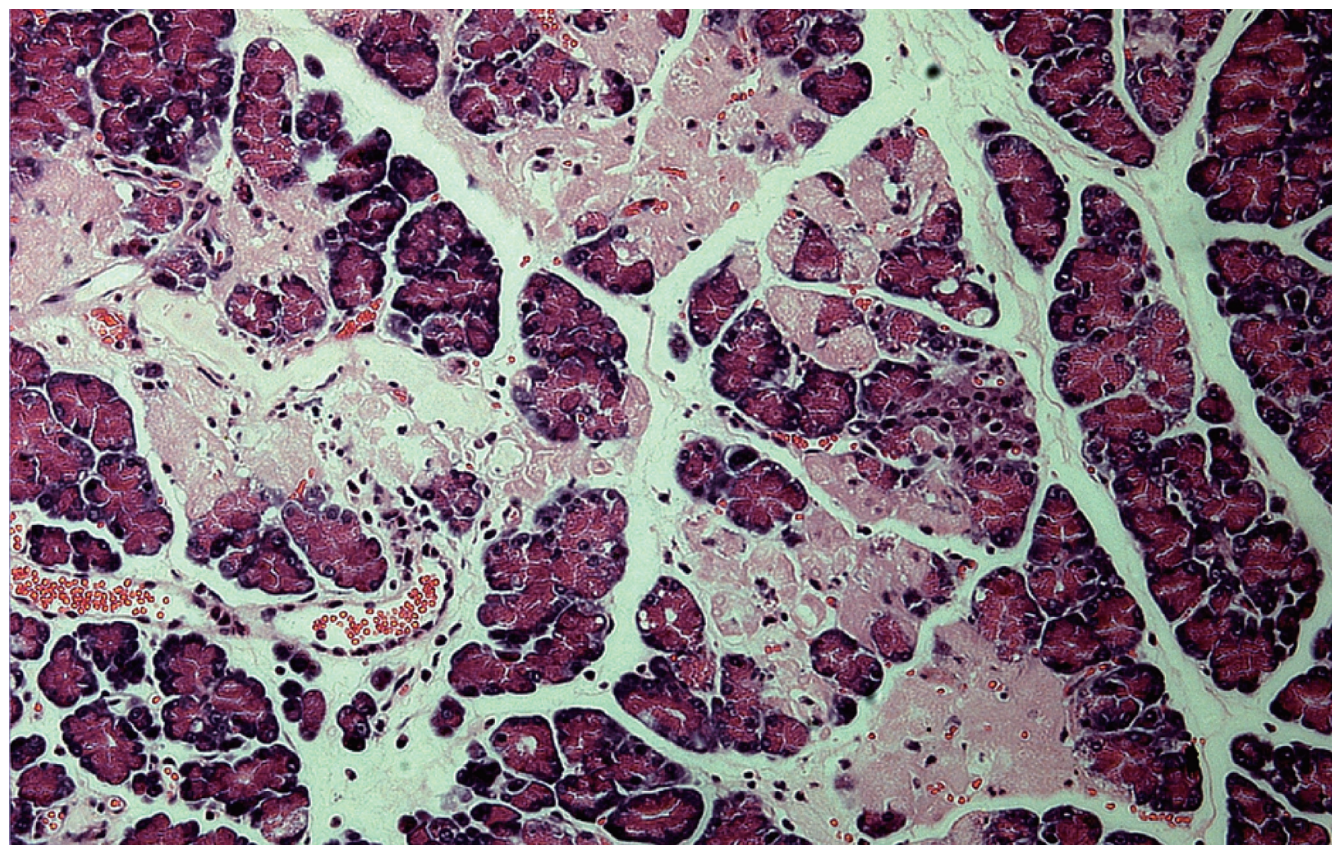


世界华人消化杂志®

WORLD CHINESE JOURNAL OF DIGESTOLOGY

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2013年11月18日 第21卷 第32期 (Volume 21 Number 32)



32/2013

ISSN 1009-3079



《世界华人消化杂志》是一份同行评议性的旬刊，是一份被《中国科技论文统计源期刊(中国科技核心期刊)》和《中文核心期刊要目总览》收录的学术类期刊。《世界华人消化杂志》的英文摘要被《Chemical Abstracts》，《EMBASE/Excerpta Medica》，《Abstracts Journals》和《Digital Object Identifier》收录。

世界华人消化杂志®

编辑委员会

2012-01-01/2014-12-31

wcjd@wjgnet.com www.wjgnet.com

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

总顾问

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

名誉主编

潘伯荣教授

主编

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

编委

消化内科学

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

冯志杰主任医师
傅春彬主任医师
甘华田教授
高凌副教授
戈之铮教授
关玉盘教授
关晓辉主任医师
郭晓钟教授
郝建宇教授
郝丽萍副教授
何继满教授
何松教授
洪天配教授
黄培林教授
黄晓东主任医师
黄颖秋教授
黄缘教授
李国忠教授
江米足教授
姜春萌教授
姜慧卿教授
姜相君主任医师
金瑞教授
蓝宇教授
李淑德教授
李瑜元教授
李玉民教授
廖家智副主任医师
林志辉教授
刘冰熔教授
刘凤斌教授
刘改芳主任医师
刘海峰主任医师
刘海林主任医师
刘亮明副教授
陆伦根教授
马红主任医师
马欣主任医师
毛恩强教授
毛高平教授
孟庆华教授
缪应雷主任医师
倪润洲教授
欧希龙副教授
潘秀珍教授
潘阳林副教授
朴云峰教授
秦成勇教授

任粉玉教授
任建林教授
邵先玉教授
沈琳主任医师
沈薇教授
施瑞华教授
宋军副教授
唐世刚教授
田宇彬教授
度必光教授
宛新建副教授
王邦茂教授
王炳元教授
王承党教授
王江滨教授
王俊平教授
王蔚虹教授
王晓艳副教授
夏冰教授
夏时海副教授
徐灿霞教授
徐可树教授
杨建民教授
张国主任医师
姚树坤教授
张国梁主任医师
张军教授
张庆瑜教授
张小晋主任医师
张筱茵副教授
张志坚教授
郑培永教授
郑鹏远教授
郑素军副主任医师
郑勇教授
周国雄主任医师
周宇教授
邹晓平主任医师
诸琦教授
于珮主任医师

消化外科学

白雪副主任医师
白雪巍副主任医师
白玉作教授
蔡开琳副教授
蔡三军主任医师
曹杰主任医师

陈炳官教授
陈光教授
陈海龙教授
陈积圣教授
陈进宏副主任医师
陈凜教授
陈汝福教授
陈亚军主任医师
陈钟教授
程爱国教授
程树群副教授
崔云甫教授
戴朝六教授
戴冬秋教授
丁义涛教授
杜顺达副教授
房林教授
傅红副教授
傅华群教授
傅思源副教授
傅晓辉副教授
傅志仁主任医师
高毅主任医师
葛海燕教授
巩鹏副教授
谷俊朝主任医师
顾国利副主任医师
顾岩教授
韩天权教授
郝纯毅主任医师
郝立强副教授
何超教授
何向辉教授
何晓顺教授
何裕隆教授
胡安斌副教授
黄志勇教授
季加孚教授
姜卫东教授
姜波健教授
金山主任医师
康春博副主任医师
孔静副教授
黎乐群教授
李革副教授
李国威教授
李华副教授
李华山主任医师

李升平教授
李胜研究员
李涛副主任医师
李文岗教授
李小荣教授
李旭副教授
李永翔教授
李正荣副教授
李志霞教授
李宗芳教授
梁力建教授
刘宝林教授
刘超教授
刘宏鸣副教授
刘建教授
刘亮副主任医师
刘颖斌主任医师
卢军华教授
陆云飞教授
禄韶英副教授
吕凌副教授
吕云福教授
麻勇副研究员
齐清会教授
秦春宏副主任医师
秦华东教授
秦环龙教授
秦建民主任医师
邱伟华主任医师
仇毓东教授
崔清波副教授
单云峰副主任医师
沈柏用副教授
施宝民教授
施诚仁教授
施晓雷副主任医师
石毓君副研究员
宋新明教授
宋振顺教授
孙诚谊教授
孙文兵教授
孙星副教授
孙学英教授
邵升副教授
谭晓冬教授
汤朝晖副主任医师
汤绍涛教授
唐南洪教授

世界华人消化杂志®

编辑委员会

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

消化感染病学

白浪副教授
陈国凤主任医师
陈红松研究员
陈建杰教授
陈志辉副主任医师

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

消化中医药学

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

邢建峰副教授
徐列明教授
许玲教授
徐庆教授
袁红霞研究员
张声生教授

消化肿瘤学

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

消化影像学

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

消化内镜及介入治疗学

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

吴沛宏教授
余日胜主任医师
袁友红副教授
张火俊副教授

消化中西医结合学

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

消化基础研究

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

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

消化病理学

陈云昭副教授
邓昊副教授
杜祥教授
樊祥山副主任医师
郭炜教授
季菊玲副教授
李淳副教授
李晟磊副主任医师
刘丽江教授
刘勇钢副主任医师
门秀丽教授
莫发荣副教授
潘兴华副主任医师
王鲁平主任医师
王娅兰教授
颜宏利副教授
于颖彦教授
余宏宇教授
张锦生教授
赵春玲副教授
朱亮副教授

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

● 目 次 ● 2013年11月18日 第21卷 第32期 (总第436期)

述 评	3467 进一步提高经腹超声评估炎症性肠病的水平 刘畅, 徐辉雄
临床研究	3473 AIH与AIH-PBC重叠综合征的临床和病理特征 谢月萍, 李刚平, 郭晖, 杨玲, 宋宇虎, 叶进 3479 3D技术指导下个体化肝静脉分型及其在肝脏肿瘤切除中的应用 陈铁军, 唐云强, 唐辉, 江鹏 3486 溃疡性结肠炎患者的生存质量分析176例 李孝镇, 唐志鹏, 谢建群
文献综述	3493 白介素-1B基因多态性与胃癌易感性关系的研究进展 王乾, 璐坚 3499 肝纤维化中表观遗传学调控的研究进展 李曼蓉, 陆伦根, 卜平 3505 自身免疫性胰腺炎的研究进展 黄颖秋 3514 炎症性肠病生物治疗的进展 牛小娟, 许静涌, 宋京海 3520 重视腹部CT平扫在急腹症早期诊治中的应用价值 翟荣林, 龙跃平, 王国斌 3526 HMGB1/TLR信号通路在 <i>H. pylori</i> 感染中作用的研究进展 王福财, 谢勇
研究快报	3532 靶向沉默caveolin-1基因对胃癌耐药细胞增殖和迁移影响 张晔, 曲秀娟, 刘云鹏, 徐玲, 赵明芳, 侯科佐, 滕月娥 3537 重症急性胰腺炎肠道屏障损伤时sPLA ₂ 的表达及清胰汤的影响 张经文, 陈海龙, 王玉玺, 王超 3543 金荞麦片对脾虚湿热证腹泻型肠易激综合征大鼠免疫炎症和内脏高敏感性的影响 牛晓玲, 周英豪, 孙书焰, 庄璘
临床经验	3550 三维多普勒超声评价食管静脉曲张套扎术对胃左静脉血流动力学的影响 崔星亮, 路新卿, 王建华, 刘晓东, 施海法, 燕霞, 王瑞平 3556 PDCA循环模式对急诊胃镜患者焦虑情绪的影响 章海华, 王珠美, 盛俊霞, 赵萌秋 3561 平顶山市矿区非酒精性脂肪肝的患病率及危险因素 王宏伟, 曹丽丽, 胡寒冰, 樊全治, 高鸿亮 3566 肝恶性肿瘤行规则性肝切除术与不规则肝切除术的相关因素比较 寇昌华, 钱海鑫, 赵子明 3571 早期内镜下逆行胆胰管造影治疗急性胆源性胰腺炎的安全性和有效性评价 崔建华, 徐康, 赵昌杰, 陈林 3576 结肠憩室病的临床及X线分析31例 莫洪波 3580 芍药安肠汤治疗活动期溃疡性结肠炎疗效及其对TNF- α 、IL-17及IL-21水平的影响 李晨, 范尧夫, 刘皓, 张前德 3585 粪便中基因甲基化检测筛查结直肠癌的荟萃分析 陆宏娜, 张谢, 王丹萍, 董显文, 黄志刚 3592 miR-320在结直肠癌中的表达及意义 张丹华, 董明, 周建平 3598 系统性护理干预对直肠癌术后化疗患者癌因性疲乏的影响 宋春艳 3602 莫沙必利在胶囊内镜检查中应用的系统评价 何继东, 王一平, 张兰, 杨秀蓉

病例报告	3608 超声内镜确诊胰岛细胞瘤2例 齐鑫, 刘敬军
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	3492 《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 3498 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 3513 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 3525 《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标 3531 《世界华人消化杂志》修回稿须知 3555 《世界华人消化杂志》出版流程 3570 《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) 3575 《世界华人消化杂志》被评为中国精品科技期刊 3601 《世界华人消化杂志》正文要求 3607 《世界华人消化杂志》参考文献要求
封面故事	张经文, 陈海龙, 王玉玺, 王超. 重症急性胰腺炎肠道屏障损伤时sPLA ₂ 的表达及清胰汤的影响. 世界华人消化杂志 2013; 21(32): 3537-3542 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/3537.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i32.3537
本期责任人	编务 车新鑫; 送审编辑 闫晋利, 鲁亚静; 组版编辑 闫晋利; 英文编辑 王天奇; 责任编辑 郭鹏; 形式规范 审核编辑部主任 田滢; 最终清样审核总编辑 马连生

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平 题写封面刊名
陈可冀 题写版权刊名
(旬刊)

创刊 1993-01-15
改刊 1998-01-25
出版 2013-11-18
原刊名 新消化病学杂志

期刊名称
世界华人消化杂志

国际标准连续出版物号
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

主编
程英升, 教授, 200072, 上海市, 同济大学附属第十人民医院影像临床医学中心
党双锁, 教授, 710004, 陕西省西安市, 西安交通大学医学院第二附属医院感染科
江学良, 教授, 250031, 山东省济南市, 中国人民解放军济南军区总医院消化科
刘连新, 教授, 150001, 黑龙江省哈尔滨市, 哈尔滨医科大学第一临床医学院普外科
刘占举, 教授, 200072, 上海市, 同济大学附属第十人民医院消化内科
吕宾, 教授, 310006, 浙江省杭州市, 浙江中医药大学附属医院(浙江省中医院)消化科

马大烈, 教授, 200433, 上海市, 中国人民解放军第二军医大学附属长海医院病理科
王小众, 教授, 350001, 福建省福州市, 福建医科大学附属协和医院消化内科
姚登福, 教授, 226001, 江苏省南通市, 南通大学附属医院临床医学研究中心
张宗明, 教授, 100016, 北京市, 清华大学第一附属医院消化医学中心

编辑部
田滢, 主任
《世界华人消化杂志》编辑部
100025, 北京市朝阳区东四环中路62号,
远洋国际中心D座903室
电话: 010-59080035
传真: 010-85381893
E-mail: wcjd@wjgnet.com
<http://www.wjgnet.com>

出版
百世登出版集团有限公司
Baishideng Publishing Group Co., Limited
Flat C, 23/F., Lucky Plaza, 315-321 Lockhart
Road, Wan Chai, Hong Kong, China
Fax: +852-3177-9906
Telephone: +852-6555-7188
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
<http://www.wjgnet.com>

制作
北京百世登生物医学科技有限公司
100025, 北京市朝阳区东四环中路62号,
远洋国际中心D座903室
电话: 010-85381892
传真: 010-85381893

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

《世界华人消化杂志》在中国科学技术信息研究所, 2012-12-07发布的2011年度《中国科技期刊引证报告(核心版)》统计显示, 总被引频次3871次(他引率0.82), 影响因子0.775, 综合评价总分65.5分, 分别位居内科学领域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年版权归百世登出版集团有限公司所有

World Chinese Journal of Digestology

November 2013 Contents in Brief Volume 21 Number 32

EDITORIAL	3467 Transabdominal ultrasound for diagnosis of inflammatory bowel disease <i>Liu C, Xu HX</i>
CLINICAL RESEARCH	3473 Clinical and pathological features of AIH versus AIH-PBC overlap syndrome <i>Xie YP, Li GP, Guo H, Yang L, Song YH, Ye J</i> 3479 3D imaging-guided individualized hepatic vein typing: Application to liver tumor resection <i>Chen TJ, Tang YQ, Tang H, Jiang P</i> 3486 Analysis of quality of life in 176 patients with ulcerative colitis <i>Li XZ, Tang ZP, Xie JQ</i>
REVIEW	3493 Progress in understanding the association between interleukin-1B gene polymorphisms and susceptibility to gastric cancer <i>Wang Q, Ju J</i> 3499 Advances in research of epigenetic regulation in liver fibrosis <i>Li MR, Lu LG, Bu P</i> 3505 Current status of research on autoimmune pancreatitis <i>Huang YQ</i> 3514 Biological therapies for inflammatory bowel diseases <i>Niu XJ, Xu JY, Song JH</i> 3520 Clinical value of CT in early diagnosis and treatment of acute abdomen <i>Zhai RL, Long YP, Wang GB</i> 3526 Role of HMGB1/TLR signaling pathway in <i>Helicobacter pylori</i> infection <i>Wang FC, Xie Y</i>
RAPID COMMUNICATION	3532 Silencing of the caveolin-1 gene inhibits proliferation and migration of multidrug resistant gastric adenocarcinoma cells <i>Zhang Y, Qu XJ, Liu YP, Xu L, Zhao MF, Hou KZ, Teng YE</i> 3537 Expression of sPLA ₂ in intestine barrier injury in rats with severe acute pancreatitis: Implications for therapeutic effect of Qingyitang <i>Zhang JW, Chen HL, Wang YX, Wang C</i> 3543 Influence of Fagopyrum cymosum tablets on immune inflammation and visceral hypersensitivity in a rat model of diarrhea-predominant irritable bowel syndrome <i>Niu XL, Zhou YH, Sun SY, Zhuang L</i>
CLINICAL PRACTICE	3550 Three-dimensional Doppler ultrasonographic evaluation of hemodynamic changes in the left gastric vein of patients after esophageal variceal ligation <i>Cui XL, Lu XQ, Wang JH, Liu XD, Shi HF, Yan X, Wang RP</i> 3556 Effect of Plan-Do-Check-Act cycle in relieving anxiety in patients undergoing emergency gastroscopy <i>Zhang HH, Wang ZM, Sheng JX, Zhao MQ</i> 3561 Prevalence and risk factors for non-alcoholic fatty liver disease in the mining area of Pingdingshan city <i>Wang HW, Cao LL, Hu HB, Fan QZ, Gao HL</i> 3566 Regular versus irregular liver resection for malignant tumors of the liver <i>Kou CH, Qian HX, Zhao ZM</i> 3571 Safety and efficacy of early endoscopic retrograde cholangiopancreatography in treatment of acute biliary pancreatitis <i>Cui JH, Xu K, Zhao CJ, Chen L</i> 3576 Clinical and X-ray features of diverticulosis of the colon: Analysis of 31 cases <i>Mo HB</i> 3580 Therapeutic effect of Shaohuang Anchang decoction on active ulcerative colitis and serum levels of TNF- α , IL-17 and IL-21 <i>Li C, Fan YF, Liu H, Zhang QD</i> 3585 Detection of fecal DNA methylation for colorectal neoplasia screening: A meta-analysis <i>Lu HN, Zhang X, Wang DP, Dong XW, Huang ZG</i> 3592 Dysregulation of microRNA-320 expression in colorectal cancer <i>Zhang DH, Dong M, Zhou JP</i>

	3598 Systemic nursing intervention relieves chemotherapy-related fatigue in patients with colon cancer <i>Song CY</i>
	3602 Effect of mosapride on capsule endoscopy: A systematic review of randomized controlled trials <i>He JD, Wang YP, Zhang L, Yang XR</i>
CASE REPORT	3608 Two cases of insulinoma diagnosed by endoscopic ultrasonography <i>Qi X, Liu JJ</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	<i>Zhang JW, Chen HL, Wang YX, Wang C.</i> Expression of sPLA ₂ in intestine barrier injury in rats with severe acute pancreatitis: Implications for therapeutic effect of Qingyitang. <i>Shijie Huaren Xiaohua Zazhi</i> 2013; 21(32): 3537-3542 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/3537.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i32.3537
RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE	Assistant Editor: <i>Xin-Xin Che</i> Review Editor: <i>Jin-Li Yan, Ya-Jing Lu</i> Electronic Page Editor: <i>Jin-Li Yan</i> English Language Editor: <i>Tian-Qi Wang</i> Editor-in-Charge: <i>Peng Guo</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 November 18, 2013

NAME OF JOURNAL

World Chinese Journal of Digestology

ISSN

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

EDITOR-IN-CHIEF

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

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

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

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

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

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

Da-Lie Ma, Professor, Department of Pathology,

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

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

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

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

EDITORIAL OFFICE

Ying Tian, Director
World Chinese Journal of Digestology
Room 903, Building D, Ocean International Center, No. 62 Dongsihuan Zhonglu, Chaoyang District, Beijing 100025, China
Telephone: +86-10-59080035
Fax: +86-10-85381893
E-mail: wjcd@wjgnet.com
<http://www.wjgnet.com>

PUBLISHER

Baishideng Publishing Group Co., Limited
Flat C, 23/F., Lucky Plaza,
315-321 Lockhart Road, Wan Chai,
Hong Kong, China
Fax: +852-3177-9906
Telephone: +852-6555-7188

E-mail: bpg@baishideng.com
<http://www.wjgnet.com>

PRODUCTION CENTER

Beijing Baishideng BioMed Scientific Co., Limited
Room 903, Building D, Ocean International Center, No. 62 Dongsihuan Zhonglu, Chaoyang District, Beijing 100025, China
Telephone: +86-10-85381892
Fax: +86-10-85381893

PRINT SUBSCRIPTION

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

COPYRIGHT

© 2013 Baishideng Publishing Group Co., Limited. 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.

进一步提高经腹超声评估炎症性肠病的水平

刘畅, 徐辉雄

刘畅, 徐辉雄, 同济大学附属第十人民医院超声医学科 上海市 200072

徐辉雄, 教授, 主任医师, 主要从事超声造影、超声介入和三维超声的研究。

上海市卫生局重点基金资助项目, No. 20114003

上海市人才发展基金资助项目, No. 2012045

教育部新世纪优秀人才支持计划基金资助项目, No.

NCET-06-0723

作者贡献分布: 本文由刘畅撰写; 徐辉雄负责审核。

通讯作者: 徐辉雄, 教授, 主任医师, 博士生导师, 200072, 上海市延长中路301号, 同济大学附属第十人民医院超声医学科。xuhuixiong@hotmail.com

电话: 021-6630753

收稿日期: 2013-06-20 修回日期: 2013-08-25

接受日期: 2013-10-20 在线出版日期: 2013-11-18

Transabdominal ultrasound for diagnosis of inflammatory bowel disease

Chang Liu, Hui-Xiong Xu

Chang Liu, Hui-Xiong Xu, Department of Medical Ultrasound, Tenth People's Hospital of Tongji University, Shanghai 200072, China

Supported by: the Key Project of Shanghai Health Bureau, No. 20114003; the Shanghai Talent Development Project of Shanghai Human Resource and Social Security Bureau, No. 2012045; and the Program for New Century Excellent Talents in University, No. NCET-06-0723

Correspondence to: Hui-Xiong Xu, Professor, Chief Physician, Department of Medical Ultrasound, Tenth People's Hospital of Tongji University, 301 Yanchang Middle Road, Shanghai 200072, China. xuhuixiong@hotmail.com

Received: 2013-06-20 Revised: 2013-08-25

Accepted: 2013-10-20 Published online: 2013-11-18

Abstract

Inflammatory bowel disease (IBD) is a chronic inflammatory disease, including Crohn's disease and ulcerative colitis. Patients with IBD need life-time treatment because the disease is characterized by alternating periods of remission and exacerbation. In recent years, the incidence of IBD has been increasing in China. Compared with magnetic resonance imaging (MRI) and computed tomography (CT), transabdominal ultrasound has many advantages such as real-time scanning, easy handling, no radiation, and low cost, representing the optimal modality for diagnosing IBD. A meta-analysis has showed that ultrasound is comparable to CT or MRI in

evaluation of IBD. Contrast-enhanced ultrasound is capable of detecting microcirculation perfusion of the intestinal wall, and ultrasound elastography is able to assess the stiffness of the intestinal wall. Both of them have great potential in the diagnosis of IBD and will further improve diagnostic performance.

© 2013 Baishideng Publishing Group Co., Limited. All rights reserved.

Key Words: Inflammatory bowel disease; Crohn's disease; Ulcerative colitis; Transabdominal ultrasound; Contrast-enhanced ultrasound; Ultrasound elastography

Liu C, Xu HX. Transabdominal ultrasound for diagnosis of inflammatory bowel disease. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2013; 21(32): 3467-3472 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/3467.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i32.3467>

摘要

炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)是一种慢性炎症性疾病,主要包括克罗恩病和溃疡性结肠炎。其活动期与缓解期反复交替,需要终身治疗。近年来,我国IBD的发病率呈持续上升的趋势。相对于核磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)和计算机断层扫描(computed tomography, CT),经腹超声具有无创、无放射学、操作简便、价廉、患者依从性高等特性,成为IBD检查的理想工具。Meta分析结果证实,经腹超声用于评估IBD,诊断价值与CT、MRI等检查相近。近年来出现的超声造影技术能反映病变肠段的微循环灌注,而超声弹性成像能反映病变肠段的软硬水平,二者在IBD的诊断和评估中具有潜在的临床价值,能进一步提高超声评估IBD的水平。

© 2013年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 炎症性肠病; 克罗恩病; 溃疡性结肠炎; 经腹超声; 超声造影; 弹性成像

核心提示: 超声作为一种简便易行的方法,在炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)的诊

■背景资料

炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)的诊断主要依靠临床表现、内镜检查和组织学活检。影像学检查如核磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)和计算机断层扫描(computed tomography, CT)以及超声(ultrasound, US)在IBD的疾病诊断、活动性评估、并发症的检测、治疗后的疗效评估等方面发挥着日益重要的作用。

■同行评议者

潘秀珍, 教授, 主任医师, 福建省立医院消化科

■应用要点

经腹超声具有无创、无放射学、操作简便、价廉、患者依从性高等特性,成为IBD检查的理想工具。

断中可以媲美增强CT及核磁共振成像(magnetic resonance imaging), 超声新技术的出现进一步丰富了超声检查的手段, 从形态、功能、微循环灌注、质地等多个不同角度提供了IBD患者肠道的病变信息. 因此可以预计超声检查在IBD的诊断中可以发挥不可替代的作用, 进一步提高超声(ultrasound, US)诊断IBD的水平、规范和普及US在IBD中的应用十分重要。

刘畅, 徐辉雄. 进一步提高经腹超声评估炎症性肠病的水平. 世界华人消化杂志 2013; 21(32): 3467-3472 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/3467.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i32.3467>

0 引言

炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)是一类病因尚不明确的以肠道免疫功能紊乱为主的慢性非特异性炎症性疾病, 主要包括克罗恩病(Crohn's disease, CD)和溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)^[1]. 近年来随着生活方式的改变和认识水平的提高, IBD的发病率逐年上升. IBD的诊断主要依靠临床表现、内镜检查和组织学活检^[2]. 影像学检查如核磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)和计算机断层扫描(computed tomography, CT)以及超声(ultrasound, US)在IBD的疾病诊断、活动性评估、并发症的检测、治疗后的疗效评估等方面发挥着日益重要的作用^[3]. US因具有无创、无辐射、操作方便、价廉、容易掌握、准确性高、患者依从性好等优点, 近年来越来越多受到关注^[4].

1 病理和临床表现

IBD主要发生于青壮年, 男女发病率无明显差异^[5], UC和CD的临床表现有较多重叠, 不易鉴别. 在病理上, UC是一种慢性非特异性结肠炎症, 病变主要累及结肠黏膜和黏膜下层, 范围多自远端结肠开始, 逆行向近端发展, 甚至累及全结肠和近端回肠. 而CD是一种慢性肉芽肿性炎症, 病变可累及整个肠道, 以末段回肠和邻近结肠为主, 呈穿壁性炎症, 多节段性、非对称性分布. UC临床主要表现为腹痛、腹胀、腹泻、黏液脓血便等消化系统症状, 同时可伴有消瘦、贫血、低蛋白血症及水电解质紊乱等全身表现和多种肠外表现. CD临床主要表现为腹痛、腹泻、腹部包块、肠梗阻及肛门直肠周围病变等消化系统症状、体征, 可伴有发热、营养障碍等全身性表现和肠外多个系统损害等^[6].

2 超声扫查及表现

近年来, US检查成为临床应用于IBD诊断的重要手段之一^[7]. 检查前一晚常规禁食, 并开始口服不可吸收的无回声对比剂(常用复方聚乙二醇电解质)进行肠道准备, 以充盈肠腔、减少肠腔内气体和肠蠕动.

检查时常先用经腹凸阵探头(频率一般为2-5 MHz)自右下腹开始顺时针方向扫查, 依次扫查回盲部、升结肠、横结肠、降结肠及乙状结肠, 最后再回到脐周观察余下肠段. 必要时还需经会阴或经直肠扫查观察肛周或直肠病变. 在确定需重点观察的肠段后, 再切换至高频探头(频率一般为7.5-10.0 MHz)仔细观察^[8].

超声观察内容一般包括病变部位、累及肠段长度、肠壁厚度、肠壁层次、肠壁回声、肠管蠕动、肠管周围脂肪组织、肠周淋巴结、肠周及腹腔积液以及并发症情况(肠痿、瘘管、脓肿、肠腔狭窄、梗阻等). 正常肠壁超声可显示5层结构, 从内到外依次为高回声黏膜层(或黏膜与肠腔界面), 低回声黏膜肌层, 高回声黏膜下层, 低回声肌层, 高回声浆膜层^[9,10].

CD活动期最常见的超声表现包括: (1)肠壁增厚(≥ 4 mm), 病变肠段各层次间结构模糊或消失, 尤其以黏膜下层增厚及回声增高明显; (2)肠壁僵硬, 结肠袋消失; (3)深溃疡形成, 黏膜下层的高回声界限中断; (4)肠腔狭窄、脓肿及瘘管形成等; (5)肠周脂肪增厚回声增高、肠周淋巴结肿大^[11]. 以肠壁厚度 ≥ 4 mm判断CD活动期, 敏感度为75%, 特异度为97%. 在随诊病例中, 建议以肠壁厚度 ≥ 4 mm作为判断复发的依据^[12].

CD活动期也伴随着肠壁微血管增多、用Limberg分级法半定量评估肠壁能量多普勒所见可用于区分活动期与缓解期^[13]. Limberg分型如下: 0型, 正常肠壁; I型, 肠壁增厚; II型, 肠壁增厚并有较短的血管出现; III型, 肠壁增厚并出现较长的血管; IV型, 肠壁增厚且出现能与肠系膜相连的长血管. 病变肠段能量多普勒分级越高, 表示疾病越活跃. 一般认为I、II型代表缓解期, III、IV型代表活动期.

UC活动期最常见的超声表现也是肠壁增厚^[14], 但因为病变主要局限于黏膜层和黏膜下层, 肠壁层次基本保持正常, 其肠壁血流信号增加及肠系膜淋巴结肿大情况不如CD.

采用高频US, Rodgers等^[15]报道在CD患者中检出并发症如肠腔狭窄、肠痿、脓肿等的敏感度、特异度、阳性预测值、阴性预测值分别

为0.86、0.90、0.83、0.92; 0.78、0.95、0.86、0.91; 0.90、0.99、0.90、0.99. 近期的Meta分析结果发现, 经腹超声对IBD的诊断性能等同于CT和MRI^[16].

3 影像学比较

3.1 多层螺旋CT检查 近年来, 随着多层螺旋计算机断层扫描(multislice spiral computed tomography, MSCT)技术的不断进步和 workstation 图像重建软件的发展, MSCT为IBD的诊断提供了更多、更有价值的信息^[17]. 常规的CT平扫和增强对小肠病变显示效果较差, 而CT小肠灌肠造影(computed tomography enterography, CTE)检查能很好地观察肠壁厚度并评估整个腹部病变情况^[18].

UC的CT表现: (1)肠壁增厚. 肠壁厚度平均为7.8 mm, 增厚的肠壁为连续性改变, 病变段肠壁的厚度大致均匀, 表现为对称性的改变, 或有分层现象, 表现为“靶征”或“双晕征”; (2)黏膜面的改变. 黏膜面多发小溃疡和炎性息肉, 运用合理的窗宽、窗位, 可清楚显示出结肠腔内黏膜面锯齿状凹凸不平的改变, 而非病变区的黏膜面则是光滑的; (3)肠管形态的改变. 可见病变区肠腔变细等表现; (4)肠系膜改变. 病变区肠系膜密度升高、模糊, 同时伴有系膜血管束的边缘不清^[19].

CD的CT表现: (1)肠壁增厚. 口服对比剂后肠壁平均厚度>4 mm即为增厚, 通常为11-13 mm; (2)肠壁强化程度增加. CD活动期增强CT动脉期和静脉期肠壁均较邻近正常肠壁强化程度增加, 以静脉期更明显; (3)肠系膜血管改变, 表现为血管束扭曲、扩张、增多, 称为“木梳征”; (4)并发症表现. 可见肠管周围蜂窝组织炎、炎性肿块、脓肿、瘘管和肠梗阻等^[20,21].

3.2 MRI检查 随着MRI设备软、硬件发展和肠道对比剂的应用, 肠道MRI影像质量有了很大提高, 对IBD诊断的敏感性和特异性不亚于CT^[22].

UC的MRI表现主要有: 肠壁增厚^[23]、肠壁的正常强化、病灶周围多发淋巴结和结肠皱襞减少. UC急性期由于黏膜和黏膜下层肿胀, 使MR T1和T2加权成像均呈高信号; 慢性期结肠壁在T1和T2加权成像上均呈低信号^[24,25].

CD的MRI表现包括: (1)病变肠壁因炎性充血致肠壁强化幅度增加, 据此可准确反映病变范围, 且炎性肠壁的增强程度与炎症程度密切相关, 中-重度炎症肠壁的血管通透性大, 因此其较正常和轻度炎症的肠壁强化更明显; (2)肠壁

厚度>4 mm, 可与周围蜂窝织炎黏连、融合而边界不清, 开始时常表现为偏心性肠壁增厚, 随着病变的进展也可表现为肠壁环形增厚; (3)多节段性病变或跳跃性病变, 表现为多个肠段的肠壁增厚和强化幅度增加, 其间隔为正常厚度和正常强化的肠段^[26].

MRI无电离辐射的优点使其更适于年轻患者的长期观察随访, 在临床上具有好的应用前景. 但目前MRI对IBD活动性的定量评估尚无统一标准, 制定一个统一的量化标准还需多中心大样本研究. 此外, MRI的局限性如检查费用昂贵、耗时较长且有较多禁忌证如体内金属植入物、幽闭恐惧症等也限制了其广泛应用.

有学者将MRI与US评估CD范围及活动性分别做了对比, 发现US诊断的敏感性(91%)、特异性(98%)及准确性(95%)均高于MRI(分别为83%、97%、91%); 两种方法对回盲部病变的敏感性均较高(分别为100%和93%); 对于瘘管的检测, US的敏感性、特异性、准确性分别为82%、100%、90%, 而MRI则为70%、92%、80%^[27].

MRI和CT有一个共同的局限, 检查前都必须要求患者口服大量的造影剂, 患者依从性较差^[28]; 造影剂应用于肾功能不全的患者有所限制^[29].

4 US应用进展

4.1 超声造影检查 超声造影(contrast-enhanced ultrasound, CEUS)是近年来出现的一种新技术, 他通过经外周静脉注射超声造影剂, 采用造影剂特异性成像的成像技术, 示踪显示造影剂在血管及微循环内的运行情况^[30]. 目前临床常用的造影剂为SonoVue, 为包裹六氟化硫气体的微泡, 微泡外壳的主要成分为磷脂. CEUS能显著提高对低速血流以及微小血管的显示能力, 近年来广泛用于炎症性肠病的诊断和评估^[31].

