

世界华人消化杂志®

**WORLD CHINESE
JOURNAL OF DIGESTOLOGY**

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2013 年 5 月 18 日 第 21 卷 第 14 期 (Volume 21 Number 14)



14/2013

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
陈洪刚教授
陈其奎教授
陈卫昌教授
陈贻胜教授
程斌教授
迟宝荣教授
崔立红教授
邓鑫教授
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

张志强教授

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
黄国教授
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 5 月 18 日 第 21 卷 第 14 期 (总第418期)

述 评	1273 高脂血症、高脂饮食与肠道菌群的关系 李超, 崔立红
基础研究	1278 橙皮苷预处理对APAP诱导小鼠急性肝损伤的保护作用及凋亡相关基因的影响 陈秀娟, 王超, 舒克钢, 雷焦, 聂浩, 张燕翔, 冀权
文献综述	1286 微生态制剂治疗肝衰竭内毒素血症的研究进展 袁林艳, 吴亚云, 李宏 1292 辅助治疗与新辅助治疗在胰腺癌治疗中的作用 黄鹏, 钟翔宇, 徐艺, 崔云甫 1297 结直肠癌NCCN、NICE指南及中国卫生部诊疗规范的比较 何振华, 张森
研究快报	1303 RKIP过表达对肝星状细胞在细胞外基质上黏附的抑制 马俊骥, 赵慧, 姜慧卿 1309 p38 MAPK介导的血管紧张素 II 的促肝星状细胞增殖作用 崔巍, 邵臻, 傅宝玉
临床经验	1315 血清和胃液PⅢNP、LN在胃癌辅助诊断中的价值 高源, 洪汝涛 1321 血浆氨基酸比例模型判别慢性乙型肝炎肝组织病理状态的评价 张占卿, 陆伟, 王雁冰, 贾小芳, 张丽军, 丁荣蓉, 周新兰, 冯艳玲 1327 肝脏未分化胚胎性肉瘤4例 贾昌俊, 赵薇, 戴朝六 1333 IKKi在肝硬化相关肝细胞癌中的表达 郭颖, 桑伟, 张巍, 范晓棠, 陈兰, 阎道博, 卢畅, 何方平 1339 乌司他丁与加倍酯治疗急性胰腺炎的疗效比较 白一彤, 郭晓钟, 李宏宇, 邵晓冬, 崔忠敏, 王迪, 赵佳钧 1343 吗啉美辛预防ERCP术后胰腺炎的Meta分析 姜丹, 赖铭裕, 陈家庄, 韦春回 1351 血吸虫病误诊分析65例 庞慧芳, 赵秋, 侯伟, 赵慧贞, 李德民, 王渝, 覃华 1355 溃疡性结肠炎合并强直性脊柱炎与溃疡性结肠炎相关骶髂关节炎的临床特点 田雨, 李俊霞, 李懿璇, 王化虹, 刘新光 1360 慢性便秘患者报告临床结局评估量表的性能评价和分值意义判定 金洵, 丁曙晴, 丁义江, 王玲玲, 张华, 王丽雯, 刘妮妮, 王静, 曹建葆 1366 含呋喃唑酮四联一线方案初治幽门螺杆菌的临床观察 陈伟, 张桂英, 曾亚, 李乾, 徐美华, 刘霆
病例报告	1372 发生于胃溃疡基底的增生性息肉1例 杨娟, 杨玉珍, 但自力, 陈念钧, 周琦

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	1291 《世界华人消化杂志》出版流程 1308 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 1314 《世界华人消化杂志》修回稿须知 1332 《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标 1350 《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 1354 《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) 1359 《世界华人消化杂志》栏目设置 1365 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 1371 《世界华人消化杂志》被评为中国精品科技期刊 1374 《世界华人消化杂志》参考文献要求
封面故事	《世界华人消化杂志》编委, 崔立红, 教授, 主任医师, 博士生导师, 100048, 北京市海淀区阜成路6号, 中国人民解放军海军总医院消化内科
本期责任人	编务 马帅; 送审编辑 闫晋利, 鲁亚静; 组版编辑 闫晋利; 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; 最终清样审核总编辑 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 2013-05-18

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
科大学附属协和医院消化内科

姚登福, 教授, 226001, 江苏省南通市, 南通大
学附属医院临床医学研究中心

张宗明, 教授, 100016, 北京市, 清华大学第一
附属医院消化医学中心

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。

《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

May 2013 Contents in Brief Volume 21 Number 14

EDITORIAL	1273 Relationship among intestinal flora, high-fat diets, and hyperlipidemia <i>Li C, Cui LH</i>
BASIC RESEARCH	1278 Effect of hesperidin pretreatment on the expression of apoptosis-related genes in the liver of mice with acetaminophen-induced acute liver injury <i>Chen XJ, Wang C, Shu KG, Lei J, Nie H, Zhang YX, Gong Q</i>
REVIEW	1286 Microbial modulators for treatment of liver failure with endotoxemia: Research progress <i>Yuan LY, Wu YY, Li H</i> 1292 Role of neoadjuvant therapy and adjuvant therapy in treatment of pancreatic cancer <i>Huang P, Zhong XY, Xu Y, Cui YF</i> 1297 Comparison of NCCN, NICE and Chinese Ministry of Health guidelines for diagnosis and treatment of colorectal cancer <i>He ZH, Zhang S</i>
RAPID COMMUNICATION	1303 RKIP overexpression inhibits hepatic stellate cell adhesion to extracellular matrix <i>Ma JJ, Zhao H, Jiang HQ</i> 1309 p38 MAPK-mediated proliferation-promoting effect of angiotensin II on hepatic stellate cells <i>Cui W, Shao Z, Fu BY</i>
CLINICAL PRACTICE	1315 Laminin and procollagen III N-terminal peptide in serum and gastric juice as potential tumor markers for gastric cancer <i>Gao Y, Hong RT</i> 1321 Plasma amino acid ratio models for discrimination of pathological status of liver tissues in patients with chronic hepatitis B <i>Zhang ZQ, Lu W, Wang YB, Jia XF, Zhang LJ, Ding RR, Zhou XL, Feng YL</i> 1327 Diagnosis and treatment of undifferentiated embryonal sarcoma of the liver: A retrospective study of four cases <i>Jia CJ, Zhao W, Dai CL</i> 1333 Expression of IKKi in cirrhosis-related hepatocellular carcinoma <i>Guo Y, Sang W, Zhang W, Fan XT, Chen L, Yan DB, Lu C, He FP</i> 1339 Therapeutic effect of ulinastatin vs gabexate mesilate in management of acute pancreatitis <i>Bai YT, Guo XZ, Li HY, Shao XD, Cui ZM, Wang D, Zhao JJ</i> 1343 Indomethacin for preventing post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis: A meta-analysis <i>Jiang D, Lai MY, Chen JZ, Wei CH</i> 1351 Misdiagnosis of intestinal schistosomiasis: An analysis of 65 cases <i>Pang HF, Zhao Q, Hou W, Zhao HZ, Li DM, Wang Y, Qin H</i> 1355 Clinical characteristics of ulcerative colitis with ankylosing spondylitis vs sacroiliitis with ulcerative colitis <i>Tian Y, Li JX, Li YX, Wang HH, Liu XG</i> 1360 Validation and score meaning of the Patient-Reported Outcome of Chronic Constipation rating scale <i>Jin X, Ding SQ, Ding YJ, Wang LL, Zhang H, Wang LW, Liu NN, Wang J, Cao JB</i> 1366 Furazolidone-based quadruple therapy as first-line treatment for <i>Helicobacter pylori</i> infection <i>Chen W, Zhang GY, Zeng Y, Li Q, Xu MH, Liu T</i>
CASE REPORT	1372 A gastric hyperplastic polyp occurring in the ulcer base: A case report <i>Yang J, Yang YZ, Dan ZL, Chen NJ, Zhou Q</i>

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	Editorial Board Member of <i>World Chinese Journal of Digestology</i> , Li-Hong Cui, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Naval General Hospital, 6 Fucheng Road, Haidian District, Beijing 100048, China
RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE	Assistant Editor: <i>Shuai Ma</i> Review Editor: <i>Jin-Li Yan, Ya-Jing Lu</i> Electronic Page Editor: <i>Jin-Li Yan</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 May 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: wjcd@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.

高脂血症、高脂饮食与肠道菌群的关系

李超, 崔立红

李超, 崔立红, 中国人民解放军海军总医院消化内科 北京市 100048

崔立红, 教授, 主任医师, 主要从事功能性胃肠疾病、微生物与消化系统疾病及内镜消化系早癌诊治方面的研究。

作者贡献分布: 本文由李超综述; 崔立红指导审阅。

通讯作者: 崔立红, 教授, 主任医师, 博士生导师, 100048, 北京市海淀区阜成路6号, 中国人民解放军海军总医院消化内科。

luckycui861@sina.com

收稿日期: 2013-03-18 修回日期: 2013-03-30

接受日期: 2013-04-12 在线出版日期: 2013-05-18

Relationship among intestinal flora, high-fat diets, and hyperlipidemia

Chao Li, Li-Hong Cui

Chao Li, Li-Hong Cui, Department of Gastroenterology, Naval General Hospital, Beijing 100048, China

Correspondence to: Li-Hong Cui, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Naval General Hospital, 6 Fucheng Road, Haidian District, Beijing 100048, China. luckycui861@sina.com

Received: 2013-03-18 Revised: 2013-03-30

Accepted: 2013-04-12 Published online: 2013-05-18

Abstract

In recent years, research has found close associations among intestinal flora, high-fat diets, and hyperlipidemia. Intestinal flora may regulate blood lipids by producing cholesterol oxidase, inhibiting the activity of liver lipase, regulating the distribution of cholesterol in the blood and liver, and affecting biliary enterohepatic circulation. High-fat diets and hyperlipidemia can influence the composition of intestinal flora by reducing intestinal nutrient source, changing redox state, and destroying the microenvironment in which intestinal flora survive. Molecular mechanisms by which intestinal flora regulates lipid metabolism include directly regulating fat storage genes of the host (inhibiting the activity of fasting-induced adipose factor gene, enhancing the expression of sterol regulatory element binding protein-1 and carbohydrate response element binding protein) and modulating the activity of lipopolysaccharide to change the body's chronic low inflammation state.

Prevention of hyperlipidemia by regulating the intestinal flora or prevention and treatment of related diseases by adjusting the diet and reducing blood fat to change the composition of intestinal flora are becoming research hotspots.

© 2013 Baishideng. All rights reserved.

Key Words: High-fat diets; Intestinal flora; Hyperlipidemia

Li C, Cui LH. Relationship among intestinal flora, high-fat diets, and hyperlipidemia. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2013; 21(14): 1273-1277 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/1273.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i14.1273>

摘要

近年来, 研究发现肠道菌群、高脂饮食、高脂血症三者间有着紧密的联系。肠道菌群可能通过产生胆固醇氧化酶、抑制肝脂肪合成酶的活性、调节胆固醇在血与肝脏中的重分布、影响胆盐的肝肠循环等作用发挥调节血脂作用。高脂饮食及高脂血症则可因造成肠道内养料来源减少、改变氧化还原状态、破坏菌群赖以生存的微环境来影响肠道菌群的构成。肠道菌群对脂代谢调节的分子机制主要为直接调节宿主脂肪存储基因(抑制禁食诱导脂肪细胞因子基因的活性、增强固醇应答元件结合蛋白21与碳水化合物应答元件结合蛋白的表达、降低磷酸化腺苷酸活化蛋白激酶的活性)的表达和调节脂多糖的活性以改变机体慢性低水平炎症状态影响脂代谢。因此, 通过调节肠道菌群来抑制高脂血症的形成, 抑或调节饮食、降低血脂来改变肠道菌群的构成以预防和治疗相关疾病的发生成为研究的热点。

© 2013年版权归Baishideng所有。

关键词: 高脂饮食; 肠道菌群; 高脂血症

核心提示: 肠道菌群能通过产生胆固醇氧化酶、抑制肝脏脂肪合成酶的活性、调节胆固醇在血与肝脏中的重分布、影响胆盐的肝肠循环等作用发挥调节血脂作用。高脂饮食及高脂血症则可因造

■背景资料

随着生活水平的提高, 高脂血症成为威胁人类健康的重要问题。同时, 随着对肠道菌群研究的深入, 发现肠道菌群失衡与多种疾病密切相关。而肠道菌群与高脂血症、高脂饮食之间存在紧密的联系。

■同行评议者

段义农, 教授, 南通大学医学院病原生物学系

■ 研发前沿

肠道菌群与多种疾病的关系已成为目前国内外研究的热点,包括肠道菌群与脂代谢关系的研究。但目前的研究大多停留在动物实验和理论研究阶段,如何推进临床研究成为亟待解决的问题。

成肠道内养料来源减少、改变氧化还原状态、破坏菌群赖以生存的微环境来影响肠道菌群的构成。

李超, 崔立红. 高脂血症、高脂饮食与肠道菌群的关系. 世界华人消化杂志 2013; 21(14): 1273-1277 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/1273.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i14.1273>

0 引言

正常人体肠道中的细菌细胞数达 10^{14} 个,总重量可达1-2 kg,包含超过800种不同的类型,其细胞总量接近人体自身细胞的10倍,其编码的基因数量至少是人体自身基因的100倍^[1-3],占人体总微生物量的78%。肠道菌约400-500种,主要有拟杆菌属、乳杆菌属、梭菌属、大肠埃希菌属和双歧杆菌属等,其中绝大多数为厌氧菌^[4]。可分为原籍菌群和外籍菌群,原籍菌群多为肠道正常菌群。肠道正常菌群对人体的生理活动有重要作用,如对宿主的保护作用、免疫作用、抗肿瘤作用、改善肝功能作用、营养作用、参与机体物质代谢、促进营养物质吸收、屏障作用等^[5-11]。高脂血症是发生动脉硬化、心血管等疾病的重要因素。近年来,越来越多的研究表明,肠道正常菌群与血脂之间有千丝万缕的联系,肠道菌群可能具有调节血脂的作用^[12,13]。微生物学家就发现肠道菌群中的乳酸杆菌、双歧杆菌、肠球菌等与胆固醇代谢有直接关系^[14],同时众多实验和研究均证明胆固醇摄入量与高脂血症关系密切。这是因为动物性脂肪的摄入会导致肠内胆汁酸的分泌增加,胆汁酸的分泌增加促使食物胆固醇的吸收,使相应血液中胆固醇增加。如高脂喂养大鼠体质量明显高于普通饲料喂养组大鼠,高脂饮食喂养大鼠血浆甘油三酯和胆固醇水平也明显增高^[15]。可以看出,高脂饮食是造成高脂血症的一个重要原因。因此,弄清楚肠道菌群、高脂饮食、高脂血症之间的关系,对预防高脂血症,从而降低动脉硬化、心血管疾病发病率有重要意义。本文将近年来,对肠道菌群与高脂血症、高脂饮食之间的相互关系的研究做简单总结。

1 肠道正常菌群对血脂的影响

肠道正常菌群本身的生理代谢活动至关重要,而且对宿主的能量和物质代谢会产生巨大的影响。肠道正常菌群可帮助降低血脂含量。其降低血脂主要有以下3种途径。其一,在肠道内,一部

分胆固醇的降解机制是胆固醇在胆固醇氧化酶的作用下生成胆固稀酮,进而被降解成粪固醇和胆固烷醇,随粪便排出体外。在正常情况下,肠道内的一些正常菌群可产生胆固醇氧化酶,加速胆固醇的降解,从而达到参与维持体内胆固醇的正常水平;其二,大肠正常菌群在发酵碳水化合物获取自身养料的同时,他们主要产物短链脂肪酸可通过抑制肝脏脂肪合成酶的活性及调节胆固醇在血与肝脏中的重分布发挥调脂作用,从而使血清三酰甘油和胆固醇水平显著的降低^[16-18];其三,一些肠道正常菌群如双歧杆菌、乳酸杆菌和肠球菌能产生结合胆汁酸水解酶,此酶可把结合胆汁酸转变成游离胆汁酸,从而影响胆汁酸的肠肝循环,促使肝脏利用胆固醇合成胆汁酸增加,这样使血中的胆固醇更多的被转化,实现了降低血胆固醇的作用,而双歧杆菌、乳酸杆菌和肠球菌数量的减少可以削弱血中胆固醇被转化利用的过程,使血脂升高。近年来有学者对乳酸菌及其发酵乳制品对血脂的影响进行了研究,发现乳酸菌包括嗜酸乳杆菌、双歧杆菌、干酪乳杆菌、嗜热链球菌、屎肠球菌、植物乳杆菌等都具有降胆固醇的效果。他们大都作用于血清甘油三脂、胆固醇、高密度脂蛋白、低密度脂蛋白,而产生降血脂作用^[19-21]。Martínez等^[22]报道仓鼠肠道双歧杆菌浓度与高密度脂蛋白呈正相关。Grill等^[23]报道,通过对有菌动物粪便和无菌动物粪便胆固醇的定量分析,发现有菌动物排泄胆固醇含量高,而无菌动物应用胆固醇饲料时,血液中积累的胆固醇含量是食用同样饲料的有菌动物的胆固醇含量的两倍,这都说明肠道菌群可以干扰胆固醇吸收。国内学者研究也表明,调节肠道菌群的微生态调节剂可降低血中总胆固醇与甘油三酯水平,伴有肠道菌群失调的脂肪肝患者应用降脂药物后,甘油三酯及总胆固醇降低水平明显低于无肠道菌群失调的患者^[24,25],间接地证明了肠道正常菌群的降血脂作用。近年来,也有研究表明^[26],肠道菌群可通过下调NPC1L1(niemann-pick c1-like 1)来影响血脂。

2 高脂饮食、高脂血症对肠道菌群的影响

高脂血症时,肠道中微生物赖以生存的环境发生了改变,其理化性质及物质结构的改变影响了双歧杆菌、乳酸杆菌和肠球菌等肠道正常菌群的新陈代谢及生长繁殖,使其数量明显减少,肠杆菌数量则相对增多,从而出现菌群失调。长

期的高脂饮食可使大肠微生态系统发生长期而持续的改变^[27]。有研究表明, 高脂饮食可使大鼠肠道乳酸和双歧杆菌明显降低^[15]。高脂饮食在易肥胖鼠中造成肠杆菌增多, 而在所有表型鼠中均可造成拟杆菌和梭菌目菌落的增多^[28]。Hekmatdoost等^[29]发现, 高动物脂肪喂养的小鼠, 粪便中拟杆菌数目增多, 而益生菌数目减少。一方面认为, 大肠菌群赖以生存的养料主要来自于未被小肠消化吸收的碳水化合物。当饮食中脂类成分增多时, 使大肠菌群可获得的养料来源减少, 可能是大肠菌群失衡、厌氧菌计数下降的主要原因。同时, 高脂饮食后脂类代谢过程中的一些副产物如次级胆酸、硫化氢等, 还可损害大肠黏膜, 导致黏膜炎症, 破坏菌群赖以生存的微环境^[30,31]。任婷婷等^[32]认为由于小肠菌群能获取小肠中相对充足的营养成分, 同时大部分细菌具有胆盐水解酶, 能水解结合胆盐, 并利用分离下来的甘氨酸、牛磺酸营养菌体, 故受食物结构的影响较小, 高脂饮食对小肠菌群的影响可能弱于大肠菌群; 另一方面认为, 肠道氧化还原状态改变对肠道菌群有显著影响。正常生理状况下, 机体自由基的产生和清除保持动态平衡, 维持在一个低的水平。而长期摄入高脂饮食会造成大量羟自由基、超氧阴离子等氧自由基生成, 氧化-抗氧化系统的平衡被打破, 造成氧化应激。高脂饮食小鼠小肠脂质过氧化产物丙二醛和活性氧含量明显升高, 抗氧化能力显著降低, 反映自由基的过氧化反应加速, 预示着机体内自由基的产生和清除的动态平衡被打破。进而造成损伤肠壁而诱发炎症, 同时肠道微环境中氧化增强也可能导致菌群的变化^[33,34]。有研究表明^[35], 高脂饲料可导致小鼠氧化应激, 显著升高血浆、肠道组织自由基水平, 降低总抗氧化能力, 并降低肠道内乳杆菌数量, 增加大肠杆菌数量, 而高脂饮食添加抗氧化剂硫辛酸则能显著降低小鼠血浆和肠道自由基水平及丙二醛含量, 提高肠组织超氧化物歧化酶活性和肠道与血浆总抗氧化能力, 使肠道乳杆菌数量增加, 并与添加量呈显著量效关系。都说明了肠道的氧化应激对肠道菌群的影响。

3 肠道菌群对脂代谢影响的分子机制研究

近年来, 众多学者将目光投向对肠道菌群与脂代谢分子机制的研究。发现肠道菌群对脂代谢的作用主要通过以下两种途径。其一, 直接调节宿主脂肪存储基因的表达活性, 促进宿主脂肪

的积累。Bäckhed等^[36]在研究中指出肠上皮细胞可以产生一种禁食诱导脂肪细胞因子(Faif), 他是脂蛋白脂肪酶(lipoprotein lipase, LPL)的抑制因子, 而肠道菌群能够调控Faif的表达。肠道菌群通过抑制Faif基因的活性可以引起甘油三酯在脂肪细胞中沉积。Bäckhed等^[37]将正常饲养小鼠的微生物丛植入到无菌小鼠体内后, 发现肠道内Faif的产生受到抑制, 血甘油三酯的比例明显增加并贮存在脂肪组织内。固醇应答元件结合蛋白-1(sterol regulatory element binding protein-1, SREBP-1)与碳水化合物应答元件结合蛋白(carbohydrate response element binding protein, ChREBP)是介导肝细胞生脂应答的转录因子^[38]。肠道菌群还能通过某些机制增强两者的表达而促进脂肪酸的合成和脂肪贮存。研究^[36]发现常规饲养小鼠比无菌饲养小鼠的ChREBP mRNA和SREBP-1 mRNA显著增加。还有研究表明^[37,39-41], 肠道菌群可降低磷酸化腺苷酸活化蛋白激酶的活性, 减弱脂肪酸氧化和能量消耗, 从而增加脂肪组织合成; 其二, 肠道菌群失调导致慢性低水平炎症状态影响脂代谢。脂代谢异常、胰岛素抵抗、血脂异常、肥胖被认为是低水平炎症性疾病^[42-44]。肠道菌群失调导致慢性低水平炎症是通过触及脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)的活性。LPS是革兰阴性菌细胞壁成分, 死亡的革兰氏阴性菌LPS与内毒素结合蛋白(lipopolysaccharide binding protein, LBP)形成复合物并被免疫细胞表面的CD14/TLR4受体识别时, 会引起多种促炎因子的分泌^[45-47]。Cani等^[48]将小剂量的LPS持续注入普通饲料食喂养小鼠体内从而建立与高脂饮食所诱导出的水平相同的代谢性内毒素血症模型, 4 wk后试验大鼠出现血脂升高、空腹肥胖等表现。而大量研究显示^[37,49-51], 增加肠道双歧杆菌数量可以有效地降低肠道LPS水平, 而影响机体低水平炎症反应。

4 结论

高脂饮食、高脂血症可以引起肠道菌群失调, 肠道菌群失调又可以加重脂代谢紊乱, 从而造成了恶性循环, 这种恶性循环在高脂血症的发生发展中起着重要的作用。因此, 如何在临床上通过调节肠道正常菌群来达到降低血脂、治疗高脂血症的目的, 有可能成为将来研究的重点。同时, 通过限制高脂饮食、治疗高脂血症而预防和治疗由肠道菌群紊乱导致的各种疾病也需要大家投入更多的精力来进行研究。

■创新盘点

本文详尽地阐述了国内外对高脂血症、高脂饮食、肠道菌群相互关系研究的新进展。

■应用要点

本文全面系统阐述了肠道菌群对血脂调节的机制与高脂饮食及高脂血症对肠道菌群的影响的最新研究进展, 提供了大量有价值的信息, 对肠道微生物、脂代谢基础与临床研究有重要的指导意义。

5 参考文献

- Zhang H, DiBaise JK, Zuccolo A, Kudrna D, Braidotti M, Yu Y, Parameswaran P, Crowell MD, Wing R, Rittmann BE, Krajmalnik-Brown R. Human gut microbiota in obesity and after gastric bypass. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009; 106: 2365-2370 [PMID: 19164560 DOI: 10.1073/pnas.0812600106]
- Eckburg PB, Bik EM, Bernstein CN, Purdom E, Dethlefsen L, Sargent M, Gill SR, Nelson KE, Relman DA. Diversity of the human intestinal microbial flora. *Science* 2005; 308: 1635-1638 [PMID: 15831718 DOI: 10.1126/science.1110591]
- Li M, Wang B, Zhang M, Rantalainen M, Wang S, Zhou H, Zhang Y, Shen J, Pang X, Zhang M, Wei H, Chen Y, Lu H, Zuo J, Su M, Qiu Y, Jia W, Xiao C, Smith LM, Yang S, Holmes E, Tang H, Zhao G, Nicholson JK, Li L, Zhao L. Symbiotic gut microbes modulate human metabolic phenotypes. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008; 105: 2117-2122 [PMID: 18252821 DOI: 10.1073/pnas.0712038105]
- Xu J, Gordon JL. Honor thy symbionts. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003; 100: 10452-10459 [PMID: 12923294 DOI: 10.1073/pnas.1734063100]
- Ewaschuk JB, Diaz H, Meddings L, Diederichs B, Dmytrash A, Backer J, Looijer-van Langen M, Madsen KL. Secreted bioactive factors from *Bifidobacterium infantis* enhance epithelial cell barrier function. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2008; 295: G1025-G1034 [PMID: 18787064 DOI: 10.1152/ajpgi.90227.2008]
- Flynn S, van Sinderen D, Thornton GM, Holo H, Nes IF, Collins JK. Characterization of the genetic locus responsible for the production of ABP-118, a novel bacteriocin produced by the probiotic bacterium *Lactobacillus salivarius* subsp. *salivarius* UCC118. *Microbiology* 2002; 148: 973-984 [PMID: 11932444]
- Horinaka M, Yoshida T, Kishi A, Akatani K, Yasuda T, Kouhara J, Wakada M, Sakai T. *Lactobacillus* strains induce TRAIL production and facilitate natural killer activity against cancer cells. *FEBS Lett* 2010; 584: 577-582 [PMID: 19995562 DOI: 10.1016/j.febslet.2009.12.004]
- Claes JJ, Lebeer S, Shen C, Verhoeven TL, Dilissen E, De Hertogh G, Bullens DM, Ceuppens JL, Van Assche G, Vermeire S, Rutgeerts P, Vanderleyden J, De Keersmaecker SC. Impact of lipoteichoic acid modification on the performance of the probiotic *Lactobacillus rhamnosus* GG in experimental colitis. *Clin Exp Immunol* 2010; 162: 306-314 [PMID: 20731672 DOI: 10.1111/j.1365-2249.2010.04228.x]
- DeLegge MH. Enteral feeding. *Curr Opin Gastroenterol* 2008; 24: 184-189 [PMID: 18301269 DOI: 10.1097/MOG.0b013e3282f4dbab]
- Schultz M, Strauch UG, Linde HJ, Watzl S, Obermeier F, Göttl C, Dunger N, Grunwald N, Schölmerich J, Rath HC. Preventive effects of *Escherichia coli* strain Nissle 1917 on acute and chronic intestinal inflammation in two different murine models of colitis. *Clin Diagn Lab Immunol* 2004; 11: 372-378 [PMID: 15013990]
- Bengmark S. Bio-ecological control of chronic liver disease and encephalopathy. *Metab Brain Dis* 2009; 24: 223-236 [PMID: 19104922 DOI: 10.1007/s11011-008-9128-z]
- Tang ML. Probiotics and prebiotics: immunological and clinical effects in allergic disease. *Nestle Nutr Workshop Ser Pediatr Program* 2009; 64: 219-235; discussion 235-258, 251-257 [PMID: 19710525 DOI: 10.1159/000235793]
- Denipote FG, Trindade EB, Burini RC. [Probiotics and prebiotics in primary care for colon cancer]. *Arq Gastroenterol* 2010; 47: 93-98 [PMID: 20520982 DOI: 10.1590/S0004-28032010000100016]
- 康白, 袁杰利. 肠道菌群与微生态调节剂. 第1版. 大连: 大连海事大学出版社, 1996: 70-71
- 徐仁应, 万燕萍, 方启宇, 陆薇, 张洪波, 蔡威. 高脂饮食对大鼠肠道益生菌和肝脂肪含量的影响. *营养学报* 2011; 33: 367-375
- Pereira DI, McCartney AL, Gibson GR. An in vitro study of the probiotic potential of a bile-salt-hydrolyzing *Lactobacillus fermentum* strain, and determination of its cholesterol-lowering properties. *Appl Environ Microbiol* 2003; 69: 4743-4752 [PMID: 12902267 DOI: 10.1128/AEM.69.8.4743-4752.2003]
- Nakamura Y, Yabe K, Shimada K, Sasaki K, Han KH, Okada T, Sekikawa M, Ohba K, Ito N, Horiuchi K, Kawakami S, Fukushima M. Effect of fermented bean paste on serum lipids in rats fed a cholesterol-free diet. *Biosci Biotechnol Biochem* 2009; 73: 2506-2512 [PMID: 19897890 DOI: 10.1271/bbb.90536]
- Larkin TA, Astheimer LB, Price WE. Dietary combination of soy with a probiotic or prebiotic food significantly reduces total and LDL cholesterol in mildly hypercholesterolaemic subjects. *Eur J Clin Nutr* 2009; 63: 238-245 [PMID: 17940545 DOI: 10.1038/sj.ejcn.1602910]
- Mishra V, Prasad DN. Application of in vitro methods for selection of *Lactobacillus casei* strains as potential probiotics. *Int J Food Microbiol* 2005; 103: 109-115 [PMID: 16040148 DOI: 10.1016/j.jfoodmicro.2004.10.047]
- Hlivak P, Odraska J, Ferencik M, Ebringer L, Jahnova E, Mikes Z. One-year application of probiotic strain *Enterococcus faecium* M-74 decreases serum cholesterol levels. *Bratisl Lek Listy* 2005; 106: 67-72 [PMID: 16026136]
- Wang Y, Xu N, Xi A, Ahmed Z, Zhang B, Bai X. Effects of *Lactobacillus plantarum* MA2 isolated from Tibet kefir on lipid metabolism and intestinal microflora of rats fed on high-cholesterol diet. *Appl Microbiol Biotechnol* 2009; 84: 341-347 [PMID: 19444443 DOI: 10.1007/s00253-009-2012-x]
- Martínez I, Wallace G, Zhang C, Legge R, Benson AK, Carr TP, Moriyama EN, Walter J. Diet-induced metabolic improvements in a hamster model of hypercholesterolemia are strongly linked to alterations of the gut microbiota. *Appl Environ Microbiol* 2009; 75: 4175-4184 [PMID: 19411417 DOI: 10.1128/AEM.00380-09]
- Grill JP, Cayuela C, Antoine JM, Schneider F. Effects of *Lactobacillus amylovorus* and *Bifidobacterium breve* on cholesterol. *Lett Appl Microbiol* 2000; 31: 154-156 [PMID: 10972719 DOI: 10.1046/j.1365-2672.2000.00792.x]
- 王惠艳, 王丽萍, 王德明, 刘英. 肠道有益菌群增效剂对高脂血症大鼠模型的影响. *中国微生态学杂志* 1999; 11: 270-271
- 郑军. 肠道菌群失调与脂肪肝患者血脂和丙氨酸氨基转移酶的变化研究. *中国微生态学杂志* 2007; 19: 161-162
- Huang Y, Wang J, Cheng Y, Zheng Y. The hypocholesterolaemic effects of *Lactobacillus acidophilus*

- American type culture collection 4356 in rats are mediated by the down-regulation of Niemann-Pick C1-like 1. *Br J Nutr* 2010; 104: 807-812 [PMID: 20441669 DOI: 10.1017/S0007114510001285]
- 27 Ley RE, Turnbaugh PJ, Klein S, Gordon JI. Microbial ecology: human gut microbes associated with obesity. *Nature* 2006; 444: 1022-1023 [PMID: 17183309 DOI: 10.1038/4441022a]
- 28 de La Serre CB, Ellis CL, Lee J, Hartman AL, Rutledge JC, Raybould HE. Propensity to high-fat diet-induced obesity in rats is associated with changes in the gut microbiota and gut inflammation. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2010; 299: G440-G448 [PMID: 20508158 DOI: 10.1152/ajpgi.00098.2010]
- 29 Hekmatdoost A, Feizabadi MM, Djazayeri A, Mirshafiey A, Eshraghian MR, Yeganeh SM, Sedaghat R, Jacobson K. The effect of dietary oils on cecal microflora in experimental colitis in mice. *Indian J Gastroenterol* 2008; 27: 186-189 [PMID: 19112187]
- 30 Resta SC. Effects of probiotics and commensals on intestinal epithelial physiology: implications for nutrient handling. *J Physiol* 2009; 587: 4169-4174 [PMID: 19596893 DOI: 10.1113/jphysiol.2009.176370]
- 31 Attene-Ramos MS, Nava GM, Muellner MG, Wagner ED, Plewa MJ, Gaskins HR. DNA damage and toxicogenomic analyses of hydrogen sulfide in human intestinal epithelial FHs 74 Int cells. *Environ Mol Mutagen* 2010; 51: 304-314 [PMID: 20120018 DOI: 10.1002/em.20546]
- 32 任婷婷, 卢放根, 张允历, 程昭明, 徐珉. 高脂饮食对SD大鼠肠道菌群的影响. *世界华人消化杂志* 2010; 18: 2694-2697
- 33 Djuric Z, Uhley VE, Naegeli L, Lababidi S, Macha S, Heilbrun LK. Plasma carotenoids, tocopherols, and antioxidant capacity in a 12-week intervention study to reduce fat and/or energy intakes. *Nutrition* 2003; 19: 244-249 [PMID: 12620527 DOI: 10.1016/S0899-9007(02)01008-0]
- 34 李武, 施用晖, 杨瑞丽, 岳鹏, 乐国伟. 硫辛酸对高脂饮食小鼠肠道氧化还原状态及消化吸收功能的影响. *中国病理生理杂志* 2009; 25: 577-580
- 35 张蓉, 孙进, 李亚欣, 乔艺, 乐国伟, 施用晖. 硫辛酸对高脂日粮小鼠肠道氧化还原状态与微生物菌群的影响. *营养与保健* 2010; 31: 321-369
- 36 Bäckhed F, Ding H, Wang T, Hooper LV, Koh GY, Nagy A, Semenkovich CF, Gordon JI. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004; 101: 15718-15723 [PMID: 15505215 DOI: 10.1073/pnas.0407076101]
- 37 Bäckhed F, Manchester JK, Semenkovich CF, Gordon JI. Mechanisms underlying the resistance to diet-induced obesity in germ-free mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007; 104: 979-984 [PMID: 17210919 DOI: 10.1073/pnas.0605374104]
- 38 Dentin R, Pégrier JP, Benhamed F, Foulle F, Ferré P, Fauveau V, Magnuson MA, Girard J, Postic C. Hepatic glucokinase is required for the synergistic action of ChREBP and SREBP-1c on glycolytic and lipogenic gene expression. *J Biol Chem* 2004; 279: 20314-20326 [PMID: 14985368 DOI: 10.1074/jbc.M312475200]
- 39 Villena JA, Viollet B, Andreelli F, Kahn A, Vaulont S, Sul HS. Induced adiposity and adipocyte hypertrophy in mice lacking the AMP-activated protein kinase- α 2 subunit. *Diabetes* 2004; 53: 2242-2249 [PMID: 15331533 DOI: 10.2337/diabetes.53.9.2242]
- 40 Ruderman NB, Saha AK, Kraegen EW. Minireview: malonyl CoA, AMP-activated protein kinase, and adiposity. *Endocrinology* 2003; 144: 5166-5171 [PMID: 14500570 DOI: 10.1210/en.2003-0849]
- 41 Kahn BB, Alquier T, Carling D, Hardie DG. AMP-activated protein kinase: ancient energy gauge provides clues to modern understanding of metabolism. *Cell Metab* 2005; 1: 15-25 [PMID: 16054041 DOI: 10.1016/j.cmet.2004.12.003]
- 42 Hotamisligil GS. Inflammation and metabolic disorders. *Nature* 2006; 444: 860-867 [PMID: 17167474 DOI: 10.1038/nature05485]
- 43 Miele L, Valenza V, La Torre G, Montalto M, Cammarota G, Ricci R, Mascianà R, Forgione A, Gabrieli ML, Perotti G, Vecchio FM, Rapaccini G, Gasbarrini G, Day CP, Grieco A. Increased intestinal permeability and tight junction alterations in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2009; 49: 1877-1887 [PMID: 19291785 DOI: 10.1002/hep.22848]
- 44 Wellen KE, Hotamisligil GS. Obesity-induced inflammatory changes in adipose tissue. *J Clin Invest* 2003; 112: 1785-1788 [PMID: 14679172]
- 45 Wright SD, Ramos RA, Tobias PS, Ulevitch RJ, Mathison JC. CD14, a receptor for complexes of lipopolysaccharide (LPS) and LPS binding protein. *Science* 1990; 249: 1431-1433 [PMID: 1698311 DOI: 10.1126/science.1698311]
- 46 Cani PD, Delzenne NM. The role of the gut microbiota in energy metabolism and metabolic disease. *Curr Pharm Des* 2009; 15: 1546-1558 [PMID: 19442172 DOI: 10.2174/138161209788168164]
- 47 Lu YC, Yeh WC, Ohashi PS. LPS/TLR4 signal transduction pathway. *Cytokine* 2008; 42: 145-151 [PMID: 18304834 DOI: 10.1016/j.cyto.2008.01.006]
- 48 Cani PD, Amar J, Iglesias MA, Poggi M, Knauf C, Bastelica D, Neyrinck AM, Fava F, Tuohy KM, Chabo C, Waget A, Delmée E, Cousin B, Sulpice T, Chamontin B, Ferrières J, Tanti JF, Gibson GR, Casteilla L, Delzenne NM, Alessi MC, Burcelin R. Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance. *Diabetes* 2007; 56: 1761-1772 [PMID: 17456850 DOI: 10.2337/db06-1491]
- 49 Cani PD, Hoste S, Guiot Y, Delzenne NM. Dietary non-digestible carbohydrates promote L-cell differentiation in the proximal colon of rats. *Br J Nutr* 2007; 98: 32-37 [PMID: 17367575 DOI: 10.1017/S0007114507691648]
- 50 Wang Z, Xiao G, Yao Y, Guo S, Lu K, Sheng Z. The role of bifidobacteria in gut barrier function after thermal injury in rats. *J Trauma* 2006; 61: 650-657 [PMID: 16967002 DOI: 10.1097/01.ta.0000196574.70614.27]
- 51 Cani PD, Neyrinck AM, Fava F, Knauf C, Burcelin RG, Tuohy KM, Gibson GR, Delzenne NM. Selective increases of bifidobacteria in gut microflora improve high-fat-diet-induced diabetes in mice through a mechanism associated with endotoxaemia. *Diabetologia* 2007; 50: 2374-2383 [PMID: 17823788 DOI: 10.1007/s00125-007-0791-0]

同行评价

本文逻辑性强, 从多个侧面来阐述高脂血症、高脂饮食、肠道菌群三者的关系, 对基础和临床工作有一定的指导意义。

编辑 田滢 电编 闫晋利



橙皮苷预处理对APAP诱导小鼠急性肝损伤的保护作用及凋亡相关基因的影响

陈秀娟, 王超, 舒克钢, 雷焦, 聂浩, 张燕翔, 龚权

■背景资料

橙皮苷(hesperidin, HDN)具有抗氧化、抗炎、维持血管正常渗透压、增强毛细血管初性、降血脂、保护心血管和抗肿瘤等多种功效。随着对其药理学研究的深入, HDN已成为天然保健食品和药物研究的热点。

陈秀娟, 舒克钢, 雷焦, 长江大学医学院 湖北省荆州市 434023

王超, 聂浩, 张燕翔, 龚权, 长江大学医学院病原生物学部 湖北省荆州市 434023

陈秀娟, 主要从事感染与免疫的研究。

长江大学第四批“大学生创新性实验计划”国家级基金资助项目, No. 111048919

湖北省卫生厅青年人才基金资助项目, No. QJX2010-29

作者贡献分布: 此课题由王超、舒克钢、龚权及陈秀娟共同设计; 研究操作由舒克钢、陈秀娟、雷焦及张燕翔共同完成; 研究所用试剂由聂浩与龚权提供; 数据分析由陈秀娟完成; 本论文写作由陈秀娟完成。

通讯作者: 王超, 讲师, 434023, 湖北省荆州市南环路1号, 长江大学医学院病原生物学部。celful60@yahoo.com.cn

电话: 0716-8062693

收稿日期: 2013-03-16 修回日期: 2013-04-08

接受日期: 2013-04-12 在线出版日期: 2013-05-18

Effect of hesperidin pretreatment on the expression of apoptosis-related genes in the liver of mice with acetaminophen-induced acute liver injury

Xiu-Juan Chen, Chao Wang, Ke-Gang Shu, Jiao Lei, Hao Nie, Yan-Xiang Zhang, Quan Gong

Xiu-Juan Chen, Ke-Gang Shu, Jiao Lei, School of Medicine, Yangtze University, Jingzhou 434023, Hubei Province, China

Chao Wang, Hao Nie, Yan-Xiang Zhang, Quan Gong, Department of Pathogen Biology, School of Medicine, Yangtze University, Jingzhou 434023, Hubei Province, China

Supported by: the College Student Innovation Experiment Program of Yangtze University, No. 111048919; the Young Talent Foundation of Health Department of Hubei Province, No. QJX2010-29

Correspondence to: Chao Wang, Lecturer, Department of Pathogen Biology, School of Medical, Yangtze University, 1 Nanhuan Road, Jingzhou 434023, Hubei Province, China. celful60@yahoo.com.cn

Received: 2013-03-16 Revised: 2013-04-08

Accepted: 2013-04-12 Published online: 2013-05-18

Abstract

AIM: To investigate the protective effect of hesperidin (HDN) pretreatment on the expression of apoptosis-related genes in the liver of mice with acetaminophen (APAP)-induced acute liver injury.

METHODS: Sixty male Balb/c mice were randomly divided into six groups, including normal group, model group, bifendate group, low-, medium-, and high-dose HDN groups. The HDN groups were intragastrically given different doses of hesperidin for seven days. The bifendate group was given bifendate. Acute liver injury was induced by injecting APAP in all mice except those in the normal group. After 16 h, all mice were sacrificed. Liver index was calculated. Serum levels of alanine aminotransferase (ALT) and aspartate aminotransferase (AST) were measured. The activity of superoxide dismutase (SOD) and the contents of glutathione peroxidase (GSH-PX) and malondialdehyde (MDA) in liver homogenates were determined. Pathological changes in hepatic tissue were observed under an optical microscope. Apoptosis of hepatic cells was detected by TUNEL assay. The expression of Bcl-2 and Bax mRNAs in hepatic tissue was measured by reverse transcription polymerase chain reaction (RT-PCR).

RESULTS: Compared to the normal group, liver index, serum levels of ALT and AST, and the contents of MDA were significantly increased, and the activity of SOD and contents of GSH-PX in liver homogenates were significantly decreased in the model group ($5.41\% \pm 0.68\%$ vs $4.38\% \pm 0.17\%$, $1456.49 \text{ U/L} \pm 413.45 \text{ U/L}$ vs $45.36 \text{ U/L} \pm 11.98 \text{ U/L}$, $1929.34 \text{ U/L} \pm 810.19 \text{ U/L}$ vs $78.49 \text{ U/L} \pm 10.22 \text{ U/L}$, $32.04 \text{ nmol/mgprot} \pm 9.32 \text{ nmol/mgprot}$ vs $11.83 \text{ nmol/mgprot} \pm 1.72 \text{ nmol/mgprot}$, $119.29 \text{ U/mgprot} \pm 33.02 \text{ U/mgprot}$ vs $327.22 \text{ U/mgprot} \pm 26.66 \text{ U/mgprot}$, $75.89 \mu\text{mol/L} \pm 20.21 \mu\text{mol/L}$ vs $122.73 \mu\text{mol/L} \pm 6.70 \mu\text{mol/L}$, all $P < 0.01$). However, liver index, serum levels of ALT and AST, and the contents of MDA were significantly lower, and the activity of SOD and contents of GSH-PX were significantly higher in the bifendate group, high- and medium-dose HDN groups than in the model group ($4.65\% \pm 0.61\%$, $4.59\% \pm 0.57\%$, $4.73\% \pm 0.63\%$ vs $4.38\% \pm 0.17\%$; $66.36 \text{ U/L} \pm 13.43 \text{ U/L}$, $225.29 \text{ U/L} \pm 53.02 \text{ U/L}$, $773.06 \text{ U/L} \pm 251.27 \text{ U/L}$ vs $1456.49 \text{ U/L} \pm 413.45 \text{ U/L}$; 105.75 U/L

■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

± 17.02 U/L, 540.92 U/L ± 170.57 U/L, 906.78 U/L ± 226.38 U/L vs 1929.34 U/L ± 810.1 U/L; 15.74 nmol/mgprot ± 2.98 nmol/mgprot, 16.04 nmol/mgprot ± 4.92 nmol/mgprot, 20.85 nmol/mgprot ± 6.04 nmol/mgprot vs 32.04 nmol/mgprot ± 9.32 nmol/mgprot; 222.52 U/mgprot ± 56.11 U/mgprot, 245.95 U/mgprot ± 41.90 U/mgprot, 198.12 U/mgprot ± 68.09 U/mgprot vs 119.29 U/mgprot ± 33.02 U/mgprot; 108.70 μ mol/L ± 25.96 μ mol/L, 107.39 μ mol/L ± 32.60 μ mol/L, 98.90 μ mol/L ± 10.71 μ mol/L vs 75.89 μ mol/L ± 20.21 μ mol/L, all $P < 0.01$ or 0.05). The spleen index showed no significant differences among each group (all $P > 0.05$). Massive patchy necrosis surrounding the central vein, cellular swelling, massive inflammatory cell infiltration, and significant liver cell apoptosis were observed in liver tissues of mice in the model group; however, these pathological changes and cell apoptosis were significantly alleviated in the bifendate group and HDN groups. Such improvement was most obvious in the bifendate group and high-dose HDN group. APAP could significantly up-regulate Bax mRNA expression, down-regulate Bcl-2 mRNA expression, and decrease the Bcl-2/Bax ratio (0.68 ± 0.03 vs 0.28 ± 0.02 , 0.21 ± 0.04 vs 0.58 ± 0.01 ; both $P < 0.01$). However, Bcl-2 mRNA expression was significantly up-regulated, Bax mRNA expression was significantly down-regulated and the Bcl-2/Bax ratio was significantly increased in the bifendate group, high- and medium-dose HDN groups (0.22 ± 0.04 , 0.56 ± 0.01 , 0.75 ± 0.01 vs 0.21 ± 0.04 ; 0.67 ± 0.06 , 0.26 ± 0.005 , 0.28 ± 0.02 vs 0.68 ± 0.03 , all $P < 0.05$).

CONCLUSION: HDN pretreatment protects mice from acetaminophen-induced liver injury possibly via mechanisms associated with inhibiting lipid peroxidation and regulating the expressions of apoptosis-related genes.

© 2013 Baishideng. All rights reserved.

Key Words: Hesperidin; Acetaminophen; Liver injury; Oxidative stress; Apoptosis-related genes

Chen XJ, Wang C, Shu KG, Lei J, Nie H, Zhang YX, Gong Q. Effect of hesperidin pretreatment on the expression of apoptosis-related genes in the liver of mice with acetaminophen-induced acute liver injury. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2013; 21(14): 1278-1285 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/1278.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v21.i14.1278>

摘要

目的: 探讨橙皮苷(hesperidin, HDN)预处理对

扑热息痛(acetaminophen, APAP)导小鼠急性肝损伤的保护作用及凋亡相关基因的影响。

方法: δ Balb/c小鼠60只, 随机均分为正常组、模型组、联苯双酯组、HDN高、中、低剂量组。分别给予相应干预10 d后腹腔注射APAP造模, 16 h后处死小鼠, 测定肝、脾指数, 血清谷丙转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)、谷草转氨酶(aspartate aminotransferase, AST)及肝匀浆超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase, GSH-PX)、丙二醛(malondialdehyde, MDA)水平, 光镜观察肝组织病理学变化和TUNEL法检测肝脏细胞凋亡情况, RT-PCR法测肝组织Bcl-2 mRNA、Bax mRNA转录水平。

结果: 与正常组比较, 模型组小鼠肝指数、ALT、AST、MDA均显著升高, SOD、GSH-PX均明显降低($5.41\% \pm 0.68\%$ vs $4.38\% \pm 0.17\%$, 1456.49 U/L ± 413.45 U/L vs 45.36 U/L ± 11.98 U/L, 1929.34 U/L ± 810.19 U/L vs 78.49 U/L ± 10.22 U/L, 32.04 nmol/mgprot ± 9.32 nmol/mgprot vs 11.83 nmol/mgprot ± 1.72 nmol/mgprot, 119.29 U/mgprot ± 33.02 U/mgprot vs 327.22 U/mgprot ± 26.66 U/mgprot, 75.89 μ mol/L ± 20.21 μ mol/L vs 122.73 μ mol/L ± 6.70 μ mol/L, 均 $P < 0.01$)。与模型组相比, 联苯双酯组和HDN高、中剂量组小鼠肝指数、ALT、AST、MDA均显著降低, SOD、GSH-PX均明显升高($4.65\% \pm 0.61\%$, $4.59\% \pm 0.57\%$, $4.73\% \pm 0.63\%$ vs $4.38\% \pm 0.17\%$; 66.36 U/L ± 13.43 U/L, 225.29 U/L ± 53.02 U/L, 773.06 U/L ± 251.27 U/L vs 1456.49 U/L ± 413.45 U/L; 105.75 U/L ± 17.02 U/L, 540.92 U/L ± 170.57 U/L, 906.78 U/L ± 226.38 U/L vs 1929.34 U/L ± 810.19 U/L; 15.74 nmol/mgprot ± 2.98 nmol/mgprot, 16.04 nmol/mgprot ± 4.92 nmol/mgprot, 20.85 nmol/mgprot ± 6.04 nmol/mgprot vs 32.04 nmol/mgprot ± 9.32 nmol/mgprot; 222.52 U/mgprot ± 56.11 U/mgprot, 245.95 U/mgprot ± 41.90 U/mgprot, 198.12 U/mgprot ± 68.09 U/mgprot vs 119.29 U/mgprot ± 33.02 U/mgprot; 108.70 μ mol/L ± 25.96 μ mol/L, 107.39 μ mol/L ± 32.60 μ mol/L, 98.90 μ mol/L ± 10.71 μ mol/L vs 75.89 μ mol/L ± 20.21 μ mol/L, $P < 0.01$ 或 0.05)。各实验组脾指数无明显变化, 差异不具有统计学意义($P > 0.05$)。肝脏病理学切片显示模型组肝组织明显围绕中央静脉的大片坏死, 并伴有细胞肿胀变性和大量炎性细胞浸润, 细胞凋亡程度明显加重; 联苯双酯组和HDN各剂量组肝组织

■ 研发前沿

随着对HDN生理活性功能、营养价值的逐步认识, 当前及今后急需开发新型有效的工艺来提取和纯化HDN, 进一步阐明HDN在生物体内代谢过程中含量变化、代谢途径、生物活性及利用效率的研究很有必要, 其有效浓度、给药途径、作用机制、稳定性及安全性、与其他物质的配伍性关系等也需要进行深入的研究。

■相关报道

Park等HDN下调pro-Caspase-3蛋白的表达,上调凋亡因子半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶3(Caspase-3)的活性,通过激活Caspase-3的酶活性而诱导人结肠癌细胞的凋亡。

片状坏死明显减轻,炎性细胞浸润程度明显减轻,凋亡程度减轻,以联苯双酯和HDN高剂量组效果最为显著,接近正常肝组织。RT-PCR结果显示,APAP可以上调Bax mRNA转录水平,下调Bcl-2 mRNA转录水平,Bcl-2/Bax比值降低(0.68 ± 0.03 vs 0.28 ± 0.02 , 0.21 ± 0.04 vs 0.58 ± 0.01 , $P < 0.01$);联苯双酯和HDN高、中剂量组Bcl-2 mRNA转录水平均显著升高,Bax mRNA转录水平明显降低,Bcl-2/Bax比值升高(0.22 ± 0.04 , 0.56 ± 0.01 , 0.75 ± 0.01 vs 0.21 ± 0.04 ; 0.67 ± 0.06 , 0.26 ± 0.005 , 0.28 ± 0.02 vs 0.68 ± 0.03 , $P < 0.05$)。

结论: HDN预处理对APAP诱导小鼠急性肝损伤具有保护作用,其机制可能与其抑制肝细胞脂质过氧化反应及调控凋亡相关基因的表达有关。

© 2013年版权归Baishideng所有。

关键词: 橙皮苷; 扑热息痛; 肝损伤; 氧化应激; 凋亡相关基因

核心提示: 橙皮苷(hesperidin)预处理对扑热息痛(acetaminophen)诱导小鼠急性肝损伤具有保护作用,其机制可能与其抑制肝细胞脂质过氧化反应及调控凋亡相关基因的表达有关。

陈秀娟, 王超, 舒克钢, 雷焦, 聂浩, 张燕翔, 龚权. 橙皮苷预处理对APAP诱导小鼠急性肝损伤的保护作用及凋亡相关基因的影响. 世界华人消化杂志 2013; 21(14): 1278-1285 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/1278.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v21.i14.1278>

0 引言

橙皮苷(hesperidin, HDN)为橙皮素与芸香糖形成的二氢黄酮苷类化合物,大量研究证实HDN存在于多种植物中,在柑桔类植物的果皮中含量尤其丰富^[1,2]。既往研究表明,HDN具有抗炎、抗氧化、抗过敏和消除自由基^[3-5]、调节心血管系统的功能^[6,7]、抗肿瘤^[8-10]、抗辐射损伤^[11-13]、对神经系统的保护^[14,15]、基因毒性^[16]及提高其他药物生物利用度^[17,18]等多方面生物活性。Kaur等^[19]研究发现,HDN可能通过抗氧化效应和抑制一氧化氮(nitrogen monoxide, NO)的性质而有效地保护脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)诱导的大鼠肝细胞损伤、氧化应激和组织学的变化。在CCl₄诱导的大鼠肝损伤中,HDN也能改善增加的脂质过氧化反应,减弱氧化应激。这些保护作用与HDN的抗氧化剂特性直接相关^[20]。扑热

息痛(acetaminophen, APAP)是临床上应用最广泛的解热镇痛药物,过量使用或蓄积时可以造成严重的肝损害^[21]。本文通过建立APAP诱导的小鼠急性肝损伤模型,探讨HDN预处理对急性肝损伤的保护作用及机制。

1 材料和方法

1.1 材料 60只SPF级♂Balb/c小鼠,体质量 22 ± 2 g,购自武汉大学动物实验中心;HDN、APAP均购自Sigma公司;羧甲基纤维素钠(Sodium salt of carboxymethylcellulose, CMC-Na)购自天津市科密欧化学试剂有限公司;肝匀浆超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase, GSH-PX)、丙二醛(malondialdehyde, MDA)、考马斯亮兰蛋白测定试剂盒均购自南京建成生物工程研究所;TRIzol试剂购自Invitrogen公司;总RNA提取试剂盒购自天根生化科技(北京)有限公司;RT-PCR试剂盒购自宝生物工程(大连)有限公司;PCR引物由上海生工生物工程技术服务公司合成。

1.2 方法

1.2.1 造模及分组: 60只♂Balb/c小鼠随机均分为6组:正常组、模型组、联苯双酯组、HDN高剂量组、中剂量组和低剂量组。HDN高(500 mg/kg)、中(250 mg/kg)、低(125 mg/kg)剂量组将HDN混悬于0.5%CMC-Na溶液中按0.1 mL/10 g灌胃,联苯双酯组(100 mg/kg)给予等量联苯双酯溶液,正常组和模型组给予等量的0.5%CMC-Na溶液,各组1次/d,连续10 d。末次灌胃后2 h禁食不禁水,除正常组外其余各组腹腔注射150 mg/kg APAP溶液造模,正常组腹腔注射同体积的0.5%CMC-Na溶液。16 h后称质量,留取血液标本,肝脏、脾脏称质量后计算脏器指数,脏器指数 = 脏器质量(g)/体质量(g)。肝脏部分-80 °C冻存,后期检测相关指标;部分10%中性甲醛固定,病理形态学观察。

1.2.2 生化指标检测: 取血后静置30 min,4 °C离心3000 r/min×15 min,取上清液,运用自动生化分析仪检测谷丙转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)、谷草转氨酶(aspartate aminotransferase, AST)。取一定量的肝组织,加9倍重量冷生理盐水制成10%肝匀浆,所有操作均在冰浴中进行。4 °C离心3000 r/min×15 min,取上清液严格按照按试剂盒说明用黄嘌呤氧化酶法检测肝匀浆中SOD活力、化学比色法测GSH-PX活力、TBA法检测MDA含量。

1.2.3 肝脏组织病理形态学改变: 取小鼠肝右叶组织用10%中性甲醛固定后常规石蜡包埋切片, 苏木精-伊红(HE)染色, 光镜下观察肝脏组织形态学改变。

1.2.4 TUNEL 染色: 小鼠肝组织石蜡切片, 用细胞凋亡检测试剂盒, 严格按说明书操作, 3,3'-二氨基联苯胺显色, 光镜下观察肝脏细胞凋亡变化。

1.2.5 Bcl-2 mRNA、Bax mRNA的测定: 用总RNA提取试剂盒(北京天根生化科技有限公司)提取总RNA后, 用紫外分光光度计测定总RNA浓度和纯度。RT-PCR半定量法测定Bcl-2 mRNA、Bax mRNA, 以 β -actin作为内参照。Bcl-2引物序列: 上游5'-GGCATCTTCTCCTTC-CAG-3', 下游5'-CTACCCAGCCTCCGT-TAT-3'; Bax引物序列: 上游5'-TTTCATC-CAGGATCGAGCAGG-3', 下游5'-GCAAAG-TAGAAGAGGGCAACCAC-3'; β -actin引物序列: 上游5'-CTGTCCCTGTATGCCTCTG-3', 下游5'-CATCGTACTCCTGCTTGCT-3'。Bcl-2和Bax反应条件为94 °C预变性5 min, 94 °C变性45 s, 50 °C (Bcl-2)、48 °C (Bax)退火45 s, 72 °C延伸45 s, 共35个循环, 再72 °C延伸5 min, 10 °C保存。取RT-PCR产物在2%琼脂糖凝胶电泳, 用BIO-Rad凝胶成像系统分析电泳带面积和光密度值, Bax、Bcl-2与内参照基因 β -actin的比值, 代表组织Bax、Bcl-2相对表达量。

统计学处理 采用SPSS13.0软件进行数据分析, 各项检测结果以mean \pm SD表示, 组间比较采用 t 检验, 半定量资料采用Ridit分析。 $P<0.05$ 具有统计学意义。

2 结果

2.1 HDN对小鼠肝、脾指数的影响 与正常组相比, 模型组肝指数显著增加($P<0.01$); 与模型组相比, 联苯双酯组和HDN高、中剂量组肝指数均明显降低, 差异具有统计学意义($P<0.05$); 低剂量组肝指数无明显变化($P>0.05$)。各实验组脾指数均无明显变化, 差异不具有统计学意义($P>0.05$)(表1)。

2.2 HDN对小鼠血清ALT、AST的影响 与正常组相比, 模型组ALT、AST水平有显著的升高($P<0.01$); 与模型组相比, 联苯双酯组和HDN高、中、低剂量组ALT、AST水平明显降低($P<0.01$), 其中HDN高剂量组ALT、AST水平明显优于低剂量组, 差异具有统计学意义($P<0.01$)(表2)。

表 1 HDN对小鼠肝、脾指数的影响 ($n=10$, mean \pm SD)

分组	肝指数(%)	脾指数(%)
正常组	4.38 \pm 0.17	3.43 \pm 0.41
模型组	5.41 \pm 0.68 ^b	3.87 \pm 0.54
联苯双酯组	4.65 \pm 0.61 ^c	3.49 \pm 0.56
HDN高剂量组	4.59 \pm 0.57 ^d	3.61 \pm 0.60
HDN中剂量组	4.73 \pm 0.63 ^c	3.74 \pm 0.68
HDN低剂量组	5.18 \pm 0.82	3.85 \pm 0.72

^b $P<0.01$ vs 正常组; ^c $P<0.05$, ^d $P<0.01$ vs 模型组。HDN: 橙皮苷。

表 2 HDN对小鼠血清谷丙转氨酶、谷草转氨酶的影响 ($n=10$, mean \pm SD, U/L)

分组	谷丙转氨酶	谷草转氨酶
正常组	45.36 \pm 11.98	78.49 \pm 10.22
模型组	1456.49 \pm 413.45 ^b	1929.34 \pm 810.19 ^b
联苯双酯组	66.36 \pm 13.43 ^d	105.75 \pm 17.02 ^d
HDN高剂量组	225.29 \pm 53.02 ^{dth}	540.92 \pm 170.57 ^{dth}
HDN中剂量组	773.06 \pm 251.27 ^{df}	906.78 \pm 226.38 ^{df}
HDN低剂量组	924.04 \pm 227.08 ^{df}	1450.74 \pm 463.80 ^{df}

^b $P<0.01$ vs 正常组; ^d $P<0.01$ vs 模型组; ^t $P<0.01$ vs 联苯双酯组;

^h $P<0.01$ vs HDN低剂量组。HDN: 橙皮苷。

2.3 肝组织病理形态学观察 光镜下正常组小鼠肝组织结构清晰, 肝小叶完整, 肝细胞索围绕中央静脉呈放射状排列, 肝细胞无变性坏死, 不伴炎性细胞浸润。模型组肝组织病理损伤严重, 可见明显围绕中央静脉的大片状坏死, 并伴有肝细胞肿胀变性及大量炎性细胞浸润; HDN高、中剂量组和联苯双酯组肝细胞片状坏死均显著减轻, 炎性细胞浸润程度明显减轻, 尤以高剂量组和联苯双酯组保护效果最好, 接近正常组肝组织。低剂量组肝细胞部分片状坏死, 汇管区伴有大量的炎性细胞浸润, 程度较模型组略有减轻(图1)。

2.4 HDN对小鼠肝匀浆SOD、GSH-PX、MDA水平的影响 SOD、GSH-PX、MDA与正常组比较, 模型组肝组织中SOD、GSH-PX活力显著降低($P<0.05$), MDA含量显著升高($P<0.01$)。与模型组比较, HDN高、中、低剂量组和联苯双酯组肝组织SOD、GSH-PX活力明显升高($P<0.05$), MDA含量明显降低($P<0.05$), 尤以高剂量组变化最为显著($P<0.01$)(表3)。

2.5 TUNEL检测 正常肝细胞核呈蓝色, 而凋亡肝细胞核呈棕黄色或棕褐色。相比于正常组, 模型组小鼠肝组织凋亡肝细胞核明显增多; 相比于

■创新盘点

本文采用HDN灌胃预处理, 模拟目前HDN的主要摄取方法和代谢途径, HDN预防急性肝损伤的保护作用, 体现其预防保健的作用, 具有现实意义。

■应用要点

HDN主要存在柑橘属果实的皮、果肉、种子中,皮和种子均为废弃的副产物。柑橘除部分品种用于鲜食及加工外,许多品种及副产物未得到综合利用,每年都有极大的浪费。2007年我国柑橘种植面积达181.46万 m^2 ,产量突破1800万吨,达到历史新高。因此,从柑橘中提取具有功能性的HDN将具有重大的经济效益和社会效益。

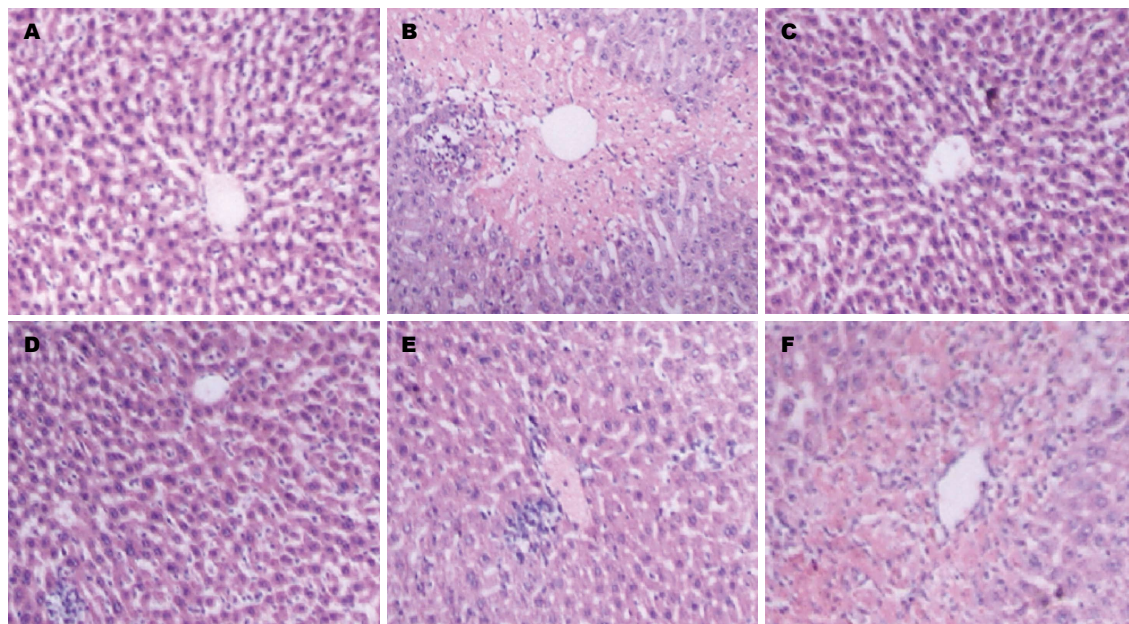


图1 各组小鼠肝脏HE染色($\times 100$)。A: 正常组; B: 模型组; C: 联苯双酯组; D: HDN高剂量组; E: HDN中剂量组; F: HDN低剂量组。HDN: 橙皮苷。

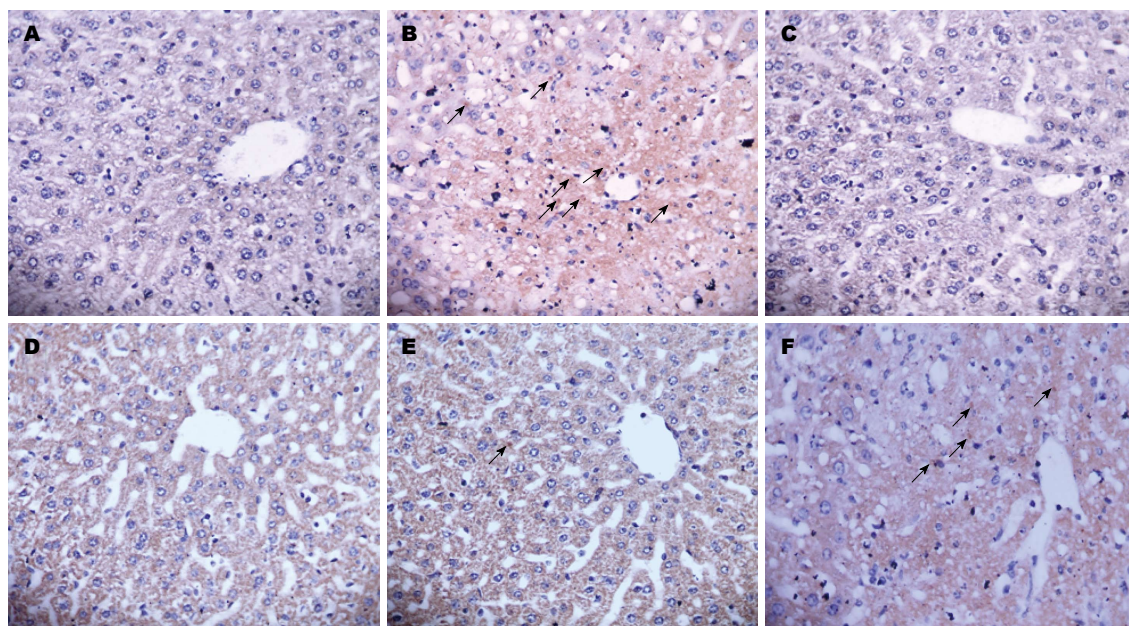


图2 HDN对小鼠肝细胞凋亡的影响(TUNEL $\times 400$)。A: 正常组; B: 模型组; C: 联苯双酯组; D: HDN高剂量组; E: HDN中剂量组; F: HDN低剂量组。HDN: 橙皮苷。

模型组, 联苯双酯组和HDN各剂量组凋亡肝细胞核显著减少, 以联苯双酯组和HDN高、中剂量组效果最为显著(图2)。根据同一视野中观察到的凋亡小体数目的多少, 共分为4级, 拟定标准如下: “-”: 肝细胞中无凋亡小体者; “+”: 在肝细胞同一个视野中观察到1个凋亡小体者; “++”: 在肝细胞同一个视野中观察到2-4个凋亡小体者; “+++”: 在肝细胞同一个视野中观察到5个以上(含5个)凋亡小体者(表4)。

由图2和表4可知, 正常组小鼠肝细胞凋亡程度轻微, 模型组小鼠肝细胞凋亡程度严重, 经Ridit分析, 与正常组比较差异有显著性意义($P < 0.01$); 联苯双酯组和HDN各剂量组小鼠肝细胞凋亡程度均有所减轻, 其中尤以联苯双酯组和HDN高剂量组效果最为明显, 经Ridit分析, 与模型组比较差异有显著性意义($P < 0.01$), 相比于HDN低剂量组, HDN高、中剂量组肝细胞凋亡程度明显减轻($P < 0.01$)(图2)。

表 3 HDN对小鼠肝匀浆超氧化物歧化酶、谷胱甘肽过氧化物酶、丙二醛水平的影响 ($n = 10$, mean \pm SD)

分组	超氧化物歧化酶 (U/mgprot)	谷胱甘肽过氧化物酶 (μ mol/L)	丙二醛 (nmol/mgprot)
正常组	327.22 \pm 26.66	122.73 \pm 6.70	11.83 \pm 1.72
模型组	119.29 \pm 33.02 ^b	75.89 \pm 20.21 ^b	32.04 \pm 9.32 ^b
联苯双酯组	222.52 \pm 56.11 ^d	108.70 \pm 25.96 ^d	15.74 \pm 2.98 ^d
HDN高剂量组	245.95 \pm 41.90 ^{dh}	107.39 \pm 32.60 ^c	16.04 \pm 4.92 ^{dh}
HDN中剂量组	198.12 \pm 68.09 ^d	98.90 \pm 10.71 ^{dg}	20.85 \pm 6.04 ^{deg}
HDN低剂量组	173.33 \pm 57.30 ^c	86.26 \pm 9.43 ^e	26.21 \pm 4.61 ^f

^b $P < 0.01$ vs 正常组; ^c $P < 0.05$, ^d $P < 0.01$ vs 模型组; ^e $P < 0.05$, ^f $P < 0.01$ vs 联苯双酯组; ^g $P < 0.05$, ^h $P < 0.01$ vs HDN低剂量组. HDN: 橙皮苷.

表 4 HDN对小鼠肝细胞凋亡的影响 ($n = 10$, mean \pm SD)

分组	-	+	++	+++	R 值
正常组	9	1	0	0	0.28
模型组	0	0	2	8	0.90 ^b
联苯双酯组	10	0	0	0	0.24 ^d
HDN高剂量组	7	2	1	0	0.37 ^{dh}
HDN中剂量组	2	6	2	0	0.56 ^{dh}
HDN低剂量组	1	4	5	0	0.65 ^d
总计	29	13	10	8	0.50

^b $P < 0.01$ vs 正常组; ^d $P < 0.01$ vs 模型组; ^f $P < 0.01$ vs 联苯双酯组; ^h $P < 0.01$ vs HDN低剂量组. HDN: 橙皮苷.

2.6 RT-PCR检测肝组织Bcl-2 mRNA、Bax mRNA转录水平变化 与正常组相比, 模型组Bcl-2 mRNA转录明显降低, Bax mRNA则明显升高(均 $P < 0.01$), Bcl-2/Bax比值降低; 与模型组相比较, 联苯双酯组和HDN高、中剂量组Bcl-2 mRNA转录水平均显著升高而Bax mRNA转录水平明显降低($P < 0.01$ 或 0.05), 以联苯双酯组和HDN高剂量组变化最为显著, Bcl-2/Bax比值升高($P < 0.01$), HDN低剂量组Bcl-2 mRNA和Bax mRNA均无明显变化($P > 0.05$)(图3).

