

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

世界华人消化杂志®

WORLD CHINESE JOURNAL OF DIGESTOLOGY

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2013 年 7 月 8 日 第 21 卷 第 19 期 (Volume 21 Number 19)



19/2013

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

名誉主编

潘伯荣教授

主编

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

编委

消化内科学

白爱平副教授
白岚教授
卜平教授
陈国忠主任医师
陈洪副教授
陈其奎教授
陈卫昌教授
陈贻胜教授
程斌教授
迟宝荣教授
崔立红教授
邓鑫教授
丁士刚教授
董蕾教授
杜雅菊主任医师
杜奕奇副教授
樊冬梅副主任医师
樊晓明教授
房静远教授

冯志杰主任医师

傅春彬主任医师

甘华田教授

高凌副教授

戈之铮教授

关玉盘教授

关晓辉主任医师

郭晓钟教授

郝建宇教授

郝丽萍副教授

何继满教授

何松教授

洪天配教授

黄培林教授

黄晓东主任医师

黄颖秋教授

黄缘教授

李国忠教授

江米足教授

姜春萌教授

姜慧卿教授

姜相君主任医师

金瑞教授

蓝宇教授

李淑德教授

李瑜元教授

李玉民教授

廖家智副主任医师

林志辉教授

刘冰熔教授

刘凤斌教授

刘改芳主任医师

刘海峰主任医师

刘海林主任医师

刘亮明副教授

陆伦根教授

马红主任医师

马欣主任医师

毛恩强教授

毛高平教授

孟庆华教授

缪应雷主任医师

倪润洲教授

欧希龙副教授

潘秀珍教授

潘阳林副教授

朴云峰教授

秦成勇教授

任粉玉教授

任建林教授

邵先玉教授

沈琳主任医师

沈薇教授

施瑞华教授

宋军副教授

唐世刚教授

田宇彬教授

度必光教授

宛新建副教授

王邦茂教授

王炳元教授

王承党教授

王江滨教授

王俊平教授

王蔚虹教授

王晓艳副教授

夏冰教授

夏时海副教授

徐灿霞教授

徐可树教授

杨建民教授

张国主任医师

姚树坤教授

张国梁主任医师

张军教授

张庆瑜教授

张小晋主任医师

张筱茵副教授

张坚坚教授

郑培永教授

郑鹏远教授

郑素军副主任医师

郑勇教授

周国雄主任医师

周宇教授

邹晓平主任医师

诸琦教授

于珮主任医师

消化外科学

白雪副主任医师

白雪巍副主任医师

白玉作教授

蔡开琳副教授

蔡三军主任医师

曹杰主任医师

陈炳官教授

陈光教授

陈海龙教授

陈积圣教授

陈进宏副主任医师

陈凇教授

陈汝福教授

陈亚军主任医师

陈钟教授

程爱国教授

程树群副教授

崔云甫教授

戴朝六教授

戴冬秋教授

丁义涛教授

杜顺达副教授

房林教授

傅红副教授

傅华群教授

傅思源副教授

傅晓辉副教授

傅志仁主任医师

高毅主任医师

葛海燕教授

巩鹏副教授

谷俊朝主任医师

顾国利副主任医师

顾岩教授

韩天权教授

郝纯毅主任医师

郝立强副教授

何超教授

何向辉教授

何晓顺教授

何裕隆教授

胡安斌副教授

黄志勇教授

季加孚教授

姜卫东教授

姜波健教授

金山主任医师

康春博副主任医师

孔静副教授

黎乐群教授

李革副教授

李国威教授

李华副教授

李华山主任医师

李升平教授

李胜研究员

李涛副主任医师

李文岗教授

李小荣教授

李旭副教授

李永翔教授

李正荣副教授

李志霞教授

李宗芳教授

梁力建教授

刘宝林教授

刘超教授

刘宏鸣副教授

刘建教授

刘亮副主任医师

刘颖斌主任医师

卢军华教授

陆云飞教授

禄韶英副教授

吕凌副教授

吕云福教授

麻勇副研究员

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

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

消化感染病学

白浪副教授
陈国凤主任医师
陈红松研究员
陈建杰教授
陈志辉副主任医师

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

消化中医药学

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

邢建峰副教授
徐列明教授
许玲教授
徐庆教授
袁红霞研究员
张声生教授

消化肿瘤学

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

消化影像学

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

消化内镜及介入治疗学

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

吴沛宏教授
余日胜主任医师
袁友红副教授
张火俊副教授

消化中西医结合学

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

消化基础研究

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

汤静主管药师
滕旭副教授
田文静副教授
汪思应教授
王钦红教授
王书奎教授
魏继福研究员
文彬研究员
吴道澄教授
吴江锋副教授
吴军研究员
吴俊华副教授
吴志强副教授
夏敏教授
徐健副主任医师
徐宁志研究员
许文燮教授
杨晓明教授
阴赓宏研究员
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7月8日 第21卷 第19期 (总第423期)

述 评	1791 肝癌发生机制的探索以及分子靶向治疗的契机与挑战 王 阁, 张志敏
临 床 研 究	1797 聚乙二醇干扰素联合利巴韦林治疗经治慢性丙型肝炎患者的回顾性分析 徐庆年, 杨宗国, 陆云飞, 陈晓蓉 1803 超声检查对于胰腺实性假乳头状瘤诊断的价值 蔡迪明, 李永忠, 马步云, 凌文武, 姜勇, 张凌燕, 钟晓绯, 张静漪, 宋彬 1811 ERCP术前胆总管结石诊断238例 陈勇, 曾艳凌, 林志辉
文 献 综 述	1817 胰腺创伤的诊断与治疗 吕海旭, 钟翔宇, 崔云甫 1823 心理因素在溃疡性结肠炎中的作用及机制 张云云, 王志荣 1828 痔外剥内扎术后的解痉治疗 邓志灏, 赵宝明 1834 microRNAs调控消化系肿瘤多药耐药的研究进展 潘树芳, 隋华, 李琦, 石晓兰
研 究 快 报	1841 持续正加速度对实验性大鼠胃溃疡愈合质量的影响 陈璐, 陈英, 范勤, 韩全利, 唐合兰, 李静, 杨春敏 1847 利用miRNA芯片分析酒精刺激肝癌细胞株miRNA表达谱的差异 桂照华, 汪心怡, 陈吉, 陈卓, 赵华, 汪思应 1853 光动力疗法促进胆管癌细胞QBC939的凋亡 姜海涛, 曹景玉, 韩瑞, 王云玲, 范友杰, 李衍彦, 隋爱华 1859 siRNA沉默KAP-1表达抑制胰腺癌细胞PANC-1的侵袭能力 江建新, 詹磊, 黄洋, 何燕浙, 孙诚谊
临 床 经 验	1866 内镜黏膜下剥离术在胃肠黏膜病变治疗中的价值 张春霞, 宫爱霞, 孙颖, 刘艳洁, 夏楠, 冷敬, 葛林梅 1871 不同人工肝方法治疗乙型肝炎肝衰竭的疗效对比分析 刘风华, 贺玉凯, 李庆方, 王思奎 1877 胰腺癌中LIF的表达及其临床病理学意义 彭飞, 周建平, 盛伟伟, 张丹华, 董明 1882 功能性消化不良患者针刺治疗后对针刺足三里脑的响应 李政杰, 曾芳, 杨玥, 张丹华, 陈媛, 孙金铂, 秦伟, 杨洁, 梁繁荣 1888 炎症性肠病患者病理特点430例 黄华丽, 缪应雷, 唐召力, 王光耀 1893 肾移植术后直肠及肛门恶性肿瘤的诊治 梁玉梅, 管静芝, 李宁
病 例 报 告	1899 贾第虫病1例 夏菲, 杨巍, 王雪莲, 李智伟

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	1810 《世界华人消化杂志》修回稿须知 1816 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 1822 《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) 1840 《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标 1846 《世界华人消化杂志》外文字符标准 1852 《世界华人消化杂志》正文要求 1865 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 1876 《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 1881 《世界华人消化杂志》被评为中国精品科技期刊 1892 《世界华人消化杂志》出版流程 1898 2012年度《世界华人消化杂志》发文情况
封面故事	《世界华人消化杂志》编委, 王阁, 教授, 400042, 重庆市, 中国人民解放军第三军医大学大坪医院野战外科研究所肿瘤中心
本期责任人	编务 车新鑫; 送审编辑 鲁亚静, 闫晋利; 组版编辑 鲁亚静; 英文编辑 王天奇; 责任编辑 黄新珍; 形式规范审核编辑部主任 田滢; 最终清样审核总编 马连生

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平 题写封面刊名

陈可冀 题写版权刊名
(旬刊)

创 刊 1993-01-15

改 刊 1998-01-25

出 版 2013-07-08

原刊名 新消化病学杂志

期刊名称

世界华人消化杂志

国际标准连续出版物号

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

主编

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

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

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

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

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

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

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

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

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

张宗明, 教授, 100016, 北京市, 清华大学第一附属医院消化医学中心

编辑部

田滢, 主任

《世界华人消化杂志》编辑部

100025, 北京市朝阳区东四环中路62号,

远洋国际中心D座903室

电话: 010-59080035

传真: 010-85381893

E-mail: wcjd@wjgnet.com

http://www.wjgnet.com

出版

百世登出版集团有限公司

Baishideng Publishing Group Co., Limited

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

Fax: +852-3177-9906

Telephone: +852-6555-7188

E-mail: bpgoffice@wjgnet.com

http://www.wjgnet.com

制作

北京百世登生物医学科技有限公司

100025, 北京市朝阳区东四环中路62号,

远洋国际中心D座903室

电话: 010-85381892

传真: 010-85381893

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

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

July 2013 Contents in Brief Volume 21 Number 19

EDITORIAL	1791 Molecular mechanisms underlying the development of hepatocellular carcinoma and molecular targeted therapy <i>Wang G, Zhang ZM</i>
CLINICAL RESEARCH	1797 A retrospective study of peginterferon plus ribavirin for treatment of chronic hepatitis C in patients who had undergone previous antiviral therapy <i>Xu QN, Yang ZG, Lu YF, Chen XR</i> 1803 Diagnostic value of ultrasound in detection of solid pseudopapillary tumor of the pancreas <i>Cai DM, Li YZ, Ma BY, Ling WW, Jiang Y, Zhang LY, Zhong XF, Zhang JY, Song B</i> 1811 Diagnosis of common bile duct stones before ERCP: An analysis of 238 cases <i>Chen Y, Zeng YL, Lin ZH</i>
REVIEW	1817 Diagnosis and treatment of traumatic pancreatic injuries <i>Lv HX, Zhong XY, Cui YF</i> 1823 Role of psychological factors in pathogenesis of ulcerative colitis <i>Zhang YY, Wang ZR</i> 1828 Spasmolysis therapy after Milligan-Morgan haemorrhoidectomy <i>Deng ZH, Zhao BM</i> 1834 Progress in understanding role of microRNAs in multidrug resistance in digestive system cancers <i>Pan SF, Sui H, Li Q, Shi XL</i>
RAPID COMMUNICATION	1841 Effect of persistent positive acceleration on the quality of ulcer healing in rats with experimental gastric ulcer <i>Chen L, Chen Y, Fan Q, Han QL, Tang HL, Li J, Yang CM</i> 1847 MiRNA expression profiling of alcohol-stimulated liver cancer cell lines using miRNA chips <i>Gui ZH, Wang XY, Chen J, Chen Z, Zhao H, Wang SY</i> 1853 Photodynamic therapy promotes apoptosis of cholangiocarcinoma QBC939 cells <i>Jiang HT, Cao JY, Han R, Wang YL, Fan YJ, Li YY, Sui AH</i> 1859 siRNA-mediated silencing of KAP-1 expression inhibits invasion of human pancreatic cancer PANC-1 cells <i>Jiang JX, Zhan L, Huang Y, He YZ, Sun CY</i>
CLINICAL PRACTICE	1866 Value of endoscopic submucosal dissection in treatment of gastrointestinal mucosal lesions <i>Zhang CX, Gong AX, Sun Y, Liu YJ, Xia N, Leng J, Ge LM</i> 1871 Comparative study of efficacy of different types of artificial liver treatments in management of hepatitis B-associated liver failure <i>Liu FH, He YK, Li QF, Wang SK</i> 1877 Clinicopathological significance of expression of leukemia inhibitory factor in human pancreatic ductal adenocarcinoma <i>Peng F, Zhou JP, Sheng WW, Zhang DH, Dong M</i> 1882 Cerebral responses to puncturing at ST36 after acupuncture treatment in patients with functional dyspepsia <i>Li ZJ, Zeng F, Yang Y, Zhang DH, Chen Y, Sun JB, Qin W, Yang J, Liang FR</i> 1888 Pathological characteristics of IBD: An analysis of 430 cases <i>Huang HL, Miao YL, Tang ZL, Wang GY</i> 1893 Diagnosis and treatment of rectal or anal carcinoma after renal transplantation <i>Liang YM, Guan JZ, Li N</i>
CASE REPORT	1899 A case of giardiasis <i>Xia F, Yang W, Wang XL, Li ZW</i>

APPENDIX	I – V Instructions to authors of <i>World Chinese Journal of Digestology</i> I Meeting events calendar in 2013
ACKNOWLEDGMENT	I Acknowledgments to reviewers of <i>World Chinese Journal of Digestology</i>
COVER	Editorial Board Member of <i>World Chinese Journal of Digestology</i> , Ge Wang, Professor, Chief Physician, Cancer Center, Institute of Surgical Research, Daping Hospital, Third Military Medical University, Chongqing 400042, China
RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE	Assistant Editor: <i>Xin-Xin Che</i> Review Editor: <i>Ya-Jing Lu, Jin-Li Yan</i> Electronic Page Editor: <i>Ya-Jing Lu</i> English Language Editor: <i>Tian-Qi Wang</i> Editor-in-Charge: <i>Xin-Zhen Huang</i> Proof Editor: <i>Ying Tian</i> Layout Editor: <i>Lian-Sheng Ma</i>

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

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

Founded on January 15, 1993

Renamed on January 25, 1998

Publication date July 8, 2013

NAME OF JOURNAL

World Chinese Journal of Digestology

ISSN

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

EDITOR-IN-CHIEF

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

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

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

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

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

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

Da-Lie Ma, Professor, Department of Pathology,

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

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

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

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

EDITORIAL OFFICE

Ying Tian, Director

World Chinese Journal of Digestology

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

Telephone: +86-10-59080035

Fax: +86-10-85381893

E-mail: wjcd@wjgnet.com

<http://www.wjgnet.com>

PUBLISHER

Baishideng Publishing Group Co., Limited

Flat C, 23/F., Lucky Plaza,

315-321 Lockhart Road, Wan Chai,

Hong Kong, China

Fax: +852-3177-9906

Telephone: +852-6555-7188

E-mail: bpg@baishideng.com

<http://www.wjgnet.com>

PRODUCTION CENTER

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

Telephone: +86-10-85381892

Fax: +86-10-85381893

PRINT SUBSCRIPTION

RMB 68 Yuan for each issue

RMB 2448 Yuan for one year

COPYRIGHT

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

SPECIAL STATEMENT

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

INSTRUCTIONS TO AUTHORS

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

肝癌发生机制的探索以及分子靶向治疗的契机与挑战

王 阁, 张志敏

王阁, 张志敏, 第三军医大学大坪医院野战外科研究所肿瘤中心 重庆市 400042

王阁, 教授, 主任医师, 博士研究生导师, 主要从事肝癌发生分子机制以及肿瘤放射治疗的基础和临床研究。

作者贡献分布: 王阁负责文章整体设计与撰写; 张志敏负责相关资料的收集和整理。

通讯作者: 王阁, 教授, 主任医师, 400042, 重庆市渝中区大坪长江支路10号, 第三军医大学大坪医院野战外科研究所肿瘤中心。
wangge70@hotmail.com

电话: 023-68757161

收稿日期: 2013-04-19 修回日期: 2013-05-26

接受日期: 2013-06-05 在线出版日期: 2013-07-08

Molecular mechanisms underlying the development of hepatocellular carcinoma and molecular targeted therapy

Ge Wang, Zhi-Min Zhang

Ge Wang, Zhi-Min Zhang, Cancer Center, Institute of Surgical Research, Daping Hospital, Third Military Medical University, Chongqing 400042, China

Correspondence to: Ge Wang, Professor, Chief Physician, Cancer Center, Institute of Surgical Research, Daping Hospital, Third Military Medical University, 10 Daping Changjiang Zhilu, Yuzhong District, Chongqing 400042, China. wangge70@hotmail.com

Received: 2013-04-19 Revised: 2013-05-26

Accepted: 2013-06-05 Published online: 2013-07-08

Abstract

Hepatocellular carcinoma is one of the most common malignant tumors worldwide and remains one of leading causes of death from cancer in China. Hepatocarcinogenesis is a complex process associated with many environmental risk factors, including cellular and molecular signaling pathways, oncogenes and tumor suppressor genes, and the differentiation of cancer stem cells. Molecular targeted therapy is a new approach to the treatment of liver cancer. The main mechanism of therapy is a type of medication that blocks the growth of cancer cells by interfering with specific targeted molecules needed for carcinogenesis and tumor growth, which can enhance the specificity and selectivity of the treatment. In this review, we discuss recent advances in the understanding of molecular mechanisms underlying the development of HCC and in the development of novel

cancer therapeutics.

© 2013 Baishideng. All rights reserved.

Key Words: Hepatocellular carcinoma; Molecular targeted therapy; Development

Wang G, Zhang ZM. Molecular mechanisms underlying the development of hepatocellular carcinoma and molecular targeted therapy. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2013; 21(19): 1791-1796 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/1791.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i19.1791>

摘要

肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是严重危害我国人民健康的恶性肿瘤。他的发生机制是极其复杂的生物学过程, 涉及了外环境致癌和内环境遗传等诸多因素作用, 包括细胞分子信号传导通路的激活、原癌基因与抑癌基因博弈以及肿瘤干细胞分化等。分子靶向治疗是肝癌治疗中的新尝试, 主要是针对肝癌发生微环境中特殊的分子异常发展出来的干预药物, 作用于肝癌发生中起关键作用的靶分子及其调控的信号转导通路, 增强抗癌治疗的特异性和选择性, 为未来肝癌治疗开辟了新局面。本文整理了目前HCC发生的相关分子机制及其分子靶向治疗研究进展, 并探讨该领域存在的相关问题。

© 2013年版权归Baishideng所有。

关键词: 肝细胞肝癌; 分子靶向治疗; 进展

核心提示: 肝癌发生发展的分子机制复杂, 涉及了多种信号转导通路和关键分子的调控作用, 目前针对肿瘤的分子靶向药物众多, 但是缺乏特异性的肝癌分子靶向药物。本文总结了临床上可能有益于肝癌治疗的分子靶向药物, 并以此为平台期待未来诞生出更具特异性和有效性的肝癌新分子靶向药物。

王阁, 张志敏. 肝癌发生机制的探索以及分子靶向治疗的契机与挑战. *世界华人消化杂志* 2013; 21(19): 1791-1796 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/1791.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i19.1791>

■背景资料

本文归纳总结肝癌发生的分子机制及肝癌分子靶向治疗应用的最新进展, 意在解读目前肝癌治疗的现状和瓶颈问题, 为未来肝癌的分子靶向治疗提供可能的发展方向。

■同行评议者

赵春玲, 副教授, 潍坊医学院细胞生物学教研室

■相关报道

肝癌分子靶向药物的临床试验结果很值得期待,特别是Brivanib作为肝癌进展后的二线治疗方案的相关研究进展,其为未来肝癌分子的靶向治疗提供临床参考数据。

0 引言

肝细胞肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是严重危害人类健康的全球性肿瘤,我国是受肝癌威胁最大的国家之一,约占全球肝癌死亡率的50%。目前外科手术仍是提高肝癌生存率的有效手段,而手术切除率低,复发率和转移率高也是影响肝癌临床疗效的主要问题^[1,2]。分子靶向治疗是肝癌治疗的新方向,其基础是HCC致癌机制的进展,是源于肝癌发展的分子生物学过程而设计和完善的新型药物治疗方法。而探讨肝癌发生机制并明确重要的靶分子是应用分子靶向药物治疗肝癌的理论基础。因此,本文重点论述了肝癌发生机制,并探讨分子靶向药物在HCC未来发展的潜力和面临的挑战。

1 肝癌发生的分子机制-寥若晨星

近几年,肿瘤发生机制的研究进展迅速,有许多新的理论和机制被提出和证明。然而肝癌的发生机制研究进展相对缓慢,真正的转化研究更少,可以毫不夸张的说肝癌的分子机制仍然是目前肿瘤研究的一个难点,这与肝脏的特殊功能有着密切的联系。

1.1 原癌基因与抑癌基因的博弈 肿瘤发生的一个重要机制就是原癌基因和抑癌基因的博弈,包括癌基因的激活和抑癌基因的失活。原癌基因对细胞的分化发挥正调控作用,可以引起细胞进入增殖周期,阻止其分化和凋亡,一般在正常细胞中不表达或低水平表达。当其受到外界致癌因素,包括电离辐射、损伤、化学诱导等刺激后能发生突变活化为癌基因,促进细胞恶性转化,在肝癌中最常见的原癌基因包括*N-ras*基因和*HBVx*基因等^[3,4]。抑癌基因也称为抗癌基因,是肿瘤易感基因或隐性基因,存在于正常细胞中,参与制约癌基因共同调控细胞生长和分化,其主要通过抑制细胞进入周期增殖,诱导终末细胞分化和细胞凋亡,维持基因稳定,具有抑制肿瘤生长的功能,肝癌中最常见的抑癌基因包括:*p53*、*Rb*基因、*p21*和*PTEN*等^[5-8]。

恶性肿瘤的生成是一个涉及多种原癌基因活化和抑癌基因失活的多步骤累积变化的过程,值得一提的是除了原癌基因与抑癌基因的博弈外,目前还发现了一些“可能”的抑癌基因参与了调控,这些基因具有抑癌基因功能,但是还没有完全被证实为抑癌基因。他们在肿瘤发生发展中也扮演重要角色,例如:抗增殖基因家族成员B细胞迁移基因2(B-cell translocation gene-2,

BTG2), *BTG2*基因定位于人体染色体1q32位点,编码蛋白158个氨基酸(分子量约17 kDa),其5'肋腹面(-74到-122)区域还含有野生型*p53*基因的反应元件,大量实验证明*BTG2*的活化需要依赖*p53*的活化^[9,10]。*BTG2*是早期反应基因家族成员,连接上游*p53*和下游细胞周期蛋白,抑制细胞增殖,在多种肿瘤中表达降低。我们前期研究显示*BTG2*在肝癌组织中表达显著降低,并与*p53*表达正相关,与细胞周期蛋白D1、细胞周期E蛋白表达呈负相关,而在肝癌形成的诱癌大鼠实验中,*BTG2*表达在肝癌形成早期显著增加,而在晚期降低,呈动态表达的趋势^[11]。*BTG2*具有抑癌基因功能,但由于其在肿瘤中缺乏突变体的证据,因此还不能完全确定其就是抑癌基因,但众多功能研究显示其就是一个潜在的抑癌基因。当然,目前还有很多功能未知的原癌/抑癌基因,这些功能相克的基因在体内的博弈并达到最终的一种平衡是维持机体内环境稳定的重要调控方式之一,而一旦这种平衡被破坏,肿瘤也就可能形成。

1.2 分子信号通路异常活化 肿瘤信号转导的研究一直是肿瘤基础研究领域的热点,也是多种分子靶向治疗药物作用的理论基础。目前所知道的多种信号通路的异常活化参与了肝癌的发生与演化,而选择性阻断肿瘤细胞信号传导通路破坏其自控性生长调节机制是靶向药物发挥功能的基础,其中包括以下几种经典的信号转导通路。

1.2.1 Wnt信号通路: Wnt/ β -catenin信号通路是目前研究比较透彻的信号通路,常称之为Wnt经典信号通路,由Wnt蛋白、Wnt蛋白配体frizzled蛋白、相关调控蛋白如糖原合酶激酶3 β 、 β -catenin以及基因构成。研究发现Wnt/ β -catenin信号通路是生长发育过程中的重要信号通路,其异常活化与癌症的发生发展密切相关。主要是上游刺激激活该通路后,在Wnt蛋白与其配体结合后,募集细胞内的 β -catenin,活化并转移其入细胞核,与下游特异性转录因子LEF/TCF等结合,共同调控关键基因如cyclinD的转录,发挥细胞功能^[12,13]。在肝癌发病过程中,Wnt/ β -catenin信号通路异常活化是其重要的分子事件,在约90%的肝癌中可以检测到 β -catenin的异常^[14]; Calvisi等^[15]报道在c-myc和TGF- β 转基因肝癌小鼠中, β -catenin基因突变,并且 β -catenin基因的激活可以促进肝癌的生长和转移;而HBV和HCV病毒感染都可以引起 β -catenin水平的异常增高,促进

肝癌的发生^[16,17].

1.2.2 Hedgehog信号通路: Hedgehog(Hh)信号通路也是目前发现的肝癌形成中的关键调控通路, 在哺乳动物中, Hh信号通路主要由Hedgehog配体、2个跨膜蛋白受体Ptch和Smo、核转录因子Gli以及下游目的基因组成. 当Hh信号通路激活时, Hh配体与Ptch受体结合, 解除了Ptch对Smo的抑制效应, Smo进入细胞质激活下游转录因子Gli, 诱导目的基因表达, 调控细胞生长、增殖和分化. Hedgehog信号通路在肝癌中异常激活, 而在成熟的正常肝组织中无Hh信号通路表达^[18-20]. Sicklick等^[21]的研究提示Hh信号在人肝癌中功能失调, 并且发现Hh信号通路基因*Shh*、*Ptch*、*Smo*和*Gli1*高表达, 这种高表达激活在原癌基因*Smo*介导*c-myc*基因表达中起着重要调节作用. Kim等^[22]发现在肝癌中通过抑制*Gli2*基因的表达可以下调*c-myc*、*Bcl-2*和上调*p27*的表达, 从而调节细胞周期, 抑制肝癌细胞的生长和增殖.

1.2.3 其他信号通路: 涉及肝癌的细胞信号传导通路还有很多, 包括: Notch信号通路^[23-25]、MAPK通路^[26-29]、AKT信号通路^[30-33]以及ERK信号通路^[34-37]等, 这些通路都是肝癌发生、发展中的重要调控通路. 而通路中的许多基因调控点成为肿瘤靶向治疗的靶点被开发成药物应用于临床, 而针对这些通路设计的分子靶向药物可望成为肝癌治疗的新方向.

1.3 肝干细胞和肝癌干细胞 肿瘤干细胞理论是目前肿瘤发生发展和肿瘤治疗的重要理论基础, 许多证据显示人体内存在肿瘤干细胞. 而肝癌干细胞的来源主要有两种学说支持: 一种认为肝癌干细胞来源于成熟肝细胞, 而另一种来源于肝内未分化的干细胞或卵圆细胞的异常分化, 当然后者的证据支持更加充足. 肝癌既可发生于干细胞及其后代, 也可能发生于去极化的成熟肝细胞或胆管上皮细胞. Baumann等^[38]发现肝干细胞分化受阻决定原发性肝癌的发生及其病理多态性, 早期阶段受阻则表现为低分化肝癌, 其表型介于肝细胞癌与胆管细胞癌之间; 后期阶段受阻则表现为HCC或胆管细胞癌. 新近, 美国肝病研究协会-亨利·莉莲·斯特拉顿基础研究单一主题会议发布了肝病和癌症中干细胞研究进展的报告, 重点讲述了肝干细胞和肝癌干细胞的鉴定、研究进展和临床转化. 在肝干细胞研究中, 原始的肝祖细胞(liver progenitor cells, LPCs)的分离、肝祖细胞和多能性干细胞的分化, 疾病特异性肝干细胞的转分化及其临床转化被重点论述; 而肿瘤原

始干细胞样细胞(tumor-initiating stem-like cells, TISCs)的出现及其一些信号传导蛋白, 例如转化生长因子 β 、 β -catenin以及原始的肝祖细胞标志物等的异常是慢性肝损害和肝癌的潜在标志^[39]. 其中, 肿瘤原始的干细胞样细胞在肝癌形成过程中细胞转录和逆转录中发挥重要作用, 而针对该类细胞的检测和治疗被认为是未来肝癌治疗的新靶点^[40].

2 肝癌靶向治疗-方兴未艾

分子靶向治疗理论的提出和临床应用为肿瘤内科治疗带来了革命性的变化. 随着肿瘤基础研究的不断进展, 越来越多的新型肿瘤靶向药物应用于临床, 有效地提高了肿瘤患者的生存时间, 不得不说不近十年来是肿瘤靶向药物发展最快的十年, 也是开创肿瘤治疗新局面的十年.

2.1 肝癌的分子靶向药物 索拉非尼(Sorafenib), 是目前被美国FDA批准用于治疗原发性肝癌的分子靶向药物, 其主要针对晚期肝细胞癌^[41,42]. 索拉非尼最初是应用于肾癌和非小细胞肺癌的分子靶向药物, 是首个针对Raf激酶的多靶点治疗药物, 其作用机制主要是通过阻断Raf/MEK/ERK通路所介导的信号转导, 同时抑制多种酪氨酸激酶, 包括与促进新生血管有关的血管内皮生长因子-2(vascular endothelial growth factor-2, VEGF-2)、VEGF-3与PDGFR- β 及肿瘤生长相关的c-Kit等蛋白达到最终的抗肿瘤作用^[43,44]. 目前II期临床研究证明索拉非尼联合荷载多柔比星药物洗脱可降解微球介入栓塞是安全有效的, 值得注意的是索拉非尼在肝功能不全患者中的疗效及安全性并不明确. 有研究发现, 铁螯合剂去铁胺(deferoxamine)可以通过抑制细胞周期和诱导凋亡等作用保护肝脏和抑制癌变, 而最近文献报道10例晚期肝癌患者中应用deferoxamine具有良好的疗效和安全性, 提示deferoxamine针对肝功能不佳的晚期肝癌患者有效, 并被认为是索拉非尼的有益补充^[45]. 但是, 2013年Rimassa等^[46]报道在放射学治疗失败的进展性肝癌患者, 当索拉非尼剂量由400 mg, 2次/d, 提高到600 mg, 2次/d, II期临床试验发现患者的生存时间、生存质量都没有得到提高, 提示增加索拉非尼剂量对于进展期肝癌患者并不能取得临床获益.

Brivanib是另一种有希望应用于肝癌治疗的靶向药物, 其是VEGF和成纤维细胞生长因子(fibroblast growth factor, FGF)受体家族的小

■创新盘点

本文总结目前肝癌发生发展中比较成熟的分子机制, 旨在为后续肝癌分子靶向药物研发和应用提供新的依据和思路.

■应用要点

本文作为述评文章,主要是总结目前肝癌发生发展的分子机制以及分子靶向药物的临床应用情况,为临床肝癌治疗提供新思路。

分子酪氨酸激酶抑制剂,主要作用机制是抑制血管内皮生长因子受体及成纤维细胞生长因子受体^[47,48]。2011年Brivanib作为一线治疗方案应用于晚期肝癌的II期临床试验提示该药安全能耐受,研究中Brivanib所用剂量为800 mg, 1次/d, 肝癌患者6 mo的肿瘤无进展生存率为18.2%,中位无疾病生存期为2.7 mo, 其中完全缓解(complete remission, CR) 1例, 部分缓解(partial response, PR) 3例, 病情稳定(stable disease, SD) 22例, 中位生存期为10 mo^[49]。最近, Finn等^[50]报道了Brivanib作为二线治疗在晚期肝癌的II期临床试验中的疗效评估, 患者同样给予800 mg, 1次/d, 46例患者中达到PR 2例(4.3%), SD 19例(41.3%), 疾病进展(progressive disease, PD) 19例(41.3%), 肿瘤反应率4.3%, 疾病控制率45.7%, 中位生存时间为9.79 mo, 并最终得出结论, Brivanib与索拉非尼一样, 对晚期肝癌患者安全有效。

2.2 肝癌分子靶向治疗的瓶颈 分子靶向治疗是目前肿瘤治疗中的热点方法, 在提高肿瘤患者生存时间上取得了长足的进步。但是, 在众多的分子靶向药物中却没有一个是完全针对肝癌设计的药物, 肝癌靶向药物的研发在这十年几乎是停滞的, 究其原因主要是: (1)肝癌发生机制复杂, 特异性的靶向药物开发困难。肝癌发生是多因素综合作用的结果, 目前对其机制了解不多, 同时肝细胞有其自身的特性, 增殖迅速, 一旦癌变以后, 肝癌细胞增生的机制或耐药机制不同, 不容易寻找特异性靶点; (2)目前大部分靶向治疗药物的有效率都较低, 疗效不甚理想; (3)靶向药物对肝癌治疗靶点选择性不高, 存在有“非靶向作用”的不良反应和高耐药性, 研发成本较高, 难以广泛应用; (4)肝癌患者对靶向药物治疗反应性可能有所不同, 存在人种和性别等差异, 而且目前还缺乏从分子水平检测肝癌细胞发生变化的有效手段, 因此对疾病监控不够。



3 机遇与挑战—握雾擎云

肝癌的治疗, 根本上取决于对肝癌发病机制的系统认识。手术、介入栓塞、化疗甚至于放疗治疗肝癌仍是目前肝癌治疗的主流。全面重新认识并对现有治疗方法进行规划和审视, 可能会迎来肝癌治疗新的希望。随着众多生物高技术的发展和肝癌发生发展分子机制的阐明, 肝癌的治疗正面临着新的机遇和挑战, 分子靶向

治疗会逐渐成为肝癌治疗的新宠, 也代表未来肝癌治疗的发展方向, 而基础研究的突破也会创造更为有效的肝癌靶向治疗方法, 配合个体化规范化的临床治疗, 最终使肝癌治疗获得新的成功。

4 参考文献

- Matsuda T, Saika K. Trends in liver cancer mortality rates in Japan, USA, UK, France and Korea based on the WHO mortality database. *Jpn J Clin Oncol* 2012; 42: 360-361 [PMID: 22457364 DOI: 10.1093/jjco/hys048]
- Sintra SN, Tomé L, Cipriano MA, Bento C, Furtado E. Long-term outcome of the first 150 liver transplant recipients: a single-center experience. *Transplant Proc* 2013; 45: 1119-1121 [PMID: 23622641 DOI: 10.1016/j.transproceed.2013.02.101]
- Zhao M, He HW, Sun HX, Ren KH, Shao RG. Dual knockdown of N-ras and epiregulin synergistically suppressed the growth of human hepatoma cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2009; 387: 239-244 [PMID: 19563783 DOI: 10.1016/j.bbrc.2009.06.128]
- Lian M, Liu Y, Yu SZ, Qian GS, Wan SG, Dixon KR. Hepatitis B virus x gene and cyanobacterial toxins promote aflatoxin B1-induced hepatotumorigenesis in mice. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 3065-3072 [PMID: 16718789]
- Jeon YE, Lee SC, Paik SS, Lee KG, Jin SY, Kim HR, Yoo CW, Park HM, Han SY, Choi DH, Kim HK. Histology-directed matrix-assisted laser desorption/ionization analysis reveals tissue origin and p53 status of primary liver cancers. *Pathol Int* 2011; 61: 449-455 [PMID: 21790858 DOI: 10.1111/j.1440-1827.2011.02686.x]
- McClendon AK, Dean JL, Ertel A, Fu Z, Rivadeneira DB, Reed CA, Bourgo RJ, Witkiewicz A, Addya S, Mayhew CN, Grimes HL, Fortina P, Knudsen ES. RB and p53 cooperate to prevent liver tumorigenesis in response to tissue damage. *Gastroenterology* 2011; 141: 1439-1450 [PMID: 21704587 DOI: 10.1053/j.gastro.2011.06.046]
- Huang Y, Tong S, Tai AW, Hussain M, Lok AS. Hepatitis B virus core promoter mutations contribute to hepatocarcinogenesis by deregulating SKP2 and its target, p21. *Gastroenterology* 2011; 141: 1412-1421, 1412-1421 [PMID: 21704589]
- Piguet AC, Dufour JF. PI(3)K/PTEN/AKT pathway. *J Hepatol* 2011; 54: 1317-1319 [PMID: 21168457 DOI: 10.1016/j.jhep.2010.12.013]
- Boiko AD, Porteous S, Razorenova OV, Krivokrysenko VI, Williams BR, Gudkov AV. A systematic search for downstream mediators of tumor suppressor function of p53 reveals a major role of BTG2 in suppression of Ras-induced transformation. *Genes Dev* 2006; 20: 236-252 [PMID: 16418486 DOI: 10.1101/gad.1372606]
- Choi KS, Kim JY, Lim SK, Choi YW, Kim YH, Kang SY, Park TJ, Lim IK. TIS21(/BTG2/PC3) accelerates the repair of DNA double strand breaks by enhancing Mre11 methylation and blocking damage signal transfer to the Chk2(T68)-p53(S20) pathway. *DNA Repair (Amst)* 2012; 11: 965-975 [PMID: 23089312 DOI: 10.1016/j.dnarep.2012.09.009]
- Zhang Z, Chen C, Wang G, Yang Z, San J, Zheng J,

- Li Q, Luo X, Hu Q, Li Z, Wang D. Aberrant expression of the p53-inducible antiproliferative gene BTG2 in hepatocellular carcinoma is associated with overexpression of the cell cycle-related proteins. *Cell Biochem Biophys* 2011; 61: 83-91 [PMID: 21327578 DOI: 10.1007/s12013-011-9164-x]
- 12 Thompson MD, Monga SP. WNT/beta-catenin signaling in liver health and disease. *Hepatology* 2007; 45: 1298-1305 [PMID: 17464972 DOI: 10.1002/hep.21651]
- 13 Langeswaran K, Gowthamkumar S, Vijayaprakash S, Revathy R, Balasubramanian MP. Influence of limonin on Wnt signalling molecule in HepG2 cell lines. *J Nat Sci Biol Med* 2013; 4: 126-133 [PMID: 23633848 DOI: 10.4103/0976-9668.107276]
- 14 Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma: an update. *Hepatology* 2011; 53: 1020-1022 [PMID: 21374666 DOI: 10.1002/hep.24199]
- 15 Calvisi DF, Factor VM, Loi R, Thorgeirsson SS. Activation of beta-catenin during hepatocarcinogenesis in transgenic mouse models: relationship to phenotype and tumor grade. *Cancer Res* 2001; 61: 2085-2091 [PMID: 11280770]
- 16 Cha MY, Kim CM, Park YM, Ryu WS. Hepatitis B virus X protein is essential for the activation of Wnt/beta-catenin signaling in hepatoma cells. *Hepatology* 2004; 39: 1683-1693 [PMID: 15185310 DOI: 10.1002/hep.20245]
- 17 Srisuttee R, Koh SS, Kim SJ, Malilas W, Boonying W, Cho IR, Jhun BH, Ito M, Horio Y, Seto E, Oh S, Chung YH. Hepatitis B virus X (HBX) protein upregulates β -catenin in a human hepatic cell line by sequestering SIRT1 deacetylase. *Oncol Rep* 2012; 28: 276-282 [PMID: 22562294 DOI: 10.3892/or.2012.1798]
- 18 Wang Y, Han C, Lu L, Magliato S, Wu T. Hedgehog signaling pathway regulates autophagy in human hepatocellular carcinoma cells. *Hepatology* 2013 Mar 16. [Epub ahead of print] [PMID: 23504944 DOI: 10.1002/hep.26394]
- 19 Berman DM, Karhadkar SS, Maitra A, Montes De Oca R, Gerstenblith MR, Briggs K, Parker AR, Shimada Y, Eshleman JR, Watkins DN, Beachy PA. Widespread requirement for Hedgehog ligand stimulation in growth of digestive tract tumours. *Nature* 2003; 425: 846-851 [PMID: 14520411 DOI: 10.1038/nature01972]
- 20 Arzumanyan A, Sambandam V, Clayton MM, Choi SS, Xie G, Diehl AM, Yu DY, Feitelson MA. Hedgehog signaling blockade delays hepatocarcinogenesis induced by hepatitis B virus X protein. *Cancer Res* 2012; 72: 5912-5920 [PMID: 22986746 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-12-2329]
- 21 Sicklick JK, Li YX, Jayaraman A, Kannangai R, Qi Y, Vivekanandan P, Ludlow JW, Owzar K, Chen W, Torbenson MS, Diehl AM. Dysregulation of the Hedgehog pathway in human hepatocarcinogenesis. *Carcinogenesis* 2006; 27: 748-757 [PMID: 16339184 DOI: 10.1093/carcin/bgi292]
- 22 Kim Y, Yoon JW, Xiao X, Dean NM, Monia BP, Marcusson EG. Selective down-regulation of glioma-associated oncogene 2 inhibits the proliferation of hepatocellular carcinoma cells. *Cancer Res* 2007; 67: 3583-3593 [PMID: 17440069 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-06-3040]
- 23 Strazzabosco M, Fabris L. Notch signaling in hepatocellular carcinoma: guilty in association! *Gastroenterology* 2012; 143: 1430-1434 [PMID: 23099244 DOI: 10.1053/j.gastro.2012.10.025]
- 24 Villanueva A, Alsinet C, Yanger K, Hoshida Y, Zong Y, Toffanin S, Rodriguez-Carunchio L, Solé M, Thung S, Stanger BZ, Llovet JM. Notch signaling is activated in human hepatocellular carcinoma and induces tumor formation in mice. *Gastroenterology* 2012; 143: 1660-1669. e7 [PMID: 22974708 DOI: 10.1053/j.gastro.2012.09.002]
- 25 Viatour P, Ehmer U, Saddic LA, Dorrell C, Andersen JB, Lin C, Zmoos AF, Mazur PK, Schaffer BE, Ostermeier A, Vogel H, Sylvester KG, Thorgeirsson SS, Grompe M, Sage J. Notch signaling inhibits hepatocellular carcinoma following inactivation of the RB pathway. *J Exp Med* 2011; 208: 1963-1976 [PMID: 21875955 DOI: 10.1084/jem.20110198]
- 26 Wang J, Yuan L, Xiao H, Xiao C, Wang Y, Liu X. Momordin Ic induces HepG2 cell apoptosis through MAPK and PI3K/Akt-mediated mitochondrial pathways. *Apoptosis* 2013; 18: 751-765 [PMID: 23417763 DOI: 10.1007/s10495-013-0820-z]
- 27 Nakagawa H, Hirata Y, Takeda K, Hayakawa Y, Sato T, Kinoshita H, Sakamoto K, Nakata W, Hikiba Y, Omata M, Yoshida H, Koike K, Ichijo H, Maeda S. Apoptosis signal-regulating kinase 1 inhibits hepatocarcinogenesis by controlling the tumor-suppressing function of stress-activated mitogen-activated protein kinase. *Hepatology* 2011; 54: 185-195 [PMID: 21488081 DOI: 10.1002/hep.24357]
- 28 Guégan JP, Ezan F, Thérét N, Langouët S, Baffet G. MAPK signaling in cisplatin-induced death: predominant role of ERK1 over ERK2 in human hepatocellular carcinoma cells. *Carcinogenesis* 2013; 34: 38-47 [PMID: 23042098 DOI: 10.1093/carcin/bgs317]
- 29 Nakagawa H, Maeda S. Molecular mechanisms of liver injury and hepatocarcinogenesis: focusing on the role of stress-activated MAPK. *Patholog Res Int* 2012; 2012: 172894 [PMID: 22666632 DOI: 10.1155/2012/172894]
- 30 Xiu P, Dong X, Dong X, Xu Z, Zhu H, Liu F, Wei Z, Zhai B, Kanwar JR, Jiang H, Li J, Sun X. Secretory clusterin contributes to oxaliplatin resistance by activating Akt pathway in hepatocellular carcinoma. *Cancer Sci* 2013; 104: 375-382 [PMID: 23279642 DOI: 10.1111/cas.12088]
- 31 Li Y, Dai C, Li J, Wang W, Song G. Bid-overexpression regulates proliferation and phosphorylation of Akt and MAPKs in response to etoposide-induced DNA damage in hepatocellular carcinoma cells. *Onco Targets Ther* 2012; 5: 279-286 [PMID: 23093908 DOI: 10.2147/OTT.S36087]
- 32 Wattenberg LW. Inhibition of carcinogenesis by minor anutrient constituents of the diet. *Proc Nutr Soc* 1990; 49: 173-183 [PMID: 2236085 DOI: 10.1016/j.cellsig.2012.02.003]
- 33 Liu H, Xu J, Zhou L, Yun X, Chen L, Wang S, Sun L, Wen Y, Gu J. Hepatitis B virus large surface antigen promotes liver carcinogenesis by activating the Src/PI3K/Akt pathway. *Cancer Res* 2011; 71: 7547-7557 [PMID: 21994334 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-11-2260]
- 34 Zhang J, Lan SJ, Liu QR, Liu JM, Chen XQ. Neuroglobin, a novel intracellular hexa-coordinated globin, functions as a tumor suppressor in hepatocellular carcinoma via Raf/MAPK/Erk. *Mol Pharmacol* 2013; 83: 1109-1119 [PMID: 23478801 DOI: 10.1124/

同行评价

本文具有一定科学性、创新性、可读性, 对于肝癌的基础和临床研究具有一定的指导意义。

- mol.112.083634]
- 35 Chiu CY, Kuo KK, Kuo TL, Lee KT, Cheng KH. The activation of MEK/ERK signaling pathway by bone morphogenetic protein 4 to increase hepatocellular carcinoma cell proliferation and migration. *Mol Cancer Res* 2012; 10: 415-427 [PMID: 22241220 DOI: 10.1158/1541-7786.MCR-11-0293]
- 36 Liang RR, Zhang S, Qi JA, Wang ZD, Li J, Liu PJ, Huang C, Le XF, Yang J, Li ZF. Preferential inhibition of hepatocellular carcinoma by the flavonoid Baicalein through blocking MEK-ERK signaling. *Int J Oncol* 2012; 41: 969-978 [PMID: 22684543 DOI: 10.3892/ijo.2012.1510]
- 37 Sieghart W, Pinter M, Dauser B, Rohr-Udilova N, Piguet AC, Prager G, Hayden H, Dienes HP, Dufour JF, Peck-Radosavljevic M. Erlotinib and sorafenib in an orthotopic rat model of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2012; 57: 592-599 [PMID: 22634341 DOI: 10.1016/j.jhep.2012.04.034]
- 38 Baumann U, Crosby HA, Ramani P, Kelly DA, Strain AJ. Expression of the stem cell factor receptor c-kit in normal and diseased pediatric liver: identification of a human hepatic progenitor cell? *Hepatology* 1999; 30: 112-117 [PMID: 10385646 DOI: 10.1002/hep.510300140]
- 39 Song K, Wu J, Jiang C. Dysregulation of signaling pathways and putative biomarkers in liver cancer stem cells (Review). *Oncol Rep* 2013; 29: 3-12 [PMID: 23076400 DOI: 10.3892/or.2012.2082]
- 40 Rountree CB, Mishra L, Willenbring H. Stem cells in liver diseases and cancer: recent advances on the path to new therapies. *Hepatology* 2012; 55: 298-306 [PMID: 22030746 DOI: 10.1002/hep.24762]
- 41 Takeda H, Nishikawa H, Iguchi E, Ohara Y, Sakamoto A, Saito S, Nishijima N, Nasu A, Komekado H, Kita R, Kimura T, Osaki Y. Effect of treatment with branched-chain amino acids during sorafenib therapy for unresectable hepatocellular carcinoma. *Hepatol Res* 2013 Apr 2. [Epub ahead of print] [PMID: 23607614 DOI: 10.1111/hepr.12125]
- 42 Piscaglia F, Salvatore V, Venerandi L. Field practice studies on sorafenib: lessons in systemic treatment of hepatocellular carcinoma. *Dig Liver Dis* 2013; 45: 367-368 [PMID: 23562444 DOI: 10.1016/j.dld.2013.02.018]
- 43 Coriat R, Nicco C, Chéreau C, Mir O, Alexandre J, Ropert S, Weill B, Chaussade S, Goldwasser F, Batteux F. Sorafenib-induced hepatocellular carcinoma cell death depends on reactive oxygen species production in vitro and in vivo. *Mol Cancer Ther* 2012; 11: 2284-2293 [PMID: 22902857 DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-12-0093]
- 44 Zhang HL, Zhu Y, Qin XJ, Wang CF, Yao XD, Zhang SL, Dai B, Zhu YP, Shi GH, Ye DW. c-KIT: potential predictive factor for the efficacy of sorafenib in metastatic renal cell carcinoma with sarcomatoid feature. *Clin Genitourin Cancer* 2013; 11: 134-140 [PMID: 23058498 DOI: 10.1016/j.clgc.2012.08.007]
- 45 Yamasaki T, Terai S, Sakaida I. Deferoxamine for advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2011; 365: 576-578 [PMID: 21830988 DOI: 10.1056/NEJMc1105726]
- 46 Rimassa L, Pressiani T, Boni C, Carnaghi C, Rota Caremoli E, Fagioli S, Foa P, Salvagni S, Cortesi E, Chiara Tronconi M, Personeni N, Bozzarelli S, Chiara Banzi M, Fanello S, Romano Lutman F, Giordano L, Santoro A. A phase II randomized dose escalation trial of sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *Oncologist* 2013; 18: 379-380 [PMID: 23580239 DOI: 10.1634/theoncologist.2012-0221]
- 47 Shen YC, Hsu C, Cheng AL. Molecular targeted therapy for advanced hepatocellular carcinoma: current status and future perspectives. *J Gastroenterol* 2010; 45: 794-807 [PMID: 20567987 DOI: 10.1007/s00535-010-0270-0]
- 48 Tian T, Nan KJ, Wang SH, Liang X, Lu CX, Guo H, Wang WJ, Ruan ZP. PTEN regulates angiogenesis and VEGF expression through phosphatase-dependent and -independent mechanisms in HepG2 cells. *Carcinogenesis* 2010; 31: 1211-1219 [PMID: 20430845 DOI: 10.1093/carcin/bgq085]
- 49 Park JW, Finn RS, Kim JS, Karwal M, Li RK, Ismail F, Thomas M, Harris R, Baudelet C, Walters I, Raoul JL. Phase II, open-label study of brivanib as first-line therapy in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *Clin Cancer Res* 2011; 17: 1973-1983 [PMID: 21349999 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-10-2011]
- 50 Finn RS, Kang YK, Mulcahy M, Polite BN, Lim HY, Walters I, Baudelet C, Manekas D, Park JW. Phase II, open-label study of brivanib as second-line therapy in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *Clin Cancer Res* 2012; 18: 2090-2098 [PMID: 22238246 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-11-1991]

编辑 田滢 电编 鲁亚静



聚乙二醇干扰素联合利巴韦林治疗经治慢性丙型肝炎患者的回顾性分析

徐庆年, 杨宗国, 陆云飞, 陈晓蓉

徐庆年, 杨宗国, 陆云飞, 陈晓蓉, 上海市(复旦大学附属)公共卫生临床中心 上海市 201508

徐庆年, 副主任医师, 主要从事急慢性肝胆疾病的基础与临床的研究。

国家十二五科技重大专项基金资助项目, No. 2012ZX10004301004

作者贡献分布: 徐庆年与杨宗国对此文所做贡献均等; 此课题由徐庆年与陈晓蓉设计; 研究过程由徐庆年、陈晓蓉与杨宗国操作完成; 数据提取与分析由杨宗国与陆云飞完成; 本论文写作由徐庆年与杨宗国完成。

通讯作者: 陈晓蓉, 主任医师, 201508, 上海市金山区漕廊公路2901号, 上海市(复旦大学附属)公共卫生临床中心。

xiaorong3chen@163.com

电话: 021-37990333

收稿日期: 2013-04-26 修回日期: 2013-05-19

接受日期: 2013-05-25 在线出版日期: 2013-07-08

A retrospective study of peginterferon plus ribavirin for treatment of chronic hepatitis C in patients who had undergone previous antiviral therapy

Qing-Nian Xu, Zong-Guo Yang, Yun-Fei Lu, Xiao-Rong Chen

Qing-Nian Xu, Zong-Guo Yang, Yun-Fei Lu, Xiao-Rong Chen, Shanghai Public Health Clinical Center, Fudan University, Shanghai 201508, China

Supported by: the National Science and Technology Major Project during the "Twelfth Five-year Plan" Period, No. 2012ZX10004301004

Correspondence to: Xiao-Rong Chen, Chief Physician, Shanghai Public Health Clinical Center Fudan University, 2901 Caolang Road, Jinshan District, Shanghai 201508, China. xiaorong3chen@163.com

Received: 2013-04-26 Revised: 2013-05-19

Accepted: 2013-05-25 Published online: 2013-07-08

Abstract

AIM: To evaluate the virologic responses and safety of peginterferon plus ribavirin therapy for treatment of chronic hepatitis C (CHC) in patients who had undergone previous antiviral therapy.

METHODS: All patients were divided into two groups based on the type of previously used interferon. Virologic responses, including rapid vi-

rologic response (RVR), early virologic response (EVR), end-of-treatment virologic response (ETR) and sustained virologic response (SVR), relapse rate and discontinuation rate were assessed after retreatment with peginterferon plus ribavirin.

RESULTS: For CHC patients previously treated with peginterferon plus ribavirin, retreatment by the same regimen might be associated with lower RVR, EVR, ETR and SVR rates (21.1% vs 40.5%, 26.3% vs 43.2%, 47.4% vs 56.8%, 31.6% vs 46.0%) and a higher relapse rate (33.3% vs 19.0%), but no significance was found compared with those treated with standard interferon (all $P > 0.05$). Achieving EVR might be a positive factor for achieving SVR in patients previously treated with interferons (IFNs) (OR = 20.43, $P = 0.004$).

CONCLUSION: Peginterferon plus ribavirin therapy is effective for CHC patients previously treated with IFNs; however, retreatment with the same regimen for CHC patients previously treated with peginterferon plus ribavirin is not recommended. Achieving EVR might be a positive factor for achieving SVR in patients previously treated with IFNs.

© 2013 Baishideng. All rights reserved.

Key Words: Peginterferon; Ribavirin; Retreatment; Chronic hepatitis C; Retrospective study

Xu QN, Yang ZG, Lu YF, Chen XR. A retrospective study of peginterferon plus ribavirin for treatment of chronic hepatitis C in patients who had undergone previous antiviral therapy. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2013; 21(19): 1797-1802 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/1797.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i19.1797>

摘要

目的: 评价聚乙二醇干扰素(peginterferon, pegIFN)联合利巴韦林治疗经治慢性丙型肝炎(chronic hepatitis C, CHC)患者的病毒学应答及安全性。

■背景资料

50%以上的丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)感染者对乙二醇干扰素(interferon, IFN)联合利巴韦林治疗应答不佳。经治慢性丙型肝炎(chronic hepatitis C, CHC)患者因其HCV病毒具有变异率高、病毒学应答低、复发率高、病情反复发作等特点,成为难治性CHC之一,该部分患者的抗病毒治疗一直困扰着临床工作者。

■同行评议者

丁义涛, 教授, 南京大学医学院附属鼓楼医院

■ 研发前沿

聚乙二醇干扰素(peginterferon, pegIFN)联合利巴韦林常规疗程治疗经治CHC仍可使部分患者获得持续病毒学应答,对于经治CHC仍可采用pegIFN联合利巴韦林的抗病毒治疗方案。但可以预见的是,在不久的将来,以pegIFN、利巴韦林联合直接抗病毒药物(directly acting antiviral agents)的三联抗病毒方案将成为治疗失败或治疗后复发CHC患者的标准治疗选择。

方法: 根据CHC患者经治方案的不同分组,分析再次以pegIFN联合利巴韦林治疗后的病毒学应答:快速病毒学应答(rapid virologic response, RVR)、早期病毒学应答(early virologic response, EVR)、治疗结束时病毒学应答(end-of-treatment virologic response, ETR)、持续病毒学应答(sustained virologic response, SVR)、复发率及中止治疗比率,并分析影响临床结局的影响因素。

结果: (1)既往采用pegIFN联合利巴韦林治疗的经治患者,再次以该方案治疗后获得RVR、EVR、ETR、SVR的比率相对偏低(分别为21.1% vs 40.5%, 26.3% vs 43.2%, 47.4% vs 56.8%, 31.6% vs 46.0%),与IFN组比较无统计学差异($P>0.05$); (2)既往以pegIFN联合利巴韦林治疗的经治患者,再次以该方案治疗后的复发率相对较高,但与IFN组比较无统计学差异(33.3% vs 19.0%, $P>0.05$); (3)经治CHC患者获得ETR可能为其获得SVR的有利因素($OR = 20.43, P = 0.004$)。

结论: 对经治CHC患者再次采用pegIFN联合利巴韦林抗病毒仍可取得相对有效的病毒学应答,既往以pegIFN联合利巴韦林抗病毒的经治CHC患者,不支持继续以相同方案抗病毒,获得ETR可能为该部分患者获得SVR的有利因素。

© 2013年版权归Baishideng所有。

关键词: 聚乙二醇干扰素; 利巴韦林; 经治; 慢性丙型肝炎; 回顾性分析

核心提示: 经治慢性丙型肝炎(chronic hepatitis C, CHC)患者是难治性CHC之一。对于经治CHC患者的再治疗是目前值得关注的研究热点。本论文回顾性分析该人群再次以聚乙二醇干扰素(peginterferon)联合利巴韦林治疗后的病毒学应答及复发率,为临床治疗提供循证医学依据。

徐庆年, 杨宗国, 陆云飞, 陈晓蓉. 聚乙二醇干扰素联合利巴韦林治疗经治慢性丙型肝炎患者的回顾性分析. 世界华人消化杂志 2013; 21(19): 1797-1802 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/1797.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v21.i19.1797>

0 引言

全球约1.7亿人感染丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV), 55%-80%感染者可发展为慢性化, 慢性丙型肝炎(chronic hepatitis C, CHC)是肝硬化、肝癌的主要原因之一^[1,2]。干扰素 α (interferon α ,

IFN- α , 包括普通干扰素等)是抗HCV的有效药物。虽然蛋白酶抑制剂已被推荐应用于基因1型或经治CHC等难治性患者的抗病毒治疗^[2,3], 过去很长时期内干扰素联合利巴韦林的治疗方案为许多国家抗HCV的一线方案。但受HCV基因高度变异性以及病毒感染肝脏外其他组织细胞^[4]等因素的影响, CHC病程发展过程中反复发作, 经聚乙二醇干扰素(peginterferon, pegIFN)联合利巴韦林治疗后复发率为28.6%-52.9%^[5]。另外, 干扰素联合利巴韦林抗病毒治疗容易产生一系列不良反应, 如流感样症状、骨髓抑制、甲状腺疾病等, 亦可导致CHC患者中止抗病毒治疗^[1-3]。对治疗后复发或因故中止治疗的CHC患者进行再治疗是CHC抗病毒的关键问题之一。本研究回顾性分析老年CHC患者接受pegIFN联合利巴韦林抗病毒的临床病毒学应答、复发率, 并对该部分患者接受抗病毒的安全性进行评价, 进一步分析各影响因素与上述临床结局的相关性。

1 材料和方法

1.1 材料 56例经治CHC患者均为上海市公共卫生临床中心住院的患者, 既往采取含干扰素的抗病毒方案(包括单用普通干扰素、pegIFN, 普通干扰素联合利巴韦林及pegIFN联合利巴韦林)治疗中止或失败者, 既往抗病毒治疗时间 ≥ 4 wk, 诊断符合中华医学会传染病与寄生虫病学分会、肝病学分会联合修订的《病毒性肝炎防治方案》^[6]及《丙型肝炎防治指南》中CHC诊断标准^[7]。排除失代偿期肝硬化及其他慢性肝病(如自身免疫性肝病、代谢性肝病等), 排除合并其他嗜肝病毒感染及患有重要脏器疾病者(严重心、肺、肾疾病, 甲状腺疾病, 精神病等), 同时排除酗酒、吸毒及过敏体质者。

1.2 方法

1.2.1 检测方法: HCV RNA采用德国Qiagen公司RNA抽取试剂盒, 实时荧光定量RT-PCR方法检测, 以HCV RNA $<1.0 \times 10^3$ IU/mL为小于最低检测限(阴性); 血常规、肝肾功能、HCV基因分型(1a、1b、1c、2a、2i、3a、3b、5a、6a、6b, 基因型未检出等)均由上海市公共卫生临床中心检验科统一检测。

1.2.2 治疗方案: 所有患者均接受peg-IFN α -2a 135 μ g或180 μ g(派罗欣, 瑞士罗氏制药有限公司, 国药准字J20070055), 1次/wk, 皮下注射; 利巴韦林800-1200 mg/d, 分2-3次口服。派罗欣减量方案: 中性粒细胞计数 $<0.75 \times 10^9/L$ 或血小板计

表 1 两组患者基线水平比较

基线因素	pegIFN组	IFN组	$\chi^2/Z/t$ 值	P值
n	19	37		
性别(男/女)	10/9	24/13	0.788	0.375
年龄(岁)	52.0±11.55	52.04±10.13	0.83	0.41
HCV RNA(log10 IU/mL)	6.34(3.01–7.35)	6.43(3.27–7.41)	0.018	0.985
基因型(1b/非1b)	6/13	19/18	1.986	0.159
中性粒细胞计数($\times 10^9/L$)	1.97±0.84	2.32±0.93	1.026	0.312
血小板计数($\times 10^9/L$)	100(66–283)	93(35–396)	0.566	0.571
血红蛋白(g/L)	130.4±20.5	136.3±18.3	0.807	0.426
ALT(U/L)	55(29–78)	61(18–160)	1.095	0.274
AST(U/L)	43(17–96)	50(19–128)	0.195	0.845
输血感染/吸毒/不明原因	15/0/4	24/2/11	–	0.364

pegIFN: 聚乙二醇干扰素; ALT: 丙氨酸转氨酶; AST: 谷草转氨酶; IFN: 干扰素。

数 $<50 \times 10^9/L$ 时, 派罗欣减量(180-135-90 μg 依次递减); 中性粒细胞计数 $<0.5 \times 10^9/L$ 或血小板计数 $<25 \times 10^9/L$ 时, 暂停派罗欣治疗。利巴韦林减量方案: 85 g/L \leq 血红蛋白 <100 g/L时, 利巴韦林减量至600 mg/d, 血红蛋白下降至85 g/L以下, 暂停利巴韦林治疗。白细胞(中性粒细胞)和/或血小板减少者口服利可君片(江苏吉贝尔药业有限公司, 国药准字H32025444), 40 mg/次, 3次/d。根据HCV基因型, 疗程24(HCV基因非1型)或48 wk(HCV基因1型), 随访时间24 wk以上。

1.2.3 病毒学应答: 快速病毒学应答(rapid virologic response, RVR): 治疗4 wk时HCV RNA低于检测下限; 早期病毒学应答(early virologic response, EVR): 治疗12 wk时HCV RNA低于检测下限或定量检测降低2 log以上; 治疗结束时病毒学应答(end-of-treatment virologic response, ETR): 治疗结束时HCV RNA低于检测下限或定量检测降低2 log以上; 持续病毒学应答(sustained virologic response, SVR): 治疗结束至少随访24 wk, HCV RNA低于检测下限。复发是指治疗结束时HCV RNA低于检测下限(阴性), 停药后HCV RNA又变为阳性。

统计学处理 采用统计软件SPSS18.0进行统计分析。所有统计检验均采用双侧检验, 数值变量正态分布资料采用mean \pm SD进行统计描述, 统计分析采用t检验; 非正态分布资料采用中位数(最小值-最大值)进行统计描述, 统计分析采用秩和检验; 分类变量采用频数(构成比)进行统计描述, 统计分析采用 χ^2 检验。影响因素回归分析采用单因素及多因素Logistic回归分析。 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 基线情况 既往采用pegIFN抗病毒者19例, 采用普通干扰素IFN抗病毒者37例, 两组基线水平一致性较好($P>0.05$)(表1)。

2.2 病毒学应答、复发率及中止治疗率比较 既往采用IFN抗病毒的经治CHC患者再次采用pegIFN联合利巴韦林治疗后, 其病毒学应答比率普遍高于pegIFN组, 复发率相对较低(19.0% vs 33.3%), 但均无统计学差异($P>0.05$)。IFN组8例中止治疗, 其中2例因精神抑郁停止治疗, 5例未获得EVR停止治疗, 1例抗病毒期间死亡。pegIFN组3例中止治疗, 其中1例未获得EVR停止治疗, 1例发现肝癌停止治疗, 1例抗病毒期间死亡(表2)。

2.3 经治CHC患者获得SVR的影响因素分析 二分类Logistic单因素回归分析显示, EVR、ETR可能为影响经治CHC患者获得SVR的潜在影响因素($P<0.10$); Logistic多因素回归采用enter法, 分析显示, 获得ETR的经治CHC患者获得SVR的比率明显高于未获得ETR者($P<0.01$)(表3)。

3 讨论

HCV感染由于进展隐匿、慢性率高及预后不良而倍受关注。以干扰素为基础的治疗在临床上一度居于主导地位, 但疗程长、有效率低、不良反应大等问题仍未得到根本解决, 进而加剧了HCV治疗中止、治疗后复发的可能^[8,9]。因病毒学应答不佳或既往治疗有效却难以耐受干扰素和/或利巴韦林不良反应而中止治疗的患者, 其再次治疗方案及疗程等缺乏有效的循证医学证据。而该部分患者与基因1型患者、老年

■ 相关报道

对于既往以IFN联合利巴韦林治疗失败的CHC患者, pegIFN联合利巴韦林再治疗可取得一定比例的病毒学应答。Goncalves等研究结果表明22.2%的基因1型经治CHC患者与40%的基因3型经治CHC患者可取得持续病毒学应答。Huang等认为pegIFN联合利巴韦林对于基因2型的治疗后复发的CHC患者疗效较好, 尤其是再次治疗时获得早期病毒学应答(early virologic response)的患者。

■创新盘点

本文回顾性分析了经治CHC患者再次以pegIFN联合利巴韦林抗病毒后的病毒学应答、复发率,及该人群持续病毒学应答(sustained virologic response)的影响因素,为临床治疗提供依据。

表 2 两组患者病毒学应答及复发率比较 $n(\%)$

分组	<i>n</i>	RVR	EVR	ETR	SVR	复发率	中止治疗率
pegIFN组	19	4(21.1)	5(26.3)	9(47.4)	6(31.6)	3(33.3)	3(15.8)
IFN组	37	15(40.5)	16(43.2)	21(56.8)	17(46.0)	4(19.0)	8(21.6)
χ^2	—	1.197	0.445	1.071	—	—	—
<i>P</i> 值		0.185	0.274	0.505	0.301	0.397	0.732

RVR: 快速病毒学应答; EVR: 早期病毒学应答; ETR: 治疗结束时病毒学应答; SVR: 持续病毒学应答; pegIFN: 聚乙二醇干扰素; IFN: 干扰素。

表 3 经治慢性丙型肝炎患者获得SVR的影响因素

影响因素	SVR	单因素		多因素	
		OR(95%CI)	<i>P</i> 值	OR(95%CI)	<i>P</i> 值
性别(男/女)	13/10	0.4(0.11–1.47)	0.167	—	—
合并症(有/无)	4/19	0.31(0.07–1.4)	0.128	—	—
RVR(是/否)	11/12	2.46(0.56–10.68)	0.231	—	—
EVR(是/否)	16/7	6.23(1.52–25.49)	0.011	2.42(0.39–14.89)	0.341
ETR(是/否)	22/1	20.0(3.48–114.92)	0.001	20.43(2.58–161.62)	0.004
基因型(1b/非1b)	8/15	0.35(0.09–1.33)	0.122	0.30(0.05–1.88)	0.296
经治方案(pegIFN/IFN)	6/17	0.5(0.13–1.91)	0.310	—	—
年龄(岁)	—	0.99(0.93–1.06)	0.734	—	—
中性粒细胞计数($\times 10^9/L$)	—	1.54(0.66–3.59)	0.313	—	—
血小板计数($\times 10^9/L$)	—	1.01(1.0–1.02)	0.076	1.03(0.99–1.04)	0.517
血红蛋白(g/L)	—	0.99(0.95–1.04)	0.649	—	—
ALT(U/L)	—	1.0(0.99–1.02)	0.604	—	—
AST(U/L)	—	1.0(0.96–1.04)	0.914	—	—
HCV RNA(log10 IU/mL)	—	0.63(0.29–1.35)	0.232	0.66(0.26–1.71)	0.394

SVR: 持续病毒学应答; RVR: 快速病毒学应答; EVR: 早期病毒学应答; ETR: 治疗结束时病毒学应答; ALT: 谷丙转氨酶; AST: 谷草转氨酶; pegIFN: 聚乙二醇干扰素; IFN: 干扰素。

患者、合并肾功能不全等特殊人群CHC患者被列为难治性CHC。对于经治CHC的再治疗是目前值得关注的研究热点之一^[10-12]。初次治疗中止的患者多由于不能耐受干扰素或利巴韦林的不良反应,而导致CHC初次治疗失败或治疗后复发的影响因素包括HCV基因型、病毒载量、肝脏纤维化程度、年龄、IFN剂型、剂量及对治疗的依从性等^[13,14]。HCV病毒的高度变异性及耐药性是CHC初次治疗失败或治疗后复发的主要原因。HCV是一种高度变异的病毒,这种变异使得HCV在感染者体内形成复杂多样的HCV准种群,有可能对机体的抗病毒免疫应答产生影响^[15]。HCV复制子在应用一定水平的IFN- α 进行加压培养条件下,在NS4B、NS5A的基因序列中都发现了一致性的基因替换^[16]。这表明这些位点的基因替换与HCV对干扰素的抵抗性有关。

我们的前期研究显示^[17],初次治疗的CHC患者较经治患者可取得较高的病毒学应答比率,且经治患者再次以pegIFN联合利巴韦林抗病毒后复发率较高。李明慧等^[5]总结经治患者再治疗产生较低病毒学应答、高复发率的原因存在以下几种可能: (1)由于普通IFN抗原性较强,治疗后容易产生IFN抗体,经pegIFN再治疗容易导致pegIFN有效率降低而治疗失败^[18,19]; (2)基于HCV基因型的高度变异性,既往IFN治疗可能导致pegIFN再治疗时的HCV准种与初次治疗时存在差异,pegIFN治疗时HCV准种中可能存在IFN变异株,导致pegIFN再治疗的低病毒学应答; (3)IFN的选择: 经过IFN治疗选择后的CHC复发患者,在IFN免疫压力作用下准种的数目和模式发生了变化,对IFN敏感的病毒株被清除,不敏感的病毒株数量上未达到可检出的水平,在

以后成为优势株, 使pegIFN再治疗失败; (4)peg-IFN再治疗疗程短: 对于CHC复发患者再治疗的疗程过短, 也可能是导致其不能获得较高SVR的原因之一^[20]。一般而言, 首次治疗部分应答者再次治疗才可以获得SVR, 无应答者再次治疗获得SVR的几率相对较小。首次治疗后复发患者常可获得再次治疗的病毒学应答^[21]。

Herrine等^[22]研究表明, 既往采用普通IFN联合利巴韦林抗病毒治疗后复发的CHC患者, 再次使用pegIFN联合利巴韦林治疗可取得较高的SVR(38%-45%)。对于既往经pegIFN联合利巴韦林抗病毒未达到SVR的CHC患者不推荐再次以pegIFN联合利巴韦林治疗^[1]。本研究结果进一步表明, 经治患者再次治疗取得病毒学应答的比率较低, 复发率较高。然而既往采用普通IFN或pegIFN抗病毒方案对再次治疗后病毒学应答、复发率及中止治疗比率均未显示出统计学差异。但既往采用普通IFN治疗失败, 再次以pegIFN联合利巴韦林治疗后的病毒学应答比率普遍较pegIFN组高, 复发率偏低。由于本研究纳入病例数较少, 既往采用普通IFN治疗与pegIFN相比, 再次以pegIFN抗病毒可能取得较高的SVR。我们推测, 扩大样本后该部分差异可能存在统计学意义。因此, 对于既往采用pegIFN联合利巴韦林抗病毒治疗失败的CHC患者, 我们仍不支持再次采用相同方案治疗。为明确既往治疗方案对再次抗病毒治疗的影响, 需要更多的前瞻性大样本的临床研究证实。

大量研究表明, EVR是SVR的最准确预测因子, 尤其是完全性EVR的预测价值更大。大约97%-100%的基因1型初治未获得EVR的CHC患者不能达到SVR^[23-25]。我们对经治CHC患者取得SVR的影响因素进一步分析, EVR对SVR的预测并未显示出统计学差异, 而获得ETR可能成为该部分患者获得SVR的有利因素。既往研究结果认为^[26], 获得ETR并非获得SVR的有效预测因素, 但获得ETR对CHC患者而言十分必要。在一定程度上我们的研究结果与既往研究结果相左。基于以上研究结果, 我们认为, 良好的依从性及对pegIFN与利巴韦林的不良反应的有效预防与控制, 尽可能足疗程抗病毒获得ETR是该部分获得更好临床疗效的前提。

随着蛋白酶抑制剂的问世, 大量临床研究结果表明, 蛋白酶抑制剂对基因1型或治疗后复发的CHC患者有较好的临床疗效^[2,3]。HCV基因型的高度特异性和高耐药突变率限制了包括蛋

白酶抑制剂在内的各类药物的单独使用^[27]。虽然对于经治CHC仍可采用pegIFN联合利巴韦林的抗病毒治疗方案, 但可以预见的是, 在不久的将来, 以pegIFN、利巴韦林联合直接抗病毒药物(directly acting antiviral agents, DAAs)的三联抗病毒方案将成为治疗失败或治疗后复发CHC患者的标准治疗选择^[28-30]。

4 参考文献

- 1 Omata M, Kanda T, Yu ML, Yokosuka O, Lim SG, Jafri W, Tateishi R, Hamid SS, Chuang WL, Chutaputti A, Wei L, Sollano J, Sarin SK, Kao JH, McCaughan GW. APASL consensus statements and management algorithms for hepatitis C virus infection. *Hepatol Int* 2012; 6: 409-435 [DOI: 10.1007/s12072-012-9342-y]
- 2 European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of hepatitis C virus infection. *J Hepatol* 2011; 55: 245-264 [PMID: 21371579 DOI: 10.1016/j.jhep.2011.02.023]
- 3 Ghany MG, Nelson DR, Strader DB, Thomas DL, Seeff LB. An update on treatment of genotype 1 chronic hepatitis C virus infection: 2011 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2011; 54: 1433-1444 [PMID: 21898493 DOI: 10.1002/hep.24641]
- 4 Meier V, Mihm S, Braun Wietzke P, Ramadori G. HCV-RNA positivity in peripheral blood mononuclear cells of patients with chronic HCV infection: does it really mean viral replication? *World J Gastroenterol* 2001; 7: 228-234 [PMID: 11819765]
- 5 李明慧, 谢尧, 赵辉, 欧尉妮, 徐道振, 陆志檬, 骆抗先, 贾继东, 王宇明, 赵桂珍, 张树林, 张大志. CHC干扰素治疗后复发患者的干扰素再治疗. *中华肝脏病杂志* 2006; 14: 3-6
- 6 中华医学会传染病与寄生虫病学分会、肝病学会联合修订. 病毒性肝炎防治方案. *中华肝脏病杂志* 2000; 8: 324-329
- 7 中华医学会肝病学会、中华医学会传染病与寄生虫病学分会. 丙型肝炎防治指南. *中华肝脏病杂志* 2004; 12: 194-198
- 8 Cheng WS, Roberts SK, McCaughan G, Sievert W, Weltman M, Crawford D, Rawlinson W, Marks PS, Thommes J, Rizkalla B, Yoshihara M, Dore GJ. Low virological response and high relapse rates in hepatitis C genotype 1 patients with advanced fibrosis despite adequate therapeutic dosing. *J Hepatol* 2010; 53: 616-623 [PMID: 20619475 DOI: 10.1016/j.jhep.2010.04.024]
- 9 George SL, Bacon BR, Brunt EM, Mihindukulasuriya KL, Hoffmann J, Di Bisceglie AM. Clinical, virologic, histologic, and biochemical outcomes after successful HCV therapy: a 5-year follow-up of 150 patients. *Hepatology* 2009; 49: 729-738 [PMID: 19072828 DOI: 10.1002/hep.22694]
- 10 Sjogren MH. The importance of successful re-treatment in refractory HCV patients. *Clinical Roundtable Monograph* 2010; 6(suppl 6): 4-7
- 11 Yee HS, Currie SL, Tortorice K, Cozen M, Shen H, Chapman S, Cunningham F, Monto A. Retreatment of hepatitis C with consensus interferon and ribavirin after nonresponse or relapse to pegylated interferon and ribavirin: a national VA clinical prac-

■应用要点

对经治CHC患者再次采用pegIFN联合利巴韦林抗病毒仍可取得相对有效的病毒学应答; 既往以pegIFN联合利巴韦林抗病毒的经治CHC患者, 不支持继续以相同方案抗病毒治疗。

■同行评价

本文回顾性分析 pegIFN 联合利巴韦林治疗经治 CHC 患者的疗效, 本文结论对临床治疗有重要的指导价值, 有一定的临床意义。

- 12 Shin SR, Sinn DH, Gwak GY, Choi MS, Lee JH, Koh KC, Yoo BC, Paik SW. Risk factors for relapse in chronic hepatitis C patients who have achieved end of treatment response. *J Gastroenterol Hepatol* 2010; 25: 957-963 [PMID: 20546450 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2009.06176.x]
- 13 Kainuma M, Furusyo N, Kajiwara E, Takahashi K, Nomura H, Tanabe Y, Satoh T, Maruyama T, Nakamura M, Kotoh K, Azuma K, Shimono J, Shimoda S, Hayashi J. Pegylated interferon α -2b plus ribavirin for older patients with chronic hepatitis C. *World J Gastroenterol* 2010; 16: 4400-4409 [PMID: 20845506]
- 14 Yang Z, Zhuang L, Yang L, Chen X. Efficacy and Tolerability of Peginterferon α -2a and Peginterferon α -2b, Both plus Ribavirin, for Chronic Hepatitis C: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Gastroenterol Res Pract* 2013; 2013: 739029 [PMID: 23662098 DOI: 10.1155/2013/739029]
- 15 杨东亮. 丙型肝炎-进展与挑战. *中华肝脏病杂志* 2006; 14: 1-2
- 16 成军. 丙型肝炎病毒基因变异及其临床意义. *中华肝脏病杂志* 2006; 14: 54-55
- 17 杨宗国, 叶佩燕, 陈晓蓉, 刘成. 聚乙二醇干扰素联合利巴韦林治疗慢性丙型肝炎初治与再治患者的回顾性研究. *中华全科医师杂志* 2011; 11: 836-839
- 18 Halfon P, Pérusat S, Bourlière M, Bronowicki JP, Trimoulet P, Benhamou Y, Leroy V, Marcellin P, Foucher J, Penaranda G, Chêne G, Couzigou P. Neutralizing antibodies to interferon- α and circulating interferon in patients with chronic hepatitis C non-responding to pegylated interferon plus ribavirin re-treated by pegylated interferon- α -2a and ribavirin (ANRS HC16 GAMMATRI substudy). *J Med Virol* 2010; 82: 2027-2031 [PMID: 20981789 DOI: 10.1002/jmv.21909]
- 19 Santantonio T, Milella M, Antonelli G, Scagnolari C. Neutralizing antibodies to interferon alpha in a chronic hepatitis C patient non-responder to pegylated interferon. *J Hepatol* 2006; 45: 759-761 [PMID: 16979777 DOI: 10.1016/j.jhep.2006.08.007]
- 20 Saracco G, Olivero A, Ciancio A, Carenzi S, Smedile A, Cariti G, Andreoni M, Orsi PG, Biglino A, Tabone M, Roffi L, Croce G, Manca A, Tappero G, Ciccone G, Rizzetto M. A randomized 4-arm multicenter study of interferon alfa-2b plus ribavirin in the treatment of patients with chronic hepatitis C relapsing after interferon monotherapy. *Hepatology* 2002; 36: 959-966 [PMID: 12297844]
- 21 Feld JJ, Hoofnagle JH. Mechanism of action of interferon and ribavirin in treatment of hepatitis C. *Nature* 2005; 436: 967-972 [PMID: 16107837 DOI: 10.1038/nature04082]
- 22 Herrine SK, Brown RS, Bernstein DE, Ondovik MS, Lentz E, Te H. Peginterferon alpha-2a combination therapies in chronic hepatitis C patients who relapsed after or had a viral breakthrough on therapy with standard interferon alpha-2b plus ribavirin: a pilot study of efficacy and safety. *Dig Dis Sci* 2005; 50: 719-726 [PMID: 15844708 DOI: 10.1007/s10620-005-2563-3]
- 23 Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, Smith C, Marinos G, Gonçales FL, Häussinger D, Diago M, Carosi G, Dhumeaux D, Craxi A, Lin A, Hoffman J, Yu J. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002; 347: 975-982 [PMID: 12324553 DOI: 10.1056/NEJMoa020047]
- 24 Davis GL, Wong JB, McHutchison JG, Manns MP, Harvey J, Albrecht J. Early virologic response to treatment with peginterferon alfa-2b plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2003; 38: 645-652 [PMID: 12939591 DOI: 10.1053/jhep.2003.50364]
- 25 Carlsson T, Reichard O, Norkrans G, Bläckberg J, Sangfelt P, Wallmark E, Weiland O. Hepatitis C virus RNA kinetics during the initial 12 weeks treatment with pegylated interferon-alpha 2a and ribavirin according to virological response. *J Viral Hepat* 2005; 12: 473-480 [PMID: 16108761 DOI: 10.1111/j.1365-2893.2005.00621.x]
- 26 Ghany MG, Strader DB, Thomas DL, Seeff LB. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C: an update. *Hepatology* 2009; 49: 1335-1374 [PMID: 19330875 DOI: 10.1002/hep.22759]
- 27 康富标, 赵敏. 丙型肝炎抗病毒治疗进展. *中华肝脏病杂志* 2006; 14: 933-935
- 28 Poordad F, McCone J, Bacon BR, Bruno S, Manns MP, Sulkowski MS, Jacobson IM, Reddy KR, Goodman ZD, Boparai N, DiNubile MJ, Sniukiene V, Brass CA, Albrecht JK, Bronowicki JP. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2011; 364: 1195-1206 [PMID: 21449783 DOI: 10.1056/NEJMoa1010494]
- 29 Jacobson IM, McHutchison JG, Dusheiko G, Di Bisceglie AM, Reddy KR, Bzowej NH, Marcellin P, Muir AJ, Ferenci P, Flisiak R, George J, Rizzetto M, Shouval D, Sola R, Terg RA, Yoshida EM, Adda N, Bengtsson L, Sankoh AJ, Kieffer TL, George S, Kauffman RS, Zeuzem S. Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2011; 364: 2405-2416 [PMID: 21696307 DOI: 10.1056/NEJMoa1012912]
- 30 Zeuzem S, Andreone P, Pol S, Lawitz E, Diago M, Roberts S, Focaccia R, Younossi Z, Foster GR, Horgan A, Ferenci P, Nevens F, Müllhaupt B, Pockros P, Terg R, Shouval D, van Hoek B, Weiland O, Van Heeswijk R, De Meyer S, Luo D, Boogaerts G, Polo R, Picchio G, Beumont M. Telaprevir for retreatment of HCV infection. *N Engl J Med* 2011; 364: 2417-2428 [PMID: 21696308 DOI: 10.1056/NEJMoa1013086]

编辑 田滢 电编 鲁亚静



超声检查对于胰腺实性假乳头状瘤诊断的价值

蔡迪明, 李永忠, 马步云, 凌文武, 姜 勇, 张凌燕, 钟晓绯, 张静漪, 宋 彬

蔡迪明, 李永忠, 马步云, 凌文武, 张凌燕, 钟晓绯, 张静漪, 四川大学华西医院超声科 四川省成都市 610041
姜勇, 四川大学华西医院病理科 四川省成都市 610041
宋彬, 四川大学华西医院放射科 四川省成都市 610041
蔡迪明, 主要从事腹部、血管及小器官的超声检查与诊断。
作者贡献分布: 蔡迪明与宋彬对此文所作贡献均等; 此课题由蔡迪明、宋彬及李永忠设计; 研究过程由蔡迪明与马步云操作完成; 统计数据由凌文武完成; 数据分析由张凌燕、钟晓绯及张静漪完成; 病理图片及病理分析由姜勇完成, 本论文写作由蔡迪明、宋彬及李永忠完成。
通讯作者: 宋彬, 教授, 610041, 成都市国学巷37号, 四川大学华西医院放射科, cjr.songbin@vip.163.com
电话: 028-85422304 传真: 028-85423196
收稿日期: 2013-04-26 修回日期: 2013-05-19
接受日期: 2013-05-25 在线出版日期: 2013-07-08

Diagnostic value of ultrasound in detection of solid pseudopapillary tumor of the pancreas

Di-Ming Cai, Yong-Zhong Li, Bu-Yun Ma, Wen-Wu Ling, Yong Jiang, Ling-Yan Zhang, Xiao-Fei Zhong, Jing-Yi Zhang, Bin Song

Di-Ming Cai, Yong-Zhong Li, Bu-Yun Ma, Wen-Wu Ling, Ling-Yan Zhang, Xiao-Fei Zhong, Jing-Yi Zhang, Department of Ultrasound, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, Sichuan Province, China
Yong Jiang, Department of Pathology, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, Sichuan Province, China
Bin Song, Department of Radiology, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, Sichuan Province, China
Correspondence to: Bin Song, Professor, Department of Radiology, West China Hospital, Sichuan University, 37 Guoxuexiang, Chengdu 610041, Sichuan Province, China. cjr.songbin@vip.163.com
Received: 2013-04-26 Revised: 2013-05-19
Accepted: 2013-05-25 Published online: 2013-07-08

Abstract

AIM: To investigate the diagnostic value of ultrasound in the detection of solid pseudopapillary tumor of the pancreas (SPTs).

