穿孔症状. 脂肪瘤切除用时最短者10 min, 最长75 min, 术后3 mo复查胃肠镜, 见原病灶处仅留轻微的瘢痕.

2.3 术后随访 失访( $n = 2$ ), 其余患者( $n = 14$ )经随访1-36 mo, 内镜下检查无残留及复发.

## 3 讨论

胃肠道脂肪瘤的发生率较低, 近年来, 随着胃肠镜的普及, 脂肪瘤的发现率明显提高. 胃肠道脂肪瘤作为一种良性肿瘤, 常无临床表现, 其临床症状常取决于肿瘤的大小、部位, 当瘤体 $>2$  cm时, 可产生一些非特异性的症状, 包括腹痛、出血、排便习惯改变等, 甚至导致肠梗阻等急腹症, 临床诊断相对较为困难<sup>[3-7]</sup>. 胃肠道脂肪瘤病因不明, 有学者认为可能与全身脂肪代谢障碍及whipple病、肠营养不良等有关<sup>[8]</sup>, 有学者认为主要与炎症刺激致结缔组织变性, 组织内纤维小梁的腺管周围浸润或由于组织的淋巴供应和血液循环发生障碍, 导致脂肪沉积有关<sup>[9]</sup>.

胃肠道脂肪瘤按照生长方式分为腔内型、

■**研发前沿**  
随着胃肠镜的普及, 脂肪瘤的发现率明显提高. 内镜下治疗黏膜及黏膜下层的脂肪瘤成为目前的研究热点.

■**相关报道**  
目前国内关于脂肪瘤的内镜治疗方法较多, 如EMR、ESD. 但均操作复杂, 尤其是ESD, 并发症严重, 而本文介绍的方法简单易行, 并发症发生率, 值得借鉴.

### ■创新盘点

本研究利用质地软, 瘤体可发生变形易于进入透明帽内的特点, 采用透明帽负压吸引的方法进行治疗, 想法及操作方法新颖。

腔外型、壁间型和混合型, 90%-95%的胃肠道脂肪瘤位于黏膜下层, 向腔内生长; 5%-10%起源于浆膜下, 向腔外生长<sup>[10]</sup>。临床上胃肠道脂肪瘤较少见, 易与其他肿瘤如类癌、平滑肌瘤等相混淆。因此, 我们在遇到疑似病例时应常规给予超声内镜检查。超声内镜能精确分辨胃肠道腔壁层次和临近器官的结构, 诊断普通胃镜和体外超声不能发现的黏膜内、黏膜下、肌层等病变。在超声内镜下脂肪瘤呈现密集的高回声肿块, 且内部密度均匀, 边界清, 具有一定特征性<sup>[11]</sup>, 有报道超声内镜对胃肠道脂肪瘤的诊断率可达93.8%<sup>[12]</sup>。我们常规对患者进行超声内镜检查可以排除胃肠道间质瘤、类癌甚至外压性改变的可能, 并明确病变部位是在黏膜下层, 没有延续至固有肌层。国外Nakamura等<sup>[13]</sup>认为, 胃脂肪瘤的治疗方式可以由内镜超声来决定, 因为内镜超声能对胃壁进行精确评价, 内镜超声如果发现肿瘤位于黏膜下而不侵及固有肌层或位于浆膜下则可行内镜切除术, 反之则需行开腹手术。

由于在我科就诊的患者常常是因为其他原因进行胃肠镜检查时发现脂肪瘤的, 自身并无明显临床表现, 因此脂肪瘤多<2 cm, 内镜下表现常呈半球形或仅表现为浅表隆起, 表面均较光滑, 略呈白色或黄色。在进行内镜下治疗时, 有时常规黏膜下注射后病变显示不清, 从而影响了进一步治疗。我们在实践中发现, 借鉴ESD的治疗方法, 在注射前进行氩气标记, 可以避免上述情况的发生。同时, 在治疗中我们还发现, 由于病变较扁平, 有时注射后圈套器无法完整的套住病变, 使得脂肪瘤不能被完整切除而有少部分残留。胃肠道脂肪瘤组织学特点是纤维组织包绕的成熟脂肪细胞, 因此脂肪瘤有一层薄的包膜, 且质地软<sup>[10]</sup>。此特点决定在吸引时, 脂肪瘤瘤体可发生变形易于进入透明帽内, 由此我们采用透明帽负压吸引的方法迫使脂肪瘤进入圈套器内, 从而完整切除。但在操作的过程中, 由于透明帽的大小是固定的, 对于较大的不能一次性全部吸引至透明帽内的脂肪瘤, 也可以采用分次吸引切除, 本组病例中有4例患者的脂肪瘤较大, 我们就采用了分次吸引切除的方法。