3 讨论

APAP是临床上应用广泛的解热镇痛药物, 在正常治疗剂量下(< 25 mg/d)应用是安全的, 过量使用或蓄积则会对人和动物造成严重的肝脏损害. APAP($> 90\%$)主要经葡萄糖醛酸化或硫酸化进而排出体外, 少量经肝脏细胞色素P450代谢, 其所致肝损害主要与其中间毒性代谢产物N-乙酰-对-苯醌亚胺(N-acetyl-p-benzoquinone imine, NAPQI)有关. NAPQI可使谷胱甘肽(glutathione, GSH)耗竭, 并与大分子蛋白结合^[3,22],

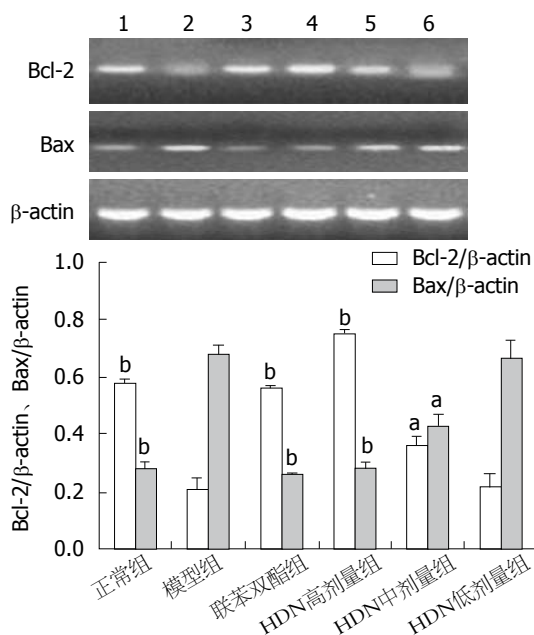


图 3 各组小鼠肝组织Bcl-2和Bax mRNA的转录水平的变化. 1: 正常组; 2: 模型组; 3: 联苯双酯组; 4: HDN高剂量组; 5: HDN中剂量组; 6: HDN低剂量组. ^a $P < 0.05$, ^b $P < 0.01$ vs 模型组. HDN: 橙皮苷.

从而诱发氧化应激和脂质过氧化反应^[3-5]、线粒体呼吸抑制和ATP耗竭^[23,24]、细胞凋亡^[17]、DNA损伤^[25,26]等, 引起肝细胞损伤. 本实验中模型组肝指数升高, 血清ALT、AST显著升高, 肝脏病理切片显示肝细胞大片变性、坏死, 表明本实验成功建立APAP所致急性肝损伤动物模型.

SOD是体内非常重要的抗氧化酶和氧自由基清除剂, 对机体的氧化与抗氧化平衡起重要作用. GSH-PX是灭活氧自由基的一种酶, 并能阻断体内脂质过氧化的进程. 测定肝匀浆SOD和GSH-PX能够直观的反应肝脏的受损情况, 其活力的大小反映机体抗氧化和清除自由基的能力. 体内SOD、GSH-PX活性越高, 自由基清除的速

同行评价

本文设计合理, 方法先进, 具有一定的理论意义和潜在的应用价值.

度越快。MDA是脂质过氧化反应的产物,可严重破坏细胞膜结构,导致细胞肿胀、坏死。因此MDA不仅是反映脂质过氧化的敏感指标,还可间接反映出细胞损伤的程度。实验结果显示,与正常组相比,模型组肝匀浆SOD、GSH-PX活力显著降低($P<0.01$),MDA含量显著升高($P<0.01$),表明机体内氧化与抗氧化系统已经失衡,机体抗氧化和清除自由基的能力显著降低,并且肝细胞受到严重损害。与模型组相比,HDN高、中剂量组肝匀浆SOD、GSH-PX活力均显著升高($P<0.05$),MDA含量明显降低($P<0.01$),表明HDN可能通过提高SOD、GSH-PX活性,增强机体抗氧化和清除自由基的能力,降低肝细胞脂质过氧化作用,维持细胞质膜的正常结构,从而降低肝细胞的损伤程度。

关于APAP所致肝细胞死亡方式,目前意见尚未统一。Ferret等^[27]认为,过量的APAP既可以引起肝细胞坏死也可以引起肝细胞凋亡,肝损害中的细胞死亡40%以上是通过凋亡,而非坏死。Gujral等^[28]认为,APAP肝损害可引起肝细胞凋亡的明显增加,但90%以上的肝细胞死亡仍然是通过坏死,而非凋亡。田丰等^[29]认为,APAP肝损害,早期以凋亡为主,后期以坏死为主,两者是共存的。Bcl-2家族蛋白的表达和调控是影响细胞凋亡的关键因素之一。Bcl-2和Bax分别是Bcl-2家族中最有代表性的抑制凋亡和促进凋亡基因,并且Bax是Bcl-2活性的主要调控因子。近年来研究表明^[30,31],Bcl-2和Bax调节细胞凋亡,不仅取决于自身表达的高低,还与Bax/Bcl-2的比率有关。Bax表达水平高于Bcl-2时,则形成Bax和Bax同源二聚体,细胞凋亡增加;Bcl-2水平高于Bax时,Bcl-2和Bax形成异源二聚体,细胞凋亡受抑制。实验结果显示,模型组小鼠肝细胞凋亡严重,肝脏中Bcl-2 mRNA表达减少,Bax mRNA表达增多;通过HDN预处理,小鼠肝细胞凋亡减轻,肝脏Bcl-2 mRNA表达显著升高,Bax mRNA表达显著降低($P<0.01$),表明HDN可以调控凋亡相关基因的表达,抑制肝脏细胞凋亡,从而减轻肝组织损伤。

总之,HDN预处理对APAP所致小鼠急性肝损伤具有一定的保护作用,其机制可能与其抑制肝细胞脂质过氧化反应,提高机体抗氧化和清除自由基的能力,调控凋亡相关基因Bcl-2和Bax的表达、升高Bcl-2/Bax比值有关,但其具体机制尚需进一步研究。

4 参考文献

- Wilmsen PK, Spada DS, Salvador M. Antioxidant activity of the flavonoid hesperidin in chemical and biological systems. *J Agric Food Chem* 2005; 53: 4757-4761 [PMID: 15941311]
- Mitsunaga Y, Takanaga H, Matsuo H, Naito M, Tsuruo T, Ohtani H, Sawada Y. Effect of bioflavonoids on vincristine transport across blood-brain barrier. *Eur J Pharmacol* 2000; 395: 193-201 [PMID: 10812049 DOI: 10.1016/S0014-2999(00)00180-1]
- Jaeschke H, Knight TR, Bajt ML. The role of oxidant stress and reactive nitrogen species in acetaminophen hepatotoxicity. *Toxicol Lett* 2003; 144: 279-288 [PMID: 12927346 DOI: 10.1016/S0378-4274(03)00239-X]
- Kim JK, Sung NY, Srinivasan P, Choi JI, Kim SK, Oh JM, Kim JH, Song BS, Park HJ, Byun MW, Lee JW. Effect of gamma irradiated hyaluronic acid on acetaminophen induced acute hepatotoxicity. *Chem Biol Interact* 2008; 172: 141-153 [PMID: 18237725 DOI: 10.1016/j.cbi.2007.11.015]
- Choi EM, Kim YH. Hesperetin attenuates the highly reducing sugar-triggered inhibition of osteoblast differentiation. *Cell Biol Toxicol* 2008; 24: 225-231 [PMID: 17701078 DOI: 10.1007/s10565-007-9031-0]
- Orallo F, Alvarez E, Basaran H, Lugnier C. Comparative study of the vasorelaxant activity, superoxide-scavenging ability and cyclic nucleotide phosphodiesterase-inhibitory effects of hesperetin and hesperidin. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 2004; 370: 452-463 [PMID: 15599707 DOI: 10.1007/s00210-004-0994-6]
- Morand C, Dubray C, Milenkovic D, Lioger D, Martin JF, Scalbert A, Mazur A. Hesperidin contributes to the vascular protective effects of orange juice: a randomized crossover study in healthy volunteers. *Am J Clin Nutr* 2011; 93: 73-80 [PMID: 21068346 DOI: 10.3945/ajcn.110.004945]
- Aranganathan S, Selvam JP, Sangeetha N, Nalini N. Modulatory efficacy of hesperetin (citrus flavanone) on xenobiotic-metabolizing enzymes during 1,2-dimethylhydrazine-induced colon carcinogenesis. *Chem Biol Interact* 2009; 180: 254-261 [PMID: 19497424 DOI: 10.1016/j.cbi.2009.03.005]
- Tian Q, Miller EG, Ahmad H, Tang L, Patil BS. Differential inhibition of human cancer cell proliferation by citrus limonoids. *Nutr Cancer* 2001; 40: 180-184 [PMID: 11962254 DOI: 10.1207/S15327914NC402_15]
- Winawer S, Fletcher R, Rex D, Bond J, Burt R, Ferrucci J, Ganiats T, Levin T, Woolf S, Johnson D, Kirk L, Litin S, Simmang C. Colorectal cancer screening and surveillance: clinical guidelines and rationale-Update based on new evidence. *Gastroenterology* 2003; 124: 544-560 [PMID: 12557158 DOI: 10.1053/gast.2003.50044]
- Pradeep K, Ko KC, Choi MH, Kang JA, Chung YJ, Park SH. Protective effect of hesperidin, a citrus flavanoglycone, against γ -radiation-induced tissue damage in Sprague-Dawley rats. *J Med Food* 2012; 15: 419-427 [PMID: 22404572 DOI: 10.1089/jmf.2011.1737]
- Kalpana KB, Devipriya N, Srinivasan M, Vishwanathan P, Thayalan K, Menon VP. Evaluating the radioprotective effect of hesperidin in the liver of Swiss albino mice. *Eur J Pharmacol* 2011; 658: 206-212 [PMID: 21371459 DOI: 10.1016/j.ejphar.2011.02.031]

- 13 Kalpana KB, Devipriya N, Srinivasan M, Menon VP. Investigation of the radioprotective efficacy of hesperidin against gamma-radiation induced cellular damage in cultured human peripheral blood lymphocytes. *Mutat Res* 2009; 676: 54-61 [PMID: 19486865 DOI: 10.1016/j.mrgentox.2009.03.005]
- 14 Kumar P, Kumar A. Protective effect of hesperidin and naringin against 3-nitropropionic acid induced Huntington's like symptoms in rats: possible role of nitric oxide. *Behav Brain Res* 2010; 206: 38-46 [PMID: 19716383 DOI: 10.1016/j.bbr.2009.08.028]
- 15 Cho J. Antioxidant and neuroprotective effects of hesperidin and its aglycone hesperetin. *Arch Pharm Res* 2006; 29: 699-706 [PMID: 16964766 DOI: 10.1007/BF02968255]
- 16 Ahmadi A, Hosseinimehr SJ, Naghshvar F, Hajir E, Ghahremani M. Chemoprotective effects of hesperidin against genotoxicity induced by cyclophosphamide in mice bone marrow cells. *Arch Pharm Res* 2008; 31: 794-797 [PMID: 18563363 DOI: 10.1007/s12272-001-1228-z]
- 17 Piao YJ, Choi JS. Enhanced bioavailability of verapamil after oral administration with hesperidin in rats. *Arch Pharm Res* 2008; 31: 518-522 [PMID: 18449511 DOI: 10.1007/s12272-001-1187-4]
- 18 Forattini OP, Kakitani I, Sallum MA, de Rezende L. [Productivity of a breeding place of *Aedes albopictus* in an urban environment]. *Rev Saude Publica* 1997; 31: 545-555 [PMID: 9629709 DOI: 10.1208/s12249-009-9282-6]
- 19 Kaur G, Tirkey N, Chopra K. Beneficial effect of hesperidin on lipopolysaccharide-induced hepatotoxicity. *Toxicology* 2006; 226: 152-160 [PMID: 16919860 DOI: 10.1016/j.tox.2006.06.018]
- 20 Tirkey N, Pilkhwal S, Kuhad A, Chopra K. Hesperidin, a citrus bioflavonoid, decreases the oxidative stress produced by carbon tetrachloride in rat liver and kidney. *BMC Pharmacol* 2005; 5: 2 [PMID: 15683547 DOI: 10.1186/1471-2210-5-2]
- 21 Ahmad ST, Arjumand W, Nafees S, Seth A, Ali N, Rashid S, Sultana S. Hesperidin alleviates acetaminophen induced toxicity in Wistar rats by abrogation of oxidative stress, apoptosis and inflammation. *Toxicol Lett* 2012; 208: 149-161 [PMID: 22093918 DOI: 10.1016/j.toxlet.2011.10.023]
- 22 Nelson SD. Molecular mechanisms of the hepatotoxicity caused by acetaminophen. *Semin Liver Dis* 1990; 10: 267-278 [PMID: 2281334 DOI: 10.1055/s-2008-1040482]
- 23 Meyers LL, Beierschmitt WP, Khairallah EA, Cohen SD. Acetaminophen-induced inhibition of hepatic mitochondrial respiration in mice. *Toxicol Appl Pharmacol* 1988; 93: 378-387 [PMID: 3368917 DOI: 10.1016/0041-008-X]
- 24 Kon K, Kim JS, Jaeschke H, Lemasters JJ. Mitochondrial permeability transition in acetaminophen-induced necrosis and apoptosis of cultured mouse hepatocytes. *Hepatology* 2004; 40: 1170-1179 [PMID: 15486922 DOI: 10.1002/hep.20437]
- 25 Bajt ML, Cover C, Lemasters JJ, Jaeschke H. Nuclear translocation of endonuclease G and apoptosis-inducing factor during acetaminophen-induced liver cell injury. *Toxicol Sci* 2006; 94: 217-225 [PMID: 16896059 DOI: 10.1093/toxsci/kfl077]
- 26 McGill MR, Sharpe MR, Williams CD, Taha M, Curry SC, Jaeschke H. The mechanism underlying acetaminophen-induced hepatotoxicity in humans and mice involves mitochondrial damage and nuclear DNA fragmentation. *J Clin Invest* 2012; 122: 1574-1583 [PMID: 22378043 DOI: 10.1172/JCI59755]
- 27 Ferret PJ, Hammoud R, Tulliez M, Tran A, Trébédien H, Jaffray P, Malassagne B, Calmus Y, Weill B, Batteux F. Detoxification of reactive oxygen species by a nonpeptidyl mimic of superoxide dismutase cures acetaminophen-induced acute liver failure in the mouse. *Hepatology* 2001; 33: 1173-1180 [PMID: 11343246 DOI: 10.1053/jhep.2001.24267]
- 28 Gujral JS, Knight TR, Farhood A, Bajt ML, Jaeschke H. Mode of cell death after acetaminophen overdose in mice: apoptosis or oncotic necrosis? *Toxicol Sci* 2002; 67: 322-328 [PMID: 12011492]
- 29 田丰, 李岩, 王颖, 吴作艳, 王学清. 扑热息痛引起肝细胞损害机制. *世界华人消化杂志* 2006; 14: 1107-1110
- 30 Brooks C, Dong Z. Regulation of mitochondrial morphological dynamics during apoptosis by Bcl-2 family proteins: a key in Bak? *Cell Cycle* 2007; 6: 3043-3047 [PMID: 18073534 DOI: 10.4161/cc.6.24.5115]
- 31 张德芹, 张建军, 钟赣生, 王景霞, 胡素敏, 高学敏. 芪蓝糖脂宁胶囊对糖尿病合并高脂血症大鼠肝细胞凋亡及Bax、Bcl-2蛋白表达的影响. *中华中医药杂志* 2005; 20: 211-213

编辑 田滢 电编 闫晋利



微生态制剂治疗肝衰竭内毒素血症的研究进展

袁林艳, 吴亚云, 李宏

■背景资料

肠源性内毒素血症(intestinal endotoxemia, IETM)是肝衰竭发生和发展的重要机制之一。各种微生态制剂可调节肠道菌群失调, 从而降低血清内毒素水平, 减少并发症和降低病死率, 对肝衰竭有明显的治疗作用, 从而在一定程度上改善肝衰竭患者的预后。

袁林艳, 吴亚云, 李宏, 贵阳医学院附属医院感染科 贵州省贵阳市 550004

袁林艳, 在读硕士, 主要从事病毒性肝炎的研究。

作者贡献分布: 本文综述由袁林艳完成; 吴亚云与李宏负责审校。

通讯作者: 吴亚云, 主任医师, 550004, 贵州省贵阳市贵医街28号, 贵阳医学院附属医院感染科. gzwuyy@yahoo.cn

电话: 0851-6773914

收稿日期: 2013-03-13 修回日期: 2013-04-06

接受日期: 2013-04-12 在线出版日期: 2013-05-18

Microbial modulators for treatment of liver failure with endotoxemia: Research progress

Lin-Yan Yuan, Ya-Yun Wu, Hong Li

Lin-Yan Yuan, Ya-Yun Wu, Hong Li, Department of Infectious Diseases, Guiyang Medical College Hospital, Guiyang 550004, Guizhou Province, China

Correspondence to: Ya-Yun Wu, Chief Physician, Department of Infectious Diseases, Guiyang Medical College Hospital, 28 Guiyi Street, Guiyang 550004, Guizhou Province, China. gzwuyy@yahoo.cn

Received: 2013-03-13 Revised: 2013-04-06

Accepted: 2013-04-12 Published online: 2013-05-18

Abstract

Intestinal endotoxemia is one of the important mechanisms behind the onset and development of liver failure. Intestinal flora or intestinal barrier dysfunction can cause intestinal endotoxemia. Various kinds of microbial products can decrease serum levels of endotoxin and reduce complications and mortality by improving intestinal microflora imbalance and inhibiting Gram-negative bacterial overgrowth. Microbial modulators show significant therapeutic effects in the treatment of liver failure, which has become a research focus in improving endotoxemia associated with liver failure. However, the compatibility of various microbial modulators and antibiotics when combined should arouse the attention of clinicians. This article reviews the types of microbial modulators, their mechanisms of action and combination use with probiotics, and the compatibility when combined with antibiotics.

© 2013 Baishideng. All rights reserved.

Key Words: Liver failure; Endotoxemia; Probiotics; Microbial modulators; Non-antibiotic preparations

Yuan LY, Wu YY, Li H. Microbial modulators for treatment of liver failure with endotoxemia: Research progress. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2013; 21(14): 1286-1291 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/1286.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i14.1286>

摘要

肠源性内毒素血症(intestinal endotoxemia, IETM)是肝衰竭发生和发展的重要机制之一, 而肝衰竭时肠道菌群失调, 肠屏障功能不全造成了IETM。各种微生态制剂可调节肠道菌群失调, 抑制G-杆菌过度繁殖, 从而降低血清内毒素水平, 减少并发症和降低病死率, 对肝衰竭有明显的治疗作用, 已成为改善肝衰竭内毒素血症的研究热点。但各种微生态制剂的联用疗效及与抗生素的配伍问题均值得临床医生的关注。本文就微生态制剂的种类、作用机制、联合应用以及与抗生素的配伍问题作一综述。

© 2013年版权归Baishideng所有。

关键词: 肝功能衰竭; 内毒素血症; 益生菌; 微生态制剂; 非抗生素制

核心提示: 肠源性内毒素血症(intestinal endotoxemia)是肝衰竭发生和发展的重要机制之一。各种微生态制剂可调节肠道菌群失调, 从而降低血清内毒素水平, 减少并发症和降低病死率, 对肝衰竭有明显的治疗作用。

袁林艳, 吴亚云, 李宏. 微生态制剂治疗肝衰竭内毒素血症的研究进展. 世界华人消化杂志 2013; 21(14): 1286-1291 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/1286.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i14.1286>

0 引言

肝脏在受到各种原发致病因素(如肝炎病毒、乙醇、损肝性药物与毒物等)损伤后, 由于肝脏合成功能下降, 补体生成不足, 补体的免疫调节作用减弱, 肝枯否氏细胞吞噬功能受损, 不能有效

■同行评议者

郑素军, 副教授, 副主任医师, 首都医科大学附属北京佑安医院人工肝中心

清除来自门静脉和体循环的细菌及其代谢产物如内毒素,加之肝病时肠屏障功能受损也可使大量细菌和内毒素经由门静脉和淋巴系统直接侵入体循环,加重细菌易位和出现肠源性内毒素血症(intestinal endotoxemia, IETM)。内毒素除直接损伤肝细胞,诱导肝细胞凋亡,损伤肠黏膜细胞,引起肠微循环收缩,还可以触发单核-吞噬细胞活化并释放大量细胞因子,这些细胞因子包括肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白介素(interleukin, IL)及一氧化氮等,其中以TNF- α 为核心的一系列细胞因子又与内毒素互相激发,呈现瀑布效应,通过加重肝脏微循环障碍和肝细胞的免疫损伤等一系列机制,进一步加重肝损伤,引起所谓的“继发性肝损伤”,致肝病重症化,甚至发生肝衰竭并诱发全身各器官的损害^[1-5]。肝衰竭发生后,又进一步加重IETM,形成恶性循环。在肝原发性损伤-肠源性内毒素血症-TNF- α -继发性肝损伤-严重的肠源性内毒素血症-肝病重症化这一过程中,内毒素及TNF- α 起着非常重要的作用。随着人们对于肝衰竭发病机制的认识不断深入,在防治肝衰竭时,除针对各种原发致肝损伤因素进行治疗外,对于引起继发性肝损伤因素也愈加重视,只要能阻断瀑布效应中肠道功能障碍-内毒素血症-细胞因子这条核心路径的“触发开关”即IETM,就能有效预防肝病重症化,甚至改善肝衰竭患者的预后。

1 微生态制剂概述及其作用

微生态制剂,是利用对宿主有益的正常微生物或其促微生物生长物所制成的生态制剂,可以有效调整肠道菌群失调,恢复肠道微生态环境,抑制G-杆菌过度繁殖,明显降低血清内毒素水平。在细胞因子水平上,微生态制剂能够降低TNF- α 、IL-6含量,升高IL-2、IL-10水平,抑制炎症介质的产生和减轻免疫反应对肝细胞的损伤,从而改善重型肝炎患者的临床症状和肝功能^[6,7]。目前微生态制剂已成为改善肝衰竭内毒素血症的研究热点,本文将对微生态制剂治疗肝衰竭肠源性内毒素血症的研究进展进行综述。

微生态制剂分为3类^[8]:第1类是活菌制剂(益生菌);第2类是优势种群生长促进物质(益生元);第3类是活菌与促活菌物质的联合制剂(合生元)。目前临床上应用最多的是益生菌和益生元。

1.1 益生菌 能促进肠道菌群平衡,保护厌氧菌,

防止细菌过度生长,稳定肠黏膜屏障功能,减少细菌移位,从而减少内毒素的产生和释放^[9]。根据所含菌的种数可分为联合菌制剂和单菌制剂。临床上常用的是乳酸菌,包括乳杆菌、肠球菌及双歧杆菌,其次还有地衣芽孢杆菌和酪酸梭菌。

1.1.1 双歧杆菌活菌制剂:可以直接补充肠道内益生菌,其代谢过程中产生酸性物质,降低肠道pH值,影响G-菌的存活和繁殖,减少内毒素生成和吸收,减轻对肝脏的损伤。多项研究表明^[10,11],服用双歧杆菌可提高IgA分泌,增加外周血细胞非特异性的吞噬功能,增强肠道局部免疫力,有效地减少细菌移位,从而降低内毒素血症。Osman等^[12]发现双歧杆菌对内毒素诱导的小鼠急性肝衰竭有降低内毒素水平的作用。

1.1.2 双歧三联活菌制剂:双歧三联活菌制剂是双歧杆菌、嗜酸乳杆菌、肠球菌三联活菌制剂。他与肠黏膜上皮细胞紧密结合形成天然的生物屏障,直接补充肠道益生菌(双歧杆菌、乳酸杆菌)数量,促进其他厌氧菌生长,降低肠内pH值,抑制潜在致病菌(G-杆菌等需氧菌)繁殖,从而减少肠道内毒素的产生和吸收。在慢性肝衰竭患者常规保肝治疗基础上,加用双歧三联活菌胶囊,可调整肠道菌群失调,减少内毒素的产生,从而减轻IETM对肝脏的损害^[13]。由于微生态制剂的应用能促进有益菌的生长,抑制腐败菌的繁殖,降低血氨的量,降低肠道pH,促进氨从肠道中排除,从而对肝衰竭患者肝性脑病的发生有预防及治疗作用^[14,15]。在兔模型中发现双歧杆菌和肠球菌联用可以明显降低内毒素水平,改善凝血及肝脏功能,并且要优于单用乳酸杆菌^[16]。

1.1.3 地衣芽孢杆菌活菌胶囊:地衣芽孢杆菌活菌胶囊为地衣芽孢杆菌,该菌以活菌进入肠道后,在肠道内迅速繁殖,造成肠道低氧环境,促进有益菌的生长,拮抗致病菌的繁殖,通过这种双重作用来减少肠道内毒素的产生和易位,降低内毒素水平。张月新^[17]研究发现整肠生可改善急性肝损伤大鼠肠道菌群失调,降低血浆内毒素水平,对急性肝损伤具有明显保护作用。

1.1.4 酪酸梭菌活菌片:地衣芽孢杆菌活菌胶囊为新一代微生态制剂,是含有酪酸梭状芽孢杆菌的活菌制剂,有维生素B2、维生素B6和泛酸钙。可促进肠道内有益菌生长,抑制有害菌繁殖,其代谢物可促进肠上皮的修复和再生,恢复及维持肠道微生态平衡,纠正肠道菌群失调,抑制G-菌过度生长,阻止细菌移位,降低肠道渗透

■ 研发前沿

肝衰竭是临床急症,病死率高,微生态制剂可通过调节肠道菌群失调,改善肠道屏障功能,减轻IETM,对其有明显的治疗作用,但其如何应用才能取得最大疗效,有待进一步研究。

■相关报道

Eguchi等在肝移植术中应用合生元制剂可以减少术后的感染性并发症。

性,恢复肠黏膜屏障,从而降低IETM的发生.研究发现酪酸梭菌能减少急性肝衰竭内毒素的生成和释放,缓解IETM,从而减轻肝组织的继发性损伤^[18].并且其产生的酪酸能有效抑制核因子 κ B(nuclear factor κ B, NF- κ B)向细胞核内的转移,同时抑制NF- κ B和DNA的结合,从而抑制了TNF- α 等一系列促炎症因子的基因表达,起到有效治疗肝病的作用^[19].肝硬化患者服用酪酸梭菌制剂1 mo,可明显降低血氨浓度,改善肝性脑病,并可降低血清总胆红素,改善分级^[20].

1.2 益生元 益生元指能够选择性地促进宿主肠道内原有的一种或几种有益菌生长繁殖的物质.通过促进有益菌的繁殖,抑制有害菌的生长,从而达到调整肠道菌群,改善肠道微生态失衡状态.目前,临床应用的主要是低聚糖类,包括乳果糖和拉克替醇等.

1.2.1 乳果糖:乳果糖能选择性刺激肠道有益菌的生长,抑制肠杆菌科细菌的繁殖,改善肠道微生态失衡状态^[21].乳果糖可在肠腔中直接灭活内毒素,并具有渗透性通便特性,从而防治IETM,而几乎无任何不良反应.乳果糖还可刺激肠道免疫系统免疫球蛋白A(immunoglobulin A, IgA)的分泌,提高肠道局部免疫力.临床上应用乳果糖预防和治疗肝性脑病已取得了肯定的疗效^[22,23].有研究发现在血浆置换治疗的基础上给予患者口服乳果糖,可进一步减少肠源性内毒素的来源,明显降低血清内毒素水平,改善慢性重型肝炎患者的预后^[24].另外,乳果糖还有改善肝衰竭患者认知功能和生活质量的作用^[25].

1.2.2 拉克替醇:拉克替醇在国外广泛用于治疗肝性脑病,其在胃肠道内不被双糖酶水解而吸收,保留灌肠后以原形存在于结肠.结肠菌群(主要是类杆菌和乳酸杆菌)将拉克替醇降解为短链有机酸,酸化结肠内容物,降低肠道pH值,抑制G-杆菌的繁殖,使内毒素生成和吸收减少,减轻其对肝脏的损害.在慢性肝衰竭患者的胃肠外营养剂中添加拉克替醇可以有效抑制大肠杆菌增殖,降低内源性感染的发生率^[26].将拉克替醇保留灌肠可减轻重型肝炎/肝衰竭患者的肠源性内毒素所致的继发损伤^[27].最新研究发现拉克替醇对慢性病毒性肝炎患者内毒素血症有抗氧化保护作用,他是通过调节肠道菌群及降低IETM来实现这种作用的^[28].

1.3 合生元 为益生菌和益生元的混合制剂,或再加入维生素、微量元素等.合生元作为新一代微生态制剂,既可发挥益生菌的生理性细菌活

性,又可选择性地快速增加这种菌的数量,使益生菌和益生元有协调作用,共同维护肠道的微生态平衡.有报道称在肝移植术中应用合生元制剂可以减少术后的感染性并发症^[29,30].对肝性脑病的患者应用合生元,可使肠道菌群正常化,肝脏Child-Pugh分级改善, IETM明显减轻^[31].目前现有的随机对照实验证明了合生元的治疗作用,但是在临床上广泛应用合生元之前,仍需大量实验以证实其安全性^[32].因此合生元制剂对肝源性肠道内毒素血症的治疗作用有待于进一步研究.

2 微生态制剂的联合使用

2.1 益生菌与益生元的联合使用可提高疗效 各种微生态制剂单用均能不同程度的改善肝衰竭IETM,那么其联用疗效是否更好?益生菌在肠道内的作用机制类似,临床上应避免2种或多种益生菌联合使用,但如果是益生菌与益生元(如乳果糖)搭配合用则值得推荐,因为两者具有协同作用^[33],可提高疗效.酪酸梭菌联合乳果糖治疗轻微型肝性脑病能降低血氨、内毒素,降低肝性脑病的发生率,且优于单用乳果糖^[34].在动物实验中发现,将益生元与益生菌联用可以有效减少肠道菌群易位,对小鼠的肝衰竭具有保护作用^[35].整肠生和乳果糖联用可明显改善慢性重型肝炎患者的临床症状,降低内毒素水平,减少自发性腹膜炎、肝性脑病和肝肾综合征等并发症的发生率和病死率^[36].

2.2 微生态制剂与抗菌药物的配伍问题 微生态制剂对临床上使用的大多数抗生素都敏感^[37],两者联用容易导致微生态制剂失效或疗效降低,因此两者不宜同时应用.但肝衰竭患者因肠道屏障功能障碍致大量细菌移位、免疫功能下降等原因,极易并发细菌感染,故患者需选用抗生素控制感染.因此临床上可选用微生态制剂联合与其耐药的抗菌药物来治疗肝衰竭IETM,其中酪酸梭菌活菌制剂在这方面有明显的优势.对于存在配伍禁忌的抗菌药物和微生态制剂可采用间隔序贯疗法^[38,39],即先采用抗菌药物对症支持治疗,间隔2-3 h后再使用微生态制剂.这样可减少抗菌药物对微生态制剂的杀灭作用,从而提高疗效.目前临床常用的双歧杆菌四联活菌片及双歧三联活菌制剂对抗菌药物均敏感;地衣芽孢杆菌活菌胶囊对青霉素类、头孢菌素类、红霉素、克林霉素有不同程度的耐药,对氨基苷类、喹诺酮类等抗菌药物敏感;酪酸梭

菌活菌片对头孢菌素类、氨基苷类、复方新诺明耐药, 对青霉素类、红霉素、克林霉素、喹诺酮类等抗菌药物敏感。因此根据药物敏感性试验, 地衣芽孢杆菌活菌胶囊、酪酸梭菌活菌片可以与耐药的抗菌药物联用, 双歧杆菌四联活菌片等与抗菌药物有配伍禁忌, 应避免联用, 必须联用时应错开服用时间^[37,40]。另外长期应用广谱抗生素可引起肠道生态失调, 加重 IETM^[41]。因此在控制感染的前提下, 不应长期使用广谱抗生素。停用抗生素后, 需用微生态制剂尽快扶持, 恢复肠道微生态平衡^[42]。

3 微生态制剂的安全性评价及展望

目前大多数微生态制剂已被广泛使用多年, 较为安全。在重症监护病房, 微生态制剂的出现, 为抗生素相关性腹泻、呼吸机相关性肺炎及坏死性小肠结肠炎等危重患者带来福音, 随着抗生素耐药率增加和新型抗生素的研究减少, 预防和治疗院内感染已重点转移到非抗生素制剂的使用上^[43-45], 因此, 微生态制剂在治疗某些疾病上有望替代抗生素的使用, 其用于肝病的治疗已是国内外研究的热点^[46,47]。但有报道称在有肝脓肿、菌血症、胸膜炎、心内膜炎情况下, 以及免疫缺陷者、抵抗力低下的危重患者, 要慎用或者避免应用微生态制剂^[48]。有学者认为对准备接受肝移植的肝衰竭患者不应使用活菌制剂, 因为有可能导致术后的菌血症, 应以益生元的低聚糖类为主^[49], 但近期研究显示肝移植术后应用益生菌可以改善机体的营养状况, 促进肝功能恢复, 并降低炎症反应、减少术后感染及胃肠道不良反应的发生率^[50,51]。微生态制剂已广泛应用于慢性肝病的治疗, 与慢性肝病患者的治疗相比, 肝衰竭患者应该用什么菌种、多大剂量、多长疗程才能取得最大效果? 对准备接受肝移植的肝衰竭患者应用哪种微生态制剂效果更佳? 微生态制剂的慎用或禁用人群? 以及其安全性问题等? 以上问题都有待于进一步收集更多的临床病例, 进行研究和分析。

总之, 微生态制剂作为肝衰竭 IETM 的辅助治疗可以降低内毒素血症水平, 改善患者的临床症状及预后, 所以在综合治疗肝衰竭时不应忽视肠道生态失调的作用, 利用微生态制剂维护肠道微生态平衡, 改善肠道屏障功能, 对治疗肝衰竭有着积极的作用。

4 参考文献

- 1 Crispe IN, Giannandrea M, Klein I, John B, Sampson B, Wuensch S. Cellular and molecular mechanisms of liver tolerance. *Immunol Rev* 2006; 213: 101-118 [PMID: 16972899 DOI: 10.1111/j.1600-065X.2006.00435.x]
- 2 Adams DH, Eksteen B, Curbishley SM. Immunology of the gut and liver: a love/hate relationship. *Gut* 2008; 57: 838-848 [PMID: 18203807 DOI: 10.1136/gut.2007.122168]
- 3 Bouchama A, Roberts G, Al Mohanna F, El-Sayed R, Lach B, Chollet-Martin S, Ollivier V, Al Baradei R, Loualich A, Nakeeb S, Eldali A, de Prost D. Inflammatory, hemostatic, and clinical changes in a baboon experimental model for heatstroke. *J Appl Physiol* 2005; 98: 697-705 [PMID: 15475604 DOI: 10.1152/jappphysiol.00461.2004]
- 4 Song HL, Lv S, Liu P. The roles of tumor necrosis factor-alpha in colon tight junction protein expression and intestinal mucosa structure in a mouse model of acute liver failure. *BMC Gastroenterol* 2009; 9: 70 [PMID: 19772664 DOI: 10.1186/1471-230X-9-70]
- 5 Catalioto RM, Maggi CA, Giuliani S. Intestinal epithelial barrier dysfunction in disease and possible therapeutical interventions. *Curr Med Chem* 2011; 18: 398-426 [PMID: 21143118]
- 6 卢明芹, 郑宇, 陈永平. 微生态制剂对重型肝炎患者血清细胞因子的影响. *中华肝脏病杂志* 2008; 16: 632-634
- 7 何皖. 微生态制剂对重型肝炎患者血清细胞因子的影响. *细胞与分子免疫学杂志* 2011; 27: 565-567
- 8 Scarpellini E, Cazzato A, Lauritano C, Gabrielli M, Lupascu A, Gerardino L, Abenavoli L, Petruzzellis C, Gasbarrini G, Gasbarrini A. Probiotics: which and when? *Dig Dis* 2008; 26: 175-182 [PMID: 18431068 DOI: 10.1159/000116776]
- 9 Cesaro C, Tiso A, Del Prete A, Cariello R, Tuccillo C, Cotticelli G, Del Vecchio Blanco C, Loguercio C. Gut microbiota and probiotics in chronic liver diseases. *Dig Liver Dis* 2011; 43: 431-438 [PMID: 21163715 DOI: 10.1016/j.dld.2010.10.015]
- 10 Nolan JP. The role of intestinal endotoxin in liver injury: a long and evolving history. *Hepatology* 2010; 52: 1829-1835 [PMID: 20890945 DOI: 10.1002/hep.23917]
- 11 Norman K, Pirlich M. Gastrointestinal tract in liver disease: which organ is sick? *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2008; 11: 613-619 [PMID: 18685458 DOI: 10.1097/MCO.0b013e32830a70bc]
- 12 Osman N, Adawi D, Ahrné S, Jeppsson B, Molin G. Endotoxin- and D-galactosamine-induced liver injury improved by the administration of Lactobacillus, Bifidobacterium and blueberry. *Dig Liver Dis* 2007; 39: 849-856 [PMID: 17652039 DOI: 10.1016/j.dld.2007.06.001]
- 13 黄培宁, 邓有辉. 微生态制剂对慢性肝衰竭患者肠道菌群、血浆内毒素及细胞因子的影响. *中华医院感染学杂志* 2011; 21: 3798-3800
- 14 McGee RG, Bakens A, Wiley K, Riordan SM, Webster AC. Probiotics for patients with hepatic encephalopathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; (11): CD008716 [PMID: 22071855 DOI: 10.1002/14651858.CD008716.pub2]
- 15 Foster KJ, Lin S, Turck CJ. Current and emerging strategies for treating hepatic encephalopathy. *Crit Care Nurs Clin North Am* 2010; 22: 341-350 [PMID: 20691385 DOI: 10.1016/j.ccell.2010.04.007]
- 16 Zhang W, Gu Y, Chen Y, Deng H, Chen L, Chen S, Zhang G, Gao Z. Intestinal flora imbalance results in altered bacterial translocation and liver function

■创新盘点

在综合治疗肝衰竭时不应忽视肠道生态失调的作用, 从保护肠道屏障入手治疗肝衰竭有很大潜力。

同行评价

本文就微生态制剂的种类、作用机制、联合应用以及其与抗生素的配伍问题方面作了综述,内容全面,对临床工作有一定的指导价值。

- in rats with experimental cirrhosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2010; 22: 1481-1486 [PMID: 20739895 DOI: 10.1097/MEG.0b013e32833eb8b0]
- 17 张月新. 益生菌对急性肝损伤肠源性内毒素血症保护作用的研究. 山西医科大学, 2012: 1-7
- 18 于淦, 吴亚云, 程明亮. 急性肝衰竭大鼠肠源性内毒素血症的干预研究. 第二十一次全国中西医结合肝病学术会议论文汇编, 2012: 104-113
- 19 Yin L, Laevsky G, Giardina C. Butyrate suppression of colonocyte NF-kappa B activation and cellular proteasome activity. *J Biol Chem* 2001; 276: 44641-44646 [PMID: 11572859 DOI: 10.1074/jbc.M105170200]
- 20 Sharma P, Sharma BC, Puri V, Sarin SK. An open-label randomized controlled trial of lactulose and probiotics in the treatment of minimal hepatic encephalopathy. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2008; 20: 506-511 [PMID: 18467909 DOI: 10.1097/MEG.0b013e3282f3e6f5]
- 21 Shukla S, Shukla A, Mehboob S, Guha S. Meta-analysis: the effects of gut flora modulation using prebiotics, probiotics and synbiotics on minimal hepatic encephalopathy. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 33: 662-671 [PMID: 21251030 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2010.04574.x]
- 22 Phongsamran PV, Kim JW, Cupo Abbott J, Rosenblatt A. Pharmacotherapy for hepatic encephalopathy. *Drugs* 2010; 70: 1131-1148 [PMID: 20518580 DOI: 10.2165/10898630-000000000-00000]
- 23 Agrawal A, Sharma BC, Sharma P, Sarin SK. Secondary prophylaxis of hepatic encephalopathy in cirrhosis: an open-label, randomized controlled trial of lactulose, probiotics, and no therapy. *Am J Gastroenterol* 2012; 107: 1043-1050 [PMID: 22710579 DOI: 10.1038/ajg.2012.113]
- 24 于建武, 高杰, 赵勇华, 王淑琴, 李树臣. 乳果糖联合血浆置换治疗对慢性重型肝炎患者内毒素血症的影响. 肝脏 2006; 11: 28-29
- 25 Prasad S, Dhiman RK, Duseja A, Chawla YK, Sharma A, Agarwal R. Lactulose improves cognitive functions and health-related quality of life in patients with cirrhosis who have minimal hepatic encephalopathy. *Hepatology* 2007; 45: 549-559 [PMID: 17326150 DOI: 10.1002/hep.21533]
- 26 Plauth M, Cabré E, Campillo B, Kondrup J, Marchesini G, Schütz T, Shenkin A, Wenden J. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: hepatology. *Clin Nutr* 2009; 28: 436-444 [PMID: 19520466 DOI: 10.1016/j.clnu.2009.04.019]
- 27 阮运河, 张晓苇, 游建平. 拉克替醇保留灌肠对重型肝炎患者肠源性内毒素血症的影响. 中国实用医药杂志 2007; 2: 32-33
- 28 Chen C, Yu X, Lu H, Xiao D, Mao W, Li L. Antioxidant protective effects of lactitol against endotoxemia in patients with chronic viral hepatitis. *Mol Med Rep* 2013; 7: 401-405 [PMID: 23165913 DOI: 10.3892/mmr.2012.1188]
- 29 Eguchi S, Takatsuki M, Hidaka M, Soyama A, Ichikawa T, Kanematsu T. Perioperative symbiotic treatment to prevent infectious complications in patients after elective living donor liver transplantation: a prospective randomized study. *Am J Surg* 2011; 201: 498-502
- 30 Shimizu K, Ogura H, Asahara T, Nomoto K, Morotomi M, Tasaki O, Matsushima A, Kuwagata Y, Shimazu T, Sugimoto H. Probiotic/synbiotic therapy for treating critically ill patients from a gut microbiota perspective. *Dig Dis Sci* 2013; 58: 23-32 [PMID: 22903218 DOI: 10.1007/s10620-012-2334-x]
- 31 Liu Q, Duan ZP, Ha DK, Bengmark S, Kurtovic J, Riordan SM. Synbiotic modulation of gut flora: effect on minimal hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis. *Hepatology* 2004; 39: 1441-1449 [PMID: 15122774 DOI: 10.1002/hep.20194]
- 32 Rayes N, Seehofer D, Neuhaus P. Prebiotics, probiotics, synbiotics in surgery--are they only trendy, truly effective or even dangerous? *Langenbecks Arch Surg* 2009; 394: 547-555 [PMID: 19084991 DOI: 10.1007/s00423-008-0445-9]
- 33 谢惠民, 合理用药. 第4版. 北京: 人民卫生出版社, 2003: 474
- 34 文圣恩. 酪酸梭菌联合乳果糖治疗轻微型肝性脑病的临床分析. 基层医学论坛, 2012
- 35 Rishi P, Mavi SK, Bharrhan S, Shukla G, Tewari R. Protective efficacy of probiotic alone or in conjunction with a prebiotic in Salmonella-induced liver damage. *FEMS Microbiol Ecol* 2009; 69: 222-230 [PMID: 19496820 DOI: 10.1111/j.1574-6941.2009.00703.x]
- 36 占国清, 谭华炳, 李儒贵, 李金科, 张薇薇, 杜卫星, 李刚. 微生态调节剂在慢性重型肝炎患者的治疗作用. 中国微生态学杂志 2010; 22: 935-937
- 37 唐双意, 钟小斌, 陈龙英, 蓝义菊. 常用微生态制剂的体外药敏试验. 中国微生态学杂志 2007; 19: 27-31
- 38 周慧, 李洪福, 崔云龙. 酪酸梭菌活菌散与抗菌药间隔序贯应用预防抗生素相关性腹泻疗效观察. 中国微生态学杂志 2009; 21: 743-746
- 39 王威, 杨强. 微生态制剂的临床应用和研究进展. 中国误诊学杂志 2010; 10: 1533-1534
- 40 叶玲梅, 蔡咏梅, 陆红云. 3种微生态制剂对抗菌药物的敏感性检测. 中国药业 2012; 21: 33-35
- 41 Robinson CJ, Young VB. Antibiotic administration alters the community structure of the gastrointestinal microbiota. *Gut Microbes* 2010; 1: 279-284 [PMID: 20953272 DOI: 10.4161/gmic.1.4.12614]
- 42 Gratz SW, Mykkanen H, El-Nezami HS. Probiotics and gut health: a special focus on liver diseases. *World J Gastroenterol* 2010; 16: 403-410 [PMID: 20101763 DOI: 10.3748/wjg.v16.i4.403]
- 43 Morrow LE, Gogineni V, Malesker MA. Probiotic, prebiotic, and synbiotic use in critically ill patients. *Curr Opin Crit Care* 2012; 18: 186-191 [PMID: 22343306 DOI: 10.1097/MCC.0b013e3283514b17]
- 44 Nair V, Soraisham AS. Probiotics and prebiotics: role in prevention of nosocomial sepsis in preterm infants. *Int J Pediatr* 2013; 2013: 874726 [PMID: 23401695 DOI: 10.1155/2013/874726]
- 45 Barraud D, Bollaert PE, Gibot S. Impact of the administration of probiotics on mortality in critically ill adult patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Chest* 2013; 143: 646-655 [PMID: 23460153 DOI: 10.1378/chest.12-1745]
- 46 Kirpich IA, McClain CJ. Probiotics in the treatment of the liver diseases. *J Am Coll Nutr* 2012; 31: 14-23 [PMID: 22661622]
- 47 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]
- 48 Madsen K. Probiotics in critically ill patients. *J Clin Gastroenterol* 2008; 42 Suppl 3: S116-S118 [PMID: 18806700 DOI: 10.1097/MCG.0b013e31817283cb]
- 49 Shi SH, Kong HS, Jia CK, Xu J, Zhang WJ, Wang WL, Shen Y, Zhang M, Zheng SS. Coagulase-negative staphylococcus and enterococcus as predominant pathogens in liver transplant recipients with Gram-positive coccal bacteremia. *Chin Med J (Engl)*

- 2010; 123: 1983-1988 [PMID: 20819529]
- 50 刘海潮, 张水军, 郭文治, 李捷. 益生菌在肝移植术后病人应用的临床研究. 北京: 中国学术期刊电子杂志社, 2012: 54-55
- 51 Jeppsson B, Mangell P, Thorlacius H. Use of probiotics as prophylaxis for postoperative infections. *Nutrients* 2011; 3: 604-612 [PMID: 22254113 DOI: 10.3390/nu3050604]

编辑 田滢 电编 闫晋利



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. 编辑部主任每周组织定稿会, 评估审稿人意见, 对评审意见较高, 文章达到本刊发表要求的稿件送交总编辑签发拟接受, 对不能达到本刊发表要求的稿件退稿.

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

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

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

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

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

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

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

辅助治疗与新辅助治疗在胰腺癌治疗中的作用

黄 鹏, 钟翔宇, 徐 艺, 崔云甫

■背景资料

胰腺癌近几年来发病率有所增加, 而手术后患者5年生存率较低, 所以胰腺癌的辅助治疗与新辅助治疗成为近年来研究的热点问题。

黄鹏, 钟翔宇, 徐艺, 崔云甫, 哈尔滨医科大学附属第二医院普外一科 黑龙江省哈尔滨市 150086

黄鹏, 硕士, 主要从事肝胆胰脾外科的临床研究。

黑龙江省科技厅攻关项目, No. GC12C304-1

作者贡献分布: 本文主要由黄鹏完成; 钟翔宇与徐艺收集文献; 崔云甫审校。

通讯作者: 崔云甫, 教授, 主任医师, 博士生导师, 150086, 黑龙江省哈尔滨市南岗区学府路246号, 哈尔滨医科大学附属第二医院普外一科。yfcui777@hotmail.com

收稿日期: 2013-03-04 修回日期: 2013-03-18

接受日期: 2013-03-29 在线出版日期: 2013-05-18

© 2013 Baishideng. All rights reserved.

Key Words: Pancreatic cancer; Neoadjuvant therapy; Adjuvant therapy; Gemcitabine; 5-Fluorouracil; Folfirinox; Erlotinib

Huang P, Zhong XY, Xu Y, Cui YF. Role of neoadjuvant therapy and adjuvant therapy in treatment of pancreatic cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2013; 21(14): 1292-1296
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/1292.asp>
DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i14.1292>

Role of neoadjuvant therapy and adjuvant therapy in treatment of pancreatic cancer

Peng Huang, Xiang-Yu Zhong, Yi Xu, Yun-Fu Cui

Peng Huang, Xiang-Yu Zhong, Yi Xu, Yun-Fu Cui, Department of General Surgery (Division I), the Second Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150086, Heilongjiang Province, China

Supported by: Department of Science Research Project in Heilongjiang Province, No. GC12C304-1

Correspondence to: Yun-Fu Cui, Professor, Chief Physician, Department of General Surgery (Division I), the Second Affiliated Hospital of Harbin Medical University, 246 Xuefu Road, Nangang District, Harbin 150086, Heilongjiang Province, China. yfcui777@hotmail.com

Received: 2013-03-04 Revised: 2013-03-18

Accepted: 2013-03-29 Published online: 2013-05-18

Abstract

Pancreatic cancer is a highly malignant tumor that has a low resection rate. In Western countries, pancreatic cancer is the fourth cause of death in malignant tumors. Combined therapy is particularly important for the treatment of pancreatic cancer. Preoperative neoadjuvant therapy and postoperative adjuvant therapy are important parts of combined treatment for pancreatic cancer. Adjuvant therapy can improve survival and quality of life of patients with pancreatic cancer, and neoadjuvant therapy can reduce the primary lesion and lymph node metastasis, provide patients with the possibility of surgery to improve radical resection, decrease intraoperative bleeding and postoperative complications, and improve postoperative survival and life quality of patients. This article reviews the role of adjuvant therapy and neoadjuvant therapy in the management of pancreatic cancer.

摘要

胰腺癌是一种高度恶性的肿瘤。在西方国家中, 胰腺癌是恶性肿瘤中的第4位死亡原因, 而且胰腺癌的手术切除率低。所以胰腺癌的综合治疗显得尤为重要。胰腺癌的术前的新辅助治疗与术后的辅助治疗是治疗胰腺癌的重要组成部分。通过胰腺癌的辅助治疗, 可以提高胰腺癌患者的生存时间与生活质量。而胰腺癌的新辅助治疗则可以降低胰腺癌临床病期缩小原发病灶及转移的淋巴结, 为无手术条件的患者提供手术的可能, 提高根治性手术的切除率。减少术中出血和术后并发症。提高患者的术后生存率与生活质量。本文简要介绍了胰腺癌辅助治疗与新辅助治疗的方法。

© 2013年版权归Baishideng所有。

关键词: 胰腺癌; 辅助治疗; 新辅助治疗; 吉西他滨; 5-氟尿嘧啶; Folfirinox方案; 埃罗替尼

核心提示: 对于胰腺癌来说, 任何单一手段对于胰腺癌的治疗效果都非常有限。因此需要各个科室间的密切合作。通过手术、辅助治疗及新辅助治疗等方法, 从根本上提高胰腺癌的治疗水平, 延长患者的生存期, 改善患者的生活质量。

黄鹏, 钟翔宇, 徐艺, 崔云甫. 辅助治疗与新辅助治疗在胰腺癌治疗中的作用. *世界华人消化杂志* 2013; 21(14): 1292-1296
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/1292.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i14.1292>

0 引言

胰腺癌是一种高度恶性的肿瘤。在西方国家中,

■同行评议者

肖恩华, 教授, 中南大学湘雅二医院放射教研室

胰腺癌是恶性肿瘤中的第4位死亡原因^[1], 而且患者的5年的生存率低于5%^[1-3]。胰腺癌缺乏特异的症状, 造成了胰腺癌早期诊断与治疗的困难^[3,4]。只有大约10%-20%的患者可早期行根治性手术^[1,5], 而且胰腺癌的复发率高。因此为提高患者的生存时间与生活质量, 胰腺癌的辅助与新辅助治疗显得尤为重要。

1 辅助治疗

为了提高手术后胰腺癌患者的生存时间与生活质量, 系统的放化疗与联合治疗是必不可少的。

1.1 化疗 最早进行胰腺癌术后辅助治疗的是胃肠肿瘤研究组, 他们用5-氟尿嘧啶(5-fluorouracil, 5-Fu)联合放疗来治疗胰腺癌术后的患者, 通过双盲对比试验, 他们得出进行辅助治疗的患者的生存时间与生活质量均比未进行辅助治疗的患者有明显的提高^[6]。

5-Fu是最早用于进行胰腺癌辅助治疗的药物, 近几年的研究证明胰腺癌术后接受5-Fu治疗的患者, 中位生存时间是19.7 mo, 明显高于未接受治疗患者(14 mo), 而且有其统计学意义^[7-11]。

吉西他滨的发现被认为是胰腺癌治疗方面的一项重要发现。吉西他滨在治疗胰腺癌, 尤其是针对已发生转移的胰腺癌患者, 其治疗效果优于5-Fu, 而且使用吉西他滨有较小的不良反应^[12-14]。一项III期临床试验已证明, 单独使用吉西他滨的患者的中位生存时间与1年的生存率均明显高于单独使用5-Fu的患者^[15]。近几年来, 以吉西他滨为主的联合治疗方案逐渐增多, 许多学者认为联合治疗可以提高胰腺癌患者的治疗效果^[16-19]。通过临床试验证明, 使用吉西他滨联合希罗达, 可以明显延长患者生存时间^[20,21]。Cunningham等^[21]、Herrmann等^[20]通过临床试验与Meta分析的结果得出吉西他滨联合希罗达的方案是进展期胰腺癌患者的首选方案。

1.2 联合治疗 对于转移性胰腺癌的患者来说, Folfirinox方案(奥沙利铂+伊立替康+叶酸+氟尿嘧啶)为治疗的首选方案。其治疗效果优于单用吉西他滨。在2011年Conroy等^[22]所做的临床对比试验证实了这一点。他们选出342例晚期胰腺癌患者, 并随机分为两组, 一组给予Folfirinox方案进行治疗(奥沙利铂85 mg/m²、伊立替康180 mg/m²、叶酸400 mg/m²、氟尿嘧啶400 mg/m², 2 wk/次), 另一组给予吉西他滨1000 mg/m², 1次/wk。使用Folfirinox方案进行治疗的患者的中位生存时间是11.1 mo, 中位无进展生存期为6.4 mo, 而使

用吉西他滨的患者的中位生存时间是6.8 mo, 中位无进展生存期为3.3 mo。

1.3 靶向治疗 基于胰腺癌的特殊生物学行为, 许多研究小组已对胰腺癌的靶向治疗进行了研究。常见的生物靶点有表皮生长因子受体^[23,24]、人类表皮生长因子受体II型^[25-29]、血管内皮生长因子^[30-32]等。这些因子在胰腺癌的发生与发展中起着相关作用。

对于表皮生长因子受体而言, 目前已被证明在治疗胰腺癌方面有疗效的是埃罗替尼。2007年加拿大国家临床试验组运用埃罗替尼联合吉西他滨对569例晚期胰腺癌患者的随机双盲的III期临床试验表明, 埃罗替尼联合吉西他滨相对于安慰剂联合吉西他滨组能明显提高晚期胰腺癌患者的生存率, 不良反应发生率较低, 加拿大国家临床试验组给出的推荐剂量为100 mg/d^[33]。

2 新辅助治疗

新辅助治疗是指在恶性肿瘤局部实施手术前应用的全身性治疗。目前鉴于乳腺癌和结直肠癌的新辅助治疗方面所取得了很好的效果, 使得胰腺外科医生对胰腺癌的新辅助治疗有很大的期望。

2.1 新辅助治疗的优势 胰腺癌新辅助治疗的优势有如下几点: (1)有效的术前化疗在减轻多种恶性肿瘤伴随症状的同时也减轻了患者的精神和心理上的不适反应; (2)降低临床(TNM)病期缩小原发病灶及转移的淋巴结, 为无手术条件的患者提供手术的可能, 提高根治性手术的切除率, 由于瘤体缩小可使手术范围相对缩小, 有利于手术中最大限度的保留正常组织; (3)新辅助化疗使手术时肿瘤细胞活力降低, 不易播散入血, 减少手术中转移, 术后并发症的发生, 有利于患者术后恢复; (4)及早预防远处转移的发生, 提高长期生存率; (5)新辅助化疗方案与术后化疗一样, 但效果优于术后化疗等^[34-40]。

2.2 新辅助治疗的方法 在早期胰腺癌新辅助研究中, Hoffman等^[41]对34例患者进行了新辅助治疗。患者术前先接受50.4 Gy放疗, 并且在放疗第2-5天和第29-32天给予静脉持续滴注5-Fu[1000 mg/(m²·d)]的治疗, 在放疗第2天加用丝裂霉素[10 mg/(m²·d)]。新辅助治疗后34例患者中9例患者未接受手术治疗, 25名患者接受了剖腹探查术, 其中11例行根治性胰腺癌切除术切除(包括whipple术和胰体尾切除)。接受新辅助治疗与手术的患者中位生存时间为45 mo(从明确诊断时算起), 中位无病存活时间为27 mo。

■创新盘点

本文综合阐述了胰腺癌的辅助治疗与新辅助治疗方法, 而非单一的介绍某种治疗方法, 可以指导临床医生对治疗方案的选择, 有助于拓宽临床医生的诊疗思路。

■应用要点

本文通过介绍不同药物(方案)在胰腺癌治疗方面所产生的作用,使临床医生对胰腺癌的非手术治疗有了初步的认知。

Evans等^[38]所用的以吉他西滨为主的治疗方案对胰腺癌有很好的疗效。在他们所选取的86例患者中,给予连续7 wk的吉他西滨静注(400 mg/m²),并且外加2 wk的放疗(30 Gy)。在进行完新辅助治疗4-6 wk后接受手术治疗。86例患者中,有64例接受了胰头十二指肠切除术。86例患者的中位生存时间是22.7 mo, 5年生存率是27%。其中接受胰头十二指肠切除术的64例患者的中位生存时间是34 mo, 5年生存率是36%。

Gillen等^[42]于2010年做的一项Meta分析表明,对于早期可切除肿瘤的胰腺癌患者来说,新辅助治疗对其总体的治疗效果影响不大,但对于那些早期不可切除肿瘤的胰腺癌患者来说,其中的33.3%的患者可通过新辅助治疗后进行手术治疗,而且其术后生存率与早期可切除肿瘤的胰腺癌患者相同,所以对于早期不可切除肿瘤的胰腺癌患者来说,新辅助治疗是很有必要的。

2.3 新辅助治疗的展望 目前来看,新辅助治疗在胰腺癌的治疗中作用在日益提高,并且确实大大改善了胰腺癌的预后效果。并且对于中晚期患者提高生存时间和对生活质量的改善有很大的益处。但是,并非所有的胰腺癌患者都能从新辅助治疗中取得良好的治疗效果,而且术前的辅助治疗有时会延误病情。由于新辅助治疗可能诱导大量纤维组织增生,造成对病情判断的失误、或者增加了手术的难度等的一系列问题。这些问题亟待我们去解决^[43]。

3 结论

任何单一手段对于胰腺癌的治疗效果都非常有限。因此需要各个科室间的密切合作。通过手术、辅助治疗及新辅助治疗等方法,从根本上提高胰腺癌的治疗水平,延长患者的生存期,改善患者的生活质量^[44-48]。

4 参考文献

- Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Thun MJ. Cancer statistics, 2009. *CA Cancer J Clin* 2009; 59: 225-249 [PMID: 19474385 DOI: 10.3322/caac.20006]
- Heinemann V, Boeck S, Hinke A, Labianca R, Louvet C. Meta-analysis of randomized trials: evaluation of benefit from gemcitabine-based combination chemotherapy applied in advanced pancreatic cancer. *BMC Cancer* 2008; 8: 82 [PMID: 18373843 DOI: 10.1186/1471-2407-8-82]
- Sultana A, Tudur Smith C, Cunningham D, Starling N, Neoptolemos JP, Ghaneh P. Meta-analyses of chemotherapy for locally advanced and metastatic pancreatic cancer: results of secondary end points analyses. *Br J Cancer* 2008; 99: 6-13 [PMID: 18577990 DOI: 10.1038/sj.bjc.6604436]

- Stathis A, Moore MJ. Advanced pancreatic carcinoma: current treatment and future challenges. *Nat Rev Clin Oncol* 2010; 7: 163-172 [PMID: 20101258 DOI: 10.1038/nrclinonc.2009.236]
- Bilimoria KY, Bentrem DJ, Ko CY, Stewart AK, Winchester DP, Talamonti MS. National failure to operate on early stage pancreatic cancer. *Ann Surg* 2007; 246: 173-180 [PMID: 17667493 DOI: 10.1097/SLA.0b013e3180691579]
- Kalser MH, Ellenberg SS. Pancreatic cancer. Adjuvant combined radiation and chemotherapy following curative resection. *Arch Surg* 1985; 120: 899-903 [PMID: 4015380 DOI: 10.1001/archsurg.1985.01390320023003]
- Neoptolemos JP, Dunn JA, Stocken DD, Almond J, Link K, Beger H, Bassi C, Falconi M, Pederzoli P, Dervenis C, Fernandez-Cruz L, Lacaine F, Pap A, Spooner D, Kerr DJ, Friess H, Büchler MW. Adjuvant chemoradiotherapy and chemotherapy in resectable pancreatic cancer: a randomised controlled trial. *Lancet* 2001; 358: 1576-1585 [PMID: 11716884 DOI: 10.1016/S0140-6736(01)06651-X]
- Neoptolemos JP, Stocken DD, Friess H, Bassi C, Dunn JA, Hickey H, Beger H, Fernandez-Cruz L, Dervenis C, Lacaine F, Falconi M, Pederzoli P, Pap A, Spooner D, Kerr DJ, Büchler MW. A randomized trial of chemoradiotherapy and chemotherapy after resection of pancreatic cancer. *N Engl J Med* 2004; 350: 1200-1210 [PMID: 15028824 DOI: 10.1056/NEJMoa032295]
- Neoptolemos JP, Stocken DD, Tudur Smith C, Bassi C, Ghaneh P, Owen E, Moore M, Padbury R, Doi R, Smith D, Büchler MW. Adjuvant 5-fluorouracil and folinic acid vs observation for pancreatic cancer: composite data from the ESPAC-1 and -3(v1) trials. *Br J Cancer* 2009; 100: 246-250 [PMID: 19127260 DOI: 10.1038/sj.bjc.6604838]
- Sultana A, Smith CT, Cunningham D, Starling N, Neoptolemos JP, Ghaneh P. Meta-analyses of chemotherapy for locally advanced and metastatic pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25: 2607-2615 [PMID: 17577041 DOI: 10.1200/JCO.2006.09.2551]
- Cullinan SA, Moertel CG, Fleming TR, Rubin JR, Krook JE, Everson LK, Windschitl HE, Twito DI, Marschke RF, Foley JF. A comparison of three chemotherapeutic regimens in the treatment of advanced pancreatic and gastric carcinoma. Fluorouracil vs fluorouracil and doxorubicin vs fluorouracil, doxorubicin, and mitomycin. *JAMA* 1985; 253: 2061-2067 [PMID: 2579257 DOI: 10.1001/jama.1985.03350380077025]
- Hertel LW, Boder GB, Kroin JS, Rinzel SM, Poore GA, Todd GC, Grindey GB. Evaluation of the anti-tumor activity of gemcitabine (2',2'-difluoro-2'-deoxycytidine). *Cancer Res* 1990; 50: 4417-4422 [PMID: 2364394]
- Huang P, Chubb S, Hertel LW, Grindey GB, Plunkett W. Action of 2',2'-difluorodeoxycytidine on DNA synthesis. *Cancer Res* 1991; 51: 6110-6117 [PMID: 1718594]
- Carmichael J, Fink U, Russell RC, Spittle MF, Harris AL, Spiess G, Blatter J. Phase II study of gemcitabine in patients with advanced pancreatic cancer. *Br J Cancer* 1996; 73: 101-105 [PMID: 8554969 DOI: 10.1038/bjc.1996.18]
- Burris HA, Moore MJ, Andersen J, Green MR, Rothenberg ML, Modiano MR, Cripps MC, Portenoy RK, Storniolo AM, Tarassoff P, Nelson

- R, Dorr FA, Stephens CD, Von Hoff DD. Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer: a randomized trial. *J Clin Oncol* 1997; 15: 2403-2413 [PMID: 9196156]
- 16 Berlin JD, Catalano P, Thomas JP, Kugler JW, Haller DG, Benson AB. Phase III study of gemcitabine in combination with fluorouracil versus gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic carcinoma: Eastern Cooperative Oncology Group Trial E2297. *J Clin Oncol* 2002; 20: 3270-3275 [PMID: 12149301 DOI: 10.1200/JCO.2002.11.149]
- 17 Di Costanzo F, Carlini P, Doni L, Massidda B, Mattioli R, Iop A, Barletta E, Moscetti L, Recchia F, Tralongo P, Gasperoni S. Gemcitabine with or without continuous infusion 5-FU in advanced pancreatic cancer: a randomised phase II trial of the Italian oncology group for clinical research (GOIRC). *Br J Cancer* 2005; 93: 185-189 [PMID: 15986036 DOI: 10.1038/sj.bjc.6602640]
- 18 Heinemann V, Quietzsch D, Gieseler F, Gonnermann M, Schönekeas H, Rost A, Neuhaus H, Haag C, Clemens M, Heinrich B, Vehling-Kaiser U, Fuchs M, Fleckenstein D, Gesierich W, Uthgenannt D, Einsele H, Holstege A, Hinke A, Schalhorn A, Wilkowski R. Randomized phase III trial of gemcitabine plus cisplatin compared with gemcitabine alone in advanced pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24: 3946-3952 [PMID: 16921047 DOI: 10.1200/JCO.2005.05.1490]
- 19 Jacobs AD, Otero H, Picozzi VJ, Aboulafia DM. Gemcitabine combined with docetaxel for the treatment of unresectable pancreatic carcinoma. *Cancer Invest* 2004; 22: 505-514 [PMID: 15565807 DOI: 10.1081/CNV-200026392]
- 20 Herrmann R, Bodoky G, Ruhstaller T, Glimelius B, Bajetta E, Schüller J, Saletti P, Bauer J, Figer A, Pestalozzi B, Köhne CH, Mingrone W, Stemmer SM, Tamas K, Kornek GV, Koeberle D, Cina S, Bernhard J, Dietrich D, Scheithauer W. Gemcitabine plus capecitabine compared with gemcitabine alone in advanced pancreatic cancer: a randomized, multicenter, phase III trial of the Swiss Group for Clinical Cancer Research and the Central European Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 2007; 25: 2212-2217 [PMID: 17538165 DOI: 10.1200/JCO.2006.09.0886]
- 21 Cunningham D, Chau I, Stocken DD, Valle JW, Smith D, Steward W, Harper PG, Dunn J, Tudur-Smith C, West J, Falk S, Crellin A, Adab F, Thompson J, Leonard P, Ostrowski J, Eatock M, Scheithauer W, Herrmann R, Neoptolemos JP. Phase III randomized comparison of gemcitabine versus gemcitabine plus capecitabine in patients with advanced pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27: 5513-5518 [PMID: 19858379 DOI: 10.1200/JCO.2009.24.2446]
- 22 Conroy T, Desseigne F, Ychou M, Bouché O, Guimbaud R, Bécouarn Y, Adenis A, Raoul JL, Gourgou-Bourgade S, de la Fouchardière C, Bennouna J, Bachet JB, Khemissa-Akouz F, Péré-Vergé D, Delbaldo C, Assenat E, Chauffert B, Michel P, Montoto-Grillot C, Ducreux M. FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *N Engl J Med* 2011; 364: 1817-1825 [PMID: 21561347 DOI: 10.1056/NEJMoa1011923]
- 23 Kullmann F, Hollerbach S, Dollinger MM, Harder J, Fuchs M, Messmann H, Trojan J, Gäbele E, Hinke A, Hollerbach C, Endlicher E. Cetuximab plus gemcitabine/oxaliplatin (GEMOXCET) in first-line metastatic pancreatic cancer: a multicentre phase II study. *Br J Cancer* 2009; 100: 1032-1036 [PMID: 19293797 DOI: 10.1038/sj.bjc.6604983]
- 24 Philip PA. Improving treatment of pancreatic cancer. *Lancet Oncol* 2008; 9: 7-8 [PMID: 18177814 DOI: 10.1016/S1470-2045(07)70391-1]
- 25 Novotný J, Petruzelka L, Vedralová J, Kleibl Z, Matous B, Juda L. Prognostic significance of c-erbB-2 gene expression in pancreatic cancer patients. *Neoplasma* 2001; 48: 188-191 [PMID: 11583287]
- 26 Safran H, Steinhoff M, Mangray S, Rathore R, King TC, Chai L, Berzein K, Moore T, Iannitti D, Reiss P, Pasquariello T, Akerman P, Quirk D, Mass R, Goldstein L, Tantravahi U. Overexpression of the HER-2/neu oncogene in pancreatic adenocarcinoma. *Am J Clin Oncol* 2001; 24: 496-499 [PMID: 11586103 DOI: 10.1097/0000421-200110000-00016]
- 27 Stoecklein NH, Luebke AM, Erbersdobler A, Knoefel WT, Schraut W, Verde PE, Stern F, Scheunemann P, Peiper M, Eisenberger CF, Izbicki JR, Klein CA, Hosch SB. Copy number of chromosome 17 but not HER2 amplification predicts clinical outcome of patients with pancreatic ductal adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 2004; 22: 4737-4745 [PMID: 15570074 DOI: 10.1200/JCO.2004.05.142]
- 28 Saeki H, Yanoma S, Takemiya S, Sugimasa Y, Akaike M, Yukawa N, Rino Y, Imada T. Antitumor activity of a combination of trastuzumab (Herceptin) and oral fluoropyrimidine S-1 on human epidermal growth factor receptor 2-overexpressing pancreatic cancer. *Oncol Rep* 2007; 18: 433-439 [PMID: 17611667]
- 29 Safran H, Iannitti D, Ramanathan R, Schwartz JD, Steinhoff M, Nauman C, Hesketh P, Rathore R, Wolff R, Tantravahi U, Hughes TM, Maia C, Pasquariello T, Goldstein L, King T, Tsai JY, Kennedy T. Herceptin and gemcitabine for metastatic pancreatic cancers that overexpress HER-2/neu. *Cancer Invest* 2004; 22: 706-712 [PMID: 15581051 DOI: 10.1081/CNV-200032974]
- 30 Ko AH, Youssoufian H, Gurtler J, Dicke K, Kayaleh O, Lenz HJ, Keaton M, Katz T, Ballal S, Rowinsky EK. A phase II randomized study of cetuximab and bevacizumab alone or in combination with gemcitabine as first-line therapy for metastatic pancreatic adenocarcinoma. *Invest New Drugs* 2012; 30: 1597-1606 [PMID: 21629990 DOI: 10.1007/s10637-011-9691-8]
- 31 Kindler HL, Ioka T, Richel DJ, Bennouna J, Létourneau R, Okusaka T, Funakoshi A, Furuse J, Park YS, Ohkawa S, Springett GM, Wasan HS, Trask PC, Bycott P, Ricart AD, Kim S, Van Cutsem E. Axitinib plus gemcitabine versus placebo plus gemcitabine in patients with advanced pancreatic adenocarcinoma: a double-blind randomised phase 3 study. *Lancet Oncol* 2011; 12: 256-262 [PMID: 21306953 DOI: 10.1016/S1470-2045(11)70004-3]
- 32 Spano JP, Chodkiewicz C, Maurel J, Wong R, Wasan H, Barone C, Létourneau R, Bajetta E, Pithavala Y, Bycott P, Trask P, Liao K, Ricart AD, Kim S, Rixe O. Efficacy of gemcitabine plus axitinib compared with gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer: an open-label randomised phase II study. *Lancet* 2008; 371: 2101-2108 [PMID: 18514303 DOI: 10.1016/S0140-6736(08)60661-3]
- 33 Moore MJ, Goldstein D, Hamm J, Figer A, Hecht JR, Gallinger S, Au HJ, Murawa P, Walde D, Wolff RA,

■同行评价

本文综述了辅助治疗与新辅助治疗在胰腺癌综合治疗中的作用, 对临床应用有一定参考价值。

- Campos D, Lim R, Ding K, Clark G, Voskoglou-Nomikos T, Ptasiński M, Parulekar W. Erlotinib plus gemcitabine compared with gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer: a phase III trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol* 2007; 25: 1960-1966 [PMID: 17452677 DOI: 10.1200/JCO.2006.07.9525]
- 34 Evans DB, Rich TA, Byrd DR, Cleary KR, Connelly JH, Levin B, Charnsangavej C, Fenoglio CJ, Ames FC. Preoperative chemoradiation and pancreaticoduodenectomy for adenocarcinoma of the pancreas. *Arch Surg* 1992; 127: 1335-1339 [PMID: 1359851 DOI: 10.1001/archsurg.1992.01420110083017]
- 35 Jessup JM, Steele G, Mayer RJ, Posner M, Busse P, Cady B, Stone M, Jenkins R, Osteen R. Neoadjuvant therapy for unresectable pancreatic adenocarcinoma. *Arch Surg* 1993; 128: 559-564 [PMID: 8098206 DOI: 10.1001/archsurg.1993.01420170093014]
- 36 Moutardier V, Magnin V, Turrini O, Viret F, Hennekinne-Mucci S, Gonçalves A, Pesenti C, Guirmand J, Lelong B, Giovannini M, Monges G, Houvenaeghel G, Delpero JR. Assessment of pathologic response after preoperative chemoradiotherapy and surgery in pancreatic adenocarcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 60: 437-443 [PMID: 15380577 DOI: 10.1016/j.ijrobp.2004.04.004]
- 37 Pisters PW, Hudec WA, Lee JE, Raijman I, Lahoti S, Janjan NA, Rich TA, Crane CH, Lenzi R, Wolff RA, Abbruzzese JL, Evans DB. Preoperative chemoradiation for patients with pancreatic cancer: toxicity of endobiliary stents. *J Clin Oncol* 2000; 18: 860-867 [PMID: 10673529]
- 38 Evans DB, Varadhachary GR, Crane CH, Sun CC, Lee JE, Pisters PW, Vauthey JN, Wang H, Cleary KR, Staerkel GA, Charnsangavej C, Lano EA, Ho L, Lenzi R, Abbruzzese JL, Wolff RA. Preoperative gemcitabine-based chemoradiation for patients with resectable adenocarcinoma of the pancreatic head. *J Clin Oncol* 2008; 26: 3496-3502 [PMID: 18640930 DOI: 10.1200/JCO.2007.15.8634]
- 39 Varadhachary GR, Wolff RA, Crane CH, Sun CC, Lee JE, Pisters PW, Vauthey JN, Abdalla E, Wang H, Staerkel GA, Lee JH, Ross WA, Tamm EP, Bhosale PR, Krishnan S, Das P, Ho L, Xiong H, Abbruzzese JL, Evans DB. Preoperative gemcitabine and cisplatin followed by gemcitabine-based chemoradiation for resectable adenocarcinoma of the pancreatic head. *J Clin Oncol* 2008; 26: 3487-3495 [PMID: 18640929 DOI: 10.1200/JCO.2007.15.8642]
- 40 Palmer DH, Stocken DD, Hewitt H, Markham CE, Hassan AB, Johnson PJ, Buckels JA, Bramhall SR. A randomized phase 2 trial of neoadjuvant chemotherapy in resectable pancreatic cancer: gemcitabine alone versus gemcitabine combined with cisplatin. *Ann Surg Oncol* 2007; 14: 2088-2096 [PMID: 17453298 DOI: 10.1245/s10434-007-9384-x]
- 41 Hoffman JP, Weese JL, Solin LJ, Engstrom P, Agarwal P, Barber LW, Guttman MC, Litwin S, Salazar H, Eisenberg BL. A pilot study of preoperative chemoradiation for patients with localized adenocarcinoma of the pancreas. *Am J Surg* 1995; 169: 71-77; discussion 77-78 [PMID: 7818001 DOI: 10.1016/S0002-9610(99)80112-3]
- 42 Gillen S, Schuster T, Meyer Zum Büschenfelde C, Friess H, Kleeff J. Preoperative/neoadjuvant therapy in pancreatic cancer: a systematic review and meta-analysis of response and resection percentages. *PLoS Med* 2010; 7: e1000267 [PMID: 20422030 DOI: 10.1371/journal]
- 43 赵玉沛, 徐徕, 丛林. 胰腺癌新辅助治疗的现状与展望. *中华普外科手术学杂志(电子版)* 2011; 5: 1-6
- 44 Greer JB, Brand RE. New developments in pancreatic cancer. *Curr Gastroenterol Rep* 2011; 13: 131-139 [PMID: 21258973 DOI: 10.1007/s11894-011-0175-y]
- 45 Pisters PW, Wolff RA, Janjan NA, Cleary KR, Charnsangavej C, Crane CN, Lenzi R, Vauthey JN, Lee JE, Abbruzzese JL, Evans DB. Preoperative paclitaxel and concurrent rapid-fractionation radiation for resectable pancreatic adenocarcinoma: toxicities, histologic response rates, and event-free outcome. *J Clin Oncol* 2002; 20: 2537-2544 [PMID: 12011133 DOI: 10.1200/JCO.2002.11.064]
- 46 Pisters PW, Hudec WA, Hess KR, Lee JE, Vauthey JN, Lahoti S, Raijman I, Evans DB. Effect of preoperative biliary decompression on pancreaticoduodenectomy-associated morbidity in 300 consecutive patients. *Ann Surg* 2001; 234: 47-55 [PMID: 11420482 DOI: 10.1097/00000658-200107000-00008]
- 47 Mullen JT, Lee JH, Gomez HF, Ross WA, Fukami N, Wolff RA, Abdalla EK, Vauthey JN, Lee JE, Pisters PW, Evans DB. Pancreaticoduodenectomy after placement of endobiliary metal stents. *J Gastrointest Surg* 2005; 9: 1094-1094; discussion 1104-1105 [PMID: 16269380]
- 48 赵玉沛, 戴梦华. 胰腺癌的免疫治疗. *中国实用外科杂志* 2001; 21: 525-526

编辑 田滢 电编 闫晋利



结直肠癌NCCN、NICE指南及中国卫生部诊疗规范的比较

何振华, 张森

何振华, 张森, 广西医科大学第一附属医院结直肠肛门外科
广西壮族自治区南宁市 530021

何振华, 主要从事结直肠肿瘤的研究。

作者贡献分布: 本文综述由何振华完成; 张森负责审校。

通讯作者: 张森, 教授, 主任医师, 博士生导师, 530021, 广西壮族自治区南宁市双拥路6号, 广西医科大学第一附属医院结直肠肛门外科。zs0771@hotmail.com

电话: 0771-5356529

收稿日期: 2013-03-11 修回日期: 2013-04-07

接受日期: 2013-04-12 在线出版日期: 2013-05-18

Comparison of NCCN, NICE and Chinese Ministry of Health guidelines for diagnosis and treatment of colorectal cancer

Zhen-Hua He, Sen Zhang

Zhen-Hua He, Sen Zhang, Department of Colorectal and Anal Surgery, the First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nanning 530021, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Correspondence to: Sen Zhang, Professor, Chief Physician, Department of Colorectal and Anal Surgery, the First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, 6 Shuangyong Road, Nanning 530021, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China. zs0771@hotmail.com

Received: 2013-03-11 Revised: 2013-04-07

Accepted: 2013-04-12 Published online: 2013-05-18

Abstract

Colorectal cancer (CRC) is one of the most common gastrointestinal malignancies in China. With the increasing in the incidence of CRC in recent years, standardization of the diagnosis and treatment of CRC has attracted more and more attention from clinicians. Over the past years, although clinicians in China mainly refer to the NCCN guideline, the NICE guideline also attracts wide attention. In addition, the Chinese Ministry of Health guideline for the diagnosis and treatment of CRC was issued on October, 2010. In this paper, we will compare and interpret the above three guidelines.