4.1.1 判断活动性: 从CEUS增强形态学上观察, CD患者CEUS可观察到4种模式, 分别为: 模式1: 肠壁全层高增强; 模式2: 肠壁内层高增强(黏膜层、黏膜肌层及黏膜下层); 模式3: 仅黏膜下层高增强; 模式4: 肠壁无增强, 其中模式3、4主要见于非活动期患者, 模式1、2主要见于活动期患者. 以此来判断病变的活动性敏感性为93.5%, 特异性为93.7%(以肠镜及活检结果为金标准).

也有学者采用CEUS定量的方法来判断CD的活动性, CEUS峰值强度增高及达峰时间(time-

■同行评价
本文立题有依据, 述评内容集中, 结果明确, 具有一定指导意义.

to-peak, TTP)较短通常提示活动期,反之则为非活动期^[32]. CEUS定量方法与Limberg分型及肠壁厚度有较好的相关性^[33]. 也有学者使用了另外一种定量的方法(E/W比率, E为增强层的主要厚度,和W为整个肠壁的厚度)并将CEUS的结果和通过克罗恩病活动性指数测量的临床活动性作比较. 结果发现E/W比率和克罗恩病活动性指数呈正相关. 活动期(CDAI>150)E/W比率明显比非活动期(CDAI<150) E/W比率高.

在UC患者中, Serra等^[34]也发现CEUS峰值强度与UC炎症程度呈正相关, 而TTP/峰值强度比值则与炎症程度呈负相关, 提示CEUS定量分析可用于评估UC活动性^[10].

4.1.2 炎性包块定性: CD患者常合并肠周炎性包块, 主要包括肠周蜂窝织炎及脓肿形成^[35]. 两者在临床上的处理方法各异, 脓肿常需外科引流, 盲目采用生物治疗方法有导致败血症的风险^[36]; 而蜂窝织炎则以内科治疗为主. 常规US鉴别脓肿及蜂窝织炎较困难, 而CEUS鉴别二者较易. 脓肿在CEUS上一般表现为无增强, 而蜂窝织炎CEUS动脉期为高增强.

4.1.3 肠腔狭窄评估: CD患者肠腔狭窄发生率为12%-54%^[37], 肠腔狭窄可导致患者生活质量下降. 狭窄可为纤维性、炎性或兼而有之. 炎性狭窄为主者多采用内科治疗, 而纤维性狭窄者多采用内镜下气囊扩张或外科治疗^[12]. 因此, 鉴别肠腔狭窄的性质对临床决定治疗方案十分重要. 结肠镜为诊断肠腔狭窄的金标准^[38], 但到达小肠部位的狭窄较困难. 常规超声对判断狭窄性质价值有限, 而CEUS则具有独特的优势^[39,40]. Lauenstein等^[41]认为狭窄段肠壁黏膜下层明显增强表明严重的血管化, 应考虑为炎性狭窄; 炎性狭窄病程较长者可表现为全肠壁增强. 纤维性狭窄尽管也可出现全肠壁增强, 但增强多首先从肠壁外层或肠周血管开始. 此外, 炎性狭窄者通常增强程度较高, 而纤维性狭窄者增强程度较弱.

4.1.4 评估疗效: Gourtsoyiannis等^[42]采用CEUS定量方法分析了药物治疗前后CD患者肠壁增强的曲线下面积, 发现对药物治疗有效者的CEUS时间强度曲线下面积明显低于对药物治疗无效者, 提示CEUS可用于前瞻性预测药物治疗的疗效. 此外, CEUS也可用于外科手术后吻合口的随访和复发的监测^[43].

4.2 超声弹性成像 超声弹性成像(ultrasound elastography, UE)是近年来出现的另一种超声成像

新技术^[43], 他通过施加外力或通过超声探头发射声波, 推动组织发生形变, 通过检测形变来反映组织的软硬度^[44]. 因此, 他与CEUS技术反映组织的微循环灌注不同, 反映的是组织的另外一个重要特征-即组织弹性^[45].

Del Vescovo等^[46]较早探讨了实时UE在CD中的应用, 结果发现实时UE可用来区分狭窄的肠段与正常肠段. Lasocki等^[47]也发现在UC患者中, 实时UE与肠镜表现密切相关, 实时UE并可用来预测UC患者对药物治疗的反应. 但UE在IBD中的应用还需积累更多经验.

5 结论

超声作为一种简便易行的方法, 在IBD的诊断中可以媲美增强CT及MRI, 超声新技术如CEUS和UE等技术的出现进一步丰富了超声检查的手段^[48], 从形态、功能、微循环灌注、质地等多个不同角度提供了IBD患者肠道的病变信息^[49]. 因此可以预计超声检查在IBD的诊断中可以发挥不可替代的作用, 进一步提高US诊断IBD的水平、规范和普及US在IBD中的应用十分重要.

6 参考文献

- 1 中华医学会消化病学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. 现代消化及介入诊疗 2008; 13: 139-145
- 2 刘畅, 徐辉雄, 徐晓蓉, 吴剑, 张一峰, 郭乐杭, 孙丽萍, 徐军妹, 王帅, 刘媛媛, 刘琳娜. 经腹超声检查在克罗恩病中的应用. 影像诊断与介入放射学 2012; 21: 446-449
- 3 Neye H, Ensberg D, Rauh P, Peitz U, Mönkemüller K, Treiber G, Klauck S, Malferteiner P, Rickes S. Impact of high-resolution transabdominal ultrasound in the diagnosis of complications of Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol* 2010; 45: 690-695 [PMID: 20235899 DOI: 10.3109/00365521003710190]
- 4 Panes J, Bouhnik Y, Reinisch W, Stoker J, Taylor SA, Baumgart DC, Danese S, Halligan S, Marincek B, Matos C, Peyrin-Biroulet L, Rimola J, Rogler G, van Assche G, Ardizzone S, Ba-Ssalamah A, Bali MA, Bellini D, Biancone L, Castiglione F, Ehehalt R, Grassi R, Kucharzik T, Maccioni F, Maconi G, Magro F, Martín-Comín J, Morana G, Pendsé D, Sebastian S, Signore A, Tolan D, Tielbeek JA, Weishaupt D, Wiarda B, Laghi A. Imaging techniques for assessment of inflammatory bowel disease: joint ECCO and ESGAR evidence-based consensus guidelines. *J Crohns Colitis* 2013; 7: 556-585 [PMID: 23583097 DOI: 10.1016/j.crohns.2013.02.020]
- 5 Gaitini D, Kreitenberg AJ, Fischer D, Maza I, Chowders Y. Color-coded duplex sonography compared to multidetector computed tomography for the diagnosis of crohn disease relapse and complications. *J Ultrasound Med* 2011; 30: 1691-1699 [PMID: 22124005]
- 6 Ripollés T, Rausell N, Paredes JM, Grau E, Martínez MJ, Vizuete J. Effectiveness of contrast-enhanced

- ultrasound for characterisation of intestinal inflammation in Crohn's disease: a comparison with surgical histopathology analysis. *J Crohns Colitis* 2013; 7: 120-128 [PMID: 22483566 DOI: 10.1016/j.crohns.2012.03.002]
- 7 De Franco A, Di Veronica A, Armuzzi A, Roberto I, Marzo M, De Pascalis B, De Vitis I, Papa A, Bock E, Danza FM, Bonomo L, Guidi L. Ileal Crohn disease: mural microvascularity quantified with contrast-enhanced US correlates with disease activity. *Radiology* 2012; 262: 680-688 [PMID: 22157203 DOI: 10.1148/radiol.11110440]
- 8 Quايا E, Cabibbo B, De Paoli L, Toscano W, Poillucci G, Cova MA. The value of time-intensity curves obtained after microbubble contrast agent injection to discriminate responders from non-responders to anti-inflammatory medication among patients with Crohn's disease. *Eur Radiol* 2013; 23: 1650-1659 [PMID: 23306710 DOI: 10.1007/s00330-012-2754-1]
- 9 Girlich C, Schacherer D, Jung EM, Klebl F, Huber E. Comparison between quantitative assessment of bowel wall vascularization by contrast-enhanced ultrasound and results of histopathological scoring in ulcerative colitis. *Int J Colorectal Dis* 2012; 27: 193-198 [PMID: 21847545 DOI: 10.1007/s00384-011-1300-y]
- 10 Migaleddu V, Scanu AM, Quايا E, Rocca PC, Dore MP, Scanu D, Azzali L, Virgilio G. Contrast-enhanced ultrasonographic evaluation of inflammatory activity in Crohn's disease. *Gastroenterology* 2009; 137: 43-52 [PMID: 19422826 DOI: 10.1053/j.gastro.2009.03.062]
- 11 Quايا E. Contrast-enhanced ultrasound of the small bowel in Crohn's disease. *Abdom Imaging* 2013; 38: 1005-1013 [PMID: 23728306]
- 12 Stidham RW, Xu J, Johnson LA, Kim K, Moons DS, McKenna BJ, Rubin JM, Higgins PD. Ultrasound elasticity imaging for detecting intestinal fibrosis and inflammation in rats and humans with Crohn's disease. *Gastroenterology* 2011; 141: 819-826.e1 [PMID: 21784048 DOI: 10.1053/j.gastro.2011.07.027]
- 13 Ishikawa D, Ando T, Watanabe O, Ishiguro K, Maeda O, Miyake N, Nakamura M, Miyahara R, Ohmiya N, Hirooka Y, El-Omar EM, Goto H. Images of colonic real-time tissue sonoelastography correlate with those of colonoscopy and may predict response to therapy in patients with ulcerative colitis. *BMC Gastroenterol* 2011; 11: 29 [PMID: 21453450 DOI: 10.1186/1471-230X-11-29]
- 14 Onali S, Calabrese E, Petruzzello C, Zorzi F, Sica G, Fiori R, Ascolani M, Lolli E, Condino G, Palmieri G, Simonetti G, Pallone F, Biancone L. Small intestine contrast ultrasonography vs computed tomography enteroclysis for assessing ileal Crohn's disease. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 6088-6095 [PMID: 23155337 DOI: 10.3748/wjg.v18.i42.6088]
- 15 Rodgers PM, Verma R. Transabdominal ultrasound for bowel evaluation. *Radiol Clin North Am* 2013; 51: 133-148 [PMID: 23182513 DOI: 10.1016/j.rcl.2012.09.008]
- 16 Cosnes J, Gower-Rousseau C, Seksik P, Cortot A. Epidemiology and natural history of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology* 2011; 140: 1785-1794 [PMID: 21530745 DOI: 10.1053/j.gastro.2011.01.055]
- 17 Ardizzone S, Bianchi Porro G. Inflammatory bowel disease: new insights into pathogenesis and treatment. *J Intern Med* 2002; 252: 475-496 [PMID: 12472908]
- 18 Pizarro TT, Pastorelli L, Bamias G, Garg RR, Reuter BK, Mercado JR, Chieppa M, Arseneau KO, Ley K, Cominelli F. SAMP1/YitFc mouse strain: a spontaneous model of Crohn's disease-like ileitis. *Inflamm Bowel Dis* 2011; 17: 2566-2584 [PMID: 21557393 DOI: 10.1002/ibd.21638]
- 19 Peyrin-Biroulet L, Loftus EV, Colombel JF, Sandborn WJ. The natural history of adult Crohn's disease in population-based cohorts. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 289-297 [PMID: 19861953 DOI: 10.1038/ajg.2009.579]
- 20 Adler J, Swanson SD, Schmiedlin-Ren P, Higgins PD, Golembeski CP, Polydorides AD, McKenna BJ, Hussain HK, Verrot TM, Zimmermann EM. Magnetization transfer helps detect intestinal fibrosis in an animal model of Crohn disease. *Radiology* 2011; 259: 127-135 [PMID: 21324841 DOI: 10.1148/radiol.10091648]
- 21 Holtmann MH, Neurath MF. Anti-TNF strategies in stenosing and fistulizing Crohn's disease. *Int J Colorectal Dis* 2005; 20: 1-8 [PMID: 15459771]
- 22 Calabrese E. Bowel ultrasound for the assessment of Crohn's disease. *Gastroenterol Hepatol (N Y)* 2011; 7: 107-109 [PMID: 21475417]
- 23 Dietrich CF. Significance of abdominal ultrasound in inflammatory bowel disease. *Dig Dis* 2009; 27: 482-493 [PMID: 19897964 DOI: 10.1159/000233287]
- 24 Astegiano M, Bresso F, Cammarota T, Sarno A, Robotti D, Demarchi B, Sostegni R, Macchiarella V, Pera A, Rizzetto M. Abdominal pain and bowel dysfunction: diagnostic role of intestinal ultrasound. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001; 13: 927-931 [PMID: 11507357]
- 25 Parente F, Greco S, Molteni M, Cucino C, Maconi G, Sampietro GM, Danelli PG, Cristaldi M, Bianco R, Gallus S, Bianchi Porro G. Role of early ultrasound in detecting inflammatory intestinal disorders and identifying their anatomical location within the bowel. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 18: 1009-1016 [PMID: 14616167]
- 26 Borthne AS, Abdelnoor M, Rugtveit J, Perminow G, Reiserer T, Kløw NE. Bowel magnetic resonance imaging of pediatric patients with oral mannitol MRI compared to endoscopy and intestinal ultrasound. *Eur Radiol* 2006; 16: 207-214 [PMID: 15942733]
- 27 Panés J, Bouzas R, Chaparro M, García-Sánchez V, Gisbert JP, Martínez de Guereñu B, Mendoza JL, Paredes JM, Quiroga S, Ripollés T, Rimola J. Systematic review: the use of ultrasonography, computed tomography and magnetic resonance imaging for the diagnosis, assessment of activity and abdominal complications of Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 34: 125-145 [PMID: 21615440 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2011.04710.x]
- 28 Parente F, Greco S, Molteni M, Anderloni A, Sampietro GM, Danelli PG, Bianco R, Gallus S, Bianchi Porro G. Oral contrast enhanced bowel ultrasonography in the assessment of small intestine Crohn's disease. A prospective comparison with conventional ultrasound, x ray studies, and ileocolonoscopy. *Gut* 2004; 53: 1652-1657 [PMID: 15479688]
- 29 Castiglione F, Bucci L, Pesce G, De Palma GD, Camera L, Cipolletta F, Testa A, Diaferia M, Rispo A. Oral contrast-enhanced sonography for the diagnosis and grading of postsurgical recurrence of Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2008; 14:

- 1240-1245 [PMID: 18398896 DOI: 10.1002/ibd.20469]
- 30 Epifanio M, Baldisserotto M, Spolidoro JV, Gaiger A. Grey-scale and colour Doppler sonography in the evaluation of children with suspected bowel inflammation: correlation with colonoscopy and histological findings. *Clin Radiol* 2008; 63: 968-978 [PMID: 18718226 DOI: 10.1016/j.crad.2008.02.009]
- 31 Drews BH, Barth TF, Hänle MM, Akinli AS, Mason RA, Muche R, Thiel R, Pauls S, Klaus J, von Boyen G, Kratzer W. Comparison of sonographically measured bowel wall vascularity, histology, and disease activity in Crohn's disease. *Eur Radiol* 2009; 19: 1379-1386 [PMID: 19184036 DOI: 10.1007/s00330-008-1290-5]
- 32 Di Sabatino A, Fulle I, Ciccocioppo R, Ricevuti L, Tinozzi FP, Tinozzi S, Campani R, Corazza GR. Doppler enhancement after intravenous levovist injection in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2002; 8: 251-257 [PMID: 12131608]
- 33 Rapaccini GL, Pompili M, Orefice R, Covino M, Riccardi L, Cedrone A, Gasbarrini G. Contrast-enhanced power doppler of the intestinal wall in the evaluation of patients with Crohn disease. *Scand J Gastroenterol* 2004; 39: 188-194 [PMID: 15000283]
- 34 Serra C, Menozzi G, Labate AM, Giangregorio F, Gionchetti P, Beltrami M, Robotti D, Fornari F, Cammarota T. Ultrasound assessment of vascularization of the thickened terminal ileum wall in Crohn's disease patients using a low-mechanical index real-time scanning technique with a second generation ultrasound contrast agent. *Eur J Radiol* 2007; 62: 114-121 [PMID: 17239555]
- 35 Kunihiro K, Hata J, Manabe N, Mitsuoka Y, Tanaka S, Haruma K, Chayama K. Predicting the need for surgery in Crohn's disease with contrast harmonic ultrasound. *Scand J Gastroenterol* 2007; 42: 577-585 [PMID: 17454878]
- 36 Maconi G, Sampietro GM, Sartani A, Bianchi Porro G. Bowel ultrasound in Crohn's disease: surgical perspective. *Int J Colorectal Dis* 2008; 23: 339-347 [PMID: 18188575 DOI: 10.1007/s00384-007-0418-4]
- 37 Kratzer W, von Tirpitz C, Mason R, Reinshagen M, Adler G, Möller P, Rieber A, Kächele V. Contrast-enhanced power Doppler sonography of the intestinal wall in the differentiation of hypervascularized and hypovascularized intestinal obstructions in patients with Crohn's disease. *J Ultrasound Med* 2002; 21: 149-157; quiz 158-159 [PMID: 11833871]
- 38 Sinha R, Murphy P, Hawker P, Sanders S, Rajesh A, Verma R. Role of MRI in Crohn's disease. *Clin Radiol* 2009; 64: 341-352 [PMID: 19264177 DOI: 10.1016/j.crad.2008.08.006]
- 39 Villa C, Pompili G, Franceschelli G, Munari A, Radaelli G, Maconi G, Cornalba GP. Role of magnetic resonance imaging in evaluation of the activity of perianal Crohn's disease. *Eur J Radiol* 2012; 81: 616-622 [PMID: 21316171 DOI: 10.1016/j.ejrad.2011.01.046]
- 40 Kayhan A, Oommen J, Dahi F, Oto A. Magnetic resonance enterography in Crohn's disease: Standard and advanced techniques. *World J Radiol* 2010; 2: 113-121 [PMID: 21160577 DOI: 10.4329/wjr.v2.i4.113]
- 41 Lauenstein TC, Schneemann H, Vogt FM, Herborn CU, Ruhm SG, Debatin JF. Optimization of oral contrast agents for MR imaging of the small bowel. *Radiology* 2003; 228: 279-283 [PMID: 12750457]
- 42 Gourtsoyiannis N, Papanikolaou N, Grammatikakis J, Maris T, Prassopoulos P. MR enteroclysis protocol optimization: comparison between 3D FLASH with fat saturation after intravenous gadolinium injection and true FISP sequences. *Eur Radiol* 2001; 11: 908-913 [PMID: 11419161]
- 43 Cosgrove D, Harvey C. Clinical uses of microbubbles in diagnosis and treatment. *Med Biol Eng Comput* 2009; 47: 813-826 [PMID: 19205774 DOI: 10.1007/s11517-009-0434-3]
- 44 Messaris E, Chandolias N, Grand D, Pricolo V. Role of magnetic resonance enterography in the management of Crohn disease. *Arch Surg* 2010; 145: 471-475 [PMID: 20479346 DOI: 10.1001/archsurg.2010.68]
- 45 Shrot S, Konen E, Hertz M, Amitai MM. Magnetic resonance enterography: 4 years experience in a tertiary medical center. *Isr Med Assoc J* 2011; 13: 172-177 [PMID: 21608339]
- 46 Del Vescovo R, Sansoni I, Caviglia R, Ribolsi M, Perrone G, Leoncini E, Grasso RF, Cicala M, Zobel BB. Dynamic contrast enhanced magnetic resonance imaging of the terminal ileum: differentiation of activity of Crohn's disease. *Abdom Imaging* 2008; 33: 417-424 [PMID: 17639383]
- 47 Lasocki A, Pitman A, Williams R, Lui B, Kalade AV, Farish S. Relative efficacy of different MRI signs in diagnosing active Crohn's disease, compared against a histological gold standard. *J Med Imaging Radiat Oncol* 2011; 55: 11-19 [PMID: 21382184 DOI: 10.1111/j.1754-9485.2010.02223.x]
- 48 Ha CY, Kumar N, Raptis CA, Narra VR, Ciorba MA. Magnetic resonance enterography: safe and effective imaging for stricturing Crohn's disease. *Dig Dis Sci* 2011; 56: 2906-2913 [PMID: 21688128 DOI: 10.1007/s10620-011-1781-0]
- 49 Lawrance IC, Welman CJ, Shipman P, Murray K. Correlation of MRI-determined small bowel Crohn's disease categories with medical response and surgical pathology. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 3367-3375 [PMID: 19610137]

编辑 田滢 电编 闫晋利



AIH与AIH-PBC重叠综合征的临床和病理特征

谢月萍, 李刚平, 郭晖, 杨玲, 宋宇虎, 叶进

谢月萍, 南宁市第一人民医院老年科 广西壮族自治区南宁市 530022

李刚平, 杨玲, 宋宇虎, 叶进, 华中科技大学同济医学院附属协和医院消化内科 湖北省武汉市 430022

郭晖, 华中科技大学同济医学院附属同济医院器官移植研究所 湖北省武汉市 430030

作者贡献分布: 本论文由叶进教授设计; 材料收集与文章撰写主要由谢月萍完成; 李刚平辅助收集材料; 数据分析由郭晖、杨玲及宋宇虎指导完成。

通讯作者: 叶进, 教授, 主任医师, 430022, 湖北省武汉市解放大道1277号, 华中科技大学同济医学院附属协和医院消化内科。yejin8688@sina.com

收稿日期: 2013-06-06 修回日期: 2013-08-22

接受日期: 2013-10-20 在线出版日期: 2013-11-18

Clinical and pathological features of AIH versus AIH-PBC overlap syndrome

Yue-Ping Xie, Gang-Ping Li, Hui Guo, Ling Yang, Yu-Hu Song, Jin Ye

Yue-Ping Xie, Department of Geriatrics, Nanning First Municipal People's Hospital, Nanning 530022, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Gang-Ping Li, Ling Yang, Yu-Hu Song, Jin Ye, Department of Gastroenterology, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430022, Hubei Province, China

Hui Guo, Institute of Organ Transplantation, Tongji Hospital, Tongji Medical College of Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, Hubei Province, China

Correspondence to: Jin Ye, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, 1277 Jiefang Dadao, Wuhan 430022, Hubei Province, China. yejin8688@sina.com

Received: 2013-06-06 Revised: 2013-08-22

Accepted: 2013-10-20 Published online: 2013-11-18

Abstract

AIM: To compare the clinical and pathological characteristics of patients with autoimmune hepatitis (AIH) and those with overlap syndrome of primary biliary cirrhosis (PBC) and autoimmune hepatitis (AIH-PBC overlap syndrome).

METHODS: Thirty patients with AIH and twenty patients with AIH-PBC overlap syndrome who were diagnosed at our hospital from January 2005 to December 2010 were involved in this study. The clinical features, biochemical markers

and histological characteristics were retrospectively analyzed and compared between the two groups.

RESULTS: Seventeen (56.7%) AIH patients and twelve (60%) AIH-PBC overlap syndrome patients accepted liver biopsy. There were no statistical differences in the levels of alanine aminotransferase (ALT) and aspartate aminotransferase (AST) between AIH patients and AIH-PBC overlap syndrome patients ($P = 0.259, 0.889$, both $P > 0.05$). AIH-PBC overlap syndrome patients had significantly higher levels of alkaline phosphatase (ALP), γ -glutamyl transpeptidase (γ -GT) and total bilirubin (TBIL) than AIH patients (all $P < 0.01$). The pathological features of AIH patients included remarkable portal mononuclear cell infiltration, interface hepatitis, few focal and piecemeal necrosis in the hepatic lobule, and no abnormal findings in interlobular bile ducts. In AIH-PBC overlap syndrome patients, mononuclear cell infiltration in the portal interlobular bile duct, bile duct epithelial cell cavitation and interlobular bile duct structure atrophy as well as all pathological features of AIH patients were observed. Some patients had obvious portal fiber tissue hyperplasia and pseudo-bile duct proliferation.

CONCLUSION: Patients with AIH-PBC overlap syndrome have higher levels of ALP, γ -GT and TBIL than those with AIH. In addition to pathological features of AIH, AIH-PBC overlap syndrome also shows varying degrees of bile duct damage, such as remarkable portal mononuclear cell infiltration and interface hepatitis.

© 2013 Baishideng Publishing Group Co., Limited. All rights reserved.

Key Words: Autoimmune hepatitis; AIH-PBC overlap syndrome; Clinical features; Pathological features; Comparison

Xie YP, Li GP, Guo H, Yang L, Song YH, Ye J. Clinical and pathological features of AIH versus AIH-PBC overlap syndrome. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2013; 21(32): 3473-3478 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/3473>. asp DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i32.3473>

■背景资料

随着医疗水平的提高,自身免疫性肝炎(autoimmune hepatitis, AIH)与原发性胆汁性肝硬化(primary biliary cirrhosis, PBC)检出率逐渐增多。国内外研究者对此两种疾病的认识也日趋清楚,但对于两者重叠综合征(AIH-PBC综合征)的临床认识还很贫乏。目前临床对其诊断尚无统一的标准,因而对诊断AIH-PBC综合征的意识不高,导致其检出率较低,严重影响AIH-PBC综合征患者的治疗效果。

■同行评议者

英卫东, 教授, 安徽省立院肝脏外科

■ 研发前沿

自身免疫性肝病目前基础研究集中在发病机制, 临床研究主要是关于诊断标准的完善统一, 特别是对于AIH-PBC综合征研究及诊断标准, 是目前临床工作的重点和难点。

摘要

目的: 比较自身免疫性肝炎(autoimmune hepatitis, AIH)与自身免疫性肝炎-原发性胆汁性肝硬化(primary biliary cirrhosis, PBC)重叠综合征(AIH-PBC overlap syndrome)的临床和病理特点, 以提高诊断AIH-PBC重叠综合征的水平。

方法: 收集我院2005-01-01/2010-12-31共50例诊断为AIH及AIH-PBC重叠综合征患者的临床及病理资料, 分析并比较两组的不同特点。

结果: AIH组30例, AIH-PBC重叠综合征组20例: 其中AIH组行肝活检17例, 占56.7%, AIH-PBC重叠综合征12例, 占60%。两组的丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)和门冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST)无统计学差异。AIH-PBC重叠综合征组碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)和 γ -谷氨酰转肽酶(γ -glutamyl transpeptidase, γ -GT)及血清总胆红素(total bilirubin, TBIL)均显著高于AIH组水平($P < 0.01$)。AIH组病理特点为汇管区大量淋巴细胞浸润、界板性炎症、肝小叶内少数灶状和碎屑样肝细胞坏死, 但小叶间胆管未见明显异常; AIH-PBC重叠综合征组病理特点: 除具备AIH病理特点外, 还可见汇管区小叶间胆管上皮内淋巴细胞浸润, 胆管上皮细胞空泡变, 小叶间胆管结构萎缩, 少数病例可见汇管区内纤维组织明显增生和少数假胆管增生。

结论: AIH-PBC重叠综合征组的ALP和 γ -GT及血清总胆红素水平较AIH组高; 病理特点上AIH组表现为汇管区大量淋巴细胞浸润、界板性肝炎; AIH-PBC重叠综合征组除具备AIH组织学特点外还有不同程度的胆管损伤。

© 2013年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 自身免疫性肝炎; 自身免疫性肝炎-原发性胆汁性肝硬化重叠综合征; 临床特点; 病理特点; 不同比较

核心提示: 通过与自身免疫性肝炎(autoimmune hepatitis, AIH)患者临床及病理特点的比较分析发现, 自身免疫性肝炎-原发性胆汁性肝硬化重叠综合征(AIH-PBC overlap syndrome)重叠综合征患者具有碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)、 γ -谷氨酰转肽酶(γ -glutamyl transpeptidase)、总胆红素及IgM升高的特点; 免疫学检查方面除抗核抗体(antinuclear antibodies, ANA)、抗平滑肌抗体(smooth muscle antibodies, SMA)、抗可溶性肝抗

原/抗肝胰抗原(soluble liver antigen/liver-pancreas, SLA/LP)等抗体呈阳性外, 还抗线粒体抗体(anti-mitochondrial antibody, AMA)或AMA-M₂抗体阳性; 此外, AIH-PBC重叠综合征患者肝脏病理组织学上除具有汇管区内淋巴细胞浸润、界板性炎症、少数灶状和碎片状肝细胞坏死等特点外, 还可见小叶间胆管上皮细胞空泡变和淋巴细胞浸润, 胆管结构萎缩, 或可见汇管区内纤维组织明显增生和假胆管增生。

谢月萍, 李刚平, 郭晖, 杨玲, 宋宇虎, 叶进. AIH与AIH-PBC重叠综合征的临床和病理特征. 世界华人消化杂志 2013; 21(32): 3473-3478 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/3473.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v21.i32.3473>

0 引言

随着近年来国内外研究的深入, 自身免疫性肝炎(autoimmune hepatitis, AIH)与原发性胆汁性肝硬化之间的异同点渐趋明了^[1-4], 临床诊断水平也日益提高, 但自身免疫性肝炎-原发性胆汁性肝硬化重叠综合征[(autoimmune hepatitis-primary biliary cirrhosis, AIH-PBC) overlap syndrome]是一种单独的疾病还是AIH或PBC发展过程中的一个病理阶段, 目前尚无定论; 另外, 目前国际上对于重叠综合征的诊断尚无统一的标准^[5-8], 因而导致临床医生不能及时发现和确诊AIH-PBC重叠综合征^[9], 从而直接影响AIH-PBC重叠综合征的疗效。因此, 本文拟通过比较AIH与AIH-PBC重叠综合征的临床及病理特点, 以期待提高临床医生对AIH-PBC重叠综合征的诊断水平。

1 材料和方法

1.1 材料 2005-01-01/2010-12-31我院诊治的30例AIH患者和20例PBC-AIH重叠综合征患者。诊断标准: AIH患者按照2010年美国肝病研究学会(American Association for the Study of Liver Diseases, AASLD)的《自身免疫性肝炎的诊治指南》^[10]筛选入组; AIH-PBC重叠综合征的诊断参照2009年胆汁淤积性肝病诊断治疗专家委员会制定的《胆汁淤积性肝病诊断治疗共识》^[11]筛选入组。

1.2 方法 患者的性别、年龄、临床症状、体征、合并其他自身免疫性疾病、丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)、门冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST)、碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)、 γ -谷氨酰转肽酶(γ -glutamyl transpeptidase, γ -GT)、

表 1 一般情况及临床症状及体征 n(%)

分组	n	年龄(岁)	男:女	乏力	腹胀	黄疸	口干眼干	瘙痒	黄色素瘤
AIH	30	49.3±12.48	1:9	16(53)	10(33)	6(20)	5(17)	4(13)	0
AIH-PBC	20	54.3±7.02	1:19	9(45)	3(15)	8(40)	3(15)	7(35)	2(10)

AIH: 自身免疫性肝炎; AIH-PBC: 自身免疫性肝炎-原发性胆汁性肝硬化.

TBIL、DBIL、自身抗体[抗核抗体(antinuclear antibodies, ANA)、抗线粒体抗体(anti-mitochondrial antibody, AMA)/M₂、抗平滑肌抗体(smooth muscle antibodies, SMA)、抗可溶性肝抗原/抗胰腺抗原(soluble liver antigen/liver-pancreas, SLA/LP)、抗肝肾微粒体抗体(LKM)-1、抗肝细胞胞浆抗原1型抗体(LC-1)]、免疫球蛋白(IgG、IgM)和组织病理学特点.

统计学处理 成正态分布计量资料使用以 mean±SD 表示, 组间差别使用 *t* 检验; 计数资料使用 χ^2 检验. 统计分析使用 SPSS17.0 软件, *P*<0.05 为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 一般资料 AIH组平均年龄为49.3岁±12.48岁, 最小年龄为20岁; AIH-PBC重叠综合征组平均年龄为54.3岁±7.02岁, 最小年龄为36岁, AIH-PBC重叠综合征组的年龄较AIH组年龄大, 但是两组间无统计学差异. AIH组男性患者3例, 男女比例为1:9; AIH-PBC重叠综合征组男性患者1例, 男女比例为1:19. AIH组最常见症状为乏力(53%), 其他症状依次为腹胀(33%)、黄疸(20%)、口干眼干(17%)、瘙痒(13%). AIH-PBC重叠综合征组最常见症状为乏力(45%)其他症状依次为黄疸(40%)、瘙痒(35%)、腹胀(15%)、口干眼干(15%)、黄色素瘤(10%)(表1). AIH组合并干燥综合征3例, 合并未分化型结缔组织病1例; AIH-PBC重叠综合征组合并干燥综合征3例, 免疫性溶血性贫血1例, 银屑病1例, 未分化型结缔组织病2例.

2.2 生化指标 AIH组ALT、AST值分别为115.14 U/L±89.08 U/L、122.23 U/L±104.96 U/L, AIH-PBC重叠综合征组的ALT、AST值分别为80.05 U/L±68.94 U/L、122.75 U/L±145.61 U/L(*P*值分别为0.259和0.889), 两组间无统计学差异. AIH组 γ -GT、ALP值分别为79.67 U/L±33.48 U/L、231.96 U/L±178.77 U/L, AIH-PBC重叠综合征组 γ -GT、ALP值分别为371.67 U/L±131.38 U/L、416.05 U/L±241.88 U/L(均*P*<0.01), 两组间具有统计学差异. AIH与AIH-PBC重叠综合征

■ 相关报道

曹忆嵘等研究报告显示, AIH-PBC综合征发病常见于女性, 其发病年龄较AIH患者年龄小, 同时还发现AIH-PBC综合征患者IgM水平显著高于AIH组; 韩善乐等发现AIH-PBC重叠综合征和AIH患者的主要症状是乏力; 马欢等研究发现AIH-PBC重叠综合征患者具有较高ANA阳性率.

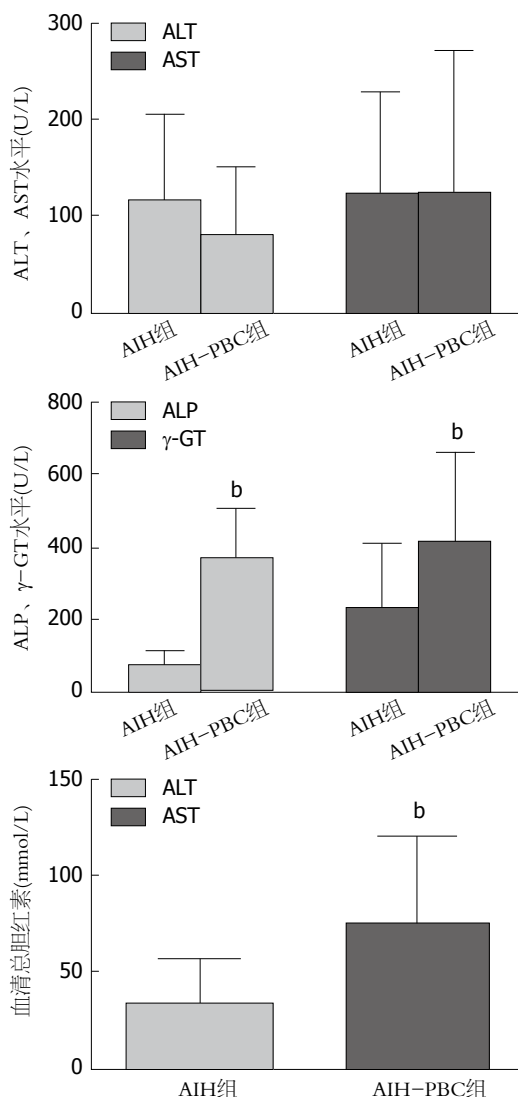


图 1 两者生化指标比较. ^b*P*<0.01 vs AIH组. AIH: 自身免疫性肝炎; AIH-PBC: 自身免疫性肝炎-原发性胆汁性肝硬化. ALT: 丙氨酸氨基转移酶; AST: 门冬氨酸氨基转移酶; ALP: 碱性磷酸酶; γ -GT: γ -谷氨酰转肽酶.

