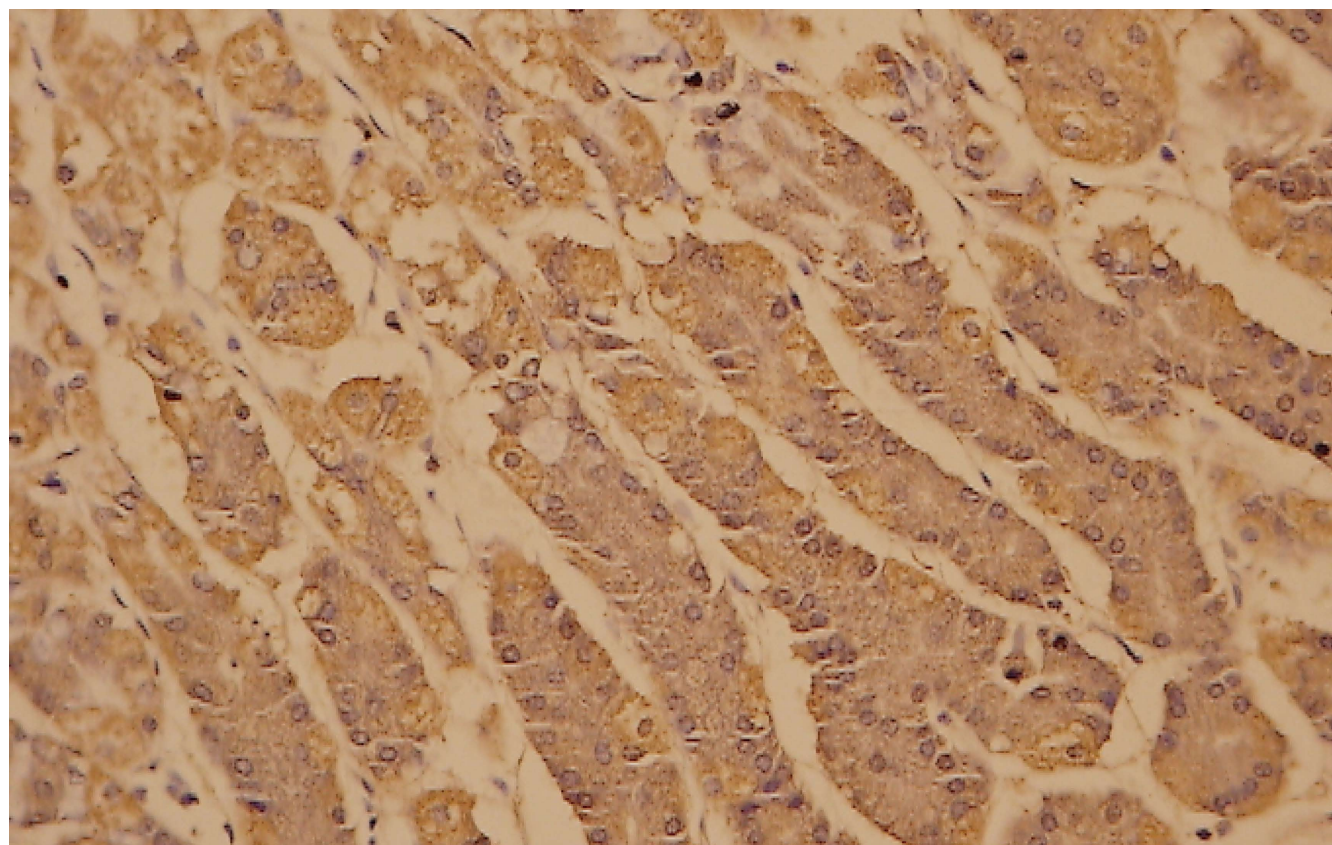


世界华人消化杂志®

WORLD CHINESE JOURNAL OF DIGESTOLOGY

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2013年6月28日 第21卷 第18期 (Volume 21 Number 18)



18/2013

ISSN 1009-3079



9 771009 307056

《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
王小恩教授
王苑本教授
杨春波教授
杨思凤教授
姚希贤教授
张万岱教授
周学文教授

名誉主编

潘伯荣教授

主编

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

张志坚教授

郑培永教授

郑鹏远教授

郑素军副主任医师

郑勇教授

周国雄主任医师

周宇教授

邹晓平主任医师

诸琦教授

于珮主任医师

消化外科学

白雪副主任医师

白雪巍副主任医师

白玉作教授

蔡开琳副教授

蔡三军主任医师

曹杰主任医师

陈炳官教授

陈光教授

陈海龙教授

陈积圣教授

陈进宏副主任医师

陈凜教授

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

麻勇副研究员

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

石毓君副研究员

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

世界华人消化杂志®

编辑委员会

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

消化感染病学

白浪副教授
陈国凤主任医师
陈红松研究员
陈建杰教授
陈志辉副主任医师

丁惠国教授
范建高教授
范小玲主任医师
范学工教授
方今女教授
高润平教授
高泽立副教授
龚国忠教授
管世鹤副教授
郭永红副主任医师
胡国信主任医师
靳雪源主任医师
林潮双副教授
刘正稳教授
彭亮副主任医师
钱林学主任医师
孙殿兴主任医师
谭德明教授
汤华研究员
王建明副教授
王凯教授
王怡主任医师
吴君主任医师
宣世英教授
杨江华副教授
姚鹏副教授
张明辉副主任医师
张占卿主任医师
赵桂鸣主任医师
赵秀英副教授
周陶友副教授
周霞秋教授
朱传武教授
庄林主任医师

消化中医药学

陈治水主任医师
杜群副研究员
扈晓宇主任医师
黄恒青主任医师
李军祥教授
李康副教授
李晓波教授
李勇副教授
李振华教授
刘成海研究员
刘绍能主任医师
鲁玉辉副教授
南极星教授
牛英才研究员
谭周进教授
王富春教授
王来友副教授
王笑民主任医师

邢建峰副教授
徐列明教授
许玲教授
徐庆教授
袁红霞研究员
张声生教授

消化肿瘤学

曹秀峰教授
曹志成院士
代智副研究员
侯风刚副教授
江建新副主任医师
蒋敬庭教授
李苏宜教授
李瑗教授
刘宝瑞教授
刘炳亚研究员
刘平教授
刘云鹏教授
卢宁副主任医师
卢晓梅教授
朴龙镇副教授
沈克平主任医师
王阁教授
王锐副主任医师
吴建兵教授
向德兵副教授
肖文华主任医师
肖秀英副主任医师
谢丹教授
张凤春教授

消化影像学

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

消化内镜及介入治疗学

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

吴沛宏教授
余日胜主任医师
袁友红副教授
张火俊副教授

消化中西医结合学

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

消化基础研究

曹洁副教授
曹鹏副研究员
陈敬贤教授
陈志龙教授
崔莲花副教授
段义农教授
樊红教授
高国全教授
高英堂研究员
管冬元副教授
郭长江研究员
郭俊明教授
何红伟副研究员
何敏教授
黄昆教授
黄文林教授
黄园教授
洪艳教授
李刚教授
李君文研究员
李孟森教授
李文贵副教授
李焱副研究员
李增山副教授
刘长征副教授
刘克辛教授
刘森副教授
刘钧宇副研究员
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6月28日 第21卷 第18期 (总第422期)

基础研究	1685 miR-130b在食管鳞癌中的表达及对食管鳞癌细胞增殖和迁移的影响 郁婷婷, 李硕, 傅敏根, 曹日昇, 朱宏, 施瑞华 1693 miR495、miR551a靶向干扰PRL-3表达抑制胃癌腹膜转移 许牧, 曹毅, 蒋蒙蒙, 揭志刚, 李正荣
临床研究	1701 抑癌基因 <i>WWOX</i> 与 <i>p53</i> 在胃癌组织中的表达及相互关系 李小华, 何利平, 罗忠金
文献综述	1708 中医药防治非酒精性脂肪肝病的研究进展 隋晓丹, 邓厚波, 刘铁军 1714 维生素D与慢性肝病 朱鸣, 徐列明 1720 中药抗结直肠癌作用的研究进展 周喜汉, 黄赞松, 向发良 1726 直肠癌MRI功能和分子成像的研究进展 邢晓宏, 程英升
研究快报	1733 正加速度暴露下急性胃黏膜损伤胃组织中MDA、SOD水平的变化 邵颖铤, 李静, 陈英, 杨春敏, 范勤, 唐合兰, 贾敏, 王建昌, 辛益妹 1740 SLP-2 siRNA对裸鼠胃癌移植瘤细胞增殖及凋亡的影响 张剑, 吴敏, 王丽娟, 张红巧, 师广勇, 巴楠, 张自森, 闫琳, 郑晓珂 1745 钙池操纵的Ca ²⁺ 通道对人肝癌细胞增殖的影响 陈金, 于宏伟, 张宗明
临床经验	1750 盐酸右美托咪定辅助七氟醚在食管镜检查中的应用30例 周婉舒, 刘德功 1755 共聚聚焦激光内镜在胃溃疡性病变诊断中的临床应用价值 雷天霞, 孙思予, 葛楠, 王晟, 吕庆杰 1760 胃癌患者 <i>TYMS</i> 、 <i>ERCC1</i> 基因型在外周血和肿瘤组织中的多态性 王珊珊, 沈燕, 李慧莲, 卫肖 1766 HBeAg阳性和阴性慢性乙型肝炎患者肝组织病理结果分析158例 马俊骥, 冯丽英, 冯志杰, 姜慧卿, 孙泽明, 赵丽梅 1772 ERCP前后肝功能指标的临床意义 宋雯, 卜平, 陈超伍, 刘军, 邓登豪, 陈娟 1776 CT与B超在急性阑尾炎诊断和鉴别诊断中的应用价值 申宏, 袁菊, 洪凡, 谢翔, 卢晓明 1780 蒲地蓝消炎口服液联合三联药物根除幽门螺杆菌63例 刘华一, 张滨, 姜立根
病例报告	1785 以“幽门梗阻、肠梗阻、腹水”为表现的嗜酸粒细胞性胃肠炎1例 王宁宁, 李异玲, 孙明军 1789 蜂窝织性阑尾炎并阑尾双腔畸形1例 周庆华, 邱其武

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	1692 《世界华人消化杂志》修回稿须知 1700 《世界华人消化杂志》出版流程 1713 《世界华人消化杂志》参考文献要求 1719 《世界华人消化杂志》被评为中国精品科技期刊 1725 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 1732 《世界华人消化杂志》栏目设置 1739 《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标 1744 《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 1754 《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费 1759 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 1765 《世界华人消化杂志》外文字符标准 1788 《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)
封面故事	李小华, 何利平, 罗忠金. 抑癌基因 <i>WWOX</i> 与 <i>p53</i> 在胃癌组织中的表达及相互关系. 世界华人消化杂志 2013; 21(18): 1701-1707 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/1701.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i18.1701
本期责任人	编务 车新鑫; 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 2013-06-28

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(核心期刊)》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

June 2013 Contents in Brief Volume 21 Number 18

BASIC RESEARCH	<p>1685 Expression of miR-130b in esophageal squamous cell carcinoma and effect of miR-130b transfection on cell proliferation and migration in an esophageal squamous cell carcinoma cell line <i>Yu TT, Li S, Fu MG, Cao RS, Zhu H, Shi RH</i></p> <p>1693 MiR495- and miR551a-mediated down-regulation of PRL-3 expression inhibits peritoneal metastasis in a mouse model of gastric cancer <i>Xu M, Cao Y, Jiang MM, Jie ZG, Li ZR</i></p>
CLINICAL RESEARCH	<p>1701 Expression of <i>WWOX</i> and <i>p53</i> in gastric cancer <i>Li XH, He LP, Luo ZJ</i></p>
REVIEW	<p>1708 Prevention and treatment of nonalcoholic fatty liver disease by traditional Chinese medicine <i>Sui XD, Deng HB, Liu TJ</i></p> <p>1714 Relationship between vitamin D and chronic liver diseases <i>Zhu M, Xu LM</i></p> <p>1720 Anti-colorectal cancer effects of traditional Chinese herbal medicine: Research progress <i>Zhou XH, Huang ZS, Xiang FL</i></p> <p>1726 Magnetic resonance functional and molecular imaging for diagnosis of rectal cancer: Recent research advances <i>Xing XH, Cheng YS</i></p>
RAPID COMMUNICATION	<p>1733 Levels of MDA and SOD in acute gastric mucosal injury in rats exposed to positive acceleration <i>Shao YT, Li J, Chen Y, Yang CM, Fan Q, Tang HL, Jia M, Wang JC, Xin YM</i></p> <p>1740 Effect of siRNA-mediated SLP-2 silencing on tumor cell proliferation and apoptosis in nude mice bearing gastric tumor xenografts <i>Zhang J, Wu M, Wang LJ, Zhang HQ, Shi GY, Ba N, Zhang ZS, Yan L, Zheng XK</i></p> <p>1745 Effect of store-operated Ca^{2+} channels on proliferative activity of hepatoma cells <i>Chen J, Yu HW, Zhang ZM</i></p>
CLINICAL PRACTICE	<p>1750 Use of dexmedetomidine in patients undergoing esophagoscopy <i>Zhou WS, Liu DG</i></p> <p>1755 Diagnostic value of confocal laser endoscopy in ulcerative diseases of the stomach <i>Lei TX, Sun SY, Ge N, Wang S, Lv QJ</i></p> <p>1760 Comparison of <i>TYMS</i> and <i>ERCC1</i> genotypes between peripheral venous blood and tumor tissues of patients with gastric cancer <i>Wang SS, Shen Y, Li HL, Wei X</i></p> <p>1766 Pathological characteristics of chronic hepatitis B in HBeAg-positive and HBeAg-negative patients: An analysis of 158 cases <i>Ma JJ, Feng LY, Feng ZJ, Jiang HQ, Sun ZM, Zhao LM</i></p> <p>1772 Clinical significance of liver function indexes in patients before and after ERCP <i>Song W, Bo P, Chen CW, Liu J, Deng DH, Chen J</i></p> <p>1776 Diagnostic value of CT versus BUS in detection of acute appendicitis <i>Shen H, Yuan J, Hong F, Xie X, Lu XM</i></p> <p>1780 Clinical efficacy of Pudilan Oral Solution combined with triple therapy in eradicating <i>Helicobacter pylori</i> <i>Liu HY, Zhang B, Jiang LG</i></p>
CASE REPORT	<p>1785 Eosinophilic gastroenteritis manifesting as pyloric obstruction, intestinal obstruction and ascites: A case report <i>Wang NN, Li YL, Sun MJ</i></p> <p>1789 Phlegmonous appendicitis with appendiceal cavity malformation: A case report <i>Zhou QH, Qiu QW</i></p>

APPENDIX	I – V Instructions to authors of <i>World Chinese Journal of Digestology</i> I Meeting events calendar in 2013
ACKNOWLEDGMENT	I Acknowledgments to reviewers of <i>World Chinese Journal of Digestology</i>
COVER	<i>Li XH, He LP, Luo ZJ.</i> The expression and correlation of anti-oncogene <i>WWOX, p53</i> in gastric cancer. <i>Shijie Huaren Xiaohua Zazhi</i> 2013; 21(18): 1701-1707 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/1701.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i18.1701
RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE	Assistant Editor: <i>Xin-Xin Che</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 June 28, 2013

NAME OF JOURNAL

World Chinese Journal of Digestology

ISSN

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

EDITOR-IN-CHIEF

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

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

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

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

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

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

Da-Lie Ma, Professor, Department of Pathology,

Changhai Hospital, the Second Military Medical University of Chinese PLA, Shanghai 200433, China

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

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

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

EDITORIAL OFFICE

Ying Tian, Director

World Chinese Journal of Digestology

Room 903, Building D, Ocean International Center, No. 62 Dongsihuan Zhonglu, Chaoyang District, Beijing 100025, China

Telephone: +86-10-59080035

Fax: +86-10-85381893

E-mail: wcjd@wjgnet.com

<http://www.wjgnet.com>

PUBLISHER

Baishideng Publishing Group Co., Limited

Flat C, 23/F., Lucky Plaza,

315-321 Lockhart Road, Wan Chai,

Hong Kong, China

Fax: +852-3177-9906

Telephone: +852-6555-7188

E-mail: bpg@baishideng.com

<http://www.wjgnet.com>

PRODUCTION CENTER

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

Telephone: +86-10-85381892

Fax: +86-10-85381893

PRINT SUBSCRIPTION

RMB 68 Yuan for each issue

RMB 2448 Yuan for one year

COPYRIGHT

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

SPECIAL STATEMENT

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

INSTRUCTIONS TO AUTHORS

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

miR-130b在食管鳞癌中的表达及对食管鳞癌细胞增殖和迁移的影响

郁婷婷, 李硕, 傅敏根, 曹日昇, 朱宏, 施瑞华

郁婷婷, 李硕, 傅敏根, 曹日昇, 朱宏, 施瑞华, 南京医科大学第一附属医院消化内科 江苏省南京市 210029
郁婷婷, 在读硕士, 主要从事消化系统疾病的研究。
江苏省人民医院食管疾病创新团队基金资助项目, No. CX11
作者贡献分布: 此课题由施瑞华与郁婷婷设计; 研究过程主要由郁婷婷操作完成; 李硕与傅敏根参与操作; 曹日昇与朱宏参与实验指导; 本论文数据分析及写作由郁婷婷完成。
通讯作者: 施瑞华, 教授, 主任医师, 210029, 江苏省南京市广州路300号, 江苏省南京医科大学第一附属医院消化内科。
ruihuashi@126.com
收稿日期: 2013-03-21 修回日期: 2013-05-12
接受日期: 2013-05-19 在线出版日期: 2013-06-28

Expression of miR-130b in esophageal squamous cell carcinoma and effect of miR-130b transfection on cell proliferation and migration in an esophageal squamous cell carcinoma cell line

Ting-Ting Yu, Shuo Li, Min-Gen Fu, Ri-Sheng Cao, Hong Zhu, Rui-Hua Shi

Ting-Ting Yu, Shuo Li, Min-Gen Fu, Ri-Sheng Cao, Hong Zhu, Rui-Hua Shi, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210029, Jiangsu Province, China

Supported by: the Esophageal Disease Innovation Research Team Fund of Jiangsu Provincial People's Hospital, No. CX11

Correspondence to: Rui-Hua Shi, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, 300 Guangzhou Road, Nanjing 210029, Jiangsu Province, China. ruihuashi@126.com

Received: 2013-03-21 Revised: 2013-05-12

Accepted: 2013-05-19 Published online: 2013-06-28

Abstract

AIM: To detect the expression of microRNA 130b (miR-130b) in esophageal squamous cell carcinoma (ESCC) and explore its effects on the proliferation and migration of ESCC cells *in vitro*.

METHODS: MicroRNA (miRNA) microarray was used to select dysregulated miRNAs in ESCC. The expression of miR-130b in ESCC tissue specimens and matched tumor-adjacent tissue specimens was detected by real-time PCR.

After the ESCC cell line Eca109 was transfected with miR-130b mimic (miR-130bm) or miR-130b inhibitor (miR-130bi), cell proliferation and migration were determined by cell counting kit-8 (CCK-8) assay and transwell migration assay. The target genes of miR-130b were predicted by bioinformatics and verified by dual luciferase reporter gene assay. The mRNA and protein expression of target genes were detected by real-time PCR and Western blot.

RESULTS: The expression of miR-130b was higher in ESCC than in matched tumor-adjacent tissue ($P < 0.01$). The expression of miR-130b was effectively enhanced in Eca109 cells transfected with miR-130bm and down-regulated in those transfected with miR-130bi. Transfection with miR-130bm promoted the proliferation and migration of Eca109 cells, and the number of migrating cells was significantly more in miR-130bm-transfected cells than in controls (112.9 ± 2.4 vs 54.3 ± 1.8 , $P < 0.01$). In contrast, transfection with miR-130bi suppressed cell proliferation and migration, and the average number of migrating cells was significantly less in miR-130bi-transfected cells than in controls (33.9 ± 2.3 vs 56.2 ± 1.9 , $P < 0.01$). MiR-130b could interact with 3'-untranslated region of PTEN and down-regulate its expression. MiR-130b could negatively regulate the expression of PTEN protein and promote Akt phosphorylation, but had no effect on the expression of PTEN mRNA.

CONCLUSION: MiR-130b is overexpressed in ESCC. Overexpression of miR-130b promotes the proliferation and migration of Eca109 cells, and inhibition of miR-130b expression suppresses cellular proliferation and migration. MiR-130b can regulate the expression of PTEN at the translational level and promote Akt phosphorylation. MiR-130b may be a potential target for the therapy of ESCC.

© 2013 Baishideng. All rights reserved.

■背景资料

食管鳞癌(esophageal squamous cell carcinoma, ESCC)发病率高, 5年生存率低, 加强其发病机制的研究有助于指导诊断和治疗. miRNAs参与调控细胞各项生物学功能, 在多种肿瘤的发生发展中具有重要的意义.

■同行评议者

唐世刚, 教授, 湖南省人民医院

■ 研发前沿

微小RNA-130b (miR-130b)是新近发现的一种miRNA,已有相关研究报道在子宫内膜癌、肝癌、胃癌等恶性肿瘤中表达上调,目前尚未有miR-130b在ESCC中的表达及功能的相关研究报道。

Key Words: Esophageal squamous cell carcinoma; MiR-130b; Proliferation; Migration

Yu TT, Li S, Fu MG, Cao RS, Zhu H, Shi RH. Expression of miR-130b in esophageal squamous cell carcinoma and effect of miR-130b transfection on cell proliferation and migration in an esophageal squamous cell carcinoma cell line. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2013; 21(18): 1685-1692 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/1685.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v21.i18.1685>

摘要

目的: 检测微小RNA-130b(miR-130b)在食管鳞癌(esophageal squamous cell carcinoma, ESCC)组织中的表达并探讨其对ESCC细胞增殖、迁移的影响。

方法: microRNA(miRNA)芯片筛选ESCC组织中异常表达的miRNAs, TaqMan MGB探针法定量PCR检测19例ESCC组织及配对癌旁组织标本中miR-130b的表达;通过脂质体转染模拟物miR-130b mimics(miR-130bm)促进ESCC细胞Eca109中miR-130b的表达,转染抑制物miR-130b inhibitor(miR-130bi)抑制Eca109细胞中miR-130b的表达;进一步采用CCK-8法和Transwell迁移实验检测ESCC细胞增殖、迁移的变化;生物学信息预测miR-130b的靶基因,双荧光素酶报告基因验证其靶向作用;采用SYBR Green定量PCR和Western blot检测靶基因mRNA和蛋白表达。

结果: miR-130b在ESCC组织中的表达明显高于癌旁组织($P < 0.01$);转染miR-130bm可有效增加ESCC细胞Eca109中miR-130b的表达,进而促进Eca109细胞的增殖和迁移,平均迁移细胞数明显多于对照(112.9 ± 2.4 vs 54.3 ± 1.8 , $P < 0.01$);转染miR-130bi则降低细胞中miR-130b的表达;进而抑制细胞的增殖和迁移,平均迁移细胞数较对照明显减少(33.9 ± 2.3 vs 56.2 ± 1.9 , $P < 0.01$)。miR-130b可作用于PTEN 3'非翻译区抑制其表达。miR-130b可负向调控PTEN蛋白表达,并促进Akt磷酸化,但对PTEN mRNA表达无明显影响。

结论: miR-130b在ESCC组织中表达上调,增加其表达促进ESCC细胞Eca109增殖和迁移,降低其表达则抑制Eca109细胞增殖和迁移;miR-130b可在转录后水平负向调控PTEN的表达并促进Akt磷酸化。提示miR-130b有望成为ESCC治疗的新靶点。

© 2013年版权归Baishideng所有。

关键词: 食管鳞癌; miR-130b; 增殖; 迁移

核心提示: 本研究初步证实了miR-130b在食管鳞癌(esophageal squamous cell carcinoma, ESCC)组织中表达上调,具有促进ESCC细胞Eca109增殖和迁移的作用,且可在转录后水平靶向调控PTEN蛋白的表达并促进Akt磷酸化。本实验为ESCC发病机制的研究提供了新靶点,为miR-130b用于ESCC的靶向治疗提供了初步的理论依据。

郁婷婷, 李硕, 傅敏根, 曹日昇, 朱宏, 施瑞华. miR-130b在食管鳞癌中的表达及对食管鳞癌细胞增殖和迁移的影响. *世界华人消化杂志* 2013; 21(18): 1685-1692 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/1685.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v21.i18.1685>

0 引言

食管癌是世界范围内高发的恶性肿瘤,5年生存率为15%-25%,在我国组织学类型以鳞癌为主,加强对食管鳞癌(esophageal squamous cell carcinoma, ESCC)发病机制的研究能更好地指导临床诊断和治疗^[1]。研究发现超过50%的microRNAs(miRNAs)位于肿瘤相关的染色体区域或染色体脆性位点,可调节30%-60%人类基因的表达,参与增殖、迁移等多种细胞生物学功能的调控,在肿瘤的发生发展中具有重要意义^[2,3]。miR-130b是新近发现的一种miRNA,已有相关报道其在子宫内膜癌、肝癌、胃癌等恶性肿瘤中表达上调^[4-6]。目前尚未关于miR-130b在ESCC中的表达及功能的研究报道。本实验旨在检测ESCC组织中异常表达的miRNAs,进一步研究miR-130b对ESCC细胞株Eca109生物学功能的影响及对相关基因的调节作用,以期为ESCC的靶向治疗提供新的理论基础。

1 材料和方法

1.1 材料 收集22例ESCC组织及22例配对癌旁组织(南京医科大学第一附属医院胸外科手术标本,2011-09/2012-05),患者均为I-III期原发性ESCC患者,且术前未接受放、化疗,所有组织标本均经病理学检查确认。ESCC细胞株Eca109购自中国科学院细胞库, RPMI 1640培养基、胎牛血清(南京凯基), TaqMan反转录试剂盒、TaqMan定量PCR试剂盒、SYBR Green定量PCR试剂盒、hsa-miR-130b、U6探针(Applied Biosystems),转染物(上海吉玛,表1), CCK-8试剂盒(碧云天), Transwell小室(Millipore), PTEN、Akt、pAkt抗体(cell signalling technology), GAPDH抗体(bioworld), 二抗(Santa Cruz), TRIzol、

表 1 各转染物及PCR引物列表

名称	引物序列
模拟物对照	5'-UUCUCCGAACGUGUCACGUTT-3'
模拟物miR-130bm	5'-CAGUGCAAUGAUGAAAGGGCAU-3'
抑制物对照	5'-CAGUACUUUUUGUGUAGUACAA-3'
抑制物miR-130bi	5'-AUGCCUUUCAUCAUUGCACUG-3'
GAPDH	
上游引物	5'-AGCCTCAAGATCATCAGCAATG-3'
下游引物	5'-TGTGGTCATGAGTCTTCCACG-3'
PTEN	
上游引物	5'-TTTGAAGACCATAACCCACCAC-3'
下游引物	5'-ATTACACCAGTTCGTCCCTTTC-3'

PTEN、GAPDH引物、报告基因质粒(Invitrogen, 表1), 双荧光素酶报告基因检测试剂盒E1910(Promega), 其他试剂(Sigma).

1.2 方法

1.2.1 miRNA芯片检测: 用Agilent人miRNA检测芯片(产品编号: G4870A)同时对3例ESCC组织及其配对癌旁组织进行检测, 筛选出ESCC组织中异常表达的miRNAs, 此项工作由北京博奥公司代理完成.

1.2.2 细胞转染: ESCC细胞株Eca109用含10%胎牛血清的RPMI 1640培养液在37 °C、5%CO₂恒温培养箱中培养. 取对数生长期的Eca109细胞接种于6孔板中, 用脂质体LipofectaminTM2000试剂按照说明书分别进行转染: (1)NC组: 模拟物对照; (2)miR-130bm组: 模拟物miR-130b mimics; (3)NCi组: 抑制物对照; (4)miR-130bi组: 抑制物miR-130b inhibitor. 前2组终浓度为100 nmol/L, 后2组为200 nmol/L. 转染后在培养箱中继续孵育5 h, 换成含10%胎牛血清的RPMI 1640培养液继续培养48 h, 收集各组细胞进行相关试验.

1.2.3 实时荧光定量PCR检测: 采用TaqMan MGB探针法定量PCR检测19例ESCC组织及配对癌旁组织和各转染组细胞中miR-130b的表达; 用SYBR Green定量PCR检测各转染组细胞中PTEN mRNA的表达. TRIzol法提取总RNA, 采用TaqMan反转录试剂盒合成cDNA, 反转录反应条件为: 16 °C, 30 min; 42 °C, 30 min; 85 °C, 5 min; 4 °C, ∞. 以合成的cDNA作为模板, U6(TaqMan)、GAPDH(SYBR Green)作为内参, 进一步进行PCR反应, 扩增条件如下: 50 °C, 2 min, 95 °C, 10 min, 1个循环; 95 °C, 15 s, 60 °C, 60 s, 40个循环. 结果以2^{-ΔΔCt}值表示.

1.2.4 CCK-8法检测细胞增殖能力: 将各转染组细胞按3000个/孔接种于96孔细胞培养板中, 每孔100 μL培养液, 分别于培养24、48、72、96 h按10 μL/孔加入CCK-8检测试剂, 在培养箱中继续孵育2 h, 450 nm测定吸光度(A)值, 绘制增殖曲线.

1.2.5 Transwell细胞迁移实验: 用不含血清的培养基饥饿细胞12 h同步化, 各转染组分别取200 μL细胞悬液(含1×10⁵个细胞)加入底膜微孔直径为0.8 μm的Transwell小室底部, 在下室(24孔板底部)加入600 μL含10%胎牛血清的RPMI 1640培养液, 常规培养24 h后, 75%乙醇固定、结晶紫染色, 显微镜观察拍照, 随机取5个视野, 计算平均迁移细胞数.

1.2.6 靶基因预测: 用6.2版本TargetScan(<http://www.targetscan.org/>)和miRDB(<http://mirdb.org/miRDB/>)两个常用的miRNA靶基因预测数据库搜索miR-130b的靶基因, 并整合分析生物学信息.

1.2.7 Western blot实验: 提取各组细胞总蛋白, 10%SDS-PAGE凝胶电泳, 恒压100 V电泳, 恒流300 mA转膜, 室温封闭, 一抗PTEN(1:1000)、Akt(1:1000)、pAkt(1:1000), 4 °C孵育过夜, 二抗(1:5000)室温孵育, 曝光、显影.

1.2.8 双荧光素酶报告基因实验: 合成携带PTEN-3'非翻译区(3'UTR)目的片段的质粒pGL3-control-PTEN-3'UTR. 按1.0×10⁴个/孔将Eca109细胞接种于24孔板, 每孔100 μL液体, 生长融合至80%左右, pGL3-control-PTEN-3'UTR质粒和内参pRL-TK质粒(按质量比1000:1), miR-130bm及NC分别共转染细胞, 每组设3个平行孔, 转染24 h后收集细胞, 用双荧光素酶报告基因检测试剂盒检测, 计算各组相对荧光素酶活性.

■ 相关报道

Li等研究发现miR-130b在子宫内膜不典型增生组织中表达上调, 在子宫内膜癌组织中上调更明显; 体内外实验证实miR-130b可靶向作用于人类*DICER1*基因(*DICER1*)促进子宫内膜癌的侵袭.

■ 创新盘点

本研究采用miRNA芯片分析技术筛选出ESCC组织中异常表达的miRNAs, 选取miR-130b进一步研究, 通过上调和下调ESCC细胞中miR-130b的表达探讨其对细胞增殖和侵袭的影响及可能的作用机制。

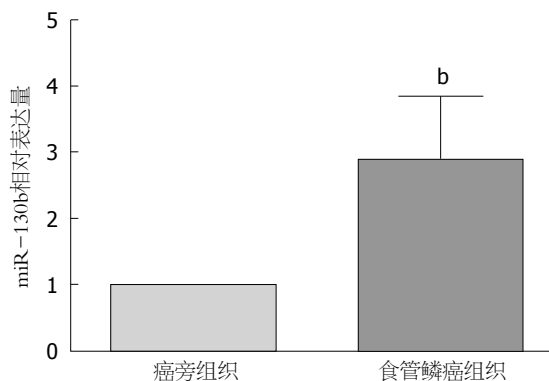


图1 实时荧光定量PCR检测miR-130b在食管鳞癌及配对照癌旁组织中的表达。^b $P < 0.01$ vs 癌旁组织。

统计学处理 实验数据使用SPSS17.0进行统计分析, 数据以mean ± SD表示, 采用配对 t 检验比较ESCC组织和癌旁组织中miR-130b表达的差异, 两组指标间比较采用LSD- t 检验; $P < 0.05$ 为有显著性差异。

2 结果

2.1 miR-130b在ESCC组织中的表达及其在细胞中转染miR-130bm和miR-130bi后的表达变化 miRNA芯片分析结果以 t 检验显示有显著统计学差异($P < 0.05$), 表达量变化 > 2.0 作为筛选条件, 与癌旁组织相比, 共有51个miRNAs在ESCC组织中表达上调, 其中miR-130b上调5.18倍。定量PCR进一步证实miR-130b在ESCC组织中表达上调, 其相对表达量为 2.87 ± 0.97 ($P < 0.01$, 图1)。miR-130bm组细胞中miR-130b表达量较NC组明显升高; 130bi组较NCi组则明显下降($P < 0.01$)。

2.2 miR-130b对ESCC细胞Eca109增殖的影响 CCK-8检测结果示NC组和miR-130bm组、NCi组和miR-130bi组A值分别在24 h处达同步化, 无统计学差异(表2)。在48、72、96 h各时间点, 转染miR-130b mimics均可促进Eca109细胞的增殖, 而转染miR-130b inhibitor则抑制Eca109细胞的增殖($P < 0.05$, 表2, 图2)。

2.3 miR-130b对ESCC细胞Eca109迁移的影响 Transwell检测结果示各转染组细胞在24 h后均能穿过滤过膜(图3); miR-130bm组平均迁移细胞数明显多于对照NC组(112.9 ± 2.4 vs 54.3 ± 1.8); miR-130bi组平均迁移细胞数则少于对照NCi组(33.9 ± 2.3 vs 56.2 ± 1.9); 差异均有统计学意义($P < 0.01$, 图3)。

2.4 miR-130b对PTEN的靶向作用 TargetScan和miRDB预测结果均显示PTEN可能为miR-130b靶基因之一, TargetScan提示miR-130b与

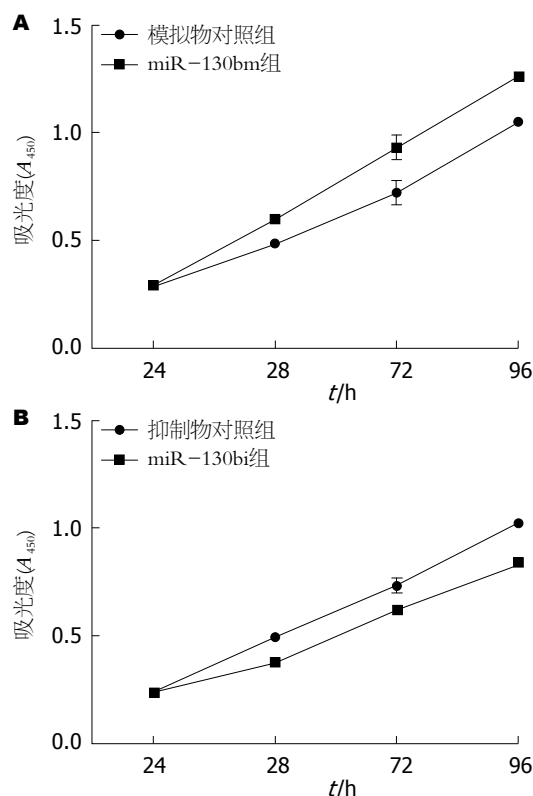


图2 转染miR-130bm及转染miR-130bi对食管鳞癌细胞Eca109增殖的影响。A: 转染miR-130b模拟物及转染其对照组; B: 转染miR-130b抑制物及转染其对照组。

PTEN mRNA 3'UTR碱基不完全互补配对。双荧光素酶报告基因检测结果示miR-130bm组的相对荧光素酶活性较对照NC组下降达50%以上($P < 0.05$, 图4)。

2.5 miR-130b对PTEN蛋白及mRNA表达的影响 Western blot结果示miR-130bm组PTEN蛋白表达明显受抑制, 其相对表达量为 0.63 ± 0.01 ($P < 0.05$), 而miR-130bi组PTEN蛋白表达量增加, 其相对表达量为 1.41 ± 0.08 ($P < 0.05$, 图5); SYBR Green定量PCR结果示miR-130bm组和NC组、miR-130bi组和NCi组分别相比, PTEN mRNA表达均无统计学差异。

2.6 miR-130b对Akt磷酸化的影响 Western blot结果示转染miR-130b mimics促进Akt磷酸化, 其相对表达量为 1.84 ± 0.13 ($P < 0.05$), 转染miR-130b inhibitor则抑制Akt磷酸化, 其相对表达量为 0.74 ± 0.01 ($P < 0.05$, 图5); 而总Akt蛋白表达量变化无统计学差异。

3 讨论

ESCC的发生发展是一个多阶段、多因素相互作用的过程, 可能与原癌基因的激活、抑癌基因的失活、肿瘤转移抑制基因异常等有关^[7,8],

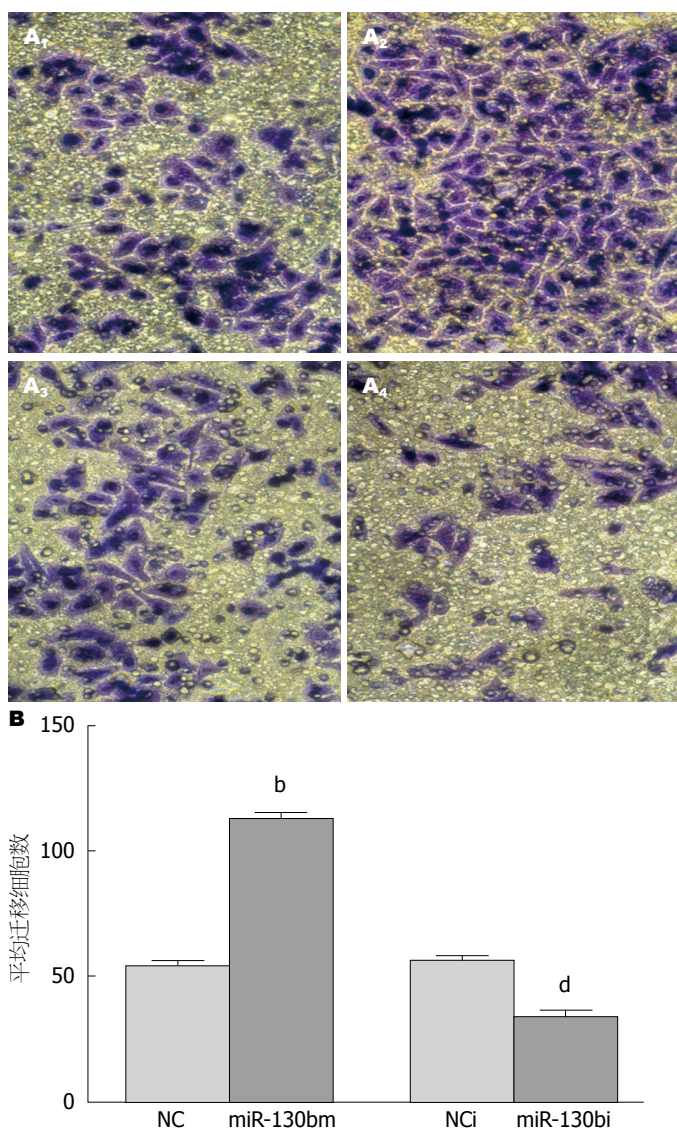


图3 转染miR-130bm及转染miR-130bi对食管鳞癌细胞Eca109迁移的影响. A: Transwell 迁移实验显微镜下照片: A₁: NC; A₂: miR-130bm; A₃: NCI; A₄: miR-130bi; B: 各转染组平均迁移细胞数. ^b*P*<0.01 vs NC, ^d*P*<0.01 vs NCI. NC: 模拟物对照组; miR-130bm: miR-130b模拟物组; NCI: 抑制物对照组; miR-130bi: miR-130b抑制物组.

应用要点
本实验为ESCC发病机制研究提供了新靶点, 为miR-130b用于ESCC的靶向治疗提供了初步的理论依据.

但其发病机制仍未完全阐明. miRNA是1993年首次发现的一类非编码内源性小分子RNA^[9], 研究表明在多种肿瘤中均存在miRNA的表达异常, 通过形成庞大的调控网络, 在肿瘤的发生发展过程中起着至关重要的调节作用^[10,11]. 目前miRNA在ESCC方面的研究开展仍较少^[12]. 本研究首先采用miRNA芯片分析技术筛选出在ESCC组织中表达异常的miRNA, 其中表达显著上调的miR-21、miR-223等在ESCC方面已有相关研究报道^[13,14], 而表达上调5.18倍的miR-130b在ESCC中的表达及功能未有相关报道.

Wu等^[15]报道ESCC组织中33个miRNAs表达上调, 40个表达下调, 与本研究miRNA芯片分析结果存在一定的差异. 由此考虑到miRNA芯片结果可能具有一定的假阳性, 本研究扩大组织样本量, 采用TaqMan实时荧光定量PCR进一步证实miR-130b在ESCC组织中的表达上调. 肿瘤细胞的异常增殖和迁移是肿瘤发生发展过程

中的重要环节, 我们通过转染miR-130b mimics和miR-130b inhibitor研究miR-130b在ESCC细胞Eca109中表达升高和降低对细胞增殖和迁移的影响, 结果显示过表达miR-130b促进Eca109细胞的增殖和迁移, 抑制miR-130b的表达使Eca109细胞的增殖和迁移能力减弱, 提示miR-130b在ESCC中具有促癌倾向. 已有研究报道miR-130b在子宫内膜癌、肝癌、胃癌等肿瘤中表达上调, 可促进肿瘤细胞增殖、迁移侵袭和增加对化疗药物的耐药性^[3-5]; 而在卵巢癌、甲状腺乳头状癌等肿瘤组织中表达下调, 与肿瘤的侵袭性及对化疗药物的敏感性呈负相关^[16,17]. 总之, miR-130b在不同的肿瘤中存在表达差异, 可能与肿瘤的组织特异性有关. 目前普遍认为在肿瘤中表达上调的miRNA通过抑制抑癌基因或调控细胞分化、凋亡的相关基因促进肿瘤生长, 发挥促癌作用, 而低表达的miRNA则抑制促癌基因发挥抑癌作用^[18], 对miR-130b靶基因的

同行评价

本研究总体设计合理,方法可靠,结论可信,有一定的实际指导意义。

表 2 各转染组细胞在不同时间点的吸光度(A)值 (mean ± SD)

分组	24 h	48 h	72 h	96 h
模拟物对照组	0.287 ± 0.003	0.486 ± 0.004	0.723 ± 0.057	1.049 ± 0.064
miR-130b模拟物组	0.293 ± 0.003	0.601 ± 0.008	0.932 ± 0.056	1.263 ± 0.015
抑制物对照组	0.249 ± 0.009	0.499 ± 0.010	0.738 ± 0.033	1.026 ± 0.010
miR-130b抑制物组	0.246 ± 0.005	0.383 ± 0.014	0.627 ± 0.007	0.841 ± 0.023

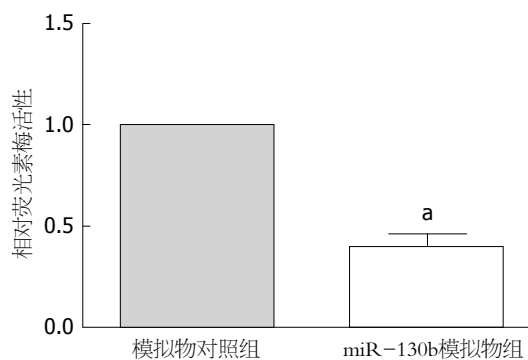


图 4 双荧光素酶报告基因验证miR-130b对PTEN3'非翻译区的靶向作用。* $P < 0.05$ vs 模拟物对照组。

研究有助于进一步明确其在ESCC中的作用机制。根据靶基因预测结果,作为重要抑癌基因之一的人第10号染色体缺失的磷酸酶及张力蛋白同源基因(phosphatase and tensin homologue, PTEN)引起了我们的注意。

PTEN是迄今为止发现的第一个具有双特异性磷酸酶活性的抑癌基因,位于染色体10q23区域,其结构和功能异常存在于人类多种恶性肿瘤中^[19-22]。PTEN作为Akt重要的上游因子,可使磷酸酰肌醇三磷酸(phosphatidyl-inositol 3,4,5 trisphosphate, PIP3)脱磷酸化,减少PIP3在浆膜上的积聚,进而抑制Akt家族蛋白的磷酸化,阻碍下游通路的激活,最终抑制肿瘤细胞增殖、迁移及血管生成等^[23]。Chang等^[24]采用免疫组织化学方法检测PTEN蛋白在64例ESCC组织和64例配对正常食管上皮组织中的表达,结果显示PTEN蛋白在ESCC组织中的表达量显著低于正常食管上皮组织。而后Zhou等^[25]采用腺病毒转染技术,通过体内外试验证实PTEN在ESCC中可抑制细胞增殖,促进凋亡,减缓肿瘤的生长,发挥抑癌基因的作用。研究表明PTEN在多种人类恶性肿瘤中均存在基因突变或缺失,但在ESCC中的发生率较低,仅表现为蛋白表达的普遍降低^[26]。由此推断,PTEN在ESCC中的表达可能存在其他调控机制。Meng等^[27]在肝癌中首次证实miR-21可与PTEN mRNA 3'UTR直接结

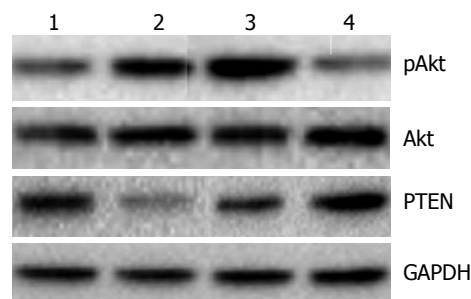


图 5 PTEN、AKT、磷酸化AKT蛋白表达的变化。1: 模拟物对照组; 2: miR-130b模拟物组; 3: 抑制物对照组; 4: miR-130b抑制物组。

合,靶向抑制PTEN促进肝癌细胞的增殖和迁移侵袭。随后相继有研究发现miR-221/222, miR-22可靶向作用于PTEN激活Akt信号通路发挥促癌作用^[28,29]。近期研究发现miR-216a/217可靶向结合PTEN和SMAD7增加肝癌复发率及对化疗药物的耐药性^[30]。这些研究报道提示在某些特定的恶性肿瘤中,miRNA的表达异常参与了PTEN表达的调控。因此,我们选择PTEN作为研究miR-130b在ESCC中作用机制的靶点分子。由于靶基因预测存在很高的假阳性率,本研究采用双荧光素酶报告基因实验证实miR-130b可作用于PTEN mRNA的3'UTR调控其表达。大量研究表明miRNA可与靶基因mRNA 3'UTR序列完全或不完全互补配对结合,进而促进靶基因的mRNA降解或抑制其蛋白表达,在转录或转录后水平调控靶基因的表达^[31]。本实验结果表明miR-130b在转录后水平调控PTEN的表达,并促进Akt磷酸化,这一过程可能是miR-130b促进ESCC细胞增殖、迁移的作用机制之一。

总之,本研究初步证实了miR-130b在ESCC组织中表达上调,具有促进ESCC细胞Eca109增殖和迁移的作用;且可在转录后水平靶向调控PTEN的表达并促进Akt磷酸化。本实验为ESCC发病机制研究提供了新靶点,为miR-130b用于ESCC的靶向治疗提供了初步的理论依据。但miR-130b靶向抑制PTEN,促进Akt磷酸化后具体激活的信号通路,及其在ESCC病变进展过程

中的作用, 有待进一步研究阐明。

4 参考文献

- Pennathur A, Gibson MK, Jobe BA, Luketich JD. Esophageal carcinoma. *Lancet* 2013; 381: 400-412 [PMID: 23374478 DOI: 10.1016/S0140-6736(12)60643-6]
- Song JH, Meltzer SJ. MicroRNAs in pathogenesis, diagnosis, and treatment of gastroesophageal cancers. *Gastroenterology* 2012; 143: 35-47. e2 [PMID: 22580099 DOI: 10.1053/j.gastro.2012.05.003]
- Bhatti I, Lee A, Lund J, Larvin M. Small RNA: a large contributor to carcinogenesis? *J Gastrointest Surg* 2009; 13: 1379-1388 [PMID: 19373515 DOI: 10.1007/s11605-009-0887-6]
- Li BL, Lu C, Lu W, Yang TT, Qu J, Hong X, Wan XP. miR-130b is an EMT-related microRNA that targets DICER1 for aggression in endometrial cancer. *Med Oncol* 2013; 30: 484 [PMID: 23392577 DOI: 10.1007/s12032-013-0484-0]
- Ma S, Tang KH, Chan YP, Lee TK, Kwan PS, Castilho A, Ng I, Man K, Wong N, To KF, Zheng BJ, Lai PB, Lo CM, Chan KW, Guan XY. miR-130b Promotes CD133(+) liver tumor-initiating cell growth and self-renewal via tumor protein 53-induced nuclear protein 1. *Cell Stem Cell* 2010; 7: 694-707 [PMID: 21112564 DOI: 10.1016/j.stem.2010.11.010]
- Lai KW, Koh KX, Loh M, Tada K, Subramaniam MM, Lim XY, Vaithilingam A, Salto-Tellez M, Iacopetta B, Ito Y, Soong R. MicroRNA-130b regulates the tumour suppressor RUNX3 in gastric cancer. *Eur J Cancer* 2010; 46: 1456-1463 [PMID: 20176475 DOI: 10.1016/j.ejca.2010.01.036]
- Radojicic J, Zaravinos A, Spandidos DA. HPV, KRAS mutations, alcohol consumption and tobacco smoking effects on esophageal squamous-cell carcinoma carcinogenesis. *Int J Biol Markers* 2012; 27: 1-12 [PMID: 22020370]
- Hongo M, Nagasaki Y, Shoji T. Epidemiology of esophageal cancer: Orient to Occident. Effects of chronology, geography and ethnicity. *J Gastroenterol Hepatol* 2009; 24: 729-735 [PMID: 19646015 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2009.05824.x]
- Lee RC, Feinbaum RL, Ambros V. The *C. elegans* heterochronic gene *lin-4* encodes small RNAs with antisense complementarity to *lin-14*. *Cell* 1993; 75: 843-854 [PMID: 8252621]
- Esquela-Kerscher A, Slack FJ. Oncomirs - microRNAs with a role in cancer. *Nat Rev Cancer* 2006; 6: 259-269 [PMID: 16557279]
- Bandyopadhyay S, Mitra R, Maulik U, Zhang MQ. Development of the human cancer microRNA network. *Silence* 2010; 1: 6 [PMID: 20226080 DOI: 10.1186/1758-907X-1-6]
- Gu J, Wang Y, Wu X. MicroRNA in the pathogenesis and prognosis of esophageal cancer. *Curr Pharm Des* 2013; 19: 1292-1300 [PMID: 23092349]
- Ma WJ, Lv GD, Tuersun A, Liu Q, Liu H, Zheng ST, Huang CG, Feng JG, Wang X, Lin RY, Sheyhidin I, Lu XM. Role of microRNA-21 and effect on PTEN in Kazakh's esophageal squamous cell carcinoma. *Mol Biol Rep* 2011; 38: 3253-3260 [PMID: 21104017 DOI: 10.1007/s11033-010-0480-9]
- Li S, Li Z, Guo F, Qin X, Liu B, Lei Z, Song Z, Sun L, Zhang HT, You J, Zhou Q. miR-223 regulates migration and invasion by targeting Artemin in human esophageal carcinoma. *J Biomed Sci* 2011; 18: 24 [PMID: 21453483 DOI: 10.1186/1423-0127-18-24]
- Wu BL, Xu LY, Du ZP, Liao LD, Zhang HF, Huang Q, Fang GQ, Li EM. MiRNA profile in esophageal squamous cell carcinoma: downregulation of miR-143 and miR-145. *World J Gastroenterol* 2011; 17: 79-88 [PMID: 21218087 DOI: 10.3748/wjg.v17.i1.79]
- Yang C, Cai J, Wang Q, Tang H, Cao J, Wu L, Wang Z. Epigenetic silencing of miR-130b in ovarian cancer promotes the development of multidrug resistance by targeting colony-stimulating factor 1. *Gynecol Oncol* 2012; 124: 325-334 [PMID: 22005523 DOI: 10.1016/j.ygyno.2011.10.013]
- Yip L, Kelly L, Shuai Y, Armstrong MJ, Nikiforov YE, Carty SE, Nikiforova MN. MicroRNA signature distinguishes the degree of aggressiveness of papillary thyroid carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2011; 18: 2035-2041 [PMID: 21537871 DOI: 10.1245/s10434-011-1733-0]
- Babashah S, Soleimani M. The oncogenic and tumour suppressive roles of microRNAs in cancer and apoptosis. *Eur J Cancer* 2011; 47: 1127-1137 [PMID: 21402473 DOI: 10.1016/j.ejca.2011.02.008]
- Song MS, Salmena L, Pandolfi PP. The functions and regulation of the PTEN tumour suppressor. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2012; 13: 283-296 [PMID: 22473468 DOI: 10.1038/nrm3330]
- Waniczek D, Snietura M, Młynarczyk-Liszka J, Pigłowski W, Kopec A, Lange D, Rudzki M, Arendt J. PTEN expression profiles in colorectal adenocarcinoma and its precancerous lesions. *Pol J Pathol* 2013; 64: 15-20 [PMID: 23625595]
- Panagiotou I, Tsiambas E, Lazaris AC, Kavantzias N, Konstantinou M, Kalkandi P, Ragkos V, Metaxas GE, Roukas DK, Vilaras G, Patsouris E. PTEN expression in non small cell lung carcinoma based on digitized image analysis. *J BUON* 2012; 17: 719-723 [PMID: 23335531]
- Squarize CH, Castilho RM, Abrahao AC, Molinolo A, Lingen MW, Gutkind JS. PTEN Deficiency Contributes to the Development and Progression of Head and Neck Cancer. *Neoplasia* 2013; 15: 461-471 [PMID: 23633918]
- Xu M, Mo YY. The Akt-associated microRNAs. *Cell Mol Life Sci* 2012; 69: 3601-3612 [PMID: 22936352 DOI: 10.1007/s00018-012-1129-8]
- Chang D, Wang TY, Li HC, Wei JC, Song JX. Prognostic significance of PTEN expression in esophageal squamous cell carcinoma from Linzhou City, a high incidence area of northern China. *Dis Esophagus* 2007; 20: 491-496 [PMID: 17958724]
- Zhou YA, Zhang T, Zhao JB, Wang XP, Jiang T, Gu ZP, Wang XN, Li XF. The adenovirus-mediated transfer of PTEN inhibits the growth of esophageal cancer cells in vitro and in vivo. *Biosci Biotechnol Biochem* 2010; 74: 736-740 [PMID: 20378992]
- Hou G, Lu Z, Liu M, Liu H, Xue L. Mutational analysis of the PTEN gene and its effects in esophageal squamous cell carcinoma. *Dig Dis Sci* 2011; 56: 1315-1322 [PMID: 21116717 DOI: 10.1007/s10620-010-1474-0]
- Meng F, Henson R, Wehbe-Janek H, Ghoshal K, Jacob ST, Patel T. MicroRNA-21 regulates expression of the PTEN tumor suppressor gene in human hepatocellular cancer. *Gastroenterology* 2007; 133: 647-658 [PMID: 17681183]
- Garofalo M, Di Leva G, Romano G, Nuovo G, Suh SS, Ngankea A, Taccioli C, Pichiorri F, Alder H, Secchiero P, Gasparini P, Gonelli A, Costinean S, Acunzo M, Condorelli G, Croce CM. miR-221&

- amp; 222 regulate TRAIL resistance and enhance tumorigenicity through PTEN and TIMP3 down-regulation. *Cancer Cell* 2009; 16: 498-509 [PMID: 19962668 DOI: 10.1016/j.ccr.2009.10.014]
- 29 Bar N, Dikstein R. miR-22 forms a regulatory loop in PTEN/AKT pathway and modulates signaling kinetics. *PLoS One* 2010; 5: e10859 [PMID: 20523723 DOI: 10.1371/journal.pone.0010859]
- 30 Xia H, Ooi LL, Hui KM. MiR-216a/217-induced epithelial-mesenchymal transition targets PTEN and SMAD7 to promote drug resistance and recurrence of liver cancer. *Hepatology* 2013 Mar 7. [Epub ahead of print] [PMID: 23471579 DOI: 10.1002/hep.26369]
- 31 Filipowicz W, Bhattacharyya SN, Sonenberg N. Mechanisms of post-transcriptional regulation by microRNAs: are the answers in sight? *Nat Rev Genet* 2008; 9: 102-114 [PMID: 18197166 DOI: 10.1038/nrg2290]

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)所有作者均审读过该文并同意发表,所有作者均符合作者条件,所有作者均同意该文代表其真实研究成果,保证文责自负;(4)列出通讯作者的姓名、地址、电话、传真和电子邮件;通讯作者应负责与其他作者联系,修改并最终审核核稿;(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,须经得《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.

miR495、miR551a靶向干扰PRL-3表达抑制胃癌腹膜转移

许牧, 曹毅, 蒋蒙蒙, 揭志刚, 李正荣

许牧, 蒋蒙蒙, 南昌大学研究生院医学部 南昌大学第一附属医院胃肠外科 江西省南昌市330006

曹毅, 揭志刚, 李正荣, 南昌大学第一附属医院胃肠外科 江西省南昌市 330006

许牧, 在读硕士, 主要从事胃肠肿瘤基础及临床的研究。

国家自然科学基金资助项目, No. 30901429

作者贡献分布: 此课题由许牧与曹毅设计; 研究过程由李正荣与揭志刚指导; 研究所用部分材料由蒋蒙蒙提供; 数据分析与论文写作由许牧与曹毅完成。

通讯作者: 李正荣, 副教授, 330006, 江西省南昌市永外正街17号, 南昌大学第一附属医院胃肠外科. lzt13@foxmail.com

电话: 0791-88692522

收稿日期: 2013-03-11 修回日期: 2013-05-15

接受日期: 2013-05-25 在线出版日期: 2013-06-28

MiR495- and miR551a-mediated down-regulation of PRL-3 expression inhibits peritoneal metastasis in a mouse model of gastric cancer

Mu Xu, Yi Cao, Meng-Meng Jiang, Zhi-Gang Jie, Zheng-Rong Li

Mu Xu, Meng-Meng Jiang, Department of Gastrointestinal Surgery, the First Affiliated Hospital of Nanchang University; Graduate School of Medicine of Nanchang University, Nanchang 330006, Jiangxi Province, China

Yi Cao, Zhi-Gang Jie, Zheng-Rong Li, Department of Gastrointestinal Surgery, the First Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang 330006, Jiangxi Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 30901429

Correspondence to: Zheng-Rong Li, Associate Professor, the First Affiliated Hospital of Nanchang University, 17 Yongwai Zhengjie, Nanchang 330006, Jiangxi Province, China. lzt13@foxmail.com

Received: 2013-03-11 Revised: 2013-05-15

Accepted: 2013-05-25 Published online: 2013-06-28

Abstract

AIM: To investigate the effect of miR495 and miR551 on PRL-3 expression in gastric cancer SGC7901 cells to explore gene interference therapies for gastric cancer.

METHODS: SGC7901 cells stably transfected with miR495 or miR551a and non-transfected SGC7901 cells were inoculated intraperitoneally in BALB/CA (nu/nu) nude mice. One month

after inoculation, the mice were killed to observe the rate of tumor formation, tumor growth and migration. Real-time PCR was performed to quantify mRNA levels of miR495, miR551a and PRL-3.

RESULTS: Compared to nude mice inoculated with non-transfected cells, miR495 and miR551a levels were increased, PRL-3 level was decreased, and migration of gastric cancer was suppressed in mice inoculated with SGC7901 cells stably transfected with miR495 or miR551a.

CONCLUSION: MiR495 and miR551a can suppress the migration of gastric cancer by inhibiting PRL-3 expression in mice.

© 2013 Baishideng. All rights reserved.

Key Words: MiR495; Mi551a; Phosphatase of regenerating liver-3; Gastric cancer; Animal model

Xu M, Cao Y, Jiang MM, Jie ZG, Li ZR. MiR495- and miR551a-mediated down-regulation of PRL-3 expression inhibits peritoneal metastasis in a mouse model of gastric cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2013; 21(18): 1693-1700 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/1693.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i18.1693>

摘要

目的: 研究miR495、miR551a干扰质粒对SGC7901胃癌细胞中促肝细胞再生磷酸酶-3(phosphatase of regenerating liver-3, PRL-3)表达的影响,探讨基因干扰在胃癌治疗中的价值。

方法: 分别体外培养稳定转染后的SGC7901细胞系及未经处理的SGC7901细胞系,取对数生长期瘤细胞,0.5 mL(1×10^7 /mL)细胞悬液接种于Balb/ca(nu/nu)裸鼠腹腔内,在SPF条件下饲养1 mo后处死,观察裸鼠成瘤率、瘤体生长情况及腹膜转移等情况,并行组织病理学检查。取各组部分移植瘤行荧光定量PCR检测,对比各组miR495、miR551a及PRL-3mRNA的相对表达水平。

■背景资料

胃癌是消化系统最常见的肿瘤,治疗方式多为手术切除,但患者术后胃癌腹膜转移率较高,且一旦患者术后发生胃癌腹膜转移,预后较差。因此从分子水平探寻胃癌腹膜转移的机制,为诊断、治疗胃癌腹膜转移提供有力的依据迫在眉睫。

■同行评议者

刘颖斌,主任医师,上海交通大学医学院附属新华医院

■ 研发前沿

促肝细胞再生磷酸酶-3(phosphatase of regenerating liver-3, PRL-3)是近年来发现的属于蛋白酪氨酸磷酸酶PTPs(protein tyrosine phosphatases)家族的成员,研究表明PRL-3与肿瘤的转移密切相关。通过干扰PRL-3表达的下调,达到抑制肿瘤转移的目的。

结果: 各组裸鼠成瘤率均100%,其中两实验组裸鼠一般情况及生存期均好于对照组。取各组移植瘤行荧光定量PCR检测显示,两实验组裸鼠miRNA表达量显著高于对照组,PRL-3 mRNA表达量低于对照组。转染质粒组胃癌转移能力明显减弱。

结论: 转染靶向干扰PRL-3表达的miR495、mi551a真核质粒可以明显抑制胃癌细胞体内转移侵袭能力。

© 2013年版权归Baishideng所有。

关键词: miR495;miR551a; 促肝细胞再生磷酸酶-3; 胃癌; 动物模型

核心提示: 促肝细胞再生磷酸酶-3(phosphatase of regenerating liver-3, PRL-3)在胃癌细胞转移侵袭中起着重要的作用,通过miR495、miR551a质粒靶向干扰PRL-3表达的下调可以抑制PRL-3 mRNA的表达,可以降低胃癌细胞在裸鼠体内转移侵袭的能力。

许牧, 曹毅, 蒋蒙蒙, 揭志刚, 李正荣. miR495、miR551a靶向干扰PRL-3表达抑制胃癌腹膜转移. 世界华人消化杂志 2013; 21(18): 1693-1700 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/1693.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i18.1693>

0 引言

胃癌是对人类健康威胁极大的恶性肿瘤,其仍是世界上第4大常见肿瘤及肿瘤相关死亡的第2大原因^[1]。尽管现代医学诊断有着显著的进步,但临床上诊治的胃癌多为中、晚期。接受一期手术及术后放化疗的患者预后仍不理想,术后胃癌腹膜转移是最重要、最常见的死亡原因^[2]。伴有腹膜转移的晚期胃癌患者5年生存率仅为15.3%^[3]。因此,从分子水平探索胃癌腹膜转移发生、发展的机制,为胃癌诊断和治疗提供新的理论和依据。microRNA(miRNA)是一类内源性非蛋白编码的单链小分子RNA,其广泛参与调控基因表达、细胞增殖、分化及凋亡等多种生物过程。miRNA的发现为研究肿瘤转移的基因表达调控机制提供了新的视角,为诊断和治疗癌症提供了一个强大的工具^[4]。促肝细胞再生磷酸酶-3(phosphatase of regenerating liver-3, PRL-3)是新近发现的与肿瘤转移密切相关的蛋白酪氨酸磷酸酶。已有报道证实其在胃癌中呈高表达^[5]。我们的前期研究中发现PRL-3在腹膜转移灶中有高表达^[6,7]并发现miR495和mi-

R551a在胃癌组织中呈明显低表达。进一步体外实验中我们构建了miR495和miR551a的真核表达载体,转染胃癌SGC7901细胞,并证实其抑制胃癌SGC7901细胞PRL-3基因的表达^[8]。在此次的研究中,我们构建了miR495、miR551a靶向干扰SGC7901细胞PRL-3基因裸鼠胃癌转移瘤模型,观察裸鼠成瘤率、瘤体生长及腹膜转移等情况,并行组织病理学检查,进一步在体内实验中证实miR495、miR551a靶向干扰效果。

1 材料和方法

1.1 材料 胃癌细胞株SGC7901购自上海中科院细胞库。在我们的前期研究中成功构建并稳定转染miR495、miR551a及无关序列质粒的胃癌细胞SCG7901^[9]。胃癌细胞株均使用DMEM+10%胎牛血清培养液,置于36.5℃、5%CO₂恒温孵育箱中培养。取生长对数期细胞进行实验,用0.25%胰酶消化细胞,制成细胞悬液并计数。台盼蓝染色测试细胞活性>98%,调整细胞浓度1×10⁷个/mL。4-6 wk裸鼠(Balb/canu/nu),共48只,雌雄各半,体质量17-20 g,购自湖南斯莱克景达实验动物有限公司[实验动物许可证号SCXK(湘)2011-0003]。所有裸鼠均在无特殊病原体(specific pathogen free, SPF)条件下饲养。温度25℃左右,空气流速为20 cm³/s,空气相对湿度为55%。所用食物和水均灭菌处理。将48只裸鼠随机分成4组:miR495实验组为接种稳定转染miR495真核表达载体的胃癌SGC7901细胞,共12只;miR551a实验组为接种稳定转染miR551a真核表达载体的胃癌SGC7901细胞,共12只;空白对照组为接种转染无关序列质粒的SGC7901细胞,共12只;阴性对照组为接种未经处理的胃癌SGC7901细胞,共12只。

1.2 方法

1.2.1 移植瘤模型的建立: 所有裸鼠用1%的戊巴比妥钠50 mg/kg剂量腹腔注射进行麻醉。于裸鼠腹部正中作一0.1 cm大小的切口,按以上分组将(1×10⁷/mL)0.5 mL未处理胃癌SGC7901及稳定转染miR495、miR551a、无关序列质粒的胃癌细胞SCG7901悬浮液注入裸鼠腹腔内,关腹。

1.2.2 裸鼠生长和腹腔内成瘤情况的观察: 观察裸鼠精神状态、活动、饮食等情况。在SPF条件下饲养30 d后各组处死6只裸鼠,观察裸鼠腹腔

■ 相关报道

目前, 已有研究表明PRL-3在多种肿瘤组织中呈高表达, 且抑制肿瘤细胞中PRL-3的表达可以降低肿瘤的转移性, 但PRL-3在肿瘤转移过程中所发挥的机制尚不清楚, 有待进一步的研究。

表 1 miRNA茎环逆转录引物设计

引物名称	引物序列
miR495	RT: 5'- GCGCGTGAGCAGGCTGGAGAAATTAACCACGCGCAAGAAG-3'
	F: 5'-AAACAAACATGGTGCA-3'
	R: 5'-GAGCAGGCTGGAGAA-3'
miR551a	RT: 5'-GCGCGTGAGCAGGCTGGAGAAATTAACCACGCGCTGGAAC-3'
	F: 5'-GCGACCCACTCTTG-3'
	R: 5'-GAGCAGGCTGGAGAA-3'
U6	RT: 5'-CGCTTCACGAATTTGCGTGTGCAT-3'
	F: 5'- CTCGCTTCGGCAGCACATA-3'
	R: 5'- CGCTTCACGAATTTGCGTG-3'

RT: 茎环引物; F: 上游引物; R: 下游引物。

表 2 PRL-3的引物设计

引物名称	引物序列
PRL-3	F: 5'- GGGACTTCTCAGGTCGTGTC-3'
	R: 5'- AGCCCCGTACTTCTCAGGT-3'
β-actin	F: 5'- TCATCACCATTGGCAATGAG-3'
	R: 5'- CACTGTGTTGGCGTACAGGT-3'

PRL-3: 促肝细胞再生磷酸酶-3; F: 上游引物; R: 下游引物。

内成瘤率、瘤体生长及腹膜转移等情况, 切取部分瘤体行组织病理学染色。各组剩余裸鼠继续饲养观察其生存周期。

1.2.3 实时荧光定量PCR检测转移瘤中miR495、miR551a及PRL-3在mRNA的表达水平: 实时荧光定量PCR试剂TRIzol试剂盒(购自Invitrogen公司); RevertAid™ First Strand cDNA Synthesis Kit(购自Fermentas公司); Real-time SYBR Premix Ex Taq试剂盒(购自TaKaRa公司)。miRNA茎环逆转录引物及PRL-3 mRNA实时荧光定量PCR引物设计见表1, 2。第30天处死裸鼠, 各组取部分肿瘤组织, 采用TRIzol试剂盒提取组织总RNA, RevertAid™ First Strand cDNA Synthesis Kit反转录获取cDNA, 实时荧光定量PCR反应选用Real-time SYBR Premix Ex Taq试剂盒。PCR扩增反应条件: 95℃ 4 min; 95℃ 20 s, 60℃ 30 s, 70℃ 30 s, 共循环35次, 采用U6 snRNA及β-actin分别作为两组miRNA及PRL-3基因的内参照, 绘制PCR扩增曲线。通过对比miR495、miR551a与U6 snRNA及PRL-3与β-actin基因的循环阈(Ct)值, 评价miR495、miR551a及PRL-3 mRNA相对表达水平。用相对定量方法(2^{-ΔΔCt})分析PCR检测结果。

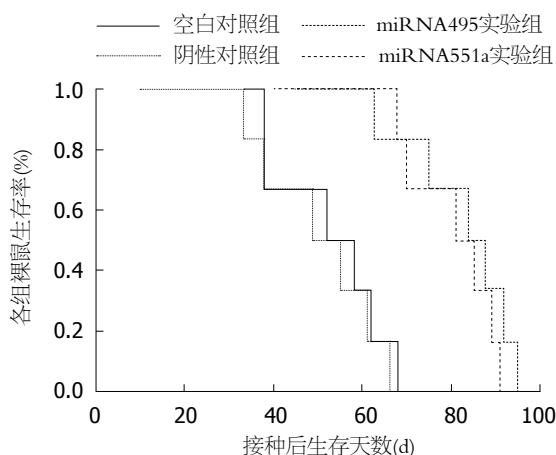


图 1 4组裸鼠生存期比较。两实验组生存周期显著长于两对照组。

统计学处理 实验数据均采用mean±SD表示, 采用SPSS13.0统计软件。计量资料采用单因素方差分析。设P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 成瘤率、生存周期及裸鼠一般情况 各组裸鼠成瘤率均为100%(12/12)。裸鼠接种后7 d一般情况无明显异常。接种14 d后两对照组裸鼠出现精神萎靡、食欲差、畏寒、行动迟缓。实验组裸鼠一般情况良好。其中, miR495实验组、miR551a实验组与空白对照组、阴性对照组裸鼠中位生存期分别为84、81 d及52、49 d。表明两实验组裸鼠生存周期明显长于对照组(图1)。

2.2 移植瘤的生长及腹膜转移情况 在SPF条件下饲养30 d后处死各组裸鼠6只观察移植瘤生长情况, 其中miR495实验组及miR551a实验组可见大网膜、肠系膜有散在转移结节, 结节呈灰白

■创新盘点

通过腹腔注入胃癌细胞构建裸鼠腹腔转移瘤模型是一种实用、操作简单、成瘤率高、且容易形成转移灶的实验动物模型。在此基础上,我们通过microRNA质粒靶向干扰PRL的表达,并以此评估PRL-3表达的下调抑制胃癌腹膜转移的效果。

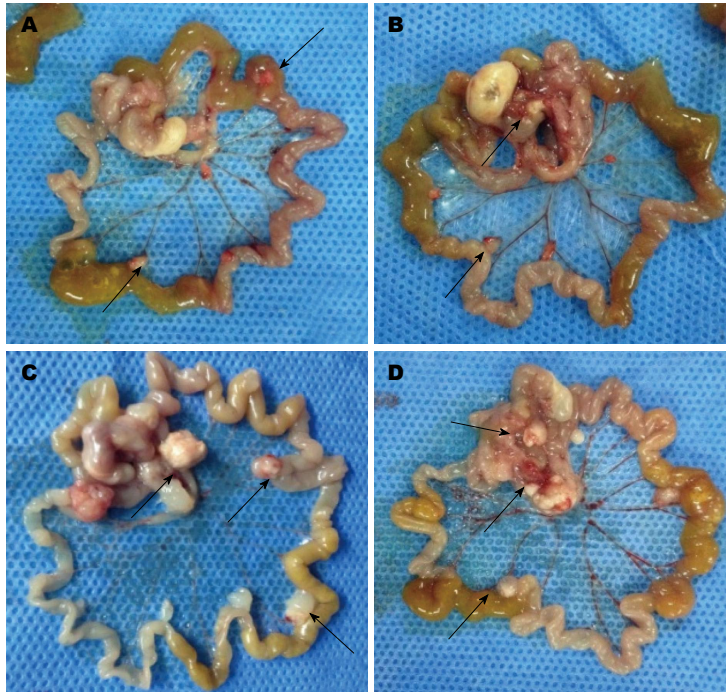


图 2 4组裸鼠腹腔内转移结节情况. A: miR495实验组肠系膜腹腔转移瘤; B: miR551a实验组肠系膜腹腔转移瘤; C: 空白对照组肠系膜腹腔转移瘤; D: 阴性对照组肠系膜腹腔转移瘤。

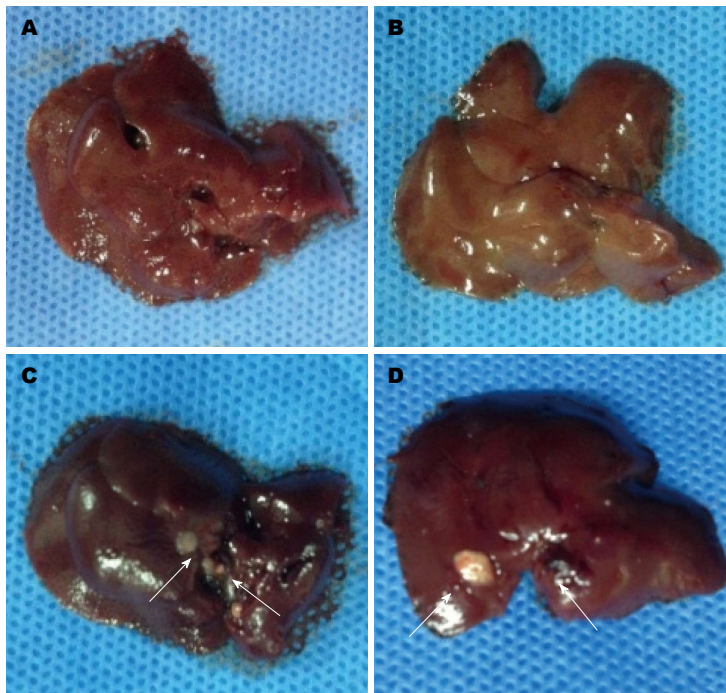


图 3 4组裸鼠肝脏转移结节情况. A: miR495实验组裸鼠肝脏; B: miR551a实验组裸鼠肝脏; C: 空白对照组裸鼠肝脏; D: 阴性对照组裸鼠肝脏。

色,大小不一,质地较硬.与两对照组比较而言,两组实验组转移结节相对较少,体积较小,其中两对照组肝脏均有灰白色转移结节(图2,3).切取部分结节HE染色可见癌细胞呈巢状或条锁状分布,肿瘤细胞大小不一,核大,深染,可见较多核分裂像(图4).同时,我们统计了各组腹膜转移结节的数目,其中miR495实验组和miR551a实验组分别为28.1个±6.9个和30.3个±8.4个,而空白对照组及阴性对照组分别为62.1个±11.9个、59.3个±9.1个.两实验组显著少于两对照

组($P<0.05$)(图5).