© 2013 Baishideng. All rights reserved.

Key Words: Colorectal cancer; Guidelines; Comparison

He ZH, Zhang S. Comparison of NCCN, NICE and

Chinese Ministry of Health guidelines for diagnosis and treatment of colorectal cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2013; 21(14): 1297-1302 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/1297.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i14.1297>

摘要

结直肠癌(colorectal cancer, CRC)是我国常见消化系恶性肿瘤之一,近年来其发病率的不断增加,如何规范CRC的临床诊疗行为,已越来越受到临床医师的关注。长期以来,我国医师多参考美国国立综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)发布的诊治指南。英国的结直肠癌英国国家卫生与临床研究所(National Institute for Health and Clinical Excellence, NICE)指南也越来越受到人们的关注。2010年10月我国卫生部颁布了结直肠癌诊疗规范即《结直肠癌诊疗规范》。本文从以下几方面对上述指南及规范进行比较和解读。

© 2013年版权归Baishideng所有。

关键词: 结直肠癌; 诊治指南; 比较

核心提示: 卫生部根据我国具体国情制定了结直肠癌(colorectal cancer, CRC)诊疗规范,符合我国CRC疾病谱的诊治特点。因此,临床医师要在参照指南规范的基础上,根据患者的实际情况来选择合适的治疗方案,使广大CRC患者从指南规范治疗中获益,促进我国CRC治疗走向规范化、科学化。

何振华, 张森. 结直肠癌NCCN、NICE指南及中国卫生部诊疗规范的比较. *世界华人消化杂志* 2013; 21(14): 1297-1302 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/1297.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i14.1297>

0 引言

结直肠癌(colorectal cancer, CRC)是最常见的恶性肿瘤之一,据估计2012年美国CRC新增病例将达143460例,而死亡人数估计在51690例^[1,2]。近年来,随着人民生活水平的不断提高,饮食习惯和饮食结构的改变以及人口的老齡化,我国

■背景资料

2010年我国卫生部颁布首部肿瘤治疗方面的诊疗规范,长期以来国内医师多参考美国国立综合癌症网络(national comprehensive cancer network, NCCN)指南。而英国国家卫生与临床研究所(national institute of clinical excellence, NICE)指南也越来越受到人们的关注。本文对上述指南及规范进行比较和解读。

■同行评议者

郝立强, 副教授, 上海长海医院普外科

■ 研发前沿

我国结直肠癌(colorectal cancer, CRC)诊疗规范的颁布充分考虑到了我国结直肠专科医师的需求和国内CRC的诊疗现状,并具有部分法律法规效应,而国外NCCN、NICE指南则侧重于技术层面的建议。但关于三者的系统比较未见报道。

CRC的发病率和死亡率均保持上升趋势^[3-5],其中,结肠癌发病率的上升尤为显著,大多数患者发现时已属中晚期^[6,7]。为进一步规范我国CRC的诊疗行为,提高医疗机构诊疗水平,改善患者预后,保障医疗质量和医疗安全,2010年我国卫生部特制定了《结直肠癌诊疗规范》^[8](以下简称规范)。我国与西方人在人种特点、医疗体制等方面存在差异。为此,我们在临床诊疗中以卫生部CRC诊疗规范为蓝本,参照美国国立综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)指南的进展开展工作。但正如指南制定的工作会议及国内同道的交流中发现的一样,临床实践工作有其复杂的一面,因而,在某些诊疗细节中仍值得商榷。该规范和国外指南如NCCN、英国国家卫生与临床研究所(National Institute for Health and Clinical Excellence, NICE)指南的区别在于,本规范充分考虑到我国结直肠专科医师的需求和CRC的诊疗现状,并在未来的临床诊疗中具有部分法律法规效应,而NCCN、NICE指南则侧重于技术层面的建议。那么,这3个临床实践指南在CRC的诊治方面都有哪些异同点呢?我们认真比较发现,主要有如下几个方面。

1 肠梗阻

对于肠梗阻,国内主要通过腹部立卧位X片检查结合其他血象、体格检查等,一经确诊予以急诊手术治疗^[9,10]。NICE指南^[11]指出,如果怀疑有CRC并急性肠梗阻的患者,首选胸部、腹部及盆部CT检查以明确机械性梗阻的诊断,并确定患者是否有转移性疾病或结肠穿孔。NICE指南还强调结肠支架在癌性梗阻患者的应用,一经确认梗阻在左半结肠,指南建议在24 h内置入支架,但不建议在其他部位行结肠支架置入,而NCCN指南^[12]只是提及简单的治疗方案。对于可手术的患者,放置结肠支架避免急诊手术,为择期手术做好肠道准备^[13,14],但结肠支架的临床应用仍然存在一些问题,如支架类型的选择、患者的治疗指征、是否导致肿瘤的转移及长期效果的随访观察等^[15-17]。由于我国CRC晚期病例较多,因癌性肠梗阻急诊入院的患者相对国外较多,因此卫生部对肠梗阻诊治方面较符合我国国情。

2 腹腔镜

随着腹腔镜的发展,腹腔镜在CRC手术的应用越来越广泛^[18]。与传统开腹手术相比,腹腔镜手术具有创伤小、术后恢复快等优势^[19-21],但3个

指南对腹腔镜的推荐不尽相同。国内卫生部规范推荐除了原发灶在横结肠的CRC应用腹腔镜手术治疗。NICE指南^[22]亦明确推荐,将腹腔镜或腹腔镜辅助手术作为CRC可选的手术方案。而NCCN指南^[12]指出由经验丰富的外科医生实施的腹腔镜辅助结肠癌手术已被纳入结肠癌手术方式,但腹腔镜直肠癌手术仅限于临床研究。基于COST研究^[23],2005年美国结直肠外科医师协会与胃肠道内镜外科医师协会发表联合声明:对于可以治愈的结肠癌,由有经验的外科医生完成的腹腔镜结肠切除术。到了2006年,NCCN结肠癌指南^[24]发布推荐腹腔镜手术可以用于可以治愈结肠癌的治疗。但是由于缺少相关证据的支持,对于腹腔镜直肠癌手术,NCCN指南推荐仅限于临床试验。至今日,由于腹腔镜与开放直肠癌手术远期疗效的对比研究结果尚未出炉,2012年NCCN指南^[12]对腹腔镜直肠癌手术推荐仍未改变。为何3个指南推荐不一样?这可能与欧美结直肠疾病谱中,中低位直肠癌比例较低有关^[25,26]。但是,由于腹腔镜还存在探查不充分、学习曲线较长等原因,腹腔镜的推广仍需进一步加强相关培训和规范。

3 术前放化疗

对于直肠癌术前放化疗治疗,首先,关于新辅助放化疗至手术间隔时间,卫生部规范推荐新辅助(术前)放化疗后推荐间隔4-8 wk进行手术。NCCN指南指出5 wk半足量的新辅助放化疗后,应在5-10 wk内进行手术。而NICE指南未明确提及。对于这个问题目前还未有统一的标准^[27,28]。出现不同的时间推荐可能是由于各国的研究基于本国国情和诊疗水平决定,而卫生部诊疗规范的推荐更适合我国CRC患者人群特点。

2012年的NCCN指南指出对于T3N0的上段直肠癌,若切缘阴性、无不良预后因素者,放疗的额外效果有限,可考虑予单纯化疗,而针对II期($T \geq 3$)、III期($N \geq 1$)病例明确提出选择同步术前新辅助放化疗,推荐以氟尿嘧啶为基础的化疗与放射治疗同期联用,除非患者发生出血、梗阻等并发症或者存在新辅助治疗的禁忌证,否则均不应首选手术治疗。

卫生部规范指出,对于术前分期为T3和/或N+局部可切除的直肠癌,则推荐使用新辅助放化疗。而对于术前分期为T4或局部晚期不可切除的直肠癌,则必须行新辅助放化疗。与美国NCCN指南相比,该规范考虑到中国各级医疗单

表 1 通过MRI预测直肠肿瘤局部复发的风险

局部复发风险度	通过MRI预测直肠癌的参数
高危	危险(<1 mm)或破损切缘或 低位肿瘤侵犯内括约肌以上或包括肛提肌
中危	任何cT3b或更深, 潜在手术切缘无危险或 任何怀疑淋巴结但无危险手术切缘或 出现血管外浸润 ¹
低危	cT1或cT2 或cT3a和 无淋巴结转移

¹这些因素与全身复发高风险相关。MRI: 磁共振成像。

位对术前放疗的接受程度存在差异, 对于局部可切除的病灶并不强制行新辅助放疗; 但对于术前分期为T4、侵犯盆腔脏器、盆壁的直肠癌, 为避免盲目进行姑息性切除, 故在规范中将新辅助放化疗作为必要治疗。如有梗阻、出血等急症情况, 则是实施新辅助放化疗的相对禁忌。由于我国各地社会经济状况的差异, 加上外科医生的观念等因素, 术前新辅助治疗在我国尚未能普遍开展^[29]。

在NICE指南中, 提到了短程术前放疗(short-course preoperative radiotherapy, SCPRT), 它是一种术前短程高剂量放疗的治疗方法(一般为5 d)^[30-32]。该指南根据局部复发的风险定义了3种不同的直肠癌患者高危人群, 如表1(摘译^[11])。NICE指南推荐, 对于可切除的直肠癌, 术前通过磁共振成像评估局部复发风险, 风险度不同的人群其术前的治疗方案不一样, 但均须通过多学科组织(multi-discipline team, MDT)讨论患者的局部复发、短期和长期复风险和远期效果。除非是临床试验, 否则对于低风险的可切除直肠癌, 建议不予SCPRT或放化疗。对于中等风险的可切除直肠癌, 可考虑给予短期术前放疗后立即手术治疗; 对那些介于中、高危复发风险的患者可考虑给予术前放化疗后, 待肿瘤缩小后再行手术治疗。对于高风险的可切除直肠癌患者, 应给予术前放化疗(不是SCPRT), 待肿瘤缩小后再行外科手术治疗。对于局部晚期的直肠癌, MDT讨论直肠癌患者的局部复发率和后期的危害性。对于高风险局部晚期直肠癌术前放化疗后应给予一段时间间隔期, 待肿瘤缩小。直肠癌患者不应为了有利于行保肛手术而单独行放化疗。不要常规的给予局部晚期CRC患者单独术前放化疗, 除非是临床试验。

因此, 我们认为新辅助治疗适应证的选择及

疗效评判应依据医学影像+病理学检查为基础。新辅助治疗后的TNM分期误判会导致辅助治疗的决策错误。所以, 强调“诊断优先, 诊断方法规范”应贯穿临床实践始终。直肠癌的新辅助治疗的目的在于提高手术切除率和保肛率以及延长患者的生存期^[33]。随着卫生部对规范的推广和对临床医师的培训, 相信我国CRC新辅助治疗逐步走向规范化。

4 II期结直肠癌的辅助化疗

对于II期CRC, 哪些患者需要辅助化疗, 3个指南基本相似。存在如下的高危因素, 建议予以辅助化疗。NCCN指南: 病理分级3-4[除外高度微卫星不稳定(high frequency microsatellite instability, MSI-H)样肿瘤], 越来越多研究显示^[34-36], 错配修复蛋白缺失(defective DNA mismatch repair, dMMR)或MSI-H的II期CRC患者预后较好且不能从5-氟尿嘧啶单药辅助化疗中获益甚至有害。淋巴管/血管侵犯, 肠梗阻, 送检淋巴结<12枚, 神经侵犯, 局限肠穿孔或接近, 切缘阳性或不确定。卫生部规范: 组织学分化差(III或IV级)、T4、血管/淋巴管浸润、术前肠梗阻/肠穿孔、标本检出淋巴结不足(少于12枚)。NICE指南^[37]: 管壁外侵犯, pT4(浆膜侵犯或穿孔), 低分化, 肿瘤梗阻, 神经周围浸润和术后标本获取淋巴结少。

5 西妥昔单抗(爱必妥)治疗转移性结直肠癌

NCCN指南在2009年第二版^[38]更新时首次将FOLFOX/XELOX联合西妥昔单抗推荐用于mCRC的一线治疗, 而在2012年第一版则删除了FOLFOX联合西妥昔单抗方案用于mCRC治疗。可能原因是该方案用于mCRC治疗未见疗效提高, 且毒性增加(主要是来自于COIN和NORDIC VII这两项研究的结果^[39,40])。卫生部规范对于转

■ 相关报道

在CRC诊疗规范未颁布前, 国内临床上多以NCCN指南为蓝本。2011年胡跃等对CRC NCCN指南和卫生部诊疗规范进行简单比较, 但并未加入NICE指南的比较。

■创新盘点

本文首次系统的比较了NCCN, NICE指南和卫生部诊疗规范的不同, 阐述了各自的特点, 对临床工作具有一定的指导意义.

移性CRC患者推荐以下化疗方案: FOLFOX/FOLFIRI/CapeOx±西妥昔单抗(推荐用于*K-ras*基因野生型患者)或贝伐珠单抗, 而西妥昔单抗是NICE指南^[41,42]唯一推荐的用于一线治疗mCRC的靶向药物, 推荐其联合FOLFOX或者FOLFIRI一线治疗晚期CRC. 随着分子生物技术的不断进步, *K-ras*基因检测对于mCRC治疗的选择具有重要的意义, 也是实现CRC个体化治疗的开始^[43,44]. 这3个指南均推荐在行西妥昔单抗治疗前常规检测*K-ras*基因状态. 虽然mCRC靶向治疗处在一个相对比较早的时期, 并且其治疗获益是初步的, 但其价值是非常大的^[45,46]. 对于那些可切除或潜在可切除的转移性CRC患者, 联合靶向治疗是为了能提高可切除率和延长生存期^[47], 而对于大部分无法手术切除的mCRC患者, 治疗的主要目标是延长生存, 并维持生活质量. 针对患者个体化的情况, 合理选择合适的靶向药物, 使患者获得最大的生存获益. 需要考虑如下几个因素: 适合的联合化疗方案, 生物标志物的检测, 安全性^[48-50], 但是, 由于我国经济状况等原因, 我国许多医院还未开展相关基因的检测, 且大部分患者对于靶向治疗仍然难以承担.

6 术后肠功能的变化

对于CRC的治疗, 往往会导致肠功能的变化^[25]. 卫生部规范中强调了肠造口康复护理治疗、心理支持等CRC治疗中的相关内容, 力图使规范尽可能地适应目前的自然-社会-心理医学模式. NICE指南认为关键的问题是, 对于患者而言, 与排便功能相关的信息需求有哪些? 指南推荐在治疗前给患者提供所有有关的信息, 包括所有可供选择的治疗方案以及这些方案潜在的效益和风险, 肠造口的可能性, 术后排便功能的影响如大便失禁、腹泻、肠排空困难、腹胀等及如何处理和寻求帮助. 而NCCN指南未提及这方面的内容.

7 随访

3个指南对于术后随访观察的管理无明显差异, 但卫生部规范有些不同. 如增加腹/盆部B超检查, 可能是B超方便快捷, 价格低廉, 易于推广, 且腹部B超是排除肝转移的较好选择. 实验室检查方面, 除了相关肿瘤标志物癌胚抗原外, 规范还推荐复查癌抗原(CA19-9). 因此, 规范的推荐正是考虑到了我国的医疗水平和国民的经济情况. 但与国外的随访体制相比, 我国在CRC随诊

方面还存在许多问题, 因此, 我们认为仍然需要进一步完善这方面相关制度.

8 结论

近年来, 随着国外指南的推广和卫生部诊疗规范的颁布, CRC规范化治疗的理念已被越来越多的临床医师所接受. 各国的指南是根据本国、地区的实际情况制定, 他们大体相同, 但仍存在差异, 可能与各国国情、人种以及诊治方法等有关. 由于我国各地发展水平的差异, 部分地区的CRC诊疗仍存在不足. 此外, 临床工作中患者的情况也是多变的, 指南规范无法覆盖全部的临床情况. 卫生部根据我国具体国情制定了CRC诊疗规范, 符合我国CRC疾病谱的诊治特点. 因此, 临床医师要在参照指南规范的基础上, 根据患者的实际情况来选择合适的治疗方案, 使广大CRC患者从指南规范治疗中获益, 促进我国CRC治疗走向规范化、科学化.

9 参考文献

- 1 Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 2012; 62: 10-29 [PMID: 22237781 DOI: 10.3322/caac.20138]
- 2 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.20107caac.20107]
- 3 汪建平. 中国结直肠癌治疗现状-进步与局限并存. *中华胃肠外科杂志* 2012; 15: 989-992
- 4 郑树. 结直肠肿瘤(基础研究与临床实践). 第1版. 北京: 人民卫生出版社, 2006: 3-14
- 5 Yang L, Parkin DM, Li L, Chen Y. Time trends in cancer mortality in China: 1987-1999. *Int J Cancer* 2003; 106: 771-783 [PMID: 12866039]
- 6 谢正勇, 卿三华. 结直肠癌发病率及解剖部位变化趋势. *世界华人消化杂志* 2003; 11: 1050-1053
- 7 李明, 顾晋. 中国结直肠癌20年来发病模式的变化趋势. *中华胃肠外科杂志* 2004; 7: 214-217
- 8 卫生部医政司, 结直肠癌诊疗规范专家工作组. 结直肠癌诊疗规范(2010年版). *中华胃肠外科杂志* 2010; 13: 865-875
- 9 汪建平. 大肠癌并急性结肠梗阻的处理. *中国实用外科杂志* 2000; 20: 459-461
- 10 徐新林, 陈培颜. 大肠癌致急性肠梗阻的诊断和治疗. *腹部外科* 2009; 22: 43-44
- 11 National Institute for Health and Clinical Excellence. Colorectal cancer: the diagnosis and management of colorectal cancer. (Clinical guideline 131) 2011. Available from: <http://www.nice.org.uk/CG131>
- 12 National Comprehensive Cancer Network. NCCN Guidelines for Colon and Rectal Cancer. Version 1 2012. Available from: <http://www.nccn.org>
- 13 Mucci-Hennekinne S, Kervegant AG, Regenet N, Beaulieu A, Barbieux JP, Dehni N, Casa C, Arnaud JP. Management of acute malignant large-bowel obstruction with self-expanding metal stent. *Surg Endosc* 2007; 21: 1101-1103 [PMID: 17356934 DOI: 10.1007/s00464-007-9258-0]
- 14 徐琨, 张宏, 冯勇, 丛进春, 陈春生, 刘恩卿. 梗阻性左

- 半结直肠癌术前支架减压与急诊手术248例. 世界华人消化杂志 2010; 18: 736-740
- 15 Watt AM, Faragher IG, Griffin TT, Rieger NA, Madern GJ. Self-expanding metallic stents for relieving malignant colorectal obstruction: a systematic review. *Ann Surg* 2007; 246: 24-30 [PMID: 17592286 DOI: 10.1097/01.sla.0000261124.72687.7200000658-200707000-00005]
 - 16 Zhang Y, Shi J, Shi B, Song CY, Xie WF, Chen YX. Self-expanding metallic stent as a bridge to surgery versus emergency surgery for obstructive colorectal cancer: a meta-analysis. *Surg Endosc* 2012; 26: 110-119 [PMID: 21789642 DOI: 10.1007/s00464-011-1835-6]
 - 17 Repici A, Adler DG, Gibbs CM, Malesci A, Prea-toni P, Baron TH. Stenting of the proximal colon in patients with malignant large bowel obstruction: techniques and outcomes. *Gastrointest Endosc* 2007; 66: 940-944 [PMID: 17963881 DOI: 10.1016/j.gie.2007.04.032]
 - 18 Lacy AM, Delgado S, Castells A, Prins HA, Arroyo V, Ibarzabal A, Pique JM. The long-term results of a randomized clinical trial of laparoscopy-assisted versus open surgery for colon cancer. *Ann Surg* 2008; 248: 1-7 [PMID: 18580199 DOI: 10.1097/SLA.0b013e31816a9d65]
 - 19 Buunen M, Veldkamp R, Hop WC, Kuhry E, Jeekel J, Haglind E, Pahlman L, Cuesta MA, Msika S, Morino M, Lacy A, Bonjer HJ. Survival after laparoscopic surgery versus open surgery for colon cancer: long-term outcome of a randomised clinical trial. *Lancet Oncol* 2009; 10: 44-52 [PMID: 19071061 DOI: 10.1016/S1470-2045(08)70310-3S1470-2045(08)70310-3]
 - 20 Guillou PJ, Quirke P, Thorpe H, Walker J, Jayne DG, Smith AM, Heath RM, Brown JM. Short-term endpoints of conventional versus laparoscopic-assisted surgery in patients with colorectal cancer (MRC CLASICC trial): multicentre, randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 365: 1718-1726 [PMID: 15894098 DOI: S0140-6736(05)66545-2]
 - 21 Hewett PJ, Allardyce RA, Bagshaw PF, Frampton CM, Frizelle FA, Rieger NA, Smith JS, Solomon MJ, Stephens JH, Stevenson AR. Short-term outcomes of the Australasian randomized clinical study comparing laparoscopic and conventional open surgical treatments for colon cancer: the ALCCaS trial. *Ann Surg* 2008; 248: 728-738 [PMID: 18948799 DOI: 10.1097/SLA.0b013e31818b759500000658-200811000-00007]
 - 22 Poston GJ, Tait D, O'Connell S, Bennett A, Berendse S. Diagnosis and management of colorectal cancer: summary of NICE guidance. *BMJ* 2011; 343: d6751 [PMID: 22074710 DOI: 10.1136/bmj.d6751bmj.d6751]
 - 23 Clinical Outcomes of Surgical Therapy Study Group. A comparison of laparoscopically assisted and open colectomy for colon cancer. *N Engl J Med* 2004; 350: 2050-2059 [PMID: 15141043]
 - 24 National Comprehensive Cancer Network. NCCN Guidelines for Colon and Rectal Cancer. Version 1 2006. Available from: <http://www.nccn.org/>
 - 25 Cunningham D, Atkin W, Lenz HJ, Lynch HT, Min-sky B, Nordlinger B, Starling N. Colorectal cancer. *Lancet* 2010; 375: 1030-1047 [PMID: 20304247 DOI: S0140-6736(10)60353-4]
 - 26 卿三华, 饶开运, 蒋会勇, StevanD.Wexner. 原发性结直肠癌解剖部位在美国白人与中国人之间分布趋势的比较. *中华胃肠外科杂志* 2002; 5: 123-125
 - 27 Sloothak DA, Geijssen DE, van Leersum NJ, Punt CJ, Buskens CJ, Bemelman WA, Tanis PJ. Optimal time interval between neoadjuvant chemoradiotherapy and surgery for rectal cancer. *Br J Surg* 2013; 100: 933-939 [PMID: 23536485 DOI: 10.1002/bjs.9112]
 - 28 Lim SB, Choi HS, Jeong SY, Kim DY, Jung KH, Hong YS, Chang HJ, Park JG. Optimal surgery time after preoperative chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancers. *Ann Surg* 2008; 248: 243-251 [PMID: 18650634 DOI: 10.1097/SLA.0b013e31817fc2a000000658-200808000-00014]
 - 29 汪建平. 中国《结直肠癌诊疗规范(2010版)》解读. *中华胃肠外科杂志* 2011; 14: 1-4
 - 30 Bujko K, Nowacki MP, Nasierowska-Guttmejer A, Michalski W, Bebenek M, Kryj M. Long-term results of a randomized trial comparing preoperative short-course radiotherapy with preoperative conventionally fractionated chemoradiation for rectal cancer. *Br J Surg* 2006; 93: 1215-1223 [PMID: 16983741 DOI: 10.1002/bjs.5506]
 - 31 Latkauskas T, Pauzas H, Gineikiene I, Janciauskiene R, Juozaityte E, Saladzinskas Z, Tamelis A, Pavalkis D. Initial results of a randomized controlled trial comparing clinical and pathological downstaging of rectal cancer after preoperative short-course radiotherapy or long-term chemoradiotherapy, both with delayed surgery. *Colorectal Dis* 2012; 14: 294-298 [PMID: 21899712 DOI: 10.1111/j.1463-1318.2011.02815.x]
 - 32 Siegel R, Burock S, Wernecke KD, Kretschmar A, Dietel M, Loy V, Koswig S, Budach V, Schlag PM. Preoperative short-course radiotherapy versus combined radiochemotherapy in locally advanced rectal cancer: a multi-centre prospectively randomised study of the Berlin Cancer Society. *BMC Cancer* 2009; 9: 50 [PMID: 19200365 DOI: 10.1186/1471-2407-9-501471-2407-9-50]
 - 33 Ceelen W, Fierens K, Van Nieuwenhove Y, Pattyn P. Preoperative chemoradiation versus radiation alone for stage II and III resectable rectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cancer* 2009; 124: 2966-2972 [PMID: 19253365 DOI: 10.1002/ijc.24247]
 - 34 Sargent DJ, Marsoni S, Monges G, Thibodeau SN, Labianca R, Hamilton SR, French AJ, Kabat B, Foster NR, Torri V, Ribic C, Grothey A, Moore M, Zaniboni A, Seitz JF, Sinicrope F, Gallinger S. Defective mismatch repair as a predictive marker for lack of efficacy of fluorouracil-based adjuvant therapy in colon cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28: 3219-3226 [PMID: 20498393 DOI: 10.1200/JCO.2009.27.1825JCO.2009.27.1825]
 - 35 Sinicrope FA, Foster NR, Thibodeau SN, Marsoni S, Monges G, Labianca R, Kim GP, Yothers G, Allegra C, Moore MJ, Gallinger S, Sargent DJ. DNA mismatch repair status and colon cancer recurrence and survival in clinical trials of 5-fluorouracil-based adjuvant therapy. *J Natl Cancer Inst* 2011; 103: 863-875 [PMID: 21597022 DOI: 10.1093/jnci/djr153djr153]
 - 36 Kim ST, Lee J, Park SH, Park JO, Lim HY, Kang WK, Kim JY, Kim YH, Chang DK, Rhee PL, Kim DS, Yun H, Cho YB, Kim HC, Yun SH, Lee WY, Chun HK, Park YS. Clinical impact of microsatellite instability in colon cancer following adjuvant FOLFOX therapy. *Cancer Chemother Pharmacol* 2010; 66: 659-667 [PMID: 20033812 DOI: 10.1007/s00280-009-1206-3]

应用要点

本文综述了CRC的NCCN、NICE指南和卫生部诊疗规范的异同点,为临床诊治提供重要参考,使得临床医师在具体工作中有章可循、有据可依。

■同行评价

本文总结了3个诊疗规范的不同,并说明各自的优点和我国自己的指南特点,具有一定指导意义。

- 37 National Institute for Health and Clinical Excellence. The diagnosis and management of colorectal cancer. (Clinical guideline 131) 2011. Available from: <http://www.nice.org.uk/CG131>
- 38 National Comprehensive Cancer Network. NCCN Guidelines for Colon and Rectal Cancer. Version 2 2009. Available from: <http://www.nccn.org/>
- 39 Maughan TS, Adams RA, Smith CG, Meade AM, Seymour MT, Wilson RH, Idziaszczyk S, Harris R, Fisher D, Kenny SL, Kay E, Mitchell JK, Madi A, Jasani B, James MD, Bridgewater J, Kennedy MJ, Claes B, Lambrechts D, Kaplan R, Cheadle JP. Addition of cetuximab to oxaliplatin-based first-line combination chemotherapy for treatment of advanced colorectal cancer: results of the randomised phase 3 MRC COIN trial. *Lancet* 2011; 377: 2103-2114 [PMID: 21641636 DOI: 10.1016/S0140-6736(11)60613-2]
- 40 Tveit KM, Guren T, Glimelius B, Pfeiffer P, Sorbye H, Pyrhonen S, Sigurdsson F, Kure E, Ikdahl T, Skovlund E, Fokstuen T, Hansen F, Hofslie E, Birkemeyer E, Johnsson A, Starkhammar H, Yilmaz MK, Keldsen N, Erdal AB, Dajani O, Dahl O, Christoffersen T. Phase III trial of cetuximab with continuous or intermittent fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (Nordic FLOX) versus FLOX alone in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: the NORDIC-VII study. *J Clin Oncol* 2012; 30: 1755-1762 [PMID: 22473155 DOI: 10.1200/JCO.2011.38.0915]
- 41 National Institute for Health and Clinical Excellence. Cetuximab for the first-line treatment of metastatic colorectal cancer. (Technology appraisal 176) 2009. Available from: <http://guidance.nice.org.uk/TA176>
- 42 Meads C, Round J, Tubeuf S, Moore D, Pennant M, Bayliss S. Cetuximab for the first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *Health Technol Assess* 2010; 14 Suppl 1: 1-8 [PMID: 20507797 DOI: 10.3310/hta14Suppl1/01]
- 43 Lièvre A, Bachet JB, Boige V, Cayre A, Le Corre D, Buc E, Ychou M, Bouché O, Landi B, Louvet C, André T, Bibeau F, Diebold MD, Rougier P, Ducreux M, Tomasic G, Emile JF, Penault-Llorca F, Laurent-Puig P. KRAS mutations as an independent prognostic factor in patients with advanced colorectal cancer treated with cetuximab. *J Clin Oncol* 2008; 26: 374-379 [PMID: 18202412 DOI: 10.1200/JCO.2007.12.590626/3/374]
- 44 De Roock W, Jonker DJ, Di Nicolantonio F, Sartore-Bianchi A, Tu D, Siena S, Lamba S, Arena S, Frattini M, Piesseaux H, Van Cutsem E, O'Callaghan CJ, Khambata-Ford S, Zalberg JR, Simes J, Karapetis CS, Bardelli A, Tejpar S. Association of KRAS p.G13D mutation with outcome in patients with chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer treated with cetuximab. *JAMA* 2010; 304: 1812-1820 [PMID: 20978259 DOI: 10.1001/jama.2010.1535304/16/1812]
- 45 Van Cutsem E, Köhne CH, Hitre E, Zaluski J, Chang Chien CR, Makhson A, D'Haens G, Pintér T, Lim R, Bodoky G, Roh JK, Folprecht G, Ruff P, Stroh C, Tejpar S, Schlichting M, Nippgen J, Rougier P. Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2009; 360: 1408-1417 [PMID: 19339720 DOI: 10.1056/NEJMoa0805019]
- 46 刘伟, 王丽, 余英豪, 王旭洲, 武一曼, 吴在增, 欧阳学农, 王烈. k-ras基因在中国结直肠癌患者中的突变状态. *世界华人消化杂志* 2011; 19: 1367-1374
- 47 Folprecht G, Grothey A, Alberts S, Raab HR, Köhne CH. Neoadjuvant treatment of unresectable colorectal liver metastases: correlation between tumour response and resection rates. *Ann Oncol* 2005; 16: 1311-1319 [PMID: 15870084 DOI: 10.1093/annonc/mdi246]
- 48 Cassidy J, Clarke S, Díaz-Rubio E, Scheithauer W, Figuer A, Wong R, Koski S, Lichinitser M, Yang TS, Rivera F, Couture F, Sirzén F, Saltz L. Randomized phase III study of capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil/folinic acid plus oxaliplatin as first-line therapy for metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26: 2006-2012 [PMID: 18421053 DOI: 10.1200/JCO.2007.14.989826/12/2006]
- 49 Porschen R, Arkenau HT, Kubicka S, Greil R, Seufferlein T, Freier W, Kretschmar A, Graeven U, Grothey A, Hinke A, Schmiegell W, Schmoll HJ. Phase III study of capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil and leucovorin plus oxaliplatin in metastatic colorectal cancer: a final report of the AIO Colorectal Study Group. *J Clin Oncol* 2007; 25: 4217-4223 [PMID: 17548840 DOI: 10.1200/JCO.2006.09.2684]
- 50 Cunningham D, Humblet Y, Siena S, Khayat D, Bleiberg H, Santoro A, Bets D, Mueser M, Harstrick A, Verslype C, Chau I, Van Cutsem E. Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004; 351: 337-345 [PMID: 15269313 DOI: 10.1056/NEJMoa033025351/4/337]

编辑 田滢 电编 闫晋利



RKIP过表达对肝星状细胞在细胞外基质上黏附的抑制

马俊骥, 赵慧, 姜慧卿

马俊骥, 赵慧, 姜慧卿, 河北医科大学第二医院消化内科, 河北省消化病实验室, 河北省消化病研究所 河北省石家庄市050000

马俊骥, 主治医师, 主要从事慢性肝病和消化系统肿瘤的研究。

国家自然科学基金资助项目, Nos. 81200311, 81170411

河北省自然科学基金资助项目, No. C2010000530

作者贡献分布: 此课题由马俊骥与姜慧卿共同设计; 研究过程由马俊骥与赵慧共同操作完成; 数据分析由马俊骥与赵慧完成; 本论文写作由马俊骥、赵慧及姜慧卿共同完成。

通讯作者: 姜慧卿, 教授, 主任医师, 050000, 河北省石家庄市新华区和平西路215号, 河北医科大学第二医院消化内科。

huiqingjiang@yahoo.com.cn

电话: 0311-66002955

收稿日期: 2013-03-10 修回日期: 2013-03-31

接受日期: 2013-04-12 在线出版日期: 2013-05-18

RKIP overexpression inhibits hepatic stellate cell adhesion to extracellular matrix

Jun-Ji Ma, Hui Zhao, Hui-Qing Jiang

Jun-Ji Ma, Hui Zhao, Hui-Qing Jiang, Department of Gastroenterology, the Second Hospital of Hebei Medical University; Hebei Key Laboratory of Gastroenterology; Hebei Institute of Gastroenterology, Shijiazhuang 050000, Hebei Province, China

Supported by: the National Natural Science Foundation of China, Nos. 81200311 and 81170411; and the National Natural Science Foundation of Hebei Province, No. C2010000530

Correspondence to: Hui-Qing Jiang, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, the Second Hospital of Hebei Medical University; Hebei Key Laboratory of Gastroenterology; Hebei Institute of Gastroenterology, 215 Heping West Road, Xinhua District, Shijiazhuang 050000, Hebei Province, China. huiqingjiang@yahoo.com.cn
Received: 2013-03-10 Revised: 2013-03-31
Accepted: 2013-04-12 Published online: 2013-05-18

Abstract

AIM: To investigate the role of Raf kinase inhibitor protein (RKIP) in the adhesion of hepatic stellate cells (HSCs) to extracellular matrix (ECM).

METHODS: HSCs (LX-2 cell line) were cultured and infected with an adenovirus vector carrying RKIP (RKIP-AD) or the control adenovirus vector (GFP-AD). Green fluorescence was detected under an inverted fluorescence microscope to assess the infection efficiency. The number of virus particles required was calculated as the cell count \times multiplicity of infection (MOI). RKIP

protein expression was investigated by Western blot. Infected cells were adjusted to a density of 1×10^5 cells/mL, plated in dishes cultured with matrigel, type I collagen, and fibronectin. LX-2 cells were cultured for 1 h in a humidified atmosphere of 5% CO₂ and 95% air at 37 °C. The cells were fixed in 4% paraformaldehyde and stained with crystal violet. Cells in each field were viewed under light microscopy and positively stained cells were counted.

RESULTS: The infection efficiency of RKIP-AD or GFP-AD reached 80%-90%. Adenovirus-mediated gene transfection at a MOI of 5 was employed for subsequent experiments. In the RKIP-AD group, RKIP expression was significantly higher than that in the control group (3.47 ± 0.02 vs 1.74 ± 0.13 , $P < 0.05$). RKIP overexpression reduced the number of HSC adhered to matrigel (80 ± 14 vs 152 ± 4 , $P < 0.05$), type I collagen (70 ± 13 vs 138 ± 36 , $P < 0.05$) and fibronectin (133 ± 27 vs 276 ± 106 , $P < 0.05$) compared to the control group.

CONCLUSION: RKIP overexpression inhibits HSC adhesion to ECM.

© 2013 Baishideng. All rights reserved.

Key Words: Hepatic fibrosis; Hepatic stellate cells; Raf kinase inhibitor protein; Extracellular matrix; Adhesion

Ma JJ, Zhao H, Jiang HQ. RKIP overexpression inhibits hepatic stellate cell adhesion to extracellular matrix. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2013; 21(14): 1303-1308 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/1303.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i14.1303>

摘要

目的: 通过Raf激酶抑制蛋白(Raf kinase inhibitor protein, RKIP)过表达腺病毒感染肝星状细胞(hepatic stellate cells, HSC), 模拟肝纤维化病理状态下细胞外基质(extracellular matrix, ECM)成分的改变, 探讨RKIP对HSC黏附功能的影响。

方法: 实验共分两组, 分别是RKIP过表达组

■背景资料

肝纤维化是各种不同致病因子引起慢性肝病进而发展为肝硬化的共同病理改变, 即肝脏细胞外基质(extracellular matrix, ECM)过度合成与异常沉积, 引起慢性肝损伤的常见原因包括病毒性肝炎、酒精性脂肪肝、非酒精性脂肪肝、药物损伤、自身免疫性肝炎和原发性胆汁性肝硬化等。

■同行评议者

李涛, 副主任医师, 北京大学人民医院肝胆外科

■研究前沿

肝星状细胞(hepatic stellate cell, HSC)在正常肝脏占肝脏细胞数量的5%-10%,定居在Disse间隙, HSC在肝损伤后活化形成成纤维样细胞,是合成ECM和参与纤维化过程最主要的细胞成分,他的激活是肝纤维化发生的中心环节. HSC增殖、凋亡、黏附和迁移等生物活性的研究是此研究领域的热点和重点.

(RKIP-AD)和阴性对照组(GFP-AD). 首先确定细胞感染病毒的最适感染强度(multiplicity of infection, MOI)值,在倒置荧光显微镜下观察细胞状态,计数细胞荧光数,筛选出最适MOI值. Western blot方法确定病毒感染后验证外源RKIP在细胞内表达情况. 已干预好的细胞稀释成 $1.0 \times 10^5/\text{mL}$ 的浓度种在盖玻片和已准备好的由matrigel、I型胶原及纤维连接蛋白包被的24孔板中, 37°C 培养1 h后,甲醛固定,结晶紫染色. $200\times$ 纤维镜下观察并计数黏附的细胞数,资料数据以 $\text{mean} \pm \text{SD}$ 表示,采用 t 检验进行统计分析.

结果:人源HSC细胞株LX-2的腺病毒载体感染率可达到80%-90%,适宜的MOI值为5. RKIP过表达组较对照组蛋白表达增多(3.47 ± 0.02 vs 1.74 ± 0.13 , $P < 0.05$). 与GFP-AD对照组相比, RKIP在HSC的过表达抑制细胞在matrigel上的黏附(80 ± 14 vs 152 ± 42 , $P < 0.05$). 与GFP-AD对照组相比, RKIP在HSC的过表达抑制细胞在I型胶原上的黏附(70 ± 13 vs 138 ± 36 , $P < 0.05$). 与GFP-AD对照组相比, RKIP在HSC的过表达抑制细胞在纤维连接蛋白上的黏附(133 ± 27 vs 276 ± 106 , $P < 0.05$).

结论:体外过表达RKIP可以抑制HSC在胶原基质上的黏附.

© 2013年版权归Baishideng所有.

关键词:肝纤维化;肝星状细胞;Raf激酶抑制蛋白;细胞外基质;黏附

核心提示:慢性损伤伴随着肝细胞再生及基质重塑, Raf激酶抑制蛋白(Raf kinase inhibitor protein, RKIP)可以明显减少肝星状细胞(hepatic stellate cells, HSC)在细胞外基质matrigel、I型胶原和纤维连接蛋白上黏附的细胞数. RKIP过表达后HSC在与细胞外基质黏附能力下降伴其迁移能力增加,因此慢性肝损伤的部位可以有大量HSC聚集.

马俊骥, 赵慧, 姜慧卿. RKIP过表达对肝星状细胞在细胞外基质上黏附的抑制. 世界华人消化杂志 2013; 21(14): 1303-1308
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/1303.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i14.1303>

0 引言

肝纤维化是各种不同致病因子引起慢性肝病进而发展为肝硬化的共同病理改变,即肝脏细胞外基质(extracellular matrix, ECM)过度合成与异常沉积^[1]. 病毒性肝炎、酒精性脂肪肝、非酒精性脂肪肝、药物损伤、自身免疫性肝炎和原发

性胆汁性肝硬化等是引起肝损伤常见原因^[2]. 肝星状细胞(hepatic stellate cells, HSC)在正常肝脏占肝脏细胞数量的5%-10%,定居在Disse间隙, HSC在肝损伤后活化形成成纤维样细胞,是合成ECM和参与纤维化过程最主要的细胞成分,他的激活是肝纤维化发生的中心环节^[3,4]. 我们前期研究发现Raf激酶抑制蛋白(Raf kinase inhibitor protein, RKIP)在肝脏纤维化组织表达下降,随着HSC的活化RKIP表达也明显降低, RKIP可以促进HSC迁移^[5,6]. 迁移能力与细胞的黏附力是有关的, RKIP究竟在HSC与ECM间黏附过程中起着什么样的作用,目前尚不清楚.

1 材料和方法

1.1 材料 HSC细胞株人LX-2经美国Friedman教授授权由美国Mount Sinai医科大学惠赠. RKIP-AD为携带RKIP基因并表达绿色荧光蛋白(green fluorescent protein, GFP)的重组腺病毒, GFP-AD是仅表达GFP的腺病毒RKIP-AD作为对照.

1.2 方法

1.2.1 细胞培养和病毒感染分组:将保存于液氮中的LX-2细胞株取出,立即 37°C 水浴复苏,于超净工作台加2 mL的0%DMEM培养基,1200 g离心5 min,以10%FBS、100 IU/mL青霉素、100 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 链霉素、4 mmol/L谷氨酰胺及1 mol/L HEPES的DMEM培养基稀释成 $1 \times 10^6/\text{mL}$ 的浓度接种于75 cm^2 培养瓶中, 37°C 、5% CO_2 条件的培养箱中培养. 当生长至致密单层时,用0.25%胰蛋白酶消化,以1:4传代,24 h换液1次,72 h再次培养传代. 病毒感染HSC的分组: (1)RKIP-AD重组腺病毒组,在HSC内表达外源RKIP和GFP基因; (2)GFP-AD对照组,在HSC内表达外源GFP基因. 将LX-2细胞以每孔3000个接种于96孔板中,但细胞生长至90%左右时, RKIP-AD重组腺病毒或者GFP-AD腺病毒按最适感染强度(multiplicity of infection, MOI)值分别为5、10、15、20来干预细胞,每种MOI设10个复孔,分别于12、24、48 h于荧光显微镜下观察细胞状态,并计数荧光数.

1.2.2 Western blot:取腺病毒干预的LX-2细胞,弃去上清,冰冷的PBS漂洗两遍,加入1 mL PBS液,细胞刮刀将细胞刮下,移入Eppendorf管中, 4°C 3000 g离心10 min. 弃上清,加入150 μL 改良的RIPA裂解缓冲液,微型混合器上充分振荡,冰上静置裂解30 min, 4°C 10000 g离心10 min,取上清用Bradford法测总蛋白含量. 按每孔80 μg 计

算样品的上样量, 将蛋白样品与上样缓冲液以4:1的比例混匀, 煮沸5 min加在上样孔中, 进行十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳(SDS-PAGE), 分离胶的浓度为12%. 用0.22 μm PVDF膜进行冰浴转膜, 取出膜用5%脱脂奶粉在室温下封闭4 h. 4 $^{\circ}\text{C}$ 下一抗封闭过夜. 二抗室温封闭2 h. 在暗室中滴加ECL试剂反应3 min, 曝光、显影和定影. 显影条带经香港基因公司G: BOX凝胶成像分析仪采集后, 用美国NIH ImageJ 1.38软件进行定量分析. RKIP以GAPDH作为内参照, 结果以目的条带和内参照的光密度百分比来表示.

1.2.3 黏附试验: (1)matrigel的配制: 用无 Ca^{2+} 、 Mg^{2+} 的0%DMEM稀释为50 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 备用, 冰上操作; (2) I型胶原的配制: 用无菌10 \times PBS、 dH_2O 和1N NaOH稀释成50 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 冰上操作; (3)纤维连接蛋白: 用无血清、 Ca^{2+} 、 Mg^{2+} 的0%DMEM稀释为50 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 备用, 冰上操作; (4)包被孔板: 在超净工作台上, 取配置好的基质胶以200 $\mu\text{L}/\text{孔}$ 均匀平铺于24板内, 每组设3个复孔, 置于4 $^{\circ}\text{C}$ 冰箱中过夜. 之后用无菌PBS洗去多余的基质胶, 每孔加入0.5%的BSA 200 μL 室温孵育30 min, 无菌PBS漂洗3遍备用; (5)将RKIP-AD重组腺病毒或者GFP-AD腺病毒感染的细胞从培养箱中取出, 弃上清, 以0.25%的胰蛋白酶消化至细胞松散后, 弃去消化液, 加入3 mL的0%DMEM培养基, 制成单细胞悬液计数后稀释成 $1 \times 10^5/\text{mL}$ 的浓度. 将细胞悬液接种在包被好的24孔板内, 每孔接种1 mL, 置于37 $^{\circ}\text{C}$ 、5% CO_2 培养箱中孵育1 h后取出培养板, 吸去上清, 无菌PBS洗去未黏附的细胞, 4%多聚甲醛固定30 min, PBS漂洗后, 结晶紫染色15 min, 在200倍显微镜下随机选取12个不同视野计数细胞数, 并采集图片.

统计学处理 计量资料数据均以 $\text{mean} \pm \text{SD}$ 表示, 用SPSS13.0软件进行统计分析, 两组间均数差异性比较采用 t 检验, $P < 0.05$ 具有统计学意义.

2 结果

2.1 病毒感染HSC后Western blot鉴定结果 LX-2感染腺病毒12 h后, 荧光显微镜下观察含荧光的细胞数较少. 24 h后MOI值为20的感染细胞几乎全部死亡, 胞体碎裂, MOI值为15的感染细胞折光性较差, 胞质减少, 胞核固缩, 少数细胞碎裂. 48 h后MOI值为10的细胞状态也较差, MOI值为5的细胞折光性强, 胞质饱满, 核质清晰, 计数荧光个数, 荧光感染率在80%-90%左右. 故适宜的

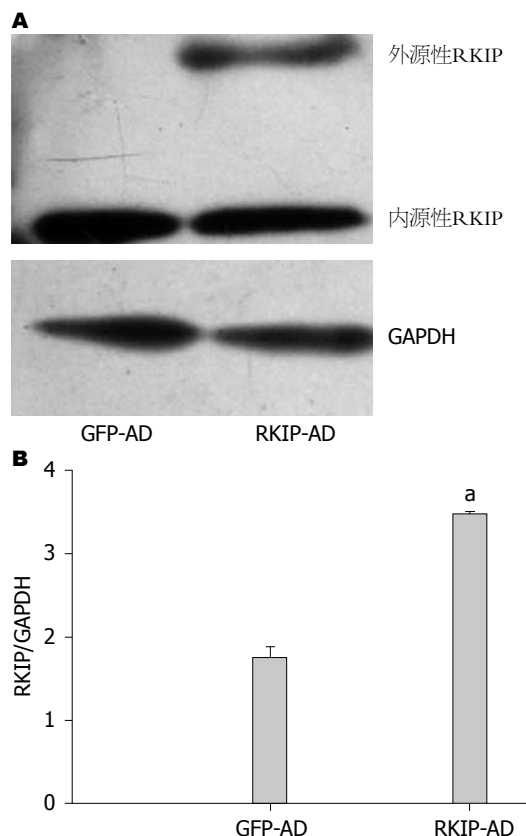


图1 RKIP过表达腺病毒感染HSC后的Western blot结果. RKIP-AD腺病毒在感染HSC后出现一条外源性RKIP条带, RKIP以GAPDH作为内参照, 结果以目的条带和内参照的光密度百分比来表示. 过表达组(RKIP-AD)较对照组(GFP-AD)RKIP蛋白表达量明显增多, $^*P < 0.05$ vs GFP-AD组. RKIP: Raf激酶抑制蛋白; GFP: 绿色荧光蛋白.

MOI值为5, 感染时间为48 h. 与GFP-AD组相比, RKIP-AD组在49 kDa出现一条外源性RKIP条带, 过表达组较对照组RKIP蛋白表达量明显增多(3.47 ± 0.02 vs 1.74 ± 0.13 , $P < 0.05$)(图1).

2.2 RKIP减少HSC在matrigel上的黏附 matrigel基质胶是一种可溶性基底膜基质, 在matrigel上培养的细胞有着类似体内环境的良好分化表现, RKIP过表达组和对照组相比, 并没有明显的影响细胞的伸展. 但是与GFP-AD组相比, RKIP-AD感染的LX-2细胞在matrigel上黏附的细胞数明显减少(80 ± 14 vs 152 ± 42 , $P < 0.05$)(图2).

2.3 RKIP减少HSC在I型胶原上的黏附 I型胶原是在肝纤维化时增多最明显的胶原, 属于纤维胶原, 原纤维排列成粗大的束状, 抗张能力强, 与GFP-AD组相比, RKIP-AD感染的LX-2细胞在I型胶原上黏附的细胞数明显减少(70 ± 13 vs 138 ± 36 , $P < 0.05$)(图3).

2.4 RKIP减少HSC在纤维连接蛋白上的黏附 肝窦状腺内皮细胞生成的纤维连接蛋白薄片早期变化能够激活HSC, 本研究显示GFP-AD感染的

■ 相关报道

Raf激酶抑制蛋白(Raf kinase inhibitor protein, RKIP)在肝脏纤维化组织表达下降, 随着HSC的活化RKIP表达也明显降低, RKIP可以促进HSC迁移. RKIP可以干扰Raf-1的激活, 进而负向调节Raf/MEK/ERK信号通路, 还可以通过G蛋白偶联受体(G protein-coupled receptor, GPCR)介导的信号通路及核因子 κB (nuclear factor κB , NF- κB)信号通路来发挥其调节作用.

■创新盘点

本文通过RKIP过表达腺病毒感染肝星状细胞细胞株LX-2, 同时用matrigel、I型胶原和纤维连接蛋白模拟肝纤维化病理状态下ECM成分的改变, 研究发现体外过表达RKIP可以抑制HSC在胶原基质上的黏附功能。

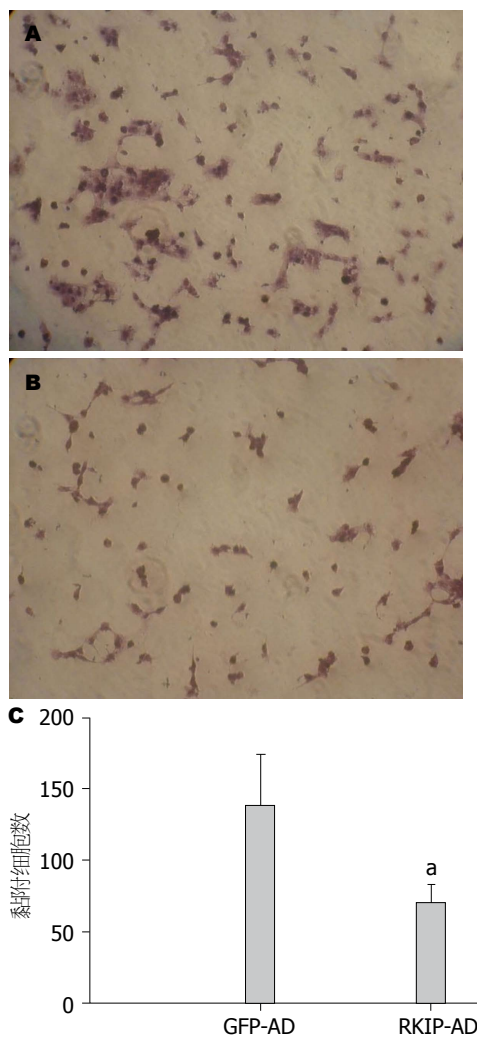


图2 肝星状细胞与matrigel基质胶的黏附。A: 与GFP-AD组; B: RKIP-AD组; C: 两组黏附细胞数比较RKIP-AD组黏附细胞数减少, $P < 0.05$, RKIP-AD组 vs GFP-AD组。RKIP: Raf激酶抑制蛋白; GFP: 绿色荧光蛋白。

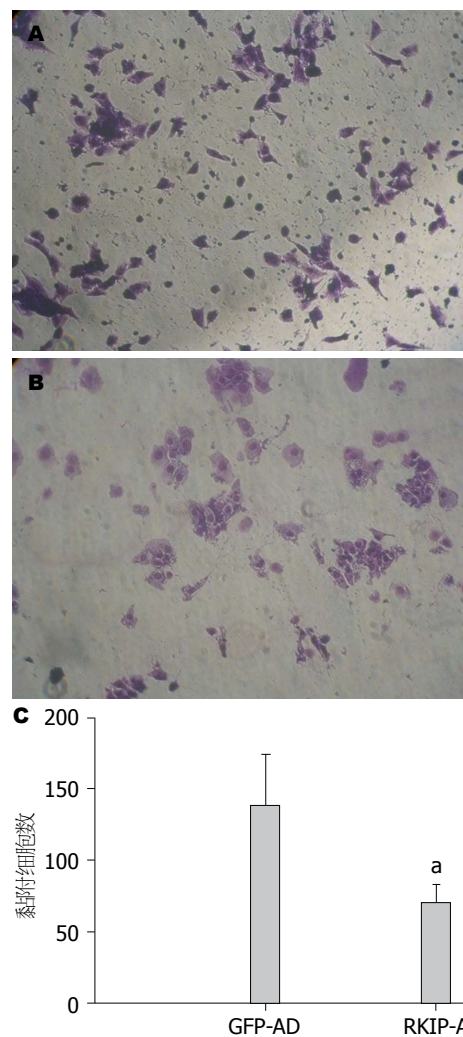


图3 肝星状细胞与I型胶原的黏附。A: 与GFP-AD组; B: RKIP-AD组; C: 两组黏附细胞数比较RKIP-AD组黏附细胞数减少, $P < 0.05$ vs GFP-AD组。RKIP: Raf激酶抑制蛋白; GFP: 绿色荧光蛋白。

LX-2细胞在纤维连接蛋白上黏附后细胞伸展性较好, RKIP-AD感染的LX-2细胞在纤维连接蛋白上黏附的细胞形态多为圆形。与GFP-AD组相比, RKIP-AD组黏附的细胞数明显减少(133 ± 27 vs 276 ± 106 , $P < 0.05$)(图4)。

3 讨论

肝纤维化是很多慢性肝病发展至肝硬化乃至肝癌的必经阶段, 因而肝纤维化的逆转一直是科学研究的永恒主题和终极目标。20世纪前期认为硬化不是慢性过程, 而是疾病最终结果, 这无疑忽视了伴随慢性损伤而发生的肝细胞再生及基质重塑这一过程。到1970年, Popper等^[7]强调了酶学过程在纤维化逆转中的重要性, 使人们认识到由于慢性肝损伤而产生的纤维瘢痕是可以被吸收的。到1979年, Pérez-Tamayo^[8]在强有力的

实验证据和临床证据支持下提出了肝纤维化是可逆转的。细胞外基质与HSC相互作用的研究将为逆转肝纤维化提供理论依据。

在研究HSC黏附功能时就不得不考虑ECM的影响。肝纤维化特征性病理改变即是肝脏内ECM异常沉积^[9]。ECM主要包括胶原、非胶原糖蛋白和蛋白多糖。在肝纤维化形成过程中, 已发现非胶原糖蛋白如纤维连接蛋白、层黏连蛋白、腱生蛋白、分层蛋白、巢蛋白和透明质酸表达增加, 而一些蛋白多糖成分如肝素、皮肤素、硫酸软骨素、基底膜蛋白多糖、核心蛋白多糖等过度沉积; 而与肝纤维化关系最密切的是I型的沉积, 随着肝纤维化的发生, I型胶原从基因表达和蛋白水平上都明显增加^[10]。肝窦状腺内皮细胞和HSC拥有共同的胚胎起源, 由肝窦状腺内皮细胞生成的纤维连接蛋白薄片早期变

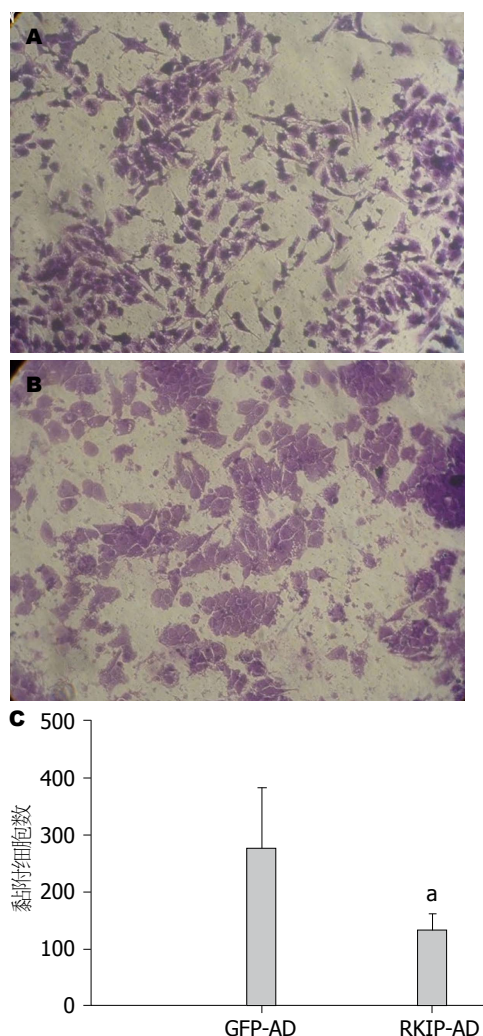


图4 肝星状细胞与纤维连接蛋白的黏附. A: 与GFP-AD组; B: RKIP-AD组; C: 两组黏附细胞数比较RKIP-AD组黏附细胞数减少, $P < 0.05$ vs GFP-AD组. RKIP: Raf激酶抑制蛋白; GFP: 绿色荧光蛋白.

化能够激活HSC^[11]. 细胞外基质过度沉积导致肝脏正常组织结构和功能破坏, 最终导致病理性的异常改变. 在本实验过程中matrigel基质胶用来模拟ECM, I型胶原和纤维连接蛋白作为两个代表性的基质组分.

我们前期利用BDL肝纤维化动物模型和HSC体外培养, 采用Western blot方法研究发现, 作为Raf-1/MEK/ERK1,2信号通路的重要调节分子, RKIP在肝脏纤维化组织表达下降, 随着HSC的活化, RKIP的表达也明显降低. 我们用MTT、transwell和伤口愈合实验方法证明, RKIP可以抑制HSC细胞增殖, 但却促进其迁移^[5,6]. 在本次研究中通过RKIP过表达腺病毒载体感染HSC, 感染效率高, 表达稳定. 我们发现RKIP可以明显减少HSC在细胞外基质上的黏附数, 这可能是因为RKIP过表达后HSC与ECM及其相

应组分胶原I和纤维连接蛋白之间的连接能力而产生的效应. 也有可能是因为RKIP通过调节Raf-1/MEK/ERK和核因子 κ B(nuclear factor κ B, NF- κ B)等信号通路进而影响了基质代谢相关酶产生的作用. RKIP的分子量为23 kDa, 具有与磷脂酰乙醇胺结合的特性^[12]. 1999年Yeung等^[13]利用酵母双杂交法研究发现RKIP可以干扰Raf-1的激活, 进而负向调节Raf/MEK/ERK信号通路. 后续又有大量研究法现RKIP还可以通过G蛋白偶联受体(G protein-coupled receptor, GPCR)介导的信号通路及NF- κ B信号通路来发挥其调节作用^[14]. 2009年, Dangi-Garimella等^[15]又研究发现, RKIP的调节细胞迁移的功能与Let-7有关. 因此结合前期的研究结果, 我们推断RKIP作为多条信号通路调节因子, 在调节HSC迁移黏附过程中也发挥特有的功效.

总之, 我们认为RKIP在肝纤维化形成过程中可以抑制HSC在细胞外基质上的黏附功能. HSC在与细胞外基质黏附能力下降的同时其迁移能力可以相应增加, 此有利于大量HSC在慢性肝损伤部位的迁移、黏附和聚集, 因而RKIP对HSC黏附能力影响的研究可以为阐述肝纤维化形成机制提供新的理论依据, 从而指导肝纤维化的防治工作.

4 参考文献

- Friedman SL. Mechanisms of hepatic fibrogenesis. *Gastroenterology* 2008; 134: 1655-1669 [PMID: 18471545 DOI: 10.1053/j.gastro.2008.03.003]
- Wells RG. The role of matrix stiffness in regulating cell behavior. *Hepatology* 2008; 47: 1394-1400 [PMID: 18307210 DOI: 10.1002/hep.22193]
- Olsen AL, Bloomer SA, Chan EP, Gaça MD, Georges PC, Sackey B, Uemura M, Janmey PA, Wells RG. Hepatic stellate cells require a stiff environment for myofibroblastic differentiation. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2011; 301: G110-G118 [PMID: 21527725 DOI: 10.1152/ajpgi.00412.2010]
- 马俊骥, 时军利, 赵慧, 程丽娟, 姜慧卿. 大鼠原代肝星状细胞的分离方法研究. *河北医科大学学报* 2012; 33: 1-3
- 马俊骥, 姜慧卿, 李芳芳, 崔东来, 刘丽, 扈彩霞, 张杰英. RKIP在胆总管结扎肝纤维化大鼠肝脏组织的表达. *中国老年学杂志* 2008; 28: 1998-2000
- Ma J, Li F, Liu L, Cui D, Wu X, Jiang X, Jiang H. Raf kinase inhibitor protein inhibits cell proliferation but promotes cell migration in rat hepatic stellate cells. *Liver Int* 2009; 29: 567-574 [PMID: 19323783 DOI: 10.1111/j.1478-3231.2009.01981.x]
- Popper H, Uenfriend S. Hepatic fibrosis. Correlation of biochemical and morphologic investigations. *Am J Med* 1970; 49: 707-721 [PMID: 4924592]
- Pérez-Tamayo R. Cirrhosis of the liver: a reversible disease? *Pathol Annu* 1979; 14: 183-213 [PMID: 232753]

■应用要点

结合前期RKIP对HSC迁移功能的影响研究, 我们认为HSC在与细胞外基质黏附能力下降的同时其迁移能力可以相应增加, 此有利于大量HSC在慢性肝损伤部位的迁移、黏附和聚集, 因而RKIP对HSC黏附能力影响的研究可以为阐述肝纤维化形成机制提供新的理论依据, 从而指导肝纤维化的防治工作.

■同行评价

本文设计合理, 方法可行, 结果可信, 讨论恰当, 统计学方法正确, 学术价值较高。

- 9 Tarrats N, Moles A, Morales A, García-Ruiz C, Fernández-Checa JC, Mari M. Critical role of tumor necrosis factor receptor 1, but not 2, in hepatic stellate cell proliferation, extracellular matrix remodeling, and liver fibrogenesis. *Hepatology* 2011; 54: 319-327 [PMID: 21523796 DOI: 10.1002/hep.24388]
- 10 Dooley S, ten Dijke P. TGF- β in progression of liver disease. *Cell Tissue Res* 2012; 347: 245-256 [PMID: 22006249 DOI: 10.1007/s00441-011-1246-y]
- 11 Jarnagin WR, Rockey DC, Koteliensky VE, Wang SS, Bissell DM. Expression of variant fibronectins in wound healing: cellular source and biological activity of the EIIIA segment in rat hepatic fibrogenesis. *J Cell Biol* 1994; 127: 2037-2048 [PMID: 7806580 DOI: 10.1083/jcb.127.6.2037]
- 12 Bernier I, Tresca JP, Jollès P. Ligand-binding studies with a 23 kDa protein purified from bovine brain cytosol. *Biochim Biophys Acta* 1986; 871: 19-23 [PMID: 2938633 DOI: 10.1016/0167-4838(86)90128-7]
- 13 Yeung K, Seitz T, Li S, Janosch P, McFerran B, Kaiser C, Fee F, Katsanakis KD, Rose DW, Mischak H, Sedivy JM, Kolch W. Suppression of Raf-1 kinase activity and MAP kinase signalling by RKIP. *Nature* 1999; 401: 173-177 [PMID: 10490027 DOI: 10.1038/43686]
- 14 Klysik J, Theroux SJ, Sedivy JM, Moffit JS, Boekelheide K. Signaling crossroads: the function of Raf kinase inhibitory protein in cancer, the central nervous system and reproduction. *Cell Signal* 2008; 20: 1-9 [PMID: 17706925 DOI: 10.1016/j.cellsig.2007.07.003]
- 15 Dangi-Garimella S, Yun J, Eves EM, Newman M, Erkland SJ, Hammond SM, Minn AJ, Rosner MR. Raf kinase inhibitory protein suppresses a metastasis signalling cascade involving LIN28 and let-7. *EMBO J* 2009; 28: 347-358 [PMID: 19153603 DOI: 10.1038/emboj.2008.294]

编辑 田滢 电编 闫晋利



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)。

p38 MAPK介导的血管紧张素 II 的促肝星状细胞增殖作用

崔巍, 邵臻, 傅宝玉

崔巍, 邵臻, 中国医科大学附属第一医院传染科 辽宁省沈阳市 110001

傅宝玉, 中国医科大学附属第一医院消化内科 辽宁省沈阳市 110001

傅宝玉, 教授, 主要从事酒精性肝硬化发病机制的研究和治疗工作。

作者贡献分布: 此课题由崔巍在傅宝玉教授指导下设计; 研究内容中Western blot部分由邵臻完成; 其余内容由崔巍完成。

通讯作者: 崔巍, 副教授, 110001, 辽宁省沈阳市和平区南京街155号, 中国医科大学附属第一医院传染科。weicuisy@tom.com
电话: 024-83282068

收稿日期: 2013-02-27 修回日期: 2013-03-29

接受日期: 2013-04-12 在线出版日期: 2013-05-18

p38 MAPK-mediated proliferation-promoting effect of angiotensin II on hepatic stellate cells

Wei Cui, Zhen Shao, Bao-Yu Fu

Wei Cui, Zhen Shao, Department of Infectious Diseases, the First Hospital of China Medical University, Shenyang 110001, Liaoning Province, China

Bao-Yu Fu, Department of Digestive Diseases, the First Hospital of China Medical University, Shenyang 110001, Liaoning Province, China

Correspondence to: Wei Cui, Associate Professor, Department of Infectious Diseases, the First Hospital of China Medical University, 155 Nanjing Street, Heping District, Shenyang 110001, Liaoning Province, China. weicuisy@tom.com

Received: 2013-02-27 Revised: 2013-03-29

Accepted: 2013-04-12 Published online: 2013-05-18

Abstract

AIM: To elucidate the signal transduction mechanism by which angiotensin II promotes the proliferation of hepatic stellate cells (HSCs).