目前国内关于胃肠道脂肪瘤的报道大部分为临床个案, 在临床处理时的方法不一, 术后并发症的报道也较少<sup>[14,15]</sup>。但我们认为, 内镜下切除脂肪瘤操作简单, 创伤小, 并发症少, 最常见

的并发症是术中及术后出血。在我们的治疗过程中, 16例患者中仅2例发生出血, 术中给予立即止血处理, 患者无术后出血。在本次研究中, 无一例患者发生穿孔。这与我们常规对患者进行超声内镜检查, 明确病变在胃肠道壁内的深度, 术中进行黏膜下注射的预防措施是密不可分的。

胃肠道脂肪瘤是一种良性肿瘤, 但当肿瘤直径>2 cm时即可引起临床症状及多种并发症<sup>[16]</sup>, 故应及时治疗。尤其对于超声检查位于黏膜或黏膜下层的脂肪瘤, 早期内镜下采用透明帽负压吸引法进行治疗方法简便易行, 安全性高, 切实可行, 值得临床推广。

### 4 参考文献

- 1 Ferrara F, Duburque C, Quinchon JF, Gaudissart Q. Laparoscopic resection of small bowel lipoma causing obscure gastrointestinal bleeding. *Updates Surg* 2011 Jun 21. [Epub ahead of print]
- 2 Kouritas VK, Baloyiannis I, Koukoulis G, Mameloudis I, Zacharoulis D, Efthimiou M. Spontaneous expulsion from rectum: a rare presentation of intestinal lipomas. *World J Emerg Surg* 2011; 6: 19
- 3 Lazaraki G, Tragiannidis D, Xirou P, Nakos A, Pilpilidis I, Katsos I. Endoscopic resection of giant lipoma mimicking colonic neoplasm initially presenting with massive haemorrhage: a case report. *Cases J* 2009; 2: 6462
- 4 Dultz LA, Ullery BW, Sun HH, Huston TL, Eachempati SR, Barie PS, Shou J. Ileocecal valve lipoma with refractory hemorrhage. *JSLS* 2009; 13: 80-83
- 5 陈洪潭, 许国强, 王丽君, 虞卫华, 周益峰, 厉有名. 十二指肠脂肪瘤的诊治. *中华内科杂志* 2010; 49: 125-127
- 6 Mason R, Bristol JB, Petersen V, Lyburn ID. Education and imaging. Gastrointestinal: lipoma induced intussusception of the transverse colon. *J Gastroenterol Hepatol* 2010; 25: 1177
- 7 Sadio A, Peixoto P, Castanheira A, Cancela E, Ministro P, Casimiro C, Silva A. Gastric lipoma--an unusual cause of upper gastrointestinal bleeding. *Rev Esp Enferm Dig* 2010; 102: 398-400
- 8 王少华, 崔喆, 唐伟军, 钟鸣, 王平治. 肠道脂肪瘤临床特点分析. *外科理论与实践* 2006; 11: 253-254
- 9 郑东平, 刘宇飞, 易名兰, 周华. 18例胃肠脂肪瘤的内镜及病理特点分析. *中国内镜杂志* 2006; 9: 995-996
- 10 Thompson WM, Kende AL, Levy AD. Imaging characteristics of gastric lipomas in 16 adult and pediatric patients. *AJR Am J Roentgenol* 2003; 181: 981-985
- 11 丁向萍, 张锦华, 庄剑波, 廖连生, 张富花, 袁菊霞, 陈丽. 超声内镜下诊治上消化道良性隆起型病变118例. *世界华人消化杂志* 2009; 17: 2208-2211
- 12 Zhang YQ, Yao LQ, Qin XY, Zhou PH, Xu MD, Hou YY. [Diagnosis and treatment of gastrointestinal lipoma]. *Zhonghua Weichang Waike Zazhi* 2007; 10: 512-514
- 13 Nakamura S, Iida M, Suekane H, Matsui T, Yao T, Fujishima M. Endoscopic removal of gastric lipoma: diagnostic value of endoscopic ultrasonography.