METHODS: The data of ultrasound and contrast-enhanced ultrasound for 30 patients with pathologically confirmed SPTs were retrospectively analyzed. The rates of detection of SPTs by the two methods were compared using the χ^2 test or Fisher's exact test.

RESULTS: Of 30 patients, 1 was male and the others were female. Their mean age was 30.5 years, ranging from 13 to 58 years. Fourteen tumors were located in the head of the pancreas, 4 in the body of the pancreas and 12 in the tail of the pancreas. The size of tumors ranged from 1.5 cm \times 1.1 cm \times 1.8 cm to 21 cm \times 11 cm \times 15 cm. Of 26 cases examined by ultrasound, 17 were correctly diagnosed, 1 had missed diagnosis, and 8 were diagnosed with other tumors of the pancreas. Of 4 cases examined by contrast-enhanced ultrasonography, 3 were correctly diagnosed and 1 was diagnosed with other tumor of the pancreas. There was no significant difference in the diagnostic accuracy between the two methods (64% vs 75%, $P = 0.593$).

CONCLUSION: SPTs exhibit some special ultrasound features, which may be helpful to diagnose this type of tumor.

© 2013 Baishideng. All rights reserved.

Key Words: Pancreases; Solid pseudopapillary tumor of pancreas; Ultrasonography; Examination; Diagnosis

Cai DM, Li YZ, Ma BY, Ling WW, Jiang Y, Zhang LY, Zhong XF, Zhang JY, Song B. Diagnostic value of ultrasound in detection of solid pseudopapillary tumor of the pancreas. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2013; 21(19): 1803-1810 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/1803.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i19.1803>

摘要

目的: 探讨超声检查对于胰腺实性假乳头状瘤(solid-pseudopapillary tumor of the pancreas, SPTs)的诊断价值。

方法: 回顾性分析经病理证实的30例胰腺SPTs的超声及超声造影(contrast enhanced ultrasonography, CEUS)表现。将病例分为常规超声组和超声造影两组, 利用SPSS18.0软件, 用两独立样本 χ^2 检验的Fisher确切概率法, 计算两组方法是否有统计学差异。

结果: 30例患者中, 男性1例, 女性29例, 年

■背景资料

胰腺实性假乳头状瘤(solid-pseudopapillary tumor of the pancreas, SPTs)是一种罕见的胰腺交界性肿瘤, 常规超声在定性诊断时由于缺乏特异性声像图特点而常常发生误诊, 为了提高超声对于该肿瘤诊断的准确性, 我们提出利用超声造影(contrast enhanced ultrasonography, CEUS)的方法对该肿瘤进行检查, 并取得了一定的效果。

■同行评议者

肖恩华, 教授, 中南大学湘雅二医院放射教研室

■ 研发前沿

CEUS早已不再单纯应用于肝脏的肿瘤,对胰腺炎、胰腺肿瘤也有广泛的应用。SPTs由于发病率低,CEUS方面的报道也较胰腺其他肿瘤少。

龄30.5岁,其中肿块位于胰头有14例、胰体有4例、胰尾有12例,肿物大小约1.5 cm×1.1 cm×1.8 cm-21 cm×11 cm×15 cm。常规超声组诊断17例,漏诊1例,误诊为胰腺其他肿瘤8例。超声造影组诊断4例,误诊为胰腺其他肿瘤1例。诊断符合率方面:常规超声组65.4%(17/26);超声造影组75%(3/4)。两组数据统计结果: $P = 0.593$,说明两种方法之间还不具有统计学差异。

结论: SPTs具有一定的声像图定特点及临床特点,特别是CEUS后,了解这些能提高超声对SPTs的诊断水平。

© 2013年版权归Baishideng所有。

关键词: 胰腺; 实性假乳头状瘤; 超声; 检查; 诊断

核心提示: 超声检查是胰腺实性假乳头状瘤(solid-pseudopapillary tumor of the pancreas, SPTs)的最为常规的方法。对于定性诊断方面,通过超声造影(contrast enhanced ultrasonography, CEUS)可以发现SPTs的造影模式呈现出“快进快出”的特点,这与其病理结构是有一定关系的。CEUS能够给超声医生带来更多的有关病灶的影像及灌注信息和提高诊断的信心,对其定性诊断有一定帮助,是一种有效、方便、安全的检查手段。

蔡迪明, 李永忠, 马步云, 凌文武, 姜勇, 张凌燕, 钟晓绯, 张静漪, 宋彬. 超声检查对于胰腺实性假乳头状瘤诊断的价值. 世界华人消化杂志 2013; 21(19): 1803-1810 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/1803.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i19.1803>

0 引言

胰腺实性假乳头状瘤(solid-pseudopapillary tumor of the pancreas, SPTs), 1959年由Frantz首次报道^[1], 约占全部胰腺肿瘤的1%-2%^[2-4], 是一种罕见的并逐渐被认识的低度恶性胰腺肿瘤。超声是检查胰腺肿瘤的最为常规的筛查手段之一, 但对于SPTs缺乏足够的声像图特点^[5,6]。超声造影(contrast enhanced ultrasonography, CEUS)是一种新兴的超声技术, 已经广泛应用于胰腺炎和胰腺肿瘤的诊断^[7-11], 由D'Onofrio等^[12,13]率先报道应用。我们采用CEUS方法用于SPTs的检查中, 分析其是否对于SPTs的诊断有所帮助。本文回顾分析经我院证实的30例SPTs的超声及CEUS表现, 分析其声像图特点, 以提高超声对该病的诊断水平。

1 材料和方法

1.1 材料 选取2010-01/2013-04经我院收治30例患者, 其中男1例, 女29例, 年龄13-58岁, 平均年龄为30.5岁。本组患者术前多为发现上腹部隐痛、不适, 或因发现胰腺肿块、上腹部肿块前来就诊。所有病例均经手术治疗, 术前均进行超声检查, 术后标本均经病理证实。采用PHILIPS IU22型、GE LOGIQ E9、PHILIPS HD11型等彩超仪, 2-5 MHz宽频探头, 选用腹部条件设置, 彩色增益调至刚出现噪音之前为止。

1.2 方法 用二维超声连续横切及纵切观察胰腺大小、形态、包膜、内部回声、血流分布; 对病变组织记录胰腺肿块的部位、大小、形态、边界、内部回声等征象; 测量肿块内部和或周边动脉收缩期最大血流速度、舒张末期血流速度、阻力指数和静脉平均血流速度等参数, 取样时使声束与血流夹角<60度。检查胰腺周围有无淋巴结肿大, 肝脏及其他脏器有无转移病灶。造影组病例造影剂使用声洛维, 5 mL生理盐水溶解以后, 经肘正中静脉团注, 2.0-2.4 mL/次, 采用低机械指数造影剂谐波成像软件, 记录肿块造影增强模式及特点。

2 结果

2.1 超声结果 所有胰腺SPTs均经手术与病理证实。胰腺肿块大小约1.5 cm×1.1 cm×1.8 cm-21 cm×10 cm×15 cm, 其中直径<3 cm病例数共5例(图1), 占总数16.7%(5/30)。超声诊断29例, 漏诊1例。肿块位于胰头14例、胰体4例、胰尾12例。肿物中包膜完整28例, 2例呈浸润生长或转移, 其中1例伴肝脏多灶转移, 1例伴有胰腺实质浸润。术后病理证实4例肿瘤细胞具有倾向恶性倾向或低度恶性。本组病例肿块均见于胰腺边缘, 肿块大部位位于胰腺外, 故虽然肿块较大, 主胰管因受压迫出现扩张仅1例(图2)。肝脏多灶转移病灶, 最大约9.0 cm×4.5 cm×5.7 cm(图3)。

将本组病例分为两组, 26例行常规检查, 4例行CEUS检查。常规超声组诊断17例, 漏诊1例, 误诊为胰腺其他肿瘤8例。超声造影组诊断4例, 误诊为胰腺其他肿瘤1例。诊断符合率, 常规超声组65.4%(17/26); 超声造影组75%(3/4)。使用两独立样本 χ^2 检验的Fisher确切概率法, 比较两者之间差异是否有统计学意义, 结果 $P = 0.593$ (表1), 说明二者之间还不具有统计学差异。

本组SPTs中, 减弱回声27例, 占90%(27/30),

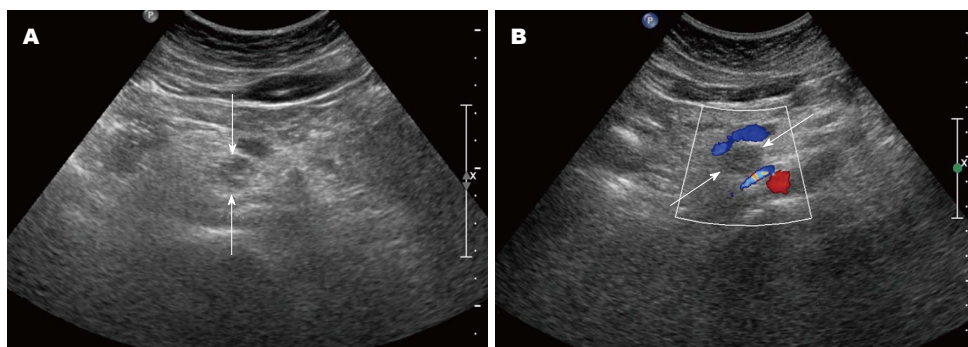


图 1 病例1, 女, 38岁. 胰腺钩突区占位(白色箭头), 大小约1.5 cm × 1.1 cm, 呈弱回声, 内无明显血流信号. A: 胰腺钩突区占位; B: 胰腺钩突区占位彩色血流.

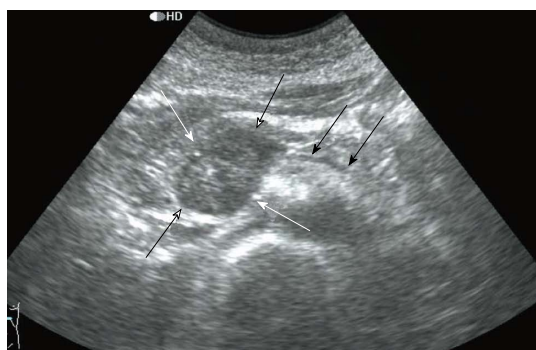


图 2 病例2, 女, 40岁. 胰头占位(白色箭头)伴主胰管扩张(黑色箭头), 病灶呈弱回声.

表 1 两种检查方法 χ^2 检验的Fisher确切概率法四格表(n)

	正确诊断	误诊及漏诊	合计
常规超声	17	9	26
超声造影	3	1	4
合计	20	10	30

稍强回声1例, 等回声1例, 无回声1例, 各占3.3%(1/30). 团块边界清楚26例, 占83.3%(26/30), 边界不清4例, 占16.7%(4/30)(表2). 团块形态规则24例, 占80%(24/30), 团块形态不规则6例, 占20%(6/30). 团块内部回声不均匀23例, 占76.7%(23/30), 内部均匀7例, 占23.3%(7/30). 团块内回声呈实性6例, 占20%(6/30), 团块内部呈囊实性23例(图4), 占76.7%(23/30), 团块内部呈囊性1例, 占3.3%(1/30); 团块内查见片状强回声(钙化)6例, 占20%(6/30). 团块内无血流信号24例, 占80%(24/30), 内部可见点状血流信号6例, 占20%(6/30).

CEUS表现, 动脉期肿块边缘及内壁实性成分呈厚壁样高增强, 肿块内可见大片无增强区域, 表现为厚壁囊性增强, 实质期肿块内壁实性

表 2 STPs超声声像图表现

肿块性质	病例数(n)	发生率(%)
边界		
清楚	26	66.7
不清楚	4	33.3
形态		
规则	24	80
不规则	6	20
病灶回声		
稍强回声	1	3.3
等回声	1	3.3
弱回声	27	90
无回声	1	3.3
病灶均匀与否		
均匀	7	23.3
不均匀	23	76.7
病灶回声性质		
实性	6	20
囊实性	23	76.7
囊性	1	3.3
病灶是否钙化		
有钙化	6	20
无钙化	24	80
主胰管		
有扩张	1	3.3
无扩张	29	96.7
病灶内血流		
有血流	6	20
无血流	24	80

成分快速廓清, 表现为厚壁转变为薄壁, 肿块内无增强区域面积较动脉期明显扩大, 实质晚期肿块边缘囊壁逐步廓清, 呈低增强(图5).

2.2 病理表现

2.2.1 巨检: 30例SPTs有完整包膜28例, 肿瘤切面呈棕褐色肿块, 呈圆形、椭圆形, 外有完整或不完整的纤维薄膜, 其表面血管丰富. 2例包膜不

■ 相关报道

D'Onofrio等于2004年率先报道CEUS应用于胰腺疾病的研究, 并得到广泛的影响, 对CEUS技术应用于胰腺肿瘤诊断方面具有开创性的意义.

■创新盘点

本文收集了较大样本的SPTs病例, 比较详尽地描述了常规超声和CEUS对SPTs的各自超声图像的表现和特点, 对超声医生了解该病和定性诊断都有较大的帮助。

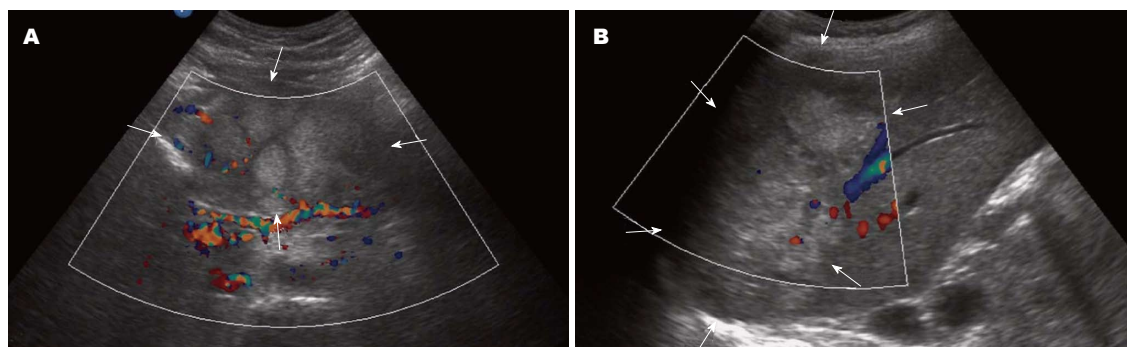


图3 病例3, 女, 19岁. A: 胰腺占位(白色箭头); B: 肝脏内多发转移灶(白色箭头). 呈强回声, 内无明显血流信号。

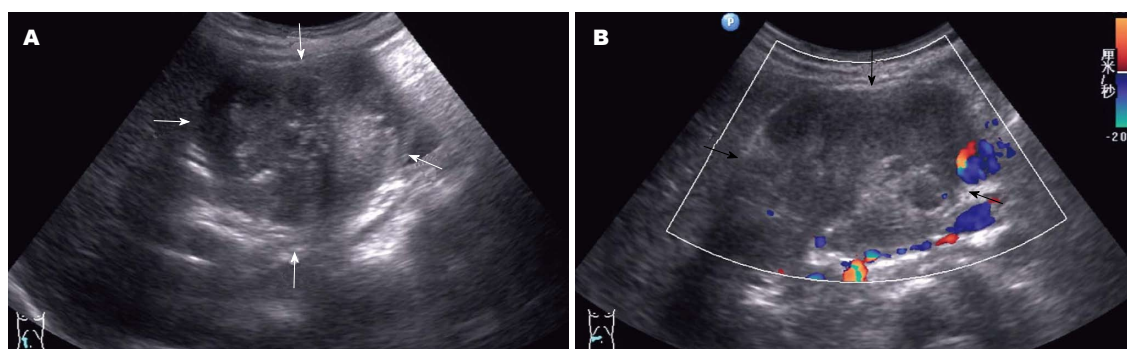


图4 病例4, 女, 16岁. A: 胰腺占位(白色箭头); B: 胰腺占位血流(黑色箭头), 呈囊实性弱回声, 内无明显血流信号。

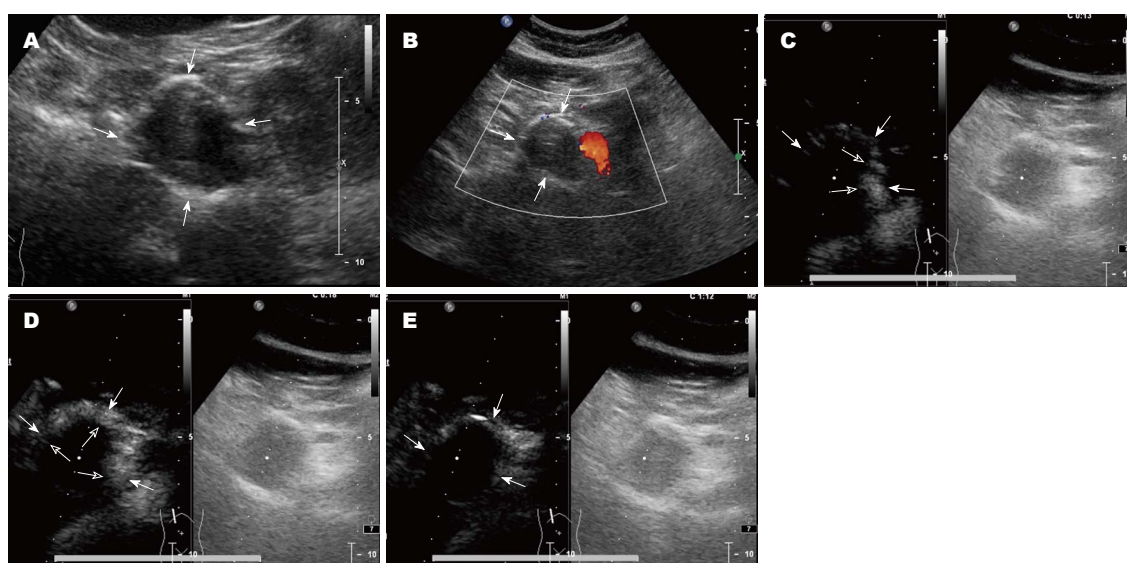


图5 病例5, 女, 32岁, 胰头、体交界处占位(白色箭头). A: 常规超声检查胰腺占位; B: 彩色血流表现为内部无血流信号; C: CUES, 13 s动脉期囊壁及内部实性成分快速不均匀增强(空心箭头); D: 18 s, 动脉期囊壁及内部实性成分增强, 呈厚壁表现(空心箭头); E: 72 s, 实质期内部实性成分廓清呈低增强, 囊壁呈等增强, 呈薄壁表现(白色箭头), 肿块内无增强区面积扩大。

完整且与周围界限不清, 与周围组织部分粘连。肿瘤切面呈囊实性, 内壁常附有松软暗红色絮状物, 囊性区呈多房状, 实性区域与囊性区域以不同比例的混合, 囊性区内含暗褐色粘稠液体, 实性区域呈灰褐色, 6例瘤体内部可见钙化。

2.2.2 镜检: 组织学上, 所有病例表现相似: 均可

见实性区, 假乳头样结构和囊性区。实性区瘤细胞呈圆或椭圆形、片状或巢状排列, 内有纤细中小血管分隔, 其呈胞质浅淡或透明状, 核呈卵圆形或卵圆形, 核仁不明显, 罕有核分裂象。假乳头状区显示特征性分支状乳头, 内含有纤维血管轴心, 肿瘤细胞在乳头表面排列整齐, 形成

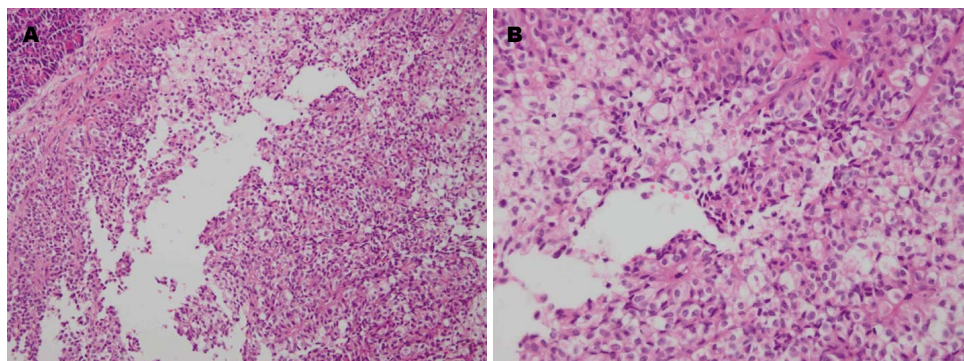


图 6 病理HE染色. A: 肿瘤细胞呈实性、假乳头状或假腺样排列, 灶性囊性变, 可见较多胞浆透明的泡沫细胞聚集. 肿瘤与胰腺实质分界清楚(HE $\times 200$); B: 肿瘤细胞呈圆形或卵圆形, 小而一致, 胞浆淡红或透明, 核仁不明显, 核分裂罕见(HE $\times 400$).

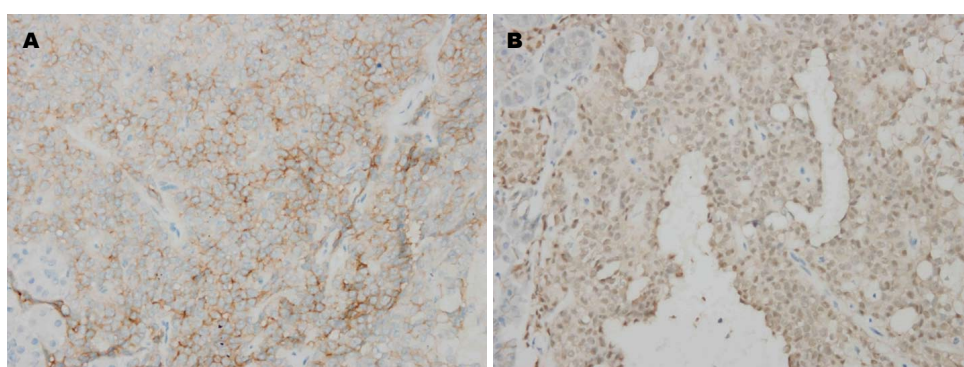


图 7 病理免疫组织化学(DAB $\times 400$). A: 免疫组织化学染色CD10肿瘤细胞膜呈棕黄色阳性; B: 免疫组织化学染色 β -Catenin肿瘤细胞核呈棕黄色阳性.

假小梁, 乳头轴心内胶原纤维部分黏液样变性. 其间有大量薄壁血管或血窦. 间质内可见泡沫组织细胞聚集及胆固醇裂隙. 囊性区内常常可见出血、坏死(图6).

2.2.3 免疫组织化学: 30例SPTP 中18例CD56(+), 26例CD10(+), 15例Syn(+), 18例 β -Catenin(+), 5例Vim(+), 4例Ki-67(+), 3例CK8(+), 2例CK18(+), 3例CgA(+), 3例PR(+)(图7).

3 讨论

SPTs是一种较为罕见的胰腺低度恶性肿瘤, 好发于青春期或年轻女性, 本组病例中女29例, 占96.7%(29/30), 年龄13-58岁, 平均年龄为30.5岁. 由于其发病与性别、年龄有密切联系, 因而在诊断时要注意这些特点, 对于SPTs的诊断有一定的帮助^[6,14].

SPTs属于低度恶性肿瘤, 较少出现浸润或转移. 本组病例中1例出现肝脏多灶转移者, 病灶也是最大的, 大小约21 cm \times 10 cm \times 15 cm, 肝内查见多个囊实混合性及稍强回声团, 最大约9.0 cm

\times 4.5 cm, 边界清楚, 形态不规则, 内血流信号不丰富. 从声像图表现可以看出肝内转移灶的表现与SPTs的是相似的. 本组病例中还有1例, 术中发现SPTs对于胰腺实质浸润, 病灶大小为4.0 cm \times 3.7 cm \times 3.5 cm, 术后病理证实肿瘤浸润胰腺实质. 由此可见SPTs出现转移或浸润, 与其病灶大小并无直接关系, 而与肿瘤的生物学特性密切相关. 本组病例术中取得数个淋巴结标本, 经病理检查均未发现淋巴结受累, 也证实了SPTs是一种低度恶性肿瘤, 淋巴结转移罕见^[15].

SPTs往往位于胰腺边缘, 呈膨胀性向外生长, 因而胰管罕有因肿块压迫梗阻而出现扩张的表现, 本组病例中仅1例出现主胰管扩张, 主胰管无扩张29例, 占总病例96.7%. 而胰腺恶性肿瘤往往因呈浸润性生长, 胰管会因肿块压迫梗阻而出现扩张的表现. 这也是SPTs与胰腺恶性肿瘤鉴别的鉴别要点. SPTs内部回声以弱回声为主, 常常表现为囊实混合回声, 本组病例中弱回声27例, 而囊实混合回声亦有23例, 分别占总数90.0%和76.7%. 钙化灶在SPTs中亦是常见, 本

■应用要点

本文对于SPTs的CEUS病例数较少, 因而统计方面还没有显示出与常规超声有明显的差异. 我们相信随着造影病例的增加, CEUS会在诊断方面体现应有的价值.

■同行评价

SPTs少见,作者能收集30例,实属不易,尽管国内有关常规超声检查对于其诊断价值报道较多,但与CEUS对比观察的报道较少,对临床应用有一定参考价值。

组病例中6例出现钙化,占总病例20%。由于SPTs内部以液性成分为主,可以出现内见乳头状隆起,而由于生长速度过快而出现出血、液化、出血以及机化等病理改变^[16]。而SPTs中,乳头状隆起中,血供较为丰富,但由于出现坏死,因而多普勒超声往往不能检查出其血流状况,或仅见较为稀疏的血流信号。本组病例中,病灶内均未测出血流信号24例,占总数80%。

CEUS的表现,根据有关研究^[17-22],将胰腺造影的动脉期和实质期以30 s为界进行划分, SPTs总体表现为乏血供,动脉早期肿块边缘及内部实性成分表现为高增强,而实性成分间则表现为无增强,进入实质期后,团块实性成分增强模式快速廓清,呈低增强,包膜廓清较内部实性成分慢,表现为逐步低增强,实质晚期则较周围实质表现为低增强,因此SPTs的造影模式表现为“快进快出”,与本组SPTs的CEUS的表现一致。根据病理学特征及CT、MRI的影响表现^[23,24],结合CEUS的原理,我们认为形成以上征象的病理基础是: SPTs瘤细胞常排列成巢状、片状,其间被小血管分隔,肿瘤组织包绕血管形成类似“假菊团”,肿瘤组织之间存在广泛的血窦,CEUS后,超声造影剂的动脉期出现在血窦内,出现肿瘤内实性成分及内壁实性成分的快速高增强表现。而远离血管的肿瘤细胞容易产生退行性变,表现内囊性成分,为不同程度的液化、坏死和出血,故而内部表现为造影后无增强的表现。由于血窦内血流速度快,造影剂不能长时间停留,实质期是该区域内造影剂廓清而表现为低增强,从而形成CEUS“快进快出”的表现^[25,26]。

根据Baek等研究^[27], SPTs的直径<3 cm,其CT或MRI的表现异于SPTs直径>3 cm组,被认为是SPTs的“不典型表现”。本组病例中,直径<3 cm病例数共5例,占总数16.7%(5/30)。分析这些声像图特点:由于肿块体积较小,肿块内部以实性成分为主,回声较为均匀,没有出现明显液化成分,回声有等回声、弱回声及无回声,无明显血流信号,边缘清晰,形态规则。而SPTs直径>3 cm组共计25例,占总数83.3%(24/30)。肿块内可见明显的囊实性成分,回声也以弱回声为主,无明显血流信号,边缘清楚,形态欠规则。可以可见,体积的大小与声像图的表现有一定联系,与该文献报道一致。SPTs通常体积较大,本组病例中直径>5 cm的肿块24例,占总数的80%(24/30)。

当然,对于直径超过10 cm巨大肿块,超声在确定肿块来源于胰腺与否方面还存在一定的困难^[28]。SPTs需要与其他胰腺肿瘤鉴别,如胰腺囊腺瘤、无功能性神经内分泌肿瘤。胰腺囊腺瘤表现为低回声,内部也以囊实混合回声为主,好发于中老年女性,能引起主胰管的扩张,CEUS的增强模式以乏血供表现为主,内部仅是分隔及实性成分出可见增强,但病灶边界不清,常常浸润实质而使病灶形态不规整、边界不清楚。无功能性神经内分泌肿瘤多以等回声为主,内部以实性为主,较少出现液性暗区,且内部血流信号丰富,CEUS的增强模式以富血供表现为主,表现为动脉期病灶内部高增强,较SPTs的增强快,而廓清较SPTs慢^[29,30]。诊断要点:年轻女性,腹痛不明显或肿块大小与体征不对称,超声表现为胰腺肿块体积较大,肿块以弱回声为主,内部回声以囊实性成分为主,边界清楚,形态规则,可见点、片状钙化强回声,内部罕有血流信号,主胰管无扩张。特别要注意的是对于直径<3 cm的SPTs,要注意声像图表现的“不典型”性,减少误诊的发生。CUES表现为动脉期肿块边缘高增强,内部实性成分呈高增强,液性成分呈无增强,实质期表现为内部实性成分快速廓清,呈低增强或稍低增强,边缘呈稍高增强。

本组病例中,两组病例进行统计分析后,发现结果 $P>0.05$,说明两种方法没有统计学意义。我们认为最主要的原因是造影组病例太少($n=4$),在以后的工作中,提高造影组病例数是进行统计分析的基础。本组病例中,超声造影组的诊断准确率要高于普通超声检查组(5.0% vs 65.4%),在一定程度上说明CEUS对于SPTs的诊断当中是有一定帮助的。通过CUES能够对检查者更多的诊断依据和诊断信心,特别是对于传统超声难以鉴别时,如胰腺囊腺瘤、神经内分泌肿瘤等, CUES能带来肿物更多的信息和提高检查者的诊断信心。

总之,对于SPTs诊断,超声及CUES能够提供安全、准确的诊断,是胰腺肿瘤检查的重要影像学手段之一。随着CUES的开展和不断成熟,我们相信能够在胰腺肿瘤的诊断和鉴别中发挥更加重要的作用。

4 参考文献

- 1 Fratz VK. Tumors of the pancreas. In: Anonymous atlas of tumor pathology. Washington DC: Armed Forces Institute of Pathology, 1959: 32-33

- 2 Bektas H, Werner U, Kaaden S, Philippou S, Klöppel G, Klempnauer J. Solid-pseudopapillary tumor of the pancreas—a rare and frequently misdiagnosed neoplasm. *Langenbecks Arch Surg* 1999; 384: 39-43 [PMID: 10367628 DOI: 10.1007/s004230050171]
- 3 Matsunou H, Konishi F. Papillary-cystic neoplasm of the pancreas. A clinicopathologic study concerning the tumor aging and malignancy of nine cases. *Cancer* 1990; 65: 283-291 [PMID: 2295051 DOI: 10.1002/1097-0142(19900115)65:2<283::AID-CNCR2820650217>3.0.CO;2-X]
- 4 Martin RC, Klimstra DS, Brennan MF, Conlon KC. Solid-pseudopapillary tumor of the pancreas: a surgical enigma? *Ann Surg Oncol* 2002; 9: 35-40 [PMID: 11833495 DOI: 10.1245/aso.2002.9.1.35]
- 5 Buetow PC, Buck JL, Pantongrag-Brown L, Beck KG, Ros PR, Adair CF. Solid and papillary epithelial neoplasm of the pancreas: imaging-pathologic correlation on 56 cases. *Radiology* 1996; 199: 707-711 [PMID: 8637992]
- 6 Vtyurin BV, Chekmaryova IA, Dubova EA, Podgoranova MN, Shchegolev AI. Ultrastructural characteristics of solid pseudopapillary tumors of the pancreas. *Bull Exp Biol Med* 2011; 151: 230-233 [PMID: 22238757 DOI: 10.1007/s10517-011-1296-x]
- 7 Rickes S, Mönkemüller K, Malfertheiner P. Acute severe pancreatitis: contrast-enhanced sonography. *Abdom Imaging* 2007; 32: 362-364 [PMID: 17514345 DOI: 10.1007/s00261-007-9250-0]
- 8 Rickes S, Uhle C, Kahl S, Kolffenbach S, Monkemüller K, Effenberger O, Malfertheiner P. Echo enhanced ultrasound: a new valid initial imaging approach for severe acute pancreatitis. *Gut* 2006; 55: 74-78 [PMID: 16033880 DOI: 10.1136/gut.2005.070276]
- 9 D'Onofrio M, Gallotti A, Principe F, Mucelli RP. Contrast-enhanced ultrasound of the pancreas. *World J Radiol* 2010; 2: 97-102 [PMID: 21160942 DOI: 10.4329/wjr.v2.i3.97]
- 10 Rickes S, Rauh P, Uhle C, Ensberg D, Mönkemüller K, Malfertheiner P. Contrast-enhanced sonography in pancreatic diseases. *Eur J Radiol* 2007; 64: 183-188 [PMID: 17869470 DOI: 10.1016/j.ejrad.2007.06.035]
- 11 Rennert J, Farkas S, Georgieva M, Loss M, Dornia C, Jung W, Stroszczyński C, Jung EM. Identification of early complications following pancreas and renal transplantation using contrast enhanced ultrasound (CEUS) - first results. *Clin Hemorheol Microcirc* 2013 Feb 4. [Epub ahead of print] [PMID: 23380964]
- 12 D'Onofrio M, Caffarri S, Zamboni G, Falconi M, Mansueto G. Contrast-enhanced ultrasonography in the characterization of pancreatic mucinous cystadenoma. *J Ultrasound Med* 2004; 23: 1125-1129 [PMID: 15284474]
- 13 D'Onofrio M, Mansueto G, Falconi M, Procacci C. Neuroendocrine pancreatic tumor: value of contrast enhanced ultrasonography. *Abdom Imaging* 2004; 29: 246-258 [PMID: 15290954 DOI: 10.1007/s00261-003-0097-8]
- 14 Ohtsuka T, Tsutsumi K, Ideno N, Takahata S, Nakamura M, Tanaka M. [Pancreatic tumor: progress in diagnosis and treatment. Topics: III. Pancreatic endocrine tumor; 2. Current status of the treatment of pancreatic neuroendocrine tumors]. *Nihon Naika Gakkai Zasshi* 2012; 101: 109-115 [PMID: 22413468]
- 15 Li JX, Wu H, Huang JW, Prasoon P, Zeng Y. Synchronous intraoperative radiofrequency ablation for multiple liver metastasis and resection of giant solid pseudopapillary tumors of the pancreas. *Chin Med J (Engl)* 2012; 125: 1661-1663 [PMID: 22800840]
- 16 The challenge of combination antiretroviral therapy. Proceedings of a symposium. June 20, 1990, San Francisco, California. *Am J Med* 1991; 90: 1S-30S [PMID: 2018045]
- 17 Tang SS, Huang LP, Wang Y, Ma Y. Solid pseudopapillary tumors of the pancreas: contrast-enhanced sonographic features. *J Ultrasound Med* 2012; 31: 257-263 [PMID: 22298869]
- 18 Napoleon B, Alvarez-Sanchez MV, Gincoul R, Pujol B, Lefort C, Lepilliez V, Labadie M, Souquet JC, Queneau PE, Scoazec JY, Chayvialle JA, Ponchon T. Contrast-enhanced harmonic endoscopic ultrasound in solid lesions of the pancreas: results of a pilot study. *Endoscopy* 2010; 42: 564-570 [PMID: 20593334 DOI: 10.1055/s-0030-1255537]
- 19 Xie XY, Xu EJ, Xu HX, Xu ZF, Liu GJ, Zheng YL, Liang JY, Huang B, Lü MD. [Role of contrast-enhanced ultrasound in the differentiation of solid focal lesions of pancreas]. *Zhongguo Yixue Kexueyuan Xuebao* 2008; 30: 35-39 [PMID: 18361050]
- 20 Grossjohann HS, Bachmann Nielsen M, Nielsen KR, Hansen CP, Svendsen LB, Stadil F. Evaluation of contrast-enhanced ultrasound of the pancreas combined with concurrent hormone stimulation. *Ultraschall Med* 2008; 29: 520-524 [PMID: 19241509 DOI: 10.1055/s-2007-963292]
- 21 Yao X, Ji Y, Zeng M, Rao S, Yang B. Solid pseudopapillary tumor of the pancreas: cross-sectional imaging and pathologic correlation. *Pancreas* 2010; 39: 486-491 [PMID: 19940797 DOI: 10.1097/MPA.0b013e3181bd6839]
- 22 Badea R, Seicean A, Diaconu B, Stan-Iuga R, Sparchez Z, Tantau M, Socaciu M. Contrast-enhanced ultrasound of the pancreas—a method beyond its potential or a new diagnostic standard? *J Gastrointest Liver Dis* 2009; 18: 237-242 [PMID: 19565060]
- 23 Kawamoto S, Scudiere J, Hruban RH, Wolfgang CL, Cameron JL, Fishman EK. Solid-pseudopapillary neoplasm of the pancreas: spectrum of findings on multidetector CT. *Clin Imaging* 2011; 35: 21-28 [PMID: 21237415 DOI: 10.1016/j.clinimag.2009.11.007]
- 24 Cantisani V, Morteale KJ, Levy A, Glickman JN, Ricci P, Passariello R, Ros PR, Silverman SG. MR imaging features of solid pseudopapillary tumor of the pancreas in adult and pediatric patients. *AJR Am J Roentgenol* 2003; 181: 395-401 [PMID: 12876017 DOI: 10.2214/ajr.181.2.1810395]
- 25 姜欣, 张全武, 肖艳景, 赵红梅, 和莹莹. 胰腺实性假乳头状瘤的临床病理特征. *肿瘤基础与临床* 2011; (1): 50-51
- 26 杨世平, 鲁昌立, 黄子星, 宋彬, 吴蕊. 胰腺实性假乳头状瘤的CT表现与病理对照(附8例分析). *中国普外基础与临床杂志* 2011; (1): 85-88
- 27 Baek JH, Lee JM, Kim SH, Kim SJ, Kim SH, Lee JY, Han JK, Choi BI. Small (< 3 cm) solid pseudopapillary tumors of the pancreas at multiphasic multidetector CT. *Radiology* 2010; 257: 97-106 [PMID: 20663966 DOI: 10.1148/radiol.10092089]
- 28 周爱香, 陈伟, 李凌, 李保田, 阴海霞, 屈娟娟, 李成群. 胰腺实性假乳头状瘤的超声诊断及误诊相关因素. *世界华人消化杂志* 2013; 21: 920-924
- 29 Sahara S, Kawai N, Sato M, Ikoma A, Minamiguchi H, Nakai M, Sanda H, Nakata K, Takeuchi T, Tanaka T, Shirai S, Sonomura T. Differentiation of pancreatic serous cystadenoma from endocrine tumor and intraductal papillary mucinous neoplasm

based on washout pattern on multiphase CT. *J Comput Assist Tomogr* 2012; 36: 231-236 [PMID: 22446365 DOI: 10.1097/RCT.0b013e3182483bb7]
30 Hayashi K, Fujimitsu R, Ida M, Sakamoto K, Hi-

gashihara H, Hamada Y, Yoshimitsu K. CT differentiation of solid serous cystadenoma vs endocrine tumor of the pancreas. *Eur J Radiol* 2012; 81: e203-e208 [PMID: 21330085 DOI: 10.1016/j.ejrad.2011.01.111]

编辑 田滢 电编 鲁亚静



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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》修回稿须知

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

1 修回稿信件

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

2 稿件修改

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

3 版权

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

ERCP术前胆总管结石诊断238例

陈勇, 曾艳凌, 林志辉

陈勇, 曾艳凌, 林志辉, 福建医科大学省立临床医学院, 福建省立医院消化内科 福建省福州市 350001

陈勇, 副主任医师, 主要从事消化系统疾病的临床、教学工作和ERCP的操作。

作者贡献分布: 此论文由陈勇构思; 研究过程由陈勇与曾艳凌完成; 数据分析由陈勇完成; 论文写作由陈勇、曾艳凌及林志辉共同完成。

通讯作者: 陈勇, 副主任医师, 350001, 福建省福州市东街134号, 福建省立医院消化内科。13959137896@139.com
电话: 0591-87525985

收稿日期: 2013-04-25 修回日期: 2013-05-28

接受日期: 2013-06-05 在线出版日期: 2013-07-08

Diagnosis of common bile duct stones before ERCP: An analysis of 238 cases

Yong Chen, Yan-Ling Zeng, Zhi-Hui Lin

Yong Chen, Yan-Ling Zeng, Zhi-Hui Lin, Department of Gastroenterology, Fujian Provincial Hospital, Fujian Medical University, Fuzhou 350001, Fujian Province, China
Correspondence to: Yong Chen, Associate Chief Physician, Department of Gastroenterology, Fujian Provincial Hospital, Fujian Medical University, 134 East Street, Fuzhou 350001, Fujian Province, China. 13959137896@139.com

Received: 2013-04-25 Revised: 2013-05-28

Accepted: 2013-06-05 Published online: 2013-07-08

Abstract

AIM: To optimize the choice of the diagnostic methods for common bile duct stones before endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP).

METHODS: A retrospective analysis of clinical data for 238 patients who were suspected with common bile duct stones (CBDS) was performed. CBDS was graded using a single modality or combined modalities. In the single modality group, 16 patients were diagnosed by B ultrasound, 12 by CT, and 12 by MRCP. In the combined modality group, 100 patients were diagnosed by B ultrasound and CT, 80 by B ultrasound and MRCP, 6 by CT and MRCP, and 12 by B ultrasound, CT and MRCP. The sensitivity, specificity, positive predictive value, negative predictive value and accuracy of B ultrasound, CT, and MRCP were calculated. The accuracy of

each method in diagnosis of CBDS ≥ 1.0 cm or ≤ 0.5 cm was compared.

RESULTS: The sensitivity, specificity, positive predictive value, negative predictive value and accuracy of B ultrasound were 56.2%, 66.7%, 86.9%, 28.0%, and 58.3%, those of CT were 86.5%, 57.1%, 87.4%, 55.2%, 79.8%, and those of MRCP were 97.5%, 82.1%, 94.0%, 92.0%, and 93.6%, respectively. The accuracy of MRCP to diagnose CBDS was significantly higher than that of CT and B ultrasound (both $P < 0.01$). The accuracy of B ultrasound or CT in diagnosis of CBDS ≥ 1.0 cm was higher than that in diagnosis of CBDS ≤ 0.5 cm (both $P < 0.01$), while no significant difference was observed for MRCP ($P > 0.05$). MRCP was more accurate than CT in diagnosis of CBDS ≤ 0.5 cm ($P < 0.01$). Combined modalities were adopted in 83.2% of cases, mainly B ultrasound + MRCP or B ultrasound + CT, whose accuracy had no significant difference ($P > 0.05$).

CONCLUSION: B ultrasound is the preferred method for the diagnosis of CBDS before ERCP, and MRCP is the best choice. The accuracy of B ultrasound in diagnosis of CBDS ≥ 1.0 cm is higher, and B ultrasound can be alone used under restrictions conditions or in emergency situation. In cases of stones ≤ 0.5 cm, MRCP has a higher accuracy than CT. Overall, the detection rate of CBDS was best by MRCP, followed by CT and B ultrasound. Combined modalities (B ultrasound + CT or B ultrasound + MRCP) are adopted in the vast majority of clinical cases. The choice of B ultrasound + CT + MRCP is not desirable, unless diagnosis can not be established using the first two modalities.

© 2013 Baishideng. All rights reserved.

Key Words: Common bile duct stones; Diagnosis; B ultrasound; Electronic computer X-ray tomography technique; Nuclear magnetic resonance cholangiopancreatography

Chen Y, Zeng YL, Lin ZH. Diagnosis of common bile duct stones before ERCP: An analysis of 238 cases. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2013; 21(19): 1811-1816 URL:

■背景资料

胆石症是临床常见病和多发病,胆总管结石所占的比例也较大。十二指肠乳头肌切开取石术已成为胆总管结石微创治疗的重要手段。核磁共振胰胆管成像(magnetic resonance cholangiopancreatography, MRCP)术前诊断至关重要。而无创性的检查方法如B超、电子计算机X射线断层扫描技术(electronic computer X-ray tomography technique, CT)、MRCP已得到临床医师及患者家属的认可,但没必要每个患者每项都得检查。因此,需要对B超、CT、MRCP进行优化选择。

■同行评议者

韩天权, 教授, 上海交通大学医学院附属瑞金医院外科, 上海消化外科研究所

■创新盘点

本文通过对B超、CT、MRCP检查的优化选择,确立联合检查临床最常用-B超+MRCP或B超+CT。B超为初筛手段,当胆总管结石 ≥ 1.0 cm时,在条件限制或紧急情况下可做为单一的检查方法。MRCP为最佳选择。

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/1811.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v21.i19.1811>

摘要

目的: 优化内镜下逆行胰胆管造影(endoscopic retrograde cholangiopancreatography, ERCP)术前胆总管结石诊断方法的选择。

方法: 回顾性分析238例拟诊胆总管结石患者的临床资料,分单一检查组和联合检查组。单一检查组: B超16例,电子计算机X射线断层扫描技术(electronic computer X-ray tomography technique, CT)12例,核磁共振胰胆管成像(magnetic resonance cholangiopancreatography, MRCP)12例;联合检查组: B超+CT 100例, B超+MRCP 80例, CT+MRCP 6例, B超+CT+MRCP 12例。计算B超、CT、MRCP的敏感度、特异度、阳性预测值、阴性预测值和准确度。比较胆总管结石 ≥ 1.0 cm和 ≤ 0.5 cm时各种检查方法的准确度。

结果: 敏感度、特异度、阳性预测值、阴性预测值和准确度B超分别为56.2%、66.7%、86.9%、28.0%、58.3%; CT分别为86.5%、57.1%、87.4%、55.2%、79.8%; MRCP分别为97.5%、82.1%、94.0%、92.0%、93.6%。MRCP对胆总管结石诊断的准确度明显高于CT和B超($P<0.01$)。胆总管结石 ≥ 1.0 cm选择B超或CT较 ≤ 0.5 cm准确率高(均 $P<0.01$),选择MRCP无差异($P>0.05$); 胆总管结石 ≤ 0.5 cm选择MRCP较CT更准确($P<0.01$); 联合检查占83.2%,以B超+MRCP和B超+CT为主,两者的准确率无差异($P>0.05$)。

结论: B超是ERCP术前病因诊断的首选检查方法,MRCP是最佳选择。当胆总管结石 ≥ 1.0 cm时, B超诊断的准确度较高,在条件限制或急诊情况下可单选;当结石 ≤ 0.5 cm时,选择MRCP较CT的准确度高。总体来说,MRCP的检出率最好,CT次之,B超最差。临床绝大多数选择联合检查: B超+CT或B超+MRCP,以B超+MRCP的联合检查的准确度更高,但两者无统计学差异。而B超+CT+MRCP联合检查的选择不可取,除非前两项检查方法的诊断有出入或不能明确。

© 2013年版权归Baishideng所有。

关键词: 胆总管结石; 诊断; B超; 电子计算机X射线断层扫描技术; 核磁共振胰胆管成像

核心提示: 本文认为B超是逆行胰胆管造影

(endoscopic retrograde cholangio-pancreatography, ERCP)术前病因诊断的初筛方法。不论结石大小,核磁共振胰胆管成像(magnetic resonance cholangiopancreatography, MRCP)对胆总管结石的检出率最高。临床最常选择B超+MRCP或B超+CT联合检查,结石 ≤ 0.5 cm时,选择B超+MRCP最佳。除非前两项检查方法的诊断有出入或不能明确,才考虑进行B超+CT+MRCP联合检查。

陈勇, 曾艳凌, 林志辉. ERCP术前胆总管结石诊断238例. 世界华人消化杂志 2013; 21(19): 1811-1816 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/1811.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v21.i19.1811>

0 引言

随着逆行胰胆管造影(endoscopic retrograde cholangiopancreatography, ERCP)的不断完善和相关配件的成功开发应用, ERCP取石术已成为胆总管结石内镜下微创治疗的主要手段。因而,选择必要的术前诊断方法以及时明确胆总管是否有结石存在显得尤为关键。本文分析238例临床拟诊胆总管结石的住院患者ERCP术前相关诊断方法的选择: 超声检查(B超), 电子计算机X射线断层扫描技术(electronic computer X-ray tomography technique, CT)和核磁共振胰胆管成像(magnetic resonance cholangiopancreatography, MRCP)。

1 材料和方法

1.1 材料 选取本院2011-01/2011-12临床科室经B超、CT或MRCP检查判断为胆总管结石患者238例,其中男143例,女95例;年龄9-89岁,平均年龄63岁,60岁及以上老年患者148例,占62.2%。

1.2 方法

1.2.1 分组及检查顺序: 分组: 根据临床选择B超、CT和MRCP检查方法种类不同而分单一检查组和联合检查组。单一检查组: B超16例, CT 12例, MRCP 12例; 联合检查组: B超+CT 100例, B超+MRCP 80例, CT+MRCP 6例, B超+CT+MRCP 12例。检查顺序: 两项及以上联合检查组B超为首选, MRCP为最后选择。

1.2.2 胆总管结石的诊断标准: 依据ERCP的胆总管显影及取出结石的大小和数目为“金标准”来判断B超、CT和MRCP的准确度。

统计学处理 采用SPSS17.0软件包进行统计学分析,率的比较采用 χ^2 检验,以 $P<0.05$ 为有统计学差异。并分别计算各检查项目的敏感度、

表 1 B超、CT和MRCP的敏感度、特异度、阳性预测值、阴性预测值、准确度 (%)

分组	敏感度	特异度	阳性预测值	阴性预测值	准确度
B超	56.2	66.7	86.9	28.0	58.3 ^d
CT	86.5	57.1	87.4	55.2	79.8 ^{bd}
MRCP	97.5	82.1	94.0	92.0	93.6

^b $P < 0.01$ vs B超; ^d $P < 0.01$ vs MRCP. CT: 电子计算机X射线断层扫描技术; MRCP: 核磁共振胰胆管成像.

表 2 胆总管结石 ≥ 1.0 cm和 ≤ 0.5 cm B超、CT、MRCP准确度的比较

分组	n (结石 ≤ 0.5 cm)	准确度 n (%)		P 值
		结石 ≥ 1.0 cm	结石 ≤ 0.5 cm	
B超	131(30)	85/101(84.2)	6/30(20.0)	< 0.01
CT	99(41)	52/58(89.7)	25/41(61.0)	< 0.01
MRCP	99(44)	55/55(100.0)	40/44(90.1)	> 0.05

CT: 电子计算机X射线断层扫描技术. MRCP: 核磁共振胰胆管成像.

特异度、阳性预测值、阴性预测值和准确度.

真阳性而CT真阴性1例, B超、CT、MRCP均假阴性1例, B超、CT、MRCP均真阴性1例.

2 结果

238例患者ERCP术前检查: B超208例, CT 130例, MRCP 110例; 计算其敏感度、特异度、阳性预测值、阴性预测值和准确度(表1).

根据胆总管结石大小以 ≥ 1.0 cm和 ≤ 0.5 cm比较B超、CT、MRCP的准确度: 结石 ≥ 1.0 cm选择B超101例, 阳性85例, 准确度84.2%; 结石 ≤ 0.5 cm者30例, 阳性6例, 准确度仅20.0%. 结石 ≥ 1.0 cm选择CT58例, 阳性52例, 准确度89.7%; 结石 ≤ 0.5 cm者41例, 阳性25例, 准确度61.0%. 结石 ≥ 1.0 cm选择MRCP 55例, 阳性55例, 准确度100.0%; 结石 ≤ 0.5 cm者44例, 阳性40例, 准确度90.1%(表2). 结石 ≤ 0.5 cm者CT、MRCP准确度的比较(表3).

单一检查组中, 16例B超检查结石均 ≥ 1.0 cm, 阳性15例, 准确度93.8%; CT检查12例, 阳性10例, 准确度83.3%; MRCP检查12例均阳性, 准确度100.0%.

联合检查组中, 以选择B超+MRCP和B超+CT为主, B超+MRCP 80例, 阳性74例, 准确度95%; B超+CT 100例, 阳性86例, 准确度86%(表4); B超+CT+MRCP联合检查组中B超、CT、MRCP均真阳性3例, B超假阴性而CT和MRCP真阳性3例, B超和CT假阴性而MRCP真阳性2例, B超假阴性而CT和MRCP真阳性1例, B超和MRCP

3 讨论

胆石症是我国的常见病和多发病, 胆总管结石占胆道结石的11%^[1], 国外文献报告胆囊结石并存胆总管结石约为10%^[2], 而索云生等^[3]报道可达18%. 随着人们生活水平的提高和饮食结构的变化, 我国已经成为胆总管结石的高发人群, 特别是高龄患者发病率也在逐年增多^[4]. 本组60岁及以上的老年患者占62.2%.

临床诊断胆总管结石的方法很多, 而无创的有确诊价值的方法如B超、CT、MRCP是目前临床最常用的. 文献报道B超的敏感度54.3%-92.3%, 特异度17.4%-97.8%, 因其简便、安全、可靠、结果快速、价格低廉, 并可反复探查的优点, 仍成为胆总管结石首选的检查方法^[5]. 本组首选B超检查208例, 占87.4%, 敏感度56.2%, 特异度66.7%, 与文献相符. B超的敏感度和特异度较低是因为胆总管结石易受前方的胃、十二指肠、横结肠的气体和内容物的影响以及难以探及整个胆总管, 也包括操作人员的临床经验, 对结石的辨别能力. 肝外胆管上段有肝脏作超声窗, 因而其结石较易显示, 准确性较高; 肝外胆管下段由于胃肠气体强回声的干扰, 尤其是含气肠袢的干扰, 时常不易显示. 此处病变的解剖位置隐蔽, 所以总胆管下段较

应用要点

结合各家医院的仪器设备和操作医师的临床经验进行优化选择, 以提高ERCP术前胆总管结石诊断的准确率.

■同行评价

本文样本量较大,具有一定的参考意义。

表 3 胆总管结石 ≤ 0.5 cm CT、MRCP准确度的比较

分组	例数 n	准确度 $n(\%)$	P 值
CT	41	25/41(61.0)	<0.01
MRCP	44	40/44(90.1)	

CT: 电子计算机X射线断层扫描技术; MRCP: 核磁共振胰胆管成像。

表 4 B超+MRCP和B超+CT联合检查准确度的比较

	n	准确度 $n(\%)$	P 值
B超+MRCP	80	74/80(92.5)	>0.05
B超+CT	100	86/100(86.0)	

CT: 电子计算机X射线断层扫描技术; MRCP: 核磁共振胰胆管成像。

小的结石显示率低^[6], 国外报道其显示率仅达36%-54%^[7]。陈敏华^[8]认为可试用饮水法、体位法、脂餐法等附加的检查法以提高胆总管结石的显示率。也可通过下列几点来协助诊断^[8]: (1)检查前禁食易产气的食物; (2)做好肠道准备; (3)让患者深呼吸并变换体位及多角度检查; (4)加压探头以推开部分胃肠气体; (5)合并胆管炎时应抗炎治疗后复查。尽管如此, B超基于对胆总管结石的诊断仍有价值, 即通过胆总管扩张, 在排除肿瘤、狭窄以后予以考虑。胆总管结石在B超诊断过程中以呈现强回声光团, 与管壁间有分界, 其后伴有声影, 管壁增厚为特点。排除以上的因素外, 结石越大, 呈现的强回声光团就越明显, B超的检出率就越高。而结石太小特别是小于声束直径而无声影且部分小结石可紧贴胆总管壁上, B超仅显示管壁回声毛糙、增厚、增强, 易造成漏诊^[9,10]。本组ERCP术前单选B超检查者16例胆总管结石均 ≥ 1.0 cm, 准确度高达93.8%。且胆总管结石 ≥ 1.0 cm与 ≤ 0.5 cm的B超检查的准确度相比差异非常显著($P<0.01$)。因此, 我们认为当胆总管结石 ≥ 1.0 cm时, 在条件限制或急诊情况下可单选B超, 可重复多次复查进一步明确。B超在不能明确诊断时, 应配合其他检查如CT或MRCP。

CT对高密度辨别率较高, 不受肠气、脂肪等影响。对十二指肠后侧及胰腺内胆管的病变可获得较准确的图像且不受人为主观影响。吴菲等^[11]报道胆总管结石CT的敏感度75.5%, 特异度80.0%, 准确度74.7%。本组的分别为86.5%、57.1%、79.8%。CT的准确度较B超高, 有显著差异, 但胆总管结石 ≤ 0.5 cm时, 其准确度仅61.0%, 不如MRCP的90.1%。可能与结石成分、密度和大小有一定关系。胆总管内约71%以胆红素为主的混合性结石, 在CT上表现为显影较好的高密度结石影^[12], 但CT对等密度结石和泥沙样结石的诊断有困难^[13], 等密度结石与周围胆汁缺乏足够的对比度, 不使用经胆道排泄的造影剂时, CT

容易造成漏诊^[14]。我们可以通过多层螺旋CT增强加三维重建等方式以提高等密度结石和阴性结石的检出率^[15,16], 有报道对胆总管微小结石的诊断不如磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)+MRCP^[17]。且检查较繁琐, 不适用于医疗条件差的基层医院和急诊情况。

MRCP应该说是胆总管结石非创伤性检查的“终极”方法。MRCP是利用重T2的效果, 即长TR加特长TE以增强胰胆管内长T2值的液性结构信号, 从而突出胰胆管影像。不需要造影剂, 能清晰显示胆管、胰管结构, 得到类似直接胆胰管造影的影像效果。2D MRCP的优点是扫描速度快, 图像伪影少, 图像质量高。缺点是图像的信息量少, 细小病变容易漏诊。3D MRCP优点是可以快速多层扫描, 进行三维重建, 利于胆结石的检出, 可以多方位观察整个胆总管的形态, 缺点是成像时间长, 受呼吸运动伪影, 三维重建时容易丢失信息, 影响真实性的反应^[18]。在MRCP的诊断中, 存在成像角度、进动后技术等许多技术性误区和胆胰共同部假结石征象、胆囊管重叠等认识性误区^[19], 为了克服上述MRCP存在的缺点和误区, 国内许多专家学者做了大量的临床研究。刘金有等^[20]报道2D MRCP、3D MRCP可以结合冠状位T2WI真稳态进动快速成像序列(fast imaging employing steady state acquisition, FIESTA)对胆总管结石的诊断更具有优越性。张太生等^[21]认为使用改良MRCP扫描方法和参数后, 胆总管微小结石的检出率可提高25%。董志坚等^[22]报道MRCP结合薄层T2WI-STIR序列对胆总管泥沙样结石的诊断较常规MRI+MRCP方法准确。宋彬等^[23]报道应结合患者的呼吸配合状况优化MRCP检查: 呼吸触发配合度达到一级优先使用快速恢复快速自旋回波序列2D R; 呼吸触发配合度不能达到一级的建议使用FIESTA 2D B。这样我们就可以赞同有的学者提出MRCP对胆总管结石的定位诊断准确率可达100%的看法^[24-26]。多数文献报道

MRCP对胆总管结石诊断的敏感度88%-93%, 特异度96.8%-100%, 准确度96.3%-99.2%^[27]. 本组的分别为97.5%、82.1%、93.6%. 其准确度明显高于CT和B超, 差异非常显著. 即便是胆总管结石 ≤ 0.5 cm时其结果也是一样的, 即与结石的大小无关. 况且胆总管结石在MRCP图像上的形态常表现为低信号, 呈圆形或卵圆形、“倒杯口征”、“靶征”或“胆管铸型”^[28-32]与金标准的ERCP显像基本一致. 鉴于MRCP对胆总管结石有较高的诊断价值, 可完全代替诊断性ERCP^[33]. 因此, MRCP是最佳选择, 但因其费用较高, 尚不能做为首选检查方法.

单一影像学检查为阴性者, 不能排除胆总管结石的存在, 应联合其他影像学检查协助诊断^[9,11]. 即时是阳性的结果, 若与临床表现及实验室检查不符, 也应联合检查, 以减少误诊. 本组联合检查有198例, 占83.2%. 以B超+CT和B超+MRCP为主, B超+MRCP的准确度最高, 为95.0%, 但与B超+CT 86.0%的无统计学差异. 有MRCP禁忌症的如体内有金属物体(各种金属支架置入术后)的患者可选择B超+CT联合检查; 有造影剂过敏禁忌症的患者可选择B超+MRCP联合检查. 因此, 拟诊为胆总管结石的患者, 在ERCP术前绝大多数选择B超+MRCP或B超+CT联合检查. 检查的顺序并非是同时进行的而是先进行B超检查, 不能明确诊断时再选择MRCP或CT检查. 而B超+CT+MRCP联合检查的选择并不可取, 对确诊胆总管结石无任何优越性. 这样可以避免增加患者的医疗费用, 同时减少医疗资源的浪费, 除非前两项检查方法的诊断有出入或不能明确. 本组3种方法联合检查12例, 仅占5.0%. 其中有3例全部真阳性应该属于选择不恰当, MRCP检查无假阳性和假阴性结果.

总之, B超、CT、MRCP在胆总管结石的诊断上各有优缺点, 应根据患者情况、病情严重程度及相关检查设备等多因素综合分析, 不能盲目全部检查. B超被公认为初筛检查, 可结合其他影像学检查如MRCP或CT进一步提高胆总管结石的诊断, 为胆总管结石ERCP微创取石术创造条件.

4 参考文献

- 1 孙春荣. EUS和ERCP、MRCP在可疑胆总管结石诊断中的临床价值. 医药论坛杂志 2010; 31: 29-30
- 2 Kama NA, Atli M, Doganay M, Kologlu M, Reis E, Dolapci M. Practical recommendations for the prediction and management of common bile duct

- stones in patients with gallstones. *Surg Endosc* 2001; 15: 942-945 [PMID: 11443474 DOI: 10.1007/s00464-001-0005-7]
- 3 索云生, 张明哲, 尹时能, 肖宏, 陈先林, 易斌, 李涛. 腹腔镜胆总管探查, 一期吻合和T管引流后胆道压力变化的比较. 中国微创外科杂志 2006; 6: 21-23
- 4 陈训如. 微创外科在胆道外科疾病治疗中的地位. 中华外科杂志 1999; 37: 659-696
- 5 吴宗杨, 郑鑫, 笪献峰, 刘青光. 胆囊结石合并胆总管结石预测模型的研究. 中国实用外科杂志 2010; 30: 214-216
- 6 陈敏华. 胆管疾病超声诊断进展. 中国超声医学杂志 2000; 16: 221-223
- 7 Sodickson A, Morteale KJ, Barish MA, Zou KH, Thibodeau S, Tempny CM. Three-dimensional fast-recovery fast spin-echo MRCP: comparison with two-dimensional single-shot fast spin-echo techniques. *Radiology* 2006; 238: 549-559 [PMID: 16436816 DOI: 10.1148/radiol.2382032065]
- 8 陈敏华. 消化系统疾病超声学. 北京: 北京出版社, 2002: 161-163
- 9 危安, 周丹, 刘冀宁. 胆总管结石的超声和CT诊断及误诊分析. 医学临床研究 2006; 23: 77-79
- 10 王瑞兰, 张艳华, 陈丽. 超声诊断胆总管结石阳性率及相关因素分析. 实用医技杂志 2008; 15: 1915-1917
- 11 吴菲, 王翠, 姜书山, 朱晓明, 李才林, 李道谨. 不同影像检查方法诊断胆总管结石的比较研究. 医学影像学杂志 2012; 22: 1140-1145
- 12 Neitlich JD, Topazian M, Smith RC, Gupta A, Burrell MI, Rosenfield AT. Detection of choledocholithiasis: comparison of unenhanced helical CT and endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Radiology* 1997; 203: 753-757 [PMID: 9169700]
- 13 冯浩, 姜萍, 唐学娣. 胆总管结石的CT诊断与误诊原因分析. 医学影像学杂志 2011; 21: 457-459
- 14 Schindera ST, Nelson RC, Paulson EK, DeLong DM, Merkle EM. Assessment of the optimal temporal window for intravenous CT cholangiography. *Eur Radiol* 2007; 17: 2531-2537 [PMID: 17609958 DOI: 10.1007/s00330-007-0709-8]
- 15 陆建东, 芋旭平, 徐向荣. MSCT对胆总管下段阴性结石的诊断价值. 实用医学影像杂志 2009; 10: 228-230
- 16 梁文琪, 邓少兵, 江玉蓉. 多层螺旋CT三维重建在统计胆总管多发结石中的价值. 影像与介入 2012; 2: 115-140
- 17 马跃虎, 殷信道, 顾建平, 张卫东, 徐辉. 多层螺旋CT阴性法胰胆管成像与MRCP结合MRI诊断胆总管结石的对比分析. 医学影像学杂志 2010; 20: 1548-1552
- 18 Aljiffry M, Abdulelah A, Walsh M, Peltekian K, Alwayn I, Molinari M. Evidence-based approach to cholangiocarcinoma: a systematic review of the current literature. *J Am Coll Surg* 2009; 208: 134-147 [PMID: 19228515 DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2008.09.007]
- 19 葛步军, 张宗明, 杨振燕. MRCP对胆总管结石的诊断价值. 肝胆胰外科杂志 2004; 16: 196-198
- 20 刘金有, 唐广山, 周光礼. 2D MRCP、3D MRCP结合冠状位T2WI对胆总管结石诊断价值的对比研究. 肝胆外科杂志 2012; 20: 33-35
- 21 张太生, 施万印, 殷信道, 王树智. MRCP参数及方法改良对胆总管小结石筛查的影响. 江苏医药 2009; 35: 395-397
- 22 董志坚, 马宁强, 巩宁, 师颖, 李斐. MRCP结合薄层T2WI-STIR序列对胆总管泥沙样结石的诊断准确性. 实用医学影像杂志 2011; 12: 227-229
- 23 宋彬, 张蓓, 王庆兵, 胡文娟, 徐晶晶. 腹腔镜胆囊切除术前MRCP诊断胆总管结石的检查方案优化研究. 临床放射学杂志 2012; 31: 56-60

- 24 Barish MA, Yucel EK, Ferrucci JT. Magnetic resonance cholangiopancreatography. *N Engl J Med* 1999; 341: 258-264 [PMID: 10413739 DOI: 10.1056/NEJM199907223410407]
- 25 张伟, 邵广瑞, 宋磊, 马蕾修. 肝外胆管梗阻性疾病的MRCP诊断价值. *中国现代普通外科进展* 2006; 9: 296-299
- 26 孙春荣. EUS和ERCP、MRCP在可疑胆总管结石诊断中的临床价值. *医药论坛杂志* 2010; 31: 29-30
- 27 余小忠, 方金洲, 李岳兴. MRCP在胆系结石中的应用价值与CT、B超对比研究. *医学影像学杂志* 2011; 21: 367-369
- 28 Taylor AC, Little AF, Hennessy OF, Banting SW, Smith PJ, Desmond PV. Prospective assessment of magnetic resonance cholangiopancreatography for noninvasive imaging of the biliary tree. *Gastrointest Endosc* 2002; 55: 17-22 [PMID: 11756908 DOI: 10.1067/mge.2002.120324]
- 29 Reinhold C, Bret PM. MR cholangiopancreatography. *Abdom Imaging* 1996; 21: 105-116 [PMID: 8661755 DOI: 10.1007/s002619900025]
- 30 Tripathi RP, Batra A, Kaushik S. Magnetic resonance cholangiopancreatography: evaluation in 150 patients. *Indian J Gastroenterol* 2002; 21: 105-109 [PMID: 12118921]
- 31 Calvo MM, Bujanda L, Heras I, Calderon A, Cabriada JL, Orive V, Martinez A, Capelastegi A. Magnetic resonance cholangiography versus ultrasound in the evaluation of the gallbladder. *J Clin Gastroenterol* 2002; 34: 233-236 [PMID: 11873102]
- 32 Papaziogas B, Lazaridis C, Pavlidis T, Galanis I, Paraskevas G, Papaziogas T. Congenital web of the common bile duct in association with cholelithiasis. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2002; 9: 271-273 [PMID: 12140619 DOI: 10.1007/s005340200031]
- 33 Varghese JC, Liddell RP, Farrell MA, Murray FE, Osborne DH, Lee MJ. Diagnostic accuracy of magnetic resonance cholangiopancreatography and ultrasound compared with direct cholangiography in the detection of choledocholithiasis. *Clin Radiol* 2000; 55: 25-35 [PMID: 10650107 DOI: 10.1053/crad.1999.0319]

编辑 田滢 电编 鲁亚静



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

• 消息 •

中国科技信息研究所发布《世界华人消化杂志》 影响因子 0.775

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

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

胰腺创伤的诊断与治疗

吕海旭, 钟翔宇, 崔云甫

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

吕海旭, 硕士, 主要从事肝胆胰脾外科的临床研究.

作者贡献分布: 本文主要由吕海旭完成; 钟翔宇收集文献; 崔云甫审核.