METHODS: The influence of angiotensin II on p38 MAPK expression in primarily cultured HSCs was detected by Western blot. The p38 MAPK inhibitor SB203580 was incubated with HSCs to observe its effect on angiotensin II-induced transforming growth factor- β (TGF- β) secretion and collagen I and IV expression.

RESULTS: Western blot analysis showed that, compared to the normal saline group, treatment with angiotensin II (10^{-8} , 10^{-7} , 10^{-6} mol/L) for

24 h significantly induced p38 MAPK expression (0.45 ± 0.052 , 0.61 ± 0.026 , 0.87 ± 0.032 vs 0.27 ± 0.020 , all $P < 0.0005$). Compared to the normal saline group, treatment with angiotensin II (10^{-6} mol/L) for 24 h significantly induced HSC proliferation (0.1073 ± 0.0093 vs 0.5233 ± 0.0240 , $P < 0.0005$), promoted secretion of TGF- $\beta 1$ (10.6 ng/mL ± 0.98 ng/mL vs 100.8 ng/mL ± 3.67 ng/mL, $P < 0.0005$), and increased the expression of collagen $\alpha 1(I)$ and $\alpha 1(IV)$ (1.13 ± 0.053 vs 3.74 ± 0.047 ; 1.35 ± 0.035 vs 4.07 ± 0.072 ; both $P < 0.0005$). Pre-treatment with SB203580 significantly attenuated the effect of angiotensin II on the above parameters in HSCs (0.2033 ± 0.0176 vs 0.5233 ± 0.0240 ; 21.07 ng/mL ± 2.08 ng/mL vs 100.8 ng/mL ± 3.67 ng/mL; 1.16 ± 0.024 vs 3.74 ± 0.047 ; 1.56 ± 0.075 vs 4.07 ± 0.072 , all $P < 0.0005$).

CONCLUSION: Angiotensin II induces HSC proliferation and increases expression of TGF- $\beta 1$ via the p38 MAPK pathway.

© 2013 Baishideng. All rights reserved.

Key Words: Angiotensin II; p38 MAPK; Hepatic stellate cells; Liver fibrosis

Cui W, Shao Z, Fu BY. p38 MAPK-mediated proliferation-promoting effect of angiotensin II on hepatic stellate cells. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2013; 21(14): 1309-1314
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/1309.asp>
DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i14.1309>

摘要

目的: 探讨血管紧张素 II (angiotensin II, Ang II) 促进肝星状细胞(hepatic stellate cell, HSC)增殖的相关信号机制。

方法: 原代培养HSC, 应用Western blot检测血管紧张素 II 对HSC p38丝裂原活化蛋白激酶(p38 mitogen-activated protein kinases, p38 MAPK)表达的影响。并应用p38 MAPK抑制剂SB203580与HSC共培养, 观察p38 MAPK抑制剂对血管紧张素 II 促进HSC分泌转化生长因子- $\beta 1$ (transforming growth factor- $\beta 1$, TGF- $\beta 1$)以及增加 $\alpha 1(I)$ 、 $\alpha 1(IV)$ 型胶原(Col)表达的影响。

■背景资料

肝星状细胞活化(hepatic stellate cell, HSC)是肝纤维化形成的中心环节。多种细胞因子参与HSC活化及增殖调节。近年研究证实血管紧张素 II (angiotensin II, Ang II) 作为一种强烈的促有丝分裂原, 也能够刺激HSC的活化与增殖, 但是具体的作用机制尚不十分清楚。

■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, 北京军区总医院全军肝病中心

■研发前沿

关于Ang II调控HSC增殖的热点主要集中在相应的信号通路研究,尤其是近年来提出了ACE-Ang II-AT1R受体轴与ACE2-Ang(1-7)-Mas受体轴相互拮抗学说。有哪些信号途径参与了Ang II的促纤维化作用,临床应用Ang II及其相关信号分子拮抗剂是否能够阻断肝纤维化的发生,是目前亟待解决的问题。

结果: Western blot结果显示不同浓度的Ang II (10^{-8} 、 10^{-7} 、 10^{-6} mol/L)作用24 h后, HSC p38 MAPK的相对含量明显增高(0.45 ± 0.052 , 0.61 ± 0.026 , 0.87 ± 0.032), 与正常对照组(0.27 ± 0.020)相比具有统计学差异($P < 0.0005$)。与正常对照组相比, 10^{-6} mol/L Ang II作用24 h后能够明显促进HSC增殖(0.1073 ± 0.0093 vs 0.5233 ± 0.0240 , $P < 0.0005$); 促进TGF- β 1分泌(10.6 ng/mL ± 0.98 ng/mL vs 100.8 ng/mL ± 3.67 ng/mL, $P < 0.0005$); 促进 α 1(I)、 α 1(IV)Col mRNA表达(1.13 ± 0.053 vs 3.74 ± 0.047 ; 1.35 ± 0.035 vs 4.07 ± 0.072 , $P < 0.0005$)。但当加入SB203580预先阻断p38 MAPK活性后, Ang II引起的上述作用明显减弱(0.2033 ± 0.0176 vs 0.5233 ± 0.0240 ; 21.07 ng/mL ± 2.08 ng/mL vs 100.8 ng/mL ± 3.67 ng/mL; 1.16 ± 0.024 vs 3.74 ± 0.047 ; 1.56 ± 0.075 vs 4.07 ± 0.072 , $P < 0.0005$)。

结论: Ang II通过p38 MAPK通路促进HSC增殖和TGF- β 1分泌。

© 2013年版权归Baishideng所有。

关键词: 血管紧张素 II; p38丝裂原活化蛋白激酶; 肝星状细胞; 肝纤维化

核心提示: 血管紧张素 II (angiotensin II, Ang II)能够促进肝星状细胞(hepatic stellate cell)增殖, 增加转化生长因子- β 1(transforming growth factor- β 1)以及 α 1(I)、 α 1(IV)型胶原表达。p38丝裂原活化蛋白激酶(p38 mitogen-activated protein kinases, p38 MAPK)抑制剂SB203580能够拮抗Ang II的上述作用, 提示p38 MAPK通路是Ang II促进肝纤维化发生的重要信号传导通路。

崔巍, 邵臻, 傅宝玉. p38 MAPK介导血管紧张素 II 的促肝星状细胞增殖作用. 世界华人消化杂志 2013; 21(14): 1309-1314
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/1309.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v21.i14.1309>

0 引言

肝星状细胞(hepatic stellate cell, HSC)的活化和增殖是肝纤维化形成的关键环节。目前研究已证实, 血管紧张素 II (angiotensin II, Ang II)能够刺激HSC活化、增殖, 促进胶原合成, 并且这一作用与转化生长因子- β 1(transforming growth factor- β 1, TGF- β 1)密切相关^[1-3], 但是具体的作用机制尚不十分清楚。Ang II若想发挥作用, 必须首先与HSC膜上的相应受体结合。Ang II的受体主要有AT1R、AT2R2种亚型, 现有研究表明AT1R是介导Ang II调控HSC功能的主要受体^[4]。

近年来对AT1R介导的信号途径有了一些新的认识, 丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)途径可能发挥重要作用^[5]。为了明确Ang II调控HSC功能的受体后信号机制, 我们检测了Ang II对HSC细胞内TGF- β 1、p38 MAPK表达的影响, 并应用p38 MAPK抑制剂进一步明确该信号通路在Ang II调控HSC功能中的作用。

1 材料和方法

1.1 材料 Ang II购自美国Sigma公司; TGF- β 1与ELISA试剂盒购自上海轩昊科技发展有限公司; 兔抗p38 MAPK多克隆抗体购自美国Promega公司; SB203580购自美国Sigma公司; RT-PCR试剂盒购自大连宝生物工程有限公司; T7体外转录试剂盒购自大连宝生物工程有限公司; Real-time quantitative PCR试剂盒购自大连宝生物工程有限公司; 辣根过氧化物酶标记的羊抗兔IgG抗体购自美国Santa Cruz公司。

1.2 方法

1.2.1 HSC细胞分离、培养: 参照宋少刚等^[6]报道的方法分离HSC。大鼠麻醉后行门静脉插管, 连续灌流0.1%链霉蛋白酶(15 min)及0.015%IV型胶原酶(40 min); 然后取下软化肝脏并剪碎, 用混合酶消化液(含链霉蛋白酶、IV型胶原酶及DNA酶I)消化30 min, 过滤、离心、洗涤后的细胞悬液经18%Nycodenz(按Nycodenz: 细胞悬液 = 2: 1比例)密度梯度离心(1500 g, 20 min, 4 °C), 吸取界面处的细胞悬浮于200 mL胎牛血清DMEM培养液中, 以 1×10^6 /mL的浓度接种在培养皿里, 在37 °C、50 mL/L CO₂条件下进行培养, 10-14 d形成细胞单层后传代, 在传代过程中弃去贴壁牢固的未消化下来的细胞(多为枯否细胞), 由此纯化HSC。本次实验采用传2-4代HSC, 待细胞生长融合至70%左右, 加入不同浓度的Ang II(0 、 10^{-8} 、 10^{-7} 、 10^{-6} mol/L)孵育24 h, 然后进行后续实验。每种实验均选取3组非同代细胞进行。

1.2.2 上清液TGF- β 1测定: 采用双抗体夹心ELISA方法进行检测。细胞接种于96孔培养板内, 待细胞生长融合至70%左右, 换含50 mL/L血清培养液继续培养24 h, 加入含预定浓度的Ang II孵育24 h, 收集上清液-20 °C冰冻保存待检。TGF- β 1检测严格按照说明书进行: 简言之于相应反应板孔中加入100 μ L标准品或100 μ L标本, 37 °C温育60 min; 洗涤5次; 然后每孔加入100 μ L 1 \times Biotin, 37 °C温育60 min; 洗涤5次; 再每孔加入100 μ L 1 \times HRP, 37 °C温育30 min; 洗涤5次;

■相关报道

杨玲等应用体外培养HSC, 在不同浓度的ANG II作用下, 观察HSC的生长增殖情况以及对细胞迁移的影响。结果发现ANG II能够促进HSC增殖, 并且诱导HSC迁移, 认为这是ANG II促进肝纤维化发生的主要原因。

最后每孔加入100 μ L TMB显色液, 37 $^{\circ}$ C暗处温育20 min, 加入终止液, 30 min内在全自动酶标仪上450 nm处读取4值。

1.2.3 p38 MAPK Western blot: (1)蛋白定量: 将已加入含预定浓度的Ang II孵育24 h后的细胞用冰PBS洗3遍, 加入Western蛋白裂解液(0.5 mL/ 5×10^6 细胞)冰上裂解细胞20 min, 4 $^{\circ}$ C离心12000 g 15 min, 取上清移入Eppendorf管内, 采用BCA法对蛋白样品进行定量; (2)免疫沉淀: 用PBS将定量后样品调成相同蛋白浓度(2 mg/mL); 取0.5 mL细胞裂解产物, 加入100 mL 50%Sepharose-4B protein G, 4 $^{\circ}$ C轻摇30 min; 12000 g 4 $^{\circ}$ C离心10 min, 取上清加入抗p38 MAPK抗体(1 mg/200 μ g蛋白), 4 $^{\circ}$ C轻摇孵育过夜; 再加入100 μ L 50%Sepharose-4B protein G, 4 $^{\circ}$ C轻摇120 min, 12 000 g 4 $^{\circ}$ C离心5 s收集琼脂糖珠; 向琼脂糖珠中加入洗涤缓冲液800 μ L, 4 $^{\circ}$ C轻摇20 min; 反复洗涤3次, 离心收集琼脂糖珠, 加入2 \times SDS蛋白上样缓冲液60 μ L, 沸水煮5 min, 离心收集上清; (3)Western blot: 取免疫沉淀后的上清20 μ L进行8%SDS-PAGE凝胶电泳, 电压100 V, 150 min; 电泳后将蛋白转至PVDF膜上, 200 mA, 2 h; TBS洗5 min, 脱脂奶粉封闭2 h, TTBS洗5 min \times 2, 加入多克隆兔抗p38 MAPK抗体(1:1000)4 $^{\circ}$ C过夜, TTBS洗5 min \times 3, 加入辣根过氧化物酶标记的羊抗兔-IgG抗体(1:10000)室温2 h, TTBS洗5 min \times 3, ECL显色。结果应用天能图像分析系统进行分析, 以对照组p38 MAPK含量为1, 其他组与之比较。

1.2.4 p38 MAPK抑制剂SB203580对HSC增殖、TGF- β 1、 α 1(I)、 α 1(IV)型胶原表达的影响: 生长良好的HSC细胞分为3组, 一组加入不含Ang II的DMEM培养液; 一组加入含 10^{-6} mol/L Ang II的DMEM培养液; 最后一组应用含5 μ mol/L SB203580的DMEM培养液孵育30 min后, 再加入 10^{-6} mol/L Ang II, 细胞继续培养24 h后, 检测上清液TGF- β 1含量, 并应用MTT法检测HSC增殖, 实时定量PCR方法检测HSC细胞内 α 1(I)、 α 1(IV)型胶原mRNA的表达情况。

统计学处理 应用SPSS13.0软件进行统计学分析。所有数据均以mean \pm SD表示, 采用单因素方差分析(AVONA)的LSD方法对各组间数据进行比较。

2 结果

2.1 Ang II促进HSC分泌TGF- β 1 正常情况下, HSC细胞能够分泌较低浓度的TGF- β 1(10.6 ng/mL \pm 0.98 ng/mL), 加入 10^{-8} 、 10^{-7} 、 10^{-6} mol/L

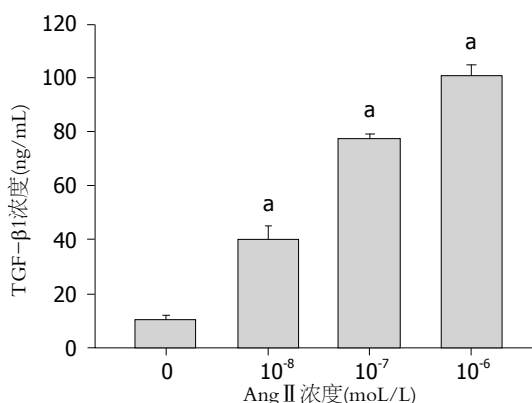


图1 不同浓度Ang II对TGF- β 1的影响。随着Ang II浓度的升高, 肝星状细胞上清液中TGF- β 1的含量也逐渐增加, $^{\ast}P<0.0005$ vs 0 mol/L Ang II; 血管紧张素II; TGF- β : 转化生长因子- β 。

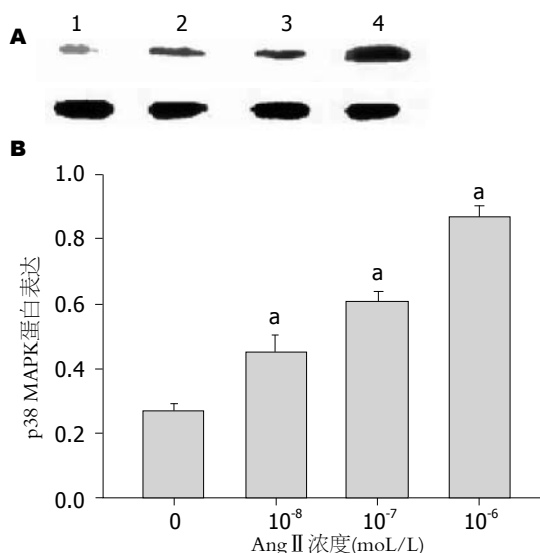


图2 Ang II对p38 MAPK蛋白表达的影响。A: 不同浓度Ang II作用24 h后p38 MAPK Western blot结果, 可见在38 kDa处存在特异性蛋白条带; 1: 对照组, 2: 10^{-8} mol/L Ang II组, 3: 10^{-7} mol/L Ang II组, 4: 10^{-6} mol/L Ang II组; B: 半定量分析结果, 可见随着Ang II浓度的增加, p38 MAPK蛋白的相对含量逐渐增加, $^{\ast}P<0.0005$ vs 0 mol/L Ang II; 血管紧张素II; p38 MAPK: p38丝裂原活化蛋白激酶。

Ang II刺激后, TGF- β 1浓度明显升高, 分别达(39.9 ng/mL \pm 5.12 ng/mL, 77.4 ng/mL \pm 1.88 ng/mL, 100.8 ng/mL \pm 3.67 ng/mL), 与对照组相比差异具有统计学意义($P<0.0005$)(图1)。

2.2 Ang II促进HSC表达p38 MAPK Western blot结果显示p38丝裂原活化蛋白激酶(p38 MAPK)在38 kDa处存在特异性蛋白条带。对各条带进行半定量分析发现, 10^{-8} 、 10^{-7} 、 10^{-6} mol/L Ang II作用24 h后, p38 MAPK蛋白的相对含量分别为(0.45 \pm 0.052, 0.61 \pm 0.026, 0.87 \pm 0.032), 与正常对照组(0.27 \pm 0.020)相比具有明显的统计学差异($P<0.0005$)(图2)。

■创新盘点

目前国内关于Ang II促进肝纤维化的研究多缺乏分子水平的深入研究, 国外对Ang II促进肝纤维化的受体后信号通路有所涉猎。本文重点研究了途径在Ang II促进HSC活化增殖以及促进转化生长因子- β 1(transforming growth factor- β 1, TGF- β 1)、 α 1(I)、 α 1(IV)型胶原表达中的作用, 为临床抗纤维化治疗提供更多的靶点。

■应用要点

本文发现 p38 MAPK 是 Ang II 促进 HSC 活化增殖的重要信号分子。据此可开发相应信号分子拮抗剂或基因产品应用于临床, 抑制肝纤维化的形成和进展。

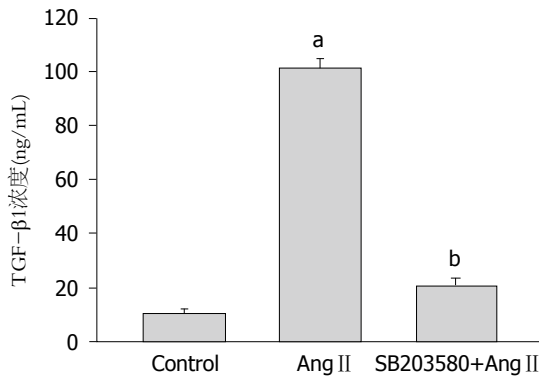


图3 p38 MAPK抑制剂SB203580对Ang II增加TGF-β1浓度的影响。^a $P<0.0005$ vs 正常对照组, ^b $P<0.0005$ vs 10^{-6} mol/L Ang II组。Ang II: 血管紧张素 II; p38 MAPK: p38丝裂原活化蛋白激酶; TGF-β: 转化生长因子-β。

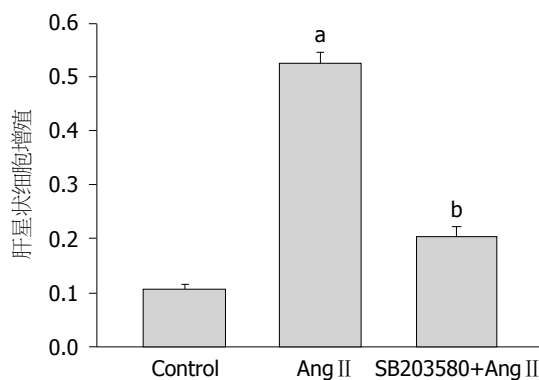


图4 p38 MAPK抑制剂SB203580对Ang II促进肝星状细胞增殖的影响。^a $P<0.0005$ vs 正常对照组, ^b $P<0.0005$ vs 10^{-6} mol/L Ang II组。Ang II: 血管紧张素 II; p38 MAPK: p38丝裂原活化蛋白激酶。

2.3 p38 MAPK抑制剂SB203580可以阻断Ang II引起的TGF-β1表达上调 与正常对照组($10.6 \text{ ng/mL} \pm 0.98 \text{ ng/mL}$)相比, 10^{-6} mol/L Ang II作用24 h后能够明显促进HSC细胞分泌TGF-β1($100.8 \text{ ng/mL} \pm 3.67 \text{ ng/mL}$), 两者相比差异具有统计学意义($P<0.0005$); 加入SB203580预先阻断p38 MAPK活性后, Ang II引起的HSC分泌TGF-β1浓度明显下降($21.07 \text{ ng/mL} \pm 2.08 \text{ ng/mL}$), 与未加入SB203580相比差异具有统计学意义($P<0.0005$). 说明p38 MAPK是TGF-β1的上游信号分子(图3)。

2.4 p38 MAPK抑制剂SB203580可以阻断Ang II引起的HSC增殖 与正常对照组(0.1073 ± 0.0093)相比, 10^{-6} mol/L Ang II作用24 h后能够明显促进HSC增殖(0.5233 ± 0.0240 , $P<0.0005$); 加入SB203580预先阻断p38 MAPK通路后, Ang II引起的促HSC增殖作用明显下降(0.2033 ± 0.0176), 与未加入SB203580相比有明显的统计学差异($P<0.0005$). 说明Ang II的促HSC增殖作用是通

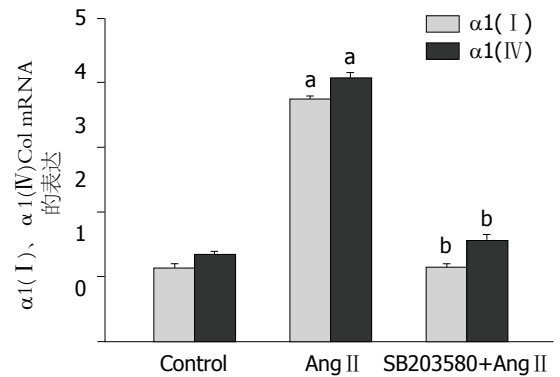


图5 p38 MAPK抑制剂SB203580对Ang II促进肝星状细胞α1(I)、α1(IV)Col mRNA表达的影响。p38 MAPK抑制剂SB203580能够阻断Ang II引起的α1(I)和α1(IV)Col mRNA表达增加, ^a $P<0.0005$ vs 正常对照组, ^b $P<0.0005$ vs 10^{-6} mol/L Ang II组。Ang II: 血管紧张素 II; p38 MAPK: p38丝裂原活化蛋白激酶。

过p38 MAPK通路介导的(图4)。

2.5 p38 MAPK抑制剂SB203580可以阻断Ang II引起的HSCα1(I)、α1(IV)型胶原mRNA表达增加 以GAPDH基因为参照物, 对α1(I)、α1(IV)Col基因进行定量分析结果发现: 10^{-6} mol/L Ang II作用24 h后, α1(I)、α1(IV)Col mRNA为(3.74 ± 0.047 , 4.07 ± 0.072), 明显高于正常对照组(1.13 ± 0.053 , 1.35 ± 0.035), 两者比较差异具有统计学意义($P<0.0005$); 加入SB203580预先抑制p38 MAPK活性后, α1(I)、α1(IV)Col mRNA为(1.16 ± 0.024 , 1.56 ± 0.075), 明显低于未加入SB203580组($P<0.0005$). 这些结果提示Ang II上调HSCα1(I)、α1(IV)Col mRNA表达需要p38 MAPK的作用(图5)。

3 讨论

肝纤维化的形成机制中, HSC活化是公认的中心环节。其活化后向肌成纤维细胞转变, 可分泌大量细胞外基质成分, 包括I、III型胶原、透明质酸和层黏连蛋白, 同时使胶原酶活性下降, 胶原降解减少, 造成细胞外基质产生与降解不平衡, 纤维化形成^[7]。HSC活化和增殖与多种细胞因子有关, 比较重要的有TGF-β和血小板源性生长因子^[8]。近年来研究表明肝纤维化时血清和肝组织局部的Ang II水平明显升高, 与肝纤维化程度密切相关^[9], 而且HSC细胞表面表达Ang II受体AT1R^[10], 这些证据提示Ang II具有促进HSC活化和增殖的作用。

我们前期在酒精性肝纤维化的动物实验中亦发现^[9], 肝内存在局部肾素-血管紧张素-醛固酮系统, 肝纤维化进程中肝内Ang II明显

升高, 并且血管紧张素转换酶抑制剂类药物可以阻止酒精性肝纤维化的进展, 这些结果说明Ang II 是重要的促纤维化因子. 进一步我们发现Ang II 可以促进离体的HSC活化、增殖, 合成和分泌胶原增加, 提示HSC是Ang II 作用的靶细胞. 本文中我们进一步明确Ang II 调控HSC功能的信号通路, 以期为基因治疗提供靶位点.

目前关于Ang II 调节HSC功能的机制已经有了一定的认识, 认为Ang II 的促HSC增殖作用依赖于TGF- β 1^[11-14]. 这一观点有下列证据: (1)Ang II 可以直接刺激体外培养的血管平滑肌细胞、心肌细胞表达TGF- β 1, 给离体肾脏灌注Ang II 也可以明显增强TGF- β 1的产生和活性, 其后发现Ang II 可以上调TGF- β 1的mRNA在HSC内的表达^[15]; (2)Ang II 可以通过PA/PAI系统切掉潜活相关肽, 使潜活TGF- β 1变成具有生物活性的TGF- β 1; (3)Ang II 可上调体外培养的血管平滑肌细胞TGF- β 1受体的表达; (4)Ang II 与TGF- β 1可互相调节彼此的表达, TGF- β 1可引起近肾小球细胞释放肾素, 进一步转化为Ang II 又可促进TGF- β 1的合成, 这是一种正反馈效应. 本实验中我们亦检测了Ang II 对培养HSC细胞上清液中TGF- β 1浓度的影响. 结果表明: 10^{-8} mol/L Ang II 即可促进HSC分泌TGF- β 1, 10^{-6} mol/L Ang II 的这种作用更加明显, 提示TGF- β 1是Ang II 调控HSC细胞功能的下游效应分子.

Ang II 发挥作用必须首先与HSC细胞膜上的受体结合, 现已证实AT1R为HSC细胞膜上表达的Ang II 受体. 那么Ang II 与HSC细胞膜上的AT1R结合后, 是通过哪种信号分子促进HSC合成TGF- β 1的尚不清楚. AT1R的受体后信号通路涉及MAPK, 因此我们检测了Ang II 对体外培养的HSC细胞内p38 MAPK蛋白表达的影响, 并应用p38 MAPK特异性阻断剂SB203580验证p38 MAPK在Ang II 调节HSC细胞功能中的作用.

结果表明: 10^{-8} mol/L Ang II 即可促进HSC细胞表达p38 MAPK蛋白, 10^{-6} mol/L Ang II 的这种作用更加明显, 提示p38 MAPK可能在Ang II 调节HSC细胞功能方面发挥作用. 进一步应用p38 MAPK抑制剂SB203580预先阻断p38 MAPK活性, 结果表明: SB203580能够明显抑制Ang II 引起的促HSC增殖作用, 降低 α 1(I)、 α 1(IV)型胶原mRNA的表达, 并且由Ang II 引起的促HSC分泌TGF- β 1作用亦可被SB203580阻断. 这些结果说明Ang II 通过p38 MAPK通路促

进HSC分泌TGF- β 1, 进而增加HSC活化以及细胞外基质合成.

4 参考文献

- Grace JA, Herath CB, Mak KY, Burrell LM, Angus PW. Update on new aspects of the renin-angiotensin system in liver disease: clinical implications and new therapeutic options. *Clin Sci (Lond)* 2012; 123: 225-239 [PMID: 22548407 DOI: 10.1042/CS20120030]
- Pereira RM, dos Santos RA, da Costa Dias FL, Teixeira MM, Simões e Silva AC. Renin-angiotensin system in the pathogenesis of liver fibrosis. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 2579-2586 [PMID: 19496186 DOI: 10.3748/wjg.15.2579]
- Yu FJ, Dong PH, Fan XF, Lin Z, Chen YP, Li J. Down-regulation of angiotensin II by shRNA reduces collagen synthesis in hepatic stellate cells. *Int J Mol Med* 2010; 25: 801-806 [PMID: 20372825]
- Kato J, Koda M, Kishina M, Tokunaga S, Matono T, Sugihara T, Ueki M, Murawaki Y. Therapeutic effects of angiotensin II type 1 receptor blocker, irbesartan, on non-alcoholic steatohepatitis using FLS-ob/ob male mice. *Int J Mol Med* 2012; 30: 107-113 [PMID: 22469867 DOI: 10.3892/ijmm.2012.958]
- Moreno M, Bataller R. Cytokines and renin-angiotensin system signaling in hepatic fibrosis. *Clin Liver Dis* 2008; 12: 825-852, ix [PMID: 18984469 DOI: 10.1016/j.cld.2008.07.013]
- 宋少刚, 杨雁, 陈敏珠. 大鼠肝贮脂细胞、枯否细胞的同时分离和培养. *中国临床药理学与治疗学* 2000; 5: 351-353
- Iwaisako K, Brenner DA, Kisseleva T. What's new in liver fibrosis? The origin of myofibroblasts in liver fibrosis. *J Gastroenterol Hepatol* 2012; 27 Suppl 2: 65-68 [PMID: 22320919 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2011.07002.x]
- Wu MS, Liao CW, Du WY, Kao TC, Su KE, Lin YH, Chang CC, Fan CK. Enhanced expression of transforming growth factor-beta 1 in inflammatory cells, alpha-smooth muscle actin in stellate cells, and collagen accumulation in experimental granulomatous hepatitis caused by *Toxocara canis* in mice. *Acta Trop* 2008; 105: 260-268 [PMID: 18178169 DOI: 10.1016/j.actatropica.2007.11.005]
- 于继红, 陈玉帅, 林红, 傅宝玉. 血管紧张素 II 在大鼠酒精性肝纤维化发病机制中的作用. *世界华人消化杂志* 2008; 16: 3492-3497
- Lu P, Liu H, Yin H, Yang L. Expression of angiotensinogen during hepatic fibrogenesis and its effect on hepatic stellate cells. *Med Sci Monit* 2011; 17: BR248-BR256 [PMID: 21873937 DOI: 10.12659/MSM.881928]
- Oka T, Komuro I. [Molecular and cellular mechanisms of organ fibrosis]. *Nihon Rinsho* 2012; 70: 1510-1516 [PMID: 23012796]
- Rosin NL, Falkenham A, Sopel MJ, Lee TD, Légaré JF. Regulation and role of connective tissue growth factor in AngII-induced myocardial fibrosis. *Am J Pathol* 2013; 182: 714-726 [PMID: 23287510 DOI: 10.1016/j.ajpath.2012.11.014]
- Chou CH, Chuang LY, Lu CY, Guh JY. Interaction between TGF- β and ACE2-Ang-(1-7)-Mas pathway in high glucose-cultured NRK-52E cells. *Mol Cell Endocrinol* 2013; 366: 21-30 [PMID: 23174757 DOI: 10.1016/j.mce.2012.11.004]

■名词解释

丝裂原活化蛋白激酶(p38 mitogen-activated protein kinases, p38 MAPK): 生物体内重要的信号转导系统之一, 参与介导生长、发育、分裂、分化、死亡以及细胞间的功能同步等多种细胞过程. 在哺乳动物细胞中已发现和克隆了ERK、JNK/SAPK、p38/RK、ERK5/BMK1 4个MAPK亚族. p38 MAPK是MAPK家族的重要组成部分.

■同行评价

本文通过检测Ang II对HSC细胞内TGF- β 1、p38 MAPK表达的影响,并应用p38 MAPK抑制剂进一步明确该信号通路在Ang II调控HSC功能中的作用,具有一定的新颖性,具有一定指导意义。

- 14 Hidaka H, Nakazawa T, Shibuya A, Minamino T, Takada J, Tanaka Y, Okuwaki Y, Watanabe M, Koizumi W. Effects of 1-year administration of olmesartan on portal pressure and TGF- β 1 in selected patients with cirrhosis: a randomized controlled trial. *J Gastroenterol* 2011; 46: 1316-1323 [PMID: 21850387 DOI: 10.1007/s00535-011-0449-z]
- 15 Moreno-Alvarez P, Sosa-Garrocho M, Briones-Orta MA, González-Espinosa C, Medina-Tamayo J, Molina-Jijón E, Pedraza-Chaverri J, Macías-Silva M. Angiotensin II increases mRNA levels of all TGF- β isoforms in quiescent and activated rat hepatic stellate cells. *Cell Biol Int* 2010; 34: 969-978 [PMID: 20557291 DOI: 10.1042/CBI20090074]

编辑 田滢 电编 闫晋利



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》修回稿须知

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

1 修回稿信件

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

2 稿件修改

来稿经同行专家审查后,认为内容需要修改、补充或删除时,本刊编辑部将把原稿连同审稿意见、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、作者复核要点承诺书、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;逾期发回的,作重新投稿处理。

3 版权

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

血清和胃液PⅢNP、LN在胃癌辅助诊断中的价值

高源, 洪汝涛

高源, 洪汝涛, 安徽医科大学第一附属医院消化内科 安徽省合肥市 230022

高源, 主要从事消化内科的相关研究。

作者贡献分布: 本课题的设计、胃液的收集、检测及论文的写作等由高源完成; 洪汝涛指导。

通讯作者: 洪汝涛, 主任医师, 230022, 安徽省合肥市蜀山区绩溪路218号, 安徽医科大学第一附属医院消化内科。

hongrutaoah@yahoo.cn

收稿日期: 2012-12-03 修回日期: 2013-04-08

接受日期: 2013-04-12 在线出版日期: 2013-05-18

Laminin and procollagen Ⅲ N-terminal peptide in serum and gastric juice as potential tumor markers for gastric cancer

Yuan Gao, Ru-Tao Hong

Yuan Gao, Ru-Tao Hong, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230022, Anhui Province, China

Correspondence to: Ru-Tao Hong, Chief Physician, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, 218 Jixi Road, Shushan District, Hefei 230022, Anhui Province, China. hongrutaoah@yahoo.cn
Received: 2012-12-03 Revised: 2013-04-08

Accepted: 2013-04-12 Published online: 2013-05-18

Abstract

AIM: To investigate the clinical significance of laminin (LN) and procollagen Ⅲ N-terminal peptide (PIIINP) levels in serum and gastric juice in the diagnosis of gastric cancer.

METHODS: Fifty patients with gastric cancer, 25 patients with gastric precancerous lesions, and 46 patients with mild superficial gastritis were included in this study. The levels of PIIINP and LN in gastric juice and serum were determined by radioimmunoassay and compared among different groups of patients.

RESULTS: The levels of PIIINP in gastric juice and serum were significantly higher in patients with gastric cancer than in those with precancerous lesion or mild superficial gastritis (gastric juice: $40.49 \mu\text{g/L} \pm 39.07 \mu\text{g/L}$ vs $8.49 \mu\text{g/L} \pm 5.45 \mu\text{g/L}$, $7.38 \mu\text{g/L} \pm 6.13 \mu\text{g/L}$, both $P < 0.01$;

serum: $55.38 \mu\text{g/L} \pm 25.13 \mu\text{g/L}$ vs $41.56 \mu\text{g/L} \pm 18.27 \mu\text{g/L}$, $39.89 \mu\text{g/L} \pm 13.07 \mu\text{g/L}$, both $P < 0.05$). The levels of LN in gastric juice were significantly higher in patients with gastric cancer than in patients with precancerous lesion or mild superficial gastritis ($131.61 \text{ ng/mL} \pm 55.71 \text{ ng/mL}$ vs $90.92 \text{ ng/mL} \pm 58.36 \text{ ng/mL}$, $80.65 \text{ ng/mL} \pm 59.43 \text{ ng/mL}$, $P < 0.05$, $P < 0.01$), and the levels of LN in serum were significantly higher in patients with gastric cancer than in patients with mild superficial gastritis ($158.62 \text{ ng/mL} \pm 42.70 \text{ ng/mL}$ vs $126.25 \text{ ng/mL} \pm 36.18 \text{ ng/mL}$, both $P < 0.01$). The sensitivity of PIIINP and LN in gastric juice for the diagnosis of gastric cancer was 68.00% and 66.00%, respectively, and the sensitivity of combined detection of PIIINP and LN was 86.00%. The levels of LN and PIIINP in serum and gastric juice were higher in gastric cancer patients with lymph node metastasis than in those without metastasis. The levels of PIIINP and LN were related to histologic grade of carcinoma, and patients with poorly differentiated adenocarcinoma had higher levels of PIIINP and LN in serum and gastric juice than those with well differentiated adenocarcinoma.

CONCLUSION: The levels of LN and PIIINP in serum and gastric juice can be considered as an adjunct in the diagnosis of gastric cancer.

© 2013 Baishideng. All rights reserved.

Key Words: Gastric cancer; Gastric juice; Serum; Procollagen Ⅲ N-terminal peptide; Laminin

Gao Y, Hong RT. Laminin and procollagen Ⅲ N-terminal peptide in serum and gastric juice as potential tumor markers for gastric cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2013; 21(14): 1315-1320 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/1315.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i14.1315>

摘要

目的: 探讨胃液、血清中层黏连蛋白(laminin, LN)、Ⅲ型前胶原羧端(N-terminal procollagen Ⅲ peptide, PⅢNP)含量的检测在胃癌辅助诊断中的价值。

■背景资料

基底膜(basement membrane, BM)和细胞外基质(extracellular matrix, ECM)作为胃癌浸润的第1道屏障,在胃癌活动的过程中必然受到不同程度的破坏。层黏连蛋白(laminin, LN)和PⅢNP与ECM、BM关系密切,也必然表现出一定的变化,而这一变化可动态地反映胃癌的活动。有文献报道血清中LN和Ⅲ型前胶原羧端(N-terminal procollagen Ⅲ peptide, PⅢNP)在胃癌辅助诊断中的价值,但目前尚缺乏胃癌、癌前病变患者胃液中LN和PⅢNP的相关资料。

■同行评议者

葛海燕, 教授, 同济大学附属第十人民医院普通外科

■ 研究前沿

肿瘤标志物在血清中含量的高低一方面取决于生成的量,另一方面也取决于机体代谢的快慢。而胃液中这些胃癌标志物不需要通过一系列代谢,所以能较直观地反映胃部的病变。因此,胃液中某些成分可能作为胃癌筛查较为特异性的肿瘤标志物,加之胃液的检查较胃镜较为简便经济,近几年关于胃液方面的研究越来越多。

方法: 采用放射免疫法测定50例胃癌患者、25例癌前病变患者胃液和血清中PⅢNP和LN含量,以46例浅表性胃炎患者作为对照。

结果: 胃癌组患者胃液中PⅢNP含量显著高于癌前病变组和对照组($40.49 \mu\text{g/L} \pm 39.07 \mu\text{g/L}$ vs $8.49 \mu\text{g/L} \pm 5.45 \mu\text{g/L}$, $7.38 \mu\text{g/L} \pm 6.13 \mu\text{g/L}$, 均 $P < 0.01$), LN的水平也显著高于癌前病变组和对照组($131.61 \text{ ng/mL} \pm 55.71 \text{ ng/mL}$ vs $90.92 \text{ ng/mL} \pm 58.36 \text{ ng/mL}$, $80.65 \text{ ng/mL} \pm 59.43 \text{ ng/mL}$, $P < 0.05$; $P < 0.01$); 胃癌组血清中PⅢNP含量明显高于癌前病变组和对照组($55.38 \mu\text{g/L} \pm 25.13 \mu\text{g/L}$ vs $41.56 \mu\text{g/L} \pm 18.27 \mu\text{g/L}$, $39.89 \mu\text{g/L} \pm 13.07 \mu\text{g/L}$, 均 $P < 0.05$), LN的水平亦显著高于对照组($158.62 \text{ ng/mL} \pm 42.70 \text{ ng/mL}$ vs $126.25 \text{ ng/mL} \pm 36.18 \text{ ng/mL}$, $P < 0.01$)。胃液PⅢNP和LN单独检测对胃癌诊断的敏感性分别为68.00%、66.00%,二者联合检测其敏感性为86.00%。进一步分析显示,伴有淋巴结或器官转移的患者胃液和血清中PⅢNP和LN水平高于不伴有转移的患者;PⅢNP和LN水平与病理分级相关,低分化腺癌患者胃液、血清中PⅢNP和LN含量高于高分化腺癌患者。

结论: 胃液及血清PⅢNP和LN含量的检测在胃癌的辅助诊断中有一定临床价值。

© 2013年版权归Baishideng所有。

关键词: 胃癌; 胃液; 血清; Ⅲ型前胶原氨基端肽; 层黏连蛋白

核心提示: 联合检测胃液中Ⅲ型前胶原氨基端(N-terminal procollagen Ⅲ peptide)和层黏连蛋白(laminin, LN)含量可提高对胃癌诊断的敏感性,故可用于胃癌的筛查。同时,由于这两项标志物与肿瘤的浸润、分化、转移之间有一定的联系,故对研究胃癌的活动有一定的指示意义。

高原, 洪汝涛. 血清和胃液PⅢNP、LN在胃癌辅助诊断中的价值. 世界华人消化杂志 2013; 21(14): 1315-1320 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/1315.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i14.1315>

0 引言

层黏连蛋白(laminin, LN)主要存在于基底膜结构中,是基底膜主要成分^[1]。Ⅲ型前胶原氨基端(N-terminal procollagen Ⅲ peptide, PⅢNP)是由分泌到细胞外的Ⅲ型前胶原在向Ⅲ型胶原转化的过程中经氨基端肽酶裂解所产生的氨基端多肽^[2]。

LN和PⅢNP在临床上常用于肝纤维化的评估,有文献报道血清中LN和PⅢNP在胃癌辅助诊断和预后中的价值,但目前尚缺乏胃癌、癌前病变患者胃液中LN和PⅢNP的相关资料。为此,我们联合检测胃癌、癌前病变患者胃液、血清中LN和PⅢNP水平,以浅表性胃炎患者作为对照,以探讨这两种标志物在胃癌辅助诊断中的意义。

1 材料和方法

1.1 材料 选取2011-09/2012-01就诊于我院消化科门诊的患者,胃镜结合病理证实为胃癌或癌前病变(包括萎缩性胃炎、不典型增生和肠上皮化生),且在胃镜检查前均未接受内镜治疗、外科手术、放疗、化疗、生物疗法等相关治疗。对照组选择为有轻微的消化系症状,胃镜显示浅表性胃炎者。对于有肿瘤病史、上消化道出血、慢性肝病、慢性炎症性疾病(如关节炎等)患者均被排除。最后共121例入组,分别为50例胃癌患者,男42例,女8例,年龄为35-80岁($61.02 \text{ 岁} \pm 13.36 \text{ 岁}$); 25例癌前病变患者,男11例,女14例,年龄为45-76岁($60.57 \text{ 岁} \pm 7.23 \text{ 岁}$); 46例浅表性胃炎患者,男18例,女28例,年龄为25-65岁($40.35 \text{ 岁} \pm 20.57 \text{ 岁}$)。

1.2 方法

1.2.1 抽样: 受检者于清晨空腹时接受胃镜检查。操作者经胃镜的活检孔吸取胃液5 mL,并立即放入一次性离心管中。剔除混有血液或胆汁的标本。用精确pH试纸测量胃液的pH值,然后用1 mol/L的NaOH将其pH调整至7-8之间。胃镜检查后,收集患者静脉血5 mL。胃液和血液标本经3000 r/min离心10 min后取上清液并存于-80 °C冰箱待测。

1.2.2 LN和PⅢNP含量的测量: 采用放射性免疫法测定胃液和血清中LN和PⅢNP含量,试剂盒由北京北方生物技术研究所提供,¹²⁵I标记,所有标本均由我院核医学科同一专业人员用同一批次试剂严格按说明书检测。

统计学处理 采用SPSS13.0统计软件分析,计量资料以 $\text{mean} \pm \text{SD}$ 表示。3组数据进行比较时,采用方差分析,若方差是齐性时应用LSD法,方差不齐时应用Dunnett's T3检验。两组间的比较用t检验。变量间相关性分析采用Pearson相关分析。 $P < 0.05$ 视为有统计学意义。

2 结果

2.1 胃液中PⅢNP和LN含量 胃癌组PⅢNP含量

表 1 各组胃液中Ⅲ型前胶原氨端和层黏连蛋白的含量 (mean ± SD)

分组	n	Ⅲ型前胶原氨端(μg/L)	层黏连蛋白(ng/mL)
胃癌组	50	40.49 ± 39.07	131.61 ± 55.71
癌前病变组	25	8.49 ± 5.45 ^b	90.92 ± 58.36 ^a
对照组	46	7.38 ± 6.13 ^b	80.65 ± 59.43 ^b

^aP<0.05, ^bP<0.01 vs 胃癌组.

表 2 各组血清中Ⅲ型前胶原氨端和层黏连蛋白的含量 (mean ± SD)

分组	n	Ⅲ型前胶原氨端 (μg/L)	层黏连蛋白(ng/mL)
胃癌组	50	55.38 ± 25.13	158.62 ± 42.70
癌前病变组	25	41.56 ± 18.27 ^a	150.03 ± 25.68
对照组	46	39.89 ± 13.07 ^a	126.25 ± 36.18 ^b

^aP<0.05, ^bP<0.01 vs 胃癌组.

表 3 胃液PⅢNP和LN检测对胃癌的敏感性和特异性的比较(%)

项目	PⅢNP	LN	PⅢNP+LN
敏感性	68.00	66.00	86.00 ^a
特异性	86.96	76.09	60.12

^aP<0.05 vs 单独检测. PⅢNP: Ⅲ型前胶原氨端; LN: 层黏连蛋白.

明显高于癌前病变组和对照组(均 $P<0.01$); 胃癌组LN水平也显著高于癌前病变组和对照组(分别为 $P<0.05$; $P<0.01$); 癌前病变组和对照组之间的差异无统计学意义($P>0.05$)(表1).

2.2 血清中PⅢNP和LN水平 胃癌组PⅢNP含量明显高于癌前病变组和对照组(均 $P<0.05$); 胃癌组LN的水平也显著高于对照组($P<0.01$), 但LN水平在胃癌组和癌前病变组中尚未见显著差异, 癌前病变组和对照组差异亦无统计学意义($P>0.05$)(表2).

2.3 胃液和血清中PⅢNP和LN的比较 无论是在胃癌组、癌前病变组还是对照组, 血清中PⅢNP和LN的水平均高于胃液(均 $P<0.05$)(图1, 2). 以对照组总体均数的95%可信区间上限作为阳性, 确定血清和胃液PⅢNP和LN阳性参考阈值, 计算出胃液中PⅢNP和LN浓度分别为12.61 μg/L、98.30 ng/mL, 胃液PⅢNP和LN检测对胃癌的敏感性分别为68.00%和66.00%, 联合检测的敏感性比PⅢNP和LN单独检测有所提高, 差异具有统计学意义($P<0.05$), 而特异性下降, 差异无统计学意义($P>0.05$)(表3).

2.4 胃癌患者胃液中PⅢNP、LN水平与血清中PⅢNP、LN水平之间的相关性分析 胃癌患者胃液中的PⅢNP水平与血清中PⅢNP水平呈正线性相关, Pearson相关系数为0.893, $P<0.01$ (图3). 胃癌患者胃液中的LN水平与血清中LN水平亦呈正线性相关, Pearson相关系数为0.750, $P<0.01$ (图4). 可见, 胃液中的PⅢNP、LN水平高者, 血清中PⅢNP、LN水平可能也随之升高.

2.5 胃癌组胃液中PⅢNP和LN水平与各种临床病理因素之间关系的分析 如表4所示, 伴有淋巴结或器官转移的患者胃液中PⅢNP和LN水平高于不伴有转移的患者. 同时PⅢNP和LN水平与病理分级相关, 低分化腺癌较高分化腺癌而言, PⅢNP和LN含量更高. 而这两种标志物与患者的年龄和性别之间未发现明显相关性. 表5显示了血清中PⅢNP和LN与以上因素之间的关系, 结果与胃液的检测结果相似, 血清中PⅢNP和LN水平也与肿瘤的病理分级和有无转移有关, 而与年龄、性别无明显关联.

3 讨论

基底膜(basement membrane)是肿瘤细胞入侵到达周围组织基质必须通过的屏障^[3], 肿瘤细胞可能通过释放某些溶解细胞膜和细胞外基质(extracellular matrix, ECM)的酶达到此目的, 而LN作为基底膜的主要成分^[1], 可随着基底膜的降解而释放导致体内LN水平升高^[4]. 同时, 肿瘤细胞可以产生LN和基底膜其他成分^[5], 这也在一定程度解释了LN的升高. 有报道发现, LN的升高

■相关报道

Duraker曾对胃癌患者胃液中CA19-9和CEA进行了研究, 发现CA19-9和CEA水平的高低在胃癌的诊断和预后方面并无确切的价值, 而雷长喜等人认为CA19-9、CEA及CA72-4对胃癌诊断有指导价值, 且各标志物针对肿瘤的不同分型敏感性有所差异, 可见胃液中各肿瘤标志物的研究已成为热点.

■创新盘点

已有较多文献报道血清中LN和PⅢNP在胃癌辅助诊断中的价值,但关于胃液中PⅢNP、LN含量和胃癌的关系未见报道。为此,我们联合检测血清和胃液中PⅢNP和LN含量以探讨其与胃癌的关系,尤其是与胃癌的发生和各临床病理因素的相关性。

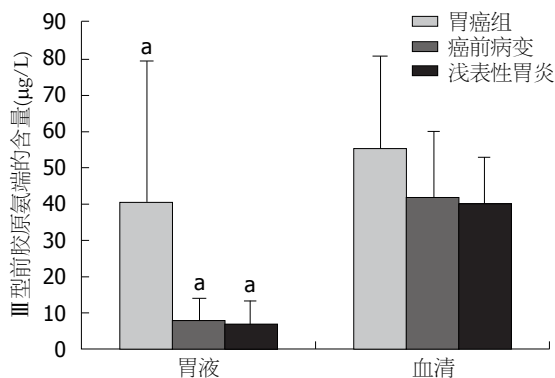


图1 胃液和血清中Ⅲ型前胶原氨基端含量的比较. $^aP<0.05$ vs 血清组.

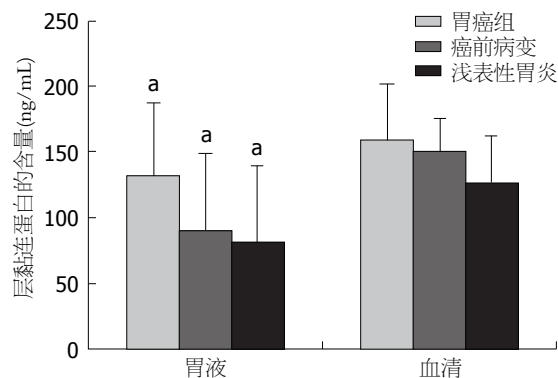


图2 胃液和血清中层黏连蛋白含量的比较. $^aP<0.05$ vs 血清组.

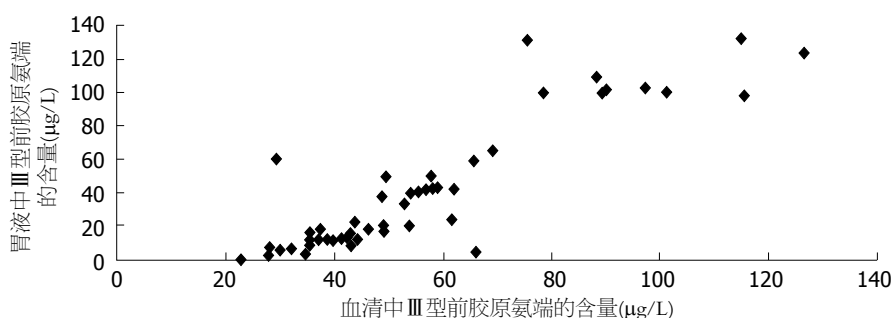


图3 胃癌患者胃液中的Ⅲ型前胶原氨基端水平与血清中Ⅲ型前胶原氨基端水平的相关性.

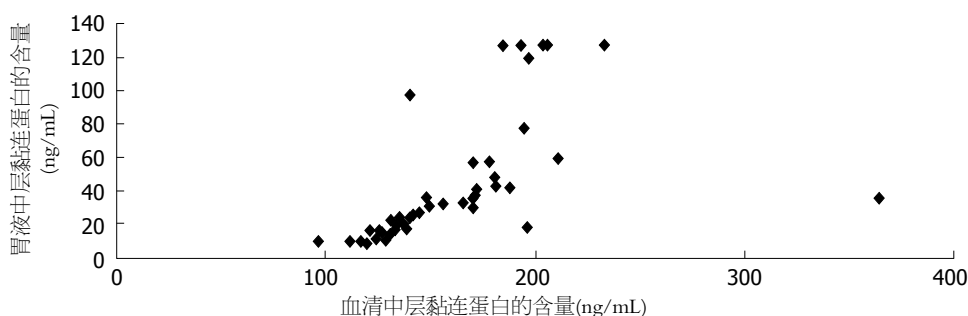


图4 胃癌患者胃液中的层黏连蛋白水平与血清中层黏连蛋白水平的相关性.

不仅见于胃癌,还可见于结肠癌、直肠癌、肝癌等多种恶性肿瘤,并认为这与肿瘤的进展相关^[6-8]. 肿瘤的转移需通过血管基底膜入血到达靶器官,同时常常伴有大量新生血管的形成,这些血管在肿瘤进展中起重要作用,而LN作为血管基底膜的重要成分,某种意义上参与了肿瘤的生长和转移^[9]. Gao等^[7]曾对胃癌患者血清中LN水平进行了分析,发现伴有转移的患者LN水平高于无转移的患者,这与我们的研究结果是一致的. 有报道显示,肿瘤在手术切除后可引起体内LN水平的下降^[10]. 因此,考虑LN对评价肿瘤的发生、浸润及是否转移有一定的指导意义.

胶原是细胞外基质的主要组成部分,在细

胞黏附、迁移、血管生成、组织形态的维持及组织的生长和修复中起重要作用^[11]. PⅢNP是由分泌到细胞外的Ⅲ型前胶原(PcⅢ)在向Ⅲ型胶原转化的过程中,经内肽酶的作用,被切去后直接释放入血. 因此, PⅢNP能特异地反映Ⅲ型胶原合成和降解情况,是胶原纤维合成的间接标志^[2]. 肿瘤进展过程中常常伴有胶原合成的增加, Kadler等^[12]在胃癌组织中发现成纤维细胞数目有所增加,且其水平与肿瘤的大小、浸润深度、转移及TNM分期呈正相关,考虑其对胃癌预后可能有一定指导意义. 由于成纤维细胞是合成胶原的主要细胞,而PⅢNP是胶原纤维合成的间接标志^[2],故不难解释肿瘤患者体内PⅢNP

表 4 胃癌组胃液中PⅢNP和LN水平与各种临床病理因素之间的关系 (mean ± SD)

临床特征	n	PⅢNP(μg/L)	P值	LN(ng/mL)	P值
年龄(岁)			0.406		0.869
<60	25	35.86 ± 35.57		130.30 ± 56.29	
≥60	25	45.16 ± 42.51		132.93 ± 56.25	
性别			0.409		0.276
男	42	38.48 ± 38.26		135.40 ± 56.76	
女	8	51.07 ± 44.27		111.77 ± 48.18	
病理分级			0.0001(低、中) 0.0001(低、高)		0.057(低、中) 0.0001(低、高)
低分化	26	64.76 ± 44.22		156.34 ± 52.77	
中分化	11	21.24 ± 16.98		109.47 ± 50.90	
高分化	7	10.33 ± 6.47		75.18 ± 20.88	
有无转移			0.0001		0.004
有	23	65.90 ± 45.06		153.63 ± 52.23	
无	13	24.14 ± 15.73		99.31 ± 45.80	

PⅢNP: Ⅲ型前胶原氨基端; LN: 层粘连蛋白。

表 5 胃癌组血清中PⅢNP和LN水平与各种临床病理因素之间的关系 (mean ± SD)

临床特征	n	PⅢNP(μg/L)	P值	LN(ng/mL)	P值
年龄(岁)			0.62		0.618
<60	25	57.18 ± 23.11		161.68 ± 51.85	
≥60	25	53.57 ± 27.37		155.78 ± 31.86	
性别			0.356		0.962
男	42	58.83 ± 26.09		158.49 ± 44.96	
女	8	47.78 ± 18.92		159.30 ± 30.38	
病理分级			0.044(低、中) 0.0001(低、高)		0.130(低、中) 0.041(低、高)
低分化	26	66.95 ± 23.51		171.25 ± 48.51	
中分化	11	43.53 ± 24.58		147.44 ± 29.95	
高分化	7	35.36 ± 7.76		132.78 ± 35.32	
有无转移			0.045		0.027
有	23	66.63 ± 25.07		170.63 ± 50.60	
无	13	48.30 ± 21.74		135.63 ± 26.22	

PⅢNP: Ⅲ型前胶原氨基端; LN: 层粘连蛋白。

水平的升高。Plebani也曾指出PIIINP是细胞外基质合成的标志之一, 而肿瘤入侵首先便是侵犯细胞外基质, 这也一定程度上解释了PIIINP浓度的升高。PIIINP升高除了见于胃癌外, 还可见于其他多种恶性肿瘤如肝癌、乳腺癌、结肠癌、胰腺癌、肺癌等^[13]。我们的研究发现, 血清和胃液中PIIINP含量的高低与胃癌有无转移有一定联系, Akazawa也曾通过实验证实, 当胃癌伴有转移时, 血清PIIINP水平进一步升高, 其含量随着胃癌的临床分期的升高而升高, 晚期胃癌往往有更高的PIIINP水平, 且血清中PIIINP敏感性

高于CEA和CA19-9, 三者联合检测的阳性率高于单一检测^[14,15]。

同时, 我们的研究发现胃液和血液中PIIINP、LN的水平与胃癌的分化程度相关, 即其水平在低分化腺癌高于高分化腺癌。推测可能由于低分化腺癌一般生长更为迅速, 且更易发生转移, 一旦发生侵袭和转移则会造成PIIINP和LN水平的进一步升高, 故在低分化腺癌患者体内PIIINP和LN含量往往更高。

目前, 关于胃液中PIIINP、LN含量和胃癌的关系未见报道, 为此, 我们联合检测血清和胃

■同行评价

本文研究了胃癌与癌前病变患者的胃液与血液中PⅢNP、LN水平的变化, 探讨他们与临床病理之间的关系, 具有一定的临床意义。

液中PIIINP和LN含量以探讨其与胃癌的关系. 研究表明胃癌患者胃液中的PIIINP、LN水平与血清中PIIINP、LN水平之间呈较强的正线性相关, 由于胃液与肿瘤直接接触, 胃液中PIIINP和LN浓度的变化有可能更加确切地反应病变的情况, 另一方面由于血清中肿瘤标志物的含量的高低取决于生成的量及机体代谢的快慢, 而胃液中这些标志物不需要通过一系列代谢, 故能较直观地反映胃部的病变. 因此联合检测胃液中PIIINP和LN含量可提高对胃癌诊断的敏感性, 可用于胃癌的筛查. 同时, 由于这两项标志物与肿瘤的浸润、分化、转移之间有一定的联系, 故对胃癌的活动有一定的指示意义. 然而, 我们的实验尚存在一些不足, 如样本数偏小, 缺乏胃癌患者临床分期的详细资料等, 这些需要在将来的研究中进一步完善.

4 参考文献

- 1 Yamada Y, Hozumi K, Nomizu M. Construction and activity of a synthetic basement membrane with active laminin peptides and polysaccharides. *Chemistry* 2011; 17: 10500-10508 [PMID: 22003504]
- 2 Risteli J, Niemi S, Trivedi P, Mäentausta O, Mowat AP, Risteli L. Rapid equilibrium radioimmunoassay for the amino-terminal propeptide of human type III procollagen. *Clin Chem* 1988; 34: 715-718 [PMID: 3359606]
- 3 Kulasekara KK, Lukandu OM, Neppelberg E, Vintermyr OK, Johannessen AC, Costea DE. Cancer progression is associated with increased expression of basement membrane proteins in three-dimensional in vitro models of human oral cancer. *Arch Oral Biol* 2009; 54: 924-931 [PMID: 19674736 DOI: 10.1016/j.archoralbio]
- 4 Skubitz AP, Bast RC, Wayner EA, Letourneau PC, Wilke MS. Expression of alpha 6 and beta 4 integrins in serous ovarian carcinoma correlates with expression of the basement membrane protein laminin. *Am J Pathol* 1996; 148: 1445-1461 [PMID: 8623916]
- 5 Benton G, Kleinman HK, George J, Arnaoutova I. Multiple uses of basement membrane-like matrix (BME/Matrigel) in vitro and in vivo with cancer cells. *Int J Cancer* 2011; 128: 1751-1757 [PMID: 21344372 DOI: 10.1002/ijc.25781]
- 6 Saito N, Kameoka S. Serum laminin is an independent prognostic factor in colorectal cancer. *Int J Colorectal Dis* 2005; 20: 238-244 [PMID: 15592676]
- 7 Gao ZL, Zhang C, Du GY, Lu ZJ. Clinical significance of changes in tumor markers, extracellular matrix, MMP-9 and VEGF in patients with gastric carcinoma. *Hepatogastroenterology* 2007; 54: 1591-1595 [PMID: 17708308]
- 8 Qin LX, Tang ZY. Recent progress in predictive biomarkers for metastatic recurrence of human hepatocellular carcinoma: a review of the literature. *J Cancer Res Clin Oncol* 2004; 130: 497-513 [PMID: 15205947]
- 9 Mori T, Kariya Y, Komiya E, Higashi S, Miyagi Y, Sekiguchi K, Miyazaki K. Downregulation of a newly identified laminin, laminin-3B11, in vascular basement membranes of invasive human breast cancers. *Cancer Sci* 2011; 102: 1095-1100 [PMID: 21276136 DOI: 10.1111/j.1349-7006.2011.01892.x]
- 10 Aghcheli K, Parsian H, Qujeq D, Talebi M, Mosapour A, Khalilipour E, Islami F, Semnani S, Malekzadeh R. Serum hyaluronic acid and laminin as potential tumor markers for upper gastrointestinal cancers. *Eur J Intern Med* 2012; 23: 58-64 [PMID: 22153533 DOI: 10.1016/j.ejim.2011.07.018]
- 11 Kadler KE, Baldock C, Bella J, Boot-Handford RP. Collagens at a glance. *J Cell Sci* 2007; 120: 1955-1998 [PMID: 17550969]
- 12 Kadler KE, Baldock C, Bella J, Boot-Handford RP. Collagens at a glance. *J Cell Sci* 2007; 120: 1955-1958 [PMID: 17550969 DOI: 10.1186/1756-9966-29-66]
- 13 Hatahara T, Igarashi S, Funaki N. High concentrations of N-terminal peptide of type III procollagen in the sera of patients with various cancers, with special reference to liver cancer. *Gann* 1984; 75: 130-135 [PMID: 6735030]
- 14 Akazawa S, Harada A, Futatsuki K. [Diagnostic values of type III Procollagen N-terminal peptide and combination assay of type III procollagen N-terminal peptide with CEA and CA 19-9 in gastric cancer]. *Gan To Kagaku Ryoho* 1984; 11: 1434-1438 [PMID: 6588922]
- 15 Akazawa S, Fujiki T, Kanda Y, Kumai R, Yoshida S. [Diagnostic values of serum type III procollagen N-terminal peptide in type IV gastric cancer]. *Gan To Kagaku Ryoho* 1985; 12: 861-866 [PMID: 3985646]

编辑 田滢 电编 闫晋利



血浆氨基酸比例模型判别慢性乙型肝炎肝组织病理状态的评价

张占卿, 陆伟, 王雁冰, 贾小芳, 张丽军, 丁荣蓉, 周新兰, 冯艳玲

张占卿, 陆伟, 王雁冰, 丁荣蓉, 周新兰, 上海市公共卫生临床中心肝病二科 上海市 201508

贾小芳, 张丽军, 上海市公共卫生临床中心科研中心 上海市 201508

冯艳玲, 上海市公共卫生临床中心病理科 上海市 201508

上海市科委医学引导类基金资助项目, No. 09411965800

国家“863”高技术研究发展计划生物和医药领域重大/重点基金资助项目, No. 2006AA02A411

作者贡献分布: 张占卿与张丽军对此文所作贡献均等; 此课题由张占卿与张丽军共同设计; 资料收集由张占卿、陆伟、王雁冰、丁荣蓉及周新兰协作完成; 相关实验由贾小芳与冯艳玲完成; 资料整理由陆伟完成; 数据分析由张占卿完成; 本论文写作由张占卿完成。

通讯作者: 张占卿, 主任医师, 201508, 上海市金山区漕廊公路2901号, 上海市公共卫生临床中心肝病二科。

doctorzzqsp@yaho.com.cn

收稿日期: 2012-11-29 修回日期: 2013-04-14

接受日期: 2013-04-18 在线出版日期: 2013-05-18

Plasma amino acid ratio models for discrimination of pathological status of liver tissues in patients with chronic hepatitis B

Zhan-Qing Zhang, Wei Lu, Yan-Bing Wang, Xiao-Fang Jia, Li-Jun Zhang, Rong-Rong Ding, Xin-Lan Zhou, Yan-Ling Feng

Zhan-Qing Zhang, Wei Lu, Yan-Bing Wang, Rong-Rong Ding, Xin-Lan Zhou, Department of Hepatology (Division II), Shanghai Public Health Clinical Center Affiliated to Fudan University, Shanghai 201508, China

Xiao-Fang Jia, Li-Jun Zhang, Scientific Research Center, Shanghai Public Health Clinical Center Affiliated to Fudan University, Shanghai 201508, China

Yan-Ling Feng, Department of Pathology, Shanghai Public Health Clinical Center Affiliated to Fudan University, Shanghai 201508, China

Supported by: the Foundation of Shanghai Committee of Science and Technology, No. 09411965800; and the National High-tech R&D Program (863 Program), No. 2006AA02A411

Correspondence to: Zhan-Qing Zhang, Chief Physician, Department of Hepatology (Division II), Shanghai Public Health Clinical Center Affiliated to Fudan University, 2901 Caolangong Road, Shanghai 201508, China. doctorzzqsp@yaho.com.cn

Received: 2012-11-29 Revised: 2013-04-14

Accepted: 2013-04-18 Published online: 2013-05-18

Abstract

AIM: To explore the efficacy of ratio models

based on plasma molar concentrations of 6 types of amino acids for discrimination of pathological status of liver tissues in patients with chronic hepatitis B.

METHODS: One hundred and forty-eight patients with pathologically diagnosed chronic hepatitis B were enrolled in the present study. Plasma molar concentrations of amino acids were determined by high performance liquid chromatography. Plasma amino acid ratio models were established by fraction function. Bayes stepwise discriminant analyses were used for assessment of the ratio models of plasma amino acid ratio model for discrimination of pathological status of liver tissues.

RESULTS: The Fisher discriminant functions based on the ratio models of plasma amino acids for discrimination of different pathological grades were: $G1 = -7.263 + 10.876 \times \text{leucine (pmol/L)} / [\text{tyrosine (pmol/L)} + \text{methionine (pmol/L)}]$, $G2 = -5.700 + 9.396 \times \text{leucine (pmol/L)} / [\text{tyrosine (pmol/L)} + \text{methionine (pmol/L)}]$, and $G3 = -4.249 + 7.775 \times \text{leucine (pmol/L)} / [\text{tyrosine (pmol/L)} + \text{methionine (pmol/L)}]$. The Fisher discriminant functions based on the ratio models of plasma amino acids for discrimination of different pathological stages were: $S0 = -11.569 + 0.290 \times \text{age (years)} + 6.067 \times \text{leucine (pmol/L)} / \text{tyrosine (pmol/L)}$, $S1 = -12.321 + 0.306 \times \text{age (years)} + 6.172 \times \text{leucine (pmol/L)} / \text{tyrosine (pmol/L)}$, $S2 = -11.455 + 0.277 \times \text{age (years)} + 6.273 \times \text{leucine (pmol/L)} / \text{tyrosine (pmol/L)}$, $S3 = -11.335 + 0.305 \times \text{age (years)} + 5.562 \times \text{leucine (pmol/L)} / \text{tyrosine (pmol/L)}$, and $S4 = -12.811 + 0.371 \times \text{age (years)} + 4.622 \times \text{leucine (pmol/L)} / \text{tyrosine (pmol/L)}$. The correctly classified rates of the original grouped cases by the discriminant functions for discrimination of different pathological grades were 47.1% for G1, 30.5% for G2, and 70.9% for G3; the correctly classified rates of the original grouped cases by the discriminant functions for discrimination of different pathological stages were 0.0% for S0, 10.3% for S1, 40.4% for S2, 19.2% for S3, and 62.5% for S4.

■背景资料

肝脏是除支链氨基酸之外的其他氨基酸,特别是含硫氨基酸和芳香族氨基酸的主要代谢部位。肝脏储备功能下降导致含硫氨基酸和芳香族氨基酸血浆浓度升高和支链氨基酸(含硫氨基酸和/或芳香族氨基酸)摩尔比值下降,对慢性肝炎疾病状态评估有潜在意义。

■同行评议者

管世鹤,副教授,安徽医科大学第一附属医院检验科

■ 研发前沿

代谢组学方法已在疾病诊断领域中广泛使用, 疾病状态下的代谢谱可通过数据挖掘技术提取更多的诊断疾病和评估疾病状态的有用信息。目前很少有文献采用代谢组学方法深入探讨血浆氨基酸模式判别慢性肝炎肝组织病理状态的价值。

CONCLUSION: The partial ratio models based on plasma molar concentrations of 6 types of amino acids are of significance for discrimination of different pathological grades and stages of liver tissues in patients with chronic hepatitis B.

© 2013 Baishideng. All rights reserved.

