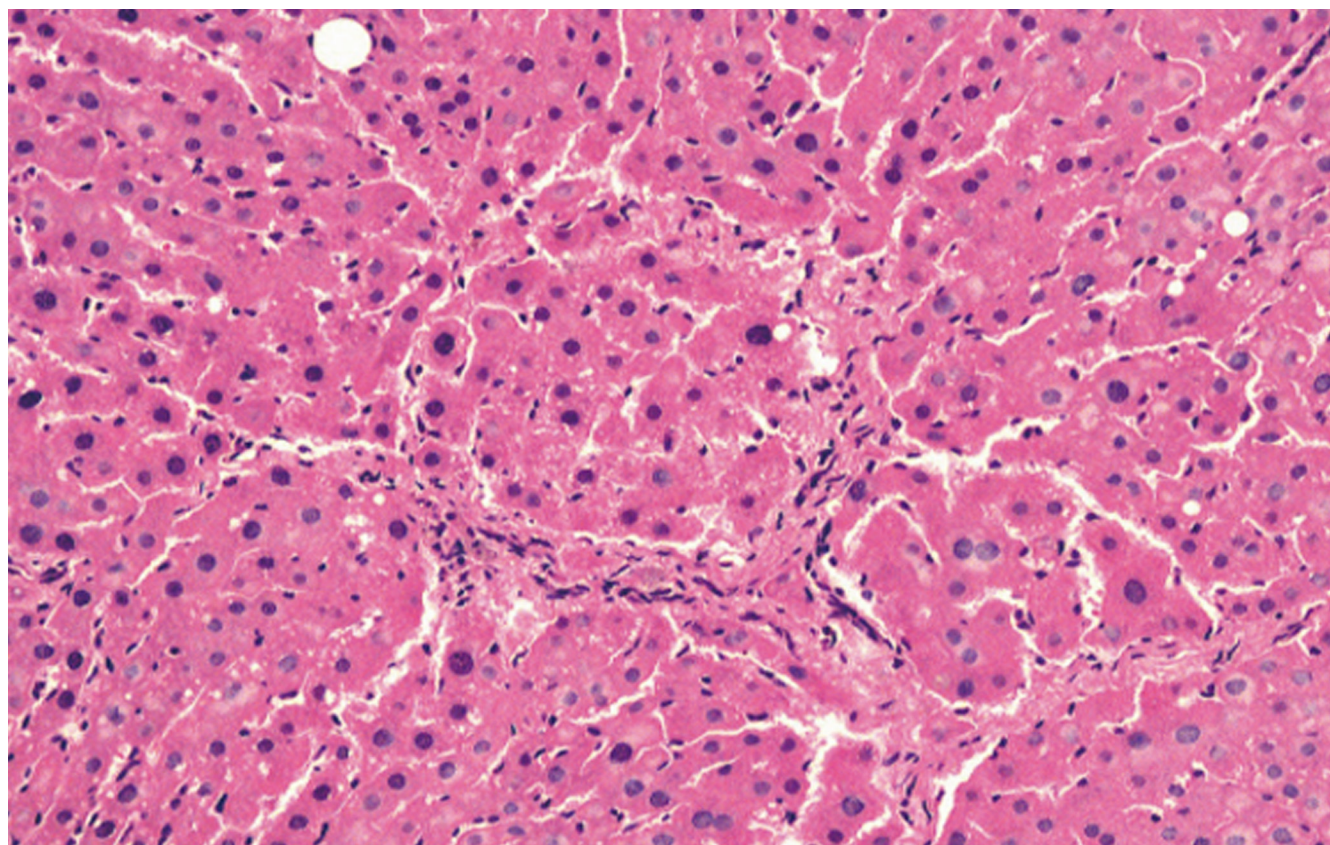


世界华人消化杂志®

**WORLD CHINESE
JOURNAL OF DIGESTOLOGY**

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2013 年 4 月 18 日 第 21 卷 第 11 期 (Volume 21 Number 11)



11 / 2013

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(中国科技核心期刊)》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《Chemical Abstracts》，《EMBASE/Excerpta Medica》，《Abstracts Journals》和《Digital Object Identifier》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

《世界华人消化杂志》编辑委员会成员,由485位专家组成,分布在30个省市,自治区,特别行政区。其中,上海市81位、北京市71位、广东省40位、江苏省39位、辽宁省24位、陕西省22位、黑龙江省20位、湖北省18位、天津市16位、吉林省15位、湖南省14位、福建省13位、山东省13位、广西壮族自治区11位、河北省10位、四川省10位、浙江省10位、重庆市9位、安徽省8位、江西省8位、贵州省7位、新疆维吾尔自治区6位、云南省6位、海南省2位、河南省3位、甘肃省2位、宁夏回族自治区2位、山西省2位、内蒙古自治区1位和香港特别行政区1位。

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
杨思风教授
姚希贤教授
张万岱教授
周学文教授

名誉主编

潘伯荣教授

主编

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

编委

消化内科学

白爱平副教授
白岚教授
卜平教授
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
邓鑫教授
丁士刚教授
董蕾教授
杜雅菊主任医师
杜奕奇副教授
樊冬梅副主任医师
樊晓明教授
房静远教授

冯志杰主任医师

傅春彬主任医师

甘华田教授

高凌副教授

戈之铮教授

关玉盘教授

关晓辉主任医师

郭晓钟教授

郝建宇教授

郝丽萍副教授

何继满教授

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

李国忠教授

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

刘亮明副教授

陆伦根教授

马红主任医师

马欣主任医师

毛恩强教授

毛高平教授

孟庆华教授

缪应雷主任医师

倪润洲教授

欧希龙副教授

潘秀珍教授

潘阳林副教授

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

度必光教授

宛新建副教授

王邦茂教授

王炳元教授

王承党教授

王江滨教授

王俊平教授

王蔚虹教授

王晓艳副教授

夏冰教授

夏时海副教授

徐灿霞教授

徐可树教授

杨建民教授

张国主任医师

姚树坤教授

张国梁主任医师

张军教授

张庆瑜教授

张小晋主任医师

张筱茵副教授

张坚坚教授

郑培永教授

郑鹏远教授

郑素军副主任医师

郑勇教授

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

白雪副主任医师

白雪巍副主任医师

白玉作教授

蔡开琳副教授

蔡三军主任医师

曹杰主任医师

陈炳官教授

陈光教授

陈海龙教授

陈积圣教授

陈进宏副主任医师

陈凇教授

陈汝福教授

陈亚军主任医师

陈钟教授

程爱国教授

程树群副教授

崔云甫教授

戴朝六教授

戴冬秋教授

丁义涛教授

杜顺达副教授

房林教授

傅红副教授

傅华群教授

傅思源副教授

傅晓辉副教授

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

何向辉教授

何晓顺教授

何裕隆教授

胡安斌副教授

黄志勇教授

季加孚教授

姜卫东教授

姜波健教授

金山主任医师

康春博副主任医师

孔静副教授

黎乐群教授

李革副教授

李国威教授

李华副教授

李华山主任医师

李升平教授

李胜研究员

李涛副主任医师

李文岗教授

李小荣教授

李旭副教授

李永翔教授

李正荣副教授

李志霞教授

李宗芳教授

梁力建教授

刘宝林教授

刘超教授

刘宏鸣副教授

刘建教授

刘亮副主任医师

刘颖斌主任医师

卢军华教授

陆云飞教授

禄韶英副教授

吕凌副教授

吕云福教授

麻勇研究员

齐清会教授

秦春宏副主任医师

秦华东教授

秦环龙教授

秦建民主任医师

邱伟华主任医师

仇毓东教授

崔清波副教授

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

宋新明教授

宋振顺教授

孙诚谊教授

孙文兵教授

孙星副教授

孙学英教授

邵升副教授

谭晓冬教授

汤朝晖副主任医师

汤绍涛教授

唐南洪教授

田晓峰教授
汪波主任医师
汪根树副教授
王道荣主任医师
王德盛副主任医师
王凤山教授
王刚副研究员
王健生教授
王蒙副教授
王石林主任医师
王文跃主任医师
王悦华副主任医师
王振宁教授
王铮副研究员
王正康教授
王志刚副主任医师
王忠裕教授
吴泰璜教授
伍晓汀教授
谢敏主任医师
徐迅迪教授
徐泱副主任医师
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
俞继卫副主任医师
于则利教授
禹正杨副教授
喻春钊教授
张必翔主任医师
张宏伟教授
张佳林教授
张进祥副教授
张俊副研究员
张力为副教授
张伟辉主任医师
赵刚副教授
赵青川主任医师
智绪亭教授
周伟平教授
周翔宇副主任医师
邹小明教授

消化感染病学

白浪副教授
陈国凤主任医师
陈红松研究员
陈建杰教授
陈志辉副主任医师

丁惠国教授
范建高教授
范小玲主任医师
范学工教授
方今女教授
高润平教授
高泽立副教授
龚国忠教授
管世鹤副教授
郭永红副主任医师
胡国信主任医师
靳雪源主任医师
林潮双副教授
刘正稳教授
彭亮副主任医师
钱林学主任医师
孙殿兴主任医师
谭德明教授
汤华研究员
王建明副教授
王凯教授
王怡主任医师
吴君主任医师
宣世英教授
杨江华副教授
姚鹏副教授
张明辉副主任医师
张占卿主任医师
赵桂鸣主任医师
赵秀英副教授
周陶友副教授
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
扈晓宇主任医师
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
鲁玉辉副教授
南极星教授
牛英才研究员
谭周进教授
王富春教授
王来友副教授
王笑民主任医师

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
侯风刚副教授
江建新副主任医师
蒋敬庭教授
李苏宜教授
李瑗教授
刘宝瑞教授
刘炳亚研究员
刘平教授
刘云鹏教授
卢宁副主任医师
卢晓梅教授
朴龙镇副教授
沈克平主任医师
王阁教授
王锐副主任医师
吴建兵教授
向德兵副教授
肖文华主任医师
肖秀英副主任医师
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
杨薇副教授
赵卫主任医师

消化内镜及介入治疗学

郝俊鸣副主任医师
李家平教授
刘杰民副主任医师
茅爱武教授
孙明军教授
万军教授

吴沛宏教授
余日胜主任医师
袁友红副教授
张火俊副教授

消化中西医结合学

范恒教授
唐文富副教授
王学美研究员
魏睦新教授
杨钦河教授
袁建业副研究员
张春虎副教授
朱西杰教授

消化基础研究

曹洁副教授
曹鹏副研究员
陈敬贤教授
陈志龙教授
崔莲花副教授
段义农教授
樊红教授
高国全教授
高英堂研究员
管冬元副教授
郭长江研究员
郭俊明教授
何红伟副研究员
何敏教授
黄昆教授
黄文林教授
黄园教授
洪艳教授
李刚教授
李君文研究员
李孟森教授
李文贵副教授
李焱副研究员
李增山副教授
刘长征副教授
刘克辛教授
刘森副教授
宁钧宇副研究员
彭宗根副研究员
任超世研究员
任浩副教授
任晓峰副教授
邵华副主任药师
沈东炎副教授
沈涛副教授
斯坎德尔·白克力教授
台桂香教授
谭学瑞教授

汤静主管药师
滕旭副教授
田文静副教授
汪思应教授
王钦红教授
王书奎教授
魏继福研究员
文彬研究员
吴道澄教授
吴江锋副教授
吴军研究员
吴俊华副教授
吴志强副教授
夏敏教授
徐健副主任医师
徐宁志研究员
许文燮教授
杨晓明教授
阴赅宏研究员
郁卫东副研究员
喻荣彬教授
曾柱教授
张红教授
张淑坤副研究员
赵平教授
赵铁建教授
周南进研究员
周素芳教授
周晓武副主任医师
朱益民教授
竺亚斌研究员

消化病理学

陈云昭副教授
邓昊副教授
杜祥教授
樊祥山副主任医师
郭炜教授
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
莫发荣副教授
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 ● 2013 年 4 月 18 日 第 21 卷 第 11 期 (总第415期)

基础研究

- 951 益气复生方对胃癌原位移植瘤小鼠肠黏膜屏障的影响
邓晓利, 吕书勤, 任小娟, 王昕宇, 王巧琳, 陆明
- 957 阻断肾素-血管紧张素-醛固酮系统不同环节抗大鼠肝纤维化的实验研究
熊占江, 周杰, 崔忠林, 钱建平, 曾德华
- 963 表皮型脂肪酸结合蛋白在不同种属肝癌组织中的高表达及其临床意义
史俊林, 曹骥, 苏建家, 杨春, 欧超, 汪多平, 李瑗

临床研究

- 970 EGCG对阿霉素诱导的胃癌细胞MKN28衰老的影响
白洁, 马牧原, 蔡明, 许飞, 陈俊华, 帅晓明, 陶凯雄
- 978 胰泌素增强磁共振胰胆管造影对健康成人胰腺外分泌功能的影响
边云, 王莉, 陆建平, 武群, 陈士跃, 常乐, 谢丽娜

文献综述

- 984 肝脏原发性神经内分泌肿瘤的研究现状
李晓琼, 张华, 李健丁
- 990 不同来源间充质干细胞在肝病治疗中应用的研究进展
薛红利, 曾维政
- 996 组织因子途径抑制因子与肝脏疾病
禹硕, 冯志杰

研究快报

- 1002 隔药饼灸对功能性胃肠病肝郁脾虚模型大鼠胃肠激素及胃肠动力的影响
刘未艾, 郁保生, 常小荣, 刘密, 章海凤, 岳增辉
- 1008 DHA联合去甲斑蝥素对人胃癌细胞BGC-823增殖及凋亡的影响
王晨宇, 李猛, 王天阳, 闫启超, 康建省

临床经验

- 1014 食管癌术后谵妄症的发病率及其原因
续国武, 郑锴, 张鹏
- 1020 拉米夫定联合阿德福韦酯治疗慢性乙型肝炎合并急性/亚急性肝衰竭的疗效
张振英
- 1024 氩氦刀冷冻消融挽救治疗肝脏转移瘤46例
张炜浩, 李保国, 司同国, 于海鹏, 郭志
- 1029 肠易激综合征与精神心理因素的相关性
瞿勇, 李敏丽, 缪应雷
- 1035 嗜酸性粒细胞性胃肠炎的诊治分析67例
江勇, 卢向东, 张颖, 季英兰, 张志广
- 1040 遗传性非息肉性大肠癌生物标志物的血清miRNAs的筛选
田晰晰, 珠珠, 黄鉴, 任俊宇, 王跃, 张楠, 陈明清, 董坚
- 1046 腹腔镜超声影像技术引导机器人辅助腹部手术的临床应用
姜朋, 牟培源, 周宁新, 白媛媛
- 1050 肿瘤患者化疗时乙型肝炎病毒的再激活及核苷类药物的预防作用
刘瑶, 孔心涓, 姜英俊, 武军, 李新华, 田宇彬

附 录	I - V 《世界华人消化杂志》投稿须知 I 2013年国内国际会议预告
志 谢	I 志谢世界华人消化杂志编委
消 息	956 2012年度《世界华人消化杂志》发文情况 969 中国科技信息研究所发布《世界胃肠病学杂志(英文版)》影响因子0.873 977 中国科技信息研究所发布《世界华人消化杂志》影响因子0.775 983 《世界华人消化杂志》栏目设置 995 《世界华人消化杂志》正文要求 1001 《世界华人消化杂志》出版流程 1007 《世界华人消化杂志》于2012-12-26获得RCCSE中国权威学术期刊(A+)称号 1013 《世界华人消化杂志》再次入选《中文核心期刊要目总览》(2011年版) 1019 《世界华人消化杂志》被评为中国精品科技期刊 1023 《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费 1028 《世界华人消化杂志》参考文献要求 1039 《世界华人消化杂志》外文字符标准
封面故事	焦占江, 周杰, 崔忠林, 钱建平, 曾德华. 阻断肾素-血管紧张素-醛固酮系统不同环节抗大鼠肝纤维化的实验研究. 世界华人消化杂志 2013; 21(11): 957-962 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/957.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i11.957
本期责任人	编务 马帅; 送审编辑 鲁亚静, 闫晋利; 组版编辑 鲁亚静; 英文编辑 王天奇; 责任编辑 黄新珍; 形式规范 审核编辑部主任 田滢; 最终清样审核总编 马连生

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平 题写封面刊名

陈可冀 题写版权刊名
(旬刊)

创 刊 1993-01-15

改 刊 1998-01-25

出 版 2013-04-18

原刊名 新消化病学杂志

期刊名称

世界华人消化杂志

国际标准连续出版物号

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

主编

程英升, 教授, 200072, 上海市, 同济大学附属第十人民医院影像临床医学中心

党双锁, 教授, 710004, 陕西省西安市, 西安交通大学医学院第二附属医院感染科

江学良, 教授, 250031, 山东省济南市, 中国人民解放军济南军区总医院消化科

刘连新, 教授, 150001, 黑龙江省哈尔滨市, 哈尔滨医科大学第一临床医学院普外科

刘占举, 教授, 200072, 上海市, 同济大学附属第十人民医院消化内科

吕宾, 教授, 310006, 浙江省杭州市, 浙江中医药大学附属医院(浙江省中医院)消化科

马大烈, 教授, 200433, 上海市, 中国人民解放军第二军医大学附属长海医院病理科

王小众, 教授, 350001, 福建省福州市, 福建医科大学附属医院消化内科

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

编辑部

田滢, 主任

《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: 010-59080035

传真: 010-85381893

E-mail: wcjd@wjgnet.com

<http://www.wjgnet.com>

出版

百世登出版集团有限公司

Baishideng Publishing Group Co., Limited

Flat C, 23/F., Lucky Plaza, 315-321 Lockhart

Road, Wan Chai, Hong Kong, China

Fax: +852-3177-9906

Telephone: +852-6555-7188

E-mail: bpgoffice@wjgnet.com

<http://www.wjgnet.com>

制作

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: 010-85381892

传真: 010-85381893

《世界华人消化杂志》被《中国科技论文统计源期刊(中国科技核心期刊)》,《中文核心期刊要目总览(2011年版)》,《Chemical Abstracts》,《EMBASE/Excerpta Medica》,《Abstracts Journals》和《Digital Object Identifier》收录。

《世界华人消化杂志》在中国科学技术信息研究所, 2012-12-07发布的2011年度《中国科技期刊引证报告(核心版)》统计显示, 总被引频次3871次(他引率0.82), 影响因子0.775, 综合评价总分65.5分, 分别位居内科学领域类52种期刊第5位、第7位和第5位, 并荣获2011年度中国精品科技期刊。

《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。

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。

定价

每期68.00元 全年36期2448.00元

© 2013年版权归Baishideng所有

World Chinese Journal of Digestology

April 2013 Contents in Brief Volume 21 Number 11

BASIC RESEARCH	<p>951 Effect of Yi-Qi-Fu-Sheng Recipe on mucosal barrier in an orthotopic transplant mouse model of gastric cancer <i>Deng WL, Lv SQ, Ren XJ, Wang XY, Wang QL, Lu M</i></p> <p>957 Preventive effect of blockage of renin-angiotensin-aldosterone system at different levels against hepatic fibrosis in rats <i>Jiao ZJ, Zhou J, Cui ZL, Qian JP, Zeng DH</i></p> <p>963 Clinical significance of up-regulated expression of epidermal fatty acid binding protein in hepatocellular carcinoma tissues from different species <i>Shi JL, Cao J, Su JJ, Yang C, Ou C, Wang DP, Li Y</i></p>
CLINICAL RESEARCH	<p>970 Treatment with EGCG promotes doxorubicin-induced cell senescence in gastric cancer cell line MKN28 <i>Bai J, Ma MY, Cai M, Xu F, Chen JH, Shuai XM, Tao KX</i></p> <p>978 Quantitative analysis of pancreatic exocrine function in healthy adults using secretin-enhanced MRCP <i>Bian Y, Wang L, Lu JP, Wu Q, Chen SY, Chen L, Xie LN</i></p>
REVIEW	<p>984 Advances in research of primary hepatic neuroendocrine tumors <i>Li XQ, Zhang H, Li JD</i></p> <p>990 Advances in the use of mesenchymal stem cells derived from different origins for the treatment of liver diseases <i>Xue HL, Zeng WZ</i></p> <p>996 Tissue factor pathway inhibitor and liver diseases <i>Yu S, Feng ZJ</i></p>
RAPID COMMUNICATION	<p>1002 Influence of herbal-cake-separated-moxibustion on gastrointestinal hormones and gastrointestinal motility in rats with functional gastrointestinal disorders and syndrome of liver stagnation and spleen deficiency <i>Liu WA, Chang XR, Liu M, Zhang HF, Yue ZH</i></p> <p>1008 DHA combined with norcantharidin inhibits cell growth and promotes apoptosis in human gastric cancer cell line BGC-823 <i>Wang CY, Li M, Wang TY, Yan QC, Kang JS</i></p>
CLINICAL PRACTICE	<p>1014 Incidence and causes of postoperative delirium in patients with esophageal cancer <i>Xu GW, Zheng K, Zhang P</i></p> <p>1020 Efficacy of lamivudine combined with adefovir dipivoxil in management of chronic hepatitis B with acute or sub-acute liver failure <i>Zhang ZY</i></p> <p>1024 Cryoablation for salvage therapy of liver metastases: An analysis of 46 cases <i>Zhang WH, Li BG, Si TG, Yu HP, Guo Z</i></p> <p>1029 Correlation between psychological factors and irritable bowel syndrome <i>Qu Y, Li ML, Miao YL</i></p> <p>1035 Diagnosis and treatment of eosinophilic gastroenteritis: An analysis of 67 cases <i>Jiang Y, Lu XD, Zhang Y, Ji YL, Zhang ZG</i></p> <p>1040 Serum microRNAs as promising novel biomarkers for hereditary nonpolyposis colorectal cancer <i>Tian XX, Zhu Z, Huang J, Ren JY, Wang Y, Zhang N, Chen MQ, Dong J</i></p> <p>1046 Clinical effects of laparoscopic ultrasound imaging in robot-assisted abdominal surgery <i>Jiang P, Mu PY, Zhou NX, Bai YY</i></p> <p>1050 Reactivation of hepatitis B virus and antiviral treatment in cancer patients receiving chemotherapy <i>Liu Y, Kong XJ, Jiang YJ, Wu J, Li XH, Tian ZB</i></p>

APPENDIX	I – V Instructions to authors of <i>World Chinese Journal of Digestology</i> I Meeting events calendar in 2013
ACKNOWLEDGMENT	I Acknowledgments to reviewers of <i>World Chinese Journal of Digestology</i>
COVER	<i>Jiao ZJ, Zhou J, Cui ZL, Qian JP, Zeng DH.</i> Preventive effect of blockage of renin-angiotensin-aldosterone system at different levels against hepatic fibrosis in rats. <i>Shijie Huaren Xiaohua Zazhi</i> 2013; 21(11): 957-962 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/957.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i11.957
RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE	Assistant Editor: <i>Shuai Ma</i> Review Editor: <i>Ya-Jing Lu, Jin-Li Yan</i> Electronic Page Editor: <i>Ya-Jing Lu</i> English Language Editor: <i>Tian-Qi Wang</i> Editor-in-Charge: <i>Xin-Zhen Huang</i> Proof Editor: <i>Ying Tian</i> Layout Editor: <i>Lian-Sheng Ma</i>

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

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

Founded on January 15, 1993
Renamed on January 25, 1998
Publication date April 18, 2013

NAME OF JOURNAL

World Chinese Journal of Digestology

ISSN

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

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, Hang-zhou 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

EDITORIAL OFFICE

Ying Tian, Director

World Chinese Journal of Digestology

Room 903, Building D, Ocean International Center, No. 62 Dongsihuan Zhonglu, Chaoyang District, Beijing 100025, China
Telephone: +86-10-59080035

Fax: +86-10-85381893

E-mail: wcjd@wjgnet.com

<http://www.wjgnet.com>

PUBLISHER

Baishideng Publishing Group Co., Limited

Flat C, 23/F., Lucky Plaza,
315-321 Lockhart Road, Wan Chai,
Hong Kong, China

Fax: +852-3177-9906

Telephone: +852-6555-7188

E-mail: bpg@baishideng.com

<http://www.wjgnet.com>

PRODUCTION CENTER

Beijing Baishideng BioMed Scientific Co., Limited
Room 903, Building D, Ocean International Center, No. 62 Dongsihuan Zhonglu,
Chaoyang District, Beijing 100025, China

Telephone: +86-10-85381892

Fax: +86-10-85381893

PRINT SUBSCRIPTION

RMB 68 Yuan for each issue

RMB 2448 Yuan for one year

COPYRIGHT

© 2013 Baishideng. Articles published by this Open Access journal are distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-commercial License, which permits use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non commercial and is otherwise in compliance with the license.

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.

益气复生方对胃癌原位移植瘤小鼠肠黏膜屏障的影响

邓皖利, 吕书勤, 任小娟, 王昕宇, 王巧琳, 陆明

邓皖利, 吕书勤, 任小娟, 王昕宇, 王巧琳, 陆明, 新疆维吾尔自治区中医医院肿瘤科 新疆维吾尔自治区乌鲁木齐市830002 邓皖利, 博士, 主任医师, 主要从事肿瘤的中西医结合临床与基础研究。

新疆名医方与特色方剂学实验室开放基金资助项目, No. XJDX0910-2010-04

新疆维吾尔自治区自然科学面上基金资助项目, No. 2011211A097
作者贡献分布: 此课题由邓皖利、吕书勤及陆明共同设计; 研究过程由任小娟、王昕宇及王巧琳操作完成; 数据分析与论文写作由邓皖利完成。

通讯作者: 陆明, 教授, 主任医师, 硕士生导师, 830002, 新疆维吾尔自治区乌鲁木齐市黄河路116号, 自治区中医医院肿瘤一科。dengwanwan7723@sina.com

收稿日期: 2012-01-28 修回日期: 2013-01-31

接受日期: 2013-03-29 在线出版日期: 2013-04-18

Effect of Yi-Qi-Fu-Sheng Recipe on mucosal barrier in an orthotopic transplant mouse model of gastric cancer

Wan-Li Deng, Shu-Qin Lv, Xiao-Juan Ren, Xin-Yu Wang, Qiao-Lin Wang, Ming Lu

Wan-Li Deng, Shu-Qin Lv, Xiao-Juan Ren, Xin-Yu Wang, Qiao-Lin Wang, Ming Lu, Department of Oncology (Division I), Traditional Chinese Medical Hospital of Xinjiang Uygur Autonomous Region, Urumqi 830002, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China

Supported by: the Proved Recipe of Famous Doctor and Specialty Prescriptions Laboratory Foundation of Xinjiang, No. XJDX0910-2010-04; the National Natural Science Foundation of Xinjiang, No. 2011211A097

Correspondence to: Ming Lu, Professor, Chief Physician, Department of Oncology (Division I), Traditional Chinese Medical Hospital of Xinjiang Uygur Autonomous Region, Urumqi 830002, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China. dengwanwan7723@sina.com

Received: 2012-01-28 Revised: 2013-01-31

Accepted: 2013-03-29 Published online: 2013-04-18

Abstract

AIM: To investigate the effects of Yi-Qi-Fu-Sheng Recipe (YQFS) on tumor growth and on intestinal mucosal barrier function in mice with experimental gastric cancer.

METHODS: An orthotopic transplant mouse model of gastric cancer was created by injecting mouse MFC cells. Mice were randomly divided into five groups: NS control group, model group,

5-Fu group, YQFS group and combination therapy group. After intragastric administration of drugs for 14 d, tumor growth and the reduced rate of tumor growth were evaluated, the changes in D-lactic acid, diamine oxidase (DAO), endotoxin and IgG were evaluated by ELISA, and the expression of ZO-1 was detected by gelatin zymography.

RESULTS: Compared to the model group, tumor weight in the YQFS group and combination therapy group were significantly decreased ($2.29 \text{ g} \pm 0.14 \text{ g}$ vs $1.47 \text{ g} \pm 0.10 \text{ g}$, $1.24 \text{ g} \pm 0.11 \text{ g}$, both $P < 0.05$). Compared to the model group, D-lactic acid, DAO, endotoxin and IgG were decreased after treatment with YQFS (all $P < 0.05$). Immunohistochemistry analysis revealed that the levels of ZO-1 in the YQFS group, 5-Fu group and combination therapy group were significantly increased compared to the model group (all $P < 0.05$).

CONCLUSION: YQFS significantly inhibits tumor growth and protects the intestinal mucosal barrier function in mouse with gastric cancer possibly via mechanisms associated with altering the expression of ZO-1.

© 2013 Baishideng. All rights reserved.

Key Words: Gastric cancer; Mucosal barrier; Zonula occludens-1; Yi-Qi-Fu-Sheng Recipe

Deng WL, Lv SQ, Ren XJ, Wang XY, Wang QL, Lu M. Effect of Yi-Qi-Fu-Sheng Recipe on mucosal barrier in an orthotopic transplant mouse model of gastric cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2013; 21(11): 951-956 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/951.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i11.951>

摘要

目的: 探讨益气复生方对原位移植荷胃癌小鼠的抑瘤作用及其对免疫功能的影响。

方法: 建立MFC胃癌原位移植瘤小鼠模型, 随机分为5组: 空白对照组、模型组、5-氟尿嘧啶(5-fluorouracil, 5-Fu)组、益气复生方组及益气复生方联合5-Fu组, 每组10只。给药14 d后处死, 测量各组瘤体质量并计算每组小鼠的抑瘤率。

■背景资料

放化疗是肿瘤术后的主要辅助治疗手段, 但化疗药物在抑杀癌细胞的同时, 也损害机体的正常反应, 破坏机体内环境平衡, 导致胃肠道黏膜上皮细胞充血水肿, 引起肠道屏障功能障碍。中药益气复生方具有明显减轻化疗引起的消化反应的作用, 但作用机制尚不明确。

■同行评议者

杜雅莉, 教授, 哈尔滨医科大学附属第二医院消化内科

■相关报道

本课题组前期临床研究已经证实益气复生方具有明显减轻化疗引起的消化系反应的作用,同时卢璐等报道,参苓白术散加味大黄通过促进NIH小鼠小肠Lp-PLA2、LZM的分泌化疗引起的消化系反应,发挥其保护肠黏膜屏障功能的作用。

采用ELISA等方法检测荷胃癌小鼠D-乳酸、二胺氧化酶、内毒素、IgG的变化;进行肠内黏膜组织的病理分析;免疫组织化学法检测益气复生方对荷瘤小鼠紧密连接蛋白-1(zonula occluden-1, ZO-1)表达的影响。

结果: 模型组小鼠胃癌移植瘤质量为 $2.29 \text{ g} \pm 0.14 \text{ g}$, 益气复生方干预后, 瘤体质量下降为 $1.47 \text{ g} \pm 0.10 \text{ g}$, 益气复生方联合5-Fu组则下降至 $1.24 \text{ g} \pm 0.11 \text{ g}$ ($P < 0.05$); 肠黏膜病理分析结果显示, 益气复生方治疗后, 肠黏膜绒毛较模型组恢复显著, 细胞坏死减轻; ELISA结果显示小鼠外周血中D-乳酸、二胺氧化酶、内毒素、IgG含量均比模型组降低 ($P < 0.05$); 免疫组织化学结果显示, 益气复生方治疗后, 与模型组的30%相比, 5-Fu组、益气复生方组以及益气复生方联合5-Fu组的ZO-1蛋白表达水平明显上调 ($P < 0.05$)。

结论: 益气复生方可以增强机体免疫功能, 具有明确的抑瘤作用, 其抗肠癌作用与抑制ZO-1的表达有关。

© 2013年版权归Baishideng所有。

关键词: 胃癌; 肠黏膜屏障; ZO-1; 益气复生方

核心提示: 本研究首次发现益气复生方在抗肿瘤的同时还具有保护肠黏膜屏障功能的作用, 其作用机制可能与抑制紧密连接蛋白-1(zonula occluden-1)表达、改善小鼠肠黏膜通透性有关。

邓晓利, 吕书勤, 任小娟, 王昕宇, 王巧琳, 陆明. 益气复生方对胃癌原位移植瘤小鼠肠黏膜屏障的影响. 世界华人消化杂志 2013; 21(11): 951-956 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/951.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i11.951>

0 引言

胃癌是一种常见的恶性肿瘤, 在我国, 胃癌的发病率居第2位, 但死亡率则位居第1位^[1,2], 严重危害人类健康. 多数胃癌发现时已经是中晚期, 对于手术后及失去手术机会或转移性胃癌患者均应该应用化疗、放疗等手段综合治疗, 但放疗同时, 也损害机体的正常反应, 破坏机体内环境平衡, 致使本已失衡的机体失调更加恶化, 并易致胃肠道黏膜上皮细胞充血水肿, 导致肠道屏障功能障碍, 出现恶心、呕吐、腹泻、便秘等胃肠功能失调的临床症状^[3-5]. 长期的临床实践证明^[6-8], 中医药在肠道黏膜屏障功能方面具有明显的保护作用, 中药保护肠屏障功能的研

究已取得了很大进展, 其疗效和优势也逐步得到肯定. 益气复生方是本院治疗肿瘤的多年临床经验方, 临床用于改善胃肠道反应效果明显. 本实验体内构建原位移植荷胃癌小鼠模型, 观察益气复生方原位移植小鼠胃癌的抑瘤作用及其对小鼠免疫功能的影响, 以探讨益气复生方的抗胃癌作用, 为其在临床应用提供实验依据。

1 材料和方法

1.1 材料 小鼠MFC胃癌细胞购自上海细胞研究所. 清洁级昆明小鼠50只, 体质量 $20 \text{ g} \pm 2 \text{ g}$, 由新疆医科大学动物实验中心提供. 甲醇、无水乙醇、0.6%戊巴比妥钠购自天津市巴斯夫化工有限公司; CKX41/U-RFLT50荧光倒置显微镜购自日本OLYMPUS; 5804R高速冷冻离心机购自德国Eppendorf公司; Biophotometer生物分光光度计购自Bio-Rad公司; AnnexinV/FIFC Kit购自美国BD Biosciences公司; PI和RNase购自美国BD Biosciences公司用; ELISA试剂盒购自日本IBL公司; SABCD免疫组织化学试剂盒购自武汉博士德生物公司; 紧密连接蛋白-1(zonula occluden-1, ZO-1)抗体购自美国CST公司。

1.2 方法

1.2.1 细胞培养: 小鼠MFC胃癌细胞于含10%小牛血清的RPMI 1640培养液(含青霉素、链霉素各100 U/mL中, 37 °C、5%CO₂、饱和湿度培养箱中常规培养。

1.2.2 益气复生方的制备: 益气复生方由党参20 g、黄芪20 g、茯苓20 g、炒白术15 g、肉豆蔻15 g、八月札15 g等药物组成, 以上药物均购自新疆维吾尔自治区中医院中药房. 按比例取上述药材, 加8倍量的水, 浸渍1 h, 武火煮沸后文火煎煮0.5 h, 滤过, 滤渣再加6倍量的水煎煮0.5 h, 滤过. 滤液合并浓缩至每毫升药液中含1 g生药. 4 °C保存备用。

1.2.3 MFC胃癌原位移植瘤小鼠模型的制备与给药: 选取昆明种小鼠50只, 雌雄各半, 随机分成5组, 每组10只. 实验小鼠术前12 h禁食, 4 h禁水. 层流室无菌条件下, 0.6%戊巴比妥钠40 mg/kg, 腹腔注射麻醉. 切开腹壁组织, 充分暴露胃体, 取无菌传代MFC胃癌细胞悬液0.2 mL, 其浓度为 $1 \times 10^7/\text{mL}$, 于胃大弯浆膜下缓慢进针0.5-0.7 cm, 将细胞悬液全部注入浆膜层, 可见形成透亮小泡状隆起后, 缓慢退针, 防止细胞悬液自针孔漏出, 逐层结节缝合腹膜及腹壁, 关腹. 术后各组小鼠分笼, 庆大霉素蒸馏水混合液及适量蛋黄与饲料混合喂养. 逐日观察. 种植后7-9 d, 可于

表 1 益气复生方对荷瘤小鼠的抑瘤作用

分组	剂量[C/(mg·kg)]	瘤质量(m/g)	抑瘤率(%)
模型组		2.29 ± 0.14	—
益气复生方组	40 000	1.47 ± 0.10 ^a	35.80
5-Fu组	20	1.37 ± 0.16 ^a	39.80
益气复生方+5-Fu组	40 000 ± 20	1.24 ± 0.11 ^a	45.80

^a $P < 0.05$ vs 模型组. 5-Fu: 5-氟尿嘧啶.

左上腹部触及不规则肿物, 表面凹凸不平, 质硬, 界限尚清. 经病理证实为小鼠胃低分化胃癌, 可认为肿瘤种植成功.

各组给予对应治疗, 中药组(益气复生方组)给予中药灌胃, 按照40 g/(kg·d), 1次/d, 0.5 mL/次, 共14 d. 西药组(5-Fu组): 采用5-Fu, 按照20 mg/kg剂量腹腔注射0.2 mL, 1次/d, 连续5 d. 中药+西药组(益气复生方组+5-Fu): 给予中药灌胃, 按照规定剂量, 1次/d, 0.5 mL/L, 共14 d, 同时给予5-Fu, 按照20 mg/kg剂量腹腔注射0.2 mL, 1次/d, 连续5 d. 处死小鼠后取出瘤体测量各组瘤体的质量, 计算各组小鼠肿瘤生长抑制率. 抑瘤率: (模型组平均瘤质量-实验组平均瘤质量)/模型组平均瘤质量 × 100%.

1.2.4 酶联免疫吸附法(ELISA)检测益气复生方对各组小鼠外周血中D-乳酸、二胺氧化酶、内毒素、IgG的影响: 各组小鼠予相应治疗14 d后处死, 经眼眶收集血液0.4-0.9 mL于抗凝管, 室温自然凝固10-20 min, 离心20 min左右(3 000 r/min), 仔细收集上清, 按ELISA试剂盒说明书检测血清中D-乳酸、二胺氧化酶、内毒素、IgG水平. 显色后用酶标仪读A值, 再以建立的标准曲线换算出检测指标的真实含量.

1.2.5 肠黏膜组织形态学分析: 取各组相同位置的肠管生理盐水冲洗后, 10%甲醛液固定, 石蜡包埋, 切片厚度约4 μm, HE染色, 光镜下观察病理学改变, 图像分析仪进行形态定量检测, 分别测定3张非连续切片各10个绒毛的绒毛高度, 绒毛面积, 取其均值表示.

1.2.6 免疫组织化学(EnVision)法检测小鼠肠黏膜ZO-1的表达: 取各组小鼠胃肠黏膜在140 g/L甲醛固定液中固定4 h. 常规洗涤、各级乙醇梯度脱水; 二甲苯透明; 浸蜡、包埋、切片. 常规4 μm石蜡切片, 58 °C烤24 h, 常规二甲苯脱蜡至水; 微波抗原修复, 室温自然冷却; 羊血清封闭; 加入一抗; 滴加EnVision二抗(HRP-R), 显色; 苏

木素复染, 常规树脂封片; 镜下观察, 阳性产物为棕黄色或棕褐色, 背景为蓝紫色. 每批染色均用已知的阳性切片做阳性对照, 用PBS代替一抗做阴性对照.

统计学处理 采用SPSS13.0统计软件包处理数据. 各组数据采用mean ± SD表示, 两独立样本均数比较, 采用independent-samples *t* test, 多样本均数比较采用单因素方差分析, 均数间两两比较采用SNK-*q*检验(Student-Newman-Keuls法), 求出组间差异. $P < 0.05$ 为有统计学意义, $P < 0.01$ 为有显著性意义.

2 结果

2.1 益气复生方对MFC胃癌原位移植瘤小鼠模型的影响 与模型组相比, 益气复生方组、5-Fu组以及益气复生方联合5-Fu组小鼠胃癌原位移植瘤体积明显减小($P < 0.01$). 但益气复生方联合5-Fu组与5-Fu组比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$, 表1).

2.2 益气复生方对小鼠血清D-乳酸、二胺氧化酶、内毒素、IgG含量的影响 ELISA结果发现, 与空白组相比, 模型组小鼠血清D-乳酸、二胺氧化酶、内毒素、IgG的检测值有极显著差异($P < 0.01$); 与模型组相比, 中药组、西药组、联合组有统计学意义($P < 0.05$); 与模型组相比, 中药组、西药组、联合组3组中联合组更接近模型组(表2).

2.3 胃癌组织的病理学改变 光镜下见空白组肠黏膜绒毛结构正常, 排列整齐. 模型组的肠黏膜绒毛完整性被破坏, 部分绒毛坏死脱落、稀疏、变短, 排列紊乱. 中药组、西药组、联合组肠黏膜绒毛较模型组相比明显恢复, 肠黏膜绒毛尚完整(图1).

2.4 益气复生方对ZO-1蛋白的影响 免疫组织化学法检测结果显示, 与模型组的30%相比, 5-Fu组、益气复生方组以及益气复生方联合5-Fu组

■应用要点

本研究有助于减轻化疗引起的消化系统症状, 改善肠道屏障功能障碍, 并为肿瘤的诊治提供更充分的理论依据.

■同行评价

本文发现益气复生方在抗肿瘤的同时还具有保护肠黏膜屏障功能的作用,有助于减轻化疗引起的消化系症状,改善肠道屏障功能障碍,其机制可能与抑制ZO-1表达、改善小鼠肠黏膜通透性有关,为肿瘤的诊治提供更充分的理论依据。

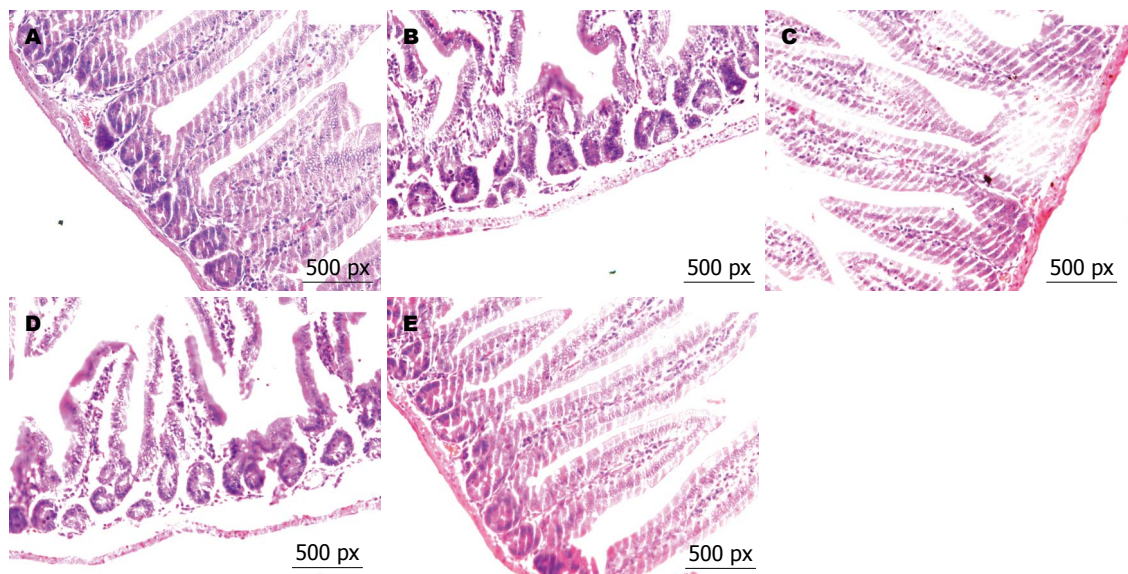


图1 光镜下小鼠肠组织形态学的改变($\times 500$). A: 空白对照组; B: 模型组; C: 益气复生方组; D: 5-氟尿嘧啶组; E: 益气复生方+5-氟尿嘧啶组.

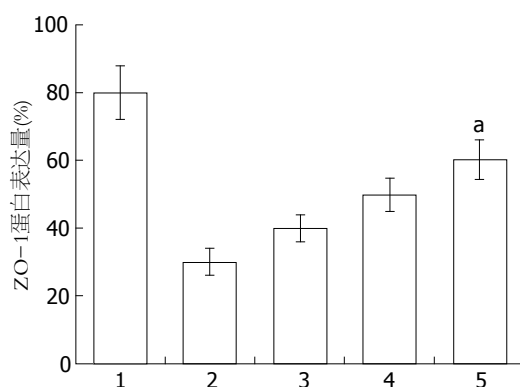


图2 益气复生方对ZO-1蛋白的影响($n = 10$, mean \pm SD). 1: 空白对照组; 2: 模型组; 3: 5-氟尿嘧啶组; 4: 益气复生方组; 5: 益气复生方+5-氟尿嘧啶组。^a $P < 0.05$ vs 模型组. ZO-1: 紧密连接蛋白1.

的ZO-1蛋白表达水平明显上调,其中益气复生方联合5-Fu组与模型组相比,差异有统计意义($P < 0.05$,图2).

3 讨论

胃癌是世界范围内最常见的恶性肿瘤之一^[9],由于胃癌早期缺乏特异性的临床症状,多数胃癌发现时已经是中晚期,部分病例难以根治性切除,对于手术后及失去手术机会或转移性胃癌患者均应该应用化疗、放疗等手段综合治疗,以提高患者的生存质量,降低复发率,延长患者生存期,提高治愈率^[10-12].但放化疗在抑杀癌细胞的同时,也损害机体的正常反应,破坏机体内环境平衡,致使本已失衡的机体失调更加恶化,

并易致胃肠道黏膜上皮细胞充血水肿^[13],导致肠道屏障功能障碍,出现恶心、呕吐、腹泻、便秘等胃肠功能失调的临床症状^[14].

D-乳酸是肠道固有菌群发酵后的代谢终产物,哺乳动物机体的各种组织均不产生D-乳酸,也没有快速代谢分解D-乳酸的酶系统,正常情况下不能穿越肠屏障,因此,血浆中的D-乳酸基本来源于肠道,可作为肠屏障损伤及菌群失调的评价指标^[15].二胺氧化酶(diamine oxidase, DAO)是具有高度活性的细胞内酶,其活性与绒毛高度及肠黏膜细胞的核酸和蛋白合成密切相关^[16].小肠黏膜屏障功能衰竭时,肠黏膜细胞脱落入肠腔,DAO进入肠细胞间隙淋巴管和血流,使血DAO升高^[17-19].因此,血DAO活性可反映肠道损伤和修复情况.临床检测发现^[20],肠黏膜损伤的患者中D-乳酸和DAO的升高往往伴有内毒素的增加,其原因主要是肠道屏障功能受损时,菌群失调,小肠内毒素则会过度表达.本实验结果显示模型组小鼠血清D-乳酸、DAO、内毒素水平较空白对照组均明显升高($P < 0.01$),提示构建MFC胃癌原位移植瘤模型后,小鼠肠黏膜屏障功能衰竭,肠黏膜通透性增加,大量肠黏膜细胞坏死、脱落.

近年来,中医药在肠道黏膜屏障功能方面具有明显的保护作用^[21-23].中药保护肠屏障功能的研究已取得了很大进展,其疗效和优势也逐步得到肯定.因此我们根据中医“顾护胃气”的理论,以临床疗效为基础,选择我院经验方益气复

表 2 益气复生方对小鼠血清D-乳酸、二胺氧化酶、内毒素、IgG含量的影响 ($n = 10$, mean \pm SD)

	D-乳酸	二胺氧化酶	内毒素	IgG
空白对照组	729.85 \pm 37.63	9.38 \pm 0.99	0.211 \pm 0.03	3.62 \pm 0.38
模型组	938.03 \pm 196.28 ^b	29.37 \pm 9.24 ^b	0.48 \pm 0.17 ^b	5.64 \pm 1.41 ^b
益气复生方组	839.90 \pm 158.86 ^c	11.11 \pm 3.25 ^d	0.35 \pm 0.13 ^d	3.98 \pm 0.46 ^d
5-Fu组	805.45 \pm 50.08 ^c	14.92 \pm 7.28 ^d	0.30 \pm 0.09 ^d	3.81 \pm 0.63 ^c
益气复生方+5-Fu组	805.40 \pm 133.88 ^c	9.78 \pm 2.20 ^d	0.26 \pm 0.06 ^d	4.52 \pm 0.73 ^c

^b $P < 0.01$ vs 空白对照组; ^c $P < 0.05$, ^d $P < 0.01$ vs 模型组. 5-Fu: 5-氟尿嘧啶.

生方为研究对象, 探讨其保护肠道黏膜屏障机制. 益气复生方由生党参、黄芪、苦豆子、八月札等组成, 具有“益胃气”、“调中焦”之功效. 前期结果显示发现, 该方以党参、黄芪大补元气、健脾养胃, 白术、豆蔻等健脾燥湿醒脾开胃, 与补益药合用以防滋腻, 共奏健脾益气, 复生中气之效, 从而实现了带瘤生存, 提高胃癌患者的生存质量和远期疗效.

为了进一步探讨“益气复生方”对胃癌的治疗机制, 我们从肠道屏障功能角度入手, 通过建立小鼠MFC胃癌原位移植瘤模型, 给予化疗药5-Fu, 中药益气复生方以及益气复生方联合5-Fu进行干预, 结果发现益气复生方作用荷瘤小鼠后, 抑瘤率达35.80%, 高于5-Fu组($P > 0.05$), 与对照组相比, 差异有统计学意义($P < 0.05$). 同时病理切片结果证实, 治疗组(5-Fu组、益气复生方组、益气复生方联合5-Fu组)小鼠的肠黏膜炎症病理损伤程度较模型组有显著的减轻, 其中益气复生方联合5-Fu组的肠黏膜损伤程度最小, 接近空白对照组. 提示益气复生方可以在化疗药物造成肠黏膜损伤的基础上对肠黏膜屏障进行保护和修复. 这与张仁岭报道的四君子汤加大黄能降低脓毒症大鼠肠黏膜通透性, 防止肠道细菌易位, 保护肠黏膜屏障功能的实验结果相一致^[24]. 本实验进一步研究发现, 经益气复生方治疗后, 小鼠外周血中D-乳酸和DAO含量比模型组明显降低($P < 0.05$), 内毒素和IgG两项指标呈现基本一致的变化趋势. 说明益气复生方能修复胃癌小鼠受损肠黏膜, 改善肠黏膜通透性, 保护肠道屏障功能. 结果与益气活血祛风中药保护肠道屏障功能的作用机制相同, 提出益气活血祛风中药是通过下调大鼠血清IgG含量, 来改善致敏大鼠肠黏膜通透性, 保护肠道屏障功能的^[25].

ZO-1是紧密连接相关的蛋白的成员之

一^[26,27]. 研究表明, ZO-1作为连接跨膜蛋白和细胞骨架蛋白的桥梁蛋白, 是维持肠上皮细胞黏膜屏障完整性的重要结构, 因此ZO-1的缺失是肠上皮细胞黏膜屏障受损的标志之一^[28-30]. 本研究发现ZO-1在胃癌小鼠肠组织中表达增强, 益气复生方治疗后, 肠黏膜组织中ZO-1表达水平较模型组明显升高, 说明益气复生方可以增加肠黏膜的ZO-1含量, 提示益气复生方可能是通过增加ZO-1的表达水平来改善胃癌小鼠肠黏膜通透性, 保护肠道屏障功能的.

总之, 本研究在构建MFC胃癌原位移植瘤小鼠模型的基础上, 采用具有“益胃气”之功效的益气复生方进行干预, 结果发现益气复生方可以抑制MFC小鼠胃癌原位移植瘤的生长, 降低小鼠血清D-乳酸、二胺氧化酶、内毒素、IgG的表达, 其机制可能与抑制ZO-1表达、改善小鼠肠黏膜通透性, 保护肠道屏障功能有关. 因此, 明确益气复生方在胃癌中的作用及具体机制, 将有助于我们更深入认识益气复生方的功效, 也为临床寻找有效的治疗靶点提供参考.

4 参考文献

- Cervantes A, Roda D, Tarazona N, Roselló S, Pérez-Fidalgo JA. Current questions for the treatment of advanced gastric cancer. *Cancer Treat Rev* 2013; 39: 60-67 [PMID: 23102520 DOI: 10.1016/j.ctrv.2012.09.007]
- Kanat O, O'Neil BH. Metastatic gastric cancer treatment: a little slow but worthy progress. *Med Oncol* 2013; 30: 464 [PMID: 23335104 DOI: 10.1007/s12032-013-0464-4]
- 所剑, 王大广, 刘泽锋. 早期胃癌诊断和治疗. *中国实用外科杂志* 2011; 31: 717-719
- 李爱琳, 王振宁. 胃癌放射治疗进展. *中国实用外科杂志* 2011; 31: 723-725
- 张捷, 张咏梅, 于韦韦. XELOX方案治疗晚期胃癌104例. *当代医学* 2011; 17: 138-139
- 刘小南, 霍婷婷, 王为忠, 管文贤. 参附注射液对大鼠胰腺移植受体小肠肠黏膜屏障的保护作用. *消化外科* 2005; 4: 341-345
- 高允海. 丹参对急性胰腺炎大鼠肠黏膜屏障功能和免疫功能的影响. *中国医药指南* 2012; 10: 516-518

- 8 张仁岭, 张胜华, 冯寿全. 四君子汤加味对胃肠道手术后肠粘膜屏障功能的作用. 中国中西医结合外科杂志 2006; 12: 6-9
- 9 Corso G, Seruca R, Roviello F. Gastric cancer carcinogenesis and tumor progression. *Ann Ital Chir* 2012; 83: 172-176 [PMID: 22595727]
- 10 Blum MA, Takashi T, Suzuki A, Ajani JA. Management of localized gastric cancer. *J Surg Oncol* 2013; 107: 265-270 [PMID: 23303654 DOI: 10.1002/jso.23183]
- 11 Higashi D, Seki K, Ishibashi Y, Egawa Y, Koga M, Sasaki T, Hirano K, Mikami K, Futami K, Maekawa T, Sudo M. The effect of lentinan combination therapy for unresectable advanced gastric cancer. *Anticancer Res* 2012; 32: 2365-2368 [PMID: 22641676]
- 12 Lim JS, Jin SH, Kim SB, Lee JI. Effect of bisphosphonates on bone mineral density and fracture prevention in gastric cancer patients after gastrectomy. *J Clin Gastroenterol* 2012; 46: 669-674 [PMID: 22504799 DOI: 10.1097/MCG.0b013e31824f1af4]
- 13 陈海龙, 冯立民, 关凤林. 阳明腑实证患者肠粘膜屏障功能的改变及复方大承气汤干预作用的临床观察. 中医杂志 2003; 44: 672-673
- 14 钱锋, 余佩武, 李前伟. 生长激素对肠粘膜屏障保护作用的临床研究. 第三军医大学学报 2002; 24: 865-867
- 15 曹霞. 肠黏膜屏障功能异常与炎症性肠病. 胃肠病学 2011; 16: 379-381
- 16 Naila A, Flint S, Fletcher GC, Bremer PJ, Meerdink G, Morton RH. Prediction of the amount and rate of histamine degradation by diamine oxidase (DAO). *Food Chem* 2012; 135: 2650-2660 [PMID: 22980854 DOI: 10.1016/j.foodchem.2012.07.022]
- 17 黎君友, 吕艺. 二胺氧化酶在创伤后肠道损伤中变化及意义. 中国危重病急救医学 2000; 8: 482-484
- 18 Kamei H, Hachisuka T, Nakao M, Takagi K. Quick recovery of serum diamine oxidase activity in patients undergoing total gastrectomy by oral enteral nutrition. *Am J Surg* 2005; 189: 38-43 [PMID: 15701488 DOI: 10.1016/j.amjsurg.2004.03.015]
- 19 Namikawa T, Fukudome I, Kitagawa H, Okabayashi T, Kobayashi M, Hanazaki K. Plasma diamine oxidase activity is a useful biomarker for evaluating gastrointestinal tract toxicities during chemotherapy with oral fluorouracil anti-cancer drugs in patients with gastric cancer. *Oncology* 2012; 82: 147-152 [PMID: 22433290 DOI: 10.1159/000336799]
- 20 阮鹏, 张全荣, 龚作炯, 杨丽华. 肝炎肝硬化患者血浆D-乳酸、二胺氧化酶和内毒素的检测及其临床意义. 临床内科杂志 2004; 21: 93-95
- 21 鲁召欣, 高翠翠, 张明, 张众慧, 姜志明, 杨君, 徐拥庆, 李涛. 解建益气通腑逐瘀方灌肠疗法对脓毒症患者肠道黏膜屏障功能的影响. 世界华人消化杂志 2009; 17: 2530-2533
- 22 蔡治方, 兑丹华, 王俊, 李继志. 清胰Ⅱ号方对重症急性胰腺炎大鼠肠黏膜屏障功能的影响. 中国中西医结合杂志 2012; 32: 490-493
- 23 邹积骏, 张家衡, 徐瑶, 罗琼. 枳术汤加味对大鼠肠黏膜屏障功能保护作用的研究. 浙江中医杂志 2009; 44: 568-569
- 24 张仁岭, 张胜华, 冯寿全. 四君子汤加大黄对脓毒症大鼠肠黏膜屏障功能的保护作用. 中国中西医结合消化杂志 2006; 14: 160-163
- 25 武彩霞, 李娜. 益气活血祛风对致敏大鼠血清IgE及肠黏膜屏障功能的影响. 陕西中医 2011; 32: 363-365
- 26 李秋霞, 罗茂林, 李茹柳, 陈蔚文. 紧密连接蛋白ZO-1研究概述. 广州中医药大学学报 2007; 24: 523-526
- 27 Ellencrona K, Syed A, Johansson M. Flavivirus NS5 associates with host-cell proteins zonula occludens-1 (ZO-1) and regulating synaptic membrane exocytosis-2 (RIMS2) via an internal PDZ binding mechanism. *Biol Chem* 2009; 390: 319-323 [PMID: 19199833 DOI: 10.1515/BC.2009.041]
- 28 Umeda K, Ikenouchi J, Katahira-Tayama S, Furuse K, Sasaki H, Nakayama M, Matsui T, Tsukita S, Furuse M, Tsukita S. ZO-1 and ZO-2 independently determine where claudins are polymerized in tight-junction strand formation. *Cell* 2006; 126: 741-754 [PMID: 16923393 DOI: 10.1016/j.cell.2006.06.043]
- 29 王颖, 佟静, 王炳元. 乙醇对肠上皮细胞紧密连接蛋白ZO-1表达的影响. 山西医药杂志 2012; 41: 858-860
- 30 卢璐, 谢建群, 郭春荣. 中药清肠栓对溃疡性结肠炎大鼠结肠黏膜紧密连接蛋白ZO-1、occludin的影响. 世界华人消化杂志 2011; 19: 2322-2327

编辑 田滢 电编 鲁亚静



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2013年版权归Baishideng所有

• 消息 •

2012年度《世界华人消化杂志》发文情况

本刊讯 2012-01-01/2012-12-31,《世界华人消化杂志》共收到稿件1539篇,退稿887篇,退稿率57.63%,发表文章652篇,所有文章均经过编委专家同行评议。其中,发表述评34篇(5.21%),基础研究94篇(14.42%),临床研究61篇(9.36%),焦点论坛20篇(3.07%),文献综述114篇(17.48%),研究快报86篇(13.19%),临床经验222篇(34.05%),病例报告21篇(3.22%);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!(《世界华人消化杂志》编辑部)

阻断肾素-血管紧张素-醛固酮系统不同环节抗大鼠肝纤维化的实验研究

焦占江, 周杰, 崔忠林, 钱建平, 曾德华

焦占江, 周杰, 崔忠林, 钱建平, 南方医科大学南方医院肝胆外科 广东省广州市 510515

曾德华, 福州总医院病理科 福建省福州市 350025

焦占江, 博士, 主要从事肝纤维化疾病的基础及临床研究。

广东省自然科学基金资助项目, No. S2011010003901

作者贡献分布: 本研究由焦占江与周杰设计; 研究过程由焦占江, 崔忠林, 钱建平及曾德华操作完成; 数据分析与论文写作由焦占江完成。

通讯作者: 周杰, 510515, 广东省广州市大道北路1838号, 南方医科大学南方医院肝胆外科. zhoujie01@medmail.com.cn
电话: 020-61641701

收稿日期: 2012-09-28 修回日期: 2012-12-25

接受日期: 2013-03-21 在线出版日期: 2013-04-18

Preventive effect of blockage of renin-angiotensin-aldosterone system at different levels against hepatic fibrosis in rats

Zhan-Jiang Jiao, Jie Zhou, Zhong-Lin Cui, Jian-Ping Qian, De-Hua Zeng

Zhan-Jiang Jiao, Jie Zhou, Zhong-Lin Cui, Jian-Ping Qian, Department of Hepatobiliary Surgery, Southern Hospital, Southern Medical College, Guangzhou 510515, Guangdong Province, China

De-Hua Zeng, Department of Pathology, Fuzhou General Hospital, Fuzhou 350025, Fujian Province, China

Supported by: the Natural Science Foundation of Guangdong Province, No. S2011010003901

Correspondence to: Jie Zhou, Department of Hepatobiliary Surgery, Southern Hospital, Southern Medical College, 1838 North Avenue, Guangzhou 510515, Guangdong, China. zhoujie01@medmail.com.cn

Received: 2012-09-28 Revised: 2012-12-25

Accepted: 2013-03-21 Published online: 2013-04-18

Abstract

AIM: To observe the preventive effect of blockage of the renin-angiotensin-aldosterone system at different levels against hepatic fibrosis in rats and to explore the possible mechanisms involved.

METHODS: Fifty 6-week-old SD rats were equally randomized into five groups: normal control group, model group, captopril group, losartan group and Spironolactone group. The normal group received subcutaneous injection of olive oil, while the other groups received subcutane-

ous injection of CCl_4 to induce hepatic fibrosis. Next day, rats of the three treatment groups were injected daily with captopril 60 mg/kg, losartan 10 mg/kg and Spironolactone 100 mg/kg, respectively, while the control group and model group were given equal volume of normal saline. All rats were sacrificed at 8 wk. Hepatic fibrosis was evaluated by hematoxylin-eosin staining and Masson staining. The expression of transforming growth factor $\beta 1$ and connective tissue growth factor was assessed by real-time PCR and Western blot.

RESULTS: Compared to the model group, the progression of hepatic fibrosis was significantly inhibited in the captopril group, losartan group and spironolactone group. The expression of transforming growth factor $\beta 1$ and connective tissue growth factor in liver tissue was significantly higher in the model group than in the control group (all $P < 0.05$), but was significantly decreased in the captopril group, losartan group and spironolactone group compared to the model group (all $P < 0.05$). There was no significant difference in the expression of transforming growth factor $\beta 1$ and connective tissue growth factor among the three treatment groups.

CONCLUSION: Blockage of the renin-angiotensin-aldosterone system at different levels could suppress the progression of hepatic fibrosis in rats possibly *via* mechanisms associated with inhibition of expression of transforming growth factor $\beta 1$ and connective tissue growth factor.

© 2013 Baishideng. All rights reserved.

Key Words: Renin-angiotensin-aldosterone system; Hepatic fibrosis; Transforming growth factor $\beta 1$; Connective tissue growth factor

Jiao ZJ, Zhou J, Cui ZL, Qian JP, Zeng DH. Preventive effect of blockage of renin-angiotensin-aldosterone system at different levels against hepatic fibrosis in rats. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2013; 21(11): 957-962 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/957.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i11.957>

■背景资料

肝纤维化是诸多肝病共同的病理改变。转化生长因子 $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$)及结缔组织生长因子(CTGF)在肝纤维化形成过程中起着重要的作用。肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)为一内分泌系统,具有广泛的生物学效应,研究表明,肝脏局部的RAAS参与肝纤维化的发展。

■同行评议者

高润平, 教授, 吉林大学第一医院肝胆胰内科; 姚鹏, 副教授, 中国人民解放军北京军区总医院全军肝病中心

■ 研发前沿

TGF- β 1在调控纤维化发生发展的过程中起核心作用,促进肝脏间质细胞分化和增殖,增加ECM的沉积,抑制其降解;CTGF在肝纤维化的晚期仍高表达,可能与CTGF持续的致纤维化作用密切相关。实验证实,CTGF抑制剂可选择性地封闭TGF- β 的致纤维化负面效应,CTGF可能是扳动肝纤维化发生、发展的总开关。

摘要

目的: 探讨阻断肾素-血管紧张素-醛固酮系统不同环节抗大鼠肝纤维化的作用及其机制。

方法: 取6周龄SD大鼠50只,随机分为正常对照组、模型组、卡托普利组、氯沙坦组和螺内酯组,每组10只。正常对照组皮下注射橄榄油,其余大鼠给予40%CCl₄腹壁皮下注射,3 mL/kg,首剂加倍,1次/3 d,制备大鼠肝纤维化模型;次日,卡托普利组给予血管紧张素转换酶抑制剂卡托普利60 mg/kg、氯沙坦组给予血管紧张素II的I型受体阻断剂氯沙坦10 mg/kg、螺内酯组给予醛固酮受体拮抗剂螺内酯100 mg/kg,模型组和正常对照组给予等量的生理盐水,1次/d,均经胃管内灌注,各组动物均于第8周处死,取材,HE染色和Masson染色观察肝组织病理变化,分别应用Real-time PCR及Western blot法检测肝组织转化生长因子 β 1及结缔组织生长因子mRNA和蛋白质表达情况。

结果: 与模型组相比,卡托普利组、氯沙坦组和螺内酯组肝纤维化程度较模型组明显减轻;肝组织转化生长因子 β 1及结缔组织生长因子mRNA和蛋白质表达:模型组高于正常对照组($P<0.05$);卡托普利组、氯沙坦组、螺内酯组较模型组均显著下降($P<0.05$),卡托普利组、氯沙坦组、螺内酯组间无差异($P>0.05$)。

结论: 阻断肾素-血管紧张素-醛固酮系统不同环节均可抑制肝纤维化形成,其作用机制可能与其显著抑制转化生长因子 β 1及结缔组织生长因子表达有关。

© 2013年版权归Baishideng所有。

关键词: 肾素-血管紧张素-醛固酮系统;肝纤维化;转化生长因子 β 1;结缔组织生长因子

核心提示: 运用CCl₄诱导的大鼠肝纤维化模型,说明阻断肾素-血管紧张素-醛固酮系统不同环节对实验性大鼠肝纤维化具有抑制作用。

焦占江, 周杰, 崔忠林, 钱建平, 曾德华. 阻断肾素-血管紧张素-醛固酮系统不同环节抗大鼠肝纤维化的实验研究. 世界华人消化杂志 2013; 21(11): 957-962 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/957.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i11.957>

0 引言

肝纤维化是诸多肝病共同的病理改变。转化生长因子 β 1(transforming growth factor- β , TGF- β)及结

缔组织生长因子(connective tissue growth factor, CTGF)在肝纤维化形成过程中起着重要的作用。肾素-血管紧张素-醛固酮系统(renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS)为一内分泌系统,具有广泛的生物学效应,作用于全身多个器官。除了循环系统中存在RAAS。许多器官,如心、肾、肺、胰腺及肝脏都存在局部或器官内的RAAS^[1]。研究表明,肝脏局部的RAAS参与肝纤维化的发展^[2]。虽然RAAS系统在肝病中的作用及机制还没有被完全阐明,但RAAS可能是抗肝纤维化治疗的潜在靶点。

本实验旨在通过研究阻断RAAS不同环节对CCl₄诱导的肝纤维化大鼠模型的保护作用,并对其可能机制进行探讨,为拮抗RAAS不同环节抗肝纤维化提供实验依据。

1 材料和方法

1.1 材料 6周龄清洁级SD大鼠(福建医科大学动物实验中心提供)50只,雌雄不限,体质量135-155 g,室温20℃-23℃,湿度50%-60%,精制饲料喂养。氯沙坦钾片购自杭州默沙东制药有限公司;卡托普利片(湖南湘雅制药有限公司产品);螺内酯片(杭州民生药业集团有限公司产品);Masson三色染色试剂盒购自福建迈新生物技术开发有限公司;TGF- β 1抗体、CTGF抗体、 β -actin抗体购自Abcam公司;二抗购自Cellsignaling公司。

1.2 方法

1.2.1 动物分组、模型制备及用药: 将50只大鼠按随机区组设计分为正常组、模型组、卡托普利组、氯沙坦组和螺内酯组,各10只。正常组皮下注射橄榄油,其余大鼠予40%CCl₄腹壁皮下注射,3 mL/kg,首剂加倍,1次/3 d,复制大鼠肝纤维化模型;次日,卡托普利组用血管紧张素转换酶抑制剂卡托普利60 mg/kg、氯沙坦组用血管紧张素II的I型受体阻断剂氯沙坦10 mg/kg、螺内酯组用醛固酮受体拮抗剂螺内酯100 mg/kg,模型组和正常对照组给予等量生理盐水,均经胃管灌注,1次/d。各组动物均于第8周处死,取右肝组织,液氮保存,备测。

1.2.2 观察指标: (1)观察大鼠体质量、精神、饮食、活动、死亡等一般情况;(2)肝组织病理学改变:肝组织用10%多聚甲醛固定,常规石蜡包埋,5 μ m厚连续切片,行HE和Masson染色。观察肝组织病理学改变,对肝损伤程度采用Knodell指数进行盲法比较和评分^[3],0级:无纤维化;1级:汇管区纤维化;2级:汇管区纤维化扩大;3

级: 桥接样纤维化; 4级: 肝硬化。大鼠肝组织切片Masson染色后, 每张切片选取四周及中央区域, 选取胶原纤维含量最多的视野, 采用HI-PAS-2000型计算机图像分析系统, 通过显微摄影系统摄取图像并输入图像分析系统进行灰度的变换, 使胶原纤维着色区域与背景分开, 自动记录着色面积和总面积。于100倍镜下测定胶原纤维面积百分比, 计算方法为: 胶原纤维面积/肝组织面积 $\times 100\%$ 。

1.2.3 Real-time PCR检测: 取100 mg冻存肝组织标本, 应用TRIzol法抽提组织总RNA。将总RNA进行逆转录获得cDNA。引物由Invitrogen公司合成。序列为: TGF- $\beta 1$ (166 bp)上游, 5'-ACCACTACTGCTTCAGCTCCACA-3'; 下游, 5'-TGTACTGTGTGTCCAGGCTCCAAA-3'; CTGF(153 bp)上游, 5'-TGCCTACCGACTGGAAGACACATT-3'; 下游, 5'-TCCAGCCTGCAGAAGGTATTGTCA-3'; β -actin(159 bp)上游, 5'-TTGCTGACAGGATGCAGAAGGAGA-3'; 下游, 5'-ACTCCTGCTTGCTGATCCACATCT-3'。Real-time PCR反应: 根据引物序列设置扩增程序, 94 °C 5 min、94 °C 30 s、56 °C 30 s、72 °C 30 s、72 °C 10 min; 共40个循环。在200 μ L的灭菌离心管中加入(25 μ L反应体系): 模板cDNA 0.5 μ L; 上游引物0.5 μ L; 下游引物0.5 μ L, SYBR green supermix, 12.5 μ L; 去离子水, 11 μ L。把离心管迅速放入PCR扩增仪, 按扩增程序进行PCR扩增。数据分析采用仪器自带ABI Prism 7300 SDS Software软件分析, 基因的表达量应用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法计算。

1.2.4 Western blot检测: 称取50 mg组织, 加入少量PBS匀浆, 加入蛋白裂解液100 μ L Rippa(含1%PMSF蛋白酶抑制剂), 4 °C反应20 min, 然后12 000 r/min离心30 min, 收集裂解物总蛋白, 取40 μ g组织蛋白行十二烷基磺酸钠一聚丙烯酰胺凝胶电泳(SDS-PAGE)并原位电转印至PVDF膜, PVDF膜用脱脂奶粉封闭1 h后, 加入1:1 000一抗孵育4 °C过夜, 用PBS-T洗膜3次, 每次10 min, 加入二抗, 室温孵育2 h。再用PBS-T洗膜3次, 每次5 min。洗完膜使之稍干, 按1:1加入AB显影液(与二抗HRP结合), 在Odyssey infrared imaging system中扫描。然后用ImageJ软件分析灰度值, 再进行计算灰度系数比。

统计学处理 采用SPSS11.0统计软件。数据以mean \pm SD表示, 多组计量资料比较采用方差分析, 计以 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

表 1 各组纤维化面积比、Knodell积分比较 (mean \pm SD)

分组	纤维化面积比(%)	Knodell积分
正常对照组	0.71 \pm 0.04	0.58 \pm 0.02
模型组	23.70 \pm 1.87 ^a	14.7 \pm 0.66 ^a
卡托普利组	9.95 \pm 0.57 ^{ac}	5.1 \pm 0.25 ^{ac}
氯沙坦组	11.18 \pm 0.62 ^{ac}	5.25 \pm 0.17 ^{ac}
螺内酯组	11.53 \pm 0.55 ^{ac}	5.35 \pm 0.21 ^{ac}

^a $P<0.05$ vs 正常对照组; ^c $P<0.05$ vs 模型组。

■相关报道

TGF- $\beta 1$ 在肝纤维化过程中可活化肝星状细胞, 还可促进胶原基因的表达, 从而促进细胞外基质的合成与沉积, 是肝纤维化过程中最重的始动因子之一。

2 结果

2.1 各组动物一般状态观察 各组大鼠无死亡, 正常对照组大鼠精神良好, 毛色光泽, 运动活泼, 反应敏锐, 进食、饮水正常, 体质量增加; 模型组大鼠精神萎靡, 活动少, 反应迟钝, 进食、饮水少, 体质量下降明显; 卡托普利组、氯沙坦组及螺内酯组大鼠精神、活动、反应、饮食、体质量均较模型组好。

2.2 肝组织病理变化 HE染色显示正常组见肝细胞以中央静脉为中心向周围呈放射状排列, 结构完整。模型组显示肝细胞索排列紊乱, 肝细胞呈弥漫性脂肪变性, 空泡形成, 汇管区扩大, 汇管区和肝小叶内可见淋巴细胞浸润, 假小叶形成。卡托普利组、氯沙坦组、螺内酯组治疗组见肝细胞坏死及空泡变性减少, 淋巴细胞浸润减少(图1)。Masson染色可见正常组胶原纤维在血管周围少量表达, 模型组纤维增生明显, 纤维间隔形成, 可见弓形纤维, 部分区域形成假小叶, 卡托普利组、氯沙坦组、螺内酯组胶原纤维减少, 形成的纤维间隔和假小叶明显减少(图2)。各组胶原面积以及运用Knodell指数对肝纤维化程度进行评分, 结果显示, 模型组与正常对照组比较差异有统计学意义, 卡托普利组、氯沙坦组、螺内酯组同模型组比较差异有统计学意义(表1, $P<0.05$), 而卡托普利组、氯沙坦组、螺内酯组间无差异($P>0.05$)。

2.3 大鼠肝脏TGF- $\beta 1$ mRNA及CTGF mRNA的表达 Real-time PCR结果分析显示, 肝纤维化模型组肝脏TGF- $\beta 1$ mRNA及CTGF mRNA的表达显著高于正常对照组; 卡托普利组、氯沙坦组、螺内酯组较正常对照组增高($P = 0.000$ 、 0.004 、 0.000), 较模型组显著下降($P = 0.000$ 、 0.000 、 0.000), 卡托普利组、氯沙坦组及螺内酯组间无差异($P>0.05$, 表2)。

2.4 大鼠肝脏TGF- $\beta 1$ 及CTGF蛋白的表达 运用

■应用要点

结果显示卡托普利组、氯沙坦组、螺内酯组较模型组纤维化程度明显减轻,说明阻断RAAS不同环节对实验性大鼠肝纤维化具有抑制作用。

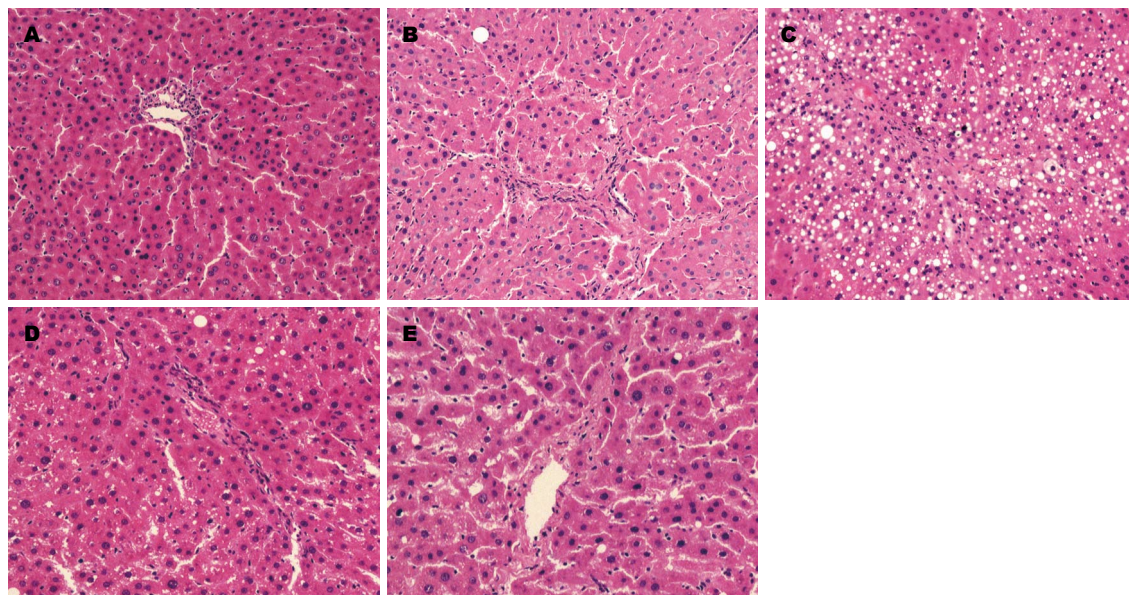


图1 肝组织HE染色($\times 100$). A: 正常对照组; B: 模型组; C: 卡托普利组; D: 氯沙坦组; E: 螺内酯组。

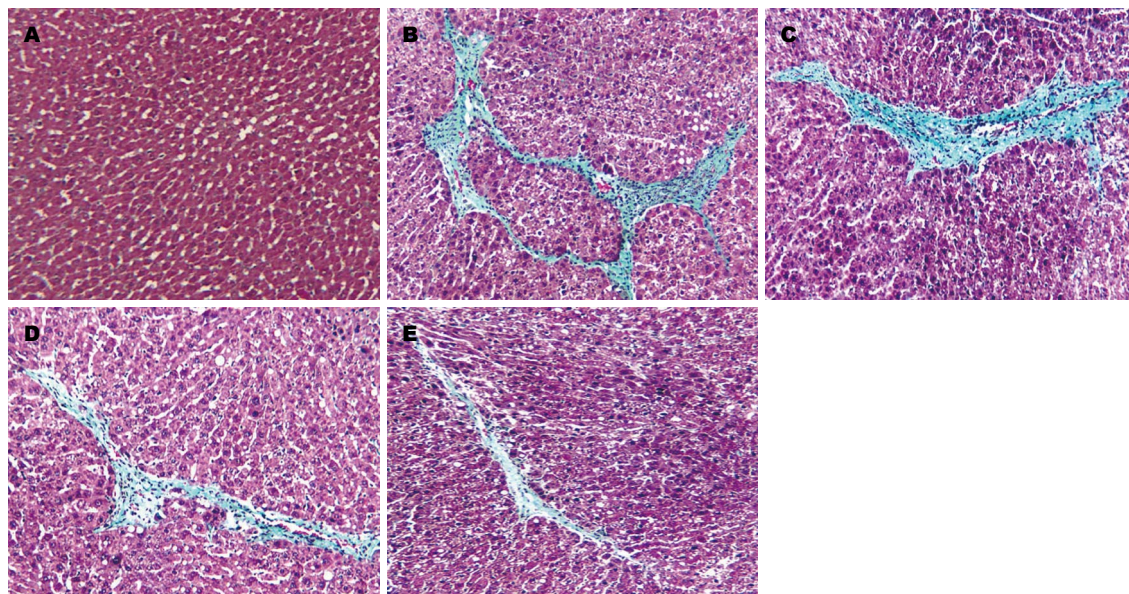


图2 肝组织Masson染色($\times 100$). A: 正常对照组; B: 模型组; C: 卡托普利组; D: 氯沙坦组; E: 螺内酯组。

Western blot法检测肝脏TGF- $\beta 1$ 及CTGF蛋白的表达,结果显示,肝纤维化模型组肝脏TGF- $\beta 1$ 及CTGF的表达显著高于正常对照组;卡托普利组、氯沙坦组、螺内酯组TGF- $\beta 1$ 及CTGF的表达高于正常对照组($P = 0.000$ 、 0.000 、 0.000),较模型组显著下降($P = 0.000$ 、 0.000 、 0.000),卡托普利组、氯沙坦组、螺内酯组间无差异($P > 0.05$, 图3, 表2)。

3 讨论

不同病因(如病毒、乙醇、寄生虫、铜铁沉积等)引起的慢性肝损伤最终导致以胶原为主的细胞外基质(extracellular matrix, ECM)成分合成增

多,降解相对不足,过多沉积在肝内引起肝纤维化^[4,5]。肝纤维化属可逆性病变,肝硬化则难以逆转。肝纤维化是肝细胞肝癌的危险因素之一^[5]。

传统的观念认为: RAAS是一个循环的内分泌系统,近年陆续研究发现,完整的RAAS生化链广泛存在于心、脑、血管、肺和肝脏等肾外组织。且与脏器纤维化密切相关。研究发现,各种慢性损害因素引起肝损伤的病理过程中,损害因素可直接或间接介导免疫病理损伤,从而导致肝星状细胞、肝窦内皮细胞、枯否细胞以及纤维化附近的炎症细胞等分泌大量的TGF- $\beta 1$;同时TGF- $\beta 1$ 又可活化星状细胞,进一步促进ECM成分的合成,同时抑制ECM的分解,

表 2 各组大鼠肝脏TGF- β 1和CTGF的mRNA及蛋白表达 (mean \pm SD)

分组	TGF- β 1 mRNA	TGF- β 1蛋白	CTGF mRNA	CTGF蛋白
正常对照组	1.0 \pm 0.00	0.33 \pm 0.02	1.00 \pm 0.00	0.17 \pm 0.01
模型组	3.42 \pm 0.12 ^a	0.93 \pm 0.02 ^a	2.72 \pm 0.16 ^a	0.50 \pm 0.02 ^a
卡托普利组	2.40 \pm 0.09 ^{ac}	0.62 \pm 0.04 ^{ac}	1.68 \pm 0.11 ^{ac}	0.23 \pm 0.01 ^{ac}
氯沙坦组	2.31 \pm 0.16 ^{ac}	0.63 \pm 0.03 ^{ac}	1.79 \pm 0.13 ^{ac}	0.28 \pm 0.02 ^{ac}
螺内酯组	2.21 \pm 0.12 ^{ac}	0.67 \pm 0.03 ^{ac}	1.55 \pm 0.10 ^{ac}	0.28 \pm 0.02 ^{ac}

^a P <0.05 vs 正常对照组; ^c P <0.05 vs 模型组. TGF- β 1: 转化生长因子; CTGF: 结缔组织生长因子.