组TBIL值分别为33.82 μ mol/L±23.24 μ mol/L, 76.09 μ mol/L±43.14 μ mol/L(*P* = 0.006), 两组间具有显著性差异(图1).

2.3 免疫指标 AIH组的自身抗体谱为ANA、SMA、SLA/LP为主; AIH-PBC重叠综合征组的自身抗体谱为AMA、AMA-M₂为主. AIH和AIH-PBC重叠综合征组ANA的阳性率均为100%, 滴

■创新盘点

本文将临床自身免疫性肝病中最为常见AIH与目前研究尚不清楚的AIH-PBC重叠综合征进行了生化、免疫、病理等特点方面进行比较,重点突出了AIH-PBC重叠综合征的不同特点。

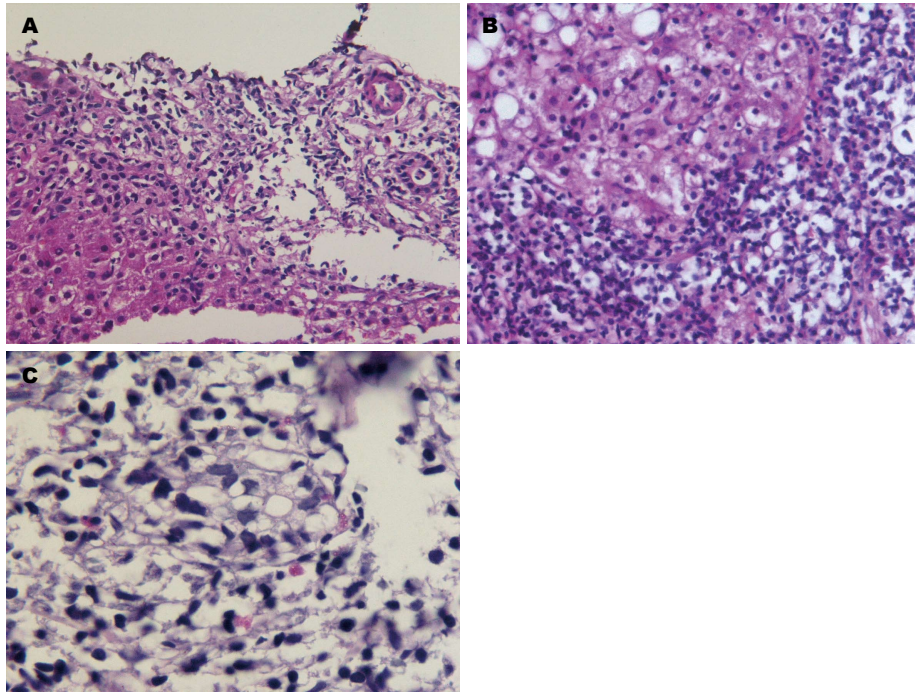


图 2 AIH病理表现. A: 汇管区大量淋巴细胞浸润(HE染色×100); B: 界面性肝炎(HE染色×100); C: 肝细胞灶状坏死(HE染色×200). AIH: 自身免疫性肝炎.

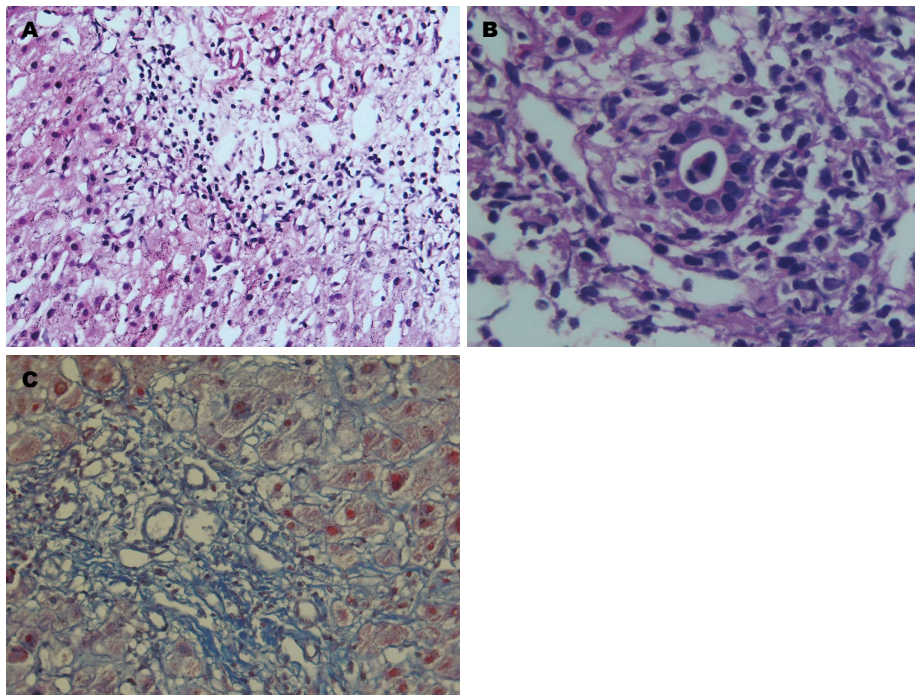


图 3 AIH-PBC综合征病理表现. A: 界面性肝炎(HE染色×100); B: 小叶间胆管炎(HE染色×200); C: 胆管周围纤维化(Masson染色×200). AIH-PBC: 自身免疫性肝炎-原发性胆汁性肝硬化.

度均大于1:160,最高达1:3200. AIH-PBC重叠综合征组AMA、AMA-M₂阳性率高于AIH组($\chi^2 = 49, P < 0.0001$)(表2). AIH组免疫球蛋白是以IgG增高为主, AIH-PBC重叠综合征组IgG及IgM水平均增高. AIH-PBC重叠综合征组的血清IgG水平(20.02 g/L±5.99 g/L)与AIH组(18.26 g/L±

6.61 g/L)无显著差异,但IgM(3.99 g/L±0.56 g/L)较AIH组(1.50 g/L±0.28 g/L)高,具有统计学差异($P < 0.001$).

2.4 肝脏组织病理学 本研究中17例AIH和12例AIH-PBC重叠综合征患者行肝活检. AIH组汇管区内大量淋巴细胞浸润,汇管区和肝小叶交

表 2 两组自身抗体及免疫球蛋白水平比较

分组	n	ANA n(%)	SMA n(%)	SLA/LP n(%)	AMA/M ₂	IgG(g/L)	IgM(g/L)
AIH	30	30(100)	13(43.3)	1(3.3)	0	18.26 ± 6.61	1.50 ± 0.28
AIH-PBC	20	20(100)	3(15)	0	20(100)	20.02 ± 5.99	3.99 ± 0.56
检验值	-	-	4.339	0.667	49	-0.75	-15.89
P值	-	-	0.037	0.414	<0.0001	0.458	<0.001

AIH: 自身免疫性肝炎; AIH-PBC: 自身免疫性肝炎-原发性胆汁性肝硬化; ANA: 抗核抗体; SMA: 抗平滑肌抗体; SLA/LP: 抗可溶性肝抗原/抗肝胰抗原; AMA: 抗线粒体抗体.

界处可见界面性炎症, 部分肝小叶可见少数灶状和碎片状肝细胞坏死, 小叶间胆管未见异常. AIH-PBC重叠综合征组除见界面性肝炎外, 还可见小叶间胆管上皮细胞空泡变和淋巴细胞浸润, 胆管结构萎缩, 少数病例可见汇管区内纤维组织明显增生和假胆管增生(图2, 3).

3 讨论

AIH是一种病因目前尚不明确的好发于女性的以肝细胞为相对特异性的肝脏慢性炎症疾病, 以高免疫球蛋白血症、循环自身抗体和组织学上界面性肝炎及汇管区浆细胞浸润为特征^[1], 除常合并肝外自身免疫性疾病外, 还常同时重叠PBC或PSC的存在^[12]. AIH-PBC重叠综合征是自身免疫性肝病中任意两种重叠发生中最常见的一种, 同时具有AIH与PBC的临床表现、生化特点、免疫学特点以及病理组织学特点, 但是发病机制并非两者简单的叠加^[13]. 目前国际上对AIH-PBC重叠综合征是否为一个单独的疾病尚无定论, 对其诊断也没有统一的标准, 其治疗也不同于单独的AIH或PBC的治疗^[14,15], 因而对AIH-PBC重叠综合征的正确诊断显得至关重要. 本研究结果显示, 两组均好发于女性, AIH组发病年龄较AIH-PBC重叠综合征组年龄小, 与既往报道一致^[16,17]. 韩善乐、涂传涛及汪嘉莉等^[18-20]报告显示, 乏力症状是AIH和AIH-PBC重叠综合征患者的主要症状, 本研究的结果也显示两组均以乏力症状最明显. 高冀蓉与蔡少平等^[21,22]研究结果发现AIH-PBC重叠综合征患者与AIH患者的次要症状没有差别, 而本研究显示此两组次要症状具有差别, AIH-PBC重叠综合征组为黄疸, AIH组则为腹胀, 此结果与生化检查结果具有一致性. 虽然两组生化指标ALT、AST均高于正常值, 但无统计学差异. AIH-PBC重叠综合征组的ALP、γ-GT均较AIH组高, 两组间具有统计学差异(均P<0.01), 提示AIH-PBC重叠综合征

的胆道损伤、胆汁淤积的存在. 另外, AIH-PBC重叠综合征组的TBIL也明显高于AIH组, 说明AIH-PBC重叠综合征较AIH更早出现黄疸. 研究结果还显示, AIH组与AIH-PBC重叠综合征组的ANA阳性检出率基本相同, 与马欢、吴欣等^[23,24]报告AIH-PBC重叠综合征ANA阳性率较高的结果相似, 但AIH-PBC重叠综合征组血清中还可检测AMA或AMA-M₂. 此外, 免疫球蛋白AIH-PBC重叠综合征组IgG水平与AIH组水平无差异, 而IgM水平要显著高于AIH组.

肝脏组织病理学特点对于自身免疫性肝病的鉴别、诊断以及预后的判断也十分重要^[25-27], 在本研究中还发现, AIH-PBC重叠综合征除AIH病理学特点外, 还有不同程度的胆管组织损伤, 与国外文献报道相符^[6,28-30].

在临床工作中, 应该注意有否AIH-PBC重叠综合征的存在. 当患者ALT、AST升高的同时合并有ALP、γ-GT、总胆红素及IgM升高, 则要高度怀疑AIH-PBC重叠综合征的可能, 除检查ANA、SMA、SLA/LP等抗体外, 还应该检查AMA或AMA-M₂, 以确定AIH-PBC重叠综合征的存在. 如有条件也可行肝脏病理组织学检查进行确诊. 因此, 本研究希望通过比较AIH与AIH-PBC的临床和病理特点, 以提高诊断AIH-PBC重叠综合征的水平, 使AIH-PBC重叠综合征的患者得到及时和正确的治疗.

4 参考文献

- Gossard AA, Lindor KD. Autoimmune hepatitis: a review. *J Gastroenterol* 2012; 47: 498-503 [PMID: 22526272 DOI: 10.1007/s00535-012-0586-z]
- Hirschfield GM. Diagnosis of primary biliary cirrhosis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2011; 25: 701-712 [PMID: 22117636 DOI: 10.1016/j.bpg.2011.10.005]
- 苏立稳. 自身免疫性肝炎与原发性胆汁性肝硬化重叠综合征10例临床分析. *中西医结合肝病杂志* 2012; 22: 46
- 周新刚, 沈冰, 滕晓英, 孙磊, 王鹏, 郎振为. 免疫组化法检测原发性胆汁性肝硬化和自身免疫性肝炎肝组织中浆细胞IgM和IgG的意义探讨. *中华内科杂志* 2010; 49: 1043-1044

应用要点

本研究显示了AIH-PBC重叠综合征与AIH患者临床及病理的不同特点, 提醒广大的临床工作者在诊断患者为AIH以后还需要考虑是否存在AIH-PBC重叠综合征的可能, 对提高临床诊断AIH-PBC重叠综合征水平具有较好的指导作用.

■同行评价

本文对临床诊断
和治疗AIH-PBC
重叠综合征具有
一定的指导作用。

- 5 Poupon R. Autoimmune overlapping syndromes. *Clin Liver Dis* 2003; 7: 865-878 [PMID: 14594134]
- 6 Rust C, Beuers U. Overlap syndromes among autoimmune liver diseases. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 3368-3373 [PMID: 18528934]
- 7 Czaja AJ. Overlap syndrome of primary biliary cirrhosis and autoimmune hepatitis: a foray across diagnostic boundaries. *J Hepatol* 2006; 44: 251-252 [PMID: 16360230]
- 8 朱疆依, 周新民, 王建宏, 王瑞安, 黄晓峰, 韩者艺, 陈瑜, 韩英. 两种诊断标准诊断原发性胆汁性肝硬化-自身免疫性肝炎重叠综合征的比较. *中华肝病杂志* 2011; 19: 132-133
- 9 王娟, 唐红. 自身免疫性肝炎/原发性胆汁性肝硬化重叠综合征误诊为药物性肝炎1例. *华西医学* 2010; 25: 2062-2063
- 10 Manns MP, Czaja AJ, Gorham JD, Krawitt EL, Mieli-Vergani G, Vergani D, Vierling JM. Diagnosis and management of autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2011; 51: 2193-2213 [PMID: 20513004 DOI: 10.1002/hep.23584]
- 11 胆汁淤积性肝病诊断治疗委员会. *中华实验和临床感染病杂志* 2009; 3: 474-487
- 12 Jothimani D, Cramp ME, Mitchell JD, Cross TJ. Treatment of autoimmune hepatitis: a review of current and evolving therapies. *J Gastroenterol Hepatol* 2011; 26: 619-627 [PMID: 21073674 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2010.06579.x]
- 13 Suzuki Y, Arase Y, Ikeda K, Saitoh S, Tsubota A, Suzuki F, Kobayashi M, Akuta N, Someya T, Miyakawa Y, Kumada H. Clinical and pathological characteristics of the autoimmune hepatitis and primary biliary cirrhosis overlap syndrome. *J Gastroenterol Hepatol* 2004; 19: 699-706 [PMID: 15151627]
- 14 Muratori P, Granito A, Quarneti C, Ferri S, Menichella R, Cassani F, Pappas G, Bianchi FB, Lenzi M, Muratori L. Autoimmune hepatitis in Italy: the Bologna experience. *J Hepatol* 2009; 50: 1210-1218 [PMID: 19395113 DOI: 10.1016/j.jhep.2009.01.020]
- 15 楚金东, 朱疆依, 高正军, 朱绍华, 董旭扬, 韩者艺, 时永全, 周新民, 韩英. 自身免疫性肝炎和原发性胆汁性肝硬化重叠综合征的临床特征及疗效观察. *临床肝胆病杂志* 2012; 28: 343-348
- 16 Teufel A, Galle PR, Kanzler S. Update on autoimmune hepatitis. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 1035-1041 [PMID: 19266594]
- 17 曹忆嵘, 郭津生, 彭利军, 欧阳阳阳, 王吉耀. 52例自身免疫性肝炎的临床特点及其治疗. *肝脏* 2012; 17: 6-10
- 18 韩善乐, 张君利. 自身免疫性肝病158例临床分析. *中国医药科学* 2012; 2: 42-44, 54
- 19 涂传涛, 韩冰, 张顺财. PBC-AIH重叠综合征临床与病理特征: 一项回顾性研究. *胃肠病学及肝脏病学杂志* 2010; 19: 166-169
- 20 汪嘉莉, 姚云清, 张林, 王松, 邓金华, 甘晓辉. 190例自身免疫性肝病临床特征分析. *临床内科杂志* 2012; 29: 739-741
- 21 高冀蓉, 乔玲, 李侗曾, 刘旭华, 王颖, 孟忻, 侯维, 李卓, 陈义森. 原发性胆汁性肝硬化和自身免疫性肝炎重叠综合征患者的临床特征分析. *中国综合临床* 2006; 22: 797-799
- 22 蔡少平, 刘泽. 自身免疫性肝炎-原发性胆汁性肝硬化重叠综合征的临床病理研究. *实用肝脏病杂志* 2007; 10: 234-236
- 23 马欢, 张洁王, 邦茂. 原发性胆汁性肝硬化-自身免疫性肝炎重叠综合征44例临床特点及疗效分析. *中华消化杂志* 2012; 32: 236-240
- 24 吴欣, 孙永强, 官嫂, 张伎, 刘虹虹, 张宁, 宋雪艾, 罗生强. 原发性胆汁性肝硬化/自身免疫性肝炎重叠综合征28例临床和病理学分析. *实用肝脏病杂志* 2013; 16: 53-55
- 25 Dienes HP, Erberich H, Dries V, Schirmacher P, Lohse A. Autoimmune hepatitis and overlap syndromes. *Clin Liver Dis* 2002; 6: 349-362, vi [PMID: 12122860]
- 26 Guindi M. Histology of autoimmune hepatitis and its variants. *Clin Liver Dis* 2010; 14: 577-590 [PMID: 21055683 DOI: 10.1016/j.cld.2010.07.003]
- 27 Carpenter HA, Czaja AJ. The role of histologic evaluation in the diagnosis and management of autoimmune hepatitis and its variants. *Clin Liver Dis* 2002; 6: 685-705 [PMID: 12362575]
- 28 Beuers U, Rust C. Overlap syndromes. *Semin Liver Dis* 2005; 25: 311-320 [PMID: 16143946]
- 29 Schramm C, Lohse AW. Overlap syndromes of cholestatic liver diseases and auto-immune hepatitis. *Clin Rev Allergy Immunol* 2005; 28: 105-114 [PMID: 15879617]
- 30 Trivedi PJ, Chapman RW. PSC, AIH and overlap syndrome in inflammatory bowel disease. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2012; 36: 420-436 [PMID: 22306055 DOI: 10.1016/j.clinre.2011.10.007]

编辑 田滢 电编 闫晋利



3D技术指导下个体化肝静脉分型及其在肝脏肿瘤切除中的应用

陈铁军, 唐云强, 唐辉, 江鹏

陈铁军, 唐云强, 唐辉, 江鹏, 广州医科大学附属肿瘤医院肝胆肿瘤外科 广东省广州市 510095
陈铁军, 主治医师, 讲师, 主要从事肝胆胰脾肿瘤的临床和基础研究.

作者贡献分布: 此课题由陈铁军与唐云强设计; 研究过程由陈铁军、唐云强、唐辉及江鹏完成; 数据分析由陈铁军、唐辉及江鹏完成; 本论文写作由陈铁军完成.

通讯作者: 陈铁军, 讲师, 主治医师, 510095, 广东省广州市越秀区麓湖路横枝岗78号, 广州医科大学附属肿瘤医院肝胆肿瘤外科. ctjzmf@163.com

电话: 020-66673655

收稿日期: 2013-04-17 修回日期: 2013-09-06

接受日期: 2013-10-20 在线出版日期: 2013-11-18

3D imaging-guided individualized hepatic vein typing: Application to liver tumor resection

Tie-Jun Chen, Yun-Qiang Tang, Hui Tang, Peng Jiang

Tie-Jun Chen, Yun-Qiang Tang, Hui Tang, Peng Jiang, Department of Hepatobiliary Surgery, Cancer center of Guangzhou Medical University, Guangzhou 510095, Guangdong Province, China

Correspondence to: Tie-Jun Chen, Lecturer, Attending Physician, Department of Hepatobiliary Surgery, Cancer center of Guangzhou Medical University, 78 Hengzhigang Luhu Road, Yuexiu District, Guangzhou 510095, Guangdong Province, China. ctjzmf@163.com

Received: 2013-04-17 Revised: 2013-09-06

Accepted: 2013-10-20 Published online: 2013-11-18

Abstract

AIM: To conduct 3D imaging-guided individualized typing of hepatic veins to provide a basis for digitalized liver segment resection.

METHODS: Fifty hospitalized liver cancer patients who underwent 64-row spiral CT preoperatively were included. 3D reconstruction of the liver was performed to observe the variation of reconstructed hepatic veins and typing them.

RESULTS: Hepatic veins were overall classified into two types: A (27/50, 54%) and B (23/50, 46%). The right hepatic vein were classified into four types: A: (36/50, 72%), B (10/50, 20%), C (2/50, 4%), and D (2/50, 4%). The right hepatic

vein was classified into four subtypes: I (17/50, 34%), II (28/50, 56%), III (3/50, 6%), and IV (4/50, 8%). The middle hepatic vein was classified into three types: A (39/50, 78%), B (10/50, 20%), and C (1/50, 2%). The left hepatic vein was classified into two types: A (41/50, 82%) and B (9/50, 18%).

CONCLUSION: 3D imaging-guided individualized hepatic vein typing can help retain more normal liver tissue and reduce the occurrence of postoperative complications in liver surgery.

© 2013 Baishideng Publishing Group Co., Limited. All rights reserved.

Key Words: Hepatic veins; Anatomy; Liver resection; 3D imaging

Chen TJ, Tang YQ, Tang H, Jiang P. 3D imaging-guided individualized hepatic vein typing: Application to liver tumor resection. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2013; 21(32): 3479-3485 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/3479.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i32.3479>

摘要

目的: 研究3D技术指导下个体化肝静脉分型, 改变传统肝段切除肿瘤的方法为个体化、数字化切除.

方法: 收集50例因肝癌住院患者术前64排螺旋CT数据, 运用三维重建软件进行肝脏三维重建, 观察重建后的肝静脉的变异情况并对其分型, 指导肝癌个体化切除.

结果: 肝静脉总体分型: A型: 54.0%(27/50), B型: 46.0%(23/50). 肝右静脉分型: A型: 72.0%(36/50), B型: 20.0%(10/50), C型: 4.0%(2/50), D型: 4.0%(2/50). 肝右静脉亚型: I型: 34.0%(17/50), II型: 56.0%(28/50), III型: 6.0%(3/50), IV型: 8.0%(4/50). 肝中静脉分型: A型: 78.0%(39/50), B型: 20.0%(10/50), C型: 2.0%(1/50). 肝左静脉分型: A型: 82.0%(41/50), B型18.0%(9/50).

背景资料

肝脏部分切除术后由于肝静脉引流肝脏血液不畅而引发的严重后果被证明后人们才逐渐对肝静脉引流的重要性有所认识. 保证维持足够的静脉引流是公认的减少术后肝功能不全发生的有效措施之一. 因此, 术前对患者肝静脉个体化变异情况的了解对手术方案的制订、最大限度保留正常肝组织、减少术后并发症的发生有重要意义.

同行评议者

王刚, 副研究员, 哈尔滨医科大学附属第一医院肝胆外科(普外二科); 徐迅迪, 教授, 中南大学湘雅二医院肝胆胰外科; 汤朝晖, 副主任医师, 上海交大医学院附属新华医院普外科

■ 研发前沿

运用三维重建系统对肝脏肿瘤患者肝脏行三维重建,从而指导肝脏肿瘤的术前诊断和手术规划,改进了肝脏肿瘤疾病的传统诊断方式,对肝内管道系统的进一步研究使我们在手术规划时能将更多正常肝组织保留,减少术后并发症的发生,具有显著的临床应用价值。

结论:通过对肝静脉三维成像,对肝静脉的变异进行分型,对于肝脏手术中可保留更多正常肝组织,减少术后并发症的发生。

© 2013年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词:肝静脉;解剖;肝切除;三维成像

核心提示:肝静脉是肝脏重要的回流通路,手术保证肝静脉通畅是公认的减少术后肝功能不全发生的有效措施之一。对于肝静脉类型的研究无论在基础和临床肝癌手术中均有重要意义。

陈铁军,唐云强,唐辉,江鹏. 3D技术指导下个体化肝静脉分型及其在肝脏肿瘤切除中的应用. 世界华人消化杂志 2013; 21(32): 3479-3485 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/3479>. asp DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i32.3479>

0 引言

在肝肿瘤完整切除的前提下,保留尽量多的正常肝组织,一直是肝胆外科医生追求的目标。有资料表明肝脏切除范围越大、出血量越多、手术时间越长对术后肝功能的损害越明显。肝切除率与肝脏再生能力呈负相关,而与术后肝功损害呈正相关^[1]。肝静脉是肝血液的流出道,一旦发生阻塞,相应出现肝淤血、肝肿大等改变,继而影响肝功能。避免肝静脉流出道梗阻,保证足够的静脉引流是减少术后肝功能不全的有效措施之一。术中通常会切除病变部位周围部分正常的肝组织,以防术后这部分正常肝组织淤血、坏死。肝硬化的患者,为防止术后肝衰竭,需要尽可能多保留周围正常的肝组织,以防止残余肝脏储备功能不足,但扩大切除范围又加大了肝脏衰竭的风险。因此,术前掌握患者肝静脉走行对手术方案的制订、最大限度保留正常肝组织、减少并发症有重要意义。本研究采用基于64排螺旋计算机断层扫描(computed tomography, CT)数据进行三维重建,观察重建后的肝静脉的变异情况并对其分型,为肝脏肿瘤切除提供解剖学依据。

1 材料和方法

1.1 材料 选取2011-01-01/2012-01-01于广州医科大学附属肿瘤医院行上腹部64排螺旋CT增强扫描并确诊肝癌的50例患者的CT图像数据(所有患者均签订知情同意书,经广州医科大学医学伦理委员会批准,符合医疗护理操作常规)。入选标准:其中男42例,女8例,年龄20-78岁,平均52岁。肝硬化Child-Pugh分级A-B级、肿瘤

直径5-12 cm不等、肿瘤数目为1个的患者30例,2-3个的患者12例,3个以上的8例。包膜完整21例。肿瘤位于肝左叶者17例,位于肝右叶者33例,原发性肝癌患者40例,转移性肝癌患者10例。预计生存期超过3 mo。血常规、肾功能、心电图正常或接近正常,部分病例临床有乏力、食欲不振、消化不良、恶心、呕吐等不适,部分病例有黄疸、消化道出血病史,实验室检测指标提示转氨酶升高或不升高、胆红素升高或无变化、乙型肝炎、或者丙型肝炎表面抗原阳性或阴性,或者有长期饮酒史,B超、CT检查提示“肝脏占位”。肝内血管显示良好者为研究对象。剔除标准:有X线检查禁忌证、对造影剂过敏者,CT检查肝内血管显示不良者。

1.2 方法 CT数据收集及研究设备、影像学扫描参数、数据采集方法详见参考文献[2-4]。图像三维重建:将数据导入个人计算机,利用DICOM图片查看器将原始数据的格式转化为JPG格式;利用ACDSee5.0软件调整图片大小并转换为24位深度BMP格式;导入三维系统进行程序分割重建,并输出后缀为STL的格式文件;将STL模型导入到FreeForm Modeling System进行去噪、平滑、配色等处理后即可显示重建肝静脉模型。观测肝静脉和其主要分支,对肝静脉变异进行分型统计。

2 结果

50例患者术中肝静脉走行情况与术前三维重建情况一致,均行手术肝癌切除,手术过程顺利,术后恢复好出院。结合肝静脉显示情况,提出个体化肝静脉分型方法:总体变异与分型(图1):A型:左、中、右三支肝静脉分别单独汇入下腔静脉;B型:肝左静脉(left hepatic veins, LHV)和肝中静脉(middle hepatic vein, MHV)合成短干后再汇入下腔静脉。肝右静脉变异与分型(图2):A型:此型最常见,是一个主干和若干小分支;B型:肝右静脉为一短干,伴有粗大的肝中静脉起代偿作用;C型:细小的肝右静脉伴有一较粗大的直接汇入下腔静脉的右后下静脉(inferior right hepatic veins, IRHV);D型:细小的肝右静脉伴有一支细小的直接注入下腔静脉的副肝右静脉(accessory right hepatic vein, ARHV)。肝右静脉属支变异与肝右静脉的亚型(图3):主要观察肝右静脉是否在根部即开始分支及分支的数目:I型:肝右静脉在早期根部无大的分支,仅有一个主干注入下腔静脉;II型:肝右静

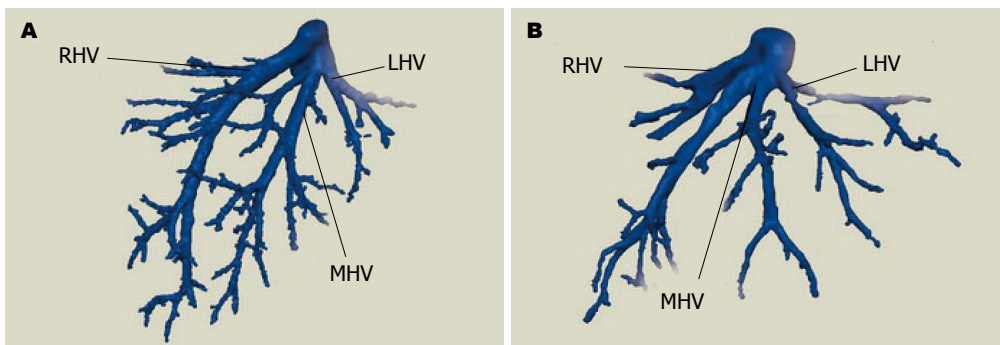


图 1 肝静脉总体变异与分型. A: A型; B: B型. RHV: RHV: 肝右静脉; MHV: 肝中静脉; LHV: 肝左静脉.

■ 相关报道
目前三维重建技术已经广泛应用于整形外科、骨科、腹部外科、肝移植科等多学科研究, 三维重建的图像直观、立体、形象, 在临床疾病诊治中发挥着重要的作用.

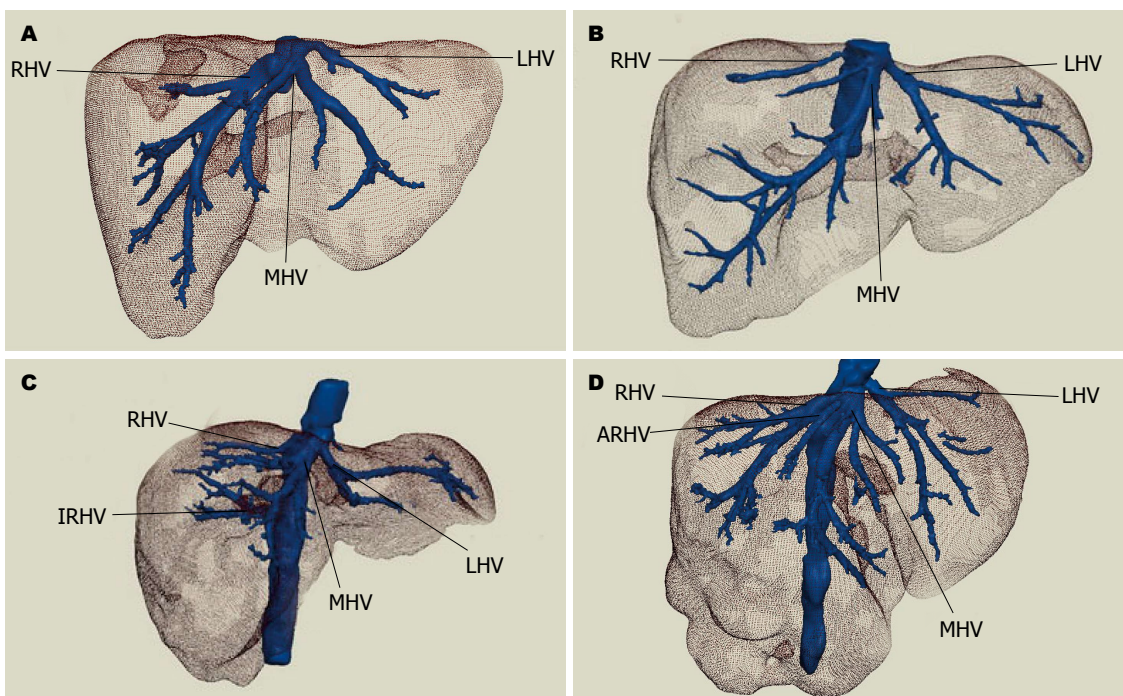


图 2 肝右静脉变异与分型. A: A型; B: B型; C: C型; D: D型. RHV: RHV: 肝右静脉; MHV: 肝中静脉; LHV: 肝左静脉; ARHV: 副肝右静脉; IRHV: 右后下静脉.

脉为一个主干, 并在早期分成两个粗细差异不大属支; III型: 肝右静脉在下腔静脉根部分成两个粗细差异不大属支; IV型: 肝右静脉在下腔静脉根部分成两个粗细差异不大属支, 其中一个属支再分成两个粗细差异不大分支. 肝中静脉变异与分型(图4): A型: 此型最常见, 肝中静脉仅有一个主干和若干小分支; B型: 出现汇入肝中静脉的IV段静脉; C型: 出现直接汇入下腔静脉的IV段静脉. 肝左静脉变异与分型(图5): A型: 此型最常见, 为肝左静脉仅有一个主干和若干小分支; B型: 出现汇入肝左静脉的4段静脉. 按上述的分型方法, 本次研究的50例肝脏肿瘤肝静脉变异及分型结果如下: 总体分型: A型: 54.0%(27/50), B型: 46.0%(23/50). 肝右静脉分型: A型: 72.0%(36/50), B型: 20.0%(10/50), C

型: 4.0%(2/50), D型: 4.0%(2/50). 肝右静脉亚型: I型: 34.0%(17/50), II型: 56.0%(28/50), III型: 6.0%(3/50), IV型: 8.0%(4/50). 肝中静脉分型: A型: 78.0%(39/50), B型: 20.0%(10/50), C型: 2.0%(1/50). 肝左静脉分型: A型: 82.0%(41/50), B型18.0%(9/50).

下面举例说明肝静脉个体化分型的临床应用: 病例1, 患者张某, 术前三维重建显示肝中静脉早期分成大小差异不大的两支(图6A), 且肝右静脉被肿瘤组织侵犯(图6B), 难以按Couinaud法将肝脏分段. 根据肝静脉变异和肿瘤位置、大小形态等决定个体化分段方式(图6C).

病例2, 患者林某, 肿瘤位于肝脏VII、VIII段, 存在优势的肝右后下静脉, 可以供应VI段肝脏(图7A), 在肝肿瘤切除时, 行保留VI段的精准肝

■创新盘点

通过三维重建研究肝静脉走行、分型及对肝肿瘤切除行规划目前国内文献相关报道较少。

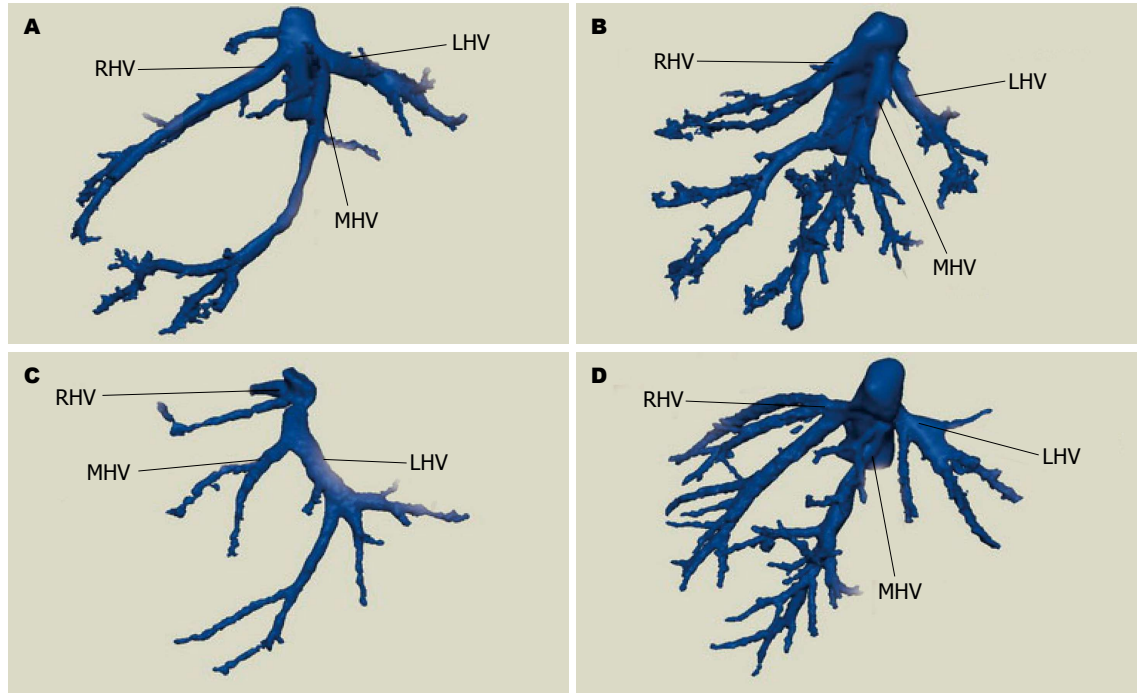


图3 肝右静脉的亚型. A: I型; B: II型; C: III型; D: IV型. LHV: 肝左静脉; MHV: 肝中静脉; RHV: 肝右静脉.