Key Words: Amino acid; Hepatitis B; Fibrosis; Ratio model; Discriminant analyses; Mathematic model; Noninvasive diagnosis

Zhang ZQ, Lu W, Wang YB, Jia XF, Zhang LJ, Ding RR, Zhou XL, Feng YL. Plasma amino acid ratio models for discrimination of pathological status of liver tissues in patients with chronic hepatitis B. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2013; 21(14): 1321-1326 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/1321.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v21.i14.1321>

摘要

目的: 探讨基于6种氨基酸血浆摩尔浓度构建的比例模型判别慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)肝组织病理状态的效能。

方法: 148例经肝组织病理学检查的CHB患者入选本研究。血浆氨基酸摩尔浓度测定采用Agilent 1100系列高效液相色谱仪。血浆氨基酸比例模型通过建立分数函数的方式构建。血浆氨基酸比例模型判别肝组织病理状态的效能的评价采用Bayes逐步判别分析。

结果: 基于血浆氨基酸比例模型构建的判别不同病理学分级的Fisher判别函数为: $G1 = -7.263 + 10.876 \times \text{亮氨酸}/(\text{酪氨酸} + \text{蛋氨酸})$, $G2 = -5.700 + 9.396 \times \text{亮氨酸}/(\text{酪氨酸} + \text{蛋氨酸})$, $G3 = -4.249 + 7.775 \times \text{亮氨酸}/(\text{酪氨酸} + \text{蛋氨酸})$; 判别不同病理学分期的Fisher判别函数为: $S0 = -11.569 + 0.290 \times \text{年龄} + 6.067 \times \text{亮氨酸}/\text{酪氨酸}$, $S1 = -12.321 + 0.306 \times \text{年龄} + 6.172 \times \text{亮氨酸}/\text{酪氨酸}$, $S2 = -11.455 + 0.277 \times \text{年龄} + 6.273 \times \text{亮氨酸}/\text{酪氨酸}$, $S3 = -11.335 + 0.305 \times \text{年龄} + 5.562 \times \text{亮氨酸}/\text{酪氨酸}$, $S4 = -12.811 + 0.371 \times \text{年龄} + 4.622 \times \text{亮氨酸}/\text{酪氨酸}$ 。判别不同病理学分级的Fisher判别函数判别G1、G2、G3的一致率分别为47.1%、30.5%、70.9%; 判别不同病理学分期的Fisher判别函数判别S0、S1、S2、S3、S4的一致率分别为0.0%、10.3%、40.4%、19.2%、62.5%。

结论: 基于氨基酸血浆摩尔浓度构建的部分比例模型对判别CHB肝组织不同病理学分级和分期有一定意义。

© 2013年版权归Baishideng所有。

关键词: 氨基酸; 乙型肝炎; 肝纤维化; 比例模型; 判别分析; 数学模型; 无创诊断

核心提示: 本文探讨血浆氨基酸比例模型判别慢性乙型肝炎肝组织病理状态有一定的指导意义。

陆伟, 王雁冰, 贾小芳, 张丽军, 丁荣蓉, 周新兰, 冯艳玲. 血浆氨基酸比例模型判别慢性乙型肝炎肝组织病理状态的评价. *世界华人消化杂志* 2013; 21(14): 1321-1326 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/1321.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v21.i14.1321>

0 引言

血浆中由各种氨基酸及其浓度组成的氨基酸谱, 即氨基酸模式, 蕴涵着重要的反映机体代谢和功能状态的生物化学信息, 对慢性肝病疾病状态的评估有一定意义, 但很少有文献深入探讨血浆氨基酸模式判别不同病因慢性肝炎肝组织病理状态的价值。生物化学背景下的研究指出, 一些基于氨基酸血浆摩尔浓度构建的比例模型如(异亮氨酸+亮氨酸+缬氨酸)/(酪氨酸+苯丙氨酸)、(异亮氨酸+亮氨酸+缬氨酸)/酪氨酸和(异亮氨酸+亮氨酸+缬氨酸)/(酪氨酸+苯丙氨酸+蛋氨酸)摩尔比值对失代偿性肝硬化有一定的诊断价值^[1]。本文就148例慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)患者6种血浆氨基酸(异亮氨酸、亮氨酸、缬氨酸、酪氨酸、苯丙氨酸、蛋氨酸)的测定结果, 参照肝组织病理学诊断, 采用Bayes判别分析探讨基于氨基酸血浆摩尔浓度的比例模型判别CHB疾病状态的效能。

1 材料与方法

1.1 材料 收集2009-01/2011-06上海市公共卫生临床中心(复旦大学附属)住院的CHB患者148例, 男108例, 女40例, 男:女=2.7:1.0; 年龄16-72岁, 平均(38.1±11.9)岁。诊断符合2010年中华医学会肝病学会、感染病学分会联合修订的《慢性乙型肝炎防治指南》中的标准。合并其他病毒性肝炎、自身免疫性肝病、药物性肝病、遗传性肝病、血吸虫性肝病以及妊娠、肾脏疾病、内分泌与代谢疾病、血液系统疾病的患者被排除。所有患者均无失代偿性肝病的临床表现和实验室依据, 并且近3 mo内无输血或血制品史。

1.2 方法

1.2.1 病理学诊断: 肝组织活检采用1 s经皮肝穿刺法, 标本采集后立即置塑料标本管内冰冻送检。肝组织置塑料包埋盒中, 进行中性甲醛固定、梯度乙醇脱水、二甲苯透明、石蜡浸入和

表 1 氨基酸血浆比例模型与肝组织病理学分级和分期之间的Spearman相关系数

比例模型	分级		比例模型	分期	
	r值	P值		r值	P值
Leu/Tyr	-0.368	0.000	Leu/Tyr	-0.349	0.000
(Leu+Val)/Tyr	-0.368	0.000	(Ile+Leu)/Tyr	-0.350	0.000
(Ile+Leu+Val)/Tyr	-0.368	0.000	(Ile+Leu+Val)/Tyr	-0.345	0.000
Leu/(Tyr+Met)	-0.366	0.000	(Leu+Val)/Tyr	-0.342	0.000
(Ile+Leu)/(Tyr+Met)	-0.359	0.000	(Ile+Val)/Tyr	-0.336	0.000
(Ile+Val)/Tyr	-0.357	0.000	Val/Tyr	-0.311	0.000

Ile: 异亮氨酸; Leu: 亮氨酸; Val: 缬氨酸; Tyr: 酪氨酸; Met: 蛋氨酸。

包埋、切片, 苏木素-伊红染色和网状纤维染色。肝组织标本的质量评价和肝组织病理学诊断由1名有经验的病理学医师独立完成。肝组织病理学诊断参照2000年西安全国病毒性肝炎及肝病学术会议修订的标准。病理学分级(grading, G)包括G0、G1、G2、G3、G4共5级, 分期(staging, S)包括S0、S1、S2、S3、S4共5期。

1.2.2 氨基酸血浆浓度测定: 所有患者于肝穿刺前后1周内早晨空腹采集静脉血, EDTA抗凝, 分离血浆。氨基酸血浆浓度测定采用Agilent 1100系列高效液相色谱仪。氨基酸标准品及衍生试剂购自Agilent公司。使用Agilent Zorbax Eclipse AAA色谱柱(4.6×150 mm, 5 μm)和保护柱; 流动相A: 40 mmol/L Na₂HPO₄(pH 7.8), 流动相B: 10%H₂O+45%CAN+45%MeOH; 流速2 mL/min, 线性梯度: 0-18 min: 0%-57%B; 使用DAD UV检测器, 信号A = 338/10 nm, 参考 = 390/20 nm; 柱温40 °C。采用在线衍生技术, 由液相色谱自动进样器全自动完成衍生化过程。

1.2.3 氨基酸比例模型构建: 肝脏是除支链氨基酸(亮氨酸、异亮氨酸、缬氨酸)之外的其他氨基酸, 特别是含硫氨基酸(蛋氨酸、胱氨酸、半胱氨酸)和芳香族氨基酸(色氨酸、酪氨酸、苯丙氨酸)的主要代谢部位, 因此, 含硫氨基酸和芳香族氨基酸的血浆摩尔浓度依赖于肝脏对他们的处理能力。肝脏处理支链氨基酸的能力严格受限。外周组织特别是骨骼肌是支链氨基酸的主要代谢部位, 因此, 支链氨基酸的血浆摩尔浓度主要被外周组织代谢所控制。根据氨基酸的主要代谢部位, 6种氨基酸被分成两组, A组为以外周组织为主要代谢部位的氨基酸, 包括N_A个组分A_α(1≤α≤N_A); B组为以肝脏组织为主要代谢部位的氨基酸, 包括N_B个组分B_β(1≤β≤N_B)。建立分数函数 $F = \sum(\sum A_{\alpha} / \sum B_{\beta})$, 即基于氨基酸血浆摩尔浓度构建的诊断肝组

织病理状态的比例模型; 式中 $\sum A_{\alpha}$ 是部分A_α的总和, $\sum B_{\beta}$ 是部分B_β的总和。根据组合原理, n个组分的部分组合的数量 = 2ⁿ-1, 因此, 分数函数 $F = \sum(\sum A_{\alpha} / \sum B_{\beta})$ 的数量 = (2^{N_A}-1)×(2^{N_B}-1)。

统计学处理 应用SPSS13.0软件处理数据。基于氨基酸血浆摩尔浓度构建的比例模型与肝组织病理学分级和分期之间的相关性采用Spearman等级相关分析。由于根据部分变量组合构建的比例模型数量较大, 而且不是所有模型对肝组织病理状态有判别意义, 因此, 本文只选择与病理学分级和分期有显著相关性的相关系数由大到小排列的前6个比例模型进行分析。比例模型在不同病理学分级和分期之间的差异比较采用单因素方差分析; 根据方差齐性与否, 比例模型在肝组织不同病理学分级和分期之间的两两比较分别采用LSD法和Tamhane T2法。比例模型判别不同病理学分级和分期的效能评价采用Bayes逐步判别分析, 分析方法采用Wilks' lambda法, 模型纳入变量的F>3.84, 剔除变量的F<2.71; 基于逐步判别分析构建的Fisher判别函数预测不同病理学分级和分期的一致性分析采用留一交叉验证法。

2 结果

2.1 氨基酸血浆比例模型与肝组织病理学分级和分期之间的相关性 根据部分变量组合原理, 6种氨基酸共构建49个比例模型。49个比例模型中, 42个比例模型与病理学分级呈显著负相关(P<0.05), 28个比例模型与病理学分期呈显著负相关(P<0.05); 其中与病理学分级和分期有显著相关性的相关系数由大到小排列的前6个模型的比例模型与病理学分级和分期之间的相关性采用Spearman相关系数见表1。

2.2 氨基酸血浆比例模型在肝组织不同病理学分级和分期之间的差异 亮氨酸/酪氨酸在G1与G2、G2与G3、G1与G3之间的差异均有统计学

■相关报道

张占卿等的综述指出, 受数据分析技术的限制, 血浆氨基酸模式蕴涵的反映机体代谢和功能状态的生化信息尚未被充分开发, 包括Fischer摩尔比值或支链氨基酸/酪氨酸摩尔比值在内的血浆氨基酸比例模型预测慢性肝炎疾病状态的有效性和可靠性还需被进一步评价。

■创新盘点

根据氨基酸的主要代谢部位,采用分式函数的方法构建了比血浆氨基酸浓度更加稳定的氨基酸比例模型;采用Bayes逐步判别分析,筛选了对慢性肝炎肝组织病理状态有判别意义的比例模型,构建了对慢性肝炎肝组织病理状态有判别意义的Fisher判别函数。

表 2 氨基酸血浆比例模型在肝组织不同病理学分级之间的差异

分级	<i>n</i>	Leu/Tyr	(Leu+Val)/Tyr	(Ile+Leu+Val)/Tyr	Leu/(Tyr+Met)	(Ile+Leu)/(Tyr+Met)	(Ile+Val)/Tyr
G1	34	1.78 ± 0.69	4.86 ± 1.85	5.87 ± 2.25	1.13 ± 0.39	1.77 ± 0.60	4.09 ± 1.57
G2	59	1.54 ± 0.44	4.16 ± 1.30	5.04 ± 1.47	0.98 ± 0.31	1.53 ± 0.47	3.51 ± 1.05
G3	55	1.27 ± 0.44	3.47 ± 1.24	4.23 ± 1.45	0.81 ± 0.29	1.28 ± 0.45	2.95 ± 1.02
<i>F</i> 值	10.860	10.319	10.441	10.880	10.738	10.011	
<i>P</i> 值	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	

Ile: 异亮氨酸; Leu: 亮氨酸; Val: 缬氨酸; Tyr: 酪氨酸; Met: 蛋氨酸。

表 3 氨基酸血浆比例模型在肝组织不同病理学分期之间的差异

分期	<i>n</i>	Leu/Tyr	(Ile+Leu)/Tyr	(Ile+Leu+Val)/Tyr	(Leu+Val)/Tyr	(Ile+Val)/Tyr	Val/Tyr
S0	6	1.60 ± 0.51	2.56 ± 0.87	5.34 ± 1.65	4.39 ± 1.29	3.74 ± 1.15	2.79 ± 0.78
S1	29	1.63 ± 0.44	2.55 ± 0.66	5.42 ± 1.56	4.49 ± 1.40	3.79 ± 1.14	2.86 ± 0.99
S2	47	1.66 ± 0.66	2.60 ± 1.04	5.42 ± 2.05	4.48 ± 1.69	3.76 ± 1.41	2.82 ± 1.05
S3	26	1.47 ± 0.45	2.29 ± 0.66	4.72 ± 1.45	3.90 ± 1.26	3.26 ± 1.01	2.43 ± 0.83
S4	40	1.21 ± 0.41	1.91 ± 0.64	4.08 ± 1.49	3.32 ± 1.29	2.87 ± 1.09	2.17 ± 0.87
<i>F</i> 值	4.769	4.712	4.248	4.426	3.967	3.528	
<i>P</i> 值	0.001	0.001	0.003	0.002	0.004	0.009	

Ile: 异亮氨酸; Leu: 亮氨酸; Val: 缬氨酸; Tyr: 酪氨酸。

意义($P = 0.027, 0.006, 0.000$), (亮氨酸+缬氨酸)/酪氨酸在G1与G2、G2与G3、G1与G3之间的差异均有统计学意义($P = 0.023, 0.011, 0.000$), (异亮氨酸+亮氨酸+缬氨酸)/酪氨酸在G1与G2、G2与G3、G1与G3之间的差异均有统计学意义($P = 0.023, 0.010, 0.000$), 亮氨酸/(酪氨酸+蛋氨酸)在G1与G2、G2与G3、G1与G3之间的差异均有统计学意义($P = 0.028, 0.006, 0.000$), (异亮氨酸+亮氨酸)/(酪氨酸+蛋氨酸)在G1与G2、G2与G3、G1与G3之间的差异均有统计学意义($P = 0.029, 0.006, 0.000$), (异亮氨酸+缬氨酸)/酪氨酸在G1与G2、G2与G3、G1与G3之间的差异均有统计学意义($P = 0.022, 0.013, 0.000$)(表2)。

(异亮氨酸+亮氨酸)/酪氨酸在S0与S1、S1与S2、S2与S3、S3与S4之间的差异均无统计学意义($P = 0.998, 0.823, 0.119, 0.063$), 但在S1与S4、S2与S4之间的差异有统计学意义($P = 0.001, 0.000$); 亮氨酸/酪氨酸在S0与S1、S1与S2、S2与S3、S3与S4之间的差异均无统计学意义($P = 0.908, 0.814, 0.131, 0.051$), 但在S1与S4、S2与S4之间的差异有统计学意义($P = 0.001, 0.000$); (异亮氨酸+亮氨酸+缬氨酸)/酪氨酸在S0与S1、S1与S2、S2与S3、S3与S4之间的差异均无统计学意义($P = 0.922, 0.999,$

$0.097, 0.136$), 但在S1与S4、S2与S4之间的差异有统计学意义($P = 0.002, 0.000$); (亮氨酸+缬氨酸)/酪氨酸在S0与S1、S1与S2、S2与S3、S3与S4之间的差异均无统计学意义($P = 0.875, 0.970, 0.102, 0.114$), 但在S1与S4、S2与S4之间的差异有统计学意义($P = 0.001, 0.000$); (异亮氨酸+缬氨酸)/酪氨酸在S0与S1、S1与S2、S2与S3、S3与S4之间的差异均无统计学意义($P = 0.929, 0.918, 0.089, 0.200$), 但在S1与S4、S2与S4之间的差异有统计学意义($P = 0.002, 0.001$); 缬氨酸/酪氨酸在S0与S1、S1与S2、S2与S3、S3与S4之间的差异均无统计学意义($P = 0.866, 0.854, 0.095, 0.272$), 但在S1与S4、S2与S4之间的差异有统计学意义($P = 0.003, 0.002$)(表3)。

2.3 氨基酸血浆比例模型判别肝组织不同病理学分级和分期的判别函数 以病理学分级作为因变量, 年龄和与病理学分级有显著相关性的相关系数由大到小排列的前6个模型作为自变量, 应用Bayes逐步判别分析, 构建Fisher判别函数; 结果, 符合模型纳入变量、进入判别函数的指标只有亮氨酸/(酪氨酸+蛋氨酸)。基于氨基酸血浆比例模型构建的判别不同病理学分级的Fisher判别函数为: $G1 = -7.263 + 10.876 \times \text{亮氨酸}/(\text{酪氨酸} + \text{蛋氨酸})$, $G2 = -5.700 + 9.396 \times \text{亮氨酸}/(\text{酪氨酸} + \text{蛋氨酸})$, $G3 = -4.161 + 8.161 \times \text{亮氨酸}/(\text{酪氨酸} + \text{蛋氨酸})$, $G4 = -2.161 + 6.161 \times \text{亮氨酸}/(\text{酪氨酸} + \text{蛋氨酸})$, $G5 = -0.161 + 4.161 \times \text{亮氨酸}/(\text{酪氨酸} + \text{蛋氨酸})$, $G6 = 1.839 - 2.161 \times \text{亮氨酸}/(\text{酪氨酸} + \text{蛋氨酸})$, $G7 = 3.839 - 4.161 \times \text{亮氨酸}/(\text{酪氨酸} + \text{蛋氨酸})$, $G8 = 5.839 - 6.161 \times \text{亮氨酸}/(\text{酪氨酸} + \text{蛋氨酸})$, $G9 = 7.839 - 8.161 \times \text{亮氨酸}/(\text{酪氨酸} + \text{蛋氨酸})$, $G10 = 9.839 - 10.161 \times \text{亮氨酸}/(\text{酪氨酸} + \text{蛋氨酸})$, $G11 = 11.839 - 12.161 \times \text{亮氨酸}/(\text{酪氨酸} + \text{蛋氨酸})$, $G12 = 13.839 - 14.161 \times \text{亮氨酸}/(\text{酪氨酸} + \text{蛋氨酸})$, $G13 = 15.839 - 16.161 \times \text{亮氨酸}/(\text{酪氨酸} + \text{蛋氨酸})$, $G14 = 17.839 - 18.161 \times \text{亮氨酸}/(\text{酪氨酸} + \text{蛋氨酸})$, $G15 = 19.839 - 20.161 \times \text{亮氨酸}/(\text{酪氨酸} + \text{蛋氨酸})$, $G16 = 21.839 - 22.161 \times \text{亮氨酸}/(\text{酪氨酸} + \text{蛋氨酸})$, $G17 = 23.839 - 24.161 \times \text{亮氨酸}/(\text{酪氨酸} + \text{蛋氨酸})$, $G18 = 25.839 - 26.161 \times \text{亮氨酸}/(\text{酪氨酸} + \text{蛋氨酸})$, $G19 = 27.839 - 28.161 \times \text{亮氨酸}/(\text{酪氨酸} + \text{蛋氨酸})$, $G20 = 29.839 - 30.161 \times \text{亮氨酸}/(\text{酪氨酸} + \text{蛋氨酸})$, $G21 = 31.839 - 32.161 \times \text{亮氨酸}/(\text{酪氨酸} + \text{蛋氨酸})$, $G22 = 33.839 - 34.161 \times \text{亮氨酸}/(\text{酪氨酸} + \text{蛋氨酸})$, $G23 = 35.839 - 36.161 \times \text{亮氨酸}/(\text{酪氨酸} + \text{蛋氨酸})$, $G24 = 37.839 - 38.161 \times \text{亮氨酸}/(\text{酪氨酸} + \text{蛋氨酸})$, $G25 = 39.839 - 40.161 \times \text{亮氨酸}/(\text{酪氨酸} + \text{蛋氨酸})$, $G26 = 41.839 - 42.161 \times \text{亮氨酸}/(\text{酪氨酸} + \text{蛋氨酸})$, $G27 = 43.839 - 44.161 \times \text{亮氨酸}/(\text{酪氨酸} + \text{蛋氨酸})$, $G28 = 45.839 - 46.161 \times \text{亮氨酸}/(\text{酪氨酸} + \text{蛋氨酸})$, $G29 = 47.839 - 48.161 \times \text{亮氨酸}/(\text{酪氨酸} + \text{蛋氨酸})$, $G30 = 49.839 - 50.161 \times \text{亮氨酸}/(\text{酪氨酸} + \text{蛋氨酸})$, $G31 = 51.839 - 52.161 \times \text{亮氨酸}/(\text{酪氨酸} + \text{蛋氨酸})$, $G32 = 53.839 - 54.161 \times \text{亮氨酸}/(\text{酪氨酸} + \text{蛋氨酸})$, $G33 = 55.839 - 56.161 \times \text{亮氨酸}/(\text{酪氨酸} + \text{蛋氨酸})$, $G34 = 57.839 - 58.161 \times \text{亮氨酸}/(\text{酪氨酸} + \text{蛋氨酸})$, $G35 = 59.839 - 60.161 \times \text{亮氨酸}/(\text{酪氨酸} + \text{蛋氨酸})$, $G36 = 61.839 - 62.161 \times \text{亮氨酸}/(\text{酪氨酸} + \text{蛋氨酸})$, $G37 = 63.839 - 64.161 \times \text{亮氨酸}/(\text{酪氨酸} + \text{蛋氨酸})$, $G38 = 65.839 - 66.161 \times \text{亮氨酸}/(\text{酪氨酸} + \text{蛋氨酸})$, $G39 = 67.839 - 68.161 \times \text{亮氨酸}/(\text{酪氨酸} + \text{蛋氨酸})$, $G40 = 69.839 - 70.161 \times \text{亮氨酸}/(\text{酪氨酸} + \text{蛋氨酸})$, $G41 = 71.839 - 72.161 \times \text{亮氨酸}/(\text{酪氨酸} + \text{蛋氨酸})$, $G42 = 73.839 - 74.161 \times \text{亮氨酸}/(\text{酪氨酸} + \text{蛋氨酸})$, $G43 = 75.839 - 76.161 \times \text{亮氨酸}/(\text{酪氨酸} + \text{蛋氨酸})$, $G44 = 77.839 - 78.161 \times \text{亮氨酸}/(\text{酪氨酸} + \text{蛋氨酸})$, $G45 = 79.839 - 80.161 \times \text{亮氨酸}/(\text{酪氨酸} + \text{蛋氨酸})$, $G46 = 81.839 - 82.161 \times \text{亮氨酸}/(\text{酪氨酸} + \text{蛋氨酸})$, $G47 = 83.839 - 84.161 \times \text{亮氨酸}/(\text{酪氨酸} + \text{蛋氨酸})$, $G48 = 85.839 - 86.161 \times \text{亮氨酸}/(\text{酪氨酸} + \text{蛋氨酸})$, $G49 = 87.839 - 88.161 \times \text{亮氨酸}/(\text{酪氨酸} + \text{蛋氨酸})$, $G50 = 89.839 - 90.161 \times \text{亮氨酸}/(\text{酪氨酸} + \text{蛋氨酸})$, $G51 = 91.839 - 92.161 \times \text{亮氨酸}/(\text{酪氨酸} + \text{蛋氨酸})$, $G52 = 93.839 - 94.161 \times \text{亮氨酸}/(\text{酪氨酸} + \text{蛋氨酸})$, $G53 = 95.839 - 96.161 \times \text{亮氨酸}/(\text{酪氨酸} + \text{蛋氨酸})$, $G54 = 97.839 - 98.161 \times \text{亮氨酸}/(\text{酪氨酸} + \text{蛋氨酸})$, $G55 = 99.839 - 100.161 \times \text{亮氨酸}/(\text{酪氨酸} + \text{蛋氨酸})$, $G56 = 101.839 - 102.161 \times \text{亮氨酸}/(\text{酪氨酸} + \text{蛋氨酸})$, $G57 = 103.839 - 104.161 \times \text{亮氨酸}/(\text{酪氨酸} + \text{蛋氨酸})$, $G58 = 105.839 - 106.161 \times \text{亮氨酸}/(\text{酪氨酸} + \text{蛋氨酸})$, $G59 = 107.839 - 108.161 \times \text{亮氨酸}/(\text{酪氨酸} + \text{蛋氨酸})$, $G60 = 109.839 - 110.161 \times \text{亮氨酸}/(\text{酪氨酸} + \text{蛋氨酸})$, $G61 = 111.839 - 112.161 \times \text{亮氨酸}/(\text{酪氨酸} + \text{蛋氨酸})$, $G62 = 113.839 - 114.161 \times \text{亮氨酸}/(\text{酪氨酸} + \text{蛋氨酸})$, $G63 = 115.839 - 116.161 \times \text{亮氨酸}/(\text{酪氨酸} + \text{蛋氨酸})$, $G64 = 117.839 - 118.161 \times \text{亮氨酸}/(\text{酪氨酸} + \text{蛋氨酸})$, $G65 = 119.839 - 120.161 \times \text{亮氨酸}/(\text{酪氨酸} + \text{蛋氨酸})$, $G66 = 121.839 - 122.161 \times \text{亮氨酸}/(\text{酪氨酸} + \text{蛋氨酸})$, $G67 = 123.839 - 124.161 \times \text{亮氨酸}/(\text{酪氨酸} + \text{蛋氨酸})$, $G68 = 125.839 - 126.161 \times \text{亮氨酸}/(\text{酪氨酸} + \text{蛋氨酸})$, $G69 = 127.839 - 128.161 \times \text{亮氨酸}/(\text{酪氨酸} + \text{蛋氨酸})$, $G70 = 129.839 - 130.161 \times \text{亮氨酸}/(\text{酪氨酸} + \text{蛋氨酸})$, $G71 = 131.839 - 132.161 \times \text{亮氨酸}/(\text{酪氨酸} + \text{蛋氨酸})$, $G72 = 133.839 - 134.161 \times \text{亮氨酸}/(\text{酪氨酸} + \text{蛋氨酸})$, $G73 = 135.839 - 136.161 \times \text{亮氨酸}/(\text{酪氨酸} + \text{蛋氨酸})$, $G74 = 137.839 - 138.161 \times \text{亮氨酸}/(\text{酪氨酸} + \text{蛋氨酸})$, $G75 = 139.839 - 140.161 \times \text{亮氨酸}/(\text{酪氨酸} + \text{蛋氨酸})$, $G76 = 141.839 - 142.161 \times \text{亮氨酸}/(\text{酪氨酸} + \text{蛋氨酸})$, $G77 = 143.839 - 144.161 \times \text{亮氨酸}/(\text{酪氨酸} + \text{蛋氨酸})$, $G78 = 145.839 - 146.161 \times \text{亮氨酸}/(\text{酪氨酸} + \text{蛋氨酸})$, $G79 = 147.839 - 148.161 \times \text{亮氨酸}/(\text{酪氨酸} + \text{蛋氨酸})$, $G80 = 149.839 - 150.161 \times \text{亮氨酸}/(\text{酪氨酸} + \text{蛋氨酸})$, $G81 = 151.839 - 152.161 \times \text{亮氨酸}/(\text{酪氨酸} + \text{蛋氨酸})$, $G82 = 153.839 - 154.161 \times \text{亮氨酸}/(\text{酪氨酸} + \text{蛋氨酸})$, $G83 = 155.839 - 156.161 \times \text{亮氨酸}/(\text{酪氨酸} + \text{蛋氨酸})$, $G84 = 157.839 - 158.161 \times \text{亮氨酸}/(\text{酪氨酸} + \text{蛋氨酸})$, $G85 = 159.839 - 160.161 \times \text{亮氨酸}/(\text{酪氨酸} + \text{蛋氨酸})$, $G86 = 161.839 - 162.161 \times \text{亮氨酸}/(\text{酪氨酸} + \text{蛋氨酸})$, $G87 = 163.839 - 164.161 \times \text{亮氨酸}/(\text{酪氨酸} + \text{蛋氨酸})$, $G88 = 165.839 - 166.161 \times \text{亮氨酸}/(\text{酪氨酸} + \text{蛋氨酸})$, $G89 = 167.839 - 168.161 \times \text{亮氨酸}/(\text{酪氨酸} + \text{蛋氨酸})$, $G90 = 169.839 - 170.161 \times \text{亮氨酸}/(\text{酪氨酸} + \text{蛋氨酸})$, $G91 = 171.839 - 172.161 \times \text{亮氨酸}/(\text{酪氨酸} + \text{蛋氨酸})$, $G92 = 173.839 - 174.161 \times \text{亮氨酸}/(\text{酪氨酸} + \text{蛋氨酸})$, $G93 = 175.839 - 176.161 \times \text{亮氨酸}/(\text{酪氨酸} + \text{蛋氨酸})$, $G94 = 177.839 - 178.161 \times \text{亮氨酸}/(\text{酪氨酸} + \text{蛋氨酸})$, $G95 = 179.839 - 180.161 \times \text{亮氨酸}/(\text{酪氨酸} + \text{蛋氨酸})$, $G96 = 181.839 - 182.161 \times \text{亮氨酸}/(\text{酪氨酸} + \text{蛋氨酸})$, $G97 = 183.839 - 184.161 \times \text{亮氨酸}/(\text{酪氨酸} + \text{蛋氨酸})$, $G98 = 185.839 - 186.161 \times \text{亮氨酸}/(\text{酪氨酸} + \text{蛋氨酸})$, $G99 = 187.839 - 188.161 \times \text{亮氨酸}/(\text{酪氨酸} + \text{蛋氨酸})$, $G100 = 189.839 - 190.161 \times \text{亮氨酸}/(\text{酪氨酸} + \text{蛋氨酸})$, $G101 = 191.839 - 192.161 \times \text{亮氨酸}/(\text{酪氨酸} + \text{蛋氨酸})$, $G102 = 193.839 - 194.161 \times \text{亮氨酸}/(\text{酪氨酸} + \text{蛋氨酸})$, $G103 = 195.839 - 196.161 \times \text{亮氨酸}/(\text{酪氨酸} + \text{蛋氨酸})$, $G104 = 197.839 - 198.161 \times \text{亮氨酸}/(\text{酪氨酸} + \text{蛋氨酸})$, $G105 = 199.839 - 200.161 \times \text{亮氨酸}/(\text{酪氨酸} + \text{蛋氨酸})$, $G106 = 201.839 - 202.161 \times \text{亮氨酸}/(\text{酪氨酸} + \text{蛋氨酸})$, $G107 = 203.839 - 204.161 \times \text{亮氨酸}/(\text{酪氨酸} + \text{蛋氨酸})$, $G108 = 205.839 - 206.161 \times \text{亮氨酸}/(\text{酪氨酸} + \text{蛋氨酸})$, $G109 = 207.839 - 208.161 \times \text{亮氨酸}/(\text{酪氨酸} + \text{蛋氨酸})$, $G110 = 209.839 - 210.161 \times \text{亮氨酸}/(\text{酪氨酸} + \text{蛋氨酸})$, $G111 = 211.839 - 212.161 \times \text{亮氨酸}/(\text{酪氨酸} + \text{蛋氨酸})$, $G112 = 213.839 - 214.161 \times \text{亮氨酸}/(\text{酪氨酸} + \text{蛋氨酸})$, $G113 = 215.839 - 216.161 \times \text{亮氨酸}/(\text{酪氨酸} + \text{蛋氨酸})$, $G114 = 217.839 - 218.161 \times \text{亮氨酸}/(\text{酪氨酸} + \text{蛋氨酸})$, $G115 = 219.839 - 220.161 \times \text{亮氨酸}/(\text{酪氨酸} + \text{蛋氨酸})$, $G116 = 221.839 - 222.161 \times \text{亮氨酸}/(\text{酪氨酸} + \text{蛋氨酸})$, $G117 = 223.839 - 224.161 \times \text{亮氨酸}/(\text{酪氨酸} + \text{蛋氨酸})$, $G118 = 225.839 - 226.161 \times \text{亮氨酸}/(\text{酪氨酸} + \text{蛋氨酸})$, $G119 = 227.839 - 228.161 \times \text{亮氨酸}/(\text{酪氨酸} + \text{蛋氨酸})$, $G120 = 229.839 - 230.161 \times \text{亮氨酸}/(\text{酪氨酸} + \text{蛋氨酸})$, $G121 = 231.839 - 232.161 \times \text{亮氨酸}/(\text{酪氨酸} + \text{蛋氨酸})$, $G122 = 233.839 - 234.161 \times \text{亮氨酸}/(\text{酪氨酸} + \text{蛋氨酸})$, $G123 = 235.839 - 236.161 \times \text{亮氨酸}/(\text{酪氨酸} + \text{蛋氨酸})$, $G124 = 237.839 - 238.161 \times \text{亮氨酸}/(\text{酪氨酸} + \text{蛋氨酸})$, $G125 = 239.839 - 240.161 \times \text{亮氨酸}/(\text{酪氨酸} + \text{蛋氨酸})$, $G126 = 241.839 - 242.161 \times \text{亮氨酸}/(\text{酪氨酸} + \text{蛋氨酸})$, $G127 = 243.839 - 244.161 \times \text{亮氨酸}/(\text{酪氨酸} + \text{蛋氨酸})$, $G128 = 245.839 - 246.161 \times \text{亮氨酸}/(\text{酪氨酸} + \text{蛋氨酸})$, $G129 = 247.839 - 248.161 \times \text{亮氨酸}/(\text{酪氨酸} + \text{蛋氨酸})$, $G130 = 249.839 - 250.161 \times \text{亮氨酸}/(\text{酪氨酸} + \text{蛋氨酸})$, $G131 = 251.839 - 252.161 \times \text{亮氨酸}/(\text{酪氨酸} + \text{蛋氨酸})$, $G132 = 253.839 - 254.161 \times \text{亮氨酸}/(\text{酪氨酸} + \text{蛋氨酸})$, $G133 = 255.839 - 256.161 \times \text{亮氨酸}/(\text{酪氨酸} + \text{蛋氨酸})$, $G134 = 257.839 - 258.161 \times \text{亮氨酸}/(\text{酪氨酸} + \text{蛋氨酸})$, $G135 = 259.839 - 260.161 \times \text{亮氨酸}/(\text{酪氨酸} + \text{蛋氨酸})$, $G136 = 261.839 - 262.161 \times \text{亮氨酸}/(\text{酪氨酸} + \text{蛋氨酸})$, $G137 = 263.839 - 264.161 \times \text{亮氨酸}/(\text{酪氨酸} + \text{蛋氨酸})$, $G138 = 265.839 - 266.161 \times \text{亮氨酸}/(\text{酪氨酸} + \text{蛋氨酸})$, $G139 = 267.839 - 268.161 \times \text{亮氨酸}/(\text{酪氨酸} + \text{蛋氨酸})$, $G140 = 269.839 - 270.161 \times \text{亮氨酸}/(\text{酪氨酸} + \text{蛋氨酸})$, $G141 = 271.839 - 272.161 \times \text{亮氨酸}/(\text{酪氨酸} + \text{蛋氨酸})$, $G142 = 273.839 - 274.161 \times \text{亮氨酸}/(\text{酪氨酸} + \text{蛋氨酸})$, $G143 = 275.839 - 276.161 \times \text{亮氨酸}/(\text{酪氨酸} + \text{蛋氨酸})$, $G144 = 277.839 - 278.161 \times \text{亮氨酸}/(\text{酪氨酸} + \text{蛋氨酸})$, $G145 = 279.839 - 280.161 \times \text{亮氨酸}/(\text{酪氨酸} + \text{蛋氨酸})$, $G146 = 281.839 - 282.161 \times \text{亮氨酸}/(\text{酪氨酸} + \text{蛋氨酸})$, $G147 = 283.839 - 284.161 \times \text{亮氨酸}/(\text{酪氨酸} + \text{蛋氨酸})$, $G148 = 285.839 - 286.161 \times \text{亮氨酸}/(\text{酪氨酸} + \text{蛋氨酸})$, $G149 = 287.839 - 288.161 \times \text{亮氨酸}/(\text{酪氨酸} + \text{蛋氨酸})$, $G150 = 289.839 - 290.161 \times \text{亮氨酸}/(\text{酪氨酸} + \text{蛋氨酸})$, $G151 = 291.839 - 292.161 \times \text{亮氨酸}/(\text{酪氨酸} + \text{蛋氨酸})$, $G152 = 293.839 - 294.161 \times \text{亮氨酸}/(\text{酪氨酸} + \text{蛋氨酸})$, $G153 = 295.839 - 296.161 \times \text{亮氨酸}/(\text{酪氨酸} + \text{蛋氨酸})$, $G154 = 297.839 - 298.161 \times \text{亮氨酸}/(\text{酪氨酸} + \text{蛋氨酸})$, $G155 = 299.839 - 300.161 \times \text{亮氨酸}/(\text{酪氨酸} + \text{蛋氨酸})$, $G156 = 301.839 - 302.161 \times \text{亮氨酸}/(\text{酪氨酸} + \text{蛋氨酸})$, $G157 = 303.839 - 304.161 \times \text{亮氨酸}/(\text{酪氨酸} + \text{蛋氨酸})$, $G158 = 305.839 - 306.161 \times \text{亮氨酸}/(\text{酪氨酸} + \text{蛋氨酸})$, $G159 = 307.839 - 308.161 \times \text{亮氨酸}/(\text{酪氨酸} + \text{蛋氨酸})$, $G160 = 309.839 - 310.161 \times \text{亮氨酸}/(\text{酪氨酸} + \text{蛋氨酸})$, $G161 = 311.839 - 312.161 \times \text{亮氨酸}/(\text{酪氨酸} + \text{蛋氨酸})$, $G162 = 313.839 - 314.161 \times \text{亮氨酸}/(\text{酪氨酸} + \text{蛋氨酸})$, $G163 = 315.839 - 316.161 \times \text{亮氨酸}/(\text{酪氨酸} + \text{蛋氨酸})$, $G164 = 317.839 - 318.161 \times \text{亮氨酸}/(\text{酪氨酸} + \text{蛋氨酸})$, $G165 = 319.839 - 320.161 \times \text{亮氨酸}/(\text{酪氨酸} + \text{蛋氨酸})$, $G166 = 321.839 - 322.161 \times \text{亮氨酸}/(\text{酪氨酸} + \text{蛋氨酸})$, $G167 = 323.839 - 324.161 \times \text{亮氨酸}/(\text{酪氨酸} + \text{蛋氨酸})$, $G168 = 325.839 - 326.161 \times \text{亮氨酸}/(\text{酪氨酸} + \text{蛋氨酸})$, $G169 = 327.839 - 328.161 \times \text{亮氨酸}/(\text{酪氨酸} + \text{蛋氨酸})$, $G170 = 329.839 - 330.161 \times \text{亮氨酸}/(\text{酪氨酸} + \text{蛋氨酸})$, $G171 = 331.839 - 332.161 \times \text{亮氨酸}/(\text{酪氨酸} + \text{蛋氨酸})$, $G172 = 333.839 - 334.161 \times \text{亮氨酸}/(\text{酪氨酸} + \text{蛋氨酸})$, $G173 = 335.839 - 336.161 \times \text{亮氨酸}/(\text{酪氨酸} + \text{蛋氨酸})$, $G174 = 337.839 - 338.161 \times \text{亮氨酸}/(\text{酪氨酸} + \text{蛋氨酸})$, $G175 = 339.839 - 340.161 \times \text{亮氨酸}/(\text{酪氨酸} + \text{蛋氨酸})$, $G176 = 341.839 - 342.161 \times \text{亮氨酸}/(\text{酪氨酸} + \text{蛋氨酸})$, $G177 = 343.839 - 344.161 \times \text{亮氨酸}/(\text{酪氨酸} + \text{蛋氨酸})$, $G178 = 345.839 - 346.161 \times \text{亮氨酸}/(\text{酪氨酸} + \text{蛋氨酸})$, $G179 = 347.839 - 348.161 \times \text{亮氨酸}/(\text{酪氨酸} + \text{蛋氨酸})$, $G180 = 349.839 - 350.161 \times \text{亮氨酸}/(\text{酪氨酸} + \text{蛋氨酸})$, $G181 = 351.839 - 352.161 \times \text{亮氨酸}/(\text{酪氨酸} + \text{蛋氨酸})$, $G182 = 353.839 - 354.161 \times \text{亮氨酸}/(\text{酪氨酸} + \text{蛋氨酸})$, $G183 = 355.839 - 356.161 \times \text{亮氨酸}/(\text{酪氨酸} + \text{蛋氨酸})$, $G184 = 357.839 - 358.161 \times \text{亮氨酸}/(\text{酪氨酸} + \text{蛋氨酸})$, $G185 = 359.839 - 360.161 \times \text{亮氨酸}/(\text{酪氨酸} + \text{蛋氨酸})$, $G186 = 361.839 - 362.161 \times \text{亮氨酸}/(\text{酪氨酸} + \text{蛋氨酸})$, $G187 = 363.839 - 364.161 \times \text{亮氨酸}/(\text{酪氨酸} + \text{蛋氨酸})$, $G188 = 365.839 - 366.161 \times \text{亮氨酸}/(\text{酪氨酸} + \text{蛋氨酸})$, $G189 = 367.839 - 368.161 \times \text{亮氨酸}/(\text{酪氨酸} + \text{蛋氨酸})$, $G190 = 369.839 - 370.161 \times \text{亮氨酸}/(\text{酪氨酸} + \text{蛋氨酸})$, $G191 = 371.839 - 372.161 \times \text{亮氨酸}/(\text{酪氨酸} + \text{蛋氨酸})$, $G192 = 373.839 - 374.161 \times \text{亮氨酸}/(\text{酪氨酸} + \text{蛋氨酸})$, $G193 = 375.839 - 376.161 \times \text{亮氨酸}/(\text{酪氨酸} + \text{蛋氨酸})$, $G194 = 377.839 - 378.161 \times \text{亮氨酸}/(\text{酪氨酸} + \text{蛋氨酸})$, $G195 = 379.839 - 380.161 \times \text{亮氨酸}/(\text{酪氨酸} + \text{蛋氨酸})$, $G196 = 381.839 - 38$

表 4 基于氨基酸血浆比例模型的Fisher判别函数的预测病理学分级与实际病理学分级的一致性

实际 分级	预测分级					
	G1		G2		G3	
	<i>n</i>	一致率(%)	<i>n</i>	一致率(%)	<i>n</i>	一致率(%)
G1	16	47.1	8	23.5	10	29.4
G2	17	28.8	18	30.5	24	40.7
G3	12	21.8	4	7.3	39	70.9

表 5 基于氨基酸血浆比例模型的Fisher判别函数的预测病理学分期与实际病理学分期的一致性

实际 分期	预测分期									
	S0		S1		S2		S3		S4	
	<i>n</i>	一致率(%)	<i>n</i>	一致率(%)	<i>n</i>	一致率(%)	<i>n</i>	一致率(%)	<i>n</i>	一致率(%)
S0	0	0.0	1	16.7	2	33.3	2	33.3	1	16.7
S1	1	3.4	3	10.3	11	37.9	7	24.1	7	24.1
S2	2	4.3	7	14.9	19	40.4	11	23.4	8	17.0
S3	1	3.8	4	15.4	8	30.8	5	19.2	8	30.8
S4	0	0.0	3	7.5	4	10.0	8	20.0	25	62.5

酸/(酪氨酸+蛋氨酸), $G3 = -4.249 + 7.775 \times \text{亮氨酸}/(\text{酪氨酸} + \text{蛋氨酸})$. 以病理学分期作为因变量, 年龄和与病理学分期有显著相关性的相关系数由大到小排列的前6个模型作为自变量, 应用Bayes逐步判别分析, 构建Fisher判别函数; 结果, 符合模型纳入变量、进入判别函数的指标只有年龄和亮氨酸/酪氨酸. 基于氨基酸血浆比例模型构建的判别不同病理学分期的Fisher判别函数为: $S0 = -11.569 + 0.290 \times \text{年龄} + 6.067 \times \text{亮氨酸}/(\text{酪氨酸} + \text{蛋氨酸})$, $S1 = -12.321 + 0.306 \times \text{年龄} + 6.172 \times \text{亮氨酸}/(\text{酪氨酸} + \text{蛋氨酸})$, $S2 = -11.455 + 0.277 \times \text{年龄} + 6.273 \times \text{亮氨酸}/(\text{酪氨酸} + \text{蛋氨酸})$, $S3 = -11.335 + 0.305 \times \text{年龄} + 5.562 \times \text{亮氨酸}/(\text{酪氨酸} + \text{蛋氨酸})$, $S4 = -12.811 + 0.371 \times \text{年龄} + 4.622 \times \text{亮氨酸}/(\text{酪氨酸} + \text{蛋氨酸})$.

2.4 基于氨基酸血浆比例模型构建的判别函数判别肝组织不同病理学分级和分期的一致性
采用留一交叉验证法将亮氨酸/(酪氨酸+蛋氨酸)代入判别函数, 结果显示, 判别函数判别G1、G2、G3的一致率分别为47.1%、30.5%、70.9%; 其中判别G1、G3的一致率高于期望一致率42.0%(表4). 采用留一交叉验证法将年龄和亮氨酸/酪氨酸代入判别函数, 结果显示, 判别函数判别S0、S1、S2、S3、S4的一致率分别为0.0%、10.3%、40.4%、19.2%、62.5%; 其中判别S2、S4的一致率高于期望一致率29.4%(表5).

3 讨论

Fischer等^[2]首先将支链氨基酸/芳香族氨基酸摩

尔比值应用于肝性脑病的诊断; 与此同时, Morgan等^[3]也注意到代偿性肝病患者也存在血浆氨基酸模式的变化. Morgan等^[3]的研究指出, 虽然3种支链氨基酸与两种芳香族氨基酸浓度存在日间波动, 但支链氨基酸/芳香族氨基酸摩尔比值相对稳定; 不管是否存在肝性脑病, 慢性肝病患者的支链氨基酸/芳香族氨基酸摩尔比值均有不同程度下降, 并且与以组织学标准判定的肝脏损伤的严重程度显著相关. 但是, 血浆氨基酸模式是否可用于慢性肝炎疾病状态的诊断, 至今仍不能被确定. 基于某种病因慢性肝病筛选和构建的诊断肝纤维化程度的无创指标和模型不一定适合于他种病因的慢性肝病. 基于慢性丙型肝炎筛选和构建的诊断肝纤维化程度的无创指标和模型不一定适合于CHB^[4-6]. Morgan等^[7]曾对不同病因慢性肝病患者的血浆氨基酸模式进行了分析, 发现慢性活动型肝炎、原发性胆汁性肝硬化、酒精性肝炎或肝硬化、酒精性脂肪肝、病毒性肝炎、隐源性肝炎的血浆氨基酸模式的变化不完全一致. 本文的主要目的是, 探讨基于氨基酸血浆摩尔浓度的比例模型判别CHB肝组织病理状态的效能.

氨基酸血浆浓度及其比例模型用于诊断慢性肝炎肝组织病理状态的研究文献较少. Kano等^[8]调查了6种氨基酸(异亮氨酸、亮氨酸、缬氨酸、酪氨酸、苯丙氨酸、蛋氨酸)血浆浓度诊断慢性肝炎肝组织不同病理状态的价值. 结果

■应用要点

血浆支链氨基酸、含硫氨基酸和芳香族氨基酸浓度存在日间波动, 但基于氨基酸血浆摩尔浓度构建的比例模型相对稳定. 基于血浆氨基酸比例模型构建的Fisher判别函数对判别肝组织病理状态有一定意义.

■同行评价

本文实验数据充足, 结果科学, 结论明确, 统计学分析恰当, 具有一定指导意义。

显示, 健康对照、慢性迁延型肝炎、轻度慢性活动型肝炎、重度慢性活动型肝炎、代偿性肝硬化和失代偿性肝硬化患者的支链氨基酸/芳香族氨基酸摩尔比值依次递减, 并且彼此之间的差异均有统计学意义; 基于该6种氨基酸浓度、支链氨基酸/芳香族氨基酸摩尔比值和常规生化指标水平的判别分析指出, 支链氨基酸/芳香族氨基酸摩尔比值是诊断慢性迁延型肝炎、轻度慢性活动型肝炎、重度慢性活动型肝炎最可靠的指标。最近, Michitaka等^[9]测定了101例慢性肝炎(乙型肝炎8例, 丙型肝炎89例, 原因不明肝炎4例)患者支链氨基酸、酪氨酸血浆浓度, 结果指出, 支链氨基酸和酪氨酸浓度低于正常参考值下限和高于正常参考值上限的比例, 在F1、F2、F3、F4分别为18.9%、4.3%、9.5%、20.0%和16.2%、21.7%、42.9%、57.1%; 而支链氨基酸/酪氨酸摩尔比值低于正常参考值下限的比例, 在F1、F2、F3、F4分别为16.2%、43.4%、47.6%、75.0%。提示与随慢性肝炎肝组织炎症程度和纤维化程度增加而出现定向变化的氨基酸血浆浓度相比, 支链氨基酸/芳香族氨基酸或支链氨基酸/酪氨酸摩尔比值可能有更大的判别效能。

为提升血浆氨基酸判别CHB肝组织病理状态的效能, 本文将分别以外周组织和肝脏组织为主要代谢部位的6种氨基酸被分成两组, 通过建立分数函数, 构建了基于氨基酸血浆摩尔浓度的比例模型。根据相关分析, 选择与病理学分级和分期有显著相关性的相关系数由大到小排列的前6个模型, 对其判别肝组织病理状态的价值进行了分析和评价。根据方差分析, 亮氨酸/酪氨酸、(亮氨酸+缬氨酸)/酪氨酸、(异亮氨酸+亮氨酸+缬氨酸)/酪氨酸、亮氨酸/(酪氨酸+蛋氨酸)、(异亮氨酸+亮氨酸)/(酪氨酸+蛋氨酸)、(异亮氨酸+缬氨酸)/酪氨酸在不同病理学分级之间的差异具有统计学意义; 根据Bayes逐步判别分析, 基于氨基酸血浆比例模型构建的Fisher判别函数判别G1、G2、G3的一致率分别为47.1%、30.5%、70.9%; 其中判别G1、G3的一致率高于期望一致率42.0%。根据方差分析, (异亮氨酸+亮氨酸)/酪氨酸、亮氨酸/酪氨酸、(异亮氨酸+亮氨酸+缬氨酸)/酪氨酸、(亮氨酸+缬氨酸)/酪氨酸、(异亮氨酸+缬氨酸)/酪氨酸、缬氨酸/酪氨酸在不同病理学分级之间的差异具有统计学

意义; 根据Bayes逐步判别分析, 基于氨基酸血浆比例模型构建的Fisher判别函数判别S0、S1、S2、S3、S4的一致率分别为0.0%、10.3%、40.4%、19.2%、62.5%; 其中判别S2、S4的一致率高于期望一致率29.4%。提示基于氨基酸血浆摩尔浓度构建的部分比例模型对判别肝组织病理学分级和分期均有一定意义。

总之, 氨基酸血浆比例模型对CHB肝组织病理状态有潜在的判别意义, 但是, 基于氨基酸血浆比例模型构建的Fisher判别函数还不能有效地判别部分病理学分级和分期。氨基酸血浆比例模型判别CHB肝组织病理状态的实践价值还需要在扩大样本中进一步验证。

4 参考文献

- 1 张占卿, 张丽军. 血浆氨基酸模式诊断慢性肝炎疾病状态的研究现状. 临床荟萃 2009; 249: 816-818
- 2 Fischer JE, Funovics JM, Aguirre A, James JH, Keane JM, Wesdorp RL, Yoshimura N, Westman T. The role of plasma amino acids in hepatic encephalopathy. *Surgery* 1975; 78: 276-290 [PMID: 807982]
- 3 Morgan MY, Milsom JP, Sherlock S. Plasma ratio of valine, leucine and isoleucine to phenylalanine and tyrosine in liver disease. *Gut* 1978; 19: 1068-1073 [PMID: 730076 DOI: 10.1136/gut.19.11.1068]
- 4 Wai CT, Cheng CL, Wee A, Dan YY, Chan E, Chua W, Mak B, Oo AM, Lim SG. Non-invasive models for predicting histology in patients with chronic hepatitis B. *Liver Int* 2006; 26: 666-672 [PMID: 16842322 DOI: 10.1111/j.1478-3231.2006.01287.x]
- 5 Shin WG, Park SH, Jang MK, Hahn TH, Kim JB, Lee MS, Kim DJ, Jun SY, Park CK. Aspartate aminotransferase to platelet ratio index (APRI) can predict liver fibrosis in chronic hepatitis B. *Dig Liver Dis* 2008; 40: 267-274 [PMID: 18055281 DOI: 10.1016/j.dld.2007.10.011]
- 6 张占卿, 曹婕, 陆伟, 史连国. ROC曲线法评价简易无创模型预测乙型肝炎相关肝硬化. 胃肠病学和肝病学杂志 2009; 18: 41-44
- 7 Morgan MY, Marshall AW, Milsom JP, Sherlock S. Plasma amino-acid patterns in liver disease. *Gut* 1982; 23: 362-370 [PMID: 7076013 DOI: 10.1136/gut.23.5.362]
- 8 Kano T, Nagaki M, Takahashi T, Ohnishi H, Saitoh K, Kimura K, Muto Y. Plasma free amino acid pattern in chronic hepatitis as a sensitive and prognostic index. *Gastroenterol Jpn* 1991; 26: 344-349 [PMID: 1889691]
- 9 Michitaka K, Hiraoka A, Kume M, Uehara T, Hida S, Ninomiya T, Hasebe A, Miyamoto Y, Ichiryu M, Tanihira T, Nakahara H, Ochi H, Tanabe A, Uesugi K, Tokumoto Y, Mashiba T, Abe M, Hiasa Y, Matsuura B, Onji M. Amino acid imbalance in patients with chronic liver diseases. *Hepatol Res* 2010; 40: 393-398 [PMID: 20236360 DOI: 10.1111/j.1872-034X.2009.00614.x]

编辑 田滢 电编 闫晋利



肝脏未分化胚胎性肉瘤4例

贾昌俊, 赵薇, 戴朝六

贾昌俊, 戴朝六, 中国医科大学附属盛京医院肝胆脾外科 辽宁省沈阳市 110004

赵薇, 中国医科大学附属盛京医院病理科 辽宁省沈阳市 110004

贾昌俊, 主治医师, 主要从事肝胆脾外科的基础与临床研究。

作者贡献分布: 此课题由贾昌俊与戴朝六设计; 研究过程由贾昌俊与赵薇操作完成; 病理与免疫组织化学检查由赵薇完成; 论文写作由贾昌俊完成。

通讯作者: 戴朝六, 教授, 110004, 辽宁省沈阳市和平区三好街36号, 中国医科大学附属盛京医院普通外科肝胆脾外科病房。daicl@sj-hospital.org

电话: 024-96615-31511

收稿日期: 2013-03-06 修回日期: 2013-04-03

接受日期: 2013-04-12 在线出版日期: 2013-05-18

Diagnosis and treatment of undifferentiated embryonal sarcoma of the liver: A retrospective study of four cases

Chang-Jun Jia, Wei Zhao, Chao-Liu Dai

Chang-Jun Jia, Chao-Liu Dai, Department of General Surgery, Shengjing Hospital, China Medical University, Shenyang 110004, Liaoning Province, China

Wei Zhao, Department of Pathology, Shengjing Hospital, China Medical University, Shenyang 110004, Liaoning Province, China

Correspondence to: Chao-Liu Dai, Professor, Department of General Surgery, Shengjing Hospital, China Medical University, 36 Sanhao Street, Heping District, Shenyang 110004, Liaoning Province, China. daicl@sj-hospital.org

Received: 2013-03-06 Revised: 2013-04-03

Accepted: 2013-04-12 Published online: 2013-05-18

Abstract

AIM: To explore the diagnosis and treatment of undifferentiated embryonal sarcoma of the liver (UESL).

METHODS: Clinical data for four patients with pathologically confirmed UESL who were treated at our hospital between 2005 and 2011 were retrospectively analyzed.

RESULTS: Three children (2 female and 1 male) and one female adult were included. Their age was 14, 14, 6 and 46 years old, respectively. Clinical presentation was typically an abdominal mass that may be accompanied by pain and/or fever. Diagnosis relies on histopathological examina-

tion and it is difficult for radiological examination to establish a definite diagnosis. Tumors were removed surgically in all four patients, and two patients received adjuvant chemotherapy.

CONCLUSION: UESL is an unusual malignancy of the liver. Whenever feasible, radical resection should be attempted as a part of combination modalities. Multiagent adjuvant chemotherapy and supportive therapy might improve survival.

© 2013 Baishideng. All rights reserved.

Key Words: Undifferentiated embryonal sarcoma; Liver; Diagnosis; Treatment

Jia CJ, Zhao W, Dai CL. Diagnosis and treatment of undifferentiated embryonal sarcoma of the liver: A retrospective study of four cases. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2013; 21(14): 1327-1332 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/1327.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v21.i14.1327>

摘要

目的: 探讨肝脏未分化胚胎性肉瘤(undifferentiated embryonal sarcoma of the liver, UESL)的诊断与治疗。

方法: 回顾性总结分析本院2005-2011年住院手术治疗并经术后病理组织学检查确认的4例UESL患者的临床资料。

结果: 男1例, 女3例, 年龄分别为6岁、14岁、14岁和46岁。既往无肝病背景, 其临床表现主要为腹部包块、腹痛和发热等。术前常规化验检查显示肝功能基本正常, 肝炎病毒标志物和甲胎蛋白等肿瘤标志物均为阴性。术前影像学检查确诊较困难, 术后病理组织学检查均确诊为UESL。所有患者均行根治性手术切除, 其中2例因出现发热和腹膜炎体征而疑有肿瘤破裂出血, 转行急诊手术治疗, 并于术后联合行化学药物辅助治疗。

结论: UESL是一种少见的高度恶性肿瘤, 无特异性临床表现, 术前难以确诊; 治疗上仍以

■背景资料

肝脏未分化胚胎性肉瘤(undifferentiated embryonal sarcoma of the liver, UESL)是一种少见的肝脏原发性恶性肿瘤, 常见于儿童, 成人极罕见。临床表现多无特异性, 多以触及腹部包块就诊, 可伴有或不伴有腹痛。患者既往无肝病背景, 术前常规化验和影像学检查确诊困难, 均需行病理组织学检查确诊。

■同行评议者

卢宁, 副主任医师, 兰州军区乌鲁木齐总医院肿瘤科

■相关报道

May等报道5例儿童UESL患者采用手术切除联合VAC方案化疗及必要的放疗,术后的平均无瘤生存时间可达53 mo; Li等认为手术联合术后肝动脉化疗栓塞(transcatheter hepatic arterial chemoembolization, TACE)的治疗效果要优于单纯的手术治疗。

手术完整切除肿瘤为首选,联合化疗等综合辅助治疗可进一步提高疗效。

© 2013年版权归Baishideng所有。

关键词: 未分化胚胎性肉瘤; 肝脏; 诊断; 治疗

核心提示: 肝脏未分化胚胎性肉瘤(undifferentiated embryonal sarcoma of the liver, UESL)在临床上较为罕见,术前确诊困难,易被忽视或误诊,其恶性程度高,长期生存率较低。由于UESL临床报道的病例数仍然较少,对于诊断和治疗的标准及效果尚需进一步的观察和总结。

费昌俊, 赵薇, 戴朝六. 肝脏未分化胚胎性肉瘤4例. 世界华人消化杂志 2013; 21(14): 1327-1332 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/1327.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i14.1327>

0 引言

肝脏未分化胚胎性肉瘤(undifferentiated embryonal sarcoma of the liver, UESL)是一种恶性的肝脏肿瘤,由未分化的恶性间质细胞构成。UESL在临床上少见,主要见于儿童,成人发病罕见,约75%的患者为6-15岁的儿童,是除肝母细胞瘤和肝细胞癌之外儿童最常见的肝脏恶性肿瘤^[1]。UESL的临床表现和辅助检查结果缺乏特异性,术前确诊较困难,预后也较差,多在发病后1年内死亡。本文回顾性分析中国医科大学附属盛京医院2005-2011年成人及小儿普通外科收治的4例UESL患者的临床资料,报道如下。

1 材料和方法

1.1 材料 4例患者,男1例,女3例;3例为15岁以下儿童,年龄分别为6岁、14岁、14岁,1例为46岁成年女性患者。临床表现主要为上腹部疼痛、发热、腹围增大和腹部肿块等。既往4例患者均无慢性肝炎、肝硬化等肝病背景,但成年女性患者有系统性红斑狼疮和口服激素类药物治疗病史。

1.2 方法 所有患者术前分别行实验室检查、影像学检查(B超、CT),术后行病理组织学和免疫组织化学检查。最后收集整理所有患者的临床病例资料并进行随访(表1)。

2 结果

2.1 实验室检查 2例血常规显示白细胞升高和重度贫血;肝功能均基本正常,2例有轻度的低白蛋白血症,1例谷草转氨酶轻度升高;肝炎标志

物均为阴性;甲胎蛋白(α -fetoprotein, AFP)、癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)及糖抗原19-9(carbohydrate antigen 19-9, CA19-9)等肿瘤标志物均阴性。

2.2 影像学检查 (1)B超检查: 4例均行腹部彩超检查,3例儿童UESL患者均显示囊实混合性肿物,1例成人UESL显示为不均质中低回声肿物。(2)CT检查: 除1例儿童UESL患者因急诊手术而仅行超声检查,其余3例均行CT检查。2例儿童UESL患者的CT平扫显示囊实性低密度肿物,可见液性区、分隔影及结节状软组织密度影;增强扫描动脉期实性部分轻度强化或明显强化,而静脉期强化增强。成人UESL患者的CT平扫显示为不规则稍低密度肿物,增强扫描动脉期强化明显低于周围肝实质,随后强化程度逐渐增加,至延迟期强化仍低于周围肝实质(图1, 2)。

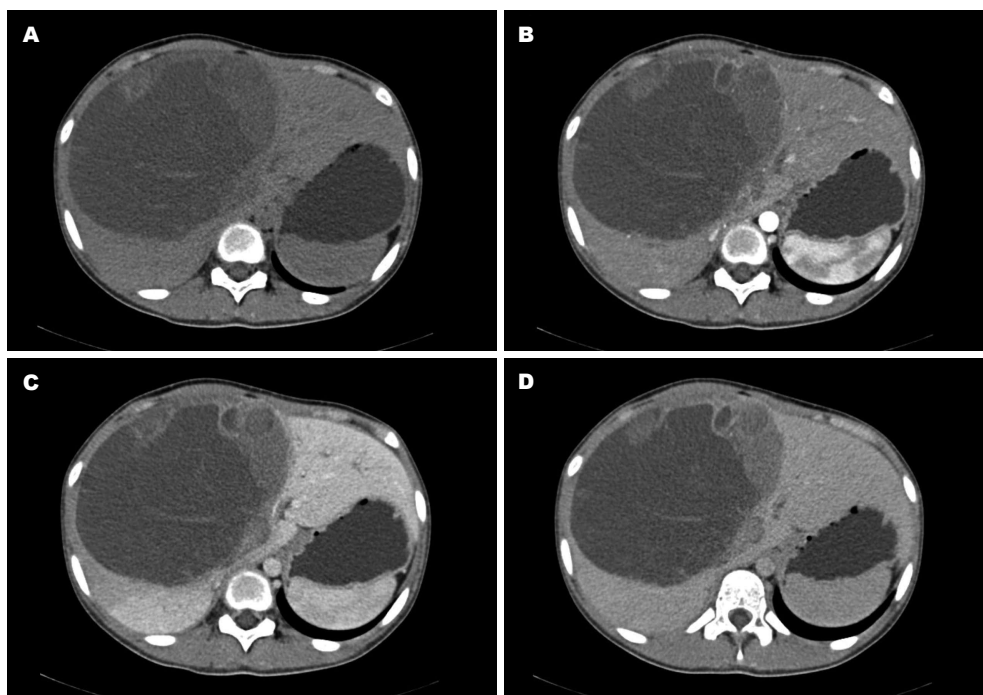
2.3 术前诊断 4例患者术前均未能正确临床诊断,其中1例儿童患者诊为肝腺瘤,2例儿童患者诊为肝恶性肿瘤合并破裂出血,1例成人病例诊为原发性肝癌。

2.4 手术治疗 所有病例均行手术完整切除肿瘤,2例因出现发热和腹膜炎体征而疑有肿瘤破裂出血,转行急诊手术。术中均未见肝硬化表现,病灶主要位于肝右叶,无腹腔内肿瘤转移迹象。2例术前怀疑肿瘤破溃出血者均得到证实,其中1例侵犯右侧膈肌。根据肿瘤位置和分布范围,1例行肝右三叶切除,3例行联合肝段切除(S6、7、8段联合切除1例, S5、6段联合切除1例, S5、4b段联合切除1例)。围手术期无并发症发生。

2.5 辅助治疗 所有病例术前均未行经皮肝动脉化疗栓塞(transcatheter hepatic arterial chemoembolization, TACE)、化疗等抗肿瘤治疗。2例合并肿瘤破裂出血的患者术后行静脉化疗(VAC方案: 长春新碱+放线菌素D+环磷酰胺)。

2.6 病理学检查 所有切除标本均行病理组织学和免疫组织化学染色检查确认为UESL。肉眼见肿物为囊实混合性或实性,囊性部分内为胶冻样或血水样成分,实性部分质软,切面呈暗红或粉白色。肿物长径约6-22 cm。镜下见瘤组织由未分化间叶细胞和黏液样间质组成,瘤细胞呈梭形或多角形,排列稀疏或致密,或呈束状排列,可见瘤巨细胞,瘤细胞间见嗜酸性玻璃样小体,可见出血及坏死(表1, 图3)。

2.7 随访 术后随访至今,1例儿童UESL患者失访,2例合并肿瘤破裂出血行术后辅助化疗的儿童UESL患者中,1例术后6 mo复查CT无肿瘤复



■创新盘点

本文报道了3例儿童UESL和1例成人UESL病例,总结了相关的临床诊治特点,并对相关文献进行了复习和总结,对临床有一定的参考价值。

图1 例1肝脏增强CT图像。A: 平扫显示肝右叶为主的巨大椭圆形囊实混合性肿物, 边界清晰, 内见多房分隔影, 部分分房内可见液平面, 实性部分呈多个结节状软组织密度影; B: 动脉期病灶内软组织密度影轻度均匀强化; C: 门静脉期病灶强化程度略高于动脉期; D: 延迟期病灶强化程度仍略高于动脉期。

发, 后失访; 1例仍健在, 无肿瘤复发迹象, 术后无瘤生存时间为36 mo。成人UESL患者于术后6 mo出现肝内复发, 术后12 mo死亡。

3 讨论

UESL是发生于肝脏原始间叶组织的高度恶性肿瘤, 占有儿童肝脏恶性肿瘤的9%-13%^[2]。国内上海东方肝胆外科医院统计该院1982-2009年间外科手术切除的原发性肝脏占位病变中, UESL仅占0.1%^[3]。UESL的病因和发病机制尚不明确, 一般均没有肝病背景, 成人病例中也有合并多发性硬化症、恶性肿瘤化疗等病史者^[4,5]。本组中的女性成人病例既往有系统性红斑狼疮病史, 并长期服用激素类药物治疗, 这是否与UESL发病有关尚不清楚; 其他3例儿童UESL病例均未发现既往有特殊病史。

UESL的临床表现与肿瘤大小及生长速度有关, 但并无特异性。儿童患者典型的临床表现主要为腹痛、腹围增大、体质量下降和发热等, 腹痛和发热可能为瘤内出血坏死所致。查体时可触及上腹部肿块, 并伴有不同程度的压痛。晚期瘤体生长较快, 常较巨大, 多合并瘤内出血, 或自发破溃而与周围组织黏连, 偶有肿瘤破裂出血以急腹症表现而就诊入院^[1]。本组3例儿童患者中1例腹围增大, 2例上腹部疼痛, 其中1例

伴发热, 查体均可触及腹部肿块, 其中2例因瘤体破溃出血而行急诊手术治疗。成人病例仅有上腹部隐痛不适, 瘤体也相对较小, 未触及腹部肿块。

UESL的实验室化验检查亦无特异性。虽然患者一般无肝炎和肝硬化等肝病背景, 但因为肿瘤体积多较大, 挤压周围正常肝组织, 肝功能可能有不同程度的异常, 如转氨酶升高等。但UESL并没有特异性的血清肿瘤标志物, AFP、CEA和CA19-9等肿瘤标志物通常为阴性, 偶有因继发肝细胞增生而出现AFP轻度升高的情况^[1]; 也有文献报道提及1例成人UESL患者化验提示糖抗原125升高^[6]。本组4例患者均无肝病背景, 肝功能化验结果基本正常, 肝炎病毒标志物和AFP等肿瘤标志物均为阴性。

UESL病灶多位于肝右叶, 直径约10-30 cm。>80%的UESL的超声图像是以实性为主的混合性回声包块。典型的CT图像多表现为以囊性为主的囊实混合性占位病变, 边界较清, 具有延迟强化的特征^[7]; 在MRI成像上表现为T1WI囊状低信号或高低信号混杂影, T2WI高信号影, 增强后动脉期病灶边缘强化, 门脉期及延迟期继续强化^[8]。由于瘤体内部分凝胶样实性区域在CT或MRI上表现为水样密度, 故病灶显示多以囊性为主。这种超声和CT等影像学检查表现的不一致

■应用要点

本文主要是通过总结分析UESL的临床诊疗特点,对UESL的诊断提供帮助,并为UESL的临床治疗提供思路。



图 2 例2肝脏超声图像. 肝右叶见15 cm×13 cm×11 cm实质性肿物, 形态不规整, 内呈中低回声伴不规则液性区。

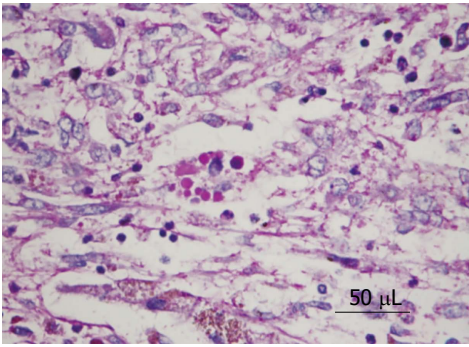


图 3 例4肝脏肿瘤免疫组织化学检测(PAS, ×400). 瘤细胞内嗜酸性小体PAS染色阳性。

表 1 4例UESL患者的临床资料

项目	病例1	病例2	病例3	病例4
性别	女	男	女	女
年龄(岁)	14	6	14	46
症状和体征				
腹痛	有	有	无	有
发热	无	有	有	
腹部肿块	可触及	可触及	可触及	未触及
肝硬化	无	无	无	无
其他合并症	无	无	无	系统性红斑狼疮
实验室检查:				
血常规	正常	WBC ↑, RBC ↓, HGB ↓	WBC ↑, RBC ↓, HGB ↓	正常
肝功能	ALB ↓	AST ↑, ALB ↓	正常	正常
HBsAg	(-)	(-)	(-)	(-)
AFP等肿瘤标志物	(-)	(-)	(-)	(-)
影像学检查:				
肿瘤大小	16 cm × 12 cm	15 cm × 13 cm × 11 cm	22 cm × 20 cm × 14 cm	6 cm × 5 cm
超声诊断	肝囊性肿物	肝实性肿物	腹腔肿物	肝癌
CT诊断	肝囊肿腺瘤	-	肝间叶源性恶性肿瘤	肝占位, 不排除转移瘤
病理组织学检查:				
肿瘤出血坏死	有	有	有	有
包膜	无	有	无	无
间质黏液变	无	有	有	无
嗜酸性小体	有	有	有	有
免疫组织化学检查				
Vimentin	(+)	(+)	(+)	(+)
AAT	(+)	(+)	(+)	(+)
CK	(-)	(-)	(-)	(-)
SMA	(-)	(-)	局灶(+)	(-)

WBC: 白细胞; RBC: 红细胞; HGB: 血红蛋白; AST: 谷草转氨酶; ALB: 白蛋白; HBsAg: B型肝炎表面抗原; AAT: α1-抗胰蛋白酶; CK: 细胞角蛋白; SMA: 平滑肌肌动蛋白。

性是本病的一个诊断特点^[7,9]。当瘤体内出血坏死占大部分时, 超声和CT等影像学检查均可以囊性为主^[1]。

由于EUSL的临床表现和辅助检查缺乏特异性, 术前确诊一般较困难, 病理组织学检查是

确诊UESL的主要依据。瘤组织切面常为暗红或多彩状, 可伴有囊性变、出血及坏死, 少数因压迫周围肝组织而形成假包膜。镜下可见疏松的黏液基质中有梭形或星芒状的未分化间叶瘤细胞, 其间散在分布有瘤巨细胞, 单核或多核, 核

大畸形, 深染, 核分裂象多见. 瘤细胞可呈片状或束状排列, 有些可形成类似恶性纤维组织细胞瘤样、横纹肌肉瘤样、纤维肉瘤样的结构^[10]. 免疫组织化学检测显示大多数UESL病灶弥漫性表达波形蛋白(vimentin)和 $\alpha 1$ -抗胰蛋白酶($\alpha 1$ -antitrypsin, AAT). 最具特征性的病理诊断依据是在较大的瘤细胞胞质中或细胞外基质中见大小不等的嗜酸性球形小体, PAS染色(periodic acid-schiff stain)为阳性. 此外, 部分病灶也可局灶性表达细胞角蛋白(cytokeratin, CK)、平滑肌肌动蛋白(smooth muscle actin, SMA)、结蛋白、CD68、肌红蛋白、S-100和CD34等^[11]. 本组病例的免疫组织化学检测结果显示肿瘤细胞vimentin和AAT均为阳性表达, 1例SMA局灶阳性, 而CK等抗原为阴性, 说明肿瘤细胞为原始间叶组织细胞来源, 少数肿瘤细胞向平滑肌方向分化.