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

收稿日期: 2013-03-18 修回日期: 2013-04-13

接受日期: 2013-05-25 在线出版日期: 2013-07-08

Diagnosis and treatment of traumatic pancreatic injuries

Hai-Xu Lv, Xiang-Yu Zhong, Yun-Fu Cui

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

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

Received: 2013-03-18 Revised: 2013-04-13

Accepted: 2013-05-25 Published online: 2013-07-08

Abstract

Pancreatic trauma accounted for 1%-5% of all blunt abdominal injuries and 12% of penetrating abdominal injuries. Although pancreatic trauma is uncommon, its mortality is high. Early accurate diagnosis, selection of suitable means of treatment based on the degree of injury, and management of complications are issues that should be stressed in the treatment of pancreatic trauma. This article discusses the clinical diagnosis, treatment and complications of pancreatic trauma.

© 2013 Baishideng. All rights reserved.

Key Words: Pancreatic injury; Trauma; Diagnosis; Treatment

Lv HX, Zhong XY, Cui YF. Diagnosis and treatment of traumatic pancreatic injuries. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2013; 21(19): 1817-1822 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/1817.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i19.1817>

摘要

胰腺创伤占闭合性腹部损伤的1%-5%. 而在穿透性腹部损伤中所占比例达到了12%. 由创伤造成的胰腺损伤虽然少见, 但死亡率很高. 早期准确的诊断、根据损伤程度选择适合的治疗的手段、创伤后并发症的处理是需要重点关注的问题. 本文探讨了胰腺创伤在临床中的诊断、治疗及并发症的处理.

© 2013年版权归Baishideng所有.

关键词: 胰腺损伤; 创伤; 诊断; 治疗

核心提示: 对于胰腺创伤的患者来说, 较为准确的创伤分级和早期精确诊断, 有针对性的治疗手段以及并发症的处理是治疗的难点, 因此需要各个科室间的密切合作. 通过手术或保守治疗等方法, 挽救患者生命.

吕海旭, 钟翔宇, 崔云甫. 胰腺创伤的诊断与治疗. *世界华人消化杂志* 2013; 21(19): 1817-1822 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/1817.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i19.1817>

0 引言

胰腺创伤占闭合性腹部损伤的1%-5%^[1-4], 而在穿透性腹部损伤中所占比例达到了12%^[5]. 虽然胰腺创伤并不常见, 但是其死亡率却高达10%至30%^[6-9]. 胰腺与实质器官, 如肾、肝和脾, 空腔器官, 如十二指肠和胃, 血管结构, 如下腔静脉、门静脉和肠系膜上静脉等相毗邻, 当腹部受到外力冲击时(通常是安全带、方向盘造成的阻力), 这些器官就会将柔软的胰腺(特别是胰腺颈部)与坚硬脊柱挤压到一起形成伤害. 胰腺属于腹膜后位器官, 当创伤初期时症状往往会被掩盖, 导致诊断延误, 增加了患者的死亡风险.

1 胰腺创伤分级

为了使胰腺创伤的诊断和治疗能够规范化, 世界各地都对胰腺创伤进行了分级, 如最常用的美国创伤外科协会(American Association for the Surgery of Trauma, AAST)分级、Fery和

■背景资料

由创伤造成的胰腺损伤虽然少见, 但死亡率很高. 早期准确的诊断、根据损伤程度选择适合的治疗的手段、创伤后并发症的处理是需要重点关注问题.

■同行评议者

谭晓冬, 教授, 中国医科大学附属盛京医院

■ 相关报道

目前国内关于胰腺创伤的文献报道较多, 这些报道都是通过系统的临床研究所得出的结论, 所以对临床工作有一定的指导作用。

表 1 1990年美国创伤外科协会器官损伤分级(胰腺部分)

等级	损伤程度
I	小血肿, 浅表裂伤, 无大胰管损伤
II	较大血肿, 较深裂伤, 无大胰管损伤
III	胰腺远端裂伤, 有大胰管损伤
IV	胰腺近端裂伤或累及壶腹部, 有大胰管损伤
V	胰头严重损伤, 有大胰管损伤

Wardell胰腺外伤分级和日本的Takishima分类法。但在国内最常用的标准是1990年AAST的器官损伤分级(organ injury classification, OIS)胰腺部分(表1)。此分级分为5个等级, 以胰腺创伤发生的解剖位置不同、存不存在胰管损伤和裂伤深度作为分级标准^[10]。I、II级创伤一般采用非手术方法治疗或者简单的穿刺引流, 而III级或更高的创伤往往需要开腹进行胰腺区重建或者进行清创引流术。此分级的优点在于能够与其他器官创伤分级交互关联, 并且可以融合到更为复杂的创伤评分系统。

2 诊断

2.1 实验室诊断 胰腺创伤可以呈现出很小临床特征, 所以应该与实验室检查数据相结合, 需要保持高度的警觉性。但是, 血清淀粉酶检查敏感性和特异性较低。高达35%的主胰管完全横断的胰腺创伤患者, 血清淀粉酶水平是正常的^[11]。从胰腺创伤发病开始定时间断测量淀粉酶水平可以提高测试的灵敏度。Ilahi等^[12]在73例钝性胰腺创伤的病例分析报告中认为, 至少在创伤3 h后血清淀粉酶水平才有意义。淀粉酶升高可以受很多因素影响, 胰腺损伤并不是唯一的原因, 唾液腺的分泌和十二指肠或空肠的破裂也会有导致淀粉酶水平升高的可能性。

2.2 影像学诊断

2.2.1 CT扫描: 计算机断层扫描(computerized tomographic scanning, CT)是评估胰腺创伤患者血流动力学是否正常首选方式。CT对胰腺创伤的诊断敏感性和特异性可达到85%^[13-16]。通过CT可以提示胰腺实质的损伤、胰腺周围或腹膜后血肿、胰周积液、胰周蜂窝织炎和胰腺和脾脏之间液体流动等的情况。主胰管损伤在胰腺创伤的发生率高达15%, 而多数胰胆管损伤的发生机制是穿透伤^[16,17]。已有研究表明, 胰腺创伤的深度与胰胆管损伤的风险成正比^[18]。越来越新型CT的出现为主胰管的损伤提高了精度。但是

现阶段的CT检查对胰腺创伤也存在一定的局限性。CT的扫描时间是一个决定检查准确性的重要因素。如果受伤后短期内进行检查, 20%-40%的急性闭合性胰腺创伤可能会出现假阴性^[6,19]。在最近的多中心回顾性研究, 至少40%的胰腺创伤是目前这一代16层和64层螺旋CT扫描仪无法诊断^[20]。因此, 如果血流动力学稳定的患者仍然需要怀疑是否具有手术指征, 此外外科医生应进一步对胰腺损伤的程度进行评估。进一步根据患者的个别情况进行后续的腹部CT扫描或磁共振胰胆管造影(magnetic resonance cholangio pancreatography, MRCP)。

2.2.2 MRCP: MRCP是一种对评价腺创伤中胰管损伤程度非常价值的影像学检查手段^[21]。但是, MRCP不能被用于存在外伤患者, 检查前应对患者的基本生命体征进行评估并且使用前需要与家属签署扫描协议, 故不应用于初始检查。然而, 当初始影像学检查不能确定是否在胰腺损伤和胰胆管损伤时, MRCP可作为进一步检查的首选^[22,23]。在做MRCP时胰胆管容易同背景中小血管的信号重叠, 如今利用静脉给药(如扎喷酸葡胺)结合MRCP检查可以抑制背景小血管的信号提高胰管的成像质量^[24]。

2.2.3 内镜逆行胰胆管造影: 虽然MRCP相对于内镜逆行性胆胰管造影(endoscopic retrograde cholangio-pancreatography, ERCP)使用更加频繁, 但是ERCP却是对胰腺创伤中胰胆管损伤评价最有价值的手段。ERCP与其他的影像学检查相比优点是在检查的过程中如果需要可进行必要的干预, 例如支架管的放置和插管引流等辅助治疗, 但是有时因为患者脊柱受伤不能采用俯卧位或者存在潜在的其他脏器合并伤局限了ERCP的使用, 并且ERCP可能增加患者胆道感染的风险^[18]。

2.3 手术探查 手术探查评价胰腺创伤应利用在预先存在需要剖腹探查指征的患者^[25]。细致的胰腺评估必须建立在是否存在胰腺损伤, 切勿盲目依赖辅助检查而延误治疗时机。探查中可以利用Cattell-Braasch方案来评估胰头损伤和Mattox方案来评估胰尾损伤。一旦主胰胆管有可疑损伤应彻底检查胰头、体、颈各个部分。术中超声或者术中或术后的ERCP可有助于检测主胰管损伤^[26,27]。

3 治疗

3.1 非手术治疗 闭合性腹部外伤、轻度胰腺创

伤(I级或II级)或者CT扫描成创伤性胰腺炎的患者可以接受非手术治疗. 即使腹部其他实质器官遭受不需要手术治疗的创伤时, 一系列的实验室检查(例如: 血清淀粉酶、血清脂肪酶)也是必要的, 以防漏诊胰腺创伤. 对待临床查体指征或者实验室检查结果有波动的患者, 应该做进一步的影像学检查来评估胰管的损伤情况, 如患者确实存在需要实施急诊剖腹探查术的可能性, 术中评估是否存在胰腺创伤, 则无需额外的影像学检查^[28]. 有研究认为, 胰腺创伤的急性损伤期可采用先保守治疗方案, 急性期过后再行ERCP检查, 考虑需要手术治疗^[29]. 国外另有研究表示, 胰腺创伤的非手术治疗的失败率可达到26%, 应适当放宽手术指征^[30].

非手术治疗儿童胰腺创伤一直是一个有争议的话题. 曾有小规模的案例汇总报告报道了一些关于非手术治疗胰腺创伤的成功案例^[31,32]. Wood等^[33]在一个单一机构的病案回顾性分析中比较手术与非手术方法治疗儿童胰腺创伤(II-IV级). 此报道中述手术组对非手术组能够降低并发症的发生率(21% vs 7%, $P = 0.02$), 但是这两组的住院时间基本是相似的(13 d vs 17 d, $P = 0.82$). 虽然处理发生并发症的非手术患者还需要其他的手段, 但是保守治疗、经皮穿刺引流和内镜下胰腺囊肿胃造口术的效果是很有效的. 2007年, Houben等^[34]对9例胰腺创伤儿童使用内镜下放置支架的方法治疗胰胆管损伤. 虽然大部分(66%)的儿童存在胰周积液需要引流, 但是ERCP的治疗使得这些儿童避免了行胰十二指肠切除术.

3.2 手术治疗 胰腺创伤的患者如果存在急性腹膜炎、腹部创伤超声重点评估法(focused assessment of sonography for trauma, FAST)阳性或严重胰管中断, 则需要急诊手术治疗^[1,28]. 许多的患者会合并包括血管损伤在内的其他脏器损伤, 这往往也是早期引起死亡的原因^[35-37]. 手术处理胰腺创伤的中心原则为: 控制活动性出血、其他脏器复合伤的处理、胰腺周围坏死组织清创、胰腺周围充分引流.

不伴有胰管损伤的胰腺创伤和浅表的胰腺撕裂伤(AAST, I级), 如果患者的血流动力学正常可以不进行清创引流处理^[38,39]. 没有胰管断裂的深部胰腺组织损伤(II级), 手术治疗只需要简单清创, 再行封闭负压引流. 术中应仔细检查有无胰管断裂, 缝合时不宜对胰腺被膜进行修补, 防止胰腺假性囊肿的形成.

胰腺创伤的处理也取决于损伤所在的位置. 远端损伤(III级), 定义为损伤发生于肠系膜上静脉左侧, 胰体或尾部断裂伤, 有大胰管损伤. 是否保留脾脏是手术治疗此级创伤性胰腺损伤的中心问题. 决定是保留脾脏的全部或一部分, 是根据患者的血流动力学情况和年龄决定的. 儿童是保留脾脏的首选. 肠系膜上静脉右侧的胰腺近端损伤(IV级)是很棘手的问题. 胰腺远端切除有可能损失约80%的胰腺组织. 这可能导致高达50%的患者术后血糖增高^[11]. 即使没有十二指肠的损伤, 这两类损伤无论使用空肠近端胰肠吻合术或者空肠远端胰肠吻合术都应该广泛的清创引流. 胰管的损伤可以通过奥迪括约肌切开或ERCP置入支架管来治疗^[11].

严重的胰头损伤(V级)通常会伴有十二指肠合并伤. 在患者全身状态允许手术时, 应及早的实施重建手术. 其中10%的患者需要实施胰十二指肠切除术, 但是此术式术后的并发症较多, 围手术期死亡率在30%到40%之间^[40,41]. 如患者伤势较重, 全身状态差时, 应先积极急性创伤控制, 再行损伤部位切除和重建^[42].

4 并发症

4.1 胰瘘 胰瘘是胰腺创伤后最常见的并发症, 在孤立的胰腺损伤中发生率达20%, 而有其他脏器复合损伤并胰腺损伤的发生率高达35%^[5]. CT是检查胰腺周围积液和引流情况的最佳方式. 胰瘘的处理方法与其他的消化系瘘的处理方法相似, 中心原则均为首先控制瘘管局部的感染, 再充分的引流瘘管和足够的营养支持. 经皮内镜下空肠造口术(percutaneous endoscopic jejunostomy, PEJ)是近年来兴起的一种新的肠内营养置管技术. 将肠内营养管置于Treitz韧带下约10 cm处尽可能的增加营养物质的吸收. 利用内镜处理已经破损或者狭窄的胰腺可提高保守治疗的效果. 90%以上的瘘口在8 wk左右可以自行关闭, 只有大约10%并发胰瘘的患者需要再次手术治疗^[43,44].

4.2 胰腺炎 创伤后胰腺炎现在尚未认定是一种胰管损伤后的并发症, 发生机制也可能与胰腺实质有关系. 经典的临床指征是, 血清淀粉酶水平升高、恶心、腹痛等. 有报道认为胰腺创伤后胰腺炎的发病率为17%^[43]. 大部分通过保守治疗可以自行消退. 反复发作的患者则需要ERCP或MRCP继续对胰胆管进行评价.

4.3 胰腺假性囊肿 胰腺创伤并发的假性囊肿的

■创新盘点

本文阐述了胰腺创伤不同分级的处理方法, 而且对创伤后并发症进行了讨论, 可以为临床医生在治疗方案上的选择提供相应的对比, 拓宽了临床医生的诊疗思路.

■应用要点

本文通过介绍不同分级胰腺创伤的诊断要点和治疗手段,治疗过程中并发症的处理,使临床医生对胰腺癌的非手术治疗有初步的认知。

治疗方法与非胰腺创伤类似。不管什么原因,近60%的胰腺假性囊肿会在6-8 wk自行消失。对胰腺假性囊肿的治疗主要取决于临床症状、囊肿的位置、大小和囊肿壁是否成熟^[45]。ERCP或MRCP可以用来确定假性囊肿是否与主胰管相联系。如果没有联系,可以在CT引导下经皮肤穿刺引流,或者直接行囊肿与胃后壁吻合或与空肠Roux-en-y吻合。当假性囊肿与主胰管相互联系时,可以通过内镜放置胰管支架管,再行囊肿引流术。大约90%的患者在内镜治疗下可以痊愈,并且复发率较低^[46]。

4.4 胰周脓肿 约有20%的胰腺创伤的患者会发生胰周脓肿^[5,43,47]。胰周脓肿一般都发生在高等级的胰腺创伤而且常同合并空腔脏器损伤,如结肠^[4,40,48]。通常应用经皮穿刺法将脓液抽出,很少需要手术治疗。

5 结论

尽管检查手段已经大为改进,但是临床上对待胰腺创伤应仍然保持谨慎。如果延误诊断,胰腺创伤的死亡率可到60%^[49,50]。当存在明显的胰腺创伤时手术处理是必要的,尤其当主胰管中断时必须进行紧急手术干预。通过提高了影像学检查的成像质量和ERCP的使用,孤立的胰腺创伤即使不经手术干预也可治愈。如何选择准确、适时地应用治疗方法仍然是值得探讨的一个话题。

6 参考文献

- Lin BC, Chen RJ, Fang JF, Hsu YP, Kao YC, Kao JL. Management of blunt major pancreatic injury. *J Trauma* 2004; 56: 774-778 [PMID: 15187740 DOI: 10.1097/01.TA.0000087644.90727.DF]
- Wind P, Turet E, Cunningham C, Frileux P, Cugnenc PH, Parc R. Contribution of endoscopic retrograde pancreatography in management of complications following distal pancreatic trauma. *Am Surg* 1999; 65: 777-783 [PMID: 10432091]
- Wolf A, Bernhardt J, Patrzyk M, Heidecke CD. The value of endoscopic diagnosis and the treatment of pancreas injuries following blunt abdominal trauma. *Surg Endosc* 2005; 19: 665-669 [PMID: 15759197 DOI: 10.1007/s00464-003-9276-5]
- Tyburski JG, Dente CJ, Wilson RF, Shanti C, Steffes CP, Carlin A. Infectious complications following duodenal and/or pancreatic trauma. *Am Surg* 2001; 67: 227-230; discussion 230-231 [PMID: 11270879]
- Patton JH, Lyden SP, Croce MA, Pritchard FE, Minard G, Kudsk KA, Fabian TC. Pancreatic trauma: a simplified management guideline. *J Trauma* 1997; 43: 234-239; discussion 234-239 [PMID: 9291366]
- Cirillo RL, Koniaris LG. Detecting blunt pancreatic injuries. *J Gastrointest Surg* 2002; 6: 587-598 [PMID: 12127126 DOI: 10.1016/S1091-255X(01)00028-2]
- Gupta A, Stuhlfaut JW, Fleming KW, Lucey BC, Soto JA. Blunt trauma of the pancreas and biliary tract: a multimodality imaging approach to diagnosis. *Radiographics* 2004; 24: 1381-1395 [PMID: 15371615 DOI: 10.1148/rg.245045002]
- Ignjatović D, Ignjatović M, Jevtić M. [Indirect blast rupture of the pancreas with a primary unperforated blast injury of the duodenum]. *Vojnosanit Pregl* 2006; 63: 177-179 [PMID: 16502994 DOI: 10.2298/VSP0602177I]
- Venkatesh SK, Wan JM. CT of blunt pancreatic trauma: a pictorial essay. *Eur J Radiol* 2008; 67: 311-320 [PMID: 17709222 DOI: 10.1016/j.ejrad.2007.07.003]
- Moore EE, Cogbill TH, Malangoni MA, Jurkovich GJ, Champion HR, Gennarelli TA, McAninch JW, Pachter HL, Shackford SR, Trafton PG. Organ injury scaling, II: Pancreas, duodenum, small bowel, colon, and rectum. *J Trauma* 1990; 30: 1427-1429 [PMID: 2231822 DOI: 10.1097/00005373-199011000-00035]
- Jones RC. Management of pancreatic trauma. *Am J Surg* 1985; 150: 698-704 [PMID: 4073362 DOI: 10.1016/0002-9610(85)90412-X]
- Ilahi O, Bochicchio GV, Scalea TM. Efficacy of computed tomography in the diagnosis of pancreatic injury in adult blunt trauma patients: a single-institutional study. *Am Surg* 2002; 68: 704-707; discussion 704-707 [PMID: 12206605]
- Takishima T, Sugimoto K, Hirata M, Asari Y, Ohwada T, Kakita A. Serum amylase level on admission in the diagnosis of blunt injury to the pancreas: its significance and limitations. *Ann Surg* 1997; 226: 70-76 [PMID: 9242340 DOI: 10.1097/0000-0658-199707000-00010]
- Udekwi PO, Gurkin B, Oller DW. The use of computed tomography in blunt abdominal injuries. *Am Surg* 1996; 62: 56-59 [PMID: 8540647]
- Lin BC, Liu NJ, Fang JF, Kao YC. Long-term results of endoscopic stent in the management of blunt major pancreatic duct injury. *Surg Endosc* 2006; 20: 1551-1555 [PMID: 16897285 DOI: 10.1007/s00464-005-0807-0]
- Patel SV, Spencer JA, el-Hasani S, Sheridan MB. Imaging of pancreatic trauma. *Br J Radiol* 1998; 71: 985-990 [PMID: 10195019]
- Al-Ahmadi K, Ahmed N. Outcomes after pancreatic trauma: experience at a single institution. *Can J Surg* 2008; 51: 118-124 [PMID: 18377752]
- Wong YC, Wang LJ, Fang JF, Lin BC, Ng CJ, Chen RJ. Multidetector-row computed tomography (CT) of blunt pancreatic injuries: can contrast-enhanced multiphasic CT detect pancreatic duct injuries? *J Trauma* 2008; 64: 666-672 [PMID: 18332806 DOI: 10.1097/TA.0b013e31802c5ba0]
- Akhraas R, Kim K, Brandt C. Computed tomography: an unreliable indicator of pancreatic trauma. *Am Surg* 1996; 62: 647-651 [PMID: 8712562]
- Phelan HA, Velmahos GC, Jurkovich GJ, Friese RS, Minei JP, Menaker JA, Philp A, Evans HL, Gunn ML, Eastman AL, Rowell SE, Allison CE, Barbosa RL, Norwood SH, Tabbara M, Dente CJ, Carrick MM, Wall MJ, Feeney J, O'Neill PJ, Srinivas G, Brown CV, Reifsnnyder AC, Hassan MO, Albert S, Pascual JL, Strong M, Moore FO, Spain DA, Purtill MA, Edwards B, Strauss J, Durham RM, Duchesne JC, Greiffenstein P, Cothren CC.

- An evaluation of multidetector computed tomography in detecting pancreatic injury: results of a multicenter AAST study. *J Trauma* 2009; 66: 641-646; discussion 641-646 [PMID: 19276732 DOI: 10.1097/TA.0b013e3181991a0e]
- 21 Soto JA, Alvarez O, Múnera F, Yepes NL, Sepúlveda ME, Pérez JM. Traumatic disruption of the pancreatic duct: diagnosis with MR pancreatography. *AJR Am J Roentgenol* 2001; 176: 175-178 [PMID: 11133562 DOI: 10.2214/ajr.176.1.1760175]
- 22 Ragozzino A, Manfredi R, Scaglione M, De Ritis R, Romano S, Rotondo A. The use of MRCP in the detection of pancreatic injuries after blunt trauma. *Emerg Radiol* 2003; 10: 14-18 [PMID: 15290524 DOI: 10.1007/s10140-003-0278-3]
- 23 Rekhi S, Anderson SW, Rhea JT, Soto JA. Imaging of blunt pancreatic trauma. *Emerg Radiol* 2010; 17: 13-19 [PMID: 19396480 DOI: 10.1007/s10140-009-0811-0]
- 24 Gillams AR, Kurzwinski T, Lees WR. Diagnosis of duct disruption and assessment of pancreatic leak with dynamic secretin-stimulated MR cholangiopancreatography. *AJR Am J Roentgenol* 2006; 186: 499-506 [PMID: 16423959 DOI: 10.2214/AJR.04.1775]
- 25 Chinnery GE, Madiba TE. Pancreaticoduodenal injuries: re-evaluating current management approaches. *S Afr J Surg* 2010; 48: 10-14 [PMID: 20496818]
- 26 Hikida S, Sakamoto T, Higaki K, Hata H, Maeshiro K, Yamauchi K, Kimura YN, Egawa N, Mizote H, Shirouzu K. Intraoperative ultrasonography is useful for diagnosing pancreatic duct injury and adjacent tissue damage in a patient with penetrating pancreas trauma. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2004; 11: 272-275 [PMID: 15368113 DOI: 10.1007/s00534-003-0874-3]
- 27 Rogers SJ, Cello JP, Schecter WP. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography in patients with pancreatic trauma. *J Trauma* 2010; 68: 538-544 [PMID: 20016385 DOI: 10.1097/TA.0b013e3181b5db7a]
- 28 Buccimazza I, Thomson SR, Anderson F, Naidoo NM, Clarke DL. Isolated main pancreatic duct injuries spectrum and management. *Am J Surg* 2006; 191: 448-452 [PMID: 16531134 DOI: 10.1016/j.amjsurg.2005.11.015]
- 29 Leva E, Huscher C, Rode H, Fava G, Napolitano M, Maestri L, Pansini A, Coccoza E, Numanoglu A, Prada A, Sortino G, Pansini L. Management of traumatic complete pancreatic fracture in a child: case report and review of literature. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2008; 18: 321-323 [PMID: 18373468 DOI: 10.1089/lap.2007.0103]
- 30 Mattix KD, Tataria M, Holmes J, Kristoffersen K, Brown R, Groner J, Scaife E, Mooney D, Nance M, Scherer L. Pediatric pancreatic trauma: predictors of nonoperative management failure and associated outcomes. *J Pediatr Surg* 2007; 42: 340-344 [PMID: 17270545 DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2006.10.006]
- 31 Shilyansky J, Sena LM, Kreller M, Chait P, Babyn PS, Filler RM, Pearl RH. Nonoperative management of pancreatic injuries in children. *J Pediatr Surg* 1998; 33: 343-349 [PMID: 9498414 DOI: 10.1016/S0022-3468(98)90459-6]
- 32 Loungnarath R, Blanchard H, Saint-Vil D. [Blunt injuries of the pancreas in children]. *Ann Chir* 2001; 126: 992-995 [PMID: 11803637 DOI: 10.1016/S0003-3944(01)00639-3]
- 33 Wood JH, Partrick DA, Bruny JL, Sauaia A, Moulton SL. Operative vs nonoperative management of blunt pancreatic trauma in children. *J Pediatr Surg* 2010; 45: 401-406 [PMID: 20152361 DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2009.10.095]
- 34 Houben CH, Ade-Ajayi N, Patel S, Kane P, Karani J, Devlin J, Harrison P, Davenport M. Traumatic pancreatic duct injury in children: minimally invasive approach to management. *J Pediatr Surg* 2007; 42: 629-635 [PMID: 17448757 DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2006.12.025]
- 35 Bradley EL, Young PR, Chang MC, Allen JE, Baker CC, Meredith W, Reed L, Thomason M. Diagnosis and initial management of blunt pancreatic trauma: guidelines from a multiinstitutional review. *Ann Surg* 1998; 227: 861-869 [PMID: 9637549 DOI: 10.1097/00000658-199806000-00009]
- 36 Stawicki SP, Schwab CW. Pancreatic trauma: demographics, diagnosis, and management. *Am Surg* 2008; 74: 1133-1145 [PMID: 19097525]
- 37 Recinos G, DuBose JJ, Teixeira PG, Inaba K, Demetriades D. Local complications following pancreatic trauma. *Injury* 2009; 40: 516-520 [PMID: 19111300 DOI: 10.1016/j.injury.2008.06.026]
- 38 Subramanian A, Dente CJ, Feliciano DV. The management of pancreatic trauma in the modern era. *Surg Clin North Am* 2007; 87: 1515-1532, x [PMID: 18053845 DOI: 10.1016/j.suc.2007.08.007]
- 39 Cushman JG, Feliciano DV, Renz BM, Ingram WL, Ansley JD, Clark WS, Rozycki GS. Iliac vessel injury: operative physiology related to outcome. *J Trauma* 1997; 42: 1033-1040 [PMID: 9210537 DOI: 10.1097/00005373-199706000-00008]
- 40 Vasquez JC, Coimbra R, Hoyt DB, Fortlage D. Management of penetrating pancreatic trauma: an 11-year experience of a level-1 trauma center. *Injury* 2001; 32: 753-759 [PMID: 11754881 DOI: 10.1016/S0020-1383(01)00099-7]
- 41 Asensio JA, Petrone P, Roldán G, Kuncir E, Demetriades D. Pancreaticoduodenectomy: a rare procedure for the management of complex pancreaticoduodenal injuries. *J Am Coll Surg* 2003; 197: 937-942 [PMID: 14644281 DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2003.07.019]
- 42 Lopez PP, Benjamin R, Cockburn M, Amortegui JD, Schulman CI, Soffer D, Blackburne LH, Habib F, Jerokhimov I, Trankel S, Cohn SM. Recent trends in the management of combined pancreatoduodenal injuries. *Am Surg* 2005; 71: 847-852 [PMID: 16468533]
- 43 Fleming WR, Collier NA, Banting SW. Pancreatic trauma: Universities of Melbourne HPB Group. *Aust N Z J Surg* 1999; 69: 357-362 [PMID: 10353551 DOI: 10.1046/j.1440-1622.1999.01572.x]
- 44 Vassiliu P, Toutouzas KG, Velmahos GC. A prospective study of post-traumatic biliary and pancreatic fistuli. The role of expectant management. *Injury* 2004; 35: 223-227 [PMID: 15124786]
- 45 Beckingham IJ, Krige JE, Bornman PC, Terblanche J. Long term outcome of endoscopic drainage of pancreatic pseudocysts. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 71-74 [PMID: 9934733 DOI: 10.1111/j.1572-0241.1999.00773.x]
- 46 Coelho DE, Ardengh JC, Carballo MT, de Lima-Filho ER, Baron TH, Coelho JF. Clinicopathologic characteristics and endoscopic treatment of post-traumatic pancreatic pseudocysts. *Pancreas*

■同行评价

本文逻辑性较强, 条理清晰, 概括较为全面, 具有较重要的临床指导意义和较高的科学价值。

- 2011; 40: 469-473 [PMID: 21343833 DOI: 10.1097/MPA.0b013e31820bf898]
- 47 Oláh A, Issekutz A, Haulik L, Makay R. Pancreatic transection from blunt abdominal trauma: early versus delayed diagnosis and surgical management. *Dig Surg* 2003; 20: 408-414 [PMID: 12900531 DOI: 10.1159/000072708]
- 48 Rickard MJ, Brohi K, Bautz PC. Pancreatic and duodenal injuries: keep it simple. *ANZ J Surg* 2005; 75: 581-586 [PMID: 15972052 DOI: 10.1111/j.1445-2197.2005.03351.x]
- 49 Toro A, Cavallaro A, Mannino M, Cappello G, Politi A, Di Carlo I. Pancreatic injury in a blunt abdominal trauma treated by a conservative approach with Tachosil®. *Minerva Chir* 2012; 67: 461-463 [PMID: 23232487]
- 50 Haugaard MV, Penninga L, Ifaoui IB, Qvist N, Wettergren A. [Pancreatic trauma in children--operative versus non-operative treatment]. *Ugeskr Laeger* 2012; 174: 115-119 [PMID: 22248845]

编辑 田滢 电编 鲁亚静



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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》再次入选《中文核心期刊要目总览》 (2011年版)

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

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

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

心理因素在溃疡性结肠炎中的作用及机制

张云云, 王志荣

张云云, 王志荣, 同济大学医学院附属同济医院消化内科 上海市 210000

张云云, 硕士研究生, 主要从事溃疡性结肠炎及胃癌的相关研究.
作者贡献分布: 本综述由张云云完成; 王志荣负责审核.

通讯作者: 王志荣, 教授, 主任医师, 210000, 上海市普陀区新村路398号, 同济大学医学院附属同济医院消化内科.

wzr62@yahoo.com.cn

收稿日期: 2013-04-24 修回日期: 2013-05-20

接受日期: 2013-05-25 在线出版日期: 2013-07-08

Role of psychological factors in pathogenesis of ulcerative colitis

Yun-Yun Zhang, Zhi-Rong Wang

Yun-Yun Zhang, Zhi-Rong Wang, Department of Gastroenterology, Tongji Hospital, Tongji University School of Medicine, Shanghai 210000, China

Correspondence to: Zhi-Rong Wang, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Tongji Hospital, Tongji University School of Medicine, 398 Xincun Road, Putuo District, Shanghai 210000, China. wzr62@yahoo.com.cn

Received: 2013-04-24 Revised: 2013-05-20

Accepted: 2013-05-25 Published online: 2013-07-08

Abstract

Ulcerative colitis (UC) is a chronic inflammatory disease of the colon of unknown etiology. Multiple factors induce the occurrence and development of UC. Among these factors, psychological factors play an important role. As psychoneuroimmunology concept is gradually being accepted, it is currently believed that emotion can affect immune function through the nervous system. Recent studies suggest that psychological stress can be involved in alterations in intestinal inflammation by changing brain-gut axis function, exciting vegetative nerve, releasing neurotransmitters and altering bacterial-mucosal interactions. This paper reviews recent advances in understanding the role of psychological factors in the pathogenesis of UC and emphasizes the ways for the development of therapeutic psychological interventions.

© 2013 Baishideng. All rights reserved.

Key Words: Psychological factors; Ulcerative colitis;

Mechanism

Zhang YY, Wang ZR. Role of psychological factors in pathogenesis of ulcerative colitis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2013; 21(19): 1823-1827 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/1823.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v21.i19.1823>

摘要

溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)是一种直肠及结肠慢性炎症性疾病, 目前病因尚未明确, 现认为多种因素参与了UC的发生及发展, 其中心理因素起了重要作用. 随着心理神经免疫学的概念逐渐被接受, 目前认为情绪可通过神经系统来影响人体免疫功能. 有研究表明, 心理应激可能通过改变脑-肠轴功能、兴奋植物神经、促进神经递质释放及改变细菌黏膜交互作用等途径参与肠道炎症的发生发展. 本文综述了近年来心理因素在UC中的作用及机制, 并为心理干预治疗的研究做好铺垫.

© 2013年版权归Baishideng所有.

关键词: 心理因素; 溃疡性结肠炎; 机制

核心提示: 溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)是一种原因未明的结肠慢性炎症性疾病. 众多研究表明心理因素与UC相关, 并通过调节脑-肠轴、植物神经、神经递质的释放、细菌和黏膜交互作用等参与UC的发生及发展.

张云云, 王志荣. 心理因素在溃疡性结肠炎中的作用及机制. 世界华人消化杂志 2013; 21(19): 1823-1827 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/1823.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v21.i19.1823>

0 引言

溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)是一种反复发作的慢性非特异性结肠炎性疾病, 病变主要在大肠黏膜及黏膜下层, 以腹泻、腹痛、黏液血便为主要临床特征. 其病程长, 反复发作, 难根治, 长期不愈者有癌变的可能. 该病在西方国家常见, 欧洲和北美的患病率达79-268/10⁵, 我

■背景资料

目前溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)在我国发病率逐年增高, 已成为我国消化系统常见疾病. 该病目前病因及机制尚未明确, 使得UC的预防及治疗比较棘手. 目前认为UC的发病除与感染、遗传、免疫有关外, 可能还与精神因素相关, 研究精神因素在UC中的作用及机制, 可为UC的治疗提供新的治疗靶点.

■同行评议者

刘杰民, 副主任医师, 贵州省人民医院消化内科

■ 研发前沿

精神因素在UC中的作用目前尚有争议,对其机制的探讨成为近年来研究的热点。

国目前缺乏相关的确切资料,但近年报道的病例明显增多,已成为我国消化系统常见疾病。目前UC病因及机制尚未明确,多数学者认为与感染、遗传、免疫相关,另外近年大量研究表明UC的发病可能还与精神因素有关^[1]。已有研究证实,心理因素在心脑血管病、内分泌疾病和神经精神疾病的发生中起了重要作用^[2-4],而其在UC中的作用机制目前尚有争议。因此,本文对心理因素影响UC的作用机制进行综述,以期心理因素作为UC治疗靶点的研究做好铺垫。

1 UC与心理因素相关

精神心理障碍可以引起胃肠道功能紊乱,除已知的肠易激综合征、功能性消化不良与心理因素密切相关外^[5,6],有研究发现约74%的UC患者的疾病进程与精神心理因素有关^[7,8]。临床观察研究发现UC患者存在多种心理健康问题,但以不同程度焦虑、抑郁最为常见,且焦虑、抑郁的发生率高于其他慢性疾病及正常人群^[9-11]。有学者认为焦虑及抑郁与UC的诱发、活动、复发及恶化有关,同时也可以作为UC反复发作后的继发表现^[12,13]。另外很多UC缓解期患者常可同时并存不同程度的肠易激综合征样症状,这些患者普遍存在焦虑和抑郁等心理异常^[14]。Triantafyllidis等^[15]研究发现,精神心理因素与UC病情程度有关,其中焦虑和抑郁情绪是影响治疗恢复的最大障碍。Timmer等^[16]和Bryant等^[17]发现同时治疗UC疾病本身及并发的心理障碍可以明显改善病情,提高患者的生活质量。目前对于心理因素与UC的因果顺序尚无定论,但心理因素对UC的影响是肯定的。

2 心理因素影响UC的机制

心理因素影响UC的疾病进程,这在众多研究中得到证实,但其作用机制尚未明确。1981年美国心理学家Robert Adert提出心理神经免疫学的概念,认为心理、神经、免疫系统之间相互关联,免疫系统和大脑通过交互作用可影响健康。目前认为情绪可通过神经系统影响人体系统免疫及胃肠黏膜免疫功能。结合大量文献分析,精神心理因素可能是通过改变脑-肠轴功能、兴奋植物神经系统、促进多种神经递质释放及增加免疫细胞活性、改变细菌和黏膜交互作用等途径导致UC的发生及发展^[18]。

2.1 脑-肠轴以及脑-肠互动理论 神经系统对胃肠道的调节包括:肠神经系统(enteric nervous

system, ENS)的局部调控;中枢神经系统(central nervous system, CNS)整合内外环境变化时传入的各种信息,经植物神经系统以及神经-内分泌-免疫网络作用于ENS或直接作用于肠效应器;椎前神经节接受和调控来自ENS和CNS两方面的信息。这种将胃肠道和CNS在不同层面上联结在一起的神经-内分泌网络称为脑-肠轴,其间发生的信息交流则称为脑-肠互动^[19]。脑-肠轴通过信息的双向传递将胃肠道功能与中枢的情感认知联系起来。外部及内部的感受信息可影响胃肠道感觉、运动、分泌和炎症,胃肠道的信息也能影响行为及情绪^[20]。

精神因素通过脑-肠轴上神经-内分泌-免疫网络的调节,影响UC。焦虑、抑郁等负性情绪可能引起人体中枢神经系统、免疫系统及内分泌系统的生理变化,在中枢神经系统的直接或间接影响下,通过自主神经系统及肠神经系统来调节消化系统的运动、分泌功能^[21]。而杏仁核是脑-肠轴的核心结构,在情绪应激时起最基础的神经调节作用,最近有研究发现UC患者杏仁核的血氧水平依赖信号明显下降,提示UC与心理因素有关,而杏仁核的功能障碍影响UC病情发展^[22,23]。

2.2 植物神经紊乱 精神因素与消化系的关系密切,长期持续的心理精神障碍可使植物神经功能紊乱。精神状态的变化能影响胃肠道黏膜和肝脏等的血流动力学和分泌,也能引起胃肠道运动功能的变化,导致肠平滑肌和血管痉挛,局部组织营养障碍、肠黏膜抵抗力下降,这是形成炎症、溃疡的基础^[24]。情绪对结肠功能的影响表现为:失望、抑郁等消沉情绪可使结肠推进性蠕动增强、黏液分泌增加,非推进性收缩减弱,出现腹泻;焦虑、愤怒等对抗性情绪可使结肠收缩增强,蠕动减弱,可致肠痉挛、便秘。Barreau等^[25]发现负性情绪可兴奋副交感神经,使肠道的运动和分泌出现失调,导致肠黏膜脆性增加,削弱和破坏肠黏膜的防御功能而出现相应的病理生理改变。

2.3 神经递质及相关免疫细胞 现公认与精神心理活动有关的神经递质包括5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)、促肾上腺皮质激素释放因子(corticotropinreleasing factor, CRF)、多巴胺(dopamine, DA)、去甲肾上腺素(norepinephrine, NE)等^[26-29],相应的神经递质的合成、分泌、贮藏等均与精神心理因素具有一定的联系^[30]。而免疫细胞中,肠嗜铬细胞、巨细胞、肥大细胞等参与

介导神经系统与UC之间的信号传导, 从而参与UC的发病^[31].

5-HT及其受体被认为是与焦虑、抑郁症状关系较为密切的单胺类物质^[32]. 焦虑、抑郁状态可使5-HT分泌增加, 且焦虑、抑郁评分与5-HT成正相关^[33]. 而5-HT增加, 可使神经细胞突触前膜对5-HT再摄取的增多, 5-HT到达突触后膜与相应受体结合, 临床上即出现焦虑、抑郁症状^[33]. 目前针对不同5-HT受体亚型产生的选择性5-HT再摄取抑制剂(selective serotonin reuptake inhibitors, SSRIs)已成为治疗焦虑、抑郁障碍的主要药物^[34]. 另外, 5-HT是一种重要的脑肠肽, 广泛存在于中枢神经系统、胃肠道, 与不同受体结合参与调节肠道运动及敏感性、平滑肌收缩、痛觉传导、神经递质的释放, 与UC的肠道功能性症状相关^[35]. 同时5-HT也是一种免疫调节因子, 与位于T淋巴细胞、B淋巴细胞、单核细胞、NK细胞等免疫细胞表面上的5-HT受体结合, 诱导产生第二信使, 对免疫系统起调节作用^[36]. 在UC免疫反应中T细胞占重要地位, 5-HT可促进T细胞的增殖, 调节T细胞功能, 并分泌白介素(interleukin, IL-6)、IL-12、IL-2、IFN- γ 等细胞因子, 而所分泌的细胞因子反过来影响肠神经系统, 可见免疫细胞与肠神经系统的双向调节在UC的发展中起重要作用^[37-39]. 故推测精神心理因素是通过影响5-HT的分泌, 来调节中枢、胃肠、免疫系统, 从而参与UC的疾病进展.

CRF是由41个氨基酸组成的多肽, 在中枢神经系统主要由下丘脑室旁核(paraventricular nucleus of hypothalamus, PVN)分泌, 在下丘脑-垂体-肾上腺轴(hypothalamic-pituitary-adrenal axis, HPA)的神经内分泌调节过程中起关键作用^[40]. 精神心理应激兴奋大脑皮质, 再通过边缘系统和网状结构兴奋下丘脑释放CRF^[41]. 实验发现, 有焦虑、抑郁等心理异常的动物, PVN及中央杏仁核等脑区CRF的mRNA表达增加, 而脑室中注入外源性CRF与其受体结合, 可引起焦虑等心理异常反应^[42]. 应激引起的小鼠焦虑样反应主要由CRF1受体介导, 在非应激情况下PVN区的CRF1受体mRNA无表达, 心理应激情况下CRF1受体表达明显升高, CRF是CRF1受体的诱导剂, 心理应激时CRF升高, 从而引起CRF1受体升高^[43]. 中枢过表达CRF1受体基因小鼠可表现焦虑样行为, 封闭CRF1受体的小鼠焦虑程度降低^[44]. 实验证实, 心理因素影响UC, 是通过CRF的释放使糖皮质激素、儿茶酚胺的等激素释放增加, 并

使肥大细胞数量增多及活性增强, 从而抑制免疫功能、增加肠黏膜通透性、削弱肠道屏障作用、增加结肠能动性、敏感性、使肠道菌群失调或移位、增加炎症介质释放, 这一系列反应导致肠道炎症, 促进了UC的发生发展^[45,46].

2.4 细菌和黏膜交互作用 近年微生物致病的观点日益受到重视, 目前大量实验及临床分析显示, 肠道菌群参与UC的发病^[47,48]. 正常肠道黏膜对肠道正常菌群处于免疫耐受状态^[49]. 而焦虑及抑郁等负性情绪通过兴奋副交感神经、增加神经递质分泌、增加免疫细胞活动, 使肠道正常的屏障作用减弱, 肠内菌群失调移位^[50,51]. 肠腔内环境改变, 特别是肠内菌群的改变可能作为抗原刺激肠上皮细胞, 改变黏膜的通透性并对黏膜的免疫系统造成影响, 在肠道炎症过程中产生重要作用^[52,53].

3 结论

UC是一种心身疾病, 实验证实心理因素在UC的发生、发展中起着重要的作用. 进一步研究心理因素在UC中的作用及机制, 为UC提出了新的治疗靶点, 将有利于UC患者控制病情、改善生活质量.

4 参考文献

- 1 Qin X. Etiology of inflammatory bowel disease: a unified hypothesis. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 1708-1722 [PMID: 22553395 DOI: 10.3748/wjg.v18.i15.1708]
- 2 Cohen BE, Panguluri P, Na B, Whooley MA. Psychological risk factors and the metabolic syndrome in patients with coronary heart disease: findings from the Heart and Soul Study. *Psychiatry Res* 2010; 175: 133-137 [PMID: 19969373 DOI: 10.1016/j.psychres.2009.02.004]
- 3 Ridge K, Bartlett J, Cheah Y, Thomas S, Lawrence-Smith G, Winkley K, Ismail K. Do the effects of psychological treatments on improving glycemic control in type 1 diabetes persist over time? A long-term follow-up of a randomized controlled trial. *Psychosom Med* 2012; 74: 319-323 [PMID: 22434919 DOI: 10.1097/PSY.0b013e31824c181b]
- 4 Halász P, Cramer JA, Hodoba D, Czlonkowska A, Guekht A, Maia J, Elger C, Almeida L, Soares-da-Silva P. Long-term efficacy and safety of eslicarbazepine acetate: results of a 1-year open-label extension study in partial-onset seizures in adults with epilepsy. *Epilepsia* 2010; 51: 1963-1969 [PMID: 20662896 DOI: 10.1111/j.1528-1167.2010.02664.x]
- 5 Tang YR, Yang WW, Wang YL, Lin L. Sex differences in the symptoms and psychological factors that influence quality of life in patients with irritable bowel syndrome. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2012; 24: 702-707 [PMID: 22382707 DOI: 10.1097/MEG.0b013e328351b2c2]

■ 相关报道

大量研究资料表明, 心理因素与UC相关, 并通过调节脑-肠轴、植物神经、神经递质的释放、细菌和黏膜等参与UC的发生及发展.

■创新盘点

本文叙述心理因素在UC中的作用,并进一步着重深入探讨其机制,进而发现心理因素在UC中的研究及应用价值。

- 6 Bjermer L. Montelukast in the treatment of asthma as a systemic disease. *Expert Rev Clin Immunol* 2005; 1: 325-336 [PMID: 20476984 DOI: 10.1097/MPG.0b013e3181d1363c]
- 7 Schoultz M. The role of psychological factors in inflammatory bowel disease. *Br J Community Nurs* 2012; 17: 370-374 [PMID: 22875212]
- 8 de Ridder D, Geenen R, Kuijper R, van Middelburg H. Psychological adjustment to chronic disease. *Lancet* 2008; 372: 246-255 [PMID: 18640461 DOI: 10.1016/S0140-6736(08)61078-8]
- 9 程文芳, 施瑞华. 溃疡性结肠炎患者心理特征的研究. *胃肠病学和肝病学杂志* 2007; 16: 437-439
- 10 Graff LA, Walker JR, Clara I, Lix L, Miller N, Rogala L, Rawsthorne P, Bernstein CN. Stress coping, distress, and health perceptions in inflammatory bowel disease and community controls. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 2959-2969 [PMID: 19755973 DOI: 10.1038/ajg.2009.529]
- 11 Häuser W, Janke KH, Klump B, Hinz A. Anxiety and depression in patients with inflammatory bowel disease: comparisons with chronic liver disease patients and the general population. *Inflamm Bowel Dis* 2011; 17: 621-632 [PMID: 20848528 DOI: 10.1002/ibd.21346]
- 12 Blickman JG, van Die CE, de Rooy JW. Current imaging concepts in pediatric osteomyelitis. *Eur Radiol* 2004; 14 Suppl 4: L55-L64 [PMID: 14752569]
- 13 Hauser G, Tkalcic M, Stimac D, Milić S, Sincić BM. Gender related differences in quality of life and affective status in patients with inflammatory bowel disease. *Coll Antropol* 2011; 35 Suppl 2: 203-207 [PMID: 22220436]
- 14 王再见, 欧阳钦, 陈怀恭, 刘传新. 43例溃疡性结肠炎患者中肠易激样综合征的精神心理因素分析. *临床内科杂志* 2005; 22: 180-182
- 15 Triantafyllidis JK, Merikas E, Gikas A. Psychological factors and stress in inflammatory bowel disease. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2013; 7: 225-238 [PMID: 23445232 DOI: 10.1586/egh.13.4]
- 16 Timmer A, Preiss JC, Motschall E, Rücker G, Jantschek G, Moser G. Psychological interventions for treatment of inflammatory bowel disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; (2): CD006913 [PMID: 21328288 DOI: 10.1002/14651858]
- 17 Bryant RV, van Langenberg DR, Holtmann GJ, Andrews JM. Functional gastrointestinal disorders in inflammatory bowel disease: impact on quality of life and psychological status. *J Gastroenterol Hepatol* 2011; 26: 916-923 [PMID: 21214889 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2011.06624.x]
- 18 Mawdsley JE, Rampton DS. Psychological stress in IBD: new insights into pathogenic and therapeutic implications. *Gut* 2005; 54: 1481-1491 [PMID: 16162953]
- 19 Ko JK, Cho CH. Adaptive cytoprotection and the brain-gut axis. *Digestion* 2011; 83 Suppl 1: 19-24 [PMID: 21389724 DOI: 10.1159/000323400]
- 20 Whitehouse HJ, Ford AC. Direction of the brain-gut pathway in functional gastrointestinal disorders. *Gut* 2012; 61: 1368 [PMID: 22387527 DOI: 10.1136/gutjnl-2012-302228]
- 21 袁川评, 王玮, 柳巨雄. 神经-内分泌-免疫网络与炎症性肠病. *世界华人消化杂志* 2010; 18: 2024-2028
- 22 Agostini A, Filippini N, Cevolani D, Agati R, Leoni C, Tambasco R, Calabrese C, Rizzello F, Gionchetti P, Ercolani M, Leonardi M, Campieri M. Brain functional changes in patients with ulcerative colitis: a functional magnetic resonance imaging study on emotional processing. *Inflamm Bowel Dis* 2011; 17: 1769-1777 [PMID: 21744432 DOI: 10.1002/ibd.21549]
- 23 Tsurugizawa T, Uematsu A, Nakamura E, Hasumura M, Hirota M, Kondoh T, Uneyama H, Torii K. Mechanisms of neural response to gastrointestinal nutritive stimuli: the gut-brain axis. *Gastroenterology* 2009; 137: 262-273 [PMID: 19248781 DOI: 10.1053/j.gastro.2009.02.057]
- 24 Lazebnik LB, Lychkova AE, Khomeriki SG. [Characteristics of neurohumoral regulation of stomach in aging]. *Eksp Klin Gastroenterol* 2010; (12): 73-77 [PMID: 21560626]
- 25 Barreau F, Ferrier L, Fioramonti J, Bueno L. Neonatal maternal deprivation triggers long term alterations in colonic epithelial barrier and mucosal immunity in rats. *Gut* 2004; 53: 501-506 [PMID: 15016743]
- 26 Karlsson H, Hirvonen J, Kajander J, Markkula J, Rasi-Hakala H, Salminen JK, Nägren K, Aalto S, Hietala J. Research letter: Psychotherapy increases brain serotonin 5-HT1A receptors in patients with major depressive disorder. *Psychol Med* 2010; 40: 523-528 [PMID: 19903365 DOI: 10.1017/S0033291709991607]
- 27 O'Malley D, Dinan TG, Cryan JF. Alterations in colonic corticotropin-releasing factor receptors in the maternally separated rat model of irritable bowel syndrome: differential effects of acute psychological and physical stressors. *Peptides* 2010; 31: 662-670 [PMID: 20096320 DOI: 10.1016/j.peptides.2010.01.004]
- 28 Pritchard AL, Ratcliffe L, Sorour E, Haque S, Holder R, Bentham P, Lendon CL. Investigation of dopamine receptors in susceptibility to behavioural and psychological symptoms in Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry* 2009; 24: 1020-1025 [PMID: 19235789 DOI: 10.1002/gps.2214]
- 29 Aschbacher K, Mills PJ, von Känel R, Hong S, Mausbach BT, Roepke SK, Dimsdale JE, Patterson TL, Ziegler MG, Ancoli-Israel S, Grant I. Effects of depressive and anxious symptoms on norepinephrine and platelet P-selectin responses to acute psychological stress among elderly caregivers. *Brain Behav Immun* 2008; 22: 493-502 [PMID: 18054198]
- 30 Charlet K, Beck A, Heinz A. The dopamine system in mediating alcohol effects in humans. *Curr Top Behav Neurosci* 2013; 13: 461-488 [PMID: 21533679 DOI: 10.1007/7854_2011_130]
- 31 Brandtzaeg P, Carlsen HS, Halstensen TS. The B-cell system in inflammatory bowel disease. *Adv Exp Med Biol* 2006; 579: 149-167 [PMID: 16620017 DOI: 10.1007/0-387-33778-4_10]
- 32 Crockett MJ, Clark L, Lieberman MD, Tabibnia G, Robbins TW. Impulsive choice and altruistic punishment are correlated and increase in tandem with serotonin depletion. *Emotion* 2010; 10: 855-862 [PMID: 21171757 DOI: 10.1037/a0019861]
- 33 Miyata S, Yamada N, Hirano S, Tanaka S, Kamei J. Diabetes attenuates psychological stress-elicited 5-HT secretion in the prefrontal cortex but not in the amygdala of mice. *Brain Res* 2007; 1147: 233-239 [PMID: 17320057]
- 34 Faria V, Appel L, Åhs F, Linnman C, Pissioti A, Frans Ö, Bani M, Bettica P, Pich EM, Jacobsson E, Wahlstedt K, Fredrikson M, Furmark T. Amygdala subregions tied to SSRI and placebo response in pa-

- tients with social anxiety disorder. *Neuropsychopharmacology* 2012; 37: 2222-2232 [PMID: 22617357 DOI: 10.1038/npp.2012.72]
- 35 Crowell MD, Wessinger SB. 5-HT and the brain-gut axis: opportunities for pharmacologic intervention. *Expert Opin Investig Drugs* 2007; 16: 761-765 [PMID: 17501688 DOI: 10.1517/13543784.16.6.761]
 - 36 Baganz NL, Blakely RD. A dialogue between the immune system and brain, spoken in the language of serotonin. *ACS Chem Neurosci* 2013; 4: 48-63 [PMID: 23336044 DOI: 10.1021/cn300186b]
 - 37 Abdouh M, Storrung JM, Riad M, Paquette Y, Albert PR, Drobetsky E, Kouassi E. Transcriptional mechanisms for induction of 5-HT_{1A} receptor mRNA and protein in activated B and T lymphocytes. *J Biol Chem* 2001; 276: 4382-4388 [PMID: 11080494 DOI: 10.1074/jbc.M004559200]
 - 38 Maul J, Zeitz M. Ulcerative colitis: immune function, tissue fibrosis and current therapeutic considerations. *Langenbecks Arch Surg* 2012; 397: 1-10 [PMID: 21479621 DOI: 10.1007/s00423-011-0789-4]
 - 39 Lawrance IC. Modifying T-cell trafficking to the intestinal as a potential management for inflammatory bowel disease. *Expert Opin Investig Drugs* 2012; 21: 975-984 [PMID: 22612537 DOI: 10.1517/13543784.2012.690030]
 - 40 Lowery EG, Spanos M, Navarro M, Lyons AM, Hodge CW, Thiele TE. CRF-1 antagonist and CRF-2 agonist decrease binge-like ethanol drinking in C57BL/6J mice independent of the HPA axis. *Neuropsychopharmacology* 2010; 35: 1241-1252 [PMID: 20130533 DOI: 10.1038/npp.2009.209]
 - 41 Iwasaki-Sekino A, Mano-Otagiri A, Ohata H, Yamauchi N, Shibasaki T. Gender differences in corticotropin and corticosterone secretion and corticotropin-releasing factor mRNA expression in the paraventricular nucleus of the hypothalamus and the central nucleus of the amygdala in response to footshock stress or psychological stress in rats. *Psychoneuroendocrinology* 2009; 34: 226-237 [PMID: 18849120 DOI: 10.1016/j.psyneuen.2008.09.003]
 - 42 Carrasco J, Márquez C, Nadal R, Tobeña A, Fernández-Teruel A, Armario A. Characterization of central and peripheral components of the hypothalamus-pituitary-adrenal axis in the inbred Roman rat strains. *Psychoneuroendocrinology* 2008; 33: 437-445 [PMID: 18276081 DOI: 10.1016/j.psyneuen.2008.01.001]
 - 43 Johnson AC, Tran L, Schulkin J, Greenwood-Van Meerveld B. Importance of stress receptor-mediated mechanisms in the amygdala on visceral pain perception in an intrinsically anxious rat. *Neurogastroenterol Motil* 2012; 24: 479-486, e219 [PMID: 22364507 DOI: 10.1111/j.1365-2982.2012.01899.x]
 - 44 Ganio MS, Overgaard M, Seifert T, Secher NH, Johansson PI, Meyer MA, Crandall CG. Effect of heat stress on cardiac output and systemic vascular conductance during simulated hemorrhage to presyncope in young men. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2012; 302: H1756-H1761 [PMID: 22367508]
 - 45 朱磊, 赵钢. 精神心理因素与溃疡性结肠炎的关系. *胃肠病学和肝病学杂志* 2011; 20: 868-870
 - 46 Wallon C, Persborn M, Jönsson M, Wang A, Phan V, Lampinen M, Vicario M, Santos J, Sherman PM, Carlson M, Ericson AC, McKay DM, Söderholm JD. Eosinophils express muscarinic receptors and corticotropin-releasing factor to disrupt the mucosal barrier in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2011; 140: 1597-1607 [PMID: 21277851 DOI: 10.1053/j.gastro.2011.01.042]
 - 47 Rowan F, Docherty NG, Murphy M, Murphy TB, Coffey JC, O'Connell PR. Bacterial colonization of colonic crypt mucous gel and disease activity in ulcerative colitis. *Ann Surg* 2010; 252: 869-875 [PMID: 21037444 DOI: 10.1097/SLA.0b013e3181fdc54c]
 - 48 Pineton de Chambrun GP, Torres J, Darfeuille-Michaud A, Colombel JF. The role of anti(myco)bacterial interventions in the management of IBD: is there evidence at all? *Dig Dis* 2012; 30: 358-367 [PMID: 22796797 DOI: 10.1159/000338126]
 - 49 Do VT, Baird BG, Kockler DR. Probiotics for maintaining remission of ulcerative colitis in adults. *Ann Pharmacother* 2010; 44: 565-571 [PMID: 20124461 DOI: 10.1345/aph.1M498]
 - 50 Zareie M, Johnson-Henry K, Jury J, Yang PC, Ngan BY, McKay DM, Soderholm JD, Perdue MH, Sherman PM. Probiotics prevent bacterial translocation and improve intestinal barrier function in rats following chronic psychological stress. *Gut* 2006; 55: 1553-1560 [PMID: 16638791 DOI: 10.1136/gut.2005.080739]
 - 51 Grover M, Kanazawa M, Palsson OS, Chitkara DK, Gangarosa LM, Drossman DA, Whitehead WE. Small intestinal bacterial overgrowth in irritable bowel syndrome: association with colon motility, bowel symptoms, and psychological distress. *Neurogastroenterol Motil* 2008; 20: 998-1008 [PMID: 18482250 DOI: 10.1111/j.1365-2982.2008.01142.x]
 - 52 白爱平, 欧阳钦, 吕农华. 炎症性肠病发病机制的新观点. *中华消化杂志* 2010; 30: 210-212
 - 53 Gerseemann M, Stange EF, Wehkamp J. From intestinal stem cells to inflammatory bowel diseases. *World J Gastroenterol* 2011; 17: 3198-3203 [PMID: 21912468 DOI: 10.3748/wjg.v17.i27.3198]

同行评价

研究心理因素在UC中的作用及机制, 可为UC治疗提出新的靶点, 对于控制UC患者病情、改善生活质量有所帮助。

编辑 田滢 电编 鲁亚静



痔外剥内扎术后的解痉治疗

邓志灏, 赵宝明

■背景资料

疼痛是痔切除术后并发症之一, 增加了患者术后的痛苦且使病程延长, 严重影响了患者正常的工作和生活, 而肛门内括约肌的痉挛被认为是导致疼痛的主要原因之一, 故在术后常采取缓解内括约肌痉挛的方法来缓解疼痛。

邓志灏, 赵宝明, 北京中医药大学东直门医院肛肠科 北京市 100700

邓志灏, 北京中医药大学在读博士研究生, 主要从事中医药防治肛肠疾病的研究。

国家自然科学基金资助项目, No. 81072812

作者贡献分布: 本文由邓志灏完成; 赵宝明负责审核。

通讯作者: 赵宝明, 教授, 100700, 北京市东城区海运仓5号, 北京中医药大学东直门医院肛肠科. zhaobaoming1951@126.com
电话: 010-84013137

收稿日期: 2013-02-19 修回日期: 2013-04-17

接受日期: 2013-04-27 在线出版日期: 2013-07-08

Spasmolysis therapy after Milligan-Morgan haemorrhoidectomy

Zhi-Hao Deng, Bao-Ming Zhao

Zhi-Hao Deng, Bao-Ming Zhao, Department of Proctology, Dongzhimen Hospital, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100700, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81072812

Correspondence to: Bao-Ming Zhao, Professor, Department of Proctology, Dongzhimen Hospital, Beijing University of Chinese Medicine, 5 Haiyuncang, Dongchen District, Beijing 100700, China. zhaobaoming1951@126.com
Received: 2013-02-19 Revised: 2013-04-17

Accepted: 2013-04-27 Published online: 2013-07-08

Abstract

Pain after hemorrhoid surgery is the most common postoperative complication, significantly influencing patients' quality of life. Severe postoperative pain may still occur and continues to be the major concern of patients who are unwilling to undergo the surgery. Anal sphincter hypertonicity has been identified as a major influencing factor for increased pain after surgery. Since persistent internal anal sphincter spasm is a major factor responsible for the genesis of pain, relieving internal anal sphincter spasm is considered to be an effective method to ease the pain. Currently, multiple treatments have been used to manage pain after haemorrhoidal surgery, including sphincterotomy, botulinum toxin, glyceryl trinitrate, and calcium channel blockers. Haemorrhoidectomy coupled with spasmolysis therapy can significantly reduce the incidence of postoperative complications and

improve the quality of life. ↑

© 2013 Baishideng. All rights reserved.

Key Words: Haemorrhoidectomy; Spasmolysis; Sphincterotomy

Deng ZH, Zhao BM. Spasmolysis therapy after Milligan-Morgan haemorrhoidectomy. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2013; 21(19): 1828-1833 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/1828.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i19.1828>

摘要

疼痛是痔术后最常见的并发症, 严重影响着患者的生活质量, 成为痔患者恐惧手术的最大原因。而内括约肌的痉挛被认为是引起肛门疼痛的一个主要原因。故缓解内括约肌的痉挛被认为是止痛的有效方法。现在临床上经常应用的并取得满意疗效的解痉治疗方法有: 手术治疗(如: 内括约肌切开术)与药物治疗(如: 肉毒毒素、硝酸甘油、钙离子通道阻滞剂)。痔切除术后配合解痉治疗, 能够显著减少术后并发症的发生, 提高患者的满意度, 改善患者术后的生活质量。

© 2013年版权归Baishideng所有。

关键词: 痔切除术; 解痉治疗; 括约肌切开

核心提示: 内括约肌的痉挛是痔术后肛门疼痛的主要原因之一, 故痔切除术联合术后内括约肌的解痉治疗能够有效的缓解肛门疼痛, 提高患者满意度, 改善患者术后的生活质量。

邓志灏, 赵宝明. 痔外剥内扎术后的解痉治疗. 世界华人消化杂志 2013; 21(19): 1828-1833 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/1828.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i19.1828>

0 引言

痔切除术引起的肛门疼痛, 具体机制未明, 但被认为是多种因素共同作用的结果, 包括: 麻醉剂的使用^[1]、术中操作^[2]、术后炎症^[3]、继发感染

■同行评议者

李志霞, 教授, 首都医科大学附属北京同仁医院普外科; 王忠裕, 教授, 大连医科大学附属第一医院普外科二科

↑
[4-5] 及个人的疼痛阈值等, 但内括约肌的痉挛被认为是术后产生疼痛的主要原因之一^[6-8]. 对于痔术后缓解内括约肌痉挛的治疗一般采取的方式是括约肌切开, 包括化学性括约肌切开(chemical or pharmacological sphincterotomy, CS)和手术括约肌切开, 但是手术内括约肌切开可能导致肛周感染、出血等并发症, 从远期疗效来看, 像肛裂患者一样, 行括约肌切开术可能导致严重的并发症-肛门失禁. CS容易导致一些暂时性的不良反应, 如: 头晕、头痛、肛门瘙痒等, 所以如何在缓解痔术后肛门内括约肌痉挛的同时减少药物引起的不良反应并能最大程度地保留肛门内括约肌的功能就成为一个重要的研究课题. 本文对痔外剥内扎术后的解痉治疗进行综述.

1 痔

痔是直肠末端黏膜下和肛管皮下的静脉丛发生扩大曲张所形成的柔软静脉团或肛管下端皮下血栓形成或增生的结缔组织. 痔的发病机理至今未明, 但目前较为推崇的是肛垫下移学说. 肛垫是指黏膜下间隙内血管丰富的衬垫, 是肛管正常解剖结构的一部分, 分别位于肛管的左侧、右前和右后位置. 这些组织所产生的总压力占肛管静息压的15%-20%. 由于年龄、便秘、腹泻、妊娠、饮食、直立姿势等多种因素的影响, 导致支持正常肛垫组织的结缔组织和肌性组织发生退化, 固定和支持作用逐渐减弱, 发生下垂、脱出等症状, 从而导致痔的形成.

治疗痔的主要原则是无症状痔无需治疗, 有症状痔的治疗目的重在消除、减轻痔的主要症状而非根治^[9]. 解除痔的症状被视为评价治疗效果的标准. 痔的治疗方式多种多样, 包括药物治疗及外科手术治疗. 而对于Ⅲ、Ⅳ度痔, 临床上主要以外科手术治疗为主. 一般有两种方式: 一是切除肛垫组织, 如: 痔外剥内扎术(milligan-morgan haemorrhoidectomy, MMH); 二是恢复肛垫的生理位置, 如: 吻合器痔固定术(stapled haemorrhoidopexy, SH).

2 痔术后并发症

自从人们应用手术治疗痔以来, 出现了许多临床研究去比较评价治疗Ⅲ、Ⅳ度痔的治疗方式, 而且也出现了越来越多的手术方式: 用超声刀^[10]或LigaSure^[11]行痔切除术、超声多普勒引导下痔动脉结扎^[12,13]、SH^[14]. 随着手术方式的不断改进, 可能会缩短患者的手术时间、住院时间, 但患者

术后肛门疼痛、水肿等并发症仍然没有被很大程度上改善^[15,16], 有研究表明患者术后可能需要4-16 d的时间, 才能恢复正常的工作和生活, 这也是患者推迟就医、拒绝手术的原因之一.

现在, MMH仍然是治疗Ⅲ、Ⅳ度痔应用最为广泛的手术方式, 由于术后切口多, 创面较大, 使部分内括约肌暴露, 而切口位于感觉神经末梢极为丰富的肛管及肛缘皮肤. 伤口直接刺激内括约肌, 使其发生痉挛, 使肛管压力升高, 导致血液、淋巴液回流受阻, 从而使术后疼痛、尿潴留、肛缘水肿、肛门狭窄等并发症的发生率增加. 有研究^[17,18]表明痔患者肛管静息压要高于正常人, 而术后某些因素的刺激又加剧了内括约肌痉挛的症状.

Pascual等^[6]通过直肠腔内超声发现肛门疼痛与内括约肌增厚有关. 肛缘水肿也与内括约肌的痉挛有关, 使穿越其间的血管受到挤压而加重血液回流障碍, 且组织液回流减少, 从而产生肛缘水肿. 内括约肌的持续痉挛也会导致尿道括约肌不能放松, 导致尿潴留, Toyonaga等^[19]研究表明痔切除术后配合内括约肌切开术能够显著降低尿潴留的发生率. 痔切除术也可引起肛门狭窄, 其主要原因有: 一是术中损伤肛管皮肤及黏膜, 产生的瘢痕缺乏弹性导致肛门狭窄; 二是由于术后内括约肌的痉挛, 使肛管处于持续高压状态, 而致肛门狭窄. 故术后缓解肛门内括约肌的痉挛能够有效的防止并发症的发生.

3 痔术后的解痉治疗

3.1 手术解痉 许多临床研究^[20-27]已经证明痔切除术联合内括约肌切开术, 能够显著缓解术后肛门疼痛, 并且对肛门自制功能无显著影响; 但是也有两项研究^[2,28]表明: 行内括约肌切开并不能缓解术后肛门疼痛, 产生这种结果的原因可能是: 其一, 与这两项研究术后观察时间太短有关(前者^[2]观察3 d, 后者^[28]观察4 d); 其二, 与内括约肌切开的过少有关; 其三, 术后止痛药物的使用影响了对疼痛的评价. 内括约肌切开术可能会影响肛门的自制功能, 但是研究结果确不尽相同: Diana等^[22]和Gravié等^[29]对内括约肌切开后肛门的自制功能进行了评价, 术后1 mo肛门对排气和稀便控制失禁分别为1.86%和8.80%; 术后6 mo分别为1.29%和8.80%; Hosseini等^[30]通过术后3 mo肛管测压及临床症状观察发现: MMH术后配合内括约肌切开, 并未对肛门的自制功能产生显著影响. 故Brown等^[31]指出人们对

■研究前沿

为了更好的预防和治疗痔术后肛门疼痛, 人们在不断探寻疼痛和肛门内括约肌痉挛的机制及其之间的联系, 而如何在缓解痔术后肛门内括约肌痉挛的同时减少药物引起的不良反应并能最大程度地保留肛门内括约肌的功能就成为一个重要的研究课题.

■相关报道

Ratnasingham等对痔切除术后应用硝酸甘油软膏的研究进行Meta分析,发现硝酸甘油软膏可以显著缓解疼痛,明显提高治愈率。Perrotti等通过研究发现:外剥内扎术后予0.3%硝苯地平软膏联合1.5%利多卡因软膏外用可以显著缓解术后疼痛。

内括约肌切开后所导致的肛门失禁担心过度。但术后1 wk有时仍会出现暂时性的排气失禁,鉴于此Hosseini提出MMH术后行内括约肌切开后,主要针对肛管直肠压力增高的患者,而不需要常规使用。由于内括约肌切开没有统一的标准,故术后的治疗效果参差不齐,并发症的发生率也并不相同。

3.2 药物解痉 化学性内括约肌切开药物在治疗肛裂方面应用较多^[32-34],但应用于痔切除术后研究较少。最常用的化学性内括约肌切开的药物为肉毒毒素(botulinum toxin, BT)、硝酸甘油(glyceryl trinitrate, GTN)、钙离子通道阻滞剂。

3.2.1 肉毒毒素: BT是一种肽链内切酶,他作用于肛周神经末梢神经肌肉接头,通过选择性多靶点的阻断乙酰胆碱的释放,可在数小时内引起肌肉轻度麻痹,缓解肛门内括约肌的痉挛。Patti等^[35]通过比较MMH配合内括约肌内注射生理盐水或20 IU的BT,发现:术后5 d BT组的最大肛管静息压、肛门疼痛评分显著低于生理盐水组,并能显著缩短患者的治愈时间。Davies等^[1]研究发现:MMH配合内括约肌内注射20 IU的BT,可显著缓解术后疼痛。Singh等^[36]观察MMH配合150 IU的BT注射,术后6 wk肛管最大静息压(maximal resting pressure, MRP)和最大收缩压(maximal squeeze pressure, MSP)较安慰剂组显著降低;术后12 wk MSP显著低于安慰剂组。但术后14 d治疗组和安慰剂组患者疼痛程度比较,无统计学差异。产生此种结果的原因,可能是因为术后两组患者每日都给予甲硝唑灌肠,甲硝唑的止痛效果可能对观察结果产生影响。Al-Mulhim等^[4]研究表明:MMH术后应用甲硝唑灌肠,可以减轻疼痛,并且促进伤口愈合。注射BT后易导致肛周脓肿、局部血栓及肛门失禁等并发症。3组研究中,患者术后出现肛门失禁概率约为0%-33%,尽管这些症状只是排气失禁,但是仍然持续了3-12 wk。

BT在应用于治疗肛裂方面,大剂量的BT可能比小剂量的效果要好^[37],在剂量方面没有标准规定^[38,39],但是注射的部位、注射针与内括约肌的角度,这些都会影响到治疗效果^[40]。

3.2.2 硝酸甘油: 一氧化氮(NO)是一种抑制性的神经递质,他源于胃肠道非肾上腺素能非胆碱能神经末梢,可介导内括约肌松弛。外源性的GTN软膏是NO供体,可以缓解内括约肌的痉挛,从而达到止痛的效果。GTN作为内括约肌的解痉剂已经被广泛用于肛裂的治疗,并且其疗效

得到了人们的认可,研究表明^[41,42],内括约肌痉挛缓解后,肛周皮肤的血流增多,促进了创面的愈合。

Ratnasingham等^[43]对痔切除术后应用GTN软膏的5项临床研究进行Meta分析,发现:应用GTN软膏可以显著缓解术后3、7 d肛门疼痛;其中3项研究中,应用0.2% GTN软膏术后3 wk可以明显提高治愈率;而对于其不良反应-头痛,治疗组与安慰剂组无统计学差异,其原因可能为每天给予0.2%GTN软膏1 g的剂量较低,故GTN在治疗痔切除术后方面利大于弊。但在疗效方面结果也是不尽相同,Wasvary等^[8]研究发现:痔切除术后局部应用0.2%GTN软膏与安慰剂组在止痛方面的疗效无统计学差异,且头痛发病率要显著高于安慰剂组。Tan等^[44]和Elton等^[45]认为0.2%GTN软膏并没有缓解术后疼痛。而对于GTN应用于吻合器痔固定术方面,Cross等^[16]研究发现:SH术后,局部0.2%GTN外用,治疗组和对照组的疼痛评分无统计学差异,可能是因为SH与MMH术式不同,切口的位置不同。在术后并发症方面,有的研究称应用NO供体可引起严重的头痛、头晕、低血压及肛门瘙痒等不良反应^[45,46]。在这些研究中,疼痛的缓解和不良反应的发生存在一定差异,其可能与所用药物剂量的不同及治疗时间的长短有关;亦可能与肛门创面影响其吸收有关。

3.2.3 钙离子通道阻滞剂: 钙离子通道阻滞剂一般用于治疗心血管疾病。口服或肛周局部应用钙离子通道阻滞剂(硝苯地平、地尔硫卓)可以缓解内括约肌痉挛,降低肛管静息压,从而用于肛裂^[47,48]及痔术后并发症的治疗。

曲美布汀是通过阻断钙离子通道,降低平滑肌细胞的兴奋性,缓解痉挛,对于治疗肠易激综合征所导致的腹泻、腹痛、便秘等症状均有不同程度的治疗效果。Ho等^[49]通过10例未行手术治疗的痔患者局部应用曲美布汀,发现用药后4 h较用药前肛管静息压降低35%;但将曲美布汀应用于痔切除术后患者,发现其在缓解疼痛方面与对照组无统计学差异。产生这种现象的原因可能是术中麻醉及手术创面影响了曲美布汀的吸收,或者降低了他的功效。

硝苯地平、地尔硫卓是有效的一线化学性内括约肌切开的药物,可缓解因内括约肌痉挛而导致的疼痛,Antropoli等^[50]研究发现:硝苯地平能够有效的降低肛管静息压(22%-28%),并能有效的缓解肛裂引起的肛门疼痛。Sajid等^[51]的

一篇Meta分析中指出: 地尔硫卓与GTN的疗效相当, 但是不良反应要少于后者。Amoli等^[52]和Silverman等^[53]分别通过一项前瞻性的随机对照试验研究发现: 痔切除术后, 2%地尔硫卓局部外用可以显著缓解术后1 wk肛门疼痛的症状, 可以减少口服止痛药的应用, 偶有肛门瘙痒, 但并无头痛、头晕等不良反应。Perrotti等^[54]通过多中心的随机对照研究发现: MMH术后予0.3%硝苯地平软膏联合1.5%利多卡因软膏外用与单独应用1.5%利多卡因软膏比较, 前者在术后6、7 d止痛效果要显著优于后者, 术后2 wk满意率分别为: 96.8%和97.6%。

在药物治疗痔术后内括约肌痉挛时, 肛门失禁症状的出现在治疗组似乎更为频繁, 但是与对照组无统计学差异。肛门失禁产生的原因较为复杂, 他的出现也可能与切除的痔体有关, 因为肛垫组织参与肛管静息压的维持。痔切除术后可引起暂时性的肛门失禁(2%-12%)^[55]; 但有研究^[56]发现痔切除术并不会对肛门自制的功能产生影响, 但对于术前肛门自制功能不良的患者, 手术可能会加重这种症状。

3.3 不同解痉方式的比较

3.3.1 内括约肌侧切vs地尔硫卓: Chauhan等^[57]通过对比MMH术后配合内括约肌侧切和2%地尔硫卓软膏局部应用7 d发现: 术后前3 d, 两者在改善患者术后疼痛方面无显著差异; 但术后4 d, 前者可显著缓解疼痛, 并且可以减少止痛药的应用。但前者50例患者中有3例存在偶有排气失禁; 后者52例中有1例术后出现头痛, 但对于术后并发症两者之间无统计学差异。

3.3.2 肉毒毒素vs硝酸甘油: Patti等^[58]研究发现: MMH术后一组给予前正中中线两侧的内括约肌分别注射10 IU的BT, 另一组给予0.2%GTN软膏300 mg局部外用, 3次/d, 连续使用30 d, 两组的最大肛管静息压在术后5 d较正常基线都显著降低, 前者尤甚, 但术后40 d时, 前者最大肛管静息压仍低于基线值, 而后者与基线值无统计学差异。BT组较GTN软膏组在减轻术后疼痛方面更为有效, 正如GTN软膏用于治疗肛裂的效果相似, 其能够较快的缓解疼痛症状, 但是作用不够持久, 易产生耐药性, 故远期的复发率较高。

4 结论

内括约肌的痉挛是肛裂疼痛和痔切除术后疼痛的一个重要原因。对于药物治疗肛裂的研究较多, 也较为深入和广泛: 多中心的随机试验、

术后长期的临床随访、短期及长期的治愈率和复发率、不同剂量疗效的比较、不同药物疗效之间的比较、不同药物组合使用的临床观察、药物解痉与手术内括约肌切开的疗效观察。故在治疗肛裂方面, 运用GTN、钙离子通道阻滞剂、BT、内括约肌侧切术的顺序被列入肛裂治疗指南^[59]。但关于痔术后缓解内括约肌痉挛的研究较少, 仅局限于不同药物对术后短期的临床观察, 缺乏多中心、大样本的随机对照研究及对术后临床疗效的长期随访。

手术方式的解痉能够达到令人满意的效果, 但对肛门自制功能的远期影响尚不能确定; 而通过药物解痉, BT局部注射优势明显, 可作为术后药物解痉的首选, 但囿于昂贵的价格及其并发症, 许多医生更倾向于使用GTN及钙离子通道阻滞剂, 但应尽量避免其不良反应的发生。总之, 痔术后予以解痉治疗, 能够显著缓解术后并发症(疼痛、水肿、尿潴留等)的发生, 提高患者的满意度, 改善患者术后的生活质量。

5 参考文献

- 1 Davies J, Duffy D, Boyt N, Aghahoseini A, Alexander D, Leveson S. Botulinum toxin (botox) reduces pain after hemorrhoidectomy: results of a double-blind, randomized study. *Dis Colon Rectum* 2003; 46: 1097-1102 [PMID: 12907905 DOI: 10.1097/01.DCR.0000074720.20187.78]
- 2 Khubchandani IT. Internal sphincterotomy with hemorrhoidectomy does not relieve pain: a prospective, randomized study. *Dis Colon Rectum* 2002; 45: 1452-1457 [PMID: 12432291 DOI: 10.1097/01.DCR.0000034133.00237.9C]
- 3 Mlakar B, Kosorok P. Flavonoids to reduce bleeding and pain after stapled hemorrhoidopexy: a randomized controlled trial. *Wien Klin Wochenschr* 2005; 117: 558-560 [PMID: 16158207 DOI: 10.1007/s00508-005-0420-1]
- 4 Al-Mulhim AS, Ali AM, Al-Masuod N, Alwahidi A. Post hemorrhoidectomy pain. A randomized controlled trial. *Saudi Med J* 2006; 27: 1538-1541 [PMID: 17013479]
- 5 Ala S, Saeedi M, Eshghi F, Mirzabeygi P. Topical metronidazole can reduce pain after surgery and pain on defecation in postoperative hemorrhoidectomy. *Dis Colon Rectum* 2008; 51: 235-238 [PMID: 18176825 DOI: 10.1007/s10350-007-9174-3]
- 6 Pascual I, García-Olmo D, Martínez-Puente C, Pascual-Montero JA. [Ultrasound findings in spontaneous and postoperative anal pain]. *Rev Esp Enferm Dig* 2008; 100: 764-767 [PMID: 19222335]
- 7 Ho YH, Tan M. Ambulatory anorectal manometric findings in patients before and after haemorrhoidectomy. *Int J Colorectal Dis* 1997; 12: 296-297 [PMID: 9401845]
- 8 Wasvary HJ, Hain J, Mosed-Vogel M, Bendick P, Barkel DC, Klein SN. Randomized, prospective, double-blind, placebo-controlled trial of effect of nitroglycerin ointment on pain after hemorrhoidectomy.