- 14 李世正, 张俊华, 李锦成, 董哲. 胃脂肪瘤的诊断与治疗66例. 世界华人消化杂志 2009; 17: 3649-3652
- 15 申龙河, 朴正日, 申涛. 胃脂肪瘤一例报告并文献复习.
- 中华消化内镜杂志 2010; 27: 381-382
- 16 陈巍峰, 姚礼庆, 周平红, 张轶群, 徐美东, 侯英勇. 结直肠脂肪瘤20例诊治分析. 中国临床医学 2010; 17: 835-836

编辑 曹丽鸥 电编 何基才

■同行评价  
本研究提出了一种新的内镜下治疗胃肠道脂肪瘤的方法, 临床应用简单易行, 值得临床内镜医师学习.

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) CN 14-1260/R 2011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](mailto:submission@wjgnet.com)咨询, 编务将在1个工作日内回复.

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

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

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

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

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

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

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

《世界华人消化杂志》从收稿到发行每一步都经过严格审查, 保证每篇文章高质量出版, 是消化病学专业人士发表学术论文首选的学术期刊之一. 为保证作者研究成果及时公布, 《世界华人消化杂志》保证每篇文章16 wk内完成. (编辑部主任: 李军亮 2010-01-18)

# 《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-RCES权威、核心期刊排行榜与指南》和

中国知识资源总库收录。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1 946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。

1.2 栏目 述评, 基础研究, 临床研究, 焦点论坛, 文献综述, 研究快报, 临床经验, 病例报告, 会议纪要。文稿应具科学性、先进性、可读性及实用性, 重点突出, 文字简练, 数据可靠, 写作规范, 表达准确。

## 2 撰稿要求

2.1 总体标准 文稿撰写应遵照国家标准GB7713科学技术报告、学位论文和学术论文的编写格式, GB6447文摘编写规则, GB7714文后参考文献著录规则, GB/T 3179科学技术期刊编排格式等要求; 同时遵照国际医学期刊编辑委员会(International Committee of Medical Journal Editors)制定的《生物医学期刊投稿的统一要求(第5版)》(Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals)。见: *Ann Intern Med* 1997; 126: 36-47。

2.2 名词术语 应标准化, 前后统一, 如原词过长且多次出现者, 可于首次出现时写出全称加括号内注简称, 以后直接用简称。医学名词以全国自然科学名词审定委员会公布的《生理学名词》、《生物化学名词与生物物理学名词》、《化学名词》、《植物学名词》、《人体解剖学名词》、《细胞生物学名词》及《医学名词》系列为准, 药名以《中华人民共和国药典》和卫生部药典委员会编的《药名词汇》为准, 国家食品药品监督管理局批准的新药, 采用批准的药名; 创新性新药, 请参照我国药典委员会的“命名原则”, 新译名词应附外文。公认习用缩略语可直接应用(建议第一次也写出全称), 如ALT, AST, mAb, WBC, RBC, Hb, T, P, R, BP, PU, GU, DU, ACTH, DNA, LD50, HBsAg, HCV

RNA, AFP, CEA, ECG, IgG, IgA, IgM, TCM, RIA, ELISA, PCR, CT, MRI等. 为减少排印错误, 外文、阿拉伯数字、标点符号必须正确打印在A4纸上. 中医药名词英译要遵循以下原则: (1)有对等词者, 直接采用原有英语词, 如中风stroke, 发热fever; (2)有对应词者应根据上下文合理选用原英语词, 如八法eight principal methods; (3)英语中没有对等词或相应词者, 宜用汉语拼音, 如阴yin, 阳yang, 阴阳学说yinyangology, 人中renzhong, 气功qigong; 汉语拼音要以词为单位分写, 如weixibao nizhuanwan(胃细胞逆转丸), guizhitang(桂枝汤). 通常应小写.