UESL需与多种肝脏良恶性肿瘤相鉴别: (1)恶性纤维组织细胞瘤: 主要发生于成人软组织内, 原发于肝脏者罕见, 临床表现无特异性, 主要依靠病理学检查鉴别; 一般由梭形细胞构成, 编织状或车辐状排列, 核分裂象多见, 无嗜酸性小体; (2)胚胎性横纹肌肉瘤: 主要发生于6岁以下婴幼儿, 肿瘤主要由不同阶段的横纹肌母细胞及原始间叶细胞构成, 免疫组织化学AAT阴性; (3)肝母细胞瘤: 主要发生于3岁以下的婴幼儿, CT多表现为实性巨大肿块, 常有坏死、出血, 半数病例可见瘤内不规则钙化, AFP常呈阳性; 肿瘤细胞由不成熟的肝细胞与原始间叶成分构成, 细胞异型性小, 核分裂象较少, 有的可见髓外造血灶^[12]; (4)肝囊腺瘤或囊腺癌: CT表现为肝内低密度囊性肿块, 单囊或多囊改变, 囊内可有分隔和壁结节, 动脉期明显强化, 延迟期减退; 而UESL呈延迟期强化特点, 病灶内实性部分较囊腺瘤或癌多^[8].

由于UESL恶性程度较高, 多数患者在就诊时肿瘤体积多已巨大, 故术后复发率高, 局部复发及远处转移较常见, 可转移至肺、脑、心和骨, 预后较差. 目前认为, 以手术完整切除肿瘤为基础的综合治疗是长期生存的关键, 如联合全身多药化疗, 可使肿瘤缩小, 提高手术根治切除率, 延长术后生存时间^[9,13]. May等^[14]报道5例儿童UESL患者采用手术切除联合VAC方案化疗及必要的放疗, 术后平均的无瘤生存时间达53 mo. 对于某些因化疗耐药而无法手术切除或切除术后复发的病例, 也有学者主张采用肝

移植治疗^[15]. 由于UESL血供一般较少, 单纯的TACE治疗效果尚不理想; 但有研究认为手术联合术后TACE的治疗效果要优于单纯的手术治疗^[11]. 鉴于UESL的临床报道病例数仍然较少, 对于各种综合治疗的标准和效果尚需进一步的观察和总结.

4 参考文献

- Miettinen M, Fletcher CDM, Kindblom LG, Zimmermann A, Tsui WMS. Mesenchymal tumours of the liver. In: World Health Organization Classification of Tumours of the Digestive System (4th edition). Lyon IARC Press 2010; 241-250
- Shattaf A, Jamil A, Khanani MF, El-Hayek M, Baroudi M, Trad O, Ishaqi MK. Undifferentiated sarcoma of the liver: a rare pediatric tumor. *Ann Saudi Med* 2012; 32: 203-205 [PMID: 22366834]
- Cong WM, Dong H, Tan L, Sun XX, Wu MC. Surgical pathological classification of hepatic space-occupying lesions: a single-center experience with literature review. *World J Gastroenterol* 2011; 17: 2372-2378 [PMID: 21633636 DOI: 10.3748/wjg.v17.i19.2372]
- Tanaka S, Takasawa A, Fukasawa Y, Hasegawa T, Sawada N. An undifferentiated embryonal sarcoma of the liver containing adipophilin-positive vesicles in an adult with massive sinusoidal invasion. *Int J Clin Exp Pathol* 2012; 5: 824-829 [PMID: 23071865]
- Kullar P, Stonard C, Jamieson N, Huguet E, Praseedom R, Jah A. Primary hepatic embryonal sarcoma masquerading as metastatic ovarian cancer. *World J Surg Oncol* 2009; 7: 55 [PMID: 19549298 DOI: 10.1186/1477-7819-7-55]
- Houry S, Gharbi L, Huguier M, Callard P, André T. [Undifferentiated embryonal sarcoma in the liver of adults]. *Presse Med* 1998; 27: 518-520 [PMID: 9767962]
- Qiu LL, Yu RS, Chen Y, Zhang Q. Sarcomas of abdominal organs: computed tomography and magnetic resonance imaging findings. *Semin Ultrasound CT MR* 2011; 32: 405-421 [PMID: 21963162 DOI: 10.1053/j.sult.2011.04.003]
- 赵国礼, 程红岩, 龙行安, 俞花. 肝未分化胚胎性肉瘤的CT及MRI表现. *中国医学影像技术* 2009; 25: 107-109
- 秦红, 祝秀丹, 王焕民, 张金哲, 刘涛. 小儿肝脏未分化胚胎性肉瘤14例诊治分析. *中华肿瘤防治杂志* 2009; 16: 1108-1110
- 何乐健, 路娣, 王琳, 刘念, 杜新宇. 13例肝未分化(胚胎性)肉瘤临床病理学观察. *诊断病理学杂志* 2004; 11: 141-143
- Li XW, Gong SJ, Song WH, Zhu JJ, Pan CH, Wu MC, Xu AM. Undifferentiated liver embryonal sarcoma in adults: a report of four cases and literature review. *World J Gastroenterol* 2010; 16: 4725-4732 [PMID: 20872975 DOI: 10.3748/wjg.v16.i37.4725]
- 王倩, 李智. 肝未分化肉瘤的病理学特征与免疫组化表型分析. *中国病理生理杂志* 2010; 26: 1012-1014
- Lenze F, Birkfellner T, Lenz P, Hussein K, Länger F, Kreipe H, Domschke W. Undifferentiated embryonal sarcoma of the liver in adults. *Cancer* 2008; 112: 2274-2282 [PMID: 18361435 DOI: 10.1002/cncr.23431]
- May LT, Wang M, Albano E, Garrington T, Dishop

■同行评价

本文目标明确, 设计尚合理, 实验数据较可靠, 具有创新性, 有一定的科学意义.

- M, Macy ME. Undifferentiated sarcoma of the liver: a single institution experience using a uniform treatment approach. *J Pediatr Hematol Oncol* 2012; 34: e114-e116 [PMID: 22217489 DOI: 10.1097/MPH.0b013e3182331fbc]
- 15 Plant AS, Busuttil RW, Rana A, Nelson SD, Auer-

bach M, Federman NC. A Single-institution Retrospective Cases Series of Childhood Undifferentiated Embryonal Liver Sarcoma (UELS): Success of Combined Therapy and the Use of Orthotopic Liver Transplant. *J Pediatr Hematol Oncol* 2012; Nov 6. [Epub ahead of print] [PMID: 23138115]

编辑 田滢 电编 闫晋利



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》性质、刊登内容及目标

本刊讯 《世界华人消化杂志》[国际标准刊号ISSN 1009-3079 (print), ISSN 2219-2859 (online), DOI: 10.11569, Shijie Huaren Xiaohua Zazhi/World Chinese Journal of Digestology], 是一本由来自国内30个省、市、自治区、特别行政区的483位胃肠病学和肝病专家支持的开放存取的同行评议的旬刊杂志, 旨在推广国内各地的胃肠病学和肝病领域临床实践和基础研究相结合的最具有临床意义的原创性及各类评论性的文章, 使其成为一种公众资源, 同时科学家、医生、患者和学生可以通过这样一个不受限制的平台来免费获取全文, 了解其领域的所有的关键的进展, 更重要的是这些进展会为本领域的医务工作者和研究者服务, 为他们的患者及基础研究提供进一步的帮助。

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

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

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

IKKi在肝硬化相关肝细胞癌中的表达

郭颖, 桑伟, 张巍, 范晓棠, 陈兰, 阎道博, 卢畅, 何方平

郭颖, 范晓棠, 陈兰, 阎道博, 何方平, 新疆医科大学第一附属医院肝病科 新疆维吾尔自治区乌鲁木齐市 830011
桑伟, 张巍, 卢畅, 新疆医科大学第一附属医院病理科 新疆维吾尔自治区乌鲁木齐市 830011
郭颖, 硕士, 主要从事消化系统肿瘤的研究。
新疆维吾尔自治区科技支撑基金资助项目, No. 201141137
国家自然科学基金资助项目, Nos. C030107, 30760220
作者贡献分布: 论文撰写由郭颖与桑伟共同完成; 临床及病理资料收集、统计分析及由郭颖、范晓棠、陈兰、阎道博及何方平协同完成; 病理诊断、免疫组织化学分析由桑伟、张巍及卢畅完成操作; 何方平完成前期设计研究课题及校审工作。
通讯作者: 何方平, 教授, 主任医师, 博士生导师, 830011, 新疆维吾尔自治区乌鲁木齐市新市区鲤鱼山南路137号, 新疆医科大学第一附属医院肝病科。hefp@sina.com
电话: 0991-4366305
收稿日期: 2013-03-05 修回日期: 2013-03-18
接受日期: 2013-03-29 在线出版日期: 2013-05-18

Expression of IKKi in cirrhosis-related hepatocellular carcinoma

Ying Guo, Wei Sang, Wei Zhang, Xiao-Tang Fan, Lan Chen, Dao-Bo Yan, Chang Lu, Fang-Ping He

Ying Guo, Xiao-Tang Fan, Lan Chen, Dao-Bo Yan, Fang-Ping He, Department of Hepatology, the First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830011, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China
Wei Sang, Wei Zhang, Chang Lu, Department of Pathology, the First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830011, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China
Supported by: the Medical Science Project of Health Department of Xinjiang Uygur Autonomous Region, No. 201141137; and the National Natural Science Foundation of China, Nos. C030107, 30760220
Correspondence to: Fang-Ping He, Professor, Chief Physician, Department of Hepatology, the First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, 137 Liyushan Road, Xinshi District, Urumqi 830011, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China. hefp@sina.com
Received: 2013-03-05 Revised: 2013-03-18
Accepted: 2013-03-29 Published online: 2013-05-18

Abstract

AIM: To assess the clinical significance of IKKi protein expression in cirrhosis-related hepatocellular carcinoma (HCC).

METHODS: Immunohistochemistry was used to detect IKKi expression in 66 cirrhosis-related HCC specimens and matched tumor-adjacent cirrhosis specimens. The association of IKKi expression with clinical and pathological features

of HCC was analyzed.

RESULTS: IKKi expression level was significantly higher in cirrhosis-related HCC than in tumor-adjacent cirrhosis tissue ($P = 0.016$). IKKi expression in HCC was positively correlated with tumor differentiation ($P = 0.019$, $r = 0.278$), age ($P = 0.034$, $r = 0.261$), Child - Pugh classification ($P = 0.046$, $r = 0.246$) and family history of hepatitis B ($P = 0.017$, $r = 0.292$), but was negatively correlated with tumor size ($P = 0.011$, $r = -0.311$).

CONCLUSION: Low expression of IKKi in HCC implies that IKKi may prevent the evolution of hepatitis B virus infection-viral hepatitis-cirrhosis-HCC.

© 2013 Baishideng. All rights reserved.

Key Words: Cirrhosis; Hepatocellular carcinoma; IKKi; Nuclear factor κ B signaling pathway

Guo Y, Sang W, Zhang W, Fan XT, Chen L, Yan DB, Lu C, He FP. Expression of IKKi in cirrhosis-related hepatocellular carcinoma. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2013; 21(14): 1333-1338 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/1333.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v21.i14.1333>

摘要

目的: 研究核因子 κ B(nuclear factor κ B, NF- κ B)信号通路中IKKi蛋白在肝硬化相关肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)中的表达水平及其临床病理意义。

方法: 采用免疫组织化学方法检测66例肝硬化相关HCC IKKi蛋白表达, 同一病例癌旁肝硬化组织作为对照, 收集患者临床病理资料, 分析HCC IKKi蛋白表达水平以及与临床病理参数的关系。

结果: (1)IKKi在HCC与癌旁肝硬化组织表达水平有明显差异性($P = 0.016$), IKKi在癌周肝硬化组织表达强度明显强于HCC; (2)IKKi在HCC中的表达水平与肿瘤分化程度呈正相关, 即IKKi表达水平越低, HCC分化程度越低($P = 0.019$, $r = 0.278$); 与肿瘤直径呈负相关, 即

■背景资料

肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)的发生与慢性炎症长期作用密切相关, 而核因子 κ B(nuclear factor κ B, NF- κ B)信号通路中IKKi因子的异常表达在调控炎症与肿瘤发生中发挥着重要作用。IKKi作为干扰素前体的刺激因子, 其高表达有利于病原体的清除, 进一步研究其表达水平为HCC免疫靶向治疗提供新方向。

■同行评议者

姚登福, 教授, 南通大学附属医院

■研究前沿

目前已有文献研究分析HCC发生过程中炎症相关信号通路机制,但对于先天性免疫机制在HCC进展过程中的重要作用存在争议,且目前相关文献报道较少。

IKKi表达水平越低,肿瘤体积越大($P = 0.011$, $r = -0.311$); (3)IKKi在HCC中的表达水平与年龄($P = 0.034$, $r = 0.261$)、Child-Pugh分级($P = 0.046$, $r = 0.246$)、乙型肝炎家族史($P = 0.017$, $r = 0.292$)呈正相关。

结论: IKKi在HCC表达下调提示IKKi在乙型肝炎病毒感染-病毒性肝炎-肝硬化-HCC的发生中可能起抑制肿瘤形成的作用。

© 2013年版权归Baishideng所有。

关键词: 肝硬化; 肝细胞癌; IKKi; 核因子 κ B信号通路

核心提示: IKKi在肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)表达下调提示IKKi在乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染-病毒性肝炎-肝硬化-HCC的发生中可能起抑制肿瘤形成的作用,这对于由HBV感染引起的HCC提供了一个免疫靶向治疗的新方向。

郭颖, 桑伟, 张巍, 范晓棠, 陈兰, 阎道博, 卢畅, 何方平. IKKi在肝硬化相关肝细胞癌中的表达. 世界华人消化杂志 2013; 21(14): 1333-1338 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/1333.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v21.i14.1333>

0 引言

近年来多项研究表明,核因子 κ B(nuclear factor κ B, NF- κ B)信号通路是炎症与肿瘤之间的桥梁^[1],认为NF- κ B信号通路属于先天性免疫通路,在清除病原体过程中,通过诱导炎症发生,刺激机体产生干扰素,而达到病原清除^[2]。近年来, NF- κ B信号通路中IKKi因子的异常表达在调控炎症与肿瘤发生中发挥着重要作用^[3]。IKKi是报道较少的一个NF- κ B上游信号通路分子,作为干扰素前体3、5、7的刺激因子,IKKi高表达有利于病原体的清除,但在正常生理情况下,IKKi几乎不表达,肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)发生与肝脏长期慢性炎症密切相关,有关IKKi在HCC表达的研究文献很少。本课题组选择的HCC病例均有乙型肝炎病史,病理提示HCC均在肝硬化基础上发生的肝癌,我们希望通过分析NF- κ B通路相关因子IKKi在HCC表达水平以及与肿瘤分化程度、家族史、肿瘤大小等临床病理参数的相关性,探讨IKKi在肝硬化基础上发生的HCC中的作用。

1 材料和方法

1.1 材料 2007-2010年新疆医科大学第一附属医

院HCC手术切除组织66份,经病理证实为HCC,符合肝癌临床诊断标准^[4],每份均含有HCC组织和癌旁肝硬化组织,癌旁肝硬化符合肝硬化临床诊断金标准^[5],患者均为乙型肝炎肝硬化基础上发生的肝细胞性肝癌,术前均未接受过生物性治疗及其放化疗。根据2009年WHO肝脏和肝内胆管肿瘤组织学分类标准,将HCC分为高分化、中分化和低分化。免疫组织化学相关试剂购自上海恒菲生物科技有限公司。

1.2 方法

1.2.1 免疫组织化学:所有标本均经4%中性甲醛固定,常规组织处理,石蜡包埋,3 μ m厚连续切片,常规HE染色。采用Envision法进行IKKi染色, DAB显色,苏木素复染。用已知阳性切片作阳性对照,以磷酸盐缓冲液(PBS)代替一抗作阴性对照。IKKi兔抗人多克隆抗体浓缩液,稀释度为1:100。

1.2.2 结果判定:光镜下半定量结果判断的方法。胞浆呈棕褐色颗粒为阳性结果,根据Beesley分级方法^[6],按阳性细胞所占百分比并参考着色强度确定分级如下:每张切片随机选10个高倍视野。阳性细胞数 $<10\%$ 为阴性(-),阳性细胞数为11%-25%为弱阳性(+),阳性细胞数为26%-50%为中度阳性(++),阳性细胞数为 $>51\%$ 为强阳性(+++)。

统计学处理 采用SPSS17.0统计软件进行统计学处理。IKKi在肝癌及癌旁肝硬化表达差异性的比较采用秩和检验;IKKi在肝癌及癌旁肝硬化表达程度与临床指标相关性分析采用Spearman等级资料相关性分析。以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 66例HCC患者临床资料 汉族54例,维吾尔族4例,哈萨克族3例,回族3例;男54例,女12例,男女比例:4.5:1;年龄9-74岁,年龄中位数51岁;合并高血压者13例,未合并高血压者53例;合并糖尿病8例,未合并糖尿病58例;有乙型肝炎家族史8例,无乙型肝炎家族史58例;有肿瘤家族史9例,无肿瘤家族史57例;血清白蛋白 <28 g/L 8例,28-35 g/L 25例, >35 g/L 35例;谷草转氨酶 <40 U/L 37例, ≥ 40 U/L 29例;谷丙转氨酶 <40 U/L 34例, ≥ 40 U/L 32例;球蛋白 <25 g/L 23例,25-35 g/L 35例, >35 g/L 8例;空腹血糖 <6.1 mmol/L 52例, ≥ 6.1 mmol/L 14例;甲胎蛋白 <200 μ g/L 32例, ≥ 200 μ g/L 34例;总胆红素 <34 μ mol/L 60例, ≥ 34 μ mol/L 66例;肿瘤直径 <5 cm 42例, >5 cm

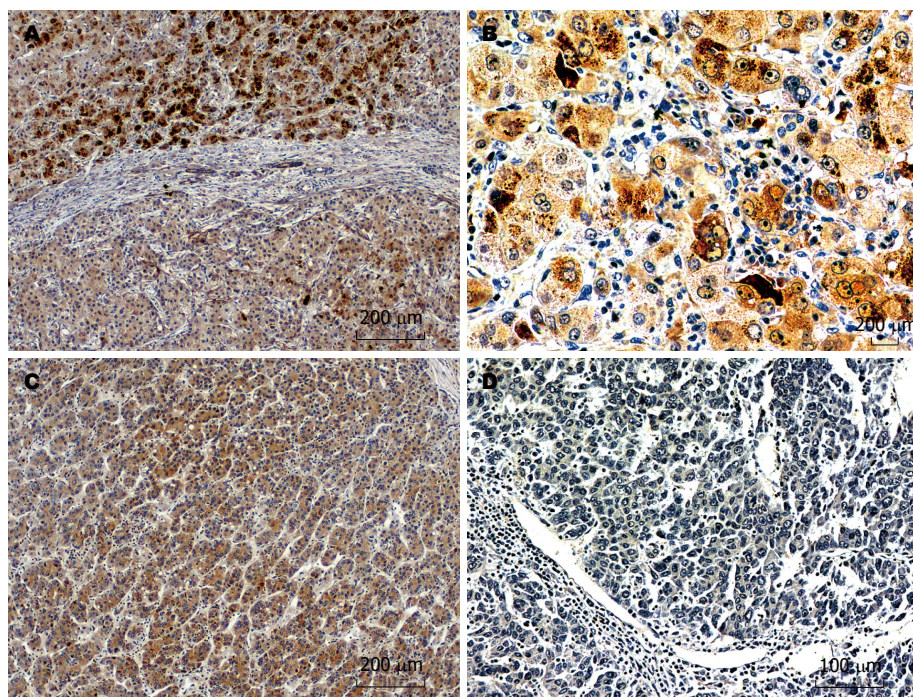


图 1 IKKi在HCC中的表达. A: IKKi在HCC和癌周肝硬化组织中的表达($\times 200$), 上方: 肝硬化, 下方: HCC; B: HCC(IKKi表达)炎症细胞浸润($\times 400$); C: 高分化HCC高表达IKKi($\times 200$); D: 低分化HCC低表达IKKi($\times 100$). HCC: 肝细胞癌.

■相关报道
Fabregat等提出Cyclin D1在肝癌组的平均表达指数明显高于肝硬化组及正常对照组, 与NF- κ B在细胞中的表达呈显著正相关, 提示NF- κ B在HCC的发生中主要通过上调细胞增殖调控基因Cyclin D1实现的.

表 1 IKKi在肝癌和肝硬化中的表达水平差异性 (n)

	IKKi在肝细胞癌组织中的表达水平					合计	Z值	P值
	0	1	2	3				
IKKi在癌旁肝硬化组织中的表达水平	0	0	1	1	4	6		
	1	2	1	0	0	3		
	2	1	0	4	2	7		
	3	10	4	7	29	50		
合计	13	6	12	35	66	-0.2416	0.016	

23例; 肿瘤个数: 1个58例, ≥ 2 个8例; 肝功Child-pugh分级: A级50例, B级16例; 有腹水35例, 无腹水32例; 肝癌分化程度: 低分化30例, 中分化27例, 低分化9例.

2.2 IKKi在HCC及癌周肝硬化组织中表达特征
IKKi在HCC和癌周肝硬化组织均有表达, IKKi在HCC表达水平与癌周肝硬化组织表达差异有统计学意义, 表现为IKKi在癌旁肝硬化组织表达水平明显强于HCC组织(图1A), 且在IKKi表达的HCC周围常有炎症细胞浸润(图1B), 提示IKKi在介导炎症中发挥着重要作用(表1).

2.3 HCC中IKKi表达程度临床病理学特征 评估参数包括: 年龄、性别、族别、高血压、糖尿病、Child-pugh分级、乙型肝炎家族史、谷草转氨酶、谷丙转氨酶、白蛋白、球蛋白、甲胎球蛋白、肿瘤大小、肿瘤个数、腹水和肿瘤病理分级. 结果显示: IKKi表达水平与肝癌分化程度、年龄、Child-pugh评分、患者乙型肝炎家

族史呈正相关($P < 0.05$), 即IKKi在高分化的HCC中高表达, 在低分化的HCC中低表达(图1C, D); IKKi表达水平与肿瘤直径呈负相关性($P < 0.05$), 以上均提示IKKi在抑制HCC发展方面发挥作用; IKKi表达水平与性别、族别、高血压、糖尿病、白蛋白、球蛋白、胆红素、甲胎球蛋白均无相关性($P > 0.05$). 具有临床意义(统计学差异)的参数如表2.

3 讨论

尽管100多年以前提出慢性炎症与癌症相关, 但近几年才关注一些通路及因子在两者之间的关系^[7]. 引发HCC具有多种因素, 包括高龄、遗传背景、黄曲霉素摄入、病毒感染、大量酗酒, 2型糖尿病和肥胖等, 其中乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染-病毒性肝炎-肝硬化-HCC是HCC发生的重要机制之一. 当病毒侵入体内, 可诱发肝内的慢性炎症, 进而释放炎症介质, 激活

■创新盘点

HCC的发生与慢性炎症的持续作用有关, NF- κ B信号通路作为炎症与肿瘤的关键桥梁一直是研究热点, 但对于其关键调节因子IKKi的研究较少, 本文就IKKi在HCC的异常表达结合临床病理因素进行分析, 阐述IKKi抑制肿瘤的作用.

表 2 IKKi在肝细胞癌及癌旁肝硬化表达水平与临床及病理因素的关系

临床病理因素	n	IKKi肝癌				r值	P值
		0	1	2	3		
性别						-0.16	0.199
男	54	12	3	7	32		
女	12	1	3	5	3		
年龄(岁)						0.261	0.034
<51	31	6	4	7	12		
≥51	35	5	2	5	23		
民族						0.033	0.795
汉族	52	11	5	11	29		
维吾尔族	4	1	0	0	2		
哈萨克族	3	0	1	1	1		
回族	3	1	0	0	3		
高血压						-0.115	0.396
有	13	2	2	0	9		
无	53	11	4	12	26		
糖尿病						-0.156	0.211
有	8	1	0	1	6		
无	58	12	6	11	29		
Child-pugh分级						0.246	0.046
A级	50	12	6	11	21		
B级	16	1	0	1	14		
乙型肝炎家族史						0.292	0.017
有	8	5	0	1	2		
无	58	8	6	11	33		
肿瘤家族史						0.155	0.215
有	9	4	1	0	4		
无	57	9	5	12	31		
血红蛋白(g/L)						-0.149	0.118
<90	5	0	0	0	3		
≥90	61	13	6	12	32		
血小板						-0.039	0.753
<50 × 10 ⁹ /L	3	1	0	1	3		
≥50 × 10 ⁹ /L	63	12	6	11	32		
总胆红素(μmol/L)						0.154	0.216
<34	60	12	6	12	30		
≥34	6	1	0	0	5		
PT活动度						-0.198	0.111
<75%	23	0	2	4	17		
≥75%	33	13	4	8	18		
球蛋白(g/L)						-0.153	0.219
<25	23	7	2	2	12		
25-35	35	6	3	8	18		
>35	8	0	1	2	5		
空腹血糖(mmol/L)						0.018	0.885
<6.1	52	10	5	10	27		
≥6.1	14	3	1	2	8		
甲胎蛋白(ng/mL)						0.002	0.987
<200	32	6	3	7	16		
≥200	34	7	3	5	19		
肿瘤直径(cm)						-0.311	0.011
<5	43	5	5	7	25		
≥5	23	8	1	5	10		

肿瘤个数(个)						0.134	0.282
1	58	13	5	13	28		
≥2	8	0	1	1	7		
腹水						0.113	0.368
有	35	9	3	6	17		
无	31	4	3	6	18		
分化程度						0.287	0.019
低分化	30	8	3	9	10		
中分化	27	3	3	3	18		
高分化	9	2	0	0	7		

■应用要点

IKKi作为先天性免疫信号通路上的关键调节因子,在正常肝组织中不表达,在HCC中低表达,如果在临床中能通过免疫组织化学方法检测其表达水平,对于HCC的早期诊断及治疗有重要意义。

炎症信号转导通路引起后续大分子物质的致癌致突变作用^[8]。有研究表明,炎症的发生,尤其是慢性炎症持续状态可以促进肿瘤的发生和发展,当机体发生炎症时细胞分泌的大量炎症介质,彼此激活后能够趋化吸引多种炎症细胞聚集于炎症发生部位,引发级联反应,形成发生部位特殊的炎症性微环境,细胞中固有的修复程序也受到炎症性微环境的影响而混乱失效,最终导致炎症局部癌变的发生^[9]。本研究结果也符合以上结论,炎症作用在HCC的发病及进展过程中起到了促进与增强的作用,HCC组织中伴随有大量炎细胞浸润,相关的炎症信号通路起到了决定性作用。

HBV病毒感染引起慢性活动性肝炎可激活体内的炎症信号转导通路,进而产生下游的级联反应,其中包括NF-κB通路的激活,该通路激活可导致一系列与肿瘤相关基因的异常表达,从而推动正常细胞转化、抑制细胞凋亡引起HCC的发生^[10]。NF-κB信号通路他可以诱导几个关键分子参与清除病原体的过程,其中一些因子如肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor-α, TNF-α)、白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)、血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)涉及到细胞生存、增殖和血管生长,因此他们可以与肿瘤形成有关^[11-13]。该通路的激活可导致一系列与肿瘤相关基因的异常表达,从而推动正常细胞转化、抑制肿瘤细胞凋亡、促进肿瘤血管形成和转移等,直接或间接影响恶性肿瘤的发生和发展。NF-κB通路上生物活性物质的模板基因具有多态性,在转录和翻译合成蛋白质的过程中可对多肽链中氨基酸的排列顺序产生影响,使其生物活性和功能发生改变:这些变化可造成其控制的相关细胞因子转录水平发生改变,进而影响细胞因子的表达,此过程中的多种细胞因子及炎症因子有能够进一步激活NF-κB信号通路,如此反复循环,形成正反馈放

大机制,通过NF-κB的抑制细胞凋亡促进细胞转化的作用进而选择性的存进癌前期细胞的存活,只是肝细胞基因受损严重最终发展至HCC。

IKKi是NF-κB通路的配体基因,他在介导炎症以及微生物的清除过程中起到重要作用^[14]。当病毒和细菌进入机体后,通过特定受体-配体结合激活IKKi,激活下游相关因子完成宿主感染细胞的清除。这些过程包括蛋白转录和细胞周期的关闭,受损细胞死亡,血细胞调节(如树突细胞的激活),特别是诱导干扰素 I (interferons I, IFN I) 的积累^[15]。目前IKKi在HCC中的具体作用机制还不清楚。我们的研究提示IKKi在肝硬化患者中起到阻止HCC发生的作用。Cyclin D1是NF-κB通路中的一个引起细胞增殖的因子,IKKi突变可诱导Cyclin D1高表达,说明IKKi在NF-κB通路中抑制细胞增殖,有实验还显示IKKi可以降低乳腺癌细胞在软琼脂中生长和对基底膜基质的侵犯,提示IKKi可能是肿瘤抑制因子。也有研究表明IKKi在乳腺癌过表达,IKKi可以通过磷酸化Thr308和Ser473两个靶点直接激活Akt通路,提示IKKi在乳腺癌形成中起重要作用^[16]。前列腺癌研究显示IKKi通过诱导IL-6支持炎症和维护肿瘤微环境,认为IKKi是促进前列腺癌形成的潜在因子。

本实验结果显示正常肝细胞不表达IKKi,而IKKi在HCC和癌周肝硬化组织中均有表达,在IKKi表达的HCC周围常有炎细胞浸润,提示IKKi在介导炎症中发挥着重要作用。本实验组选取的66例HCC病例均有乙型肝炎病史,病理提示66例HCC均在肝硬化基础上发生的肝癌,研究显示癌周肝硬化组织IKKi表达强度明显强于HCC,IKKi在HCC表达下调提示IKKi在HBV感染-病毒性肝炎-肝硬化-HCC的发生中可能起抑制肿瘤形成的作用。IKKi在HCC表达水平与肝癌分化程度呈正相关,即IKKi表达水平越低,HCC分化程度越低,这结果更支持IKKi在HCC

■名词解释

IKKi: NF-κB通路的配体基因,属于IκB激酶的一种,在介导炎症以及微生物的清除过程中起到重要作用。

■同行评价

本文对了解先天性免疫与肿瘤方面的关系具有一定参考价值。

中的作用,即IKKi表达越低,抵抗肿瘤效果越差,肿瘤分化越差。临床病理资料分析还显示:IKKi表达水平与肝癌分化程度、年龄、Child-pugh评分、患者乙型肝炎家族史呈正相关,IKKi表达水平与肿瘤直径呈负相关性,其中IKKi表达水平与肿瘤大小呈负相关性也支持IKKi在抵抗HCC中的作用,即IKKi表达水平越低,抵抗肿瘤效果越差,肿瘤体积越大。

IKKi在HCC中可能起抑制肿瘤形成的作用,这可能依赖于诱导IFN I 发挥效应。IFN I 是一种由病毒感染诱导产生,能够抑制病毒复制的一类高活性糖蛋白。研究发现,INF具有多种生物活性,不仅有抗病毒、调节免疫的作用,还有抗肿瘤的效果。IFN I 可以有效地抑制肿瘤细胞增生、促进肿瘤细胞凋亡、抑制癌基因表达、抑制肿瘤转移,目前作为辅助因子与其他抗癌药物一起协同对抗肿瘤。本实验未检测HCC IFN I 的表达水平以及IFN I 与IKKi的相关性,这是本实验一个缺陷,下一步实验我们将检测HCC IFN I 的表达水平以及两者表达的关系,如两者表达呈正相关,更好地提示IKKi可能通过诱导IFN I 的表达对抗肿瘤。IKKi表达下调,是由IKKi本身基因学改变引起,还是IKKi上游基因出现异常导致IKKi蛋白表达失调,需要进一步实验证实。尽管IKKi蛋白表达失调机制有待研究,但本次研究提示IKKi在HBV感染-病毒性肝炎-肝硬化-HCC中可能起抑制肿瘤作用,这一发现对于由HBV感染引起的HCC提供了一个免疫靶向治疗的新方向。

4 参考文献

- Kim HR, Lee SH, Jung G. The hepatitis B viral X protein activates NF-kappaB signaling pathway through the up-regulation of TBK1. *FEBS Lett* 2010; 584: 525-530 [PMID: 19958770 DOI: 10.1016/j.febslet.2009.11.091]
- 王以浪,姚登福,吴玮,于洪波,赛文莉,钱静,李姗姗,卞银珠. 肝癌组织核转录因子-κB表达与HBV复制及其临床病理学特征. *世界华人消化杂志* 2009; 17: 265-269
- He G, Karin M. NF-κB and STAT3 - key players in liver inflammation and cancer. *Cell Res* 2011; 21: 159-168 [PMID: 21187858 DOI: 10.1038/cr.2010.183]
- 中华抗癌协会肝癌专业委员会. 原发性肝癌的临床诊断与分期标准. *中华肝脏病杂志* 2001; 9: 324
- Beesley MF, McLaren KM. Cytokeratin 19 and galectin-3 immunohistochemistry in the differential diagnosis of solitary thyroid nodules. *Histopathology* 2002; 41: 236-243 [PMID: 12207785 DOI: 10.1046/j.1365-2559.2002.01442.x]
- Narayan C, Kumar A. Constitutive over expression of IL-1β, IL-6, NF-κB, and Stat3 is a potential cause of lung tumorigenesis in urethane (ethyl carbamate) induced Balb/c mice. *J Carcinog* 2012; 11: 9 [PMID: 22919282 DOI: 10.4103/1477-3163.98965]
- Vucur M, Roderburg C, Bettermann K, Tacke F, Heikenwalder M, Trautwein C, Luedde T. Mouse models of hepatocarcinogenesis: what can we learn for the prevention of human hepatocellular carcinoma? *Oncotarget* 2010; 1: 373-378 [PMID: 21307402]
- Lu H, Ouyang W, Huang C. Inflammation, a key event in cancer development. *Mol Cancer Res* 2006; 4: 221-233 [PMID: 16603636 DOI: 10.1158/1541-7786]
- Murakami S. Hepatitis B virus X protein: a multi-functional viral regulator. *J Gastroenterol* 2001; 36: 651-660 [PMID: 11686474]
- Karin M. The IκB kinase - a bridge between inflammation and cancer. *Cell Res* 2008; 18: 334-342 [DOI: 10.1038/cr.2008.30]
- Péant B, Forest V, Trudeau V, Latour M, Mes-Masson AM, Saad F. IκB-Kinase-ε (IKKε/IKKi/IκBKE) expression and localization in prostate cancer tissues. *Prostate* 2011; 71: 1131-1138 [PMID: 21271611 DOI: 10.1002/pros.21329]
- Ancrile BB, O'Hayer KM, Counter CM. Oncogenic ras-induced expression of cytokines: a new target of anti-cancer therapeutics. *Mol Interv* 2008; 8: 22-27 [PMID: 18332481]
- Lee SH, Kim JS, Jun HK, Lee HR, Lee D, Choi BK. The major outer membrane protein of a periodontopathogen induces IFN-beta and IFN-stimulated genes in monocytes via lipid raft and TANK-binding kinase 1/IFN regulatory factor-3. *J Immunol* 2009; 182: 5823-5835 [PMID: 19380831 DOI: 10.4049/jimmunol.0802765]
- Clément JF, Meloche S, Servant MJ. The IKK-related kinases: from innate immunity to oncogenesis. *Cell Res* 2008; 18: 889-899 [PMID: 19160540 DOI: 10.1038/cr.2008.273]
- Guo JP, Coppola D, Cheng JQ. IKBKE protein activates Akt independent of phosphatidylinositol 3-kinase/PDK1/mTORC2 and the pleckstrin homology domain to sustain malignant transformation. *J Biol Chem* 2011; 286: 37389-37398 [PMID: 21908616 DOI: 10.1074/jbc.M111.287433]
- Péant B, Diallo JS, Dufour F, Le Page C, Delvoye N, Saad F, Mes-Masson AM. Over-expression of IκappaB-kinase-epsilon (IKKepsilon/IKKi) induces secretion of inflammatory cytokines in prostate cancer cell lines. *Prostate* 2009; 69: 706-718 [PMID: 19170126 DOI: 10.1002/pros.20912]

编辑 田滢 电编 闫晋利



乌司他丁与加倍酯治疗急性胰腺炎的疗效比较

白一彤, 郭晓钟, 李宏宇, 邵晓冬, 崔忠敏, 王迪, 赵佳钧

白一彤, 郭晓钟, 李宏宇, 邵晓冬, 崔忠敏, 王迪, 赵佳钧, 中国人民解放军沈阳军区总医院消化内科 辽宁省沈阳市 110016

白一彤, 主要从事急性慢性胰腺炎的发病机制及临床研究。

作者贡献分布: 此课题由白一彤与郭晓钟设计; 资料统计由白一彤、李宏宇、邵晓冬、崔忠敏、王迪及赵佳钧共同完成; 数据分析由白一彤完成; 本论文写作由白一彤完成。

通讯作者: 郭晓钟, 教授, 主任医师, 110016, 辽宁省沈阳市沈河区文化路83号, 中国人民解放军沈阳军区总医院消化内科。

baiyt_2008@163.com

收稿日期: 2013-03-04 修回日期: 2013-03-29

接受日期: 2013-04-12 在线出版日期: 2013-05-18

Therapeutic effect of ulinastatin vs gabexate mesilate in management of acute pancreatitis

Yi-Tong Bai, Xiao-Zhong Guo, Hong-Yu Li, Xiao-Dong Shao, Zhong-Min Cui, Di Wang, Jia-Jun Zhao

Yi-Tong Bai, Xiao-Zhong Guo, Hong-Yu Li, Xiao-Dong Shao, Zhong-Min Cui, Di Wang, Jia-Jun Zhao, Department of Gastroenterology, Shenyang General Hospital of PLA, Shenyang 110016, Liaoning Province, China

Correspondence to: Xiao-Zhong Guo, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Shenyang General Hospital of PLA, 83 Wenhua Road, Shenhe District, Shenyang 110016, Liaoning Province, China. baiyt_2008@163.com

Received: 2013-03-04 Revised: 2013-03-29

Accepted: 2013-04-12 Published online: 2013-05-18

Abstract

AIM: To compare the therapeutic effect of ulinastatin vs gabexate mesilate in the management of acute pancreatitis.

METHODS: One hundred and twenty-four patients with acute pancreatitis who were treated by gabexate mesilate and/or ulinastatin were enrolled. The time required for the relief of symptoms, signs and for the recovery of laboratory parameters after medication were compared between the two groups.

RESULTS: Compared to ulinastatin treatment, treatment with gabexate mesilate was associated with shorter time required for the relief of symptom, signs ($3.72 \text{ d} \pm 1.84 \text{ d}$ vs $6.56 \text{ d} \pm 3.25 \text{ d}$; $5.89 \text{ d} \pm 2.51 \text{ d}$ vs $9.58 \text{ d} \pm 3.54 \text{ d}$, both $P < 0.05$) and

for the recovery of amylase, WBC, GR% ($4.83 \text{ d} \pm 1.13 \text{ d}$ vs $7.52 \text{ d} \pm 2.89 \text{ d}$; $6.23 \text{ d} \pm 2.10 \text{ d}$ vs $9.23 \text{ d} \pm 3.56 \text{ d}$; $8.01 \text{ d} \pm 1.58 \text{ d}$ vs $12.12 \text{ d} \pm 2.56 \text{ d}$; all $P < 0.05$) in patients with biliary pancreatitis; however, these parameters showed no significant difference in patients with non-biliary pancreatitis. Combined use of gabexate mesilate and ulinastatin could significantly shorten the time required for the relief of symptoms, signs ($3.15 \text{ d} \pm 1.23 \text{ d}$ vs $5.78 \text{ d} \pm 2.56 \text{ d}$; $4.12 \text{ d} \pm 0.55 \text{ d}$ vs $7.25 \text{ d} \pm 2.12 \text{ d}$, both $P < 0.05$) and for the recovery of amylase, lipase, WBC, GR% ($4.22 \text{ d} \pm 1.77 \text{ d}$ vs $7.18 \text{ d} \pm 2.25 \text{ d}$; $8.23 \text{ d} \pm 1.36 \text{ d}$ vs $14.56 \text{ d} \pm 2.03 \text{ d}$; $4.23 \text{ d} \pm 2.56 \text{ d}$ vs $8.89 \text{ d} \pm 2.35 \text{ d}$; $6.87 \text{ d} \pm 0.79 \text{ d}$ vs $11.23 \text{ d} \pm 2.03 \text{ d}$; $7.89 \text{ d} \pm 1.24 \text{ d}$ vs $11.23 \text{ d} \pm 2.75 \text{ d}$; all $P < 0.05$) and blood glucose.

CONCLUSION: Both gabexate mesilate and ulinastatin are effective in the management of acute pancreatitis; however, their therapeutic effects differ significantly between patients with biliary pancreatitis and those with non-biliary pancreatitis.

© 2013 Baishideng. All rights reserved.

Key Words: Acute pancreatitis; Gabexate mesilate; Ulinastatin

Bai YT, Guo XZ, Li HY, Shao XD, Cui ZM, Wang D, Zhao JJ. Therapeutic effect of ulinastatin vs gabexate mesilate in management of acute pancreatitis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2013; 21(14): 1339-1342 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/1339.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i14.1339>

摘要

目的: 回顾性比较及分析乌司他丁与加倍酯治疗急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)的疗效。

方法: 回顾我院2008-2012年收治的AP患者, 筛选应用乌司他丁和/或加倍酯的患者共124例, 比较其用药后症状(腹痛)、体征(腹部压痛)及实验室指标恢复正常所需的时间。

结果: 胆源性胰腺炎应用加倍酯较单用乌司他丁, 其血淀粉酶、白细胞、中性粒细胞分数

■背景资料

急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)是指胰酶被激活后引起的胰腺组织自身消化的化学性炎症, 是临床常见的急腹症, 发病急, 可导致多器官功能衰竭。我国AP患者常见的发病诱因包括胆石症、大量饮酒、暴饮暴食、脂代谢异常等。本文主要针对不同的胰酶抑制剂对AP疗效比较, 拟在总结经验, 进一步指导临床用药。

■同行评议者

宋振顺, 教授, 西京医院肝胆外科; 沈薇, 教授, 重庆医科大学附属第二医院消化内科

■研发前沿

胰酶抑制剂是治疗AP的常用药物,近年来类似药物层出不穷,不同胰酶抑制剂的作用机制及如何正确选择用药成为AP治疗的焦点。

恢复正常所需时间($4.83 \text{ d} \pm 1.13 \text{ d}$ vs $7.52 \text{ d} \pm 2.89 \text{ d}$; $6.23 \text{ d} \pm 2.10 \text{ d}$ vs $9.23 \text{ d} \pm 3.56 \text{ d}$; $8.01 \text{ d} \pm 1.58 \text{ d}$ vs $12.12 \text{ d} \pm 2.56 \text{ d}$)及症状、体征缓解时间($3.72 \text{ d} \pm 1.84 \text{ d}$ vs $6.56 \text{ d} \pm 3.25 \text{ d}$; $5.89 \text{ d} \pm 2.51 \text{ d}$ vs $9.58 \text{ d} \pm 3.54 \text{ d}$)明显缩短,差异显著,有统计学意义($P < 0.05$)。非胆源性胰腺炎单用加倍酯或乌司他丁其临床症状、体征缓解时间及各实验室指标恢复正常所需时间均无明显差异。联合应用乌司他丁与加倍酯可明显缩短血淀粉酶、脂肪酶、白细胞、中性粒细胞分数、血糖恢复时间($4.22 \text{ d} \pm 1.77 \text{ d}$ vs $7.18 \text{ d} \pm 2.25 \text{ d}$; $8.23 \text{ d} \pm 1.36 \text{ d}$ vs $14.56 \text{ d} \pm 2.03 \text{ d}$; $4.23 \text{ d} \pm 2.56 \text{ d}$ vs $8.89 \text{ d} \pm 2.35 \text{ d}$; $6.87 \text{ d} \pm 0.79 \text{ d}$ vs $11.23 \text{ d} \pm 2.03 \text{ d}$; $7.89 \text{ d} \pm 1.24 \text{ d}$ vs $11.23 \text{ d} \pm 2.75 \text{ d}$)及腹痛、腹部压痛缓解时间($3.15 \text{ d} \pm 1.23 \text{ d}$ vs $5.78 \text{ d} \pm 2.56 \text{ d}$; $4.12 \text{ d} \pm 0.55 \text{ d}$ vs $7.25 \text{ d} \pm 2.12 \text{ d}$),差异显著,有统计学意义($P < 0.05$)。

结论:加倍酯及乌司他丁均可有效的治疗急性胰腺炎,针对胰腺炎是否为胆源性,其作用疗效不同。因此,针对胰腺炎的诱发原因选用不同的抑酶制剂,可取得事半功倍的效果。

© 2013年版权归Baishideng所有。

关键词:急性胰腺炎;加倍酯;乌司他丁

核心提示:胆源性胰腺炎应用加倍酯较单用乌司他丁,其血淀粉酶、白细胞、中性粒细胞分数恢复正常所需时间及症状、体征缓解时间明显缩短。非胆源性胰腺炎联合应用乌司他丁与加倍酯较单用二者之一可明显缩短血淀粉酶、脂肪酶、白细胞、中性粒细胞分数、血糖恢复时间及腹痛、腹部压痛缓解时间。

白一彤, 郭晓钟, 李宏宇, 邵晓冬, 崔忠敏, 王迪, 赵佳钧. 乌司他丁与加倍酯治疗急性胰腺炎的疗效比较. 世界华人消化杂志 2013; 21(14): 1339-1342 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/1339.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v21.i14.1339>

■创新盘点

胰酶抑制剂治疗AP临床应用广泛,但针对不同诱因的AP如何选择胰酶抑制剂研究甚少。本文将入组的AP患者分为胆源性组与非胆源性组,分别对两组患者应用不同的胰酶抑制剂进行疗效比较。拟在进一步指导临床合理用药。

0 引言

急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)是临床常见急腹症,发病急,病情进展迅速,易出现全身并发症,严重者可导致多器官功能衰竭,如治疗不当可危及患者生命。临床上按病情严重程度将AP分为轻型急性胰腺炎(mild acute pancreatitis, MAP)与重型急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)。本研究选取MAP患者,根据是否为胆源性诱发,对两种抑酶制剂,即加倍酯与乌司他丁进行疗效对比,旨在发现两种药物MAP的疗

效差异,以进一步指导临床合理用药。

1 材料和方法

1.1 材料 选取我院2008-2012年收治的MAP患者共124例,男56例,女68例,年龄18-65岁,平均年龄 $45.21 \text{ 岁} \pm 12.25 \text{ 岁}$ 。其中胆源性胰腺炎65例,非胆源性胰腺炎59例。所选病例均符合2012-02中国消化疾病诊治指南和共识意见对AP的诊断标准。由于MAP与SAP在临床症状、体征、实验室检查、影像学检查、其他器官功能障碍及远期预后等方面均存在较大差异,为使组间均衡可比,本研究纳入患者均为MAP。即具备AP的临床表现和生化改变,无器官功能障碍或局部并发症。Ranson评分 < 3 ,或APACHE II < 8 ,或CT分级为A、B、C。由于近年来生长抑素在临床上的广泛应用,为避免对本次研究结果造成影响,筛选病例时,均剔除应用生长抑素者。旨在单独分析加倍酯与乌司他丁对MAP的疗效差异。分组:乌司他丁组;加倍酯组;乌司他丁联合加倍酯组。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法:所有入组患者均给予早期禁食水、胃肠减压、抑酸、抗炎、营养支持等综合治疗。乌司他丁组在综合治疗的基础上给予乌司他丁20万单位,加入0.9%氯化钠溶液500 mL中,1次/d静脉点滴。加倍酯组在综合治疗的基础上给予加倍酯0.3 g,加入5%葡萄糖溶液500 mL中,1次/d静脉点滴。乌司他丁联合加倍酯组在综合治疗的基础上联合应用上述两种药物。

1.2.2 观察指标:血清淀粉酶、脂肪酶、白细胞、中性粒细胞分数、C-反应蛋白、血糖、血钙恢复时间,及腹痛、上腹部压痛缓解时间的指标差异。

1.2.3 治疗有效指标:血清淀粉酶、脂肪酶、白细胞、中性粒细胞分数、C-反应蛋白、血糖、血钙水平恢复至正常范围。临床症状:腹痛消失;体征:腹部压痛消失。

统计学处理 各参数以 $\text{mean} \pm \text{SD}$ 表示,经方差齐性检验后,采用 t 检验。应用SPSS17.0统计软件进行统计学分析, $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

胆源性胰腺炎患者加倍酯组与乌司他丁组比较:血淀粉酶、白细胞、中性粒细胞分数恢复正常所需时间及腹痛、腹部压痛缓解时间明显缩短,差异显著,有统计学意义($P < 0.05$),而血脂肪酶、

表 1 胆源性胰腺炎患者治疗后血淀粉酶、脂肪酶、白细胞、中性粒细胞分数、C-反应蛋白、血糖、血钙恢复时间的比较 (mean \pm SD, d)

分组	<i>n</i>	血淀粉酶	血脂肪酶	白细胞	中性粒细胞分数	C-反应蛋白	血糖	血钙
乌司他丁组	21	7.52 \pm 2.89	15.32 \pm 3.21	9.23 \pm 3.56	12.12 \pm 2.56	5.23 \pm 1.86	12.14 \pm 2.56	8.17 \pm 1.89
加倍酯组	19	4.83 \pm 1.13 ^a	14.82 \pm 2.95	6.23 \pm 2.10 ^a	8.01 \pm 1.58 ^a	5.01 \pm 1.24	11.52 \pm 2.71	7.45 \pm 2.11
乌司他丁联合加倍酯组	25	4.01 \pm 2.12 ^a	14.79 \pm 2.24	6.02 \pm 1.22 ^a	7.89 \pm 1.84 ^a	4.89 \pm 0.56	11.09 \pm 2.01	7.36 \pm 1.86

^a*P* < 0.05 vs 乌司他丁组.表 2 胆源性胰腺炎患者治疗后腹痛、上腹部压痛缓解时间比较 (mean \pm SD, d)

分组	<i>n</i>	腹痛缓解时间	上腹部压痛缓解时间
乌司他丁组	21	6.56 \pm 3.25	9.58 \pm 3.54
加倍酯组	19	3.72 \pm 1.84 ^a	5.89 \pm 2.51 ^a
乌司他丁联合加倍酯组	25	3.56 \pm 2.01 ^a	5.78 \pm 2.45 ^a

^a*P* < 0.05 vs 乌司他丁组.表 3 非胆源性胰腺炎患者治疗后血淀粉酶、脂肪酶、白细胞、中性粒细胞分数、C-反应蛋白、血糖、血钙恢复时间比较 (mean \pm SD, d)

分组	<i>n</i>	血淀粉酶	血脂肪酶	白细胞	中性粒细胞分数	C-反应蛋白	血糖	血钙
乌司他丁组	15	7.18 \pm 2.25 ^a	14.56 \pm 2.03 ^a	8.89 \pm 2.35 ^a	11.23 \pm 2.03 ^a	4.18 \pm 1.03	11.23 \pm 2.75 ^a	8.05 \pm 1.05
加倍酯组	20	6.96 \pm 1.13 ^a	12.89 \pm 1.66 ^a	8.45 \pm 2.01 ^a	10.89 \pm 1.98 ^a	4.89 \pm 0.76	11.01 \pm 2.02 ^a	7.89 \pm 2.67
乌司他丁联合加倍酯组	24	4.22 \pm 1.77	8.23 \pm 1.36	4.23 \pm 2.56	6.87 \pm 0.79	4.56 \pm 0.42	7.89 \pm 1.24	7.35 \pm 1.87

^a*P* < 0.05 vs 乌司他丁联合加倍酯组.表 4 非胆源性胰腺炎患者治疗后腹痛、上腹部压痛缓解时间比较 (mean \pm SD, d)

分组	<i>n</i>	腹痛缓解时间	上腹部压痛缓解时间
乌司他丁组	15	5.78 \pm 2.56 ^a	7.25 \pm 2.12 ^a
加倍酯组	20	5.02 \pm 1.81 ^a	7.03 \pm 1.89 ^a
乌司他丁联合加倍酯组	24	3.15 \pm 1.23	4.12 \pm 0.55

^a*P* < 0.05 vs 乌司他丁联合加倍酯组.

血糖、血钙、C-反应蛋白恢复正常所需时间无显著性差异(*P* > 0.05). 加倍酯组与乌司他丁联合加倍酯组之间比较各项观察指标无显著性差异.

非胆源性胰腺炎患者乌司他丁组与加倍酯组比较, 各项观察指标无显著性差异. 两组分别与乌司他丁联合加倍酯组比较: 血淀粉酶、脂肪酶、白细胞、中性粒细胞分数、血糖恢复正常所需时间及腹痛、腹部压痛缓解时间组间有显著性差异(*P* < 0.05), 而C-反应蛋白、血钙恢复

正常所需时间组间无显著性差异(表1-4).

3 讨论

AP是临床常见急腹症, 其发病机制复杂, 主要由胰腺内多种酶活化后导致胰腺组织的自身消化而引起的急性化学性炎症^[1]. 随着我国医学的不断进步, 非手术疗法在的治疗上占据主导地位. 包括禁食水、胃肠减压、抑酸、抗炎、胰酶抑制及抗休克等疗法^[2,3]. 目前临床常用的抑酶制

■应用要点

胰酶抑制剂是治疗AP的常用药物, 临床应用广泛. 近年来不同种类的胰酶抑制剂涌入市场, 使得临床医生对如何选择用药产生困惑, 本文通过对常用胰酶抑制剂的作用机制及临床疗效进行分析, 旨在帮助临床医生正确、合理的选择用药.

■名词解释

全身炎症反应综合征: 因感染或非感染病因作用于机体而引起的机体失控的自我持续放大和自我破坏的全身性炎症反应, 他是机体修复和生存而出现过度应激反应的一种临床过程. 当机体受到外源性损伤或感染毒性物质的打击时, 可促发初期炎症反应, 同时机体产生的内源性免疫炎症因子而形成“瀑布效应”.

■同行评价

本文是关于两种药物治疗AP的回顾性比较研究,针对不同诱因采用不同的胰酶抑制剂,对临床选择药物有一定的参考价值。

剂包括加倍酯和乌司他丁。本文主要对两种抑酶制剂的作用机制及临床疗效进行分析对比。

加倍酯是一种非肽类蛋白酶抑制剂,从大豆中提取,对胰蛋白酶、血管舒缓素、磷脂酶A2、凝血酶、激肽释放酶、纤维蛋白溶酶等蛋白酶的活性均有强烈的抑制作用。研究表明,加倍酯不仅能降低胰管内压,降低Oddi括约肌收缩频率和幅度^[4],还能抑制腺泡内胰蛋白酶原的活化及炎症级联反应,对抑制血清淀粉酶、脂肪酶活性及降低尿素氮有明显效果,由肝脏代谢,肾脏排泄。近年来研究发现,加倍酯对胆源性胰腺炎患者细胞因子及免疫功能有一定影响,可使肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白介素(interleukin, IL)-10、T抑制细胞(suppressor T cell, Ts)百分比下降,同时增高总T淋巴细胞、T辅助细胞、单核细胞HLA-DR的表达和单核细胞数目,进而提高患者单核细胞抗原呈递能力,改善预后^[5]。本研究分别对胆源性胰腺炎与非胆源性胰腺炎患者应用加倍酯后的作用疗效进行分析对比,结果发现,胆源性胰腺炎患者应用加倍酯效果要明显好于乌司他丁,可能与加倍酯可松弛Oddi括约肌,降低胰管内压有关。而对于非胆源性胰腺炎患者,加倍酯治疗效果无明显优势。

乌司他丁是一种从尿中分离出来的单链多肽糖蛋白,为广谱的酶抑制剂,他可竞争性抑制胰蛋白、糜蛋白酶、透明质酸酶及血液中的纤溶酶,反竞争性抑制弹性蛋白酶和羧肽酶^[6]。具有抑制胰蛋白酶、纤溶酶、透明质酸酶、淀粉酶、弹性蛋白酶等糖类、脂类水解酶的作用。研究发现,乌司他丁还可对抗白细胞弹力蛋白酶、稳定溶酶体膜、抑制溶酶体酶的释放及抑制心肌抑制因子产生^[7-9]。近年来研究证实,乌司他丁能够清除自由基,抑制炎症介质的产生和释放^[10-12],保护远侧器官,减少全身炎症反应综合征的发生^[13],并下调TNF- α 与IL-6两种细胞因子的表达^[14,15]。王淑君等^[16]研究发现乌司他丁能显著降低血浆D-二聚体水平,防止高凝状态,进而改善患者凝血功能。主要经肾脏排泄。本研究对胆源性胰腺炎与非胆源性胰腺炎患者应用乌司他丁后的作用疗效进行比较,结果发现对于非胆源性胰腺炎患者,联合应用乌司他丁与加倍酯其作用效果要好于单用两者之一,可能与抑酶谱广有关。而对于胆源性胰腺炎,单用乌司

他丁效果不如加倍酯。

总之,AP是临床常见急腹症,病因包括胆石症、暴饮暴食、脂代谢异常、感染、药物等多种因素。本文通过对比加倍酯与乌司他丁对于胆源性与非胆源性胰腺炎患者的作用疗效,进而分析两种抑酶药物的作用机制。旨在进一步指导临床正确、合理的选择用药,以取的良好治疗效果。

4 参考文献

- 1 贺竞敏. 奥曲肽联合乌司他丁治疗急性胰腺炎疗效观察. 临床合理用药 2011; 4: 44-45
- 2 罗小平, 黄华容, 廖锦歧, 李胜新, 段进东. 急性重症胰腺炎手术与非手术治疗的对比研究. 中国现代医生 2007; 45: 17-18
- 3 梁培明, 张玉龙, 刘宇斌, 冼志勇. 急性胆源性胰腺炎的治疗方式探讨. 实用医学杂志 2005; 21: 1842-1843
- 4 吴叔明, 徐华, 戈之铮, 莫剑忠, 陈胜良, 杨川华. 加贝酯对Oddi括约肌运动的影响. 中华消化病杂志 2004; 24: 464-467
- 5 王云徽, 吴海鹰, 王锦, 李涛, 刘荣, 钱传云. 加贝酯对胆源性重症胰腺炎免疫功能的影响. 昆明医学院学报 2009; 30: 100-104
- 6 黄延年, 陈思文, 汤志威, 曾完成. 乌司他丁与奥曲肽联合治疗急性胰腺炎的疗效观察. 中国医院药学杂志 2006; 26: 1391-1393
- 7 中华医学会外科学会胰腺学组. 急性胰腺炎临床诊断和分级标准. 中华外科杂志 1997; 35: 773-775
- 8 顾瑞香, 刘学敏. 乌司他丁治疗急性胰腺炎的疗效分析. 临床合理用药杂志 2010; 3: 34-35
- 9 吴小力, 田德安, 刘南植, 康谊, 张诚. 思他宁治疗急性重症胰腺炎的疗效观察与经济学分析. 胃肠病学 2001; 6: 99-100
- 10 薛镇平. 乌司他丁治疗急性胰腺炎62例临床观察. 临床医学 2011; 31: 47-48
- 11 上海乌司他丁临床试验协作组. 国产乌司他丁治疗急性胰腺炎的多中心临床研究. 中华消化杂志 2001; 21: 293-296
- 12 Koizumi R, Kanai H, Maezawa A, Kanda T, Nojima Y, Naruse T. Therapeutic effects of ulinastatin on experimental crescentic glomerulonephritis in rats. *Nephron* 2000; 84: 347-353 [PMID: 10754412 DOI: 10.1159/000045610]
- 13 Aosasa S, Ono S, Mochizuki H, Tsujimoto H, Ueno C, Matsumoto A. Mechanism of the inhibitory effect of protease inhibitor on tumor necrosis factor alpha production of monocytes. *Shock* 2001; 15: 101-105 [PMID: 11220636 DOI: 10.1097/00024382-200115020-00004]
- 14 Kast RE. Ritonavir and disulfiram may be synergistic in lowering active interleukin-18 levels in acute pancreatitis, and thereby hasten recovery. *JOP* 2008; 9: 350-353 [PMID: 18469453]
- 15 徐毅晖, 陈垦, 崔淑兰, 王晖. 促炎和抗炎因子在急性胰腺炎发病机制中的研究进展. 世界华人消化杂志 2010; 18: 1912-1918
- 16 王淑君, 陈由达, 岑光力, 杨建毓. 乌司他丁对重症急性胰腺炎患者血浆D-二聚体的影响. 现代实用医学 2010; 22: 42-43

编辑 田滢 电编 闫晋利



吲哚美辛预防ERCP术后胰腺炎的Meta分析

姜丹, 赖铭裕, 陈家庄, 韦春回

姜丹, 赖铭裕, 陈家庄, 韦春回, 广西医科大学第一附属医院老年消化内科 广西壮族自治区南宁市 530021

姜丹, 在读硕士, 主要从事药物预防ERCP术后胰腺炎及胃癌发病机制等方面的研究。

作者贡献分布: 此课题有姜丹与赖铭裕设计; 文献检索由姜丹与韦春回完成; 数据采集由姜丹与韦春回完成; 数据分析由姜丹与陈家庄完成; 论文写作由姜丹与赖铭裕完成。

通讯作者: 赖铭裕, 教授, 530021, 广西壮族自治区南宁市双拥路6号, 广西医科大学第一附属医院老年消化内科。

laimingyu2005103@yahoo.com.cn

收稿日期: 2013-03-01 修回日期: 2013-04-15

接受日期: 2013-04-18 在线出版日期: 2013-05-18

Indomethacin for preventing post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis: A meta-analysis

Dan Jiang, Ming-Yu Lai, Jia-Zhuang Chen, Chun-Hui Wei

Dan Jiang, Ming-Yu Lai, Jia-Zhuang Chen, Chun-Hui Wei, Department of Geriatric Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nanning 530021, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Correspondence to: Ming-Yu Lai, Professor, Department of Geriatric Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nanning 530021, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China. laimingyu2005103@yahoo.com.cn

Received: 2013-03-01 Revised: 2013-04-15

Accepted: 2013-04-18 Published online: 2013-05-18

Abstract

AIM: To assess the effectiveness and safety of indomethacin in preventing post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis (PEP).

METHODS: Electronic searches were conducted to retrieve randomized controlled trials (RCTs) comparing indomethacin to placebo in the prevention of PEP from the PubMed, Embase, CBM, CNKI, WANFANG and VIP databases. Data collection and literature evaluation were performed by two reviewers independently. Review Manager 5.0 was used for statistical analysis.

RESULTS: A total of 11 RCTs involving 2718 patients were included. The meta-analysis showed that indomethacin could reduce the incidence of PEP (OR = 0.39, 95%CI: 0.30-0.52,

$P < 0.00001$) and hyperamylasemia (OR = 0.50, 95%CI: 0.37-0.67, $P < 0.00001$).

CONCLUSION: Indomethacin is safe and effective in reducing the incidence of PEP and hyperamylasemia.

© 2013 Baishideng. All rights reserved.

Key Words: Post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis; Hyperamylasemia; Indomethacin; Meta-analysis

Jiang D, Lai MY, Chen JZ, Wei CH. Indomethacin for preventing post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis: A meta-analysis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2013; 21(14): 1343-1350 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/1343.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i14.1343>

摘要

目的: 评价非甾体类抗炎药吲哚美辛预防经内镜逆行胰胆管造影术(endoscopic retrograde cholangio-pancreatography, ERCP)后胰腺炎(post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis, PEP)的有效性。

方法: 计算机检索PubMed、Embase、中国生物医学文献数据库、清华同方数据库、万方数据库、维普数据库, 全面收集吲哚美辛预防ERCP术后胰腺炎的随机对照试验, 由两人独立进行数据提取和文献评价。应用Review Manager 5.0进行统计分析。

结果: 共纳入11项随机对照试验(randomized controlled trials, RCTs), 共计2718例行ERCP患者。Meta分析结果显示: 应用吲哚美辛可降低PEP的发生率(OR = 0.39, 95%CI: 0.30-0.52, $P < 0.00001$)及高淀粉酶血症的发生率(OR = 0.50, 95%CI: 0.37-0.67, $P < 0.00001$)。11个纳入研究均未报告药物相关不良反应。

结论: 吲哚美辛可以有效降低ERCP术后胰腺炎及术后高淀粉酶血症的发生率。

© 2013年版权归Baishideng所有。

■背景资料

目前经内镜逆行胰胆管造影术(endoscopic retrograde cholangiopancreatography, ERCP)术后胰腺炎(post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis, PEP)的发生仍为ERCP术后最常见的严重并发症之一, 其发生与磷脂酶A2(phospholipase A2, PLA2)及环氧酶有关。吲哚美辛是一种具有抑制PLA2及环氧酶作用的非甾体类抗炎药。非甾体类抗炎药(nonsteroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs), 有可能降低PEP及术后高淀粉酶血症的发生率。

■同行评议者

郭晓钟, 教授, 中国人民解放军沈阳军区总医院消化内科

■ 研发前沿

PLA2、环氧酶、中性粒细胞及上皮细胞相互作用在胰腺炎的发生机制中被认为起到重要的作用。NSAIDs是强效PLA2及环氧酶抑制剂,其中吲哚美辛在多项临床对照试验中显示可降低PEP及术后高淀粉酶血症的发生率。

关键词: 经内镜逆行胰胆管造影术后胰腺炎; 高淀粉酶血症; 吲哚美辛; Meta分析

核心提示: 内镜逆行胰胆管造影术经内镜逆行胰胆管造影术(endoscopic retrograde cholangiopancreatography, ERCP)后胰腺炎(post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis, PEP)是ERCP术后最常见且严重的并发症,其发生可能与磷脂酶A2(phospholipase A2)及环氧酶有关。本研究采用Meta分析的方法对非甾体类抗炎药(nonsteroidal antiinflammatory drugs)吲哚美辛预防PEP的有效性进行评价,结果表明该药物可以降低ERCP术后胰腺炎及术后高淀粉酶血症的发生率。

姜丹, 赖铭裕, 陈家庄, 韦春回. 吲哚美辛预防ERCP术后胰腺炎的Meta分析. 世界华人消化杂志 2013; 21(14): 1343-1350
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/1343.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v21.i14.1343>

0 引言

经内镜逆行胰胆管造影术(endoscopic retrograde cholangio-pancreatography, ERCP)自20世纪60年代开始应用于临床以来,已成为胆胰系统疾病的常规诊疗术式。随着技术条件的日益成熟,ERCP的术后并发症有所下降,但ERCP术后胰腺炎(post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis, PEP)仍为ERCP术后最常见的严重并发症之一。有研究表明,急性胰腺炎的发生与磷脂酶A2(phospholipase A2, PLA2)及环氧酶有关,而非甾体类抗炎药(nonsteroidal antiinflammatory drugs, NSAIDs)作为有效的PLA2及环氧酶抑制剂,有可能降低PEP及术后高淀粉酶血症的发生率。本研究采用Cochrane系统评价中Meta分析的方法,对非甾体类抗炎药吲哚美辛(indomethacin)预防PEP的有效性进行评价,以期能为临床合理用药提供证据。

1 材料和方法

1.1 材料 计算机检索PubMed、Embase、中国生物医学文献数据库、清华同方数据库、万方数据库及维普数据库。检索时限均为建库至2012-11。英文检索词包括“ERCP*”, “Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography*”, “Pancreatitis*”, “PEP*”, “Post-ERCP Pancreatitis*”, “Post-Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography*”, “NSAIDs”, “nonsteroidal anti-inflammatory drugs”, “anti-inflammatory agents, non-steroidal”,

“indomethacin”, “Prophylaxis”及“Prevention”。中文检索词包括: “经内镜逆行胰胆管造影术”、“ERCP术后胰腺炎”、“胰腺炎”、“非甾体类抗炎药”、“吲哚美辛”及“消炎痛”。

1.2 方法

1.2.1 材料纳入与排除标准: (1)研究类型: 吲哚美辛预防ERCP术后胰腺炎与安慰剂/空白对照比较的随机对照试验; 公开杂志发表, 无论是否采用盲法及分配隐藏, 不限语种; (2)研究对象: 拟行ERCP术的患者, 排除胰腺炎急性发作、怀孕或哺乳、急性细菌感染的患者, 其性别、年龄、人种及国籍等不限; (3)干预措施: 试验组采用吲哚美辛(indomethacin), 对照组采用安慰剂或空白对照; (4)疗效判定指标: 采用下列一项或多项疗效判定指标的原始研究文献均被纳入: PEP发病率、重度PEP发病率、PEP患者病死率及药物不良反应发生率。参照Cotton等^[1]制定的关于ERCP术后并发症的建议和形成的共识将PEP定义为ERCP后出现腹痛或者腹痛加重持续时间超过24 h, 造成门诊患者住院超过一晚或延迟住院患者的住院时间, 并且血清淀粉酶水平在ERCP后18 h内增加至少超过正常值上限的3倍; (5)排除标准: 研究中出现下列情况之一者均予以排除: 采用除吲哚美辛外其他预防PEP的措施; 研究中仅限于药物防治ERCP术后高淀粉酶血症的试验; 试验尚未完成或仅有初步结果者; 试验报告无法获取全文者。

1.2.2 偏倚风险评估: 由两名评价员共同按照Cochrane系统评价员手册(5.1.0版)中随机对照试验(randomized controlled trials, RCTs)的偏倚风险评价标准对所纳入研究进行方法学质量评价, 若分歧则通过讨论或征求第三方意见解决。评价内容包括: (1)随机分配的产生; (2)隐藏分组; (3)对患者和医生实施盲法; (4)对结果评价实施盲法; (5)结果数据的完整性; (6)选择性的结果报告; (7)其他偏倚。针对上述7条评价内容, 回答“是”表示“低偏倚风险”; “否”表示“高偏倚风险”“不清楚”则表示“缺乏相关信息或偏倚情况不确定”。

1.2.3 资料提取: 由两名评价员独立提取纳入研究资料, 交叉核对后, 通过讨论或征求第三方意见处理不一致结果。资料提取内容包括: 方法学质量、干预方案、疗程疗效指标及结果。缺乏的资料通过电话或邮件与作者联系进行补充。在涉及含有多组研究的RCT时, 提取与本研究相

表 1 纳入11个随机对照试验基本特征表

文献作者	发表时间	研究 <i>n</i>	干预组		平均年龄 (岁)	对照组		平均年龄 (岁)	随机分 配方式 是否 提及	盲法 实施
			干预措施 (吡哌美辛 100mg)	<i>n</i>		干预措施 (给药时 间同前)	<i>n</i>			
Montaño Loza等 ^[2]	2006	117	61	术前2 h	54.2 ± 18.8	56	甘油	50.1 ± 18.1	否	单盲
Montaño Loza等 ^[3]	2007	150	75	术前2 h	55.37 ± 18.0	75	甘油	51.1 ± 17.0	否	单盲
Sotoudehmanesh等 ^[4]	2007	442	221	术前	58.4 ± 17.1	221	安慰剂	58.1 ± 16.8	否	单盲
夏挺松等 ^[5]	2010	60	30	术前0.5 h	68.7	30	空白对照	68.7	否	未提及
钱建清等 ^[6]	2011	348	182	术前0.5 h	50.1 ± 7.1	166	安慰剂	51.9 ± 6.4	否	未提及
徐俊荣等 ^[7]	2011	168	83	术前0.5 h	60.354 ± 1.275	85	安慰剂	60.354 ± 1.275	否	未提及
Döbrönte等 ^[8]	2012	228	130	术前0 min	66.8 ± 16.4	98	安慰剂	66.8 ± 16.4	否	未提及
Elmunzer等 ^[9]	2012	602	295	术后立即	44.4 ± 13.5	307	安慰剂	46.0 ± 13.1	是	双盲
薛冬云等 ^[10]	2012	90	48	术后立即	67.2	42	安慰剂	69	是	未提及
孙骞等 ^[11]	2012	113	60	术前1 h	59	53	空白对照	59	是	未提及
林涛等 ^[12]	2012	400	200	术前0.5 h	63	200	空白对照	63	是	未提及

■ 相关报道

欧洲胃肠内镜协会在ERCP术后胰腺炎的预防指南中指出: 使用NSAIDs双氯芬酸或吡哌美辛100 mg已被证明可以有效预防并降低PEP的发病率(证据水平1++), 并建议ERCP术前或术后常规直肠给药双氯芬酸或吡哌美辛100 mg(建议A级)。

关的试验组与对照组。

统计学处理 采用Cochrane协作网所提供的RevMan5.0软件进行统计分析。Meta分析之前, 先进行异质性检验。若 $P>0.1$, $I^2<50\%$, 表明异质性不明显, 选用固定效应模型估计合并效应量; 若 $P<0.1$, $I^2>50\%$, 表明异质性明显, 可采用随机效应模型估计合并效应量, 若异质性过于明显, 则需进一步分析异质性原因和来源, 必要时进行亚组分析、敏感性分析, 乃至最终放弃Meta分析。计数资料的效应量表达采用OR及其95%CI, $P<0.05$ 表示有统计学意义。若纳入研究数在11篇及以上, 则绘制漏斗图, 用以分析发表偏倚。

2 结果

2.1 文献检索结果 检索数据库获得相关文献112篇, 剔除重复后获得文献84篇。阅读文题及摘要后, 因题目或摘要不符合要求及非随机对照实验进行初筛剩余文献12篇。在阅读全文后, 按照纳入标准, 排除不符合纳入标准的文献1篇。最终纳入11个RCT, 共2718例行ERCP术患者。

2.2 纳入研究的基本特征 纳入的11个RCT^[2-12]均以全文形式发表。研究对象在年龄、性别、ERCP术前病史因素等方面基线一致。2718例拟行ERCP术的患者中, 试验组1385例, 采用吡哌美辛直肠给药; 对照组1333例, 给予安慰剂或空白对照。所有纳入试验均设置了明确的纳入标准, 其中7个试验设置了排除标准, 有4个RCT^[3,5,6,11]未描述排除标准。其中有4篇^[9-12]文献写明随机化分配方案, 另外7篇则未提及。有3个

RCT^[2-4]采用单盲, 1个RCT^[9]采用双盲, 其余未提及盲法(表1)。

2.3 纳入研究的偏倚风险评价 11个RCT纳入的病例均基线可比。其中4篇文献^[9-12]对随机分配方案的产生描述完整, 其他9篇只提到随机化分配而未进行具体描述。所以文献均未对分配隐藏进行完整描述。仅有1个RCT^[9]研究过程中实施双盲, 另外有3个RCT^[2-4]在研究过程中实施单盲。有1个RCT^[5]存在退出病例, 并详细描述了退出原因。因未获得11个RCT的计划书, 故无法判断其是否存在选择性报告结果。所有纳入研究的其他偏倚情况不清楚(图1, 2)。

2.4 吡哌美辛的预防效果

2.4.1 对PEP发病率的影响: 纳入11个RCT研究, 对照组均为空白对照或安慰剂。对11个RCT进行Meta分析的结果提示, 11个试验间不存在明显的异质性($P = 0.72$, $I^2 = 0\%$)。采用固定效应模型合并后结果显示, 试验组PEP发病率为5.487%, 对照组发病率为12.68%, 两组间发病率差异有统计学意义($OR = 0.39$, 95%CI: 0.30-0.52, $P<0.00001$)(图3)。

2.4.2 对高淀粉酶血症发生率的影响: 有6个试验^[2,3,6,7,8,11]报告了吡哌美辛对高淀粉酶血症发生率影响的结果, 共包括580例试验者和522例对照者。将Montaño Loza等^[3]的试验进行亚组间异质性检验, 采用固定效应模型合并后结果显示, 干预组高淀粉酶血症发生率为17.07%, 对照组发生率为28.16%, 两组间发病率差异有统计学意义($OR = 0.50$, 95%CI: 0.37-0.67, $P<0.00001$)(图4)。

2.5 发表偏倚分析 采用Review Manager进行发

■创新盘点

本文采用Meta分析的方法对非甾体类抗炎药吡罗昔美预防经内镜逆行胰胆管造影PEP的有效性进行评价,共纳入11个随机对照试验研究,涉及2718例病例,针对该药物预防PEP的效果进行统计学分析,并对术后高淀粉酶血症的发生率进行亚组分析。

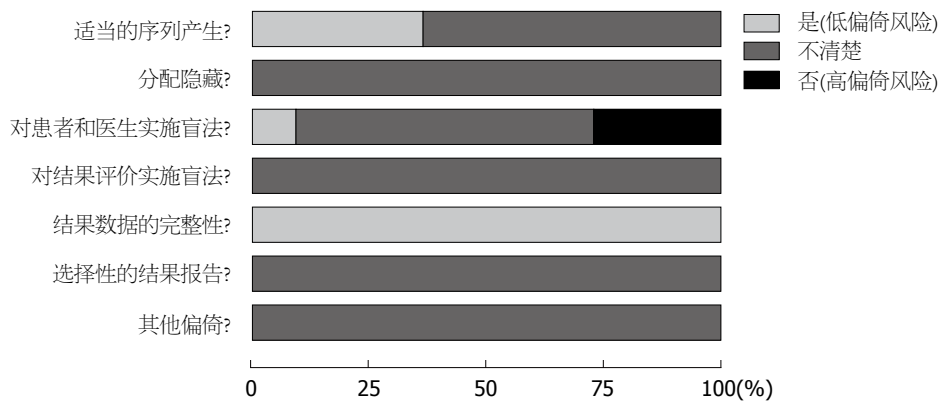


图1 偏倚风险百分图. 对所有纳入研究产生偏倚风险的项目所占百分比的判断。

钱建清等 2011	薛冬云等 2012	林涛等 2012	徐俊荣等 2011	孙嵩等 2012	夏挺松等 2010	Sotoudehmanesh等 2007	Montaño Loza等 2007	Montaño Loza等 2006	Elmunzer等 2012	Dobronte等 2012	
⊖	+	+	⊖	+	⊖	⊖	⊖	⊖	+	⊖	适当的序列产生?
⊖	⊖	⊖	⊖	⊖	⊖	⊖	⊖	⊖	⊖	⊖	分配隐藏?
⊖	⊖	⊖	⊖	⊖	⊖	⊖	⊖	⊖	+	⊖	对患者和医生实施盲法?
⊖	⊖	⊖	⊖	⊖	⊖	⊖	⊖	⊖	⊖	⊖	对结果评价实施盲法?
+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	结果数据的完整性?
⊖	⊖	⊖	⊖	⊖	⊖	⊖	⊖	⊖	⊖	⊖	选择性的结果报告?
⊖	⊖	⊖	⊖	⊖	⊖	⊖	⊖	⊖	⊖	⊖	其他偏倚?