2.3 实时荧光定量PCR结果分析 依据Ct值间的比较,通过 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法分别计算各组送检肿瘤组织样品中miRNA及PRL-3表达变化比率.我们发现miR495实验组送检肿瘤组织中,miR495表达量显著高于其余3组($P<0.05$).miR551a实验组送检肿瘤组织中,miR551a表达量显著高于其余3组($P<0.01$).miR495实验组和miR551a实验组PRL-3 mRNA表达量显著低于两对照组($P<0.01$)(图6).

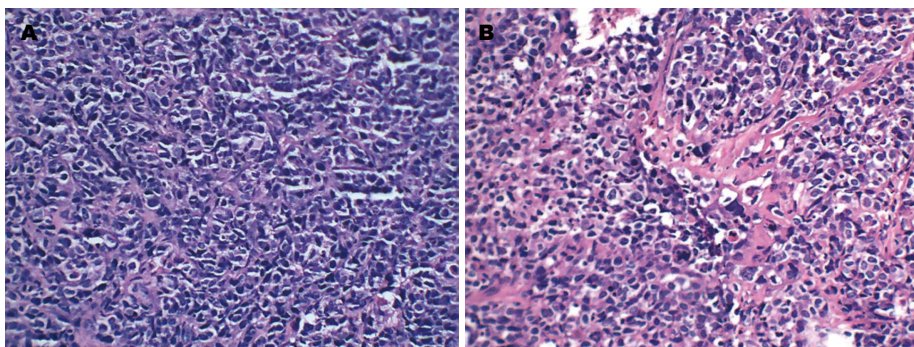


图 4 裸鼠腹腔移植瘤HE染色(×200).

应用要点
本研究发现通过microRNA质粒靶向干扰PRL-3表达的下调, 可以抑制裸鼠腹膜转移瘤, 这为进一步探寻miRNA495、miRNA551a及PRL-3在胃癌腹膜转移中的作用机制提供了较好的实验依据, 值得进一步研究和开发, 有一定的临床应用前景.

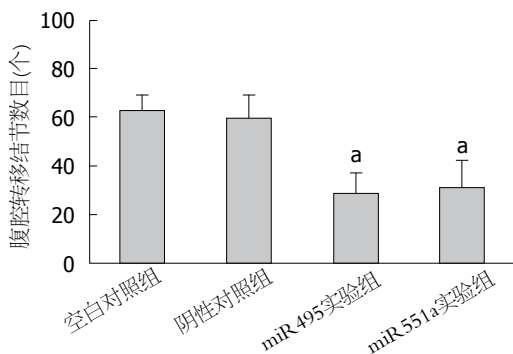


图 5 3组裸鼠腹腔内转移结节数量比较. 两实验组腹腔内转移结节数量显著低于两对照组($P < 0.05$ vs 两对照组).

3 讨论

肿瘤的发生发展是一个复杂的过程, 包括癌细胞的恶性转化、增殖、侵袭、转移. 其中肿瘤细胞的侵袭和转移是癌症患者死亡的主要原因, 约90%的癌症患者死于肿瘤的转移扩散^[10]. 尽管现代医学治疗胃癌以根治性手术及术后放、化疗为主, 但术后胃癌腹膜转移率仍令人堪忧. Moon等^[11]调查了500例接受胃癌根治术及淋巴结清扫术的胃癌患者, 发现51.7%的患者术后5年发生胃癌腹膜转移. 此外Sakuramoto等^[12]调查了530例接受高度标准化根治性胃大部切除术的胃癌患者, 发现其中15.8%的患者在术后3年内发生胃癌腹膜转移. 而患者术后一旦发生胃癌腹膜转移, 治疗手段较乏力, 且患者预后较差. 目前, 对于胃癌腹膜转移的治疗方式很多, 近年来有学者^[13]采用腹腔化疗(intraperitoneal chemotherapy, IPC)及其衍生的腹腔内温热化疗(hyperthermic intraperitoneal chemotherapy, HIPEC)、低渗透压腹腔内化疗(hypotonic intraperitoneal chemotherapy, HIC), 但是总体的治疗效果尚不能令人满意. 因此在分子水平寻求胃癌腹膜转移的机制, 为诊断、治疗胃癌腹膜转移提供有力的依据已迫在眉睫.

PRL-3因其在肿瘤生长、侵袭、转移等过

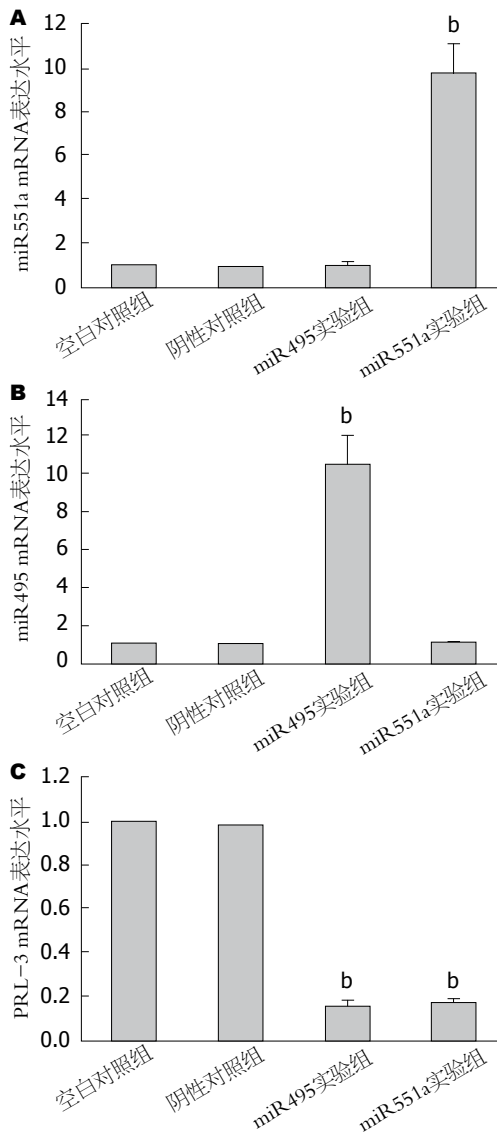


图 6 4组中miR495、miR551a、PRL-3 mRNA相对表达量的关系. A: miR495实验组送检肿瘤组织中miR495的表达量, ^b $P < 0.01$ vs 两对照组; B: miR551a实验组送检肿瘤组织中miR551a的表达量, ^b $P < 0.01$ vs 两对照组; C: PRL-3 mRNA的表达量, ^b $P < 0.01$ vs 两对照组.

程中发挥重要作用而受到国内外学者的关注. 自2001年Saha等^[14]发现PRL-3与结肠癌细胞的转移密切相关以来, 人们对其的研究也愈加深入, 现已有报道证实其在肠癌^[15-17]、胃癌^[18,19]、

■同行评价

本文应用实验动物模型及实时荧光定量PCR研究PRL-3表达的下调抑制胃癌腹膜转移的效果, 实验设计合理, 实验结果客观, 具有一定的科学意义。

肺癌^[20]、乳腺癌^[21]、口腔癌^[22]等多种癌症中呈高表达。Miskad等^[23]研究发现PRL-3高表达在胃癌患者中淋巴结转移占55.6%, 无淋巴结转移占10%, 表明PRL-3的高表达可能参与胃癌的发展和转移。Zeng等^[24]在仓鼠卵巢癌细胞(Chinese hamster ovary cell, CHO)研究中, 发现高表达的PRL-3能促进CHO的迁移和侵袭能力。这表明PRL-3在肿瘤转移中起着重要的作用。尽管PRL-3促进肿瘤细胞转移的机制尚不完全清楚, 但其有可能成为肿瘤治疗的靶点、肿瘤临床诊断的标志物及预后评估的指标。Sun等^[25]培养SGC7901细胞株, 分别并加入大黄素(15、30、45、60 μmol/L)。观测其抑制细胞生长及侵袭能力, 同时检测PRL-3的表达。结果显示PRL-3的表达下调参与了大黄素诱导SGC-7901细胞株的增殖抑制和凋亡诱导。可见降低PRL-3的表达可能成为治疗胃癌腹膜转移一个新的途径。

miRNA是一种调控编码基因的RNA, 通过其可以调控肿瘤基因, 在人类癌症的发生和发展中起关键作用。miRNA因其具有良好的组织特异性、在肿瘤及正常组织表达差异性, 其可能成为一个潜在的新的肿瘤标志物。Zhang等^[26]发现miR-21、miR-17及miR-19a诱导PRL-3基因的表达促进结肠癌增殖及侵袭。此外, Tsujiura等^[27]通过对比34名胃癌患者与15名正常人血浆中miRNA的浓度, 发现胃癌患者miR-106a、miR-106b血浆浓度显著高于正常人。Zhang等^[28]分析了30例胃癌患者的标本, 发现其中miR-21呈明显的高表达, 且与胃癌的分化程度呈明显的正相关。进一步研究发现miR-21表达下调使胃癌细胞侵袭性明显下降。可见通过miRNA表达的改变抑制肿瘤细胞转移及侵袭有望成为未来治疗胃癌腹膜转移一种新的手段。

尽管本课题组之前的体外试验研究中已证实miR495、miR551a可以调控PRL-3基因表达下调, 但肿瘤细胞的生长、侵袭及转移与肿瘤的微环境密不可分^[29]。因此, 建立胃癌裸鼠腹膜转移瘤模型, 进一步在体内实验中证实miR495、miR551a靶向干扰效果显得尤为重要。裸鼠腹腔转移瘤模型是一种实用、操作简单、成瘤率高、且容易形成转移结节的实验动物模型。Ding等^[30]通过腹腔注射MKN45胃癌细胞研究阿米洛利抑制胃癌细胞生长。Mori

等^[31]用荧光蛋白质粒转染胃癌细胞株MKN45, 随后注入Balb/c裸鼠腹腔内构建胃癌腹膜转移模型, 同时注入5-FU及抗肿瘤新药TS-1, 利用荧光显微镜观察腹膜转移瘤生长情况, 同时对裸鼠的生存率, 以此评估新药疗效。这一经典的动物模型已被广泛应用, 在研究胃癌转移生物学特性及机制, 新药评估等提供了理想的途径。在此次试验中, 我们利用两组分别转染miR495、miR551a真核表达载体的SGC7901胃癌细胞成功构建了裸鼠腹腔移植瘤。并观察了其中两实验组裸鼠一般情况、生存期及腹腔移植瘤生长情况均好于两对照组。实时荧光定量PCR检测显示, 两实验组裸鼠miRNA表达量显著高于对照组, PRL-3 mRNA表达量低于对照组。

总之, PRL-3在胃癌细胞转移侵袭中起着重要作用, 转染靶向干扰PRL-3表达的miRNA质粒可以明显抑制PRL-3 mRNA的表达, 降低胃癌细胞体内转移侵袭能力。这为进一步探寻miR495、miR551a及PRL-3在胃癌发生发展过程中的作用机制提供了较好的实验依据。

4 参考文献

- Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011; 61: 69-90 [PMID: 21296855 DOI: 10.3322/caac.20107]
- Li JK, Zheng M, Miao CW, Zhang JH, Ding GH, Wu WS. Peritoneal lavage cytology and carcinoembryonic antigen determination in predicting peritoneal metastasis and prognosis of gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 7374-7377 [PMID: 16437646]
- Saito H, Kihara K, Kuroda H, Matsunaga T, Tatebe S, Ikeguchi M. Surgical outcomes for gastric cancer patients with intraperitoneal free cancer cell, but no macroscopic peritoneal metastasis. *J Surg Oncol* 2011; 104: 534-537 [PMID: 21618248 DOI: 10.1002/jso.21983]
- Liu X, Liu L, Xu Q, Wu P, Zuo X, Ji A. MicroRNA as a novel drug target for cancer therapy. *Expert Opin Biol Ther* 2012; 12: 573-580 [PMID: 22428844 DOI: 10.1517/14712598]
- Miskad UA, Semba S, Kato H, Yokozaki H. Expression of PRL-3 phosphatase in human gastric carcinomas: close correlation with invasion and metastasis. *Pathobiology* 2004; 71: 176-184 [PMID: 15263806 DOI: 10.1159/000078671]
- 李正荣, 詹文华, 何裕隆, 彭俊生, 蔡世荣, 马晋平. 促肝细胞再生磷酸酶3基因在胃癌组织中的表达及其临床意义. *中华普通外科杂志* 2007; 22: 130-132
- Li ZR, Wang Z, Zhu BH, He YL, Peng JS, Cai SR, Ma JP, Zhan WH. Association of tyrosine PRL-3 phosphatase protein expression with peritoneal metastasis of gastric carcinoma and prognosis. *Surg Today* 2007; 37: 646-651 [PMID: 17643206 DOI: 10.1007/s00565-007-0000-0]

- 10.1007/s00595-006-3437-9]
- 8 Li Z, Cao Y, Jie Z, Liu Y, Li Y, Li J, Zhu G, Liu Z, Tu Y, Peng G, Lee DW, Park SS. miR-495 and miR-551a inhibit the migration and invasion of human gastric cancer cells by directly interacting with PRL-3. *Cancer Lett* 2012; 323: 41-47 [PMID: 22469786 DOI: 10.1016/j.canlet.2012.03.029]
 - 9 蒋蒙蒙, 曹毅, 李正荣, 揭志刚. miR495、miR551a靶向干扰SGC7901细胞PRL-3基因的表达. *世界华人消化杂志* 2012; 20: 3361-3365
 - 10 Christofori G. New signals from the invasive front. *Nature* 2006; 441: 444-450 [PMID: 16724056 DOI: 10.1038/nature04872]
 - 11 Moon YW, Jeung HC, Rha SY, Yoo NC, Roh JK, Noh SH, Kim BS, Chung HC. Changing patterns of prognosticators during 15-year follow-up of advanced gastric cancer after radical gastrectomy and adjuvant chemotherapy: a 15-year follow-up study at a single korean institute. *Ann Surg Oncol* 2007; 14: 2730-2737 [PMID: 17632757 DOI: 10.1245/s10434-007-9479-4]
 - 12 Sakuramoto S, Sasako M, Yamaguchi T, Kinoshita T, Fujii M, Nashimoto A, Furukawa H, Nakajima T, Ohashi Y, Imamura H, Higashino M, Yamamura Y, Kurita A, Arai K. Adjuvant chemotherapy for gastric cancer with S-1, an oral fluoropyrimidine. *N Engl J Med* 2007; 357: 1810-1820 [PMID: 17978289 DOI: 10.1056/NEJMoa072252]
 - 13 Zhibing W, Qinghua D, Shenglin M, Ke Z, Kan W, Xiadong L, Pengjun Z, Ruzhen Z. Clinical study of cisplatin hyperthermic intraperitoneal perfusion chemotherapy in combination with docetaxel, 5-fluorouracil and leucovorin intravenous chemotherapy for the treatment of advanced-stage gastric carcinoma. *Hepatogastroenterology* 2013 May 10. [Epub ahead of print] [PMID: 23598741 DOI: 10.5754/hge13038]
 - 14 Saha S, Bardelli A, Buckhaults P, Velculescu VE, Rago C, St Croix B, Romans KE, Choti MA, Lengauer C, Kinzler KW, Vogelstein B. A phosphatase associated with metastasis of colorectal cancer. *Science* 2001; 294: 1343-1346 [PMID: 11598267 DOI: 10.1126/science.1065817]
 - 15 Lee SK, Han YM, Yun J, Lee CW, Shin DS, Ha YR, Kim J, Koh JS, Hong SH, Han DC, Kwon BM. Phosphatase of regenerating liver-3 promotes migration and invasion by upregulating matrix metalloproteinases-7 in human colorectal cancer cells. *Int J Cancer* 2012; 131: E190-E203 [PMID: 22131018 DOI: 10.1002/ijc.27381]
 - 16 Tamagawa H, Oshima T, Yoshihara K, Watanabe T, Numata M, Yamamoto N, Tuschida K, Shiozawa M, Morinaga S, Akaike M, Masuda M, Imada T. The expression of the phosphatase regenerating liver 3 gene is associated with outcome in patients with colorectal cancer. *Hepatogastroenterology* 2012; 59: 2122-2126 [PMID: 22440248]
 - 17 Kim NW, Chu CW, Ahn TS, Kim CJ, Jung DJ, Son MW, Bae SH, Lee MS, Kim CH, Baek MJ. Correlation between Liver Metastases and the Level of PRL-3 mRNA Expression in Patients with Primary Colorectal Cancer. *J Korean Soc Coloproctol* 2011; 27: 231-236 [PMID: 22102972 DOI: 10.3393/jksc.2011.27.5.231]
 - 18 Dai N, Lu AP, Shou CC, Li JY. Expression of phosphatase regenerating liver 3 is an independent prognostic indicator for gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 1499-1505 [PMID: 19322925 DOI: 10.3748/wjg.15.1499]
 - 19 Wang Z, He YL, Cai SR, Zhan WH, Li ZR, Zhu BH, Chen CQ, Ma JP, Chen ZX, Li W, Zhang LJ. Expression and prognostic impact of PRL-3 in lymph node metastasis of gastric cancer: its molecular mechanism was investigated using artificial microRNA interference. *Int J Cancer* 2008; 123: 1439-1447 [PMID: 18561324 DOI: 10.1002/ijc.23643]
 - 20 Jian M, Nan L, Guocheng J, Qingfu Z, Xueshan Q, Enhua W. Downregulating PRL-3 inhibit migration and invasion of lung cancer cell via RhoA and mDia1. *Tumori* 2012; 98: 370-376 [PMID: 22825514 DOI: 10.1700/1125.12407]
 - 21 Ustaalioglu BB, Bilici A, Barisik NO, Aliustaoglu M, Vardar FA, Yilmaz BE, Seker M, Gumus M. Clinical importance of phosphatase of regenerating liver-3 expression in breast cancer. *Clin Transl Oncol* 2012; 14: 911-922 [PMID: 22855168 DOI: 10.1007/s12094-012-0880-5]
 - 22 Hassan NM, Hamada J, Kameyama T, Tada M, Nakagawa K, Yoshida S, Kashiwazaki H, Yamazaki Y, Suzuki Y, Sasaki A, Nagatsuka H, Inoue N, Moriuchi T. Increased expression of the PRL-3 gene in human oral squamous cell carcinoma and dysplasia tissues. *Asian Pac J Cancer Prev* 2011; 12: 947-951 [PMID: 21790231]
 - 23 Miskad UA, Semba S, Kato H, Matsukawa Y, Kodama Y, Mizuuchi E, Maeda N, Yanagihara K, Yokozaki H. High PRL-3 expression in human gastric cancer is a marker of metastasis and grades of malignancies: an in situ hybridization study. *Virchows Arch* 2007; 450: 303-310 [PMID: 17235563 DOI: 10.1007/s00428-006-0361-8]
 - 24 Zeng Q, Dong JM, Guo K, Li J, Tan HX, Koh V, Pallen CJ, Manser E, Hong W. PRL-3 and PRL-1 promote cell migration, invasion, and metastasis. *Cancer Res* 2003; 63: 2716-2722 [PMID: 12782572]
 - 25 Sun ZH, Bu P. Downregulation of phosphatase of regenerating liver-3 is involved in the inhibition of proliferation and apoptosis induced by emodin in the SGC-7901 human gastric carcinoma cell line. *Exp Ther Med* 2012; 3: 1077-1081 [PMID: 22970020]
 - 26 Zhang J, Xiao Z, Lai D, Sun J, He C, Chu Z, Ye H, Chen S, Wang J. miR-21, miR-17 and miR-19a induced by phosphatase of regenerating liver-3 promote the proliferation and metastasis of colon cancer. *Br J Cancer* 2012; 107: 352-359 [PMID: 22677902 DOI: 10.1038/bjc.2012.251]
 - 27 Tsujiura M, Ichikawa D, Komatsu S, Shiozaki A, Takeshita H, Kosuga T, Konishi H, Morimura R, Deguchi K, Fujiwara H, Okamoto K, Otsuji E. Circulating microRNAs in plasma of patients with gastric cancers. *Br J Cancer* 2010; 102: 1174-1179 [PMID: 20234369 DOI: 10.1038/sj.bjc.6605608]
 - 28 Zhang BG, Li JF, Yu BQ, Zhu ZG, Liu BY, Yan M. microRNA-21 promotes tumor proliferation and invasion in gastric cancer by targeting PTEN. *Oncol Rep* 2012; 27: 1019-1026 [PMID: 22267008 DOI: 10.3892/or.2012.1645]
 - 29 Jing Y, Han Z, Zhang S, Liu Y, Wei L. Epithelial-Mesenchymal Transition in tumor microenvironment. *Cell Biosci* 2011; 1: 29 [PMID: 21880137 DOI: 10.1186/2045-3701-1-29]

- 30 Ding Y, Zhang H, Zhou Z, Zhong M, Chen Q, Wang X, Zhu Z. u-PA inhibitor amiloride suppresses peritoneal metastasis in gastric cancer. *World J Surg Oncol* 2012; 10: 270 [PMID: 23234499 DOI: 10.1186/1477-7819-10-270]
- 31 Mori T, Fujiwara Y, Yano M, Tamura S, Yasuda T, Takiguchi S, Monden M. Experimental study to evaluate the usefulness of S-1 in a model of peritoneal dissemination of gastric cancer. *Gastric Cancer* 2003; 6 Suppl 1: 13-18 [PMID: 12775014]

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》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. 责任科学编辑阅读本期的内容包括封面、目次、正文、表格和图片, 并负责核对作者、语言编辑和语言审校编辑的清样, 负责本期科学新闻稿的编辑.

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

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

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

抑癌基因 *WWOX* 与 *p53* 在胃癌组织中的表达及相互关系

李小华, 何利平, 罗忠金

李小华, 罗忠金, 厦门市第二医院消化内科 福建省厦门市 361021
何利平, 福建省立医院消化科 福建省福州市 350000
李小华, 主治医师, 主要从事消化系统肿瘤的相关研究.
作者贡献分布: 李小华、何利平及罗忠金对此文所作贡献均等; 此课题由何利平、罗忠金及李小华共同设计完成; 研究过程由李小华操作完成; 研究所用新试剂由李小华提供; 数据分析由李小华完成; 本论文写作由李小华与罗忠金共同完成.
通讯作者: 李小华, 主治医师, 361021, 厦门市集美区盛光路566号, 福建省厦门市第二医院消化内科. janelifang@sina.com
收稿日期: 2013-04-19 修回日期: 2013-05-19
接受日期: 2013-05-25 在线出版日期: 2013-06-28

Expression of *WWOX* and *p53* in gastric cancer

Xiao-Hua Li, Li-Ping He, Zhong-Jin Luo

Xiao-Hua Li, Zhong-Jin Luo, Department of Gastroenterology, Xiamen No. 2 Hospital, Xiamen 361021, Fujian Province, China
Li-Ping He, Department of Digestive, Fujian Province Hospital, Fuzhou 350000, China
Correspondence to: Xiao-Hua Li, Attending Physician, Department of Gastroenterology, Xiamen No. 2 Hospital, 566 Shengguang Road, Jimei District, Xiamen 361021, Fujian Province, China. janelifang@sina.com
Received: 2013-04-19 Revised: 2013-05-19
Accepted: 2013-05-25 Published online: 2013-06-28

Abstract

AIM: To examine the expression of *WWOX* and *p53* proteins in gastric cancer, and to analyze the possible mechanisms behind the malignant growth of gastric cancer.

METHODS: The expression of *WWOX* and *p53* proteins was detected by immunohistochemistry in 70 paraffin-embedded samples of gastric cancer and 20 tumor-adjacent normal tissue samples. Statistical analyses were then performed to analyze the relationship between *WWOX* and *p53* expression and clinicopathologic parameters of gastric cancer.

RESULTS: The positive rate of expression of *p53* protein in gastric cancer was significantly higher than that in normal gastric tissue (51.42% vs 0.00%, $P < 0.05$). Expression of *p53* protein in gastric cancer was related with depth of invasion, lymph node metastasis, and tumor

clinical stage (all $P < 0.05$). The positive rate of expression of *WWOX* protein was significantly lower in gastric cancer than in normal gastric tissue (41.43% vs 90.00%, $P < 0.05$). Expression of *WWOX* protein in gastric cancer was related with depth of invasion and clinical stage, but not with lymph node metastasis. There is a negative correlation between *WWOX* and *p53* expression in gastric cancer.

CONCLUSION: Detection of expression of *p53* protein and *WWOX* proteins might be useful for early diagnosis and evaluation of prognosis of gastric cancer.

© 2013 Baishideng. All rights reserved.

Key Words: Gastric cancer; *WWOX*; *p53*; Immunohistochemistry

Li XH, He LP, Luo ZJ. Expression of *WWOX* and *p53* in gastric cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2013; 21(18): 1701-1707 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/1701.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i18.1701>

摘要

目的: 研究抑癌基因 *WWOX* 与 *p53* 在胃癌 (gastric cancer, GC) 中的表达及相互关系, 探讨其在 GC 发生、发展中可能的机制。

方法: 随机选择手术切除的 GC 石蜡标本 70 例及相应癌旁正常组织的石蜡标本 20 例, 采用免疫组织化学的方法检测 *WWOX*、*p53* 蛋白表达。对所得数据进行统计学分析。

结果: *p53* 蛋白在 GC 中的表达率为 51.42% (36/70), 癌旁正常组织的表达率为 0.00% (0/20); 淋巴结转移组表达显著高于无转移组 ($\chi^2 = 4.79, P < 0.05$); 晚期 GC 组表达高于早期 GC ($\chi^2 = 6.62, P < 0.05$)。 *WWOX* 蛋白在 GC 中的表达率为 41.43% (29/70), 癌旁正常组织的表达率为 90.00% (18/20); 淋巴结转移组与无转移组相比, 无统计学意义 ($\chi^2 = 0.29, P > 0.05$); 晚期 GC 显著低于早期 GC ($\chi^2 = 9.36, P < 0.05$)。 *WWOX* 与 *p53* 表达呈负相关 ($r = -0.61, P < 0.05$)。

背景资料

胃癌 (gastric cancer, GC) 为全球第 4 大恶性肿瘤, 从分子遗传学的角度而言, GC 是一种基因病, GC 的发生不仅仅是单个基因突变的结果, 而且是一个长期的分阶段的多基因突变累积的过程, 亦称为 GC 的基因多态性, 原癌基因的激活和/或抑癌基因的失活均可导致细胞的恶性转化。国内外相关资料显示: 抑癌基因 *WWOX*、*p53* 可能在 GC 的发生、发展、侵袭中相互作用。

同行评议者

刘颖斌, 主任医师, 上海交通大学医学院附属新华医院

■创新盘点

p53蛋白在GC组织中高表达;与GC的组织分化程度、淋巴结转移、浸润深度、临床分期相关;检测p53蛋白表达对GC的早期诊断和预后评估有十分重要的临床意义。WWOX蛋白在GC组织中低表达或表达缺失,在癌旁正常组织中高表达;WWOX蛋白的表达与GC的组织分化程度、GC浸润深度、临床分期相关,但与淋巴结转移无相关;检测WWOX蛋白表达对GC的早期诊断和预后评估有十分重要的临床意义。WWOX与p53蛋白表达呈负相关,提示WWOX与p53可能在GC发生发展中相互作用,使GC分化差,预后不好。

结论: p53、WWOX蛋白在GC中表达,与浸润深度、淋巴结转移、临床分期相关,二者在GC发生、发展中相互作用。

© 2013年版权归Baishideng所有。

关键词: 胃癌; WWOX; p53; 免疫组织化学

核心提示: p53蛋白在胃癌(gastric cancer, GC)组织中高表达; WWOX蛋白在GC组织中低表达或表达缺失; WWOX与p53可能在GC发生发展中相互作用,使GC分化差,预后欠佳。

李小花, 何利平, 罗忠金. 抑癌基因WWOX与p53在胃癌组织中的表达及相互关系. 世界华人消化杂志 2013; 21(18): 1701-1707
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/1701.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i18.1701>

0 引言

胃癌(gastric cancer, GC)为全球第4大恶性肿瘤,在癌症中的致死率位居第2位,因其高发病率、高病死率及诊断的滞后性,GC成为威胁人类健康的主要问题。从分子遗传学的角度而言,GC是一种基因病。GC的发生不仅仅是单个基因突变的结果,而且是一个长期的分阶段的多基因突变累积的过程。环境的和遗传的致癌因素引起细胞遗传物质(DNA)改变的主要靶基因是原癌基因和抑癌基因,原癌基因的激活和或抑癌基因的失活均可导致细胞的恶性转化。WWOX、p53同为抑癌基因,且WWOX抑制肿瘤生长和诱导细胞凋亡的过程与p53相关,故WWOX、p53基因中任何一者的表达降低、升高或p53基因的突变都可能成为影响GC发生、发展及转移的重要因素。目前,国内外将这两个基因放在一起,研究他们在GC中的表达及相互关系的资料少见。

本研究致力于探讨抑癌基因WWOX、p53在各种类型GC组织中的表达情况及其相互关系,以期寻求GC特异、敏感的生物标志物甚或靶向治疗靶点,为GC的早期诊断、早期治疗提供更多的思路。

1 材料和方法

1.1 材料 随机选取2007-01/2010-06于厦门市第二医院普外科行根治手术切除的70例GC患者的石蜡标本,包括GC组织70例,其中,男41例,女29例,平均年龄62.3岁,及与GC组织相对应的癌旁正常组织20例,所有病例术前均未行化疗及

放疗,术后均经病理证实。纳入标准:(1)首次发病的患者;(2)原发GC患者;(3)术前未接受放疗及化疗的患者;(4)石蜡标本可取用的患者。排除标准:(1)术前接受化疗或放疗的患者;(2)合并其他恶性疾病的患者。WWOX兔抗人多克隆抗体(ab33248),购自美国Abcom公司;p53鼠抗人单克隆抗体(MAB-0142),购自福州迈新生物科技有限公司。

1.2 方法 运用免疫组织化学(Elivison二步法)检测WWOX、p53二种基因在GC组织及其癌旁组织的表达。各步骤时间在每个批次实验中保持一致,设置阴性阳性对照。以已知阳性表达的切片作为阳性对照。以PBS代替一抗作为阴性对照。由两位主治以上的病理科医师双盲法观察切片判断蛋白的表达结果。

统计学处理 对所得数据进行四格表、行×列表 χ^2 检验及Sperman秩相关分析, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 p53蛋白在GC中的表达 p53蛋白表达于癌细胞腺体细胞核,呈黄至棕褐色颗粒分布。

2.2 p53蛋白在GC组织及对对照组中的表达 癌旁正常组织中p53蛋白阳性表达0.00%(0/20);GC p53蛋白表达阳性率51.43%(36/70),与癌旁正常组织相比,差异有统计学意义($\chi^2 = 17.12$, $P<0.05$)(表1,图1)。

2.3 p53蛋白的表达与GC各临床病理学特征之间的关系 GC p53蛋白阳性表达率差异与年龄($\chi^2 = 0.18$, $P>0.05$)、性别($\chi^2 = 0.01$, $P>0.05$)、肿瘤大小($\chi^2 = 0.23$, $P>0.05$)、肉眼形态($\chi^2 = 1.12$, $P>0.05$)无关,差异无统计学意义;与GC浸润深度($\chi^2 = 11.97$, $P<0.05$)、淋巴结转移($\chi^2 = 4.79$, $P<0.05$)、临床分期($\chi^2 = 6.62$, $P<0.05$)相关,差异有统计学意义(表2)。

2.4 WWOX蛋白在GC中的表达 WWOX蛋白表达于腺体细胞浆,呈黄色颗粒分布。

2.5 WWOX蛋白在GC组织及对对照组中的表达 无论GC组织还是对照组,WWOX蛋白的阳性颗粒均主要分布于腺体的细胞浆。GC组织中WWOX蛋白阳性表达率41.43%(29/70),癌旁正常组织中WWOX蛋白阳性表达率90.00%(18/20),两者相比,差异有统计学意义($\chi^2 = 14.71$, $P<0.05$)(表3,图2)。

2.6 WWOX蛋白的表达与GC各临床病理学特征之间的关系 GC WWOX蛋白阳性表达率差

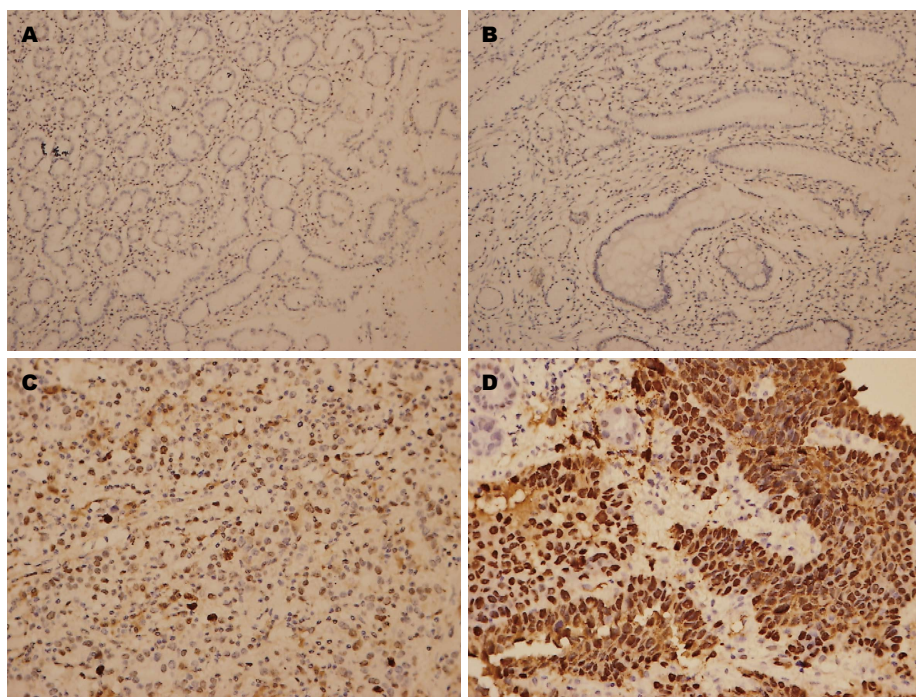


图 1 p53在胃腺癌组织的表达. A: 胃癌旁正常组织中阴性表达(HE × 200); B: 中分化型胃腺癌组织中弱阳性表达(HE × 200); C: 低分化型胃腺癌组织中强阳性表达(HE × 400); D: 未分化型胃癌组织中强阳性表达(HE × 400).

■应用要点
 本研究发现WWOX与p53基因的表达呈负相关, 说明p53与WWOX在GC发生发展过程中可能存在协同作用, 但二者的共同作用机制如何, 在肿瘤发生发展的哪个阶段作用, 需要我们扩大标本量, 采用Western blot、免疫共沉淀等方法在基因突变等方面做进一步研究, 才能揭示其中的奥秘. 在治疗方面, 针对p53的基因治疗药物已在临床上得到应用, 但针对WWOX的基因治疗药物目前研究甚少, p53与WWOX状态的变化对化疗敏感性影响的报道也鲜见, 我们有必要进一步研究联合检测p53与WWOX相关基因在GC方面的靶向治疗及个体化治疗.

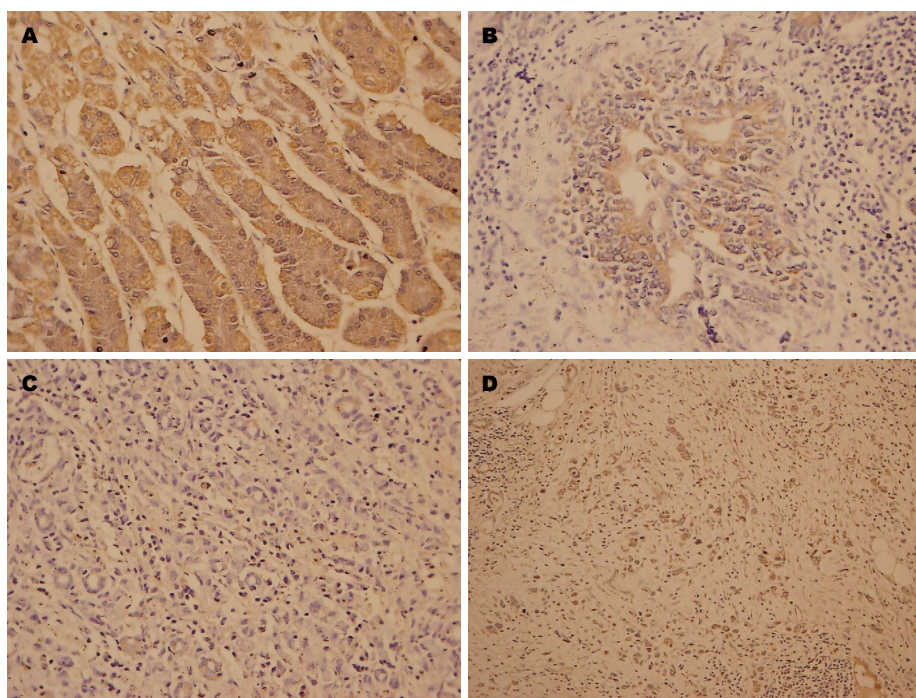


图 2 WWOX在胃腺癌组织的表达. A: 胃癌旁正常组织中强阳性表达(HE × 400); B: 中分化型胃管状腺癌中阳表达(HE × 200); C: 低分化型胃腺癌弱阳性表达(HE × 200); D: 未分化型胃癌组织中弱阳性表达(HE × 200).

异与年龄($\chi^2 = 0.62, P > 0.05$)、性别($\chi^2 = 0.24, P > 0.05$)、肉眼形态 ($\chi^2 = 2.38, P > 0.05$)、肿瘤大小($\chi^2 = 0.17, P > 0.05$)、淋巴结转移($\chi^2 = 0.29, P > 0.05$)无关, 差异无统计学意义; 与浸润深度($\chi^2 = 6.69, P < 0.05$)、临床分期($\chi^2 = 9.36, P < 0.05$)相关, 差异有统计学意义(表4).

2.7 GC组织中WWOX与p53(突变型)表达的相关性 WWOX和p53共同阳性表达率为28.57%(20/70), WWOX和p53共同阴性表达率为35.71%(25/70), WWOX+/p53表达率为12.86%(9/70), WWOX-/p53+表达率为

22.86%(16/70), 经Sperman秩相关分析, $\chi^2 = 6.10, P < 0.05$, 有统计学意义, 认为两者在GC中的表达相关, 结合相关系数 $r = -0.61$, 认为两者在GC中的表达呈负相关(表5).

3 讨论

3.1 p53基因和GC 1979年, Lane等^[1,2]运用SV40抗T抗体的联合免疫沉淀法, 在SV40转化细胞提取物中发现了与T抗原同时存在的一种特殊的蛋白质, 因分子质量为53 ku, 故将其命名为p53. p53蛋白存在两种形态: 野生型(wtp53)和突变型

同行评价

本文设计合理科学, 结论可信, 具有一定指导意义。

表 1 p53在胃癌组织与癌旁正常组织中的表达

分组	n	p53表达情况				阳性率(%)	χ^2 值	P值
		-	+	++	+++			
胃癌	70	34	4	12	20	51.43	17.12	<0.005
胃癌旁正常组织	20	20	0	0	0	0		

阳性表达包括+、++、+++。

表 2 不同临床病理学特征胃癌组织p53的表达

临床病理学特征	n	p53表达情况				阳性率(%)	χ^2 值	P值
		-	+	++	+++			
年龄(岁)						0.18	0.500<P<0.750	
<59	23	12	1	5	5	47.83		
≥59	47	22	3	7	15	53.19		
性别						0.01	> 0.900	
男	41	19	3	6	13	53.66		
女	29	15	1	6	7	48.28		
肉眼形态						1.12	0.500<P<0.750	
浸润型	25	18	2	1	4	28		
隆起型	13	5	1	6	1	61.54		
溃疡型	32	11	1	5	15	65.63		
肿瘤大小(cm)						0.23	0.500<P<0.750	
<4	43	29	1	4	9	32.56		
≥4	27	5	3	8	11	81.48		
浸润深度						11.97	<0.005	
T1-2	4	4	0	0	0	0		
T3	16	12	2	1	1	25		
T4	50	18	2	11	19	64		
淋巴结转移						4.79	0.025<P<0.050	
无	24	16	4	2	2	33.33		
有	46	18	0	10	18	60.87		
TNM分期						6.62	0.025<P<0.050	
I-II期	17	12	2	2	1	29.41		
III期	32	16	1	7	8	50		
IV期	21	6	1	3	11	71.43		

阳性表达包括+、++、+++。

(mtp53). 目前证实, wtp53蛋白的功能是诱导细胞凋亡. 相反, mtp53在细胞内累积则可抑制细胞凋亡, 促进细胞转化和增殖, 导致肿瘤细胞发生.

p53蛋白阳性反应物均聚集在癌变细胞核内, 相应正常黏膜上皮细胞核内未见阳性表达, 这与国内外文献报告相一致^[3-8]. 实验组GC p53蛋白表达率高(51.42%), 对照组癌旁正常组织p53蛋白表达缺失(0.00%). 实验组p53蛋白表达阳性率与其对照组相比, 差异具有统计学意义

($P<0.05$), 说明抑癌基因p53参与了GC的发生、发展. GC组织p53蛋白表达的阳性率虽高, 并不是所有GC组织均有p53蛋白表达, 可能原因为: 部分突变型p53基因失去合成蛋白的能力; 肿瘤的发生具有基因多态性, GC也不例外. 本研究GC p53蛋白阳性表达率高于国内外文献报道的水平, 不排除与区域性致癌因素相关.

Barnes等^[9]与Duman等^[10]发现: 乳腺浸润性导管癌p53蛋白阳性表达率明显高于乳腺导管内癌. Giatromanolaki等、Yuan等及Bonnetfoi等^[11-13]发现

表 3 WWOX在胃癌组织与癌旁正常组织中的表达

分组	n	WWOX表达情况				阳性率(%)	χ^2 值	P值
		-	+	++	+++			
胃癌	70	41	13	8	8	41.43	14.71	<0.005
胃癌旁正常组织	20	2	1	4	13	90.00		

阳性表达包括+、++、+++.

表 4 不同临床病理学特征胃癌组织WWOX的表达

临床病理学特征	n	WWOX表达情况				阳性率(%)	χ^2 值	P值
		-	+	++	+++			
年龄(岁)							0.62	0.250<P<0.500
<59	23	15	5	2	1	34.78		
≥59	47	26	8	8	5	44.68		
性别							0.24	0.500<P<0.750
男	41	25	6	7	3	39.02		
女	29	16	7	3	3	44.83		
肉眼形态							2.38	0.250<P<0.500
浸润型	25	13	6	2	4	48.00		
隆起型	13	10	3	0	0	23.08		
溃疡型	32	18	4	8	2	43.75		
肿瘤大小(cm)							0.17	0.500<P<0.750
<4	43	26	11	5	1	39.53		
≥4	27	15	2	5	5	44.44		
浸润深度							6.69	0.025<P<0.050
T1-2	1	1	0	2	1	75.00		
T3	16	6	3	2	5	62.50		
T4	50	34	10	6	0	32.00		
淋巴结转移							0.29	0.500<P<0.750
无	24	13	2	4	5	45.83		
有	46	28	11	6	1	39.13		
TNM分期							9.36	0.005<P<0.010
I-II期	17	7	4	4	2	58.82		
III期	32	16	7	5	1	50.00		
IV期	21	18	2	1	0	14.28		

阳性表达包括+、++、+++.

大结节晚期肝癌表达率明显高于小结节早期肝癌. 本研究发现: p53蛋白的阳性表达率随着GC浸润程度的增加而增加, 即浸润达肌层(25.00%)及浆膜以外(64.00%)的晚期GC远高于浸润仅达黏膜层或黏膜下层(0.00%)的早期GC, 差异具有统计学意义(P<0.05), 提示GC p53蛋白的表达率高可辅助判断肿瘤浸润性生长的情况. GC淋巴结转移组p53蛋白阳性表达率(60.9%)明显高于无转移组(33.3%), 差异具有统计学意义(P<0.05). 这与Martin等^[14]及Choi等^[15]报告的结

果相一致, 提示p53蛋白阳性的GC细胞更容易发生淋巴结转移, 生存期短. GCTNM I-II、TNM III、TNM IV期p53蛋白的阳性表达率分别为29.41%、50.00%、71.43%, 差异具有统计学意义(P<0.05), 提示p53蛋白的阳性表达率越高, 临床分期越晚. 本研究还发现p53蛋白的过表达与GC患者的年龄、性别、肿瘤大小无关.

总之, p53蛋白参与了GC的发生、分化、浸润、转移等过程. GC患者p53阳性者明显存在组织分化差、淋巴结转移率高、临床分期晚、预

表 5 Spermian秩相关分析WWOX与p53基因表达的相关性

WWOX	p53		合计
	-	+	
-	25	16	41
+	9	20	29
合计	34	36	70

阳性表达包括+、++、+++。

后差的现象,可作为GC早期诊断、早期治疗及估计预后的指标之一。

3.2 WWOX基因和GC 2000年, Bednarek等与Chen等^[16-18]应用鸟枪基因测序技术,通过对感兴趣区域的转录子进行分离分析,鉴别出一种新的抑癌基因,即含有WW结构域的WWOX。WWOX蛋白含有414个氨基酸,是一种促凋亡蛋白,参与了多种信号转导途径^[19-27]:增强TNF介导的细胞毒性,与TNF凋亡途径中的TRADD和TRAF2作用;与IkBa、p53凋亡途径中的p53作用等。

Aqeilan等^[28]在81例胃腺癌样本中发现:31%的病例存在WWOX杂合子丢失,65%的原发胃腺癌标本和33%的GC细胞株中WWOX蛋白表达缺失,显示在GC发生中可能有WWOX基因突变事件。同文献报道,本研究检测出WWOX蛋白表达于部分癌病及正常腺体细胞浆,实验组GC WWOX蛋白阳性表达率为41.43%,对照组癌旁正常组织WWOX表达90.00%,实验组WWOX蛋白表达阳性率与其对照组相比,差异具有统计学意义($P<0.05$),提示抑癌基因WWOX参与了GC的发生、发展。

胡浩等与李帅等^[29,30]运用RT-PCR法测WWOX mRNA在GC组织中的表达,得出结论WWOX表达与GC淋巴结和远处转移无关($P>0.05$)。本研究运用免疫组织化学的方法发现:GC淋巴结转移组WWOX蛋白阳性表达率为45.83%,GC无淋巴结转移组的WWOX蛋白阳性表达率为39.13%,差异无统计学意义($P>0.05$),和胡浩等^[29,30]的研究结果相同,支持WWOX蛋白表达与GC淋巴结是否转移无关。

本研究发现,GC细胞浸润仅达黏膜层或黏膜下层者WWOX蛋白的阳性表达率为75.00%,癌细胞浸润仅达肌层者WWOX蛋白的阳性表达率62.50%,癌细胞浸润达浆膜以外者WWOX蛋白的阳性表达率为32.00%,差异具有统计学意义($P<0.05$),提示WWOX参与了GC的浸润,浸

润程度越深,WWOX蛋白的阳性表达率越低。GC TNM I-II、TNM III、TNM IV期WWOX蛋白的阳性表达率分别为58.82%、50.00%、14.28%,差异具有统计学意义($P<0.05$),提示WWOX蛋白的表达与GC的临床分期明显相关。

总之,WWOX蛋白可能参与了GC的发生、分化、浸润等过程,可作为GC早期诊断、及预后评估的指标之一。

3.3 WWOX、p53与GC 目前,国内外部分研究表明WWOX与p53同为抑癌基因,且WWOX抑制肿瘤生长和诱导细胞凋亡的过程与p53基因相关。本研究发现WWOX与p53基因的表达呈负相关,说明p53与WWOX在GC发生发展过程中可能存在协同作用,但二者的共同作用机制如何,在肿瘤发生发展的哪个阶段作用,需要我们扩大标本量,采用Western blot、免疫共沉淀等方法在基因突变等方面做进一步研究,才能揭示其中的奥秘。在治疗方面,针对p53的基因治疗药物已在临床上得到应用,但针对WWOX的基因治疗药物目前研究甚少,p53与WWOX状态的改变对化疗敏感性影响的报道也鲜见,我们有必要进一步研究联合检测p53与WWOX相关基因在GC方面的靶向治疗及个体化治疗。

4 参考文献

- Lane DP, Crawford LV. T antigen is bound to a host protein in SV40-transformed cells. *Nature* 1979; 278: 261-263 [PMID: 218111 DOI: 10.1038/278261a0]
- Lane DP, Crawford LV. The complex between simian virus 40 T antigen and a specific host protein. *Proc R Soc Lond B Biol Sci* 1980; 210: 451-463 [PMID: 6109305 DOI: 10.1098/rspb.1980.0146]
- 孙春兰,金海玲,君宗柱,申忠健.人胃癌和癌前病变组织中P53的表达及其亚细胞定位. *延边医学院学报* 1994; 17: 157-162
- Iggo R, Gatter K, Bartek J, Lane D, Harris AL. Increased expression of mutant forms of p53 oncogene in primary lung cancer. *Lancet* 1990; 335: 675-679 [PMID: 1969059 DOI: 10.1016/0140-6736(90)90801-B]
- Ishida S, Yamashita T, Nakaya U, Tokino T. Adenovirus-mediated transfer of p53-related genes induces apoptosis of human cancer cells. *Jpn J Cancer Res* 2000; 91: 174-180 [PMID: 10761704 DOI: 10.1111/j.1349-7006.2000.tb00929.x]
- Escher A, Pietet E, Waridel F, Iggo R, Monnier P. p53 Mutation in histologically normal mucosa of the aero-digestive tract is not a marker of increased risk for second primary carcinoma in head and neck cancer patients. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2009; 266: 547-551 [PMID: 18688630 DOI: 10.1007/s00405-008-0780-z]
- Kaerer MD, Pebernard S, Iggo RD. Regulation of p53 stability and function in HCT116 colon cancer cells. *J Biol Chem* 2004; 279: 7598-7605 [PMID: 14665630 DOI: 10.1074/jbc.M311732200]

- 8 Meinhold-Heerlein I, Ninci E, Ikenberg H, Brandstetter T, Ihling C, Schwenk I, Straub A, Schmitt B, Bettendorf H, Iggo R, Bauknecht T. Evaluation of methods to detect p53 mutations in ovarian cancer. *Oncology* 2001; 60: 176-188 [PMID: 11244334 DOI: 10.1159/000055316]
- 9 Barnes DM, Dublin EA, Fisher CJ, Levison DA, Millis RR. Immunohistochemical detection of p53 protein in mammary carcinoma: an important new independent indicator of prognosis? *Hum Pathol* 1993; 24: 469-476 [PMID: 7684021 DOI: 10.1016/0046-8177(93)90158-D]
- 10 Duman BB, Sahin B, Acikalin A, Ergin M, Zorludemir S. PTEN, Akt, MAPK, p53 and p95 expression to predict trastuzumab resistance in HER2 positive breast cancer. *J BUON* 2013; 18: 44-50 [PMID: 23613387]
- 11 Giatromanolaki A, Koukourakis MI, Stathopoulos GP, Kapsoritakis A, Paspatis G, Kakolyris S, Sivridis E, Georgoulas V, Harris AL, Gatter KC. Angiogenic interactions of vascular endothelial growth factor, of thymidine phosphorylase, and of p53 protein expression in locally advanced gastric cancer. *Oncol Res* 2000; 12: 33-41 [PMID: 11061344]
- 12 Yuan RH, Jeng YM, Hu RH, Lai PL, Lee PH, Cheng CC, Hsu HC. Role of p53 and β -catenin mutations in conjunction with CK19 expression on early tumor recurrence and prognosis of hepatocellular carcinoma. *J Gastrointest Surg* 2011; 15: 321-329 [PMID: 21061181 DOI: 10.1007/s11605-010-1373-x]
- 13 Bonnefoi H, Ducraux A, Movarekhi S, Pelte MF, Bongard S, Lurati E, Iggo R. p53 as a potential predictive factor of response to chemotherapy: feasibility of p53 assessment using a functional test in yeast from trucut biopsies in breast cancer patients. *Br J Cancer* 2002; 86: 750-755 [PMID: 11875738 DOI: 10.1038/sj.bjc.6600105]
- 14 Martin HM, Filipe MI, Morris RW, Lane DP, Silvestre F. p53 expression and prognosis in gastric carcinoma. *Int J Cancer* 1992; 50: 859-862 [PMID: 1555884 DOI: 10.1002/ijc.2910500604]
- 15 Choi SW, Park WS, Yang JM, Kang CS, Sun HS, Kim BS, Seo EJ, Lee MJ, Park CS. p53 protein overexpression and allele loss of p53 gene in gastric adenocarcinoma. *J Korean Med Sci* 1994; 9: 299-303 [PMID: 7848577]
- 16 Bednarek AK, Laflin KJ, Daniel RL, Liao Q, Hawkins KA, Aldaz CM. WWOX, a novel WW domain-containing protein mapping to human chromosome 16q23.3-24.1, a region frequently affected in breast cancer. *Cancer Res* 2000; 60: 2140-2145 [PMID: 10786676]
- 17 Bednarek AK, Keck-Waggoner CL, Daniel RL, Laflin KJ, Bergsagel PL, Kiguchi K, Brenner AJ, Aldaz CM. WWOX, the FRA16D gene, behaves as a suppressor of tumor growth. *Cancer Res* 2001; 61: 8068-8073 [PMID: 11719429]
- 18 Chen X, Li P, Yang Z, Mo WN. Expression of fragile histidine triad (FHIT) and WW-domain oxidoreductase gene (WWOX) in nasopharyngeal carcinoma. *Asian Pac J Cancer Prev* 2013; 14: 165-171 [PMID: 23534718]
- 19 Chang NS, Doherty J, Ensign A, Lewis J, Heath J, Schultz L, Chen ST, Oppermann U. Molecular mechanisms underlying WOX1 activation during apoptotic and stress responses. *Biochem Pharmacol* 2003; 66: 1347-1354 [PMID: 14555208 DOI: 10.1016/S0006-2952(03)00484-2]
- 20 Chang NS, Pratt N, Heath J, Schultz L, Sleve D, Carey GB, Zevotek N. Hyaluronidase induction of a WW domain-containing oxidoreductase that enhances tumor necrosis factor cytotoxicity. *J Biol Chem* 2001; 276: 3361-3370 [PMID: 11058590 DOI: 10.1074/jbc.M007140200]
- 21 Chang NS. The non-ankyrin C terminus of Ikappa Balpha physically interacts with p53 in vivo and dissociates in response to apoptotic stress, hypoxia, DNA damage, and transforming growth factor-beta 1-mediated growth suppression. *J Biol Chem* 2002; 277: 10323-10331 [PMID: 11799106 DOI: 10.1074/jbc.M106607200]
- 22 Chang NS, Doherty J, Ensign A. JNK1 physically interacts with WW domain-containing oxidoreductase (WOX1) and inhibits WOX1-mediated apoptosis. *J Biol Chem* 2003; 278: 9195-9202 [PMID: 12514174 DOI: 10.1074/jbc.M208373200]
- 23 Wu D, Wu S. A conserved serine residue regulates the stability of Drosophila Salvador and human WW domain-containing adaptor 45 through proteasomal degradation. *Biochem Biophys Res Commun* 2013; 433: 538-541 [PMID: 23524264 DOI: 10.1016/j.bbrc.2013.03.023]
- 24 Abdeen SK, Salah Z, Khawaled S, Aqeilan RI. Characterization of WWOX inactivation in murine mammary gland development. *J Cell Physiol* 2012; Dec 18. [Epub ahead of print] [PMID: 23254778 DOI: 10.1002/jcp.24310]
- 25 Li YP, Wu CC, Chen WT, Huang YC, Chai CY. The expression and significance of WWOX and β -catenin in hepatocellular carcinoma. *APMIS* 2013; 121: 120-126 [PMID: 23030478 DOI: 10.1111/j.1600-0463.2012.02947.x]
- 26 Sudol M, McDonald CB, Farooq A. Molecular insights into the WW domain of the Golabi-Ito-Hall syndrome protein PQBP1. *FEBS Lett* 2012; 586: 2795-2799 [PMID: 22710169 DOI: 10.1016/j.febslet.2012.03.041]
- 27 Qin J, Barajas D, Nagy PD. An inhibitory function of WW domain-containing host proteins in RNA virus replication. *Virology* 2012; 426: 106-119 [PMID: 22341780 DOI: 10.1016/j.virol.2012.01.020]
- 28 Aqeilan RI, Pekarsky Y, Herrero JJ, Palamarchuk A, Letofsky J, Druck T, Trapasso F, Han SY, Melino G, Huebner K, Croce CM. Functional association between Wwox tumor suppressor protein and p73, a p53 homolog. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004; 101: 4401-4406 [PMID: 15070730 DOI: 10.1073/pnas.0400805101]
- 29 胡浩, 赵荣飞, 曹苇. 抑癌基因WWOX在胃癌中的表达及其临床意义. *中国肿瘤外科杂志* 2009; 1: 337-339
- 30 李帅, 邓跃华, 王从玉, 刘戈. WWOX与c-jun在胃癌中表达及其临床意义. *安徽医科大学学报* 2012; 47: 45-48

编辑 田滢 电编 闫晋利



中医药防治非酒精性脂肪肝病的研究进展

隋晓丹, 邓厚波, 刘铁军

■背景资料

非酒精性脂肪肝病(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)是21世纪全球重要的公共健康问题之一, 亦是我国愈来愈重视的慢性肝病问题。现有西药疗效单一, 存在不同毒性和不良反应。中医药防治NAFLD优势日益突出。

隋晓丹, 邓厚波, 刘铁军, 长春中医药大学附属医院肝脾胃病科 吉林省长春市 130021

隋晓丹, 主要从事消化系统疾病的相关研究。

作者贡献分布: 本文综述由隋晓丹与邓厚波完成; 刘铁军负责校对指导。

通讯作者: 刘铁军, 教授, 130021, 吉林省长春市工农大路1478号, 长春中医药大学附属医院肝脾胃病科。liutiejun699@163.com
收稿日期: 2013-03-28 修回日期: 2013-04-22
接受日期: 2013-05-19 在线出版日期: 2013-06-28

Prevention and treatment of nonalcoholic fatty liver disease by traditional Chinese medicine

Xiao-Dan Sui, Hou-Bo Deng, Tie-Jun Liu

Xiao-Dan Sui, Hou-Bo Deng, Tie-Jun Liu, Affiliated Hospital of Changchun University of Chinese Medicine, Changchun 130021, Jilin Province, China

Correspondence to: Tie-Jun Liu, Professor, Affiliated Hospital of Changchun University of Chinese Medicine, 1478 Gongnong Dalu, Changchun 130021, Jilin Province, China. liutiejun699@163.com

Received: 2013-03-28 Revised: 2013-04-22

Accepted: 2013-05-19 Published online: 2013-06-28

Abstract

Nonalcoholic fatty liver disease is a disorder that develops in patients with no history of heavy drinking or daily alcohol intake < 20 g and is characterized by fatty degeneration in liver parenchymal cells and adipose accumulation. Western drugs for nonalcoholic fatty liver disease are often associated with unsatisfactory curative effect and significant toxicity or adverse reactions. Numerous pharmacological studies have demonstrated that many single or compound preparations of Chinese medicine can achieve satisfactory curative effect and possess unique advantages in prevention and treatment of nonalcoholic fatty liver disease.

© 2013 Baishideng. All rights reserved.

Key Words: Nonalcoholic fatty liver disease; Traditional Chinese medicine

Sui XD, Deng HB, Liu TJ. Prevention and treatment of nonalcoholic fatty liver disease by traditional Chinese

medicine. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2013; 21(18): 1708-1713
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/1708.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i18.1708>

摘要

非酒精性脂肪肝病(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)是一种无过量饮酒史, 或每日酒精摄入量<20 g, 以肝脏实质细胞脂肪变性及脂肪蓄积为主要特征的临床病理综合征。现有西药疗效单一, 存在不同毒性和不良反应。中医药防治NAFLD研究日益深入, 大量实验药理研究及临床疗效观察证实, 很多单味中药及中药复方疗效显著, 治疗机制逐渐清晰, 中医药在防治NAFLD方面有良好疗效和独特的优势, 并展现出广阔的发展前景。

© 2013年版权归Baishideng所有。

关键词: 非酒精性脂肪性肝病; 中药

核心提示: 随着非酒精性脂肪肝病(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)发病率日渐上升, 各国专家学者对本病的防治研究的不断深入。大量实验药理研究及临床疗效观察证实, 中医药在防治NAFLD方面有良好疗效和独特的优势, 并展现出广阔的发展前景。

隋晓丹, 邓厚波, 刘铁军. 中医药防治非酒精性脂肪肝病的研究进展. *世界华人消化杂志* 2013; 21(18): 1708-1713 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/1708.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i18.1708>

0 引言

随着非酒精性脂肪肝病(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)发病率日渐上升, 各国专家学者对本病的防治研究也不断深入。现有西药疗效单一, 存在不同毒性和不良反应, 而大量实验药理研究及临床疗效观察证实, 中医药在防治NAFLD方面有良好疗效和独特的优势, 并展现出广阔的发展前景。

1 中药单味药研究

丹参: 郭建利等^[1]实验表明丹参的不同组分总酮

■同行评议者

刘长征, 副教授, 中国医学科学院基础医学研究所

和总酚酸均能通过促进脂质代谢及抗脂质过氧化作用达到治疗NAFLD的作用. 而总体疗效上丹参总酚酸优于丹参总酮. 路帅等^[2]实验证实丹参能显著降低NAFLD大鼠血脂、转氨酶, 并降低肝组织中总胆固醇(total cholesterol, TC)、甘油三酯(triglyceride, TG)、丙二醛(malondialdehyde, MDA)的含量或活性, 升高肝组织中过氧化物歧化酶(superoxide dimutase, SOD)的活性, 改善肝脏组织脂变性程度.

木贼: 姜秀娟等^[3]实验表明木贼水煎剂可以通过抑制肝细胞凋亡, 改善肝细胞损伤而起到治疗NAFLD的作用.

乌药: 曹宁等^[4]实验证实乌药提取物乌药叶总黄酮对NAFLD有良好治疗作用, 主要机制可能与其能改善肝细胞脂肪变性, 降低血脂有关.

余甘子: 朱炜等^[5]通过研究证实余甘子能够有效的抑制NAFLD形成过程中炎症因子的表达, 还能够改善肝脏的损伤和纤维化水平.

玉郎伞: 陈丽等^[6]实验表明玉郎伞提取物对NAFLD大鼠肝脏损伤有较好的修复作用, 并能明显减轻肝脏脂肪变性及炎症坏死程度.

姜黄: 周玲玲等^[7]实验证实姜黄素能显著降低NAFLD家兔血清TG、TC、低密度脂蛋白(low density lipoprotein-cholesterol, LDL-C)水平, 改善胰岛素抵抗, 并显著升高PPAR- γ 蛋白表达, 而降低肝脏脂质合成及聚积, 达到对NAFLD的治疗作用. 赵志光等^[8]实验表明姜黄素能明显抑制NAFLD家兔肝组织肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor- α , TNF- α)表达, 从而有效改善肝脏炎症活动及纤维化程度.

黄皮叶: 张荣等^[9]实验表明黄皮叶能有效改善NAFLD肝组织能量代谢障碍, 从而保护肝功能, 作用机制可能与提升NAFLD大鼠肝组织三磷酸腺苷、二磷酸腺苷的含量有关.

枳椇子: 徐晶莹等^[10]实验证实枳椇子能显著降低NAFLD大鼠血清TNF- α 、白介素(interleukin, IL)-6、IL-8水平, 这可能是其防治NAFLD进展的重要机制之一.

沙棘: 李迎春等^[11]临床观察沙棘治疗NAFLD44例, 3 mo后患者血脂、谷丙转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)和肝脾CT比值水平明显改善, 亦不会导致肾功能和血糖代谢异常. 沙棘降低血脂, 改善TG在肝脏的蓄积、肝脏微循环, 并减轻肝纤维化的作用可能是其防治NAFLD的机制之一.

2 中药复方研究

很多医家结合临床辨证制定方剂, 通过实验药理研究及临床疗效观察证实许多中药复方对NAFLD均有良好疗效.

2.1 实验研究 丹苘软胶囊: 由丹参和苘麻子2味药物组成, 刘锐等^[12]实验证实该药能改善NAFLD大鼠瘦素及胰岛素抵抗从而达到治疗的目的, 另一作用机制^[13]可能与其下调NAFLD大鼠肝脏细胞因子信号转导抑制因子-3 mRNA的表达水平有关.

通便玉蓉丸: 由肉苁蓉、芒硝、当归等组成. 闫曙光等^[14]实验表明本药能降低NAFLD大鼠血清和肝脏组织的胆固醇和甘油三脂含量, 并增加肝脏内超氧化物歧化酶活性, 而发挥保护肝细胞的作用.

茵陈蒿汤: 钟成等^[15]实验表明茵陈蒿汤能通过改善胰岛素抵抗和脂质代谢紊乱, 抑制氧化应激反应和肝脏损伤而起到改善和治疗NAFLD的作用.

脂易消: 由泽泻、荷叶、半夏、枳壳、决明子、鼠鞠草等组成. 陈玉翠等^[16]实验证实该药有良好防治NAFLD的作用, 作用机制可以与其能明显降低NAFLD大鼠肝脏组织细胞色素P4502E1 mRNA的表达水平有关.

补肾化浊方: 由女贞子、枸杞子、败酱草、茯苓、黄精、炒山药、决明子、泽泻、茵陈、薏苡仁、冬瓜仁、芦根等组成. 孙建光等^[17]实验表明该药能明显改善NAFLD大鼠血清瘦素及胰岛素抵抗, 发挥保肝调脂的作用.

复方首乌降脂颗粒: 由制首乌、制大黄、郁金、山楂、白芥子、泽泻、垂盆草组成. 钱斐等^[18]实验证实该药能够有效降低NAFLD小鼠体质量、肝湿质量及血脂, 其作用途径之一可能是增加脂联素受体2的表达从而抑制了小鼠肝脂质的沉积.

柔肝泻脂方: 由生地、何首乌、丹参、泽泻、枸杞子、生山楂组成. 陈琼等^[19]实验证实该方能显著增高血清及肝脏SOD水平, 降低MDA含量, 提高血清和肝组织的抗氧化能力, 进而达到预防和治疗脂肪肝的目的.

利湿保肝健脾汤: 由白术、姜黄、橘皮、山楂、茵陈蒿、柴胡、泽泻组成. 王春田等^[20]实验表明该药能明显降低NAFLD大鼠血清甘油三酯和总胆固醇含量, 并显著改善肝脏组织脂肪变性.

祛痰活血汤: 由茯苓、陈皮、泽泻、苍

■ 研发前沿

中医药防治NAFLD研究日益深入, 大量实验药理研究及临床疗效观察证实, 很多单味中药及中药复方疗效显著, 治疗机制逐渐清晰, 中医药在防治NAFLD方面有良好疗效和独特的优势, 并展现出广阔的发展前景.