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

2.4 计量单位 采用国际单位制并遵照有关国家

标准, GB3100-3102-93量和单位. 原来的“分子量”应改为物质的相对分子质量. 如30 kD改为 $M_r$  30 000或30 kDa(M大写斜体, r小写正体, 下角标); “原子量”应改为相对原子质量, 即 $A_r$ (A大写斜体, r小写正体, 下角标); 也可采用原子质量, 其单位是u(小写正体). 计量单位在+、-及-后列出. 在±前后均要列出, 如37.6 °C ± 1.2 °C, 45.6岁 ± 24岁, 56.4 d ± 0.5 d. 3.56 ± 0.27 pg/ml应为3.56 ng/L ± 0.27 ng/L. BP用kPa(mmHg), RBC数用 $1 \times 10^{12}$ /L, WBC数用 $1 \times 10^9$ /L, WBC构成比用0.00表示, Hb用g/L.  $M_r$ 明确的体内物质以nmol/L或mmol/L表示, 不明确者用g/L表示. 1 M硫酸, 改为1 mol/L硫酸, 1 N硫酸, 改为0.5 mol/L硫酸. 长10 cm, 宽6 cm, 高4 cm, 应写成10 cm × 6 cm × 4 cm. 生化指标一律采用法定计量单位表示, 例如, 血液中的总蛋白、清蛋白、球蛋白、脂蛋白、血红蛋白、总脂用g/L, 免疫球蛋白用mg/L; 葡萄糖、钾、尿素、尿素氮、CO<sub>2</sub>结合力、乳酸、磷酸、胆固醇、胆固醇酯、三酰甘油、钠、钙、镁、非蛋白氮、氯化物; 胆红素、蛋白结合碘、肌酸、肌酐、铁、铅、抗坏血酸、尿胆元、氨、维生素A、维生素E、维生素B1、维生素B2、维生素B6、尿酸; 氢化可的松(皮质醇)、肾上腺素、汞、孕酮、甲状腺素、睾酮、叶酸用nmol/L; 胰岛素、雌二醇、促肾上腺皮质激素、维生素B12用pmol/L. 年龄的单位有日龄、周龄、月龄和岁. 例如, 1秒, 1 s; 2分钟, 2 min; 3小时, 3 h; 4天, 4 d; 5周, 5 wk; 6月, 6 mo; 雌性♀, 雄性♂, 酶活性国际单位IU = 16.67 nkat, 对数log, 紫外uv, 百分比%, 升L, 尽量把 $1 \times 10^{-3}$  g与 $5 \times 10^{-7}$  g之类改成1 mg与0.5 mg, hr改成h, 重量γ改成mg, 长度m改成mm. 国际代号不用于无数值的文句中, 例如每天不写每d, 但每天8 mg可写8 mg/d. 在一个组合单位符号内不得有1条以上的斜线, 例如不能写成mg/kg/d, 而应写成mg/(kg·d), 且在整篇文章内应统一. 单位符号没有单、复数的区分, 例如, 2 min不是2 mins, 3 h不是3 hs, 4 d不是4 ds, 8 mg不是8 mgs. 半个月, 15 d; 15克, 15 g; 10%福尔马林, 40 g/L甲醛; 95%酒精, 950 mL/L乙醇; 5% CO<sub>2</sub>, 50 mL/L CO<sub>2</sub>; 1 : 1 000肾上腺素, 1 g/L肾上腺素; 胃黏膜含促胃液素36.8 pg/mg, 改为胃黏膜蛋白含促胃液素36.8 ng/g; 10%葡萄糖改为560 mmol/L或100 g/L葡萄糖; 45 ppm =  $45 \times 10^{-6}$ ; 离心的旋转频率(原称转速)用r/min, 超速者用g; 药物剂量若按体质量计算, 一律以“/kg”表示.

