

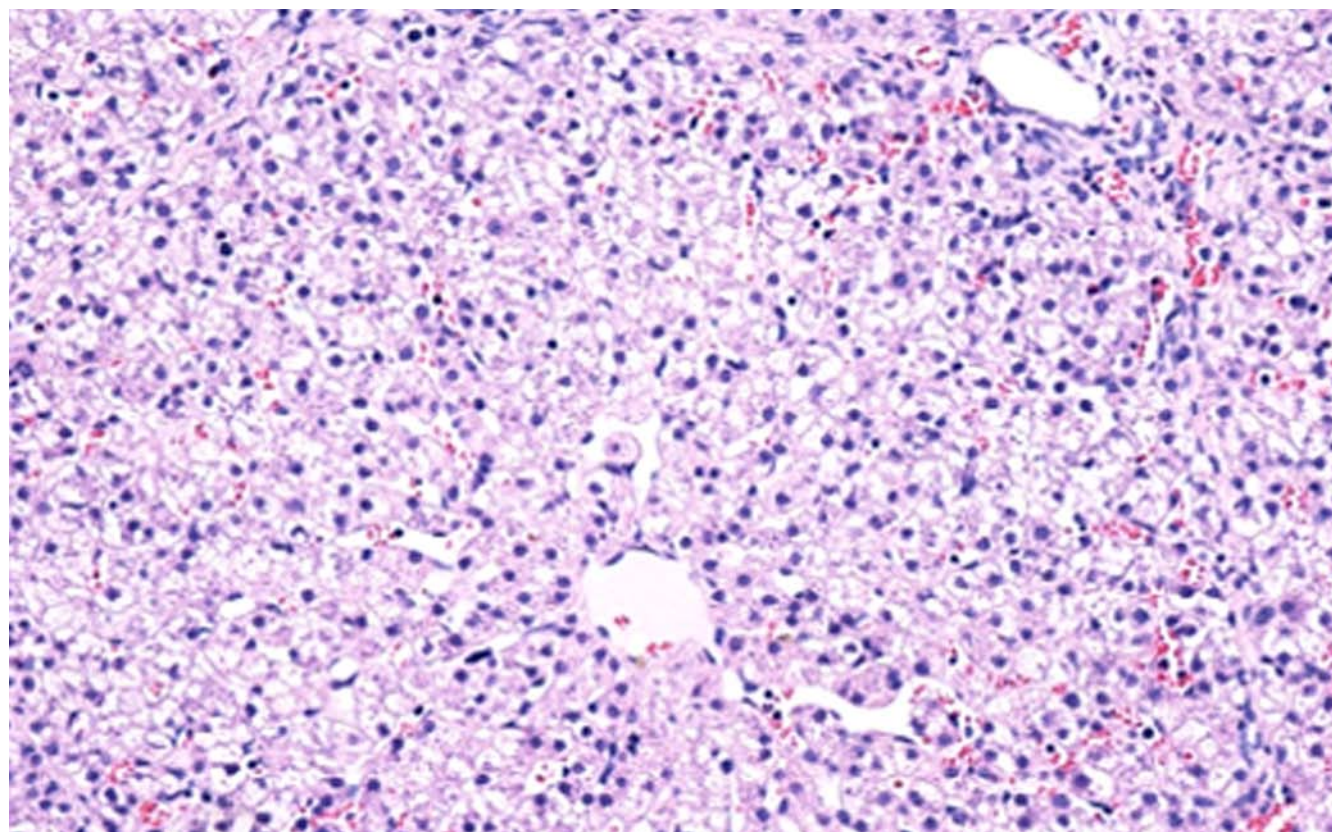
ISSN 1009-3079 (print)
ISSN 2219-2859 (online)
CN 14-1260/R

世界华人消化杂志®

**WORLD CHINESE
JOURNAL OF DIGESTOLOGY**

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2012 年 2 月 28 日 第 20 卷 第 6 期 (Volume 20 Number 6)



6/2012

ISSN 1009-3079



《世界华人消化杂志》是一份同行评议性的旬刊，是一份被《中国科技论文统计源期刊》和《中文核心期刊要目总览》收录的学术类期刊。《世界华人消化杂志》的英文摘要被美国《化学文摘》，荷兰《医学文摘库/医学文摘》和俄罗斯《文摘杂志》收录。

世界华人消化杂志®

编辑委员会

2012-01-01/2014-12-31

wcjd@wjgnet.com www.wjgnet.com

总顾问

陈可冀教授
黄志强教授
纪小龙教授
王宝恩教授
王苑本教授
杨春波教授
杨思凤教授
姚希贤教授
张万岱教授
周学文教授

名誉主编

潘伯荣教授

主编

程英升教授
党双锁教授
江学良教授
刘连新教授
刘占举教授
吕宾教授
马大烈教授
王小众教授
张宗明教授
姚登福教授

编委

消化内科学

白爱平副教授
陈国忠主任医师
陈洪副教授
陈其奎教授
陈卫昌教授
陈贻胜教授
程斌教授
迟宝荣教授
崔立红教授
丁士刚教授
董蕾教授
杜雅菊主任医师
杜奕奇副教授
樊晓明教授
房静远教授
冯志杰主任医师
傅春彬主任医师
戈之铮教授
关玉盘教授
关晓辉主任医师
郭晓钟教授
郝建宇教授
何松教授

洪天配教授
黄培林教授
黄晓东主任医师
黄颖秋教授
黄缘教授
季国忠教授
江米足教授
姜春萌教授
姜慧卿教授
姜相君主任医师
金瑞教授
蓝宇教授
李淑德教授
李瑜元教授
李玉民教授
廖家智副主任医师

林志辉教授
刘冰熔教授
刘凤斌教授
刘改芳主任医师
刘海峰主任医师
刘海林主任医师
陆伦根教授
马红主任医师
马欣主任医师
毛高平教授
孟庆华教授
倪润洲教授
欧希龙副教授
潘秀珍教授
朴云峰教授
秦成勇教授
任粉玉教授
任建林教授
邵先玉教授
沈琳主任医师
沈薇教授
施瑞华教授
宋军副教授
唐世刚教授
田宇彬教授
宛新建副教授
王邦茂教授
王炳元教授
王承党教授
王江滨教授
王俊平教授
王晓艳副教授
夏冰教授
夏时海副教授
徐可树教授
杨建民教授

姚树坤教授
张国梁主任医师
张军教授
张小晋主任医师
张筱茵副教授
张志坚教授
郑培永副教授
郑鹏远教授
郑素军副主任医师
周国雄主任医师
周宇教授
邹晓平主任医师
诸琦教授
于珮主任医师

消化外科学

白雪巍副主任医师
蔡开琳副教授
蔡三军主任医师
曹杰主任医师
陈光教授
陈海龙教授
陈积圣教授
陈进宏副主任医师
陈凇教授
陈汝福教授
陈亚军主任医师
陈钟教授
程爱国教授
程树群副教授
崔云南教授
戴朝六教授
戴冬秋教授
丁义涛教授
杜顺达副教授
房林教授
傅红副教授
傅华群教授
傅志仁主任医师
高毅主任医师
葛海燕教授
巩鹏副教授
谷俊朝主任医师
顾国利副主任医师
顾岩教授
韩天权教授
郝纯毅主任医师
郝立强副教授
何超教授
何晓顺教授
何裕隆教授
黄志勇教授

季加孚教授
莫卫东教授
姜波健教授
金山主任医师
黎乐群教授
李革副教授
李国威教授
李华副教授
李华山主任医师
李胜研究员
李涛副主任医师
李文岗教授
李旭副教授
李永翔教授
李志霞教授
李宗芳教授
梁力建教授
刘宝林教授
刘超教授
刘建教授
刘颖斌主任医师
陆云飞教授
禄韶英副教授
吕云福教授
齐清会教授
秦春宏副主任医师
秦华东教授
秦环龙教授
秦建民主任医师
邱伟华主任医师
仇毓东教授
单云峰副主任医师
沈柏用副教授
施宝民教授
施诚仁教授
施晓雷副主任医师
石毓君研究员
宋振顺教授
孙诚谊教授
孙学英教授
邵升副教授
谭晓冬教授
汤朝晖副主任医师
汤绍涛教授
唐南洪教授
田晓峰教授
汪波主任医师
汪根树副教授
王德盛副主任医师
王凤山教授
王健生教授
王蒙副教授

王石林主任医师
王文跃主任医师
王悦华副主任医师
王振宁教授
王正康教授
王志刚副主任医师
王忠裕教授
吴泰璜教授
伍晓汀教授
谢敏主任医师
徐迅迪教授
徐泱副主任医师
许戈良教授
许剑民教授
薛东波教授
杨柏霖副主任医师
杨桦教授
杨家和主任医师
杨银学教授
殷正丰教授
于聪慧教授
于则利教授
禹正杨副教授
张必翔主任医师
张宏伟教授
张佳林教授
张进祥副教授
张俊副研究员
张力为副教授
赵刚副教授
智绪亭教授
周伟平教授
邹小明教授

消化感染病学

陈国凤主任医师
陈红松研究员
陈建杰教授
陈志辉副主任医师
丁惠国教授
范建高教授
范小玲主任医师
范学工教授
高润平教授
高泽立副教授
龚国忠教授
管世鹤副教授
胡国信主任医师
靳雪源主任医师
刘正稳教授
钱林学主任医师

世界华人消化杂志®

编辑委员会

孙殿兴主任医师
谭德明教授
汤华研究员
王凯教授
王怡主任医师
吴君主任医师
宣世英教授
杨江华副教授
姚鹏副教授
张明辉副主任医师
张占卿主任医师
赵桂鸣主任医师
赵秀英副教授
周霞秋教授
朱传武教授
庄林主任医师

消化中医药学

陈治水主任医师
杜群副研究员
黄恒青主任医师
李军祥教授
李康副教授
李晓波教授
李勇副教授
李振华教授
刘成海研究员

刘绍能主任医师
南极星教授
牛英才研究员
王富春教授
邢建峰副教授
徐列明教授
许玲教授
徐庆教授
袁红霞研究员
张声生教授

消化肿瘤学

曹秀峰教授
曹志成院士
代智副研究员
李璦教授
刘宝瑞教授
刘平教授
刘云鹏教授
沈克平主任医师
王阁教授
向德兵副教授
肖文华主任医师
谢丹教授
张凤春教授

消化影像学

白彬主任医师

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

消化内镜及介入治疗学

郝俊鸣副主任医师
茅爱武教授
孙明军教授
万军教授
袁友红副教授

消化中西医结合学

唐文富副教授
王学美研究员
魏睦新教授
杨钦河教授
张春虎副教授

消化基础研究

曹洁副教授
曹鹏副研究员

陈敬贤教授
陈志龙教授
崔莲花副教授
樊红教授
高国全教授
高英堂研究员
管冬元副教授
何敏教授
黄昆教授
黄文林教授

黄园教授
李刚教授
李君文研究员
李增山副教授
刘克辛教授
刘森副教授
任超世研究员
任浩副教授
任晓峰副教授
台桂香教授
谭学瑞教授
田文静副教授
汪思应教授
王钦红教授
魏继福研究员
吴道澄教授
吴军研究员

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

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
门秀丽教授
潘兴华副主任医师
王鲁平主任医师
王娅兰教授
颜宏利副教授
于颖彦教授
余宏宇教授
张锦生教授
赵春玲副教授
朱亮副教授

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

● 目 次 ● 2012 年 2 月 28 日 第 20 卷 第 6 期 (总第374期)

述 评	451 内质网应激与肝脏疾病研究进展 王洪岩, 刘晓珺, 杜雅菊, 赵磊
基 础 研 究	460 急性肝损伤肝脏炎症环境对骨髓间充质干细胞移植疗效的影响 檀家俊, 施晓雷, 肖江强, 丁义涛 467 胰管内注射乌司他丁对实验犬ERCP术后胰腺损伤的预防 吕志武, 李易晨, 贾莉, 迟宝荣
临 床 研 究	473 利用窄带成像技术观察毛细血管形态在结直肠息肉样病变鉴别诊断中的价值 任晶, 江学良
文 献 综 述	479 microRNAs与幽门螺杆菌相关性胃疾病的研究进展 董奇观, 袁媛 486 脂代谢与结直肠肿瘤关系的研究进展 何勇山, 金黑鹰, 章蓓, 周阿成 491 脑肠互动与针刺治疗功能性胃肠病的相关性 杨玥, 张丹华, 陈媛, 余曙光, 曾芳 497 难辨梭状芽孢杆菌相关性腹泻的中西医治疗进展 李丹, 任爱民
研 究 快 报	505 外源性一氧化碳对小肠缺血再灌注大鼠不同组织p38 MAPK蛋白表达的影响 韩宁, 金振疆, 祖剑宇 509 回直肠吻合分流术对泻剂依赖型慢传输便秘大鼠的排便影响 张卫平, 江滨, 吴银亚, 丁曙晴, 霍明东, 徐速, 皇甫少华
临 床 经 验	514 TGF- β 1rs1800469基因多态性与HBV感染及肝癌家族聚集的相关性 覃玲, 吴继周, 吴健林, 万裴琦, 韦颖华, 宁秋悦, 庞裕 519 多层螺旋CT增强和门静脉重建成像对门静脉癌栓的诊断优势 史慧萍, 李兴江, 扈瑄, 王贱, 李金平, 姜慧杰 524 双气囊小肠镜在不完全性小肠梗阻中的诊疗作用 赵杰, 宁守斌, 毛高平, 张静, 金晓维, 唐杰, 朱鸣, 曹传平
病 例 报 告	528 干细胞移植治疗肝硬化1例 韦玲, 王莉, 李佳, 符仲标, 胡祥, 张军, 陈长智, 谢会忠 531 Klippel-Trenaunay综合征并肠血管畸形致下消化道出血1例 温志坚, 段朋, 李文岗

附 录	534 《世界华人消化杂志》投稿须知 539 2012年国内国际会议预告
志 谢	540 志谢世界华人消化杂志编委
消 息	459 《世界华人消化杂志》出版流程 472 《世界华人消化杂志》修回稿须知 478 中国科技信息研究所发布《世界华人消化杂志》影响因子0.694 490 《世界华人消化杂志》外文字符标准 496 《世界华人消化杂志》正文要求 504 2011年度《世界华人消化杂志》发文情况 513 《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标 518 WJG成功通过评审被PMC收录 523 WJG总被引频次排名位于第174名 527 《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》 530 《世界华人消化杂志》参考文献要求 533 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PMCI收录
封面故事	檀家俊, 施晓雷, 肖江强, 丁义涛. 急性肝损伤肝脏炎症环境对骨髓间充质干细胞移植疗效的影响. 世界华人消化杂志 2012; 20(6): 460-466 http://www.wjgnet.com/1009-3079/20/460.asp
本期责任人	编务 周媛; 送审编辑 李军亮, 张姗姗; 组版编辑 闫晋利; 英文编辑 王天奇; 责任编辑 张姗姗; 形式规范审核编辑部主任 李军亮; 最终清样审核总编辑 马连生

<p>世界华人消化杂志</p> <p>Shijie Huaren Xiaohua Zazhi</p> <p>吴阶平 题写封面刊名 陈可冀 题写版权刊名 (旬刊)</p> <p>创 刊 1993-01-15 改 刊 1998-01-25 出 版 2012-02-28 原刊名 新消化病学杂志</p> <p>期 刊 名 称 世界华人消化杂志 主 管 单 位 山西省科学技术厅 主 办 单 位 太原消化病研治中心</p> <p>编 辑 世界华人消化杂志编辑委员会 030001, 山西省太原市双塔西街77号 电话: 0351-4078656 E-mail: wcjd@wjgnet.com http://www.wjgnet.com</p> <p>出 版 世界华人消化杂志编辑部 030001, 山西省太原市双塔西街77号 电话: 0351-4078656 E-mail: wcjd@wjgnet.com http://www.wjgnet.com</p>	<p>主 编 程英升, 教授, 200072, 上海市, 同济大学附属第十人民医院影像临床医学中心 党双锁, 教授, 710004, 陕西省西安市, 西安交通大学医学院第二附属医院感染科 江学良, 教授, 250031, 山东省济南市, 中国人民解放军济南军区总医院消化科 刘连新, 教授, 150001, 黑龙江省哈尔滨市, 哈尔滨医科大学第一临床医学院普外科 刘占举, 教授, 200072, 上海市, 同济大学附属第十人民医院胃肠内科 吕宾, 教授, 310006, 浙江省杭州市, 浙江中医药大学附属医院(浙江省中医院)消化科 马大烈, 教授, 200433, 上海市, 中国人民解放军第二军医大学附属长海医院病理科 王小众, 教授, 350001, 福建省福州市, 福建医科大学附属医院协和医院消化内科 姚登福, 教授, 226001, 江苏省南通市, 南通大学附属医院临床医学研究中心 张宗明, 教授, 100016, 北京市, 清华大学第一附属医院消化医学中心</p> <p>编 辑 部 主 任 李军亮</p>	<p>印刷 北京科信印刷厂 发行 国内: 北京报刊发行局 国外: 中国国际图书贸易总公司 (100044, 北京市399信箱) 订购 全国各地邮电局</p> <p>《世界华人消化杂志》是一份同行评议性的旬刊, 是一份被《中国科技论文统计源期刊》和《中文核心期刊要目总览》收录的学术类期刊.《世界华人消化杂志》的英文摘要被美国《化学文摘》, 荷兰《医学文摘库/医学文摘》和俄罗斯《文摘杂志》收录.</p> <p>《世界华人消化杂志》正式开通了在线办公系统(http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx), 所有办公流程一律可以在线进行, 包括投稿、审稿、编辑、审读, 以及作者、读者、编者之间的信息反馈交流.</p> <p>特别声明 本刊刊出的所有文章不代表本刊编辑部和本刊编委会的观点, 除非特别声明. 本刊如有印装质量问题, 请向本刊编辑部调换.</p> <p>2012年版权归世界华人消化杂志所有</p>
---	--	---

World Chinese Journal of Digestology

February 2012 Contents in Brief Volume 20 Number 6

EDITORIAL	451 Endoplasmic reticulum stress in liver disease <i>Wang HY, Liu XJ, Du YJ, Zhao L</i>
BASIC RESEARCH	460 Influence of inflammation on the efficacy of mesenchymal stem cell transplantation for acute liver injury <i>Tan JJ, Shi XL, Xiao JQ, Ding YT</i> 467 Infusion of ulinastatin via the pancreatic duct for prophylaxis of pancreatic injury after endoscopic retrograde cholangiopancreatography in dogs <i>Lv ZW, Li YC, Jia L, Chi BR</i>
CLINICAL RESEARCH	473 Narrow-band imaging of meshed capillary vessels for differential diagnosis of colorectal lesions <i>Ren J, Jiang XL</i>
REVIEW	479 Research progress of microRNAs and <i>Helicobacter pylori</i> -associated gastric diseases <i>Dong QG, Yuan Y</i> 486 Advances in understanding the relationship between lipid metabolism and colorectal carcinoma <i>He YS, Jin HY, Zhang B, Zhou AC</i> 491 Correlation between the brain-gut interaction and acupuncture treatment of functional gastrointestinal disorders <i>Yang Y, Zhang DH, Chen Y, Yu SG, Zeng F</i> 497 Treatment of <i>Clostridium difficile</i> -associated diarrhea <i>Li D, Ren AM</i>
RAPID COMMUNICATION	505 Effect of exogenous carbon monoxide on p38 MAPK expression in rats with intestinal ischemia reperfusion injury <i>Han N, Jin ZJ, Zu JY</i> 509 Colonic bypass with ileorectal anastomosis improves defecation in rats with laxative-dependent slow transit constipation <i>Zhang WP, Jiang B, Wu YY, Ding SQ, Huo MD, Xu S, Huangfu SH</i>
CLINICAL PRACTICE	514 Relationship between a TGF- β 1 gene polymorphism and HBV infection and familial clustering of hepatocellular carcinoma <i>Qin L, Wu JZ, Wu JL, Wan PQ, Wei YH, Ning QY, Pang Y</i> 519 Diagnosis of portal vein tumor thrombus: the combination of enhanced multislice spiral computed tomography and portography reconstruction <i>Shi HP, Li XJ, Hu X, Wang Y, Li JP, Jiang HJ</i> 524 Value of double-balloon endoscopy in the diagnosis and treatment of incomplete intestinal obstruction <i>Zhao J, Ning SB, Mao GP, Zhang J, Jin XW, Tang J, Zhu M, Cao CP</i>
CASE REPORT	528 Stem cell transplantation for treatment of cirrhosis: a report of one case <i>Wei L, Wang L, Li J, Fu ZB, Hu X, Zhang J, Chen CZ, Xie HZ</i> 531 Lower gastrointestinal tract bleeding caused by Klippel-Trenaunay syndrome and intestinal vascular malformation: a case report <i>Wen ZJ, Duan P, Li WG</i>

APPENDIX	534 Instructions to authors of <i>World Chinese Journal of Digestology</i> 539 Meeting events calendar in 2012
ACKNOWLEDGMENT	540 Acknowledgments to reviewers of <i>World Chinese Journal of Digestology</i>
COVER	<i>Tan JJ, Shi XL, Xiao JQ, Ding YT.</i> Influence of inflammation on the efficacy of mesenchymal stem cell transplantation for acute liver injury Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2012; 20(6): 460-466 http://www.wjgnet.com/1009-3079/20/460.asp
RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE	Assistant Editor: <i>Yuan Zhou</i> Review Editor: <i>Jun-Liang Li, Shan-Shan Zhang</i> Electronic Page Editor: <i>Jin-Li Yan</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 February 28, 2012

NAME OF JOURNAL
World Chinese Journal of Digestology

RESPONSIBLE INSTITUTION
Department of Science and Technology
of Shanxi Province

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

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

PRINTING
Beijing Kexin Printing House

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

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

EDITOR-IN-CHIEF

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

Shuang-Suo Dang, Professor, Department of Infectious Diseases, the Second Affiliated Hospital of Medical School of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710004, Shaanxi Province, China

Xue-Liang Jiang, Professor, Department of Gastroenterology, General Hospital of Jinan Military Command of Chinese PLA, Jinan 250031, Shandong Province, China

Lian-Xin Liu, Professor, Department of General Surgery, the First Clinical Medical College of Harbin Medical University, Harbin 150001, Heilongjiang Province, China

Zhan-Ju Liu, Professor, Department of Gastroenterology, Shanghai Tenth People's Hospital, Tongji University, Shanghai 200072, China

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

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

Xiao-Zhong Wang, Professor, Department of Gastroenterology, Union Hospital, Fujian Medical University, Fuzhou 350001, Fujian Province, China

Deng-Fu Yao, Professor, Clinical Research Center, Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong 226001, Jiangsu Province, China

Zong-Ming Zhang, Professor, Department of General Surgery, Digestive Medical Center, the First Affiliated Hospital, School of Medicine, Tsinghua University, Beijing 100016, China

SCIENCE EDITORS

Director: Jun-Liang Li

SUBSCRIPTION

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

CSSN

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

COPYRIGHT

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

SPECIAL STATEMENT

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

INSTRUCTIONS TO AUTHORS

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

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

内质网应激与肝脏疾病研究进展

王洪岩, 刘晓琨, 杜雅菊, 赵磊

王洪岩, 杜雅菊, 赵磊, 哈尔滨医科大学附属第二医院消化内科, 黑龙江省哈尔滨市 150086

刘晓琨, 哈尔滨医科大学附属第二医院急诊内科, 黑龙江省哈尔滨市 150086

杜雅菊, 教授, 医学博士, 主要从事消化系统肿瘤的临床和基础研究。黑龙江省教育厅科学技术研究基金资助项目, No. 11541211
作者贡献分布: 本文综述由王洪岩与赵磊完成; 杜雅菊与刘晓琨审核。

通讯作者: 杜雅菊, 教授, 主任医师, 150086, 黑龙江省哈尔滨市南岗区保健路148号, 哈尔滨医科大学附属第二医院消化内科。duyaju@medmail.com.cn

电话: 0451-86605404

收稿日期: 2011-11-07 修回日期: 2011-12-19

接受日期: 2012-02-27 在线出版日期: 2012-02-28

Endoplasmic reticulum stress in liver disease

Hong-Yan Wang, Xiao-Jun Liu, Ya-Ju Du, Lei Zhao

Hong-Yan Wang, Ya-Ju Du, Lei Zhao, Department of Gastroenterology, the Second Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150086, Heilongjiang Province, China

Xiao-Jun Liu, Department of Emergency Medicine, the Second Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150086, Heilongjiang Province, China

Supported by: the Science and Technology Research Project of Educational Department of Heilongjiang Province, No. 11541211

Correspondence to: Ya-Ju Du, Professor, Department of Gastroenterology, the Second Affiliated Hospital of Harbin Medical University, 148 Baojian Road, Nangang District, Harbin 150086, Heilongjiang Province, China. duyaju@medmail.com.cn

Received: 2011-11-07 Revised: 2011-12-19

Accepted: 2012-02-27 Published online: 2012-02-28

Abstract

Endoplasmic reticulum stress (ERS) is an important self-defense mechanism of the cell. ERS initially activates survival pathway, but sustained ERS will induce apoptosis. ERS and apoptosis induced by ERS are involved in the pathogenesis of many liver diseases, including viral hepatitis, alcohol-induced liver injury, nonalcoholic fatty liver disease, drug-induced liver disease, acute hepatic failure, and hepatocellular carcinoma. It is of important theoretical and practical significance for curing liver diseases to find some new drugs targeting ERS-induced apoptosis. The present review will discuss the survival and death pathways mediated by ERS, the role of

ERS in the pathogenesis of hepatic diseases, and therapeutic interventions for these diseases.

Key Words: Endoplasmic reticulum stress; Apoptosis; Liver disease; Pathogenesis; Therapeutic intervention

Wang HY, Liu XJ, Du YJ, Zhao L. Endoplasmic reticulum stress in liver disease. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2012; 20(6): 451-459

摘要

内质网应激是一种重要的细胞自我防御机制, 内质网应激时, 首先启动生存途径, 但是持续的内质网应激将启动细胞凋亡途径。肝细胞内有大量的内质网, 许多肝脏疾病均与内质网应激及其介导的细胞凋亡有关, 如病毒性肝炎、酒精性肝病、非酒精性脂肪性肝病、药物性肝病、急性肝衰竭、肝癌等, 针对内质网应激途径来进行凋亡保护或促进凋亡以寻找新靶点药物来治疗肝脏疾病在理论上成为可能。本文将从内质网应激反应的生存途径、凋亡途径、内质网应激及其介导的细胞凋亡在肝脏疾病发病机制中的作用以及在肝病干预治疗上的意义等方面进行综述。

关键词: 内质网应激; 细胞凋亡; 肝脏疾病; 发病机制; 干预治疗

王洪岩, 刘晓琨, 杜雅菊, 赵磊. 内质网应激与肝脏疾病研究进展. 世界华人消化杂志 2012; 20(6): 451-459
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/20/451.asp>

0 引言

内质网是细胞内功能十分活跃和重要的细胞器, 与蛋白质的合成、储存、加工修饰、折叠、组装和运输密切相关, 同时对钙离子的储存也起到重要作用, 另外内质网腔中其他离子对分子伴侣协助蛋白质的折叠也有重要作用。内质网这些极其重要的功能若紊乱将导致未折叠或者错误折叠的蛋白质在内质网中的堆积, 从而引发内质网应激^[1](endoplasmic reticulum stress, ERS)。内质网应激反应首先启动生存途径, 通

■背景资料

针对内质网应激途径来进行凋亡保护或促进凋亡以寻找新靶点药物来治疗肝脏疾病在理论上成为可能。本文将从内质网应激反应的生存途径、内质网应激反应的凋亡途径、内质网应激及其介导的细胞凋亡在肝脏疾病发病机制中的作用以及在肝病干预治疗上的意义等方面进行综述。

■同行评议者

唐世刚, 教授, 湖南省人民医院

■相关报道

Malhi等对内质网应激的生存及凋亡信号转导途径进行详尽的叙述,并对内质网应激及其介导的细胞凋亡在许多肝脏疾病中所扮演的作用进行了简要说明。

过增强蛋白质的正确折叠,减少蛋白质的合成,清除错误折叠的蛋白质使内质网稳态恢复平衡;但是,对于那些不能达到内质网稳态平衡的细胞,持续的内质网应激将通过启动细胞凋亡途径来消除这些“妥协的细胞”。现已发现,内质网应激及其介导的细胞凋亡途径与许多肝脏疾病的发生发展都有密切的关系,如病毒性肝炎、酒精性肝病、非酒精性脂肪性肝病、药物性肝病、急性肝衰竭、肝癌等^[2-5]。因此针对内质网应激途径来进行凋亡保护或促进凋亡以寻找新靶点药物来治疗肝脏疾病在理论上成为可能。本文将从内质网应激反应的生存途径、内质网应激反应的凋亡途径、内质网应激及其介导的细胞凋亡在肝脏疾病发病机制中的作用以及在肝病干预治疗上的意义等方面进行综述。

1 内质网应激反应的生存途径

目前研究认为,引发肝细胞发生ERS反应的因素有:病毒感染、酒精、药物、缺乏生长因子、缺血再灌注、低氧/复氧、钙失衡、自由基、氧化应激、代谢障碍、突变基因表达的结构异常蛋白在内质网堆积^[6]等。这些因素作用的共同机制是内质网内的钙摄取和释放障碍或蛋白质加工运输障碍。内质网应激反应生存途径也称未折叠蛋白反应(unfolded proteins response, UPR)。UPR的意义有2方面:一方面,对机体而言,正常细胞的UPR是有益的,可以使细胞稳态恢复平衡,避免启动凋亡途径引起细胞凋亡;另一方面,异常增殖的细胞发生UPR则是有害的,比如会诱导肿瘤细胞的生存途径而抑制凋亡,从而促进肿瘤的发生。内质网应激反应处理未折叠或错误折叠蛋白质的过程很复杂,主要有3个机制:(1)上调伴侣蛋白的表达(主要是GRP78和94)以促进未折叠蛋白折叠;(2)除伴侣蛋白外的细胞整体蛋白合成水平下调以减轻蛋白折叠负荷;(3)通过内质网相关降解作用(endoplasmic reticulum associated degradation, ERAD)降解未折叠或错误折叠蛋白。这些过程主要由以下3个转录因子activating transcription factor 6(ATF6), type- I ER transmembrane protein kinase(IRE1), pancreatic eIF-2 kinase, pancreatic ER kinase(PERK)进行调节。

在内质网非应激状态下(内质网中仅存在少量的未折叠蛋白),3种转录因子与糖调节蛋白78(glucose regulated protein 78, GRP78)结合处于非活性状态。GRP78有2个结构域,大结构域具

有ATP酶活性,通过水解ATP的耗能过程防止蛋白质聚集并促进其折叠以获得正确的空间构象;小结构域具有与蛋白折叠中间产物的疏水区域的结合位点。在非内质网应激状态下,GRP78以与ATP结合非活性形式存在;当内质网内未折叠或折叠错误的蛋白积聚发生ERS时,GRP78则与PERK、ATF6和IRE1解离,而优先与未折叠或折叠错误蛋白质结合。因此GRP78是内质网应激反应的主要标志性蛋白。解离后的PERK、ATF6和IRE1活化并启动相应的信号转导途径。

1.1 ATF6途径 ATF6从GRP78解离下来之后转运到高尔基体中,被其中的site 1 protease(S1P)和site 2 protease(S2P)水解,水解后产生一个非活性的C末端片段和一个有活性的N末端片段,有活性的片段转位到细胞核内,与剪切后的XBP1(spliced XBP1)异二聚化结合启动ERS相关蛋白反应元件,启动编码内质网分子伴侣及ERAD蛋白的表达^[7]。包括编码内质网伴侣蛋白Bip/GRP78、GRP94、钙网蛋白(calreticulin, CRT)等和催化蛋白折叠的二硫化异构酶PDI、ERP57、ERP72等。从而增强内质网处理未折叠蛋白和错误折叠蛋白的能力来缓解内质网压力,使内质网稳态恢复平衡。

1.2 IRE1-splice XBP1途径 哺乳动物IRE1有2个同源异构体IRE1 α 和IRE1 β ,其中前者表达广泛,后者仅在消化系和呼吸道上皮中有表达,对ERS而言,IRE1 α 起主要作用,是一个具有激酶和核酸内切酶活性的内质网跨膜蛋白。与GRP78解离后,IRE1随后发生二聚化和自身磷酸化,激活自身的核糖核酸内切酶活性,从mRNA-XBP1 mRNA中切除一段252 bp的内含子,然后在tRNA连接酶的作用下将mRNA的两切割点连接形成一个新的mRNA,其表达的XBP1蛋白移位至核内,与NF-Y形成异源二聚体,增强自身和其他ERS相关靶基因的表达^[8]。

1.3 PERK-eIF2途径 同IRE1一样,PERK从GRP78解离后也经过二聚化和自身磷酸化激活,活化的PERK通过磷酸化eIF-2 α ,下调几乎除伴侣蛋白外的细胞整体蛋白的表达,通过减少蛋白质合成以减轻内质网的负担。但同时PERK会选择性增加某些mRNA表达,因为磷酸化的eIF-2 α 会选择性增加某些5'非翻译区(包含抑制性上游开放阅读框架mRNA的翻译),如ATF4 mRNA等,而ATF4又会诱导很多蛋白的表达,如GRP78、C/EBP homologous protein(CHOP),CHOP又诱导GADD34表达,后者与蛋白磷酸酶1去磷酸化eIF-

2 α 有关, 从而形成一个负反馈环^[7].

2 内质网应激介导的细胞凋亡途径

ERS的生存信号也会启动凋亡信号, 持续的内质网应激将启动凋亡途径^[9,10]. 内质网应激介导的细胞凋亡也有2个层次^[11]: 一是先启动生理性凋亡, 意义在于清除“妥协的细胞”(即那些经过启动生存途径后仍未恢复稳态的细胞, 这些受损的但尚未凋亡的细胞会激发炎症反应和巨噬细胞的吞噬反应). 通过清除这些“妥协的细胞”以预防凋亡后的坏死并诱导抗炎性反应, 这种生理性的凋亡是有选择性的, 局限性的; 但是如果上述生理性凋亡不能实现, 持续的内质网应激将启动病理性凋亡, 而后者是广泛的、弥漫性的凋亡. ERS介导细胞凋亡的具体凋亡途径尚不透彻且生存途径和凋亡途径的界限很模糊. 现在已知的凋亡途径有以下3种: (1)PERK/eIF-2 α -CHOP途径; (2)IRE1 α -JNK途径(c-Jun N-terminal kinase); (3)Caspase-12途径.

2.1 PERK/eIF-2 α -CHOP途径 CHOP的激活是近几年的研究热点, 他是内质网应激反应性细胞凋亡最具代表性的分子. CHOP首先作为一种CCAAT/enhancer binding proteins(C/EBP)同源蛋白被发现, 他可与其他C/EBP形成异源二聚体从而抑制C/EBPs的功能. 在非应激状态下, CHOP通常低水平表达, ERS刺激后, PERK/eIF-2 α 、ATF6和IRE1/XBP-1信号途径均被激活, PERK/eIF-2 α 下游的转录因子ATF4可与CHOP启动子上的AARE域结合, 而ATF6下游的ATF6 α 和ATF6 β 以及IRE1/XBP-1下游的spliced-XBP-1可与CHOP启动子上的ERSE域结合, 诱导CHOP的表达, 其中PERK/eIF-2 α /ATF4是CHOP表达所必需的. 因此, PERK信号激活在ERS早期通过抑制蛋白质合成对细胞起保护作用, 但随ERS延长, PERK通过诱导CHOP表达而促进细胞凋亡^[7].

当然, CHOP不会直接诱导细胞凋亡, 而是通过调节参与凋亡途径的基因表达来起作用: 高表达的CHOP会间接抑制凋亡抑制基因Bcl-2的表达, 并且过表达CHOP会造成Bax蛋白发生自胞质向线粒体的移位, 触发Bax/Bad系统, 从而导致Caspase-9和Caspase-3激活^[12], 故有人推断CHOP介导的凋亡信号可能最终作用于线粒体; 有人在大鼠心肌细胞凋亡的模型中证实了CHOP和其下游信号Bcl-2的关系, 在内质网应激介导的细胞凋亡的野生型大鼠心肌细胞中, Bcl-2的表达明显低于CHOP基因敲除的大鼠^[13],

CHOP还可以通过激活凋亡因子Bim调节细胞凋亡^[14]; CHOP诱导凋亡的另一个靶点可能通过上调死亡受体DR5发挥作用^[15]; 如前所述, CHOP又会诱导GADD34表达, 后者与蛋白磷酸酶1去磷酸化eIF-2 α 有关, eIF-2 α 去磷酸化后会重新启动蛋白质的重新合成, 新合成的蛋白质进入稳态尚未恢复的内质网腔中, 会激发活性氧簇(reactive oxygen species, ROS)引起氧化应激反应引起细胞损伤^[16]; 另外, 最近研究还表明, CHOP还可以通过Ca²⁺依赖途径诱导细胞凋亡, 凋亡途径为CHOP-ERO1 α -IP3R1-CaMK II. CHOP激活ERO1 α 后引起Ca²⁺释放通道IP3R1开放, 胞浆中Ca²⁺增多又激活CaMK II, 后者可启动JNK和FAS凋亡途径以及氧化应激ROS激活^[17-19]. 但其他CHOP诱导凋亡的下游信号机制还需要进一步深入的研究.

2.2 IRE1 α -JNK途径 IRE1激活的过程同时也伴随着JNK的激活. 活化的IRE1可与TRAF2(TNF receptor associated factor 2)相互作用形成IRE1-TRAF2复合物, 激活TNF依赖性的细胞凋亡信号ASK1(TNF-dependent apoptosis-signaling kinase 1), 随后激活JNK, 诱导细胞凋亡^[7]. JNK的激活会导致Bcl-2表达下调, 后者又通过引起线粒体凋亡级联反应和Bim的激活^[20]导致细胞凋亡. 许多研究证实了IRE1-TRAF2-ASK-JNK途径在ERS细胞凋亡中的重要性. ASK^{-/-}大鼠的原代神经元细胞将显示JNK活化的降低和对ERS引起的细胞凋亡的抵抗^[21]; 敲除ASK1的HeLa细胞会衰减ERS介导的细胞凋亡^[22]; 抑制IRE1后会增加神经胶质瘤细胞的生存率^[23]. 另外, IRE1 α 除了激活JNK途径外, 还可以激活其他凋亡途径中的蛋白, 并与之结合来激动旁路凋亡, 如IRE1 α 可以通过影响BH3-only蛋白家族中的Puma和Bid, 后者能激活Bax, Bak而启动线粒体凋亡途径^[24].

2.3 Caspase-12的活化 Pro-Caspase-12是Caspase-12蛋白酶前体, 主要以无活性形式存在于内质网, 内质网损伤可特异性地介导其活化, 非内质网应激所致凋亡不会引起Caspase-12的活化, 仅在ERS刺激下活化. Caspase-12^{-/-}小鼠对ERS诱导的细胞凋亡敏感性下降, 但对其他死亡刺激仍然敏感, 提示这是一条与线粒体和死亡受体途径无关的途径, 而是内质网依赖性的细胞凋亡信号转导通路^[25]. 还有研究显示, 核酶抑制Caspase-12后, 可有效减少内质网应激性细胞凋亡^[26], 表明Caspase-12的活化是内质网应激中的一个凋亡通路.

■创新盘点

本文主要总结近几年的文献, 较为客观地分析了内质网应激与肝脏疾病的关系, 提出了肝病治疗的新靶点, 并展望了前景和提出了自己的观点.

■应用要点

本文提出了肝病治疗的新靶点内质网应激及其介导的细胞凋亡途径,为肝病的治疗提出一条新的治疗途径。

ERS导致Caspase-12移位到胞质后即序贯激活Caspase-9和Caspase-3,引起细胞凋亡。Caspase-12的激活可能存在不同的机制。研究发现,IRE-1活化后可通过接头分子TRAF2与Pro-Caspase-12相互作用,但目前造成Caspase-12的同源二聚化和自身活化的机制尚不明确^[27];此外ERS刺激造成的内质网钙释放可激活m-calpain, m-calpain自胞质移位至内质网,也可激活Caspase-12^[28];细胞质中Ca²⁺的浓度在ERS相关Caspase的激活中起重要作用,研究显示长时间的Ca²⁺浓度降低将导致内质网内蛋白质不能正常折叠,因为分子伴侣起作用依赖于内质网中的Ca²⁺浓度的。内质网腔中未折叠蛋白的聚集最终将导致ER相关的Caspases与GRP78解离。在Ca²⁺充足的情况下, Pro-Caspase-12将被calpain酶解为活性形式。研究显示,在calpain缺如的老鼠成纤维细胞中,均不存在Caspase-12的蛋白水解和ERS介导的细胞凋亡现象^[28]。也有报道称, Caspase-12的激活信号可能来自于Caspase-7, ERS时, Pro-Caspase-12与GRP78解离暴露蛋白酶水解位点, 凋亡刺激信号的作用可使Caspase-7移位至内质网, 然后激活Caspase-12^[29]。需要指出的是, 到目前为止, 仅在啮齿类动物中克隆出了具有功能活性的Caspase-12, Caspase-4是人类特有的Caspase, 与啮齿类动物的Caspase-12有57%的同源性^[30]。Caspase-4与Caspase-12一样, 仅在ERS时被特异性的激活, 并且是钙蛋白酶依赖性的, 只有在高钙环境下才能产生有活性的片段引起内质网应激性细胞凋亡。研究表明敲除Caspase-4的细胞仍能通过其他凋亡途径引起细胞凋亡, 而不依赖于内质网应激的介导, 这也说明了人类的Caspase-4是ERS介导的细胞凋亡特有的标志分子^[31]。以上是关于内质网应激信号的研究现状。

3 内质网应激及其介导的细胞凋亡在肝脏疾病中的研究进展

肝细胞代谢功能活跃, 拥有数量丰富的内质网, 膜蛋白的合成和分泌、脂蛋白和极低密度脂蛋白的组装分泌、胆固醇的生物合成、外源性化学物的代谢均与内质网的功能有关。故内质网的功能紊乱势必对肝细胞功能造成影响进而导致疾病产生。现已发现, 许多肝脏疾病的发生发展均与内质网应激及其介导的细胞凋亡有关, 包括病毒性肝炎、酒精性肝病、非酒精性脂肪性肝炎、药物性肝病、急性肝衰竭、肝癌等,

使内质网应激及其介导的细胞凋亡途径成为肝病潜在的治疗靶点。

3.1 病毒性肝炎 丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)在宿主细胞中的复制需要各种病毒蛋白的支持, 这些病毒蛋白在粗面内质网的核糖体中合成, 在内质网腔中获得正确折叠^[32], 丙型肝炎非结构蛋白4B(NS4B)在宿主细胞的过量表达可激活未折叠蛋白反应, 诱导一系列ROS^[33]; 酵母双杂交系统中, NS4B可与ERS通路中的ATF6 β 和ATF6 α 相互作用^[34]; 在HCV复制模型中, 病毒复制诱导ERS, 使宿主细胞更易受氧化应激损伤^[35]; HCV包膜蛋白E1和E2的过量表达也会诱导ERS通路中的ATF4、CHOP和XBP1的表达^[36]; HCV核心蛋白表达同样会引起ERS导致内质网钙离子耗尽引起细胞凋亡^[37]; 在细胞培养中还发现E2可以作为PERK的假底物, 抑制eIF2 α 的磷酸化, 使受感染细胞中其他正常蛋白的翻译减少, 引起肝细胞功能障碍^[38]; HCV患者肝活检的样本中, 可观察到异常的内质网腔扩张, 说明内质网应激的存在^[2]。

肝细胞毛玻璃样变是慢性乙型病毒性肝炎感染的典型病理学特点, 毛玻璃样改变是因为大量表面抗原在内质网腔中聚集所造成的^[39], 表面抗原在内质网腔中的聚集使错误折叠的蛋白困在内质网腔中不能得到正确的折叠, 但是还占用蛋白质折叠的空间和分泌通道^[40]; 细胞培养发现过量表达的乙型肝炎病毒X蛋白HBx可以激活UPR^[41]; Pre-S突变蛋白在内质网腔中聚集激活UPR信号, GRP78的表达可以通过与Caspase-7和Caspase-12结合形成的复合物阻断细胞凋亡, 并通过内质网应激介导的凋亡途径增加细胞对缺氧的耐受, 从而促进肿瘤生长, 据报道, ERS的下游信号ATF6、XBP、GRP78参与肝癌的形成^[42-44]。

3.2 酒精性肝病 乙醇除了通过内质网和线粒体的细胞色素P4502E1代谢外, 乙醇本身也可诱导内质网的细胞色素P4502E1引发ROS导致氧化应激。乙醇喂养的大鼠从喂养的第2周开始一直到第6周, 与ERS相关的分子大量表达, 如分子伴侣GRP78和GRP94、CHOP、Caspase-12^[3]; 乙醇喂养的大鼠高胱氨酸水平升高, 用甜菜碱治疗后高胱氨酸水平降低, 并且可以缓解UPR; 乙醇喂养的CHOP基因缺失的大鼠模型较野生型大鼠有低水平的ERS和酒精性脂肪变, 证实肝细胞凋亡是CHOP依赖性的^[45], 这表明CHOP诱导细胞凋亡是酒精引起的肝细胞损伤的机制之一;

另外,在酒精喂养的幼猪模型中,脂肪肝和细胞凋亡的程度与GRP78、CYP2E1和Caspase-12 mRNA水平相关^[46]。以上实验均表明ERS参与酒精性肝病的形成。

3.3 非酒精性脂肪性肝病 非酒精性脂肪性肝病(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)是指除外酒精和明确的损肝因素所致的,以弥漫性肝细胞大泡性脂肪变为主要特征的临床综合征。非酒精性脂肪肝的发病过程中,大量的游离脂肪酸在肝细胞内聚集,诱导肝细胞发生脂质过氧化,最后细胞发生凋亡坏死。在这个过程中,强烈的脂质过氧化是内质网应激的诱发因素。ERS有助于肝细胞位置内环境稳态,但是由于脂质的过多蓄积,脂质过氧化反应的持续存在,使内质网应激反应过长过强,势必造成细胞的损害。高饱和脂肪酸喂养的Wistar大鼠发生肝脂肪变性后,与对照组相比,ALT、AST水平增高,ERS标志蛋白CHOP、GRP78、XBP-1表达增加,以及与细胞凋亡密切相关的Caspase3蛋白活性增强^[4]。研究发现去除ERS通路中的ATF6 α 、eIF2 α 、IRE1 α 的小鼠表现为ERS失调,肝细胞脂肪变性,ER蛋白合成恢复后,通过UPR通路活化作用,预防调节脂质代谢的代谢转录因子的产生,提示ERS可能是引起脂肪肝的基础^[47]。高脂饲料喂养Wistar大鼠4 wk后改为半量饲料限食喂养能有效地降低大鼠肝脏中GRP78 mRNA的表达,肿胀断裂的内质网也得到了恢复,可见限食对大鼠肝脏ERS有抑制作用。

3.4 缺血-再灌注损伤 缺血-再灌注损伤引起的肝损伤机制涉及很多细胞级联反应,包括炎症反应信号、氧化应激、细胞内钙离子增加、凋亡级联反应和内质网应激等^[48]。大鼠缺血-再灌注损伤模型中,在再灌注开始的40 min到18 h内,片段化XBP1水平增加,提示ERS持续存在^[49]。人类缺血-再灌注肝损伤样本中,可以观察到双相的UPR途径^[50]。在缺血阶段,IRE1 α 激活,在再灌注阶段进一步增加;随着缺血加重,肝细胞内的PERK和eIF2 α 磷酸化减弱,而窦上皮细胞在再灌注早期PERK和eIF2 α 磷酸化增强。表明缺血-再灌注损伤中也有内质网应激反应的参与。

3.5 中毒性肝损伤 近年来,随着新药、新化学物质的不断出现和环境污染加剧,药物/中毒性肝损伤的发病率呈明显上升趋势。中毒性肝损伤的发病机制非常复杂,确切发病机制目前尚不清楚。新近研究表明,应激可能是中毒性肝损伤发生过程中的重要环节,如线粒体应激、内质

网应激和氧化应激等,其中内质网应激在肝损伤中的作用尤其受到关注。内质网应激可能是机体应激时发生在细胞中的最早期反应,他可以通过激活内质网分子伴侣等保护分子的表达,以保护细胞、抵抗应激、维持生存。多数外源性化合物须通过内质网膜上的混合功能氧化酶系统(如CYP450酶系)进行生物转化和代谢,最后形成无活性成分排出体外,因此内质网在肝脏解毒作用中占据非常重要的地位,但此过程亦可能会影响内质网的结构或功能,诱导内质网应激反应,继而引起细胞凋亡、肝损伤等一系列级联反应。由此可见,内质网应激与中毒性肝损伤的发生发展可能密切相关。有实验发现,四氯化碳诱导大鼠肝损伤时GRP78和Caspase-12的表达有变化,其变化趋势和大鼠肝细胞凋亡、病理损伤一致,这一结果提示内质网应激介导的肝细胞凋亡参与了大鼠的中毒性肝损伤^[51]。乙酰氨基酚消耗内质网中的谷胱甘肽引起氧化还原应激,eIF2 α 磷酸化和JNK磷酸化^[52]。临床上应用的药物硼替佐米也可以激活UPR^[53],这种药物在鼠类实验中除了引起ERS还可以导致肝脏脂肪变,因此许多药物引起脂肪变的机制可以通过ERS解释。

3.6 急性肝衰竭 急性肝功能衰竭患者临床上突发肝功能丧失,短期内出现凝血障碍(INR ≥ 1.5)和不同程度神志障碍(肝性脑病)。虽然临床有药物和人工肝等各种治疗措施,但病死率仍很高,原因在于急性肝衰竭发病机制多且复杂,目前尚未完全阐明。因此,研究其具体的发病机制至关重要。D-Gal/LPS诱导小鼠急性肝功能衰竭模型中,早期Caspase-12 mRNA表达水平逐渐升高,后期(7-9 h)降低,与肝细胞凋亡发生的时间相一致;Caspase-12蛋白酶因内质网应激而被大量活化,提示Caspase-12介导肝细胞凋亡途径参与炎症性急性肝功能衰竭的发生发展,是急性肝功能衰竭中肝细胞损伤的重要机制之一,并提示早期干预Caspase-12表达及活化对急性肝功能衰竭可能具有保护作用^[5]。

3.7 肝癌 癌症以高增殖率为特点,高增殖主要依靠蛋白质的合成实现。ERS通路中的PERK-eIF2 α 可使翻译终止,导致蛋白激酶翻译停止丝裂原P38失活,细胞生长中止,处于休眠状态,从而造成了肿瘤细胞对传统化疗药物的抵抗^[54]。UPR也可以增加肿瘤细胞对缺氧的适应能力,促进肿瘤细胞在缺氧环境中的生长^[55],另外缺氧可以诱导XBP1转录和片段化,后者对肿瘤形

■同行评价

本文内容全面,分析较为透彻,较为客观地分析了内质网应激与肝脏疾病的关系,并展望了前景和提出了自己的观点。

成是必需的^[56]; GRP78对肿瘤的形成也有重要作用^[57], GRP78在癌组织中的表达明显高于癌旁正常组织中的表达^[58], GRP78表达和XBP1相关, GRP78和ATF6水平与肿瘤病理学分级相关, 现阶段调控UPR信号通路已经用于辅助化疗药物的研究. 事实上, 已经发现一些化疗药物具有诱导ERS介导的细胞凋亡的功能, 如硼替佐米^[59]. 另外, 有研究显示, 去氢- α -姜黄烯DHE是一种植物来源的倍半萜内酯, 可以通过诱导内质网应激介导的细胞凋亡促进肝癌细胞的凋亡, 实验数据显示, DHE引起内质网应激介导的细胞凋亡相关分子表达, 如IRE、CHOP、XBP1、Caspase-4, 最终激活JNK途径启动凋亡, 经过DHE处理的肝癌细胞, 45 d后减少一半, 这项研究显示DHE可能成为治疗肝癌的一个新型制剂^[60].

3.8 胆汁淤积症 胆汁淤积指有毒性的疏水性胆汁酸在肝内的沉积, 研究发现这种疏水性的脱氧胆酸在体外会引起未折叠蛋白反应基因产物BiP/GRP78和CHOP的表达^[61], 说明胆汁淤积与内质网应激反应密切相关. 遗传性的肝内胆汁淤积模型中, 肝内胆汁酸的淤积程度亦和内质网应激有关^[62]. 实验表明, 用有毒性的甘氨酸脱氧胆酸(GCDCA)处理缺乏CHOP基因的大鼠肝细胞, 这些细胞的死亡情况明显低于正常的肝细胞组^[63]. 另外, 有实验将 α 1-抗胰蛋白酶等位基因突变的大鼠分为2组, 一组进行胆管结扎, 一组不进行结扎, 发现结扎组的CHOP和BiP/GRP78表达水平较未结扎组的高, 且易发生肝损害和肝纤维化^[64], 说明肝内错误折叠的蛋白质堆积会增加其他损害因素对肝脏损伤的敏感性, 提示基因的改变会干扰蛋白质的正确折叠, 因此会进一步加重肝损害.

4 干预治疗

基于很多肝病发生都与内质网应激及其介导的细胞凋亡有关, 使对ERS的干预也可能成为肝病治疗的新靶点, 比如通过使用化学合成的分子伴侣促进蛋白质折叠, 使用诱导剂诱导ERS介导的细胞凋亡治疗肿瘤等. 此方面已有一些研究, 对缺血-再灌注损伤的大鼠应用化学合成的分子伴侣4-苯基丁酸钠(4PBA)可以减轻ERS及其相关的Caspase-12的激活, 从而减轻肝损伤, 改善生存率^[65]. 去氢- α -姜黄烯DHE, 可以通过诱导内质网应激介导的细胞凋亡促进肝癌细胞的凋亡, 示DHE可能成为治疗肝癌的一个新型制剂^[60]. 应用4-苯基丁酸钠(4PBA)和牛磺酸结合型的熊去氧

胆酸可以逆转脂肪肝降低转氨酶, 除了药物本身可以改善ob/ob大鼠对胰岛素的敏感性外, 还可以减轻未折叠反应和内质网应激反应^[66].

5 结论

近年来的研究表明, 内质网应激及其介导的细胞凋亡与肝病的发生发展密切相关, 对内质网应激作用机制的研究, 既可以进一步了解细胞在应激状态下的自我调控能力, 还可以进一步了解肝病的发生机制, 从而对肝病采取一些新的干预、治疗措施, 达到预防和治疗疾病的目的. 如通过应用一些细胞毒性药物诱发内质网应激, 加速癌细胞的凋亡来治疗癌症, 也可以应用一些药物或者细胞因子来阻断疾病, 减少甚至逆转细胞的凋亡, 达到保护人群健康, 治疗疾病的目的. 但是内质网应激引起的肝细胞凋亡在肝损伤机制中扮演了多大的作用尚不清楚, 干扰药物的研究也仅仅处于起步阶段, 有关内质网应激及其介导的细胞凋亡在肝病方面的作用需要更多的研究予以证实.