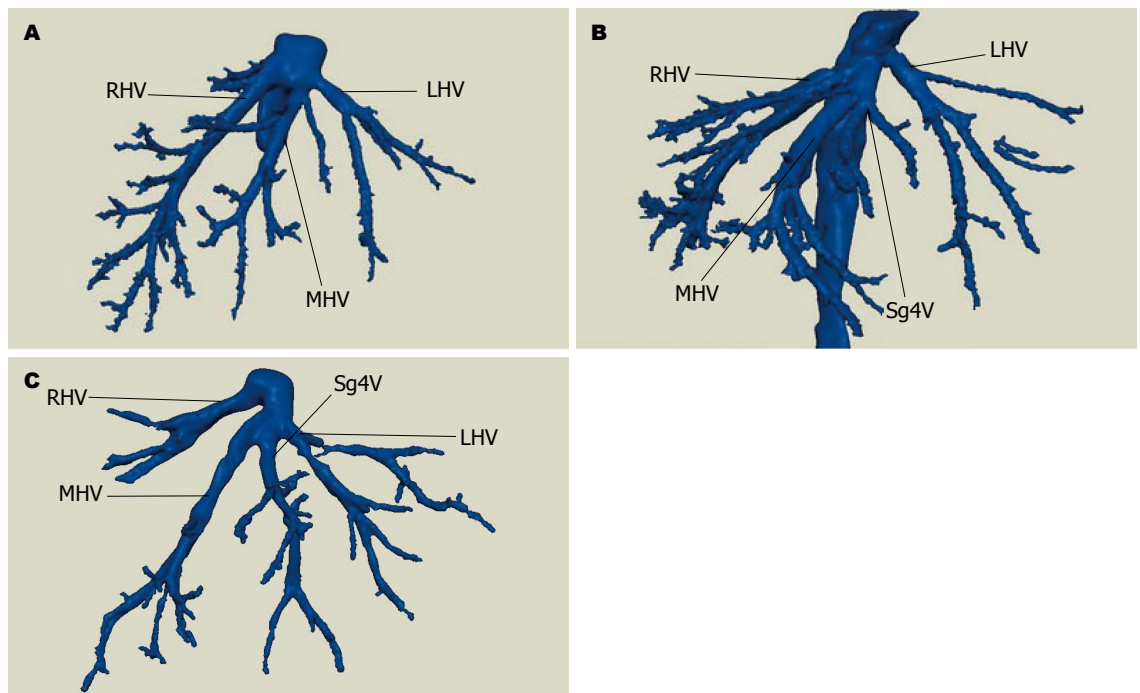


图4 肝中静脉的变异与分型. A: A型; B: B型; C: C型. LHV: 肝左静脉; MHV: 肝中静脉; RHV: 肝右静脉.

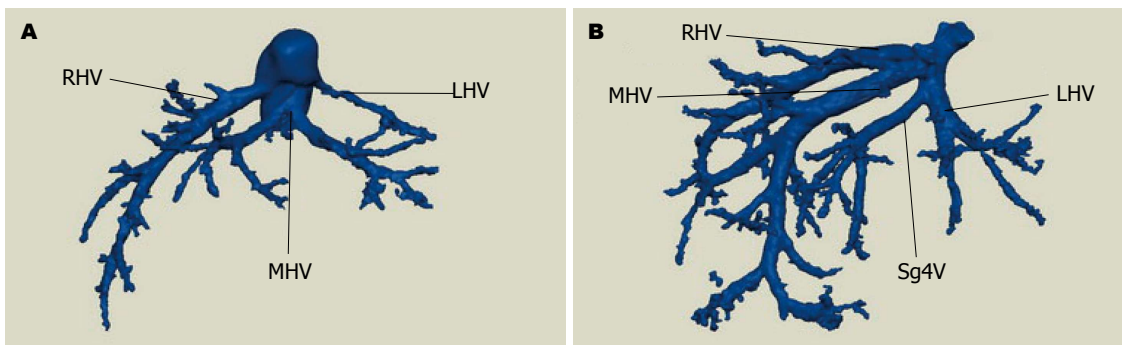
癌切除是可行的. 肝中静脉分出优势的Ⅷ段肝静脉血管(图7C), 在钳夹主肝静脉时, 也要注意钳夹Ⅷ段肝静脉血管(图7D), 钳夹肝右后下静脉(图7B), 减少术中出血和防止癌细胞转移. 减轻肝功损害程度, 改善预后.

病例3, 患者王某, 术前三维重建显示肿瘤切除前的肝静脉变异: 存在汇入肝中静脉的Ⅳ段

静脉(图8A), 右半肝切除时可切除肝中静脉, 三维重建显示肿瘤切除后Ⅳ段静脉可较好地回流肝Ⅳ段血液(图8B).

3 讨论

在肝胆外科手术中, 肝脏的血液回流是制约肝脏手术的重要因素. 多少年来外科医生一直期



应用要点
 三维重建应用于术前手术方式选择及手术风险评估, 还可以应用于教学。

图 5 肝左静脉的变异与分型. A: A型; B: B型. LHV: 肝左静脉; MHV: 肝中静脉; RHV: 肝右静脉.

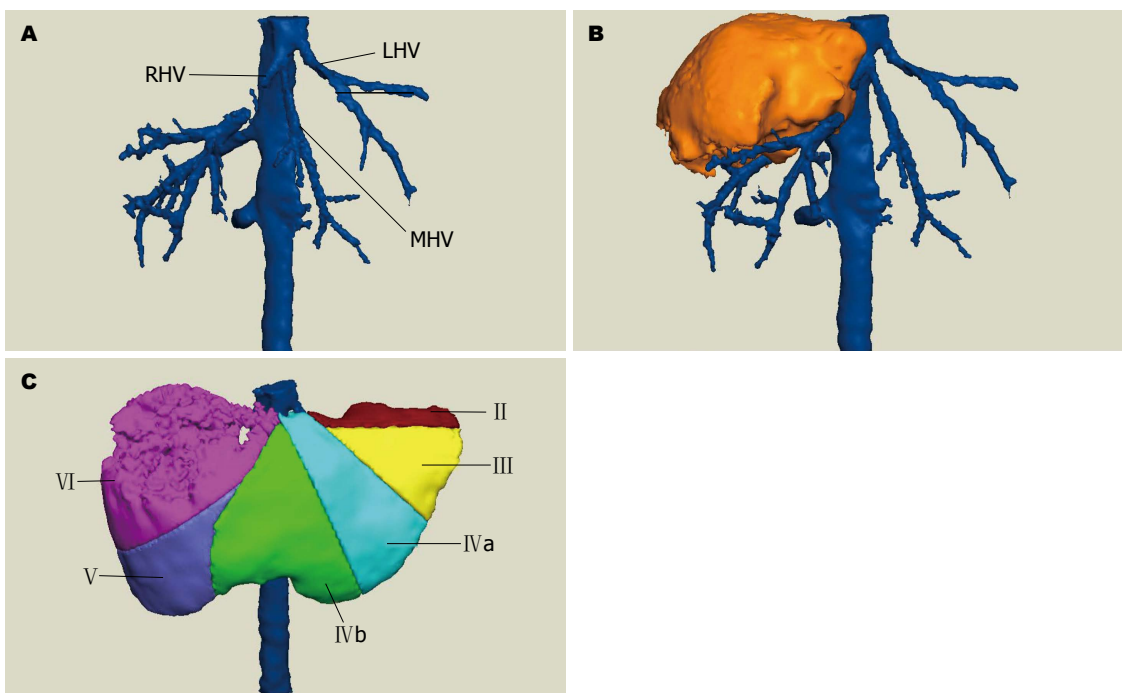


图 6 病例. A: 三维重建显示肝中静脉早期分成大小差异不大的两支; B: 肝右静脉被肿瘤组织侵犯; C: 肝脏个体化分6段. LHV: 肝左静脉; MHV: 肝中静脉; RHV: 肝右静脉.

望在术前就能对肝脏内部血管的走行及其与肝内病灶的关系有直观的了解. 肝脏内管道复杂, 最早关于肝静脉的研究来源于尸体解剖学和肝脏铸型标本的观察研究^[5,6], 解剖学研究受限于尸体来源困难, 铸型标本则很难任意多角度立体观察. 随着技术进步, B超、DSA、CT、MR等影像设备的应用逐步加入肝静脉的研究中^[7-12]. 与其他检查方法比较彩色多普勒超声存在一定的假阳性和假阴性率, 数字减影是有创的检查方法, 有一定的并发症发生率和死亡率. MR可以成功地显示肝动脉, 但是采集门静脉和肝静脉的信号时时相已经滞后, 对比剂开始廓清, 降低了门静脉和肝静脉的强化程度^[13].

肝脏肿瘤患者往往合并有肝硬化等, 增加了术后诱发肝衰的风险. 因此, 对肝静脉的走形

特点进行归纳总结非常重要. 对肝静脉进行分型、在复杂手术中使用合理的肝静脉阻断技术, 在术中最大限度地保留正常肝组织, 是肝脏外科一个研究热点^[14-16]. 根据肝静脉汇入下腔静脉的方式进行分型是肝静脉分型的标准^[17], 现已有运用CT和三维成像研究活体肝移植中肝静脉的报导^[18].

1957年Couinaud^[19]以Glisson系统在肝内分布为基础提出Couinaud分段法, 并逐渐在亚洲和欧洲普及, 依据功能解剖学将肝脏分为8个独立段, 该分段方法以肝裂和门静脉及肝静脉在肝内分布为基础, 肝右静脉将肝脏分为右前段和右后段, 肝中静脉将肝脏分为左半叶和半右叶(或者说右半肝和左半肝)此面从下腔静脉到胆囊窝通过, 肝左静脉将肝左叶分为内侧段和外

■同行评价
本文比较新颖,具
有一定指导意义.

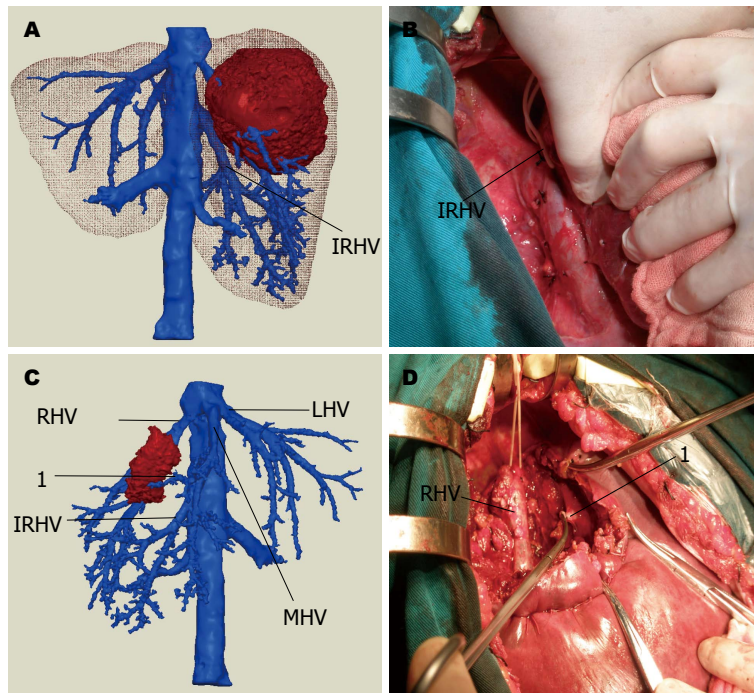


图7 病例2. A: 术前三维重建示在肝右后叶存在肝右下静脉(肝右静脉分型的C型); B: 术中游离肝右后叶时钳夹肝右下静脉; C: 数字1的位置为肝中静脉发向肿瘤的分支; D: 术中钳夹肝中静脉发向肿瘤的分支.

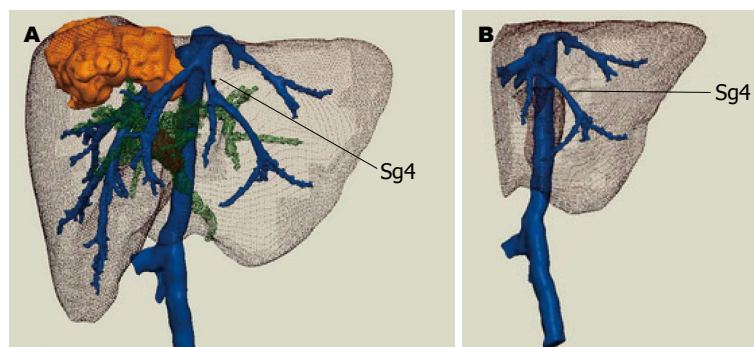


图8 病例3. A: 存在汇入肝中静脉的IV段静脉,右半肝切除时可切除肝中静脉; B: 三维重建显示肿瘤切除后IV段静脉可较好地回流肝IV段血液.

侧段. 门静脉将肝脏分为上、下段, 左、右门静脉发出上、下分支分别进入每段的中心. 每个肝段分别用罗马数字 I - VIII 标记, I 段: 尾状叶; II 段: 左外叶上段; III 段: 左外叶下段; IV 段: 左内叶 (Bismuth 分类法第4段又分为4a和4b段); V 段: 右前叶下段; VI 段: 右后叶下段; VII 段: 右后叶上段; VIII 段: 右前叶上段, 段的编号依据顺时针进行, Couinaud 分段法按顺时针方向将各段编号, 该分段方法实用性强, 每个肝段有独立的流入和流出血管以及胆管系统, 对于CT影像诊断, 外科手术, 有着比较实用的意义和广泛应用, 在活体肝移植中也有重要的应用价值^[20]. 尽管 Couinaud 法描述肝脏解剖在临床上实用性很强, 但其对肝叶和肝段的划分存在着缺陷. 比如说右前叶与右后叶本是前后关系, Couinaud 认为是内外关系, 段 VII 与段 VI 本是上下关系, Couinaud 认为是前后关系等^[21]. 这是因为 Couinaud 法描述肝脏解剖是居于离体肝脏血管铸型的研究结果, 由于肝脏血管壁的塌陷, 肝脏本身立体结构和

空间构象的改变, Couinaud 法确定的肝脏管道, 肝中间裂、右纵裂、右叶间裂等与活体肝的实际解剖情况不尽相符^[22,23], Couinaud 法并不完全精确^[24,25]. 因此, 临床实践中不能完全按照该方法划分肝脏以对肝脏肿瘤进行定位.

21世纪手术的“精准性”变得越来越重要, 复杂肝切除手术中肝静脉解剖和肝静脉淤血的个体化评估是提高肝切除“精准性”的重要一环^[26]. 肝静脉研究涉及的另外一个重要领域为肝移植, 由于不完全的肝内静脉流出系统所致静脉淤血是活体肝移植术后影响肝功能的重要因素, 为避免其发生, 需要在术前详细了解肝静脉解剖及变异, 并据此制定详细的手术计划, 以保证流出道的通畅^[27,28]. 而在肝移植中对于肝中静脉解剖变异的认知, 将有助于对肝移植中切取供肝体积的判断、切口定位和切割面的选择及供、受体肝静脉的重建^[29].

一般情况下肝右静脉引流了大部分 VI、VII 段的肝脏血流, 单纯进行肝脏 VII 段的切除会造

成VI段回流障碍, 故肝脏肿瘤切除通常将VI、VII段同时切除. 当存在肝右后下静脉的变异时, 肝右静脉可能仅引流肝VII段的全部, VI段和VIII段的一部分, 结扎肝右静脉不会导致肝VI段的静脉淤血, 故当这些变异时, 可行单独切除VII段而保留VI段的右后叶次全切. 邢雪等^[30]通过保留IRHV从而保存了肝右后叶下段, 并在此基础上提出了4种新的切除RHV而保留IRHV的肝切除方法, 可避免肝功能急性衰竭. 对于存在汇入肝中静脉的IV段静脉, 右半肝切除时可切除肝中静脉而不影响IV段肝脏的代偿.

由于肝脏切除率与肝脏再生能力呈负相关, 而与术后肝功损害呈正相关. 掌握肝脏肿瘤肝静脉的变异与分型能保留一些常规手术被连带切除的肝组织. 术前通过对每个肝脏肿瘤患者进行重建, 可以发现一般影像学难以发现的变异肝静脉, 增强对肝脏肿瘤切除术后并发症的预防能力.

4 参考文献

- 林科灿, 刘景丰, 曾金华, 池国辉, 曾永毅, 黄爱民. 虚拟肝脏手术规划系统预测肝癌肝切除术后肝功能损害的价值. *中华消化外科杂志* 2012; 11: 116-119
- 范应方, 方驰华, 项楠, 陈建新. 数字化微创技术在肝胆管结石诊治中的应用研究. *中国普外基础与临床杂志* 2011; 18: 688-693
- 方驰华, 周一, 虞春堂, 张刚庆, 钟世镇, 王博亮, 吴坤成. 肝脏管道系统灌注后薄层CT扫描和三维重建的研究. *中华外科杂志* 2004; 42: 562-564
- 袁世琨, 方驰华, 杨剑, 范应方, 全显跃, 梁文, 项楠, 唐海亮. 64排螺旋CT诊断肝癌临床价值研究. *中国实用外科杂志* 2007; 27: 720-732
- 牛朝诗, 韩卉, 耿小平. 下腔静脉与肝静脉的外科应用解剖. *肝胆外科杂志* 1996; 4: 36-39
- 邵初晓. 下腔静脉与肝静脉的外科应用解剖. *中华肝胆外科杂志* 2003; 9: 700-701
- 李杨, 杜勇, 杨汉丰, 黄小华. 3D 16-MSCT血管成像对门静脉及肝静脉解剖的研究. *重庆医科大学学报* 2008; 33: 1158-1161
- Atri M, Bret PM, Fraser-Hill MA. Intrahepatic portal venous variations: prevalence with US. *Radiology* 1992; 184: 157-158 [PMID: 1609075]
- Sahani D, Mehta A, Blake M, Prasad S, Harris G, Saini S. Preoperative hepatic vascular evaluation with CT and MR angiography: implications for surgery. *Radiographics* 2004; 24: 1367-1380 [PMID: 15371614 DOI: 10.1148/rg.245035224]
- 张龙江, 宋光义, 包颜明, 杨桂芬, 杨亚英, 王克超. 肝脏血管解剖和变异的多层螺旋CT血管成像研究. *中华放射学杂志* 2005; 39: 963-966
- 唐敏, 杨尚文, 马一鸣, 栾伟, 何健, 朱斌. 64排螺旋CT扫描数据基础上的门静脉和肝静脉三维解读及其解剖变异分析. *中国临床医学影像杂志* 2013; 24: 338-340
- 伍兵, 孙家瑜, 夏春潮, 李昌宪. 非对比剂增强的磁共振血管成像技术对肝静脉显示的初步评价. *四川大学学报(医学版)* 2011; 42: 387-391
- 姜滨. 多层螺旋CT对肝静脉的影像学评价. *国外医学临床放射学分册* 2006; 29: 40-44
- 汪珍光, 周伟平, 傅思源, 潘泽亚, 杨远, 章璘, 刘辉, 孙汉勇, 吴孟超. 肝腔静脉结合部解剖及其在肝静脉阻断术中的应用. *中国实用外科杂志* 2011; 31: 1058-1059
- 周伟平, 李爱军, 傅思源, 潘泽亚, 杨远, 汤靓, 吴孟超. 第二肝门区域肿瘤切除中两种肝血流阻断方法的比较. *中华外科杂志* 2007; 45: 591-594
- 周伟平, 李爱军, 傅思源, 潘泽亚, 杨远, 汤靓, 吴孟超. 肝切除术中不同肝静脉阻断方法的比较. *中华普通外科杂志* 2007; 22: 888-891
- 王现亮, 董光, 耿海, 王文刚, 李林坤, 高伟, 王荣芳. 肝静脉分型与测量参数的多层螺旋CT研究. *中华放射学杂志* 2007; 07: 709-712
- Orguc S, Tercan M, Bozoklar A, Akyildiz M, Gurgan U, Celebi A, Nart D, Karasu Z, Icoz G, Zeytinlu M, Yuzer Y, Tokat Y, Kilic M. Variations of hepatic veins: helical computerized tomography experience in 100 consecutive living liver donors with emphasis on right lobe. *Transplant Proc* 2004; 36: 2727-2732 [PMID: 15621134 DOI: 10.1016/j.transproceed.2004.10.006]
- Couinaud C. *LeFoie: Etudes Anatomiques et Chirurgicales*. Paris: Masson & Cie, 1957: 284-289
- 方驰华, 朱新勇. 现代肝脏局部解剖在活体部分肝移植应用的研究进展. *世界华人消化杂志* 2003; 11: 1576-1580
- 刘学静. 多层螺旋CT门静脉成像及其在肝脏解剖分段中的应用. *医学影像学杂志* 2002; 12: 398-400
- Ohashi I, Ina H, Okada Y, Yoshida T, Gomi N, Himeno Y, Hanafusa K, Shibuya H. Segmental anatomy of the liver under the right diaphragmatic dome: evaluation with axial CT. *Radiology* 1996; 200: 779-783 [PMID: 8756931]
- 朱江帆, 徐林根, 傅贤波. 2003年全国微创外科新进展学术研讨会学术总结. *中国微创外科杂志* 2003; 3: 547-549
- Thompson EC, Grier JF, Gholson CF, McDonald JC. A critical review of the Couinaud technique of hepatic resection. *Arch Surg* 1995; 130: 553-559 [PMID: 7748097 DOI: 10.1001/archsurg.1995.01430050103018]
- Rieker O, Mildenerberger P, Hintze C, Schunk K, Otto G, Thelen M. [Segmental anatomy of the liver in computed tomography: do we localize the lesion accurately?]. *Rofö* 2000; 172: 147-152 [PMID: 10723488 DOI: 10.1055/s-2000-10505]
- 董家鸿, 黄志强. 精准肝切除-21世纪肝脏外科新理念. *中华外科杂志* 2009; 47: 1601-1605
- 沈文, 程悦, 谢春, 祁吉. 活体肝移植术前MSCT评估肝静脉. *中国医学影像技术* 2009; 25: 1215-1217
- 蔡维广, 刘中波, 杨得君. 肝左静脉在活体肝移植中的临床应用解剖. *吉林医学* 2006; 27: 778-779
- 徐卫东, 王德广. 肝中静脉的应用解剖学研究. *济宁医学院学报* 2012; 35: 177-181
- 邢雪, 李洪, 刘卫国. 肝脏右后下静脉的临床研究. *中华肝胆外科杂志* 2005; 11: 279

编辑 田滢 电编 闫晋利



溃疡性结肠炎患者的生存质量分析176例

李孝镇, 唐志鹏, 谢建群

■背景资料

近年来, 生存质量的研究逐渐成为研究热点。国内外相关研究显示, 溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)患者的生存质量明显低于正常人群, 在生理、心理、社会等各方面受到影响。而国内发病率持续升高当中, 但相关研究较少。

李孝镇, 唐志鹏, 谢建群, 上海中医药大学附属龙华医院消化科上海市200032

李孝镇, 主要从事消化系统疾病的临床研究。

作者贡献分布: 唐志鹏与谢建群负责课题设计、结果分析及论文审阅; 李孝镇负责临床调查、统计分析及论文撰写。

通讯作者: 唐志鹏, 主任医师, 200032, 上海市徐汇区宛平南路725号, 上海中医药大学附属龙华医院消化科。

zhipengtang@sohu.com

电话: 021-64385700

收稿日期: 2013-05-08 修回日期: 2013-08-29

接受日期: 2013-10-20 在线出版日期: 2013-11-18

Analysis of quality of life in 176 patients with ulcerative colitis

Xiao-Zhen Li, Zhi-Peng Tang, Jian-Qun Xie

Xiao-Zhen Li, Zhi-Peng Tang, Jian-Qun Xie, Department of Gastroenterology, Longhua Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200032, China

Correspondence to: Zhi-Peng Tang, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Longhua Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, 725 Wanping South Road, Xuhui District, Shanghai 200032, China. zhipengtang@sohu.com

Received: 2013-05-08 Revised: 2013-08-29

Accepted: 2013-10-20 Published online: 2013-11-18

Abstract

AIM: To investigate the quality of life (QoL) in patients with ulcerative colitis (UC).

METHODS: The inflammatory bowel disease questionnaire (IBDQ) and the short form 36 health survey questionnaire (SF-36) were used to assess QoL in patients with UC. Clinical characteristics including sex, age, smoking, course of disease, extent of disease, clinical type, colonoscopic grade, clinical stage, and severity of disease were analyzed.

RESULTS: The mean IBDQ score was 164.1 ± 29.7 and mean SF-36 score was 61.1 ± 18.2 in patients with UC. QoL in patients with UC was significantly associated with sex, clinical stage and severity of disease (all $P < 0.05$).

CONCLUSION: IBDQ and SF-36 scores decrease in patients with UC. Bowel symptoms and body

pain are main factors affecting QoL, which can influence the physical, mental health and social function. There are close associations between QoL and sex, clinical stage, and severity of disease.

© 2013 Baishideng Publishing Group Co., Limited. All rights reserved.

Key Words: Ulcerative colitis; Quality of life; Inflammatory bowel disease questionnaire; Short form 36 health survey questionnaire

Li XZ, Tang ZP, Xie JQ. Analysis of quality of life in 176 patients with ulcerative colitis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2013; 21(32): 3486-3492 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/3486.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i32.3486>

摘要

目的: 调查溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)患者生存质量状况, 并分析其影响因素。

方法: 应用炎症性肠病生存质量问卷(inflammatory bowel disease questionnaire, IBDQ)与健康调查简表中文版简表(short form 36 health survey questionnaire, SF-36)调查UC患者生存质量, 并且分析性别、年龄、吸烟、病程、病变部位、肠镜分级、临床类型、病情分期、病情严重程度因素。

结果: (1)IBDQ总分平均为 164.1 ± 29.7 分, SF-36总分平均为 61.1 ± 18.2 分; (2)性别、病情分期以及病情严重程度不同的人群之间生存质量有统计学差异($P < 0.05$)。

结论: (1)UC患者的生存质量均有所下降, 以肠道症状、躯体疼痛为主要影响因素, 继而可影响全身、精神健康以及社会功能; (2)UC患者的生存质量与性别、病情分期和病情严重程度等因素相关。

© 2013年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 溃疡性结肠炎; 生存质量; 炎症性肠病生存质量问卷; 健康调查简表SF-36

■同行评议者

范恒, 教授, 主任医师, 华中科技大学同济医学院附属协和医院中西医结合科

核心提示: 本文应用炎症性肠病生存质量问卷(inflammatory bowel disease questionnaire)与SF-36生存质量量表, 调查、分析溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)患者生存质量及其影响因素. 结果发现UC患者的生存质量下降, 并以肠道症状、躯体疼痛为主要影响因素, 继而可影响全身、精神健康以及社会功能. UC患者的生存质量与性别、病情分期和病情严重程度等因素相关.

李孝镇, 唐志鹏, 谢建群. 溃疡性结肠炎患者的生存质量分析176例. 世界华人消化杂志 2013; 21(32): 3486-3492 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/3486.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v21.i32.3486>

0 引言

溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)为发病机制尚未明确的慢性肠道疾病, 以腹泻、黏液脓血便、里急后重、腹痛等为主要临床表现. 近年来由于饮食、生活习惯以及环境的改变, 中国的UC发病率亦随之升高^[1]. 又因UC病程缠绵、难以治愈、反复发作、医疗费用昂贵等特点, 对患者的躯体、心理、社会等多方面发生了影响, 从而损害其生存质量. 本研究拟采用生存质量量表调查UC患者生存质量状况, 并且分析其影响因素.

1 材料和方法

1.1 材料 选取2007-11/2012-03上海中医药大学附属龙华医院消化科门诊与住院部收集符合溃疡性结肠炎诊断标准的患者176例. 诊断标准参照2007年中华医学会消化病学分会炎症性肠病协作组的《对我国炎症性肠病诊断治疗规范的共识意见》^[2].

1.2 方法

1.2.1 生存质量量表: 生存质量量表采用疾病特异性量表与普适性量表各1种. 炎症性肠病生存质量问卷(inflammatory bowel disease questionnaire, IBDQ)为加拿大的Guyatt等^[3]学者制定的炎症性肠病生存质量问卷. IBDQ共有4个方面32个问题, 总分为4个维度得分的平均值, 其范围在32-224分之间, 分数越高, 表示生存质量越好.

健康调查简表中文版简表(short form 36 health survey questionnaire, SF-36), 由美国医学结局研究组(medical outcomes study, MOS)研制的普适性生存质量量表. SF-36量表包括8个维度36个问题, 总分为8个维度得分的平均值, 其范围在0-100分之间, 分数越高, 表示生存质量越好.

1.2.2 调查时机与方法: (1)采取面对面调查方式为主; (2)研究者对被调查者解释本调查的目的与意义, 经过被调查者同意后签署知情同意后, 方能进行调查; (3)每份问卷约30 min以内完成.

1.2.3 评价临床特征: 收集患者性别、年龄、吸烟、病程、病变部位、肠镜分级、临床类型、病情分期、临床严重程度等资料.

统计学处理 生存质量量表IBDQ与SF-36的计算, 根据其各计分方法计算各维度的得分及其总分, 以mean±SD表示. 采用SPSS18.0统计分析软件, 符合正态分布则采用 t 检验; 两样本均数比较采用两个独立样本 t 检验, 多样本比较采用方差分析; 不符合正态分布则采用非参数检验; 构成比采用 χ^2 检验; $P<0.05$ 为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 UC患者的生存质量状况

2.1.1 IBDQ得分: 176例UC患者IBDQ总分在86-220分之间, 平均为164.1分±29.7分. IBDQ各维度得分如表1.

2.1.2 SF-36得分: 176例UC患者SF-36总分在18.8-94.3分之间, 平均为61.1分±18.2分. SF-36各维度得分如表2.

2.2 UC患者临床特征与生存质量

2.2.1 性别: 男女之间的IBDQ无明显统计学差异($P>0.05$); 在SF-36躯体功能维度平均得分分别为87.6分±13.0分、82.9分±16.5分, 显示女性得分较低于男性, 并且差异有统计学意义($P<0.05$), 其余的各维度之间无明显统计学差异($P>0.05$).

2.2.2 年龄: 共分为8个不同年龄组别, 其组别之间的SF-36及IBDQ各维度及其总分均无明显统计学差异($P>0.05$).

2.2.3 吸烟: 吸烟者与非吸烟者之间, IBDQ无明显统计学差异($P>0.05$). 而两组之间SF-36的躯体角色维度平均得分分别为49.4分±43.2分、79.2分±35.1分, 吸烟者得分较低于非吸烟者, 具有统计学意义($P<0.05$), 其余维度无明显差异($P>0.05$).

2.2.4 病程: 病程分组: 病程≤6 mo、6 mo<病程≤12 mo、12 mo<病程≤24 mo、24 mo<病程≤36 mo、36 mo<病程≤48 mo、48 mo<病程≤60 mo、60 mo<病程≤120 mo、病程>120 mo. 不同病程组之间IBDQ与SF-36各维度及其总分均无明显统计学差异($P>0.05$).

2.2.5 病变部位与肠镜分级: 病变部位分为直肠

■ 研究前沿

UC反复发作、病程缠绵, 患者受疾病本身痛苦外, 同时在心理、社会等各方面发生了影响, 从而导致生存质量的下降. 因此, UC疗效评估中, 生存质量的评价逐渐成为重要指标, 具有临床意义.

■ 相关报道

Pizzi研究发现UC患者的心理、情感因素与疾病活动指数密切相关。Mittermaier跟踪IBD患者18 mo,发现焦虑、抑郁等情绪影响IBD患者的生存质量,并恶化IBD患者的病情。Bitton研究中发现患者近期对生活的压力感与疾病复发的时间密切相关。由此可见,情感因素在UC的疾病过程中具有重要意义。

表 1 IBDQ各维度及总分得分

IBDQ	Min	Max	mean ± SD
肠道症状	31	70	54.3 ± 9.4
全身症状	10	35	23.4 ± 5.3
情感功能	30	83	60.1 ± 12.3
社会功能	9	35	26.2 ± 6.4
总分	86	220	164.1 ± 29.7

IBDQ: 炎症性肠病生存质量问卷。

表 2 SF-36各维度及总分得分

SF-36	Min	Max	mean ± SD
躯体功能	20	100	85.5 ± 14.8
躯体角色	0	100	51.4 ± 43.2
躯体疼痛	30	100	60.8 ± 22.3
一般健康状况	5	97	43.6 ± 18.7
生命力	0	100	58.0 ± 18.3
社会功能	12.5	100	72.9 ± 24.4
情感角色	0	100	52.3 ± 42.7
心理健康	16	100	64.3 ± 17.3
总的躯体健康	21.2	92.4	59.8 ± 17.4
总的心理健康	12.9	91.6	58.2 ± 18.9
总分	18.8	94.3	61.1 ± 18.2

型、左半结肠型及广泛型3大类。不同病变部位的IBDQ、SF-36均无明显统计学意义($P>0.05$)。肠镜分级分为轻、中、重度,其中,重度者仅有4例,故未予统计学分析。而轻度与中度之间,IBDQ与SF-36各维度及其总分之间无统计学差异($P>0.05$)。

2.2.6 临床类型: 将UC分为慢性复发型、慢性持续型、暴发型和初发型。本组病例中无暴发型患者。不同临床类型之间,IBDQ与SF-36的各维度及其总分均无明显统计学差异($P>0.05$)。

2.2.7 病情分期: 缓解期与活动期患者之间的IBDQ得分如表3,除了全身症状维度外,均有明显的统计学差异($P<0.01$)。两组之间的SF-36得分如表4,其中躯体角色、躯体疼痛、一般健康状况、社会功能、情感角色、总的躯体健康、总的心理健康以及总分有统计学意义($P<0.05$)。活动期又分为轻、中、重度。其中,重度活动期者仅有1例,故未进行统计学分析。而在轻度活动期与中度活动期之间,IBDQ与SF-36部分维度具有统计学差异($P<0.05$)(表5, 6)。

2.2.8 临床严重程度: 临床严重程度以重度者仅有2例,故未进行统计学分析。临床严重程度为

表 3 缓解期与活动期的IBDQ平均得分

IBDQ	病情分期	
	缓解期	活动期
<i>n</i>	44	132
肠道症状	58.6 ± 7.6	52.9 ± 9.5 ^b
全身症状	24.7 ± 4.8	23.0 ± 5.4
情感功能	64.4 ± 11.7	58.7 ± 12.2 ^b
社会功能	29.4 ± 5.6	25.1 ± 6.3 ^b
总分	177.2 ± 26.5	159.8 ± 29.6 ^b

^b $P<0.01$ vs 缓解期。IBDQ: 炎症性肠病生存质量问卷。

表 4 缓解期与活动期的SF-36平均得分

SF-36	病情分期	
	缓解期	活动期
<i>n</i>	44	132
躯体功能	86.0 ± 13.8	85.3 ± 15.1
躯体角色	64.2 ± 41.9	47.2 ± 43.0 ^b
躯体疼痛	72.9 ± 24.1	56.8 ± 20.2 ^a
一般健康状况	50.0 ± 18.8	41.4 ± 18.3 ^a
生命力	62.8 ± 17.0	56.4 ± 18.5
社会功能	79.5 ± 24.4	70.6 ± 24.1 ^b
情感角色	67.4 ± 37.7	47.2 ± 43.2 ^a
心理健康	68.2 ± 17.6	63.1 ± 17.1
总的躯体健康	67.2 ± 17.0	57.4 ± 16.9 ^a
总的心理健康	65.6 ± 17.6	55.7 ± 18.7 ^a
总分	68.9 ± 16.7	58.5 ± 18.0 ^a

^a $P<0.05$, ^b $P<0.01$ vs 缓解期。

轻度与中度之间,IBDQ与SF-36部分维度具有统计学差异($P<0.05$)(表7, 8)。

3 讨论

3.1 溃疡性结肠炎患者生存质量状况 本次调查中,IBDQ总分的波动范围为86.0-220.0分,平均164.1分±29.7分,大部分UC患者的IBDQ总分以及肠道症状、全身症状、情感功能和社会功能维度的得分明显下降,提示UC患者困扰于肠道及全身的各种症状,同时在情感、社会方面受到不同程度的影响,从而损害其生存质量。SF-36总分的波动范围为18.8-94.3分,平均61.1分±18.2分。本次调查中SF-36结果与美国SF-36评分标准^[4]相比,8个维度平均得分均明显低于其标准。再与杭州市的SF-36常模^[5]相比,除了躯体功能、生命力与心理健康维度的得分结果相似外,其他维度的得分明显下降。殷积美等^[6]调查UC患者生存质量情况,其调查对象的性别、年龄

表 5 轻度、中度活动期的IBDQ平均得分

IBDQ	活动期	
	轻度活动期	中度活动期
<i>n</i>	97	34
肠道症状	54.8 ± 9.0	47.5 ± 8.9 ^b
全身症状	23.8 ± 5.2	20.9 ± 5.5 ^b
情感功能	59.9 ± 12.5	55.3 ± 10.8 ^a
社会功能	26.1 ± 6.0	22.5 ± 6.3 ^b
总分	164.6 ± 28.7	146.1 ± 28.1 ^b

^a*P*<0.05, ^b*P*<0.01 vs 轻度活动期. IBDQ: 炎症性肠病生存质量问卷.