《世界华人消化杂志》为中国科技论文统计源核心期刊(2010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: 010-5908-0035, 传真: 010-8538-1893, 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)卡方检验用希文小写 $\chi^2$ ; (4)样本的相关系数用英文小写 $r$ ; (5)自由度用希文小写 $\nu$ ; (6)样本数用英文小写 $n$ ; (7)概率用英文斜体大写 $P$ . 在统计学处理中在文字叙述时平均数 $\pm$ 标准差表示为 $\text{mean} \pm \text{SD}$ , 平均数 $\pm$ 标准误为 $\text{mean} \pm \text{SE}$ . 统计学显著性用 $^aP < 0.05$ ,  $^bP < 0.01$  ( $P > 0.05$  不注). 如同一表中另有一套 $P$ 值, 则 $^cP < 0.05$ ,  $^dP < 0.01$ ; 第三套为 $^eP < 0.05$ ,  $^fP < 0.01$ 等.

2.6 数字用法 遵照国家标准GB/T 15835-1995出版物上数字用法的规定, 作为汉语词素者采用汉字数字, 如二氧化碳、十二指肠、三倍体、四联球菌、五四运动、星期六等. 统计学数字采用阿拉伯数字, 如1 000-1 500 kg, 3.5 mmol/L  $\pm$  0.5 mmol/L等. 测量的数据不能超过其测量仪器的精密度, 例如6 347意指6 000分之一的精密度. 任何一个数字, 只允许最后一位有误差, 前面的位数不应有误差. 在一组数字中的 $\text{mean} \pm \text{SD}$ 应考虑到个体的变差, 一般以SD的1/3来定位数, 例如3 614.5 g  $\pm$  420.8 g, SD的1/3达一百多g, 平均数波动在百位数, 故应写成3.6 kg  $\pm$  0.4 kg, 过多的位数并无意义. 又如8.4 cm  $\pm$  0.27 cm, 其SD/3 = 0.09 cm, 达小数点后第2位, 故平均数也应补到小数点后第2位. 有效位数以后的数字是无效的, 应该舍. 末尾数字, 小于5则舍, 大于5则进, 如恰等于5, 则前一位数逢奇则进, 逢偶(包括“0”)且5之后全为0则舍. 末尾时只可1次完成, 不得多次完成. 例如23.48, 若不要小数点, 则应成23, 而不应该23.48  $\rightarrow$  23.5  $\rightarrow$  24. 年月日采用全数字表达法, 请按国家标准GB/T 7408-94书写. 如1985年4月12日, 可写作1985-04-12; 1985年4月, 写作1985-04; 从1985年4月12日23时20分50秒起至1985年6月25日10时30分止, 写作1985-04-12 T23:20:50/1985-06-25 T10:30:00; 从1985年4月12日起至1985年6月15日止, 写作1985-04-12/06-16, 上午8时写作08:00, 下午4时半写作16:30. 百分数的有效位数根据分母来定: 分母 $\leq 100$ , 百分数到个位;  $101 \leq \text{分母} \leq 1\,000$ , 百分数到小数点后1位; 余类推. 小数点前后的阿拉伯数字, 每3位间空1/4阿拉伯数字距离, 如1 486 800.475 65. 完整的阿拉伯数字不移行!

2.7 标点符号 遵照国家标准GB/T 15834-1995标点符号用法的要求, 本刊论文中的句号都采用黑圆点; 数字间的起止号采用“-”字线, 并列的汉语词间用顿号分开, 而并列的外文词、阿拉伯数字、外文缩略词及汉语拼音字母拼写词间改用逗号分开, 参考文献中作者间一律用逗号

分开; 表示终了的标点符号, 如句号、逗号、顿号、分号、括号及书名号的后一半, 通常不用于一行之首; 而表示开头的标点符号, 如括号及书名号的前一半, 不宜用于一行之末. 标点符号通常占一格, 如顿号、逗号、分号、句号等; 破折号应占两格; 英文连字符只占一个英文字符的宽度, 不宜过长, 如5-FU. 外文字符下划一横线表示用斜体, 两横线表示用小写, 三横线表示用大写, 波纹线表示用黑体.