■ 相关报道

古宁艳、杨少军著《中医药防治脂肪肝实验研究进展》一文,2012年发表于《中国中医药信息杂志》,文中重点阐述单味中药及中药复方的实验研究,对药物的有效成分及作用机制分析透彻。

术、姜半夏、郁金、佛手、薏苡仁、山楂、白术、丹参、香附、甘草组成。肖剑等^[21]实验证实该药能改善NAFLD大鼠肝功能,调节脂质代谢紊乱,显著降低肝组织脂肪变性程度,并降低组织细胞凋亡指数,从而达到防治NAFLD的目的。

2.2 临床观察 消脂方:由陈皮、茯苓、夏枯草、薏苡仁、丹参、女贞子、青皮、生山楂、贝母、党参、草果、灵芝组成。刘素英等^[22]对80例NAFLD患者治疗3 mo临床观察,治疗组总有效率达90%,明显优于护肝片对照组($P<0.05$)。

脂肪肝合剂:由八月札、白术、赤芍药、桃仁组成。李文彦等^[23]观察该药治疗83例NAFLD患者3 mo后的临床疗效,患者血脂明显降低,脂质代谢得到改善,总有效率84.4%。

安络化纤丸:由地黄、鸡内金、水蛭、地龙、大黄、僵蚕、瓦楞子、白术、牛黄、丹皮、生麦芽、三七、郁金、水牛角组成。王丽华^[24]临床治疗NAFLD患者197例,从治疗前后的肝功能、血脂及彩超结果分析,该药不仅能改善脂质代谢还能有效防治疾病进展为肝纤维化。

柴胡温胆汤:由柴胡、陈皮、姜半夏、竹茹、虎杖、枳实、黄芩、茯苓、泽泻、大枣、生姜组成。胡洪涛等^[25]从肝功能、血脂及彩超积分观察100例NAFLD患者临床治疗3及6 mo,治疗组较易善复对照组各指标均明显降低($P<0.05$)。

清脂汤:由丹参、荷叶、白术、茯苓、决明子、泽兰、赤芍、红花、生山楂、泽泻组成。田凌云^[26]自拟清脂汤治疗NAFLD临床观察58例,表明本方具有改善肝功能、保肝降脂的作用,临床治疗总有效率91.38%。

运脾化浊冲剂:由薤白、清半夏、黄芩、丹参、三七、薏苡仁、郁金、决明子、白芍、川芎、党参、黄连等组成。路波等^[27]与盐酸二甲双胍片对照治疗NAFLD患者55例,从患者症状、体征及血清生化、肝脏影像学评价疗效,治疗组各指标明显优于对照组($P<0.05$)。

调脂汤:由五加皮、苍术、白术、赤芍、川芎、黄芪、丹参、鸡内金、金钱草、山楂、郁金、麦芽组成。应续芹^[28]在常规西医治疗基础上加服该药治疗NAFLD,2个疗程后治疗组总有效率为83.3%,明显优于单纯西医治疗组($P<0.05$)。

亚虎保肝汤:由虎杖、白芍、白术、北沙参、亚贡、柴胡、当归、茯苓、甘草组成。朱熔等^[29]临床观察该药治疗NAFLD 80例,证实其能有效改善肝功能和调节脂质代谢,总有效率

为95.0%。

疏肝活血降脂汤:由柴胡、甘草、香附、丹参、焦山楂、郁金、薏苡仁、白术、山药、莪术、泽泻、虎杖、三棱组成。陈刚俊^[30]与辛伐他丁对照治疗NAFLD,该药总有效率为99%,明显优于对照组的75%。

运消汤:由苍术、绞股蓝、陈皮、白术、法半夏、茯苓、丹参、川楝子、姜黄、生山楂、生麦芽、泽泻、炮甲片组成。张莉等^[31]以易善复胶囊对照治疗NAFLD,证实本药不仅能很好的改善患者症状、体征,对生化及肝脏影像学改善亦显著,总有效率88.37%。

橘黄降脂汤:橘红、天竺黄、姜黄、决明子、丹参、何首乌、泽泻、酒大黄、郁金、全瓜蒌、生山楂、茯苓、枳壳、三七粉、胆南星组成。崔凯^[32]与东宝肝泰片对照观察该药治疗NAFLD的临床疗效。结果显示:治疗组有效率为93.10%,明显优于对照组的72.50%,治疗疗效满意。

健脾升清祛浊汤:生黄芪、山栀子、党参、五味子、生山楂、苍术、荷叶、白术、葛根、茵陈、丹参、柴胡、茯苓、佩兰组成。王小强^[33]临床观察该药治疗NAFLD患者135例,对照组给予葡醛内酯、B族维生素、维生素C。证实本药有能保肝降酶,防止脂肪在肝脏堆积等作用。治疗组总有效率为85.2%,明显优于对照组($P<0.5$)。

活血化痰方:由丹参、海藻、山楂、泽泻组成。李刚等^[34]临床观察本方治疗NAFLD 30例,治疗8 wk后患者血脂、肝功转氨酶、肝脏影像学均有显著改善($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。提示活血化痰方治疗NAFLD疗效满意。

化痰祛瘀汤:由苍术、炒白术、决明子、茯苓、郁金、丹参、山楂、枸杞子、泽泻、制大黄、制首乌、青黛组成。钱海青^[35]临床与双环醇片对照观察本方治疗NAFLD 55例,治疗结果:治疗组总有效率89.09%,明显优于对照组的65.45%。

复方沙棘胶囊:由沙棘、泽泻、白术、山楂、丹参、决明子组成。黄梅等^[36]与安慰剂对照观察该药治疗NAFLD 70例临床疗效,治疗30 d后,患者症状明显减轻,肝功能、血脂显著降低,总有效率62.86%,优于对照组的34.29%,疗效显著。

决明山楂燕麦胶囊:由决明子、荷叶、山楂、燕麦等组成。杨立志等^[37]在调整饮食及合理运动的基础上,加用该药治疗NAFLD 82例,

3 mo后患者肝功能、血脂及临床症状均明显改善, 总有效率81.7%. 证实其具有较好降低血脂、保护肝功能及清除肝细胞脂肪堆积的功效。

昆藻调脂胶囊: 由广昆布、丹参、海藻、柴胡、泽泻、何首乌、山楂等药物组成。杨艳娜等^[38]观察该药对128例不同证型脂肪肝的临床疗效。3 mo后患者肝功能、血脂、肝脏B超均有显著改善, 其中以痰湿瘀阻组疗效最佳($P<0.01$)。

降脂方: 由丹参、生山楂、决明子、荷叶组成。胡克晋^[39]观察本方结合生活方式治疗110例NAFLD的临床疗效。12 mo后通过肝功能、血脂评定疗效, 总有效率90.9%, 明显优于对照组($P<0.05$)。

祛脂涤浊汤: 由柴胡、郁金、虎杖、白芍、生白术、茯苓、泽泻、当归、丹参、全瓜蒌、炒决明、生山楂、炙甘草组成。钟骏慧等^[40]观察65例该药对NAFLD临床疗效及胰岛素抵抗的影响。8 wk后评价血糖及胰岛素水平, 证实该药能有效治疗NAFLD, 改善胰岛素抵抗。

清脂灵: 由柴胡、茯苓、大黄、半夏、白术、何首乌、生山楂、泽泻、丹参、决明子、白芍、甘草组成。姚绍琴^[41]在硫普罗宁治疗NAFLD基础上加用该药临床观察31例, 16 wk后在改善血脂、肝功能及肝脏影像学方面, 西药加用清脂灵组疗效明显优于单纯西药治疗组($P<0.05$)。

化浊胶囊: 由黄柏、丹参、黄连、山楂、鸡内金、枳壳组成。韩胜南等^[42]与还原型谷胱甘肽片对比, 临床观察该药治疗NAFLD 90例, 3 mo后评价肝功能、血脂、肝脏彩超及临床症状的改善情况, 治疗组总有效率88.8%。

加味楂曲饮: 由焦山楂、生山楂、荷叶、丹参、神曲、茯苓、绞股蓝、枸杞子、决明子、普洱茶组成。周显华等^[43]临床观察该药治疗NAFLD 46例, 结果证实其保肝降酶及改善肝脏组织学病变程度明显优于当飞利肝宁片对照组, 其机制可能与降低血清转化生长因子- β_1 、升高血清SOD水平而发挥抗炎、抗氧化作用有关。

复方消脂安肝方: 由柴胡、生黄芪、丹参、泽泻、何首乌组成。李丽萍等^[44]临床观察该药联合减量黄连素治疗NAFLD 120例, 3 mo后患者临床症状、肝功能、血脂、肝脏彩超及血清胰岛素抵抗改善水平均明显优于东宝肝泰片对照组, 总有效率92.5%。

祛湿活血中药方: 由绞股蓝、虎杖、柴胡、茵陈、酒大黄、荷叶、丹参组成。刘旭东

等^[45]与单纯饮食及运动对照, 临床观察该药治疗NAFLD 40例, 3 mo后患者症状、血脂、肝功能及肝脏影像学均有明显改善。

二黄去脂汤: 由酒大黄、姜黄、丹参、生山楂、茯苓、郁金、三七粉、何首乌、枳壳、泽泻、决明子组成。孟春月^[46]与东宝肝泰片对照, 临床观察该药治疗痰瘀内阻证NAFLD 40例, 3 mo后治疗组有效率95%, 疗效明显优于对照组($P<0.05$)。

健脾化脂汤: 由山药、黄芪、陈皮、柴胡、茯苓、郁金、山楂、白术、首乌、决明子、泽泻、赤芍组成。张玉禄等^[47]采用易善复胶囊同时服用该药治疗NAFLD 30例, 3 mo后与单纯口服西药相比, 患者TC、TG、血清瘦素明显降低, 总有效率90%, 作用机制可能与改善肝功能, 调节血糖、血脂代谢, 影响瘦素水平等作用有关。

健脾化湿汤: 由太子参、茯苓、白术、甘草、半夏、陈皮组成。石燕萍等^[48]以与易善复胶囊对照, 临床观察该药治疗脾虚湿蕴证NAFLD 53例, 3 mo后患者症状、血脂、肝功能、肝脏CT均明显优于对照组($P<0.05$)。

消脂保肝饮: 由生黄芪、西红花、炒白术、白茯苓、生薏苡仁、郁金、泽兰、泽泻组成。虞胜等^[49]与易善复片、肝勃宁胶囊对照, 临床观察该药治疗NAFLD 32例, 3 mo后患者肝功能、血脂及肝脏影像学均有显著改善, 疗效明显优于对照组($P<0.01$)。

柴越汤: 由白芍、柴胡、川芎、香附、生麦芽、郁金、赤芍、神曲、生山楂、茯苓、薏苡仁、陈皮、苍术、冬瓜仁、枳壳、浙贝母、甘草组成。苗祥东^[50]与东宝肝泰片对照, 临床观察该药治疗NAFLD 81例, 4 wk后治疗组降血脂及改善肝脏功能的总体疗效明显优于对照组($P<0.05$)。

平脂养肝汤: 由泽泻、茯苓、红花、柴胡、生首乌、陈皮、生大黄、丹参、山楂、川芎、当归、葛根、枳壳、地龙、白术、枸杞子组成。贾满仓^[51]与脂必妥对照, 临床观察该药治疗NAFLD 40例, 9 wk后治疗组肝功能、血脂、肝脏B超及临床症状均得到良好改善, 疗效明显优于对照组($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。

疏肝降脂胶囊: 由泽泻、丹参、柴胡、决明子、荷叶组成。程小彬^[52]与安慰剂对照, 临床观察该药治疗NAFLD 31例, 半年后患者症状及血脂明显改善, 总有效率80.6%。

■创新盘点

本文收集近3年相关中医药防治NAFLD的文献, 总结单味中药及中药复方的用药、疗效及作用机制, 为临床指导NAFLD的治疗提供坚实理论基础。

■应用要点

充分发挥中医辨证论治的特点, 加强临床与实验研究的结合, 科学、合理的指导临床治疗, 更有利于中医药研究的发展和推广。

3 结论

虽然中医药在防治NAFLD方面有良好疗效和独特优势, 但至今还存在一些问题尚需完善。如实验药理研究方面: 如何建立符合中医诊断标准的动物模型; 如何体现中医药的辨证论治原则; 中医症候、病因病机如何深入研究等。临床疗效观察方面: 诊断辨证、治疗用药、疗效判定均缺乏客观而统一的标准; 报道文献缺乏大样本, 可重复性差; 对照组药的选择缺乏说服力等。因此, 在今后研究中, 应充分发挥中医辨证论治的特点, 加强临床与实验研究的结合, 力争寻找一套有据可依, 有证可循, 行之有效的中医诊疗标准, 才能真正科学、合理的指导临床治疗, 更有利于中医药研究的发展和推广。

4 参考文献

- 郭建利, 张睦清, 韩雪, 何英肖, 路帅, 张一昕. 丹参不同组分防治大鼠非酒精性脂肪肝模型作用机制的研究. 河北中医学报 2012; 27: 8-9
- 路帅, 韩雪, 张睦清, 段晨阳, 郭建利, 张一昕. 丹参防治大鼠非酒精性脂肪肝的药效机制研究. 甘肃中医学报 2012; 29: 4-6
- 姜秀娟, 王旭辉, 丁晓猛, 李爽, 甄艳军. 木贼对食饵性脂肪肝大鼠肝细胞增殖与凋亡的影响. 时珍国医国药 2011; 22: 1163-1164
- 曹宁, 郭文洁, 唐佳喻, 樊晶晶, 何国庆, 沈燕, 徐强. 乌药叶总黄酮对高脂血症脂肪肝小鼠模型的降脂作用. 中药新药与临床药理 2011; 22: 149-153
- 朱炜, 俞宏斌, 戴闯, 冯文明. 余甘子对大鼠非酒精性脂肪肝疾病中肝损伤和炎症的抑制作用研究. 医学研究杂志 2012; 41: 140-143
- 陈丽, 张绪东, 焦杨, 付书婕, 黄仁彬. 玉郎伞提取物对食饵性高脂血症大鼠肝脏脂蛋白代谢相关酶活性及脂肪肝的影响. 中国实验方剂学杂志 2012; 18: 254-258
- 周玲玲, 林琼琼, 周伶俐, 祁旦已, 赵志光. 姜黄素对非酒精性脂肪肝家兔血脂及肝组织PPAR- γ 水平的影响. 浙江中西医结合杂志 2012; 22: 7-10
- 赵志光, 周玲玲, 林琼琼, 周伶俐. 姜黄素对非酒精性脂肪肝家兔肝组织TNF- α 表达的影响. 浙江中西医结合杂志 2013; 23: 184-186
- 张荣, 李晓波, 徐大志, 宓德卿, 王宁生. 黄皮叶对非酒精性脂肪肝大鼠肝组织ATP和ADP含量的影响. 中药药理与临床 2012; 28: 95-98
- 徐晶莹, 朱肖鸿, 胡洁, 倪桂宝, 孙明洪. 枳椇子对非酒精性脂肪肝大鼠血清TNF- α 、IL-6、IL-8水平的影响. 中国中医药科技 2012; 19: 35-38
- 李迎春, 高泽立, 张成, 方琦, 姚蔚, 金丽雯. 中药沙棘治疗非酒精性脂肪肝的临床研究. 现代中西医结合杂志 2012; 21: 1485-1494
- 刘锐, 李劲平, 伍娟娟, 甘国兴, 莫新民. 丹苘软胶囊对非酒精性脂肪肝模型大鼠胰岛素抵抗及瘦素抵抗的影响. 中国实验方剂学杂志 2012; 18: 188-191
- 刘锐, 李劲平, 伍娟娟, 范娟娟, 莫新民. 丹苘软胶囊对非酒精性脂肪肝模型大鼠肝脏SOCS-3 mRNA表达的影响. 中华中医药学刊 2012; 30: 191-193
- 闫曙光, 周永学, 惠毅. 通便玉蓉丸治疗非酒精性脂肪肝及高脂血症的实验研究. 陕西中医 2012; 33: 111-113
- 钟成, 潘竞锵, 吕俊华, 郑琳颖, 李博萍. 茵陈蒿汤对代谢综合征-脂肪肝大鼠增强胰岛素敏感性及抗脂肪肝

- 作用. 临床医学工程 2012; 19: 520-523
- 陈玉翠, 周岳君, 赵国强, 田有坤. 脂易消对非酒精性脂肪肝CYP2E1基因表达的调控. 中国医学创新 2012; 9: 136-137
 - 孙建光, 高继龙. 补肾化浊方对非酒精性脂肪肝大鼠血清瘦素与胰岛素抵抗的影响. 中国实验方剂学杂志 2012; 18: 288-291
 - 钱斐, 张征波, 孙晓琦, 耿泽, 周欣, 薛博瑜. 复方首乌降脂颗粒对非酒精性脂肪肝小鼠肝脂质沉积的干预作用. 时珍国医国药 2012; 23: 1858-1860
 - 陈琼, 项晓觉, 毛娜. 柔肝泻脂方对非酒精性脂肪肝大鼠SOD、MDA的影响. 陕西中医 2011; 32: 103-105
 - 王春田, 李敏, 李然. 利湿保肝健脾汤对大鼠非酒精性脂肪肝影响的研究. 中医药信息 2012; 29: 59-60
 - 肖剑, 汪静, 米绍平, 张光海, 高翔. 祛痰活血汤对非酒精性脂肪肝大鼠细胞凋亡的影响. 中国实验方剂学杂志 2012; 18: 183-186
 - 刘素英, 徐明庚, 宋小秋. 自拟消脂方治疗非酒精性脂肪肝临床研究. 中外医疗 2012; 6: 136
 - 李文彦, 吕云佳, 方顺济. 自拟脂肪肝合剂治疗非酒精性脂肪肝病的疗效观察. 上海中医药杂志 2012; 46: 36-38
 - 王丽华. 安络化纤丸治疗非酒精性脂肪肝临床观察. 中国社区医师 2012; 14: 234
 - 胡洪涛, 蒋开平, 李建鸿, 陶银. 柴胡温胆汤治疗非酒精性脂肪肝50例临床观察. 中医临床研究 2012; 4: 3-5
 - 田凌云. 自拟清脂汤治疗非酒精性脂肪肝58例. 中国民间疗法 2012; 20: 32-33
 - 路波, 杨柱桂. 运脾化浊冲剂治疗非酒精性脂肪肝疗效观察. 陕西中医 2012; 33: 449-451
 - 应续芹. 自拟调脂汤治疗脂肪肝临床分析. 当代医学 2012; 18: 154-155
 - 朱熔, 王宇静, 余泽云. 亚虎保肝汤治疗非酒精性脂肪肝80例临床观察. 中国社区医师 2012; 3: 195-196
 - 陈刚俊. 疏肝活血降脂汤治疗脂肪肝疗效观察. 实用中医药杂志 2012; 28: 270-271
 - 张莉, 洪哲明. 培土运脾法治疗非酒精性脂肪肝43例疗效观察. 四川中医 2012; 30: 89-90
 - 崔凯. 橘黄降脂汤治疗非酒精性脂肪肝58例. 河南中医 2012; 32: 580-581
 - 王小强. 健脾升清祛浊汤治疗非酒精性脂肪肝肝功能异常135例. 山东中医杂志 2012; 31: 161-162
 - 李刚, 李尤玲, 谭华炳, 盛国光. 活血化痰方治疗非酒精性脂肪肝30例总结. 湖南中医杂志 2012; 28: 41-42
 - 钱海青. 化痰祛瘀汤治疗非酒精性脂肪肝55例. 浙江中医杂志 2012; 47: 330
 - 黄梅, 张燕, 韩平, 唐茂清. 复方沙棘胶囊治疗非酒精性脂肪肝70例疗效观察. 西部医学 2012; 24: 359-361
 - 杨立志, 尉杰忠, 刘世芳, 李占海, 吕宪, 侯泽, 张海飞, 马存根. 决明山楂燕麦胶囊治疗脂肪肝82例. 中国中西医结合消化杂志 2012; 20: 84-85
 - 杨艳娜, 孔祥廉, 王云庭, 梅全喜, 黄安安. 昆藻调脂胶囊对不同证型脂肪肝的临床观察. 亚太传统医药 2012; 8: 69-71
 - 胡克晋. 自拟降脂方结合生活方式干预治疗非酒精性脂肪肝临床观察. 中医药导报 2012; 18: 39-41
 - 钟骏慧, 江洪. 祛脂涤浊汤对非酒精性单纯性脂肪肝患者胰岛素抵抗的影响. 中国中医急症 2012; 21: 449-450
 - 姚绍琴. 中西医结合治疗非酒精性脂肪肝31例疗效观察. 中华全科医学 2012; 10: 750-751
 - 韩胜南, 康学东. 化浊胶囊治疗非酒精性脂肪肝的临床观察研究. 光明中医 2013; 28: 29-31
 - 周显华, 张传涛, 郑政隆, 范新建, 张莉敏, 杨鸿, 李白雪, 张晓婷, 周威龙. 加味楂曲饮治疗非酒精性脂肪肝的临床疗效及机制研究. 加味楂曲饮治疗非酒精性脂肪肝的临床疗效及机制研究 2013; 19: 285-288

- 44 李丽萍, 孙飞, 张立国, 郑桂杰. 复方消脂安肝方治疗非酒精性脂肪肝疗效观察. 中国冶金工业医学杂志 2013; 30: 71-73
- 45 刘旭东, 涂燕云, 张红星. 祛湿活血中药治疗非酒精性脂肪肝40例. 陕西中医 2013; 44: 16-18
- 46 孟春月. 二黄去脂汤治疗痰瘀内阻证非酒精性脂肪肝临床研究. 中医学报 2012; 27: 1645-1646
- 47 张玉禄, 周英武, 张进虎, 刘媛媛. 健脾化浊法对非酒精性脂肪肝患者瘦素的影响及疗效分析. 中医中药 2012; 2: 97-99
- 48 石燕萍, 王效非, 孙京惠, 牛少强, 曾双辉, 自拟健脾化湿汤治疗非酒精性脂肪肝53例疗效观察. 现代生物医学进展 2012; 27: 5336-6340
- 49 虞胜, 李勇, 祝峻峰, 余莉芳. 消脂保肝饮加减治疗非酒精性脂肪性肝病的临床疗效观察. 上海中医药大学学报 2011; 25: 46-48
- 50 苗祥东. 柴越汤治疗非酒精性脂肪肝81例. 山东中医杂志 2012; 31: 640-642
- 51 贾满仓. 平脂养肝汤治疗非酒精性脂肪肝临床研究. 光明中医 2012; 27: 720-721
- 52 程小彬. 疏肝降脂胶囊治疗非酒精性脂肪肝临床分析. 辽宁中医杂志 2012; 39: 309-310

■同行评价

本文针对单味中药及复方中药制剂防治NAFLD的相关研究进行综述, 较全面的展示了该领域内的研究进展, 并提出存在的问题, 对于NAFLD的研究及防治具有一定的指导意义。

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》参考文献要求

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

维生素D与慢性肝病

朱鸣, 徐列明

■背景资料

目前对维生素D与慢性肝病(chronic liver disease, CLD)的研究日益增加,且越来越多的研究发现维生素D与CLD关系密切。

朱鸣, 徐列明, 上海中医药大学附属曙光医院 上海中医药大学肝病研究所 上海市 201203

徐列明, 肝肾疾病病证教育部重点实验室 上海市中医临床重点实验室 国家中医药管理局重点研究室(慢性肝病虚损) 上海市 201203

朱鸣, 在读硕士, 主要从事中医药防治慢性肝病的临床研究。

上海市教育委员会重点学科(第五期)建设基金资助项目, No. J50307

上海市高校创新团队建设基金资助项目(第一期)

国家中医药管理局中医肝胆病重点学科基金资助项目, No. 2010sh

作者贡献分布: 朱鸣负责查阅文献和执笔; 徐列明负责指导和文章修改。

通讯作者: 徐列明, 教授, 主任医师, 201203, 上海市浦东新区张衡路538号, 上海中医药大学附属曙光医院, 上海中医药大学肝病研究所, 肝肾疾病病证教育部重点实验室, 上海市中医临床重点实验室, 国家中医药管理局重点研究室(慢性肝病虚损).
xulieming@shutcm.edu.cn

收稿日期: 2013-04-08 修回日期: 2013-04-22

接受日期: 2013-05-12 在线出版日期: 2013-06-28

Relationship between vitamin D and chronic liver diseases

Ming Zhu, Lie-Ming Xu

Ming Zhu, Lie-Ming Xu, Shuguang Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine; Institute of Liver Diseases, Shanghai University of TCM, Shanghai 201203, China

Lie-Ming Xu, Shuguang Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Institute of Liver Diseases, Shanghai University of TCM; Key Laboratory of Liver and Kidney Diseases, Ministry of Education, Key Laboratory of Traditional Chinese Medicine Clinic, Shanghai, the Key Unit of Liver Diseases, SATCM, Shanghai 201203, China

Supported by: the Leading Academic Discipline Project of Shanghai Municipal Education Commission, No. J50307; the Innovation Research Team in Universities, Shanghai Municipal Education Commission; the Leading Academic Discipline of Hepatology of State Administration of TCM, No. 2010sh

Correspondence to: Lie-Ming Xu, Professor, Chief Physician, Shuguang Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Institute of Liver Diseases, Shanghai University of TCM; Key Laboratory of Liver and Kidney Diseases, Ministry of Education, Key Laboratory of Traditional Chinese Medicine Clinic, Shanghai, the Key Unit of Liver Diseases, SATCM, 538 Zhangheng Road, Pudong District, Shanghai 201203, China. xulieming@shutcm.edu.cn

Received: 2013-04-08 Revised: 2013-04-22

Accepted: 2013-05-12 Published online: 2013-06-28

■同行评议者

白岚, 教授, 主任医师, 南方医院惠侨科; 赵铁建, 教授, 广西中医药大学基础医学院生理学教研室

Abstract

Vitamin D is a fat-soluble vitamin with multiple biological effects that is predominantly synthe-

tized in the liver. Various kinds of chronic liver diseases are associated with vitamin D deficiency, and vitamin D supplementation may influence treatment outcome. This article summarizes the role of vitamin D in the pathogenesis and treatment of chronic liver diseases to provide new insight into the treatment of these diseases.

© 2013 Baishideng. All rights reserved.

Key Words: Vitamin D; Chronic liver diseases; Hepatic osteodystrophy

Zhu M, Xu LM. Relationship between vitamin D and chronic liver diseases. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2013; 21(18): 1714-1719 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/1714.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i18.1714>

摘要

维生素D是一种主要在肝脏合成并具有多重生物学效应的脂溶性维生素。目前发现多种慢性肝病(chronic liver disease, CLD)都与维生素D缺乏有关,而且补充维生素D能够影响治疗效果。本文通过回顾近年来维生素D与CLD之间的相关基础和临床试验研究,总结维生素D在CLD发病机制和治疗中的作用,为临床研究和治疗提供新的思路。

© 2013年版权归Baishideng所有。

关键词: 维生素D; 慢性肝病; 肝性骨营养不良

核心提示: 维生素D具有抗炎、抗病毒、抗肝纤维化和免疫调节等作用,在某些疾病的发展中作为一种信号通路存在,可能会成为一种新的生物标志物,而且是治疗原发性肝癌,病毒性肝炎的一种潜在辅助治疗方法。

朱鸣, 徐列明. 维生素D与慢性肝病. 世界华人消化杂志 2013; 21(18): 1714-1719 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/1714.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i18.1714>

0 引言

维生素D是一种脂溶性维生素,主要来源于紫外

线照射和食物并在肝脏合成, 对维持体内钙磷平衡和骨骼健康有重要作用. 虽然不是许多生化反应中必需的辅酶因子, 但却是一个具有调节细胞增殖和分化、免疫调节、抗菌及抗纤维化等多重作用的生理调节因子. 目前维生素D与慢性肝病(chronic liver disease, CLD)之间的关系越来越受到研究者的重视.

1 维生素D的来源及合成

人体的维生素D主要来源于食物和紫外线照射, 其活性形式主要为维生素D₂和维生素D₃. 皮肤经日晒后由7-脱氢胆固醇形成维生素D₃前体, 异构化为维生素D₃后转运至肝脏并与维生素D结合蛋白(vitamin D binding protein, VBP)结合, 在肝脏羟基化为25(OH)维生素D^[1]. 而维生素D₂则主要从菌菇类食物和酵母菌中获取, 经消化后在肠腔内通过肠上皮细胞与乳糜微粒混合, 然后经静脉循环进入肝脏进行羟基化. 此后25(OH)维生素D在肾脏被细胞色素P450超家族的1 α 羟化酶(CYP27B1)进一步羟基化为1 α -25(OH)₂维生素D后才具有生物学活性^[2]. 1 α -25(OH)₂维生素D通过与维生素D受体(vitamin D receptor, VDR)结合调节大多数生物学效应, VDR几乎存在于人体所有组织中.

25(OH)维生素D由于其半衰期较长, 常被作为评价人体维生素D状况的主要指标, 血清25(OH)维生素D的最佳水平为30-50 ng/mL, 低于20 ng/mL时为维生素D缺乏. 血清25(OH)维生素D水平低于30 ng/mL时会刺激性引起甲状旁腺激素水平升高.

2 维生素D与CLD

CLD是指由于受到肝炎病毒、酒精等其他因素的影响, 肝脏结构呈长期进展性的破坏和重建, 肝功能逐渐下降的过程, 包括各种慢性肝炎、肝硬化等. 在中医学中属于癥积、胁痛、黄疸、腹胀等范畴. 维生素D缺乏是CLD中的常见问题, 发病率高达64%-92%^[3], 而且与疾病严重程度密切相关^[4]. CLD的重要并发症-肝性骨营养不良(hepatic osteodystrophy, HO)也与维生素D缺乏密切相关. 导致CLD患者维生素D缺乏的病因包括: 饮食摄入和日照减少, 肝外脂肪组织中维生素D的利用增加, 肠道吸收功能减退, 此外肝脏内维生素D羟化无反馈调节, 当存在肝实质疾病时, 维生素D的羟化受损^[5,6].

2.1 维生素D与慢性丙型肝炎 研究认为维生素D

在病毒性肝炎的发展和治疗中起重要作用^[7]. 目前对维生素D与病毒性肝炎的研究重点主要集中在慢性丙型肝炎(chronic hepatitis C, CHC). 越来越多临床证据表明丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)感染的患者具有高维生素D缺乏风险. 一项大规模研究发现HCV阳性患者的血清25(OH)维生素D水平明显低于年龄性别匹配的健康对照组(分别为25.1 ng/mL \pm 9.9 ng/mL和43.1 ng/mL \pm 10.2 ng/mL, $P<0.0001$), 且73%的CHC患者低于30 ng/mL, 而对照组仅为6%, 这可能是因为HCV通过改变脂质代谢抑制了25(OH)维生素D的水平^[8]. 而CHC患者出现维生素D缺乏还可能是因为HCV减少了维生素D前体-7-脱氢胆固醇的产生^[9].

体外研究发现血清维生素D水平与CHC患者的病毒载量呈显著正相关^[10,11], 丙型肝炎病毒RNA(HCV RNA)是HCV的核酸成分. 维生素D能够直接抑制HCV RNA复制, 具有天然抗病毒活性^[12], 而且他与干扰素的协同抗病毒作用能提高HCV感染者的抗病毒疗效^[13]. 多项回顾性研究表明维生素D能影响CHC的治疗效果和临床结局. 例如维生素D的基线水平能预测HCV 1型, 2型和3型患者用聚乙二醇干扰素(PEGIFN)+RBV抗病毒治疗时的持续病毒学应答(sustained virological response, SVR), 适当补充维生素D能够显著提高SVR. SVR的升高可能是由于维生素D改善了胰岛素抵抗^[14,15].

此外, 低血清25(OH)维生素D水平与CHC患者肝脏纤维化的严重程度和组织学表现相关: 维生素D缺乏患者的肝脏坏死性炎症程度, 纤维化程度更高, 而且纤维化的进展可能更快^[16,17], 但也有研究认为补充维生素D并不能够改变病毒水平和生化检测结果, 补充维生素D对SVR也无影响^[18,19].

2.2 维生素D与非酒精性脂肪性肝病 目前世界范围内非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)的发病率呈上升趋势, 虽然NAFLD的发病机制目前尚未明确, 但普遍认为胰岛素抵抗有可能是其中一个重要原因^[20]. 肥胖和胰岛素抵抗与维生素D水平呈负相关. 身体质量指数(body mass index, BMI)每升高1 kg/m², 维生素D水平会下降1.3 nmol/L^[21]. 研究发现维生素D缺乏人群的NAFLD发生率明显高于维生素D水平正常者, 同样NAFLD人群中维生素D水平降低的发生率也显著高于非NAFLD患者, 而且肝脏的脂肪变性, 坏死性炎症和纤维化程度

■ 研发前沿

维生素D具有改善慢性丙型肝炎(chronic hepatitis C, CHC)患者S持续病毒学应答(sustained virological response, SVR), 抗肝纤维化和免疫调节, 以及减少肝性骨病发生的重要作用, 但目前对是否补充维生素D及补充量仍存在争议.

■ 相关报道

研究报道指出, 维生素D的缺乏在CLD患者中非常常见, 与治疗反应和预后密切相关, 同时具有多重作用, 尤其是在改善CHC患者SVR和抗肝纤维化中所起的作用为丙肝和其他CLD的辅助治疗提供了新的思路。

严重的NAFLD患者, 维生素D水平更低^[22]。这可能是由于 $1\alpha\text{-}25(\text{OH})_2$ 维生素D和VDR在胰岛 β 细胞中都有表达, 且低维生素D水平与胰岛 β 细胞功能受损有关, $1\alpha\text{-}25(\text{OH})_2$ 维生素D还能够激活胰岛素基因的转录。此外血清维生素D的水平还与能够改善肝内胰岛素抵抗, 减轻肝脏炎症和纤维化程度的脂联素水平相关, 维生素D可通过诱导白色脂肪组织中脂联素的表达从而在改善胰岛素抵抗方面起作用^[23]。临床前研究发现对NAFLD患者进行光线疗法和补充维生素D能够改善肝脏的组织学表现^[24], 但是一项针对中国人的研究并没有发现维生素D与NAFLD有关, 仍然需要更多的研究来证实两者之间的关系^[25]。

2.3 维生素D与免疫性肝病 维生素D具有免疫调节作用, 在先天和适应性免疫系统中都有重要作用, 其中巨噬细胞, T细胞, 树突状细胞都在 1α 羟化酶和VDR中表达。流行病学调查显示许多自身免疫性疾病在高海拔区的患病率较高^[26], 可能是与纬度增高日晒减少所致的维生素D水平降低有关。维生素D与自身免疫性疾病尤其是原发性胆汁性肝硬化(primary biliary cirrhosis, PBC)之间的关系引起了许多研究者的重视^[27,28]。维生素D受体激动剂是一种能够抑制TH1介导的免疫反应的强效免疫调节剂, 而PBC是一种TH1介导的免疫性疾病, 多个国家的研究表明, VDR的多态性可能与人群中PBC的易感性有关^[29-32]。Lim等^[33]的研究发现具有抗菌和免疫调节作用并受到维生素D₃调节的抗菌肽和VDR在人胆管上皮细胞中的表达增加, 且抗菌肽的表达同时受到鹅去氧胆酸和熊去氧胆酸的诱导。对胆管上皮细胞予以熊去氧胆酸后再加入维生素D, 抗菌肽的表达会进一步增加, 提示维生素D和熊去氧胆酸可能对胆管上皮细胞具有协同作用。

与其他疾病相比, PBC患者更容易出现肝性骨营养不良, 可能与脂溶性维生素如维生素D吸收不良有关, 并且胆汁淤积性肝病患者常出现黄疸, 而胆红素升高会影响成骨细胞的分化和矿化^[34]。这都会引起PBC患者出现低维生素D水平。

2.4 维生素D与肝硬化 肝硬化患者由于肝脏功能严重受损, 导致一些转运蛋白如白蛋白和维生素D结合蛋白合成减少, 使肝硬化患者的维生素D缺乏十分常见。体外实验表明 $1\alpha\text{-}25(\text{OH})_2$ 维生素D在肺成纤维细胞和骨髓间充质干细胞中具有抗纤维化作用, 而且对纤维化大鼠也具有抗

细胞增殖和抗纤维化作用。其作用机制是 $1\alpha\text{-}25$ 二羟维生素D能够通过上调VDR在肝星状细胞中的表达, 抑制肝星状细胞增殖和细胞周期蛋白D₁, 金属蛋白酶组织抑制剂1和胶原蛋白 $1\alpha 1$ 的表达。还能够通过降低体内平滑肌肌动蛋白和胶原蛋白的水平, 阻止硫代乙酰胺所诱导的肝硬化进展^[16]。然而维生素D作为抗纤维化药物的临床意义尚未确定。此外, VDR的基因多态性也与纤维化的进展有关, 低水平的VDR也是严重肝脏疾病的预后因子之一^[35]。

2.5 维生素D与原发性肝癌 尽管目前有关维生素D与肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC)关系的流行病学证据并不充分, 但细胞培养和动物模型实验已清除的表明HCC细胞对维生素D及其类似物的抑制作用有反应性。具有生物学活性的 $1\alpha\text{-}25(\text{OH})_2$ 维生素D₃能够发挥多种抗肿瘤作用, 包括抗增殖、抗炎、抗血管新生、促凋亡、促进分化和抑制肿瘤细胞侵犯^[36]。对重症联合免疫缺陷(severe combined immune deficiency, SCID)大鼠的相关实验表明, 维生素D结合蛋白-巨噬细胞活化因子(vitamin D binding protein-macrophage activating factor, VBP-MAF)通过活化巨噬细胞, 具有抗血管新生和肿瘤杀伤活性的作用^[37]。VDR基因多态性也与肝硬化患者HCC的发生显著相关, 尤其是在酒精性肝硬化患者中^[35]。由于活性维生素D的进行性下降与肝病进展有关, 因此高危人群在预防HCC的过程中, 除了动态监测甲胎蛋白水平, 白介素6(interleukin-6, IL-6), 白介素-7和维生素D的水平可能也是潜在的生物标志物^[36,38]。因此维生素D可能会成为一种治疗HCC的新方法。此外, 维生素D缺乏在肝移植患者中常见, 还与患者的预后密切相关^[39,40]。

2.6 维生素D与肝性骨营养不良 CLD的一个重要并发症是肝性骨营养不良, 包括骨量减少和骨质疏松, 尤其是在胆汁淤积性肝病患者中, 两者都会导致骨折从而引起疼痛、行动受限和畸形^[41]。与肝性骨营养不良发病相关的因素包括: 钙摄入不足和维生素D水平低。导致维生素D水平下降的原因包括: 性腺机能减退(绝经后女性由于雌激素水平下降使骨质流失增加, 而男性患者虽然雌激素水平升高, 但是由于受到芳香化的影响并不能起到防止骨质流失的作用); 低BMI(<19 kg/m²); 维生素K缺乏(维生素K缺乏是成骨细胞合成骨钙素基质蛋白的重要辅助因子, 是PBC患者骨质疏松的原因之一, 补充K能够减

少骨量流失); 持续使用类固醇激素(如强的松龙 5 mg/d, 使用3 mo以上); 高胆红素血症; 长期久坐不动的生活方式, 及过量饮酒^[42,43]. 一些特定基因的多态性在慢性胆汁淤积性肝病中起次要作用, 如VDR基因, I型胶原蛋白a1基因和胰岛素样生长因子^[44]. 虽然有研究认为在艾滋病(human immunodeficiency virus, HIV)和HCV共感染患者中, 维生素D的缺乏与骨密度和纤维化程度相关^[45], 但肝病患者的维生素D水平与骨密度之间是否存在相关关系以及补充维生素D或钙能否提高骨密度仍然存在争议.

肝性骨营养不良患者最常见的骨折为椎体骨折, 对肝性骨营养不良进行诊断和治疗的主要目的是为了防止骨折, 应通过双重能量X线吸收测定法对腰椎和股骨颈进行骨密度检测, 此外还应包括其他的生化检查如肝功能, 性激素和甲状腺激素^[46]. 目前对于肝性骨病的治疗尚无具体的推荐药物, 但二磷酸盐是慢性胆汁淤积性肝病患者增加骨量的一种安全有效药物^[47].

3 维生素D的补充

由于多项研究表明低水平的血清维生素D可能会减弱HCV感染时PEGIFN加利巴韦林抗病毒治疗的病毒学应答, 而且补充维生素D能够提高CHC患者及HIV/HCV共感染患者抗病毒治疗的SVR^[48], 目前仍建议对所有CLD患者进行血清维生素D水平进行评估, 如果血清25(OH)维生素D水平<50 nmol/L(20 ng/mL)应考虑每日补充维生素D₃ 1000-4000国际单位. 而且越来越多的证据表明, 对准备接受抗病毒治疗的CHC患者而言, 当25羟维生素D水平低于75 nmol/L(30 ng/mL)就应当考虑补充维生素D^[49,50].

4 结论

维生素D作为一种重要的生理调节因子, 除能够维持骨骼健康外, 还具有抗菌、抗纤维化以及通过旁分泌途径参与免疫应答和细胞信息传导的作用. 维生素D和VDR以及VBP与多种CLD的发病, 治疗效果及预后相关^[51]. 虽然欧洲肝病学会2009年慢性胆汁淤积性肝病诊疗指南建议患者补充维生素D, 但目前是否把补充维生素D作为辅助治疗手段, 对维生素D的目标水平和用药剂量仍无定论. 而且目前的临床试验由于设计中并不包含对维生素D对肝纤维化进展比率(HCV复制患者和已获得SVR患者), 肝细胞癌的发生

率和骨折的发生率的影响^[52], 因此仍然需要精心设计的临床试验来评估补充维生素D的治疗效果. 此外, 对维生素D与慢性乙型肝炎之间关系的研究较少, 而中国乙型肝炎患者人数众多, 这方面的研究成果对解决实际问题意义重大.

5 参考文献

- 1 Kulda V. [Vitamin D metabolism]. *Vnitr Lek* 2012; 58: 400-404 [PMID: 22716179]
- 2 Holick MF. Vitamin D: Physiology, Molecular biology, and Clinical applications. 2th ed. Totowa: Humana Press Inc, 2010: 1186
- 3 Arteh J, Narra S, Nair S. Prevalence of vitamin D deficiency in chronic liver disease. *Dig Dis Sci* 2010; 55: 2624-2628 [PMID: 19960254 DOI: 10.1007/s10620-009-1069-9]
- 4 Malham M, Jørgensen SP, Ott P, Agnholt J, Vilstrup H, Borre M, Dahlerup JF. Vitamin D deficiency in cirrhosis relates to liver dysfunction rather than aetiology. *World J Gastroenterol* 2011; 17: 922-925 [PMID: 21412501 DOI: 10.3748/wjg.v17.i7.922]
- 5 Stokes CS, Volmer DA, Grünhage F, Lammert F. Vitamin D in chronic liver disease. *Liver Int* 2013; 33: 338-352 [PMID: 23402606 DOI: 10.1111/liv.12106]
- 6 Nair S. Vitamin d deficiency and liver disease. *Gastroenterol Hepatol (NY)* 2010; 6: 491-493 [PMID: 20978551]
- 7 Luong Kv, Nguyễn LT. Theoretical basis of a beneficial role for vitamin D in viral hepatitis. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 5338-5350 [PMID: 23082050 DOI: 10.3748/wjg.v18.i38.5338]
- 8 Petta S, Cammà C, Scazzone C, Tripodo C, Di Marco V, Bono A, Cabibi D, Licata G, Porcasi R, Marchesini G, Craxí A. Low vitamin D serum level is related to severe fibrosis and low responsiveness to interferon-based therapy in genotype 1 chronic hepatitis C. *Hepatology* 2010; 51: 1158-1167 [PMID: 20162613 DOI: 10.1002/hep.23489]
- 9 Clark PJ, Thompson AJ, Vock DM, Kratz LE, Tolun AA, Muir AJ, McHutchison JG, Subramanian M, Millington DM, Kelley RI, Patel K. Hepatitis C virus selectively perturbs the distal cholesterol synthesis pathway in a genotype-specific manner. *Hepatology* 2012; 56: 49-56 [PMID: 22318926 DOI: 10.1002/hep.25631]
- 10 Terrier B, Carrat F, Geri G, Pol S, Piroth L, Halfon P, Poynard T, Souberbielle JC, Cacoub P. Low 25-OH vitamin D serum levels correlate with severe fibrosis in HIV-HCV co-infected patients with chronic hepatitis. *J Hepatol* 2011; 55: 756-761 [PMID: 21334402 DOI: 10.1016/j.jhep.2011.01.041]
- 11 Mandorfer M, Reiberger T, Payer BA, Ferlitsch A, Breitenacker F, Aichelburg MC, Obermayer-Pietsch B, Rieger A, Trauner M, Peck-Radosavljevic M. Low vitamin D levels are associated with impaired virologic response to PEGIFN+RBV therapy in HIV-hepatitis C virus coinfecting patients. *AIDS* 2013; 27: 227-232 [PMID: 23238552 DOI: 10.1097/QAD.0b013e32835aa161]
- 12 Gal-Tanamy M, Bachmetov L, Ravid A, Koren R, Erman A, Tur-Kaspa R, Zemel R. Vitamin D: an innate antiviral agent suppressing hepatitis C virus in human hepatocytes. *Hepatology* 2011; 54: 1570-1579 [PMID: 21793032 DOI: 10.1002/hep.24575]

■创新盘点

本文着眼于维生素D与CLD的关系, 从多个角度, 较全面的概括和综述了维生素D在各种CLD的发展中所起到的作用, 并总结了如何补充维生素D, 为临床医生提供参考.

■应用要点

本文提出了在目前研究中所存在的问题。为新的研究提供思路,并希望能够提高临床医生对CLD患者维生素D缺乏与肝性骨病的重视。

- 13 Bitetto D, Fabris C, Fornasiere E, Pipan C, Fumolo E, Cussigh A, Bignulin S, Cmet S, Fontanini E, Fallati E, Martinella R, Pirisi M, Toniutto P. Vitamin D supplementation improves response to antiviral treatment for recurrent hepatitis C. *Transpl Int* 2011; 24: 43-50 [PMID: 20649944 DOI: 10.1111/j.1432-2277.2010.01141.x]
- 14 Abu-Mouch S, Fireman Z, Jarchovsky J, Zeina AR, Assy N. Vitamin D supplementation improves sustained virologic response in chronic hepatitis C (genotype 1)-naïve patients. *World J Gastroenterol* 2011; 17: 5184-5190 [PMID: 22215943 DOI: 10.3748/wjg.v17.i47.5184]
- 15 Nimer A, Mouch A. Vitamin D improves viral response in hepatitis C genotype 2-3 naïve patients. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 800-805 [PMID: 22371640 DOI: 10.3748/wjg.v18.i8.800]
- 16 Baur K, Mertens JC, Schmitt J, Iwata R, Stieger B, Eloranta JJ, Frei P, Stickel F, Dill MT, Seifert B, Ferrari HA, von Eckardstein A, Bochud PY, Müllhaupt B, Geier A. Combined effect of 25-OH vitamin D plasma levels and genetic vitamin D receptor (NR1H1) variants on fibrosis progression rate in HCV patients. *Liver Int* 2012; 32: 635-643 [PMID: 22151003 DOI: 10.1111/j.1478-3231.2011.02674.x]
- 17 El Hussein NM, Fahmy HM, Mohamed WA, Amin HH. Relationship between vitamin D and IL-23, IL-17 and macrophage chemoattractant protein-1 as markers of fibrosis in hepatitis C virus Egyptians. *World J Hepatol* 2012; 4: 242-247 [PMID: 22993666]
- 18 Ladero JM, Torrejón MJ, Sánchez-Pobre P, Suárez A, Cuenca F, de la Orden V, Devesa MJ, Rodrigo M, Estrada V, López-Alonso G, Agúndez JA. Vitamin D deficiency and vitamin D therapy in chronic hepatitis C. *Ann Hepatol* 2013; 12: 199-204 [PMID: 23396730]
- 19 Kitson MT, Dore GJ, George J, Button P, McCaughan GW, Crawford DH, Sievert W, Weltman MD, Cheng WS, Roberts SK. Vitamin D status does not predict sustained virologic response or fibrosis stage in chronic hepatitis C genotype 1 infection. *J Hepatol* 2013; 58: 467-472 [PMID: 23183524 DOI: 10.1016/j.jhep.2012.11.017]
- 20 Bugianesi E, Moscatiello S, Ciaravella MF, Marchesini G. Insulin resistance in nonalcoholic fatty liver disease. *Curr Pharm Des* 2010; 16: 1941-1951 [PMID: 20370677]
- 21 Stein EM, Strain G, Sinha N, Ortiz D, Pomp A, Dakin G, McMahon DJ, Bockman R, Silverberg SJ. Vitamin D insufficiency prior to bariatric surgery: risk factors and a pilot treatment study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2009; 71: 176-183 [PMID: 19018785 DOI: 10.1111/j.1365-2265.2008.03470.x]
- 22 Boucher BJ. Serum vitamin D concentrations and unexplained elevation in ALT among US adults. *Dig Dis Sci* 2011; 56: 2499; author reply 2499-2500 [PMID: 21656180 DOI: 10.1007/s10620-011-1768-x]
- 23 Vaidya A, Williams JS, Forman JP. The independent association between 25-hydroxyvitamin D and adiponectin and its relation with BMI in two large cohorts: the NHS and the HPFS. *Obesity (Silver Spring)* 2012; 20: 186-191 [PMID: 21760630 DOI: 10.1038/oby.2011.210]
- 24 Kitson MT, Roberts SK. D-livering the message: the importance of vitamin D status in chronic liver disease. *J Hepatol* 2012; 57: 897-909 [PMID: 22634121 DOI: 10.1016/j.jhep.2012.04.033]
- 25 Li L, Zhang L, Pan S, Wu X, Yin X. No Significant Association Between Vitamin D and Nonalcoholic Fatty Liver Disease in a Chinese Population. *Dig Dis Sci* 2013 Apr 16. [Epub ahead of print] [PMID: 23589141]
- 26 Selmi C, Mayo MJ, Bach N, Ishibashi H, Invernizzi P, Gish RG, Gordon SC, Wright HI, Zveiban B, Podda M, Gershwin ME. Primary biliary cirrhosis in monozygotic and dizygotic twins: genetics, epigenetics, and environment. *Gastroenterology* 2004; 127: 485-492 [PMID: 15300581]
- 27 Adorini L. Vitamin D receptor polymorphisms in primary biliary cirrhosis: a functional connection? *J Hepatol* 2009; 50: 1071-1073 [PMID: 19398232 DOI: 10.1016/j.jhep.2009.03.005]
- 28 L Ng KV, Nguyễn LT. The role of vitamin d in primary biliary cirrhosis: possible genetic and cell signaling mechanisms. *Gastroenterol Res Pract* 2013; 2013: 602321 [PMID: 23589715 DOI: 10.1155/2013/602321]
- 29 Tanaka A, Nezu S, Uegaki S, Kikuchi K, Shibuya A, Miyakawa H, Takahashi S, Bianchi I, Zermiani P, Podda M, Ohira H, Invernizzi P, Takikawa H. Vitamin D receptor polymorphisms are associated with increased susceptibility to primary biliary cirrhosis in Japanese and Italian populations. *J Hepatol* 2009; 50: 1202-1209 [PMID: 19376604 DOI: 10.1016/j.jhep.2009.01.015]
- 30 Kempnińska-Podhorecka A, Wunsch E, Jarowicz T, Raszeja-Wyszomirska J, Loniewska B, Kaczmarczyk M, Milkiewicz M, Milkiewicz P. Vitamin d receptor polymorphisms predispose to primary biliary cirrhosis and severity of the disease in polish population. *Gastroenterol Res Pract* 2012; 2012: 408723 [PMID: 22690210 DOI: 10.1155/2012/408723]
- 31 Lin WY, Wan L, Tsai CH, Chen RH, Lee CC, Tsai FJ. Vitamin D receptor gene polymorphisms are associated with risk of Hashimoto's thyroiditis in Chinese patients in Taiwan. *J Clin Lab Anal* 2006; 20: 109-112 [PMID: 16721822]
- 32 Fan L, Tu X, Zhu Y, Zhou L, Pfeiffer T, Feltens R, Stoecker W, Zhong R. Genetic association of vitamin D receptor polymorphisms with autoimmune hepatitis and primary biliary cirrhosis in the Chinese. *J Gastroenterol Hepatol* 2005; 20: 249-255 [PMID: 15683428]
- 33 Lim LY, Chalasani N. Vitamin d deficiency in patients with chronic liver disease and cirrhosis. *Curr Gastroenterol Rep* 2012; 14: 67-73 [PMID: 22113744 DOI: 10.1007/s11894-011-0231-7]
- 34 Ruiz-Gaspà S, Martínez-Ferrer A, Guañabens N, Dubreuil M, Peris P, Enjuanes A, Martínez de Osaba MJ, Alvarez L, Monegal A, Combalia A, Parés A. Effects of bilirubin and sera from jaundiced patients on osteoblasts: contribution to the development of osteoporosis in liver diseases. *Hepatology* 2011; 54: 2104-2113 [PMID: 21837749 DOI: 10.1002/hep.24605]
- 35 Falletti E, Bitetto D, Fabris C, Cussigh A, Fontanini E, Fornasiere E, Fumolo E, Bignulin S, Cmet S, Minisini R, Pirisi M, Toniutto P. Vitamin D receptor gene polymorphisms and hepatocellular carcinoma in alcoholic cirrhosis. *World J Gastroenterol* 2010; 16: 3016-3024 [PMID: 20572305]
- 36 Chiang KC, Yeh CN, Chen MF, Chen TC. Hepatocellular carcinoma and vitamin D: a review. *J Gastroenterol Hepatol* 2011; 26: 1597-1603 [PMID: 22113744 DOI: 10.1007/s11894-011-0231-7]

- 21880026 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2011.06892.x]
- 37 Nonaka K, Onizuka S, Ishibashi H, Uto Y, Hori H, Nakayama T, Matsuura N, Kanematsu T, Fujioka H. Vitamin D binding protein-macrophage activating factor inhibits HCC in SCID mice. *J Surg Res* 2012; 172: 116-122 [PMID: 20855083 DOI: 10.1016/j.jss.2010.07.057]
- 38 Hammad LN, Abdelraouf SM, Hassanein FS, Mohamed WA, Schaalan MF. Circulating IL-6, IL-17 and vitamin D in hepatocellular carcinoma: Potential biomarkers for a more favorable prognosis? *J Immunotoxicol* 2013 Jan 25. [Epub ahead of print] [PMID: 23350952]
- 39 Venu M, Martin E, Saeian K, Gawrieh S. High prevalence of vitamin A deficiency and vitamin D deficiency in patients evaluated for liver transplantation. *Liver Transpl* 2013; 19: 627-633 [PMID: 23495130 DOI: 10.1002/lt.23646]
- 40 Stein EM, Cohen A, Freeby M, Rogers H, Kokolus S, Scott V, Mancini D, Restaino S, Brown R, McMahan DJ, Shane E. Severe vitamin D deficiency among heart and liver transplant recipients. *Clin Transplant* 2009; 23: 861-865 [PMID: 19453643 DOI: 10.1111/j.1399-0012.2009.00989.x]
- 41 Yadav A, Carey EJ. Osteoporosis in chronic liver disease. *Nutr Clin Pract* 2013; 28: 52-64 [PMID: 23263929 DOI: 10.1177/0884533612470145]
- 42 Guañabens N, Parés A. Liver and bone. *Arch Biochem Biophys* 2010; 503: 84-94 [PMID: 20537977 DOI: 10.1016/j.abb.2010.05.030]
- 43 López-Larramona G, Lucendo AJ, González-Castillo S, Tenias JM. Hepatic osteodystrophy: An important matter for consideration in chronic liver disease. *World J Hepatol* 2011; 3: 300-307 [PMID: 22216370 DOI: 10.4254/wjh.v3.i12.300]
- 44 Guañabens N, Parés A. Management of osteoporosis in liver disease. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2011; 35: 438-445 [PMID: 21546334 DOI: 10.1016/j.clinre.2011.03.007]
- 45 El-Maouche D, Mehta SH, Sutcliffe CG, Higgins Y, Torbenson MS, Moore RD, Thomas DL, Sulkowski MS, Brown TT. Vitamin D deficiency and its relation to bone mineral density and liver fibrosis in HIV-HCV coinfection. *Antivir Ther* 2013; 18: 237-242 [PMID: 22910231 DOI: 10.3851/IMP2264]
- 46 Collier JD, Ninkovic M, Compston JE. Guidelines on the management of osteoporosis associated with chronic liver disease. *Gut* 2002; 50 Suppl 1: i1-i9 [PMID: 11788576]
- 47 Crawford BA, Labio ED, Strasser SI, McCaughan GW. Vitamin D replacement for cirrhosis-related bone disease. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2006; 3: 689-699 [PMID: 17130879]
- 48 Milazzo L, Mazzali C, Bestetti G, Longhi E, Foschi A, Viola A, Vago T, Galli M, Parravicini C, Antinori S. Liver-related factors associated with low vitamin D levels in HIV and HIV/HCV coinfecting patients and comparison to general population. *Curr HIV Res* 2011; 9: 186-193 [PMID: 21585333]
- 49 Rahman AH, Branch AD. Vitamin D for your patients with chronic hepatitis C? *J Hepatol* 2013; 58: 184-189 [PMID: 22871501 DOI: 10.1016/j.jhep.2012.07.026]
- 50 Cholongitas E, Theocharidou E, Goulis J, Tsochatzis E, Akriviadis E, Burroughs K. Review article: the extra-skeletal effects of vitamin D in chronic hepatitis C infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 35: 634-646 [PMID: 22316435 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2012.05000.x]
- 51 Trépo E, Ouziel R, Pradat P, Momozawa Y, Quertinmont E, Gervy C, Gustot T, Degré D, Vercruysse V, Deltenre P, Verset L, Gulbis B, Franchimont D, Devière J, Lemmers A, Moreno C. Marked 25-hydroxyvitamin D deficiency is associated with poor prognosis in patients with alcoholic liver disease. *J Hepatol* 2013 Apr 1. [Epub ahead of print] [PMID: 23557869]
- 52 Urashima M, Segawa T, Okazaki M, Kurihara M, Wada Y, Ida H. Randomized trial of vitamin D supplementation to prevent seasonal influenza A in schoolchildren. *Am J Clin Nutr* 2010; 91: 1255-1260 [PMID: 20219962 DOI: 10.3945/ajcn.2009.29094]

■同行评价

本文总结了维生素D在CLD发病机制和治疗中的作用,为临床研究和治疗提供新的思路.具有较高的可读性,能较好地反映国际该领域研究的先进水平.

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》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)

中药抗结直肠癌作用的研究进展

周喜汉, 黄赞松, 向发良

■背景资料

中药在我国历史悠久, 而中医中药治疗结直肠癌的研究起步较晚, 尤其实验研究还不够深入, 虽然中药具有抗结直肠癌的作用, 比如: 抑制肿瘤细胞增殖、诱导凋亡、诱导肿瘤细胞自噬等, 但其机制并未明确阐明, 需我们进行大量的实验研究及临床实验进一步证实。

周喜汉, 黄赞松, 右江民族医学院消化疾病研究所附属医院消化内科 广西壮族自治区百色市 533000
向发良, 桂林医学院 广西壮族自治区桂林市 541000
周喜汉, 教授, 主任医师, 主要从事中药抗结肠癌的作用的研究。广西自然科学基金资助项目, No. 桂科自0728248
广西卫生厅重点课题基金资助项目, No. 桂卫重200988
作者贡献分布: 本文综述由周喜汉与向发良完成; 黄赞松审校。
通讯作者: 黄赞松, 教授, 主任医师, 533000, 广西壮族自治区百色市城乡路98号, 右江民族医学院。
huangzangsong@hotmail.com
收稿日期: 2013-04-18 修回日期: 2013-05-13
接受日期: 2013-05-25 在线出版日期: 2013-06-28

Anti-colorectal cancer effects of traditional Chinese herbal medicine: Research progress

Xi-Han Zhou, Zan-Song Huang, Fa-Liang Xiang

Xi-Han Zhou, Zan-Song Huang, Institute of Digestive Diseases, Affiliated Hospital of Youjiang Medical College for Nationalities, Baise 533000, Guangxi Zhuang Nationality Autonomous Region, China
Fa-Liang Xiang, Guilin Medical University, Guilin 541000, Guangxi Zhuang Nationality Autonomous Region, China
Supported by: the Guangxi Natural Science Foundation, No. 0728248; the Key Project of Foundation of Guangxi Health Department, No. 200988
Correspondence to: Zan-Song Huang, Professor, Chief Physician, Institute of Digestive Diseases, Affiliated Hospital of Youjiang Medical College for Nationalities, 98 Chengxiang Road, Baise 533000, Guangxi Zhuang Nationality Autonomous Region, China. huangzangsong@hotmail.com
Received: 2013-04-18 Revised: 2013-05-13
Accepted: 2013-05-25 Published online: 2013-06-28

Abstract

Colorectal cancer is a common malignant tumor of the digestive system, and its incidence has an upward trend in China. In recent years, the role of traditional Chinese herbal medicine in treatment of colorectal cancer has attracted the attention of researchers. Traditional Chinese medicine exerts anti-colorectal cancer effects by inhibiting tumor cell proliferation and migration, inducing cell apoptosis and autophagy, reducing telomerase activity and vascular endothelial growth factor production, and arresting cell cycle progression. This paper summarizes the progress in research of anti-colorectal cancer effects of traditional Chinese herbal medicine in terms of mechanisms of action and clinical applications.

■同行评议者

王来友, 副教授, 广东药学院中医药研究院; 魏睦新, 教授, 南京医科大学第一附属医院

© 2013 Baishideng. All rights reserved.

Key Words: Colorectal cancer; Traditional Chinese herbal medicine; Mechanism; Experimental research; Clinical research

Zhou XH, Huang ZS, Xiang FL. Anti-colorectal cancer effects of traditional Chinese herbal medicine: Research progress. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2013; 21(18): 1720-1725 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/1720.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i18.1720>

摘要

大肠癌是常见的消化系恶性肿瘤之一, 其发病率在我国呈逐年上升趋势。近年来, 中药治疗大肠癌已受到研究者的关注。研究发现, 中药具有抗结肠癌的作用, 主要通过抑制肿瘤细胞增殖、促进细胞凋亡、抑制端粒酶活性、阻滞细胞周期进展、抑制结肠癌血管内皮生长因子形成、诱导结肠癌细胞自噬、抑制结肠癌细胞迁移等多种途径。本文就中药抗大肠癌的作用机制、实验研究及临床应用进行综述。

© 2013年版权归Baishideng所有。

关键词: 大肠癌; 中医中药; 作用机制; 实验研究; 临床研究

核心提示: 中药具有抗结直肠癌的作用, 可能通过抑制肿瘤细胞增殖、抑制端粒酶活性、抑制结肠癌血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor)形成、诱导结肠癌细胞自噬等途径, 为临床提供了理论基础。

周喜汉, 黄赞松, 向发良. 中药抗结直肠癌作用的研究进展. *世界华人消化杂志* 2013; 21(18): 1720-1725 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/1720.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i18.1720>

0 引言

大肠癌包括直肠癌和结肠癌, 是临床上常见的消化系恶性肿瘤之一, 在全球发病率居于第3位^[1], 受吸烟、体力活动过少、肥胖、食用红肉与加工后肉制品以及过度饮酒等因素影响, 大

肠癌发病率呈现上升趋势^[2]. 大肠癌早期临床症状不明显, 早期诊断率低, 就诊时多为晚期, 已失去手术治疗的机会, 目前结肠癌的治疗多为综合治疗为主, 多采用中药联合化疗、放疗和手术. 中药在我国有着得天独厚的优势, 目前中药及其有效成分抗肿瘤的研究已成为一种趋势, 有多项研究表明, 中药及其有效成分可减轻患者痛苦, 提高生活质量, 减小患者瘤体大小, 同时能延长患者生存期^[3,4]. 但是中药治疗大肠癌的作用机制尚未完全阐明, 本文就中药对大肠癌作用的研究作一综述.

1 中药及其有效成分对大肠癌的作用机制

1.1 抑制结肠癌细胞的增殖 肿瘤细胞的特性之一就是增殖失控, 肿瘤细胞不受宿主的神经、体液等机制调节, 也不受周围环境的影响, 出现自主的无限制的增殖, 抑制肿瘤细胞的增殖, 是进行抗肿瘤治疗的目的之一. 苦参碱是苦参根提取物中的一种成分, 我们研究发现^[5]不同浓度的苦参碱能抑制结肠癌细胞SW1116细胞的增殖, 促进其凋亡, 其作用机制可能与上调Fas和Bax mRNA表达有关. 大蒜素是一类含硫的有机物, 刘扬清等^[6]采用MTT法检测大蒜素对Lovo细胞增殖抑制能力, 结果发现大蒜素可抑制人结肠癌Lovo细胞增殖, 具有明显量效和时间依赖性, 王旭平等^[7]研究发现大蒜素对结肠癌细胞HT-29细胞的增殖也有不同程度的抑制作用, 同时减低癌基因蛋白Bcl表达, 促进抑癌基因Bax的表达. 槲皮素对人结肠癌SW-480细胞的增殖有抑制作用, 且能诱导SW-480细胞凋亡, 是一种高效低毒的药物^[8]. 周阿成等^[9]观察洋葱水提取物和乙醇提取物黄酮类化合物对结肠癌细胞株增殖的抑制作用, 发现对体外培养的结肠癌细胞株的增殖有明显抑制作用. 纪朋艳等^[10]发现蛹虫草提取物对结肠癌细胞株SW111C的增殖有抑制作用, 并呈浓度和时间依赖性. 故中药能显著抑制结肠癌细胞的增殖, 从而抑制肿瘤生长.

1.2 抑制端粒酶的活性 端粒酶是合成端粒必需的酶, 该酶在人正常体细胞中没有活性, 而在所有类型的肿瘤中几乎均有不同程度的活性表达, 是目前已知的最广谱的恶性肿瘤的标志^[11]. 关文明等^[12]采用体外培养结肠癌Lovo细胞, 分别应用四唑盐比色试验、端粒重复扩增微孔板杂交法、RT-PCR和Western blot方法检测环氧化酶-2 mRNA和蛋白水平的表达, 结果发现, 大蒜素能够抑制端粒酶活性, 且这种作用呈浓度及

时间依赖. 周喜汉等^[13]为探讨苦参碱对人结肠癌SW1116细胞增殖和端粒酶活性的影响, 采用MTT法检测细胞增殖抑制率, TRAP-ELISA测端粒酶活性, RT-PCR法检测hTERT mRNA表达, 结果发现苦参碱能显著抑制抑制SW1116细胞端粒酶活性, 从而抑制SW1116细胞增殖. 徐丹等^[14]研究发现大肠癌细胞株CCL-187经三氧化二砷处理后, 细胞端粒酶hTERT-m/CNA的基因表达下调, 从而端粒酶的活性受到抑制. 同时吴茱萸碱和盐酸小檗碱能下调结肠癌HT29细胞端粒酶hTERT基因表达, 从而降低端粒酶的活性^[15]. 故中药通过抑制端粒酶的活性, 可使肿瘤细胞进一步生长.

1.3 促进结肠癌细胞凋亡 细胞凋亡又称细胞程序性死亡, 是有核细胞在受到生理或病理信号刺激后通过启动凋亡诱导途径, 使凋亡细胞呈现典型的形态学和生物化学特征. 近年来研究表明, 中药作用肿瘤细胞发生凋亡可能与癌基因及抑癌基因的异常表达有关, 如: Bcl-2与Bax, 其的比例决定细胞凋亡程度^[16]. 廖新明等^[17]研究发现辣椒素能显著抑制人结肠癌SW-480细胞生长, 诱导结肠癌SW-480细胞凋亡, 其主要作用机制可能是癌细胞内Bax蛋白表达上调, 而Bcl-2蛋白表达降低, 下调Bcl-2/Bax比例, 诱导细胞凋亡, 同时能^[18]下调SW-480细胞HSP27表达、上调Casepase3及Casepase9表达, 而起到诱导细胞凋亡、抑制细胞生长的肿瘤抑制作用. 付蕾等^[19]研究叶黄素对结肠癌HT29细胞的增殖抑制作用及可能的机制中发现, 叶黄素可显著抑制HT-29细胞的增殖并诱导其凋亡. 侯波等^[20]研究发现, 槲皮素能诱导结肠癌细胞Lovo细胞凋亡, 并呈浓度依赖性, 其作用机制可能为抑制Bcl-2蛋白的表达, 增强P53、Bax及Caspase3的活性. 王小兵等^[21]通过观察三氧化二砷术前短期内化疗对大肠癌细胞分子生物学的影响, 发现三氧化二砷短期体内化疗可以诱导大肠癌细胞凋亡, 其可能通过下调Bcl-2蛋白表达实现的. 故中药可能通过调节癌基因与抑癌基因的表达, 促进肿瘤细胞凋亡.

1.4 阻滞结肠癌细胞周期的进程 细胞周期指细胞从上一次有丝分裂结束到下一次有丝分裂完成所经历的整个连续过程. 真核细胞周期过程为G₁-S-G₂-M期, 循环往复. 任何一个时期受阻均可阻滞细胞进程. 有多项研究表明, 中药能阻滞大肠癌细胞于不同时期, 从而阻滞细胞周期的进程, 阻断癌前病变的进展, 抑制癌细胞的增殖,

■**研发前沿**
中药及其有效成分抗结肠癌机制的研究是当前研究的热点, 需行大量的实验研究及临床研究进一步了解中药作用大肠癌的机制及其效应.

■ 创新盘点

本文概括了中药及其有效成分对结肠癌的作用机制。

从而起到抗癌作用: 天花粉蛋白^[22]能将结肠癌细胞SW-1116阻滞于G₁期, 白藜芦醇^[23]能将SW-480细胞阻滞于S期, 猫爪草皂苷^[24]能升高细胞内Ca²⁺水平, 阻滞Lovo细胞于S/G₂期, 杨平等^[25]研究发现藤黄酸能够明显抑制人结肠癌细胞株SW-480的增殖, 并将SW-480细胞阻滞于G₂/M期, 其作用机制可能与抑制VEGFR2表达有关。

1.5 抑制结肠癌的血管内皮生长因子的形成 新生血管形成是恶性肿瘤生长和转移中的重要病理过程, 而血管内皮细胞(vascular endothelial cell, VEC)的增殖是新生血管形成的基础。血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)能诱导肿瘤新生血管的形成, 促进内皮细胞增殖, 增加新生血管管壁通透性, 利于肿瘤细胞脱落、进入血管或侵犯邻近组织, 为肿瘤的生长、浸润、转移创造条件^[26,27]。吴迪等^[28]研究发现人参皂苷Rg3能够抑制裸鼠结肠癌的生长, 其抑瘤作用可能是通过抑制肿瘤新生血管形成来抑制肿瘤生长。杨丕等^[29]为观察参一胶囊对结肠癌患者血清VEGF的影响, 发现参一胶囊有降低结肠癌患者血清VEGF水平的作用。

1.6 诱导结肠癌细胞自噬 自噬是细胞利用溶酶体降解自身受损的细胞器和大分子的过程, 是真核细胞特有的生命现象, 在一定条件下自噬对维持细胞的存活有积极作用。然而, 过度的自噬可以导致细胞的程序性死亡, 即II型程序性细胞死亡。在细胞自噬过程中, 细胞通过双层细胞膜包裹待降解物而形成自噬体(autophagosome), 然后被送到溶酶体形成自噬溶酶体, 从而降解高尔基体、多聚核糖体等细胞器及大分子, 继而导致细胞核的破坏^[30-32]。Xie等^[33]在人结肠癌细胞HT-29、Caco-2中发现, 蟾毒灵对肿瘤细胞的凋亡无明显促进作用, 但可以促进结肠癌细胞自噬, 同时可促进结肠癌细胞ROS产生, 从而导致结肠癌细胞的死亡。云芝三萜提取物^[34]可以抑制结肠癌细胞HT-29细胞的增殖, 抑制p38 MAPK表达及磷酸化, 促Beclin-1、LC-3表达, 诱导结肠癌细胞HT-29细胞自噬。

1.7 抑制结肠癌细胞迁移 癌细胞的迁移是肿瘤发生转移的重要途径, 发生转移的肿瘤提示预后不良, 能采取的治疗措施有限, 故控制肿瘤细胞的侵袭扩散, 切断肿瘤由局部性病变向全身病变的过程是目前治疗肿瘤的重要手段之一。杜卫东等^[35]为研究人参皂苷R93对结肠癌细胞HT-29基质金属蛋白酶-1(matrix metalloproteinases-1, MMP-1)表达和细胞迁移能力的影响,

采用体外培养HT-29细胞, RT-PCR法测MMP-1 mRNA表达, 发现人参皂苷Rg3能抑制HT-29细胞MMP-1的表达和抑制HT-29细胞的迁移能力, 并且随着药物浓度的增加及时间的延长, 抑制作用增强。中药能抑制结肠癌细胞的迁移控制肿瘤细胞扩散, 从而延缓患者病情进展。

2 中药抗结肠癌作用的实验研究

2.1 体外实验研究 近年来许多研究表明, 多种中药对结肠癌细胞的增殖有抑制作用, 促进其凋亡, 从而起抗肿瘤作用。李暉等^[36]采用体外培养结肠癌细胞SW-48, 用不同浓度的山柰酚作用SW-48细胞, 结果显示, 山柰酚能显著抑制细胞增殖, 其机制可能为上调p53蛋白表达量和磷酸化程度, 改变Bcl-2与Bax的蛋白含量比例。梁磊等^[37]在研究苦豆子生物碱时候发现, 槐定碱对结肠腺癌细胞株SW620的生长有显著抑制, 并促进肿瘤凋亡, 且呈时间-剂量依赖性, 其中以槐定碱促进凋亡作用最为明显。陈小兵等^[38]观察了靛玉红甲脞对体外结肠癌细胞株HT-29的生长、增殖、凋亡和Bcl-2和Bax基因的表达的作用, 结果显示, 靛玉红甲脞能增加survivin和Bax转录, 显著降低Bcl-2转录, 下调Bcl-2/Bax比例, 诱导细胞凋亡。

2.2 体内实验研究 为进一步明确中药对大肠癌的作用, 许多肿瘤研究者采用种植大肠癌细胞于裸鼠复制大肠癌模型, 研究中药对鼠肠癌的作用, 发现不同中药对体内肿瘤的抑制有所区别。战晓农等^[39]观察双氢青蒿素(dihydroartemisinin, DHA)对结直肠癌模型动物肿瘤生长的影响, 用SPF级Balb/c裸鼠, 背部皮下接种结直肠癌Lovo细胞悬液, 建立结直肠癌模型, 5-氟尿嘧啶(5-fluorouracil, 5-Fu)20 mg/kg作为阳性对照组, DHA高、中、低剂量灌胃给药, 14 d后, 检测活体肿瘤及解剖剥离后裸鼠体积、平均瘤体质量、肿瘤生长速率和抑瘤率。结果发现, 治疗后DHA各给药组活体肿瘤的体积及肿瘤生长速率均减少, 与模型组比较差异有显著性意义($P<0.01$), 提示DHA对直肠癌模型动物肿瘤生长具有一定的抑制作用, 同时还发现^[40]5-Fu组和DHA高剂量组Bcl-2的阳性表达率显著低于模型对照组($P<0.01$ 或 $P<0.05$); 5-Fu组VEGF的阳性表达率显著低于模型对照组($P<0.05$)。也有研究者^[41]采用复方参七汤治疗裸鼠大肠癌肝转移, 发现复方参七汤可显著降低肝转移裸鼠血中CK20 mRNA表达, 抑制裸鼠结肠癌肝转移的发生及发

展. 也有研究者^[42]发现老鹳草提取物可显著降低肝转移裸鼠血中pS2表达, 抑制裸鼠结肠癌肝转移的发展, 可作为大肠癌术后预防复发和肝转移的治疗手段之一.

3 中药对大肠癌的临床研究

目前在临床上治疗大肠癌的方式有手术治疗、化学治疗、放疗、中医中药治疗, 由于结肠癌患者就诊时已多为中晚期, 主张手术治疗联合化疗、放疗及中药综合治疗. 研究发现各种治疗手段配合中医中药治疗, 能延长患者生存期, 减低肿瘤复发, 减轻放化疗不良反应, 改善生存质量.

3.1 中药联合手术治疗减少肿瘤复发转移、提高生存质量、增加患者免疫功能 目前大肠癌的治疗方式一手术治疗为主的综合治疗, 手术切除原发病灶, 中药辅助辨证治疗. 根据程二文等^[43]研究者的治疗经验, 提示中药口服及灌肠应用于结直肠癌手术前后, 可制肿瘤生长, 提高机体免疫力, 改善症状, 抗转移及加强手术的成功率. 雒琳等^[44]为探讨在 II、III 期大肠癌根治术及常规化疗放疗后应用中药扶正胶囊和祛邪胶囊减少复发转移的临床价值. 采用前瞻性队列研究设计, 研究结果发现, 扶正胶囊和祛邪胶囊在根治术后 II、III 期大肠癌的后续巩固治疗中可能有减少复发转移, 改善生活质量的作用, 值得进一步进行随机对照临床研究. 张宝南等^[45]研究发现中药抗癌剂鸦胆子油行肝动脉化疗栓塞术(transcatheter arterial chemoembolization, TACE)能改善大肠癌肝转移的生存质量、同时增加患者的耐受性. 有学者^[46]动态观察艾迪注射液对大肠癌术后早期机体的免疫功能, 结果发现艾迪注射液可迅速提高大肠癌术后早期机体的细胞免疫和体液免疫. 黄芪注射液联合 IL-2 可以用于大肠癌患者手术化疗后免疫功能低下的治疗^[47].