6 参考文献

- 1 Schröder M, Kaufman RJ. ER stress and the unfolded protein response. *Mutat Res* 2005; 569: 29-63
- 2 Asselah T, Bièche I, Mansouri A, Laurendeau I, Cazals-Hatem D, Feldmann G, Bedossa P, Paradis V, Martinot-Peignoux M, Lebre C, Guichard C, Ogier-Denis E, Vidaud M, Tellier Z, Soumelis V, Marcellin P, Moreau R. In vivo hepatic endoplasmic reticulum stress in patients with chronic hepatitis C. *J Pathol* 2010; 221: 264-274
- 3 Ji C, Kaplowitz N. Betaine decreases hyperhomocysteinemia, endoplasmic reticulum stress, and liver injury in alcohol-fed mice. *Gastroenterology* 2003; 124: 1488-1499
- 4 Wei Y, Wang D, Topczewski F, Pagliassotti MJ. Saturated fatty acids induce endoplasmic reticulum stress and apoptosis independently of ceramide in liver cells. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2006; 291: E275-E281
- 5 周惠娟, 谢青, 姜山, 李光明, 周霞秋, 刘海防, 俞红, 郭清. Caspase-12在D-氨基半乳糖联合脂多糖诱导小鼠急性肝功能衰竭中的表达及作用. *中华肝病杂志* 2005; 13: 685-688
- 6 刁青, 甄真. 内质网应激在肝脏疾病发病机制中的作用. *国际内科学杂志* 2009; 36: 665-668, 671
- 7 Malhi H, Kaufman RJ. Endoplasmic reticulum stress in liver disease. *J Hepatol* 2011; 54: 795-809
- 8 Lee K, Tirasophon W, Shen X, Michalak M, Prywes R, Okada T, Yoshida H, Mori K, Kaufman RJ. IRE1-mediated unconventional mRNA splicing and S2P-mediated ATF6 cleavage merge to regulate XBP1 in signaling the unfolded protein response. *Genes Dev* 2002; 16: 452-466
- 9 Kim I, Xu W, Reed JC. Cell death and endoplasmic reticulum stress: disease relevance and therapeutic opportunities. *Nat Rev Drug Discov* 2008; 7: 1013-1030

- 10 Healy SJ, Gorman AM, Mousavi-Shafaei P, Gupta S, Samali A. Targeting the endoplasmic reticulum-stress response as an anticancer strategy. *Eur J Pharmacol* 2009; 625: 234-246
- 11 Tabas I, Ron D. Integrating the mechanisms of apoptosis induced by endoplasmic reticulum stress. *Nat Cell Biol* 2011; 13: 184-190
- 12 Oyadomari S, Mori M. Roles of CHOP/GADD153 in endoplasmic reticulum stress. *Cell Death Differ* 2004; 11: 381-389
- 13 Fu HY, Okada K, Liao Y, Tsukamoto O, Isomura T, Asai M, Sawada T, Okuda K, Asano Y, Sanada S, Asanuma H, Asakura M, Takashima S, Komuro I, Kitakaze M, Minamino T. Ablation of C/EBP homologous protein attenuates endoplasmic reticulum-mediated apoptosis and cardiac dysfunction induced by pressure overload. *Circulation* 2010; 122: 361-369
- 14 Puthalakath H, O'Reilly LA, Gunn P, Lee L, Kelly PN, Huntington ND, Hughes PD, Michalak EM, McKimm-Breschkin J, Motoyama N, Gotoh T, Akira S, Bouillet P, Strasser A. ER stress triggers apoptosis by activating BH3-only protein Bim. *Cell* 2007; 129: 1337-1349
- 15 Yamaguchi H, Wang HG. CHOP is involved in endoplasmic reticulum stress-induced apoptosis by enhancing DR5 expression in human carcinoma cells. *J Biol Chem* 2004; 279: 45495-45502
- 16 Back SH, Scheuner D, Han J, Song B, Ribick M, Wang J, Gildersleeve RD, Pennathur S, Kaufman RJ. Translation attenuation through eIF2alpha phosphorylation prevents oxidative stress and maintains the differentiated state in beta cells. *Cell Metab* 2009; 10: 13-26
- 17 Park GB, Kim YS, Lee HK, Song H, Cho DH, Lee WJ, Hur DY. Endoplasmic reticulum stress-mediated apoptosis of EBV-transformed B cells by cross-linking of CD70 is dependent upon generation of reactive oxygen species and activation of p38 MAPK and JNK pathway. *J Immunol* 2010; 185: 7274-7284
- 18 Timmins JM, Ozcan L, Seimon TA, Li G, Malagelada C, Backs J, Backs T, Bassel-Duby R, Olson EN, Anderson ME, Tabas I. Calcium/calmodulin-dependent protein kinase II links ER stress with Fas and mitochondrial apoptosis pathways. *J Clin Invest* 2009; 119: 2925-2941
- 19 Li G, Mongillo M, Chin KT, Harding H, Ron D, Marks AR, Tabas I. Role of ERO1-alpha-mediated stimulation of inositol 1,4,5-triphosphate receptor activity in endoplasmic reticulum stress-induced apoptosis. *J Cell Biol* 2009; 186: 783-792
- 20 Hetz C, Thielen P, Fisher J, Pasinelli P, Brown RH, Korsmeyer S, Glimcher L. The proapoptotic BCL-2 family member BIM mediates motoneuron loss in a model of amyotrophic lateral sclerosis. *Cell Death Differ* 2007; 14: 1386-1389
- 21 Nishitoh H, Matsuzawa A, Tobiume K, Saegusa K, Takeda K, Inoue K, Hori S, Kakizuka A, Ichijo H. ASK1 is essential for endoplasmic reticulum stress-induced neuronal cell death triggered by expanded polyglutamine repeats. *Genes Dev* 2002; 16: 1345-1355
- 22 Kim I, Shu CW, Xu W, Shiau CW, Grant D, Vasile S, Cosford ND, Reed JC. Chemical biology investigation of cell death pathways activated by endoplasmic reticulum stress reveals cytoprotective modulators of ASK1. *J Biol Chem* 2009; 284: 1593-1603
- 23 Auf G, Jabouille A, Guérit S, Pineau R, Delugin M, Bouchecareilh M, Magnin N, Favereaux A, Maitre M, Gaiser T, von Deimling A, Czabanka M, Vajkoczy P, Chevet E, Bikfalvi A, Moenner M. Inositol-requiring enzyme 1alpha is a key regulator of angiogenesis and invasion in malignant glioma. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010; 107: 15553-15558
- 24 Hetz C, Bernasconi P, Fisher J, Lee AH, Bassik MC, Antonsson B, Brandt GS, Iwakoshi NN, Schinzel A, Glimcher LH, Korsmeyer SJ. Proapoptotic BAX and BAK modulate the unfolded protein response by a direct interaction with IRE1alpha. *Science* 2006; 312: 572-576
- 25 Nakagawa T, Zhu H, Morishima N, Li E, Xu J, Yankner BA, Yuan J. Caspase-12 mediates endoplasmic-reticulum-specific apoptosis and cytotoxicity by amyloid-beta. *Nature* 2000; 403: 98-103
- 26 Jiang S, Xie Q, Zhou H, Zhang W, Zhou X, Li G, Shi Y, Jin Y. Ribozyme-mediated inhibition of caspase-12 activity reduces apoptosis induced by endoplasmic reticulum stress in primary mouse hepatocytes. *Int J Mol Med* 2008; 22: 717-724
- 27 Yoneda T, Imaizumi K, Oono K, Yui D, Gomi F, Katayama T, Tohyama M. Activation of caspase-12, an endoplasmic reticulum (ER) resident caspase, through tumor necrosis factor receptor-associated factor 2-dependent mechanism in response to the ER stress. *J Biol Chem* 2001; 276: 13935-13940
- 28 Tan Y, Dourdin N, Wu C, De Veyra T, Elce JS, Greer PA. Ubiquitous calpains promote caspase-12 and JNK activation during endoplasmic reticulum stress-induced apoptosis. *J Biol Chem* 2006; 281: 16016-16024
- 29 Masud A, Mohapatra A, Lakhani SA, Ferrandino A, Hakem R, Flavell RA. Endoplasmic reticulum stress-induced death of mouse embryonic fibroblasts requires the intrinsic pathway of apoptosis. *J Biol Chem* 2007; 282: 14132-14139
- 30 Fischer H, Koenig U, Eckhart L, Tschachler E. Human caspase 12 has acquired deleterious mutations. *Biochem Biophys Res Commun* 2002; 293: 722-726
- 31 Matsuzaki S, Hiratsuka T, Kuwahara R, Katayama T, Tohyama M. Caspase-4 is partially cleaved by calpain via the impairment of Ca²⁺ homeostasis under the ER stress. *Neurochem Int* 2010; 56: 352-356
- 32 Hügler T, Fehrmann F, Bieck E, Kohara M, Kräusslich HG, Rice CM, Blum HE, Moradpour D. The hepatitis C virus nonstructural protein 4B is an integral endoplasmic reticulum membrane protein. *Virology* 2001; 284: 70-81
- 33 Li S, Ye L, Yu X, Xu B, Li K, Zhu X, Liu H, Wu X, Kong L. Hepatitis C virus NS4B induces unfolded protein response and endoplasmic reticulum overload response-dependent NF-kappaB activation. *Virology* 2009; 391: 257-264
- 34 Tong WY, Nagano-Fujii M, Hidajat R, Deng L, Takigawa Y, Hotta H. Physical interaction between hepatitis C virus NS4B protein and CREB-RP/ATF6beta. *Biochem Biophys Res Commun* 2002; 299: 366-372
- 35 Ciccaglione AR, Marcantonio C, Tritarelli E, Equestre M, Vendittelli F, Costantino A, Geraci A, Rapisetta M. Activation of the ER stress gene gadd153 by hepatitis C virus sensitizes cells to oxidant injury. *Virus Res* 2007; 126: 128-138
- 36 Chan SW, Egan PA. Hepatitis C virus envelope proteins regulate CHOP via induction of the unfolded protein response. *FASEB J* 2005; 19: 1510-1512

- Benali-Furet NL, Chami M, Houel L, De Giorgi F, Vernejoul F, Lagorce D, Buscail L, Bartenschlager R, Ichas F, Rizzuto R, Paterlini-Bréchet P. Hepatitis C virus core triggers apoptosis in liver cells by inducing ER stress and ER calcium depletion. *Oncogene* 2005; 24: 4921-4933
- Pavio N, Romano PR, Graczyk TM, Feinstone SM, Taylor DR. Protein synthesis and endoplasmic reticulum stress can be modulated by the hepatitis C virus envelope protein E2 through the eukaryotic initiation factor 2alpha kinase PERK. *J Virol* 2003; 77: 3578-3585
- Su JJ, Wang HC, Wu HC, Huang WY. Ground glass hepatocytes contain pre-S mutants and represent preneoplastic lesions in chronic hepatitis B virus infection. *J Gastroenterol Hepatol* 2008; 23: 1169-1174
- Awe K, Lambert C, Prange R. Mammalian BiP controls posttranslational ER translocation of the hepatitis B virus large envelope protein. *FEBS Lett* 2008; 582: 3179-3184
- Li B, Gao B, Ye L, Han X, Wang W, Kong L, Fang X, Zeng Y, Zheng H, Li S, Wu Z, Ye L. Hepatitis B virus X protein (HBx) activates ATF6 and IRE1-XBP1 pathways of unfolded protein response. *Virus Res* 2007; 124: 44-49
- Reddy RK, Mao C, Baumeister P, Austin RC, Kaufman RJ, Lee AS. Endoplasmic reticulum chaperone protein GRP78 protects cells from apoptosis induced by topoisomerase inhibitors: role of ATP binding site in suppression of caspase-7 activation. *J Biol Chem* 2003; 278: 20915-20924
- Bi M, Naczki C, Koritzinsky M, Fels D, Blais J, Hu N, Harding H, Novoa I, Varia M, Raleigh J, Scheuner D, Kaufman RJ, Bell J, Ron D, Wouters BG, Koumenis C. ER stress-regulated translation increases tolerance to extreme hypoxia and promotes tumor growth. *EMBO J* 2005; 24: 3470-3481
- Wang HC, Huang W, Lai MD, Su JJ. Hepatitis B virus pre-S mutants, endoplasmic reticulum stress and hepatocarcinogenesis. *Cancer Sci* 2006; 97: 683-688
- Ji C, Mehrian-Shai R, Chan C, Hsu YH, Kaplowitz N. Role of CHOP in hepatic apoptosis in the murine model of intragastric ethanol feeding. *Alcohol Clin Exp Res* 2005; 29: 1496-1503
- Esfandiari F, Villanueva JA, Wong DH, French SW, Halsted CH. Chronic ethanol feeding and folate deficiency activate hepatic endoplasmic reticulum stress pathway in micropigs. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2005; 289: G54-G63
- Rutkowski DT, Wu J, Back SH, Callaghan MU, Ferris SP, Iqbal J, Clark R, Miao H, Hassler JR, Fornek J, Katze MG, Hussain MM, Song B, Swathirajan J, Wang J, Yau GD, Kaufman RJ. UPR pathways combine to prevent hepatic steatosis caused by ER stress-mediated suppression of transcriptional master regulators. *Dev Cell* 2008; 15: 829-840
- Sakon M, Ariyoshi H, Umeshita K, Monden M. Ischemia-reperfusion injury of the liver with special reference to calcium-dependent mechanisms. *Surg Today* 2002; 32: 1-12
- Duvigneau JC, Kozlov AV, Zifko C, Postl A, Hartl RT, Miller I, Gille L, Staniek K, Moldzio R, Gregor W, Haindl S, Behling T, Redl H, Bahrami S. Reperfusion does not induce oxidative stress but sustained endoplasmic reticulum stress in livers of rats subjected to traumatic-hemorrhagic shock. *Shock* 2010; 33: 289-298
- Emadali A, Nguyễn DT, Rochon C, Tzimas GN, Metrakos PP, Chevet E. Distinct endoplasmic reticulum stress responses are triggered during human liver transplantation. *J Pathol* 2005; 207: 111-118
- 温韬, 张海燕, 卢静, 李胜利, 王晶晶, 朴正福. 内质网应激在四氯化碳致大鼠急性肝损伤中的作用探讨. *胃肠病学和肝病杂志* 2008; 17: 786-789
- Nagy G, Szarka A, Lotz G, Dóczi J, Wunderlich L, Kiss A, Jemnitz K, Veres Z, Bánhegyi G, Schaff Z, Sümegei B, Mandl J. BGP-15 inhibits caspase-independent programmed cell death in acetaminophen-induced liver injury. *Toxicol Appl Pharmacol* 2010; 243: 96-103
- Dong H, Chen L, Chen X, Gu H, Gao G, Gao Y, Dong B. Dysregulation of unfolded protein response partially underlies proapoptotic activity of bortezomib in multiple myeloma cells. *Leuk Lymphoma* 2009; 50: 974-984
- Ranganathan AC, Adam AP, Zhang L, Aguirre-Ghisso JA. Tumor cell dormancy induced by p38SAPK and ER-stress signaling: an adaptive advantage for metastatic cells? *Cancer Biol Ther* 2006; 5: 729-735
- Fels DR, Koumenis C. The PERK/eIF2alpha/ATF4 module of the UPR in hypoxia resistance and tumor growth. *Cancer Biol Ther* 2006; 5: 723-728
- Romero-Ramirez L, Cao H, Nelson D, Hammond E, Lee AH, Yoshida H, Mori K, Glimcher LH, Denko NC, Giaccia AJ, Le QT, Koong AC. XBP1 is essential for survival under hypoxic conditions and is required for tumor growth. *Cancer Res* 2004; 64: 5943-5947
- Fu Y, Lee AS. Glucose regulated proteins in cancer progression, drug resistance and immunotherapy. *Cancer Biol Ther* 2006; 5: 741-744
- Shuda M, Kondoh N, Imazeki N, Tanaka K, Okada T, Mori K, Hada A, Arai M, Wakatsuki T, Matsubara O, Yamamoto N, Yamamoto M. Activation of the ATF6, XBP1 and grp78 genes in human hepatocellular carcinoma: a possible involvement of the ER stress pathway in hepatocarcinogenesis. *J Hepatol* 2003; 38: 605-614
- Fribley A, Wang CY. Proteasome inhibitor induces apoptosis through induction of endoplasmic reticulum stress. *Cancer Biol Ther* 2006; 5: 745-748
- Hsu YL, Wu LY, Kuo PL. Dehydrocostuslactone, a medicinal plant-derived sesquiterpene lactone, induces apoptosis coupled to endoplasmic reticulum stress in liver cancer cells. *J Pharmacol Exp Ther* 2009; 329: 808-819
- Bernstein H, Payne CM, Bernstein C, Schneider J, Beard SE, Crowley CL. Activation of the promoters of genes associated with DNA damage, oxidative stress, ER stress and protein misfolding by the bile salt, deoxycholate. *Toxicol Lett* 1999; 108: 37-46
- Bochkis IM, Rubins NE, White P, Furth EE, Friedman JR, Kaestner KH. Hepatocyte-specific ablation of Foxa2 alters bile acid homeostasis and results in endoplasmic reticulum stress. *Nat Med* 2008; 14: 828-836
- Tamaki N, Hatano E, Taura K, Tada M, Kodama Y, Nitta T, Iwaisako K, Seo S, Nakajima A, Ikai I, Uemoto S. CHOP deficiency attenuates cholestasis-induced liver fibrosis by reduction of hepatocyte injury. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2008; 294: G498-G505
- Mencin A, Seki E, Osawa Y, Kodama Y, De Minicis S, Knowles M, Brenner DA. Alpha-1 antitrypsin Z protein (PiZ) increases hepatic fibrosis in a murine model of cholestasis. *Hepatology* 2007; 46: 1443-1452
- Vilatoba M, Eckstein C, Bilbao G, Smyth CA, Jen-

kins S, Thompson JA, Eckhoff DE, Contreras JL. Sodium 4-phenylbutyrate protects against liver ischemia reperfusion injury by inhibition of endoplasmic reticulum-stress mediated apoptosis. *Surgery* 2005; 138: 342-351

66 Ozcan U, Yilmaz E, Ozcan L, Furuhashi M, Vailancourt E, Smith RO, Görgün CZ, Hotamisligil GS. Chemical chaperones reduce ER stress and restore glucose homeostasis in a mouse model of type 2 diabetes. *Science* 2006; 313: 1137-1140

编辑 曹丽鸥 电编 闫晋利

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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》出版流程

本刊讯 《世界华人消化杂志》[ISSN 1009-3079 (print), ISSN 2219-2859 (online), CN 14-1260/R]是一份同行评议性和开放获取(open access, OA)的旬刊, 每月8、18、28号按时出版. 具体出版流程介绍如下:

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

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

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

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

第五步 排版制作: 电子编辑对稿件基本情况进行审核, 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》保证每篇文章四月内完成. (编辑部主任: 李军亮 2010-01-18)

急性肝损伤肝脏炎症环境对骨髓间充质干细胞移植疗效的影响

檀家俊, 施晓雷, 肖江强, 丁义涛

■背景资料

骨髓间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSCs)移植治疗肝病临床和实验均有较多报道,但越来越多的研究显示移植细胞肝内存活率和转化率低,并且移植细胞的治疗机制不甚明了,种种问题严重制约干细胞在肝衰竭方面的治疗前景。

檀家俊, 施晓雷, 肖江强, 丁义涛, 南京大学医学院附属鼓楼医院肝胆外科 江苏省南京市 210008

檀家俊, 在读硕士, 主要从事肝胆疾病的研究。

国家青年自然科学基金资助项目, No. 30901431

作者贡献分布: 此课题由檀家俊、施晓雷及丁义涛设计; 研究过程由檀家俊、施晓雷及肖江强操作完成; 研究所用试剂及分析工具由丁义涛提供; 数据分析由檀家俊与肖江强完成; 本论文写作由檀家俊、施晓雷及丁义涛完成。

通讯作者: 丁义涛, 教授, 210008, 江苏省南京市, 南京大学医学院附属鼓楼医院肝胆科. yitaoding@hotmail.com

电话: 025-83106666 传真: 025-83106666

收稿日期: 2011-10-19 修回日期: 2011-11-20

接受日期: 2012-02-27 在线出版日期: 2012-02-28

Influence of inflammation on the efficacy of mesenchymal stem cell transplantation for acute liver injury

Jia-Jun Tan, Xiao-Lei Shi, Jiang-Qiang Xiao, Yi-Tao Ding

Jia-Jun Tan, Xiao-Lei Shi, Jiang-Qiang Xiao, Yi-Tao Ding, Department of Hepatobiliary Surgery, Nanjing Drum Tower Hospital, Nanjing 210008, Jiangsu Province, China
Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 30901431

Correspondence to: Yi-Tao Ding, Professor, Department of Hepatobiliary Surgery, Nanjing Drum Tower Hospital, 321 Zhongshan Road, Nanjing 210008, Jiangsu Province, China. yitaoding@hotmail.com

Received: 2011-10-19 Revised: 2011-11-20

Accepted: 2012-02-27 Published online: 2012-02-28

Abstract

AIM: To evaluate the influence of inflammatory reaction on the survival of transplanted mesenchymal stem cells (MSCs) and on the efficacy of MSC transplantation for acute liver injury.

METHODS: Sixteen Chinese experimental minipigs were randomly divided into two groups: control group and MSC transplantation group. All the animals were given 0.25 g/kg and 0.35 g/kg of D-galactosamine (D-gal) to induce acute liver injury with inflammatory reaction of varying degrees. In the control group, 100 mL of normal saline was injected into the liver via the portal vein 24 h after model induction. In the MSC transplantation group, 8×10^7 MSCs (in 40 mL

PBS) were injected into the liver via the portal vein. Liver function, serum inflammatory markers, survival of MSCs and pathological changes were examined after injection.

RESULTS: Serum levels of inflammation factors (IL-1, TNF- α) were significantly higher in the high-concentration D-gal group than in the low-concentration group. For animals given low-concentration D-gal, serum ALT, TB and NH₃ differed significantly between the MSC transplantation group and control group (D_2 : 232.6 ± 57.6 vs 334.4 ± 42.3 , 12.2 ± 3.3 vs 16.0 ± 1.2 , 79.7 ± 9.3 vs 127.8 ± 28.2 , all $P < 0.05$). In contrast, for animals given high-concentration D-gal, there was no difference in the above parameters between the MSC transplantation group and control group. Hepatic engraftment of MSCs in the mild inflammation group was obviously different from that in the severe inflammation group, and the growth of hepatocytes was significantly improved in the mild inflammation group compared to the severe inflammation group.

CONCLUSION: MSC transplantation is at least partially useful for the management of acute liver injury. Severe inflammatory reaction is harmful to hepatic engraftment of MSCs, while mild inflammatory reaction is useful for the transplanted cells.

Key Words: Acute liver failure; Inflammatory reaction; Mesenchymal stem cells; Cell transplantation

Tan JJ, Shi XL, Xiao JQ, Ding YT. Influence of inflammation on the efficacy of mesenchymal stem cell transplantation for acute liver injury. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2012; 20(6): 460-466

摘要

目的: 探讨猪急性肝损伤肝脏内不同程度炎症反应对移植骨髓间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSCs)存活率和疗效的影响。

方法: 16头中华实验小型猪随机分为2组($n =$

■同行评议者

单云峰, 副主任医师, 温州医学院第一附属医院肝胆外科

8): 对照组和移植组. 每组均按照低浓度D氨基半乳糖胺(D-gal, 0.25 g/kg)、高浓度D氨基半乳糖胺(D-gal, 0.35 g/kg)给药, 分别建立2种急性肝损伤模型, 诱导24 h后, 对照组动物门静脉注射生理盐水40 mL, 移植组动物门静脉移植40 mL PBS(约 8×10^7 同种异体GFP-MSCs). 2 wk内观察猪肝功能变化、病理变化、血清炎症指标和移植MSCs定植存活情况.

结果: 低浓度D-gal组血清IL-1、TNF- α 水平明显低于高浓度D-gal组, 差异有显著性. 低浓度D-gal移植组与低浓度D-gal对照组比较, ALT、TB和NH₃在早期有显著差异(D2: 232.6 ± 57.6 vs 334.4 ± 42.3 , 12.2 ± 3.3 vs 16.0 ± 1.2 , 79.7 ± 9.3 vs 127.8 ± 28.2 , $P < 0.05$); 高浓度D-gal移植组与高浓度D-gal对照组比较, 肝功能指标有改善, 但无显著意义. 低浓度D-gal移植组MSCs定植存活率和肝细胞增殖率显著高于高浓度D-gal移植组.

结论: 骨髓间充质干细胞移植治疗肝损伤的疗效在很大程度上取决于肝脏炎症反应的程度, 炎症反应越严重, 移植细胞越不易存活; 相反, 较低的体内炎症环境有益于MSCs定植、存活和肝细胞再生.

关键词: 急性肝损伤; 炎症反应; 骨髓间充质干细胞; 细胞移植

檀家俊, 施晓雷, 肖江强, 丁义涛. 急性肝损伤肝脏炎症环境对骨髓间充质干细胞移植疗效的影响. 世界华人消化杂志 2012; 20(6): 460-466
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/20/460.asp>

0 引言

近年来, 骨髓干细胞(mesenchymal stem cells, MSCs)因其自我更新、多向分化能力及采集方便被广泛关注. 并且随着Petersen等^[1]指出骨髓MSCs能够在受体肝脏内转化为肝样细胞, 有关MSCs移植治疗肝脏疾病的基础研究广泛开展. 但不容乐观的是移植MSCs在急性肝损伤动物受体内的植入率和转化率相当有限^[2,3], 严重制约其疗效. 进一步的研究发现炎症反应在急性肝损伤的病理过程中发挥重要作用, 本研究欲在此认识基础上探讨MSCs移植效果是否与肝损伤体内严重的炎症反应有密切的关系, 以期为提高干细胞移植效率提供理论依据.

1 材料和方法

1.1 材料 健康家猪16头, 雌雄不限, 体质量15 kg,

由南京大学医学院附属鼓楼医院实验动物中心提供. L-DMEM培养液、特级胎牛血清、胰蛋白酶购自Gibco公司; 淋巴细胞分离液购自TBD公司; 小鼠抗猪mAb PCNA(Cell signaling公司); 猪IL-1 β 、TNF- α ELISA试剂盒(Life Science公司); 兔GFP-antibody(美国Abcam公司).

1.2 方法

1.2.1 猪骨髓MSCs的分离、培养及扩增: 具体方法同参考文献[4].

1.2.2 慢病毒介导GFP基因转染猪MSCs细胞构建稳定表达GFP的MSCs细胞系: 猪第5代MSCs细胞按 1.1×10^4 cells/well铺1块24孔板. 16 h后倾倒部分培养基, 以80的MOI加入携带GFP的慢病毒载体LVT7-L.V. 每孔加2.5 μ L polybrene以促进DNA的转染. 24 h更换培养液, 3-5 d后传代继续培养. 传代细胞中加入嘌呤霉素筛选成功转染GFP蛋白的MSCs细胞系.

1.2.3 猪急性肝损伤模型的建立: 所有试验猪动物分别以0.25 g/kg和0.35 g/kg剂量的D-Gal静脉给药. D-Gal按10%的浓度溶于50 g/L葡萄糖溶液, 并调节溶液pH值至6.8, 经耳背大静脉注射到动物体内; 造模24 h后分别行MSCs门静脉移植手术和生理盐水假手术, 术后定期观察肝功能变化.

1.2.4 实验分组及处理: 所有动物随机分为2组($n = 8$): 对照组和移植组. 对照组(低浓度D-Gal对照组和高浓度D-Gal对照组): 诱导24 h后, 剖腹门静脉注射生理盐水40 mL; 移植组(低浓度D-Gal移植组和高浓度D-Gal移植组): 诱导24 h后, 剖腹门静脉移植同种异体MSCs细胞悬液40 mL(约 8×10^7 MSCs).

1.2.5 组织学检查: 于1、2 wk末处死动物, 取出肝脏, 随机取肝内血管及周围组织, 石蜡切片行HE染色了解肝损伤情况, 免疫组织化学显示肝脏再生和GFP-MSCs定植存活情况, 冰冻切片免疫荧光染色显示GFP-MSCs分布和存活情况.

统计学处理 采用SPSS16.0统计学软件进行数据处理, 组间比较应用独立样本 t 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 MSCs形态学特点 原代接种1 d后换液, 镜下可见类圆形散在分布的集落样生长细胞; 培养3 d后, 可见细胞集落面积增大, 触角展开呈梭形或多角形, 细胞核清晰(图1A); 7-10 d后, 集落进一步扩大并形成融合单层. 传代后, 细胞呈均匀

■ 研发前沿

MSCs由于强大的自我更新、多项分化能力和采集方便等原因逐渐成为继内科综合治疗和肝移植后治疗肝衰竭的新方法. 但近年来越来越多的研究显示细胞移植后肝脏内的存活率和转化率较低, 严重影响细胞疗效发挥, 这一问题亟待解决.

■相关报道

大量的基础和临床研究总体显示MSC移植对肝功能改善有积极意义,同时也有抗炎因子和干细胞移植联合治疗的报道,显示出不错的治疗效果。

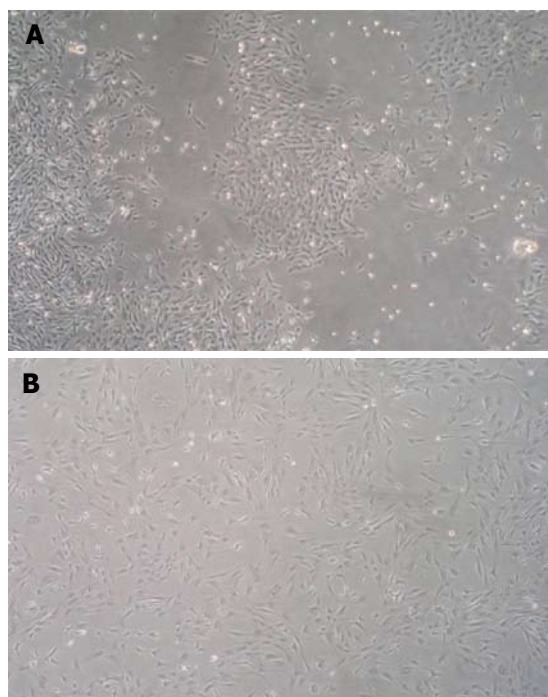


图1 MSC镜下形态变化. A: 原代; B: 第3代.

生长,形态类似成纤维细胞,混有较多杂质细胞;传至第3-5代, MSCs逐渐纯化(图1B).

2.2 转染后MSCs的GFP表达 感染24 h后弃病毒培养液,换液培养3 d后,可见较弱的绿色荧光;嘌呤霉素筛选出GFP-MSCs细胞系后荧光强度逐渐增强,并长期维持较高水平.流式细胞分析显示MOI 80时,感染效率为80%,平均荧光强度为11 076. 本研究组前期预实验构建了多种滴度和孵育时间的GFP-MSCs,综合转染效率和后期的增殖速度考虑MOI 200时病毒毒性较大, MSCs易死亡; MOI 80以下转染的效率过低, MOI 40时MSCs增殖速度较慢,最终采用MOI 80带有嘌呤霉素抗性的慢病毒孵育24 h的转染方式,成功构建GFP-MSCs,得到稳定表达GFP的MSCs,有利于试验中示踪鉴定移植细胞.

2.3 血清炎症因子动态变化 各组IL-1、TNF- α 均在第1-3天迅速升至高峰,其后缓慢下降,低浓度D-Gal组2 wk恢复正常水平,高浓度D-Gal组仍停留在较高水平;低浓度D-Gal动物在各时间点IL-1、TNF- α 水平均低于高浓度D-Gal动物,差异有显著性($P<0.05$).以低浓度D-Gal移植组和高浓度D-Gal移植组为例,2组IL-1指标在第1、2、3、4、5天和第1、2周时间点上显著差异, t 值分别为4.297、3.763、4.908、5.238、4.798、4.802和3.697(图2).

2.4 肝功能指标变化 高浓度D-Gal移植组较高浓度D-Gal对照组肝功能指标有改善,但无显著意

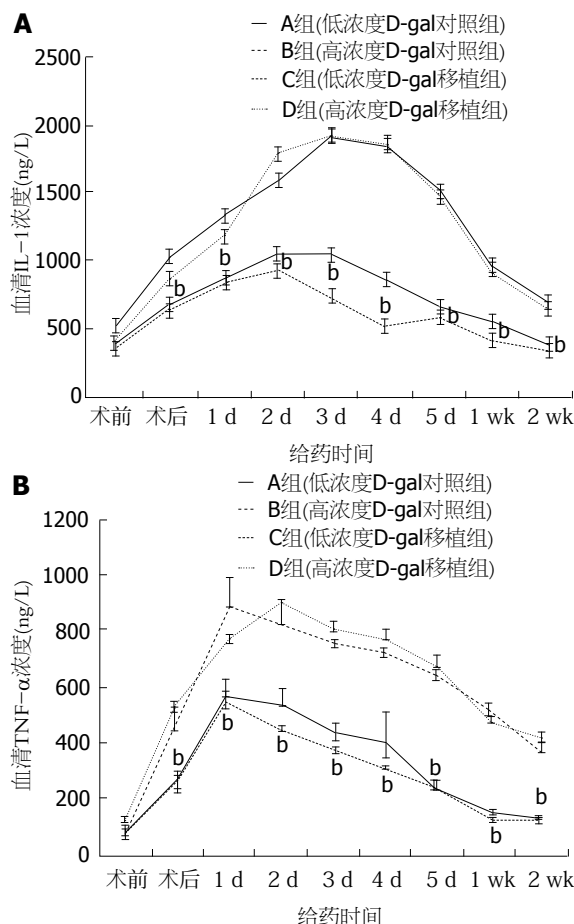


图2 术前及术后各时间点检测各组血清IL-1和TNF- α 浓度. A: IL-1; B: TNF- α . * $P<0.01$ vs 高浓度D-Gal移植组.

义;低浓度D-Gal移植组与低浓度D-Gal对照组在AST、ALT、TB、血氨指标上存在显著性差异(表1, 2, $P<0.05$).

2.5 组织学病理变化 动物存活至1、2 wk时,分别人为处死取肝组织常规石蜡切片行HE染色和免疫组化检测. HE染色(1 wk): 低浓度D-Gal对照组汇管区中性粒细胞广泛浸润,肝小叶结构基本正常;低浓度D-Gal移植组肝组织、肝小叶结构尚存,小叶内肝细胞未见明显坏死,部分肝窦扩展,汇管区见中性粒细胞浸润;高浓度D-Gal组可见肝组织、肝小叶轮廓不清,肝细胞坏死严重而广泛,呈空泡样改变,坏死区含有红细胞,肝窦明显扩张充血,小叶内及汇管区有大量淋巴细胞和巨噬细胞为主的炎细胞浸润(图3).

PCNA免疫组化染色:核着棕黄色者为阳性表达的细胞,染色大而圆者为肝细胞.正常肝组织多为阴性表达,偶见阳性表达.急性肝损伤1 wk后肝细胞多处于增殖顶峰,可见低浓度D-Gal组肝组织广泛增殖,形态规则;高浓度D-Gal组存在阳性表达,但数量减少,核着色形态不规则(图4).

表 1 低浓度D-Gal组2 wk内肝功能变化 (mean ± SD)

参数	分组	给药时间								
		术前	术中	1 d	2 d	3 d	4 d	5 d	1 wk	2 wk
ALT (U/L)	对照组	43.1 ± 14.1	996.3 ± 145.3	715 ± 82.4	334.4 ± 42.3	152.6 ± 27.6	62.6 ± 8.6	48.5 ± 9.3	46.2 ± 16.0	45.1 ± 8.3
	移植组	33.2 ± 6.5	947.3 ± 182.8	577.5 ± 50.3 ^a	232.6 ± 57.6 ^a	62.3 ± 21.2 ^a	50.7 ± 12.1	47.6 ± 15.3	40.1 ± 16.6	41.1 ± 12.5
TB (μmol/L)	对照组	2.3 ± 0.8	17.6 ± 3.7	22.7 ± 5.0	16.0 ± 1.2	6.3 ± 0.1	4.6 ± 0.5	1.5 ± 0.1	1.8 ± 0.9	0.8 ± 0.3
	移植组	1.1 ± 0.1	18.5 ± 3.3	20.9 ± 7.5	12.2 ± 3.3 ^a	3.1 ± 1.2 ^a	2.9 ± 1.4 ^a	1.1 ± 0.4	1.3 ± 0.5	0.8 ± 0.1
NH ₃ (μmol/L)	对照组	31.3 ± 15.2	235.5 ± 33.7	179.3 ± 16.9	127.8 ± 28.2	90.5 ± 7.1	71.3 ± 8.5	61 ± 12.6	47.5 ± 10.3	40 ± 13.9
	移植组	34.5 ± 14.4	263.6 ± 55.6	130.7 ± 12.6 ^a	79.7 ± 9.3 ^a	59.0 ± 8.2 ^a	56.5 ± 7.6	50.7 ± 9.9	42.5 ± 1.9	37.8 ± 9.2

^aP<0.05 vs 对照组.

表 2 高浓度D-Gal组2 wk内肝功能变化 (mean ± SD)

参数	分组	给药时间							
		术前	术中	1 d	3 d	5 d	1 wk	2 wk	
ALT(U/L)	对照组	47.9 ± 21.1	2871.9 ± 406.8	1975.4 ± 199.6	868.7 ± 188.9	288.1 ± 47.5	173.8 ± 33.7	75.9 ± 24.8	
	移植组	40.9 ± 20.2	2630.1 ± 372.6	1789.2 ± 417.1	670.4 ± 176.5	181.2 ± 32.8	76.4 ± 11.5 ^a	41.8 ± 17.8	
TB(μmol/L)	对照组	2.35 ± 0.9	28.5 ± 6.9	36.4 ± 7.9	15.9 ± 4.9	6.9 ± 3.5	3.9 ± 1.1	0.9 ± 0.3	
	移植组	1.4 ± 0.6	22.7 ± 3.1	40.0 ± 7.9	13.5 ± 4.5	4.45 ± 1.8	2.58 ± 0.5	1.1 ± 0.4	
NH ₃ (μmol/L)	对照组	34.5 ± 4.9	389 ± 88.3	306.8 ± 109.1	167 ± 78.9	86 ± 29.2	74.2 ± 15.6	87.8 ± 27.8	
	移植组	43.1 ± 15.1	369.5 ± 48.3	191.2 ± 15.4 ^a	101.2 ± 16.0 ^a	113.5 ± 14.9	99.7 ± 16.6	76 ± 22.1	
PT (s)	对照组	11.4 ± 0.5	20.1 ± 3.2	37.1 ± 6.2	22.1 ± 3.5	12.4 ± 0.7	12.1 ± 1.4	11.8 ± 0.7	
	移植组	11.1 ± 0.7	24.7 ± 1.3	35.8 ± 3.4	16.7 ± 0.8 ^a	11.2 ± 0.3	12.2 ± 0.7	11.3 ± 0.4	

^aP<0.05 vs 对照组.

GFP-MSCs免疫组织化学和免疫荧光染色: 免疫组化染色棕黄色为阳性表达, 免疫荧光检测黄绿色为阳性细胞. 两者均显示低浓度D-Gal组1 wk末移植细胞较多沿血管周围分布, 呈聚集生长, 肝小叶内也可见阳性细胞; 高浓度D-Gal组肝脏结构紊乱, 肝血窦扩展, 可见零星分布在血管周围的MSCs, 高倍镜下细胞计数可见阳性细胞率低于1%(图5, 6).

3 讨论

长期以来, 干细胞因其强大的自我更新、多项分化能力和采集方便特点受到各领域研究的关注. 随着Petersen等^[1]和Theise等^[2]的研究指出骨髓间充质干细胞和造血干细胞能在受体肝脏内转化为肝细胞, MSCs在治疗肝脏疾病方面得到广泛应用. 不少基础和临床研究也肯定了MSCs

对急慢性肝脏疾病的疗效^[5-9]: 骨髓干细胞移植后, 肝细胞增殖加快, 肝功能指数改善, 黄疸指数下降, 肝纤维化得到改善. 但Zhang等^[10]建立了一种急性肝损伤模型, 并使用retrotransgene抑制内源性肝细胞再生, 结果MSCs移植28 d后肝脏质量和白蛋白表达量没有增加, 这说明移植细胞在急性肝损伤的肝内并没有增殖, 更无转化为表达白蛋白的功能肝细胞; Sato等^[11]将人MSCs通过肝脏输注给肝衰的SD大鼠, 发现只有0.5%的MSCs向肝细胞转化.

不同的是di Bonzo等^[3]将人MSCs通过尾静脉输注给慢性肝损伤裸鼠, 显示慢性肝损伤能促进干细胞归巢, 而急性肝损伤裸鼠内干细胞的植入率明显减少. 本研究将GFP-MSCs移植入急性肝损伤猪肝内, 2 wk后免疫组织化学显示低浓度D-Gal组阳性细胞植入率明显高于高浓度

■创新盘点

本研究通过探讨猪急性肝损伤肝脏内不同程度炎症反应对移植MSCs存活率和疗效的影响, 发现轻度炎症反应利于干细胞在肝内的存活和对肝功能的改善.

■应用重点

本试验提示通过改善肝衰竭过激的炎症环境将会促进移植MSCs的存活和转化,为提高干细胞疗效提供实践依据和理论依据,也对细胞移植的临床试验有重要指导意义.

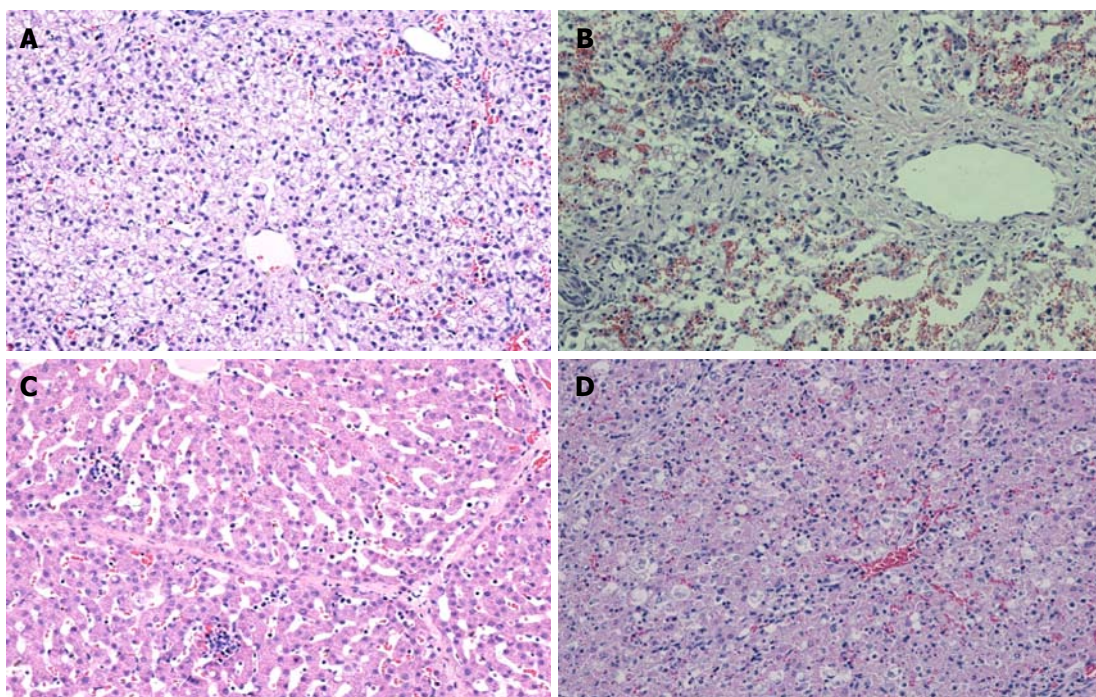


图3 肝组织HE染色($\times 200$). A: 低浓度D-gal对照组; B: 高浓度D-gal对照组; C: 低浓度D-gal移植组; D: 高浓度D-gal移植组.

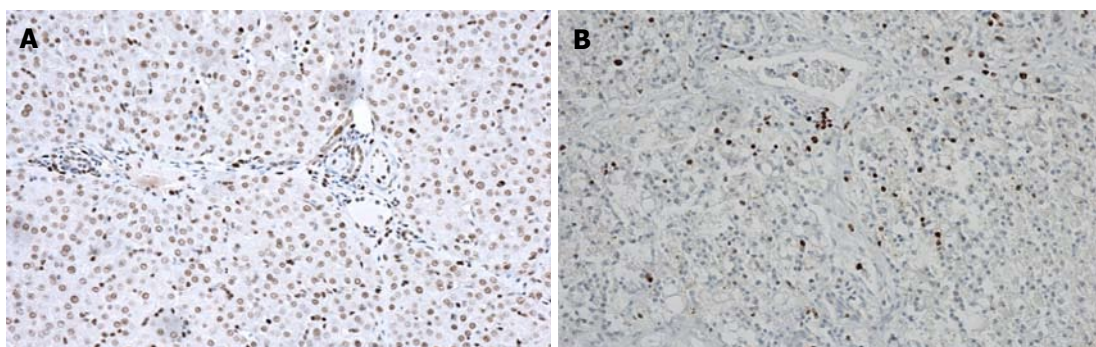


图4 肝组织免疫组织化学染色结果显示肝细胞增殖情况($\times 200$). A: 低浓度D-gal移植组; B: 高浓度D-gal移植组.

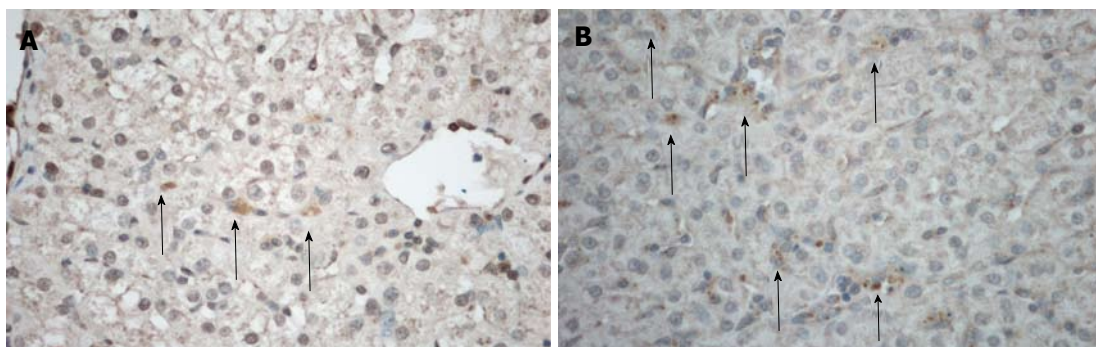
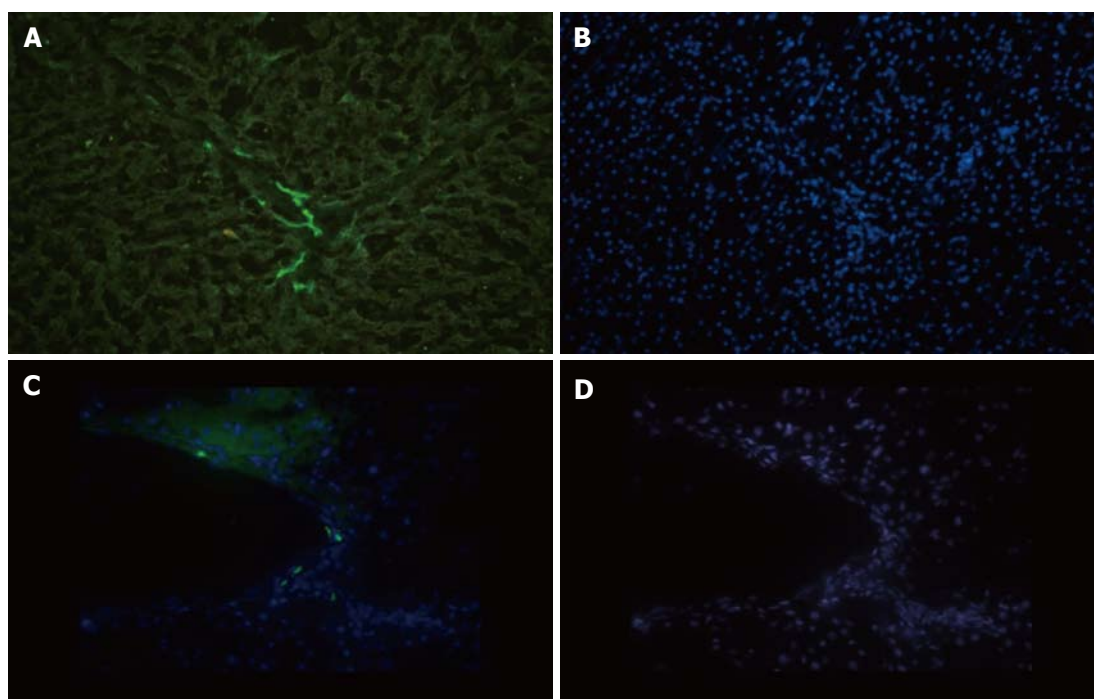


图5 免疫组织化学染色GFP-MSCs($\times 400$). A: 高浓度D-gal移植组; B: 低浓度D-gal移植组.

D-Gal组(分别为3%-5%和<1%),更有趣的是,目前关于MSCs移植对急性肝损伤治疗的文献报道明显少于其对慢性肝脏疾病治疗的报道,究其原因在于急性肝损伤的移植效果不佳.

与慢性肝病长期而缓和的肝损伤不同,急性

肝损伤是一种以短期剧烈肝功能丧失为特点的临床重症. 近来研究报道急性肝损伤(特别是急性肝衰竭)是一种伴有大量免疫炎症因子参与的炎症疾病,相对过急的肝内免疫炎症反应被认为是其发病关键的病理机制^[12-16]; 发生急性肝损伤



■同行评价

本研究发现轻度炎症反应利于MSCs在肝内的存活和对肝功能的改善, 选题新颖、设计合理、论据充分, 结果对临床有指导意义。

图6 免疫荧光显示GFP-MSCs存活分布($\times 200$)。A, B: 低浓度D-gal移植组; C, D: 高浓度D-gal移植组。

时IL-1、TNF- α 较慢性肝炎和常人显著升高^[17]。

由此可见, MSCs移植效果不佳的主要原因是其在体内活性、植入率及转化率太低, 而这又与急性肝损伤体内严重的炎症反应有密切的关系。本研究结果显示高浓度D-Gal移植组较高浓度D-Gal对照组肝功能指标有改善, 但无显著意义, 提示移植MSCs并不适合高浓度D-gal给药环境, 免疫组织化学染色显示高浓度D-gal组肝细胞增殖数明显少于低浓度D-gal组。既往使用抗炎物质如IL-1Ra^[18]、IL-6、TNF- α 抑制剂或内科综合治疗^[4]联合MSCs移植治疗急性肝脏疾病的研究却均显示出较好的治疗效果。由此可见, 肝损伤和肝衰竭时严重的免疫炎症因子不仅对自体肝细胞再生有细胞毒性作用, 同时对移植入体内的干细胞存活并向肝脏细胞分化也有毒性损害^[19,20]。

但不可忽视的是IL-1、TNF- α 等炎症指标是肝细胞生长分化与再生所必需的调节因子^[21-23]; 同时体外试验提示肝衰血清有促进干细胞生长和分化的功能^[24-27]; di Bonzo等^[3]从尾静脉移植MSCs给正常裸鼠和慢性肝损伤裸鼠, 结果前者肝脏内移植细胞植入率较后者明显减少。由此可见适度的肝脏内炎症环境对肝细胞再生修复、移植细胞归巢和分化都有促进作用。

总之, 抑制过激的炎症反应似乎可以促进干细胞对急性肝脏疾病的治疗作用。研究显示IL-1是激活免疫炎症反应的中心枢纽, 对各种免疫

细胞均有激活作用^[28,29], 而IL-1Ra是其天然的拮抗剂^[30,31]。应用IL-1Ra下调炎症反应, 为移植细胞创造平衡的体内环境, 减少肝损伤时的病理损害是前景良好的治疗策略。但IL-1Ra有半衰期短、价格昂贵、易失活等缺陷, 关于何种途径给药, 如何延长半衰期、减少用量及具体的联合治疗机制是进一步需要研究的问题。

4 参考文献

- 1 Petersen BE, Bowen WC, Patrene KD, Mars WM, Sullivan AK, Murase N, Boggs SS, Greenberger JS, Goff JP. Bone marrow as a potential source of hepatic oval cells. *Science* 1999; 284: 1168-1170
- 2 Theise ND, Nimmakayalu M, Gardner R, Illei PB, Morgan G, Teperman L, Henegariu O, Krause DS. Liver from bone marrow in humans. *Hepatology* 2000; 32: 11-16
- 3 di Bonzo LV, Ferrero I, Cravanzola C, Mareschi K, Rustichell D, Novo E, Sanavio F, Cannito S, Zamara E, Bertero M, Davit A, Francica S, Novelli F, Colombatto S, Fagioli F, Parola M. Human mesenchymal stem cells as a two-edged sword in hepatic regenerative medicine: engraftment and hepatocyte differentiation versus profibrogenic potential. *Gut* 2008; 57: 223-231
- 4 许海云, 施晓雷, 褚薛慧, 丁义涛. 自体骨髓间充质干细胞移对实验性急性肝功能衰竭的治疗作用. *世界华人消化杂志* 2009; 17: 962-968
- 5 El-Ansary M, Abdel-Aziz I, Mogawer S, Abdel-Hamid S, Hammam O, Teaema S, Wahdan M. Phase II Trial: Undifferentiated Versus Differentiated Autologous Mesenchymal Stem Cells Transplantation in Egyptian Patients with HCV Induced Liver Cirrhosis. *Stem Cell Rev* 2011 Oct 12. [Epub ahead of print]
- 6 Hwang S, Hong HN, Kim HS, Park SR, Won YJ,

- Choi ST, Choi D, Lee SG. Hepatogenic differentiation of mesenchymal stem cells in a rat model of thioacetamide-induced liver cirrhosis. *Cell Biol Int* 2012; 36: 279-288
- 7 Melo CO, Silva DM, da Cruz AD. Challenges in clinical and laboratory diagnosis of androgen insensitivity syndrome: a case report. *J Med Case Reports* 2011; 5: 446
- 8 Peng L, Xie DY, Lin BL, Liu J, Zhu HP, Xie C, Zheng YB, Gao ZL. Autologous bone marrow mesenchymal stem cell transplantation in liver failure patients caused by hepatitis B: short-term and long-term outcomes. *Hepatology* 2011; 54: 820-828
- 9 Ju S, Teng GJ, Lu H, Jin J, Zhang Y, Zhang A, Ni Y. In vivo differentiation of magnetically labeled mesenchymal stem cells into hepatocytes for cell therapy to repair damaged liver. *Invest Radiol* 2010; 45: 625-633
- 10 Zhang B, Inagaki M, Jiang B, Miyakoshi M, Arikura J, Ogawa K, Kasai S. Effects of bone marrow and hepatocyte transplantation on liver injury. *J Surg Res* 2009; 157: 71-80
- 11 Sato Y, Araki H, Kato J, Nakamura K, Kawano Y, Kobune M, Sato T, Miyanishi K, Takayama T, Takahashi M, Takimoto R, Iyama S, Matsunaga T, Ohtani S, Matsuura A, Hamada H, Niitsu Y. Human mesenchymal stem cells xenografted directly to rat liver are differentiated into human hepatocytes without fusion. *Blood* 2005; 106: 756-763
- 12 Vollmar B, Menger MD. The hepatic microcirculation: mechanistic contributions and therapeutic targets in liver injury and repair. *Physiol Rev* 2009; 89: 1269-1339
- 13 Jaeschke H, Williams CD, Ramachandran A, Bajt ML. Acetaminophen hepatotoxicity and repair: the role of sterile inflammation and innate immunity. *Liver Int* 2012; 32: 8-20
- 14 Williams CD, Antoine DJ, Shaw PJ, Benson C, Farhood A, Williams DP, Kanneganti TD, Park BK, Jaeschke H. Role of the Nalp3 inflammasome in acetaminophen-induced sterile inflammation and liver injury. *Toxicol Appl Pharmacol* 2011; 252: 289-297
- 15 Ramalho FS, Fernandez-Monteiro I, Rosello-Catafau J, Peralta C. Hepatic microcirculatory failure. *Acta Cir Bras* 2006; 21 Suppl 1: 48-53
- 16 Hasegawa T, Ito Y, Wijeweera J, Liu J, Malle E, Farhood A, McCuskey RS, Jaeschke H. Reduced inflammatory response and increased microcirculatory disturbances during hepatic ischemia-reperfusion injury in steatotic livers of ob/ob mice. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2007; 292: G1385-G1395
- 17 Vodovotz Y, Constantine G, Faeder J, Mi Q, Rubin J, Bartels J, Sarkar J, Squires RH, Okonkwo DO, Gerlach J, Zamora R, Luckhart S, Ermentrout B, An G. Translational systems approaches to the biology of inflammation and healing. *Immunopharmacol Immunotoxicol* 2010; 32: 181-195
- 18 郑玉宝. 羊水间充质干细胞对肝衰竭治疗的基础研究-体外人源性羊水与骨髓间充质干细胞生物特性及肝细胞方向诱导分化能力比较研究-转IL-1Ra基因羊水间充质干细胞对急性肝衰竭大鼠动物模型的治疗研究. 中山大学, 2009: 1-114
- 19 Czczot H, Tudek B, Lambert B, Laval J, Boiteux S. Escherichia coli Fpg protein and UvrABC endonuclease repair DNA damage induced by methylene blue plus visible light in vivo and in vitro. *J Bacteriol* 1991; 173: 3419-3424
- 20 Streetz KL, Wüstefeld T, Klein C, Manns MP, Trautwein C. Mediators of inflammation and acute phase response in the liver. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)* 2001; 47: 661-673
- 21 靳海英, 任锋, 丁美, 赵军, 张晶, 陈煜, 武志明, 段钟平. N-乙酰半胱氨酸对猪急性肝衰竭血清肿瘤坏死因子- α 、白介素-1 β 的影响. 药品评价 2007; 4: 153-156
- 22 Holt MP, Ju C. Mechanisms of drug-induced liver injury. *AAPS J* 2006; 8: E48-E54
- 23 Iimuro Y, Fujimoto J. TLRs, NF- κ B, JNK, and Liver Regeneration. *Gastroenterol Res Pract* 2010; 2010. pii: 598109. Epub 2010 Sep 26
- 24 杨屹, 张明宇, 屈波, 霍建华, 王作仁. 射频肝损伤血清诱导骨髓间充质干细胞向肝细胞样分化. 第四军医大学学报 2008; 29: 1100-1103
- 25 Mohsin S, Shams S, Ali Nasir G, Khan M, Javaid Awan S, Khan SN, Riazuddin S. Enhanced hepatic differentiation of mesenchymal stem cells after pretreatment with injured liver tissue. *Differentiation* 2011; 81: 42-48
- 26 王莹, 赵文静, 叶冬霞, 刘淑荣. 急性肝衰竭大鼠血清诱导骨髓间充质干细胞表达甲胎蛋白和白蛋白. 中国组织工程研究与临床康复 2010; 14: 8369-8372
- 27 Shi XL, Gu JY, Zhang Y, Han B, Xiao JQ, Yuan XW, Zhang N, Ding YT. Protective effects of ACLF sera on metabolic functions and proliferation of hepatocytes co-cultured with bone marrow MSCs in vitro. *World J Gastroenterol* 2011; 17: 2397-2406
- 28 Girard S, Kadhim H, Larouche A, Roy M, Gobeil F, Sébire G. Pro-inflammatory disequilibrium of the IL-1 beta/IL-1ra ratio in an experimental model of perinatal brain damages induced by lipopolysaccharide and hypoxia-ischemia. *Cytokine* 2008; 43: 54-62
- 29 Kay J, Calabrese L. The role of interleukin-1 in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2004; 43 Suppl 3: iii2-iii9
- 30 Hu J, Yan D, Gao J, Xu C, Yuan Y, Zhu R, Xiang D, Weng S, Han W, Zang G, Yu Y. rhIL-1Ra reduces hepatocellular apoptosis in mice with acetaminophen-induced acute liver failure. *Lab Invest* 2010; 90: 1737-1746
- 31 Arend WP. The balance between IL-1 and IL-1Ra in disease. *Cytokine Growth Factor Rev* 2002; 13: 323-340

编辑 张姗姗 电编 闫晋利

胰管内注射乌司他丁对实验犬ERCP术后胰腺损伤的预防

吕志武, 李易晨, 贾莉, 迟宝荣

吕志武, 李易晨, 贾莉, 哈尔滨医科大学附属第二医院消化内科 黑龙江省哈尔滨市 150086

迟宝荣, 吉林医学院第一医院消化内科 吉林省长春市 130021

吕志武, 主任医师, 教授, 医学博士, 主要从事胰腺相关疾病的基础与临床研究。

作者贡献分布: 此课题由吕志武设计; 研究过程由吕志武、李易晨及贾莉操作完成; 研究所用试剂及分析工具由吕志武提供; 数据分析由李易晨完成; 本论文写作由吕志武完成, 迟宝荣指导。

通讯作者: 迟宝荣, 主任医师, 教授, 医学博士, 博士后, 130021, 吉林省长春市, 吉林医学院第一医院消化内科。

chibaorong@sohu.com.

电话: 0431-85612437

收稿日期: 2011-11-08 修回日期: 2011-12-19

接受日期: 2012-02-26 在线出版日期: 2012-02-28

Infusion of ulinastatin via the pancreatic duct for prophylaxis of pancreatic injury after endoscopic retrograde cholangiopancreatography in dogs

Zhi-Wu Lv, Yi-Chen Li, Li Jia, Bao-Rong Chi

Zhi-Wu Lv, Yi-Chen Li, Li Jia, Department of Gastroenterology, the Second Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150000, Heilongjiang Province, China
Bao-Rong Chi, Department of Gastroenterology, the First Hospital of Jilin University, Changchun 130021, Jilin Province, China

Correspondence to: Bao-Rong Chi, Professor, Department of Gastroenterology, the First Hospital of Jilin University, Changchun 130021, Jilin Province, China. chibaorong@sohu.com

Received: 2011-11-08 Revised: 2011-12-19

Accepted: 2012-02-26 Published online: 2012-02-28

Abstract

AIM: To evaluate the prophylactic effect of infusion of ulinastatin via the pancreatic duct on pancreatic injury after endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) in a canine model.

METHODS: Twenty-four dogs were randomized into three groups: ulinastatin group (group A), iobitridol group (group B) and normal group (group C). A duodenoscope was routinely inserted to the duodenal papilla under general anesthesia in dogs of each group. A guide wire was introduced into the bile duct in groups A and B to inject 10.0 mL of iobitridol, and the guide wire was then introduced into the pan-

creatic duct to slowly administer 100 000 units of ulinastatin and 8.0 mL of sodium chloride in group A and 10.0 mL of sodium chloride in group B. Five minutes later, 10.0 mL of iobitridol was transfused into the pancreatic ducts in both groups within less than 1 min. A guide wire was introduced into the bile duct in group C to administer 10.0 mL of iobitridol. The contents of serum IL-6, IL-8, amylase and plasma TAP were determined by ELISA. Pancreatic tissues were pathologically examined 6 days after ERCP.

RESULTS: The contents of serum IL-6, IL-8, amylase and plasma TAP were significantly lower in group A than in group B ($391.0 \text{ U/L} \pm 67.2 \text{ U/L}$ vs $1077.0 \text{ U/L} \pm 246.1 \text{ U/L}$, $51.91 \text{ ng/L} \pm 4.87 \text{ ng/L}$ vs $78.11 \text{ ng/L} \pm 11.25 \text{ ng/L}$, $4.070 \mu\text{g/L} \pm 0.089 \mu\text{g/L}$ vs $4.520 \mu\text{g/L} \pm 0.195 \mu\text{g/L}$, $3.234 \text{ nmol/L} \pm 0.185 \text{ nmol/L}$ vs $4.001 \text{ nmol/L} \pm 0.237 \text{ nmol/L}$ (all $P < 0.05$), and significantly higher in groups A and B than in group C. Under light microscopy, the pathological changes in pancreatic tissues in the ulinastatin group were less significant than those in other groups.

CONCLUSION: Pancreatic injury induced by ERCP could be ameliorated effectively and safely by infusion of ulinastatin via the pancreatic duct in dogs.

Key Words: Pancreatic injury; Ulinastatin; Endoscopic retrograde cholangiopancreatography

Lv ZW, Li YC, Jia L, Chi BR. Infusion of ulinastatin via the pancreatic duct for prophylaxis of pancreatic injury after endoscopic retrograde cholangiopancreatography in dogs. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2012; 20(6): 467-472

摘要

目的: 评价胰管内注射乌司他丁对内镜逆行胆胰管造影术(endoscopic retrograde cholangio-pancreatography, ERCP)术后胰腺损伤的预防作用。

方法: 将实验犬随机分为3组, 分别为乌司他丁组(A组)、生理盐水组(B组)、对照组(C组),

■背景资料

近年来, ERCP术成为胆胰疾病诊断及治疗的主要手段之一; 但由于术中造影剂的注射, 使ERCP术后胰腺损伤成为其最常见的并发症, 严重者可发展为重症胰腺炎及系统性炎症反应综合征, 危及患者生命。

■同行评议者

陈海龙, 教授, 大连医科大学附属第一医院

■研究前沿

目前对ERCP术后胰腺损伤进行预防及治疗,以求在损伤形成前或形成初期保护胰腺组织,阻止瀑布样级联反应发生。故有研究者提出术前用药或区域动脉灌注方法,但静脉用药使胰腺局部血药浓度较低,区域动脉灌注方法创伤较大,其临床应用前景尚不明朗。

每组8只。在麻醉状态下行ERCP检查,内镜通过幽门,在十二指肠降段找到十二指肠乳头开口后,A、B两组导丝插入胆管,并向胆管内注入三代显10.0 mL胆管显影后,将导丝选择性插入胰管,A组注入向胰管内缓慢注入乌司他丁10万单位(2.0 mL)(溶于0.9%氯化钠8.0 mL)、B组向胰管内缓慢注入0.9%氯化钠10.0 mL。5 min后,A、B两组均在1 min内注入三代显10.0 mL,使胰管显影;C组将导丝插入胆管,并向胆管内注入三代显10.0 mL,胰管不插管。3组实验犬术后定时采静脉血,生化仪测量血淀粉酶含量,ELISA方法测定3组各时段IL-6、IL-8及胰蛋白酶原激活肽的含量。于ERCP术后第6天处死所有动物,取胰腺标本进行组织学检查。比较各组组织病理学指标的变化情况,综合判断ERCP术后胰腺损伤的发生情况。

结果: (1)ERCP术后2 h A组血清淀粉酶、IL-6、IL-8及TAP值分别为 $391.0 \text{ U/L} \pm 67.2 \text{ U/L}$, $51.91 \text{ ng/L} \pm 4.87 \text{ ng/L}$, $4.070 \mu\text{g/L} \pm 0.089 \mu\text{g/L}$, $3.234 \text{ nmol/L} \pm 0.185 \text{ nmol/L}$, B组分别为 $1077.0 \text{ U/L} \pm 246.1 \text{ U/L}$, $78.11 \text{ ng/L} \pm 11.25 \text{ ng/L}$, $4.520 \mu\text{g/L} \pm 0.195 \mu\text{g/L}$, $4.001 \text{ nmol/L} \pm 0.237 \text{ nmol/L}$, IL-6及IL-8随时间延长而逐渐降低,TAP及血清淀粉酶在24 h达峰值,后逐渐降低,与C组相比均有升高,B组各值均高于A组;(2)胰腺病理学检测结果:A组损害较B组无明显差异。

结论: 胰管内注射乌司他丁可以使ERCP术后胰腺损伤的发病情况减轻。

关键词: 胰腺损伤; 乌司他丁; 内镜逆行胆胰管造影

吕志武, 李易晨, 贾利, 迟宝荣. 胰管内注射乌司他丁对实验犬ERCP术后胰腺损伤的预防. 世界华人消化杂志 2012; 20(6): 467-472

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/20/467.asp>

0 引言

内镜逆行胆胰管造影术(endoscopic retrograde cholangio-pancreatography, ERCP)是诊断胰腺和胆道疾病的重要手段,但造影剂对胰管及胰腺实质的影响使得术后胰腺炎成为ERCP最严重的并发症^[1]。乌司他丁是从人尿液中分离并纯化获得的一种蛋白酶抑制剂,属糖蛋白,具有抑制胰蛋白酶等各种胰酶活性的作用^[2,3]。ERCP术中及术后静脉应用乌司他丁是目前预防ERCP术后胰腺炎的常用方法之一^[4-6]。但直接胰管内给

药,未见文献报道。本实验为ERCP术前向胰管内注入乌司他丁,研究其对降低ERCP术后胰腺损伤的发生率的作用,为ERCP术后胰腺炎的防治提供了新的理论依据及实验数据。

1 材料和方法

1.1 材料 正常成年犬24只,雌雄不限,体质量20-25 kg,购买并饲养于哈尔滨医科大学附属二院动物中心,术前禁食水12 h。主要设备是olympus GIF-260V内镜,黄斑马导丝(BOSTON),造影管(欧林巴斯),PHILIPS X光机(荷兰)。

1.2 方法

1.2.1 造模: 实验犬随机分为3组: 乌司他丁组(A组),三代显组(B组),正常对照组(C组),每组8只。实验前24 h各组犬自由饮食,术前12 h禁食,自由饮水。实验前,每只实验犬给予肌肉注射氯胺酮 20.0 mg/kg ,地西洋 10.0 mL/kg 诱导麻醉,诱导成功后,前肢头静脉安置静脉通路,给予 30.0 g/L 巴比妥钠 25.0 mg/kg 静脉麻醉。麻醉成功后,实验犬俯卧位,固定四肢,口部安装口垫,将十二指肠镜经口垫推进犬口腔,循腔进镜,可见十二指肠主乳头及副乳头,A、B两组先把导丝插入胆管,并向胆管内注入三代显10 mL后,摄片。再行副乳头插导丝,导丝入胰管,造影管沿导丝插入胰腺,退出导丝,A组注入向胰管内缓慢注入乌司他丁10万单位加 9 g/L 氯化钠8 mL,B组向胰管内缓慢注入 9 g/L 氯化钠10 mL。5 min后,A、B两组均在1 min内向胰管内注入三代显10 mL,X光下胰管显影;C组主乳头插管,胆管内注入三代显10.0 mL,胆管、胆囊显影,胰管不插管。ERCP过程中给予 9.0 g/L 氯化钠经前肢静脉通路滴注。ERCP完成后,拔出静脉通路装置,实验犬运回实验中心,禁食水2 h。

1.2.2 标本的采集及检测: 于术后2 h, 24 h, 2 d及6 d采集静脉血,静置后 2000 g ,速度离心20 min,取上清,应用ELISA方法检测血清IL-6、IL-8及血浆胰蛋白酶原激活肽的含量。生化仪检测血清淀粉酶含量。

1.2.3 组织学检测: 术后6 d处死犬,取胰腺组织,送哈尔滨医科大学附属第二医院病理科做组织学检查。以改良Schmidt法,并参照Pozsar等^[7]的方法对胰腺损伤进行评分: (1)水肿: 0分,无; 1分,轻度叶间隙增宽; 2分,重度叶间隙增宽; 3分,腺泡间隙增宽; 4分,细胞间隙增宽; (2)坏死: 0分,无; 1分,坏死面积1%-10%; 2分,坏死面积11%-20%; 3分,坏死面积21%-30%; 4分,坏死面

表 1 各组大鼠血清IL-6(ng/L), IL-8(μg/L)水平

分组		2 h	24 h	2 d	6 d
乌司他丁组	IL-6	51.91 ± 4.87	53.57 ± 4.35	30.39 ± 3.18	23.95 ± 2.34
	IL-8	4.07 ± 0.089	1.85 ± 0.012	1.44 ± 0.014	1.24 ± 0.009
生理盐水组	IL-6	78.11 ± 11.25	61.85 ± 8.75	53.70 ± 5.26	51.28 ± 6.37
	IL-8	4.52 ± 0.195	4.37 ± 0.174	1.89 ± 0.076	1.45 ± 0.023
对照组	IL-6	30.16 ± 5.03	31.40 ± 4.95	30.23 ± 4.74	29.97 ± 4.37
	IL-8	1.90 ± 0.013	2.41 ± 0.021	1.57 ± 0.016	1.38 ± 0.011

■ 相关报道

有研究提出术前及术后静脉使用抑制胰酶活性及分泌量的药物, 创伤较小, 患者易于接受; 另有研究提出区域动脉灌注方法给药, 提高了胰腺局部血药浓度, 起效快, 但尚未应用于临床。

表 2 各组大鼠TAP值(nmol/L)

分组	2 h	24 h	2 d	6 d
乌司他丁组	3.234 ± 0.185	2.963 ± 0.156	2.297 ± 0.176	1.050 ± 0.099
生理盐水组	4.001 ± 0.237	4.943 ± 0.256	3.472 ± 0.197	2.906 ± 0.175
对照组	1.975 ± 0.075	2.244 ± 1.021	1.594 ± 0.026	1.594 ± 0.032

表 3 各组血清淀粉酶值(U/L)

分组	2 h	24 h	2 d	6 d
乌司他丁组	391 ± 67.2	984 ± 184.4	842 ± 135.1	808 ± 209.2
生理盐水组	1077 ± 246.1	4821 ± 1995.9	2008 ± 575.2	962 ± 307.5
对照组	753 ± 238.6	680 ± 210.5	705 ± 150.8	637 ± 173.2

表 4 各组病理组织学评分结果

分组	水肿	坏死	出血	炎细胞浸润	总分
乌司他丁组	1.00 ± 0.09	0.83 ± 0.12	0.17 ± 0.07	0.83 ± 0.12	2.50 ± 0.16
生理盐水组	1.67 ± 0.11	1.67 ± 0.14	0.67 ± 0.08	1.84 ± 0.13	5.83 ± 0.19
对照组	0.16 ± 0.01	0.00	0.00	0.00	0.16 ± 0.01

积>30%; (3)出血: 0分, 无; 1分, 有; (4)炎细胞浸润: 计数高倍视野下血管周围或小叶内白细胞数量, 0分, 0-1个; 1分, 2-10个; 2分, 11-20个; 3分, 21-30个; 4分, >30个或出现微脓肿。(1)、(2)、(3)及(4)之和为胰腺损伤积分。

统计学处理 实验数据以mean ± SD表示。应用方差分析对实验数据进行统计学分析, $P < 0.05$ 时为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 各组术后IL-6、IL-8及血浆TAP值的变化 C组ERCP前后IL-6、IL-8, 及血浆TAP无明显变化。B组术后IL-6、IL-8及血浆TAP较C组升高明显, 均于术后2 h开始升高, 24 h为峰值, 然后缓慢下降, 6 d时降到正常水平。A组较C组亦升高, 峰值较B组明显降低(表1, 2)。

2.2 各组血清淀粉酶值 正常对照组血清淀粉酶水平接近正常且无明显变化, 三代显组明显升高, 乌司他丁组亦有升高, 但幅度小于三代显组(表3)。

2.3 组织学检查 镜下可以见到三代显组胰腺组织腺泡肿胀, 腺体结构不清, 小叶间导管内有大量渗出的粉红色坏死物, 小叶间结缔组织有大量炎细胞浸润。乌司他丁组仅有部分腺体组织水肿, 组织间隙增宽, 少有炎性细胞浸润(图1)。按照Schmidt评分标准评定的结果表明, 乌司他丁组评分低于三代显组, 结果有显著性差异(表4)。

3 讨论

自1968年ERCP问世以来, ERCP已成为临床诊断和治疗胆胰疾病的重要手段, 经过数十年的发展, 他已经成为较为成熟的微创介入诊疗技术。对于一些胆胰系统疾病的治疗可以做到创

■应用要点

本方法为ERCP术本身的步骤之一,操作简单,并发症少,药物起效早,改善了之前传统的治疗方法的滞后性,可广泛应用于临床。

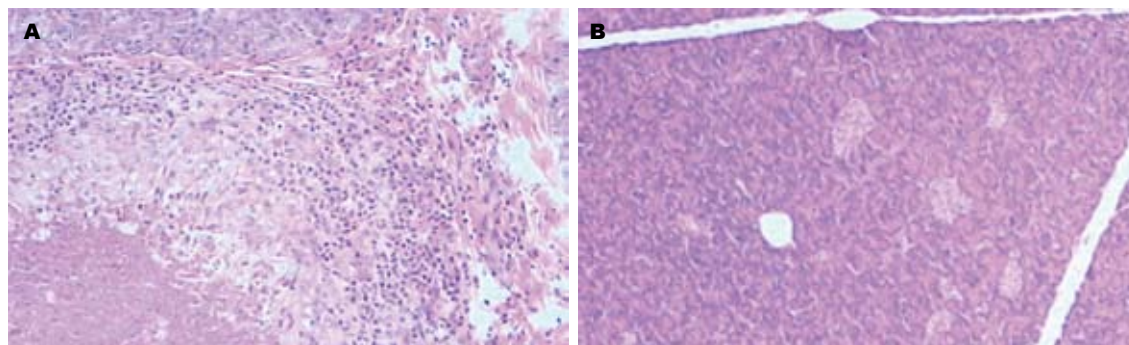


图1 胰腺组织学表现(H&E × 400). A: 三代显组; B: 乌司他丁组.