图2 偏倚风险总结图。

表偏倚漏斗图绘制,漏斗图基本对称,无明显发表偏倚(图5)。

3 讨论

ERCP是肝胆胰疾病的重要诊治手段之一,因其创伤小、恢复快及不良反应少而广泛应用于临床实践。急性胰腺炎是其最常见的并发症,ERCP术后PEP的发生率为1%-10%^[1,13-16],在某些高风险的患者中其发病率可超过25%,术后无症状性高淀粉酶血症发生率可达70%以上^[17]。在一项涉及16885例接受ERCP诊断和治疗,归纳其并发症的研究中,PEP也被发现是发生最频繁的,发生率约3.47%。其中轻度占45%,中度为44%,重度约11%,死亡率为3%^[18]。PEP作为ERCP术后最常见且严重的并发症,如何预防其发生一直是困扰临床医生的一个难题。

导致ERCP术后胰腺炎的原因很多,包括操

作直接引起或热电传导引起乳头和胰管损伤,从导致胰液排除受限,以及注射造影剂等损伤胰腺组织,引起蛋白水解酶的过早激活,发生胰腺自身消化和受损^[19]。虽然PEP的发病机制尚未明确,但细胞因子所介导的炎症级联反应发挥了重要的作用,并由此产生了炎症放大效应导致全身炎症反应综合征和器官功能障碍综合征的发生以及促抗炎因子的失衡导致代偿性抗炎反应综合征,二次打击的出现^[20]。ERCP术后胰腺炎预防的目的,是中断这种级联反应点之一。

在ERCP术后胰腺炎损伤的机制中,PLA2、环氧酶、中性粒细胞及内皮细胞相互作用在胰腺炎的发生机制中起到重要的作用。早在1989年Funakoshi等^[21]研究经内镜逆行胰胆管造影后立即测血清PLA2水平升高显著,并在24 h后恢复到基础水平,结果表明阶段测量血清PLA2有助于胰腺炎的监测。且有研究

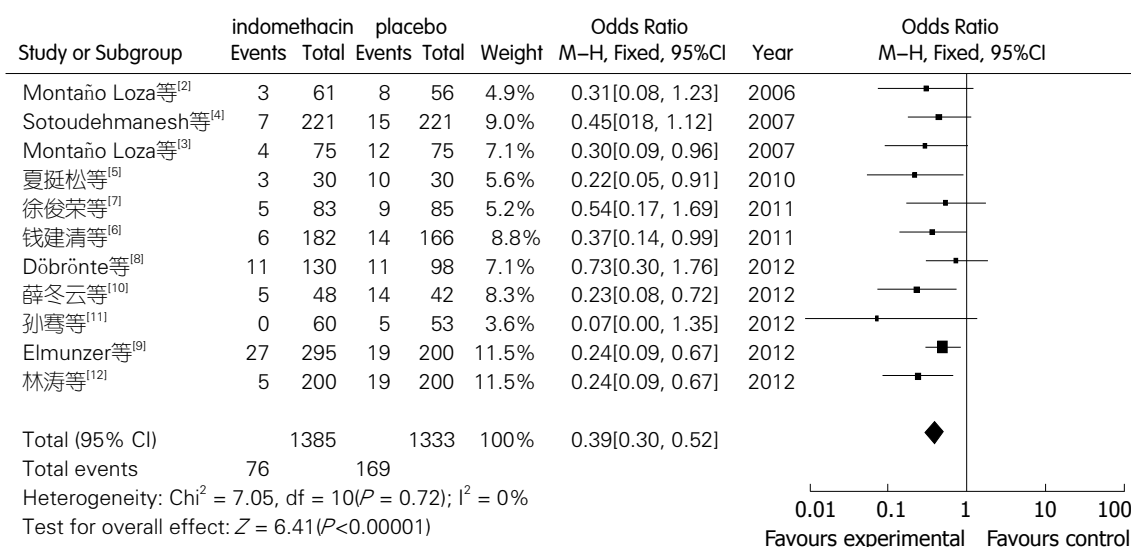


图 3 两组内镜逆行胰胆管造影术后胰腺炎发生率比较的Meta分析。

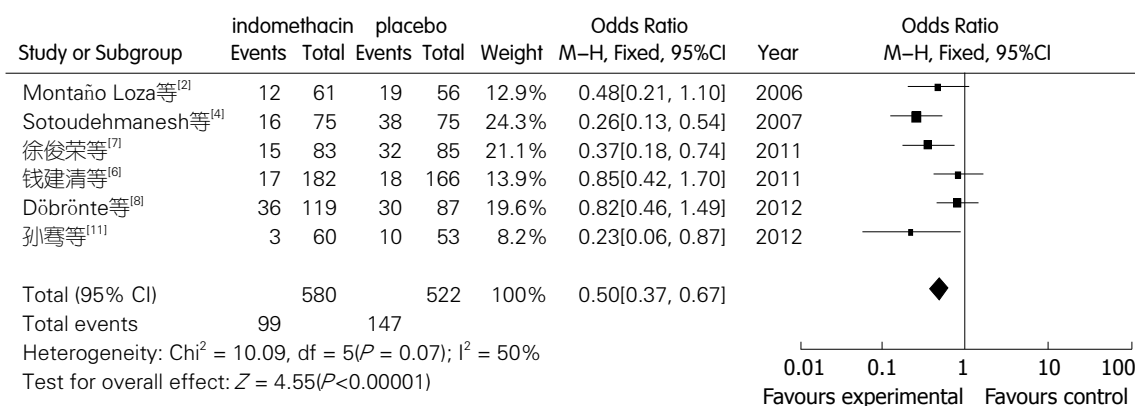


图 4 两组高淀粉酶血症发生率比较的Meta分析。

表明PEP的发生发展还与PLA2的过早激活和过度释放有关^[22]。PLA2是一种重要的中心炎症因子,广泛分布于细胞质膜、细胞器膜,活化的PLA2催化、水解细胞膜的甘油磷脂产生一系列的炎症介质(如肿瘤坏死因子、白介素、白三烯等)^[23]。这些炎症介质直接或间接引起并加剧了胰腺的损伤,PLA2可以直接分解细胞膜磷脂,破坏膜结构,增加细胞膜的通透性,直接破坏细胞。PLA2引起大量炎症介质的释放,这些炎症介质又通过“扳机样作用”触发下游炎症介质的“瀑布样级联反应”,并能通过自分泌和旁分泌等调节作用而起到级联放大作用,从而进一步增加炎症介质的生物合成,使胰腺组织损伤进一步加重。此外PLA2还通过产生氧自由基、抑制氧化应激诱导的细胞凋亡等途径加重胰腺组织的坏死,使胰腺炎趋向于重症化^[24]。

很多非甾体类抗炎药(nonsteroidal antiinflammatory drugs, NSAIDs),包括吲哚美辛,是强

效PLA2及环氧酶抑制剂,能阻止嗜中性粒细胞到达组织,从而阻断这一炎症反应的关键步骤^[25]。Mäkelä等^[26]研究发现NSAIDs能有效抑制重症胰腺炎患者血清的PLA2的活性及中性粒细胞/内皮细胞的附着,减少中性粒细胞在损伤组织的积聚。也有研究显示NSAIDs可抑制伴随中性粒细胞活化的一系列现象,包括环磷酸腺苷的合成、过氧化物阴离子的产生、溶酶体酶的释放等,从而减轻炎症反应^[27]。

近年来关于NSAIDs预防PEP的有效性逐渐被人重视。Elmunzer等^[25]针对直肠给予NSAIDs预防PEP做了荟萃分析,共搜集截止到2008年的4个随机对照试验,共包括912例患者,该研究表明NSAIDs可以有效预防PEP的发生相对危险(relative risk, RR)为0.36, 95%CI: 0.22-0.60,无药物不良事件报告。与此同时,我国学者Zheng等^[28]则将以上ERCP病例按其手术操作难度分为高危和低风险人群,按照Cotton标准将PEP分为

■应用要点

吲哚美辛经直肠给药具有起效快、生物利用度高、胃肠道不良反应少、经济低廉等优点,有望达到减少PEP的发生率、提高ERCP的诊疗水平及安全性、缩短患者的住院时间、减轻患者的精神心理和经济负担及减少医疗资源的耗费等预期目的。

■名词解释

磷脂酶A2: 一种能催化磷脂甘油分子上二位酰基的水解酶, 亦是花生四烯酸、前列腺素及血小板活化因子等生物活性物质生成的限速酶, 所产生的脂质介质在炎症和组织损伤时膜通道的活化、信息传递、血流动力学及病理生理过程中, 以及在调节细胞内外代谢中起关键性作用。

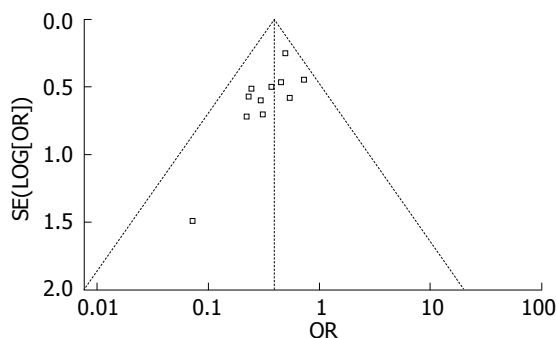


图5 吡哌美辛预防ERCP术后胰腺炎的文献发表偏倚分析漏斗图。

轻、中、重度, 进行分层统计分析后提示: 直肠给予NSAIDs可显著降低轻度PEP的发生($RR = 0.40$), 可降低中度及重度PEP的发生($RR = 0.13$), 无药物不良反应及死亡病例, 提示直肠给予NSAIDs是安全有效的。2010年欧洲胃肠内镜协会在ERCP术后胰腺炎的预防指南中指出: 使用NSAIDs双氯芬酸或吡哌美辛100 mg已被证明可以有效预防并降低PEP的发病率(证据水平1++), 并建议ERCP术前或术后常规直肠给药双氯芬酸或吡哌美辛100 mg(建议A级)^[29]。然而2012年我国赖薇等^[30]针对双氯芬酸预防PEP疗效与安全性的系统评价显示: 应用双氯芬酸可降低PEP发病率($OR = 0.41$, 95%CI: 0.18-0.95, $P = 0.04$), OR 值在界值附近, 敏感性分析提示结果稳定性较差; 双氯芬酸不能显著降低重度PEP发病率($OR = 0.40$, 95%CI: 0.08-2.06, $P = 0.27$)。

另外, 目前相关研究比较多且临床上较常用于预防PEP的药物还有生长抑素及其长效类似物奥曲肽。国外最近一项纳入了17个RCT包含3818名参与者的Meta分析^[31]提示: 生长抑素和高剂量奥曲肽有可能预防ERCP术后胰腺炎, 生长抑素在行胰管内注射、胆道括约肌切开术的患者中及高剂量维持超过12 h或单剂注射的使用方法中可获得显著的预防效果。国内的汤学文等^[32]对奥曲肽预防PEP的疗效进行系统评价, 其中纳入17个RCT共5092例患者, 得出的结论为奥曲肽能降低PEP($P < 0.00001$, $OR = 0.47$, 95%CI: 0.35-0.63)和ERCP术后高淀粉酶血症($P = 0.0001$, $OR = 0.58$, 95%CI: 0.44-0.77)的发病率, 但不能降低SPEP和ERCP术后腹痛的发病率。在蛋白酶抑制剂的相关研究中表明加贝酯和乌司他丁对降低PEP的发生率及减少ERCP术后高淀粉酶血症的发生可能有效, 但疗效不显著, 且只有在足够的剂量时才能有效^[33,34]。通过上述研究, 虽然该类药物在可以起到预防PEP的作用, 但其

价格昂贵, 意味着需要更多的医疗资源和费用。而硝酸甘油、糖皮质激素等对PEP的预防作用不甚理想, 不推荐临床应用^[35-37]。目前多数研究对低分子肝素、乙酰半胱氨酸、硝苯地平、 β -胡萝卜素等的预防PEP作用持否定观点, 而中药适时干预的效果也尚需进一步研究。

本研究采用Meta分析的方法对非甾体类抗炎药吡哌美辛预防PEP的有效性进行评价。严格按照纳入及排除标准, 共纳入11个RCT研究, 各样本量从60例到602例, 共纳入2718例。入选研究对象在年龄、性别等方面基线平行良好。对11篇有关吡哌美辛预防PEP的文献数据进行分析。其中, 吡哌美辛对PEP发生率的合并分析结果为($OR = 0.39$, 95%CI: 0.30-0.52, $P < 0.00001$), 表明干预组的PEP发生率低于对照组, 且差异有统计学意义, 吡哌美辛对高淀粉酶血症发生率合并分析结果为($OR = 0.50$, 95%CI: 0.37-0.67, $P < 0.00001$), 表明干预组的高淀粉酶血症发生率低于对照组, 且差异有统计学意义。通过本研究可进一步表明吡哌美辛作为一种NSAIDs可以降低ERCP术后胰腺炎及术后高淀粉酶血症的发生率。此外, 经直肠给药的药物浓度于30-90 min达峰浓度, 其生物利用度为100%, 而经口途径药物达峰值约2 h, 生物利用度仅为直肠给药的50%-60%^[38], 且投入-效益比明显(美国平均治疗每个PEP病例需多花费5700美元, 而预防性使用消炎镇痛仅需2美元)^[25]。为此, 拟行ERCP的患者术前常规禁饮禁食, 而直肠给药具有起效快、减少NSAIDs对胃肠道的不良反应、经济低廉等优点, 选择该药物对PEP进行预防, 有望达到减少PEP的发生率、提高ERCP的诊疗水平及安全性、缩短患者的住院时间、减轻患者的精神心理和经济负担及减少医疗资源的耗费等预期目的。

4 参考文献

- 1 Cotton PB, Lehman G, Vennes J, Geenen JE, Russell RC, Meyers WC, Liguory C, Nickl N. Endoscopic sphincterotomy complications and their management: an attempt at consensus. *Gastrointest Endosc* 1991; 37: 383-393 [PMID: 2070995]
- 2 Montañó Loza A, García Correa J, González Ojeda A, Fuentes Orozco C, Dávalos Cobián C, Rodríguez Lomelí X. [Prevention of hyperamylasemia and pancreatitis after endoscopic retrograde cholangiopancreatography with rectal administration of indomethacin]. *Rev Gastroenterol Mex* 2006; 71: 262-268 [PMID: 17140047]
- 3 Montañó Loza A, Rodríguez Lomelí X, García Correa JE, Dávalos Cobián C, Cervantes Guevara G, Medrano Muñoz F, Fuentes Orozco C, González Ojeda A. [Effect of the administration of rectal indo-

- methacin on amylase serum levels after endoscopic retrograde cholangiopancreatography, and its impact on the development of secondary pancreatitis episodes]. *Rev Esp Enferm Dig* 2007; 99: 330-336 [PMID: 17883296]
- 4 Sotoudehmanesh R, Khatibian M, Kolahdoozan S, Ainechi S, Malboosbaf R, Nouraei M. Indomethacin may reduce the incidence and severity of acute pancreatitis after ERCP. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 978-983 [PMID: 17355281 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2007.01165.x]
 - 5 夏挺松, 刘鹏飞. 直肠非甾体类抗炎药对ERCP术后胰腺炎的预防作用. *中华消化内镜杂志* 2010; 27: 301-302
 - 6 钱建清, 戴建军, 王卫军, 徐晓丹. 吡哌美辛对内镜下逆行性胰胆管造形术后胰腺炎的预防. *中华胰腺病杂志* 2011; 11: 326-328
 - 7 徐俊荣, 楚有良, 韩坤, 宋瑛, 张宁霞, 方雅丽. 吡哌美辛在预防ERCP术后胰腺炎中作用的研究. *胃肠病学和肝病杂志* 2011; 20: 858-860
 - 8 Döbrönte Z, Toldy E, Márk L, Sarang K, Lakner L. [Effects of rectal indomethacin in the prevention of post-ERCP acute pancreatitis]. *Orv Hetil* 2012; 153: 990-996 [PMID: 22714033 DOI: 10.1556/OH.2012.29403]
 - 9 Elmunzer BJ, Scheiman JM, Lehman GA, Chak A, Mosler P, Higgins PD, Hayward RA, Romagnuolo J, Elta GH, Sherman S, Waljee AK, Repaka A, Atkinson MR, Cote GA, Kwon RS, McHenry L, Piraka CR, Wamsteker EJ, Watkins JL, Korsnes SJ, Schmidt SE, Turner SM, Nicholson S, Fogel EL. A randomized trial of rectal indomethacin to prevent post-ERCP pancreatitis. *N Engl J Med* 2012; 366: 1414-1422 [PMID: 22494121 DOI: 10.1056/NEJMoa1111103]
 - 10 薛冬云, 赵治香, 曲少贤. 非甾体类抗炎药对内镜下逆行性胰胆管造形术后急性胰腺炎的预防作用. *中国中西医结合消化杂志* 2012; 20: 347-348
 - 11 孙骞, 赵清喜, 毛涛, 鞠辉, 孔心涓, 田字彬. 消炎痛栓预防胆总管结石ERCP术后胰腺炎的效果. *齐鲁医学杂志* 2012; 27: 355-357
 - 12 林涛, 周毅, 王均, 姚茹, 姜莉, 方如塘, 王苏丽, 谢艳. 吡哌美辛预防经内镜逆行胰胆管造形术后胰腺炎和高淀粉酶血症的临床研究. *中华消化内镜杂志* 2012; 29: 185-187
 - 13 Freeman ML, DiSario JA, Nelson DB, Fennerty MB, Lee JG, Bjorkman DJ, Overby CS, Aas J, Ryan ME, Bochna GS, Shaw MJ, Snady HW, Erickson RV, Moore JP, Roel JP. Risk factors for post-ERCP pancreatitis: a prospective, multicenter study. *Gastrointest Endosc* 2001; 54: 425-434 [PMID: 11577302]
 - 14 Frank CD, Adler DG. Post-ERCP pancreatitis and its prevention. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2006; 3: 680-688 [PMID: 17130878 DOI: 10.1038/ncpgasthep0654]
 - 15 Cooper ST, Slivka A. Incidence, risk factors, and prevention of post-ERCP pancreatitis. *Gastroenterol Clin North Am* 2007; 36: 259-276, vii-viii [PMID: 17533078 DOI: 10.1016/j.gtc.2007.03.006]
 - 16 Cheng CL, Sherman S, Watkins JL, Barnett J, Freeman M, Geenen J, Ryan M, Parker H, Frakes JT, Fogel EL, Silverman WB, Dua KS, Aliperti G, Yakshe P, Uzer M, Jones W, Goff J, Lazzell-Pannell L, Rashdan A, Temkit M, Lehman GA. Risk factors for post-ERCP pancreatitis: a prospective multicenter study. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 139-147 [PMID: 16405547 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2006.00380.x]
 - 17 Gottlieb K, Sherman S. ERCP and biliary endoscopic sphincterotomy-induced pancreatitis. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 1998; 8: 87-114 [PMID: 9405753]
 - 18 Andriulli A, Loperfido S, Napolitano G, Niro G, Valvano MR, Spirito F, Pilotto A, Forlano R. Incidence rates of post-ERCP complications: a systematic survey of prospective studies. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 1781-1788 [PMID: 17509029 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2007.01279.x]
 - 19 Donnellan F, Byrne MF. Prevention of Post-ERCP Pancreatitis. *Gastroenterol Res Pract* 2012; 2012: 796751 [PMID: 21845187]
 - 20 李荣, 韩真. 细胞因子与内镜逆行胰胆管造形术后胰腺炎关系的研究进展. *世界华人消化杂志* 2011; 19: 2146-2152
 - 21 Funakoshi A, Furukawa M, Yamada Y, Wakasugi H, Abe M, Oogami Y, Shinozaki H. [Clinical studies of serum phospholipase A2 immunoreactivity]. *Nihon Shokakibyo Gakkai Zasshi* 1989; 86: 1136-1140 [PMID: 2795950]
 - 22 Yamamoto K, Shinomura Y, Tojo H, Okamoto M, Tarui S. Serum pancreatic phospholipase A2 and pro-phospholipase A2 in acute pancreatitis and after endoscopic retrograde pancreatography. *Gastroenterol Jpn* 1993; 28: 679-686 [PMID: 8224619]
 - 23 Kudo I, Murakami M. Phospholipase A2 enzymes. *Prostaglandins Other Lipid Mediat* 2002; 68-69: 3-58 [PMID: 12432908]
 - 24 Seleznev K, Zhao C, Zhang XH, Song K, Ma ZA. Calcium-independent phospholipase A2 localizes in and protects mitochondria during apoptotic induction by staurosporine. *J Biol Chem* 2006; 281: 22275-22288 [PMID: 16728389 DOI: 10.1074/jbc.M604330200]
 - 25 Elmunzer BJ, Waljee AK, Elta GH, Taylor JR, Fehmi SM, Higgins PD. A meta-analysis of rectal NSAIDs in the prevention of post-ERCP pancreatitis. *Gut* 2008; 57: 1262-1267 [PMID: 18375470 DOI: 10.1136/gut.2007.140756]
 - 26 Mäkelä A, Kuusi T, Schröder T. Inhibition of serum phospholipase-A2 in acute pancreatitis by pharmacological agents in vitro. *Scand J Clin Lab Invest* 1997; 57: 401-407 [PMID: 9279965 DOI: 10.3109/00365519709084587]
 - 27 Slater D, Kunnathil S, McBride J, Koppala R. Pharmacology of nonsteroidal antiinflammatory drugs and opioids. *Semin Intervent Radiol* 2010; 27: 400-411 [PMID: 22550382 DOI: 10.1055/s-0030-1267855]
 - 28 Zheng MH, Xia HH, Chen YP. Rectal administration of NSAIDs in the prevention of post-ERCP pancreatitis: a complementary meta-analysis. *Gut* 2008; 57: 1632-1633 [PMID: 18941015]
 - 29 Dumonceau JM, Andriulli A, Deviere J, Mariani A, Rigaux J, Baron TH, Testoni PA. European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline: prophylaxis of post-ERCP pancreatitis. *Endoscopy* 2010; 42: 503-515 [PMID: 20506068 DOI: 10.1055/s-0029-1244208]
 - 30 赖薇, 王烜, 邓明明, 康德英, 贾红. 双氯芬酸预防经内镜逆行胰胆管造形术后胰腺炎疗效与安全性的系统评价. *中国循证医学杂志* 2012; 12: 470-476
 - 31 Omata F, Deshpande G, Tokuda Y, Takahashi O, Ohde S, Carr-Locke DL, Jacobs JL, Mine T, Fukui T. Meta-analysis: somatostatin or its long-acting analogue, octreotide, for prophylaxis against post-ERCP pancreatitis. *J Gastroenterol* 2010; 45: 885-895 [PMID: 20373114 DOI: 10.1007/s00535-010-0234-4]

■同行评价

本文采取Meta分析的方法对吡哌美辛的预防作用给出了肯定的结论, 是一种简单、经济、给药途径方便的预防方法, 值得在临床上推广应用。

- 32 汤学文, 孙勇, 贾红. 奥曲肽预防内镜下逆行胰胆管造影术后胰腺炎疗效的系统评价. *国际消化病杂志* 2011; 31: 302-306
- 33 张俊, 李非. 加贝酯预防ERCP术后胰腺炎的Meta分析. *中国普外基础与临床杂志* 2012; 19: 48-57
- 34 Zhang ZF, Yang N, Zhao G, Zhu L, Zhu Y, Wang LX. Preventive effect of ulinastatin and gabexate mesylate on post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis. *Chin Med J (Engl)* 2010; 123: 2600-2606 [PMID: 21034635]
- 35 Chen B, Fan T, Wang CH. A meta-analysis for the effect of prophylactic GTN on the incidence of post-ERCP pancreatitis and on the successful rate of cannulation of bile ducts. *BMC Gastroenterol* 2010; 10: 85 [PMID: 20673365 DOI: 10.1186/1471-230X-10-85]
- 36 Shao LM, Chen QY, Chen MY, Cai JT. Nitroglycerin in the prevention of post-ERCP pancreatitis: a meta-analysis. *Dig Dis Sci* 2010; 55: 1-7 [PMID: 19160042 DOI: 10.1007/s10620-008-0709-9]
- 37 Bai Y, Gao J, Shi X, Zou D, Li Z. Prophylactic corticosteroids do not prevent post-ERCP pancreatitis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Pancreatol* 2008; 8: 504-509 [PMID: 18765955 DOI: 10.1159/000151999]
- 38 Dai HF, Wang XW, Zhao K. Role of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the prevention of post-ERCP pancreatitis: a meta-analysis. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2009; 8: 11-16 [PMID: 19208508]

编辑 田滢 电编 闫晋利



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%.

血吸虫肠病误诊分析65例

庞慧芳, 赵秋, 侯伟, 赵慧贞, 李德民, 王渝, 覃华

庞慧芳, 赵秋, 侯伟, 赵慧贞, 李德民, 覃华, 华中科技大学同济医学院附属同济医院消化内科 湖北省武汉市 430030
王渝, 华中科技大学同济医学院附属同济医院病理科 湖北省武汉市 430030
庞慧芳, 硕士, 主要从事消化系统疾病的临床与基础研究.

作者贡献分布: 此研究由覃华与赵秋设计; 研究过程由庞慧芳、赵秋、侯伟、赵慧贞、李德民、王渝及覃华完成; 数据分析由庞慧芳与覃华完成; 本论文写作由庞慧芳与覃华完成.

通讯作者: 覃华, 主治医师, 430030, 湖北省武汉市解放大道1095号, 华中科技大学同济医学院附属同济医院消化内科.
drqinhua@163.com

电话: 027-83663334

收稿日期: 2013-02-24 修回日期: 2013-03-18

接受日期: 2013-04-07 在线出版日期: 2013-05-18

Misdiagnosis of intestinal schistosomiasis: An analysis of 65 cases

Hui-Fang Pang, Qiu Zhao, Wei Hou, Hui-Zhen Zhao, De-Min Li, Yu Wang, Hua Qin

Hui-Fang Pang, Qiu Zhao, Wei Hou, Hui-Zhen Zhao, De-Min Li, Hua Qin, Department of Gastroenterology, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, Hubei Province, China

Yu Wang, Department of Pathology, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, Hubei Province, China

Correspondence to: Hua Qin, Attending Physician, Department of Gastroenterology, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, 1095 Jiefang Avenue, Wuhan 430030, Hubei Province, China. drqinhua@163.com

Received: 2013-02-24 Revised: 2013-03-18

Accepted: 2013-04-07 Published online: 2013-05-18

Abstract

AIM: To analyze the endoscopic and pathological characteristics of intestinal schistosomiasis and to explore the reasons for its misdiagnosis.

METHODS: The medical history, endoscopic findings and pathologic characteristics of 65 patients with intestinal schistosomiasis who underwent colonoscopy from January 2000 to December 2012 at our hospital were retrospectively analyzed.

RESULTS: Intestinal schistosomiasis was not initially suggested by clinical and endoscopic diagnosis in all the 65 patients. Of all the

misdiagnosed patients, 19 were misdiagnosed with ulcerative colitis, 4 with intestinal tuberculosis, 2 with Crohn's disease, 23 with colonic polyps, and 17 with colonic carcinoma. Of the 40 patients misdiagnosed with colonic polyps or carcinoma, 2 had high-grade intraepithelial neoplasia, 1 had low-grade intraepithelial neoplasia, 2 had canalicular adenoma, 1 had villous adenoma, and 1 had tubulovillous adenoma.

CONCLUSION: A thorough inquiry of medical history combined with colonoscopy biopsy of suspected lesions is important for improving the diagnostic accuracy of intestinal schistosomiasis.

© 2013 Baishideng. All rights reserved.

Key Words: Intestinal schistosomiasis; Colonoscopy; Misdiagnosis

Pang HF, Zhao Q, Hou W, Zhao HZ, Li DM, Wang Y, Qin H. Misdiagnosis of intestinal schistosomiasis: An analysis of 65 cases. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2013; 21(14): 1351-1354 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/1351.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i14.1351>

摘要

目的: 分析血吸虫肠病的内镜表现及病理学特征, 探讨内镜误诊的原因以降低其误诊率.

方法: 回顾性分析我院消化内镜中心2000-01/2012-12经病理确诊为血吸虫肠病、但结肠镜检查误诊的65例患者的病史、结肠镜下表现以及组织病理学检查结果等临床资料, 分析结肠镜检查误诊的原因.

结果: 65例患者临床资料及内镜检查均未提示血吸虫肠病, 误诊为溃疡性结肠炎19例, 肠结核4例, Crohn病2例, 结肠息肉23例, 结肠癌17例. 误诊为结肠息肉和结肠癌的40例患者中合并高级别上皮内瘤变2例, 低级别上皮内瘤变1例, 管状腺瘤2例, 绒毛状腺瘤1例, 管状绒毛状腺瘤1例.

结论: 结肠镜检查前详细询问病史, 术中可疑病变行多部位多个点活检是提高血吸虫

■背景资料

血吸虫病是我国南方地区比较流行的一种寄生虫病, 随着血吸虫疫情的大力控制, 其临床发病率显著降低, 但近年来由于社会经济的发展, 流动人口的增多, 不仅少数流行区发病率有所回升趋势, 非传统的疫区也出现散发病例.

■同行评议者

王承党, 教授, 福建医科大学附属第一医院消化内科; 张国梁, 主任医师, 天津市第一中心医院消化内科

■研发前沿

血吸虫肠病临床上较少见,其临床表现缺乏特异性,易与炎症性肠病、肠结核、肠息肉等肠道疾病混淆。因此,掌握血吸虫肠病的诊断及鉴别诊断对其降低误诊和漏诊极其重要,这也是我们消化内科医生亟待解决的问题。

肠病诊断准确率的重要手段。

© 2013年版权归Baishideng所有。

关键词: 血吸虫肠病; 结肠镜检查; 误诊

核心提示: 为了提高血吸虫肠病的检出率,应在内镜探查之前详细询问患者病史。

庞慧芳, 赵秋, 侯伟, 赵慧贞, 李德民, 王渝, 覃华. 血吸虫肠病误诊分析65例. 世界华人消化杂志 2013; 21(14): 1351-1354
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/1351.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i14.1351>

0 引言

血吸虫病是血吸虫虫卵沉积于受累宿主的肝脏、肠道或膀胱周围血管引起的一种寄生虫病,全世界70多个国家估计有8亿人口面临血吸虫感染风险,非洲、亚洲及南美洲大约有2亿人口受血吸虫感染^[1]。日本血吸虫病是由日本血吸虫尾蚴感染引起的,是我国具有2100多年历史记载的热带疾病之一^[2]。经过60余年的努力防治,我国水网地区及部分丘陵地区的血吸虫病疫情基本得到控制,血吸虫病的发病率已大幅下降^[3],但长江流域中下游的湖北、湖南、江西、江苏、安徽等省市以及四川、云南两大内陆省等地的湖泊及沼泽地区仍有约40万人口感染血吸虫病^[4]。血吸虫肠病是指血吸虫虫卵沉积于结肠、直肠肠壁导致肠道损害所引起的临床病症,由于其临床表现缺乏特异性,与炎症性肠病等其他肠道疾病表现非常相似。由于社会经济的发展,人口流动范围大,非传统的疫区也可能出现散发病例。因此,血吸虫肠病很容易被漏诊或误诊。为提高本病的内镜诊断率,本文回顾性分析我院消化内镜中心2000-01/2012-12经病理确诊为血吸虫肠病、但结肠镜检查误诊的65例患者的临床资料,分析血吸虫肠病误诊的原因,探讨降低血吸虫肠病误诊率的策略。

1 材料和方法

1.1 材料 选取2000-01/2012-12我院消化内镜中心经病理检查确诊为血吸虫肠病但结肠镜检查误诊的患者共65例,其中男47例,女18例,年龄9-76岁,中位年龄47岁。病程为1 mo至12年不等,中位病程4.5年。具有疫区居住史者12例。本病临床表现以腹胀、腹痛、腹泻、黏液血便为主,其中腹胀、腹痛40例,腹泻27例,大便2-6次/d不等,黏液血便18例,低热、消瘦12例,贫血7例。

1.2 方法 所有患者均采用Olympus CF240/CF260型电子结肠镜检查,内镜下肉眼观察可疑病变处行多块活检;息肉样病变行高频电凝切除术后回收标本送检,术后门诊或住院观察。所有标本均以4%多聚甲醛固定,石蜡包埋后4 μm连续切片,经苏木精和伊红(HE)常规染色后在光学显微镜下观察发现血吸虫虫卵而确诊^[5]。

2 结果

65例患者结肠镜检查时,镜下肉眼观察病变肠段肠壁僵硬、黏膜增粗增厚,多呈黄褐色颗粒样改变,表面伴有糜烂、出血及溃疡形成,血管网模糊或中断、纹理紊乱;表现为新生物者病变组织触之易出血,局部肠腔狭窄;少数患者表现为粟粒样结节,坏疽及脓肿。病变受累部位以直肠和乙状结肠为主,散在或同时累及降结肠、横结肠、升结肠、回盲部等部位。65例患者中误诊为溃疡性结肠炎19例,肠结核4例,Crohn病2例,结肠息肉23例,结肠癌17例。误诊为结肠息肉和结肠癌的40例患者中合并高级别上皮内瘤变2例,低级别上皮内瘤变1例,管状腺瘤2例,绒毛状腺瘤1例,管状绒毛状腺瘤1例。误诊结肠癌及合并高、低级别瘤变患者中年龄50岁以下为5例,50岁以上为14例。病程多数长达5年以上。11例患者检查申请单上提示大便隐血试验阳性,2例提示癌胚抗原异(carcinoembryonic antigen, CEA)常升高。

3 讨论

血吸虫肠病病变部位主要局限于痔上静脉和肠系膜下静脉分布范围之内,以结肠,尤其是直肠、乙状结肠和降结肠最为显著^[6,7]。血吸虫疫区具有明显疫水接触史的急性期血吸虫肠病患者很容易诊断,但慢性及晚期血吸虫肠病患者由于感染程度不同,轻者可无明显症状,重者长期或反复出现发热、腹痛、腹泻、黏液血便、腹泻与便秘交替、腹部包块、贫血、体重减轻等非特异性症状,在病史采集中若忽略询问血吸虫疫水接触史则较容易误诊或漏诊。此外,临床上血吸虫肠病并非常见疾病,其结肠镜下表现与溃疡性结肠炎、Crohn病、肠结核极其相似,慢性血吸虫病性肉芽肿内镜表现可酷似结肠癌,若内镜医生对本病的临床特点及内镜表现的认识不足,则很容易发生漏诊和误诊^[8]。

所有65例血吸虫肠病患者结肠镜检查申请单均未提及患者曾有血吸虫疫水接触史,所有

■相关报道

郭洁和Cao等均报道过血吸虫肠病内镜诊断、临床病理特征及误诊情况,认为结肠镜检查结合病变处肠道黏膜活检是提高血吸虫肠病诊断准确率的重要手段。

患者均为活检后病理检查确诊, 临床诊断及结肠镜检查均未诊断本病, 其中误诊为溃疡性结肠炎19例, 肠结核4例, Crohn病2例, 结肠息肉23例, 结肠癌17例。郭洁等^[9]曾报道72例血吸虫肠病患者中14例出现误诊, 误诊率为19.44%, 其中误诊为溃疡性结肠炎7例, 回盲部肿瘤5例, 肠结核2例。Cao等^[6]也报道过46例结肠血吸虫肠病患者中12例误诊, 误诊率达26.09%, 其中误诊为溃疡性结肠炎4例, Crohn病1例, 缺血性肠炎7例。以上结果表明血吸虫肠病极易误诊, 分析其原因如下: 血吸虫肠病的肠道黏膜早期表现为充血水肿、溃疡形成, 长期反复感染可导致肠壁增厚、肉芽肿形成、或肠腔狭窄变硬等改变, 这与相对多发的溃疡性结肠炎或肠结核活动期或恢复期表现非常相似。而肠腔内增生性小隆起及新生物或肿瘤样病变形成, 表面结节不平、发生糜烂、出血及溃疡形成时则往往只考虑为息肉性病变或结肠癌等常见疾病, 若无相关病史资料极易误诊或漏诊。溃疡性结肠炎的病变主要好发于直肠、乙状结肠, 多呈连续性分布, 黏膜充血水肿, 颗粒状, 糜烂、出血及溃疡形成, 以腹痛、腹泻、黏液血便多见^[10,11], 这与左半结肠受累为主的急性期血吸虫肠病及慢性活动性血吸虫肠病的临床及内镜表现极其相似; Crohn病的病变分布多呈节段性, 可发生在不同肠段, 溃疡、瘢痕及假息肉形成多见^[12], 这与不同结肠段受累的慢性血吸虫肠病难以鉴别, 二者病程均较长。肠结核主要好发于回盲部, 低热、乏力、消瘦、腹泻与便秘交替, 肠壁溃疡、糜烂及干酪样肉芽肿形成^[13], 与回盲部结节样或肉芽肿性慢性血吸虫肠病易混淆。此外, 位于直肠、乙状结肠的肉芽肿性血吸虫肠病肿块较大, 表面结节不平, 或类似菜花状, 也具有发热、贫血、腹部包块等症状, 因此缺乏经验的内镜医生容易误诊为结肠癌^[14]。结肠镜直视下活检行压片检查或病理切片检查是诊断血吸虫肠病的金标准^[9,15], 肠黏膜内发现血吸虫虫卵沉积即可确诊。因此, 在结肠镜检查时发现疑似血吸虫肠病的患者应及时补充询问患者是否有血吸虫疫水接触史, 可疑病变处多点活检以免漏诊或误诊。

血吸虫感染晚期肠壁纤维组织增生、增厚, 部分黏膜坏死脱落或萎缩, 部分黏膜增殖形成息肉样改变, 同时伴发黏膜腺体发生不同程度的异型增生, 上皮内瘤变等癌前病变。虽然血吸虫感染与大肠癌发病之间的联系仍存在争论^[16-19], 但多数学者认为血吸虫肠病是结直肠癌发病的风

险因素, 故早期采用可靠方法明确诊断可防止诱发癌变的可能。本研究中亦有部分患者合并不同级别的上皮内瘤变以及腺瘤等, 误诊结肠癌、合并高级别瘤变患者中年龄>50岁, 病程超过5年以上占多数, 并且部分患者提示大便隐血试验阳性及CEA升高等异常信号, 因此很容易将其误诊和漏诊。

血吸虫肠病与炎症性肠病及肠结核的鉴别诊断是消化科医师面临的最棘手的问题之一, 消化内科医生应该全面认识血吸虫肠病的发病机制及临床表现, 尤其对内镜下肠道黏膜的复杂多样性表现应加以鉴别认识。目前认为, 血吸虫肠病的内镜下典型表现为肠道黏膜粗糙不平, 分布较密集的灰黄色或黄白色颗粒样结节, 血管网模糊或中断、纹理紊乱^[5,9]。因此, 消化内科医生在临床工作中, 申请行结肠镜检查前应详细询问病史, 尤其针对来自血吸虫疫区、伴有肠道症状及大便秘结改变的患者, 术前需进行常规检查, 包括: 血常规, 血吸虫抗体检测及留取新鲜粪便进行镜检或孵化培养, 如外周血以嗜酸性粒细胞增高显著, 血吸虫抗体阳性, 镜检发现虫卵或孵化出毛蚴即可提示血吸虫感染。对于慢性血吸虫病患者, 由于粪检阳性率较低, 需行结肠镜检查, 对肠道可疑病变处多点活检, 以免漏诊或误诊。黏膜活检或黏膜压片检查找到血吸虫卵即可确诊血吸虫肠病, 一旦明确血吸虫感染应予以吡喹酮治疗, 同时观察病情变化和治疗转归情况, 使患者在最大限度上受益。

4 参考文献

- 1 Steinmann P, Keiser J, Bos R, Tanner M, Utzinger J. Schistosomiasis and water resources development: systematic review, meta-analysis, and estimates of people at risk. *Lancet Infect Dis* 2006; 6: 411-425 [PMID: 16790382]
- 2 Zhou XN, Wang LY, Chen MG, Wu XH, Jiang QW, Chen XY, Zheng J, Utzinger J. The public health significance and control of schistosomiasis in China--then and now. *Acta Trop* 2005; 96: 97-105 [PMID: 16125655]
- 3 林丹丹, 吴晓华, 姜庆五, 林娇娇, 周晓农. 我国血吸虫病防治研究的战略重点思考. *中国血吸虫病防治杂志* 2009; 21: 1-5
- 4 郝阳, 郑浩, 朱蓉, 郭家钢, 吴晓华, 王立英, 陈朝, 周晓农. 2008年全国血吸虫病疫情通报. *中国血吸虫病防治杂志* 2009; 21: 451-456
- 5 吴泽生, 杨理伟, 施荣杰. 慢性结肠血吸虫病358例临床及内镜表现. *临床荟萃* 2010; 25: 589-590
- 6 Cao J, Liu WJ, Xu XY, Zou XP. Endoscopic findings and clinicopathologic characteristics of colonic schistosomiasis: a report of 46 cases. *World J Gastroenterol* 2010; 16: 723-727 [PMID: 20135720 DOI: 10.3748/wjg.v16.i6.723]
- 7 高龙森. 纤维镜诊断大肠血吸虫45例统计分析. 工企

■创新盘点

本文通过回顾性分析血吸虫肠病与炎症性肠病、肠结核、肠息肉及结肠癌之间的误诊情况, 分析指出结肠镜直视下活检行压片检查或病理切片检查是诊断血吸虫肠病的金标准。

■应用要点

针对肠道症状及大便秘结改变的患者, 首先详细询问病史, 如有疫区居住史或疫水接触史应对其进行血常规、血吸虫抗体检测、留取新鲜粪便进行镜检或孵化培养及结肠镜检查结合对肠道可疑病变处多点活检, 以便提高血吸虫肠病的诊断率, 进一步防止诱发结肠癌的可能。

■同行评价

血吸虫肠病在某些地区并非罕见病或少见病,但是医生的认识有限,非常容易误诊或者漏诊。本文对于该病的诊断具有一定的指导意义。

- 8 施荣杰, 杨理伟, 吴泽生, 何昉, 李正金. 结肠血吸虫病误诊21例分析. 中国误诊学杂志 2010; 10: 1631-1632
- 9 郭洁, 沈磊, 沈志祥, 谭诗云, 罗和生, 滕小军. 血吸虫肠病的内镜诊断及病理特征. 中华消化内镜杂志 2006; 23: 90-93
- 10 林小兰, 刘圣活, 李珍. 溃疡性结肠炎227例内镜下表现及疗效观察. 基层医学论坛 2011; 15: 521-522
- 11 葛大赫. 溃疡性结肠炎64例分析. 中国实用医药 2011; 6: 67-68
- 12 杨晓瑜. 克罗恩病与溃疡性结肠炎鉴别诊断的临床病例分析. 临床和实验医学杂志 2010; 9: 129-133
- 13 范明, 王永利. 肠结核的临床诊疗分析. 中国当代医药 2011; 18: 55-56
- 14 徐佳. 血吸虫性结肠病变误诊为结肠癌1例分析并文献复习. 中国误诊学杂志 2011; 11: 904
- 15 黄邵萍. 血吸虫肠病误诊为肠结核1例分析. 中国误诊学杂志 2010; 10: 871-872
- 16 Yosry A. Schistosomiasis and neoplasia. *Contrib Microbiol* 2006; 13: 81-100 [PMID: 16627960]
- 17 Qiu DC, Hubbard AE, Zhong B, Zhang Y, Spear RC. A matched, case-control study of the association between *Schistosoma japonicum* and liver and colon cancers, in rural China. *Ann Trop Med Parasitol* 2005; 99: 47-52 [PMID: 15701255 DOI: 10.1179/136485905X19883]
- 18 Bharti AR, Weidner N, Ramamoorthy S. Chronic schistosomiasis in a patient with rectal cancer. *Am J Trop Med Hyg* 2009; 80: 1-2 [PMID: 19141828]
- 19 H Salim OE, Hamid HK, Mekki SO, Suleiman SH, Ibrahim SZ. Colorectal carcinoma associated with schistosomiasis: a possible causal relationship. *World J Surg Oncol* 2010; 8: 68 [PMID: 20704754 DOI: 10.1186/1477-7819-8-68]

编辑 田滢 电编 闫晋利



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)

溃疡性结肠炎合并强直性脊柱炎与溃疡性结肠炎相关骶髂关节炎的临床特点

田雨, 李俊霞, 李懿璇, 王化虹, 刘新光

田雨, 李俊霞, 李懿璇, 王化虹, 刘新光, 北京大学第一医院
消化内科 北京市100034

田雨, 硕士, 主治医师, 主要从事消化系统疾病的临床工作.

作者贡献分布: 此研究由李俊霞与田雨共同设计; 患者的随访由李俊霞、田雨、王化虹及李懿璇完成; 数据分析由田雨与李俊霞共同完成; 患者治疗方案的制定由李俊霞、王化虹及刘新光制定; 文章的撰写由田雨与李俊霞完成.

通讯作者: 李俊霞, 副教授, 副主任医师, 100034, 北京市西城区西什库大街8号, 北京大学第一医院消化内科. lijxtom@yahoo.com.cn
电话: 010-83575675

收稿日期: 2013-03-21 修回日期: 2013-04-10

接受日期: 2013-04-12 在线出版日期: 2013-05-18

Clinical characteristics of ulcerative colitis with ankylosing spondylitis vs sacroiliitis with ulcerative colitis

Yu Tian, Jun-Xia Li, Yi-Xuan Li, Hua-Hong Wang, Xin-Guang Liu

Yu Tian, Jun-Xia Li, Yi-Xuan Li, Hua-Hong Wang, Xin-Guang Liu, Department of Gastroenterology, Peking University First Hospital, Beijing 100034, China

Correspondence to: Jun-Xia Li, Associate Professor, Associate Chief Physician, Department of Gastroenterology, Peking University First Hospital, 8 Xishenku Street, Beijing 100034, China. lijxtom@yahoo.com.cn

Received: 2013-03-21 Revised: 2013-04-10

Accepted: 2013-04-12 Published online: 2013-05-18

Abstract

AIM: To compare the similarities and differences in clinical features of ulcerative colitis (UC) with ankylosing spondylitis (AS) vs sacroiliitis with UC.

METHODS: Clinical data for 478 UC patients treated from January 1995 to December 2012 at Peking University First Hospital were retrospectively analyzed to assess the incidence, clinical features and laboratory findings of UC with AS and sacroiliitis with UC. The patients with UC with AS were followed to observe the effect of drug treatment.

RESULTS: Of all 478 UC cases, 3.1% (15) had UC with AS, significantly lower than the inci-

dence of sacroiliitis with UC. Of 15 cases of UC with AS, AS onset was earlier in 9 cases and UC onset earlier in 6 cases. Patients with UC with AS were predominantly males, and the ratio of males to females was 6.5:1, which was significantly higher than that of sacroiliitis with UC. The onset age of joint symptoms in patients with UC with AS was significantly lower than that in patients with sacroiliitis with UC (26.9 years vs 38.8 years). There was no difference in intestinal symptoms between the two groups. Laboratory tests, especially HLA-B27 positivity test, played a very important role in differential diagnosis between the two conditions. Fourteen patients with UC with AS had received a sufficient dose of sulfasalazine (SASP) and were followed. The average follow-up period was 3.5 years. Good therapeutic effect was achieved in 11 patients. Joint pain disappeared, and intestinal inflammation clinically remitted. No significant adverse effect occurred.

CONCLUSION: UC with AS is not uncommon. The attack of AS could be prior to or after the onset of UC. For young male UC patients whose vertebral joint symptoms are severe, especially when joint symptoms and intestinal inflammation are not paralleled, UC with AS should be suspected and HLA-B27 test should be done immediately. Because of good clinical effect of SASP in relief of symptoms, it is recommended as the basic treatment for UC with AS.

© 2013 Baishideng. All rights reserved.

Key Words: Ulcerative colitis; Ankylosing spondylitis; Sacroiliitis with ulcerative colitis; Therapy

Tian Y, Li JX, Li YX, Wang HH, Liu XG. Clinical characteristics of ulcerative colitis combined with ankylosing spondylitis vs sacroiliitis with ulcerative colitis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2013; 21(14): 1355-1359 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/1355.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i14.1355>

摘要

目的: 比较溃疡性结肠炎(ulcerative colitis,

■背景资料

骶髂关节炎是溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)常见的肠外表现之一, 表现为腰骶部疼痛和活动受限, 其症状可随肠道炎症的好转而消失. 而UC合并强直性脊柱炎(ankylosing spondylitis, AS)患者的关节症状重, 治疗不及时会导致畸形、脊柱僵直. 了解两者的差异, 尽早做出正确诊断可以使患者收到更加满意的治疗效果.

■同行评议者

卜平, 教授, 主任医师, 扬州大学医学院, 苏北人民医院消化内科308病区; 江学良, 教授, 主任医师, 中国人民解放军济南军区总医院消化科

■研究前沿

有研究发现UC与AS存在着一些共同的致病基因位点,如:IL23R、PSMG1和ERAP1/2等。还有研究发现中轴关节症状的发生与UC患者肠道菌群和肠屏障功能的变化相关。

UC)合并强直性脊柱炎(ankylosing spondylitis, AS)与UC相关骶髂关节炎两组患者临床特点的异同。分析UC合并AS的药物治疗效果。

方法: 回顾1995-01/2012-12在北京大学第一医院门诊就诊及住院治疗的UC患者病历,收集UC合并AS患者以及UC相关骶髂关节炎患者的发病情况、临床特点以及实验室检查结果。对UC合并AS患者进行随访,观察其药物治疗效果。

结果: 全部478例UC患者中合并AS有15例,发生率为3.1%,明显低于UC相关骶髂关节炎的发生率6.5%。15例UC合并AS患者有9例AS发病在先,有6例UC发病在先。本组UC合并AS患者以男性为主,男女比为6.5:1,明显高于UC相关骶髂关节炎者的0.8:1。UC合并AS患者的关节症状发病年龄明显低于UC相关骶髂关节炎者,平均年龄分别为26.9岁和38.8岁。两组患者的肠道情况无差异,而实验室检查中HLA-B27阳性对合并AS的诊断有重要提示作用。14例UC合并AS患者在确定诊断之后接受了足量的柳氮磺胺吡啶(sulfasalazine, SASP)治疗并且进行随访,平均随访3.5年。其中11例取得良好的治疗效果,关节疼痛消失,肠道炎症到达临床缓解,且未发生严重的不良反应。

结论: UC合并AS并非罕见,本组患者的发生率为3.1%。AS的发病可在UC发病之前或之后。对于年轻的男性UC患者中轴关节症状较重者,应考虑到UC合并AS的诊断并及时筛查HLA-B27。足量的SASP既可以使关节症状得以改善,又可以使大部分肠道炎症达到临床缓解,故推荐作为UC合并AS的基础治疗。

© 2013年版权归Baishideng所有。

关键词: 溃疡性结肠炎; 强直性脊柱炎; 溃疡性结肠炎相关骶髂关节炎; 治疗

核心提示: 溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)患者合并强直性脊柱炎(ankylosing spondylitis)并非罕见。青年男性的UC患者出现严重的腰背疼痛时要考虑到这一情况。及时筛查HLA-B27可作为鉴别诊断的重要依据。推荐的基础治疗方案是足量的柳氮磺胺吡啶。

田雨, 李俊霞, 李懿璇, 王化虹, 刘新光. 溃疡性结肠炎合并强直性脊柱炎与溃疡性结肠炎相关骶髂关节炎的临床特点. 世界华人消化杂志 2013; 21(14): 1355-1359 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/1355.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v21.i14.1355>

0 引言

溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)是一种慢性非特异性肠道炎症疾病,其肠道外表现主要包括关节损害、皮肤黏膜损害、眼病和肝胆疾病等^[1]。文献报道UC相关的骶髂关节炎发生率大约为20%^[2],是UC肠外表现中较常发生的,通常不会引起脊柱强直。而强直性脊柱炎(ankylosing spondylitis, AS)是一种主要侵犯骶髂关节和脊柱旁软组织的慢性进行性疾病,严重者导致脊柱畸形、僵直,活动受限^[3]。UC合并AS的发生率低但致残率高,了解其临床特点对及时诊断并给予恰当治疗十分重要。

1 材料和方法

1.1 材料 以1995-01/2012-12在北京大学第一医院门诊及住院治疗的478例UC患者为研究对象,诊断符合2012年对我国炎症性肠病的诊治共识意见中UC的诊断依据^[4],其中合并AS患者的诊断参考我国2010年对AS诊治指南中的诊断标准^[5]。UC相关骶髂关节炎的诊断依据为:腰骶部疼痛症状伴骶髂关节活动受限或影像学发现的骶髂关节炎,同时需除外AS、类风湿关节炎或腰椎间盘突出等疾病。

1.2 方法 收集UC合并AS与UC相关骶髂关节炎两组患者UC活动期的临床资料,包括:UC症状的发生年龄、关节症状的发生年龄、性别、UC累及的肠段、UC症状的严重程度、关节活动受限情况、HLA-B27、p-ANCA。对UC合并AS的15例患者进行随访,对给予治疗的效果做出评价,包括UC治疗效果(分为临床缓解、好转、无效和加重)和关节炎治疗效果(分为疼痛消失、减轻、无效或加重)。

统计学处理 计量资料用mean±SD表示,两组间比较采用t检验,定性资料用百分比表示,两组间比较采用 χ^2 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 UC合并AS与UC相关骶髂关节炎的一般情况 在全部就诊的478例UC患者中合并AS的15例占3.1%,UC相关的骶髂关节炎有31例占6.5%,两组患者发病比例的差异具有统计学意义($P=0.02$)。UC合并AS的患者中男性占绝大多数,15例中男13例,女2例,UC相关骶髂关节炎的男女比例相当,两组男女比例差异具有统计学意义($P=0.007$)。UC合并AS的15例患者中关节症状

■相关报道

挪威学者Palm报道了炎症性肠病与AS合并的发生率,并且探讨了与常见的炎症性肠病相关的骶髂关节炎之间的关系。乌克兰学者Dorofeyev发现这类患者存在着炎症因子水平的差异和肠道菌群的改变。

表 1 UC合并AS与UC相关骶髂关节炎的一般情况的比较 $n(\%)$

	UC合并AS	UC相关骶髂关节炎	P 值
发病比例	15(3.1)	31(6.5)	0.02
男女比例	6.5 : 1	0.8 : 1	0.007
关节症状平均发病年龄(mean \pm SD)	26.9 \pm 3.4	38.8 \pm 12.9	< 0.001
UC平均发病年龄(mean \pm SD)	31.7 \pm 10.7	34.2 \pm 14.1	0.61
关节症状首发比例	9(60)	2(6.5)	< 0.001

UC: 溃疡性结肠炎; AS: 强直性脊柱炎.

表 2 UC合并AS与UC相关骶髂关节炎的临床特点及实验室检查的比较 $n(\%)$

	UC合并AS	UC相关骶髂关节炎	P 值
UC累及的肠段			0.35
全结肠/广泛型	12(80)	19(61.3)	
左半/乙状/直型	3(20)	12(38.7)	
UC的严重程度			0.16
重度	11(73.3)	16(51.6)	
轻-中度	4(26.7)	15(48.4)	
关节活动受限情况			0.009
无/轻度受限	4(28.6)	21(67.7)	
重度受限/强直	11(71.4)	10(32.3)	
实验室检查			
HLA-B27阳性率	13(86.7)	2(6.5)	< 0.001
p-ANCA阳性率	8(53.3)	13(41.9)	0.47

UC: 溃疡性结肠炎; AS: 强直性脊柱炎.

首发的有9例. UC相关骶髂关节炎的关节症状的发生几乎都与肠道炎症活动相伴随, 两组关节症状首发比例的差异具有统计学意义($P < 0.001$). 两组患者的平均肠道发病年龄之间差异无统计学意义, 但关节症状平均发病年龄间的差异具有统计学意义($P < 0.001$)(表1).

2.2 UC合并AS与UC相关骶髂关节炎的临床特点及实验室检查 两组患者的肠道症状, 包括受累肠段、严重程度比较差异均无统计学意义, 而关节症状的严重程度比较可以看出UC合并AS关节活动受限甚至出现关节强直的比例达到71.4%, 而UC相关骶髂关节炎患者这一比例为32.3%, 两组间差异具有统计学意义($P = 0.009$). 实验室检查中HLA-B27阳性率两组间差异具有统计学意义($P < 0.001$), p-ANCA的阳性率两组间差异无统计学意义(表2).

2.3 UC合并AS治疗方案选择与治疗效果 15例UC合并AS的患者平均随访3.5年(1-6年), 在诊断两者合并后14例选择过柳氮磺胺吡啶(sulfasalazine, SASP)口服诱导缓解治疗, 剂量在3-6 g/d,

分3-4次服用. 在这14例患者中的11例治疗效果良好, 不但UC症状达到临床缓解而且关节疼痛症状明显减轻, 但对已经形成僵直的关节活动度没有改善. 3例患者UC症状为临床好转或无效, 关节疼痛症状有2例减轻. 15例UC合并AS患者中的4例患者接受了糖皮质激素治疗, 其中2例UC为临床无效, 另2例UC为临床好转. 关节情况4例均为疼痛减轻, 但仍然是对已经形成僵直的关节活动度没有改善. 1例UC症状较重的患者接受了英夫利昔单抗(infliximab, IFX)治疗, 但是其肠道和关节症状均未到达缓解和症状消失, 转而继续使用SASP长期治疗. 另1例激素无效的UC患者接受了手术治疗.

15例UC合并AS的患者中有9例曾经规律服用非甾体类解热镇痛药(non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs)治疗关节疼痛症状, 且均为确诊UC前的用药, 在诊断UC后停止使用.

3 讨论

本研究发现UC与AS合并的发生率为3.1%, 这

■创新盘点

国内缺少UC合并与AS发生率的相关报道. 本研究比较了其UC相关骶髂关节炎的临床异同点, 为临床鉴别诊断提供了思路.

■应用要点

本研究提示临床医师需注意UC有合并AS的风险, 而且并非罕见. 早期诊断可以使这些患者免于因长期应用非甾体类止痛药而导致的肠道炎症加重.

■名词解释

肠外表现: UC患者常见的肠外表现是关节、皮肤和眼睛的病变, 这些表现往往与肠道炎症程度相关。骶髂关节: 骶骨与髌骨之间的关节连接, 嵌合紧密, 有坚强的韧带加固, 故属于微动关节。

与国外文献报道的发生率十分接近^[2], 说明两者的合并发生在国人也并非罕见。基于整体人群的队列研究业已证实AS在IBD患者中的发生率3.7%^[5], 明显高于正常人群的1%^[6]。

本组UC患者骶髂关节炎的发生率为6.5%, 较文献报道的发生率低^[7,8], 分析原因可能是UC患者并非每一次疾病活动都伴有关节的表现, 以往出现过的症状未能统计在内而被遗漏, 也存在部分患者关节症状不突出, 没有引起医生重视从而漏诊的可能。另外也有国人UC的肠外表现发生率较西方人低的观点^[9]。即使如此, 统计学分析发现UC相关骶髂关节炎的发生率也要显著高于UC合并AS的发生率, 两组间差异具有统计学意义, 说明UC患者出现腰背痛的最常见的原因还是其相关的骶髂关节炎, 但对于UC合并AS及UC相关骶髂关节炎的鉴别诊断十分必要。本研究观察到的15例UC合并AS患者中, 9例为首先诊断了AS, 而后(5-15年)出现肠道症状最终确诊UC。这9例患者在AS治疗的早期都接受了规律使用NSAIDs, NSAIDs对肠道的损伤和诱发UC症状加重是肯定的^[10,11]。本研究发现的UC合并AS其肠道炎症程度重, 受累肠段长, 推测部分与NSAIDs的使用有关系。而另外6例, UC诊断在先, 虽然他们并没有规律服用NSAIDs治疗随后出现的腰背痛, 但是他们治疗UC多首选了5-氨基水杨酸(5-aminosalicylate, 5-ASA), 5-ASA对UC相关骶髂关节炎有效果^[12]而对AS的关节症状无效, 最终2例直到出现关节僵直才诊断AS, 改用SASP治疗关节疼痛好转, 但脊柱强直无法改变。所以我们既要重视UC患者出现中轴关节症状时的鉴别诊断, 也要注意AS患者的肠道情况。

对于AS来说, 男性的发病率明显高于女性, 在人群中男女比大约10:1-5:1^[13], 本研究发现UC合并AS的男女比例为6.5:1, 而UC相关骶髂关节炎男女比例为0.8:1, 两者的差异具有统计学意义。AS的发病年龄较早, 本研究UC合并AS关节症状的平均发病年龄为26.9岁(最大发病年龄32岁), 而UC相关骶髂关节炎的平均发生年龄为38.8岁。因后者是与肠道炎症发生相伴随, 且并非每一次肠道症状反复时关节症状都有表现, 所以随着UC病程的发展, 其发生年龄自然也会增加。两者的差异具有明显的统计学意义, 可以作为一个比较重要的鉴别点。

虽然15例UC合并AS的肠道受累均较广泛(12例为全结肠型), 肠道炎症程度重(11例判定为

重度活动), 但是与UC相关骶髂关节炎比较, 两项的比例在两组间并未发现统计学差异。这提示无法从UC肠道的情况推测其是否可能合并AS, 这与文献的报道也是吻合的^[5]。从关节疼痛程度和关节僵直的程度分析, 两组间的差异存在统计学意义。实验室检查为我们的鉴别诊断提供了有力的帮助, HLA-B27对合并AS有很大的提示, 应作为每一位伴有腰背疼痛的UC患者必须检测的项目。p-ANCA阳性率在两组间无统计学差异, 但是今后也应列为AS患者出现腹泻时的检查项目。

本研究中发现, 足量SASP(≥ 3 g/d)对于大多数的UC合并AS的患者取得了满意的治疗效果。而最长患者随访超过6年, 未出现严重的SASP相关的不良反应。足量SASP对于肠道的治疗效果似乎要略逊于对关节的治疗效果。4例因肠道症状缓解不满意的患者接受糖皮质激素的治疗, 但效果并不满意, 最终1例选择外科手术治疗。IFX对UC及AS均有良好的疗效^[11,14], 但是使用IFX的该例患者使用时关节强直已经形成, 肠道和关节症状的缓解程度均不满意, 最终该患者还是应用SASP做维持治疗。

尽管有诸多临床特点的提示, 但实际工作中早期发现UC与AS合并仍然有难度。本研究中的15例UC合并AS患者其中11例脊柱强直明显, 其生活质量差, 此时药物治疗效果有限。近年全基因组相关研究(genome wide association studies, GWAS)为发现特定基因与疾病的关联提供了更加全面的信息。基于GWAS的研究成果, 国内外学者提出了两者发病相关的很多基因^[15,16], 如: *IL23R*、*PSMGI*和*ERAPI2*^[17]。相信不久的将来, 通过基因筛查就可以对两者合并的情况作出早期诊断, 甚至作出预测, 使临床早期干预成为可能。

总之, UC患者出现腰背疼痛时常见的原因是UC相关骶髂关节炎, 但是也要考虑到UC与AS合并的情况, 其发生率大约为3.1%。AS的发病可在UC发病之前或之后, 对于年轻男性的UC患者中轴关节症状较重者, 尤其是关节症状与肠道炎症不平行者要注意UC与AS合并的发生, 及时筛查HLA-B27可作为鉴别诊断的重要依据。对于UC合并AS患者的基础治疗推荐服用足量的SASP, 他既可以使关节症状得以改善, 又可以使大部分肠道炎症达到临床缓解。

4 参考文献

- 1 Danese S, Fiocchi C. Ulcerative colitis. *N Engl J*

- Med* 2011; 365: 1713-1725 [PMID: 22047562 DOI: 10.1056/NEJMra1102942]
- 2 De Vos M. Review article: joint involvement in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20 Suppl 4: 36-42 [PMID: 15352892]
 - 3 中华医学会风湿病学分会. 强直性脊柱炎诊断及治疗指南. *中华风湿病学杂志* 2010; 14: 557-559
 - 4 中华医学会消化病学分会炎症性肠病学组. 炎症性肠病诊断与治疗的共识意见(2012年广州). *中华内科杂志* 2012; 51: 818-831
 - 5 Palm O, Moum B, Ongre A, Gran JT. Prevalence of ankylosing spondylitis and other spondyloarthropathies among patients with inflammatory bowel disease: a population study (the IBSEN study). *J Rheumatol* 2002; 29: 511-515 [PMID: 11908564]
 - 6 Helmick CG, Felson DT, Lawrence RC, Gabriel S, Hirsch R, Kwoh CK, Liang MH, Kremers HM, Mayes MD, Merkel PA, Pillemer SR, Reveille JD, Stone JH. Estimates of the prevalence of arthritis and other rheumatic conditions in the United States. Part I. *Arthritis Rheum* 2008; 58: 15-25 [PMID: 18163481 DOI: 10.1002/art.23177]
 - 7 Dorofeyev AE, Vasilenko IV, Rassokhina OA. Joint extraintestinal manifestations in ulcerative colitis. *Dig Dis* 2009; 27: 502-510 [PMID: 19897966 DOI: 10.1159/000233289]
 - 8 Vavricka SR, Brun L, Ballabeni P, Pittet V, Prinz Vavricka BM, Zeitz J, Rogler G, Schoepfer AM. Frequency and risk factors for extraintestinal manifestations in the Swiss inflammatory bowel disease cohort. *Am J Gastroenterol* 2011; 106: 110-119 [PMID: 20808297 DOI: 10.1038/ajg.2010.343]
 - 9 Jiang XL, Cui HF. An analysis of 10218 ulcerative colitis cases in China. *World J Gastroenterol* 2002; 8: 158-161 [PMID: 11833094]
 - 10 Baumgart DC, Sandborn WJ. Inflammatory bowel disease: clinical aspects and established and evolving therapies. *Lancet* 2007; 369: 1641-1657 [PMID: 17499606]
 - 11 Rudwaleit M, Baeten D. Ankylosing spondylitis and bowel disease. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2006; 20: 451-471 [PMID: 16777576]
 - 12 Ananthakrishnan AN, Higuchi LM, Huang ES, Khalili H, Richter JM, Fuchs CS, Chan AT. Aspirin, nonsteroidal anti-inflammatory drug use, and risk for Crohn disease and ulcerative colitis: a cohort study. *Ann Intern Med* 2012; 156: 350-359 [PMID: 22393130 DOI: 10.1059/0003-4819-156-5-201203060-00007]
 - 13 Slobodin G, Rosner I, Rimar D, Boulman N, Rozenbaum M, Odeh M. Ankylosing spondylitis: field in progress. *Isr Med Assoc J* 2012; 14: 763-767 [PMID: 23393716]
 - 14 Goh L, Samanta A. Update on biologic therapies in ankylosing spondylitis: a literature review. *Int J Rheum Dis* 2012; 15: 445-454 [PMID: 23083034 DOI: 10.1111/j.1756-185X.2012.01765.x]
 - 15 Brown MA. Genetics of ankylosing spondylitis. *Curr Opin Rheumatol* 2010; 22: 126-132 [PMID: 20084006 DOI: 10.1097/BOR.0b013e3283364483]
 - 16 Duerr RH, Taylor KD, Brant SR, Rioux JD, Silverberg MS, Daly MJ, Steinhart AH, Abraham C, Regueiro M, Griffiths A, Dassopoulos T, Bitton A, Yang H, Targan S, Datta LW, Kistner EO, Schumm LP, Lee AT, Gregersen PK, Barmada MM, Rotter JI, Nicolae DL, Cho JH. A genome-wide association study identifies IL23R as an inflammatory bowel disease gene. *Science* 2006; 314: 1461-1463 [PMID: 17068223]
 - 17 Lees CW, Barrett JC, Parkes M, Satsangi J. New IBD genetics: common pathways with other diseases. *Gut* 2011; 60: 1739-1753 [PMID: 21300624 DOI: 10.1136/gut.2009.199679]

同行评价

本文对UC合并AS与UC相关骶髂关节炎的临床特点进行分析,有助于临床医师提高认识和增强鉴别诊断能力,对选择合适的治疗方法也有一定临床意义。

编辑 田滢 电编 闫晋利



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, 文字精练, 数据可靠, 写作规范, 表达准确。

慢性便秘患者报告临床结局评估量表的性能评价和分值意义判定

金 洵, 丁曙晴, 丁义江, 王玲玲, 张 华, 王丽雯, 刘妮妮, 王 静, 曹建葆

■背景资料

随着医学模式的改变, 综合评价患者主观感受、功能状态和生存质量的PRO指标成为疗效评价的热点, 慢性便秘适合运用PRO疗效评估方法, 但慢性便秘PRO和生存质量测评量表国内尚无研制, 国外量表经翻译引进, 尚需进行科学性考评和文化调适, 且有文化依赖性。因此有必要研制符合中国文化背景、反映中医药治疗有效作用点、关注患者生存质量的慢性便秘PRO评估量表。

金洵, 王玲玲, 王丽雯, 刘妮妮, 南京中医药大学中医学一级学科 江苏省南京市 210029

丁曙晴, 丁义江, 王静, 曹建葆, 南京市中医院肛肠科 江苏省南京市 210001

张华, 东南大学公共卫生学院 江苏省南京市 210009

金洵, 主要从事盆底功能障碍性疾病的中西医结合诊疗。

江苏高校优势学科建设工程基金资助项目, No. YS2012ZYX 412

南京中医药大学中医学一级学科开放课题基金资助项目

作者贡献分布: 此课题由金洵、丁曙晴、丁义江及王玲玲设计; 临床数据采集由王丽雯、刘妮妮、王静及曹建葆操作完成; 统计分析由金洵与张华完成; 论文撰写由金洵完成。

通讯作者: 丁曙晴, 210001, 江苏省南京市金陵路1号, 南京市中医院肛肠科编辑部, 南京中医药大学第三附属医院肛肠科。

njgczx@gmail.com

收稿日期: 2013-02-25 修回日期: 2013-03-25

接受日期: 2013-04-07 在线出版日期: 2013-05-18

Validation and score meaning of the Patient-Reported Outcome of Chronic Constipation rating scale

Xun Jin, Shu-Qing Ding, Yi-Jiang Ding, Ling-Ling Wang, Hua Zhang, Li-Wen Wang, Ni-Ni Liu, Jing Wang, Jian-Bao Cao

Xun Jin, Ling-Ling Wang, Li-Wen Wang, Ni-Ni Liu, Department of Traditional Chinese Medicine, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210046, Jiangsu Province, China

Shu-Qing Ding, Yi-Jiang Ding, Jing Wang, Jian-Bao Cao, Department of Anorectal, Traditional Chinese Medicine Hospital of Nanjing, Nanjing 210001, Jiangsu Province, China

Hua Zhang, Southeast University, Nanjing 210009, Jiangsu Province, China

Supported by: the Priority Academic Program Development of Jiangsu Higher Education Institutions, No. YS2012ZYX412; the Open Project of Department of Traditional Chinese Medicine of Nanjing University of Chinese Medicine

Correspondence to: Shu-Qing Ding, Editorial Department of Nanjing TCM Hospital, Anorectal Department of the Third Affiliated Hospital of Nanjing University of Traditional Chinese Medicine, 1 Jinling Road, Nanjing 210001, Jiangsu Province, China. njgczx@gmail.com

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

Accepted: 2013-04-07 Published online: 2013-05-18

Abstract

AIM: To evaluate the feasibility, reliability and validity of the Patient-Reported Outcome of Chronic Constipation rating scale V2.0 (CC-PRO V2.0).