3.2 中药联合化疗减轻其不良反应 化疗是大肠癌治疗的主要手段之一, 但 90% 肿瘤患者初次化疗都会出现恶心、呕吐、疲乏等症状, 长期化疗可出现白细胞降低, 免疫力低下等表现. 近年来不少临床研究证实, 中药与化疗相结合, 可防治恶性肿瘤化疗的不良反应, 提高患者生活质量, 减轻患者痛苦, 延长生存期^[48-50]. 陆清昀^[51]采用对已确诊的大肠癌 40 例随机分为治疗组 20 例, 对照组 20 例. 其中治疗组采用扶正抗癌方联合化疗, 于化疗间歇期服用, 观察周期为 6 wk. 化疗方案为 mFOLFOX, 化疗进行 2 个周期, 共 6 wk.

对照组单纯化疗, 其化疗方案, 具体药物及用量用法同治疗组. 发现扶正抗癌方能够改善大肠癌患者的细胞免疫及体液免疫功能, 有利于机体的康复, 患者的生活质量明显得到改善. Su^[52]研究发现丹参酮- II A(丹参提取物, C19H18O3)能增强 5-Fu 对结肠癌的化疗作用, 同时下调 P-糖蛋白(P-glycoprotein, P-gp)和微管相关蛋白 LC3-II [light chain 3(LC3)- II, 轻链 3- II] 的表达. 丁蓉等^[53]研究发现康莱特注射液联合 FOLFOX4 方案治疗晚期大肠癌能够有效改善患者体力状况, 提高免疫功能, 减轻化疗不良反应.

3.3 中药灌肠联合化疗延长生存期 中药保留灌肠是直接通过直肠, 药效不受消化系等诸多因素的影响, 可直接作用于创面而起到抑瘤、杀瘤、止痛等作用, 且操作方便, 无创伤、无不良反应, 有利于患者康复, 故大肠癌经肛门直肠给药治疗越来越被临床所重视. 杨曦^[54]报道了一项中药灌肠联合化疗治疗晚期大肠癌的临床观察. 该试验将 43 例晚期大肠癌患者分为化疗加中药煎剂保留灌肠序贯治疗组(治疗组)和单纯西药化疗组(对照组), 治疗组及对照组的化疗方案均采用 FOLFOX 方案, 中药灌肠采用清热解毒, 化瘀止血之功效的中药, 观察两组临床疗效和患者的耐受性. 结果治疗组近期有效率、KPS 评分改善率、中位缓解期均高于对照组, 而周围神经毒性和消化系反应治疗组较低, 其余不良反应两组相似. 提示中药灌肠联合化疗明显改善了患者的生活质量, 延长生存期且实施方便. 赵兴家等^[55]观察中药保留灌肠结合放化疗对 III 期直肠癌患者的疗效与不良反应发现, 中药保留灌肠结合放、化疗, 能明显缩小病灶, 达到降期的目的, 以进一步提高 III 期直肠癌患者的手术切除率, 降低复发率, 缩短了等待手术的时间. 同时中药可减轻局部放、化疗的不良反应.

4 结论

众所周知, 中药在我国历史悠久, 而中医中药治疗结直肠癌的研究起步较晚, 尤其实验研究还不够深入, 虽然中药具有抗结直肠癌的作用, 比如: 抑制肿瘤细胞增殖、诱导凋亡、诱导肿瘤细胞自噬等, 但其机制并未明确阐明, 需我们进一步大量的实验研究及临床实验进一步证实. 并且就目前研究中药抗结直肠癌的作用机制主要局限于对具有抗癌活性的中药提取物的研究, 然而药物配伍及复方制剂是中药治疗肿瘤的主要途径, 我们需进一步研究中药的药理作用及

■应用要点

本文总结了中药及其有效成分对结肠癌的作用机制, 为中药在实验研究及临床研究提供理论依据.

■同行评价

本文中中药抗结直肠癌的作用机制渠道对临床有一定的指导意义。

其抗结肠癌的作用机制,进行药物配伍及制作中药复方剂,从而能更好服务于临床。因此,在今后的工作中,需加强中药抗结肠癌的临床研究与实验研究的联系,体内试验与体外实验的联系,从分子水平到基因水平探索中药抗结直肠癌机制的实验研究,筛选出更为有效的中药及复方制剂,从而能使中药有效运用于临床。

5 参考文献

- Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2005; 55: 74-108 [PMID: 15761078]
- 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]
- 李克桑, 李琦. 中医药防治大肠癌临床研究. *辽宁中医杂志* 2012; 39: 953-955
- 杨宇飞, 陈崭新, 许云, 吴煜, 吴显文, 朱尧武, 李培红, 高书棣. 祛邪胶囊对晚期结直肠癌患者生存期和生活质量的随机对照研究. *中国中西医结合杂志* 2008; 28: 111-116
- 周喜汉, 韦星, 黄赞松, 岑朝, 尹毅霞, 覃月秋, 苏倩波. 苦参碱诱导人结肠癌SW1116细胞凋亡及机制探讨. *山东医药* 2008; 48: 19-20
- 刘扬清, 高勇, 万一元, 易竹筠, 惠红霞, 徐丽娟, 刘华. 大蒜素对结肠癌LoVo细胞增殖的影响. *临床肿瘤学杂志* 2009; 14: 139-142
- 王旭平, 赵玲, 王容, 郭锋, 辛华. 大蒜素对人结肠癌HT-29细胞增殖影响及作用机制研究. *中国现代普通外科进展* 2007; 10: 306-309
- 林增海, 马涛, 孟勇. 槲皮素对人结肠癌SW-480细胞增殖的抑制作用. *实用医学杂志* 2012; 28: 699-711
- 周阿成, 金黑鹰, 谈瑄忠, 钱晓磊, 张春霞, 何勇山, 王水明. 洋葱提取物对结肠癌细胞增殖的抑制作用. *世界华人消化杂志* 2011; 19: 2011-2015
- 纪明艳, 罗速, 姜艳霞. 蛹虫草提取物对人结肠癌细胞SW111C抑制作用的研究. *重庆医学* 2012; 41: 61-63
- 邱景山, 康健. 苦参碱诱导肿瘤细胞凋亡的研究进展. *辽宁医学杂志* 2007; 21: 117-119
- 关文明, 范钰, 林庚金, 钱立平, 许祖德, 黄富春. 大蒜素对结肠癌Lovo细胞端粒酶活性、环氧化酶-2及核因子- β 的影响. *复旦学报(医学版)* 2004; 31: 597-599
- 周喜汉, 韦星, 黄赞松, 岑朝, 尹毅霞, 覃月秋, 苏倩波. 苦参碱诱导人结肠癌SW1116细胞增殖和端粒酶活性的影响. *中药材* 2009; 32: 923-925
- 徐丹, 杨幼林, 徐洪雨, 于刘宏. 三氧化二砷和顺铂对大肠癌细胞端粒酶活性及细胞凋亡的影响. *中国现代医学杂志* 2008; 18: 1633-1637
- 常金荣, 陈蔚文, 王建华. 吴茱萸碱和盐酸小檗碱对大肠癌HT29细胞端粒酶活性的影响. *辽宁中医杂志* 2011; 38: 1326-1329
- Xu J, Zhou M, Ouyang J, Wang J, Zhang Q, Xu Y, Xu Y, Zhang Q, Xu X, Zeng H. Gambogic acid induces mitochondria-dependent apoptosis by modulation of Bcl-2 and Bax in mantle cell lymphoma JeKo-1 cells. *Chin J Cancer Res* 2013; 25: 183-191 [PMID: 23592899 DOI: 10.3978/j.issn.1000-9604]
- 廖新明, 李兴红, 陈志芬. 辣椒素对人结肠癌SW-480生长及Bcl 2/Bax表达的影响. *实用医院临床杂志* 2007; 4: 39-42
- 黄崇杰, 姜爱琴, 刘长宝. 辣椒素诱导HSP27高表达结肠癌SW-480细胞凋亡机制. *中国中西医结合外科杂志* 2012; 18: 584-589
- 付蕾, 陈晓哲, 张慧娟, 张源渊, 王凌飞, 徐少博, 张玉杰, 王明臣. 叶黄素对人结肠癌HT29细胞增殖的抑制及其机制. *世界华人消化杂志* 2013; 21: 1239-1244
- 侯波, 裴锐铮, 韩雪梅. 槲皮素诱导人结肠癌LoVo细胞凋亡及其机制的研究. *中国老年学杂志* 2009; 29: 2776-2778
- 王小兵, 杨幼林. 三氧化二砷体内化疗对大肠癌细胞凋亡及凋亡调控基因表达的影响. *黑龙江医学* 2011; 35: 645-649
- 王英俊. 天花粉蛋白对结肠癌细胞株SW-III6凋亡的影响. *中国现代医生* 2007; 45: 15-23
- 刘敏, 孟勇, 马清涌, 刘衍晟. 白藜芦醇对人结肠癌SW-480瘤株作用的研究. *现代肿瘤学* 2006; 14: 524-526
- 周清安, 余海滨. 猫爪草皂苷对结肠癌LoVo细胞凋亡和细胞内Ca²⁺浓度的影响. *河南中医学院学报* 2009; 24: 29-30
- 杨平, 曹杰, 张通, 王强, 孙政, 张伟健, 曾山崎. 藤黄酸对人结肠癌SW-480细胞增殖及VEGFR2表达的影响. *中国中药基础医学杂志* 2012; 18: 520-522
- Aldebasi YH, Rahmani AH, Khan AA, Aly SM. The effect of vascular endothelial growth factor in the progression of bladder cancer and diabetic retinopathy. *Int J Clin Exp Med* 2013; 6: 239-251 [PMID: 23641300]
- 邢涛, 刘红耀, 闫鹏, 王志华. MMP-2、COX-2与VEGF在膀胱移行细胞癌中的表达及临床意义. *中国现代医生* 2010; 8: 12-14
- 吴迪, 邹青峰, 马磊, 彭美芳. 人参皂苷Rg3联合化疗抑制大肠癌生长的实验研究. *湖南中医杂志* 2008; 24: 96-98
- 杨丕, 汤海轮, 陈笑雷. 参一胶囊对结肠癌患者血清血管内皮生长因子的影响. *临床急诊杂志* 2008; 9: 44-45
- Coates JM, Galante JM, Bold RJ. Cancer therapy beyond apoptosis: autophagy and anoikis as mechanisms of cell death. *J Surg Res* 2010; 164: 301-308 [PMID: 20031162]
- Gasparini R, Panatto D. Meningococcal glycoconjugate vaccines. *Hum Vaccin* 2011; 7: 170-182 [PMID: 21178398]
- Giuliani CM, Dass CR. Autophagy and cancer: taking the 'toxic' out of cytotoxics. *J Pharm Pharmacol* 2013; 65: 777-789 [PMID: 23647671]
- Xie CM, Chan WY, Yu S, Zhao J, Cheng CH. Bufalin induces autophagy-mediated cell death in human colon cancer cells through reactive oxygen species generation and JNK activation. *Free Radic Biol Med* 2011; 51: 1365-1375 [PMID: 21763418]
- Thyagarajan A, Jedinak A, Nguyen H, Terry C, Baldrige LA, Jiang J, Sliva D. Triterpenes from *Ganoderma lucidum* induce autophagy in colon cancer through the inhibition of p38 mitogen-activated kinase (p38 MAPK). *Nutr Cancer* 2010; 62: 630-640 [PMID: 20574924 DOI: 10.1080/01635580903532390]
- 杜卫东, 屠巍巍, 华晨. 人参皂苷R93对HT-29细胞株MMP-1表达和迁移能力的影响. *中国中西医结合外科杂志* 2009; 15: 544-546
- 李暉, 杜秉娜, 张蝶, 张景海. 山柰酚对人结肠癌SW48细胞增殖的抑制作用. *沈阳大学学报* 2009; 26: 727-730
- 梁磊, 张绪慧, 王晓燕, 陈艳, 邓虹珠. 槐定碱对人结肠腺癌细胞株SW620增殖和凋亡的影响. *中国药理学通报* 2008; 24: 782-787
- 陈小兵, 张军辉, 董文杰, 曹新广, 罗素霞, 索振河. 靛玉红甲脒对HT-29细胞增殖和凋亡的影响及机制. *中国癌症杂志* 2009; 9: 503-506
- 战晓农, 余卫华, 刘恋, 黄燕, 王雷, 赵学军, 李国桥. 双氢青蒿素干预结直肠癌模型动物肿瘤生长的实验研

- 究. 广州中医药大学学报 2009; 26: 465-469
- 40 战晓农, 黄燕, 王雷, 梁志, 李智. 双氢青蒿素对人结肠癌裸鼠移植瘤的抑制作用及机制研究 2011; 22: 491-494
- 41 陈瑞新, 徐青, 于秀, 陈玉泉, 沈洪熏. 复方参七汤对人结肠癌细胞株裸鼠肝转移影响. 邵阳医学院学报 2006; 25: 343-348
- 42 黄国栋, 游宇, 黄媛华, 唐丽君, 杨治芳, 徐龙, 黄道富, 肖美珍. 老鹳草提取物对人结肠癌细胞株裸鼠肝转移的影响. 中药材 2009; 32: 97-99
- 43 程二文, 丁屹立. 应用中药对直肠Ca围手术期的辅助治疗. 首届国际中西医结合大肠肛门病学术论坛暨第十二届全国中西医结合大肠肛门病学术会议, 2007
- 44 雒琳, 杨宇飞, 李培红, 吴煜, 张建伟, 吴显文, 高书楝, 刘端琪. 中药扶正胶囊和祛邪胶囊减少 II、III 期大肠癌术后复发转移的队列研究. 中国中西医结合杂志 2006; 26: 677-680
- 45 张宝南, 尤建良. 鸦胆子油行TACE术改善大肠癌肝转移生存质量研究. 辽宁中医杂志 2008; 35: 84
- 46 侯冰宗, 舒晓春, 周少朋, 房思炼, 李霄凌. 中药艾迪注射液对大肠癌术后机体免疫功能的影响. 第四军医大学学报 2008; 29: 933-935
- 47 沈克平, 胡兵, 张晖, 周浩, 顾贤, 潘传芳, 祝利民, 阮广欣. 黄芪注射液联合IL-2改善大肠癌患者免疫功能研究. 中药药理与临床 2008; 24: 99-101
- 48 张四方, 何明大, 朱伟光, 李灿, 胡春宏, 周旭辉, 陈海辉. 中药干预对结肠癌化疗患者生活质量影响的动态观察. 中国临床心理学杂志 2007; 15: 214-216
- 49 劳高权, 陈丰, 何小华, 施智严, 罗锦洪, 梁大荣, 陈剑基. 健脾解毒汤配合化疗治疗晚期大肠癌的临床研究. 中医临床研究 2012; 4: 1-3
- 50 张华堂, 方灿途, 黄振炎, 刘立文. 中医辨证配合化疗治疗晚期大肠癌31例近期疗效观察. 新中医 2008; 40: 22-23
- 51 陆清昀. 扶正抗癌方对大肠癌肿瘤患者免疫功能的影响. 浙江中医药大学学报 2010; 34: 688-670
- 52 Su CC. Tanshinone IIA potentiates the efficacy of 5-FU in Colo205 colon cancer cells in vivo through downregulation of P-gp and LC3-II. *Exp Ther Med* 2012; 3: 555-559 [PMID: 22969929 DOI: 10.3892/etm.2011.441]
- 53 丁蓉, 霍介格, 张玉, 樊敏. 康莱特注射液联合FOLF-OX4方案治疗晚期大肠癌20例. 世界华人消化杂志 2012; 20: 2851-2854
- 54 杨曦. 化疗加中药灌肠治疗晚期大肠癌临床观察. 中国肛肠病杂志 2006; 26: 13-15
- 55 赵兴家, 赵海云, 孙伟明, 赵永生, 姚福全. 中药治疗 III 期直肠癌疗效观察. 中国中医药 2012; 10: 8-11

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)。

直肠癌MRI功能和分子成像的研究进展

邢晓宏, 程英升

■背景资料

直肠癌由于早期诊断困难, 其发病率和死亡率逐年增加。如何提高直肠癌早期诊断率是亟待解决的难题, 从分子代谢水平诊断疾病的发生发展则成为新的肿瘤早期诊断方法之一, 故分子影像逐渐受到广泛关注, 成为研究热点之一。

邢晓宏, 上海同济大学附属第十人民医院 上海市 200072
程英升, 上海交通大学附属第六人民医院 上海市 200233
邢晓宏, 在读硕士, 主要从事MRI分子影像在直肠癌早期诊断中的应用研究。

上海市科委基金资助项目, Nos. 10411953500, 11XD1404100, 10JC1412900

作者贡献分布: 本文综述由邢晓宏完成; 程英升负责审核。

通讯作者: 程英升, 教授, 200233, 上海市宜山路600号, 上海交通大学附属第六人民医院. cjr.chengyish@vip.163.com
电话: 021-24058068

收稿日期: 2013-04-07 修回日期: 2013-05-06

接受日期: 2013-05-19 在线出版日期: 2013-06-28

Magnetic resonance functional and molecular imaging for diagnosis of rectal cancer: Recent research advances

Xiao-Hong Xing, Ying-Sheng Cheng

Xiao-Hong Xing, Shanghai Tenth People's Hospital of Tongji University, Shanghai 200072, China
Ying-Sheng Cheng, Sixth People's Hospital of Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200233, China

Supported by: the Foundation of Shanghai Municipal Science and Technology Commission, Nos. 10411953500, 11XD1404100 and 10JC1412900

Correspondence to: Ying-Sheng Cheng, Professor, Sixth People's Hospital of Shanghai Jiaotong University, 600 Yishan Road, Shanghai 200233, China. cjr.chengyish@vip.163.com
Received: 2013-04-07 Revised: 2013-05-06

Accepted: 2013-05-19 Published online: 2013-06-28

Abstract

Colorectal cancer is one of the most common gastrointestinal malignant tumors in China. Because of the difficulties in early diagnosis, the incidence and mortality of colorectal cancer have been increasing year by year. Molecular and functional imaging plays an important role in detecting rectal cancer earlier and more specifically and reducing patients' mortality. In this paper we discuss the present and future applications of magnetic resonance molecular and functional imaging in the diagnosis of rectal tumors.

© 2013 Baishideng. All rights reserved.

Key Words: Rectal cancer; Diffusion-weighted imaging; Magnetic resonance perfusion imaging; Whole-body imaging; Molecular imaging

Xing XH, Cheng YS. Magnetic resonance functional and molecular imaging for diagnosis of rectal cancer: Recent research advances. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2013; 21(18): 1726-1732 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/1726.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i18.1726>

摘要

结直肠癌(colorectal cancer, CRC)是我国最常见的消化系恶性肿瘤之一, 由于早期诊断困难, 其发病率和死亡率逐年增加。以磁共振为代表的功能和分子成像能对CRC进行更早期、更特异性的诊断, 从而降低患者死亡率。本文就磁共振功能和分子功能成像在直肠肿瘤的应用现状及发展趋势进行综述。

© 2013年版权归Baishideng所有。

关键词: 直肠癌; 磁共振弥散成像; 磁共振灌注成像; 全身成像; 分子影像

核心提示: 近年研究表明, 磁共振分子功能成像作为一种新的影像方法, 提高病变检出灵敏度和特异性的价值及潜力具有重要的临床意义, 但仍有许多问题尚待研究和完善。

邢晓宏, 程英升. 直肠癌MRI功能和分子成像的研究进展. *世界华人消化杂志* 2013; 21(18): 1726-1732 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/1726.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i18.1726>

0 引言

结直肠癌(colorectal cancer, CRC)是常见的导致全球癌症相关死亡的肿瘤^[1]。在西方国家, 其发病率和死亡率居高不下^[2]。在东亚如中国、日本、韩国和新加坡CRC的发病率经历了2-4倍的增长^[3]。据我国国家癌症2003年的数据库, CRC已成为发病率最迅速升高的三大癌症之一^[4], 65%的CRC位于直肠^[3]。尽管在过去的20年, 直肠癌的放射学分期方法, 病理分期及手术治疗有很大的进展, 但5年生存率始终徘徊50%-60%左右^[5]。造成高死亡率关键的是直肠癌术前评估, 其中早诊断、准确分期、判断何种外科手术以

■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; 许剑民, 教授, 上海市复旦大学附属中山医院普外科

及是否有必要进行综合治疗对直肠癌患者预后是至关重要的^[6]。磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)在明确直肠癌的诊断、确定系统治疗方案、监测预后等方面中都发挥了重要的作用,是唯一一种能对直肠癌多个重要预后因素进行全面评估的影像学手段。目前MRI功能成像研究热点主要集中在磁共振加权成像、灌注成像及全身成像。近年来,从分子代谢水平诊断疾病的发生发展则成为新的肿瘤早期诊断方法之一,在某些肿瘤如胰腺癌的早期诊断取得很大突破^[7],因此磁共振分子功能成像作为一种新的影像方法,提高病变检出灵敏度和特异度的价值及潜力具有重要的临床意义。MR分子成像主要集中在特异性分子探针的制备。本文就以上各方面在直肠癌的影像诊断方面的现状与趋势展开叙述。

1 弥散加权成像

1.1 弥散加权成像在直肠癌诊断中的应用 弥散加权成像(diffusion-weighted imaging, DWI)是目前唯一能观察活体水分子微观运动的成像方法,从分子水平反映人体组织的空间组成信息和病理生理状态变化。水分子的运动特性可以通过表面弥散系数(apparent diffusion coefficient, ADC)表示,弥散受限组织如细胞密集的肿瘤,细胞外间隙减小,布朗运动受到限制,弥散速度较慢, DWI信号就相对较高,但ADC值较低。Hosonuma等^[8]曾报道直肠癌瘤体的ADC值低于直肠良性病变,张瑞等^[9]研究中直肠癌的ADC值低于对照组(正常直肠及直肠良性病变)的ADC值,且用ROC曲线分别确定了不同b值(即弥散敏感梯度因子)对直肠癌诊断的最佳阈值 $1.856 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ 、 $1.560 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ 。信号灵敏度取决于b值, b值越高,由于水分子运动而信号衰减更大。高b值的DWI图像信号有利于恶性肿瘤的定性并已显示出了更好检测(小)的恶性肿瘤,例如在肝脏和前列腺肿瘤^[10-12]。文献报道当b值选择 $1000 \text{ s}/\text{mm}^2$ 是直肠癌扩散成像的较佳b值,可以较好的克服灌注、 T_2 穿透效应对直肠癌扩散成像的影响,准确反映组织的扩散特性^[13]。以往受呼吸运动、化学位移等因素影响制约了弥散成像在腹部的应用, DWI主要应用于中枢神经系统^[14]。目前,已有关于肝脏、肾脏、胰腺等腹部实质脏器弥散成像的研究,对直肠癌DWI的研究尚处于探索阶段^[15]。

1.2 DWI检测直肠癌的淋巴结转移 淋巴结受累

是影响直肠癌重要的预后因素,他决定了复发的风险。CRC有一个特点,在正常大小的淋巴结内出现微小转移的频率很高,因而单纯根据大小来判断直肠系膜淋巴结是否受侵犯是不可靠的,而DWI在评估区分转移性淋巴结肿大,单纯淋巴结肿大及正常大小淋巴结方面,有明显优势^[16,17],并且DWI利用转移性淋巴结的细胞密集性与原发肿瘤相似,并且扩散受到限制,因而可探测直肠转移性淋巴结肿大, DWI上呈高信号结节。文献报道淋巴结受累的腔内超声(endoluminal sonography, EUS)、CT和MRI的敏感性分别为67%、55%和66%; 特异度EUS为78%, CT为74%, MRI为76%^[18]。与上述结果相比, DWI结合常规MRI检测淋巴结转移中的灵敏度与准确率均优于在目前的研究。

现今用于评估淋巴结转移的影像学标准很不一致。通过DWI和ADC值确定淋巴结良恶性之间的区别仍然充满挑战,需与淋巴结大小形态、边界、信号特征、结合增强剂USPIO等综合判断。Lambregts等^[19]发现了ADC值在良性和恶性淋巴结存在差异,但存在相当大的重叠,使其难以识别恶性肿瘤的临床可靠的阈值。他们分析最佳阈值是 $1.25 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ 的,具有较高阳性预测值(positive predictive value, NPV)91%和较低阴性预测值(negative predictive value, PPV)35%。这与Kim等^[20]的结果相似,在125个宫颈癌患者淋巴结的ADC为NPV(99%)但只有38%的PPV。我们发现,虽然他并没有改善整体性能,但ADC结合常规T2W-MRI能提高PPV从60%-61%至83%-95%,从而降低了过度分期的错误。de Bondt等^[16]报道,直肠癌转移淋巴结的平均ADC值为 $0.78 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$,良性病变为 $1.24 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$,淋巴瘤节点为 $0.64 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$,显示恶性淋巴结ADC显著低于良性淋巴结。而有研究报道^[21]应用靶向分子探针,可以根据淋巴结的信号强度改变而不是相对较弱的形态学标准去评价淋巴结病变的良恶性,还可以发现直径 $<10 \text{ mm}$ 内的转移灶。如今在临床统一标准阈值是目前面临的困难所在,而今后的研究可以结合直肠癌分子成像上带来新的突破同时利用DWI评估淋巴结肿大的优势聚焦在制定影像直肠癌良恶性淋巴结的标准阈值方面。

1.3 DWI在直肠癌术前术后放化疗的评价 很多研究表明DWI的ADC值可以显示肿瘤内的坏死的程度,因此在预测肿瘤放化疗及治疗效果的反应方面有显著的优势。Theilmann等^[22]找到了

■ 研发前沿
目前磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)分子与功能成像在直肠癌诊断中越来越多,而制备出合适的特异性靶向分子探针一直是当前及今后的研究热点。

■ 相关报道

应用靶向分子探针, 可以根据淋巴结的信号强度改变而不是相对较弱的形态学标准去评价淋巴结病变的良恶性, 还可以发现直径 < 10 mm 内的转移灶。

一个强有力的负相关关系, 平均治疗前肿瘤的水ADC和化疗后肿瘤的大小变化的百分比($r = -0.67, P = 0.01$), 放疗($r = -0.83, P = 0.001$). 表明在化疗后反应的持久性低ADC可以代表治疗肿瘤的自生能力的部分损失. 他们也发现, 肿瘤对放化疗有反应者比非反应者在早期具有较低的ADC. Lemaire等^[23]调查显示早期ADC可以预测肿瘤对氟尿嘧啶的敏感性. 在Lemaire的研究中, 肿瘤高ADC值与一个高的坏死部分有相关关系, 因此肿瘤平均ADC值可作为肿瘤坏死的替代标志^[24]. 另有研究指出, 治疗前具有低ADC值的富细胞瘤比治疗前具有高ADC值的肿瘤对放化疗的反应好. 可能的解释是治疗前高ADC值的肿瘤比低ADC值得肿瘤更容易坏死. 值得注意的是随后升高的ADC可能是放化疗后由于辐射而引起的炎症.

2 灌注成像

新生血管形成是直肠癌生长和转移的一个必要的过程^[25]. 肿瘤血管生成活性的水平可以预测患者的生存期. 一些研究表明, 灌注加权成像的电位可间接地确定微循环因素, 从而预测辅助或新辅助疗法^[26].

磁共振灌注加权成像^[27]是指将组织毛细血管水平的血流灌注情况通过MRI方式显示出来, 影像上表现为 T_1 信号增强或 T_2 信号减弱. 根据监测层面信号变化的一系列动态图像可得到该层面时间-信号强度曲线(time-signal intensity curve, TIC), 同时利用不同的数学模型亦可计算出各种灌注参数, 这些均可用于评价组织、器官的血流灌注情况^[28,29]. 进展期肿瘤N分期越高表现出信号增强速度越慢, 因为对比剂首过期间主要存在于血管内, 血管外极少, 血管内外浓度梯度最大, 信号的变化受弥散因素的影响很小, 故能反映组织血液灌注的情况^[30]. 也有学者^[31]通过研究灌注指数(perfusion index, PI)预测放化疗有无效果, 发现治疗前两组PI值有显著的差异($P < 0.001$), 肿瘤对放化疗无反应表现出其一个高PI值 $> 12.6 \text{ mL}/(\text{min} \cdot 100 \text{ g})$, 而对放化疗有反应的肿瘤通常表现出显著较低的分值. 定义的一小部分的15%作为阈值区分反应者和无反应者. 这意味着, 在任何肿瘤若PI值的分值高于 $12.6 \text{ mL}/\text{min} \cdot 100 \text{ g}$ 则对放化疗的反应率 $< 15\%$. 有研究表明肿瘤血管增加与治疗反应正相关^[32,33], 可能是由于增加肿瘤对氧的依赖, 提高药物运输能力. 然而此相关研究结果存在

不一致, 某些研究显示较高的基准的灌注是良好的预测^[34], 而其他人士表示, 较高的基准灌注是不良反应的标志^[35]. 总的来说, MR关注在直肠癌研究中较少, 结果亦不一致, 且随着三维成像技术的发展, 直肠癌灌注成像的挑战与机遇并存.

3 全身成像

癌症属于全身系统性疾病, 常发生于大范围的扩散转移. 全身MRI能检测和确定转移性病变范围, 被认为是第一线的诊断方法. 连续进床式(continuously moving table, CMT)MR为肿瘤学提供了一个新的发展前景. 滑动多层技术(sliding multi-slice, SMS)技术是轴位CMT MR成像中一种中间插页多层采集技术. 他能够在不损失图像质量的同时最小化视野(field-of-view, FOV), SMS技术可以允许任意数目的轴位层面的无缝采集, 利用这种技术的梯度回波序列对腹部图像采集只需要1 min, 而且应用SMS技术的扫描序列可以在腹部和盆腔获得和常规静止MRI类似的图像质量和诊断价值^[36-38].

目前临床上多层螺旋CT(multislice spiral computed tomography, MSCT)仍旧是最主要的腹部肿瘤的侦测方法, 有研究者^[39]调查SMS对于直肠癌病灶的敏感性为93.33%, 相反MSCT对病灶敏感性为83.33%, 敏感性没有显著性差异($P > 0.05$). 对于肝转移灶的侦测SMS的敏感性为98.72%, 相应的MSCT为100%. 对于转移淋巴结的侦测SMS的敏感性为78.3%, MSCT为75%. 即MSCT和SMS在侦测这两种类型病灶上没有明显的区别. 对骨病灶的侦测, SMS敏感性为92.86%, MSCT为7.15%. 另一份研究同样对于全部转移灶的侦测诊断SMS FLASH 2D和MSCT表现出很好的一致性Kappan值(K值)为0.67; 对于肝转移灶的侦测一致性非常好, K值为0.975; 对于转移淋巴结的侦测有中等的一致性, K值为0.5; 对于骨病灶的侦测两种方法没有一致性K值为-0.71^[40]. 因此, SMS FLASH-2D序列显示了和MSCT类似的直肠癌肝转移灶和增大淋巴结的侦测能力, 且对于骨病灶的侦测能力远优于MSCT.

总之, SMS为肿瘤的分期提供重要的信息, 能极大地改进直肠癌患者的诊断和治疗的潜力.

4 分子成像

MR分子成像是利用MRI技术并借助对比剂生化特征, 直接或间接反映活体条件下生物细胞内的正常或病理状态下的分子过程. 其主要优势

在于超高的软组织和空间分辨力, 多参数成像和无限的穿透深度, 可同时获得三维解剖结构及生理病理代谢血流灌注等信息, 因此在分子成像中显示出独特的价值, 但是MRI的灵敏度较低, 需要通过信号扩增系统来提高其灵敏度. 因此制备直肠癌分子特异性探针是MR分子成像的先决条件和核心内容.

4.1 直肠癌相关标志物的研究 直肠癌尚无特异性的标志物, CEA是目前临床最常用于CRC的标志物, 此外较常用的还有CA72-4、CA19-9、CA242等. 还有新近发现的几种标志物, 如GP87是用人大肠腺瘤细胞免疫Balb/c小鼠, 制备的单克隆抗体, GP87抗原在成年人的大肠、小肠、胃、胰腺、肝组织均不表达, 在大肠腺瘤及CRC中表达率均达到90%^[41]. β 连环素(β -catenin)是由CTNNB1基因编码的一种多功能蛋白, CRC患者经常出现 β -catenin基因的突变^[42], 这种突变可导致 β -catenin蛋白的浓度升高, 并异位聚集于细胞浆和细胞核上. Elzagheid等^[43]证实正常组织中 β 连环素大部分分布于细胞膜上, 只有很少部分分布于细胞质中; 但在CRC组织中, β 连环素在细胞膜、细胞质和细胞核中都有分布. 上述研究结果提示, 检测 β -catenin在细胞中的定位及浓度变化, 可能会为CRC患者的诊断及预后提供新的参考. 环氧合酶-2(cyclooxygenase-2, Cox-2)是一种诱导酶, 在组织损伤、炎症等情况下表达增强. 近年的研究表明, 在从结肠腺瘤到CRC的发展过程中, Cox-2的表达呈进行性增加. Hamaya等^[44]利用逆转录-聚合酶链反应方法检测粪便中Cox-2 mRNA的表达来区分结肠癌, 敏感度及特异度分别达90%和100%. 这个结果说明, Cox-2对CRC的诊断有较高的特异性及敏感性, 有助于CRC的早期诊断. 在CRC中约有50%以上患者肿瘤的(vascular endothelial growth factor, VEGF)表达阳性而在正常结直肠黏膜上皮和良性肿瘤中到几乎无表达. VEGF对于血管生成前的肿瘤营养是极其重要的, 他促进不同来源内皮细胞分裂增殖和血管构建的作用, 促使内皮细胞、单核细胞的迁移, 诱发新血管生成, 这对肿瘤的生长、浸润和转移有重要影响. 国内外研究证实大肠癌VEGF的表达比正常黏膜上皮细胞明显增高^[45]. 最近研究显示VEGF表达与大肠癌的浸润深度、淋巴结转移、远处转移和Dukes分期呈正相关^[46]. 从Dukes A期至C期, VEGF II H性表达率增加; 低分化癌中VEGF的表达明显高于中、高度分化癌; VEGF的表达与

大肠癌生存率呈明显负相关($P<0.01$).

表皮生长因子受体(epithelial growth factor receptor, EGFR)是一种跨膜生长因子受体, 跨膜糖蛋白, 由原癌基因C-erb B1编码. 在各种实体肿瘤中EGFR表达率最高的是头颈部肿瘤, 达95%-100%, CRC则为第2位, 表达率高达72%-89%^[47]. EGFR表达阳性的癌肿具有恶性度高、侵袭力强的特点, 而且EGFR表达水平的高低与预后相关. 因而同样成为当前肿瘤分子靶向诊断与治疗的一个重要靶点. HER-2和EGFR有近50%的同源性, 在结构和功能上均相似, 接受表皮生长因子样物质的信息, 刺激细胞增殖, 具有酪氨酸激酶的活性^[48]. 研究显示, HER-2在直肠癌肿瘤组织中的阳性表达率为53.8%, 且与大肠癌的生长、侵袭和转移相关^[49]. 说明HER-2在大肠癌的生长、侵袭和转移中起着非常重要的作用. 因此, 从理论上讲, EGFR与HER-2可作为直肠癌受体靶向成像的重要表面标志物.

4.2 磁性分子探针 常见的MRI对比剂主要分为两类, 特异性分子探针多基于这两类对比剂. 一类是顺磁性物质Gd的有机金属配合物, 如Gd-DTPA, 产生T₁加权像的对比增强. 钆类特异性分子探针制备的方法是基于钆与靶向性配体连接在一起, 靶向性配体与靶结构上的受体结合后, 靶结构即可显像. 如Boutry等^[50]把Gd-DTPA与可溶性黏附分子E-selectin的配体[sialyl-lewis(x)]连接, 为我们提示了炎症病灶的MR定性诊断的一种新思路. Anderson等^[51]将含有Gd的微粒与新生血管特征性标志物avb3整合素的抗体DM101连接, 构成[Gd(III)]-[DM101]分子探针, 为肿瘤新生血管显像研究提供新思路. 大量研究报道单克隆抗体成功标记钆离子的对比剂可靶向性增强肿瘤, 但是由于Gd-DTPA离子较大, 抗体结合数量往往有限且信号强度不高. 最近美国FDA已发布关于含Gd类造影剂的公共卫生警告^[52], 警告Gd类对比剂可能导致肾源性纤维化(nephrogenic systemic fibrosis).

另一类对比剂为超顺磁性磁性氧化铁(superparamagnetic iron oxide, SPIO), 其使组织T₂信号降低, 主要应用于肝癌的诊断. 近年来, 随着纳米技术水平的提高, SPIO类分子探针方面的研究有新的进展, 其在细胞示踪、基因标记、肿瘤靶向成像、炎症成像中均显示出独特价值^[53]. Qiao等^[54]采用表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)和成纤维细胞激活蛋白(fibroblast activation protein, FAP), 前

■ 创新盘点

本文全面阐述了MRI分子与功能成像在直肠癌诊断中的应用现状与趋势, 为直肠癌的靶向分子成像提供新思路.

■应用要点

早期诊断直肠癌能显著降低其死亡率,磁共振功能成像的不断完善与分子成像的不断探索有助于提高直肠癌早期诊断率。

者在CRC中高表达,后者专一性高表达于肿瘤间质,可更好地用于描绘肿瘤边界,适用于微小肿瘤的早期诊断,以化学键合的方式通过修饰在磁性纳米颗粒表面聚乙烯二醇(polyethylene glycol, PEG)末端的羧基与上述靶点相关的抗体进行耦联,获得肿瘤分子影像探针。与Gd类小分子对比剂相比,氧化铁纳米颗粒为核心的纳米对比剂的检测灵敏度要显著高于Gd类对比剂^[55],同时具有生物可降解性并且被细胞代谢后可进入正常的血浆铁池。因此,磁性氧化铁纳米颗粒以其优异的体内安全性、肿瘤组织特异性及高磁敏感性,已经成为构建新型MRI对比剂的首选材料。

4.3 多模态分子影像 目前磁共振多模态分子影像技术在肿瘤早期诊断中的应用主要以荧光分子探针为基础,合成多功能靶向探针,结合光学成像与MRI以实现肿瘤及癌前病变的早期诊断^[56]。张兵波等^[57]以钆离子、近红外低毒量子点、二氧化硅和聚丙烯酸等为原料,构建出MRI弛豫率/荧光效率高和生物相容性好的Gd³⁺/量子点多模态纳米探针, T₁加权MRI 成像证实了Gd³⁺/量子点多模态纳米探针具有很好的阳性对比功效。宋歌^[58]构建了QDs@Gd³⁺-RGD[一类含有精氨酸-甘氨酸-天冬氨酸(Arg. Gly. Asp)的短肽]双模态显像纳米探针成功实现体外大肠癌Lovo细胞的MRI显像。张琨^[59]采用化学交联法构建VEGF抗体MR靶向超顺磁性分子探针,研究表明携带纳米铁颗粒的抗VEGF分子探针已将肿瘤血管生成的评价发展到受体水平,为肿瘤血管生成的诊断与抗血管生成的治疗提供了新的思路。应用多模态分子影像方法将高分辨MRI图像与高灵敏的光学成像相结合,以实现对于肿瘤特别是微小肿瘤的早期诊断。任何一种单一的成像方式都不足以充分地获取肿瘤的信息,联合使用多种分子成像技术可实现彼此优势互补,能够为明确诊断提供更加精确而全面的信息。其他多模式成像也正在研发之中,如MRI/CT、MRI/NIRF/PET、MRI/PET/生物发光共振能量转移等^[60]。此外,一些多功能分子探针,如诊断和治疗联合分子探针也越来越受到广泛关注。总之,多模式影像探针的应用仍处于初级阶段,许多工作包括技术上的准确性、重现性和标准化方法的建立等有待于提高和深入。

5 结论

影像学检查在直肠癌患者的诊治上起到了中枢

性的作用。在所有的技术中MRI在肿瘤分期诊断上的能力、决定选择合适外科方式及是否需要新辅助疗法的优势,而成为目前临床选择的最佳模式,而MRI功能和分子影像能够检测生理和细胞过程,打开了个体化治疗的大门并为新的肿瘤学治疗提供了更多充足的评估。因此加大对直肠癌磁共振功能和分子成像的研究,将为临床更好的诊断和治疗提供新思路与新方法。

6 参考文献

- Jemal A, Murray T, Ward E, Samuels A, Tiwari RC, Ghafoor A, Feuer EJ, Thun MJ. Cancer statistics, 2005. *CA Cancer J Clin* 2005; 55: 10-30 [PMID: 15661684 DOI: 10.3322/canjclin.55.4.259]
- Parkin DM. Global cancer statistics in the year 2000. *Lancet Oncol* 2001; 2: 533-543 [PMID: 11905707]
- Sung JJ, Lau JY, Goh KL, Leung WK. Increasing incidence of colorectal cancer in Asia: implications for screening. *Lancet Oncol* 2005; 6: 871-876 [PMID: 16257795]
- Lu JB, Sun XB, Dai DX, Zhu SK, Chang QL, Liu SZ, Duan WJ. Epidemiology of gastroenterologic cancer in Henan Province, China. *World J Gastroenterol* 2003; 9: 2400-2403 [PMID: 14606064]
- Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2005; 55: 74-108 [PMID: 15761078 DOI: 10.3322/canjclin.55.2.74]
- 范小晶, 潘卫东, 秦明伟. 弥散加权成像在直肠癌诊断中的应用价值. *中国医学科学院学报* 2012; 34: 534-538
- Glunde K, Pathak AP, Bhujwala ZM. Molecular-functional imaging of cancer: to image and imagine. *Trends Mol Med* 2007; 13: 287-297 [PMID: 17544849]
- Hosonuma T, Tozaki M, Ichiba N, Sakuma T, Hayashi D, Yanaga K, Fukuda K. Clinical usefulness of diffusion-weighted imaging using low and high b-values to detect rectal cancer. *Magn Reson Med Sci* 2006; 5: 173-177 [PMID: 17332707 DOI: 10.1039/B902394A]
- 张瑞, 郑玄中. 应用ROC曲线评价DWI诊断直肠癌的价值. *实用医学影像学杂志* 2011; 12: 170-173
- Zech CJ, Herrmann KA, Dietrich O, Horgger W, Reiser MF, Schoenberg SO. Black-blood diffusion-weighted EPI acquisition of the liver with parallel imaging: comparison with a standard T2-weighted sequence for detection of focal liver lesions. *Invest Radiol* 2008; 43: 261-266 [PMID: 18340250]
- Haider MA, van der Kwast TH, Tanguay J, Evans AJ, Hashmi AT, Lockwood G, Trachtenberg J. Combined T2-weighted and diffusion-weighted MRI for localization of prostate cancer. *AJR Am J Roentgenol* 2007; 189: 323-328 [PMID: 17646457 DOI: 10.2214/AJR.07.2211]
- Tanimoto A, Nakashima J, Kohno H, Shinmoto H, Kuribayashi S. Prostate cancer screening: the clinical value of diffusion-weighted imaging and dynamic MR imaging in combination with T2-weighted imaging. *J Magn Reson Imaging* 2007; 25: 146-152 [PMID: 17139633 DOI: 10.1002/jmri.20793]
- 孙应实, 张晓鹏, 唐磊. 直肠癌扩散加权成像b值选取及其对直肠癌显示能力的评价. *中国医学影像技术* 2005; 21: 1839-1841
- Morawski AM, Lanza GA, Wickline SA. Targeted

- contrast agents for magnetic resonance imaging and ultrasound. *Curr Opin Biotechnol* 2005; 16: 89-92 [PMID: 15722020]
- 15 Kwee TC, Takahara T, Ochiai R, Nievelstein RA, Luijten PR. Diffusion-weighted whole-body imaging with background body signal suppression (DWIBS): features and potential applications in oncology. *Eur Radiol* 2008; 18: 1937-1952 [PMID: 18446344 DOI: 10.1016/j.cobio.2004.11.001]
 - 16 de Bondt RB, Hoeberigs MC, Nelemans PJ, Deserno WM, Peutz-Kootstra C, Kremer B, Beets-Tan RG. Diagnostic accuracy and additional value of diffusion-weighted imaging for discrimination of malignant cervical lymph nodes in head and neck squamous cell carcinoma. *Neuroradiology* 2009; 51: 183-192 [PMID: 19137282 DOI: 10.1007/s00234-008-0487-2]
 - 17 Park SO, Kim JK, Kim KA, Park BW, Kim N, Cho G, Choi HJ, Cho KS. Relative apparent diffusion coefficient: determination of reference site and validation of benefit for detecting metastatic lymph nodes in uterine cervical cancer. *J Magn Reson Imaging* 2009; 29: 383-390 [PMID: 19161191 DOI: 10.1002/jmri.21635]
 - 18 Bipat S, Glas AS, Slors FJ, Zwinderman AH, Bossuyt PM, Stoker J. Rectal cancer: local staging and assessment of lymph node involvement with endoluminal US, CT, and MR imaging--a meta-analysis. *Radiology* 2004; 232: 773-783 [PMID: 15273331 DOI: 10.1148/radiol.2323031368]
 - 19 Lambregts DM, Maas M, Riedl RG, Bakers FC, Verwoerd JL, Kessels AG, Lammering G, Boetes C, Beets GL, Beets-Tan RG. Value of ADC measurements for nodal staging after chemoradiation in locally advanced rectal cancer--a per lesion validation study. *Eur Radiol* 2011; 21: 265-273 [PMID: 20730540]
 - 20 Kim JK, Kim KA, Park BW, Kim N, Cho KS. Feasibility of diffusion-weighted imaging in the differentiation of metastatic from nonmetastatic lymph nodes: early experience. *J Magn Reson Imaging* 2008; 28: 714-719 [PMID: 18777531 DOI: 10.1002/jmri.21480]
 - 21 Kwee TC, Takahara T, Luijten PR, Nievelstein RA. ADC measurements of lymph nodes: inter- and intra-observer reproducibility study and an overview of the literature. *Eur J Radiol* 2010; 75: 215-220 [PMID: 19375259 DOI: 10.1016/j.ejrad.2009.03.026]
 - 22 Theilmann RJ, Borders R, Trouard TP, Xia G, Outwater E, Ranger-Moore J, Gillies RJ, Stopeck A. Changes in water mobility measured by diffusion MRI predict response of metastatic breast cancer to chemotherapy. *Neoplasia* 2004; 6: 831-837 [PMID: 15720810]
 - 23 Lemaire L, Howe FA, Rodrigues LM, Griffiths JR. Assessment of induced rat mammary tumour response to chemotherapy using the apparent diffusion coefficient of tissue water as determined by diffusion-weighted 1H-NMR spectroscopy in vivo. *MAGMA* 1999; 8: 20-26 [PMID: 10383089]
 - 24 Devries AF, Griebel J, Kremser C, Judmaier W, Gneiting T, Kreczy A, Ofner D, Pfeiffer KP, Brix G, Lukas P. Tumor microcirculation evaluated by dynamic magnetic resonance imaging predicts therapy outcome for primary rectal carcinoma. *Cancer Res* 2001; 61: 2513-2516 [PMID: 11289123]
 - 25 Liu X, Li Y, Wei J, Zhao Y. [Role of Ang-2, Tie-2 and VEGFR-2 in angiogenesis in colorectal carcinoma and their prognostic value]. *Nanfang Yike Daxue Xuebao* 2012; 32: 1658-1662 [PMID: 23174599]
 - 26 Sahani DV, Kalva SP, Hamberg LM, Hahn PF, Willett CG, Saini S, Mueller PR, Lee TY. Assessing tumor perfusion and treatment response in rectal cancer with multisection CT: initial observations. *Radiology* 2005; 234: 785-792 [PMID: 15734934 DOI: 10.1148/radiol.2343040286]
 - 27 杨淑芳, 张和平. 磁共振灌注成像在胰腺癌中的应用现状研究. *中国CT和MRI杂志* 2012; 10: 106-109
 - 28 Manka C, Träber F, Gieseke J, Schild HH, Kuhl CK. Three-dimensional dynamic susceptibility-weighted perfusion MR imaging at 3.0 T: feasibility and contrast agent dose. *Radiology* 2005; 234: 869-877 [PMID: 15665227]
 - 29 Yao WW, Zhang H, Ding B, Fu T, Jia H, Pang L, Song L, Xu W, Song Q, Chen K, Pan Z. Rectal cancer: 3D dynamic contrast-enhanced MRI; correlation with microvascular density and clinicopathological features. *Radiol Med* 2011; 116: 366-374 [PMID: 21298356 DOI: 10.1007/s11547-011-0628-2]
 - 30 Hong HS, Kim SH, Park HJ, Park MS, Kim KW, Kim WH, Kim NK, Lee JM, Cho HJ. Correlations of dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging with morphologic, angiogenic, and molecular prognostic factors in rectal cancer. *Yonsei Med J* 2013; 54: 123-130 [PMID: 23225808 DOI: 10.3349/ymj.2013.54.1.123]
 - 31 Devries AF, Griebel J, Kremser C, Judmaier W, Gneiting T, Kreczy A, Ofner D, Pfeiffer KP, Brix G, Lukas P. Tumor microcirculation evaluated by dynamic magnetic resonance imaging predicts therapy outcome for primary rectal carcinoma. *Cancer Res* 2001; 61: 2513-2516 [PMID: 11289123]
 - 32 Barrett T, Kobayashi H, Brechbiel M, Choyke PL. Macromolecular MRI contrast agents for imaging tumor angiogenesis. *Eur J Radiol* 2006; 60: 353-366 [PMID: 16930905 DOI: 10.1016/j.ejrad.2006.06.025]
 - 33 Zahra MA, Hollingsworth KG, Sala E, Lomas DJ, Tan LT. Dynamic contrast-enhanced MRI as a predictor of tumour response to radiotherapy. *Lancet Oncol* 2007; 8: 63-74 [PMID: 17196512 DOI: 10.1016/S1470-2045(06)71012-9]
 - 34 Bellomi M, Petralia G, Sonzogni A, Zampino MG, Rocca A. CT perfusion for the monitoring of neoadjuvant chemotherapy and radiation therapy in rectal carcinoma: initial experience. *Radiology* 2007; 244: 486-493 [PMID: 17641369]
 - 35 George ML, Dzik-Jurasz AS, Padhani AR, Brown G, Tait DM, Eccles SA, Swift RI. Non-invasive methods of assessing angiogenesis and their value in predicting response to treatment in colorectal cancer. *Br J Surg* 2001; 88: 1628-1636 [PMID: 11736977 DOI: 10.1046/j.0007-1323.2001.01947.x]
 - 36 Schaefer O, Langer M. Detection of recurrent rectal cancer with CT, MRI and PET/CT. *Eur Radiol* 2007; 17: 2044-2054 [PMID: 17404742 DOI: 10.1007/s00330-007-0613-2]
 - 37 Fautz HP, Honal M, Saueressig U, Schäfer O, Kannengiesser SA. Artifact reduction in moving-table acquisitions using parallel imaging and multiple averages. *Magn Reson Med* 2007; 57: 226-232 [PMID: 17191244 DOI: 10.1002/mrm.21117]
 - 38 Fautz HP, Kannengiesser SA. Sliding multislice (SMS): a new technique for minimum FOV usage in axial continuously moving-table acquisitions. *Magn*

同行评价

本文从MRI分子与功能成像研究热点方面对直肠癌诊断的现状与趋势进行较全面的阐述,内容客观全面,观点新颖,具有一定的科学意义。

- Reson Med* 2006; 55: 363-370 [PMID: 16408283 DOI: 10.1002/mrm.20762]
- 39 熊斌. 滑动多层MRI在直肠癌M分期中的价值. 华中科技大学学报 2009; 38: 224-2278
- 40 Ludwig U, Sommer G, Zaitsev M, Ghanem N, Hennig J, Fautz HP. 2D axial moving table acquisitions with dynamic slice adaptation. *Magn Reson Med* 2006; 55: 423-430 [PMID: 16416433]
- 41 王为, 周国华. 结直肠癌肿瘤标志物的研究进展. 华南国防医学杂志 2007; 21: 49-52
- 42 周峰, 何显力, 邢金良. 结直肠癌相关肿瘤标志物的最新研究进展. 医学与哲学(临床决策论坛版) 2010; 31: 1-4
- 43 Elzagheid A, Buhmeida A, Korkeila E, Collan Y, Syrjanen K, Pyrhonen S. Nuclear beta-catenin expression as a prognostic factor in advanced colorectal carcinoma. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 3866-3871 [PMID: 18609711]
- 44 Hamaya Y, Yoshida K, Takai T, Ikuma M, Hishida A, Kanaoka S. Factors that contribute to faecal cyclooxygenase-2 mRNA expression in subjects with colorectal cancer. *Br J Cancer* 2010; 102: 916-921 [PMID: 20145612 DOI: 10.1038/sj.bjc.6605564]
- 45 许正昌. VEGF、LN和FN在大肠癌组织中的表达及临床意义. 中华现代外科学杂志 2005; 2: 10-13
- 46 Kato Y, Asano K, Mogi T, Kutara K, Teshima K, Edamura K, Tsumagari S, Hasegawa A, Tanaka S. Clinical significance of circulating vascular endothelial growth factor in dogs with mammary gland tumors. *J Vet Med Sci* 2007; 69: 77-80 [PMID: 17283406]
- 47 郁宝铭. 结直肠癌分子靶向治疗药物研究现状. 世界华人消化杂志 2008; 16: 3705-3712
- 48 Kavanagh DO, Chambers G, O'Grady L, Barry KM, Waldron RP, Bennani F, Eustace PW, Tobbia I. Is overexpression of HER-2 a predictor of prognosis in colorectal cancer? *BMC Cancer* 2009; 9: 1 [PMID: 19118499]
- 49 魏学明, 顾国利. 大肠癌EGFR、HER-2、VEGF表达特点及其对分子靶向治疗的指导意义. 世界华人消化杂志 2009; 17: 1836-1841
- 50 Boutry S, Burtea C, Laurent S, Toubeau G, Vander Elst L, Muller RN. Magnetic resonance imaging of inflammation with a specific selectin-targeted contrast agent. *Magn Reson Med* 2005; 53: 800-807 [PMID: 15799062]
- 51 Anderson SA, Rader RK, Westlin WF, Null C, Jackson D, Lanza GM, Wickline SA, Kotyk JJ. Magnetic resonance contrast enhancement of neovasculature with alpha(v)beta(3)-targeted nanoparticles. *Magn Reson Med* 2000; 44: 433-439 [PMID: 10975896]
- 52 梁治平, 曾旭文. Gd(III)类分子探针在MRI分子影像学中的研究进展. 临床放射学杂志 2006; 25: 782-784
- 53 Hwang do W, Ko HY, Kim SK, Kim D, Lee DS, Kim S. Development of a quadruple imaging modality by using nanoparticles. *Chemistry* 2009; 15: 9387-9393 [PMID: 19658128]
- 54 Qiao R, Yang C, Gao M. Superparamagnetic iron oxide nanoparticles: from preparations to in vivo MRI applications. *J Mater Chem* 2009; 19: 6274-6293 [DOI: 10.1039/B902394A]
- 55 De Leon-Rodriguez LM, Lubag AJ, Malloy CR, Martinez GV, Gillies RJ, Sherry AD. Responsive MRI agents for sensing metabolism in vivo. *Acc Chem Res* 2009; 42: 948-957 [PMID: 19265438]
- 56 周晖, 吴俊娇, 范洁琳. 多模态分子影像技术应用于肿瘤的研究进展. 中国医学影像学杂志 2011; 19: 794-797
- 57 张兵波, 宫晓群, 李卓权. 用于疾病诊断的Gd III/量子点多模态成像探针的构建. 高等学校化学学报 2010; 31: 982-985
- 58 宋歌. 靶向RGD-Gd荧光纳米探针在体外大肠癌细胞的MRI显像研究. 苏州大学, 2011
- 59 张琨. 抗血管内皮生长因子MR靶向超顺磁性分子探针的构建及体外大肠癌细胞显像的实验研究. 中华放射学杂志 2010; 44: 84-91
- 60 乔瑞瑞, 曾剑峰. 磁性氧化铁纳米颗粒-通向肿瘤磁共振分子影像的重要基石. 物理化学学报 2012; 28: 993-1011

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, 文字简练, 数据可靠, 写作规范, 表达准确.

正加速度暴露下急性胃黏膜损伤胃组织中MDA、SOD水平的变化

邵颖锁, 李静, 陈英, 杨春敏, 范勤, 唐合兰, 贾敏, 王建昌, 辛益妹

邵颖锁, 河北北方学院 河北省张家口市 075000
李静, 陈英, 杨春敏, 范勤, 唐合兰, 贾敏, 王建昌, 中国人民解放军空军总医院干部病房 北京市 100142
辛益妹, 中国人民解放军空军航空医学研究所 北京市 100142
中国人民解放军全军十二五科技攻关基金资助项目, No. AKJ11J004
作者贡献分布: 邵颖锁与杨春敏对此文贡献均等; 此课题由杨春敏与邵颖锁设计; 研究过程由邵颖锁操作完成; 研究试剂及工具由陈英、范勤、唐合兰及辛益妹提供, 数据分析由邵颖锁、李静、贾敏及王建昌完成; 本论文写作由邵颖锁完成。
通讯作者: 杨春敏, 教授, 主任医师, 100142, 北京市海淀区阜成路30号, 中国人民解放军空军总医院干部病房消化科。
chunmyang@sina.com
收稿日期: 2013-04-29 修回日期: 2013-05-16
接受日期: 2013-05-19 在线出版日期: 2013-06-28

Levels of MDA and SOD in acute gastric mucosal injury in rats exposed to positive acceleration

Ying-Tan Shao, Jing Li, Ying Chen, Chun-Min Yang, Qin Fan, He-Lan Tang, Min Jia, Jian-Chang Wang, Yi-Mei Xin

Ying-Tan Shao, Hebei North University, Zhangjiakou 075000, China
Jing Li, Ying Chen, Chun-Min Yang, Qin Fan, He-Lan Tang, Min Jia, Jian-Chang Wang, Department of Gastroenterology, General Hospital of Air Force of Chinese PLA, Beijing 100142, China
Yi-Mei Xin, Air Force Institute of Aviation Medicine, Beijing 100142, China
Supported by: the Military Scientific and Technological Project during the "Twelfth Five-year" Period, No. AKJ11J004
Correspondence to: Chun-Min Yang, Professor, Chief Physician, General Hospital of Air Force of Chinese PLA, 30 Fucheng Road, Haidian District, Beijing 100142, China. chunmyang@sina.com
Received: 2013-04-29 Revised: 2013-05-16
Accepted: 2013-05-19 Published online: 2013-06-28

Abstract

AIM: To determine the levels of malondialdehyde (MDA) and superoxide dismutase (SOD) in acute gastric mucosal injury in rats exposed to positive acceleration (+Gz), observe the impact of +Gz exposure on gastric mucosal injury, and clarify the role of oxygen free radicals in this process.

METHODS: Thirty male SD rats were randomly divided into three groups: A (ethanol), B (ethanol with +5Gz exposure), and C (ethanol with +10Gz exposure). All rats were intragastrically given ethanol (0.4 mL/100 mg) after 24 h of fasting and water deprivation for 12 h. One hour after ethanol administration, group A did not undergo +Gz, while groups B and C were continuously exposed to +5Gz and +10Gz for 3 minutes, respectively. Immediately after +Gz exposure, gastric tissue samples were taken to observe gastric mucosal injury by light microscopy. The indexes of gastric mucosal injury were calculated, and the contents of MDA and SOD in the gastric mucosa were determined by ELISA.

RESULTS: Gastric mucosal injury was observed in all the groups, and gastric mucosal injury was most severe in group C, followed by groups B and A. Group A had mildest gastric mucosal injury. Group B showed visible gastric mucosal congestion, edema and scattered bleeding spots, and light microscopy revealed acute inflammatory cell infiltration. The indexes of gastric mucosal injury were significantly higher in group B than in group A (naked eye: 23.654 ± 9.678 vs 11.410 ± 3.742 ; light microscopy: 5.000 ± 1.054 vs 3.800 ± 1.399 ; both $P < 0.05$). Group C had heaviest gastric mucosal injury. Diffuse gastric mucosal congestion, edema, erosion and many bleeding spots were visible, and light microscopy revealed disorderly arranged gland structure, interstitial congestion, erosion, and acute inflammatory cell infiltration. The indexes of gastric mucosal injury were significantly higher in group C than in groups A and B (naked eye: 49.080 ± 10.254 , light microscopy: 9.400 ± 2.011 ; all $P < 0.05$). Compared with group A, the content of MDA in the gastric mucosa did not rise significantly in group B (0.255 ± 0.074 vs 0.235 ± 0.044 , $P > 0.05$); however, MDA content in group C (0.376 ± 0.084) was significantly higher than those in groups A and B (both $P < 0.05$). The content of SOD in the gastric mucosa was significantly lower in group C than in groups A and B (8.852 ± 1.001 vs 10.000 ± 1.067 , 10.694 ± 0.965 , $P < 0.05$).

背景资料
现代高性能战斗机产生的正加速度(+Gz)对机体心血管、意识、骨骼、肾脏等系统均有影响, 研究+Gz暴露时胃黏膜的变化对临床防治飞行员胃肠疾病有重要意义。

同行评议者
姜相君, 主任医师, 青岛市市立医院消化科

■ 研究前沿

以往研究显示+Gz暴露可引起正常胃黏膜损伤,由于各种因素引起胃黏膜损伤后再次暴露于+Gz条件时,胃黏膜的变化及氧自由基在其中起到的作用方面鲜有报道。

although no significant difference was observed between the latter two groups ($P > 0.05$).

CONCLUSION: +Gz exposure aggravates acute gastric mucosal injury in rats possibly by altering the contents of MDA and SOD in gastric tissue.

© 2013 Baishideng. All rights reserved.

Key Words: Positive acceleration; Oxygen free radicals; Malondialdehyde; Superoxide dismutase; Stomach; Mucosal

Shao YT, Li J, Chen Y, Yang CM, Fan Q, Tang HL, Jia M, Wang JC, Xin YM. Levels of MDA and SOD in acute gastric mucosal injury in rats exposed to positive acceleration. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2013; 21(18): 1733-1739 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/1733.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i18.1733>

摘要

目的: 研究正加速度(+Gz)暴露下急性胃黏膜损伤胃组织中氧自由基代谢指标丙二醛(malondialdehyde, MDA)、超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)的水平变化,阐明+Gz暴露对胃黏膜损伤的影响,并研究氧自由基在其中的作用,为飞行员胃肠病的防治提供理论依据。

方法: 30只♂SD大鼠随机分成以下3组: A组为无水乙醇对照组, B组为无水乙醇+5Gz值暴露组, C组为无水乙醇+10Gz值暴露组。每组大鼠各10只,适应性喂养10 d后禁食24 h,禁水12 h,用无水乙醇(0.4 mL/100 mg)灌胃1 h后, A组不受加速度作用, B、C组分别于+5Gz、+10Gz值下连续暴露3 min。每组下离心机后立即予戊巴比妥麻醉取大鼠胃组织,观察各组胃黏膜损伤情况及光镜观察组织形态学的改变,按GUTH法及Whittle法计算胃黏膜损伤指数,并用ELISA法检测胃黏膜中MDA、SOD的含量。

结果: (1)各组大鼠胃黏膜在肉眼及光镜下观察均有损伤,损伤程度: C组>B组>A组, A组(肉眼11.410±3.742, 光镜3.800±1.399), B组肉眼可见胃黏膜充血、水肿,散在出血斑点,光镜下可见急性炎细胞浸润(肉眼23.654±9.678, 光镜5.000±1.054),与A组相比差异有统计学意义($P < 0.05$); C组胃黏膜损伤最重,肉眼可见胃黏膜弥漫性充血、水肿,伴糜烂、大面积出血斑,光镜下可见大部分腺体结构紊乱,组织间质片状充血、糜烂,急性炎细胞浸润(肉眼49.080±10.254, 光镜9.400±2.011),与A、B两组相比差异均有统计学意义($P < 0.05$); (2)与A组相比, B组胃黏膜中

MDA含量升高不明显(0.255 ± 0.074 vs 0.235 ± 0.044), 差异无统计学意义($P > 0.05$), C组胃黏膜中MDA含量明显升高(0.376 ± 0.084 vs 0.235 ± 0.044), 与A、B两组相比差异均有统计学意义($P < 0.05$); 与A组相比, B组胃黏膜中SOD含量下降不明显(10.000 ± 1.067 vs 10.694 ± 0.965), 差异无统计学意义($P > 0.05$), C组胃黏膜中SOD含量明显下降(8.852 ± 1.001 vs 10.694 ± 0.965), 与A、B两组相比差异均有统计学意义($P < 0.05$).