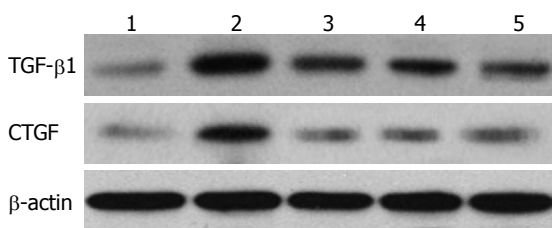


图 3 各组大鼠肝脏TGF- β 1及CTGF蛋白的表达. 1: 对照组; 2: 模型组; 3: 卡托普利组; 4: 氯沙坦组; 5: 螺内酯组. TGF- β 1: 转化生长因子; CTGF: 结缔组织生长因子.

导致ECM的大量沉积,从而引发肝纤维化的形成^[6,7].有报道TGF- β 1在肝纤维化过程中可活化肝星状细胞(hepatic stellate cell, HSC),还可促进胶原基因的表达,从而促进细胞外基质的合成与沉积,是肝纤维化过程中最重的始动因子之一,TGF- β 1作用涉及面广,具有双向作用,即其正常表达时可抑制炎症反应、抑制细胞增殖,异常表达时可诱导细胞增殖、纤维蛋白的形成,从而促进纤维化的发生和发展^[8].

研究表明,TGF- β 1在调控纤维化发生发展的中起着核心作用^[9],具有促进肝脏间质细胞分化和增殖,增加ECM的沉积,抑制其降解的作用^[10].TGF- β 1可抑制肝细胞再生,促其凋亡,使肝实质细胞与间质成分比例失调,导致肝脏外基质代谢紊乱,在Disse间隙过度沉积.肝脏过表达TGF- β 1的转基因小鼠导致肝纤维化快速进展,运用TGF- β 1反义寡核苷酸能够显著抑制CCl₄诱导的大鼠肝纤维化^[11].因此,通过抑制TGF- β 1的合成和/或其信号传导是治疗纤维化的重要策略.但TGF- β 1在纤维化过程中并不是孤立存在和发挥作用,而是与其他因子协同发挥作用^[12,13].各种细胞因子网络对肝纤维化进程进行调控,一方面影响肝星状细胞活化,另一方面调节细胞外基质和降解平衡^[14].既往研究表明,CTGF和TGF- β 1与各种纤维化进程的关系极

为密切,两者的单独作用及协同作用对肝纤维化进程有着重大影响^[15].

CTGF是一种富含半胱氨酸的蛋白质具有广泛的细胞生物学作用.可启动一系列介导组织创伤和再生的生物学过程^[16].在肝纤维化形成过程中,CTGF主要来源于HSC,具有诱导HSC迁移、增殖、黏附和促进I型胶原的表达^[17].研究表明CTGF mRNA和蛋白表达水平与肝纤维化的程度成正相关,而与疾病的类型无关;有研究表明,在肝组织中CTGF主要来源于HSC,随着HSC由原代向活化状态转化,CTGF mRNA随着感染时间延长呈进行性上调^[18].多项研究表明,CTGF在肝纤维化的晚期仍有高水平表达,可能与CTGF持续的致纤维化作用密切相关^[19,20].实验证实,CTGF抑制剂可选择性地封闭TGF- β 的致纤维化负面效应^[21],CTGF可能是扳动肝纤维化发生、发展的总开关^[18,22].

研究表明,运用siRNA使CTGF的表达沉默可具有防治肝纤维化的作用^[23].结果显示,同正常大鼠相比,CCl₄诱导的肝纤维化大鼠肝脏在出现组织病理学异常的同时伴有TGF- β 1和CTGF表达增高.大量体内外研究结果表明CTGF为TGF- β 1下游的纤维化活性效应分子.TGF- β 1引起的CTGF表达上调在肝纤维化形成的过程中可能发挥着关键作用^[24,25].

本实验运用CCl₄诱导的大鼠肝纤维化模型,结果显示卡托普利组、氯沙坦组、螺内酯组较模型组纤维化程度明显减轻,说明阻断RAAS不同环节对实验性大鼠肝纤维化具有抑制作用.Real-time PCR和Western blot结果显示,模型组大鼠肝脏中TGF- β 1及CTGF的表达明显增强,而卡托普利组、氯沙坦组、螺内酯组较模型组表达明显减弱,并与肝纤维化程度相一致,提示阻断RAAS不同环节对实验性大鼠肝纤维化的预防作用机制可能与TGF- β 1和CTGF的表达减低有关.

同行评价

本文通过阻断大鼠肝纤维化模型中RAAS不同环节,探讨该系统在肝纤维化中的作用及机制,在国内具有一定先进性.

4 参考文献

- 1 Bataller R, Sancho-Bru P, Ginès P, Lora JM, Al-Garawi A, Solé M, Colmenero J, Nicolás JM, Jiménez W, Weich N, Gutiérrez-Ramos JC, Arroyo V, Rodés J. Activated human hepatic stellate cells express the renin-angiotensin system and synthesize angiotensin II. *Gastroenterology* 2003; 125: 117-125 [PMID: 12851877 DOI: S0016508503006954]
- 2 Paizis G, Gilbert RE, Cooper ME, Murthi P, Schembri JM, Wu LL, Rumble JR, Kelly DJ, Tikellis C, Cox A, Smallwood RA, Angus PW. Effect of angiotensin II type 1 receptor blockade on experimental hepatic fibrogenesis. *J Hepatol* 2001; 35: 376-385 [PMID: 11592599 DOI: S0168-8278(01)00146-5]
- 3 Brunt EM. Grading and staging the histopathological lesions of chronic hepatitis: the Knodell histology activity index and beyond. *Hepatology* 2000; 31: 241-246 [PMID: 10613753 DOI: 10.1002/hep.510310136]
- 4 Friedman SL. Liver fibrosis -- from bench to bedside. *J Hepatol* 2003; 38 Suppl 1: S38-S53 [PMID: 12591185 DOI: S0168827802004294]
- 5 Ginès P, Cárdenas A, Arroyo V, Rodés J. Management of cirrhosis and ascites. *N Engl J Med* 2004; 350: 1646-1654 [PMID: 15084697 DOI: 10.1056/NEJMr035021]
- 6 Kothary PC, Badhwar J, Weng C, Del Monte MA. Impaired intracellular signaling may allow up-regulation of CTGF-synthesis and secondary periretinal fibrosis in human retinal pigment epithelial cells from patients with age-related macular degeneration. *Adv Exp Med Biol* 2010; 664: 419-428 [PMID: 20238043 DOI: 10.1007/978-1-4419-1399-9_48]
- 7 Sobrevals L, Rodriguez C, Romero-Trevello JL, Gondi G, Monreal I, Pañeda A, Juanarena N, Arcelus S, Razquin N, Guembe L, González-Aseguinolaza G, Prieto J, Fortes P. Insulin-like growth factor I gene transfer to cirrhotic liver induces fibrolysis and reduces fibrogenesis leading to cirrhosis reversion in rats. *Hepatology* 2010; 51: 912-921 [PMID: 20198635 DOI: 10.1002/hep.23412.]
- 8 Ruddell RG, Hoang-Le D, Barwood JM, Rutherford PS, Piva TJ, Watters DJ, Santambrogio P, Arosio P, Ramm GA. Ferritin functions as a proinflammatory cytokine via iron-independent protein kinase C zeta/nuclear factor kappaB-regulated signaling in rat hepatic stellate cells. *Hepatology* 2009; 49: 887-900 [PMID: 19241483 DOI: 10.1002/hep.22716.]
- 9 Bataller R, Brenner DA. Liver fibrosis. *J Clin Invest* 2005; 115: 209-218 [PMID: 15690074 DOI: 10.1172/JCI24282]
- 10 王爱民, 王俊红, 马红菊, 张秀巧, 郭俊英, 韩涛, 王宝恩. 生长因子对大鼠肝星状细胞间质胶原酶基因表达的调节作用. *中华实验外科杂志* 2003; 20: 234-235
- 11 Doh KO, Jung HK, Moon IJ, Kang HG, Park JH, Park JG. Prevention of CCl4-induced liver cirrhosis by ribon antisense to transforming growth factor-beta1. *Int J Mol Med* 2008; 21: 33-39 [PMID: 18097613]
- 12 Chu D, Luo Q, Li C, Gao Y, Yu L, Wei W, Wu Q, Shen J. Paeoniflorin inhibits TGF-beta1-mediated collagen production by *Schistosoma japonicum* soluble egg antigen in vitro. *Parasitology* 2007; 134: 1611-1621 [PMID: 17524166 DOI: 10.1017/S0031182007002946]
- 13 Huang J, Huang H, Jiao Y, Ai G, Huang T, Li L, Yu H, Ma K, Xiao F. Effect of anluohuaxian tablet combined with gamma-IFN on schistosomal liver fibrosis. *J Huazhong Univ Sci Technol Med Sci* 2009; 29: 53-58 [PMID: 19224163]
- 14 Techau ME, Johansen MV, Aasted B, Lind P, Ornbjerg N, Oswald IP. Cytokine mRNA profiles in pigs exposed prenatally and postnatally to *Schistosoma japonicum*. *Vet Res* 2007; 38: 25-36 [PMID: 17074293 DOI: 10.1051/vetres]
- 15 Gressner OA, Lahme B, Demirci I, Gressner AM, Weiskirchen R. Differential effects of TGF-beta on connective tissue growth factor (CTGF/CCN2) expression in hepatic stellate cells and hepatocytes. *J Hepatol* 2007; 47: 699-710 [PMID: 17629588 DOI: 10.1016/j.jhep.2007.05.015]
- 16 中华肝脏病学学会肝纤维化学组. 肝纤维化诊断与疗效评估共识. *中华肝脏病杂志* 2002; 10: 327-328
- 17 Gao R, Ball DK, Perbal B, Brigstock DR. Connective tissue growth factor induces c-fos gene activation and cell proliferation through p44/42 MAP kinase in primary rat hepatic stellate cells. *J Hepatol* 2004; 40: 431-438 [PMID: 15123357 DOI: 10.1016/j.jhep.2003.11.012]
- 18 Paradis V, Dargere D, Bonvoust F, Vidaud M, Segarini P, Bedossa P. Effects and regulation of connective tissue growth factor on hepatic stellate cells. *Lab Invest* 2002; 82: 767-774 [PMID: 12065687]
- 19 Paradis V, Dargere D, Vidaud M, De Gouvello AC, Huet S, Martinez V, Gauthier JM, Ba N, Sobesky R, Ratzliff V, Bedossa P. Expression of connective tissue growth factor in experimental rat and human liver fibrosis. *Hepatology* 1999; 30: 968-976 [PMID: 10498649 DOI: 10.1002/hep.510300425]
- 20 Yang AP, Bai YF, You H. Connective tissue growth factor: a fibrogenic master switch in fibrotic liver diseases. *Chinese Hepatology* 2009; 14: 337-339
- 21 Gressner OA, Gressner AM. Connective tissue growth factor: a fibrogenic master switch in fibrotic liver diseases. *Liver Int* 2008; 28: 1065-1079 [PMID: 18783549 DOI: 10.1111/j.1478-3231.2008.01826.x]
- 22 Zhou WL, Wang Y, Zhang J. Inhibitory effects of shRNA targeting CTGF in transforming growth factor beta1-induced collagensynthesis in human renal tubular epithelial cells. *China Journal of Modern Medicine* 2006; 16: 981-984
- 23 Li G, Xie Q, Shi Y, Li D, Zhang M, Jiang S, Zhou H, Lu H, Jin Y. Inhibition of connective tissue growth factor by siRNA prevents liver fibrosis in rats. *J Gene Med* 2006; 8: 889-900 [PMID: 16652398 DOI: 10.1002/jgm.894]
- 24 Rachfal AW, Brigstock DR. Connective tissue growth factor (CTGF/CCN2) in hepatic fibrosis. *Hepatol Res* 2003; 26: 1-9 [PMID: 12787797 DOI: S1386634603001153.]
- 25 Sun K, Wang Q, Huang XH. PPAR gamma inhibits growth of rat hepatic stellate cells and TGF beta-induced connective tissue growth factor expression. *Acta Pharmacol Sin* 2006; 27: 715-723 [PMID: 16723090 DOI: 10.1111/j.1745-7254.2006.00299.x]

编辑 翟欢欢 电编 鲁亚静



表皮型脂肪酸结合蛋白在不同种属肝癌组织中的高表达及其临床意义

史俊林, 曹骥, 苏建家, 杨春, 欧超, 汪多平, 李媛

史俊林, 曹骥, 苏建家, 杨春, 欧超, 汪多平, 李媛, 广西医科大学附属肿瘤医院 广西壮族自治区南宁市 530021

史俊林, 广西医科大学转化医学研究中心 广西医科大学研究生院 广西壮族自治区南宁市 530021

史俊林, 硕士, 主要从事肝癌病因学的基础与临床研究.

国家自然科学基金资助项目, No. 30560167; No. 30960428

广西科技厅基金资助项目, No. 桂科自0728195

广西研究生教育创新计划基金资助项目, No. 2009105981002M181

作者贡献分布: 本课题由李媛设计; 文献检索、实验、数据收集及统计学分析由史俊林、曹骥、苏建家、杨春、欧超及汪多平完成; 论文撰写由史俊林与李媛完成.

通讯作者: 李媛, 主任医师, 530021, 广西壮族自治区南宁市河堤路71号, 广西医科大学附属肿瘤医院实验研究部.

liyuangx@yahoo.com.cn

收稿日期: 2013-01-21 修回日期: 2013-01-31

接受日期: 2013-03-31 在线出版日期: 2013-04-18

Clinical significance of up-regulated expression of epidermal fatty acid binding protein in hepatocellular carcinoma tissues from different species

Jun-Lin Shi, Ji Cao, Jian-Jia Su, Chun Yang, Chao Ou, Duo-Ping Wang, Yuan Li

Jun-Lin Shi, Ji Cao, Jian-Jia Su, Chun Yang, Chao Ou, Duo-Ping Wang, Yuan Li, Department of Experimental Pathology, Cancer Hospital of Guangxi Medical University, Nanning 530021, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China
Jun-Lin Shi, Center for Translational Medicine of Guangxi Medical University, Graduate School of Guangxi Medical University, Nanning 530021, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, Nos. 30560167 and 30960428; the Natural Science Foundation of Guangxi, No. 0728195; the Guangxi Graduate Education Innovation Project, No. 2009105981002M181

Correspondence to: Yuan Li, Chief Physician, Cancer Hospital of Guangxi Medical University, 71 Hedi Road, Nanning 530021, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China. liyuangx@yahoo.com.cn

Received: 2013-01-21 Revised: 2013-01-31

Accepted: 2013-03-31 Published online: 2013-04-18

Abstract

AIM: To investigate the differential expression of epidermal fatty acid binding protein (E-FABP) in hepatocellular carcinoma (HCC) tissues from

different species and to analyze the relationship between the expression of E-FABP and clinicopathological parameters of HCC.

METHODS: Immunohistochemical staining was performed to detect the expression of E-FABP in tissue samples of HCC, tumor-adjacent liver samples and normal liver samples collected from human, tree shrew and rats. Reverse transcription PCR (RT-PCR) was used to detect the expression of E-FABP mRNA in 60 human HCC and matched tumor-adjacent specimens. Statistical analysis was performed to analyze the relationship between E-FABP expression and clinicopathological parameters of HCC, including serum alpha-fetoprotein (AFP).

RESULTS: The expression of E-FABP protein increased significantly in HCC tissues of all the three species (all $P < 0.05$). E-FABP mRNA expression increased significantly in human HCC tissues ($P < 0.05$). Analysis of the relationship between expression of E-FABP and clinicopathological parameters of HCC showed that E-FABP expression was related to HCC metastasis. Combined detection of liver E-FABP and serum AFP might be helpful to detect early HCC.

CONCLUSION: E-FABP may be used as a biomarker for predicting HCC metastasis and diagnosing early HCC. Since E-FABP is differentially expressed in HCC tissues of different species, it may play a key role in hepatocarcinogenesis and therefore might be used as a target for preventing or treating HCC.

© 2013 Baishideng. All rights reserved.

Key Words: Hepatocellular carcinoma; Epidermal fatty acid binding protein; Cross-species; Metastasis

Shi JL, Cao J, Su JJ, Yang C, Ou C, Wang DP, Li Y. Clinical significance of up-regulated expression of epidermal fatty acid binding protein in hepatocellular carcinoma tissues from different species. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2013; 21(11): 963-969 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/963.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.1155/2013/963>

■背景资料

肝细胞癌(HCC)是全球尤其是我国最常见的预后凶险的恶性肿瘤之一, 预测其发病数和死亡数据在我国未来20年仍将呈现上升趋势, 因此发现肝癌的关键分子、探明肝癌发生发展机制对防治肝癌、提高国民健康水平具有重大意义.

■同行评议者

李国忠, 教授, 南京医科大学第二附属医院消化科

■研究前沿

跨种属筛选肿瘤
关键基因是肿瘤
研究的新策略，
国内尚少见相关
报道。

org/10.11569/wcjd.v21.i11.963

摘要

目的：进一步验证表皮型脂肪酸结合蛋白(epidermal fatty acid binding protein, E-FABP)在不同种属的肝癌组织中的差异表达,分析其与肝癌患者临床病理指标的相关性,以探讨E-FABP在肝癌诊断及治疗中的意义。

方法：应用免疫组织化学染色方法检测E-FABP在人、低等灵长类动物树鼩和啮齿类动物大鼠的肝癌及其相应癌旁组织以及正常肝组织中的差异表达情况;应用反转录-聚合酶反应(reverse transcription PCR, RT-PCR)技术检测E-FABP mRNA在60例人肝癌及其相应的癌旁组织中的差异表达情况。应用统计学方法分析E-FABP mRNA表达水平改变与肝癌患者的临床病理特征、血清甲胎蛋白(alpha-fetoprotein, AFP)水平的相关性。

结果：免疫组织化学染色结果显示E-FABP蛋白在人、树鼩和大鼠肝癌组织中的表达均明显上调(F 值分别为12.314、11.387和11.206, P 值均 <0.05); RT-PCR检测结果显示E-FABP mRNA在人肝癌组织中的表达明显上调($F = 12.815$, $P < 0.05$); E-FABP mRNA表达水平与肝癌患者的临床病理特征的关系分析显示E-FABP在肝脏组织的高表达可能与肝癌的转移有关、E-FABP和AFP联合检测有可能提高肝癌的早期诊断率。

结论：E-FABP有可能作为新的生物标志应用于肝癌的预测转移和早期诊断; E-FABP在不同种属的肝癌组织中共同高表达这一现象,提示其可能是肝癌发生发展过程中的关键分子之一,有可能作为防治肝癌的分子靶标。

© 2013年版权归Baishideng所有。

关键词：肝癌; 表皮型脂肪酸结合蛋白; 跨种属; 转移

核心提示：应用跨种属筛选肿瘤关键基因这一新的肿瘤研究策略筛选出肝癌关键基因候选分子表皮型脂肪酸结合蛋白(epidermal fatty acid binding protein), 并对其进行跨种属的表达验证及其与肝癌临床病理特征相关性的分析, 认为其是跨种属保守存在的可用于预测肝癌转移和早期诊断的新标志。

史俊林, 曹骥, 苏建家, 杨春, 欧超, 汪多平, 李瑗. 表皮型脂肪酸结合蛋白在不同种属肝癌组织中的高表达及其临床意义. 世界华人消化杂志 2013; 21(11): 963-969 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/963.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i11.963>

0 引言

肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是一种常见并且预后凶险的恶性肿瘤,在全球男性和女性恶性肿瘤死因排行中分别位列第2位和第6位. 全世界每年的新发病例高达500 000, 其中一半以上发生在我国^[1-4], 并且据预测在未来20年我国肝癌的发病数和死亡数均将呈现上升趋势^[5]. 因此, 发现肝癌的关键分子、探明肝癌发生发展机制对防治肝癌、提高国民健康水平具有重大意义。

跨种属筛选肿瘤基因是一新的肿瘤研究策略, 是指通过比较不同种属的个体所患的某同种肿瘤的基因表达谱间的相似改变, 来探寻在该种肿瘤发生发展中起关键作用的分子^[6-8]. 本课题组前期在一系列的实验观察基础上, 提出假设, 即通过探索人类和其他种类动物的肝癌共同拥有的分子改变有可能筛选出影响肝癌发生发展的关键分子, 并随后初步建立了跨种属的肝癌相关分子数据集以及通过反转录-聚合酶反应(reverse transcription PCR, RT-PCR)和Western blot技术对数据集中的部分候选分子如表皮型脂肪酸结合蛋白(epidermal fatty acid binding protein, E-FABP)等在肝癌组织中的差异表达进行了初步验证, 发现E-FABP在人、低等灵长类动物树鼩和啮齿类动物大鼠的肝癌组织中的mRNA表达水平和蛋白表达水平均上调, 提示其很有可能是一种跨种属保守存在的影响肝癌发生发展的关键分子^[9-16]. 本研究一方面进一步用免疫组织化学方法验证E-FABP蛋白在上述3个种属的肝癌组织中的差异表达, 另一方面则以RT-PCR方法检测了更大样本量(60例)的人肝癌、癌旁和正常肝组织中的E-FABP mRNA表达水平, 并对后者与肝癌患者的临床病理特征及血清甲胎蛋白(alpha-fetoprotein, AFP)水平的关系进行了分析, 以期了解E-FABP在肝癌发生发展中的意义和在肝癌诊治中的应用前景。

1 材料和方法

1.1 材料 10例树鼩和大鼠肝癌、癌旁及正常肝组织石蜡包埋标本来自本实验室前期的动物实验^[16]. 10例人肝癌、癌旁及正常肝组织石蜡包埋标本来自本院临床病理科. 60例人肝癌及其相应的癌旁组织(距离肿瘤边缘2 cm以外)冷冻标本为本院肝胆外科2003-2005年手术切除后保存, 其中男50例、女10例, 平均年龄46岁. 患者术前均未接受放化疗、生物治疗等干预措施。

15例正常人肝组织冷冻标本为广西医科大学第一附属医院普通外科保存. 兔抗人E-FABP多克隆抗体和羊抗兔辣根过氧化物酶(HRP)连接二抗购自美国Santa Cruz公司; SP试剂盒(含动物血清封闭液、生物素标记二抗和链霉亲和素过氧化物酶耦联物)和DAB(二氧基联苯胺)浓缩显色液购自福州迈新生物技术开发有限公司; 逆转录试剂盒购自美国Fermentas(MBI)公司; PCR试剂购自大连宝生生物有限公司; PCR引物序列经Primer 5.0软件设计或经Blast序列对比, 选取人鼠同源序列, 由上海生物工程公司合成.

1.2 方法

1.2.1 免疫组织化学染色: 检测标本为人、树鼯及大鼠肝癌、癌旁及正常肝组织各10例. 免疫组织化学SP法检测步骤按试剂盒使用说明进行, 兔抗人E-FABP多克隆抗体1:200稀释. 每批标本以已知阳性样本为阳性对照, 以PBS代替一抗为阴性对照. E-FABP阳性细胞在显微镜下显示为细胞浆呈黄色或棕黄色, 阴性细胞无着色. 定量分析染色结果的步骤为: 于切片的上、下、左、右、中各选取一个400倍视野采图, 通过Image Pro Plus 6.0软件读取每张图片阳性表达区域的平均吸光度(A)值, 以5张图片的平均A值代表该切片的染色结果.

1.2.2 半定量RT-PCR: 检测标本为60例人肝癌及其相应的癌旁组织、15例正常人肝组织. 检测步骤、目的基因E-FABP和内参基因 β 肌动蛋白(β -actin)的引物序列详见以往报道^[16]. PCR产物经1.5%琼脂糖凝胶电泳分离后, 用凝胶成像分析系统分析各样本E-FABP mRNA和 β -actin mRNA条带的灰度值, 得到经过内参校正的目的基因相对表达量的数值.

1.2.3 肝癌患者临床病理资料的采集: 从本院病案室查阅和记录以上60例肝癌患者的临床、病理资料以及复诊、回访记录.

统计学处理 用SPSS17.0统计软件对检测数据进行分析. 其中, 免疫组织化学染色结果采用单因素方差分析, 3组数据两两比较; E-FABP mRNA半定量结果与肝癌患者临床病理参数的相关性分析采用 χ^2 检验, 与肝癌患者血清AFP的相关性分析采用配对四格表 χ^2 检验. 实验数据以mean \pm SD表示, $P<0.05$ 为差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 免疫组织化学染色 检测结果显示E-FABP

在人、树鼯和大鼠3个物种的肝癌组织中均为表达上调(图1). 经病理图像分析系统定量分析, E-FABP蛋白在人肝癌、癌旁及正常肝组织中的平均A值为 0.167 ± 0.033 、 0.103 ± 0.028 和 0.110 ± 0.033 ; 在树鼯肝癌、癌旁及正常肝组织中的平均A值为 0.161 ± 0.030 、 0.109 ± 0.014 和 0.117 ± 0.031 ; 在大鼠肝癌、癌旁及正常肝组织中平均A值为 0.159 ± 0.036 、 0.115 ± 0.019 和 0.106 ± 0.022 . 即E-FABP蛋白在3个物种的肝癌组织中的表达均显著高于癌旁和正常肝组织, F 值分别为12.314、11.387和11.206, P 值均 <0.05 (图2).

2.2 RT-PCR 检测结果显示E-FABP mRNA在肝癌组织中表达上调(图3A). 经凝胶成像系统半定量分析, E-FABP mRNA在人肝癌及其癌旁和正常人肝组织中的表达量分别为 0.830 ± 0.185 、 0.680 ± 0.146 和 0.714 ± 0.153 , 在肝癌组织中的表达显著高于癌旁和正常肝组织($F=12.815$, $P<0.05$)(图3B).

2.3 肝癌组织E-FABP mRNA表达上调与患者临床病理特征的相关性 经内参基因的电泳条带灰度值校正后, 肝癌组织的E-FABP mRNA电泳条带灰度值与其相应的癌旁组织的比值 ≥ 1.1 即定义为E-FABP mRNA表达上调, 共44例(73.3%). 相关性分析结果显示E-FABP mRNA表达上调与肝癌转移明显相关: 87.8%(36/41)的无肝外转移病例表现为肝癌组织中E-FABP mRNA表达上调, 而有肝外转移的肝癌组织中E-FABP mRNA的高表达率仅为42.1%(8/19), 二者差别显著($\chi^2=13.866$, $P<0.05$). E-FABP mRNA表达上调与肝癌患者年龄、性别、有无HBV感染、有无包膜、有无肝硬化、有无门脉癌栓、肿瘤个数和肿瘤大小等其他临床病理特征无明显相关性(表1).

2.4 E-FABP mRNA在肝癌组织中的表达与患者血清AFP水平的相关性及联合高表达率 以20 ng/mL为血清AFP截断值^[17], 本研究的60例肝癌患者中44例(73.3%)术前血清AFP水平升高; 血清AFP水平升高和/或肝癌组织E-FABP mRNA表达上调的患者共56例(93.3%). 在血清AFP阳性的44例中, 32例(72.7%)肝癌组织E-FABP mRNA表达上调; 在血清AFP阴性的16例中, 12例(75.0%)肝癌组织E-FABP mRNA表达上调. 配对四格表 χ^2 检验显示肝癌组织中E-FABP mRNA表达上调和血清AFP水平升高无显著相关性.

3 讨论

本研究的验证结果与本课题组前期报道的实

■创新盘点

本研究不仅提示E-FABP有可能作为预测肝癌转移和早期诊断的新标志. 同时, 本研究涉及的这种跨种属筛选和检测肝癌差异表达基因的研究策略或可为肿瘤相关研究提供新的思路和线索.

■同行评价

本文应用免疫组织化学和逆转录PCR研究表皮型脂肪酸结合蛋白在不同种属间的肝癌、癌旁及正常肝组织中的表达差异,并分析其与肝癌患者临床资料的相关性,对肝癌的诊断有一定的参考价值。

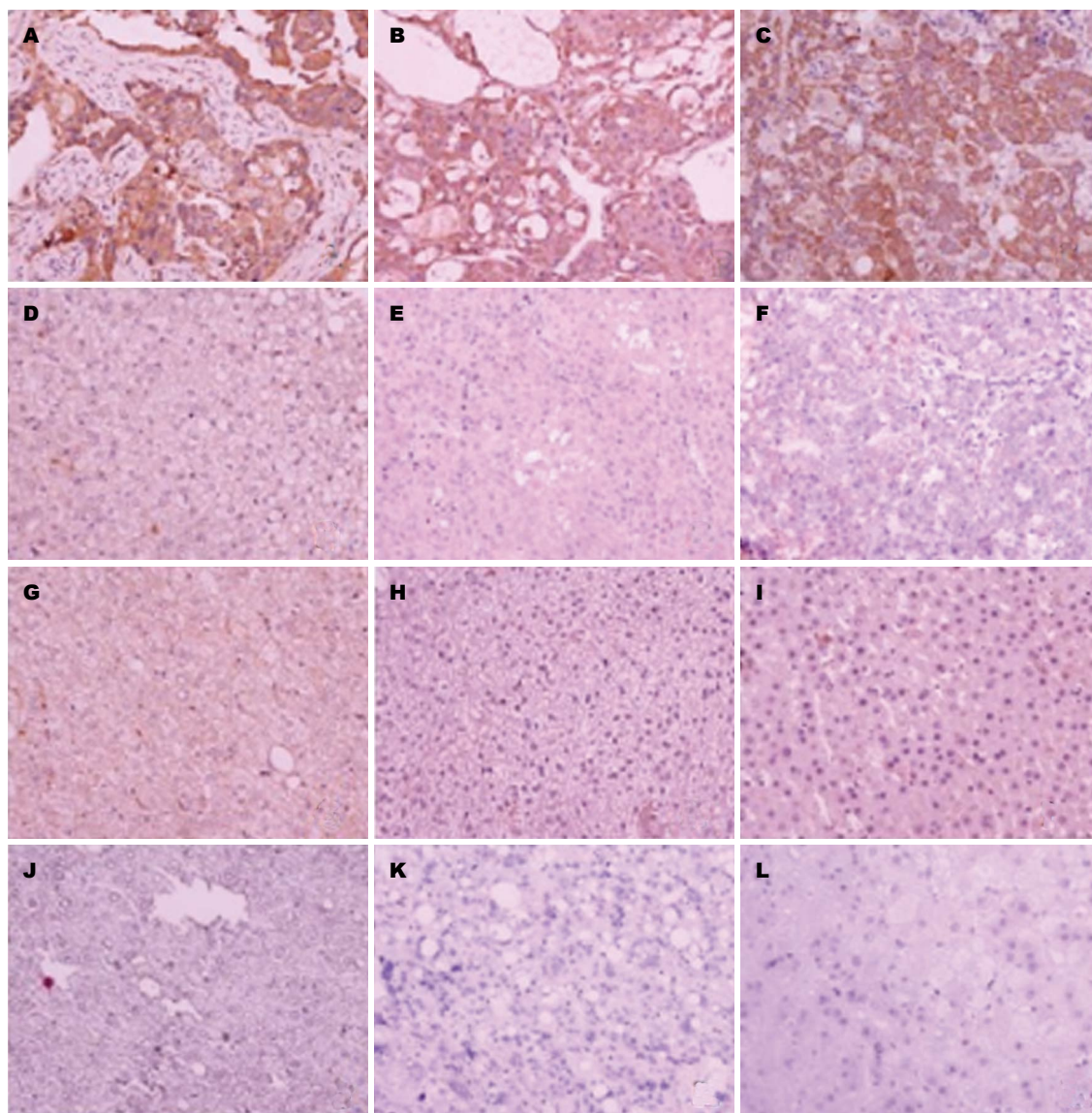


图1 免疫组织化学染色法检测E-FABP蛋白在人、树鼯和大鼠肝癌、癌旁及正常肝组织的表达(SP, $\times 400$)。A-C: 人、树鼯和大鼠肝癌组织; D-F: 人、树鼯和大鼠癌旁组织; G-I: 人、树鼯和大鼠正常肝组织; J-L: 阴性对照(染色过程中以PBS取代一抗), 分别为人正常肝组织、树鼯和大鼠肝癌组织。

验结果及文献相关结果^[18,19]相符, 再次表明E-FABP在不同种属肝癌组织的mRNA和蛋白表达水平均上调。同时, 本研究结果还显示87.8%没有肝外转移的肝癌组织表现为E-FABP mRNA表达上调, 而有肝外转移的肝癌组织的E-FABP mRNA表达上调率仅为42.1%, 两者差异显著($P < 0.05$), 提示E-FABP在肝癌组织中表达水平的改变可能与肝癌转移有关。

此外, 本研究结果显示肝癌患者血清AFP水平升高和癌组织中E-FABP mRNA表达上调之间无相关性, 二者联合检测可获得高达93.3%的阳性率, 而AFP或E-FABP mRNA单独检测的阳性率均仅为73.3%, 提示联合应用这两个指标可以提高肝癌的检出率。

E-FABP表达水平的改变也见于其他组织来源的恶性肿瘤, 如最近刘倩等^[20]应用免疫组织化学的方法检测287例原发性非小细胞肺癌的E-FABP表达, 发现其在正常肺组织、非小细胞肺癌原发癌组织和淋巴结转移癌组织中的阳性表达率分别为24.1%、58.2%和19.4%, 差异具有统计学意义, 表明E-FABP与肺癌的转移有关。台湾国立成功大学医学院口腔医学研究所的Fang等^[21]证实过表达E-FABP能够促进口腔癌细胞的增殖与侵袭, 而抑制E-FABP的表达可以抑制癌细胞的增殖率和侵袭性。Morgan等^[22]通过体内外干扰前列腺癌细胞表达E-FABP, 证实E-FABP的表达下调可以阻碍前列腺癌细胞的生长和侵袭。李华等^[23]报道E-FABP的表达水平与乳腺癌

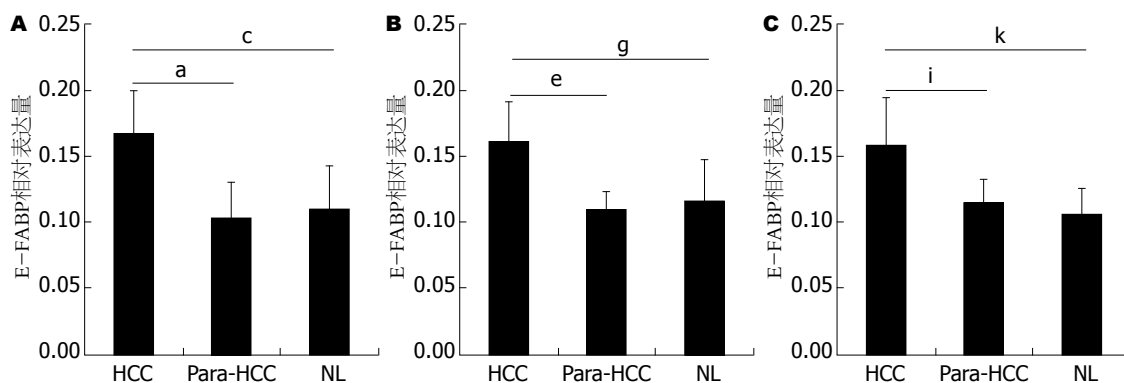


图 2 免疫组织化学染色结果经病理图像分析系统的定量分析. A: 人HCC分别与Para-HCC和NL进行比较, $^aP<0.05$, HCC vs Para-HCC, $^cP<0.05$, HCC vs NL; B: 树鼯HCC分别与Para-HCC和NL进行比较, $^eP<0.05$, HCC vs Para-HCC, $^gP<0.05$, HCC vs NL; C: 大鼠HCC分别与Para-HCC和NL进行比较, $^iP<0.05$, HCC vs Para-HCC, $^kP<0.05$, HCC vs NL, HCC: 肝癌组织; Para-HCC: 癌旁组织; NL: 正常肝组织.

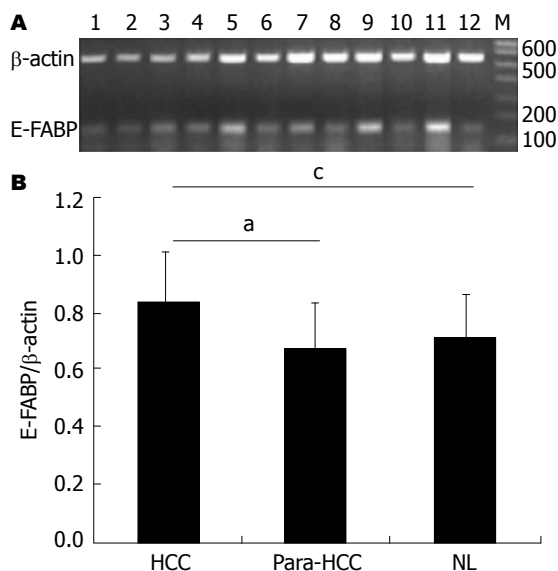


图 3 RT-PCR检测E-FABP mRNA在人肝癌及其癌旁和人正常肝组织中的表达. A: RT-PCR检测结果. 1、2、3、4: 正常人肝组织; 5、7、9、11: 人肝癌组织; 6、8、10、12: 相应癌旁组织; M: DNA Marker; B: RT-PCR检测结果的半定量分析; HCC分别与Para-HCC和NL进行比较, $^aP<0.05$, HCC vs Para-HCC, $^cP<0.05$, HCC vs NL. HCC: 肝癌组织; Para-HCC: 癌旁组织; NL: 正常肝组织.

表 1 E-FABP表达上调与肝癌患者临床病理特征关系
n(%)

临床病理参数	n	E-FABP表达 上调例数	χ^2	P值
n	60	44		
性别			0.017	0.715
男	50	36(72.0)		
女	10	8(80.0)		
年龄(岁)			1.159	0.263
>55	13	7(53.8)		
≤55	47	37(78.7)		
HBsAg			0.107	0.710
阳性	49	35(71.4)		
阴性	11	9(81.8)		
包膜			0.000	1.000
无或不完整	48	35(72.9)		
完整	12	9(75.0)		
肝硬化			0.017	0.715
有	50	36(72.0)		
无	10	8(80.0)		
肿瘤数目			1.539	0.153
单发	48	33(68.8)		
多发	12	11(91.7)		
肿瘤最大直径(cm)			0.009	1.000
>5	54	39(72.2)		
≤5	6	5(83.3)		
门脉癌栓			0.000	1.000
有	7	5(71.4)		
无	53	39(73.6)		
复发			1.364	0.243
有	30	20(66.7)		
无或未知	30	24(80.0)		
肝外转移			13.866	0.000
有	19	8(42.1)		
无	41	36(87.8)		

润性导管癌的组织学级数、病理进程和恶化程度密切相关: E-FABP在Ⅰ级(高分化)浸润性导管癌的表达水平较高, 在Ⅱ级(中分化)的表达水平有所下降, 在Ⅲ级(低分化)的表达水平明显下调; 赵亮等^[24]通过检测E-FABP在具有不同转移潜力的大肠癌细胞株中的表达情况, 发现其在高转移细胞株中低表达; Rauch等^[25]报道E-FABP在头颈部原位癌和肿瘤发展早期阶段的癌组织中表达高于转移癌和肿瘤进展及末期阶段的癌组织. Jing等^[26]于2000年报道E-FABP表达上调可

诱导非转移性的大鼠乳腺上皮细胞Rama 37转移至肺和淋巴结,该作者随后于2001年报道E-FABP诱导转移的作用可能是通过上调血管内皮生长因子来实现^[27]。Adamson等^[28]在前列腺癌的相关研究中也发现抑制E-FABP的表达来减少肿瘤的发生可能是通过减少VEGF的表达来实现。Uma等^[29]在一项关于舌癌(极易在早期阶段发生颈部淋巴结转移)的研究中发现,67%受试的肿瘤原位组织的E-FABP mRNA表达水平较转移的肿瘤组织的表达水平高4倍以上,并且有数例转移的肿瘤组织完全检测不出E-FABP;Brouard等^[30]报道E-FABP蛋白可在全部受检的黑色素瘤I/II和III级女性患者的尿液中检测出,但在发生远处转移的IV级患者尿液中却不能检测出;Celis等^[31]报道E-FABP在膀胱癌的表达水平也与分化程度呈正相关,即E-FABP的表达水平随着膀胱癌分化程度的降低而降低。以上这些研究结果与本研究结果一致提示,E-FABP的表达水平可能与肿瘤转移有密切的关系。

由于E-FABP是一种胞浆蛋白,有可能分泌、游离于肿瘤患者的血清中,因此血清中E-FABP水平的改变是否可作为肝癌或其他肿瘤的生物标志物值得进一步探讨。

总之,本研究不仅提示E-FABP可能成为肝癌预测转移和早期诊断的新标志。同时,本文及其前期的相关报道所涉及的这种跨种属筛选和验证肝癌相关分子的研究策略,或可为肿瘤的相关研究提供新的思路和线索。

4 参考文献

- Thun MJ, DeLancey JO, Center MM, Jemal A, Ward EM. The global burden of cancer: priorities for prevention. *Carcinogenesis* 2010; 31: 100-110 [PMID: 19934210 DOI: 10.1093/carcin/bgp263]
- El-Serag HB. Hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2011; 365: 1118-1127 [PMID: 21992124 DOI: 10.1056/NEJMra1001683]
- Vivarelli M, Risaliti A. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma on cirrhosis: strategies to avoid tumor recurrence. *World J Gastroenterol* 2011; 17: 4741-4746 [PMID: 22147974 DOI: 10.3748/wjg.v17.i43.4741]
- Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011; 61: 69-90 [PMID: 21296855 DOI: 10.3322/caac.20107]
- 李倩,杜佳,关鹏,杜君,曲春枫,代敏. 中国2008年肝癌发病、死亡和患病情况的估计与预测. *中华流行病学杂志* 2012; 33: 554-557
- Fang H, Tong W, Perkins R, Shi L, Hong H, Cao X, Xie Q, Yim SH, Ward JM, Pitot HC, Dragan YP. Bioinformatics approaches for cross-species liver cancer analysis based on microarray gene expression profiling. *BMC Bioinformatics* 2005; 6 Suppl 2: S6 [PMID: 16026603 DOI: 10.1186/1471-2105-6-S2-S6]
- 史俊林,李媛. 应用跨种属肿瘤基因筛选策略探寻肿瘤关键分子. *世界华人消化杂志* 2010; 18: 1255-1260
- McIntyre RE, van der Weyden L, Adams DJ. Cancer gene discovery in the mouse. *Curr Opin Genet Dev* 2012; 22: 14-20 [PMID: 22265936 DOI: 10.1016/j.gde.2011.12.003]
- 李媛,苏建家,曹骥,欧超,仇效坤,杨春,班克臣,岳惠芬,张丽生,万大方,顾健人,韦薇,欧胜敬. 不同因素诱发的树鼯肝癌组织的基因表达差异. *癌症* 2003; 22: 1018-1022.
- Li Y, Wan DF, Su JJ, Cao J, Ou C, Qiu XK, Ban KC, Yang C, Qin LL, Luo D, Yue HF, Zhang LS, Gu JR. Differential expression of genes during aflatoxin B(1)-induced hepatocarcinogenesis in tree shrews. *World J Gastroenterol* 2004; 10: 497-504 [PMID: 14966905]
- 秦雪,代智,崔杰峰,苏建家,曹骥,欧超,李山,陈晓燕,谢丽,王健,岳海英,李媛,刘银坤. 黄曲霉毒素B1诱发树鼯肝癌过程中的差异表达蛋白分析及意义. *中华检验医学杂志* 2006; 29: 538-542
- Li Y, Wan D, Wei W, Su J, Cao J, Qiu X, Ou C, Ban K, Yang C, Yue H. Candidate genes responsible for human hepatocellular carcinoma identified from differentially expressed genes in hepatocarcinogenesis of the tree shrew (*Tupaia belangeri chinensis*). *Hepatol Res* 2008; 38: 85-95 [PMID: 17714471 DOI: 10.1111/j.1872-034X.2007.00207.x]
- Li Y, Qin X, Cui J, Dai Z, Kang X, Yue H, Zhang Y, Su J, Cao J, Ou C, Yang C, Duan X, Yue H, Liu Y. Proteome analysis of aflatoxin B1-induced hepatocarcinogenesis in tree shrew (*Tupaia belangeri chinensis*) and functional identification of candidate protein peroxiredoxin II. *Proteomics* 2008; 8: 1490-1501 [PMID: 18318006 DOI: 10.1002/pmic.200700229]
- 梁宏洁,韦薇,康晓楠,郭坤,曹骥,苏建家,杨春,欧超,李媛,刘银坤. 二乙基亚硝胺诱发大鼠肝癌过程中癌前病变阶段差异表达蛋白质的筛选. *中华肝脏病杂志* 2009; 17: 669-674
- 韦薇,梁宏洁,崔杰峰,郭坤,康晓楠,曹骥,苏建家,李媛,刘银坤. 醛酮还原酶1B1O基因沉默对MHCC97H细胞生长和基因表达的影响. *中华肝脏病杂志* 2010; 18: 666-671
- 史俊林,曹骥,苏建家,杨春,欧超,汪多平,李媛. 表皮型脂肪酸结合蛋白在跨种属肝癌组织中的表达. *中华肝脏病杂志* 2012; 20: 270-274
- Gambarin-Gelwan M, Wolf DC, Shapiro R, Schwartz ME, Min AD. Sensitivity of commonly available screening tests in detecting hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients undergoing liver transplantation. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 1535-1538 [PMID: 10894592 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2000.02091.x]
- Fujii K, Kondo T, Yokoo H, Yamada T, Iwatsuki K, Hirohashi S. Proteomic study of human hepatocellular carcinoma using two-dimensional difference gel electrophoresis with saturation cysteine dye. *Proteomics* 2005; 5: 1411-1422 [PMID: 15751005 DOI: 10.1002/pmic.200401004]
- Liu Y, Zhu X, Zhu J, Liao S, Tang Q, Liu K, Guan X, Zhang J, Feng Z. Identification of differential expression of genes in hepatocellular carcinoma by suppression subtractive hybridization combined cDNA microarray. *Oncol Rep* 2007; 18: 943-951 [PMID: 17786358]
- 刘倩,王世凤,徐媛,张尚福. CRABPII和E-FABP在非小细胞肺癌中的表达及其意义. *中国肺癌杂志* 2013; 16: 12-19

- 21 Fang LY, Wong TY, Chiang WF, Chen YL. Fatty-acid-binding protein 5 promotes cell proliferation and invasion in oral squamous cell carcinoma. *J Oral Pathol Med* 2010; 39: 342-348 [PMID: 20040021 DOI: 10.1111/j.1600-0714.2009.00836.x]
- 22 Morgan EA, Forootan SS, Adamson J, Foster CS, Fujii H, Igarashi M, Beesley C, Smith PH, Ke Y. Expression of cutaneous fatty acid-binding protein (C-FABP) in prostate cancer: potential prognostic marker and target for tumourigenicity-suppression. *Int J Oncol* 2008; 32: 767-775 [PMID: 18360704]
- 23 李华, 吕青, 薛晖, 董立华, Saima Naz, 羊惠君. 表皮型脂肪酸结合蛋白和脂肪酸合成酶在乳腺浸润性导管癌的表达及临床病理意义. *南方医科大学学报* 2008; 28: 381-384
- 24 赵亮, 刘莉, 王爽, 李祖国, 丁彦青. 采用蛋白质组学技术筛选大肠癌转移相关蛋白. *生物化学与生物物理进展* 2006; 33: 485-491
- 25 Rauch J, Ahlemann M, Schaffrik M, Mack B, Ertongur S, Andratschke M, Zeidler R, Lang S, Gires O. Allogenic antibody-mediated identification of head and neck cancer antigens. *Biochem Biophys Res Commun* 2004; 323: 156-162 [PMID: 15351715 DOI: 10.1016/j.bbrc.2004.08.071]
- 26 Jing C, Beesley C, Foster CS, Rudland PS, Fujii H, Ono T, Chen H, Smith PH, Ke Y. Identification of the messenger RNA for human cutaneous fatty acid-binding protein as a metastasis inducer. *Cancer Res* 2000; 60: 2390-2398 [PMID: 10811115]
- 27 Jing C, Beesley C, Foster CS, Chen H, Rudland PS, West DC, Fujii H, Smith PH, Ke Y. Human cutaneous fatty acid-binding protein induces metastasis by up-regulating the expression of vascular endothelial growth factor gene in rat Rama 37 model cells. *Cancer Res* 2001; 61: 4357-4364 [PMID: 11389060]
- 28 Adamson J, Morgan EA, Beesley C, Mei Y, Foster CS, Fujii H, Rudland PS, Smith PH, Ke Y. High-level expression of cutaneous fatty acid-binding protein in prostatic carcinomas and its effect on tumorigenicity. *Oncogene* 2003; 22: 2739-2749 [PMID: 12743598 DOI: 10.1038/sj.onc.1206341]
- 29 Uma RS, Naresh KN, D'Cruz AK, Mulherkar R, Borges AM. Metastasis of squamous cell carcinoma of the oral tongue is associated with down-regulation of epidermal fatty acid binding protein (E-FABP). *Oral Oncol* 2007; 43: 27-32 [PMID: 16759896 DOI: 10.1016/j.oraloncology.2005.12.024]
- 30 Brouard MC, Saurat JH, Ghanem G, Siegenthaler G. Urinary excretion of epidermal-type fatty acid-binding protein and S100A7 protein in patients with cutaneous melanoma. *Melanoma Res* 2002; 12: 627-631 [PMID: 12459653 DOI: 10.1097/00008390-200212000-00013]
- 31 Celis JE, Rasmussen HH, Vorum H, Madsen P, Honoré B, Wolf H, Orntoft TF. Bladder squamous cell carcinomas express psoriasin and externalize it to the urine. *J Urol* 1996; 155: 2105-2112 [PMID: 8618345 DOI: 10.1016/S0022-5347(01)66118-4]

编辑 田滢 电编 鲁亚静



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2013年版权归Baishideng所有

• 消息 •

中国科技信息研究所发布《世界胃肠病学杂志(英文版)》 影响因子 0.873

本刊讯 一年一度的中国科技论文统计结果2012-12-07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, 2011年《世界胃肠病学杂志(英文版)》总被引频次6 979次, 影响因子0.873, 综合评价总分88.5分, 分别位居内科学类52种期刊的第1位、第3位、第1位, 分别位居1998种中国科技核心期刊(中国科技论文统计源期刊)的第11位、第156位、第18位; 其他指标: 即年指标0.219, 他引率0.89, 引用刊数619种, 扩散因子8.84, 权威因子2 144.57, 被引半衰期4.7, 来源文献量758, 文献选出率0.94, 地区分布数26, 机构分布数1, 基金论文比0.45, 海外论文比0.71。

经过多项学术指标综合评定及同行专家评议推荐,《世界胃肠病学杂志(英文版)》再度被收录为“中国科技核心期刊”(中国科技论文统计源期刊)。根据2011年度中国科技论文与引文数据库(CSTPCD 2011)统计结果,《世界胃肠病学杂志(英文版)》荣获2011年“百种中国杰出学术期刊”称号。

EGCG对阿霉素诱导的胃癌细胞MKN28衰老的影响

白洁, 马牧原, 蔡明, 许飞, 陈俊华, 帅晓明, 陶凯雄

■背景资料

已有研究表明EZH2的异常表达是多种肿瘤发生发展的重要驱动因素, 而且与细胞衰老也有着密切联系。

白洁, 马牧原, 蔡明, 许飞, 陈俊华, 帅晓明, 陶凯雄, 华中科技大学同济医学院附属协和医院胃肠外科II 湖北省武汉市430022

白洁, 博士, 主要从事胃肠肿瘤的基础及临床研究。

湖北省自然科学基金资助项目, No. 2010CDB07706

作者贡献分布: 本课题由帅晓明与白洁设计; 研究过程由帅晓明与陶凯雄指导; 白洁、马牧原、蔡明、许飞及陈俊华共同操作完成; 论文写作、数据分析由帅晓明与白洁完成。

通讯作者: 帅晓明, 副教授, 430022, 湖北省武汉市解放大道1277号, 华中科技大学同济医学院附属协和医院胃肠外科II. xmshuai@sina.com

收稿日期: 2013-01-28 修回日期: 2013-03-05

接受日期: 2013-03-29 在线出版日期: 2013-04-18

Treatment with EGCG promotes doxorubicin-induced cell senescence in gastric cancer cell line MKN28

Jie Bai, Mu-Yuan Ma, Ming Cai, Fei Xu, Jun-Hua Chen, Xiao-Ming Shuai, Kai-Xiong Tao

Jie Bai, Mu-Yuan Ma, Ming Cai, Fei Xu, Jun-Hua Chen, Xiao-Ming Shuai, Kai-Xiong Tao, Department of Gastrointestinal Surgery (Division II), Wuhan Union Hospital, Tongji Medical College of Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430022, Hubei Province, China

Supported by: the Natural Science Foundation of Hubei Province, No. 2010CDB07706

Correspondence to: Xiao-Ming Shuai, Associate Professor, Wuhan Union Hospital, Tongji Medical College of Huazhong University of Science and Technology, 1277 Jiefang Dadao, Wuhan 430022, Hubei Province, China. xmshuai@sina.com

Received: 2013-01-28 Revised: 2013-03-05

Accepted: 2013-03-29 Published online: 2013-04-18

Abstract

AIM: To investigate the effect of treatment with (-)-epigallocatechin-3-gallate (EGCG) on EZH2 expression and doxorubicin-induced cell senescence in gastric cancer cell line MKN28.

METHODS: MKN28 cells were treated with EGCG in the presence or absence of doxorubicin. Protein expression of EZH2 was detected by Western blot. Doxorubicin-induced senescence of MKN28 cells was analyzed by senescence-associated β -galactosidase (SA- β -gal) staining. The formation of senescence-associated heterochromatic foci (SAHF) was measured by laser

confocal microscopy. Cell cycle progression and cell proliferation of treated MKN28 cells were measured by flow cytometry and MTT assay, respectively.

RESULTS: EGCG effectively suppressed the expression of EZH2 protein and promoted doxorubicin-induced cell senescence and formation of SAHF in MKN28 cells. In the EGCG + doxorubicin group, the percentages of cells positive for SA- β -gal and SAHF formation proportion were increased more significantly than those in the doxorubicin group and EGCG group ($72.16\% \pm 4.03\%$ vs $34.42\% \pm 7.06\%$, $15.40\% \pm 1.70\%$; $86.44\% \pm 4.33\%$ vs $47.73\% \pm 3.03\%$, $80.28\% \pm 1.24\%$). In EGCG-treated MKN28 cells, the proportion of cells in G_0/G_1 phase and reduced rate of cell proliferation increased with the increase in the concentration of EGCG, and this effect was more notable in the presence of doxorubicin.

CONCLUSION: EGCG can effectively suppress the expression of EZH2 and therefore promote doxorubicin-induced cell senescence in MKN28 cells.

© 2013 Baishideng. All rights reserved.

Key Words: EGCG; EZH2; Cell senescence; MKN28 cells; Doxorubicin

Bai J, Ma MY, Cai M, Xu F, Chen JH, Shuai XM, Tao KX. Treatment with EGCG promotes doxorubicin-induced cell senescence in gastric cancer cell line MKN28. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2013; 21(11): 970-977 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/970.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i11.970>

摘要

目的: 观察表没食子儿茶素没食子酸酯[(-)-epigallocatechin-3-gallate, EGCG]对阿霉素诱导的胃癌细胞MKN28衰老的影响。

方法: Western blot检测EGCG对EZH2蛋白表达的影响; 阿霉素诱导经EGCG处理的MKN28细胞衰老, 衰老相关- β -半乳糖苷酶

■同行评议者

陈光, 教授, 吉林大学第一医院消化器官外科; 张小晋, 主任医师, 北京积水潭医院

(senescence associated- β -galactosidase, SA- β -gal)染色检测各组细胞衰老情况, 激光共聚焦显微镜检测各组细胞核中衰老相关异染色质灶(senescence-associated heterochromatic foci, SAHF)的形成; 噻唑蓝比色法(MTT)和流式细胞术检测EGCG对MKN28细胞生长和周期的影响, 并比较在阿霉素诱导下各组细胞的相应变化。

结果: EGCG可明显抑制EZH2蛋白表达, 经EGCG处理的MKN28细胞在阿霉素诱导下SA- β -gal染色阳性率和SAHF形成比例明显高于阿霉素组和EGCG组, 分别为72.16% \pm 4.03%、34.42% \pm 7.06%、15.40% \pm 1.70%和86.44% \pm 4.33%、47.73% \pm 3.03%、80.28% \pm 1.24%; 与空白对照组相比, 经不同浓度EGCG处理的MKN28细胞其周期G₀/G₁比例以及生长抑制率会随浓度的增高而增大($P < 0.05$), 在阿霉素的诱导下此趋势更为明显。

结论: EGCG可通过抑制EZH2表达来促进阿霉素对MKN28细胞的衰老诱导作用。

© 2013年版权归Baishideng所有。

关键词: 表没食子儿茶素没食子酸酯; EZH2; 细胞衰老; MKN28细胞; 阿霉素

核心提示: 表没食子儿茶素没食子酸酯[(-)-epigallocatechin-3-gallate, EGCG]可显著降低胃癌MKN28细胞系中EZH2蛋白的表达水平, 从而促进阿霉素对胃癌细胞的衰老诱导作用, 可延长胃癌细胞周期并抑制其生长, 诱导其出现衰老相关特征。通过探讨EGCG与EZH2的关系及其对胃癌细胞系MKN28衰老的作用, 为胃癌的临床治疗提供新的思路。

白洁, 马牧原, 蔡明, 许飞, 陈俊华, 帅晓明, 陶凯雄. EGCG对阿霉素诱导的胃癌细胞MKN28衰老的影响. 世界华人消化杂志 2013; 21(11): 970-977 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/970.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v21.i11.970>

0 引言

肿瘤细胞在一定条件下可被诱导进入衰老状态, 诱导肿瘤细胞衰老是一种可行的抗肿瘤治疗策略。EZH2(enhancer of zeste homolog 2)属于PcG(polycomb group)基因家族, 催化核小体组蛋白H3第27位赖氨酸三甲基化, 参与细胞的表观遗传学调控, 与细胞衰老有着密切联系^[1-3]。胃癌中EZH2的表达增加, 与肿瘤分期及不良预后

关系密切^[4]。表没食子儿茶素没食子酸酯[(-)-epigallocatechin-3-gallate, EGCG]是绿茶多酚的主要活性成分, 他可明显降低PcG基因家族的多种蛋白表达, 并抑制组蛋白H3第27位赖氨酸的三甲基化^[5,6]。本研究使用EGCG处理胃癌MKN28细胞系, 检测其对EZH2蛋白表达的影响; 观察EGCG对阿霉素诱导的胃癌细胞衰老的影响, 以及对胃癌细胞周期及生长的影响, 探讨EGCG与EZH2的关系及其对胃癌细胞系MKN28衰老的作用, 以寻找新的胃癌治疗靶点。

1 材料和方法

1.1 材料 胎牛血清、RPMI 1640培养基购自Hyclone公司; EGCG、MTT和PI购自sigma公司; 阿霉素购自Pfizer公司; EZH2、GAPDH抗体和 β -半乳糖苷酶(SA- β -gal)染色试剂盒购自Cell Signaling公司; 辣根过氧化物酶标记的羊抗兔二抗购自武汉博士德公司; DAPI购自Roche公司。

1.2 方法

1.2.1 细胞培养: 人胃癌细胞株MKN28由华中科技大学附属协和医院腹腔镜实验室保存。用含10%胎牛血清的RPMI 1640培养基, 在37℃、5%CO₂的饱和湿度培养箱内培养。

1.2.2 Western blot检测EZH2蛋白表达: 分别使用10、50、100 μ mol/L EGCG处理MKN28细胞, 48 h后提取蛋白。取30 μ g蛋白经6%SDS-PAGE分离, 电泳后转膜, 加入1:1 000稀释的EZH2一抗4℃孵育过夜, 内参照选用GAPDH, 二抗室温孵育1 h, 洗膜后ECL显影, 重复3次实验, 选取适宜EGCG浓度行后续实验。

1.2.3 阿霉素诱导MKN28细胞衰老: 分别使用不同浓度(100、50、25、10 μ mol/L)阿霉素处理MKN28细胞, 2 h后换为完全培养基, 继续培养48 h, 在pH 6.0的条件下, 按SA- β -gal染色试剂盒说明书操作, 倒置显微镜下计数衰老细胞, 计算衰老染色率。选择衰老诱导效果最好的阿霉素浓度行后续实验。

1.2.4 SA- β -gal染色检测细胞衰老: 向经EGCG处理48 h后的细胞加入阿霉素, 2 h后换为完全培养基, 继续培养48 h, 作为EGCG+阿霉素组, 同时设立阿霉素组、EGCG组以及空白对照组, 行SA- β -gal染色, 计算衰老染色率。

1.2.5 激光共聚焦显微镜观察细胞核中SAHF形成: 按上述方法分组并处理细胞, 4%多聚甲醛室温固定15 min, PBS适当洗涤后加入DAPI染色液避光室温孵育15 min, 在激光共聚焦显微镜下观

■ 研发前沿

胃癌组织中存在EZH2的高表达, 与肿瘤大小、侵犯深度、血管侵犯、淋巴结转移、临床分期和预后直接相关。而抑制胃癌细胞系中EZH2表达是否可诱导胃癌细胞衰老, 目前尚未有人报道。

■相关报道

在多种肿瘤中,通过转染EZH2-siRNA和使用特异性抑制剂的方法降低EZH2表达能有效抑制细胞增殖并减少肿瘤的形成,而高表达EZH2可使鼠胚胎成纤维细胞逃逸衰老,并使鼠造血干细胞保持长期的再生能力,防止其耗竭;在对人皮肤鳞状细胞癌细胞株的研究中发现,EGCG可增加EZH2和Bmi-1泛素化水平,导致二者蛋白被蛋白酶降解,从而降低二者的表达水平。

察,计数SAHF阳性细胞,计算阳性比率。

1.2.6 流式细胞仪检测细胞周期: 分别使用不同浓度(10、30、50、70 $\mu\text{mol/L}$)EGCG处理MKN28细胞48 h作为不同浓度EGCG组,同时设立空白对照组,75%乙醇4 $^{\circ}\text{C}$ 固定过夜,次日离心收集细胞,4 $^{\circ}\text{C}$ 预冷的PBS洗涤2遍,每组加入0.5 mL浓度为100 $\mu\text{g/mL}$ 的PI溶液,4 $^{\circ}\text{C}$ 避光孵育30 min,上机检测细胞周期。

按上述方法分组并处理细胞,48 h后加入25 $\mu\text{mol/L}$ 阿霉素,2 h后换为完全培养液,继续培养48 h后收集细胞,作为EGCG+阿霉素组,同时设立阿霉素组以及空白对照组,后续操作如前。用Modfit LT™软件进行结果分析。

1.2.7 MTT比色法检测细胞增殖: 按 1×10^4 个/孔的细胞密度接种96孔板,分别使用不同浓度(10、50、100、150、200 $\mu\text{mol/L}$)EGCG干预MKN28细胞,每组设置6个复孔,分别培养24、48、72 h,同时设立空白对照组。每孔加入MTT溶液(5 mg/mL)20 μL ,培养4 h后每孔加入150 μL DMSO,摇床震荡10 min。在490 nm波长下用酶联免疫检测仪测定每板各孔吸光度值。计算细胞增殖抑制率。

按上述方法种板,分别使用不同浓度(10、30、50、70、100 $\mu\text{mol/L}$)EGCG处理MKN28细胞48 h后加入阿霉素,2 h后换以完全培养液,继续培养48 h,同时设立阿霉素组以及空白对照组,后续操作如前。

统计学处理 所有的实验均重复3次,所有数据均以mean \pm SD表示,多组间均数的比较使用单因素方差分析(one-way ANOVA test, SPSS软件12.0)进行统计分析。以 $P < 0.05$ 为有统计学差异。

2 结果

2.1 EGCG能够有效抑制EZH2的蛋白表达 分别使用10、50、100 $\mu\text{mol/L}$ EGCG处理MKN28细胞,48 h后使用Western blot检测EZH2的蛋白水平。结果显示50、100 $\mu\text{mol/L}$ EGCG均能显著抑制细胞中EZH2的蛋白表达水平,但以50 $\mu\text{mol/L}$ 最为适宜(图1)。遂选取50 $\mu\text{mol/L}$ 作为后续实验的EGCG浓度。

2.2 EGCG促进阿霉素诱导的MKN28细胞衰老 实验中25 $\mu\text{mol/L}$ 阿霉素组的SA- β -gal染色阳性率高于其他各组(图2),遂后续实验采用25 $\mu\text{mol/L}$ 阿霉素诱导衰老。MKN28细胞经50 $\mu\text{mol/L}$ EGCG处理后再经阿霉素诱导,其SA- β -gal阳性率显著高于阿霉素组和EGCG组,分别

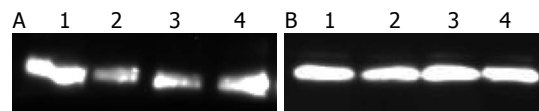


图1 不同浓度EGCG对EZH2蛋白表达的影响。A: EGCG; B: GAPDH; 1: 10 $\mu\text{mol/L}$ 组; 2: 50 $\mu\text{mol/L}$ 组; 3: 100 $\mu\text{mol/L}$ 组; 4: 空白对照组。

为 $72.16\% \pm 4.03\%$ 、 $34.42\% \pm 7.06\%$ 和 $15.40\% \pm 1.70\%$ ($P < 0.05$),而正常细胞的染色率为 $4.50\% \pm 2.07\%$,结果提示EGCG能促进阿霉素诱导的MKN28细胞衰老(图3, 4)。

2.3 EGCG促进阿霉素诱导MKN28细胞衰老时SAHF的形成 DAPI染色后激光共聚焦显微镜观察显示,EGCG+阿霉素组、阿霉素组和EGCG组的细胞核中均显示有DNA点状聚集异染色质灶形成,但前者的数量明显多于后两者,分别为 $86.44\% \pm 4.33\%$ 、 $47.73\% \pm 3.03\%$ 和 $80.28\% \pm 1.24\%$ ($P < 0.05$),正常组为 $9.65\% \pm 1.85\%$ 。结果提示EGCG能促进阿霉素诱导的MKN28细胞衰老,并促进形成特征性的SAHF(图5, 6)。

2.4 EGCG对MKN28细胞周期和生长的影响 EGCG处理MKN28细胞48 h后 G_0/G_1 期比例均明显高于与空白对照组,且呈剂量效应关系,分别为10 $\mu\text{mol/L}$: $45.92\% \pm 0.83\%$; 30 $\mu\text{mol/L}$: $47.73\% \pm 0.70\%$; 50 $\mu\text{mol/L}$: $53.24\% \pm 0.54\%$; 70 $\mu\text{mol/L}$: $61.60\% \pm 0.69\%$; 空白对照组: $40.94\% \pm 1.59\%$ ($P < 0.05$)。与空白对照组相比,各EGCG组的S期比例均显著降低, G_2/M 期比例均显著上升(图7)。

EGCG对MKN28细胞增殖有显著的抑制作用,在不同浓度、不同作用时间下,各处理组的吸光度平均值和空白对照组相比均有统计学差异($P < 0.05$),随着作用时间的延长,抑制作用愈加明显(图8)。

2.5 EGCG促进阿霉素的细胞周期停滞和抗增殖作用 与阿霉素组相比,除10 $\mu\text{mol/L}$ EGCG+阿霉素组之外,其他各组细胞周期均明显停滞于 G_0/G_1 期,并呈剂量-效应依赖关系,分别为30 $\mu\text{mol/L}$ +阿霉素组: $49.87\% \pm 0.35\%$; 50 $\mu\text{mol/L}$ +阿霉素组: $54.60\% \pm 1.07\%$; 70 $\mu\text{mol/L}$ +阿霉素组: $56.33\% \pm 0.90\%$; 阿霉素组: $44.45\% \pm 1.01\%$ ($P < 0.05$)。提示EGCG促进了阿霉素诱导的MKN28细胞周期停滞, G_0/G_1 期比例进一步增加(图9)。

MTT结果显示各EGCG+阿霉素组MKN28细胞的抑制率均高于阿霉素组,且随着浓度的

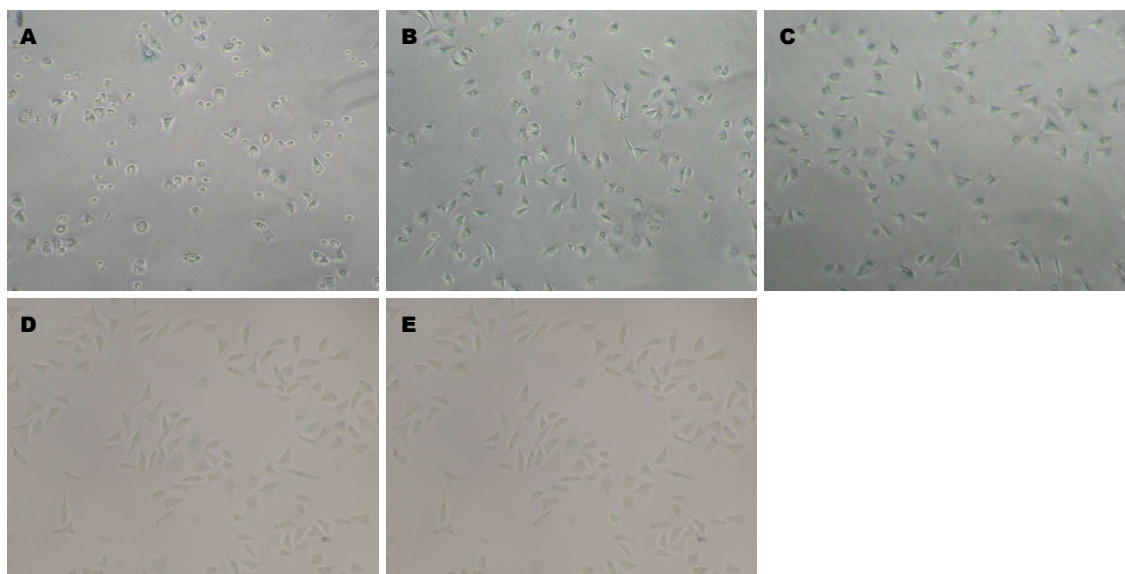


图 2 不同浓度阿霉素对MKN28细胞衰老的影响. A: 100 $\mu\text{mol/L}$ 组; B: 50 $\mu\text{mol/L}$ 组; C: 25 $\mu\text{mol/L}$ 组; D: 10 $\mu\text{mol/L}$ 组; E: 空白对照组.