■创新盘点

本文对痔外剥内扎术后解痉治疗的研究进展进行了全面阐述, 比较了痔术后疼痛各种治疗方法的利弊, 系统提出了痔切除术联合术后括约肌切开的方式来缓解术后疼痛的治疗方法。

■应用要点

肛门内括约肌的痉挛是痔术后肛门疼痛产生的主要原因之一,可以根据患者不同的肛管直肠压力来选择不同方式的内括约肌切开,从而在缓解内括约肌痉挛的同时尽可能的避免并发症的发生。

- 9 Lorenzo-Rivero S. Hemorrhoids: diagnosis and current management. *Am Surg* 2009; 75: 635-642 [PMID: 19725283]
- 10 Ramadan E, Vishne T, Dreznik Z. Harmonic scalpel hemorrhoidectomy: preliminary results of a new alternative method. *Tech Coloproctol* 2002; 6: 89-92 [PMID: 12402052 DOI: 10.1007/s101510200019]
- 11 Chen CW, Lai CW, Chang YJ, Chen CM, Hsiao KH. Results of 666 consecutive patients treated with LigaSure hemorrhoidectomy for symptomatic prolapsed hemorrhoids with a minimum follow-up of 2 years. *Surgery* 2013; 153: 211-218 [PMID: 22910492 DOI: 10.1016/j.surg.2012.06.035]
- 12 Cavazzoni E, Bugiantella W, Graziosi L, Silvia Franceschini M, Cantarella F, Rosati E, Donini A. Emergency transanal haemorrhoidal Doppler guided dearterialization for acute and persistent haemorrhoidal bleeding. *Colorectal Dis* 2013; 15: e89-e92 [PMID: 23045996 DOI: 10.1111/codi.12053]
- 13 Scheyer M, Antonietti E, Rollinger G, Mall H, Arnold S. Doppler-guided hemorrhoidal artery ligation. *Am J Surg* 2006; 191: 89-93 [PMID: 16399113 DOI: 10.1016/j.amjsurg.2005.10.007]
- 14 Ammaturo C, Tufano A, Spiniello E, Sodano B, Iervolino EM, Brillantino A, Braccio B. Stapled haemorrhoidopexy vs. Milligan-Morgan haemorrhoidectomy for grade III haemorrhoids: a randomized clinical trial. *G Chir* 2012; 33: 346-351 [PMID: 23095566]
- 15 Zampieri N, Castellani R, Andreoli R, Geccherle A. Long-term results and quality of life in patients treated with hemorrhoidectomy using two different techniques: Ligasure versus transanal hemorrhoidal dearterialization. *Am J Surg* 2012; 204: 684-688 [PMID: 23140829 DOI: 10.1016/j.amjsurg.2012.01.014]
- 16 Cross T, Bartlett L, Mushaya C, Ashour M, Ho YH. Glyceryl trinitrate ointment did not reduce pain after stapled hemorrhoidectomy: a randomized controlled trial. *Int Surg* 2012; 97: 112-119 [PMID: 23102076 DOI: 10.9738/CC92.1]
- 17 Chauhan A, Thomas S, Bishnoi PK, Hadke NS. Randomized controlled trial to assess the role of raised anal pressures in the pathogenesis of symptomatic early hemorrhoids. *Dig Surg* 2007; 24: 28-32 [PMID: 17369678 DOI: 10.1159/000100915]
- 18 Patti R, Almasio PL, Arcara M, Sparacello M, Termine S, Bonventre S, Di Vita G. Long-term manometric study of anal sphincter function after hemorrhoidectomy. *Int J Colorectal Dis* 2007; 22: 253-257 [PMID: 16862400 DOI: 10.1007/s00384-006-0174-x]
- 19 Toyonaga T, Matsushima M, Sogawa N, Jiang SF, Matsumura N, Shimojima Y, Tanaka Y, Suzuki K, Masuda J, Tanaka M. Postoperative urinary retention after surgery for benign anorectal disease: potential risk factors and strategy for prevention. *Int J Colorectal Dis* 2006; 21: 676-682 [PMID: 16552523 DOI: 10.1007/s00384-005-0077-2]
- 20 Kanellos I, Zacharakis E, Christoforidis E, Angelopoulos S, Kanellos D, Pramateftakis MG, Betsis D. Usefulness of lateral internal sphincterotomy in reducing postoperative pain after open hemorrhoidectomy. *World J Surg* 2005; 29: 464-468 [PMID: 15770383 DOI: 10.1007/s00268-004-7432-2]
- 21 Galizia G, Lieto E, Imperatore V, Pelosio L, Castellano P. [The usefulness of lateral internal sphincterotomy combined with hemorrhoidectomy in the treatment of hemorrhoids: a randomized prospective study]. *G Chir* 2000; 21: 127-134 [PMID: 10810824]
- 22 Diana G, Guercio G, Cudia B, Ricotta C. Internal sphincterotomy reduces postoperative pain after Milligan Morgan haemorrhoidectomy. *BMC Surg* 2009; 9: 16 [PMID: 19852840 DOI: 10.1186/1471-2482-9-16]
- 23 杨建华, 钱海华. 内括约肌部分切断对减轻痔术后疼痛水肿的临床观察. *中医学报* 2010; 25: 67-68
- 24 杨素文. 内括约肌部分切断对改善痔术后疼痛的作用. *中国中西医结合外科杂志* 2010; 16: 584-585
- 25 哈晓冬. 内括约肌侧切术对缓解嵌顿痔术后疼痛的临床体会. *中外医疗* 2009; 10: 52
- 26 周志球, 刘暄. 内括约肌部分切断对减轻嵌顿痔术后疼痛的临床观察. *结直肠肛门外科* 2006; 12: 103-104
- 27 伍发时, 曾海平. 外剥内扎内括约肌部分离断治疗环状混合痔20例分析. *大肠肛门病外科杂志* 2005; 11: 155
- 28 Mathai V, Ong BC, Ho YH. Randomized controlled trial of lateral internal sphincterotomy with haemorrhoidectomy. *Br J Surg* 1996; 83: 380-382 [PMID: 8665199]
- 29 Gravié JF, Lehur PA, Hutten N, Papillon M, Fantoli M, Descottes B, Pessaux P, Arnaud JP. Stapled hemorrhoidopexy versus milligan-morgan hemorrhoidectomy: a prospective, randomized, multicenter trial with 2-year postoperative follow up. *Ann Surg* 2005; 242: 29-35 [PMID: 15973098]
- 30 Hosseini SV, Sharifi K, Ahmadfard A, Mosallaei M, Pourahmad S, Bolandparvaz S. Role of internal sphincterotomy in the treatment of hemorrhoids: a randomized clinical trial. *Arch Iran Med* 2007; 10: 504-508 [PMID: 17903056 DOI: 07104/AIM.0014]
- 31 Brown CJ, Dubreuil D, Santoro L, Liu M, O'Connor BI, McLeod RS. Lateral internal sphincterotomy is superior to topical nitroglycerin for healing chronic anal fissure and does not compromise long-term fecal continence: six-year follow-up of a multicenter, randomized, controlled trial. *Dis Colon Rectum* 2007; 50: 442-448 [PMID: 17297553 DOI: 10.1007/s10350-006-0844-3]
- 32 Yiannakopoulou E. Botulinum toxin and anal fissure: efficacy and safety systematic review. *Int J Colorectal Dis* 2012; 27: 1-9 [PMID: 21822595 DOI: 10.1007/s00384-011-1286-5]
- 33 Golfam F, Golfam P, Khalaj A, Sayed Mortaz SS. The effect of topical nifedipine in treatment of chronic anal fissure. *Acta Med Iran* 2010; 48: 295-299 [PMID: 21287460]
- 34 Hashmi F, Siddiqui FG. Diltiazem (2%) versus glyceryl trinitrate cream (0.2%) in the management of chronic anal fissure. *J Coll Physicians Surg Pak* 2009; 19: 750-753 [PMID: 20042150 DOI: 12.2009/JCP-SP.750753]
- 35 Patti R, Almasio PL, Muggeo VM, Buscemi S, Arcara M, Matranga S, Di Vita G. Improvement of wound healing after hemorrhoidectomy: a double-blind, randomized study of botulinum toxin injection. *Dis Colon Rectum* 2005; 48: 2173-2179 [PMID: 16400513 DOI: 10.1007/s10350-005-0179-5]
- 36 Singh B, Box B, Lindsey I, George B, Mortensen N, Cunningham C. Botulinum toxin reduces anal spasm but has no effect on pain after haemorrhoidectomy. *Colorectal Dis* 2009; 11: 203-207 [PMID: 18462246 DOI: 10.1111/j.1463-1318.2008.01549.x]

- 37 Madalinski MH, Slawek J, Zbytek B, Duzynski W, Adrich Z, Jagiello K, Kryszewski A. Topical nitrates and the higher doses of botulinum toxin for chronic anal fissure. *Hepatogastroenterology* 2001; 48: 977-979 [PMID: 11490852]
- 38 Schubert MC, Sridhar S, Schade RR, Wexner SD. What every gastroenterologist needs to know about common anorectal disorders. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 3201-3209 [PMID: 19598294]
- 39 Madalinski M. The treatment algorithm instead of the unknown optimal dose of botulinum toxin for chronic anal fissure. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20: 125; author reply 125-127 [PMID: 15225181 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2004.02011.x]
- 40 Madalinski M. To predict and understand anal fissure healing. *Int J Colorectal Dis* 2011; 26: 263 [PMID: 20549217 DOI: 10.1007/s00384-010-0983-9]
- 41 Kua KB, Kocher HM, Kelkar A, Patel AG. Effect of topical glyceryl trinitrate on anodermal blood flow in patients with chronic anal fissures. *ANZ J Surg* 2001; 71: 548-550 [PMID: 11527267]
- 42 Altomare DF, Rinaldi M, Milito G, Arcanà F, Spinellic F, Nardelli N, Scardigno D, Pulvirenti-D'Urso A, Bottini C, Pescatori M, Lovreglio R. Glyceryl trinitrate for chronic anal fissure—healing or headache? Results of a multicenter, randomized, placebo-controlled, double-blind trial. *Dis Colon Rectum* 2000; 43: 174-179; discussion 174-179 [PMID: 10696890]
- 43 Ratnasingham K, Uzzaman M, Andreani SM, Light D, Patel B. Meta-analysis of the use of glyceryl trinitrate ointment after haemorrhoidectomy as an analgesic and in promoting wound healing. *Int J Surg* 2010; 8: 606-611 [PMID: 20691294 DOI: 10.1016/j.ijsu.2010.04.012]
- 44 Tan KY, Sng KK, Tay KH, Lai JH, Eu KW. Randomized clinical trial of 0.2 per cent glyceryl trinitrate ointment for wound healing and pain reduction after open diathermy haemorrhoidectomy. *Br J Surg* 2006; 93: 1464-1468 [PMID: 17115390 DOI: 10.1002/bjs.5483]
- 45 Elton C, Sen P, Montgomery AC. Initial study to assess the effects of topical glyceryl trinitrate for pain after haemorrhoidectomy. *Int J Surg Investig* 2001; 2: 353-357 [PMID: 12678539]
- 46 Coskun A, Duzgun SA, Uzunkoy A, Bozer M, Aslan O, Canbeyli B. Nitroderm TTS band application for pain after hemorrhoidectomy. *Dis Colon Rectum* 2001; 44: 680-685 [PMID: 11357030]
- 47 Cook TA, Humphreys MM, McC Mortensen NJ. Oral nifedipine reduces resting anal pressure and heals chronic anal fissure. *Br J Surg* 1999; 86: 1269-1273 [PMID: 10540130 DOI: 10.1046/j.1365-2168.1999.01292.x]
- 48 Carapeti EA, Kamm MA, Phillips RK. Topical diltiazem and bethanechol decrease anal sphincter pressure and heal anal fissures without side effects. *Dis Colon Rectum* 2000; 43: 1359-1362 [PMID: 11052511]
- 49 Ho YH, Seow-Choen F, Low JY, Tan M, Leong AP. Randomized controlled trial of trimebutine (anal sphincter relaxant) for pain after haemorrhoidectomy. *Br J Surg* 1997; 84: 377-379 [PMID: 9117313]
- 50 Antropoli C, Perrotti P, Rubino M, Martino A, De Stefano G, Migliore G, Antropoli M, Piazza P. Nifedipine for local use in conservative treatment of anal fissures: preliminary results of a multicenter study. *Dis Colon Rectum* 1999; 42: 1011-1015 [PMID: 10458123]
- 51 Sajid MS, Rimple J, Cheek E, Baig MK. The efficacy of diltiazem and glyceryltrinitrate for the medical management of chronic anal fissure: a meta-analysis. *Int J Colorectal Dis* 2008; 23: 1-6 [PMID: 17846781 DOI: 10.1007/s00384-007-0384-x]
- 52 Amoli HA, Notash AY, Shahandashti FJ, Kenari AY, Ashraf H. A randomized, prospective, double-blind, placebo-controlled trial of the effect of topical diltiazem on posthaemorrhoidectomy pain. *Colorectal Dis* 2011; 13: 328-332 [PMID: 19912283 DOI: 10.1111/j.1463-1318.2009.02138.x]
- 53 Silverman R, Bendick PJ, Wasvary HJ. A randomized, prospective, double-blind, placebo-controlled trial of the effect of a calcium channel blocker ointment on pain after hemorrhoidectomy. *Dis Colon Rectum* 2005; 48: 1913-1916 [PMID: 16175328 DOI: 10.1007/s10350-005-0135-4]
- 54 Perrotti P, Dominici P, Grossi E, Cerutti R, Antropoli C. Topical nifedipine with lidocaine ointment versus active control for pain after hemorrhoidectomy: results of a multicentre, prospective, randomized, double-blind study. *Can J Surg* 2010; 53: 17-24 [PMID: 20100408]
- 55 Madoff RD, Fleshman JW. American Gastroenterological Association technical review on the diagnosis and treatment of hemorrhoids. *Gastroenterology* 2004; 126: 1463-1473 [PMID: 15131807]
- 56 Li YD, Xu JH, Lin JJ, Zhu WF. Excisional hemorrhoidal surgery and its effect on anal continence. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 4059-4063 [PMID: 22912558 DOI: 10.3748/wjg.v18.i30.4059]
- 57 Chauhan A, Tiwari S, Mishra VK, Bhatia PK. Comparison of internal sphincterotomy with topical diltiazem for post-hemorrhoidectomy pain relief: a prospective randomized trial. *J Postgrad Med* 2009; 55: 22-26 [PMID: 19242074]
- 58 Patti R, Almasio PL, Arcara M, Sammartano S, Romano P, Fede C, Di Vita G. Botulinum toxin vs. topical glyceryl trinitrate ointment for pain control in patients undergoing hemorrhoidectomy: a randomized trial. *Dis Colon Rectum* 2006; 49: 1741-1748 [PMID: 16990976 DOI: 10.1007/s10350-006-0677-0]
- 59 Perry WB, Dykes SL, Buie WD, Rafferty JF. Practice parameters for the management of anal fissures (3rd revision). *Dis Colon Rectum* 2010; 53: 1110-1115 [PMID: 20628272 DOI: 10.1007/DCR.0b013e3181e23dfe]

同行评价

本文对痔外剥内扎术后的解痉治疗进行了系统的阐述, 论述清晰、逻辑性强; 并结合大量的临床研究比较了手术治疗、不同药物治疗的疗效, 得出的结论明确, 对临床工作者有一定的参考价值。

编辑 田滢 电编 鲁亚静



microRNAs调控消化系肿瘤多药耐药的研究进展

潘树芳, 隋华, 李琦, 石晓兰

■背景资料

肿瘤的多药耐药(multidrug resistance, MDR)是影响化疗效果的最大障碍,尤其是消化系肿瘤发生耐药的现象最为突出。已有研究证实微小RNA(microRNAs)可以通过降解mRNA或者抑制mRNA翻译的方式调控多种基因的表达,近年来研究发现microRNAs与肿瘤MDR的发生密切相关。但是microRNAs调控MDR的机制尚不明确。

潘树芳, 石晓兰, 上海中医药大学附属普陀医院肿瘤科 上海市 200062

隋华, 上海中医药大学中西医结合肿瘤介入研究所 上海市 200062

李琦, 上海中医药大学附属曙光医院肿瘤科 上海市 201203
潘树芳, 硕士研究生, 主要从事肿瘤的临床及实验研究。

国家自然科学基金资助项目, Nos. 81202812, 81273958

上海市科委基金资助项目, No. 12140902500

上海市教委基金资助项目, Nos. 2011JW57, 12ZZ118

上海市卫生局科研基金资助项目, Nos. 20114Y013, 2010019

作者贡献分布: 本文综述写作由潘树芳与隋华完成; 李琦与石晓兰负责审校。

通讯作者: 石晓兰, 副教授, 主任医师, 200062, 上海市普陀区兰溪路164号, 上海中医药大学附属普陀医院肿瘤科。

lan701206@163.com

电话: 021-62572723-4403

收稿日期: 2013-04-16 修回日期: 2013-05-15

接受日期: 2013-05-19 在线出版日期: 2013-07-08

Progress in understanding role of microRNAs in multidrug resistance in digestive system cancers

Shu-Fang Pan, Hua Sui, Qi Li, Xiao-Lan Shi

Shu-Fang Pan, Xiao-Lan Shi, Department of Oncology, Putuo Hospital, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200062, China

Hua Sui, Interventional Cancer Institute of Integrative Medicine and Putuo Hospital, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200062, China

Qi Li, Department of Medical Oncology, Shuguang Hospital, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China

Supported by: National Natural Foundation Science of China, Nos. 81202812 and 81273958; the Foundation Shanghai Municipal Science and Technology Commission, No.12140902500; the Foundation of Shanghai Municipal Education Commission, Nos. 2011JW57 and 12ZZ118; the Foundation of Shanghai Municipal Health Bureau, Nos. 20114Y013 and 2010019

Correspondence to: Xiao-Lan Shi, Associate Professor, Chief Physician, Department of Oncology, Putuo Hospital, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, 164 Lanxi Road, Putuo District, Shanghai 200062, China. lan701206@163.com

Received: 2013-04-16 Revised: 2013-05-15

Accepted: 2013-05-19 Published online: 2013-07-08

Abstract

Multidrug resistance (MDR) is a dominant obstacle to successful cancer chemotherapy, especially in digestive cancers. Therefore, reversing

multidrug resistance has become a hot research topic. Recently, studies have shown that MDR is associated with aberrant expression of microRNAs (miRNA) in several types of cancer. MicroRNAs are a class of endogenous non-coding RNA molecules, which act as master regulators of gene expression through mRNA cleavage or translational repression. This review discusses the biological characteristics of miRNAs, their relationship with MDR in digestive system cancers, and potential signal transduction pathways involved, with an aim to provide new insights into the prevention and targeted therapy of MDR in digestive system cancers.

© 2013 Baishideng. All rights reserved.

Key Words: MicroRNAs; Digestive system cancers; Multidrug resistance

Pan SF, Sui H, Li Q, Shi XL. Progress in understanding role of microRNAs in multidrug resistance in digestive system cancers. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2013; 21(19): 1834-1840 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/1834.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i19.1834>

摘要

肿瘤多药耐药(multidrug resistance, MDR)是影响化疗效果的最大障碍,尤其是消化系肿瘤发生耐药的现象最为突出。因此,如何逆转MDR已经成为抗肿瘤研究的热点问题。近年来,有关研究发现微小RNA(microRNAs)与多种肿瘤耐药的发生密切相关。microRNAs是一类内源性非编码RNA分子,通过降解mRNA或抑制mRNA翻译的方式调控着众多基因的表达。本综述重点阐述了microRNAs的生物学特性,与胃癌、肠癌、肝癌、胆管癌及胰腺癌等消化系肿瘤MDR的关系及其潜在的信号调控通路,以期为消化系肿瘤耐药的预防和靶向治疗提供新的思路 and 手段。

© 2013年版权归Baishideng所有。

关键词: MicroRNAs; 消化系肿瘤; 多药耐药

■同行评议者

刘凤斌, 教授, 广州中医药大学第一附属医院消化内科; 张国梁, 主任医师, 天津市第一中心医院消化内科

核心提示: 微小RNA(microRNAs)主要是通过影响肿瘤多药耐药(multidrug resistance)的途径, 如通过影响耐药蛋白, 凋亡, 细胞信号转导通路来调控消化系肿瘤的耐药。

潘树芳, 隋华, 李琦, 石晓兰. microRNAs调控消化系肿瘤多药耐药的研究进展. 世界华人消化杂志 2013; 21(19): 1834-1840
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/1834.asp>
DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i19.1834>

0 引言

微小RNA(microRNAs)是一类长度约为18-25个核苷酸的内源性非编码单链小RNA分子, 他可以调控靶基因的表达, 参与细胞的增殖、分化、凋亡等生物学过程, 而肿瘤细胞产生耐药性也会涉及这些生物学行为的改变, 近来发现microRNAs可以调节肿瘤的多药耐药(multidrug resistance, MDR)现象. 本文就近年来microRNAs调节消化系肿瘤MDR的研究进展做一综述.

1 肿瘤MDR的机制

MDR亦被称为多药抗药性, 是指某些癌细胞对一种抗肿瘤药物产生抗药性, 同时对其他非同类型的药物亦产生抗药性的现象^[1]. 肿瘤细胞产生MDR的原因和机制非常复杂, 目前已证实肿瘤MDR的机制主要包括: (1)耐药相关蛋白的高表达, 例如P糖蛋白(P-glycoprotein, P-gp), MDR相关蛋白(multidrug resistance-associated protein, MRP), 肺耐药蛋白(lung resistance protein, LRP), 乳腺癌耐药蛋白(breast cancer resistance protein, BCRP)等^[2]; (2)酶系统的改变, 例如谷胱甘肽-S转移酶(glutathione S-transferase, GST), 拓扑异构酶(Topology isomerase, Topo), 蛋白激酶C(protein kinase C, PKC)等^[2]; (3)肿瘤细胞凋亡的抑制. 促凋亡基因*Bax*、*Bad*、*Bak*、*Bik*等^[3]以及*Caspase*^[4]表达的减少; 抗凋亡基因*Bcl-2*、*Bcl-XL*、*Mcl-1*等^[3]表达的升高; (4)转录因子的激活. 如通过核转录因子κB(nuclear factor κB, NF-κB), 缺氧诱导因子1α(hypoxia inducible factor 1α, HIF-1α)的激活^[2], 来促进耐药蛋白的高表达, 使细胞产生耐药; (5)细胞信号转导通路的异常. 如JNK信号通路^[5]、STAT3信号通路^[6]的异常. 此外, WNT5A、Notch、SHH、PI3K/Akt等细胞信号传导通路均与MDR相关^[7]. 尽管影响耐药的因素众多, 但归根结底, 最普遍存在的耐药现象是肿瘤细胞内药物蓄积水平的降低. 因此, 基于以

往研究, 本文将从以上几种途径来探讨microRNAs如何调控各种消化系肿瘤细胞的MDR.

2 microRNAs概述

1993年, Lee等^[8]首先在秀丽新小杆线虫中发现了第一个microRNAs(简称miRNA), 命名为lin-4. 2000年, Reinhart等^[9]发现了另一个类似的具有转录后调节功能的小分子RNA: let-7. 从而揭开了miRNA的研究序幕. miRNA是一类长约18-25个核苷酸的内源性非编码单链RNA分子. miRNA通过RNA聚合酶II或聚合酶III转录合成初级miRNA(pri-miRNA), 随后pri-miRNA被Drosha及DGCR8剪切成具有发夹环结构的前体miRNA(pre-miRNA), 在输出蛋白5(exportin-5)和Ran复合物协助下转运出核, 然后在细胞质内被Dicer/TRBP剪切成成熟的miRNA^[10]. 成熟的miRNA与其互补链结合成双螺旋结构, 然后双螺旋打开, 其中一条与RNA诱导的基因沉默复合物(RNA-induced silencing complex, RISC)形成非对称的RISC-复合物(asymmetric RISC assembly), 该非对称RISC复合物能够与目标靶miRNA结合. miRNA通过两种方式调控靶基因的表达, 一种是结合到靶mRNA的3'UTR(3'端非翻译区)抑制其翻译, 另一种是和siRNA(小RNA干扰)一样, 与靶mRNA结合, 促进其降解^[11,12]. 目前, 人类基因组中确认的miRNA的数目已超过1000个. 其中至少有200多种与癌症的发生有关, 许多miRNA可能扮演着癌基因和抑癌基因的角色^[13]. miRNA在肿瘤细胞中表达上升被称为促癌miRNA, 在肿瘤细胞中表达下降被称为抑癌miRNA.

3 microRNAs调节各种消化系肿瘤耐药

3.1 microRNAs与胃癌耐药 胃癌是世界上最常见的肿瘤之一, 其发病率仅次于肺癌、乳腺癌、结直肠癌, 位居第4位; 中国是一个胃癌发病大国, 根据2007年肿瘤登记地区数据统计, 中国胃癌的发病率为33.68/100000, 仅次于肺癌^[14]. 大量研究发现miRNA在逆转胃癌耐药中起重要作用. 在应用miRNA芯片表达谱分析胃癌细胞表达差异明显的microRNAs过程中发现, 与胃癌敏感细胞相比, miR-200c在胃癌耐药细胞中表达下调, 进一步研究证实miR-200c能够显著降低SGC7901/DDP耐药细胞对顺铂、阿霉素、5-氟尿嘧啶(5-fluorouracil, 5-FU)及紫杉醇的IC₅₀^[15]. 其他研究也得出相同的结论, 类似的miRNA有miR-15b

■ 研发前沿

近年来研究证实, microRNAs参与并调控了肿瘤MDR的发生发展, 这些发现为消化系肿瘤耐药的预防和靶向治疗提供了新的思路 and 手段.

■ 相关报道

microRNAs通过调节靶基因参与并调控了各种肿瘤MDR的发生发展,并且可以逆转肿瘤的MDR.

和miR-16^[16]. 此外,从细胞凋亡角度研究也发现,表达异常的miRNA可以调控抗凋亡基因*Bcl-2*,促凋亡基因*p53*的表达,从而改变胃癌细胞的耐药性. 最新研究显示miR-497^[17]、miR-181b^[18]、miR-125b^[19]在胃癌MDR细胞SGC7901/VCR中呈低表达,恢复miR-497、miR-181b、miR-125b的表达,可以增加SGC7901/VCR细胞对化疗药物VCR、5-FU、CDDP、VP-16和ADR的敏感性. 进一步研究显示miR-125b、miR-497、miR-181b在胃癌耐药细胞的直接靶点是*Bcl-2*基因以及*MCL1*基因,说明他们是通过抑制胃癌耐药细胞凋亡来发生耐药的. 此外, Ji等^[20]报道miR-34能恢复*p53*缺陷的胃癌细胞对细胞毒药物阿霉素、顺铂、吉西他滨、多西他赛的敏感性,主要是通过以*Bcl-2*为靶基因诱导凋亡从而恢复*p53*的功能. 提示miR-34在野生型*p53*基因诱导细胞凋亡的生物学过程中发挥重要作用,可以逆转胃癌细胞的耐药. 另有研究发现^[21]miR-143、miR-145在胃癌细胞中低表达,转染miR-143或者miR-145后能够提高肿瘤细胞对5-FU的敏感性. 其中转染miR-145的肿瘤抑制效应高于miR-143,二者同时转染存在相加效应. 深入研究证实,这两种miRNA的靶基因为胰岛素受体底物1和beta肌动蛋白.

3.2 microRNAs与大肠癌耐药 结直肠癌是最常见的消化系统恶性肿瘤. 在中国,其发病率和病死率呈上升趋势,甚至在经济发展较快的城市和地区,已超越胃癌跃居第2位,仅次于肺癌^[22]. 大量研究发现大肠癌耐药的发生与异常表达的miRNA密切相关. Svoboda等^[23]研究发现,与直肠癌患者化疗前相比,经卡培他滨化疗后效果不理想的患者外周血内miR-125b和miR-137的表达升高,提示miR-125b和miR-137的过表达可能是导致直肠癌细胞耐药的原因之一. 同时,在体外肠癌细胞的实验中也发现^[24,25],在30多个表达异常的miRNA中,miR-1915以及miR-297表达下调,升高miR-1915以及miR-297的表达,能够增加大肠癌细胞HCT116/L-OHP对长春新碱、阿霉素、强力霉素以及奥沙利铂的敏感性. 在以靶基因为转运蛋白的miRNA研究中,有人发现上调miR-519c后,可以抑制靶基因ABCG2的表达,提高了细胞对药物的敏感性^[26]. Li等^[27]发现,在*p53*基因突变的结肠癌细胞中,miR-203的过度表达可以抑制靶基因AKT2的活性,下调*MTDH*基因和*HSP90*基因以及抗凋亡蛋白Bax-

XL的表达,上调促凋亡蛋白Bax和Caspase3的活性,从而改变耐药细胞对紫杉醇的耐药性. 在通过从信号转导角度研究miRNA与耐药间的关系中, Akao等^[28]研究表明,在大肠癌DLD-1/5-FU耐药细胞中,miR-34a通过阻断磷酸肌醇3激酶(PI3K/AKT)信号通路,下调靶基因*Sirt1*和*E2F3*,来逆转DLD-1细胞对5-FU的耐药性. 也有研究^[29]从经典K-ras途径探讨miRNA与肠癌耐药的机制及作用. 将耐西妥昔单抗的肠癌细胞HCT-116与敏感细胞Caco-2相比,发现miR-146b-3p在耐药细胞中表达异常上升,因此推测miR-146b-3p参与结直肠癌西妥昔单抗耐药性的形成. 并且推测,miRNA-17的上调,以及靶基因为K-ras的*Let-7b*、*Let-7e*的下调都与西妥昔单抗耐药性相关. Valeri等^[30]证实,miR-21过表达能够干扰5-FU诱导的结直肠癌细胞G/M破坏性停滞和凋亡,可能与下调错配修复(mismatch repair, MMR)突变基因的表达有关. Rossi等^[31]在人类结肠癌细胞株中发现,5-FU能引起miR-21上调,使肿瘤细胞抗凋亡,但也能引起miR200b下调导致*PTEN*基因表达上升,可能与癌基因产物如C-Abl、Src、Ras等失活有关而促进凋亡,这就为miRNA与肿瘤耐药机制的研究提供了思路. 同样,也有研究^[28,32]发现其他miRNA的表达差异也可以调控肠癌MDR,但是靶基因并非公认的几种诱发耐药的基因,此外,也有研究发现,has-miR-452^[33]和has-miR-506^[33]的表达下调以及miR-20^[34]的表达上调诱导了肠癌细胞的耐药. Mader等^[35]在研究miRNA调节体外结肠癌耐药性时发现,通过抑制miRNA-10b、miRNA-141和miRNA-200a的表达,能够增强肿瘤对5-FU的敏感性. 但这些miRNA是怎样调控靶基因的还有待于进一步的研究.

3.3 microRNAs与肝癌、胆管癌的耐药 原发性肝癌是世界范围内最常见和最具侵袭性的恶性肿瘤之一. 大量研究证据表明miRNA在逆转肝癌、胆管癌耐药中发挥着重要作用. 已有研究证实,以MDR-1、GST- π 、MRP为靶基因的miR-122在肝癌耐药细胞中的表达是下调的,研究人员发现通过恢复其表达,可以增加肝癌细胞对化疗药物阿霉素(adriamycin, ADM)和长春新碱(vincristine, VCR)等化疗药物的敏感性^[36]. 此外,大量研究也显示,不同miRNA可以通过调控靶基因*p53*、*Caspase3*等生物学变化,来调节肝癌MDR的发生. Fornari等^[37]通过研究miR-122与肝癌细胞对阿霉素的敏感性,发现下

调miR122的表达可以使肝癌细胞对阿霉素的敏感性升高, 并且是通过促进p53的表达抑制细胞的凋亡来实现的. 后来他们在体外实验中又发现^[38], 下调miR-199a-3p的表达也可以增加肝癌细胞对阿霉素的敏感性, 其分子机制是通过直接作用在雷帕霉素靶蛋白和C-Met来影响肝癌细胞对阿霉素的敏感性. Tsang等^[39]研究表明, 在A431和HepG2细胞中过表达let-7a增强了其对阿霉素、紫杉醇及干扰素的耐药性, 并且发现, let-7a通过下调细胞凋亡中的启动酶Caspase3来抑制细胞凋亡, 抑制let-7a的表达则增强了对化疗药物的敏感性, 这些表明, let-7a通过调节Caspase3的活性而起作用. 同样, 通过调节Caspase3的表达来逆转耐药的还有miR-193b^[40]. 其他的miRNA与肝癌耐药相关研究发现, 以MAPK信号通路中MAPK为靶基因的miR-122, 可以刺激ERK蛋白发生磷酸化, 促进索拉非尼对肝癌细胞凋亡作用^[41]. Meng等^[42]研究发现miR-29可以明显抑制肿瘤细胞生长和促进细胞凋亡, 并且与三氧化二砷具有协同作用, miR-29可以使PPMID基因编码的蛋白Wip-1表达降低, 而Wip-1在p53通路中有一定作用, 同时检测p53, 发现转染miR-29可以使p53上调, 而p53是一种促凋亡基因, 通过转染miR-29可以降低三氧化二砷用量, 这就为肝癌耐药的研究提供了思路. Meng等^[43]研究发现抑制miR-21, miR-200b能增加胆管癌细胞对吉西他滨的敏感性, 并且证实抑制miR-21可以阻断PTEN基因调控的PI3K/AKT信号通路, 从而促进吉西他滨诱导的细胞凋亡. Tomimaru等^[44]也研究发现, 在肝癌细胞和临床肝癌患者中, 转染miR-21的反义寡核苷酸后, 肝癌细胞对干扰素- α /5-FU联合剂的敏感性增加, 也说明了miR-21在肝癌耐药性方面起着重要的调控作用.

3.4 microRNAs与胰腺癌耐药 胰腺癌是消化系统恶性程度最高的肿瘤之一^[45]. 在我国, 胰腺癌的发病率和病死率呈逐年上升趋势. 由于miRNA调控的生物学变化是以靶基因的改变为目的, 因此, 往往同一个miRNA可以在肿瘤中对不同基因发挥调节作用, 例如: miR-21. miR-21可以作用于靶基因是PTEN, Ali等^[46]研究发现, 姜黄素类似物或姜黄素类似物联合吉西他滨用药能够增加吉西他滨相对不敏感型和耐药型胰腺癌细胞株的敏感性. 并且发现是通过增加miR-200和降低miR-21的表达来实现的. 其机制与PTEN基因调控的PI3K/AKT, 以及COX-2、VEGF、

NF- κ B的下调有关. 也有研究发现miR-21的靶基因是抗凋亡基因*Bcl-2*, 进一步研究证明miR-21通过直接作用于*Bcl-2* mRNA的3'-UTR区而上调*Bcl-2*的表达, 以及抑制*Bax*和*Caspase3*的表达, 导致细胞耐药及抑制凋亡; 反义抑制miR-21的表达则增加了细胞的敏感性, 说明降低miR-21的表达可以逆转胰腺癌的耐药^[47]. Hwang等^[48]也研究发现, 通过5-FU配合放疗或吉西他滨配合放疗治疗胰腺癌细胞的研究发现, miR-21表达水平低的细胞株其IC₅₀显著低于高表达水平的细胞株, 通过反义抑制miR-21的表达, 可以提高5-FU对化疗的敏感性, 但是作用的靶基因有待于进一步研究. 同一个miRNA对不同基因发挥调节作用也发生在miR-200和let-7中. Li等^[49]研究了miR-200和let-7在吉西他滨耐药的胰腺癌细胞中对上皮细胞间充质转化的影响, 结果表明, miR-200b、miR-200c和let-7在吉西他滨耐药的胰腺癌细胞中表达显著下调, 恢复miR-200b和miR-200c的表达后能够增加吉西他滨化疗的敏感性, 并且发现是通过E-钙黏蛋白表达的升高, 以及波形蛋白和ZEB1表达的降低来实现的.

3.5 microRNAs与食管癌耐药 食管癌是常见的易导致死亡的肿瘤之一, 有文献指出miRNA的异常表达与食管癌化疗耐药相关. 有研究证实miR-27a与食管鳞癌细胞对P-gp相关药物的敏感性相关, 伴随阿霉素蓄积的增多和释放减少, 可促进阿霉素诱导凋亡的作用, 下调miR-27a可明显降低P-gp、*Bcl-2*的表达, 上调*Bax*表达, 使*Bcl-2/Bax*比值降低, 促进药物介导的凋亡, 减少MDR1基因的转录, 并逆转食管鳞癌细胞耐药^[50]. 也有研究^[51]显示, miR-21在食管鳞癌组织中过表达, 抗miR-21转染后, 可抑制细胞的增殖和侵袭能力, 抑制miR-21的表达可增加肿瘤细胞对抗癌药物的敏感性, 说明化疗加抑制miR-21的表达较单一化疗效果好, 但机制有待进一步的研究.

4 结论

近年来, 人们对miRNA的基本生物学特性和功能有了初步的了解, 特别是对miRNA的作用机制和在恶性肿瘤中的应用前景也取得了很大的进展. 许多实验已经证实, miRNA在肿瘤细胞生物学及对抗肿瘤药物的敏感性及耐受性中发挥重要作用. 但是, 到目前为止许多与肿瘤MDR相关的miRNA还未被发现, 功能还不清楚, 有关其表达调节的研究也不全面. 另外, 某些miRNA

■创新盘点

本文对多种microRNAs在各种消化系统肿瘤的普通型与耐药型的异常表达以及这些microRNAs对其作用的机制做一综述, 为进一步探究microRNAs如何调控并逆转消化系统肿瘤的MDR提供新的着眼点.

■应用要点

microRNAs在调控消化系统肿瘤MDR中起重要的作用,本文可以为研究者在microRNAs分子水平探讨肿瘤MDR的机制提供新的思路 and 手段。

可以同时调控2个或2个以上的基因的表达,或者一个基因可能受到多个miRNA的影响,这种复杂的网状结构也给miRNA的研究带来许多不确定性。但是随着医学科学的发展以及分子生物学、基因技术的提高,相信在未来的医学领域,一定可以找到更多的研究miRNA和肿瘤耐药关系的方法。如提高miRNA检测的灵敏度和特异性,准确预测miRNA的靶基因等,这样就能更深入的研究miRNA和肿瘤耐药的关系。在临床研究中,可以利用对miRNA表达谱的分析为临床提供更准确的诊断和预测,特异有效地将miRNA模拟物或抑制剂转入化疗耐受的患者体内等。相信通过这一系列问题的解决,必将大大拓展microRNAs在逆转肿瘤耐药中的作用。

5 参考文献

- Jäeger W. Classical resistance mechanisms. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2009; 47: 46-48 [PMID: 19203536]
- 丁旭贝, 陈爱军. 大肠癌多药耐药机制的研究进展. *西部医学* 2010; 22: 1726-1728
- Brown R. The bcl-2 family of proteins. *Br Med Bull* 1997; 53: 466-477 [PMID: 9374031 DOI: 10.1093/oxfordjournals.bmb.a011624]
- 潘有光, 赵健. microRNA与肿瘤耐药机制的研究进展. *实用医学杂志* 2012; 28: 673-675
- Kawasaki K, Watanabe M, Sakaguchi M, Ogasawara Y, Ochiai K, Nasu Y, Doihara H, Kashiwakura Y, Huh NH, Kumon H, Date H. REIC/Dkk-3 overexpression downregulates P-glycoprotein in multidrug-resistant MCF7/ADR cells and induces apoptosis in breast cancer. *Cancer Gene Ther* 2009; 16: 65-72 [PMID: 18654608 DOI: 10.1038/cgt.2008.58]
- Gu F, Ma Y, Zhang Z, Zhao J, Kobayashi H, Zhang L, Fu L. Expression of Stat3 and Notch1 is associated with cisplatin resistance in head and neck squamous cell carcinoma. *Oncol Rep* 2010; 23: 671-676 [PMID: 20127005]
- 殷楚云, 王颖超. 肿瘤多药耐药机制的研究进展. *国际儿科学杂志* 2011; 38: 595-598
- 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 DOI: 10.1016/0092-8674(93)90529-Y]
- Reinhart BJ, Slack FJ, Basson M, Pasquinelli AE, Bettinger JC, Rougvie AE, Horvitz HR, Ruvkun G. The 21-nucleotide *let-7* RNA regulates developmental timing in *Caenorhabditis elegans*. *Nature* 2000; 403: 901-906 [PMID: 10706289 DOI: 10.1038/35002607]
- He L, Hannon GJ. MicroRNAs: small RNAs with a big role in gene regulation. *Nat Rev Genet* 2004; 5: 522-531 [PMID: 15211354 DOI: 10.1038/nrg1379]
- Ambros V. MicroRNA pathways in flies and worms: growth, death, fat, stress, and timing. *Cell* 2003; 113: 673-676 [PMID: 12809598 DOI: 10.1016/S0092-8674(03)00428-8]
- Carrington JC, Ambros V. Role of microRNAs in plant and animal development. *Science* 2003; 301: 336-338 [PMID: 12869753 DOI: 10.1126/science.1085242]
- 吴孟超, 吴在德, 黄家驷. 外科学. 第7版. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 1558
- 陈万青, 张思维, 郑荣寿, 雷正龙, 李光琳, 邹小农, 赵平. 中国肿瘤登记地区2007年肿瘤发病和死亡分析. *中国肿瘤* 2011; 20: 162-169
- 左静, 陈勇, 刘颖, 高鸿, 刘巍. 胃癌SGC7901/DDP细胞microRNA的表达谱分析及其在耐药逆转中的作用. *基础医学与临床* 2012; 32: 42-48
- Xia L, Zhang D, Du R, Pan Y, Zhao L, Sun S, Hong L, Liu J, Fan D. miR-15b and miR-16 modulate multidrug resistance by targeting BCL2 in human gastric cancer cells. *Int J Cancer* 2008; 123: 372-379 [PMID: 18449891 DOI: 10.1002/ijc.23501]
- Zhu W, Zhu D, Lu S, Wang T, Wang J, Jiang B, Shu Y, Liu P. miR-497 modulates multidrug resistance of human cancer cell lines by targeting BCL2. *Med Oncol* 2012; 29: 384-391 [PMID: 21258880 DOI: 10.1007/s12032-010-9797-4]
- Zhu W, Shan X, Wang T, Shu Y, Liu P. miR-181b modulates multidrug resistance by targeting BCL2 in human cancer cell lines. *Int J Cancer* 2010; 127: 2520-2529 [PMID: 20162574 DOI: 10.1002/ijc.25260]
- 智慧, 朱伟, 王同杉, 王建, 束永前, 刘平. MiR-125b靶向抑制BCL2, MCL1表达对胃癌SGC7901/VCR细胞多药耐药性的影响. *南京医科大学学报(自然科学版)* 2011; 31: 777-782
- Ji Q, Hao X, Meng Y, Zhang M, Desano J, Fan D, Xu L. Restoration of tumor suppressor miR-34 inhibits human p53-mutant gastric cancer tumorspheres. *BMC Cancer* 2008; 8: 266 [PMID: 18803879 DOI: 10.1186/1471-2407-8-266]
- Takagi T, Iio A, Nakagawa Y, Naoe T, Tanigawa N, Akao Y. Decreased expression of microRNA-143 and -145 in human gastric cancers. *Oncology* 2009; 77: 12-21 [PMID: 19439999 DOI: 10.1159/000218166]
- Hede K. Studies define role of microRNA in cancer. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97: 1114-1115 [PMID: 16077067 DOI: 10.1093/jnci/dji260]
- Svoboda M, Izakovicova Holla L, Sefr R, Vrtkova I, Kocakova I, Tichy B, Dvorak J. Micro-RNAs miR125b and miR137 are frequently upregulated in response to capecitabine chemoradiotherapy of rectal cancer. *Int J Oncol* 2008; 33: 541-547 [PMID: 18695884]
- Xu K, Liang X, Cui D, Wu Y, Shi W, Liu J. miR-1915 inhibits Bcl-2 to modulate multidrug resistance by increasing drug-sensitivity in human colorectal carcinoma cells. *Mol Carcinog* 2013; 52: 70-78 [PMID: 22121083 DOI: 10.1002/mc.21832]
- Xu K, Liang X, Shen K, Cui D, Zheng Y, Xu J, Fan Z, Qiu Y, Li Q, Ni L, Liu J. miR-297 modulates multidrug resistance in human colorectal carcinoma by down-regulating MRP-2. *Biochem J* 2012; 446: 291-300 [PMID: 22676135 DOI: 10.1042/BJ20120386]
- To KK, Zhan Z, Litman T, Bates SE. Regulation of ABCG2 expression at the 3' untranslated region of its mRNA through modulation of transcript stability and protein translation by a putative microRNA in the S1 colon cancer cell line. *Mol Cell Biol* 2008; 28: 5147-5161 [PMID: 18573883 DOI: 10.1128/MCB.00331-08]
- Li J, Chen Y, Zhao J, Kong F, Zhang Y. miR-203 reverses chemoresistance in p53-mutated colon cancer cells through downregulation of Akt2 expression. *Cancer Lett* 2011; 304: 52-59 [PMID: 21354697 DOI: 10.1016/j.canlet.2011.02.003]

- 28 Akao Y, Noguchi S, Iio A, Kojima K, Takagi T, Naoe T. Dysregulation of microRNA-34a expression causes drug-resistance to 5-FU in human colon cancer DLD-1 cells. *Cancer Lett* 2011; 300: 197-204 [PMID: 21067862 DOI: 10.1016/j.canlet.2010.10.006]
- 29 Ragusa M, Majorana A, Statello L, Maugeri M, Salito L, Barbagallo D, Guglielmino MR, Duro LR, Angelica R, Caltabiano R, Biondi A, Di Vita M, Privitera G, Scalia M, Cappellani A, Vasquez E, Lanzafame S, Basile F, Di Pietro C, Purrello M. Specific alterations of microRNA transcriptome and global network structure in colorectal carcinoma after cetuximab treatment. *Mol Cancer Ther* 2010; 9: 3396-3409 [PMID: 20881268 DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-10-0137]
- 30 Valeri N, Gasparini P, Braconi C, Paone A, Lovat F, Fabbri M, Sumani KM, Alder H, Amadori D, Patel T, Nuovo GJ, Fishel R, Croce CM. MicroRNA-21 induces resistance to 5-fluorouracil by down-regulating human DNA MutS homolog 2 (hMSH2). *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010; 107: 21098-21103 [PMID: 21078976 DOI: 10.1073/pnas.1015541107]
- 31 Rossi L, Bonmassar E, Faraoni I. Modification of miR gene expression pattern in human colon cancer cells following exposure to 5-fluorouracil in vitro. *Pharmacol Res* 2007; 56: 248-253 [PMID: 17702597 DOI: 10.1016/j.phrs.2007.07.001]
- 32 Kong Y, Bai PS, Sun H, Nan KJ, Chen NZ, Qi XG. The deoxycholic acid targets miRNA-dependent CAC1 gene expression in multidrug resistance of human colorectal cancer. *Int J Biochem Cell Biol* 2012; 44: 2321-2332 [PMID: 22903020 DOI: 10.1016/j.biocel.2012.08.006]
- 33 童锦禄, 冉志华, 陈翔, 徐锡涛, 聂芳, 萧树东. 应用芯片技术筛查人结肠癌羟基喜树碱多药耐药相关微RNA的研究. *中华消化杂志* 2008; 28: 246-249
- 34 Chai H, Liu M, Tian R, Li X, Tang H. miR-20a targets BNIP2 and contributes chemotherapeutic resistance in colorectal adenocarcinoma SW480 and SW620 cell lines. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)* 2011; 43: 217-225 [PMID: 21242194 DOI: 10.1093/abbs/gmq125]
- 35 Mader RM, Wieser M, Berger W, Kalipcian M, Hackl M, Steger GG, Grillari J. Relevance of microRNA modulation in chemoresistant colon cancer in vitro. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2011; 49: 67-68 [PMID: 21176732]
- 36 Xu Y, Xia F, Ma L, Shan J, Shen J, Yang Z, Liu J, Cui Y, Bian X, Bie P, Qian C. MicroRNA-122 sensitizes HCC cancer cells to adriamycin and vincristine through modulating expression of MDR and inducing cell cycle arrest. *Cancer Lett* 2011; 310: 160-169 [PMID: 21802841 DOI: 10.1016/j.canlet.2011.06.027]
- 37 Fornari F, Gramantieri L, Giovannini C, Veronese A, Ferracin M, Sabbioni S, Calin GA, Grazi GL, Croce CM, Tavolari S, Chicco P, Negrini M, Bolondi L. MiR-122/cyclin G1 interaction modulates p53 activity and affects doxorubicin sensitivity of human hepatocarcinoma cells. *Cancer Res* 2009; 69: 5761-5767 [PMID: 19584283 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-08-4797]
- 38 Fornari F, Milazzo M, Chicco P, Negrini M, Calin GA, Grazi GL, Pollutri D, Croce CM, Bolondi L, Gramantieri L. MiR-199a-3p regulates mTOR and c-Met to influence the doxorubicin sensitivity of human hepatocarcinoma cells. *Cancer Res* 2010; 70: 5184-5193 [PMID: 20501828 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-10-0145]
- 39 Tsang WP, Kwok TT. Let-7a microRNA suppresses therapeutics-induced cancer cell death by targeting caspase-3. *Apoptosis* 2008; 13: 1215-1222 [PMID: 18758960 DOI: 10.1007/s10495-008-0256-z]
- 40 Braconi C, Valeri N, Gasparini P, Huang N, Taccioli C, Nuovo G, Suzuki T, Croce CM, Patel T. Hepatitis C virus proteins modulate microRNA expression and chemosensitivity in malignant hepatocytes. *Clin Cancer Res* 2010; 16: 957-966 [PMID: 20103677 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-09-2123]
- 41 Bai S, Nasser MW, Wang B, Hsu SH, Datta J, Kutay H, Yadav A, Nuovo G, Kumar P, Ghoshal K. MicroRNA-122 inhibits tumorigenic properties of hepatocellular carcinoma cells and sensitizes these cells to sorafenib. *J Biol Chem* 2009; 284: 32015-32027 [PMID: 19726678 DOI: 10.1074/jbc.M109.016774]
- 42 Meng XZ, Zheng TS, Chen X, Wang JB, Zhang WH, Pan SH, Jiang HC, Liu LX. microRNA expression alteration after arsenic trioxide treatment in HepG-2 cells. *J Gastroenterol Hepatol* 2011; 26: 186-193 [PMID: 21175813 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2010.06317.x]
- 43 Meng F, Henson R, Lang M, Wehbe H, Maheshwari S, Mendell JT, Jiang J, Schmittgen TD, Patel T. Involvement of human micro-RNA in growth and response to chemotherapy in human cholangiocarcinoma cell lines. *Gastroenterology* 2006; 130: 2113-2129 [PMID: 16762633]
- 44 Tomimaru Y, Eguchi H, Nagano H, Wada H, Tomokuni A, Kobayashi S, Marubashi S, Takeda Y, Tanemura M, Umeshita K, Doki Y, Mori M. MicroRNA-21 induces resistance to the anti-tumour effect of interferon- α /5-fluorouracil in hepatocellular carcinoma cells. *Br J Cancer* 2010; 103: 1617-1626 [PMID: 20978511 DOI: 10.1038/sj.bjc.6605958]
- 45 Jemal A, Tiwari RC, Murray T, Ghafoor A, Samuels A, Ward E, Feuer EJ, Thun MJ. Cancer statistics, 2004. *CA Cancer J Clin* 2004; 54: 8-29 [PMID: 14974761]
- 46 Ali S, Ahmad A, Banerjee S, Padhye S, Dominiak K, Schaffert JM, Wang Z, Philip PA, Sarkar FH. Gemcitabine sensitivity can be induced in pancreatic cancer cells through modulation of miR-200 and miR-21 expression by curcumin or its analogue CDF. *Cancer Res* 2010; 70: 3606-3617 [PMID: 20388782 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-09-4598]
- 47 Dong J, Zhao YP, Zhou L, Zhang TP, Chen G. Bcl-2 upregulation induced by miR-21 via a direct interaction is associated with apoptosis and chemoresistance in MIA PaCa-2 pancreatic cancer cells. *Arch Med Res* 2011; 42: 8-14 [PMID: 21376256 DOI: 10.1016/j.arcmed.2011.01.006]
- 48 Hwang JH, Voortman J, Giovannetti E, Steinberg SM, Leon LG, Kim YT, Funel N, Park JK, Kim MA, Kang GH, Kim SW, Del Chiaro M, Peters GJ, Giaccone G. Identification of microRNA-21 as a biomarker for chemoresistance and clinical outcome following adjuvant therapy in resectable pancreatic cancer. *PLoS One* 2010; 5: e10630 [PMID: 20498843 DOI: 10.1371/journal.pone.0010630]
- 49 Li Y, VandenBoom TG, Kong D, Wang Z, Ali S, Philip PA, Sarkar FH. Up-regulation of miR-200 and let-7 by natural agents leads to the reversal of epithelial-to-mesenchymal transition in gemcitabine-resistant pancreatic cancer cells. *Cancer Res* 2009; 69: 6704-6712 [PMID: 19654291 DOI: 10.1158/0008-5472]
- 50 曹秀峰, 李苏卿. 微小RNA在食管癌诊断预后及治疗

■同行评价

本文系统地详细地介绍了近年来microRNAs调控消化系统肿瘤MDR的研究进展, 为消化系统肿瘤治疗的耐药问题提供了很好的思路和视野, 这些发现为肿瘤MDR的治疗提供了新的研究方向, 有一定的指导意义。

- 中的作用. 中华肿瘤杂志 2011; 33: 161-164
- 51 Hiyoshi Y, Kamohara H, Karashima R, Sato N, Imamura Y, Nagai Y, Yoshida N, Toyama E, Hayashi N, Watanabe M, Baba H. MicroRNA-21 regulates the proliferation and invasion in esophageal squamous cell carcinoma. *Clin Cancer Res* 2009; 15: 1915-1922 [PMID: 19276261 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-08-2545]

编辑 田滢 电编 鲁亚静



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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》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。

持续正加速度对实验性大鼠胃溃疡愈合质量的影响

陈璐, 陈英, 范勤, 韩全利, 唐合兰, 李静, 杨春敏

陈璐, 陈英, 范勤, 韩全利, 唐合兰, 李静, 杨春敏, 安徽医科大学中国人民解放军空军总医院临床学院东楼消化科 北京市 100142

陈璐, 在读硕士, 主要从事航空航天与航海医学消化系统方面的研究。

全军十二五后勤科研计划基金资助项目, No. AKJ11J004

作者贡献分布: 陈璐与杨春敏对此文所作贡献均等; 此课题由杨春敏与陈璐设计; 研究过程由陈璐操作完成; 研究所用试剂及工具由陈英、范勤、韩权利及李静提供; 数据分析由陈璐与唐合兰完成; 本论文写作由陈璐完成。

通讯作者: 杨春敏, 主任医师, 100142, 北京市海淀区阜成路30号, 安徽医科大学中国人民解放军空军总医院临床学院东楼消化科. chunmyang@sina.com

电话: 010-66928142

收稿日期: 2013-04-10 修回日期: 2013-05-17

接受日期: 2013-05-25 在线出版日期: 2013-07-08

Effect of persistent positive acceleration on the quality of ulcer healing in rats with experimental gastric ulcer

Lu Chen, Ying Chen, Qin Fan, Quan-Li Han, He-Lan Tang, Jing Li, Chun-Min Yang

Lu Chen, Ying Chen, Qin Fan, Quan-Li Han, He-Lan Tang, Jing Li, Chun-Min Yang, Department of Gastroenterology, East Building, General Hospital of Air Force of Chinese PLA, Anhui Medical University, Beijing 100142, China
Supported by: the Military Scientific and Technological Project during the "Twelfth Five-year" Period, No. AKJ11J004

Correspondence to: Chun-Min Yang, Chief Physician, Department of Gastroenterology, East Building, General Hospital of Air Force of Chinese PLA, Anhui Medical University, 30 Fucheng Road, Haidian District, Beijing 100142, China. chunmyang@sina.com

Received: 2013-04-10 Revised: 2013-05-17

Accepted: 2013-05-25 Published online: 2013-07-08

Abstract

AIM: To investigate the effect of positive acceleration (+Gz) on gastric ulcer healing in rats and to explore the possible mechanisms involved.

METHODS: Thirty-two male SD rats were randomly and equally divided into a control group, a +5Gz exposure group, a +10Gz exposure group, and a +10Gz exposure plus KangFuXin solution group. Gastric ulcer was induced in rats with acetic acid. After 3 d, rats in the latter three groups were exposed to +Gz each other day for 1 wk

(four times in all, five minutes each time). The rats in the +10Gz exposure plus KangFuXin solution group were additionally gavaged with 2 mL of KangFuXin solution every day for 1 wk. Tissue and bloods samples were taken to detect the contents of prostaglandin E2 (PGE2) in the gastric mucosa and calcitonin gene-related peptide (CGRP) in blood by radioimmunoassay and the content of nitric oxide (NO) in blood by nitrate reductase assay.

RESULTS: The higher +Gz, the thinner restored mucosa thickness and the more the number of cystically dilated glands. The contents of PGE2 in the gastric mucosa were significantly lower in the +10Gz exposure group than in the +5Gz exposure group, control group, and +10Gz exposure plus KangFuXin solution group ($3.438 \text{ pg/mL} \pm 0.908 \text{ pg/mL}$ vs $5.147 \text{ pg/mL} \pm 0.652 \text{ pg/mL}$, $6.986 \text{ pg/mL} \pm 0.743 \text{ pg/mL}$, $6.133 \text{ pg/mL} \pm 0.545 \text{ pg/mL}$, all $P < 0.01$). The contents of CGRP in blood were significantly lower in the +10Gz exposure group than in the +5Gz exposure group, control group, and +10Gz exposure plus KangFuXin solution group ($62.254 \text{ pg/mL} \pm 15.943 \text{ pg/mL}$ vs $78.333 \text{ pg/mL} \pm 11.290 \text{ pg/mL}$, $82.583 \text{ pg/mL} \pm 11.788 \text{ pg/mL}$, $78.455 \text{ pg/mL} \pm 12.645 \text{ pg/mL}$, all $P < 0.05$). The contents of NO in blood were significantly lower in the +10Gz exposure group than in the +5Gz exposure group, control group, and +10Gz exposure plus KangFuXin solution group ($44.773 \text{ } \mu\text{mol/L} \pm 6.858 \text{ } \mu\text{mol/L}$ vs $47.783 \text{ } \mu\text{mol/L} \pm 2.847 \text{ } \mu\text{mol/L}$, $53.806 \text{ } \mu\text{mol/L} \pm 9.272 \text{ } \mu\text{mol/L}$, $53.853 \text{ } \mu\text{mol/L} \pm 7.372 \text{ } \mu\text{mol/L}$, all $P < 0.05$).

CONCLUSION: Positive acceleration delays gastric ulcer healing in rats, and treatment with KangFuXin Solution can improve the quality of ulcer healing.

© 2013 Baishideng. All rights reserved.

Key Words: Acceleration; Peptic ulcer; Prostaglandin E2; Calcitonin gene-related peptide; Nitric oxide; Quality of ulcer healing

Chen L, Chen Y, Fan Q, Han QL, Tang HL, Li J, Yang CM.

■背景资料

消化性溃疡是消化系统的常见疾病,其同样是飞行员经常患有的疾病,在最近的关于飞行员住院疾病统计中,消化系统疾病位居前3位,以胃炎及胃溃疡为主。飞行员的工作环境特殊,会经受各种刺激,加速度是其中之一。在正加速度(+Gz)下,重力惯性力方向由头至足,与主要大血管平行,由于血液重量增加,各系统将受到影响,主要表现在一些组织器官的缺血、缺氧;除此之外,+Gz对机体是一种刺激,其可通过迷走神经调节内分泌功能。这两者对消化性溃疡的愈合影响重大。

■同行评议者

张小晋, 主任医师, 北京积水潭医院; 郑鹏远, 教授, 主任医师, 博士生导师, 副院长, 郑州大学第二附属医院消化科

■研究前沿

研究在持续+Gz条件下, 消化性溃疡大鼠胃黏膜前列腺素E2(prostaglandin E2, PGE2)、血清降钙素基因相关肽(calcitonin gene-related peptide, CGRP)、NO变化及其在溃疡愈合方面发挥的作用。

Effect of persistent positive acceleration on the quality of ulcer healing in rats with experimental gastric ulcer. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2013; 21(19): 1841-1846 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/1841.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i19.1841>

摘要

目的: 探讨正加速度(+Gz)对消化性溃疡模型大鼠的溃疡愈合的影响及其机制。

方法: 将32只♂SD大鼠随机分为对照组、+5Gz组、+10Gz组、和+10Gz+康复新液组, 每组8只。采用乙酸烧灼法建立大鼠胃溃疡模型, 造模后3 d加速度隔日处理1 wk, 每次持续5 min, 共4次。+10Gz+康复新液组同时予以康复新液2 mL灌胃1 wk, 1 wk后取其组织及血液标本。运用放射免疫法检测胃黏膜前列腺素E2(prostaglandin E2, PGE2)、血清降钙素基因相关肽(calcitonin gene-related peptide, CGRP), 运用硝酸还原酶法检测血清一氧化氮(nitric oxide, NO)。

结果: 随+Gz值增高, 光镜下再生黏膜厚度变薄, 扩张腺体数目增多。大鼠胃黏膜PGE2含量对照组为6.986 pg/mL \pm 0.743 pg/mL, +5Gz组为5.147 pg/mL \pm 0.652 pg/mL, +10Gz组为3.438 pg/mL \pm 0.908 pg/mL, +10Gz+康复新液组为6.133 pg/mL \pm 0.545 pg/mL。+10Gz组较+5Gz组和对照组低($P<0.01$), 并且低于+10Gz+康复新液组($P<0.01$)。大鼠血清(CGRP)含量对照组为82.583 pg/mL \pm 11.788 pg/mL, +5Gz组为78.333 pg/mL \pm 11.290 pg/mL, +10Gz组为62.254 pg/mL \pm 15.943 pg/mL, +10Gz+康复新液组为78.455 pg/mL \pm 12.645 pg/mL。+10Gz组较+5Gz组和对照组低($P<0.05$), 并且较+10Gz+康复新液组低($t=-2.252, P<0.05$)。大鼠血清NO含量对照组为53.806 μ mol/L \pm 9.272 μ mol/L, +5Gz组为47.783 μ mol/L \pm 2.847 μ mol/L, +10Gz组为44.773 μ mol/L \pm 6.858 μ mol/L, +10Gz+康复新液组为53.853 μ mol/L \pm 7.372 μ mol/L。+10Gz组较+5Gz组和对照组低($P<0.05$), 并且较+10Gz+康复新液组低($t=-2.551, P<0.05$)。

结论: +Gz条件下, 溃疡愈合延迟; 康复新液灌胃可减轻胃黏膜的损伤, 促进溃疡愈合。

© 2013年版权归Baishideng所有。

关键词: 加速度; 消化性溃疡; 前列腺素E2; 降钙素基因相关肽; 一氧化氮; 溃疡愈合质量

核心提示: 持续正加速度(+Gz)能够延迟消化性

溃疡的愈合, 降低溃疡的愈合质量。前列腺素E2(prostaglandin E2)、血清降钙素基因相关肽(calcitonin gene-related peptide)、NO属于胃肠肽, 调节消化系的运动和功能, 且已被证实消化性溃疡的愈合中发挥作用。三者的合成和分泌受到+Gz的影响, 这种影响延迟了溃疡的愈合, 本研究这种影响的性质。

陈璐, 陈英, 范勤, 韩全利, 唐合兰, 李静, 杨春敏. 持续正加速度对实验性大鼠胃溃疡愈合质量的影响. 世界华人消化杂志 2013; 21(19): 1841-1846 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/1841.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i19.1841>

0 引言

在航空航天医学中, 消化系统疾病是飞行员位居前三位的住院疾病种类^[1], 消化性溃疡是消化系统疾病常见疾病, 也是导致飞行员住院和停飞的常见原因。因本病停飞的人数占消化系统疾病停飞总人数的49.9%, 居首位^[2]。由于工作环境的特殊, 包括大气环境(如低压、低氧)、力学环境(如加速度)、温度环境(如高低温改变)等; 另外, 飞行员精神紧张、飞行疲劳、饮食不规律等, 两者都可能诱发或加重疾病。消化性溃疡病程长、复发率高, 对飞行工作负面影响大, 而且消化系溃疡并发出血、穿孔发生率高达15%-20%, 对飞行员工作安全造成危险, 并缩短其训练时间, 降低其战斗力。研究正加速度(+Gz)条件下影响消化性溃疡愈合的因素可降低飞行员停飞率及飞行工作的危险性。

1 材料和方法

1.1 材料 清洁SPF级♂SD大鼠32只, 体质量200 g \pm 10 g, 购自中国军事科学研究所, 许可证号: SCXK-(军)-2007-004, 小动物离心机(由航空医学研究所提供), 动物手术器械, 戊巴比妥那(sigma公司), 庆大霉素(广州白云山天心制药股份有限公司), 100%乙酸(国药集团化学试剂有限公司), 10%甲醛溶液、抑肽酶、前列腺素E2(prostaglandin E2, PGE2)放射免疫分析试剂盒(北京华英生物技术研究所), 降钙素基因相关肽放免药盒(北京华英生物技术研究所), 一氧化氮(nitric oxide, NO)试剂盒(南京建成生物工程研究所)。

1.2 方法

1.2.1 分组: 本实验共32只♂SD大鼠, 随机分为A、B、C、D 4组, 设A组为对照组, B组为+5Gz

表 1 不同+Gz值暴露组的胃黏膜PGE2及血液CGRP、NO的含量 (mean ± SD)

	PGE2(pg/mL)	CGRP(pg/mL)	NO(μmol/L)
A组	6.986 ± 0.743	82.583 ± 11.788	53.806 ± 9.272
B组	5.147 ± 0.652 ^f	78.333 ± 11.290 ^e	47.783 ± 2.847 ^e
C组	3.438 ± 0.908 ^b	62.254 ± 15.943 ^b	44.773 ± 6.858 ^a
D组	6.133 ± 0.545 ^d	78.455 ± 12.645 ^c	53.853 ± 7.372 ^c

^a*P*<0.05, ^b*P*<0.01 vs A组; ^c*P*<0.05, ^d*P*<0.01, ^e*P*<0.05, ^f*P*<0.01 vs C组. CGRP: 血清降钙素基因相关肽; NO: 一氧化氮; PGE2: 前列腺素E2. A组: 对照组; B组: +5Gz组; C组: +10Gz组; D组: +10Gz+康复新液组.

组, C组为+10Gz组, D组为+10Gz+康复新液组, 每组8只, 分4个鼠笼饲养, 饲养条件相同, 室温保持在22℃±2℃, 12 h循环光照, 自由饮食.

1.2.2 造模: 参照Okabe造模方法^[3], 大鼠适应性饲养3 d, 体质量220 g±20 g. 禁食不禁水24 h后, 准备手术器械并用碘伏溶液表面消毒, 予以3%戊巴比妥按1.5 mL/kg腹腔注射麻醉大鼠, 麻醉后固定大鼠, 腹部剃毛, 常规消毒. 在剑突下1 cm处沿腹中线剪1.0-1.5 cm长切口打开腹腔, 暴露胃, 注意避免触破胃大弯处血管, 并使胃前壁平整, 用浸有100%乙酸直径0.5 cm的圆形滤纸贴于胃窦小弯(避开血管)两次, 每次30 s, 生理盐水棉球擦拭乙酸烧灼的胃壁, 以除去残留的乙酸, 再用大网膜覆盖在乙酸烧灼的胃壁处, 还纳胃于腹腔原处. 为避免腹腔粘连及感染, 采用庆大霉素及生理盐水腹腔冲洗. 最后用四号线缝合腹壁, 消毒缝合好的腹壁, 再用二号线缝合皮肤, 再次消毒. 手术后大鼠要注意保温, 苏醒后禁食不禁水8 h, 然后正常饮食. 手术后3 d每日观察大鼠切口愈合、活动及饮食情况.

1.2.3 加速度处理: 造模后3 d所有大鼠予以加速度处理, A组大鼠进行地面捆绑5 min, B组大鼠进行加速度+5Gz值旋转5 min, C组大鼠加速度+10Gz旋转5 min, D组大鼠加速度+10Gz旋转5 min, 每隔1 d同时间进行, 持续1 wk, 共4次. D组大鼠每日予以康复新液2 mL(大鼠剂量/人体剂量为20倍)灌胃, 持续1 wk.

1.2.4 采集标本: 1 wk后将大鼠禁食不禁水12 h并麻醉(麻醉方法同前), 打开腹腔, 用一次性采血针于腹主动脉处采集血标本, 并进行离心, 10℃条件下, 转速2000 r/min, 20 min后, 取上清液置于EP管中-80℃保存, 待测. 取出大鼠的胃, 沿胃大弯侧剪开, 用生理盐水冲洗胃内容物, 于纱布上展开、铺平, 沿溃疡旁边剪取0.5 cm×0.5 cm(小块)组织放入10%甲醛的EP管, 常温保存. 用刀片

刮取胃黏膜置于EP管中-80℃保存, 待测.

1.2.5 标本处理: 将浸泡于10%甲醛的组织按照常规梯度酒精脱水, 二甲苯透明, 石蜡包埋, 5 μm厚度连续切片, HE染色, 光镜观察并摄片. 采用放射免疫法测定胃黏膜PGE2及血清降钙素基因相关肽(calcitonin gene-related peptide, CGRP), 按试剂盒说明步骤进行. 硝酸还原酶法测定血清NO, 按试剂盒说明书步骤进行.

统计学处理 采用SPSS16.0统计软件进行统计分析, 计量资料用mean±SD描述, 运用方差分析、*t*检验及相关性分析方法, *P*<0.05为差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 胃溃疡周围黏膜组织光镜下病理形态 光镜下B组和C组较A组胃黏膜厚度明显变薄, 且腺体数目少, 排列不整齐, 腺体扩张数目增多, 炎性细胞浸润增多, 新生血管较少. C组与B组比较, 腺体进一步减少, 排列紊乱, 极不规则, 腺体扩张明显, 呈背靠背或共壁现象, 大量炎性细胞浸润. 而D组较C组腺体排列整齐, 虽有扩张, 但较轻, 且变异少(图1). 说明在+Gz暴露后, 溃疡的再生腺体成熟度差, 愈合延迟, 愈合质量差.

2.2 组织及血清学指标 C组较A组、B组的CGRP及NO含量低, 且差异有统计学意义(*P*<0.05), B组与A组的血清CGRP及NO含量差异无统计学意义, 3组的胃黏膜PGE2之间差异均有统计学意义. C组与D组比较, 两组的血清CGRP、NO及黏膜PGE2差异有统计学意义(*P*<0.05, 表1).

2.3 相关性分析 对血清CGRP、NO进行相关性分析, 两者无相关性(*P*>0.05).

3 讨论

消化性溃疡是消化系统最为常见疾病之一, 发病复杂, 其发病机制可总结为自身消化、幽门

■ 相关报道

持续+Gz下慢性胃溃疡的研究较少, 并且国内尚未报道.