结论: +Gz值暴露可加重急性胃黏膜损伤,胃组织中MDA、SOD的含量变化说明氧自由基在胃黏膜损伤中起到重要作用。

© 2013年版权归Baishideng所有。

关键词: 正加速度; 氧自由基; 丙二醛; 超氧化物歧化酶; 胃; 黏膜

核心提示: 本实验主要研究+Gz暴露对已有胃黏膜损伤后胃黏膜的变化,通过大鼠胃内灌注无水乙醇致急性胃黏膜损伤模型结合不同+Gz值暴露,观察+Gz对大鼠胃黏膜损伤的影响,并测定胃黏膜组织中丙二醛(malondialdehyde)、超氧化物歧化酶(superoxide dismutase)的含量,结果显示高+Gz值暴露可加重胃黏膜的急性损伤,胃黏膜氧化应激水平增加,抗氧化能力降低,这可能是胃黏膜损伤加重的重要因素之一,为临床尝试通过抗氧化治疗进行飞行胃肠疾病的防治提供了新的实验依据。

邵颖锐, 李静, 陈英, 杨春敏, 范勤, 唐合兰, 贾敏, 王建昌, 辛益妹. 正加速度暴露下急性胃黏膜损伤胃组织中MDA、SOD水平的变化. *世界华人消化杂志* 2013; 21(18): 1733-1739 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/1733.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i18.1733>

0 引言

现代高性能战斗机在机动飞行中所产生的正加速度(+Gz)具有高G值、快增长率、持续时间长并可反复出现等特点,其加速度过载已远远超过飞行员的生理耐受限度^[1]. 目前许多研究表明+Gz对机体心血管、意识、骨骼、肾脏等^[2-5]系统均有影响,而飞行及训练中所出现的应激性胃炎、急性胃黏膜病变等消化疾病的高发病率,引起航空航天医学工作者的广泛重视,已有研究表明^[6]+Gz可引起胃黏膜急性损伤,吸烟、饮酒^[7]、噪声、生活作息不规律等也会影响到消化系统疾病的发生,我们先前的研究显示失重、+Gz暴露对大鼠正常胃黏膜均有损伤^[8,9],

在已有胃黏膜损伤后暴露于+Gz条件时, 其胃黏膜的变化还少有报道, 本实验通过大鼠胃内灌注无水乙醇致急性胃黏膜损伤模型结合不同+Gz值暴露, 观察+Gz对大鼠胃黏膜损伤的影响, 并测定胃黏膜组织中丙二醛(malondialdehyde, MDA)、超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)的含量, 旨在进一步阐明氧自由基在其中的影响及可能机制, 为临床防治飞行员胃肠疾病提供理论依据。

1 材料和方法

1.1 材料 健康♂SD大鼠30只, SPF级, 体质量 $200\text{ g}\pm 10\text{ g}$, 由中国军事医学科学院实验动物中心提供, 许可证号SCXK-(军)-2007-004; 模拟加速度动物离心机(由空军航空医学研究所提供); 动物手术器械; 游标卡尺; MDA、SOD酶联免疫试剂盒均购自北京华英生物技术研究所; 无水乙醇, 北京化工公司, 批号20120314; 戊巴比妥钠, sigma公司, 生产批号P4281; 0.9%氯化钠注射液(华润双鹤药业股份有限公司, 生产批号C201212171); 40%甲醛溶液(北京益利精细化学品有限公司, 生产批号20110823)。

1.2 方法

1.2.1 分组: SD大鼠30只, 随机分成3组。A组: 无水乙醇对照组, B组: 无水乙醇+5Gz值暴露组, C组: 无水乙醇+10Gz值暴露组, 每组10只。大鼠适应性饲养10 d后进行实验。

1.2.2 大鼠模拟加速度模型制备: +Gz暴露方式采用离心机模拟+Gz暴露。利用特制固定盒承载大鼠, 固定于动物离心机转臂上, 大鼠头朝向离心机轴心, 离心机半径为1 m, 每只大鼠专用1个固定盒, 保证加速度作用的方向。Gz值增长率为1.0 Gz/s, 由计算机进行加速度程序控制。

1.2.3 实验具体步骤: 实验前大鼠禁食24 h, 禁水12 h, 经灌胃器胃内灌注无水乙醇(0.4 mL/100 mg)。各组大鼠无水乙醇灌胃1 h后, A组上机捆绑3 min, 不受加速度作用; B组在+5Gz值下连续暴露3 min; C组在+10Gz值下连续暴露3 min。3组下机后均立即处死, 留取胃黏膜及胃组织标本, 待肉眼及光镜下观察, 并检测胃黏膜组织中MDA、SOD的含量。

1.2.4 标本处理: (1)胃黏膜损伤指数: 每组大鼠下离心机后3%戊巴比妥钠0.6 mL/200 g腹腔麻醉, 解剖大鼠取出胃。沿胃大弯侧剪开, 用生理盐水冲洗, 滤纸吸干, 平铺于载玻片上。胃黏膜损伤程度以黏膜损伤指数表示, 参考Guth法计

分: 正常胃黏膜为0分, 损伤呈长条索状者, 测其长度, 以1 mm计1分, 若宽度 $>1\text{ mm}$, 则计分加倍; 出血点状者(长宽均 $<1\text{ mm}$)计0.5; 出血呈斑块状者(长宽均 $>2\text{ mm}$), 测定其面积, 以面积计分; (2)病理学观测: 胃黏膜损伤指数测量后, 留取损伤最重部位(0.5 cm \times 0.5 cm), 将组织固定、脱水后, 做石蜡切片, 苏木精(伊红)染色, 用光学显微镜观察黏膜组织的病理形态变化。按Whittle评分评价胃黏膜损伤程度: 上皮细胞破坏为1分, 胃腺中断、上层黏膜充血水肿为2分, 中下层黏膜出血性损害为3分, 深层坏死或溃疡形成为4分, 组织学损伤指数为每张切片的评分累积, 最大组织学损伤指数为10分; (3)胃黏膜MDA、SOD含量检测 测量胃黏膜损伤指数及留取病理标本后, 用刀片轻轻刮取胃黏膜, 置EP管中, 于-80℃冰箱保存待用, 采用ELISA检测MDA、SOD含量, 用时称重, 以4%生理盐水制成10%的组织匀浆, 4℃下4000 r/min离心10 min, 取上清液检测, 具体操作方法按照MDA、SOD酶联免疫试剂盒说明书进行, 为保证实验结果的可靠性, 每一标本均做复孔测定, 同时设立阳性和阴性对照。

统计学处理 应用SPSS17.0统计学软件, 对数据进行方差分析, 以 $\text{mean}\pm\text{SD}$ 表示, 采用 t 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 不同+Gz值暴露大鼠胃黏膜大体结构变化 无水乙醇对照组大鼠胃黏膜表面轻度充血、水肿(11.410 \pm 3.742), +Gz暴露后胃黏膜损伤加重, 无水乙醇+5Gz暴露组胃黏膜表面充血、水肿, 有散在点状和条索状糜烂及出血(23.654 \pm 9.678), 与对照组相比差异有统计学意义; 无水乙醇+10Gz暴露组胃黏膜损伤最重, 胃黏膜表面弥漫性充血、水肿, 可见多发点状及灶状糜烂、大面积出血斑, 部分黏膜剥脱(49.080 \pm 10.254), 且与对照组及+5Gz暴露组相比差异均有统计学意义($P<0.05$)(表1)。

2.2 不同+Gz值暴露大鼠胃黏膜光镜变化 无水乙醇对照组上皮较完整, 部分胃黏膜可见间质出血, 伴有少量炎性细胞浸润(3.800 \pm 1.399); +Gz暴露后胃黏膜损伤加重, 无水乙醇+5Gz暴露组胃黏膜上皮相对不完整, 部分腺体结构紊乱, 黏膜下层有少量中性粒细胞浸润(5.000 \pm 1.054), 与对照组相比差异有统计学意义; 无水乙醇+10Gz暴露组损伤最重, 大部分腺体结构紊

■ 相关报道

+Gz暴露已引起应激性胃炎、急性胃黏膜病变等消化系统疾病的高发病率, 以往基础研究显示+Gz暴露可引起正常胃黏膜损伤, 已有胃黏膜损伤后暴露于+Gz条件时, 其胃黏膜的变化还少有报道。

■创新盘点

本实验主要研究+Gz暴露对已有胃黏膜损伤后胃黏膜的变化,并研究氧自由基在其中的影响及可能机制,为临床防治飞行员胃肠疾病提供理论依据。

表 1 不同+Gz值暴露后大鼠肉眼及光镜下胃黏膜的损伤指数 ($n = 10$, mean \pm SD)

分组	肉眼	光镜下
无水乙醇对照组	11.410 \pm 3.742 $t = 3.732$	3.800 \pm 1.399 $t = 2.167$
无水乙醇+5Gz组	23.654 \pm 9.678 ^b $t = 5.703$	5.000 \pm 1.054 ^b $t = 6.128$
无水乙醇+10Gz组	49.080 \pm 10.254 ^{bd} $t = 10.914$	9.400 \pm 2.011 ^{bd} $t = 7.230$

^b $P < 0.01$ vs 无水乙醇对照组; ^d $P < 0.01$ vs 无水乙醇+5Gz组。

表 2 不同+Gz值暴露后大鼠胃黏膜MDA与SOD的含量 ($n = 10$, mean \pm SD)

分组	丙二醛	超氧化物歧化酶
无水乙醇对照组	0.235 \pm 0.044 $t = 4.930$	10.694 \pm 0.965 $t = 4.198$
无水乙醇+5Gz组	0.255 \pm 0.074 $t = 0.747$	10.000 \pm 1.067 $t = 1.534$
无水乙醇+10Gz组	0.376 \pm 0.084 ^{ac} $t = 3.529$	8.852 \pm 1.001 ^{ac} $t = 2.482$

^a $P < 0.05$ vs 无水乙醇对照组; ^c $P < 0.05$ vs 无水乙醇+5Gz组。

乱,组织间质片状充血、糜烂,黏膜下层及肌层可见中性粒细胞浸润,甚至累及浆膜层(9.400 \pm 2.011),与对照组及+5Gz暴露组相比,差异均有统计学意义($P < 0.05$)(表1)。

2.3 不同+Gz值暴露组大鼠胃黏膜MDA、SOD的含量 与无水乙醇对照组相比,+Gz暴露组胃黏膜中MDA含量均有升高,无水乙醇+5Gz暴露组升高不明显(0.255 \pm 0.074),与对照组相比差异无统计学意义($P > 0.05$);无水乙醇+10Gz暴露组胃黏膜MDA含量明显升高(0.255 \pm 0.074),与对照组、+5Gz暴露组相比,差异均有统计学意义($P < 0.05$),说明+Gz暴露会加重胃黏膜损伤,高+Gz暴露对胃黏膜的损伤更大。

与无水乙醇对照组相比,+Gz暴露组胃黏膜中SOD含量均有下降,无水乙醇+5Gz暴露组下降不明显(10.000 \pm 1.067),与对照组相比差异无统计学意义($P > 0.05$);无水乙醇+10Gz暴露组胃黏膜SOD含量明显下降(8.852 \pm 1.001),与对照组、+5Gz暴露组相比,差异均有统计学意义($P < 0.05$),说明+Gz暴露会引起胃黏膜保护性因素下降,高+Gz暴露对胃黏膜的影响更大(表2)。

3 讨论

+Gz是指飞行时产生的由头至脚方向的加速度,

当加速度值 >7 时即为高正加速度。大量研究表明高正加速度暴露可以导致急、慢性胃黏膜病变^[6]。在+Gz暴露下,由于离心的惯性作用力、交感神经兴奋性增强等因素,可引起胃黏膜下血管痉挛收缩,黏膜血供减少,造成局部组织缺血缺氧,抵抗力降低。钟学军等^[10]的研究显示模拟飞行训练在高+Gz值暴露下时,损伤组胃窦黏膜水肿、充血,并有点片状糜烂。本实验的研究结果显示,+Gz暴露后可加重胃黏膜损伤,且+Gz值越高,损伤越重,这也与我们以前的实验结果趋势一致^[9]。有研究表明氧自由基在胃黏膜损伤中起到重要作用^[11,12]。Yashimura等^[13]、Alarcón de la Lastra等^[14]的研究证实氧自由基与胃黏膜损伤关系密切。张雯等^[15]的研究表明在失重状态下,氧自由基可影响胃黏膜溃疡愈合。本实验着重研究+Gz暴露对胃黏膜损伤的影响,结果显示+Gz暴露可加重胃黏膜损伤,且+Gz值越高损伤越重,并通过检测胃黏膜组织中MDA、SOD的水平变化,发现氧自由基是其损伤的重要机制之一。

在生理条件下,胃肠道本身可产生并释放少量氧自由基,其上皮细胞中NADPH氧化酶和“双氧化酶”可产生超氧根阴离子(O₂⁻)和过氧化氢^[16-18]。正常人体内存在清除氧自由基的防御系统,使其生成量不至于达到损伤组织的程度。

体内重要的抗氧化损伤细胞防御系统包括还原型谷胱甘肽(reduced glutathione, GSH)、SOD和过氧化氢酶^[19,20]。SOD及MDA是目前公认的较好反映体内自由基变化的指标。正常情况下,胃黏膜氧化/抗氧化系统保持平衡^[21],当胃黏膜在化学物质作用或缺血等情况下,便产生大量的自由基^[22],包括分子与未成对电子,亦称为活性氧(reactive oxygen species, ROS),如O₂⁻、羟自由基(OH)和一氧化氮(nitrous oxide, NO)等^[23,24],其主要来源是线粒体电子传递链的外溢^[25,26],可参与细胞增殖和凋亡的调控,是细胞和线粒体损伤的主要因素^[27]。

NSAIDs、乙醇、强碱及物理等因素^[28]可引起胃黏膜病变,破坏胃黏膜屏障。已有研究显示^[29]乙醇引起的胃黏膜病变的机制多样,其中重要的一点是与氧自由基有关^[30]。有研究显示^[31,32]在乙醇诱导的胃黏膜损伤中,SOD的活性下降。本实验研究结果显示,各组大鼠胃黏膜的SOD含量均下降,且与无水乙醇对照组相比,+Gz暴露后SOD的含量明显下降,且与+Gz值暴露呈负相关,+Gz越高,SOD含量下降越多,提示+Gz暴露可引起胃黏膜抗氧化自由基保护性因素下降。此外,Olaleye等^[33]研究表明,乙醇引起的胃黏膜脂质过氧化作用增强。MDA作为氧自由基攻击生物膜中的多不饱和脂肪酸而形成的脂质过氧化产物,可用于衡量细胞膜的损伤程度^[34]。本实验中,与无水乙醇对照组相比,+Gz暴露后胃黏膜中MDA含量明显增多,且与+Gz值呈正相关,说明+Gz值可加重胃黏膜的损伤,其机制可能是通过脂质过氧化作用引起。另外我们发现,无水乙醇+5Gz暴露组胃黏膜MDA、SOD的含量变化与无水乙醇对照组相比,差异无明显统计学意义,说明低+Gz值暴露对大鼠胃黏膜损伤影响不大,但高+Gz值暴露可明显加重胃黏膜的损伤,提示临床对高+Gz值暴露致胃黏膜损伤的防护更有意义。

另外,在+Gz作用下,随着流体静压梯度的增加,器官的动脉血压降低,血流量下降到临界值以下时,组织可发生急性缺血缺氧^[35]。中性粒细胞作为机体最活跃的炎症细胞,特别是在感染、缺血等病理环境中可大量产生。许多研究发现中性粒细胞浸润在胃黏膜损伤中发挥了重要作用^[36-38]。在炎症的早期阶段中性粒细胞向炎症部位迁移发挥了重要的防御作用^[39],但当中性粒细胞与靶细胞的比率达到一定的非生理性水平(>20:1)时,可引起胃黏膜上皮细胞损伤^[40]。

其机制可能是通过激活细胞膜中无活性的还原型辅酶II(reduced nicotinamide-adenine dinucleotide phosphate II, NADPH II),诱导中性粒细胞呼吸爆发,产生释放大量的ROS,从而引起正常组织的损伤^[41,42]。我们在光镜下观察到,+Gz暴露后的胃黏膜病理切片中可见到大量炎性细胞浸润,提示+Gz暴露引起的胃黏膜损伤,可能与趋化炎性细胞、促进脂质过氧化作用有关。另外,由于胃黏膜血管自身可有适应性舒张保护功能,当胃黏膜恢复血流时,胃黏膜组织发生缺血再灌注,成为ROS介导的细胞膜的损伤和破坏的重要因素^[43]。在胃黏膜局部缺血期间,血流量减少,细胞可有坏死、功能障碍和毒性代谢产物的产生^[44],此外,细胞能量不足时,细胞内Ca²⁺增多,可使黄嘌呤脱氢酶快速不可逆地转变成黄嘌呤氧化酶,而胃肠道本身黄嘌呤脱氢酶的含量远高于其他任何组织;再灌注时立即向组织提供了分子氧,产生大量的ROS,并可通过Haber-Weiss反应可生成细胞毒性更大的羟自由基,攻击膜脂质,引起核酸、酶、受体等结构改变,使细胞活性丧失^[45]。同时也有研究证实中性粒细胞的激活在缺血/再灌注性血管内皮损伤中发挥了重要作用^[46]。此外胃酸返渗增多,也加重了胃黏膜的损伤。所以+Gz暴露也有可能是通过使胃黏膜血管缺血再灌注,介导氧自由基大量产生,从而加重了胃黏膜的损伤。

总之,在高+Gz值下暴露,可加重胃黏膜的急性损伤,胃黏膜氧化应激水平增加,抗氧化能力降低,这可能是胃黏膜损伤加重的重要因素之一,为临床尝试通过抗氧化治疗进行飞行胃肠疾病的防治提供了新的实验依据。

4 参考文献

- 1 郑军,肖晓光,姚克纯,刘成刚,徐蜀宣,王学娟,王洪波,纪桂英.不同水平Gz暴露后飞行员心脏功能的变化.中华航空航天医学杂志 2004; 15: 65-69
- 2 周瑛,王冰,王永春,吴燕红,张舒,耿捷,孙喜庆.重复Gz暴露后大鼠心室肌的细胞凋亡现象.中国应用生理学杂志 2010; 26: 275-277
- 3 Tripp LD, Warm JS, Matthews G, Chiu P, Werchan P, Deaton JE. +Gz acceleration loss of consciousness: time course of performance deficits with repeated experience. *Hum Factors* 2006; 48: 109-120 [PMID: 16696261 DOI: 10.1518/001872006776412144]
- 4 Wagstaff AS, Jahr KI, Rodskier S. +Gz-induced spinal symptoms in fighter pilots: operational and individual associated factors. *Aviat Space Environ Med* 2012; 83: 1092-1096 [PMID: 23156098 DOI: 10.3357/ASEM.3146.2012]
- 5 李鹏,李卫东,赵青平,张书海. Gz训练对高性能战斗机飞行员尿NAG, mALB及β2-MG的影响. 航天医学与医学工程杂志 2011; 24: 221-223

■名词解释

正加速度:飞行时产生的由头至脚方向的加速度,当加速度值>7时即为高正加速度。

■同行评价

本文立意新颖,内容详细,结论可靠,有一定指导意义。

- 6 赵洪礼, 吴战军, 孙跃, 谢艳娜. 高Gz值暴露对胃黏膜损伤的防治性研究. *实用医药杂志* 2010; 27: 545-550
- 7 万憬, 徐珀, 韩桐师, 郑军, 炜柔, 裴楠, 赵佳, 徐海涛. 飞行员饮酒情况调查与分析. *中国疗养医学杂志* 2010; 19: 760-762
- 8 张雯, 李静, 韩全利, 陈英, 唐合兰, 杜斌, 杨春敏. 模拟失重大鼠实验性胃溃疡愈合的影响. *世界华人消化杂志* 2011; 19: 2863-2868
- 9 范勤, 陈英, 杜斌, 韩全利, 杨春敏. Gz暴露对大鼠胃黏膜损伤及胃液表皮生长因子含量的影响. *胃肠病学和肝病学杂志* 2013; 22: 228-231
- 10 钟学军, 吴战军, 孙延平, 许刚, 徐奎浩, 田广庆. Gz值暴露后大鼠胃十二指肠黏膜及生长抑素含量的变化. *航天医学与医学工程杂志* 2005; 18: 148-150
- 11 施华秀, 任建林. 氧自由基与胃黏膜损伤. *世界华人消化杂志* 2005; 13: 2582-2585
- 12 李燕舞, 宋宁, 王汝俊. 黄芪总苷对对应激大鼠胃黏膜氧自由基及褪黑素受体的影响. *世界华人消化杂志* 2008; 16: 3321-3323
- 13 Yoshimura T, Sugata H. Alcohol scavenges nitric oxide in gastric lumen. *Nitric Oxide* 2002; 6: 347-352 [PMID: 12009853 DOI: 10.1006/niox.2001.0411]
- 14 Alarcón de la Lastra C, Nieto A, Martín MJ, Cabré F, Herrerías JM, Motilva V. Gastric toxicity of racemic ketoprofen and its enantiomers in rat: oxygen radical generation and COX-expression. *Inflamm Res* 2002; 51: 51-57 [PMID: 11930903 DOI: 10.1007/BF02683999]
- 15 张雯, 唐合兰, 李静, 陈英, 杜斌, 韩全利, 杨春敏. 模拟失重大鼠实验性胃溃疡氧化应激状态的影响. *胃肠病学和肝病学杂志* 2012; 21: 268-270
- 16 Kuwano Y, Kawahara T, Yamamoto H, Teshima-Kondo S, Tominaga K, Masuda K, Kishi K, Morita K, Rokutan K. Interferon-gamma activates transcription of NADPH oxidase 1 gene and upregulates production of superoxide anion by human large intestinal epithelial cells. *Am J Physiol Cell Physiol* 2006; 290: C433-C443 [PMID: 16162660 DOI: 10.1152/ajpcell.00135.2005]
- 17 Ha EM, Oh CT, Bae YS, Lee WJ. A direct role for dual oxidase in Drosophila gut immunity. *Science* 2005; 310: 847-850 [PMID: 16272120 DOI: 10.1126/science.1117311]
- 18 El Hassani RA, Benfares N, Caillou B, Talbot M, Sabourin JC, Belotte V, Morand S, Gnidehou S, Agnandji D, Ohayon R, Kaniewski J, Noël-Hudson MS, Bidart JM, Schlumberger M, Virion A, Dupuy C. Dual oxidase2 is expressed all along the digestive tract. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2005; 288: G933-G942 [PMID: 15591162 DOI: 10.1152/ajpgi.00198.2004]
- 19 Oh TY, Lee JS, Ahn BO, Cho H, Kim WB, Kim YB, Surh YJ, Cho SW, Hahm KB. Oxidative damages are critical in pathogenesis of reflux esophagitis: implication of antioxidants in its treatment. *Free Radic Biol Med* 2001; 30: 905-915 [PMID: 11295533 DOI: 10.1016/S0891-5849(01)00472-5]
- 20 Li Y, Wo JM, Ellis S, Ray MB, Jones W, Martin RC. A novel external esophageal perfusion model for reflux esophageal injury. *Dig Dis Sci* 2006; 51: 527-532 [PMID: 16614962 DOI: 10.1007/s10620-006-3165-4]
- 21 Galle J. [Atherosclerosis and arteriitis: implications for therapy of cardiovascular disease]. *Herz* 2004; 29: 4-11 [PMID: 14968336 DOI: 10.1007/s00059-004-2520-5]
- 22 Kwiecień S, Brzozowski T, Konturek PCh, Konturek SJ. The role of reactive oxygen species in action of nitric oxide-donors on stress-induced gastric mucosal lesions. *J Physiol Pharmacol* 2002; 53: 761-773 [PMID: 12510862]
- 23 Kim H. Oxidative stress in Helicobacter pylori-induced gastric cell injury. *Inflammopharmacology* 2005; 13: 63-74 [PMID: 16259728 DOI: 10.1163/156856005774423962]
- 24 Holian O, Wahid S, Atten MJ, Attar BM. Inhibition of gastric cancer cell proliferation by resveratrol: role of nitric oxide. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2002; 282: G809-G816 [PMID: 11960777]
- 25 Murphy MP. How mitochondria produce reactive oxygen species. *Biochem J* 2009; 417: 1-13 [PMID: 19061483 DOI: 10.1042/BJ20081386]
- 26 Turrens JF. Mitochondrial formation of reactive oxygen species. *J Physiol* 2003; 552: 335-344 [PMID: 14561818 DOI: 10.1113/jphysiol.2003.049478]
- 27 Kakkar P, Singh BK. Mitochondria: a hub of redox activities and cellular distress control. *Mol Cell Biochem* 2007; 305: 235-253 [PMID: 17562131 DOI: 10.1007/s11010-007-9520-8]
- 28 Das SK, Roy C. The protective role of Aegle marmelos on aspirin-induced gastro-duodenal ulceration in albino rat model: a possible involvement of antioxidants. *Saudi J Gastroenterol* 2012; 18: 188-194 [PMID: 22626798 DOI: 10.4103/1319-3767.96452]
- 29 邓源, 于红, 李秀敏, 丰玉蓉. 乙醇对胃黏膜的损伤作用. *华北国防医药* 2006; 18: 327-329
- 30 Ismail IF, Golbabapour S, Hassandarvish P, Hajrezaie M, Abdul Majid N, Kadir FA, Al-Bayaty F, Awang K, Hazni H, Abdulla MA. Gastroprotective Activity of Polygonum chinense Aqueous Leaf Extract on Ethanol-Induced Hemorrhagic Mucosal Lesions in Rats. *Evid Based Complement Alternat Med* 2012; 2012: 404012 [PMID: 23365597]
- 31 Olaleye SB, Farombi EO. Attenuation of indomethacin- and HCl/ethanol-induced oxidative gastric mucosa damage in rats by kolaviron, a natural biflavonoid of Garcinia kola seed. *Phytother Res* 2006; 20: 14-20 [PMID: 16397915 DOI: 10.1002/ptr.1793]
- 32 Alvarez-Suarez JM, Dekanski D, Ristić S, Radonjić NV, Petronijević ND, Giampieri F, Astolfi P, González-Paramás AM, Santos-Buelga C, Tulipani S, Quiles JL, Mezzetti B, Battino M. Strawberry polyphenols attenuate ethanol-induced gastric lesions in rats by activation of antioxidant enzymes and attenuation of MDA increase. *PLoS One* 2011; 6: e25878 [PMID: 22016781 DOI: 10.1371/journal.pone.0025878]
- 33 Olaleye SB, Adaramoye OA, Erigbali PP, Adeniyi OS. Lead exposure increases oxidative stress in the gastric mucosa of HCl/ethanol-exposed rats. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 5121-5126 [PMID: 17876879]
- 34 蒋时红, 刘旺根, 王雪萍, 王玳玳, 吴景兰. 黄芪建中汤对脾虚型慢性萎缩性胃炎大鼠血象、血液和胃黏膜生化指标的影响. *中国中医基础医学杂志* 2006; 12: 279-281
- 35 刘建彬, 王洪波, 刘丽, 梁雪清, 于立身. 离心机训练对大鼠脑及其它组织IL-6和TNF α 基因表达水平的影响. *中国生物化学与分子生物学报* 2002; 18: 649-653
- 36 Ichikawa H, Naito Y, Takagi T, Tomatsuri N, Yoshida N, Yoshikawa T. A specific peroxisome proliferator-activated receptor-gamma (PPAR-gamma) ligand, pioglitazone, ameliorates gastric mucosal damage induced by ischemia and reperfusion in rats. *Redox Rep* 2002; 7: 343-346 [PMID: 12688526 DOI: 10.1179/135100002125000956]
- 37 Jiménez MD, Martín MJ, Alarcón de la Lastra C, Bruseghini L, Esteras A, Herrerías JM, Motilva V. Role of L-arginine in ibuprofen-induced oxidative

- stress and neutrophil infiltration in gastric mucosa. *Free Radic Res* 2004; 38: 903-911 [PMID: 15621707 DOI: 10.1080/10715760410001705168]
- 38 Sener G, Paskaloglu K, Kapucu C, Cetinel S, Con-tuk G, Ayanoğlu-Dülger G. Octreotide ameliorates alendronate-induced gastric injury. *Peptides* 2004; 25: 115-121 [PMID: 15003363 DOI: 10.1016/j.peptides.2003.11.017]
- 39 Cassatella MA. Neutrophil-derived proteins: selling cytokines by the pound. *Adv Immunol* 1999; 73: 369-509 [PMID: 10399011 DOI: 10.1016/S0065-2776(08)60791-9]
- 40 苏红, 曹之宪. 乙醇对大鼠胃黏膜的影响. *世界华人消化杂志* 2000; 8: 355-356
- 41 邢宇坤, 张伟. 中性粒细胞呼吸爆发的产生机制及其炎症效应. *基础医学与临床* 2004; 24: 1-5
- 42 吴新海, 屠伟峰. 中性粒细胞凋亡和MODS. *解放军医学杂志* 2005; 30: 173-174
- 43 Zamora Rodríguez ZB, González Alvarez R, Guanche D, Merino N, Hernández Rosales F, Menéndez Cepero S, Alonso González Y, Schulz S. Anti-oxidant mechanism is involved in the gastroprotective effects of ozonized sunflower oil in ethanol-induced ulcers in rats. *Mediators Inflamm* 2007; 2007: 65873 [PMID: 17497036]
- 44 de Groot H. [Injury to visceral organs by ischemia and reperfusion. Processes in pathogenetic networks]. *Zentralbl Chir* 2005; 130: 202-212 [PMID: 15965871 DOI: 10.1055/s-2005-836578]
- 45 Yasukawa K, Kasazaki K, Hyodo F, Utsumi H. Non-invasive analysis of reactive oxygen species generated in rats with water immersion restraint-induced gastric lesions using in vivo electron spin resonance spectroscopy. *Free Radic Res* 2004; 38: 147-155 [PMID: 15104208 DOI: 10.1080/1071576036001641196]
- 46 Okajima K, Harada N, Uchiba M, Mori M. Neutrophil elastase contributes to the development of ischemia-reperfusion-induced liver injury by decreasing endothelial production of prostacyclin in rats. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2004; 287: G1116-G1123 [PMID: 15246960 DOI: 10.1152/ajpgi.00061.2004]

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, 以及胃肠道运动对神经的影响、传送、生长因素和受体、营养肥胖、成像及高科技技术。

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

SLP-2 siRNA对裸鼠胃癌移植瘤细胞增殖及凋亡的影响

张剑, 吴敏, 王丽娟, 张红巧, 师广勇, 巴楠, 张自森, 闫琳, 郑晓珂

■背景资料

SLP-2基因是2000年发现并命名的一个新基因。研究表明, SLP-2基因在食管癌、肺癌、子宫内膜癌、结直肠癌等恶性肿瘤中高表达。推测其可能是一个新的癌基因。在前期工作中, 我们采用RT-PCR法及免疫组织化学法发现SLP-2基因在胃癌组织中的表达明显高于癌旁正常胃组织。

张剑, 吴敏, 王丽娟, 张红巧, 师广勇, 巴楠, 张自森, 闫琳, 郑晓珂, 郑州大学第五附属医院肿瘤科 河南省郑州市 450052
张剑, 主要从事消化系统肿瘤的相关研究。

作者贡献分布: 本课题由张剑、吴敏及王丽娟设计; 张剑完成课题主要工作; 张红巧、师广勇、巴楠、张自森、闫琳及郑晓珂参与课题研究。

通讯作者: 张剑, 主治医师, 450052, 河南省郑州市二七区康复前街3号, 郑州大学第五附属医院肿瘤科, bluemoon630@163.com
收稿日期: 2013-02-21 修回日期: 2013-04-18

接受日期: 2013-05-19 在线出版日期: 2013-06-28

Effect of siRNA-mediated SLP-2 silencing on tumor cell proliferation and apoptosis in nude mice bearing gastric tumor xenografts

Jian Zhang, Min Wu, Li-Juan Wang, Hong-Qiao Zhang, Guang-Yong Shi, Nan Ba, Zi-Sen Zhang, Lin Yan, Xiao-Ke Zheng

Jian Zhang, Min Wu, Li-Juan Wang, Hong-Qiao Zhang, Guang-Yong Shi, Nan Ba, Zi-Sen Zhang, Lin Yan, Xiao-Ke Zheng, Department of Oncology, the Fifth Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, Henan Province, China

Correspondence to: Jian Zhang, Attending Physician, Department of Oncology, the Fifth Affiliated Hospital of Zhengzhou University, 3 Kangfu Qianjie, Erqi District, Zhengzhou 450052, Henan Province, China. bluemoon630@163.com

Received: 2013-02-21 Revised: 2013-04-18

Accepted: 2013-05-19 Published online: 2013-06-28

Abstract

AIM: To investigate the effect of siRNA-mediated SLP-2 silencing on tumor cell proliferation and apoptosis in nude mice bearing gastric tumor xenografts.

METHODS: Chemically modified SLP-2 siRNA was designed and constructed. A tumor-bearing model was developed by inoculation of gastric cancer SGC-7901 cells into BALB/c nude mice subcutaneously. All mice were randomized into three groups: a SLP-2 siRNA-transfected group, a negative control group and a blank control group. Chemically modified SLP-2 siRNA and a negative control siRNA were injected into tumor xenografts of the SLP-2 siRNA transfected group and negative control group, respectively,

while the blank control group only received an injection of equal volume of saline. Tumor volume was recorded and the apoptosis index was observed. The expression of SLP-2 mRNA and protein in tumor tissue was measured by RT-PCR and immunohistochemistry.

RESULTS: Compared to the two control groups, tumor volume was significantly decreased in the SLP-2 siRNA transfected group ($P = 0.009, 0.003$), and the reduced rate of tumor growth was 26.74% and 30.15%. The number of apoptotic cells and apoptosis index showed no significant differences between the SLP-2 siRNA transfected group and the two control groups (both $P > 0.05$).

CONCLUSION: SiRNA-mediated SLP-2 silencing inhibits tumor cell growth but has no significant effect on tumor cell apoptosis in tumor xenografts.

© 2013 Baishideng. All rights reserved.

Key Words: Gastric carcinoma; SLP-2; siRNA; Tumor xenografts

Zhang J, Wu M, Wang LJ, Zhang HQ, Shi GY, Ba N, Zhang ZS, Yan L, Zheng XK. Effect of siRNA-mediated SLP-2 silencing on tumor cell proliferation and apoptosis in nude mice bearing gastric tumor xenografts. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2013; 21(18): 1740-1744 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/1740.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i18.1740>

摘要

目的: 探讨SLP-2 siRNA对裸鼠胃癌移植瘤细胞增殖及凋亡的影响。

方法: 设计合成化学修饰的SLP-2 siRNA, 将胃癌细胞SGC-7901接种于裸鼠皮下建立裸鼠胃癌移植瘤模型, 随机分为转染SLP-2 siRNA组、阴性对照组和空白对照组, 于肿瘤局部分别多点多次注射化学修饰SLP-2 siRNA、阴性对照siRNA及生理盐水。检测3组移植瘤细胞增殖及凋亡状况, RT-PCR及免疫组织化学技术检测移植瘤细胞内SLP-2 mRNA及蛋白的表达。

■同行评议者

肖秀英, 副主任医师, 上海市徐汇区中心医院肿瘤科; 于颖彦, 教授, 瑞金医院消化外科研究所与器官移植中心

结果: 与两对照组相比, 注射化学修饰的SLP-2 siRNA后, 裸鼠胃癌移植瘤细胞生长速度减慢、移植瘤体积减小($P = 0.009$, $P = 0.003$). 抑制瘤率分别为26.74%和30.15%, 细胞凋亡无明显变化($P > 0.05$), 肿瘤细胞内SLP-2 mRNA及蛋白的表达量降低.

结论: SLP-2 siRNA可抑制人胃癌裸鼠移植瘤的生长, 但对细胞凋亡无影响, 提示SLP-2基因参与促进胃癌细胞增殖.

© 2013年版权归Baishideng所有.

关键词: 胃癌; SLP-2; siRNA; 裸鼠移植瘤模型

核心提示: 本实验构建了胃癌细胞SGC-7901的裸鼠移植瘤模型, 观察SLP-2 siRNA对体内胃癌细胞的作用, 结果发现, SLP-2 siRNA能抑制裸鼠体内胃癌的生长, 但对细胞凋亡无明显影响.

张剑, 吴敏, 王丽娟, 张红巧, 师厂勇, 巴楠, 张白森, 闫琳, 郑晓珂. SLP-2 siRNA对裸鼠胃癌移植瘤细胞增殖及凋亡的影响. 世界华人消化杂志 2013; 21(18): 1740-1744 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/1740.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v21.i18.1740>

0 引言

胃癌是世界上最为常见的恶性肿瘤之一, 居男性恶性肿瘤发病率的第3位, 女性恶性肿瘤发病率的第4位. 包括中国在内的东亚地区是世界上胃癌发病率和死亡率最高的地区^[1]. 腺癌是胃癌最主要的病理类型. 恶性肿瘤的发生是涉及到多基因、多分子水平变化、多阶段的一个复杂过程, 而癌基因的激活和抑癌基因的失活是该过程的重要事件之一. SLP-2基因是2000年由美国耶鲁大学病理科首次发现并命名的, 属于Stomatin基因超家族的一个新成员^[2], 其具体特性和功能尚未查明. 中国医学科学院张立勇等^[3]首次发现SLP-2基因在食管鳞状细胞癌中过表达, 其在食管鳞癌中的表达水平是正常食管黏膜中的6倍以上, 并发现其与肿瘤的发生发展关系密切. 在前期工作中, 我们采用RT-PCR法及免疫组织化学法发现SLP-2基因在胃癌组织中的表达明显高于癌旁正常胃组织^[4], 在本研究中, 我们构建胃癌细胞SGC-7901裸鼠移植瘤模型, 通过多点多次注射将化学修饰的SLP-2 siRNA转染入移植瘤细胞, 观察SLP-2 siRNA对裸鼠移植瘤细胞增殖、凋亡的影响, 并通过RT-PCR和免疫组织化学法检测转染SLP-2 siRNA后移植

瘤中SLP-2基因的表达, 以期对肿瘤的基因治疗提供参考依据.

1 材料和方法

1.1 材料 人中分化胃腺癌细胞系SGC-7901购自上海中国科学院典型培养物保藏委员会细胞库. 用含10%胎牛血清、100 U/mL青霉素、0.1 mg/mL链霉素的RPMI 1640培养液于37℃、5%CO₂培养箱中培养, 4-6 d传代1次, 选用对数生长期细胞进行实验. Balb/c♀裸小鼠, 4-6 wk, 体质量14-16 g, 购自中国科学院上海实验动物中心, 在郑州大学一附院实验动物中心SPF条件下饲养. 化学修饰的SLP-2 siRNA序列(Sense 5'-UGC UGC CUG AUU UAU CUG UUC AGC C-3', Antisense 5'-GGC UGA ACA GAU AAA UCA GGC AGC A-3')及1对与SLP-2基因序列无同源性的阴性对照siRNA序列由上海吉玛公司设计合成.

1.2 方法

1.2.1 人胃癌裸鼠模型的建立和处理: 消化细胞, 制成细胞悬液, 调整细胞浓度为 5×10^7 个/mL, 将200 μ L细胞悬液(约含 1×10^7 个细胞)注射于15只裸鼠近左侧腋窝处皮下. 将裸鼠分为3组: 转染SLP-2 siRNA组、阴性对照组和空白对照组, 每组5只. 转染SLP-2 siRNA组每只裸鼠移植瘤内多点注射20 μ L(10 μ g/ μ L)SLP-2 siRNA-lipofectamine复合物, 阴性对照组给予等量阴性对照siRNA-lipofectamine复合物, 空白对照组仅给予等量生理盐水注射, 1次/3 d, 共15 d, 第16天处死裸鼠.

1.2.2 观察移植瘤体积并计算生长抑制率: 测量肿瘤长径(a)和短径(b), 并计算其体积($V = 1/6\pi ab^2$), 每3 d测量一次, 计算移植瘤生长抑制率, 同时用电子天平测量裸鼠体质量. 第16天处死裸鼠后, 一部分肿瘤组织迅速置于液氮中保存, 随后转移至-80℃冰箱中长期保存. 另一部分肿瘤组织用10%甲醛固定, 石蜡包埋制成切片. 移植瘤生长抑制率(%) = $(\Delta V_{\text{对照组}} - \Delta V_{\text{转染SLP-2 siRNA组}}) / \Delta V_{\text{对照组}} \times 100\%$.

1.2.3 计算移植瘤细胞凋亡指数: 每个裸鼠移植瘤切片随机选取5个高倍视野计数100个瘤细胞中的凋亡细胞数, 百分比即为凋亡指数(apoptosis index, AI).

1.2.4 IHC法检测SLP-2蛋白在裸鼠移植瘤中的表达: 所有组织均用10%甲醛溶液固定, 经脱水、包埋、3 μ m厚连续切片. 鼠抗人SLP-2单克隆抗体购自美国proteintech公司, 稀释度为1:200.

■ 研发前沿

目前SLP-2与恶性肿瘤的关系及其作用机制是研究热点.

■ 相关报道

研究显示, SLP-2基因在食管癌、肺癌、子宫内膜癌、乳腺癌、前列腺癌、结肠直肠癌、肝癌等恶性肿瘤中存在高表达, 将SLP-2正义核酸和反义核酸导入食管癌、肺癌和子宫内膜癌细胞系, 发现SLP-2正义核酸可促进癌细胞增殖、抑制细胞凋亡, 并能提高癌细胞的转移能力, 而反义核酸的作用相反.

■ 创新盘点

本实验首次通过建立裸鼠移植瘤模型, 研究SLP-2基因沉默对在体胃癌细胞生长及凋亡的影响。结果表明, SLP-2 siRNA可抑制人胃癌裸鼠移植瘤的生长, 但对细胞凋亡无影响, 提示SLP-2基因参与促进胃癌细胞增殖。

表 1 3组裸鼠移植瘤体积 (mean ± SD)

分组	移植瘤体积(mm ³)	F值	P值
转染SLP-2 siRNA组	662.60 ± 115.65		
阴性对照组	904.40 ± 146.59	7.839	0.007
空白对照组	948.60 ± 102.42		

表 2 3组裸鼠移植瘤凋亡指数 (mean ± SD)

分组	凋亡指数(%)	F值	P值
转染SLP-2 siRNA组	8.18 ± 1.21		
阴性对照组	7.08 ± 2.07	0.706	0.513
空白对照组	7.28 ± 1.25		

即用型一步法(非生物素)检测试剂盒购自迈新公司。操作步骤按试剂盒说明书进行。用PBS代替一抗作阴性对照, 用已知阳性片作阳性对照。

免疫组织化学染色由两位高年资病理科医师在双盲条件下进行评定, 判定标准参照文献[5], 每张切片根据阳性细胞染色程度及细胞阳性百分数的多少进行分级。计数阳性细胞百分数: 没有阳性细胞赋值为0, 1%-25%为1, 26%-50%为2, 51-75%为3, >75%为4。染色程度根据每张切片的大多数细胞染色特征决定: 细胞膜及细胞浆无着色赋值为0, 浅黄色为1, 黄色为2, 棕黄色为3。最终评分由两者分数相乘得到, 总值≥8分为高表达, <8分为阴性或低表达。

1.2.5 RT-PCR法检测SLP-2 mRNA在裸鼠移植瘤中的表达: 用于扩增SLP-2基因的上游引物5'-CTGGAGCCTGGTTTGAACAT-3'; 下游引物为5'-AGGATCTGGGCCTGTTTCTT-3', 扩增片段长度为500 bp。以β-actin为内对照, 上游引物为5'-ACACTGTGCCCATCTACGACC-3'; 下游引物为5'-AGGGGCCGACTCGTCATAGA-3', 扩增片段长度为242 bp。PCR反应体系: 2×Taq PCR MasterMix 12.5 μL, β-actin上、下游引物各1 μL, SLP-2上、下游引物各1 μL, cDNA 2 μL, ddH₂O补至25 μL。PCR反应在2400型PCR仪(美国PE公司产品)上进行, 预变性: 94 °C, 5 min, 进入循环: 94 °C, 30 s, 55 °C, 30 s, 72 °C, 50 s, 共30个循环, 最后延伸72 °C, 7 min, 获取扩增片段。

扩增产物进行1.5%琼脂糖凝胶电泳后, 电泳条带图像用Fluor-S MultiImager凝胶成像仪(美国Bio-Rad公司产品)扫描, 用Multi-Analyst软件包(美国Bio-Rad公司产品)定量分析电泳分离的各特异扩增条带的原始A值, 以SLP-2与β-actin的

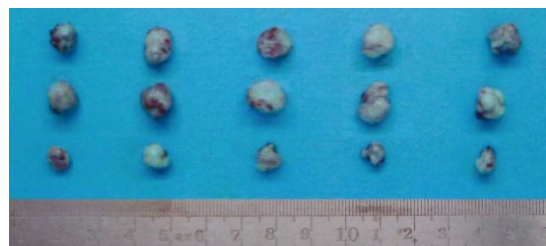


图 1 移植瘤。

A值的比值表示SLP-2 mRNA的相对表达水平。

统计学处理 采用SPSS16.0软件进行统计分析。采用 χ^2 检验及方差分析, 组间比较用LSD-t检验。P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 SLP-2 siRNA对裸鼠移植瘤体积的影响 与两对照组相比, 转染SLP-2 siRNA组瘤体体积明显减小, 3组比较差异有统计学意义(P = 0.007)(表1, 图1)。组间比较, 转染SLP-2 siRNA组与两对照组相比差异均有统计学意义(P = 0.009, P = 0.003), 而两对照组之间差异无统计学意义(P = 0.580), 移植瘤生长抑制率分别为: 26.74%和30.15%。

2.2 肿瘤细胞AI 转染SLP-2 siRNA组的移植瘤细胞AI与两对照组相比较, 差异无统计学意义(P = 0.513)(表2, 图2)。

2.3 IHC法检测SLP-2 siRNA对裸鼠移植瘤SLP-2蛋白表达的影响: 转染SLP-2 siRNA组染色积分与两对照组相比, 差异有统计学意义(P = 0.000), 组间比较, 转染SLP-2 siRNA组与两对照组相比差异均有统计学意义(P = 0.000, P = 0.000), 阴性对照组和空白对照组相比无显著差异(P = 0.781)(表3)。

2.4 RT-PCR检测SLP-2 siRNA对裸鼠移植瘤SLP-2 mRNA表达的影响 转染SLP-2 siRNA组与两对照组相比, 差异有统计学意义(P = 0.000, 表4)。组间比较, 转染SLP-2 siRNA组与两对照组相比差异均有统计学意义(P = 0.000, P = 0.000), 阴性对照组和空白对照组相比无显著差异(P = 0.337)(表4)。

3 讨论

SLP-2基因是2000年首次发现并命名的一个新基因, 并在当时被鉴定为细胞膜相关蛋白^[2]。SLP-2基因其含有Stomatin家族的保守序列而被认为是stomatin家族的一个新成员。Stomatin蛋白广泛存在于不同种属的多种组织中, 是一种整合膜蛋白, Stomatin及其同源物可能作为离

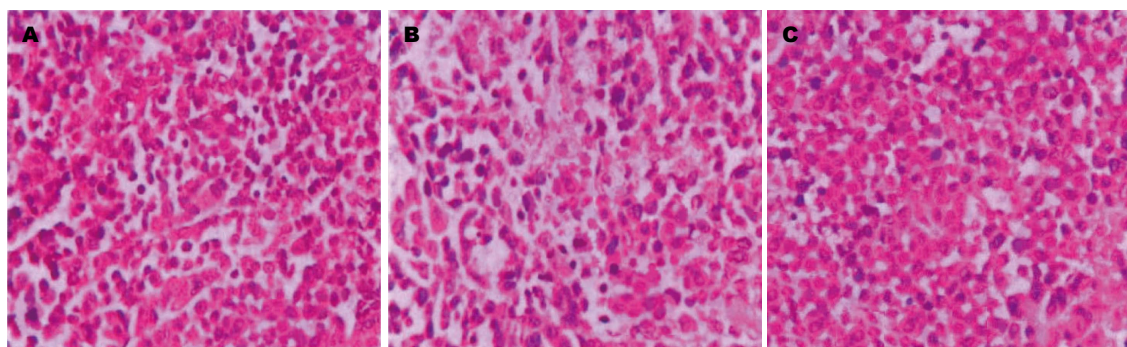


图 2 各组移植瘤组织细胞凋亡情况(HE × 200). A: 阴性对照组; B: 空白对照组; C: 转染SLP-2 siRNA组.

应用要点
本实验发现SLP-2 siRNA对体内胃癌细胞的增殖有抑制作用, 为寻找胃癌治疗的基因靶点提供了参考依据.

表 3 IHC法检测SLP-2 siRNA对SLP-2蛋白表达的影响 (mean ± SD)

分组	SLP-2染色积分	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
注射SLP-2 siRNA组	4.20 ± 1.31		
阴性对照组	8.20 ± 0.84	22.757	0
空白对照组	8.40 ± 1.14		

表 4 RT-PCR法检测SLP-2 siRNA对SLP-2 mRNA表达的影响 (mean ± SD)

分组	SLP-2/β-cactin	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
注射SLP-2 siRNA组	0.74 ± 0.10		
阴性对照组	1.16 ± 0.10	33.572	0
空白对照组	1.11 ± 0.06		

子通道和细胞骨架之间的连接分子, 从而影响细胞信号传导通路和细胞骨架^[6,7]. *SLP-2*基因定位于染色体9P13.1, 长约3250 bp, *SLP-2*蛋白具有Stomatin基因家族所共有的SPFH(stomatin/prohibitin/flotillin/hflk)结构域, 但不具有其他Stomatin家族成员所共有的N-端疏水结构域^[2], 因此推测, *SLP-2*蛋白可能是一种细胞质膜相关蛋白, 但不直接整合到细胞膜脂质双层结构中, 可能作为外周膜蛋白起作用, 调控离子通道和脂筏结构^[2,8]. 近年来关于线粒体的蛋白组学研究发现, *SLP-2*存在于细胞的线粒体中^[9], 并与一些线粒体膜相关蛋白有直接结合, 可能参与调节与其结合的线粒体膜相关蛋白的稳定性^[10,11].

张立勇等^[3]首次发现*SLP-2*基因在食管鳞状细胞癌中过表达, 并与肿瘤的发生、发展关系密切. 此后的一些研究表明, *SLP-2*基因在肺癌、子宫内膜癌、结直肠癌^[12-17]等恶性肿瘤中也存在高表达. 推测其可能是一个新的癌基因. 在前期工作中, 我们发现*SLP-2*基因在胃癌组织中高表达. 基于以上研究结果, 本实验构建了胃

癌细胞SGC-7901的裸鼠移植瘤模型, 观察SLP-2 siRNA对体内胃癌细胞的作用, 研究发现, SLP-2 siRNA能抑制裸鼠体内胃癌的生长, 但对细胞凋亡无明显影响.

因此我们认为SLP-2 siRNA能够抑制体内胃癌的生长, 对胃癌细胞的凋亡无明显影响, 且对裸鼠的生长并无影响. SLP-2在恶性肿瘤发生发展中的作用机制尚未明确, 推测可能与调节细胞信号传导通路及线粒体能量代谢有关. 近年来的研究表明, 细胞信号传导通路在细胞的分裂增殖及凋亡过程中发挥着重要作用, 传导通路的异常(异常活跃/传导受阻)会导致细胞生长、分裂和增殖等的异常, 可使细胞增殖失控, 凋亡受阻, 细胞的侵袭和转移能力增强. SLP-2蛋白作为一种膜相关蛋白, 与细胞信号通路密切相关, 可能通过对信号通路的调节参与恶性肿瘤的发生、发展. 有文献报道, SLP-2蛋白可能通过与Rho家族蛋白的相互作用, 参与细胞信号传导通路来调节肿瘤细胞的侵袭转移能力^[18]; 祁代华等^[15]的研究也显示, 结直肠癌组织中SLP-2和Rho家族CDC42蛋白表达呈正相关, 且与结直肠癌的Dukes分期、淋巴结转移相关. 此外, Hájek等^[10]发现使用siRNA降低Hela细胞中SLP-2的表达量, 可以引起线粒体膜电势的降低. Wang等^[5]的研究发现, 转染siRNA降低食管癌KYSE150细胞中SLP-2表达后, KYSE150细胞发生线粒体膜电势和ATP水平降低, 同时伴有细胞运动能力下降及细胞增殖能力减弱, 推测SLP-2可能通过影响细胞的能量代谢参与肿瘤细胞的增殖和转移. 目前对SLP-2的研究不多, 对SLP-2在恶性肿瘤中作用机制的研究仍处于起步阶段, 有待进一步探索.

4 参考文献

- 1 Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, For-

■同行评价

本文立题新颖, 相关报道不多, 具有一定指导意义。

- 1 man D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011; 61: 69-90 [PMID: 21296855 DOI: 10.3322/caac.20107]
- 2 Wang Y, Morrow JS. Identification and characterization of human SLP-2, a novel homologue of stomatin (band 7.2b) present in erythrocytes and other tissues. *J Biol Chem* 2000; 275: 8062-8071 [PMID: 10713127 DOI: 10.1074/jbc.275.11.8062]
- 3 张立勇, 王涛, 丁芳, 刘仲敏, 刘芝华, 李衍达. SLP-2基因在食管鳞癌中的差异表达及其生物信息学分析. *世界华人消化杂志* 2004; 12: 1517-1521
- 4 张剑, 李建生, 赵晔. SLP-2在胃癌中的表达及意义. *世界华人消化杂志* 2012; 20: 1778-1781
- 5 Wang Y, Cao W, Yu Z, Liu Z. Downregulation of a mitochondria associated protein SLP-2 inhibits tumor cell motility, proliferation and enhances cell sensitivity to chemotherapeutic reagents. *Cancer Biol Ther* 2009; 8: 1651-1658 [PMID: 19597348]
- 6 Stewart GW, Hepworth-Jones BE, Keen JN, Dash BC, Argent AC, Casimir CM. Isolation of cDNA coding for an ubiquitous membrane protein deficient in high Na⁺, low K⁺ stomatocytic erythrocytes. *Blood* 1992; 79: 1593-1601 [PMID: 1547348]
- 7 Hiebl-Dirschmied CM, Entler B, Glotzmann C, Maurer-Fogy I, Stratowa C, Prohaska R. Cloning and nucleotide sequence of cDNA encoding human erythrocyte band 7 integral membrane protein. *Biochim Biophys Acta* 1991; 1090: 123-124 [PMID: 1883838 DOI: 10.1016/0167-4781(91)90047-P]
- 8 Sprenger RR, Speijer D, Back JW, De Koster CG, Pannekoek H, Horrevoets AJ. Comparative proteomics of human endothelial cell caveolae and rafts using two-dimensional gel electrophoresis and mass spectrometry. *Electrophoresis* 2004; 25: 156-172 [PMID: 14730580 DOI: 10.1002/elps.200305675]
- 9 Chevallet M, Lescuyer P, Diemer H, van Dorsselaer A, Leize-Wagner E, Rabilloud T. Alterations of the mitochondrial proteome caused by the absence of mitochondrial DNA: A proteomic view. *Electrophoresis* 2006; 27: 1574-1583 [PMID: 16548050]
- 10 Hájek P, Chomyn A, Attardi G. Identification of a novel mitochondrial complex containing mitofusin 2 and stomatin-like protein 2. *J Biol Chem* 2007; 282: 5670-5681 [PMID: 17121834 DOI: 10.1074/jbc.M608168200]
- 11 Da Cruz S, Parone PA, Gonzalo P, Bienvenut WV, Tondera D, Jourdain A, Quadroni M, Martinou JC. SLP-2 interacts with prohibitins in the mitochondrial inner membrane and contributes to their stability. *Biochim Biophys Acta* 2008; 1783: 904-911 [PMID: 18339324]
- 12 苏雷, 张建, 魏秀琴, 支修益, 许庆生, 刘芝华. slp2基因的差异表达与肺癌的分化和转移. *中国肿瘤临床* 2005; 32: 678-680
- 13 Chang D, Ma K, Gong M, Cui Y, Liu ZH, Zhou XG, Zhou CN, Wang TY. SLP-2 overexpression is associated with tumour distant metastasis and poor prognosis in pulmonary squamous cell carcinoma. *Biomarkers* 2010; 15: 104-110 [PMID: 19839737 DOI: 10.3109/13547500903311910]
- 14 冯旺琴, 崔竹梅, 冯凤芝, 祈秀娟, 丁芳, 李文东, 刘芝华. SLP-2 mRNA在子宫内腺癌中的表达及其意义. *中华妇产科杂志* 2005; 40: 553-557
- 15 祁代华, 李建生, 王康康. SLP-2和CDC42蛋白在结肠癌组织中的表达及临床意义. *中华消化杂志* 2009; 29: 191-192
- 16 曹文枫, 张立勇, 张斌, 王跃琦, 刘芝华, 孙保存. SLP-2蛋白在食管鳞状细胞癌中的表达及其与肿瘤侵袭转移的关系. *中华肿瘤杂志* 2010; 32: 830-833
- 17 Cao W, Zhang B, Liu Y, Li H, Zhang S, Fu L, Niu Y, Ning L, Cao X, Liu Z, Sun B. High-level SLP-2 expression and HER-2/neu protein expression are associated with decreased breast cancer patient survival. *Am J Clin Pathol* 2007; 128: 430-436 [PMID: 17709317 DOI: 10.1309/C6X54HRB580EP2NQ]
- 18 Horiuchi A, Imai T, Wang C, Ohira S, Feng Y, Nikaido T, Konishi I. Up-regulation of small GTPases, RhoA and RhoC, is associated with tumor progression in ovarian carcinoma. *Lab Invest* 2003; 83: 861-870 [PMID: 12808121]

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6448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%。

钙池操纵的Ca²⁺通道对人肝癌细胞增殖的影响

陈金, 于宏伟, 张宗明

陈金, 于宏伟, 张宗明, 清华大学医学院 北京市 100084
于宏伟, 张宗明, 首都医科大学电力教学医院普外科 北京市 100073

陈金, 在读硕士, 主要从事消化系统疾病的基础和临床研究。
国家自然科学基金资助项目, No. 81071996

作者贡献分布: 张宗明设计本课题; 陈金与于宏伟完成课题研究; 研究所用新试剂及分析工具由张宗明提供; 数据分析由陈金完成; 论文写作由张宗明与陈金完成。

通讯作者: 张宗明, 教授, 主任医师, 100084, 北京市中关村北大街, 清华大学医学院, 首都医科大学电力教学医院普外科。
zhangzongming@mail.tsinghua.edu.cn

收稿日期: 2013-04-19 修回日期: 2013-05-21

接受日期: 2013-05-25 在线出版日期: 2013-06-28

Effect of store-operated Ca²⁺ channels on proliferative activity of hepatoma cells

Jin Chen, Hong-Wei Yu, Zong-Ming Zhang

Jin Chen, Hong-Wei Yu, Zong-Ming Zhang, Medical School, Tsinghua University, Beijing 100084, China
Hong-Wei Yu, Zong-Ming Zhang, Beijing Electricity Teaching Hospital of Capital Medical University, Beijing 100073, China

Supported by: the National Natural Science Foundation of China, No. 81071996

Correspondence to: Zong-Ming Zhang, Professor, Chief Physician, Medical School, Tsinghua University, Beijing Electricity Teaching Hospital of Capital Medical University, Beijing 100084, China. zhangzongming@mail.tsinghua.edu.cn
Received: 2013-04-19 Revised: 2013-05-21

Accepted: 2013-05-25 Published online: 2013-06-28

Abstract

AIM: To investigate the changes in the function of store-operated Ca²⁺ channels (SOCs) between human hepatoma cells and human liver cells and to discuss the effect of SOC on the proliferative ability of hepatoma cells.

METHODS: Cultured human hepatoma cells (SMMC7721) and human liver cells (HL7702) were used in this study. Membrane current of SOC was detected using the patch-clamp technique. Intracellular free Ca²⁺ concentration was determined using laser scanning confocal microscopy. Cell proliferation was assessed by MTT assay, and cell cycle progression was detected by flow cytometry.

RESULTS: The SOC current density was significantly

higher in human hepatoma cells than in human liver cells (19.36 pA/pF ± 4.99 pA/pF vs 8.90 pA/pF ± 2.78 pA/pF, *P* < 0.05). The increase in intracellular calcium fluorescence intensity was also significantly higher in human hepatoma cells than in human liver cells (31.81% ± 8.89% vs 21.58% ± 6.01%, *P* < 0.05). MTT growth curve showed that the proliferative ability of human hepatoma cells was significantly higher than that of human liver cells from the third day, and the difference was increasing with the prolongation of time. Flow cytometry analysis indicated that S-phase fraction (SPF) and proliferation index (PI) were significantly greater in human hepatoma cells than in human liver cells, suggesting that the proliferative ability of hepatoma cells is much higher than that of human liver cells.

CONCLUSION: Compared to human liver cells, human hepatoma cells have significantly increased SOC current density, intracellular free Ca²⁺ concentration, and proliferative ability, indicating that the enhancement of proliferative ability of human hepatoma cells may be related to the enhancement of SOC function.

© 2013 Baishideng. All rights reserved.

Key Words: Human hepatoma cells; Human liver cells; store-operated Ca²⁺ channels

Chen J, Yu HW, Zhang ZM. Effect of store-operated Ca²⁺ channels on proliferative activity of hepatoma cells. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2013; 21(18): 1745-1749 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/1745.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i18.1745>

摘要

目的: 对比研究人肝癌细胞与人正常肝细胞的钙池操纵的Ca²⁺通道(store-operated Ca²⁺ channel, SOC)功能改变, 探讨SOC对肝癌细胞增殖能力的影响。

方法: 培养人肝癌细胞(SMMC7721)与人正常肝细胞(HL-7702), 应用膜片钳技术检测两组细胞的细胞膜SOC电流, 应用激光共聚焦显微镜检测两组细胞的细胞内游离Ca²⁺离子浓

背景资料

肝癌是最常见的恶性肿瘤之一, 其发生发展的分子机制尚不明确。Ca²⁺池操纵的钙通道是常见的钙离子通道, 其在许多肿瘤中的功能都发生变化, 而在肝癌中的变化并未有人去探讨, 本文旨在讨论其在肝癌细胞中的变化, 研究肝癌发生发展的机制, 同时为肝癌的分子治疗学提供一个新的方向。

同行评议者

单云峰, 副主任医师, 温州医学院第一附属医院肝胆外科

■ 研究前沿

Ca²⁺池操纵的钙通道是常见的钙离子通道,也是在肿瘤学中目前很热门的一个研究方向,而肝癌一直都是研究的重点肿瘤之一,从离子通道的角度来研究肝癌的发生发展是比较新的一个方向。

度,应用MTT法检测两组细胞的增殖能力,应用流式细胞仪检测两组细胞的增殖周期。

结果:人肝癌细胞的SOC电流密度为19.36 pA/pF±4.9 pA/pF,明显高于人正常肝细胞的电流密度8.90 pA/pF±2.78 pA/pF;人肝癌细胞的细胞内钙荧光强度增加31.81%±8.89%,明显高于人正常肝细胞的21.58%±6.01%;MTT生长曲线显示从第3天开始,人肝癌细胞的增殖能力明显高于人正常肝细胞,且时间越长,增殖能力差别越大;流式细胞仪研究提示人肝癌细胞的S期细胞比例(S-phase cells ratio, SPF)、增殖指数(proliferation index, PI)明显大于人正常肝细胞,从而提示人肝癌细胞的增殖能力明显高于人肝细胞。

结论:与人正常肝细胞相比,人肝癌细胞的SOC电流密度增大、细胞内游离Ca²⁺浓度升高、增殖能力增强,提示人肝癌细胞增殖能力提高与其SOC功能增强有关。

© 2013年版权归Baishideng所有。

关键词:人肝癌细胞;人正常肝细胞;钙池操纵的钙通道

核心提示:与人正常肝细胞相比,人肝癌细胞Ca²⁺池操纵的钙通道功能增强,同时可能与肝癌细胞增殖能力提高有一定关系。这一研究结果为肝癌发生机制的探讨和治疗靶点提供了新的思路。

陈金,于宏伟,张宗明.钙池操纵的Ca²⁺通道对人肝癌细胞增殖的影响.世界华人消化杂志 2013; 21(18): 1745-1749 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/1745.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v21.i18.1745>

0 引言

肝癌是位居全球第5位、我国第2位的常见癌症。目前,全球每年有75万新增的肝癌患者。我国发病人数约占全球的半数以上,占全球肝癌病人的55%。据最新统计,肝癌是世界上死亡率第2的肿瘤,同时其死亡率在全球在不断地上升^[1,2]。因此,深入探讨肝癌的发生、发展机制十分必要。诸多研究发现,细胞Ca²⁺稳态的破坏和肿瘤的发生、发展有密切关系,肿瘤细胞的钙离子通道功能常发生改变^[3,4]。本实验拟对比研究人肝癌细胞与人正常肝细胞钙池操纵的Ca²⁺通道(store-operated Ca²⁺ channel, SOC)功能改变,探讨SOC对肝癌细胞增殖能力的影响。

1 材料和方法

1.1 材料

1.1.1 细胞株及培养:人肝癌细胞系SMMC7721、人肝细胞系HL7702购自武汉大学细胞保藏中心,用含200 mL/L胎牛血清、100 kU/L青霉素、100 mg/L链霉素的RPMI 1640培养基在37℃、5%CO₂,饱和湿度的培养箱中培养。胎牛血清,杭州四季青生物有限公司。Fluo4/AM、RPMI medium1640、DMSO、MTT、PI,美国Invitrogen公司。Thapsigargin(Tg),美国Merk公司。电极内液:CsCl 150 mmol/L, CaCl₂ 0.5 mmol/L, D-glucose 135 mmol/L, HEPES 10 mmol/L, EGTA 1 mmol/L, pH7.2。钙成像液:NaHCO₃ 2.3 mmol/L, Na₂SO₄ 27 mmol/L, KCl 9.7 mmol/L, MgCl₂ 61.1 mmol/L, NaCl 366.7 mmol/L。电极外液:NaCl 140 mmol/L, CsCl 4 mmol/L, MgCl₂ 2 mmol/L, CaCl₂ 10 mmol/L, D-glucose 10 mmol/L, HEPES 10 mmol/L, pH 7.4。膜片钳放大系统及分析软件,德国HEKA公司;Zeiss激光扫描共聚焦显微镜LSM710、流式细胞分析仪BD Calibur,清华大学生物医学测试中心。

1.2 方法

1.2.1 细胞膜SOC电流测定:应用全细胞膜片钳记录技术,钳制电位0 mV, RAMP电位-100 mV+100 mV, 电位时程100 ms, 每次间隔2 s, 持续600-1000 s。

1.2.2 细胞内游离Ca²⁺浓度测定:应用激光共聚焦显微镜,激发波长488 nm,发射波长525 nm,每5 s测量细胞内钙浓度的变化:首先在不含钙的记录液记录1 min,加入2 μmol/L Tg记录3 min,最后加入2 mmol/L CaCl₂记录2 min。

1.2.3 检测肝癌细胞与正常肝细胞的增殖能力改变:(1)MTT法检测细胞增殖能力:将细胞以2×10⁴/孔的密度接种到96孔细胞培养板中,各组均设立12个复孔,共有6个时间点,细胞在37℃、5%CO₂培养箱中培养1-6 d,每间隔24 h进行1次检测,分别用四甲基偶氮唑盐(MTT, 5 mg/mL, 20 μL/孔)处理各组细胞3 h,然后加入二甲基亚砷(DMSO, 150 μL/孔),震荡10 min,待形成的紫色结晶物充分溶解后,用酶标仪于490 nm波长处测量每孔的吸光度(A)值。细胞增殖能力以平均A值分析,以A值为纵坐标,时间(d)为横坐标,绘制生长曲线;(2)流式细胞仪检测细胞增殖周期:用0.25%的胰酶消化并收集细胞,每检测管中(0.5-1.0)×10⁶细胞, PBS清洗2次,离心(1000 r/min, 5 min)弃上清,缓慢加入70%的

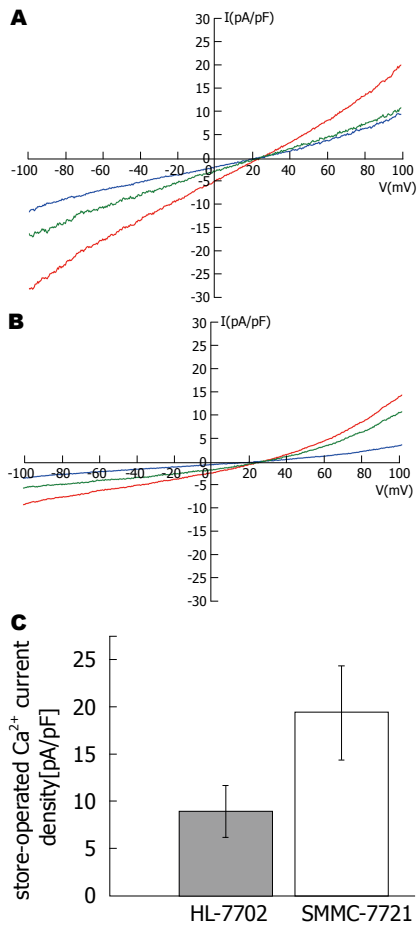


图 1 SMMC7721与HL7702细胞的SOC电流测定. A: SMMC7721细胞在2 μmol/L Tg诱导下记录的SOC, 红线表示细胞刚破膜时的电流, 蓝线表示SOC完全开放时的电流, 绿线表示二者相减得到的SOC电流; B: HL-7702细胞的SOC电流; C: 两种细胞的SOC电流密度. SOC: 钙池操纵的Ca²⁺通道.

$$SPF = \frac{S}{G_1+S+G_2} \times 100\%$$

$$PI = \frac{S+G_2}{G_1+S+G_2} \times 100\%$$

乙醇, 混匀, -20 °C 固定过夜, 离心(1000 r/min, 5 min)弃上清, PBS清洗2次, 加入10 mg/mL的Rnase A 50 μL, 室温放置30 min, 再加入50 μg/mL的PI 800 μL, 4 °C 避光染色30 min, 用流式细胞仪进行细胞增殖周期检测.

统计学处理 实验数据采用SPSS18.0统计软件处理, 膜片钳数据以patchmaster软件采集, Ignor 6.2软件分析, 流式细胞仪数据以modfit 3.1软件分析, 各组间均数比较应用独立样本t检验, P<0.05被认为差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 SMMC7721与HL7702细胞的SOC电流测定

SMMC7721与HL7702细胞的SOC电流记录(图

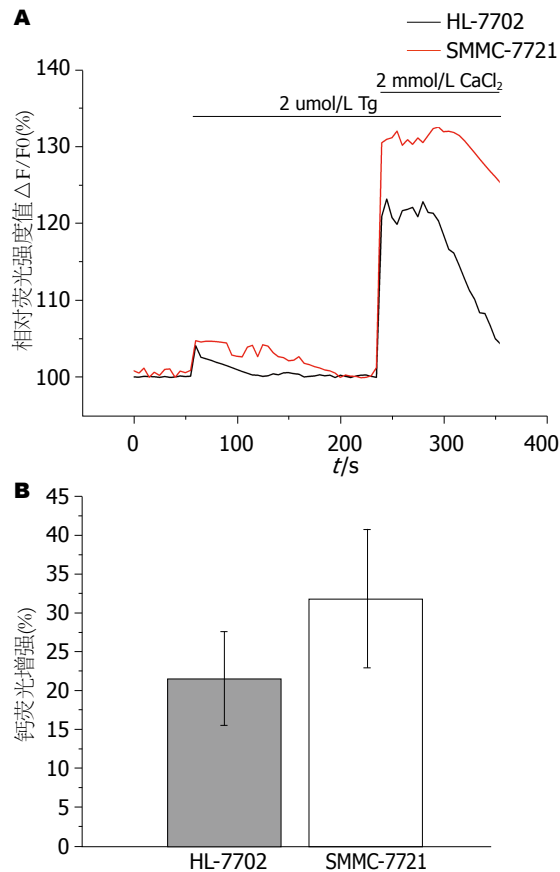


图 2 SMMC7721与HL7702细胞的钙荧光成像测定. A: 反应细胞内钙浓度随时间的变化; B: 加入CaCl₂后单位时间内钙荧光上升的百分比.

1A, B). SMMC7721细胞的SOC电流密度为19.36 pA/pF ± 4.99 pA/pF (n = 18), 明显高于HL7702细胞的电流密度(8.90 pA/pF ± 2.78 pA/pF) (n = 17), 两组差异显著(P<0.05)(图1C). 电流密度 = 电流峰值/细胞膜电容.

2.2 SMMC7721与HL7702细胞的游离Ca²⁺浓度测定 细胞内游离钙离子浓度用相对荧光强度值ΔF/F₀表示, F₀为在1 min内不含钙记录液中得到的基线强度, ΔF为实际测到的荧光值, 首先在不含钙的记录液中记录, 加入2 μmol/L Tg后, 出现一个由Tg抑制内质网钙泵出现的钙浓度升高峰, 加入2 mmol/L CaCl₂后, 出现SOC开放导致的细胞内钙浓度高峰. 细胞内钙离子浓度的变化见图2A. 细胞内钙荧光增强(%) = 加入CaCl₂后单位时间内钙荧光增加值/加入CaCl₂前钙荧光值. 结果显示SMMC7721细胞的胞内钙荧光增强幅度为31.81% ± 8.89% (n = 18), HL7702细胞为21.58% ± 6.01% (n = 11), 两组差异有统计学意义(P<0.05)(图2B).

2.3 SMMC7721与HL7702细胞的增殖能力和增殖周期检测

■ 创新亮点
本文选择了肝癌细胞, 目前尚未有对Ca²⁺池操纵的钙通道是常见的钙离子通道在此肿瘤中的变化进行分析研究, 而本文除采用MTT经典实验方法外, 所采用的膜片钳技术、共聚焦显微镜技术以及流式细胞仪技术是目前比较新的有效的实验方法.

应用要点

本文提出Ca²⁺池操纵的钙通道在肝癌细胞中的功能有所增强,并提出Ca²⁺池操纵的钙通道可能会促进肝癌细胞的增殖,这不但对肝癌发生发展从分子水平上提出了一个新的方向,而且对于以后研究肝癌治疗的药物提出了一个新的方向.

表 1 SMMC7721与HL7702细胞增殖周期表

分组	细胞周期(%)				
	G ₁	S	G ₂	PI	SPF
HL7702	58.50 ± 0.69 ^b	28.31 ± 0.60 ^b	13.16 ± 0.25 ^b	41.47 ± 0.70 ^b	28.31 ± 0.60 ^b
SMMC7721	54.67 ± 0.62	35.34 ± 0.70	9.99 ± 0.13	45.33 ± 0.62	35.34 ± 0.70

^bP<0.01 vs SMMC7721.

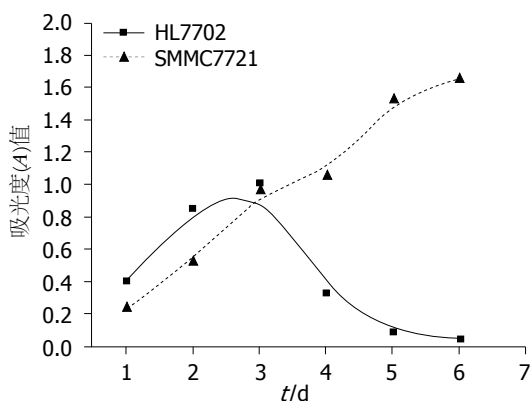


图 3 SMMC7721与HL7702细胞的生长曲线.

2.3.1 MTT法检测两组细胞的增殖能力: MTT法检测结果显示,第1-3天,人肝癌细胞SMMC7721的增殖速度略低于人肝细胞.从第3天开始,人肝癌细胞SMMC7721组的增殖速度明显高于人肝细胞HL-7702组,随着时间的增加,增殖能力的差异越来越大.对两组细胞每天的A值进行t检验,均P<0.05,差异有统计学意义(图3).

2.3.2 流式细胞仪检测两组细胞的增殖周期:人肝癌细胞SMMC7721与人肝细胞HL7702相比,S期细胞比例(S-phase cells ratio, SPF)、增殖指数(proliferation index, PI)明显增加,G₁、G₂明显减少,均P<0.01,有统计学意义(表1).细胞的增殖能力主要由SPF、PI来决定,因此,可见人肝癌细胞SMMC7721增殖能力明显强于人肝细胞HL7702.流式细胞仪检测结果见图4.

3 讨论

Ca²⁺作为细胞内最重要的第二信使之一,参与细胞的生存、增殖、死亡等关键的生理过程,其稳态主要是由细胞内的钙池和细胞外的钙离子平衡调控^[5].细胞内Ca²⁺稳态失衡,对肿瘤细胞的增殖、转移、凋亡等一系列过程都有重要影响.SOC是非兴奋细胞Ca²⁺内流的主要通道之一.近年越来越多的研究显示,许多肿瘤的发生常伴有Ca²⁺通道功能的异常^[6-8],McAndrew等^[9]研

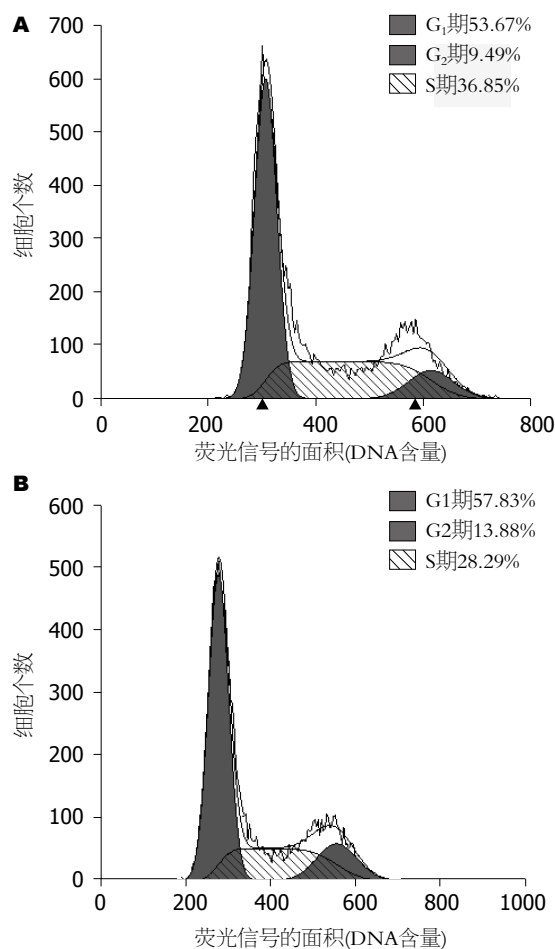


图 4 SMMC7721与HL7702细胞的增殖周期. A: 人肝癌细胞SMMC7721. B: 人肝细胞HL7702.

究发现,在乳腺癌患者中,SOC通道蛋白Orai1表达增加,介导的钙离子内流增加.作为人肝癌细胞Ca²⁺内流的主要通道^[5],SOC在人肝癌细胞中的功能是否有明显变化,SOC与肝癌细胞的增殖有无关系,目前尚未见有关报道.