■创新盘点

本文通过EGCG特异性抑制EZH2表达, 研究胃癌细胞系中EZH2对细胞衰老的影响以及对阿霉素诱导细胞衰老的促进作用, 为胃癌的临床治疗提供新的思路.

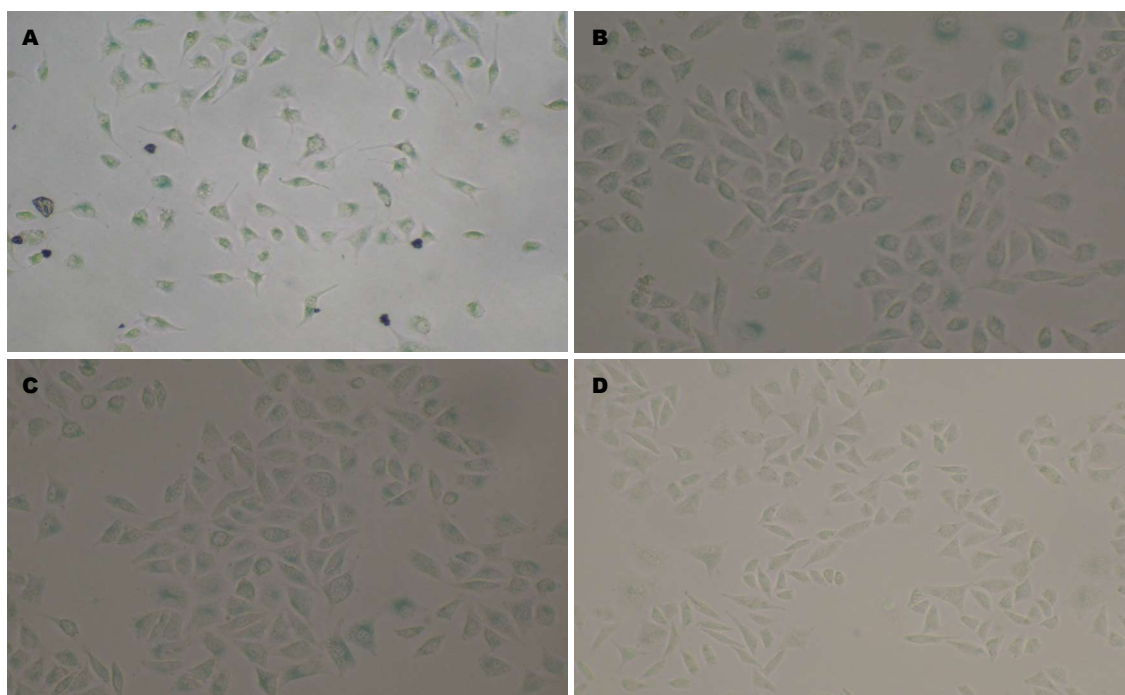


图 3 EGCG对阿霉素诱导下MKN28细胞衰老的影响. A: EGCG+阿霉素组; B: EGCG组; C: 阿霉素组; D: 空白对照组.

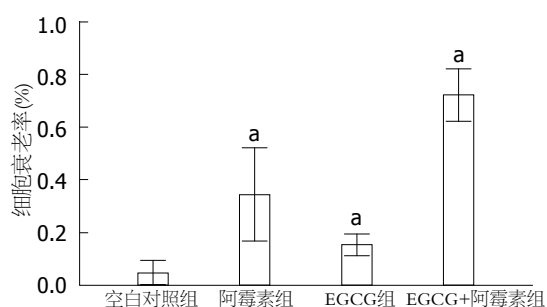


图 4 阿霉素诱导下EGCG对MKN28细胞中 β -半乳糖苷酶形成的影响. ^a $P < 0.05$ vs 空白对照组.

增加, 抑制作用愈加明显(图10), 说明EGCG促进了阿霉素对MKN28细胞的增殖抑制作用.

3 讨论

衰老是细胞脱离细胞周期并不可逆地丧失增殖能力后进入的一种相对稳定状态, 其具有特定的生物学特征, 表现为细胞周期停滞在 G_0/G_1 期, 细胞生长出现不可逆的停止, 细胞表型改变, 表达衰老相关SA- β -gal, 以及细胞核中出现SAHF等^[7,8]. 肿瘤细胞在一定条件下, 如遗传学操作、

■应用要点

本文通过研究 EZH2 与胃癌细胞系衰老之间的关系, 为临床将 EZH2 作为靶点, 协同阿霉素诱导胃癌细胞衰老, 从而治疗胃癌提供新的理论基础。

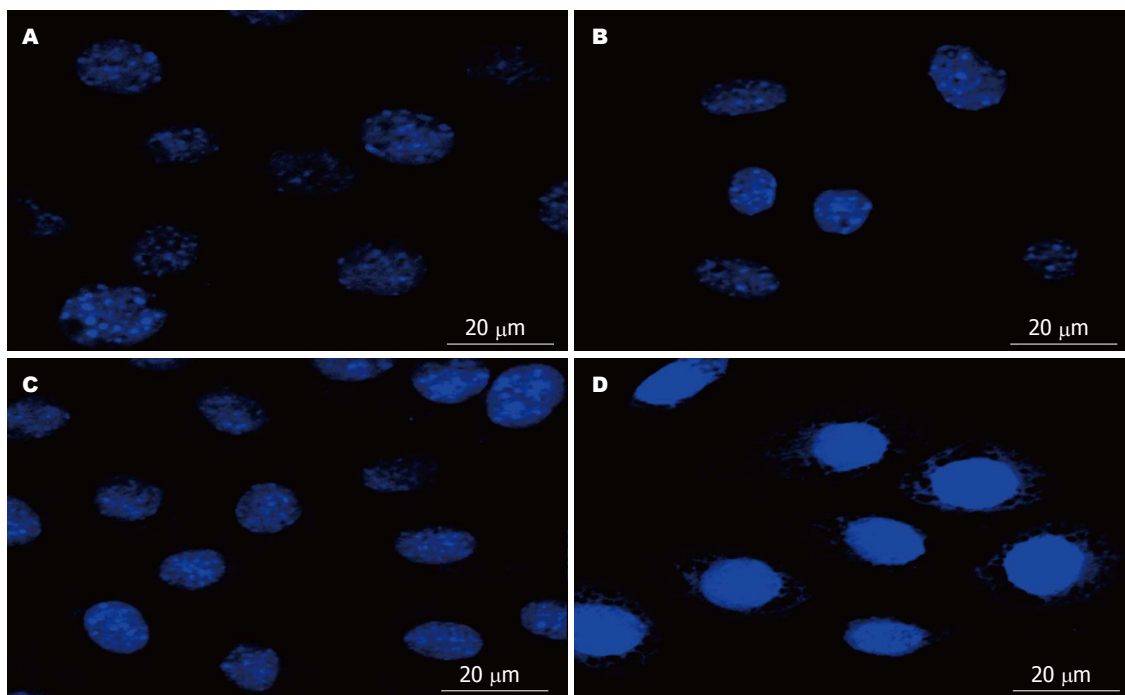


图 5 激光共聚焦显微镜观察MKN28细胞核中SAHF的形成. A: EGCG+阿霉素组; B: EGCG组; C: 阿霉素组; D: 空白对照组.

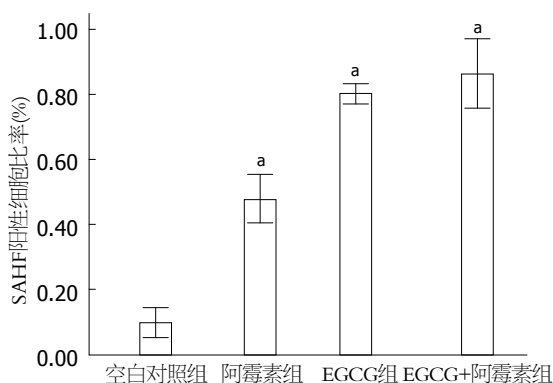


图 6 EGCG对阿霉素诱导MKN28细胞衰老时SAHF形成的影响. $^*P < 0.05$ vs 空白对照组.

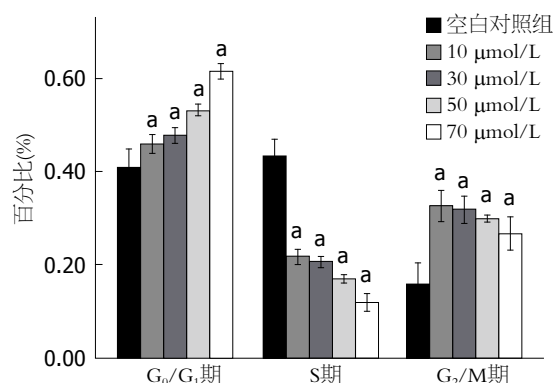


图 7 EGCG对MKN28细胞周期的影响. $^*P < 0.05$ vs 空白对照组.

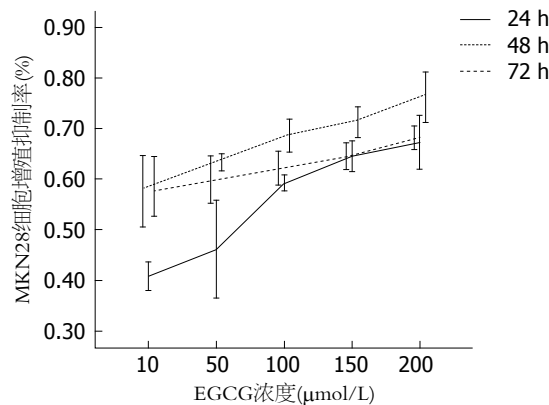


图 8 EGCG对MKN28细胞生长的影响.

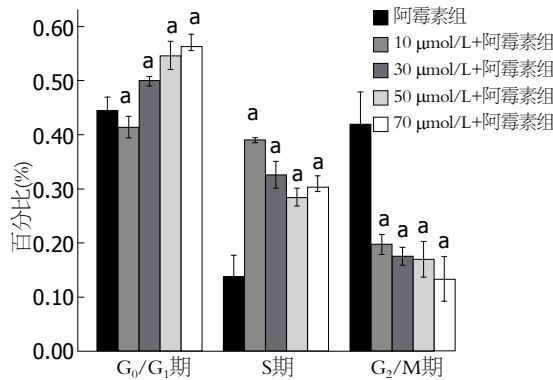


图 9 EGCG对阿霉素诱导下MKN28细胞周期的影响. $^*P < 0.05$ vs 阿霉素组.

化疗药物、辐射等也可被诱导衰老, 同样会出现上述改变^[9]. 研究发现化疗药物诱导荷瘤小鼠

肿瘤细胞衰老后, 衰老细胞比例与预后密切相关^[10]. 同样在小鼠肿瘤模型中, 通过活化原癌基

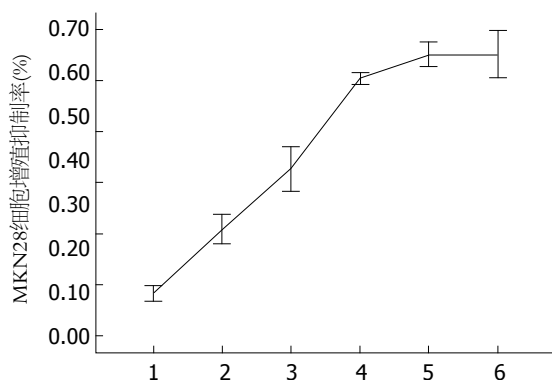


图 10 EGCG对阿霉素诱导下MKN28细胞生长的影响: 1: 阿霉素组; 2: 10 μmol/L组+阿霉素组; 3: 30 μmol/L组+阿霉素组; 4: 50 μmol/L组+阿霉素组; 5: 70 μmol/L组+阿霉素组; 6: 100 μmol/L组+阿霉素组。

因而诱导衰老的肝癌细胞可向外界释放多种细胞因子, 如白介素-1 α (interleukin-1 α , IL-1 α)、瘦蛋白、MCP1和RANTES, 而且衰老细胞还可活化CD4⁺ T细胞介导的免疫应答, 从而清除肿瘤细胞, 这种清除肿瘤细胞的机制被称为“衰老监督”(senescence surveillance)^[11]。这些鼓舞人心的结果为衰老成为继诱导细胞凋亡策略后的新策略提供了有力证据。

EZH2是果蝇*zeste*基因增强子的人类同源物, 属于PcG基因家族。PcG家族包括PRC1和PRC2两种复合体, 分别起着维持基因抑制状态和启动基因沉默程序的作用^[12]。EZH2与EED、SUZ12共同构成PRC2复合物, 通过组蛋白甲基转移酶中高度保守的SET区域催化组蛋白H3第9位和第27位赖氨酸三甲基化, 从而抑制转录, 在染色体水平调节基因活性^[1]。EZH2的异常表达是肿瘤发生发展的重要驱动元素, 近期有研究显示乳腺癌中EZH2不仅参与肿瘤干细胞的形成, 还能扩增恶性肿瘤干细胞的数量, 从而促进肿瘤的发展进程^[13]。在多种肿瘤中, 人们都发现通过转染EZH2-siRNA和使用特异性抑制剂的方法降低EZH2表达能有效抑制细胞增殖并减少肿瘤的形成^[14]。此外, EZH2与细胞衰老有着密切联系。高表达EZH2可使鼠胚胎成纤维细胞逃逸衰老, 并使鼠造血干细胞长期保持再生能力, 防止其耗竭^[3]。在早衰性疾病hutchinson-gilford progeria综合征患者的皮肤成纤维细胞中发现了全基因组范围内H3K27me3水平的下降, 可能与EZH2的表达下调有关^[15]。

EGCG作为绿茶多酚的主要活性成分已被证实对卵巢癌、乳腺癌、结肠癌和宫颈癌等多种肿瘤有增殖抑制作用^[16-19]。此外, 其还可提

高宫颈癌及艾式腹水肿瘤对化疗药物的敏感性^[20,21], 促进人正常上皮角化细胞的分化^[22], 并通过PcG复合物影响皮肤肿瘤细胞的生长^[5]。过去的研究大多着重于EGCG对PRC1中Bmi-1的影响, 对EZH2的关注较少, 但PRC1复合体与染色体的结合依赖PRC2对染色体组蛋白的催化作用^[23], 本实验将实验重点放在EZH2, 探讨了EGCG通过抑制EZH2表达对阿霉素诱导胃癌细胞MKN28衰老的影响。

在预实验中我们发现50 μmol/L EGCG能有效抑制EZH2蛋白的表达, 25 μmol/L低浓度阿霉素能有效诱导MKN28细胞衰老, 故选用上述浓度试剂进行实验。结果显示EGCG+阿霉素组SA- β -gal染色阳性细胞比例及胞核中SAHF形成数量均明显高于阿霉素组、EGCG组和空白对照组。此外, EGCG能有效阻滞细胞周期于G₀/G₁期、抑制细胞增殖、促进阿霉素的细胞周期阻滞和抗增殖效应。以上结果表明, EGCG能通过抑制EZH2表达, 促进低剂量阿霉素诱导的胃癌MKN28细胞衰老。

在对人皮肤鳞状细胞癌细胞株的研究中发现, EGCG可增加EZH2和Bmi-1泛素化水平, 导致二者蛋白被蛋白酶体降解^[6], 而胃癌细胞株中EGCG抑制EZH2的机制是否也与蛋白酶体有密切的联系, 其过程是否依赖于泛素化还是有其他机制作用其中, 有待于我们的深入研究。

p53/p21和p16/pRB途径是影响细胞衰老两条重要通路, 衰老细胞中EZH2表达下调, 同时H3K27me3水平下降并解除BMI1对p16的抑制作用^[24], 也可通过去除CDKN1A转录起始位点及下游区域的组蛋白去乙酰酶, 使其乙酰化从而目击RNA聚合酶II, 活化p21/CDKN1A^[25]。除此之外, EZH2还能募集DNA甲基转移酶到靶基因启动子(如MYT1), 直接控制DNA甲基化^[26], 而启动子甲基化是其表达调控的重要机制。EGCG对EZH2表达的抑制作用是否可以通过影响上述一条或两条通路来影响周期进程和细胞衰老也是我们下一步研究需要解决的问题。

现已在乳腺癌、前列腺癌等多种肿瘤中发现了EZH2高表达, 其高表达与肿瘤的高侵袭性亚群相关^[27]。在55.6%-60.6%的胃癌组织中有EZH2高表达, 其表达与肿瘤大小、侵犯深度、血管侵犯、淋巴结转移、临床分期直接相关, EZH2高表达的患者预后差^[28]。而EGCG作为绿茶中的茶多酚, 其天然属性对其获取、加工乃至后期的临床应用都有着得天独厚的优势, 其

同行评价

本文创新性强, 实验设计科学、合理, 对胃癌化疗的研究有一定的参考价值, 在研究方法上可以为胃肠肿瘤的治疗提供一些借鉴, 较好地反映我国及国际胃肠病学临床和基础研究的先进水平。

对EZH2表达的抑制作用可能有益于多种肿瘤的治疗。化疗是临床广泛应用的治疗手段,高浓度化疗药物可以诱导肿瘤细胞发生凋亡或坏死,而低浓度化疗药物可以诱导肿瘤细胞衰老,如果临床中采取诱导肿瘤衰老的策略,会大幅度降低药物的不良反应。此外,肿瘤对化疗药物诱导的细胞凋亡容易产生耐药性,而相比之下,肿瘤细胞则难以对化疗药物诱导的细胞衰老产生耐药性^[29]。本实验结果显示单用阿霉素诱导衰老的效率有限,而将EGCG与小剂量阿霉素联合应用,明显促进了胃癌细胞MKN28衰老进程,这就为将来的肿瘤治疗提供了一个不良反应小,衰老诱导效率高的治疗途径。

4 参考文献

- Simon JA, Lange CA. Roles of the EZH2 histone methyltransferase in cancer epigenetics. *Mutat Res* 2008; 647: 21-29 [PMID: 18723033 DOI: 10.1016/j.mrfmmm.2008.07.010]
- Shumaker DK, Dechat T, Kohlmaier A, Adam SA, Bozovsky MR, Erdos MR, Eriksson M, Goldman AE, Khun S, Collins FS, Jenuwein T, Goldman RD. Mutant nuclear lamin A leads to progressive alterations of epigenetic control in premature aging. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006; 103: 8703-8708 [PMID: 16738054 DOI: 10.1073/pnas.0602569103]
- Kamminga LM, Bystrykh LV, de Boer A, Houwer S, Douma J, Weersing E, Dontje B, de Haan G. The Polycomb group gene Ezh2 prevents hematopoietic stem cell exhaustion. *Blood* 2006; 107: 2170-2179 [PMID: 16293602 DOI: 10.1182/blood-2005-09-3585]
- Choi JH, Song YS, Yoon JS, Song KW, Lee YY. Enhancer of zeste homolog 2 expression is associated with tumor cell proliferation and metastasis in gastric cancer. *APMIS* 2010; 118: 196-202 [PMID: 20132185 DOI: 10.1111/j.1600-0463.2009.02579.x]
- Balasubramanian S, Adhikary G, Eckert RL. The Bmi-1 polycomb protein antagonizes the (-)-epigallocatechin-3-gallate-dependent suppression of skin cancer cell survival. *Carcinogenesis* 2010; 31: 496-503 [PMID: 20015867 DOI: 10.1093/carcin/bgp314]
- Choudhury SR, Balasubramanian S, Chew YC, Han B, Marquez VE, Eckert RL. (-)-Epigallocatechin-3-gallate and DZNep reduce polycomb protein level via a proteasome-dependent mechanism in skin cancer cells. *Carcinogenesis* 2011; 32: 1525-1532 [PMID: 21798853 DOI: 10.1093/carcin/bgr171]
- Ben-Porath I, Weinberg RA. The signals and pathways activating cellular senescence. *Int J Biochem Cell Biol* 2005; 37: 961-976 [PMID: 15743671 DOI: 10.1016/j.biocel.2004.10.013]
- Narita M, Nunez S, Heard E, Narita M, Lin AW, Hearn SA, Spector DL, Hannon GJ, Lowe SW. Rb-mediated heterochromatin formation and silencing of E2F target genes during cellular senescence. *Cell* 2003; 113: 703-716 [PMID: 12809602 DOI: 10.1016/S0092-8674(03)00401-X]
- Roninson IB. Tumor cell senescence in cancer treatment. *Cancer Res* 2003; 63: 2705-2715 [PMID: 12782571]
- Nardella C, Clohessy JG, Alimonti A, Pandolfi PP. Pro-senescence therapy for cancer treatment. *Nat Rev Cancer* 2011; 11: 503-511 [PMID: 21701512 DOI: 10.1038/nrc3057]
- Kang TW, Yevsa T, Woller N, Hoenicke L, Wuestefeld T, Dauch D, Hohmeyer A, Gereke M, Rudalska R, Potapova A, Iken M, Vucur M, Weiss S, Heikenwalder M, Khan S, Gil J, Bruder D, Manns M, Schirmacher P, Tacke F, Ott M, Luedde T, Longerich T, Kubicka S, Zender L. Senescence surveillance of pre-malignant hepatocytes limits liver cancer development. *Nature* 2011; 479: 547-551 [PMID: 22080947 DOI: 10.1038/nature10599]
- Lund AH, van Lohuizen M. Polycomb complexes and silencing mechanisms. *Curr Opin Cell Biol* 2004; 16: 239-246 [PMID: 15145347 DOI: 10.1016/j.ccb.2004.03.010]
- Chang CJ, Yang JY, Xia W, Chen CT, Xie X, Chao CH, Woodward WA, Hsu JM, Hortobagyi GN, Hung MC. EZH2 promotes expansion of breast tumor initiating cells through activation of RAF1- β -catenin signaling. *Cancer Cell* 2011; 19: 86-100 [PMID: 21215703 DOI: 10.1016/j.ccr.2010.10.035]
- Piunti A, Pasini D. Epigenetic factors in cancer development: polycomb group proteins. *Future Oncol* 2011; 7: 57-75 [PMID: 21174538 DOI: 10.2217/fon.10.157]
- McCord RP, Nazario-Toole A, Zhang H, Chines PS, Zhan Y, Erdos MR, Collins FS, Dekker J, Cao K. Correlated alterations in genome organization, histone methylation, and DNA-lamin A/C interactions in Hutchinson-Gilford progeria syndrome. *Genome Res* 2013; 23: 260-269 [PMID: 23152449 DOI: 10.1101/gr.138032.112]
- Spinella F, Rosanò L, Di Castro V, Decandia S, Albin A, Nicotra MR, Natali PG, Bagnato A. Green tea polyphenol epigallocatechin-3-gallate inhibits the endothelin axis and downstream signaling pathways in ovarian carcinoma. *Mol Cancer Ther* 2006; 5: 1483-1492 [PMID: 16818507]
- Tang Y, Zhao DY, Elliott S, Zhao W, Curiel TJ, Beckman BS, Burrow ME. Epigallocatechin-3 gallate induces growth inhibition and apoptosis in human breast cancer cells through survivin suppression. *Int J Oncol* 2007; 31: 705-711 [PMID: 17786300]
- Du GJ, Zhang Z, Wen XD, Yu C, Calway T, Yuan CS, Wang CZ. Epigallocatechin Gallate (EGCG) is the most effective cancer chemopreventive polyphenol in green tea. *Nutrients* 2012; 4: 1679-1691 [PMID: 23201840 DOI: 10.3390/nu4111679]
- Sharma C, Nusri Qel-A, Begum S, Javed E, Rizvi TA, Hussain A. (-)-Epigallocatechin-3-gallate induces apoptosis and inhibits invasion and migration of human cervical cancer cells. *Asian Pac J Cancer Prev* 2012; 13: 4815-4822 [PMID: 23167425]
- Singh M, Bhui K, Singh R, Shukla Y. Tea polyphenols enhance cisplatin chemosensitivity in cervical cancer cells via induction of apoptosis. *Life Sci* 2013 Feb 9. [Epub ahead of print] [PMID: 23399702 DOI: 10.1016/j.lfs.2013.02.001]
- Ray L, Kumar P, Gupta KC. The activity against Ehrlich's ascites tumors of doxorubicin contained in self assembled, cell receptor targeted nanoparticle with simultaneous oral delivery of the green tea polyphenol epigallocatechin-3-gallate. *Biomaterials* 2013; 34: 3064-3076 [PMID: 23357370 DOI: 10.1016/j.biomaterials.2012.12.044]
- Balasubramanian S, Eckert RL. Green tea polyphenol

- nol and curcumin inversely regulate human involucrin promoter activity via opposing effects on CCAAT/enhancer-binding protein function. *J Biol Chem* 2004; 279: 24007-24014 [PMID: 15044435 DOI: 10.1074/jbc.M314331200]
- 23 Hernández-Muñoz I, Taghavi P, Kuijl C, Neeffes J, van Lohuizen M. Association of BMI1 with polycomb bodies is dynamic and requires PRC2/EZH2 and the maintenance DNA methyltransferase DNMT1. *Mol Cell Biol* 2005; 25: 11047-11058 [PMID: 16314526 DOI: 10.1128/MCB.25.24.11047-11058.2005]
- 24 Agherbi H, Gaussmann-Wenger A, Verthuy C, Chasson L, Serrano M, Djabali M. Polycomb mediated epigenetic silencing and replication timing at the INK4a/ARF locus during senescence. *PLoS One* 2009; 4: e5622 [PMID: 19462008 DOI: 10.1371/journal.pone.0005622]
- 25 Fan T, Jiang S, Chung N, Alikhan A, Ni C, Lee CC, Hornyak TJ. EZH2-dependent suppression of a cellular senescence phenotype in melanoma cells by inhibition of p21/CDKN1A expression. *Mol Cancer Res* 2011; 9: 418-429 [PMID: 21383005]
- 26 Lanigan F, Geraghty JG, Bracken AP. Transcriptional regulation of cellular senescence. *Oncogene* 2011; 30: 2901-2911 [PMID: 21383691 DOI: 10.1038/onc.2011.34]
- 27 Bachmann IM, Halvorsen OJ, Collett K, Stefansson IM, Straume O, Haukaas SA, Salvesen HB, Otte AP, Akslen LA. EZH2 expression is associated with high proliferation rate and aggressive tumor subgroups in cutaneous melanoma and cancers of the endometrium, prostate, and breast. *J Clin Oncol* 2006; 24: 268-273 [PMID: 16330673 DOI: 10.1200/JCO.2005.01.5180]
- 28 Matsukawa Y, Semba S, Kato H, Ito A, Yanagihara K, Yokozaki H. Expression of the enhancer of zeste homolog 2 is correlated with poor prognosis in human gastric cancer. *Cancer Sci* 2006; 97: 484-491 [PMID: 16734726 DOI: 10.1111/j.1349-7006.2006.00203.x]
- 29 Gordon RR, Nelson PS. Cellular senescence and cancer chemotherapy resistance. *Drug Resist Updat* 2012; 15: 123-131 [PMID: 22365330 DOI: 10.1016/j.drug.2012.01.002]

编辑 田滢 电编 鲁亚静



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2013年版权归Baishideng所有

• 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 0.775

本刊讯 一年一度的中国科技论文统计结果2012-12-07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, 2011年《世界华人消化杂志》总被引频次3871次, 影响因子0.775, 综合评价总分65.5分, 分别位居内科学类52种期刊的第5位、第7位、第5位, 分别位居1998种中国科技核心期刊(中国科技论文统计源期刊)的第65位、第238位、第138位; 其他指标: 即年指标0.081, 他引率0.82, 引用刊数526种, 扩散因子13.59, 权威因子1260.02, 被引半衰期4.3, 来源文献量642, 文献选出率0.93, 地区分布数29, 机构分布数302, 基金论文比0.45, 海外论文比0.01。

经过多项学术指标综合评定及同行专家评议推荐,《世界华人消化杂志》再度被收录为“中国科技核心期刊”(《世界华人消化杂志》编辑部)。

胰泌素增强磁共振胰胆管造影对健康成人胰腺外分泌功能的影响

边云, 王莉, 陆建平, 武群, 陈士跃, 常乐, 谢丽娜

■背景资料

胰腺外分泌功能评价一直很困难。有创的直接胰腺功能试验, 因其侵入性临床已基本停用。无创的间接胰腺外分泌功能检查对轻中度胰腺功能下降评估可信度不够, 目前急需一种简单易行且能准确评价胰腺外分泌功能的检查方法。胰泌素刺激-磁共振胰胆管成像结合了直接测量法和间接测量法的优点越来越受到临床的重视。

边云, 王莉, 陆建平, 武群, 陈士跃, 常乐, 谢丽娜, 中国人民解放军第二军医大学长海医院医学影像科 上海市 200434
边云, 中国人民解放军第411医院医学影像科 上海市 200081
边云, 在读硕士, 主治医师, 主要从事腹部影像诊断的研究。

国家自然科学基金资助项目, No. 81070371

作者贡献分布: 此课题由王莉教授设计, 研究过程由边云、武群、陈士跃、常乐及谢丽娜完成, 本论文写作由边云完成, 王莉与陆建平审核。

通讯作者: 王莉, 200434, 上海市长海路168号, 中国人民解放军第二军医大学长海医院医学影像科。

wangli_changhai@163.com

电话: 021-31162147

收稿日期: 2013-01-26 修回日期: 2013-03-13

接受日期: 2013-03-29 在线出版日期: 2013-04-18

Quantitative analysis of pancreatic exocrine function in healthy adults using secretin-enhanced MRCP

Yun Bian, Li Wang, Jian-Ping Lu, Qun Wu, Shi-Yue Chen, Le Chang, Li-Na Xie

Yun Bian, Li Wang, Jian-Ping Lu, Qun Wu, Shi-Yue Chen, Le Chang, Li-Na Xie, Department of Radiology, Changhai Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China

Yun Bian, Department of Radiology, the 411st Hospital of Chinese PLA, Shanghai 200081, China

Supported by: the National Natural Science Foundation of China, No. 81070371

Correspondence to: Li Wang, Department of Radiology, Changhai Hospital, Second Military Medical University, 168 Changhai Road, Shanghai 200433, China. wangli_changhai@163.com

Received: 2013-01-26 Revised: 2013-03-13

Accepted: 2013-03-29 Published online: 2013-04-18

Abstract

AIM: To assess the value of secretin-enhanced magnetic resonance cholangiopancreatography (MRCP) and fecal elastase 1 (FE-1) tests for quantification of exocrine function in normal adults.

METHODS: From April 2011 to January 2013, 17 healthy volunteers were enrolled in the study. There were 5 females and 12 males. Their median age was 44.0 years \pm 14.4 years (24-64 years), and their median BMI was 24.5 \pm 13.4 (18.9-31.1). All

subjects had undergone both MRCP and FE-1. Coronal T2-weighted sequences and MRCP were performed before and at a 2 min interval after administration of 0.1 mL/kg secretin. Semiquantitative s-MRCP grading for duodenal filling was used to preliminarily assess the exocrine function of the pancreas. By drawing an appropriate region of interest, changes in signal intensity in the imaging volume were plotted against time and the flow rate derived from the gradient. Pancreatic exocrine secretions were quantified by pancreatic flow output (PFR) and peak time (PT).

RESULTS: Phantom experiments showed a good correlation between known and calculated volumes of water ($P < 0.001$). Ten minutes after secretin administration, 17 volunteers showed a duodenal filling beyond the genu inferius (grade 3). Mean FE-1 was 353.3 μ g/g \pm 134.7 μ g/g (range 201.55-673.20 μ g/g). Mean PFR was 8.17 mL/min \pm 1.11 mL/min (range 6.2-11.0 mL/min), and mean PT was 5.2 min \pm 1.2 min (range 3-7 min). There is a good correlation between PFR and FE-1 ($P < 0.001$).

CONCLUSION: Semi-SMRCPQ can be used to preliminarily assess the exocrine function of the pancreas. SMRCP provides a safe, non-invasive, efficient method for evaluating the exocrine function of the pancreas.

© 2013 Baishideng. All rights reserved.

Key Words: Pancreatic exocrine function; Secretin; Magnetic resonance cholangiopancreatography; Quantitative analysis

Bian Y, Wang L, Lu JP, Wu Q, Chen SY, Chen L, Xie LN. Quantitative analysis of pancreatic exocrine function in healthy adults using secretin-enhanced MRCP. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2013; 21(11): 978-983 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/978.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i11.978>

摘要

目的: 探讨胰泌素刺激磁共振胰胆管造影

■同行评议者

龙学颖, 副主任医师, 中南大学湘雅医院

(S-magnetic resonance cholangiopancreatography, S-MRCP)半定量和定量对健康成人胰腺外分泌功能评估的价值。

方法: 回顾性分析17例健康志愿者的3.0T MR影像学资料, 其中女5例, 男12例, 平均年龄 44.0 ± 14.4 岁(24-64岁), 体质指数(body mass index, BMI)平均为 24.5 ± 13.4 (18.9-31.1)。对受试者进行冠状位T2加权扫描和MRCP、S-MRCP、常规胰腺水模(measurement phantoms, MP)检查, 绘制出时间-胰液分泌量曲线, 并计算出十二指肠内的胰液的流率和胰液分泌的达峰时间。

结果: 水模试验证实了MP测得的水的体积和实际水的体积有很好的相关性。健康人粪便中的粪弹性蛋白酶(fecal elastase 1, FE-1)的均值是 $301.55-673.20 \mu\text{g/g}$, 均值是 $525.4 \mu\text{g/g} \pm 94.4 \mu\text{g/g}$ 。注射胰泌素后10 min胰液流率是平均为 $8.17 \text{ mL/min} \pm 1.11 \text{ mL/min}$ (6.2-11 mL/min, 分泌量达峰时间平均为 $5.2 \text{ min} \pm 1.2 \text{ min}$ (3-7 min)。

结论: S-MRCP半定量测量可以用来初步评估胰腺的外分泌功能, S-MRCP可以定量测量、准确评估胰腺的外分泌功能。S-MRCP为临床提供一种安全、无创、高效的评估胰腺的外分泌功能的检查方法。

© 2013年版权归Baishideng所有。

关键词: 胰腺外分泌功能; 胰泌素; 磁共振胰胆管成像; 定量研究

核心提示: 所有受试者注射胰泌素10 min后, 十二指肠内充盈量均为grade 3级, MRCPQ测得健康成人胰液流率为6.2-11.0 mL/min, 平均为 $8.17 \text{ mL/min} \pm 1.11 \text{ mL/min}$, 分泌量达峰时间约为3-7 min, 平均为 $5.2 \text{ min} \pm 1.2 \text{ min}$ 。

边云, 王莉, 陆建平, 武群, 陈士跃, 常乐, 谢丽娜. 胰泌素增强磁共振胰胆管造影对健康成人胰腺外分泌功能的影响. 世界华人消化杂志 2013; 21(11): 978-983 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/978.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v21.i11.978>

0 引言

胰腺是仅次于肝脏的人体内第2大外分泌器官, 胰腺外分泌功能的评价一直很困难^[1-5]。本研究以临床上使用最多且准确率最高的间接胰腺外分泌功能试验粪弹性蛋白酶(fecal elastase 1,

FE-1)测定为金标准, 探讨磁共振胰胆管造影(S-magnetic resonance cholangiopancreatography, S-MRCP)半定量和定量评估正常人胰腺外分泌功能的价值。

1 材料和方法

1.1 材料 选取2011-04/2013-04于我院就诊的患者, 纳入标准为经临床及其影像学检查排除有胰腺病变。所有受试对象的排除标准: (1)患者不能配合而致图像模糊; (2)腹腔内其他疾病影响到胰腺显示; (3)受试者有影响胰腺血流动力学的局部或全身性疾病; (4)糖尿病; (5)影像图像上显示胰腺明显萎缩或脂肪化; (6)怀孕或准备怀孕的妇女。所以志愿者均签知情同意书。研究对象的临床基本资料, 17例中女5例, 男12例, 年龄24-64岁, 平均年龄 44.0 ± 14.4 岁, 体质指数(body mass index, BMI) $18.9-31.1$, 平均为 24.5 ± 13.4 。GE Signa Excite 3.0T超导型磁共振仪(GE, American); FE-1酶联吸附测定(ELISA)试剂盒(ScheBo. Tech, Germany)。

1.2 方法

1.2.1 非侵入性试验: 于排出72 h内收集受试者粪便, -20 °C冻存。

1.2.2 水模(measurement phantoms, MP)检查方法: 采用GE Signa Excite 3.0T超导型磁共振仪。受试者采取仰卧位, 进行胰腺扫描。要求受试者检查前禁食禁水6 h, 为保证感兴趣中心的体素含有100%的水份, 检查前即刻饮入100 mL纯净水。T2抑脂加权冠状面扫描, 使用8通道相控阵表面线圈(torso phased array coil), TR/TE 1 375/119 ms, 层厚9 mm, 无层间距, echo time 119 ms, FA 90, FOV: 400×400 , 矩阵: 224×288 。MRCP扫描采用SS-RARE序列, 使用体线圈(body coil), TR/TE 7 000/1 270-1 230 ms, 层厚64 mm, echo time 1 274 ms, FA 90度, FOV: $320 \text{ mm} \times 320 \text{ mm}$ - $420 \text{ mm} \times 420 \text{ mm}$, 矩阵 288×288 , 扫描时FOV沿着胰腺长轴定位。先进行MRCP基线扫描, 然后以0.1 mL/kg的量静脉注射胰泌素(Secrelux, Sanochemia, Germany), 1 min后重复MRCP扫描(参数保持一致), 以后以2 min为间隔重复进行MRCP扫描至15 min, 即分别在1、3、5、7、9、11 min扫描, 每个时间点扫描层面完全重合。增强扫描采用对比剂钆喷酸替葡甲胺, 剂量为0.1 mL/kg, 高压注射器以2 mL/s静脉内推注。采用容积超快速多期动态(3D LAVA)增强序列在动脉期、

■研究前沿

S-MRCPQ是一种在胰泌素刺激下量化评估胰液分泌的方法。目前国外文献已经报道此方法能够准确的量化胰液分泌的流率和达峰时间。但是S-MRCPQ是否能够准确评估胰液实际的分泌量还有待进一步研究。

■ 相关报道

S-MRCPQ测得
PFR<5 mL/min,
FE-1<200 μ g/g被
认为外分泌功能
异常。

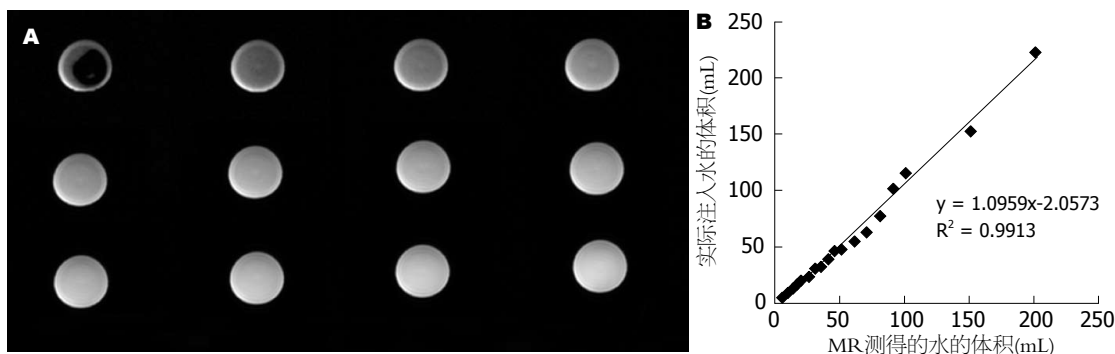


图1 水模实验. A: 为水模内5-70 mL水的MR图像; B: MR测得的水的体积与实际注入水的体积关系线图.

实质期及延迟期动态增强扫描, TR/TE 2.58/1.18 ms, 层厚5 mm, echo time 1.18 ms, FA 11, FOV: 320 mm×320 mm-420 mm×420 mm, 矩阵: 224×270.

1.2.3 MP实验: 准备充有生理盐水的圆柱形MP. 需要被测量的MP体积在0-200 mL之间变化, 向MP中注入一定体积的生理盐水后进行MR扫描, 其中MP体积在0-50 mL、50-100 mL、100-200 mL时, 每次注入生理盐水的量分别为5、10、50 mL, 直到MP内注满水为止. MR扫描时采用上述与受试者完全相同的SS-RARE序列参数. 当MP完全装满200 mL水后, 测中间层面100%含水的平均信号强度.

1.2.4 图像分析: 图像由两名有十年以上MR工作经验的放射科医师共同阅片. (1)胰管的评估: 观察注射胰泌素前后主胰管的形态及其变化特征以及有无分支胰管出现; (2)SMRCP半定量评估: 胰泌素注射10 min前后十二指肠的充盈量(duodenal filling, DF)的比较: 根据Matos等^[6]提出的十二指肠充盈程度分级标准, 将其分为4级: 0级无液体可见; 1级充盈局限于十二指肠球部; 2级充盈局限于十二指肠降部; 3级充盈至十二指肠水平部或以上. <3级均可诊断胰腺外分泌功能异常; (3)SMRCP的定量评估: 十二指肠内胰液的流率(pancreatic flow rate mL/min, PFR)的测定: 画感兴趣区(region of interest, ROI), 感兴趣区尽可能的大, 包含胃肠道及胰腺组织, 由后处理工作站直接生成mean signal intensity/voxel和volume of ROI以及100%含水的体素的信号值. 用以下公式^[7,8]计算感兴趣区内水含量, 用胰泌素刺激后的水含量减去基线水含量, 得到每个时间点胰液的分泌量, 并绘制时间-胰液分泌量曲线和每个时间点胰液分泌量, 计算出PFR和胰液分泌达峰时间(peak time, PT).

$$\text{Volume} = \frac{\text{Mean signal intensity/voxel} \times \text{size of the region of interest}}{\text{Signal intensity in a voxel containing 100\% water}}$$

统计学处理 所有资料运用SPSS20.0统计软件进行统计学分析和处理. 计量资料连续性变量用mean±SD表示. 十二指肠内流率PFR与FE-1之间相关性分析采用Pearson相关性检验, $P<0.01$ 认为有相关性.

2 结果

水模实验证实所测得的水的信号变化与实际注入的水体积有很好的相关性(图1), $P<0.001$.

17例受试者中有1例环状胰腺, 2例胰腺分裂, 2例胆囊多发结石. 注射胰泌素后, 所有受试者胰胆管解剖结构均较注射前显示清楚, 主胰管在胰泌素注射后管径均增粗, 17例中无一例有分支胰管显示(图2, 3).

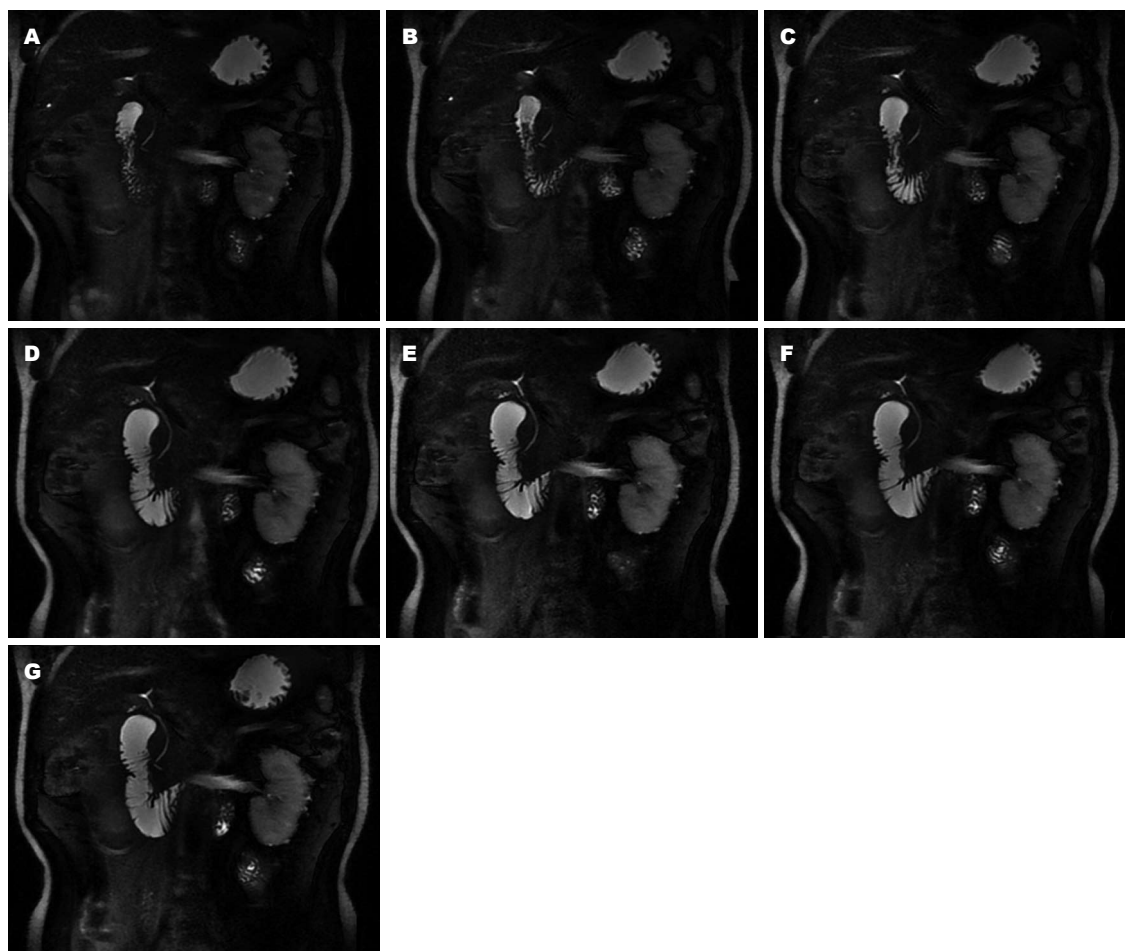
本组所有数据测得FE-1的值为201.55-673.20 μ g/g, 均值是353.3 μ g/g±134.7 μ g/g.

所有受试者注射胰泌素注射后10 min, 十二指肠内充盈量均为3级, MRCPQ测得健康人胰液流率为6.2-11 mL/min, 平均为8.17 mL/min±1.11 mL/min, 分泌量达峰时间约为3-7 min, 平均为5.2 min±1.2 min(图4).

PFR与FE-1之间有着很好的相关性(图5), $P<0.001$.

3 讨论

3.1 胰腺外分泌功能评价现状及SMRCP评价胰腺外分泌功能的优势 胰腺外分泌功能是临床上诊断慢性胰腺炎和评估患者病情的重要依据^[8]. 目前临床上应用的胰腺外分泌功能检查方法繁多, 大体分为直接胰功能试验和间接胰功



■创新盘点

本研究中采用厚层块MRCP扫描, 一次扫描可以包括胃肠道内所有液体, 防止液体丢失而导致假阳性发生。

图2 冠状位T2WI图像. A: 注射胰泌素前冠状位T2WI图像; B-G: 注射胰泌素后1、3、5、7、9、11 min的T2WI冠状位图像。

能试验. 直接胰功能试验需要给受试者静脉内注射标准量的胰泌素引起胰腺外分泌活动, 然后插管至十二指肠收集胰液, 根据标准单位时间胰液的分泌量来评估胰腺的外分泌功能. 因是直接检查胰液分泌的方法, 所以至今仍是评估胰腺外分泌功能的“金标准”^[7], 但是缺点是需要插管至十二指肠内采集胰液, 试验因侵入性、耗时、费力且价格昂贵, 又很难标准化, 给患者带来较大痛苦, 在临床上很难顺利和常规开展. 间接胰功能试验中临床上运用较多的是BT-PABA(N-苯甲酰-L-酪氨酸-对氨基苯甲酸)试验和FE-1测定. BT-PABA试验是口服试剂后测定尿液中特定物质的排泄量, 所以试验结果除受到胃肠、肝肾功能影响外, 还受到磺胺药、利尿剂、复合维生素B、胰酶抑制剂等影响, 会出现假阳性; 在诊断轻度或早期胰腺炎患者时敏感性很低甚至无效. FE-1测定不受替代疗法的影响^[9], 但是对早期胰腺外分泌功能不全敏感度低, 有文献报道称FE-1对于轻中度胰腺炎无诊断价值^[10], 此外小肠黏膜的形态异常也会引

起FE-1的减少. SMRCP较传统的测试方法比, 其优势是: (1)非侵入性, 且不是间接而是直接测量, 可以从形态和功能两方面比较完整、动态、定量地评价胰腺; (2)无创、无辐射、安全、可靠.

3.2 相关的技术问题 本试验对胰腺的外分泌功能进行量化评估, 为了保证数据的相对准确性, 我们在试验中选定了100%的含水区来校正这个结果. 100%的含水区被定义为在水模充盈最饱满时的中心层面. 这时所测得水的信号受到周围的影响因素最小. 如果不能选取100%的含水区, 将会导致测得的流率变高^[11]. 另外在水模试验和MRCP扫描时候中我们采用了体部线圈而不采用体部相控线圈, 因为相控线圈产生的信号不均匀, 离线圈越近信号越高, 而体部线圈可以使水的信号更均匀, 这样测得的水的信号更准确.

本研究采用了半定量和定量的方法评估胰腺的外分泌功能. 正常受试者在注射胰泌素10 min内胰液分泌均可达到十二指肠水平段, 因此可见半定量评估胰腺的外分泌功能方法简单,

■应用要点

注射胰泌素后进行MRCP厚层块多期动态扫描,通过像素值的变化计算出胰液的流率和胰液分泌的达峰时间,这种检测方法既无创又准确,值得临床上推广应用。

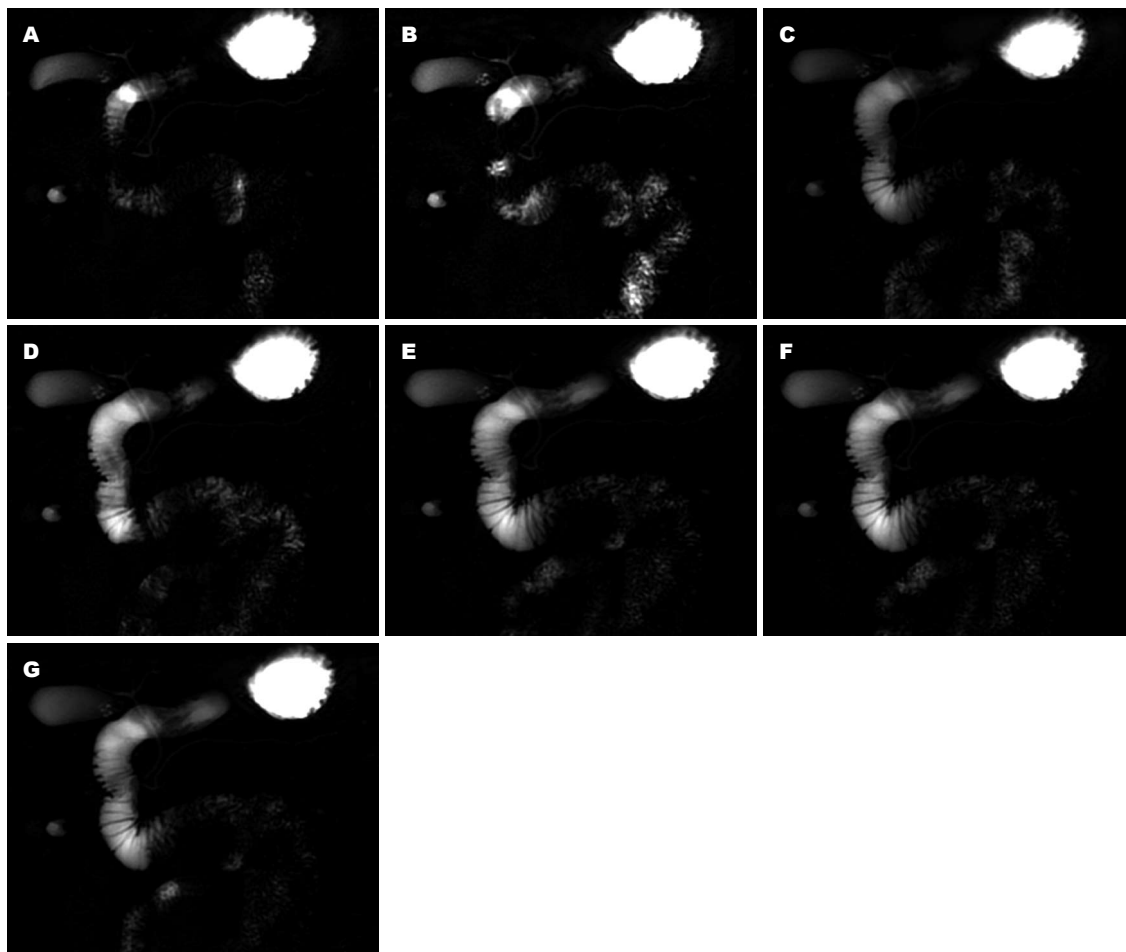


图3 MRCP图像. A: 注射胰泌素前MRCP图像; B-G: 注射胰泌素后1、3、5、7、9、11 min的MRCP图像。

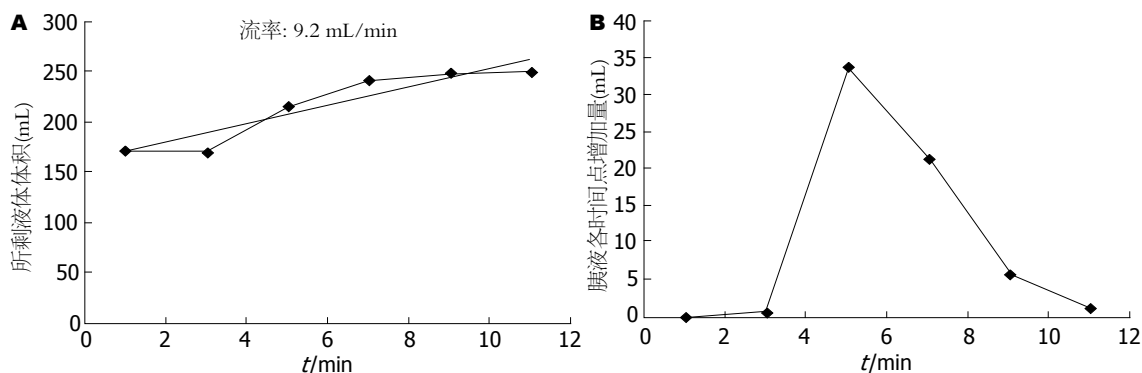


图4 胰泌素对胰液分泌量的影响. A: 注射胰泌素后胰液分泌量随时间变化的曲线; B: 注射胰泌素后每个采集时间点胰液增量随时间变化的曲线, 可见在注射胰泌素后5 min胰液分泌量达到峰值。

初步评估胰腺的外分泌功能, 但是对于轻度胰腺外分泌功能不足的患者, 此方法还缺乏敏感性. 测定胰液分泌的流率来定量评估胰腺外分泌功能, 过程较半定量评估方法繁琐, 但是敏感性、特异性均较高, 因此对于轻度胰腺外分泌功能不足的诊断有较高的利用价值^[12]. 值得注意的是, 在进行MRCP扫描时, 厚度选为64 mm, 这个层厚可以保证在一次厚层块扫描中将腹部

所有液体包括在内, 防止因为层厚薄引起液体丢失. 在测定胰液流率的时候, 我们利用的是时间、信号变化的相对值做直线后算得斜率为胰液的流率, 这并不代表胰液分泌的实际体积。

本研究的样本量较小, 但是在本研究中我们还是能够准确地量化评估正常人胰腺外分泌功能. 总之SMRCPQ是一个非侵入性、直接测量胰腺外分泌功能的一种准确而可靠的方法, 可

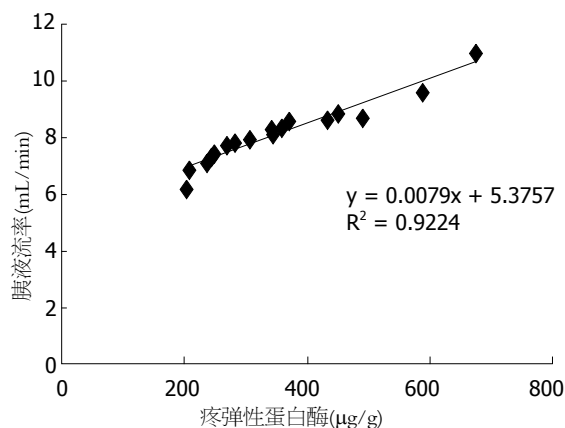


图 5 胰液流率与胰弹性蛋白酶之间关系线图。

以为临床诊断和治疗胰腺疾病提供有价值的参考信息。

4 参考文献

- Balci NC, Alkaade S, Magas L, Momtahan AJ, Burton FR. Suspected chronic pancreatitis with normal MRCP: findings on MRI in correlation with secretin MRCP. *J Magn Reson Imaging* 2008; 27: 125-131 [PMID: 18058927 DOI: 10.1002/jmri.21241]
- Stevens T, Dumot JA, Zuccaro G, Vargo JJ, Parsi MA, Lopez R, Kirchner HL, Purich E, Conwell DL. Evaluation of duct-cell and acinar-cell function and endosonographic abnormalities in patients with suspected chronic pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009; 7: 114-119 [PMID: 18955165 DOI: 10.1016/j.cgh.2008.09.002]
- Hahn JU, Kerner W, Maisonneuve P, Lowenfels AB, Lankisch PG. Low fecal elastase 1 levels do not indicate exocrine pancreatic insufficiency in type-1 diabetes mellitus. *Pancreas* 2008; 36: 274-278 [PMID: 18362841 DOI: 10.1097/MPA.0b013e3181656f8]
- Nakamura H, Morifuji M, Murakami Y, Uemura K, Ohge H, Hayashidani Y, Sudo T, Sueda T. Usefulness of a ¹³C-labeled mixed triglyceride breath test for assessing pancreatic exocrine function after pancreatic surgery. *Surgery* 2009; 145: 168-175 [PMID: 19167971 DOI: 10.1016/j.surg.2008.08.013]
- Alkaade S, Cem Balci N, Momtahan AJ, Burton F. Normal pancreatic exocrine function does not exclude MRI/MRCP chronic pancreatitis findings. *J Clin Gastroenterol* 2008; 42: 950-955 [PMID: 18645530 DOI: 10.1097/MCG.0b013e31812f4ef5]
- Matos C, Metens T, Devière J, Nicaise N, Braudé P, Van Yperen G, Cremer M, Struyven J. Pancreatic duct: morphologic and functional evaluation with dynamic MR pancreatography after secretin stimulation. *Radiology* 1997; 203: 435-441 [PMID: 9114101]
- Gillams A, Pereira S, Webster G, Lees W. Correlation of MRCP quantification (MRCPQ) with conventional non-invasive pancreatic exocrine function tests. *Abdom Imaging* 2008; 33: 469-473 [PMID: 17653788 DOI: 10.1007/s00261-007-9286-1]
- Punwani S, Gillams AR, Lees WR. Non-invasive quantification of pancreatic exocrine function using secretin-stimulated MRCP. *Eur Radiol* 2003; 13: 273-276 [PMID: 12598990]
- Lieb JG, Draganov PV. Pancreatic function testing: here to stay for the 21st century. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 3149-3158 [PMID: 18506918 DOI: 10.3748/wjg.14.3149]
- Akisik MF, Aisen AM, Sandrasegaran K, Jennings SG, Lin C, Sherman S, Lin JA, Rydberg M. Assessment of chronic pancreatitis: utility of diffusion-weighted MR imaging with secretin enhancement. *Radiology* 2009; 250: 103-109 [PMID: 19001148 DOI: 10.1148/radiol.2493080160]
- Bali MA, Sztantics A, Metens T, Arvanitakis M, Delhaye M, Devière J, Matos C. Quantification of pancreatic exocrine function with secretin-enhanced magnetic resonance cholangiopancreatography: normal values and short-term effects of pancreatic duct drainage procedures in chronic pancreatitis. Initial results. *Eur Radiol* 2005; 15: 2110-2121 [PMID: 15991016 DOI: 10.1007/s00330-005-2819-5]
- Gillams AR, Lees WR. Quantitative secretin MRCP (MRCPQ): results in 215 patients with known or suspected pancreatic pathology. *Eur Radiol* 2007; 17: 2984-2990 [PMID: 17619882 DOI: 10.1007/s00330-007-0708-9]

编辑 田滢 电编 鲁亚静



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2013年版权归Baishideng所有

• 消息 •

《世界华人消化杂志》栏目设置

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

肝脏原发性神经内分泌肿瘤的研究现状

李晓琼, 张华, 李健丁

■背景资料

肝脏原发性神经内分泌肿瘤是一类原发于肝脏的神经内分泌肿瘤, 他的起源尚有争议, 目前有3种假设, 分别是起源于肝内胆管上皮弥漫散的神内细胞、肝内异位的胰腺及肾上腺组织以及肝内单一的恶性肿瘤肝细胞的分化。

李晓琼, 张华, 李健丁, 山西医科大学第一医院CT室 山西省太原市 030001

李晓琼, 主要从事影像医学与核医学的研究。

作者贡献分布: 本文综述由李晓琼完成; 李健丁与张华审校。

通讯作者: 李健丁, 教授, 主任医师, 博士生导师, 030001, 山西省太原市解放南路85号, 山西医科大学第一医院CT室。

cjr.lijianding@vip.163.com

收稿日期: 2013-01-21 修回日期: 2013-02-06

接受日期: 2013-03-14 在线出版日期: 2013-04-18

Advances in research of primary hepatic neuroendocrine tumors

Xiao-Qiong Li, Hua Zhang, Jian-Ding Li

Xiao-Qiong Li, Hua Zhang, Jian-Ding Li, CT Room, Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China

Correspondence to: Jian-Ding Li, Professor, Chief Physician, CT Room, the First Hospital of Shanxi Medical University, 85 Jianfang South Road, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China. cjr.lijianding@vip.163.com

Received: 2013-01-21 Revised: 2013-02-06

Accepted: 2013-03-14 Published online: 2013-04-18

Abstract

Neuroendocrine tumors are a kind of tumor derived from the neuroendocrine system. Hepatic neuroendocrine tumors are uncommon, and primary hepatic neuroendocrine tumors are even rarer. The clinical symptoms and imaging findings of primary hepatic neuroendocrine tumors are often unspecific. In addition, due to the homology among neuroendocrine tumors, primary hepatic neuroendocrine tumors have no specific pathological changes or serum specific markers compared with neuroendocrine tumor liver metastases. The diagnosis of primary hepatic neuroendocrine tumors relies on combining with a wide range of examinations and ruling out extrahepatic neuroendocrine tumors. Currently, surgery is the main treatment for primary hepatic neuroendocrine tumors. In this article, we review the clinical symptoms, classification, serological and radiographic features, and treatment of primary hepatic neuroendocrine tumors.

© 2013 Baishideng. All rights reserved.

Key Words: Neuroendocrine tumors; Histological classification; Computed tomography; Magnetic resonance imaging; Functional imaging

Li XQ, Zhang H, Li JD. Advances in research of primary hepatic neuroendocrine tumors. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2013; 21(11): 984-989 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/984.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i11.984>

摘要

神经内分泌肿瘤(neuroendocrine tumor, NET)是来源于神经内分泌系统的一种肿瘤, 肝脏的此类肿瘤在临床上比较少见, 原发性的肝脏神经内分泌肿瘤更为少见, 临床症状及影像学检查上缺乏特异性, 而又由于NET具有同源性, 所以它与肝脏转移性的NET在病理学及血清特异标志物的检测方面也缺乏特异性。因此必须结合多方面的检查手段, 排除有肝外原发灶的存在才能诊断, 目前对于肝脏原发性NET主要的治疗手段是手术治疗。现从临床症状、分类、血清学及影像学检查及治疗方面对其进行综述。

© 2013年版权归Baishideng所有。

关键词: 神经内分泌肿瘤; 组织学分类; 体层摄影术; 磁共振成像; 功能成像

核心提示: 肝脏原发性神经内分泌肿瘤(neuroendocrine tumor)是一种极为罕见且恶性程度很高的肿瘤, 以往其报道较少, 因为其临床症状、影像学表现等都缺乏特异性, 在临床工作中容易将其忽视。

李晓琼, 张华, 李健丁. 肝脏原发性神经内分泌肿瘤的研究现状. *世界华人消化杂志* 2013; 21(11): 984-989 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/984.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i11.984>

0 引言

19世纪病理学家Oberndorfer最早对神经内分泌肿瘤(neuroendocrine tumor, NET)进行描述, 随着对其了解的不断深入, 现今已成为病理学等学科的研究热点。肝脏原发性神经内分泌肿瘤

■同行评议者

卢晓梅, 教授, 新疆医科大学第一附属医院医学研究中心; 倪润洲, 教授, 主任医师, 南通大学附属医院消化内科

(primary hepatic neuroendocrine tumor, PHNEN) 是原发于肝脏的此类肿瘤, 极为罕见, 他的临床症状、影像学表现等均缺乏特异性, 且以往文献报道少见, 现就其诊断及治疗进行综述。

1 神经内分泌肿瘤概述

人体除了垂体、肾上腺、甲状腺等各大内分泌腺体外, 还存在着广泛的、弥散于各组织器官的神经内分泌细胞, 称为弥散神经内分泌系统 (diffuse neuroendocrine system, DNES), 他们具有胺前体摄取和脱羧能力。NET是起源于此系统的肿瘤, 可发生在身体的各个部位, 发病高峰在50-70岁。随着对疾病的研究不断深入, 检查手段的不断进步, 他的发病率在不断提高, 现在多数研究者已不认为其是一种罕见病^[1]。

NET最早的研究要追溯到19世纪病理学家Oberndorfer掀起的关于胃肠胰神经内分泌肿瘤 (gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors, GEP NET) 的讨论, 随着对这种疾病认识的不断加深, 直到2000年WHO才将其正式命名为“神经内分泌肿瘤”^[2]。

该肿瘤依据其有无分泌功能分为两类: 一类是功能性神经内分泌肿瘤, 另一类是无功能性的神经内分泌肿瘤。前者根据分泌的物质不同而引发相应的症状分为两类: (1)类癌综合征, 由于大量的生物胺释放会出现持续性的皮肤潮红, 伴或不伴有支气管痉挛、心动过速和血压升高, 严重者会累及心脏, 影响发病率与死亡率^[3,4]。有类癌综合征的患者因为其临床症状很重, 所以生活质量往往很低; (2)一些特殊激素分泌所引发的症状, 例如Zollinger-Ellison综合征(胃泌素瘤)、神经性低血糖症(胰岛素瘤)、坏死性游走性红斑伴有贫血以及血小板减少(胰高血糖素瘤)。

2 肝脏原发性神经内分泌肿瘤

PHNEN极为罕见, 回顾以往文献, 报道的此类肿瘤也不过100例。现在对PHNEN的起源尚不明确, 但一般认为其起源于肝毛细胞胆管内的神经内分泌细胞或异位的胰腺及肾上腺。

2.1 组织病理学特征 肝脏神经内分泌肿瘤组织可呈小梁状、带状、实性瘤巢、腺泡状、管状; 肿瘤细胞较小, 胞质少, 细胞核呈圆形或卵圆形, 核质比例大, 核染色深, 核分裂象多见, Ki-67指数明显增高; 病灶内可见神经内分泌颗粒; 免疫组织化学嗜铬粒蛋白(CgA)、神经特异性烯醇(NSE)、Syn呈阳性。

表 1 2000年WHO神经内分泌肿瘤分类标准

WHO分级	标准
WHO1	高分化神经内分泌肿瘤
WHO2	高分化神经内分泌癌
WHO3	低分化神经内分泌癌, 外分泌、内分泌混合肿瘤, 类肿瘤样病变

2.2 流行病学表现 肝脏原发性的神经内分泌肿瘤的发病率很低, 仅仅占有原发性肝脏肿瘤的0.46%^[5], 占全身神经内分泌肿瘤的0.8%-4.0%^[6,7]。此病常见于成年女性, 男女比例为58.5%:41.5%, 平均年龄>40岁^[8], 据报道肝右叶比肝左叶更易发生, 左右叶均有者也可见。

2.3 分类 过去一般将PHNEN分为类癌和神经内分泌癌两种^[9], 但是这种分类方法的局限性比较大, 很难找到二者一个明确的界限。2000年WHO将全身的神经内分泌肿瘤分为3级^[10](表1), 然而这种分类方法对于临床的治疗有一定的局限性, 2007欧洲神经内分泌肿瘤协会又将TNM分期引入其中, 按Ki-67(MIB1)指数将其分为3级^[11,12](表2), 但是WHO系统主要强调的是肿瘤细胞和其相应的非肿瘤细胞的类似性, 而ENETS分级系统则是强调肿瘤固有的生物学恶性程度, 两种分类方法均有一定的局限性。目前还没有一种比较准确的专门针对PHNEN的分类方法。于是有文献提出可以借鉴2010年WHO对于胃肠胰神经内分泌肿瘤的分类^[13], 这种分类方式的核心观点是肿瘤都具有潜在恶性, 而其发生转移的概率不同, 他涉及了肿瘤的分化程度、增殖性等基本标准, 还加入了肿瘤的体积、累及范围和对血管的侵袭性的TNM分期, 将其分为5级^[14,15](表3)。该文献指出核型为3级的恶性程度很高, 所以其组织分化程度对预后的意义很大。

2.4 临床症状 就临床症状来说, PHNEN不同于其他部位的此类肿瘤, 一般无类癌综合征的表现, 往往是因为肿瘤生长的过大出现腹痛、压迫胆管出现梗阻性黄疸或是发生转移而出现相应的症状来就诊。

2.5 血清特征标志物的检测 对于血清特征性标志物的检测是诊断神经内分泌肿瘤的一个有效的方法, 主要有CgA、5-羟基吲哚-3-乙酸、NSE等。其中CgA是由肾上腺髓质的神经内分泌细胞分泌的, 并且在有功能及无功能的神经内分泌肿瘤患者的血清中均能检测到, 而且其与肿瘤的大小有很好的相关性, 现今研究表明血清中

■ 研发前沿

近几年对神经内分泌肿瘤治疗的研究集中在靶向治疗, 用靶向药物mTOR抑制剂或多靶点酪氨酸激酶抑制剂治疗胰腺进展期神经内分泌肿瘤取得了显著疗效, 但是应用于肝脏原发性神经内分泌肿瘤还有待进一步研究。

■相关报道

Yang等对混合有神经内分泌肿瘤及肝细胞癌成分的肿瘤进行研究,发现肝细胞癌成分有被神经内分泌肿瘤成分所替代的趋势,推测肝脏原发性神经内分泌肿瘤的恶性程度高于肝细胞癌,并就其起源更倾向于神经内分泌肿瘤来源肝细胞癌分化某些环节。

表 2 2007年神经内分泌肿瘤ENETS指南分级标准

级别	分级标准
G1(低级别)	<2个核分裂象/10 HP和/或Ki-67指数<2%
G1(中等级别)	2-10个核分裂象/10 HP和/或Ki-67指数3%-20%
G1(高级别)	≥21个核分裂象/10 HP和/或Ki-67指数>20%

表 3 2010年胃肠胰神经内分泌肿瘤WHO分类

分类	标准
神经内分泌肿瘤(包括类癌), 低度恶性(G1)	核分裂象<2个/10 HPF, Ki-67增殖指数 < 3%
神经内分泌肿瘤, 中度恶性(G2)	核分裂象为2-20个/10 HPF, 或Ki-67增殖指数为3%-20%
小细胞或大细胞神经内分泌癌高度恶性(G3)	核分裂象>20个/10 HPF, 或Ki-67增殖指数 > 20%
混合腺神经内分泌癌	同时含有腺管样上皮和神经内分泌细胞, 两组成分均具恶性潜能, 每一组成分至少要超过30%
增生性和瘤前病变	

CgA的水平应该做为检测的首选方法^[16], 因为他的敏感性比其他指标都要高, 而且可用于此类肿瘤的术后监测^[17]. 5-羟基吲哚-3-乙酸对88%产生5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)的神经内分泌肿瘤有特异性, 而且此指标升高也与不良的预后相关^[18], 但是若使用富含色氨酸的食物(香蕉、梨、茄子等)也可使其升高。

2.6 影像学检查 影像学检查对于肝脏的神经内分泌瘤没有很大的优势, 因为其没有特异的影像学表现, 他可以提供给我们的信息是肿瘤发生的部位, 帮助我们寻找原发的病灶, 目前应用于此病的检查手段有超声(ultrasound, US)、计算机断层扫描(computed tomography, CT)、磁共振(magnetic resonance, MR)及功能成像。

2.6.1 US: US检查适用于肝脏这样的实质性器官, 快速、安全、无创, 可以反复操作, 普通的二维超声可以大概显示肿瘤的位置以及邻近组织结构的关系, 而多普勒超声可明显增强血液的回声信号强度, 能明显的区分正常组织和病变组织血流供给及实质性病变的血管分布, 反映正常组织和病变组织的血流灌注^[19,20], 可以做为此类疾病的初步筛查。

2.6.2 多层螺旋CT: 近十年来, MDCT的发展大大提高了CT影像的空间分辨力和时间分辨力, 可行腹部多期增强扫描, 空间分辨力已达数毫米。其优势在于扫描范围广, 一次扫描可以得到多个器官部位的信息。通过注入造影剂, 可以了解病灶的血供, 得出病灶特征性的表现。多种重建方式可以得到病变多方面的信息。尽管肝脏神

经内分泌肿瘤的CT表现缺乏特异性, 但是还是有研究总结了一些支持这种疾病的征象: (1)肝脏巨大囊实性肿块, 直径多>5 cm, 内为液化坏死灶, 有时可见钙化, 增强扫描强化程度不明显, 但呈持续强化, 中心坏死区不强化; (2)一个大病灶, 周围环绕着多发的子灶, 增强扫描后轻中度强化^[21]; (3)肝内多发大小不等类圆形低密度影, 肿瘤内可见粗细不均分隔, 增强后肿瘤内低密度不强化, 分隔持续强化。此外, 还有一些肿瘤的间接征象, 例如肿瘤生长过大可压迫邻近结构, 压迫肝内胆管可出现胆系的扩张, 压迫邻近的血管可于增强扫描时见到血供异常的表现等; 如若有癌栓形成, 可出现相应引流血管的充盈缺损。多层螺旋CT的优势还在于他的检查范围广, 可以在最经济、最快的情况下发现是否出现肝外组织的转移。

2.6.3 MR: MR的组织分辨率要高于其他几种方法, 而且其无辐射, 螯合物对比剂的肾毒性和过敏反应大大低于CT的离子型碘剂, 其T1WI脂肪抑制序列有利于肝脏的低信号病灶的检出, 而且对于小病灶要优于CT。支持肝脏神经内分泌肿瘤的MR表现有: 肝脏巨大肿块, 肿块呈分叶状, T1WI为低信号及混杂等低信号, T2WI为略高信号及混杂高信号, 内可见类囊性的高信号; DWI呈明显高信号; 增强后病灶由边缘至中心逐渐强化, 呈轻中度强化, 病灶内见未强化区; 远端胆管可扩张^[22]。

2.6.4 功能成像: 功能成像现今有几种方法: (1)因为神经内分泌肿瘤患者的生长抑素在肿瘤

细胞表面过度表达, 我们可以注射标记的放射性生长抑素类似物(例如 ^{111}In -DTPA、 ^{111}In -奥曲肽)(sstr2和sstr5)而使肿瘤成像, 即SRS. 另一种是使用 ^{131}I -MIBG, 他可以通过去甲肾上腺素转运蛋白进入肿瘤细胞内, 并且储存于神经内分泌颗粒中, 从而可以对肿瘤显影, 对于不能手术或是出现转移的患者也比较适用, 可同时进行针对性放疗, 但是此种方法目前使用的比较少, 主要还是第一种方法; (2) ^{68}Ga 标记的PET图像虽然现在仅仅处于实验阶段, 但是在不久的将来会很快取代SRS技术, 因为他有更高的灵敏度, 并且易于操作. ^{68}Ga 由放射性核素发生装置产生, 并且与DOTA螯合成一个稳定的生长抑素类似物. ^{68}Ga -DOTATOC和 ^{68}Ga -DOTATATE的图像质量很高, 图像空间分辨率也很高. 有研究表明, ^{68}Ga 标记的生长抑素类似物的PET与 ^{111}In -DTPA、 ^{111}In -奥曲肽相比灵敏度和特异度都很高^[23]; (3) ^{18}F -FDG PET并不常规用于神经内分泌肿瘤的显像, 因为这些肿瘤生长缓慢, 而且与其他恶性肿瘤相比, 神经内分泌肿瘤糖酵解速度缓慢, 因此会导致FDG-PET的敏感性降低, 然而, 有新的研究表明, FDG-PET对于死亡风险的预测有很重大的意义, 预后价值超过了传统标记、CgA和肝转移^[24].