伤小、恢复快、疗效确切作用. 但ERCP是一项具有一定风险的侵入性操作, 与其操作有关的并发症并不罕见. 其中ERCP术后胰腺损伤为其最常见且最凶险的并发症之一^[8]. 其机制可能与造影剂注入胰腺实质导致胰腺损伤, 并促使胰蛋白酶、胰淀粉酶活性增高而导致胰腺自身消化时胰腺蛋白酶的活化、胰腺微循环障碍, 可刺激粒细胞、巨噬细胞、血管内皮细胞释放IL-6、IL-8等细胞因子. 这些炎性介质的释放, 更进一步加重胰腺局部炎症反应和组织损伤, 可使胰腺损伤从胰腺炎水肿型向坏死型发展; 局部炎症反应产生的细胞因子进入血液循环, 又通过“瀑布样”级联反应生成大量炎性细胞因子, 产生全身效应, 局部的炎症反应进展成系统性炎症反应综合征, 甚至病情急剧恶化发生弥散性血管内凝血^[9,10].

乌司他丁为从新鲜男性尿液中分离提取出来的蛋白酶抑制剂, 属第三代广谱水解酶抑制剂, 是一种分子量为67 kDa的糖蛋白, 对胰蛋白酶、胰淀粉酶及脂肪酶等酶类有广泛的抑制作用, 有研究表明乌司他丁还具有稳定溶酶体膜、抑制炎症介质过度释放, 并能改善胰腺血液循环, 减少氧自由基的过度释放. 且由于他是从人尿中提取, 免疫原性小, 安全性高, 已被广泛应用于胰腺炎的治疗且获得了良好的效果^[11-15].

IL-6是在炎症刺激下, 由多种细胞释放的介导急性期反应的主要炎症因子之一, IL-6可由多种细胞产生, 包括单核-巨噬细胞、内皮细胞、纤维母细胞、平滑肌细胞等. IL-6可改变胞内G蛋白活性、促进中性粒细胞功能上调、调节各种炎症介质(如细胞因子、黏附分子、NO等)的转录, 在胰腺细胞凋亡中发挥重要作用. 其引起胰腺局部和全身器官损伤的机制可能与其刺激肝细胞产生一系列急性期蛋白、改变细胞内急性期蛋白活性和参与多核中性粒细胞功能上

调等作用有关^[16,17]. 急性胰腺损伤早期IL-6即有变化, 其表达水平与胰腺炎发生及发展密切相关. 发病后24 h内检测血浆IL-6含量, 预测的敏感性为89%-100%, 准确性达91%, 是早期评价胰腺炎严重程度的理想指标^[18,19]. IL-8是具有有效的中性粒细胞趋化和激活活性的细胞因子, 由多种类型细胞以基础分泌或前炎症递质刺激下的形式分泌, 在炎症的过程中, 可由成纤维细胞、单核细胞、上皮细胞等细胞分泌. 其具有激活诱导T、B细胞分化, 增强NK细胞杀伤靶细胞, 促进吞噬等功能, IL-8可吸引中性粒细胞至炎症部位, 包括胰和肺, 激活中性粒细胞使其释放弹力蛋白酶, 并可改变中性粒细胞外形. 此外IL-8对部分(10%)人的外周血T淋巴细胞有趋化作用, T淋巴细胞对IL-8的敏感性比中性粒细胞高2-10倍, 有学者认为高水平的IL-8提示胰腺炎患者有感染和胰腺坏死可能, 还有研究显示入院后1 d内重型胰腺炎患者IL-8含量明显大于轻型胰腺炎患者. 故IL-8也已成为急性胰腺损伤预测和分型的早期标志物^[20,21]. 其已被认为是一个新的中性粒细胞活化肽. 增高的机制可能与胰腺损伤患者的细胞免疫功能受抑, T、B细胞调节紊乱有关; 其次可能由于胰腺损伤刺激单核细胞、上皮细胞, 造成血中IL-8水平增高, 诱导嗜碱性粒细胞释放组胺, 参与局部的炎症反应. 本实验三代显组IL-6、IL-8于术后24 h明显高于对照组, 乌司他丁组升高幅度小于三代显组, 且2 d、6 d值均低于三代显组. 表明乌司他丁可调节IL-6、IL-8的分泌和释放, 从而切断炎症因子的级联效应, 减轻胰腺损伤及全身炎症性反应.

急性胰腺炎时, 酶的异常激活而导致胰腺自身消化, 而胰蛋白酶原激活肽(TAP)则为胰蛋白酶原激活时释放出的多肽, 其位于胰蛋白酶原的氨基末端. 典型的激活肽为6肽或8肽, 分子量67 kDa, 在哺乳动物中有高度同源性. 胰蛋白酶

原异位活化产生的TAP进入血液循环再随尿液排出体外。因此检测TAP变化可直接反映胰蛋白酶原激活的程度,是胰蛋白酶原激活的分子标志物,并具有高度的特异性^[22-24]。TAP一般在发病后数小时即进入血液循环,24 h左右达高峰,有研究指出,急性胰腺炎时,TAP浓度的变化早于其病理变化,已成为胰腺炎早期诊断的最佳指标^[25,26]。本实验乌司他丁组TAP水平低于三代显组,表明乌司他丁可抑制胰酶的激活,从而减少胰酶对胰腺的自身消化,保护胰腺组织。

ERCP插管对十二指肠乳头的创伤能引起Oddi's括约肌水肿、痉挛,继而使胰液外流受阻,胰管内造影剂注射引起的管内压力升高或多次胰管显影能使胰管上皮细胞及胰腺腺泡损伤,主要破坏细胞膜及细胞间的紧密连接,因而使管内容物反流至间质间隙,均能引起胰腺损伤。乌司他丁组淀粉酶水平已明显低于三代显组,表明乌司他丁可以减轻胰腺炎症反应。原因可能与其抑制胰淀粉酶异位活化,防止胰腺进一步水肿及胰管内压增高有关。

目前对ERCP术后胰腺损伤的预防和治疗已有多种方法^[27],如使用生长抑素及乌司他丁静脉途径给药^[28],这些方法虽能对术后胰腺损伤的发生与发展起到一定的作用,但由于药物进入血液循环后需经一定时间才能作用于胰腺组织,起效相对较慢;近些年有人用区域动脉灌注的方法治疗胰腺炎^[29-31],但更适用于急性重症胰腺炎的治疗,且为有创治疗方法,故应用于ERCP术后胰腺损伤的预防和治疗的可性还有待验证。本实验提出ERCP术中使用乌司他丁,对于因造影剂损伤胰腺而致的各种胰酶的活化可以起到一定的抑制作用,减轻胰腺的自身消化,从源头上保护胰腺组织。此方法为ERCP术本身的步骤之一,操作简单,并发症少,且改善了之前传统的治疗方法的治疗滞后性,应用于ERCP术后胰腺损伤的临床预防和治疗有着良好的前景。由于ERCP术后胰腺损伤的发生与注射量及注射速度等因素亦有相关性,故应用于临床时注射造影剂与乌司他丁时的量与速度的掌握还有待研究。

4 参考文献

- 1 许晓倩, 张文俊, 李兆申. ERCP术后胰腺炎. 胰腺病学 2003; 3: 243-247
- 2 曾文红, 白国强. 乌司他丁研究进展. 中华肝胆外科杂志 2001; 7: 52-54
- 3 何俊峰, 山峰. 乌司他丁的临床应用进展. 山东医药

- 2007; 48: 118-119
- 4 郭强, 胡伟明. 乌司他丁预防内镜逆行胰胆管造影术后胰腺炎的系统评价. 世界华人消化杂志 2009; 17: 3561-3567
- 5 Zhang ZF, Yang N, Zhao G, Zhu L, Zhu Y, Wang LX. Preventive effect of ulinastatin and gabexate mesylate on post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis. *Chin Med J (Engl)* 2010; 123: 2600-2606
- 6 Tsujino T, Kawabe T, Omata M. Antiproteases in preventing post-ERCP acute pancreatitis. *JOP* 2007; 8: 509-517
- 7 Pozsar J, Berger Z, Simon K, Kovacsai A, Marosi E, Pap A. Biphasic effect of prostaglandin E1 on the severity of acute pancreatitis induced by a closed duodenal loop in rats. *Pancreas* 1996; 12: 159-164
- 8 Ueki T, Otani K, Kawamoto K, Shimizu A, Fujimura N, Sakaguchi S, Matsui T. Comparison between ulinastatin and gabexate mesylate for the prevention of post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis: a prospective, randomized trial. *J Gastroenterol* 2007; 42: 161-167
- 9 时秀梅, 彭海峰. 内镜逆行胰胆管造影术后胰腺炎的发病机制. 内蒙古中医药 2010; 18: 63-64
- 10 郑利平. 急性胰腺炎患者血清TNF- α , IL-6及IL-8水平的测定及临床意义. 第四军医大学学报 2008; 29: 955-956
- 11 卢海武, 彭和平, 梁建中, 薛平. 乌司他丁在预防注射性胰腺炎中的应用价值. 中国内镜杂志 2002; 8: 87-88
- 12 Seta T, Noguchi Y. Protease inhibitors for preventing complications associated with ERCP: an updated meta-analysis. *Gastrointest Endosc* 2011; 73: 700-706. e1-e2
- 13 Chen S, Shi H, Zou X, Luo H. Role of ulinastatin in preventing post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis: the Emperor's New Clothes or Aladdin's Magic Lamp? *Pancreas* 2010; 39: 1231-1237
- 14 谢紫明, 姜卫东, 李赵梅. 乌司他丁对急性胰腺炎患者炎症细胞因子的调节作用. 中国医师进修杂志 2009; 32: 55-57
- 15 田建林, 郭锐, 苏春燕, 杨国伟, 王振江. 乌司他丁治疗急性胰腺炎临床疗效观察. 山东医药 2008; 48: 40-41
- 16 康海燕. 急性胰腺炎患者血清TNF- α 及IL-6检测的临床意义. 中国现代医生 2010; 48: 26, 28
- 17 黄福利. 乌司他丁对急性重症胰腺炎患者血清IL-6、TNF- α 水平及肝肾功能的影响. 山东医药 2009; 49: 84-85
- 18 田宇, 张永宏, 周力. 大鼠急性胰腺炎血清中IL-6浓度的动态变化. 贵阳医学院学报 2009; 34: 148-153
- 19 张新黎, 张翼, 钱民. TNF- α , IL-6、IL-8在重症急性胰腺炎患者中的变化及临床意义. 中国普通外科杂志 2006; 15: 473-474
- 20 沈卫标, 周晓虹. 加味承气汤对重症急性胰腺炎患者者IL-6、IL-8、TNF- α 水平的影响. 山东中医药大学学报 2011; 35: 134-135
- 21 张晓云, 汪东剑, 余维涛. 血清IL-6、IL-8和TNF- α 在重症急性胰腺炎早期诊断中的临床意义. 胰腺病学 2004; 4: 26-28
- 22 张鸿彦, 夏庆. 胰蛋白酶原激活肽的基础与临床研究进展. 国际消化病杂志 2006; 26: 122-124
- 23 Jun G, Zhi-jun T, Bao-liang Q, Fei L, Jia-bang S. Significance of trypsinogen activation peptides and interleukin-6 in experimental acute pancreatitis. *Zhongguo Yixue Kexueyuan Xuebao* 2011; 33: 205-209
- 24 高长春, 戴存才. 急性胰腺炎患者血清Th17相关因子IL-17、IL-6与TNF- α 水平变化及意义. 中国医药导报 2009; 6: 15-16
- 25 焦健, 王妍. 血浆胰蛋白酶原激活肽的浓度与急性胰腺炎关系的研究. 中国医科大学学报 2005; 34: 359-360

■名词解释

乌司他丁: 是从人尿液中分离并纯化获得的一种蛋白酶抑制剂, 属糖蛋白, 具有抑制胰蛋白酶等各种胰酶活性的作用。

■同行评价

本文通过胰管注射乌司他丁预防 ERCP 术后胰腺的损伤, 有一定新意, 也有临床应用价值。

- 26 范辉, 张洁, 沈云志. 血、尿胰蛋白酶原激活肽对急性胰腺炎的诊断及严重程度判断价值. 中国医师进修杂志 2009; 32: 26-28
- 27 巩鹏, 王忠裕, 邵鹏钧, 宫爱霞, 赵荣宇, 李克军. ERCP 术后胰腺炎的防治. 肝胆外科杂志 2004; 12: 101-103
- 28 蔡蔚. 乌司他丁治疗急性胰腺炎32例疗效分析. 苏州大学学报(医学版) 2006; 26: 1013-1014
- 29 朱椰凡, 张启瑜, 周蒙滔, 刘存丽, 刘纳新. 区域动脉灌注乌司他丁治疗犬急性出血坏死性胰腺炎的机制. 实用医学杂志 2010; 26: 1524-1527
- 30 杨振林, 郑树森, 朱峰, 王荣华, 陈强谱. 两种不同途径应用乌司他丁治疗重症急性胰腺炎的疗效观察. 中华肝胆外科杂志 2005; 11: 101-103
- 31 杜卫东, 沈达明, 袁祖荣, 唐健雄, 程爱群, 竺越. 乌司他丁区域动脉灌注治疗急性出血坏死性胰腺炎的研究. 中华实验外科杂志 2004; 21: 1479-1481

编辑 张姗姗 电编 闫晋利

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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》修回稿须知

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

1 修回稿信件

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

2 稿件修改

来稿经同行专家审查后, 认为内容需要修改、补充或删除时, 本刊编辑部将把原稿连同审稿意见、编辑意见寄回给作者修改, 而作者必须于15 d内将单位介绍信、作者符合要点承诺书、版权转让信等书面材料寄回编辑部, 同时将修改后的电子稿件上传至在线办公系统; 逾期寄回的, 作重新投稿处理。

3 版权

本论文发表后作者享有非专有权, 文责由作者自负。作者可在本单位或本人著作集中汇编出版以及用于宣讲和交流, 但应注明发表于《世界华人消化杂志》××年; 卷(期); 起止页码。如有国内外其他单位和个人复制、翻译出版等商业活动, 须征得《世界华人消化杂志》编辑部书面同意, 其编辑版权属本刊所有。编辑部可将文章在《中国学术期刊光盘版》等媒体上长期发布; 作者允许该文章被美国《化学文摘》、《荷兰医学文摘库/医学文摘》、俄罗斯《文摘杂志》、《中国生物学文摘》等国内外相关文摘与检索系统收录。

利用窄带成像技术观察毛细血管形态在结直肠息肉样病变鉴别诊断中的价值

任晶, 江学良

任晶, 辽宁医学院校外培养基地 中国人民解放军济南军区总医院消化科 山东省济南市 250031

江学良, 中国人民解放军济南军区总医院消化科 山东省济南市 250031

任晶, 硕士, 主要研究方向是消化系统疾病内镜下的诊断与治疗。
作者贡献分布: 此课题由江学良与任晶设计; 病例选择、临床资料整理、数据分析和文章起草由任晶完成; 课题设计、文章修改和审阅由江学良完成。

通讯作者: 江学良, 教授, 250031, 山东省济南市师范路25号, 中国人民解放军济南军区总医院消化科. jiangxueliang678@126.com
收稿日期: 2011-11-16 修回日期: 2012-01-12

接受日期: 2012-02-27 在线出版日期: 2012-02-28

Narrow-band imaging of meshed capillary vessels for differential diagnosis of colorectal lesions

Jing Ren, Xue-Liang Jiang

Jing Ren, Jinan Postgraduate School Affiliated to Liaoning Medical College; Department of Gastroenterology, General Hospital of Jinan Military Command of Chinese PLA, Jinan 250031, Shandong Province, China

Xue-Liang Jiang, Department of Gastroenterology, General Hospital of Jinan Military Command of Chinese PLA, Jinan 250031, Shandong Province, China

Correspondence to: Xue-Liang Jiang, Professor, Department of Gastroenterology, General Hospital of Jinan Military Command of Chinese PLA, 25 Shifan Road, Jinan 250031, Shandong Province, China. jiangxueliang678@126.com
Received: 2011-11-16 Revised: 2012-01-12

Accepted: 2012-02-27 Published online: 2012-02-28

Abstract

AIM: To evaluate the value of narrow-band imaging (NBI) in tissue characterization and differential diagnosis.

METHODS: A series of 75 patients with 116 colorectal lesions were studied. According to Yoshiki Wada's typing method, the vascular patterns of colorectal lesions were divided into six species: honey-comb, faint, network, dense, irregular, and sparse. During NBI, the microvascular architecture on the surface of the detected lesions was observed. Results of NBI were compared with histological results.

RESULTS: Most hyperplastic polyps showed

a faint pattern. The vascular patterns of adenomas were mainly the network or dense pattern. The major vascular patterns of cancers were the irregular and sparse patterns. When we assumed that the faint pattern was diagnostic for hyperplastic polyps, we could differentiate between neoplastic and non-neoplastic lesions with a sensitivity of 94.6% and a specificity of 78.6%. The accuracy, positive predictive value and negative predictive value of capillary patterns (CP) under NBI were 88.8%, 88.6% and 89.2%, respectively ($P < 0.01$). Likewise, irregular and sparse patterns were assumed to be indices of cancer, and the sensitivity, specificity and accuracy were 100.0%, 87.5% and 91.4%, respectively ($P < 0.01$). When lesions < 10 mm were classified into 2 groups: polyps with invisible or faintly visible meshed capillary (MC) vessels as nonneoplastic and those with clearly visible MC vessels as neoplastic, the sensitivity, specificity, positive predictive value, negative predictive value and accuracy were 89.7%, 80.5%, 81.4%, 89.2% and 85.0%, respectively ($P < 0.01$).

CONCLUSION: NBI is valuable for distinguishing between neoplastic and non-neoplastic lesions, as well as between cancers and adenomas, and for differential diagnosis of lesions < 10 mm.

Key Words: Narrow-band imaging; Capillary patterns; Colorectal lesions; Differential diagnosis

Ren J, Jiang XL. Narrow-band imaging of meshed capillary vessels for differential diagnosis of colorectal lesions. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2012; 20(6): 473-478

摘要

目的: 探讨利用窄带成像技术(narrow band imaging, NBI)观察毛细血管形态(capillary patterns, CP)对结直肠息肉样病变鉴别诊断的价值。

方法: 75例患者接受NBI结肠镜检查共发现病变部位116处。根据Yoshiki的分型方法, 将结

■背景资料

目前应用窄带成像技术(narrow band imaging, NBI)结肠镜可以在结直肠息肉样病变的表面观察到毛细血管, 但其临床的应用价值尚不确定, 尤其是针对直径 < 10 mm的小息肉的鉴别诊断能力尚不明确。

■同行评议者

姜春萌, 教授, 大连医科大学附属第二医院消化内科; 姜相君, 主任医师, 青岛市市立医院消化内科

■相关报道

Machida等研究表明NBI技术在肿瘤性病变和非肿瘤性病变的鉴别诊断方面等同于色素内镜。

直肠病变的CP分为6种: 蜂窝状结构型、模糊结构型、网状结构型、密度增高型、不规则结构型、稀疏结构型。利用NBI下观察到的CP进行鉴别诊断, 并与病理结果对照判定其敏感性、特异性及准确率。

结果: 在116例结直肠病变中增生性息肉毛细血管形态多表现为模糊结构型, 而腺瘤性息肉的毛细血管形态表现为网状结构型和密度增高型, 癌症的毛细血管形态多表现为不规则型和稀疏结构型。利用此分型方法鉴别肿瘤性病变和非肿瘤性病变的敏感性和特异性分别是94.6%和78.6%, 准确性88.8%, 阳性预测值(positive predictive value, PPV)88.6%, 阴性预测值(negative predictive value, NPV)89.2% ($P<0.01$)。同样, 对于腺瘤性息肉和癌症的鉴别诊断的敏感性和特异性分别是100.0%和87.5%, 准确性91.4% ($P<0.01$)。将直径 <10 mm的小息肉按毛细血管的有无进行鉴别诊断的敏感性和特异性分别是89.7%和80.5%, PPV81.4%, NPV89.2%, 准确性85.0% ($P<0.01$)。

结论: NBI结肠镜观察结直肠病变CP对于鉴别肿瘤性病变与非肿瘤性病变, 以及腺瘤性息肉与癌症具有可靠的诊断价值。对于直径 <10 mm小息肉的肿瘤性及非肿瘤性的鉴别诊断方面NBI结肠镜也具有很好作用。

关键词: 窄带成像技术; 毛细血管形态; 结直肠病变; 鉴别诊断

任磊, 江学良. 利用窄带成像技术观察毛细血管形态在结直肠息肉样病变鉴别诊断中的价值. 世界华人消化杂志 2012; 20(6): 473-478

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/20/473.asp>

0 引言

一些研究证实增生性息肉和一些非肿瘤性结直肠息肉无需内镜下处理, 因为他们属于良性病变且没有恶变趋势^[1,2]。相反的, 腺瘤-癌的发展顺序说明大肠癌是从腺瘤性息肉发展而来, 为预防大肠癌的发生应该常规切除腺瘤性息肉^[3,4]。因此就要求内镜医生具有在结肠镜检查过程中及时准确鉴别出肿瘤性与非肿瘤性病变的能力^[5]。窄带成像技术(narrow band imaging, NBI)可在无任何染料的情况下达到增强黏膜表面的组织形态结构尤其是毛细血管形态结构的效果^[6]。过去观察者经常通过色素内镜观察结直肠黏膜表面的腺管开口形态^[7], 利用此方法来鉴别大肠息肉样

病变的肿瘤性与非肿瘤性^[8,9]。现在我们可以通过NBI观察病变黏膜表面毛细血管形态来鉴别病变的性质。本实验的研究目的即是评价NBI结肠镜在结直肠病变中的诊断价值。

1 材料和方法

1.1 材料 自2010-07/2011-05共有75例患者来我院接受NBI结肠镜检查。该组患者均由同一位有经验的内镜医师进行检查, 共发现116处大肠新生物或息肉样病变, 其中男51例, 女24例, 年龄22-82岁, 平均年龄 54.5 ± 11 岁。所有病变均采用传统白光成像和NBI成像2种方法进行观察。通过辨认阑尾开口、Y型盲肠皱襞和回盲瓣结构以及末端小肠进境来证实插镜到达盲肠。选择患有结肠新生物或息肉性疾病并愿意进行NBI大肠镜检查的患者被纳入本研究。排除对象: (1)炎症性肠病患者(溃疡性结肠炎, 克罗恩病等)、家族性大肠腺瘤病患者; (2)肠道准备欠佳, 影响进镜观察的患者; (3)不能忍受内镜痛苦而未送达回盲部的患者。采用内镜下治疗或外科手术将病变切除。116例病变中94例采用内镜下切除方法, 22例采用外科手术切除法。

1.2 方法

1.2.1 检查: 使用Olympus公司生产的CF-Q260AZI肠镜及NBI和放大系统检查, 染料采用0.5%的美蓝染色。术前4-6 h口服聚乙二醇电解质散剂做肠道清洁准备。常规观察模式下进镜至回盲部, 发现黏膜异常后, 按序进行: (1)用普通白光成像观察结直肠黏膜, 发现病变后观察病变的大体形态; (2)通过面板开关切换成NBI观察模式, 观察腺管开口形态及毛细血管形态并进行评价分型; (3)对病灶多点活检(必要时可行高频电切除后再送检)、病理切片、HE染色, 由一位有经验的病理科医生进行病理组织学诊断。

1.2.2 分型标准: 本研究借鉴了Yoshiki的分型方法^[10]。将病变的毛细血管形态分为6种: 正常肠黏膜的毛细血管走行呈现蜂窝状; 增生性息肉的毛细血管显示不清晰称为“模糊结构型”; 管状腺瘤毛细血管形态显示为规则的“网状结构型”; 绒毛状腺瘤和管状-绒毛状腺瘤的毛细血管发展的更粗一些, 称为“密度增高型”; 隆起型的黏膜下浸润癌毛细血管形态表现为增粗和极不规则, 称为“不规则结构型”, 这种毛细血管形态具有网状结构中断, 毛细血管弯曲走行, 毛细血管直径显著增粗(是周围网状毛细血管直径的2倍以上)的特征; 相反的, 凹陷型病变,

表 1 结直肠病变的位置与大小

	病理诊断		
	增生性息肉	腺瘤性息肉	癌
数量 n (%)	42(36.2)	52(44.8)	22(19.0)
大小(cm)	0.46 ± 0.29	0.91 ± 0.90	4.96 ± 1.52
位置			
右半结肠	16	7	0
左半结肠	16	20	5
直肠	110	25	17

表 2 毛细血管形态与病理诊断比较

毛细血管形态	病理诊断(n)			总计
	癌	腺瘤性息肉	增生性息肉	
模糊结构型	0	4	33	37
网状结构型	0	35	9	44
密度增高型	0	7	0	7
不规则结构型	13	6	0	19
稀疏结构型	9	0	0	9
总计	22	52	42	116

尤其是凹陷型浸润性癌的特点表现为毛细血管的减少,称为“稀疏结构型”。

1.2.3 处理方法:病变内镜下诊断为非肿瘤性病变和进展期癌变的采用活体检查术;病变经鉴定为腺瘤性息肉的采用热活检切除术、EMR术;扁平隆起型病变或 >5 mm的病变多采用热圈套切除术、ESD或EMR术^[11,12]。术后行病理学检查,以显微镜下诊断为准,作为最后诊断,并做对比,进行其准确性分析。

统计学处理 应用SPSS16.0统计软件进行分析,以病理学检查结果作为金标准。计数资料用频数表示。计算NBI对病变性质判定的敏感性、特异性、准确性、阳性预测值和阴性预测值。评价NBI的鉴别诊断能力采用 χ^2 检验, $P<0.05$ 认为差异有统计学意义。

2 结果

患者的病理情况统计结果见表1。

2.1 毛细血管形态分型与病理诊断的分布 在本研究中,89.2%增生性息肉的CP为模糊结构型,82.4%腺瘤性息肉的CP表现为网状结构型和密度增高型,78.6%浸润癌CP表现为不规则型和稀疏结构型(表2)。

2.2 肿瘤性病变与非肿瘤性病变的鉴别诊断 假设CP为模糊结构型的病变诊断为增生性息肉,鉴别肿瘤性病变和非肿瘤性病变的敏感性和特

表 3 利用毛细血管分型鉴别肿瘤性病变和非肿瘤性病变

CP分型	病理诊断(n)		
	肿瘤性病变	非肿瘤性病变	总计
其他	70	9 ^b	79
模糊结构型	4	33 ^b	37
总计	74	42 ^b	116

其他:网状结构型、密度增高型、不规则结构型和稀疏结构型。

^b $P<0.01$ vs 肿瘤性病变。

表 4 利用毛细血管分型鉴别诊断腺瘤性息肉和癌症

CP分型	病理诊断(n)		
	癌症	腺瘤性息肉	总计
不规则结构型/稀疏结构型	22	6 ^b	28
网状结构型/密度增高型	0	42 ^b	42
总计	22	48 ^b	70

^b $P<0.01$ vs 癌症。

异性分别是94.6%(70/74)和78.6%(33/42),总准确度是88.8%(70+33/116)。诊断肿瘤性病变的准确性,阳性预测值(PPV)88.6%(70/79);诊断非肿瘤性病变的准确性,阴性预测值(NPV)89.2%(33/37)($\chi^2=66.03$, $P<0.01$,表3)。

2.3 腺瘤性息肉与癌症的鉴别诊断 当假设不规则型和稀疏结构型是肿瘤性病变中的癌症时,其敏感性和特异性分别是100.0%(22/22)和87.5%(42/48),准确性是91.4%(22+42/70)($\chi^2=48.13$, $P<0.01$,表4)。

2.4 小息肉的肿瘤性与非肿瘤性的鉴别诊断 对于直径 <10 mm的小息肉,进行重新整理与分析发现通过观察毛细血管的有无可判断其病变的性质(图1)。其中45个患者的80处病变,经鉴定共80个病变中包括41(51.3%)个增生性息肉和39(48.7%)个腺瘤性息肉。利用NBI结肠镜观察毛细血管的有无作为诊断结直肠病变肿瘤性与非肿瘤性的标准,其敏感性和特异性分别是89.7%(35/39)和80.5%(33/41),准确性是85.0%(35+33/80),PPV81.4%(35/43),NPV89.2%(33/37),($\chi^2=39.66$, $P<0.01$,表5)。

3 讨论

染色内镜是目前用于组织学特征观察和鉴别诊断的方法。Kudo等^[13]报道染色放大内镜是一种对结直肠肿瘤性病变提供准确且即时的组织学评估方法,但临床上染色加放大内镜检查耗时

■创新盘点

本研究发现利用NBI结肠镜观察直径小于10 mm的小息肉的毛细血管,通过判断其毛细血管的有无来鉴别诊断其性质的方法简便且实用,使临床上对于小息肉的处理方式上存在的争议得到了很好的解决。

■应用要点

利用NBI结肠镜观察结肠息肉样病变表面的毛细血管形态,可对该病变的性质作出及时且准确的判断,尤其是对于小息肉的临床处理方式的选择有较好的指导作用。

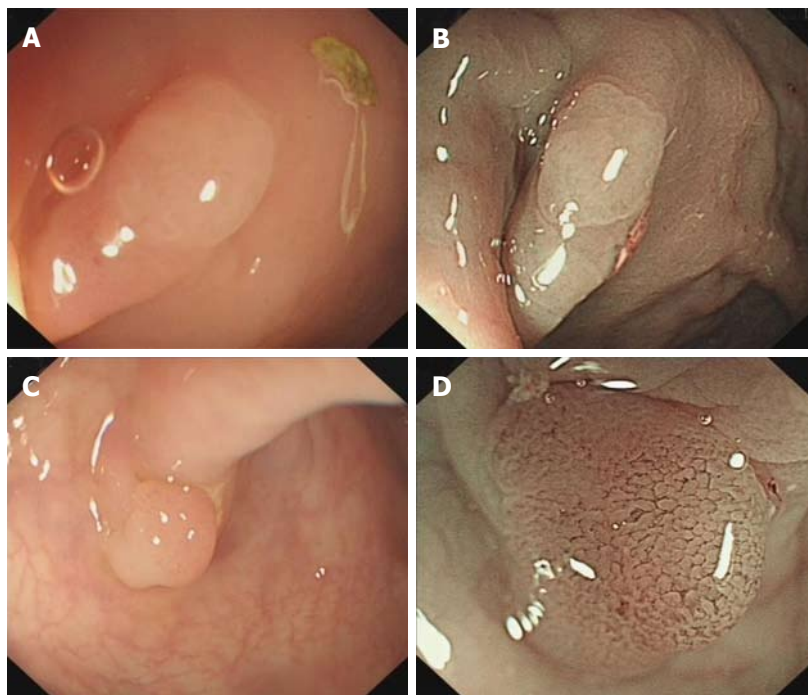


图 1 NBI结肠镜评估小息肉的毛细血管形态。A, B: 病变部位毛细血管模糊看不清, 此病变的病理诊断结果为增生性息肉(A: 普通白光模式; B: NBI模式); C, D: 病变部位可清晰看到毛细血管, 此病变的病理诊断为腺瘤性息肉(C: 普通白光模式; D: NBI模式)。

表 5 NBI结肠镜观察毛细血管有无与病理诊断的关系

	病理诊断(n)		合计
	肿瘤性病变	非肿瘤性病变	
毛细血管(+)	35	8 ^b	43
毛细血管(-)	4	33 ^b	37
合计	39	41 ^b	80

^b $P < 0.01$ vs 肿瘤性病变。

长且繁琐。近年来,很多报道指出NBI技术可作为一种新进的有效的检出结直肠病变的方法^[14]。然而,Adler等^[15]报道指出,NBI结肠镜与染色内镜相比在提高腺瘤性息肉的检出率方面并无明显优势。但本研究的宗旨在于利用白光成像发现病变后通过NBI结肠镜来观察病变的组织学特点。

一些报道证实NBI技术在肿瘤性和非肿瘤性病变的鉴别诊断方面具有一定的作用。Machida等^[16]报道NBI技术在肿瘤性病变和非肿瘤性病变的鉴别诊断方面等同于色素内镜。Hirata等^[17]报道NBI放大内镜对于结直肠肿瘤性病变腺窝开口的诊断标准与色素放大内镜的诊断标准相似。Sano等^[18]报道NBI结肠镜在诊断病变性质方面的准确性与色素内镜相似。East等^[19]报道NBI技术还可用于溃疡性结肠炎患者的黏膜表面肿瘤性病变和非肿瘤性病变的鉴别诊断。这些报道均证实了NBI技术在无需任何染料的情况下对于普通内镜无法观察的病变可更清晰的显示出来。

先前很多的报道评价NBI在检出率方面的作用,但很少有报道提及NBI结合放大内镜对于病变性质的预测方面的作用。有研究人员指出NBI对腺窝开口的形态结构有增强的作用^[19]。但NBI是基于胃肠道黏膜表面毛细血管结构放大而发明的。因此,用NBI观察到的是病变的毛细血管形态,而毛细血管形态的可视化是非常重要的,因为他与结直肠病变的组织学特征联系的很紧密,可以及时且准确判断出病变的组织学分型,从而指导临床处理方式的正确选择。

另外,本研究对于<10 mm的小息肉进行了单独对比研究,虽然大>10 mm的腺瘤性息肉普遍认为应该被切除,但对于<10 mm的小息肉的处理方式还存在很多的争议。有很多的处理方式包括切除、只做活检或者不处理。近年来,有很多报道显示,通过结肠镜检查发现<10 mm的结肠癌的发现率上升至7%^[20-22]。这就警告我们对于小型病变的检查更为重要,需要选择性进行处理。日本研究发现6-9 mm的小息肉与黏膜内癌有同样发展成为进展期癌的危险性,而<6 mm的小息肉恶变的危险性与结肠镜检查过程中未发现息肉的患者的危险性相当^[23]。因为腺瘤性息肉被认为是大肠癌的癌前病变,常规应切除病变。但也有研究表明在结肠镜检查过程中发现的息肉样病变约有10%-30%为非肿瘤性息肉,而这些息肉并不需要切除^[24]。这就要求内镜医生在结肠镜检查过程中对于<10 mm的小息肉的性质也具有较强的判断能力。然而普

通白光成像对小息肉性质的判断能力相对较差, 无论是增生性息肉还是腺瘤性息肉均显示为表面光滑的广基隆起, 几乎无法判断息肉的性质。但在NBI结肠镜下可清晰地显示出息肉黏膜表面的毛细血管形态, 而我们只需要通过观察毛细血管的有无来鉴别诊断病变的肿瘤性与非肿瘤性, 方法简便且准确性相对较高。本研究的80个小型息肉中肿瘤性病变占到48.8%。利用NBI结肠镜观察的结果分析过程中, 发现有4例无毛细血管的病变被误诊为非肿瘤性病变, 而这些息肉的病理诊断是腺瘤性息肉。在分析过程中发现这些病变均是直径<3 mm的息肉, 而对于这些息肉的毛细血管的目测观察比较困难。另一方面, 有8个息肉被误诊为肿瘤性病变(存在毛细血管), 而这些病变的病理诊断是增生性息肉。可能在操作过程中这些小的息肉在组织学上定位是比较困难^[25], 并且在热活检切除术的操作过程中, 不可避免地有大部分组织被烧毁而导致病理检查无法准确的判断。然而, 对于<3 mm的息肉和一些不典型的增生性息肉, 使用NBI结肠镜观察在诊断上所遇到的困难有待于将来的研究解决。

过去一些研究显示, 进行结肠镜检查发现的息肉中50%以上是息肉^[26], 而息肉中有50%以上表现为腺瘤性息肉^[27]。因此, 依靠病理诊断来判断患者的小息肉性质成为了临床诊断的关键。依照美国胃肠内镜检查协会2005年出版的指南中指出, 进行结肠镜检查的过程中当遇到息肉、较大的病变或结肠狭窄时应尽量获得其组织学诊断^[28]。然而, 如果在结肠镜的检查过程中就能准确地判断出病变的肿瘤性和非肿瘤性, 这就可大大减少不必要的活检术或切除术。在本研究的基础上, 利用NBI结肠镜观察毛细血管形态可大大减少资源的浪费, 降低活检数量, 降低检查总时间和不必要的息肉切除所带来并发症的风险。

本研究中, 我们通过区别毛细血管形态的不同来鉴别结直肠病变的肿瘤性和非肿瘤性。East等^[29]报道显示, 毛细血管形态的增强对于病变鉴别诊断的准确性被证实和腺窝开口形态诊断的准确性是一致的。这就表明NBI代替色素内镜是有可能的。在将来的研究中需要评估的是NBI和色素内镜在结直肠病变的鉴别诊断方面哪一个更好, 哪一种评估手段更易重复、简单和快速。

总之, NBI结肠镜在肿瘤性病变和非肿瘤性

病变的鉴别诊断, 以及癌症和腺瘤性息肉的鉴别诊断方面是非常有价值的。在决定处理方式的选择上(内镜下处理或外科手术处理), NBI技术对于毛细血管形态的分析也是非常有帮助的工具。

4 参考文献

- 1 Bond JH. Polyp guideline: diagnosis, treatment, and surveillance for patients with colorectal polyps. Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 3053-3063
- 2 Tung SY, Wu CS, Su MY. Magnifying colonoscopy in differentiating neoplastic from nonneoplastic colorectal lesions. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 2628-2632
- 3 Morson B. President's address. The polyp-cancer sequence in the large bowel. *Proc R Soc Med* 1974; 67: 451-457
- 4 Winawer SJ, Zauber AG, Ho MN, O'Brien MJ, Gottlieb LS, Sternberg SS, Wayne JD, Schapiro M, Bond JH, Panish JF. Prevention of colorectal cancer by colonoscopic polypectomy. The National Polyp Study Workgroup. *N Engl J Med* 1993; 329: 1977-1981
- 5 Emura F, Saito Y, Taniguchi M, Fujii T, Tagawa K, Yamakado M. Further validation of magnifying chromocolonoscopy for differentiating colorectal neoplastic polyps in a health screening center. *J Gastroenterol Hepatol* 2007; 22: 1722-1727
- 6 Gono K, Obi T, Yamaguchi M, Ohyama N, Machida H, Sano Y, Yoshida S, Hamamoto Y, Endo T. Appearance of enhanced tissue features in narrow-band endoscopic imaging. *J Biomed Opt* 2004; 9: 568-577
- 7 Kudo S, Hirota S, Nakajima T, Hosobe S, Kusaka H, Kobayashi T, Himori M, Yagyu A. Colorectal tumours and pit pattern. *J Clin Pathol* 1994; 47: 880-885
- 8 Tanaka S, Haruma K, Nagata S. Diagnosis of invasion depth in early colorectal carcinoma by pit pattern analysis with magnifying endoscopy. *Dig Endosc* 2001; 13: S2-S5
- 9 Fu KI, Sano Y, Kato S, Fujii T, Nagashima F, Yoshino T, Okuno T, Yoshida S, Fujimori T. Chromoendoscopy using indigo carmine dye spraying with magnifying observation is the most reliable method for differential diagnosis between non-neoplastic and neoplastic colorectal lesions: a prospective study. *Endoscopy* 2004; 36: 1089-1093
- 10 Wada Y, Kudo SE, Kashida H, Ikehara N, Inoue H, Yamamura F, Ohtsuka K, Hamatani S. Diagnosis of colorectal lesions with the magnifying narrow-band imaging system. *Gastrointest Endosc* 2009; 70: 522-531
- 11 Soetikno RM, Gotoda T, Nakanishi Y, Soehendra N. Endoscopic mucosal resection. *Gastrointest Endosc* 2003; 57: 567-579
- 12 Uraoka T, Fujii T, Saito Y, Sumiyoshi T, Emura F, Bhandari P, Matsuda T, Fu KI, Saito D. Effectiveness of glycerol as a submucosal injection for EMR. *Gastrointest Endosc* 2005; 61: 736-740
- 13 Kudo S, Tamura S, Nakajima T, Yamano H, Kusaka H, Watanabe H. Diagnosis of colorectal tumorous lesions by magnifying endoscopy. *Gastrointest Endosc* 1996; 44: 8-14

■同行评价

作者利用窄带成像技术鉴别结直肠肿瘤性病变与非肿瘤性病变, 国内研究较少。本文立题新颖、研究内容具有实际意义。

- 14 Sano Y, Horimatsu T, Katagiri A, Muto M, Tajiri H, Yoshida S. Magnified observation of microvascular architecture using narrow band imaging (NBI) for the differential diagnosis between non-neoplastic and neoplastic colorectal lesion. *Gastrointestinal Endoscopy* 2006; 63: AB102
- 15 Adler A, Pohl H, Papanikolaou IS, Abou-Rebyeh H, Schachschal G, Veltzke-Schlieker W, Khalifa AC, Setka E, Koch M, Wiedenmann B, Rösch T. A prospective randomised study on narrow-band imaging versus conventional colonoscopy for adenoma detection: does narrow-band imaging induce a learning effect? *Gut* 2008; 57: 59-64
- 16 Machida H, Sano Y, Hamamoto Y, Muto M, Kozu T, Tajiri H, Yoshida S. Narrow-band imaging in the diagnosis of colorectal mucosal lesions: a pilot study. *Endoscopy* 2004; 36: 1094-1098
- 17 Hirata M, Tanaka S, Oka S, Kaneko I, Yoshida S, Yoshihara M, Chayama K. Magnifying endoscopy with narrow band imaging for diagnosis of colorectal tumors. *Gastrointest Endosc* 2007; 65: 988-995
- 18 Sano Y, Muto M, Tajiri H, Ohtsu A, Yoshida S. Optical/digital chromoendoscopy during colonoscopy using narrow-band imaging system. *Digestive Endoscopy* 2005; 17: 43-48
- 19 East JE, Suzuki N, von Herbay A, Saunders BP. Narrow band imaging with magnification for dysplasia detection and pit pattern assessment in ulcerative colitis surveillance: a case with multiple dysplasia associated lesions or masses. *Gut* 2006; 55: 1432-1435
- 20 Shida H, Ban K, Matsumoto M, Masuda K, Imanari T, Machida T, Yamamoto T, Inoue T. Asymptomatic colorectal cancer detected by screening. *Dis Colon Rectum* 1996; 39: 1130-1135
- 21 Emura F, Saito Y, Matsuda T, Uraoka T, Nakajima T, Hisatomo H, Mashimo Y, Fujii T, Saito D. Colorectal Cancer Less Than 10 mm. Should We Look At Small Lesions During Screening Colonoscopy? *Gastrointest Endosc* 2006; 63: AB199
- 22 Baba Y, Suzuki Y, Kobayashi M, Azumaya M, Takeuchi M, Shioji K, Honma T, Narisawa R, Ajioka Y, Asakura H. Superficial depressed-type cancer monitored by colonoscopy through the early phase of invasion. *Endoscopy* 2002; 34: 738-741
- 23 Fujii T, Sano Y, Lishi H. Colorectal cancer screening in Japan: results of the multicenter retrospective cohort study. *Gastroenterology* 2002; 122: A481
- 24 Vatn MH, Stalsberg H. The prevalence of polyps of the large intestine in Oslo: an autopsy study. *Cancer* 1982; 49: 819-825
- 25 Tamura S, Onishi T, Kuratani Y, Mizuta H, Hiqashidani Y, Onishi S, Hiroi M. Evaluation of the diagnostic accuracy rate of minute colonic adenomas: high-resolution magnifying chromoendoscopy vs histopathology of a biopsy forceps specimen. *Gastrointest Endosc* 2007; 65: AB94
- 26 Weston AP, Campbell DR. Diminutive colonic polyps: histopathology, spatial distribution, concomitant significant lesions, and treatment complications. *Am J Gastroenterol* 1995; 90: 24-28
- 27 Wayne JD, Lewis BS, Frankel A, Geller SA. Small colon polyps. *Am J Gastroenterol* 1988; 83: 120-122
- 28 Davila RE, Rajan E, Adler D, Hirota WK, Jacobson BC, Leighton JA, Qureshi W, Zuckerman MJ, Fanelli R, Hambrick D, Baron TH, Faigel DO. ASGE guideline: the role of endoscopy in the diagnosis, staging, and management of colorectal cancer. *Gastrointest Endosc* 2005; 61: 1-7
- 29 East JE, Suzuki N, Saunders BP. Comparison of magnified pit pattern interpretation with narrow band imaging versus chromoendoscopy for diminutive colonic polyps: a pilot study. *Gastrointest Endosc* 2007; 66: 310-316

编辑 张姗姗 电编 闫晋利

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

• 消息 •

中国科技信息研究所发布《世界华人消化杂志》 影响因子 0.694

本刊讯 2011-12-02, 一年一度的中国科技论文统计结果由中国科技信息研究所(简称中信所)在北京发布。《中国科技期刊引证报告(核心版)》统计显示, 2010年《世界华人消化杂志》总被引频次3458次, 影响因子0.694, 综合评价总分60.6分, 分别位居内科学类49种期刊的第5位、第7位、第6位, 分别位居1998种中国科技论文统计源期刊(中国科技核心期刊)的第79位、第320位、第190位; 其他指标: 他引率0.83, 被引半衰期4.9, 来源文献量712, 文献选出率0.90, 参考文献量17963, 平均引文数25.23, 平均作者数4.35, 地区分布数29, 机构分布数349, 基金论文比0.45, 海外论文比0.01。(编辑部主任: 李军亮 2012-01-01)

microRNAs与幽门螺杆菌相关性胃疾病的研究进展

董奇观, 袁媛

董奇观, 袁媛, 中国医科大学附属第一医院肿瘤研究所暨普通外科研究所肿瘤病因与筛查研究室 辽宁省高校肿瘤病因与预防重点实验室 辽宁省沈阳市 110001

董奇观, 在读硕士, 主要从事消化系统肿瘤的病因研究.

作者贡献分布: 本文综述由董奇观完成; 袁媛审校.

通讯作者: 袁媛, 教授, 博士生导师, 110001, 辽宁省沈阳市, 中国医科大学附属第一医院肿瘤研究所暨普通外科研究所肿瘤病因与筛查研究室; 辽宁省高校肿瘤病因与预防重点实验室. yyuan3@hotmail.com

电话: 024-83282153

收稿日期: 2011-11-27 修回日期: 2012-01-21

接受日期: 2012-02-26 在线出版日期: 2012-02-28

Research progress of microRNAs and *Helicobacter pylori*-associated gastric diseases

Qi-Guan Dong, Yuan Yuan

Qi-Guan Dong, Yuan Yuan, Tumor Etiology and Screening Department of Cancer Institute and General Surgery, the First Affiliated Hospital of China Medical University, the Key Laboratory of Cancer Control in Liaoning Province, Shenyang 110001, Liaoning Province, China

Correspondence to: Yuan Yuan, Professor, Tumor Etiology and Screening Department of Cancer Institute and General Surgery, the First Affiliated Hospital of China Medical University, the Key Laboratory of Cancer Control in Liaoning Province, Shenyang 110001, Liaoning Province, China. yyuan3@hotmail.com

Received: 2011-11-27 Revised: 2012-01-21

Accepted: 2012-02-26 Published online: 2012-02-28

Abstract

Helicobacter pylori (*H. pylori*) is a major risk factor for gastritis, gastric mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma and gastric cancer. The role of *H. pylori* in the pathogenesis of gastric diseases has been proposed, but the detailed molecular mechanism remains unclear. MicroRNAs (miRNAs) are a class of very conserved and endogenous non-coding RNAs consisting of 19-24 nucleotides in length that regulate the expression of target genes at the post-transcriptional level. They are involved in important biological processes related to proliferation, apoptosis, differentiation, metastasis, angiogenesis and immune response. Recently, many studies found that miRNAs are aberrantly expressed and participated in the pathogenesis

of the *H. pylori*-associated gastric diseases. This paper reviews the recent progress in understanding the relationship between miRNAs and *H. pylori*-associated gastric diseases.

Key Words: *Helicobacter pylori*; MicroRNAs; Gastric disease

Dong QG, Yuan Y. Research progress of microRNAs and *Helicobacter pylori*-associated gastric diseases. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2012; 20(6): 479-485

摘要

幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)作为一种环境致病因素,与胃炎、胃黏膜相关淋巴组织(MALT)淋巴瘤、胃癌等胃部疾病有着密切的病因学联系. 尽管*H. pylori*在胃疾病中的作用早已被阐述,但其具体的分子机制尚不清楚. 微小RNA(microRNAs, miRNAs)是近年来新发现的一类高度保守、长度约为19-24个核苷酸(nucleotide, nt)的内源性非编码单链RNA,在转录后水平调控基因的表达,可能参与增殖、凋亡、分化、转移、血管形成、免疫应答等重要的生物学过程. 最近的研究发现在*H. pylori*相关性胃疾病中,一些miRNAs的表达发生变化并参与疾病发生、发展过程. 本文对近年来与*H. pylori*相关性胃疾病发病相关的miRNAs的研究进展予以综述.

关键词: 幽门螺杆菌; microRNAs; 胃疾病

董奇观, 袁媛. microRNAs与幽门螺杆菌相关性胃疾病的研究进展. 世界华人消化杂志 2012; 20(6): 479-485

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/20/479.asp>

0 引言

幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)是一种环境致病因素,与胃炎、消化性溃疡、胃黏膜相关淋巴组织淋巴瘤、胃癌等胃部疾病都有着密切的病因学联系,1994年世界卫生组织国际癌症研究机构(International Agency for Research on Cancer, IARC)正式将其列为 I 类致癌物. 尽管*H. pylori*在胃疾病中的作用早已

■背景资料

幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)作为环境致病因素,与胃炎、消化性溃疡、胃黏膜相关淋巴组织淋巴瘤、胃癌等多种胃部疾病有着密切的病因学联系,被世界卫生组织国际癌症研究机构列为 I 类致癌物,其致病机制是一个综合的较为复杂的过程,是多因素作用的结果.

■同行评议者

陈国忠, 副教授, 广西中医学院第一附属医院消化内科

■ 研发前沿

*H. pylori*致病机制涉及炎症、免疫、泌酸、氧化等多个方面,有毒素因子、细胞因子、自由基、毒力基因等多种致病因子参与,其具体的分子生物学机制尚未完全阐明。

被阐述,但其具体的分子机制尚不清楚。微小RNA(microRNAs, miRNAs)是近来新发现的一类高度保守、长度约为19-24 nt的内源性非编码单链RNA,通过与靶基因mRNA的3'端非翻译区(3'-UTR)互补结合,促进靶基因mRNA的降解或抑制其翻译,从而在转录后水平调控靶基因的表达,可能参与增殖、凋亡、分化、转移、血管形成、免疫应答等重要的生物学过程^[1,2]。*H. pylori*感染可引起胃黏膜组织中一系列miRNAs的表达水平变化,进而通过影响胃黏膜的免疫和炎症反应、氧化损伤强度和异常调节某些癌基因或抑癌基因的表达,从而参与*H. pylori*相关性胃疾病的发生、发展过程。本文综述近年来与*H. pylori*相关性胃疾病发病相关的miRNAs的研究进展。

1 microRNAs的生物起源和功能

miRNAs基因转录是由RNA多聚酶II催化完成的,首先形成miRNA初级转录产物(primary miRNA, pri-miRNA),然后在细胞核中酶-蛋白质复合体(Drosha酶-DGCR8蛋白)的作用下, pri-miRNA产生大约70 nt大小的发卡状前体miRNA(precursor miRNA, pre-miRNA),由核转运受体exportin-5转运到胞浆中,经Dicer酶剪切产生大约19-24 nt的双链miRNA。其中只有一条单链可以选择性结合到RNA诱导的基因沉默复合物(RNA-induced silencing complex, RISC)中而成为成熟的miRNA,通过与靶基因mRNA碱基配对引导RISC降解靶mRNA或阻碍翻译过程^[3-7]。同一miRNA可以调控多个mRNA分子,不同的miRNA也可以协同调控同一mRNA。迄今,在153个物种中已发现19 724个成熟的miRNA(数据来源于miRBase Sequence Database)。根据预测,人类细胞中约1/3的蛋白编码基因受miRNAs的调控^[8]。

编码miRNAs的基因位于基因间区或内含子中,一些成簇存在,可能彼此之间在功能上存在协同作用。Calin等^[9]研究发现,半数以上的miRNAs基因定位于与肿瘤发生相关的染色体区域和脆性位点,如杂合性缺失区(LOH)、纯合性缺失区(HD)、扩增区、断裂点区、靠近癌基因或抑癌基因的部位。miRNAs的遗传变异、扩增、缺失或基因沉默都可能引起肿瘤的发生或提高个体的肿瘤易感性。miRNAs对肿瘤发生发展的作用首次于慢性淋巴性白血病(chronic lymphoblastic leukemia, CLL)中被证实。研究发

现miR-15a, miR-16-1在CLL中下调,进一步发现,这两个miRNA分子的下调与抗凋亡蛋白BCL-2的高表达有关, BCL-2是miR-15a和miR-16-1的下游作用靶点^[10]。之后大量研究证实, miRNAs在肿瘤的发生、发展中扮演着重要角色,通过调控重要的肿瘤相关基因,参与肿瘤细胞增殖、凋亡、侵袭或血管形成等过程^[11,12]。microRNAs的致癌作用主要通过2种方式实现: (1)作为抑癌因子在肿瘤组织中低表达。如let-7家族在肺癌、乳腺癌、结肠癌等多种肿瘤中低表达,通过靶向调节Ras、c-Myc、HMGA2的表达起到抑癌基因的作用^[13-18]; (2)作为原癌基因下调肿瘤抑制因子或抑癌基因的表达从而产生致癌作用。如miR-21在恶性胶质瘤中表达水平升高,通过抑制凋亡关键性基因caspases的表达而促进肿瘤的形成^[19]。

除了与肿瘤发生发展密切相关, miRNAs还可以促进免疫细胞的产生和分化、参与天然免疫和获得性免疫应答反应^[20,21]。Chen等^[22]和Shivdasani^[23]报道,小鼠体内过表达miR-181a,不仅可以促进B淋巴细胞的分化,还可使循环中的T淋巴细胞减少50%,而CD8⁺亚群的数量减少90%。另外, miR-181a还可以抑制胸腺成熟基因如Bcl-2、CD69和T细胞受体的表达。miR-155在天然免疫反应中发挥着重要的作用。Bic/miR-155基因敲除小鼠发生了免疫缺陷和肺气道重塑^[24]。另外,在IFN- α/β 的刺激下,或通过Toll样受体(Toll-like receptor, TLR)配基,如多聚次黄嘌呤胞嘧啶核苷酸(polyriboinosinic polyribocytidylic acid, poly I: C)或脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)处理后,巨噬细胞中miR-155的表达上调^[25]。Li等^[26]研究表明miR-181a通过对T细胞受体(T cell receptor, TCR)信号通路的调节影响T细胞对抗原的敏感性。

2 *H. pylori*相关胃炎microRNAs的变化

胃黏膜上皮细胞的固有免疫是宿主抵御*H. pylori*入侵的第一道防线。*H. pylori*感染胃黏膜,其菌体成分(如LPS, 热休克蛋白60)可被胃黏膜上皮表面受体TLR4识别,激活TLR4/AP1/NF- κ B信号通路,从而启动一系列的免疫及炎症级联反应,引起免疫相关基因的表达和多种炎症分子的“瀑布式”释放,造成胃黏膜的损伤和炎症。在此过程中,一系列miRNAs的表达发生异常改变并参与调节*H. pylori*相关的免疫和炎症反应。

2.1 miR-223 Matsushima等^[27]在日本人群中应用

芯片和实时荧光定量PCR进行*H. pylori*感染后胃黏膜组织miRNAs表达谱的筛选和鉴定, 研究发现*H. pylori*感染者miR-223的表达是非感染者的5.18倍, 且其表达水平与胃黏膜固有层中性粒细胞浸润程度呈正相关, 经过4 wk *H. pylori*根除治疗且胃黏膜中性粒细胞消失后, miR-223的表达水平恢复正常. 他们还证实用miR-223表达水平诊断*H. pylori*感染的敏感性和特异性可高达100%. 另有研究表明miR-223可特异表达于髓系细胞, 敲除其编码基因可导致中性粒细胞高度成熟和对刺激高度敏感, 表现为细胞核分裂和泡状核增多, 变异的中性粒细胞谱系标志的表达异常, 杀伤真菌的活性增强等. 由于中性粒细胞功能亢进, miR-223突变的小鼠易自发产生炎症性肺病, 受内毒素作用后机体组织严重破坏. 一种促进髓系细胞分化的转录因子Mef2c是miR-223的靶点, 且Mef2c基因敲除后可以纠正miR-223缺陷小鼠的表型^[28]. 研究提示miR-223作为一种内源性分子, 可以调控粒细胞的发育和炎症反应.

2.2 miR-196a2 miR-196a2主要在*H. pylori*相关慢性炎症中发挥作用. Okubo等^[29]的研究表明miR-196a2存在rs11614913(C>T)单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP), 携带TT基因型的个体*H. pylori*感染后胃黏膜单核细胞浸润程度更高, 炎症反应更重(调整后OR = 1.62, 95%CI 1.05-2.49, $P = 0.03$). 其机制尚不明确, 推测rs11614913可能与某个相邻基因的遗传变异存在连锁不平衡, 而该基因与*H. pylori*感染导致的慢性炎症有关, 或miR-196a2通过靶向调节某个炎症相关基因来发挥作用. 另外, Peng等^[30]研究发现, miR-196a2基因多态性(rs11614913)与胃癌发病风险性有关. 与野生纯合子TT和杂合子CT的携带者比较, 中国人群中携带CC基因型的个体胃癌发病风险显著增加.

2.3 miR-146a Taganov等^[31]发现*H. pylori* LPS可通过TLR4信号通路刺激单核细胞, 使miR-146a的表达增加, 且miR-146a的高表达只能被位于胃黏膜上皮细胞表面的TLR2, 4, 5受体活化后所诱导, 通过下调宿主的炎症反应, 与胃黏膜*H. pylori*的持续和慢性感染有关. 有研究^[32,33]证实*H. pylori*感染胃黏膜后, 促炎因子IL-8(interleukin-8), TNF- α (tumor necrosis factor- α), IL-1 β (interleukin-1 β)以NF- κ B依赖的方式诱导miR-146a的表达, miR-146a的表达增加可抑制其TLR4信号通路下游分子IRAK1(interleukin-1 receptor-associated kinase

1)和TRAF6(TNF receptor-associated factor 6)的表达, 从而下调NF- κ B的活化信号, 减少促炎因子IL-8, GRO- α (growth-related oncogene- α), MIP-3 α (macrophage inflammatory protein-3 α)等的释放, 下调炎症反应并削弱宿主消除细菌的能力, 促使*H. pylori*感染慢性化的发生. 另有研究报道miR-146a基因存在rs2910164 G/C单核苷酸多态性, 长期感染*H. pylori*后, 携带CC基因型个体可能通过影响TLR4/NF- κ B介导的炎症反应使罹患胃癌的风险显著增高(调整后OR = 1.30, 95%CI 1.02-1.66, $P = 0.03$)^[29].

2.4 miR-155 miR-155可负性调节机体的免疫和炎症反应, 与多种病毒感染、炎症性疾病、恶性肿瘤的发病有关^[34-38], *H. pylori* LPS的直接刺激, 或IFN- β (interferon- β), IFN- γ (interferon- γ)等细胞因子通过TNF- α 自分泌/旁分泌信号途径的间接诱导, 均可促使胃黏膜中miR-155的表达增加^[39]. *H. pylori*感染后, 胃黏膜上皮细胞表面TLR4受体识别LPS, 激活TLR4/AP-1(activator protein 1)/NF- κ B信号通路, 上调miR-155的表达, 而miR-155的高表达可抑制该信号通路的下游重要分子IKK- ϵ (I κ B kinase ϵ), SMAD2(Sma- and Mad-related protein 2), FADD(Fas-associated death domain protein)和MyD88(myeloid differentiation protein 88, MyD88)的表达, 减少IL-8, GRO- α 的释放^[40,41], 下调炎症或免疫反应, 削弱宿主消除*H. pylori*的能力, 使*H. pylori*感染持续存在.

miR-146a, miR-155作为2种负性炎症调控因子, 在*H. pylori*感染的胃黏膜中表达水平均增加且呈正相关^[32], 说明两者在*H. pylori*相关胃炎发病中可能存在协同作用.

3 *H. pylori*相关胃癌microRNAs的变化

慢性*H. pylori*感染可以引起胃黏膜组织中某些miRNAs的异常表达并参与调节某些原癌、抑癌基因和信号传导通路, 影响细胞的增殖、凋亡等过程, 进而参与胃癌的发生发展.