本实验采用膜片钳方法检测人肝癌细胞SOC通道的电流,并与人正常肝细胞进行比较,结果显示人肝癌细胞的电流密度明显高于人正常肝细胞,提示人肝癌细胞SOC通道功能明显高于人正常肝细胞.本实验以共聚焦显微镜动态观测细胞内游离Ca²⁺浓度,结果发现人肝癌细胞内的游离Ca²⁺浓度明显高于人正常肝细胞.为进

一步证实人肝癌细胞SMMC7721组的增殖能力确实较人肝细胞HL7702组有较大的增强, 本实验采用MTT和流式细胞仪分别检测细胞增殖能力和增殖周期, 均提示人肝癌细胞SMMC7721组较人肝细胞HL7702组处于高增殖状态。

有研究报道, 胞内Ca²⁺增加能够影响细胞内活性氧簇(reactive oxygen species, ROS)水平, 促使细胞内ROS水平轻度增加, 激活PKB和ERK磷酸化信号通路, 促进转录因子AP-1和核因子κB(nuclear factor κB, NF-κB)的活化, 抑制p53的表达, 促进细胞的过度增殖^[10]。我们的研究结果显示, 人肝癌细胞的SOC通道功能较人肝细胞SOC功能增强, 细胞内Ca²⁺增加程度明显, 细胞增殖能力增强, 因此, 可以推论人肝癌细胞增殖能力增强与SOC功能增强有关。细胞周期中, Ca²⁺对促使细胞脱离G₀期^[11]和G₁期细胞周期素蛋白CyclinD1^[12,13]的适当表达都发挥着重要作用。有研究提出, *Bid*基因可以诱导大鼠细胞钙库耗竭从而导致细胞膜上的SOC开放, 使胞内Ca²⁺短暂性大量增加^[14]。随着细胞内Ca²⁺的迅速增多, 细胞周期素CyclinD1过度表达, CyclinD1-CDK复合物增多, 大量CDK4被磷酸化激活, 使其介导的Rb磷酸化途径激活, 从而促使肿瘤细胞迅速增殖^[15,16]。

总之, 与人正常肝细胞相比, 人肝癌细胞的SOC电流密度增大、细胞内游离Ca²⁺浓度升高、增殖能力增强, 提示人肝癌细胞增殖能力提高与其SOC功能增强有关。这一研究结果为肝癌发生机制的探讨和治疗靶点提供了新的思路。

4 参考文献

- 1 Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011; 61: 69-90 [PMID: 21296855 DOI: 10.3322/caac.20107]
- 2 Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 2012; 62: 10-29 [PMID: 22237781]
- 3 Capiod T, Shuba Y, Skryma R, Prevarskaya N. Calcium signalling and cancer cell growth. *Subcell Biochem* 2007; 45: 405-427 [PMID: 18193646]
- 4 Monteith GR, McAndrew D, Faddy HM, Roberts-Thomson SJ. Calcium and cancer: targeting Ca²⁺ transport. *Nat Rev Cancer* 2007; 7: 519-530 [PMID: 17585332 DOI: 10.1038/nrc2171]
- 5 Munaron L, Antoniotti S, Fiorio Pla A, Lovisolo D. Blocking Ca²⁺ entry: a way to control cell proliferation. *Curr Med Chem* 2004; 11: 1533-1543 [PMID: 15180562 DOI: 10.2174/0929867043365008]
- 6 Enfissi A, Prigent S, Colosetti P, Capiod T. The blocking of capacitative calcium entry by 2-aminoethyl diphenylborate (2-APB) and carboxyamidotriazole (CAI) inhibits proliferation in Hep G2 and Huh-7 human hepatoma cells. *Cell Calcium* 2004; 36: 459-467 [PMID: 15488595]
- 7 Monteith GR, Davis FM, Roberts-Thomson SJ. Calcium channels and pumps in cancer: changes and consequences. *J Biol Chem* 2012; 287: 31666-31673 [PMID: 22822055 DOI: 10.1074/jbc.R112.343061]
- 8 Lee JM, Davis FM, Roberts-Thomson SJ, Monteith GR. Ion channels and transporters in cancer. 4. Remodeling of Ca(2+) signaling in tumorigenesis: role of Ca(2+) transport. *Am J Physiol Cell Physiol* 2011; 301: C969-C976 [PMID: 21593447 DOI: 10.1152/ajpcell.00136]
- 9 McAndrew D, Grice DM, Peters AA, Davis FM, Stewart T, Rice M, Smart CE, Brown MA, Kenny PA, Roberts-Thomson SJ, Monteith GR. ORAI1-mediated calcium influx in lactation and in breast cancer. *Mol Cancer Ther* 2011; 10: 448-460 [PMID: 21224390 DOI: 10.1158/1535-7163]
- 10 Jones RG, Bui T, White C, Madesh M, Krawczyk CM, Lindsten T, Hawkins BJ, Kubek S, Frauwirth KA, Wang YL, Conway SJ, Roderick HL, Bootman MD, Shen H, Foskett JK, Thompson CB. The proapoptotic factors Bax and Bak regulate T Cell proliferation through control of endoplasmic reticulum Ca(2+) homeostasis. *Immunity* 2007; 27: 268-280 [PMID: 17692540 DOI: 10.1016/j.immuni.2007.05.023]
- 11 Cheng G, Liu BF, Yu Y, Diglio C, Kuo TH. The exit from G(0) into the cell cycle requires and is controlled by sarco(endo)plasmic reticulum Ca²⁺ pump. *Arch Biochem Biophys* 1996; 329: 65-72 [PMID: 8619636]
- 12 Simon VR, Moran MF. SERCA activity is required for timely progression through G1/S. *Cell Prolif* 2001; 34: 15-30 [PMID: 11284916]
- 13 Lee MY, Lee SH, Kim YH, Heo JS, Park SH, Lee JH, Han HJ. Effect of EGF on [3H]-thymidine incorporation and cell cycle regulatory proteins in primary cultured chicken hepatocytes: Involvement of Ca²⁺/PKC and MAPKs. *J Cell Biochem* 2006; 99: 1677-1687 [PMID: 16823772 DOI: 10.1002/jcb.21026]
- 14 Ni HM, Baty CJ, Li N, Ding WX, Gao W, Li M, Chen X, Ma J, Michalopoulos GK, Yin XM. Bid agonist regulates murine hepatocyte proliferation by controlling endoplasmic reticulum calcium homeostasis. *Hepatology* 2010; 52: 338-348 [PMID: 20578150 DOI: 10.1002/hep.23672]
- 15 Kahl CR, Means AR. Regulation of cell cycle progression by calcium/calmodulin-dependent pathways. *Endocr Rev* 2003; 24: 719-736 [PMID: 14671000 DOI: 10.1210/er.2003-0008]
- 16 Kahl CR, Means AR. Calcineurin regulates cyclin D1 accumulation in growth-stimulated fibroblasts. *Mol Biol Cell* 2004; 15: 1833-1842 [PMID: 14767060 DOI: 10.1091/mbc.E03-10-0730]

同行评价

本文拟研究钙池操纵的Ca²⁺通道对人肝癌细胞增殖的影响, 选题比较新颖, 具有一定指导意义。

编辑 田滢 电编 闫晋利



盐酸右美托咪定辅助七氟醚在食管镜检查中的应用60例

周婉舒, 刘德功

■背景资料

食管镜在临床上被广泛用于上消化道疾病的检查和诊断, 同时在食道异物的取出中扮演着重要的角色, 还有吸出农药中毒患者胃内容残留药品和食物残渣的作用。但由于食管镜的操作方式让许多患者抗拒, 所以寻找合适的配合食管镜检查的麻醉方法是非常有意义的。

周婉舒, 清华大学医学院 北京市 100084
刘德功, 胜利油田中心医院麻醉科 山东省东营市 257000
周婉舒, 在读硕士, 主要从事外科麻醉的临床研究。
作者贡献分布: 周婉舒为此文献主要贡献者; 此课题由周婉舒设计及操作完成; 课题所用试剂及分析工具及手术场所由刘德功提供; 数据分析由周婉舒完成; 本论文写作由周婉舒完成。
通讯作者: 周婉舒, 100084, 中关村北大街, 清华大学医学院。zws07@mails.tsinghua.edu.cn
收稿日期: 2013-05-08 修回日期: 2013-05-22
接受日期: 2013-05-25 在线出版日期: 2013-06-28

Use of dexmedetomidine in patients undergoing esophagoscopy

Wan-Shu Zhou, De-Gong Liu

Wan-Shu Zhou, School of Medicine, Tsinghua University, Beijing 100084, China
De-Gong Liu, Department of Anesthesiology, Central Hospital of Shengli Oil Field, Dongying 257000, Shandong Province, China
Correspondence to: Wan-Shu Zhou, School of Medicine, Tsinghua University, Zhongguancun North Street, Beijing 100084, China. zws07@mails.tsinghua.edu.cn
Received: 2013-05-08 Revised: 2013-05-22
Accepted: 2013-05-25 Published online: 2013-06-28

Abstract

AIM: To explore the use of dexmedetomidine in patients undergoing esophagoscopy.

METHODS: Patients who underwent esophagoscopy were randomly divided into a control group and a DEX group. Anesthesia was maintained in all subjects with 2% sevoflurane under spontaneous breathing. The DEX group was intravenously injected with dexmedetomidine 0.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 10 min before anesthesia, while the control group was injected with equal volume of saline. Blood pressure, heart rate, and bispectral index (BIS) were monitored in both groups.

RESULTS: The mean arterial pressure at T2-T6 were significantly lower in the DEX group than in the control group (106 mmHg \pm 6 mmHg vs 122 mmHg \pm 7 mmHg, 101 mmHg \pm 3 mmHg vs 120 mmHg \pm 4 mmHg, 101 mmHg \pm 4 mmHg vs 120 mmHg \pm 5 mmHg, 101 mmHg \pm 5 mmHg vs 122 mmHg \pm 7 mmHg, 96 mmHg \pm 2 mmHg

vs 128 mmHg \pm 6 mmHg all $P < 0.05$). The heart rate at T2-T4 were significantly decreased in the DEX group compared to the control group (71 bpm \pm 10 bpm vs 78 bpm \pm 10 bpm, 71 bpm \pm 9 bpm vs 78 bpm \pm 7 bpm, 71 bpm \pm 7 bpm vs 78 bpm \pm 8 bpm, all $P < 0.01$). The heart rate at T6 was also significantly lower in the DEX group than in the control group (67 bpm \pm 6 bpm vs 71 bpm \pm 8 bpm, $P < 0.05$). The BIS at T2-T6 was significantly lower in the DEX group than in the control group (57.15 \pm 6.19 vs 60.15 \pm 4.14, 55.80 \pm 8.75 vs 93.45 \pm 6.57, 80.25 \pm 4.37 vs 60.45 \pm 7.9, all $P < 0.05$). The time when BIS was lower than or equal to 50 was longer in the DEX group than in the control group. The incidence of bradycardia was higher in the DEX group than in the control group ($P < 0.05$). Dysphoria occurred in three patients of the control group A, but did not occur in the DEX group. The incidence of dysphoria was lower in the DEX group, and patient compliance was better in the DEX group ($P < 0.05$).

CONCLUSION: Use of dexmedetomidine in patients undergoing esophagoscopy can help keep stable vital signs and obtain good patient compliance.

© 2013 Baishideng. All rights reserved.

Key Words: Dexmedetomidine; Sevoflurane; Esophagoscopy

Zhou WS, Liu DG. Use of dexmedetomidine in patients undergoing esophagoscopy. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2013; 21(18): 1750-1754 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/1750.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i18.1750>

摘要

目的: 研究盐酸右美托咪定(dexmedetomidine, Dex)辅助七氟醚在食管镜检查中的效果。

方法: 将60例择期行食管镜检查的患者随机分为对照组和右美托咪定组, 两组均保持自动呼吸, 吸入七氟醚浓度2%, 右美组吸入七氟醚前10 min先静脉输入右美0.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$; 对照组泵注等量生理盐水作对照, 二组密切观察血压、

■同行评议者

薛东波, 教授, 哈尔滨医科大学附属第一医院

心率、脑电双频指数(bispectral index, BIS).

结果: 组间比较: B组患者平均动脉压(mean artery pressure, MAP)在T2为106 mmHg \pm 6 mmHg、T3为101 mmHg \pm 3 mmHg、T4为101 mmHg \pm 4 mmHg、T5为101 mmHg \pm 5 mmHg、T6为96 mmHg \pm 2 mmHg, A组患者MAP在T2为122 mmHg \pm 7 mmHg、T3为120 mmHg \pm 4 mmHg、T4为120 mmHg \pm 5 mmHg、T5为122 mmHg \pm 7 mmHg、T6为128 mmHg \pm 6 mmHg, B较A组明显降低($P<0.05$). B组患者心率(heart rate, HR)在T2为71 bpm \pm 7 bpm、T3为71 bpm \pm 9 bpm、T4为71 bpm \pm 10 bpm, A组患者HR在T2为78 bpm \pm 10 bpm、T3为78 bpm \pm 7 bpm、T4为78 bpm \pm 8 bpm, T2、T3、T4时B组HR较A组明显降低($P<0.01$), T6时B组HR为67 bpm \pm 6 bpm、A组HR为71 bpm \pm 8 bpm, B组明显降低($P<0.05$). B组BIS值T2、T4、T6为57.15 \pm 6.19、55.80 \pm 8.75、80.25 \pm 4.37, A组相应值为60.15 \pm 4.14、93.45 \pm 6.57、60.45 \pm 7.90, B较A组明显降低($P<0.05$), B组患者BIS值 \leq 50的时间比A组长($P<0.05$), 诱导过程中B组4例心动过缓发生率高于A组($P<0.05$); A组苏醒期有3例躁动发生率高于B组($P<0.05$). 右美托咪定组血流动力学稳定, 患者配合度好.

结论: Dex用于食管镜检查, 患者更容易配合操作, 且生命体征平稳, 一般情况良好.

© 2013年版权归Baishideng所有.

关键词: 右美托咪定; 食管镜检查术; 七氟醚

核心提示: 根据盐酸右美托咪定(dexmedetomidine, Dex)的药理作用和以往有关报道, 研究Dex辅助七氟醚在食管镜检查中的效果, 设计操作流程, 对右美组和对照组进行平均动脉压(mean artery pressure)、心率(heart rate)、脑电双频指数(bispectral index)的监测, 分析数据, 更加透彻的了解高选择性的 α_2 -肾上腺素受体(α_2 -adrenergic receptor)激动药Dex的药理作用, 增加食管镜等侵入性检查操作的可控性和安全性.

周婉舒, 刘德功. 盐酸右美托咪定辅助七氟醚在食管镜检查中的应用60例. 世界华人消化杂志 2013; 21(18): 1750-1754
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/1750.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v21.i18.1750>

0 引言

食管镜检查对上消化道疾病的早期诊断和治疗有着十分重要的作用. 同时, 食管镜下行食道异

物取出, 也是耳鼻喉科的常规手术^[1]. 食管镜还可以应用于有机磷农药中毒患者插入洗胃管困难的情况, 可以用食管镜吸出胃内农药及食物残渣^[2]. 所以, 熟悉食管镜的操作, 寻找合适的配合食管镜操作的麻醉方法是非常有必要的. 吸入麻醉药七氟醚具有是新型吸入麻醉药, 诱导时使用相对较快, 因为是吸入性气体苏醒也比较快, 而且无味易控制, 一般生命体征较平稳, 有一定的镇痛和肌松作用等优点, 是比较理想的吸入麻醉剂^[3,4]. 单纯吸入七氟醚麻醉用于食管镜检查尚不能很好的消除不良应激反应. 故仍需通过复合使用其他药物来辅助麻醉. 盐酸右美托咪定(dexmedetomidine, Dex)是新型的高选择性 α_2 -肾上腺素受体(α_2 -adrenergic receptor, α_2 -AR)激动药, 具有镇静、镇痛和抗焦虑等作用, 可以作为麻醉诱导和麻醉维持用药^[5]. 本研究拟评价Dex辅助七氟醚麻醉用于食管镜检查的麻醉效果, 为临床提供参考.

1 材料和方法

1.1 材料 选取胜利油田中心医院行食管镜检查的患者60例, ASA I - II级, 年龄21-60岁, 体质量指数18-25 kg/m². 排除标准: 常规心电图(electrocardiogram, ECG)异常; 心梗及脑梗病史; 高血压; 术前应用 α_2 受体激动剂或拮抗剂; 反流高危因素者; 肝肾功能异常; 糖尿病病史; 严重的酗酒史; 中枢神经系统疾病史; 对麻醉药物过敏; 听力异常者. 将患者无差异分为对照组 I 组和右美组 II 组每组30例, 各个指标如麻醉分级、体质量、病史、年龄中差别无统计学意义.

1.2 方法

1.2.1 麻醉: 患者禁饮食8 h, 术前30 min肌注阿托品0.5 mg. 入室后常规开放静脉, 并于麻醉诱导前输注复方乳酸钠林格氏液8-10 mL/kg, 连接麻醉多功能监护仪(BeneView T8, 迈瑞公司)常规监测生命体征. 两组均应用半紧闭循环回路吸入七氟醚(批号: 12011531, 上海恒瑞制药有限公司)诱导. 麻醉诱导前排空储气囊内气体, 氧流量调整为6 L/min, 把Sevoflurane Drager Vapor 2000型七氟醚挥发罐(Baxter公司, 美国)浓度调至2%, 吸入诱导, 保持自助呼吸; B组患者吸入七氟醚前10 min, 先静脉通过输液泵(北京思路高公司)输注右美托咪啶(批号: 4587, 江苏恒瑞, 浓度: 4 μ g/mL)0.5 μ g/kg; A组(对照组)泵注等量生理盐水作对照, 二组当脑电双频指数(bispectral index, BIS)值低于60密切观察, 保持自主呼吸.

■ 研发前沿

本研究领域的热点重点为吸入麻醉药七氟醚和静脉麻醉药丙泊酚、瑞芬太尼, 还有右美托咪定(dexmedetomidine, Dex)等作为配合操作麻醉药品应用, 寻找使整个操作过程中患者各项生命体征更加平稳、更能耐受检查操作、及术后回复平稳无躁动的方法.

■创新盘点

本文为右美辅助七氟醚应用于食管镜检查方法的研究,这方面的报道比较还比较少见,不同于以往Dex用于手术应激的研究,本文将Dex用于提高检查的安全性和可操作性,拓展了Dex的用途,对提示 α_2 受体激动剂的药理作用和临床价值有比较深远的意义。

表 1 2组患者一般情况比较 ($n = 30$, mean \pm SD)

分组	年龄(岁)	身高(cm)	体质量(kg)	检查时间(min)
A组	47 \pm 9	162 \pm 5	66 \pm 10	27 \pm 23
B组	47 \pm 10	160 \pm 4	67 \pm 10	25 \pm 16

A组: 对照组; B组: 患者吸入七氟醚前10 min.

表 2 2组患者麻醉术中血流动力学、脑电双频指数变化比较 ($n = 30$, mean \pm SD)

指标	分组	分组					
		T1	T2	T3	T4	T5	T6
平均动脉压 (mmHg)	A组	130 \pm 4	122 \pm 7 ^a	120 \pm 4 ^a	120 \pm 5 ^a	122 \pm 7 ^a	128 \pm 6
	B组	133 \pm 3	106 \pm 6 ^{bc}	101 \pm 3 ^{bc}	101 \pm 4 ^{bc}	101 \pm 5 ^{bc}	96 \pm 2 ^{bc}
心率(bpm)	A组	70 \pm 8	78 \pm 10 ^a	78 \pm 7 ^a	78 \pm 8 ^a	67 \pm 8	71 \pm 8
	B组	67 \pm 10	71 \pm 7 ^{ad}	71 \pm 9 ^d	71 \pm 10 ^d	70 \pm 7	67 \pm 6 ^c
脑电双频指数	A组	94.75 \pm 1.21	60.15 \pm 4.14 ^a	61.55 \pm 8.89 ^a	60.45 \pm 7.9 ^a	61.35 \pm 8.14 ^a	93.45 \pm 6.57
	B组	93.85 \pm 1.76	57.15 \pm 6.19 ^{bc}	60.80 \pm 7.75 ^a	55.80 \pm 8.75 ^{bc}	58.95 \pm 7.28 ^a	80.25 \pm 4.37 ^{bc}

^a $P < 0.05$ vs T1; ^b $P < 0.05$ vs A组; ^c $P < 0.01$ vs A组. A组: 对照组; B组: 患者吸入七氟醚前10 min; T1: 患者进入检查室平卧休息10 min时; T2: 食管镜进入咽喉时; T3: 食管镜进入第二狭窄时; T4: 食管镜进入第三狭窄时; T5: 拔出食管镜时; T6: 患者被唤醒后休息5 min时。

1.2.2 麻醉维持: 二组维持吸入七氟醚浓度为3 MAC, 氧流量1 L/min, 患者均保留自主呼吸, 必要时控制呼吸, 维持Pet-CO₂35-45之间, 术中低血压(收缩压较基础值降低>25%或收缩压绝对值<90 mmHg)给予麻黄素5-10 mg, 心动过缓[心率(heart rate, HR)<50次/min]给予阿托品0.5 mg. 当检查结束时, 停止吸入和注入药品, 观察患者呼吸情况和意识清醒状况, 待完全清醒后离室。

1.2.3 监测和观察项目: 记录二组患者入睡时间及BIS值达到或低于60时间, 整个检查过程分为5个时间点, T1: 为患者进入检查室平卧休息10 min时; T2: 食管镜进入咽喉时; T3: 食管镜进入第二狭窄时; T4: 食管镜进入第三狭窄时; T5: 拔出食管镜时; T6: 患者被唤醒后休息5 min时, 记录各时点平均动脉压(mean artery pressure, MAP)、HR、BIS值; 观察记录麻醉过程有无心动过缓, 低血压, 躁动(无意识的肢体屈曲或抬头等)恶心呕吐等不良反应的发生情况及患者清醒时间。

统计学处理 采用SPSS13.0统计软件, 组内比较采用重复测量数据的方差分析, 组间比较采用两样本 t 检验, 计数资料采用 χ^2 检验. $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

二组患者一般情况比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)(表1). AB组间比较采用两样本 t 检验, 计

数资料采用 χ^2 检验, 组内比较采用重复测量数据的方差分析,

二组患者麻醉术中血流动力学、BIS变化(表2)比较: 组内比较: 采用重复测量数据的方差分析, A组T2、T3、T4、T5时点较T1时点MAP、BIS显著降低, 差异有显著性 $P < 0.05$, B组T2、T3、T4、T5时点较T1时点MAP、BIS显著降低, 差异有显著性 $P < 0.05$, B组T2、T3、T4、T5时点HR变化不明显 $P > 0.05$, A组HR在T2T3T4较T1明显增高。

组间比较: 采用两样本 t 检验, 计数资料采用 χ^2 检验, 二组患者T1时MAP、HR、BIS值无显著统计学差异($P > 0.05$). B组患者在T2、T3、T4、T5时点MAP, HR较A组明显降低($P < 0.05$), B组BIS值T4T5时点较A组明显降低($P < 0.05$), A组B组BIS值 ≤ 50 , 时间分别为48 s \pm 23 s和111 s \pm 28 s, 与A组相比, B组患者BIS值 ≤ 50 , 时间较长($P < 0.05$), 诱导过程中B组4例心动过缓发生率高于A组和($P < 0.05$); A组苏醒期有3例躁动发生率高于B组($P < 0.05$).

3 讨论

食管镜是检查食道疾病的一种直观准确的方法. 食管镜作为侵入性检查项目患者的情绪非常影响操作, 恐惧害怕会首先影响患者的配合, 吞咽的痛苦会让患者抗拒继续操作. 从前的麻醉方

法是采用局麻, 但这样操作的后果是患者配合度比较低, 不能耐受整个检查过程的也不少见。而目前临床上用的比较多的方法是通过静脉注射麻醉药品来配合操作, 丙泊酚是比较经常被采纳的药品。但用此种方法也有他的缺点, 比如循环系统方面, 这种直接静脉输入丙泊酚的方法会产生比较严重的循环系统抑制, 而且光靠静脉注入, 在调控麻醉深度方面也有困难。而七氟醚弥补了这些缺点, 这种新型的吸入麻醉药品诱导快, 可能是血气分配系数低的缘故。也因为它是气体, 苏醒也比较快。七氟醚是无色无味的气体, 对循环的干扰比较小, 且容易调节麻醉深度, 有镇痛和肌松作用等优点, 有报道可以用于食管镜检查的麻醉。但单纯应用七氟醚诱导可能产生不愉快反应如屏气、呛咳、头部和肢体不自主活动甚至喉痉挛的发生^[6], 且单凭七氟醚全麻诱导尚不能很好的消除不良应激反应^[7], 所以可以再辅助一些别的药品, 即采取联合用药的方法来取长补短。一般我们复合的药品常常是阿片类药品。

Dex是高效和高选择性的 α_2 -AR激动药, 具有镇静、镇痛、抗焦虑等作用, 可抑制应激反应引起的血浆儿茶酚胺浓度升高, 使诱导过程更加平稳, 亦可减轻七氟醚麻醉后躁动程度^[5], 目前已广泛应用于围术期。在清醒侵入操作中有报道的先例, Chu等^[8]对清醒经鼻气管插管的随机对比研究, 结果表明Dex组较芬太尼组患者的更好耐受刺激配合操作, 在操作过程中血流动力学反应更稳定。但辅助七氟醚应用于食管镜检查检查尚未见报道。

本研究显示, B组患者诱导时更加合作地配合医生的指令, 在吸入同等MAC值时, 复合组BIS值达到60值低于对照组, 表明Dex复合七氟醚诱导有协同效应, 主要原因可能是Dex具有良好的镇静镇痛作用, 可缩短七氟醚兴奋期, 进而加速麻醉诱导时间。本研究显示B组A组相比, 麻醉过程B组血压, 心率明显减慢, 说明Dex能明显抑制中枢交感神经活性, 这在应付手术应激中是非常重要的。比如在全麻手术中右美的应用, 全麻期间持续给予Dex可有效降低患者围术期血糖、血浆 β -EP、血清肿瘤坏死因子- α 和白介素-6水平, 抑制围术期应激反应^[9,10]。

虽然右美能增加副交感神经的活性, 会有很多利于手术的情况表现出来, 比如造成心率减慢, 但报道和实验都表明尽管有下降, 但波动的幅度不是不能接受, 是在临床允许范围。本研究

结果与吴新民等^[11]研究报道一致。在麻醉维持过程中, 本研究两组患者均吸入相同MAC值七氟醚, 结果显示复合组BIS值较对照组较低, 提示复合组可以通过降低吸入麻醉浓度达到与对照组同等麻醉深度, 从而较减少吸入麻醉剂, 单凭七氟醚吸入麻醉与Dex复合七氟醚麻醉均能较好的维持患者血流动力学的相对稳定, 但B组较A组在全麻过程中血流动力学指数更稳定。两组患者苏醒时间无显著差异, 对照组苏醒时躁动较复合组发生率高, 显示Dex能减低七氟醚苏醒期躁动, 可能与其镇静、镇痛作用有关。对照组患者拔出腔镜后由于检查刺激剧烈咳嗽较复合Dex组多, 复合Dex组检查完毕清醒后无一例剧烈咳嗽。这与在手术结束时应用右美的报道结果相同, 手术结束前30 min静脉输注1 μ g/mL的Dex活手术结束前5 min静注0.5 μ g/kg可以稳定患者的血流动力学, 有效减轻围拔管器的心血管反应, 提高患者气管导管耐受性, 没有呼吸抑制, 从而不影响术后恢复时间, 使患者顺利舒适度过拔管期^[12]。同时用于食管镜检查, 减少分泌物也是选择药品指标之一, 一项研究发现右美和氯胺酮联合运用时, 右美可明显减少由氯胺酮引起的血压增高, 心率增快和口腔分泌物增加^[13]。

进一步讨论右美应用于侵入性操作的优点, 比如降低寒战发生率。在一个随机对照实验中, 研究者发现术前给1 μ g/kg Dex可以明显减少患者术后寒战发生率, 证实右美具有抗寒战作用^[14]。Usta等^[15]在行脊髓麻醉患者中使用右美作为辅助用药(负荷量为1 μ g/kg, 输注10 min, 维持速度为0.4 μ g/(kg·h), 结果右美组患者相对于生理盐水对照组寒战发生率明显降低(10.0% vs 56.7%)。本研究为配合食管镜检查操作, 因为麻醉深度为浅麻醉状态, 并且创伤小, 因操作和用药引起的寒战发生率低。但右美降低寒战的作用无疑是对患者机体反应的一种保护, 是较理想的选择药品。再者右美对术后患者的谵妄和烦躁也有比较好的消除作用, 这在本研究中, 躁动的发生率可以看出, 对照组的躁动率高于右美组, 这与Yapici等^[16]对72例已行心脏手术在ICU机械通气期间出现谵妄、烦躁患者对比给予咪达唑仑和Dex, 发现右美组患者拔管时间更短, 更早脱离谵妄狂躁, 证实Dex有利于消除心脏手术患者术后出现的谵妄和烦躁的报道是一致的。以上种种情况表明, 当Dex用于腔镜检查时, 可以大幅度降低不良反应的发生率。

总之, 食管镜检查七氟醚吸入麻醉复合Dex

■应用要点

可以减轻食管镜检查术的痛苦, 可以指导食管镜、纤维支气管镜及临床腔镜浅麻醉下的检查, 掌握用药剂量, 把握用药时机, 注意密切观察要点, 使患者更能配合侵入性操作。同时可以提示各种患者比较抗拒的操作手术, 都可以采取更先进的药品和仪器来提高患者的耐受性和舒适度。

■同行评价
本工具具有一定的
学术价值。

1.0 µg/kg能加快七氟醚诱导过程,减小吸入性麻醉气体的用量,整个操作过程各种指标皆比较平稳,无论一般生命体征还是各种检测项目,相应的,各种吸入性气体的带来的不适和不良反应也减少,是一种比较理想的用于检测的麻醉药品。

4 参考文献

- 姜玉英. 食道异物取出术的麻醉选择. 国际医药卫生导报 2003; 9: 25-26
- 宋行华, 王彬. 食管镜在请教有机磷农药中毒中的应用. 山东大学基础医学院学报 2000; 14: 232
- Kamibayashi T, Maze M. Clinical uses of alpha2-adrenergic agonists. *Anesthesiology* 2000; 93: 1345-1349 [PMID: 11046225]
- Ebert TJ, Hall JE, Barney JA, Uhrich TD, Colino MD. The effects of increasing plasma concentrations of dexmedetomidine in humans. *Anesthesiology* 2000; 93: 382-394 [PMID: 10910487]
- Unlugenc H, Gunduz M, Guler T, Yagmur O, Isik G. The effect of pre-anaesthetic administration of intravenous dexmedetomidine on postoperative pain in patients receiving patient-controlled morphine. *Eur J Anaesthesiol* 2005; 22: 386-391 [PMID: 15918389]
- Cheam EWS, Chui PT. Randomised double-blind comparison of fentanyl, mivacurium or placebo to facilitate laryngeal mask airway insertion. *Anaesthesia* 2000; 55: 323-326 [DOI: 10.1046/j.1365-2044.2000.01214.x]
- Yuan SZ, Runold M, Hagberg H, Bona E, Lagercrantz H. Hypoxic-ischaemic brain damage in immature rats: effects of adrenoceptor modulation. *Eur J Paediatr Neurol* 2001; 5: 29-35 [PMID: 11277361]
- Chu KS, Wang FY, Hsu HT, Lu IC, Wang HM, Tsai CJ. The effectiveness of dexmedetomidine infusion for sedating oral cancer patients undergoing awake fiberoptic nasal intubation. *Eur J Anaesthesiol* 2010; 27: 36-40 [PMID: 19550337 DOI: 10.1097/EJA.0b013e32832e0d2b]
- 许忠玲, 徐兴国, 崔松勤. 盐酸右美托咪定对食管癌根治术患者围术期血糖、β-内啡肽、TNF-α及IL-6表达的影响. 第二军医大学学报 2010; 31: 1330-1332
- 崔松勤. 盐酸右美托咪定对食管癌根治术患者围术期血糖、β-内啡肽、TNF-α及IL-6表达的影响. 第二军医大学学报 2010; 31: 1330-1332
- 吴新民, 许幸, 王俊科, 王鲲鹏, 薛张纲, 缪长虹, 邓小明, 艾登斌, 于浩. 静脉注射右美托咪定辅助全身麻醉的有效性和安全性. 中华麻醉学杂志 2007; 27: 773-776
- 刘馨焯, 陈斌. 右旋美托咪啉对全麻高血压患者拔管期的影响. 川北医学院学报 2010; 25: 413-415
- Tobias JD. Dexmedetomidine and ketamine: an effective alternative for procedural sedation? *Pediatr Crit Care Med* 2012; 13: 423-427 [PMID: 22067985 DOI: 10.1097/PCC.0b013e318238b81c]
- Bajwa SJ, Gupta S, Kaur J, Singh A, Parmar S. Reduction in the incidence of shivering with perioperative dexmedetomidine: A randomized prospective study. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol* 2012; 28: 86-91 [PMID: 22345953 DOI: 10.4103/0970-9185.92452]
- Usta B, Gozdemir M, Demircioglu RI, Muslu B, Sert H, Yaldiz A. Dexmedetomidine for the prevention of shivering during spinal anesthesia. *Clinics (Sao Paulo)* 2011; 66: 1187-1191 [PMID: 21876972]
- Yapici N, Coruh T, Kehlibar T, Yapici F, Tarhan A, Can Y, Ozler A, Aykac Z. Dexmedetomidine in cardiac surgery patients who fail extubation and present with a delirium state. *Heart Surg Forum* 2011; 14: E93-E98 [PMID: 21521683 DOI: 10.1532/HSF98.201011102]

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》2011年开始不再收取审稿费

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

共聚焦激光内镜在胃溃疡性病变诊断中的临床应用价值

雷天霞, 孙思予, 葛楠, 王晟, 吕庆杰

雷天霞, 厦门大学附属第一医院消化内科 福建省厦门市 361003

孙思予, 葛楠, 王晟, 中国医科大学附属盛京医院内镜中心 辽宁省沈阳市 110004

吕庆杰, 中国医科大学附属盛京医院病理科 辽宁省沈阳市 110004

雷天霞, 主治医师, 主要从事消化内科及内镜方面的研究。

作者贡献分布: 此课题由孙思予设计; 研究过程由雷天霞实施完成; 数据分析及病理支持由葛楠、王晟及吕庆杰完成; 本论文写作由雷天霞与孙思予共同完成。

通讯作者: 孙思予, 教授, 主任医师, 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内镜中心。

sunsy@sj-hospital.org

收稿日期: 2013-04-15 修回日期: 2013-05-15

接受日期: 2013-05-19 在线出版日期: 2013-06-28

Diagnostic value of confocal laser endoscopy in ulcerative diseases of the stomach

Tian-Xia Lei, Si-Yu Sun, Nan Ge, Sheng Wang, Qing-Jie Lv

Tian-Xia Lei, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Xiamen University, Xiamen 361003, Fujian Province, China

Si-Yu Sun, Nan Ge, Sheng Wang, Endoscopy Center, Shengjing Hospital of China Medical University, Shenyang 110004, Liaoning Province, China

Qing-Jie Lv, Department of Pathology, Shengjing Hospital of China Medical University, Shenyang 110004, Liaoning Province, China

Correspondence to: Si-Yu Sun, Professor, Chief Physician, Endoscopy Center, Shengjing Hospital of China Medical University, 36 Sanhao Street, Heping District, Shenyang 110004, Liaoning Province, China. sunsy@sj-hospital.org
Received: 2013-04-15 Revised: 2013-05-15
Accepted: 2013-05-19 Published online: 2013-06-28

Abstract

AIM: To assess the clinical value of confocal laser endoscopy (CLE) in diagnosing ulcerative diseases of the stomach.

METHODS: Forty-two patients with ulcerative lesions in the stomach suspected to be malignant by conventional endoscopy were enrolled in this study and underwent CLE. Fluorescein sodium (5.5 mL of 10% solution) was administered intravenously to enable fluorescent staining of the mucosa of the stomach. Images were acquired from the lesioned areas. Targeting biopsies were

performed under the guide of CLE. The detection rate of malignant ulcers was compared between histopathologic diagnosis of postoperative specimens and biopsy targeting specimens.

RESULTS: CLE diagnosed malignant ulcers in 38 patients. Histopathology of biopsy targeting specimens and postoperative specimens detected malignant ulcers in 35 and 40 patients, respectively. The detection rate of malignant ulcers by CLE was 95%, and that by histopathology of biopsy targeting specimens was 87.5%. There was no significant difference in the detection rate of malignant ulcers between histopathology of biopsy targeting specimens and postoperative specimens ($P > 0.05$).

CONCLUSION: CLE enables real-time histopathologic imaging of gastric mucosa *in vivo* at the time of endoscopic examination. Compared with conventional endoscopy, biopsy targeting can improve the detection rate of diseases and decrease missed diagnosis. CLE has significant value in diagnosing ulcerative diseases of the stomach.

© 2013 Baishideng. All rights reserved.

Key Words: Confocal laser endoscopy; Ulcerative diseases of the stomach; Diagnosis

Lei TX, Sun SY, Ge N, Wang S, Lv QJ. Diagnostic value of confocal laser endoscopy in ulcerative diseases of the stomach. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2013; 21(18): 1755-1759 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/1755.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i18.1755>

摘要

目的: 探讨共聚焦激光内镜检查(confocal laser endoscope, CLE)在胃溃疡性病变诊断中的临床应用价值。

方法: 选取普通内镜下怀疑为恶性胃溃疡性病变的42例患者进行CLE检查及CLE引导下活检。静脉给予10%荧光素钠溶液对胃黏膜进行荧光染色。于病变部位采集共聚焦图像,并在相应的病变部位分别进行靶向活检,将其组

背景资料

普通内镜对于消化系黏膜病变的观察只局限于黏膜表面,难以对溃疡性病变的良恶性作出精确诊断。对病变的活组织检查及病理诊断仍为确诊胃恶性肿瘤的金标准,但是恶性溃疡性病变应用普通内镜进行活检有时会得到阴性结果,从而导致重复内镜检查和多次活检。重复内镜检查会增加患者的痛苦,取材次数的增加,容易造成出血、穿孔等并发症,而且,常规组织病理学需要将组织标本切片、染色后进行光学显微镜下观察,耗时较长,可能延误恶性病变的临床诊断和治疗。

同行评议者

陈其奎, 教授, 中山大学附属第二医院消化内科; 任建林, 教授, 厦门大学附属中山医院消化内科

■ 研发前沿

近几年出现了共聚焦激光显微镜(confocal laser microscope, LCM), 可以清楚的显示在体黏膜组织的显微结构, 将共聚焦激光内镜整合于传统电子内镜的远端头端诞生了共聚焦激光内镜(confocal laser endoscope, CLE), 其成像基本原理与LCM相似, 可以同时生成共聚焦图像和内镜图像. 共聚焦成像系统可以在内镜检查过程中, 对体内黏膜组织进行实时组织学成像, 对病变黏膜进行靶向活检, 有助于提高恶性病变的检出率, 减少临床漏诊, 同时节省时间, 减少了常规组织学检查繁琐的过程, 为体内组织学研究提供了快速、可靠的诊断工具.

织病理学结果与患者术后组织病理学结果比较进行统计学分析.

结果: CLE诊断38例为恶性溃疡性病变; CLE引导下靶向活检病理学结果为35例为恶性; 随访手术后组织病理学结果40例为恶性. CLE诊断胃溃疡性病变的检出率为95%; CLE靶向活检的检出率为87.50%, CLE靶向活检的组织病理学结果与手术后组织病理学结果之间差异无统计学意义($P>0.05$).

结论: CLE可以实现在内镜检查的过程中体内胃黏膜组织的实时组织病理学成像, 并进行靶向活检. CLE与普通内镜相比有助于提高恶性病变检出率, 减少漏诊, 对胃溃疡性病变的良恶性鉴别具有重要的诊断价值.

© 2013年版权归Baishideng所有.

关键词: 共聚焦激光内镜; 胃溃疡性病变; 诊断

核心提示: 本文选取普通内镜下怀疑为恶性胃溃疡性病变的42例患者进行共聚焦激光内镜检查(confocal laser endoscope, CLE)检查及CLE引导下活检探讨共聚焦激光内镜检查CLE在胃溃疡性病变诊断中的临床应用价值.

雷天霞, 孙思予, 葛楠, 王晟, 吕庆杰. 共聚焦激光内镜在胃溃疡性病变诊断中的临床应用价值. 世界华人消化杂志 2013; 21(18): 1755-1759 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/1755.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i18.1755>

0 引言

普通内镜对于消化系黏膜病变的观察只局限于黏膜表面, 难以对溃疡性病变的良恶性作出精确诊断. 对病变的活组织检查及病理诊断仍为确诊胃恶性病变的金标准, 但是恶性溃疡性病变应用普通内镜进行活检有时会得到阴性结果, 从而导致重复内镜检查和多次活检. 重复内镜检查会增加患者的痛苦, 取材次数的增加, 容易造成出血、穿孔等并发症, 而且, 常规组织病理学需要将组织标本切片、染色后进行光学显微镜下观察, 耗时较长, 可能延误恶性病变的临床诊断和治疗. 近几年出现了共聚焦激光显微镜(confocal laser microscope, LCM), 可以清楚的显示在体黏膜组织的显微结构, 将共聚焦激光内镜整合于传统电子内镜的远端头端诞生了共聚焦激光内镜(confocal laser endoscope, CLE), 其成像基本原理与LCM相似, 可以同时生成共聚焦图像和内镜图像^[1,2]. 共聚焦成像系统可以在

内镜检查过程中, 对体内黏膜组织进行实时组织学成像, 对病变黏膜进行靶向活检, 有助于提高恶性病变的检出率, 减少临床漏诊, 同时节省时间, 减少了常规组织学检查繁琐的过程, 为体内组织学研究提供了快速、可靠的诊断工具. 已有研究表明, CLE检查可以准确地预测结肠新生物的性质, 其敏感度为97.4%, 特异度为99.4%, 准确率为99.2%^[1]. 本研究对普通内镜下高度怀疑为恶性胃溃疡性病变的患者进行CLE检查和靶向活检, 初步探讨CLE检查在胃溃疡性病变诊断中的临床应用价值.

1 材料和方法

1.1 材料 选取普通内镜下高度怀疑为恶性胃溃疡性病变的42例患者进行CLE检查. 其中男36例, 女6例, 年龄48-72岁, 平均年龄58.7岁. 该42例患者临床症状分别表现为不同程度的上腹部疼痛、呕吐、呕血、黑便、近期消瘦等. 其中1例为胃癌术后3年的患者, 近期出现上腹隐痛、消瘦等症状. 所有病例均使用CLE为EC-3870FK(Pentax, Tokyo, Japan), 发射波长为488 nm的氩离子激光束扫描目标部位, 从组织表层到深层观察, 根据对比剂的分布对组织进行分析. CLE远端头端和插入镜管直径为12.8 mm, 远端头端包含一个水和气体喷嘴、两个光导束、一个辅助喷水孔道(用于局部应用对比剂)和一个2.8 mm的工作孔道. 成像平面的深度由手柄上的两个遥控按钮控制. 选用荧光素钠原液(flourescein, 20%浓度3 mL/支)静脉注射后采集共聚焦图像. 所有病例均行荧光素钠试敏. 取20%荧光素钠原液0.25 mL加入生理盐水至5 mL, 配制成1%的荧光素钠皮试液. 将剩余的20%的荧光素钠2.75 mL加生理盐水至5.5 mL配制成10%的荧光素钠溶液准备内镜检查时静脉注射.

1.2 方法

1.2.1 检查操作: 术前准备如同常规内镜检查. 患者在检查当天禁食水, CLE检查前, 2%利多卡因胶浆15 mL口咽部局部麻醉, 同时行荧光素钠皮试. 将已配比好的1%荧光素钠溶液5 mL缓慢静脉注射, 15 min后观察结果. 患者如有血压、脉搏、呼吸和面色等全身改变为试敏阳性, 不能进行CLE检查. 如患者无过敏反应, 待内镜医师开始行CLE检查前30 s, 将10%的荧光素钠溶液5.5 mL静脉注射. 首先对普通视野下可见的溃疡性病变进行观察, 然后开启显示屏上激光发射按钮, 随之使共聚焦激光内镜头端轻柔地与目

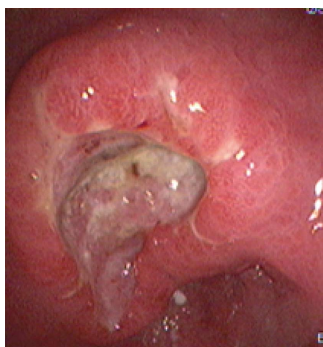


图 1 恶性胃溃疡性病变. 普通内镜视下可见病变表面覆污秽苔, 边缘黏膜不规则隆起.

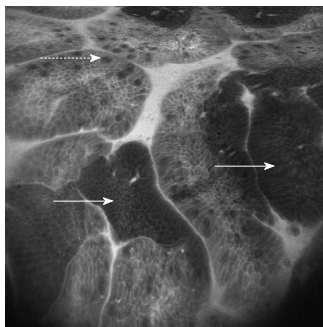


图 2 共聚焦图像. 相应共聚焦激光内镜图像显示正常胃小凹结构紊乱, 细胞着色差、排列密集、呈团状(实箭头), 周边散在较多杯状细胞(虚箭头).

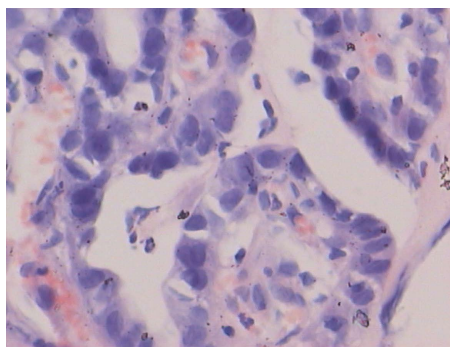


图 3 胃癌的组织病理学结果(H&E染色×400). 相应组织病理学显示细胞大小、形状不一致, 核浆比例增大, 腺体不规则.

■应用要点
CLE可以实现在内镜检查的过程中体内胃黏膜组织的实时组织病理学成像, 并进行靶向活检. CLE与普通内镜相比有助于提高恶性病变检出率, 减少漏诊, 对胃溃疡性病变的良恶性鉴别具有重要的诊断价值.

标黏膜接触, 通过内镜手柄上的按钮调整选取检查部位扫描平面的深浅, 踩脚踏板以采集图像, 将共聚焦图像及普通内镜图像保存. 每例患者检查用时约20-30 min.

1.2.2 靶向活检: CLE检查过程中, 开启显示屏上激光发射按钮, 观察到CLE发射到病变黏膜表面的蓝色激光点, 使用内镜吸引孔道将该处病变黏膜轻轻吸起, 形成一个红色的点状区域, 随后在该处进行活组织取材(活检数目为2-6块). 最后组织病理学诊断由病理学医师通过HE染色后常规光学显微镜下观察得出结果. 所有行CLE检查的患者均无穿孔、出血等并发症发生. 所有患者在确诊后均接受了手术治疗.

1.2.3 诊断标准: 根据共聚焦激光图像中显示的胃小凹及腺体的形态、细胞的大小、形态及排列、腺体周围毛细血管祥的结构形态来判断胃溃疡性病变的良恶性.

正常胃黏膜共聚焦图像显示胃小凹开口形状多为圆形(胃体)、椭圆形(贛门周围)或裂缝样(胃窦); 腺体排列规整, 柱状上皮整齐排列在基底膜上, 不存在杯状上皮细胞; 胃小凹和腺体周围的毛细血管祥形态为蜂窝状或网状状.

恶性溃疡性病变黏膜的共聚焦图像表现为: 胃小凹失去正常形态, 腺体结构破坏, 排列不规整; 细胞大小不等、结构紊乱, 着色差、呈团块状、梭状聚集; 腺体周围的毛细血管祥结构不规则或消失, 间质内对比剂着色增强.

统计学处理 对CLE下靶向活检标本与手术

后标本的组织病理学资料进行分析, 经 χ^2 检验, 计算P值. $P < 0.05$ 时认为差异有统计学意义.

2 结果

本研究入组常规胃镜检查怀疑恶性溃疡性病变的42例患者, 其病变部位在内镜视野下大致表现为溃疡形态不规则, 底部凹凸不平, 表面白苔或污秽苔, 边缘黏膜隆起(图1).

经CLE检查诊断其中有38例为恶性溃疡性病变. 其共聚焦图像中(图2)观察到病变部位失去正常胃小凹的形态结构, 且小凹之间的间隙消失, 胃小凹开口失去圆形或裂缝样形态; 细胞大小不等, 着色差, 呈团块状聚集(粗箭头所示), 散在较多杯状细胞(细箭头所示); 腺体周围看不到正常蜂窝状的毛细血管祥结构. 而正常黏膜的共聚焦图像无此表现.

CLE下靶向活检标本的组织病理学结果35例为恶性; 随访手术后组织病理学结果40例为恶性, 包括31例腺癌和9例印戒细胞癌, 其余2例为重度慢性炎症伴中度不典型增生. 经过规律的制酸及保护胃黏膜治疗, 2 mo后随访此2例患者再次胃镜检查示溃疡病灶较前缩小, 活检检查仍确诊为慢性胃溃疡. 确诊为胃癌的组织病理学结果显示腺体形态不规则, 结构紊乱; 癌细胞的大小及形态不一致, 细胞体积变大, 核浆比例增大, 核深染(图3). 将CLE下靶向活检标本与手术后标本的组织病理学资料之间进行比较(表1).

本研究中, CLE诊断胃恶性溃疡性病变的检出率为95%(38/40); CLE靶向活检对恶性溃疡性病变的检出率为87.50%(35/40), CLE靶向活检的组织病理学结果与手术后组织病理学结果之间差异进行分析, 结果显示差异无统计学意义($P > 0.05$).

3 讨论

在临床上胃溃疡性病变常需要进行良恶性鉴别,

同行评价

本研究探讨了共聚焦激光内镜检查在胃溃疡性病变诊断中的临床应用价值,科学性较好,文献阅读较充分。

表 1 靶向活检标本与手术后标本的组织病理学结果 (n)

	恶性	非恶性	合计
靶向活检标本组织病理学	35	7	42
手术后标本组织病理学	40	2	42
合计	75	9	84

其内镜下特点分别表现为:良性溃疡多呈圆形或椭圆形, <2 cm, 底平坦, 表面覆着黄白苔, 边缘整齐光滑;恶性溃疡多呈不规则形, >2 cm, 底凹凸不平, 苔污秽, 边缘黏膜呈“堤坝样”隆起, 向溃疡聚集的皱襞有融合中断现象. 对于普通内镜下怀疑恶性溃疡的病变进行活检常得到阴性结果, 需要在短期内重复内镜检查并多次、多点取材, 导致出血、穿孔等并发症的发生率增高, 而且常规组织病理学检查过程耗时较长, 更有甚者根据一次阴性活检结果给予患者抑制胃酸药物治疗, 可能会延误病情.

CLE检查是一项新的内镜检查技术, 他的特点就是在内镜检查的过程中对体内胃黏膜组织进行实时组织学成像, 为体内组织学研究提供了快速可靠的诊断工具. 他平行于正常胃黏膜组织进行扫描, 通过荧光素钠对比剂的使用清楚地显示胃小凹、胃腺体、柱状上皮细胞及环绕胃小凹和腺体的蜂窝状的毛细血管网, 与正常胃黏膜的组织病理学相一致^[3,4]. 有研究表明, 对新鲜未处理的正常胃肠黏膜和癌性胃肠黏膜标本行CLE检查, 结果显示CLE检出癌变的敏感性为85.7%, 特异性为92.0%, 总的诊断精确度为89.7%^[5].

本研究中, CLE诊断胃恶性溃疡性病变的检出率为95%, CLE靶向活检的检出率为87.50%, CLE靶向活检的组织病理学结果与手术后组织病理学结果之间差异无统计学意义($P>0.05$), 结果显示在该内镜下靶向活检与普通内镜相比有助于提高恶性病变检出率, 减少漏诊, 并且一定程度上减少活检次数和标本数目, 从而减少活检相关的出血、穿孔等并发症的发生. 这表明该内镜技术在胃溃疡性病变诊断中有重要的临床应用价值, 为恶性病变的临床及时诊断和早期治疗带来新的方法.

值得注意的是, 共聚焦成像中图像伪像常干扰内镜诊断, 一般常见因素包括共聚焦成像窗与病变不平黏膜的不良接触、胃腔内黏液中的杂质造成图像出现黑色斑点、胃的蠕动及患者的呼吸运动等. 有报道显示, 所获得的上消化道

共聚焦图像中, 由蠕动和呼吸运动造成的运动伪像占38%^[6]. 但是这些伪像一般比较容易辨别. 在接触病变部位之前用生理盐水冲洗该部位, 或者断开后重新直接接触病变部位并保持稳定、仔细操作内镜等均可减少图像伪像的干扰.

由于该内镜技术尚处于初步研究阶段, 本次研究的病例数较少, 目前使用的荧光剂、氩激光束的穿透力、CLE的分辨率等许多不足之处, 故该内镜的诊断准确性还需要进一步研究证实. 目前已有研究表明使用CLE可以在活体内检测到幽门螺杆菌^[7]、确诊Barrett食管^[8]及相关新生物^[9]、监测溃疡性结肠炎^[10,11]、诊断胶原性结肠炎^[12,13]及诊断结肠上皮内瘤变^[14]和结直肠癌^[15]. 相信随着光学纤维镜及激光扫描等技术的进步, 以及对其他对比剂的进一步应用, CLE可以逐渐完善, 实时地从分子及细胞水平诊断消化系统疾病.

4 参考文献

- Kiesslich R, Burg J, Vieth M, Gnaendiger J, Enders M, Delaney P, Polglase A, McLaren W, Janell D, Thomas S, Nafe B, Galle PR, Neurath MF. Confocal laser endoscopy for diagnosing intraepithelial neoplasias and colorectal cancer in vivo. *Gastroenterology* 2004; 127: 706-713 [PMID: 15362025 DOI: 10.1053/j.gastro.2004.06.050]
- Goetz M, Hoffman A, Galle PR, Neurath MF, Kiesslich R. Confocal laser endoscopy: new approach to the early diagnosis of tumors of the esophagus and stomach. *Future Oncol* 2006; 2: 469-476 [PMID: 16922614 DOI: 10.2217/14796694.2.4.469]
- De Palma GD. Confocal laser endomicroscopy in the "in vivo" histological diagnosis of the gastrointestinal tract. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 5770-5775 [PMID: 19998496 DOI: 10.3748/wjg.15.5770]
- Polglase AL, McLaren WJ, Skinner SA, Kiesslich R, Neurath MF, Delaney PM. A fluorescence confocal endomicroscope for in vivo microscopy of the upper- and the lower-GI tract. *Gastrointest Endosc* 2005; 62: 686-695 [PMID: 16246680 DOI: 10.1016/j.gie.2005.05.021]
- Hsiung PL, Hardy J, Friedland S, Soetikno R, Du CB, Wu AP, Sahbaie P, Crawford JM, Lowe AW, Contag CH, Wang TD. Detection of colonic dysplasia in vivo using a targeted heptapeptide and confocal microendoscopy. *Nat Med* 2008; 14: 454-458 [PMID: 18345013 DOI: 10.1038/nm1692]
- Venkatesh K, Cohen M, Abou-Taleb A, Thomas S, Taylor C, Thomson M. A new method in the diagnosis of reflux esophagitis: confocal laser endomicroscopy. *Gastrointest Endosc* 2012; 75: 864-869 [PMID: 22226384 DOI: 10.1016/j.gie.2011.11.013]
- Ji R, Li YQ, Gu XM, Yu T, Zuo XL, Zhou CJ. Confocal laser endomicroscopy for diagnosis of Helicobacter pylori infection: a prospective study. *J Gastroenterol Hepatol* 2010; 25: 700-705 [PMID: 20492325 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2009.06197.x]
- Dunbar KB, Okolo P, Montgomery E, Canto MI. Confocal laser endomicroscopy in Barrett's esopha-

- gus and endoscopically inapparent Barrett's neoplasia: a prospective, randomized, double-blind, controlled, crossover trial. *Gastrointest Endosc* 2009; 70: 645-654 [PMID: 19559419 DOI: 10.1016/j.gie.2009.02.009]
- 9 Nguyen VX, Nguyen CC, De Petris G, Sharma VK, Das A. Confocal endomicroscopy (CEM) improves efficiency of Barrett surveillance. *J Interv Gastroenterol* 2012; 2: 61-65 [PMID: 23687587 DOI: 10.4161/jig.22175]
- 10 Gheorghe C, Cotruta B, Iacob R, Becheanu G, Dumbrava M, Gheorghe L. Endomicroscopy for assessing mucosal healing in patients with ulcerative colitis. *J Gastrointest Liver Dis* 2011; 20: 423-426 [PMID: 22187709]
- 11 Hlavaty T, Huorka M, Koller T, Zita P, Kresanova E, Rychly B, Toth J. Colorectal cancer screening in patients with ulcerative and Crohn's colitis with use of colonoscopy, chromoendoscopy and confocal endomicroscopy. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2011; 23: 680-689 [PMID: 21602687 DOI: 10.1097/MEG.0b013e32834791b4]
- 12 Kiesslich R, Hoffman A, Goetz M, Biesterfeld S, Vieth M, Galle PR, Neurath MF. In vivo diagnosis of collagenous colitis by confocal endomicroscopy. *Gut* 2006; 55: 591-592 [PMID: 16531549 DOI: 10.1136/gut.2005.084970]
- 13 Zambelli A, Villanacci V, Buscarini E, Bassotti G, Albarello L. Collagenous colitis: a case series with confocal laser microscopy and histology correlation. *Endoscopy* 2008; 40: 606-608 [PMID: 18609454 DOI: 10.1055/s-2008-1077376]
- 14 Li Z, Yu T, Zuo XL, Gu XM, Zhou CJ, Ji R, Li CQ, Wang P, Zhang TG, Ho KY, Li YQ. Confocal laser endomicroscopy for in vivo diagnosis of gastric intraepithelial neoplasia: a feasibility study. *Gastrointest Endosc* 2010; 72: 1146-1153 [PMID: 21111868 DOI: 10.1016/j.gie.2010.08.031]
- 15 Liu C, Li CQ, Zuo XL, Ji R, Xie XJ, Yang YS, Li YQ. Confocal laser endomicroscopy for the diagnosis of colorectal cancer in vivo. *J Dig Dis* 2013; 14: 259-265 [PMID: 23336610 DOI: 10.1111/1751-2980.12039]

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。

胃癌患者 *TYMS*、*ERCC1* 基因型在外周血和肿瘤组织中的多态性

王珊珊, 沈燕, 李慧莲, 卫肖

■背景资料

胃癌(gastric cancer, GC)是全世界最常见的恶性肿瘤之一,化疗在GC治疗中占有重要地位。多项研究表明胸苷酸合成酶基因(thymidylate-synthase, *TYMS*)和切除修复交叉互补基因1(excision repair cross-complementing 1, *ERCC1*)与5-氟尿嘧啶(5-fluorouracil)和铂类药物敏感性密切相关。目前,临床上对于化疗药物敏感基因的检测多采用肿瘤组织标本,但由于患者病程存在个体差异,可能有不适合进行手术切除等原因,导致肿瘤组织难以获得。因此,需寻求一种快速简便的检测方法。

■同行评议者

王刚, 副研究员, 哈尔滨医科大学附属第一医院肝胆外科(普外二科)

王珊珊, 沈燕, 卫肖, 郑州大学第一附属医院 河南省郑州市 450052

李慧莲, 河南省军区门诊部 河南省郑州市 450000

王珊珊, 硕士, 主要从事分子生物学的相关研究。

作者贡献分布: 王珊珊与沈燕对此文为主要贡献; 李慧莲与卫肖辅助此文完成; 此课题由王珊珊与沈燕设计; 研究过程由王珊珊与沈燕操作完成; 研究所用标本由王珊珊与李慧莲收集提供; 所用试剂及分析工具由卫肖联系提供; 数据分析由王珊珊完成; 本论文写作由王珊珊与沈燕完成。

通讯作者: 沈燕, 教授, 450052, 河南省郑州市建设东路1号, 郑州大学第一附属医院检验科, wangshan_www@163.com

收稿日期: 2013-04-12 修回日期: 2013-04-23

接受日期: 2013-05-12 在线出版日期: 2013-06-28

Comparison of *TYMS* and *ERCC1* genotypes between peripheral venous blood and tumor tissues of patients with gastric cancer

Shan-Shan Wang, Yan Shen, Hui-Lian Li, Xiao Wei

Shan-Shan Wang, Yan Shen, Xiao Wei, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, Henna Province, China

Hui-Lian Li, Outpatient Department of Henan Military Region, Zhengzhou 450000, Henan Province, China

Correspondence to: Yan Shen, Professor, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, 1 Jianshe East Road, Zhengzhou 450052, Henna Province, China. wangshan_www@163.com

Received: 2013-04-12 Revised: 2013-04-23

Accepted: 2013-05-12 Published online: 2013-06-28

Abstract

AIM: To compare the genotypes of thymidylate-synthase (*TYMS*) and excision repair cross-complementing 1 (*ERCC1*) between peripheral venous blood and tumor tissues of patients with gastric cancer (GC).

METHODS: Peripheral venous blood and tumor tissue samples of 43 GC patients were collected. The genotypes of *TYMS* and *ERCC1* in these samples were detected by PCR and polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism (PCR-RFLP).

RESULTS: There was no significant correlation

between *TYMS* and *ERCC1* genotypes and clinicopathologic parameters in GC patients (all $P > 0.05$). In both peripheral blood and tumor tissue samples, the detection rate of 3R/3R genotype and that of 2R/2R or 2R/3R genotype of *TYMS* were 76.7% and 23.3%, respectively; and the detection rate of C/C genotype and that of T/T or C/T genotype of *ERCC1* were 81.3% and 18.7%, respectively. The detection rates of *TYMS* and *ERCC1* genotypes in peripheral blood were consistent with those in tumor tissue samples ($P < 0.01$).

CONCLUSION: Peripheral venous blood samples can be used as an alternative to tumor tissue samples to detect gene polymorphisms.

© 2013 Baishideng. All rights reserved.

Key Words: Gastric cancer; Polymerase chain reaction; Polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism; Gene polymorphism; Thymidylate-synthase; Excision repair cross-complementing 1

Wang SS, Shen Y, Li HL, Wei X. Comparison of *TYMS* and *ERCC1* genotypes between peripheral venous blood and tumor tissues of patients with gastric cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2013; 21(18): 1760-1765 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/1760.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i18.1760>

摘要

目的: 检测胃癌(gastric cancer, GC)患者外周血和肿瘤组织中胸苷酸合成酶基因(thymidylate-synthase, *TYMS*)和切除修复交叉互补基因1(excision repair cross-complementing 1, *ERCC1*)的多态性,比较各基因型在外周血和肿瘤组织中是否一致。

方法: 收集43例GC患者术前抗凝外周血及肿瘤组织,将其分为外周血组与肿瘤组织组。应用PCR法和限制性片段长度多态性聚合酶链式反应(polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism, PCR-RFLP)法分别检测外周血与肿瘤组织中 *TYMS* 和

ERCC1 基因的基因型.

结果: *TYMS* 和 *ERCC1* 基因各基因型与 GC 患者临床病理因素无显著相关 ($P > 0.05$). 外周血与肿瘤组织中 *TYMS* 基因 3R/3R、(2R/2R、2R/3R) 基因型检出率 76.7%、23.3%, *ERCC1* 基因 C/C、(T/T、C/T) 基因型检出率为 81.3%、18.7%, 差别有统计学意义 ($P < 0.01$).

结论: GC 患者外周血和肿瘤组织中 *TYMS* 与 *ERCC1* 基因各基因型检出率一致, 提示外周血标本可代替肿瘤组织标本对 *TYMS* 与 *ERCC1* 基因多态性进行检测.

© 2013 年版权归 Baishideng 所有.

关键词: 胃癌; 聚合酶链式反应; 限制性片段长度多态性聚合酶链式反应; 基因多态性; 胸苷酸合成酶基因; 切除修复交叉互补基因 1

核心提示: 胃癌 (gastric cancer) 患者外周血和肿瘤组织中 *TYMS* 与 *ERCC1* 基因各基因型检出率一致, 提示外周血标本可代替肿瘤组织标本对 *TYMS* 与 *ERCC1* 基因多态性进行检测.

王珊珊, 沈燕, 李慧莲, 卫肖. 胃癌患者 *TYMS*、*ERCC1* 基因型在外周血和肿瘤组织中的多态性. 世界华人消化杂志 2013; 21(18): 1760-1765 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/1760.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v21.i18.1760>

0 引言

胃癌 (gastric cancer, GC) 是全世界最常见的恶性消化系肿瘤之一, 我国发病率约占全球新发患者的 42%. 早期 GC 以手术为主, 辅以化疗, 晚期则以化疗为主要手段, 因此化疗在 GC 治疗中占有重要地位. 但随着肿瘤对化疗药物耐药性的出现, 寻找能够衡量肿瘤对化疗药物敏感度的标志物 and 如何逆转肿瘤耐药逐渐成为研究的热点. 其中胸苷酸合成酶基因 (thymidylatesynthase, *TYMS*) 和切除修复交叉互补基因 1 (excision repair cross-complementing 1, *ERCC1*) 最早引起人们关注^[1-3], 且多项研究表明 *TYMS* 和 *ERCC1* 与 5-氟尿嘧啶 (5-fluorouracil, 5-Fu) 和铂类药物敏感性密切相关^[4-8]. 目前, 临床上对于化疗药物敏感基因的检测多采用肿瘤组织标本, 但由于患者病程存在个体差异, 可能有不适合进行手术切除等原因, 导致肿瘤组织难以获得. 因此, 寻求一种快速简便的检测方法迫在眉睫. 本研究通过检测并比较 GC 患者外周血及肿瘤组织中 *TYMS* 及 *ERCC1* 多态性是否一致, 来探讨外周血

检测替代肿瘤组织检测的可行性.

1 材料和方法

1.1 材料 选取 2012-02/2012-08 在河南郑州大学第一附属医院胃肠外科行 GC 切除术的患者 43 例, 收集患者术前抗凝全血 2 mL 和相应肿瘤组织标本. 肿瘤组织经病理学检查证实均为胃腺癌. 所有患者手术前均未行放疗和化疗.

1.2 方法

1.2.1 外周血和肿瘤组织 DNA 的提取: GC 患者外周血使用血液基因组柱式小量提取试剂盒 (北京康为世纪生物科技有限公司) 抽提基因组 DNA, 肿瘤组织使用 UNQ-10 柱式动物组织 DNA 抽提试剂盒 (上海生工生物工程股份有限公司) 抽提基因组 DNA, 并均严格按照说明书进行操作, 测定 DNA 纯度合格.

1.2.2 检测 *TYMS* 和 *ERCC1* 基因多态性: (1) *TYMS* 多态性检测: 以提取的外周血和癌组织 DNA 为模板, 引物序列根据 GenBank 中人 *TYMS* (gi:3842290047) 基因序列选定. 上游引物序列为 5'-GCGGAAGGGGTCTGCCA-3', 下游引物序列为 5'-CGTGC GGTCGTCTTCCTG-3', 反应条件为: 第 1 步, 95 °C 预变性 5 min; 第 2 步, 95 °C 30s、63 °C 30 s、72 °C 30 s, 共 40 个循环; 最后 72 °C 延伸 5 min. 取 PCR 扩增产物行 3% 琼脂糖凝胶电泳, 用凝胶成像仪观察结果并照相; (2) *ERCC1* 多态性检测: 以提取的总 DNA 为模板, 引物序列根据 GenBank 中人 *ERCC1* (gi:42544170) 基因序列选定, 上游引物为 5'-TGTGGTTATCAAGGGTCATCC-3', 下游引物为 5'-CAGTCCAGAACTGGGACAT-3', 反应条件为: 第 1 步 95 °C 预变性 5 min; 第 2 步, 95 °C 30 s、58 °C 30 s、72 °C 30 s, 共 40 个循环; 最后 72 °C 延伸 5 min. 取扩增产物行 1.2% 琼脂糖凝胶电泳, 用凝胶成像仪观察结果并照相. 另取 10 μL PCR 扩增产物用 Hind III 酶进行消化, 取消化后的产物行 2% 琼脂糖凝胶电泳, 用凝胶成像仪观察结果并照相.

统计学处理 应用 SPSS17.0 软件进行统计分析, 所得资料均用样本例数表示, Spearman 法进行样本组间相关性分析, 两组间的比较用 χ^2 连续校正法检验, 双侧检验. 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 *TYMS* 和 *ERCC1* 基因型与 GC 患者临床病理

■ 研发前沿
寻找能够衡量肿瘤对化疗药物敏感度的标志物 and 如何逆转肿瘤耐药逐渐成为目前研究的热点. 因此, 寻求一种快速简便的检测方法迫在眉睫.

■ 相关报道

Ayako等提出TYMS拷贝数可作为氟尿嘧啶药物敏感性的预测指标; Yin等在对以奥沙利铂化疗为主的GC和大肠癌的研究中指出, ERCC1 C118T可作为以奥沙利铂为主的治疗的预测因子。

表 1 TYMS和ERCC1基因型与GC患者临床病理因素的相关性 ($n = 43$)

临床病理因素	患者人数					P值	
	TYMS		P值	ERCC1			P值
	3R/3R	2R/2R、2R/3R		C/C	T/T、C/T		
性别						0.293	
男	22	9	0.651	25	6		
女	9	3		11	1		
肿瘤部位						0.885	
胃底	3	1		4	0		
胃体	16	7	0.778	18	5		
胃窦	11	4		13	2		
其他	1	0		1	0		
肿瘤分化程度						0.466	
高、中分化	9	2	0.417	10	1		
低分化	22	10		26	6		
转移部位数目						0.717	
0	7	2		8	1		
1	16	9	0.489	20	5		
2	6	1		7	0		
≥3	2	0		1	1		
CEA水平						0.127	
≥10	19	9	0.41	25	4		
<10	12	3		12	3		

TYMS: 胸苷酸合成酶基因; ERCC1: 切除修复交叉互补基因1; GC: 胃癌; CEA: 术前癌胚抗原。

表 2 外周血和肿瘤组织TYMS基因各基因型频率

肿瘤组织TYMS基因	外周血TYMS基因		合计	χ^2 值	P值
	3R/3R	2R/2R、2R/3R			
3R/3R	31	0	31		
2R/2R、2R/3R	0	12	12		
合计	31	12	43	38.175	<0.01

TYMS: 胸苷酸合成酶基因。

因素相关性分析 43例GC术后患者中, TYMS和ERCC1基因多态性位点基因型与其性别、肿瘤部位、肿瘤分化程度、转移部位个数以及术前癌胚抗原水平方面均无显著相关性($P>0.05$, 表1)。

2.2 TYMS基因各基因型检测与分析 由电泳结果可知(图1), TYMS基因3R/3R基因型扩增片段为296 bp, 2R/2R基因型扩增片段为268 bp, 2R/3R基因型同时存在268 bp与296 bp两种长度片段, 其扩增结果与预期结果相一致。TYMS基因各基因型在外周血和肿瘤组织中的分布见表2。结果显示, 外周血与肿瘤组织中TYMS基因3R/3R基因型检出率为76.7%, (2R/2R、2R/3R)基因型检出率为23.3%。经统计分析发现, 外周血和肿瘤

组织中TYMS基因各基因型检出率一致, 且差别有统计学意义($P<0.01$)。

2.3 ERCC1基因各基因型检测与分析 由电泳结果可知(图2), ERCC1基因扩增片段为240 bp, 经酶切之后, C/C基因型不被酶所切, 片段长度仍为240 bp, T/T基因型可被酶切为87 bp和153 bp, C/T基因型, 一部分不被酶切, 一部分被酶切为87 bp和153 bp两个片段, 其结果显示与预期结果相一致。ERCC1基因各基因型在外周血和肿瘤组织中的分布(表3)。结果显示, 外周血与肿瘤组织中ERCC1基因C/C基因型检出率为81.3%(T/T、C/T)基因型检出率为18.7%。统计分析发现, 外周血和肿瘤组织中ERCC1基因各基因型检出

表 3 外周血和肿瘤组织 *ERCC1* 基因各基因型频率

肿瘤组织 <i>ERCC1</i> 基因	外周血 <i>ERCC1</i> 基因		合计	χ^2 值	<i>P</i> 值
	C/C	T/T、C/T			
C/C	35	0	35		
T/T、C/T	0	8	8		
合计	35	8	43	38.750	<0.01

ERCC1: 切除修复交叉互补基因1.

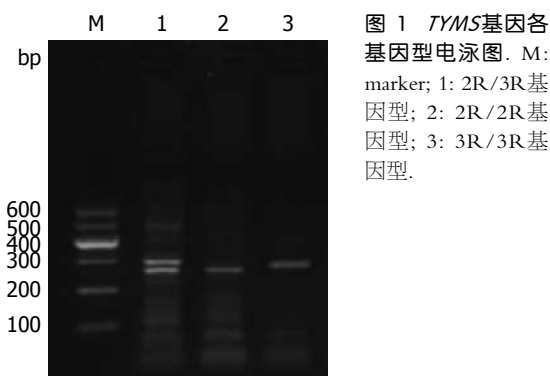


图 1 *TYMS* 基因各基因型电泳图. M: marker; 1: 2R/3R 基因型; 2: 2R/2R 基因型; 3: 3R/3R 基因型.

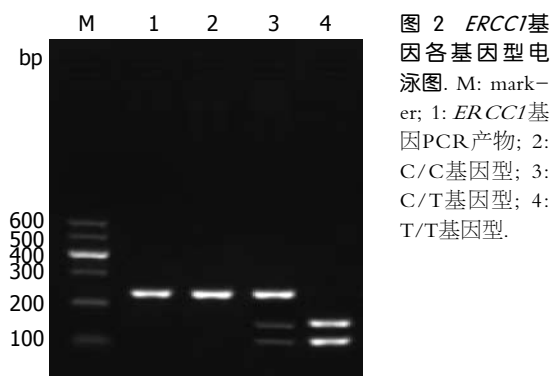


图 2 *ERCC1* 基因各基因型电泳图. M: marker; 1: *ERCC1* 基因 PCR 产物; 2: C/C 基因型; 3: C/T 基因型; 4: T/T 基因型.

率一致, 且差别有统计学意义 ($P < 0.01$).

3 讨论

5-Fu 和铂类药物是目前用于 GC 化疗的基本药物. 5-Fu 在体内的代谢产物可与 DNA 合成所需的酶类形成稳定共价络合物, 从而干扰 DNA 的合成; 铂类药物主要通过形成链内/链间 DNA 加合物而引起 DNA 复制障碍, 抑制细胞复制, 在临床上奥沙利铂联合 5-Fu 和醛氢叶酸 (FOLFOX) 作为一线化疗方案已广泛用于进展期 GC 的治疗, 总有效率在 50% 左右^[6].

目前报道与 5-Fu 敏感性密切相关的基因包括 *TYMS* 和 *MTHFR*, 与铂类药物敏感性密切相关的基因有 *ERCC1*、*XRCC1* 和 *GSTP1*^[9-13]. 其中 *TYMS* 表达产物是叶酸循环中起中心作用的酶类之一, 可将脱氧尿苷酸转变成脱氧胸苷酸, 后者是 DNA 合成和修复所需胸苷酸唯一来源, 但 *TYMS* 在 5' 非翻译区存在的 28 bp 核苷酸片段重复多态可影响 mRNA 稳定性, 进而影响表达, 从而改变个体对化疗药物的敏感性. 早在 2005 年时, Yawata 等^[14] 就提出 *TYMS* 拷贝数可作为氟尿嘧啶药物敏感性的预测指标. 而后 Brody 等^[15]、Watson 等^[16] 证实 *TYMS* 基因的 5' 端 28 bp 核苷酸片段重复多态可影响 5-Fu 在肿瘤患者体内的反应, Huang 等^[17] 通过对 116 例以 5-Fu 为基础化疗的 GC 患者的研究, 也得出了相似的结论, 而 *ERCC1* 是核苷酸切除修复系统中的关键基

因, 与铂类药物抵抗明显相关. 众多研究认为, *ERCC1* 最常见且有意义的 C118T 多态可降低细胞中 *ERCC1* 的转录效率及蛋白表达水平, 从而减弱 *ERCC1* 的 DNA 修复能力, 并进一步影响个体对铂类化疗药物的反应^[10,18,19]. 2011 年时, Yin 等^[20] 在对以奥沙利铂化疗为主的 GC 和大肠癌的研究中指出, *ERCC1* C118T 可作为以奥沙利铂为主的治疗的预测因子.