3 鉴别诊断

3.1 肝脏内转移性的神经内分泌肿瘤 发生在肝脏内的神经内分泌肿瘤实际上大多都为转移性的, 以胰腺及胃肠道的神经内分泌肿瘤的转移最为多见. 对于其他部位的神经内分泌肿瘤来说, 其中最主要的一个提示预后的指标就是肝转移^[1,25,26].

如果有肝转移的患者出现特异的症状, 如Zollinger-Ellison综合征、神经性低血糖症等, 那么我们很容易诊断出发生在肝脏内的病灶是转移灶, 但事实上发生转移的大多是一些无功能性的肿瘤, 因此其临床症状依旧不典型, 与原发性的神经内分泌肿瘤相似, 大多是由于肝脏内肿瘤生长过大而引发的一系列症状.

因为神经内分泌肿瘤的同源性, 他们的病理及血清学检查也没有很大差异, 但是杨晓鸥等^[27]研究显示, NET发生转移的患者其血浆中CgA浓度高于非转移的患者, 故此项指标可对肿瘤是原发还是转移进行鉴别. 此外还有一些特异性的肿瘤标记物例如: 胰岛素(胰岛素瘤)、生长抑素(生长抑素瘤)、5-羟色胺和其代谢物、5-HIAA(小

肠类癌)等, 在确定肝内的病灶为转移性病灶时, 这些标志物可以提示原发灶的位置.

在影像学检查方面原发病灶和转移的表现都十分相似, 对于肝脏转移的神经内分泌肿瘤的主要价值在于检出肝内的转移灶, 并寻找肝外的原发病灶. 对于肝脏内转移病灶, MR有一定的优势, 他的组织分辨率高, 可检查较小的病灶, 有一项研究对MR的几种序列进行对比, 分别是T2WI的快速自旋回波序列、T2加权的单发快速回波序列、不增强的T1WI、肝动脉期的T1WI以及肝静脉期的T1WI, 得出的结论是对于转移性的肝脏神经内分泌肿瘤, 检出病灶最多的是肝动脉期的T1WI, 有70%的病灶被检出, 其中有部分病灶仅在这个序列才能显影^[28]. 而对于寻找原发灶来说CT以他扫描范围广的优势可以在短时期内找到肝外的原发灶.

总之, 对肝脏原发性和转移性神经内分泌肿瘤的鉴别很难有确定的标准, 因此进行全面仔细的术前检查、术中探查及术后长期随访对于发现肝外微小原发病灶是非常必要的. 因此国外文献认为对于肝脏原发神经内分泌肿瘤的诊断应包括术前、术中、术后3个连续阶段, 缺一不可.

3.2 肝细胞肝癌 肝细胞肝癌是肝内最多见的原发性恶性肿瘤, 有文献在研究一种罕见的兼有神经内分泌肿瘤组织和肝细胞癌组织的肿瘤时提到, 神经内分泌肿瘤组织的Ki-67指数大大超过肝细胞癌组织的, 并且在这种肿瘤发展的进程中, 有肝细胞癌组织逐渐被神经内分泌肿瘤组织取代的趋势, 所以推测PHNEN的恶性度要高于肝细胞癌^[29].

肝细胞癌一般都有明确的肝病病史(乙型肝炎、肝硬化), 而且肿瘤标志物AFP是其确诊的重要指标之一; 影像学方面, 因为他是主要由肝动脉供血的肿瘤, 所以在打入造影剂后, 在肝动脉期明显的强化, 在静脉及延迟期造影剂会迅速廓清, 即所谓的“快进快出”现象. 以上几点都是神经内分泌肿瘤所没有的特点, 是其主要的鉴别点.

4 治疗

4.1 手术治疗 目前, 手术治疗是PHNEN最有效的治疗方法. 完全切除原发肿瘤, 并且进行淋巴清扫是唯一可能治愈这种疾病的方法, 他取决于疾病所属的阶段、肿瘤生长的位置. 要求肿瘤单发、分化良好, 患者身体状况可

■创新盘点

肝脏原发性神经内分泌肿瘤比较少见, 临床上对其缺乏比较系统的了解. 本文对其起源、诊断及治疗进行系统的介绍, 并着重对诊断, 尤其是影像学诊断方面进行论述.

■应用要点

肝脏原发性神经内分泌肿瘤要根据血清学、影像学、病理学等多方面的检查手段,并且结合术前、术中、中后随访才能明确诊断。

以耐受手术,并且没有腹腔转移及腹膜外转移等^[30]。但是有50%的患者在发现时已经出现了转移,为了提高患者的生活质量,可以实施切除或破坏大部分瘤组织的姑息治疗,这同样也要根据肿块的位置和其周围的组织器官等情况而定。有研究表明,姑息治疗后约60%的患者复发,手术后在一些局部或区域转移的患者的5年生存率为35%-80%^[31-34]。

4.2 其他方法 在患者身体状况不能耐受手术或是由于肿瘤生长位置等因素而不能行手术治疗时首选射频消融和介入治疗,局部作用病灶,使病灶缩小,坏死等,此外可以使用化疗和放疗的方法。目前新兴的方法还有靶向治疗,用靶向药物mTOR抑制剂依维莫斯或多靶点酪氨酸激酶抑制剂舒尼替尼治疗胰腺进展期神经内分泌肿瘤取得了显著疗效^[35-37], III期临床试验显示可以显著延长无进展生存时间,但是,其在肝神经内分泌肿瘤治疗中的作用仍有待进一步研究。当内科治疗及介入治疗无效时,肝移植是最好的选择,也有文献报道对于多发并且肝功能差的原发性病例采取肝移植比单纯手术切除效果好^[38]。

5 结论

肝脏的神经内分泌肿瘤的恶性度高,极为少见,而原发性的可以用罕见来形容,且在临床症状及影像学检查又缺乏特异性。由于所有的神经内分泌肿瘤的来源都是相同的,所以它与肝脏内转移性的神经内分泌肿瘤很难鉴别。我们在日常的工作中,遇到影像表现为大肿块伴中央坏死,境界较清楚,增强后强化程度轻或不强化,强化方式为环形或分隔样强化,或小肿块但早期淋巴结或远处转移时,在结合其病理及血清学检查,排除有肝外原发灶时,应想到此病。目前手术治疗是PHNEN的一线治疗方法,在失去手术时机时可以使用介入、射频消融、靶向治疗等。

6 参考文献

- 1 Yao JC, Hassan M, Phan A, Dagohoy C, Leary C, Mares JE, Abdalla EK, Fleming JB, Vauthey JN, Rashid A, Evans DB. One hundred years after "carcinoid": epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States. *J Clin Oncol* 2008; 26: 3063-3072 [PMID: 18565894 DOI: 10.1200/JCO.2007.15.4377]
- 2 杨秋霞, 吴静, 张嵘. 神经内分泌肿瘤的诊断研究进展. *国际医学放射学杂志* 2011; 34: 418-421
- 3 Modlin IM, Oberg K, Chung DC, Jensen RT, de Herder WW, Thakker RV, Caplin M, Delle Fave

- G, Kaltsas GA, Krenning EP, Moss SF, Nilsson O, Rindi G, Salazar R, Ruszniewski P, Sundin A. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Lancet Oncol* 2008; 9: 61-72 [PMID: 18177818 DOI: 10.1016/S1470-2045(07)70410-2]
- 4 Beaumont JL, Cella D, Phan AT, Choi S, Liu Z, Yao JC. Comparison of health-related quality of life in patients with neuroendocrine tumors with quality of life in the general US population. *Pancreas* 2012; 41: 461-466 [PMID: 22422138 DOI: 10.1097/MPA.0b013e3182328045]
- 5 贾长库. 肝脏原发性神经内分泌肿瘤的诊治. *实用医学杂志* 2011; 27: 1449-1451
- 6 中国胃肠胰神经内分泌肿瘤病理专家组. 中国胃肠胰神经内分泌肿瘤病理学诊断共识. *中华病理学杂志* 2011; 40: 257-262
- 7 Gustafsson BI, Kidd M, Modlin IM. Neuroendocrine tumors of the diffuse neuroendocrine system. *Curr Opin Oncol* 2008; 20: 1-12 [PMID: 18043250 DOI: 10.1097/CCO.0b013e3282f1c595]
- 8 Lin CW, Lai CH, Hsu CC, Hsu CT, Hsieh PM, Hung KC, Chen YS. Primary hepatic carcinoid tumor: a case report and review of the literature. *Cases J* 2009; 2: 90 [PMID: 19173727 DOI: 10.1186/1757-1626-2-90]
- 9 Gravante G, De Liguori Carino N, Overton J, Manzia TM, Orlando G. Primary carcinoids of the liver: a review of symptoms, diagnosis and treatments. *Dig Surg* 2008; 25: 364-368 [PMID: 18984960 DOI: 10.1159/000167021]
- 10 Hamilton SR, Aaltonen LA. Pathology and genetics of tumours of the digestive system. Lyon: IARC press, 2000: 53-54 [PMID:10618190]
- 11 Rindi G, Klöppel G, Alhman H, Caplin M, Couvelard A, de Herder WW, Eriksson B, Falchetti A, Falconi M, Komminoth P, Körner M, Lopes JM, McNicol AM, Nilsson O, Perren A, Scarpa A, Scoazec JY, Wiedenmann B. TNM staging of foregut (neuro)endocrine tumors: a consensus proposal including a grading system. *Virchows Arch* 2006; 449: 395-401 [PMID: 16967267 DOI: 10.1007/s00428-006-0250-1]
- 12 Rindi G, Klöppel G, Couvelard A, Komminoth P, Körner M, Lopes JM, McNicol AM, Nilsson O, Perren A, Scarpa A, Scoazec JY, Wiedenmann B. TNM staging of midgut and hindgut (neuro) endocrine tumors: a consensus proposal including a grading system. *Virchows Arch* 2007; 451: 757-762 [PMID: 17674042 DOI: 10.1007/s00428-007-0452-1]
- 13 赵婧, 杨博, 徐晨, 张文书, 纪元, 陈伶俐, 谭云山, 曾海英, 朱雄增. 肝脏原发性神经内分泌肿瘤临床病理分类及预后分析. *中华病理学杂志* 2012; 41: 102-106
- 14 Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, Theise ND. WHO classification of tumors of the digestive system. Lyon: IARC Press, 2010: 100-155
- 15 周晓军, 樊祥山. 解读2010年消化系统肿瘤WHO分类(I). *临床与实验病理学杂志* 2011; 27: 341-346
- 16 Ardill JE, O'Dorisio TM. Circulating biomarkers in neuroendocrine tumors of the enteropancreatic tract: application to diagnosis, monitoring disease, and as prognostic indicators. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2010; 39: 777-790 [PMID: 21095544 DOI: 10.1016/j.ecl.2010.09.001]
- 17 Korse CM, Bonfrer JM, Aaronson NK, Hart AA, Taal BG. Chromogranin A as an alternative to 5-hydroxyindoleacetic acid in the evaluation of symptoms during treatment of patients with neuroendocrine Tumors. *Neuroendocrinology* 2009; 89: 296-301

- [PMID: 18840995 DOI: 10.1159/000162876]
- 18 Zuetenhorst JM, Korse CM, Bonfrer JM, Peter E, Lamers CB, Taal BG. Daily cyclic changes in the urinary excretion of 5-hydroxyindoleacetic acid in patients with carcinoid tumors. *Clin Chem* 2004; 50: 1634-1639 [PMID: 15247155 DOI: 10.1373/clinchem.2004.032151]
 - 19 Piscaglia F, Lencioni R, Sagrini E, Pina CD, Cioni D, Vidili G, Bolondi L. Characterization of focal liver lesions with contrast-enhanced ultrasound. *Ultrasound Med Biol* 2010; 36: 531-550 [PMID: 20350680 DOI: 10.1016/j.ultrasmedbio.2010.01.004]
 - 20 Quiaia E, Calliada F, Bertolotto M, Rossi S, Garioni L, Rosa L, Pozzi-Mucelli R. Characterization of focal liver lesions with contrast-specific US modes and a sulfur hexafluoride-filled microbubble contrast agent: diagnostic performance and confidence. *Radiology* 2004; 232: 420-430 [PMID: 15286314 DOI: 10.1148/radiol.2322031401]
 - 21 王冬青, 曾蒙苏, 饶圣祥, 纪元, 程伟中, 杨珊, 樊嘉. 原发性肝神经内分泌瘤的影像表现. *中华放射学杂志* 2008; 42: 464-466
 - 22 朱正, 赵心明, 周纯武. 肝脏原发神经内分泌瘤的影像表现. *中国医学影像技术* 2010; 26: 721-723
 - 23 Kayani I, Bomanji JB, Groves A, Conway G, Gacinovic S, Win T, Dickson J, Caplin M, Ell PJ. Functional imaging of neuroendocrine tumors with combined PET/CT using 68Ga-DOTATATE (DOTA-DPhe1,Tyr3-octreotate) and 18F-FDG. *Cancer* 2008; 112: 2447-2455 [PMID: 18383518 DOI: 10.1002/cncr.23469]
 - 24 Binderup T, Knigge U, Loft A, Federspiel B, Kjaer A. 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography predicts survival of patients with neuroendocrine tumors. *Clin Cancer Res* 2010; 16: 978-985 [PMID: 20103666 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-09-1759]
 - 25 O'Grady HL, Conlon KC. Pancreatic neuroendocrine tumours. *Eur J Surg Oncol* 2008; 34: 324-332 [PMID: 17967523 DOI: 10.1016/j.ejso.2007.07.209]
 - 26 Steinmüller T, Kianmanesh R, Falconi M, Scarpa A, Taal B, Kwekkeboom DJ, Lopes JM, Perren A, Nikou G, Yao J, Delle Fave GF, O'Toole D. Consensus guidelines for the management of patients with liver metastases from digestive (neuro)endocrine tumors: foregut, midgut, hindgut, and unknown primary. *Neuroendocrinology* 2008; 87: 47-62 [PMID: 18097131 DOI: 10.1159/000111037]
 - 27 杨晓鸥, 李景南, 钱家鸣, 杨红, 陈蕾, 卢琳. 血浆嗜铬粒蛋白A对多种神经内分泌肿瘤的诊断价值. *中华内科杂志* 2011; 50: 124-127
 - 28 Dromain C, de Baere T, Baudin E, Galline J, Duceux M, Boige V, Duvillard P, Laplanche A, Caillet H, Lasser P, Schlumberger M, Sigal R. MR imaging of hepatic metastases caused by neuroendocrine tumors: comparing four techniques. *AJR Am J Roentgenol* 2003; 180: 121-128 [PMID: 12490490]
 - 29 Yang CS, Wen MC, Jan YJ, Wang J, Wu CC. Combined primary neuroendocrine carcinoma and hepatocellular carcinoma of the liver. *J Chin Med Assoc* 2009; 72: 430-433 [PMID: 19686999 DOI: 10.1016/S1726-4901(09)70400-9]
 - 30 Ramage JK, Ahmed A, Ardill J, Bax N, Breen DJ, Caplin ME, Corrie P, Davar J, Davies AH, Lewington V, Meyer T, Newell-Price J, Poston G, Reed N, Rockall A, Steward W, Thakker RV, Toubanakis C, Valle J, Verbeke C, Grossman AB. Guidelines for the management of gastroenteropancreatic neuroendocrine (including carcinoid) tumours (NETs). *Gut* 2012; 61: 6-32 [PMID: 22052063 DOI: 10.1136/gutjnl-2011-300831]
 - 31 Plöckinger U, Rindi G, Arnold R, Eriksson B, Krenning EP, de Herder WW, Goede A, Caplin M, Oberg K, Reubi JC, Nilsson O, Delle Fave G, Ruzsniowski P, Ahlman H, Wiedenmann B. Guidelines for the diagnosis and treatment of neuroendocrine gastrointestinal tumours. A consensus statement on behalf of the European Neuroendocrine Tumour Society (ENETS). *Neuroendocrinology* 2004; 80: 394-424 [PMID: 15838182]
 - 32 Oberg K, Jelic S. Neuroendocrine gastroenteropancreatic tumors: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2008; 19 Suppl 2: ii104-ii105 [PMID: 18456741 DOI: 10.1093/annonc/mdn117]
 - 33 Modlin IM, Latich I, Kidd M, Zikusoka M, Eick G. Therapeutic options for gastrointestinal carcinoids. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 526-547 [PMID: 16630755]
 - 34 McEntee GP, Nagorney DM, Kvols LK, Moertel CG, Grant CS. Cytoreductive hepatic surgery for neuroendocrine tumors. *Surgery* 1990; 108: 1091-1096 [PMID: 1701060]
 - 35 Jensen RT, Delle Fave G. Promising advances in the treatment of malignant pancreatic endocrine tumors. *N Engl J Med* 2011; 364: 564-565 [PMID: 21306243 DOI: 10.1056/NEJMe1013903]
 - 36 Raymond E, Dahan L, Raoul JL, Bang YJ, Borbath I, Lombard-Bohas C, Valle J, Metrakos P, Smith D, Vinik A, Chen JS, Hörsch D, Hammel P, Wiedenmann B, Van Cutsem E, Patyna S, Lu DR, Blanckmeier C, Chao R, Ruzsniowski P. Sunitinib malate for the treatment of pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med* 2011; 364: 501-513 [PMID: 21306237 DOI: 10.1056/NEJMoa1003825]
 - 37 Yao JC, Shah MH, Ito T, Bohas CL, Wolin EM, Van Cutsem E, Hobday TJ, Okusaka T, Capdevila J, de Vries EG, Tomassetti P, Pavel ME, Hoosen S, Haas T, Lincy J, Lebwohl D, Öberg K. Everolimus for advanced pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med* 2011; 364: 514-523 [PMID: 21306238 DOI: 10.1056/NEJMoa1009290]
 - 38 Fenwick SW, Wyatt JL, Toogood GJ, Lodge JP. Hepatic resection and transplantation for primary carcinoid tumors of the liver. *Ann Surg* 2004; 239: 210-219 [PMID: 14745329]

同行评价

本文思路清晰, 条理分明, 具有一定的科学价值。

编辑 田滢 电编 鲁亚静



不同来源间充质干细胞在肝病治疗中应用的研究进展

薛红利, 曾维政

■背景资料

肝纤维化及终末期肝脏疾病的治疗缺乏特效药物和手段, 积极探索新的治疗手段是亟待解决的问题, 也是目前肝病领域的热点和难点。近年来, 干细胞研究在生物医学领域取得丰硕成果, 为肝脏疾病的治疗提供新的契机。

薛红利, 曾维政, 中国人民解放军成都军区总医院消化内科
四川省成都市 610083

薛红利, 硕士, 主要从事慢性肝病的诊断与治疗。

作者贡献分布: 本文综述由薛红利完成; 由曾维政审校。

通讯作者: 曾维政, 教授, 主任医师, 610083, 四川省成都市蓉都大道天回路270号, 中国人民解放军成都军区总医院消化内科。
zengweizheng@163.com

电话: 028-86571145

收稿日期: 2013-01-16 修回日期: 2013-02-25

接受日期: 2013-03-14 在线出版日期: 2013-04-18

Advances in the use of mesenchymal stem cells derived from different origins for the treatment of liver diseases

Hong-Li Xue, Wei-Zheng Zeng

Hong-Li Xue, Wei-Zheng Zeng, Department of Gastroenterology, Chengdu Military General Hospital, Chengdu 610083, Sichuan Province, China

Correspondence to: Wei-Zheng Zeng, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Chengdu Military General Hospital, Chengdu 610083, Sichuan Province, China. zengweizheng@163.com

Received: 2013-01-16 Revised: 2013-02-25

Accepted: 2013-03-14 Published online: 2013-04-18

Abstract

Liver diseases are common and frequent diseases that seriously affect human health and consume social resources. Both the absolute number of patients with liver diseases and their relative incidence in China are the highest in the world. In recent years, encouraging achievements have been achieved in stem cell therapy of chronic liver diseases both in China and abroad. Mesenchymal stem cells are a kind of pluripotent stem cells derived from the mesoderm. They exist not only in the bone marrow but also in other tissues, such as peripheral blood, umbilical cord blood, spongy bone, adipose tissue, synovium, and umbilical cord. In this article we review recent advances in the use of bone marrow mesenchymal stem cells, umbilical cord blood mesenchymal stem cells and umbilical cord mesenchymal stem cells for the treatment of liver diseases.

© 2013 Baishideng. All rights reserved.

Key Words: Mesenchymal stem cells; Liver diseases; Bone marrow; Umbilical cord blood; Umbilical cord

Xue HL, Zeng WZ. Advances in the use of mesenchymal stem cells derived from different origins for the treatment of liver diseases. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2013; 21(11): 990-995 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/990.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i11.990>

摘要

肝脏疾病是临床的常见病、多发病, 在我国无论是相对发病率还是绝对病例数, 肝脏疾病患者均居世界首位, 是严重危害健康和耗费社会资源的主要疾病之一。近年来, 国内外有关干细胞治疗慢性肝病的研究成果令人鼓舞, 显示了勃勃生机。间充质干细胞是来源于发育早期中胚层的一类多能干细胞, 研究证明他不仅存在于骨髓中, 也存在于其他一些组织与器官的间质中, 如外周血、脐血、松质骨、脂肪组织、滑膜和脐带等。本文就骨髓间充质干细胞、脐血间充质干细胞以及脐带间充质干细胞在治疗肝脏疾病方面的研究作一综述。

© 2013年版权归Baishideng所有。

关键词: 间充质干细胞; 肝脏疾病; 骨髓; 脐血; 脐带

核心提示: 间充质干细胞具有向肝细胞分化的潜能, 脐带间充质干细胞(umbilical cord mesenchymal stem cells, UCMSCs)作为间充质干细胞的新生代表, 具有其他间充质干细胞不可比拟的优势, UCMSCs有望成为肝病治疗领域极具潜力的种子细胞, 拥有广阔的应用前景。

薛红利, 曾维政. 不同来源间充质干细胞在肝病治疗中应用的研究进展. *世界华人消化杂志* 2013; 21(11): 990-995 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/990.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i11.990>

0 引言

肝脏疾病是临床的常见病、多发病, 在我国无论是相对发病率还是绝对病例数, 肝脏疾病患

■同行评议者

朱传武, 主任医师, 江苏省苏州市第五人民医院传染科

者均居世界首位, 是严重危害健康和耗费社会资源的主要疾病之一. 内科治疗各种终末期肝病并无有效药物, 主要有肝脏移植、肝细胞移植和干细胞移植等方法, 但都面临着供体来源困难和免疫排斥等问题, 极大限制了临床发展. 原位肝移植(orthotopic liver transplantation, OLT)虽然是有效的治疗手段, 但由于供体不足、风险较高、免疫排斥、耗资巨大等问题难以广泛开展. 因此寻找OLT的替代疗法尤为迫切. 近年来, 国内外有关干细胞治疗慢性肝病的研究成果令人鼓舞, 显示了勃勃生机. 间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSCs)是来源于发育早期中胚层的一类多能干细胞, 在1966年首先由Fridenshtein等^[1]从骨髓中发现, 以后的研究证明MSCs不仅存在于骨髓中, 也存在于其他一些组织与器官的间质中^[2-6], 如外周血、脐血、松质骨、脂肪组织、滑膜和脐带等. 本文就目前研究较多的骨髓间充质干细胞(bone marrow mesenchymal stem cells, BMSCs)、脐血间充质干细胞(umbilical cord blood mesenchymal stem cells, UCBMSCs)以及脐带间充质干细胞(umbilical cord mesenchymal stem cells, UCMSCs)在治疗肝病方面的研究作一综述.

1 骨髓间充质干细胞在肝病治疗中研究

1999年, Petersen等^[7]首先开展了骨髓来源的干细胞是否具有肝细胞分化潜能的实验研究. 迄今, 已建立了多个体内外诱导BMSCs分化肝细胞的技术体系, 并且亦有多家医院使用BMSCs治疗肝病.

1.1 实验研究 体外关于BMSCs分化为肝细胞的研究较多, 很多研究通过在培养基中加入不同的细胞因子组合体外培养^[8,9]如肝细胞生长因子(hepatocyte growth factor, HGF)和表皮细胞生长因子(epidermal growth factor, EGF), HGF和抑瘤素M(oncostatin M, OSM), 成纤维细胞生长因子(fibroblast growth factor, FGF)和OSM, FGF-4以及干细胞因子(stem cells factor, SCF)等, 发现BMSCs可向有功能的肝细胞分化, 并具有合成白蛋白、尿素, 储存糖原等的功能. 亦有将基因修饰的BMSCs诱导分化为肝细胞的研究^[10]. 同时, 国内外许多学者建立肝纤维化或肝硬化的动物模型, 通过不同方式将BMSCs细胞移植入动物体内, 证实BMSCs可分化为具有功能的肝细胞, 促进肝脏的再生^[11,12]. Cho等^[13]发现用同种转基因小鼠骨髓中的MSCs, 比用骨髓中其他细

胞(如造血干细胞)具有更大的潜能修复受损的肝组织、改善肝功能. 但更多的研究结果否定了上述观点, 多数实验仅发现极低比例的MSCs转化为少量肝细胞或并未找到MSCs分化的肝细胞, 绝大部分向肝星状细胞和肌成纤维细胞分化, 反而促进肝纤维化的进程^[14]. 也有学者认为, 移植的BMSCs在体内低营养条件下较难存活; 单纯BMSCs移植可因其非特异性的免疫抑制而加重体内炎症反应, 增加机体感染机会, 使得移植失败甚至引发其他免疫疾病. Fang等^[15]发现BMSCs的移植未能有效抑制四氯化碳诱导肝纤维化中晚期小鼠模型的纤维化进展; 周伟等^[16]研究的结果显示BMSCs移植可加重四氯化碳诱导大鼠肝纤维化, BMSCs通过上调TGF- β /Smad信号传导通路的TGF β 1和Smad3的表达促进肝纤维化的进展.

目前BMSCs联合基因治疗成为研究的热点, 在体外对BMSCs导入目的基因后再进行移植, 可使目的基因有效并持久表达, 诱导BMSCs向肝细胞分化, 充分发挥BMSCs改善肝纤维化的有益作用, 避开甚至抑制其加重肝纤维化损害的作用, 比简单的移植BMSCs效果更好^[17].

1.2 临床研究 在临床上, 国内外已有多家医院将BMSCs细胞通过不同的方式移植入肝硬化患者体内. Guo、EI-Ansary、Terai、Nikeghbalian、Sharma等^[18-22]都应用自体骨髓干细胞治疗终末期肝病, 经治疗后患者肝功能有一定的改善. Peng等^[23]经自体BMSCs移植治疗乙型肝炎引起的肝衰竭患者53例, 短期疗效患者肝功能指标有明显改善, 但是长期观察192 wk, 治疗后患者的肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)发生率一级死亡率与对照组并无统计学差异. 目前关于MSCs治疗肝硬化的研究, 大多处于临床前研究阶段, 且缺乏更长时间的随访, 故其改善肝脏纤维化情况不明, 因此需要更大规模的随机研究及更长时间的随访以观察其确切疗效.

2 脐血间充质干细胞在肝病治疗中的研究

早在2000年, Ericson等^[24]从脐血中分离获得表达多种间充质祖细胞相关抗原的细胞, 呈成纤维细胞样, PAS(periodic acid-schiff stain)染色阳性, 此类细胞即为UCBMSCs.

2.1 实验研究 目前UCBMSCs向肝细胞的分化研究时间较短, 主要是应用细胞因子进行体外诱导分化^[25-27], 如HGF、FGF、aFGF、SCF、OSM、白血病抑制因子等多种成分诱导分化

■ 研发前沿

来源不同的间充质干细胞的生物学特性、分化能力等具有一定的差异, 如何选择干细胞使其可以归巢至靶器官并发挥治疗作用成为研究的重点.

■相关报道

Peng等经自体骨髓间充质干细胞移植治疗肝衰竭患者53例;杨宏利等通过脐血干细胞移植治疗失代偿期肝硬化患者86例;Bahk等经UCMSCs治疗终末期肝硬化患者51例,短期疗效均可改善患者肝功能,提高患者生活质量。

为有功能的肝细胞。Jung等^[28]将UCBMSCs移植入四氯化碳所致肝损伤鼠体内,证实UCBMSCs能提高损伤鼠肝脏功能的改善,缓解肝纤维化;Shi等^[29]的研究发现UCBMSCs移植可以显著提高急性重型肝炎大鼠的生存率,其机制可能与UCBMSCs细胞转化为肝细胞样细胞相关。Sharma等^[30]研究提示UCBMSCs移植入裸鼠体内后增殖并分化为肝样细胞的潜能优于BMSCs。

2.2 临床研究 国内关于脐血干细胞用于临床治疗肝硬化的报道较少,而国外并无相关报道。国内杨宏丽等^[31]通过脐血干细胞移植治疗失代偿期肝硬化患者86例,脐血干细胞移植治疗可有效修复肝损伤、改善肝功能,提高患者的生存质量。国内亦有其他医院如兰州军区总医院^[32]使用脐血干细胞移植治疗肝硬化,结果均提示有一定的治疗作用。杜永国等^[33]经肝动脉行脐血干细胞移植治疗重症肝炎10例,结果证实脐血干细胞肝内移植治疗重症肝炎可显著改善患者肝脏合成功能,短期疗效肯定,且较为安全。目前,仍需大量的实验及临床研究来证实脐血干细胞治疗肝病的疗效,下一步的重点应集中在UCBMSCs向肝细胞分化的体内研究,特别是在体内诱导为大量有功能的肝细胞方面,这样才能给肝功能衰竭的患者带来福音。

3 脐带间充质干细胞在肝病治疗中的研究

脐带中富含造血、间充质、神经及内皮等多种干/祖细胞,从华尔通氏胶分离得到的基质细胞即为UCMSCs^[34]。研究证明人UCMSCs体外可以分化为脂肪细胞、软骨细胞、骨细胞、心肌细胞、骨骼肌细胞、神经元/神经胶质前体细胞、多巴胺能神经元、内皮细胞,还能分化为肝细胞^[35,36]。国内外有许多学者对UCMSCs在治疗肝病方面进行了研究。

3.1 实验研究 在体外将UCMSCs分化为肝细胞的研究较多^[37-39],多集中在使用各种细胞因子如HGF、OSM等方面,均证实UCMSCs具有向肝细胞分化的潜能。国内外学者分别通过不同途径将UCMSCs移植入动物体内进行研究,结果均提示人UCMSCs可促进损伤肝脏的修复,对肝脏损伤或肝纤维化有一定的治疗效果^[40-42]。

3.2 临床应用 在临床上,国内有多家医院使用UCMSCs治疗终末期肝硬化,如何晶等^[43]通过肝动脉移植UCMSCs治疗终末期肝硬化患者26例,结果显示UCMSCs移植可改善患者的肝纤维化程度。金旭鹏等^[44]通过静脉推注UCMSCs治疗

失代偿期肝硬化24例,结果提示UCMSCs移植可显著改善失代偿期肝硬化患者肝功能及临床症状,并能促进肝脏修复。而国外仅见一篇文献报道,Bahk等^[45]经UCMSCs治疗终末期肝硬化患者51例,其中46例为Child-Pugh C级、5例为Child-Pugh B级,治疗后患者肝功能有所改善,生活质量有一定提高,而且其中两例患者生存时间已经超过5年。

目前国际上已批准多款干细胞产品上市,美国FDA 2例,韩国KFDA 3例,欧洲EMA、澳洲TGA、加拿大Health Canada各1例,但主要用于骨组织修复、GVHD、Crohn病及心肌梗死的治疗。间充质干细胞能否作为药物或干细胞产品用于肝脏疾病的治疗还有待于进一步研究。而UCMSCs取材方便,来源广泛,易于采集,不受伦理、道德及法律方面的限制,且脐带中的干/祖细胞较成人骨髓中的干/祖细胞更原始,有更强的增殖分化能力,展示了较好的临床应用前景。

4 结论

4.1 组织来源不同的间充质干细胞均有向肝细胞分化的潜能 目前对于骨髓源性的间充质干细胞研究较多,亦有文献对不同来源的MSCs进行比较。从相关研究可以推测组织来源不同的间充质干细胞的特性在不同种属间表现出分化能力、增殖特性等方面的差异^[35,46-49]。虽然分化能力有一定的差异,但相关文献均提示间充质干细胞具有向肝细胞分化的潜能。

4.2 UCMSCs具有诸多优点有望成为肝病治疗中理想的种子细胞 由于BMSCs对患者有创伤且所得细胞数量有限,限制了他的使用;UCBMSCs所获细胞来源于胎儿脐血,涉及伦理学的问题,目前对于他的应用一直是有争议的,且所获细胞数量较少,受时间限制等问题需要考虑;UCMSCs作为一种具有多能干细胞特点的细胞,不但能够成为骨髓MSCs等理想替代物,而且具有更大的应用潜能。因为:(1)脐带有更充足的来源,收集容易,对供者无任何损伤,不受任何伦理及法律限制;(2)脐带受胎盘屏障的保护,其成分被病毒、细菌污染的概率低;(3)UCMSCs的免疫源性更低,能耐受更大限度上的HLA配型不符;(4)脐带包含丰富的干细胞;(5)UCMSCs体外倍增时间短,克隆形成率高,扩增能力强;(6)收集的UCMSCs不仅可做异基因移植的供体,而且还可将之低温保存数十年,用于自体移植治疗相关疾病;(7)UCMSCs移植可以治疗急性移植物

抗宿主病^[50,51].

因此, UCMSCs作为间充质干细胞的新生代表, 具有其他间充质干细胞不可比拟的优势, 在进一步完善UCMSCs分化研究和应用机制研究的基础上, UCMSCs必将成为肝病治疗中理想的种子细胞之一并会拥有更广阔的应用前景. 我们相信, 随着研究的不断深入, UCMSCs有望成为肝病治疗领域极具有潜力的种子细胞.

5 参考文献

- Fridenshtein AI, Piatetskii-Shapiro II, Petrakova KV. [Osteogenesis in transplants of bone marrow cells]. *Arkh Anat Gistol Embriol* 1969; 56: 3-11 [PMID: 4903779]
- Kern S, Eichler H, Stoeve J, Klüter H, Bieback K. Comparative analysis of mesenchymal stem cells from bone marrow, umbilical cord blood, or adipose tissue. *Stem Cells* 2006; 24: 1294-1301 [PMID: 16410387]
- Zvaifler NJ, Marinova-Mutafchieva L, Adams G, Edwards CJ, Moss J, Burger JA, Maini RN. Mesenchymal precursor cells in the blood of normal individuals. *Arthritis Res* 2000; 2: 477-488 [PMID: 11056678]
- Nöth U, Osyczka AM, Tuli R, Hickok NJ, Danielson KG, Tuan RS. Multilineage mesenchymal differentiation potential of human trabecular bone-derived cells. *J Orthop Res* 2002; 20: 1060-1069 [PMID: 12382974 DOI: 10.1016/S0736-0266(02)00018-9]
- Pittenger MF, Mackay AM, Beck SC, Jaiswal RK, Douglas R, Mosca JD, Moorman MA, Simonetti DW, Craig S, Marshak DR. Multilineage potential of adult human mesenchymal stem cells. *Science* 1999; 284: 143-147 [PMID: 10102814 DOI: 10.1126/science.284.5411.143]
- Troyer DL, Weiss ML. Wharton's jelly-derived cells are a primitive stromal cell population. *Stem Cells* 2008; 26: 591-599 [PMID: 18065397 DOI: 10.1634/stemcells.2007-0439]
- 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 [PMID: 10325227 DOI: 10.1126/science.284.5417.1168]
- Chivu M, Dima SO, Stancu CI, Dobrea C, Uscatescu V, Necula LG, Bleotu C, Tanase C, Albulescu R, Ardeleanu C, Popescu I. In vitro hepatic differentiation of human bone marrow mesenchymal stem cells under differential exposure to liver-specific factors. *Transl Res* 2009; 154: 122-132 [PMID: 19665688 DOI: 10.1016/j.trsl.2009.05.007]
- 罗伟, 肖恩华, 罗建光, 尚全良, 伍玉枝, 李艳辉, 谭艳. 不同浓度肝细胞生长因子及表皮细胞生长因子体外联合诱导兔骨髓间充质干细胞向肝细胞分化. *中国组织工程研究与临床康复* 2011; 15: 6727-6731
- Tan Y, Xiao EH, Xiao LZ, Yuan YH, Ma C, Shang QL, Bian DJ, Li YH, Chen Z, Chang Q. VEGF(165) expressing bone marrow mesenchymal stem cells differentiate into hepatocytes under HGF and EGF induction in vitro. *Cytotechnology* 2012; 64: 635-647 [PMID: 22476563 DOI: 10.1007/s10616-012-9439-0]
- Dalakas E, Newsome PN, Boyle S, Brown R, Pryde A, McCall S, Hayes PC, Bickmore WA, Harrison DJ, Plevris JN. Bone marrow stem cells contribute to alcohol liver fibrosis in humans. *Stem Cells Dev* 2010; 19: 1417-1425 [PMID: 20025456 DOI: 10.1089/scd.2009.0387]
- Kaibori M, Adachi Y, Shimo T, Ishizaki M, Matsui K, Tanaka Y, Ohishi M, Araki Y, Okumura T, Nishizawa M, Kwon AH. Stimulation of liver regeneration after hepatectomy in mice by injection of bone marrow mesenchymal stem cells via the portal vein. *Transplant Proc* 2012; 44: 1107-1109 [PMID: 22564637 DOI: 10.1016/j.transproceed.2012.01.088]
- Cho KA, Ju SY, Cho SJ, Jung YJ, Woo SY, Seoh JY, Han HS, Ryu KH. Mesenchymal stem cells showed the highest potential for the regeneration of injured liver tissue compared with other subpopulations of the bone marrow. *Cell Biol Int* 2009; 33: 772-777 [PMID: 19427913 DOI: 10.1016/j.cellbi.2009.04.023]
- Baba S, Fujii H, Hirose T, Yasuchika K, Azuma H, Hoppo T, Naito M, Machimoto T, Ikai I. Commitment of bone marrow cells to hepatic stellate cells in mouse. *J Hepatol* 2004; 40: 255-260 [PMID: 14739096]
- Fang B, Shi M, Liao L, Yang S, Liu Y, Zhao RC. Systemic infusion of FLK1(+) mesenchymal stem cells ameliorate carbon tetrachloride-induced liver fibrosis in mice. *Transplantation* 2004; 78: 83-88 [PMID: 15257043 DOI: 10.1097/01.TP.0000128326.95294.14]
- 周伟, 陈鹏飞, 吴小翎, 姜蓉, 徐艳华. 骨髓间充质干细胞对实验性肝纤维化大鼠的作用及其机制. *中国生物制品学杂志* 2012; 25: 176-180
- Lee TH, Jawan B, Chou WY, Lu CN, Wu CL, Kuo HM, Concejero AM, Wang CH. Alpha-melanocyte-stimulating hormone gene therapy reverses carbon tetrachloride induced liver fibrosis in mice. *J Gene Med* 2006; 8: 764-772 [PMID: 16508911]
- Guo XJ, Lin XY, He YZ, Feng XQ, Li FJ, Yao ZQ. Intrahepatic transplantation of autologous bone marrow mononuclear cells in treatment of liver cirrhosis in decompensatory period. *Journal of Clinical Rehabilitative Tissue Engineering Research* 2011; 15: 4367-4368
- EI-Ansary M, Mogawer Sh, Abdel-Aziz I, Abdel-Hamid S. Phase Trial: Mesenchymal Stem Cells Transplantation in End Stage Liver Disease. *Journal of American Science* 2010; 6: 135-144
- Terao S, Ishikawa T, Omori K, Aoyama K, Marumoto Y, Urata Y, Yokoyama Y, Uchida K, Yamasaki T, Fujii Y, Okita K, Sakaida I. Improved liver function in patients with liver cirrhosis after autologous bone marrow cell infusion therapy. *Stem Cells* 2006; 24: 2292-2298 [PMID: 16778155 DOI: 10.1634/stemcells.2005-0542]
- Nikeghbalian S, Pournasr B, Aghdami N, Rasekhi A, Geramizadeh B, Hosseini Asl SM, Ramzi M, Kakaei F, Namiri M, Malekzadeh R, Vosough Dizaj A, Malek-Hosseini SA, Baharvand H. Autologous transplantation of bone marrow-derived mononuclear and CD133(+) cells in patients with decompensated cirrhosis. *Arch Iran Med* 2011; 14: 12-17 [PMID: 21194255 DOI: 011141/AIM.004]
- Sharma S, Kumar L, Mohanty S, Kumar R, Datta Gupta S, Gupta DK. Bone marrow mononuclear stem cell infusion improves biochemical parameters and scintigraphy in infants with biliary atresia. *Pediatr Surg Int* 2011; 27: 81-89 [PMID: 20857300 DOI: 10.1007/s00383-010]
- Peng L, Xie DY, Lin BL, Liu J, Zhu HP, Xie C, Zheng YB, Gao ZL. Autologous bone marrow mes-

■创新盘点

关于3种间充质干细胞的研究较多, 但是关于不同来源的间充质干细胞在肝病治疗中的应用比较的报道较少, 本文重点在于通过比较得出脐带间充质干细胞在治疗肝病中的优势和价值.

■应用要点

肝纤维化及终末期肝脏疾病的治疗缺乏特效药物和手段,干细胞治疗为慢性肝病患者带来新的希望。

- enchymal stem cell transplantation in liver failure patients caused by hepatitis B: short-term and long-term outcomes. *Hepatology* 2011; 54: 820-828 [PMID: 21608000 DOI: 10.1002/hep.24434]
- 24 Erices A, Conget P, Minguell JJ. Mesenchymal progenitor cells in human umbilical cord blood. *Br J Haematol* 2000; 109: 235-242 [PMID: 10848804 DOI: 10.1046/j.1365-2141.2000.01986.x]
- 25 Zhao Q, Ren H, Li X, Chen Z, Zhang X, Gong W, Liu Y, Pang T, Han ZC. Differentiation of human umbilical cord mesenchymal stromal cells into low immunogenic hepatocyte-like cells. *Cytotherapy* 2009; 11: 414-426 [PMID: 19513901 DOI: 10.1080/14653240902849754]
- 26 韩翠萍, 刘吉勇, 高蕾, 裴庆山, 孙欣欣, 文婷玉. 脐血间充质干细胞的体外扩增及向类肝细胞分化的实验研究. *山东医药* 2010; 50: 3-5
- 27 Kakinuma S, Tanaka Y, Chinzei R, Watanabe M, Shimizu-Saito K, Hara Y, Teramoto K, Arai S, Sato C, Takase K, Yasumizu T, Teraoka H. Human umbilical cord blood as a source of transplantable hepatic progenitor cells. *Stem Cells* 2003; 21: 217-227 [PMID: 12634418]
- 28 Jung KH, Shin HP, Lee S, Lim YJ, Hwang SH, Han H, Park HK, Chung JH, Yim SV. Effect of human umbilical cord blood-derived mesenchymal stem cells in a cirrhotic rat model. *Liver Int* 2009; 29: 898-909 [PMID: 19422480 DOI: 10.1111/j.1478-3231.2009.02031.x]
- 29 Shi LL, Liu FP, Wang DW. Transplantation of human umbilical cord blood mesenchymal stem cells improves survival rates in a rat model of acute hepatic necrosis. *Am J Med Sci* 2011; 342: 212-217 [PMID: 21642820 DOI: 10.1097/MAJ.0b013e3182112b90]
- 30 Sharma AD, Cantz T, Richter R, Eckert K, Henschler R, Wilkens L, Jochheim-Richter A, Arseniev L, Ott M. Human cord blood stem cells generate human cytokeratin 18-negative hepatocyte-like cells in injured mouse liver. *Am J Pathol* 2005; 167: 555-564 [PMID: 16049339 DOI: 10.1016/S0002-9440(10)62997-5]
- 31 杨宏丽, 于发涛, 李桂杰, 陈自平, 李坤, 徐昌青. 脐血干细胞移植治疗失代偿期肝硬化86例疗效观察. *山东医药* 2010; 50: 16-17
- 32 王方, 张小岗, 张静, 蔡国芳. 脐带血干细胞治疗失代偿期肝硬化1例. *实用肝脏病杂志* 2010; 13: 454-455
- 33 杜永国, 何晶, 周云, 周贵忠, 林洪, 何秀清. 脐血干细胞移植治疗重症肝炎10例近期疗效观察. *山东医药* 2010; 50: 70-71
- 34 Seshareddy K, Troyer D, Weiss ML. Method to isolate mesenchymal-like cells from Wharton's Jelly of umbilical cord. *Methods Cell Biol* 2008; 86: 101-119 [PMID: 18442646 DOI: 10.1016/S0091-679X(08)00006-X]
- 35 Karahuseyinoglu S, Cinar O, Kilic E, Kara F, Akay GG, Demiralp DO, Tukun A, Uckan D, Can A. Biology of stem cells in human umbilical cord stroma: in situ and in vitro surveys. *Stem Cells* 2007; 25: 319-331 [PMID: 17053211]
- 36 Weiss ML, Medicetty S, Bledsoe AR, Rachakatla RS, Choi M, Merchav S, Luo Y, Rao MS, Velagaleti G, Troyer D. Human umbilical cord matrix stem cells: preliminary characterization and effect of transplantation in a rodent model of Parkinson's disease. *Stem Cells* 2006; 24: 781-792 [PMID: 16223852 DOI: 10.1634/stemcells.2005-0330]
- 37 Campard D, Lysy PA, Najimi M, Sokal EM. Native umbilical cord matrix stem cells express hepatic markers and differentiate into hepatocyte-like cells. *Gastroenterology* 2008; 134: 833-848 [PMID: 18243183 DOI: 10.1053/j.gastro.2007.12.024]
- 38 任红英, 赵钦军, 刘拥军, 卢士红, 李妍涵, 韩忠朝. 脐带间充质干细胞体外诱导分化为肝细胞样细胞的研究. *山东医药* 2008; 48: 24-26
- 39 Ren HY, Zhao QJ, Xing W, Yang SG, Lu SH, Ren Q, Zhang L, Han ZC. [Differentiation of human umbilical cord derived mesenchymal stem cells into low immunogenic and functional hepatocyte-like cells in vitro]. *Zhongguo Yixue Kexueyuan Xuebao* 2010; 32: 190-194 [PMID: 20450551 DOI: 10.3881/j.issn.1000-503X.2010.02.013]
- 40 Lin SZ, Chang YJ, Liu JW, Chang LF, Sun LY, Li YS, Luo GH, Liao CH, Chen PH, Chen TM, Lee RP, Yang KL, Harn HJ, Chiou TW. Transplantation of human Wharton's Jelly-derived stem cells alleviates chemically induced liver fibrosis in rats. *Cell Transplant* 2010; 19: 1451-1463 [PMID: 20587139 DOI: 10.3727/096368910X514198]
- 41 郑学峰, 刘霞. hUCMSCs腹腔移植治疗大鼠急性肝损伤后的病理变化. *解剖科学进展* 2012; 18: 345-348
- 42 Burra P, Arcidiacono D, Bizzaro D, Chioato T, Di Liddo R, Banerjee A, Cappon A, Bo P, Conconi MT, Parnigotto PP, Mirandola S, Gringeri E, Carraro A, Cillo U, Russo FP. Systemic administration of a novel human umbilical cord mesenchymal stem cells population accelerates the resolution of acute liver injury. *BMC Gastroenterol* 2012; 12: 88 [PMID: 22788801 DOI: 10.1186/1471-230X-12-88]
- 43 何晶, 杜永国, 周云, 周贵忠, 林洪, 贺东平, 何秀清. 肝动脉移植hUCMSCs短期对终末期肝硬化肝纤维指标的影响. *海南医学* 2010; 21: 26-27
- 44 金旭鹏, 李晓飞, 郭逢怡. 人脐带间充质干细胞治疗失代偿期肝硬化的疗效观察. *军医进修学院学报* 2012; 33: 757-758
- 45 Bahk JY, Piao Z, Jung JH, Han H. Treatment of the end Stage Liver Cirrhosis by Human Umbilical Cord Blood Stem Cells: Preliminary Results. *Stem Cells in Clinic and Research* 2011; 469-500
- 46 Toupadakis CA, Wong A, Genetos DC, Cheung WK, Borjesson DL, Ferraro GL, Galuppo LD, Leach JK, Owens SD, Yellowley CE. Comparison of the osteogenic potential of equine mesenchymal stem cells from bone marrow, adipose tissue, umbilical cord blood, and umbilical cord tissue. *Am J Vet Res* 2010; 71: 1237-1245 [PMID: 20919913 DOI: 10.2460/ajvr.71.10.1237]
- 47 Vidal MA, Walker NJ, Napoli E, Borjesson DL. Evaluation of senescence in mesenchymal stem cells isolated from equine bone marrow, adipose tissue, and umbilical cord tissue. *Stem Cells Dev* 2012; 21: 273-283 [PMID: 21410356 DOI: 10.1089/scd.2010.0589]
- 48 Iacono E, Brunori L, Pirrone A, Pagliaro PP, Ricci F, Tazzari PL, Merlo B. Isolation, characterization and differentiation of mesenchymal stem cells from amniotic fluid, umbilical cord blood and Wharton's jelly in the horse. *Reproduction* 2012; 143: 455-468 [PMID: 22274885 DOI: 10.1530/REP-10-0408]
- 49 Baksh D, Yao R, Tuan RS. Comparison of proliferative and multilineage differentiation potential of human mesenchymal stem cells derived from umbilical cord and bone marrow. *Stem Cells* 2007; 25: 1384-1392 [PMID: 17332507 DOI: 10.1634/stemcells.2006-0709]
- 50 Wu KH, Chan CK, Tsai C, Chang YH, Sieber M,

Chiu TH, Ho M, Peng CT, Wu HP, Huang JL. Effective treatment of severe steroid-resistant acute graft-versus-host disease with umbilical cord-derived mesenchymal stem cells. *Transplantation* 2011; 91: 1412-1416 [PMID: 21494176 DOI: 10.1097/

51 TP.0b013e31821aba18]
Stutchfield BM, Forbes SJ, Wigmore SJ. Prospects for stem cell transplantation in the treatment of hepatic disease. *Liver Transpl* 2010; 16: 827-836 [PMID: 20583084 DOI: 10.1002/lt.22083]

编辑 田滢 电编 鲁亚静

■同行评价

本文综述3种来源间充质干细胞在肝病治疗方面的基础与临床研究进展,具有一定的参考意义。



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2013年版权归Baishideng所有

• 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¹ $P<0.05$, ² $P<0.01$; 第3套为³ $P<0.05$, ⁴ $P<0.01$ 。 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。

组织因子途径抑制因子与肝脏疾病

禹 硕, 冯志杰

■背景资料

组织因子途径抑制因子(TFPI), 通过调节组织因子依赖的外源性凝血途径来发挥抗凝作用。本文重点综述TFPI在不同肝脏疾病中的变化及临床意义。

禹硕, 冯志杰, 河北医科大学第二医院消化内科 河北省石家庄市 050000

禹硕, 硕士, 主要从事肝硬化门脉高压的相关研究。

作者贡献分布: 禹硕与冯志杰对此文贡献均等; 本综述由禹硕完成; 冯志杰审校。

通讯作者: 冯志杰, 教授, 主任医师, 050000, 河北省石家庄市和平西路215号, 河北医科大学第二医院消化内科。

zhijiefeng2005@126.com

电话: 0311-66002953

收稿日期: 2013-01-23 修回日期: 2013-02-26

接受日期: 2013-03-14 在线出版日期: 2013-04-18

Tissue factor pathway inhibitor and liver diseases

Shuo Yu, Zhi-Jie Feng

Shuo Yu, Zhi-Jie Feng, Department of Gastroenterology, the Second Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 500000, Hebei Province, China

Correspondence to: Zhi-Jie Feng, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, the Second Hospital of Hebei Medical University, 215 Heping West Road, Shijiazhuang 500000, Hebei Province, China. zhijiefeng2005@126.com

Received: 2013-01-23 Revised: 2013-02-26

Accepted: 2013-03-14 Published online: 2013-04-18

Abstract

Tissue factor pathway inhibitor (TFPI) is a proteinase inhibitor that is synthesized by microvascular endothelial cells and can primarily exert anticoagulant and anti-inflammatory effects. In chronic liver disease and early liver cirrhosis, tissue factors are excessively expressed due to continuous stress, infections and inflammatory stimulation in liver microvascular endothelial cells, which may lead to the rise of TFPI concentration. In severe liver disease and liver cirrhosis complicated with portal vein thrombosis (PVT), the level of TFPI may decline for massive consumption. Recombinant TFPI (rTFPI) can effectively protect against PVT, reduce the mortality of disseminated or diffuse intravascular coagulation and improve inflammation. Understanding of the role of TFPI in liver diseases may provide potential strategy for the prevention and treatment of liver cirrhosis and its complications.

© 2013 Baishideng. All rights reserved.

Key Words: Tissue factor pathway inhibitor; Chronic liver disease; Liver cirrhosis

Yu S, Feng ZJ. Tissue factor pathway inhibitor and liver diseases. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2013; 21(11): 996-1001
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/996.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i11.996>

摘要

组织因子途径抑制因子(tissue factor pathway inhibitor, TFPI)是一种丝氨酸蛋白酶抑制物, 主要由微血管内皮细胞合成, 通过调节组织因子依赖的外源性凝血途径来发挥抗凝作用, 并与抗炎、缺血性心脏病及恶性肿瘤等密切相关。在慢性肝病、肝硬化患者早期, 肝脏微血管内皮细胞受到持续应激、感染和炎症刺激, 组织因子过度表达, TFPI反馈性增高。在严重肝病或肝硬化并发门静脉血栓形成(portal vein thrombosis, PVT)时, TFPI由于大量消耗而降低。重组TFPI可预防PVT形成、降低弥散性血管内凝血的死亡率及改善炎症感染, 为临床上预防和治疗肝硬化及并发症提供了新的思路。

© 2013版权归Baishideng所有。

关键词: 组织因子途径抑制因子; 慢性肝病; 肝硬化

核心提示: 在慢性肝病、肝硬化早期, 组织因子途径抑制因子(tissue factor pathway inhibitor, TFPI)反馈性增高; 在严重肝病或肝硬化并发门静脉血栓形成(portal vein thrombosis, PVT)时, TFPI降低。重组TFPI可预防肝硬化PVT形成、降低弥散性血管内凝血的死亡率。

禹硕, 冯志杰. 组织因子途径抑制因子与肝脏疾病. 世界华人消化杂志 2013; 21(11): 996-1001 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/996.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i11.996>

0 引言

组织因子介导的外源性凝血过程在炎症和肿瘤等许多疾病的病理生理过程中发挥着重要作用,

■同行评议者

秦建民, 主任医师, 上海中医药大学附属普陀医院普外科

组织因子途径抑制因子(tissue factor pathway inhibitor, TFPI)是一种库尼型(Kunitz-type)丝氨酸蛋白酶抑制物,通过调节组织因子依赖的外源性凝血途径来发挥抗凝作用^[1]. TFPI与血栓性疾病、弥散性血管内凝血(disseminated or diffuse intravascular coagulation, DIC)、炎症、休克和恶性肿瘤等密切相关. 肝脏疾病患者,血液中的凝血因子及其抑制物、纤维蛋白溶解系统的合成和清除都受损,凝血功能异常的程度取决于肝功能受损的程度,肝功能衰竭患者可能导致凝血因子缺失,甚至发生DIC^[2-4]. 本文重点综述TFPI在不同肝脏疾病中的变化及临床意义.

1 TFPI的生物学概述

组织因子途径抑制因子,过去曾称为外源凝血途径抑制物(extrinsic pathway inhibitor, EPI),脂蛋白相关抑制物(lipoprotein associated coagulation inhibitor, LACI),如今统称为组织因子途径抑制因子.

TFPI是一种对热相对稳定的单链糖蛋白,由276个氨基酸构成,在血浆中以全长或者各种羧基末端的形式存在,由于信使RNA(mRNA)的选择性剪切,TFPI被转录成3个亚型:TFPI α 、TFPI ϵ 以及和糖基磷脂酰肌醇(glycosyl-phosphatidyl inositol, GPI)结合的TFPI β ,TFPI α 是人类中表达的主要亚型^[5-7]. TFPI的半衰期很短(60-120 min),一般人群血浆中TFPI的浓度差别较大为54-143 ng/mL,平均为89 ng/mL. 在正常人群中,TFPI的波动很小,健康男性体育锻炼后TFPI水平轻度增加,老年人和新生儿血浆TFPI的水平比正常成年人高40%-50%,妊娠第3个月的孕妇体内TFPI轻度增加,激素替代治疗的妇女TFPI活性明显降低^[8].

TFPI主要由微血管内皮细胞合成^[9],其他细胞如血管平滑肌细胞、巨噬细胞、活化的单核细胞、心肌细胞、肾小球细胞、肝细胞以及血小板、T淋巴细胞等也表达少量的TFPI. Warshawsky等^[10]研究发现TFPI主要由肝脏和肾脏清除,TFPI在体内有多种存在方式:约75%与血管内皮细胞表面的糖蛋白结合,这一部分TFPI在注射肝素后会释放进入血液循环,使血浆中TFPI浓度增加2-10倍,约20%与血浆中脂蛋白结合(3/4与低密度脂蛋白结合,1/4与高密度脂蛋白结合),血浆中游离形式的TFPI只约占总TFPI的2.5%,另有约2.5%TFPI存在于血小板中^[11].

TFPI的特征性结构是存在3个串联的Kunitz

型抑制功能域,他的氨基末端有多个羧谷氨酸,与Ca²⁺和磷脂结合有关;他的羧基末端具有多个碱性氨基酸,与肝素和脂蛋白的结合有关,并可使得TFPI结合到内皮细胞表面. 当血管壁受到损伤时,暴露出细胞因子(tissue factor, TF),后者与活化的V II因子(FV II a)结合,形成TF-FV II a,在磷脂和Ca²⁺存在的情况下迅速激活X因子(FX),生成活化的X因子(Fxa),最终形成FXa-TFPI-FV II a-TF复合体,从而灭活TF-FV II a,因此可以直接抑制凝血的起始阶段来而发挥抗凝作用^[12-16].

2 TFPI的生理意义

2.1 抑制血栓形成 TFPI是目前所知的唯一能抑制TF-FV II a复合物活性的生理性抗凝物质,在抑制血栓形成中发挥重要作用. 循环中TFPI浓度降低是发生静脉栓塞(venous thromboembolism, VTE)的危险因素. 荷兰莱顿^[17](Leiden Thrombophilia Study, LETS)的一项研究发现,当游离的TFPI水平下降10%时,深静脉血栓形成的危险性增加,比值比(odds ratio, OR)为1.7,可信区间(confidence interval, CI)为1.1-2.6;与健康对照组比较,血浆中总TFPI值降低10%时,儿童发生血栓和脑卒中的风险增加,OR值为3.8,CI为2.2-6.6. 另外,在伴有动脉或静脉血栓形成的年轻成年人群中发现肝素诱导后释放的TFPI水平较低. 122名深静脉血栓形成的患者与126名健康者的对照研究中发现,深静脉血栓形成患者体内总TFPI水平明显降低. 澳大利亚^[18](Austrian Study of Recurrent Venous Thromboembolism, AUREC)的一项前瞻性多中心研究发现,游离的TFPI水平降低,VET的复发率增加,相对危险度(relative risk, RR)为2.7,CI为1.0-7.4. 口服避孕药或者应用激素替代治疗的妇女体内TFPI的水平降低,这些人群中血栓形成的风险性增加,而TFPI的降低可能在其中发挥重要作用^[19]. 移植术或者放入的支架会破坏血管壁,使得内膜下的TF暴露,启动外源性凝血过程,易引发血栓形成,使放入支架失去作用. 体外实验发现,在支架或者植入器械表面吸附上重组TFPI(recombinant tissue factor pathway inhibitor, rTFPI)可以降低受损伤血管壁血栓形成,对涂层的密度进行调整,使其在不同血管及血流条件下发挥最佳效果,从而有效的保护植入的支架和器械^[20].

2.2 抗炎作用 TFPI通过限制凝血酶的产生而发挥抗炎作用. 由于其抗凝和抗炎活性,在临床中

■研发前沿

TFPI在血栓性疾病、DIC、炎症、休克和恶性肿瘤等方面的研究较多,但研究其在肝脏疾病中变化的文章较少. TFPI表达水平的异常与不同肝脏疾病的发生、发展密切相关.

■相关报道

Mosad等发现DIC前期和DIC期患者体内TFPI水平均升高,认为检测TF/TFPI比值、TFPI浓度,有助于对DIC做出早期诊断。

已经应用于严重感染的治疗。对狒狒静脉内输注大肠杆菌,形成败血症休克的模型,而rTFPI通过降低纤维蛋白原的消耗及白介素-6(interleukin-6, IL-6)的增长水平,减弱对细胞损害,使得对狒狒的救治成功^[21]。Van Den Boogaard等^[22]在研究在肺炎球菌肺炎的老鼠模型中发现, rTFPI联合头孢曲松钠组对减弱肺炎链球菌感染所致的血液凝固效果强于单独使用头孢曲松钠组, rTFPI可以抑制中性粒细胞在肺组织中的积聚,在未用抗生素治疗组中rTFPI还可以减低肺组织和血浆中IL-6、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、单核细胞趋化蛋白-1(monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1)和巨噬细胞炎症蛋白-2(macrophage inflammatory protein-2, MIP-2)等细胞因子和趋化因子的水平。Maroney等^[21]也发现在肺炎球菌肺炎的老鼠模型中rTFPI具有抗炎、抗凝等作用。

2.3 其他作用 Balasenthil等^[23]研究发现,胰腺癌患者体内TFPI水平明显升高,而手术切除肿瘤后,TFPI恢复到正常水平,认为TFPI水平可以作为胰腺癌的生物标志,并可作为手术后随访的预测指标。在结肠癌、胃癌以及乳腺癌中TFPI的水平均升高,其水平的高低与疾病的发展相关^[24,25]。另外,在缺血性心肌病、心肌梗死、高脂血症和糖尿病中也伴随着TFPI水平升高,TFPI与血胆固醇水平呈正相关,并可以用来衡量糖尿病患者血管病变的严重性^[8]。

3 肝脏疾病和TFPI

肝脏在原发性和继发性止血方面都发挥重要的作用^[26]。肝脏疾病患者,血液凝血因子及其抑制物、纤维蛋白溶解系统的合成和清除都受损,肝脏疾病患者在促凝因子及抗凝因子之间建立起复杂的平衡关系,但这个新的平衡很不稳定,易受到很多因素的影响,如门脉高压、内毒素血症及肾功能衰竭等,引起凝血功能异常,从而容易引发出血或血栓形成^[27-31]。

3.1 慢性肝病 慢性肝病患者,由于微血管内皮细胞损伤和持续应激,体内TFPI明显升高^[2]。IL-1、TNF- α 等可刺激单核细胞、血管内皮细胞等表达TF,使TF与TFPI的比值上调。TFPI主要由肝脏和肾脏清除,肝病患者多伴有肝功能或肾功能异常,对TFPI清除受限,TFPI半衰期延迟,在血浆中浓度升高。Bajaj等^[32]认为肝病患者存在继发性低密度脂蛋白水平降低,使得与之结合的TFPI减少,引起游离的TFPI增多。

3.2 肝硬化 肝硬化的特点是肝细胞受到持续的刺激不断再生,导致微环境中炎症反应和组织纤维化^[33]。有研究发现^[34],肝硬化患者TFPI的含量2倍增加,这与微血管持续应激及血小板聚集有关,TF过度表达,TFPI反馈性增高。但是当肝脏组织受到严重损害时,TFPI由于大量消耗而减少。肝硬化易并发出血、门静脉血栓形成(portal vein thrombosis, PVT)等,使得TFPI浓度受到众多因素的影响。

肝硬化食管静脉曲张破裂出血患者很容易并发细菌感染,出血48 h后约22%的患者存在细菌感染,而出血后7-14 d,细菌感染率会增加35%到66%^[35]。由于门体分流,使得过度繁殖的肠道细菌很容易发生易位进入血液循环,形成内毒素血症^[36]。内毒素激活单核细胞并加速其释放促炎症反应的细胞因子,如IL-1、IL-6、TNF- α 等因子水平增高。有研究应用聚合酶链反应分析TF mRNA,发现TF仅在内毒素>15 pg/L时才表达,这一实验证实内毒素能增强TF的表达,从而激活凝血,引起TFPI反馈性增高^[35]。TF-FV IIa, FXa和凝血酶及各种蛋白酶激活受体上的蛋白酶激活受体结合,发生细胞内信号传导,导致促炎症因子和化学物质增多。TFPI在炎症所致的凝血系统激活中的调节作用还不是很清楚,实验发现给予rTFPI(明显高于生理血浆浓度)可以抑制炎症所致的凝血酶的产生,提示高浓度的TFPI可以调节TF介导的凝血过程^[37]。在人的内毒素血症中, rTFPI抑制凝血活性是剂量依赖性的,一个二期临床实验的研究发现,与对照组比较, rTFPI组可以降低严重脓毒血症患者的死亡率^[12]。

PVT是肝硬化过程中一个常见并发症,肝硬化代偿期发病率为0.6%-16.0%,但是肝硬化失代偿期特别是肝癌患者发病率明显增加,大约为35%^[38]。肝硬化合并PVT的原因并不十分清楚,先天性、获得性、局部或者全身因素可以相互作用使得门静脉血流量减少,内皮系统损伤以及凝血功能紊乱从而引发血栓形成,局部因素可能是通过内皮细胞的损害来触发血栓的形成^[39-41]。腹部手术特别是门体分流和脾切除术后急性PVT的发生率在0.7%-80.0%^[42]。内毒素血症也可能通过激活凝血系统而促进PVT形成^[43]。Oksüzöglü等^[44]分别检测健康组、肝硬化组以及肝硬化合并PVT组人群中TFPI浓度,结果显示,在肝硬化Child-Pugh C级患者和肝硬化合并PVT患者TFPI水平明显降低,认为TFPI浓度在肝硬

化早期可能升高或者不变,但在晚期逐渐下降,并且TFPI浓度降低可能在肝硬化合并PVT形成中发挥重要作用.国内的研究也发现^[45],18例合并PVT组患者血浆中TFPI较无PVT组患者降低,可能机制为PVT组患者由于TF的过度表达,使TFPI大量耗竭,从而并发血栓形成.输入rTFPI可以防止或减缓血栓形成,输入肝素促进血管内皮细胞释放TFPI的抗栓作用也已经得到证实,这为肝硬化合并PVT的防治提供了新的依据.

3.3 终末期肝病 在终末期肝病患者,引起消耗性凝血功能紊乱,甚至可能发展成DIC,而外源性凝血途径在DIC中起关键作用.关于TFPI在DIC中的意义存在着争议.国内研究发现,在DIC前期TF的合成和释放增加,但TFPI浓度与TF升高并不同步,仅在DIC期升高,导致DIC前期TF/TFPI比值增高,TFPI对TF抑制作用不足,有利于DIC的发生和发展^[46].Prins等^[47]研究认为DIC患者中TFPI抗原及其活性、TFPI-FXa复合物的水平还很不确定,感染会使肝脏血流量降低,TFPI有自身的补偿性合成,使得血浆中TFPI水平上升.因此,尽管理论预期应该下降,但DIC中TFPI上升是可能的.Mosad等^[48]对144例DIC前期和32例DIC期患者体内TFPI进行研究,发现DIC前期和DIC期患者体内TFPI水平均升高,认为检测TF/TFPI比值、TFPI浓度,有助于对DIC做出早期的诊断,防止DIC的发生.凝血酶在血液中含有量高于TFPI,并于后者竞争性结合在FXa的活性部位,所以一旦FXa与FVa结合形成凝血酶原复合物,就会减弱TFPI的抑制作用.利用rTFPI来抑制TF-FV IIa的凝血过程,已经应用在DIC的各种动物模型中,在狒狒的动物模型中已经证实,rTFPI可以降低死亡率和血栓形成^[12].

4 结论

在肝脏疾病的不同发展过程中,TFPI浓度可能发生变化.血浆中TFPI水平的变化有助于推测肝病患者病情的严重程度及预后.在慢性肝病、肝硬化患者早期,肝脏微血管内皮细胞受到持续应激、感染和炎性刺激,TF过度表达,TFPI反馈性增高,但是当严重肝病或肝硬化并发PVT时,TFPI由于大量消耗而降低.rTFPI可预防肝硬化PVT形成、降低DIC的死亡率及改善炎症反应,为临床上预防和治疗肝硬化及其并发症提供新的思路.

5 参考文献

- Adams M. Tissue factor pathway inhibitor: new insights into an old inhibitor. *Semin Thromb Hemost* 2012; 38: 129-134 [PMID: 22422327 DOI: 10.1055/s-0032-1301410]
- Mannucci PM, Tripodi A. Hemostatic defects in liver and renal dysfunction. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2012; 2012: 168-173 [PMID: 23233577 DOI: 10.1182/asheducation-2012.1.168]
- Ditisheim S, Goossens N, Spahr L, Hadengue A. [Coagulation and cirrhosis: new insight]. *Rev Med Suisse* 2012; 8: 1652, 1654-1656 [PMID: 22988724]
- Saray A, Mesihovic R, Vanis N, Gornjakovic S, Prohic D. Clinical significance of haemostatic tests in chronic liver disease. *Med Arh* 2012; 66: 231-235 [PMID: 22919876 DOI: 10.5455/medarh.2012.66.231-235]
- Stavik B, Tinholt M, Sletten M, Skretting G, Sandset PM, Iversen N. TFPI α and TFPI β are expressed at the surface of breast cancer cells and inhibit TF-FVIIa activity. *J Hematol Oncol* 2013; 6: 5 [PMID: 23320987 DOI: 10.1186/1756-8722-6-5]
- Broze GJ, Girard TJ. Tissue factor pathway inhibitor: structure-function. *Front Biosci* 2012; 17: 262-280 [PMID: 22201743 DOI: 10.2741/3926]
- Girard TJ, Tuley E, Broze GJ. TFPI β is the GPI-anchored TFPI isoform on human endothelial cells and placental microsomes. *Blood* 2012; 119: 1256-1262 [PMID: 22144186 DOI: 10.1182/blood-2011-10-388512]
- Lwaleed BA, Bass PS. Tissue factor pathway inhibitor: structure, biology and involvement in disease. *J Pathol* 2006; 208: 327-339 [PMID: 16261634 DOI: 10.1002/path.1871]
- Holroyd EW, White TA, Pan S, Simari RD. Tissue factor pathway inhibitor as a multifunctional mediator of vascular structure. *Front Biosci (Elite Ed)* 2012; 4: 392-400 [PMID: 22201881]
- Warshawsky I, Bu G, Mast A, Saffitz JE, Broze GJ, Schwartz AL. The carboxy terminus of tissue factor pathway inhibitor is required for interacting with hepatoma cells in vitro and in vivo. *J Clin Invest* 1995; 95: 1773-1781 [PMID: 7706485 DOI: 10.1172/JCI117855]
- 龙江. 组织因子途径抑制物的生理意义. *中国临床研究* 2010; 23: 1145-1148
- Ott I. Inhibitors of the initiation of coagulation. *Br J Clin Pharmacol* 2011; 72: 547-552 [PMID: 21392058 DOI: 10.1111/j.1365-2125.2011.03960.x]
- Zakai NA, Lutsey PL, Folsom AR, Heckbert SR, Cushman M. Total tissue factor pathway inhibitor and venous thrombosis. The Longitudinal Investigation of Thromboembolism Etiology. *Thromb Haemost* 2010; 104: 207-212 [PMID: 20431849 DOI: 10.1160/TH09-10-0693]
- Vadivel K, Bajaj SP. Structural biology of factor VIIa/tissue factor initiated coagulation. *Front Biosci* 2012; 17: 2476-2494 [PMID: 22652793 DOI: 10.2741/4066]
- Petersen LC. Hemostatic properties of a TFPI antibody. *Thromb Res* 2012; 129 Suppl 2: S44-S45 [PMID: 22405586 DOI: 10.1016/j.thromres.2012.02.030]
- Peraramelli S, Suylen DP, Rosing J, Hackeng TM. The Kunitz 1 and Kunitz 3 domains of tissue factor pathway inhibitor are required for efficient inhibition of factor Xa. *Thromb Haemost* 2012; 108: 266-276 [PMID: 22627666 DOI: 10.1160/TH11-12-0902]
- Kasthuri RS, Glover SL, Boles J, Mackman N. Tissue factor and tissue factor pathway inhibitor as key regulators of global hemostasis: measurement of their levels in coagulation assays. *Semin Thromb*

■应用要点

血浆中TFPI水平的变化有助于推测不同肝病患者病情的严重程度及预后,为临床上预防和治疗肝硬化及并发症提供了新的思路.