### 3 稿件格式

3.1 题名 简明确切地反映论文的特定内容, 鲜明而有特色, 阿拉伯数字不宜开头, 不用副题名, 一般20个字. 避免用“的研究”或“的观察”等非特定词.

3.2 作者 论文作者的署名, 按照国际医学杂志编辑委员会(ICMJE, International Committee of Medical Journal Editors)作者资格标准执行. 作者标准为: (1)对研究的理念和设计、数据的获得、分析和解读做出重大贡献; (2)起草文章, 并对文章的重要的知识内容进行批评性修改; (3)接受对准备发表文章的最后一稿. 作者应符合条件1, 2, 3, 对研究工作有贡献的其他人可放入志谢中. 作者署名的次序按贡献大小排列, 多作者时姓名间用逗号, 如是单名, 则在姓与名之间空1格(正文和参考文献中不空格). 《世界华人消化杂志》要求所有署名人写清楚自己对文章的贡献. 世界华人消化杂志不设置共同第一作者和共同通信作者.

3.3 单位 作者后写单位的全称空1格后再写省市及邮政编码. 格式如: 张旭晨, 梅立新, 承德医学院病理教研室 河北省承德市 067000

3.4 第一作者简介 格式如: 张旭晨, 1994年北京中医药大学硕士, 讲师. 主要从事消化系统疾病的病理研究.

3.5 作者贡献分布 格式如: 陈湘川与庞丽娟对此文所作贡献两均等; 此课题由陈湘川、庞丽娟、陈玲、杨兰、张金芳、齐妍及李洪安设计; 研究过程由陈玲、杨兰、张金芳、蒋金芳、杨磊、李锋及曹秀峰操作完成; 研究所用新试剂及分析工具由曹秀峰提供; 数据分析由陈湘川、杨兰及庞丽娟完成; 本论文写作由陈湘川、庞丽娟及李洪安完成.

3.6 同行评议者 为了确保刊出文章的质量, 本刊即将开始实行接受稿件的同行评议公开策略, 将同行评议者姓名, 职称, 机构的名称与文章一同在脚注出版. 格式如: 房静远, 教授, 上海交通大学

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:  $^aP<0.05$ ,  $^bP<0.01$ ( $P>0.05$ 不注). 如同一表中另有一套 $P$ 值, 则 $^cP<0.05$ ,  $^dP<0.01$ ; 第3套为 $^eP<0.05$ ,  $^fP<0.01$ .  $P$ 值后注明何种检验及其具体数字, 如 $P<0.01$ ,  $t = 4.56$  vs 对照组等, 注在表的左下方. 表内采用阿拉伯数字, 共同的计量单位符号应注在表的右上方, 表内个位数、小数点、±、-应上下对齐. “空白”表示无此项或未测, “-”代表阴性未发现, 不能用同左、同上等. 表图勿与正文内容重复. 表图的标目尽量用 $t/\text{min}$ ,  $c/(\text{mol/L})$ ,  $p/\text{kPa}$ ,  $V/\text{mL}$ ,  $t/^\circ\text{C}$ 表达.

志谢 后加冒号, 排在讨论后及参考文献前, 左齐.

4 参考文献 本刊采用“顺序编码制”的著录方法, 即以文中出现顺序用阿拉伯数字编号排序. 提倡对国内同行近年已发表的相关研究论文给予充分的反映, 并在文内引用处右上角加方括号注明角码. 文中如列作者姓名, 则需在“Pang等”的右上角注角码号; 若正文中仅引用某文献中的论述, 则在该论述的句末右上角注码号. 如马连生<sup>[1]</sup>报告……, 潘伯荣等<sup>[2-5]</sup>认