■应用要点

在研究+Gz条件下对飞行员消化性溃疡胃黏膜及血清指标的改变起到参考作用,为临床治疗提供理论依据。

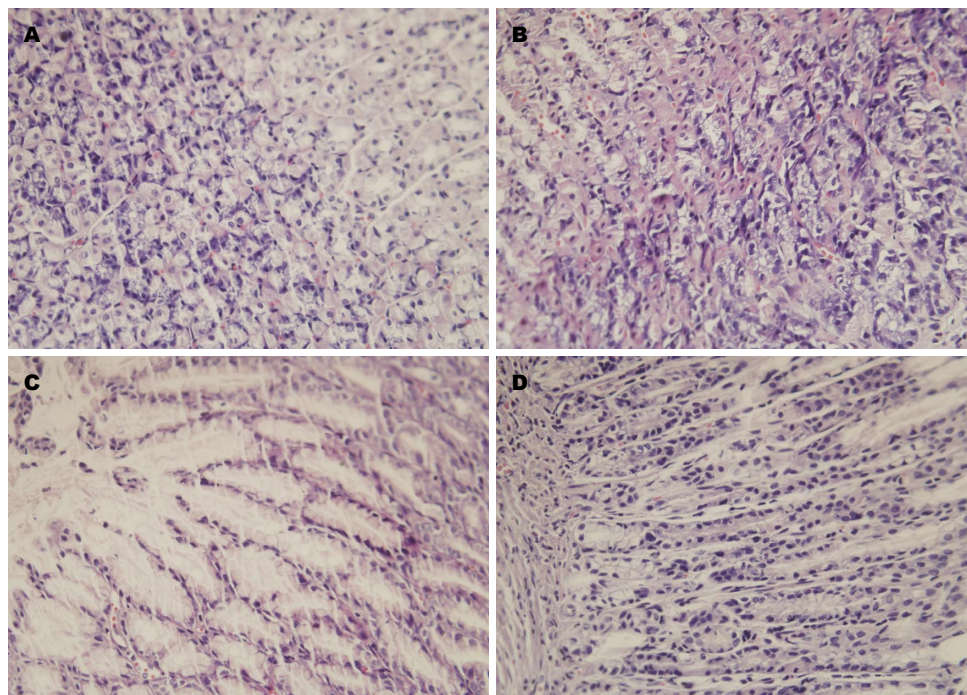


图1 不同+Gz值暴露后各组大鼠胃黏膜光镜下病理表现($\times 400$)。A组: 对照组; B组: +5Gz组; C组: +10Gz组; D组: +10Gz+康复新液组。

螺杆菌感染、保护因子与攻击因子的失衡、遗传易感性假说以及最近提出的内源性缩血管因子与扩血管因子失衡^[4],而这些机制有相同的作用点,就是胃肠黏膜微环境的障碍。已有研究证明神经内分泌系统对胃肠黏膜的保护和修复起到重要作用,体现在胃肠肽的分泌和调节上。胃肠肽是由位于胃肠黏膜的神经细胞分泌的具有保护胃肠黏膜及促进胃肠运动作用的肽类小分子,他们与胃肠道固有腺体分泌的物质合称为胃肠激素,共同参与胃肠功能的调节。因此消化性溃疡的愈合与胃肠激素相关。自Tarnawski等^[5]提出溃疡愈合质量,除了以往的对再生黏膜组织学成熟度评价,增加了再生黏膜功能成熟度的评价,因而成为消化性溃疡治愈的标准。本实验根据此标准研究在+Gz暴露对溃疡愈合过程中组织学及功能的成熟度的影响。

在飞行过程中,高+Gz值下,重力惯性力作用方向从头至足,其导致组织及血液的移位,由此血液的分布改变可使胃黏膜出现缺血、缺氧,促进溃疡的发生,延迟溃疡的愈合^[6];而且在这种刺激引起的应激损伤过程中有大量氧自由基释放,破坏细胞膜及细胞内结构,可诱导和加重胃黏膜炎症反应。前列腺素是公认的胃黏膜保护因子。正常状态下,胃黏膜保护作用是通过内源性的PGs介导的增加胃黏膜血流量来实现,有研究发现外源性PGE2同样可以减轻胃黏膜损伤^[7],其通过抑制胃酸分泌,刺激胃蠕动,并促进黏液形成和糖蛋白分泌,进而加强机械屏障,避免胃黏膜的继续损伤^[8];另外PGE2能激活腺苷酸活化酶,增加细胞内cAMP含量,刺激上皮细胞的主动转运过程和细胞的生长、修复。本实验中随着+Gz增高,PGE2的含量降低,间接说明在+Gz条件下,胃黏膜的自身保护作用减弱,黏膜的修复功能低下,+10Gz+康复新液组与+10Gz组比较,PGE2含量高,说明在同样高+Gz值条件下,康复新液能促进溃疡愈合,从研究结果分析这种作用直接或间接与胃黏膜的PGE2含量增加有关。有研究^[9]用前列腺素受体基因敲除的小鼠证明弱刺激产生的前列腺素是通过诱导感觉神经释放CGRP来防御损伤的,而且依赖CGRP产生作用的不是PGE2,而是PGI2(prostaglandin I₂)。此次研究并未检测PGI₂,所以尚不能明确PGs产生作用的途径。

CGRP是通过分子生物学方法被人发现第一种胃肠肽,在消化系壁内神经丛的神经元和神经末梢中存在,是一种很强的胃酸分泌抑制剂,可抑制基础胃酸分泌和由组胺引起的酸分泌^[10],并能扩张血管增加胃黏膜血流量,从而起到保护胃黏膜和促进溃疡愈合的作用^[11]。有研究表明其可通过NO释放起到扩张血管作用,本实验通过对血清中两者的相关性分析,并未证实,考虑可能的因素有:(1)加速度的作用;(2)两者分泌的

在飞行过程中,高+Gz值下,重力惯性力作用方向从头至足,其导致组织及血液的移位,由此血液的分布改变可使胃黏膜出现缺血、缺氧,促进溃疡的发生,延迟溃疡的愈合^[6];而且在这种刺激引起的应激损伤过程中有大量氧自由基释放,破坏细胞膜及细胞内结构,可诱导和加重胃黏膜炎症反应。前列腺素是公认的胃黏膜保护因子。正常状态下,胃黏膜保护作用是通过内源性的PGs介导的增加胃黏膜血流量来实现,有研究发现外源性PGE2同样可以减轻胃黏膜损伤

时间并不同时,所以在同一份标本不能检测。

NO是重要的胃黏膜保护因子,由NO合成酶(nitric oxide synthase, NOS)合成。正常状态下,由钙依赖的原生型NO合成酶(constitutive nitric oxide synthase)催化精氨酸去氨基生成瓜氨酸和NO;在受到细胞因子刺激下,由非钙依赖的诱生型NO合成酶大量产生NO,通过发挥舒张内皮细胞扩张血管作用,增加胃黏膜血流量,起到保护作用^[12,13]。有研究将健康飞行员与健康地勤人员的血浆NO产物-亚硝酸盐(NO²⁻)比较发现飞行员的血浆NO²⁻较地勤人员明显减低^[14],间接说明了在长期飞行过程中NO的这种扩张血管作用是减弱的,从而其发挥促溃疡愈合的功能是降低的,与本实验结果一致。而且NO的这种促进消化性溃疡愈合的作用在临床中也得到证实^[15]。

+10Gz组较+5Gz组和对照组溃疡周边腺体形态异常,数目少,炎性细胞浸润明显,CGRP及NO含量低,说明+Gz暴露在胃溃疡的愈合过程中,影响腺体修复和再生,而且CGRP及NO的扩张血管增加胃黏膜血流量的作用减弱,溃疡愈合质量差。在+10Gz条件下,给予康复新液灌胃组大鼠血清较未给药组CGRP及NO含量高,说明康复新液能增加胃黏膜血流量,促进溃疡的修复。但是CGRP和NO这种增加胃黏膜血流量的作用途径并不明确,有实验采用吡啶美辛及L-NAME对照表明CGRP对胃肠道的作用主要是通过NO和前列腺素介导^[16]。有研究显示在疼痛感受器中PGE2能诱导CGRP合成^[17],还有学者提出NO保护胃黏膜的可能途径是通过调节内源性前列腺素(prostaglandins synthetase, PGs)^[18]。所以三者之间关系复杂,有待进一步的研究。

康复新液是由美洲大蠊干燥虫体的提取物制成的一种生物制剂,属于中成药,在临床中应用于消化性溃疡,可促进溃疡愈合,减少和预防溃疡的复发^[19,20]。本实验中,同样的Gz值条件下,康复新液组溃疡的再生黏膜组织学及功能成熟度较好,溃疡愈合质量高,适用于+Gz下溃疡的预防和治疗。

4 参考文献

- 1 周克亮,吴桂云,董燕,马金鹏,高燕. 1260例飞行人员住院疾病谱分析. 中华航空航天医学杂志 2012; 23: 34-37
- 2 张作明. 航空航天临床医学. 第1版. 西安: 第四军医大学出版社, 2005: 45
- 3 Okabe S, Pfeiffer CJ. Chronicity of acetic acid ulcer in the rat stomach. *Am J Dig Dis* 1972; 17: 619-629 [PMID: 5032686 DOI: 10.1007/BF02231748]
- 4 Dudar GK, D'Andrea LD, Di Stasi R, Pedone C,

Wallace JL. A vascular endothelial growth factor mimetic accelerates gastric ulcer healing in an iNOS-dependent manner. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2008; 295: G374-G381 [PMID: 18583458 DOI: 10.1152/ajpgi.90325.2008]

- 5 Tarnawski A, Douglass TG, Stachura J, Krause WJ. Quality of gastric ulcer healing: histological and ultrastructural assessment. *Aliment Pharmacol Ther* 1991; 5 Suppl 1: 79-90 [PMID: 1888836]
- 6 白建乐,刘建平,张书金. 活血化瘀中药对乙酸致胃溃疡大鼠胃黏膜血流量的影响. 河北中医 2011; 33: 1058-1060
- 7 Brzozowski T, Konturek PC, Zwirska-Korczala K, Konturek SJ, Brzozowska I, Drozdowicz D, Sliwowski Z, Pawlik M, Pawlik WW, Hahn EG. Importance of the pineal gland, endogenous prostaglandins and sensory nerves in the gastroprotective actions of central and peripheral melatonin against stress-induced damage. *J Pineal Res* 2005; 39: 375-385 [PMID: 16207293 DOI: 10.1111/j.1600-079X.2005.00264.x]
- 8 Konturek SJ, Robert A. Cytoprotection of canine gastric mucosa by prostacyclin: possible mediation by increased mucosal blood flow. *Digestion* 1982; 25: 155-163 [PMID: 6761220 DOI: 10.1159/000198824]
- 9 Boku K, Ohno T, Saeki T, Hayashi H, Hayashi I, Katori M, Murata T, Narumiya S, Saigenji K, Majima M. Adaptive cytoprotection mediated by prostaglandin I(2) is attributable to sensitization of CRGP-containing sensory nerves. *Gastroenterology* 2001; 120: 134-143 [PMID: 11208722 DOI: 10.1053/gast.2001.20916]
- 10 Salomone S, Caruso A, Martinez G, Cutuli VM, Prato A, Bianchi A, Amico-Roxas M, Clementi G. Secretory and vascular effects of adrenomedullin in gastric ulcer: role of CGRP- and adrenomedullin-receptors. *Peptides* 2003; 24: 1175-1180 [PMID: 14612188 DOI: 10.1016/j.peptides.2003.06.006]
- 11 Evangelista S. Role of calcitonin gene-related Peptide in gastric mucosal defence and healing. *Curr Pharm Des* 2009; 15: 3571-3576 [PMID: 19860701 DOI: 10.2174/138161209789207024]
- 12 Qui BS, Mei QB, Liu L, Tchou-Wong KM. Effects of nitric oxide on gastric ulceration induced by nicotine and cold-restraint stress. *World J Gastroenterol* 2004; 10: 594-597 [PMID: 14966924]
- 13 Harty RF, Ancha HR, Xia Y, Anderson M, Jazsar A. GABAergic mechanisms of gastroprotection in the rat: role of sensory neurons, prostaglandins, and nitric oxide. *Dig Dis Sci* 2004; 49: 1875-1881 [PMID: 15628719 DOI: 10.1007/s10620-004-9586-z]
- 14 高连如,张宁坤,丁青艾,王志国,罗书海,许如意,陈宇,杨晔,唐朝枢. 飞行员血小板左旋精氨酸/一氧化氮合酶/一氧化氮通路的变化. 中华航空航天医学杂志 2007; 18: 196-200
- 15 罗成福. 消化性溃疡患者血SOD、NO及LOP水平变化研究. 中国当代医药 2010; 17: 9-10
- 16 雷银雪,湛先保,李兆申,许国铭. 应激状态下大鼠胃黏膜降钙素基因相关肽含量的动态变化及意义. 第二军医大学学报 2007; 28: 560-561
- 17 Ma W. Chronic prostaglandin E2 treatment induces the synthesis of the pain-related peptide substance P and calcitonin gene-related peptide in cultured sensory ganglion explants. *J Neurochem* 2010; 115: 363-372 [PMID: 20666934 DOI: 10.1111/j.1471-4159.2010.06927.x]
- 18 Mohan Kumar M, Joshi MC, Prabha T, Dorababu M, Goel RK. Effect of plantain banana on gastric ul-

■同行评价

本文设计合理,方法得当,结论可信,有一定的临床和预防实用意义。特别是对飞行员减少停飞以及疾病有一定价值。

- ceration in NIDDM rats: role of gastric mucosal glycoproteins, cell proliferation, antioxidants and free radicals. *Indian J Exp Biol* 2006; 44: 292-299 [PMID: 16629371]
- 19 袁芳, 李岚, 陈丽霞. 康复新液联合奥美拉唑治疗非甾

体类抗炎药相关性溃疡50例. *中国中西医结合消化杂志* 2010; 18: 124-125

翟兴红, 胡锦涛, 邓晋妹, 李帷, 张俊平. 康复新液联合三联疗法对消化性溃疡愈合质量的影响. *四川医学* 2011; 32: 188-190

编辑 田滢 电编 鲁亚静



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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》外文字符标准

本刊讯 本刊论文出现的外文字符应注意大小写、正斜体与上下角标. 静脉注射iv, 肌肉注射im, 腹腔注射ip, 皮下注射sc, 脑室注射icv, 动脉注射ia, 口服po, 灌胃ig. s(秒)不能写成S, kg不能写成Kg, mL不能写成ML, lcpm(应写为1/min)÷E%(仪器效率)÷60 = Bq, pH不能写PH或P^H, *H. pylori*不能写成HP, T_{1/2}不能写成t_{1/2}或T_{1/2}, V_{max}不能写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}, *V*_d, *T*_{1/2} *CI*等. 基因符号通常用小写斜体, 如*ras*, *c-myc*; 基因产物用大写正体, 如P16蛋白.

利用miRNA芯片分析酒精刺激肝癌细胞株miRNA表达谱的差异

桂照华, 汪心怡, 陈吉, 陈卓, 赵华, 汪思应

桂照华, 汪心怡, 陈吉, 陈卓, 赵华, 汪思应, 安徽医科大学基础医学院 安徽省合肥市 230032

桂照华, 在读硕士, 主要从事肿瘤分子机制的研究。

安徽省留学回国人员科研基金资助项目, No. 2009-2011

安徽省学术带头人基金资助项目

作者贡献分布: 桂照华与汪思应对此文所作贡献均等; 此课题由汪思应与桂照华设计; 研究过程主要由汪思应与桂照华操作完成; 汪心怡、陈吉、陈卓及赵华参与辅助工作; 数据分析由桂照华完成; 本论文写作由桂照华与汪思应完成。

通讯作者: 汪思应, 教授, 博士生导师, 230032, 安徽省合肥市蜀山区梅山路81号, 安徽医科大学基础医学院。

sywang@ahmu.edu.cn

收稿日期: 2013-04-26 修回日期: 2013-05-27

接受日期: 2013-06-04 在线出版日期: 2013-07-08

MiRNA expression profiling of alcohol-stimulated liver cancer cell lines using miRNA chips

Zhao-Hua Gui, Xin-Yi Wang, Ji Chen, Zhuo Chen, Hua Zhao, Si-Ying Wang

Zhao-Hua Gui, Xin-Yi Wang, Ji Chen, Zhuo Chen, Hua Zhao, Si-Ying Wang, School of Basic Medical Sciences, Anhui Medical University, Hefei 230032, Anhui Province, China

Supported by: the Scientific Research Foundation for the Returned Overseas Chinese Scholars of Anhui Province, No. 2009-2011; and the Discipline Leader Foundation of Anhui Province

Correspondence to: Si-Ying Wang, Professor, School of Basic Medical Sciences, Anhui Medical University, 81 Meishan Road, Shushan District, Hefei 230032, Anhui Province, China. sywang@ahmu.edu.cn

Received: 2013-04-26 Revised: 2013-05-27

Accepted: 2013-06-04 Published online: 2013-07-08

Abstract

AIM: To detect the miRNA expression profile in liver cancer cells induced with ethanol, and explore the molecular mechanisms behind abnormal expression of miRNAs and the growth and metastasis of ethanol-induced liver cancer cells.

METHODS: After cells were stimulated with 0.2% ethanol, total RNA was extracted from cancer cells, and the miRNA expression profiles were obtained using miRNA microarray chip hybridization. MiRNAs whose expression had significant difference was determined by RT-

PCR. TET protein expression was detected by Western blot.

RESULTS: There were multiple differentially expressed miRNAs in liver cancer cells induced with ethanol for 24 h. The expression of miRNA-29 family was up-regulated evidently. The results of RT-PCR were consistent with chip results. Western blot analysis showed that TET protein expression was decreased.

CONCLUSION: Stimulation with ethanol can lead to multiple changes of miRNA expression profiles in liver cancer cells, and these changes may influence the development and progression of liver cancer by causing changes in associated protein expression.

© 2013 Baishideng. All rights reserved.

Key Words: Liver cancer; Alcohol; MiRNA

Gui ZH, Wang XY, Chen J, Chen Z, Zhao H, Wang SY. MiRNA expression profiling of alcohol-stimulated liver cancer cell lines using miRNA chips. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2013; 21(19): 1847-1852 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/1847.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i19.1847>

摘要

目的: 检测酒精刺激对肝癌细胞miRNA表达谱差异, 探讨异常表达的miRNA与酒精刺激诱导肝癌细胞生长转移的分子机制。

方法: 0.2%酒精刺激细胞培养, 提取总RNA, 在miRNA微阵列芯片中杂交检测, 通过芯片扫描和数据分析, 获得miRNAs表达谱, 筛选出表达差异明显者进行RT-PCR验证; Western blot检测TET蛋白的表达。

结果: 0.2%酒精处理肝癌细胞24 h后出现多个miRNAs的差异表达, 其中miRNA-29家族上升较为明显, RT-PCR验证得到与芯片相一致的结果, Western blot检测结果显示TET3蛋白表达下降。

■背景资料

酒精与肝癌的关系已得到确认, 但机制仍不明确。miRNA作为一类非编码单链RNA, 与多种疾病的发生、发展都密切相关, 尤其是根据其靶基因的不同在肿瘤的演变过程中扮演着类似于“癌基因”或者“抑癌基因”的作用。

■同行评议者

范学工, 教授, 中南大学湘雅医院感染病科

■ 研发前沿

酒精对肝脏的损伤是多方面的,目前多集中在酒精代谢产物对肝细胞的直接或者间接损伤上,但对于酒精导致的肝脏损伤在肝癌发生发展中起着作用的分子机制仍不明确。

结论: 酒精刺激可以导致肝癌细胞miRNAs表达谱出现多种差异性改变,这些改变可能会导致相关蛋白表达的改变从而影响肝癌的发生发展。

© 2013年版权归Baishideng所有。

关键词: 肝癌; 酒精; miRNA

核心提示: 酒精刺激可上调miR-29b/c表达,而下调的TET3蛋白的表达。

桂照华, 汪心怡, 陈吉, 陈卓, 赵华, 汪思应. 利用miRNA芯片分析酒精刺激肝癌细胞株miRNA表达谱的差异. 世界华人消化杂志 2013; 21(19): 1847-1852 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/1847.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v21.i19.1847>

0 引言

肝细胞癌是常见的恶性肿瘤,其发病率位居人类肿瘤发病率的第2位,仅次于肺癌^[1]. 研究发现,其发病原因与肝炎病毒感染、机体内在因素、环境因素、生活习惯等密切相关^[2]. 其中长期饮酒与肝癌的发生发展的相关性已得到证实^[3]. 在研究酒精与肝癌关系进程中,虽然已取得很多成果但还有很多问题需要解决。

由19-25个核苷酸组成的,非编码的单链RNA被称为微小核糖核酸(microRNA). 这类小RNA在表达上具有组织和时间的特异性,是调节其他功能基因表达的重要调控分子,在生物的生长发育过程中发挥着重要作用^[4]. 研究表明,多种microRNA参与肿瘤的恶性转变过程,如恶性增殖、复发转移、凋亡抑制等^[5,6]. 在本实验室前期的研究中发现,酒精刺激HepG2细胞后影响细胞的生长和转移,因此本实验利用miRNA微阵列分子技术重点探讨了酒精刺激HepG2细胞后是否是通过影响miRNA的表达影响了细胞的生长和转移。

1 材料和方法

1.1 材料 人肝癌细胞HepG2由本实验室保存. 胎牛血清(FBS)由灏洋公司生产, DMEM培养基由Gibco公司生产. 无水乙醇购自Sigma公司. 总RNA提取试剂、TRIzol购自Invitrogen公司. RT-PCR试剂盒购自上海吉玛公司, 引物由上海吉玛公司合成。

1.2 方法

1.2.1 酒精刺激细胞培养: 人类肝癌细胞HepG2

用含10%胎牛血清、0.5 ng/mL白介素-3(interleukin-3, IL-3) DMEM培养液, 100 U/mL链霉素/100 U/mL青霉素, 37 °C、5%CO₂条件下一定湿度孵箱中培养. 待细胞贴壁后, 加入无水乙醇, 占培养液体积比0.2%. 然后将培养皿置入体积为2200 mL容器中, 容器内加入200 mL灭菌后超纯水和400 μL无水乙醇(0.2%), 注入100 mL CO₂, 密封容器, 置入孵箱, 使细胞保持在0.2%乙醇及一定湿度的稳定环境中培养。

1.2.2 细胞总RNA提取: 采用Invection公司的RNAVzol试剂. 细胞经胰酶消化, PBS洗涤一次, 调整细胞数量为1×10⁶/mL转移至EP管中, 加入1 mL TRIzol试剂, 具体步骤按照说明书操作, 所得总RNA用紫外分光光度计测纯度及浓度, 分装后-80 °C冰箱保存。

1.2.3 miRNA基因芯片分析: 将提取的酒精刺激组总RNA及对照组总RNA送至上海吉玛公司检测miRNA表达谱差异。

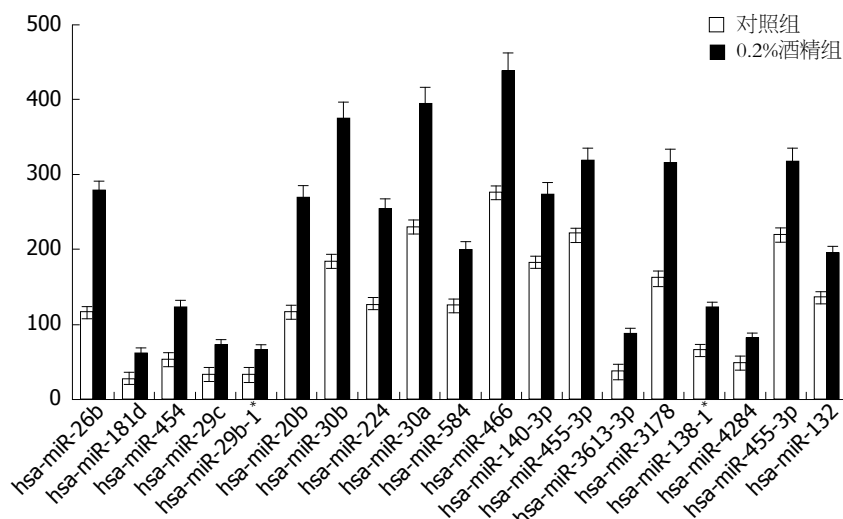
1.2.4 反转录: PC(RT-PCR)验证芯片结果: 按照上海吉玛公司的试剂盒说明书进行操作. MiR-RT primers引物、2 μL总RNA、4 μL RT Buffer、0.75 μL dNTP、0.2 μL AMV、DEPC水配成20 μL反应体系, 反应条件: 16 °C 30 min, 42 °C 30 min, 85 °C 10 min. 将反转录产物稀释3-4倍作为模板作PCR反应, 以U6为内参对照, 反应条件为: 99 °C 预变性1 min, 95 °C 3 min, 95 °C 12 s, 62 °C 50 s, 40个循环. 5%TAE琼脂糖凝胶电泳检测PCR产物。

1.2.5 蛋白质免疫印迹法检测TET蛋白的表达: 酒精处理细胞24 h后收集细胞, PBS洗3遍, 加入RIPA(含蛋白酶抑制剂)裂解, 冰上裂解30 min, 4 °C 12000 g离心20 min, 吸取上清液, 加入5×loading buffer, 99 °C加热10 min, 分光光度计定量后10%SDS-PAGE分离样本, 200 mA转到PVDF膜上, 5%脱脂奶粉(TBST配制)室温封闭2 h, TET3蛋白一抗按照1:1000稀释, 4 °C过夜, HRP标记的二抗按照1:5000稀释, ECL显色系统检测目的蛋白。

统计学处理 实验结果采用SPSS20.0软件分析, 上述实验均重复3次, 实验数据以mean±SD表示, 组间差异比较采用t检验, P<0.05表示有统计学意义。

2 结果

2.1 酒精刺激影响肝癌细胞miRNA微阵列表达谱 miRNA微阵列芯片杂交结果显示: 与正常对



■ 相关报道

Friedberg等发现酒精代谢产物可以导致DNA的突变或缺失,从而导致肝癌发生:Gramantieri等发现miR-122a通过调节cyclin G1的表达影响肝癌的发生.这两篇文章分别揭示了酒精影响肝癌发生及miRNA影响肝癌发生的相关机制.

图 1 21个表达量升高1.5倍以上的microRNA.

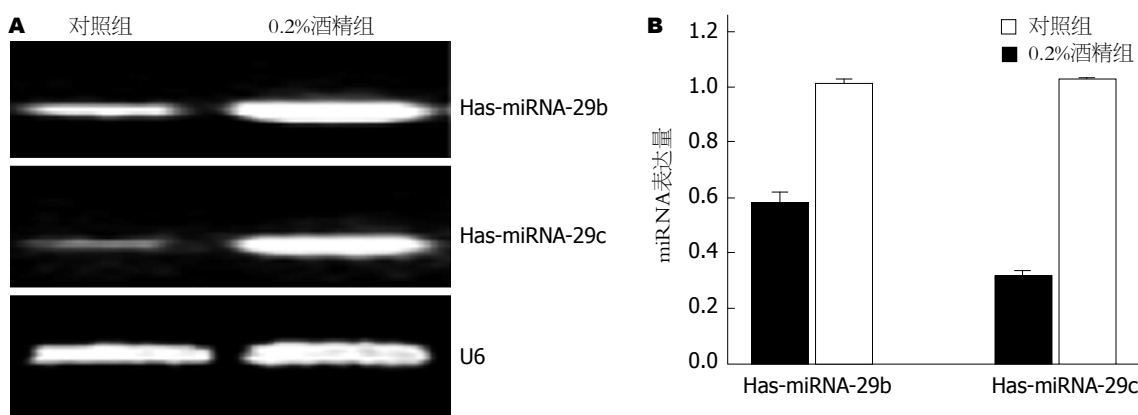


图 2 miRNA-29b/c在0.2%酒精组高表达. A: RT-PCR检测miRNA-29b/c的表达差异; B: RT-PCR实验结果的统计分析.

照组相比, 0.2%酒精刺激组miRNAs表达谱发生明显变化, 其中microRNA表达量显著升高的有21个, 其中miRNA-29家族上升较为明显(图1).

2.2 反转录PCR(RT-PCR)验证芯片结果 在对miRNAs表达谱进行分析的过程中发现miRNA-29家族成员中的miRNA-29c及miRNA-29b同时上升达1.5倍以上, 随后我们利用RT-PCR技术验证得到与芯片结果相一致(图2).

2.3 Western blot检测TET蛋白表达 利用生物学信息预测结果发现, TET3 3' UTR区存在多个与miR-29b/c互补结合的核苷酸位点(表1), 提示TET3有可能是miR-29b/c的潜在靶基因. 为了进一步明确TET3与miR-29b/c的关系, 我们利用Western blot检测TET3蛋白的表达情况, 发现酒精处理组TET3蛋白的表达显著下降(图3).

3 讨论

长期饮酒是多种疾病的致病因素, 如糖尿病、

精神疾病、心血管疾病、肝肠胰腺疾病等, 其中对肝脏的损伤尤为明显, 因而逐渐成为人们研究的热点^[7]. 酒精对肝脏的损害是多方面的, 一方面肝脏作为酒精的代谢场所可造成对肝细胞的直接损伤, 另一方面酒精的多种代谢产物可造成对肝脏的间接损伤, 其中乙醛及其代谢产物4-羟壬烯醛(4-hydroxy-2-nonenal)、丙二醛(malonaldehyde)可以导致DNA的突变或缺失^[8]. 长期饮酒不仅增加肝癌发生的危险性, 而且可以促进肝癌的转移和侵袭^[9]. 因此, 研究酒精导致肝癌的分子机制具有重要的现实意义.

MicroRNA是一类保守的, 长度约为19-25 nt的非编码单链小RNA, 通过与靶基因3'非编码区特异性的结合, 导致miRNA的降解或翻译抑制, 从而在转录后水平调控基因的表达^[10]. 目前已发现上千种miRNA, 这些miRNA调控着大约30%蛋白质的合成, 他们与人类的生长发育、干细胞分化与自我更新以及肿瘤、心血管疾病

■创新盘点

本文发现酒精刺激可导致多种miRNA的表达升高,尤其miRNA-29c及miRNA-29b的上升尤为明显,同时发现酒精刺激可导致TET3蛋白的表达下降。

表 1 miRNA-29b/c靶向TET3 3' UTR区域

预测的相应配对区域: 靶基因(上)和 miRNA (下)		种子序列
TET3 3' UTR 53-59	5' ... C C C G A G C U G U C U C U G U G G U G C U U ... 3'	
Has-miR-29b	3' ... U U G U G A C U A A A G U U U A C C A C G A U ... 5'	
TET3 3' UTR 53-59	5' ... C C C G A G C U G U C U C U G U G G U G C U U ... 3'	
Has-miR-29c	3' ... A U U G G C U A A A G U U U A C C A C G A U ... 5'	
TET3 3' UTR 4472-4479	5' ... A G G C U G C U U U U U A G U U G U G C U A ... 3'	
Has-miR-29b	3' ... U U G U G A C U A A A G U U U A C C A C G A U ... 5'	
TET3 3' UTR 4472-4479	5' ... A G G C U G C U U U U U A G U U G U G C U A ... 3'	
Has-miR-29c	3' ... A U U G G C U A A A G U U U A C C A C G A U ... 5'	
TET3 3' UTR 1471-1477	5' ... U U U G A A A U G A G A A U G U G G U G C U U ... 3'	
Has-miR-29b	3' ... U U G U G A C U A A A G U U U A C C A C G A U ... 5'	
TET3 3' UTR 1471-1477	5' ... U U U G A A A U G A G A A U G U G G U G C U U ... 3'	
Has-miR-29c	3' ... A U U G G C U A A A G U U U A C C A C G A U ... 5'	
TET3 3' UTR 3808-3815	5' ... A U A G U C U A A A U A A A A U G U G U G C U A ... 3'	
Has-miR-29b	3' ... U U G U G A C U A A A G U U U A C C A C G A U ... 5'	
TET3 3' UTR 3808-3815	5' ... A U A G U C U A A A U A A A A U G U G U G C U A ... 3'	
Has-miR-29c	3' ... U U G U G A C U A A A G U U U A C C A C G A U ... 5'	

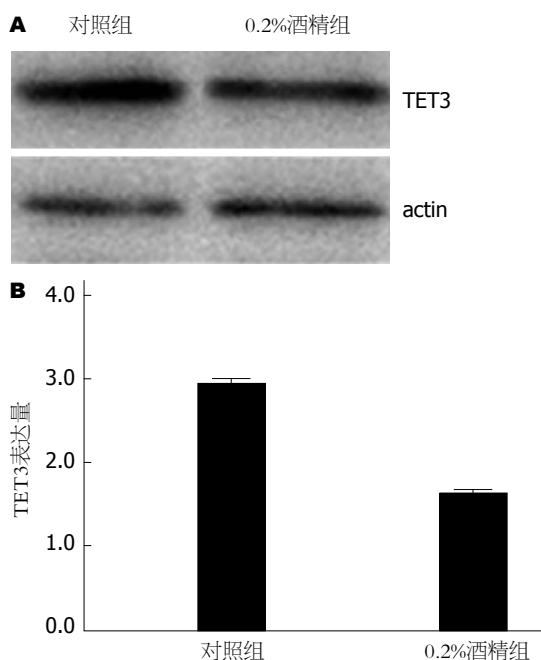


图 3 TET3蛋白在0.2%酒精组低表达. A: Western blot检测TET3蛋白的表达差异; B: Western blot实验结果统计分析.

等多种疾病密切相关,而在肿瘤演变过程中,这些miRNA扮演着尤其重要的角色^[11].近些年来随着对microRNA研究的深入,越来越多的研究

显示microRNA在肝癌组织中的异常表达,可能参与了肝细胞恶性生长和肝癌转移的病理过程. Meng等^[12]通过研究发现肝癌细胞中miR-21呈现高表达,通过下调PTEN的表达进而影响PI3K信号通路促进肝癌细胞的增殖和转移. Gramantieri等^[13]发现miR-122a通过调节靶基因cyclinG1的表达影响肝癌的发生.由此,我们想知道酒精导致肝脏损伤的过程是否也有microRNA的参与.

TET癌基因家族包括3个成员,分别为TET1、TET2和TET3,均属于 α -酮戊二酸和Fe²⁺依赖的双加氧酶.3种TET蛋白表现出显著的显著的组织特异性,其中TET2在血液系统中含量较高,因此对其功能的研究多集中在血液系统.研究发现,TET蛋白基因突变或结构异常与造血系统恶性肿瘤密切相关^[14]. Lorschach等^[15]发现,在急性髓系白血病(acute myeloid leukemia, AML)患者中存在TET1与组蛋白甲基转移酶MLL基因融合的现象. Abdel-Wahab等^[16]通过对多种血液肿瘤的3种TET蛋白测序发现, TET2在MPN中突变率为7.6%,慢性粒单核细胞白血病为42%, AML为12%,而TET1和TET3基本未见突变.在骨髓增生性疾病(myeloproliferative

disease)或骨髓增生性肿瘤(myeloproliferative, MPN)中存在包含TET2位点的染色体缺失或TET2缺失性纯合子突变^[17,18], 在MPN中TET2突变率可达到15%^[19]。然而对于TET蛋白, 尤其是TET3在实体肿瘤中发挥的作用还不清楚。

本实验中, 我们首先利用0.2%乙醇刺激培养肝癌HepG2细胞, 利用microRNA芯片技术分析发现两组之间microRNA表达谱的差异显著, 酒精组microRNA表达量上调1.5倍以上的有21个, 其中miRNA-29家族中的miRNA-29c及miRNA-29b同时上升达1.5倍以上。进一步利用RT-PCR验证发现miR-29b/c的表达与芯片结果相一致。通过生物学信息的预测我们发现TET3蛋白有可能是miR-29b的靶基因, 我们利用Western blot方法检测TET蛋白的表达情况, 结果显示酒精刺激组TET3蛋白的表达明显下降。以上实验结果提示我们, 酒精刺激可上调miR-29b/c表达, 而下调的TET3蛋白的表达, 二者之间呈现负相关的关系。但是, miR-29b/c是否调控TET3蛋白的表达仍需要荧光素酶报告基因实验的来进一步证实。

4 参考文献

- 1 Jemal A, Center MM, DeSantis C, Ward EM. Global patterns of cancer incidence and mortality rates and trends. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2010; 19: 1893-1907 [PMID: 20647400 DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-10-0437]
- 2 Perz JF, Armstrong GL, Farrington LA, Hutin YJ, Bell BP. The contributions of hepatitis B virus and hepatitis C virus infections to cirrhosis and primary liver cancer worldwide. *J Hepatol* 2006; 45: 529-538 [PMID: 16879891 DOI: 10.1016/j.jhep.2006.05.013]
- 3 Lu Y, Cederbaum AI. CYP2E1 and oxidative liver injury by alcohol. *Free Radic Biol Med* 2008; 44: 723-738 [PMID: 18078827 DOI: 10.1016/j.freeradbio.2007.11.004]
- 4 Swinkels-Meewisse IE, Roelofs J, Schouten EG, Verbeek AL, Oostendorp RA, Vlaeyen JW. Fear of movement/(re)injury predicting chronic disabling low back pain: a prospective inception cohort study. *Spine (Phila Pa 1976)* 2006; 31: 658-664 [PMID: 16540870]
- 5 Subramanian S, Steer CJ. MicroRNAs as gatekeepers of apoptosis. *J Cell Physiol* 2010; 223: 289-298 [PMID: 20112282 DOI: 10.1002/jcp.22066]
- 6 Asaga S, Kuo C, Nguyen T, Terpenning M, Giuliano AE, Hoon DS. Direct serum assay for microRNA-21 concentrations in early and advanced breast cancer. *Clin Chem* 2011; 57: 84-91 [PMID: 21036945 DOI: 10.1373/clinchem.2010.151845]
- 7 Altekruse SF, McGlynn KA, Reichman ME. Hepatocellular carcinoma incidence, mortality, and survival trends in the United States from 1975 to 2005. *J Clin Oncol* 2009; 27: 1485-1491 [PMID: 19224838 DOI: 10.1200/JCO.2008.20.7753]
- 8 Friedberg EC, Wagner R, Radman M. Specialized DNA polymerases, cellular survival, and the genesis of mutations. *Science* 2002; 296: 1627-1630 [PMID: 12040171]
- 9 Mueller S, Millonig G, Seitz HK. Alcoholic liver disease and hepatitis C: a frequently underestimated combination. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 3462-3471 [PMID: 19630099]
- 10 Nicoloso MS, Sun H, Spizzo R, Kim H, Wickramasinghe P, Shimizu M, Wojcik SE, Ferdin J, Kunej T, Xiao L, Manoukian S, Secreto G, Ravagnani F, Wang X, Radice P, Croce CM, Davuluri RV, Calin GA. Single-nucleotide polymorphisms inside microRNA target sites influence tumor susceptibility. *Cancer Res* 2010; 70: 2789-2798 [PMID: 20332227 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-09-3541]
- 11 Lu LF, Boldin MP, Chaudhry A, Lin LL, Taganov KD, Hanada T, Yoshimura A, Baltimore D, Rudensky AY. Function of miR-146a in controlling Treg cell-mediated regulation of Th1 responses. *Cell* 2010; 142: 914-929 [PMID: 20850013 DOI: 10.1016/j.cell.2010.08.012]
- 12 Meng F, Henson R, Wehbe-Janek H, Ghoshal K, Jacob ST, Patel T. MicroRNA-21 regulates expression of the PTEN tumor suppressor gene in human hepatocellular cancer. *Gastroenterology* 2007; 133: 647-658 [PMID: 17681183]
- 13 Gramantieri L, Ferracin M, Fornari F, Veronese A, Sabbioni S, Liu CG, Calin GA, Giovannini C, Ferrazzi E, Grazi GL, Croce CM, Bolondi L, Negrini M. Cyclin G1 is a target of miR-122a, a microRNA frequently down-regulated in human hepatocellular carcinoma. *Cancer Res* 2007; 67: 6092-6099 [PMID: 17616664]
- 14 Langemeijer SM, Aslanyan MG, Jansen JH. TET proteins in malignant hematopoiesis. *Cell Cycle* 2009; 8: 4044-4048 [PMID: 19923888]
- 15 Lorsbach RB, Moore J, Mathew S, Raimondi SC, Mukatira ST, Downing JR. TET1, a member of a novel protein family, is fused to MLL in acute myeloid leukemia containing the t(10; 11)(q22; q23). *Leukemia* 2003; 17: 637-641 [PMID: 12646957]
- 16 Abdel-Wahab O, Mullally A, Hedvat C, Garcia-Manero G, Patel J, Wadleigh M, Malinge S, Yao J, Kilpivaara O, Bhat R, Huberman K, Thomas S, Dolgalev I, Heguy A, Paietta E, Le Beau MM, Beran M, Tallman MS, Ebert BL, Kantarjian HM, Stone RM, Gilliland DG, Crispino JD, Levine RL. Genetic characterization of TET1, TET2, and TET3 alterations in myeloid malignancies. *Blood* 2009; 114: 144-147 [PMID: 19420352 DOI: 10.1182/blood-2009-03-210039]
- 17 Vigié F, Aboura A, Bouscary D, Ramond S, Delmer A, Tachdjian G, Marie JP, Casadevall N. Common 4q24 deletion in four cases of hematopoietic malignancy: early stem cell involvement? *Leukemia* 2005; 19: 1411-1415 [PMID: 15920487]
- 18 Jankowska AM, Szpurka H, Tiu RV, Makishima H, Aftab M, Huh J, O'Keefe CL, Ganetzky R, McDevitt MA, Maciejewski JP. Loss of heterozygosity 4q24 and TET2 mutations associated with myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms. *Blood* 2009; 113: 6403-6410 [PMID: 19372255 DOI: 10.1182/blood-2009-02-205690]

■应用要点

本文为研究酒精导致肝癌分子机制的研究提供了一个新的方向。

■同行评价

本文利用miRNA芯片研究刺激HepG2后miRNA表达谱的差异,对进一步了解酒精对肝脏的损害机制有一定的作用。

- 19 Delhommeau F, Dupont S, Della Valle V, James C, Trannoy S, Massé A, Kosmider O, Le Couedic JP, Robert F, Alberdi A, Lécluse Y, Plo I, Dreyfus FJ, Marzac C, Casadevall N, Lacombe C, Romana

SP, Dessen P, Soulier J, Viguié F, Fontenay M, Vainchenker W, Bernard OA. Mutation in TET2 in myeloid cancers. *N Engl J Med* 2009; 360: 2289-2301 [PMID: 19474426 DOI: 10.1056/NEJMoa0810069]

编辑 田滢 电编 鲁亚静



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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》正文要求

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

光动力疗法促进胆管癌细胞QBC939的凋亡

姜海涛, 曹景玉, 韩瑞, 王云玲, 范友杰, 李衍彦, 隋爱华

姜海涛, 曹景玉, 韩瑞, 范友杰, 李衍彦, 青岛大学医学院附属医院肝胆外科 山东省青岛市 266000

王云玲, 泰山医学院附属医院普外一科 山东省泰安市 271000

隋爱华, 青岛大学医学院附属医院中心实验室 山东省青岛市 266000

姜海涛, 硕士, 主要从事胆道肿瘤治疗方面的研究。

作者贡献分布: 姜海涛与曹景玉对此文所作贡献均等; 此课题由姜海涛设计, 曹景玉指导; 研究过程由姜海涛与韩瑞操作完成; 研究用试剂及分析工具由姜海涛提供; 数据分析由姜海涛、王云玲、范友杰、李衍彦及隋爱华完成; 本论文写作由姜海涛、韩瑞及王云玲完成; 曹景玉指导。

通讯作者: 曹景玉, 副教授, 副主任医师, 266000, 山东省青岛市江苏路16号, 青岛大学医学院附属医院肝胆外科。

cjy7027@163.com

电话: 0532-82911369

收稿日期: 2013-01-30 修回日期: 2013-03-28

接受日期: 2013-06-05 在线出版日期: 2013-07-08

Photodynamic therapy promotes apoptosis of cholangiocarcinoma QBC939 cells

Hai-Tao Jiang, Jing-Yu Cao, Rui Han, Yun-Ling Wang, You-Jie Fan, Yan-Yan Li, Ai-Hua Sui

Hai-Tao Jiang, Jing-Yu Cao, Rui Han, You-Jie Fan, Yan-Yan Li, Department of Hepatobiliary Surgery, the Affiliated Hospital of Qingdao University Medical College, Qingdao 266000, Shandong Province, China

Yun-Ling Wang, Department of General Surgery (Division I), the Affiliated Hospital of Taishan Medical College, Taian 271000, Shandong Province, China

Ai-Hua Sui, Department of Central Lab, the Affiliated Hospital of Qingdao University Medical College, Qingdao 266000, Shandong Province, China

Correspondence to: Jing-Yu Cao, Associate Professor, Associate Chief Physician, Department of Hepatobiliary Surgery, the Affiliated Hospital of Qingdao University Medical College, 16 Jiangsu Road, Qingdao 266000, Shandong Province, China. cjy7027@163.com

Received: 2013-01-30 Revised: 2013-03-28

Accepted: 2013-06-05 Published online: 2013-07-08

Abstract

AIM: To investigate the effect of photodynamic therapy on cholangiocarcinoma QBC939 cell apoptosis.

METHODS: Cultured cholangiocarcinoma QBC939 cells were given different concentrations of hematoporphyrin derivatives and different light intensity. The relative growth inhibition

rate of QBC939 cells was detected by the CCK8 method. Flow cytometry assays were applied to determine the rate of QBC939 cell apoptosis. RT-PCR was used to detect transcriptional changes of proliferating cell nuclear antigen (PCNA). Immunocytochemistry was used to measure the changes in protein expression of PCNA.

RESULTS: PDT inhibited QBC939 cell growth *in vitro*, and significant different A values between the PDT group and control group was observed (0.403 ± 0.027 vs 2.028 ± 0.013 , $P < 0.05$). When the concentration of HPD was 8 mg/L and the light irradiation was 5 J/cm², the relative growth inhibition rate of QBC939 cells was 80%. The increase in drug concentration or light dose did not significantly increase the growth inhibition rate. Flow cytometry assays showed that PDT could promote early apoptosis of QBC939 cells ($74.6\% \pm 1.5\%$). PDT could reduce the transcriptional changes of PCNA (0.68 ± 0.06) and down-regulated the expression of PCNA protein in QBC939 cell nuclei ($4.5\% \pm 1.4\%$).

CONCLUSION: PDT could inhibit QBC939 cell growth and promote early apoptosis of QBC939 cells. PDT induces QBC939 cell growth inhibition possibly by inhibiting PCNA gene and protein expression and promoting early apoptosis.

© 2013 Baishideng. All rights reserved.

Key Words: Photodynamic therapy; Cholangiocarcinoma; Proliferating cell nuclear antigen; Apoptosis

Jiang HT, Cao JY, Han R, Wang YL, Fan YJ, Li YY, Sui AH. Photodynamic therapy promotes apoptosis of cholangiocarcinoma QBC939 cells. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2013; 21(19): 1853-1858 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/1853.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i19.1853>

摘要

目的: 研究光动力疗法(photodynamic therapy, PDT)对人胆管癌细胞QBC939凋亡的影响。

方法: 体外培养人胆管癌QBC939细胞株, 用不同浓度血卟啉衍生物(hematoporphyrin

■背景资料

光动力疗法(photodynamic therapy, PDT)是目前用于恶性肿瘤辅助治疗的一种新方法, 近年来研究显示其作用机制与抑制肿瘤细胞增殖、诱导细胞凋亡有关, 但其诱导细胞凋亡的确切机制目前尚未完全阐明。

■同行评议者

葛海燕, 教授, 同济大学附属第十人民医院普外科

■ 研发前沿

PDT的分子机制是当前研究的热点。PCNA在许多肿瘤组织中高表达,肿瘤细胞增殖越活跃,PCNA表达越高。抑制PCNA的表达可能是肿瘤治疗的一种有效的方法。

derivative, HPD)处理,并用半导体激光治疗仪不同强度光照后,采用CCK8法检测PDT对QBC939细胞的相对抑制率;应用流式细胞仪检测PDT作用前后QBC939细胞的凋亡率;RT-PCR检测PDT作用前后QBC939细胞中增殖细胞核抗原(proliferating cell nuclear antigen, PCNA)基因表达情况;SP免疫细胞化学法测定PDT作用前后QBC939细胞核中PCNA的表达情况。

结果: CCK8检测结果显示PDT在体外能够抑制胆管癌QBC939细胞生长, 8 mg/L HPD经5 J/cm²光照时实验组吸光度(A)值(0.403±0.027)与对照组A值(2.028±0.013)有统计学差异($P<0.05$), 细胞生长抑制率达80%, 继续增加药物浓度或光照强度, 细胞生长抑制率升高不明显, 差异无统计学意义; 流式细胞技术检测显示PDT能够明显促进胆管癌QBC939细胞的早期凋亡(74.6%±1.5%); RT-PCR检测显示PDT能够明显抑制胆管癌QBC939细胞中PCNA基因表达(0.68±0.06); SP免疫细胞化学结果显示PDT能够明显抑制胆管癌QBC939细胞核中PCNA蛋白表达(4.5%±1.4%)。

结论: PDT能够抑制胆管癌QBC939细胞生长, 促进QBC939细胞的早期凋亡。PDT对QBC939细胞生长的抑制作用可能是通过抑制QBC939细胞的PCNA基因和蛋白水平的表达, 从而促进其早期凋亡实现的。

© 2013年版权归Baishideng所有。

关键词: 光动力疗法; 胆管癌; 增殖细胞核抗原; 凋亡

核心提示: 光动力疗法(photodynamic therapy, PDT)能够抑制胆管癌QBC939细胞生长, 促进QBC939细胞的早期凋亡。PDT对QBC939细胞生长的抑制作用可能是通过抑制QBC939细胞的增殖细胞核抗原(proliferating cell nuclear antigen)基因和蛋白水平的表达, 从而促进其早期凋亡实现。

姜海涛, 曹景玉, 韩瑞, 王云玲, 范友杰, 李衍彦, 隋爱华. 光动力疗法促进胆管癌细胞QBC939的凋亡. 世界华人消化杂志 2013; 21(19): 1853-1858 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/1853.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i19.1853>

0 引言

光动力疗法(photodynamic therapy, PDT)是目前用于恶性肿瘤辅助治疗的一种新方法, PDT过程中存在大量的信号调节分子, 其具体机制尚不明确^[1,2]。近年来研究显示其作用机制与抑

制肿瘤细胞增殖、诱导细胞凋亡有关, 但其诱导细胞凋亡的确切机制目前尚未完全阐明。增殖细胞核抗原(proliferating cell nuclear antigen, PCNA)是目前应用最广的用于检测肿瘤细胞增殖活性的指标, 能与DNA多聚酶辅助蛋白结合, 调控并参与细胞DNA的复制, 其表达水平与肿瘤细胞增殖、浸润、转移等有关, 已经在肝癌、胃肠道肿瘤等组织中得到证实^[3,4]。有研究证实, 抑制PCNA的表达能够抑制肿瘤细胞的增殖, 提高凋亡指数^[5], 促进肿瘤细胞的凋亡。本实验通过PDT检测对人胆管癌细胞QBC939凋亡的影响, 并通过RT-PCR和免疫细胞化学检测PDT前后人胆管癌QBC939细胞中PCNA的表达变化情况, 以期PDT的临床应用提供理论依据。

1 材料和方法

1.1 材料 人胆管癌细胞系QBC939由第三军医大学西南医院王曙光教授建系, 购自上海中科院细胞库; 半导体激光治疗仪; 倒置显微镜(型号IX50, 品牌Olympus); 流式细胞仪; PCR仪(型号EP384, 生产厂家Eppendorf); 低温冷冻离心机(型号3K30, 生产厂家Sigma); 凝胶成像系统(生产厂家Vilber Lourmat); 酶标测试仪; 血卟啉衍生物购自重庆华鼎现代生物制药公司; RPMI 1640培养基、胰蛋白酶购自Gibco公司(美国); 胎牛血清购自Hyclone公司(美国); CCK8试剂盒购自同仁化学研究所(日本); 凋亡试剂盒购自Invitrogen公司(美国); PCNA、hGAPDH引物购自生工生物工程(上海)股份有限公司; RT-PCR试剂盒购自宝生物工程(大连)有限公司; 兔抗人PCNA多克隆抗体购自abcam公司(美国); 免疫组织化学染色试剂盒、DAB染色试剂盒购自北京博奥森生物技术有限公司; 改良型苏木素购自康为世纪公司。

1.2 方法

1.2.1 细胞培养和CCK8实验: 胆管癌QBC939细胞贴壁生长于完全型RPMI 1640培养基(含10%胎牛血清, 青霉素100 U/mL, 链霉素100 mg/mL)中, 于37℃、5%CO₂饱和湿度恒温培养箱中培养传代, 每48-72 h传代1次, 选取对数生长期胆管癌QBC939细胞进行CCK8实验, 约6×10³/孔接种于96孔板, 24 h后弃细胞培养上清液并分组。用不同强度的光照和不同浓度的血卟啉衍生物(hematoporphyrin derivative, HPD)联合作用于胆管癌细胞进行实验, 分别加入含0、2、4、6、8、10、12、14 μg/mL HPD浓度的培

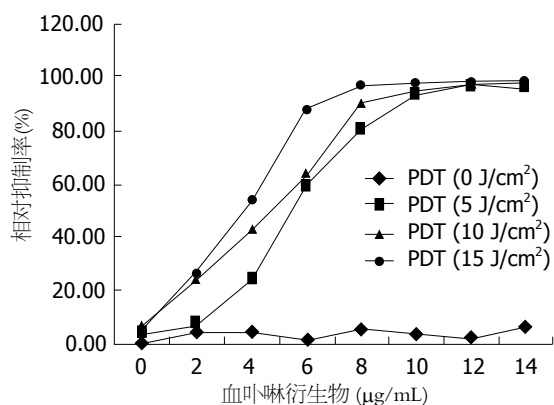


图1 光动力疗法对细胞生长抑制率的影响。

养液, 每个HPD浓度设3个复孔, 24 h后分别选取0、5、10、15 J/cm²的光照强度给予光照, 光波长630 nm, 更换含有10%胎牛血清的培养液培养48 h后进行CCK8实验, 在波长450 nm的分光光度仪中检测各组细胞的A值, 观察PDT对胆管癌QBC939细胞生长的抑制作用, 并计算各组细胞的生长抑制率 = (A空白 - A实验) / A空白 × 100%。

1.2.2 流式细胞仪检测细胞凋亡率: 选取对数生长期的胆管癌QBC939细胞制成细胞悬液后, 约 2×10^5 /孔接种于6孔板, 培养12 h后分组, 选取CCK8实验中的最佳HPD-PDT参数做为实验组, 另设单纯光照组、单纯光敏剂组和空白对照组, 更换不含血清的培养液培养24 h, 给予光照后更换含有10%胎牛血清的培养液再继续培养24 h, 用胰酶消化后离心制成细胞悬液, 调整细胞浓度约 1×10^5 /mL, 样品管中加入100 μL的AnnexinV Binding buffer细胞悬液; 再加入5 μL Alexa Fluor 488 av混匀后, 加入1 μL Propidium Iodide, 混匀, 避光, 室温反应15 min, 使其充分染色, 再加入400 μL AnnexinV Binding buffer, 1 h内上机检测细胞凋亡率。

1.2.3 RT-PCR半定量测定PCNA mRNA表达: 依据上述实验的分组, 以 2.0×10^5 /孔接种于6孔板进行细胞培养, 实验处理后分别提取各组细胞的mRNA, 逆转录的cDNA作为模板, PCNA上游引物序列为5'-AAGCACCAAACAG-GAGAAAGT-3'; 下游引物序列为5'-ACCGTT-GAAGAGAGTGGAGTG-3'。hGAPDH基因上游引物序列为5'-AACAGCCTCAAGATCAT-CAGCAA-3'; 下游引物序列为5'-GACTGTG-GTCATGAGTCCCTTCCA-3'。模板cDNA 1 μL, 上下游引物各1 μL, Premix 11.5 μL, 双蒸水5.5 μL构建20 μL体系分别进行PCR扩增, PCNA反应

链为: 95 °C 5 min预变性, 98 °C 10 s变性, 63.9 °C 30 s退火, 72 °C 30 s延伸, 72 °C 10 min终止延伸, 30个循环。将扩增的产物在2%琼脂糖凝胶、0.5 × TAE缓冲液中电泳, 电压120 V, 时间约30 min, 紫外凝胶成像系统拍照, 图像分析软件分析电泳条带灰度值, 计算各组mRNA表达的相对强度 = 目的条带灰度值/hGAPDH条带灰度值。

1.2.4 SP法免疫细胞化学染色测定PCNA在细胞核中的表达: 依据上述实验的分组进行细胞爬片, 将细胞悬液按 2.0×10^5 /孔的细胞数接种于6孔板进行细胞培养, 经PDT实验处理后, 用4%中性甲醛固定, 依次加入兔抗人PCNA多克隆抗体和含有辣根过氧化物酶标记的山羊抗兔抗体, DAB染色3-10 min后再用苏木素复染, 倒置显微镜拍照后分析, 结果判定标准: 细胞核中出现棕黄色颗粒为阳性, 以着色强度和阳性细胞数所占比例综合判定: 无色或阳性细胞数<5%为(-), 浅黄色或阳性细胞数5%-25%为(+), 棕黄色或阳性细胞数25%-50%为(++), 棕色或阳性细胞数50%-75%(+++), 深棕色或阳性细胞数>75%为(++++)。

统计学处理 所得计量资料均用mean ± SD表示, 数据使用SPSS17.0统计学软件进行单因素方差分析, 组间比较采用LSD *t*检验, 以 $P < 0.05$ 认为差异有显著性。

2 结果

2.1 PDT对QBC939细胞生长抑制率的影响 不同HPD浓度和光照强度下各组QBC939细胞的吸光度见表1, 对细胞生长抑制率的影响见图1, 当光照剂量达到5 J/cm², HPD浓度达到4 μg/mL时, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 但细胞生长抑制率仅24%。当光照剂量达到5 J/cm², HPD浓度达到8 μg/mL时, 细胞生长抑制率达到80%, 继续增加药物浓度或光照剂量, 差异无显著性, 细胞存活率降低不明显。因此, 我们将HPD 8 μg/mL、激光剂量5 J/cm²作为本实验的最佳参数。

2.2 PDT对QBC939细胞凋亡的影响 流式细胞仪检测结果见图2, 空白对照组、单纯光敏剂组和单纯光照组凋亡发生率分别为33.4% ± 1.4%、41.0% ± 1.6%、37.2% ± 2.1%, 各组之间差异无统计学意义($P > 0.05$)。光动力实验组凋亡发生率为74.6% ± 1.5%, 与其余3组比较均有统计学差异($P < 0.05$)。

2.3 PDT对QBC939细胞PCNA mRNA表达的影

■ 相关报道

有研究证实, PCNA能与DNA多聚酶辅助蛋白结合, 调控并参与细胞DNA的复制, 其表达水平与肿瘤细胞增殖、浸润、转移等有关, 已经在肝癌、胃肠道肿瘤等组织中得到证实, 抑制PCNA的表达能够抑制肿瘤细胞的增殖, 提高凋亡指数, 促进肿瘤细胞的凋亡。

■创新盘点

本研究主要基于CCK8和流式细胞技术检测了PDT对QBC939细胞生长增殖的影响,并通过RT-PCR和免疫细胞化学检测PDT对PCNA的表达的影响。

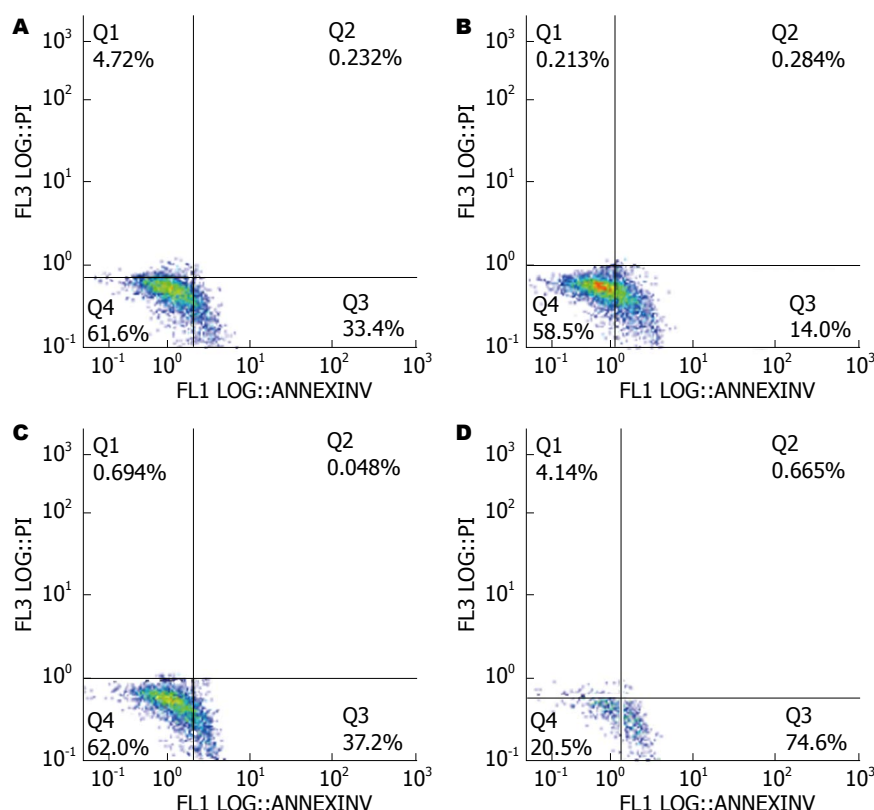


图2 光动力疗法对细胞凋亡率的影响。A: 空白对照组; B: 单纯光敏剂组; C: 单纯光照射组; D: 光动力实验组。

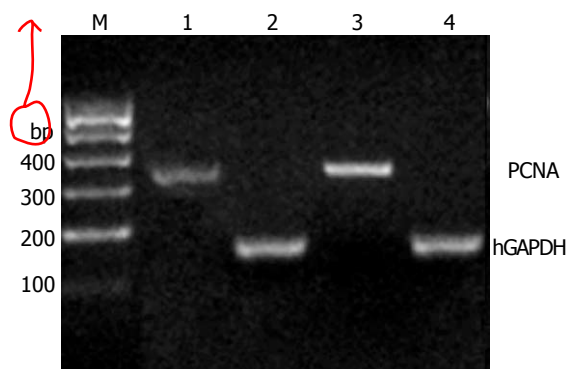


图3 光动力疗法对PCNA mRNA表达的影响。M: Marker; 1: 实验组PCNA; 2: 实验组hGAPDH; 3: 空白组PCNA; 4: 空白组hGAPDH。PCNA: 增殖细胞核抗原。

响 各组细胞提取的总mRNA在紫外分光光度计中检测, $A_{260/280}$ 的比值均在1.8-2.0之间。图3表明PCNA mRNA在人胆管癌QBC939细胞中的相对表达强度为 0.95 ± 0.08 。在8 mg/LHPD经5 J/cm²光照后, PCNA mRNA在人胆管癌QBC939细胞中的相对表达强度明显下降为 0.68 ± 0.06 。光动力实验组与空白对照组PCNA mRNA相对表达强度差异具有统计学意义($P < 0.05$)。

2.4 PDT对QBC939细胞核中PCNA表达的影响 各组细胞核中出现黄色颗粒为阳性, 由图4

可见光动力实验组、单纯光照射组、单纯光敏剂组和空白对照组的PCNA染色强度分别为 $4.5\% \pm 1.4\%(-)$ 、 $30.5\% \pm 1.6\%(++)$ 、 $47.7\% \pm 1.2\%(++)$ 、 $52.5\% \pm 1.3\%(+++)$, 光动力实验组与空白对照组中PCNA的表达量有明显统计学差异($P < 0.05$)。

3 讨论

PDT是近年来肿瘤治疗领域中一项新技术, 是一种无创或微创性、非产热性、利用光化学反应引起靶组织和靶细胞破坏的临床辅助治疗方法。利用肿瘤组织对光敏剂的选择性摄入和浓集, 给予特定波长光照射激活肿瘤组织中的光敏剂而产生活性氧簇, 这些物质与肿瘤细胞中的分子和结构发生氧化反应而杀伤肿瘤细胞^[6-8], 而在正常组织中能迅速代谢, 在杀灭肿瘤细胞的同时减少对正常组织的损伤。

目前研究已知, PDT在体内抑制肿瘤生长的机制包括: 信号转导与诱导肿瘤细胞凋亡和坏死以及与自噬相关的细胞死亡、对肿瘤微血管的破坏和激发免疫及炎症反应等^[9,10]。PDT在体外也能够显著抑制肿瘤细胞生长^[11], 但其抑制胆管癌细胞生长的机制尚不清楚。本研究结

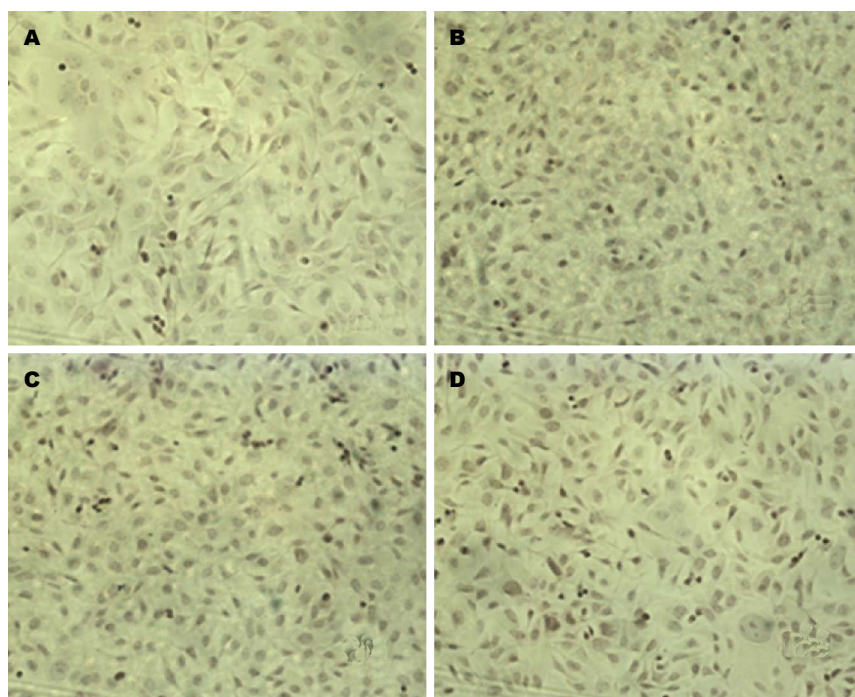


图 4 PCNA免疫细胞化学染色结果(SP, $\times 200$). A: 光动力实验组; B: 单纯光照射组; C: 单纯光敏剂组; D: 空白对照组.

■应用要点
针对PDT的进一步研究, 可能成为胆管癌治疗的一种新方法, 对于改善胆管癌患者的预后具有重要的意义.

表 1 CCK8检测各组细胞 A_{450} (mean \pm SD)

血卟啉衍生物($\mu\text{g/mL}$)	光照强度(J/cm^2)			
	0	5	10	15
0	2.028 ± 0.013	1.966 ± 0.016	1.899 ± 0.029	1.946 ± 0.008
2	1.944 ± 0.023	1.879 ± 0.047	1.531 ± 0.034^a	1.486 ± 0.060^b
4	1.946 ± 0.086	1.542 ± 0.021^a	1.157 ± 0.038^b	0.926 ± 0.025^b
6	1.994 ± 0.020	0.828 ± 0.032^b	0.728 ± 0.041^b	0.248 ± 0.036^b
8	1.912 ± 0.012	0.403 ± 0.027^b	0.191 ± 0.026^b	0.061 ± 0.020^b
10	1.958 ± 0.023	0.133 ± 0.012^b	0.091 ± 0.011^b	0.046 ± 0.018^b
12	1.991 ± 0.018	0.071 ± 0.022^b	0.043 ± 0.024^b	0.037 ± 0.019^b
14	1.909 ± 0.013	0.072 ± 0.060^b	0.036 ± 0.020^b	0.029 ± 0.032^b

^a $P < 0.05$, ^b $P < 0.01$ vs $0 \mu\text{g/mL}$.

果显示, PDT在体外能够抑制胆管癌QBC939细胞生长, 不同HPD-PDT参数影响不同, 当PDT达到 5 J/cm^2 , HPD达到 $8 \mu\text{g/mL}$ 以上时能显著抑制QBC939细胞生长, 细胞生长抑制率达到80%以上, 并能明显促进QBC939细胞早期凋亡, 早期凋亡率为74.6%. 本实验表明, PDT能够通过诱导胆管癌细胞凋亡抑制细胞生长.

PCNA又称周期蛋白, 存在于细胞核内, 是DNA聚合酶 δ 、 ϵ 的辅酶, 合成及表达与细胞增殖密切相关, 是反映细胞增殖的主要生物学指标^[12,13], 在许多肿瘤组织中高表达, 肿瘤细胞增殖越活跃, PCNA表达越高^[14,15], 还可用于判断肿瘤的恶性程度及预后^[16,17]. 他协调DNA前导链和随从链的合成, 在细胞内的含量具有周期性, 在

G_0 期细胞内含量很少, G_1 晚期开始增加, S期达高峰, G_2 、M期明显下降, 在DNA复制、细胞增殖及细胞周期调控中发挥重要作用, PCNA的周期性变化与细胞增殖过程有关, 而肿瘤的发生与细胞凋亡受阻、过度增殖有关^[18,19], PCNA会和DNA多聚酶结合, 促进细胞进入S期, 使细胞过度增殖及癌变.

本实验从RT-PCR和免疫细胞化学层面检测PDT前后QBC939细胞中PCNA的表达变化情况, 结果显示PCNA在基因和蛋白水平相对表达量均明显降低, 表明PDT能够抑制PCNA表达, 可能进而诱导QBC939细胞凋亡, 起到抑制胆管癌QBC939细胞生长的作用. 有研究表明, 抑制PCNA的表达, 可延缓肿瘤细胞由 G_1 期向S

■同行评价

本文创新性较好, 实验结果达到论文设计的要求, 对结果的解释恰当、合理, 具有一定指导意义。

期的过渡, 从而减少S期细胞含量, 具体机制是PCNA-P21可以和多种CDK/cyclin形成四聚体^[14], 当PCNA表达被抑制时, CDK活性被抑制, 从而影响RB蛋白磷酸化和与之结合的转录因子的释放, 导致细胞不能通过G₁期检验点进入S期, 进而诱导细胞凋亡, 抑制细胞增殖。PCNA作为检测细胞凋亡的一个良好指标, 在肿瘤细胞凋亡过程中表达受到明显抑制^[20]。本研究显示PDT抑制了PCNA的表达, 推测PDT是通过干扰细胞周期诱导QBC939细胞凋亡。光动力作用促进胆管癌细胞QBC939凋亡是一个多基因参与调控的过程, 其确切机制较为复杂, 仍有待进一步研究。

4 参考文献

- Wainwright M. Photodynamic therapy: the development of new photosensitisers. *Anticancer Agents Med Chem* 2008; 8: 280-291 [PMID: 18393787 DOI: 10.2174/187152008783961888]
- Chekulayeva LV, Chekulayev VA, Shevchuk IN. Active oxygen intermediates in the degradation of hematoporphyrin derivative in tumor cells subjected to photodynamic therapy. *J Photochem Photobiol B* 2008; 93: 94-107 [PMID: 18760622 DOI: 10.1016/j.jphotobiol.2008.07.003]
- Shen LJ, Zhang HX, Zhang ZJ, Li JY, Chen MQ, Yang WB, Huang R. Detection of HBV, PCNA and GST-pi in hepatocellular carcinoma and chronic liver diseases. *World J Gastroenterol* 2003; 9: 459-462 [PMID: 12632497]
- Wang ZH, Wang CY, Liu XJ, Wang LG, Li M, Chen CZ. [Relationship between recurrence and metastasis of gastric cancer and expression of EGFR, IL-6R, PCNA, and DJ]. *Ai Zheng* 2002; 21: 785-789 [PMID: 12479108]
- 范凯, 王坚妹, 王朝辉. 胃癌中hMSH2、p53和PCNA表达的相关性和意义. *中国肿瘤临床* 2005; 32: 654-656
- Dolmans DE, Fukumura D, Jain RK. Photodynamic therapy for cancer. *Nat Rev Cancer* 2003; 3: 380-387 [PMID: 12724736 DOI: 10.1038/nrc1071]
- Dougherty TJ, Gomer CJ, Henderson BW, Jori G, Kessel D, Korbek M, Moan J, Peng Q. Photodynamic therapy. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90: 889-905 [PMID: 9637138 DOI: 10.1093/jnci/90.12.889]
- Henderson BW, Dougherty TJ. How does photodynamic therapy work? *Photochem Photobiol* 1992; 55: 145-157 [PMID: 1603846 DOI: 10.1111/j.1751-1097.1992.tb04222.x]
- 徐畅, 姜小清. 光动力学原理及其在胆管癌治疗的应用. *中华普通外科学文献(电子版)* 2012; 6: 249-253
- 叶叶, 邹晓平. 胆管癌的光动力治疗相关研究. *国际消化病杂志* 2012; 32: 197-199
- Ferrario A, Fisher AM, Rucker N, Gomer CJ. Celecoxib and NS-398 enhance photodynamic therapy by increasing in vitro apoptosis and decreasing in vivo inflammatory and angiogenic factors. *Cancer Res* 2005; 65: 9473-9478 [PMID: 16230411 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-05-1659]
- Zhang T, Wang SS, Hong L, Wang XL, Qi QH. Arsenic trioxide induces apoptosis of rat hepatocellular carcinoma cells in vivo. *J Exp Clin Cancer Res* 2003; 22: 61-68 [PMID: 12725324]
- Wang SS, Zhang T, Wang XL, Hong L, Qi QH. Effect of arsenic trioxide on rat hepatocellular carcinoma and its renal cytotoxicity. *World J Gastroenterol* 2003; 9: 930-935 [PMID: 12717832]
- Maga G, Hubscher U. Proliferating cell nuclear antigen (PCNA): a dancer with many partners. *J Cell Sci* 2003; 116: 3051-3060 [PMID: 12829735 DOI: 10.1242/jcs.00653]
- Astudillo H, Lopez T, Castillo S, Gariglio P, Benitez L. p53, Bcl-2, PCNA expression, and apoptotic rates during cervical tumorigenesis. *Ann N Y Acad Sci* 2003; 1010: 771-774 [PMID: 15033825 DOI: 10.1196/annals.1299.138]
- Stroescu C, Dragnea A, Ivanov B, Pechianu C, Herlea V, Sgarbura O, Popescu A, Popescu I. Expression of p53, Bcl-2, VEGF, Ki67 and PCNA and prognostic significance in hepatocellular carcinoma. *J Gastrointest Liver Dis* 2008; 17: 411-417 [PMID: 19104702]
- Liu WG, Gu WZ, Zhou YB, Tang HF, Li MJ, Ma WX. The prognostic relevance of preoperative transcatheter arterial chemoembolization (TACE) and PCNA/VEGF expression in patients with Wilms' tumour. *Eur J Clin Invest* 2008; 38: 931-938 [PMID: 19021718 DOI: 10.1111/j.1365-2362.2008.02043.x]
- 沈云芳, 庄蕙, 沈健伟, 陈士葆. 细胞凋亡与肿瘤. *世界华人消化杂志* 1999; 7: 267-268
- 华杰松. 幽门螺杆菌, 细胞增殖和细胞凋亡在胃癌发生中的作用. *世界华人消化杂志* 1999; 7: 647-648
- 童强松, 曾甫清, 朱朝晖, 赵军, 鲁功成, 林晨. 稳定转导反义增殖细胞核抗原基因对膀胱癌细胞体外增殖活性的调控作用. *中华实验外科杂志* 2002; 19: 644-645

编辑 田滢 电编 鲁亚静



siRNA沉默KAP-1表达抑制胰腺癌细胞PANC-1的侵袭能力

江建新, 詹磊, 黄洋, 何燕浙, 孙诚谊

江建新, 詹磊, 黄洋, 何燕浙, 孙诚谊, 贵阳医学院附属医院肝胆外科 贵州省贵阳市 550001

江建新, 副主任医师, 主要从事肝胆胰脾疾病的基础与临床研究。国家自然科学基金资助项目, No. 81160311

贵州省科教青年英才培养工程基金资助项目, No. 黔省专合字[2012]177号

贵州省科技厅2011年度社会攻关计划基金资助项目, No. 黔科合SY字[2011] 3007

贵州省肝胆胰疾病研究科技创新人才团队基金资助项目, No. 黔科合人才团队[2010]4010

作者贡献分布: 主要实验设计、资料收集分析、统计及文章撰写由江建新完成; 文章修改和审阅由孙诚谊完成; 样本处理、实验操作由詹磊、黄洋及何燕浙完成。

通讯作者: 孙诚谊, 教授, 550001, 贵州省贵阳市贵医街28号, 贵阳医学院附属医院肝胆外科。chengyisun@medmail.com.cn; 电话: 0851-6773083

收稿日期: 2013-02-18 修回日期: 2013-05-28

接受日期: 2013-06-05 在线出版日期: 2013-07-08

SiRNA-mediated silencing of KAP-1 expression inhibits invasion of human pancreatic cancer PANC-1 cells

Jian-Xin Jiang, Lei Zhan, Yang Huang, Yan-Zhe He, Cheng-Yi Sun

Jian-Xin Jiang, Lei Zhan, Yang Huang, Yan-Zhe He, Cheng-Yi Sun, Department of Hepatobiliary Surgery, the Affiliated Hospital of Guiyang Medical College, Guiyang 550001, Guizhou Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81160311; the Outstanding Young Training Project of Science and Education of Guizhou Province, No. [2012]177; the Foundation of Science and Technology Department of Guizhou Province, No. [2011] 3007; the Liver and Pancreatic Diseases Technological Innovation Talent Team Foundation of Guizhou Province, No. [2010]4010

Correspondence to: Yi-Cheng Sun, Professor, Department of Hepatobiliary Surgery, Affiliated Hospital of Guiyang Medical College, 28 Guiyi Street, Guiyang 550001, Guizhou Province, China. chengyisun@medmail.com.cn

Received: 2013-02-18 Revised: 2013-05-28

Accepted: 2013-06-05 Published online: 2013-07-08

Abstract

AIM: To investigate the impact of small interfering RNA (siRNA)-mediated KAP-1 gene silencing on invasion of human pancreatic cancer PANC-1 cells, and to explore the feasibility of human KAP-1 gene as a therapeutic target for pancreatic cancer.

METHODS: Five KAP-1-specific siRNAs were

designed using online software to construct pGC-LV-siRNA-KAP-1 plasmid. Western blot was used to screen the efficient plasmid in 293T cells, and the most efficient one was packed into the recombinant lentivirus Lv-siRNA-KAP-1 in 293T cells. The titer of lentivirus was determined by hole-by-dilution titer assay. The silencing effect of Lv-siRNA-KAP-1 in PANC-1 cells was validated by real-time PCR. After PANC-1 cells were infected with Lv-siRNA-KAP-1, cell invasion was detected by Transwell chamber assay. Vimentin expression in cells was detected by Western blot.

RESULTS: Four KAP-1-specific siRNAs could silence the expression of KAP-1 at the protein level 48 h after transfection. The most efficient pGC-siRNA-3 plasmid was used to construct Lv-VIM-shRNA. The titer of lentivirus was 2×10^9 TU/mL. KAP-1 knockdown significantly inhibited invasion of human pancreatic cancer PANC-1 cells compared to blank control and negative control cells (97.3 ± 25.6 vs 253.3 ± 20.6 , 213.2 ± 19.4 , both $P < 0.05$). The expression of vimentin was down-regulated in PANC-1 cells infected with Lv-siRNA-KAP-1.

CONCLUSION: Lv-siRNA-KAP-1 could effectively inhibit the expression of KAP-1 gene in PANC-1 cells *in vitro*, cell invasion and Vimentin expression. KAP-1 might serve as a new target for gene therapy of pancreatic cancer.