3.1 miR-21 miRNAs可负性调节某些抑癌基因来促进肿瘤的发生、发展, 产生类似“癌基因”的作用. miR-21在包括胃癌在内的许多肿瘤中表达增加^[42]. RECK(reversion-inducing cysteine-rich protein with Kazal motifs)是胃癌的抑制基因, 具有抑制基质金属蛋白酶(matrix metalloproteases, MMPs)表达与活性的功能, 因此, RECK基因的表达可抑制胃癌细胞浸润转移及血管生成^[43,44].

■ 相关报道

近年研究发现, 微小RNA(microRNAs, miRNAs)可能参与增殖、凋亡、分化、转移、血管形成、免疫应答等重要的生物学过程. 在*H. pylori*相关性胃疾病中, 一些miRNAs的表达发生变化并与疾病发生发展过程相关.

■应用要点

本文研究miRNA在*H. pylori*相关性胃疾病中的重要调控作用为更好地理解该疾病的分子生物学机制提供了新的思路,为疾病的治疗提供了新的策略。

Zhang等^[45]通过应用miRNA靶基因数据库和荧光素酶实验证明了RECK是miR-21的一个靶基因。该研究发现miR-21在*H. pylori*感染的胃黏膜和与*H. pylori*共培养的胃黏膜细胞中表达增高,过表达miR-21可以促进细胞的增殖、侵袭、迁移,抑制细胞的凋亡。*H. pylori*感染胃黏膜上皮细胞后,引起NF- κ B信号通路的激活和白介素-6(interleukin-6, IL-6)的分泌,进而激活AP-1和STAT3,引起miR-21的过表达^[46,47]并下调RECK,促进胃癌细胞的增殖、浸润转移及血管生成。

3.2 let-7家族 另有一些miRNAs通过抑制癌基因来抑制肿瘤的发生、发展,如let-7在翻译水平上抑制ras和c-myc的表达^[13],被看作“抑癌基因”。Matsushima等^[27]分别用含完整细胞毒素相关基因(cytotoxin associated gene, cagA)致病岛和cagA致病岛/cagA基因缺失的*H. pylori*菌株与胃上皮细胞作用后,发现与含完整cagA致病岛菌株共培养的胃上皮细胞中let-7a, let-7d, let-7f表达水平明显降低,说明cagA可能参与调节let-7家族一些miRNAs的表达。*H. pylori* cagA蛋白经IV型分泌系统进入胃上皮细胞后,通过激活丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)^[48]和NF- κ B信号通路^[49]下调let-7家族某些miRNAs,从而上调ras等致癌基因的表达,引起胃上皮细胞的恶性转化。

3.3 miR-218 miR-218可以抑制细胞增殖,促进凋亡,作为一种“抑癌基因”在胃癌中表达降低^[50]。Gao等^[51]研究发现miR-218在*H. pylori*感染的胃黏膜与*H. pylori*共培养的AGS细胞和胃癌组织中表达均降低。miR-218的过表达能抑制细胞增殖并促进凋亡。表皮生长因子受体和过度表达蛋白(epidermal growth factor receptor-coamplified and overexpressed protein, ECOP)是miR-218的直接作用靶点。miR-218的过表达可以抑制ECOP所介导的NF- κ B的转录活性和由NF- κ B调节的增殖基因环氧化酶-2(COX-2)的转录。*H. pylori*感染导致胃黏膜组织和胃癌AGS细胞中miR-218表达下降,通过上调其靶基因ECOP,激活NF- κ B信号通路,增加COX-2的表达,进而促进胃癌细胞的增殖,抑制凋亡,促进胃癌的发生。

3.4 miR-124a Ando等^[52]研究发现*H. pylori*感染的正常人和原发性胃癌患者3种“抑癌基因”(miR-124a-1, miR-124a-2和miR-124a-3)甲基化水平升高,表明*H. pylori*感染可以引起一些抑癌miRNAs编码基因启动子区CpG岛甲基化异常,使其表达沉默,进而参与胃癌的发生。与近期感

染相比,曾经感染*H. pylori*的个体上述3种miRNAs基因的甲基化水平并未降低。另有研究表明,胃癌组织中miR-124a基因的甲基化水平与Rb和CDK6(cyclin dependent kinase 6)表达水平呈正相关,并与肿瘤大小、分化程度、淋巴结转移和浸润程度相关^[53],提示*H. pylori*感染胃黏膜后引起miR-124a基因启动子区超甲基化,使miR-124a表达下降,引起Rb和CDK6的上调,进而参与胃癌的发生发展。

3.5 miR-200家族 侵袭和转移是导致胃癌患者死亡的最主要原因,而上皮-间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)可能是其重要机制之一。EMT是指上皮细胞在特定的生理和病理条件下向间充质细胞转化的现象,被看成导致肿瘤进展的重要病理过程。

H. pylori CagA蛋白可经IV型分泌系统转运到宿主胃黏膜上皮细胞中,破坏细胞间紧密连接或者改变细胞极性^[54],使上皮细胞获得迁移,运动能力,诱导EMT的产生,一些miRNAs在这一过程中发挥调节作用。

H. pylori CagA与E-钙粘蛋白(E-cadherin)相互作用,激活Wnt/ β -连环蛋白(β -catenin)信号通路^[55,56],引起EMT。胃癌组织中低表达的miR-200家族(包括miR-200a, miR-200b, miR-200c, miR-141, miR-429),通过活化转录抑制因子锌指E-盒结合同源异形盒(zinc-finger E-box binding homeobox 1, ZEB1)和ZEB2/SIP1,下调E-cadherin,促进EMT过程,而ZEB1/2也可负性调节miR-200家族,两者形成负反馈回路,协同调节胃癌的侵袭和转移^[57-61]。miR-103/107通过下调miR-200水平,诱导EMT的发生^[62],这表明不同miRNAs之间存在相互作用,共同调节EMT过程。

CagA还可激活细胞外调节蛋白激酶(extra-cellular regulated protein kinase, Erk)通路促进EMT的发生^[63], miR-17, miR-20a在CagA/Erk-GEF-H1-RhoA-ROCK-c-Myc-microRNA-p21信号通路中发挥作用,通过下调p21的表达引起胃癌的发生^[64]。

4 *H. pylori*相关胃黏膜淋巴组织淋巴瘤microRNAs的变化

miRNAs还参与调节其他*H. pylori*相关胃疾病的发病过程,如胃黏膜相关淋巴组织淋巴瘤。胃黏膜相关淋巴组织淋巴瘤是起源于胃黏膜或黏膜下层的淋巴样组织的恶性淋巴瘤,其发生与*H. pylori*感染引起的慢性炎症密切相关,可以转化

为胃弥漫性大B细胞淋巴瘤(gastric diffuse large B-cell lymphoma, gDLBCL). Craig等^[65]和Craig等^[66]发现, miR-203启动子区的超甲基化可下调miR-203的表达, 进而上调ABL1, 促使胃炎向胃MALT淋巴瘤的转化. 进一步的研究发现Myc可介导miR-34a表达降低, 通过上调FoxP1促进胃MALT淋巴瘤向gDLBCL的转化. miR-34a有可能成为胃恶性淋巴瘤的替代治疗靶点. Liu等^[67]的研究表明E2A+的胃MALT淋巴瘤类浆细胞浸润较少, 记忆性B细胞相关的miR-223表达升高, 易蔓延至胃周淋巴结, 对*H. pylori*根除治疗反应性差.

5 结论

已有研究表明miRNAs在肿瘤发生、进展和转移中起到重要作用, 显示其作为肿瘤诊断、预后标志物以及治疗新策略的可能性. 本文综述了miRNAs与*H. pylori*相关性胃疾病的最新研究进展, 结果显示*H. pylori*感染胃黏膜后, 可以导致一系列miRNAs的表达发生异常改变并参与调节*H. pylori*引起的免疫、炎症反应和肿瘤相关基因的表达. miRNAs可能是联系炎症和肿瘤之间的一个桥梁, 为了解炎症相关肿瘤的发病机制提供了新的线索. 最近的研究发现miRNAs可以在血清等体液中稳定存在, 并且血清miRNAs表达谱的变化与肿瘤和其他疾病的发生、发展具有明确的相关性^[68-71], 以其敏感性和特异性高、无创、便捷等优点显示出极大的临床应用前景, 因此, 特异的血清miRNAs有可能成为*H. pylori*相关胃疾病早期诊断的生物标志物. 鉴于miRNAs在*H. pylori*相关胃疾病的重要调控作用, 针对特异的miRNAs可以对其进行干预治疗.

由于miRNAs处在非常复杂的基因调控网络中, 其在*H. pylori*相关性胃疾病中的作用也远远超过了我们的想象. *H. pylori*具有一系列毒力相关蛋白, 包括细胞毒素相关蛋白(CagA)、细胞空泡毒素(VacA)、鞭毛蛋白(Fla)等, 因此应进一步鉴定*H. pylori*的何种毒力基因、毒力蛋白导致miRNAs的异常表达及其致病机制. 同一种miRNA在*H. pylori*相关胃炎和胃癌中的表达情况并不一致, 应鉴定胃癌前疾病和胃癌特异性的miRNAs. 总之, 随着对miRNAs研究的深入, 我们可以更好的理解*H. pylori*相关胃疾病的发病机制, 对其采取更加有效的防治措施, 降低*H. pylori*相关胃恶性疾病的发病率和死亡率.

6 参考文献

- 1 Bartel DP. MicroRNAs: genomics, biogenesis, mechanism, and function. *Cell* 2004; 116: 281-297
- 2 He L, Hannon GJ. MicroRNAs: small RNAs with a big role in gene regulation. *Nat Rev Genet* 2004; 5: 522-531
- 3 Lee Y, Kim M, Han J, Yeom KH, Lee S, Baek SH, Kim VN. MicroRNA genes are transcribed by RNA polymerase II. *EMBO J* 2004; 23: 4051-4060
- 4 Gregory RI, Yan KP, Amuthan G, Chendrimada T, Doratotaj B, Cooch N, Shiekhattar R. The Microprocessor complex mediates the genesis of microRNAs. *Nature* 2004; 432: 235-240
- 5 Lund E, Güttinger S, Calado A, Dahlberg JE, Kutay U. Nuclear export of microRNA precursors. *Science* 2004; 303: 95-98
- 6 Chendrimada TP, Gregory RI, Kumaraswamy E, Norman J, Cooch N, Nishikura K, Shiekhattar R. TRBP recruits the Dicer complex to Ago2 for microRNA processing and gene silencing. *Nature* 2005; 436: 740-744
- 7 Hammond SM, Bernstein E, Beach D, Hannon GJ. An RNA-directed nuclease mediates post-transcriptional gene silencing in *Drosophila* cells. *Nature* 2000; 404: 293-296
- 8 Lewis BP, Burge CB, Bartel DP. Conserved seed pairing, often flanked by adenosines, indicates that thousands of human genes are microRNA targets. *Cell* 2005; 120: 15-20
- 9 Calin GA, Sevignani C, Dumitru CD, Hyslop T, Noch E, Yendamuri S, Shimizu M, Rattan S, Bullrich F, Negrini M, Croce CM. Human microRNA genes are frequently located at fragile sites and genomic regions involved in cancers. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004; 101: 2999-3004
- 10 Calin GA, Dumitru CD, Shimizu M, Bichi R, Zupo S, Noch E, Aldler H, Rattan S, Keating M, Rai K, Rassenti L, Kipps T, Negrini M, Bullrich F, Croce CM. Frequent deletions and down-regulation of microRNA genes miR15 and miR16 at 13q14 in chronic lymphocytic leukemia. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002; 99: 15524-15529
- 11 Hwang HW, Mendell JT. MicroRNAs in cell proliferation, cell death, and tumorigenesis. *Br J Cancer* 2007; 96 Suppl: R40-R44
- 12 Meng F, Henson R, Wehbe-Janek H, Ghoshal K, Jacob ST, Patel T. MicroRNA-21 regulates expression of the PTEN tumor suppressor gene in human hepatocellular cancer. *Gastroenterology* 2007; 133: 647-658
- 13 Johnson SM, Grosshans H, Shingara J, Byrom M, Jarvis R, Cheng A, Labourier E, Reinert KL, Brown D, Slack FJ. RAS is regulated by the let-7 microRNA family. *Cell* 2005; 120: 635-647
- 14 Lee YS, Dutta A. The tumor suppressor microRNA let-7 represses the HMGA2 oncogene. *Genes Dev* 2007; 21: 1025-1030
- 15 O'Donnell KA, Wentzel EA, Zeller KI, Dang CV, Mendell JT. c-Myc-regulated microRNAs modulate E2F1 expression. *Nature* 2005; 435: 839-843
- 16 Takamizawa J, Konishi H, Yanagisawa K, Tomida S, Osada H, Endoh H, Harano T, Yatabe Y, Nagino M, Nimura Y, Mitsudomi T, Takahashi T. Reduced expression of the let-7 microRNAs in human lung cancers in association with shortened postoperative survival. *Cancer Res* 2004; 64: 3753-3756
- 17 Sempere LF, Christensen M, Silahatoglu A, Bak M, Heath CV, Schwartz G, Wells W, Kauppinen S, Cole CN. Altered MicroRNA expression confined to specific epithelial cell subpopulations in breast cancer. *Cancer Res* 2007; 67: 11612-11620

■同行评价

本文思路清晰, 结构合理, 较好地阐述了microRNAs的生物起源和功能, *H. pylori*相关胃病microRNAs的变化及其作用机制, 对深入理解*H. pylori*相关胃病的分子机制具有较好的科学意义.

- 18 Akao Y, Nakagawa Y, Naoe T. let-7 microRNA functions as a potential growth suppressor in human colon cancer cells. *Biol Pharm Bull* 2006; 29: 903-906
- 19 Chan JA, Krichevsky AM, Kosik KS. MicroRNA-21 is an antiapoptotic factor in human glioblastoma cells. *Cancer Res* 2005; 65: 6029-6033
- 20 Lawrie CH. MicroRNA expression in lymphoma. *Expert Opin Biol Ther* 2007; 7: 1363-1374
- 21 Lawrie CH. MicroRNAs and haematology: small molecules, big function. *Br J Haematol* 2007; 137: 503-512
- 22 Chen CZ, Li L, Lodish HF, Bartel DP. MicroRNAs modulate hematopoietic lineage differentiation. *Science* 2004; 303: 83-86
- 23 Shivdasani RA. MicroRNAs: regulators of gene expression and cell differentiation. *Blood* 2006; 108: 3646-3653
- 24 Williams AE. Functional aspects of animal microRNAs. *Cell Mol Life Sci* 2008; 65: 545-562
- 25 O'Connell RM, Taganov KD, Boldin MP, Cheng G, Baltimore D. MicroRNA-155 is induced during the macrophage inflammatory response. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007; 104: 1604-1609
- 26 Li QJ, Chau J, Ebert PJ, Sylvester G, Min H, Liu G, Braich R, Manoharan M, Soutschek J, Skare P, Klein LO, Davis MM, Chen CZ. miR-181a is an intrinsic modulator of T cell sensitivity and selection. *Cell* 2007; 129: 147-161
- 27 Matsushima K, Isomoto H, Inoue N, Nakayama T, Hayashi T, Nakayama M, Nakao K, Hirayama T, Kohno S. MicroRNA signatures in *Helicobacter pylori*-infected gastric mucosa. *Int J Cancer* 2011; 128: 361-370
- 28 Johnnidis JB, Harris MH, Wheeler RT, Stehling-Sun S, Lam MH, Kirak O, Brummelkamp TR, Fleming MD, Camargo FD. Regulation of progenitor cell proliferation and granulocyte function by microRNA-223. *Nature* 2008; 451: 1125-1129
- 29 Okubo M, Tahara T, Shibata T, Yamashita H, Nakamura M, Yoshioka D, Yonemura J, Ishizuka T, Arisawa T, Hirata I. Association between common genetic variants in pre-microRNAs and gastric cancer risk in Japanese population. *Helicobacter* 2010; 15: 524-531
- 30 Peng S, Kuang Z, Sheng C, Zhang Y, Xu H, Cheng Q. Association of microRNA-196a-2 gene polymorphism with gastric cancer risk in a Chinese population. *Dig Dis Sci* 2010; 55: 2288-2293
- 31 Taganov KD, Boldin MP, Chang KJ, Baltimore D. NF-kappaB-dependent induction of microRNA miR-146, an inhibitor targeted to signaling proteins of innate immune responses. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006; 103: 12481-12486
- 32 Liu Z, Xiao B, Tang B, Li B, Li N, Zhu E, Guo G, Gu J, Zhuang Y, Liu X, Ding H, Zhao X, Guo H, Mao X, Zou Q. Up-regulated microRNA-146a negatively modulate *Helicobacter pylori*-induced inflammatory response in human gastric epithelial cells. *Microbes Infect* 2010; 12: 854-863
- 33 Li N, Xu X, Xiao B, Zhu ED, Li BS, Liu Z, Tang B, Zou QM, Liang HP, Mao XH. H. pylori related pro-inflammatory cytokines contribute to the induction of miR-146a in human gastric epithelial cells. *Mol Biol Rep* 2011; Sep 23. [Epub ahead of print]
- 34 Kluiver J, Poppema S, de Jong D, Blokzijl T, Harms G, Jacobs S, Kroesen BJ, van den Berg A. BIC and miR-155 are highly expressed in Hodgkin, primary mediastinal and diffuse large B cell lymphomas. *J Pathol* 2005; 207: 243-249
- 35 Iorio MV, Ferracin M, Liu CG, Veronese A, Spizzo R, Sabbioni S, Magri E, Pedriali M, Fabbri M, Campiglio M, Ménard S, Palazzo JP, Rosenberg A, Musiani P, Volinia S, Nenci I, Calin GA, Querzoli P, Negrini M, Croce CM. MicroRNA gene expression deregulation in human breast cancer. *Cancer Res* 2005; 65: 7065-7070
- 36 Lee EJ, Gusev Y, Jiang J, Nuovo GJ, Lerner MR, Frankel WL, Morgan DL, Postier RG, Brackett DJ, Schmittgen TD. Expression profiling identifies microRNA signature in pancreatic cancer. *Int J Cancer* 2007; 120: 1046-1054
- 37 Stanczyk J, Pedrioli DM, Brentano F, Sanchez-Pernaute O, Kolling C, Gay RE, Detmar M, Gay S, Kyburz D. Altered expression of MicroRNA in synovial fibroblasts and synovial tissue in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2008; 58: 1001-1009
- 38 Mrázek J, Kreutmayer SB, Grässer FA, Polacek N, Hüttenhofer A. Subtractive hybridization identifies novel differentially expressed ncRNA species in EBV-infected human B cells. *Nucleic Acids Res* 2007; 35: e73
- 39 Tili E, Michaille JJ, Cimino A, Costinean S, Dumitru CD, Adair B, Fabbri M, Alder H, Liu CG, Calin GA, Croce CM. Modulation of miR-155 and miR-125b levels following lipopolysaccharide/TNF-alpha stimulation and their possible roles in regulating the response to endotoxin shock. *J Immunol* 2007; 179: 5082-5089
- 40 Xiao B, Liu Z, Li BS, Tang B, Li W, Guo G, Shi Y, Wang F, Wu Y, Tong WD, Guo H, Mao XH, Zou QM. Induction of microRNA-155 during *Helicobacter pylori* infection and its negative regulatory role in the inflammatory response. *J Infect Dis* 2009; 200: 916-925
- 41 Tang B, Xiao B, Liu Z, Li N, Zhu ED, Li BS, Xie QH, Zhuang Y, Zou QM, Mao XH. Identification of MyD88 as a novel target of miR-155, involved in negative regulation of *Helicobacter pylori*-induced inflammation. *FEBS Lett* 2010; 584: 1481-1486
- 42 Volinia S, Calin GA, Liu CG, Ambs S, Cimmino A, Petrocca F, Visone R, Iorio M, Roldo C, Ferracin M, Prueitt RL, Yanaihara N, Lanza G, Scarpa A, Vecchione A, Negrini M, Harris CC, Croce CM. A microRNA expression signature of human solid tumors defines cancer gene targets. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006; 103: 2257-2261
- 43 Song SY, Son HJ, Nam E, Rhee JC, Park C. Expression of reversion-inducing-cysteine-rich protein with Kazal motifs (RECK) as a prognostic indicator in gastric cancer. *Eur J Cancer* 2006; 42: 101-108
- 44 Oh J, Takahashi R, Kondo S, Mizoguchi A, Adachi E, Sasahara RM, Nishimura S, Imamura Y, Kitayama H, Alexander DB, Ide C, Horan TP, Arakawa T, Yoshida H, Nishikawa S, Itoh Y, Seiki M, Itohara S, Takahashi C, Noda M. The membrane-anchored MMP inhibitor RECK is a key regulator of extracellular matrix integrity and angiogenesis. *Cell* 2001; 107: 789-800
- 45 Zhang Z, Li Z, Gao C, Chen P, Chen J, Liu W, Xiao S, Lu H. miR-21 plays a pivotal role in gastric cancer pathogenesis and progression. *Lab Invest* 2008; 88: 1358-1366
- 46 Fujita S, Ito T, Mizutani T, Minoguchi S, Yamamichi N, Sakurai K, Iba H. miR-21 Gene expression triggered by AP-1 is sustained through a double-negative feedback mechanism. *J Mol Biol* 2008; 378: 492-504
- 47 Löffler D, Brocke-Heidrich K, Pfeifer G, Stocsits C,

- Hackermüller J, Kretschmar AK, Burger R, Gramatzki M, Blumert C, Bauer K, Cvijic H, Ullmann AK, Stadler PF, Horn F. Interleukin-6 dependent survival of multiple myeloma cells involves the Stat3-mediated induction of microRNA-21 through a highly conserved enhancer. *Blood* 2007; 110: 1330-1333
- 48 Fu HY, Asahi K, Hayashi Y, Eguchi H, Murata H, Tsujii M, Tsuji S, Azuma T, Kawano S. East Asian-type *Helicobacter pylori* cytotoxin-associated gene A protein has a more significant effect on growth of rat gastric mucosal cells than the Western type. *J Gastroenterol Hepatol* 2007; 22: 355-362
- 49 Tomimori K, Uema E, Teruya H, Ishikawa C, Okudaira T, Senba M, Yamamoto K, Matsuyama T, Kinjo F, Fujita J, Mori N. *Helicobacter pylori* induces CCL20 expression. *Infect Immun* 2007; 75: 5223-5232
- 50 Gao CP, Zhang ZY, Cai GH, Liu WZ, Xiao SD, Lu H. [Reduced expression of miR-218 and its significance in gastric cancer]. *Zhonghua Zhongliu Zazhi* 2010; 32: 249-252
- 51 Gao C, Zhang Z, Liu W, Xiao S, Gu W, Lu H. Reduced microRNA-218 expression is associated with high nuclear factor kappa B activation in gastric cancer. *Cancer* 2010; 116: 41-49
- 52 Ando T, Yoshida T, Enomoto S, Asada K, Tatematsu M, Ichinose M, Sugiyama T, Ushijima T. DNA methylation of microRNA genes in gastric mucosae of gastric cancer patients: its possible involvement in the formation of epigenetic field defect. *Int J Cancer* 2009; 124: 2367-2374
- 53 Pei L, Xia JZ, Huang HY, Zhang RR, Yao LB, Zheng L, Hong B. [Role of miR-124a methylation in patients with gastric cancer]. *Zhonghua Weichang Waike Zazhi* 2011; 14: 136-139
- 54 Wessler S, Backert S. Molecular mechanisms of epithelial-barrier disruption by *Helicobacter pylori*. *Trends Microbiol* 2008; 16: 397-405
- 55 Franco AT, Israel DA, Washington MK, Krishna U, Fox JG, Rogers AB, Neish AS, Collier-Hyams L, Perez-Perez GI, Hatakeyama M, Whitehead R, Gaus K, O'Brien DP, Romero-Gallo J, Peek RM. Activation of beta-catenin by carcinogenic *Helicobacter pylori*. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005; 102: 10646-10651
- 56 Murata-Kamiya N, Kurashima Y, Teishikata Y, Yamahashi Y, Saito Y, Higashi H, Aburatani H, Akiyama T, Peek RM, Azuma T, Hatakeyama M. *Helicobacter pylori* CagA interacts with E-cadherin and deregulates the beta-catenin signal that promotes intestinal transdifferentiation in gastric epithelial cells. *Oncogene* 2007; 26: 4617-4626
- 57 Burk U, Schubert J, Wellner U, Schmalhofer O, Vincan E, Spaderna S, Brabletz T. A reciprocal repression between ZEB1 and members of the miR-200 family promotes EMT and invasion in cancer cells. *EMBO Rep* 2008; 9: 582-589
- 58 Christoffersen NR, Silahtaroglu A, Orom UA, Kauppinen S, Lund AH. miR-200b mediates post-transcriptional repression of ZFH1B. *RNA* 2007; 13: 1172-1178
- 59 Gregory PA, Bert AG, Paterson EL, Barry SC, Tsykin A, Farshid G, Vadas MA, Khew-Goodall Y, Goodall GJ. The miR-200 family and miR-205 regulate epithelial to mesenchymal transition by targeting ZEB1 and SIP1. *Nat Cell Biol* 2008; 10: 593-601
- 60 Park SM, Gaur AB, Lengyel E, Peter ME. The miR-200 family determines the epithelial phenotype of cancer cells by targeting the E-cadherin repressors ZEB1 and ZEB2. *Genes Dev* 2008; 22: 894-907
- 61 Bracken CP, Gregory PA, Kolesnikoff N, Bert AG, Wang J, Shannon MF, Goodall GJ. A double-negative feedback loop between ZEB1-SIP1 and the microRNA-200 family regulates epithelial-mesenchymal transition. *Cancer Res* 2008; 68: 7846-7854
- 62 Martello G, Rosato A, Ferrari F, Manfrin A, Cordeonsi M, Dupont S, Enzo E, Guzzardo V, Rondina M, Spruce T, Parenti AR, Daidone MG, Biciatto S, Piccolo S. A MicroRNA targeting dicer for metastasis control. *Cell* 2010; 141: 1195-1207
- 63 Zavadil J, Bitzer M, Liang D, Yang YC, Massimi A, Kneitz S, Piek E, Bottinger EP. Genetic programs of epithelial cell plasticity directed by transforming growth factor-beta. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98: 6686-6691
- 64 Saito Y, Murata-Kamiya N, Hirayama T, Ohba Y, Hatakeyama M. Conversion of *Helicobacter pylori* CagA from senescence inducer to oncogenic driver through polarity-dependent regulation of p21. *J Exp Med* 2010; 207: 2157-2174
- 65 Craig VJ, Cogliatti SB, Rehrauer H, Wündisch T, Müller A. Epigenetic silencing of microRNA-203 dysregulates ABL1 expression and drives *Helicobacter*-associated gastric lymphomagenesis. *Cancer Res* 2011; 71: 3616-3624
- 66 Craig VJ, Cogliatti SB, Imig J, Renner C, Neuenchwander S, Rehrauer H, Schlapbach R, Dirnhofer S, Tzankov A, Müller A. Myc-mediated repression of microRNA-34a promotes high-grade transformation of B-cell lymphoma by dysregulation of FoxP1. *Blood* 2011; 117: 6227-6236
- 67 Liu TY, Chen SU, Kuo SH, Cheng AL, Lin CW. E2A-positive gastric MALT lymphoma has weaker plasmacytoid infiltrates and stronger expression of the memory B-cell-associated miR-223: possible correlation with stage and treatment response. *Mod Pathol* 2010; 23: 1507-1517
- 68 Chen X, Ba Y, Ma L, Cai X, Yin Y, Wang K, Guo J, Zhang Y, Chen J, Guo X, Li Q, Li X, Wang W, Zhang Y, Wang J, Jiang X, Xiang Y, Xu C, Zheng P, Zhang J, Li R, Zhang H, Shang X, Gong T, Ning G, Wang J, Zen K, Zhang J, Zhang CY. Characterization of microRNAs in serum: a novel class of biomarkers for diagnosis of cancer and other diseases. *Cell Res* 2008; 18: 997-1006
- 69 Liu R, Zhang C, Hu Z, Li G, Wang C, Yang C, Huang D, Chen X, Zhang H, Zhuang R, Deng T, Liu H, Yin J, Wang S, Zen K, Ba Y, Zhang CY. A five-microRNA signature identified from genome-wide serum microRNA expression profiling serves as a fingerprint for gastric cancer diagnosis. *Eur J Cancer* 2011; 47: 784-791
- 70 Heneghan HM, Miller N, Lowery AJ, Sweeney KJ, Newell J, Kerin MJ. Circulating microRNAs as novel minimally invasive biomarkers for breast cancer. *Ann Surg* 2010; 251: 499-505
- 71 Tsujiura M, Ichikawa D, Komatsu S, Shiozaki A, Takeshita H, Kosuga T, Konishi H, Morimura R, Deguchi K, Fujiwara H, Okamoto K, Otsuji E. Circulating microRNAs in plasma of patients with gastric cancers. *Br J Cancer* 2010; 102: 1174-1179

编辑 曹丽鸥 电编 闫晋利

脂代谢与结直肠肿瘤关系的研究进展

何勇山, 金黑鹰, 章蓓, 周阿成

■背景资料

脂类是脂肪及类脂的总称, 是一类不溶于水而易溶于有机溶剂并能作为机体利用的有机化合物。脂肪或称甘油三酯(TG), 生理功能是储存及氧化供能。类脂包括胆固醇(TC)及其酯、磷脂及糖脂等, 是细胞膜结构的重要组成部分。

何勇山, 周阿成, 南京中医药大学研究生院 江苏省南京市 210001

金黑鹰, 章蓓, 南京市中医院 江苏省南京市 210001
作者贡献分布: 本文综述由何勇山、章蓓及周阿成完成; 金黑鹰与章蓓审校。

通讯作者: 金黑鹰, 副教授, 副主任医师, 210001, 江苏省南京市, 南京市中医院肛肠科: jinheiyang@yahoo.com.cn

电话: 025-52276200

收稿日期: 2011-10-24 修回日期: 2012-01-02

接受日期: 2012-02-27 在线出版日期: 2012-02-28

Advances in understanding the relationship between lipid metabolism and colorectal carcinoma

Yong-Shan He, Hei-Ying Jin, Bei Zhang, A-Cheng Zhou

Yong-Shan He, A-Cheng Zhou, Graduate School of Nanjing University of Traditional Chinese Medicine, Nanjing 210001, Jiangsu Province, China

Hei-Ying Jin, Bei Zhang, Nanjing Hospital of Traditional Chinese Medicine, Nanjing 210001, Jiangsu Province, China

Correspondence to: Hei-Ying Jin, Associate Professor, Department of Colorectal Medicine, Nanjing Hospital of Traditional Chinese Medicine, Nanjing 210001, Jiangsu Province, China. jinheiyang@yahoo.com.cn

Received: 2011-10-24 Revised: 2012-01-02

Accepted: 2012-02-27 Published online: 2012-02-28

Abstract

In recent years, the morbidity and mortality of colorectal carcinoma (CRC) have been increasing and it has become a serious threat to human health. In the research of the development of CRC, more and more researchers are concerned about the relationship between lipid metabolism and CRC. High-fat diets are more likely to cause CRC. Different types of lipids may play an opposite role in the formation and development of CRC. There are various hypotheses explaining the effect of lipid metabolism on the pathogenesis of CRC, and further studies are needed to confirm them. Elucidation of the relationship between lipid metabolism and CRC will be beneficial to the diagnosis and therapy of this malignancy.

Key Words: Lipid metabolism; Colorectal carcinoma; Total cholesterol; Triglyceride; High density lipoprotein cholesterol

He YS, Jin HY, Zhang B, Zhou AC. Advances in understanding the relationship between lipid metabolism and colorectal carcinoma. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2012; 20(6): 486-490

摘要

近年来结直肠肿瘤(colorectal carcinoma, CRC)的发病率和死亡率每年呈上升趋势, 严重威胁着人类的健康。在对CRC的发生发展的研究中, 脂代谢与CRC的关系受到人们的越来越多关注。目前研究发现高脂饮食更易导致CRC, 而且血脂中的不同成分在CRC的形成和发展中, 可能发挥了完全相反的作用, 对于这些作用发生的机制有多种推测, 还需要进一步的研究证实。因此, 对于脂代谢异常对结直肠肿瘤的形成和进展中的作用及机制的研究对结直肠癌的诊断和治疗具有重要意义。

关键词: 脂代谢; 结直肠肿瘤; 胆固醇; 甘油三酯; 高密度脂蛋白

何勇山, 金黑鹰, 章蓓, 周阿成. 脂代谢与结直肠肿瘤关系的研究进展. 世界华人消化杂志 2012; 20(6): 486-490

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/20/486.asp>

0 引言

脂类是脂肪及类脂的总称, 是一类不溶于水而易溶于有机溶剂并能作为机体利用的有机化合物。脂肪或称甘油三酯(Triglyceride, TG), 生理功能是储存及氧化供能。类脂包括胆固醇(total cholesterol, TC)及其酯、磷脂及糖脂等, 是细胞膜结构的重要组成部分。脂类代谢包括脂肪、磷脂、胆固醇及血浆脂蛋白的代谢。越来越多的证据表明, 脂质与肿瘤发生有密切的关系, 有文献报道肿瘤患者存在高血脂的倾向^[1], 另外许多研究表明肿瘤的发生与脂代谢异常有关^[2-4], 那么血脂及其代谢异常与结直肠肿瘤(colorectal carcinoma, CRC)有什么样的关系呢? 本文将对此做一综述报道。

1 高脂饮食与CRC

高脂肪饮食特别是动物脂肪, 同CRC发生危险

■同行评议者

刘宝林, 教授, 中国医科大学附属盛京医院

度相关^[5], Willett等^[6]发现, 脂肪摄入量最高比最低五分位的人群CRC的危险性加。Yiu等^[7]对日本人群饮食结构的研究表明, 食用肉类和动物脂肪多的人群, 结直肠癌发病率明显增加。Bernstein等^[8]进一步研究证实脂肪可能通过生成的氧化物和脂肪酸产生致癌作用。

2 血脂中不同成分在CRC有不同的表现

流行病学的研究表明血脂中不同成分对CRC有着不同的影响。Liu等^[9]在加拿大的调查显示: 膳食胆固醇摄入量与CRC的发生风险呈正相关; Liu等^[10]问卷调查的结果发现高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDL-C)水平和高TG水平是CRC的独立危险因素; Ikeda等^[11]认为TG和TC的血清水平与CRC的发生呈正相关; Borena等^[12]的研究提供了TG在CRC的发展中发挥作用的证据。van Duijnhoven等^[13]通过大型队列前瞻性调查, 确认HDL-C和载脂蛋白A(Apo-a)的浓度与患CRC的风险呈负相关。亚太地区的研究也有着类似的结果。Kitahara等^[14]在韩国进行的一项长达14年的前瞻性研究表明, 当TC \geq 240 mg/dL时, 其发生CRC的危险比为1:12。日本所做的一项大规模的回顾性研究证实, 高TG对于患有结肠腺瘤的男性患者是一个独立的危险因素^[15]; 对家族性腺瘤性息肉病(familial adenomatous polyposis, FAP)患者的观察发现, 其高脂血症的患病率是58%, 平均TG水平 \geq 150 mg/dL, 并且, 最终发展为CRC的患者有着较高的血清TG水平^[16]。我国台湾地区的检测表明, 高TG发生结直肠绒毛/管状腺瘤风险较高^[17]。

由上可见, 大多数的研究结果支持CRC患者血清中TG、TC存在增高的现象, 而HDL-C减少, 但也有一些不同的研究结果。Chung等^[18]的病例对照研究表明, TC和TG水平与CRC的风险成反比。研究者们认为这种反比关系可能是晚期CRC患者代谢或营养变化的二次结果, 需做进一步研究澄清。国内研究亦发现类似的结果, 詹建民等^[19]对92例CRC患者血脂检测表明: 其血清中TC、LDL、TC、ApoAI、ApoB水平降低。对于这些矛盾的研究结果要有正确的认识。体外研究已经证实恶性肿瘤细胞为了满足不断的增殖需求, 其胆固醇的合成代谢呈现明显增强的特征。表现为胆固醇的摄取增加, 合成加速, 胆固醇合成的限速酶HMG-CoA活性升高。这可能是引起CRC患者血清中TC降低的主要原因^[20], 而TG水平的降低是否有同样的机制还需要进一步

临床研究的证实。

3 脂代谢异常致CRC发生和发展的可能机制

脂类代谢异常是如何影响CRC的发生与恶变, 其机制尚未完全明确, 可能有如下一些机制。

3.1 高脂饮食的影响 核激素受体过氧化物酶体增殖子激活受体(peroxisome proliferator-activated receptor, PPAR)分为 α 、 β 、 γ 等3个亚型。属于配体激活转录因子家族。被膳食因子如脂肪酸及其相关代谢产物等激活后, PPAR不仅直接影响脂肪酸的摄取、代谢和贮存过程, 是脂肪细胞增殖、分化重要的控制基因, 并通过与其他肿瘤相关基因的复杂的相互作用^[21], 调控细胞的增殖、分化和凋亡^[22,23]。PPAR在正常结直肠黏膜、结直肠腺瘤以及结肠癌细胞系等多种组织中均高表达, 动物实验和人群研究均提示PPAR的表达与CRC的发生可能有关。由于PPAR γ 特异性外显子B密码子12Pro到Ala的突变和外显子6第161位C-T的替换可使PPAR的活性降低、进而影响脂肪的代谢, 故推测该二处多态可能影响CRC的发生^[24,25]。

3.2 胆固醇及其代谢产物的作用 胆固醇由细胞色素P450酶介导的酶反应氧化生成氧化型胆固醇, 氧化型胆固醇是平衡胆固醇代谢的中间体, 许多研究表明, 氧化型胆固醇与不同类型的癌症, 包括CRC、肺癌、皮肤、乳房及胆管癌的发生相关。Jusakul等^[26]的研究发现, 氧化型胆固醇具有亲氧化和亲发炎的特性, 可以促进癌变; 某些具有致突变和遗传毒性, 直接作用于细胞核和线粒体DNA, 诱发癌变。转化生长因子- β 1(transforming growth factor-beta1, TGF- β 1)具有抗肿瘤癌变及增殖的作用, TGF- β 1及其受体在许多人类癌症包括CRC中减少。Biasi等^[27]发现人体摄入的动物脂肪在体内的氧化产物, 如氧化型胆固醇和醛, 一方面可以消除肿瘤对TGF- β 1抗增殖作用的敏感性, 同时可以上调TGF- β 1抗体的水平, 进一步对抗TGF- β 1的作用。并认为这可能是消化系肿瘤发生及进展的主要机制。

3.3 脂肪细胞因子和脂肪酶的作用 脂肪代谢异常时会分泌大量脂肪细胞因子。在众多脂肪细胞因子中, 已发现血管内皮生长因子、肝细胞生长因子、肿瘤坏死因子、肝素结合表皮生长因子样因子、脂联素、瘦素等与肿瘤发生发展有较密切的关系。研究发现, 在结直肠癌患者中脂联素水平低于正常人群^[28,29], 而瘦素水平高于

■ 研发前沿
脂类代谢异常是如何影响CRC的发生与恶变, 其机制尚未完全明确。

■相关报道

Kodach等认为其通过激活CRC中抑制肿瘤的骨形态发生蛋白(bone morphogenetic protein, BMP)的信号,下调甲基转移酶(DNMT)的活性,导致BMP2的启动子去甲基化和表达,导致CRC细胞增殖分化和减少。

正常人群^[30-32],并且发现其通过刺激肿瘤细胞增殖^[33,34]、促进肿瘤细胞迁移^[35]、参与多种信号途径^[36,37]、相关免疫机制^[38,39]等途径达到致癌的作用。此外,联合检测血浆脂联素与瘦素水平可以判断结直肠癌的预后^[32,40]。此外,最近的一些研究已经表明,一些脂肪细胞因子在体外可显著影响恶性细胞的增殖,体内是否存在类似的作用呢? Miyamoto等^[41]通过17 wk的小鼠实验发现,脂肪细胞因子氧化偶氮甲烷(AOM)-糖苷脂钠(DSS)诱导CRC的发生,主要通过升高血清瘦素水平(6倍于对照组)促进CRC的生长。Ye等^[42]发现monoacylglycerol lipase(MAGL-单酰基甘油脂酶),在CRC组织中高度升高,通过促进2个靶基因:细胞周期蛋白D1(Cyclin D1)和原癌基因Bcl-2的表达,达到细胞增殖,减少凋亡,促进肿瘤的生长及发展。

4 脂代谢与结直肠癌的预后

Notarnicola等^[43]对84例CRC患者的血脂检测发现,发生远处转移患者的TC, LDL-C和LDL-C/HDL-C比值水平比未转移患者明显增高。Liu等^[44]对968例CRC患者血脂分析发现增高的LDL-C水平和LDC-C/HDL-C比值有利于淋巴结转移,并且认为对于CRC的男性患者的预后, LDL-C/HDL-C比值是一个更有效的生物标志物。此外李祖国等^[45]进行的动物研究发现载脂蛋白A-IV(apoA-IV),载脂蛋白E(apoE)表达水平随CRC转移程度的增加而升高。

5 他汀类药物与结直肠癌

脂类代谢与CRC的关系日益得到证实,那么降脂类药物在降脂的同时是否会预防或减少CRC的发生呢?目前研究的比较多的是他汀类药物,除了单纯的降低胆固醇实现抑癌,可能也存在一些其他机制。Kodach等^[46]认为其通过激活CRC中抑制肿瘤的骨形态发生蛋白(bone morphogenetic protein, BMP)的信号,下调甲基转移酶(DNMT)的活性,导致BMP2的启动子去甲基化和表达,导致CRC细胞增殖分化和减少。Lakshminarayana Reddy等^[47]发现其介导下调SATB1的表达,而达到抑制肿瘤的作用,而且该机制没有明显的细胞毒性作用。对于相关药物还需要进一步深入的研究。

6 结论

流行病学研究统计,在2000年全球范围内共确诊了944 717例结直肠癌的发病病例^[48]。结直肠癌是

发达国家常见的恶性肿瘤之一,在美国其发病率居恶性肿瘤谱的第3位,死亡率居第2位^[49]。在亚洲地区,结直肠癌的发病率和死亡率在近十年时间增加了2-4倍,并且这种上升趋势有增无减。在中国,结直肠癌已居恶性肿瘤的第3-5位,死亡率位居第2-4位^[50],严重威胁着人类的健康。随着对脂类代谢与CRC关系研究的深入,我们将越来越了解两者之间的关系,为CRC的预防和治疗提供更多更有效的方法。

7 参考文献

- 1 程家蓉, 王炳生. 胆道癌与胆石症和对照人群血脂水平的比较分析. *肿瘤* 1998; 18: 315-318
- 2 詹春林, 鲍华. 胃癌100例血脂及脂蛋白水平变化初探. *南京医科大学学报* 1998; 18: 459-460
- 3 高进霞, 谭元菊. 74例恶性血液疾病血脂分析. *临床血液学杂志* 1994; 7: 112-114
- 4 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
- 5 Potter JD. Nutrition and colorectal cancer. *Cancer Causes Control* 1996; 7: 127-146
- 6 Willett WC, Stampfer MJ, Colditz GA, Rosner BA, Speizer FE. Relation of meat, fat, and fiber intake to the risk of colon cancer in a prospective study among women. *N Engl J Med* 1990; 323: 1664-1672
- 7 Yiu HY, Whittemore AS, Shibata A. Increasing colorectal cancer incidence rates in Japan. *Int J Cancer* 2004; 109: 777-781
- 8 Bernstein C, Bernstein H, Garewal H, Dinning P, Jabi R, Sampliner RE, McCuskey MK, Panda M, Roe DJ, L'Heureux L, Payne C. A bile acid-induced apoptosis assay for colon cancer risk and associated quality control studies. *Cancer Res* 1999; 59: 2353-2357
- 9 Liu S, Wu HJ, Zhang ZQ, Chen Q, Liu B, Wu JP, Zhu L. L-carnitine ameliorates cancer cachexia in mice by regulating the expression and activity of carnitine palmitoyl transferase. *Cancer Biol Ther* 2011; 12: 125-130
- 10 Liu CS, Hsu HS, Li CI, Jan CI, Li TC, Lin WY, Lin T, Chen YC, Lee CC, Lin CC. Central obesity and atherogenic dyslipidemia in metabolic syndrome are associated with increased risk for colorectal adenoma in a Chinese population. *BMC Gastroenterol* 2010; 10: 51
- 11 Ikeda K, Mutoh M, Teraoka N, Nakanishi H, Wakabayashi K, Taguchi R. Increase of oxidant-related triglycerides and phosphatidylcholines in serum and small intestinal mucosa during development of intestinal polyp formation in Min mice. *Cancer Sci* 2011; 102: 79-87
- 12 Borena W, Stocks T, Jonsson H, Strohmaier S, Nagel G, Bjørge T, Manjer J, Hallmans G, Selmer R, Almquist M, Häggström C, Engeland A, Tretli S, Concini H, Strassak A, Stattin P, Ulmer H. Serum triglycerides and cancer risk in the metabolic syndrome and cancer (Me-Can) collaborative study. *Cancer Causes Control* 2011; 22: 291-299
- 13 van Duynhoven FJ, Bueno-De-Mesquita HB, Caligaris M, Jenab M, Pischon T, Jansen EH, Frohlich J, Ayyobi A, Overvad K, Toft-Petersen AP, Tjønneland A, Hansen L, Boutron-Ruault MC, Clavel-Chapelon F, Cottet V, Palli D, Tagliai MC, Panico

- S, Tumino R, Vineis P, Kaaks R, Teucher B, Boeing H, Drogan D, Trichopoulou A, Lagiou P, Dilis V, Peeters PH, Siersema PD, Rodríguez L, González CA, Molina-Montes E, Dorronsoro M, Tormo MJ, Barricarte A, Palmqvist R, Hallmans G, Khaw KT, Tsilidis KK, Crowe FL, Chajes V, Fedirko V, Rinaldi S, Norat T, Riboli E. Blood lipid and lipoprotein concentrations and colorectal cancer risk in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Gut* 2011; 60: 1094-1102
- 14 Kitahara CM, Berrington de González A, Freedman ND, Huxley R, Mok Y, Jee SH, Samet JM. Total cholesterol and cancer risk in a large prospective study in Korea. *J Clin Oncol* 2011; 29: 1592-1598
- 15 Tabuchi M, Kitayama J, Nagawa H. Hypertriglyceridemia is positively correlated with the development of colorectal tubular adenoma in Japanese men. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 1261-1264
- 16 Mutoh M, Akasu T, Takahashi M, Niho N, Yoshida T, Sugimura T, Wakabayashi K. Possible involvement of hyperlipidemia in increasing risk of colorectal tumor development in human familial adenomatous polyposis. *Jpn J Clin Oncol* 2006; 36: 166-171
- 17 Sun ZJ, Huang YH, Wu JS, Yang YC, Chang YF, Lu FH, Chang CJ. The association of serum lipids with the histological pattern of rectosigmoid adenoma in Taiwanese adults. *BMC Gastroenterol* 2011; 11: 54
- 18 Chung YW, Han DS, Park YK, Son BK, Paik CH, Lee HL, Jeon YC, Sohn JH. Association of obesity, serum glucose and lipids with the risk of advanced colorectal adenoma and cancer: a case-control study in Korea. *Dig Liver Dis* 2006; 38: 668-672
- 19 詹建民, 赵先文, 刘东博, 韩存芝, 刘秀英, 雷敏生, 荆洁线. 结直肠癌患者脂类水平的改变及其临床意义. *中华胃肠外科杂志* 2009; 12: 205-206
- 20 Dessi S, Batetta B, Pulisci D, Spano O, Anchisi C, Tessitore L, Costelli P, Baccino FM, Aroasio E, Pani P. Cholesterol content in tumor tissues is inversely associated with high-density lipoprotein cholesterol in serum in patients with gastrointestinal cancer. *Cancer* 1994; 73: 253-258
- 21 Sporn MB, Suh N, Mangelsdorf DJ. Prospects for prevention and treatment of cancer with selective PPARgamma modulators (SPARMs). *Trends Mol Med* 2001; 7: 395-400
- 22 Berger J, Moller DE. The mechanisms of action of PPARs. *Annu Rev Med* 2002; 53: 409-435
- 23 Moller DE, Berger JP. Role of PPARs in the regulation of obesity-related insulin sensitivity and inflammation. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2003; 27 Suppl 3: S17-S21
- 24 Jackson L, Wahli W, Michalik L, Watson SA, Morris T, Anderton K, Bell DR, Smith JA, Hawkey CJ, Bennett AJ. Potential role for peroxisome proliferator activated receptor (PPAR) in preventing colon cancer. *Gut* 2003; 52: 1317-1322
- 25 Gupta RA, Brockman JA, Sarraf P, Willson TM, DuBois RN. Target genes of peroxisome proliferator-activated receptor gamma in colorectal cancer cells. *J Biol Chem* 2001; 276: 29681-29687
- 26 Jusakul A, Yongvanit P, Loilome W, Namwat N, Kuver R. Mechanisms of oxysterol-induced carcinogenesis. *Lipids Health Dis* 2011; 10: 44
- 27 Biasi F, Mascia C, Poli G. The contribution of animal fat oxidation products to colon carcinogenesis, through modulation of TGF-beta1 signaling. *Carcinogenesis* 2008; 29: 890-894
- 28 Otake S, Takeda H, Suzuki Y, Fukui T, Watanabe S, Ishihama K, Saito T, Togashi H, Nakamura T, Matsuzawa Y, Kawata S. Association of visceral fat accumulation and plasma adiponectin with colorectal adenoma: evidence for participation of insulin resistance. *Clin Cancer Res* 2005; 11: 3642-3646
- 29 Wei EK, Giovannucci E, Fuchs CS, Willett WC, Mantzoros CS. Low plasma adiponectin levels and risk of colorectal cancer in men: a prospective study. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97: 1688-1694
- 30 Koda M, Sulkowska M, Kanczuga-Koda L, Surmacz E, Sulkowski S. Overexpression of the obesity hormone leptin in human colorectal cancer. *J Clin Pathol* 2007; 60: 902-906
- 31 Paik SS, Jang SM, Jang KS, Lee KH, Choi D, Jang SJ. Leptin expression correlates with favorable clinicopathologic phenotype and better prognosis in colorectal adenocarcinoma. *Ann Surg Oncol* 2009; 16: 297-303
- 32 Guadagni F, Roselli M, Martini F, Spila A, Riondino S, D'Alessandro R, Del Monte G, Formica V, Laudisi A, Portarena I, Palmirotta R, Ferroni P. Prognostic significance of serum adipokine levels in colorectal cancer patients. *Anticancer Res* 2009; 29: 3321-3327
- 33 Mistry T, Digby JE, Desai KM, Randeve HS. Leptin and adiponectin interact in the regulation of prostate cancer cell growth via modulation of p53 and bcl-2 expression. *BJU Int* 2008; 101: 1317-1322
- 34 Fenton JI, Lavigne JA, Perkins SN, Liu H, Chandramouli GV, Shih JH, Hord NG, Hursting SD. Microarray analysis reveals that leptin induces autocrine/paracrine cascades to promote survival and proliferation of colon epithelial cells in an Apc genotype-dependent fashion. *Mol Carcinog* 2008; 47: 9-21
- 35 Ratke J, Entschladen F, Niggemann B, Zänker KS, Lang K. Leptin stimulates the migration of colon carcinoma cells by multiple signaling pathways. *Endocr Relat Cancer* 2010; 17: 179-189
- 36 Bartucci M, Svensson S, Ricci-Vitiani L, Dattilo R, Biffoni M, Signore M, Ferla R, De Maria R, Surmacz E. Obesity hormone leptin induces growth and interferes with the cytotoxic effects of 5-fluorouracil in colorectal tumor stem cells. *Endocr Relat Cancer* 2010; 17: 823-833
- 37 Endo H, Hosono K, Uchiyama T, Sakai E, Sugiyama M, Takahashi H, Nakajima N, Wada K, Takeda K, Nakagawa H, Nakajima A. Leptin acts as a growth factor for colorectal tumours at stages subsequent to tumour initiation in murine colon carcinogenesis. *Gut* 2011; 60: 1363-1371
- 38 Fenton JI, Hursting SD, Perkins SN, Hord NG. Leptin induces an Apc genotype-associated colon epithelial cell chemokine production pattern associated with macrophage chemotaxis and activation. *Carcinogenesis* 2007; 28: 455-464
- 39 Abolhassani M, Aloulou N, Chaumette MT, Aparicio T, Martin-Garcia N, Mansour H, Le Gouvello S, Delchier JC, Sobhani I. Leptin receptor-related immune response in colorectal tumors: the role of colonocytes and interleukin-8. *Cancer Res* 2008; 68: 9423-9432
- 40 Liu H, Wan D, Pan Z, Cao L, Wu X, Lu Z, Kang T. Expression and biological significance of leptin, leptin receptor, VEGF, and CD34 in colorectal carcinoma. *Cell Biochem Biophys* 2011; 60: 241-244
- 41 Miyamoto S, Yasui Y, Tanaka T, Ohigashi H, Murakami A. Suppressive effects of nobletin on hyperleptinemia and colitis-related colon carcinogenesis

■同行评价

本文内容全面, 选题新颖, 综述客观, 对临床实践具有一定指导意义。

- in male ICR mice. *Carcinogenesis* 2008; 29: 1057-1063
- 42 Ye L, Zhang B, Seviour EG, Tao KX, Liu XH, Ling Y, Chen JY, Wang GB. Monoacylglycerol lipase (MAGL) knockdown inhibits tumor cells growth in colorectal cancer. *Cancer Lett* 2011; 307: 6-17
- 43 Notarnicola M, Altomare DF, Correale M, Ruggieri E, D'Attoma B, Mastrosimini A, Guerra V, Caruso MG. Serum lipid profile in colorectal cancer patients with and without synchronous distant metastases. *Oncology* 2005; 68: 371-374
- 44 Liu YL, Qian HX, Qin L, Zhou XJ, Zhang B. Serum LDL-C and LDL-C/HDL-C ratio are positively correlated to lymph node stages in males with colorectal cancer. *Hepatogastroenterology* 2011; 58: 383-387
- 45 李祖国, 赵亮, 刘莉, 丁彦青. 结直肠癌转移动物模型血清中几种蛋白变化的观察. *中华病理学杂志* 2007; 36: 48-52
- 46 Kodach LL, Jacobs RJ, Voorneveld PW, Wildenberg ME, Verspaget HW, van Wezel T, Morreau H, Hommes DW, Peppelenbosch MP, van den Brink GR, Hardwick JC. Statins augment the chemosensitivity of colorectal cancer cells inducing epigenetic reprogramming and reducing colorectal cancer cell 'stemness' via the bone morphogenetic protein pathway. *Gut* 2011; 60: 1544-1553
- 47 Lakshminarayana Reddy CN, Vyjayanti VN, Notani D, Galande S, Kotamraju S. Down-regulation of the global regulator SATB1 by statins in COLO205 colon cancer cells. *Mol Med Report* 2010; 3: 857-861
- 48 Pais R, Silaghi H, Silaghi AC, Rusu ML, Dumitrascu DL. Metabolic syndrome and risk of subsequent colorectal cancer. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 5141-5148
- 49 Levin B, Lieberman DA, McFarland B, Andrews KS, Brooks D, Bond J, Dash C, Giardiello FM, Glick S, Johnson D, Johnson CD, Levin TR, Pickhardt PJ, Rex DK, Smith RA, Thorson A, Winawer SJ. Screening and surveillance for the early detection of colorectal cancer and adenomatous polyps, 2008: a joint guideline from the American Cancer Society, the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer, and the American College of Radiology. *Gastroenterology* 2008; 134: 1570-1595
- 50 Sung JJ, Lau JY, Goh KL, Leung WK. Increasing incidence of colorectal cancer in Asia: implications for screening. *Lancet Oncol* 2005; 6: 871-876

编辑 曹丽鸥 电编 闫晋利

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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》外文字符标准

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

脑肠互动与针刺治疗功能性胃肠病的相关性

杨 玥, 张丹华, 陈 媛, 余曙光, 曾 芳

杨玥, 张丹华, 陈媛, 余曙光, 曾芳, 成都中医药大学针灸推拿学院 四川省成都市 610075

杨玥, 硕士, 主要从事功能性胃肠病针刺作用机制研究.

国家自然科学基金资助项目, No. 81001504

国家重点基础研究发展计划(973计划)基金资助项目, No.

2011CB505205

作者贡献分布: 本综述由杨玥、张丹华、陈媛及余曙光完成; 曾芳审核.

通讯作者: 曾芳, 副教授, 610075, 四川省成都市, 成都中医药大学针灸推拿学院. zeng_fang@126.com

电话: 028-61800105

收稿日期: 2011-10-30 修回日期: 2011-12-19

接受日期: 2012-02-26 在线出版日期: 2012-02-28

Correlation between the brain-gut interaction and acupuncture treatment of functional gastrointestinal disorders

Yue Yang, Dan-Hua Zhang, Yuan Chen, Shu-Guang Yu, Fang Zeng

Yue Yang, Dan-Hua Zhang, Yuan Chen, Shu-Guang Yu, Fang Zeng, College of Acupuncture and Massage, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 610075, Sichuan Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81001504; and the National Basic Research Program of China (973 Program), No. 2011CB505205

Correspondence to: Fang-Zeng, Associate Professor, College of Acupuncture and Massage, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 610075, Sichuan Province, China. zeng_fang@126.com

Received: 2011-10-30 Revised: 2011-12-19

Accepted: 2012-02-26 Published online: 2012-02-28

Abstract

Acupuncture has been proven to be effective in treating functional gastrointestinal disorders (FGIDs), which are common digestive diseases. Recent studies have proven that dysfunction of the "Brain-Gut-Axis" (BGA) might be an important pathogenetic factor for FGIDs. The curative effect of acupuncture on FGIDs could mainly be attributed to its modulation effect on the BGA. Increasing attention has been paid to the study of the interaction between the central nervous system and brain-gut peptide in patients with FGIDs due to the development of functional imaging and the progress in research of the brain-gut peptide. Acupuncture has been extensively

used in treating FGIDs clinically. Substantial studies have shown that acupuncture could modulate the central nervous system and the brain-gut peptide. In this article we are going to summarize the correlation between the brain-gut interaction and the curative effect of acupuncture in terms of central nervous system and the metabolism of brain-gut peptide.

Key Words: Brain-gut interaction; Acupuncture; Functional gastrointestinal disorders

Yang Y, Zhang DH, Chen Y, Yu SG, Zeng F. Correlation between the brain-gut interaction and acupuncture treatment of functional gastrointestinal disorders. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2012; 20(6): 491-496

摘要

功能性胃肠病是临床上常见的消化系统疾病,也是针刺治疗的优势病种.近年来的研究表明,脑肠轴功能失调是功能性胃肠病发病的重要原因,而针刺对脑肠轴的调节作用是其治疗功能性胃肠病的主要着眼点.随着脑功能成像技术的发展和脑肠肽研究的进展,功能性胃肠病与中枢神经系统及脑肠肽代谢相关性的研究日益增多.针灸作为传统中医疗法的一部分,治疗功能性胃肠病疗效显著,被广泛运用于临床.大量研究显示,针刺既能调节中枢神经系统,也能调控脑肠肽代谢.本文拟从中枢神经系统、脑肠肽代谢两方面,探讨脑肠互动与针刺治疗功能性胃肠病的相关性.

关键词: 脑肠互动; 针刺; 功能性胃肠病

杨玥, 张丹华, 陈媛, 余曙光, 曾芳. 脑肠互动与针刺治疗功能性胃肠病的相关性. *世界华人消化杂志* 2012; 20(6): 491-496
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/20/491.asp>

0 引言

功能性胃肠病(functional gastrointestinal disorders, FGIDs)是指患者具有消化系统病症表现,经内镜、生化、影像学检查等未发现器质性病变,无法用解剖、生化、组织学来解释消化系症状的疾病. FGIDs的发病率高^[1], 涵盖的

■背景资料

功能性胃肠病是临床上常见的消化系统疾病,也是针刺治疗的优势病种.脑肠轴功能失调是功能性胃肠病发病的重要原因.