■同行评价

本文针对TFPI生物学作用以及在不同肝脏疾病(慢性肝病、肝硬化和终末期肝病)中的作用进行逐一阐述,为进一步深入研究TFPI在肝脏疾病中的作用提供了较好的理论基础。

- Hemost 2010; 36: 764-771 [PMID: 20978997 DOI: 10.1055/s-0030-1265293]
- 18 Hoke M, Kyrle PA, Minar E, Bialonczyk C, Hirschl M, Schneider B, Kollars M, Weltermann A, Eichinger S. Tissue factor pathway inhibitor and the risk of recurrent venous thromboembolism. *Thromb Haemost* 2005; 94: 787-790 [PMID: 16270631]
- 19 Bladbjerg EM, Madsen JS, Kristensen SR, Abrahamson B, Brixen K, Mosekilde L, Jespersen J. Effect of long-term hormone replacement therapy on tissue factor pathway inhibitor and thrombin activatable fibrinolysis inhibitor in healthy postmenopausal women: a randomized controlled study. *J Thromb Haemost* 2003; 1: 1208-1214 [PMID: 12871321 DOI: 10.1046/j.1538-7836.2003.00281.x]
- 20 Zaman FS, Mast AE, Hall CL. Evaluating surface bound rTFPI through an in vitro model of vessel wall injury. *Thromb Res* 2011; 127: 149-153 [PMID: 21195461 DOI: 10.1016/j.thromres.2010.11.009]
- 21 Maroney SA, Mast AE. Tissue factor pathway inhibitor and bacterial infection. *J Thromb Haemost* 2011; 9: 119-121 [PMID: 21210950 DOI: 10.1111/j.1538-7836.2010.04111.x]
- 22 Van Den Boogaard FE, Brands X, Schultz MJ, Levi M, Roelofs JJ, Van 't Veer C, Van Der Poll T. Recombinant human tissue factor pathway inhibitor exerts anticoagulant, anti-inflammatory and antimicrobial effects in murine pneumococcal pneumonia. *J Thromb Haemost* 2011; 9: 122-132 [PMID: 21029363 DOI: 10.1111/j.1538-7836.2010.04089.x]
- 23 Balasenthil S, Chen N, Lott ST, Chen J, Carter J, Grizzle WE, Frazier ML, Sen S, Killary AM. A migration signature and plasma biomarker panel for pancreatic adenocarcinoma. *Cancer Prev Res (Phila)* 2011; 4: 137-149 [PMID: 21071578 DOI: 10.1158/1940-6207.CAPR-10-0025]
- 24 Stavik B, Skretting G, Olstad OK, Sletten M, Dehli Vigeland M, Sandset PM, Iversen N. TFPI alpha and beta regulate mRNAs and microRNAs involved in cancer biology and in the immune system in breast cancer cells. *PLoS One* 2012; 7: e47184 [PMID: 23071754 DOI: 10.1371/journal.pone.0047184]
- 25 Sierko E, Wojtukiewicz MZ, Zimnoch L, Kisiel W. Expression of tissue factor pathway inhibitor (TFPI) in human breast and colon cancer tissue. *Thromb Haemost* 2010; 103: 198-204 [PMID: 20062932 DOI: 10.1160/TH09-06-0416]
- 26 Reverter JC. Abnormal hemostasis tests and bleeding in chronic liver disease: are they related? Yes. *J Thromb Haemost* 2006; 4: 717-720 [PMID: 16634734 DOI: 10.1111/j.1538-7836.2006.01887.x]
- 27 Chen J, Duan ZP, Bai L, Zhao J, Ding M, Tong XY, Cong YL. [Changing characteristic of blood coagulation factors and their correlation with blood coagulation status in different hepatic diseases]. *Zhonghua Ganzhangbing Zazhi* 2012; 20: 206-210 [PMID: 22475141 DOI: 10.3760/cma.j.issn]
- 28 Kavanagh C, Shaw S, Webster CR. Coagulation in hepatobiliary disease. *J Vet Emerg Crit Care (San Antonio)* 2011; 21: 589-604 [PMID: 22316251 DOI: 10.1111/j.1476-4431.2011.00691.x]
- 29 Wicklund BM. Bleeding and clotting disorders in pediatric liver disease. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2011; 2011: 170-177 [PMID: 22160030 DOI: 10.1182/asheducation-2011.1.170]
- 30 Prelipcean CC, Fierbinteanu-Braticevici C, Drug VL, Lăcătușu C, Mihai B, Mihai C. [Liver cirrhosis-procoagulant stasis]. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi* 2011; 115: 678-685 [PMID: 22046771]
- 31 Tripodi A, Mannucci PM. The coagulopathy of chronic liver disease. *N Engl J Med* 2011; 365: 147-156 [PMID: 21751907 DOI: 10.1056/NEJM-ra1011170]
- 32 Bajaj MS, Kuppaswamy MN, Saito H, Spitzer SG, Bajaj SP. Cultured normal human hepatocytes do not synthesize lipoprotein-associated coagulation inhibitor: evidence that endothelium is the principal site of its synthesis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1990; 87: 8869-8873 [PMID: 2247459 DOI: 10.1073/pnas.87.22.8869]
- 33 Pinzani M, Rosselli M, Zuckermann M. Liver cirrhosis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2011; 25: 281-290 [PMID: 21497745 DOI: 10.1016/j.bpg.2011.02.009]
- 34 Van Thiel DH, Farr DE, Mindikoglu AL, Todo A, George MM. Recombinant human factor VIIa-induced alterations in tissue factor and thrombomodulin in patients with advanced liver cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol* 2005; 20: 882-889 [PMID: 15946135 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2005.03761.x]
- 35 Basili S, Raparelli V, Violi F. The coagulopathy of chronic liver disease: is there a causal relationship with bleeding? Yes. *Eur J Intern Med* 2010; 21: 62-64 [PMID: 20206871 DOI: 10.1016/j.ejim.2010.01.005]
- 36 Lata J, Jurankova J, Kopacova M, Vitek P. Probiotics in hepatology. *World J Gastroenterol* 2011; 17: 2890-2896 [PMID: 21734800 DOI: 10.3748/wjg.v17.i24.2890]
- 37 Levi M. The coagulant response in sepsis and inflammation. *Hamostaseologie* 2010; 30: 10-12, 14-16 [PMID: 20162247]
- 38 Dănilă M, Sporea I, Popescu A, Sirli R, Sendroiu M. The value of contrast enhanced ultrasound in the evaluation of the nature of portal vein thrombosis. *Med Ultrason* 2011; 13: 102-107 [PMID: 21655535]
- 39 Amitrano L, Guardascione MA. Management of portal vein thrombosis in cirrhotic patients. *Mediterr J Hematol Infect Dis* 2009; 1: e2009014 [PMID: 21415954 DOI: 10.4084/MJHID.2009.014]
- 40 Ponziani FR, Zocco MA, Garcovich M, D'Aversa F, Roccarina D, Gasbarrini A. What we should know about portal vein thrombosis in cirrhotic patients: a changing perspective. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 5014-5020 [PMID: 23049208 DOI: 10.3748/wjg.v18.i36.5014]
- 41 García-Gutiérrez M, Luque-Márquez R, Rodríguez-Suárez S. [Portal vein thrombosis associated with biliary tract infection]. *Gastroenterol Hepatol* 2012; 35: 644-648 [PMID: 22609347 DOI: 10.1016/j.gastrohep.2012.03.011]
- 42 Vecchio R, Cacciola E, Cacciola RR, Marchese S, Intagliata E. Portal vein thrombosis after laparoscopic and open splenectomy. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2011; 21: 71-75 [PMID: 21190480 DOI: 10.1089/lap.2010.0325]
- 43 Violi F. How to concile bleeding and thrombotic tendency in liver cirrhosis? *J Thromb Haemost* 2006; 4: 2065-2066 [PMID: 16961617 DOI: 10.1111/j.1538-7836.2006.02079.x]
- 44 Oksüzoglu G, Simsek H, Haznedaroğlu IC, Kirazli S. Tissue factor pathway inhibitor concentrations in cirrhotic patients with and without portal vein thrombosis. *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 303-306 [PMID: 9040211]
- 45 梁坚, 武灵达, 杨勤. 肝硬化患者血中组织因子途径抑制物及脂蛋白变化的研究. *临床肝胆病杂志* 2001; 17: 239-240

- 46 段朝霞, 杨林花. TF、TFPI、t-PA、PAI-1在DIC和DIC前期的检测及意义探讨. 首都医科大学学报 2008; 29: 146-148
- 47 Prins M, Schellens CJ, van Leeuwen MW, Rothuizen J, Teske E. Coagulation disorders in dogs with hepatic disease. *Vet J* 2010; 185: 163-168 [PMID: 19487141 DOI: 10.1016/j.tvjl.2009.05.009]
- 48 Mosad E, Elsayh KI, Eltayeb AA. Tissue factor pathway inhibitor and P-selectin as markers of sepsis-induced non-overt disseminated intravascular coagulopathy. *Clin Appl Thromb Hemost* 2011; 17: 80-87 [PMID: 19689998 DOI: 10.1177/1076029609344981]

编辑 田滢 电编 鲁亚静



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2013年版权归Baishideng所有

• 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), DOI: 10.11569]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, 包括原始文章、原始清样、制作文件等.

《世界华人消化杂志》从收稿到发行每一步都经过严格审查, 保证每篇文章高质量出版, 是消化病学专业人士发表学术论文首选的学术期刊之一. 为保证作者研究成果及时公布, 《世界华人消化杂志》保证每篇文章四月内完成.

隔药饼灸对功能性胃肠病肝郁脾虚模型大鼠胃肠激素及胃肠动力的影响

刘未艾, 郁保生, 常小荣, 刘密, 章海凤, 岳增辉

■背景资料

功能性胃肠病(FGIDs)是消化内科常见的疾病,该病的病因和发病机制多考虑与精神心理因素和胃肠动力障碍有关,目前西医采取对症治疗,无特效治疗方案,而灸法作为治疗FGIDs的优势病种获得满意的疗效。

刘未艾, 湖南中医药大学第二附属医院针灸脑病科 湖南省长沙市 410005

郁保生, 湖南中医药大学中医学院 湖南省长沙市 410007

常小荣, 刘密, 岳增辉, 湖南中医药大学针灸推拿学院 湖南省长沙市 410007

章海凤, 湖南中医药大学 湖南省长沙市 410007

刘未艾, 在读博士, 副主任医师, 主要从事针灸治病机制的研究。

国家973计划理论专项课题基金资助项目, No. 2009CB522904

国家自然科学基金课题基金资助项目, Nos. 81173326, 30973802

长沙市科技计划重点基金资助项目, No. K1005020-31

湖南省高校创新平台开放基金资助项目, No.12K087

高等学校博士学科点专项科研基金资助项目, No. 20124323110001

湖南省科技计划基金资助项目, No. 2011SK3095

作者贡献分布: 此课题由郁保生、常小荣与刘密设计; 动物模型制作和指标检测分析由刘未艾、章海凤及岳增辉完成; 论文写作由刘未艾与常小荣完成。

通讯作者: 郁保生, 教授, 410007, 湖南省长沙市韶山中路113号, 湖南中医药大学针灸推拿学院. ybs1955@126.com
电话: 0731-88458072

收稿日期: 2012-08-22 修回日期: 2013-01-17

接受日期: 2013-03-21 在线出版日期: 2013-04-18

Influence of herbal-cake-separated-moxibustion on gastrointestinal hormones and gastrointestinal motility in rats with functional gastrointestinal disorders and syndrome of liver stagnation and spleen deficiency

Wei-Ai Liu, Bao-Sheng Yu, Xiao-Rong Chang, Mi Liu, Hai-Feng Zhang, Zeng-Hui Yue

Wei-Ai Liu, Department of Acupuncture-Encephalopathy, the Second Affiliated Hospital of Hunan University of Traditional Chinese Medicine, Changsha 410005, Hunan Province, China

Bao-Sheng Yu, the College of Traditional Chinese Medicine, Hunan University of TCM, Changsha 410007, Hunan Province, China

Xiao-Rong Chang, Mi Liu, Zeng-Hui Yue, College of Acu-moxibustion and Massage, Hunan University of Traditional Chinese Medicine, Changsha 410007, Hunan Province, China

Hai-Feng Zhang, Hunan University of Traditional Chinese Medicine, Changsha 410007, Hunan Province, China

Supported by: the National Key Basic Research Program ("973" Program), No. 2009CB52290; the National Natural Science Foundation of China, Nos. 81173326 and 30973802; the Key Science and Technology Program of

Changsha, No. K1005020-31; the Hunan Provincial Colleges and Universities Innovation Platform Open Fund Project, No. 12K087; the Higher School Specialized Research Fund for the Doctoral Program, No. 20124323110001; the Hunan Science and Technology Program, No. 2011SK3095

Correspondence to: Bao-Sheng Yu, Professor, College of Traditional Chinese Medicine, Hunan University of TCM, 113 Shaoshan Middle Road, Changsha 410007, Hunan Province, China. ybs1955@126.com

Received: 2012-08-22 Revised: 2013-01-17

Accepted: 2013-03-21 Published online: 2013-04-18

Abstract

AIM: To observe the influence of herbal-cake-separated moxibustion on gastric emptying, small intestinal transition and gastrointestinal hormones in rats with functional gastrointestinal disorders due to syndrome of liver stagnation and spleen deficiency and to explore the possible mechanism underlying the therapeutic effects of herbal-cake-separated-moxibustion against functional gastrointestinal disorders.

METHODS: Sixty SD rats were randomly and equally divided into five groups: blank group, model group, herbal-cake-separated-moxibustion group, Xiaoyaosan group and domperidone group. Except for the blank group, the other four groups underwent modeling by applying chronic restraint stress + excessive fatigue + irregular food for 21 consecutive days. The herbal-cake-separated-moxibustion group underwent herbal cake separated moxibustion for 14 d, while the Xiaoyaosan group and domperidone group were given Xiaoyaosan and domperidone by gavage for the same duration, respectively. At the end of the experiment, gastric emptying rate and small intestinal transit rate were determined, and serum levels of motilin (MTL), gastrin (GAS) and vasoactive intestinal peptide (VIP) were measured by enzyme-linked immunosorbent assay.

RESULTS: Serum VIP level and gastric emptying rate were significantly lower in the herbal-cake-separated-moxibustion group, Xiaoyaosan group and domperidone group than in the mod-

■同行评议者

郑培永, 副教授, 上海中医药大学脾胃病研究所, 上海中医药大学附属龙华医院消化内科

el group (VIP: 155.71 pg/mL \pm 14.66 pg/mL, 151.79 pg/mL \pm 11.46 pg/mL, 147.03 pg/mL \pm 22.16 pg/mL vs 170.55 pg/mL \pm 16.83 pg/mL, all $P < 0.05$ or 0.01 ; gastric residual rate: 31.13% \pm 16.62%, 35.55% \pm 15.54%, 30.79% \pm 12.03% vs 49.83% \pm 11.25%, all $P < 0.01$), while serum levels of MTL and GAS and small intestinal transit rate were significantly higher in the three treatment groups than in the model group (MTL: 475.78 pg/mL \pm 77.27 pg/mL, 458.24 pg/mL \pm 63.02 pg/mL, 453.95 pg/mL \pm 54.04 pg/mL vs 397.93 pg/mL \pm 48.77 pg/mL, all $P < 0.05$ or 0.01 ; GAS: 67.12 pg/mL \pm 9.08 pg/mL, 67.15 pg/mL \pm 8.75 pg/mL, 64.57 pg/mL \pm 8.68 pg/mL vs 57.34 pg/mL \pm 3.39 pg/mL, all $P < 0.01$; small intestinal transit rate: 60.19% \pm 6.99%, 60.55% \pm 7.92%, 62.04% \pm 6.50% vs 51.78% \pm 5.57%, all $P < 0.01$). There were no significant differences in the above parameters among the three groups (all $P > 0.05$).

CONCLUSION: Herbal cake-separated-moxibustion can promote gastric emptying and small intestinal transit possibly by increasing serum levels of MTL and GAS and reducing serum level of VIP.

© 2013 Baishideng. All rights reserved.

Key Words: Herbal-cake-separated-moxibustion; Functional gastrointestinal disorders; Motilin; Gastrin; Vasoactive intestinal peptide; Gastric emptying; Small intestinal transit

Liu WA, Yu BS, Chang XR, Liu M, Zhang HF, Yue ZH. Influence of herbal-cake-separated-moxibustion on gastrointestinal hormones and gastrointestinal motility in rats with functional gastrointestinal disorders and syndrome of liver stagnation and spleen deficiency. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2013; 21(11): 1002-1007 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/1002.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i11.1002>

摘要

目的: 观察隔药饼灸对功能性胃肠病(functional gastrointestinal disorders, FGIDs)肝郁脾虚模型大鼠胃肠激素及胃肠动力的影响, 探讨隔药饼灸治疗FGIDs的可能作用机制。

方法: 将60只SD大鼠随机分为空白组、模型组、隔药饼灸组、逍遥散组和多潘立酮组5组, 每组12只, 除空白组外其余4组采用复合病因造模法(慢性束缚应激+过度疲劳+饮食失节)造模, 连续21 d; 再按被试因素施加方法每天进行隔药饼灸和逍遥散、多潘立酮灌胃14 d。实验结束后观测大鼠胃排空率、小肠推

进率, 取血清用ELISA法检测胃动素(motilin, MTL)、胃泌素(gastrin, Gas)和血管活性相关肠肽(vasoactive intestinal peptide, VIP)的水平。

结果: 隔药饼灸组、逍遥散组与多潘立酮组大鼠MTL、GAS和小肠推进率明显高于模型组, VIP含量和胃残留率明显低于模型组, 差异均有高度统计学意义(MTL含量475.78 pg/mL \pm 77.27 pg/mL, 458.24 pg/mL \pm 63.02 pg/mL, 453.95 pg/mL \pm 54.04 pg/mL vs 397.93 pg/mL \pm 48.77 pg/mL, $P < 0.05$ or $P < 0.01$, GAS含量67.12 pg/mL \pm 9.08 pg/mL, 67.15 pg/mL \pm 8.75 pg/mL, 64.57 pg/mL \pm 8.68 pg/mL vs 57.34 pg/mL \pm 3.39 pg/mL, $P < 0.01$, 小肠推进率60.19% \pm 6.99%, 60.55% \pm 7.92%, 62.04% \pm 6.50% vs 51.78% \pm 5.57%, $P < 0.01$, VIP含量155.71 pg/mL \pm 14.66 pg/mL, 151.79 pg/mL \pm 11.46 pg/mL, 147.03 pg/mL \pm 22.16 pg/mL vs 170.55 pg/mL \pm 16.83 pg/mL, $P < 0.05$ or $P < 0.01$, 胃残留率31.13% \pm 16.62%, 35.55% \pm 15.54%, 30.79% \pm 12.03% vs 49.83% \pm 11.25%, $P < 0.01$), 但3组间比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。

结论: 隔药饼灸组能和逍遥散组、多潘立酮组一样通过升高血清中MTL和GAS, 降低VIP的水平从而达到促进胃排空和小肠推进的作用, 这可能是其作用机制之一。

© 2013年版权归Baishideng所有。

关键词: 隔药饼灸; 功能性胃肠病; 胃动素; 胃泌素; 血管活性相关肠肽; 胃排空; 小肠推进

核心提示: 隔药饼灸能和逍遥散组与多潘立酮一样, 通过升高血清中胃动素和胃泌素, 降低血管活性相关肠肽的水平从而达到促进胃排空和小肠推进的作用, 为临床应用隔药饼灸治疗功能性胃肠病肝郁脾虚提供了理论和实验依据。

刘未艾, 郁保生, 常小荣, 刘密, 章海凤, 岳增辉. 隔药饼灸对功能性胃肠病肝郁脾虚模型大鼠胃肠激素及胃肠动力的影响. *世界华人消化杂志* 2013; 21(11): 1002-1007 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/1002.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i11.1002>

0 引言

功能性胃肠病(functional gastrointestinal disorders, FGIDs)是指具有腹胀、腹痛、腹泻及便秘等消化系症状, 但缺乏器质性疾病(如胃炎、肠炎等)或其他证据的一组疾病。流行病学调查显

■ 研发前沿

目前针对灸法治疗FGIDs的临床研究较多, 通过动物实验研究其机制的报道较少, 因此对灸法的疗效缺少客观公认的评价。

■相关报道

近年来许多学者认为胃肠动力障碍是FGIDs的主要病理基础, 精神心理因素参与被认为在此类疾病发生和发展中起重要作用, 并与胃肠动力障碍相关。胡淑娟等证实了FD胃排空延长与胃动素(MTL)分泌下降有关, 其促进胃肠动力的作用机制可能是通过刺激胃窦部及十二指肠胃动素分泌细胞, 促进MTL的分泌, 提高大鼠血浆中MTL含量实现的。

示FGIDs发病率高, 已成为困扰人们生活及工作的一大疾病^[1-3]。目前认为FGIDs是一种生物-心理-社会病证, 其病因复杂繁多, 发病机制多与胃肠运动障碍、内脏敏感性增高、黏膜免疫和炎症反应、脑肠轴异常及精神-心理社会因素等有关, 而精神心理因素参与被认为在此类疾病发生和发展中起重要作用^[4]。研究发现, 心理精神因素与FGIDs胃肠动力障碍相关, 许多FGIDs胃肠动力障碍患者伴有焦虑、抑郁等心理变异表现^[5]。FGIDs是针灸临床的优势病种。针灸疗法以其适应症广、早期起效迅速、远期疗效稳定、多途径调节、双向平衡调节、心身共治、总有效率高优势广泛而有效地运用于功能性胃肠疾病的防治^[6,7]。本课题采用隔药饼灸, 以FGIDs肝郁脾虚证大鼠为受试对象, 以多潘立酮及逍遥散为对照, 观察隔药饼灸对胃肠激素和胃肠动力的影响, 从而探讨隔药饼灸治疗FGIDs肝郁脾虚证可能的作用机制。

1 材料和方法

1.1 材料 健康SD大鼠60只, 雌雄各半, 体质量200-250 g, 湖南中医药大学动物实验中心提供(动物合格证号: SCXK<湘>2009-0004)。饲养温度20℃-25℃, 相对湿度50%-70%。多潘立酮(片剂, 10 mg/片)(西安杨森制药有限公司, 国药准字号: H10910003, 批号: 120117119); 胃动素(motilin, MTL)、胃泌素(gastrin, Gas)、血管活性相关肽(vasoactive intestinal peptide, VIP)酶联免疫分析试剂盒(南京建成科技有限公司提供); PW-960多功能全自动酶标洗板机(深圳汇松科技有限公司); MB酶标仪(深圳汇松科技有限公司); AUE-210电子分析天平(长沙湘仪天平仪器厂); 中药饮片(购自湖南中医药大学第二附属医院中药房); 神灸300灸艾炷(型号: 东方一型, 批号20100812)。

1.2 方法

1.2.1 逍遥散水煎剂制备: 按柴胡: 当归: 白芍: 白术: 茯苓: 甘草: 薄荷: 姜以2: 2: 2: 2: 2: 1: 1: 1比例配方。药材购自湖南中医药大学第二附属医院中药房。先将饮片(薄荷除外)以蒸馏水浸泡1 h, 后以武火急煎至沸腾, 再以文火煎煮2 h, 于起锅前10 min放入薄荷, 取汁后以4层纱布过滤; 药渣再加蒸馏水文火煎煮1 h, 过滤取汁。两次药汁合并, 将药液浓缩至含生药2 g/mL(相当于人的等效剂量的4倍), 置4℃冰箱保存备用^[8]。

1.2.2 多潘立酮溶液的制备: 根据成人30 mg/d的用量换算成大鼠等效剂量, 动物药量 = 成人剂量 × 0.018(200 g大鼠与70 kg成人体表面积比), 将多潘立酮片研成细粉末, 溶于蒸馏水中, 溶液浓度为0.27 mg/mL, 大鼠按2.7 mg/kg剂量给予灌胃, 灌胃容积为1 mL/100 g体质量, 用时充分摇匀。

1.2.3 营养性半固体糊的制备^[9]: 取10 g羧甲基纤维素钠, 溶于250 mL蒸馏水中, 分别加入16 g奶粉, 8 g糖, 8 g淀粉和2 g活性炭末, 搅拌均匀, 配制成300 mL约300 g的黑色半固体糊状物。冰箱冷藏, 用时恢复至室温。

1.2.4 造模方法: 参照岳利峰方法造模^[10], 采用慢性束缚应激+过度疲劳+饮食失节的方法, 在此基础上加夹尾30 min、摇晃5 min, 实验前全部动物进行预游泳, 剔除游泳时间<10 min、>20 min的大鼠。造模: 造模大鼠于每天上午8:00置于束缚盒中限制3 h, 同时夹尾30 min、摇晃5 min, 下午2:00置于盛有温水22℃±1℃的大塑料桶中游泳10 min。隔日喂食(隔日禁食, 隔日足量给食), 连续3 wk。

1.2.5 动物分组及处理: 将60只SD大鼠按随机数字表法随机分为空白组、模型组、隔药饼灸组、逍遥散组和多潘立酮组5组, 每组12只。除空白组正常饲养外, 其余4组均采用复合病因造模法(慢性束缚应激+过度疲劳+饮食失节+夹尾+摇晃)造模, 连续21 d, 后再按被试因素施加方法分组处理: 空白组正常饲养, 不做任何处理; 模型组行捆绑束缚30 min, 并灌服生理盐水, 灌胃容积均为1 mL/100 g体质量(下同); 隔药饼灸组行隔药饼灸30 min, 并灌服生理盐水; 逍遥散组行捆绑束缚30 min, 灌服逍遥散; 多潘立酮组行捆绑束缚30 min, 灌服多潘立酮, 共14 d。

1.2.6 施灸方法: 选穴: I组: 肝俞、脾俞、足三里; II组: 章门、期门、中脘。取穴定位: 参照新世纪全国高等中医院校规划教材《实验针灸学》^[11]及华兴邦的大鼠穴位图谱^[12]。艾炷: 选用苏州东方艾绒厂生产的“神灸300灸”艾炷。隔药饼的药物组成及药饼制作: 将柴胡、茯苓、白术、白芍、陈皮、防风各等份碎成粉末, 加促透剂后用醋调匀成糊状, 通过自制的艾灸底座模具捏压成厚约2 mm, 直径为1.0 cm±0.2 cm的药饼。隔药饼灸法: 将大鼠捆绑束缚于鼠板上, 取穴定位剪毛后, 用细绳将已经做好药饼的底座固定在穴位上, 然后将直径为0.5 cm±0.2 cm的艾炷放在药饼上, 点燃施灸, 待艾炷燃完且余热散尽后, 再换另一壮, 每穴连续灸4-5壮(约

30 min), 1次/d, I组、II组穴位隔日交替施灸, 连续治疗2 wk.

1.2.7 标本的采集与处理: 实验结束后, 禁食24 h, 以20%乌拉坦4 mL/kg腹腔内注射麻醉, 予腹主动脉采血, 常温放置2-3 h, 4 °C 3 000 r/min, 离心15 min, 取上清液, -20 °C保存待测.

1.2.8 观察指标及方法: (1)一般状态观察: 每日仔细观察大鼠的精神状态、姿势、皮毛色泽、活动度、对束缚的反应性、眼裂黏膜色泽、耳郭色泽以及粪便等全身情况; (2)胃肠激素测定: 参照试剂盒步骤用ELISA法检测血清中MTL、GAS、VIP的浓度; (3)胃排空率, 小肠推进率的测定^[9]: 实验结束后, 各组大鼠禁食24 h, 每只大鼠按1 mL/100 g灌胃容积灌服营养性半固体糊, 30 min后麻醉取血, 处死动物, 打开腹腔, 分离肠胃, 结扎胃贲门和幽门, 取胃, 用滤纸吸干后称全质量(M1), 然后沿胃大弯剪开胃体, 用生理盐水洗去胃内容物后, 拭干, 称净质量(M2). 以胃全重和胃净重之差为胃内残留物质量, 计算胃内残留物所占灌半固体米糊的重量百分比为胃内残留率. 胃残留率(%) = 100(M1-M2)/营养性半固体糊的质量; 同时迅速取出小肠, 轻轻剥离后直铺于试验台白纸上, 不牵扯, 用直尺测量幽门至回盲肠部全长(L1)及幽门至黑色半固体糊前沿的距离(L2). 以幽门至黑色半固体糊前沿的距离占幽门至回盲部全长的百分率为小肠推进率. 小肠推进率(%) = 100L2/L1.

统计学处理 用SPSS16.0软件进行处理. 全部计量资料用样本含量(*n*)、mean±SD表示, 所有数据都进行正态性和方差齐性检验. 满足正态性者, 多组计量资料采用单因素方差分析(One-Way ANOVA), 方差齐时选择LSD法, 方差不齐时选择Dunnett T3法; 不满足正态性时选择秩和检验. 以 $P<0.05$ 为有显著性差异.

2 结果

2.1 各组大鼠一般状态观察情况比较 实验前, 各组大鼠精神状态良好、活泼好动、皮毛光泽、耳郭呈淡粉色、球形粪便且干稀适中. 造模后各组大鼠神态倦怠、烦躁、毛发枯黄散乱无光泽、胡须下垂、耳郭色淡、吱吱细叫, 扎堆或蛰伏在角落、多数弓背静卧少动、大便多稀溏. 经治疗两周后隔药饼灸组、逍遥散组和多潘立酮组大鼠精神状态均较前好转, 大鼠活动较前增多、毛发整洁、粪便转干.

2.2 各组大鼠血清中MTL、GAS、VIP水平比较

与空白组相比, 模型组大鼠的血清MTL和GAS含量明显降低, VIP含量明显升高, 差异有高度统计学意义($P<0.05$ 或 $P<0.01$)(表1), 说明造模后各组大鼠MTL、GAS含量降低, VIP含量升高; 与模型组相比, 隔药饼灸组、逍遥散组与多潘立酮组大鼠MTL、GAS明显升高, VIP含量明显降低, 差异均有高度统计学意义($P<0.05$ 或 $P<0.01$), 3组间比较差异无统计学意义. 说明经2 wk治疗后, 隔药饼灸组能和逍遥散组、多潘立酮组一样升高血清中MTL和GAS的含量, 降低了VIP含量.

2.3 各组大鼠胃内残留率和小肠推进率比较 与空白组相比, 模型组大鼠的胃内残留率明显升高, 小肠推进率明显下降, 差异有统计学意义($P<0.05$ 或 $P<0.01$)(表2), 说明造模后各组大鼠胃排空时间延长, 小肠推进功能缓慢; 与模型组相比, 隔药饼灸组、逍遥散组和多潘立酮组大鼠胃内残留率明显下降, 小肠推进率明显升高, 差异均有统计学意义($P<0.01$). 但3组间比较差异无统计学意义. 说明经2 wk治疗后隔药饼灸能和逍遥散、多潘立酮一样促进胃的排空和小肠的推进功能.

3 讨论

FGIDs是以消化系动力与内脏感觉异常为主要病理生理特征, 并有多种症状重叠、多变或相互转换以及反复发作、较难治愈等特点. FGIDs的发病机制复杂, 与多种致病因素相关, 胃肠动力学障碍为其主要病理生理基础^[13], 2002年, 世界胃肠病学大会提出了心因性动力病这一全新概念, 从神经胃肠病学角度将与身心疾病相关的情感综合征归入此范畴, 如抑郁、焦虑、疑心病和应激诱发疾病, 再次强调了心理因素在胃肠疾病发病机制中的重要作用. 例如, 当人们出现情绪异常或心理障碍时, 消化系可出现对各种生理性或非生理性刺激高度敏感, 疼痛阈值下降, 消化系神经-内分泌功能失调, 胃肠道功能紊乱, 从而产生功能性胃肠疾病, 而功能性胃肠病的症状又可影响人们的情绪异常或心理障碍, 从而加重胃肠道疾患.

祖国医学中没有功能性胃肠病的病名, 而将其归属于“胃脘痛”、“嘈杂”、“痞满”、“反酸”、“呕吐”、“泄泻”、“便秘”、“梅核气”等范畴, 认为肝郁脾虚, 肝旺乘脾, 升降失常, 乃病机之关键. 通过借鉴《实验动物学》对动物采取妨碍其自由活动的措施, 使其

■创新盘点

本实验从FGIDs与精神心理因素的关系出发, 以FGIDs肝郁脾虚模型大鼠为受试对象, 探讨隔药饼灸治疗FGIDs肝郁脾虚证可能的作用机制.

■同行评价

本文设计合理, 方法详细, 结果可信, 语言流畅, 具有一定指导意义。

表 1 各组大鼠血清中胃动素、胃泌素、血管活性相关肠肽水平比较 ($n = 12$, mean \pm SD, pg/mL)

分组	胃动素	胃泌素	血管活性相关肠肽
空白组	454.69 \pm 71.58	64.61 \pm 9.57	142.53 \pm 16.83
模型组	397.93 \pm 48.77 ^a	57.34 \pm 3.39 ^a	170.55 \pm 16.83 ^b
隔药饼灸组	475.78 \pm 77.27 ^d	67.12 \pm 9.08 ^d	155.71 \pm 14.66 ^c
逍遥散组	458.24 \pm 63.02 ^c	67.15 \pm 8.75 ^d	151.79 \pm 11.46 ^d
多潘立酮组	453.95 \pm 54.04 ^c	64.57 \pm 8.68 ^d	147.03 \pm 22.16 ^d

^a $P < 0.05$, ^b $P < 0.01$ vs 空白组; ^c $P < 0.05$, ^d $P < 0.01$ vs 模型组。

表 2 各组大鼠胃内残留率和小肠推进率比较 ($n = 12$, mean \pm SD, %)

分组	胃内残留率	小肠推进率
空白组	37.16 \pm 11.72	63.10 \pm 9.44
模型组	49.83 \pm 11.25 ^a	51.78 \pm 5.57 ^b
隔药饼灸组	31.13 \pm 16.62 ^d	60.19 \pm 6.99 ^d
逍遥散组	35.55 \pm 15.54 ^d	60.55 \pm 7.92 ^d
多潘立酮组	30.79 \pm 12.03 ^d	62.04 \pm 6.50 ^d

^a $P < 0.05$, ^b $P < 0.01$ vs 空白组; ^d $P < 0.01$ vs 模型组。

正常生存本能受阻且不能表达, 有可能形成“郁怒”^[14]。我们参照岳利峰方法利用慢性束缚应激+过度疲劳+饮食失节+夹尾+摇晃方法成功复制了大鼠肝郁脾虚证模型, 模拟肝郁日久, 木郁乘土, 肝郁脾虚的病理演变过程。在选方方面, 从疏肝健脾入手, 通过柴胡疏肝理气, 茯苓健脾止泻, 白术燥湿健脾, 白芍养血泻肝, 陈皮理气醒脾, 防风散肝舒脾, 六药相配, 共达补脾土而泻肝木, 调气机以止痛泻之功。在选穴方面, 取肝之背俞穴肝俞和募穴期门以疏肝理气解郁; 脾之背俞穴脾俞和募穴章门以健脾益气和胃, 升清降浊; 足阳明胃经下合穴、合穴足三里及腑会中脘调理脾胃; 诸穴合用共奏疏肝解郁、健脾和胃、调理气机、祛湿止泻之功, 从而使痛消泻止。

MTL其生理功能是促进消化系运动, 加速胃排空, 对胃肠运动尤其对消化间期移行复合运动有重要调节作用。胡淑娟等^[15]证实了FD胃排空延长与MTL分泌下降有关, 其促进胃肠动力的作用机制可能是通过刺激胃窦部及十二指肠胃动素分泌细胞, 促进MTL的分泌, 提高大鼠血浆中MTL含量实现的^[16]。GAS主要生物学活性是促进胃酸、胃蛋白酶分泌, 促进胃肠道黏膜生长, 使胃窦和幽门括约肌收缩, 延缓胃排空。凌江红等^[17]研究提示脑肠神经内分泌网络中外周胃泌素水平减低可能是实验性FD的主要病理

学特征之一, 通过提高FD患者血清中GAS可改善胃肠动力^[18]。实验研究发现促胃动力作用机制与GAS分泌增加, 增强迷走神经对胃肠平滑肌的兴奋作用有关^[19]。VIP具有强大的抑制胃肠道平滑肌和括约肌的作用, 可抑制胃蠕动和胆囊收缩, 但可促进肠蠕动和肠分泌, 抑制肠液的吸收。有学者^[20,21]证实IBS模型大鼠体内存在VIP水平升高的病理状态, VIP分泌异常可能致使胃肠道动力和分泌功能紊乱, 从而使分泌物过多, 运动规律性改变, 肠道对外来刺激敏感性增强, 因而导致了腹痛腹泻等临床症状。

本实验结果显示, 模型大鼠MTL和GAS含量下降, VIP含量升高^[22,23], 胃排空及小肠推进明显减慢^[24], 与正常组比较 $P < 0.05$, 与文献报道一致。说明FGIDs发病与胃肠激素分泌失调和胃肠动力障碍有一定的关系, 经过2 wk治疗后, 隔药饼灸组和逍遥散组、多潘立酮组一样使血清中MTL、GAS含量和小肠推进率明显升高, VIP含量和胃内残留率明显下降, 差异无统计学意义。这为临床上应用隔药饼灸治疗功能性胃肠病提供了一定的理论和实验依据。隔药饼灸可能是通过艾灸的温热效应、影响经络穴位的低电阻特性, 增加穴位的生物电流, 放大和发挥穴位的特殊功能, 再结合药物的渗透和透皮吸收等综合协调作用来通其经脉、调整气血, 使阴阳归于相对平衡, 脏腑功能趋于调和, 从而达到疏肝理气, 健脾和胃之功, 其通过调节神经内分泌系统, 以纠正异常的胃肠道相关脑肠肽表达, 通过增加血清中MTL、GAS和降低VIP的含量, 以促进胃的排空和小肠的推进, 使消化系运动恢复正常, 这可能是隔药饼灸治疗FGIDs的作用机制之一。但其具体是通过哪条调节通路而实现的有待于进一步实验探讨。

4 参考文献

- 1 Koloski NA, Talley NJ, Boyce PM. Epidemiology

- and health care seeking in the functional GI disorders: a population-based study. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 2290-2299 [PMID: 12358247]
- 2 柯美云, 张艳丽. 重视心理因素与功能性胃肠疾病关系的研究. *诊断学理论与实践* 2006; 5: 1-2
 - 3 Corazziari E. Definition and epidemiology of functional gastrointestinal disorders. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2004; 18: 613-631 [PMID: 15324703 DOI: 10.1016/j.bpg.2004.04.012]
 - 4 汪建伟, 金颖慧, 齐德英, 胥风华, 赵文静. 痛泻要方对脑肠肽含量的作用与脑-肠轴调控相关性的实验研究. *中医药信息* 2011; 28: 15-17
 - 5 汤凯捷, 张江春, 时昭红, 石拓, 姚小珠, 刘怡. 心理护理对功能性消化不良患者胃肠动力的影响. *中华现代护理杂志* 2008; 14: 3441-3443
 - 6 李文波, 刘诗. 针刺疗法治疗功能性肠疾病的研究进展. *世界华人消化杂志* 2006; 14: 197-200
 - 7 许冠荪, 申国明, 方正清, 刘自兵, 徐颖, 张荣军. 针灸防治功能性胃肠病进展. *基础医学与临床* 2003; 23(增刊): 36-37
 - 8 敖海清, 孙琪, 富文俊, 王文竹, 徐志伟. 逍遥散对慢性应激状态下大鼠海马神经细胞内糖皮质激素受体表达的影响. *中医药学报* 2010; 38: 58-62
 - 9 邢建峰, 封卫毅, 侯家玉. 小鼠胃排空及小肠推进实验方法的探讨. *北京中医药大学学报* 2003; 26: 50-52
 - 10 岳利峰, 丁杰, 陈家旭, 岳广欣, 梁媛, 霍素坤, 李晶晶. 肝郁脾虚证大鼠模型的建立与评价. *北京中医药大学学报* 2008; 31: 394-399
 - 11 李忠仁. *实验针灸学*. 北京: 中国中医药出版社, 2003: 314-319
 - 12 华兴邦, 李辞蓉, 周浩良, 宋大鲁, 胡元亮. 大鼠穴位图谱的研制. *实验动物与动物实验* 1991; 31: 1-3
 - 13 刘新光. 功能性消化不良与胃肠动力异常. *中华消化杂志* 2002; 22: 44
 - 14 乔明琦, 张惠云, 陈雨振, 韩秀珍, 姚泽贤, 刘长华, 宋承木. 肝郁证动物模型研究的理论思考. *中国医药学报* 1997; 32: 43
 - 15 胡淑娟, 王小娟, 郭璇, 肖麟, 谭华梁. 舒胃汤对功能性消化不良大鼠Cajal间质细胞、胃动素表达的影响. *中国实验方剂学杂志* 2011; 17: 170-173
 - 16 陈苏宁, 梁靓靓, 史业东. 胃痛消痞方对脾胃虚寒型功能性消化不良大鼠胃肠动力和胃动素的影响. *世界华人消化杂志* 2010; 18: 699-702
 - 17 凌江红, 韦连明, 张钰琴, 王道刚, 梁纲, 陈业强, 刘耀利, 李勇杰. 疏肝理气法对功能性消化不良大鼠下丘脑胃血浆胃泌素的影响. *辽宁中医杂志* 2009; 36: 1812-1813
 - 18 史业东, 梁靓靓, 陈苏宁. 胃痛消痞方加减对功能性消化不良大鼠一氧化氮和胃泌素影响的实验研究. *实用药物与临床* 2010; 13: 86-88
 - 19 孙旭娟, 李卫平, 战丽彬, 白长川, 周琴, 李楠. “和胃饮”合剂对功能性消化不良大鼠胃肠激素的影响. *大连医科大学学报* 2009; 31: 287-290
 - 20 李冬华, 李春森, 李伍善, 邹志东, 张炎. 痛泻要方对肠易激综合征模型大鼠血管活性肠肽的影响. *时珍国医国药* 2007; 18: 2098-2097
 - 21 杨淑萍, 胡运莲, 刘俊琼. 易激胶囊对腹泻型肠易激综合征模型大鼠血管活性肠肽和肥大细胞表达的影响. *湖北中医药大学学报* 2011; 13: 14-16
 - 22 胡学军, 黄德平, 邓时贵. 健脾理气方对功能性消化不良大鼠胃肠运动功能及胃动素、胃泌素的影响. *中国实验方剂学杂志* 2011; 17: 214-217
 - 23 王德山, 王艳杰, 李任锋, 刘旭东, 刘慧慧, 柴继严. 眼针对肠易激综合征模型大鼠结肠组织血管活性肠肽表达的影响. *时珍国医国药* 2011; 22: 2794-2796
 - 24 祝捷. 半夏泻心汤对功能性消化不良大鼠胃排空及血浆胃动素的影响. *中华中医药杂志* 2005; 25: 335-337

编辑 田滢 电编 鲁亚静



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2013年版权归Baishideng所有

• 消息 •

《世界华人消化杂志》于 2012-12-26 获得 RCCSE 中国权威学术期刊 (A+) 称号

本刊讯 《世界华人消化杂志》在第三届中国学术期刊评价中被武汉大学中国科学评价研究中心(RCCSE)评为“RCCSE中国权威学术期刊(A+)”。本次共有6 448种中文学术期刊参与评价, 计算出各刊的最终得分, 并将期刊最终得分按照从高到低依次排列, 按照期刊在学科领域中的得分划分到A+、A、A-、B+、B、C级6个排名等级范围. 其中A+(权威期刊)取前5%; A(核心期刊)取前5%-20%; A-(扩展核心期刊)取前20%-30%; B+(准核心期刊)取前30%-50%; B(一般期刊)取前50%-80%; C(较差期刊)为80%-100%。

DHA联合去甲斑蝥素对人胃癌细胞BGC-823增殖及凋亡的影响

王晨宇, 李 猛, 王天阳, 闫启超, 康建省

■背景资料

ω-3系多不饱和脂肪酸, 可预防和治疗不同种类的癌症, 并呈现相同或不同的作用机制。然而二十二碳六烯酸(DHA)抗癌机制可能与肿瘤细胞膜脂质化、阻断肿瘤血管形成有关, 但大多数结果表明DHA具有较强的抗肿瘤作用。

王晨宇, 康建省, 河北医科大学第二医院微创外科 河北省石家庄市 050000

李 猛, 河北医科大学第二医院肛肠外科 河北省石家庄市 050000

王天阳, 河北医科大学第二医院肝胆外科 河北省石家庄市 050000

闫启超, 河北医科大学第二医院神经外科 河北省石家庄市 050000

王晨宇, 在读硕士, 主要从事普通外科及腹腔镜的研究。

作者贡献分布: 此课题由王晨宇与李猛设计; 研究过程由王晨宇操作完成; 研究所用新试剂及分析工具由王天阳提供; 数据分析由闫启超完成; 本论文写作由王晨宇与康建省完成。

通讯作者: 康建省, 教授, 主任医师, 050000, 河北省石家庄市和平东路215号, 河北医科大学第二医院微创外科。

kangjiansheng86@yahoo.com.cn

电话: 0311-66003995

收稿日期: 2013-02-25 修回日期: 2013-03-20

接受日期: 2013-03-29 在线出版日期: 2013-04-18

DHA combined with norcantharidin inhibits cell growth and promotes apoptosis in human gastric cancer cell line BGC-823

Chen-Yu Wang, Meng Li, Tian-Yang Wang,
Qi-Chao Yan, Jian-Sheng Kang

Chen-Yu Wang, Jian-Sheng Kang, Department of Minimally Invasive Surgery, the Second Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050000, Hebei Province, China

Meng Li, Department of Intestinal Surgery, the Second Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050000, Hebei Province, China

Tian-Yang Wang, Department of Hepatobiliary Surgery, the Second Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050000, Hebei Province, China

Qi-Chao Yan, Department of Neurosurgery, the Second Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050000, Hebei Province, China

Correspondence to: Jian-Sheng Kang, Professor, Chief Physician, Department of Minimally Invasive Surgery, the Second Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050000, Hebei Province, China. kangjiansheng86@yahoo.com.cn

Received: 2013-02-25 Revised: 2013-03-20

Accepted: 2013-03-29 Published online: 2013-04-18

Abstract

AIM: To investigate the synergistic effect of docosahexaenoic acid (DHA) and norcantharidin

on cell growth and apoptosis in human gastric cancer cell line BGC-823 *in vitro*.

METHODS: BGC-823 cells were stained with NADH enzyme and acridine orange to observe their morphology under a microscope before and after treatment with DHA and norcantharidin. MTT assay and flow cytometry were used to measure cell proliferation and apoptosis, respectively.

RESULTS: Treatment with DHA and norcantharidin significantly reduced BGC-823 cell survival. After NADH enzyme and acridine orange staining, apoptotic cells were visible. Bcl-2 protein expression was significantly decreased. The percentage of cells at G₂/M phase and S phase was significantly decreased, whereas that of cells at G₀/G₁ phase was increased.

CONCLUSION: Treatment with DHA and norcantharidin synergistically inhibits cell proliferation and promotes apoptosis in human gastric cancer cell line BGC-823.

© 2013 Baishideng. All rights reserved.

Key Words: Docosahexaenoic acid; Norcantharidin; BGC-823; Bcl-2

Wang CY, Li M, Wang TY, Yan QC, Kang JS. DHA combined with norcantharidin inhibits cell growth and promotes apoptosis in human gastric cancer cell line BGC-823. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2013; 21(11): 1008-1013 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/1008.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i11.1008>

摘要

目的: 研究二十二碳六烯酸(docosahexaenoic acid, DHA)联合去甲斑蝥素体外抗胃癌细胞的作用。

方法: 以人胃癌细胞BGC-823为模型, 利用NADH酶染色、吖啶橙染色显微镜观察人胃

■同行评议者

唐世刚, 教授, 湖南省人民医院; 张志坚, 教授, 福州总医院消化内科

癌细胞BGC-823经DHA联合去甲斑蝥素治疗前后的形态, 采用MTT法和流式细胞检测肿瘤细胞周期及凋亡情况。

结果: DHA联合去甲斑蝥素可显著降低肿瘤细胞存活率, NADH酶染色、吖啶橙染色可见细胞凋亡现象, 流式细胞检测Bcl-2基因蛋白表达明显下降, G_0/G_1 细胞明显增加, G_2/M 和S期细胞明显减少。

结论: DHA联合去甲斑蝥素诱导人胃癌BGC-823细胞凋亡及抑制其增殖具有协同作用。

© 2013年版权归Baishideng所有。

关键词: 二十二碳六烯酸; 去甲斑蝥素; 人胃癌BGC-823细胞; Bcl-2

核心提示: DHA联合去甲斑蝥素(norcantharidin)诱导人胃癌BGC-823细胞凋亡及抑制其增殖具有协同作用。

王晨宇, 李猛, 王天阳, 闫启超, 康建省. DHA联合去甲斑蝥素对人胃癌细胞BGC-823增殖及凋亡的影响. 世界华人消化杂志 2013; 21(11): 1008-1013 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/1008.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i11.1008>

0 引言

二十二碳六烯酸(docosahexaenoic acid, DHA)是 ω -3系多不饱和脂肪酸, 由于含有6个不饱和键的特有结构, 他对人类健康有特殊的作用和影响^[1]. 去甲斑蝥素(norcantharidin, NCTD)是从斑蝥中提取后经人工合成的一种新型低毒抗肿瘤药物^[2]. 本文研究联合应用DHA和去甲斑蝥素对肿瘤细胞的影响。

1 材料和方法

1.1 材料 人胃癌BGC-823细胞株购自中国科学院上海生命科学研究; DHA和去甲斑蝥素均购自SIGMA公司; DHA用无水乙醇溶解充氮气后-20℃避光保存; 去甲斑蝥素溶于二甲基亚砜(DMSO)-20℃保存; 四甲基偶氮唑蓝(MTT)购自BIOSHARP公司; 吖啶荧光染料购自罗莱宝科技有限公司; NADH酶染料据《临床肌肉病理学》配制; 小鼠抗人Bcl-2单克隆抗体为Santa Cruz公司产品; RPMI 1640培养基购自GIBCO公司, 用时加入10%小牛血清。

1.2 方法

1.2.1 实验分组: 根据预实验和文献报道^[3]用

RPMI 1640培养基配置4组DHA, 终浓度分别为10、20、30、50 $\mu\text{g/mL}$, 空白组为等体积培养基, 对照组为不加处理的细胞, 用RPMI 1640培养基配置4组用DMSO溶解后的去甲斑蝥素, 终浓度为5、10、20、40 $\mu\text{g/mL}$ 得出各药的半对数抑制浓度(IC_{50})值, 选用均低于单药 IC_{50} 值的DHA(30 $\mu\text{g/mL}$)联合去甲斑蝥素(5 $\mu\text{g/mL}$), 对照组加入含无水乙醇(<0.5%, V/V)和DMSO(<1%, V/V)。

1.2.2 NADH酶染色: 将 1×10^5 个BGC-823细胞接种于含盖玻片的6孔板中, 使其爬行呈单层贴壁且处于对数生长期, 加药继续培养24 h, 取出盖玻片, 冰0.1 mol/L PBS溶液冲洗2遍, NADH酶孵育液置37℃水浴箱45 min, 树胶封片显微镜观察。

1.2.3 吖啶橙染色: 将 1×10^5 个BGC-823细胞接种于含盖玻片的6孔板中, 使其爬行呈单层贴壁且处于对数生长期, 加药24 h后取出盖玻片, 冰0.1 mol/L PBS溶液冲洗2遍, 95%乙醇溶液固定5 min, 滴加0.01%吖啶橙染液染色1 min, 荧光显微镜观察并拍照保存。

1.2.4 MTT实验: 将培养瓶中贴壁细胞用0.25%胰蛋白酶和0.02%EDTA混合液消化, 收集后用细胞计数板计数, 用1640培养液调整细胞浓度为 1×10^5 个/mL, 分装到96孔平底型培养板, 每孔加液量100 μL , 继续培养24 h, 使细胞呈单层贴壁且处于对数生长期. 根据实验分组设计加药, 继续培养24 h, 终止反应时每孔加浓度为2 mg/mL的MTT 10 μL , 继续培养4 h, 弃上清, 每孔加二甲基亚砜150 μL , 酶标仪振荡器摇振10 min以使甲瓚产物充分溶解. 波长490 nm条件下测定吸光度(A)值. 细胞抑制率 = (实验组A值/对照组A值) $\times 100\%$ 。

1.2.5 流式细胞检测: 细胞样品制备: 收集24 h实验组细胞 1×10^5 个/mL, 以冰0.01%PBS洗涤细胞2次, 重悬于700 mL/L预冷乙醇固定^[4], PI一步法染色, 流式细胞仪检测亚二倍体峰的比例并拟合细胞周期曲线. 蛋白含量以平均荧光强度表示, 平均荧光强度 = $[\lg(X\text{-Mode})] \times 340$ 。

统计学处理 所得数据用mean \pm SD表示, 采用SPSS16.0统计软件包行单因素方差分析. 在某些实验中采用双因素方差分析、Pearson相关分析, $P < 0.05$ 表示有统计学意义。

2 结果

2.1 NADH酶染色 对照组细胞呈正常伸展状态(图1A), 染色颗粒均匀, 胞核规则圆形, 位于细胞

■ 研发前沿

自1978年Dyerberg发表有关爱斯基摩人的流行病学新调查以来, 对DHA的生理和药理作用的研究已取得显著成就, 研究范围从基础研究、药理和临床研究, 逐步扩大到作为医药品、高级营养品的应用研究。

■相关报道

ω -3系多不饱和脂肪酸对人胃癌BGC-823细胞周期及凋亡的作用机制可能是 ω -3系多不饱和脂肪酸改变了肿瘤细胞Bcl-2基因蛋白的表达和细胞周期。

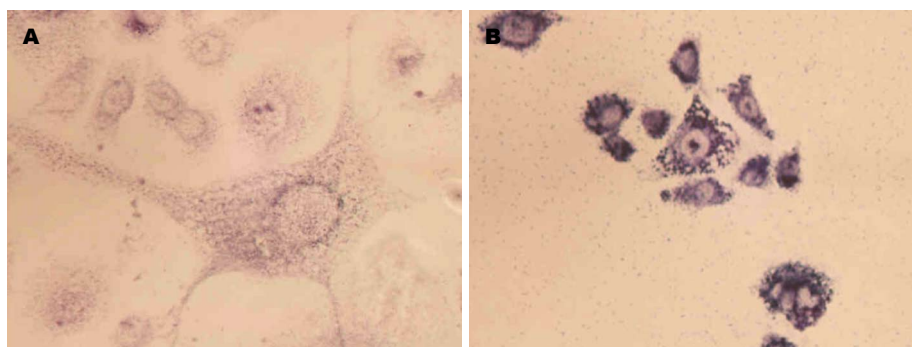


图1 NADH酶染色($\times 400$). A: 未处理细胞; B: 二十二碳六烯酸联合去甲斑蝥素作用。

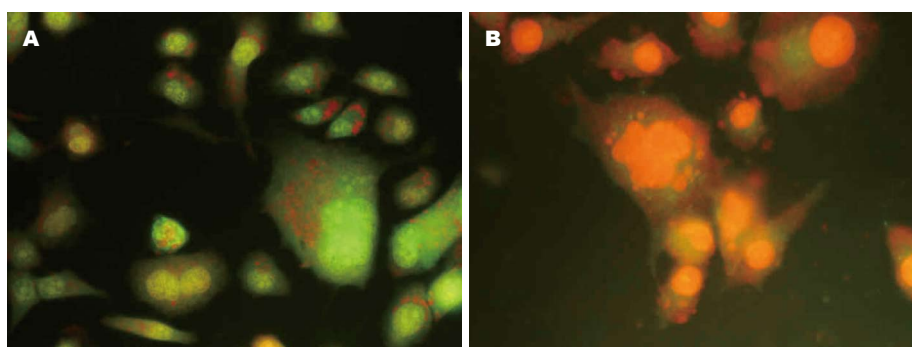


图2 吡啶橙染色($\times 400$). A: 未处理细胞; B: 二十二碳六烯酸联合去甲斑蝥素作用。

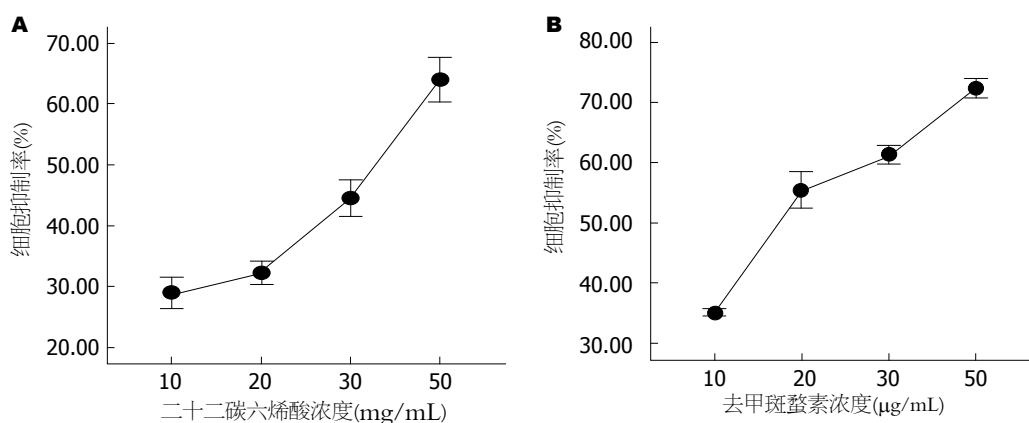


图3 细胞生长的量效曲线。A: 二十二碳六烯酸对BGC-823细胞生长的抑制; B: 去甲斑蝥素对BGC-823细胞生长的抑制。

中央,核膜清楚。经DHA联合NCTD治疗后,可见细胞裂解,胞核分裂、胞膜边界清的凋亡小体,细胞体积缩小,形态不一,胞质颗粒深染,密度增加。核膜核仁破碎,结构更加紧密,细胞核固缩呈均一的颗粒物(图1B)。

2.2 吡啶橙染色 对照组细胞呈现典型的肿瘤细胞特征(图2A),细胞大小不等,细胞核呈规则的圆形,位于细胞中央。经DHA联合NCTD治疗后,可见细胞胞体肿胀,胞核变形,呈肾形、马蹄形(凋亡小体形成和核破碎)(图2B)。

2.3 DHA和NCTD对人胃癌BGC-823细胞抑制率

的影响 用MTT法分别测定DHA 4个浓度(10、20、30、50 mg/mL)和NCTD 4个浓度(5、10、20、40 μ g/mL)对BGC-823细胞作用24 h后的抑制率(图3),DHA和NCTD均抑制细胞生长,得出DHA和NCTD的 IC_{50} 值分别为45.37 μ g/mL和7.85 μ g/mL,联合用药组细胞生长抑制率较单药明显升高,作用效果以公式联合指数(CI) = $AB\%/A\% \times B\%$ 计算, (CI = 1表示相加, <1表示协同, >1表示拮抗)。选用均低于单药 IC_{50} 值的DHA(30 μ g/mL)联合NCTD(5 μ g/mL)对细胞抑制率的CI为 0.187 ± 0.052 ($P < 0.01$),说明联合用药的效果

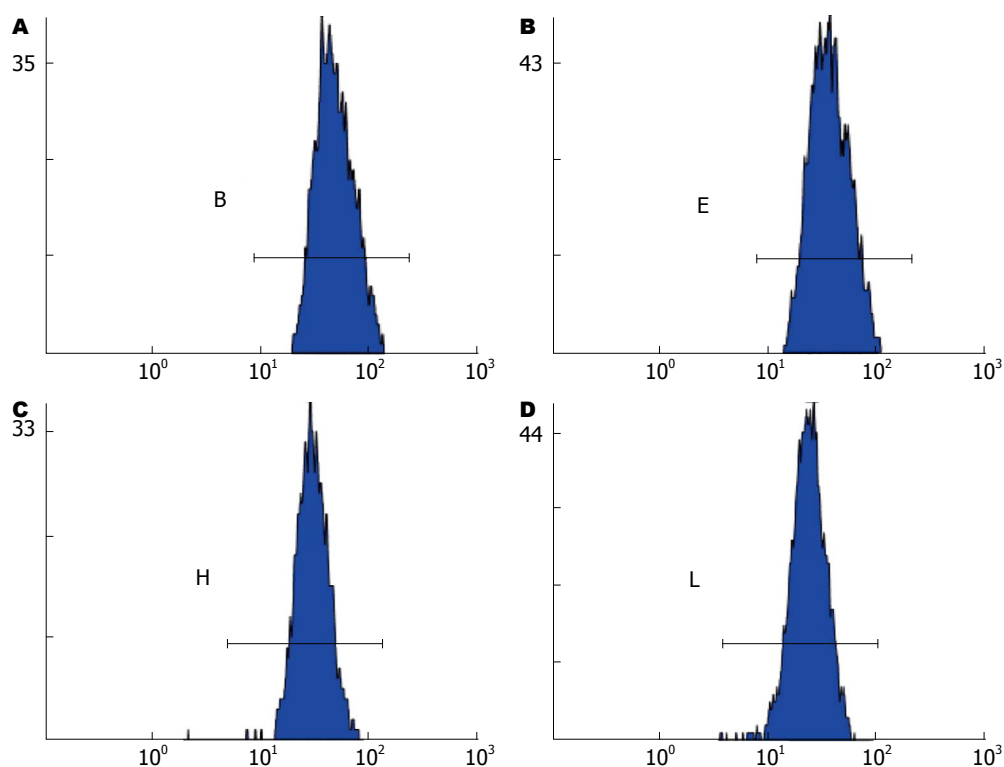


图4 流式细胞术检测经药物处理BGC-823细胞24 h后蛋白含量. A: 未加药处理; B: 二十二碳六烯酸30 $\mu\text{g/mL}$; C: 去甲斑蝥素5 $\mu\text{g/mL}$; D: 二十二碳六烯酸联合去甲斑蝥素作用.

■创新盘点

本文利用NADH酶染色、吖啶橙染色显微镜观察人胃癌细胞BGC-823经DHA联合去甲斑蝥素治疗前后的形态, 采用MTT法和流式细胞检测肿瘤细胞周期及凋亡情况, 证明DHA联合去甲斑蝥素诱导人胃癌BGC-823细胞凋亡及抑制增殖具有协同作用.

是协同作用.

2.4 流式细胞检测 流式细胞检测Bcl-2基因蛋白表达明显下降(图4); DHA、NCTD以及DHA联合NCTD处理细胞后在 G_0/G_1 期出现明显的亚二倍体凋亡峰, 分别为5.3%、6.1%、14.1%, 同时3组的细胞凋亡率均高于对照组的细胞凋亡率(3.4%). 拟合细胞周期曲线, 对照组、DHA和NCTD的 G_0/G_1 期比例分别为42.3%、53.9%和66.2%, S期的比例分别为55.9%、36.7%和32.5%, 而联合组的 G_0/G_1 期上升至69.8%, S期则下降至27.8%(图5).

3 讨论

ω -3系多不饱和脂肪酸是人体必须从体外获得的脂肪酸, 包括3种: α -亚麻酸、DHA、二十碳五烯酸(EPA). 现研究表明他们可预防和治疗不同种类的癌症^[5-7], 并显示出相同和不同的机制^[8]. 然而DHA抗癌机制未完全阐明, 可能与肿瘤细胞膜脂质化、阻断肿瘤血管形成有关^[9,10], 但大多数结果表明DHA具有最强抗肿瘤作用. DHA还在冠心病、动脉粥样硬化和2型糖尿病的发病机制中起重要作用. 肿瘤的发生、发展和形成, 取决于肿瘤细胞增殖与细胞凋亡的相互作用. 因此, 通过药物治疗选择性的诱导肿瘤

细胞凋亡, 可以改善肿瘤患者的预后. 随着人们对细胞凋亡的不断深入研究, 发现促进肿瘤细胞发生凋亡, 也是治疗肿瘤的一个有效途径. 胃癌作为一种临床常见的恶性肿瘤, 对传统化疗药物耐受性高, 化疗效果不理想. 这与其逃避化疗药物诱发的凋亡有很大关系. 所以, 寻求高效的促细胞凋亡药物或者增强传统化疗药物诱导凋亡活性的新药, 对解决目前胃癌治疗窘境有重要的临床意义. NCTD具有显著的抗癌作用, 同时具有上调白细胞、保护肝细胞、调节免疫功能等作用. 临床上主要用于胃癌、肝癌及乳腺癌等的治疗. 通过本文研究, DHA有助于增强经典抗癌药物的作用, 他通过简单相加或者共价结合等不同形式与具有明确抗癌效果的药物联合, 达到增强抗癌作用、降低药物毒性、解决耐药性的目的. 并且, DHA可改善化疗患者营养状况、食欲、生活质量和预防术后并发症的发生, 对化疗引起的周围神经病变、肌痛、脱发等也有缓解^[11-13]. 联合化疗的优势: 一方面, 多种药物从不同通路、机制抑制肿瘤生长, 可以优势互补, 而且降低了肿瘤耐药的发生; 另一方面, 联合方案中, 各化疗药物的用药剂量可以适当减少, 对机体的非特异性毒性也相对降低. 从化疗药物问世的近50年中, 联合化疗一直是肿

■应用要点

本化疗患者结合DHA营养支持治疗, 不仅可提高患者的化疗效果, 还可提高患者耐受力, DHA可改善化疗患者营养状况、食欲、生活质量和预防术后并发症的发生, 对化疗引起的周围神经病变、肌痛、脱发等不良反应也有缓解。作为一种新型治疗手段, 具有潜在应用前景。

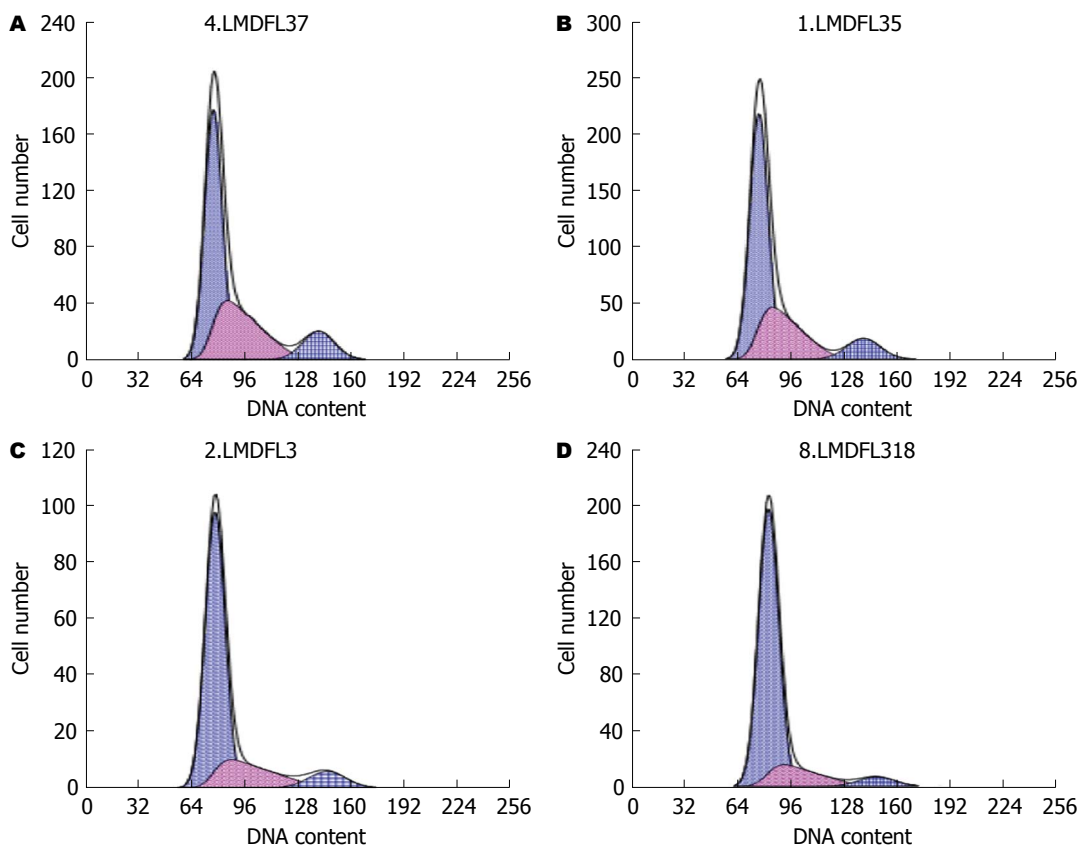


图5 PI染色流式细胞术检测经药物处理BGC-823细胞24 h亚二倍体峰比例和拟合的细胞周期曲线。A: 未加药处理; B: 二十二碳六烯酸30 $\mu\text{g/mL}$; C: 去甲斑蝥素5 $\mu\text{g/mL}$; D: 二十二碳六烯酸联合去甲斑蝥素作用。

瘤化疗的主流。已有临床研究显示: 在癌症患者中, 通过饮食或者药物的形式补充DHA可以改善生活质量、生化指标(血浆EPA、C-反应蛋白和胃蛋白酶原)及延长生存期^[14,15]。同时, DHA具有抗炎作用, 尤其是对幽门螺杆菌感染和炎症引起的胃炎效果较明显^[16]。因此, 化疗患者结合DHA营养支持治疗, 不仅可提高患者化疗效果, 还可提高患者耐受力, 作为一种新型治疗手段, 可能具有潜在的应用前景。

4 参考文献

- Simopoulos AP. Genetic variants in the metabolism of omega-6 and omega-3 fatty acids: their role in the determination of nutritional requirements and chronic disease risk. *Exp Biol Med* (Maywood) 2010; 235: 785-795 [PMID: 20558833 DOI: 10.1258/ebm.2010.009298]
- Li JL, Cai YC, Hu ZM, Gao JM. [Norcantharidin inhibits DNA replication initiation protein Cdc6 in cancer cells]. *Nanfang Yike Daxue Xuebao* 2010; 30: 1851-1853 [PMID: 20813683]
- 巩涛, 李勇, 郭建文, 范立桥, 赵群, 王力利, 宋振川, 焦志凯, 刘羽. ω -3多不饱和脂肪酸对胃癌BGC-823细胞周期及凋亡的影响. *中国临床营养杂志* 2006; 14: 77-81
- 吴丽娟, 主编. 临床流式细胞学检验技术. 第一版. 北京: 人民军医出版社, 2010: 6-8
- Mu D, Chen W, Yu B, Zhang C, Zhang Y, Qi H. Calcium and survivin are involved in the induction of apoptosis by dihydroartemisinin in human lung cancer SPC-A-1 cells. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 2007; 29: 33-38 [PMID: 17344942 DOI: 10.1358/mf.2007.29.1.1063493]
- Heinze VM, Actis AB. Dietary conjugated linoleic acid and long-chain n-3 fatty acids in mammary and prostate cancer protection: a review. *Int J Food Sci Nutr* 2012; 63: 66-78 [PMID: 21762028 DOI: 10.3109/09637486.2011.598849]
- Jiao Y, Ge CM, Meng QH, Cao JP, Tong J, Fan SJ. Dihydroartemisinin is an inhibitor of ovarian cancer cell growth. *Acta Pharmacol Sin* 2007; 28: 1045-1056 [PMID: 17588342 DOI: 10.1111/j.1745-7254.2007.00612.x]
- Serini S, Fasano E, Piccioni E, Cittadini AR, Calviello G. Differential anti-cancer effects of purified EPA and DHA and possible mechanisms involved. *Curr Med Chem* 2011; 18: 4065-4075 [PMID: 21824086 DOI: 10.2174/092986711796957310]
- Chapkin RS, Seo J, McMurray DN, Lupton JR. Mechanisms by which docosahexaenoic acid and related fatty acids reduce colon cancer risk and inflammatory disorders of the intestine. *Chem Phys Lipids* 2008; 153: 14-23 [PMID: 18346463]
- Spencer L, Mann C, Metcalfe M, Webb M, Pollard C, Spencer D, Berry D, Steward W, Dennison A. The effect of omega-3 FAs on tumour angiogenesis and their therapeutic potential. *Eur J Cancer* 2009; 45: 2077-2086 [PMID: 19493674 DOI: 10.1016/

- j.ejca.2009.04.026]
- 11 Bradley MO, Swindell CS, Anthony FH, Witman PA, Devanesan P, Webb NL, Baker SD, Wolff AC, Donehower RC. Tumor targeting by conjugation of DHA to paclitaxel. *J Control Release* 2001; 74: 233-236 [PMID: 11489499 DOI: 10.1016/S0168-3659(01)00321-2]
- 12 Biondo PD, Brindley DN, Sawyer MB, Field CJ. The potential for treatment with dietary long-chain polyunsaturated n-3 fatty acids during chemotherapy. *J Nutr Biochem* 2008; 19: 787-796 [PMID: 18602809 DOI: 10.1016/j.jnutbio.2008.02.003]
- 13 Bougnoux P, Hajjaji N, Maheo K, Couet C, Chevalier S. Fatty acids and breast cancer: sensitization to treatments and prevention of metastatic re-growth. *Prog Lipid Res* 2010; 49: 76-86 [PMID: 19715726]
- 14 Colomer R, Moreno-Nogueira JM, García-Luna PP, García-Peris P, García-de-Lorenzo A, Zarazaga A, Quecedo L, del Llano J, Usán L, Casimiro C. N-3 fatty acids, cancer and cachexia: a systematic review of the literature. *Br J Nutr* 2007; 97: 823-831 [PMID: 17408522 DOI: 10.1017/S000711450765795X]
- 15 Jones RJ, Hawkins RE, Eatock MM, Ferry DR, Eskens FA, Wilke H, Evans TR. A phase II open-label study of DHA-paclitaxel (Taxoprexin) by 2-h intravenous infusion in previously untreated patients with locally advanced or metastatic gastric or oesophageal adenocarcinoma. *Cancer Chemother Pharmacol* 2008; 61: 435-441 [PMID: 17440725]
- 16 Kuriki K, Wakai K, Matsuo K, Hiraki A, Suzuki T, Yamamura Y, Yamao K, Nakamura T, Tatematsu M, Tajima K. Gastric cancer risk and erythrocyte composition of docosahexaenoic acid with anti-inflammatory effects. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007; 16: 2406-2415 [PMID: 18006930]

■同行评价

本文方法可靠、技术成熟, 结果可信, 为临床胃癌的化疗提供了比较实用客观的实验数据, 有一定的实用价值。

编辑 田滢 电编 鲁亚静



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2013年版权归Baishideng所有

• 消息 •

《世界华人消化杂志》再次入选《中文核心期刊要目总览》(2011年版)

本刊讯 依据文献计量学的原理和方法, 经研究人员对相关文献的检索、计算和分析, 以及学科专家评审, 《世界华人消化杂志》再次入选《中文核心期刊要目总览》2011年版(即第六版)核心期刊。

对于核心期刊的评价仍采用定量评价和定性评审相结合的方法。定量评价指标体系采用了被引量、被引量、他引量、被摘率、影响因子、被国内外重要检索工具收录、基金论文比、Web下载量等9个评价指标, 选作评价指标统计源的数据库及文摘刊物达到60余种, 统计到的文献数量共计221177余万篇次, 涉及期刊14400余种。参加核心期刊评审的学科专家达8200多位。经过定量筛选和专家定性评审, 从我国正在出版的中文期刊中评选出1982种核心期刊。

《世界华人消化杂志》在编委、作者和读者的支持下, 期刊学术水平稳步提升, 编校质量稳定, 再次被北京大学图书馆《中文核心期刊要目总览》(2011年版)收录。在此, 向关心、支持《世界华人消化杂志》的编委、作者和读者, 表示衷心的感谢! (《世界华人消化杂志》编辑部)。

食管癌术后谵妄症的发病率及其原因

续国武, 郑 楷, 张 鹏

■背景资料

术后谵妄是食管切除术后常见的并发症, 严重影响食管癌患者的术后康复。

续国武, 郑楷, 张鹏, 天津医科大学总医院心胸外科 天津市 300052

作者贡献分布: 张鹏、郑楷及续国武对此文所作贡献均等; 此课题由张鹏、郑楷及续国武设计; 研究过程由张鹏、郑楷及续国武操作完成; 研究所用患者资料及分析工具由郑楷提供; 数据分析由续国武完成; 本论文写作由张鹏、郑楷及续国武完成。

通讯作者: 郑楷, 教授, 副主任医师, 300052, 天津市和平区鞍山道154号, 天津医科大学总医院心胸外科。

1743350387@qq.com

收稿日期: 2012-12-28 修回日期: 2013-03-20

接受日期: 2013-03-31 在线出版日期: 2013-04-18

Incidence and causes of postoperative delirium in patients with esophageal cancer

Guo-Wu Xu, Kai Zheng, Peng Zhang

Guo-Wu Xu, Kai Zheng, Peng Zhang, Department of Cardiothoracic Surgery, Tianjin Medical University General Hospital, Tianjin 300052, China

Correspondence to: Kai Zheng, Professor, Associate Chief Physician, Department of Cardiothoracic Surgery, Tianjin Medical University General Hospital, 154 Anshan Road, Heping District, Tianjin 300052, China. 1743350387@qq.com

Received: 2012-12-28 Revised: 2013-03-20

Accepted: 2013-03-31 Published online: 2013-04-18

Abstract

AIM: To investigate the incidence and causes of postoperative delirium in patients with esophageal cancer.