© 2013 Baishideng. All rights reserved.

Key Words: Pancreatic carcinoma; KAP-1; RNA interference; Invasion

Jiang JX, Zhan L, Huang Y, He YZ, Sun CY. SiRNA-mediated silencing of KAP-1 expression inhibits invasion of human pancreatic cancer PANC-1 cells. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2013; 21(19): 1859-1865 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/1859.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i19.1859>

摘要

目的: 观察siRNA沉默KAP-1基因表达对人胰腺癌PANC-1细胞侵袭能力的影响, 探求该基

■背景资料

胰腺癌的早期转移、对传统的治疗抵抗以及较易复发是其致死的关键因素, 我们前期依据文献以MIA-PaCa2 (TIC^{high})与BxPc-3 (TIC^{low})作为研究胰腺癌干细胞的工具细胞, 通过蛋白质组学筛选胰腺癌干细胞相关差异蛋白, 发现KAP-1在前者表达较后者高10倍多, 我们的研究也显示KAP-1在胰腺癌组织中高表达, 正常胰腺组织中几乎不表达; 且与胰腺癌的分化相关, 为了进一步研究KAP-1在胰腺癌中的作用, 本研究通过构建Lv-siRNA-KAP-1感染胰腺癌细胞株PANC-1, 检测其对胰腺癌细胞的侵袭能力影响, 探讨其可能的机制。

■同行评议者

李淑德, 教授, 第二军医大学长海医院消化内科

■ 研发前沿

KAP-1在胰腺癌细胞侵袭转移中的作用未见文献报道,该研究成功构建KAP-1的RNAi重组慢病毒表达系统,作为一种研究KAP-1的工具,感染PANC-1细胞能抑制其侵袭能力;其机制之一是下调与侵袭转移相关的波形蛋白表达,KAP-1有可能成为新的胰腺癌治疗靶点。

因作为治疗靶点的可行性[↑]

方法: 针对KAP-1基因设计5条siRNA,构建真核表达载体,转染293T细胞筛选RNAi有效靶点,包装成重组慢病毒Lv-siRNA-KAP-1,感染胰腺癌细胞PANC-1成功后RT-qPCR检测RNA干扰沉默效果,Transwell小室检测细胞侵袭能力。Western blot检测波形蛋白表达。

结果: 转染48 h后,5条siRNA能显著抑制KAP-1的蛋白表达;其中最有效的1条siRNA包装成重组慢病毒Lv-siRNA-KAP-1,感染PANC-1细胞侵袭能力明显受到抑制;感染后细胞侵袭数目(178.6 ± 30.3)较空白对照组(253.3 ± 20.6)与阴性对照组(97.3 ± 25.6)明显减少,差异显著($P < 0.05$);感染后PANC-1细胞的波形蛋白表达下调。

结论: Lv-siRNA-KAP-1能显著抑制PANC-1细胞KAP-1的表达,抑制PANC-1细胞侵袭能力及波形蛋白表达,KAP-1基因有可能成为胰腺癌基因治疗的新靶点。

© 2013年版权归Baishideng所有。

关键词: 胰腺癌; KAP-1; 小干扰RNA; 侵袭

核心提示: KAP-1在胰腺癌细胞中高表达,其表达与胰腺癌细胞的分化相关,KAP-1作为一种转录中介因子,可能通过调控其他蛋白来影响胰腺癌的生物学行为。该研究成功构建KAP-1的RNAi重组慢病毒表达系统,感染PANC-1细胞能抑制其侵袭能力;其机制之一是下调与侵袭转移相关的波形蛋白表达,KAP-1有可能成为新的胰腺癌治疗靶点。

江建新,詹磊,黄洋,何燕浙,孙诚谊. siRNA沉默KAP-1表达抑制胰腺癌细胞PANC-1的侵袭能力. 世界华人消化杂志 2013; 21(19): 1859-1865 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/1859.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v21.i19.1859>

0 引言

胰腺癌是高度恶性、预后最差的恶性肿瘤之一,其5年生存率不到5%^[1];大多数患者因确诊时伴有局部和/或远处侵袭转移而丧失手术时机^[2];即使临床手术根治性切除的胰腺癌患者术后也大多数因出现复发和远处转移预后极差,其原因为术前就有微转移灶形成及其化疗抵抗^[3];胰腺癌的早期转移、对传统的治疗抵抗以及较易复发是其致死的关键因素。肿瘤干细胞理论

解释了上述现象。胰腺癌干细胞研究表明^[4]:在原发肿瘤里存在一个亚群细胞,这群细胞具有自我更新、分化潜能以及在异位重新成瘤能力;同时,这群细胞还具有侵袭转移和化疗抵抗特性。最新的研究表明:胰腺癌在形成之前通过上皮-间质转化(epithelial-to-mesenchymal transition, EMT)形成胰腺癌干细胞,是其早期发生转移、治疗抵抗、复发的根本原因^[5]。我们前期依据文献以MIA-PaCa₂(TIC^{high})与BxPc-3(TIC^{low})作为研究胰腺癌干细胞的工具细胞^[6],通过蛋白质组学筛选胰腺癌干细胞相关差异蛋白,发现KAP-1(KAP-1, KRAB-associated protein 1; TRIM28, tripartite motif-containing 28; TIF1 β)在前者表达较后者高10倍多,并通过检索文献提示KAP-1与EMT和干细胞的“干性”相关^[7]。此外,我们也采用免疫组织化学方法显示KAP-1在胰腺癌组织中高表达,正常胰腺组织中几乎不表达;在低分化胰腺癌组织中表达最高,中分化胰腺癌组织中表达较高,高分化胰腺癌组织中低表达;采用Western blot显示KAP-1蛋白在低分化胰腺癌细胞株MIA-PaCa₂和Panc-1中蛋白表达高,来源于肝转移的胰腺癌细胞系CFPAC-1中表达较高,其余细胞系BxPC3、AsPC-1、SW1990、Capan-1和Capan-2中不表达(数据未显示)。KAP-1是一个97 kDa的核磷蛋白。人KAP-1基因位于19号染色体,位置是19q13.4,共16个外显子;小鼠KAP-1基因位于7号染色体,位置是7 A2,共17个外显子。KAP-1具有TIF1家族中常见的保守结构域: N端的RBCC(RING-B box-coiled-coil)结构域、C端保守的PHD型锌指和紧随其后的Bromodomain(BrD)结构域,中部是该家族内保守度最低的区域,一般情况下富含脯氨酸,甘氨酸和丝氨酸^[8]。为了进一步研究KAP-1在胰腺癌中的作用,本研究通过构建Lv-siRNA-KAP-1感染胰腺癌细胞株PANC-1,检测其对胰腺癌细胞的侵袭能力影响,探讨其可能的机制。

1 材料和方法

1.1 材料 人胰腺癌细胞株PANC-1, 293T细胞购自American Tissue Culture Collection(ATCC);慢病毒质粒pGC-LV、包装质粒pHelper 1.0和pHelper 2.0购自上海吉凯基因化学技术有限公司;限制性内切酶Age I、EcoR I、T4连接酶购自美国NEB公司;质粒抽提试剂盒、胶回收试剂盒均购自美国Promega公司;总RNA提取试剂盒购自Qiagen公司;Eugene HD转染试剂购

表 1 靶向TRIM28基因siRNA候选序列

名称	靶序列
siRNA-1	CTGAGACCAAACCTGTGCTTA
siRNA-2	GACCACCAGTACCAGTTCTTA
siRNA-3	GAGAATTATTTTCATGCGTGAT
siRNA-4	CCTGGCTCTGTTCTCTGTCCT
siRNA-5	GAGGACTACAACCTTATTGTT
NS-siRNA	TTCTCCGAACGTGTCACGT

自瑞士Roche公司; KAP-1定量PCR引物及qRT-PCR检测试剂盒购自美国GeneCopoeia公司; 兔抗人TIF1 β 单克隆抗体购自美国Cell Signaling公司; 小鼠抗Vimentin V9单克隆抗体购自美国Sigma公司。

1.2 方法

1.2.1 Lv-siRNA-KAP-1的构建与鉴定: 通过Ambion网站进行siRNA的设计, 根据人TRIM28基因(Genbank NM_005762.2)的编码序列设计5条不同的siRNA序列及1条阴性对照siRNA序列(表1), 病毒载体构建框架见表2, 所有siRNA由上海吉凯基因化学有限公司合成提供。通过Age I和EcoR I双酶切, T4连接酶连接上述siRNA序列到GV112载体(上海吉凯基因化学技术有限公司)上; 其产物转化细菌感受态细胞DH5 α , 进行菌落PCR鉴定, 阳性克隆鉴定, 大量提取慢病毒载体质粒pGC-LV-siRNA-KAP-1。以293T细胞为工具细胞进行目的基因KAP-1过表达及siRNA共转染; 转染后36-48 h收集细胞, 提取总蛋白进行Western blot检测KAP-1(抗体工作浓度1:200); 空白对照组: 转染KAP-1过表达质粒的293T细胞组; 阴性对照组: 转染KAP-1过表达质粒和阴性对照病毒载体质粒的293T细胞组; siRNA1-5组: 转染KAP-1过表达质粒和pGC-siRNA1-5的293T细胞组。外源筛靶鉴定最有效的siRNA, 包装成重组慢病毒。采用pGC-LV-KAP-1-RNAi慢病毒表达载体质粒、pHelper 2.0辅助质粒、pHelper 1.0包装质粒(VSVg, 外壳蛋白)在HEK 293FT细胞中进行慢病毒包装, 按照说明书提供的梯度稀释法测定病毒滴度。将PANC-1胰腺癌细胞分别常规培养, 感染复数(MOI)为5:1, 48 h后RT-qPCR方法在PANC-1细胞内验证LV-siRNA-KAP-1的干扰效果; 反应体系为20 μ L, 其中SYBR Green/ROX qPCR Master Mix为10 μ L, 2.5 μ mol/L的上下游引物各0.5 μ L, cDNA为1 μ L, ddH₂O为8 μ L。反应程序为: 预变性95 $^{\circ}$ C, 15 s;

之后每一步变性95 $^{\circ}$ C, 5 s; 退火延伸60 $^{\circ}$ C, 30 s; 共进行45个循环, 实验重复3次, 由随机附带软件LCS480 1.5.039计算Ct值和拷贝数, 2^{- $\Delta\Delta$ Ct}分析法进行数值分析(管家基因GAPDH为内参)。KAP-1引物: 上游: 5'-AAGTCTCGGGATGGTGAACG-3', 下游: 5'-CAGACACCTGGCGGATTGA-3', 长度262 bp; GAPDH引物: 上游: 5'-TGACTTCAA-CAGCGACACCCA-3', 下游: 5'-CACCCTGTTGCTGTAGCCAAA-3', 长度121 bp。(引物序列由软件Beacon designer 7设计, 上海生工生物工程技术有限公司合成)。

1.2.2 Transwell小室侵袭实验: 生长状态良好的PANC-1细胞, Lv-siRNA-KAP-1感染PANC-1细胞, 48 h后GFP表达绿色荧光呈高峰。按说明书要求, 从-20 $^{\circ}$ C取出有基质胶的Transwell小室(购自德国BD Biosciences公司)恢复至室温, 将所需小室放入24孔培养板中, 在上下室各加入500 μ L 37 $^{\circ}$ C预温的无血清培养基, 37 $^{\circ}$ C 5%CO₂培养箱放置2 h, 使基质胶再水化。再吸去剩余培养液。上室种入500 μ L(细胞数 2.5×10^4 个), 下室加入750 μ L含20%FBS的DMEM培养液500 μ L, 置于细胞培养箱中培养, 48 h后取出小室, 位于膜上层的非浸润的细胞用棉签轻轻擦去, 然后将膜经过甲醇固定30 min, 结晶紫染液染色5 min后, 置于显微镜下观察, 分别取5个视野计数。

1.2.3 Western blot检测KAP-1 siRNA对PANC-1细胞波形蛋白(Vimentin)表达的影响: Lv-siRNA-KAP-1感染PANC-1细胞, 48-72 h后收集细胞, 提取总蛋白, 按照上述方法进行Western blot检测波形蛋白(抗体工作浓度1:200)的表达, 实验重复3次, 条带密度采用QuantityOne Program(Bio-Rad)软件进行分析。目的蛋白的相对表达水平 = 目的蛋白的灰度值/ β -actin蛋白的灰度值, 取3次平均值。采用GAPDH为参照。

统计学处理 数据用mean \pm SD表示, 采用SPSS17.0对数据进行统计, 计数资料采用两个或多个样本的t检验, $P < 0.05$ 具有统计学意义。

2 结果

2.1 Lv-siRNA-KAP-1的构建与鉴定 构建的慢病毒载体质粒pGC-LV-siRNA-KAP-1阳性克隆测序结果显示重组质粒中插入的RNA干扰目的序列与软件设计中的序列一致, 没有碱基缺失或替换等, pGC-siRNA-3部分测序结果见图(1), 转染293T细胞显示融合绿色荧光蛋白的表达(图2), 表明其构建成功。将目的基因KAP-1过表达

■ 相关报道

Ho等采用蛋白质组学技术筛选KAP-1在乳腺癌中高表达, 且与乳腺癌侵袭转移相关。Takeshi等证实KAP-1在胃癌中高表达, 且和胃癌的腹腔播散及不良预后相关。Bingnan等发现KAP-1与化疗耐药相关, 且KAP-1的Ser824发生磷酸化。

■创新盘点

该研究成功构建KAP-1的RNAi重组慢病毒表达系统,证实了下调KAP-1的表达能抑制PANC-1细胞的侵袭能力;其机制之一是下调与侵袭转移相关的波形蛋白表达。

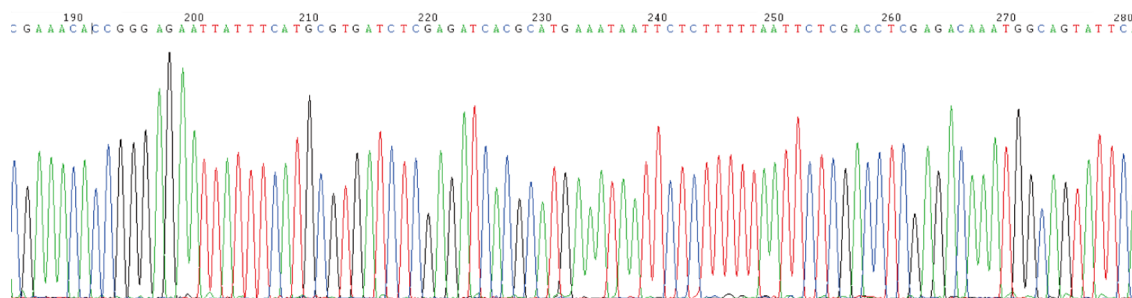


图1 重组慢病毒质粒载体pGC-siRNA-3部分测序图。

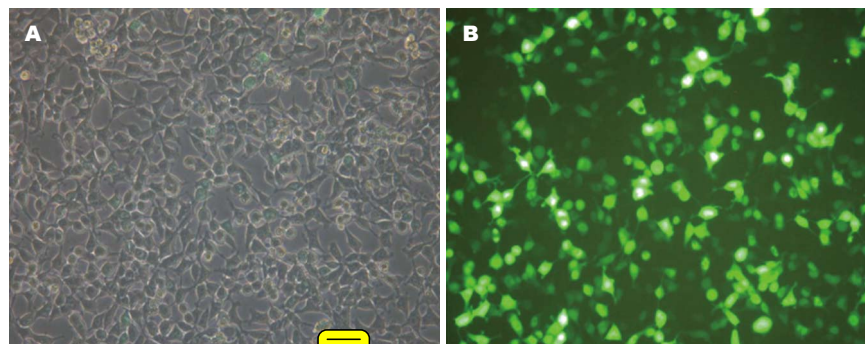


图2 重组慢病毒质粒载体pGC-siRNA-3感染的293T细胞48 h后的荧光图($\times 40$)。A: 明视野图; B: 绿色荧光图。

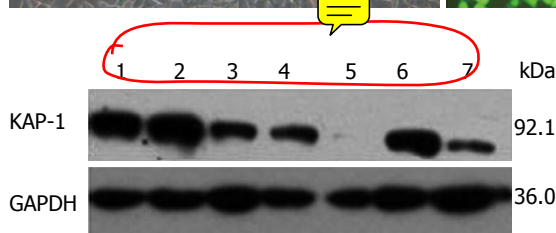


图3 Western blot外源靶鉴定最有效的siRNA。共转染KAP-1过表达质粒和慢病毒载体质粒pGC-siRNA与293T细胞, Western blot检测KAP-1的表达。1: 空白对照组; 2: 阴性对照组; 3: siRNA-1组; 4: siRNA-2组; 5: siRNA-3组; 6: siRNA-4组; 7: siRNA-5组。

质粒与基因敲除siRNA质粒共转染293T细胞, 通过Western blot外源靶实验, 5个干预组siRNA有4个能使KAP-1基因在蛋白水平表达明显下调($P<0.05$), 具有明显KAP-1基因敲除作用的质粒pGC-siRNA-3进行病毒包装(图3)。筛选出的重组载体质粒与慢病毒包装质粒共转染293T细胞, 包装成慢病毒。根据公式计算慢病毒滴度为 1.5×10^9 TU/mL。成功包装的慢病毒命名为Lv-siRNA-KAP-1。RT-qPCR检测Lv-siRNA-KAP-1抑制胰腺癌细胞PANC-1的KAP-1表达, 结果显示siRNA具有显著的干扰KAP-1表达作用(图4), 表明Lv-siRNA-KAP-1包装成功, 可以作为研究工具使用。

2.2 Transwell小室侵袭实验 Transwell小室侵袭实验检测Lv-siRNA-KAP-1对PANC-1细胞侵袭能力的影响, 结果显示: 空白对照组侵袭细



图4 RT-qPCR检测Lv-siRNA-KAP-1感染胰腺癌细胞PANC-1后KAP-1 mRNA的相对表达量。* $P<0.05$ 。1: 空白对照组; 2: 实验对照组; 3: 实验组。

胞数目为 253.3 ± 20.6 个, 阴性对照组为 213.2 ± 19.4 个, 实验组为 97.3 ± 25.6 个, 表明干扰KAP-1表达能抑制PANC-1细胞的侵袭能力($P<0.05$, 图5)。

2.3 RNAi抑制KAP-1表达对PANC-1细胞波形蛋白表达的影响 Western blot结果显示Lv-siRNA-KAP-1抑制KAP-1表达能下调PANC-1细胞波形蛋白表达, 与空白对照组和阴性对照组比较差异均有统计学意义($P<0.05$, 图6)。

3 讨论

KAP-1(又称TIF1 β 、TRIM28等)是一种转录中介因子, 在诸多转录调控复合体中起桥梁作用^[8]。

表 2 靶向TRIM28基因siRNA病毒载体合成序列

名称	病毒载体合成序列
siRNA-1-1	CcggCTGAGACCAAACTGTGCTTACTCGAGTAAGCACAGGTTTGGTCTCAGTTTTTg
siRNA-1-2	aattcaaaaaCTGAGACCAAACTGTGCTTACTCGAGTAAGCACAGGTTTGGTCTCAG
siRNA-2-1	CcggGACCACCAGTACCAGTTCTTACTCGAGTAAGAACTGGTACTGGTGGTCTTTTTg
siRNA-2-2	aattcaaaaaGACCACCAGTACCAGTTCTTACTCGAGTAAGAACTGGTACTGGTGGTC
siRNA-3-1	CcggGAGAATTATTTTCATGCGTGATCTCGAGATCACGCATGAAATAATTCTCTTTTTg
siRNA-3-2	aattcaaaaaGAGAATTATTTTCATGCGTGATCTCGAGATCACGCATGAAATAATTCTC
siRNA-4-1	CcggCCTGGCTCTGTTCTCTGTCTCTCGAGAGGACAGAGAACAGAGCCAGGTTTTTg
siRNA-4-2	aattcaaaaaCCTGGCTCTGTTCTCTGTCTCTCGAGAGGACAGAGAACAGAGCCAGG
siRNA-5-1	CcggGAGGACTACAACCTTATTGTTCTCGAGAACAATAAGGTTGTAGTCCTCTTTTTg
siRNA-5-2	aattcaaaaaGAGGACTACAACCTTATTGTTCTCGAGAACAATAAGGTTGTAGTCCTC

■应用要点

成功构建的KAP-1 RNAi重组慢病毒表达系统可以作为一种研究KAP-1的工具,为后续探讨KAP-1在胰腺癌干细胞中的作用及其作用机制研究提供一种工具。

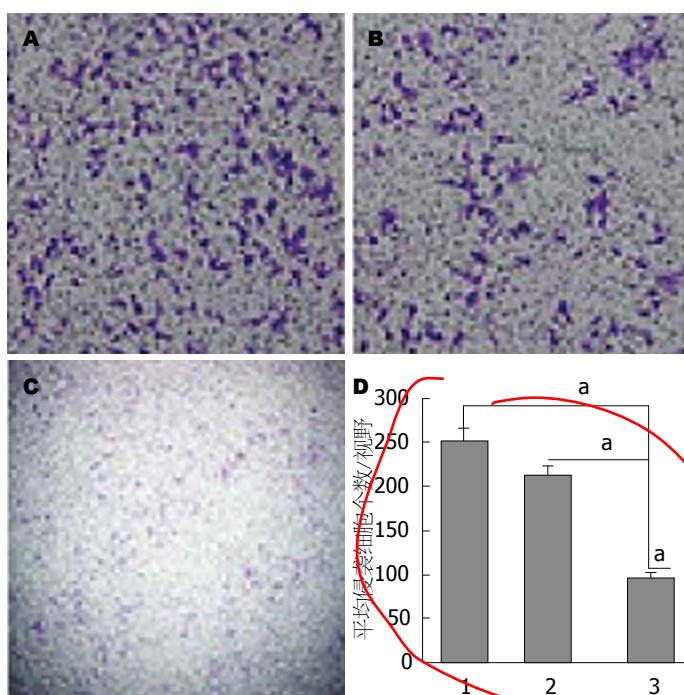


图 5 Transwell侵袭实验检测Lv-siRNA-KAP-1对PANC-1细胞侵袭能力的影响. A-C: 结晶紫染色图; D: 侵袭细胞平均计数图 ($P < 0.05$). 1: 空白对照组; 2: 实验对照组; 3: 实验组.

他通过其N端RBCC结构域与含KRAB结构域的锌指蛋白、MDM2、MM1、C/EBP β 等相互作用;通过C端的PHD及BrD结构域与SETDB1、Mi-2 α 等分子相互作用,参与形成具有组蛋白甲基化酶或组蛋白去乙酰化酶活性的复合体;通过中间的HP1BD区域与HP1蛋白相互作用,进而与组蛋白相结合.许多研究表明,KAP-1在肿瘤细胞中高表达且与肿瘤的侵袭转移相关.Ho等^[9]采用蛋白质组学技术筛选KAP-1在乳腺癌中高表达,且与乳腺癌侵袭转移相关.Yokoe等^[10]证实KAP-1在胃癌中高表达,且和胃癌的腹腔播散及不良预后相关.此外,KAP-1参与EMT发生,与肿瘤的侵袭转移相关.Venkov等^[11]以SJL/J小鼠肾近端小管上皮细胞株MCT(mIMCD)为研究对象,采用凝胶迁移或电泳迁移率实验(EMSA)和

DNA亲和层析法及后续的质谱分析,在纤维母细胞特异性蛋白1(FSP1)的近端顺式作用子元件(FTS-1)域绑定的蛋白复合物中鉴定出两个蛋白质,分别为CBF-A和KAP-1.FSP1在人肿瘤细胞中称为S100A4,在EMT发挥重要作用;S100A4能增加肿瘤细胞的运动和侵袭能力,导致转移瘤的发生.最近有研究表明^[12]:在人畸胎瘤细胞系NTera2D1中,KAP-1能在mRNA水平上激活许多EMT相关基因,如:ACTA2、S100A4、SNAI2、TJP1、TJP2、TWIST1、VIM等.上述这些研究充分表明KAP-1不仅在肿瘤的发生发展中发挥重要作用,而且与肿瘤的侵袭转移能力密切相关.我们的实验结果也显示RNAi抑制KAP-1在胰腺癌细胞PANC-1的表达,能抑制PANC-1细胞的侵袭能力;其机制之一是下调与

■同行评价

本文内容紧密结合临床,研究方法先进,具有重要的临床指导意义和广阔应用前景。

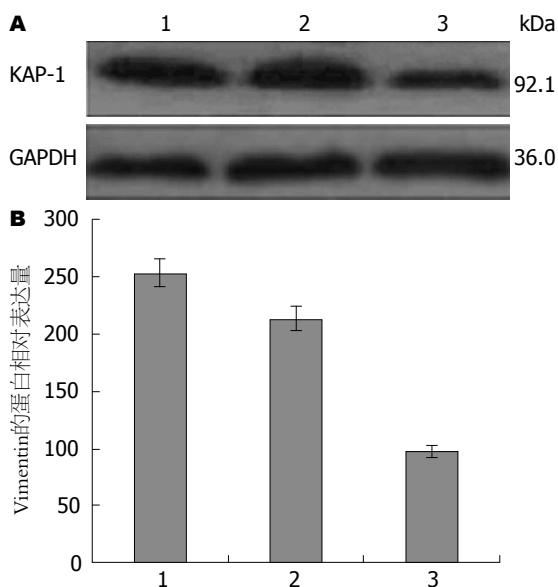


图6 Western blot检测Lv-siRNA-KAP-1对PANC-1细胞Vimentin表达的影响。A: Western blot检测Vimentin的表达水平; B: Vimentin的相对表达量。1: 空白对照组; 2: 实验对照组; 3: 实验组。

侵袭转移相关的波形蛋白表达。

波形蛋白是一种重要的细胞骨架蛋白,属中间丝中的波形纤维蛋白类,他在细胞的机械性和生物学功能,如细胞收缩、迁移、刚性以及增殖等方面有重要作用^[13]。正常分化的上皮细胞不表达波形蛋白,而上皮细胞来源的肿瘤细胞在其演进过程中获得侵袭转移能力时有波形蛋白表达,即上皮细胞间质转化;其主要特征是E-钙黏素表达缺失以及波形蛋白和纤维连接蛋白再表达^[14]。波形蛋白在肿瘤细胞中的表达有助于改变肿瘤细胞的生物学特性,有研究采用siRNA下调波形蛋白的表达证实其能抑制癌细胞生长和运动^[15]及抑制结肠癌和乳腺癌细胞的侵袭转移能力^[16]。逆转肿瘤细胞的间质特性,恢复上皮细胞的特性^[15];波形蛋白的过表达通过C-Src激酶调节促进激素非依赖性前列腺癌细胞侵袭转移^[17];在胰腺癌肝脏转移瘤中发现波形蛋白大量表达^[18]。这些研究表明波形蛋白与肿瘤包括胰腺癌细胞的侵袭转移能力密切相关。有些上调波形蛋白表达因素如血管内皮生长因子受体1的激活可以引起转录因子Snail、Twist和Slug的表达上升,增加波形蛋白和N-钙黏附蛋白等间质标志蛋白的表达^[19]。骨形态发生蛋白4处理胰腺癌细胞Panc-1,显示E-钙黏素表达下调,波形蛋白表达上升^[20]。我们的实验结果证明了KAP-1在胰腺癌细胞PANC-1中能下调与侵袭转移相关的波形蛋白表达,进而影响其侵袭能力。

总之,本研究成功构建KAP-1的RNAi重组慢病毒表达系统,经感染胰腺癌细胞PANC-1后,有效地下调KAP-1的表达,抑制PANC-1细胞的侵袭能力;其机制之一是下调与侵袭转移相关的波形蛋白表达。KAP-1有可能成为新的胰腺癌治疗靶点。

4 参考文献

- 1 Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 2012; 62: 10-29 [PMID: 22237781 DOI: 10.3322/caac.20138]
- 2 Tuveson DA, Neoptolemos JP. Understanding metastasis in pancreatic cancer: a call for new clinical approaches. *Cell* 2012; 148: 21-23 [PMID: 22265397 DOI: 10.1016/j.cell.2011.12.021]
- 3 Lim KH, Chung E, Khan A, Cao D, Linehan D, Ben-Josef E, Wang-Gillam A. Neoadjuvant therapy of pancreatic cancer: the emerging paradigm? *Oncologist* 2012; 17: 192-200 [PMID: 22250057 DOI: 10.1634/theoncologist.2011-0268]
- 4 Rasheed ZA, Matsui W. Biological and clinical relevance of stem cells in pancreatic adenocarcinoma. *J Gastroenterol Hepatol* 2012; 27 Suppl 2: 15-18 [PMID: 22320910 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2011.07015.x]
- 5 Rhim AD, Mirek ET, Aiello NM, Maitra A, Bailey JM, McAllister F, Reichert M, Beatty GL, Rustgi AK, Vonderheide RH, Leach SD, Stanger BZ. EMT and dissemination precede pancreatic tumor formation. *Cell* 2012; 148: 349-361 [PMID: 22265420 DOI: 10.1016/j.cell.2011.11.025]
- 6 Kallifatidis G, Rausch V, Baumann B, Apel A, Beckermann BM, Groth A, Mattern J, Li Z, Kolb A, Moldenhauer G, Altevogt P, Wirth T, Werner J, Schemmer P, Büchler MW, Salnikow AV, Herr I. Sulforaphane targets pancreatic tumour-initiating cells by NF-kappaB-induced antiapoptotic signaling. *Gut* 2009; 58: 949-963 [PMID: 18829980 DOI: 10.1136/gut.2008.149039]
- 7 江建新, 高珊, 潘耀振, 孙诚谊. 蛋白组学分析胰腺癌干细胞相关差异蛋白的表达. *世界华人消化杂志* 2013; 21: 145-152
- 8 Yang D, Jiang Y, He FC. [KAP-1, a scaffold protein in transcription regulation]. *Yi Chuan* 2007; 29: 131-136 [PMID: 17369165]
- 9 Ho J, Kong JW, Choong LY, Loh MC, Toy W, Chong PK, Wong CH, Wong CY, Shah N, Lim YP. Novel breast cancer metastasis-associated proteins. *J Proteome Res* 2009; 8: 583-594 [PMID: 19086899 DOI: 10.1021/pr8007368]
- 10 Yokoe T, Toiyama Y, Okugawa Y, Tanaka K, Ohi M, Inoue Y, Mohri Y, Miki C, Kusunoki M. KAP1 is associated with peritoneal carcinomatosis in gastric cancer. *Ann Surg Oncol* 2010; 17: 821-828 [PMID: 19898899 DOI: 10.1245/s10434-009-0795-8]
- 11 Venkov CD, Link AJ, Jennings JL, Plieth D, Inoue T, Nagai K, Xu C, Dimitrova YN, Rauscher FJ, Neilson EG. A proximal activator of transcription in epithelial-mesenchymal transition. *J Clin Invest* 2007; 117: 482-491 [PMID: 17273560 DOI: 10.1172/JCI29544]
- 12 Iyengar S, Ivanov AV, Jin VX, Rauscher FJ, Farnham PJ. Functional analysis of KAP1 genomic recruitment. *Mol Cell Biol* 2011; 31: 1833-1847 [PMID: 21343339 DOI: 10.1128/MCB.01331-10]
- 13 Wang N, Stamenovic D. Mechanics of vimentin

- intermediate filaments. *J Muscle Res Cell Motil* 2002; 23: 535-540 [PMID: 12785103]
- 14 Vasko V, Espinosa AV, Scouten W, He H, Auer H, Liyanarachchi S, Larin A, Savchenko V, Francis GL, de la Chapelle A, Saji M, Ringel MD. Gene expression and functional evidence of epithelial-to-mesenchymal transition in papillary thyroid carcinoma invasion. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007; 104: 2803-2808 [PMID: 17296934 DOI: 10.1073/pnas.0610733104]
- 15 Paccione RJ, Miyazaki H, Patel V, Waseem A, Gutkind JS, Zehner ZE, Yeudall WA. Keratin down-regulation in vimentin-positive cancer cells is reversible by vimentin RNA interference, which inhibits growth and motility. *Mol Cancer Ther* 2008; 7: 2894-2903 [PMID: 18790770 DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-08-0450]
- 16 McInroy L, Määttä A. Down-regulation of vimentin expression inhibits carcinoma cell migration and adhesion. *Biochem Biophys Res Commun* 2007; 360: 109-114 [PMID: 17585878 DOI: 10.1016/j.bbrc.2007.06.036]
- 17 Wei J, Xu G, Wu M, Zhang Y, Li Q, Liu P, Zhu T, Song A, Zhao L, Han Z, Chen G, Wang S, Meng L, Zhou J, Lu Y, Wang S, Ma D. Overexpression of vimentin contributes to prostate cancer invasion and metastasis via src regulation. *Anticancer Res* 2008; 28: 327-334 [PMID: 18383865]
- 18 Nakajima S, Doi R, Toyoda E, Tsuji S, Wada M, Koizumi M, Tulachan SS, Ito D, Kami K, Mori T, Kawaguchi Y, Fujimoto K, Hosotani R, Imamura M. N-cadherin expression and epithelial-mesenchymal transition in pancreatic carcinoma. *Clin Cancer Res* 2004; 10: 4125-4133 [PMID: 15217949 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-0578-03]
- 19 Yang AD, Camp ER, Fan F, Shen L, Gray MJ, Liu W, Somcio R, Bauer TW, Wu Y, Hicklin DJ, Ellis LM. Vascular endothelial growth factor receptor-1 activation mediates epithelial to mesenchymal transition in human pancreatic carcinoma cells. *Cancer Res* 2006; 66: 46-51 [PMID: 16397214 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-05-3086]
- 20 Hamada S, Satoh K, Hirota M, Kimura K, Kanno A, Masamune A, Shimosegawa T. Bone morphogenetic protein 4 induces epithelial-mesenchymal transition through MSX2 induction on pancreatic cancer cell line. *J Cell Physiol* 2007; 213: 768-774 [PMID: 17516553 DOI: 10.1002/jcp.21148]

编辑 田滢 电编 鲁亚静



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

• 消息 •

中国科技信息研究所发布《世界胃肠病学杂志(英文版)》 影响因子 0.873

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

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

内镜黏膜下剥离术在胃肠黏膜病变治疗中的价值

张春霞, 宫爱霞, 孙颖, 刘艳洁, 夏楠, 冷敬, 葛林梅

■背景资料

目前胃肠肿瘤仍是威胁人类健康的及造成死亡的重要原因, 各种特色内镜的出现, 提高了胃肠黏膜病变及早癌的诊断率, 内镜微创治疗成了目前研究的热点。黏膜剥离术(endoscopic submucosal dissection, ESD)对胃肠黏膜病变及早癌治疗是改善患者预后及提高患者的生活质量的重要方法。

张春霞, 宫爱霞, 孙颖, 刘艳洁, 夏楠, 冷敬, 葛林梅, 大连医科大学附属第一医院内镜科 辽宁省大连市 116000
张春霞, 主治医师, 2010年辽宁省大连市大连医科大学硕士, 主要从事消化系统疾病的内镜诊治工作。

作者贡献分布: 此课题由宫爱霞设计; 由宫爱霞、张春霞、孙颖、刘艳洁、夏楠、冷敬及葛林梅等操作完成; 本论文写作由张春霞完成。

通讯作者: 宫爱霞, 主任医师, 116000, 辽宁省大连市中山路222号, 大连医科大学附属第一医院内镜科。zcx1978@163.com

收稿日期: 2013-05-12 修回日期: 2013-06-01

接受日期: 2013-06-05 在线出版日期: 2013-07-08

Value of endoscopic submucosal dissection in treatment of gastrointestinal mucosal lesions

Chun-Xia Zhang, Ai-Xia Gong, Ying Sun, Yan-Jie Liu, Nan Xia, Jing Leng, Lin-Mei Ge

Chun-Xia Zhang, Ai-Xia Gong, Ying Sun, Yan-Jie Liu, Nan Xia, Jing Leng, Lin-Mei Ge, Department of Endoscopy, the First Affiliated Hospital of Dalian Medical University, Dalian 116000, Liaoning Province, China

Correspondence to: Ai-Xia Gong, Chief Physician, Department of Endoscopy, the First Affiliated Hospital of Dalian Medical University, 222 Zhongshan Road, Dalian 116000, Liaoning Province, China. zcx1978@163.com

Received: 2013-05-12 Revised: 2013-06-01

Accepted: 2013-06-05 Published online: 2013-07-08

Abstract

AIM: To evaluate the efficacy and safety of endoscopic submucosal dissection (ESD) in the treatment of gastrointestinal mucosal lesions.

METHODS: Therapeutic effect and complications of ESD were retrospectively evaluated in 42 patients with gastrointestinal mucosal lesions treated in the First Affiliated Hospital of Dalian Medical University from February 2011 to April 2013.

RESULTS: Two cases were converted to surgical treatment due to negative lifting sign during submucosal injection. ESD was performed in 40 patients. The en-bloc resection rate was 89.1% (41/46), and the histologically curative resection rate was 78.3% (36/46). Bleeding rate was 20.0% (8/40). Among patients who developed bleed-

ing, seven had little bleeding during ESD (19.5%), one developed bleeding within 24 h after ESD (2.4%), and successful endoscopic hemostasis was achieved in all cases. Three patients developed perforation during ESD (7.5%), of whom two were enclosed successfully by clips, and one was cured by surgery. There was no digestive tract stenosis or postoperative pneumonia. Thirty-six of forty patients were followed for two months to two years (average 11.4 mo). One case (2.7%) had local recurrence six months after ESD and was treated by ESD again. No residual or metachronous lesions were found. There were no distant metastases or deaths.

CONCLUSION: ESD is the most important treatment for gastrointestinal mucosal lesions for its high rate of en-bloc resection and histological curative resection rate, lower incidence rate of complications such as hemorrhage, perforation, low-residue and recurrence rate. Once complications such as bleeding or perforation appear, most of them can be cured by endoscopy.

© 2013 Baishideng. All rights reserved.

Key Words: Endoscopic submucosal dissection; Gastrointestinal mucosa lesions; Efficacy; Safety

Zhang CX, Gong AX, Sun Y, Liu YJ, Xia N, Leng J, Ge LM. Value of endoscopic submucosal dissection in treatment of gastrointestinal mucosal lesions. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2013; 21(19): 1866-1870 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/1866.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i19.1866>

摘要

目的: 评价内镜下黏膜剥离术(endoscopic submucosal dissection, ESD)治疗胃、结直肠黏膜病变有效性及安全性。

方法: 对2011-02/2013-04在大连医科大学附属第一医院行ESD治疗的42例胃肠黏膜病变患者治疗效果及并发症进行回顾性分析。

结果: 2例因黏膜下注射抬举征阴性, 中转手术治疗。40例患者共46处病变完成ESD治疗, 一次性整块切除率为89.1%(41/46), 组

■同行评议者

何松, 教授, 重庆医科大学附属第二医院消化内科

组织学治愈性切除率为78.3%(36/46), 出血率20%(8/40), 7例术中少量出血(17.5%), 1例术后24 h内出血(2.5%), 所有出血患者经内镜下治愈. 术中穿孔7.5%(3/40), 其中2例病例经内镜下治愈, 1例穿孔病例经外科手术治疗, 无死亡病例. 无消化系狭窄及肺炎病例. 术后随访2 mo-2年, 1例术后6 mo复发, 复发率2.7%, 再次行ESD治疗, 无残留及淋巴结转移病例, 无死亡病例.

结论: ESD以其高整块切除率及组织学治愈性切除率, 较低的出血、穿孔等并发症发生率, 低残留、复发率, 并且创伤小, 恢复快, 最大限度保留胃肠结构及功能, 同次手术可处理多处病变、同一患者可多次实施ESD手术等优点, 成为消化系黏膜病变的重要治疗方法. 并且一旦出现出血、穿孔等并发症, 大多可经内镜下治愈. ESD是一种安全有效的治疗方法.

© 2013年版权归Baishideng所有.

关键词: 内镜黏膜下剥离术; 胃肠黏膜病变; 安全性; 有效性

核心提示: 本文就胃肠黏膜病变的内镜黏膜下剥离术治疗疗效, 并发症的发生及防治对策等问题进行总结及患者的随访情况进行讲述, 以便于临床医师对胃肠癌前病变进行密切的监测及有效的干预.

张春霞, 宫爱霞, 孙颖, 刘艳洁, 夏楠, 冷敬, 葛林梅. 内镜黏膜下剥离术在胃肠黏膜病变治疗中的价值. 世界华人消化杂志 2013; 21(19): 1866-1870 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/1866.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v21.i19.1866>

0 引言

随着内镜技术及设备的发展, 内镜实现了由诊断工具向治疗工具的转变. 内镜治疗技术, 尤其是内镜黏膜下剥离术(endoscopic submucosal dissection, ESD)逐渐成为胃肠道黏膜癌前病变及黏膜内癌的首选治疗手段. 回顾分析我院2年来采用ESD治疗的胃肠道黏膜病变的临床资料, 分析ESD治疗的疗效及安全性, 评价其在胃肠疾病中的治疗价值.

1 材料和方法

1.1 材料 对2011-02/2013-04于我院检查发现符合ESD治疗的黏膜病变42例患者进行回顾性分析. 其中2例黏膜下注射抬举征阴性, 终止ESD操作, 余40例完成ESD治疗. 男患者20例, 女患者20

例, 年龄53-84岁, 平均年龄66.85岁±9.53岁. 病灶位于胃19例共21处病变, 结直肠21例共25处病变. 病变直径0.6-5.5 cm, 平均2.15 cm±1.08 cm. 合并高血压、糖尿病、心脑血管等基础疾病20例, 术前长期口服阿司匹林者4例.

1.2 方法

1.2.1 ESD治疗: 患者入院后行常规检查. 术前签署知情同意书. 胃ESD患者在气管插管下行全身静脉麻醉, 肠镜ESD患者行基础静脉麻醉. 选用美兰或靛胭脂确定病变边界. 采用常规标记、黏膜下注射、预切开病变外侧缘黏膜、黏膜剥离、创面处理等ESD治疗方法及术后处理方法. 观察病变切除情况及并发症发生及处理情况. 术后第1年每3 mo复查1次内镜, 术后第2年每6 mo复查1次内镜, 以后每年复查1次.

1.2.2 ESD术观察指标及评价标准: (1)内镜下一次性整块切除率: 内镜下将病变一次性切除获得整块标本的例数与总例数之比; (2)组织病理学观察指标^[1]: 组织学完全治愈性切除: 整块切除的标本各切缘及基底部均无肿瘤组织侵犯, 无淋巴管及血管浸润; 非治愈性切除: 不满足上述条件者; 当标本烧焦或损伤, 分块切除无法恢复病变原貌进行组织学评估的都归类为此类.

1.2.3 并发症观察指标: 出血: 术中出血及术后延迟出血; 穿孔: 术中穿孔和延迟性穿孔; 其他: 消化系狭窄、肺炎、空气栓塞及深静脉血栓等^[2,3].

1.2.4 随访观察指标: (1)术后残留: 手术后6 mo以内在原切除部位及其周围1 cm经病理证实有肿瘤生长; (2)复发: 手术后超过6 mo在原切除部位及周围1 cm经病理证实的肿瘤生长. (3)异时病变: 切除肿瘤部位的以外的其他位置的病变.

统计学处理 采用SPSS16.0软件, 连续变量用mean±SD表示, 计数资料采用 χ^2 及确切概率法. $P<0.05$ 时认为具有统计学意义.

2 结果

2.1 ESD切除率及术后病理 ESD治疗46处病变, 整块切除41处, 一次性整块切除率为89.1%(41/46), 其中胃为95.2%(20/21), 结直肠为84%(21/25). 总组织学完全治愈性切除率为78.3%(36/46), 其中胃80.9%(17/21), 结直肠76%(19/25).

42例患者术前及术后疾病、病理情况详见表1, 术前7例患者未行病理学检查. 病理结果侧切缘阳性4例, 基底阳性1例.

2.2 并发症发生率 出血率: 术中出血发生率为

■ 研发前沿

在胃肠肿瘤的癌前阶段及早癌阶段行ESD治疗, 界定适应症, 降低并发症发生率及残留复发率, 对患者进行长期随访, 对疗效及安全性进行全面评价, 使患者最大范围内受益, 是目前研究的重点及热点.

■相关报道

周平红、钟芸诗等学者对ESD适应症、疗效、并发症的发生及预防等方面进行报道, 总结了一系列的治疗经验及体会, 取得了很好的治疗疗效。

表 1 42例患者术前、术后疾病及病理 (n)

项目	具体情况(n)	病理	具体情况(n)
疾病名称(术前)			
胃扁平息肉	18	低级别上皮内瘤变	14
胃早癌(黏膜内癌)	2	高级别上皮内瘤变	10
胃早癌(侵及黏膜下)	0	早癌	3
结直肠侧向发育型肿瘤	20	腺瘤	6
结直肠早癌(黏膜内癌)	2	增生性息肉	2
结直肠早癌(侵及黏膜下)	0	炎性息肉	0
疾病名称(术后)			
胃扁平息肉	14	低级别上皮内瘤变	12
胃早癌(黏膜内癌)	5	高级别上皮内瘤变	14
胃早癌(侵及黏膜下)	1	早癌	10
结直肠侧向发育型肿瘤	18	腺瘤	4
结直肠早癌(黏膜内癌)	3	增生性息肉	1
结直肠早癌(侵及黏膜下)	1	炎性息肉	1

2例浸润黏膜下患者中转外科手术治疗。

表 2 36例患者随访结果 (n)

随访结果	随访时间(术后, mo)					
	1	3	6	12	18	24
随访人数	24	21	18	16	4	2
残留	0	0				
复发			1	0	0	0
异时病变	0	0	0	0	0	0

17.5%(7/40), 其中胃为10.5%(2/19), 结直肠为23.8%(5/21), 均经镜下成功止血。1例胃术后出血发生在术后24 h内, 术后延迟出血发生率为2.5%, 经保守治疗治愈。

穿孔率: 术中穿孔3例, 穿孔发生率7.5%, 其中胃穿孔发生率5.3%(1/19), 结直肠穿孔发生率9.5%(2/21)。其中2例内镜下金属夹夹闭后治愈, 1例因创面较大夹闭失败, 中转外科手术治疗。

目前尚无消化系狭窄、肺炎、空气栓塞及深静脉血栓等病例。

2.3 ESD术后随访 40例完成ESD治疗患者, 4例失访, 1例复发。尚无转移及死亡病例。随访详见表2。ESD术后4例侧切缘阳性及1例基底阳性病例随访(表3)。

3 讨论

腺瘤、上皮内瘤变是公认的癌前病变; 有报道显示直径>2 cm的腺瘤有33%-55%发生癌变; 15%-30%低级别上皮内瘤变发展为高级

别上皮内瘤变或进展为癌, 高级别上皮内瘤变60%-85%的患者4-48 mo进展为癌; 即使直径0.5 cm增生性息肉亦有癌变的报道, 并且术前病理与术后有一定差异, 故对消化系黏膜病变采取积极的内镜下治疗是改善患者预后的关键^[4-6]。淋巴结转移被认为是公认的影响胃癌患者预后的重要因素, Shimada报道黏膜内癌的淋巴结转移率为2.5%, 侵及黏膜下的淋巴结转移率为20.2%, 这些结果与Gotoda报道的黏膜内癌的淋巴结转移率2.2%, 侵及黏膜下的转移率为17.9%相近^[7]。基于胃早癌的极低淋巴结转移风险, 内镜治疗以创伤小、并发症少成为黏膜病变及黏膜内癌的首选治疗方法。内镜下切除不伴淋巴结转移的早癌得到新版NCCN指南的推荐。

我们完成ESD治疗的40例患者, 平均住院时间8.63 d±3.38 d。胃、结直肠整块切除率分别为95.2%、84.0%, 与国内外报道的胃、结直肠ESD整块切除率81%-97%及61.0%-98.2%相符^[8-10]。本组胃的组织学治愈性切除率为80.9%, 与Cho等^[8]荟萃分析的东西方关于ESD报道的组织学治愈性切除率73.6%-94.7%相符。结直肠的组织学治愈性切除率76%, 与Tanaka等^[10]报道的结直肠组织学治愈性切除率58.0%-95.6%相符。本组随访2 mo-2年, 复发率为2.7%。内镜黏膜切除术(endoscopic mucosal resection, EMR)对>2 cm的病变组织学治愈性切除率仅30%-50%, 局部复发率为10%^[11], 本研究病变大小2.15 cm±1.08 cm, 对于>2 cm病变ESD明显高于EMR治愈性切除率。外

表 3 侧切缘或基底阳性患者随访情况

随访病理结果	随访时间(术后, mo)					
	1	3	6	12	18	24
病例1	炎症	未查	炎症	未取病理	炎症	炎症
病例2	未查	炎症	未取病理	炎症		
病例3	未查	LGIN	LGIN			
病例4	炎症	炎症	LGIN	LGIN		
病例5	肉芽肿	未取病理	炎症	炎症	炎症	

LGIN: 低级别上皮内瘤变。

科对于黏膜内癌5年生存率可达99%, 但其并发症发生率和死亡率分别为43.0%、6.5%, 且术后顽固性胃肠功能紊乱、腹腔粘连、早饱等严重影响了患者的生活质量^[12,13]。有文献显示由于肿瘤的微转移, 胃早癌患者即使行根治术后复发率仍为1.7%-3.4%^[14], ESD治疗早期胃癌5年生存率为96.2%-100.0%, 复发率为0%-17.5%^[8], 故ESD是一种安全、有效的治疗方法, 创伤小, 恢复快, 最大限度保留胃肠结构及功能。ESD最大的优势在于可一次手术处理多部位病变, 又可对同一患者多次实施ESD手术, 对多发性癌及异时癌有着外科手术无法比拟的优势。本研究中有6例患者一次进行多部位ESD手术, 1例复发病例再次行ESD治疗。

出血是其主要并发症, 本组出血发生率20%(8/20), 与文献报道的7%-38%相符^[2]。本组大多数出血发生在术中, 其中胃组12.5%, 结直肠组24%, 但因目前对出血的标准尚不统一, 我们的患者均为少量出血、均经内镜成功治疗, 没有出现血红蛋白的下降及需输血治疗病例。报道显示延迟性出血76%发生在术后24 h内^[3]。胃ESD迟发性出血发生率0.6%-15.6%、结直肠术后出血率为0.5%-9.5%^[8,10]。本组1例胃延迟出血发生在术后24 h内, 延迟出血发生率为2.5%, 亦于内镜下金属夹夹闭创面成功止血。报道显示ESD出血的相关危险因素包括病变大小、部位、手术时间、病理类型、操作者、年龄、口服抗凝药及抗血小板药等^[3]。术中出血多发于胃中上1/3及直肠, 考虑中上1/3胃血管较粗、较多及低位直肠有直肠下动脉及肛周动脉双重血供相关。术后出血多发于中下1/3胃。本组1例术后出血发生于胃窦, 病变4.0 cm, 手术时间70 min, 考虑病变较大、创面大、手术时间长、胃窦蠕动强、胆汁反流使创面动脉暴露有关。为减少出血的发生, 预防止血比止血更重要, 及时电凝暴露的

可见血管可减少术中出血, 热活检钳对术后创面可见血管进行电凝及处理人工溃疡创面表面及四周可减少迟发性出血的发生。对于胃ESD患者术后应用质子泵抑制剂及黏膜保护剂可促进人工溃疡创面的愈合。对于有呕血、黑便患者可较早期复查胃镜对创面进行处理减少延迟出血的发生。目前对应用抗凝药剂抗血小板药是否增加ESD手术出血风险观点不一, 但有文献报道此类药物可增加出血的风险^[15]。本组服用阿司匹林者均无明显出血, 与Tsuji等的报道不一致^[15], 考虑与我们对长期口服阿司匹林患者停药1 wk有关。

穿孔为ESD另一严重并发症。本研究胃、结直肠ESD穿孔率分别为5.3%、9.5%, 与文献报道的胃、结直肠ESD穿孔发生率1.2%-9.7%及3.1%-9.1%相符^[8-10]。穿孔的发生与病灶的特点及部位及操作者的熟练程度等密切相关。结直肠肠腔较小, 黏膜皱襞较多、肠壁较薄且扭曲, 操作难度大。大部分穿孔术中可发现, 通过金属夹夹闭大多可成功闭合。本研究有3例术中穿孔均及时发现, 2例于内镜下行金属夹夹闭创面治愈, 1例创面较大夹闭不成功中转外科手术, 目前尚无相关死亡病例。为预防穿孔做到: (1)黏膜下注射必须充分; (2)黏膜下剥离视野保持清晰, 对剥离中遇到的暴露血管进行电凝预防出血, 对于出血病例, 不可盲目止血; (3)使用透明帽, 清楚地直视剥离的黏膜下层; (4)病变位置在弯曲处或盲肠, 肠镜自由度受到限制, 或病变浸润较深, 黏膜下注射抬举征阴性, 不能强行ESD治疗。

随访2 mo-2年, 4例失访, 复发率为2.7%(1/36), 无残留病例, 无转移及相关死亡病例。研究显示影响复发及残留的因素有病变大小、部位、病理类型、完整切除、操作者等。此复发病例位于胃窦, 直径4.0 cm。切除病灶越大, 切缘阳性率越低, 但出血、穿孔风险增大。若为了减小手术

同行评价

本文回顾性分析42例胃肠黏膜病变患者进行ESD治疗的效果及并发症, 认为ESD是一种安全有效的治疗消化系统黏膜及黏膜下病变的方法, 有一定的临床参考作用。

并发症及降低难度,使标记范围相对缩短,则增加残留及复发率.对于早癌术前不能准确评估范围及深度,则导致残留及复发率高.故术前应用内镜窄带成像技术(narrow band imaging endoscopy)、美兰、靛胭脂准确判断病变范围.目前于病变外0.5 cm行标记,对于边界欠清病例可适当增大.

4 结论

ESD以其高整块切除率及组织学治愈性切除率,较低的出血、穿孔等并发症发生率,低残留、复发率,并且创伤小,恢复快,最大限度保留胃肠结构及功能,同次手术可处理多处病变、同一患者可多次实施ESD手术等优点,成为消化系统黏膜病变的重要治疗方法.并且一旦出现出血、穿孔等并发症,大多可经内镜下治愈.ESD是一种安全有效的治疗方法.并且Tokio等^[16]报道ESD在老年患者中可行且安全.

总之,ESD是一操作难度大,风险高的技术.需要操作者要有丰富的经验、严格掌握适应症,术中采取积极的方法减少并发症的发生及对出现的并发症进行治疗.加强对术后患者的规律随访.ESD是一较有前景的技术,术者应勇于实践,不断发展和完善.

5 参考文献

- 1 Yoshida S, Kozu T, Gotoda T, Saito D. Detection and treatment of early cancer in high-risk populations. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2006; 20: 745-765 [PMID: 16997158]
- 2 Jeon SW, Jung MK, Cho CM, Tak WY, Kweon YO, Kim SK, Choi YH. Predictors of immediate bleeding during endoscopic submucosal dissection in gastric lesions. *Surg Endosc* 2009; 23: 1974-1979 [PMID: 18553202 DOI: 10.1007/s00464-008-9988-7]
- 3 Oda I, Suzuki H, Nonaka S, Yoshinaga S. Complications of gastric endoscopic submucosal dissection. *Dig Endosc* 2013; 25 Suppl 1: 71-78 [PMID: 23368986 DOI: 10.1111/j.1443-1661.2012.01376.x]
- 4 Park do Y, Lauwers GY. Gastric polyps: classification and management. *Arch Pathol Lab Med* 2008; 132: 633-640 [PMID: 18384215 DOI: 10.1043/1543-2165(2008)132633]
- 5 Park SY, Jeon SW, Jung MK, Cho CM, Tak WY, Kweon YO, Kim SK, Choi YH. Long-term follow-up study of gastric intraepithelial neoplasias: progression from low-grade dysplasia to invasive carcinoma. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2008; 20: 966-970 [PMID: 18787462 DOI: 10.1097/MEG.0b013e3283013d58]
- 6 Han AR, Sung CO, Kim KM, Park CK, Min BH, Lee JH, Kim JY, Chang DK, Kim YH, Rhee PL, Rhee JC, Kim JJ. The clinicopathological features of gastric hyperplastic polyps with neoplastic transformations: a suggestion of indication for endoscopic polypectomy. *Gut Liver* 2009; 3: 271-275 [PMID: 20431760 DOI: 10.5009/gnl.2009.3.4.271]
- 7 Wang J, Yu JC, Kang WM, Ma ZQ. Treatment strategy for early gastric cancer. *Surg Oncol* 2012; 21: 119-123 [PMID: 21256735 DOI: 10.1016/j.suronc.2010.12.004]
- 8 Cho KB, Jeon WJ, Kim JJ. Worldwide experiences of endoscopic submucosal dissection: not just Eastern acrobatics. *World J Gastroenterol* 2011; 17: 2611-2617 [PMID: 21677828 DOI: 10.3748/wjg.v17.i21.2611]
- 9 Baptista V, Singh A, Wassef W. Early gastric cancer: an update on endoscopic management. *Curr Opin Gastroenterol* 2012; 28: 629-635 [PMID: 22954691 DOI: 10.1097/MOG.0b013e328358e5b5]
- 10 Tanaka S, Terasaki M, Kanao H, Oka S, Chayama K. Current status and future perspectives of endoscopic submucosal dissection for colorectal tumors. *Dig Endosc* 2012; 24 Suppl 1: 73-79 [PMID: 22533757 DOI: 10.1111/j.1443-1661.2012.01252.x]
- 11 Kakushima N, Fujishiro M. Endoscopic submucosal dissection for gastrointestinal neoplasms. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 2962-2967 [PMID: 18494043]
- 12 Onozato Y, Ishihara H, Iizuka H, Sohara N, Kakizaki S, Okamura S, Mori M. Endoscopic submucosal dissection for early gastric cancers and large flat adenomas. *Endoscopy* 2006; 38: 980-986 [PMID: 17058161]
- 13 姚礼庆, 周平红. 内镜粘膜下剥离术, 上海: 复旦大学出版社, 2009: 120
- 14 Cai J, Ikeguchi M, Maeta M, Kaibara N. Micrometastasis in lymph nodes and microinvasion of the muscularis propria in primary lesions of submucosal gastric cancer. *Surgery* 2000; 127: 32-39 [PMID: 10660756]
- 15 Tsuji Y, Ohata K, Ito T, Chiba H, Ohya T, Gunji T, Matsuhashi N. Risk factors for bleeding after endoscopic submucosal dissection for gastric lesions. *World J Gastroenterol* 2010; 16: 2913-2917 [PMID: 20556838]
- 16 Tokio S, Umegaki E, Murano M, Takeuchi N, Takeuchi T, Kawakami K, Yoda Y, Kojima Y, Higuchi K. Utility and problems of endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer in elderly patients. *J Gastroenterol Hepatol* 2012; 27 Suppl 3: 63-69 [PMID: 22486874 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2012.07075.x]

编辑 田滢 电编 鲁亚静



不同人工肝方法治疗乙型肝炎肝衰竭的疗效对比分析

刘凤华, 贺玉凯, 李庆方, 王思奎

刘凤华, 贺玉凯, 李庆方, 王思奎, 聊城市人民医院感染科 山东省聊城市 252000

刘凤华, 主治医师, 主要从事肝衰竭的临床治疗和人工肝方面的研究。

作者贡献分布: 此课题设计由王思奎与刘凤华完成; 李庆方指导; 刘凤华与贺玉凯负责临床资料收集、数据管理及统计分析; 论文写作由刘凤华完成; 论文审核由王思奎完成。

通讯作者: 王思奎, 教授, 主任医师, 252000, 山东省聊城市东昌西路67号, 聊城市人民医院感染科. wangsk1966@sina.com
电话: 0635-8272630

收稿日期: 2013-04-29 修回日期: 2013-05-21

接受日期: 2013-05-25 在线出版日期: 2013-07-08

Comparative study of efficacy of different types of artificial liver treatments in management of hepatitis B-associated liver failure

Feng-Hua Liu, Yu-Kai He, Qing-Fang Li, Si-Kui Wang

Feng-Hua Liu, Yu-Kai He, Qing-Fang Li, Si-Kui Wang, Department of Infectious Diseases, Liaocheng People's Hospital, Liaocheng 252000, Shandong Province, China

Correspondence to: Si-Kui Wang, Professor, Chief Physician, Department of Infectious Diseases, Liaocheng People's Hospital, 67 Dongchang West Road, Liaocheng 252000, Shandong Province, China. wangsk1966@sina.com

Received: 2013-04-29 Revised: 2013-05-21

Accepted: 2013-05-25 Published online: 2013-07-08

Abstract

AIM: To investigate the clinical efficacy of plasma exchange (PE), plasma bilirubin adsorption (PBA), and PE combined with PBA in the treatment of hepatitis B-associated liver failure.

METHODS: The clinical data for 150 patients with hepatitis B-associated liver failure were retrospectively analyzed. These patients were randomly divided into a PE group, a PBA group, and a PE + PBA group. The volume of plasma consumed once, the effective rate, liver function, alanine aminotransferase (ALT), total bilirubin (TBIL), albumin (ALB), prothrombin time (PT), prothrombin time activity (PTA), creatinine (Cr) and plasma ammonia were recorded both before and after treatment and compared among the three groups. The incidence of adverse reactions

was also observed. ↑

RESULTS: The total effective rate was higher in the combination group than in the PE group and PBA group (65.45% vs 62.5%, 59.58%), but the difference was not statistically significant (both $P > 0.05$). TBIL was significantly decreased 4 hours after treatment compared to pre-treatment values in the PE, PBA and combination groups ($410.3 \mu\text{mol/L} \pm 208.6 \mu\text{mol/L}$ vs $292.5 \mu\text{mol/L} \pm 175.4 \mu\text{mol/L}$, $432.7 \mu\text{mol/L} \pm 242.5 \mu\text{mol/L}$ vs $298.8 \mu\text{mol/L} \pm 201.7 \mu\text{mol/L}$, $468.2 \mu\text{mol/L} \pm 241.6 \mu\text{mol/L}$ vs $288.5 \mu\text{mol/L} \pm 184.5 \mu\text{mol/L}$, all $P < 0.05$), but the decline showed no significant statistical difference among the three groups. After treatment, PT was significantly shortened and PTA was increased in the combination group and PE group (both $P < 0.05$), but the changes showed no significant difference between the two groups (both $P > 0.05$). In the PBA group, PT was increased and PTA was decreased after treatment, but the differences were not significant ($P > 0.05$). Blood ammonia and Cr were significantly decreased in the three groups of patients after treatment (all $P < 0.05$), although there was no significant statistical difference among the three groups. No serious adverse reactions occurred. The volume of plasma consumed once was significantly less in the combination group than in the PE group ($1107.1 \text{ mL} \pm 212.3 \text{ mL}$ vs $2911.5 \text{ mL} \pm 352.3 \text{ mL}$, $P < 0.05$).

CONCLUSION: PE combined with PBA can effectively reduce the amount of plasma consumed and the incidence of adverse reactions, improve survival and therefore represent a safe and effective treatment for hepatitis B-associated liver failure.

© 2013 Baishideng. All rights reserved.

Key Words: Liver failure; Artificial liver; Plasma exchange; Plasma bilirubin adsorption; Combined treatment

Liu FH, He YK, Li QF, Wang SK. Comparative study of efficacy of different types of artificial liver treatments in management of hepatitis B-associated liver failure.

■背景资料

肝衰竭发病凶险、进展迅速,若不进行必要的干预,生存率很低。在我国,引起肝衰竭的病因主要是乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV),约占80%-85%。血浆置换(plasma exchange, PE)与血浆胆红素吸附(plasma specific bilirubin adsorption, PBA)均为有效的治疗手段,但各有其局限性,组合应用人工肝技术成为必然选择。

■同行评议者

杨江华, 副教授, 皖南医学院弋矶山医院感染科

■研究前沿

有研究发现血清总胆红素(total bilirubin)、血氨、肌酐(creatinine)对于HBV相关肝衰竭患者死亡是独立危险因素,PE、PBA有效改善患者的肝功能相关指标。

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2013; 21(19): 1871-1876
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/1871.asp>
DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v21.i19.1871>

摘要

目的: 观察血浆置换(plasma exchange, PE)、血浆胆红素吸附(plasma specific bilirubin adsorption, PBA)与PE+PBA(联合组)治疗乙型肝炎肝衰竭的临床疗效,探讨乙型肝炎肝衰竭的最佳人工肝治疗方法。

方法: 回顾性分析乙型肝炎肝衰竭患者150例,分为PE组、PBA组、联合组,观察3组患者治疗前后丙氨酸转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)、总胆红素(total bilirubin, TBIL)、白蛋白(albumin, ALB)、凝血酶原时间(prothrombin time, PT)、凝血酶原时间活动度(prothrombin time activity, PTA)、肌酐(creatinine, Cr)和血氨的水平,并观察不良反应的发生率。

结果: (1)联合组总有效率65.45%,高于PE组和PBA组的62.5%和59.58%,但差异无统计学意义($P>0.05$); (2)PE组、PBA组、联合组患者治疗前及治疗后4 h TBIL分别为: $410.3 \mu\text{mol/L} \pm 208.6 \mu\text{mol/L}$ vs $292.5 \mu\text{mol/L} \pm 175.4 \mu\text{mol/L}$, $432.7 \mu\text{mol/L} \pm 242.5 \mu\text{mol/L}$ vs $298.8 \mu\text{mol/L} \pm 201.7 \mu\text{mol/L}$, $468.2 \mu\text{mol/L} \pm 241.6 \mu\text{mol/L}$ vs $288.5 \mu\text{mol/L} \pm 184.5 \mu\text{mol/L}$, 治疗后3组TBIL均明显下降($P<0.05$), 下降幅度3组间差异无意义; (3)联合组和PE组治疗后PT缩短,PTA升高($P<0.05$), 两组间差异无意义($P>0.05$); (4)3组患者治疗后血氨均显著降低($P<0.05$), 但3组间无显著统计学差异($P>0.05$); (5)3组患者治疗后Cr均下降($P<0.05$), 但3组间差异无统计学意义($P>0.05$); (6)未发生严重不良反应; (7)单次血浆用量,联合组 $1107.1 \text{ mL} \pm 212.3 \text{ mL}$, 明显少于PE组的 $2911.5 \text{ mL} \pm 352.3 \text{ mL}$ ($P<0.05$)。

结论: PE+PBA应用血浆量少,治疗乙型肝炎肝衰竭安全、有效。

© 2013年版权归Baishideng所有。

关键词: 肝衰竭; 人工肝; 血浆置换; 血浆胆红素吸附; 联合治疗

核心提示: 血浆置换(plasma exchange)+血浆胆红素吸附(plasma specific bilirubin adsorption)治疗方法安全、有效,减少了血浆用量,在一定程度上缓解了血浆短缺的困难,可为更多乙型肝炎肝衰竭患者及时提供人工肝支持治疗。

刘凤华, 贺玉凯, 李庆方, 王思奎. 不同人工肝方法治疗乙型肝炎肝衰竭的疗效对比分析. 世界华人消化杂志 2013; 21(19): 1871-1876 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/1871.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v21.i19.1871>

0 引言

肝衰竭是多种因素导致的肝脏合成、解毒、排泄和生物转化等功能发生严重障碍或失代偿,出现以凝血机制障碍和黄疸、肝性脑病、腹水等为主要表现的一组临床症候群^[1]. 葛宗成等^[2]报道肝衰竭的病死率为73.9%,凝血功能越差,病死率越高. 目前我国,引起肝衰竭的主要病因仍然是乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV),约占80%-85%,慢加急性衰竭是最常见的类型之一^[3,4]. HBV相关性肝衰竭发病机制复杂且预后极差. 人工肝对肝衰竭的治疗作用已得到了临床的认可,其中血浆置换(plasma exchange, PE)应用最为普遍,但受到血浆来源的制约,血液透析、滤过、吸附等治疗肝衰竭效果有限,组合应用人工肝技术与方法成为必然的选择. 我院开展了PE、血浆胆红素吸附(plasma specific bilirubin adsorption, PBA)、PE+PBA 3种人工肝方法治疗乙型肝炎肝衰竭,本文回顾性总结150例采用人工肝治疗的乙型肝炎肝衰竭患者,就其临床疗效、可行性和安全性进行评估,报道如下。

1 材料和方法

1.1 材料 回顾性分析2006-12/2012-06聊城市人民医院肝病科住院患者150例,男130例,女20例,年龄20-78岁,平均年龄 $40.6 \text{岁} \pm 8.8 \text{岁}$. 其中急性肝衰竭10例,亚急性肝衰竭16例,慢加急(亚急性)肝衰竭82例,慢性肝衰竭42例晚期35例. 将患者分为PE组48例, PBA组47例, PE+PBA组(联合组)55例. 所有病例均为HBV感染者(为保证治疗前提条件统一,排除合并基础疾病患者,排除合并酒精性、药物性、病毒性等其他原因所致肝损害患者). 3组患者治疗前丙氨酸转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)、总胆红素(total bilirubin, TBIL)、白蛋白(albumin, ALB)、凝血酶原时间(prothrombin time, PT),凝血酶原时间活动度(prothrombin time activity, PTA),肌酐(creatinine, Cr)和血氨等水平比较无统计学差异. 所有病例诊断符合2006年版《肝衰竭诊疗指南》^[1]诊断标准. 3组均使用北京伟力产WLXGX-8888型血液净化人工肝治疗系统. 对患者行股静脉插管建立体外循环通路. 本实验采用意大利产

表 1 治疗总有效率和病死率 $n(\%)$

分组	PE组($n = 48$)	PBA组($n = 47$)	联合组($n = 55$)	χ^2	P 值
总有效率	30/48(62.50)	28/47(59.58)	36/55(65.45)	155.562	0.055
病死率	6/48(12.50)	8/47(17.02)	6/55(10.9)	145.479	0.061

PE: 血浆置换; PBA: 血浆胆红素吸附.

bellco膜型血浆分离器、廊坊爱尔阴离子树脂血浆吸附柱.

1.2 方法

1.2.1 治疗: 3组均经股静脉置管, 术中应用低分子肝素抗凝, 使APTT在正常上限的1.5-2.5倍. 术中应用心电监护生命体征. (1)PE: 置换液采用新鲜冰冻血浆或新鲜血浆, 2500-3400 mL/次, 治疗时间: 2-4 h/次. 48例患者共行PE治疗110次, 平均2.29次/例; (2)胆红素吸附: 目标血浆灌流量(4-6 L), 治疗时间2-4 h. 47例患者共行PBA治疗101次, 平均2.15次/例; (3)联合治疗: 先行PE新鲜冰冻血浆或新鲜血浆1000-1500 mL, 再行胆红素吸附, 治疗时间2-4 h, 达到目标血浆灌流量(4-6 L)后撤掉胆红素吸附器. 55例患者, 共行联合治疗98次, 平均1.78次/例.

1.2.2 观察指标: (1)临床治疗效果和预后, 疗效判定: 治疗后3 mo判断近期疗效: 治愈: 症状消失, 黄疸消退, 并发症治愈, 肝功能、凝血功能指标正常; 好转: 症状缓解, 肝功能、凝血功能指标明显好转, 胆红素下降50%以上, PTA>40%; 无效: 肝功能继续恶化, 并发症加重或患者死亡. 治疗期间自动出院病例根据患者出院时病情疗效判断. 总有效率(%) = 治愈病例数+好转病例/总病例数 $\times 100\%$; (2)采集治疗开始前4 h内和治疗结束后4 h内血液标本, 采用日立7020全自动生化分析仪检测肝功和肌酐. 日本东亚CA50型自动血凝仪检测PT、PTA. 日本YM3PA4130血氨测定仪测定血氨水平; (3)不良反应; (4)血浆用量和治疗时间.

统计学处理 应用SPSS13.0数据处理软件, 计数资料组间比较用Pearson χ^2 检验, 计量资料组内比较用配对 t 检验, 两组间比较采用两独立样本 t 检验, 多组组间比较采用单因素方差分析. $P<0.05$ 为差异有显著统计学意义.

2 结果

2.1 治疗效果和预后 3种人工肝方法治疗后大部分患者症状均有不同程度的改善, 表现为: 食欲

增加、乏力改善、腹胀减轻、尿量增多, 浮肿减退等. 但肝性脑病较重患者治疗后精神、意识无明显改善. 总有效率: 联合组>PE组>PBA组, 病死率: 联合组<PE组<PBA组($P>0.05$, 表1).

2.2 辅助检查指标 (1)肝功能变化情况: 3组患者治疗结束后ALT、TBIL显著降低($P<0.05$), 3组间差异无意义. 与治疗前相比联合组及PE组治疗后ALB升高, 2组间差异无意义; 而PBA组ALB降低($P<0.05$), 联合组和PBA组存在统计学差异($P<0.01$)(表1). 治疗后联合组及PE组PT缩短, PTA升高, 2组间差异无意义; 而PBA组PT延长、PTA降低($P>0.05$), 联合组和PBA组存在统计学差异($P<0.001$). 3组患者治疗后血氨水平平均明显降低($P<0.05$), 3组间无显著统计学差异($P>0.05$); (2)Cr的变化: 治疗后3组患者Cr均有不同程度降低($P<0.05$), 3组间无显著性统计学差异($P>0.05$)(表2).

2.3 不良反应 联合组在皮疹、寒颤、抽搐、感染等方面明显低于PE组和PBA组($P<0.05$), 且皮疹多发生于PE时. 静脉穿刺处出血、渗血3组间差异无统计学意义($P>0.05$, 表3).

2.4 血浆用量和治疗时间 联合组单次治疗血浆用量 $1107.1 \text{ mL} \pm 212.3 \text{ mL}$, 明显少于PE组的 $2911.5 \text{ mL} \pm 352.3 \text{ mL}$, 有显著统计学差异($P<0.01$). PE组、PBA组和联合组治疗时间分别为 $2.91 \text{ h} \pm 0.43 \text{ h}$ 、 $3.02 \text{ h} \pm 0.55 \text{ h}$ 和 $3.25 \text{ h} \pm 0.42 \text{ h}$, 3组间差异无统计学意义($F = 18.147$, $P>0.05$).

3 讨论

HBV相关性肝衰竭发病机制复杂, 病死率高, 预后不良. 文献报道患者年龄、肝硬化基础、TBIL、ALB、凝血酶原活动度、乙型肝炎e抗原、MELD分值及并发症肝性脑病及肝肾综合征等与肝衰竭的预后有关^[5-9]. 高龄、INR值、并发肝性脑病及肺部真菌感染是影响乙型肝炎肝衰竭短期预后的独立危险因素^[10].

PE与PBA均为有效的治疗手段^[11-13]. 国内学者已证实采用PE治疗肝衰竭取得了满意疗效^[14,15],

■相关报道

有学者报道序贯应用PE联合PBA治疗肝衰竭能显著改善患者肝功能, 阻止病情恶化, 明显提高临床治愈好转率, 疗效及并发症与应用单纯PE相当.

■创新盘点

本文对150例HBV相关肝衰竭患者行PE、PBA和PE+PBA治疗的情况进行分析,以寻求最佳的人工肝治疗方法。

表 2 3组患者治疗前后肝功能指标及肌酐变化情况 (mean ± SD)

实验室指标	PE组(n = 48)		PBA组(n = 47)		联合组(n = 55)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
丙氨酸转氨酶(U/L)	550.2 ± 289.3	238.1 ± 189.2 ^a	532.2 ± 270.7	286.8 ± 256.3 ^a	556.3 ± 256.1	256.8 ± 169.5 ^a
总胆红素(μmol/L)	410.3 ± 208.6	292.5 ± 175.4 ^a	432.7 ± 242.5	298.8 ± 201.7 ^a	468.2 ± 241.6	288.5 ± 184.5 ^a
白蛋白(g/L)	26.2 ± 6.2	29.0 ± 7.7 ^a	26.0 ± 6.9	23.8 ± 7.2 ^a	26.2 ± 5.6	28.4 ± 7.4 ^{ac}
凝血酶原时间(s)	31.5 ± 7.6	24.3 ± 6.8 ^b	31.0 ± 8.5	32.6 ± 7.7	31.2 ± 7.6	26.4 ± 7.8 ^{ac}
凝血酶原时间活动度(%)	31.2 ± 10.6	45.2 ± 11.1 ^b	30.8 ± 10.0	28.7 ± 8.8	31.4 ± 9.9	40.3 ± 8.9 ^{ac}
血氨(mmol/L)	95.5 ± 30.9	65.4 ± 29.5 ^b	98.8 ± 31.5	75.4 ± 28.1 ^a	96.3 ± 27.6	70.5 ± 29.0 ^b
肌酐(μmol/L)	152.1 ± 102.4	112.8 ± 98.4 ^b	139.7 ± 111.4	108.6 ± 103.5 ^a	151.4 ± 119.7	105.5 ± 108.7 ^b

^aP<0.05, ^bP<0.01 vs 同组治疗前; ^cP<0.05 vs PBA组. PE: 血浆置换; PBA: 血浆胆红素吸附.

表 3 不良反应发生率 n(%)

分组	PE组	PBA组	联合组	χ^2	P值
n	110	101	98		
皮疹	31.8(35/110)	17.8(18/101)	23.5(23/98)	245.760	0.000
畏寒寒战	29.1(32/110)	15.8(16/101)	20.4(20/98)	268.527	0.000
麻木、抽搐	16.4(18/110)	9.9(10/101)	11.1(11/98)	238.402	0.006
感染	7.3(8/110)	5.0(5/101)	5.1(5/98)	203.478	0.046
渗血、血肿	6.4(7/110)	5.0(5/101)	6.1(6/98)	196.589	0.078

PE: 血浆置换; PBA: 血浆胆红素吸附.