本研究结果显示, 胃腺癌患者外周血中 *TYMS* 和 *ERCC1* 的基因型与相应的肿瘤组织中的基因型相一致, 说明外周血中 *TYMS* 和 *ERCC1* 的基因型可在一定程度上反映其在肿瘤组织中的基因型, 这可能是由于外周血中所含的有核细胞和肿瘤组织细胞均来自同一个体, 其遗传特征相同, 但也不能排除外周血中混有肿瘤细胞的可能. 本次研究发现, 外周血 *TYMS* 基因中 3R/3R 基因型频率为 76.7%, 稍高于 2002 年 Luo 等^[21] 对中国人群 *TYMS* 基因多态性研究的结果 (3R/3R, 66.06%). 同时 *ERCC1* 基因 C/C 基因型频率为 81.3%, 也高于刘永萍等^[22] 对 126 例 GC 患者 *ERCC1* 基因型的研究结果 (64.29%), 这可能是由于本次研究样本例数较少, 导致取得的样本有所偏倚, 或者是由地域的差别所致.

由于进行 GC 筛查时, 部分患者取得肿瘤组织标本比较困难. 对于已行放、化疗治疗的患者, 肿瘤组织缩小、变性, 甚至消失, 而对于已行手术治疗的患者, 肿瘤组织早已被切除, 更难

■ 创新盘点

通过检测并比较 GC 患者外周血及肿瘤组织中 *TYMS* 及 *ERCC1* 多态性是否一致, 来探讨外周血检测替代肿瘤组织检测的可行性.

■应用要点

外周血标本代替肿瘤组织标本检测TYMS与ERCC1基因多态性可为患者早期制定个性化的联合化疗方案,提高患者生存率和生活质量。

再次取得肿瘤组织标本进行检测。另外外科医生在手术过程中对于标本的留取有一定的偏差,有取不到含有肿瘤细胞的可能性,其次肿瘤组织在提取核酸过程中有诸多不利影响因素,如组织块的大小不易掌握,以及组织粉碎、细胞的裂解过程,若粉碎或裂解不充分,则会残留组织块,提取的核酸纯度会受到影响,而且所需时间比较长。但抽取患者外周血进行检测则方便、快捷,能够对大量被检测者多次取得标本进行检测,创伤及危险性均较小,患者比较容易接受,且外周血提取核酸很方便,所需时间较少,能快速得到结果,为患者的治疗争取时间。因此用外周血标本代替肿瘤组织标本检测TYMS与ERCC1基因多态性可为患者早期制定个性化的联合化疗方案,提高患者生存率和生活质量。

4 参考文献

- Ishida Y, Kawakami K, Tanaka Y, Kanehira E, Omura K, Watanabe G. Association of thymidylate synthase gene polymorphism with its mRNA and protein expression and with prognosis in gastric cancer. *Anticancer Res* 2002; 22: 2805-2809 [PMID: 12530000]
- Ryu JS, Hong YC, Han HS, Lee JE, Kim S, Park YM, Kim YC, Hwang TS. Association between polymorphisms of ERCC1 and XPD and survival in non-small-cell lung cancer patients treated with cisplatin combination chemotherapy. *Lung Cancer* 2004; 44: 311-316 [PMID: 15140544]
- Cho HJ, Park YS, Kang WK, Kim JW, Lee SY. Thymidylate synthase (TYMS) and dihydropyrimidine dehydrogenase (DPYD) polymorphisms in the Korean population for prediction of 5-fluorouracil-associated toxicity. *Ther Drug Monit* 2007; 29: 190-196 [PMID: 17417073]
- Sugata Y, Harada Y. Electrophysiological study on a cochlear outer hair cell. *Auris Nasus Larynx* 1991; 18: 107-114 [PMID: 1741703]
- Viguiet J, Boige V, Miquel C, Pocard M, Giraudeau B, Sabourin JC, Ducreux M, Sarasin A, Praz F. ERCC1 codon 118 polymorphism is a predictive factor for the tumor response to oxaliplatin/5-fluorouracil combination chemotherapy in patients with advanced colorectal cancer. *Clin Cancer Res* 2005; 11: 6212-6217 [PMID: 16144923]
- 龚继芳, 沈琳. 奥沙利铂对照顺铂治疗进展期胃癌的荟萃分析. *中华医学杂志* 2009; 89: 3261-3268
- Lee S, Park YH, Kim KH, Cho EY, Ahn YC, Kim K, Shim YM, Ahn JS, Park K, Im YH. Thymidine synthase, thymidine phosphorylase, and excision repair cross-complementation group 1 expression as predictive markers of capecitabine plus cisplatin chemotherapy as first-line treatment for patients with advanced oesophageal squamous cell carcinoma. *Br J Cancer* 2010; 103: 845-851 [PMID: 20700125 DOI: 10.1038/sj.bjc.6605831]
- Chai H, Pan J, Zhang X, Zhang X, Shen X, Li H, Zhang K, Yang C, Sheng H, Gao H. ERCC1 C118T associates with response to FOLFOX4 chemotherapy in colorectal cancer patients in Han Chinese. *Int*

- J Clin Exp Med* 2012; 5: 186-194 [PMID: 22567180]
- Su D, Ma S, Liu P, Jiang Z, Lv W, Zhang Y, Deng Q, Smith S, Yu H. Genetic polymorphisms and treatment response in advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2007; 56: 281-288 [PMID: 17222938]
- Liang J, Jiang T, Yao RY, Liu ZM, Lv HY, Qi WW. The combination of ERCC1 and XRCC1 gene polymorphisms better predicts clinical outcome to oxaliplatin-based chemotherapy in metastatic colorectal cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 2010; 66: 493-500 [PMID: 19960344 DOI: 10.1007/s00280-009-1186-3]
- Chen YC, Tzeng CH, Chen PM, Lin JK, Lin TC, Chen WS, Jiang JK, Wang HS, Wang WS. Influence of GSTP1 I105V polymorphism on cumulative neuropathy and outcome of FOLFOX-4 treatment in Asian patients with colorectal carcinoma. *Cancer Sci* 2010; 101: 530-535 [PMID: 19922504 DOI: 10.1111/j.1349-7006.2009.01418x]
- Ghosh S, Hossain MZ, Borges M, Goggins MG, Ingersoll RG, Eshleman JR, Klein AP, Kern SE. Analysis of polymorphisms and haplotype structure of the human thymidylate synthase genetic region: a tool for pharmacogenetic studies. *PLoS One* 2012; 7: e34426 [PMID: 22496803 DOI: 10.1371/journal]
- Jakobsen A, Nielsen JN, Gyldenkerne N, Lindeberg J. Thymidylate synthase and methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphism in normal tissue as predictors of fluorouracil sensitivity. *J Clin Oncol* 2005; 23: 1365-1369 [PMID: 15735113]
- Yawata A, Kim SR, Miyajima A, Kubo T, Ishida S, Saito Y, Nakajima Y, Katori N, Matsumoto Y, Fukuoka M, Ohno Y, Ozawa S, Sawada J. Polymorphic tandem repeat sequences of the thymidylate synthase gene correlates with cellular-based sensitivity to fluoropyrimidine antitumor agents. *Cancer Chemother Pharmacol* 2005; 56: 465-472 [PMID: 15918040]
- Brody JR, Hucl T, Gallmeier E, Winter JM, Kern SE, Murphy KM. Genomic copy number changes affecting the thymidylate synthase (TYMS) gene in cancer: a model for patient classification to aid fluoropyrimidine therapy. *Cancer Res* 2006; 66: 9369-9373 [PMID: 17018589]
- Watson RG, Muhale F, Thorne LB, Yu J, O'Neil BH, Hoskins JM, Meyers MO, Deal AM, Ibrahim JG, Hudson ML, Walko CM, McLeod HL, Auman JT. Amplification of thymidylate synthetase in metastatic colorectal cancer patients pretreated with 5-fluorouracil-based chemotherapy. *Eur J Cancer* 2010; 46: 3358-3364 [PMID: 20727737 DOI: 10.1016/j.ejca.2010.07.011]
- Huang ZH, Hua D, Li LH. The polymorphisms of TS and MTHFR predict survival of gastric cancer patients treated with fluorouracil-based adjuvant chemotherapy in Chinese population. *Cancer Chemother Pharmacol* 2009; 63: 911-918 [PMID: 18704422 DOI: 10.1007/s00280-008-0815-6]
- Smith S, Su D, Rigault de la Longrais IA, Schwartz P, Puopolo M, Rutherford TJ, Mor G, Yu H, Katsaros D. ERCC1 genotype and phenotype in epithelial ovarian cancer identify patients likely to benefit from paclitaxel treatment in addition to platinum-based therapy. *J Clin Oncol* 2007; 25: 5172-5179 [PMID: 18024864]
- Liang J, Li QF, Yao RY, Lü HY, Jiang J, Sun YY, Song SA, Jiang T. [Association between genetic polymorphisms of ERCC1, XRCC1, GSTP1 and

survival of advanced gastric cancer patients treated with oxaliplatin/5-Fu-based chemotherapy]. *Zhonghua Zhongliu Zazhi* 2010; 32: 515-519 [PMID: 21029695]

20 Yin M, Yan J, Martinez-Balibrea E, Graziano F, Lenz HJ, Kim HJ, Robert J, Im SA, Wang WS, Etienne-Grimaldi MC, Wei Q. ERCC1 and ERCC2 polymorphisms predict clinical outcomes of oxaliplatin-based chemotherapies in gastric and colorectal cancer: a systemic review and meta-analysis. *Clin*

Cancer Res 2011; 17: 1632-1640 [PMID: 21278243 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-10-2169]

21 Luo HR, Lü XM, Yao YG, Horie N, Takeishi K, Jorde LB, Zhang YP. Length polymorphism of thymidylate synthase regulatory region in Chinese populations and evolution of the novel alleles. *Biochem Genet* 2002; 40: 41-51 [PMID: 11989786]

22 刘永萍, 凌扬, 张亚平, 刘宝瑞. 铂类化疗药物相关基因多态性对含奥沙利铂方案辅助化疗胃癌患者疗效的影响. *中华医学杂志* 2011; 91: 256-260

■同行评价
 本文探讨并检测了GC患者外周血和肿瘤组织中TYMS和ERCC1的多态性, 比较各基因型在外周血和肿瘤组织中是否一致, 从而为GC患者化疗及时、准确地实施提供了有效的辅助手段, 具有一定的临床意义。

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》外文字符标准

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

HBeAg阳性和阴性慢性乙型肝炎患者肝组织病理结果分析158例

马俊骥, 冯丽英, 冯志杰, 姜慧卿, 孙泽明, 赵丽梅

■背景资料

流行病学统计显示, 全球1/3的人群曾经感染过乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV), 慢性HBV感染表现多样, 可以为携带者也可以为慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB), 还可以进展为肝硬化, 甚至肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC)。据估计我国现有CHB患者大约2000万例。

马俊骥, 冯丽英, 冯志杰, 姜慧卿, 孙泽明, 赵丽梅, 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

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、冯丽英、冯志杰、姜慧卿及孙泽明共同操作完成; 数据分析由马俊骥、赵丽梅及姜慧卿完成; 本论文写作由马俊骥、冯丽英、冯志杰、姜慧卿及孙泽明共同完成。

通讯作者: 姜慧卿, 教授, 主任医师, 050000, 河北省石家庄新华区和平西路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: 2013-03-08 修回日期: 2013-05-20

接受日期: 2013-05-25 在线出版日期: 2013-06-28

Pathological characteristics of chronic hepatitis B in HBeAg-positive and HBeAg-negative patients: An analysis of 158 cases

Jun-Ji Ma, Li-Ying Feng, Zhi-Jie Feng, Hui-Qing Jiang, Ze-Ming Sun, Li-Mei Zhao

Jun-Ji Ma, Li-Ying Feng, Zhi-Jie Feng, Hui-Qing Jiang, Ze-Ming Sun, Li-Mei Zhao, 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

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: 2013-03-08 Revised: 2013-05-20

Accepted: 2013-05-25 Published online: 2013-06-28

Abstract

AIM: To find the differences in liver histopathology between HBeAg-positive and HBeAg-negative patients with chronic hepatitis B (CHB), and to analyze their relationship with clinical data.

METHODS: CHB patients ($n = 158$) who were admitted to the Second Hospital of Hebei Medical University for a liver biopsy from January

2005 to December 2012 were enrolled. They were divided into an HBeAg-positive ($n = 86$) and an HBeAg-negative group ($n = 72$) based on the presence of HBeAg or not. Gender, age, alanine aminotransferase (ALT) and HBV DNA viral load were recorded and statistically analyzed with SPSS 13.0.

RESULTS: The age differed significantly between the HBeAg-positive group and HBeAg-negative group ($t = -7.50, P < 0.01$), although there was no statistically significant difference in sex ratio between the two groups ($\chi^2 = 0.10, P > 0.05$). A significant difference was noted in the constituent ratio of liver fibrosis stages between the two groups ($\chi^2 = 20.79, P < 0.01$). The fibrosis stage score in HBeAg-positive women was lower than that in men (1.48 ± 0.69 vs $2.09 \pm 1.29, P < 0.05$). For HBeAg-positive patients, both inflammation grade and fibrosis stage scores were significantly higher in the > 40 years age group than in the 30-40 years age group and < 30 years age group (2.93 ± 1.03 vs $2.09 \pm 1.27, 2.16 \pm 0.69; 2.67 \pm 1.23$ vs $1.86 \pm 1.25, 1.65 \pm 0.99$, all $P < 0.05$). For HBeAg-negative patients, fibrosis stage score was significantly lower in the < 30 years age group than in the 30-40 years age group and > 40 years age group (1.57 ± 0.98 vs $2.73 \pm 1.37, 3.03 \pm 1.06$, both $P < 0.05$). In the HBeAg-positive group, there was a positive correlation between age and inflammation grade or fibrosis stage score ($r = 0.30, 0.34$, both $P < 0.01$). In the HBeAg-negative group, there was also a positive correlation between age and inflammation grade or fibrosis stage score ($r = 0.26, 0.34$, both $P < 0.05$). In the HBeAg-positive group, ALT levels were positively correlated with inflammation grade or fibrosis stage score ($r = 0.32, 0.24$, both $P < 0.05$). In the HBeAg-negative group, ALT levels were positively correlated inflammation grade score ($r = 0.33, P < 0.01$). There was a significant difference in the constituent ratio of viral load between the two groups of patients ($\chi^2 = 38.63, P < 0.01$). The positive rate of HBV DNA was significantly higher in the HBeAg-positive group (73/86) than in the HBeAg-

■同行评议者

陈建杰, 教授, 上海中医药大学附属曙光医院(东部)肝病科; 张明辉, 副主任医师, 河北医科大学第一医院肝病中心(传染病)

negative group (37/72). In the HBeAg-positive group, viral load was negatively correlated with inflammation grade score ($r = -0.25, P < 0.05$). In the HBeAg-negative group, viral load was positively correlated with inflammation grade or fibrosis stage score ($r = 0.40, 0.43, \text{both } P < 0.05$).

CONCLUSION: There is a certain correlation between gender, age, ALT and HBV DNA viral load and liver pathological changes in both HBeAg-positive and -negative CHB patients. Liver injury may sometimes be heavier in HBeAg-negative CHB patients than in HBeAg-positive CHB patients.

© 2013 Baishideng. All rights reserved.

Key Words: Chronic hepatitis B; Hepatitis B virus; Hepatitis B e antigen; Liver histopathology; Alanine aminotransferase

Ma JJ, Feng LY, Feng ZJ, Jiang HQ, Sun ZM, Zhao LM. Pathological characteristics of chronic hepatitis B in HBeAg-positive and HBeAg-negative patients: An analysis of 158 cases. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2013; 21(18): 1766-1771 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/1766.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i18.1766>

摘要

目的: 评估乙型肝炎E抗原(hepatitis be e antigen, HBeAg)阳性和阴性慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)患者肝组织病理存在的差异, 并分析其与临床基本资料的关系。

方法: 病例资料来自2005-01/2012-12在河北医科大学第二医院消化内科住院并做肝脏活组织检查的CHB患者。根据乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)血清标志物乙型肝炎表面抗原(hepatitis B surface antigen, HBsAg)和HBeAg区分HBeAg阳性和HBeAg阴性CHB患者, 同时记录性别、年龄、谷丙转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)和HBV DNA病毒载量, 并进行统计分析。统计学处理采用SPSS13.0统计软件, 计量资料采用mean±SD表示, 两样本均数的比较, 如为正态分布用t检验, 偏态分布用Mann-Whitney检验, 多组计量资料的两两比较采用ANOVA检验。相关性分析采用Pearson检验。计数资料采用 χ^2 检验。

结果: 158例CHB患者根据血清标志物HBeAg分为HBeAg阳性组86例和HBeAg阴性组72例, 两组年龄差异有统计学意义($t = -7.50, P < 0.01$), 性别比例差异无统计学意义($\chi^2 = 0.10, P > 0.05$)。HBeAg阳性组与HBeAg阴性

组在肝脏纤维化分期构成比上存在统计学差异($\chi^2 = 20.79, P < 0.01$)。HBeAg阳性组女性纤维化分期积分比男性低(1.48 ± 0.69 vs $2.09 \pm 1.29, P < 0.05$)。HBeAg阳性组40岁以上CHB患者炎症分级及纤维化分期积分(2.93 ± 1.03 和 2.67 ± 1.23)均高于30-40岁组(2.09 ± 1.27 和 1.86 ± 1.25)和30岁以下年龄组(2.16 ± 0.69 和 1.65 ± 0.99), 有统计学意义($P < 0.05$)。HBeAg阴性组30岁以下CHB患者纤维化分期积分(1.57 ± 0.98)明显低于30-40岁组(2.73 ± 1.37)和40岁以上年龄组(3.03 ± 1.06), 有统计学意义($P < 0.05$)。在HBeAg阳性, 年龄与炎症分级和纤维化分期积分均成正相关($r = 0.30, 0.34, P < 0.01$)。在HBeAg阴性组, 年龄与炎症分级和纤维化分期积分也均成正相关($r = 0.26, 0.34, P < 0.05$)。HBeAg阳性组ALT与炎症分级和纤维化分期积分均成正相关($r = 0.32, 0.24, P < 0.05$); 在HBeAg阴性组, ALT与炎症分级积分成正相关($r = 0.33, P < 0.01$), 与纤维化分期积分无相关性($P > 0.05$)。HBeAg阳性组与HBeAg阴性组在病毒载量构成比上存在统计学差异($\chi^2 = 38.63, P < 0.01$), HBeAg阳性组HBV DNA阳性率(73/86)明显比HBeAg阴性组高(37/72)。HBeAg阳性组, 病毒载量与炎症分级积分成负相关($r = -0.25, P < 0.05$); HBeAg阴性组病毒载量与炎症分级及纤维化分期积分均成正相关($r = 0.40, 0.43, P < 0.05$)。

结论: 性别、年龄、ALT及HBV DNA病毒量与HBeAg阳性/阴性CHB患者肝脏病理改变之间存在一定的相关性, 有时HBeAg阴性CHB患者的肝脏损伤可能会更重, 临床上需要结合病理综合考虑并密切随访。

© 2013年版权归Baishideng所有。

关键词: 慢性乙型肝炎; 乙型肝炎病毒; 乙型肝炎E抗原; 肝脏病理; 谷丙转氨酶

核心提示: 性别、年龄、谷丙转氨酶(alanine aminotransferase)及HBV DNA病毒量与乙型肝炎E抗原(hepatitis be e antigen, HBeAg)阳性/阴性慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)患者肝脏病理改变之间存在一定的相关性, 有时HBeAg阴性CHB患者的肝脏损伤可能会更重, 临床上需要结合病理综合考虑并密切随访。

马俊骥, 冯丽英, 冯志杰, 姜慧卿, 孙泽明, 赵丽梅. HBeAg阳性和阴性慢性乙型肝炎患者肝组织病理结果分析158例. *世界华人消化杂志* 2013; 21(18): 1766-1771 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/1766.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i18.1766>

■ 研究前沿
CHB给患者家庭造成了沉重的经济负担, 其中肝硬化患者的花费比无肝硬化患者增加了近1倍, 晚期肝硬化和肝癌常常是CHB患者致死的原因。临床上CHB患者血清乙型肝炎表面抗原(hepatitis B surface antigen, HBsAg)均表现为阳性, 根据患者血清乙型肝炎E抗原(hepatitis be e antigen, HBeAg)检测结果分为HBeAg阳性和HBeAg阴性两类, 两类患者在临床表现、治疗方案和预后方面存在较多差异。

■ 相关报道

男性CHB患者更容易发展为肝硬化, 本研究与女性患者相比, 男性患者的纤维化分期积分更高, 与之前的报道一致。CHB存在一个慢性转变的过程, HBeAg阴性不是治疗终点。国外有相关报道认为对于HBeAg阴性CHB患者ALT变化与肝脏纤维化分期不相关。

0 引言

流行病学统计显示, 全球1/3的人群曾经感染过乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV), 慢性HBV感染表现多样, 可以为携带者也可以为慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB), 还可以进展为肝硬化, 甚至肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC)^[1,2]。据估计我国现有CHB患者大约2000万例^[3]。

CHB患者的抗病毒治疗适应证包括: 乙型肝炎E抗原(hepatitis be e antigen, HBeAg)阳性者, HBV DNA $\geq 10^5$ 拷贝/mL(相当于20 000 IU/mL); HBeAg阴性者, HBV DNA $\geq 10^4$ 拷贝/mL(相当于2000 IU/mL); 谷丙转氨酶(alanine aminotransferase, ALT) ≥ 2 倍正常值上限(upper limits of normal, ULN); 或ALT $< 2 \times$ ULN, 但肝组织学显示Knodell HAI ≥ 4 或炎症坏死 $\geq G2$, 或纤维化 $\geq S2$ 。有时一部分ALT轻度异常CHB患者肝组织可以出现严重损伤甚至肝硬化, 因此对这部分患者进行肝活组织检查具有重要的临床意义^[4-6]。我们总结了本院158例CHB患者肝脏组织穿刺的病理检查结果, 并探讨HBeAg阳性或阴性CHB患者性别、年龄、ALT及HBV DNA病毒量与肝脏病理表现之间的关系, 以期为临床诊断和治疗方案的选择提供理论依据。

1 材料和方法

1.1 材料 病例来自2005-01/2012-12住院并经肝脏活组织检查的CHB患者158例。入选标准: (1)按2010年《慢性乙型肝炎防治指南》标准: 既往有乙型肝炎病史或乙型肝炎表面抗原(hepatitis B surface antigen, HBsAg)阳性史超过6 mo, 现HBsAg和/或HBV DNA仍阳性; (2)患者临床、生物化学及血液学数据均在肝穿刺前3 d内采集, 且均收集了人口统计学、临床、实验室和病毒学等资料^[5]。排除标准: 人类免疫缺陷病毒或慢性HCV感染; 饮酒量 > 30 g/d; 代谢性或其他类型的肝损害; 肝活检查组织不符合标准。接受伦理委员会审查, 签署知情同意书, 研究符合伦理要求。

1.2 方法

1.2.1 实验室检测: 受检对象于肝穿刺前3 d内取清晨空腹静脉血检测相关指标。血常规用美国贝克曼库尔特LH750全自动五分类血液分析仪计数, ALT等生物化学指标用DXC800全自动生物化学分析仪检测。HBV血清标志物(包括HBsAg、HbsAb、HBeAg、HBeAb和HBcAb)采用

德国罗氏试剂检测。HBV DNA采用实时PCR定量检测法, 试剂盒由中山大学达安基因股份有限公司(广州)提供, HBV DNA定量单位为拷贝/mL, 其检测下限是1000拷贝/mL。

1.2.2 肝脏病理检查: 患者住院后按肝活组织检查术前常规进行检测及肝脏穿刺超声定位, 签署知情同意书, 合格者在病房床边采用Pajunk PrimoCut 16 G肝穿刺针于呼气末进针取肝脏组织检查, 标本长度 ≥ 1.5 cm, 汇管区数量 ≥ 6 个。标本用10%甲醛溶液固定, 制成常规石蜡切片, 行苏木素-伊红(HE)和Masson三色法染色, 光学显微镜多视野观察, 按《病毒性肝炎防治方案》中的肝组织病理学诊断标准行炎症分级(G0-4)和纤维化分期(S0-4), 并据此将患者分为轻度(G1-2, S0-2)、中度(G3, S1-3)和重度(G4, S2-4)^[6]。病理诊断由我院病理医师独立完成。

统计学处理 建立数据库, 采用SPSS13.0统计软件进行分析。计量资料采用mean \pm SD表示, 两样本均数的比较, 如为正态分布用t检验, 偏态分布用Mann-Whitney检验, 多组计量资料的两两比较采用ANOVA检验。相关性分析采用Pearson检验。计数资料采用 χ^2 检验。P < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者一般资料 158例CHB患者中, 男103例, 女55例, 年龄15-69岁, 平均36岁 ± 12 岁。HBeAg阳性患者86例, 男57例, 女29例, 平均年龄30岁 ± 10 岁; HBeAg阴性患者72例, 男46例, 女26例, 平均年龄43岁 ± 11 岁。两组年龄差异有统计学意义($t = -7.50$, P < 0.01), 性别比例差异无统计学意义($\chi^2 = 0.10$, P > 0.05)。

2.2 肝组织炎症分级(G)和纤维化分期(S)构成比的比较 HBeAg阳性组与HBeAg阴性组在肝脏纤维化分期构成比上存在统计学差异($\chi^2 = 20.79$, P < 0.01), HBeAg阴性组S4所占比例(31/72)明显高于HBeAg阳性组(14/86)($\chi^2 = 13.79$, P < 0.01), 而HBeAg阴性组S1所占比例(11/72)明显少于HBeAg阳性组(36/86)($\chi^2 = 13.79$, P < 0.01)(表1)。HBeAg阳性与HBeAg阴性两组在肝脏病理炎症分级构成比上差异无统计学意义($\chi^2 = 4.84$, P > 0.05), 但是HBeAg阴性组G2所占比例(24/72)明显少于HBeAg阳性组(42/86)($\chi^2 = 13.79$, P < 0.01 , 表2)。

2.3 性别、年龄与肝组织炎症分级(G)和纤维化分期(S)的关系 肝组织炎症分级和纤维化分期积

表 1 HBeAg阳性和阴性慢性乙型肝炎患者肝组织纤维化分期 n(%)

分组	n	S0	S1	S2	S3	S4
HBeAg阳性组	86	4(4.65)	36(41.86)	26(30.23)	6(6.98)	14(16.28)
HBeAg阴性组	72	2(2.78)	11(15.28)	19(26.39)	9(12.50)	31(43.05)
χ ² 值		0.38	13.25	0.28	1.39	13.79
P值		0.54	0.00	0.59	0.24	0.00

表 2 HBeAg阳性与阴性慢性乙型肝炎患者肝组织炎症分级 n(%)

分组	n	G0	G1	G2	G3	G4
HBeAg阳性组	86	2(2.32)	13(15.12)	42(48.84)	17(19.77)	12(13.95)
HBeAg阴性组	72	1(1.39)	11(15.28)	24(33.33)	20(27.78)	16(22.22)
χ ² 值		0.19	0.001	3.87	1.40	1.84
P值		0.67	0.98	0.049	0.24	0.18

■ 创新盘点

HBeAg阳性患者肝纤维化分期与病毒载量关系不密切,但是在HBeAg阴性患者病毒载量却与肝纤维化分期密切相关。

分采用以下方式进行^[7]: G0 = 0, G1 = 1, G2 = 2, G3 = 3, G4 = 4; S0 = 0, S1 = 1, S2 = 2, S3 = 3, S4 = 4. HBeAg阳性组女性纤维化分期积分比男性低(1.48 ± 0.69 vs 2.09 ± 1.29, P < 0.05), 炎症分级积分无差异(P > 0.05); HBeAg阴性组炎症分级和纤维化分期积分均无统计学差异(P > 0.05).

HBeAg阳性组40岁以上CHB患者炎症分级积分(2.93 ± 1.03)均高于30-40岁组(2.09 ± 1.27)和30岁以下年龄组(2.16 ± 0.69), 有统计学意义(P < 0.05). 纤维化分期40岁以上CHB患者(2.67 ± 1.23)也高于30-40岁组(1.86 ± 1.25)和30岁以下年龄组(1.65 ± 0.99), 有统计学意义(P < 0.05). HBeAg阴性组30岁以下CHB患者纤维化分期积分(1.57 ± 0.98)明显低于30-40岁组(2.73 ± 1.37)和40岁以上年龄组(3.03 ± 1.06), 有统计学意义(P < 0.05). 炎症分级积分3个年龄组之间无统计学差异(P > 0.05). HBeAg阳性组, 年龄与炎症分级积分成正相关($r = 0.30, P < 0.01$), 年龄与纤维化分期积分也成正相关($r = 0.34, P < 0.01$). HBeAg阴性组, 年龄与炎症分级积分成正相关($r = 0.26, P < 0.05$), 年龄与纤维化分期积分也成正相关($r = 0.34, P < 0.01$).

2.4 ALT与肝组织炎症分级(G)和纤维化分期(S)的关系 HBeAg阳性组与HBeAg阴性组ALT分别按照2倍ULN分组计算构成比差异无统计学意义($\chi^2 = 0.57, P > 0.05$).

HBeAg阳性组ALT含量在2倍ULN上的CHB患者炎症分级积分(3.13 ± 1.06)明显高于在2倍ULN下的CHB患者(2.10 ± 0.85), 有统计学意义(P < 0.05); ALT含量在2倍ULN上的CHB患

者纤维化分期积分(2.67 ± 1.35)明显高于在2倍ULN下的CHB患者(1.72 ± 1.04), 有统计学意义(P < 0.05). HBeAg阴性组ALT含量在2倍ULN上的CHB患者炎症分级积分(3.13 ± 0.62)明显高于在2倍ULN下的CHB患者(2.38 ± 1.09), 有统计学意义(P < 0.05); HBeAg阴性组中两个ALT分组纤维化分期积分无统计学差异(P > 0.05). HBeAg阳性组, ALT与炎症分级积分成正相关($r = 0.32, P < 0.01$), 与纤维化分期积分也成正相关($r = 0.24, P < 0.05$). HBeAg阴性组, ALT与炎症分级积分成正相关($r = 0.33, P < 0.01$), ALT与纤维化分期积分无相关性($r = 0.19, P = 0.12$).

2.5 HBV-DNA病毒载量与肝组织炎症分级(G)和纤维化分期(S)的关系 HBeAg阳性组与HBeAg阴性组在病毒载量构成比上存在统计学差异($\chi^2 = 38.63, P < 0.01$), HBeAg阳性组HBV DNA阳性率(73/86)明显比HBeAg阴性组HBV DNA阳性率(37/72)高(表3). 在HBeAg阳性组, 病毒载量与炎症分级积分成负相关($r = -0.25, P < 0.05$). 病毒载量与纤维化分期积分无相关性($r = -0.18, P > 0.05$). 在HBeAg阴性组, 病毒载量与炎症分级积分成正相关($r = 0.40, P < 0.05$); 病毒载量与纤维化分期积分也成正相关($r = 0.43, P < 0.01$).

3 讨论

CHB给患者家庭造成了沉重的经济负担, 其中肝硬化患者的花费比无肝硬化患者增加了近1倍, 晚期肝硬化和肝癌常常是CHB患者致死的原因^[3,8]. 临床上CHB患者血清HBsAg均表现为阳性, 根据患者血清HBeAg检测结果分为

■应用要点

CHB患者发展为肝硬化的危险因素包括男性和年龄大, HBeAg阳性CHB患者肝硬化危险因素还包括ALT水平增高, HBeAg阴性CHB患者肝硬化危险因素还包含高水平的HBV DNA病毒载量。

表 3 HBeAg阳性与阴性慢性乙型肝炎不同病毒载量患者的构成比 $n(\%)$

分组	<i>n</i>	<10 ³ 拷贝/mL	≥10 ³ <10 ⁵ 拷贝/mL	≥10 ⁵ 拷贝/mL
HBeAg阳性组	86	13(15.12)	11(12.79)	62(72.09)
HBeAg阴性组	72	35(48.61)	20(27.78)	17(23.61)
χ^2 值		20.79	5.58	41.49
<i>P</i> 值		0.00	0.02	0.00

HBeAg阳性和HBeAg阴性两类, 两类患者在临床表现、治疗方案和预后方面存在较多差异^[9-11]. 肝脏组织学检查是诊断CHB肝脏损伤的最可靠依据, 限于肝穿操作属有创损伤不是每个患者都适合, 临床应用需要严格掌握适应证和禁忌症。

CHB患者肝脏病理和性别、年龄、ALT水平和病毒载量之间关系较为复杂, 因此我们按照HBeAg阳性和HBeAg阴性的分类方法分析了158例CHB患者的临床资料. 本研究显示HBeAg阳性组轻度肝纤维化患者相对偏多, 并且HBeAg阳性组炎症分级G2组比例偏高, HBeAg阴性组肝硬化患者所占比例偏高. 这个结果提示我们对于HBeAg阴性患者绝对不能掉以轻心, 有时候对于HBeAg阴性和HBeAg阳性患者结合肝脏穿刺病理检查判断抗病毒治疗和预后是很有必要的。

我们进而分析了CHB患者性别与肝脏病理变化之间的关系. 研究显示与女性患者相比, 男性患者的纤维化分期积分更高, 这说明男性CHB患者更容易发展为肝硬化, 与之前的报道一致^[2,12]. 肝硬化是HCC发生的高危因素, 晚期肝硬化还常并发消化道出血、肝性脑病、继发感染、脾功能亢进和腹水等病症, 严重影响了患者生活质量, 因此对于男性CHB患者需要给予更多关注。

HBeAg阳性和阴性组患者的年龄构成比有差异, HBeAg阴性组平均年龄比HBeAg阳性组大. 不论HBeAg阳性还是阴性CHB患者肝脏病理炎症分级和纤维化均与年龄成正相关, 说明随着年龄的增加患CHB病情逐渐加重, 肝硬化的风险也就增大. 另外年轻的CHB患者可能存在免疫耐受状态, 病情相对较轻. HBeAg阳性可以转变为阴性, 这说明CHB存在一个慢性转变的过程, HBeAg阴性不是治疗终点, 临床上可能需要结合ALT和病毒载量等其他临床资料密切随访治疗^[13-15].

ALT分子量大约110 kDa, 主要存在于肝细

胞浆内, 血清中ALT正常值<40 U/L. HBV感染后可以使肝细胞变性坏死, 而1%的肝细胞坏死就可以使血清ALT增高1倍, 因此ALT升高是肝脏功能损伤的一个重要指标^[16]. 我们的研究显示不论HBeAg阳性还是HBeAg阴性患者, 随着ALT升高肝脏炎症分级积分都会增加, 在HBeAg阳性患者ALT水平升高与肝脏纤维化分期密切相关, 这说明一般情况下ALT可以反映CHB患者的肝脏损伤情况. 在临床上有部分HBeAg阴性CHB患者ALT可以长期处于正常水平, 但是肝脏却逐渐发展为肝硬化甚至有肝癌的病例发生, 本研究也显示HBeAg阴性患者ALT升高与肝脏纤维化分期关系不密切, 这与国外的一些相关报道是一致的^[4,15,17].

HBV DNA长链约3200 bp左右, 是一种小的嗜肝DNA病毒, CHB患者血清中以HBV颗粒形式存在. 本研究证明HBeAg阴性患者HBV病毒载量普遍比HBeAg阳性患者病毒载量低, 但是在HBeAg阳性患者病毒载量与肝脏炎症分级积分是负相关关系, 而HBeAg阴性患者病毒载量则与肝脏炎症分级成正相关. 这可能是由于部分HBeAg阳性高病毒载量患者处于免疫耐受期有关, 与此相反大部分HBeAg阴性患者处于一个免疫清除阶段. 在HBeAg阳性患者肝纤维化分期与病毒载量关系不密切, 但是在HBeAg阴性患者病毒载量却与肝纤维化分期有密切的关系, 这提示我们对于HBeAg转阴患者不能掉以轻心, 需要密切关注患者病毒量并及时做抗病毒治疗, 定期随诊, 防止慢性肝炎进展为肝硬化^[18].

总之, 本研究认为CHB患者发展为肝硬化的危险因素包括男性和年龄大, HBeAg阳性CHB患者肝硬化危险因素还包括ALT水平增高, HBeAg阴性CHB患者肝硬化危险因素还包含高水平的HBV DNA病毒载量. 肝脏活组织检查是判断CHB患者肝脏炎症损害的关键指标, 可以指导临床抗病毒治疗和预测预后. 因此, 在临床上需要适时选择肝脏活组织检查并综合评估患者多项指标确定治疗方案, 以能给CHB患者带

来最大的健康收益为最终目的。

志谢: 感谢河北医科大学第二医院病理科提供的技术支持。

4 参考文献

- 1 European Association For The Study Of The Liver. EASL clinical practice guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2012; 57: 167-185 [PMID: 22436845 DOI: 10.1016/j.jhep.2012.02.010]
- 2 Chen CJ, Yang HI, Su J, Jen CL, You SL, Lu SN, Huang GT, Iloeje UH. Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level. *JAMA* 2006; 295: 65-73 [PMID: 16391218 DOI: 10.1001/jama.295.1.65]
- 3 Lu FM, Zhuang H. Management of hepatitis B in China. *Chin Med J (Engl)* 2009; 122: 3-4 [PMID: 19187608]
- 4 Göbel T, Erhardt A, Herwig M, Poremba C, Baldus SE, Sagir A, Heinzl-Pleines U, Häussinger D. High prevalence of significant liver fibrosis and cirrhosis in chronic hepatitis B patients with normal ALT in central Europe. *J Med Virol* 2011; 83: 968-973 [PMID: 21503908 DOI: 10.1002/jmv.22048]
- 5 中华医学会肝病学会, 中华医学会感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南(2010年版). *中华肝脏病杂志* 2011; 19: 13-24
- 6 中华医学会传染病与寄生虫病学分会, 肝病学会. 病毒性肝炎防治方案. *中华肝脏病杂志* 2000; 8: 324-329
- 7 张雯, 周文红, 丁世雄. HBeAg阳性/阴性慢性乙型肝炎的临床病理特征对比分析. *中华临床感染病杂志* 2011; 4: 277-230
- 8 Blachier M, Leleu H, Peck-Radosavljevic M, Valla DC, Roudot-Thoraval F. The burden of liver disease in Europe: a review of available epidemiological data. *J Hepatol* 2013; 58: 593-608 [PMID: 23419824 DOI: 10.1016/j.jhep.2012.12.005]
- 9 Chen CJ, Yang HI. Natural history of chronic hepatitis B REVEALed. *J Gastroenterol Hepatol* 2011; 26: 628-638 [PMID: 21323729 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2011.06695.x]
- 10 Coffin CS, Fung SK, Ma MM. Management of chronic hepatitis B: Canadian Association for the Study of the Liver consensus guidelines. *Can J Gastroenterol* 2012; 26: 917-938 [PMID: 23248795]
- 11 Su TH, Liu CJ, Tseng TC, Liu CH, Yang HC, Chen CL, Chen PJ, Kao JH, Chen DS. Longitudinal change of HBsAg in HBeAg-negative patients with genotype B or C infection. *PLoS One* 2013; 8: e55916 [PMID: 23437072 DOI: 10.1371/journal.pone.0055916]
- 12 Ganem D, Prince AM. Hepatitis B virus infection-natural history and clinical consequences. *N Engl J Med* 2004; 350: 1118-1129 [PMID: 15014185 DOI: 10.1056/NEJMr031087]
- 13 吴晓鹭, 刘小斌, 刘家俊. 按年龄分层的HBeAg阳性与阴性慢性乙型肝炎临床特征分析. *中华临床感染病杂志* 2011; 4: 184-186
- 14 Kennedy PT, Sandalova E, Jo J, Gill U, Ushiro-Lumb I, Tan AT, Naik S, Foster GR, Bertoletti A. Preserved T-cell function in children and young adults with immune-tolerant chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2012; 143: 637-645 [PMID: 22710188 DOI: 10.1053/j.gastro.2012.06.009]
- 15 Alam S, Ahmad N, Mustafa G, Shrestha A, Alam AK, Khan M. Evaluation of normal or minimally elevated alanine transaminase, age and DNA level in predicting liver histological changes in chronic hepatitis B. *Liver Int* 2011; 31: 824-830 [PMID: 21645213 DOI: 10.1111/j.1478-3231.2011.02491.x]
- 16 Kim WR, Flamm SL, Di Bisceglie AM, Bodenheimer HC. Serum activity of alanine aminotransferase (ALT) as an indicator of health and disease. *Hepatology* 2008; 47: 1363-1370 [PMID: 18366115 DOI: 10.1002/hep.22109]
- 17 Papatheodoridis GV, Manolakopoulos S, Liaw YF, Lok A. Follow-up and indications for liver biopsy in HBeAg-negative chronic hepatitis B virus infection with persistently normal ALT: a systematic review. *J Hepatol* 2012; 57: 196-202 [PMID: 22450396 DOI: 10.1016/j.jhep.2011.11.030]
- 18 Iloeje UH, Yang HI, Su J, Jen CL, You SL, Chen CJ. Predicting cirrhosis risk based on the level of circulating hepatitis B viral load. *Gastroenterology* 2006; 130: 678-686 [PMID: 16530509 DOI: 10.1053/j.gastro.2005.11.016]

■同行评价

本文较好地反映我国或国际胃肠病学临床和基础研究的先进水平, 具有一定的指导意义。

编辑 田滢 电编 闫晋利



ERCP前后肝功能指标的临床意义

宋雯, 卜平, 陈超伍, 刘军, 邓登豪, 陈娟

■背景资料

本文对我科2012-09/2013-02经逆行胰胆管造影术(endoscopic retrograde cholangiopancreatography, ERCP)证实为胆总管结石、恶性梗阻、炎性狭窄、并化验过肝功能的104例患者的病例资料进行分析, 总结ERCP治疗对不同患者肝功能的意义及术后损害的可能原因。

宋雯, 卜平, 陈超伍, 刘军, 邓登豪, 陈娟, 扬州大学临床医学院消化科 江苏省扬州市 225001

宋雯, 主要从事中西医结合治疗消化病的研究。

作者贡献分布: 此课题由宋雯与卜平设计; 研究过程由宋雯、陈超伍、刘军、邓登豪及陈娟共同操作完成; 研究所用分析工具由卜平提供; 数据分析由宋雯完成; 本论文写作由宋雯与卜平共同完成。

通讯作者: 卜平, 教授, 225001, 江苏省扬州市淮海路11号, 扬州大学临床医学院消化科. boping@yzu.edu.cn

收稿日期: 2013-04-11 修回日期: 2013-05-14

接受日期: 2013-05-19 在线出版日期: 2013-06-28

Clinical significance of liver function indexes in patients before and after ERCP

Wen Song, Ping Bo, Chao-Wu Chen, Jun Liu, Deng-Hao Deng, Juan Chen

Wen Song, Ping Bo, Chao-Wu Chen, Jun Liu, Deng-Hao Deng, Juan Chen, Department of Gastroenterology, Clinical Medical College of Yangzhou University, Yangzhou 225001, Jiangsu Province, China

Correspondence to: Ping Bo, Professor, Department of Gastroenterology, Clinical Medical College of Yangzhou University, 11 Huaihai Road, Yangzhou 225001, Jiangsu Province, China. boping@yzu.edu.cn

Received: 2013-04-11 Revised: 2013-05-14

Accepted: 2013-05-19 Published online: 2013-06-28

Abstract

AIM: To analyze the clinical significance of liver function indexes in patients before and after endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP).

METHODS: In total, 104 patients with bile duct stones, malignant obstruction, or inflammatory stenosis who underwent ERCP in Subei Hospital were included in the study. Serum levels of aspartate aminotransferase (AST), alkaline phosphatase (ALP), and gamma-glutamyl transpeptidase (GGT) were determined preoperatively and postoperatively in these patients.

RESULTS: Liver function indexes showed no significant difference in all patients between before and after ERCP ($P > 0.05$). Preoperative and postoperative ALP levels and preoperative GGT level were significantly higher in the malignant

obstruction group than in the bile duct stones group (both $P < 0.05$), although both preoperative and postoperative AST levels had no significant difference between the two groups ($P > 0.05$). Both preoperative and postoperative AST, ALP and GGT levels showed no significant differences between the inflammatory stricture group and the stones group ($P > 0.05$).

CONCLUSION: ERCP does not increase the incidence of liver dysfunction. Preoperative and postoperative ALP levels are significantly higher in patients with malignant obstruction than in patients with bile duct stones.

© 2013 Baishideng. All rights reserved.

Key Words: Aspartate aminotransferase; Alkaline phosphatase; Gamma-glutamyl transpeptidase; Endoscopic retrograde cholangiopancreatography

Song W, Bo P, Chen CW, Liu J, Deng DH, Chen J. Clinical significance of liver function indexes in patients before and after ERCP. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2013; 21(18): 1772-1775 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/1772.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i18.1772>

摘要

目的: 分析在逆行胰胆管造影术(endoscopic retrograde cholangiopancreatography, ERCP)手术中结石、恶性梗阻、炎性狭窄患者肝功能指标的临床意义。

方法: 104例在苏北医院行ERCP手术治疗的患者, 对肝功能指标的谷草转氨酶(aspartate aminotransferase, AST)、碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)、谷氨酰转氨酶(gamma-glutamyl transpeptidase, GGT)进行分析。

结果: 所有行ERCP手术的患者, 术前术后肝功能指标无显著差异($P > 0.05$), 恶性梗阻组与结石组患者相比, 无论术前与术后, AST水平无明显差异($P > 0.05$), ALP水平明显高于结石组($P = 0.000, < 0.05$), 术前恶性梗阻组GGT水平明显高于结石组($P = 0.024, < 0.05$), 术后

■同行评议者

甘华田, 教授, 四川大学华西医院老年消化内科; 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; 王蒙, 副教授, 第二军医大学附属东方肝胆外科医院肝外综合治疗一科

GGT水平无明显差异($P>0.05$), 炎症狭窄组与结石组相比, 无论术前术后, AST、ALP、GGT水平均无明显差异($P>0.05$).

结论: ERCP不增加肝功能损害的发生, 恶性梗阻患者术前、术后ALP指标显著高于结石组.

© 2013年版权归Baishideng所有.

关键词: 谷草转氨酶; 碱性磷酸酶; 谷氨酰转氨酶; 逆行胰胆管造影术

核心提示: 逆行胰胆管造影术(endoscopic retrograde cholangiopancreatography)不会增加术后肝功能损害的风险, 安全有效, 值得临床进一步推广.

宋雯, 卜平, 陈超伍, 刘军, 邓登豪, 陈娟. ERCP前后肝功能指标的临床意义. 世界华人消化杂志 2013; 21(18): 1772-1775
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/1772.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v21.i18.1772>

0 引言

内镜逆行胰胆管造影(endoscopic retrograde cholangiopancreatography, ERCP)是在纤维十二指肠镜直视下通过十二指肠大乳头, 由活检管道插入塑料导管至乳头开口处, 打入造影剂后, 进行造影. 可直接观察十二指肠及乳头部的情况和病变, 有诊断价值, 还可行Oddi括约肌切开, 取出胆总管下端结石(用篮网进行收集), 进行内镜治疗. 随着ERCP技术的应用, 一些并发症也随之发生, 例如高淀粉酶血症、胆管炎、胰腺炎等. 本文对我科2012-09/2013-02经ERCP证实为胆总管结石、恶性梗阻、炎症狭窄、并化验过肝功能的104例患者的病例资料进行分析, 总结ERCP治疗对不同患者肝功能的意义及术后损害可能的原因.

1 材料和方法

1.1 材料 选取2012-09/2013-02于我院住院治疗的104例经ERCP手术的患者, 分为3组, 64例胆管结石患者, 24例恶性梗阻患者(即有胆管癌、十二指肠乳头癌等), 15例炎症狭窄患者(如: 括约肌功能障碍、胆管炎). 所有患者腹部CT、磁共振胰胆管成像(magnetic resonance cholangiopancreatography, MRCP)提示胆管结石、胆管狭窄或乳头增大等ERCP手术适应证.

1.2 方法 对ERCP术前、术后患者血清谷草转氨酶(aspartate aminotransferase, AST)、碱性磷

酸酶(alkaline phosphatase, ALP)、谷氨酰转氨酶(gamma-glutamyl transpeptidase, GGT)水平进行回顾分析. 正常值设定为AST 0-50 U/L, ALP 25-150 U/L, GGT 0-50 U/L.

1.2.1 术前准备与器械: 患者行内镜下乳头肌切开术(endoscopic sphincterotomy, EST)术前, 禁食、禁水8 h, 术前行碘过敏试验阴性, 查凝血功能、感染4项及肝肾功能, 行心电图及胸片检查, 全面评估患者心、肺、肝、肾等脏器功能. 术前常规肌注654-210 mg, 口咽部利多卡因胶浆局麻, 静脉给予丙泊酚麻醉.

1.2.2 手术方法: 患者俯卧于X线检查台上, 经口将十二指肠镜插入到十二指肠降段, 找到十二指肠乳头开口处, 经乳头插入造影导管或切开刀利用导丝引导至胆总管, 再通过造影导管或切开刀注入造影剂以明确诊断和治疗, 根据相应的诊断行相应支架置入术或者乳头肌切开取石术.

1.2.3 术后检查: 术后24 h复查肝功能.

统计学处理 采用SPSS10.0软件统计, 所得数据以mean±SD表示, 组间比较采用 t 检验, $P<0.05$ 为有统计学意义.

2 结果

2.1 术前、术后肝功能结果比较 所有接受ERCP的104例患者术前、术后的肝功能指标, AST、ALP、GGT指标比较差异无统计学意义($P>0.05$, 表1).

2.2 不同分组间术前术后AST、ALP、GGT水平 按疾病种类将所有进行ERCP的患者分为3组, 即结石组、恶性梗阻组、炎症狭窄组, 恶性梗阻组与结石组患者相比, 无论术前与术后, AST水平无明显差异($P>0.05$), ALP水平明显高于结石组($P<0.05$), 术前恶性梗阻组GGT水平明显高于结石组($P<0.05$), 术后GGT水平无明显差异($P>0.05$), 炎症狭窄组与结石组相比, 无论术前术后, AST、ALP、GGT水平均无明显差异($P>0.05$)(表2).

3 讨论

随着内镜技术的发展及介入治疗的提高, 以ERCP为基础的内镜治疗技术在临床治疗疾病的过程中得到越来越广泛的应用, 治疗胆总管结石这类疾病趋向于微创的发展, 也成为大家首选的治疗方法, 避免了外科手术治疗, 及时解决了梗阻, 对于部分胆管结石患者做到诊治同

■ 研发前沿

ERCP在纤维十二指肠镜直视下通过十二指肠大乳头, 由活检管道插入塑料导管至乳头开口处, 打入造影剂后, 进行造影. 可直接观察十二指肠及乳头部的情况和病变, 有诊断价值, 还可行Oddi括约肌切开, 取出胆总管下端结石(用篮网进行收集), 进行内镜治疗. 随着ERCP技术的应用, 一些并发症也随之发生, 例如高淀粉酶血症、胆管炎、胰腺炎等.

■ 创新盘点

本文主要总结ERCP治疗对不同患者肝功能的意义, 及术后损害可能原因. 其他文章多从术后胰腺炎、高淀粉酶血症等进行研究, 这是一个新的切入点.

■应用要点

本文主要总结 ERCP 治疗对不同患者肝功能的意义, 及术后损害可能的原因, 可以称为 ERCP 实践的理论基础。

表 1 所有接受逆行胰胆管造影术患者术前、术后谷草转氨酶、碱性磷酸酶、谷氨酰转氨酶的比较

	谷草转氨酶	碱性磷酸酶	谷氨酰转氨酶
术前	111.9971 ± 208.505	209.6346 ± 205.125	299.3192 ± 331.9239
术后	121.8173 ± 183.8403	168.8846 ± 143.3776	290.8942 ± 274.1567

表 2 恶性梗阻、炎性狭窄与结石组术前、术后的差异

	谷草转氨酶		碱性磷酸酶		谷氨酰转氨酶	
	术前	术后	术前	术后	术前	术后
结石	95.7969 ±	144.9375 ±	166.9531 ±	171.9375 ±	265.7531 ±	282.4219 ±
	185.1789	223.1091	130.4312	116.7017	301.755	244.2397
恶性梗阻	185.1667 ±	99.5417 ±	361.0833 ±	330.9583 ±	461.8333 ±	388.625 ±
	296.1186	96.6927	196.6144 ^a	155.7296 ^a	382.5303 ^a	351.7919
炎性狭窄	67.0438 ±	62.7500 ±	153.1875 ±	149.125 ±	189.8125 ±	178.1875 ±
	90.5938	43.3136	131.3581	115.7289	299.7686	216.0312

^a $P < 0.05$ vs 结石组。

步进行。不仅如此, ERCP 在微创治疗中有着不可替代的作用, 腹腔镜联合胆道镜、十二指肠镜治疗胆囊结石并胆总管结石, 创伤小、恢复快、安全可靠^[1,2]。随着 ERCP 技术的不断发展及成熟, ERCP 治疗过程中并发症发生的几率也在不断下降。ERCP 诊断及治疗的过程中, 常见的并发症有: 高淀粉酶血症、急性胰腺炎、出血、穿孔及胆道感染。ERCP 术后并发症目前普遍认为与多种因素有关。相关危险因素可分为两个方面: 患者本身因素和操作者因素。患者本身因素有: 反复发胰腺炎病史、括约肌功能障碍、女性、年龄 < 60 岁、胆囊切除、壶腹周围憩室、胆红素正常、胆管不扩张、免疫抑制、并存胆总管结石和梗阻性黄疸等。操作者相关因素有: 小乳头括约肌切开、大胰管括约肌切开、插管困难、括约肌测压等^[3,4]。

急性化脓性胆管炎是 ERCP 术后常见的严重并发症。ERCP 术后胆管炎发生率为 0.9%~1.7%^[5], 有学者认为内镜下鼻胆管引流术(endoscopic nasobiliary drainage; ENBD)可以明确减少胆管炎的发生^[6]。本实验中分析的患者术后未并发明确的胆管炎, 且术前术后肝功能统计学指标无显著差异($P > 0.05$), 但仍有部分患者术前肝功能正常, 术后一过性肝功能异常, 考虑以下几个原因: (1)存在胆管的梗阻因素, 如: EST, 未能将胆胰管段完全切开, 切口过于水肿, 胆管内结石残留甚至嵌顿, 鼻胆管引流不畅, 造影剂排出困难等; (2)内镜下介入治疗是有创性及非无菌操

作, 肿瘤患者免疫力较弱, 造影时外源性或内源性微生物同造影剂一起逆行进入胆管系统, 而恶性梗阻时肝内胆管被阻断, 不论是支架还是鼻胆管引流都很难把所有胆管内的造影剂引流完全^[7]。

本实验中, 无论良性还是恶性梗阻, 肝功能各指标明显异常, 表明胆道梗阻时, 肝功能损伤普遍存在。肝外胆道梗阻胆管内压力增加, 胆汁流动障碍, 引起胆管扩张, 胆管细胞间连接改变, 从而使胆管的通透性增加, 胆汁反流进入血液导致胆汁淤积^[8]。胆汁淤积导致肠源性内毒素血症, 肝脏能量代谢障碍和氧自由基损伤, 胆汁酸诱导肝细胞凋亡, 肝脏缺血与肝脏血流动力学紊乱, 钙稳态失调等损伤肝脏和全身其他脏器^[9], 其中肝脏是最先受损和损伤最严重的脏器。许多学者认为在梗阻性黄疸中 ALP 相比 AST, 是主要的异常的指标^[10-12], 本实验中恶性梗阻组与结石组患者相比, 无论术前与术后, AST 水平无明显差异($P > 0.05$), ALP 水平明显高于结石组($P < 0.05$), 术前恶性梗阻组 GGT 水平明显高于结石组($P < 0.05$), 术后 GGT 水平无明显差异($P > 0.05$), 炎性狭窄组与结石组相比, 无论术前术后, AST、ALP、GGT 水平均无明显差异($P > 0.05$)。恶性梗阻组与胆管结石组术前相比 ALP、GGT 水平显著更高, 可能是因为恶性梗阻的患者狭窄的更彻底、梗阻的时间越长, 而胆管结石的患者肝功能指标可能会随着结石的运动而波动^[13]。ERCP 在胆管疾病的诊治中均有其极

高的价值,特别是腔内超声、胆道子母镜等技术的运用,可明显提高ERCP诊断的准确性.而随着胆道支架的改进以及胆管内的放疗、光动力疗法的出现,有望改善恶性梗阻性黄疸的预后^[4].

总之,ERCP是有风险的操作,必须严格掌握适应证,术前要和患者沟通,告知可能的危险和益处,操作必须由经过训练的医师实施.现阶段完全避免ERCP相关并发症是不现实的^[15],本次临床研究分析ERCP不会增加术后肝功能损害的风险,安全有效,值得临床进一步推广.

4 参考文献

- 1 于澜,张抒,黄德全,杨一邨,曹扬,姚欣敏,奚卫东.腹腔镜联合术中胆道镜、十二指肠镜治疗胆囊结石并胆总管结石.中国普外基础与临床杂志 2010; 17: 68-69
- 2 王广义,王蒙,吕国悦.多镜联合治疗肝内外胆管结石.中华消化外科杂志 2011; 10: 179-181
- 3 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, Yaksh 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]
- 4 缪林,范志宁. ERCP并发症防治现状.中国医疗器械信息 2009; 15: 15-17
- 5 Anderson DJ, Shimpi RA, McDonald JR, Branch MS, Kanafani ZA, Harger J, Ely TM, Sexton DJ, Kaye

- KS. Infectious complications following endoscopic retrograde cholangiopancreatography: an automated surveillance system for detecting postprocedure bacteremia. *Am J Infect Control* 2008; 36: 592-594 [PMID: 18926314 DOI: 10.1016/j.ajic.2007.10.023]
- 6 MA. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography induced cholangitis in 17 cases. *China Journal of Endoscopy* 2008; 14: 669-670
- 7 李莉,谭跃,黎振林,莫健莲. ERCP术后近期并发症及防治.基层医学论坛 2012; 16: 2457-2461
- 8 Karsten TM, van Gulik TM, Spanjaard L, Bosma A, van der Bergh Weerman MA, Dingemans KP, Dankert J, Gouma DJ. Bacterial translocation from the biliary tract to blood and lymph in rats with obstructive jaundice. *J Surg Res* 1998; 74: 125-130 [PMID: 9587350 DOI: 10.1006/jsre.1997.5192]
- 9 姜双,王志新,刘艳秋,王晓华,于丽娟.梗阻性黄疸肝细胞损伤机制研究现状.医学综述 2006; 8: 343-344
- 10 Collier J, Bassendine M. How to respond to abnormal liver function tests. *Clin Med* 2002; 2: 406-409 [PMID: 12448585]
- 11 Kumar P, Clark M, eds. *Clinical Medicine*. 3rd edn. London: Bailliere Tindall, 1994
- 12 Haslett C, Chilvers ER, Boon NA, Colledge NR, Hunter JAA, eds. *Davidson's Principles and Practice of Medicine*. 19th edn. Edinburgh: Churchill Livingstone, 2002
- 13 Hayat JO, Loew CJ, Asress KN, McIntyre AS, Gorard DA. Contrasting liver function test patterns in obstructive jaundice due to biliary strictures [corrected] and stones. *QJM* 2005; 98: 35-40 [PMID: 15625352 DOI: 10.1093/qjmed/hci038]
- 14 朱德鑫,邵建国. ERCP在胆道疾病中的临床应用研究进展.南通大学学报 2012; 32: 48-50
- 15 吴传良. ERCP常见并发症及防治策略.医学研究杂志 2009; 38: 92-93

■同行评价
本文有一定的科学性,对临床有很强的指导意义.

编辑 田滢 电编 闫晋利



CT与B超在急性阑尾炎诊断和鉴别诊断中的应用价值

申宏, 袁菊, 洪凡, 谢翔, 卢晓明

■背景资料

急性阑尾炎、疑似阑尾炎与其他急腹症的诊断和鉴别诊断在阑尾炎早期诊治中是重中之重的事情。选择一个快速、准确的诊断方法, 尽早明确诊断从而赢得有效治疗时间至关重要。

申宏, 袁菊, 洪凡, 谢翔, 湖北省钟祥市人民医院普外一科 湖北省钟祥市 431900

卢晓明, 华中科技大学同济医学院附属协和医院胃肠外科 湖北省武汉市 430022

申宏, 副主任医师, 主要从事普通外科的临床工作。

作者贡献分布: 此课题由申宏、袁菊及卢晓明设计; 研究过程由申宏、袁菊、洪凡及谢翔完成; 临床资料采集由申宏、袁菊及洪凡完成; 数据分析由洪凡与谢翔完成; 本文写作由申宏与袁菊完成。

通讯作者: 卢晓明, 教授, 430022, 湖北省武汉市解放大道1277号, 华中科技大学同济医学院附属协和医院胃肠外科。

luxiaoming_6287@163.com

收稿日期: 2013-03-28 修回日期: 2013-05-15

接受日期: 2013-05-19 在线出版日期: 2013-06-28

Diagnostic value of CT versus BUS in detection of acute appendicitis

Hong Shen, Ju Yuan, Fan Hong, Xiang Xie, Xiao-Ming Lu

Hong Shen, Ju Yuan, Fan Hong, Xiang Xie, Department of General Surgery, Zhongxiang People's Hospital, Zhongxiang 431900, Hubei Province, China

Xiao-Ming Lu, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430022, Hubei Province, China

Correspondence to: Xiao-Ming Lu, Professor, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, 1277 Jiefang Dadao, Wuhan 430022, China. luxiaoming_6287@163.com

Received: 2013-03-28 Revised: 2013-05-15

Accepted: 2013-05-19 Published online: 2013-06-28

Abstract

AIM: To compare the diagnostic value of CT versus BUS in detection of acute appendicitis.

METHODS: Clinical data for 120 patients with pathologically verified acute appendicitis who underwent CT ($n = 60$) or BUS ($n = 60$) were retrospectively analyzed to compare the value of CT and BUS in diagnosis and differential diagnosis of this disease. The sensitivity of the two modalities in the diagnosis of acute appendicitis was compared.

RESULTS: The sensitivity of CT and BUS in the diagnosis of acute appendicitis was 93% and 60%, respectively. The diagnostic accuracy of CT for acute appendicitis was significantly better than that of BUS ($P < 0.05$). However, there was

no significant difference in diagnostic accuracy between CT and BUS for other pathologic types of appendicitis.

CONCLUSION: CT should be the first choice for acute appendicitis, especially in patients with a negative BUS examination.

© 2013 Baishideng. All rights reserved.

Key Words: CT; BUS; Acute appendicitis; Diagnosis; Differential diagnosis

Shen H, Yuan J, Hong F, Xie X, Lu XM. Diagnostic value of CT versus BUS in detection of acute appendicitis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2013; 21(18): 1776-1779 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/1776.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i18.1776>

摘要

目的: 比较CT和B超在急性阑尾炎诊断和鉴别诊断中的应用价值。

方法: 回顾性分析60例术后病理证实为急性阑尾炎患者的术前CT扫描征象, 了解CT在诊断急性阑尾炎中的灵敏度和诊断价值; 回顾性分析60例术后病理证实为急性阑尾炎患者的术前B超表现, 了解B超在诊断急性阑尾炎中的灵敏度和诊断价值。比较两组的灵敏度差异是否具有统计学意义。

结果: CT和B超诊断急性阑尾炎的灵敏度分别为93%和60%, CT诊断价值明显优于B超 ($P < 0.05$), 两者的灵敏度差异主要体现在诊断急性单纯性阑尾炎时, 在诊断其他类型阑尾炎时没有明显差异。

结论: CT可以考虑作为诊断和鉴别诊断急性阑尾炎的首选检查, 特别是对B超检查提示阴性的病例, 建议行CT扫描进一步追溯。

© 2013年版权归Baishideng所有。

关键词: CT; B超; 急性阑尾炎; 诊断; 鉴别诊断

核心提示: 急性阑尾炎作为一种排他性诊断疾病,

■同行评议者
甘华田, 教授, 四川大学华西医院老年消化内科

需要与其他急腹症相鉴别, CT由于其快捷直观的影像学证据特点, 在灵敏度方面的比较性优势, 完全可以胜任这一重任, 可以考虑作为初诊为急性阑尾炎患者的首选辅助检查手段, 适合在大型综合性医院和基层医疗机构广泛开展. 特别是对B超检查提示阴性的病例, 建议行CT扫描进一步追溯.

申宏, 袁菊, 洪凡, 谢翔, 卢晓明. CT与B超在急性阑尾炎诊断和鉴别诊断中的应用价值. 世界华人消化杂志 2013; 21(18): 1776-1779 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/1776.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i18.1776>

0 引言

急性阑尾炎是临床上最常见的急腹症之一. 转移性右下腹疼痛、麦式点压痛反跳痛以及血象增高被认为是诊断急性阑尾炎的金标准. 然而, 一方面不典型的急性阑尾炎大多没有上述表现, 另一方面诸如胆囊坏疽穿孔、回盲部和升结肠肿瘤所致的肠道梗阻、急性胰腺炎、泌尿系结石以及妇科急症等其他急腹症同样也可以呈现出上述典型表现. 因此, 急性阑尾炎与其他急腹症的鉴别诊断在其早期诊治中是重中之重的事情. 选择一个快速、准确的诊断方法, 尽早明确诊断从而赢得有效治疗时间至关重要. 本文就CT和B超在急性阑尾炎诊断和鉴别诊断中的应用价值进行了初步探讨和比较分析.

1 材料和方法

1.1 材料 回顾性分析本院近两年初步诊断为急性阑尾炎病例60例, 这60例患者术前均行腹部CT扫描平扫, 术后均经过病理证实为急性阑尾炎. 其中男34例, 女26例, 患者平均年龄32岁(16-72岁). 对照组为本院近2年初步诊断为急性阑尾炎病例60例, 这60例患者术前均行腹部B超检查, 术后均经病理证实. 其中男32例, 女28例, 患者平均年龄35.5岁(18-80岁). 同时完成了CT扫描和B超检查的4例疑似急性阑尾炎患者纳入CT扫描组, 术前没有进行CT或B超检查, 单凭体格检查和实验室资料确诊为急性阑尾炎完成手术的患者为剔除对象, 不在本研究范围内.

1.2 方法 回顾性分析CT扫描组60例患者的术前CT征象, 并将CT征象与手术及病理结果进行对照, 计算灵敏度. 同样, 回顾性分析B超检查组60例患者的术前B超表现, 并将B超表现与术后病理结果进行对照, 计算灵敏度. 比较两组灵敏度和诊断准确率的差异是否具有统计学意义.

统计学处理 采用SPSS16.0对结果进行统计

学分析, 两个样本率的比较采用 χ^2 检验.

2 结果

2.1 急性阑尾炎术前CT征象与术后病理学类型比较 CT组中术前CT阳性例数/术后病理阳性例数分别为: 单纯性阑尾炎29例/33例, 其中包括4例B超阴性而CT阳性患者, 化脓性阑尾炎22例/22例, 坏疽穿孔性阑尾炎3例/3例, 阑尾周围脓肿2例/2例, CT组中4例为阴性, 术后病理证实为单纯性阑尾炎. 其不同的CT征象与病理学类型比较见表1.

2.2 急性阑尾炎术前B超表现与病理学类型比较 B超组中术前B超阳性例数/术后病理阳性例数分别为: 单纯性阑尾炎11例/35例, 化脓性阑尾炎20例/20例, 坏疽穿孔性阑尾炎4例/4例, 阑尾周围脓肿1例/1例. 其不同的B超表现与病理学类型比较见表2.

2.3 CT与B超诊断急性阑尾炎的灵敏度比较 CT和B超诊断急性阑尾炎的灵敏度分别为93%和60%, 采用 χ^2 检验对两个率进行统计学分析, 结果提示 $\chi^2 = 18.63, P < 0.05$. 进一步的细分发现, 两组的差异主要集中在单纯性急性阑尾炎病例, CT和B超诊断单纯性阑尾炎的灵敏度分别为85%和31%, $\chi^2 = 22.67, P < 0.05$. 这表明, CT诊断急性阑尾炎尤其是单纯性阑尾炎的灵敏度和准确率明显优于B超, 两者的差异具有显著的统计学意义(表3).

3 讨论

急性阑尾炎是急腹症的一种, 诊治过程中需要与其他急腹症相鉴别. 急腹症的表现大同小异, 大多数患者均表现为急性发作的腹痛腹胀, 但急腹症的病因却有数十种, 大致分为内科急腹症和外科急腹症两类, 处理方式各异. 因为种种原因, 目前在急性阑尾炎早期诊治中存在着一一定的误诊误治率, 尤其是在老年肥胖患者、儿童和女性患者中, 临床上这方面血的教训和案例不胜枚举^[1,2]. 选择一个快速、准确的诊断方法, 尽早鉴别诊断急腹症的病因^[3], 明确急性阑尾炎的诊断并确定治疗方案, 是摆在临床外科医生面前的首要任务. 可疑急性阑尾炎影像学辅助检查中, 是首选CT还是B超, 目前还存在着争议, 不同作者的研究结果和倾向性也不同^[4-8]. 急性阑尾炎作为急腹症的一种, 核心突出一个“急”字, 比较两者的诊断价值时, 检查的快捷准确性是最重要的一项衡量指标. Hernanz-Schulman^[9]

■ 创新盘点

本文回顾性分析60例术后病理证实为急性阑尾炎患者的术前CT扫描征象, 以及60例术后病理证实为急性阑尾炎患者的术前B超表现, 比较了CT和B超在诊断急性阑尾炎中的灵敏度和诊断价值, 目前这方面的研究尚不多见.

应用要点

本研究结论为CT在急性阑尾炎早期诊断和鉴别诊断中的应用提供了理论基础和实践经验。

表 1 急性阑尾炎术前CT征象与病理类型比较

病理类型	n	CT阳性(n)	CT征象
单纯性	33	29 ¹	阑尾扩张增粗, 直径>6 mm. 阑尾壁水肿增厚, 多为环形均匀增厚, 可伴或不伴阑尾周围炎性渗出. 其中4例阑尾无明显异常或未见确切显示.
化脓性	22	22	阑尾明显增粗, 直径常>8 mm, 阑尾周围脂肪间隙模糊, 局部筋膜增厚, 条索状或絮状改变. 盲肠壁局部增厚并扩张积气, 阑尾腔内偶可见结石样高密度.
坏疽穿孔性	3	3	阑尾形态不规则, 周围边界不清密度欠均匀, 偶可见阑尾壁局部缺如. 阑尾周围或腹腔可见积气积液, 盆腔不同程度积液, 回盲部肠管常扩张并积气积液.
阑尾周围脓肿	2	2	回盲部不规则软组织肿物影, 软组织内积液或积气, 边界不清或部分包裹, 增强后边界强化, 可见条纹状密度增高影. 右侧腰大肌模糊. 盆腔可见积液.
合计	60	56	

¹29例CT阳性例数中含4例B超检测提示阴性的病例. CT: 电子计算机断层扫描.

表 2 急性阑尾炎术前B超表现与病理类型比较

病理类型	n	B超阳性(n)	B超表现
单纯性	35	11	多数病例阑尾未见明显异常或确切显示, 阳性发现多提示阑尾增粗, 前后壁尚光滑完整, 部分根部可见粪石样强点或强光团回声, 常伴有明显声影.
化脓性	20	20	阑尾明显肿大, 管径明显增宽, 管壁水肿增厚, 浆膜层回声模糊不连续, 腔内出现点状强回声, 有时可见粪石. 阑尾系膜多增厚, 周围可探及条带状液性暗区.
坏疽穿孔性	4	4	阑尾区可见边界不清的低回声团块, 内部回声杂乱, 阑尾多数显示不清. 周边欠清晰, 肠管常扩张积气, 肠壁层次不清且增厚, 肠间及腹盆腔常可见不同程度的积液.
阑尾周围脓肿	1	1	回盲区探及不规则的混合性包块, 内部回声不均匀, 呈片状或团块状强回声. 有时在右髂窝及右侧腰背部可探及巨大皮下蜂窝织炎和液性暗区. 阑尾本身常显示不清.
合计	60	36	

表 3 CT与B超诊断急性阑尾炎的灵敏度比较

分组	阳性(n)	阴性(n)	合计(n)	灵敏度(%)
CT组	56	4	60	93
B超组	36	24	60	60
合计	92	28	120	76.7

$\chi^2 = 18.63, P < 0.05$.

从检查的准确率、性价比、方便快捷性和是否有创等方面对两者的诊断价值进行了比较, 结果提示CT在诊断急性阑尾炎的准确率、总体性价方面明显优于B超.