表 7 临床严重程度为轻度与中度的IBDQ平均得分

IBDQ	临床严重程度	
	轻度	中度
<i>n</i>	148	26
肠道症状	55.4 ± 8.9	48.8 ± 10.3 ^a
全身症状	23.9 ± 5.0	21.1 ± 6.4 ^b
情感功能	60.6 ± 12.2	58.1 ± 12.2
社会功能	26.9 ± 6.0	22.8 ± 7.1 ^a
总分	166.9 ± 28.3	150.8 ± 33.3 ^b

^a*P*<0.05, ^b*P*<0.01 vs 轻度. IBDQ: 炎症性肠病生存质量问卷.

表 6 轻度、中度活动期的SF-36平均得分

SF-36	活动期	
	轻度活动期	中度活动期
<i>n</i>	97	34
躯体功能	87.2 ± 14.3	80.0 ± 16.4 ^a
躯体角色	51.3 ± 44.0	36.8 ± 38.3
躯体疼痛	58.9 ± 21.6	50.6 ± 14.2
一般健康状况	43.7 ± 17.8	35.2 ± 18.4 ^a
生命力	57.9 ± 17.9	52.6 ± 19.5
社会功能	72.9 ± 22.9	64.0 ± 26.6
情感角色	49.5 ± 43.3	42.2 ± 42.6
心理健康	64.2 ± 16.9	63.1 ± 17.1
总的躯体健康	59.8 ± 16.5	51.1 ± 16.4 ^b
总的心理健康	57.6 ± 18.2	50.8 ± 19.3
总分	60.7 ± 17.6	52.7 ± 18.1 ^a

^a*P*<0.05, ^b*P*<0.01 vs 轻度活动期.

表 8 临床严重程度为轻度与中度的SF-36平均得分

SF-36	临床严重程度	
	轻度	中度
<i>n</i>	148	26
躯体功能	86.5 ± 13.9	80.2 ± 18.6
躯体角色	52.5 ± 43.7	49.0 ± 39.9
躯体疼痛	62.4 ± 22.9	52.8 ± 16.7
一般健康状况	44.9 ± 18.1	37.3 ± 21.1 ^a
生命力	59.7 ± 17.8	48.5 ± 18.5 ^b
社会功能	53.6 ± 42.2	67.3 ± 26.9
情感角色	53.6 ± 42.2	48.7 ± 45.0
心理健康	64.9 ± 17.0	61.7 ± 19.2
总的躯体健康	61.2 ± 17.1	53.6 ± 17.7 ^a
总的心理健康	59.4 ± 18.4	52.7 ± 20.8
总分	62.3 ± 17.8	55.7 ± 19.4

^a*P*<0.05, ^b*P*<0.01 vs 轻度.

■创新盘点

本文以调查上海地区UC患者的生存质量状况,并与国内外文献报道进行比较.同时,通过生存质量各维度的反映,分析对生存质量的影响因素,为临床提供相关资料.

与本调查相近,其各维度的得分较本研究调查结果低,但其下降趋势相似. Pace等^[7]研究中,应用SF-36、症状自评量表及社会再适应评定量表,对炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)与肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)患者之间进行生存质量比较.结果显示IBD与IBS患者生存质量均低于意大利常模人群的生存质量,且下降程度相似.

由此可见,UC患者的生存质量严重损害普遍存在,明显低于一般健康人群的生存质量水平,并在身体、心理、社会各方面受到影响.与Bernklev等^[8]研究与本研究结果相比,生存质量总体下降趋势相似,但其各维度得分结果之间尚存在一些差异,可能与被调查者的生活、文化程度、价值观、调查时间等不同有关.

3.2 溃疡性结肠炎患者生存质量影响因素分析

3.2.1 性别与年龄: 本研究结果显示,男女之间的

IBDQ、SF-36总分无明显统计学差异(*P*>0.05).但在SF-36的躯体功能维度有统计学意义(*P*<0.05).同时,不参与计分的自我报告的健康变化维度亦显示女性较低于男性,但能够提示男女对自我健康变化携有不同的态度,女性对躯体上的变化较男性敏感而耐受性较差.这与其他一些研究^[9,10]相似,其结果均显示女性的躯体疼痛相关维度得分明显下降,并与男性相比普遍存在焦虑、抑郁等负面情绪,故其情感相关维度亦明显下降,从而影响其生存质量.而克罗恩病(Crohn's disease, CD)女性患者亦出现相似现象, Stjernman等^[11]的研究中,发现女性患者对健康的主观评价较低,甚至较UC患者对生存质量的影响更大. Saibeni等^[12]的研究亦显示IBD女性患者生存质量低于男性患者,其中尤其年轻女性的生存质量显著下降.因此,性别因素足够成为影响生存质量的独立因素.

■应用要点

通过生存质量评价,提供客观数据,以了解UC患者生理、心理及社会等各方面情况;同时指导临床治疗,以多维度、全面地提高其疗效。

本研究发现不同年龄组别之间的生存质量情况无统计学意义($P>0.05$),故年龄因素不能成为独立的影响因素,但年龄与病情之间存在一定的相关性,即年龄越小,病情相对较重,并对疾病的耐受性较差,从而可能影响其生存质量。

3.2.2 吸烟: 研究显示,吸烟可改善UC患者的症状体征,而对CD患者有负面影响。近来Lakatos等^[13]研究结果显示,吸烟对UC患者与CD患者均有一定的保护作用。由此可见,吸烟为IBD的重要影响因素之一。参与本项调查的患者以非吸烟者居多。吸烟者与非吸烟者之间,IBDQ无明显统计学差异($P>0.05$)。而两组之间SF-36的躯体角色维度平均得分分别为49.4分±43.2分、79.2分±35.1分,吸烟者得分较低于非吸烟者,具有统计学意义($P<0.05$),其余维度无明显差异($P>0.05$)。但Russel等^[14]的研究显示,吸烟男性与非吸烟男性相比,吸烟男性的生存质量相对较高,吸烟与生存质量之间有一定的联系。由于本次研究调查中,非吸烟者还包括女性患者、未成年人,故吸烟因素结果受到性别、年龄影响。

3.2.3 病程与临床类型: 本研究中将病程分为以下8个组别: 病程≤6 mo、6 mo<病程≤12 mo、12 mo<病程≤24 mo、24 mo<病程≤36 mo、36 mo<病程≤48 mo、48 mo<病程≤60 mo、60 mo<病程≤120 mo、病程>120 mo。不同病程之间的生存质量无明显统计学意义($P>0.05$),提示病程不成为影响生存质量的独立因素,此与Kuriyama等^[15]研究结果一致。本研究发现,不同临床类型包括慢性复发型、慢性持续型和初发型之间,IBDQ与SF-36的各维度及其总分均无明显统计学差异($P>0.05$)。

3.2.4 病变部位、肠镜分级及病情严重程度: 不同病变部位的生存质量无明显统计学意义($P>0.05$),提示病变部位不能成为影响生存质量的独立因素。肠镜以轻、中、重度3种不同分级,而不同肠镜分级之间IBDQ、SF-36均无明显统计学差异($P>0.05$)。本次调查中肠镜以轻、中度为主,重度者相对极少,而轻、中度之间无明显差异。然而在不同病情程度之间的生存质量差异较显著,病情越重,IBDQ与SF-36的得分越低,生存质量则越低。主要在IBDQ的肠道症状、全身症状、社会功能维度以及SF-36的一般健康状况、生命力以及总的躯体健康维度有统计学差异($P<0.05$)。提示病情越重,肠道症状、全身症状越明显,从而影响患者身心健康,甚至影响其社交活动等。Casellas等^[16]研究中显示生存质

量与疾病类型或病变部位不影响其生存质量。而华婷琰等^[17]研究中发现,病情程度与病变部位、肠镜下表现之间存在一定的相关性。与本研究中结果相近,病变部位及肠镜分级不能成为影响生存质量的独立因素,但与其密切相关的病情程度为影响UC患者生存质量的重要因素之一。

3.2.5 病情分期: 参与本项研究的患者大多处于活动期,其肠道症状、全身症状较缓解期严重,而疾病的活动在生存质量评价中成为重要因素之一^[16,18]。活动期UC患者尤以腹泻、腹痛、黏液脓血便加重或重现。其中,疼痛可影响生理、独立性、社会关系及环境等各领域,从而影响其生存质量^[19]。本次研究发现,活动期患者的生存质量明显低于缓解期的患者($P<0.01$),主要表现在肠道及全身症状、社会功能、情感功能等多方面,提示活动期患者生存质量下降与其临床症状密切相关,而疾病活动为影响生存质量的关键因素之一。反之,缓解或减轻其症状又是提高生存质量的重要手段。

3.2.6 心理因素: UC患者中普遍存在焦虑、抑郁等情感方面的表现,是由身体健康状态变化所造成负面影响;往往其负面情绪又是加重身体疾病状态的重要因素之一。在本次研究中,性别、病变部位、临床分期以及病情严重程度等各种因素,均可影响到UC患者心理、社会功能,导致整体生存质量下降。Pizzi等^[20]研究中亦发现UC患者的心理、情感因素与疾病活动指数密切相关。Mittermaier等^[21]跟踪IBD患者18 mo,其结果发现,焦虑、抑郁等情绪影响IBD患者的生存质量,并恶化IBD患者的病情。Bitton等^[22]研究中发现,患者近期对生活的压力感与疾病复发的时间密切相关。而Moskovitz等^[23]的IBD术后患者的生存质量研究中发现,术后生存质量较低的患者多采用自我控制、自责、逃避等消极应对方式。因此,改善或缓解精神、心理负面影响是提高生存质量的重要方法之一^[24,25]。

3.2.7 其他因素: 在本次研究中发现,不少UC患者伴有神疲乏力等症状,而影响其生存质量。Romberg-Camps等^[26]的研究中亦发现疲劳为影响患者生存质量的重要因素之一,甚至处于缓解期的患者仍有疲劳症状,并强调肠道以外症状对生存质量的影响。Minderhoud等^[27]研究发现,80例IBD患者中,40%患者承受着疲劳,IBDQ评分值与多维度的疲劳问卷评分值呈负相关($r = 0.735, P<0.001$)。提示疲劳对IBD患者生存

质量有一定的负面影响。另外, 176例患者中, 因本病而2例病休、1例休学, 占总体人数的4.7%。Bernklev等^[28]研究中显示, 11.7%的IBD患者, 在5年期间处于失业状态, 而在UC患者中更频繁出现, 且病休、失业、休学等因素与生存质量呈负相关。Akobeng等^[29]研究儿童UC患者, 其父母的工作、生活以及对其他家庭成员生活方式带来限制, 导致整个家庭的负担加重。因此, 医疗费用、生活费支出等经济上的问题, 带来严重的生存质量损害, 并与长期服药或失业等因素有关^[30]。在本研究中, 因本病而病休的患者比例并不多, 远少于国外所报道的数据, 但国内亦有病休、失业的患者, 病情-医疗费用-工作压力成为恶性循环, 严重损害其生存质量。

本研究提示UC患者的生存质量均有所下降, 以肠道症状、躯体疼痛为主要影响因素, 继而可影响全身、精神健康以及社会功能。UC患者的生存质量与性别、病情分期和病情严重程度等因素相关。

4 参考文献

- 1 石仁芳, 林中, 张剑波, 韦铮武, 卢艺, 周本英. 溃疡性结肠炎临床及内镜诊断特点. *华夏医学* 2007; 20: 233-234
- 2 中华医学会消化病学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: 545-550
- 3 Guyatt G, Mitchell A, Irvine EJ, Singer J, Williams N, Goodacre R, Tompkins C. A new measure of health status for clinical trials in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1989; 96: 804-810 [PMID: 2644154]
- 4 Medical Outcomes Trust. How to score the SF-36 healthsurvey. Boston: Medical Trust, 1993: 2-217 Available from: URL: http://www.chiro.org/LINKS/OUTCOME/How_to_score_the_SF-36.pdf
- 5 王红妹, 李鲁, 沈毅. 中文版SF-36量表用于杭州市区居民生命质量研究. *中华预防医学杂志* 2001; 35: 428-433
- 6 殷积美, 宁瑞花, 刘巍. 溃疡性结肠炎患者生活质量的调查及分析. *解放军护理杂志* 2008; 25: 40-41
- 7 Pace F, Molteni P, Bollani S, Sarzi-Puttini P, Stockbrügger R, Bianchi Porro G, Drossman DA. Inflammatory bowel disease versus irritable bowel syndrome: a hospital-based, case-control study of disease impact on quality of life. *Scand J Gastroenterol* 2003; 38: 1031-1038 [PMID: 14621276]
- 8 Bernklev T, Jahnsen J, Lygren I, Henriksen M, Vatn M, Moum B. Health-related quality of life in patients with inflammatory bowel disease measured with the short form-36: psychometric assessments and a comparison with general population norms. *Inflamm Bowel Dis* 2005; 11: 909-918 [PMID: 16189421]
- 9 Hjortswang H, Järnerot G, Curman B, Sandberg-Gertzén H, Tysk C, Blomberg B, Almer S, Ström M. The influence of demographic and disease-related factors on health-related quality of life in patients with ulcerative colitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003; 15: 1011-1020 [PMID: 12923375]
- 10 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]
- 11 Stjernman H, Tysk C, Almer S, Ström M, Hjortswang H. Unfavourable outcome for women in a study of health-related quality of life, social factors and work disability in Crohn's disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2011; 23: 671-679 [PMID: 21654323 DOI: 10.1097/MEG.0b013e328346f622]
- 12 Saibeni S, Cortinovis I, Beretta L, Tatarella M, Ferraris L, Rondonotti E, Corbellini A, Bortoli A, Colombo E, Alvisi C, Imperiali G, de Franchis R. Gender and disease activity influence health-related quality of life in inflammatory bowel diseases. *Hepatogastroenterology* 2005; 52: 509-515 [PMID: 15816468]
- 13 Lakatos PL, Vegh Z, Lovasz BD, David G, Pandur T, Erdelyi Z, Szita I, Mester G, Balogh M, Szipocs I, Molnar C, Komaromi E, Golovics PA, Mandel M, Horvath A, Szathmari M, Kiss LS, Lakatos L. Is current smoking still an important environmental factor in inflammatory bowel diseases? Results from a population-based incident cohort. *Inflamm Bowel Dis* 2013; 19: 1010-1017 [PMID: 23399739 DOI: 10.1097/MIB.0b013e3182802b3e]
- 14 Russel MG, Nieman FH, Bergers JM, Stockbrügger RW. Cigarette smoking and quality of life in patients with inflammatory bowel disease. South Limburg IBD Study Group. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1996; 8: 1075-1081 [PMID: 8944369]
- 15 Kuriyama M, Kato J, Kuwaki K, Morimoto N, Nawa T, Fujimoto T, Kono H, Okano N, Miyaike J, Morita T, Okada H, Suzuki S, Yoshioka T, Shiode J, Suwaki K, Sakaguchi K, Shiratori Y. Clinical factors that impair health-related quality of life in ulcerative colitis patients vary with the disease duration. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2008; 20: 634-641 [PMID: 18679065]
- 16 Casellas F, Arenas JI, Baudet JS, Fábregas S, García N, Gelabert J, Medina C, Ochotorena I, Papo M, Rodrigo L, Malagelada JR. Impairment of health-related quality of life in patients with inflammatory bowel disease: a Spanish multicenter study. *Inflamm Bowel Dis* 2005; 11: 488-496 [PMID: 15867589]
- 17 华婷婷, 黄介飞, 章建国, 秦正积. 溃疡性结肠炎病变范围与临床、内镜和病理特点的关系. *第二军医大学学报* 2008; 29: 276-279
- 18 Zahn A, Hinz U, Karner M, Ehehalt R, Stremmel W. Health-related quality of life correlates with clinical and endoscopic activity indexes but not with demographic features in patients with ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2006; 12: 1058-1067 [PMID: 17075347]
- 19 Skevington SM. Investigating the relationship between pain and discomfort and quality of life, using the WHOQOL. *Pain* 1998; 76: 395-406 [PMID: 9718258]
- 20 Pizzi LT, Weston CM, Goldfarb NI, Moretti D, Cobb N, Howell JB, Infantolino A, Dimarino AJ, Cohen S. Impact of chronic conditions on quality of life in patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2006; 12: 47-52 [PMID: 16374258]
- 21 Mittermaier C, Dejaco C, Waldhoer T, Oefflerbauer-Ernst A, Miehsler W, Beier M, Tillinger W, Gangl A, Moser G. Impact of depressive mood on relapse

同行评价

文章具有较高科学性、能较好的反应上海当地的溃疡性结肠炎发病状况, 样本量丰富, 密切联系临床工作, 研究的内容也比较重要, 具有一定的新颖性, 是一篇很好的临床研究文章。

- in patients with inflammatory bowel disease: a prospective 18-month follow-up study. *Psychosom Med* 2004; 66: 79-84 [PMID: 14747641]
- 22 Bitton A, Sewitch MJ, Peppercorn MA, deB Edwardes MD, Shah S, Ransil B, Locke SE. Psychosocial determinants of relapse in ulcerative colitis: a longitudinal study. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 2203-2208 [PMID: 14572569]
- 23 Moskovitz DN, Maunder RG, Cohen Z, McLeod RS, MacRae H. Coping behavior and social support contribute independently to quality of life after surgery for inflammatory bowel disease. *Dis Colon Rectum* 2000; 43: 517-521 [PMID: 10789749]
- 24 Oxelmark L, Magnusson A, Löfberg R, Hillerås P. Group-based intervention program in inflammatory bowel disease patients: effects on quality of life. *Inflamm Bowel Dis* 2007; 13: 182-190 [PMID: 17206698]
- 25 Boye B, Lundin KE, Jantschek G, Leganger S, Mogleby K, Tangen T, Jantschek I, Pripp AH, Wojniusz S, Dahlstroem A, Rivenes AC, Benninghoven D, Hausken T, Roseth A, Kunzendorf S, Wilhelmsen I, Sharpe M, Blomhoff S, Malt UF, Jahnsen J. INSPIRE study: does stress management improve the course of inflammatory bowel disease and disease-specific quality of life in distressed patients with ulcerative colitis or Crohn's disease? A randomized controlled trial. *Inflamm Bowel Dis* 2011; 17: 1863-1873 [PMID: 21287660 DOI: 10.1002/ibd.21575]
- 26 Romberg-Camps MJ, Bol Y, Dagnelie PC, Heselink-van de Kruijs MA, Kester AD, Engels LG, van Deursen C, Hameeteman WH, Pierik M, Wolters F, Russel MG, Stockbrügger RW. Fatigue and health-related quality of life in inflammatory bowel disease: results from a population-based study in the Netherlands: the IBD-South Limburg cohort. *Inflamm Bowel Dis* 2010; 16: 2137-2147 [PMID: 20848468 DOI: 10.1002/ibd.21285]
- 27 Minderhoud IM, Oldenburg B, van Dam PS, van Berge Henegouwen GP. High prevalence of fatigue in quiescent inflammatory bowel disease is not related to adrenocortical insufficiency. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 1088-1093 [PMID: 12809832]
- 28 Bernklev T, Jahnsen J, Henriksen M, Lygren I, Aadland E, Sauar J, Schulz T, Stray N, Vatn M, Moum B. Relationship between sick leave, unemployment, disability, and health-related quality of life in patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2006; 12: 402-412 [PMID: 16670530]
- 29 Akobeng AK, Miller V, Firth D, Suresh-Babu MV, Mir P, Thomas AG. Quality of life of parents and siblings of children with inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999; 28: S40-S42 [PMID: 10204524]
- 30 van der Eijk I, Vlachonikolis IG, Munkholm P, Nijman J, Bernklev T, Politi P, Odes S, Tsianos EV, Stockbrügger RW, Russel MG. The role of quality of care in health-related quality of life in patients with IBD. *Inflamm Bowel Dis* 2004; 10: 392-398 [PMID: 15475747]

编辑 田滢 电编 闫晋利



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

• 消息 •

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

本刊讯 《世界华人消化杂志》在第三届中国学术期刊评价中被武汉大学中国科学评价研究中心(RCCSE)评为“RCCSE中国权威学术期刊(A+)”。本次共有6448种中文学术期刊参与评价,计算出各刊的最终得分,并将期刊最终得分按照从高到低依次排列,按照期刊在学科领域中的得分划分到A+、A、A-、B+、B、C级6个排名等级范围。其中A+(权威期刊)取前5%; A(核心期刊)取前5%-20%; A-(扩展核心期刊)取前20%-30%; B+(准核心期刊)取前30%-50%; B(一般期刊)取前50%-80%; C(较差期刊)为80%-100%。

白介素-1B基因多态性与胃癌易感性关系的研究进展

王乾, 琚坚

王乾, 琚坚, 昆明医科大学第二附属医院特需病房科 云南省昆明市 650101

王乾, 主要从事消化系统肿瘤发病机制及防治措施的研究。

作者贡献分布: 本文综述由王乾完成; 琚坚负责修改与审校。

通讯作者: 琚坚, 教授, 主任医师, 硕士生导师, 650101, 云南省昆明市五华区滇缅大道374号, 昆明医科大学第二附属医院特需病房科, jujianyn@163.com

电话: 0871-65351281

收稿日期: 2013-07-30 修回日期: 2013-09-11

接受日期: 2013-10-20 在线出版日期: 2013-11-18

Progress in understanding the association between interleukin-1B gene polymorphisms and susceptibility to gastric cancer

Qian Wang, Jian Ju

Qian Wang, Jian Ju, Department of VIP, the Second Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming 650101, Yunnan Province, China

Correspondence to: Jian Ju, Professor, Chief Physician, Department of VIP, the Second Affiliated Hospital of Kunming Medical University, 375 Dianmian Avenue, Wuhua District, Kunming 650101, Yunnan Province, China. jujianyn@163.com
Received: 2013-07-30 Revised: 2013-09-11
Accepted: 2013-10-20 Published online: 2013-11-18

Abstract

Gastric cancer is one of severe diseases threatening human health and has a close association with *Helicobacter pylori* infection. Interleukin-1B (*IL-1B*) gene polymorphisms have been suggested to be associated with susceptibility to gastric cancer; however, there is still controversy over this point of view. In this paper we will summarize recent progress in understanding the association between *IL-1B* gene polymorphisms and susceptibility to gastric cancer in population in different areas or of different races.

© 2013 Baishideng Publishing Group Co., Limited. All rights reserved.

Key Words: Interleukin-1B; Gene polymorphism; Gastric cancer

Wang Q, Ju J. Progress in understanding the association between interleukin-1B gene polymorphisms and

susceptibility to gastric cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2013; 21(32): 3493-3498 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/3493.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i32.3493>

摘要

胃癌(gastric cancer, GC)是严重危害人类健康的恶性肿瘤之一, 除与幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染有密切关系外, 部分研究认为白介素-1B(interleukin-1B, *IL-1B*)基因多态性与GC易感性存在关联, 从而增加GC的发生风险。然而, 此观点尚存在争议。综述*IL-1B*基因多态性在不同地区、不同种族间与GC易感性之间关系的研究和进展, 为进一步探讨二者关系提供参考。

© 2013年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 白介素-1B; 基因多态性; 胃癌

核心提示: 本文列举了近些年来有影响力的国内外研究, 通过研究事实说明胃癌的发生与白介素-1B(interleukin-1B, *IL-1B*)基因的关系存在争论。而本文的精华部分是对研究结果不一致的可能因素或者原因进行的探讨和分析, 为进一步明确二者关系进行梳理。

王乾, 琚坚. 白介素-1B基因多态性与胃癌易感性关系的研究进展. *世界华人消化杂志* 2013; 21(32): 3493-3498 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/3493.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i32.3493>

0 引言

胃癌(gastric cancer, GC)是世界上第5大最常见的肿瘤, 也是世界范围内第2大最普遍的肿瘤相关性死亡原因^[1]。GC的发生被认为是多重危险因素的组合: 幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)菌株毒力, 环境因素及长期积累, 特定的基因学改变, 及长期合并萎缩性胃炎的年长者等^[2]。由*H. pylori*感染诱导的慢性炎症反应被认为是重要的致癌机制^[3], 但*H. pylori*感染被认为是必需但不充分的诱发胃腺癌的原因, 因为只有不足1%感染*H. pylori*的个体最终发展成为胃

■背景资料

随着世界范围内人均寿命的逐步提高及生活水平的不断改善, 人们越来越重视生活质量的高低。而恶性肿瘤由于致残、致死率高及其带来的疾病负担, 已成为威胁人类健康最大的杀手之一。其中, 胃癌的高发是人类面临的最棘手问题之一; 因此积极探索其发病成因及机制从而制定一系统防治措施成为全人类的课题。而胃癌的发生与基因究竟是否存在关系是其中的一个研究热点。

■同行评议者

俞继卫, 副主任医师, 上海交通大学医学院附属第三人民医院普外一科(胃肠外科)

■ 研发前沿

*IL-1B*基因多态性在不同种族、不同地区间的分布频率不同,与胃癌易感性的关系长期存在争论。是何原因导致的分布频率不同及其与胃癌究竟是否相关仍是一个难点。

腺癌^[4]。因此,GC代表了炎症诱导恶性肿瘤的典型例子,并且突出了宿主因素在疾病发展过程中的重要性^[5]。在一系列针对GC易感性的研究中,白介素-1B(interleukin-1B, *IL-1B*)基因多态性已成为一个研究热点。然而,目前众多涉及二者间是否存在相关性的研究尚未得到一致结论。

1 白介素-1 β 的生物学效应及白介素-1B基因多态性

IL-1是一种典型的前炎性细胞因子及炎症反应中的关键因子,全身多种细胞如单核-巨噬细胞、嗜中性粒细胞、自然杀伤细胞、淋巴细胞、表皮细胞等都可以产生。它具有激活炎性细胞游走和增强其功能、诱导血管内皮细胞表达黏附分子等功能,从而参与炎症反应、肿瘤性疾病、自身免疫性疾病、动脉粥样硬化症以及移植排斥反应等病理过程。其亚型IL-1 β 参与到宿主感染*H. pylori*以及感染后的病理过程中,被认为是*H. pylori*感染后诱发胃癌的协同因子。

侵入胃内的*H. pylori*主要驻留在胃黏膜表面的黏液凝胶层,很少入侵腺体^[5]。他可通过胰酶介导的肌球蛋白II的激活破坏胃黏膜屏障功能^[6],并诱导黏膜上皮细胞异常的CpG岛甲基化从而促进抑癌基因失活^[7]。同时,他还可影响线粒体的功能及DNA修复,进而直接调节胃黏膜细胞的遗传不稳定性^[8]。此外,*H. pylori*在胃内的局部感染上调了胃黏膜IL-1 β 水平^[9],后者启动和增强了针对*H. pylori*感染的炎症反应。作为目前已知的最强大抑酸剂^[1],IL-1 β 的过度产生导致胃酸分泌过少,进一步促进细菌定植^[10];并在胃内通过IL-1RI/核因子 κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)通路激活骨髓来源的抑制性细胞(myeloid-derived suppressor cells, MDSCs),使MDSCs显著增加;他还降低了E-钙黏蛋白的表达^[11],并诱导胃泌素及自由基的过多产生,从而促使上皮细胞向间质细胞转变、促进异型增生,最终导致黏膜的肿瘤性转化^[2,12,13]。不仅如此,持久的炎症反应还可导致遗传的不稳定性,通过一代又一代的致突变化学物质,如活性氧^[14],可直接损害宿主细胞核和线粒体DNA,降低胃黏膜的抗氧化能力^[15]。在形成肿瘤以后,IL-1 β 还可调整GC细胞中ATP-结合盒转运蛋白亚族G2(ATP-binding cassette sub-family G member 2, ABCG2)在转录和转录后水平的表达,增强了ABCG2在GC细胞中的功能^[16],从而增加GC化疗过程中的多药耐药几率;并通过上调黏附分子的表达影

响GC细胞黏附^[17]。基础研究已证实,在转基因的小鼠中,人类IL-1 β 在胃中特定的表达可诱导胃炎和GC的发生^[18-20]。虽然IL-1 β 的产生依赖多种因素,有越来越多的证据表明个体遗传背景扮演了主要角色。IL-1的编码基因位于人类2号染色体q13-q14,编码区全长430 bp;其内含有3个相关联的基因,即*IL-1A*、*IL-1B*和IL-1受体拮抗剂(IL-1 receptor antagonist, *IL-1RN*),分别编码IL-1 α 、IL-1 β 和IL-1ra。其中*IL-1B*基因在转录起始区-511、-31位点存在多态性,即-511C/T和-31T/C的转换;并且他们是连锁不平衡的^[2]。这种基因多态性可能会导致编码的IL-1 β 高表达,进而影响胃酸的分泌量及炎症反应,直接加重*H. pylori*感染后胃黏膜炎症反应及萎缩程度,从而增加GC发生的风险。Chen等^[21]通过基因测序全面研究了*IL-1B*的基因多态性,并在12 kb的基因上确定了20个人单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP);其中在-3737、-1464、-511、-31四个位点的频率>4%,并且他们在功能和流行病学方面各具特色。不仅如此,Chiu-rillo等^[22]认为在慢性胃炎患者中特定*H. pylori*感染与此种基因多态性存在关联。

2 *IL-1B*基因多态性与GC易感性关系的相关研究

*IL-1B*基因多态性与GC是否存在相关性的争论由来已久。在对合并*H. pylori*感染的秘鲁人进行的一项涉及到334例伴有萎缩性胃炎或GC的住院患者及158例无萎缩性胃炎对照组的病例对照分析后,Gehmert等^[23]认为*IL-1B-511C*等位基因增加了个体罹患胃炎(OR = 5.60)和肠型GC(OR = 2.36)的风险;而*IL-1B-511CC*纯合子基因型更显著增加胃炎和肠型GC风险(OR分别为11.22、4.15)。与该研究结果相似,Ikehara等^[24]也认为C等位基因与GC进展存在关联。

一项针对我国广东省1010例GC患者及1500例健康人进行的病例对照研究在平均随访了14 mo后,得到的结果认为与CC基因型相比,*IL-1B-511TT*基因型增加了个体罹患GC的风险(OR = 1.97, 95%CI: 1.29-3.01, $P = 0.0016$),且该基因型与肠型GC显著相关(OR = 3.16, 95%CI: 1.74-5.71, $P = 0.0001$);同时*IL-1B-511T*等位基因杂合子及纯合子基因型频率在GC患者中显著增加^[25]。2011年,在哥伦比亚首都波哥大及通哈两地对46例GC及99例非萎缩性胃炎进行的病例对照研究也得出类似结果:IL-1B-511TT携带者增加了罹患GC的风险(OR = 11.31, 95%CI:

1.20-106.54)^[26]。同年, 南京医科大学第一附属医院在对392例GC患者及508例健康者进行研究后, 认为IL-1B-31CC/CT及IL-1B-511CC/TT基因型增加了中国人罹患胃癌的风险, 这种风险在感染*H. pylori*时进一步增加^[27]。上述3项研究结果与Yoo等^[9]的观点一致: Yoo等在对*H. pylori*感染相关的111例慢性胃炎患者及78例胃癌患者研究后证实IL-1B-511T/T基因型显著增加了多个CpG岛甲基化水平, 如此便可能增加了*H. pylori*感染及IL-1B-511T/T基因型个体罹患GC的风险。此外, Hnatyszyn等^[28]最新的研究认为IL-1B+3954C>T基因型提高了胃黏膜在*H. pylori*感染过程中对炎症的敏感性。

2012年, 日本研究人员根据组织学上胃黏膜萎缩的严重程度, 将123例不伴有GC的研究对象分为非萎缩组、轻度萎缩组和严重萎缩组进行研究; 研究结果认为IL-1B-31C、-511T不同的等位基因加之相关的辅助因素(年龄、性别、*H. pylori*感染等), 可能加速胃黏膜炎症反应和萎缩程度^[29]。一个共涉及18项关于IL-1B-511、21项关于IL-1B-31、10项关于IL-1B+3954、20项关于IL-1RN-511T多态性研究的荟萃分析, 认为IL-1B-511T等位基因与胃腺癌风险显著相关, 与非贲门GC或肠型GC更显著相关; 但是以上相关只在白种人中存在, 在亚洲人或拉美裔人并不存在^[30]。新近的一项系统综述及荟萃分析认为IL-1B+3954C/T基因多态性显著增加了总体罹患胃癌的风险(OR = 1.15, 95%CI: 1.01-1.30)^[31]。但是, 有关二者间不存在相关性的研究也诸见报道。Wex等^[32]在对116例GC患者、142例“高风险胃炎”患者及94例健康对照者研究后, 认为IL-1B基因多态性与德国白种人发生GC的风险没有关联。相同的是, Kupcinkas等^[33]对212例来自立陶宛、拉脱维亚及66例来自台湾的萎缩性胃炎及胃肠上皮化生患者研究后, 认为在波罗的海地区和台湾地区IL-1B基因多态性与GC及癌前病变的风险没有相关性。在世界其他区域, 如葡萄牙和莫桑比克, IL-1B-511基因型与个体罹患GC、癌前病变的风险也不存在关系^[10]。

2011年, 上海一项对74942例年龄在40-70岁间女性进行了平均随访4年的研究, 结论认为个体血浆中IL-1 β 水平与GC的发生风险没有相关性^[34]。更令人诧异的是, 在对130例日本GC患者研究分析后, Tahara等^[35]认为GC患者中携带IL-1B-31CC、IL-1B-511TT基因型至少一种者, 个

体会有更好的预后; 因为在该研究中IL-1B-3-CC(OR = 0.39, 95%CI: 0.15-0.96, $P = 0.04$)及IL-1B-511TT基因型(OR = 0.23, 95%CI: 0.08-0.67, $P = 0.007$)显著降低淋巴浸润的风险, 并与降低血管侵犯的风险微弱相关。此外, 一项涉及14项研究的荟萃分析认为IL-1B-511C/T基因多态性与发生十二指肠溃疡的风险没有相关性^[36]。