但治疗需大量血浆,成本很高、资源紧缺,且易发生血液传播性疾病,不良反应较多,同时会去除促肝细胞生长物质等有益成分,可能影响肝细胞再生及远期疗效,存在不可否认的局限性. PBA能部分替代肝脏功能,有效清除血浆中的蓄积毒素,阻断恶性循环,维持机体内环境稳定,提高肝衰竭的临床疗效,但吸附器和血浆分离器会非特异性吸附或损耗少量凝血因子、清蛋白、纤维蛋白原、生长激素等有益物质,对患者凝血功能并不能有效改善,治疗过程中抗凝也增加了出血风险,限制了其临床使用范围. 因此,我们将二者有机结合,先应用小剂量血浆行PE,序贯PBA,观察其疗效及安全性.

我们发现联合组治疗有效率65.45%,高于PE组和PB组62.50%和59.58%,病死率联合组10.9%,低于PE组和PBA组12.5%和17.02%,但3组间差异均无统计学意义. 邢汉前等^[16,17]研究发现PBA联合PE治疗肝衰竭和高胆红素血症是安全有效的,并发症发生率低,且是可以防治的. 有学者报道序贯应用PE联合血浆灌流治疗肝衰竭能显著改善患者肝功能,阻止病情恶化,明显提高临床治愈好转率,疗效及并发症与应用单

纯PE相当^[18]. 联合组的优点在于应用少量的血浆取得和PE相当的临床疗效. 治疗过程中联合组和PBA组在皮疹、寒颤、抽搐、感染等方面明显低于PE组($P<0.05$),且皮疹多发生于PE时,考虑上述不良反应与输入大量异体血浆有关,均经对症治疗后缓解,未发生影响治疗的严重不良反应. 静脉穿刺处出血、渗血3组间差异无统计学意义. 本研究结果与国内学者研究一致^[17-20]. 静脉穿刺处的出血、渗血主要与静脉穿刺时是否顺利,操作者技术是否熟练有关. 严格按照技术规范,提高穿刺水平可有效降低出血、渗血发生率.

我们研究发现3组患者治疗结束后ALT、TBIL显著降低($P<0.05$),3组间差异无意义. 与治疗前相比联合组及PE组治疗后血清ALB升高,2组间差异均无意义;而PBA组血清ALB降低,联合组和PBA组,PE组与PBA组均存在统计学差异($P<0.01$). 提示3种人工肝方法均可有效清除血浆胆红素,联合组和PE组可提高血清ALB水平. 邢汉前等^[16]发现联合治疗模式降低TBIL和胆汁酸的效果更为明显,治疗结束时TBIL平均下降52.7%,高于PE组的41.3%,同治疗前相比,

联合组ALB无明显变化, 而PE组血清ALB均明显减少. 本文与之不完全相符, 考虑原因为: (1) 本研究所使用的胆红素吸附柱为廊坊爱尔阴离子树脂血浆吸附柱, 不同的胆红素吸附柱对胆红素的吸附能力不一样, 导致治疗后血TBIL下降幅度不一致; (2) 本研究所使用的血浆分离器均为膜型血浆分离器, 在分离血浆的同时能保留大部分纤维蛋白、ALB等有益物质, 故联合组和PE组在置换大量正常血浆后, 血清ALB升高; 而PBA组在治疗过程中因不能补充血浆, 致治疗后血清ALB降低.

肝衰竭时存在多种凝血因子缺乏, PT及凝血酶原活动度(prothrombin activity/prothrombin time activity, PTA)不仅是判断肝衰竭的指标, 而且能判断分期, 预测肝衰竭患者的预后. 我们研究发现与治疗前相比联合组及PE组治疗后PT缩短($P<0.05$), PTA升高($P<0.05$), 2组间差异均无意义; 而PBA组PT、PTA变化不大, 联合组和PBA组, PE组与PBA组均存在统计学差异($P<0.01$). 本研究结果提示联合治疗和PE均可有效改善患者的凝血功能, 而PBA组对凝血功能影响不大. 蒋良君等^[21]发现PE后PT均低于治疗前, PTA均高于治疗前. PE可补充血浆ALB和凝血因子, 纠正凝血功能异常. PBA可非特异性的吸附少量凝血因子. 提示治疗后凝血机制的改善主要是补充了正常血浆的原因, 术中应用肝素对凝血机制影响不大, 与我们个体化应用肝素有关. 联合组的优点是应用少量的血浆改善凝血机制的效果与PE组相当.

我们研究发现3种人工肝治疗方法治疗后血氨和血Cr较治疗前均有明显降低($P<0.01$), 降低程度3组间差异无显著性意义($P>0.05$). 考虑原因为术中补充血浆和非特异性吸附所致. 但均不能改善患者的意识及昏迷程度, 考虑原因为间歇人工肝较难清除弥散分布在血管外的毒性物质所致. 邢霖远等^[22]发现血清TBIL、血氨、血Cr对于HBV相关肝衰竭患者死亡是独立危险因素. 本研究发现联合组可有效降低HBV相关肝衰竭患者血清TBIL、血氨、血Cr水平, 从而提高救治成功率.

初步研究表明, PE+PBA治疗方法安全、有效, 减少了血浆用量, 在一定程度上缓解了血浆短缺的困难, 可为更多乙型肝炎肝衰竭患者及时提供人工肝支持治疗, 有进一步扩大研究和推广应用的价值.

4 参考文献

- 1 中华医学会感染病学分会肝衰竭与人工肝学组, 中华医学会肝病学会重型肝病与人工肝学组. 肝衰竭诊疗指南. 中华内科杂志 2006; 45: 1053-10562
- 2 葛宗成, 许慧阳, 侯为顺, 喻艳林, 章顺国. 不同类型肝衰竭临床特点及其转归相关危险因素分析. 临床肝胆病杂志 2009; 25: 352-354
- 3 宋传芳, 刘冰熔. 急性肝衰竭的综合治疗. 世界华人消化杂志 2012; 20: 3237-3243
- 4 徐贞秋, 徐龙, 龙涛, 程欣. 慢加亚急(急)性肝衰竭与慢性肝衰竭的临床分析. 中外医疗 2009; 27: 52
- 5 Zheng MH, Shi KQ, Fan YC, Li H, Ye C, Chen QQ, Chen YP. A model to determine 3-month mortality risk in patients with acute-on-chronic hepatitis B liver failure. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011; 9: 351-356. e3 [PMID: 21195790]
- 6 Liu C, Wang YM, Fan K. Epidemiological and clinical features of hepatitis B virus related liver failure in China. *World J Gastroenterol* 2011; 17: 3054-3059 [PMID: 21799653 DOI: 10.3748/wjg.v17.i25.3054]
- 7 Zhang L, Han F, Wu D, Zhang D, Feng GH. [Analysis of the clinical features of and responsive factors on the prognosis in patients with fulminant hepatic failure]. *Zhonghua Ganzhangbing Zazhi* 2010; 18: 614-617 [PMID: 20825718]
- 8 Sun QF, Ding JG, Xu DZ, Chen YP, Hong L, Ye ZY, Zheng MH, Fu RQ, Wu JG, Du QW, Chen W, Wang XF, Sheng JF. Prediction of the prognosis of patients with acute-on-chronic hepatitis B liver failure using the model for end-stage liver disease scoring system and a novel logistic regression model. *J Viral Hepat* 2009; 16: 464-470 [PMID: 19413694 DOI: 10.1111/j.1365-2893.2008.01046.x]
- 9 Yu JW, Sun LJ, Zhao YH, Li SC. Prediction value of model for end-stage liver disease scoring system on prognosis in patients with acute-on-chronic hepatitis B liver failure after plasma exchange and lamivudine treatment. *J Gastroenterol Hepatol* 2008; 23: 1242-1249 [PMID: 18637053 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2008.05484.x]
- 10 彭蕾, 周学士, 甘建和, 黄小平, 潘林林, 赵卫峰. 乙型肝炎肝衰竭短期预后的影响因素. 世界华人消化杂志 2012; 20: 2732-2736
- 11 Onodera K, Sakata H, Yonekawa M, Kawamura A. Artificial liver support at present and in the future. *J Artif Organs* 2006; 9: 17-28 [PMID: 16614798 DOI: 10.1007/s10047-005-0320-1]
- 12 Li LJ, Yang Q, Huang JR, Xu XW, Chen YM, Fu SZ. Effect of artificial liver support system on patients with severe viral hepatitis: a study of four hundred cases. *World J Gastroenterol* 2004; 10: 2984-2988 [PMID: 15378778]
- 13 中华传染病与寄生虫病学会人工肝学组. 人工肝支持系统的适应证、禁忌证和疗效判断. 中华肝脏病杂志 2002; 10: 405
- 14 涂文辉, 侯伟, 金茜, 邱济海, 宋玉龙, 张惠娟. 单纯血浆置换术治疗肝衰竭30例临床分析. 中国现代医生 2012; 50: 31-33
- 15 刘传苗, 徐静, 张莉, 翟惠. 血浆置换治疗肝衰竭临床分析. 实用肝脏病杂志 2012; 15: 241-243
- 16 邢汉前, 高登莲, 赵鸿, 张彬, 洪艳清, 刘振红, 刘俊微, 钟志芳, 吕平, 赵军. 血浆吸附灌流联合血浆置换治疗肝衰竭和高胆红素血症的临床研究. 传染病信息 2009; 22: 284-287
- 17 邢汉前, 高登莲, 赵鸿, 张彬, 刘俊微, 刘素霞, 钟志芳,

■应用要点

PE+PBA治疗模式可应用少量的血浆, 达到与PE、PBA相当的疗效, 且降低了不良反应发生率, 可为更多乙型肝炎肝衰竭患者及时提供人工肝支持治疗, 有进一步扩大研究和推广应用的价值.

■同行评价

尽管开展人工肝方法治疗肝衰竭已经多年,但本文对临床工作仍有一定的参考价值.

- 颜丽, 赵军. 胆红素吸附联合血浆置换治疗肝功能衰竭和高胆红素血症的并发症防治. 生物医学工程与临床 2010; 14: 494-497
- 18 范晶华, 韦嘉, 段志文, 张红兵, 杨微波, 戴虹. 序贯应用血浆置换联合血浆灌流治疗肝衰竭的临床观察. 昆明医学院学报 2010; (3): 75-78
- 19 蒋玉凤, 倪艳, 王英. 血浆置换与血浆灌流联合治疗肝衰竭患者的不良反应观察. 中国当代医药 2012; 19: 64-65
- 20 杨杰, 王惠明, 杨聚荣, 任姜汶, 王云燕, 何娅妮. 血浆置换与胆红素吸附治疗肝衰竭的临床研究. 中国血液净化 2010; 9: 624-626
- 21 蒋良君, 阳学风, 吴清, 彭辉, 傅念. 血浆置换在肝衰竭治疗中的临床应用体会. 中国现代医药杂志 2012; 14: 24-26
- 22 邢零远, 余祖江. 乙型肝炎相关慢加急性肝衰竭死亡相关因素分析127例. 世界华人消化杂志 2013; 21: 537-540

编辑 田滢 电编 鲁亚静



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

• 消息 •

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

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

胰腺癌中LIF的表达及其临床病理学意义

彭飞, 周建平, 盛伟伟, 张丹华, 董明

彭飞, 周建平, 盛伟伟, 张丹华, 董明, 中国医科大学附属第一医院普通外科 辽宁省沈阳市 110001

彭飞, 在读硕士, 主要从事胰腺癌微环境的研究。

辽宁省自然科学基金资助项目, No. 20092131

作者贡献分布: 此课题由周建平与彭飞设计; 研究过程由周建平、彭飞、盛伟伟、张丹华及董明操作完成; 研究所用新试剂及分析工具由周建平提供; 数据分析由彭飞、盛伟伟及张丹华完成; 本文写作由彭飞完成; 周建平修改; 董明审核。

通讯作者: 周建平, 教授, 主任医师, 110001, 辽宁省沈阳市南京北街, 中国医科大学附属第一医院普通外科. zjphama@163.com
收稿日期: 2013-04-18 修回日期: 2013-05-17

接受日期: 2013-06-05 在线出版日期: 2013-07-08

Clinicopathological significance of expression of leukaemia inhibitory factor in human pancreatic ductal adenocarcinoma

Fei Peng, Jian-Ping Zhou, Wei-Wei Sheng, Dan-Hua Zhang, Ming Dong

Fei Peng, Jian-Ping Zhou, Wei-Wei Sheng, Dan-Hua Zhang, Ming Dong, Department of General Surgery, First Hospital of China Medical University, Shenyang 110001, Liaoning Province, China

Supported by: the Natural Science Foundation of Liaoning Province, China, No. 20092131

Correspondence to: Jian-Ping Zhou, Professor, Chief Physician, Department of General Surgery, First Hospital of China Medical University, Nanjing North Street, Shenyang 110001, Liaoning Province, China. zjphama@163.com

Received: 2013-04-18 Revised: 2013-05-17

Accepted: 2013-06-05 Published online: 2013-07-08

Abstract

AIM: To examine the expression of leukaemia inhibitory factor (LIF) in human pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC) and to analyze its clinicopathological significance.

METHODS: The expression of LIF protein was detected by immunohistochemistry in 53 paraffin-embedded PDAC specimens and matched tumor-adjacent non-cancerous pancreatic tissue specimens. The relationship between LIF protein expression and clinicopathological parameters of PDAC was analyzed. Western blot was used to examine the expression of LIF in 14 fresh PDAC specimens and matched tumor-adjacent non-cancerous pancreatic tissues.

RESULTS: The positive rate of LIF expression was increased in 53 cases of PDAC compared to matched normal tissues (66.0% vs 35.8%; $t = 3.031$, $P = 0.004$). LIF expression was positively associated with tumor TNM stage ($\chi^2 = 3.635$, $P = 0.057$) and invasion depth ($\chi^2 = 3.726$, $P = 0.054$). Univariate analysis revealed that LIF expression may be an adverse prognostic factor for patients with PDAC ($\chi^2 = 3.233$, $P = 0.072$). LIF expression was much higher in 14 cases of PDAC than in tumor-adjacent normal pancreatic tissues ($t = 5.283$, $P < 0.01$).

CONCLUSION: Overexpression of LIF may contribute to the development and progression of PDAC. Expression of LIF may be used to predict the prognosis of PDAC.

© 2013 Baishideng. All rights reserved.

Key Words: Pancreatic ductal adenocarcinoma; Leukaemia inhibitory factor; Prognosis

Peng F, Zhou JP, Sheng WW, Zhang DH, Dong M. Clinicopathological significance of expression of leukaemia inhibitory factor in human pancreatic ductal adenocarcinoma. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2013; 21(19): 1877-1881 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/1877.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v21.i19.1887>

摘要

目的: 探讨胰腺导管腺癌(pancreatic ductal adenocarcinoma, PDAC)中白血病抑制因子(leukaemia inhibitory factor, LIF)表达相关性及其临床病理学意义。

方法: 应用免疫组织化学方法检测53对配对的PDAC及癌旁组织石蜡标本LIF蛋白表达水平, 并分析LIF表达与患者临床病理学各项指标的关系, 再以Western法检测14对配对冷冻保存的新鲜PDAC和癌旁组织中LIF表达水平。

结果: 免疫组织化学结果显示LIF在癌组织中表达明显高于配对的癌旁组织(66.0% vs 35.8%; $t = 3.031$, $P = 0.004$); LIF表达与肿瘤TNM分期($\chi^2 = 3.635$, $P = 0.057$)、浸润深度(χ^2

■背景资料

目前白血病抑制因子(leukemia inhibitory factor, LIF)在白血病、子宫内膜癌、乳腺癌、脑胶质瘤等肿瘤中研究很热, 基于此, LIF与胰腺癌的关系方面的研究成为研究热点。

■同行评议者

朴龙镇, 副教授, 延边大学附属医院肿瘤科; 魏继福, 研究员, 江苏省人民医院

■ 研究前沿

LIF在胰腺癌高表达可能共同参与胰腺癌的发生进展, LIF表达有助于判断胰腺癌患者的预后。

$= 3.726, P = 0.054$)接近统计学意义。单因素分析发现LIF可能是影响胰腺癌患者预后的一个相关危险因素($\chi^2 = 3.233, P = 0.072$)接近统计学意义。LIF在14例PDAC中表达水平同样高于癌旁组织($t = 5.283, P < 0.01$)。

结论: LIF在胰腺癌高表达可能参与胰腺癌的发生进展, LIF表达可能有助于判断胰腺癌患者预后。

© 2013年版权归Baishideng所有。

关键词: 胰腺癌; 白血病抑制因子; 预后

核心提示: 白血病抑制因子(leukaemia inhibitory factor, LIF)在胰腺癌高表达可能参与胰腺癌的发生进展, LIF表达可能有助于判断胰腺癌患者的预后, 基于此研究结果, 未来很有可能通过检测胰腺癌组织LIF表达作为评价患者预后的参考指标, 或许也能为胰腺癌的靶向治疗及个体化治疗提供了参考依据。

彭飞, 周建平, 盛伟伟, 张丹华, 董明. 胰腺癌中LIF的表达及其临床病理学意义. 世界华人消化杂志 2013; 21(19): 1877-1881
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/1877.asp>
DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i19.1877>

0 引言

胰腺癌作为恶性程度最高的致死性肿瘤之一, 其位居美国肿瘤死亡第5位, 国内有逐年增加趋势, 居恶性肿瘤死亡原因的4位^[1,2]。这些年来, 尽管随着诊断技术和治疗手段不断提高, 但其5年生存率仅为5%左右^[3]。其主要原因是胰腺癌早期诊断困难, 较早发生血液或淋巴转移。因此探寻有助于早期诊断及判断预后的分子标志物对胰腺癌的诊断和治疗有重大意义。

白血病抑制因子(leukaemia inhibitory factor, LIF)现已证实属于白介素-6(interleukin-6, IL-6)细胞因子家族中的一员。在恶性血液病、胶质母细胞瘤、乳腺癌、甲状腺癌、子宫内膜癌等肿瘤组织和细胞中都发现LIF不同程度的表达^[4-8], 但在胰腺癌研究中少有报道, 本文采用免疫组织化学和Western印迹法检测胰腺癌中LIF的表达, 并结合患者的临床病例资料进行分析, 旨在探讨LIF在胰腺癌中的表达特点其临床病理学意义。

1 材料和方法

1.1 材料 收集2005-01/2012-12我院具有完整临床资料的胰腺导管腺癌(pancreatic ductal adeno-

carcinoma, PDAC)手术切除标本53例, 均有癌旁组织作为对照。另有14例PDAC及配对的癌旁新鲜标本, 置液氮中冷冻保存。53例患者术后病理证实为导管腺癌, 患者中男34例, 女19例, 年龄33-81岁, 中位年龄57岁, 根据2010年UICC的TNM分期指南, 将胰腺癌患者分为I (I A + I B)、II A、II B和III期(无IV期患者)。每个患者均有完整随访资料。LIF抗体购自美国RD公司。SP法免疫组织化学试剂盒、DAB显色液购自福州迈新公司。蛋白裂解液、蛋白酶抑制剂、上样缓冲液、BCA定量及ECL发光试剂盒均购自上海碧云天生物公司。

1.2 方法

1.2.1 免疫组织化学SP法: 所有组织标本均经10%福尔马林固定, 常规石蜡包埋, 4 μm 厚连续切片, 以二甲苯脱蜡、梯度乙醇水化。PBS清洗后, 置于pH 6.0的柠檬酸缓冲液高压热抗原修复2 min, 自然冷却。3%过氧化氢室温15 min去除内源性过氧化酶。血清室温封闭20 min后滴加一抗, 4 $^{\circ}\text{C}$ 孵育过夜。次日依次滴加二抗及霉菌抗生物素蛋白-过氧化酶37 $^{\circ}\text{C}$ 20 min, PBS清洗, DAB显色, 苏木素复染。盐酸乙醇分化后常规脱水、透明, 封片后于光学显微镜下观察结果。

1.2.2 Western印迹: 提取冷冻保存的癌和癌旁正常组织, 经BCA定量试剂盒测定蛋白浓度, 样品均定量为5 $\mu\text{g}/\mu\text{L}$, 每泳道上样50 μg , 经10%十二烷基磺酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳, 转膜(聚偏二氟乙烯PVDF), 封闭缓冲液(0.1 mmol/L三羟甲基氨基甲烷缓冲液盐水TBS, 5%脱脂奶粉, 0.1%吐温)封闭, 加入一抗4 $^{\circ}\text{C}$ 孵育过夜, 二抗室温孵育2 h, TBST洗净后, ECL发光并以凝胶显像仪(MF-chemibis 3.2 DNR, 以色列)显像。

1.2.3 阳性结果判定: LIF为胞浆着色为阳性反应。阳性结果判定: 参考Yokoyama等^[9]文献评分方法: 每张切片400倍显微镜下随机选取5个视野: (1)阳性细胞数: 计算5个视野的阳性细胞的平均百分数分为4级: 阳性细胞数1%-24%为1分; 25%-49%为2分; 50%-74%为3分; >75%为4分; (2)染色强度: 无着色0分; 浅黄色1分; 黄或深黄色2分; 褐或棕褐色3分, 上述两项相乘为分级标准: ≥ 6 分定义为高表达。Western印迹结果运用quantity one软件, 根据ECL发光成像后条带和电泳条带的面积和密度计算每个条带的灰度值。

统计学处理 采用SPSS19.0统计软件, 配对的癌与癌旁组织蛋白和LIF表达水平比较采用配对 t 检验。LIF蛋白表达相关性分析与患者临床病

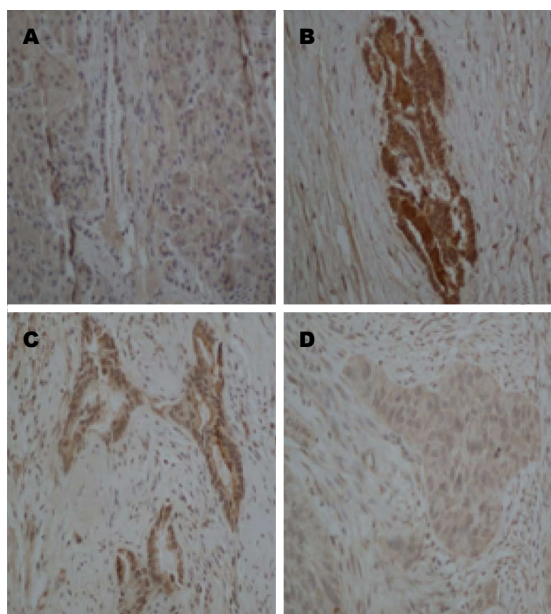


图1 正常胰腺癌旁组织及胰腺癌组织中白血病抑制因子蛋白的表达($\times 200$)。A: 癌旁正常胰腺组织; B: 在胰腺癌组织中的高表达; C: 中表达; D: 低表达。

理学参数的关系采用 χ^2 检验。Kaplan-Meier单因素分析计算累积生存率; Log-Rank进行生存时间差异检验; Cox多因素分析评估影响预后的独立因素。Western印迹结果取目的蛋白在癌或癌旁组织条带灰度(吸光度)/GAPDH灰度值(吸光度值)得对数值, 使其呈正态分布, 配对 t 检验进行统计学分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 LIF在PDAC和癌旁组织中表达 LIF在PDAC中表达率66.0%(35/53), 在癌旁组织中表达率35.8%(19/53); LIF在癌组织中表达明显高于配对的癌旁组织($t = 3.031$, $P = 0.004$)。LIF阳性染色均定位于胰腺导管细胞浆和胞核, 呈棕黄色颗粒, 其表达呈明显异质性。少量表达于胰腺正常腺泡细胞, 胰岛细胞无表达(图1)。

2.2 LIF蛋白表达与PDAC患者临床病理学参数关系 LIF蛋白表达水平与胰腺PDAC患者性别($\chi^2 = 2.373$, $P = 0.123$)、年龄($\chi^2 = 0.002$, $P = 0.965$)、肿瘤部位($\chi^2 = 2.628$, $P = 0.105$)、分化程度($\chi^2 = 0.484$, $P = 0.487$)、浸润深度($\chi^2 = 3.726$, $P = 0.054$)、TNM分期($\chi^2 = 3.635$, $P = 0.057$)及淋巴结转移($\chi^2 = 0.231$, $P = 0.631$)等指标均无明显统计学意义($P > 0.05$), 但LIF的表达与肿瘤TNM分期($\chi^2 = 3.635$, $P = 0.057$)、浸润深度($\chi^2 = 3.726$, $P = 0.054$)接近统计学意义(表1)。

2.3 LIF蛋白表达与胰腺癌患者术后生存关系 单

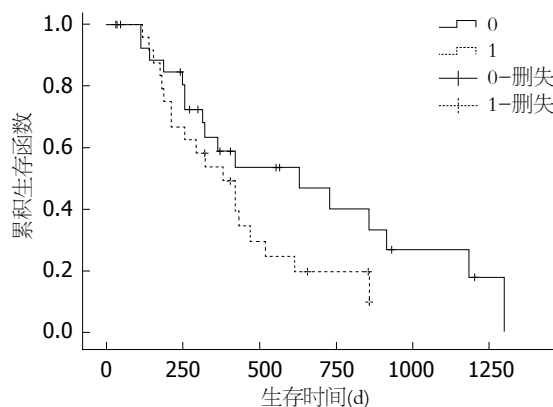


图2 累积Kaplan-Meier生存曲线。1: LIF高表达组; 0: LIF低表达组。LIF: 白血病抑制因子。

因素分析发现: 胰腺癌患者预后年龄($P = 0.800$, 中位生存时间: ≤ 65 岁者418 d vs > 65 岁者420 d)、性别($P = 0.674$, 中位生存时间: 男性患者432 d vs 女性患者365 d)、肿瘤部位($P = 0.150$, 中位生存时间: 胰头者291 d vs 胰体尾者432 d)、浸润深度($P = 0.752$, 中位生存时间: T1+T2者615 d vs T3+T4者380 d)、TNM分期($P = 0.162$, 中位生存时间: I + II A者468 d vs II B+III者257 d)等相关的因素都无明显的统计学意义。但低表达LIF的胰腺癌患者术后中位生存时间为468 d, 高表达LIF的胰腺癌患者中位生存时间为365 d, 两者比较接近统计学意义($\chi^2 = 3.233$, $P = 0.072$, 图2)。

2.4 Western印迹结果分析 Western印迹显示癌旁胰腺组织黏膜LIF/GAPDH灰度比为 0.066 ± 0.022 , 癌组织为 0.210 ± 0.071 , 两者之间有明显统计学差异($t = 5.283$, $P < 0.01$)(图3)。

3 讨论

LIF是上世纪80年代首次发现并命名一个多功能的新细胞因子, 现已证实属于IL-6细胞因子家族中一个新成员, LIF广泛存在于不同种属的多种组织中, 现已在活化的T细胞、单核细胞、肝成纤维细胞、胚胎干细胞、胸腺上皮细胞、骨髓基质细胞等多种细胞发现有LIF的表达^[10]。正常情况下组织和外周血循环中LIF的表达量极低^[11]。首次发现LIF基因在白血病中低表达, 并与肿瘤的发生发展关系密切, 此后的一些研究表明, LIF基因在子宫内膜癌、乳腺癌、脑胶质瘤等恶性肿瘤中存在高表达, 推测该因子对多数实体肿瘤表现出促进作用^[5,8,12,13], 而对大多数非实体肿瘤具有抑制其增殖作用^[4,14]。

本实验采用免疫组织化学法检测53例PDAC及癌旁正常胰腺组织中LIF蛋白表达水

■ 相关报道

Kamohara等通过运用MTT实验检测LIF对7株胰腺癌细胞株增殖的影响, 结果发现LIF在体外培养的情况下可促进胰腺癌Hs-766T细胞和Hs-700T细胞增殖。然而LIF在胰腺癌组织中的研究鲜有报道。

■ 创新盘点

本文研究LIF在胰腺癌组织表达的同时,将LIF表达与各临床参数间的关系作了详细分析,发现LIF的表达与肿瘤TNM分期、浸润深度都达到边缘统计学意义。

表 1 LIF表达与胰腺癌患者临床病理学参数关系

参数	n	LIF蛋白表达		χ^2	P值
		阴性	阳性		
n	53	18	35		
年龄(岁)				0.002	0.965
≤65	44	15	29		
>65	9	3	6		
性别				2.373	0.123
男	34	9	25		
女	19	9	10		
肿瘤部位				2.628	0.105
胰头	37	10	27		
胰体尾	16	8	8		
肿瘤大小(cm)				0.810	0.776
<2.5	28	10	18		
≥2.5	25	8	17		
分化程度				0.484	0.487
中低分化	30	9	21		
高分化	23	9	14		
浸润深度				3.726	0.054
T1+T2	10	6	4		
T3+T4	43	12	31		
TNM分期 ¹				3.635	0.057
I+IIA	35	15	20		
IIB+III	18	3	15		
术前CA19-9水平(U/ml)				0.496	0.481
<37	15	4	11		
≥37	38	14	24		
淋巴结转移				0.231	0.631
N0(阴性)	36	13	23		
N1(阳性)	17	5	12		
术后肝转移				0.247	0.620
无	39	14	25		
有	14	4	10		

¹TNM分期根据 2010年UICC指南。LIF: 白血病抑制因子。

平,结果显示:胰腺癌组织中LIF阳性表达率为66.0%(35/53例),而在癌旁非肿瘤性胰腺癌导管中阳性表达率为35.8%(19/53例),并且LIF蛋白表达在PDAC中较癌旁正常胰腺组织有较明显升高($P<0.05$),再结合患者临床病理资料分析发现,LIF过表达与患者性别、年龄、肿瘤部位、肿瘤大小、肿瘤分化程度、浸润深度、TNM分期、术前CA199水平、远处转移无相关性($P>0.05$),但LIF的表达与肿瘤TNM分期($\chi^2 = 3.635, P = 0.057$)、浸润深度($\chi^2 = 3.726, P = 0.054$)达到边缘统计学意义。这可能是由于样本量不足,我们将通过增加样本量,进一步明确LIF和肿瘤TNM分期及浸润深度的关系。本研究

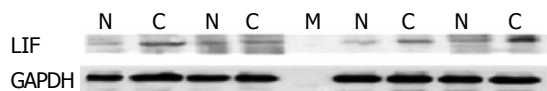


图 3 14例配对的胰腺癌及癌旁组织中LIF蛋白的表达。N: 癌旁组织; C: 腺癌组织。LIF: 白血病抑制因子。

通过单因素分析发现:胰腺癌的预后与患者性别、年龄、肿瘤部位、肿瘤大小、肿瘤分化程度、浸润深度、TNM分期等相关的因素都无明显的统计学意义($P>0.05$),但高表达LIF的胰腺PDAC患者比低表达LIF患者术后中位生存时间明显缩短,两者比较接近统计学意义($\chi^2 = 3.233, P = 0.072$)。这可能是由于样本量不足、随访时间不完善所致。我们将通过增加样本量,完善随访,进一步证实LIF和预后的关系。最后本研究通过Western印迹进一步验证了LIF蛋白在癌和癌旁组织表达有明显差异($t = 5.283, P<0.01$)。

LIF在胰腺癌组织中的研究较少,鲜有报道,Kamohara等^[15]研究发现LIF在体外培养的情况下可促进胰腺癌Hs-766T细胞和Hs-700T细胞增殖。提示LIF可能影响肿瘤的发生发展,但具体机制仍有待于进一步研究,总之,通过检测胰腺癌组织LIF表达有着重要的临床意义,LIF有可能作为评价患者预后的参考指标,同时也为胰腺癌的靶向治疗及个体化治疗提供了参考依据,从而为提高患者疗效,延长患者生存期具有重要意义。

总之,LIF在胰腺癌中高表达可能参与胰腺癌的发生进展,LIF表达可能有助于判断胰腺癌患者预后。

4 参考文献

- Günzburg WH, Salmons B. Novel clinical strategies for the treatment of pancreatic carcinoma. *Trends Mol Med* 2001; 7: 30-37 [PMID: 11427987 DOI: 10.1016/S1471-4914(00)01865-7]
- Ohuchida K, Mizumoto K, Murakami M, Qian LW, Sato N, Nagai E, Matsumoto K, Nakamura T, Tanaka M. Radiation to stromal fibroblasts increases invasiveness of pancreatic cancer cells through tumor-stromal interactions. *Cancer Res* 2004; 64: 3215-3222 [PMID: 15126362 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-03-2464]
- Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Thun MJ. Cancer statistics, 2009. *CA Cancer J Clin* 2009; 59: 225-249 [PMID: 19474385 DOI: 10.3322/caac.20006]
- Iwamoto T, Senga T, Adachi K, Hamaguchi M. Stat3-dependent induction of interleukin-3 receptor expression in leukemia inhibitory factor-stimulated M1 mouse leukemia cells. *Cytokine* 2004; 25: 136-139 [PMID: 14698140 DOI: 10.1016/j.cyt.2003.10.009]
- Peñuelas S, Anido J, Prieto-Sánchez RM, Folch G,

- Barba I, Cuartas I, García-Dorado D, Poca MA, Sahuquillo J, Baselga J, Seoane J. TGF-beta increases glioma-initiating cell self-renewal through the induction of LIF in human glioblastoma. *Cancer Cell* 2009; 15: 315-327 [PMID: 19345330 DOI: 10.1016/j.ccr.2009.02.011]
- 6 Rhee DK, Park SH, Jang YK. Molecular signatures associated with transformation and progression to breast cancer in the isogenic MCF10 model. *Genomics* 2008; 92: 419-428 [PMID: 18804527 DOI: 10.1016/j.ygeno.2008.08.005]
- 7 Arthan D, Hong SK, Park JI. Leukemia inhibitory factor can mediate Ras/Raf/MEK/ERK-induced growth inhibitory signaling in medullary thyroid cancer cells. *Cancer Lett* 2010; 297: 31-41 [PMID: 20570039 DOI: 10.1016/j.canlet.2010.04.021]
- 8 Mylonas I, Makovitzky J, Shabani N, Richter DU, Kuhn C, Jeschke U, Briese V, Friese K. Leukaemia inhibitory factor (LIF) is immunohistochemically expressed in normal, hyperplastic and malignant endometrial tissue. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2005; 118: 101-108 [PMID: 15596282 DOI: 10.1016/j.ejogrb.2004.06.022]
- 9 Yokoyama M, Yamanaka Y, Friess H, Buchler M, Korc M. p53 expression in human pancreatic cancer correlates with enhanced biological aggressiveness. *Anticancer Res* 1994; 14: 2477-2483 [PMID: 7872670]
- 10 Hisaka T, Desmoulière A, Taupin JL, Daburon S, Neaud V, Senant N, Blanc JF, Moreau JF, Rosenbaum J. Expression of leukemia inhibitory factor (LIF) and its receptor gp190 in human liver and in cultured human liver myofibroblasts. Cloning of new isoforms of LIF mRNA. *Comp Hepatol* 2004; 3: 10 [PMID: 15566573 DOI: 10.1186/1476-5926-3-10]
- 11 Brown MA, Metcalf D, Gough NM. Leukaemia inhibitory factor and interleukin 6 are expressed at very low levels in the normal adult mouse and are induced by inflammation. *Cytokine* 1994; 6: 300-309 [PMID: 8054487]
- 12 García-Tuñón I, Ricote M, Ruiz A, Fraile B, Paniagua R, Royuela M. OSM, LIF, its receptors, and its relationship with the malignance in human breast carcinoma (in situ and in infiltrative). *Cancer Invest* 2008; 26: 222-229 [PMID: 18317962 DOI: 10.1080/07357900701638491]
- 13 Shin JE, Park SH, Jang YK. Epigenetic up-regulation of leukemia inhibitory factor (LIF) gene during the progression to breast cancer. *Mol Cells* 2011; 31: 181-189 [PMID: 21191816 DOI: 10.1007/s10059-011-0020-z]
- 14 Tanuma N, Nakamura K, Shima H, Kikuchi K. Protein-tyrosine phosphatase PTPepsilon C inhibits Jak-STAT signaling and differentiation induced by interleukin-6 and leukemia inhibitory factor in M1 leukemia cells. *J Biol Chem* 2000; 275: 28216-28221 [PMID: 10859312]
- 15 Kamohara H, Ogawa M, Ishiko T, Sakamoto K, Baba H. Leukemia inhibitory factor functions as a growth factor in pancreas carcinoma cells: Involvement of regulation of LIF and its receptor expression. *Int J Oncol* 2007; 30: 977-983 [PMID: 17332938]

■同行评价

本文探讨LIF与胰腺癌的关系, 研究内容新颖, 对临床有一定指导意义。

编辑 田滢 电编 鲁亚静



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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》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)

功能性消化不良患者针刺治疗后对针刺足三里脑的响应

李政杰, 曾芳, 杨玥, 张丹华, 陈媛, 孙金铂, 秦伟, 杨洁, 梁繁荣

■背景资料

功能性消化不良 (functional dyspepsia, FD) 是消化科最常见的疾病, 表现为一组常见的上腹疼痛或不适症状 (包括上腹胀、早饱、烧灼感、嗝气、恶心呕吐以及难以描述的上腹部不适感等), 并且无可以解释症状的器质性疾病证据。目前有研究表明 FD 患者大脑功能和结构存在一定异常。针刺作为一种传统的治疗手段, 目前有高质量随机对照研究表明针刺能够改善 FD 患者症状和情绪状况, 然而其作用机制不明。利用先进的功能成像技术可望为针刺治疗 FD 的作用特点提供新的思路。

李政杰, 曾芳, 张丹华, 陈媛, 杨洁, 梁繁荣, 成都中医药大学针灸推拿学院 四川省成都市 610075

杨玥, 四川省人民医院身心疾病科 四川省成都市 610075
孙金铂, 西安电子科技大学生命科学院 陕西省西安市 710126

李政杰, 主要从事针刺影像学的研究。

国家重点基础研究发展计划 (973 计划) 基金资助项目, No.

2012CB518501

国家自然科学基金青年基金资助项目, No. 81001504

作者贡献分布: 本实验由梁繁荣与曾芳设计; 研究过程由李政杰、杨玥、张丹华、陈媛及杨洁操作完成; 数据分析由李政杰、孙金铂及秦伟完成; 本文写作由李政杰完成。

通讯作者: 梁繁荣, 教授, 610075, 四川省成都市金牛区十二桥路 37 号, 成都中医药大学. acuresearch@126.com

收稿日期: 2013-04-25 修回日期: 2013-05-16

接受日期: 2013-05-25 在线出版日期: 2013-07-08

Cerebral responses to puncturing at ST36 after acupuncture treatment in patients with functional dyspepsia

Zheng-Jie Li, Fang Zeng, Yue Yang, Dan-Hua Zhang, Yuan Chen, Jin-Bo Sun, Wei Qin, Jie Yang, Fan-Rong Liang

Zheng-Jie Li, Fang Zeng, Yuan Chen, Dan-Hua Zhang, Jie Yang, Fan-Rong Liang, School of Acupuncture and Tuina, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 610075, Sichuan Province, China

Yue Yang, Department of Psychosomatic Medicine, Sichuan Provincial People's Hospital, Chengdu 610075, Sichuan Province, China

Jin-Bo Sun, Wei Qin, School of Life Sciences and Technology of Xidian University, Xi'an 710126, Shaanxi Province, China

Supported by: the National Basic Research Program of China (973 Program), No. 2012CB518501; the Youth Project of National Natural Science Foundation of China, No. 81001504

Correspondence to: Fan-Rong Liang, Professor, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, 37 Shierqiao Road, Jinniu District, Chengdu 610075, Sichuan Province, China. acuresearch@126.com

Received: 2013-04-25 Revised: 2013-05-16

Accepted: 2013-05-25 Published online: 2013-07-08

Abstract

AIM: To assess cerebral responses to puncturing at ST36 after 4 wk of acupuncture treatment in patients with functional dyspepsia (FD) and healthy subjects (HS).

METHODS: In this study, 24 FD patients and 24 HS underwent acupuncture stimulation at ST36 and were monitored under an fMRI scan. FD patients received 4 courses of acupuncture treatment before acupuncture stimulation at ST36. The difference in fMRI data was compared between the two groups using SPM5 software.

RESULTS: After 4 wk of acupuncture treatment, Nepean dyspepsia index score (38.21 ± 9.925 vs 52.50 ± 13.53 , $P < 0.05$), dyspepsia symptom score (0.66 ± 0.56 vs 1.41 ± 0.29 , $P < 0.05$), self-rating anxiety scale score (35.21 ± 6.131 vs 41.72 ± 6.735 , $P < 0.05$) and self-rating depression scale score (37.50 ± 9.178 vs 43.02 ± 8.429 , $P < 0.05$) were significantly decreased in FD patients. Compared with HS, FD patients showed fMRI signal decrease in the right supramarginal gyrus, bilateral postcentral gyrus, left precentral gyrus, bilateral superior occipital gyrus, bilateral middle occipital gyrus, bilateral cuneus, left superior frontal gyrus, left superior parietal gyrus, bilateral middle temporal gyrus, right lingual gyrus, right fusiform gyrus and right calcarine gyrus, but fMRI signal increase in the left thalamus.

CONCLUSION: Acupuncture could improve the symptoms and emotion of FD patients. After 4 wk of acupuncture treatment, the central modulation pattern of acupuncture for FD symptoms-related brain regions seems to be non-specific.

© 2013 Baishideng. All rights reserved.

Key Words: Acupuncture; Functional dyspepsia; Functional magnetic resonance imaging; Zusanli (ST36)

Li ZJ, Zeng F, Yang Y, Zhang DH, Chen Y, Sun JB, Qin W, Yang J, Liang FR. Cerebral responses to puncturing at ST36 after acupuncture treatment in patients with functional dyspepsia. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2013; 21(19): 1882-1887 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/1882.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i19.1882>

摘要

目的: 观察功能性消化不良 (functional dyspepsia, FD) 患者针刺治疗后对比健康受试

■同行评议者

李勇, 副教授, 上海中医药大学附属中医医院消化科

者即时针刺足三里脑响应的差异[↑]

方法: 本研究纳入24例正常受试者, 24例FD患者。FD患者接受4 wk针刺治疗后进行即时针刺足三里fMRI扫描, 正常人只接受即时针刺足三里fMRI扫描。使用SPM5软件, 基于广义线性模型比较FD患者及正常人即时针刺足三里fMRI数据差异。

结果: FD患者针刺治疗后, 尼平消化不良指数(nepean dyspepsia index)评分积分显著减低(38.21 ± 9.925 vs 52.50 ± 13.53 , $P < 0.05$)、消化不良症状积分显著减低($0.66 \pm .56$ vs $1.41 \pm .29$, $P < 0.05$)、焦虑自评量表(self-rating depression scale)积分显著减低(35.21 ± 6.131 vs 41.72 ± 6.735 , $P < 0.05$)、抑郁自评量表(self-rating anxiety scale)积分显著减低(37.50 ± 9.178 vs 43.02 ± 8.429 , $P < 0.05$)。即时针刺足三里, FD患者相较于健康受试者, 右侧缘上回、双侧中央后回、左侧中央前回、双侧枕上回、双侧枕中回、双侧楔叶、左侧额上回、左侧顶上回、双侧颞中回、右侧舌回、右侧梭状回和右侧距状回的fMRI信号为负激活, 而左侧丘脑呈现出fMRI信号正激活。

结论: 针刺治疗可改善FD患者症状和情绪状态, 累积针刺治疗后即时针刺足三里对FD患者病情相关靶向脑区的调节作用可能不具有特异性。

© 2013年版权归Baishideng所有。

关键词: 针刺; 功能性消化不良; 功能性核磁共振成像; 足三里

核心提示: 针刺治疗可改善功能性消化不良(functional dyspepsia, FD)患者症状和情绪状态, 累积针刺治疗后即时针刺足三里对FD患者病情相关靶向脑区的调节作用可能不具有特异性。本研究应用先进的功能核磁共振成像技术, 从中枢角度探讨针刺对FD的作用特点, 为针刺治疗FD的研究提供了新的思路和借鉴。

李政杰, 曾芳, 杨玥, 张丹华, 陈媛, 孙金铂, 秦伟, 杨洁, 梁繁荣. 功能性消化不良患者针刺治疗后对针刺足三里脑的响应. 世界华人消化杂志 2013; 21(19): 1882-1887 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/1882.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v21.i19.1882>

0 引言

近年来, 运用脑功能成像技术无创、在体、实时、可视化探讨针刺效应的中枢机制成为针刺

研究的热点^[1]。而大多数针刺影像学研究或探讨针刺疗程效应, 或研究健康人即时针刺效应, 或讨论患者治疗前即时针刺效应, 少有研究观察针刺治疗后即时针刺效应。因此, 本研究拟以针刺调理胃肠和预防保健的要穴足三里为针刺点, 以针刺足三里治疗的优势病种功能性消化不良(functional dyspepsia, FD)和健康状态为研究对象, 以观察FD针刺治疗后对比健康人即时针刺足三里对脑功能的影响。

1 材料和方法

1.1 材料 本研究纳入24名FD患者, 24名健康受试者, 均为汉族, 来源于成都中医药大学校园公开招聘。该研究遵照赫尔辛基宣言, 并通过了成都中医药大学伦理委员会伦理审核。FD诊断标准: 2006年罗马III学术委员会制定的FD的疾病诊断标准。FD患者纳入标准: 右利手, 大专以上学历, 年龄在20-30岁之间; 符合FD亚型-餐后不适综合征(postprandial distress syndrome, PDS)的分型标准; 入组前15 d内, 未参加其他临床研究, 未服用任何胃肠促动力的药物; 签署知情同意书。排除标准: 精神病患者; 有心血管、肝、肾、消化、内分泌、造血系统等严重原发性疾病者; 有明显的头痛, 头部外伤史者; 有严重痛经症状的女性患者; 有严重的抑郁、焦虑症状者; 孕妇及哺乳期妇女; 有fMRI扫描禁忌及幽闭恐惧综合征等心理疾患; 有针刺禁忌, 如出血倾向等。健康受试者纳入标准: 右利手, 大专以上学历, 年龄在20-30岁; 体检显示身体健康; 无任何消化系统症状及不适; 15 d内未参加其他临床研究; 签署知情同意书。健康受试者排除标准: 孕妇及哺乳期妇女; 伴有轻度及以上抑郁、焦虑症状者; 有fMRI扫描禁忌及幽闭恐惧综合征等心理疾患。

1.2 方法 FD患者只单纯接受4疗程针刺治疗, 正常人不接受任何治疗。本研究所有针刺操作所采用针具为不锈钢一次性针灸针, 规格: $\phi 0.25$ mm \times 40 mm(华佗牌, 苏州华佗医疗用品有限公司)。

1.2.1 选穴: 取双侧足三里。穴位定位参照2006年中华人民共和国国家标准(GB/T 12346-2006)《腧穴名称与定位》的定位标准。

1.2.2 操作: 本试验的所有针刺操作均由已取得执业医师资格证的同一名针灸医师完成。医师操作者手及受试者穴区消毒后, 采用爪切进针法, 直刺0.3-0.5寸入穴位后, 行平补平泻手法, 捻转的角度在90-180度, 频率在60-90次/min, 提

■研究前沿

FD发病率高, 但发病机制不明。以往研究多从外周角度研究FD, 未取得突破进展。近期有研究者利用先进的脑功能成像技术如PET-CT和fMRI发现FD患者相较健康人脑功能和结构存在异常, 主要表现在脑肠轴和脑自稳态网络的异常。基于以往大量针刺机制研究发现针刺的作用途径主要通过中枢整合, 利用fMRI技术可望为针刺治疗FD的作用机制研究提供有力支持。目前已有研究表明针刺对FD患者病情相关脑区具有良性调节作用。

■相关报道

FD是消化科最常见的疾病,然而其发病机制不明.目前随着神经影像学技术的发展,有人利用先进的PET-CT和fMRI技术发现了FD患者的脑功能与脑结构与健康人相比均存在异常.近期有高质量随机对照针刺临床研究发现针刺能够改善FD患者症状和情绪状况,并且有PET-CT研究发现针刺能够良性调节FD患者病情相关核心脑区.这为本课题的研究提供了有力的文献支持.

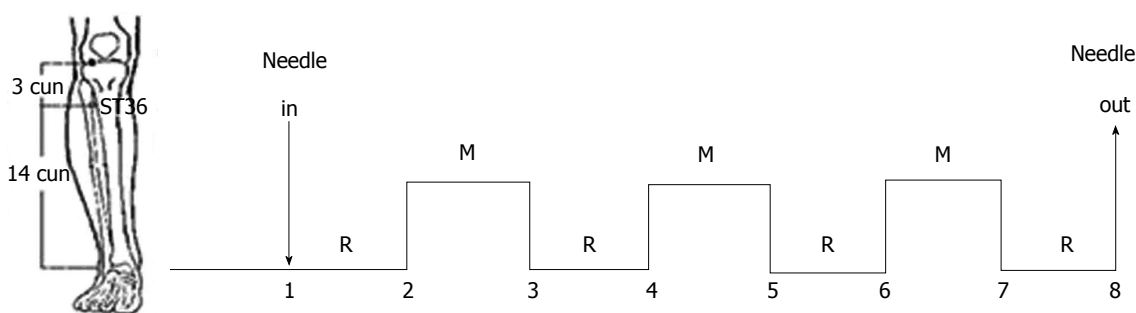


图1 即时针刺足三里fMRI扫描Block流程图. M: 行针刺刺激, R: 休息不行针.

表1 功能性消化不良患者与健康受试者人口学资料的比较 (mean ± SD)

分组	性别n(%)		年龄(岁)	体质量(kg)	身高(cm)
	男	女			
FD患者(n = 24)	8(33.33)	16(66.67)	22.33 ± 1.078	52.71 ± 7.104	163.38 ± 7.511
健康人(n = 24)	9(37.50)	15(62.50)	21.96 ± 0.908	50.56 ± 6.703	162.38 ± 7.119
P值	—		0.424	0.287	0.638

插的幅度在0.3-0.5 cm, 频率在60-90次/min. 提插捻转得气后, 留针30 min, 留针过程中每10 min行针1次, 共行针3次, 行针时间为10-15 s/次.

1.2.3 疗程: 1次/d, 5 d为1疗程, 疗程间休息2 d, 连续治疗4个疗程.

1.2.4 即时针刺足三里: FD患者在4 wk针刺治疗后, 行即时针刺足三里fMRI扫描. 健康受试者只行即时针刺足三里fMRI扫描. BOLD-fMRI扫描开始, 同步计时, 受试者休息1 min后, 消毒并采用单手进针法刺入右侧足三里0.3-0.5寸, 继续休息1 min后, 开始行针1 min, 紧接着休息1 min, 然后行针1 min, 休息1 min, 行针1 min, 最后休息1 min后出针, 扫描结束, 整个扫描过程持续8 min(图1). 行针手法: 捻转的角度在90-180度, 频率在60-90次/min, 提插的幅度在0.3-0.5 cm, 频率在60-90次/min.

1.2.5 临床观察指标: (1)人口学资料: 主要对FD患者, 健康受试者的性别、年龄、身高和体质量等进行观察; (2)情绪量表: 采用抑郁自评量表(self-rating depression scale, SDS)和焦虑自评量表(self-rating anxiety scale, SAS)对FD患者针刺治疗前后自身的情绪状况进行评价; (3)病情资料: 本研究选择尼平消化不良指数(nepean dyspepsia index, NDI)和消化不良症状积分量表, 对FD患者针刺治疗前后进行疗效评分.

1.2.6 fMRI扫描方法: fMRI扫描均在四川大学华西医院核磁共振中心进行. 扫描之前, 受试者在封闭房间内休息30 min. 并嘱咐受试者在扫描

时, 闭上双眼, 注意力集中在针刺刺激上. 研究扫描采用3.0T核磁共振扫描仪器(MAGNETOM Trio Tim, Siemens, Germany), 采用头部正交线圈. 扫描定位后, 使用T1加权像扫描做解剖定位依据. 功能扫描采用梯度回波平面成像序列(gradient-recalled echo planar imaging sequence), 参数为: TR = 2000 ms, TE = 30 ms, flip angle = 90度, field of view 240 mm × 240 mm, matrix size = 64 × 64, in-plane resolution = 3.75 mm × 3.75 mm, 30 sagittal slices, 5 mm thickness with no gaps.

统计学处理 人口学资料、临床数据分析使用SPSS16.0统计软件, $P > 0.05$ 为差异具有统计学意义的标准. fMRI数据的处理和分析采用SPM5软件进行. 扫描开始10 s内的数据不纳入分析, 然后进行头动校正. 如果头动平移超过2 mm, 或旋转超过2度, 则不纳入分析. 其次, 对校正后的数据配准和重切体素. 最后, 采用6 mm FWHM的高斯核函数平滑数据. 数据分析基于广义线性模型进行, 检验采用两组t检验, P 值设置为 < 0.001 , 团块大小 ≥ 5 , 将FD患者fMRI数据和正常受试者fMRI数据进行对比(FD减去健康受试者).

2 结果

FD患者与健康人基线一致, 具有可比性($P > 0.05$, 表1).

FD患者针刺治疗后, 病情和情绪改善, NDI评分积分显著减低(38.21 ± 9.925 vs 52.50 ± 13.53 , $P < 0.05$)、消化不良症状积分显著减低

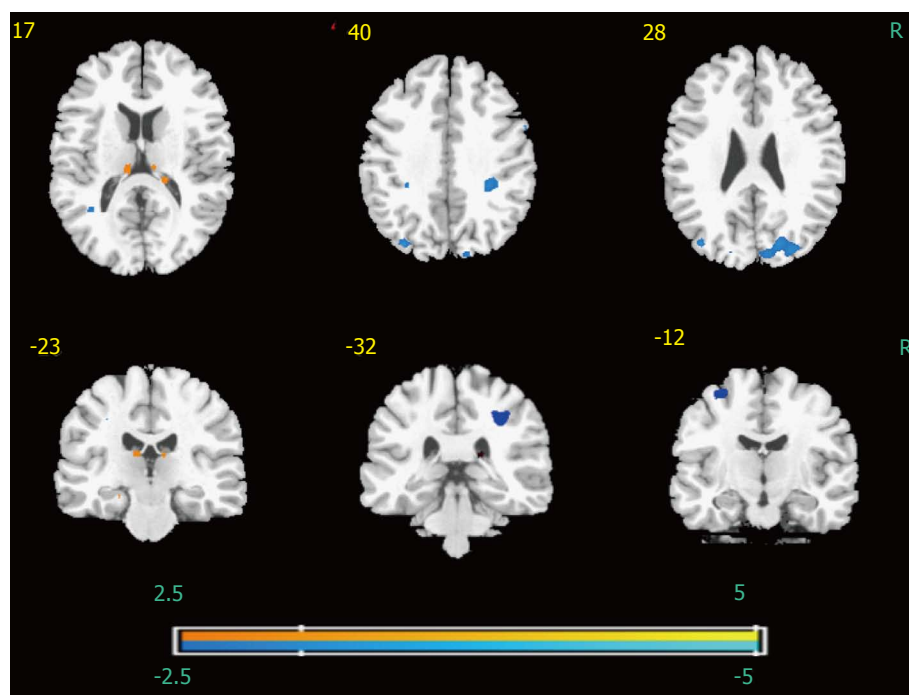


图 2 功能性消化不良患者治疗后对比正常人即时针刺足三里中枢响应差异的脑区(FD患者减去健康受试者). $P < 0.001$, 未校正, 团块大小 ≥ 5 . 蓝色代表FD患者相较于健康人fMRI信号负激活的脑区, 红色代表FD患者相较于健康人fMRI信号正激活的脑区. 图中未发现FD病情相关靶向脑区有特异性激活信号. FD: 消化不良.

■创新盘点

运用脑功能成像技术无创、在体、实时、可视化探讨针刺效应的中枢机制成为针刺研究的热点, 而大多数针刺影像学或探讨针刺疗效效应, 或研究健康人即时针刺效应, 或讨论患者治疗前即时针刺效应, 少有研究观察针刺治疗后即时针刺效应. 因此本研究观察FD针刺治疗后对比健康人即时针刺足三里对脑功能的影响, 以期从一个新颖的角度为针刺治疗FD的作用特点提供新的视角.

表 2 功能性消化不良患者针刺治疗前后NDI评分、消化不良症状积分、SAS和SDS的比较 ($n = 24$, mean \pm SD)

	尼平消化不良指数评分	消化不良症状积分	焦虑自评量表	抑郁自评量表
治疗前	52.50 \pm 13.53	1.41 \pm 0.29	41.72 \pm 6.735	43.02 \pm 8.429
治疗后	38.21 \pm 9.925	0.66 \pm 0.56	35.21 \pm 6.131	37.50 \pm 9.178
t值	5.048	6.597	5.126	3.436
P值	0.000	0.000	0.000	0.0002

(0.66 ± 0.56 vs 1.41 ± 0.29 , $P < 0.05$)、SDS积分显著减低(35.21 ± 6.131 vs 41.72 ± 6.735 , $P < 0.05$)、SAS积分显著减低(37.50 ± 9.178 vs 43.02 ± 8.429 , $P < 0.05$)(表2).

将FD患者fMRI数据和正常受试者fMRI数据进行对比(FD患者减去健康受试者), $P < 0.001$ 定义为具有统计学差异, 未校正, 团块大小设定为 ≥ 5 . 结果表明即时针刺足三里, FD患者相较于健康受试者, 右侧缘上回、双侧中央后回、左侧中央前回、双侧枕上回、双侧枕中回、双侧楔叶、左侧额上回、左侧顶上回、双侧颞中回、右侧舌回、右侧梭状回和右侧距状回为fMRI信号负激活, 而左侧丘脑呈现出fMRI信号正激活(表3, 图2).

3 讨论

3.1 针刺治疗可改善FD患者症状和情绪状态 古代虽没有功能性消化不良一词, 但根据FD的临

床特点, FD与古典病名胃痛、胃胀、噎气、痞满等有许多相似之处. 针灸治疗FD历史悠久, 早在《针灸甲乙经》就有记载“胃俞, ……主畏寒, 腹鸣而胀, 翻胃, 呕吐, 不嗜食…….”“腹胀不通, 寒中伤饱, 饮食不化, 中脘主之”. 明·杨继洲《针灸大成》云: “心胸痞满阴陵泉, 针到承山饮食美, 泄泻肚腹诸般疾, 三里、内庭功无比”. 《针灸逢源》中提到“腹中疼痛……刺冲阳、足三里、胃俞”.

现代对针刺治疗FD的临床研究逐渐增多, 最近一项大样本多中心FD的RCT研究结果显示针刺包括足三里在内的腧穴能够改善FD患者的症状和生活质量^[2]. 有研究者发现针刺足三里、梁丘等能显著改善FD患者上腹饱胀、早饱、噎气、恶心、纳差5项主要症状^[3]. 也有研究发现, 针灸可以改善FD患者的焦虑、抑郁等情绪异常状态^[4]. 本试验发现针刺不仅能够改善FD患者病情状况, 同时也能改善情绪状况, 这与以往大多

■应用要点

传统针刺疗法对FD具有确实疗效,然而其具体机制尚不明确。目前有证据表明FD的发病与中枢功能活动异常有联系。本试验观察了针刺治疗后FD患者对比健康受试者对针刺足三里的中枢响应模式差异,发现针刺能够改善FD患者症状和情绪,并且在针刺治疗后,相对健康受试者针刺对FD患者病情相关靶向脑区的调节不具特异性。这为针刺治疗FD的作用特点提供了新的观察角度。

表 3 功能性消化不良患者治疗后与正常人即时针刺足三里中枢响应差异的脑区

脑区	左/右	MNI坐标			t值	Brodmann分区(BA)
		X	Y	Z		
缘上回	右	31	-39	46	-3.025	BA40
中央后回	左	-36	-40	62	-2.712	BA2
中央后回	右	35	-33	46	-2.795	BA40
中央前回	左	-28	13	65	-2.612	BA6
枕上回	右	17	-87	38	-3.053	BA19
枕上回	右	21	-73	20	-2.749	BA18
枕中回	左	-30	-79	40	-3.081	BA19
枕中回	左	-39	-78	30	-2.924	BA39
楔叶	右	15	-88	40	-2.767	BA19
楔叶	右	7	-85	26	-2.666	BA18
额上回	左	-31	-4	68	-2.509	BA6
顶上回	左	-22	-61	60	-2.971	BA7
颞中回	右	48	-73	16	-2.777	BA39
颞中回	右	51	-73	14	-2.795	BA19
颞中回	右	41	-68	12	-2.601	BA39
颞中回	左	-45	-56	8	-2.629	BA39
距状回	右	20	-76	18	-2.684	BA18
舌回	右	25	-60	-2	-2.795	BA19
梭状回	右	20	-46	-10	-3.016	BA30
丘脑	左	-9	23	18	2.658	-

MNI坐标: 由蒙特利尔神经病学研究所制定的人脑三维坐标定位系统, 坐标零点位于大脑中部; X: 左右, Y: 前后, Z: 上下。

数研究结果一致¹

3.2 累积针刺治疗后即时针刺对FD病情相关靶向脑区的调节不具特异性 虽然目前对FD发病的确切原因不明确,但近年来的神经影像学研究显示,以脑自稳态系统为主的中枢神经系统功能异常可能是FD的重要病理特征^[5-8]。有研究者使用PET-CT研究对比了健康人与FD患者静息态下脑功能的差异,静息态下FD患者双侧岛叶、ACC、中扣带回(middle cingulate cortex, MCC)、小脑、丘脑、前额叶皮质(prefrontal cortex, PFC)、中央前回、颞上回、豆状核、右旁海马回、屏状核、左楔前叶相比正常人脑代谢异常增高;其中ACC、脑岛、MCC和小脑的代谢情况与FD患者的消化不良症状评分和NDI评分呈正相关^[9]。并且有研究观察了针刺对FD患者静息态脑功能的影响,结果发现相较假针刺治疗,真针刺治疗既能改善FD患者症状,也能特异性地改善异常的FD脑自稳态脑区如ACC、下丘脑、脑岛等^[10]。结合以往影像学研究成果,以脑肠轴、脑自稳态系统为主的脑区,可能是与FD病情相关的靶向脑区,并且针刺治疗对这些

靶向脑区具有良性调节作用。有趣的是,本项研究发现,经过4 wk针刺治疗后FD患者临床症状和情绪状态有所改善,此时即时针刺并不呈现出靶向性调节作用。这可能是FD患者趋愈的客观证据,同时也说明针刺对中枢的调节是一个动态过程,针刺治疗对患者的机体状态具有累积影响作用,当患者机体状态呈现出良性改变时,针刺对某些疾病的靶向脑区的调节可能呈现非特异性。

本项研究发现的一些脑区,如缘上回与失读症、失用症等相关,中央后回主要负责躯体感觉,丘脑是内脏、躯体感觉中枢传递的中继站,中央前回主要负责躯体运动,枕上回、枕中回、楔叶、梭状回、舌回、距状回与视觉相关任务有关,颞中回与面部表情解读等相关,额上回、顶上回与情绪、认知等相关。然而目前缺少证据表明以上脑区与FD病情明确相关。这些脑区的反应模式可能与受试者当时的心理状态、FD患者自我感觉敏感度增高等因素有关。

3.3 机体状态是影响针刺效应的重要因素 针刺是对特定部位进行一定的物理刺激,无需摄入外

源性物质, 机体自身状态对针刺的响应模式决定了针刺的效应。由于针刺是一门治疗疾病的技术, 单纯以健康人作为研究对象难以解释针刺的作用机制, 因此近年来越来越多针刺影像学以疾病患者作为研究对象。也有少量研究观察了疾病状态对比健康状态的针刺效应。例如有临床研究发现以健康人作为对照, 中风^[11]、慢性疼痛^[12]患者对针灸治疗更加敏感。从中枢机制研究方面, 有研究者利用先进的功能成像技术对中风^[13]、海洛因成瘾^[14]、儿童脑瘫^[15]、腕管综合征^[16]等疾病进行了研究, 其研究结果均显示出了针刺对疾病患者核心脑区的调节作用异于正常人。本研究从另一个角度, 观察经过针刺治疗后, 即时针刺对不同受试者脑功能的影响。结果发现经过长期针刺治疗FD患者症状和情绪有所好转, 相较于健康人, 即时针刺虽然能引起广泛脑区响应模式不同, 但是FD病情相关主要脑区响应模式无差别。

总之, 穴位功能是机体状态的外在表现形式之一, 机体状态的变化必定对穴位功能产生影响。针刺的调节是一个动态过程, 随着患者机体状态的良性改变, 针刺对某些疾病如FD的病情相关脑区的调节作用可能呈现非特异性。

4 参考文献

- Lewith GT, White PJ, Pariente J. Investigating acupuncture using brain imaging techniques: the current state of play. *Evid Based Complement Alternat Med* 2005; 2: 315-319 [PMID: 16136210]
- Ma TT, Yu SY, Li Y, Liang FR, Tian XP, Zheng H, Yan J, Sun GJ, Chang XR, Zhao L, Wu X, Zeng F. Randomised clinical trial: an assessment of acupuncture on specific meridian or specific acupoint vs. sham acupuncture for treating functional dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 35: 552-561 [PMID: 22243034 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2011.04979.x]
- 骆乐, 寿依群, 陈文君. 针刺治疗功能性消化不良临床研究. *中国针灸* 2002; 22: 89-90
- 彭随风, 杨家耀, 时昭红. 电针改善功能性消化不良胃动力、自主神经功能及心理状态. *世界华人消化杂志* 2008; 16: 4105-4109
- Vandenberghe J, Dupont P, Van Oudenhove L, Bormans G, Demyttenaere K, Fischler B, Geeraerts B, Janssens J, Tack J. Regional cerebral blood flow during gastric balloon distention in functional dyspepsia. *Gastroenterology* 2007; 132: 1684-1693 [PMID: 17484866]
- Van Oudenhove L, Vandenberghe J, Dupont P, Geeraerts B, Vos R, Dirix S, Van Laere K, Bormans G, Vandenberghe D, Demyttenaere K, Fischler B, Tack J. Regional brain activity in functional dyspepsia: a H(2)(15)O-PET study on the role of gastric sensitivity and abuse history. *Gastroenterology* 2010; 139: 36-47 [PMID: 20406641 DOI: 10.1053/J.gastro.2010.04.015]
- Van Oudenhove L, Vandenberghe J, Dupont P, Geeraerts B, Vos R, Dirix S, Bormans G, Vandenberghe D, Van Laere K, Demyttenaere K, Fischler B, Tack J. Abnormal regional brain activity during rest and (anticipated) gastric distension in functional dyspepsia and the role of anxiety: a H(2)(15)O-PET study. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 913-924 [PMID: 20160711 DOI: 10.1038/ajg.2010.39]
- Mayer EA. Gut feelings: the emerging biology of gut-brain communication. *Nat Rev Neurosci* 2011; 12: 453-466 [PMID: 21750565 DOI: 10.1038/nrn3071]
- Zeng F, Qin W, Liang F, Liu J, Tang Y, Liu X, Yuan K, Yu S, Song W, Liu M, Lan L, Gao X, Liu Y, Tian J. Abnormal resting brain activity in patients with functional dyspepsia is related to symptom severity. *Gastroenterology* 2011; 141: 499-506 [PMID: 21684280 DOI: 10.1053/j.gastro.2011.05.003]
- Zeng F, Qin W, Ma T, Sun J, Tang Y, Yuan K, Li Y, Liu J, Liu X, Song W, Lan L, Liu M, Yu S, Gao X, Tian J, Liang F. Influence of acupuncture treatment on cerebral activity in functional dyspepsia patients and its relationship with efficacy. *Am J Gastroenterol* 2012; 107: 1236-1247 [PMID: 22641307 DOI: 10.1038/ajg.2012.53]
- Li G, Jack CR, Yang ES. An fMRI study of somatosensory-implicated acupuncture points in stable somatosensory stroke patients. *J Magn Reson Imaging* 2006; 24: 1018-1024 [PMID: 16969787]
- White P, Lewith G, Prescott P. Should we recruit patients or healthy volunteers for acupuncture studies of chronic pain? *Clin J Pain* 2007; 23: 714-719 [PMID: 17885351]
- 王菁, 漆剑频, 夏业玲, 黄晓琳, 李文迅, 王承缘. 人脑运动皮质对针刺足三里和阳陵泉反应的功能性磁共振成像研究. *中华物理医学与康复杂志* 2004; 26: 472-475
- Liu S, Zhou W, Ruan X, Li R, Lee T, Weng X, Hu J, Yang G. Activation of the hypothalamus characterizes the response to acupuncture stimulation in heroin addicts. *Neurosci Lett* 2007; 421: 203-208 [PMID: 17574746]
- Wu Y, Jin Z, Li K, Lu ZL, Wong V, Han TL, Zheng H, Caspi O, Liu G, Zeng YW, Zou LP. Effect of acupuncture on the brain in children with spastic cerebral palsy using functional neuroimaging (fMRI). *J Child Neurol* 2008; 23: 1267-1274 [PMID: 18984835 DOI: 10.1177/0883073808318049]
- Nyvad B, Fejerskov O. Root surface caries: clinical, histopathological and microbiological features and clinical implications. *Int Dent J* 1982; 32: 311-326 [PMID: 6761270]

■同行评价

本文选题具有临床实际意义, 临床研究符合伦理学规范, 数据统计分析方法可靠, 具有一定指导意义。

编辑 田滢 电编 鲁亚静



炎症性肠病患者病理特点430例

黄华丽, 缪应雷, 唐召力, 王光耀

■背景资料

由于人们生活方式西化, 尤其是饮食结构改变, 未来炎症性肠病(inflammatory bowel diseases, IBD)的发病率将可能继续上升。尽管随着人们对IBD的认识提高, 检查手段不断进步, 手术方式不断改进, 新药物的治疗方法和基因治疗方法不断涌现, 患者生命质量都有很大的改善, 但IBD诊断目前尚缺乏特异性指标, 昆明市住院IBD患者病理学检查镜下描述的例数很少, 诊断符合率低, 主要是对IBD病理特征认识不足, 故有必要分析IBD患者病理特点, 了解溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)和克罗恩病(Crohn's disease, CD)各自的病理特征, 促进病理诊断水平的提高。

■同行评议者

白爱平, 副教授, 江西省南昌大学第一附属医院消化病研究所

黄华丽, 唐召力, 王光耀, 南方医大附属柳州市柳铁中心医院 广西壮族自治区柳州市 545007

缪应雷, 昆明医学院第一附属医院 云南省昆明市 650032

黄华丽, 主治医师, 主要从事炎症性肠病的研究。

作者贡献分布: 此课题由缪应雷与黄华丽设计; 黄华丽与王光耀在缪应雷指导下收集整理患者资料, 并进行数据统计分析; 缪应雷与黄华丽撰写论文; 唐召力负责审核资料及论文。

通讯作者: 缪应雷, 主任医师, 650032, 云南省昆明市西昌路295号, 昆明医学院第一附属医院消化内科。myldu@sina.com

收稿日期: 2013-04-23 修回日期: 2013-05-19

接受日期: 2013-05-25 在线出版日期: 2013-07-08

Pathological characteristics of IBD: An analysis of 430 cases

Hua-Li Huang, Ying-Lei Miao, Zhao-Li Tang, Guang-Yao Wang

Hua-Li Huang, Zhao-Li Tang, Guang-Yao Wang, Department of Gastroenterology, Liuzhou Liutie Central Hospital, Liuzhou 545007, Guangxi Zhuang Nationality Autonomous Region, China

Ying-Lei Miao, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Kunming Medical College, Kunming 650032, Yunnan Province, China

Correspondence to: Ying-Lei Miao, Chief Physician, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Kunming Medical College, 295 Xichang Road, Kunming 650032, Yunnan Province, China. myldu@sina.com

Received: 2013-04-23 Revised: 2013-05-19

Accepted: 2013-05-25 Published online: 2013-07-08

Abstract

AIM: To summarize the pathological characteristics of inflammatory bowel disease (IBD) in hospitalized patients in Kunming by retrospectively analyzing data over the past 10 years.

METHODS: The detailed data for 430 patients with IBD, including 379 with ulcerative colitis (UC) and 51 with Crohn's disease (CD), were obtained from seven large general hospital of Kunming from January 1998 to March 2007. IBD was diagnosed based on the diagnostic and treatment criteria established in the digestion disease institute branch conference of China in 2007. The pathological characteristics of IBD were then analyzed.

RESULTS: The pathology diagnosis coincidence rate in UC and CD was 24.4% and 27.5%,

respectively. Approximately 56.2% of 379 UC patients underwent pathological examination, of which 180 cases had described microscopic features. The microscopic manifestations included erosion or ulcer in 25% of cases, cryptitis and crypt abscess in 29%, cryptae twisting and branching in 1.8%, cryptae atrophy in 1.7%, fluffiness surfaces in 0.56%, goblet cells reduction in 11.1%, fundus phlogocytosis in 5.6%, gland hyperplasia in 8.9%, and atypical hyperplasia in 3.9%. Approximately 78.4% of 51 patients with CD underwent pathological examination, of which 30 cases had described microscopic features. The microscopic manifestations included active chronic inflammation in 100% of cases, non-caseating granuloma in 23.3%, and fissuring ulcer in 23.3%.

CONCLUSION: The number of cases undergoing pathological examination was not very high, and the coincidence rate was low. Pathological characteristics of UC were mainly erosion or ulcer, cryptitis and crypt abscess, while those of CD were mainly non-caseating granuloma and fissuring ulcer, both of which were in active chronic inflammation period.

© 2013 Baishideng. All rights reserved.