METHODS: We conducted a retrospective cohort analysis of 124 patients who had undergone an esophagectomy at Tianjin Medical University General Hospital from January 2010 to December 2012. All quantitative data and all qualitative data were analyzed using Student's *t* test and Chi-square test, respectively.

RESULTS: Postoperative delirium developed in 60 (48.4%) of 124 patients. Elder age ($P = 0.007$), history of mental illness ($P = 0.0001$), longer period of time under mechanical ventilation after surgery ($P = 0.0001$), longer ICU stay after surgery ($P = 0.0001$), longer period of prohibiting drinking and eating from mouth after surgery

($P = 0.0001$), and occurrence of postoperative complications ($P = 0.002$) were significantly associated with the development of postoperative delirium.

CONCLUSION: The development of postoperative delirium in patients with esophageal cancer is a problem that should not be ignored. Causes of postoperative delirium include elder age, history of mental illness, longer periods of time under mechanical ventilation after surgery, longer postoperative ICU stays, longer periods of prohibiting drinking and eating from mouth after surgery, and occurrence of postoperative complications.

© 2013 Baishideng. All rights reserved.

Key Words: Esophageal cancer; Postoperative delirium; Incidence; Causes

Xu GW, Zheng K, Zhang P. Incidence and causes of postoperative delirium in patients with esophageal cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2013; 21(11): 1014-1019 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/1014.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i11.1014>

摘要

目的: 调查食管癌术后谵妄的发病率并对其发病原因进行进一步探析。

方法: 回顾性地分析了2010-01/2012-12在天津医科大学总医院心胸外科行食管切除术的124例食管癌患者临床资料, 并采用SPSS17.0软件进行 t 检验、 χ^2 检验, 对结果进行统计学分析。

结果: 124例患者中有60例(48.4%)发生了术后谵妄。结果表明高龄($P = 0.007$)、既往相关精神疾病史($P = 0.0001$)、术后长时间机械通气($P = 0.0001$)、术后延长ICU住院时间($P = 0.0001$)、术后延长经口禁食水时间($P = 0.0001$)以及术后并发症的发生($P = 0.002$)均与术后谵妄明显相关。

结论: 食管癌患者术后谵妄是一个不容忽视的问题。术后谵妄的发生与高龄、既往相关精

■同行评议者

郑勇, 教授, 主任医师, 石河子大学医学院第一附属医院

神疾病史、术后长时间机械通气、术后延长ICU住院时间、术后延长禁食水时间以及术后并发症相关。

© 2013年版权归Baishideng所有。

关键词: 食管癌; 术后谵妄; 发病率; 原因

核心提示: 术后谵妄是食管癌术后严重并发症, 本研究对其发病率进行统计且证实食管癌术后谵妄的发生与高龄、既往相关精神疾病史、术后长时间机械通气、术后延长重症监护病房住院时间、术后延长禁食水时间以及术后并发症密切相关。

续国武, 郑锴, 张鹏. 食管癌术后谵妄症的发病率及其原因. 世界华人消化杂志 2013; 21(11): 1014-1019 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/1014.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i11.1014>

0 引言

食管癌是胸外科疾病中最常见的恶性肿瘤之一, 位居肿瘤发病率的第8位以及死因的第6位^[1]. 食管切除术是食管癌的最佳治疗方案. 据美国癌症联合会报道, 食管癌术后5年存活率大约为 I 期90%, II 期45%, III 期20%, IV 期10%^[2]. 食管切除术作为一种大型手术, 术后与多种并发症相关, 如胃肠道瘘、肺感染、急性肺损伤、急性呼吸窘迫综合征、败血症以及术后谵妄等^[3]. 术后谵妄(postoperative delirium), 亦被称为术后精神障碍(postoperative psychonosema, POP)或急性脑病综合征, 是一种重大手术术后常见而严重的并发症, 以意识紊乱、认知功能改变、知觉障碍、醒睡周期紊乱、发病急骤以及病情波动为特征^[4]. 谵妄患者在意识清晰度降低的同时, 表现有定向力障碍, 包括时间、空间、人物定向力以及自身认识障碍, 并产生大量的错觉、幻觉. 根据临床特征, 谵妄被分成3种亚型: 兴奋型、抑制型和混合型^[5]. 兴奋型表现为交感神经过度兴奋, 对刺激的警觉性增高以及精神运动极度增强, 如烦躁不安、胡言乱语、神志欠清, 能回答问题, 但有逻辑错误, 不配合治疗, 幻视、幻听等; 抑制型表现为对刺激的反应下降和退怯行为, 如情绪低落、情感淡漠、缄默少语、多眠或失眠及纳差等; 混合型表现为兴奋和抑制状态交替出现. 大多数谵妄患者病情恢复快, 但有时术后谵妄的发生与住院时间的延长、住院费用的增加以及死亡率的增高表现出相关性^[6-9]. 据报道, 大型手术如心血管手术术后

谵妄的发生率为30%-73%^[10-13]. 曾有报道, 术后谵妄的危险因素为高龄、既往相关精神疾病史以及失血量的增加^[9,11,12,14-16]. 近来几项研究表明食管切除术后的一部分患者会发生术后谵妄^[17-19], 然其结果各异, 患者数量及诊断标准不一. 并且据我们所知, 我国作为食管癌高发地区, 食管癌术后谵妄的发病率以及发病原因目前尚不明确. 本研究的目的旨在调查食管癌术后谵妄的发病率并对其发病原因进行进一步探析.

1 材料和方法

1.1 材料 本研究中124例食管癌患者均于2010-01/2012-12在天津医科大学总医院心胸外科行全麻下食管切除术. 二期手术患者、统计资料不全的患者以及术后镇静时间超过10 d的患者均被排除于本研究之外.

1.2 方法

1.2.1 术后管理: 124例患者均于术中放置自控式镇痛泵作为术后镇痛的主要方法. 所有患者术后均于ICU内行机械通气治疗, 术后机械通气时间中位数为14.3 h. 机械通过程中应用的主要镇静剂为吗啡、丙泊酚、咪达唑仑. 气管插管拔管指征: 患者完全清醒, 呼吸循环稳定, $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 > 300$, $\text{PaCO}_2 < 50$ mmHg. 患者ICU居住时间中位数为6.6 d. 转出ICU指征: 患者神智清楚, 呼吸循环稳定, 无肠内营养支持不良反应. 十二指肠置管术或空肠造瘘术营养支持开始时间为1-2 d. 口入饮食的开始时间中位数为8-10 d.

1.2.2 患者病历资料分析: 用回顾性图表总结收集数据, 采用已有报道的谵妄相关危险因素作为术前、术中、术后以及临床病理资料的统计表格基本要素^[6,17,20-22]. 术前资料包括年龄、性别、身体质量指数(body mass index, BMI)、既往精神疾病史、术前血液学检查血红蛋白(hemoglobin, Hb)、白蛋白(albumin, Alb)、血钠(Na^+)、血钾(K^+)、血钙(Ca^{2+})、肌酐(creatinine, Cr)、尿素氮(blood urea nitrogen, BUN)、谷丙转氨酶(glutamic-pyruvic transaminase, ALT)、谷草转氨酶(aspartate aminotransferase, AST)、总胆红素(total bilirubin, TBIL)、美国麻醉医师协会ASA分级. 手术资料(或术中资料)包括肿瘤部位、临床分期、组织学分型、手术时间、麻醉时间、失血量. 术后资料包括术后机械通气时间、ICU住院时间、术后禁食水时间、术后并发症. 谵妄以中国精神障碍分类与诊断标准

■ 研究前沿

以研究食管癌患者术后谵妄的具体影响因素为热点、重点, 二者之间的具体关系及如何预防、治疗术后谵妄亟待解决.

■创新盘点

本文对食管癌术后谵妄的发病率进行了统计,并就术后谵妄的术前、术中、术后3方面相关因素分别进行了相关性研究。

表 1 谵妄患者与非谵妄患者术前资料统计表

变量	全部患者	谵妄患者	非谵妄患者	P值
n	124	60	64	
年龄(岁)	62.5 ± 13.3	65.2 ± 12.6	59.8 ± 14.0	0.007
性别(男/女)	96/28	49/11	42/17	0.273
BMI(kg/m ²)	21.8 ± 3.2	21.6 ± 3.1	22.0 ± 3.3	0.398
既往精神疾病史n(%)	14(11.3)	14(23.3)	0(0)	0.0001
术前血液学检查				
Hb(g/L)	130.5 ± 15.1	130.5 ± 14.7	130.5 ± 15.5	1.000
Alb(g/L)	41.2 ± 3.5	41.3 ± 3.4	41.1 ± 3.6	0.699
Na ⁺ (mmol/L)	138.5 ± 2.0	138.6 ± 1.9	138.4 ± 2.1	0.500
K ⁺ (mmol/L)	4.0 ± 0.3	4.0 ± 0.5	4.0 ± 0.1	1.000
Ca ²⁺ (mmol/L)	1.2 ± 0.1	1.2 ± 0.1	1.2 ± 0.1	0.916
BUN(mmol/L)	5.9 ± 1.2	5.8 ± 1.1	6.0 ± 1.3	0.263
Cr(μmol/L)	64.2 ± 8.3	64.3 ± 8.7	64.1 ± 7.9	0.870
ALT(U/L)	18.2 ± 11.1	18.1 ± 11.3	18.3 ± 10.9	0.903
AST(U/L)	30.4 ± 12.5	30.3 ± 11.8	30.5 ± 13.2	0.914
TBIL(μmol/L)	10.5 ± 3.3	10.9 ± 2.7	10.1 ± 3.9	0.106
ASA分级n(%)				0.545
I级	41(33.1)	20(33.3)	21(32.8)	
II级	79(63.7)	37(61.7)	42(65.6)	
III级	4(3.2)	3(5.0)	1(1.6)	
IV级	0(0)	0(0)	0(0)	

Hb: 血红蛋白; Alb: 白蛋白; Na⁺: 血钠; K⁺: 血钾; Ca²⁺: 血钙; Cr: 肌酐; BUN: 尿素氮; ALT: 谷丙转氨酶; AST: 谷草转氨酶; TBIL: 总胆红素; BMI: 身体质量指数。

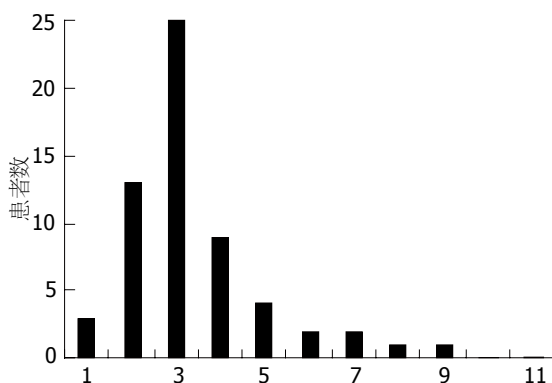


图 1 食管癌患者术后谵妄发作时间统计图。

(CCMD-3)^[23]为根据确诊。

统计学处理 以SPSS17.0统计软件分析资料。分别用 t 检验和 χ^2 检验对定量变量和定性变量加以比较。设定 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者资料统计 参与研究的124例患者中有男96例,女28例,平均年龄62.5岁 ± 13.3岁(37-81岁)。男女平均年龄之间无明显差异。这些患者的

研究资料见表1-3。所有患者均无谵妄病史。最常见的手术方式为右侧开胸食管癌切除术(42例, 33.9%)和改良Evor Lewis手术(64例, 51.6%)。术后所有患者均入住ICU并行机械通气治疗。

2.2 术后谵妄资料统计 参与研究的124例患者中,确诊术后谵妄60例(48.4%),其中,兴奋型29例(48.3%),抑制型12例(20.0%),混合型19例(31.7%)。大多数患者谵妄首次发病时间为术后第3天(25/60, 41.7%)和第2天(13/60, 21.7%)(图1)。60例谵妄患者中,39例(65.0%)在3 d内恢复,11例(18.3%)在4-6 d内恢复,10例(16.7%)谵妄持续时间超过1 wk。

2.3 单因素分析结果统计 研究结果表明食管癌患者术后谵妄的发生与高龄($P = 0.007$)、既往精神疾病史($P = 0.0001$)呈正相关(表1)。谵妄患者与非谵妄患者在肿瘤部位、临床分期、组织学分型、手术时间、麻醉时间、失血量之间的差异均无统计学意义(表2)。谵妄患者与非谵妄患者相比,术后机械通气时间、术后ICU住院时间和术后经口禁食水时间均显著延长($P = 0.0001$ 、 0.0001 、 0.0001)、术后发生并发症的

表 2 谵妄患者与非谵妄患者手术资料统计表

变量	全部患者	谵妄患者	非谵妄患者	P值
<i>n</i>	124	60	64	
肿瘤部位 n (%)				0.944
颈段	6(4.8)	2(3.3)	4(6.3)	
胸上段	12(9.7)	7(11.7)	5(7.8)	
胸中段	62(50.0)	30(50.0)	32(50.0)	
胸下段	31(25.0)	15(25.0)	16(25.0)	
腹段	6(4.8)	3(5.1)	3(4.7)	
多部位	7(5.6)	4(6.7)	3(4.7)	
临床TNM分期 n (%)				0.194
I期	32(25.8)	16(26.7)	16(25.0)	
II期	52(41.9)	30(50.0)	22(34.4)	
III期	34(27.4)	12(20.0)	22(34.4)	
IV期	6(4.8)	2(3.3)	4(6.3)	
组织学分型 n (%)				0.948
鳞癌	120(96.8)	58(96.7)	62(96.9)	
腺癌	4(3.2)	2(3.3)	2(3.1)	
手术时间(min)	432.5 ± 121.8	442.6 ± 132.6	422.4 ± 111.0	0.263
麻醉时间(min)	543.8 ± 136.9	548.2 ± 142.6	539.4 ± 131.2	0.768
失血量(mL)	506.3 ± 496.8	533.4 ± 529.7	479.2 ± 463.9	0.461

■应用要点

本文对进一步研究预防及治疗食管癌患者术后谵妄有一定的指导意义, 可促进手术后患者的快速康复。

表 3 谵妄患者与非谵妄患者术后资料统计表

变量	全部患者	谵妄患者	非谵妄患者	P值
<i>n</i>	124	60	64	
术后机械通气时间(h)	12.7 ± 5.6	15.3 ± 6.8	10.1 ± 4.4	0.0001
术后ICU住院时间(d)	7.6 ± 2.4	9.4 ± 3.3	5.8 ± 1.5	0.0001
术后经口禁食水时间(d)	6.3 ± 1.7	8.2 ± 3.1	4.4 ± 0.3	0.0001
术后并发症 n (%)	85(68.5)	49(81.7)	36(56.3)	0.002

几率显著升高($P = 0.002$, 表3)。

3 讨论

我们的结果表明食管癌术后谵妄的发生率为48.4%, 这与Takeuchi等报道的50%^[17]以及其他研究报道的术后谵妄在髋部骨折和心脏手术术后的发生率分别为28%-60%和30%-73%相一致^[6,10-13,24], 但也有少数研究报道术后谵妄的发生率为11%-23%^[18,19], 甚至更低(6.7%)^[25]。不过, 由于我们对谵妄确诊标准的更加细化, 使抑制型和混合型谵妄患者的确诊率大大提高, 使得我们术后谵妄的发生率较有关研究可能更大。在我们的研究中, 大多数患者谵妄首次发病时间为术后第3天(25/60, 41.7%)和第2天(13/60, 21.7%)。60例谵妄患者中, 39例(65.0%)在3 d内恢复, 11例(18.3%)在4-6 d内恢复, 10例(16.7%)谵

妄持续时间超过1 wk。这表明临床医生必须在术后1 wk, 尤其是前5 d内密切关注患者精神症状, 防止术后谵妄的发生。

众多研究均表明, 高龄是术后谵妄发生的高危因素^[9,12,17], 年龄越大, 术后出现精神障碍的概率越高^[26], 更有研究发现, 60岁以上患者术后精神障碍的发生率为年轻人的4倍以上^[27]。这与我们的研究结果相一致。因为高龄患者通常伴有更多的年龄相关性疾病^[28,29], 而这些疾病与术后谵妄表现出一定的相关性^[17]。并且随着年龄的增长, 神经细胞衰亡增多, 脑组织本身发生退行性改变, 大脑功能及承受力均较年轻人降低。因此, 高龄食管癌患者在食管切除术后更应得到广泛关注。

我们的研究结果表明术后谵妄与术后机械通气时间、术后ICU住院时间、术后经口禁食

同行评价

本文以食管癌术后谵妄作为研究对象,对手术后患者康复具有一定的研究意义,并且有临床应用价值。

水时间以及术后并发症之间均有着密切的关系。术后机械通气时间、术后ICU住院时间以及术后经口禁食水时间的延长,均会引起机体应激反应,引发机体神经、内分泌、内稳态改变,从而诱发或加重术后谵妄。为减少机体应激反应,丹麦医师Wilmore等^[30]提出了加速康复外科理念,其核心则为通过减少或减轻患者对外科手术所产生的应激反应,缩短术后康复进程,提高康复速度与康复质量。采取的措施可概括为3个方面:一是术前患者体质和精神两方面的准备;二是减少治疗措施的应激性;三是阻断传入神经对应急信号的传导。综观这些措施,术后尽早拔除气管插管、减少ICU住院时间、术后早期进食^[31]就成为了减少术后应激,从而减少术后谵妄发生率的有效措施。按照术后谵妄与术后并发症的发生时间上来说,谵妄的发生通常早于术后并发症,而这似乎表明术后谵妄可以导致术后并发症的发生。Gallinat等^[32]认为术后肺部并发症,高血压脑病等造成脑缺氧、脑水肿,急性肾功能不全引起的代谢物潴留、电解质平衡紊乱、代谢性酸中毒以及感染等,均可引发精神障碍。Kaneko等^[33]证实,术后发生精神障碍患者的其他并发症和死亡率均显著增加。这说明,无论术后谵妄与术后并发症的发生顺序如何,二者之间均有着密切的关系,术后谵妄更会增加患者术后死亡率。因此,密切关注食管癌患者术后谵妄的发生至关重要。

总之,食管癌患者的术后谵妄不容忽视,谵妄的发生与高龄、术后机械通气时间、术后ICU住院时间、术后经口禁食水时间、术后并发症的发生均表现出显著的相关性。我们必须对其密切监测并妥善处理,以促进术后恢复、改善远期预后。与此同时,我们仍需做进一步的研究以确定术后谵妄的明确影响因素并就如何预防、治疗术后谵妄的发生提出合理化方案。

参考文献

- 1 Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer* 2010; 127: 2893-2917 [PMID: 21351269 DOI: 10.1002/ijc.25516]
- 2 Ando N, Ozawa S, Kitagawa Y, Shinozawa Y, Kitajima M. Improvement in the results of surgical treatment of advanced squamous esophageal carcinoma during 15 consecutive years. *Ann Surg* 2000; 232: 225-232 [PMID: 10903602 DOI: 10.1097/00000658-200008000-00013]
- 3 Chang AC, Lee JS. Resection for esophageal cancer in the elderly. *Thorac Surg Clin* 2009; 19: 333-343 [PMID:

- 20066945 DOI: 10.1016/j.thorsurg.2009.06.002]
- 4 American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 4th edition. Washington, DC: American Psychiatric Association; 1994
- 5 Lipowski ZJ. Transient cognitive disorders (delirium, acute confusional states) in the elderly. *Am J Psychiatry* 1983; 140: 1426-1436 [PMID: 6624987]
- 6 Edlund A, Lundström M, Lundström G, Hedqvist B, Gustafson Y. Clinical profile of delirium in patients treated for femoral neck fractures. *Dement Geriatr Cogn Disord* 1999; 10: 325-329 [PMID: 10473932 DOI: 10.1159/000017163]
- 7 Francis J, Martin D, Kapoor WN. A prospective study of delirium in hospitalized elderly. *JAMA* 1990; 263: 1097-1101 [PMID: 2299782 DOI: 10.1001/jama.263.8.1097]
- 8 Inouye SK, van Dyck CH, Alessi CA, Balkin S, Siegel AP, Horwitz RI. Clarifying confusion: the confusion assessment method. A new method for detection of delirium. *Ann Intern Med* 1991; 113: 941-948
- 9 Marcantonio ER, Goldman L, Mangione CM, Ludwig LE, Muraca B, Haslauer CM, Donaldson MC, Whittemore AD, Sugarbaker DJ, Poss R. A clinical prediction rule for delirium after elective non-cardiac surgery. *JAMA* 1994; 271: 134-139 [PMID: 8264068 DOI: 10.1001/jama.271.2.134]
- 10 Hammeke TA, Hastings JE. Neuropsychologic alterations after cardiac operation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1988; 96: 326-331 [PMID: 3260980]
- 11 Smith LW, Dimsdale JE. Postcardiotomy delirium: conclusions after 25 years? *Am J Psychiatry* 1989; 146: 452-458 [PMID: 2929744]
- 12 Dyer CB, Ashton CM, Teasdale TA. Postoperative delirium. A review of 80 primary data-collection studies. *Arch Intern Med* 1995; 155: 461-465 [PMID: 7864702 DOI: 10.1001/archinte.155.5.461]
- 13 Rudolph JL, Babikian VL, Birjiniuk V, Crittenden MD, Treanor PR, Pochay VE, Khuri SF, Marcantonio ER. Atherosclerosis is associated with delirium after coronary artery bypass graft surgery. *J Am Geriatr Soc* 2005; 53: 462-466 [PMID: 15743290 DOI: 10.1111/j.1532-5415.2005.53165.x]
- 14 Parikh SS, Chung F. Postoperative delirium in the elderly. *Anesth Analg* 1995; 80: 1222-1223 [DOI: 10.1213/00000539-199506000-00027]
- 15 Bucerius J, Gummert JF, Borger MA, Walther T, Doll N, Falk V, Schmitt DV, Mohr FW. Predictors of delirium after cardiac surgery delirium: effect of beating-heart (off-pump) surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004; 127: 57-64 [DOI: 10.1016/S0022-5223(03)01281-9]
- 16 Rothenhäusler HB, Grieser B, Nollert G, Reichart B, Schelling G, Kapfhammer HP. Psychiatric and psychosocial outcome of cardiac surgery with cardiopulmonary bypass: a prospective 12-month follow-up study. *Gen Hosp Psychiatry* 2005; 27: 18-28 [PMID: 15694215 DOI: 10.1016/j.genhosppsych.2004.09.001]
- 17 Takeuchi M, Takeuchi H, Fujisawa D, Miyajima K, Yoshimura K, Hashiguchi S, Ozawa S, Ando N, Shirahase J, Kitagawa Y, Mimura M. Incidence and risk factors of postoperative delirium in patients with esophageal cancer. *Ann Surg Oncol* 2012; 19: 3963-3970 [PMID: 22699802 DOI: 10.1245/s10434-012-2432-1]
- 18 Low DE, Kunz S, Schembre D, Otero H, Malpass T, Hsi A, Song G, Hinke R, Kozarek RA. Esophagec-

- tomy--it's not just about mortality anymore: standardized perioperative clinical pathways improve outcomes in patients with esophageal cancer. *J Gastrointest Surg* 2007; 11: 1395-1402; discussion 1402 [PMID: 17763917 DOI: 10.1007/s11605-007-0265-1]
- 19 Isohata N, Naritaka Y, Shimakawa T, et al. Esophageal cancer surgery in elderly patients 80 years of age or older. *Ann Cancer Res Ther* 2010; 18: 50-53 [DOI: 10.4993/acrt.18.50]
- 20 Chang YL, Tsai YF, Lin PJ, Chen MC, Liu CY. Prevalence and risk factors for postoperative delirium in a cardiovascular intensive care unit. *Am J Crit Care* 2008; 17: 567-575 [PMID: 18978241]
- 21 Brouquet A, Cudennec T, Benoist S, Moulias S, Beauchet A, Penna C, Teillet L, Nordlinger B. Impaired mobility, ASA status and administration of tramadol are risk factors for postoperative delirium in patients aged 75 years or more after major abdominal surgery. *Ann Surg* 2010; 251: 759-765 [PMID: 20224380 DOI: 10.1097/SLA.0b013e3181c1cfc9]
- 22 Tei M, Ikeda M, Haraguchi N, Takemasa I, Mizushima T, Ishii H, Yamamoto H, Sekimoto M, Doki Y, Mori M. Risk factors for postoperative delirium in elderly patients with colorectal cancer. *Surg Endosc* 2010; 24: 2135-2139 [PMID: 20177939 DOI: 10.1007/s00464-010-0911-7]
- 23 中华医学会精神科分会. CCMD-3中国精神障碍分类与诊断标准. 第3版. 济南: 山东科学技术出版社, 2001: 5-71
- 24 Lee KH, Ha YC, Lee YK, Kang H, Koo KH. Frequency, risk factors, and prognosis of prolonged delirium in elderly patients after hip fracture surgery. *Clin Orthop Relat Res* 2011; 469: 2612-2620 [PMID: 21327416 DOI: 10.1007/s11999-011-1806-1]
- 25 黄春, 黎雪梅. 食管癌术后精神障碍发生原因分析及对策. *四川肿瘤防治* 2007; 20: 243-244
- 26 沈渔邨. 精神病学. 第2版. 北京: 人民卫生出版社, 1989: 68
- 27 Johnson T, Monk T, Rasmussen LS, Abildstrom H, Houx P, Korttila K, Kuipers HM, Hanning CD, Siersma VD, Kristensen D, Canet J, Ibañez MT, Moller JT. Postoperative cognitive dysfunction in middle-aged patients. *Anesthesiology* 2002; 96: 1351-1357 [PMID: 12170047 DOI: 10.1097/0000542-200206000-00014]
- 28 Colapinto ND. Is age alone a contraindication to major cancer surgery? *Can J Surg* 1985; 28: 323-326 [PMID: 2410090]
- 29 Barlow AP, Zarifa Z, Shillito RG, Crumplin MK, Edwards E, McCarthy JM. Surgery in a geriatric population. *Ann R Coll Surg Engl* 1989; 71: 110-114 [PMID: 2705717]
- 30 Wilmore DW. From Cuthbertson to fast-track surgery: 70 years of progress in reducing stress in surgical patients. *Ann Surg* 2002; 236: 643-648 [PMID: 12409671 DOI: 10.1097/0000658-200211000-00015]
- 31 Correia MI, da Silva RG. The impact of early nutrition on metabolic response and postoperative ileus. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2004; 7: 577-583 [PMID: 15295279 DOI: 10.1097/00075197-200409000-00011]
- 32 Gallinat J, Moiler H. Postoperative delirium: risk factors, prophylaxis and treatment. *Anaesthesia* 1999; 48: 507-518 [DOI: 10.1007/s001010050741]
- 33 Kaneko T, Takahashi S, Naka T, Hirooka Y, Inoue Y, Kaibara N. Postoperative delirium following gastrointestinal surgery in elderly patients. *Surg Today* 1997; 27: 107-111 [PMID: 9017985 DOI: 10.1007/BF02385897]

编辑 李军亮 电编 鲁亚静



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2013年版权归Baishideng所有

• 消息 •

《世界华人消化杂志》被评为中国精品科技期刊

本刊讯 2011-12-02, 中国科学技术信息研究所在北京发布2010年中国科技论文统计结果, 经过中国精品科技期刊遴选指标体系综合评价, 《世界华人消化杂志》被评为2011年度中国精品科技期刊. 中国精品科技期刊以其整体的高质量示范作用, 带动我国科技期刊学术水平的提高. 精品科技期刊的遴选周期为三年. (《世界华人消化杂志》编辑部)

拉米夫定联合阿德福韦酯治疗慢性乙型肝炎合并急性/亚急性肝衰竭的疗效

张振英

■背景资料

我国为乙型肝炎高发区,乙型肝炎病毒(HBV)导致的急性或亚急性肝衰竭并不少见。尽管治疗方法在不断进步,但肝衰竭患者病死率仍较高。

张振英,河南开封市传染病医院 河南省开封市 475001
张振英,副主任医师,主要从事重症肝病的临床诊治与研究。

作者贡献分布: 本文由张振英独立完成。

通讯作者: 张振英,副主任医师,475001,河南省开封市铁塔西街2号,开封市传染病医院。zhenyingdian@yahoo.com.cn

收稿日期: 2013-01-15 修回日期: 2013-02-21

接受日期: 2013-03-14 在线出版日期: 2013-04-18

Efficacy of lamivudine combined with adefovir dipivoxil in management of chronic hepatitis B with acute or sub-acute liver failure

Zhen-Ying Zhang

Zhen-Ying Zhang, Kaifeng Infectious Diseases Hospital, Kaifeng 475001, Henan Province, China

Correspondence to: Zhen-Ying Zhang, Associate Chief Physician, Kaifeng Infectious Diseases Hospital, 2 Tieta West Street, Kaifeng 475001, Henan Province, China. zhenyingdian@yahoo.com.cn

Received: 2013-01-15 Revised: 2013-02-21

Accepted: 2013-03-14 Published online: 2013-04-18

Abstract

AIM: To investigate the efficacy of lamivudine combined with adefovir dipivoxil in the management of chronic hepatitis B with acute or sub-acute liver failure.

METHODS: Thirty-four chronic hepatitis B patients with acute or sub-acute liver failure were treated with a combination of lamivudine and adefovir, apart from traditional internal therapy. Fifty-four patients who were treated with traditional internal therapy only during the same period were used as controls. The results were compared between the two groups.

RESULTS: Significantly lower levels of serum total bilirubin, alanine aminotransferase and HBV DNA were detected in the combination group compared with the control group ($242.7 \mu\text{mol/L} \pm 72.5 \mu\text{mol/L}$ vs $347.4 \mu\text{mol/L} \pm 97.6 \mu\text{mol/L}$, $140.2 \text{ U/L} \pm 59.0 \text{ U/L}$ vs $244.1 \text{ U/L} \pm 65.1 \text{ U/L}$, 4.22

$\text{copies/L} \pm 1.02 \text{ copies/L}$ vs $6.37 \text{ copies/L} \pm 1.35 \text{ copies/L}$). Prothrombin activity was significantly higher at weeks 4, 8 and 12 in the treatment group than in the control group ($55.2\% \pm 11.2\%$ vs $30.9\% \pm 11.7\%$, $78.3\% \pm 27.8\%$ vs $53.6\% \pm 17.1\%$, $96.4\% \pm 20.1\%$ vs $72.7\% \pm 28.3\%$). The mortality at weeks 24 and 48 in the treatment group was significantly lower than that in the control group (14.7% vs 33.3% , 14.7% vs 35.2%).

CONCLUSION: Lamivudine combined with adefovir is more effective than the traditional internal therapy in the management of acute or sub-acute liver failure associated with chronic hepatitis B.

© 2013 Baishideng. All rights reserved.

Key Words: Chronic hepatitis B; Liver failure; Lamivudine; Adefovir dipivoxil

Zhang ZY. Efficacy of lamivudine combined with adefovir dipivoxil in management of chronic hepatitis B with acute or sub-acute liver failure. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2013; 21(11): 1020-1023 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/1020.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i11.1020>

摘要

目的: 观察拉米夫定联合阿德福韦酯治疗慢性乙型肝炎合并急性或亚急性肝衰竭的疗效。

方法: 在传统综合疗法的基础上加用拉米夫定和阿德福韦酯治疗合并急性/亚急性肝衰竭的慢性乙型肝炎患者34例,并与同一时期采用传统疗法的54例慢性乙型肝炎合并急性/亚急性肝衰竭病例进行对照观察。

结果: 各监测时间点,治疗组血清总胆红素水平及血清丙氨酸氨基转移酶水平均显著低于对照组(如治疗后4 wk治疗组检测值为 $242.7 \mu\text{mol/L} \pm 72.5 \mu\text{mol/L}$ 和 $140.2 \text{ U/L} \pm 59.0 \text{ U/L}$,而对照组检测值为 $347.4 \mu\text{mol/L} \pm 97.6 \mu\text{mol/L}$ 和 $244.1 \text{ U/L} \pm 65.1 \text{ U/L}$),血HBV DNA水平亦显著低于对照组同期检测值(如治疗后4 wk治

■同行评议者

张进祥,副教授,华中科技大学同济医学院附属协和医院

疗组检测值为4.22 copies/L \pm 1.02 copies/L, 而对照组检测值为6.37 copies/L \pm 1.35 copies/L); 治疗组治疗后4 wk、8 wk和12 wk血浆凝血酶原活动度明显高于对照组(治疗组检测值分别为55.2% \pm 11.2%、78.3% \pm 27.8%和96.4% \pm 20.1%, 而对照组检测值分别为30.9% \pm 11.7%、53.6% \pm 17.1%和72.7% \pm 28.3%); 治疗组24 wk和48 wk病死率均为14.7%, 显著低于对照组(分别为33.3%和35.2%)。

结论: 拉米夫定联合阿德福韦酯用于治疗合并急性/亚急性肝衰竭的慢性乙型肝炎患者, 疗效明显优于传统综合疗法。

© 2013年版权归Baishideng所有。

关键词: 慢性乙型肝炎; 肝衰竭; 拉米夫定; 阿德福韦酯

核心提示: 对比研究了一定时期内采用抗病毒治疗和未用抗病毒治疗的急性/亚急性肝衰竭患者的血液生化学指标、病毒学指标及病死率, 发现拉米夫定联合阿德福韦酯可有效改善上述指标。

张振英. 拉米夫定联合阿德福韦酯治疗慢性乙型肝炎合并急性/亚急性肝衰竭的疗效. 世界华人消化杂志 2013; 21(11): 1020-1023
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/1020.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v21.i11.1020>

0 引言

抗乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)药物特别是核苷(酸)类药物的出现, 使活动性慢性乙型肝炎(慢性乙型肝炎)及肝硬化的疗效有明显提高, 但合并急性或亚急性肝功能衰竭者病死率仍很高, 传统的保肝综合治疗并不能明显降低病死率。近年有文献报告核苷(酸)类药物可提高失代偿期肝硬化及肝功能不全慢性乙型肝炎患者的疗效及存活率, 提示抗HBV药物对于合并肝衰竭的重症慢性乙型肝炎可能有一定治疗作用^[1-3]。我们自2009-01/2012-06采用拉米夫定联合阿德福韦酯治疗合并急性/亚急性肝衰竭的慢性乙型肝炎患者34例, 并与同一时期采用传统疗法的54例慢性乙型肝炎合并急性/亚急性肝衰竭病例进行对照观察, 取得较好疗效。现总结报告如下。

1 材料和方法

1.1 材料 治疗对象包括伴有急性或亚急性肝衰竭的慢性乙型肝炎患者88例, 分为治疗组和对

照组。治疗组为慢性乙型肝炎患者34例(男32例, 女2例), 平均年龄34.6岁(25-51岁)。对照组为慢性乙型肝炎患者54例(男50例, 女4例), 平均年龄35.8岁(21-54岁)。两组患者既往均有6 mo以上的慢性乙型肝炎病史, 入院时均伴有急性或亚急性肝衰竭。入选病例均符合2006年中华医学会感染病学分会肝衰竭和人工肝学组、中华医学会肝病与人工肝学组联合制定的《肝衰竭诊疗指南》中关于病毒性肝炎乙型慢性加重急性或亚急性肝衰竭的临床诊断标准^[4], 且排除合并严重心肺疾病、肝肾综合征、大量腹水、Ⅱ度及Ⅱ度以上肝性脑病、原发性肝癌以及伴有其他肝炎病毒感染的病例。两组病例在年龄、性别、病程、肝功能指标等方面具有可比性($P>0.05$)。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法: 两组病例均采用保肝综合治疗作为基础疗法, 包括保护肝细胞药物、免疫调节药物、支持治疗和对症治疗等。治疗组病例在上述综合疗法的基础上再给予口服拉米夫定(100 mg/d)和阿德福韦酯(10 mg/d)。两组病例均于治疗4、8、12、24、36及48 wk各随访评估1次。

1.2.2 评估指标: 包括血液生化指标(总胆红素、丙氨酸氨基转移酶及凝血酶原活动度), 病毒学指标(HBV DNA定量及乙肝血清标志物), 24 wk及48 wk病死率。

统计学处理 组间比较采取 t 检验或 χ^2 检验, $P<0.05$ 表示具有统计学差异。

2 结果

2.1 两组病例血生化指标变化情况及比较 治疗后4 wk, 治疗组血清总胆红素水平及血清丙氨酸氨基转移酶水平均显著低于对照组, 而血浆凝血酶原活动度则明显高于对照组。此后各监测时间点, 治疗组血清总胆红素水平及血清丙氨酸氨基转移酶水平均显著低于对照组, 治疗组治疗后8 wk和12 wk血浆凝血酶原活动度明显高于对照组(表1)。

2.2 两组病例血病毒学指标变化情况及比较 治疗后各随访时间点, 治疗组血清HBV DNA水平呈持续下降态势, 且各时间点HBV DNA水平显著低于对照组同期检测值(表1)。

2.3 两组病死率比较 治疗组有5例患者死于治疗24 wk内, 24 wk和48 wk病死率均为14.7%。对照组治疗24 wk内有18例患者病死, 24 wk病死率为33.3%; 治疗24 wk后、48 wk内有1例病死, 48 wk总病死率为35.2%。两组比较, 24 wk病死率和

■ **研发前沿**
针对急性/亚急性肝衰竭的早期诊断及治疗方法仍是当前研究重点。

■创新盘点

本文对比研究一定时期内采用抗病毒治疗和未用抗病毒治疗的急性/亚急性肝衰竭患者的血液生化学指标、病毒学指标及病死率,发现拉米夫定联合阿德福韦酯可有效改善上述指标。

表 1 两组治疗过程中血生化指标和病毒学指标的变化

分组	检测时间	n	总胆红素($\mu\text{mol/L}$)	丙氨酸氨基转移酶(U/L)	凝血酶原活动度(%)	HBV DNA(Ig copies/mL)
治疗组	治疗前	34	311.1 \pm 81.2	287.4 \pm 101.2	27.6 \pm 10.6	6.34 \pm 1.21
	治疗后4 wk	30	242.7 \pm 72.5 ^a	140.2 \pm 59.0 ^e	55.2 \pm 11.2 ⁱ	4.22 \pm 1.02 ^k
	治疗后8 wk	29	87.5 \pm 21.1 ^a	79.5 \pm 34.5 ^e	78.3 \pm 27.8 ^g	3.11 \pm 0.89 ^k
	治疗后12 wk	29	31.1 \pm 11.6 ^a	48.1 \pm 27.6 ^e	96.4 \pm 20.1 ^g	2.50 \pm 0.90 ^k
	治疗后24 wk	29	16.4 \pm 10.0 ^a	38.4 \pm 19.8 ^e	97.1 \pm 21.1	2.14 \pm 0.51 ^k
	治疗后36 wk	29	17.1 \pm 8.8 ^a	39.8 \pm 22.1 ^c	97.0 \pm 19.7	2.15 \pm 0.48 ^k
	治疗后48 wk	29	15.9 \pm 8.9	34.5 \pm 17.4 ^c	98.1 \pm 17.4	2.11 \pm 0.34 ^k
	治疗前	54	320.1 \pm 90.3	281.7 \pm 89.1	27.4 \pm 9.3	6.37 \pm 1.35
对照组	治疗后4 wk	42	347.4 \pm 97.6	244.1 \pm 65.1	30.9 \pm 11.7	6.32 \pm 1.25
	治疗后8 wk	40	266.0 \pm 77.3	135.5 \pm 54.0	53.6 \pm 17.1	6.13 \pm 1.91
	治疗后12 wk	36	113.4 \pm 55.6	65.2 \pm 16.3	72.7 \pm 28.3	6.25 \pm 1.90
	治疗后24 wk	36	57.4 \pm 23.2	54.3 \pm 21.2	98.2 \pm 23.2	5.74 \pm 2.01
	治疗后36 wk	36	45.7 \pm 13.1	50.9 \pm 21.6	97.5 \pm 20.3	6.30 \pm 1.51
	治疗后48 wk	35	21.9 \pm 9.7	47.0 \pm 19.7	98.0 \pm 19.8	5.72 \pm 1.47

^a $P < 0.05$ 、^c $P < 0.05$ 、^e $P < 0.05$ 、^g $P < 0.05$ 、ⁱ $P < 0.05$ 、^k $P < 0.05$ vs 对照组治疗后相应时间。

表 2 两组病例24 wk和48 wk病死率比较

分组	检测时间	n	病死率n(%)
治疗组	治疗前	34	
	治疗24 wk内病死例数	5	5(14.7) ^a
	治疗48 wk内病死例数	5	5(14.7) ^a
对照组	治疗前	54	
	治疗24 wk内病死例数	18	18(33.3)
	治疗48 wk内病死例数	19	19(35.2)

^a $P < 0.05$ vs 对照组治疗后相应时间。

48 wk病死率差异均具有显著统计学意义(表2)。

3 讨论

肝衰竭是临床上常见的严重肝病综合征,病死率极高^[4-6]。以往对于慢性乙型肝炎合并急性/亚急性肝衰竭患者的治疗多采取综合性治疗,疗效十分有限,且起效缓慢,因而患者可能死于与肝衰竭相关的各种并发症^[7-9]。随着核苷(酸)类抗HBV药物用于活动性慢性乙型肝炎治疗取得良好疗效,病因治疗在慢性乙型肝炎合并肝衰竭等重症肝病治疗中的作用日益受到重视。现有文献表明,拉米夫定和阿德福韦酯是目前治疗失代偿性肝硬化等重症乙型肝炎较为有效的核苷(酸)类药物^[1,3,10-15],因而本研究将拉米夫定和阿德福韦酯用于伴有肝衰竭的慢性乙型肝炎患者,有充分的理论和文献支持。

本组数据显示,在综合疗法的基础上加用拉

米夫定和阿德福韦酯治疗合并急性或亚急性肝衰竭的慢性乙型肝炎患者,能够取得较好的疗效。上述疗法不仅可以快速降低患者血清总胆红素和丙氨酸氨基转移酶水平、提高凝血酶原活动度,而且可明显降低病死率。考虑到患者血HBV DNA水平在治疗后4 wk已明显降低,且在随访过程中均处于低水平,提示治疗组肝功能改善与病死率下降的疗效与HBV被快速、持久抑制密切相关。

拉米夫定能有效抑制HBV DNA逆转录酶,且起效迅速,抗病毒作用显著,但长期单独使用易导致HBV产生耐药性。单独使用拉米夫定治疗,患者易出现病毒学反弹,致使病情进一步恶化。阿德福韦酯属于腺嘌呤核苷单磷酸类似物,并且耐药性较低,但单独使用起效较慢。拉米夫定联合阿德福韦酯治疗可取长补短,既能快速有效地抑制复制,又能防止耐药物的发生。本组病例中无1例在随访过程中发生病毒学突破或病情加重反弹。本组资料还显示,该疗法安全性高,无任何1例患者因出现不良反应而提前终止治疗。

综上所述,本研究表明在综合疗法的基础上加用拉米夫定和阿德福韦酯治疗伴有急性/亚急性肝衰竭的慢性乙型肝炎患者,疗效明显优于单用综合治疗者,不仅可全面改善肝功能指标,还能有效降低病死率。结合其他研究显示该疗法改善肝功能的疗效可以早在治疗后2 wk就能观察到^[3],表明这一疗法确为一种有效而安全的

慢性乙型肝炎肝衰竭治疗方法.

4 参考文献

- 徐森华. 拉米夫定联合阿德福韦酯治疗乙型肝炎失代偿期肝硬化临床疗效观察. 中国医药科学 2012; 2: 106-108
- 裘强. 拉米夫定联合阿德福韦酯治疗乙型肝炎肝衰竭疗效观察. 中国生化药物杂志 2009; 30: 197-199
- 邓艳, 陈芳, 李雷, 夏杰, 黄辉煌, 闫大伟, 孙李建. 拉米夫定联合阿德福韦酯治疗肝衰竭疗效观察. 人民军医 2012; 55: 981-982
- 中华医学会感染病分会会衰竭与人工肝学组、中华医学会肝病学会重症肝病与人工肝学组. 肝衰竭诊疗指南. 中华肝脏病杂志 2006; 14: 643-646
- Wlodzimirow KA, Eslami S, Chamuleau RA, Nieuwoudt M, Abu-Hanna A. Prediction of poor outcome in patients with acute liver failure-systematic review of prediction models. *PLoS One* 2012; 7: e50952 [PMID: 23272081 DOI: 10.1371/journal.pone.0050952]
- Potts JR, Verma S. Alcoholic hepatitis: diagnosis and management in 2012. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2012; 6: 695-710 [PMID: 23237255 DOI: 10.1586/egh.12.57]
- Yuan D, Liu F, Wei YG, Li B, Yan LN, Wen TF, Zhao JC, Zeng Y, Chen KF. Adult-to-adult living donor liver transplantation for acute liver failure in China. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 7234-7241 [PMID: 23326128 DOI: 10.3748/wjg.v18.i48.7234]
- Jindal A, Kumar M, Sarin SK. Management of acute hepatitis B and reactivation of hepatitis B. *Liver Int* 2013; 33 Suppl 1: 164-175 [PMID: 23286861 DOI: 10.1111/liv.12081]
- Fan HL, Yang PS, Chen HW, Chen TW, Chan DC, Chu CH, Yu JC, Kuo SM, Hsieh CB. Predictors of the outcomes of acute-on-chronic hepatitis B liver failure. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 5078-5083 [PMID: 23049217 DOI: 10.3748/wjg.v18.i36.5078]
- 汤绍辉, 吴小娟, 张嫚嫚, 王旷靖. 替比夫定与拉米夫定治疗慢性乙型肝炎疗效比较Meta分析. 解放军医学杂志 2011; 36: 573-577
- 程全红, 陈川英, 易三水, 陈芳. 阿德福韦酯和拉米夫定治疗乙型肝炎肝硬化失代偿期的疗效观察. 实用临床医学 2009; 10: 16-17
- Kim CH, Um SH, Seo YS, Jung JY, Kim JD, Yim HJ, Keum B, Kim YS, Jeon YT, Lee HS, Chun HJ, Kim CD, Ryu HS. Prognosis of hepatitis B-related liver cirrhosis in the era of oral nucleos(t)ide analog antiviral agents. *J Gastroenterol Hepatol* 2012; 27: 1589-1595 [PMID: 22554121 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2012.07167.x]
- Brown A, Goodman Z. Hepatitis B-associated fibrosis and fibrosis/cirrhosis regression with nucleoside and nucleotide analogs. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2012; 6: 187-198 [PMID: 22375524 DOI: 10.1586/egh.12.4]
- Kurokawa M, Hiramatsu N, Oze T, Yakushijin T, Miyazaki M, Hosui A, Miyagi T, Yoshida Y, Ishida H, Tatsumi T, Kiso S, Kanto T, Kasahara A, Iio S, Doi Y, Yamada A, Oshita M, Kaneko A, Mochizuki K, Hagiwara H, Mita E, Ito T, Inui Y, Katayama K, Yoshihara H, Imai Y, Hayashi E, Hayashi N, Takehara T. Long-term effect of lamivudine treatment on the incidence of hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis B virus infection. *J Gastroenterol* 2012; 47: 577-585 [PMID: 22231575 DOI: 10.1007/s00535-011-0522-7]
- Osakabe K, Ichino N, Nishikawa T, Sugiyama H, Kato M, Kitahara S, Hashimoto S, Kawabe N, Harata M, Nitta Y, Murao M, Nakano T, Shimazaki H, Arima Y, Suzuki K, Yoshioka K. Reduction of liver stiffness by antiviral therapy in chronic hepatitis B. *J Gastroenterol* 2011; 46: 1324-1334 [PMID: 21822591 DOI: 10.1007/s00535-011-0444-4]

■同行评价

本文结果表明拉米夫定联合阿德福韦酯治疗肝脏功能衰竭有明显疗效, 可降低死亡率, 有一定临床应用价值。

编辑 田滢 电编 鲁亚静



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2013年版权归Baishideng所有

• 消息 •

《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费

本刊讯 为了方便作者来稿, 保证稿件尽快公平、公正的处理, 《世界华人消化杂志》编辑部研究决定, 从2011年开始对所有来稿不再收取审稿费. 审稿周期及发表周期不变. (《世界华人消化杂志》编辑部)

氩氦刀冷冻消融挽救治疗肝脏转移瘤46例

张炜浩, 李保国, 司同国, 于海鹏, 郭志

■背景资料

肝脏转移为恶性肿瘤患者预后差的主要原因之一, 手术为主要治疗手段, 而对于失去手术机会的肝转移患者, 普通化疗疗效欠佳。近年来, 针对肝脏转移瘤不断提出新的治疗理念与方法, 以期能提高肝转移患者的生活质量及改善预后。

张炜浩, 李保国, 司同国, 于海鹏, 郭志, 天津医科大学附属肿瘤医院介入治疗科 天津市肿瘤防治重点实验室 天津市 300060

张炜浩, 在读硕士, 主要从事肿瘤微创介入治疗与影像学诊断的研究。

国家自然科学基金资助项目, No. 81001002

作者贡献分布: 本研究由郭志指导设计; 研究过程由张炜浩、司同国及于海鹏操作完成; 数据分析由张炜浩与李保国完成; 本文写作由张炜浩完成。

通讯作者: 郭志, 教授, 300060, 天津市河西区环湖西路体院北环湖西路, 天津医科大学附属肿瘤医院介入治疗科。

guozh@vip.163.com

电话: 022-23340123

收稿日期: 2013-01-04 修回日期: 2013-03-05

接受日期: 2013-03-14 在线出版日期: 2013-04-18

Cryoablation for salvage therapy of liver metastases: An analysis of 46 cases

Wei-Hao Zhang, Bao-Guo Li, Tong-Guo Si, Hai-Peng Yu, Zhi Guo

Wei-Hao Zhang, Bao-Guo Li, Tong-Guo Si, Hai-Peng Yu, Zhi Guo, Department of Interventional Therapy, Cancer Institute and Hospital, Key Laboratory of Cancer Prevention and Treatment of Tianjin City, Tianjin Medical University, Tianjin 300060, China

Supported by: the National Natural Science Foundation of China, No. 81001002

Correspondence to: Zhi Guo, Professor, Department of Interventional Therapy, Cancer Institute and Hospital, Key Laboratory of Cancer Prevention and Treatment of Tianjin City, Tianjin Medical University, Tianjin 300060, China. guozh@vip.163.com

Received: 2013-01-04 Revised: 2013-03-05

Accepted: 2013-03-14 Published online: 2013-04-18

Abstract

AIM: To assess the efficacy and safety of cryoablation as a salvage therapy for liver metastases.

METHODS: The clinical data for 46 patients with liver metastases who underwent cryoablation as a salvage therapy were analyzed retrospectively. The maximum diameter of individual lesion ranged from 1.8 cm to 13.0 cm, with a mean value of $5.32 \text{ cm} \pm 2.5 \text{ cm}$. The short-term effective rate, 1-year survival rate, quality of life, and complications after argon-helium cryoablation were assessed.

RESULTS: The clinical effective rates at 1 mo, 3

mo and 6 mo were 82.60%, 75.56% and 69.77%, respectively. The 1-year survival rate was 76.08%, and the quality of life was significantly improved ($P < 0.001$). Main adverse effects, such as cryoshock, hepatic bleeding and renal insufficiency, were not observed in all patients.

CONCLUSION: Cryoablation is an effective, safe and minimally-invasive therapy for liver metastases. It is a good alternative to conventional treatments in patients with liver metastases who were not suitable for surgical removal or chemotherapy.

© 2013 Baishideng. All rights reserved.

Key Words: Cryoablation; Liver metastases; Salvage therapy

Zhang WH, Li BG, Si TG, Yu HP, Guo Z. Cryoablation for salvage therapy of liver metastases: An analysis of 46 cases. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2013; 21(11): 1024-1028 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/1024.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i11.1024>

摘要

目的: 探讨氩氦刀冷冻消融挽救治疗肝脏转移性肿瘤的有效性及安全性。

方法: 回顾分析46例接受氩氦刀冷冻挽救治疗的肝脏转移瘤患者临床资料, 肿瘤最大长径为1.8-13.0 cm, 平均 $5.32 \text{ cm} \pm 2.5 \text{ cm}$ 。随访评估近期临床受益率、1年生存率、生活质量、并发症。

结果: 术后1、3、6 mo患者临床受益率分别为82.60%、75.56%、69.77%, 1年患者生存率为76.08%, 生活质量明显改善($P < 0.001$)。并发症轻微, 未见冷休克、肝破裂出血、肾功能不全等严重并发症。

结论: 氩氦刀冷冻消融治疗肝脏转移瘤安全有效, 创伤小, 近期临床疗效确切, 可作为失去手术机会肝转移瘤患者的一种重要挽救治疗手段。

© 2013年版权归Baishideng所有。

■同行评议者

何向辉, 教授, 天津医科大学总医院普通外科; 季国忠, 教授, 南京医科大学第二附属医院消化科

关键词: 冷冻消融; 肝转移瘤; 挽救治疗

核心提示: 氩氦刀冷冻消融挽救治疗晚期肝转移瘤患者, 不仅近期疗效确切, 而且生活质量明显改善、并发症少, 可作为失去手术机会肝转移瘤患者的一种重要挽救治疗手段。

张炜浩, 李保国, 司同国, 于海鹏, 郭志. 氩氦刀冷冻消融挽救治疗肝脏转移瘤46例. 世界华人消化杂志 2013; 21(11): 1024-1028
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/1024.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v21.i11.1024>

0 引言

恶性肿瘤的肝转移是导致患者死亡的主要原因之一, 目前主要治疗手段为外科手术, 但仅有10%-20%的肝转移瘤具备手术机会^[1]. 对于失去手术机会的患者, 全身化疗疗效欠佳^[2,3]. 对此, 目前尚缺乏有效补救治疗手段, 临床治疗棘手. 氩氦刀冷冻消融是肝脏恶性肿瘤患者姑息治疗的重要微创治疗手段. 本文回顾性分析我科2008-03/2011-12应用氩氦刀冷冻消融挽救治疗46例肝转移瘤患者的临床资料, 探讨氩氦刀冷冻消融挽救治疗肝转移瘤患者的有效性及安全性.

1 材料和方法

1.1 材料 本组患者46例, 男17例, 女29例; 年龄34-77岁, 中位年龄59.50岁; 原发病灶为结直肠癌22例, 乳腺癌11例, 其他来源13例(胃癌3例、食管癌3例、肾癌3例、肺癌2例、输卵管癌1例、宫颈癌1例), 原发病灶均已手术切除.

所有的患者术前均有穿刺病理或者等影像学检查证实为肝脏转移瘤, 并失去手术机会, 且对化疗无效或不适宜化疗(35例系静脉化疗无效, 11例因骨髓抑制不能耐受化疗). 肿瘤最大长径1.8-13.0 cm, 平均 $5.32 \text{ cm} \pm 2.5 \text{ cm}$. 肝功能分级为Child-Pugh A-B级, Karnofsky评分 ≥ 70 分(表1).

1.2 方法

1.2.1 仪器设备: 氩氦冷冻系统(Cryocare™ surgical system)(美国Endocare公司产品), 配有直径1.7、2.0、2.4、3.0和5.0 mm插入式冷刀. CT为东芝TOSHIBA Aquilion16排螺旋CT.

1.2.2 术前准备: 术前常规行血常规、出凝血功能、肝肾功能、心肺功能检查以及增强CT或MRI检查明确肿瘤的部位、数目、大小以及邻近重要血管、胆管等结构关系. 所有患者均被告知有关冷冻治疗的指南, 并签订手术志愿协

议书, 符合伦理规范.

1.2.3 手术方法: (1)氩氦刀冷冻治疗: CT扫描肿瘤靶区后定位. 根据肿瘤部位、大小选择穿刺点、冷冻探针入路角度及数量. 根据预计消融范围进行探针分布与适形设计. CT扫描确认冷冻探针穿刺靶肿瘤后启动冷冻治疗, 共2个循环, 每循环10-15 min, 间隔3 min. 冷冻完成第2个治疗循环后, 启动氦气升温, 安全撤出冷冻器. 术后随访CT以明确有无出血、气胸等并发症发生并对症处理; (2)肝动脉化疗栓塞(transcatheter arterial chemoembolization, TACE): 冷冻治疗术后2 wk, 25例患者接受了TACE. 这些患者在冷冻治疗前肿瘤较大、多发或临近重要血管, 术中根据原发肿瘤组织学类型不同而选用相应敏感的药物(常用化疗药物: 氟尿嘧啶类、铂类等), 并采用超液态碘化油与化疗药物混合制成乳剂作栓塞剂. 全部技术操作均在心电、血压、脉搏监测下进行.

1.2.4 随访评价: (1)临床受益状况评估: 冷冻术后每月行增强CT或MRI检查观察肿瘤大小及密度变化. 按照实体瘤RECIST 1.1标准^[4]评价病灶变化, 并评估术后1、3、6 mo的临床受益率, 并随访1年生存率. 临床受益率定义为CR+PR+SD. 完全缓解(complete response, CR)是指所有目标病灶动脉期的增强显影均消失; 部分缓解(partial response, PR)是指存活目标病灶(动脉期增强显影)的直径总和缩小 $\geq 30\%$; 疾病进展(progressive disease, PD)是指存活目标病灶(动脉期增强显影)的直径总和增加 $\geq 20\%$ 或出现新病灶; 疾病稳定(stable disease, SD)是指缩小未达PR或增加未到PD; (2)生活质量状况评估: 评估患者术前、术后3 mo患者生活质量. 评估参照欧洲癌症治疗功能评价系统第4版(functional assessment of cancer therapy, FACT)评分^[5]. FACT中文版是一种肿瘤相关的、适合用于我国癌症患者生命质量的测定标准. 该量表由4项27个条目构成, 其中生理状况、社会/家庭状况、功能状况各7条, 情感状况6条, 每条评分0-4分. 分值越高, 生活质量越好; (3)并发症: 评价术中及术后并发症. 采用数字分级法(numerical rating scales, NRS)评价术中、术后疼痛程度.

统计学处理 采用SPSS16.0统计软件包进行数据分析. 所有计量资料以 $\text{mean} \pm \text{SD}$ 表示, 采用配对 t 检验比较治疗前后差异, Kaplan-Meier法计算临床受益率. $P < 0.05$ 为差异有统计学意义.

■ 研发前沿

氩氦刀冷冻消融术是一种迅速发展起来的针对肿瘤靶区的微创治疗手段, 其临床应用价值正在逐步显现. 而氩氦刀冷冻消融治疗联合其他治疗手段能否使患者进一步受益是研究热点.

■创新盘点

分析评估46例肝转移瘤患者氩氦刀冷冻消融术后近期有效性及安全性,并重点应用FACT中文版癌症患者生命质量测定标准探讨了患者生活质量变化及原因,从而得出氩氦刀冷冻挽救治疗肝转移瘤患者的应用价值。

表 1 46例肝转移瘤患者基本临床资料

因素	n
中位年龄(岁)	59.50(34-77)
性别	
男/女	17/29
Child-Pugh分级	
A/B	30/16
原发病灶	
结直肠癌	22
乳腺癌	11
其他癌	13
同时伴发肝转移	
是/否	12/34
累及肝叶	
单叶/双叶	18/28
转移灶数目	
单发/多发	8/38
肿瘤最大径(cm)	
≤3	10
3-5	21
>5	15
至肝转移间隔(mo)	
≤12	19
>12	27
冷冻次数	
1次/2-3次	30/16
术后TACE	
是/否	25/21

2 结果

2.1 临床受益状况 本组氩氦刀冷冻消融治疗后1、3、6 mo患者临床受益率分别为82.60%、75.56%、69.77%(表2)。其中1例肺癌肝转移患者,术后2 mo死于肺感染、呼吸功能衰竭。1年存活率为76.08%(35/46)。

2.2 生活质量评估 术后3 mo,除社会/家庭状况模块外,其他模块及总分均较术前改善($P<0.001$)。其中功能状态和生理状态最为明显(表3)。

2.3 并发症 本组病例无冷休克、肝破裂出血、胆瘘、靶外器官冻伤等严重并发症发生。其他常见并发症发生状况如下: (1)疼痛: 氩氦刀冷冻治疗术中或术后48 h内疼痛4-6级16例, 7-10级7例; (2)发热: 冷冻治疗后2-5 d, 体温37.5℃-39.5℃患者占39.13%(18/46), 经降温等对症处理后均恢复正常; (3)右侧少量胸腔积液5例, 未行特殊治疗, 1 mo后复查CT时已吸收; (4)3例肝被膜下少量出血, 予止血对症治疗后病情控制; (5)肝功能轻度损害6例: 冷冻术后1 wk复查肝功能指标谷丙转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)、谷草转氨

酶(aspartate aminotransferase, AST)轻度升高, 经保肝治疗后3-5 d恢复正常; (6)肌红蛋白尿2例, 予补液、碱化等对症治疗后恢复正常。

3 讨论

肝脏转移为恶性肿瘤患者的主要的死亡原因之一, 而肝脏是消化系及身体其他部位恶性肿瘤最易发生转移的部位。目前外科手术切除仍是主要治疗手段, 外科术后5年生存率为25%-40%, 而能获得手术切除者却仅占10%-20%^[1,6]。传统的全身静脉化疗等对肝转移瘤的治疗不良反应大, 作用有限^[3]。

3.1 疗效分析 氩氦刀冷冻消融治疗作为一种微创治疗手段, 在抗肿瘤治疗领域的应用价值正逐渐引起临床重视。他的优势一方面体现在出血少、疼痛不明显或无痛, 短期内降低肿瘤负荷, 同时不受肿瘤分化程度影响, 对放疗、化疗低敏感性肿瘤同样有效杀伤; 另一方面冷冻还能刺激机体免疫反应, 激活全身抗肿瘤免疫发挥抗癌作用^[7]。目前, 冷冻消融治疗已成为国内外前列腺癌的首选治疗手段^[8], 并在肝癌、肾癌、结直肠肝转移瘤等治疗领域应用较广^[9-11]。本组采用氩氦刀冷冻消融挽救治疗46例肝转移瘤患者近期临床受益明显, 1年生存率达76.08%, 且术后患者生活质量明显提高, 并发症轻微, 提示冷冻消融治疗是有效的补救治疗方法, 值得深入探讨。

Pathak等^[12]通过对1994-01/2010-01期间发表的26篇结直肠癌肝转移冷冻治疗文献系统评价显示患者术后1年生存率达84.0%。Xu等^[13]对280例接受冷冻治疗的结直肠癌肝转移瘤患者随访发现, 近期临床受益率为80.0%, 术后1年、2年生存率分别为78.0%、62.0%。本研究近期临床受益率与上述报道类似, 充分体现了其作为挽救治疗的应用价值。但1年生存率低于上述报道, 原因分析为本组患者失去外科手术机会并对化疗无效, 临床分期较晚, 机体功能较差所致。Niu等^[14]对124例肝转移患者行外科切除联合冷冻治疗后随访发现, 转移瘤>4 cm、肝内复发是预后较差的独立影响因素。杨茂等^[15]对90例肝癌冷冻术后复发患者随访分析认为, 肿瘤最大直径>3 cm、邻近大血管是冷冻术后早期复发的独立影响因素。我们分析认为直径>3 cm的瘤体与肝脏重要血管等邻近, 虽然术中行多点穿刺融合治疗以扩大有效治疗范围, 但不可避免的会影响冷冻消融效果, 同时由于“热池效应”的

表 2 冷冻消融术后疗效评价

术后时间(mo)	n	完全缓解(n)	部分缓解(n)	疾病稳定(n)	疾病进展(n)	临床受益率(%)
1	46	0	19	19	8	82.60
3	45	1	17	16	10	75.56
6	43	1	15	14	13	69.77

表 3 冷冻消融联合TACE前后FACT评分 (mean ± SD)

生活质量参数	冷冻治疗前	冷冻后3 mo	值	P值
生理状况	20.00 ± 1.49	21.30 ± 1.41	8.510	<0.001
社会/家庭状况	16.40 ± 2.07	16.90 ± 2.13	1.861	0.096
情感状况	18.70 ± 1.16	20.20 ± 1.32	6.708	<0.001
功能状况	19.80 ± 1.32	21.40 ± 1.43	7.236	<0.001
量表总分	74.70 ± 3.97	79.70 ± 4.01	23.717	<0.001

■应用要点

本文从近期有效率、生活质量、并发症3方面重点评价了氩氦刀冷冻消融挽救治疗肝脏转移瘤患者的应用价值, 可为临床治疗肝脏转移瘤患者提供新思路。

作用, 邻近血管的肿瘤边缘细胞不能完全坏死。故本组25例复发瘤体较大或临近重要大血管的患者在冷冻术后2 wk行TACE治疗, 一方面处理仍残存活性的肿瘤, 另一方面控制肿瘤坏死后周边新生的毛细血管以提高临床疗效。同时因冷冻治疗的便利性、微创性, 对16例一般状况良好的患者补充行第2-3次冷冻治疗以最大降低肿瘤负荷, 降低复发率。

3.2 生活质量 Ruers等^[2]对结肠癌肝转移瘤消融治疗组和全身化疗组对比研究发现, 消融术后患者生活质量较单纯化疗组明显增高($P<0.01$)。郭志等^[16]认为氩氦刀冷冻治疗巨块型肝脏恶性肿瘤, 短期内可降低肿瘤负荷, 并明显提高患者生活质量。本研究随访发现患者术后近期生活质量明显提高, 其中生理状况及功能状况较术前明显改善($P<0.001$), 分析原因可能主要在于冷冻消融治疗能较大幅度的降低肿瘤负荷, 患者的腹胀、腹痛等不适症状一定程度上得到缓解, 主观感受较前好转。情感状况也较术前改善, 考虑为患者一般状态提高后, 对癌症斗争的信心增强, 对周围事物的心理感受较前上升。社会/家庭变化无差异, 考虑可能为患者住院时间累积导致费用的增加, 以及社会、工作地位的不稳定所致。

3.3 并发症及预防 Xu等^[13]对肝转移瘤冷冻治疗后报道冷休克1例(0.3%)、肝破裂出血5例(1.5%)、肾功能不全5例(1.5%)等。本组患者未见上述严重并发症, 术后并发症主要表现为冷冻术后, 约3/5的患者发生轻度不适, 主要表现为右上腹痛、发热、肝功能轻度损害、胸腔积

液等, 但一般为自限性, 未造成不良后果。因此, 我们建议, 冷冻术后1-5 d应注意给予保肝、缓解水肿、止痛、降温等对症支持治疗, 以尽量降低患者术后并发症, 改善患者一般状态, 提高生活质量。

由于本组病例随访时间较短, 病例数较少, 远期生存获益情况有待观察。另外, 氩氦刀冷冻消融治疗联合其他治疗(如: 分子靶向治疗)是否能进一步改善患者预后, 还有待于大样本、随机临床试验的研究证实。

综上所述, 氩氦刀冷冻消融挽救治疗肝脏转移瘤患者近期临床受益率高, 生活质量改善, 并发症轻微。因此, 氩氦刀可作为一种重要的挽救治疗手段以改善患者预后, 延长患者生存时间。

4 参考文献

- 1 Khatri VP, Chee KG, Petrelli NJ. Modern multimodality approach to hepatic colorectal metastases: solutions and controversies. *Surg Oncol* 2007; 16: 71-83 [PMID: 17532622 DOI: 10.1016/j.suronc.2007.05.001]
- 2 Ruers TJ, Joosten JJ, Wiering B, Langenhoff BS, Dekker HM, Wobbes T, Oyen WJ, Krabbe PF, Punt CJ. Comparison between local ablative therapy and chemotherapy for non-resectable colorectal liver metastases: a prospective study. *Ann Surg Oncol* 2007; 14: 1161-1169 [PMID: 17195903 DOI: 10.1245/s10434-006-9312-5]
- 3 Alberts SR. Evolving role of chemotherapy in resected liver metastases. *J Clin Oncol* 2006; 24: 4952-4953 [PMID: 17075111 DOI: 10.1200/JCO.2006.07.9236]
- 4 Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, Dancey J, Arbuck S, Gwyther S, Moonney M, Rubinstein L, Shankar L, Dodd L, Kaplan R, Lacombe D, Verweij J. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 2009; 45: 228-247 [PMID: 19097774 DOI: 10.1016/

■同行评价

本文报道氩氦刀冷冻消融挽救治疗肝脏转移性肿瘤的有效性,研究内容完善,结果可靠,讨论条理清楚,具有一定的临床意义。

- 5 j.ejca.2008.10.026]
- 6 Bonomi AE, Cella DF, Hahn EA, Bjordal K, Sperner-Unterweger B, Gangeri L, Bergman B, Willems-Groot J, Hanquet P, Zittoun R. Multilingual translation of the Functional Assessment of Cancer Therapy (FACT) quality of life measurement system. *Qual Life Res* 1996; 5: 309-320 [PMID: 8763799 DOI: 10.1007/BF00433915]
- 7 Moug SJ, Horgan PG. The role of synchronous procedures in the treatment of colorectal liver metastases. *Surg Oncol* 2007; 16: 53-58 [PMID: 17517503 DOI: 10.1016/j.suronc.2007.04.005]
- 8 Sabel MS. Cryo-immunology: a review of the literature and proposed mechanisms for stimulatory versus suppressive immune responses. *Cryobiology* 2009; 58: 1-11 [PMID: 19007768 DOI: 10.1016/j.cryobiol.2008.10.126]
- 9 Cohen JK, Miller RJ, Ahmed S, Lotz MJ, Baust J. Ten-year biochemical disease control for patients with prostate cancer treated with cryosurgery as primary therapy. *Urology* 2008; 71: 515-518 [PMID: 18342200 DOI: 10.1016/j.urol.2007.09.059]
- 10 Seifert JK, Junginger T. Cryotherapy for liver tumors: current status, perspectives, clinical results, and review of literature. *Technol Cancer Res Treat* 2004; 3: 151-163 [PMID: 15059021]
- 11 Tanagho YS, Roytman TM, Bhayani SB, Kim EH, Benway BM, Gardner MW, Figenshau RS. Laparoscopic cryoablation of renal masses: single-center long-term experience. *Urology* 2012; 80: 307-314 [PMID: 22857748 DOI: 10.1016/j.urol.2012.03.044]
- 12 Ng KM, Chua TC, Saxena A, Zhao J, Chu F, Morris DL. Two decades of experience with hepatic cryotherapy for advanced colorectal metastases. *Ann Surg Oncol* 2012; 19: 1276-1283 [PMID: 21913018 DOI: 10.1245/s10434-011-2025-4]
- 13 Pathak S, Jones R, Tang JM, Parmar C, Fenwick S, Malik H, Poston G. Ablative therapies for colorectal liver metastases: a systematic review. *Colorectal Dis* 2011; 13: e252-e265 [PMID: 21689362 DOI: 10.1111/j.1463-1318.2011.02695.x]
- 14 Xu KC, Niu LZ, He WB, Hu YZ, Zuo JS. Percutaneous cryosurgery for the treatment of hepatic colorectal metastases. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 1430-1436 [PMID: 18322961 DOI: 10.3748/wjg.14.1430]
- 15 Niu R, Yan TD, Zhu JC, Black D, Chu F, Morris DL. Recurrence and survival outcomes after hepatic resection with or without cryotherapy for liver metastases from colorectal carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2007; 14: 2078-2087 [PMID: 17473951 DOI: 10.1245/s10434-007-9400-1]
- 16 杨茂, 郭志, 李保国. 肝细胞癌冷冻消融术后早期复发的危险因素. *世界华人消化杂志* 2011; 19: 960-963
- 17 郭志, 邢文阁, 刘方, 于海鹏, 李保国, 郭秀英, 张晟, 付丽, 邢纪中, 张俊义, 王友聚, 龚彬. 氩氦冷冻在原发巨块型肝癌介入治疗中的临床应用. *中华放射学杂志* 2005; 39: 198-203

编辑 田滢 电编 鲁亚静



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2013年版权归Baishideng所有

• 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;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。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。

肠易激综合征与精神心理因素的相关性

瞿勇, 李敏丽, 缪应雷

瞿勇, 李敏丽, 缪应雷, 云南昆明医科大学第一附属医院消化内科 云南省昆明市 650032

瞿勇, 主要从事消化性溃疡、肠易激综合征发病机制的研究。

国家自然科学基金资助项目, No. 81260074

作者贡献分布: 瞿勇与缪应雷进行方案设计; 瞿勇完成病例搜集、数据统计、分析及论文撰写; 瞿勇与李敏丽参与病例的搜集; 缪应雷完成学科间协调。

通讯作者: 李敏丽, 副主任医师, 650032, 云南省昆明市西昌路295号, 昆明医科大学第一附属医院消化内科。

myldu@sina.com

收稿日期: 2013-02-02 修回日期: 2013-03-15

接受日期: 2013-03-29 在线出版日期: 2013-04-18

Correlation between psychological factors and irritable bowel syndrome

Yong Qu, Min-Li Li, Ying-Lei Miao

Yong Qu, Min-Li Li, Ying-Lei Miao, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming 650032, Yunnan Province, China

Supported by: the National Natural Science Foundation of China, No. 81260074

Correspondence to: Min-Li Li, Associate Chief Physician, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Kunming Medical University, 295 Xichang Road, Kunming 650032, Yunnan Province, China. myldu@sina.com

Received: 2013-02-02 Revised: 2013-03-15

Accepted: 2013-03-29 Published online: 2013-04-18

Abstract

AIM: To investigate the incidence of anxiety and depression and factors associated with the occurrence of anxiety and depression in patients with irritable bowel syndrome (IBS) to provide a theoretical basis for the use of anti-anxiety/depression and psychological treatments in IBS patients with psychological abnormalities.