3 结论

GC的发生涉及*H. pylori*菌株的毒力、宿主遗传特征、饮食模式的变化等多个伴随因素^[37]。近年来, IL-1B基因多态性对GC及癌前病变易感性的影响已成为研究的热点; 此外, 也有研究认为COX2基因多态性与肠型胃癌存在关联^[38]。之所以众多研究的结果未达成共识, 究其原因可能有以下几点: (1)研究的设计是否存在某些缺陷。比如使用了不恰当的对照组或研究人群; (2)开展研究时被研究人群的GC患病率是否被考虑。因为相较于GC高发区, IL-1B基因多态性与GC间的阳性关联似乎更容易在GC低发区被证实; (3)是否存在潜在的协同作用, 因为两个或两个以上基因标记可能会影响表型结果。如: IL-1B-31等位基因仅仅在GTF2A1GG基因型的个体中被证实与GC存在相关性^[5,39]; (4)是否考虑了环境因素的长期积累。已知环境诱因的影响可以在基因水平发现^[2], 饮食间的相互作用对基因稳定性的影响已被公认^[40], 某些物质如绿茶可以影响基因的甲基化状态^[41]。还有研究指出, 食盐的摄入量与GC及癌前病变的风险显著相关^[42]; 并且这种风险在特定的遗传易感性个体中是增加的^[43]。在感染了*H. pylori*个体中, 辣椒素摄入增多增加了IL-1B-31C等位基因携带者罹患GC的风险^[1]; (5)是否考虑到不同种族间存在的遗传差异。比如, 同是位于我国青海省的藏族、汉族及回族人之间IL-1B基因型分布就存在差异^[44]。此外, 不断增加的肥胖可能可以用来解释西方国家在食管癌、贲门腺癌发病率的上升, 因为食管癌、贲门腺癌的风险会随着越来越大的BMI而增加^[45]; 动物实验也表明食物诱发的肥胖可促进胃癌的生长^[46]。而长期使用药物抑制胃酸, 是食管癌和贲门腺癌风险增加的另一个原因^[47]。当然, 有研究认为缺血性贫血也是胃癌的一个发生风险^[48]。

总之, GC的发生是多因素、多步骤的病理过程。个体间的基因决定了细胞因子产生的差异, 从而影响*H. pylori*感染和GC结局^[49,50]。

■ 相关报道

本文列举了最近3年内的相关研究, 内容比较新, 同时知识面涉及不同地区、不同国家的研究, 为进一步充分阐明二者关系提供了论据。

■创新盘点

本文不是对相关研究进行简单的罗列,而是通过研究结果的不一致找到问题所在,重点分析、讨论研究结果不一致的因素;为以后可能进行的研究提供一些思路、改进一些方法。

4 参考文献

- López-Carrillo L, Camargo MC, Schneider BG, Sicinschi LA, Hernández-Ramírez RU, Correa P, Cebrian ME. Capsaicin consumption, *Helicobacter pylori* CagA status and IL1B-31C& gt; T genotypes: a host and environment interaction in gastric cancer. *Food Chem Toxicol* 2012; 50: 2118-2122 [PMID: 22414649 DOI: 10.1016/j.fct.2012.02.043]
- Milne AN, Carneiro F, O'Morain C, Offerhaus GJ. Nature meets nurture: molecular genetics of gastric cancer. *Hum Genet* 2009; 126: 615-628 [PMID: 19657673 DOI: 10.1007/s00439-009-0722-x]
- Fuentes-Pananá E, Camorlinga-Ponce M, Maldonado-Bernal C. [Infection, inflammation and gastric cancer]. *Salud Publica Mex* 2009; 51: 427-433 [PMID: 19936556 DOI: 10.1590/S0036-36342009000500010]
- Suerbaum S, Michetti P. *Helicobacter pylori* infection. *N Engl J Med* 2002; 347: 1175-1186 [PMID: 12374879 DOI: 10.1056/NEJMra020542]
- McLean MH, El-Omar EM. Genetics of inflammation in the gastrointestinal tract and how it can cause cancer. *Recent Results Cancer Res* 2011; 185: 173-183 [PMID: 21822827 DOI: 10.1007/978-3-642-03503-6_11]
- Wroblewski LE, Shen L, Ogden S, Romero-Gallo J, Lapierre LA, Israel DA, Turner JR, Peek RM. *Helicobacter pylori* dysregulation of gastric epithelial tight junctions by urease-mediated myosin II activation. *Gastroenterology* 2009; 136: 236-246 [PMID: 18996125 DOI: 10.1053/j.gastro.2008.10.011]
- Jones PA, Laird PW. Cancer epigenetics comes of age. *Nat Genet* 1999; 21: 163-167 [PMID: 9988266 DOI: 10.1038/5947]
- Machado AM, Desler C, Bøggild S, Strickertsson JA, Friis-Hansen L, Figueiredo C, Seruca R, Rasmussen LJ. *Helicobacter pylori* infection affects mitochondrial function and DNA repair, thus, mediating genetic instability in gastric cells. *Mech Ageing Dev* 2013 Sep 3. [Epub ahead of print] [PMID: 24012633 DOI: 10.1016/j.mad.2013.08.004]
- Yoo EJ, Park SY, Cho NY, Kim N, Lee HS, Kim D, Kang GH. Influence of IL1B polymorphism on CpG island hypermethylation in *Helicobacter pylori*-infected gastric cancer. *Virchows Arch* 2010; 456: 647-652 [PMID: 20405297 DOI: 10.1007/s00428-010-0918-4]
- Peleteiro B, Lunet N, Carrilho C, Durães C, Machado JC, La Vecchia C, Barros H. Association between cytokine gene polymorphisms and gastric precancerous lesions: systematic review and meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2010; 19: 762-776 [PMID: 20200422 DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-09-0917]
- Huang FY, Chan AO, Rashid A, Wong DK, Cho CH, Yuen MF. *Helicobacter pylori* induces promoter methylation of E-cadherin via interleukin-1 β activation of nitric oxide production in gastric cancer cells. *Cancer* 2012; 118: 4969-4980 [PMID: 22415887 DOI: 10.1002/cncr.27519]
- Thiery JP. Epithelial-mesenchymal transitions in tumour progression. *Nat Rev Cancer* 2002; 2: 442-454 [PMID: 12189386 DOI: 10.1038/nrc822]
- Matthews GM, Butler RN. Cellular mucosal defense during *Helicobacter pylori* infection: a review of the role of glutathione and the oxidative pentose pathway. *Helicobacter* 2005; 10: 298-306 [PMID: 16104945 DOI: 10.1111/j.1523-5378.2005.00327.x]
- Farinati F, Cardin R, Cassaro M, Bortolami M, Nitti D, Tieppo C, Zaninotto G, Ruggie M. *Helicobacter pylori*, inflammation, oxidative damage and gastric cancer: a morphological, biological and molecular pathway. *Eur J Cancer Prev* 2008; 17: 195-200 [PMID: 18414189 DOI: 10.1097/CEJ.0b013e3282f0bfff5]
- Machado AM, Figueiredo C, Touati E, Máximo V, Sousa S, Michel V, Carneiro F, Nielsen FC, Seruca R, Rasmussen LJ. *Helicobacter pylori* infection induces genetic instability of nuclear and mitochondrial DNA in gastric cells. *Clin Cancer Res* 2009; 15: 2995-3002 [PMID: 19383819 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-08-2686]
- Mosaffa F, Kalalinia F, Lage H, Afshari JT, Behravan J. Pro-inflammatory cytokines interleukin-1 beta, interleukin 6, and tumor necrosis factor-alpha alter the expression and function of ABCG2 in cervix and gastric cancer cells. *Mol Cell Biochem* 2012; 363: 385-393 [PMID: 22193459 DOI: 10.1007/s11010-011-1191-9]
- Yu G, Tang B, Yu PW, Peng ZH, Qian F, Sun G. Systemic and peritoneal inflammatory response after laparoscopic-assisted gastrectomy and the effect of inflammatory cytokines on adhesion of gastric cancer cells to peritoneal mesothelial cells. *Surg Endosc* 2010; 24: 2860-2870 [PMID: 20419322 DOI: 10.1007/s00464-010-1067-1]
- Tu S, Bhagat G, Cui G, Takaishi S, Kurt-Jones EA, Rickman B, Betz KS, Penz-Oesterreicher M, Bjorkdahl O, Fox JG, Wang TC. Overexpression of interleukin-1beta induces gastric inflammation and cancer and mobilizes myeloid-derived suppressor cells in mice. *Cancer Cell* 2008; 14: 408-419 [PMID: 18977329 DOI: 10.1016/j.ccr.2008.10.011]
- Shigematsu Y, Niwa T, Rehnberg E, Toyoda T, Yoshida S, Mori A, Wakabayashi M, Iwakura Y, Ichinose M, Kim YJ, Ushijima T. Interleukin-1 β induced by *Helicobacter pylori* infection enhances mouse gastric carcinogenesis. *Cancer Lett* 2013; 340: 141-147 [PMID: 23920123 DOI: 10.1016/j.canlet.2013.07.034]
- Huang FY, Chan AO, Lo RC, Rashid A, Wong DK, Cho CH, Lai CL, Yuen MF. Characterization of interleukin-1 β in *Helicobacter pylori*-induced gastric inflammation and DNA methylation in interleukin-1 receptor type 1 knockout (IL-1R1(-/-)) mice. *Eur J Cancer* 2013; 49: 2760-2770 [PMID: 23664095 DOI: 10.1016/j.ejca.2013.03.031]
- Chen H, Wilkins LM, Aziz N, Cannings C, Wylie DH, Bingle C, Rogus J, Beck JD, Offenbacher S, Cork MJ, Rafie-Kolpin M, Hsieh CM, Kornman KS, Duff GW. Single nucleotide polymorphisms in the human interleukin-1B gene affect transcription according to haplotype context. *Hum Mol Genet* 2006; 15: 519-529 [PMID: 16399797 DOI: 10.1093/hmg/ddi469]
- Chiurillo MA, Moran YH, Cañas M, Valderrama EJ, Armanie E. Infection with specific *Helicobacter pylori*-cag pathogenicity island strains is associated with interleukin-1B gene polymorphisms in Venezuelan chronic gastritis patients. *Dig Dis Sci* 2011; 56: 449-456 [PMID: 20585978 DOI: 10.1007/s10620-010-1316-0]
- Gehmert S, Velapatño B, Herrera P, Balqui J, Santivañez L, Cok J, Vargas G, Combe J, Passaro DJ, Wen S, Meyer F, Berg DE, Gilman RH. Interleukin-1 beta single-nucleotide polymorphism's C allele is associated with elevated risk of gastric cancer in

- Helicobacter pylori-infected Peruvians. *Am J Trop Med Hyg* 2009; 81: 804-810 [PMID: 19861615 DOI: 10.4269/ajtmh.2009.08-0494]
- 24 Ikehara SK, Ikehara Y, Matsuo K, Hirose K, Niwa T, Ito H, Kodera Y, Yamamura Y, Nakanishi H, Tatematsu M, Tajima K. A polymorphism of C-to-T substitution at -31 IL1B is associated with the risk of advanced gastric adenocarcinoma in a Japanese population. *J Hum Genet* 2006; 51: 927-933 [PMID: 17006606 DOI: 10.1007/s10038-006-0040-2]
- 25 Yu J, Zeng Z, Wang S, Tian L, Wu J, Xue L, Lee CW, Zhang M, Goggins WB, Chen M, Hu P, Sung JJ. IL-1B-511 polymorphism is associated with increased risk of certain subtypes of gastric cancer in Chinese: a case-control study. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 557-564 [PMID: 19904240 DOI: 10.1038/ajg.2009.644]
- 26 Martínez T, Hernández-Suárez G, Bravo MM, Trujillo E, Quiroga A, Albis R, Robayo JC, Bravo JC, Camorlinga M. [Association of interleukin-1 genetic polymorphism and CagA positive Helicobacter pylori with gastric cancer in Colombia]. *Rev Med Chil* 2011; 139: 1313-1321 [PMID: 22286731 DOI: 10.4067/S0034-98872011001000010]
- 27 He BS, Pan YQ, Xu YF, Zhu C, Qu LL, Wang SK. Polymorphisms in interleukin-1B (IL-1B) and interleukin 1 receptor antagonist (IL-1RN) genes associate with gastric cancer risk in the Chinese population. *Dig Dis Sci* 2011; 56: 2017-2023 [PMID: 21243433 DOI: 10.1007/s10620-010-1557-y]
- 28 Hnatyszyn A, Wielgus K, Kaczmarek-Rys M, Skrzypczak-Zielinska M, Szalata M, Mikolajczyk-Stecyna J, Stanczyk J, Dziuba I, Mikstacki A, Slomski R. Interleukin-1 Gene Polymorphisms in Chronic Gastritis Patients Infected with Helicobacter pylori as Risk Factors of Gastric Cancer Development. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)* 2013 Aug 31. [Epub ahead of print] [PMID: 23995914]
- 29 Tahara T, Shibata T, Yamashita H, Yoshioka D, Okubo M, Yonemura J, Kamiya Y, Ishizuka T, Nakagawa Y, Nagasaka M, Iwata M, Nakamura M, Hirata I, Arisawa T. Synergistic effect of IL-1 β and TNF- α polymorphisms on the H. pylori-related gastric pre-malignant condition. *Hepatogastroenterology* 2012; 59: 2416-2420 [PMID: 23169178]
- 30 Xue H, Lin B, Ni P, Xu H, Huang G. Interleukin-1B and interleukin-1 RN polymorphisms and gastric carcinoma risk: a meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol* 2010; 25: 1604-1617 [PMID: 20880168 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2010.06428.x]
- 31 Xu J, Yin Z, Cao S, Gao W, Liu L, Yin Y, Liu P, Shu Y. Systematic review and meta-analysis on the association between IL-1B polymorphisms and cancer risk. *PLoS One* 2013; 8: e63654 [PMID: 23704929 DOI: 10.1371/journal.pone.0063654]
- 32 Wex T, Leodolter A, Bornschein J, Kuester D, Kähne T, Kropf S, Albrecht C, Naumann M, Roessner A, Malfertheiner P. Interleukin 1 beta (IL1B) gene polymorphisms are not associated with gastric carcinogenesis in Germany. *Anticancer Res* 2010; 30: 505-511 [PMID: 20332462]
- 33 Kupcinskas L, Wex T, Kupcinskas J, Leja M, Ivanauskas A, Jonaitis LV, Janciauskas D, Kiudelis G, Funka K, Sudraba A, Chiu HM, Lin JT, Malfertheiner P. Interleukin-1B and interleukin-1 receptor antagonist gene polymorphisms are not associated with premalignant gastric conditions: a combined haplotype analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2010; 22: 1189-1195 [PMID: 20631624 DOI: 10.1097/MEG.0b013e32833cf3d5]
- 34 Wong HL, Rabkin CS, Shu XO, Pfeiffer RM, Cai Q, Ji BT, Yang G, Li HL, Rothman N, Gao YT, Zheng W, Chow WH. Systemic cytokine levels and subsequent risk of gastric cancer in Chinese Women. *Cancer Sci* 2011; 102: 1911-1915 [PMID: 21740481 DOI: 10.1111/j.1349-7006.2011.02033.x]
- 35 Tahara T, Shibata T, Nakamura M, Yamashita H, Yoshioka D, Okubo M, Yonemura J, Maeda Y, Maruyama N, Kamano T, Kamiya Y, Fujita H, Nakagawa Y, Nagasaka M, Iwata M, Hirata I, Arisawa T. Effect of IL-1 β and TNF- α polymorphisms on the prognosis and survival of gastric cancer patients. *Clin Exp Med* 2011; 11: 211-217 [PMID: 21246243 DOI: 10.1007/s10238-010-0129-y]
- 36 Zhang BB, Yin YW, Sun QQ. No association between IL-1 β -511 C/T polymorphism and the risk of duodenal ulcer: a meta-analysis of 4667 subjects. *Gene* 2012; 506: 188-194 [PMID: 22759516 DOI: 10.1016/j.gene.2012.06.058]
- 37 Wiseman M. The second World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research expert report. Food, nutrition, physical activity, and the prevention of cancer: a global perspective. *Proc Nutr Soc* 2008; 67: 253-256 [PMID: 18452640 DOI: 10.1017/S002966510800712X]
- 38 de Melo CF, Gígek CO, da Silva JN, Cardoso Smith MD, de Araújo RM, Burbano RR, Lima EM. Association of COX2 gene hypomethylation with intestinal type gastric cancer in samples of patients from northern Brazil. *Tumour Biol* 2013 Sep 7. [Epub ahead of print] [PMID: 24014049]
- 39 Lee KA, Park JH, Sohn TS, Kim S, Rhee JC, Kim JW. Interaction of polymorphisms in the interleukin 1B-31 and general transcription factor 2A1 genes on the susceptibility to gastric cancer. *Cytokine* 2007; 38: 96-100 [PMID: 17596959 DOI: 10.1016/j.cyto.2007.05.008]
- 40 Young GP. Diet and genomic stability. *Forum Nutr* 2007; 60: 91-96 [PMID: 17684404 DOI: 10.1159/000107077]
- 41 Yuasa Y, Nagasaki H, Akiyama Y, Hashimoto Y, Takizawa T, Kojima K, Kawano T, Sugihara K, Imai K, Nakachi K. DNA methylation status is inversely correlated with green tea intake and physical activity in gastric cancer patients. *Int J Cancer* 2009; 124: 2677-2682 [PMID: 19170207 DOI: 10.1002/ijc.24231]
- 42 Pelucchi C, Tramacere I, Bertuccio P, Tavani A, Negri E, La Vecchia C. Dietary intake of selected micronutrients and gastric cancer risk: an Italian case-control study. *Ann Oncol* 2009; 20: 160-165 [PMID: 18669867]
- 43 Chen SY, Liu TY, Shun CT, Wu MS, Lu TH, Lin JT, Sheu JC, Santella RM, Chen CJ. Modification effects of GSTM1, GSTT1 and CYP2E1 polymorphisms on associations between raw salted food and incomplete intestinal metaplasia in a high-risk area of stomach cancer. *Int J Cancer* 2004; 108: 606-612 [PMID: 14696128]
- 44 Zhao JD, Geng PL, Li ZQ, Cui S, Zhao JH, Wang LJ, Li JZ, Ji FX, Li GY, Shen GS, Lin MZ, Shen CF, Cao CZ. Associations between interleukin-1 polymorphisms and gastric cancers among three ethnicities. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 7093-7099 [PMID: 23323013 DOI: 10.3748/wjg.v18.i47.7093]
- 45 Merry AH, Schouten LJ, Goldbohm RA, van den

■应用要点
通过对近些年比较新、有影响力的研究报道及分析,为进一步阐明IL-1B与胃癌关系进行梳理,可能会对以后的研究有借鉴之处,乃至对胃癌的基因靶向治疗提供思考。

■同行评价

本文从病因学角度阐述胃癌的发生, 论述层次清晰, 具有一定的创新性。

- Brandt PA. Body mass index, height and risk of adenocarcinoma of the oesophagus and gastric cardia: a prospective cohort study. *Gut* 2007; 56: 1503-1511 [PMID: 17337464 DOI: 10.1136/gut.2006.116665]
- 46 Li HJ, Che XM, Zhao W, He SC, Zhang ZL, Chen R, Fan L, Jia ZL. Diet-induced obesity promotes murine gastric cancer growth through a nampt/sirt1/c-myc positive feedback loop. *Oncol Rep* 2013; 30: 2153-2160 [PMID: 23970286]
- 47 García Rodríguez LA, Lagergren J, Lindblad M. Gastric acid suppression and risk of oesophageal and gastric adenocarcinoma: a nested case control study in the UK. *Gut* 2006; 55: 1538-1544 [PMID: 16785284 DOI: 10.1136/gut.2005.086579]
- 48 Cover TL, Peek RM Jr. Diet, microbial virulence and *Helicobacter pylori*-induced gastric cancer. *Gut Microbes* 2013 Sep 3. [Epub ahead of print] [PMID: 23989802]
- 49 El-Omar EM, Carrington M, Chow WH, McColl KE, Bream JH, Young HA, Herrera J, Lissowska J, Yuan CC, Rothman N, Lanyon G, Martin M, Fraumeni JF, Rabkin CS. Interleukin-1 polymorphisms associated with increased risk of gastric cancer. *Nature* 2000; 404: 398-402 [PMID: 10746728 DOI: 10.1038/35006081]
- 50 Perez-Perez GI, Garza-Gonzalez E, Portal C, Olivares AZ. Role of cytokine polymorphisms in the risk of distal gastric cancer development. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005; 14: 1869-1873 [PMID: 16103428 DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-04-0889]

编辑 田滢 电编 闫晋利



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

• 消息 •

中国科技信息研究所发布《世界华人消化杂志》 影响因子 0.775

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

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

肝纤维化中表观遗传学调控的研究进展

李曼蓉, 陆伦根, 卜平

李曼蓉, 卜平, 扬州大学临床医学院苏北人民医院消化内科
江苏省扬州市 225001

陆伦根, 上海交通大学附属第一人民医院消化科 上海市
200080

李曼蓉, 硕士生, 主要从事消化系统疾病的临床及实验研究.

作者贡献分布: 本文综述由李曼蓉完成; 陆伦根与卜平负责审校.

通讯作者: 卜平, 教授, 主任医师, 225001, 江苏省扬州市扬州大学
医学院广陵区淮海路11号, 扬州大学临床医学院苏北人民医
院消化内科. boping@yzu.edu.cn

电话: 0514-7978801

收稿日期: 2013-08-06 修回日期: 2013-09-14

接受日期: 2013-10-20 在线出版日期: 2013-11-18

Advances in research of epigenetic regulation in liver fibrosis

Man-Rong Li, Lun-Gen Lu, Ping Bu

Man-Rong Li, Ping Bu, Department of Gastroenterology,
Subei People's Hospital, Clinical Medical College of Yang-
zhou University, Yangzhou 225001, China

Lun-Gen Lu, Department of Gastroenterology, Shanghai
First People's Hospital, Shanghai Jiaotong University,
Shanghai 200080, China

Correspondence to: Ping Bu, Professor, Chief Physician,
Medical College of Yangzhou University, 11 Huaihai Road,
Yangzhou, Jiangsu Province, China. boping@yzu.edu.cn

Received: 2013-08-06 Revised: 2013-09-14

Accepted: 2013-10-20 Published online: 2013-11-18

Abstract

Liver fibrosis is a pathological repair process in response to chronic injury caused by various etiologies in the liver. Imbalance between the expression of pro-fibrosis genes and anti-fibrosis genes play a pivotal role in hepatic fibrosis. The important path of reversing liver fibrosis is the early diagnosis and effective treatment. Epigenetic modifications have been considered an initial event in the development of hepatic fibrosis. Epigenetic regulatory mechanisms in liver fibrosis are intricate, including DNA methylation, histone modification, and microRNAs (miRNAs). Recently, many researchers have studied the effect of fibrosis-related gene expression at the epigenetic level on hepatic stellate cell activation and myofibroblast differentiation in hepatic fibrosis. This review discusses the epigenetic regulation in liver fibrosis, with an aim to provide new insights into the early non-invasive

diagnosis, condition assessment and targeted therapy of this disease.

© 2013 Baishideng Publishing Group Co., Limited. All rights reserved.

Key Words: Liver fibrosis; Epigenetics; Hepatic stellate cells; Myofibroblasts

Li MR, Lu LG, Bu P. Advances in research of epigenetic regulation in liver fibrosis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2013; 21(32): 3499-3504 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/3499.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i32.3499>

摘要

肝纤维化是机体对各种病因引起的肝脏的慢性损伤所产生的病理性修复的累积过程. 促纤维化与抗纤维化基因表达失衡, 是发生肝纤维化的中心环节. 早期诊断与有效治疗是逆转肝纤维化的重要途径. 表观遗传学改变被认为是肝纤维化发生过程中的早期事件. 肝纤维化的表观遗传学调控机制错综复杂, 主要包括DNA甲基化、组蛋白修饰、microRNAs(miRNAs)等. 近年来较多学者从表观遗传学水平探讨肝纤维化相关基因的表达及对肝星状细胞的活化、肌成纤维细胞的分化等的调控, 进一步揭示肝纤维化的发病机制. 本文就肝纤维化的表观遗传学调控作一综述, 为肝纤维化的诊断、病情评估及靶向治疗提供新思路.

© 2013年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 肝纤维化; 表观遗传学; 肝星状细胞; 肌成纤维细胞

核心提示: 表观遗传学主要通过影响纤维化相关基因表达、肝星状细胞(hepatic stellate cells)的活化、增殖、凋亡及肌成纤维细胞(myofibroblasts)分化来调控肝纤维的发生发展.

李曼蓉, 陆伦根, 卜平. 肝纤维化中表观遗传学调控的研究进展. *世界华人消化杂志* 2013; 21(32): 3499-3504 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/3499.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i32.3499>

■背景资料

肝纤维化是机体对各种病因引起的肝脏的慢性损伤所产生的病理性修复的累积. 目前认为肝纤维化是双向可逆的, 但其早期无创诊断及有效治疗仍是亟待解决的难题. 表观遗传学改变作为肝纤维化发生过程中的早期事件, 从DNA甲基化、组蛋白修饰、MicroRNAs三方面进行调控.

■同行评议者

李涛, 副主任医师, 北京大学人民医院肝胆外科

■ 研发前沿

近年来研究证实,表观遗传学参与并调控了肝纤维化的发生发展,这些发现为肝纤维化的无创诊断、病情评估及靶向治疗提供了新的手段及思路。

0 引言

肝纤维化是机体对各种病因引起的肝脏的慢性损伤所产生的病理性修复的累积过程。目前认为肝纤维化是双向可逆的。但其早期无创诊断及有效治疗仍是亟待解决的难题。近年来,随着人类基因组计划的完成,人们把视角由宏观转移到微观,由遗传学转移到表观遗传学。表观遗传学改变不涉及DNA序列的改变,却与肿瘤及许多其他疾病的发生发展有着较为密切的联系。表观遗传学的表型改变可能会遗传给子代,影响子代基因的表达。但庆幸的是,表观遗传学水平的改变早于蛋白水平的改变,且这种改变是可以逆转的。因此,近年来,众多肝病学者关注于表观遗传学改变对纤维化相关基因表达及肝星状细胞(hepatic stellate cells, HSCs)的活化、肌成纤维细胞(myofibroblasts, MFs)分化的影响,为肝纤维化的无创诊断及逆转纤维化进程提供科学依据。表观遗传学分子机制主要包括:DNA甲基化、组蛋白修饰、miRNAs、染色质重塑等。其中以前三者与肝纤维化的相关研究较多。本文就肝纤维化的表观遗传学调控作一综述。

近年来,大多数研究用单一的表现遗传学改变解释其与肝纤维化发生发展的相关性,也有学者提出在肝纤维化发生过程中,DNA甲基化、组蛋白乙酰化、miRNAs三者可能存在相互影响的潜在的联系^[1-3]。但肝纤维化中的表观遗传学改变,是单一、串扰还是联合调控的确切机制仍不十分清楚。

1 DNA甲基化

DNA甲基化是研究最早的表现遗传学修饰方式。DNA甲基化是DNA复制后的一种酶促反应,一般从全基因组DNA甲基化水平及特定基因启动子区域的CPG岛5-氟胞嘧啶的甲基化状态这两方面来探讨甲基化的改变。基因发生超甲基化后,多下调该基因的表达,反之,基因的低甲基化多上调该基因的表达。

在肝纤维化中,纤维化相关基因的甲基化状态及水平均表现出较明显的差异。学者们在肝纤维化的动物实验及临床实验中,发现*hMSH3*、*MGMT*、*RASSF1A*、*PTEN*、*GSTM3*、转化生长因子-β1(transforming factor β1, *TGF-β1*)等基因易发生超甲基化^[4-8],而*hMLH1*、*MSI*、*NORE1A*、*Spp1*则很少发生甲基化^[5,7,9],*PPAR-γ*、*PTCH1*易出现表观沉默^[4,10]。特定基因的甲基化状态不仅能作为肝纤维化的标

志物,还可以初步提示纤维化程度及疾病的病情。Qi等^[6]指出*GSTM3*启动子甲基化可能与慢加急性乙型肝炎肝衰竭(acute-on-chronic hepatitis B liver failure, ACHBLF)的严重程度相关。HSCs的活化作为肝纤维化过程中的关键事件,也与DNA甲基化状态密切相关。学者研究指出PTEN的超甲基化可激活P13K/AKT与ERK通路,参与HSCs的活化及肝纤维化形成的调控^[8]。肿瘤学学者在DNA甲基化方面研究显示,多数肿瘤易同时伴随全基因组DNA甲基化水平的降低与抑癌基因、DNA修复基因的超甲基化改变。在肝纤维化中也有类似的发现,Komatsu等^[9]研究发现在肝纤维化动物模型中,全基因组DNA甲基化水平降低,同时纤维化相关基因*Spp1*出现低甲基化而其表达上调。

2 组蛋白修饰

组蛋白修饰主要包括乙酰化、甲基化、泛素化及磷酸化等方式。在肝纤维化中,目前以乙酰化与甲基化的研究较为多见。组蛋白修饰多发生在转录后水平,调控基因的表达。组蛋白乙酰化一般使转录激活,上调基因的表达;而组蛋白甲基化则多引起基因的沉默,下调基因的表达。

2.1 组蛋白去乙酰化抑制剂与肝纤维化 近年来,组蛋白去乙酰化抑制剂越来越多的应用到动物及临床试验中,从HSCs的活化、增殖和凋亡及MFs的分化等多条途径调控肝纤维化的发生发展过程。其中,TSA可能通过抑制HSCs中肌动蛋白肌丝的生成及迁移,从而阻止HSCs向MFs转化。II类组蛋白去乙酰化酶抑制剂通过明显上调miR-29从而阻碍HSCs的活化^[11]。组蛋白去乙酰化抑制剂-辛二酰苯胺异羟羟酸(N-hydroxy-N-phenyloctanediamide, SAHA)抑制丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)的复制,可能用来治疗HCV相关的肝硬化或肝癌^[12]。2',4',6'-三(甲氧基甲氧基)查耳酮[2',4',6'-tris(methoxymethoxy) chalcone, TMMC]、尼洛替尼可能通过抑制组蛋白去乙酰化来诱导活化的HSCs发生凋亡和自噬性细胞死亡^[13,14]。组蛋白去乙酰化抑制剂可能通过抑制TGF-β1诱导的上皮间质转化,阻断TGF-β1的自分泌环来减轻其诱导的胶原合成,抑制血管内皮生长因子来降低血管生成,表观沉默基质金属蛋白酶等途径,从而阻止肝纤维化的发生、发展^[15-18]。

2.2 组蛋白甲基化与肝纤维化 近几年来,组蛋白的甲基化修饰也越来越受到广泛重视,肝纤维

表 1 肝纤维化相关miRNAs

抗纤维化相关miRNAs	促纤维化相关miRNAs	
miR-132 ^[3]	miR-328 ^[21]	miR-9 ^[41]
miR-26a ^[21]	miR-299-5p ^[21]	miR-125b ^[41]
miR-122 ^[21,22,46]	miR-34a ^[23,34,35]	miR-128 ^[41]
rno-miR-878 ^[23]	miR-571 ^[27]	miR-27a/b ^[47]
miR-29a/b ^[24,25,39,49,50]	miR-199a/b ^[28,29]	miR-221 ^[48]
miR-19b ^[26]	miR-200a/b ^[28,29,34]	miR-222 ^[48]
miR-652 ^[27]	miR-615-5p ^[30]	
miR-449a ^[38]	miR-106b ^[31]	
miR-146a ^[40,51]	miR-181a/b ^[31,32]	
miR-15b ^[42]	miR-506 ^[33]	
miR-16 ^[42]	miR-155 ^[34]	
miR-194 ^[43]	miR-29c ^[34]	
miR-150 ^[43,45]	miR-92a ^[37]	
miR-335 ^[44]	miR-20a ^[37]	

化相关的组蛋白甲基化修饰的相关研究也开始崭露头角。Perugorria等^[19]发现组蛋白甲基转移酶ASH1直接绑定于活化的HSCs中 α -平滑肌肌动蛋白(α -smooth muscle actin, α -SMA)、I型胶原、金属基质蛋白酶组织抑制因子-1(tissue inhibitor of metalloproteinase-1, TIMP-1)、TGF β 1所在区域,ASH1的消失会极大地抑制纤维化基因的表达。甲基化CpG岛结合蛋白2(methyl-CpG-binding protein 2, MeCP2)正调控ASH1的表达,提出ASH1作为MeCP2表观遗传学调控通路中的一个关键的转录活性成分共同调节多个纤维化相关基因的表达。Krämer等^[20]发现组蛋白H3K27的三甲基化通过激活成纤维细胞来诱导纤维化的发生。

3 miRNAs

miRNAs是一类分布广泛的内源性非编码小RNA,也在转录后水平调控基因的表达。越来越多的研究表明肝纤维化与miRNAs密切相关。目前,发现与肝纤维化相关的miRNAs约30多个,多呈差异性表达。肝纤维化中,促纤维化相关的miRNAs多发生上调,抗纤维化相关的miRNAs多发生下调。

3.1 miRNAs在肝纤维化中的差异性表达 在多项肝纤维化研究中,组织或血标本中miR-122、miR-26a、rno-miR-878、miR-29、miR-19b、miR-652多发生下调,与肝纤维化呈负相关^[21-27];而miR-328、miR-299-5p、miR-34家族、miR-199家族、miR-200家族、miR-615-5p、miR-106b、miR-181b、miR-571、

miR-506、miR-29c、miR-155多发生上调,与肝纤维化呈正相关^[21,23,27-34],如表1。miRNAs水平的高低在一定程度上提示肝纤维化的严重程度,对评估病情、治疗效果的判断等有一定的指导意义。Waidmann等^[22]研究发现肝硬化失代偿期患者的miR-122水平较代偿期患者低,且伴有腹水、自发性细菌性腹膜炎、肝肾综合征等并发症患者的miR-122水平较不伴这些并发症患者的明显降低。提出血清miR-122可能提示肝纤维化患者的生存。Murakami等^[29]研究发现肝纤维化的进展与miR-199家族及miR-200家族的过表达密切相关。Pogribny等^[34]研究指出NASH的进展与miR-29c、miR-34a、miR-155、miR-200b表达的改变密切相关。单个miRNA的改变可能不足以诊断肝纤维化,学者Chen等^[31]研究指出miR-106b和miR-181b同时出现可作为肝纤维化的生物学标志物。同一家族中miRNA在疾病中可能表现出一致性或者差异性表达,miR-34家族、miR-199家族、miR-200家族的表达在肝纤维化中较一致地发生上调,而多位学者研究显示miR-29a/b与肝纤维化成负相关^[24,25,35-37],Pogribny等^[34]研究发现miR-29c却与肝纤维化呈正相关。Wang等^[32]研究表明肝硬化患者血清中miR-181b水平较正常对照明显增高,但miR-181a水平在两组患者中无显著差异。

3.2 miRNAs与肝纤维化的病因 近年来,肝纤维化起病的相关因素如乙醇、HCV、丁型肝炎病毒(hepatitis D virus, HDV)等与miRNAs的研究的也有部分报道。miR-34a可能与乙醇摄入相关,在酒精性肝纤维化中miR-34a的表达上调^[38]。Bae等^[39]研究结果显示miR-101-1与miR-101-2的遗传变异与HBV所致的肝硬化和肝癌显著相关。HCV感染相关肝病患者中miR-20a、miR-92a的表达出现上调^[40],而miRNA-449a出现了下调^[41]。Zhang等^[35]研究指出雌激素作为肝纤维化的保护性因素,可能通过诱导miR-29的表达来抑制四氯化碳引起的肝损伤,发现雄性肝纤维化小鼠中miR-29a、miR-29b水平显著降低,而在雌性鼠中没有统计学差异。

3.3 miRNAs对肝纤维化的调控机制 较多研究显示,HSCs的激活与MFs的分化被认为是肝纤维化发生过程中的必要非充分条件。研究发现越来越多的miRNAs通过参与MFs的分化与HSCs的活化、增殖和凋亡来调控肝纤维化的纤维生成。在MFs的分化过程中,miR-146a表达出现下调^[42],而miR-9、miR-125b、miR-128的表

■ 相关报道

肝纤维化中特定基因的DNA甲基化、组蛋白乙酰化与甲基化、MicroRNAs均呈现差异性表达,并调控HSCs的活化、增殖、凋亡及MFs的分化。

■创新盘点

本文对DNA甲基化、组蛋白修饰、microRNAs在肝纤维化中的纤维化相关基因的差异性表达及其作用机制做一综述,为进一步探究表观遗传学如何调控并逆转肝纤维化提供新的着眼点。