Key Words: Ulcerative colitis; Crohn's disease; Pathology

Huang HL, Miao YL, Tang ZL, Wang GY. Pathological characteristics of IBD: An analysis of 430 cases. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2013; 21(19): 1888-1892 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/1888.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i19.1888>

摘要

目的: 回顾性调查昆明市近10年来炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)住院患者的病理表现。

方法: 选取昆明市1998-01/2007-03 7家大型综合医院379例住院的IBD患者作为调查对象, 诊断均符合2007年中华医学会消化病学分会的IBD诊治标准, 分析IBD患者病理特点。

结果: 溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)组织病理检查诊断符合率为24.4%(52/213例), 而克罗恩病(Crohn's disease, CD)组织病理检查诊断符合率为27.5%(11例/40例)。UC组中有56.2%(213例/379例)患者行病理检查, 其中有180例描述显微镜下特征。镜下主要表现为糜烂、溃疡25%(45/180例)、隐窝炎及隐窝脓肿29%(52例/180例)、隐窝扭曲与分支1.8%(3例/180例)、隐窝萎缩1.7%(3/180例)、绒毛状表面0.56%(1/180例)、杯状细胞减少11.1%(20/180例)、基底浆细胞增多5.6%(100/180例)、腺体增生8.9%(16/180例)、不典型增生3.9%(7/180例)。CD组中有78.4%(40例/51例)的患者行病理检查, 其中有30例描述显微镜下特征。CD组的主要表现为急慢性炎症占100%(40例/40例)、非干酪样肉芽肿23.3%(7例/30例)、裂隙样溃疡23.3%(7例/30例)。

结论: 昆明市IBD的病理检查例数少, IBD诊断符合率低, 而UC病理特点以糜烂或溃疡及隐窝炎与隐窝脓肿为主, CD病理特点以非干酪样肉芽肿与裂隙样溃疡为主, 其均为急慢性炎症期。

© 2013年版权归Baishideng所有。

关键词: 溃疡性结肠炎; 克罗恩病; 病理

核心提示: 昆明市炎症性肠病(inflammatory bowel disease)的病理检查例数少, 诊断符合率低, 溃疡性结肠炎(ulcerative colitis)病理特点以糜烂或溃疡及隐窝炎及隐窝脓肿为主, 克罗恩病(Crohn's disease)病理特点以非干酪样肉芽肿及裂隙样溃疡为主, 均为急慢性炎症期。

黄华丽, 缪应雷, 唐召力, 王光耀. 炎症性肠病患者病理特点430例. 世界华人消化杂志. 2013; 21(19): 1888-1892 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/1888.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v21.i19.1888>

0 引言

炎症性肠病(inflammatory bowel diseases, IBD)病因尚不明确, 目前认为是一种与环境、基因、和/或免疫因素有关的慢性疾病, 包括溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)和克罗恩病(Crohn's disease, CD)^[1,2]。

UC是一种反复复发、非透壁性、结肠炎性疾病。病变的位置主要为直肠炎、左半结肠炎(乙状结肠及有或无降结肠)、全结肠炎。CD

是一种反复复发、透壁性、胃肠道黏膜的炎症性疾病, 从口腔到肛门全胃肠道都可以受影响^[3]。CD胃肠道病变呈跳跃性或节段性, 并发症有狭窄、脓肿、瘘管。病变范围和疾病行为随着时间会发生变化^[4]。该疾病病变部位以回结肠型最多见, 上消化道极少见。CD患者的临床类型以非狭窄和非透壁型(炎症型)最常见, 穿孔型较少见。

以往UC和CD发病率高的北欧和北美洲地区如今发病率持续稳定升高, 而南欧、亚洲和许多发展中国家的发病率都不断升高^[5]。近10年来, 我国IBD病例呈上升趋势, 尤其在经济发展较快的城市和地区^[6]。国外对IBD的病理特征研究较多, 国内对IBD的病理认识不足, 研究较少, 故所以我们选取昆明市7家大型综合医院10年来收住的430例IBD患者(其中UC共有379例, CD共有51例), 系统地分析其病理组织学检查结果, 总结UC和CD的病理学特征, 以提高我们对IBD的诊治水平。

1 材料和方法

1.1 材料 选取云南省昆明市7家大型综合医院, 调查1998-01/2007-03住院诊断为IBD的患者, 采用2007年中华医学会消化病学分会制定的UC和CD诊断标准^[2], 经过二名具有高级职称的消化内科专家和二名临床病理学专家重新复习相关病例资料和病理资料后, 共筛选出430例IBD患者, 其中UC 379例, CD 51例。

1.2 方法 收集病例的表格使用四川大学华西医院设计的UC或CD临床资料简表, 记录内容包括: 一般临床资料(性别、年龄、职业、居住地、肠道疾病等既往史、过敏史、研究史、体检、有无家族史等)、实验室检查(血常规、白蛋白、血沉、C反应蛋白等)、临床表现(大便次数、里急后重、腹痛、黏液脓血便、发热、腹部包块、体质量减轻、肠梗阻、肠外表现、并发症等)、病情、病期、病程、结肠镜所发现的病变部位、病理结果及治疗状况等。

1.2.1 病理诊断标准: 黏膜组织学检查: 内镜活检最好包括炎症和非炎症区域, 以确定炎症是否节段性分布每个有病变的部位至少取块组织, 注意病变的局限或片状分布。病变部位较典型的改变有: (1)非干酪性肉芽肿; (2)阿弗他溃疡; (3)裂隙状溃疡; (4)固有膜慢性炎性细胞浸润、腺窝底部和黏膜下层淋巴细胞聚集; (5)黏膜下层增宽; (6)淋巴管扩张; (7)神经节炎; (8)隐窝

■ 研究前沿

IBD主要是排除诊断, 排除其他疾病, 结合临床、内镜及活检结果, 作出最后诊断, 但是病理诊断水平普遍偏低, 故急需回顾分析IBD的病理资料, 以提高病理诊断水平。

■创新盘点

昆明市IBD住院患者的病理情况未见报道过,故为了提高对IBD病理的认识及诊断水平,回顾性分析IBD患者的病理特征。

结构大多正常,杯状细胞不减少等。手术切除标本病理检查:可见肠管局限性病变、节段性损害、鹅卵石样外观、肠腔狭窄、肠壁僵硬等特征。除上述病变外,病变肠段镜下更可见穿壁性炎症、肠壁水肿、纤维化以及系膜脂肪包绕等改变,局部淋巴结亦可有肉芽肿形成。在排除肠结核、阿米巴痢疾、耶尔森菌感染等改变,局部淋巴结亦可有肉芽肿形成。在排除慢性肠道感染、肠道淋巴瘤、憩室炎、缺血性肠炎、白塞病以及等基础上,可按下列标准诊断:(1)具备上述临床表现者可临床疑诊,安排进一步检查;(2)同时具备上述条件1和2或3特征者,临床可拟诊为本病;(3)如再加上4或5项病理检查,发现非干酪性肉芽肿和其他1项典型表现或无肉芽肿而具备上述3项典型组织学改变者,可以确诊,即强调临床拟诊,病理;(4)初发病例、临床表现和影像或内镜检查以及活检难以确诊时,应随访观察3-6 mo。如与肠结核混淆不清者应按肠结核作诊断性治疗4-8 wk,以观后效^[7]。

统计学处理 采用统计描述进行分析,数据处理用SPSS13.0统计软件包。计数资料使用 χ^2 检验,计量资料使用 t 检验。

2 结果

2.1 一般临床资料 UC组病例中男女性别比率为1.27:1,该组30-39岁和50-59岁年龄段的患者最多。CD组病例中男女比率为1.94:1,该组20-29岁年龄段的患者最多。UC组中脑力劳动者占52.8%,体力劳动者37.2%,脑体混合10%;居住城镇者占76.3%,农村23.7%。而CD组中脑力劳动者占49%,体力劳动者45%,脑体混合9.4%;居住城镇者占70.6%,农村29.4%。UC组的病例100%为活动期,其中轻度占38.3%,中度42.2%,重度19.5%;临床类型为:初发型占38.8%,慢性复发型46.7%,慢性迁延型13.2%,急性爆发型1.3%;UC组病变范围如下:直肠型者占13.2%,直肠和乙状结肠型26.9%,左半结肠型34.9%,右半结肠型3.2%,全结肠型21.7%。CD组中活动期的病例占92.2%,缓解期7.8%;其中轻度15.7%,中度43.1%,重度41.2%;临床类型为:狭窄型25.5%,穿孔型11.8%,非狭窄非穿孔型(炎症型)62.7%;病变范围为:回结肠型(包括回盲部)者占48.6%,小肠型21.6%,结肠型29.7%^[8]。

2.2 UC组和CD组的病理诊断符合情况 根据2007年中华医学会消化病学分会IBD诊治标准^[7]分

析,UC组病理检查诊断符合率为24.4%(52/213例)。而CD组病理检查诊断符合率为27.5%(11例/40例)。

2.2.1 UC组的病理组织检查: UC组中有56.2%(213例/379例)患者行病理检查,其中有180例描述显微镜下特征。镜下主要表现为糜烂、溃疡25%(45/180),隐窝炎及隐窝脓肿29%(52/180)、隐窝扭曲与分支1.8%(3/180)、隐窝萎缩1.7%(3/180)、绒毛状表面0.56%(1/180)、杯状细胞减少11.1%(20/180)、基底浆细胞增多5.6%(100/180)、腺体增生8.9%(16/180)、不典型增生3.9%(7/180)。

2.2.2 CD组的病理组织检查: CD组中有78.4%(40例/51例)的患者行病理检查,其中有30例描述显微镜下特征。CD组的主要表现为慢性炎症占100%(40/40)、非干酪样肉芽肿23.3%(7/30)、裂隙样溃疡23.3%(7/30)。

2.2.3 误诊情况: 误诊的UC例患者中,急性自限性结肠炎1.26%(5/397),感染性肠炎1.26%(5/397)。误诊的CD患者中肠梗阻7例13.7%(7/51),肠结核9.8%(5/51)。

3 讨论

从云南省昆明市7家大型综合医院近10年来430例住院IBD患者的临床资料可以看出,IBD的趋势主要为UC患者的病例数逐年升高的^[8],与文献报道国内^[6]、国外^[5]一致,而CD例数一直较稳定,升高不明显,与国外很多国家一致^[5]。故本研究回顾性调查分析了昆明约10年住院IBD患者的组织病理学检查情况,可看出昆明市IBD住院病例病理有以下特征。

本研究中UC组患者的主要病理特征是糜烂、溃疡、隐窝炎和隐窝脓肿、杯状细胞减少、腺体增生,其他还有隐窝扭曲与分支、隐窝萎缩、绒毛状表面等改变。UC组的病理学诊断符合率为24.5%,国外达到70%以上,说明昆明市的病理学诊断水平还是相对低下。UC病理表现特征是慢性特发性结肠炎^[9]。“特发性”暗示缺乏独特的病理特征,这些特征将显示除UC外的特殊病因。结肠黏膜内层结构破坏是UC的有力证据^[10,11]。正常黏膜中直的和管状的隐窝延伸到黏膜肌层,与其他仅少量累及黏膜固有层的隐窝平行,而UC很明显地有隐窝萎缩,这个隐窝没有延伸到黏膜肌层。慢性的其他特征包括分支和不规则形状的隐窝。尤其可在UC中见到黏

膜固有层的淋巴细胞浆细胞浸润. 黏膜深层浆细胞积聚(基底浆细胞增多症)有助于鉴别UC和急性结肠炎, 如感染^[12,13]. 这种黏膜炎症浸润可以见到嗜酸性粒细胞数量的变化. 结肠嗜酸性粒细胞增多是最常见的, 是由IBD引起的, 而不是过敏或其他类型的结肠炎. 可出现其他细胞(如肥大细胞), 但是他们不容易区分常规苏木素和伊红染色部分. 盲肠外出现潘氏细胞是另外一个慢性征象. 通过顶端细胞浆中出现红色颗粒, 伊红染色可识别潘氏细胞. 活动性指的是中性粒细胞浸润到隐窝上皮细胞, UC的这种变化可能非常明显. 轻度活动性的特征是隐窝上皮细胞浸润少量中性粒细胞. 中度活动性是隐窝腔中积聚中性粒细胞, 足以形成隐窝脓肿. 重度活动性常常是指黏膜完全破坏, 并形成溃疡和急性炎症. 尤其是UC的炎症变化限于黏膜层, 首先累及直肠黏膜表面, 呈弥漫性分布^[10].

本研究中CD组患者的主要病理特征为急慢性炎症, 非干酪样肉芽肿23.3%、裂隙样溃疡23.3%. 西方研究报道肉芽肿的发现率约15%-85%, 变异较大. 克罗恩性结肠炎与UC慢性特发性炎症过程相似, 但是肉眼和显微镜下特征常常不同于UC^[10]. 节段性和深层炎症是CD典型的特征. 穿壁性炎症时浆膜表面可能有异常, 狭窄, 瘘管, 脓肿也是CD的特征^[10]. 黏膜表面显示正常组织与炎症组织混合的交替区域. 这些未累及的黏膜部分称作跳跃性区域. 小的, 局部(口疮)溃疡是CD的最早的异常. 疾病病变范围会扩大, 可形成纵向和横向溃疡, 这些就是经典的鹅卵石样表现. 与UC不同的是肉眼和显微镜下CD炎症更具局限性. 单倍显微镜视野可以显示中性粒细胞浸润单个隐窝, 但是邻近隐窝完全正常^[14]. 常可以用肠镜下组织活检材料观察到这种局部急性结肠炎. CD的其他特征包括非引起坏死的类肉瘤样肉芽肿. 尤其透壁淋巴积聚在溃疡不深的区域是缺少肉芽肿时鉴别CD和UC最关键的特征^[12,10].

IBD主要是在排除其他疾病基础上, 依据临床、内镜及活检综合判断而作最后诊断^[1,15], 在我们研究中昆明市住院IBD患者病理学检查镜下描述的例数很少, 诊断符合率低, 主要是对IBD病理特征认识不足, 故这些研究结果有助于人们及时了解UC和CD各自的病理特征, 以促进病理诊断水平的提高, 从而早期诊断和鉴别诊断, 接受正规治疗, 诱导临床缓解. 同时也为IBD

的进一步研究积累了宝贵的一手资料.

致谢: 感谢昆明医学院第一附属医院高华斌老师、昆明医学院附二医院方克伟老师、云南省人民医院病理科迟昆萍老师、云南省红会医院消化内科王敏老师、解放军第四十三医院消化内科范宗江主任、昆明市第一人民医院消化内科赖苇主任、昆明市延安医院消化内科张继美老师在病例收集方面给予我莫大的帮助.

4 参考文献

- 1 Shanahan F. Crohn's disease. *Lancet* 2002; 359: 62-69 [PMID: 11809204 DOI: 10.1016/S0140-6736(02)07284-7]
- 2 郑家驹, 高志昕. 炎症性肠病临床、内镜与病理学. 北京: 科学出版社, 2004: 39-44
- 3 Baumgart DC, Sandborn WJ. Inflammatory bowel disease: clinical aspects and established and evolving therapies. *Lancet* 2007; 369: 1641-1657 [PMID: 17499606 DOI: 10.1016/S0140-6736(07)60751-X]
- 4 Silverberg MS, Satsangi J, Ahmad T, Arnott ID, Bernstein CN, Brant SR, Caprilli R, Colombel JF, Gasche C, Geboes K, Jewell DP, Karban A, Loftus Jr EV, Peña AS, Riddell RH, Sachar DB, Schreiber S, Steinhart AH, Targan SR, Vermeire S, Warren BF. Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: Report of a Working Party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. *Can J Gastroenterol* 2005; 19 Suppl A: 5-36 [PMID: 16151544]
- 5 Loftus EV. Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: Incidence, prevalence, and environmental influences. *Gastroenterology* 2004; 126: 1504-1517 [PMID: 15168363 DOI: 10.1053/j.gastro.2004.01.063]
- 6 王玉芳, 欧阳钦. 3100例溃疡性结肠炎住院病例回顾性分析. *中华消化杂志* 2006; 26: 368-372
- 7 中华医学会消化病分会炎症性肠病协作组. 对我国炎症性肠病诊断治疗规范的共识意见. *中华消化杂志* 2007; 27: 488-495
- 8 廖应雷, 黄华丽, 王光耀, 杜艳, 段丽平. *中华消化杂志* 2009; 29: 90-92
- 9 Petras R. Non-neoplastic intestinal diseases. PA: Lippincott, Williams & Wilkins, 2004: 1475-1541
- 10 Farmer M, Petras RE, Hunt LE, Janosky JE, Galandiuk S. The importance of diagnostic accuracy in colonic inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 3184-3188 [PMID: 11095339 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2000.03199.x]
- 11 Carpenter HA, Talley NJ. The importance of clinicopathological correlation in the diagnosis of inflammatory conditions of the colon: histological patterns with clinical implications. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 878-896 [PMID: 10763932 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2000.01924.x]
- 12 Nostrant TT, Kumar NB, Appelman HD. Histopathology differentiates acute self-limited colitis from ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1987; 92: 318-328 [PMID: 3792768]
- 13 Surawicz CM, Belic L. Rectal biopsy helps to distinguish acute selflimited colitis from idiopathic inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1984; 86: 104-113 [PMID: 6689653]
- 14 Xin W, Brown PL, Greenson JK. The clinical signifi-

■应用要点

了解了昆明IBD患者的病理特点, 加深对IBD病理特征的相关知识, 从而提高病理诊断水平.

■同行评价

本文选题可靠, 研究资料有一定的价值.

- cance of focal active colitis in pediatric patients. *Am J Surg Pathol* 2003; 27: 1134-1138 [PMID: 12883246 DOI: 10.1097/00000478-200308000-00011]
- 15 Morpurgo E, Petras R, Kimberling J, Ziegler C, Ga-

landiuk S. Characterization and clinical behavior of Crohn's disease initially presenting predominantly as colitis. *Dis Colon Rectum* 2003; 46: 918-924 [PMID: 12847366]

编辑 田滢 电编 鲁亚静



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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》出版流程

本刊讯 《世界华人消化杂志》[ISSN 1009-3079 (print), ISSN 2219-2859 (online), DOI: 10.11569]是一份同行评议性和开放获取(open access, OA)的旬刊, 每月8、18、28号按时出版. 具体出版流程介绍如下:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

肾移植术后直肠及肛门恶性肿瘤的诊治

梁玉梅, 管静芝, 李 宁

梁玉梅, 李宁, 中国人民解放军第309医院病理科 北京市 100091

管静芝, 中国人民解放军第309医院肿瘤科 北京市 100091

梁玉梅, 主治医师, 主要从事消化病理和移植病理方面的研究。
作者贡献分布: 梁玉梅负责收集病理资料与信息, 并对相关文献进行了整理与综述, 撰写本文; 管静芝提供了相关的临床与随访信息; 李宁负责对病理诊断的复核并参与了文章的撰写。

通讯作者: 梁玉梅, 主治医师, 100091, 北京市海淀区黑山扈路甲17号, 中国人民解放军第309医院病理科。

yumei.liang@yahoo.com.cn

收稿日期: 2013-01-07 修回日期: 2013-05-18

接受日期: 2013-05-25 在线出版日期: 2013-07-08

Diagnosis and treatment of rectal or anal carcinoma after renal transplantation

Yu-Mei Liang, Jing-Zhi Guan, Ning Li



Yu-Mei Liang, Jing-Zhi Guan, Ning Li, Pathology Department, the 309th Hospital of Chinese People's Liberation Army, Beijing 100091, China

Jing-Zhi Guan, Department of Oncology, the 309th Hospital of Chinese People's Liberation Army, Beijing 100091, China

Correspondence to: Yu-Mei Liang, Attending Physician, Pathology Department, the 309th Hospital of Chinese People's Liberation Army, 17 Heishan Hulu Jia, Haidian District, Beijing 100091, China. yumei.liang@yahoo.com.cn

Received: 2013-01-07 Revised: 2013-05-18

Accepted: 2013-05-25 Published online: 2013-07-08

Abstract

AIM: To report a case of rectal adenocarcinoma and a case of anal squamous cell carcinoma in situ after renal transplantation, and review the relevant literature.

METHODS: A case of squamous cell carcinoma in situ arising in a patient 2 years after renal transplantation and a case of rectal adenocarcinoma arising in a patient 14 years after renal transplantation were collected. The resected specimens were fixed in buffered formalin, paraffin-embedded, 4 µm-sectioned, and reviewed by two pathologists. Human papillary virus (HPV) and Epstein-Barr virus (EBV) were detected both in the adenocarcinoma and squamous carcinoma. K-ras and BRAF genes were sequenced in rectal adenocarcinoma to identify mutations.

RESULTS: The patient suffering from squamous cell carcinoma in situ was a 54-year-old female, with a history of mixed hemorrhoid for 30 years without obvious bleeding. The regimen of mycophenolate mofetil (MMF), prednisone (Pred) and tacrolimus was used to control rejection reactions. Six months after transplantation, the patients complained of intermittent painless hemorrhage. The diagnosis of mixed hemorrhoid was made by colonoscopy and conservative treatment was performed consequently for the next year. Since the hemorrhage became worse in the last month, hemorrhoid resection was performed. Squamous carcinoma in situ was diagnosed. There was no HPV or EBV infection. No adverse events occurred in the next 36-mo follow-up period. The patient suffering from rectal adenocarcinoma was a 39-year old male who complained of bloody stools for one year and aggravation for 1 mo. Colonoscopy revealed a space-occupying lesion localized in the rectum. He was diagnosed with renal failure 15 years ago and accepted renal allograft 14 years ago. MMF and Pred were used as the immunosuppressant for 12 years and stopped as the allograft lost its function 2 years ago. Anterior resection was performed and pathologic examination revealed poorly differentiated adenocarcinoma mixed with mucinous adenocarcinoma accompanied with numerous cancerous emboli and lymph node metastasis (pT3N2aM0). After 18 mo of follow-up, he suffered from abdominal relapse and hepatic metastasis. The lymphocytes infiltrating into the carcinoma were negative for EBER. Wild-type K-ras and BRAF were detected.

CONCLUSION: Bloody stools can be the first sign of anal or rectal carcinoma. Immunosuppressive drugs may act as a pivotal enhancer during the pathogenesis of carcinoma. The patients sensitive to immunosuppression therapy and/or undergoing long-term immunosuppression therapy should be cautious of carcinoma.

© 2013 Baishideng. All rights reserved.

Key Words: Carcinoma; Renal transplantation; Rectum; Anus

■背景资料

随着免疫抑制剂的成功应用肾移植供体存活时间显著延长, 移植后患者恶性肿瘤的发生率明显上升, 成为移植术后最重要的并发症之一。2000以后, 英文文献中基于长期随访的对于肾移植后恶性肿瘤发病率的报道越来越多, 而国内此类报道并不多见, 消化系肿瘤的发生更少见报道, 缺乏文献的系统性综述。本文对我院收治的肛门及直肠恶性肿瘤进行详细报道, 对相关文献进行系统性综述, 以提示临床医师警惕肾移植后消化系统恶性肿瘤的发生, 实现对患者早诊早治。

■同行评议者

朴龙镇, 副教授, 延边大学附属医院肿瘤科

■ 研发前沿

移植术后患者肿瘤发生的具体原因尚不明确, 目前认为还是多因素相互作用的结果。长期的免疫抑制状态降低了机体的免疫防御功能一直都被认为是移植受者肿瘤发生率增高的原因之一。

Liang YM, Guan JZ, Li N. Diagnosis and treatment of rectal or anal carcinoma after renal transplantation. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2013; 21(19): 1893-1898 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/1893.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v21.i19.1893>

摘要

目的: 报道肾移植术后直肠及肛门恶性肿瘤患者资料并复习相关文献, 为肾移植术后直肠及肛门肿瘤的早期发现与治疗总结经验。

方法: 收集肾移植术后2年肛门鳞状细胞原位癌1例及肾移植术后14年直肠低分化腺癌及黏液腺癌1例。手术切除标本均中性福尔马林固定, 石蜡包埋, 4 μ m切片并HE染色, 行常规病理检查。应用EBER原位杂交检测EB病毒(Epstein-Barr virus, EBV)感染; 导流原位杂交检测人类乳头瘤病毒(human papillomavirus, HPV)感染。在直肠腺癌中应用DNA直接测序检测K-ras、BRAF有无突变。

结果: 病例1, 患者女性, 54岁, 肾移植术后应用吗替麦考酚酯胶囊、他克莫司胶囊及强的松进行免疫抑制治疗, 既往患混合痔30余年。肾移植术后6 mo出现间断性无痛性便后出血, 保守治疗1年余, 逐渐加重1 mo, 行手术治疗。病理检查示鳞状细胞原位癌。HPV、EBER检查均阴性。随访36 mo未见复发及转移。病例2, 患者男性39岁, 肾移植术后应用吗替麦考酚酯胶囊及强的松进行免疫抑制治疗12年, 因移植肾功能丧失停用免疫抑制剂1年后出现便血, 消化内镜检查见直肠占位, 行手术治疗。病理检查示直肠低分化腺癌, 部分为黏液腺癌, 脉管内见大量癌栓, 癌组织浸润肠壁全层, 肠周淋巴结见癌转移。测序发现K-ras与BRAF基因均为野生型。术后EBER原位杂交阴性18 mo见腹腔内复发及肝脏转移。

结论: 便血可以是肾移植后直肠与肛周恶性肿瘤患者的首发症状, 免疫抑制剂的应用可能是肿瘤发生重要的促进因素; 对免疫抑制治疗敏感或长期应用免疫抑制剂的患者特别是存在可能促进肿瘤发生的基础疾病的患者尤其应警惕肿瘤的发生。及早建立对肾移植术后患者直肠及肛周肿瘤的筛查制度及方法有利于肿瘤的早诊早治。

© 2013年版权归Baishideng所有。

关键词: 恶性肿瘤; 肾移植; 直肠; 肛门

核心提示: 本文报道了肾移植术后肛门及直肠恶

性肿瘤2例, 并复习相关文献。认为肾移植术后患者肿瘤发病年龄小, 预后差; 肿瘤相关病毒感染的监测可能具有肿瘤筛查作用; 癌前病变表现为憩室或增生性息肉而不同于一般人群; 选用西罗莫司为代表的mTOR抑制剂在免疫抑制的同时可能对控制肿瘤也具有一定的作用。

梁玉梅, 管静芝, 李宁. 肾移植术后直肠及肛门恶性肿瘤的诊治. *世界华人消化杂志* 2013; 21(19): 1893-1898 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/1893.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v21.i19.1893>

0 引言

目前, 肾移植是治疗终末期肾病的根本性手段。随着免疫抑制剂的发展和对急性排斥反应控制手段的成熟, 越来越多的肾移植受者可以保有移植肾的功能, 临床医生也越来越关注影响肾移植患者长期存活的因素。长期的随访发现心血管病和恶性肿瘤是影响移植患者生存最重要的两个因素^[1,2], 中年人或者更年轻的移植术后患者发生恶性肿瘤的机率更高^[3]。肾移植术后, 恶性肿瘤在全身近25个部位的发生率均较正常人升高, 在英文文献中发病率上升最高的是皮肤的恶性非黑色素肿瘤, 高达40倍左右, 其次是肛门周围癌, 升高达10倍左右^[4]。国内文献中较少关于移植术后恶性肿瘤的大宗病例报道, 现有报道中最多的是肾透明细胞癌和尿路上皮癌, 对于直肠及肛门癌少见分析与报道^[5,6]。我们收集了我院收治的肾移植术后肛门鳞状上皮原位癌1例及直肠腺癌1例进行报道并对相关文献进行复习。

1 材料和方法

1.1 材料 病例1, 患者女性, 54岁, 肾移植术后2年, 内痔30年, 便血加重1 mo。患者确诊慢性肾功能不全(尿毒症期)、肾性贫血、肾性高血压, 行常规血液透析治疗1年余, 2年前行同种异体肾移植术, 受体血型为B型, 术前人类白细胞抗原(human leukocyte antigen, HLA)配型良好, 淋巴毒细胞试验2%, 巨细胞病毒(cytomegalovirus, CMV)DNA及丙型肝炎RNA阴性。供体男性, 血型B型。术后口服吗替麦考酚酯胶囊500 mg 2次/d, 他克莫司胶囊3 mg 2次/d, 强的松10 mg/早。患者患混合痔30年, 无明显出血。术后6 mo出现便血症状, 便血为间断性无痛性便后出血, 无疼痛、发热等症状, 体质量无明显减轻。消化内科行电子结肠镜检查确诊为内痔, 行保守治疗。术后11 mo出现肺

部支气管扩张伴曲霉菌感染, 抗真菌治疗后好转, 免疫抑制剂改为FK-506 1.5 mg 2次/d, 吗替麦考酚酯胶囊(mycophenolate mofetil, MMF)500 mg 2次/d, 泼尼松(prednisone, Pred) 5 mg 1次/d. 近1 mo, 患者便血逐渐加重, 遂行手术治疗. 病例2: 患者男性, 39岁, 主因便血1年余, 电子结肠镜检查发现结肠占位1 mo入院. 患者于15年前确诊为慢性肾功能不全(尿毒症期)行血液透析治疗; 14年前于外院行肾移植手术, 术后给予MMF及Pred免疫抑制治疗, 未曾改用其他免疫抑制方案. 5年前复查发现移植肾功能丧失, 再次行血液透析治疗, 2年前停用免疫抑制剂. 1年前无明显诱因出现大便带血, 为鲜红色, 当地医院诊断为“痔”, 未予重视. 近1 mo来便血加重, 于当地行电子结肠镜检查发现为直肠占位, 活检提示为腺癌. 遂来我院行手术治疗.

1.2 方法 所有手术切除标本均中性福尔马林固定, 石蜡包埋, 4 μ m切片, 2位病理医生独立阅片、诊断. 应用EBER原位杂交检测标本中EB病毒(Epstein-Barr virus, EBV)感染. 导流原位杂交法检测标本中人类乳头瘤病毒(human papillomavirus, HPV)感染情况. 所有实验步骤严格按照试剂盒说明书进行. 在直肠腺癌标本中应用DNA直接测序法检测K-ras及BRAF基因是否存在突变.

2 结果

2.1 病理结果及随访信息 例1: 送检肛门处灰褐色不整形皮肤组织1块, 大小为2 cm \times 2 cm \times 1 cm, 表面皮肤光滑, 未见著变. 同时送检肛管处灰白间灰褐色软组织1块, 大小为5.5 cm \times 1.3 cm \times 0.8 cm. 镜下见肛门鳞状上皮黏膜重度不典型增生, 局部呈原位癌改变, 黏膜下见大量扩张迂曲的血管伴充血, 符合外痔继发鳞状细胞原位癌改变. 肛管见混合痔, 局部鳞状上皮黏膜中-重度不典型增生, 切缘未见不典型增生性病变. 患者术后恢复良好, 随访36 mo未见肿瘤复发及转移. 例2: 送检为切除的乙状结肠及直肠, 肠管长为21 cm, 一侧切缘周径为3.5 cm, 另一侧切缘周径为4 cm, 距一侧切缘10 cm, 另一侧切缘7.5 cm处见溃疡型肿物, 大小为3.5 cm \times 2.6 cm \times 2.2 cm, 环绕肠壁3/4生长, 切面灰白色, 实性, 质中等, 局部见黏液; 癌组织浸润肠壁全层并于肠系膜内癌结节形成, 其余肠黏膜灰白色, 光滑, 皱襞存在. 于肿物周围脂肪组织内检出淋巴结7枚.

镜下见肿瘤部分为黏液腺癌, 部分为低分化腺癌, 癌组织浸润肠壁全层至肠系膜脂肪组织并多量癌结节形成, 肿瘤未突破脏层腹膜; 脉管内见多量癌栓, 神经周围见癌浸润, 肠系膜淋巴结见癌转移(6/7). 肿瘤的病理分期为pT3N2aM0. 患者术后恢复良好, 行FOLFOX联合Cetuximab方案化疗6个疗程, 随访18 mo见肿瘤腹腔内复发并肝脏转移.

2.2 分子病理结果 肛门鳞状细胞原位癌中导流原位杂交未查及HPV感染. EBER原位杂交阴性. 直肠腺癌中EBER原位杂交阴性. DNA直接测序法检测K-ras及BRAF基因均为野生型.

3 讨论

随着免疫抑制剂的成功应用, 移植供体的存活率明显提高, 存活时间显著延长; 但移植术后患者恶性肿瘤的发生率明显上升, 成为移植术后最重要的并发症之一. 文献报道与一般人群相比, 移植术后患者恶性肿瘤的发生风险升高2.50-3.46倍^[7]. 不同器官发生恶性肿瘤的机率亦不同, 在英文文献的报道中以发生在皮肤的恶性非黑色素肿瘤最为常见, 发生率升高40倍以上; 其次是肛门的鳞状细胞癌, 发生率上升10倍以上; 结直肠癌的发生率升高2倍以上^[7,8]. 本文报道了肾移植术后的肛门鳞状细胞原位癌1例和直肠腺癌1例, 并对相关文献进行了复习.

在2000年以后, 越来越多的英文文献报道了肾移植术后患者恶性肿瘤发病率的升高. 长期随访发现影响肾移植患者长期生存最重要的两个因素为心血管疾病与恶性肿瘤的发生. 其中心血管疾病发生率的增高很早就得到了广泛的认同, 而恶性肿瘤的发生则在正改变临床医生的观点. 更有观点认为在未来20年内恶性肿瘤可能取代心血管病而成为移植术后患者死亡的首要原因. 在移植患者中肿瘤的发生率随着术后时间的延长而增高, 3年累积发病率达7.5%, 10年为20%, 20年为30%^[9]. 在美国一项基于30年的病例总结中发现, 与普通人群相比, 实体器官移植术后10年, 患者结直肠癌发病率为正常人的2.6倍, 在50岁以下人群中则达到3倍. 在移植人群中肿瘤患者的确诊年龄为58.7岁, 显著低于一般人群的72岁; 在50岁以下人群中移植术后至确诊结直肠癌的平均时间为7.8年^[10]. 因此对于移植术后7年或更长的患者常规进行结直肠癌筛查可能有助于结直肠癌的早期诊断. 在

■ 相关报道

澳大利亚及新西兰肾透析及移植登记定期发布对于恶性肿瘤发生率的统计分析, 并以一种肿瘤为主要研究对象进行系统分析, 所有资料均可免费获得. 文献3、7、8、10均为近年移植后恶性肿瘤发生的重要文献.

■创新盘点

本文报道了肾移植术后的肛门鳞状细胞原位癌1例和直肠腺癌1例,对可能与肿瘤发生相关的病毒进行了检测,同时对直肠腺癌患者进行K-ras及BRAF基因测序,结果未发现人类乳头瘤病毒(human papillomavirus)或EB病毒(Epstein-Barr virus)的感染,K-ras及BRAF均为野生型。基于翔实的相关文献,本文对移植后消化系肿瘤的发生率、病因分析、肿瘤预后、癌前病变以及治疗等方面均进行了系统的综述与分析。

Revuelta等^[11]的研究中发现在肾移植后的结肠癌患者中41.7%的患者其癌前病变表现为憩室病或增生性息肉;25%的患者未发现癌前病变;在对照人群中50%的患者癌前病变表现为腺瘤;33.3%的患者无癌前病变,因此如何选择一种对于肾移植后患者更为适合的结直肠癌筛查方式可能还需要进一步的探索。移植术后的结直肠癌患者预后较一般人群差,5年生存率为30.7%,显著低于一般人群的63.5%^[10]。在澳大利亚和新西兰的统计中发现移植术后的结直肠癌患者,特别是55岁以上人群,其生存率仅为一般人群的21%-27%,女性患者更低,仅为一般人群的21%^[12]。移植术后的结直肠癌患者较一般人群更易出现转移(66.7% vs 25%)^[11]。不同的临床分期预后的差别也不同,韩国报道病例中发现移植术后的早期结直肠癌患者其预后与一般人群无明显差别,但晚期结肠癌患者的2年生存率显著低于对照人群^[13]。

移植术后患者肿瘤发生的具体原因尚不明确,目前认为还是多因素相互作用的结果。长期的免疫抑制状态降低了机体的免疫防御功能一直都被认为是移植受者肿瘤发生率增高的原因之一。对比透析患者与肾移植术后患者恶性肿瘤发生率及发病特征发现移植术后患者恶性肿瘤的发病率较透析患者显著升高,并且所发生的恶性肿瘤多与病毒感染相关,如HPV、EBV等^[4],这也从另一个方面印证了上述观点。在Park等^[14]的研究中发现浸润于肿瘤组织中的淋巴细胞EBV感染率显著高于正常人群是免疫抑制状态下淋巴细胞监测与清除功能障碍的有利证据。在Park的病例对照研究中发现,在结直肠癌和高级别腺瘤患者中,EBV的感染率显著高于正常人群,达30.6%;肾移植术后高级别腺瘤发生的风险较正常人群高3.32倍,结直肠癌的发病风险则较正常人群高12倍;提示EBV感染可能在肾移植术后患者结直肠癌的发病过程中发挥重要的作用。EBV是常见的恶性肿瘤相关性DNA病毒,与鼻咽癌及淋巴造血系统肿瘤的发生密切相关。我国是EBV感染大国,虽然本文中的两例患者均未查及EBV、HPV的存在,但在肾移植术后患者的肠镜标本中检查EBV的存在可能对于结直肠癌的发现具有预警作用。长期的、系统的结肠镜检查及EBV等肿瘤相关病毒的检测或可作为肾移植术后肛门及结直肠肿瘤预警的重要手段。本文中肛门鳞状细胞原位癌

患者在术后9 mo时曾出现曲霉菌感染,提示该患者对于免疫抑制治疗相对敏感,淋巴细胞的监测清除功能更易受到影响,这可能与其在肾移植后较短时间内发生恶性肿瘤有一定的关系。另一方面,免疫抑制剂对于肿瘤发生的作用并不一致,其致肿瘤作用同样也倍受关注。以环孢菌素为代表的CNIs(calcineurin inhibitors, CNIs)类药物可以促进皮肤肿瘤及淋巴组织增生性疾病的发生,其他的免疫抑制剂类药物如抗白介素(IL-2)单抗、吗替麦考酚酯、他克莫司等均存在促进肿瘤发生的潜在风险。这些药物促进肿瘤发生发展的机制可能与提高各种生长因子,如:转化生长因子b(transforming growth factor b)、白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)、血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor)的表达水平相关。尽管在体外实验中吗替麦考酚酯有较强的抑制胃癌、结肠癌、恶性黑色素瘤肿瘤细胞生长和血管生成的作用,而体内的实验则未能得到吗替麦考酚酯具有抑制胃癌、结肠癌和恶性黑色素瘤生长和扩散的有力证据,这种体内与体外截然相反的结果被认为可能与体内的生物利用率相关,在体内血药浓度的迅速下降可能是吗替麦考酚酯在体内缺乏抑制肿瘤作用的原因^[15]。以西罗莫司、雷帕霉素为代表的mTOR抑制剂在实现免疫抑制的同时也可以使Kaposi's肉瘤缩小^[16],随机对照实验也进一步证实在6-12 mo内使用西罗莫司可以改善肾移植患者中皮肤癌前病变或皮肤恶性非黑色素瘤的疾病状况^[17]。CONVERT试验也报道了在24 mo内以西罗莫司为基础的免疫抑制方案,不联合应用CNIs类药物可以显著降低皮肤恶性非黑色素瘤的发病率,其他器官肿瘤的发病率也有所降低,但其差异尚未达到统计学意义^[18]。这些结果都使我们可以期望调整免疫抑制剂用药而降低移植术后恶性肿瘤的发病率。本文中报道的肛周鳞状细胞原位癌患者在原有近30年混合痔的基础上连续服用CNIs类药物2年,且与肛门鳞状细胞癌发生较密切的HPV检测阴性,考虑其鳞状细胞癌的发生可能与CNIs促进肿瘤发生的作用相关。

目前尚未见报道肾移植术后恶性肿瘤的患者的针对性治疗方案。研究发现在肾移植术后的结直肠癌患者中对结直肠肿瘤组织中发现存在AKT-mTOR信号转导通路的高度活化,mTOR和P70S6K的磷酸化状态均处于高表达状

态. 可以推测在肾移植术后的结直肠癌患者中应用西罗莫司、雷帕霉素为代表的mTOR抑制剂在控制排斥反应的同时, 可能对于控制结直肠癌也有一定的作用, 当然这还需要大样本随机对照试验的进一步验证. Revuelta等在移植后结肠癌患者中检测K-ras及BRAF的突变后发现, K-ras的突变仅存在于应用CNIs类药物的肾移植患者, 所有患者BRAF均为野生型. 本文中结肠癌患者肾移植术后长时间服用激素及MMF, K-ras及BRAF基因均为野生型, 与Revuelta的研究结果一致. 虽然该患者曾应用Cetuximab治疗, 但Cetuximab在移植术后结直肠癌患者中的治疗作用有待于更大样本的观察.

总之, 本文分别报道了肾移植术后直肠低分化腺癌1例及肛门鳞状细胞原位癌1例, 二者均以无痛性便血为首发症状. 直肠腺癌发生于移植术后14年, 肛门鳞状细胞原位癌则仅发生在移植术后2年. 随着肾移植及免疫抑制技术越来越成熟, 肾移植后恶性肿瘤的发病率将逐渐升高, 其筛查及早期发现与治疗的任務将日益突显. 目前我国还没有对于肾移植术后患者如何进行肿瘤筛查的指导原则; 根据流行病学特征, 及时制订对于肾移植术后患者全面的肿瘤筛查方案及指南是使恶性肿瘤患者得到早诊早治的重要措施.

4 参考文献

- Howard RJ, Patton PR, Reed AI, Hemming AW, Van der Werf WJ, Pfaff WW, Srinivas TR, Scornik JC. The changing causes of graft loss and death after kidney transplantation. *Transplantation* 2002; 73: 1923-1928 [PMID: 12131689 DOI: 10.1097/00007890-200206270-00013]
- Webster A, Wong G, McDonald S. Australia and New Zealand Dialysis and Transplant Registry. The 34th Annual Report. Appendix II. Available from: URL: http://www.anzdata.org.au/v1/report_2011.html
- Webster AC, Craig JC, Simpson JM, Jones MP, Chapman JR. Identifying high risk groups and quantifying absolute risk of cancer after kidney transplantation: a cohort study of 15,183 recipients. *Am J Transplant* 2007; 7: 2140-2151 [PMID: 17640312 DOI: 10.1111/j.1600-6143.2007.01908.x]
- Vajdic CM, McDonald SP, McCredie MR, van Leeuwen MT, Stewart JH, Law M, Chapman JR, Webster AC, Kaldor JM, Grulich AE. Cancer incidence before and after kidney transplantation. *JAMA* 2006; 296: 2823-2831 [PMID: 17179459 DOI: 10.1001/jama.296.23.2823]
- 范昱, 包尔敦, 刘志宏, 张先有, 谭建明. 肾移植术后恶性肿瘤47例分析. *中华器官移植杂志* 2003; 24: 115-116
- 董昌斌, 朱有华, 周梅生, 王亚伟, 闵志廉. 肾移植术后并发恶性肿瘤的临床分析. *临床泌尿外科杂志* 2004; 19: 67-68
- Villeneuve PJ, Schaubel DE, Fenton SS, Shepherd FA, Jiang Y, Mao Y. Cancer incidence among Canadian kidney transplant recipients. *Am J Transplant* 2007; 7: 941-948 [PMID: 17331115 DOI: 10.1111/j.1600-6143.2007.01736.x]
- Collett D, Mumford L, Banner NR, Neuberger J, Watson C. Comparison of the incidence of malignancy in recipients of different types of organ: a UK Registry audit. *Am J Transplant* 2010; 10: 1889-1896 [PMID: 20659094 DOI: 10.1111/j.1600-6143.2010.03181.x]
- Vasudev B, Hariharan S. Cancer after renal transplantation. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2007; 16: 523-528 [PMID: 18089965 DOI: 10.1097/MNH.0b013e3282f06bba]
- Johnson EE, Levenson GE, Pirsch JD, Heise CP. A 30-year analysis of colorectal adenocarcinoma in transplant recipients and proposal for altered screening. *J Gastrointest Surg* 2007; 11: 272-279 [PMID: 17458597 DOI: 10.1007/s11605-007-0084-4]
- Revuelta I, Moya-Rull D, García-Herrera A, Rovira J, Ayala de la Peña F, Misiego A, Guzmán F, Oppenheimer F, Albanell J, Campistol JM. Role of oncogenic pathways and KRAS/BRAF mutations in the behavior of colon adenocarcinoma in renal transplant patients. *Transplantation* 2012; 93: 509-517 [PMID: 22245873 DOI: 10.1097/TP.0b013e318242be46]
- Webster A, Wong G, McDonald S. Australia and New Zealand Dialysis and Transplant Registry. The 32th Annual Report. Chapter 10, Cancer report 2009 Available from: URL: http://www.anzdata.org.au/v1/report_2009.html
- Kim JY, Ju MK, Kim MS, Kim NK, Sohn SK, Kim SI, Kim YS. Clinical characteristics and treatment outcomes of colorectal cancer in renal transplant recipients in Korea. *Yonsei Med J* 2011; 52: 454-462 [PMID: 21488188 DOI: 10.3349/ymj.2011.52.3.454]
- Park JM, Choi MG, Kim SW, Chung IS, Yang CW, Kim YS, Jung CK, Lee KY, Kang JH. Increased incidence of colorectal malignancies in renal transplant recipients: a case control study. *Am J Transplant* 2010; 10: 2043-2050 [PMID: 20883538 DOI: 10.1111/j.1600-6143.2010.03231.x]
- Koehl GE, Wagner F, Stoeltzing O, Lang SA, Steinbauer M, Schlitt HJ, Geissler EK. Mycophenolate mofetil inhibits tumor growth and angiogenesis in vitro but has variable antitumor effects in vivo, possibly related to bioavailability. *Transplantation* 2007; 83: 607-614 [PMID: 17353782 DOI: 10.1097/01.tp.0000253756.69243.65]
- Stallone G, Schena A, Infante B, Di Paolo S, Loverre A, Maggio G, Ranieri E, Gesualdo L, Schena FP, Grandaliano G. Sirolimus for Kaposi's sarcoma in renal-transplant recipients. *N Engl J Med* 2005; 352: 1317-1323 [PMID: 15800227 DOI: 10.1056/NEJMoa042831]
- Salgo R, Gossman J, Schöfer H, Kachel HG, Kuck J, Geiger H, Kaufmann R, Scheuermann EH. Switch to a sirolimus-based immunosuppression in long-term renal transplant recipients: reduced rate of (pre-)malignancies and nonmelanoma skin cancer in a prospective, randomized, assessor-blinded, controlled clinical trial. *Am J Transplant* 2010; 10: 1385-1393 [PMID: 20121752 DOI: 10.1111/j.1600-6143.2009.02997.x]

■应用要点

随着肾移植及免疫抑制技术越来越成熟, 肾移植后恶性肿瘤的发病率将逐渐升高, 其筛查及早期发现与治疗的任務将日益突显. 目前我国还没有对肾移植术后患者如何进行肿瘤筛查的指导原则; 根据流行病学特征, 及时制订对于肾移植术后患者全面的肿瘤筛查方案及指南是使恶性肿瘤患者得到早诊早治的重要措施.

■同行评价

本文内容比较重要, 提供了充足的有意义的信息, 新颖性较好, 有一定指导意义.

- 18 Alberú J, Pascoe MD, Campistol JM, Schena FP, Rial Mdel C, Polinsky M, Neylan JF, Korth-Bradley J, Goldberg-Alberts R, Maller ES. Lower malignancy rates in renal allograft recipients converted to

sirolimus-based, calcineurin inhibitor-free immunotherapy: 24-month results from the CONVERT trial. *Transplantation* 2011; 92: 303-310 [PMID: 21792049 DOI: 10.1097/TP.0b013e3182247ae2]

编辑 田滢 电编 鲁亚静



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

• 消息 •

2012 年度《世界华人消化杂志》发文情况

本刊讯 2012-01-01/2012-12-31,《世界华人消化杂志》共收到稿件1539篇, 退稿887篇, 退稿率57.63%, 发表文章652篇, 所有文章均经过编委专家同行评议. 其中, 发表述评34篇(5.21%), 基础研究94篇(14.42%), 临床研究61篇(9.36%), 焦点论坛20篇(3.07%), 文献综述114篇(17.48%), 研究快报86篇(13.19%), 临床经验222篇(34.05%), 病例报告21篇(3.22%); 文章作者分布遍及全国各地, 绝大多数来自高等院校及附属医院. 在此, 特别感谢为《世界华人消化杂志》进行同行评议的各位编委专家, 你们的同行评价对文章发表质量做出了重要贡献; 也希望各位编委踊跃为《世界华人消化杂志》继续撰写高质量的评论性文章, 为科学知识的传播做出贡献! (《世界华人消化杂志》编辑部)

贾第虫病1例

夏菲, 杨巍, 王雪莲, 李智伟

夏菲, 杨巍, 王雪莲, 李智伟, 中国医科大学附属盛京医院 辽宁省沈阳市 110004

夏菲, 在读博士, 主要从事肝纤维化的研究。

作者贡献分布: 夏菲对此文作主要贡献; 本文资料整理由夏菲与杨巍完成; 本文写作由夏菲完成; 本文审校由王雪莲与李智伟负责完成。

通讯作者: 李智伟, 教授, 110004, 辽宁省沈阳市和平区三好街36号, 中国医科大学附属盛京医院感染科. lizw@sj-hospital.org
电话: 024-96615-62311

收稿日期: 2013-04-09 修回日期: 2013-04-23

接受日期: 2013-05-19 在线出版日期: 2013-07-08

A case of giardiasis

Fei Xia, Wei Yang, Xue-Lian Wang, Zhi-Wei Li

Fei Xia, Wei Yang, Xue-Lian Wang, Zhi-Wei Li, Shengjing Hospital of China Medical University, Shenyang 110004, Liaoning Province, China

Correspondence to: Zhi-Wei Li, Professor, Shengjing Hospital of China Medical University, 36 Sanhao Street, Heping District, Shenyang 110004, Liaoning Province, China. lizw@sj-hospital.org

Received: 2013-04-09 Revised: 2013-04-23

Accepted: 2013-05-19 Published online: 2013-07-08

Abstract

Giardiasis is one of ten major parasitic diseases endangering human health around the world, and it is also prevalent in China. Because of insufficient awareness, a delay in diagnosis and treatment of this disease is common clinically. Here we report a case of giardiasis to improve the clinician's awareness of this disease in the diagnosis and treatment of diarrhea.

© 2013 Baishideng. All rights reserved.

Key Words: Giardiasis; Diarrhea; Diagnosis

Xia F, Yang W, Wang XL, Li ZW. A case of giardiasis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2013; 21(19): 1899-1900 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/1899.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i19.1899>

摘要

贾第虫病被列为全世界危害人类健康的十种主要寄生虫病之一, 在我国亦普遍流行。但在临床工作中, 因认识不足, 易延误患者诊治。本

文通过报告一例明确诊断贾第虫患者的临床资料及诊治经过, 望提高广大临床医师对该病的重视, 拓展临床腹泻患者的诊治思路。

© 2013年版权归Baishideng所有。

关键词: 贾第虫病; 腹泻; 诊断;

核心提示: 临床医生应提高对贾第虫病的认识。对于急慢性腹泻患者应考虑到该病, 粪便中检测到蓝氏贾第鞭毛虫滋养体或包囊, 即可确诊。对确诊患者和高度怀疑本病者应给予抗病原体药物治疗。

夏菲, 杨巍, 王雪莲, 李智伟. 贾第虫病1例. 世界华人消化杂志 2013; 21(19): 1899-1900 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/1899.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i19.1899>

0 引言

贾第虫病是由蓝氏贾第鞭毛虫寄生在人体小肠引起的原虫性疾病。临床上以腹泻、腹痛及腹胀等为主要表现, 并可引起胆囊炎、胆管炎及肝脏损害。本病已被列为全世界危害人类健康的十种主要寄生虫病之一^[1]。除地方性流行外, 还可导致水源性暴发性流行。世界范围的感染率约为1%-20%, 我国的流行也相当普遍, 呈全国性分布, 感染率平均约为2.54%。但在临床工作中, 该病往往被忽视, 而延误病情。下面对我科门诊诊治的1例贾第虫患者的临床资料进行整理, 情况如下。

1 病例报告

男, 58岁, 以“腹泻腹痛、发热3 d”为主诉就诊于我肠道门诊。患者于2012-09-09无明显诱因出现腹泻, 每日排稀水样便10余次, 见少量黏液, 未见脓血, 无里急后重, 伴恶心, 未吐, 上腹部绞痛, 发热, 体温最高38.0℃, 乏力, 食欲减退, 进食明显减少。曾于外院就诊, 诊断“急性肠炎”, 先后口服磷霉素钙及诺氟沙星治疗无好转。患者既往体健, 否认慢性病史, 无手术史。流行病

■背景资料

贾第虫病被列为全世界危害人类健康的十种主要寄生虫病之一, 在我国亦普遍流行。但在临床工作中, 因该病临床表现复杂多样, 极易与其他疾病相混淆, 且临床医师对该病认识不足, 易忽视或延误了本病的治疗。本文通过报告一例明确诊断贾第虫患者的临床资料及诊治经过, 望提高广大临床医师对该病的重视, 拓展临床腹泻患者的诊治思路。

■同行评议者

段义农, 教授, 南通大学医学院病原生物学系

■研究前沿

本文详细介绍贾第虫病的流行病学特征、临床表现及诊治思路。

■应用要点

本文详细介绍了贾第虫病的流行病学特征、临床表现、诊断及治疗,拓展临床腹泻患者诊治思路。

■名词解释

贾第虫病:由蓝氏贾第鞭毛虫寄生在人体小肠引起的原虫性疾病。临床上以腹泻、腹痛及腹胀等为主要表现,并可引起胆囊炎、胆管炎及肝脏损害。本病已被列为全世界危害人类健康的十种主要寄生虫病之一。

■同行评价

本文病例介绍对临床贾第虫病的诊断有一定价值。



图1 便寄生虫镜检结果。

学史:无腹泻患者接触史。平素于花圃工作,主要工作为培土,常在工作地就餐,卫生条件差,不注意手卫生。查体:一般状态可,乏力状,神志清楚,轻度脱水貌,睑结膜无苍白,皮肤巩膜无黄染,腹平坦,软,上腹部压痛,无反跳痛,四肢活动正常。辅助检查:(2012-09-11我院)血常规:WBC $11.25 \times 10^9/L$, NE% 60.30%, LY% 22.6%, RBC $5.04 \times 10^{12}/L$, Hb 174.7 g/L, PLT $293 \times 10^9/L$ 。肠道常规:白细胞及红细胞均阴性。便寄生虫镜检找到大量蓝氏贾第鞭毛虫滋养体(图1)。该患者明确诊断为“贾第虫病”,予甲硝唑200 mg/次,3次/d,连服7 d。

患者治疗7 d后复诊,腹泻腹痛等不适症状经甲硝唑治疗后逐渐减轻,于治疗第3日起基本缓解,复诊时无自觉不适,查体无异常,复查血常规无异常,连3 d复查便寄生虫镜检均阴性。

2 讨论

自20世纪70年代以来,在世界各地相继发生了贾第虫病的流行或暴发流行,相关的研究也确认蓝氏贾第鞭毛虫是导致人类腹泻的最主要寄生性原虫,估计每年导致约2.8亿人感染^[2]。各年龄组均可受感染,儿童、年老体弱者和免疫功能缺陷者尤其易感。本病不仅多见于热带和亚热带地区,甚至寒冷地区也有病例报导。我国的流行也相当普遍,呈全国性分布,根据最近的资料,北京和甘肃粪检结果为2.7%,浙江乐清县粪检为2.5%,辽宁朝阳市农民粪检为6.1%,沈阳为12.5%。

人畜因误食蓝氏贾第鞭毛虫包囊污染的水或食物而感染,传染源主要为恢复期患者与无症状包囊携带者,后者由于粪便中排出包囊数量很大,是更重要传染源。家畜和动物如猫、牛、羊、猪、犬、水獭、海狸等均可作为保虫宿主。该病潜伏期一般1-3 wk,平均9-15 d。临床表现复杂多样,从急慢性腹泻、腹痛、恶心、呕吐、胃肠胀气到无明显临床症状,极易与其他疾病相混淆,从而忽视或延误了本病的治疗。

本例患者急性起病,腹泻、腹痛、发热,化验血白细胞升高,易考虑为急性肠道细菌性感染,但应用常规抗生素治疗无效,此时我们应该拓展诊治思路,想到其他疾病的可能性,并逐一排查。该例患者通过粪便寄生虫镜检找到大量蓝氏贾第鞭毛虫滋养体,明确诊断,并得到治愈。因此在诊疗过程中,临床医生应提高对该病的认识。对于急慢性腹泻,除外其他胃肠道疾病,考虑感染导致,经抗菌对症治疗无效的患者,需考虑肠道寄生虫病。贾第虫病的诊断并不难,根据患者有腹泻、腹胀、上腹部疼痛或不适感,并于粪便中检测到蓝氏贾第鞭毛虫滋养体或包囊,即可诊断。对确诊患者和高度怀疑本病者应给予抗病原体药物治疗。甲硝唑为目前治疗本病首选药物。成人200 mg/次,3次/d,连服5-7 d,疗效可达90%以上。儿童15-20 mg/(kg·次),3次/d,连服5-7 d。一般服药3 d粪中原虫即可转阴,症状逐渐消失。常见不良反应有口腔金属味感、恶心、倦怠、嗜睡等。服药期间应禁酒,孕妇及哺乳期患者禁用。另外,替硝唑、呋喃唑酮、阿苯达唑等药物也有临床应用^[3,4]。

3 参考文献

- 1 李雍龙. 人体寄生虫学. 第7版. 北京: 人民卫生出版社, 2005: 50-53
- 2 Geurden T, Vercruysse J, Claerebout E. Is Giardia a significant pathogen in production animals? *Exp Parasitol* 2010; 124: 98-106 [PMID: 19285075 DOI: 10.1016/j.exppara.2009.03.001]
- 3 冯宪敏, 朱枫, 藏秋雨, 卢思奇. 抗蓝氏贾第鞭毛虫药物研究进展. *中国人兽共患病学报* 2010; 26: 779-780
- 4 Granados CE, Reveiz L, Uribe LG, Criollo CP. Drugs for treating giardiasis. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 12: CD007787 [PMID: 23235648 DOI: 10.1002/14651858.CD007787.pub2]

编辑 田滢 电编 鲁亚静



《世界华人消化杂志》投稿须知

1 投稿总则

1.1 性质 《世界华人消化杂志》(*World Chinese Journal of Digestology*, *WCJD*, ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online), DOI: 10.11569) 是一份同行评议和开放获取期刊(*Open Access Journal*, *OAJ*), 创始于1993-01-15, 旬刊, 每月8、18和28号出版。《世界华人消化杂志》编辑委员会成员, 由483位专家组成, 分布在30个省市、自治区和特别行政区。

《世界华人消化杂志》的首要任务是出版胃肠病学, 肝病, 消化系内镜学, 消化系外科学, 消化系肿瘤学, 消化系影像学, 消化系介入治疗, 消化系病理学, 消化系感染学, 消化系药理学, 消化系病理生理学, 消化系病理学, 消化系循证医学, 消化系管理学, 胰腺病学, 消化系检验医学, 消化系分子生物学, 消化系免疫学, 消化系微生物学, 消化系遗传学, 消化系转化医学, 消化系诊断学, 消化系治疗学和糖尿病等领域的原始创新性文章, 综述文章和评论性的文章。最终目的是出版高质量的文章, 提高期刊的学术质量, 使之成为指导本领域胃肠病学和肝病实践的重要学术性期刊, 提高消化系疾病的诊断和治疗水平。

《世界华人消化杂志》由百世登出版集团有限公司(*Baishideng Publishing Group*, *BPG*)主办和出版的一份印刷版, 电子版和网络版三种版本的学术类核心期刊, 由北京百世登生物医学科技有限公司生产制作, 所刊载的全部文章存储在《世界华人消化杂志》网站上。OAJ最大的优点是出版快捷, 一次性缴纳出版费, 不受版面和彩色图片限制, 作者文章在更大的空间内得到传播, 全球读者免费获取全文PDF版本, 网络版本和电子期刊。论文出版后, 作者可获得高质量PDF, 包括封面、编委会成员名单、目次、正文和封底, 作为稿酬, 样刊两本。BPG拥有专业的编辑团队, 涵盖科学编辑、语言编辑和电子编辑。目前编辑和出版42种临床医学OAJ期刊, 其中英文版41种, 具备国际一流的编辑与出版水平。

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

Journals》和《Digital Object Identifier》收录。《世界华人消化杂志》于2012-12-26获得RCCSE中国权威学术期刊(A+)称号。《世界华人消化杂志》在中国科学技术信息研究所, 2012-12-07发布的2011年度《中国科技期刊引证报告(核心版)》统计显示, 总被引频次3871次(他引率0.82), 影响因子0.775, 综合评价总分65.5分, 分别位居内科学研究领域类52种期刊第5位、第7位和第5位, 并荣获2011年度中国精品科技期刊。

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

2 撰稿要求

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

2.2 名词术语 应标准化, 前后统一, 如原词过长且多次出现者, 可于首次出现时写出全称加括号内注简称, 以后直接用简称。医学名词以全国自然科学名词审定委员会公布的《生理学名词》、《生物化学名词与生物物理学名词》、《化学名词》、《植物学名词》、《人体解剖学名词》、《细胞生物学名词》及《医学名词》系列为准, 药名以《中华人民共和国药典》和卫生部药典委员会编的《药名词汇》为准, 国家食品药品监督管理局批准的新药, 采用批准的药名; 创新性新药, 请参照我国药典委员会的“命名原则”, 新译名词应附外文。公认习用缩略语可直接应用(建议第一次也写出全称), 如ALT, AST, mAb, WBC, RBC, Hb, T, P, R, BP, PU, GU, DU, ACTH, DNA, LD50, HBsAg, HCV

《世界华人消化杂志》为保证期刊的学术质量, 对所有来稿均进行同行评议, 是一份被《中国科技论文统计源期刊(中国科技核心期刊)》, 《中文核心期刊要目总览(2011年版)》收录的学术期刊。

《世界华人消化杂志》英文摘要被《Chemical Abstracts》,《EMBASE/Excerpta Medica》,《Abstracts Journals》和《Digital Object Identifier》收录。

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

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

2.4 计量单位 采用国际单位制并遵照有关国家标准, GB3100-3102-93量和单位。原来的“分子

量”应改为物质的相对分子质量。如30 kD改为*M_r* 30 000或30 kDa(*M*大写斜体, *r*小写正体, 下角标); “原子量”应改为相对原子质量, 即*A_r*(*A*大写斜体, *r*小写正体, 下角标); 也可采用原子质量, 其单位是u(小写正体)。计量单位在+、-及-后列出。在±前后均要列出, 如37.6 °C ± 1.2 °C, 45.6岁 ± 24岁, 56.4 d ± 0.5 d, 3.56 ± 0.27 pg/ml应改为3.56 ng/L ± 0.27 ng/L。BP用kPa(mmHg), RBC数用1 × 10¹²/L, WBC数用1 × 10⁹/L, WBC构成比用0.00表示, Hb用g/L。M_r明确的体内物质以nmol/L或mmol/L表示, 不明确者用g/L表示。1 M硫酸, 改为1 mol/L硫酸, 1 N硫酸, 改为0.5 mol/L硫酸。长10 cm, 宽6 cm, 高4 cm, 应写成10 cm × 6 cm × 4 cm。生化指标一律采用法定计量单位表示, 例如, 血液中的总蛋白、清蛋白、球蛋白、脂蛋白、血红蛋白、总脂用g/L, 免疫球蛋白用mg/L; 葡萄糖、钾、尿素、尿素氮、CO₂结合力、乳酸、磷酸、胆固醇、胆固醇酯、三酰甘油、钠、钙、镁、非蛋白氮、氯化物; 胆红素、蛋白结合碘、肌酸、肌酐、铁、铅、抗坏血酸、尿胆元、氨、维生素A、维生素E、维生素B1、维生素B2、维生素B6、尿酸; 氢化可的松(皮质醇)、肾上腺素、汞、孕酮、甲状腺素、睾酮、叶酸用nmol/L; 胰岛素、雌二醇、促肾上腺皮质激素、维生素B12用pmol/L。年龄的单位有日龄、周龄、月龄和岁。例如, 1秒, 1 s; 2分钟, 2 min; 3小时, 3 h; 4天, 4 d; 5周, 5 wk; 6月, 6 mo; 雌性♀, 雄性♂, 酶活性国际单位IU = 16.67 nkat, 对数log, 紫外uv, 百分比%, 升L, 尽量把1 × 10⁻³ g与5 × 10⁻⁷ g之类改成1 mg与0.5 mg, hr改成h, 重量γ改成mg, 长度m改成mm。国际代号不用于无数值的文句中, 例如每天不写每d, 但每天8 mg可写8 mg/d。在一个组合单位符号内不得有1条以上的斜线, 例如不能写成mg/kg/d, 而应写成mg/(kg·d), 且在整篇文章内应统一。单位符号没有单、复数的区分, 例如, 2 min不是2 mins, 3 h不是3 hs, 4 d不是4 ds, 8 mg不是8 mgs。半个月, 15 d; 15克, 15 g; 10%福尔马林, 40 g/L甲醛; 95%酒精, 950 mL/L乙醇; 5% CO₂, 50 mL/L CO₂; 1 : 1 000肾上腺素, 1 g/L肾上腺素; 胃黏膜含促胃液素36.8 pg/mg, 改为胃黏膜蛋白含促胃液素36.8 ng/g; 10%葡萄糖改为560 mmol/L或100 g/L葡萄糖; 45 ppm = 45 × 10⁻⁶; 离心的旋转频率(原称转速)用r/min, 超速者用g; 药物剂量若按体质量计算, 一律以“/kg”表示。

2.5 统计学符号 (1)*t*检验用小写*t*; (2)*F*检验用英文大写*F*; (3)卡方检验用希文小写χ²; (4)样本的

相关系数用英文小写 r ; (5)自由度用希文小写 ν ; (6)样本数用英文小写 n ; (7)概率用英文斜体大写 P . 在统计学处理中在文字叙述时平均数 \pm 标准差表示为 $\text{mean} \pm \text{SD}$, 平均数 \pm 标准误为 $\text{mean} \pm \text{SE}$. 统计学显著性用 $^aP < 0.05$, $^bP < 0.01$ ($P > 0.05$ 不注). 如同一表中另有一套 P 值, 则 $^cP < 0.05$, $^dP < 0.01$; 第三套为 $^eP < 0.05$, $^fP < 0.01$ 等.

2.6 数字用法 遵照国家标准GB/T 15835-1995出版物上数字用法的规定, 作为汉语词素者采用汉字数字, 如二氧化碳、十二指肠、三倍体、四联球菌、五四运动、星期六等. 统计学数字采用阿拉伯数字, 如1 000-1 500 kg, 3.5 mmol/L \pm 0.5 mmol/L等. 测量的数据不能超过其测量仪器的精密度, 例如6347意指6 000分之一的精密度. 任何一个数字, 只允许最后一位有误差, 前面的位数不应有误差. 在一组数字中的 $\text{mean} \pm \text{SD}$ 应考虑到个体的变差, 一般以SD的1/3来定位数, 例如3 614.5 g \pm 420.8 g, SD的1/3达一百多g, 平均数波动在百位数, 故应写成3.6 kg \pm 0.4 kg, 过多的位数并无意义. 又如8.4 cm \pm 0.27 cm, 其SD/3 = 0.09 cm, 达小数点后第2位, 故平均数也应补到小数点后第2位. 有效位数以后的数字是无效的, 应该舍. 末尾数字, 小于5则舍, 大于5则进, 如恰等于5, 则前一位数逢奇则进, 逢偶(包括“0”)且5之后全为0则舍. 末尾时只可1次完成, 不得多次完成. 例如23.48, 若不要小数点, 则应成23, 而不应该23.48 \rightarrow 23.5 \rightarrow 24. 年月日采用全数字表达法, 请按国家标准GB/T 7408-94书写. 如1985年4月12日, 可写作1985-04-12; 1985年4月, 写作1985-04; 从1985年4月12日23时20分50秒起至1985年6月25日10时30分止, 写作1985-04-12 T23:20:50/1985-06-25 T10:30:00; 从1985年4月12日起至1985年6月15日止, 写作1985-04-12/06-16, 上午8时写作08:00, 下午4时半写作16:30. 百分数的有效位数根据分母来定: 分母 ≤ 100 , 百分数到个位; $101 \leq$ 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. wcjd@wjgnet.com

收稿及修回日期 格式如: Received: Revised:

摘要 包括目的、方法、结果、结论, 书写要求与中文摘要一致。

3.10 中文摘要 必须在300字左右, 内容应包括目的(应阐明研究的背景和设想、目的), 方法(必须包括材料或对象, 应描述课题的基本设计, 双盲、单盲还是开放性, 使用什么方法, 如何进行分组和对照, 数据的精确程度, 研究对象选择条件与标准是否遵循随机化、齐同化的原则, 对照组匹配的特征。如研究对象是患者, 应阐明其临床表现, 诊断标准, 如何筛选分组, 有多少例进行过随访, 有多少例因出现不良反应而中途停止研究), 结果(应列出主要结果, 包括主要数据, 有什么新发现, 说明其价值和局限, 叙述要真实、准确、具体, 所列数据经用何种统计学方法处理; 应给出结果的置信区间和统计学显著性检验的确切值; 概率写 P , 后应写出相应显著性检验值), 结论(全文总结, 准确无误的观点及价值)。

3.11 正文标题层次 0 引言; 1 材料和方法, 1.1 材料, 1.2 方法; 2 结果; 3 讨论; 4 参

考文献。序号一律左顶格写, 后空1格写标题; 2级标题后空1格接正文。正文内序号连排用(1), (2), (3)。以下逐条陈述。

0 引言 应包括该研究的目的和该研究与其他相关研究的关系。

1 材料和方法 应尽量简短, 但应让其他有经验的研究者能够重复该实验。对新的方法应该详细描述, 以前发表过的方法引用参考文献即可, 有关文献中或试剂手册中的方法的改进仅描述改进之处即可。

2 结果 实验结果应合理采用图表和文字表示, 在结果中应避免讨论。

3 讨论 要简明, 应集中对所得的结果做出解释而不是重复叙述, 也不应是大量文献的回顾。

图表的数量要精选。表应有表序和表题, 并有足够具有自明性的信息, 使读者不查阅正文即可理解该表的内容。表内每一栏均应有表头, 表内非公知通用缩写应在表注中说明, 表格一律使用三线表(不用竖线), 在正文中该出现的地方应注出。图应有图序、图题和图注, 以使其容易被读者理解, 所有的图应在正文中该出现的地方注出。同一个主题内容的彩色图、黑白图、线条图, 统一用一个注解分别叙述。如: 图1 萎缩性胃炎治疗前后病理变化。A: ...; B: ...; C: ...; D: ...; E: ...; F: ...; G: ...。曲线图可按●、○、■、□、▲、△顺序使用标准的符号。统计学显著性用: $^aP<0.05$, $^bP<0.01$ ($P>0.05$ 不注)。如同一表中另有一套 P 值, 则 $^cP<0.05$, $^dP<0.01$; 第3套为 $^eP<0.05$, $^fP<0.01$ 。 P 值后注明何种检验及其具体数字, 如 $P<0.01$, $t = 4.56$ vs 对照组等, 注在表的左下方。表内采用阿拉伯数字, 共同的计量单位符号应注在表的右上方, 表内个位数、小数点、±、-应上下对齐。“空白”表示无此项或未测, “-”代表阴性未发现, 不能用同左、同上等。表图勿与正文内容重复。表图的标目尽量用 t/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/lcyj.asp>

4.7 病例报告写作格式实例

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

5 投稿方式

接受在线投稿, 不接受其他方式的投稿, 如E-mail、打印稿. 在线投稿网址: <http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx>. 无法在线提交的通过submission@wjgnet.com, 电话: 010-8538-1892, 传真: 010-8538-1893寻求帮助. 投

稿须知下载网址<http://www.wjgnet.com/1009-3079/tgxz.pdf>. 审稿过程平均时间需要14-28天. 所有的来稿均经2-3位同行专家严格评审, 2位或以上通过为录用, 否则将退稿或修改后再审.

6 修回稿须知

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

6.2 稿件修改 来稿经同行专家审查后, 认为内容需要修改、补充或删除时, 本刊编辑部将把退修稿连同审稿意见、编辑意见发给作者修改, 而作者必须于15天内将单位介绍信、作者符合要点承诺书、版权转让信等书面材料电子版发回编辑部, 同时将修改后的电子稿件上传至在线办公系统; 逾期寄回, 所造成的问题由作者承担责任.

6.3 版权 本论文发表后作者享有非专有权, 文责由作者自负. 作者可在本单位或本人著作集中汇编出版以及用于宣讲和交流, 但应注明发表于《世界华人消化杂志》××年; 卷(期): 起止页码. 如有国内外其他单位和个人复制、翻译出版等商业活动, 须征得《世界华人消化杂志》编辑部书面同意, 其编辑版权属本刊所有.

《世界华人消化杂志》编辑部

北京百世登生物医学科技有限公司

100025, 北京市朝阳区东四环中路62号

远洋国际中心D座903室

电话: 010-5908-0035

传真: 010-8538-1893

E-mail: wcjd@wjgnet.com

<http://www.wjgnet.com>

《世界华人消化杂志》坚持开放获取(open access, OA)的出版模式, 编辑出版高质量文章, 努力实现编委、作者和读者利益的最大化, 努力推进本学科的繁荣和发展, 向专业化、特色化和品牌化方向迈进.

2013年国内国际会议预告

2013-01-24/26

美国临床肿瘤学会胃肠肿瘤(ASCO GI)研讨会

会议地点: 美国旧金山

联系方式: www.gicasym.org

2013-02-10/15

2013年肠道微生物组: 免疫网络效应/法规Keystone Symposia 会议

会议地点: 美国

联系方式: info@keystonesymposia.org

2013-02-09/12

美国肠外与肠道营养学会(A.S.P.E.N.): 2013临床营养周(CNW 2013)

会议地点: 美国亚利桑那州凤凰城

联系方式: <http://www.nutritioncare.org/ClinicalNutritionWeek/index.aspx?id=508>

2013-02-22/23

国立压力性溃疡顾问委员会(NPUAP)全国双年会

会议地点: 美国休斯顿

联系方式: [http://www.npuap.org/NPUAPnews-Spring11\[1\]](http://www.npuap.org/NPUAPnews-Spring11[1])

2013-02-22/23

迈阿密大学肝胆疾病临床实践会议

会议地点: 美国

联系方式: cme.med.miami.edu/x88.xml

2013-03-01/31

2013年北京第七届疝和腹壁外科国际学术研讨会

会议地点: 北京市

联系方式: zhshfbwkzz@yahoo.com.cn

2013-03-01/04

2013加拿大消化疾病周(CDDW)

会议地点: 加拿大

联系方式: www.cag-acg.org/cddw

2013-03-07/10

亚太肝脏研究协会(APASL)第23届会议

会议地点: 新加坡

联系方式: www.apaslconference.org

2013-03-15/17

2013年腹腔镜胃肠外科高峰论坛

会议地点: 深圳市

联系方式: ewancool@hotmail.com

2013-03-14/16

中部外科学会(CSA)2013年会

会议地点: 美国佛罗里达州阿米莉亚岛

联系方式: <http://www.centraalsurg.org/meeting/futuremtgs.html>

2013-04-12/14

2013中国肛肠创新论坛(CICS)

会议地点: 北京市

联系方式: www.crdinnovation.com

2013-04-19/23

2013第2届国际肿瘤学论坛

会议地点: 瑞士

联系方式: cihexpo@163.com

2013-05-23/25

2013第六届世界癌症大会

会议地点: 西安市

联系方式: bithuiyi@163.com

2013-05-20/22

2013年第三届内分泌与代谢大会

会议地点: 西安市

联系方式: nancy@bitconferences.cn

2013-05-31/06-04

2013美国临床肿瘤协会年会

会议地点: 美国芝加哥

联系方式: yangxinxue999@163.com

2013-06-07/09

中国国际肿瘤营养与支持治疗研讨会暨第一届全国肿瘤营养与支持治疗学术会议

会议地点: 武汉市

联系方式: csonsc@VIP.163.com

2013-06-21/23

中国消化科学论坛

会议地点: 张家界市

联系方式: casgmail@126.com

2013-07-13/14

中华医学会2013年肝病与代谢学术研讨会

会议地点: 银川市

联系方式: lilyjia@163.com

2014-09-26/30

第39届欧洲临床肿瘤学会年会

会议地点: 西班牙

联系方式: <http://www.esmo.org/events/madrid-2014-esmo-congress.html>

2013-10-18/20

第二十二届亚太抗癌大会

会议地点: 天津市

联系方式: secretariat@apcc2013.com

志谢世界华人消化杂志编委

本期文章审稿中(包括退稿), 我刊编委付出了宝贵的时间和大量的精力, 提高了《世界华人消化杂志》的学术质量, 在此表示衷心感谢!

陈海龙 教授
大连医科大学附属第一医院院办

陈亚军 教授
首都医科大学附属北京儿童医院普外科

樊冬梅 副主任医师
广州中医药大学第一附属医院消化内科

樊晓明 教授
复旦大学附属金山医院消化科

傅思源 副教授
东方肝胆外科医院肝外三科

傅晓辉 副教授
东方肝胆外科医院

官泳松 教授
四川大学华西医院放射科

韩天权 教授
上海交通大学医学院附属瑞金医院外科, 上海消化外科研究所

何继满 教授
南方医科大学南方医院消化研究所

何敏 教授
广西医科大学医学科学实验中心

何晓顺 教授
中山大学附属第一医院

黄培林 教授
东南大学肿瘤学

黄颖秋 教授
本溪钢铁(集团)总医院消化内科

李国威 教授
西安交通大学医学院第二附属医院普通外科

李正荣 副教授
南昌大学附属第一医院胃肠外科(普六病区)

刘海林 主任医师
上海交通大学医学院附属第九人民医院消化科

卢晓梅 教授
新疆医科大学第一附属医院临床医学研究院

缪应雷 主任医师
昆明医科大学第一附属医院消化内科

秦建民 主任医师
上海中医药大学附属普陀医院普外科

王承党 教授
福建医科大学附属第一医院消化内科

王刚 副研究员
哈尔滨医科大学附属第一医院胰胆外科(普外二科)

王娅兰 教授
重庆医科大学基础医学院病理教研室

肖秀英 副主任医师
上海市徐汇区中心医院肿瘤科

徐健 副主任医师
深圳市慢性病防治中心

杨薇 副教授
北京大学肿瘤医院超声科

袁建业 副研究员
上海中医药大学附属龙华医院/脾胃病研究所

禹正杨 副教授
南华大学附属第一医院

张俊 副研究员
上海交通大学医学院附属瑞金医院普外科

赵刚 副教授
协和医院胰腺病研究所

周国雄 主任医师
南通大学附属医院消化内科

《中文核心期刊要目总览》收录证书

《中文核心期刊要目总览》入编通知

尊敬的主编先生/女士:

我们谨此郑重通知:依据文献计量学的原理和方法,经研究人员对相关文献的检索、统计和分析,以及学科专家评审,贵刊《世界华人消化杂志》入编《中文核心期刊要目总览》2011年版(即第六版)之临床医学/特种医学类的核心期刊。该书由北京大学出版社出版。书中按《中国图书馆分类法》的学科体系,列出了73个学科的核心期刊表,并逐一对核心期刊进行了著录。著录项目包括:题名、并列题名、主办单位、创刊时间、出版周期、学科分类号、ISSN号、CN号、邮发代号、编辑部地址、邮政编码、电话、网址、电子邮箱、内容简介等。

评选核心期刊的工作,是运用科学方法对各种刊物在一定时期内所刊载论文的学术水平和学术影响力进行综合评价的一种科研活动,研究工作量浩大。北京地区十几所高校图书馆、中国科学院国家科学图书馆、中国社会科学院文献信息中心、中国人民大学书报资料中心、中国学术期刊(光盘版)电子杂志社、中国科学技术信息研究所、北京万方数据股份有限公司、国家图书馆等相关单位的百余名专家和期刊工作者参加了研究。

课题组对核心期刊的评价理论、评价方法等问题进行了深入研究,进一步改进了核心期刊评价方法,使之更趋科学合理,力求使评价结果符合客观实际。对于核心期刊的评价仍采用定量评价和定性评审相结合的方法。定量评价指标体系采用了被引量、被摘量、被引量、他引量、被摘率、影响因子、被国内外重要检索工具收录、基金论文比、Web下载量等9个评价指标,选作评价指标统计源的数据库及文摘刊物达到60余种,统计到的文献数量共计221177余万篇次,涉及期刊14400余种。参加核心期刊评审的学科专家达8200多位。经过定量筛选和专家定性评审,从我国正在出版的中文期刊中评选出1982种核心期刊。

需要特别指出的是,该研究成果只是一种参考工具书,主要是为图书情报界、出版界等需要对期刊进行评价的用户提供参考,例如为各图书情报部门的中文期刊采购和读者导读服务提供参考帮助等,不应作为评价标准。谨此说明。

顺颂
撰安

《中文核心期刊要目总览》2011年版编委会
代章:





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>