《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。

为……; PCR方法敏感性高<sup>[6-7]</sup>。文献序号作正文叙述时,用与正文同号的数字并排,如本实验方法见文献[8]。所引参考文献必须以近2-3年SCIE, PubMed,《中国科技论文统计源期刊》和《中文核心期刊要目总览》收录的学术类期刊为准,通常应只引用与其观点或数据密切相关的国内外期刊中的最新文献。期刊: 序号, 作者(列出全体作者), 文题, 刊名, 年, 卷, 起页-止页, PMID和DOI编号; 书籍: 序号, 作者(列出全部), 书名, 卷次, 版次, 出版地, 出版社, 年, 起页-止页。

5 网络版的发表前链接 本刊即将开始实行网络版的每篇文章上都有该文发表前纪录的链接, 包括首次提交的稿件, 同行评议人报告, 作者给审稿人回信和作者修回稿, 以PDF格式上传。读者可以针对论文、审稿意见和作者的修改情况发表意见, 指出问题与不足; 作者也可以随时修改完善自己发表的论文, 使文章的发表成为一个编者、同行评议者、读者、作者互动的动态过程。

## 4 写作格式实例

### 4.1 述评写作格式实例

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

### 4.2 研究原著写作格式实例

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

### 4.3 焦点论坛写作格式实例

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

### 4.4 文献综述写作格式实例

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

### 4.5 研究快报写作格式实例

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

### 4.6 临床经验写作格式实例

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

### 4.7 病例报告写作格式实例

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

## 5 投稿方式

接受在线投稿, 不接受其他方式的投稿, 如E-mail、打印稿。在线投稿网址: <http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx>。无法在线提交的通过[submission@wjgnet.com](mailto:submission@wjgnet.com), 电话: 010-8538-1892, 传真: 010-8538-1893寻求帮助。投稿须知下载网址<http://www.wjgnet.com/1009-3079/tgxz.pdf>。审稿过程平均时间需要14-28 d。所有的来

稿均经2-3位同行专家严格评审, 2位或以上通过为录用, 否则将退稿或修改后再审。接受后的稿件作者需缴纳稿件发表费, 文章发表后可获得1本样刊及10套单行本(稿酬)。

## 6 修回稿须知

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

6.2 稿件修改 来稿经同行专家审查后, 认为内容需要修改、补充或删除时, 本刊编辑部将把原稿连同审稿意见、编辑意见寄回给作者修改, 而作者必须于15 d内将单位介绍信、作者符合要点承诺书、版权转让信等书面材料寄回编辑部, 同时将修改后的电子稿件上传至在线办公系统; 逾期寄回, 所造成的问题由作者承担责任。

6.3 版权 本论文发表后作者享有非专有权, 文责由作者自负。作者可在本单位或本人著作集中汇编出版以及用于宣讲和交流, 但应注明发表于《世界华人消化杂志》××年; 卷(期): 起止页码。如有国内外其他单位和个人复制、翻译出版等商业活动, 须征得《世界华人消化杂志》编辑部书面同意, 其编辑版权属本刊所有。

### 《世界华人消化杂志》编辑部

北京百世登生物医学科技有限公司  
100025, 北京市朝阳区东四环中路62号  
远洋国际中心D座903室  
电话: 010-5908-0035  
传真: 010-8538-1893  
E-mail: [wcjd@wjgnet.com](mailto:wcjd@wjgnet.com)  
<http://www.wjgnet.com>