■同行评议者

王学美, 研究员, 北京大学第一医院中西医结合研究室

■相关报道

脑肠轴功能失调是功能性胃肠病发病的重要病机。针刺调节中枢神经系统功能活动,影响脑肠肽代谢,对功能性胃肠病有良好的治疗效果。

消化系统疾病种类繁多,主要以非糜烂性反流病(non-erosive reflux disease, NERD)、功能性消化不良(functional dyspepsia, FD)、肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)、功能性便秘(functional constipation, FC)最为常见,并可表现为多种症状的重叠或相互转换^[2]。近年来,脑肠互动(brain-gut interaction)成为FGIDs研究的热点。大量的研究证实,脑肠轴(brain-gut axis)功能失调是FGIDs发病的重要病机^[3],而针刺对脑肠轴的调节作用是其治疗FGIDs的主要着眼点^[4-6]。本文拟从脑肠轴与FGIDs发病的相关性入手,结合传统中医理论和现代西医认识,从针刺对中枢神经系统(central nervous system, CNS)、脑肠肽(brain-gut peptide)的调节两方面,论述脑肠互动与针刺治疗FGIDs的相关性。

1 脑肠轴与脑肠互动

胃肠道的神经调控系统主要包含2个层次:(1)自主神经系统:交感神经、副交感神经可直接调节胃肠道,还可将信息上传,通过CNS对胃肠道进行调节。肠神经系统(enteric nervous system, ENS)是胃肠道中的神经系统,现认为是自主神经系统的第3个分支^[7],由感觉神经元、中间神经元、运动神经元组成,可不通过CNS独立调节胃肠道运动、分泌、吸收、血液循环等功能^[8]。ENS的神经元成分、分泌的神经递质、独立完成神经反射的功能都与大脑极为相似,故又有第二脑、肠微型脑之称;(2)CNS: CNS接受内外环境变化所传入的各种信息,经整合,直接对信息做出反应,并可通过自主神经系统、神经内分泌系统对胃肠道间接调控,以达到整体调节胃肠道的目的^[9]。这种在不同层次将胃肠道与CNS联系起来的神经-内分泌网络称为脑-肠轴。机体通过脑-肠轴之间的神经内分泌网络的双向环路进行胃肠功能的调节称为脑肠互动^[10,11]。

2 脑肠互动与FGIDs

2.1 CNS功能失调与FGIDs发病的相关性 脑肠轴将CNS与胃肠道双向联系:一方面,胃肠道内的感受器将各种信息由传入纤维传至CNS,通过CNS对信息进行整合、翻译及反应;另一方面,CNS可以通过肠神经、交感神经、副交感神经和激素、神经内分泌等途径来调节胃肠道的运动、分泌、血流、免疫等功能^[12]。大量研究显示,FGIDs可以引起患者情绪、心理、精神的异常;而情绪、心理、精神的异常也是FGIDs的

病因。两者之间通过脑肠轴相互影响^[13-15],并与CNS、脑肠肽密切相关^[16-19]。

近年来,围绕脑肠轴研究CNS与胃肠道关系的常见方法有:用经颅磁刺激观察脑部刺激后胃肠道的反应;用正电子发射计算机断层扫描(positron emission tomography, PET)或功能磁共振(functional magnetic resonance imaging, fMRI)或脑电图等脑功能成像技术观察静息状态下或给予胃肠道刺激后大脑功能活动的变化^[20,21]。其中的脑功能成像技术运用为在体、无创性地研究FGIDs的发病机制提供了可视化的研究手段^[22,23]。研究者们采用PET、fMRI等技术发现,FGIDs患者与健康者在内脏刺激后,脑内神经信息的响应模式存在显著的差异,尤其是脑岛及前扣带的功能活动变化在大多数研究中都可以见到^[24]。如:FD患者在胃扩张刺激下,与正常对照组相比出现了扣带回、脑岛、丘脑、杏仁核、下丘脑等多个边缘系统脑区的功能变化^[25]。IBS患者在直肠刺激下,与正常对照组相比,前扣带回、脑岛、前额叶和丘脑明显激活,但在相同容积直肠刺激时IBS患者脑活动区比正常人活跃^[26]。通过fMRI技术定量比较发现,正常对照组的脑皮质激动量随着直肠扩张刺激的增强而上升,而IBS患者脑皮质激动量在各种强度刺激下相似^[27]。胃食管反流病(gastroesophageal reflux disease, GERD)患者fMRI信号增加量显著高于正常对照组,其激动的皮质区域包括感觉区、运动区、顶枕部、扣带回、前额叶、岛叶等^[28]。上述研究均表明FGIDs患者大脑处理内脏传入信号的过程与健康受试者存在显著差异。此外,研究发现:情绪、心理、社会等应激因素的刺激可通过边缘系统和下丘脑,使中枢性感觉高敏,通过后续反应引起胃肠功能失调。如在IBS患者,焦虑可使前扣带回皮质(边缘中枢调控耐受疼痛的区域)激活增强,表明心理因素可夸大前扣带回皮质对疼痛的处理,使患者更为敏感^[29]。类似的研究也显示,情绪因素对FD患者静息状态下脑功能的影响也异于正常受试者^[30,31]。最近,研究者利用fMRI技术发现,IBS患者右前扣带、双侧脑岛的皮层厚度比正常人薄,存在结构变化^[32]。

总之,FGIDs患者CNS功能活动与健康受试者相比存在显著异常,CNS对FGIDs患者胃肠信息的异常处理在FGIDs发病中扮演重要角色^[33]。

2.2 脑肠肽代谢异常与FGIDs发病的相关性 同时存在于CNS和消化系中的小分子多肽统称为脑

肠肽。脑肠肽具有神经递质和激素的双重功能,是认知、情感中枢与神经内分泌、ENS、免疫系统相联系的双向通路的分子基础^[34]。其在调节内脏感觉、分泌、运动中起着重要作用。脑肠肽在FGIDs的发病中有重要意义。

常见的脑肠肽有胃动素(motilin, MTL)、胃泌素(gastrin, GAS)、胆囊收缩素(cholecystokinin, CKK)、生长抑素(somatostatin, SS)、P物质(substance P, SP)、瘦素(leptin, LP)以及血管活性肠肽(vasoactive intestinal peptide, VIP)等。目前认为,促使胃肠平滑肌兴奋的脑肠肽主要有MTL、SP等,使其抑制的脑肠肽主要有SS、VIP等。

MTL的生理作用主要是促进胃肠运动,提高胃肠道、胆道、Oddis括约肌的收缩力和张力^[35]。研究发现,MTL对胃动力的促进作用受下丘脑调控^[36]。MTL不足可导致胃肠平滑肌松弛,胃蠕动减弱,胃排空时间延长^[37],从而产生腹胀、早饱等不适。GAS是重要的促胃酸分泌激素,其能促进胃黏膜生长,调节胃蠕动,协助胰腺分泌酶类,帮助肝脏分泌胆汁,并能刺激肠蠕动。CCK能抑制胃排空,调节胃酸分泌,调节肠运动,刺激胰腺消化酶分泌,促进胆汁的生成和排出,并在焦虑中伴有一定作用^[38,39]。研究表明,CCK是FD患者进食脂质后引起恶心、胃胀气、腹痛、饱胀感等消化不良症状的主要介质^[40]。IBS患者的循环或局部组织中CCK浓度增高。SS能抑制多种细胞的分泌、运动、增生^[41],如其能抑制生长激素、促甲状腺激素、胰腺激素、MTL、GAS、CCK、VIP的释放,降低胃排空速度,减少肠道平滑肌的收缩,对胃肠道主要起抑制作用^[42]。SP对痛感知有重要作用^[43],并可参与情绪、心理的调节^[44]。其能促进胃肠运动,保护胃肠黏膜,促进基础胰液、小肠和大肠的水和电解质的分泌^[45]。VIP能引起胃、胆囊平滑肌松弛,肠平滑肌收缩,抑制胃酸分泌,刺激肠道内水和电解质的分泌,扩张外周血管,并在整体上促进了胃肠动力的作用。近年来,Ghrelin日益受到研究者的关注,其能促进食欲、提高胃肠蠕动,影响胃酸分泌,减少胰岛素分泌^[46,47],已有研究报道Ghrelin与FD发病有显著相关性^[48,49]。

FGIDs的临床症状主要是腹痛、腹胀、恶心、早饱、呕吐、腹泻及排便困难等。脑肠肽的代谢异常会导致其相应的生理作用失衡,产生以上消化系症状。故脑肠肽代谢异常与FGIDs发病息息相关。

3 调节脑肠轴是针刺治疗FGIDs的重要着眼点

3.1 针刺治疗FGIDs疗效肯定 根据FGIDs的症状表现,中医将其归属于“嘈杂”、“痞满”、“反酸”、“呕吐”、“胃脘痛”、“泄泻”、“便秘”等病症的范畴。病因多为情志所伤、饮食失宜、劳逸失度。病机多属脾胃运化失常。针刺对FGIDs有良好的治疗效果^[50,51],主要集中在FD、IBS、FC等病种^[52,53]。大量的临床研究显示,针刺能显著改善FD患者上腹饱胀、早饱、嗝气、纳差等症^[54],加速胃排空^[55],改善胃动力障碍^[56],调节MTL、GAS及SST等胃肠激素水平^[57],改善患者焦虑、抑郁状态^[58];针刺对IBS临床疗效显著,可降低IBS慢性内脏高敏感性^[59],双向良性调节肠管运动,改善肠道菌群,增加有益菌、减少有害菌^[60];针刺可有效改善FC的临床症状^[61],促进肠蠕动^[62,63]等。这些作用可能与针刺调节人体的交感神经和副交感神经功能,以促进人体平衡有关^[53]。

3.2 调节脑肠轴功能是针刺治疗FGIDs的重要着眼点

3.2.1 中医角度:从传统中医理论来看,脑肠互动可视为“神”与脾胃的关系。狭义的神是指人的精神、意识、思维活动,神的异常可影响脾胃功能,而脾胃是后天之本,脾胃正常功能的维持对人体精气神的充盈也至关重要。传统中医理论中“忧思伤脾”就是情绪因素影响消化功能的经典论述。而调神、舒畅情志是治疗胃肠道疾病的重要法则。如李东垣《脾胃论》中曰:“饮食失节,及劳役形质……皆先由喜、怒、悲、忧、恐,为五贼所伤,而后胃气不行,劳役饮食不节继之,则元气乃伤。当从胃合三里穴中推而扬之……若元气愈不足,治在腹上诸腑之募穴;若传在五脏……治其各脏之募穴于腹。”

“或生欢欣,或逢喜事,或天气喧和,居温和之处,或食滋味,或眼前见欲爱事,则慧然如无病矣。盖胃中元气得舒伸故也。”反之,脾胃对神也十分重要,如《素问·六节脏象论》说:“五味入口,苴于肠胃,味有所藏,以养五气,气和而生,津液相成,神乃自生。”张仲景云:“人受气于水谷以养神,水谷尽而神去,故云安谷则昌,绝谷则亡。”以上都是对神与脾胃之间相互关系的典型论述。针刺治疗FGIDs具有整体调节的特点,讲究调畅神志与调理脾胃并重。临床上,怒、思、悲、恐的过极常导致神之失常、脾胃损伤,尤以肝气犯胃多见。如《素问·六元正纪大论》:“木郁之发……民病胃脘当心而痛,上支两胁,

■创新盘点

针刺调节中枢神经系统功能活动,影响脑肠肽代谢,进而调节脑肠轴的功能活动是其治疗功能性胃肠病的重要着眼点。

■应用要点

本研究为针刺调节胃肠功能治疗消化系统疾病提供了科学的实验依据和深入研究的思路。

隔咽不通,食欲不下。”故针刺治疗时,调理脾胃的同时,可配用疏肝理气、调理心神的穴位以加强针刺的临床疗效。

3.2.2 西医角度:从西医学的角度来看,大量研究证明针刺对CNS、脑肠肽有明显的调节作用,针刺对脑肠轴的调节作用是其治疗FGIDs的重要着眼点。(1)针刺对FGIDs中神经系统的调节。借助脑功能成像技术可视化地探讨针刺的作用机制是近年来针刺研究的热点。在前期的研究中,我们运用PET-CT技术观察了针刺对FD患者脑功能的影响,研究发现针刺对与内脏调节密切相关的边缘系统有显著的调节作用,针刺对CNS功能活动的调节可能是针刺治疗FD的重要机制^[64],有研究显示,针刺对胃肠动力紊乱所致感觉异常有良好的疗效,弓状核是低频电针镇痛的主要中枢部位,臂旁核是高频核团电针镇痛的主要部位,从而初步证实针刺对疾病相关脑区和核团的调节可能是针刺作用的重要机制^[65],而针刺对胃肠道的调节作用主要与大脑的边缘系统、下丘脑、脑干相关^[66]。这些研究均说明,针刺对CNS的调节是其调节脑肠功能,治疗FGIDs的重要环节;(2)针刺对脑肠肽的调节。多项研究表明针刺对GAS、MTL、CKK、SS、SP等多种脑肠肽具有显著的调节作用^[67]。如针刺可以减少胃黏膜的GAS水平^[56];针刺足三里可使FD患者的血浆MTL升高,使SS含量下降,与针前相比有显著意义^[57];电针足三里、阳陵泉兴奋Oddi括约肌肌电活动的同时,会伴随血浆、胃窦平滑肌、Oddi括约肌中MTL、CCK的增加^[68];针刺足三里穴可使大鼠胃窦、外周血和脑垂体中SP含量明显升高^[69,70]。这都表明,针刺对中枢和外周的脑肠肽具有明显的调节作用。针刺对脑肠肽的调节是针刺调节胃肠功能治疗FGIDs的重要机制。

4 结论

针刺调节CNS功能活动,影响脑肠肽代谢,进而调节脑肠轴的功能活动是其治疗FGIDs的重要着眼点。这为针刺调节胃肠功能治疗消化系统疾病提供了科学的实验依据和深入研究的思路。一方面,在针刺治疗FGIDs的临床实践中,除选用调理脾胃的穴位外,还可配伍具有疏肝理气、调理神志的穴位,促进脑肠互动以获得更好的疗效;另一方面,在针刺胃肠调节效应机制研究方面,引入先进的脑功能成像技术、代谢组学技术以及表观遗传学研究技术等从大脑皮

层脑区功能异常以及脑肠肽代谢失衡与FGIDs的相关性等角度入手探讨针刺调理胃肠的作用机制,也将成为今后针刺研究的重要方向。

5 参考文献

- 1 Talley NJ. Functional gastrointestinal disorders as a public health problem. *Neurogastroenterol Motil* 2008; 20 Suppl 1: 121-129
- 2 吴立平, 史维. 功能性胃肠病的根源—脑肠轴神经系统记忆假说. *世界华人消化杂志* 2006; 14: 2617-2619
- 3 Drossman DA. The functional gastrointestinal disorders and the Rome III process. *Gastroenterology* 2006; 130: 1377-1390
- 4 Bonaz B, Sabate JM. [Brain-gut axis dysfunction]. *Gastroenterol Clin Biol* 2009; 33 Suppl 1: S48-S58
- 5 Mertz HR. Overview of functional gastrointestinal disorders: dysfunction of the brain-gut axis. *Gastroenterol Clin North Am* 2003; 32: 463-476, v
- 6 Mayer EA, Tillisch K, Bradesi S. Review article: modulation of the brain-gut axis as a therapeutic approach in gastrointestinal disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 24: 919-933
- 7 Mayer EA. Gut feelings: the emerging biology of gut-brain communication. *Nat Rev Neurosci* 2011; 12: 453-466
- 8 Benarroch EE. Enteric nervous system: functional organization and neurologic implications. *Neurology* 2007; 69: 1953-1957
- 9 Van Oudenhove L, Demyttenaere K, Tack J, Aziz Q. Central nervous system involvement in functional gastrointestinal disorders. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2004; 18: 663-680
- 10 张莉华, 方步武. 脑肠轴及其在胃肠疾病发病机制中的作用. *中国中西医结合外科杂志* 2007; 13: 199-201
- 11 胡品津. 从脑-肠互动的高度认识肠易激综合征. *中华消化杂志* 2003; 23: 261-262
- 12 Grundy D, Al-Chaer ED, Aziz Q, Collins SM, Ke M, Taché Y, Wood JD. Fundamentals of neurogastroenterology: basic science. *Gastroenterology* 2006; 130: 1391-1411
- 13 O'Mahony SM, Hyland NP, Dinan TG, Cryan JF. Maternal separation as a model of brain-gut axis dysfunction. *Psychopharmacology (Berl)* 2011; 214: 71-88
- 14 Gaman A, Kuo B. Neuromodulatory processes of the brain-gut axis. *Neuromodulation* 2008; 11: 249-259
- 15 Liu L, Li Q, Sapolsky R, Liao M, Mehta K, Bhargava A, Pasricha PJ. Transient gastric irritation in the neonatal rats leads to changes in hypothalamic CRF expression, depression-and anxiety-like behavior as adults. *PLoS One* 2011; 6: e19498
- 16 Drossman DA, Dumitrascu DL. Rome III: New standard for functional gastrointestinal disorders. *J Gastrointest Liver Dis* 2006; 15: 237-241
- 17 Bhatia V, Tandon RK. Stress and the gastrointestinal tract. *J Gastroenterol Hepatol* 2005; 20: 332-339
- 18 Van Oudenhove L, Aziz Q. Recent insights on central processing and psychological processes in functional gastrointestinal disorders. *Dig Liver Dis* 2009; 41: 781-787
- 19 Jones MP, Dille JB, Drossman D, Crowell MD. Brain-gut connections in functional GI disorders: anatomic and physiologic relationships. *Neurogastroenterol Motil* 2006; 18: 91-103
- 20 Ringel Y. Brain research in functional gastrointesti-

- nal disorders. *J Clin Gastroenterol* 2002; 35: S23-S25
- 21 Sharma A, Lelic D, Brock C, Paine P, Aziz Q. New technologies to investigate the brain-gut axis. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 182-191
 - 22 Ringel Y. New directions in brain imaging research in functional gastrointestinal disorders. *Dig Dis* 2006; 24: 278-285
 - 23 Hobson AR, Aziz Q. Brain imaging and functional gastrointestinal disorders: has it helped our understanding? *Gut* 2004; 53: 1198-1206
 - 24 Mayer EA, Aziz Q, Coen S, Kern M, Labus JS, Lane R, Kuo B, Naliboff B, Tracey I. Brain imaging approaches to the study of functional GI disorders: a Rome working team report. *Neurogastroenterol Motil* 2009; 21: 579-596
 - 25 Vandenbergh J, Dupont P, Van Oudenhove L, Bormans G, Demyttenaere K, Fischler B, Geeraerts B, Janssens J, Tack J. Regional cerebral blood flow during gastric balloon distention in functional dyspepsia. *Gastroenterology* 2007; 132: 1684-1693
 - 26 张仲伟, 缪飞, 陈克敏. 直肠刺激的脑功能磁共振成像研究. 诊断学理论与实践 2004; 3: 353-356, 360
 - 27 Sidhu H, Kern M, Shaker R. Absence of increasing cortical fMRI activity volume in response to increasing visceral stimulation in IBS patients. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2004; 287: G425-G435
 - 28 汤玉茗, 袁耀宗. 脑影像技术与功能性胃肠病研究的若干进展. 国外医学·消化系疾病分册 2005; 25: 75-77
 - 29 欧阳钦, 易智慧. 功能性肠病研究进展. 国外医学·消化系疾病分册 2005; 25: 67-69
 - 30 Van Oudenhove L, Vandenbergh J, Dupont P, Geeraerts B, Vos R, Dirix S, Van Laere K, Bormans G, Vanderghinste D, Demyttenaere K, Fischler B, Tack J. Regional brain activity in functional dyspepsia: a H(2)(15)O-PET study on the role of gastric sensitivity and abuse history. *Gastroenterology* 2010; 139: 36-47
 - 31 Van Oudenhove L, Vandenbergh J, Dupont P, Geeraerts B, Vos R, Dirix S, Bormans G, Vanderghinste D, Van Laere K, Demyttenaere K, Fischler B, Tack J. Abnormal regional brain activity during rest and (anticipated) gastric distension in functional dyspepsia and the role of anxiety: a H(2)(15)O-PET study. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 913-924
 - 32 Davis KD, Pope G, Chen J, Kwan CL, Crawley AP, Diamant NE. Cortical thinning in IBS: implications for homeostatic, attention, and pain processing. *Neurology* 2008; 70: 153-154
 - 33 Mayer EA, Naliboff BD, Craig AD. Neuroimaging of the brain-gut axis: from basic understanding to treatment of functional GI disorders. *Gastroenterology* 2006; 131: 1925-1942
 - 34 张洪领, 杨春敏. 功能性消化不良的脑肠轴机制研究进展. 实用医学杂志 2010; 26: 3265-3266
 - 35 陈鹏, 王春松, 孔令斌. 胃动素与功能性消化不良研究进展. 中国实用医药 2008; 3: 187-189
 - 36 Guan Y, Tang M, Jiang Z, Peeters TL. Excitatory effects of motilin in the hippocampus on gastric motility in rats. *Brain Res* 2003; 984: 33-41
 - 37 邓元江, 易受乡, 严洁, 林亚平, 郭晖, 刘卫英. 针刺足阳明经穴对静脉滴注阿托品家兔外周脑肠肽胃动素、P物质的影响. 中国中医基础医学杂志 2006; 12: 557-559
 - 38 West SD, Mercer DW. Cholecystokinin-induced gastroprotection: a review of current protective mechanisms. *Dig Dis Sci* 2004; 49: 361-369
 - 39 Varga G, Bálint A, Burghardt B, D'Amato M. Involvement of endogenous CCK and CCK1 receptors in colonic motor function. *Br J Pharmacol* 2004; 141: 1275-1284
 - 40 付瑶姝, 刘诗. 功能性消化不良研究的若干进展. 国际消化病杂志 2010; 30: 229-230, 233
 - 41 Lahlou H, Guillermet J, Hortala M, Vernejoul F, Pyronnet S, Bousquet C, Susini C. Molecular signaling of somatostatin receptors. *Annals of the New York Academy of Sciences* 2004; 1014: 121-131
 - 42 Barnett P. Somatostatin and somatostatin receptor physiology. *Endocrine* 2003; 20: 255-264
 - 43 De Felipe C, Herrero JF, O'Brien JA, Palmer JA, Doyle CA, Smith AJ, Laird JM, Belmonte C, Cervero F, Hunt SP. Altered nociception, analgesia and aggression in mice lacking the receptor for substance P. *Nature* 1998; 392: 394-397
 - 44 Ebner K, Singewald N. The role of substance P in stress and anxiety responses. *Amino Acids* 2006; 31: 251-272
 - 45 江彬, 施征, 吴焕淦. 血管活性肠肽、P物质与肠易激综合征关系的研究近况. 中国现代临床医学 2005; 4: 53-56
 - 46 Cowley MA, Smith RG, Diano S, Tschöp M, Pronchuk N, Grove KL, Strasburger CJ, Bidlingmaier M, Esterman M, Heiman ML, Garcia-Segura LM, Nillni EA, Mendez P, Low MJ, Sotonyi P, Friedman JM, Liu H, Pinto S, Colmers WF, Cone RD, Horvath TL. The distribution and mechanism of action of ghrelin in the CNS demonstrates a novel hypothalamic circuit regulating energy homeostasis. *Neuron* 2003; 37: 649-661
 - 47 唐胜球, 江青艳, 张永亮, 朱晓彤, 束刚, 高萍. 脑肠肽 Obestatin与Ghrelin的研究进展. 世界华人消化杂志 2007; 15: 3324-3331
 - 48 Akamizu T, Iwakura H, Ariyasu H, Kangawa K. Ghrelin and functional dyspepsia. *Int J Pept* 2010; 2010. Epub 2010 Jan 12
 - 49 Wissner AS, Habbel P, Wiedenmann B, Klapp BF, Mönnikes H, Kobelt P. Interactions of gastrointestinal peptides: ghrelin and its anorexigenic antagonists. *Int J Pept* 2010; 2010. Epub 2010 Jan 6
 - 50 Zhao Y, Ding M, Wang Y. Forty cases of gastrointestinal neurosis treated by acupuncture. *J Tradit Chin Med* 2008; 28: 15-17
 - 51 周惠芬, 王玲玲, 衣运玲, 王耀帅. 针灸治疗功能性胃肠病的优势. 针灸临床杂志 2010; 26: 1-4
 - 52 Ouyang H, Chen JD. Review article: therapeutic roles of acupuncture in functional gastrointestinal disorders. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20: 831-841
 - 53 Takahashi T. Mechanism of Acupuncture on Neuromodulation in the gut-A Review. *Neuromodulation* 2011; 14: 8-12
 - 54 骆乐, 寿依群, 陈文君. 针刺治疗功能性消化不良临床研究. 中国针灸 2002; 22: 89-90
 - 55 Xu S, Hou X, Zha H, Gao Z, Zhang Y, Chen JD. Electroacupuncture accelerates solid gastric emptying and improves dyspeptic symptoms in patients with functional dyspepsia. *Dig Dis Sci* 2006; 51: 2154-2159. Epub 2006 Nov 3
 - 56 Yin J, Chen JD. Gastrointestinal Motility Disorders and Acupuncture. *Auton Neurosci* 2010; 157: 31-37
 - 57 常小荣, 严洁, 林亚军. 针刺足三里对功能性消化不良患者血浆胃肠激素的影响. 中国中西医结合消化杂志 2001; 9: 283-284
 - 58 彭随风, 杨家耀, 时昭红. 电针改善功能性消化不良胃动力、自主神经功能及心理状态. 世界华人消化杂志 2008; 16: 4105-4109

■名词解释

脑-肠轴: 在不同层次将胃肠道与中枢神经系统联系起来的神经-内分泌网络称为脑-肠轴。

脑肠互动: 机体通过脑-肠轴之间的神经内分泌网络的双向环路进行胃肠功能的调节称为脑肠互动。

脑-肠肽: 同时存在于中枢神经系统和消化系中的小分子多肽统称为脑-肠肽, 脑肠肽具有神经递质和激素的双重功能。

■同行评价

文章整体条理清楚, 所引文献较新, 内容新颖.

- 59 熊会玲, 褚丹, 刘诗. 内源性阿片肽系统在电针刺激足三里导致肠易激综合征大鼠内脏敏感性降低中的作用. 胃肠病学和肝病学杂志 2010; 19: 740-745
- 60 龙泽荣, 于存海, 于洋, 王怀宁, 池晓霞. 针刺加微生态制剂治疗便秘型肠易激综合征临床观察. 中国针灸 2006; 26: 403-405
- 61 王成伟, 何洪波, 李宁, 文谦, 刘志顺. 电针深刺天枢穴治疗功能性便秘随机对照研究. 中国针灸 2010; 30: 705-708
- 62 蒋亚文, 王玲玲. 针灸治疗慢性功能性便秘现状分析. 辽宁中医药大学学报 2008; 10: 45-46
- 63 Luo D, Liu S, Xie X, Hou X. Electroacupuncture at acupoint ST-36 promotes contractility of distal colon via a cholinergic pathway in conscious rats. *Dig Dis Sci* 2008; 53: 689-693
- 64 Zeng F, Song WZ, Liu XG, Xie HJ, Tang Y, Shan BC, Liu ZH, Yu SG, Liang FR. Brain areas involved in acupuncture treatment on functional dyspepsia patients: a PET-CT study. *Neurosci Lett* 2009; 456: 6-10
- 65 李建武, 张雯. 针灸治疗功能性消化不良研究近况. 中国中医急症 2008; 17: 1600-1602
- 66 Noguchi E. Acupuncture regulates gut motility and secretion via nerve reflexes. *Auton Neurosci* 2010; 156: 15-18
- 67 Lin YP, Yi SX, Yan J, Chang XR. Effect of acupuncture at Foot-Yangming Meridian on gastric mucosal blood flow, gastric motility and brain-gut peptide. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 2229-2233
- 68 常小荣, 严洁, 刘玉群, 张泓, 易受乡, 林亚平. 电针足三里和阳陵泉穴对家兔胃胆运动及脑肠肽的影响. 世界华人消化杂志 2006; 14: 1662-1668
- 69 常小荣, 严洁, 易受乡, 林亚平, 邓沅江, 张泓. 电针足三里对大鼠胃电及脑肠肽的影响. 中医药学刊 2004; 22: 220, 240
- 70 高巍, 黄裕新, 陈洪, 王庆莉. 电针足三里对大鼠脑肠肽含量的影响及神经免疫调控作用. 中国临床康复 2004; 8: 7072-7074

编辑 曹丽鸥 电编 闫晋利

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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》正文要求

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

难辨梭状芽孢杆菌相关性腹泻的中西医治疗进展

李丹, 任爱民

李丹, 任爱民, 首都医科大学附属北京友谊医院感染内科 北京市 100050

李丹, 在读硕士, 主要从事急诊医学的研究。

作者贡献分布: 文献检索分析及撰写由李丹完成; 选题及审校由任爱民完成。

通讯作者: 任爱民, 教授, 主任医师, 硕士生导师, 100050, 北京市, 首都医科大学附属北京友谊医院感染内科. renaimin@163.com
电话: 010-63138773

收稿日期: 2011-09-04 修回日期: 2011-12-19

接受日期: 2012-02-27 在线出版日期: 2012-02-28

Treatment of *Clostridium difficile*-associated diarrhea

Dan Li, Ai-Min Ren

Dan Li, Ai-Min Ren, Department of Infectious Diseases, Beijing Friendship Hospital, Beijing 100050, China

Correspondence to: Ai-Min Ren, Professor, Department of Infectious Diseases, Beijing Friendship Hospital, Beijing 100050, China. renaimin@163.com

Received: 2011-09-04 Revised: 2011-12-19

Accepted: 2012-02-27 Published online: 2012-02-28

Abstract

Clostridium difficile-associated diarrhea (CDAD) is a serious subtype of antibiotic-associated diarrhea. In recent years, the incidence and severity of CDAD have significantly increased worldwide. *Clostridium difficile* is a Gram-positive enteric pathogen and can produce toxin A and toxin B, which induce cytopathic changes and lead to a series of clinical manifestations of infection. Although the use of broad spectrum antibiotics is the most common cause for the development of CDAD, age, chronic disease, long-term hospitalization and other factors are also possible risk factors. Patients with confirmed or highly suspected CDAD should immediately discontinue antibiotics and switch to other drugs which do not tend to cause CDAD. Treatment with metronidazole or vancomycin is recommended. Recent studies show that teicoplanin, probiotics, monoclonal antibody and Chinese medicine are also effective for this disease. In this paper, we discuss the prevention and treatment of CDAD.

Key Words: *Clostridium difficile*-associated diarrhea;

Treatment; Prevention; Risk factors

Li D, Ren AM. Treatment of *Clostridium difficile*-associated diarrhea. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2012; 20(6): 497-504

摘要

难辨梭状芽孢杆菌相关性腹泻(*Clostridium difficile*-associated diarrhea, CDAD)是由难辨梭状芽孢杆菌感染引起的腹泻, 是抗生素相关性腹泻中的一个严重亚型。近年来, CDAD因其发病率及严重程度逐年增高, 受到各国专家的普遍关注。目前在美国、加拿大和欧洲等国家CDAD的发病率和严重程度显著增加, 甚至出现暴发流行。难辨梭状芽孢杆菌是一种革兰阳性肠道病原体, 可产生毒素A和毒素B, 侵入肠黏膜后引起细胞病变, 导致一系列感染相关临床表现。其发病绝大多数与近期内接受广谱抗生素治疗有关, 但高龄、慢性病史、长期住院等因素亦为该病发生的危险因素。一旦确诊或高度怀疑本病, 应立即停用原有抗生素或换用其他不易导致CDAD的药物, 同时应用甲硝唑或万古霉素治疗。近期相关研究表明, 除甲硝唑、万古霉素外, 还可应用替考拉宁、微生态制剂、单克隆抗体、复方中药制剂等治疗CDAD。本文就难辨梭状芽孢杆菌相关性腹泻的危险因素、治疗与预防方法等研究进展作一综述。

关键词: 难辨梭状芽孢杆菌相关性腹泻; 治疗; 预防; 危险因素

李丹, 任爱民. 难辨梭状芽孢杆菌相关性腹泻的中西医治疗进展. 世界华人消化杂志 2012; 20(6): 497-504

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/20/497.asp>

0 引言

难辨梭状芽孢杆菌(*Clostridium difficile*, CD)是一种厌氧的革兰染色阳性芽孢杆菌, 广泛分布于自然环境及动物和人的粪便中。繁殖体如暴露于空气中会很快死亡, 但芽孢抵抗力较强, 耐干燥、耐热并能抵抗多种消毒剂, 可在医院环境及医务人员手上至少存活6 mo. 绝大多数

■背景资料

难辨梭状芽孢杆菌相关性腹泻(*Clostridium difficile*-associated diarrhea, CDAD)是由难辨梭状芽孢杆菌感染引起的腹泻, 多由于长期、大量使用抗生素, 破坏正常的肠道微生态平衡, 导致CD得以迅速繁殖并产生毒素而致病。随着抗生素的越来越广泛的使用, CDAD的发病率及病死率逐年增加, 如何有效治疗及预防该病成为目前临床上棘手的问题。

■同行评议者

王俊平, 教授, 山西省人民医院消化科

■ 研发前沿

目前临床上仍将甲硝唑及万古霉素作为治疗CDAD的一线药物。许多学者开始探索新的治疗方法,如替考拉宁、中药、微生态制剂及免疫疗法等,对于某些复发病例其疗效并不比传统药物差,但仍缺乏大规模临床研究,其疗效有待进一步观察。

CDAD都是外源性感染。当患者肠道菌群失调出现CD过度生长并释放毒素时,便引起难辨梭状芽孢杆菌感染(*Clostridium difficile* infection, CDI)的相关疾病^[1]。当长期使用抗生素时,可杀灭脆弱类杆菌和产气荚膜杆菌等敏感的厌氧菌,破坏正常的肠道微生态平衡,导致CD得以迅速繁殖并产生毒素而致病^[2,3]。过去10多年,随着抗生素的越来越广泛的使用,CDAD的发病率逐年增加,美国CDC的数据显示,出院诊断中有CDAD的住院患者由1996年的31/10万升高到2005年的84/10万,而加拿大和欧洲的数据也提示CDAD的报道率明显升高,尤其在超过65岁的高龄患者。更为引起巨大影响的是加拿大的魁北克省出现多家医院内CDAD爆发性流行,住院患者从1991年35.6/10万患CDAD到2003年的156.3/10万,到2006年则扩展到7个省^[4-7]。由于CDAD的发病率与死亡率逐年提高,如何有效治疗及预防该病,成为近期研究重点。目前治疗CDAD的一线药物仍为甲硝唑和万古霉素,但复发率逐年提高,可达10%-25%,尤其是抗CDAD药物疗程过短^[8]。因此,国内外学者做了相关临床研究和动物实验学研究,探索了一些疗效比较好的治疗方法,取得了一定进展。

1 支持治疗

对于确诊为CD感染阳性的患者,应首先停用可能造成CDAD的抗菌药物,对疑诊患者也要试停抗生素,如因有严重疾病不能停药者,也应改变抗菌素方案,使用一些较少加剧CDAD的药物。同时应避免使用复方苯乙哌啶、阿托品、咯哌丁胺及麻醉止痛剂抑制肠蠕动的药物,防止使用以上药物而导致中毒性巨结肠及毒素滞留肠腔^[9]。同时进行必要的对症支持治疗,如纠正水、电解质紊乱,纠正低白蛋白血症等,有休克表现的应及时予以抗休克治疗。对于腹泻次数>10次/d的患者,应给予肠外营养支持,既可以保证营养的供给,又减少胃肠道分泌,利于控制病变。若腹泻次数<10次/d,肠道消化、吸收功能尚好,应尽早改为要素饮食。相关实验研究表明早期给予患者要素饮食可为肠道菌群提供发酵的食物来源,有助于恢复肠道正常菌群,进一步降低CD相关性腹泻的发生率^[10]。

2 抗生素治疗

2.1 甲硝唑和万古霉素 由于对厌氧性革兰阳性、阴性杆菌和球菌都有较强的抗菌作用,且

双歧杆菌对其耐药,且价格低廉,同时为防止出现万古霉素耐药菌株,美国感染病学会、胃肠病学会和流行病学会推荐甲硝唑作为治疗CD相关性腹泻的一线药物^[11,12]。一般用法为200-400 mg,每日3-4次,连续口服7-10 d^[13]。如果高度怀疑该病且患者病情中度或严重,在确诊前可口服甲硝唑作为实验性治疗,使用方法为:500 mg,每天3次,口服。对重症频繁呕吐者、机械性或麻痹性肠梗阻、胃肠减压等不能口服用药者,可静脉应用甲硝唑500-750 mg,1次/8 h,但疗效明显低于口服给药^[14]。近期多项临床研究发现,甲硝唑治疗组与万古霉素治疗组耐万古霉素肠球菌(*vancomycin-resistant enterococci*, VRE)表皮培养及空气培养阳性率无统计学差异,同时两组治疗前后VRE阳性率也无明显差异,说明甲硝唑可能并不能有效预防VRE的出现^[15,16]。同时鉴于甲硝唑治疗CDAD的无效率从2003年的10%,到加拿大CDAD大爆发时的28%,再到近期的40%^[17-20],因此美国食品与药物管理局将万古霉素作为治疗CDAD的唯一药物^[21]。但目前国内临床上多对于甲硝唑治疗失败或不能服用者(如过敏、妊娠等)、对甲硝唑耐药者及重症患者,才应用去甲万古霉素或万古霉素治疗。由于万古霉素既不能在肠道吸收也不经肠道排泄,因此静脉应用万古霉素治疗CDAD无效,一般采用口服、经鼻饲管或保留灌肠给药,一般用法为125-500 mg,每日3-4次,连续服用7-10 d,但重症病例可能需要治疗更长时间,过早停药会使复发风险增加^[22,23]。万古霉素对多数病原微生物具有杀菌作用。可抑制CD生长,抑制细菌细胞壁的合成,与细菌细胞壁前体的D-丙氨酰-D-丙氨酸部分紧密结合,导致细菌细胞溶解,而且可改变细菌细胞膜渗透性,并选择性地抑制RNA的合成。有研究证明,对于血白蛋白低于25 g/L及长期应用抗生素治疗的ICU患者,万古霉素抗CD的效果较甲硝唑更优^[24]。然而某些临床试验发现,在治疗CDAD上甲硝唑和万古霉素疗效相似^[25]。Jamal等^[26]发现在分别应用甲硝唑、万古霉素治疗CDAD后第2天患者体温有所下降,第4-6天腹泻症状均有所缓解,应用万古霉素两周后最低抑菌浓度为0.75-2.00 mg/L,反之甲硝唑组最低抑菌浓度为0.2-2.0 mg/L。对合并肠梗阻者,静脉用甲硝唑的同时,可给予万古霉素灌肠。对复发患者常规不用甲硝唑,而用万古霉素^[27]。CDAD常出现复发,复发率为20%-25%^[28]。据相关研究,甲硝唑治疗后复发病例的危险因素有:

年龄(65岁以上),女性,既往CD感染的次数,合并基础疾病,长期应用非抗CD的其他抗生素,血清抗CD毒素A抗体水平低等^[29-31]。对于复发病例原来用甲硝唑的,可改用万古霉素;原来用万古霉素的,可重新使用,依然有效。据报道^[32]万古霉素递减疗法对复发病例有一定疗效。但相关研究表明,即使复发病例得到有效治疗,未来再次复发的风险将提高45%-60%^[28]。多次复发应考虑在抗生素基础上加用其他治疗方法,包括毒素结合治疗、生物治疗和静脉滴注丙种球蛋白等。Nelson等^[33]回顾了20年中1 157例CDAD病例,比较了甲硝唑、万古霉素、替考拉宁、夫西地酸、硝唑尼特、利福平、利福昔明、杆菌肽八种药物,发现甲硝唑、万古霉素的疗效并不优于其他几种药物,同时发现对于治疗CDAD联合用药效果并不佳。Pogue等^[34]发现口服万古霉素治疗移植物抗宿主病(GVHD)合并CDAD的患者,万古霉素的不良反应会表现得更加明显,因此必要时监测血药浓度是合理治疗GVHD合并CDAD的关键。由于甲硝唑和万古霉素治疗CDAD的效果越来越差,国内外许多学者开始研究治疗该病的新方法。

2.2 其他抗菌药物 其他抗CD感染的药物尚有:杆菌肽、替考拉宁、夫西地酸等^[35]。杆菌肽是枯草杆菌和地衣芽孢杆菌产生的环肽,抑制革兰氏阳性菌细胞壁肽聚糖的合成,有杀菌作用,也抑制糖蛋白核心寡糖的合成。20世纪80年代大量国外研究发现杆菌肽和万古霉素治疗有效率为76%-100%,两者之间无明显差异。成人使用剂量为2 500 U,每日4次^[36]。但杆菌肽价格昂贵,也限制了其应用。替考拉宁和夫西地酸疗效与甲硝唑或万古霉素近似,但无口服制剂^[35]。在一项欧洲临床实验研究中发现,经替考拉宁治疗后的患者有19%粪便中仍能检测出CD,而万古霉素治疗组发现有45%的患者未能完全清除CD^[37]。然而夫西地酸由于不良反应较多,同时治疗CDAD后不能降低其复发率,因此临床上较少应用^[38]。研究发现,6 mg/L浓度的革兰氏阳性杆菌产生的抗菌肽lantibiotic3147可以杀灭菌落计数为106的CD,加速CD细胞溶解。但由于抗菌肽价格偏贵,疗效尚不十分明确,因此尚需要大规模临床试验研究^[39]。利福昔明可以通过抑制细菌RNA合成而发挥抗菌活性,安全性好,体外显示出较好的抗CD活性,有报道临床应用利福昔明400 mg,3次/d,持续14 d,后减量至200 mg,3次/d,治疗14 d,患者痊愈^[40]。但Garey^[41]统计了

1996-2008年PubMed上收录的应用利福昔明治疗CDAD的文章,发现利福昔明会提高CDAD发生率及严重程度。近期研究发现^[42],苏云金芽孢杆菌产生的苏云金菌素经提纯得到苏云金菌素CD可以有效杀灭难辨梭状芽孢杆菌,从而为治疗CDAD提供了一种新药物。雷莫拉宁是一种糖肽类抗革兰阳性菌的抗生素,通过阻断肽聚糖合成影响细胞壁形成,从而起到抗CD作用,可以抑制大部分CD菌株。该药物优点是肠道药物浓度高,与万古霉素无交叉耐药,能减少毒素产生,有效杀死芽孢并防止其再生。用法为200 mg或400 mg,2次/d,疗程10 d,雷莫拉宁治疗CDAD有效率(83%)与万古霉素(85%)相似^[27]。噁唑烷酮类抗菌药是一类新型化学全合成抗菌药,具有抑制多重耐药革兰阳性菌的作用,Mathur等^[43]通过动物实验发现,一种新的联苯噁唑烷酮RBx11760仅用0.25-0.50 mg/L浓度就可抑制CD毒素产生,同时比万古霉素、甲硝唑组更为有效,实验动物的存活率也大大增加,可能成为未来治疗CDAD的有效药物。

3 中药治疗

针对CDAD,中医至今尚无明确病名,根据其主要临床表现,多数学者把CDAD列入“泄泻”、“暴泻”、“热痢”、“痢疾”等范畴。孔月晴^[44]认为,CDAD多由于不合理应用抗生素所致,抗生素性多寒凉,长期应用常会导致中焦受损,出现脾胃气虚,甚则气虚下陷证,使疾病的性质发生改变或加重。临床表现以腹泻、腹痛为主要症状,按中医辨病归属泄泻范畴。孙汇玲^[45]认为CDAD为药毒外邪,侵及肠胃,病毒弥散,气血阻滞,气血与疫毒相搏,脂膜肠络受伤,腐败化为脓血黏液则腹痛、里急后重;如药毒伤及脾胃,水谷不化,肠胃传化失常则泄泻;如素体阳虚或泻痢日久,伤阴耗液则化为阳虚之痢;邪毒过盛,正气不足,气阳耗伤,热毒内陷,则致阳虚欲脱之变。目前中医治疗CDAD多以健脾、温阳、利湿、清热解毒、分利清浊等为法,以中药口服、灌肠为主。罗艳春等^[46]通过动物试验发现黄芪、白术、枳壳可扶植肠道正常菌群生长、调整菌群失调、修复肠黏膜损伤,起到益生元的作用,从而可辅助治疗CDAD。刘明兰等^[47]认为CDAD属于中医“泄泻”范畴,口服实脾饮治疗60例,其中痊愈12例,占20.00%;显效35例,占58.33%;有效10例,占16.67%;无效3例,占5.00%;总有效率为95.00%。王友杰^[48]采用中西医结合治疗抗

■创新盘点

本文综述了近几年来有关CDAD治疗、预防及危险因素方面的新进展,为临床医生提供了治疗CDAD的新思路。特别是祖国医学治疗该病方面的新方法,开辟了中西医结合治疗CDAD的新途径。

■同行评价
该文章综述有一定的学术价值。

生素相关性结肠炎72例,取得良好疗效。西药组给予:万古霉素片1-2 g/d,分4次口服;思密达(粉剂)每次3 g,每日3次口服;为恢复肠道正常菌群,给予微生态制剂;中西医结合组除上述药物外加用葛根芩连汤加减:葛根、黄连、制大黄等加水500 mL,煎取300 mL,每次150 mL,每日2次口服,7 d为1个疗程。2组治疗7 d后,2组总有效率比较,差异具有统计学意义。韩洁等^[49]报道了1例抗生素相关性肠炎病例,经中医辨证属寒湿中阻,给以中药薏苡仁苦参汤加减,水煎后适温灌肠,1次/d。应用3次后患者症状明显好转,大便次数减少。患者仍感乏力,食欲差,予上方加炮姜、炒白术、党参,继续应用3次后症状完全缓解,大便正常,治愈。孔月晴^[44]应用补中益气汤治疗抗生素相关性肠炎21例,21例经治疗临床症状全部消失,大便常规及革兰氏染色均恢复正常菌群,临床治愈。时间最短6 d,最长27 d。中医中药在调节机体免疫功能方面的作用优于微生态制剂,具有广阔的应用前景。但目前亦存在不少问题,现研究报道仍以临床疗效观察为主,对病理机制、药物作用机制的研究较少;且中医作为经验医学,在辨证分型与疗效评估以及用药剂量上难以达成统一,不利于临床的总结、分析及对药物疗效的重复验证。

4 替代治疗

4.1 菌群调节治疗

4.1.1 微生态制剂:由于CDAD通常是肠道正常菌群失调的结果,给予微生态制剂补充、扶植肠道正常菌群有助于本病治疗。微生态制剂是指能促进正常微生物群生长繁殖并产生一定生态效应的一类制剂,包括益生菌(probiotics)、益生元(prebiotics)和合生素(synbiotics)3个类别。可选用含嗜酸乳杆菌、双歧杆菌等药物口服,目前应用的微生态制剂有活菌、死菌及其代谢产物。微生态制剂治疗CDAD的作用机制主要有如下几点:(1)抗生素使用后通过不同途径削弱了吞噬细胞的吞噬功能和趋化功能,口服益生菌有恢复和增强其吞噬功能的作用;(2)增强免疫应答,益生菌能提高循环中特异性抗微生物抗体的浓度,并能与相应病原体结合,预防其在肠黏膜上定植和侵袭;(3)影响致病菌在肠道定植:益生菌可增强上皮紧密连接以阻止致病菌的侵入,并可通过与致病菌竞争肠上皮微绒毛上的脂质和蛋白质多糖受体而阻止致病菌的定植^[50]。多项临床试验发现,应用微生态制剂可有效降

低CDAD的发生率。每天联合应用菌落计数为5-40亿的鼠李糖乳酸杆菌(*Lactobacillus rhamnosus*)、鲍氏酵母菌(*Saccharomyces boulardii*)可有效降低儿童CDAD的发生率^[51]。Graul等^[52]连续观察了3年当地2所医院使用乳酸杆菌和双歧杆菌治疗、预防CDAD的情况,发现乳酸杆菌和双歧杆菌可能对CDAD发生率及死亡率的下降有一定作用,但其疗效和作用机制仍需要进一步研究。某些随机双盲临床研究将受试者分为3组,在给予抗生素治疗36 h后,分别给予2粒嗜酸乳杆菌、1粒嗜酸乳杆菌和安慰剂,在停用抗生素治疗后再连续应用5 d微生态制剂或安慰剂,发现给予2粒嗜酸乳杆菌组CDAD发生率明显低于其余两组,差异具有统计学意义^[53]。最近一项研究发现,噬菌体可以抑制CD生长,同时降低毒素A和毒素B的产生,而肠道正常菌群却并不受影响,没有发现明显减少。然而应用甲硝唑组,对肠道正常菌群产生了不利影响。从而推断噬菌体也可用于抗CD^[54]。

4.1.2 粪便替代疗法:有报道在应用万古霉素基础上,用正常人大便150 g,300-400 mL生理盐水稀释灌肠,恢复正常肠道菌群,治疗复发性艰难梭菌腹泻取得较好效果^[55]。Garborg等^[56]用健康人大便灌肠治疗复发的CDAD,发现83%的患者治疗有效,同时所有患者无不良反应。因此认为粪便替代疗法是一种易于操作、可以耐受并且有效的治疗CDAD的方法。但目前由于国内患者难以接受,因此未得到广泛应用。

4.2 免疫治疗 血清抗CD毒素A抗体水平低是CD感染的主要危险因素之一,这为静脉滴注丙种球蛋白(intravenous immunoglobulin, IVIG)治疗CDAD提供了理论依据。有报道静脉注射人免疫球蛋白配合基础疗法治疗复发CDAD获得成功,方法为:在抗生素治疗基础上,给予静脉注射150-500 mg/kg人免疫球蛋白。但存在输液反应、溶血性贫血、中性粒细胞减少、过敏反应、肾毒性、无菌性脑膜炎等不良反应^[1]。有学者统计了1970-2008年PubMed上收录的应用免疫球蛋白治疗CDAD的文章,虽然前期研究认为免疫球蛋白可能是治疗复发CDAD的有效方法之一,但现有的文献无法提供明确的使用建议。于是得出目前缺乏大规模的临床试验,尚不能评估免疫球蛋白能否有效治疗复发及重症CDAD的结论^[57]。近年来,对于高浓度的sIgA抗体的研究逐渐增多,这种单克隆抗体是从经灭活CD免疫的奶牛的奶中提取的,通过多次动物

试验发现这种单克隆抗体可以杀灭CD^[58]。一项临床试验也发现, 经过单克隆抗体治疗的复发CDAD患者, 粪便中CD毒素转阴, 并且90%的患者1年内无复发, 同时无不良反应^[59]。王祥等^[60]用艰难梭菌产毒株人工感染BALB/c小鼠。感染前后分别用非产毒艰难梭菌进行预防与治疗, 发现非产毒艰难梭菌不能预防艰难梭菌的感染, 但在艰难梭菌感染后能明显降低盲肠黏膜的病理损伤。从而得出非产毒艰难梭菌对感染艰难梭菌的BALB/c小鼠有一定的治疗作用的结论。

4.3 吸附剂治疗 使用吸附剂治疗CDAD的原理是利用吸附剂可与黏附在肠道上皮细胞的CD毒素结合, 从而减轻毒素对肠黏膜的损伤。吸附剂包括考来烯胺/考来替泊、聚苯乙烯吸附剂(tol-evamer)及一种合成的低聚糖Synsorb 90。考来烯胺/考来替泊是阴离子交换树脂, 其本身作用有限, 一般需联合甲硝唑或万古霉素治疗。许多试验证明其可以成功治愈复发型CDAD。考来烯胺(消胆胺)的常用剂量为4 g tid或qid, 最大剂量为24 g/d。该药能与万古霉素结合而降低其活性, 故用于治疗CDAD尚有争议^[61,62]。多聚体药物聚苯乙烯吸附剂(tolevamer)是一种非吸收型的药物, 可以结合并除去CD产生的毒素A和毒素B, 并且可降低疾病的复发次数。Tolevamer可抑制由毒素导致的液体积聚, 从而迅速减少腹泻液量, 可明显降低CDI的病死率^[63]。Synsorb 90可与毒素A相结合, 在一项动物实验中发现Synsorb 90有效中和了毒素, 从而减轻了毒素A引发的液体分泌及渗出反应^[64]。

5 预防

预防的根本措施为合理应用广谱抗生素, 用药要有明确的适应证, 必须使用抗生素时, 首先选用窄谱抗生素, 慎用广谱抗生素, 避免肠道菌群失调。其次是补充微生态制剂。多项临床研究和系统分析均证实布拉酵母菌能有效预防CDAD^[32,65,66]。新近报道的Meta分析再次证实益生菌能有效预防AAD, 可使其危险性下降52%(95%CI为35%-65%)^[67]。一个完善的控制院内感染的方案包括定期环境消毒, 用含氯消毒剂如漂白剂杀灭病房内的CD孢子, 一次性医疗器械及加强对患者的教育等^[68]。一旦发生CDI, 要及时阻断艰难梭菌的粪-口途径传播和减少危险因素。应将CDI患者隔离在单间并配独立的便池, 同时注意环境清洁消毒。接触患者之后要洗手, 接触CD腹泻患者时应戴手套。Ungurs等^[69]发

现先使用清洁剂擦拭含有CD的不锈钢钢材, 再应用强效消毒剂二氯异氰尿酸钠, 可在2-20 min内迅速减少环境中CD的芽胞数量, 从而起到比单纯应用消毒剂更为有效的杀灭CD的作用。

6 危险因素

Raveh等^[70]回顾性分析610例CDAD患者的临床资料, 对可能影响CDAD的因素进行单因素分析与Logistic回归模型分析, 发现抗生素的使用仍为发生CDAD的重要危险因素, 除此之外, 长期大量应用利尿剂、高龄(>68岁)、血红蛋白 $>15 \times 10^9/L$ 、尿素氮 $>29 \text{ g/L}$ 、血红蛋白 $<2.9 \text{ g/dL}$ 均为CDAD的独立危险因素。Yearsley等^[71]对155名住院后发生CDAD的患者进行了前瞻性病例对照研究。CDAD组中143人(92%)在确诊前3 mo内有抗生素使用史, 对照组中76人(50%)有抗生素使用史。在有抗生素使用史的患者中病例组有59人(41%)同时使用了抑酸药, 对照组中21人(28%)使用。发生CDAD患者中病例组64人使用了抑酸药物, 对照组中共40人使用了抑酸药。因此认为, 有明确抗生素使用史的住院患者发生CDAD的危险性可能与使用质子泵抑制剂密切相关。Shakov等^[72]观察了651例复发的CDAD患者, 通过建立回归模型, 发现糖尿病成为CDAD重要的独立危险因素(OR: 3.79-5.46), 但其机制尚不明确。通过以上研究, 可以清楚了解CDAD的相关危险因素, 因此临床上可以对高危患者制定针对性预防措施减少CDAD的发生。同时针对具有以上危险因素的高度怀疑CDAD患者, 早期按照疗程应用药物治疗疗效更佳。

7 结论

针对CDAD发病率日益增多的趋势, 广大临床医务工作者在抗生素的使用上要根据抗生素的药理学特点、药敏实验和患者的生理及病理特征选用抗生素, 尽量减少CDAD的发生。在CDAD的治疗上, 多数首选甲硝唑, 重症和多次复发患者推荐用万古霉素。同时进一步加强中药、微生态制剂、免疫疗法在CDAD治疗上的应用性研究, 使CDAD的治疗更有效、合理, 以提高CDAD的治愈率, 减少CDAD的复发率及死亡率。

8 参考文献

- 1 Kelly CP, LaMont JT. Clostridium difficile--more difficult than ever. *N Engl J Med* 2008; 359: 1932-1940
- 2 Barbut F, Meynard JL, Guiguet M, Avesani V, Bochet MV, Meyohas MC, Delmée M, Tilleul P, Frottier J, Petit JC. Clostridium difficile-associated diarrhea in

- HIV-infected patients: epidemiology and risk factors. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1997; 16: 176-181
- 3 Barreiro PM, Pintor E, Rosario Burón M, Díaz B, Valverde J, de la Torre F. [Diarrhea associated with *Clostridium difficile*. One-year retrospective study at a tertiary hospital]. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 1998; 16: 359-363
- 4 Riley TV, Huovinen P. Infection control measures to limit the spread of *Clostridium difficile*. Introduction. *Clin Microbiol Infect* 2008; 14 Suppl 5: 1
- 5 Kuijper EJ, Coignard B, Tüll P. Emergence of *Clostridium difficile*-associated disease in North America and Europe. *Clin Microbiol Infect* 2006; 12 Suppl 6: 2-18
- 6 Asha NJ, Tompkins D, Wilcox MH. Comparative analysis of prevalence, risk factors, and molecular epidemiology of antibiotic-associated diarrhea due to *Clostridium difficile*, *Clostridium perfringens*, and *Staphylococcus aureus*. *J Clin Microbiol* 2006; 44: 2785-2791
- 7 池肇春. 艰难梭菌感染进展. 胃肠病学和肝病学杂志 2003; 12: 494-496
- 8 Mezzoff E, Mann EA, Hart KW, Lindsell CJ, Cohen MB. *Clostridium difficile* infection and treatment in the pediatric inflammatory bowel disease population. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011; 52: 437-441
- 9 吴云林. 抗生素相关性肠炎治疗现状与进展. 胃肠病学 2002; 7: 62-63
- 10 O'Keefe SJ. A guide to enteral access procedures and enteral nutrition. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2009; 6: 207-215
- 11 Plummer S, Weaver MA, Harris JC, Dee P, Hunter J. *Clostridium difficile* pilot study: effects of probiotic supplementation on the incidence of *C. difficile* diarrhoea. *Int Microbiol* 2004; 7: 59-62
- 12 Schroeder MS. *Clostridium difficile*-associated diarrhea. *Am Fam Physician* 2005; 71: 921-928
- 13 Kuijper EJ, Coignard B, Brazier JS, Suetens C, Drudy D, Wiuff C, Pituch H, Reichert P, Schneider F, Widmer AF, Olsen KE, Allerberger F, Notermans DW, Barbut F, Delmée M, Wilcox M, Pearson A, Patel BC, Brown DJ, Frei R, Akerlund T, Poxton IR, Tüll P. Update of *Clostridium difficile*-associated disease due to PCR ribotype 027 in Europe. *Euro Surveill* 2007; 12: E1-E2
- 14 Hedge DD, Strain JD, Heins JR, Farver DK. New advances in the treatment of *Clostridium difficile* infection (CDI). *Ther Clin Risk Manag* 2008; 4: 949-964
- 15 Sethi AK, Al-Nassir WN, Nerandzic MM, Donskey CJ. Skin and environmental contamination with vancomycin-resistant Enterococci in patients receiving oral metronidazole or oral vancomycin treatment for *Clostridium difficile*-associated disease. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2009; 30: 13-17
- 16 Al-Nassir WN, Sethi AK, Li Y, Pultz MJ, Riggs MM, Donskey CJ. Both oral metronidazole and oral vancomycin promote persistent overgrowth of vancomycin-resistant enterococci during treatment of *Clostridium difficile*-associated disease. *Antimicrob Agents Chemother* 2008; 52: 2403-2406
- 17 Pepin J, Alary ME, Valiquette L, Raiche E, Ruel J, Fulop K, Godin D, Bourassa C. Increasing risk of relapse after treatment of *Clostridium difficile* colitis in Quebec, Canada. *Clin Infect Dis* 2005; 40: 1591-1597
- 18 Musher DM, Aslam S, Logan N, Nallacheru S, Bhaila I, Borchert F, Hamill RJ. Relatively poor outcome after treatment of *Clostridium difficile* colitis with metronidazole. *Clin Infect Dis* 2005; 40: 1586-1590
- 19 Lagrotteria D, Holmes S, Smieja M, Smaill F, Lee C. Prospective, randomized inpatient study of oral metronidazole versus oral metronidazole and rifampin for treatment of primary episode of *Clostridium difficile*-associated diarrhea. *Clin Infect Dis* 2006; 43: 547-552
- 20 Tomkins K, Raynor J, Rothwell L, DeSilva J, Wilson C. The management of *Clostridium difficile*-associated diarrhoea in a community hospital. *West Indian Med J* 2011; 60: 57-60
- 21 Gerding DN. Metronidazole for *Clostridium difficile*-associated disease: is it okay for Mom? *Clin Infect Dis* 2005; 40: 1598-1600
- 22 Aslam S, Musher DM. An update on diagnosis, treatment, and prevention of *Clostridium difficile*-associated disease. *Gastroenterol Clin North Am* 2006; 35: 315-335
- 23 Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. Principles and Practice of Infectious DiseasesM. Amsterdam: Elsevier, 2005: 1249-1263
- 24 Fernandez A, Anand G, Friedenber F. Factors associated with failure of metronidazole in *Clostridium difficile*-associated disease. *J Clin Gastroenterol* 2008; 38: 414-418
- 25 Surowiec D, Kuyumjian AG, Wynd MA, Cicogna CE. Past, present, and future therapies for *Clostridium difficile*-associated disease. *Ann Pharmacother* 2006; 40: 2155-2163
- 26 Jamal WY, Mokaddas EM, Verghese TL, Rotimi VO. In vitro activity of 15 antimicrobial agents against clinical isolates of *Clostridium difficile* in Kuwait. *Int J Antimicrob Agents* 2002; 20: 270-274
- 27 Gerding DN, Muto CA, Owens RC. Treatment of *Clostridium difficile* infection. *Clin Infect Dis* 2008; 46 Suppl 1: S32-S42
- 28 Tang-Feldman Y, Mayo S, Silva Jr J, Cohen SH. Molecular analysis of *Clostridium difficile* strains isolated from 18 cases of recurrent *Clostridium difficile*-associated diarrhea. *J Clin Microbiol* 2003; 41: 3413-3414
- 29 Hu MY, Katchar K, Kyne L, Maroo S, Tummala S, Dreisbach V, Xu H, Leffler DA, Kelly CP. Prospective derivation and validation of a clinical prediction rule for recurrent *Clostridium difficile* infection. *Gastroenterology* 2009; 136: 1206-1214
- 30 Johnson S. Recurrent *Clostridium difficile* infection: a review of risk factors, treatments, and outcomes. *J Infect* 2009; 58: 403-410
- 31 Jung KS, Park JJ, Chon YE, Jung ES, Lee HJ, Jang HW, Lee KJ, Lee SH, Moon CM, Lee JH, Shin JK, Jeon SM, Hong SP, Kim TI, Kim WH, Cheon JH. Risk Factors for Treatment Failure and Recurrence after Metronidazole Treatment for *Clostridium difficile*-associated Diarrhea. *Gut Liver* 2010; 4: 332-337
- 32 Meier RF. Probiotics: a new treatment for antibiotic-associated diarrhea? *Digestion* 2005; 72: 49-50
- 33 Nelson RL, Kelsey P, Leeman H, Meardon N, Patel H, Paul K, Rees R, Taylor B, Wood E, Malakun R. Antibiotic treatment for *Clostridium difficile*-associated diarrhea in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; 9: CD004610
- 34 Pogue JM, DePestel DD, Kaul DR, Khaled Y, Frame DG. Systemic absorption of oral vancomycin in a peripheral blood stem cell transplant patient with severe graft-versus-host disease of the gastrointestinal tract. *Transpl Infect Dis* 2009; 11: 467-470
- 35 方颖, 董玲, 沈锡中. 抗生素相关性腹泻. 世界临床药物

- 2006; 27: 724-728
- 36 Dudley MN, McLaughlin JC, Carrington G, Frick J, Nightingale CH, Quintiliani R. Oral bacitracin vs vancomycin therapy for Clostridium difficile-induced diarrhea. A randomized double-blind trial. *Arch Intern Med* 1986; 146: 1101-1104
- 37 de Lalla F, Nicolin R, Rinaldi E, Scarpellini P, Rigoli R, Manfrin V, Tramatin A. Prospective study of oral teicoplanin versus oral vancomycin for therapy of pseudomembranous colitis and Clostridium difficile-associated diarrhea. *Antimicrob Agents Chemother* 1992; 36: 2192-2196
- 38 Wenisch C, Parschalk B, Hasenhündl M, Hirschl AM, Graninger W. Comparison of vancomycin, teicoplanin, metronidazole, and fusidic acid for the treatment of Clostridium difficile-associated diarrhea. *Clin Infect Dis* 1996; 22: 813-818
- 39 Rea MC, Clayton E, O'Connor PM, Shanahan F, Kiely B, Ross RP, Hill C. Antimicrobial activity of lactacin 3,147 against clinical Clostridium difficile strains. *J Med Microbiol* 2007; 56: 940-946
- 40 Johnson S, Schriever C, Patel U, Patel T, Hecht DW, Gerding DN. Rifaximin Redux: treatment of recurrent Clostridium difficile infections with rifaximin immediately post-vancomycin treatment. *Anaerobe* 2009; 15: 290-291
- 41 Garey KW, Salazar M, Shah D, Rodrigue R, DuPont HL. Rifamycin antibiotics for treatment of Clostridium difficile-associated diarrhea. *Ann Pharmacother* 2008; 42: 827-835
- 42 Rea MC, Sit CS, Clayton E, O'Connor PM, Whittall RM, Zheng J, Vederas JC, Ross RP, Hill C. Thuricin CD, a posttranslationally modified bacteriocin with a narrow spectrum of activity against Clostridium difficile. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010; 107: 9352-9357
- 43 Mathur T, Kumar M, Barman TK, Kumar GR, Kalia V, Singhal S, Raj VS, Upadhyay DJ, Das B, Bhatnagar PK. Activity of RBx 11760, a novel biaryl oxazolidinone, against Clostridium difficile. *J Antimicrob Chemother* 2011; 66: 1087-1095
- 44 孔月晴. 补中益气汤治疗抗生素相关性肠炎21例. *新中医* 2008; 40: 76-77
- 45 孙汇玲. 以中医辨证为主治疗伪膜性肠炎体会. *中国乡村医师* 2005; 7: 57-58
- 46 罗艳春, 韩晶莉, 罗艳秋, 张涛, 黄茂, 白术, 枳壳对大鼠肠道微生态失调的调整作用. *中国老年学杂志* 2009; 29: 1485-1487
- 47 刘明兰, 张志明. 实脾饮治疗抗生素相关性腹泻60例临床观察. *中医药学报* 2009; 37: 98-99
- 48 王友杰. 中西医结合治疗抗生素相关性结肠炎72例. *中国中西医结合杂志* 2003; 23: 586
- 49 韩洁, 包培荣. 抗生素致伪膜性肠炎中药灌肠治验. *山东中医杂志* 2007; 26: 63-64
- 50 秦环龙. 肠屏障功能的基础与临床. 上海: 上海交通大学出版社, 2007: 241-251
- 51 Johnston BC, Supina AL, Vohra S. Probiotics for pediatric antibiotic-associated diarrhea: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *CMAJ* 2006; 175: 377-383
- 52 Graul T, Cain AM, Karpa KD. Lactobacillus and bifidobacteria combinations: a strategy to reduce hospital-acquired Clostridium difficile diarrhea incidence and mortality. *Med Hypotheses* 2009; 73: 194-198
- 53 Gao XW, Mubasher M, Fang CY, Reifer C, Miller LE. Dose-response efficacy of a proprietary probiotic formula of Lactobacillus acidophilus CL1285 and Lactobacillus casei LBC80R for antibiotic-associated diarrhea and Clostridium difficile-associated diarrhea prophylaxis in adult patients. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 1636-1641
- 54 Meader E, Mayer MJ, Gasson MJ, Steverding D, Carding SR, Narbad A. Bacteriophage treatment significantly reduces viable Clostridium difficile and prevents toxin production in an in vitro model system. *Anaerobe* 2010; 16: 549-554
- 55 Aas J, Gessert CE, Bakken JS. Recurrent Clostridium difficile colitis: case series involving 18 patients treated with donor stool administered via a nasogastric tube. *Clin Infect Dis* 2003; 36: 580-585
- 56 Garborg K, Waagsbø B, Stallemo A, Matre J, Sundøy A. Results of faecal donor instillation therapy for recurrent Clostridium difficile-associated diarrhoea. *Scand J Infect Dis* 2010; 42: 857-861
- 57 O'Horo J, Safdar N. The role of immunoglobulin for the treatment of Clostridium difficile infection: a systematic review. *Int J Infect Dis* 2009; 13: 663-667
- 58 van Dissel JT, de Groot N, Hensgens CM, Numan S, Kuijper EJ, Veldkamp P, van 't Wout J. Bovine antibody-enriched whey to aid in the prevention of a relapse of Clostridium difficile-associated diarrhoea: preclinical and preliminary clinical data. *J Med Microbiol* 2005; 54: 197-205
- 59 Young KW, Munro IC, Taylor SL, Veldkamp P, van Dissel JT. The safety of whey protein concentrate derived from the milk of cows immunized against Clostridium difficile. *Regul Toxicol Pharmacol* 2007; 47: 317-326
- 60 王祥, 傅思武. 非产毒艰难梭菌对艰难梭菌感染BALB/c小鼠的防治作用. *兰州医学院学报* 2009; 35: 35-37
- 61 Moncino MD, Falletta JM. Multiple relapses of Clostridium difficile-associated diarrhea in a cancer patient. Successful control with long-term cholestyramine therapy. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1992; 14: 361-364
- 62 Surawicz CM, McFarland LV. Pseudomembranous colitis: causes and cures. *Digestion* 1999; 60: 91-100
- 63 Barker RH, Dagher R, Davidson DM, Marquis JK. Review article: tolevamer, a novel toxin-binding polymer: overview of preclinical pharmacology and physicochemical properties. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 24: 1525-1534
- 64 Nilsson UJ, Heerze LD, Liu YC, Armstrong GD, Palcic MM, Hindsgeul O. Immobilization of reducing sugars as toxin binding agents. *Bioconjug Chem* 1997; 8: 466-471
- 65 Katz JA. Probiotics for the prevention of antibiotic-associated diarrhea and Clostridium difficile diarrhea. *J Clin Gastroenterol* 2006; 40: 249-255
- 66 Dendukuri N, Costa V, McGregor M, Brophy JM. Probiotic therapy for the prevention and treatment of Clostridium difficile-associated diarrhea: a systematic review. *CMAJ* 2005; 173: 167-170
- 67 Sazawal S, Hiremath G, Dhingra U, Malik P, Deb S, Black RE. Efficacy of probiotics in prevention of acute diarrhoea: a meta-analysis of masked, randomised, placebo-controlled trials. *Lancet Infect Dis* 2006; 6: 374-382
- 68 McMullen KM, Zack J, Coopersmith CM, Kollef M, Dubberke E, Warren DK. Use of hypochlorite solution to decrease rates of Clostridium difficile-associated diarrhea. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2007; 28: 205-207
- 69 Ungurs M, Wand M, Vassey M, O'Brien S, Dixon D, Walker J, Sutton JM. The effectiveness of sodium dichloroisocyanurate treatments against Clostridium difficile spores contaminating stainless steel. *Am J*

- Infect Control* 2011; 39: 199-205
- 70 Raveh D, Rabinowitz B, Breuer GS, Rudensky B, Yinnon AM. Risk factors for *Clostridium difficile* toxin-positive nosocomial diarrhoea. *Int J Antimicrob Agents* 2006; 28: 231-237
- 71 Yearsley KA, Gilby LJ, Ramadas AV, Kubiak EM, Fone DL, Allison MC. Proton pump inhibitor therapy is a risk factor for *Clostridium difficile*-associated diarrhoea. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 24: 613-619
- 72 Shakov R, Salazar RS, Kagunye SK, Baddoura WJ, DeBari VA. Diabetes mellitus as a risk factor for recurrence of *Clostridium difficile* infection in the acute care hospital setting. *Am J Infect Control* 2011; 39: 194-198

编辑 李军亮 电编 闫晋利

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

• 消息 •

2011 年度《世界华人消化杂志》发文情况

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

外源性一氧化碳对小肠缺血再灌注大鼠不同组织p38 MAPKs蛋白表达的影响

韩宁, 金振疆, 祖剑宇

韩宁, 祖剑宇, 中国医科大学附属盛京医院麻醉科 辽宁省沈阳市 110004

金振疆, 辽宁省盘锦市辽河油田妇婴医院麻醉科 辽宁省盘锦市 124000

韩宁, 博士, 副教授, 主要从事临床麻醉、麻醉基础与临床研究、麻醉学教学及疼痛治疗等方面工作。

作者贡献分布: 此课题由韩宁与祖剑宇设计; 研究过程由韩宁与金振疆操作完成; 研究所用新试剂及分析工具由祖剑宇提供; 数据分析由韩宁完成; 本论文写作由韩宁、金振疆及祖剑宇共同完成。

通讯作者: 韩宁, 博士, 副教授, 110004, 辽宁省沈阳市和平区三好街36号, 中国医科大学附属盛京医院麻醉科. hann@si-hospital.org

电话: 024-96615-68111

收稿日期: 2011-08-27 修回日期: 2012-01-29

接受日期: 2012-02-27 在线出版日期: 2012-02-28

Effects of exogenous carbon monoxide on p38 MAPKs expression in rats with intestinal ischemia reperfusion injury

Ning Han, Zhen-Jiang Jin, Jian-Yu Zu

Ning Han, Jian-Yu Zu, Department of Anesthesiology, Shengjing Hospital of China Medical University, Shenyang 110004, Liaoning Province, China

Zhen-Jiang Jin, Department of Anesthesiology, Maternal and Child Hospital of Liaohe Oil Field, Panjin 124000, Liaoning Province, China

Correspondence to: Ning Han, Associate Professor, Department of Anesthesiology, Shengjing Hospital of China Medical University, 36 Sanhao Street, Heping District, Shenyang 110004, Liaoning Province, China. hann@si-hospital.org

Received: 2011-08-27 Revised: 2012-01-29

Accepted: 2012-02-27 Published online: 2012-02-28

Abstract

AIM: To investigate the possible mechanism underlying the preventive effect of exogenous carbon monoxide (CO) on multiple organ injury induced by intestinal ischemia-reperfusion (IIR) in rats.