达均明显增高^[43]。Guo等^[44]研究发现HSCs的激活与21个miRNA相关,其中有12个miRNA发生上调,9个miRNA产生下调。其中miR-15b和miR-16通过Bcl-2及Caspase信号通过诱导HSCs的凋亡。诸多研究发现miR-150、miR-194、miR-335、miR-122^[45-48]与HSCs的活化呈负相关,而miR-27a、miR-27b、miR-221、miR-222、miR-29^[36,37,49,50]与HSCs的活化成正相关。miR-27a、miR-27b、miR-146a、miR-181a可诱导的HSCs的增殖,增加HSCs的凋亡^[32,49,51]。

4 结论

肝纤维化的发病机制,需要大量深入的基础及临床研究才能为我们对其有较充分的认识提供足够的科学证据。近年来,学者们积极探索肝纤维化中表观遗传学水平的调控,为肝纤维化的靶向治疗提供了思路。再者肝纤维化诊断的金标准是有创的肝组织病理学检查,且因所取组织的局限性、并发症的发生风险及患者的合作度不够满意等,使大家更期待血液学指标能作为早期无创的诊断、病情评估的标准。表观遗传学改变作为一个信使,为我们开启了肝纤维化的无创诊断及靶向治疗的希望之门。

在近年来的研究中,我们发现甲基化水平的高低在一定程度上反映了肝纤维化的进程,致纤维化相关基因或细胞因子大多出现异常超甲基化,而抗纤维化相关基因则较易出现异常低甲基化。这为肝纤维化的无创诊断及病情评估提供了手段,同时为应用去甲基化治疗肝纤维化提供了理论依据。组蛋白乙酰化与miRNA都在转录后水平积极地参与了HSCs的增殖、活化和凋亡及MFs的分化的调控。在较多的基础及临床研究中,组蛋白去乙酰化抑制剂可能作为潜在的抗肝纤维化药物得到应用。在肝纤维化发生过程中,近期发现越来越多的miRNAs呈差异性表达。目前,发现纤维化相关的miRNAs多达30多个。在肝纤维化中,miRNAs通过多种细胞因子和信号通路调控胶原及细胞外基质的产生。miRNAs可能作为信号分子为肝纤维化的诊断及病情评估提供新的无创手段,可作为治疗靶点为逆转肝纤维化提供广泛的前景。

总之,肝纤维化中表观遗传学调控得到了广泛的关注。近年来,越来越多的肝病学家积极探讨表观遗传学改变在肝纤维化中的影响,特定基因的甲基化、乙酰化及miRNAs的差异性表达均可能作为肝纤维化的信号分子,在诊断

肝纤维化及初步评估其严重程度方面发挥不可估量的作用。但肝纤维化的表观遗传学调控机制尚不清楚,DNA甲基化、组蛋白乙酰化、miRNAs之间的联系仍不明确。三者之间可能存在串扰或相互促进,进而启动或参与肝纤维化的纤维化进程。故仍需大量的相关研究来进一步阐明肝纤维化中表观遗传学水平的调控机制,进一步为肝纤维化的早期的无创诊断及靶向治疗提供新视野。

5 参考文献

- Sun X, He Y, Huang C, Ma TT, Li J. The epigenetic feedback loop between DNA methylation and microRNAs in fibrotic disease with an emphasis on DNA methyltransferases. *Cell Signal* 2013; 25: 1870-1876 [PMID: 23707521 DOI: 10.1016/j.cellsig.2013.05.013]
- Bian EB, Zhao B, Huang C, Wang H, Meng XM, Wu BM, Ma TT, Zhang L, Lv XW, Li J. New advances of DNA methylation in liver fibrosis, with special emphasis on the crosstalk between microRNAs and DNA methylation machinery. *Cell Signal* 2013; 25: 1837-1844 [PMID: 23707524 DOI: 10.1016/j.cellsig.2013.05.017]
- Mann J, Chu DC, Maxwell A, Oakley F, Zhu NL, Tsukamoto H, Mann DA. MeCP2 controls an epigenetic pathway that promotes myofibroblast transdifferentiation and fibrosis. *Gastroenterology* 2010; 138: 705-714, 714.e1-4 [PMID: 19843474 DOI: 10.1053/j.gastro.2009.10.002]
- Zeybel M, Hardy T, Wong YK, Mathers JC, Fox CR, Gackowska A, Oakley F, Burt AD, Wilson CL, Anstee QM, Barter MJ, Masson S, Elsharkawy AM, Mann DA, Mann J. Multigenerational epigenetic adaptation of the hepatic wound-healing response. *Nat Med* 2012; 18: 1369-1377 [PMID: 22941276 DOI: 10.1038/nm.2893]
- Park JH, Cho SB, Lee WS, Park CH, Joo YE, Kim HS, Choi SK, Rew JS, Lee JH, Kim SJ. [Methylation pattern of DNA repair genes and microsatellite instability in hepatocellular carcinoma]. *Korean J Gastroenterol* 2006; 48: 327-336 [PMID: 17132921]
- Qi L, Zou ZQ, Wang LY, Gao S, Fan YC, Long B, Guo YM, Xu AL, Han J, Li T, Wang K. Methylation of the glutathione-S-transferase M3 gene promoter is associated with oxidative stress in acute-on-chronic hepatitis B liver failure. *Tohoku J Exp Med* 2012; 228: 43-51 [PMID: 22976281 DOI: 10.1620/tjem.228.43]
- Di Gioia S, Bianchi P, Destro A, Grizzi F, Malesci A, Laghi L, Levrero M, Morabito A, Roncalli M. Quantitative evaluation of RASSF1A methylation in the non-lesional, regenerative and neoplastic liver. *BMC Cancer* 2006; 6: 89 [PMID: 16606445]
- Bian EB, Huang C, Ma TT, Tao H, Zhang H, Cheng C, Lv XW, Li J. DNMT1-mediated PTEN hypermethylation confers hepatic stellate cell activation and liver fibrogenesis in rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 2012; 264: 13-22 [PMID: 22841775 DOI: 10.1016/j.taap.2012.06.022]
- Komatsu Y, Waku T, Iwasaki N, Ono W, Yamaguchi C, Yanagisawa J. Global analysis of DNA methylation in early-stage liver fibrosis. *BMC*

- Med Genomics* 2012; 5: 5 [PMID: 22281153 DOI: 10.1186/1755-8794-5-5]
- 10 Yang JJ, Tao H, Huang C, Shi KH, Ma TT, Bian EB, Zhang L, Liu LP, Hu W, Lv XW, Li J. DNA methylation and MeCP2 regulation of PTCH1 expression during rats hepatic fibrosis. *Cell Signal* 2013; 25: 1202-1211 [PMID: 23333245 DOI: 10.1016/j.cellsig.2013.01.005]
 - 11 Mannaerts I, Eysackers N, Onyema OO, Van Beneden K, Valente S, Mai A, Odenthal M, van Grunsven LA. Class II HDAC inhibition hampers hepatic stellate cell activation by induction of microRNA-29. *PLoS One* 2013; 8: e55786 [PMID: 23383282 DOI: 10.1371/journal.pone.0055786]
 - 12 Sato A, Saito Y, Sugiyama K, Sakasegawa N, Muramatsu T, Fukuda S, Yoneya M, Kimura M, Ebinuma H, Hibi T, Ikeda M, Kato N, Saito H. Suppressive effect of the histone deacetylase inhibitor suberoylanilide hydroxamic acid (SAHA) on hepatitis C virus replication. *J Cell Biochem* 2013; 114: 1987-1996 [PMID: 23519646 DOI: 10.1002/jcb.24541]
 - 13 Lee SH, Zhao YZ, Park EJ, Che XH, Seo GS, Sohn DH. 2',4',6'-Tris(methoxymethoxy) chalcone induces apoptosis by enhancing Fas-ligand in activated hepatic stellate cells. *Eur J Pharmacol* 2011; 658: 9-15 [PMID: 21349266 DOI: 10.1016/j.ejphar.2011.01.067]
 - 14 Shaker ME, Ghani A, Shiha GE, Ibrahim TM, Mehal WZ. Nilotinib induces apoptosis and autophagic cell death of activated hepatic stellate cells via inhibition of histone deacetylases. *Biochim Biophys Acta* 2013; 1833: 1992-2003 [PMID: 23499874 DOI: 10.1016/j.bbamer.2013.02.033]
 - 15 Liu Y, Wang Z, Wang J, Lam W, Kwong S, Li F, Friedman SL, Zhou S, Ren Q, Xu Z, Wang X, Ji L, Tang S, Zhang H, Lui EL, Ye T. A histone deacetylase inhibitor, largazole, decreases liver fibrosis and angiogenesis by inhibiting transforming growth factor- β and vascular endothelial growth factor signalling. *Liver Int* 2013; 33: 504-515 [PMID: 23279742 DOI: 10.1111/liv.12034]
 - 16 Kaimori A, Potter JJ, Choti M, Ding Z, Mezey E, Koiteish AA. Histone deacetylase inhibition suppresses the transforming growth factor beta1-induced epithelial-to-mesenchymal transition in hepatocytes. *Hepatology* 2010; 52: 1033-1045 [PMID: 20564330 DOI: 10.1002/hep.23765]
 - 17 Qin L, Han YP. Epigenetic repression of matrix metalloproteinases in myofibroblastic hepatic stellate cells through histone deacetylases 4: implication in tissue fibrosis. *Am J Pathol* 2010; 177: 1915-1928 [PMID: 20847282 DOI: 10.2353/ajpath.2010.100011]
 - 18 Watanabe T, Tajima H, Hironori H, Nakagawa H, Ohnishi I, Takamura H, Ninomiya I, Kitagawa H, Fushida S, Tani T, Fujimura T, Ota T, Wakayama T, Iseki S, Harada S. Sodium valproate blocks the transforming growth factor (TGF)- β 1 autocrine loop and attenuates the TGF- β 1-induced collagen synthesis in a human hepatic stellate cell line. *Int J Mol Med* 2011; 28: 919-925 [PMID: 21822535 DOI: 10.3892/ijmm.2011.768]
 - 19 Perugorria MJ, Wilson CL, Zeybel M, Walsh M, Amin S, Robinson S, White SA, Burt AD, Oakley F, Tsukamoto H, Mann DA, Mann J. Histone methyltransferase ASH1 orchestrates fibrogenic gene transcription during myofibroblast transdifferentiation. *Hepatology* 2012; 56: 1129-1139 [PMID: 22488473 DOI: 10.1002/hep.25754]
 - 20 Krämer M, Dees C, Huang J, Schlottmann I, Palumbo-Zerr K, Zerr P, Gelse K, Beyer C, Distler A, Marquez VE, Distler O, Schett G, Distler JH. Inhibition of H3K27 histone trimethylation activates fibroblasts and induces fibrosis. *Ann Rheum Dis* 2013; 72: 614-620 [PMID: 22915621 DOI: 10.1136/annrheumdis-2012-201615]
 - 21 Padgett KA, Lan RY, Leung PC, Lleo A, Dawson K, Pfeiff J, Mao TK, Coppel RL, Ansari AA, Gershwin ME. Primary biliary cirrhosis is associated with altered hepatic microRNA expression. *J Autoimmun* 2009; 32: 246-253 [PMID: 19345069 DOI: 10.1016/j.jaut.2009.02.022]
 - 22 Waidmann O, Köberle V, Brunner F, Zeuzem S, Piiper A, Kronenberger B. Serum microRNA-122 predicts survival in patients with liver cirrhosis. *PLoS One* 2012; 7: e45652 [PMID: 23029162 DOI: 10.1371/journal.pone.0045652]
 - 23 Li WQ, Chen C, Xu MD, Guo J, Li YM, Xia QM, Liu HM, He J, Yu HY, Zhu L. The rno-miR-34 family is upregulated and targets ACSL1 in dimethylnitrosamine-induced hepatic fibrosis in rats. *FEBS J* 2011; 278: 1522-1532 [PMID: 21366874 DOI: 10.1111/j.1742-4658.2011.08075.x]
 - 24 Kogure T, Costinean S, Yan I, Braconi C, Croce C, Patel T. Hepatic miR-29ab1 expression modulates chronic hepatic injury. *J Cell Mol Med* 2012; 16: 2647-2654 [PMID: 22469499 DOI: 10.1111/j.1582-4934.2012.01578.x]
 - 25 Roderburg C, Urban GW, Bettermann K, Vucur M, Zimmermann H, Schmidt S, Janssen J, Koppe C, Knolle P, Castoldi M, Tacke F, Trautwein C, Luedde T. Micro-RNA profiling reveals a role for miR-29 in human and murine liver fibrosis. *Hepatology* 2011; 53: 209-218 [PMID: 20890893 DOI: 10.1002/hep.23922]
 - 26 Lakner AM, Steuerwald NM, Walling TL, Ghosh S, Li T, McKillop IH, Russo MW, Bonkovsky HL, Schrum LW. Inhibitory effects of microRNA 19b in hepatic stellate cell-mediated fibrogenesis. *Hepatology* 2012; 56: 300-310 [PMID: 22278637 DOI: 10.1002/hep.25613]
 - 27 Roderburg C, Mollnow T, Bongaerts B, Elfimova N, Vargas Cardenas D, Berger K, Zimmermann H, Koch A, Vucur M, Luedde M, Hellerbrand C, Odenthal M, Trautwein C, Tacke F, Luedde T. Micro-RNA profiling in human serum reveals compartment-specific roles of miR-571 and miR-652 in liver cirrhosis. *PLoS One* 2012; 7: e32999 [PMID: 22412969 DOI: 10.1371/journal.pone.0032999]
 - 28 Hassan ZK, Al-Olayan EM. Curcumin reorganizes miRNA expression in a mouse model of liver fibrosis. *Asian Pac J Cancer Prev* 2012; 13: 5405-5408 [PMID: 23317191]
 - 29 Murakami Y, Toyoda H, Tanaka M, Kuroda M, Harada Y, Matsuda F, Tajima A, Kosaka N, Ochiya T, Shimotohno K. The progression of liver fibrosis is related with overexpression of the miR-199 and 200 families. *PLoS One* 2011; 6: e16081 [PMID: 21283674 DOI: 10.1371/journal.pone.0016081]
 - 30 El Tayebi HM, Hosny KA, Esmat G, Breuhahn K, Abdelaziz AI. miR-615-5p is restrictedly expressed in cirrhotic and cancerous liver tissues and its overexpression alleviates the tumorigenic effects in hepatocellular carcinoma. *FEBS Lett* 2012; 586: 3309-3316 [PMID: 22819824 DOI: 10.1016/j.febslet.2012.06.054]

应用要点
表观遗传学改变作为肝纤维化的早期事件, 为肝纤维化的无创诊断、病情评估及靶向治疗提供新的手段与思路, 为临床决策者提供参考。

同行评价

本文对临床有一定的指导意义。

- 31 Chen YJ, Zhu JM, Wu H, Fan J, Zhou J, Hu J, Yu Q, Liu TT, Yang L, Wu CL, Guo XL, Huang XW, Shen XZ. Circulating microRNAs as a Fingerprint for Liver Cirrhosis. *PLoS One* 2013; 8: e66577 [PMID: 23805240]
- 32 Wang B, Li W, Guo K, Xiao Y, Wang Y, Fan J. miR-181b promotes hepatic stellate cells proliferation by targeting p27 and is elevated in the serum of cirrhosis patients. *Biochem Biophys Res Commun* 2012; 421: 4-8 [PMID: 22446332 DOI: 10.1016/j.bbrc.2012.03.025]
- 33 Banales JM, Sáez E, Uriz M, Sarvide S, Urribarri AD, Splinter P, Tietz Bogert PS, Bujanda L, Prieto J, Medina JF, LaRusso NF. Up-regulation of microRNA 506 leads to decreased Cl-/HCO3- anion exchanger 2 expression in biliary epithelium of patients with primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2012; 56: 687-697 [PMID: 22383162 DOI: 10.1002/hep.25691]
- 34 Pogribny IP, Starlard-Davenport A, Tryndyak VP, Han T, Ross SA, Rusyn I, Beland FA. Difference in expression of hepatic microRNAs miR-29c, miR-34a, miR-155, and miR-200b is associated with strain-specific susceptibility to dietary nonalcoholic steatohepatitis in mice. *Lab Invest* 2010; 90: 1437-1446 [PMID: 20548288 DOI: 10.1038/labinvest.2010.113]
- 35 Zhang Y, Wu L, Wang Y, Zhang M, Li L, Zhu D, Li X, Gu H, Zhang CY, Zen K. Protective role of estrogen-induced miRNA-29 expression in carbon tetrachloride-induced mouse liver injury. *J Biol Chem* 2012; 287: 14851-14862 [PMID: 22393047 DOI: 10.1074/jbc.M111.314922]
- 36 Sekiya Y, Ogawa T, Yoshizato K, Ikeda K, Kawada N. Suppression of hepatic stellate cell activation by microRNA-29b. *Biochem Biophys Res Commun* 2011; 412: 74-79 [PMID: 21798245 DOI: 10.1016/j.bbrc.2011.07.041]
- 37 Bandyopadhyay S, Friedman RC, Marquez RT, Keck K, Kong B, Icardi MS, Brown KE, Burge CB, Schmidt WN, Wang Y, McCaffrey AP. Hepatitis C virus infection and hepatic stellate cell activation downregulate miR-29: miR-29 overexpression reduces hepatitis C viral abundance in culture. *J Infect Dis* 2011; 203: 1753-1762 [PMID: 21606534 DOI: 10.1093/infdis/jir186]
- 38 Meng F, Glaser SS, Francis H, Yang F, Han Y, Stokes A, Staloch D, McCarra J, Liu J, Venter J, Zhao H, Liu X, Francis T, Swendsen S, Liu CG, Tsukamoto H, Alpini G. Epigenetic regulation of miR-34a expression in alcoholic liver injury. *Am J Pathol* 2012; 181: 804-817 [PMID: 22841474 DOI: 10.1016/j.ajpath.2012.06.010]
- 39 Bae JS, Kim JH, Pasaje CF, Cheong HS, Lee TH, Koh IS, Lee HS, Kim YJ, Shin HD. Association study of genetic variations in microRNAs with the risk of hepatitis B-related liver diseases. *Dig Liver Dis* 2012; 44: 849-854 [PMID: 22658643 DOI: 10.1016/j.dld.2012.04.021]
- 40 Shrivastava S, Petrone J, Steele R, Lauer GM, Di Bisceglie AM, Ray RB. Up-regulation of circulating miR-20a is correlated with hepatitis C virus-mediated liver disease progression. *Hepatology* 2013; 58: 863-871 [PMID: 23390075 DOI: 10.1002/hep.26296]
- 41 Sarma NJ, Tiriveedhi V, Subramanian V, Shenoy S, Crippin JS, Chapman WC, Mohanakumar T. Hepatitis C virus mediated changes in miRNA-449a modulates inflammatory biomarker YKL40 through components of the NOTCH signaling pathway. *PLoS One* 2012; 7: e50826 [PMID: 23226395 DOI: 10.1371/journal.pone.0050826]
- 42 Liu Z, Lu CL, Cui LP, Hu YL, Yu Q, Jiang Y, Ma T, Jiao DK, Wang D, Jia CY. MicroRNA-146a modulates TGF- β 1-induced phenotypic differentiation in human dermal fibroblasts by targeting SMAD4. *Arch Dermatol Res* 2012; 304: 195-202 [PMID: 21968601 DOI: 10.1007/s00403-011-1178-0]
- 43 Noetel A, Elfimova N, Altmüller J, Becker C, Becker D, Lahr W, Nürnberg P, Wasmuth H, Teufel A, Büttner R, Dienes HP, Odenthal M. Next generation sequencing of the Ago2 interacting transcriptome identified chemokine family members as novel targets of neuronal microRNAs in hepatic stellate cells. *J Hepatol* 2013; 58: 335-341 [PMID: 23041308 DOI: 10.1016/j.jhep.2012.09.024]
- 44 Guo CJ, Pan Q, Li DG, Sun H, Liu BW. miR-15b and miR-16 are implicated in activation of the rat hepatic stellate cell: An essential role for apoptosis. *J Hepatol* 2009; 50: 766-778 [PMID: 19232449 DOI: 10.1016/j.jhep.2008.11.025]
- 45 Venugopal SK, Jiang J, Kim TH, Li Y, Wang SS, Torok NJ, Wu J, Zern MA. Liver fibrosis causes down-regulation of miRNA-150 and miRNA-194 in hepatic stellate cells, and their overexpression causes decreased stellate cell activation. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2010; 298: G101-G106 [PMID: 19892940 DOI: 10.1152/ajpgi.00220.2009]
- 46 Chen C, Wu CQ, Zhang ZQ, Yao DK, Zhu L. Loss of expression of miR-335 is implicated in hepatic stellate cell migration and activation. *Exp Cell Res* 2011; 317: 1714-1725 [PMID: 21586285 DOI: 10.1016/j.yexcr.2011.05.001]
- 47 Zheng J, Lin Z, Dong P, Lu Z, Gao S, Chen X, Wu C, Yu F. Activation of hepatic stellate cells is suppressed by microRNA-150. *Int J Mol Med* 2013; 32: 17-24 [PMID: 23604143 DOI: 10.3892/ijmm.2013.1356]
- 48 Li J, Ghazwani M, Zhang Y, Lu J, Li J, Fan J, Gandhi CR, Li S. miR-122 regulates collagen production via targeting hepatic stellate cells and suppressing P4HA1 expression. *J Hepatol* 2013; 58: 522-528 [PMID: 23178710 DOI: 10.1016/j.jhep.2012.11.011]
- 49 Ji J, Zhang J, Huang G, Qian J, Wang X, Mei S. Overexpressed microRNA-27a and 27b influence fat accumulation and cell proliferation during rat hepatic stellate cell activation. *FEBS Lett* 2009; 583: 759-766 [PMID: 19185571 DOI: 10.1016/j.febslet.2009.01.034]
- 50 Ogawa T, Enomoto M, Fujii H, Sekiya Y, Yoshizato K, Ikeda K, Kawada N. MicroRNA-221/222 up-regulation indicates the activation of stellate cells and the progression of liver fibrosis. *Gut* 2012; 61: 1600-1609 [PMID: 22267590]
- 51 He Y, Huang C, Sun X, Long XR, Lv XW, Li J. MicroRNA-146a modulates TGF-beta1-induced hepatic stellate cell proliferation by targeting SMAD4. *Cell Signal* 2012; 24: 1923-1930 [PMID: 22735812 DOI: 10.1016/j.cel]

编辑 田滢 电编 闫晋利



自身免疫性胰腺炎的研究进展

黄颖秋

黄颖秋, 中国医科大学第五临床学院 本溪钢铁(集团)总医院
消化内科 辽宁省本溪市 117000

黄颖秋, 主任医师, 教授, 硕士生导师, 主要从事胃肠动力疾病、
消化系统肿瘤及肝硬化的基础与临床研究。

作者贡献分布: 本综述由黄颖秋独立完成。

通讯作者: 黄颖秋, 教授, 主任医师, 硕士生导师, 117000, 辽宁省
本溪市平山区人民路29号, 中国医科大学第五临床学院, 本溪
钢铁(集团)总医院消化内科. huangyingqiu_bx@126.com
电话: 0414-2215137

收稿日期: 2013-08-25 修回日期: 2013-09-30

接受日期: 2013-10-15 在线出版日期: 2013-11-18

Current status of research on autoimmune pancreatitis

Ying-Qiu Huang

Ying-Qiu Huang, the Fifth Clinical College of China Medical
University; Department of Gastroenterology, General
Hospital of Benxi Steel & Iron (Group), Benxi 117000, Lia-
oning Province, China

Correspondence to: Ying-Qiu Huang, Professor, Chief
Physician, the Fifth Clinical College of China Medical Uni-
versity; Department of Gastroenterology, General Hospital
of Benxi Steel & Iron (Group), 29 Renmin Road, Pingshan
District, Benxi 117000, Liaoning Province,
China. huangyingqiu_bx@126.com

Received: 2013-08-25 Revised: 2013-09-30

Accepted: 2013-10-15 Published online: 2013-11-18

Abstract

Autoimmune pancreatitis (AIP) is a form of chronic pancreatitis characterized clinically by frequent presentation with obstructive jaundice, histologically by lymphoplasmacytic infiltration with fibrosis, and therapeutically by a dramatic response to steroids. AIP have recently been classified into two subtypes, lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis (LPSP) and idiopathic duct centric pancreatitis (IDCP). The pathogenesis of AIP may involve genetic susceptibility, autoantibodies, molecular mimicry, imbalance of T-cell-mediated immune regulation, and gene mutation. In this article, we will systematically review typical and atypical clinical, imaging and histopathological features of AIP, with an emphasis placed on the advances in the diagnosis and treatment of this disease.

© 2013 Baishideng Publishing Group Co., Limited. All rights reserved.

Key Words: Autoimmune pancreatitis; IgG4-related disease; Genetic susceptibility; Autoantibodies; T lymphocytes; Molecular mimicry; Diagnosis; Therapy

Huang YQ. Current status of research on autoimmune pancreatitis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2013; 21(32): 3505-3513 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/3505.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i32.3505>

摘要

自身免疫性胰腺炎(autoimmune pancreatitis, AIP)是一种慢性胰腺炎症,以慢性阻塞性黄疸、淋巴浆细胞组织浸润、纤维化以及对类固醇激素治疗应答为特征。AIP分2个亚型,1型为淋巴浆细胞硬化性胰腺炎(lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis, LPSP),2型为特发性导管中心性胰腺炎(idiopathic duct centric pancreatitis, IDCP)。AIP的发病机制可能涉及遗传易感性、自身抗体、分子模拟、T细胞免疫调节失衡以及基因突变等。本文系统地阐述了AIP患者的临床、影像及组织病理学的典型及非典型特征。此外,本文还重点阐述了AIP的诊断和治疗进展。

© 2013年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 自身免疫性胰腺炎; IgG4相关性疾病; 遗传易感性; 自身抗体; T淋巴细胞; 分子模拟; 诊断; 治疗

核心提示: 自身免疫性胰腺炎(autoimmune pancreatitis, AIP)的发病机制可能涉及遗传易感性、免疫异常、分子模拟及基因突变等,尽管类固醇治疗AIP有效,但治疗后复发以及其与胰腺癌(pancreatic cancer)的鉴别诊断仍面临挑战。

黄颖秋. 自身免疫性胰腺炎的研究进展. *世界华人消化杂志* 2013; 21(32): 3505-3513 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/3505.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i32.3505>

0 引言

自身免疫性胰腺炎(autoimmune pancreatitis, AIP)是由自身免疫介导的慢性胰腺炎症,以慢性阻

■背景资料

1995年,日本学者Yoshida首次报道了以血清IgG4水平升高、胰腺肿大及IgG4⁺淋巴浆细胞组织浸润为特征的一种慢性纤维炎症性疾病,即自身免疫性胰腺炎(autoimmune pancreatitis, AIP)。近年来, AIP已成新的国际研究热点。随着研究不断深入, AIP的基础与临床研究已取得飞速进展。

■同行评议者

陈卫昌, 教授, 苏州大学附属第一医院消化内科

■ 研究前沿

自身免疫性胰腺炎(autoimmune pancreatitis, AIP)的临床及影像学特征有时酷似胰腺癌(pancreatic cancer, PC),因此迫切需要精确的诊断方法予以鉴别,检测EUS-FNA标本内*K-ras*基因的突变、抑癌基因的丢失及端粒酶活性等或许有助于AIP与PC的鉴别诊断。因此,研究EUS-FNA标本中*K-ras*基因突变及抑癌基因杂合子的丢失情况应是目前努力的方向。

塞性黄疸、淋巴浆细胞组织浸润、纤维化以及对类固醇激素治疗应答为特征^[1]。最近,AIP国际共识诊断标准(International Consensus Diagnostic Criteria, ICDC)将AIP分为1、2两个亚型^[1,2]。1型AIP是以胰腺为表现形式的多器官疾病,属IgG4相关性疾病(IgG4-related disease, IgG4-RD),其对类固醇敏感,但易复发,长期应用小剂量类固醇可减少其复发^[1]。2型AIP与IgG4无关,常见于年轻患者,同样伴有阻塞性黄疸和胰腺炎症,对类固醇敏感,但罕有复发^[1]。ICDC分别将1型AIP称为淋巴浆细胞硬化性胰腺炎(lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis, LPSP),2型AIP称为特发性导管中心性胰腺炎(idiopathic duct-centric chronic pancreatitis, IDCP)^[2,3],前者不伴粒细胞上皮损伤(granulocyte epithelial lesions, GELs),而后者伴有GELs,并可致中小胰管或腺泡的破坏和闭塞^[3]。Kamisawa等^[4]研究显示,AIP存在地域差异,LPSP与IDCP不仅病理特征不同,临床表现也各异。Wang等^[5]认为,胰腺外表现在AIP常见,1型AIP常伴有硬化性胆管炎、硬化性涎腺炎及腹膜后纤维化,2型AIP常伴有溃疡性结肠炎。此外,局限性AIP(focal autoimmune pancreatitis, f-AIP)^[6]或弥漫性AIP(diffuse autoimmune pancreatitis, d-AIP)^[7]的影像特征有时酷似胰腺癌(pancreatic cancer, PC)应予鉴别。AIP的发病机制尚未明确,IgG4可能至关重要,也可能与自身免疫功能紊乱而致对胰腺组织异常免疫应答有关^[8]。本文就AIP的最新研究进展概述如下。

1 AIP的发病机制

1.1 遗传易感性 Zen等^[9]认为,数个人类白细胞抗原(human leukocyte antigen, HLA)及非HLA的单体型/基因型与IgG4-RD或类固醇治疗后的疾病复发相关。HLA-DRB1*0405、-DQB1*0401可能与AIP的遗传易感性相关^[10]。Ota等^[10]对43例AIP患者基因组的DNA分析显示,2个对AIP易感的关键HLA区域局限在Ⅱ类HLA的-DRB1*0405-DQB1*0401位点以及Ⅰ类HLA-E临近C3-2-11的ABCF1位点。Freitag等^[11]对转基因小鼠研究发现,由于HLA-DR*0405表达不能保护小鼠免于AIP,HLA-DR*0405等位基因似乎是AIP重要的风险因素。Park等^[12]发现,门冬氨酸(aspartic acid)在HLA-DQ β1的57位点替代非门冬氨酸(non-aspartic acid)似乎代表了AIP治疗后复发的关键遗传因素。细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白4(cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4, CTLA4)

是T细胞免疫反应的关键负调节蛋白,CTLA4的单核苷多态性与多种自身免疫性疾病的易感性相关^[13]。Chang等^[13]研究显示,CTLA-4 49A多态性以及-318C/+49A/CT60G单体型与中国人群的AIP易感性显著相关。Umamura等^[14]证实,日本人群的AIP易感性也与CTLA-4的多态性以及血清sCTLA-4的水平显著相关。钾电压门控通道混合器相关亚家族成员3(potassium voltage-gated channel, shaker-related subfamily, member 3, *KCNA3*)基因可能参与调节效应和记忆T细胞介导的自身免疫性疾病^[15]。Ota等^[15]发现,*KCNA3*与AIP相关,提示*KCNA3*可能影响AIP的风险。此外,Toll样受体(Toll-like receptor, TLR)为先天性免疫和获得性免疫的重要中介,*TLR*基因多态性与几种自身免疫性疾病相关,但是否与AIP有关尚不清楚^[16]。Umamura等^[16]应用等位基因频率分析发现,*TLR*基因多态性与AIP的易感性及复发均无关。

1.2 自身抗体 Smyk等^[17]认为,抗乳铁蛋白(anti-lactoferrin, anti-LF)抗体、抗碳酸酐酶Ⅱ、Ⅳ(anticarbonic anhydrase Ⅱ, Ⅳ, anti-CA-Ⅱ, Ⅳ)抗体、抗胰腺分泌型胰蛋白酶抑制因子(anti-pancreas secretory trypsin inhibitor, anti-PSTI)抗体、抗胰蛋白酶原(antitrypsinogens)抗体、抗α-淀粉酶(anti-amylase alpha)抗体、抗热休克蛋白10(anti-heat shock protein 10, anti-HSP10)抗体以及抗纤溶酶原结合蛋白(antiplasminogen-binding protein peptide, anti-PBP)抗体在AIP患者常呈阳性,但他们均非AIP的特异性抗体^[17]。此外,近40%的AIP患者类风湿因子(rheumatoid factor, RF)及抗核抗体(antinuclear antibody, ANA)也呈阳性^[17]。Okazaki等^[18]推测,AIP的发病机制可能在于,天然调节性T细胞(natural occurring regulatory T cells, nTregs)的减少致使自身抗原(诸如LF、CA-Ⅱ、CA-Ⅳ、PSTI、α-淀粉酶、PBP)产生初始反应,进而引发Th1的促炎症性反应并释放干扰素-γ(interferon-γ, IFN-γ)、白介素-1β(interleukin-1β, IL-1β)、IL-2和肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor-α, TNF-α)。继发于Th1初始反应的Th2反应促进疾病进一步恶化,并使IgG、IgG4增加以及自身抗体产生^[18]。IL-10和转化生长因子-β(transforming growth factor-β, TGF-β)可调节IgG4及纤维化,IgG1免疫复合物也可激活经典的补体途径^[18]。Löhr等^[8]通过基因组学、蛋白组学、免疫组织化学、免疫印记以及免疫分析等方法研究发现,AIP组包括编码免

疫球蛋白、趋化因子及其受体基因在内的272种基因上调, 而包括编码胰源性蛋白酶原3种异构体基因在内的86种基因下调. AIP组胰蛋白酶原及其他胰酶含量均显著下降, 胰蛋白酶阳性的腺泡细胞缺失, 血浆抗胰蛋白酶原(protease serine 1, PRSS1)、PRSS2以及抗PSTI(*SPINK1*基因的产物)自身抗体的滴度升高^[8]. 此研究表明, AIP的自身免疫过程可能涉及胰腺腺泡细胞及其分泌的各种酶^[8]. Frulloni等^[19]研究发现, 20例AIP患者中19例(95%)血清anti-PBP抗体阳性, 40例PC中4例(10%)anti-PBP抗体阳性, 而慢性胰腺炎(chronic pancreatitis, CP)及胰管内乳头状黏液瘤患者均为阴性. 提示anti-PBP抗体在AIP的发病机制中可能起重要作用.

1.3 分子模拟 分子模拟是指病原体的抗原表位与人体组织蛋白的表位相同或相似, 致使免疫系统在清除病原体的同时会攻击与之相似的自体成分, 导致自身免疫性疾病. AIP的发病机制可能涉及分子模拟^[9]. Haruta等^[20]每周给C57BL/6小鼠接种高温灭活的大肠杆菌共计8 wk, 接种结束后1 wk和12 mo分别处死小鼠获取样本, 1 wk及12 mo的胰腺外分泌腺组织可见明显的细胞浸润和纤维化, 接种结束后10 mo的胰管中心纤维化十分明显, 唾液腺管周围的炎症也可看到, 此外, 血清中拥有anti-CA抗体、anti-LF抗体及ANA, 接种灭活大肠杆菌触发C57BL/6小鼠产生了AIP样胰腺炎. 据此, Haruta等^[20]推测, 在疾病的初始阶段, 悄然浸润的病原体相关分子模式(pathogen-associated molecular pattern, PAMP)和/或抗原(如灭活细菌)可能触发和上调先天免疫系统. 随后, 通过分子模拟机制, 此类PAMP的持续攻击或刺激致使针对靶抗原的宿主免疫应答上调, 这些缓慢渐进的步骤可能导致AIP的形成及相关的胰腺外损伤^[20]. 幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)被认为参与AIP的发病机制^[21]. 为此, Jesnowski等^[21]对AIP患者胰腺组织及胰液中*H. pylori*的DNA保守序列检测发现, 胰腺组织及胰液中均未检测出*H. pylori*的DNA序列, 提示*H. pylori*似乎不可能直接感染导致AIP, 而是通过分子模拟参与AIP的发病机制^[21]. Okazaki等^[22]认为, 在早期阶段, nTregs的减少诱发*H. pylori*分子模拟, Th1细胞释放促炎症细胞因子IFN- γ 、IL-1b、IL-2及TNF- α . 在慢性阶段, 通过记忆性Tregs的增加及Th2型免疫反应促进疾病进展, 补体系统的经典途径可能被IgG1免疫复合物激活^[22].