METHODS: Sixty patients with IBS treated from December 2010 to December 2011 in Department of Gastroenterology of the First Affiliated Hospital of Kunming Medical University and 60 healthy controls were included in this study. The patients were assessed using the ZUNG self-rating anxiety scale, ZUNG self-rating depression scale, life event scale and social support rating scale. All scores were compared using statistical methods.

RESULTS: The incidences of anxiety and depression were significantly higher in IBS patients than in healthy controls ($P < 0.05$, $P < 0.01$). The self-rating anxiety scale and self-rating depression scale scores differed significantly between IBS patients and healthy controls (both $P < 0.01$). Although there was no significant difference in positive event scores and social support total scores between IBS patients and healthy controls (both $P > 0.05$), a statistical significance was noted in negative event score between the two groups ($P < 0.01$).

CONCLUSION: The incidences of anxiety and depression are significantly higher in IBS patients than in normal controls. Negative life events have an important mental impact on IBS patients. Life events and social support are closely related to psychological changes in IBS patients. IBS patients' psychological state should be monitored in clinical practice, and appropriate interventions should be given if anxiety and depression develop in these patients.

© 2013 Baishideng. All rights reserved.

Key Words: Irritable bowel syndrome; Anxiety; Depression; Psychological factors

Qu Y, Li ML, Miao YL. Correlation between psychological factors and irritable bowel syndrome. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2013; 21(11): 1029-1034 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/1029.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i11.1029>

摘要

目的: 比较肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)的焦虑、抑郁发生率; 探讨此类患者出现焦虑、抑郁的相关影响因素, 为伴有精神心理异常的IBS患者进行抗焦虑抑郁及心理治疗提供理论依据。

方法: 收集2010-12/2011-12昆明医科大学第一附属医院消化内科门诊及住院已确诊IBS的患者60例, 正常对照60例。采用一般情况调查表、ZUNG焦虑自评量表(self-rating anxiety scale, SAS)、ZUNG抑郁自评量表(self-rating

■背景资料

肠易激综合征(IBS)是一种以腹痛或腹部不适伴排便习惯改变为特征的功能性肠病, 该病缺乏可解释症状的形态学改变和生化异常。

■同行评议者

潘秀珍, 教授, 主任医师, 福建省立医院消化科

■ 研究前沿

IBS的发病因素尚不清楚,近年来一些研究提示该病与精神心理因素密切相关。

depression scale, SDS)、生活事件量表(life event scale, LES)及社会支持评定量表(social support rating scale, SSRS)分别对IBS患者及正常对照进行评定。运用SPSS统计软件分析, $P < 0.05$ 为有统计学意义, $P < 0.01$ 为有显著统计学意义。

结果: (1)焦虑、抑郁发生率比较: 焦虑发生率IBS组 > 正常对照组, 两两比较 P 均 < 0.05 ; IBS组抑郁发生率与正常对照比较 P 均 < 0.01 ; (2)SAS、SDS评分结果显示: IBS患者与正常对照比较 $P < 0.01$; (3)LES、SSRS评分结果显示: 组间两两比较正性事件分及社会支持总分无统计学差异 $P > 0.05$, IBS组与正常对照比较负性事件分有显著统计学差异 $P < 0.01$; (4)焦虑、抑郁相关影响因素比较: 年龄、负性事件分有显著统计学意义 $P < 0.01$, IBS组发生焦虑的危险因素为负性事件, 抑郁相关影响因素比较, 负性事件是IBS组的危险因素, 年龄、负性事件是抑郁的危险因素 ($P < 0.01$)。

结论: (1)IBS患者焦虑、抑郁发生率高于正常人; (2)负性生活事件对IBS患者精神心理有重要影响; (3)生活事件、社会支持度与IBS患者精神心理变化密切相关; (4)临床实践中应关注IBS患者的心理状态, 对有明显焦虑和抑郁的患者应给予相应的干预措施。

© 2013年版权归Baishideng所有。

关键词: 肠易激综合征; 焦虑; 抑郁; 精神心理因素

核心提示: 肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)患者焦虑、抑郁发生率高于正常人, 负性生活事件对IBS患者精神心理有重要影响, 生活事件、社会支持度与IBS患者精神心理变化密切相关, 临床实践中应关注IBS患者的心理状态, 对有明显焦虑和抑郁的患者应给予相应的干预措施。

瞿勇, 李敏丽, 缪应雷. 肠易激综合征与精神心理因素的相关性. 世界华人消化杂志 2013; 21(11): 1029-1034 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/1029.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v21.i11.1029>

0 引言

近年来肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)患者均呈逐年增加趋势, 我国普通人群中约有5%-6%的IBS患者^[1], 研究发现, IBS患者与正常人相比均存在明显的焦虑、抑郁症状^[2], IBS患者在精神心理上的异常共同表现为不同程度的焦虑、抑郁^[3], IBS属肠道功能性改变, 病因和发病机制尚不明确, 目前认为肠道感染后和精神

心理障碍是其发病的主要原因。

1 材料和方法

1.1 材料 收集2010-12/2011-12昆明医科大学第一附属医院消化内科门诊及住院已确诊的IBS患者60例、正常对照60例进行研究; (1)IBS组: 根据罗马III诊断标准^[4]收集同期确诊IBS患者60例; (2)正常对照组: 收集无消化系疾病、既往及现在无罹患精神疾病的健康体检者60例。

1.2 方法

1.2.1 诊断标准: IBS的诊断标准: 在最近的3 mo内每月至少有3 d具有反复发作的腹痛或腹部不适, 并有下列症状中的2个或以上: (1)排便后症状改善; (2)排便频率的改变; (3)粪便性状的改变。在诊断前6 mo出现症状, 最近3 mo症状发作符合上述诊断标准。

1.2.2 病例排除标准: IBS组患者排除标准: (1)经临床检查大便常规腹部B超、钡剂和/或肠镜等吸收不良综合征、血吸虫感染、胃肠道肿瘤、IBD、肠道菌群失调、肝胆及内分泌疾病、无神经疾病和精神病史、无药物及酒精滥用史; (2)排除孕妇、年龄 < 16岁或者 > 80岁的患者。

1.2.3 偏倚控制: 对多数填表者均进行逐一解释填表项目最后对填表结果核对以控制偏倚。

1.2.4 研究工具: 一般情况调查表(表1): 包括以姓名、性别、年龄、文化程度、职业、病程。4个自评量表^[5](表2-5): ZUNG抑郁自评量表、ZUNG焦虑自评量表, 生活事件量表及社会支持评定量表; ZUNG焦虑/抑郁自评量表(self-rating anxiety scale, SAS/ self-rating depression scale, SDS)两个量表各包括20个项目, 评定采用1-4分制记分, 20个项目得分相加为粗分, 粗分乘以1.25, 四舍五入取整数即得到标准分。抑郁评定的临界值为标准分50分, 分值越高, 焦虑或抑郁倾向越明显。50-59分提示轻度焦虑或抑郁, 60-69分提示中度焦虑或抑郁, 69分以上提示重度焦虑或抑郁; 生活事件量表(life event scale, LES)量表含有48条我国较常见的生活事件, 包括3方面的问题。一是家庭有关问题(28条); 二是工作学习中的问题(13条); 三是社交与其他问题(7条), 另设两个空白项目, 供填写者填写经历过而表中未列出的事件。一过性事件如流产、失窃要记录发生次数, 长期性事件如住房拥挤、夫妻分居等不到半年记为1次, 超过半年记为2次。影响程度分为5级, 从毫无影响到影响极

表 1 两组基本情况比较 [$n = 60, n(\%)$]

项目	肠易激综合征组	正常对照组
年龄		
mean \pm SD	46.55 \pm 13.83	41.37 \pm 13.11
最小值, 最大值	26.00, 80.00	20.00, 69.00
性别		
男	27(45.00)	26(43.33)
女	33(55.00)	34(56.67)
文化程度		
小学及以下	18(30.00)	12(20.00)
初中	17(28.33)	12(20.00)
高中及中专	11(18.33)	16(26.67)
大专及以上	14(23.33)	20(33.33)

表 2 两组焦虑、抑郁发生率及SAS、SDS评分比较 [$n = 60, n(\%)$]

项目	肠易激综合征组	正常对照组
焦虑		
是	22(36.67) ^b	2(3.33)
否	38(63.33)	58(96.67)
抑郁		
是	28(46.67) ^d	4(6.67)
否	32(53.33)	56(93.33)
焦虑评分		
mean \pm SD	4 145.08 \pm 11.41 ^f	34.77 \pm 8.02
最小值, 最大值	25.00, 65.00	25.00, 51.00
抑郁评分		
mean \pm SD	45.67 \pm 10.87 ^h	47.03 \pm 10.19
最小值, 最大值	26.00, 70.00	29.00, 76.00

^b $P < 0.01$, ^d $P < 0.01$, ^f $P < 0.01$, ^h $P < 0.01$ vs 正常对照组.

重分别记为1、2、3、4分, 影响持续时间分3 mo内、半年内、一年内、一年以上4个等级, 分别记1、2、3、4分. LES总分越高反映个体承受的精神压力越大, 负性事件分值越高对身心健康影响越大; 社会支持评定量表(social support rating scale, SSRS) 该量表有10个条目, 包括客观支持(3条)、主观支持(4条)和对社会支持的利用度(3条)3个维度. 客观支持包括第2、6、7条, 主观支持包括第1、3、4、5条, 对支持的利用度包括第8、9、10条. 总得分和各分量表得分越高, 说明社会支持程度越好; 施测方法 分别让60例IBS患者及60例正常对照自填量表进行精神心理因素评分, 对有疑意的条目详细询问患者, 最后确定该条目的评分以增加准确性.

统计学处理 评分数据用mean \pm SD表示; 用

表 3 两组LES、SSRS评分比较 [$n = 60, n(\%)$]

项目	肠易激综合征组	正常对照组
正性事件分		
mean \pm SD	0.20 \pm 0.82	0.92 \pm 2.26
最小值, 最大值	0.00, 4.00	0.00, 9.00
负性事件分		
mean \pm SD	27.18 \pm 21.49 ^b	5.47 \pm 6.96
最小值, 最大值	0.00, 105.00	0.00, 30.00
社会支持总分		
mean \pm SD	40.88 \pm 8.30	42.92 \pm 7.61
最小值, 最大值	12.00, 54.00	25.00, 59.00

采用Wilcoxon法进行统计分析; ^b $P < 0.01$ vs 正常对照组.

■相关报道

近年来IBS患者均呈逐年增加趋势, 我国普通人群中约有5%-6%的IBS患者, 且经常被误诊为肠功能紊乱、慢性结肠炎等, 由于本病同时存在众多的精神症状, 近来认识到是一种复杂的生物心理社会性的疾病.

SPSS统计分析软件进行统计学处理, 计数资料和分类变量采用方差分析、 χ^2 检验, 计量资料和连续变量采用方差分析比较, 危险因素的筛选采用单因素和线性回归分析; $P < 0.05$ 为有统计学意义, $P < 0.01$ 为有显著统计学意义.

2 结果

一般资料IBS患者60例, 男27例, 女33例, 年龄26-78岁, 平均年龄46.55岁 \pm 13.83岁, 平均病程2.30年 \pm 1.36年. 正常对照60例, 男26例, 女34例, 年龄20-69岁, 平均年龄41.37岁 \pm 13.11岁. 两组基本情况(表1)包括年龄、性别、文化程度. 年龄比较采用方差分析, 性别、文化程度比较采用 χ^2 检验. 经检验 $P > 0.05$ 无统计学意义.

IBS组患者焦虑、抑郁发生率情况(表2)采用 χ^2 检验: (1)焦虑、抑郁率比较: IBS组与对照组比较, $P < 0.01$, 说明IBS组与正常对照比较, 焦虑、抑郁率有统计学意义; IBS组的焦虑、抑郁发生率明显高于正常对照; (2)SAS、SDS评分与正常对照比较 $P < 0.01$, 说明IBS组焦虑、抑郁评分明显高于正常对照组.

两组LES及SSRS评分情况(表3)正性事件与负性事件分之和为生活事件量表总分, IBS组与正常对照比较负性事件分有显著统计学意义, $P < 0.01$.

正常对照组、IBS组焦虑发生的相关影响因素(表4)焦虑相关影响因素采用Logistic回归分析, 经统计学检验年龄、负性事件分有显著统计学意义, $P < 0.01$, 说明年龄、负性事件分是焦虑的危险因素; 年龄越大, 负性事件分越高者发生焦虑的可能就越高; 社会支持总分为保护因素, 社会支持总分越高焦虑的发生就越小.

■创新盘点

本研究立题有依据,通过病例收集,科学地利用统计学方法对调查量表进行分析,结果简洁易懂,清晰明确,重点突出,为IBS发病的精神心理因素提供理论依据,有利于IBS的防治。

表 4 正常对照组、IBS组有无焦虑相关因素的探索性分析(单因素Logistic分析)

指标	回归系数	标准误	χ^2 值	P值	OR	OR_low	OR_up
性别	-0.1456	0.1915	0.5779	0.4471	0.747	0.353	1.583
年龄	0.0488	0.0149	10.8147	0.0010	1.050	1.020	1.081
病程	0.0253	0.0387	0.4284	0.5128	1.026	0.951	1.106
正性事件分	-0.4730	0.3170	2.2268	0.1356	0.623	0.335	1.160
负性事件分	0.0554	0.0112	24.4726	<0.0001	1.057	1.034	1.080
社会支持总分	-0.0437	0.0238	3.3619	0.0667	0.957	0.914	1.003

以有无焦虑为因变量,分别以年龄、性别、病程、正性事件值、负性事件值、社会支持总分为自变量,建立Logistic回归。

表 5 正常对照组、IBS组有无抑郁相关因素的探索性分析(单因素Logistic分析)

指标	回归系数	标准误	χ^2 值	P值	OR	OR_low	OR_up
性别	-0.1038	0.1613	0.4142	0.5198	0.813	0.432	1.529
年龄	0.0293	0.0124	5.5411	0.0186	1.030	1.005	1.055
病程	0.0823	0.0332	6.1498	0.0131	1.086	1.017	1.159
正性事件分	-0.1875	0.1264	2.2001	0.1380	0.829	0.647	1.062
负性事件分	0.0854	0.0139	37.4426	<0.0001	1.089	1.060	1.119
社会支持总分	-0.0536	0.0211	6.4659	0.0110	0.948	0.909	0.988

以有无抑郁为因变量,以年龄、性别、病程、正性事件值、负性事件值、社会支持总分为自变量,建立Logistic回归。

正常对照组、IBS组抑郁发生的相关影响因素(表5)抑郁相关影响因素采用Logistic回归分析,经检验负性事件分是IBS组的危险因素,负性事件分越高,抑郁的发生就越高;抑郁评分相关影响因素采用线性回归分析,经检验年龄、负性事件分是危险因素($P<0.01$);社会支持总分是抑郁分的保护因素,社会支持总分越高者抑郁分就越低。

3 讨论

应激、焦虑、抑郁是导致胃肠道慢性炎症病变的一个病因学因素,消化系统疾病与机体长期的不良情绪有着密切关联,属心身疾病的IBS患者均具有精神心理异常,主要表现为焦虑、抑郁,同时也可出现敌对情绪、疑病症状、个性敏感、孤独、生活负性应激事件发生频率高、社会支持度低、心理压力较大等,在发病前常存在应激事件的刺激,刺激作为应激源通过影响下丘脑-垂体-肾上腺轴(hypothalamus-pituitary-adrenal axis, HPAA)、下丘脑-自主神经系统轴(hypothalamus-autonomic nervous system axis, HANSA)和肠道神经系统(enteric nervous system,

ENS)并释放炎症细胞因子,有研究显示异常情绪的产生可能与中枢神经递质如去甲肾上腺素(norepinephrine, NE)、5-羟色胺(5-hydroxy tryptamine, 5-HT)等紊乱有关^[6]。这些说明IBS患者在共患精神心理异常上存在相同点,可能与心理压力、焦虑、抑郁、负性生活事件发生率高、社会支持度低等因素有关。近年来研究表明IBS患者结肠黏膜存在炎症改变,显微镜下可见炎性细胞增加^[7,8],目前认为,有学者认为IBS是与肥大细胞相关的肠道炎症性疾病^[9],他使肠道黏膜受损、引起肠道功能障碍,导致疾病复发、治疗困难。

3.1 焦虑、抑郁的相关影响因素 本次研究把IBS患者60例作为研究对象探讨焦虑、抑郁的相关影响因素。Logistic回归、线性回归分析发现年龄、负性事件分为焦虑及焦虑评分的危险因素,年龄越大、负性事件分越高者焦虑评分就越高,发生焦虑的可能就越大,而社会支持总分和正性事件分回归系数未发现是影响因素;性别、病程未发现对焦虑有相关性,负性事件是IBS组焦虑相关影响因素,说明负性事件发生越多的患者可能精神心理异常越明显。

单因素Logistic回归发现年龄、病程、负性事件分、社会支持总分是抑郁的相关影响因素, 其中年龄、负性事件分是危险因素, 年龄越大、负性事件分越高者发生抑郁的可能越大; 社会支持总分是保护因素, 社会支持总分越高发生抑郁的可能越小. 抑郁评分经单因素线性回归分析发现年龄、病程、负性事件分、社会支持总分是其影响因素, 患者病程越长负性事件分越高者抑郁评分越高, 社会支持总分越高者抑郁评分越低. 总之, 结果表明负性事件对IBS患者的焦虑、抑郁有重要影响, 是危险因素; 社会支持度有着积极的正面作用是IBS患者共同的保护因素.

3.2 焦虑、抑郁对IBS患者的影响 长期焦虑和/或抑郁可使患者血清CD8⁺ T细胞、NK细胞减少、T细胞功能异常, 使机体免疫功能发生异常改变, 从而对IBS患者产生负面影响. 此外, 焦虑、抑郁作为应激源可激活肥大细胞, 使肥大细胞脱颗粒释放细胞因子, 如白介素-1(interleukin-1, IL-1)、IL-2、IL-3、IL-4、IL-5、IL-6、IL-8、IL-13、干扰素- γ (interferon- γ , IFN- γ)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)等, 出现促炎细胞因子和抗炎细胞因子失衡, 免疫调节性细胞因子功能异常, 最终使肠道上皮通透性增加, 细菌抗原及毒物渗入肠道黏膜下层进一步加重肠道炎症; Liebrechts等^[10]发现IBS患者可能存在自身免疫的激活, 焦虑症状使TNF- α 、IL-1 β 、IL-6释放增加, 胃肠道症状和慢性疼痛是焦虑、抑郁患者共同的消化系症状. 焦虑和/或抑郁可加重IBS患者躯体疾病的痛苦, 使腹痛加剧, 常导致患者的疗效不佳、治疗困难.

本研究采用国际心理研究中心具有权威性的SAS、SDS自评量表让各组人员自行填表, 用标准分比较各组的焦虑、抑郁状态. IBS组中有焦虑状态22例(36.67%), 抑郁状态28例(46.67%). 首先经统计学分析, 研究对象在性别、年龄、文化程度上无统计学意义($P>0.05$). 研究结果表明: IBS组患者焦虑、抑郁率明显高于正常对照, IBS患者有较高的焦虑、抑郁发生率, 这与国外学者的研究结果一致^[11-13]. IBS组SAS、SDS评分与正常对照比较 $P<0.01$, 说明IBS组焦虑、抑郁评分明显高于正常对照. 总之, 焦虑、抑郁对IBS患者有重要影响, 焦虑、抑郁越重的患者生活质量越低.

3.3 生活事件对IBD、IBS患者的影响 应激事件

能引起焦虑、抑郁并产生应激性肠道损伤, 导致肠道病理生理发生改变, 通过跨细胞和旁细胞途径使肠道分泌功能异常并使肠道上皮通透性增加, 长期暴露于应激下可引起肠道黏膜超微结构改变产生低度炎症, 改变肠道屏障功能使细菌移位, 最终可加重IBS患者的临床症状, 出现腹泻、腹痛等相关表现.

本次研究应用LES评分结果表明: 采用Logistic回归分析发现负性事件是引起IBS组患者产生焦虑、抑郁状态的危险因素, 这与以往文献的研究报道一致. 负性生活事件长期作用可使IBS患者精神心理发生改变, 使IL-1 β 、IL-6、TNF- α 增加^[14], 加重IBS病情; 同时, 长期负性生活事件可导致慢性心理应激激活肥大细胞并使全身免疫系统激活^[7], 还可通过肾上腺皮质激素介导的免疫机制可产生应激性结肠炎症, 同时启动肠道共生菌易位使结肠炎症继续加重^[15]. 总之, LES评分结果分析发现负性事件对IBS患者有重要影响. 采用线性回归分析发现负性事件分是SAS、SDS评分的重要影响因素, 在单因素线性回归分析中病程对SDS评分有影响. 本次研究未发现正性事件是焦虑、抑郁的相关影响因素($P>0.05$), 正性事件对IBS患者的影响尚无明确依据.

3.4 社会支持度对IBS患者的影响 本研究发现, 社会支持总分是IBS患者焦虑、抑郁的保护性因素, 回归系数为负值, 说明社会支持对IBS患者有积极的正面意义. 社会支持具体指来自社会各方面的包括家庭、亲戚、朋友、同事、邻居、党团、工会等给予的精神和物质上的帮助支持, 社会支持有利于身心健康是构成良好的生活质量的重要因素, 社会支持能减轻患者的腹痛症状与IBS患者病情的严重程度呈负相关^[16], 社会支持一方面对处于应激状态下的个体提供保护, 另一方面对维持一般的良好情绪体验具有重要意义, 社会支持度越高患者越能主动采取积极的方式解决生活的负性事件, 因而具有的较强自我保护意识, 能积极消除精神心理因素对病情的影响, 提高患者生活质量. 较好的社会支持可以有效减少焦虑、抑郁症的发生率, 让患者情绪保持积极乐观, 使机体自主神经调节功能维持平衡, 因此社会支持对IBS患者具有积极的正面意义.

随着IBS在精神心理上的相关研究深入及医疗技术的进步, 必将更加清楚的认识IBS和有

■应用要点

本文探讨负性生活事件对IBS患者精神心理有重要影响, 生活事件、社会支持度与IBS患者精神心理变化密切相关, 强调了临床实践中应关注IBS患者的心理状态, 对有明显焦虑和抑郁的患者应给予相应的干预措施, 为IBS患者的临床治疗方案提供了理论指导.

同行评价

本文立意有依据, 病例收集与调查量表规范, 结果可信, 结论明确, 讨论简洁, 重点突出, 研究结果对IBS发病的精神心理因素提供理论依据, 对IBS的防治具有一定指导意义。

更好的治疗方法; 对有明显精神心理异常的IBS患者, 除了消化系症状以外, 如出现焦抑郁为主要的精神症状, 治疗上应重以精神心理疏导, 辅以适当药物治疗, 积极适时地给予一定的抗焦虑(抑郁)、减压、调节心理等治疗, 临床疗效的需待进一步临床研究。

参考文献

- Liu J, Hou X. A review of the irritable bowel syndrome investigation on epidemiology, pathogenesis and pathophysiology in China. *J Gastroenterol Hepatol* 2011; 26 Suppl 3: 88-93 [PMID: 21443718 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2011.06641.x]
- Kovács Z, Kovács F. Depressive and anxiety symptoms, dysfunctional attitudes and social aspects in irritable bowel syndrome and inflammatory bowel disease. *Int J Psychiatry Med* 2007; 37: 245-255 [PMID: 18314852 DOI: 10.2190/PM.37.3.a]
- Cho HS, Park JM, Lim CH, et al. Anxiety, depression and quality of life in patients with irritable bowel syndrome. *Gut Liver* 2011; 5: 29-36 [PMID: 21461069 DOI: 10.5009/gnl.2011.5.1.29]
- 罗马委员会. 功能性胃肠病罗马Ⅲ诊断标准. 胃肠病学 2006; 11: 761-765
- 戴晓阳. 常用心理评估量表手册. 第1版. 北京: 人民军医出版社, 2010: 90-135
- 田志颖, 冯丽英, 王丽华. 5-羟色胺与焦虑、抑郁的关系及其在溃疡性结肠炎发病中的作用. 胃肠病学和肝病杂志 2011; 20: 827-828
- Spiller RC. Overlap between irritable bowel syndrome and inflammatory bowel disease. *Dig Dis* 2009; 27 Suppl 1: 48-54 [PMID: 20203497 DOI: 10.1159/000268121]
- Mearin F, Perelló A, Balboa A. [Irritable bowel syndrome and inflammatory bowel disease: Is there a connection?]. *Gastroenterol Hepatol* 2009; 32: 364-372 [PMID: 19442413 DOI: 10.1016/j.gastrohep.2008.12.007]
- Philpott H, Gibson P, Thien F. Irritable bowel syndrome-An inflammatory disease involving mast cells. *Asia Pac Allergy* 2011; 1: 36-42 [PMID: 22053295 DOI: 10.5415/apallergy.2011.1.1.36]
- Liebregts T, Adam B, Bredack C, Röth A, Heinzel S, Lester S, Downie-Doyle S, Smith E, Drew P, Talley NJ, Holtmann G. Immune activation in patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2007; 132: 913-920 [PMID: 17383420]
- Camacho Martel L. [Psychological support and treatment in inflammatory bowel disease: the physician-patient relationship]. *Gastroenterol Hepatol* 2009; 32 Suppl 2: 13-18 [PMID: 19900623 DOI: 10.1016/S0210-5705]
- Thijssen AY, Jonkers DM, Leue C, van der Veek PP, Vidakovic-Vukic M, van Rood YR, Clemens CH, Masclee AA. Dysfunctional cognitions, anxiety and depression in irritable bowel syndrome. *J Clin Gastroenterol* 2010; 44: e236-e241 [PMID: 20733511 DOI: 10.1097/MCG.0b013e3181eed5d8]
- Shen L, Kong H, Hou X. Prevalence of irritable bowel syndrome and its relationship with psychological stress status in Chinese university students. *J Gastroenterol Hepatol* 2009; 24: 1885-1890 [PMID: 19780881 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2009.05943.x]
- Wohleb ES, Hanke ML, Corona AW, Powell ND, Stiner LM, Bailey MT, Nelson RJ, Godbout JP, Sheridan JF. β -Adrenergic receptor antagonism prevents anxiety-like behavior and microglial reactivity induced by repeated social defeat. *J Neurosci* 2011; 31: 6277-6288 [PMID: 21525267 DOI: 10.1523/JNEUROSCI.0450-11.2011]
- Reber SO, Peters S, Slattery DA, Hofmann C, Schölmerich J, Neumann ID, Obermeier F. Mucosal immunosuppression and epithelial barrier defects are key events in murine psychosocial stress-induced colitis. *Brain Behav Immun* 2011; 25: 1153-1161 [PMID: 21397685 DOI: 10.1016/j.bbi.2011.03.004]
- Lackner JM, Brasel AM, Quigley BM, Keefer L, Krasner SS, Powell C, Katz LA, Sitrin MD. The ties that bind: perceived social support, stress, and IBS in severely affected patients. *Neurogastroenterol Motil* 2010; 22: 893-900 [PMID: 20465594 DOI: 10.1111/j.1365-2982.2010.01516.x]

编辑 田滢 电编 鲁亚静



嗜酸性粒细胞性胃肠炎的诊治分析67例

江 勇, 卢向东, 张 颖, 季英兰, 张志广

江勇, 卢向东, 张颖, 季英兰, 张志广, 天津医科大学第二医院消化内科 天津市 300121

江勇, 主要从事胃肠道疾病的研究。

作者贡献分布: 本研究由江勇设计; 研究过程由张志广指导, 江勇完成; 结果判读由卢向东、张颖、季英兰及张志广完成; 数据分析及论文撰写由江勇与张颖共同完成。

通讯作者: 张志广, 主任医师, 300121, 天津市河西区平江道23号, 天津医科大学第二医院消化内科。zhiguang_zh@sina.com
电话: 022-88328825

收稿日期: 2013-02-04 修回日期: 2013-03-04

接受日期: 2013-03-14 在线出版日期: 2013-04-18

Diagnosis and treatment of eosinophilic gastroenteritis: An analysis of 67 cases

Yong Jiang, Xiang-Dong Lu, Ying Zhang, Ying-Lan Ji, Zhi-Guang Zhang

Yong Jiang, Xiang-Dong Lu, Ying Zhang, Ying-Lan Ji, Zhi-Guang Zhang, Department of Gastroenterology, the Second Hospital of Tianjin Medical University, Tianjin 300121, China

Correspondence to: Zhi-Guang Zhang, Chief Physician, Department of Gastroenterology, the Second Hospital of Tianjin Medical University, 23 Pingjiang Road, Hexi District, Tianjin 300121, China. zhiguang_zh@sina.com
Received: 2013-02-04 Revised: 2013-03-04

Accepted: 2013-03-14 Published online: 2013-04-18

Abstract

AIM: To investigate the clinical characteristics, diagnosis, and therapy of eosinophilic gastroenteritis (EG) to improve the awareness of this disease.

METHODS: Clinical data for 67 patients with EG treated in our department were retrospectively analyzed, including history, clinical manifestations, laboratory examinations, endoscopic findings, treatment, and reasons for misdiagnosis.

RESULTS: Most EG patients had nonspecific gastrointestinal symptoms. The number of eosinophils in peripheral blood and bone marrow increased significantly. Endoscopic features of EG did not show specificity. Infiltration by a large number of eosinophils could be detected by biopsies. Glucocorticoid treatment was effective. Forty-six (46/67, 68.7%) patients were not

initially diagnosed with EG, and the causes of misdiagnosis were diverse.

CONCLUSION: Clinical and endoscopic presentations of EG are complex and diverse, but not specific, which may lead to misdiagnosis. The presence of eosinophilia in peripheral blood and ascites, especially the increase in the number of eosinophils in the gastrointestinal mucosa, supports the diagnosis. Glucocorticoid treatment can lead to perfect results.

© 2013 Baishideng. All rights reserved.

Key Words: Eosinophilic gastroenteritis; Diagnosis; Therapy; Misdiagnosis

Jiang Y, Lu XD, Zhang Y, Ji YL, Zhang ZG. Diagnosis and treatment of eosinophilic gastroenteritis: An analysis of 67 cases. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2013; 21(11): 1035-1039
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/1035.asp>
DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i11.1035>

摘要

目的: 分析嗜酸性粒细胞性胃肠炎(eosinophilic gastroenteritis, EG)的临床特点、诊治经过及误诊的原因, 以提高对EG的认识。

方法: 回顾性分析67例EG患者的临床资料, 对病史、临床表现、实验室检查、内镜表现和诊治经过及误诊的原因进行汇总分析。

结果: 67例EG患者多表现为非特异性胃肠道症状; 外周血和骨髓中嗜酸性粒细胞计数明显增高; EG的内镜下表现无特异性, 活检可见大量嗜酸性粒细胞浸润, 糖皮质激素治疗效果显著; 46例患者(68.7%)初步诊断未考虑EG, 误诊的原因是多方面的。

结论: EG的临床症状和内镜表现复杂多样, 缺乏特异性, 极易误诊; 外周血嗜酸性粒细胞、腹水嗜酸性粒细胞增多, 尤其是胃肠黏膜组织中嗜酸性粒细胞增多是诊断的关键; 糖皮质激素治疗效果显著。

© 2013年版权归Baishideng所有。

■背景资料

嗜酸性粒细胞性胃肠炎是一种以胃肠道某些部位局限性或弥漫性嗜酸性粒细胞浸润为特征的疾病, 病变可累及食管至直肠的全消化系壁各层, 其发病机制尚不完全明确, 且临床症状缺乏特异性, 易误诊、漏诊。

■同行评议者

黄缘, 教授, 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; 陈国忠, 主任医师, 广西中医学院第一附属医院消化内科

■研究前沿

本文着重分析嗜酸性粒细胞性胃肠炎的临床特点、诊治经过及误诊的原因,以提高对该病的认识。

关键词: 嗜酸粒细胞性胃肠炎; 诊断; 治疗; 误诊

核心提示: 嗜酸性粒细胞性胃肠炎的临床症状和内镜表现复杂多样, 缺乏特异性, 极易误诊; 外周血嗜酸性粒细胞、腹水嗜酸性粒细胞增多, 尤其是胃肠黏膜组织中嗜酸性粒细胞增多是诊断该病的关键; 糖皮质激素的治疗效果显著。

江勇, 卢向东, 张颖, 李英兰, 张志广. 嗜酸性粒细胞性胃肠炎的诊治分析67例. 世界华人消化杂志 2013; 21(11): 1035-1039
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/1035.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i11.1035>

0 引言

嗜酸性粒细胞性胃肠炎(eosinophilic gastroenteritis, EG)是一种以胃肠道某些部位局限性或弥漫性嗜酸性粒细胞(eosinophils, EOS)浸润为特征的疾病, 病变可累及食管至直肠的全消化系壁各层, 其发病机制尚不完全明确, 且临床症状缺乏特异性, 易误诊、漏诊, 且该病亦非少见疾病^[1], 为提高认识、更好地诊治该病, 现将我科1998-01/2012-10内诊断明确、资料较完整的67例病例综合分析如下。

1 材料和方法

1.1 材料 67例EG患者中, 男39例, 女28例, 年龄27-69岁, 平均41.0岁±8.7岁。病程5 d-20余年。其中, 有明确食物过敏史12例, 主要为海鲜。有磺胺类药物过敏史2例、青霉素类药物过敏史5例。有哮喘病史3例。过敏性鼻炎7例。

1.2 方法

1.2.1 诊断标准: (1)患者有腹痛、腹泻、恶心、呕吐等消化系症状; (2)从食管到直肠整个胃肠道有一个及以上部位组织活检或腹水细胞学检查有嗜酸性粒细胞浸润; (3)除外继发性疾病所致的胃肠道嗜酸性粒细胞浸润, 如寄生虫感染、结缔组织病、变态反应性肠病、嗜酸性粒细胞增多症等^[2]。

1.2.2 疾病分型: (1)黏膜病变型: 黏膜内大量嗜酸性粒细胞浸润, 以恶心、呕吐、腹痛、腹胀等消化系症状为主要表现; (2)肌层病变型: 浸润以肌层为主, 以幽门梗阻或小肠梗阻为主要表现; (3)浆膜病变型: 主要累及浆膜, 多表现为腹水。EG患者上述3型可单独或同时出现^[3]。

1.2.3 研究内容: 回顾性分析67例患者的临床表现以及实验室检查, 包括血常规、外周血嗜酸性粒细胞计数、腹水常规、大便常规、虫卵检

查、肝肾功能检查、骨髓检查、内镜检查等。

2 结果

2.1 症状 所有患者均以腹部不适为首表现, 不适症状往往缺乏特异性。59例(88.1%)患者有腹痛, 疼痛部位多在上腹部及脐周, 以隐痛、绞痛为主; 腹胀27例(40.3%), 程度一般较轻, 其中有1例患者腹胀20余年; 腹泻19例(28.4%), 大便次数3-5次/d, 稀糊状; 黑便7例(10.4%); 顽固性恶心、呕吐1例。

2.2 辅助检查 血常规: 白细胞: $(4.8-27.9) \times 10^9/L$, 平均值为 $(11.6 \pm 5.7) \times 10^9/L$; 61例(91.0%)患者嗜酸性粒细胞升高; 嗜酸性粒细胞计数绝对值: $(0.02-7.46) \times 10^9/L$, 平均值为 $(1.1 \pm 0.3) \times 10^9/L$; 52例患者(77.6%)第一次抽血即发现外周血中嗜酸性粒细胞增多, 但部分患者需反复多次外周血化验才发现外周血中增多, 本研究中首次发现外周血嗜酸性粒细胞增多的抽血次数为1-4次不等, 平均化验1.2次; 大便隐血阳性7例; 便寄生虫检查均阴性; 肝肾功能均正常; 9例患者行骨髓穿刺检查, 均诊断为嗜酸细胞增多; 腹水检查: 腹水患者1例, 腹水为淡黄色, 李凡他试验(+), 蛋白32 g/L, 有核细胞计数为 $1.5 \times 10^9/L$, 可见大量嗜酸性粒细胞; 1例患者因反复幽门梗阻, 经外科手术病理证实嗜酸性粒细胞增多。

2.3 内镜及病理检查 所有患者均行胃镜和病理检查, 累及胃41例(图1A), 主要表现为胃窦黏膜出血、充血、水肿、糜烂、增厚, 累及十二指肠球部(图1B)和降段16例, 表现同上述, 活检病理可见受累黏膜有局灶或弥漫性嗜酸性粒细胞浸润, 1例患者仅表现为十二指肠降段入口环形狭窄伴梗阻(图1C), 黏膜光滑, 活检检查未见异常; 结肠镜检查31例, 进行活检患者23例, 表现为末端回肠及升结肠、乙状结肠散在红斑、充血水肿、糜烂、点状出血(图1D); 黏膜活检可见慢性炎症伴黏膜或黏膜下层较多嗜酸性粒细胞浸润(图2); 所有活检均在病灶及其周围嵌取, 嵌取数量3-7处, 平均5.3处。

2.4 分型 有黏膜型65例, 肌层病变型1例, 浆膜型1例。

2.5 治疗及随访 67例患者入院后前3 d仅21例患者考虑为EG。所有患者均注意饮食, 给予抑酸、保护胃黏膜药物治疗。8例患者确诊后接受糖皮质激素治疗(强的松30-40 mg/d), 总疗程约10 wk。3-5 d后腹痛、腹胀症状明显减轻, 消化系症状1-2 wk后消失; 腹水患者治疗10 d后, 腹水逐步

■相关报道

以往的文章着重分析了嗜酸性粒细胞性胃肠炎的临床特点、内镜下的特点及诊治经过, 而对于其误诊的原因少有论述。

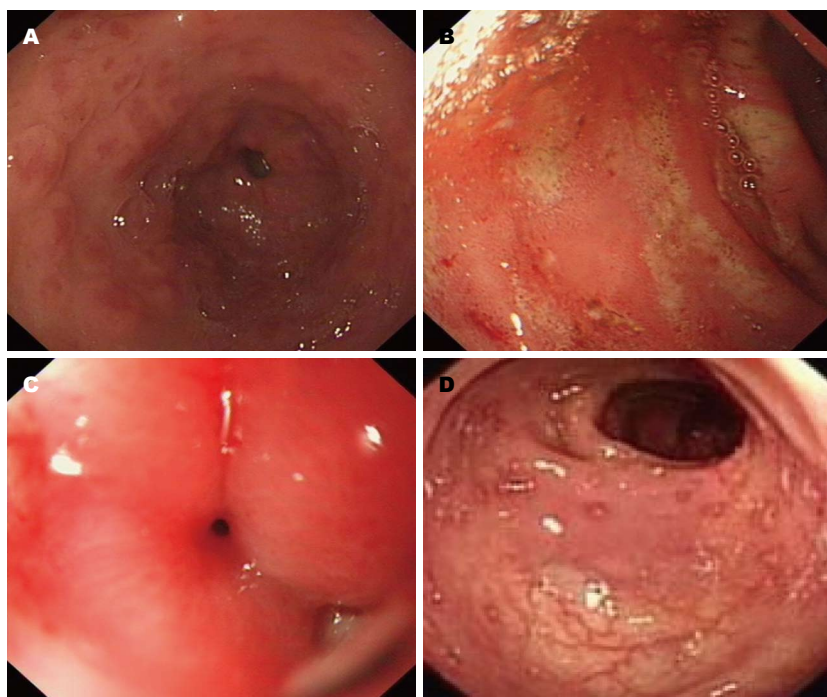


图1 内镜检查结果. A: 胃窦部广泛的增生、充血糜烂; B: 十二指肠球部溃疡部多发、片状溃疡; C: 十二指肠降段入口环形狭窄, 黏膜光滑; D: 乙状结肠散在浅溃疡, 周围充血、水肿.

■创新盘点

本文不仅详细地分析了嗜酸性粒细胞性胃肠炎的临床特点、内镜下的特点及诊治经过, 而且对其误诊的原因也进行了详细论述.

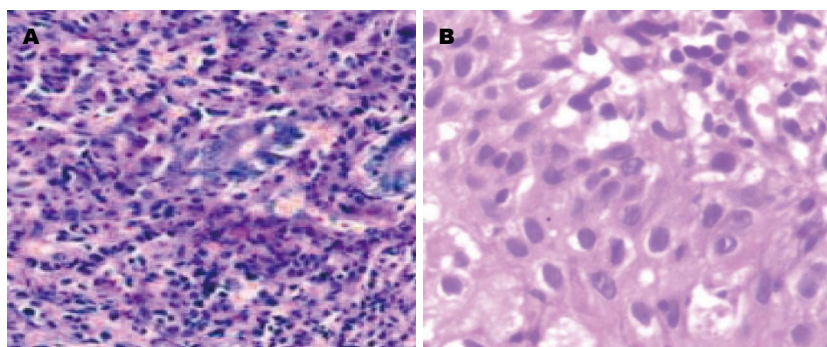


图2 EG患者胃黏膜活检的组织病理切片(HE染色). A: HE, $\times 100$; B: HE, $\times 400$.

消失; 9例患者给予抑酸、对症支持治疗症状稍有好转, 拒绝行糖皮质激素治疗; 1例患者因累及肌层, 幽门梗阻不能缓解, 外科手术后证实为嗜酸性胃肠炎. 随访2 mo-15年, 47例患者激素治疗后的患者效果显著, 未再复发, 11例患者于15 mo内复发, 再次给予强的松40 mg/d治疗后好转. 此外, 9例未经激素治疗患者均于6 mo-2年内复发, 给予激素治疗后好转.

3 讨论

嗜酸性粒细胞在胃肠道浸润的原因未明, 但黏膜层中的嗜酸性粒细胞凋亡可以通过活性氧的形成嗜酸性粒细胞衍生神经毒素、卤素酸等物质激活而引起严重的免疫反应^[3]. 另有报道提示EG的发生可能与主要基础蛋白沉积、肥大细胞脱颗粒有关^[4].

EG临床症状缺乏特异性^[5]. 本组资料显示, EG患者大多数以腹痛为首发症状, 疼痛性质无

特异性, 可为钝痛、绞痛、隐痛; 同时可有腹泻、腹胀、恶心、呕吐、黑便、低热、体质量减轻等症状. 黏膜型病变最常见, 本组65例黏膜型患者表现为腹痛、腹泻、恶心、呕吐、消化道出血; 肌层病变型较为少见, 可因胃肠壁增厚导致肠梗阻, 本组中即发现1例患者反复出现高位肠梗阻, 最后手术确诊为EG; 浆膜层受累可引起腹水及腹膜炎相关症状, 主要表现为腹胀, 可伴有腹痛、发热, 本组中有1例浆膜型EG患者即以大量腹水为主要表现.

外周血和骨髓中嗜酸性粒细胞增多是诊断EG的重要线索. 有报道显示, EG患者可有80%外周血嗜酸性粒细胞增高^[6]. 本组有61例(91.0%)患者嗜酸性粒细胞升高, 仅6例患者不高, 其中1例腹水患者血常规显示白细胞 $27.9 \times 10^9/L$, NEU 91.2%, EOS 0.1%(机器计数), 后多次查血常规及嗜酸性粒细胞升高计数均与此结果相近(均为机器计数), 结果行腹水常规及骨穿提示有大量嗜

■名词解释

嗜酸性粒细胞性胃肠炎: 一种以胃肠道某些部位局限性或弥漫性嗜酸性粒细胞浸润为特征的疾病, 病变可累及食管至直肠的全消化系壁各层, 其发病机制尚不完全明确。

酸性粒细胞, 重新人工计数外周血中的嗜酸性粒细胞, 发现外周血中的嗜酸性粒细胞也明显增高。骨髓细胞学检查对诊断十分重要, 有助于排除其他疾病, 本组腹水患者, 因白细胞高, 而外周嗜酸性粒细胞不高(机器计数), 如前所述, 即行骨穿检查发现嗜酸性粒细胞增多, 最终确诊为EG。EG患者腹水多为渗出液, 腹水中嗜酸性粒细胞增高对EG的诊断有重要意义^[7]。本组资料中的患者即在腹水中找到了嗜酸性粒细胞, 为该患者的诊断和分型提供了重要线索。

内镜及活检是诊断EG必要的辅助检查手段, 镜下常为红斑、局部糜烂、溃疡等非特异性表现。活检的主要特征为组织中有大量嗜酸性粒细胞浸润, 可浸润到黏膜、黏膜下, 甚至肌层, 并向浆膜层延伸。目前EG尚无明确的组织学诊断标准, 有学者认为嗜酸性粒细胞计数上消化道黏膜>20个/HP和下消化道>60个/HP可以诊断EG^[8]。但胃肠道嗜酸性粒细胞浸润常呈局灶性分布, 内镜下黏膜活检可能为阴性表现, 因此内镜下多点活检可有效提高诊断率, 本研究中即采用多灶活检法提高阳性率。Talley等^[2]报道内镜结合活检检查至少可以诊断80%的EG患者, 故内镜检查+黏膜活检对黏膜型和混合型的诊断意义较大。本组67例患者中除1例累及肌层、1例累及浆膜层无法活检外, 其余65例患者均通过黏膜活检发现嗜酸性粒细胞浸润, 进而确诊为EG。

EG患者的治疗分为内科治疗和外科治疗。对于可疑的过敏食物或药物应立即停止使用, 部分患者经饮食对症治疗后症状可缓解。糖皮质激素对本病有良好效果, 口服强的松剂量为20-40 mg/d, 治疗8 wk后逐渐减量可以起到疗效好且并发症少的效果^[9]。本组中48例患者应用激素3-5 d后腹痛、腹胀症状明显减轻, 消化系症状1-2 wk后消失; 1例腹水患者治疗10 d后, 腹水逐步消失。总疗程约10-12 wk。另外, 对复发患者再次口服糖皮质激素治疗亦有效^[9], 本组患者中有11例停用激素后复发, 再次应用激素效果仍然良好。EG合并出血患者应用激素可快速缓解症状并止血, 本研究中7例黑便患者激素治疗后预后良好, 而一般溃疡出血者, 激素治疗则为禁忌^[10]。对糖皮质激素治疗无效或有较为严重的不良反应者可改用色甘酸二钠作为替代药物, 200 mg, 4次/d^[11]。症状较重时应用米乐松40-80 mg/d静脉点滴, 临床症状可迅速缓解。病变局限, 以肌层浸润为主者, 常有幽门梗阻或小肠梗阻, 可行手

术治疗, 本组中1例患者即给予肠段切除术, 预后良好。

该病在临床上极易误诊, 本研究中高达46例患者(68.7%)未考虑EG, 分析主要的误诊原因^[12-15]如下: (1)病史的了解不够深入, 尤其是过敏史, 本研究中即发现29例EG患者(43.3%)有过敏史。因此, 对有过敏病史的中青年患者需考虑此病; (2)对外周血嗜酸性粒细胞增高不够重视, 本研究中有11例患者嗜酸性粒细胞明显增高而视而不见, 引起误诊, 同时, 不能因外周血中嗜酸性粒细胞不高而否认该病, 有些患者嗜酸性粒细胞自始至终不高, 也有些患者需反复查外周血才能发现其增高, 如本研究中人均1.2次抽血才发现其增高; (3)临床症状不典型, 如本组中发现1例EG患者, 腹胀长达20余年而始终未能确诊, 究其原因就是临床症状缺乏特异性, 因此临床工作中, 如出现长期顽固性的腹部非特异性不适的症状, 常规抑酸、解痉药物治疗不明显时, 需警惕此病的可能; (4)活检不充分, 未进行多点、多部位活检, 同时, 病理科医生未重视嗜酸性粒细胞浸润, 本研究中有28例患者(41.8%), 入院当天即行内镜检查, 病理申请单未提示除外EG可能, 第一次病理报告均未提示EG, 在外周血出来后, 再次找病理科医师阅读病理片方诊断为EG; (5)只是看到计算机计数的嗜酸性粒细胞正常即浅尝辄止, 而未行手工计数, 如本组中即有1例患者出现此种情况。因此, 如出现不能解释的外周血白细胞明显增多, 且有非特异性的腹部不适症状时, 需考虑此病之可能; (6)不重视骨髓穿刺辅助诊断, 如本研究中9例患者进行骨穿结果均提示嗜酸性粒细胞浸润, 说明此检查对该病的诊断有较强的特异性, 因此高度怀疑为EG而难以确诊时, 建议行骨髓穿刺检查。

4 参考文献

- 1 Zhang L, Duan L, Ding S, Lu J, Jin Z, Cui R, McNutt M, Wang A. Eosinophilic gastroenteritis: clinical manifestations and morphological characteristics, a retrospective study of 42 patients. *Scand J Gastroenterol* 2011; 46: 1074-1080 [PMID: 21623674 DOI: 10.3109/00365521.2011.579998]
- 2 Talley NJ, Shorter RG, Phillips SF, Zinsmeister AR. Eosinophilic gastroenteritis: a clinicopathological study of patients with disease of the mucosa, muscle layer, and subserosal tissues. *Gut* 1990; 31: 54-58 [PMID: 2318432 DOI: 10.1136/gut.31.1.54]
- 3 Hepburn IS, Sridhar S, Schade RR. Eosinophilic ascites, an unusual presentation of eosinophilic gastroenteritis: A case report and review. *World J*

- Gastrointest Pathophysiol* 2010; 1: 166-170 [PMID: 21607158 DOI: 10.4291/wjgp.v1.i5.166]
- 4 N Salkić N, Mustedanagić-Mujanović J, Jovanović P, Alibegović E. Enhanced therapeutic response with addition of loratadine in subserosal eosinophilic gastroenteritis. *Med Glas (Zenica)* 2013; 10: 178-182 [PMID: 23348189]
 - 5 Elitsur Y. Confounding factors affect the pathophysiology of eosinophilic esophagitis. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 4466-4469 [PMID: 22969216 DOI: 10.3748/wjg.v18.i33.4466]
 - 6 Alfadda AA, Storr MA, Shaffer EA. Eosinophilic colitis: epidemiology, clinical features, and current management. *Therap Adv Gastroenterol* 2011; 4: 301-309 [PMID: 21922029 DOI: 10.1177/1756283X10392443]
 - 7 Franciosi JP, Tam V, Liacouras CA, Spergel JM. A case-control study of sociodemographic and geographic characteristics of 335 children with eosinophilic esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009; 7: 415-419 [PMID: 19118642 DOI: 10.1016/j.cgh.2008.10.006]
 - 8 Chehade M, Aceves SS. Food allergy and eosinophilic esophagitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2010; 10: 231-237 [PMID: 20410819 DOI: 10.1097/ACI.0b013e328338cbab]
 - 9 Hurrell JM, Genta RM, Dellon ES. Prevalence of esophageal eosinophilia varies by climate zone in the United States. *Am J Gastroenterol* 2012; 107: 698-706 [PMID: 22310220 DOI: 10.1038/ajg.2012.6]
 - 10 王任之, 杨柯, 谢本江, 王海斌, 张永健, 梁小波, 邓兴臣. 嗜酸性胃肠炎的临床特点分析. *中国现代医学杂志* 2011; 21: 3816-3818
 - 11 Spergel JM, Brown-Whitehorn TF, Beausoleil JL, Franciosi J, Shuker M, Verma R, Liacouras CA. 14 years of eosinophilic esophagitis: clinical features and prognosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009; 48: 30-36 [PMID: 19172120 DOI: 10.1097/MPG.0b013e3181788282]
 - 12 Okpara N, Aswad B, Baffy G. Eosinophilic colitis. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 2975-2979 [PMID: 19554649 DOI: 10.3748/wjg.15.2975]
 - 13 Ekunno N, Munsayac K, Pelletier A, Wilkins T. Eosinophilic gastroenteritis presenting with severe anemia and near syncope. *J Am Board Fam Med* 2012; 25: 913-918 [PMID: 23136332 DOI: 10.3122/jabfm.2012.06.110269]
 - 14 Oh HE, Chetty R. Eosinophilic gastroenteritis: a review. *J Gastroenterol* 2008; 43: 741-750 [PMID: 18958542 DOI: 10.1007/s00535-008-2230-5]
 - 15 李静, 王邦茂, 张洁, 姜葵, 方维丽, 程静, 沈阳, 苏帅. 嗜酸性粒细胞性胃肠炎临床分析24例. *世界华人消化杂志* 2009; 17: 3760-3764

■同行评价

本文临床资料较齐全, 数据可信, 有一定的科学意义, 对临床诊断此疾病具有一定指导意义。

编辑 田滢 电编 鲁亚静



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2013年版权归Baishideng所有

• 消息 •

《世界华人消化杂志》外文字符标准

本刊讯 本刊论文出现的外文字符应注意大小写、正斜体与上下角标。静脉注射iv, 肌肉注射im, 腹腔注射ip, 皮下注射sc, 脑室注射icv, 动脉注射ia, 口服po, 灌胃ig。s(秒)不能写成S, kg不能写成Kg, mL不能写成ML, lcpm(应写为1/min)÷E%(仪器效率)÷60 = Bq, pH不能写PH或P^H, *H pylori*不能写成HP, T_{1/2}不能写成t_{1/2}或T_{1/2}, V_{max}不能写成Vmax, μ不写为英文u。需排斜体的外文字, 用斜体表示。如生物学中拉丁学名的属名与种名, 包括亚属、亚种、变种。如幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*), *Ilex pubescens* Hook, et Arn. var. *glaber* Chang(命名者勿划横线); 常数K; 一些统计学符号(如样本数n, 均数mean, 标准差SD, F检验, t检验和概率P, 相关系数r); 化学名中标明取代位的元素、旋光性和构型符号(如N, O, P, S, d, l)如n-(normal, 正), N-(nitrogen, 氮), o-(ortho, 邻), O-(oxygen, 氧, 习惯不译), d-(dextro, 右旋), p-(para, 对), 例如n-butyl acetate(醋酸正丁酯), N-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。

遗传性非息肉性大肠癌生物标志物的血清miRNAs的筛选

田晰晰, 珠珠, 黄鉴, 任俊宇, 王跃, 张楠, 陈明清, 董坚

■背景资料

遗传性非息肉性大肠癌具有肿瘤的遗传性、高发性和多发性, 且肿瘤发生的多器官性等特点。miRNA是参与肿瘤发生发展的重要分子, 血清miRNA具有比一般蛋白质更适合作为肿瘤标志物的特点, 作为遗传性非息肉性大肠癌生物标志物的研究对于疾病的早期筛查诊断有一定的临床意义。

田晰晰, 王跃, 张楠, 董坚, 昆明医科大学附属第一医院肿瘤内科 云南省昆明市 650032

珠珠, 黄鉴, 任俊宇, 陈明清, 昆明医科大学附属第一医院肿瘤科 云南省昆明市 650032

田晰晰, 在读硕士, 主要从事大肠肿瘤的相关研究。

云南省社会发展科技计划基金资助项目, No. 2011FB160

作者贡献分布: 田晰晰与董坚对此文所做贡献均等; 此课题设计由董坚、陈明清、田晰晰及珠珠设计; 样本采集由田晰晰、珠珠、黄鉴、任俊宇、王跃、张楠及董坚操作完成; 研究所用新试剂及分析工具由陈明清与董坚提供; 数据分析由田晰晰完成; 本论文写作由田晰晰、董坚及珠珠完成。

通讯作者: 董坚, 教授, 主任医师, 650032, 云南省昆明市西昌路295号, 昆明医科大学附属第一医院肿瘤内科。

dongjian18@yahoo.com

电话: 0871-65361621 传真: 0871-65361621

收稿日期: 2013-01-28 修回日期: 2013-03-14

接受日期: 2013-03-29 在线出版日期: 2013-04-18

Serum microRNAs as promising novel biomarkers for hereditary nonpolyposis colorectal cancer

Xi-Xi Tian, Zhu Zhu, Jian Huang, Jun-Yu Ren, Yue Wang, Nan Zhang, Ming-Qing Chen, Jian Dong

Xi-Xi Tian, Yue Wang, Nan Zhang, Jian Dong, Department of Oncology, the First Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming 650032, Yunnan Province, China

Zhu Zhu, Jian Huang, Jun-Yu Ren, Ming-Qing Chen, Cancer Center, the First Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming 650032, Yunnan Province, China

Supported by: the Social Development Science and Technology Program of Yunnan Province, No. 2011FB160

Correspondence to: Jian Dong, Professor, Chief Physician, Department of Oncology, the First Affiliated Hospital of Kunming Medical University, 295 Xichang Road, Kunming 650032, Yunnan Province, China. dongjian18@yahoo.com

Received: 2013-01-28 Revised: 2013-03-14

Accepted: 2013-03-29 Published online: 2013-04-18

Abstract

AIM: To screen and identify serum microRNAs (miRNAs) that might be used as promising biomarkers for hereditary nonpolyposis colorectal cancer using miRNA array and qRT-PCR.

METHODS: Four serum samples from patients with hereditary nonpolyposis colorectal cancer and three serum samples from healthy controls

were used to identify potential markers by miRNA array. The results of miRNA array were confirmed by qRT-PCR.

RESULTS: We found 57 up-regulated miRNAs and 30 down-regulated miRNAs by miRNA array, and 8 miRNAs were chosen for further analysis. Three target gene prediction programs were used to predict target genes of these 8 miRNAs, and 294 genes were predicted, all of which were target genes of mir-20a-5p, mir-548b-5p and mir-548as-3p. qPCR analysis confirmed that serum mir-548as-3p was significantly higher in patients with hereditary nonpolyposis colorectal cancer.

CONCLUSION: Our study demonstrates that serum miRNAs are differentially expressed in patients with hereditary nonpolyposis colorectal cancer, and that mir-548as-3p can potentially serve as a noninvasive biomarker for this disease.

© 2013 Baishideng. All rights reserved.

Key Words: Serum microRNAs; MicroRNA array; Hereditary nonpolyposis colorectal cancer; Biomarkers

Tian XX, Zhu Z, Huang J, Ren JY, Wang Y, Zhang N, Chen MQ, Dong J. Serum microRNAs as promising novel biomarkers for hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2013; 21(11): 1040-1045
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/1040.asp>
DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i11.1040>

摘要

目的: 应用microRNA(miRNA)芯片筛选及qRT-PCR技术检测可作为遗传性非息肉性大肠癌生物标志物的血清miRNAs。

方法: 选取4个遗传性非息肉性大肠癌患者及3个无家族史正常人的血清miRNAs进行miRNA芯片检测, 再用q-PCR方法对于芯片结果进行验证。

结果: miRNA芯片筛选出57个上调及30个下

■同行评议者

顾国利, 副主任医师, 中国人民解放军空军总医院普通外科; 王娅兰, 教授, 重庆医科大学基础医学院病理教研室

调miRNAs, 在这些差异性表达的miRNAs中选出8个较为理想的miRNAs作进一步研究, 运用3个靶基因预测软件预测靶基因后取交集, 得到294个靶基因, 均是属于mir-20a-5p, mir-548b-5p和mir-548as-3p的靶基因. 用qPCR的方法在标本中进行验证发现mir-548as-3p的表达情况符合芯片结果-在遗传性非息肉性大肠癌患者血清中表达上调.

结论: 血清miRNAs在遗传性非息肉性大肠癌患者中的差异性表达, mir-548as-3p可能为遗传性非息肉性大肠癌非侵入性的生物标志物.

© 2013年版权归Baishideng所有.

关键词: 血清microRNAs; MicroRNAs芯片; 遗传性非息肉性大肠癌; 生物标志物

核心提示: 应用微小RNA(microRNA, miRNA)芯片筛选出可作为遗传性非息肉性大肠癌生物标志物的血清miRNA-mir-548as-3p, 在遗传性非息肉性大肠癌患者血清中显著表达上调. 通过qRT-PCR技术在样本中验证miRNA芯片结果的准确性.

田晰晰, 珠珠, 黄鉴, 任俊宇, 王跃, 张楠, 陈明清, 董坚. 遗传性非息肉性大肠癌生物标志物的血清miRNAs的筛选. 世界华人消化杂志 2013; 21(11): 1040-1045 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/1040.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v21.i11.1040>

0 引言

大肠癌为我国最常见的恶性肿瘤之一, 正以年增长率4.2%的速度逐渐接近欧美发达国家水平(位居第2位), 而遗传性非息肉性大肠癌(hereditary non-polyposis colorectal cancer, HNPCC), 又称Lynch综合征在大肠癌中占10%-15%, 具有肿瘤的遗传性、高发型、多发性和肿瘤发生的多器官性等特点, 其主要的发病机制是错配修复基因(mismatch repair gene, MMR)的突变, 是危害人类健康的主要疾病之一^[1-3]. 微小RNA(microRNA, miRNA)是一类长度大约为22个核苷酸的内源性高度保守的非编码单链小RNA分子, 通过与靶基因转录体mRNA互补来降解靶基因或对靶基因进行翻译抑制, 具有癌基因和抑癌基因样作用, 是参与肿瘤发生发展的重要分子. 近年来研究发现^[4-7]肿瘤患者的血清血浆中确实存在肿瘤来源的表达特异性的miRNA, 由于血清血浆中miRNA能够逃逸内源性核糖核酸酶的消化, 并且在强酸、强碱、高

温、反复冻融、过夜核糖核酸酶消化等条件下都能较稳定地表达, 故研究人员普遍认为血清血浆miRNA比一般蛋白质更适合作为肿瘤标志物. Valeri等^[8]研究发现HNPCC患者MMR基因突变频率最高的3个基因-hMLH1、hMSH2、hMSH6是mir-155的靶基因, 说明HNPCC与miRNA之间存在联系. 本研究通过miRNA芯片检测HNPCC患者血清与正常人血清miRNA表达谱, 初步探讨血清miRNA作为遗传性非息肉性大肠癌生物标志物的可行性.

1 材料和方法

1.1 材料 共25例血清样本: 来自6个HNPCC家系的10例HNPCC患者血清男6例、女4例和9例家系正常人血清(有3例结肠镜检查发现有1-2个息肉; 男5例, 女4例), HNPCC患者与家系正常人来自相同的6个家系, 还有6例无HNPCC家族史正常人血清(男3例, 女3例). 本研究所选6个HNPCC家系均符合ACII标准^[2]. 研究用人血清样本均获得昆明医科大学附属第一医院伦理委员会的批准, 并取得受试者的知情同意.

1.2 方法

1.2.1 miRNA芯片检测: 采用丹麦Exiqon公司的miRCURY™ LAN miRNA芯片, miRNA芯片检测的样本: 实验组: HNPCC患者vs对照组: 无家族史正常人. 分别取200 μL的血清, 按照说明书用TRIzol(Invitrogen) and miRNeasy mini kit (QIAGEN)提取miRNA并用NanoDrop 1000进行miRNA浓度及纯度检测, 采用miRCURY™ Array Power标志试剂盒, 用标记酶Hy3™或Hy5™ 荧光集团标记miRNA, 可以得到用于与芯片杂交的荧光探针, 在标准条件下使用MAUI杂交仪, 将标记好的探针和miRCURY™芯片进行杂交, 重复4次实验. 使用Axon GenePix 4000B芯片扫描仪扫描芯片的荧光强度, 并将实验结果转化成数字型数据保存.

1.2.2 miRNA提取: 取200 μL血清应用miRNeasy mini kit(QIAGEN)按照说明书进行miRNA提取, 用NanoDrop 1000进行miRNA浓度及纯度检测, 于-80 °C保存.

1.2.3 逆转录反应: 按照One Step PrimeScript miRNA cDNA Synthesis Kit(TAKARA)说明书对miRNA样本进行反转录. 反应条件: 37 °C 60 min, 85 °C 5 s.

1.2.4 qRT-PCR: 用购自Takara hsa-mir-548as-3p引物, 以cDNA为模版, hsa-mir16^[9]为内参, 进

■ 研发前沿

血清miRNA作为生物标志物在疾病中的临床应用已经成为近年来国内外研究的热点, 并且已经发现多种疾病潜在的miRNA生物标志物, 但若真正成为对临床有指导意义的肿瘤标志物还需要更多实验研究支持.

■ 相关报道

Huang等研究发现血浆mir-29a和mir-92a可作为早期散发性结直肠癌的潜在生物标志物,并且发现这两个miRNA在早期结直肠癌术前和术后的表达量也不一致,这说明血清血浆miRNA不仅可以作为早期诊断结直肠癌的生物标志物还有可能作为判断预后的重要指标。

表 1 血清miRNA差异性表达

名称	上调		名称	下调	
	改变倍数	P值		改变倍数	P值
mir-548as-3p	3.7	0.001	mir-20a-5p	0.13	0.04
mir-4747-5p	3.15	0.009	mir-548t-5p	0.19	0.048
mir-1827	2.9	0.004	mir-548b-5p	0.53	0.029
			mir-5187-3p	0.40	0.021

行qPCR, 设置3个复孔。按照SYBR® Premix Ex Taq™ II (TAKARA)说明书操作, 反应条件: 95 °C 30 s; 95 °C 5 s, 60 °C 30 s共40个循环; 95 °C 15 s; 60 °C 1 min; 95 °C 15 s。荧光定量qPCR仪为StepOnePlus(ABI)。

统计学处理 数据处理及统计分析microRNA芯片结果转化成数字型数据保存, 使用GenePix Pro 6.0 software软件对原始数据进行分析运算。运用Miranda、Targetscan、Mirbase 3个预测软件进行靶基因预测。qRT-PCR实验结果采用SPSS13.0统计软件进行分析, 图表以mean±SD的形式表示。

2 结果

miRNA芯片检测出HNPCC患者血清中较正常人血清有57个上调及30个下调特异性表达的miRNAs(图1)。根据筛选原则: 1 Fold Change值、P值及ForeGround值(理想值>60)取在正常人组、患者组内数值较为平均的miRNA; 2在两组间平均数值差异性明显的miRNA。筛选出7个较为理想的miRNAs(表1)进行靶基因预测, 分别用Miranda、Targetscan、Mirbase 3个预测软件进行靶基因预测后取交集得到294个靶基因是mir-20a-5p, mir-548b-5p和mir-548as-3p的靶基因(图2)。

HNPCC患者、家系正常人和无家族史正常人血清中mir-548-as-3p表达量的差异性比较。10例HNPCC患者mir-548-as-3p在血清中的表达量是6例无家族史正常人的9.30倍±3.47倍($P<0.01$, $t = 6.72$ vs无家族史正常人); 6例家系正常人mir-548-as-3p在血清中的表达量是6例无家族史正常人的1.37倍±1.1倍($P>0.05$), 故说明家系正常人与无家族史正常人血清mir-548as-3p表达无差异性, 而HNPCC患者血清mir-548-as-3p的表达量相较于家系正常人及无家族史正常人均显著升高(图3A)。

3例有结直肠息肉的家系正常人血清mir-548-as-3p表达量是无家族史正常人的4.43倍±

1.46倍($P<0.05$, $t = 4.89$ vs无家族史正常人), 而来源相同家系的3例HNPCC患者mir-548-as-3p血清中表达量是无家族史正常人的8.18倍±2.54倍($P<0.05$, $t = 4.06$ vs无家族史正常人), 故有结直肠息肉家系正常人mir-548-as-3p在血清中的表达量高于无家族史正常人略低于HNPCC患者(图3B)。

3 讨论

目前对于HNPCC的临床诊断一般参照AC II标准^[2]: (1)1个家族中至少有3例以上患HNPCC相关癌(结直肠癌、子宫内膜癌、小肠癌、输尿管和肾盂癌); (2)其中1例是另外2例的直系亲属; (3)必须累及到连续两代人; (4)至少有1人诊断时<50岁; (5)除外家族性腺瘤; (6)肿瘤经病理证实。而该诊断标准对于HNPCC家系成员的早期筛查和诊断的意义不大。文献报道, 对于MLH1和MSH2基因免疫组织化学的检测能发现90%以上的HNPCC患者, 但这是一种有创、不便、令人感觉不适的检测方法, 并且仍然有一定的漏检率, 因此寻找一种新型的, 无创的生物标志物辅助诊断就尤为重要。Chen等^[7]研究发现, 血清中含有大量稳定的miRNA, 他可能比一般蛋白质更适合作为生物标志物, 并且发现取等量的血清不提取miRNA直接进行semi-quantitative RT-PCR与血清中提取miRNA后进行semi-quantitative RT-PCR的表达量无明显差异, 若今后作为生物标志物应用于临床则是一种方便快捷准确的临床检验方法。

通过miRNA芯片检测到87个差异性表达的miRNAs, 从中筛选出7个较为可靠的差异性表达的血清miRNAs-mir-548as-3p、mir-4747-5p、mir-1827、mir-20a-5p、mir-548t-5p、mir-548b-5p、mir-5187-3p。其中mir-1827有一篇与小细胞肺癌相关文献^[10], 而关于mir-548家族有一篇详尽的关于其功能等的深入研究报告^[11], mir-20a有很多相关文献报道过其与结直肠癌的关系^[12], 但

■创新盘点

国内外关于血清miRNA在遗传性非息肉性大肠癌的筛查鲜有报道, 而HNPCC又是具有遗传性的肿瘤, 若能找到作为早期诊断的优良生物标志物对于提高患者生活质量及生存率有重大意义。

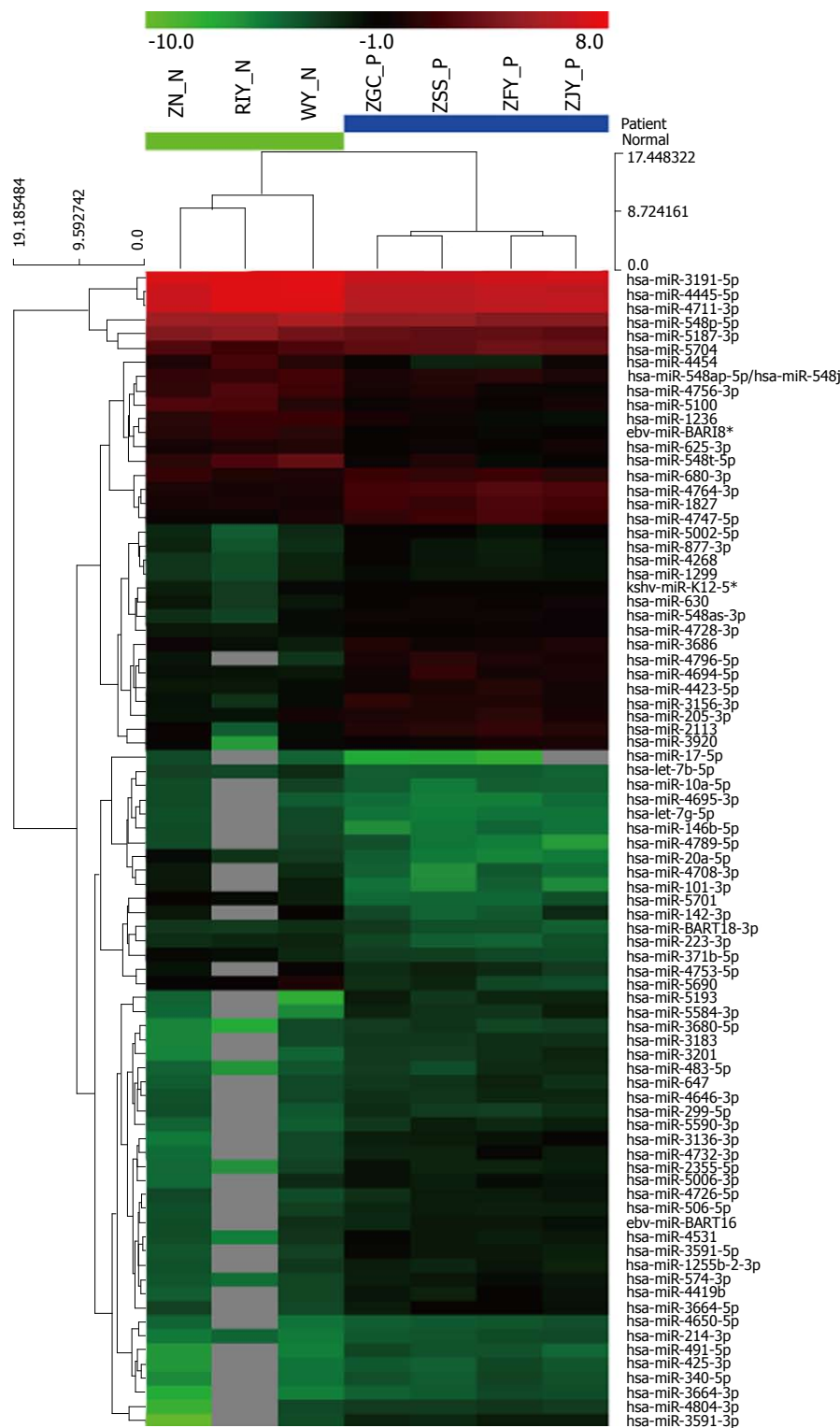


图 1 血清miRNAs芯片的筛选结果. 无家族史正常人vs HNPCC患者.

是本研究所筛选出的miRNAs并不是那些为人熟知的, 功能及对肿瘤的作用研究透彻的miRNAs. 有文献报道过的miRNAs也是数量有限的, 为我们今后继续HNPCC的血清miRNA表达谱的研究提供了广泛空间.