METHODS: Sixty-four male Wistar rats were randomly and equally allocated into eight groups. IIR was induced in rats by clamping the superior mesenteric artery (SMA) for 60 min and reperfusion for 120 min. Group A and sham operation did not undergo SMA clamping. Group B underwent

SMA clamping for 60 min and reperfusion for 120 min. Groups C1/C2, D1/D2, and E1/E2 inhaled 100 and 250 $\mu\text{L/L}$ CO 10, 60 min before SMA clamping and 60 min after reperfusion, respectively. The expression of p38 mitogen-activated protein kinases (MAPKs) in different tissues was detected by Western blot.

RESULTS: Compared to Group A, the expression of p38 MAPKs in the intestine, lung and liver increased in Group B, but the differences were not significant (0.468 ± 0.213 vs 0.474 ± 0.151 ; 0.439 ± 0.111 vs 0.482 ± 0.103 ; 0.622 ± 0.112 vs 0.654 ± 0.016 , all $P > 0.05$). Compared to Group B, a marked increase in p38 MAPKs expression in the intestine, lung and liver was detected in Groups C1/C2, D1/D2, and E1/E2 (1.540 ± 0.346 , 1.626 ± 0.277 , 1.365 ± 0.233 , 1.483 ± 0.265 , 1.353 ± 0.234 , 1.372 ± 0.273 vs 0.474 ± 0.151 ; 1.654 ± 0.211 , 1.701 ± 0.101 , 1.398 ± 0.245 , 1.444 ± 0.272 , 1.288 ± 0.218 , 1.366 ± 0.244 vs 0.482 ± 0.103 ; 1.695 ± 0.234 , 1.723 ± 0.213 , 1.423 ± 0.221 , 1.586 ± 0.254 , 1.322 ± 0.261 , 1.411 ± 0.296 vs 0.654 ± 0.016 , all $P < 0.05$).

CONCLUSION: Exogenous CO provides protection against IIR-induced multiple organ injury possibly by modulating the expression of p38 MAPKs in rats.

Key Words: Carbon monoxide; Small intestine; Ischemia-reperfusion; p38 MAPKs

Han N, Jin ZJ, Zu JY. Effects of exogenous carbon monoxide on p38 MAPKs expression in rats with intestinal ischemia reperfusion injury. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2012; 20(6): 505-508

摘要

目的: 探讨外源性一氧化碳(carbon monoxide, CO)对小肠缺血再灌注(intestinal ischemia-reperfusion, IIR)所致多器官损伤防治作用的机制。

方法: δ Wistar大鼠64只, 随机分为8组, 给予不同实验方法处理: A组: 假手术对照组, 不阻断肠系膜上动脉(superior mesenteric artery,

■背景资料

小肠缺血再灌注是临床常见的病理生理过程, 严重时可导致多器官功能障碍综合征形成。而过去一直被认为是毒性气体的CO被发现作为一种细胞信使在生物体各种生理和病理过程中发挥着重要调节作用。

■同行评议者

门秀丽, 教授, 河北联合大学(原华北煤炭医学院)病理生理学教研室

■研究前沿

CO 现已被发现存在于生物体内具有舒张血管和支气管平滑肌、抑制血小板聚集、抑制炎症反应、抗凋亡、抗增殖等多种生理学作用,在神经、呼吸、循环等生理过程和抑制急性肺损伤、脏器缺血再灌注损伤、器官移植排斥反应等病理过程中发挥着重要调节作用。

SMA), 其余手术过程同其他组; B组: 小肠缺血再灌注组, 经T型管吸入空气; C组: 缺血前10 min CO吸入组, 按吸入CO浓度(100 μ L/L, 250 μ L/L)分为两个亚组(C1组和C2组); D组: 再灌注开始时CO吸入组, 按吸入CO浓度(100 μ L/L, 250 μ L/L)分为两个亚组(D1组和D2组); E组: 再灌注后60 min CO吸入组, 按吸入CO浓度(100 μ L/L, 250 μ L/L)分为两个亚组(E1组和E2组)。实验结束时取不同组织以免疫蛋白印迹杂交法检测p38 MAPKs的密度表达。

结果: 与对照组A组比较, 单纯IIR的B组的小肠、肺、肝组织中p38 MAPKs蛋白表达升高, 但不显著(0.468 ± 0.213 vs 0.474 ± 0.151 ; 0.439 ± 0.111 vs 0.482 ± 0.103 ; 0.622 ± 0.112 vs 0.654 ± 0.016 , all $P > 0.05$); 与单纯IIR的B组比较, 外源性应用CO的C1、C2、D1、D2、E1、E2组的小肠、肺、肝组织中p38 MAPKs蛋白表达均明显增高(1.540 ± 0.346 , 1.626 ± 0.277 , 1.365 ± 0.233 , 1.483 ± 0.265 , 1.353 ± 0.234 , 1.372 ± 0.2731 vs 0.474 ± 0.151 ; 1.654 ± 0.211 , 1.701 ± 0.101 , 1.398 ± 0.245 , 1.444 ± 0.272 , 1.288 ± 0.218 , 1.366 ± 0.244 vs 0.482 ± 0.103 ; 1.695 ± 0.234 , 1.723 ± 0.213 , 1.423 ± 0.221 , 1.586 ± 0.254 , 1.322 ± 0.261 , 1.411 ± 0.296 vs 0.654 ± 0.016 , 均 $P < 0.05$)。

结论: 调节细胞内p38 MAPKs表达是外源性CO防治IIR所致多器官损伤作用的分子生物学基础之一。

关键词: 一氧化碳; 小肠; 缺血再灌注; p38丝裂原活化蛋白激酶

韩宁, 金振疆, 祖剑宇. 外源性一氧化碳对小肠缺血再灌注大鼠不同组织p38 MAPKs蛋白表达的影响. 世界华人消化杂志 2012; 20(6): 505-508

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/20/505.asp>

0 引言

小肠缺血再灌注(intestinal ischemia-reperfusion, IIR)过程中, 外界刺激信号经过细胞内各种信号转导通路向细胞核介导可导致多种细胞因子在小肠局部及全身大量释放。这些细胞因子能互为因果的引起全身炎症反应综合征(systemic inflammation response syndrome, SIRS), 而促炎因子与抑炎因子的严重失衡是最终导致多器官损伤的重要因素之一^[1,2]。丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinases, MAPKs)现被证明是介导细胞外信号引起核反应的共同通路和汇聚点^[3]。而过去一直被认为是一种毒性气体的CO, 现在经研究被发现其作为一种细胞信使

在人体各种生理和病理过程中发挥着重要调节作用^[4]。本研究通过建立大鼠IIR模型, 观察外源性应用CO对大鼠不同组织内p38 MAPKs表达的影响, 进一步探讨外源性CO对IIR所致多器官损伤防治作用的机制。

1 材料和方法

1.1 材料 64只体质量220-260 g健康的 δ Wistar大鼠由中国医科大学实验动物中心提供, 标准CO气体由大连大特气体有限公司提供(压力9.0 MPa, 浓度 $250 \times 10^{-6}/100 \times 10^{-6}$, 空气平衡), UP200H型组织超声匀浆器, BIO-RAD-PAC300型电泳仪, BIO-RAD MiniPROTEAN II cell型垂直电泳槽, GIS-2020型凝胶扫描成像分析系统由美国提供, Tanon小型转印电泳槽由上海天能公司提供; B-D微量输液泵、B-D动静脉置留套管针由美国提供。

1.2 方法

1.2.1 动物模型制作: 大鼠实验前禁食12 h, 自由饮水。采用肠系膜上动脉(superior mesenteric artery, SMA)夹闭-开放方式复制IIR模型^[5]。大鼠ip. 乌拉坦(1.0 g/kg)麻醉, 开放股静脉持续微泵输注乳酸钠林格氏液10 mL/(kg·h)。行颈动脉置管(用于测定动脉压及采血), 气管切开插管后接带单向活瓣T型管(活瓣能保证吸入气为所需气体, 呼出气进入大气), 保留自主呼吸。常规消毒后取腹正中切口3-4 cm, 游离肠系膜上动脉, 血压平稳10 min后行显微手术用无损伤动脉夹关闭SMA起始部, 造成肠缺血; 缝合切口, 60 min后经原切口入腹腔, 去除动脉夹, 恢复小肠血供120 min, 即为IIR模型。

1.2.2 分组: 将大鼠随机分为8组, 每组8只。A组: 假手术对照组, 不阻断SMA, 其余手术过程同其他组; B组: 小肠缺血再灌注组, 经T型管吸入空气; C组: 缺血前10 min CO吸入, 按吸入CO浓度(100 μ L/L, 250 μ L/L)分为2个亚组(C1组和C2组); D组: 再灌注开始时CO吸入组, 按吸入CO浓度(100 μ L/L, 250 μ L/L)分为2个亚组(D1组和D2组); E组: 再灌注后60 min CO吸入组, 按吸入CO浓度(100 μ L/L, 250 μ L/L)分为2个亚组(E1组和E2组)。

1.2.3 组织中p38 MAPKs的蛋白表达: 采用免疫蛋白印迹杂交法(Western blot)检测。样品处理: 肠、肺、肝组织标本用生理盐水冲净后剪碎, 加入6倍体积的细胞裂解液A匀浆, 4 $^{\circ}$ C 17 500 r/min离心2 h, 上清为胞浆蛋白样品。沉淀(膜的成分)加入1 mL细胞裂解液B在冰水中匀浆, 超声粉碎20 s, 间隔20 s, 2-3次, 静置4 $^{\circ}$ C过夜后, 4 $^{\circ}$ C 17 500 r/min离心1.5 h, 取上清为胞膜蛋白样品。

■创新亮点

本研究发现调节细胞内p38 MAPK表达是外源性CO防治小肠缺血再灌注所致多器官损伤作用的分子生物学基础之一。

表 1 各组织中p38 MAPKs 表达吸光度值 ($n = 8$, mean \pm SD)

分组	A	B	C1	C2	D1	D2	E1	E2
小肠	0.468 \pm 0.213	0.474 \pm 0.151	1.540 \pm 0.346	1.626 \pm 0.277	1.365 \pm 0.233	1.483 \pm 0.265	1.353 \pm 0.234	1.372 \pm 0.273
肺	0.439 \pm 0.111	0.482 \pm 0.103	1.654 \pm 0.211	1.701 \pm 0.101	1.398 \pm 0.245	1.444 \pm 0.272	1.288 \pm 0.218	1.366 \pm 0.244
肝脏	0.622 \pm 0.112	0.654 \pm 0.016	1.695 \pm 0.234	1.723 \pm 0.213	1.423 \pm 0.221	1.586 \pm 0.254	1.322 \pm 0.261	1.411 \pm 0.296

■应用要点

本研究通过检测小肠缺血再灌注大鼠不同组织内p38 MAPK表达的变化,探讨外源性CO对小肠缺血再灌注所致多器官损伤防治作用的机制,为临床治疗MODS提供新的参考。

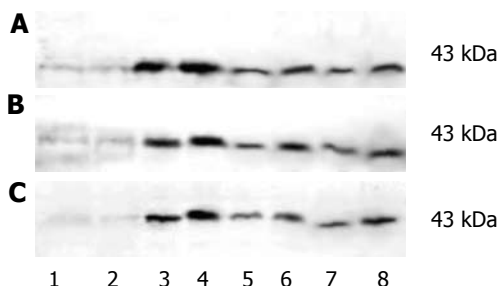


图 1 各组织中p38 MAPKs蛋白表达。A: 小肠组织; B: 肺组织; C: 肝脏组织。1: A组; 2: B组; 3: C1组; 4: C2组; 5: D1组; 6: D2组; 7: E1组; 8: E2组

Lorry法蛋白定量: 各取样品50 μ L蛋白定量,以浓度最底管为基准,调节蛋白浓度,加5 \times 样品缓冲液,煮沸3-5 min。转膜与洗膜: 60 V电泳至染料带进入分离胶后100 V电泳2-3 h,转印(海绵-滤纸-NC膜-凝胶-滤纸-海绵),100 V 40-50 min。NC膜在1 \times TBS中浸泡10 min,封闭1 h,1 \times TTBS洗膜2次,每次5 min。一抗孵育: NC膜在一抗溶液中浸泡过夜(4 $^{\circ}$ C)。NC膜从一抗溶液中取出,用1 \times TBS快速洗一次,用1 \times TTBS洗膜2次,每次5 min。二抗孵育: NC膜转到二抗溶液中浸泡2 h(室温),1 \times TTBS洗膜2次,每次5 min,1 \times TBS洗膜5 min,染色至条带呈现,终止染色。NC膜在滤纸上干燥保存。蛋白检测: 用GIS-2020凝胶图象分析系统扫描分析结果。

统计学处理 数据以mean \pm SD表示。采用SPSS13.0专业统计软件对数据进行单因素方差分析和t检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

组织中p38 MAPKs蛋白的表达(图1)。与对照组A组比较,单纯IIR的B组p38 MAPKs蛋白表达升高,但不显著($P > 0.05$);外源性应用CO的C、D、E组p38 MAPKs蛋白表达均明显高于单纯IIR的B组($P < 0.05$);C、D、E各组内亚组比较,2组均高于1组($P < 0.05$,表1)。

3 讨论

IIR是临床常见的病理生理现象,严重IIR可最终导致多器官功能障碍综合征(multiple organ dysfunction syndrome, MODS)的形成^[1,2]。如何有效地防治MODS的发生和发展一直是临床工作所关注的重要课题。近年来已经有越来越多的研究发现,过去一直认为CO是毒性气体分子,而现在发现他作为一种细胞信使分子在生物体内具有舒张血管和支气管平滑肌、抑制血小板聚集、抑制炎症反应、抗凋亡、抗增殖等多种生理学作用^[4,6,7],在神经、呼吸、循环等生理过程和抑制急性肺损伤、脏器缺血再灌注损伤、器官移植排斥反应等病理过程中发挥重要调节作用^[8-12]。我们以前的研究已经表明,IIR能引起包括肠、肺、肝在内的多器官损伤;而在IIR不同阶段外源性应用CO对器官损伤能表现出不同程度的防治作用,其作用机制可能是通过抑制IIR过程中PMN在组织中的聚集,抑制TNF- α 产生和促进IL-10释放实现的^[13-15]。

TNF- α 、IL-10等细胞因子的产生和释放是外界刺激信号经过细胞内各种信号转导通路向细胞核介导的结果。MAPKs现被证明是介导细胞外信号引起核反应的共同通路和汇聚点,已经成为现阶段细胞生物学的热点之一。MAPKs是细胞内的一类丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶。研究证实,MAPKs信号转导通路存在于大多数细胞内,在将细胞外刺激信号转导至细胞及其核内、并引起细胞生物学反应(如释放细胞因子,细胞增殖、分化、转化及凋亡等)过程中具有至关重要的作用^[2]。在哺乳类细胞目前已发现有extracellular signal-regulated kinase(ERK)、JNK/stress-activated protein kinase(SAPK)、p38 MAPKs三条并行的信号通路^[3],促炎因子(如TNF- α 、IL-1等)、应激刺激(H_2O_2 、热休克、高渗与蛋白合成抑制剂等)可激活P38 MAPKs及JNK/SAPK通路,显示这两条通路的激活可能与

■同行评价

本研究目的明确, 手段先进, 数据准确, 是外源性一氧化碳对小肠缺血再灌注的深入性研究。

应激时的多种病理生理过程有关^[7]。目前认为, p38 MAPKs信号通路主要参与应激条件下细胞的免疫调节、炎症反应和细胞凋亡过程, 如IL-10能通过调控巨噬细胞内p38 MAPKs表达来抑制其释放TNF- α 、IL-1等致炎因子; CO可通过调控p38 MAPKs的表达实现抑制Fas/FasL、caspases表达, 抑制细胞色素C释放, 增强Bcl-2表达的作用, 最终抑制大鼠肺缺血再灌注时肺动脉上皮细胞的凋亡。现已发现p38 MAPKs有5个异构体, 分别为p38 α 、p38 β 1、p38 β 2、p38 γ 、p38 δ ^[5]。由于p38 MAPKs异构体存在和分布具有组织细胞特异性、其对底物的作用具有选择性、加之不同的异构体与不同的上游激酶偶联, 因此, 不同的p38 MAPKs信号通路在不同细胞中介导不同的生物学效应^[6]。如: 特异性阻断单核巨噬细胞的P38 MAPKs通路, 可抑制脂多糖诱导的TNF及IL-1的产生^[7]; 而磷酸化激活P38 MAPKs通路, 可以促进细胞应激时紊乱的肌动蛋白修复^[8]; Otterbein等发现CO对高氧诱导急性肺损伤(ALI)的肺上皮细胞的保护作用是通过增强p38 β 而减弱p38 α 表达实现的^[9,10]。

本研究采用的p38抗体只能检测总体p38磷酸化水平, 而不能区分其异构体之间表达的差异。结果显示, 外源性应用CO组(C、D、E组)与单纯IIR组(B组)相比, 各组织p38 MAPKs蛋白总体表达明显增强, 且C组>D组>E组; 高浓度CO亚组比低浓度亚组表达增强。这与研究中IL-10变化情况一致, 而与TNF- α 变化相反, 各组p38表达的强度比较也进一步证明外源性CO能通过增强p38 MAPKs蛋白总体表达来达到防治IIR所致多器官损伤的作用, 且浓度为250 ppm、缺血前应用作用更明显。形成这样的结果我们分析认为, CO在小肠缺血前应用可能是通过早期增强组织细胞内p38 MAPKs某个异构体的表达而减弱单核巨噬细胞内p38 MAPKs某个异构体的表达(总体p38表达为增强)起到促进组织细胞修复, 提前抑制TNF- α 产生和促进IL-10释放作用, 而且促炎因子产生的减少使其对组织内PMN的激活和聚集作用减弱, 避免了组织器官在结构和功能上进一步的损害, 实现了对器官损伤的防治作用; 而在缺血及再灌注后应用, 虽然CO也能通过这种途径对器官损伤起到治疗作用, 但由于损害已经部分发生, 因此, CO的这种作用减弱。

4 参考文献

- 1 Stallion A, Kou TD, Latifi SQ, Miller KA, Dahms BB, Dudgeon DL, Levine AD. Ischemia/reperfusion: a clinically relevant model of intestinal injury yielding systemic inflammation. *J Pediatr Surg* 2005; 40: 470-477
- 2 Cavaillon JM, Adrie C, Fitting C, Adib-Conquy M. Reprogramming of circulatory cells in sepsis and SIRS. *J Endotoxin Res* 2005; 11: 311-320
- 3 Cano E, Mahadevan LC. Parallel signal processing among mammalian MAPKs. *Trends Biochem Sci* 1995; 20: 117-122
- 4 Otterbein LE, Mantell LL, Choi AM. Carbon monoxide provides protection against hyperoxic lung injury. *Am J Physiol* 1999; 276: L688-L694
- 5 Zhu Q, Qian X, Wang S, Yin T, Yang J, Xue Q, Xu B. A comparison of elderly and adult multiple organ dysfunction syndrome in the rat model. *Exp Gerontol* 2006; 41: 771-777
- 6 Kohmoto J, Nakao A, Stolz DB, Kaizu T, Tsung A, Ikeda A, Shimizu H, Takahashi T, Tomiyama K, Sugimoto R, Choi AM, Billiar TR, Murase N, McCurry KR. Carbon monoxide protects rat lung transplants from ischemia-reperfusion injury via a mechanism involving p38 MAPK pathway. *Am J Transplant* 2007; 7: 2279-2290
- 7 Raman KG, Barbato JE, Ifedigbo E, Ozanich BA, Zenati MS, Otterbein LE, Tzeng E. Inhaled carbon monoxide inhibits intimal hyperplasia and provides added benefit with nitric oxide. *J Vasc Surg* 2006; 44: 151-158
- 8 Otterbein LE, Otterbein SL, Ifedigbo E, Liu F, Morse DE, Fearn C, Ulevitch RJ, Knickelbein R, Flavell RA, Choi AM. MKK3 mitogen-activated protein kinase pathway mediates carbon monoxide-induced protection against oxidant-induced lung injury. *Am J Pathol* 2003; 163: 2555-2563
- 9 Otterbein LE, Bach FH, Alam J, Soares M, Tao Lu H, Wysk M, Davis RJ, Flavell RA, Choi AM. Carbon monoxide has anti-inflammatory effects involving the mitogen-activated protein kinase pathway. *Nat Med* 2000; 6: 422-428
- 10 Wen T, Zhao JY, Mei S, Guan L, Zhang YL. [Protective effect of heme oxygenase-1 and its reaction product, carbon monoxide on acute liver injury induced by carbon tetrachloride in rats]. *Beijing Da xue Xuebao* 2006; 38: 618-622
- 11 Lee S, Suk K. Heme oxygenase-1 mediates cytoprotective effects of immunostimulation in microglia. *Biochem Pharmacol* 2007; 74: 723-729
- 12 Nijhuis EH, Poot AA, Feijen J, Vermes I. Induction of apoptosis by heat and gamma-radiation in a human lymphoid cell line; role of mitochondrial changes and caspase activation. *Int J Hyperthermia* 2006; 22: 687-698
- 13 韩宁, 陈卫民. 外源性一氧化碳对小肠缺血再灌注大鼠血中碳氧血红蛋白的影响. *世界华人消化杂志* 2007; 15: 2923-2926
- 14 韩宁, 陈卫民. 外源性一氧化碳对小肠缺血再灌注大鼠不同器官超微结构及细胞凋亡的影响. *世界华人消化杂志* 2007; 15: 3085-3091
- 15 韩宁, 李勇, 陈卫民. 外源性一氧化碳对小肠缺血再灌注大鼠多形核中性粒细胞聚集及血浆TNF- α 、IL-10的影响. *世界华人消化杂志* 2009; 17: 74-77

编辑 李军亮 电编 闫晋利

回直肠吻合分流术对泻剂依赖型慢传输便秘大鼠的排便影响

张卫平, 江滨, 吴银亚, 丁曙晴, 霍明东, 徐速, 皇甫少华

张卫平, 吴银亚, 霍明东, 徐速, 皇甫少华, 南京中医药大学
江苏省南京市 210000

江滨, 丁曙晴, 南京市中医院全国中医肛肠医疗中心 江苏省
南京市 210000

张卫平, 硕士, 主要从事中西医结合肛肠科的研究。

南京市卫生局重点基金资助项目, No. ZKX11004

南京市科学技术委员会基金资助项目, No. 201108004

江苏省中医药局基金资助项目, No. LZ11105

作者贡献分布: 此课题由江滨、丁曙晴及张卫平共同设计; 研究
过程由张卫平、吴银亚、霍明东、徐速及皇甫少华共同完成;
数据分析由张卫平完成; 论文写作由张卫平与江滨完成。

通讯作者: 江滨, 副教授, 主任医师, 210000, 江苏省南京市, 南
京市中医院全国中医肛肠医疗中心. jbfirsh@yahoo.com.cn
电话: 025-86626137

收稿日期: 2011-11-10 修回日期: 2012-01-29

接受日期: 2012-02-27 在线出版日期: 2012-02-28

Colonic bypass with ileorectal anastomosis improves defecation in rats with laxative-dependent slow transit constipation

Wei-Ping Zhang, Bin Jiang, Yin-Ya Wu, Shu-Qing Ding,
Ming-Dong Huo, Su Xu, Shao-Hua Huangfu

Wei-Ping Zhang, Yin-Ya Wu, Ming-Dong Huo, Su Xu,
Shao-Hua Huangfu, Nanjing University of Chinese Medi-
cine, Nanjing 210000, Jiangsu Province, China

Bin Jiang, Shu-Qing Ding, National Medical Center for
Colorectal Diseases, Nanjing Hospital of Traditional Chi-
nese Medicine, Nanjing 210000, Jiangsu Province, China

Supported by: the Key Project of Nanjing Municipal
Health Bureau, No. ZKX11004; the Scientific and Techno-
logical Development Program of Nanjing, No. 201108004;
and the Chinese Medical Project of Jiangsu Province,
No. LZ11105

Correspondence to: Bin Jiang, Associate Professor,
National Medical Center for Colorectal Disease, Nanjing
Hospital of Traditional Chinese Medicine, Nanjing 210000,
Jiangsu Province, China. jbfirsh@yahoo.com.cn

Received: 2011-11-10 Revised: 2012-01-29

Accepted: 2012-02-27 Published online: 2012-02-28

Abstract

AIM: To develop a rat model of laxative-de-
pendent slow transit constipation (STC) and to
observe the impact of colonic bypass with ileo-
rectal anastomosis on defecation in model rats.

METHODS: A total of 72 rats were used in the

study, of which 10 were included in normal control group, and 62 were used to induce STC by intragastric administration of gradually increasing doses of rhubarb suspension. STC was successfully induced in 57 rats, and 12 of them were used as model controls and killed before operation. The remaining 45 STC rats were randomized into operation group ($n = 35$) and recovery group ($n = 10$). Gastrointestinal transit time (GTT), dry weight, wet weight and ratio of dry weight to wet weight of the feces were determined.

RESULTS: Gastrointestinal transit time (min) was 341.77 ± 31.89 in the normal control group, 398.83 ± 25.17 in the model group, 428.73 ± 36.19 in the recovery group, and 183.6 ± 35.96 (1 mo) in the operation group, with a significant difference among different groups ($P < 0.05$). The ratio of dry weight to wet weight of the feces was 0.444 ± 0.048 in the normal control group, 0.495 ± 0.053 in the model group, 0.531 ± 0.033 in the recovery group, 0.139 ± 0.061 (10 d) and 0.372 ± 0.058 (1 mo) in the operation group, with a significant difference among different groups ($P < 0.05$).

CONCLUSION: Colonic bypass with ileorectal anastomosis improves defecation in rats with STC.

Key Words: Laxative-dependent slow transit constipation; Ileo-rectal anastomosis colonic bypass; Surgical treatment

Zhang WP, Jiang B, Wu YY, Ding SQ, Huo MD, Xu S, Huangfu SH. Colonic bypass with ileorectal anastomosis improves defecation in rats with laxative-dependent slow transit constipation. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2012; 20(6): 509-513

摘要

目的: 建立泻剂依赖型大鼠慢传输型便秘 (STC) 模型, 完成回肠直肠吻合分流手术, 观察该术式对STC大鼠排便的影响, 初步探讨其对STC的治疗效果。

方法: 72只SD大鼠, 随机取10只作为正常对照组, 其余62只用大黄小剂量递增灌胃造模。造

■背景资料

慢传输型便秘病因不明, 症状顽固, 治疗困难, 内科治疗效果不佳, 患者依赖泻药, 多合并腹胀、焦虑、睡眠障碍等症状, 严重影响生活质量的患者, 最终需要外科手术干预。

■同行评议者

王振宁, 教授, 中国医科大学附属第一医院肿瘤外科

■相关报道

用于STC的手术方式主要有:结肠切除类手术、结肠旷置类手术、回肠造口术等。2010年起江滨等在临床中采用腹腔镜下回肠直肠吻合分流术治疗顽固性STC,取得了较好的近期疗效。

模过程中死亡5只,剩余57只,手术前处死12只作为模型对照组。剩余的45只大鼠,随机35只手术组,10只自然恢复组,测定并比较各组大鼠间胃肠传输时间及粪便干湿质量比。

结果: (1)胃肠传输时间(min): 正常对照组为 341.77 ± 31.89 , 模型组为 398.83 ± 25.17 , 1 mo恢复组为 428.73 ± 36.19 , 术后1 mo组为 183.6 ± 35.96 , 各组间对比有明显差异($P < 0.05$); (2)粪便干湿质量(干/湿): 正常对照组为 0.444 ± 0.048 , 模型组为 0.495 ± 0.053 , 1 mo恢复组为 0.531 ± 0.033 , 术后10 d测量为 0.139 ± 0.061 , 术后1 mo为 0.372 ± 0.058 , 各组间对比差异显著($P < 0.05$)。

结论: 回直肠吻合分流术对STC大鼠的胃肠传输时间及粪便性状影响显著,明显改善了便秘大鼠的症状,且术后1 mo较术后10 d腹泻症状明显改观。

关键词: 泻剂依赖型慢传输型便秘; 回直肠吻合分流术; 外科治疗

张卫平, 江滨, 吴银亚, 丁曙晴, 霍明东, 徐速, 皇甫少华. 回直肠吻合分流术对泻剂依赖型慢传输便秘大鼠的排便影响. 世界华人消化杂志 2012; 20(6): 509-513
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/20/509.asp>

0 前言

慢传输型便秘(slow transit constipation, STC)是由于结肠传输减弱,肠内容物通过缓慢而致的便秘,是多种病理机制导致的结肠推进性蠕动严重损害的结果。STC病因不明,症状顽固,治疗困难,内科治疗效果不佳,患者依赖泻药,多合并腹胀、焦虑、睡眠障碍等症状,严重影响生活质量的患者,最终需要外科手术干预^[1]。针对传统术式手术时间长,创伤大,术中、术后并发症比较多,患者生活质量受到很大影响等问题,2010年起江滨等^[2]在临床中采用腹腔镜下回肠直肠吻合分流术治疗顽固性STC,取得了较好的近期疗效。为进一步验证其疗效,我们利用大黄灌胃复制了泻剂依赖型大鼠STC模型,完成回直肠吻合分流术,分别检测了手术、自然恢复对便秘大鼠胃肠传输时间及大便干湿重的影响,初步分析该手术对泻剂依赖型STC大鼠排便功能的影响。

1 材料和方法

1.1 材料 SD大鼠, 200-250 g, 72只, 由东南

大学医学院动物中心提供(购自上海西普尔-必凯实验动物有限公司提供[许可证号SCXK(沪)2008-0016])。生大黄购自南京大众药房,自行打磨成粉,过100目筛;戊巴比妥钠5 g(美国进口)购自南京奥多福尼生物有限公司。

1.2 方法

1.2.1 造模及分组: 72只SD大鼠,分为4组。随机取10只作为正常对照组,其余62只采用大黄小剂量递增灌胃造模。用生大黄粉冲开水泡制成的混悬液灌胃,每日1次,首次给药剂量为800 mg/kg(含生粉),此后每日剂量增加200 mg/kg直至半数大鼠粪便变稀,保持剂量至80%大鼠稀便消失,继续加量给药,至半数大鼠粪便变稀,如此循环3次,待最后1次80%的稀便消失1 wk后停止给药,饲以普通饲料待处理;正常对照组以等体积蒸馏水灌胃。建立模型时间73 d,首次出现半数致泻大黄粉用量1 200 mg/kg,最后1次调整剂量为3 000 mg/kg。造模过程中大鼠死亡5只,剩余57只,手术前随机处死12只作为模型组。剩余的45只大鼠随机分为手术组35只,自然恢复组10只。

1.2.2 分流手术过程: 大鼠禁食24 h, 1%戊巴比妥钠4 mL/kg腹腔注射麻醉满意后,四肢分别固定在自制手术台上,除去局部鼠毛,碘伏溶液常规消毒,取腹正中切口长约3 cm,打开大鼠腹腔,在腹腔中寻找盲肠,仔细观察小肠、结肠与盲肠的位置关系,以及血液供应。将大鼠末端回肠拉至直肠处,行浆膜层缝合固定;距大鼠肛门上约3 cm处直肠、以及距盲肠上1 cm处回肠,各切开一吻合口(大小与直肠直径相当),行回肠直肠侧侧吻合。仔细观察吻合口有无漏气现象,确保吻合口正常后,关闭腹腔。术后大鼠分笼饲养,禁食24 h,不禁水。手术组大鼠35只,死亡3只,手术成功32只。

1.2.3 胃肠传输实验: 采用活性炭悬液灌胃法测定胃肠传输时间(gastrointestinal transit time, GTT)。大鼠禁食24 h,经口灌入100 g/L活性炭混悬液2 mL,从活性炭灌胃完毕开始,记录从灌胃到首粒黑便排出的时间,即为GTT。

1.2.4 粪便干湿质量比: 各组大鼠取粪便20粒,记为湿质量,然后置于60 °C烘箱中48 h,记为干质量。干湿质量比 = 干质量/湿质量 × 100%。

1.2.5 大鼠体质量: 手术组大鼠术前麻醉及术后处死时各称取体质量一次。

统计学处理 实验结果以mean ± SD表示,使用SPSS16.0统计软件进行统计分析。采用单因素

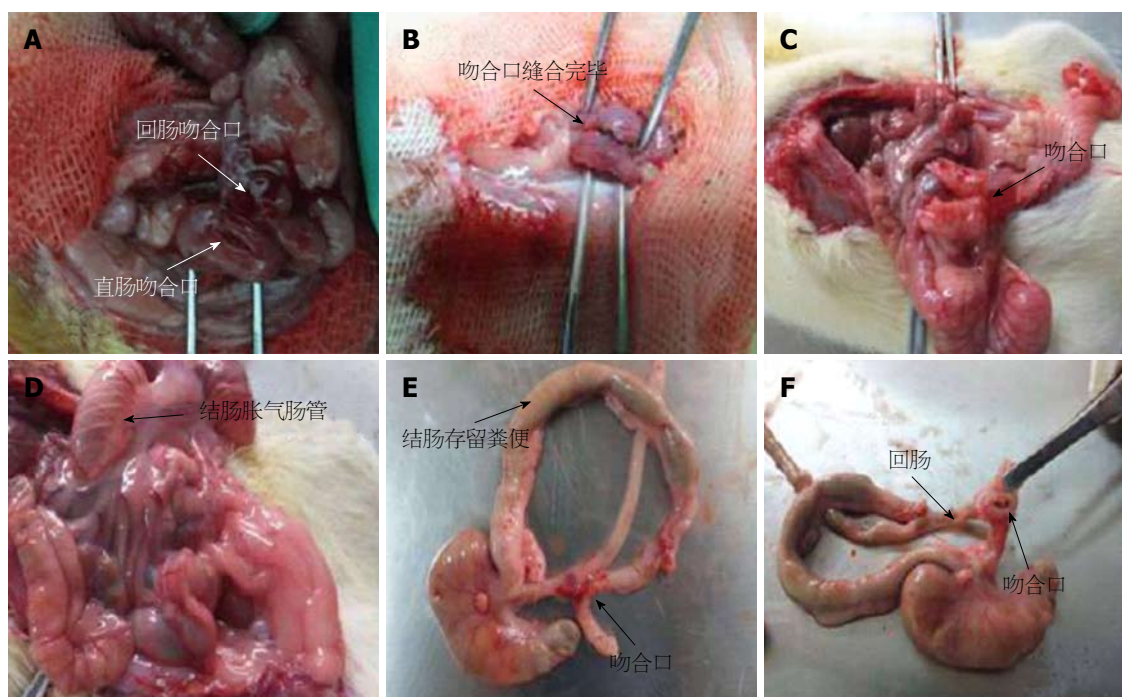


图1 大鼠回直肠侧侧吻合分流手术前后一般情况及大便的变化。A: 确定吻合口; B: 缝合吻合口; C: 处死大鼠, 观察吻合口良好; D: 手术组部分大鼠出现结肠肠管胀气扩张; E: 手术组结肠内粪便存留; F: 回-直肠吻合口通畅。

■创新盘点

回肠直肠吻合分流术具有打击小, 术式简化, 术程短, 术后恢复快, 术后合并症少的特点, 最大限度地保留有部分功能的结肠, 避免结肠的废用性萎缩; 大部分粪便直接进入直肠, 减轻了结肠的负担。

方差分析; $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 大鼠回直肠侧侧吻合分流手术前后变化 在分流手术后, 成功32只, 手术组大鼠死亡3只, 死因分别为: 麻醉意外, 肠梗阻和肠痿。手术前, STC大鼠粪便干燥, 呈颗粒状, 圆形或椭圆形。手术后, 大鼠营养状况良好, 手术前后体质量未见明显变化($P > 0.05$), 大鼠大便次数增多, 解出大量稀便, 且偶尔夹有干燥粪便排出, 后稀便逐渐成形, 成为软便。手术后1 mo将手术组大鼠及自然恢复组大鼠同时处死, 观察见手术组大鼠回-直肠吻合口通畅, 分流后的结肠肠管蠕动良好, 肠管内储留有成形粪便, 有8只大鼠(8/32)出现肠管部分扩张。自然恢复组大鼠结肠肠管内可见大量颗粒状大便存留, 6只大鼠(6/10)有肠管扩张现象(图1)。

2.2 回直肠吻合分流术对STC模型大鼠胃肠传输时间的影响 与正常对照组相比, 模型组自然恢复1 mo组大鼠胃肠传输时间显著增加($428.73 \text{ min} \pm 36.19 \text{ min}$ vs $341.77 \text{ min} \pm 31.89 \text{ min}$), 有统计学差异。手术后1 mo大鼠胃肠传输时间比模型组以及正常对照组显著减少($183.6 \text{ min} \pm 35.96 \text{ min}$ vs $398.83 \text{ min} \pm 25.17 \text{ min}$, $341.77 \text{ min} \pm 31.89 \text{ min}$, $P < 0.01$)。

2.3 回直肠吻合分流术对STC模型大鼠粪便干湿

质量的影响 模型组对比正常对照组大鼠粪便干湿质量比明显升高($P = 0.008 < 0.01$), 手术后各组大鼠粪便对比模型组及正常对照组明显降低($P < 0.01$), 术后1 mo比术后10 d的测量结果差异显著($P < 0.01$, 表1)。

2.4 回直肠吻合分流术对STC模型大鼠体质量的影响 回直肠吻合分流术后大鼠营养状况良好, 与术前对比未见明显差异($450.40 \text{ g} \pm 51.67 \text{ g}$ vs $438.85 \text{ g} \pm 41.83 \text{ g}$)。

3 讨论

STC发病的主要机制与结肠巨大迁移性收缩波的减少有关, 而后者又受肠道平滑肌、肠神经系统和内分泌系统综合调控^[3]。该病症状顽固, 内科治疗效果不佳, 大部分患者最终不得不采用结肠切除术等毁损性治疗措施。同时由于STC是功能性疾病, 本身并不危及患者生命, 患者求助于手术治疗是为了提高生活质量, 其对手术效果的要求更高; 不但希望取得满意的便秘治疗效果, 有良好的排便和控便功能, 同时也希望手术简单, 创伤小, 并避免各种并发症的出现, 故此手术是外科医师面临的严峻挑战。

100多年来用于STC治疗的手术方式主要分为^[4]: 结肠切除类手术、结肠旷置类手术、回肠造口术等。但是手术治疗STC仍存在适应症、疗效及并发症等许多争议^[5,6]。结肠全切

■名词解释

泻剂结肠: 由于长期大剂量服用接触泻剂而致结肠肠神经系统(ENS)失调和相应功能紊乱, 使结肠动力障碍, 对泻剂反应性降低, 从而导致患者对泻剂形成依赖性的一种状况, 在慢传输型便秘(STC)的发生机制中具有重要作用。

表 1 大鼠粪便干湿质量比

分组	粪便粒数	粪便干质量(g)	粪便湿质量(g)	干湿重比(干/湿)
正常对照组	20	0.119 ± 0.032	0.276 ± 0.098	0.444 ± 0.048
模型组	20	0.117 ± 0.026	0.235 ± 0.058	0.495 ± 0.053 ^b
恢复1 mo组	20	0.162 ± 0.054	0.307 ± 0.110	0.531 ± 0.033 ^c
术后10 d	20	0.132 ± 0.053	0.372 ± 0.168	0.139 ± 0.061 ^f
术后1 mo	20	0.148 ± 0.075	0.395 ± 0.207	0.372 ± 0.058 ^h

^b*P*<0.01 vs 正常对照组; ^c*P*<0.05 vs 模型组; ^f*P*<0.01 vs 恢复1 mo组; ^h*P*<0.01 vs 术后10 d组和恢复1 mo组。

除、回直肠吻合是国外治疗结肠STC的常用术式, 术后长期有效率高。但是, 术后有20%-35%患者出现腹泻或肛门失禁, 术后粘连性肠梗阻发生率为17%, 总的再手术率为12%^[7], 创伤大, 并发症多。许多学者^[8,9]不赞成用该术式治疗STC。近来结肠旷置、盲肠直肠吻合术治疗顽固性便秘的报道越来越多^[10,11]。该术式具有创伤小、并发症发生率低的优点。但因旷置结肠为盲祥, 术后腹胀, 腹痛的症状仍然存在, 影响了手术效果, 有部分患者需要再次手术。用最简单和创伤最小的方法解决患者的症状才是手术的真正目的。回肠直肠吻合分流术具有手术打击小, 术式简化, 术程短, 术后恢复快, 术后合并症少的特点。最大限度地保留有部分功能的结肠, 术后部分粪便可以经由结肠通过, 刺激结肠的蠕动, 避免结肠的废用性萎缩; 大部分粪便直接进入直肠, 减轻了结肠的负担, 又促进了排便。

我们在对STC大鼠施行回-直吻合分流术, 发现便秘大鼠术后便秘症状明显改善, 大便次数增多, 形状变稀, 偶尔夹有干燥粪便排出, 1 mo后逐渐成形; 且术后大鼠营养状况良好。实验结束处死大鼠时, 发现吻合口良好, 分流后的结肠肠管蠕动良好, 其中8只大鼠(8/32)出现肠管部分扩张, 且储留有成形粪便。我们测量术后大鼠胃肠传输时间及粪便干湿重比都有明显改善, 证明分流手术后大部分粪便直接进入直肠; 术后我们观察到大鼠有干燥粪便排出, 说明有部分粪便经由结肠通过, 保留了结肠部分功能, 避免了废用性萎缩。实验数据显示该手术方式通过改变大鼠的STC大鼠的胃肠传输时间及粪便性状, 达到改善便秘症状的目的, 且创伤极小。另外试验中我们测量术后1 mo大鼠粪便干湿重比相比于术后10 d时明显增加, 我们考虑原因, 是否是由于小肠代偿了结肠的部分功能? 尚待进一步研究。手术组大鼠处死时, 我们发现部分大

鼠出现肠管扩张, 潴留成形粪便, 推断可能是粪便在传输乏力的结肠内积聚而成。但是, 由于已经进行了分流, 减轻了结肠的负担, 因此出现潴留的情况相比自然恢复组较少(8/32 vs 6/10)。但是对于如何选择吻合口, 调整粪便分流量的比例, 尚待研究。实验中我们对比了模型组和1 mo恢复组大鼠的胃肠传输时间及粪便干湿重比的结果, 显示自然恢复1 mo后上述2项数据均明显增加(*P*<0.05), 表明STC大鼠正常饲养使其自然恢复1 mo后, 便秘症状并未改善, 症状进行性加重。因此我们认为长期服用泻剂所致的结肠推进功能损害, 短期内不能自然恢复的, 还可能由于粪便在肠道积聚, 引起损害逐渐加重, 形成恶性循环。

STC病因及发病机制尚不完全清楚, 手术只针对传输延迟的结肠, 并未治疗导致传输延迟的病因, 属对症治疗, 故手术也不是STC治疗的终极手段, 我们认为术后仍可以配合经肛门中药顺行灌肠、生物反馈、针灸等治疗, 进一步改善生活质量。

4 参考文献

- 1 江滨, 王业皇. 结肠慢传输型便秘外科治疗现状与思考. 腹部外科 2011; 24: 255-256
- 2 江滨, 丁曙晴, 丁义江, 金洵, 倪敏, 杨忠华, 叶辉, 谭妍妍. 腹腔镜回肠直肠侧侧吻合分流术治疗顽固性结肠慢传输型便秘的临床研究. 临床外科杂志 2010; 18: 822-825
- 3 张卫平, 江滨. 五羟色胺与慢性便秘. 世界华人消化杂志 2011; 19: 2551-2554
- 4 刘志苏, 钱群. 便秘的手术适应证和术式选择. 腹部外科 2008; 21: 134-136
- 5 Pfeifer J. Surgery for constipation. *Acta Chir Lugosl* 2006; 53: 71-79
- 6 Wald A. Chronic constipation: advances in management. *Neurogastroenterol Motil* 2007; 19: 4-10
- 7 Alves A, Coffin B, Panis Y. [Surgical management for slow-transit constipation]. *Ann Chir* 2004; 129: 400-404
- 8 Di Fabio F. Poor quality of life in patients undergoing total colectomy and ileorectal anastomosis for intractable slow-transit constipation. *Dis Colon Rectum* 2010; 53: 959-960

■同行评价

本研究具有一定的新意, 对临床有指导意义。

- 9 代全武, 喻家菊, 兰明银, 喻琳, 刘全, 黄东, 罗芳. 结肠旷置术治疗顽固性慢传输型便秘. 中华胃肠外科杂志 2003; 6: 394-396
- 10 刘勇敢. 不同术式治疗结肠慢传输型便秘的疗效比较. 中华普通外科杂志 2006; 21: 336-338
- 11 杨向东, 龚文敬, 李艳羽, 曹哲剑, 张琦, 安辉. 结肠瘫痪症行选择性结肠切断旷置术后旷置结肠综合征的报告. 首届国际中西医结合大肠肛门病学术论坛暨第十二届全国中西医结合大肠肛门病学术会议论文集萃 2007: 117-119

编辑 曹丽鸥 电编 闫晋利

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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标

本刊讯 《世界华人消化杂志》[国际标准刊号ISSN 1009-3079 (print), ISSN 2219-2859 (online), 国内统一刊号CN 14-1260/R, Shijie Huaren Xiaohua Zazhi/World Chinese Journal of Digestology], 是一本由来自国内23个省、市、自治区、特别行政区的370位胃肠病学和肝病学专家支持的开放存取的同行评议的旬刊杂志, 旨在推广国内各地的胃肠病学和肝病学领域临床实践和基础研究相结合的最具有临床意义的原创性及各类评论性的文章, 使其成为一种公众资源, 同时科学家、医生、患者和学生可以通过这样一个不受限制的平台来免费获取全文, 了解其领域的所有的关键的进展, 更重要的是这些进展会为本领域的医务工作者和研究者服务, 为他们的患者及基础研究提供进一步的帮助。

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

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

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

TGF- β 1rs1800469基因多态性与HBV感染及肝癌家族聚集的相关性

覃玲, 吴继周, 吴健林, 万裴琦, 韦颖华, 宁秋悦, 庞裕

■背景资料

肝癌是威胁人类健康的恶性肿瘤之一, HBV感染是原发性肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC)最主要的致病危险因素, 而广西是全国的HCC高发区之一, 肝癌的发病存在明显的肝癌家族聚集现象。

覃玲, 吴继周, 吴健林, 万裴琦, 韦颖华, 宁秋悦, 庞裕, 广西医科大学第一附属医院感染性疾病科 广西壮族自治区南宁市 530021

覃玲, 硕士, 主要从事肝脏病的发病机制及诊疗方面的研究。

国家自然科学基金资助项目, No. 30960170

广西教育厅科研基金资助项目, No. 桂教200911MS39

作者贡献分布: 此课题由覃玲、吴继周、吴健林、万裴琦、韦颖华、宁秋悦及庞裕共同设计; 研究过程和数据分析由覃玲、吴健林、宁秋悦及庞裕操作完成; 研究标本由万裴琦与韦颖华协助提供; 本论文由覃玲、吴健林及吴继周共同完成; 吴继周审校。

通讯作者: 吴继周, 教授, 530021, 广西壮族自治区南宁市, 广西医科大学第一附属医院感染性疾病科, wjz925@163.com

收稿日期: 2011-09-25 修回日期: 2012-01-29

接受日期: 2012-02-27 在线出版日期: 2012-02-28

Relationship between a TGF- β 1 gene polymorphism and HBV infection and familial clustering of hepatocellular carcinoma

Ling Qin, Ji-Zhou Wu, Jian-Lin Wu, Pei-Qi Wan, Ying-Hua Wei, Qiu-Yue Ning, Yu Pang

Ling Qin, Ji-Zhou Wu, Jian-Lin Wu, Pei-Qi Wan, Ying-Hua Wei, Qiu-Yue Ning, Yu Pang, Department of Infectious Disease, the First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nanning 530021, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 30960170; and the Foundation of Guangxi Provincial Education Department, No. 200911MS39

Correspondence to: Ji-Zhou Wu, Professor, Department of Infectious Disease, the First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nanning 530021, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China. wjz925@163.com

Received: 2011-09-25 Revised: 2012-01-29

Accepted: 2012-02-27 Published online: 2012-02-28

Abstract

AIM: To investigate the relationship between a single nucleotide polymorphism (SNP) of the TGF- β 1 gene (rs1800469) and HBV infection and familial clustering of hepatocellular carcinoma in Guangxi, China.

METHODS: Blood samples collected from 114 family members (FHCC) whose families have had two or even more hepatocellular carcinoma patients and 114 healthy controls (FNC) who come

from the families without any cancer. SNP genotyping was performed in these subjects using DNA sequencing and polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism.

RESULTS: There were no statistical differences between the FHCC group and FNC group in the frequencies of the alleles (T, C) and genotypes (CC, TC, TT) at the rs1800469 locus, and in the distribution of the alleles (T, C) and frequencies of genotypes (TC, TT) between subjects who were infected by chronic hepatitis B (HBsAg positive) and those who were not infected (HBsAg negative) (all $P > 0.05$). However, there was a statistical difference in the frequency of genotype CC between the HBsAg-positive and -negative groups ($P < 0.05$).

CONCLUSION: The alleles (T, C) and genotypes (CC, TC, TT) at the rs1800469 locus in the TGF- β 1 gene are not associated with familial clustering of hepatocellular carcinoma in families in Guangxi Province. The genotype CC at the rs1800469 locus might increase the risk for HBV infection.

Key Words: Transforming growth factor- β 1; Gene polymorphism; Gene frequency; Hepatitis B virus; Clustering of hepatocellular carcinoma

Qin L, Wu JZ, Wu JL, Wan PQ, Wei YH, Ning QY, Pang Y. Relationship between a TGF- β 1 gene polymorphism and HBV infection and familial clustering of hepatocellular carcinoma. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2012; 20(6): 514-518

摘要

目的: 探讨TGF- β 1rs1800469基因多态性与HBV感染及肝癌家族聚集性的相关性。

方法: 以广西肝癌高发区肝癌高发家族成员114名为实验组, 采取年龄 \pm 5岁、性别、民族及HBsAg配对法选取无癌家族成员114名为对照组, 提取外周血DNA, 应用聚合酶链反应—限制性片段长度多态性(PCR-RFLP)技术, 对TGF- β 1rs1800469位点上的基因型CC、TC、

■同行评议者

吴君, 主任医师, 贵阳医学院附属医院感染科; 杨江华, 副教授, 皖南医学院弋矶山医院感染科

TT, 等位基因T、C进行分析。

结果: TGF- β 1rs1800469等位基因T、C的频率和基因型CC、TC、TT在肝癌高发家族成员和无癌家族成员间的分布无统计学差异($P>0.05$)。TGF- β 1rs1800469等位基因T、C的频率和基因型TC、TT在乙肝表面抗原阳性和阴性组间分布无统计学差异($P>0.05$), 而基因型CC在两组间的分布存在差别($P<0.05$)。

结论: TGF- β 1rs1800469等位基因T、C和基因型CC、TC、TT与广西肝癌家族聚集危险性似无明显相关性; TGF- β 1rs1800469基因型CC可能会增加HBV感染危险性, 而TGF- β 1rs1800469等位基因T、C的频率和基因型TC、TT无明显作用。

关键词: 转化生长因子- β 1; 基因多态性; 基因频率; 乙型肝炎病毒; 肝癌家族聚集性

覃玲, 吴继周, 吴健林, 万裴琦, 韦颖华, 宁秋悦, 庞裕. TGF- β 1rs1800469基因多态性与HBV感染及肝癌家族聚集的相关性. 世界华人消化杂志 2012; 20(6): 514-518
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/20/514.asp>

0 引言

广西壮族自治区是原发性肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)的高发区之一, 肝癌的发病存在明显的家族聚集现象^[1], 但目前原因尚未清楚. 有研究发现TGF- β 1基因中rs1800469基因多态性与乳腺癌^[2,3]、肺癌^[4]、肠癌^[5]和前列腺癌^[6]等多种癌症的危险相关, 同时也发现与乙型肝炎后肝癌^[7]危险相关. 我们以往的研究结果表明, 遗传因素在广西肝癌的发生和发展中发挥重要作用, 但广西尚未开展TGF- β 1基因多态性的作用研究. 本研究选择rs1800469基因位点进行研究, 从遗传学角度阐明HBV感染和肝癌家族聚集性发生的机制。

1 材料和方法

1.1 材料 选择广西肝癌高发区肝癌高发家族成员114名作为实验组, 以年龄 ± 5 岁, 相同性别、民族、HBsAg、生活环境、生活习惯和生活条件作为配对条件, 选择无癌家族成员114名作为对照组. 肝癌高发家族成员定义: 直系亲属中发生过2例或2例以上HCC患者的家族成员(HCC诊断符合第4届全国肝癌学术会议修订的肝癌诊断标准); 无癌家族成员定义: 直系亲属中未发生过任何恶性肿瘤病例的家族成员. 研究对象中

HBsAg阳性有164人, HBsAg阴性有64人, 而其他肝炎病毒标志物均为阴性, 且检查未发现其他疾病. 所选对象中, 男65对, 女49对, 肝癌高发家族成员组中平均年龄为27.8岁 ± 17.5 岁, 无癌家族成员组平均年龄为25.3岁 ± 19 岁。

1.2 方法

1.2.1 基因组DNA提取及质量监控: 抽取受检者外周静脉血2 mL置于EDTA抗凝管中, 使用promega全血DNA提取试剂盒, 按照说明书提取DNA. 经NanoDrop2000(美国Thermo)和电泳检测所提取的DNA, 选取纯度 A_{260}/A_{280} 值在1.6-1.8之间的样品, 调整DNA浓度为30-50 mg/L, 选择电泳条带单一、清晰, 无杂质的DNA样品, 保存于-20 °C待用。

1.2.2 TGF- β 1rs1800469基因扩增: 由上海Invitrogen公司设计合成引物以下序列F: 5'CCACCAAAGCGGG-TGATCCAGATG3', R: 5'ACACCCCGGACACCCAGTGAT3'. 使用25 μ L PCR体系进行扩增, 其中12.5 μ L premix Taq酶(TaKaRa公司生产), 10 μ mol/L上下游引物各0.5 μ L, 2 μ L DNA模板, 9.5 μ L超纯水. 扩增条件如下: 94 °C 5 min后, 94 °C 45 s; 退火61.5 °C 35 s、72 °C 1 min, 共35个循环; 最后72 °C延伸10 min. PCR产物用2%琼脂糖凝胶, 在1 \times TAE液中15 V/cm稳电压电泳40 min, 在凝胶成像系统中看胶, 选择合格的PCR产物进入下一步反应。

1.2.3 PCR产物限制性酶切: 用rs1800469限制性内切酶Eco81 I (fermentas公司提供)1-2 μ L, PCR产物10 μ L, 超纯水18 μ L, 10 \times Tango Buffer 2 μ L组成体系, 置于37 °C恒温水浴箱12 h. 用2.5%琼脂糖凝胶, 在1 \times TAE液中15 V/cm稳电压电泳50 min, 凝胶成像系统观察。

1.2.4 质量监控及验证: 每组PCR反应中空白对照均未见条带扩增, 重复实验结果均相同. 经引物比对可知扩增后目的片段长度为517 bp. 经内切酶Eco81 I 酶切后只有一根条带为基因型TT(517 bp), 3根条带的为TC(517 bp, 279 bp, 238 bp), 2根条带的为CC(279 bp, 238 bp). PCR测序产物由上海捷瑞生物公司进行, 测序结果与NCBI查找到的序列进行比对, 相似性可达95%-99%, 结合琼脂糖电泳结果确定所扩增片段为所需目的基因片段。

统计学方法 采用四格表 χ^2 检验对等位基因频率及各种基因型在两组间分布差异进行比较, 计算OR及95%CI分析不同基因型与肝癌家族聚集、HBV感染的相关性, 检验概率为双侧, 检验水准 $\alpha =$

■ 相关报道

研究发现TGF- β 1基因中rs1800469基因多态性与乳腺癌、肺癌、肠癌和前列腺癌等多种癌症的危险相关, 同时Peng等发现rs1800469基因多态性与乙肝后肝癌相关。

■ 创新盘点

本研究通过对肝癌高发家族的成员和无癌家族成员的rs1800469基因多态性检测寻找TGF- β 1基因多态性在肝癌的发生及家族聚集性中的作用。

■应用要点

本研究通过采用PCR-RFLP技术检测TGF- β 1rs1800469基因多态性,以期寻找HBV感染和肝癌家族聚集的易感基因,对肝癌高发家庭的高发原因有待进一步深入研究。

表 1 两组间各等位基因频率分布比较

分组	等位基因	
	C(%)	T(%)
无癌家族	81(53.3)	147(48.4)
肝癌高发家族	71(46.1)	157(51.6)
χ^2 值	0.987	
P值	0.321	

表 2 两组间各基因型频率分布比较

	CC(阳性%)	TC(阳性%)	TT(阳性%)
无癌家族($n = 114$)	18(15.8)	45(39.5)	51(44.7)
肝癌家族($n = 114$)	11(9.6)	49(43)	54(47.4)
χ^2 值	1.66	0.239	0.081
P值	0.198	0.625	0.777
OR(95% CI)	1.733(0.745-4.031)	0.869(0.496-1.525)	0.923(0.529-1.609)

0.05, 所用统计软件为SPSS13.0 for windows.

2 结果

2.1 TGF- β 1rs1800469基因多态性与肝癌家族聚集关系 TGF- β 1rs1800469等位基因C在肝癌高发家族成员组中和无癌家族成员组中分别为46.1%和53.3%, 等位基因T为51.6%和48.4%, 2组间差异无统计学差别($\chi^2 = 0.987$, $P = 0.321$); 基因型CC、TC、TT在两组间的分布频率也无统计学差异($\chi^2 = 1.66$, $P = 0.198$, OR = 1.733, 95%CI 0.745-4.031; $\chi^2 = 0.239$, $P = 0.625$, OR = 0.869, 95%CI 0.496-1.525; $\chi^2 = 0.081$, $P = 0.777$, OR = 0.923, 95%CI 0.529-1.609)(表1, 2).

2.2 TGF- β 1rs1800469基因多态性与HBV感染的关系 按HBsAg阳性和阴性分组, 分别对TGF- β 1rs1800469各等位基因频率和基因型频率在2组间的频率分布进行比较, 2组间2个等位基因(T, C)无统计学差别($\chi^2 = 0.918$, $P = 0.338$); 基因型TC, TT在2组间分布无统计学差异($\chi^2 = 2.835$, $P = 0.093$, OR = 1.631, 95%CI 0.920-2.892; $\chi^2 = 0.02$, $P = 0.887$, OR = 0.961, 95%CI 0.551-1.675), 而基因型CC在2组间的频率分布有统计学差异, 且与乙肝感染危险性相关($\chi^2 = 3.922$, $P = 0.048$, OR = 0.444, 95%CI 0.196-1.006, 表3, 4).