## 2011年国内国际会议预告

2011-08-20/22

第十五次全国中西医结合儿科学术会议

会议地点: 兰州市

联系方式: zxyek@sina.com

2011-08-26/27

第四届福瑞肝纤维化论坛

会议地点: 上海市

联系方式: bstract@cosoman.com

2011-08-31/09-02

腹腔间室综合征的护理进展

会议地点: 延吉市

联系方式: qiyan68@126.com

2011-09

中华医学会超声医学分会第十一次全国超声医学学术会议

会议地点: 青岛市

联系方式: <http://www.nccsum.org/>

2011-09-14/17

第六届全国疑难及重症肝病大会

会议地点: 兰州市

联系方式: office@cnsld.org

2011-09-14/18

第十四届全国临床肿瘤学大会暨2011年CSCO学术年会

会议地点: 福州市

联系方式: 010-67726451

2011-09-16/18

第七届全国消化系统中晚期恶性肿瘤学术年会

会议地点: 济南市

联系方式: xiaohuahuiyi@126.com

2011-09-24

2011中国消化病学大会

会议地点: 北京市

联系方式: 010-51292005-105

2011-09-25/26

2011北京消化内镜节

会议地点: 北京市

联系方式: 010-51292005-105

2011-10-07/09

第八届亚太肝病学会主题会议

会议地点: 北京市

联系方式: info@apaslstc.org

2011-10-13/16

2011年亚太地区国际肿瘤生物学和医学学术会议

会议地点: 上海市

联系方式: clinimmunchina@yahoo.com

2011-10-14/16

中华医学会第五次全国艾滋病、病毒性丙型肝炎暨全国

热带病学术会议

会议地点: 重庆市

联系方式: www.nccsid.org

2011-10-21/23

中华医学会病理学分会第十七次学术会议

会议地点: 杭州市

联系方式: leighdai@cma.org.cn

2011-10-22/26

第19届欧洲肠胃病学联合组织(UEG)会议周

会议地点: 斯德哥尔摩

联系方式: uegw2011@cpo-hanser.de

2011-10-28/11-02

2011美国胃肠病学会年度科学会议

会议地点: 华盛顿

联系方式: annualmeeting@acg.gi.org

2011-11-04/08

第62届美国肝病研究学会(AASLD)年会

会议地点: 旧金山

联系方式: medical\_conference@263.net

2011-11-18/23

第十一届全国消化道恶性病变介入诊疗研讨会暨2011全

国内镜/介入/放疗新技术国际论坛

会议地点: 北京市

联系方式: doctor302@163.com

2011-11-25/27

2011年全国消化道静脉曲张及其伴发消化疾病内镜诊治研讨会

会议地点: 西安市

联系方式: 2011varices@sina.com

2011-12-08/11

第11次全国消化系疾病学术会议

会议地点: 杭州市

联系方式: csgdabstract@126.com

2011-12-09/11

江苏省第四次胃肠外科学术会议

会议地点: 南京市

联系方式: jswwk@yahoo.com.cn

## 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

白雪巍 副教授

哈尔滨医科大学第一临床医学院肝胆胰外科

蔡三军 主任医师

复旦大学附属肿瘤医院腹部外科

陈治水 主任医师

中国人民解放军第211医院中医科

程英升 教授

同济大学附属第十人民医院影像临床医学中心

杜奕奇 副教授

中国人民解放军第二军医大学长海医院消化内科

郭晓钟 教授

沈阳军区总医院消化内科

何松 教授

重庆医科大学附属第二医院消化内科

洪天配 教授

北京大学第三医院内分泌科

黄恒青 主任医师

福建省第二人民医院消化内科

江学良 主任医师

济南军区总医院消化科

李刚 教授

北京大学医学部生物化学与分子生物学系

李华 副教授

中山大学附属第三医院肝脏外科

刘宝林 教授

中国医科大学附属盛京医院普通外科

倪才方 教授

苏州大学附属第一医院介入科

朴云峰 教授

吉林大学第一临床医院消化科

唐文富 副教授

四川大学华西医院中西医结合科

万军 主任医师

中国人民解放军总医院南楼老年消化科

王蒙 副教授

中国人民解放军第二军医大学附属东方肝胆外科医院肝外综合治疗一科

王学美 研究员

北京大学第一医院中西医结合研究室

王忠裕 教授

大连医科大学附属第一医院普通外科二科

徐宁志 研究员

中国医学科学院肿瘤医院细胞生物与分子生物学实验室

许玲 副教授

中国人民解放军第二军医大学长征医院中医科

宣世英 教授

山东省青岛市市立医院肝病内科

薛东波 教授

哈尔滨医科大学附属第一医院微创胆道外科

殷正丰 教授

中国人民解放军第二军医大学东方肝胆外科医院

禹正杨 副教授

南华大学附属第一医院肿瘤外科

郁卫东 副研究员

北京大学人民医院临床分子生物学研究所 中心实验室

张明辉 副主任医师

河北医科大学第一医院肝病中心

周南进 研究员

江西省医学科学研究所