利用qPCR在25例血清样本中验证了miR-

NA芯片结果-mir-548-as-3p在HNPCC患者血清中的表达量明显高于无家族史正常人和家系正常人. 值得注意的是来自3个不同家系有结肠息肉的家系正常人血清mir-548as-3p的表达量虽然低于相应家系中HNPCC患者, 但是较无息肉家系正常人及无家族史的正常人来说表达量

■应用要点

血清miRNA作为遗传性非息肉性大肠癌生物标志物的可能性并提供一定的依据。若要应用于临床还需更为精细的研究设计,更大的样本量反复验证。

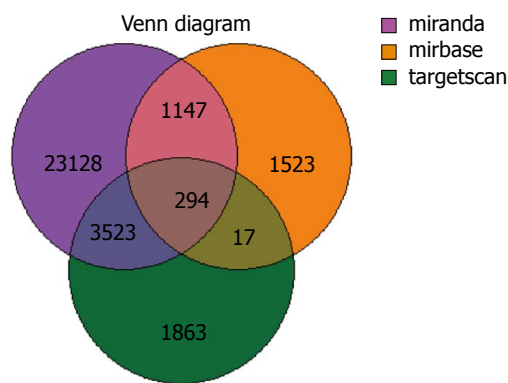


图2 Venn plot在miranda、mirbase、targetscan 3个靶基因预测软件的综合预测结果。

高4倍。这一实验结果可否说明血清mir-548-as-3p可以作为HNPCC早期筛查的生物标志物?设想若可以作为辅助HNPCC早期筛查诊断的一种生物标志物,当有HNPCC家族史的家系成员除做肠镜筛查排除患HNPCC的可能外,在通过血清mir-548as-3p检测发现表达量升高时,便可通过改变生活习惯或做预防性治疗措施来降低HNPCC的发病率,对提高家系成员的生活质量有重大意义。

通过miranda、mirbase、targetscan 3个靶基因预测软件预测找到了101个mir-548as-3p的靶基因。有较为常见的癌基因BAG2、BAX、BCL3、GLI3、MLL、RAD51、TGFR3等。这些基因在肿瘤的发生发展中都发挥了一定的作用,其中BAG2、BAX、BCL3、GLI3有文献报道是结直肠癌相关基因^[13-16],MLL主要为急性淋巴细胞白血病和急性髓细胞样白血病相关基因。TGFR3也为多种癌症相关基因。RAD51参与DNA/RNA损伤修复的基因,与遗传性乳腺癌的相关^[17],而HNPCC主要致病因素就是错配修复基因的突变引起,所以值得思考的是RAD51与HNPCC是否相关?HNPCC又称Lynch综合征(癌症家族综合征),他不仅指结直肠癌还是与众多癌症相关的综合征,故也正与我们预测的miRNAs靶基因是与多种肿瘤相关基因这一结果相符。而这些基因参与的通路及细胞功能作用等问题都需要我们在今后的进行更进一步的研究来解释。

本文对血清miRNAs与遗传性非息肉性大肠癌进行了初步的研究,找到了血清miRNAs与HNPCC间的联系,而关于这种联系的机制还需在今后做大量的科学研究工作-扩大样本量来进一步验证血清miRNA的芯片结果以及关于

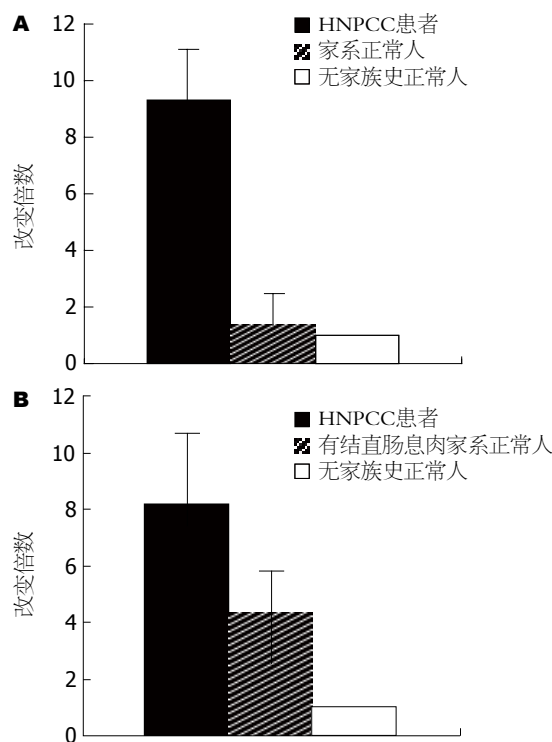


图3 利用q-PCR方法验证HNPCC患者、家系正常人、无家族史正常人血清mir-548as-3p差异性表达。A: HNPCC患者、家系正常人、无家族史正常人血清mir-548-as-3p差异性表达; B: HNPCC患者及与其相对应家系中肠镜检查有1-2个结直肠息肉的正常人,与3例无家族史正常人血清mir-548-as-3p差异性表达。

miRNA与靶基因,靶基因与HNPCC间进行更深入的研究以期发现对于HNPCC早期筛查、诊断、治疗有价值的生物标志物来提高病患的生活质量及生存率。

4 参考文献

- 1 陈明清, 珍珠, 戴丽萍, 魏万里, 杨军, 张洪斌, 董坚. 云南省遗传性大肠癌组织库的建立与管理. 世界华人消化杂志 2008; 16: 3122-3125
- 2 齐芸, 黄桂林. 遗传性非息肉性结直肠癌研究进展. 现代肿瘤医学 2012; 7: 1447-04
- 3 Rodriguez-Bigas MA, Boland CR, Hamilton SR, Henson DE, Jass JR, Khan PM, Lynch H, Perucho M, Smyrk T, Sobin L, Srivastava S. A National Cancer Institute Workshop on Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer Syndrome: meeting highlights and Bethesda guidelines. *J Natl Cancer Inst* 1997; 89: 1758-1762 [PMID: 9392616]
- 4 Mitchell PS, Parkin RK, Kroh EM, Fritz BR, Wyman SK, Pogosova-Agadjanyan EL, Peterson A, Noteboom J, O'Brian KC, Allen A, Lin DW, Urban N, Drescher CW, Knudsen BS, Stirewalt DL, Gentleman R, Vessella RL, Nelson PS, Martin DB, Tewari M. Circulating microRNAs as stable blood-based markers for cancer detection. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008; 105: 10513-10518 [PMID: 18663219 DOI: 10.1073/pnas.0804549105]
- 5 Taylor DD, Gercel-Taylor C. MicroRNA signatures of tumor-derived exosomes as diagnostic biomarkers of ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2008; 110: 13-21

- [PMID: 18589210 DOI: 10.1016/j.ygyno.2008.04.033]
- 6 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 [PMID: 20234369 DOI: 10.1038/sj.bjc.6605608]
 - 7 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 [PMID: 18766170 DOI: 10.1038/cr.2008.282]
 - 8 Valeri N, Gasparini P, Fabbri M, Braconi C, Veronese A, Lovat F, Adair B, Vannini I, Fanini F, Bottoni A, Costinean S, Sandhu SK, Nuovo GJ, Alder H, Gafa R, Calore F, Ferracin M, Lanza G, Volinia S, Negrini M, McIlhatton MA, Amadori D, Fishel R, Croce CM. Modulation of mismatch repair and genomic stability by miR-155. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010; 107: 6982-6987 [PMID: 20351277]
 - 9 Lawrie CH, Gal S, Dunlop HM, Pushkaran B, Liggins AP, Pulford K, Banham AH, Pezzella F, Boultonwood J, Wainscoat JS, Hatton CS, Harris AL. Detection of elevated levels of tumour-associated microRNAs in serum of patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Br J Haematol* 2008; 141: 672-675 [PMID: 18318758 DOI: 10.1111/j]
 - 10 Xiong F, Wu C, Chang J, Yu D, Xu B, Yuan P, Zhai K, Xu J, Tan W, Lin D. Genetic variation in an miRNA-1827 binding site in MYCL1 alters susceptibility to small-cell lung cancer. *Cancer Res* 2011; 71: 5175-5181 [PMID: 21676885 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-10-4407]
 - 11 Liang T, Guo L, Liu C. Genome-wide analysis of mir-548 gene family reveals evolutionary and functional implications. *J Biomed Biotechnol* 2012; 2012: 679563 [PMID: 23091353 DOI: 10.1155/2012/679563]
 - 12 Chai H, Liu M, Tian R, Li X, Tang H. miR-20a targets BNIP2 and contributes chemotherapeutic resistance in colorectal adenocarcinoma SW480 and SW620 cell lines. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)* 2011; 43: 217-225 [PMID: 21242194 DOI: 10.1093/abbs/gmq125]
 - 13 Kambara T, Sharp GB, Nagasaka T, Takeda M, Sasamoto H, Nakagawa H, Isozaki H, MacPhee DG, Jass JR, Tanaka N, Matsubara N. Allelic loss of a common microsatellite marker MYCL1: a useful prognostic factor of poor outcomes in colorectal cancer. *Clin Cancer Res* 2004; 10: 1758-1763 [PMID: 15014029]
 - 14 Ji H, Kumm J, Zhang M, Farnam K, Salari K, Faham M, Ford JM, Davis RW. Molecular inversion probe analysis of gene copy alterations reveals distinct categories of colorectal carcinoma. *Cancer Res* 2006; 66: 7910-7919 [PMID: 16912164 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-06-0595]
 - 15 Van Waes C. Nuclear factor-kappaB in development, prevention, and therapy of cancer. *Clin Cancer Res* 2007; 13: 1076-1082 [PMID: 17317814 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-06-2221]
 - 16 Kang HN, Oh SC, Kim JS, Yoo YA. Abrogation of Gli3 expression suppresses the growth of colon cancer cells via activation of p53. *Exp Cell Res* 2012; 318: 539-549 [PMID: 22227409 DOI: 10.1016/j.yexcr.2011.12.010]
 - 17 Kato M, Yano K, Matsuo F, Saito H, Katagiri T, Kurumizaka H, Yoshimoto M, Kasumi F, Akiyama F, Sakamoto G, Nagawa H, Nakamura Y, Miki Y. Identification of Rad51 alteration in patients with bilateral breast cancer. *J Hum Genet* 2000; 45: 133-137 [PMID: 10807537 DOI: 10.1007/s100380050199]

同行评价

本文的研究方法和技术具有一定创新性、系统性, 结果基本可靠, 统计学处理方法的使用恰当。文章的科学性、创新性较好, 能够反映HNPCC基础研究的先进水平。

编辑 田滢 电编 鲁亚静



腹腔镜超声影像技术引导机器人辅助腹部手术的临床应用

姜 朋, 牟培源, 周宁新, 白媛媛

■背景资料

具有腹腔镜与高分辨率术中超声融为一体的腹腔镜超声(LUS)影像技术可在很大程度上辅助外科医生对病灶进行精确定位并指导手术路径及术式的选择, 随着腹腔镜及机器人手术系统为代表的腹部微创外科的发展, LUS将更加广泛的应用于临床。

姜朋, 牟培源, 周宁新, 白媛媛, 中国人民解放军第二炮兵总医院全军肝胆胃肠病专科中心 北京市 100088

姜朋, 在读硕士, 现在中国人民解放军二炮总医院进行研究生临床阶段学习。

作者贡献分布: 姜朋与牟培源共同设计完成; 本文由姜朋、牟培源、周宁新及白媛媛共同完成。

通讯作者: 牟培源, 主任医师, 100088, 北京市西城区新外大街16号, 中国人民解放军第二炮兵总医院全军肝胆胃肠病专科中心。pymu@sina.com

电话: 010-66343097

收稿日期: 2012-12-31 修回日期: 2013-03-06

接受日期: 2013-04-07 在线出版日期: 2013-04-18

Clinical effects of laparoscopic ultrasound imaging in robot-assisted abdominal surgery

Peng Jiang, Pei-Yuan Mu, Ning-Xin Zhou, Yuan-Yuan Bai

Peng Jiang, Pei-Yuan Mu, Ning-Xin Zhou, Yuan-Yuan Bai, Center for Hepatobiliary and Gastrointestinal Diseases, the Second Artillery General Hospital of Chinese PLA, Beijing 100088, China

Correspondence to: Pei-Yuan Mu, Chief Physician, Center for Hepatobiliary and Gastrointestinal Diseases, the Second Artillery General Hospital of Chinese PLA, 16 Xinwai Street, Xicheng District, Beijing 100088, China. pymu@sina.com

Received: 2012-12-31 Revised: 2013-03-06

Accepted: 2013-04-07 Published online: 2013-04-18

Abstract

AIM: To explore the clinical effects of laparoscopic ultrasound imaging technique in robot-assisted abdominal surgery.

METHODS: Twenty-eight patients (including three with intrahepatic bile duct stones, three with calculous cholecystitis, eight with hepatic tumor, seven with hilar cholangiocarcinoma, four with pancreatic tumor, and three with hypersplenism) who underwent laparoscopic ultrasound-guided robot-assisted abdominal surgery in our hospital were included in our study. Laparoscopic ultrasound was used to determine the location of lesions and their relation with nearby tissue, choose the optimal surgical method, guide the pathway and evaluate the effects during surgery. The clinical effects were evaluated by ultrasound, contrast-enhanced CT,

MRCP and biochemical assays after surgery.

RESULTS: All surgical procedures were performed successfully, and no serious intraoperative or postoperative complications occurred. Biochemical parameters returned or approached to normal levels. In RFA regions, color Doppler ultrasound imaging showed no color signal and contrast-enhanced CT showed no enhancement. Ultrasonography, CT or MRCP detected no abnormality in the bile duct. The volume of the entire spleen and damaged part of the spleen from RFA regions were measured by enhanced CT, and the percentages of damaged part of the spleen were 43%, 45% and 49%.

CONCLUSION: Laparoscopic ultrasound can not only determine the lesion and guide the operative route but also help surgeons to select the operative strategy. With the development of robot-assisted surgical system, laparoscopic ultrasound will become an indispensable part of this surgery.

© 2013 Baishideng. All rights reserved.

Key Words: Laparoscopic ultrasonography; Imaging technique; Robot; Abdomen; Surgery

Jiang P, Mu PY, Zhou NX, Bai YY. Clinical effects of laparoscopic ultrasound imaging in robot-assisted abdominal surgery. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2013; 21(11): 1046-1049 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/1046.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i11.1046>

摘要

目的: 探讨腹腔镜超声影像技术引导机器人辅助腹部手术的临床应用效果。

方法: 对28例患者(肝内胆管结石3例, 结石性胆囊炎3例, 肝占位8例, 肝门部胆管癌7例, 胰腺占位4例, 脾功能亢进3例)实施腹腔镜超声引导机器人辅助腹部手术治疗, 手术过程中应用腹腔镜超声探查病变部位、与周围组织器官关系以选择手术方式, 引导手术路径并评价效果, 术后采用超声、CT增强扫描、磁共

■同行评议者

刘海峰, 主任医师, 北京市武警总医院消化科

胰胆管成像(magnetic resonance cholangiopancreatography, MRCP)及生物化学等指标评价手术效果。

结果: 28例患者腹腔镜超声引导机器人辅助腹部手术均获得成功, 术中、术后均未出现严重并发症, 生化指标恢复或接近正常, 术后超声检查射频消融区无血流信号, CT增强扫描未见强化, 超声、CT、MRCP检查胆管未见明显异常, CT体积测定射频消融范围占脾脏体积的数值分别为43%、45%、49%。

结论: 腹腔镜超声可在机器人辅助腹部手术中起引导定位作用, 并且可以指导手术方式的选择。随着机器人手术的不断成熟, 腹腔镜超声将成为实施该项手术不可或缺的组成部分。

© 2013年版权归Baishideng所有。

关键词: 腹腔镜超声; 影像技术; 机器人; 腹部; 手术

核心提示: 具有腹腔镜与高分辨率术中超声技术融为一体的腹腔镜超声(laparoscopic ultrasonography, LUS)可在机器人辅助腹部手术中起引导定位作用, 并且可以指导手术方式的选择, 提高了机器人腹部微创手术的安全性、合理性和彻底性。随着机器人手术的不断成熟, LUS将成为实施该项手术不可或缺的组成部分。

姜朋, 牟培源, 周宁新, 白媛媛. 腹腔镜超声影像技术引导机器人辅助腹部手术的临床应用. 世界华人消化杂志 2013; 21(11): 1046-1049 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/1046.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v21.i11.1046>

0 引言

腹腔镜超声(laparoscopic ultrasonography, LUS)是在腹腔镜外科发展的基础上, 将腹腔镜手术与具有高分辨率的术中超声检查融于一体的技术。自2000年美国食品药品管理(FDA)批准Da Vinci机器人手术系统应用于临床以来, 其在外科许多领域应用的可行性得到证实^[1]。Da Vinci机器人手术系统具有微创性、高精确性及图像清晰稳定等优点, 但是术中不能直观显示组织器官内部的病灶情况、病灶与周围组织器官结构关系等, 这在一定程度上限制了该手术系统的临床应用。而腹腔镜超声系统与Da Vinci手术系统的融合, 使外科医师既能检查组织脏器表面, 又能通过超声影像观察其内部情况, 克服了在操作过程中术者触觉反馈减弱或丧失的问题。我们通过对LUS在机器人辅助腹部手术中的初步临床应用的探索, 获得了较为满意的临床应

用效果, 现报道如下。

1 材料和方法

1.1 材料 2011-04/2012-09在中国人民解放军第二炮兵总医院行腹腔镜超声引导机器人辅助腹部手术治疗的28例患者, 其中, 男17例, 女11例, 年龄38-82岁。其中肝内胆管结石3例, 结石性胆囊炎3例, 肝占位8例(直肠癌肝转移2例, 肝细胞癌6例), 肝门部胆管癌7例, 胰腺占位4例(胰腺癌3例, 胰岛β细胞瘤1例), 脾功能亢进症3例。以上患者病灶性质均经腹部超声、增强CT、增强MRI、MRCP、腹腔镜超声及病理证实。术中采用ALOKA-3500型超声诊断仪(超声探头为专用ALOKALUS探头, 探头型号: UST-MC11-8731, 频率7.5 MHz, 轴直径10 mm, 长度310 mm), Da Vinci机器人手术系统, 腹腔镜设备(AIM型), 射频消融治疗仪(RITA-1500X型)。

1.2 方法 所有患者术前均无需特殊准备, 麻醉与常规开腹及腹腔镜手术相同, 全麻成功后, 取相应手术体位, 常规消毒, 铺巾。在病灶相应表面切开皮肤1.0-1.2 cm, 气腹针穿刺, 建立人工气腹, Trocar穿刺置入LC, 在LC监视下放置镜头Trocar、操作臂Trocar及辅助Trocar。手术过程中行LUS探查以确认病灶, 并观察病变程度及其与周围组织器官结构关系, 根据探查结果对患者行适宜手术治疗。治疗过程中应用LUS引导手术路径。治疗结束后, 行LUS探查以监测病灶治疗情况。经LUS确认无误后停气腹, 卸除机器人系统, 拔除Trocar, 缝合切口, 包扎固定。术后观察指标: 体温、进食情况、血常规、空腹血糖、肝肾功能、甲胎蛋白浓度, 腹部超声、CT增强扫描与MRCP, 并根据观察结果初步评价治疗效果。

2 结果

28例患者LUS引导下机器人手术(laparoscopic ultrasound-guided robot-assisted abdominal surgery, LUS-RAS)均获得成功, 手术过程顺利, 治疗效果满意, 术后虽有一过性体温及转氨酶升高, 但未出现严重术后并发症。肝内胆管结石患者(3例)均行LUS-RAS肝管切开取石, 术中平均出血量350 mL, 术后复查胆管超声、CT检查及MRCP均未见异常。结石性胆囊炎患者(3例)均行LUS-RAS胆囊切除术。肝占位患者中, 其中6例行LUS-RAS肿瘤射频消融(radiofrequency ablation, RFA)术, 2例分别行LUS-RAS肝左叶切除术和LUS-RAS肝右叶包块切除术, 术后肝脏及全身情况良好, 治疗区超声复查未见明显血流

■ 相关报道

Väpenstad等根据对40位来自不同国家(85%来自欧洲)的177位外科医生的调查, 认为LUS是一种可以增加手术安全性并提高肿瘤切除率的有效工具。

■应用要点

腹腔镜超声对腹部病灶具有较高的分辨率与检出率,在机器人辅助腹部手术中可对病灶精确定位,并且引导手术路径。

信号,CT增强扫描未见增强,甲胎蛋白浓度趋于正常。肝门部胆管癌患者中,5例行肿瘤根治切除术,2例因LUS探查发现肝内小转移灶而改变术式,术后黄疸症状得到有效缓解。胰腺占位患者中,2例经LUS探查肿瘤与大血管关系密切,难以进行手术切除,予以LUS引导下化疗药注入治疗,术后皮肤、巩膜黄染均较术前缓解,1例肿瘤位于胰体尾交界处,且LUS探查未发现明确转移灶,予以LUS-RAS胰体尾切除术,术后病理证实为胰腺癌,1例胰岛 β 细胞瘤患者经LUS探查明确具体位置、与周围组织关系及与主胰管距离后行胰岛 β 细胞瘤切除术,患者术前空腹血糖浓度为2.16 mmol/L,胰岛素/血糖 >0.4 ,饥饿试验阳性,术后次日空腹血糖为8.15 mmol/L,较术前明显升高,出院前多次测空腹血糖,均恢复至6.0-7.5 mmol/L。脾功能亢进患者(3例)在LUS引导下射频消融术后CT体积测定显示,RFA消融范围占脾脏体积的数值分别为43%、45%、49%,术后复查血常规,白细胞和血小板计数均显著升高。

3 讨论

目前,国外手术机器人已在泌尿外科、心胸外科、妇科和腹部外科等领域逐渐普及^[2-5]。机器人手术系统不但具有传统内镜手术的优点,而且还能提供10倍放大与三维立体成像,手术医师可更精确的辨认手术野内的组织器官结构,还可以消除手震颤,增加自由度。虽然该手术系统具有诸多优点,但是术中不能直观显示组织器官内部的病灶情况、病灶与周围组织器官结构关系等。而腹腔镜超声影像技术对病灶定位清楚,可精确引导手术路径,在手术过程中充当了“透视眼”与“指挥棒”的重要角色。我们在肝内胆管取石术中,根据腹腔镜超声确定的结石所在位置,明确所在胆管与血管的关系,然后在LUS引导下,逐渐钝性分离肝脏组织,寻找结石所在胆管。肝左叶切除术及肝右叶包块切除术由腹腔镜超声辅助确定肝切除线,在LUS引导下肝组织离断术,LUS可以提供肿瘤切除范围及与周围重要血管、胆管的关系,进而指导手术时避开或切除,其提供了切除路径,指导了切除范围,并在切除过程当中对血管、胆管准确定位,避免了副损伤。LUS“透视眼”与“指挥棒”的角色在术中得到了充分体现。肝门部胆管癌是治疗目标是根治性切除,对于不能切除的患者,则应采取姑息性治疗以提高生活和

生存质量,LUS可判定肿瘤的可切除性^[6]。我们7例肝门部胆管癌患者,其中5例在LUS探查后未发现转移灶进行根治切除术,2例经LUS探查发现肝内小转移灶而丧失根治机会,遂进行姑息性引流治疗。

胆管损伤是腹腔镜胆囊切除术中最常见、最严重的并发症^[7],并且胆管的变异较多亦应引起足够的重视,正确辨认和正确处理Calot三角,是腹腔镜胆囊切除术手术成功的关键。文献报道^[8],LUS能在腹腔镜胆囊切除术中为术者提供肝外胆管的超声图像并发现胆囊管异常汇入,准确定位胆总管,既可避免医源性胆管损伤,又可根据LUS的扫描结果决定腹腔镜胆囊切除术的手术方法,保证手术质量。我们在机器人辅助胆囊切除术中,通过对胆管的解剖结构的辨认,避免了对胆道结构的误伤。

虽然,开放性手术是肝癌和结直肠癌肝转移治疗的金标准^[9]。但是,大多数肝脏肿瘤患者的病灶是不可切除的。LUS可准确判定肿瘤的可切除性,从而避免不必要的剖腹探查。Våpenstad等^[10]根据对40位来自不同国家(85%来自欧洲)的177位外科医生的调查,认为LUS是一种可以增加手术安全性和提高肿瘤切除率的很好工具。Santambrogio等^[11]报道在50例肝脏肿瘤患者中,腹腔镜超声发现腹腔镜未探及肿瘤的病例占33%以及42%腹腔镜检查所不能发现的分期诊断信息,减少了不必要的剖腹探查,由于腹腔镜超声分期诊断的应用,肿瘤切除率从58%明显提高至93%。对于不可切除的肿瘤患者,腹腔镜射频消融术(LRFA)治疗肝脏恶性肿瘤是安全的^[12]。Lee等^[13]报道,在接受腹腔镜下RFA的30例患者中,有5例患者同时进行腹腔镜肝切除术,术中腹腔镜超声检测到新的恶性病变4例(13.3%),所有患者术后无死亡,肝细胞癌组和转移性肝癌组3年总生存率分别为83.7%、64.3%。我们在机器人微创手术中对6例肝占位患者行腹腔镜超声探查后发现均失去手术切除可能,遂在LUS引导下RFA术。术中LUS准确定位病灶所在位置,探明病灶与周围重要血管、胆管的关系后,引导射频针进入病灶内部,对其进行射频消融治疗,治疗结束后,立即行LUS监测射频治疗效果,确认对周围血管与胆管无副损伤,所有患者术后恢复良好。

由于机器人手术系统建立的人工气腹为LUS探查提供了一个宽敞的空间,探头可以直接接触靶器官进行探查。因此,既避免了腹壁等物

理屏障的影响,又可排除肠道气体的干扰,使得LUS对病变部位具有较高的检出率与分辨率,特别是对胰腺等位置较深的器官。LUS检查对判断胰腺癌的可切除性具有很高的临床价值,其正确性、敏感性可分别达90%和95%^[14]。我们在LUS-RAS中对胰腺占位患者进行LUS探查,2例胰腺癌患者因包绕门静脉或肝脏出现小转移灶而失去根治性切除可能,其中肝脏小转移灶为新发病灶,2例患者均在LUS引导下注入化疗药行姑息性治疗,1例患者肿瘤位于胰腺体尾交界处,且未探及远处转移灶,予以LUS-RAS胰体尾切除术,另一例患者为胰岛β细胞瘤患者,经LUS探查明确具体位置、与周围组织关系及与主胰管距离后行胰岛β细胞瘤切除术,手术过程顺利,术后恢复良好。刘全达等^[15]研究证明RFA治疗肝硬化性脾亢是安全、有效的,能显著缓解脾亢、改善肝功能、促进肝脏再生和延缓肝硬化的进程,同时也能降低食管胃曲张静脉出血的风险,具有较好的临床疗效,由于保留了部分脾实质,亦保留了部分脾脏免疫功能。由于脾脏质地脆弱并且周围血管结构复杂,术中容易出血,因此精确的射频治疗显得尤为重要。而LUS定位准确、组织分辨率高等特点恰能解决准确定位的问题,并且可全程监视治疗过程,避免周围脏器的损伤。本文3例脾亢患者在LUS引导下RFA治疗均未出现手术并发症,术中腹腔镜超声实时监测消融范围,术后经CT体积测定较符合术前预期。

总之,腹腔镜超声不仅对腹部病灶具有较高的分辨率与检出率,而且在机器人辅助腹部手术中可对病灶精确定位,并且引导手术路径。具有精确定位、引导并能指导手术方式选择的腹腔镜超声影像技术与高精确定性的机器人微创手术系统的结合,在一定程度上弥补了外科医生在机器人手术系统中触觉减弱或丧失等不足,提高了机器人腹部微创手术的安全性、合理性和彻底性。但是,目前LUS-RAS的应用还处在初步探索阶段,研究病例较少。另外手术费用较高也在一定程度上限制了这一系统的使用。我们相信,随着腹腔镜超声影像技术辅助机器人腹部微创手术系统的不断成熟,LUS-RAS将会更广泛的应用于临床,LUS也将会成为机器人辅助腹部微创手术中不可或缺的一部分。

4 参考文献

- 1 Lanfranco AR, Castellanos AE, Desai JP, Meyers WC. Robotic surgery: a current perspective. *Ann Surg* 2004; 239: 14-21 [PMID: 14685095 DOI: 10.1097/01.sla.0000103020.19595.7d]
- 2 Lee EK, Baack J, Duchene DA. Survey of practicing urologists: robotic versus open radical prostatectomy. *Can J Urol* 2010; 17: 5094-5098 [PMID: 20398448]
- 3 Rodriguez E, Chitwood WR. Robotics in cardiac surgery. *Scand J Surg* 2009; 98: 120-124 [PMID: 19799049]
- 4 Roukos DH. The era of robotic surgery for colorectal cancer. *Ann Surg Oncol* 2010; 17: 338-339 [PMID: 19856031 DOI: 10.1245/s10434-009-0715-y]
- 5 Choi SB, Park JS, Kim JK, Hyung WJ, Kim KS, Yoon DS, Lee WJ, Kim BR. Early experiences of robotic-assisted laparoscopic liver resection. *Yonsei Med J* 2008; 49: 632-638 [PMID: 18729307 DOI: 10.3349/ymj.2008.49.4.632]
- 6 Lau SH, Lau WY. Current therapy of hilar cholangiocarcinoma. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2012; 11: 12-17 [PMID: 22251465 DOI: 10.1016/S1499-3872(11)60119-7]
- 7 Pfluke JM, Bowers SP. Laparoscopic intraoperative biliary ultrasonography: findings during laparoscopic cholecystectomy for acute disease. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2011; 21: 505-509 [PMID: 21675861 DOI: 10.1089/lap.2010.0280]
- 8 田虎, 刘竞芳. 腹腔镜超声在困难腹腔镜胆囊切除术中的应用. *腹腔镜外科杂志* 2010; 15: 207-209
- 9 Hansler J, Wissniowski TT, Schuppan D, Witte A, Bernatik T, Hahn EG, Strobel D. Activation and dramatically increased cytolytic activity of tumor specific T lymphocytes after radio-frequency ablation in patients with hepatocellular carcinoma and colorectal liver metastases. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 3716-3721 [PMID: 16773688]
- 10 Våpenstad C, Rethy A, Langø T, Selbekk T, Ystgaard B, Hernes TA, Mårvik R. Laparoscopic ultrasound: a survey of its current and future use, requirements, and integration with navigation technology. *Surg Endosc* 2010; 24: 2944-2953 [PMID: 20526622 DOI: 10.1007/s00464-010-1135-6]
- 11 Santambrogio R, Opocher E, Ceretti AP, Barabino M, Costa M, Leone S, Montorsi M. Impact of intraoperative ultrasonography in laparoscopic liver surgery. *Surg Endosc* 2007; 21: 181-188 [PMID: 17122984 DOI: 10.1007/s00464-005-0738-9]
- 12 Kim KH, Yoon YS, Yu CS, Kim TW, Kim HJ, Kim PN, Ha HK, Kim JC. Comparative analysis of radiofrequency ablation and surgical resection for colorectal liver metastases. *J Korean Surg Soc* 2011; 81: 25-34 [PMID: 22066097 DOI: 10.4174/jkss.2011.81.1.25]
- 13 Lee SD, Han HS, Cho JY, Yoon YS, Hwang DW, Jung K, Yoon CJ, Kwon Y, Kim JH. Safety and efficacy of laparoscopic radiofrequency ablation for hepatic malignancies. *J Korean Surg Soc* 2012; 83: 36-42 [PMID: 22792532 DOI: 10.4174/jkss.2012.83.1.36]
- 14 孙建, 侯宝华, 简志祥, 区应亮, 区金锐. 腹腔镜超声判断胰腺癌可切除性的临床价值. *南方医科大学学报* 2007; 27: 1117-1118
- 15 刘全达, 周宁新. 脾脏射频消融术治疗肝硬化性脾功能亢进. *临床肝胆病杂志* 2011; 27: 119-122

■同行评价

本文设计合理,科学性较强,文笔流畅,可读性好,研究结果对临床工作具有很好的指导意义。为今后进一步拓展机器人手术的应用范围、提高疗效,进行了有益的技术探索。

编辑 李军亮 电编 鲁亚静



肿瘤患者化疗时乙型肝炎病毒的再激活及核苷类药物的预防作用

刘瑶, 孔心涓, 姜英俊, 武军, 李新华, 田字彬

■背景资料

越来越多的感染乙型肝炎病毒(HBV)的恶性肿瘤患者需要接受化疗, 化疗可致HBV再激活, 致化疗延迟、严重者导致暴发性肝炎。如何预防及治疗HBV再激活是临床医生需要特别关注的问题。

刘瑶, 孔心涓, 武军, 李新华, 田字彬, 青岛大学医学院附属医院消化科 山东省青岛市 266003

姜英俊, 青岛大学医学院附属医院急诊普外科 山东省青岛市 266003

刘瑶, 在读硕士, 主要从事肝脏疾病的研究。

作者贡献分布: 刘瑶与孔心涓对此文所作贡献均等; 此课题由刘瑶、孔心涓及田字彬设计; 病例及数据收集由刘瑶、武军及李新华操作完成; 数据分析由刘瑶、孔心涓及姜英俊操作完成; 论文写作由刘瑶与孔心涓完成。

通讯作者: 孔心涓, 副主任医师, 266003, 山东省青岛市江苏路16号, 青岛大学医学院附属医院消化内科。

kongxinjuan2003@163.com

电话: 0532-82911304

收稿日期: 2013-03-10 修回日期: 2013-03-20

接受日期: 2013-03-29 在线出版日期: 2013-04-18

Reactivation of hepatitis B virus and antiviral treatment in cancer patients receiving chemotherapy

Yao Liu, Xin-Juan Kong, Ying-Jun Jiang, Jun Wu, Xin-Hua Li, Zi-Bin Tian

Yao Liu, Xin-Juan Kong, Jun Wu, Xin-Hua Li, Zi-Bin Tian, Department of Gastroenterology, the Affiliated Hospital of Medical College of Qingdao University, Qingdao 266003, Shandong Province, China

Ying-Jun Jiang, Department of General Surgery, the Affiliated Hospital of Medical College of Qingdao University, Qingdao 266003, Shandong Province, China

Correspondence to: Xin-Juan Kong, Associated Chief Physician, Department of Gastroenterology, the Affiliated Hospital of Medical College of Qingdao University, 16 Jiangsu Road, Qingdao 266003, Shandong Province, China. kongxinjuan2003@163.com

Received: 2013-03-10 Revised: 2013-03-20

Accepted: 2013-03-29 Published online: 2013-04-18

Abstract

AIM: To investigate the reactivation of hepatitis B virus (HBV) and the effect of antiviral treatment in cancer patients receiving chemotherapy.

METHODS: Clinical data for 2 253 cancer patients undergoing chemotherapy were reviewed. Of 125 patients who were positive for HBV surface antigen, 37 received antiviral treatment (therapy group) and 88 did not (control group). These patients were followed for at least 6 mo after

the completion of treatment. During the course of chemotherapy, liver function tests, viral load (HBV-DNA), and HBV reactivation rate were determined on days 1 and 10 of each cycle.

RESULTS: A total of 879 (39.0%) cancer patients were screened for HBV status. In 125 patients who were positive for HBV surface antigen, 47 (37.6%) developed hepatitis during chemotherapy. Of these 47 patients, 7 (18.9%) were included in the antiviral treatment group and 40 (45.5%) in the control group ($P = 0.008$). Two patients in the antiviral treatment group developed severe hepatitis [2 (5.4%) vs 19 (21.6%), $P = 0.035$]. In the antiviral treatment group, there was significantly less patients developing HBV reactivation [1 (2.7%) vs 16 (18.2%), $P = 0.022$] or discontinuing chemotherapy (8.1% vs 33.0%, $P = 0.003$).

CONCLUSION: Prophylactic antiviral treatment significantly reduces the incidence of HBV reactivation in cancer patients undergoing chemotherapy.

© 2013 Baishideng. All rights reserved.

Key Words: Solid tumor; Chemotherapy; HBV reactivation; Antiviral therapy

Liu Y, Kong XJ, Jiang YJ, Wu J, Li XH, Tian ZB. Reactivation of hepatitis B virus and antiviral treatment in cancer patients receiving chemotherapy. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2013; 21(11): 1050-1054 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/1050.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i11.1050>

摘要

目的: 探讨HBsAg阳性的恶性肿瘤患者化疗时乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)的再激活及核苷类药物的预防作用。

方法: 分析在我院进行化疗且资料完整的恶性肿瘤患者2 253例, 筛选其中HBsAg阳性且肝功能正常的患者125例, 其中88例仅单独给予化疗(对照组), 37例化疗前1 wk给予核苷类

■同行评议者

林潮双, 副教授, 中山大学附属第三医院感染科

药物治疗(治疗组). 比较两组化疗后HBV再激活、肝炎复发及化疗终止等的差异.

结果: 化疗前879例患者进行了HBV血清学检测(39.0%). 125例HBsAg阳性患者中47例(37.6%)出现肝炎复发, 其中治疗组和对照组分别为7例和40例(18.9% vs 45.5%, $P = 0.008$), 重度肝炎在治疗组和对照组分别为2例和19例(5.4% vs 21.6%, $P = 0.035$), 轻、中度肝炎两组比较无统计学意义($P > 0.05$). 17例(13.6%)患者出现HBV再激活, 治疗组和对照组分别为1例和16例(2.7% vs 18.2%, $P = 0.022$). 延迟化疗在治疗组和对照组分别为3例和29例(8.1% vs 33.0%, $P = 0.003$).

结论: 预防性的抗病毒治疗能显著降低HBsAg阳性的肿瘤患者化疗时HBV的再激活, 有助于减少化疗延迟.

© 2013年版权归Baishideng所有.

关键词: 实体瘤; 化疗; HBV再激活; 抗病毒治疗

核心提示: 肿瘤患者化疗前应重视筛查乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV), 对感染HBV的患者即使HBV DNA阴性及肝功能正常亦应进行积极的抗病毒治疗.

刘瑶, 孔心涓, 姜英俊, 武军, 李新华, 田宇彬. 肿瘤患者化疗时乙型肝炎病毒的再激活及核苷类药物的预防作用. 世界华人消化杂志 2013; 21(11): 1050-1054 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/1050.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v21.i11.1050>

0 引言

全世界约有3.5亿乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)携带者, 其中我国HBsAg携带率为7.18%^[1]. 随着肿瘤发病率的不断升高以及细胞毒化疗药物的广泛应用, 越来越多的感染HBV的恶性肿瘤患者需要接受化疗. 化疗方案中许多药物可引起肝脏损害, 致HBV再激活及肝炎复燃, 进而推迟化疗, 严重者导致暴发性肝炎, 甚至死亡. 核苷类药物能快速、有效抑制HBV复制, 减轻肝脏炎症, 已广泛用于慢性乙型肝炎及乙型肝炎后肝硬化的抗病毒治疗^[2]. 以往的研究主要关注HBV DNA阳性或肝功能异常的肿瘤患者其化疗时HBV的激活, 而本文主要分析合并HBV感染但化疗前肝功能及HBV DNA正常的肿瘤患者化疗中HBV的再激活及抗病毒药物的预防治疗作用.

1 材料和方法

1.1 材料 收集2009-09/2012-03-31入住青岛大学医学院附属医院肿瘤科进行化疗的恶性肿瘤患者2 253例, 其中879例化疗前进行了HBV血清学检测. 879例患者中肺癌217例, 乳腺癌181例, 消化系肿瘤285例(胃癌104例, 结肠癌97例, 直肠癌84例), 妇科肿瘤196例(子宫颈癌93例, 子宫内膜癌78例, 卵巢癌25例). 筛选HBsAg阳性的患者125例, 均经病理确诊且有明确的化疗指征, 其中肺癌43例、乳腺癌39例、消化系肿瘤34例、妇科肿瘤9例. 上述病例均资料完整, 6 mo内未进行过抗病毒治疗, 无肝肾转移且化疗前肾功能均正常, 化疗前患者的HBV DNA值均低于检测上限. 125例患者中男45例, 女80例, 年龄34-69岁, 平均49.0岁±8.4岁. 其中37例在化疗前1 wk接受了抗病毒治疗(治疗组), 88例化疗前及化疗中均未接受抗病毒治疗(对照组). 两组患者在性别、年龄、肿瘤类型、化疗方案等临床基础条件方面无明显差异.

1.2 方法 125例患者均接受至少4个周期的全身静脉化疗, 治疗组患者在化疗前1 wk加用核苷类药物抗病毒治疗, 其中应用拉米夫定15例(100 mg/d), 恩替卡韦13例(0.5 mg/d), 阿德福韦酯9例(10 mg/d). 15例(40.5%)抗病毒治疗持续至化疗结束后1 mo, 16例(43.2%)抗病毒治疗持续至化疗结束后6 mo, 6例(16.2%)化疗结束后6 mo仍继续抗病毒治疗. 每周化疗开始后第1天及第10天监测血常规、肝肾功等, 患者出现肝功异常时检测HBV DNA. 乙型肝炎复发定义为^[3]: 丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)水平 ≥ 3 ULN(正常值上限), 或较化疗前绝对值增加 >100 U/L; 肝炎的严重程度定义为: 轻度 $ALT \leq 2$ ULN, 中度 2 ULN $<ALT < 5$ ULN, 重度 $ALT \geq 5$ ULN; HBV再激活^[3]: 化疗期间或化疗后立即出现肝炎, 伴有HBV-DNA水平明显升高, 较基线水平升高 ≥ 10 倍, 或绝对值达 10^9 copies/mL以上并排除其他病毒感染; 化疗延迟: 化疗提前终止, 或2次化疗周期期间延长 >8 d.

统计学处理 应用SPSS19.0统计软件对数据结果进行分析, 定性资料采用 χ^2 检验或Fisher确切概率法, $P < 0.05$ 有统计学意义.

2 结果

2.1 患者临床资料的基本情况 2 253例恶性肿瘤患者中879例(39.0%)在化疗前进行了HBV血清学

■ 研发前沿

以往的研究主要关注HBV DNA阳性或肝功能异常的肿瘤患者化疗时HBV再激活、HBV再激活后如何给予抗病毒治疗. 但化疗前HBV的筛查率如何? HBV DNA阴性或肝功能正常的患者HBV再激活的情况? 如何预防及治疗此类患者? 化疗前1 wk的预防治疗的疗效如何? 诸多问题需要临床论证.

■相关报道

Yun等报道了拉米夫定对感染HBV的乳腺癌患者术后化疗过程中HBV再激活的治疗作用。

表 1 患者基本临床资料 $n(\%)$

	治疗组	对照组	P 值	主要化疗方案
n	37	88		
肺癌	13(35.1)	30(34.1)	0.911	NP, TP
乳腺癌	12(32.4)	27(30.7)	0.847	TA
消化系肿瘤	10(27.0)	24(27.3)	0.978	
胃癌	4(10.8)	9(10.2)		5-Fu+L-OHP
结肠癌	3(8.1)	7(8.0)		FOLFOX
直肠癌	3(8.1)	8(9.1)		FOLFOX
妇科肿瘤	2(5.4)	7(8.0)	0.901	
子宫颈癌	1(2.7)	4(4.5)		TP
子宫内膜癌	1(2.7)	3(3.4)		TP
年龄(岁)				
> 40	32(86.5)	71(80.7)	0.437	
性别			0.781	
男	14(37.8)	31(35.2)		
女	23(62.2)	57(64.8)		
HBeAg(+)	8(21.6)	15(17.0)	0.547	

NP: 长春瑞滨+顺铂; TP: 紫杉醇+顺铂; TA: 紫杉醇+阿霉素; FOLFOX: 奥沙利铂+亚叶酸钙+氟尿嘧啶。

检查, 肺癌及乳腺癌的检测率较高, 分别为217例(53.8%)及181例(51.9%)。筛选其中HBsAg阳性患者125例, 37例治疗组患者中, 34例完成制定的化疗方案, 其中1例死亡; 88例对照组患者, 64例完成化疗方案, 其中4例死亡(表1)。

2.2 HBV再激活及肝炎复发的比较 17例(13.6%)患者出现HBV再激活, 治疗组和对照组分别为1例(2.7%)和16例(18.2%), 两组比较差异有统计学意义($P = 0.022$)。治疗组7例(18.9%)出现肝炎复发, 其中轻度3例, 中度2例, 重度2例, 对照组40例(45.5%)出现肝炎复发, 其中轻度10例, 中度11例, 重度19例, 肝炎的总发生率两相比存在明显差异($P = 0.008$), 重度肝炎在两组的发病率差异有统计学意义($P = 0.035$), 轻、中度肝炎相比两组无意义($P > 0.05$, 表2)。

2.3 化疗延迟及死亡率的比较 治疗组3例(8.1%)出现延长化疗, 均为病情进展; 对照组29例(33.0%)出现化疗延长, 16例与HBV再激活有关, 13例疾病进展, 5例患者死亡, 治疗组1例, 对照组4例, 除对照组3例与HBV再激活相关($P = 0.554$), 其余死亡原因均为疾病进展(表2)。

3 讨论

自1975年Wands等^[4]首先报道淋巴瘤及骨髓增殖性疾病患者化疗中出现肝炎复发以来, 肿瘤患者化疗后HBV再激活日益受到人们的重视。早

期的研究主要集中于淋巴瘤等血液系, HBV再激活率多在20%-53%^[5,6]。近年研究提示除淋巴瘤外许多HBsAg阳性肿瘤患者在化疗中亦可出现HBV再激活^[3,7]。国内外指南均明确建议, 对接受化疗、免疫抑制治疗的患者须接受HBV感染相关检查, 只要HBsAg阳性, 即使HBV DNA阴性、肝功能正常也应在化疗前应用核苷类药物进行预防性的抗病毒治疗, 预防乙肝再发。有研究显示^[8], 1997-2009年, 北美教学医院仅有36.6%的接受利妥昔单抗治疗的患者进行HBV筛查, 然而, 在相关指南公布后, 这一数据迅速上升至67.4%。本研究显示接受化疗的肿瘤患者HBV血清学筛查率仍然较低(39.0%), 肺癌(53.8%)及乳腺癌(51.9%)的检测率较高, 提示应重视多学科之间的交流, 肿瘤科医生应进一步了解肿瘤患者化疗前的HBV筛查的必要性及重要性^[9], 所有肿瘤患者化疗前均应接受HBV感染筛查, 制订合理的抗病毒治疗方案, 降低肝炎复发率。

HBV再激活可引起肝功能受损, 表现为不同程度的肝炎, 有些患者HBV激活可引起肝衰竭, 甚至死亡^[10]。目前认为HBV再激活主要相关危险因素有: (1)HBV的携带状态, 研究表明HBsAg、HBeAb、HBcAb阳性患者更易发生HBV再激活^[5], 高水平的HBV DNA表达是HBV再激活的危险因素^[11]。最近, 有研究表明, HBV

表 2 化疗后两组资料比较 $n(\%)$

分组	n	HBV再激活	肝炎				化疗延迟	乙型肝炎相关死亡
			总发生	轻度	中度	重度		
治疗组	37	1(2.7)	7(18.9)	3(8.1)	2(5.4)	2(5.4)	3(8.1)	0(0)
对照组	88	16(18.2)	40(45.5)	10(11.4)	11(12.5)	19(21.6)	29(33.0)	3(3.4)
P 值		0.022	0.008	0.754	0.342	0.035	0.003	0.554

■创新盘点

本文重点研究了抗病毒药物对化疗前HBV DNA阴性及肝功能正常的肿瘤患者的HBV再激活的预防治疗作用。

的基因型及转换亦是HBV再激活的危险因素^[12,13]；(2)某些药物如免疫抑制剂、糖皮质激素、蒽环类药物的使用，使HBV再激活的概率增加^[14,15]，还与肿瘤类型、男性、年龄、治疗强度等因素有关^[3]。本研究中HBsAg阳性的肿瘤患者17例(13.6%)出现HBV再激活，较以往研究偏低，因考虑以往大量研究均表明感染HBV的淋巴瘤患者HBV再激活率明显高于其他肿瘤，故本次试验未将淋巴瘤纳入本研究范围。同时以往的研究集中于化疗前HBV DNA阳性的肿瘤患者，我们的研究关注化疗前肝功能及HBV DNA正常的肿瘤患者，HBV再激活率较以往研究偏低，考虑亦与此有关。化疗前应用抗病毒药物可明显降低HBV再激活，与以往研究相符^[16,17]。本研究中对照组40例(45.5%)患者出现肝炎复发，治疗组仅7例(18.9%)，且抗病毒药物能显著降低重度肝炎的发生($P = 0.008$)。因并非所有HBV再激活均出现肝炎，肝炎的出现也并非均由HBV再激活引起，化疗药物本身亦可损害肝脏细胞，故轻度及中度肝炎两组发生率未见明显异常。而重度肝炎多与HBV再激活有关，抗病毒治疗可以明显抑制HBV复制，所以可明显降低因HBV再激活引起的重度肝炎。化疗后HBV的再激活及肝炎复发与HBV的携带状态相关，但本研究未进一步评估仅HBcAb阳性的肿瘤患者化疗后HBV再激活及肝炎复发情况，也未分析化疗药物是否与HBV再激活及肝炎复发相关，以上内容仍需大规模的临床论证。

预防性应用抗病毒药物可以减少患者出现延迟化疗的概率，使患者不至因肝功能受损而延长或终止化疗，化疗的延长或终止可能引起疾病进展，影响患者预后。本研究治疗组3例(8.1%)出现延长化疗，与HBV激活无关，而对照组29例(33.0%)出现化疗延长，其中16例与HBV再激活有关。目前，能有效抗病毒的药物有干扰素及核苷(酸)类似物，研究显示核苷(酸)类似物如拉米夫定、恩替卡韦可有效抑制HBV的激活，并对肿瘤患者有较高的安全性，因此作为抗

HBV再激活的一线用药^[18,19]。我们研究提示化疗前1 wk预防性的抗病毒治疗可有效降低HBV再激活及肝炎复发，但早期预防性应用抗病毒药物为HBV感染的肿瘤患者带来益处的同时，何时停药的问题倍受关注。美国肝病协会在《慢性乙型肝炎临床实践指南》中推荐，预防性应用抗病毒治疗在接受肿瘤化疗或有限疗程的免疫抑制剂治疗时维持到完成治疗后6 mo^[20]。本研究中15例(40.5%)抗病毒治疗持续至化疗结束后1 mo，16例(43.2%)抗病毒治疗持续至化疗结束后6 mo，6例(16.2%)化疗结束后6 mo仍继续抗病毒治疗，提示临床医生应重视并规范感染HBV肿瘤患者的抗病毒疗程。但随着抗病毒药物的长期应用，耐药率也逐年增加，且有研究显示，患者预防性应用抗病毒药物，停止治疗后有部分患者会发生停药激活^[21]。本研究未对化疗停止后进行长期随访，无法得知是否存在耐药激活和停药激活，上述问题需进一步探讨。

4 参考文献

- 1 庄辉. 加强乙型肝炎防治. 北京大学学报(医学版) 2009; 41: 259-262 [DOI: 10.3969/j.issn.1671-167X]
- 2 Hoofnagle JH, Doo E, Liang TJ, Fleischer R, Lok AS. Management of hepatitis B: summary of a clinical research workshop. *Hepatology* 2007; 45: 1056-1075 [PMID: 17393513 DOI: 10.1002/hep.21627]
- 3 Yeo W, Chan PK, Zhong S, Ho WM, Steinberg JL, Tam JS, Hui P, Leung NW, Zee B, Johnson PJ. Frequency of hepatitis B virus reactivation in cancer patients undergoing cytotoxic chemotherapy: a prospective study of 626 patients with identification of risk factors. *J Med Virol* 2000; 62: 299-307 [PMID: 11055239 DOI: 10.1002/1096-9071(200011)62]
- 4 Wands JR, Chura CM, Roll FJ, Maddrey WC. Serial studies of hepatitis-associated antigen and antibody in patients receiving antitumor chemotherapy for myeloproliferative and lymphoproliferative disorders. *Gastroenterology* 1975; 68: 105-112 [PMID: 1054319]
- 5 Cil T, Altintas A, Pasa S, Bayan K, Ozekinci T, Isikdogan A. Lamivudine for the prevention of hepatitis B virus reactivation in hepatitis-B surface antigen (HBsAg) seropositive cancer patients undergoing cytotoxic chemotherapy. *Leuk Lymphoma* 2008; 49: 939-947 [PMID: 18464113 DOI: 10.1080/10428190801975568]

■同行评价

本文选题具有一定创新性,并具有一定临床意义。

- 6 Huang YW, Chung RT. Management of hepatitis B reactivation in patients receiving cancer chemotherapy. *Therap Adv Gastroenterol* 2012; 5: 359-370 [PMID: 22973419 DOI: 10.1177/1756283X12450245]
- 7 Roche B, Samuel D. The difficulties of managing severe hepatitis B virus reactivation. *Liver Int* 2011; 31 Suppl 1: 104-110 [PMID: 21205146 DOI: 10.1111/j.1478-3231.2010.02396.x]
- 8 Méndez-Navarro J, Corey KE, Zheng H, Barlow LL, Jang JY, Lin W, Zhao H, Shao RX, McAfee SL, Chung RT. Hepatitis B screening, prophylaxis and re-activation in the era of rituximab-based chemotherapy. *Liver Int* 2011; 31: 330-339 [PMID: 20738779 DOI: 10.1111/j.1478-3231.2010.02332.x]
- 9 黄利华, 姚悦萍. HBV感染者化疗时的抗病毒治疗. *世界华人消化杂志* 2011; 19: 1604-1608
- 10 Manzano-Alonso ML, Castellano-Tortajada G. Reactivation of hepatitis B virus infection after cytotoxic chemotherapy or immunosuppressive therapy. *World J Gastroenterol* 2011; 17: 1531-1537 [PMID: 21472116 DOI: 10.3748/wjg.v17.i12.]
- 11 Jang JW, Kwon JH, You CR, Kim JD, Woo HY, Bae SH, Choi JY, Yoon SK, Chung KW. Risk of HBV reactivation according to viral status and treatment intensity in patients with hepatocellular carcinoma. *Antivir Ther* 2011; 16: 969-977 [PMID: 22024512 DOI: 10.3851/IMP1840]
- 12 Sugauchi F, Tanaka Y, Kusumoto S, Matsuura K, Sugiyama M, Kurbanov F, Ueda R, Mizokami M. Virological and clinical characteristics on reactivation of occult hepatitis B in patients with hematological malignancy. *J Med Virol* 2011; 83: 412-418 [PMID: 21264861 DOI: 10.1002/jmv.21995]
- 13 Kim IK, Kim BG, Kim W, Kim D, Kim YJ, Yoon JH, Lee HS. Clinical prediction of failure of Lamivudine prophylaxis for hepatitis B virus-infected patients undergoing cytotoxic chemotherapy for malignancy. *Antimicrob Agents Chemother* 2012; 56: 5511-5519 [PMID: 22890764 DOI: 10.1128/AAC.00821-12]
- 14 Koo YX, Tan DS, Tan BH, Quek R, Tao M, Lim ST. Risk of hepatitis B virus reactivation in patients who are hepatitis B surface antigen negative/antibody to hepatitis B core antigen positive and the role of routine antiviral prophylaxis. *J Clin Oncol* 2009; 27: 2570-2571; author reply 2570-2571 [PMID: 19364951 DOI: 10.1200/JCO.2009.21.9352]
- 15 Evens AM, Jovanovic BD, Su YC, Raisch DW, Ganger D, Belknap SM, Dai MS, Chiu BC, Fintel B, Cheng Y, Chuang SS, Lee MY, Chen TY, Lin SF, Kuo CY. Rituximab-associated hepatitis B virus (HBV) reactivation in lymphoproliferative diseases: meta-analysis and examination of FDA safety reports. *Ann Oncol* 2011; 22: 1170-1180 [PMID: 21115603 DOI: 10.1093/annonc/mdq583]
- 16 Ziakas PD, Karsaliakos P, Mylonakis E. Effect of prophylactic lamivudine for chemotherapy-associated hepatitis B reactivation in lymphoma: a meta-analysis of published clinical trials and a decision tree addressing prolonged prophylaxis and maintenance. *Haematologica* 2009; 94: 998-1005 [PMID: 19454492 DOI: 10.3324/haematol.2009.005819]
- 17 Long M, Jia W, Li S, Jin L, Wu J, Rao N, Feng H, Chen K, Deng H, Liu F, Su F, Song E. A single-center, prospective and randomized controlled study: Can the prophylactic use of lamivudine prevent hepatitis B virus reactivation in hepatitis B s-antigen seropositive breast cancer patients during chemotherapy? *Breast Cancer Res Treat* 2011; 127: 705-712 [PMID: 21445574 DOI: 10.1007/s10549-011-1455-9]
- 18 李岩, 阚志超, 韩涛. 拉米夫定联合TACE治疗原发性肝癌合并肝硬化30例. *世界华人消化杂志* 2008; 16: 1700-1703
- 19 Jin YJ, Shim JH, Lee HC, Yoo DJ, Kim KM, Lim YS, Suh DJ. Suppressive effects of entecavir on hepatitis B virus and hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol* 2011; 26: 1380-1388 [PMID: 21884247 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2011.06776.x]
- 20 陈杰, 贾继东. 2007年美国肝病学会慢性乙型肝炎防治指南推荐意见介绍. *临床肝胆病杂志* 2007; 23: 83-87
- 21 Mimura N, Tsujimura H, Ise M, Sakai C, Kojima H, Fukai K, Yokosuka O, Takagi T, Kumagai K. [Hepatitis B virus reactivation after cessation of prophylactic lamivudine therapy in B-cell lymphoma patients treated with rituximab combined CHOP therapy]. *Rinsho Ketsueki* 2009; 50: 1715-1719 [PMID: 20068280]

编辑 田滢 电编 鲁亚静



《世界华人消化杂志》投稿须知

1 投稿总则

1.1 性质 《世界华人消化杂志》(*World Chinese Journal of Digestology*, *WCJD*, ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online), DOI: 10.11569) 是一份同行评议和开放获取期刊(*Open Access Journal*, *OAJ*), 创始于1993-01-15, 旬刊, 每月8、18和28号出版。《世界华人消化杂志》编辑委员会成员, 由483位专家组成, 分布在30个省市、自治区和特别行政区。

《世界华人消化杂志》的首要任务是出版胃肠病学, 肝病, 消化系内镜学, 消化系外科学, 消化系肿瘤学, 消化系影像学, 消化系介入治疗, 消化系病理学, 消化系感染学, 消化系药理学, 消化系病理生理学, 消化系病理学, 消化系循证医学, 消化系管理学, 胰腺病学, 消化系检验医学, 消化系分子生物学, 消化系免疫学, 消化系微生物学, 消化系遗传学, 消化系转化医学, 消化系诊断学, 消化系治疗学和糖尿病等领域的原始创新性文章, 综述文章和评论性的文章。最终目的是出版高质量的文章, 提高期刊的学术质量, 使之成为指导本领域胃肠病学和肝病实践的重要学术性期刊, 提高消化系疾病的诊断和治疗水平。

《世界华人消化杂志》由百世登出版集团有限公司(*Baishideng Publishing Group*, *BPG*)主办和出版的一份印刷版, 电子版和网络版三种版本的学术类核心期刊, 由北京百世登生物医学科技有限公司生产制作, 所刊载的全部文章存储在《世界华人消化杂志》网站上。OAJ最大的优点是出版快捷, 一次性缴纳出版费, 不受版面和彩色图片限制, 作者文章在更大的空间内得到传播, 全球读者免费获取全文PDF版本, 网络版本和电子期刊。论文出版后, 作者可获得高质量PDF, 包括封面、编委会成员名单、目次、正文和封底, 作为稿酬, 样刊两本。BPG拥有专业的编辑团队, 涵盖科学编辑、语言编辑和电子编辑。目前编辑和出版42种临床医学OAJ期刊, 其中英文版41种, 具备国际一流的编辑与出版水平。

《世界华人消化杂志》被《中国科技论文统计源期刊(中国科技核心期刊)》, 《中文核心期刊要目总览(2011年版)》, 《Chemical Abstracts》, 《EMBASE/Excerpta Medica》, 《Abstracts

Journals》和《Digital Object Identifier》收录。《世界华人消化杂志》于2012-12-26获得RCCSE中国权威学术期刊(A+)称号。《世界华人消化杂志》在中国科学技术信息研究所, 2012-12-07发布的2011年度《中国科技期刊引证报告(核心版)》统计显示, 总被引频次3871次(他引率0.82), 影响因子0.775, 综合评价总分65.5分, 分别位居内科学研究领域类52种期刊第5位、第7位和第5位, 并荣获2011年度中国精品科技期刊。

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, 循证医学, 病例报告, 会议纪要。文稿应具科学性、先进性、可读性及实用性, 重点突出, 文字简练, 数据可靠, 写作规范, 表达准确。

2 撰稿要求

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

2.2 名词术语 应标准化, 前后统一, 如原词过长且多次出现者, 可于首次出现时写出全称加括号内注简称, 以后直接用简称。医学名词以全国自然科学名词审定委员会公布的《生理学名词》、《生物化学名词与生物物理学名词》、《化学名词》、《植物学名词》、《人体解剖学名词》、《细胞生物学名词》及《医学名词》系列为准, 药名以《中华人民共和国药典》和卫生部药典委员会编的《药名词汇》为准, 国家食品药品监督管理局批准的新药, 采用批准的药名; 创新性新药, 请参照我国药典委员会的“命名原则”, 新译名词应附外文。公认习用缩略语可直接应用(建议第一次也写出全称), 如ALT, AST, mAb, WBC, RBC, Hb, T, P, R, BP, PU, GU, DU, ACTH, DNA, LD50, HBsAg, HCV

《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期刊(中国科技核心期刊)》, 《中文核心期刊要目总览(2011年版)》收录的学术期刊。

《世界华人消化杂志》英文摘要被《Chemical Abstracts》,《EMBASE/Excerpta Medica》,《Abstracts Journals》和《Digital Object Identifier》收录。

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*-methylaniline(*N*-甲基乙酰胺), *o*-cresol(邻甲酚), 3-*O*-methyl-adrenaline(3-*O*-甲基肾上腺素), *d*-amphetamine(右旋苯丙胺), *l*-dopa(左旋多巴), *p*-aminosalicylic acid(对氨基水杨酸)。拉丁字及缩写*in vitro*, *in vivo*, *in situ*; *Ibid*, *et al*, *po*, *vs*; 用外文字母代表的物理量, 如*m*(质量), *V*(体积), *F*(力), *p*(压力), *W*(功), *v*(速度), *Q*(热量), *E*(电场强度), *S*(面积), *t*(时间), *z*(酶活性, kat), *t*(摄氏温度, °C), *D*(吸收剂量, Gy), *A*(放射性活度, Bq), ρ (密度, 体积质量, g/L), *c*(浓度, mol/L), ϕ (体积分数, mL/L), *w*(质量分数, mg/g), *b*(质量摩尔浓度, mol/g), *l*(长度), *b*(宽度), *h*(高度), *d*(厚度), *R*(半径), *D*(直径), T_{max} , C_{max} , V_d , $T_{1/2}$, *CI*等。基因符号通常用小写斜体, 如*ras*, *c-myc*; 基因产物用大写正体, 如P16蛋白。

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应改为3.56 ng/L ± 0.27 ng/L。BP用kPa(mmHg), RBC数用1 × 10¹²/L, WBC数用1 × 10⁹/L, WBC构成比用0.00表示, Hb用g/L。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*检验用英文大写*F*; (3)卡方检验用希文小写χ²; (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 $^aP < 0.05$, $^bP < 0.01$ ($P > 0.05$ 不注). 如同一表中另有一套 P 值, 则 $^cP < 0.05$, $^dP < 0.01$; 第三套为 $^eP < 0.05$, $^fP < 0.01$ 等.

2.6 数字用法 遵照国家标准GB/T 15835-1995出版物上数字用法的规定, 作为汉语词素者采用汉字数字, 如二氧化碳、十二指肠、三倍体、四联球菌、五四运动、星期六等. 统计学数字采用阿拉伯数字, 如1 000-1 500 kg, 3.5 mmol/L \pm 0.5 mmol/L等. 测量的数据不能超过其测量仪器的精密度, 例如6347意指6 000分之一的精密度. 任何一个数字, 只允许最后一位有误差, 前面的位数不应有误差. 在一组数字中的 $\text{mean} \pm \text{SD}$ 应考虑到个体的变差, 一般以SD的1/3来定位数, 例如3 614.5 g \pm 420.8 g, SD的1/3达一百多g, 平均数波动在百位数, 故应写成3.6 kg \pm 0.4 kg, 过多的位数并无意义. 又如8.4 cm \pm 0.27 cm, 其SD/3 = 0.09 cm, 达小数点后第2位, 故平均数也应补到小数点后第2位. 有效位数以后的数字是无效的, 应该舍. 末尾数字, 小于5则舍, 大于5则进, 如恰等于5, 则前一位数逢奇则进, 逢偶(包括“0”)且5之后全为0则舍. 末尾时只可1次完成, 不得多次完成. 例如23.48, 若不要小数点, 则应成23, 而不应该23.48 \rightarrow 23.5 \rightarrow 24. 年月日采用全数字表达法, 请按国家标准GB/T 7408-94书写. 如1985年4月12日, 可写作1985-04-12; 1985年4月, 写作1985-04; 从1985年4月12日23时20分50秒起至1985年6月25日10时30分止, 写作1985-04-12 T23:20:50/1985-06-25 T10:30:00; 从1985年4月12日起至1985年6月15日止, 写作1985-04-12/06-16, 上午8时写作08:00, 下午4时半写作16:30. 百分数的有效位数根据分母来定: 分母 ≤ 100 , 百分数到个位; $101 \leq \text{分母} \leq 1\,000$, 百分数到小数点后1位; 余类推. 小数点前后的阿拉伯数字, 每3位间空1/4阿拉伯数字距离, 如1 486 800.475 65. 完整的阿拉伯数字不移行!

2.7 标点符号 遵照国家标准GB/T 15834-1995标点符号用法的要求, 本刊论文中的句号都采用黑圆点; 数字间的起止号采用“-”字线, 并列的汉语词间用顿号分开, 而并列的外文词、阿拉伯数字、外文缩略词及汉语拼音字母拼写词间改用逗号分开, 参考文献中作者间一律用逗号分开; 表示终了的标点符号, 如句号、逗号、顿号、分号、括号及书名号的后一半, 通常不用

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

3 稿件格式

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

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

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

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

3.5 作者贡献分布 格式如: 陈湘川与庞丽娟对此文所作贡献两均等; 此课题由陈湘川、庞丽娟、陈玲、杨兰、张金芳、齐妍及李洪安设计; 研究过程由陈玲、杨兰、张金芳、蒋金芳、杨磊、李锋及曹秀峰操作完成; 研究所用新试剂及分析工具由曹秀峰提供; 数据分析由陈湘川、杨兰及庞丽娟完成; 本论文写作由陈湘川、庞丽娟及李洪安完成.

3.6 同行评议者 为了确保刊出文章的质量, 本刊即将开始实行接受稿件的同行评议公开策略, 将同行评议者姓名, 职称, 机构的名称与文章一同在脚注出版. 格式如: 房静远, 教授, 上海交通大学医学院附属医院仁济医院, 上海市消化疾病研究所.

《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: 010-8538-1892, 传真: 010-8538-1893, Email: wjcd@wjgnet.com; http://www.wjgnet.com

《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。

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]。文献序号作正文叙述时, 用与正文同号的数字并排, 如本实验方法见文献[8]。所引参考文献必须以近2-3年SCIE, PubMed, 《中国科技论文统计源期刊》和《中文核心期刊要目总览》收录的学术类期刊为准, 通常应只引用与其观点或数据密切相关的国内外期刊中的最新文献。期刊: 序号, 作者(列出全体作者)。文题, 刊名, 年, 卷, 起页-止页, PMID和DOI编号; 书籍: 序号, 作者(列出全部), 书名, 卷次, 版次, 出版地, 出版社, 年, 起页-止页。

5 网络版的发表前链接 本刊即将开始实行网络版的每篇文章上都有该文发表前纪录的链接, 包括首次提交的稿件, 同行评议人报告, 作者给审稿人回信和作者修回稿, 以PDF格式上传。读者可以针对论文、审稿意见和作者的修改情况发表意见, 指出问题与不足; 作者也可以随时修改完善自己发表的论文, 使文章的发表成为一个编者、同行评议者、读者、作者互动的动态过程。

4 写作格式实例

4.1 述评写作格式实例

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

4.2 研究原著写作格式实例

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

4.3 焦点论坛写作格式实例

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

4.4 文献综述写作格式实例

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

4.5 研究快报写作格式实例

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

4.6 临床经验写作格式实例

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

4.7 病例报告写作格式实例

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

5 投稿方式

接受在线投稿, 不接受其他方式的投稿, 如E-mail、打印稿。在线投稿网址: <http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx>。无法在线提交的通过submission@wjgnet.com, 电话: 010-8538-1892, 传真: 010-8538-1893寻求帮助。投

稿须知下载网址<http://www.wjgnet.com/1009-3079/tgxz.pdf>。审稿过程平均时间需要14-28天。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。

6 修回稿须知

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

6.2 稿件修改 来稿经同行专家审查后, 认为内容需要修改、补充或删除时, 本刊编辑部将把退修稿连同审稿意见、编辑意见发给作者修改, 而作者必须于15天内将单位介绍信、作者符合要点承诺书、版权转让信等书面材料电子版发回编辑部, 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》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。

2013年国内国际会议预告

2013-01-24/26

美国临床肿瘤学会胃肠肿瘤(ASCO GI)研讨会

会议地点: 美国旧金山

联系方式: www.gicasym.org

2013-02-10/15

2013年肠道微生物组: 免疫网络效应/法规Keystone Symposia 会议

会议地点: 美国

联系方式: info@keystonesymposia.org

2013-02-09/12

美国肠外与肠道营养学会(A.S.P.E.N.): 2013临床营养周(CNW 2013)

会议地点: 美国亚利桑那州凤凰城

联系方式: <http://www.nutritioncare.org/ClinicalNutritionWeek/index.aspx?id=508>

2013-02-22/23

国立压力性溃疡顾问委员会(NPUAP)全国双年会

会议地点: 美国休斯顿

联系方式: [http://www.npuap.org/NPUAPnews-Spring11\[1\]](http://www.npuap.org/NPUAPnews-Spring11[1])

2013-02-22/23

迈阿密大学肝胆疾病临床实践会议

会议地点: 美国

联系方式: cme.med.miami.edu/x88.xml

2013-03-01/31

2013年北京第七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: zhshfbwkzz@yahoo.com.cn

2013-03-01/04

2013加拿大消化疾病周(CDDW)

会议地点: 加拿大

联系方式: www.cag-acg.org/cddw

2013-03-07/10

亚太肝脏研究协会(APASL)第23届会议

会议地点: 新加坡

联系方式: www.apaslconference.org

2013-03-15/17

2013年腹腔镜胃肠外科高峰论坛

会议地点: 深圳市

联系方式: ewancool@hotmail.com

2013-03-14/16

中部外科学会(CSA)2013年会

会议地点: 美国佛罗里达州阿米莉亚岛

联系方式: <http://www.centraalsurg.org/meeting/futuremtgs.html>

2013-04-12/14

2013中国肛肠创新论坛(CICS)

会议地点: 北京市

联系方式: www.crdinnovation.com

2013-04-19/23

2013第2届国际肿瘤学论坛

会议地点: 瑞士

联系方式: cihexpo@163.com

2013-05-23/25

2013第六届世界癌症大会

会议地点: 西安市

联系方式: bithuiyi@163.com

2013-05-20/22

2013年第三届内分泌与代谢大会

会议地点: 西安市

联系方式: nancy@bitconferences.cn

2013-05-31/06-04

2013美国临床肿瘤协会年会

会议地点: 美国芝加哥

联系方式: yangxinxue999@163.com

2013-06-07/09

中国国际肿瘤营养与支持治疗研讨会暨第一届全国肿瘤营养与支持治疗学术会议

会议地点: 武汉市

联系方式: csonsc@VIP.163.com

2013-06-21/23

中国消化科学论坛

会议地点: 张家界市

联系方式: casgmail@126.com

2013-07-13/14

中华医学会2013年肝病与代谢学术研讨会

会议地点: 银川市

联系方式: lilyjia@163.com

2014-09-26/30

第39届欧洲临床肿瘤学会年会

会议地点: 西班牙

联系方式: <http://www.esmo.org/events/madrid-2014-esmo-congress.html>

2013-10-18/20

第二十二届亚太抗癌大会

会议地点: 天津市

联系方式: secretariat@apcc2013.com

志谢世界华人消化杂志编委

本期文章审稿中(包括退稿), 我刊编委付出了宝贵的时间和大量的精力, 提高了《世界华人消化杂志》的学术质量, 在此表示衷心感谢!

曹志成 院士
香港特别行政区, 香港伊丽莎白医院临床肿瘤部、肿瘤科研部

孙明军 教授
中国医科大学附属第一医院内镜中心

陈其奎 教授
中山大学附属第二医院消化内科

田文静 副教授
哈尔滨医科大学

陈治水 主任医师
中国人民解放军第211医院中医科

谭德明 教授
中南大学湘雅医院感染病科

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

汪波 主任医师
北京大学第一医院急诊科

杜雅菊 教授
哈尔滨医科大学附属第二医院消化内科

王鲁平 主任医师
中国人民解放军北京军区总医院病理科

姜春萌 教授
大连医科大学附属第二医院消化科

王志刚 副主任医师
上海市第六人民医院普外科

金瑞 教授
首都医科大学附属北京佑安医院消化科

夏冰 教授
武汉大学中南医院消化内科/消化系病研究中心

黎乐群 教授
广西医科大学附属肿瘤医院

谢敏 主任医师,
南京大学医学院附属鼓楼医院普外科

刘冰熔 教授
哈尔滨医科大学附属第二临床医院消化内科

徐辉雄 教授
同济大学附属第十人民医院暨上海市第十人民医院超声科

刘凤斌 教授
广州中医药大学第一附属医院消化内科

杨柏霖 副主任医师
南京中医药大学附属医院

刘海峰 主任医师
北京市武警总医院消化科

杨桦 教授
重庆市第三军医大学新桥医院

吕宾 教授
浙江中医药大学附属医院(浙江省中医院)

姚登福 教授
南通大学附属医院

任建林 教授
厦门大学附属中山医院消化内科

张春虎 副教授
中南大学湘雅医院中西医结合研究所

沈克平 主任医师
上海中医药大学附属龙华医院

张小晋 主任医师
北京积水潭医院

沈薇 教授
重庆医科大学附属第二医院消化内科

张筱茵 副教授
中国人民解放军第四军医大学西京医院消化疾病研究所

《中文核心期刊要目总览》收录证书

《中文核心期刊要目总览》入编通知

尊敬的主编先生/女士：

我们谨此郑重通知：依据文献计量学的原理和方法，经研究人员对相关文献的检索、统计和分析，以及学科专家评审，贵刊《世界华人消化杂志》入编《中文核心期刊要目总览》2011年版（即第六版）之临床医学/特种医学类的核心期刊。该书由北京大学出版社出版。书中按《中国图书馆分类法》的学科体系，列出了73个学科的核心期刊表，并逐一对核心期刊进行了著录。著录项目包括：题名、并列题名、主办单位、创刊时间、出版周期、学科分类号、ISSN号、CN号、邮发代号、编辑部地址、邮政编码、电话、网址、电子邮箱、内容简介等。

评选核心期刊的工作，是运用科学方法对各种刊物在一定时期内所刊载论文的学术水平和学术影响力进行综合评价的一种科研活动，研究工作量浩大。北京地区十几所高校图书馆、中国科学院国家科学图书馆、中国社会科学院文献信息中心、中国人民大学书报资料中心、中国学术期刊（光盘版）电子杂志社、中国科学技术信息研究所、北京万方数据股份有限公司、国家图书馆等相关单位的百余名专家和期刊工作者参加了研究。

课题组对核心期刊的评价理论、评价方法等问题进行了深入研究，进一步改进了核心期刊评价方法，使之更趋科学合理，力求使评价结果符合客观实际。对于核心期刊的评价仍采用定量评价和定性评审相结合的方法。定量评价指标体系采用了被引量、被摘量、被引量、他引量、被摘率、影响因子、被国内外重要检索工具收录、基金论文比、Web下载量等9个评价指标，选作评价指标统计源的数据库及文摘刊物达到60余种，统计到的文献数量共计221177余万篇次，涉及期刊14400余种。参加核心期刊评审的学科专家达8200多位。经过定量筛选和专家定性评审，从我国正在出版的中文期刊中评选出1982种核心期刊。

需要特别指出的是，该研究成果只是一种参考工具书，主要是为图书情报界、出版界等需要对期刊进行评价的用户提供参考，例如为各图书情报部门的中文期刊采购和读者导读服务提供参考帮助等，不应作为评价标准。谨此说明。

顺颂
撰安

《中文核心期刊要目总览》2011年版编委会
代章：





百世登
Baishideng®

Published by **Baishideng Publishing Group Co., Limited**

Flat C, 23/F., Lucky Plaza,

315-321 Lockhart Road, Wan Chai, Hong Kong, China

Fax: +852-3177-9906

Telephone: +852-6555-7188

E-mail: bpgoffice@wjgnet.com

<http://www.wjgnet.com>