3 讨论

TGF- β 1基因位于染色体19q13.1, 由7个外显子和6个内含子组成, 其中rs1800469单核苷酸多态

性位于上游转录起始点前509 bp, 处于-731 bp至-453 bp间(故文献上简称为-509C/T), 此区域控制TGF- β 1基因的转录水平, 能影响TGF- β 1基因的表达. TGF- β 1通过调节淋巴细胞增殖、分化和存活以及抑制NK细胞增殖及杀伤等途径发挥免疫抑制作用, 对维持机体免疫内环境稳定发挥重要作用^[8]. 病理情况下, 高水平的TGF- β 1能损坏机体的免疫监督机制, 使机体失去对外来病原或肿瘤细胞的正常免疫应答, 导致疾病或肿瘤的发生^[9]. 广西是全国肝癌高发区, 过去对HLA-DRB1等位基因与肝癌的关系进行的初步研究结果发现, HLA-DRB1*14可能是原发性肝癌的易感基因, HLA-DRB1*15可能与原发性肝癌的发生无明显关系^[10]. TGF- β 1基因作为参与免疫监督的基因, 但其与HBV感染及肝癌家族聚集性关系如何目前尚不清楚.

早期的研究提示rs1800469多态性可能与肝癌易感性相关. Qi等^[7]研究发现TGF- β 1rs1800469等位基因和基因型频率在乙型肝炎后肝癌患者与正常对照之间分布差异有统计学意义. 秦佳宁^[11]通过控制混杂因素(性别、年龄、吸烟、饮酒)后发现肝癌患者与正常健康对照的TGF- β 1rs1800469等位基因和基因型频率组间差异无统计学意义. 本研究采取配对方法选择研究对象, 也将HBV作为混杂因素进行控制, 统计分析结果发现肝癌高发家族和无癌家族成员两组间的TGF- β 1rs1800469等位基因C、T和基因型CC、TC、TT的频率分布无显著性差异, 提示TGF- β 1rs1800469等位基因C、T和基因型CC、

表 3 各等位基因频率在HBsAg阳性和阴性组间的分布比较

分组	等位基因	
	C(%)	T(%)
HBsAg阴性	105(32.0)	223(68.0)
HBsAg阳性	47(36.7)	81(63.3)
χ^2 值	0.918	
P值	0.338	

■名词解释

基因多态性: 人群中, 个体间基因组的核苷酸序列存在着差异性。

肝癌高发家族: 直系亲属中发生过2例或2例以上HCC患者的家族。

表 4 各基因型频率在HBsAg阳性和阴性组间的分布比较

	CC(阳性%)	TC(阳性%)	TT(阳性%)
HBsAg阴性($n = 164$)	16(9.8)	73(44.5)	75(45.7)
HBsAg阳性($n = 64$)	13(20.3)	21(32.8)	30(46.9)
χ^2 值	3.922	2.825	0.02
P值	0.048	0.093	0.887
OR(95%CI)	0.444(0.196-1.006)	1.631(0.920-2.892)	0.961(0.551-1.675)

TC、TT与肝癌家族聚集性的发生无明显相关。本研究结果与其他作者的结果不尽相同的可能原因是: (1)本研究对象为肝癌高发家族成员, 为尚未发生肝癌的正常人, 而其他学者选择的研究对象为肝癌患者, 因此研究结果可能会有差别; (2)肝癌的危险因素很多且发生机制复杂, 可能与其他疾病有区别, 尽管在很多研究中发现TGF- β 1rs1800469与多种疾病的危险相关, 但是其与肝癌的相关研究不多, 且结果也不尽相同, 因此尚须更进一步的研究才能得出结论。Qi等^[7]发现T等位基因在正常对照组更高, 而本研究发现组间无差异, 考虑人群中某些基因的等位基因分布可能存在地域差异, 基因之间可能存在连锁不平衡, 导致研究结果的差异。虽然有研究^[12]发现携带-509T的纯合子个体的血浆TGF- β 1水平为携带-509C纯合子个体的2倍, 同时多个研究^[13-18]表明-509T(增加血浆TGF- β 1水平)而与疾病的严重程度、进展和结局相关; 也有研究^[19]证明当rs1800469位点碱基为胞嘧啶(C)时能选择性结合活化蛋白1(activator protein 1, AP1), AP1下调其他基因的转录活性, 最终导致血浆低TGF- β 1水平。但是Qi等^[7]发现在乙肝后肝癌组、乙肝感染后未发展为肝癌组与正常对照间3种基因型分布差异有统计学意义, 且T等位基因在正常对照组中较高; Healy等^[20]对影响启动区的9个SNP位点进行分析发现-800G>A(rs1800468), -1571A>G(rs480345), -1550DEL/AGG(rs11466313)和-509C>T(rs1800469)都能干扰转录因子识别功能而影响基因表达, 同时发现携带-509T等位

基因的单倍体能减弱启动子的活性和降低表达水平。本研究将研究对象按HBsAg阳性和阴性分组, 分别对TGF- β 1 rs1800469各等位基因频率和基因型频率在两组间的频率分布进行比较, 结果两组间等位基因(T, C)、基因型TC, TT在两组间的分布无统计学差别($P>0.05$), 而基因型CC在HBsAg阳性组的频率分布显著高于HBsAg组($P = 0.048$), 提示基因型CC可能是HBV感染的易感因素, 等位基因(T, C)、基因型TC, TT作用不大。目前有关基因多态性对启动子活性和基因表达的影响机制尚未完全明确, 是否为多个位点共同作用而非单个基因单独作用目前也尚不清楚。本研究中无论是在HBsAg阴性组还是HBsAg阳性组中均为TT的比例最高, CC比例最低, 是否因基因型分布存在地域差异而出现实验结果与其他作者的差异, 还有待扩大样本量进行深入研究。

4 参考文献

- 1 吴继周, 李国坚, 陈务卿, 臧宁, 吴健林, 玉艳红, 陈茂伟, 韦颖华, 万裴琦, 胡蝶飞, 宁秋悦, 贺荣. 广西新发现肝癌高发点的初步流行病学研究. 内科 2009; 4: 678-680
- 2 Cox DG, Penney K, Guo Q, Hankinson SE, Hunter DJ. TGF β 1 and TGF β RI polymorphisms and breast cancer risk in the Nurses' Health Study. BMC Cancer 2007; 7: 175
- 3 Dunning AM, Ellis PD, McBride S, Kirschenlohr HL, Healey CS, Kemp PR, Luben RN, Chang-Claude J, Mannermaa A, Kataja V, Pharoah PD, Easton DF, Ponder BA, Metcalfe JC. A transforming growth factor β 1 signal peptide variant increases secretion in vitro and is associated with increased incidence of invasive breast cancer. Cancer Res 2003; 63: 2610-2615

■同行评价

本研究首次在广西肝癌高发家族的成员中从TGF-β1rs1800469基因多态性的角度寻找肝癌高发的原因,有一定的实用价值。

- 4 Kang HG, Chae MH, Park JM, Kim EJ, Park JH, Kam S, Cha SI, Kim CH, Park RW, Park SH, Kim YL, Kim IS, Jung TH, Park JY. Polymorphisms in TGF-beta1 gene and the risk of lung cancer. *Lung Cancer* 2006; 52: 1-7
- 5 Chung SJ, Kim JS, Jung HC, Song IS. Transforming growth factor-[beta]1 -509T reduces risk of colorectal cancer, but not adenoma in Koreans. *Cancer Sci* 2007; 98: 401-404
- 6 Ewart-Toland A, Chan JM, Yuan J, Balmain A, Ma J. A gain of function TGFβ1 polymorphism may be associated with late stage prostate cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004; 13: 759-764
- 7 Qi P, Chen YM, Wang H, Fang M, Ji Q, Zhao YP, Sun XJ, Liu Y, Gao CF. -509C & T polymorphism in the TGF-beta1 gene promoter, impact on the hepatocellular carcinoma risk in Chinese patients with chronic hepatitis B virus infection. *Cancer Immunol Immunother* 2009; 58: 1433-1440
- 8 Wahl SM, Wen J, Moutsopoulos N. TGF-beta: a mobile purveyor of immune privilege. *Immunol Rev* 2006; 213: 213-227
- 9 Li MO, Wan YY, Sanjabi S, Robertson AK, Flavell RA. Transforming growth factor-beta regulation of immune responses. *Annu Rev Immunol* 2006; 24: 99-146
- 10 黄爱春, 吴继周, 吴健林, 陈务卿, 韦颖华, 罗双艳, 宁秋悦, 李兰兰. HLA-DRB1*14和*15等位基因与肝癌的相关性. *临床肝胆病杂志* 2010; 26: 420-422
- 11 秦佳宁. TGF-β信号通路相关基因多态性与肝癌、鼻咽癌遗传易感性研究. *广西医科大学*, 2009: 1-105
- 12 Grainger DJ, Heathcote K, Chiano M, Snieder H, Kemp PR, Metcalfe JC, Carter ND, Spector TD. Genetic control of the circulating concentration of transforming growth factor type beta1. *Hum Mol Genet* 1999; 8: 93-97
- 13 Drumm ML, Konstan MW, Schluchter MD, Handler A, Pace R, Zou F, Zariwala M, Fargo D, Xu A, Dunn JM, Darrah RJ, Dorfman R, Sandford AJ, Corey M, Zielenski J, Durie P, Goddard K, Yankaskas JR, Wright FA, Knowles MR. Genetic modifiers of lung disease in cystic fibrosis. *N Engl J Med* 2005; 353: 1443-1453
- 14 Kim SY, Han SW, Kim GW, Lee JM, Kang YM. TGF-beta1 polymorphism determines the progression of joint damage in rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol* 2004; 33: 389-394
- 15 Silverman ES, Palmer LJ, Subramaniam V, Hallock A, Mathew S, Vallone J, Faffe DS, Shikanai T, Raby BA, Weiss ST, Shore SA. Transforming growth factor-beta1 promoter polymorphism C-509T is associated with asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169: 214-219
- 16 Saha A, Gupta V, Bairwa NK, Malhotra D, Bamezai R. Transforming growth factor-beta1 genotype in sporadic breast cancer patients from India: status of enhancer, promoter, 5'-untranslated-region and exon-1 polymorphisms. *Eur J Immunogenet* 2004; 31: 37-42
- 17 Kim YJ, Lee HS, Im JP, Min BH, Kim HD, Jeong JB, Yoon JH, Kim CY, Kim MS, Kim JY, Jung JH, Kim LH, Park BL, Shin HD. Association of transforming growth factor-beta1 gene polymorphisms with a hepatocellular carcinoma risk in patients with chronic hepatitis B virus infection. *Exp Mol Med* 2003; 35: 196-202
- 18 Luedeking EK, DeKosky ST, Mehdi H, Ganguli M, Kamboh MI. Analysis of genetic polymorphisms in the transforming growth factor-beta1 gene and the risk of Alzheimer's disease. *Hum Genet* 2000; 106: 565-569
- 19 Shah R, Hurley CK, Posch PE. A molecular mechanism for the differential regulation of TGF-beta1 expression due to the common SNP -509C-T (c. -1347C & T). *Hum Genet* 2006; 120: 461-469
- 20 Healy J, Dionne J, Bélanger H, Larivière M, Beaulieu P, Labuda D, Sinnett D. Functional impact of sequence variation in the promoter region of TGFβ1. *Int J Cancer* 2009; 125: 1483-1489

编辑 曹丽鸥 电编 闫晋利

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

• 消息 •

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)

多层螺旋CT增强和门静脉重建成像对门静脉癌栓的诊断优势

史慧萍, 李兴江, 扈瑄, 王 戡, 李金平, 姜慧杰

史慧萍, 李兴江, 扈瑄, 王戡, 黑龙江省齐齐哈尔医学院第一附属医院CT室 黑龙江省齐齐哈尔市 161042

李金平, 姜慧杰, 黑龙江省哈尔滨医科大学附属二院CT室 黑龙江省哈尔滨市 150086

史慧萍, 主任医师, 主要从事胸腹部CT诊断.

黑龙江省教育厅科学技术研究基金资助项目, No. 11541166

作者贡献分布: 史慧萍、李兴江、扈瑄、王戡、李金平及姜慧杰对此文均有贡献; 此课题由史慧萍、姜慧杰、李兴江、扈瑄及王戡设计; 图像处理及数据分析由李金平完成; 本论文写作由史慧萍、李兴江、扈瑄、王戡、李金平及姜慧杰共同完成.

通讯作者: 姜慧杰, 教授, 150086, 黑龙江省哈尔滨市南岗区学府路246号, 黑龙江省哈尔滨医科大学附属二院CT室.

jhjemail@163.com

电话: 0451-86605576

收稿日期: 2011-10-13 修稿日期: 2012-01-29

接受日期: 2012-02-27 在线出版日期: 2012-02-28

Diagnosis of portal vein tumor thrombus: the combination of enhanced multislice spiral computed tomography and portography

Hui-Ping Shi, Xing-Jiang Li, Xuan Hu, Yu Wang, Jin-Ping Li, Hui-Jie Jiang

Hui-Ping Shi, Xing-Jiang Li, Xuan Hu, Yu Wang, Department of CT Imaging, the First Affiliated Hospital of Qiqihaer Medical College, Qiqihaer 161042, Heilongjiang Province, China

Jin-Ping Li, Hui-Jie Jiang, Department of CT Imaging, the Second Affiliated Hospital of Haerbin Medical University, Haerbin 150086, Heilongjiang Province, China

Supported by: the Foundation of Heilongjiang Provincial Educational Department, No.11541166

Correspondence to: Hui-Jie Jiang, Professor, Department of CT Imaging, the Second Affiliated Hospital of Haerbin Medical University, Harbin 150086, Heilongjiang Province, China. hjhemail@163.com

Received: 2011-10-13 Revised: 2012-01-29

Accepted: 2012-02-27 Published online: 2012-02-28

Abstract

AIM: To evaluate the value of combined enhanced 16-slice spiral CT and portography reconstruction in the diagnosis of portal vein tumor thrombus.

METHODS: Fifty-two patients with portal vein tumor thrombus underwent 16-slice spiral CT examination. A plain scan and triple-phase

enhanced scans (arterial phase, portal venous phase, and equilibrium phase) were performed. Scanning parameters were as follows: a slice thickness of 2.5 mm, a reconstruction interval of 0.625 mm, a flow rate of 3.5-4 mL/s, 80-100 mL of contrast agent, and scan time of 25-30 s, 45-60 s, and 120 s, respectively. Image reformation, including volume rendering (VR), multiplanar reformation (MPR) and maximum intensity projection (MIP), was performed by one radiologist. Two radiologists assessed the scope, shape and collateral vessels of the thrombus.

RESULTS: Thirty-five cases (67.3%) of portal vein tumor thrombus showed inhomogeneous enhancement in the arterial phase, and 47 cases (90.4%) had the enlarged portal vein and filling defect. Enhancement of the vessel wall was seen in 19 cases (36.5%), collateral circulation formation in 13 cases (25%), compression of the portal vein in 13 cases (25%), and arteriportal fistula in 6 cases (11.5%). Different portal vein reconstruction techniques showed different number of cases of portal vein tumor thrombus: 52 (100%) by MPR, 43 (82.7%) by MIP, 39 (75%) by VR.

CONCLUSION: The combination of enhanced CT and portography reconstruction can reveal portal vein tumor thrombus completely and has important clinical value.

Key Words: Portal vein tumor thrombus; Tomography; X-ray computer; Reconstruction techniques; Triple-phases contrast enhancement

Shi HP, Li XJ, Hu X, Wang Y, Li JP, Jiang HJ. Diagnosis of portal vein tumor thrombus: the combination of enhanced multislice spiral computed tomography and portography. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2012; 20(6): 519-523

摘要

目的: 探讨16层螺旋CT增强扫描和门静脉重建技术多层面重建(multiple planar reformation, MPR)、最大密度投影(maximum intensity projection, MIP)、容积重建(volume rendering,

■背景资料

门静脉癌栓是肝癌常见的病理表现, 其对临床治疗方案的选择至关重要. 多层螺旋CT增强联合门静脉重建技术提高了癌栓诊断的准确率, 临床上应广泛应用.

■同行评议者

袁友红, 副教授, 湖南省人民医院科研部

■应用要点

本文介绍CT增强联合门静脉重建成像对癌栓的临床应用价值,操作简单,适用性强,对提高临床救治水平具有重要的理论指导和应用价值。

VR)的联合应用在门静脉癌栓中的诊断价值。

方法: 52例门静脉癌栓患者,采用16层螺旋CT行平扫、动脉期、门脉期及平衡期扫描。扫描参数:层厚2.5 mm,重建间距:0.625 mm,注射速率为3.5-4 mL/s,对比剂注入:80-100 mL,扫描时间为25-30 s,45-60 s和120 s。影像重建技术包括:VR、MPR和MIP,图像重建由1名诊断医生完成,另由2名诊断医生评价门静脉癌栓的范围、形态以及侧支循环情况。

结果: 动脉期癌栓呈不均匀强化35例(67.3%);47例门静脉增粗及充盈缺损(90.4%),门静脉管壁强化19例(36.5%),侧支循环形成13例(25%),门静脉受压13例(25%),门静脉海绵样变4例(7.7%),动-静脉瘘4例(7.7%)。门静脉重建技术对门静脉癌栓的显示:MPR显示52例(100%),MIP显示43例(82.7%),VR显示39例(75%)。

结论: CT增强结合门静脉重建技术对门静脉癌栓显示更加全面,具有重要的临床应用价值。

关键词: 门静脉癌栓; 体层摄影术; X线计算机; 重建技术; 三期增强

史慧萍, 李兴江, 扈瑄, 王戎, 李金平, 姜慧杰. 多层螺旋CT增强和门静脉重建成像对门静脉癌栓的诊断优势. 世界华人消化杂志 2012; 20(6): 519-523

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/20/519.asp>

0 引言

门静脉癌栓(portal vein tumor thrombus, PVTT)是肝癌最易并发的病理表现之一,尤其对需要做癌栓切除及血管搭桥术的患者,进一步了解门静脉是否有癌栓形成,对于治疗方案的制订,预后的判定等均有十分重要的意义。多层螺旋CT(multi-slice spiral CT, MSCT)三期增强和门静脉重建技术的临床应用已经取得了很大的进展^[1],如何有效分析PVTT的影像特征,选择最佳成像时期和成像方法是我们本次研究的目的。

1 材料和方法

1.1 材料 2009-02/2011-09,原发性肝癌合并PVTT患者52例,均行多层螺旋CT增强扫描和门静脉后处理重建。其中男44例,女8例,年龄42-77岁,平均54.7岁。临床表现有乏力、低热、食欲不振、消瘦、腹痛、黄疸、AFP及CEA升高等。18例经手术探查及病理证实,其余34例经临床、实验室及影像学综合检查证实。

1.2 方法

1.2.1 MSCT扫描: 使用日本东芝Activion 16层螺旋CT机,扫描参数为管电压120 kV,管电流200-300 mA,层厚2.5 mm。采用非离子型对比剂碘海醇(350 g/L)80-100 mL,注射速率为3.5-4 mL/s,肝动脉期于注射对比剂后25-30 s扫描,门脉期于45-60 s扫描,平衡期于120 s扫描。对扫描所得的原始图像数据进行0.625 mm薄层重建。

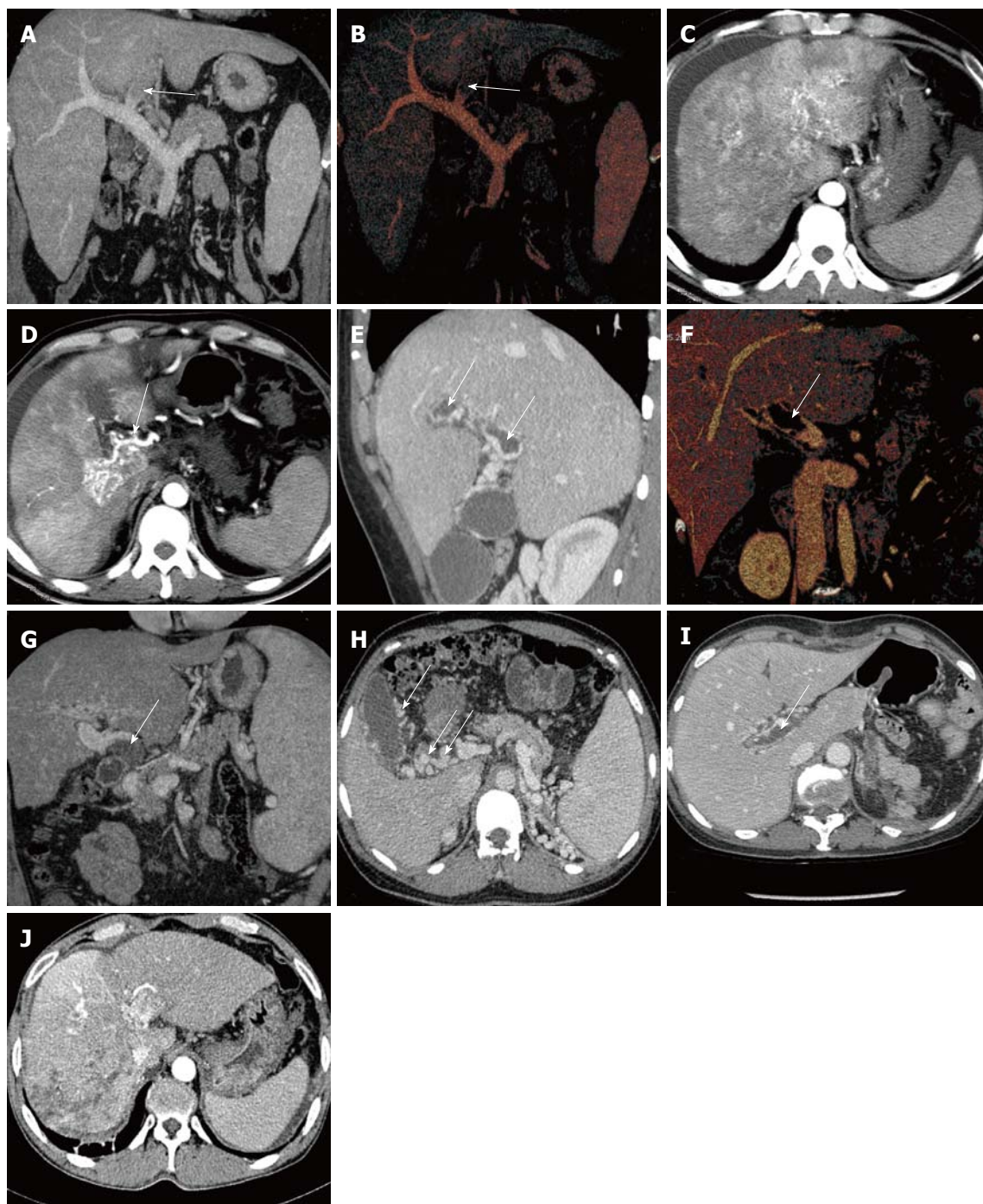
1.2.2 门静脉重建技术分析: 将原始图像分别进行肝动脉期、门静脉期及平衡期门静脉血管三维重建,重建方法主要包括:最大密度投影(maximum intensity projection, MIP)、容积再现(volume reconstruction, VR)及多平面重建(multi-planar reconstruction, MPR)。图像重建由1名诊断医生完成,另由2名CT诊断医师共同对原始及重建图像进行综合分析,评估门静脉主干、分支的管径大小、通畅度、癌栓情况以及是否有侧支循环形成。

2 结果

2.1 PVTT的发生部位 门静脉主干25例,门静脉右支5例,门静脉左支2例,门静脉主干和右支13例,门静脉主干和左支4例,门静脉主干和左右支3例,其中合并肠系膜上静脉癌栓1例,合并下腔静脉癌栓2例。

2.2 PVTT的三期增强CT表现 平扫时,49例PVTT呈等密度,仅有3例呈稍低密度。增强扫描清晰显示47例门静脉主干及其主要分支有不规则的增粗(图1A, B)。门静脉主干直径为1.5-3.1 cm,平均1.93 cm。13例门静脉受压、变细、移位。动脉期有35例癌栓出现不均匀强化(图1C, D),门脉期52例癌栓表现为形态各异的充盈缺损,呈偏心性、新月状、结节状、条状或不规则形,其中11例表现为完全阻塞,门静脉截断(图1E, F);19例门静脉壁有强化;门静脉受压13例;13例有侧支循环形成(图1G, H);4例门静脉海绵样变(图1I);4例动-静脉瘘形成,肝实质提前强化(图1J)。平衡期显示了52例(100%)肝实质的大小不等低密度结节。

2.3 各种后处理技术对PVTT的显示 MPR对PVTT显示率达100%,52例均可清晰显示癌栓所在部位。47例门静脉主干和(或)主要分支有不规则的增粗,直径为1.5-3.1 cm。MIP可观察到癌栓43(82.7%)例,38例相应门静脉有不规则的增粗。VR发现癌栓形成39(75%)例,28例表现为相应门静脉不同程度的增粗。13例门静脉受压、



■创新盘点
CT增强和门静脉重建成像对癌栓的临床诊断价值目前已得到公认,但二者联合应用对癌栓的诊断率将大大提高,本文分别详细介绍了CT增强各期及门静脉重建成像各种方法的优势。

图 1 PVTT的三期增强CT表现。A: MIP像显示门静脉分支不规则增粗, 截断, 癌栓呈低密度充盈缺损; B: 与A图同一患者VR像显示门静脉分支不规则增粗, 截断, 癌栓呈低密度充盈缺损; C, D: 轴位像显示动脉期PVTT点、条状不均匀强化; E: MPR像显示PVTT呈低密度充盈缺损, 门静脉截断, 癌栓不均匀强化; F: VR像显示PVTT呈低密度充盈缺损, 门静脉截断; G: MIP像显示PVTT呈低密度充盈缺损, 门静脉壁轻度强化, 胃底侧支循环形成; H: 轴位像显示门静脉侧支循环形成; I: 轴位像显示PVTT形成的门静脉海绵样变, 肝门区门静脉腔内充盈缺损及肝门区门静脉增多增粗; J: 轴位像显示PVTT合并动-静瘘, 门静脉提前显影, 肝右叶提前强化。

变细、移位; 11例门静脉完全阻塞、截断; 13例有侧支循环形成。以上门静脉变化MPR、MIP及VR均有良好显示。

3 讨论

准确、全面和可靠地描述PVTT的确切部位、

范围和程度, 对于患者治疗方案的选择, 包括肝移植、经颈内静脉肝内门体支架分流术及肝肿瘤切除具有极其重要的意义。目前很多影像方法包括超声、核磁共振、核磁共振血管造影和门静脉造影都可用于PVTT的评价, 但对门静脉栓塞的评估还存在一些缺陷: 较差的空间和时

■同行评价

本文条理清晰, 各种方法介绍的比较详尽透彻, 并能比较各种成像的优劣, 可提升诊断水平, 对临床指导意义重大。

间分辨率, 对部分癌栓的形成、门静脉钙化和支架的评价等存在难度^[1-4], 因癌栓带来的血流停滞以及肝性血流常造成超声和门静脉造影的假阳性表现^[5]。随着医学影像技术的进步, 特别是多层螺旋CT采用亚毫米薄层多期扫描, 实现了真正意义上的大范围各向同性扫描, 增强扫描和三维后处理而获得满意的门静脉系统血管图像, 具有无创、快速、简便、立体和直观等优点, 在临床上有广泛的应用价值^[6,7]。

增强动脉期癌栓的强化, 对门静脉栓塞性质的判定尤为重要。本研究在增强扫描时, 35(67.3%)例癌栓动脉期出现不均匀强化, 以往研究表明动脉期癌栓滋养动脉的显影和癌栓的不均匀强化是诊断PVT的特征性征象之一, 对门静脉栓塞的定性诊断起到至关重要作用^[8], 同时增强的动脉期显示肝实质的异常肝癌结节, 也可以反映出肝实质异常门静脉血流的恶性改变, 动脉期对栓塞的强化特征决定了栓塞的恶性程度。门静脉期对癌栓显示最直观、最全面, 同时显示肝实质的门静脉供血变化。门静脉期主要是反映肝实质的强化程度, PVT造成的门静脉血流减少, 造成肝实质强化较正常肝实质强化减低。门静脉期充分显示癌栓特征、大小、范围、形态等。PVT的直接征象为门静脉增粗和癌栓形成的充盈缺损, 间接征象为门静脉管壁的强化、侧支循环建立, 门静脉受压、动静脉瘘和门静脉的海绵样变。本组研究结果增强显示47(90.4%)例门静脉主干及其主要分支有不规则的增粗。本研究中, 49例PVT在平扫时呈等密度, 仅有3例呈稍低密度。癌栓表现为形态各异的低密度充盈缺损, 本组中41(78.8%)例呈局限性充盈缺损, 呈偏心性、新月状、结节状、条状或不规则形; 11(21.2%)例表现为完全性充盈缺损, 门静脉阻塞、截断。在11例门静脉完全阻塞和2例部分阻塞的病例中, 在门静脉主干、肝门区、脾门、食管下端周围可见代偿性扩张增粗的侧支循环血管, 表现为点状、条状、不规则迂曲扩张且粗细不均的强化影, 提示门静脉主干癌栓形成后侧支循环建立。增强的平衡期对肝实质内癌灶血流变化, 以及肝静脉和下腔静脉栓塞的观察起到重要的补充作用。

本课题采用的16层螺旋CT扫描速度快, 空间分辨率和时间分辨率高, 可以进行0.625 mm层厚的薄层重建, 也可以根据诊断需要任意层厚的图像重建, 清晰显示门静脉的栓塞情况。MPR是根据原始轴位图像重建出矢状面、冠状

面等任意平面的二维图像, 可以从不同角度观察门静脉血管形态和解剖关系^[9], 本研究认为在PVT的CT重建技术中, 对于MPR的熟练和灵活运用至关重要, 对于癌栓的全面观察有很大优势。此项重建技术显著减少背景干扰及周围血管影重叠, 能较详细地显示某一支或某一段门静脉血管分支, 本组的MPR图像在显示癌栓的大小、范围、形态、癌栓及管壁的强化和周围的非血管结构方面, 要明显优于MIP和VR。

MIP是从预先选择的视角, 选择每条投射线上最大密度的体素进行图像重建, 并以灰阶形式显示, MIP可以重建出类似血管造影的血管结构图像, 有利于显示管腔扩张的病变情况, 某种程度上达到无创性的血管造影成像效果, 可以显示门静脉血管及病变的位置、程度和长度, 在门静脉血管内径的测量方面有很大优势^[10]。实时地对肝脏病变的定位及其与周围血管的关系、门静脉和肝静脉系统病变、侧支循环情况都能很好地显示, 本组43(82.7%)例MIP显示PVT, 表现为相应门静脉增粗, 部分门静脉内可见低密度充盈缺损。血管闭塞时增粗的门静脉影突然中断, 断端呈杯口状或不规则形。由于MIP仅选取最大密度像素成像, 小的癌栓有可能被掩盖。在本研究中MIP对13例侧支循环、4例动-静脉瘘以及13例门静脉受压、变细、移位均能很好的显示。

VR技术的优势在于成像三维立体感强, 可以通过图像的旋转和切割功能, 去除不必要的数字, 立体地显示在常规体位被遮盖的血管结构^[11]。本组中39(75%)例VR显示PVT, 表现为门静脉增粗、不同程度的狭窄和截断, 狭窄端呈杯口状、不规则状的狭窄。当发生门静脉主干完全闭塞时, 由于门静脉血流受阻, 门静脉期VR像难以清晰显示。VR图像不仅能显示门静脉4级以上分支, 而且能立体形象地判断其空间关系, 如门静脉瘤栓的空间分布、曲张门静脉的走行及与肝静脉的解剖关系、肿瘤与门静脉的关系等, 空间分辨力较MIP图像有明显优势。

本研究表明多层螺旋CT增强扫描和门静脉后处理重建技术联合应用无创、准确、全面地描述了PVT的性质、分布和范围, 但还存在一些不足之处需今后研究中加强。首先, 所有的影像分析都是在诊断医生之间共同综合分析讨论完成的, 评价者间的主观因素对研究结果的影响没有排除; 其次, 本组研究缺乏与其它的影像检查方法做对照分析, 包括超声血管造影、核磁血

管造影和DSA等, 对各种影像方法的诊断特异性和敏感性以及如何进行影像诊断方法间的最佳选择, 还需进一步探讨; 对于癌栓的大小没有细分, 尤其对于小的癌栓和小的癌灶结节的鉴别诊断需要在今后的研究中进一步深入。

4 参考文献

- 1 Hidajat N, Stobbe H, Griesshaber V, Felix R, Schroder RJ. Imaging and radiological interventions of portal vein thrombosis. *Acta Radiol* 2005; 46: 336-343
- 2 Erden A, Erden I, Yağmurlu B, Karayalçın S, Yurdaydin C, Karayalçın K. Portal venous system: evaluation with contrast-enhanced 3D MR portography. *Clin Imaging* 2003; 27: 101-105
- 3 Bradbury MS, Kavanagh PV, Chen MY, Weber TM, Bechtold RE. Noninvasive assessment of portomesenteric venous thrombosis: current concepts and imaging strategies. *J Comput Assist Tomogr* 2002; 26: 392-404
- 4 Barakat M. Doppler sonographic findings in children with idiopathic portal vein cavernous deformity and variceal hemorrhage. *J Ultrasound Med* 2002; 21: 825-830
- 5 Brancatelli G, Federle MP, Pealer K, Geller DA. Portal venous thrombosis or sclerosis in liver transplantation candidates: preoperative CT findings and correlation with surgical procedure. *Radiology* 2001; 220: 321-328
- 6 Matsuki M, Tanikake M, Kani H, Tatsugami F, Kanazawa S, Kanamoto T, Inada Y, Yoshikawa S, Narabayashi I, Lee SW, Nomura E, Okuda J, Tanigawa N. Dual-phase 3D CT angiography during a single breath-hold using 16-MDCT: assessment of vascular anatomy before laparoscopic gastrectomy. *AJR Am J Roentgenol* 2006; 186: 1079-1085
- 7 Kim YJ, Raman SS, Yu NC, To'o KJ, Jutabha R, Lu DS. Esophageal varices in cirrhotic patients: evaluation with liver CT. *AJR Am J Roentgenol* 2007; 188: 139-144
- 8 李大庆, 宋伟忠, 姜慧杰. 64 层CT 血管成像对门静脉癌栓和血栓的鉴别诊断. *医学影像学杂志* 2008; 18: 630-632
- 9 李大勇, 郭应林, 陆海波, 黄亚华, 姜慧杰. 64层螺旋CT 门静脉血管造影及重建技术的临床应用. *实用肝脏病杂志* 2010; 13: 359-362
- 10 李金平. 无创和有创影像学检查对门静脉高压评价. *实用放射学杂志* 2010; 26: 743-746
- 11 谢元忠, 孔庆奎, 张友军, 谢丛华. 多层螺旋CT后处理技术对肝癌动脉的显示价值. *医学影像学杂志* 2009; 19: 424-427

编辑 李军亮 电编 闫晋利

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

• 消息 •

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)

双气囊小肠镜在不完全性小肠梗阻中的诊疗作用

赵杰, 宁守斌, 毛高平, 张静, 金晓维, 唐杰, 朱鸣, 曹传平

■背景资料

小肠梗阻(small bowel obstruction, SBO)是临床常见的急腹症之一, 占肠梗阻的60%-80%。小肠镜的应用实现了对整个消化系黏膜的直视观察, 消除了消化系最后的“盲区”, 并能进行病理活检和治疗。

赵杰, 河北北方学院 河北省张家口市 075000

宁守斌, 毛高平, 张静, 金晓维, 唐杰, 朱鸣, 曹传平, 中国人民解放军空军总医院消化内科 北京市 100036

作者贡献分布: 本课题设计由宁守斌设计并指导临床资料整理; 毛高平、宁守斌、唐杰、曹传平、金晓维、朱鸣、张静及赵杰参与相关诊疗操作; 赵杰具体实施并撰写论文。

通讯作者: 宁守斌, 教授, 100036, 北京市, 中国人民解放军空军总医院消化内科. ning-shou-bin@163.com

电话: 010-66928046

收稿日期: 2011-11-06 修回日期: 2011-12-19

接受日期: 2012-02-27 在线出版日期: 2012-02-28

Value of double-balloon endoscopy in the diagnosis and treatment of incomplete intestinal obstruction

Jie Zhao, Shou-Bin Ning, Gao-Ping Mao, Jing Zhang, Xiao-Wei Jin, Jie Tang, Ming Zhu, Chuan-Ping Cao

Jie Zhao, Hebei North University, Zhangjiakou 075000, Hebei Province, China

Shou-Bin Ning, Gao-Ping Mao, Jing Zhang, Xiao-Wei Jin, Jie Tang, Ming Zhu, Chuan-Ping Cao, Department of Gastroenterology, Air Force General Hospital of Chinese PLA, Beijing 100036, China

Correspondence to: Shou-Bin Ning, Professor, Department of Gastroenterology, Air Force General Hospital of Chinese PLA, Beijing 100036, China. ning-shou-bin@163.com

Received: 2011-11-06 Revised: 2011-12-19

Accepted: 2012-02-27 Published online: 2012-02-28

Abstract

AIM: To evaluate the diagnostic yield and therapeutic impact of double-balloon endoscopy (DBE) in patients with incomplete intestinal obstruction.

METHODS: From April 2004 to September 2011, DBE was preformed in 107 patients with incomplete intestinal obstruction. Some of them underwent DBE treatment.

RESULTS: A total of 189 DBE procedures (122 via an oral approach, 67 via an anal approach, 45 via both approaches) were performed in 107 patients with incomplete intestinal obstruction. DBE identified the causes of intestinal obstruction in 98 patients (91.6%). Sixty-four patients (56 patients having Peutz-Jeghers syndrome with

huge polyps and 8 patients having benign stricture of the small intestine) underwent 175 DBE endoscopic treatments: polypectomies ($n = 167$) for huge polyps and dilation therapy ($n = 8$) for entero stenosis. After therapeutic endoscopy, the symptoms of intestinal obstruction disappeared or were alleviated in 50 patients (78.1%, 45 cases undergoing polypectomy and 5 cases undergoing dilation therapy). Among 189 DBE procedures, five cases of serious complications (2.7%, three cases of small intestine perforation and two cases of bleeding with a fall in Hb) occurred.

CONCLUSION: DBE has a high diagnosis rate in patients with incomplete intestinal obstruction and provides a treatment to some patients to avoid unnecessary abdominal surgery.

Key Words: Double-balloon endoscopy; Intestinal obstruction; Diagnosis; Treatment

Zhao J, Ning SB, Mao GP, Zhang J, Jin XW, Tang J, Zhu M, Cao CP. Value of double-balloon endoscopy in the diagnosis and treatment of incomplete intestinal obstruction. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2012; 20(6): 524-527

摘要

目的: 评价双气囊小肠镜(DBE)在诊断和治疗小肠不全性梗阻中的临床应用价值。

方法: 2004-04/2011-09, 对107例不完全性小肠梗阻患者进行了DBE检查, 并选择部分患者进行DBE镜下治疗。

结果: 107例不完全性肠梗阻患者共接受DBE检查189例次(经口检查122例, 经肛门检查67例, 其中双侧对接检查45例)。共有98例明确了梗阻原因, 诊断率为91.6%(98/107)。对其中64例患者(56例为发现小肠巨大息肉的Peutz-Jeghers综合征患者, 8例为良性小肠狭窄患者)共进行了175例次镜下治疗: 包括小肠息肉切除167例次, 扩张治疗8例次。50例患者(78.1%, 息肉切除45例, 扩张治疗5例)经内镜治疗后肠梗阻症状消失或缓解。189例次DBE检查或治疗过程中出现3例小肠穿孔, 2例引起血色素下降的消化系出血, 严重并发症发生率

■同行评议者

张国梁, 主任医师, 天津市第一中心医院消化内科

2.7%(5/189).

结论: DBE对不完全性小肠梗阻患者具有较高的诊断率,并能对部分患者提供镜下治疗,避免了不必要的外科手术,在不完全性小肠梗阻的诊断和治疗中具有重要临床应用价值.

关键词: 双气囊小肠镜; 肠梗阻; 诊断; 治疗

赵杰, 宁守斌, 毛高平, 张静, 金晓维, 唐杰, 朱鸣, 曹传平. 双气囊小肠镜在不完全性小肠梗阻中的诊疗作用. 世界华人消化杂志 2012; 20(6): 524-527

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/20/524.asp>

0 引言

小肠是人体重要的消化器官,由于其特定的解剖位置使得小肠疾病一直是消化系统疾病诊疗的瓶颈.既往由于缺乏有效的检查方法,不完全性小肠梗阻的病因诊断一直是困扰临床医生的难题,导致部分小肠良性疾病患者不得不接受剖腹探查术,而部分小肠恶性肿瘤患者往往延误了治疗时机.双气囊小肠镜(double-balloon enteroscopy, DBE)的推广应用,开辟了小肠疾病检查的全新领域,为不完全性小肠梗阻提供了一种新的检查及治疗方法,初步的临床应用证明对不完全性小肠梗阻有较高的诊断率^[1-4].但是,目前报道的大多是一些小样本资料,而且对于导致不完全性肠梗阻的小肠良性病变进行内镜下治疗报道较少.作为一项新的临床检查及治疗方法,其临床实用性、安全性等需要进一步验证.本文将我院自2004年以来积累的107例不完全性小肠梗阻患者接受双气囊镜检查及治疗的情况作一总结和分析.旨在探讨DBE在不完全性小肠梗阻诊断及治疗中的作用.

1 材料和方法

1.1 材料 2004-04/2011-09在中国人民解放军空军总医院诊断为不完全性小肠梗阻患者107例.符合入选标准的107例患者(女43例,男74例)进入本研究,平均年龄36岁(11-74岁).

1.2 方法

1.2.1 病例入选标准: 患者有腹痛、腹胀、呕吐等临床表现,立位腹部X线平片提示小肠多处液平,但患者仍有少量排便排气,能够口服清肠剂(复方聚乙二醇电解质散)进行肠道准备者.病例排除标准: (1)心、肺功能及一般状态较差,经评估不能耐受麻醉及双气囊小肠镜检查的患者; (2)排便、排气完全停止,腹胀明显,经保守治疗

48 h症状无缓解,无法行肠道清洁准备的患者; (3)有腹部手术史,高度怀疑为手术后粘连引起的小肠梗阻者.

1.2.2 操作: 对所有接受检查的不完全性肠梗阻患者,检查前常规禁食24-72 h,并进行肠道清洁准备,由麻醉科医师静脉滴注丙泊酚等药物进行镇静或麻醉,在吸氧、持续心电监护、血氧饱和度监测及严密观察生命体征的情况下进行双气囊小肠镜检查(经口检查者必须气管插管).根据患者的临床资料判断病变的大致部位,估计病变在中上段小肠者选择经口腔途径进镜,怀疑在远段小肠病变者选择经肛门途径进镜. DBE检查成功的评判标准: 经口检查超越幽门50 cm以上,经肛门检查超越回盲瓣50 cm以上,如果在小肠两端50 cm以内发现小肠病变导致小肠狭窄,小肠镜无法通过而停止检查者,按检查成功计算.对已发现的小肠良性病变导致的小肠梗阻,视具体情况进行相应治疗: 对于小肠巨大息肉,经评估镜下切除治疗的风险后,选择性进行镜下治疗^[5]; 对于内镜下治疗困难,治疗风险极高者转外科手术; 对炎性狭窄导致的梗阻,视具体情况对部分患者进行镜下扩张治疗. 使用Fujinon EN-450 P5及T5型双气囊电子小肠镜以及与之配套的活检钳、圈套器、注射针等配件.

2 结果

本组共接受了189次DBE检查和/或治疗,122例经口进镜,67例经肛进镜(其中有45例患者分别接受经口及经肛对接检查和治疗,30例对接成功).经口检查平均用时52(19-100)min,经肛检查平均用时69(25-120)min.检查失败1例次(回盲部通过困难,放弃检查),检查成功率为99.5%.

2.1 DBE检查结果 98例(91.6%)患者经检查发现小肠狭窄性病变: 其中巨大小肠息肉引起肠腔狭窄或肠套叠的Peutz-Jeghers综合征患者54例; 小肠恶性肿瘤25例(腺癌11例,间质瘤9例,淋巴瘤5例); 克罗恩病伴小肠狭窄16例; 炎性狭窄3例.未发现病变的患者9例,其中6例经内科保守治疗后梗阻症状缓解,3例梗阻症状继续加重行剖腹探查,提示小肠中段炎性狭窄2例,回肠末端脂肪瘤伴小肠套叠1例. 98例患者均进行了小肠病变组织病理学活检,获得病理学明确诊断者82例(76.6%), DBE检查诊断不完全性小肠梗阻病因的灵敏度为97.0%,特异度为100%,阳性预测值为100%,阴性预测值为66.7%.

2.2 DBE镜下治疗情况 对其中64例患者共进行

■ 研发前沿

国外已经有数家单位初步探索和研究了双气囊小肠镜在不完全性小肠梗阻诊断和治疗中的应用,并初步显示了双气囊小肠镜在不完全性小肠梗阻诊治中的应用价值.

■ 创新盘点

利用双气囊小肠镜治疗小肠巨大息肉是一项开创性研究,这项技术对小肠巨大息肉患者,尤其是Peutz-Jeghers综合征患者具有重要意义,可以有效避免外科开腹手术对患者造成的创伤.

■应用要点

双气囊小肠镜对不完全性小肠梗阻患者诊断率较高,并能对部分小肠良性病变导致的不全性小肠梗阻进行镜下治疗,避免和减少了外科开腹手术。在小肠不完全性梗阻诊治中有独特优势和广阔的应用前景。

了175例次镜下治疗:包括对56例Peutz-Jeghers综合征患者小肠多发巨大息肉进行了167例次镜下切除治疗,共切除直径大于5 cm的小肠巨大息肉72枚,45例患者经内镜治疗后小肠梗阻症状缓解,11例在内镜治疗过程中发现小肠息肉巨大无法镜下切除,转外科手术治疗;对8例小肠克罗恩病伴小肠狭窄患者中进行内镜扩张治疗,5例治疗后短期内梗阻症状有所缓解,3例无效。

2.3 与DBE检查或治疗相关的并发症 189次DBE检查和/或治疗中发生严重的并发症5例(严重并发症发生率为2.7%):3例在内镜下圈套切除小肠巨大息肉时发生小肠穿孔,立即转外科手术治疗;2例在内镜圈套切除息肉后出现了便血,并引起血色素降低,经保守治疗后出血停止。71.3%(87/122)经口进镜检查的患者术后咽部疼痛不适感;切除小肠息肉的患者中有66.1%(37/56)术后出现轻微腹痛,24 h后腹痛消失;15.3%(11/72)的小肠巨大息肉在圈套切除术中发生残根少量出血,均在镜下止血处理后停止出血。

3 讨论

由于小肠的解剖特点所限,许多小肠疾病得不到及时的诊断治疗。在DBE应用于临床之前,腹部CT检查和小肠钡剂灌肠曾是诊断小肠梗阻最主要的方法,但小肠梗阻的病因诊断往往依赖开腹探查或腹腔镜检查^[6,7]。胶囊内镜为不完全性肠梗阻诊断提供了一种新方法^[8],然而对于小肠狭窄的患者,可能存在胶囊内镜滞留于小肠内并加重梗阻的风险^[9]。DBE的临床应用明显提高了小肠疾病的诊断率^[10]。据初步的文献报道,DBE对小肠不完全性梗阻的诊断率高达90%以上^[11-14]。本研究提示DBE对不完全性小肠梗阻的诊断率为91.6%(98/107),与文献报道基本相符。本研究检出的不完全性小肠梗阻患者中,病例数最多的为Peutz-Jeghers综合征巨大大小肠息肉(56例);另外,检出小肠恶性肿瘤25例,伴小肠狭窄的克罗恩病16例;炎性狭窄3例。由于本单位在国内较早开展了Peutz-Jeghers综合征患者小肠多发息肉镜下切除治疗^[11,12],致使该罕见病种患者在我院短期内明显集中。除了最常见的术后肠粘连外,引起小肠梗阻比较常见的病因仍是小肠肿瘤及克罗恩病引起的小肠狭窄。本研究表明,DBE诊断非手术后肠粘连引起的不完全性小肠梗阻的灵敏度为97.0%,特异度为100%,阳性预测值为100%,阴性预测值为66.7%。

DBE检查不仅能对引起小肠梗阻的病变部位进行比较精确的定位、范围测量,而且对大部分患者可以获得有诊断价值的病理活检,从而可指导选择更合理的治疗方案,改善了传统的诊疗路径,避免了不必要的外科剖腹探查手术。

国外已有学者对小肠良性病变引起的小肠狭窄进行了镜下治疗,目前应用较多的方法是对炎性狭窄的扩张治疗^[13],也有作者曾尝试在狭窄部放置小肠支架,但未能成功^[14]。有关内镜治疗小肠肿物导致肠梗阻的报道较少。本研究对56例Peutz-Jeghers综合征患者小肠多发巨大息肉进行了镜下切除治疗,共切除直径>5 cm的小肠巨大息肉72枚,其中45例患者经内镜治疗后小肠梗阻症状解除,从而避免了外科开腹手术。本研究共发现16例存在不同程度小肠狭窄的克罗恩病患者,选择其中8例利用镜身及外套管进行了扩张治疗,5例治疗后短期内梗阻症状有所缓解,3例无明显效果。16例患者中有5例因重度小肠狭窄而接受了外科手术治疗,其余患者经过内镜扩张及/或药物治疗后梗阻症状逐渐缓解。初步证明了DBE在小肠息肉、小肠炎性狭窄等疾病的内镜治疗中具有应用价值。

DBE在不完全性肠梗阻诊治中也存在不足和潜在的风险。腹部术后肠粘连是最常见的小肠不完全性梗阻的病因,我们也曾尝试对部分腹部手术后出现肠梗阻的患者进行了DBE检查,但往往进镜比较困难,插入深度有限,内镜及外套管强行通过已固定并成角改变的肠粘连处往往容易穿孔,故高度怀疑腹部术后肠粘连的患者并不是DBE检查的适应症。理论上,DBE经双侧进镜检查可完成对整个小肠的直视观察,但对部分患者仍无法完成整个小肠的对接检查,导致少部分患者经检查后仍未能明确诊断,本研究中3例患者经检查后未能明确诊断,其中2例行剖腹探查明确了诊断(小肠中段炎性狭窄2例,回肠末端脂肪瘤伴小肠套叠1例)。DBE镜下治疗的风险相对较高,严重的并发症主要有小肠穿孔和出血,甚至有穿孔后死亡的病例^[15]。本研究在189例次DBE检查及治疗中发生严重的并发症5例:3例切除小肠巨大息肉时发生小肠穿孔,2例在切除息肉后出现引起血色素降低的消化道出血。小肠息肉越大,内镜下治疗出现出血及穿孔的风险越高,本研究中有11例患者分别因小肠息肉巨大无法镜下切除转外科手术治疗。因此,在进行DBE治疗前应该充分评估手术风险,并与患者及家属做好充分的沟通。我们在内

镜下切除小肠巨大息肉之前, 常规进行术前准备及备血, 并与外科提前沟通, 一旦出现穿孔等严重并发症, 及时转外科手术。

总之, DBE对不完全性小肠梗阻患者诊断率较高, 能为选择合适的治疗方案提供重要临床依据, 并能对部分小肠良性病变导致的不全性小肠梗阻进行镜下治疗, 避免和减少了外科开腹手术, 在小肠不完全性梗阻诊治中有独特优势和广阔的应用前景。但作为一项新的技术, 其临床应用的有效性和安全性仍有待于更多的临床试验进行验证。

4 参考文献

- 1 岳辉, 智发朝, 白杨, 徐智民, 姜泊, 肖冰, 武金宝, 周殿元. 双气囊内镜对小肠狭窄性疾病诊断和治疗选择的价值. 中华消化内镜杂志 2008; 25: 14-17
- 2 Fukumoto A, Tanaka S, Yamamoto H, Yao T, Matsui T, Iida M, Goto H, Sakamoto C, Chiba T, Sugano K. Diagnosis and treatment of small-bowel stricture by double balloon endoscopy. *Gastrointest Endosc* 2007; 66: S108-S112
- 3 Ohmiya N, Arakawa D, Nakamura M, Honda W, Shirai O, Taguchi A, Itoh A, Hirooka Y, Niwa Y, Maeda O, Ando T, Goto H. Small-bowel obstruction: diagnostic comparison between double-balloon endoscopy and fluoroscopic enteroclysis, and the outcome of enteroscopic treatment. *Gastrointest Endosc* 2009; 69: 84-93
- 4 Sun B, Shen R, Cheng S, Zhang C, Zhong J. The role of double-balloon enteroscopy in diagnosis and management of incomplete small-bowel obstruction. *Endoscopy* 2007; 39: 511-515
- 5 毛高平, 宁守斌, 曹传平, 金晓维, 唐杰, 朱鸣. 双气囊内镜对小肠息肉的内镜诊治研究. 胃肠病学和肝病杂志 2010; 19: 160-162
- 6 Zielinski MD, Eiken PW, Bannon MP, Heller SF, Lohse CM, Huebner M, Sarr MG. Small bowel obstruction—who needs an operation? A multivariate prediction model. *World J Surg* 2010; 34: 910-919
- 7 Ghezzi TL, Moschetti L, Corleta OC, Abreu GP, Abreu LP. Analysis of the videolaparoscopy potentiality in the surgical treatment of the bowel obstruction. *Arg Gastroenterol* 2010; 47: 148-151
- 8 Yang XY, Chen CX, Zhang BL, Yang LP, Su HJ, Teng LS, Li YM. Diagnostic effect of capsule endoscopy in 31 cases of subacute small bowel obstruction. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 2401-2405
- 9 Li F, Gurudu SR, De Petris G, Sharma VK, Shiff AD, Heigh RI, Fleischer DE, Post J, Erickson P, Leighton JA. Retention of the capsule endoscope: a single-center experience of 1000 capsule endoscopy procedures. *Gastrointest Endosc* 2008; 68: 174-180
- 10 Zhong J, Ma T, Zhang C, Sun B, Chen S, Cao Y, Wu Y. A retrospective study of the application on double-balloon enteroscopy in 378 patients with suspected small-bowel diseases. *Endoscopy* 2007; 39: 208-215
- 11 宁守斌, 毛高平, 唐杰, 金晓维, 银新. Peutz-Jeghers综合征小肠息肉的双气囊小肠镜治疗. 胃肠病学 2009; 14: 465-468
- 12 宁守斌, 毛高平, 唐杰, 白莉, 曹传平, 杨春敏. 双气囊小肠镜对Peutz-Jeghers综合征的诊治研究. 中国内镜杂志 2008; 14: 467-470
- 13 Despott EJ, Gupta A, Burling D, Tripoli E, Konieczko K, Hart A, Fraser C. Effective dilation of small-bowel strictures by double-balloon enteroscopy in patients with symptomatic Crohn's disease (with video). *Gastrointest Endosc* 2009; 70: 1030-1036
- 14 May A, Nachbar L, Pohl J, Ell C. Endoscopic interventions in the small bowel using double balloon enteroscopy: feasibility and limitations. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 527-535
- 15 Möschler O, May AD, Müller MK, Ell C. [Complications in double-balloon-enteroscopy: results of the German DBE register]. *Z Gastroenterol* 2008; 46: 266-270

■同行评价

本文设计较好, 样本较大, 结论可信, 对内镜医师有很大的帮助。

编辑 张姗姗 电编 闫晋利

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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》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)采用了被引量、被摘量、被引量、他引量、被摘率、影响因子、获国家奖或被国内外重要检索工具收录、基金论文比、Web下载量等9个评价指标, 选作评价指标统计源的数据库及文摘刊物达80余种, 统计文献量达32 400余万篇次(2003-2005年), 涉及期刊12 400余种。本版还加大了专家评审力度, 5 500多位学科专家参加了核心期刊评审工作。经过定量评价和定性评审, 从我国正在出版的中文期刊中评选出1 980余种核心期刊, 分属七大编73个学科类目。《世界华人消化杂志》入选本版核心期刊库(见R5内科学类核心期刊表, 第66页)。(编辑部主任: 李军亮 2010-01-08)

干细胞移植治疗肝硬化1例

韦玲, 王莉, 李佳, 符仲标, 胡祥, 张军, 陈长智, 谢会忠

■背景资料

治疗肝硬化主要以保肝、对症处理及预防并发症为主。减轻或逆转肝组织病理学改变和恢复肝功能, 是临床急需解决的难题。脐带间充质干细胞有诱导分化为肝细胞的能力并具备肝细胞功能, 可以修复病变肝细胞。干细胞移植治疗肝硬化已成为新的方法。

韦玲, 李佳, 符仲标, 谢会忠, 海南省农垦总医院消化内科 海南省海口市 570311

王莉, 海南省农垦总医院病理科 海南省海口市 570311

胡祥, 张军, 陈长智, 深圳北科细胞工程研究所 广东省深圳市 518000

韦玲, 副主任医师, 副教授, 主要从事消化病学及消化内镜临床研究。

作者贡献分布: 临床操作及结果分析由韦玲完成; 选题、论文撰写及审校由韦玲与谢会忠完成; 病理学分析由王莉完成; 文献检索和部分临床操作由李佳与符仲标完成; 干细胞分离培养纯化由胡祥、张军及陈长智完成。

通讯作者: 谢会忠, 教授, 570311, 海南省海口市, 海南省农垦总医院消化内科. huizhongxie@yahoo.com.cn

电话: 0898-66808026

收稿日期: 2011-11-02 修回日期: 2011-12-19

接受日期: 2012-02-27 在线出版日期: 2012-02-28

Stem cell transplantation for treatment of cirrhosis: a report of one case

Ling Wei, Li Wang, Jia Li, Zhong-Biao Fu, Xiang Hu, Jun Zhang, Chang-Zhi Chen, Hui-Zhong Xie

Ling Wei, Jia Li, Zhong-Biao Fu, Hui-Zhong Xie, Department of Gastroenterology, Nong Ken Hospital, Haikou 570311, Hainan Province, China

Li Wang, Department of Pathology, Nong Ken Hospital, Haikou 570311, Hainan Province, China

Xiang Hu, Jun Zhang, Chang-Zhi Chen, Shenzhen Beike Cell Engineering Institute, Shenzhen 518000, Guangdong Province, China

Correspondence to: Hui-Zhong Xie, Professor, Department of Gastroenterology, Nong Ken Hospital, Haikou 570311, Hainan Province, China. huizhongxie@yahoo.com.cn

Received: 2011-11-02 Revised: 2011-12-19

Accepted: 2012-02-27 Published online: 2012-02-28

Abstract

Here we report a case of decompensated cirrhosis treated by transplantation of human umbilical cord mesenchymal stem cells. After therapy (14 d, 3 mo, 12 mo), the patient's liver function showed obvious improvement, and significant relief of fatty degeneration of hepatocytes and fibrosis of hepatic tissue was achieved. We believe that stem cell transplantation is a safe and effective therapy for decompensated cirrhosis.

Key Words: Human umbilical cord mesenchymal stem cells; Transplantation; Liver cirrhosis

Wei L, Wang L, Li J, Fu ZB, Hu X, Zhang J, Chen CZ, Xie HZ.

Stem cell transplantation for treatment of cirrhosis: a report of one case. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2012; 20(6): 528-530

摘要

使用人脐带间充质干细胞移植治疗失代偿期肝硬化患者1例, 治疗2 wk、3 mo及12 mo后, 患者的肝功能改善明显, 尤其是肝细胞脂肪变性和肝组织纤维化明显减轻。我们认为干细胞移植治疗肝硬化或许是一种安全有效的新方法。

关键词: 人脐带间充质干细胞; 移植; 肝硬化

韦玲, 王莉, 李佳, 符仲标, 胡祥, 张军, 陈长智, 谢会忠. 干细胞移植治疗肝硬化1例. 世界华人消化杂志 2012; 20(6): 528-530

http://www.wjgnet.com/1009-3079/20/528.asp

0 引言

目前临床治疗肝硬化失代偿期尚无有效的方法, 现将我院1例用人脐带间充质干细胞移植治疗肝硬化病例报道如下。

1 病例报告

女, 62岁, 患者因“腹胀、乏力、食欲差半月余”于2010-05-29入院。患者于15 d前感觉腹胀、乏力、食欲差, 伴尿黄, 大便黄色、不成形, 每天3-6次。既往有高血压病、右侧面神经炎及腔隙性脑梗塞。乙肝病史不详。否认饮酒史及特殊用药史。查体见肝掌及蜘蛛痣, 巩膜轻度黄染, 腹部膨隆, 腹水呈阳性, 肝脾脏未触及。化验检查: 血白细胞 $3.7 \times 10^9/L$, 红细胞 $2.8 \times 10^{12}/L$, 血红蛋白85 g/L, 血小板 $76 \times 10^9/L$, 凝血酶原时间(PT)19 s。腹部CT和B超显示脾脏增大、门静脉高压及大量腹水, 考虑肝硬化失代偿期。乙肝病毒学检查: HBsAg(+), HBeAb(+), HBcAb(+). HBV-DNA $<1 \times 10^3$ copies/mL。肝功能ALT 36 U/L, AST 47 U/L, 白蛋白25 g/L, TBIL 46 $\mu\text{mol/L}$, DBIL 20 $\mu\text{mol/L}$, IBIL 27 $\mu\text{mol/L}$, AFP: 2.68 $\mu\text{g/L}$ 。甲型、戊型及丙型肝炎病毒抗体均为阴性。肝组织病理学见假小叶形成(图1A)。入院诊断: 乙型病毒性肝炎肝硬化失代偿期(肝功能

■同行评议者

高润平, 教授, 吉林大学第一医院肝病科

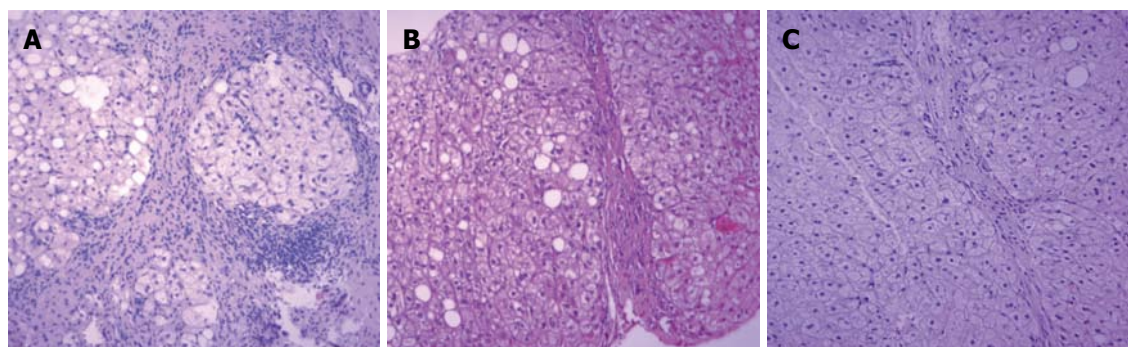


图1 肝脏组织病理学变化。A: 治疗前未见完整肝小叶结构, 见假小叶形成, 肝细胞胞浆重度疏松化, 脂肪重度变性, 肝细胞灶状坏死、轻度再生, 肝血窦扩张轻度, 间质纤维组织增生重度, 淋巴细胞浸润重度, 小胆管中重度增生, 血管扩张中度淤血; B: 治疗后3 mo脂肪变性轻-中度, 间质纤维组织增生中度, 淋巴细胞浸润轻-中度, 小胆管增生轻-中度, 血管扩张淤血轻-中度, 肝细胞胞浆疏松化中-重度, 血管扩张淤血轻-中度; C: 治疗后12 mo脂肪变性轻度, 肝细胞点状坏死、再生轻-中度, 间质纤维组织增生轻-中度, 淋巴细胞浸润轻度, 小胆管增生轻度, 间质血管扩张淤血轻度。

■研究前沿

干细胞移植治疗肝硬化是一个新的研究方向和热点。干细胞移植治疗不同病因的肝病有无差异、有效移植途径、有效治疗细胞数量和疗程、干细胞在肝脏内的定居、生长分化及作用机制仍需大量实验及临床研究。

表1 脐带间充质干细胞移植术前肝功能变化

生化指标	治疗前	治疗后2 wk	治疗后3 mo	治疗后12 mo
ALT(U/L)	36	27	24	30
AST(U/L)	47	36	48	53
白蛋白(g/L)	25	33	35	35
TBIL(μ mol/L)	46	37	22	22
DBIL(μ mol/L)	20	9	6	8
IBIL(μ mol/L)	27	27	16	14
胆碱酯酶(U/L)	2799	—	5087	4865

C级)。治疗经过: (1)一般治疗: 保肝、利尿、补充人血白蛋白等治疗; (2)人脐带间充质干细胞移植治疗: 经医院伦理委员会批准及患者签署知情同意书后, 进行人脐带间充质干细胞移植治疗。由深圳北科细胞工程研究所提供人脐带间充质干细胞(human umbilical cord mesenchymal stem cells, HUCMSCs)(酶消化法分离培养纯化)30 mL悬液, 干细胞数量为 2×10^7 , 4°C 保存, 12 h内进行移植。移植途径及方法: 患者取仰卧位, 将已备好的30 mL干细胞悬液经肘前静脉滴注, 10-20滴/min, 治疗前后用生理盐水冲洗管道。一共进行4次干细胞移植治疗, 每次间隔7 d。术后观察无不良反应(发热、乏力等)。术后2 wk、3 mo、12 mo观察肝功能生化指标。移植前后进行肝脏穿刺, 观察肝组织病理学变化。治疗结果: 移植治疗后患者腹胀、乏力及食欲改善, 腹水消失; 血白细胞、红细胞及血小板数量恢复, 血清谷丙转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)、谷草转氨酶(aspartate aminotransferase, AST)改变不明显(治疗前无明显升高), 血清白蛋白(serum albumin, ALB)及胆碱酯酶明显改善, 总胆红素(total bilirubin, TBIL)值下降及凝血酶原时间

(prothrombin time, PT)恢复正常(表1)。治疗后肝组织形态学显示肝细胞脂肪变性减轻, 间质纤维组织增生程度减轻(图1B, C)。

2 讨论

目前失代偿期肝硬化缺乏特异性治疗方法, 肝细胞再生及纤维化逆转治疗成为医学的研究难点和热点。近年来干细胞研究为治疗提供了新的前景, 干细胞具有克隆性, 可自我更新, 并可以分化成不同的细胞系。研究提示, 在组织损伤过程中干细胞可移动、迁移到受损器官。本例患者经干细胞治疗2 wk后, 临床症状、生化指标及肝组织学有所改善, 1年后变化明显。患者在干细胞治疗过程中, 同时予以保肝、抗病毒等治疗亦有一定的作用。根据患者的肝组织形态学观察, 治疗第2周后肝细胞变性 & 纤维组织增生开始有改变, 1年后改变明显。晚期肝硬化的治疗一直以来没有令人满意的进展, 临床上主要仍以保肝对症及预防并发症为主。尤其是终末期肝病的治疗总体效果不甚理想, 近年来肝移植已成为终末期肝病最理想的治疗选择, 但是供体的紧缺、移植后的免疫排斥反应以及高

■同行评价

本文治疗方法先进, 干细胞移植治疗后进行肝组织学观察, 结果可信, 具有临床实用性.