腹部的脏器从形态学角度, 大致可以分为实质性脏器、空腔脏器和淋巴血管组织. CT扫描对于腹部实质性脏器评估具有绝对的优势, 对于腹部空腔脏器而言, 内镜检查固然重要, 但是对于疑似空腔脏器相关的急腹症患者行内镜检查显然是不恰当的. 相比较B超等, CT的优势在于可以迅速准确的发现或者排除, 诸如胃肠道穿孔、阑尾坏疽穿孔、绞窄性肠梗阻、肠扭转、胆囊坏疽和腹内嵌顿疝等亟须急诊手术干

预的空腔脏器相关的急腹症^[10,11]. 对于一个需要在短时间内明确病因决定治疗方案的急腹症患者而言这已经足够. CT对腹主动脉瘤或夹层、肠系膜上动静脉血栓形成和小儿肠系膜淋巴结炎等相关急腹症也要良好的提示. 现有研究提示CT在急腹症病因诊断中的准确率高达95%以上^[12], CT诊断急性阑尾炎的灵敏度高达100%^[13]. 64层螺旋CT拥有超快速大范围的高分辨率的容积扫描能力, 这在急诊工作中尤为重要. 可以在一次屏气的情况下进行从头到脚的扫描, 显著缩短了扫描时间, 并减少了因呼吸或胃肠蠕动产生的运动性伪影, 尽可能缩短了患者在影像科的滞留时间, 这对及时处理急症和挽救患者生命具有重要意义. 容积扫描没有跳层现象和数据遗漏, 减少了病变漏诊机会. CT阴性发现同样重要, 因为他初步排除了一些需要紧急手术的疾病, 缩小了诊断的范围, 为下一步的诊断和检查方向提供了线索, 赢得了时间.

B超的优势在于简单快捷, 可以床旁完成, 费用相对低廉, 另外不像CT对医患均存在射线暴露风险. 但B超受检查者本身的水平和经验影响较大, 其分辨力有限, 且易受肠腔内气体干扰. 除

了观察阑尾外, 如果还需要与其他急腹症相鉴别, B超无论是在准确率还是方便快捷性能等方面均不如CT. 所以腹部的大部分区域难以超声检查来准确评价. B超检查中为了提高阳性发现率, 常需要加压完成, 疼痛敏感患者和儿童常不能很好配合完成. 单就检查本身而言, B超费用低于CT, 不过CT因为其较高的诊断准确率及其对治疗方案的影响, 从而使患者的误诊误治率和整个住院费用较前者明显降低, B超诊断急性阑尾炎的总体性价比反而不如CT^[14]. 本研究中CT扫描组有4例患者术前已行腹部B超检查均提示为阴性, 进一步CT扫描则提示为阑尾周围渗出、阑尾增大和盲肠周围脂肪间隙模糊等不同程度的阳性发现, 术后病理均提示为单纯性急性阑尾炎.

本文回顾性分析比较了本院近2年60例经术后病理证实为急性阑尾炎患者的术前CT征象, 以及60例经术后病理证实为急性阑尾炎患者的术前B超表现, 结果与Reich等^[15]的研究结果类似, 两者的灵敏度分别为93%和60%. 这表明, CT在急性阑尾炎中的诊断价值明显优于B超, 尤其是在应用于诊断单纯性急性阑尾炎患者, 两组的差异具有显著的统计学意义. 总之, 急性阑尾炎作为一种排他性诊断疾病, 需要与其他急腹症相鉴别, CT由于其快捷直观的影像学证据特点, 在灵敏度方面的比较性优势, 完全可以胜任这一重任, 可以考虑作为初诊为急性阑尾炎患者的首选辅助检查手段, 适合在大型综合性医院和基层医疗机构广泛开展. 特别是对B超检查提示阴性的病例, 建议行CT扫描进一步追溯.

4 参考文献

- 1 刘勇. 基层医院急性阑尾炎误诊分析. 检验医学与临床 2012; 9: 255-256
- 2 洪顺发, 黄自在, 叶得龙, 谢中金, 刘铁毅. 阑尾炎误诊分析. 中国医药科学 2012; 2: 170-171
- 3 Billington P, Khan SH, Lapsia S. Radiology of the acute abdomen. *Br J Hosp Med (Lond)* 2011; 72: M124-M127 [PMID: 21841582]
- 4 O'Leary DP, Redmond HP, Andrews EJ. Low-dose abdominal CT for diagnosing appendicitis. *N Engl J Med* 2012; 367: 478; author reply 478-479 [PMID: 22853027]
- 5 Lopez PP, Cohn SM. CT scanning in the management of acute appendicitis. *J Am Coll Surg* 2010; 211: 567; author reply 567 [PMID: 20868979 DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2010.06.112]
- 6 Al-Ajerami Y. Sensitivity and specificity of ultrasound in the diagnosis of acute appendicitis. *East Mediterr Health J* 2012; 18: 66-69 [PMID: 22360013]
- 7 Sezer TO, Gulece B, Zalluhoglu N, Gorgun M, Dogan S. Diagnostic value of ultrasonography in appendicitis. *Adv Clin Exp Med* 2012; 21: 633-636 [PMID: 23356200]
- 8 Bretagnol F, Zappa M, Panis Y. [Ultrasound and CT imaging in the diagnosis of acute appendicitis]. *J Chir (Paris)* 2009; 146: 8-11 [PMID: 19846096 DOI: 10.1016/j.jchir.2009.08.002]
- 9 Hernanz-Schulman M. CT and US in the diagnosis of appendicitis: an argument for CT. *Radiology* 2010; 255: 3-7 [PMID: 20308436 DOI: 10.1148/radiol.09091211]
- 10 Weir-McCall J, Shaw A, Arya A, Knight A, Howlett DC. The use of pre-operative computed tomography in the assessment of the acute abdomen. *Ann R Coll Surg Engl* 2012; 94: 102-107 [PMID: 22391377 DOI: 10.1308/003588412X13171221501663]
- 11 Nguyen LK, Wong DD, Fatovich DM, Yeung JM, Persaud J, Wood CJ, de Vos D, Mendelson RM. Low-dose computed tomography versus plain abdominal radiography in the investigation of an acute abdomen. *ANZ J Surg* 2012; 82: 36-41 [PMID: 22507493 DOI: 10.1111/j.1445-2197.2010.05632.x]
- 12 Taourel P, Baron MP, Pradel J, Fabre JM, Seneterre E, Bruel JM. Acute abdomen of unknown origin: impact of CT on diagnosis and management. *Gastrointest Radiol* 1992; 17: 287-291 [PMID: 1426841 DOI: 10.1007/BF01888571]
- 13 Poortman P, Oostvogel HJ, Bosma E, Lohle PN, Cuesta MA, de Lange-de Klerk ES, Hamming JF. Improving diagnosis of acute appendicitis: results of a diagnostic pathway with standard use of ultrasonography followed by selective use of CT. *J Am Coll Surg* 2009; 208: 434-441 [PMID: 19318006 DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2008.12.003]
- 14 Peña BM, Taylor GA, Fishman SJ, Mandl KD. Costs and effectiveness of ultrasonography and limited computed tomography for diagnosing appendicitis in children. *Pediatrics* 2000; 106: 672-676 [PMID: 11015507 DOI: 10.1542/peds.106.4.672]
- 15 Reich B, Zalut T, Weiner SG. An international evaluation of ultrasound vs. computed tomography in the diagnosis of appendicitis. *Int J Emerg Med* 2011; 4: 68 [PMID: 22035447 DOI: 10.1186/1865-1380-4-68]

同行评价
 本文新颖新好, 设计合理, 条理清楚, 证据较充足, 结论较明确, 对临床有一定的指导意义.

编辑 田滢 电编 闫晋利



蒲地蓝消炎口服液联合三联药物根除幽门螺杆菌63例

刘华一, 张滨, 姜立根

■背景资料

幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)可导致慢性胃炎、消化性溃疡、胃癌等多种疾病,因此成功根除*H. pylori*感染具有非常重要的意义。目前临床上多采用标准的三联药物进行治疗,但随着抗生素滥用,*H. pylori*的根除率却逐年降低。因此,寻找提高*H. pylori*根除率的药物迫在眉睫。

刘华一, 张滨, 姜立根, 天津市中医药研究院附属医院 天津市 300120

刘华一, 主任医师, 研究员, 主要从事慢性胃炎及功能性消化不良的研究。

作者贡献分布: 本课题由刘华一设计; 研究过程由刘华一、张滨及姜立根共同完成。

通讯作者: 刘华一, 主任医师, 研究员, 300120, 天津市红桥区北马路354号, 天津市中医药研究院附属医院。

liuhuay166@yahoo.com.cn

收稿日期: 2013-04-08 修回日期: 2013-04-24

接受日期: 2013-05-25 在线出版日期: 2013-06-28

Clinical efficacy of Pudilan Oral Solution combined with triple therapy in eradicating *Helicobacter pylori*

Hua-Yi Liu, Bin Zhang, Li-Gen Jiang

Hua-Yi Liu, Bin Zhang, Li-Gen Jiang, Affiliated Hospital of Tianjin Academy of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300120, China

Correspondence to: Hua-Yi Liu, Chief Physician, Affiliated Hospital of Tianjin Academy of Traditional Chinese Medicine, 354 Beima Road, Hongqiao District, Tianjin 300120, China. liuhuay166@yahoo.com.cn

Received: 2013-04-08 Revised: 2013-04-24

Accepted: 2013-05-25 Published online: 2013-06-28

Abstract

AIM: To assess the clinic efficacy of Pudilan Oral Solution combined with triple therapy (rabeprazole sodium, clarithromycin and levofloxacin hydrochloride) in eradicating *Helicobacter pylori* (*H. pylori*).

METHODS: One hundred and twenty-nine patients who were diagnosed with *H. pylori* infection by rapid urease test or ¹⁴C breath test from April 2012 to February 2013 were included in this study and randomly divided into either a control group or a treatment group. The control group was orally given 10 mg of rabeprazole sodium enteric-coated capsules, twice daily, 500 mg of clarithromycin extended-release tablets, twice daily, and 0.4 g of levofloxacin hydrochloride tablets, twice daily. The treatment group was additionally given 10 mL of Pudilan Oral Solution, twice daily. The patients in both groups were treated for 14 d. Clinical efficacy

was assessed 30 d after the end of treatment.

RESULTS: Both intention-to-treat (ITT) analysis and per-protocol (PP) analysis revealed that the rates of *H. pylori* eradication were significantly higher in the combination group than in the control group (ITT: 71.4% vs 51.5%; PP: 73.8% vs 55.7%, both $P < 0.05$). The rate of symptom improvement was also significantly higher in the treatment group than in the control group, although there was no significant difference in the incidence of adverse events between the two groups.

CONCLUSION: Pudilan Oral Solution combined with triple therapy has significantly higher rates of *H. pylori* eradication and clinical symptom improvement than triple therapy alone, although there is no significant difference in the incidence of adverse events between the two therapies.

© 2013 Baishideng. All rights reserved.

Key Words: *Helicobacter pylori*; Triple therapy; Pudilan Oral Solution

Liu HY, Zhang B, Jiang LG. Clinical efficacy of Pudilan Oral Solution combined with triple therapy in eradicating *Helicobacter pylori*. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2013; 21(18): 1780-1784 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/1780.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i18.1780>

摘要

目的: 探讨蒲地蓝消炎口服液联合雷贝拉唑钠肠溶胶囊, 克拉霉素缓释片, 盐酸左氧氟沙星片联合用蒲地蓝消炎口服液根除幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)的临床疗效。

方法: 通过筛选自2012-04/2013-03经电子胃镜的快速尿素酶试验或¹⁴C呼气试验检验为*H. pylori*感染阳性的门诊患者, 共观察129例, 随机分为对照组和治疗组。对照组予雷贝拉唑钠肠溶胶囊10 mg, 2次/d, 口服, 克拉霉素缓释片500 mg, 2次/d, 口服, 盐酸左氧氟沙星片0.4 g, 2次/d, 口服。治疗组加用蒲地蓝消炎口服液10 mL, 2次/d, 口服。疗程共14 d, 停药30 d后,

■同行评议者

牛英才, 研究员, 齐齐哈尔医学院医药科学研究所; 沈克平, 主任医师, 上海中医药大学附属龙华医院

评估两组疗效。

结果: 按意向性分析(intention-to-treat)和符合治疗方案分析(per-protocol)三联疗法联合蒲地蓝消炎口服液组和对照组*H. pylori*根除率分别为71.4%、73.8%和51.5%、55.7%。两组比较差异有统计学意义。症状改善方面, 治疗组明显高于对照组。不良反应发生方面两组间差异无统计学意义。

结论: 蒲地蓝消炎口服液联合三联药物根除*H. pylori*效果明显, 提高症状改善率, 不增加不良反应的发生, 值得临床推广。

© 2013年版权归Baishideng所有。

关键词: 幽门螺杆菌; 三联药物; 蒲地蓝

核心提示: 清热解毒类中药-蒲地蓝消炎口服液联合三联药物治疗幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染, 意向性分析(intention-to-treat)分析表明*H. pylori*根除率为71.4%, 符合治疗方案分析(per-protocol)分析表明*H. pylori*根除率为73.8%, 显著高于传统三联疗法, 患者临床症状得到明显改善, 无显著不良反应, 值得在临床上推广使用。

刘华一, 张滨, 姜立根. 蒲地蓝消炎口服液联合三联药物根除幽门螺杆菌63例. 世界华人消化杂志 2013; 21(18): 1780-1784
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/1780.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v21.i18.1780>

0 引言

幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)是目前胃内存在的唯一一种细菌, 经研究发现*H. pylori*的存在可导致多种疾病, 如慢性胃炎、消化性溃疡、胃黏膜相关性淋巴组织淋巴瘤、胃癌等相关消化系统疾病, 特发性血小板减少性紫癜、不明原因缺铁性贫血、冠心病等消化系统外疾病相关^[1,2]。另外刘青峰等^[3]报道*H. pylori*感染可能还与酒渣鼻、慢性荨麻疹、血管神经性水肿等皮肤疾病有关。成功根除*H. pylori*具有重要的临床意义。现在临床上多采用标准的三联药物根除*H. pylori*^[2,4], 随着抗生素的广泛应用, *H. pylori*根除率逐年降低^[2,4], 抗生素的使用也越来越严格, 寻找能够提高*H. pylori*根除率的药物和方法是当前的选择。现代药理研究表明中药蒲公英、苦地丁、板蓝根、黄连、黄芩、大黄等清热解毒燥湿药具有杀菌或抑菌的作用^[5]。蒲地蓝口服液以蒲公英、地丁、板蓝根、黄芩等清热解毒药为主要成分, 具有一定的清热解毒、消肿

止痛的作用, 可能具有提高根治*H. pylori*的作用。

1 材料和方法

1.1 材料 选择天津市中医药研究院附属医院2012-04/2013-03经电子胃镜中快速尿素酶试验、胃黏膜病理学检查或¹⁴C呼气试验诊断*H. pylori*感染的门诊患者129例, 进行临床治疗观察。采用SPSS11.5统计软件进行随机分组, 分为治疗组和对照组。试验中无安慰剂, 患者和临床医师均不设盲。¹⁴C呼气试验仪器型号: 尿素¹⁴C呼气试验药盒(插卡式), ¹⁴C呼气试验*H. pylori*检测仪(仪器型号: HUBT-20A), 呼气试验药盒及检测仪均由深圳市中核海得威生物科技有限公司; 快速尿素酶检验试剂盒由福建三强化工有限公司生产。蒲地蓝消炎口服液, 江苏济川制药有限公司提供(产品批号: 120107-1, 国药准字: Z20030095); 克拉霉素缓释片(商品名: 诺邦)江苏恒瑞医药股份有限公司生产; 雷贝拉唑钠肠溶胶囊(商品名: 济诺), 江苏济川制药有限公司生产; 盐酸左氧氟沙星片(商品名: 乐朗), 江苏恒瑞医药股份有限公司生产。

1.2 方法

1.2.1 诊断标准: (1)主要采用¹⁴C呼气试验法UBT数值>100者确诊*H. pylori*感染的阳性患者; (2)依据电子胃镜中快速尿素酶试验阳性的患者; (3)患者电子胃镜中快速尿素酶试验阴性, 但胃黏膜病理检查显示*H. pylori*阳性。

1.2.2 纳入标准: (1)符合*H. pylori*感染诊断的患者; (2)患有消化系统疾病, 需根除*H. pylori*的患者; (3)患有湿疹等相关疾病, 需根除*H. pylori*的患者; (4)体检查出*H. pylori*感染, 无明显不适, 但个人要求根除*H. pylori*感染的健康者。

1.2.3 排除标准: (1)伴随心肝肾等严重疾病的患者; (2)半月前服用过PPI、H₂受体拮抗剂、铋剂、抗生素的患者; (3)妊娠或哺乳的患者; (4)有本次实验中所用相关药物过敏史的患者。纳入病例包括慢性胃炎、胃溃疡、十二指肠溃疡等消化系统疾病及湿疹等非消化系统疾病, 健康体检者。*H. pylori*根除治疗中, 湿疹等疾病由相关科室临床医生确诊, 慢性胃炎、消化性溃疡由胃镜等相关检测确诊。

1.2.4 患者的选择: 试验中, 首先采用SPSS11.5统计软件产生随机数字表, 依据患者的入组顺序进行编号。每个号码均对应相应的治疗方案。*H. pylori*感染但此时不适合进行*H. pylori*根除治疗或拒绝入组的患者无编号, 治疗无论是否与本

■研发前沿

随着*H. pylori*耐药率的逐年增加, 目前很多学者通过改进传统三联或四联药物、使用中药、联合益生菌等方法来提高*H. pylori*根除率, 取得了一定的疗效, 但是这些方法仍有一定的缺陷, 例如西药疗法不良反应较大, 中药疗法提高*H. pylori*根除率不甚显著等。

■相关报道

Veronica等报道罗伊氏乳杆菌与三联药物同服可提高*H. pylori*根除率; 贾春玲等表明*H. pylori*治疗后进行口腔护理可明显降低*H. pylori*复发率; 朴雪花等报道自拟中药复方联合三联药物治疗可提高*H. pylori*感染的根除率; 刘志为等采用自拟中药复方联合四联药物作为*H. pylori*补救治疗效果较好。

■ 创新盘点

本研究首次将蒲地蓝口服液联合三联药物对*H. pylori*感染进行治疗, 现代药理研究表明该药中的蒲公英、苦地丁、板蓝根、黄连、黄芩、大黄等成分具有清热解毒、燥湿、杀菌抑菌的作用, 因此采用该药联用三联药物可能具有提高*H. pylori*根除率的作用。

表 1 试验组与对照组一般情况的比较

	治疗组	对照组	χ^2 值(值)	P值
意向性分析				
性别(男/女)	28/35	31/35	0.08	0.77
年龄(岁)	51.7 ± 13.0	51.8 ± 11.5	0.49	0.63
既往杀菌人次				
(已杀菌/未杀菌)	35/41	30/42	0.29	0.59
符合治疗方案分析				
性别(男/女)	27/34	29/32	0.13	0.72
年龄(岁)	50.6 ± 13.2	51.4 ± 11.6	0.36	0.72
既往杀菌人次				
(已杀菌/未杀菌)	31/41	28/39	0.02	0.88

既往杀菌人次是指, 根除*H. pylori*治疗失败加入本次实验患者, 记录中依据患者杀菌次数, 并进行相应的加和, 并不代表根除*H. pylori*失败的具体人数。 *H. pylori*: 幽门螺杆菌。

试验相同, 均不进行统计。

1.2.5 失访: 所有病例均在首诊时保留手机号码。采用电话回访的方式进行随访。未能及时复诊、未按规定服用相关药物或电话无法接通且未复诊的患者判定为失访的患者。

1.2.6 治疗方案: 对照组雷贝拉唑钠肠溶胶囊10 mg, 2次/d口服, 克拉霉素缓释片500 mg, 2次/d, 口服, 盐酸左氧氟沙星片0.4 g, 2次/d, 口服。治疗组加用蒲地蓝消炎口服液10 mL, 2次/d, 口服。疗程14 d。

1.2.7 *H. pylori*根除、疗效评价及不良反应评价: 停药30 d后, 应用¹⁴C呼气试验复查, 记录UBT值, UBT数值<100为根除, UBT数值≥100者未根除。临床症状的判定: 在治疗开始和治疗结束时对患者的临床症状进行评分, 其中按症状出现的无、轻、中、重分别记0、1、2、3。疗效判定等级: 显效: 症状总积分减少>75%, 有效: 症状总积分减少50%-75%, 无效: 症状总积分减少<50%。不良反应由临床医生根据临床经验(对比治疗前后临床症状及相关药物常见不良反应)判断, 药物性皮炎等疾病须由相关科室医生协助诊断。

统计学处理 采用SPSS11.5统计软件进行分析。计量资料以mean±SD表示, 采用*t*检验, 计数资料采用四格表 χ^2 检验, 等级资料采用秩和检验。均采用双侧检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况 截止到2013-03-08收集病例129例, 治疗组63例, 对照组66例。其中122例患者资料完整, 治疗组61例, 对照组61例。失访7例, 治疗组2例, 对照组5例。两组患者在年龄、性别、既

往杀菌情况等方面均无统计学差异, 具有可比性。以上患者资料均包括意向性分析(intention-to-treat, ITT)和符合治疗方案分析(per-protocol, PP)(表1)。患者包括慢性胃炎、胃溃疡、十二指肠溃疡、慢性湿疹、荨麻疹及无明显不适但体检出现*H. pylori*感染且要求根除*H. pylori*者, 其中慢性胃炎患者108例。

2.2 *H. pylori*根除率 治疗组患者成功根除45例, 对照组患者成功根除34例, 根据ITT分析治疗组根除率71.4%, 对照组根除率51.5%, PP分析治疗组根除率73.8%, 对照组根除率55.7%。ITT和PP分析中, 两组间比较均具有统计学差异($P<0.05$)(表2)。

2.3 临床疗效比较 治疗结束时, 治疗组临床症状显效38例, 有效14例, 无效10例。对照组临床症状显效26例, 有效18例, 无效17例。两组比较临床症状改善差异有统计学意义($u = 2.27, P<0.05$)(表3)。

2.4 失访情况 本次试验共有7例患者失访, 治疗组2例, 对照组5例。2例患者因出现不适症状而自行停药, 其余患者自觉症状改善或消失, 拒绝复查。

2.5 不良反应发生情况 试验中, 未出现明显临床症状的不良反应而停药。对照组患者因出现不良反应(分别为便秘、口苦)而自行停药。两组中患者未出现其他导致停药的不良反应。根据患者出现不良反应的种类进行统计, 并进行统计学检验, 两组间无统计学差异($P>0.05$)(表4)。

3 讨论

自1983年澳大利亚学者Warren和Marshall在人胃

表 2 两组间幽门螺杆菌根除率的比较 (*n*)

	根除成功	根除失败	χ^2 值	<i>P</i> 值
意向性分析				
治疗组	45	18	5.39	0.02
对照组	34	32		
符合治疗方案分析				
治疗组	45	16	4.35	0.04
对照组	34	27		

表 3 两组间症状改善情况比较 (*n*)

	显效	有效	无效
试验组	38	14	10
对照组	26	18	17
<i>U</i> 值	2.27		
<i>P</i> 值	0.23		

表 4 两组间不良反应发生情况比较 (*n*)

不良反应发生种类	0种	1种	2种及以上
治疗组	31	26	4
对照组	35	21	5
<i>U</i> 值	0.56		
<i>P</i> 值	0.57		

黏膜组织中发现并分离出*H. pylori*以来,人们发现*H. pylori*与人类胃炎、消化性溃疡、胃癌等疾病的发生发展相关,根除*H. pylori*在消化病的治疗中有着重要的意义。随着*H. pylori*根除治疗的广泛应用,*H. pylori*的耐药率逐年提高,提高*H. pylori*根除率是临床医师的必然选择。很多学者提出提高*H. pylori*根除方法^[6,7]:改进传统的三联或者四联疗法;使用中药治疗;联合益生菌治疗;联合口腔洁治疗等相关方案。Ojetti等^[8]报道,罗伊氏乳杆菌与三联药物同时服用治疗成人*H. pylori*感染,可提高*H. pylori*根除率,减少不良反应的发生。Du等^[9]将嗜酸乳杆菌作为佐剂在*H. pylori*根除治疗前服用2 wk或治疗后服用2 wk,与单纯三联治疗比较,无论在*H. pylori*根除治疗前或治疗后服用嗜酸乳杆菌均可提高*H. pylori*根除率,减少不良反应的发生。贾春玲等^[10]研究*H. pylori*根除治疗后,日常口腔护理加牙菌斑专业护理治疗,可明显降低*H. pylori*的复发率(但本研究中无论是否采用口腔护理,患者的*H. pylori*复发率均较高)。刘壮等^[11]研究发现清除牙菌斑可提高消化性溃疡患者*H. pylori*根除率。中

药治疗*H. pylori*感染研究包括:采用自拟中药复方治疗*H. pylori*感染,中成药治疗*H. pylori*感染,单味中药治疗*H. pylori*感染的试验研究等。朴雪花等^[12]、曹建雄等^[13]报道自拟中药复方联合三联药物治疗*H. pylori*感染可提高*H. pylori*感染的根除率。刘志为^[14]采用自拟中药复方联合四联药物作为*H. pylori*的补救治疗,*H. pylori*根除率和不良反应发生率方面均优于对照组。董欣红等^[15]研究三九胃泰联合雷尼替丁三联药物治疗*H. pylori*感染,三九胃泰雷尼替丁三联与雷尼替丁三联加铋剂的*H. pylori*根除率相同。韩玉山等^[16]比较荆花胃康胶丸三联治疗*H. pylori*感染的慢性胃炎多中心、随机、双盲、对照研究,荆花胃康三联与标准三联的*H. pylori*根除率无明显差异,且不良反应发生率较低。自拟中药或中成药治疗*H. pylori*感染多取得与铋剂类似的临床疗效,且临床不良反应发生率较低。清热解毒类单味中药在抗*H. pylori*方面效果显著,如蒲公英、板蓝根、黄连、黄芩、大黄等。刘生杰等^[17]研究中药荆花胃康、银花、苦参等都有一定的体外抑制*H. pylori*效果,作用弱于阿莫西林。王建平等^[18]采用小鼠感染模型研究单味中药治疗*H. pylori*感染,发现黄芩、黄连、大黄、阿莫西林都具有较好的*H. pylori*杀菌效果。中药在*H. pylori*感染具有一定的临床疗效。

蒲地蓝消炎口服液由蒲公英、板蓝根、苦地丁、黄芩四味药物组成,组方中蒲公英、黄芩具有清热燥湿的作用。本草新编载蒲公英“可泻胃火而不伤土”;现代医家洪广祥也指出“蒲公英有苦泻而不伤正,清热而不伤胃的特点”,“治胃痛寒热均用”^[19]。现代医学研究也证明蒲公英、黄芩具有直接抑杀*H. pylori*的作用^[20,21],此外蒲地蓝消炎口服液能增加白细胞的数目,提高白细胞的吞噬能力,升高淋巴细胞转化率而增强机体特异性免疫功能和细胞免疫功能,达到间接抑杀*H. pylori*的作用^[22]。

本次试验中收集病例129例,完成病例122

■应用要点

本研究采用蒲地蓝消炎口服液联合三联药物对*H. pylori*感染进行治疗,相比较单用三联药物,意向性分析(intention-to-treat)和符合治疗方案分析(per-protocol)分析均表明该法对*H. pylori*的杀菌率明显提高,同时患者的临床症状明显改善,而不良反应尚未增加,值得进一步研究,并在临床上推广使用。

■同行评价

本文设计合理, 研究结果支持研究结论, 对临床用药具有一定的参考价值。

例. 通过比较服用蒲地蓝消炎口服液后, *H. pylori* 的杀菌率明显提高, 具有统计学差异. 患者临床症状改善明显, 未增加患者的不良反应. 蒲地蓝消炎口服液联合三联药物根除 *H. pylori* 效果明显, 临床症状明显缓解, 无明显不良反应, 值得进一步研究, 并在临床上推广使用.

4 参考文献

- 1 李颖, 顾国龙. 幽门螺杆菌感染与临床相关疾病的研究进展. 检验医学与临床 2011; 8: 2251-2252
- 2 Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, Atherton J, Axon AT, Bazzoli F, Gensini GF, Gisbert JP, Graham DY, Rokkas T, El-Omar EM, Kuipers EJ. Management of Helicobacter pylori infection--the Maastricht IV/ Florence Consensus Report. *Gut* 2012; 61: 646-664 [PMID: 22491499 DOI: 10.1136/gutjnl-2012-302084]
- 3 刘青峰, 曾抗. 幽门螺杆菌致免疫应答及与皮肤病的关系. 皮肤病学杂志 2010; 17: 315-317
- 4 刘文忠, 谢勇, 成虹, 吕农华, 胡伏莲, 张万岱, 周丽雅, 陈焯, 曾志荣, 王崇文, 萧树东, 潘国宗, 胡品津. 第四次全国幽门螺杆菌感染处理共识报告. 胃肠病学 2012; 17: 618-625
- 5 杜平华, 朱世真, 吕品. 20种中药材对幽门螺杆菌体外抗菌活性的研究. 中药材 2001; 24: 188-189
- 6 张万岱. 中西医结合提高幽门螺杆菌根除率的探讨. 医学与哲学 2012; 34: 12-13
- 7 胡伏莲. 幽门螺杆菌感染治疗现状与展望. 胃肠病学和肝病杂志 2012; 21: 687-690
- 8 Ojetti V, Bruno G, Ainora ME, Gigante G, Rizzo G, Roccarina D, Gasbarrini A. Impact of Lactobacillus reuteri Supplementation on Anti-Helicobacter pylori Levofloxacin-Based Second-Line Therapy. *Gastroenterol Res Pract* 2012; 2012: 740381 [PMID: 22690211 DOI: 10.1155/2012/740381]
- 9 Du YQ, Su T, Fan JG, Lu YX, Zheng P, Li XH, Guo CY, Xu P, Gong YF, Li ZS. Adjuvant probiotics improve the eradication effect of triple therapy for Helicobacter pylori infection. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 6302-6307 [PMID: 23180952 DOI: 10.3748/wjg.v18.i43.6302]
- 10 贾春玲, 姜广水, 杨学馨, 窦慧琴, 李翠荣. 2种牙菌斑控制法对胃黏膜幽门螺杆菌再感染的影响研究. 华西口腔医学杂志 2009; 27: 172-174
- 11 刘壮, 孟卫东, 王占魁. 牙菌斑对消化性溃疡患者幽门螺杆菌根除率的影响. 中国误诊学杂志 2012; 12: 1038
- 12 朴雪花, 刘宝海. 疏肝消痞方结合三联疗法治疗幽门螺杆菌相关功能性消化不良的疗效研究. 中国全科医学 2012; 15: 2961-2962, 2965
- 13 曹建雄, 伍群业. 愈疡要方配合奥克三联疗法治疗幽门螺杆菌相关性消化性溃疡36例临床观察. 新中医 2005; 37: 34-35
- 14 刘志为. 四联疗法联合中医药对幽门螺杆菌的补救治疗. 胃肠病学和肝病杂志 2012; 21: 715-718
- 15 董欣红, 胡伏莲, 李世荣, 杨昭徐, 叶剑雄, 王世鑫, 张平. 三九胃泰四联疗法治疗消化性溃疡及根除幽门螺杆菌的多中心临床研究. 中国新药杂志 2002; 11: 476-479
- 16 韩玉山, 杨强, 王东旭, 张志广, 张国梁, 曹泽伟, 文君. 荆花胃康三联疗法治疗幽门螺杆菌阳性慢性胃炎临床疗效的多中心随机双盲临床研究. 中国全科医学 2011; 14: 3639-3642
- 17 刘生杰, 梁浩, 罗燕萍, 张有江. 中西药体外抑制幽门螺杆菌效果观察. 中国病原生物学杂志 2011; 6: 115-117
- 18 王建平, 彭孝纬. 单味中药治疗幽门螺杆菌的动物研究. 胃肠病学和肝病杂志 2010; 19: 345-347.
- 19 洪广祥. 蒲公英有抗衰老等作用. 中医杂志 1992; 33: 5
- 20 胡伟, 王红, 程丽, 周曾芬, 李晓燕, 陈娅蓉, 蒋海燕, 贾友兰. 蒲公英对幽门螺杆菌体外抑菌作用的实验研究. 胃肠病学 2006; 11: 365-366
- 21 吴静, 胡东, 王克霞. 黄芩和黄芩苷对幽门螺杆菌的体外抗菌活性研究. 中药材 2008; 31: 707-710
- 22 刘冠岐, 朱方石. 中医药对幽门螺杆菌抑制作用的研究进展. 实用中西医结合临床 2011; 9: 89-91

编辑 田滢 电编 闫晋利



以“幽门梗阻、肠梗阻、腹水”为表现的嗜酸粒细胞性胃肠炎1例

王宁宁, 李异玲, 孙明军

王宁宁, 李异玲, 孙明军, 中国医科大学附属第一医院消化内科 辽宁省沈阳市 110001

王宁宁, 主要从事炎症性肠病的相关研究。

作者贡献分布: 本文写作由王宁宁完成; 李异玲与孙明军协助修改。

通讯作者: 孙明军, 教授, 主任医师, 110001, 辽宁省沈阳市和平区南京北街155号, 中国医科大学附属第一医院消化内科。smjwm@sina.com

电话: 024-83282563

收稿日期: 2013-03-17 修回日期: 2013-04-09

接受日期: 2013-04-27 在线出版日期: 2013-06-28

Eosinophilic gastroenteritis manifesting as pyloric obstruction, intestinal obstruction and ascites: A case report

Ning-Ning Wang, Yi-Ling Li, Ming-Jun Sun

Ning-Ning Wang, Yi-Ling Li, Ming-Jun Sun, Department of Gastroenterology, the First Hospital of China Medical University, Shenyang 110001, Liaoning Province, China
Correspondence to: Ming-Jun Sun, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, the First Hospital of China Medical University, 155 Nanjing North Street, Heping District, Shenyang 110001, Liaoning Province, China. smjwm@sina.com

Received: 2013-03-17 Revised: 2013-04-09

Accepted: 2013-04-27 Published online: 2013-06-28

Abstract

Eosinophilic gastroenteritis (EG) is a rare disease of unknown cause, characterized by peripheral eosinophilia, eosinophilic infiltration and edema of the gastrointestinal tract. Here we report a case of eosinophilic gastroenteritis manifesting as pyloric obstruction, intestinal obstruction and ascites. A 33-year-old male patient presented with a chief complaint of heartburn and eructation for 3 years, abdominal pain and diarrhea for 2 years, and abdominal distension for 1.5 years. He underwent subtotal gastrectomy because of pyloric obstruction 2 years ago and was pathologically diagnosed with eosinophilic gastritis involving the duodenum. Subsequently, he developed ascites and intestinal obstruction, and his WBC count was $21.07 \times 10^9/L$ and his eosinophil per-

centage was 70.4% at that time. After taking some traditional Chinese medicine whose ingredient is not clear for 1 mo, his symptoms were relieved. One month ago he developed ascites again. His eosinophil percentage was 90% in ascites, and his WBC count was $34.50 \times 10^9/L$ and his eosinophil percentage was 82.1% in blood. Microscopic examination of biopsied specimens showed eosinophilic infiltration. After treatment with methylprednisolone, his symptoms regressed.

© 2013 Baishideng. All rights reserved.

Key Words: Eosinophilic gastroenteritis; Pyloric obstruction; Intestinal obstruction; Ascites

Wang NN, Li YL, Sun MJ. Eosinophilic gastroenteritis manifesting as pyloric obstruction, intestinal obstruction and ascites: A case report. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2013; 21(18): 1785-1788 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/1785.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i18.1785>

摘要

嗜酸粒细胞性胃肠炎(eosinophilic gastroenteritis, EG)是一种不明原因的罕见疾病,以周围血中嗜酸粒细胞增高、胃肠道嗜酸粒细胞浸润及胃肠道水肿增厚为特征。本文报道以“幽门梗阻、肠梗阻、腹水”为表现的EG 1例。患者男,33岁,以间断烧心、嗝气3年,腹痛、腹泻2年,腹胀1年半入院。患者2年前以幽门梗阻发病,并行胃大部切除术,术后病理诊断嗜酸细胞性胃炎累及十二指肠。1年半前患者出现腹水、肠梗阻,化验血常规:白细胞计数(white blood cell count, WBC): $21.07 \times 10^9/L$,嗜酸性粒细胞比率: 70.4%,自服中药(成分不详)1 mo后症状缓解。近1 mo患者再次出现腹水,化验血WBC $34.50 \times 10^9/L$,EOS% 82.1%,腹水涂片见嗜酸性粒细胞占90%,行肠镜活检病理示嗜酸细胞浸润。给予激素治疗后症状明显缓解。

© 2013年版权归Baishideng所有。

关键词: 嗜酸粒细胞性胃肠炎; 幽门梗阻; 肠梗阻; 腹水

背景资料

嗜酸粒细胞性胃肠炎(eosinophilic gastroenteritis, EG)是一种不明原因的罕见疾病,以周围血中嗜酸粒细胞增高、胃肠道嗜酸粒细胞浸润及胃肠道水肿增厚为特征。该病变可累及从食管到直肠的全消化系统,临床表现无特异性,且表现多种多样。主要表现为腹痛、腹泻、恶心、呕吐、腹胀等,少数患者甚至可出现腹水、便血、肠梗阻等。

同行评议者

张国梁, 主任医师, 天津市第一中心医院消化内科

■研发前沿

EG的病理生理学机制尚不十分清楚。最近研究认为, EG的发病机制涉及环境和遗传因素, 特别是食物过敏以及白介素5和选择性趋化因子的表达水平。

核心提示:嗜酸粒细胞性胃肠炎(eosinophilic gastroenteritis, EG)是一种不明原因的罕见疾病, 以周围血中嗜酸粒细胞增高、胃肠道嗜酸粒细胞浸润及胃肠道水肿增厚为特征。最近研究认为, EG的发病机制涉及环境和遗传因素。该病临床表现多样性。激素是治疗EG的有效药物, 能迅速缓解症状, 并使外周血中嗜酸性粒细胞恢复正常。

王宁宁, 李异玲, 孙明军. 以“幽门梗阻、肠梗阻、腹水”为表现的嗜酸粒细胞性胃肠炎1例. 世界华人消化杂志 2013; 21(18): 1785-1788 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/1785.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i18.1785>

0 引言

嗜酸粒细胞性胃肠炎(eosinophilic gastroenteritis, EG)是由Kaijse于1937年首次报道的一种不明原因的罕见疾病, 以周围血中嗜酸粒细胞增高及胃肠道局部或弥漫性嗜酸粒细胞浸润为特征^[1]。EG的发病年龄一般在20-50岁, 男女比例约为2:1^[2]。该病变可累及从食管到直肠的全消化道, 以胃和小肠受累最为常见, 结肠受累则以盲肠和升结肠多见。本病临床表现无特异性, 且表现多种多样。主要表现为腹痛、腹泻、恶心、呕吐、腹胀等, 少数患者甚至可出现腹水、便血、肠梗阻等。由于对该病的认识不足, 临床上常出现误诊、漏诊病例。现将我院近期收治的1例以“幽门梗阻、肠梗阻、腹水”为表现的嗜酸粒细胞性胃肠炎病例报告如下。

1 病例报告

男, 33岁, 以“间断烧心、嗝气3年, 腹痛、腹泻2年, 腹胀1年半”为主诉于2013-02-17入院。患者3年前无明显诱因出现烧心、嗝气, 间断发作, 未在意。2年前出现上腹痛, 伴有恶心、呕吐, 呕吐胃内容物, 有隔夜宿食, 有腹泻, 为稀水样便, 无黏液及脓血, 每日20余次, 就诊于沈阳奉天医院, 化验血常规: 嗜酸性粒细胞比率(eosinophil, EOS%)18.4%, 行胃镜检查提示幽门梗阻、十二指肠球部变形, 经内科抑酸治疗效果不好。于2011-03-21行胃大部切除术: 术中见: 胃肥大水肿, 壁肥厚, 胃小弯及胃窦部表面可见淡黄色纤维素组织覆着, 十二指肠球部与周围组织黏连, 幽门管与十二指肠球部小弯侧肥厚、质硬, 切除远端胃约占2/3。剖开切除胃见窦部胃腔狭窄, 送病理。术后病理: 胃壁全层充血水肿较重, 各层均有大量嗜酸细胞浸润, 十二指肠壁各层也见大量嗜酸细胞浸润。病理诊断: 嗜酸细胞性胃

炎累及十二指肠。术后恶心、呕吐及腹痛、腹泻症状缓解, 复查EOS%为16.4。

1年半前(术后5 mo)患者无明显诱因出现腹胀、乏力, 腹围增大, 伴有尿量减少, 腹泻, 10-20次/d, 夜间明显, 为稀水样便, 无黏液脓血, 无发热、腹痛。再次就诊于奉天医院, 行腹部超声提示盆腔积液。行腹穿抽出腹水为淡黄色, 化验镜下可见大量中性粒细胞成分, 未见瘤细胞, 未治疗。后就诊于我院门诊行全腹增强CT示肠梗阻改变, 考虑升横结肠内容物梗阻所致, 肠壁水肿, 腹腔积液, 腹膜后多发肿大淋巴结, 大网膜增厚伴密度不均匀, 考虑转移不排除, 化验血常规: 白细胞计数(white blood cell count, WBC): $21.07 \times 10^9/L$, EOS%: 70.4%。以肠梗阻收入我院外科, 行胃镜提示残胃炎伴胆汁反流、吻合口炎。肠镜未见异常。网膜超声提示上腹网膜增厚伴结节, 肠管略增宽, 腹腔积液。入院后给予补液、抗炎对症治疗, 患者症状有所缓解后出院。出院后自服中药(具体不详)约1 mo, 自觉腹胀症状缓解, 未复查。

1 mo前患者于感冒后再次出现腹胀、腹泻症状, 性质同前。就诊于我院门诊化验血常规(2013-01-23): WBC: $8.56 \times 10^9/L$, EOS%: 27.8%, 腹部超声: 右上腹网膜略增厚, 盆腹腔积液。后于当地医院住院, 化验血常规(2013-02-04): WBC: $17.38 \times 10^9/L$, EOS%: 43.48%: 全腹CT(2013-02-04): 贲门区食道下段管壁增厚, 部分肠管管壁增厚, 盆腔积液。肺CT未见异常。给予抑酸、利尿治疗, 患者腹胀、腹泻症状无好转。为系统诊治入我院。病来无头晕、头痛, 无咳嗽、咳痰, 无胸痛、气短, 无皮疹及关节疼痛, 食欲欠佳, 体重较前无明显变化。

个人史: 吸烟史7年, 5支/d, 戒烟2年。无粉尘及特殊物质接触史。过敏史: 无。

入院查体: 神清语明, 体温正常, 皮肤巩膜无黄染, 睑结膜无苍白, 心肺听诊无异常。腹部膨隆, 无腹壁静脉曲张, 上腹正中见一长约10 cm纵行疤痕, 全腹软, 无压痛、反跳痛及肌紧张, 肝脾肋下未触及, 移动性浊音阳性, 双下肢无浮肿。

实验室检查: 2013-02-18血常规: WBC: $34.50 \times 10^9/L$, EOS: $28.32 \times 10^9/L$, EOS%: 82.1%, 血总IgE测定: IgE 411.30 IU/mL, 肝功酶学正常, 白蛋白: 32.8 g/L, 免疫球蛋白IgA: 1.49 g/L, IgG: 14.4 g/L, IgM: 0.98 g/L, 甲胎蛋白: 7.97 ng/mL, CA: 12589.29 U/mL, 肾功能、风湿3项、风湿抗体系列、尿常规、便常规正常。

■相关报道

张树荣等报道以腹水为主要表现的EG 15例, 但迄今没有关于同时存在幽门梗阻、肠梗阻、腹水的EG报道。



图1 全腹CT.

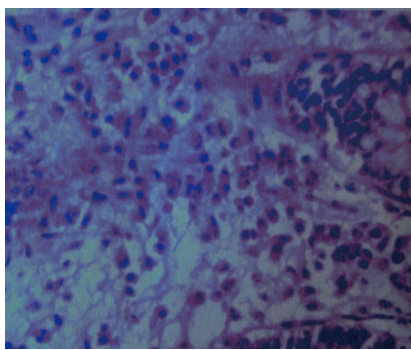


图2 直肠病理.

腹水常规: 血性, 微浊, 细胞总数 $4800 \times 10^6/L$, 李凡他试验阳性, 单个核细胞比率10%, 分叶核细胞比率90%, 蛋白(积液常规) 40 g/L, 腹水淀粉酶正常. 腹水涂片: 可见大量嗜酸性粒细胞(90%以上).

全腹CT示部分肠管管壁增厚(图1), 盆腔积液. 肺CT未见异常. 胃镜: 胃大部切除、毕罗-I式术后, 残胃-吻合口炎, 十二指肠水肿. 病理: 吻合口慢性炎症. 肠镜: 左半结肠黏膜水肿伴炎症改变. 病理: 降结肠慢性炎症伴嗜酸细胞浸润, 直肠慢性炎症伴嗜酸细胞浸润(图2).

骨穿报告: 粒细胞系统增生明显活跃, 以嗜酸性粒细胞为主, 细胞形态正常. 红细胞系统增生欠活跃, 细胞形态正常. 淋巴细胞比值减低, 细胞形态正常. 诊断: 嗜酸性粒细胞增多症. 骨髓F1P1L1/PDGFRa融合基因定性检测阴性.

结合患者既往病史及此次化验、检查资料, 诊断为嗜酸粒细胞性胃肠炎. 给予加用激素治疗: 甲泼尼龙120 mg日一次静点, 疗程3 d, 同时辅以抑酸、保护胃黏膜及补钙对症治疗. 3 d后复查血常规白细胞及嗜酸性粒细胞降至正常, 行腹部超声提示少量腹水(较前明显减少, 基本消退). 故给予强的松60 mg/d日一次口服序贯治疗, 1 wk后复查血常规嗜酸细胞仍为正常, 故激素逐渐减量.

2 讨论

EG是一种比较少见的胃肠疾病, 是以嗜酸细胞异常浸润胃肠黏膜层、黏膜下层、肌层和/或浆膜层, 甚至胃肠壁全层为典型特点的变态反应性疾病. 本病病因不明, 但组织中大量的嗜酸粒细胞浸润^[3]以及多数病例的IgE显著升高^[4], 提示他可能与其他过敏性疾病所诱发的超敏反应有关^[5]. 最近研究认为, EG的发病机制涉及环境和遗传因素, 特别是食物过敏以及白介素5和选择性趋化因子的表达水平^[6]. EG患者中约50%-70%有过敏性疾病史^[7].

EG临床表现的多样性主要取决于病变累及胃肠道的部位、范围和程度. 临床上EG分为局限和弥漫2种类型^[8], 后者又分为3个亚型, I型为黏膜型, 最常见, 主要为胃肠黏膜充血水肿、糜烂、嗜酸细胞浸润, 主要表现为腹痛、腹泻; II型为肌层型, 较少见, 胃肠壁增厚、僵硬、呈结节状, 可出现幽门梗阻及肠梗阻, 胃肠蠕动减弱或消失, 深层肌活检能发现嗜酸细胞浸润; III型为浆膜型, 罕见, 浆膜增厚并可累及肠系膜淋巴结, 引起腹膜炎、腹水, 腹腔镜或剖腹探查活检可见浆膜下嗜酸细胞浸润, 腹水中可见大量嗜酸细胞. 以上3型可单独或混合出现, 混合出现时形成混合型.

本例患者2年前主要表现为幽门梗阻, 经抑酸治疗无效行胃大部切除术, 术中见胃肥大大水肿, 壁肥厚, 十二指肠球部与周围组织黏连, 幽门管与十二指肠球部小弯侧肥厚、质硬. 术后病理: 胃壁全层充血水肿较重, 各层均有大量嗜酸细胞浸润, 十二指肠壁各层也见大量嗜酸细胞浸润. 病理诊断: 嗜酸细胞性胃炎累及十二指肠, 故属于弥漫型中的II型. 但术后未予激素治疗, 术后约5 mo, 患者出现肠梗阻及腹水的临床表现, 自行服用中药约1 mo腹胀症状缓解, 考虑口服中药中可能含有激素成分. 近1 mo再次出现腹胀, 化验嗜酸性粒细胞比率最高达82.1%, 血IgE 411.30 IU/mL, 行腹部超声提示大量腹腔积液, 胃镜提示残胃-吻合口炎, 十二指肠水肿, 肠镜提示左半结肠黏膜水肿伴炎症改变, 腹部CT见部分肠管管壁增厚, 盆腔积液. 诊断性腹穿示洗肉水样腹水, 化验常规为渗出液, 涂片可见大量嗜酸性粒细胞. 肠镜病理提示嗜酸细胞浸润. 行骨穿及F1P1L1/PDGFRa融合基因定性检测除外白血病. 故本例病例由弥漫型中的II型发展为III型.

EG的治疗原则是避免接触过敏原, 抑制变

■创新盘点

临床上EG分为局限和弥漫2种类型, 后者又分为3个亚型, I型为黏膜型, 最常见, II型为肌层型, 较少见, III型为浆膜型, 罕见, 本病例先后表现为幽门梗阻、肠梗阻、腹水, 由II型发展为III型, 非常罕见, 很有临床意义.

■应用要点

EG在临床上较为少见, 且临床表现和体征无特异性, 误诊率高, 尽早诊断EG能够使患者获得更好的治疗, 因此如果出现其他原因不能解释的消化系统症状, 并且外周血嗜酸性粒细胞明显增高, 临床医生需高度警惕EG的可能.

■同行评价

EG在临床上比较少见,临床上主要以I型即黏膜型为最常见,而II型和III型较罕见。本病例先后表现为幽门梗阻、肠梗阻、腹水,非常罕见,很有临床意义,对临床医师和内镜医师会有很大的帮助和启发。

态反应和稳定肥大细胞,达到缓解症状、清除病变的目的。一般认为,EG是一种自限性变态反应性疾病,部分患者不经治疗而痊愈,但可复发。激素是治疗EG的有效药物,能迅速缓解症状,并使外周血中嗜酸性粒细胞恢复正常。激素通常选用泼尼松,剂量及疗程遵循个体化原则,病情较重的患者起始剂量可用1 mg/kg体质量,一般患者用30-40 mg/d,病情好转后逐渐减量。腹水患者建议首选甲泼尼龙80-160 mg/d,静脉滴注,3-7 d后再改为口服泼尼松治疗^[9]。该病例患者给予甲泼尼龙80 mg/d,静脉滴注,3 d后复查血嗜酸性粒细胞降至正常,腹部超声提示腹水基本消失。故减量,给予醋酸泼尼松60 mg日一次口服,3 d后复查血嗜酸性粒细胞仍为正常,无反复。1 wk后复查血嗜酸性粒细胞仍为正常,给予激素逐渐减量。

由于EG在临床上较为少见,且临床表现和体征无特异性,因此误诊率高,尽早诊断EG能够使患者获得更好的治疗,并且能够较少不必要的手术治疗和死亡率。因此如果患者出现其他原因不能解释的消化系症状,并且外周血嗜酸性粒细胞明显增高,临床医生需高度警惕EG的可能。

3 参考文献

- 1 Lee J, Dierkhising R, Wu TT, Alexander J, Weiler C. Eosinophilic gastrointestinal disorders (EGID) with peripheral eosinophilia: a retrospective review at Mayo Clinic. *Dig Dis Sci* 2011; 56: 3254-3261 [PMID: 21655949 DOI: 10.1007/s10620-011-1754-3]
- 2 Mueller S. Classification of eosinophilic gastrointestinal diseases. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2008; 22: 425-440 [DOI: 10.1016/j.bpg.2007.12.008]
- 3 Hurrell JM, Genta RM, Melton SD. Histopathologic diagnosis of eosinophilic conditions in the gastrointestinal tract. *Adv Anat Pathol* 2011; 18: 335-348 [PMID: 21841404 DOI: 10.1097/PAP.0b013e318229bfe2]
- 4 Okpara N, Aswad B, Baffy G. Eosinophilic colitis. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 2975-2979 [PMID: 19554649 DOI: 10.3748/wjg.15.2975]
- 5 Shifflet A, Forouhar F, Wu GY. Eosinophilic digestive diseases: eosinophilic esophagitis, gastroenteritis, and colitis. *J Formos Med Assoc* 2009; 108: 834-843 [PMID: 19933026 DOI: 10.1016/S0929-6646(09)60414-9]
- 6 Bischoff SC. Food allergy and eosinophilic gastroenteritis and colitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2010; 10: 238-245 [DOI: 10.1097/ACI.0b013e32833982c3]
- 7 Pratt CA, Demain JG, Rathkopf MM. Food allergy and eosinophilic gastrointestinal disorders: guiding our diagnosis and treatment. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care* 2008; 38: 170-188 [PMID: 18522855 DOI: 10.1016/j.cppeds.2008.03.002]
- 8 Alfadda AA, Storr MA, Shaffer EA. Eosinophilic colitis: an update on pathophysiology and treatment. *Br Med Bull* 2011; 100: 59-72
- 9 张树荣, 范宗江, 李绕梅, 张延涛, 万淑琴, 朱颖, 江红娟. 以腹水为主要表现的嗜酸性细胞性胃肠炎临床分析. *西南国防医药* 2012; 22: 617-618

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。

《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)

蜂窝织性阑尾炎并阑尾双腔畸形1例

周庆华, 邱其武

周庆华, 荆楚理工学院医学院 湖北省荆门市 448000
邱其武, 荆门市第一人民医院消化内科 湖北省荆门市 448000
周庆华, 讲师, 主要从事人体解剖学及组织胚胎学的研究。
作者贡献分布: 本论文写作由周庆华独立完成; 资料收集由邱其武完成。
通讯作者: 邱其武, 主治医师, 448000, 湖北省荆门市象山大道49号, 荆门市第一人民医院消化内科, 520zhouqinghua@163.com
收稿日期: 2013-04-16 修回日期: 2013-05-20
接受日期: 2013-05-25 在线出版日期: 2013-06-28

Phlegmonous appendicitis with appendiceal cavity malformation: A case report

Qing-Hua Zhou, Qi-Wu Qiu

Qing-Hua Zhou, Medical School of Jingchu University of Technology, Jingmen 448000, Hubei Province, China
Qi-Wu Qiu, Department of Gastroenterology, the First People's Hospital of Jingmen, Jingmen 448000, Hubei Province, China
Correspondence to: Qi-Wu Qiu, Attending Physician, Department of Gastroenterology, the First People's Hospital of Jingmen, Jingmen 448000, Hubei Province, China. 520zhouqinghua@163.com
Received: 2013-04-16 Revised: 2013-05-20
Accepted: 2013-05-25 Published online: 2013-06-28

Abstract

Although appendiceal variations and abnormalities are clinically common, malformation of the appendiceal cavity is rare. Since appendiceal variations and abnormalities are complicated, a direct link between malformation of the appendiceal cavity and the occurrence of appendicitis has not yet been established. Here we report a case of phlegmonous appendicitis with appendiceal cavity malformation in a 36-year-old man.

© 2013 Baishideng. All rights reserved.

Key Words: Appendicitis; Variation; Malformation; Appendiceal intracavity

Zhou QH, Qiu QW. Phlegmonous appendicitis with appendiceal cavity malformation: A case report. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2013; 21(18): 1789-1790 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/1789.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i18.1789>

摘要

临床上阑尾的变异与畸形较多见,但阑尾腔的解剖畸形却鲜见报道。阑尾的变异与畸形比较复杂,而阑尾腔的解剖畸形与阑尾炎的发生是否存在直接联系还没有定论,临床工作中可对阑尾腔的解剖畸形多加关注,或许可以找到其中的联系。

© 2013年版权归Baishideng所有。

关键词: 阑尾; 变异; 畸形; 阑尾腔

核心提示: 作者认为,阑尾双腔畸形应有先天和后天之分,先天性阑尾双腔畸形其分隔内有完整的平滑肌纤维,为肌性分隔,而后天性阑尾双腔畸形则和本例相同,为纤维性分隔。

周庆华, 邱其武. 蜂窝织性阑尾炎并阑尾双腔畸形1例. *世界华人消化杂志* 2013; 21(18): 1789-1790 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/1789.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i18.1789>

0 引言

阑尾的变异与畸形临床比较多见,但阑尾腔的解剖畸形却鲜见报道。我们在手术中发现阑尾双腔畸形1例,作者认为,本例阑尾腔的分隔畸形可能是导致阑尾腔内分泌物不易排除的重要原因之一,现报道如下。

1 病例报告

男,36岁。右下腹间断性钝痛3年,急性发作2 d。查体:右下腹麦氏点压痛(+),反跳痛(+),未触及明显包块,结肠充气试验阳性。实验室检查:WBC $13 \times 10^9/L$,诊断为慢性阑尾炎急性发作,即日行阑尾切除术。术中见:腹腔内有少量炎性渗液,大网膜包裹回盲部,钝性分离后见阑尾为回肠前位,略显淤血和肿胀,未见穿孔,周围无脓液。常例行阑尾切除术,术后予以抗炎、补液治疗。病理检查:阑尾大小7 cm×1 cm,呈灰红色,弯曲,质地较硬,浆膜面充血。沿阑尾长轴居

■背景资料

阑尾的变异与畸形临床比较多见,但阑尾腔的解剖畸形却鲜见报道。作者认为,阑尾腔的分隔畸形可能是导致阑尾腔内分泌物不易排除的重要原因之一。

■同行评议者

顾国利,副主任医师,中国人民解放军空军总医院普通外科

应用要点

阑尾的变异与畸形比较复杂,而阑尾腔的解剖畸形与阑尾炎的发生是否存在直接联系还没有定论,临床工作中可对阑尾腔的解剖畸形多加关注,或许可以找到其中的联系。

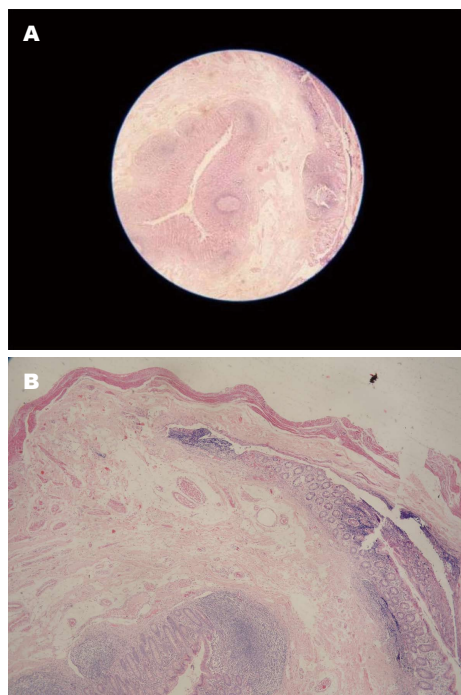


图1 阑尾横断面镜下观. A: HE × 100; B: HE × 500.

中垂直横断,未见明显阑尾腔隙,疑似阑尾腔闭塞.镜检:阑尾形成双腔结构(图1A),两腔互不相通,其间以疏松的纤维结缔组织相隔,其中一腔黏膜上皮较完整,另一腔靠近浆膜一侧下方腺体较少,且该侧肌层较薄(图1B),另见阑尾肌层中有大量中性粒细胞浸润.病理诊断:蜂窝织性阑尾炎并阑尾双腔畸形.患者术后切口愈合良好,7 d后痊愈出院.

2 结果

阑尾又称蚓突,是连于盲肠下端后内侧壁的一段蚓状盲管,长约6-8 cm,其内腔即为阑尾腔.正常阑尾的阑尾腔较狭小,仅0.5 cm左右,腔壁由内向外可分为黏膜层、黏膜下层、肌层和外膜,腔面无绒毛和黏膜皱襞.阑尾的发育异常有节段性阑尾、阑尾憩室、阑尾过长、阑尾过粗、

短小阑尾、阑尾缺如等,但临床上鲜见阑尾双腔畸形的报道.有研究表明,阑尾慢性炎症可引起纤维组织增生,并在阑尾腔内形成分隔,但分隔内没有平滑肌束,只有排列紊乱的纤维条索,属于纤维性分隔^[1].而本案例中,镜检示阑尾形成双腔结构,两腔互不相通,其间以疏松的纤维结缔组织相隔,分隔内未见平滑肌纤维,即可排除先天性阑尾双腔畸形,而属于阑尾慢性炎症引起的纤维组织增生而形成的分隔^[2].结合相关临床报道^[3,4],作者认为,阑尾双腔畸形应有先天和后天之分,先天性阑尾双腔畸形其分隔内有完整的平滑肌纤维,为肌性分隔,而后天性阑尾双腔畸形则和本例相同,为纤维性分隔.同时作者分析,一方面阑尾的慢性炎症引起纤维组织增生导致了这种纤维性分隔;另一方面这种分隔畸形也导致了阑尾腔内的分泌物更不易排除.因为阑尾腔内分泌物排出障碍,导致腔内压力增高,使患者出现右下腹疼痛的相关临床症状,当阑尾腔内分泌物部分被吸收后,腔内压力又降低,患者疼痛又缓解,故本案例中的患者表现为长达3年的间隙性钝痛.因此,作者认为,阑尾的慢性炎症可引起后天性阑尾双腔畸形,而这种畸形的出现也反过来使阑尾炎症加剧.总之,阑尾的变异与畸形比较复杂,而阑尾腔的解剖畸形与阑尾炎的发生是否存在直接联系还没有定论,临床工作中可对阑尾腔的解剖畸形多加关注,加大样本的收集,或许可以找到其中的联系。

3 参考文献

- 1 鲁军泰, 吴继华, 杨占林, 武治华. 阑尾腔内分隔畸形1例. 诊断病理学杂志 2002; 9: 318
- 2 吴玉德, 胡石麟. 阑尾腔分隔发育畸形伴多发性憩室1例. 临床与实验病理学杂志 1987; 3: 封二
- 3 王海岭, 温树臣. 双腔阑尾1例. 中国解剖与临床 2001; 6: 24
- 4 金大显. 双腔阑尾1例. 吉林医学 1986; 7: 4

编辑 田滢 电编 闫晋利



同行评价

阑尾双腔畸形的报道较少,本文对该病的诊治具有一定指导意义。

《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-methylacetanilide(N-甲基乙酰苯胺), o-cresol(邻甲酚), 3-O-methyl-adrenaline(3-O-甲基肾上腺素), d-amphetamine(右旋苯丙胺), l-dopa(左旋多巴), p-aminosalicylic acid(对氨基水杨酸). 拉丁字及缩写in vitro, in vivo, in situ; Ibid, et al, po, vs; 用外文字母代表的物理量, 如m(质量), V(体积), F(力), p(压力), W(功), v(速度), Q(热量), E(电场强度), S(面积), t(时间), z(酶活性, kat), t(摄氏温度, °C), D(吸收剂量, Gy), A(放射性活度, Bq), ρ (密度, 体积质量, g/L), c(浓度, mol/L), ϕ (体积分数, mL/L), w(质量分数, mg/g), b(质量摩尔浓度, mol/g), l(长度), b(宽度), h(高度), d(厚度), R(半径), D(直径), T_{max} , C_{max} , Vd, $T_{1/2}$ CI等. 基因符号通常用小写斜体, 如ras, c-myc; 基因产物用大写正体, 如P16蛋白.

2.4 计量单位 采用国际单位制并遵照有关国家标准, GB3100-3102-93量和单位. 原来的“分子

量”应改为物质的相对分子质量. 如30 kD改为 M_r 30 000或30 kDa(M大写斜体, r小写正体, 下角标); “原子量”应改为相对原子质量, 即 A_r (A大写斜体, r小写正体, 下角标); 也可采用原子质量, 其单位是u(小写正体). 计量单位在+、-及-后列出. 在±前后均要列出, 如 $37.6\text{ }^\circ\text{C} \pm 1.2\text{ }^\circ\text{C}$, 45.6岁±24岁, 56.4 d±0.5 d. $3.56 \pm 0.27\text{ pg/ml}$ 应为 $3.56\text{ ng/L} \pm 0.27\text{ ng/L}$. BP用kPa(mmHg), RBC数用 $1 \times 10^{12}/\text{L}$, WBC数用 $1 \times 10^9/\text{L}$, WBC构成比用0.00表示, Hb用g/L. M_r 明确的体内物质以nmol/L或mmol/L表示, 不明确者用g/L表示. 1 M硫酸, 改为1 mol/L硫酸, 1 N硫酸, 改为0.5 mol/L硫酸. 长10 cm, 宽6 cm, 高4 cm, 应写成10 cm×6 cm×4 cm. 生化指标一律采用法定计量单位表示, 例如, 血液中的总蛋白、清蛋白、球蛋白、脂蛋白、血红蛋白、总脂用g/L, 免疫球蛋白用mg/L; 葡萄糖、钾、尿素、尿素氮、CO₂结合力、乳酸、磷酸、胆固醇、胆固醇酯、三酰甘油、钠、钙、镁、非蛋白氮、氯化物; 胆红素、蛋白结合碘、肌酸、肌酐、铁、铅、抗坏血酸、尿胆元、氨、维生素A、维生素E、维生素B1、维生素B2、维生素B6、尿酸; 氢化可的松(皮质醇)、肾上腺素、汞、孕酮、甲状腺素、睾酮、叶酸用nmol/L; 胰岛素、雌二醇、促肾上腺皮质激素、维生素B12用pmol/L. 年龄的单位有日龄、周龄、月龄和岁. 例如, 1秒, 1 s; 2分钟, 2 min; 3小时, 3 h; 4天, 4 d; 5周, 5 wk; 6月, 6 mo; 雌性♀, 雄性♂, 酶活性国际单位IU = 16.67 nkat, 对数log, 紫外uv, 百分比%, 升L, 尽量把 $1 \times 10^{-3}\text{ g}$ 与 $5 \times 10^{-7}\text{ g}$ 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, 95 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 χ^2 ; (4)样本的

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

2.6 数字用法 遵照国家标准GB/T 15835-1995出版物上数字用法的规定, 作为汉语词素者采用汉字数字, 如二氧化碳、十二指肠、三倍体、四联球菌、五四运动、星期六等. 统计学数字采用阿拉伯数字, 如1 000-1 500 kg, 3.5 mmol/L \pm 0.5 mmol/L等. 测量的数据不能超过其测量仪器的精密度, 例如6347意指6 000分之—的精密度. 任何一个数字, 只允许最后一位有误差, 前面的位数不应有误差. 在一组数字中的 $\text{mean} \pm \text{SD}$ 应考虑到个体的变差, 一般以SD的1/3来定位数, 例如3 614.5 g \pm 420.8 g, SD的1/3达一百多g, 平均数波动在百位数, 故应写成3.6 kg \pm 0.4 kg, 过多的位数并无意义. 又如8.4 cm \pm 0.27 cm, 其SD/3 = 0.09 cm, 达小数点后第2位, 故平均数也应补到小数点后第2位. 有效位数以后的数字是无效的, 应该舍. 末尾数字, 小于5则舍, 大于5则进, 如恰等于5, 则前一位数逢奇则进, 逢偶(包括“0”)且5之后全为0则舍. 末尾时只可1次完成, 不得多次完成. 例如23.48, 若不要小数点, 则应成23, 而不应该23.48 \rightarrow 23.5 \rightarrow 24. 年月日采用全数字表达法, 请按国家标准GB/T 7408-94书写. 如1985年4月12日, 可写作1985-04-12; 1985年4月, 写作1985-04; 从1985年4月12日23时20分50秒起至1985年6月25日10时30分止, 写作1985-04-12 T23:20:50/1985-06-25 T10:30:00; 从1985年4月12日起至1985年6月15日止, 写作1985-04-12/06-16, 上午8时写作08:00, 下午4时半写作16:30. 百分数的有效位数根据分母来定: 分母 ≤ 100 , 百分数到个位; $101 \leq$ 分母 $\leq 1 000$, 百分数到小数点后1位; 余类推. 小数点前后的阿拉伯数字, 每3位间空1/4阿拉伯数字距离, 如1 486 800.475 65. 完整的阿拉伯数字不移行!

2.7 标点符号 遵照国家标准GB/T 15834-1995标点符号用法的要求, 本刊论文中的句号都采用黑圆点; 数字间的起止号采用“-”字线, 并列的汉语词间用顿号分开, 而并列的外文词、阿拉伯数字、外文缩略词及汉语拼音字母拼写词间改用逗号分开, 参考文献中作者间一律用逗号分开; 表示终了的标点符号, 如句号、逗号、顿号、分号、括号及书名号的后一半, 通常不用

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

3 稿件格式

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

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

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

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

3.5 作者贡献分布 格式如: 陈湘川与庞丽娟对此文所作贡献两均等; 此课题由陈湘川、庞丽娟、陈玲、杨兰、张金芳、齐妍及李洪安设计; 研究过程由陈玲、杨兰、张金芳、蒋金芳、杨磊、李锋及曹秀峰操作完成; 研究所用新试剂及分析工具由曹秀峰提供; 数据分析由陈湘川、杨兰及庞丽娟完成; 本论文写作由陈湘川、庞丽娟及李洪安完成.

3.6 同行评议者 为了确保刊出文章的质量, 本刊即将开始实行接受稿件的同行评议公开策略, 将同行评议者姓名, 职称, 机构的名称与文章一同在脚注出版. 格式如: 房静远, 教授, 上海交通大学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. wcyj@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在表的右上方, 表内个位数、小数点、±、-应上下对齐。“空白”表示无此项或未测, “-”代表阴性未发现, 不能用同左、同上等。表图勿与正文内容重复。表图的标目尽量用 t/min , $c/(\text{mol/L})$, p/kPa , V/mL , $t/^\circ\text{C}$ 表达。

志谢 后加冒号, 排在讨论后及参考文献前, 左齐。

4 参考文献 本刊采用“顺序编码制”的著录方法, 即以文中出现顺序用阿拉伯数字编号排序。提倡对国内同行近年已发表的相关研究论文给予充分的反映, 并在文内引用处右上角加方括号注明角码。文中如列作者姓名, 则需在“Pang等”的右上角注角码号; 若正文中仅引用某文献中的论述, 则在该论述的句末右上

角注码号. 如马连生^[1]报告……, 潘伯荣等^[2-5]认为……; PCR方法敏感性高^[6-7]. 文献序号作正文叙述时, 用与正文同号的数字并排, 如本实验方法见文献[8]. 所引参考文献必须以近2-3年SCIE, PubMed, 《中国科技论文统计源期刊》和《中文核心期刊要目总览》收录的学术类期刊为准, 通常应只引用与其观点或数据密切相关的国内外期刊中的最新文献. 期刊: 序号, 作者(列出全体作者). 文题, 刊名, 年, 卷, 起页-止页, PMID和DOI编号; 书籍: 序号, 作者(列出全部), 书名, 卷次, 版次, 出版地, 出版社, 年, 起页-止页.

5 网络版的发表前链接 本刊即将开始实行网络版的每篇文章上都有该文发表前纪录的链接, 包括首次提交的稿件, 同行评议人报告, 作者给审稿人回信和作者修回稿, 以PDF格式上传. 读者可以针对论文、审稿意见和作者的修改情况发表意见, 指出问题与不足; 作者也可以随时修改完善自己发表的论文, 使文章的发表成为一个编者、同行评议者、读者、作者互动的动态过程.

4 写作格式实例

4.1 述评写作格式实例

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

4.2 研究原著写作格式实例

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

4.3 焦点论坛写作格式实例

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

4.4 文献综述写作格式实例

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

4.5 研究快报写作格式实例

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

4.6 临床经验写作格式实例

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

4.7 病例报告写作格式实例

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

5 投稿方式

接受在线投稿, 不接受其他方式的投稿, 如E-mail、打印稿. 在线投稿网址: <http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx>. 无法在线提交的通过submission@wjgnet.com, 电话: 010-8538-1892, 传真: 010-8538-1893寻求帮助. 投

稿须知下载网址<http://www.wjgnet.com/1009-3079/tgxz.pdf>. 审稿过程平均时间需要14-28天. 所有的来稿均经2-3位同行专家严格评审, 2位或以上通过为录用, 否则将退稿或修改后再审.

6 修回稿须知

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

6.2 稿件修改 来稿经同行专家审查后, 认为内容需要修改、补充或删除时, 本刊编辑部将把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.centra surg.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

中国消化科学学术论坛
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!

陈卫昌 教授
苏州大学附属第一医院消化内科

崔云甫 教授
哈尔滨医科大学第二附属医院普外一科

杜奕奇 副教授
中国人民解放军第二军医大学长海医院

樊红 教授
东南大学基础医学院遗传与发育生物学系

冯志杰 主任医师
河北医科大学第二医院消化内科

顾国利 副主任医师
中国人民解放军空军总医院普通外科

郭永红 副主任医师
西安交通大学医学院第二附属医院传染病学

郝丽萍 副教授
华中科技大学同济医学院公共卫生学院营养与食品卫生学系

江建新 副主任医师
贵阳医学院附属医院肝胆胰脾外科

金山 教授
内蒙古医学院附属医院普通外科

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

李瑜元 教授
广州市第一人民医院内科

刘宝林 教授
中国医科大学附属盛京医院

刘丽江 教授
江汉大学医学院

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

秦建民 主任医师
上海中医药大学附属普陀医院

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

石毓君 副研究员
四川大学华西医院

庾必光 教授
遵义医学院附属医院

王刚 副研究员
哈尔滨医科大学附属第一医院

王文跃 主任医师
中日友好医院普通外科

王小众 教授
福建医科大学附属协和医院消化内科

魏睦新 教授
南京医科大学第一附属医院

吴君 主任医师
贵阳医学院附属医院感染科

薛东波 教授
哈尔滨医科大学附属第一医院

殷正丰 教授
中国人民解放军第二军医大学东方肝胆外科医院

张明辉 副主任医师
河北医科大学第一医院肝病中心

张占卿 主任医师
上海市复旦大学公共卫生中心肝脏病学、传染病学

《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：



2012年1月

图书馆



百世登

Baishideng®

Published by **Baishideng Publishing Group Co., Limited**

Flat C, 23/F., Lucky Plaza,

315-321 Lockhart Road, Wan Chai, Hong Kong, China

Fax: +852-3177-9906

Telephone: +852-6555-7188

E-mail: bpgoffice@wjgnet.com

<http://www.wjgnet.com>