METHODS: In total, 521 patients with chronic constipation and 76 healthy adults completed the questionnaires. Patients completed the scale within 24 h after enrollment. Fifty of these patients were selected randomly to fill in the scale again after two courses of sequencing rehabilitation, while 30 of the patients completed the scale again in the first 72 h after evaluation.

RESULTS: (1) The acceptance rate was 92.1%, the accomplishment rate was 97.4%, and the accomplishment time was 12.14 min \pm 7.79 min; (2) Internal reliability: except for split-half reliability coefficient of satisfaction, the other domains and the total score of the questionnaire were all over 0.7; (3) Remeasure reliability: four domains and the total score of the questionnaire were all over 0.7; (4) Content validity: the coefficient correlation between domains and total score, between items and total score, and between items and domains were all over 0.7; (5) Construct validity: the accumulative offer rate of variance was 72.245% in factor analysis, and the construction of the questionnaire was in line with the theory scheme; (6) Responsibility: Statistical significance existed between patients with chronic constipation and normal controls in scores of items, domains and general concept (all $P < 0.05$); (7) The questionnaire was used to evaluate the quality of life of patients with chronic constipation, and the score meaning included: Normal: total score ≤ 88 ; Slightly poor: $88 < \text{total score} \leq 121$; Poor: $121 < \text{total score} \leq 160$; Very poor: $160 < \text{total score} \leq 199$; Quiet poor: total score > 199 .

CONCLUSION: CC-PRO V2.0 is reliable and valid in assessing the quality of life in Chinese patients with chronic constipation.

© 2013 Baishideng. All rights reserved.

Key Words: Chronic constipation; Rating scale; PRO; Quality of life

Jin X, Ding SQ, Ding YJ, Wang LL, Zhang H, Wang LW, Liu NN, Wang J, Cao JB. Validation and score

■同行评议者

刘宝林, 教授, 中国医科大学附属盛京医院

meaning of the Patient-Reported Outcome of Chronic Constipation rating scale. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2013; 21(14): 1360-1365 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/1360.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i14.1360>

摘要

目的: 测定评价《慢性便秘PRO评估量表V2.0》(CC-PRO V2.0)的可行性、信度、效度和反应度, 判定量表分值意义。

方法: 对521例罗马Ⅲ标准诊断的慢性便秘患者和76例正常人群进行CC-PRO V2.0的评定。521例患者需在纳入后24 h内填写量表。2个疗程的程序化康复治疗后随机选取50例患者再次填写量表, 并与治疗前的测评结果比较, 同时从521例患者中随机选取30例在第一次测评72 h后重测量表。

结果: (1)量表接受率为92.1%, 完成率为97.4%, 完成时间为12.14 min±7.79 min; (2)内在信度: 除满意度指标的半信度系数稍低于0.7外, 量表其他3个方面和总分的内在信度系数均>0.7; (3)重测信度: 量表总分和各维度得分的重测信度系数均>0.7; (4)内容效度: 量表维度与总表、各条目与总表、各条目与维度间的相关系数均>0.3; (5)结构效度: 量表数据进行因子分析, 累计方差贡献率为72.245%, 因子条目组成基本符合量表的理论构想; (6)反应度: 量表各条目、维度及总分在慢性便秘患者与正常人群间的差异均有统计学意义($P<0.05$)。 (7)量表用于评估慢性便秘患者的生存质量, 分值意义包括: 基本正常: 总分≤88; 稍差: 88<总分≤121; 差: 121<总分≤160; 很差: 160<总分≤199; 极差: 总分>199。

结论: CC-PRO V2.0具有较好的可行性、信度、效度和反应度, 可用于中国慢性便秘患者生存质量的测定。

© 2013年版权归Baishideng所有。

关键词: 慢性便秘; 量表; PRO; 生存质量

核心提示: 研制符合中国文化背景、反映中医药治疗有效作用点、关注患者生存质量的《慢性便秘PRO评估量表V2.0》(CC-PRO V2.0), 对量表的信度、效度和反应度进行科学性考评, 并判定量表分值意义。

URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/1360.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i14.1360>

0 引言

随着医学模式的改变, 综合评价患者主观感受、功能状态和生存质量的PRO(Patient-Reported Outcome)指标成为疗效评价的热点^[1]。本研究以患者为中心, 遵循PRO量表的制作指南(FDA 2009)^[2], 在中医理论指导下建立病证结合的综合指标体系, 从生理、心理、社会和满意度4个方面观察慢性便秘患者的健康状况, 研制《慢性便秘PRO评估量表V2.0》(Patient-Reported Outcome of Chronic Constipation rating scale, CC-PRO V2.0)^[3], 并对量表的性能和分值意义进行初步研究。

1 材料和方法

1.1 材料 (1)选取2010-10/2011-01就诊于南京市中医院肛肠科、沈阳市肛肠医院、厦门市中医院肛肠科和湖州市中医院肛肠科门诊及住院的慢性便秘患者划入便秘组。纳入患者符合国际功能性胃肠疾病罗马Ⅲ标准^[4,5], 经钡灌肠和结肠镜排除胃肠道器质性疾病, 经生化和甲状腺功能检查排除代谢性疾病, 排除神经系统疾病和药源性便秘。共回收有效量表592份, 其中治疗前521份, 重测30份, 治疗后41份。纳入的521例患者中, 男180例(34.5%), 女341例(65.5%); 年龄18-75岁, 平均47.21岁±15.37岁, 病程1-35年, 平均8.71年±8.25年; (2)南京社区的健康人群为正常组。纳入正常人群不符合罗马Ⅲ功能性便秘的标准诊断, 无精神症状, 不处于重大躯体疾病急性期。共回收量表76份, 其中男33例(43.4%), 女43例(56.6%); 年龄23-81岁, 平均46.37岁±10.57岁。正常组与便秘组的性别、年龄等一般人口学资料无统计学差异($P>0.05$)。

1.2 方法 南京市中医院肛肠科组成专门的研究小组, 各有分工。资料收集员为本院医生和专职护士, 经过认真培训, 熟悉量表问题, 对调查对象的提问无任何导向性。研究小组对521例慢性便秘患者和76例正常人群进行慢性便秘PRO量表的评定。521例慢性便秘患者需在纳入后24 h内填写量表。2个疗程的程序化康复治疗后随机选取50例患者再次填写量表(有效问卷41份), 并与治疗前的测评结果比较, 同时从521例患者中随机选取30例在第一次测评72 h后重测量表。

CC-PRO V2.0为疾病专表, 用于慢性便秘患

■研究前沿

本研究以患者为中心, 遵循PRO量表的制作指南, 在中医理论指导下建立病证结合的综合指标体系。因此软指标的筛选、设计、量化、赋权及考评等一系列过程是此文章研究领域中的关键问题和难点。

金洵, 丁曙晴, 丁义江, 王玲玲, 张华, 王丽雯, 刘妮妮, 王静, 曹建葆. 慢性便秘患者报告临床结局评估量表的性能评价和分值意义判定. 世界华人消化杂志 2013; 21(14): 1360-1365

■创新盘点

本文测定评价自主研制设计的《慢性便秘PRO评估量表V2.0》(CC-PRO V2.0)的可行性、信度、效度和反应度,用于判定中国便秘患者的生存质量,反应中医药治疗该疾病的有效作用点,并通过百分位法和ROC曲线判定量表分值意义。

者,主要反映其健康状况和生存质量在时间上的变化,属自评量表,由患者报告临床结局^[6]。量表含32个条目,由4个维度、7个方面构成。4个维度包括:生理维度(19条)、心理维度(9条)、社会维度(2条)和满意度(2条)。其中生理维度分为慢性便秘特有症状和证候效应指标2方面;心理维度分为对疾病的调适、情绪和心境2方面;满意度分为健康自我评价和治疗满意度2方面。

统计学处理 采用统计软件SPSS16.0进行数据分析,考评CC-PRO V2.0的信度、信度和反应度。比较方法为 t 检验、Pearson相关性分析、KMO检验和球形检验、探索性因子分析等,计量资料以 $\text{mean} \pm \text{SD}$ 表示, $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义, $P < 0.01$ 表示差异有显著统计学意义^[7]。

2 结果

2.1 可行性 (1)量表接受率:本量表共发放750份,回收691份,回收率为92.1%,量表接受率较好;(2)量表完成率:本量表共回收691份,其中18份只填写一般资料或缺失条目达到无效问卷标准,完成率为97.4%,量表完成率较好;(3)量表完成时间:本研究668次有效评定,量表评定的平均时间为 $12.14 \text{ min} \pm 7.79 \text{ min}$,91.9%的患者评定时间在20 min以内,56.1%的患者评定时间在10 min以内,量表完成时间较理想。

2.2 效度分析

2.2.1 内容效度: (1)本量表研究的维度设计来自于严密的理论构思和实践调查,项目内容取自文献调查和半结构化深度访谈所获得的素材,然后对素材整理分析,通过患者和专家问卷,初步获得量表评价的指标体系,可反映慢性便秘患者的实际情况。在此基础上实现条目量化,并经专家审定量表内容及词语表达的准确性,通过患者反复测试进行量表语言调适。正式考评前研究小组对量表的结构和内容进行评估,最后形成的条目具有较好的代表性。因此从编制过程来看,本量表研究方法和程序规范,量表内容设置合理,具有较高的内容效度;(2)条目与总表的相关系数为0.344-0.800,条目与其所属维度的相关系数为0.289-0.973,3个维度与总表的相关系数为0.599-0.889。除11b与其维度的相关系数稍低外,其余各条目与总表、条目与相关维度、各维度与总表的相关系数均在0.3以上,具有较强的相关性。

2.2.2 结构效度: 使用探索性因子分析对所得数据分析,KMO统计量为0.852,表明数据呈较好

的线性。Bartlett球形检验 $P = 0.000$,拒绝无效假设,提示变量间是相互关联的,适宜做因子分析。采用主成分极大方差旋转法对CC-PRO进行结构效度的探索性因子分析。以特征值 > 1 确定因子数目,因子负荷 > 0.4 为条目入选因子的条件,结果共获得12个公因子,其累计方差贡献率为72.245%。

经旋转后因子载荷,12个公因子分别反映慢性便秘患者生存质量的不同侧面。其中公因子2、公因子4、公因子7、公因子8和公因子10均为慢性便秘伴随的兼症,可反映患者的整体状况,属于证候效应指标,故可合并;公因子3、公因子6、公因子9和公因子11均为慢性便秘的主要症状,属于慢性便秘特有症状,故可合并;公因子1和公因子5反映患者的情绪心境和便秘对生活的影响,属于心理及社会维度;公因子12属于满意度指标。因此12个公因子可合并为5个大的方面,分别为生理维度慢性便秘特有症状,生理维度证候效应指标、心理维度、社会维度和满意度,代表慢性便秘患者生存质量的5个领域(表1)。因子分析结果表明:此结构与理论模型基本一致,结构清晰,具有较好的结构效度。

2.3 信度分析

2.3.1 内在信度: 除满意度指标的半信度系数稍低于0.7外,量表其他3个维度、总分的克朗巴哈 α 系数和分半信度系数均 > 0.7 ,说明量表的内在信度较好,具有较高的一致性。

2.3.2 重测信度: 将第一次测评与72 h后重测数据进行相关性比较,量表总分、生理维度、心理维度、社会维度及满意度的相关系数分别为:0.996、0.990、0.997、0.851、0.896,两次测定的得分均值间差异无统计学意义($t = 0.937$, $P > 0.05$),说明量表测量的稳定性较好。

2.4 反应度分析

2.4.1 量表区分同一个体(或群体)随时间改变的能力: 采用配对 t 检验考察量表各条目、维度和总分随时间变化的能力,统计分析结果显示:满意度、6b、9b、12a、13b、14b、19b、20、27b和31治疗前后无统计学差异,其余条目、维度及总分治疗前后显著改善(总分、生理维度慢性便秘特有症状、生理维度证候效应指标、心理维度和社会维度的 t 值分别为4.531、5.938、3.853、4.005和4.435,均 $P < 0.01$),说明量表可敏感反映患者治疗前后生存质量的变化。

2.4.2 量表区分不同人群的能力: 采用配对 t 检验考察量表各条目、维度和总分区分不同人群

表 1 CC-PRO V2.0各维度因子载荷

领域1 (慢性便秘特有症状)		领域2 (证候效应指标)		领域3 (心理维度)		领域4 (社会维度)		领域5 (满意度)	
条目	载荷	条目	载荷	条目	载荷	条目	载荷	条目	载荷
1a	0.808	5a	0.596	20	0.725	29	0.701	31	0.750
1b	0.714	5b	0.562	21	0.727	30	0.702	32a	0.713
2a	0.428	11b	0.744	22	0.756			32b	0.678
3a	0.741	11a	0.733	23	0.680				
3b	0.738	12a	0.895	24	0.632				
4a	0.775	12b	0.902	25a	0.595				
4b	0.770	13b	0.697	25b	0.600				
6a	0.651	14b	0.675	26a	0.583				
6b	0.644	15a	0.842	26b	0.610				
7	0.574	15b	0.847	27a	0.700				
8a	0.686	16a	0.777	27b	0.695				
9a	0.750	16b	0.765						
9b	0.647	17b	0.410						
10a	0.815	18a	0.787						
10b	0.802	18b	0.773						
28	0.607	19a	0.833						
		19b	0.811						

■应用要点
CC-PRO V2.0可判定中国便秘患者的生存质量, 反应中医药治疗该疾病的有效作用点, 进一步研究需制定量表全国常模, 并开发不同语言版本。

表 2 CC-PRO V2.0分值对患者生存质量的判定意义

总分范围	生存质量				
	基本正常	稍差	差	很差	极差
总分范围	$X \leq 88$	$88 < X \leq 121$	$121 < X \leq 160$	$160 < X \leq 199$	> 199

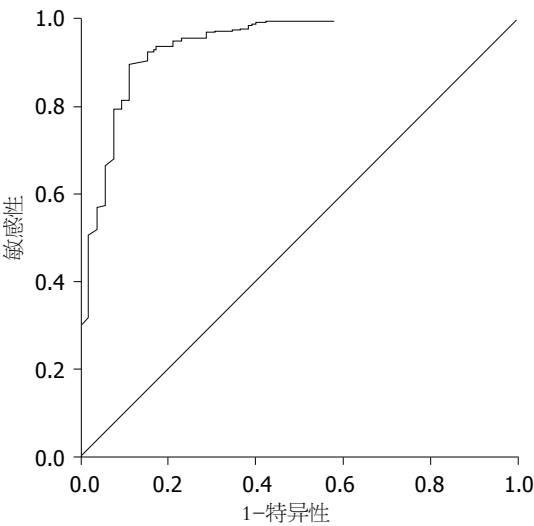


图 1 正常人群与慢性便秘患者ROC曲线。

的能力, 统计分析结果显示: 量表各条目、维度及总分在慢性便秘患者与正常人群间的差异均有统计学意义(总分、生理维度慢性便秘特有症状、生理维度证候效应指标、心理维度、社

会维度和满意度的 t 值分别为13.358、16.733、5.449、6.520、7.147和4.131, 均 $P < 0.01$). 该量表反应度较好, 条目内容对慢性便秘患者具有针对性。
2.5 量表分值意义判定 根据CC-PRO V2.0得分, 绘制正常人群和慢性便秘患者的ROC曲线(图1), 曲线下面积为0.941, 用于判定正常人群和慢性便秘患者生存质量有统计学意义($P = 0.000$), ROC曲线对应的敏感性、特异性和约登指数分别为0.895、0.885和0.780, 划界分为88. 由于缺少慢性便秘患者生存质量分级标准, 故其分值意义判定采用百分位法, P25、P50和P75对应的值分别为121、160和199, 由此判定CC-PRO V2.0分值意义(表2)。

3 讨论

CC-PRO V2.0针对慢性便秘患者设计, 研究表明本量表内容适合慢性便秘患者。量表接受率为92.1%, 其中18份只填写一般资料或缺失条目达到无效问卷标准, 完成率为97.4%, 超过一般量

■名词解释

患者报告临床结局: 由患者报告反映其健康状况的临床结局指标, 所有信息均直接来源于患者, 而不受临床医生和研究者的影响。

表规定的85%的要求。量表完成时间为12.14 min \pm 7.79 min, 91.9%的患者评定时间在20 min以内, 56.1%患者评定时间在10 min以内, 亦控制在一般量表要求的完成时间内。

本研究对CC-PRO V2.0在中国慢性便秘患者中的应用进行信度评价, 本研究结果显示: (1)除满意度指标的半信度系数稍低于0.7外, 量表其他3个方面和总分的内在信度系数均 >0.7 , 说明量表条目间有较高的一致性。满意度指标半信度系数偏低的原因考虑为: 满意度指标包括健康状况自我评价和对所行治疗的满意度2个方面, 部分患者治疗后症状有显著改善, 但仍未达到理想状态, 因此患者对目前健康状况的满意度和对治疗满意度的变化未必同步, 且满意度领域条目数较少。因此满意度领域条目间的一致性较其他领域差; (2)第一次测评与72 h后重测的量表总分及生理维度、心理维度、社会维度、满意度得分的相关系数分别为: 0.996、0.990、0.997、0.851、0.896, 说明量表两次测评结果稳定一致, 具有较好的重测信度。

结构效度反映量表的内在属性, 通常被认为是最强有力的效度评价^[8,9]。本研究结果显示: (1)本量表在广泛参考国内外相关量表结构及量表制定方法和原则的基础上, 由相关方面专家参与选题讨论, 建立条目池, 然后进行条目筛选、专家评议、量表试测、条目再筛选、语言调适等一系列程序化研究, 形成正式量表; (2)研究对维度与总表、各条目与总表、各条目与维度间的得分进行相关性分析, 结果显示维度与总表的相关系数为0.599-0.992, 各条目与总表的相关系数为0.344-0.800, 各条目与维度间的相关系数为0.363-0.973。以上数据提示: 该量表维度与总表、条目与总表、条目与维度间均有较强的相关性; (3)量表数据进行因子分析, 以特征值 >1 确定因子数目, 因子负荷 >0.4 为条目入选因子的条件, 结果共获得12个公因子, 分别反映慢性便秘患者生存质量的不同侧面, 其累计方差贡献率为72.245%。结合临床实际情况, 将反映内容相似的公因子合并, 最终得到5个领域。量表因子条目组成基本符合量表的理论构想, 量表结构效度较好。

反应度指一份量表具有检测患者病情细微的、有临床意义的、随时间改变的能力^[10]。通常从2个领域考察量表的反应度: (1)用CC-PRO V2.0对正常人群与慢性便秘患者的各条目、维度及总分进行 t 检验, 结果显示: 两者比较差异均有统计学意义($P<0.05$)。说明量表具有区分正常

人群和慢性便秘患者生存质量的能力, 条目内容对慢性便秘患者具有针对性, 同时也说明慢性便秘是典型的身心疾病^[11], 其对患者的生理功能、心理状态和社会关系均有严重损害; (2)用该量表对慢性便秘患者程序化康复治疗前后的得分进行比较, t 检验结果显示: 除满意度外, 两次评测的量表生理维度、心理维度、社会维度和总分间的差异有显著性统计学意义($P<0.01$), 即量表具有区分同一个体随时间改变的能力。满意度指标中患者对目前健康状况的满意度 P 值偏高($P=0.070$), 原因考虑为部分患者治疗后症状虽有显著改善, 但总体健康状况和生存质量很难恢复到疾病前的正常状态^[12], 有必要进一步治疗或实施慢病管理^[13]。

ROC曲线广泛用于医学诊断试验的性能评价^[14], 其通过改变诊断界点, 获得多对真阳性率(true positive rate, TPR)和假阳性率(false positive rate, FPR), 以FPR为横坐标, TPR为纵坐标, 绘制ROC曲线, 计算和比较曲线下面积, 以此反映诊断性试验的诊断价值^[15]。1995年美国国家临床实验室标准化委员会(NCCLS)正式批准“应用ROC曲线图评价实验室检验项目的临床准确性指导原则”。ROC曲线已成为循证检验医学必不可少的应用方法^[16], 是一种全面、准确评价诊断性试验的有效工具, 其更重要的功能是确定诊断性试验的最佳临界值和可疑值范围。根据CC-PRO V2.0得分, 绘制正常人群和慢性便秘患者的ROC曲线, 研究发现: 正常人群与慢性便秘患者量表评估的划界分为88分, 其敏感性和特异性分别为0.895和0.885, 曲线下面积为0.941。需注意的是, CC-PRO V2.0的划界分只是用于评估患者生存质量的优劣, 而不是于诊断慢性便秘。由于缺少慢性便秘患者生存质量的分级标准, 故采用百分法(P25、P50和P75)实现CC-PRO评分的进一步分级。

CC-PRO V2.0进一步研究需制定量表全国常模, 并开发不同语言版本。CC-PRO V2.0只是“慢性便秘诊疗标准化研究”的一部分, 诊疗标准化研究包括诊断、治疗和疗效评估3部分。研究诊疗规范和量化, 并在信息管理的基础上, 实现标准化, 进一步完善慢性便秘诊疗指南和临床路径。

4 参考文献

- 1 刘保延. 患者报告结局的测量-原理方法与应用. 北京: 人民卫生出版社, 2011: 1-3
- 2 U.S. Department of Health and Human Services

- FDA Center for Drug Evaluation and Research; U.S. Department of Health and Human Services
FDA Center for Biologics Evaluation and Research; U.S. Department of Health and Human Services
FDA Center for Devices and Radiological Health. Guidance for industry: patient-reported outcome measures: use in medical product development to support labeling claims: draft guidance. *Health Qual Life Outcomes* 2006; 4: 79 [PMID: 17034633 DOI: 10.1186/1477-7525-4-79]
- 3 金洵, 丁义江, 丁曙晴, 王玲玲, 倪敏, 张华, 王丽雯, 刘妮妮, 王静. 慢性便秘患者报告临床结局评估量表条目池的建立和筛选. *世界华人消化杂志* 2012; 20: 2855-2859
- 4 Longstreth GF, Thompson WG, Chey WD, Houghton LA, Mearin F, Spiller RC. Functional bowel disorders. *Gastroenterology* 2006; 130: 1480-1491 [PMID: 16678561 DOI: 10.1053/j.gastro.2005.11.061]
- 5 Thompson WG, Longstreth GF, Drossman DA, Heaton KW, Irvine EJ, Müller-Lissner SA. Functional bowel disorders and functional abdominal pain. *Gut* 1999; 45 Suppl 2: II43-II47 [PMID: 10457044]
- 6 金洵, 丁义江, 丁曙晴, 王玲玲. 慢性便秘患者报告临床结局评估量表设计思路. *辽宁中医药大学学报* 2013; 15: 102-105
- 7 解亚宁. 心理统计学. 第1版. 北京: 人民卫生出版社, 2007: 282-321
- 8 马文军, 潘波. 问卷的信度和效度以及如何用SAS软件分析. *中国卫生统计* 2000; 12: 364-365
- 9 Hays RD, Anderson R, Revicki D. Psychometric considerations in evaluating health-related quality of life measures. *Qual Life Res* 1993; 2: 441-449 [PMID: 8161978]
- 10 方积乾. 医学统计学与电脑实验. 第4版. 上海: 上海科学技术出版社, 2012: 240-247
- 11 吴嘉媛, 刘晓红, 刘巍, 柯美云, 方秀才, 赵洪川, 张玫, 谢鹏雁, 郝建宇, 徐欣萍, 钱冬梅, 徐宝宏, 蓝宇, 龙峻标. 慢性便秘患者精神心理状况及生活质量调查—多中心临床调查. *中国实用内科杂志* 2009; 29: 237-239
- 12 金洵, 丁义江, 王玲玲, 丁曙晴, 舒琳, 蒋亚文, 霍维宇. 针刺治疗慢性功能性便秘疗效观察. *中国针灸* 2010; 30: 97-101
- 13 赵欣. 慢病管理的现状与发展方向. *中国临床医生* 2012; 40: 42-44
- 14 王敬瀚. ROC曲线在临床医学诊断实验中的应用. *中华高血压杂志* 2008; 16: 175-177
- 15 孙振球. 医学统计学. 北京: 人民卫生出版社, 2002: 140-160
- 16 刘萍, 刘关键. 循证检验与诊断. *上海医学检验杂志* 2003; 18: 187-191

■同行评价

本文选题接近临床实践, 有自主研究设计及结果对未临床实践有指导意义, 研究形式便于临床施行有较好的可操作性.

编辑 田滢 电编 闫晋利



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。

含呋喃唑酮四联一线方案初治幽门螺杆菌的临床观察

陈伟, 张桂英, 曾亚, 李乾, 徐美华, 刘霆

■背景资料

全球半数人口存在幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染, 现已公认, *H. pylori*与消化性溃疡、B细胞淋巴瘤及胃癌等多种疾病密切相关, 且被列为I类致癌因子, 传统的标准三联疗法治疗, *H. pylori*根除率不断下降, 因此有必要寻求根除率更高的一线治疗方案。

陈伟, 曾亚, 湖南省长沙市中心医院消化内科 湖南省长沙市 410004

张桂英, 李乾, 徐美华, 刘霆, 中南大学湘雅医院消化内科 湖南省长沙市 410008

陈伟, 硕士, 主要从事幽门螺杆菌的研究。

作者贡献分布: 此课题由张桂英与陈伟设计; 研究过程病例收集由陈伟、曾亚、李乾、徐美华及刘霆共同完成; 数据处理与论文写作由张桂英指导, 陈伟完成。

通讯作者: 张桂英, 教授, 主任医师, 博士生导师, 410008, 湖南省长沙市湘雅路87号, 中南大学湘雅医院消化内科。

guiyingzhang@hotmail.com

收稿日期: 2013-02-27 修回日期: 2013-03-20

接受日期: 2013-04-18 在线出版日期: 2013-05-18

Furazolidone-based quadruple therapy as first-line treatment for *Helicobacter pylori* infection

Wei Chen, Gui-Ying Zhang, Ya Zeng, Qian Li, Mei-Hua Xu, Ting Liu

Wei Chen, Ya Zeng, Department of Gastroenterology, Changsha Central Hospital, Changsha 410004, Hunan Province, China

Gui-Ying Zhang, Qian Li, Mei-Hua Xu, Ting Liu, Department of Gastroenterology, Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410008, Hunan Province, China

Correspondence to: Gui-Ying Zhang, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Xiang-Ya Hospital, Central South University, 87 Xiangya Road, Changsha 410008, Hunan Province, China. guiyingzhang@hotmail.com

Received: 2013-02-27 Revised: 2013-03-20

Accepted: 2013-04-18 Published online: 2013-05-18

Abstract

AIM: To observe the rates of symptom remission, adverse reactions, and *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) eradication of furazolidone-based quadruple therapy as first-line treatment for patients with *H. pylori* infection.

METHODS: One hundred and fifty-two patients who were diagnosed with *H. pylori*-positive chronic gastritis or duodenal ulcer were randomly divided into three groups: control group (esomeprazole + bismuth potassium citrate + amoxicillin + clarithromycin), 7-day furazolidone-based quadruple therapy group (esomeprazole + bismuth potassium citrate + amoxicillin + furazolidone), and 10-day furazolidone-

based quadruple therapy group (esomeprazole + bismuth potassium citrate + amoxicillin + furazolidone). Patients were followed to observe symptom remission and adverse reactions. After at least 4 wk of treatment and 2 wk of non-use of PPIs, *H. pylori* status was assessed using the urea breath test. *H. pylori* eradication rate was assessed by PP and ITT analysis. Cost-effectiveness ratio and incremental cost-effectiveness ratio were used to evaluate the three treatments.

RESULTS: On PP analysis, the rates of *H. pylori* eradication in the three groups were 87.50%, 88.89% and 93.62%. On ITT analysis, the rates of *H. pylori* eradication in the three groups were 79.25%, 83.33% and 86.27%. There were no significant differences in the rates of *H. pylori* eradication among the three groups either on PP analysis or on ITT analysis. The rates of symptom remission and adverse reactions in the three groups also showed no significant difference (all $P > 0.05$). The cost-effectiveness ratios of the three groups were 3.69, 2.48 and 3.37. The incremental cost-effectiveness ratios of the 7-day and 10-day furazolidone-based quadruple therapy groups relative to the control group were -73.22 and -1.17.

CONCLUSION: Furazolidone-based quadruple therapy is associated with a high rate of *H. pylori* eradication and few slight side effects and can reduce the costs of quadruple treatment.

© 2013 Baishideng. All rights reserved.

Key Words: *Helicobacter pylori*; Quadruple therapy; Eradication; Furazolidone

Chen W, Zhang GY, Zeng Y, Li Q, Xu MH, Liu T. Furazolidone-based quadruple therapy as first-line treatment for *Helicobacter pylori* infection. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2013; 21(14): 1366-1371 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/1366.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i14.1366>

摘要

目的: 观察含呋喃唑酮的四联7 d及10 d疗法, 一线治疗幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H.*

■同行评议者

白爱平, 副教授, 江西省南昌大学第一附属医院消化病研究所; 关玉盘, 教授, 北京市首都医科大学附属北京朝阳医院消化科

pylori)阳性的慢性胃炎及十二指肠球部溃疡,旨在寻求*H. pylori*根除治疗的理想方案,为临床提供一个*H. pylori*根除率较高且费用较低的治疗方案。

方法: (1)152例*H. pylori*阳性的慢性胃炎或十二指肠球部溃疡患者,随机分成对照组(埃索美拉唑+丽珠得乐+阿莫西林+克拉霉素缓释片)、含呋喃唑酮四联7 d组(埃索美拉唑+丽珠得乐+阿莫西林+呋喃唑酮)及10 d组(埃索美拉唑+丽珠得乐+阿莫西林+呋喃唑酮); (2)随诊并记录患者症状缓解情况和药物不良反应,了解患者依从性及耐受性, *H. pylori*根除治疗结束后至少4 wk,停用PPI至少2 wk后进行尿素呼气试验; (3)根除率采用ITT分析和PP分析,计算成本-效果比值和增量成本-效果比值评价比较3种方案。

结果: *H. pylori*根除率按PP分析及ITT分析: 对照组为87.50%及79.25%, 四联7 d组为88.89%及83.33%, 四联10 d组为93.62%及86.27%; 3组间根除率无显著差异。3组间症状缓解情况比较无显著差异。3组间不良反应发生率比较无显著差异。对照组、四联7 d组和四联10 d组的成本-效果比分别为3.69、2.48和3.37, 四联7 d组与四联10 d组相对于对照组的增量成本-效果比值分别为-73.2和-1.17。

结论: 含呋喃唑酮的四联7 d及10 d方案均具有较高的*H. pylori*根除率,不良反应少而轻微,降低了四联方案的成本,两种方案均为安全、有效、经济的一线治疗方案,符合我国国情,值得临床推广。

© 2013年版权归Baishideng所有。

关键词: 幽门螺杆菌; 四联; 根除率; 呋喃唑酮

核心提示: 含呋喃唑酮四联方案作为一线根治幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*)方案,其疗效较高,耐药率低,价格低,符合我国国情,值得临床推广。

陈伟, 张桂英, 曾亚, 李乾, 徐美华, 刘霆. 含呋喃唑酮四联一线方案初治幽门螺杆菌的临床观察. 世界华人消化杂志 2013; 21(14): 1366-1371 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/1366.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v21.i14.1366>

0 引言

现已公认,幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)与慢性胃炎、消化性溃疡、黏膜相关淋巴组织B细胞淋巴瘤和胃癌密切相关;此外, *H. pylori*还与不明原因缺铁性贫血、特发性血小

板减少性紫癜(idiopathic thrombocytopenic purpura, ITP)^[1,2]等相关。1994年世界卫生组织(world health organization, WHO)将*H. pylori*列为I类致癌因子^[3]。全球半数人口存在*H. pylori*感染,我国也是*H. pylori*高感染率国家^[4]。鉴于*H. pylori*的高感染率及与多系统疾病的相关性, *H. pylori*感染治疗一直是*H. pylori*研究领域的热点和重点。目前*H. pylori*根除方案很多,以PPI为基础的标准三联一线疗法(PPI+克拉霉素+阿莫西林/甲硝唑)随着时间的推移, *H. pylori*的耐药率不断增加,其根除率在世界范围内不断的下降^[5,6]。鉴于首次根除治疗失败可能会给再次治疗带来困难且增加治疗费用,且近年来国内外学者认为最好的补救治疗措施是对初次治疗时选择疗效好的*H. pylori*根除方案,使初次治疗获得成功,以免继发耐药,中国2007年庐山共识^[7]及欧洲Maastricht III 共识意见^[8]均建议将含铋剂的四联疗法用于一线治疗。本研究选择耐药率低且价格低廉的呋喃唑酮(标准剂量)联合阿莫西林、埃索美拉唑和枸橼酸铋钾组成四联一线治疗方案根除*H. pylori*并观察其临床疗效。

1 材料和方法

1.1 材料 收集2011-03/2012-02在中南大学湘雅医院152例符合纳入标准的患者为研究对象。病例入选标准: (1)年龄18-70岁; (2)*H. pylori*阳性的慢性胃炎或无并发症的十二指肠球部溃疡患者; (3)所有入选者的诊断都必须通过胃镜检查获得; (4)根据我国2007年庐山共识诊断标准胃镜下黏膜组织快速尿素酶、组织切片染色或碳呼气试验阳性,三者任其一阳性者; (5)既往未接受过正规的*H. pylori*根除治疗; (6)征得患者的知情同意。排除标准: (1)治疗前4 wk使用过抗生素、铋剂或者治疗前2 wk使用过H2RA和PPI者; (2)妊娠或哺乳期的妇女; (3)患者同时存在其他影响本研究评价的严重疾病,如肝脏疾病、肾脏疾病、恶性肿瘤等; (4)对本研究药物过敏者; (5)前3 mo参与过其他药物研究者; (6)患者不能正确表达主诉及不能合作本试验者,如精神病或严重神经官能症等。按随机数表法,将病例分成对照组、含呋喃唑酮四联7 d组及10 d组,对照组方案入选53例,失访+剔除5例,完成治疗48例;四联7 d组方案入选48例,失访+剔除3例,完成治疗45例;四联10 d组方案入选51例,失访+剔除4例,完成治疗47例,剔除及失访患者占总体7.89%。

■ 研发前沿

目前,国内外均推荐的首选一线治疗方案是以PPI为基础的标准三联疗法。但随着时间的推移, *H. pylori*的耐药率不断增加,因此近年来国内外学者认为可采取避免使用耐药率高的抗生素、使用四联根除方案等措施,来治疗*H. pylori*感染。

■相关报道

国外学者Datta及Fallahi等分别通过体外及体内试验证实了呋喃唑酮不仅具有较强的杀灭*H. pylori*的作用,而且不易产生耐药性。

表 1 3组患者年龄比较

分组	<i>n</i>	平均年龄(岁)	<i>F</i> 值	<i>P</i> 值
对照组	53	41.74 ± 10.50	0.182	0.833
四联7 d组	48	40.50 ± 10.93		
四联10 d组	51	41.45 ± 10.61		
总数	152	41.25 ± 10.62		

1.2 方法

1.2.1 快速尿素酶试验: 经胃镜在胃窦取新鲜活检胃黏膜, 用牙签或洁净镊子置入微孔药条的药液内, 在10℃-30℃条件下孵育3 min后观察结果。衬白纸在自然光线下或40 W日光灯下采用目测法观察各孔内胃黏膜组织边缘药液颜色变化。1阴性: 黏膜样品孔颜色无显色反应。2阳性: 黏膜样品孔颜色呈红色-紫红色。

1.2.2 组织病理学检测: 经胃镜同时在胃窦和胃体取至少两块标本, 送病理科将胃黏膜活检组织标本固定、脱水后用常规石蜡包埋、切片染色, *H. pylori* (+)为*H. pylori*感染。

1.2.3 尿素呼气实验: 收集患者服用尿素胶囊后呼出气体插入检测仪器, 仪器自动检测、显示并打印结果。诊断结果分为阴性(-)、阳性(+)。

1.2.4 各组*H. pylori*根除治疗方案: 对照组: 埃索美拉唑(20 mg)+丽珠得乐(220 mg)+阿莫西林(1000 mg)+克拉霉素缓释片(500 mg), bid×7 d; 四联7 d组: 埃索美拉唑(20 mg)+丽珠得乐(220 mg)+阿莫西林(1000 mg)+呋喃唑酮(100 mg), bid×7 d; 四联10 d组: 埃索美拉唑(20 mg)+丽珠得乐(220 mg)+阿莫西林(1000 mg)+呋喃唑酮(100 mg), bid×10 d。

1.2.5 胃肠道症状评分: 慢性胃炎患者对上腹胀、嗝气、上腹痛、纳差4项症状的严重程度及严重频度评分, 十二指肠球部溃疡患者对腹痛、烧灼感、反酸、恶心呕吐、嗝气及腹胀6项症状的严重程度评分, 根据积分变化率进行三级疗效评估标准^[9]: 显效: 临床症状消失或基本消失; 有效: 临床症状有所改善或明显减轻, 积分减少50%以上; 无效: 临床症状无改善或加重, 积分减少不足50%; 总有效率 = 显效率 + 有效率。

1.2.6 药物不良反应: 按“药物临床试验管理规范”要求进行观察, 记录患者服药期间出现的不良反应并评价描述其以下特征: 类型、发生时间、持续时间、程度、频度、是否需要治疗、对用药的影响、与用药的关系及结局。指导患者对各种不良反应采取相应的措施。

1.2.7 *H. pylori*根除效果: 治疗结束后停药PPI至少2 wk, 停药抗生素至少4 wk后复查尿素呼气试验(¹³C或¹⁴C-UBT), 阴性者判断为*H. pylori*根除, 阳性者判断为*H. pylori*根除失败。

1.2.8 成本-效果分析: 计算成本-效果比(C/E)及增量成本-效果比 $\Delta C/\Delta E = (C_1 - C_2)/(E_1 - E_2)$, 其中成本C = 每位患者对应方案的总药品费用, 效果E = *H. pylori*根除率(PP分析)作为3种治疗方案的效果衡量标准。

统计学处理 统计分析采用SPSS17.0软件完成统计分析。定性资料采用百分数表示, 比较采用 χ^2 检验, 不符合 χ^2 检验条件的用*F*确切概率法; 定量资料的比较采用多个样本均数比较的方差分析(ANOVA检验), $P < 0.05$ 将认为所检验的差别有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况 3组患者一般情况差异比较无统计学意义(表1, 2)。

2.2 患者症状缓解情况 完成研究的140例患者中, 总有效率为77.86%。对照组48例完成患者, 总有效率为75%; 四联7 d组45例完成患者, 总有效率为77.78%; 四联10 d组47例完成患者, 总有效率为80.85%。3组患者症状缓解情况的比较无显著差异($P > 0.05$, 表3)。

2.3 3组方案*H. pylori*根除率 按PP分析, 对照组、四联7 d组和四联10 d组*H. pylori*根除率分别为87.50%、88.89%、93.62%。按ITT分析, 对照组、四联7 d组和四联10 d组*H. pylori*根除率分别为79.25%、83.33%、86.27%。3组间根除率无论是PP分析还是ITT分析, 均无显著差异(表4)。

2.4 3组方案不同疾病根除率比较 对照组、四联7 d组及四联10 d组对溃疡患者*H. pylori*根除率分别为92.59%、92.30%、96.30%; 对胃炎患者*H. pylori*根除率分别为80.95%、84.21%、90.00%。3组间十二指肠球部溃疡患者*H. pylori*根除率比较, $\chi^2 = 0.45$, $P = 0.87 > 0.05$; 3组间慢性胃炎患者*H. pylori*根除率比较, $\chi^2 = 0.67$, $P =$

表 2 3组患者性别比较、吸烟及饮酒 (*n*)

患者特征	对照组	四联7 d组	四联10 d组	χ^2 值	<i>P</i> 值
病例总数	53	48	51		
性别				0.003	1.00
男	33	30	32		
女	20	18	19		
吸烟				0.65	0.74
是	12	9	13		
否	41	39	38		
饮酒				0.39	0.86
是	10	11	12		
否	43	37	39		

■创新盘点

目前关于含呋喃唑酮四联疗法初治*H. pylori*报道较少, 本文通过对不同四联疗法进行对比, 表明了含呋喃唑酮四联疗法是一种安全、有效、经济的一线治疗方案。

表 3 3组患者症状缓解比较 (*n*)

分组	显效	有效	无效	χ^2 值	<i>P</i> 值
对照组	24	12	12		
四联7 d组	22	13	10	0.47	0.79
四联10 d组	24	14	9		
总数	70	39	31		

表 4 3组方案幽门螺杆菌根除率分析比较 *N*(%)

分析方法	对照组	四联7 d组	四联10 d组	χ^2 值	<i>P</i> 值
PP	42/48(87.50)	40/45(88.89)	44/47(93.62)	1.08	0.60
ITT	42/53(79.25)	40/48(83.33)	44/51(86.27)	0.92	0.64

0.82>0.05; 均无显著差异(表5)。

2.5 药物不良反应发生率 3组患者共有14例患者出现不良反应, 主要表现为头晕、腹泻、腹胀、口苦、呃逆等, 症状均较轻微并可忍受或自行缓解, 没有因不良反应严重不能耐受而退出者。3组患者不良反应发生率比较 $\chi^2 = 1.25$, $P = 0.54 > 0.05$, 无显著差异(表6)。

2.6 3组方案成本-效果分析 对照组、四联7 d组及四联10 d组成本分别为322.5元、220.73元和315.32元。成本效果比值以四联7 d组最小, 对照组最大; 四联7 d组和四联10 d组相对对照组增量比分别为-73.22和-1.17(表7)。

3 讨论

一个理想的*H. pylori*根除方案是^[10,11]: (1)联合用药、疗程为7-10 d; (2)*H. pylori*根除率>90%; (3)无严重的不良反应, 依从性好; (4)耐药发生率低; (5)价格低廉。中国及欧洲均推荐了防止继发耐药, 提高*H. pylori*根除率, 建议四联疗法可

用于一线治疗。国际上公认的标准四联疗法为“PPI+铋剂+甲硝唑+四环素”, 但是在我国甲硝唑的耐药率高, 四环素不良反应较大, 国内徐美华等^[12]则在标准的三联疗法中加用铋剂组成“PPI+铋剂+阿莫西林+克拉霉素”四联一线方案, 对*H. pylori*感染初治患者进行观察, 其*H. pylori*根除率ITT分析为82.09%, PP分析为88.71%, 但*H. pylori*对克拉霉素的耐药性逐渐增加且国内克拉霉素价格较高, 增加了患者的负担。虽然这些方案根除率未达到理想方案的要求, 但都为含铋剂的四联疗法用于一线治疗提供了理论依据。呋喃唑酮是一种合成抗生素, 属于硝基呋喃类抗菌药, 通过干扰细菌的氧化还原酶, 抑制乙酰辅酶A等多种酶而干扰细菌的核糖蛋白及其他大分子蛋白, 导致细菌代谢紊乱并损伤DNA, 从而阻断细菌的正常代谢。我国70年代就应用呋喃唑酮治疗消化性溃疡取得良好疗效, 并发现溃疡病复发率明显降低, 以后证实其杀灭*H. pylori*的作用并用于抗*H. pylori*的二线或补

■应用要点

呋喃唑酮价格低廉,具有较强的杀灭 *H. pylori* 的作用,且不易产生耐药,为临床提供了一种根除率高且费用低的一线治疗方案. 但该方案广泛应用于临床还需进一步大样本的临床研究.

表 5 3组方案不同疾病根除率比较

分组	十二指肠球部溃疡			慢性胃炎		
	总人数	<i>H. pylori</i> 根除数	根除率(%)	总人数	<i>H. pylori</i> 根除数	根除率(%)
对照组	27	25	92.59	21	17	80.95
四联7 d组	26	24	92.30	19	16	84.21
四联10 d组	27	26	96.30	20	18	90.00

表 6 3组患者不良反应发生率比较 (%)

分组	合计	有不良反应	无不良反应	发生率(%)	χ^2 值	<i>P</i> 值
对照组	48	5	43	10.42	1.25	0.54
四联7 d组	45	6	39	13.33		
四联10 d组	47	3	44	6.38		
合计	140	14	126	10.00		

表 7 3组方案成本-效果分析

分组	成本(元, C)	效果(%, E)	C/E比值	$\Delta C/\Delta E$
四联10 d组	315.32	93.62	3.37	-1.17
四联7 d组	220.73	88.89	2.48	-73.22
对照组	322.50	87.50	3.69	-

救治, 而含呋喃唑酮的四联方案将其作为一线根除治疗方案的研究报道目前还较少.

本研究选择耐药率低且价格低廉的呋喃唑酮(标准剂量)联合阿莫西林、埃索美拉唑和枸橼酸铋钾组成四联一线初疗方案根除 *H. pylori*, 结果显示3组临床症状缓解率及不良反应发生率在统计学上无明显差异, 未出现呋喃唑酮所致的多发性神经炎等严重不能耐受的不良反应. 临床上只有当剂量过大或服用时间过长, 剂量超过1 d 0.6 g或总量超过4 g才容易引起多发性神经炎等严重不良反应^[13], 因此本研究中含呋喃唑酮的四联方案中呋喃唑酮剂量为0.2 g/d, 总量为1.4 g或2.0 g是相对比较安全的. 对照组的根除率低于含呋喃唑酮四联7 d组及10 d组; 而四联7 d组的根除率低于10 d组; 但是四联10 d组, 无论是对十二指肠球部溃疡还是慢性胃炎的根除效果都达到了90%, 不良反应未见明显增加且价格低廉, 这些均达到了理想方案的要求. 这可能与呋喃唑酮不仅具有较强的杀灭 *H. pylori* 的作用, 而且不易产生耐药性, 近年来呋喃唑酮耐药性的体外及体内试验均证实了这一点^[14,15].

我国属于发展中国家, 仍然有相当范围的经济落后地区, 治疗费用是一个不可忽视的实际

问题. 成本-效果比值越低, 表明产生一份效果所需的成本越低, 该方案的实施就越有意义; 增量成本-效果比值越低, 表明方案产生-增量效果所需的增量成本越低, 方案实际意义越大^[16]. 本研究表明对照组、四联7 d组和四联10 d组的成本-效果比分别为3.69、2.48和3.37, 四联7 d组的比值最低, 所需成本最低, 其次是四联10 d组, 对照组最高, 所需成本最高; 四联7 d组相对于对照组的增量成本-效果比值为-73.22, 四联7 d组相对对照组增加1%效果, 成本降低73.22元; 四联10 d组相对于对照组的增量成本-效果比值为-1.17, 四联10 d组相对对照组增加1%效果, 成本降低1.17元. 表明小剂量的呋喃唑酮替代克拉霉素的四联疗法, 不但能取得相似甚至提高根除率, 而且还能降低费用.

总之, 含呋喃唑酮的四联7 d及10 d方案均具有较高的 *H. pylori* 根除率, 不良反应少而轻微, 降低了四联方案的成本, 两种方案均为安全、有效、经济的一线治疗方案, 符合我国国情, 值得临床推广.

4 参考文献

- 1 Veneri D, Krampera M, Franchini M. High prevalence of sustained remission of idiopathic thrombo-

- cytopenic purpura after *Helicobacter pylori* eradication: a long-term follow-up study. *Platelets* 2005; 16: 117-119 [PMID: 15823868]
- 2 Inaba T, Mizuno M, Take S, Suwaki K, Honda T, Kawai K, Fujita M, Tamura T, Yokota K, Oguma K, Okada H, Shiratori Y. Eradication of *Helicobacter pylori* increases platelet count in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura in Japan. *Eur J Clin Invest* 2005; 35: 214-219 [PMID: 15733077 DOI: 10.1111/j.1365-2362.0147.x]
- 3 Schistosomes, liver flukes and *Helicobacter pylori*. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Lyon, 7-14 June 1994. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum* 1994; 61: 1-241 [PMID: 7715068]
- 4 胡伏莲. 幽门螺杆菌感染相关疾病-幽门螺杆菌感染的流行病学. *中国医刊* 2007; 42: 17-18
- 5 Laine L, Fennerty MB, Osato M, Sugg J, Suchower L, Probst P, Levine JG. Esomeprazole-based *Helicobacter pylori* eradication therapy and the effect of antibiotic resistance: results of three US multicenter, double-blind trials. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 3393-3398 [PMID: 11151867 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2000.03349.x]
- 6 Vakil N, Lanza F, Schwartz H, Barth J. Seven-day therapy for *Helicobacter pylori* in the United States. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20: 99-107 [PMID: 15225176 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2004.02029.x]
- 7 第三次全国幽门螺杆菌感染若干问题共识报告(2007年8月庐山). *中华医学杂志* 2008; 88: 652-656
- 8 Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, Bazzoli F, El-Omar E, Graham D, Hunt R, Rokkas T, Vakil N, Kuipers EJ. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht III Consensus Report. *Gut* 2007; 56: 772-781 [PMID: 17170018 DOI: 10.1136/gut.2006.101634]
- 9 张翠萍, 孙学国, 赵清喜, 张琪, 孔心娟. 替普瑞酮治疗慢性萎缩性胃炎100例. *世界华人消化杂志* 2008; 16: 1069-1073
- 10 胡伏莲. 《幽门螺杆菌感染若干问题共识意见》解读. *中国医刊* 2007; 42: 4-6
- 11 周殿元, 张万岱, 王继德, 徐克强. 关于幽门螺杆菌若干问题的意见(草案). *现代消化病及内镜杂志* 1997; 2: 101-102
- 12 徐美华, 张桂英, 李常娟. 含铋剂四联一线治疗方案根除幽门螺杆菌疗效观察. *浙江大学学报(医学版)* 2011; 40: 327-331
- 13 余琳玲, 陈洁芳, 黄跃金. 呋喃唑酮致多发性神经病36例临床分析. *海峡药学* 2009; 21: 232-232
- 14 Datta S, Chattopadhyay S, Patra R, De R, Ramamurthy T, Hembram J, Chowdhury A, Bhattacharya SK, Berg DE, Nair GB, Mukhopadhyay AK. Most *Helicobacter pylori* strains of Kolkata in India are resistant to metronidazole but susceptible to other drugs commonly used for eradication and ulcer therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 22: 51-57 [PMID: 15963080 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2005.02533.x]
- 15 Fallahi GH, Maleknejad S. *Helicobacter pylori* culture and antimicrobial resistance in Iran. *Indian J Pediatr* 2007; 74: 127-130 [PMID: 17337822 DOI: 10.1007/s12098-007-0003-4]
- 16 刘东明. 药物经济学的评价方法及应用比较. *中国药房* 2009; 20: 383-385

编辑 黄新珍 电编 闫晋利



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)

发生于胃溃疡基底的增生性息肉1例

杨娟, 杨玉珍, 但自力, 陈念钧, 周琦

■背景资料

增生性息肉是胃息肉的常见类型, 为发生于胃黏膜的慢性增生性炎症, 预后良好, 较少恶变。若内镜下息肉呈结节状, 或表面有糜烂坏死、颗粒状, 则应考虑恶变可能。

杨娟, 杨玉珍, 但自力, 陈念钧, 周琦, 华中科技大学同济医学院附属同济医院消化内科 湖北省武汉市 430030

杨娟, 主要从事消化系统疾病的相关研究。

作者贡献分布: 本文写作由杨娟完成; 周琦审校; 内镜操作由周琦、杨玉珍、但自力及陈念钧完成。

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

zhouqi@tjh.tjmu.edu.cn

电话: 027-83663334

收稿日期: 2013-03-19 修回日期: 2013-04-11

接受日期: 2013-04-18 在线出版日期: 2013-05-18

A gastric hyperplastic polyp occurring in the ulcer base: A case report

Juan Yang, Yu-Zhen Yang, Zi-Li Dan, Nian-Jun Chen, Qi Zhou

Juan Yang, Yu-Zhen Yang, Zi-Li Dan, Nian-Jun Chen, Qi Zhou, Department of Gastroenterology, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, Hubei Province, China

Correspondence to: Qi Zhou, Associate Professor, Department of Gastroenterology, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, 1095 Jiefang Avenue, Wuhan 430030, Hubei Province, China. zhouqi@tjh.tjmu.edu.cn

Received: 2013-03-19 Revised: 2013-04-11

Accepted: 2013-04-18 Published online: 2013-05-18

Abstract

A 44-year-old male patient suffering from upper gastrointestinal hemorrhage was initially diagnosed with gastric ulcer by gastroscopy. The lesion appeared poor responsive to proton-pump inhibitors; however, a neoplasm gradually formed in the ulcer base. The neoplasm was pathologically confirmed to be a gastric hyperplastic polyp occurring in the ulcer base after surgical resection of the lesion. Clinicians should improve the awareness of similar cases and avoid misdiagnosis.

© 2013 Baishideng. All rights reserved.

Key Words: Hyperplastic polyp; Gastric ulcer

Yang J, Yang YZ, Dan ZL, Chen NJ, Zhou Q. A gastric hyperplastic polyp occurring in the ulcer base: A case report. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2013; 21(14): 1372-1374
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/1372.asp>
DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i14.1372>

摘要

本文报道了1例临床少见病例, 患者以上消化道出血为首发症状, 初次胃镜提示为溃疡, 经奥美拉唑治疗效果不佳, 继而病灶溃疡基底发生隆起性病变, 怀疑恶性可能, 但多次胃镜下取活检病理不支持。病变最终经外科手术切除并行病理检查确诊为增生性息肉伴溃疡。临床医生应提高对类似病例的认识, 避免误诊。

© 2013年版权归Baishideng所有。

关键词: 增生性息肉; 胃溃疡

核心提示: 胃增生性息肉是发生于胃黏膜慢性炎症基础上的病变, 根据其典型内镜下表现一般容易诊断。本文在总结常见胃增生性息肉的临床表现、内镜特征及治疗方法的基础上, 报道了1例表现特殊的胃增生性息肉, 并对其诊治经过进行分析, 以期临床医生提高对类似少见病例的认识。

杨娟, 杨玉珍, 但自力, 陈念钧, 周琦. 发生于胃溃疡基底的增生性息肉1例. *世界华人消化杂志* 2013; 21(14): 1372-1374
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/1372.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i14.1372>

0 引言

胃增生性息肉约占胃息肉的71.3%^[1], 临床上对于其诊断主要依赖于内镜及病理检查, 根据其典型表现一般不易误诊。本文报告了1例发生于溃疡基底的增生性息肉, 极易与恶性溃疡混淆, 以提高临床医生对类似特殊病例的认识。

1 病例报告

男, 44岁。因“间断呕血、黑便1 mo余”于2012-11-23入我院消化内科住院治疗。患者2012-10-06饭后服用泼尼松5 mg后出现呕吐, 呕吐物为咖啡渣样胃内容物, 伴有黑便。患者初诊于外院行胃镜检查提示胃体后壁见约2.0 cm×1.0 cm深凹陷性溃疡并出血, 幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)(-), 予对症止血及奥美拉唑(20 mg, po, qd)抑酸治疗后症状稍有缓解。发病以来, 一般情况无明显变化。既往有结缔

■同行评议者

马欣, 主任医师, 甘肃省人民医院消化科; 张小晋, 主任医师, 北京积水潭医院

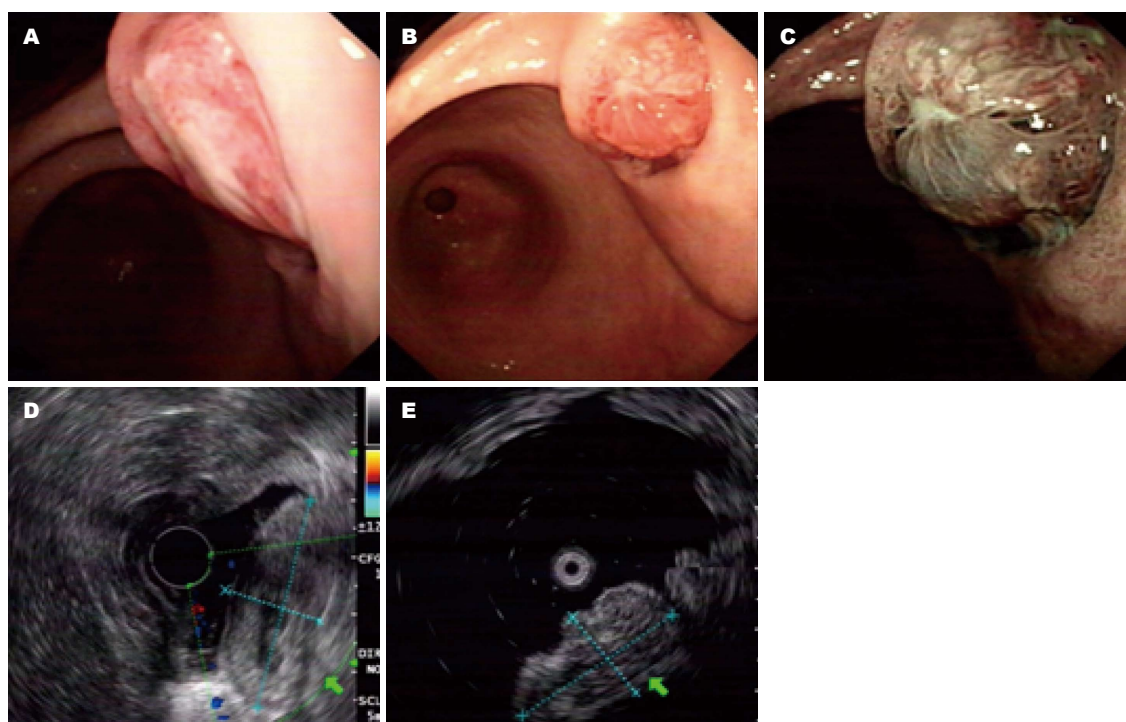


图1 内镜下病灶表现. A: 2012-11-24胃镜表现; B-E: 2012-12-06超声胃镜结果; B: 胃镜直视病灶表现; C: NBI病灶表现; D, E: 超声下病灶表现.

■相关报道

国内外均未见关于发生于溃疡基底的增生性息肉详细个案报道. 国内关于增生性息肉的临床研究中提到, 对于较少部分发生癌变的息肉, 其形态多表现为乳头状、表面糜烂, 需经病理检查确诊.

组织病史(未分类), 长期口服泼尼松(5 mg, qd)治疗. 入院查体: T 36 °C, P 92次/min, R 19次/min, BP 160/98 mmHg. 神志清楚, 自动体位. 满月脸, 双上肢、腹部、臀部皮肤散在红斑、脱屑, 右手指甲、双足趾甲均见增厚. 全身未扪及肿大淋巴结. 心、肺、腹部未及明显异常. 双下肢凹陷性水肿. 血清肿瘤标志物检测提示CA125略高(42.8 U/mL); 血红蛋白70 g/L; 粪便隐血(-). 2012-11-24胃镜下见图1A: 胃窦-体交界后壁见大小约1.5 cm×2.5 cm溃疡, 基底白苔, 稍隆起, 周边黏膜隆起, 结合病史及镜下表现, 怀疑病灶恶变可能取活检, 病理提示符合溃疡性病变; 免疫组织化学提示PCK、CK8/18阳性细胞大致分布正常. 予埃索美拉唑(40 mg+NS 100 mL, ivdrip, q8h)治疗2 wk后, 于2012-12-06行超声胃镜复查, 内镜下见图1B胃窦体交界处有大小约2.0 cm×3.0 cm隆起, 顶部可见大小约1.0 cm×1.5 cm溃疡面, 以NBI见图1C溃疡面边缘存在腺管开口, 以E型为主. 超声(图1D, E)提示胃窦体交界处稍高回声病灶, 累及胃壁前三层, 边缘欠清晰, 横切面大小约16.7 mm×30 mm, 内部回声不均匀, 内可见无回声区, 以彩色多普勒观察未见血流信号, 溃疡面管壁层次消失. 诊断怀疑神经纤维瘤或间质瘤可能, 再次取6块组织活检, 病理提示病灶处黏膜慢性炎症细胞浸润, 未见

肿瘤病变; 免疫组织化学提示CD117(-), CD34(-), DOG1(-), SMA(-), DES(-), S-100(-), Ki-67LI(低). 因内科治疗效果不佳, 且经内镜及病理检查尚不能明确诊断, 故决定转胃肠外科手术切除病灶作整体活检. 手术探查胃浆膜面光滑, 打开胃体前壁见胃体后壁处病灶, 将胃体病变全层切除, 送病检提示囊样不规则组织大小约3.0 cm×1.5 cm×0.5 cm, 符合慢性胃炎并增生性息肉伴溃疡. 术后予抑酸及抗感染、补液治疗. 目前随访, 患者恢复良好, 自觉无不适症状.

2 讨论

胃壁共分4层, 自内向外依次为黏膜层、黏膜下层、肌层和浆膜层. 胃息肉多为起源于黏膜层、向胃腔内凸出的病变. 胃息肉病理上分为腺瘤性息肉和增生性息肉, 后者在临床中比较常见, 且多伴有慢性萎缩性胃炎. 胃息肉多发生于胃底、体部, 其机制尚不明确, 可能与胃黏膜反复的损伤、修复与腺体增生有关^[2]. 胃息肉患者可长期无明显消化系症状, 多在做钡餐或胃镜检查时偶然发现. 当息肉并发糜烂或溃疡时, 患者可出现上腹部不适、腹痛、消化系出血, 多表现为粪便隐血(+)或黑便, 慢性病程者可伴有贫血. 目前, 胃息肉的诊断主要依赖于上消化道钡餐造影及内镜检查, 超声内镜检查有助于

■创新盘点

本文介绍1例内镜下表现特殊的增生性息肉, 详细描述了其诊治经过, 同时结合文献复习, 概括了胃增生性息肉的临床表现、内镜特征及治疗方法.

■同行评价

本文报告了1例发生于溃疡基底的增生性息肉,临床上较为罕见。本文条理分明,研究方法科学,结论明确,有一定的临床实用价值。

明确病灶来源、大小,其具体性质需经过病理检查才能确定。内镜下息肉呈圆形或椭圆形,表面一般光滑或呈桑葚样,少数呈分叶状,约半数直径在0.5-1.0 cm之间,少数直径>2 cm,有蒂或无蒂。若内镜下息肉呈结节状,或表面有糜烂坏死、颗粒状,则应考虑恶变可能。超声内镜下胃息肉表现为胃壁自黏膜层向胃腔内突起的中、低回声病灶,周围胃壁层次清晰完整^[3]。行病灶处活检时,由于取材有限,有可能对恶性息肉漏诊。因此,多数息肉均应行息肉切除术并将息肉送病检。通常经内镜下切除是胃息肉的首选治疗方法,主要有高频电凝切除法、激光及微波切除法及氩离子凝固法等,术后常规抑酸药物治疗。

本例患者以上消化道出血、溃疡形成为首发表现,经内科药物治疗无效,且从内镜表现上来看,由单纯的溃疡发展到溃疡基底隆起病变形成,再到隆起病变顶端发生浅溃疡,病灶有逐渐增大趋势,极易考虑为恶性病变可能。从传统意义上讲,息肉是起源于胃黏膜的病变,增生性息肉常发生于胃黏膜慢性炎症的基础上,与*H. pylori*感染有关^[4,5],较少发生恶变。对此病例,临

床医师基于对患者病史总结,考虑为恶性病变不乏依据,但其最终确定诊断为增生性息肉并溃疡。医师在该病例初期的诊疗过程中未考虑到增生性息肉,这与其临床经验上通常对增生性息肉典型表现的认识亦分不开。

本例患者增生性息肉发生于溃疡的基础上,且息肉表面不平,有溃疡形成,药物治疗效果差,这种情况在临床上较为少见。若临床上遇到发生于溃疡基底的隆起性病变,经多次活检病理均不能诊断为恶性病变者,可考虑排除息肉诊断。临床医师应提高对这种特殊病例的认识,避免诊断思路过于单一。

3 参考文献

- 1 Morais DJ, Yamanaka A, Zeitune JM, Andreollo NA. Gastric polyps: a retrospective analysis of 26,000 digestive endoscopies. *Arq Gastroenterol* 2007; 44: 14-17 [PMID: 17639176]
- 2 李元民, 李菁, 刘玉兰. 胃息肉发病机制相关因素研究. *胃肠病学和肝病学杂志* 2007; 16: 522-524
- 3 徐松定, 谢亚萍, 徐良志, 胡爱珍. 胃息肉的超声诊断. *临床超声医学杂志* 2001; 3: 42-43
- 4 苏艳, 黄晓东. 胃息肉的类型与幽门螺杆菌感染相关性研究. *临床消化病杂志* 2006; 18: 301-302
- 5 郑发寿, 樊晓明, 刘红燕, 马元华, 王瑞娟. 胃增生性息肉危险因素分析. *中国内镜杂志* 2004; 10: 25-26

编辑 田滢 电编 闫晋利



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。

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

2.7 标点符号 遵照国家标准GB/T 15834-1995标点符号用法的要求, 本刊论文中的句号都采用黑圆点; 数字间的起止号采用“-”字线, 并列的汉语词间用顿号分开, 而并列的外文词、阿拉伯数字、外文缩略词及汉语拼音字母拼写词间改用逗号分开, 参考文献中作者间一律用逗号分开; 表示终了的标点符号, 如句号、逗号、顿号、分号、括号及书名号的后一半, 通常不用

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

3 稿件格式

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

3.2 作者 论文作者的署名, 按照国际医学杂志编辑委员会(ICMJE, International Committee of Medical Journal Editors)作者资格标准执行. 作者标准为: (1)对研究的理念和设计、数据的获得、分析和解读做出重大贡献; (2)起草文章, 并对文章的重要的知识内容进行批评性修改; (3)接受对准备发表文章的最后一稿. 作者应符合条件1, 2, 3, 对研究工作有贡献的其他人可放入志谢中. 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/lcyj.asp>

4.7 病例报告写作格式实例

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

5 投稿方式

接受在线投稿, 不接受其他方式的投稿, 如E-mail、打印稿。在线投稿网址: <http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx>。无法在线提交的通过submission@wjgnet.com, 电话: 010-8538-1892, 传真: 010-8538-1893寻求帮助。投

稿须知下载网址<http://www.wjgnet.com/1009-3079/tgxz.pdf>。审稿过程平均时间需要14-28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!

陈国忠 主任医师
广西医科大学消化内科

陈洪 副教授
东南大学附属中大医院消化科

陈卫昌 教授
苏州大学附属第一医院消化内科

程树群 副教授
上海东方肝胆外科医院肝胆外科

党双锁 教授
西安交通大学医学院第二附属医院感染科

樊红 教授
东南大学基础医学院遗传与发育生物学系

樊晓明 教授
复旦大学附属金山医院消化科

冯志杰 主任医师
河北医科大学第二医院消化内科

傅思源 副教授
东方肝胆外科医院肝外三科

高国全 教授
中山大学中山医学院生化系

郭长江 研究员
军事医学科学院卫生学环境医学研究所

何敏 教授
广西医科大学医学科学实验中心

何向辉 教授
天津医科大学总医院普通外科

江建新 副主任医师
贵阳医学院附属医院肝胆胰脾外科

李淑德 教授
中国人民解放军第二军医大学长海医院 消化内科

刘炳亚 研究员
上海交通大学医学院附属瑞金医院上海消化外科研究所

刘长征 副教授
中国医学科学院基础医学研究所

刘丽江 教授
江汉大学医学院

刘连新 教授
哈尔滨医科大学第一临床医学院

吕凌 副教授
南京医科大学第一附属医院

门秀丽 教授
河北联合大学(原华北煤炭医学院)病理生理学教研室

彭亮 副主任医师
中山大学附属第三医院感染病学

倪才方 教授
苏州大学附属第一医院介入科

彭宗根 副研究员
中国医学科学院北京协和医学院医药生物技术研究所

邱伟华 主任医师
上海交通大学医学院附属瑞金医院普外科

任粉玉 教授
吉林省延边大学附属医院消化内科

王德盛 副主任医师
中国人民解放军第四军医大学西京医院肝胆外科

吴君 主任医师
贵阳医学院附属医院感染科

夏敏 教授
中山大学营养学

周国雄 主任医师
南通大学附属医院消化内科

《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：





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>