额的治疗费用限制了其临床应用, 干细胞移植治疗晚期肝病或许可以作为一个新的研究方向及途径^[1-3], 具有一定的临床实用性.

3 参考文献

- 1 Schwartz RE, Reyes M, Koodie L, Jiang Y, Blackstad M, Lund T, Lenvik T, Johnson S, Hu WS, Verfaillie CM. Multipotent adult progenitor cells from bone

marrow differentiate into functional hepatocyte-like cells. *J Clin Invest* 2002; 109: 1291-1302

- 2 Kushida T, Inaba M, Hisha H, Ichioka N, Esumi T, Ogawa R, Iida H, Ikehara S. Crucial role of donor-derived stromal cells in successful treatment for intractable autoimmune diseases in mrl/lpr mice by bmt via portal vein. *Stem Cells* 2001; 19: 226-235
- 3 姚鹏, 王帅, 胡大荣, 闻炜, 周一鸣, 龚丽娟. 肝动脉自体骨髓干细胞移植治疗失代偿期肝硬化30例. *世界华人消化杂志* 2005; 13: 1639-1640

编辑 曹丽鸥 电编 闫晋利

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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》参考文献要求

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

Klippel-Trenaunay综合征并肠血管畸形致下消化道出血1例

温志坚, 段朋, 李文岗

温志坚, 李文岗, 厦门大学附属成功医院肝胆胰血管外科 福建省厦门市 361000

段朋, 福建医科大学研究生教育学院 福建省福州市 350000
作者贡献分布: 文章设计由李文岗完成; 病理图片及说明由段朋提供; 论文写作由温志坚与段朋完成, 李文岗审校。

通讯作者: 李文岗, 教授, 361000, 福建省厦门市, 厦门大学附属成功医院肝胆胰血管外科. lwg11861@163.com

电话: 0592-6335699

收稿日期: 2011-11-07 修回日期: 2011-12-19

接受日期: 2012-02-27 在线出版日期: 2012-02-28

Lower gastrointestinal tract bleeding caused by Klippel-Trenaunay syndrome and intestinal vascular malformation: a case report

Zhi-Jian Wen, Peng Duan, Wen-Gang Li

Zhi-Jian Wen, Wen-Gang Li, Department of Hepatopancreatobiliary and Vascular Surgery Department, the Successful Affiliated Chenggong Hospital of Xiamen University, Xiamen 361000, Fujian Province, China

Peng Duan, Postgraduate College, Fujian Medical University, Fuzhou 350000, Fujian Province, China

Correspondence to: Wen-Gang Li, Professor, Department of Hepatopancreatobiliary and Vascular Surgery Department, the Successful Affiliated Chenggong Hospital of Xiamen University, Xiamen 361000, Fujian Province, China. lwg11861@163.com

Received: 2011-11-07 Revised: 2011-12-19

Accepted: 2012-02-27 Published online: 2012-02-28

Abstract

Lower gastrointestinal bleeding caused by vascular malformation is rare but occupies an important position in lower gastrointestinal bleeding of unknown causes. Here we report a case of lower gastrointestinal bleeding caused by intestinal vascular malformation and Klippel-Trenaunay syndrome. For this case, intestinal bleeding caused by vascular malformation was treated firstly, and comprehensive treatment followed.

Key Words: Klippel-Trenaunay syndrome; Vascular malformation; Gastrointestinal tract bleeding

Wen ZJ, Duan P, Li WG. Lower gastrointestinal tract bleeding caused by Klippel-Trenaunay syndrome and intestinal vascular malformation: a case report. *Shijie*

Huaren Xiaohua Zazhi 2012; 20(6): 531-533

摘要

肠道血管畸形引起下消化道出血较为少见,但在下消化道不明原因出血中占有重要地位,本病例肠道血管畸形合并Klippel-Trenaunay综合征(Klippel-Trenaunay syndrome, KTS). 针对本病例,应首要解决脉管畸形所致的肠道出血,再联合其他学科进行综合治疗。

关键词: Klippel-Trenaunay综合征; 肠血管畸形; 消化系出血

温志坚, 段朋, 李文岗. Klippel-Trenaunay综合征并肠血管畸形致下消化道出血1例. *世界华人消化杂志* 2012; 20(6): 531-533
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/20/531.asp>

0 引言

下消化道出血由血管畸形引起者较为少见,但肠道血管畸形在下消化道不明原因出血中占有重要地位; Klippel-Trenaunay综合征(Klippel-Trenaunay syndrome, KTS)通常可合并包括肠道血管畸形在内的多系统病变。现将我院1例因KTS并肠血管畸形致下消化道出血报道如下。

1 病例报告

女, 20岁, 因“右下肢肿胀伴反复便血20年”入院, 便血1-2次/d, 每次约30-50 mL, 每月持续4-6 d, 大便呈糊状、鲜红色, 无腹痛、腹胀及发热。入院查体: 贫血貌, 左下腹深压痛, 全腹未触及包块, 肠鸣音正常。右大腿外侧皮肤褐色斑点, 右下肢轻度浮肿, 皮温较对侧稍升高, 右膝上10 cm周径38 cm, 膝下15 cm周径34 cm, 右股三角区、腘窝、小腿肌层均有压痛, Homans征(+). 右足背及胫后动脉搏动均良好。左下肢无浮肿, 左膝上10 cm周径37 cm, 膝下15 cm周径31 cm。患者5岁时因“膀胱血管瘤”行手术治疗, 7岁时因“痔疮”行痔切除手术治疗。其父母非近亲, 均体健。家族无同类病史。实验室检查: WBC $4.6 \times 10^9/L$,

■背景资料

Klippel-Trenaunay综合征(Klippel-Trenaunay syndrome, KTS)是一种罕见的、复杂的脉管畸形, 病变可侵犯身体各个部位, 如上下肢、臀部、躯干及头部等, 但以下肢多见, 合并消化系血管畸形比较少见。

■同行评议者

何松, 教授, 重庆医科大学附属第二医院消化内科

■ 研发前沿

有关 Klippel-Trenaunay 综合征患者的治疗, 视临床表现和畸形严重程度而定, 由于常涉及多个器官, 大多数患者需要采用综合评价和治疗方法。

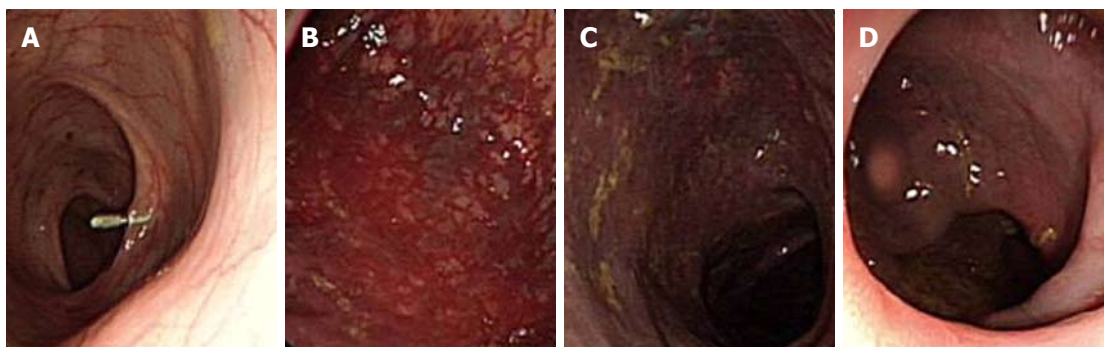


图 1 纤维结肠镜检查结果. A: 距肛门口 50 cm; B: 降结肠; C: 乙状结肠; D: 直肠。

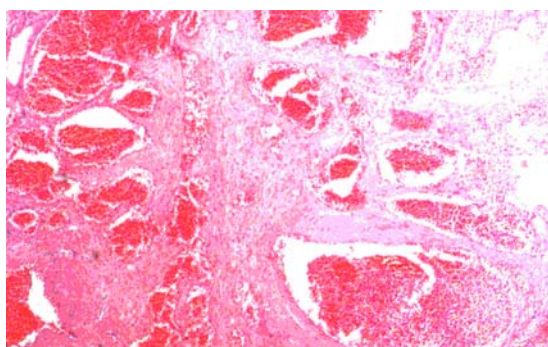


图 2 病理检查结果。

RBC $3.2 \times 10^9/L$, Hb 82g/L, AFP、CEA、结核抗体均无异常。纤维结肠镜检查(图1): 距肛门口约 50 cm 见肠黏膜血管充血显露, 至乙状结肠及直肠黏膜充血呈青紫色, 直肠尚可见团簇状血管, 余所见肠黏膜正常, 肠腔内无血迹。右下肢CT: 右侧大腿中下段外侧及小腿后部肌间隙内大范围混杂密度影, 其周静脉迂曲、扩张, 周围软组织肿胀, 考虑血管源性病变, KTS? 血管淋巴瘤? 治疗经过: 因患者便血症状较重且年纪尚小, 行手术治疗并予保肛, 右下肢肌间血管畸形暂不予特殊处理。于2011-09-07, 在全麻下行剖腹探查+降结肠、乙状结肠、部分直肠切除+结直肠吻合术, 术中见降结肠、乙状结肠及距肛门口约6 cm以上直肠可见弥漫性充血, 局部血管瘤形成。术后患者恢复良好, 便血症状治愈。复查血常规: WBC $5.1 \times 10^9/L$, RBC $4.6 \times 10^9/L$, Hb 112 g/L。术后病理示(图2): “降结肠、乙状结肠及部分直肠病变处” 肠壁全层可见许多大小不一、扩张不等的动静脉血管, 符合肠道血管畸形伴血管瘤形成。

2 讨论

KTS病因尚不清楚, 可能是胚胎期发育异常, 起源于血管壁间质组织的先天性遗传^[1]。新近的研究^[2]指出, 编码血管生成的易感基因在 KTS 的发病中起重要作用。我们复习了国内文献, 自1962

年发现首例至今已有100多例报道, 均无伴椎内脊髓外、肾动静脉血管畸形, 国内仅有脾、肠等内脏血管畸形个案报道。KTS是一种罕见的、复杂的脉管畸形, 其临床特征为: (1)微静脉畸形, 即葡萄酒色斑; (2)软组织和骨骼增生肥大, 偶尔伴有萎缩; (3)非典型性侧支静脉曲张。

血管畸形引起下消化道出血在外科临床较为少见, 但肠道血管畸形在下消化道不明原因出血中占有重要地位, 据报道发病率可占胃肠道出血的2.6%-6.2%^[3]。有研究^[4]认为胃肠道血管畸形发病与血管持续恒径现象有关, 也有研究^[5]认为形成机制可能是由于黏膜下静脉进入肌层时, 受肌肉的收缩的影响, 使静脉血流量间断性阻塞, 血管内压力增加, 逐渐使黏膜下毛细血管扩张, 毛细血管前括约肌功能丧失, 造成小动静脉直接沟通。

目前, KTS的治疗方法, 主要是针对患肢的减状治疗^[6]。本病例累及结肠, 我科通过切除病变肠管以解决肠道出血症状, 避免因长期消化系出血引起的贫血等疾病。而本病例中, 患者KTS三大临床特征并未明显影响生活质量, 建议择期治疗。对于KTS累及多个器官, 治疗复杂程度较高, 必需多学科联合治疗。

3 参考文献

- 1 Servelle M. Klippel and Trénaunay's syndrome. 768 operated cases. *Ann Surg* 1985; 201: 365-373
- 2 Kihiczak GG, Meine JG, Schwartz RA, Janniger CK. Klippel-Trenaunay syndrome: a multisystem disorder possibly resulting from a pathogenic gene for vascular and tissue overgrowth. *Int J Dermatol* 2006; 45: 883-890
- 3 Zuckerman G, Benitez J. A prospective study of bidirectional endoscopy (colonoscopy and upper endoscopy) in the evaluation of patients with occult gastrointestinal bleeding. *Am J Gastroenterol* 1992; 87: 62-66
- 4 Mikó TL, Thomázy VA. The caliber persistent ar-

tery of the stomach: a unifying approach to gastric aneurysm, Dieulafoy's lesion, and submucosal arterial malformation. *Hum Pathol* 1988; 19: 914-921

5 Richter JM, Hedberg SE, Athanasoulis CA, Schapiro

6 RH. Angiodysplasia. Clinical presentation and colonoscopic diagnosis. *Dig Dis Sci* 1984; 29: 481-485

周琴, 郑家伟. Klippel-Trenaunay综合征治疗进展. 口腔颌面外科杂志 2009; 19: 296-300

编辑 曹丽鸥 电编 闫晋利

■同行评价

本文报告了1例 Klippel-Trenaunay综合征并肠血管畸形致下消化道出血, 内容详实, 图文并茂, 有一定的学术价值。

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

• 消息 •

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)

《世界华人消化杂志》投稿须知

《世界华人消化杂志》为保证期刊的学术质量, 对所有来稿均进行同行评议, 是一份被中国科技论文统计源核心期刊、中文核心期刊要目总览收录的学术类期刊。

1 投稿总则

1.1 性质 《世界华人消化杂志》[ISSN 1009-3079 (print), ISSN 2219-2859 (online), CN 14-1260/R]是一份同行评议性和开放获取(open access, OA)的旬刊。OA最大的优点是面向全国本领域专家及公众开放无需注册, 免费获取PDF等格式的全文, 切实破除了传统性期刊阻碍科学研究成果快速传播的障碍。OA是一项真正意义上的公益性科学传播工具, 编委、作者和读者利益的最大化的目标, 努力推进本学科的繁荣和发展。

《世界华人消化杂志》定价68.00元, 全年2448.00元, 邮发代号82-262, 由世界华人消化杂志编辑部出版。《世界华人消化杂志》主要报道胃肠病学、肝胆病学、胰腺病学、内镜介入与消化外科等多学科的评论及基础研究和临床实践等各类文章, 具体内容涉及: 食管疾病, 如反流性食管炎、Barret's食管、食管静脉曲张和食管癌等; 胃部疾病, 胃食管反流性疾病、胃炎、胃动力障碍、胃出血、胃癌和幽门螺杆菌感染等; 肠道疾病, 如肠道出血、肠穿孔、肠梗阻、肠道炎症(如IBD/CD等)、肠道感染、大肠癌和大肠腺瘤等; 肝胆部疾病如病毒性肝炎、肝硬化、脂肪肝、肝纤维化、肝衰竭、胆石病、胆汁郁积、梗阻性黄疸、肝癌、胆囊癌、胆管癌和门静脉高压等; 胰腺疾病, 如胰腺炎和胰腺癌等; 全身性疾病涉及消化系统, 如自身免疫性及瘀胆性疾病、腹腔疾病、消化不良和代谢性疾病等; 以及与以上疾病相关的基因及基因组学、微生物及分子生物学、病因学、流行病学、免疫学、临床内外科诊断与治疗(如影像、化疗、移植、营养等); 除以上外, 本刊也报道诊断与筛选、内窥镜检查法、影像及先进技术。

《世界华人消化杂志》被国际检索系统美国《化学文摘》(Chemical Abstracts, CA)、荷兰《医学文摘库/医学文摘(EMBase/Excerpta Medica, EM)》和俄罗斯《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》收录。国内为中国科技论文统计与分析期刊(科技部列选为中国科技论文统计源期刊)、《中文核心期刊要目总览》(2008年版)内科学类的核心期刊、《中国学术期刊评价研究报告-RCCS权威、核心期刊排行榜与指南》

和中国知识资源总库收录。《中国科技期刊引证报告(核心版)》统计显示, 2010年《世界华人消化杂志》总被引频次3 458次, 影响因子0.694, 综合评价总分60.6分, 分别位居内科学类49种期刊的第5位、第7位、第6位, 分别位居1 998种中国科技论文统计源期刊(中国科技核心期刊)的第79位、第320位、第190位; 其他指标: 他引率0.83, 被引半衰期4.9, 来源文献量712, 文献选出率0.90, 参考文献量17 963, 平均引文数25.23, 平均作者数4.35, 地区分布数29, 机构分布数349, 基金论文比0.45, 海外论文比0.01。

1.2 栏目 述评, 基础研究, 临床研究, 焦点论坛, 文献综述, 研究快报, 临床经验, 病例报告, 会议纪要。文稿应具科学性、先进性、可读性及实用性, 重点突出, 文字简练, 数据可靠, 写作规范, 表达准确。

2 撰稿要求

2.1 总体标准 文稿撰写应遵照国家标准GB7713科学技术报告、学位论文和学术论文的编写格式, GB6447文摘编写规则, GB7714文后参考文献著录规则, GB/T 3179科学技术期刊编排格式等要求; 同时遵照国际医学期刊编辑委员会(International Committee of Medical Journal Editors)制定的《生物医学期刊投稿的统一要求(第5版)》(Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals)。见: *Ann Intern Med* 1997; 126: 36-47。

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

PU, GU, DU, ACTH, DNA, LD50, HBsAg, HCV RNA, AFP, CEA, ECG, IgG, IgA, IgM, TCM, RIA, ELISA, PCR, CT, MRI等. 为减少排印错误, 外文、阿拉伯数字、标点符号必须正确打印在A4纸上. 中医药名词英译要遵循以下原则: (1)有对等词者, 直接采用原有英语词, 如中风stroke, 发热fever; (2)有对应词者应根据上下文合理选用原英语词, 如八法eight principal methods; (3)英语中没有对等词或相应词者, 宜用汉语拼音, 如阴yin, 阳yang, 阴阳学说yinyangology, 人中renzhong, 气功qigong; 汉语拼音要以词为单位分写, 如weixibao nizhuanwan(胃细胞逆转丸), guizhitang(桂枝汤). 通常应小写.

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

2.4 计量单位 采用国际单位制并遵照有关国家

标准, GB3100-3102-93量和单位. 原来的“分子量”应改为物质的相对分子质量. 如30 kD改为 M_r 30 000或30 kDa(M大写斜体, r小写正体, 下角标); “原子量”应改为相对原子质量, 即 A_r (A大写斜体, r小写正体, 下角标); 也可采用原子质量, 其单位是u(小写正体). 计量单位在+、-及后列出. 在±前后均要列出, 如37.6 °C ± 1.2 °C, 45.6岁 ± 24岁, 56.4 d ± 0.5 d. 3.56 ± 0.27 pg/ml应为3.56 ng/L ± 0.27 ng/L. BP用kPa(mmHg), RBC数用 1×10^{12} /L, WBC数用 1×10^9 /L, WBC构成比用0.00表示, Hb用g/L. M_r 明确的体内物质以nmol/L或mmol/L表示, 不明确者用g/L表示. 1 M硫酸, 改为1 mol/L硫酸, 1 N硫酸, 改为0.5 mol/L硫酸. 长10 cm, 宽6 cm, 高4 cm, 应写成10 cm × 6 cm × 4 cm. 生化指标一律采用法定计量单位表示, 例如, 血液中的总蛋白、清蛋白、球蛋白、脂蛋白、血红蛋白、总脂用g/L, 免疫球蛋白用mg/L; 葡萄糖、钾、尿素、尿素氮、CO₂结合力、乳酸、磷酸、胆固醇、胆固醇酯、三酰甘油、钠、钙、镁、非蛋白氮、氯化物; 胆红素、蛋白结合碘、肌酸、肌酐、铁、铅、抗坏血酸、尿胆元、氨、维生素A、维生素E、维生素B1、维生素B2、维生素B6、尿酸; 氢化可的松(皮质醇)、肾上腺素、汞、孕酮、甲状腺素、睾酮、叶酸用nmol/L; 胰岛素、雌二醇、促肾上腺皮质激素、维生素B12用pmol/L. 年龄的单位有日龄、周龄、月龄和岁. 例如, 1秒, 1 s; 2分钟, 2 min; 3小时, 3 h; 4天, 4 d; 5周, 5 wk; 6月, 6 mo; 雌性♀, 雄性♂, 酶活性国际单位IU = 16.67 nkat, 对数log, 紫外uv, 百分比%, 升L, 尽量把 1×10^{-3} g与 5×10^{-7} g之类改成1 mg与0.5 mg, hr改成h, 重量γ改成mg, 长度m改成mm. 国际代号不用于无数值的文句中, 例如每天不写每d, 但每天8 mg可写8 mg/d. 在一个组合单位符号内不得有1条以上的斜线, 例如不能写成mg/kg/d, 而应写成mg/(kg·d), 且在整篇文章内应统一. 单位符号没有单、复数的区分, 例如, 2 min不是2 mins, 3 h不是3 hs, 4 d不是4 ds, 8 mg不是8 mgs. 半个月, 15 d; 15克, 15 g; 10%福尔马林, 40 g/L甲醛; 95%酒精, 950 mL/L乙醇; 5% CO₂, 50 mL/L CO₂; 1 : 1 000肾上腺素, 1 g/L肾上腺素; 胃黏膜含促胃液素36.8 pg/mg, 改为胃黏膜蛋白含促胃液素36.8 ng/g; 10%葡萄糖改为560 mmol/L或100 g/L葡萄糖; 45 ppm = 45×10^{-6} ; 离心的旋转频率(原称转速)用r/min, 超速者用g; 药物剂量若按体质量计算, 一律以“/kg”表示.

2.5 统计学符号 (1)t检验用小写t; (2)F检验用英

《世界华人消化杂志》为中国科技论文统计源核心期刊(2010年)和中文核心期刊要目总览(北京大学图书馆, 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

文大写字 F ; (3)卡方检验用希文小写 χ^2 ; (4)样本的相关系数用英文小写 r ; (5)自由度用希文小写 ν ; (6)样本数用英文小写 n ; (7)概率用英文斜体大写 P . 在统计学处理中在文字叙述时平均数 \pm 标准差表示为 $\text{mean} \pm \text{SD}$, 平均数 \pm 标准误为 $\text{mean} \pm \text{SE}$. 统计学显著性用^a $P < 0.05$, ^b $P < 0.01$ ($P > 0.05$ 不注). 如同一表中另有一套 P 值, 则^c $P < 0.05$, ^d $P < 0.01$; 第三套为^e $P < 0.05$, ^f $P < 0.01$ 等.

2.6 数字用法 遵照国家标准GB/T 15835-1995出版物上数字用法的规定, 作为汉语词素者采用汉字数字, 如二氧化碳、十二指肠、三倍体、四联球菌、五四运动、星期六等. 统计学数字采用阿拉伯数字, 如1000-1500 kg, 3.5 mmol/L \pm 0.5 mmol/L等. 测量的数据不能超过其测量仪器的精密度, 例如6347意指6000分之一的精密度. 任何一个数字, 只允许最后一位有误差, 前面的位数不应有误差. 在一组数字中的 $\text{mean} \pm \text{SD}$ 应考虑到个体的变差, 一般以SD的1/3来定位数, 例如3614.5 g \pm 420.8 g, SD的1/3达一百多g, 平均数波动在百位数, 故应写成3.6 kg \pm 0.4 kg, 过多的位数并无意义. 又如8.4 cm \pm 0.27 cm, 其SD/3 = 0.09 cm, 达小数点后第2位, 故平均数也应补到小数点后第2位. 有效位数以后的数字是无效的, 应该舍. 末尾数字, 小于5则舍, 大于5则进, 如恰等于5, 则前一位数逢奇则进, 逢偶(包括“0”)且5之后全为0则舍. 末尾时只可1次完成, 不得多次完成. 例如23.48, 若不要小数点, 则应成23, 而不应该23.48 \rightarrow 23.5 \rightarrow 24. 年月日采用全数字表达法, 请按国家标准GB/T 7408-94书写. 如1985年4月12日, 可写作1985-04-12; 1985年4月, 写作1985-04; 从1985年4月12日23时20分50秒起至1985年6月25日10时30分止, 写作1985-04-12 T23:20:50/1985-06-25 T10:30:00; 从1985年4月12日起至1985年6月15日止, 写作1985-04-12/06-16, 上午8时写作08:00, 下午4时半写作16:30. 百分数的有效位数根据分母来定: 分母 ≤ 100 , 百分数到个位; $101 \leq \text{分母} \leq 1000$, 百分数到小数点后1位; 余类推. 小数点前后的阿拉伯数字, 每3位间空1/4阿拉伯数字距离, 如1486800.475 65. 完整的阿拉伯数字不移行!

2.7 标点符号 遵照国家标准GB/T 15834-1995标点符号用法的要求, 本刊论文中的句号都采用黑圆点; 数字间的起止号采用“-”字线, 并列的汉语词间用顿号分开, 而并列的外文词、阿拉伯数字、外文缩略词及汉语拼音字母拼写词间改用逗号分开, 参考文献中作者间一律用逗号分开; 表示终了的标点符号, 如句号、逗号、顿

号、分号、括号及书名号的后一半, 通常不用于一行之首; 而表示开头的标点符号, 如括号及书名号的前一半, 不宜用于一行之末. 标点符号通常占一格, 如顿号、逗号、分号、句号等; 破折号应占两格; 英文连字符只占一个英文字符的宽度, 不宜过长, 如5-FU. 外文字符下划一横线表示用斜体, 两横线表示用小写, 三横线表示用大写, 波纹线表示用黑体.

3 稿件格式

3.1 题名 简明确切地反映论文的特定内容, 鲜明而有特色, 阿拉伯数字不宜开头, 不用副题名, 一般20个字. 避免用“的研究”或“的观察”等非特定词.

3.2 作者 论文作者的署名, 按照国际医学杂志编辑委员会(ICMJE, International Committee of Medical Journal Editors)作者资格标准执行. 作者标准为: (1)对研究的理念和设计、数据的获得、分析和解读做出重大贡献; (2)起草文章, 并对文章的重要的知识内容进行批评性修改; (3)接受对准备发表文章的最后一稿. 作者应符合条件1, 2, 3, 对研究工作有贡献的其他人可放入致谢中. 作者署名的次序按贡献大小排列, 多作者时姓名间用逗号, 如是单名, 则在姓与名之间空1格(正文和参考文献中不空格). 《世界华人消化杂志》要求所有署名人写清楚自己对文章的贡献. 世界华人消化杂志不设置共同第一作者和共同通信作者.

3.3 单位 作者后写单位的全称空1格后再写省市及邮政编码. 格式如: 张旭晨, 梅立新, 承德医学院病理教研室 河北省承德市 067000

3.4 第一作者简介 格式如: 张旭晨, 1994年北京中医药大学硕士, 讲师. 主要从事消化系统疾病的病理研究.

3.5 作者贡献分布 格式如: 陈湘川与庞丽娟对此文所作贡献两均等; 此课题由陈湘川、庞丽娟、陈玲、杨兰、张金芳、齐妍及李洪安设计; 研究过程由陈玲、杨兰、张金芳、蒋金芳、杨磊、李锋及曹秀峰操作完成; 研究所用新试剂及分析工具由曹秀峰提供; 数据分析由陈湘川、杨兰及庞丽娟完成; 本论文写作由陈湘川、庞丽娟及李洪安完成.

3.6 同行评议者 为了确保刊出文章的质量, 本刊即将开始实行接受稿件的同行评议公开策略, 将同行评议者姓名, 职称, 机构的名称与文章一同在脚注出版. 格式如: 房静远, 教授, 上海交通大学医学院附属医院仁济医院, 上海市消化疾

病研究所。

3.7 基金资助项目 格式如: 国家自然科学基金资助项目, No. 30224801

3.8 通讯作者 格式如: 通讯作者: 黄缘, 教授, 330006, 江西省南昌市民德路1号, 南昌大学第二附属医院消化内科, 江西省分子医学重点实验室. huang9815@yahoo.com

电话: 0351-4078656 传真: 0351-4086337

收稿日期: 修回日期:

3.9 英文摘要

题名 文章的题名应言简意赅, 方便检索, 英文题名以不超过10个实词为宜, 应与中文题名一致。

作者 作者姓名汉语拼音拼写法规定为: 先名, 后姓; 首字母大写, 双名之间用半字线“-”分开, 多作者时姓名间加逗号。格式如: “潘伯荣”的汉语拼写法为“Bo-Rong Pan”。

单位 先写作者, 后写单位的全称及省市邮政编码。例如: Xu-Chen Zhang, Li-Xin Mei, Department of Pathology, Chengde Medical College, Chengde 067000, Hebei Province, China

基金资助项目 格式如: Supported by National Natural Science Foundation of China, No.30224801

通讯作者 格式如: Correspondence to: Dr. Lian-Sheng Ma, Taiyuan Research and Treatment Center for Digestive Diseases, 77 Shuangta Xijie, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China. wcjd@wjgnet.com

收稿及修回日期 格式如: Received: Revised:

摘要 包括目的、方法、结果、结论, 书写要求与中文摘要一致。

3.10 中文摘要 必须在300字左右, 内容应包括目的(应阐明研究的背景和设想、目的), 方法(必须包括材料或对象、应描述课题的基本设计, 双盲、单盲还是开放性, 使用什么方法, 如何进行分组和对照, 数据的精确程度。研究对象选择条件与标准是否遵循随机化、齐同化的原则, 对照组匹配的特征。如研究对象是患者, 应阐明其临床表现, 诊断标准。如何筛选分组, 有多少例进行过随访, 有多少例因出现不良反应而中途停止研究), 结果(应列出主要结果, 包括主要数据, 有什么新发现, 说明其价值和局限, 叙述要真实、准确、具体, 所列数据经用何种统计学方法处理; 应给出结果的置信区间和统计学显著性检验的确切值; 概率写 P , 后应写出相应显著性检验值), 结论(全文总结, 准确无误的观点及价值)。

3.11 正文标题层次 0 引言; 1 材料和方法, 1.1 材料, 1.2 方法; 2 结果; 3 讨论; 4 参考文献。序号一

律左顶格写, 后空1格写标题; 2级标题后空1格接正文。正文内序号连排用(1), (2), (3)。以下逐条陈述。

0 引言 应包括该研究的目的和该研究与其他相关研究的关系。

1 材料和方法 应尽量简短, 但应让其他有经验的研究者能够重复该实验。对新的方法应该详细描述, 以前发表过的方法引用参考文献即可, 有关文献中或试剂手册中的方法的改进仅描述改进之处即可。

2 结果 实验结果应合理采用图表和文字表示, 在结果中应避免讨论。

3 讨论 要简明, 应集中对所得的结果做出解释而不是重复叙述, 也不应是大量文献的回顾。

图表的数量要精选。表应有表序和表题, 并有足够具有自明性的信息, 使读者不查阅正文即可理解该表的内容。表内每一栏均应有表头, 表内非公知通用缩写应在表注中说明, 表格一律使用三线表(不用竖线), 在正文中该出现的地方应注出。图应有图序、图题和图注, 以使其容易被读者理解, 所有的图应在正文中该出现的地方注出。同一个主题内容的彩色图、黑白图、线条图, 统一用一个注解分别叙述。如: 图1 萎缩性胃炎治疗前后病理变化。A: …; B: …; C: …; D: …; E: …; F: …; G: …。曲线图可按●、○、■、□、▲、△顺序使用标准的符号。统计学显著性用: ^a $P<0.05$, ^b $P<0.01$ ($P>0.05$ 不注)。如同一表中另有一套 P 值, 则^c $P<0.05$, ^d $P<0.01$; 第3套为^e $P<0.05$, ^f $P<0.01$ 。 P 值后注明何种检验及其具体数字, 如 $P<0.01$, $t = 4.56$ vs 对照组等, 注在表的左下方。表内采用阿拉伯数字, 共同的计量单位符号应注在表的右上方, 表内个位数、小数点、±、-应上下对齐。“空白”表示无此项或未测, “-”代表阴性未发现, 不能用同左、同上等。表图勿与正文内容重复。表图的标目尽量用 t/min , $c/(\text{mol/L})$, p/kPa , V/mL , $t/^\circ\text{C}$ 表达。

志谢 后加冒号, 排在讨论后及参考文献前, 左齐。

4 参考文献 本刊采用“顺序编码制”的著录方法, 即以文中出现顺序用阿拉伯数字编号排序。提倡对国内同行近年已发表的相关研究论文给予充分的反映, 并在文内引用处右上角加方括号注明角码。文中如列作者姓名, 则需在“Pang等”的右上角注角码号; 若正文中仅引用某文献中的论述, 则在该论述的句末右上角注码号。如马连生^[1]报告……, 潘伯荣等^[2-5]认为……; PCR方法敏感性高^[6-7]。文献序号作正

《世界华人消化杂志》自2006-01-01起改为旬刊发行, 每月8、18、28日出版。北京报刊发行局发行, 邮发代号: 82-262。

《世界华人消化杂志》坚持开放获取(open access, OA)的出版模式, 编辑出版高质量文章, 努力实现编委、作者和读者利益的最大化, 努力推进本学科的繁荣和发展, 向专业化、特色化和品牌化方向迈进。

文叙述时, 用与正文同号的数字并排, 如本实验方法见文献[8]。所引参考文献必须以近2-3年SCIE, PubMed, 《中国科技论文统计源期刊》和《中文核心期刊要目总览》收录的学术类期刊为准, 通常应只引用与其观点或数据密切相关的国内外期刊中的最新文献。期刊: 序号, 作者(列出全体作者), 文题, 刊名, 年, 卷, 起页-止页, PMID和DOI编号; 书籍: 序号, 作者(列出全部), 书名, 卷次, 版次, 出版地, 出版社, 年, 起页-止页。

5 网络版的发表前链接 本刊即将开始实行网络版的每篇文章上都有该文发表前纪录的链接, 包括首次提交的稿件, 同行评议人报告, 作者给审稿人回信和作者修回稿, 以PDF格式上传。读者可以针对论文、审稿意见和作者的修改情况发表意见, 指出问题与不足; 作者也可以随时修改完善自己发表的论文, 使文章的发表成为一个编者、同行评议者、读者、作者互动的动态过程。

4 写作格式实例

4.1 述评写作格式实例

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

4.2 研究原著写作格式实例

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

4.3 焦点论坛写作格式实例

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

4.4 文献综述写作格式实例

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

4.5 研究快报写作格式实例

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

4.6 临床经验写作格式实例

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/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, 电话: 010-8538-1892, 传真: 010-8538-1893寻求帮助。投稿须知下载网址<http://www.wjgnet.com/1009-3079/tgxz.pdf>。审稿过程平均时间需要14-28 d。所有的来

稿均经2-3位同行专家严格评审, 2位或以上通过为录用, 否则将退稿或修改后再审。接受后的稿件作者需缴纳稿件发表费, 文章发表后可获得1本样刊及10套单行本(稿酬)。

6 修回稿须知

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

6.2 稿件修改 来稿经同行专家审查后, 认为内容需要修改、补充或删除时, 本刊编辑部将把原稿连同审稿意见、编辑意见寄回给作者修改, 而作者必须于15 d内将单位介绍信、作者符合要点承诺书、版权转让信等书面材料寄回编辑部, 同时将修改后的电子稿件上传至在线办公系统; 逾期寄回, 所造成的问题由作者承担责任。

6.3 版权 本论文发表后作者享有非专有权, 文责由作者自负。作者可在本单位或本人著作集中汇编出版以及用于宣讲和交流, 但应注明发表于《世界华人消化杂志》××年; 卷(期): 起止页码。如有国内外其他单位和个人复制、翻译出版等商业活动, 须征得《世界华人消化杂志》编辑部书面同意, 其编辑版权属本刊所有。

《世界华人消化杂志》编辑部

北京百世登生物医学科技有限公司
100025, 北京市朝阳区东四环中路62号
远洋国际中心D座903室
电话: 010-5908-0035
传真: 010-8538-1893
E-mail: wcjd@wjgnet.com
<http://www.wjgnet.com>

《世界华人消化杂志》投稿须知

《世界华人消化杂志》为保证期刊的学术质量, 对所有来稿均进行同行评议, 是一份被中国科技论文统计源核心期刊、中文核心期刊要目总览收录的学术类期刊。

1 投稿总则

1.1 性质 《世界华人消化杂志》[ISSN 1009-3079 (print), ISSN 2219-2859 (online), CN 14-1260/R]是一份同行评议性和开放获取(open access, OA)的旬刊。OA最大的优点是面向全国本领域专家及公众开放无需注册, 免费获取PDF等格式的全文, 切实破除了传统性期刊阻碍科学研究成果快速传播的障碍。OA是一项真正意义上的公益性科学传播工具, 编委、作者和读者利益的最大化的目标, 努力推进本学科的繁荣和发展。

《世界华人消化杂志》定价68.00元, 全年2448.00元, 邮发代号82-262, 由世界华人消化杂志编辑部出版。《世界华人消化杂志》主要报道胃肠病学、肝胆病学、胰腺病学、内镜介入与消化外科等多学科的评论及基础研究和临床实践等各类文章, 具体内容涉及: 食管疾病, 如反流性食管炎、Barret's食管、食管静脉曲张和食管癌等; 胃部疾病, 胃食管反流性疾病、胃炎、胃动力障碍、胃出血、胃癌和幽门螺杆菌感染等; 肠道疾病, 如肠道出血、肠穿孔、肠梗阻、肠道炎症(如IBD/CD等)、肠道感染、大肠癌和大肠腺瘤等; 肝胆部疾病如病毒性肝炎、肝硬化、脂肪肝、肝纤维化、肝衰竭、胆石病、胆汁郁积、梗阻性黄疸、肝癌、胆囊癌、胆管癌和门静脉高压等; 胰腺疾病, 如胰腺炎和胰腺癌等; 全身性疾病涉及消化系统, 如自身免疫性及瘀胆性疾病、腹腔疾病、消化不良和代谢性疾病等; 以及与以上疾病相关的基因及基因组学、微生物及分子生物学、病因学、流行病学、免疫学、临床内外科诊断与治疗(如影像、化疗、移植、营养等); 除以上外, 本刊也报道诊断与筛选、内窥镜检查法、影像及先进技术。

《世界华人消化杂志》被国际检索系统美国《化学文摘》(Chemical Abstracts, CA)、荷兰《医学文摘库/医学文摘(EMBase/Excerpta Medica, EM)》和俄罗斯《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》收录。国内为中国科技论文统计与分析期刊(科技部列选为中国科技论文统计源期刊)、《中文核心期刊要目总览》(2008年版)内科学类的核心期刊、《中国学术期刊评价研究报告-RCCS权威、核心期刊排行榜与指南》

和中国知识资源总库收录。《中国科技期刊引证报告(核心版)》统计显示, 2010年《世界华人消化杂志》总被引频次3 458次, 影响因子0.694, 综合评价总分60.6分, 分别位居内科学类49种期刊的第5位、第7位、第6位, 分别位居1 998种中国科技论文统计源期刊(中国科技核心期刊)的第79位、第320位、第190位; 其他指标: 他引率0.83, 被引半衰期4.9, 来源文献量712, 文献选出率0.90, 参考文献量17 963, 平均引文数25.23, 平均作者数4.35, 地区分布数29, 机构分布数349, 基金论文比0.45, 海外论文比0.01。

1.2 栏目 述评, 基础研究, 临床研究, 焦点论坛, 文献综述, 研究快报, 临床经验, 病例报告, 会议纪要。文稿应具科学性、先进性、可读性及实用性, 重点突出, 文字简练, 数据可靠, 写作规范, 表达准确。

2 撰稿要求

2.1 总体标准 文稿撰写应遵照国家标准GB7713科学技术报告、学位论文和学术论文的编写格式, GB6447文摘编写规则, GB7714文后参考文献著录规则, GB/T 3179科学技术期刊编排格式等要求; 同时遵照国际医学期刊编辑委员会(International Committee of Medical Journal Editors)制定的《生物医学期刊投稿的统一要求(第5版)》(Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals)。见: *Ann Intern Med* 1997; 126: 36-47。

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

PU, GU, DU, ACTH, DNA, LD50, HBsAg, HCV RNA, AFP, CEA, ECG, IgG, IgA, IgM, TCM, RIA, ELISA, PCR, CT, MRI等. 为减少排印错误, 外文、阿拉伯数字、标点符号必须正确打印在A4纸上. 中医药名词英译要遵循以下原则: (1)有对等词者, 直接采用原有英语词, 如中风stroke, 发热fever; (2)有对应词者应根据上下文合理选用原英语词, 如八法eight principal methods; (3)英语中没有对等词或相应词者, 宜用汉语拼音, 如阴yin, 阳yang, 阴阳学说yinyangology, 人中renzhong, 气功qigong; 汉语拼音要以词为单位分写, 如weixibao nizhuanwan(胃细胞逆转丸), guizhitang(桂枝汤). 通常应小写.

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

2.4 计量单位 采用国际单位制并遵照有关国家

标准, GB3100-3102-93量和单位. 原来的“分子量”应改为物质的相对分子质量. 如30 kD改为 M_r 30 000或30 kDa(M大写斜体, r小写正体, 下角标); “原子量”应改为相对原子质量, 即 A_r (A大写斜体, r小写正体, 下角标); 也可采用原子质量, 其单位是u(小写正体). 计量单位在+、-及后列出. 在±前后均要列出, 如37.6 °C ± 1.2 °C, 45.6岁 ± 24岁, 56.4 d ± 0.5 d. 3.56 ± 0.27 pg/ml应为3.56 ng/L ± 0.27 ng/L. BP用kPa(mmHg), RBC数用 1×10^{12} /L, WBC数用 1×10^9 /L, WBC构成比用0.00表示, Hb用g/L. M_r 明确的体内物质以nmol/L或mmol/L表示, 不明确者用g/L表示. 1 M硫酸, 改为1 mol/L硫酸, 1 N硫酸, 改为0.5 mol/L硫酸. 长10 cm, 宽6 cm, 高4 cm, 应写成10 cm × 6 cm × 4 cm. 生化指标一律采用法定计量单位表示, 例如, 血液中的总蛋白、清蛋白、球蛋白、脂蛋白、血红蛋白、总脂用g/L, 免疫球蛋白用mg/L; 葡萄糖、钾、尿素、尿素氮、CO₂结合力、乳酸、磷酸、胆固醇、胆固醇酯、三酰甘油、钠、钙、镁、非蛋白氮、氯化物; 胆红素、蛋白结合碘、肌酸、肌酐、铁、铅、抗坏血酸、尿胆元、氨、维生素A、维生素E、维生素B1、维生素B2、维生素B6、尿酸; 氢化可的松(皮质醇)、肾上腺素、汞、孕酮、甲状腺素、睾酮、叶酸用nmol/L; 胰岛素、雌二醇、促肾上腺皮质激素、维生素B12用pmol/L. 年龄的单位有日龄、周龄、月龄和岁. 例如, 1秒, 1 s; 2分钟, 2 min; 3小时, 3 h; 4天, 4 d; 5周, 5 wk; 6月, 6 mo; 雌性♀, 雄性♂, 酶活性国际单位IU = 16.67 nkat, 对数log, 紫外uv, 百分比%, 升L, 尽量把 1×10^{-3} g与 5×10^{-7} g之类改成1 mg与0.5 mg, hr改成h, 重量γ改成mg, 长度m改成mm. 国际代号不用于无数值的文句中, 例如每天不写每d, 但每天8 mg可写8 mg/d. 在一个组合单位符号内不得有1条以上的斜线, 例如不能写成mg/kg/d, 而应写成mg/(kg·d), 且在整篇文章内应统一. 单位符号没有单、复数的区分, 例如, 2 min不是2 mins, 3 h不是3 hs, 4 d不是4 ds, 8 mg不是8 mgs. 半个月, 15 d; 15克, 15 g; 10%福尔马林, 40 g/L甲醛; 95%酒精, 950 mL/L乙醇; 5% CO₂, 50 mL/L CO₂; 1 : 1 000肾上腺素, 1 g/L肾上腺素; 胃黏膜含促胃液素36.8 pg/mg, 改为胃黏膜蛋白含促胃液素36.8 ng/g; 10%葡萄糖改为560 mmol/L或100 g/L葡萄糖; 45 ppm = 45×10^{-6} ; 离心的旋转频率(原称转速)用r/min, 超速者用g; 药物剂量若按体质量计算, 一律以“/kg”表示.

2.5 统计学符号 (1)t检验用小写t; (2)F检验用英

《世界华人消化杂志》为中国科技论文统计源核心期刊(2010年)和中文核心期刊要目总览(北京大学图书馆, 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

文大写字 F ; (3)卡方检验用希文小写 χ^2 ; (4)样本的相关系数用英文小写 r ; (5)自由度用希文小写 ν ; (6)样本数用英文小写 n ; (7)概率用英文斜体大写 P . 在统计学处理中在文字叙述时平均数 \pm 标准差表示为 $\text{mean} \pm \text{SD}$, 平均数 \pm 标准误为 $\text{mean} \pm \text{SE}$. 统计学显著性用^a $P < 0.05$, ^b $P < 0.01$ ($P > 0.05$ 不注). 如同一表中另有一套 P 值, 则^c $P < 0.05$, ^d $P < 0.01$; 第三套为^e $P < 0.05$, ^f $P < 0.01$ 等.

2.6 数字用法 遵照国家标准GB/T 15835-1995出版物上数字用法的规定, 作为汉语词素者采用汉字数字, 如二氧化碳、十二指肠、三倍体、四联球菌、五四运动、星期六等. 统计学数字采用阿拉伯数字, 如1000-1500 kg, 3.5 mmol/L \pm 0.5 mmol/L等. 测量的数据不能超过其测量仪器的精密度, 例如6347意指6000分之一的精密度. 任何一个数字, 只允许最后一位有误差, 前面的位数不应有误差. 在一组数字中的 $\text{mean} \pm \text{SD}$ 应考虑到个体的变差, 一般以SD的1/3来定位数, 例如3614.5 g \pm 420.8 g, SD的1/3达一百多g, 平均数波动在百位数, 故应写成3.6 kg \pm 0.4 kg, 过多的位数并无意义. 又如8.4 cm \pm 0.27 cm, 其SD/3 = 0.09 cm, 达小数点后第2位, 故平均数也应补到小数点后第2位. 有效位数以后的数字是无效的, 应该舍. 末尾数字, 小于5则舍, 大于5则进, 如恰等于5, 则前一位数逢奇则进, 逢偶(包括“0”)且5之后全为0则舍. 末尾时只可1次完成, 不得多次完成. 例如23.48, 若不要小数点, 则应成23, 而不应该23.48 \rightarrow 23.5 \rightarrow 24. 年月日采用全数字表达法, 请按国家标准GB/T 7408-94书写. 如1985年4月12日, 可写作1985-04-12; 1985年4月, 写作1985-04; 从1985年4月12日23时20分50秒起至1985年6月25日10时30分止, 写作1985-04-12 T23:20:50/1985-06-25 T10:30:00; 从1985年4月12日起至1985年6月15日止, 写作1985-04-12/06-16, 上午8时写作08:00, 下午4时半写作16:30. 百分数的有效位数根据分母来定: 分母 ≤ 100 , 百分数到个位; $101 \leq \text{分母} \leq 1000$, 百分数到小数点后1位; 余类推. 小数点前后的阿拉伯数字, 每3位间空1/4阿拉伯数字距离, 如1486800.475 65. 完整的阿拉伯数字不移行!

2.7 标点符号 遵照国家标准GB/T 15834-1995标点符号用法的要求, 本刊论文中的句号都采用黑圆点; 数字间的起止号采用“-”字线, 并列的汉语词间用顿号分开, 而并列的外文词、阿拉伯数字、外文缩略词及汉语拼音字母拼写词间改用逗号分开, 参考文献中作者间一律用逗号分开; 表示终了的标点符号, 如句号、逗号、顿

号、分号、括号及书名号的后一半, 通常不用于一行之首; 而表示开头的标点符号, 如括号及书名号的前一半, 不宜用于一行之末. 标点符号通常占一格, 如顿号、逗号、分号、句号等; 破折号应占两格; 英文连字符只占一个英文字符的宽度, 不宜过长, 如5-FU. 外文字符下划一横线表示用斜体, 两横线表示用小写, 三横线表示用大写, 波纹线表示用黑体.

3 稿件格式

3.1 题名 简明确切地反映论文的特定内容, 鲜明而有特色, 阿拉伯数字不宜开头, 不用副题名, 一般20个字. 避免用“的研究”或“的观察”等非特定词.

3.2 作者 论文作者的署名, 按照国际医学杂志编辑委员会(ICMJE, International Committee of Medical Journal Editors)作者资格标准执行. 作者标准为: (1)对研究的理念和设计、数据的获得、分析和解读做出重大贡献; (2)起草文章, 并对文章的重要的知识内容进行批评性修改; (3)接受对准备发表文章的最后一稿. 作者应符合条件1, 2, 3, 对研究工作有贡献的其他人可放入致谢中. 作者署名的次序按贡献大小排列, 多作者时姓名间用逗号, 如是单名, 则在姓与名之间空1格(正文和参考文献中不空格). 《世界华人消化杂志》要求所有署名人写清楚自己对文章的贡献. 世界华人消化杂志不设置共同第一作者和共同通信作者.

3.3 单位 作者后写单位的全称空1格后再写省市及邮政编码. 格式如: 张旭晨, 梅立新, 承德医学院病理教研室 河北省承德市 067000

3.4 第一作者简介 格式如: 张旭晨, 1994年北京中医药大学硕士, 讲师. 主要从事消化系统疾病的病理研究.

3.5 作者贡献分布 格式如: 陈湘川与庞丽娟对此文所作贡献两均等; 此课题由陈湘川、庞丽娟、陈玲、杨兰、张金芳、齐妍及李洪安设计; 研究过程由陈玲、杨兰、张金芳、蒋金芳、杨磊、李锋及曹秀峰操作完成; 研究所用新试剂及分析工具由曹秀峰提供; 数据分析由陈湘川、杨兰及庞丽娟完成; 本论文写作由陈湘川、庞丽娟及李洪安完成.

3.6 同行评议者 为了确保刊出文章的质量, 本刊即将开始实行接受稿件的同行评议公开策略, 将同行评议者姓名, 职称, 机构的名称与文章一同在脚注出版. 格式如: 房静远, 教授, 上海交通大学医学院附属医院仁济医院, 上海市消化疾

病研究所。

3.7 基金资助项目 格式如: 国家自然科学基金资助项目, No. 30224801

3.8 通讯作者 格式如: 通讯作者: 黄缘, 教授, 330006, 江西省南昌市民德路1号, 南昌大学第二附属医院消化内科, 江西省分子医学重点实验室. huang9815@yahoo.com

电话: 0351-4078656 传真: 0351-4086337

收稿日期: 修回日期:

3.9 英文摘要

题名 文章的题名应言简意赅, 方便检索, 英文题名以不超过10个实词为宜, 应与中文题名一致。

作者 作者姓名汉语拼音拼写法规定为: 先名, 后姓; 首字母大写, 双名之间用半字线“-”分开, 多作者时姓名间加逗号。格式如: “潘伯荣”的汉语拼写法为“Bo-Rong Pan”。

单位 先写作者, 后写单位的全称及省市邮政编码。例如: Xu-Chen Zhang, Li-Xin Mei, Department of Pathology, Chengde Medical College, Chengde 067000, Hebei Province, China

基金资助项目 格式如: Supported by National Natural Science Foundation of China, No.30224801

通讯作者 格式如: Correspondence to: Dr. Lian-Sheng Ma, Taiyuan Research and Treatment Center for Digestive Diseases, 77 Shuangta Xijie, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China. wcjd@wjgnet.com

收稿及修回日期 格式如: Received: Revised:

摘要 包括目的、方法、结果、结论, 书写要求与中文摘要一致。

3.10 中文摘要 必须在300字左右, 内容应包括目的(应阐明研究的背景和设想、目的), 方法(必须包括材料或对象、应描述课题的基本设计, 双盲、单盲还是开放性, 使用什么方法, 如何进行分组和对照, 数据的精确程度。研究对象选择条件与标准是否遵循随机化、齐同化的原则, 对照组匹配的特征。如研究对象是患者, 应阐明其临床表现, 诊断标准。如何筛选分组, 有多少例进行过随访, 有多少例因出现不良反应而中途停止研究), 结果(应列出主要结果, 包括主要数据, 有什么新发现, 说明其价值和局限, 叙述要真实、准确、具体, 所列数据经用何种统计学方法处理; 应给出结果的置信区间和统计学显著性检验的确切值; 概率写 P , 后应写出相应显著性检验值), 结论(全文总结, 准确无误的观点及价值)。

3.11 正文标题层次 0 引言; 1 材料和方法, 1.1 材料, 1.2 方法; 2 结果; 3 讨论; 4 参考文献。序号一

律左顶格写, 后空1格写标题; 2级标题后空1格接正文。正文内序号连排用(1), (2), (3)。以下逐条陈述。

0 引言 应包括该研究的目的和该研究与其他相关研究的关系。

1 材料和方法 应尽量简短, 但应让其他有经验的研究者能够重复该实验。对新的方法应该详细描述, 以前发表过的方法引用参考文献即可, 有关文献中或试剂手册中的方法的改进仅描述改进之处即可。

2 结果 实验结果应合理采用图表和文字表示, 在结果中应避免讨论。

3 讨论 要简明, 应集中对所得的结果做出解释而不是重复叙述, 也不应是大量文献的回顾。

图表的数量要精选。表应有表序和表题, 并有足够具有自明性的信息, 使读者不查阅正文即可理解该表的内容。表内每一栏均应有表头, 表内非公知通用缩写应在表注中说明, 表格一律使用三线表(不用竖线), 在正文中该出现的地方应注出。图应有图序、图题和图注, 以使其容易被读者理解, 所有的图应在正文中该出现的地方注出。同一个主题内容的彩色图、黑白图、线条图, 统一用一个注解分别叙述。如: 图1 萎缩性胃炎治疗前后病理变化。A: …; B: …; C: …; D: …; E: …; F: …; G: …。曲线图可按●、○、■、□、▲、△顺序使用标准的符号。统计学显著性用: ^a $P<0.05$, ^b $P<0.01$ ($P>0.05$ 不注)。如同一表中另有一套 P 值, 则^c $P<0.05$, ^d $P<0.01$; 第3套为^e $P<0.05$, ^f $P<0.01$ 。 P 值后注明何种检验及其具体数字, 如 $P<0.01$, $t = 4.56$ vs 对照组等, 注在表的左下方。表内采用阿拉伯数字, 共同的计量单位符号应注在表的右上方, 表内个位数、小数点、±、-应上下对齐。“空白”表示无此项或未测, “-”代表阴性未发现, 不能用同左、同上等。表图勿与正文内容重复。表图的标目尽量用 t/min , $c/(\text{mol/L})$, p/kPa , V/mL , $t/^\circ\text{C}$ 表达。

志谢 后加冒号, 排在讨论后及参考文献前, 左齐。

4 参考文献 本刊采用“顺序编码制”的著录方法, 即以文中出现顺序用阿拉伯数字编号排序。提倡对国内同行近年已发表的相关研究论文给予充分的反映, 并在文内引用处右上角加方括号注明角码。文中如列作者姓名, 则需在“Pang等”的右上角注角码号; 若正文中仅引用某文献中的论述, 则在该论述的句末右上角注码号。如马连生^[1]报告……, 潘伯荣等^[2-5]认为……; PCR方法敏感性高^[6-7]。文献序号作正

《世界华人消化杂志》自2006-01-01起改为旬刊发行, 每月8、18、28日出版。北京报刊发行局发行, 邮发代号: 82-262。

《世界华人消化杂志》坚持开放获取(open access, OA)的出版模式, 编辑出版高质量文章, 努力实现编委、作者和读者利益的最大化, 努力推进本学科的繁荣和发展, 向专业化、特色化和品牌化方向迈进。

文叙述时, 用与正文同号的数字并排, 如本实验方法见文献[8]。所引参考文献必须以近2-3年SCIE, PubMed, 《中国科技论文统计源期刊》和《中文核心期刊要目总览》收录的学术类期刊为准, 通常应只引用与其观点或数据密切相关的国内外期刊中的最新文献。期刊: 序号, 作者(列出全体作者), 文题, 刊名, 年, 卷, 起页-止页, PMID和DOI编号; 书籍: 序号, 作者(列出全部), 书名, 卷次, 版次, 出版地, 出版社, 年, 起页-止页。

5 网络版的发表前链接 本刊即将开始实行网络版的每篇文章上都有该文发表前纪录的链接, 包括首次提交的稿件, 同行评议人报告, 作者给审稿人回信和作者修回稿, 以PDF格式上传。读者可以针对论文、审稿意见和作者的修改情况发表意见, 指出问题与不足; 作者也可以随时修改完善自己发表的论文, 使文章的发表成为一个编者、同行评议者、读者、作者互动的动态过程。

4 写作格式实例

4.1 述评写作格式实例

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

4.2 研究原著写作格式实例

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

4.3 焦点论坛写作格式实例

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

4.4 文献综述写作格式实例

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

4.5 研究快报写作格式实例

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

4.6 临床经验写作格式实例

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/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, 电话: 010-8538-1892, 传真: 010-8538-1893寻求帮助。投稿须知下载网址<http://www.wjgnet.com/1009-3079/tgxz.pdf>。审稿过程平均时间需要14-28 d。所有的来

稿均经2-3位同行专家严格评审, 2位或以上通过为录用, 否则将退稿或修改后再审。接受后的稿件作者需缴纳稿件发表费, 文章发表后可获得1本样刊及10套单行本(稿酬)。

6 修回稿须知

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

6.2 稿件修改 来稿经同行专家审查后, 认为内容需要修改、补充或删除时, 本刊编辑部将把原稿连同审稿意见、编辑意见寄回给作者修改, 而作者必须于15 d内将单位介绍信、作者符合要点承诺书、版权转让信等书面材料寄回编辑部, 同时将修改后的电子稿件上传至在线办公系统; 逾期寄回, 所造成的问题由作者承担责任。

6.3 版权 本论文发表后作者享有非专有权, 文责由作者自负。作者可在本单位或本人著作集中汇编出版以及用于宣讲和交流, 但应注明发表于《世界华人消化杂志》××年; 卷(期): 起止页码。如有国内外其他单位和个人复制、翻译出版等商业活动, 须征得《世界华人消化杂志》编辑部书面同意, 其编辑版权属本刊所有。

《世界华人消化杂志》编辑部

北京百世登生物医学科技有限公司
100025, 北京市朝阳区东四环中路62号
远洋国际中心D座903室
电话: 010-5908-0035
传真: 010-8538-1893
E-mail: wcjd@wjgnet.com
<http://www.wjgnet.com>

2012年国内国际会议预告

2012-01-04/10

2011全国中医药创新发展学术交流大会

会议地点: 南宁市

联系方式: yxhy2000@163.com

2012-03-16/19

第三十二期全国超声诊断新进展暨介入超声高级研修班

会议地点: 北京市

联系方式: 13311335788@163.com

2012-03-22/25

2012年北京第六届疝和腹壁外科国际学术研讨会

会议地点: 北京市

联系方式: cmameeting@163.com

2012-03-23/25

国际肝胆胰协会中国分会第五届全国学术研讨会

会议地点: 武汉市

联系方式: lilu19870509@163.com

2012-03-31

第二届国际消化道内镜活检和病理学诊断研讨会

会议地点: 杭州市

联系方式: fyanfei@sina.com

2012-04-06/08

2012年脂质代谢与器官损害国际学术研讨会

会议地点: 重庆市

联系方式: islt2012@yahoo.com.cn

2012-04-27/30

中华医学会2012年第十三届中华肝胆胰脾外科专业学术论坛

会议地点: 九江市

联系方式: zhgdwkzz@vip.163.com

2012-04-20/22

中国医学影像技术研究会第二十六次全国学术大会

会议地点: 济南市

联系方式: camit@vip.163.com

2012-05-26/31

2012年世界医学物理与生物医学工程大会

会议地点: 北京市

联系方式: info@wc2012.org

2012-06-01/03

2012中国北京超声医师学术大会

会议地点: 北京市

联系方式: zhumin301@163.com

2012-06-15/17

第一届糖尿病大会、第二届内分泌与代谢大会

会议地点: 北京市

联系方式: medical585@163.com

2012-06-15/17

第九届全国抗菌药物临床药理学术会议

会议地点: 北京市

联系方式: doctorzhengbo@163.com; liyun1907@sina.com

2012-06-29/07-01

第二十四次全国中西医结合消化学术会议

会议地点: 宁波市

联系方式: qgzxyjhxh@163.com

2012-06-30/07-01

中华医学会肝病与代谢学术研讨会

会议地点: 哈尔滨市

联系方式: lilyjia@163.com

2012-07-01/31

第一届全国普通外科青年医师学术论坛

会议地点: 北京市

联系方式: cmacjs@cma.org.cn

2012-07-01/31

第二届全国普通外科手术技术学术会议

会议地点: 青岛市

联系方式: lining@126.com

2012-08-25/29

第八届世界华人药物化学研讨会暨第九届IUPAC化学生物学国际研讨会

会议地点: 北京市

联系方式: liangren@bjmu.edu.cn

2012-08-29/09-01

中华医学会第十一次全国内分泌学学术会议

会议地点: 广州市

联系方式: lilyjia@163.com

2012-09-14/16

中华医学会第十二次全国超声医学学术会议

会议地点: 青岛市

联系方式: lilyjia@163.com

2012-10-25/28

第13届亚太临床微生物暨感染病会议(APCCMI)

会议地点: 北京市

联系方式: bianxiaoxue@mpco.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大肠外科

陈治水 主任医师

解放军第二一一医院中医科

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

管冬元 副教授

上海中医药大学基础医学院实验中医教研室

郭晓钟 教授

中国人民解放军沈阳军区总医院消化内科

洪天配 教授

北京大学第三医院内分泌科

胡红杰 主任医师

浙江大学医学院附属邵逸夫医院放射科

黄恒青 主任医师

福建省第二人民医院 消化内科

江米足 教授

浙江大学医学院附属儿童医院儿科

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

倪润洲 教授

南通大学附属医院消化内科

潘兴华 副主任医师

中国人民解放军成都军区昆明总医院病理实验科

朴云峰 教授

吉林大学第一附属医院消化科

唐文富 副教授

四川大学华西医院中西医结合科

王健生 教授

西安交通大学医学院第一附属医院肿瘤外科

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

吴军 研究员

中国人民解放军军事医学科学院生物工程研究所

许玲 副教授

上海中医药大学附属龙华医院肿瘤科

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

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