1.4 T细胞免疫异常 IgG4-RD可见大量的IgG4⁺浆细胞浸润, CD4⁺ CD25⁺ Tregs参与IgG4-RD的发病机制^[23]. Fukumura等^[23]分别采用IgG4/Foxp3(CD4⁺ CD25⁺ Tregs特殊标记物)免疫染色及双重荧光免疫组织化学方法对4例AIP患者研究发现, AIP的组织中富含IgG4⁺浆细胞及CD4⁺ CD25⁺ Tregs, 这可能与AIP的炎症活动有关. Kusuda等^[24]发现, AIP患者Foxp3⁺细胞与浸润性单核细胞(Foxp3/Mono)的比率显著高于对照组, 且Foxp3/Mono与IgG4/Mono呈正相关, 诱导性共刺激分子阳性的Tregs显著高于对照组, IL-10阳性的Tregs也显著高于对照组. 提示诱导性共刺激分子阳性的Tregs大量增加可能影响AIP患者的IgG4产生. Kubota等^[25]对32例AIP患者研究发现, 18例可见十二指肠乳头Foxp3⁺细胞显著浸润, 27例可见IgG4⁺浆细胞显著浸润, 提示检测十二指肠乳头的Foxp3⁺细胞数有助于AIP与PC的鉴别诊断. Li等^[26]研究显示, AIP患者的胰腺及胰腺外组织中可见大量的CD8⁺ T淋巴细胞浸润, 表明这些细胞群在介导AIP的发病机制中可能更为重要. 此外, Schwaiger等^[27]对MRL/Mp小鼠的AIP模型研究发现, MRL/Mp小鼠的CTLA-4堵塞不仅可抑制Tregs功能而且可提高效应T细胞与后续的组织形态学损伤的应答, 提示AIP为T细胞驱动性疾病. Selezniuk等^[28]对AIP患者及小鼠模型研究发现, AIP患者淋巴毒素(lymphotoxin, LT) α 、 β 的mRNA水平以及趋化因子(CXCL13、CCL19、CCL21、CCL1、B细胞活化因子)的表达均显著高于对照组; 小鼠腺泡LT $\alpha\beta$ 的特异性超表达可诱导产生具有AIP各种特征的小鼠模型. 提示小鼠腺泡细胞的LT $\alpha\beta$ 超表达可导致AIP.

1.5 基因突变 Gao等^[29]研究发现, AIP患者的PRSS1基因存在2个新突变(p.81Leu \rightarrow Met和p.91Ala \rightarrow Ala). PRSS1_p.81Leu \rightarrow Met基因突变导致胰蛋白酶与苯基琼脂糖结合减少76.2%, 然而, AIP患者的胰蛋白酶/淀粉酶比率显著高于PC和其他胰腺炎患者, 并可见胆管内大量的淋巴细胞和浆细胞浸润以及肌成纤维细胞的增殖. 提示AIP可能与PRSS1基因突变有关^[29]. AIP患者在随访期间可能并发胃癌或结肠癌^[30]. Kamisawa等^[30]分别对12例AIP患者的十二指肠乳头(8例)、胃黏膜(5例)、结肠黏膜(3例)、胰腺组织(5例)、胆总管(5例)以及胆囊上皮(4例)的*K-ras*基因突变检测发现, 4例十二指肠乳头、2例胃黏膜、2例结肠黏膜、5例胰腺组织、4例胆总

■ 相关报道
Shimosegawa等报道了AIP的最新国际诊断共识, 对AIP的诊断、规范化治疗以及进一步研究有重要意义.

■创新盘点

本文详尽阐述了AIP的发病机制、临床特征、影像学特征、组织病理学特征以及AIP的最新国际诊断共识,重点阐述了AIP治疗取得的新进展,为该领域的进一步研究提供了大量有价值的参考信息。

管及3例胆囊上皮可见显著的*K-ras*基因突变。而且,*K-ras*基因突变与组织的纤维化、IgG4⁺T淋巴细胞及Foxp3⁺细胞浸润相关。提示AIP可能有胃癌和结肠癌的风险。Kamisawa等^[31]的另一项研究显示,AIP患者的胰腺和胆道组织常有显著的*K-ras*基因突变。表明AIP可能是胰腺和胆道癌症的风险因素^[31]。AIP的临床及影像特征有时酷似PC,检测超声内镜引导下-细针穿刺(endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration, EUS-FNA)标本的*K-ras*基因突变、抑癌基因丢失及端粒酶活性等或许有助于AIP与PC的鉴别诊断^[32]。Khalid等^[32]对14例AIP和11例PC患者EUS-FNA标本的*K-ras*基因突变检测发现,AIP患者无一例*K-ras*基因突变,而11例PC患者中10例出现*K-ras*基因突变,提示EUS-FNA标本的*K-ras*基因突变检测有助于AIP与PC的鉴别^[32]。此外,DiMagno等^[33]认为,囊性纤维化转膜传导调节因子(cystic fibrosis transmembrane conductance regulator, *CFTR*)基因错位于胰管黏膜可能与AIP的发病机制有关。Patel等^[34]研究显示,AIP患者的*CFTR*基因突变可能引发坏死性胰腺炎。

2 流行病学

Kanno等^[35]对日本全国范围内AIP患者的流行病学调查资料显示,2007年AIP患者的预估数为2790例(95%CI: 2540-3040),总体患病率为2.2/100000人。新近被诊断为AIP的患者数预估为1120例(95%CI: 1000-1240),年均发病率为0.9/100000人。男女性别比例为3.7,平均年龄为63.0岁±11.4岁。546例获取临床信息的AIP患者中,87.6%患者的血清IgG4水平升高(≥135 mg/dL),83%的患者接受类固醇治疗。Li等^[36]对636例CP的回顾性分析显示,1990-2000年的CP数为215例,而AIP为0例;2001-2010年的CP数为421例,AIP为15例。AIP的发病率呈逐年上升趋势可能与人们对其认识加深有关。Shiokawa等^[37]发现,108例AIP患者中有15例(13.9%)在平均3.3年的随访期间发生18个癌症。癌症的标准化发病率(standardized incidence ratio, SIR)为2.7%(95%CI: 1.4%-3.9%),AIP患者在其诊断时的相对癌症风险为4.9%(95%CI: 1.7%-14.9%)。提示AIP患者有罹患各种癌症的风险。

3 临床特征

Zhang等^[38]发现,AIP患者可出现上腹痛、黄疸、尿黄、上腹不适、腹胀、厌食、消瘦、

虚弱、脐周痛及腰背痛等症状,1型AIP患者血清ALT、ALP、 γ -GT、AST水平显著低于2型AIP患者(分别 $P = 0.044$ 、 0.025 、 0.013 、 0.072)。Kamisawa等^[4]研究显示,1型AIP阻塞性黄疸较2型常见(75% vs 47%, $P < 0.001$),而腹痛(41% vs 68%, $P < 0.001$)和急性胰腺炎(5% vs 34%, $P < 0.001$)较2型少见。1型AIP弥漫性胰腺肿大(40% vs 25%, $P = 0.037$)及血清IgG4升高(63% vs 23%, $P < 0.001$)也较2型常见,但伴发溃疡性结肠炎少于2型(1% vs 16%, $P < 0.001$)。Detlefsen等^[39]及Czakó等^[40]对欧洲AIP患者的研究与上述结论基本一致。AIP常累及其他器官,如胆管、胆囊、肾脏、腹膜后、甲状腺、唾液腺、肺、纵隔淋巴结以及前列腺等^[41,42]。

此外,米古利兹病(Mikulicz's disease, MD)是唾液腺、泪腺受累的自身免疫性疾病,以淋巴细胞浸润并取代腺泡为特征,部分AIP患者可伴发MD,使临床表现更为复杂^[43]。Kuruma等^[43]发现,AIP伴发MD者其复发率显著高于不伴发MD者。

4 影像学特征

Rehnitz等^[44]应用磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)和CT对36例AIP患者的影像学特征评估显示,胰腺肿大3种类型:(1)局限型(focal type, F型)(28%);(2)弥漫型(diffuse type, D型)(11%);(3)混合型(combined type, C型)(56%)。67%的AIP主胰管扩张并伴有局限性或弥漫性狭窄。Tabata等^[45]根据胰腺肿大的部位将F型进一步分为头型(head type, H型)、体和/或尾型(body and/or tail type, B/T型),67例AIP中D型34例,H型19例,B/T型14例。Sun等^[6]研究显示,F型AIP常见5种影像结果:(1)腊肠型肿大;(2)延迟均匀增强;(3)低衰减胶囊样边缘;(4)不规则主胰管(main pancreatic duct, MPD)和/或胆总管(common bile duct, CBD)狭窄;(5)MPD上段扩张≤5 mm。提示CT和MRI联合分析有助于F型AIP与PC的准确鉴别^[6]。Zhang等^[46]对7例AIP患者行全身正电子发射计算机断层显像(positron emission tomography/computed tomography, PET/CT)常规及胰腺延迟扫描发现,6例胰腺弥漫性肿大,1例节段性肿大,病变部位氟脱氧葡萄糖(fluorodeoxyglucose, FDG)条状摄取增高,最大标准化摄取值(maximum standardized uptake value, SUV_{max})平均 4.38 ± 0.90 ,延迟扫描后 SUV_{max} 增加至 5.31 ± 1.08 ,4例胰腺周围炎性渗出,7例均有胰腺外

病损, 4例肿大淋巴结伴FDG摄取增高; 4例合并涎腺肿大伴代谢增高; 4例合并胆管炎; 3例合并间质性肺炎; 5例前列腺出现倒“V”形FDG摄取增高. 提示¹⁸F-FDG PET/CT不仅能显示胰腺病灶, 还能发现胰腺外受累, 在AIP诊断及全身评估中发挥独特作用^[46]. 但Nakatani等^[47]认为, PET/CT仅为诊断要素之一, AIP的诊断还应结合其他检查结果. Santhosh等^[48]报道1例经超声及血清学诊断为壶腹周围癌拟行Whipple手术后经PET/CT扫描疑诊AIP并经细胞学证实的AIP病例. 此外, Imazu等^[49]采用时间-强度曲线(time intensity curve, TIC)软件及谐波造影增强超声内镜技术(contrast-enhanced harmonic-endoscopic ultrasound, CEH-EUS)研究发现, AIP与PC胰腺病灶的TIC模式显著不同, 以CEH-EUS制作TIC这种新的诊断程序有助于准确鉴别AIP与PC的胰腺病灶.

5 组织病理学特征

1型和2型AIP的组织病理学特征不完全相同^[2,50]. Detlefsen等^[51]认为, 二者除淋巴浆细胞浸润及席纹状纤维化特征相同外, 2型有其特殊的胰管改变, 即所谓的GELs, 但没有或罕有IgG4⁺浆细胞(<10个细胞/高倍视野)浸润^[51]. Zhang等^[52]发现, 上述特征不仅能区别AIP与其他类型CP, 而且也能准确鉴别1型和2型AIP. Deshpande等^[53]进一步证实, 1型是以胰腺为表现的IgG4-RD, 2型则仅局限于胰腺组织. EUS-FNA能否准确诊断AIP尚不清楚^[54]. Iwashita等^[54]研究显示, EUS-FNA获取的胰腺标本对于AIP的组织学分析安全可靠, 尽管其诊断率不高, 但可能有助于非典型特征的AIP患者免于外科手术.

6 诊断及鉴别诊断

Shimosegawa等^[2]起草的“AIP诊断标准的最新国际共识”将AIP分为LPSP和IDCP 2种类型, 二者均有胰管周围淋巴浆细胞浸润和席纹状纤维化的组织病理学特征, 其最主要区别在于LPSP不伴有GELs, 而IDCP伴有GELs, 并可致中小胰管或腺泡的破坏和闭塞. 此外, LPSP还可见大量的IgG4⁺浆细胞浸润(>10个细胞/每高倍镜视野)及闭塞性淋巴浆细胞性小静脉炎等组织学特征; 而IDCP很少有IgG4⁺浆细胞浸润(<10个细胞/每高倍镜视野). 鉴于胰腺组织病理学结果难以获得, 基于LPSP和IDCP的临床特征, 又将AIP分为1型和2型, 分别与之对应. LPSP(1型)多见于亚洲

老年男性, 常有阻塞性黄疸, 为IgG4-RD的胰腺表现, 血清IgG4水平显著升高, 胰腺外器官可受累, 如IgG4相关硬化性胆管炎(immunoglobulin G4-related sclerosing cholangitis, IgG4-SC)、硬化性涎腺炎及腹膜后纤维化等, 对激素治疗反应敏感. 而IDCP(2型)常见于欧美患者, 平均发病年龄比1型小10岁, 无性别倾向, 血清IgG4正常, 多并发炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD), 对激素有应答. 尽管AIP诊断已取得国际共识, 但各区域AIP特征仍存差异. Kamisawa等^[4]证实, AIP存在地域差异, LPSP和IDCP不仅病理特征不同, 临床表现也各异. AIP有时酷似PC而致不必要的手术治疗^[55]. 倘若AIP与PC共存于同一患者无疑使术前确诊更为困难^[56]. Chandrasegaram等^[56]及Yoneda等^[57]分别报道1例PC与AIP共存以及1例胰腺导管腺癌(pancreatic ductal adenocarcinoma, PDA)与AIP共存的病例. Matsumoto等^[58]认为, PET/CT无助于PDA诊断. Wu等^[59]发现, 血清 γ -球蛋白升高可作为AIP与PC的术前鉴别指标, 对于 γ -球蛋白升高者, 应进一步检测血清IgG或IgG4, 以避免AIP患者接受不必要的手术.

7 治疗

近期研究结果推荐, 0.5-0.6 mg/(kg·d)为初始治疗AIP的标准口服剂量, 但对于激素治疗无效或治疗当中再被诊断为PC的患者, 激素停用是否会增加术后肾上腺皮质功能低下风险尚不清楚, 也几乎缺乏激素冲击治疗AIP的相关报道^[60]. Tomiyama等^[60]对11例激素冲击治疗及10例传统口服治疗的AIP回顾性分析发现, 前者初始静脉注射甲强龙500 mg/d, 每周3 d, 2 wk后改用口服强的松龙20 mg/d维持并逐渐减停; 后者初始口服强的松龙30-40 mg/d, 2 wk后同样改用口服强的松龙20 mg/d维持并逐渐减停. 结果显示, 前者治疗后的GTP及ALT水平均较后者显著改善. 此外, 1例低位胆总管狭窄经传统口服激素治疗无效的AIP患者却在激素冲击治疗后得以缓解. 提示激素冲击治疗对AIP是一种行之有效的初始治疗选择, 对低位胆总管狭窄程度的改善可能优于传统的口服激素治疗^[60]. Liu等^[61]对28例类固醇治疗的AIP及40例接受胰腺切除术、射频消融术、经皮肝穿胆汁引流术以及内镜胆汁引流术的AIP对比研究发现, 类固醇治疗AIP的缓解率(96.4%)显著高于无类固醇治疗者(75%). 同样, 前者的复发率(28.6%)也显著低于

■应用要点

本文详尽阐述了AIP近5年的最新研究进展, 提供了大量有价值的参考信息, 对该领域的基础与临床研究具有重要的指导意义.

■名词解释

谐波造影增强超声内镜技术(CEH-EUS):指EUS检查时,利用超声造影剂,增强病灶中的血流信号,连续实时和动态观察病灶组织中血流灌注状态,从而达到诊断目的。CEH-EUS是一项全新技术,可检测<2 cm的胰腺肿瘤,敏感性达95%。最近被用于AIP与PC的鉴别诊断。

后者(42.5%)^[61]。 无论是否曾接受过类固醇治疗,对复发者重新类固醇治疗依然有效^[61]。 但Miura等^[62]对13例行胰腺切除术的AIP长期随访发现,无确切证据表明AIP复发。 腹部超声是检查胰腺形态学的最便捷方法,类固醇反应是AIP的关键特征^[63]。 Matsubayashi等^[63]应用超声对33例AIP患者类固醇治疗前以及治疗后2 wk、1 mo的胰腺、胰腺外病变的可视化评估显示,86%及97%患者的胰腺病变分别于类固醇治疗2 wk及1 mo内明显回缩,其中,2 wk内胰腺病变的最大回缩厚度从28 mm减至22 mm($P<0.0001$),48%的胰腺周围肿大淋巴结、12%的主动脉壁厚也在2 wk内明显回缩($P=0.005$)。 提示多数AIP的类固醇反应于2 wk内发生^[63]。 此外,Matsubayashi等^[64]在另一项研究发现,部分AIP伴有脾肿大,尤其是弥漫性胰腺肿大及脾静脉狭窄者,类固醇可使其回缩或缓解。 Kamisawa等^[1]认为,AIP类固醇治疗后复发常见,小剂量类固醇长期应用可减少复发,免疫抑制剂(硫唑嘌呤、6-巯基嘌呤和霉酚酸酯)及生物制剂(CD20抗体、利妥昔单抗)可能在维持缓解1型AIP的复发中发挥作用。 Hart等^[65]研究证实,利妥昔单抗对免疫调节剂抵抗及类固醇不耐受的AIP患者有治疗效果。

8 结论

AIP的发病机制尚不清楚,可能涉及遗传易感性、免疫异常、分子模拟及基因突变等因素,虽然1型AIP也被称为IgG4-RD,但IgG4在AIP的致病作用仍不得而知。 AIP被发现不过10余年的时间,但其临床、影像及组织病理学的研究已取得长足进步。 AIP的最新国际诊断共识为AIP的进一步研究奠定了基础。 AIP类固醇治疗后的复发以及最佳治疗方案的选择仍是目前急需解决的问题。

9 参考文献

- 1 Kamisawa T, Chari ST, Lerch MM, Kim MH, Gress TM, Shimosegawa T. Recent advances in autoimmune pancreatitis: type 1 and type 2. *Gut* 2013; 62: 1373-1380 [PMID: 23749606 DOI: 10.1136/gutjnl-2012-304224]
- 2 Shimosegawa T, Chari ST, Frulloni L, Kamisawa T, Kawa S, Mino-Kenudson M, Kim MH, Klöppel G, Lerch MM, Löhr M, Notohara K, Okazaki K, Schneider A, Zhang L. International consensus diagnostic criteria for autoimmune pancreatitis: guidelines of the International Association of Pancreatologists. *Pancreas* 2011; 40: 352-358 [PMID: 21412117 DOI: 10.1097/MPA.0b013e3182142fd2]
- 3 黄颖秋. IgG4相关硬化性胆管炎的研究进展. 世界华人消化杂志 2012; 20: 2554-2561

- 4 Kamisawa T, Chari ST, Giday SA, Kim MH, Chung JB, Lee KT, Werner J, Bergmann F, Lerch MM, Mayerle J, Pickartz T, Lohr M, Schneider A, Frulloni L, Webster GJ, Reddy DN, Liao WC, Wang HP, Okazaki K, Shimosegawa T, Kloepffel G, Go VL. Clinical profile of autoimmune pancreatitis and its histological subtypes: an international multicenter survey. *Pancreas* 2011; 40: 809-814 [PMID: 21747310 DOI: 10.1097/MPA.0b013e3182258a15]
- 5 Wang Q, Zhang X, Zhang F. Autoimmune pancreatitis: current concepts. *Sci China Life Sci* 2013; 56: 246-253 [PMID: 23526391 DOI: 10.1007/s11427-013-4450-z]
- 6 Sun GF, Zuo CJ, Shao CW, Wang JH, Zhang J. Focal autoimmune pancreatitis: radiological characteristics help to distinguish from pancreatic cancer. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 3634-3641 [PMID: 23801866 DOI: 10.3748/wjg.v19.i23.3634]
- 7 Matsubayashi H, Sasaki K, Nagata K, Kanemoto H, Kiuchi R, Ono H. Pancreatic carcinoma mimicking diffuse-type autoimmune pancreatitis: important diagnostic role of pancreatic juice cytology using endoscopic naso-pancreatic drainage. *J Dig Dis* 2012; 13: 287-290 [PMID: 22500792 DOI: 10.1111/j.1751-2980.2012.00584.x]
- 8 Löhr JM, Faissner R, Koczan D, Bewerunge P, Bassi C, Brors B, Eils R, Frulloni L, Funk A, Halangk W, Jesenofsky R, Kaderali L, Kleeff J, Krüger B, Lerch MM, Lösel R, Magnani M, Neumaier M, Nittka S, Sahin-Tóth M, Sängler J, Serafini S, Schnölzer M, Thierse HJ, Wandschneider S, Zamboni G, Klöppel G. Autoantibodies against the exocrine pancreas in autoimmune pancreatitis: gene and protein expression profiling and immunoassays identify pancreatic enzymes as a major target of the inflammatory process. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 2060-2071 [PMID: 20407433 DOI: 10.1038/ajg.2010.141]
- 9 Zen Y, Nakanuma Y. Pathogenesis of IgG4-related disease. *Curr Opin Rheumatol* 2011; 23: 114-118 [PMID: 21045701 DOI: 10.1097/BOR.0b013e3283412f4a]
- 10 Ota M, Katsuyama Y, Hamano H, Umemura T, Kimura A, Yoshizawa K, Kiyosawa K, Fukushima H, Bahram S, Inoko H, Kawa S. Two critical genes (HLA-DRB1 and ABCF1) in the HLA region are associated with the susceptibility to autoimmune pancreatitis. *Immunogenetics* 2007; 59: 45-52 [PMID: 17119950 DOI: 10.1007/s00251-006-0178-2]
- 11 Freitag TL, Cham C, Sung HH, Beilhack GF, Durinovic-Belló I, Patel SD, Bronson RT, Schuppan D, Sønderstrup G. Human risk allele HLA-DRB1*0405 predisposes class II transgenic Ab0 NOD mice to autoimmune pancreatitis. *Gastroenterology* 2010; 139: 281-291 [PMID: 20303356 DOI: 10.1053/j.gastro.2010.03.038]
- 12 Park do H, Kim MH, Oh HB, Kwon OJ, Choi YJ, Lee SS, Lee TY, Seo DW, Lee SK. Substitution of aspartic acid at position 57 of the DQbeta1 affects relapse of autoimmune pancreatitis. *Gastroenterology* 2008; 134: 440-446 [PMID: 18155707 DOI: 10.1053/j.gastro.2007.11.023]
- 13 Chang MC, Chang YT, Tien YW, Liang PC, Jan IS, Wei SC, Wong JM. T-cell regulatory gene CTLA-4 polymorphism/haplotype association with autoimmune pancreatitis. *Clin Chem* 2007; 53: 1700-1705 [PMID: 17712006 DOI: 10.1373/clinchem.2007.085951]
- 14 Umemura T, Ota M, Hamano H, Katsuyama

- Y, Muraki T, Arakura N, Kawa S, Kiyosawa K. Association of autoimmune pancreatitis with cytotoxic T-lymphocyte antigen 4 gene polymorphisms in Japanese patients. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 588-594 [PMID: 18341485 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2007.01750.x]
- 15 Ota M, Ito T, Umemura T, Katsuyama Y, Yoshizawa K, Hamano H, Kawa S. Polymorphism in the KCNA3 gene is associated with susceptibility to autoimmune pancreatitis in the Japanese population. *Dis Markers* 2011; 31: 223-229 [PMID: 22045429 DOI: 10.3233/DMA-2011-0820]
- 16 Umemura T, Katsuyama Y, Hamano H, Kitahara K, Takayama M, Arakura N, Kawa S, Tanaka E, Ota M. Association analysis of Toll-like receptor 4 polymorphisms with autoimmune pancreatitis. *Hum Immunol* 2009; 70: 742-746 [PMID: 19500628 DOI: 10.1016/j.humimm.2009.05.009]
- 17 Smyk DS, Rigopoulou EI, Koutsoumpas AL, Kriese S, Burroughs AK, Bogdanos DP. Autoantibodies in autoimmune pancreatitis. *Int J Rheumatol* 2012; 2012: 940831 [PMID: 22844291 DOI: 10.1155/2012/940831]
- 18 Okazaki K, Uchida K, Koyabu M, Miyoshi H, Takaoka M. Recent advances in the concept and diagnosis of autoimmune pancreatitis and IgG4-related disease. *J Gastroenterol* 2011; 46: 277-288 [PMID: 21452084 DOI: 10.1007/s00535-011-0386-x]
- 19 Frulloni L, Lunardi C, Simone R, Dolcino M, Scatolini C, Falconi M, Benini L, Vantini I, Corrocher R, Puccetti A. Identification of a novel antibody associated with autoimmune pancreatitis. *N Engl J Med* 2009; 361: 2135-2142 [PMID: 19940298 DOI: 10.1056/NEJMoa0903068]
- 20 Haruta I, Yanagisawa N, Kawamura S, Furukawa T, Shimizu K, Kato H, Kobayashi M, Shiratori K, Yagi J. A mouse model of autoimmune pancreatitis with salivary gland involvement triggered by innate immunity via persistent exposure to avirulent bacteria. *Lab Invest* 2010; 90: 1757-1769 [PMID: 20733561 DOI: 10.1038/labinvest.2010.153]
- 21 Jesnowski R, Isaksson B, Möhrcke C, Bertsch C, Bulajic M, Schneider-Brachert W, Klöppel G, Lowenfels AB, Maisonneuve P, Lohr JM. Helicobacter pylori in autoimmune pancreatitis and pancreatic carcinoma. *Pancreatol* 2010; 10: 462-466 [PMID: 20720447 DOI: 10.1159/000264677]
- 22 Okazaki K, Uchida K, Fukui T, Takaoka M, Nishio A. Autoimmune pancreatitis--a new evolving pancreatic disease? *Langenbecks Arch Surg* 2010; 395: 989-1000 [PMID: 20862490 DOI: 10.1007/s00423-010-0714-2]
- 23 Fukumura Y, Takase M, Mitani K, Suda K, Imahasan A, Nobukawa B, Ueda A, Abe H, Yao T. Amount of CD4+CD25+ regulatory T cells in autoimmune pancreatitis and pilonidal sinus. *Pancreas* 2012; 41: 910-915 [PMID: 22466163 DOI: 10.1097/MPA.0b013e31823e3c66]
- 24 Kusuda T, Uchida K, Miyoshi H, Koyabu M, Satoi S, Takaoka M, Shikata N, Uemura Y, Okazaki K. Involvement of inducible costimulator- and interleukin 10-positive regulatory T cells in the development of IgG4-related autoimmune pancreatitis. *Pancreas* 2011; 40: 1120-1130 [PMID: 21926547 DOI: 10.1097/MPA.0b013e31821fc796]
- 25 Kubota K, Kato S, Watanabe S, Fujita K, Yoneda M, Takahashi H, Inamori M, Shimamura T, Kirikoshi H, Kobayashi N, Saito S, Hisatomi K, Matsuhashi N, Nakajima A. Usefulness of endoscopic biopsy using FOXP3+ Treg up-regulation in the duodenal papilla in the differential diagnosis between autoimmune pancreatitis and pancreatic cancer. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2011; 18: 414-421 [PMID: 21113630 DOI: 10.1007/s00534-010-0359-0]
- 26 Li SY, Huang XY, Chen YT, Liu Y, Zhao S. Autoimmune pancreatitis characterized by predominant CD8+ T lymphocyte infiltration. *World J Gastroenterol* 2011; 17: 4635-4639 [PMID: 22147972 DOI: 10.3748/wjg.v17.i41.4635]
- 27 Schwaiger T, van den Brandt C, Fitzner B, Zaatreh S, Kraatz F, Dummer A, Nizze H, Evert M, Bröker BM, Brunner-Weinzierl MC, Wartmann T, Salem T, Lerch MM, Jaster R, Mayerle J. Autoimmune pancreatitis in MRL/Mp mice is a T cell-mediated disease responsive to cyclosporine A and rapamycin treatment. *Gut* 2013 Apr 5. [Epub ahead of print] [PMID: 23564336 DOI: 10.1136/gutjnl-2012-303635]
- 28 Seleznik GM, Reding T, Romrig F, Saito Y, Mildner A, Segerer S, Sun LK, Regenass S, Lech M, Anders HJ, McHugh D, Kumagi T, Hiasa Y, Lackner C, Haybaeck J, Angst E, Perren A, Balmer ML, Slack E, MacPherson A, Manz MG, Weber A, Browning JL, Arkan MC, Rüllicke T, Aguzzi A, Prinz M, Graf R, Heikenwalder M. Lymphotoxin β receptor signaling promotes development of autoimmune pancreatitis. *Gastroenterology* 2012; 143: 1361-1374 [PMID: 22863765 DOI: 10.1053/j.gastro.2012.07.112]
- 29 Gao F, Li YM, Hong GL, Xu ZF, Liu QC, He QL, Lin LQ, Weng SH. PRSS1_p.Leu81Met mutation results in autoimmune pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 3332-3338 [PMID: 23745036 DOI: 10.3748/wjg.v19.i21.3332]
- 30 Kamisawa T, Horiguchi S, Hayashi Y, Yun X, Yamaguchi T, Tsuruta K, Sasaki T. K-ras mutation in the major duodenal papilla and gastric and colonic mucosa in patients with autoimmune pancreatitis. *J Gastroenterol* 2010; 45: 771-778 [PMID: 20157749 DOI: 10.1007/s00535-010-0211-y]
- 31 Kamisawa T, Tsuruta K, Okamoto A, Horiguchi S, Hayashi Y, Yun X, Yamaguchi T, Sasaki T. Frequent and significant K-ras mutation in the pancreas, the bile duct, and the gallbladder in autoimmune pancreatitis. *Pancreas* 2009; 38: 890-895 [PMID: 19752775 DOI: 10.1097/MPA.0b013e3181b65a1c]
- 32 Khalid A, Dewitt J, Otori NP, Chen JH, Fasanella KE, Sanders M, McGrath KM, Nikiforova M. EUS-FNA mutational analysis in differentiating autoimmune pancreatitis and pancreatic cancer. *Pancreatol* 2011; 11: 482-486 [PMID: 21997479 DOI: 10.1159/000331505]
- 33 DiMaggio MJ, DiMaggio EP. Chronic pancreatitis. *Curr Opin Gastroenterol* 2011; 27: 452-459 [PMID: 21844753 DOI: 10.1097/MOG.0b013e328349e333]
- 34 Patel H, Levine J, Weinstein T. Combination of CFTR gene mutation and autoimmune pancreatitis presenting as necrotizing pancreatitis. *Pancreas* 2012; 41: 970-971 [PMID: 22781910 DOI: 10.1097/MPA.0b013e31824993b5]
- 35 Kanno A, Nishimori I, Masamune A, Kikuta K, Hirota M, Kuriyama S, Tsuji I, Shimosegawa T. Nationwide epidemiological survey of autoimmune pancreatitis in Japan. *Pancreas* 2012; 41: 835-839 [PMID: 22466167 DOI: 10.1097/MPA.0b013e3182480c99]
- 36 Li JN, Lai YM, Qian JM, Guo T, Lü H, Tang XY.

■同行评价
本文结合最新文献资料详细阐述了AIP的最新进展,内容丰富,科学性及可读性较好,对临床工作有指导意义。

- Trends in etiologies of chronic pancreatitis within 20 years: analysis of 636 cases. *Chin Med J (Engl)* 2011; 124: 3556-3559 [PMID: 22340177]
- 37 Shiokawa M, Kodama Y, Yoshimura K, Kawanami C, Mimura J, Yamashita Y, Asada M, Kikuyama M, Okabe Y, Inokuma T, Ohana M, Kokuryu H, Takeda K, Tsuji Y, Minami R, Sakuma Y, Kuriyama K, Ota Y, Tanabe W, Maruno T, Kurita A, Sawai Y, Uza N, Watanabe T, Haga H, Chiba T. Risk of cancer in patients with autoimmune pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2013; 108: 610-617 [PMID: 23318486 DOI: 10.1038/ajg.2012.465]
- 38 Zhang X, Zhang X, Li W, Jiang L, Zhang X, Guo Y, Wang X. Clinical analysis of 36 cases of autoimmune pancreatitis in China. *PLoS One* 2012; 7: e44808 [PMID: 23028628 DOI: 10.1371/journal.pone.0044808]
- 39 Detlefsen S, Zamboni G, Frulloni L, Feyeraabend B, Braun F, Gerke O, Schlitter AM, Esposito I, Klöppel G. Clinical features and relapse rates after surgery in type 1 autoimmune pancreatitis differ from type 2: a study of 114 surgically treated European patients. *Pancreatology* 2012; 12: 276-283 [PMID: 22687385 DOI: 10.1016/j.pan.2012.03.055]
- 40 Czako L, Gyökere T, Topa L, Sahin P, Takács T, Vincze A, Dubravcsik Z, Szepes A, Pap A, Földesi I, Terzin V, Tiszlavicz L, Wittmann T. Autoimmune pancreatitis in Hungary: a multicenter nationwide study. *Pancreatology* 2011; 11: 261-267 [PMID: 21625197 DOI: 10.1159/000327092]
- 41 Vlachou PA, Khalili K, Jang HJ, Fischer S, Hirschfield GM, Kim TK. IgG4-related sclerosing disease: autoimmune pancreatitis and extrapancreatic manifestations. *Radiographics* 2011; 31: 1379-1402 [PMID: 21918050 DOI: 10.1148/rg.315105735]
- 42 Milosavljevic T, Kostic-Milosavljevic M, Jovanovic I, Krstic M. Extraintestinal manifestations of autoimmune pancreatitis. *Dig Dis* 2012; 30: 220-223 [PMID: 22722443 DOI: 10.1159/000336708]
- 43 Kuruma S, Kamisawa T, Tabata T, Hara S, Fujiwara T, Kuwata G, Egarashira H, Koizumi K, Setoguchi K, Fujiwara J, Arakawa T, Momma K, Mitsushashi T, Sasaki T. Clinical Characteristics of Patients with Autoimmune Pancreatitis with or without Mikulicz's Disease and Mikulicz's Disease Alone. *Gut Liver* 2013; 7: 96-99 [PMID: 23422705 DOI: 10.5009/gnl.2013.7.1.96]
- 44 Rehnitz C, Klauss M, Singer R, Ehehalt R, Werner J, Büchler MW, Kauczor HU, Grenacher L. Morphologic patterns of autoimmune pancreatitis in CT and MRI. *Pancreatology* 2011; 11: 240-251 [PMID: 21625195 DOI: 10.1159/000327708]
- 45 Tabata T, Kamisawa T, Takuma K, Hara S, Kuruma S, Inaba Y. Differences between diffuse and focal autoimmune pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 2099-2104 [PMID: 22563198 DOI: 10.3748/wjg.v18.i17.2099]
- 46 Zhang J, Shao C, Wang J, Cheng C, Zuo C, Sun G, Cui B, Dong A, Liu Q, Kong L. Autoimmune pancreatitis: whole-body 18F-FDG PET/CT findings. *Abdom Imaging* 2013; 38: 543-549 [PMID: 23223832 DOI: 10.1007/s00261-012-9966-3]
- 47 Nakatani K, Nakamoto Y, Togashi K. Utility of FDG PET/CT in IgG4-related systemic disease. *Clin Radiol* 2012; 67: 297-305 [PMID: 22119099 DOI: 10.1016/j.crad.2011.10.011]
- 48 Santhosh S, Bhattacharya A, Harisankar CN, Kochhar R, Mittal BR. Role of 18F-FDG PET/CT in the Management of a Case of Autoimmune Pancreatitis With Extrapancreatic Manifestations. *Clin Nucl Med* 2013; 38: e423-e425 [PMID: 23510878 DOI: 10.1097/RLU.0b013e31827086b5]
- 49 Imazu H, Kanazawa K, Mori N, Ikeda K, Kakutani H, Sumiyama K, Hino S, Ang TL, Omar S, Tajiri H. Novel quantitative perfusion analysis with contrast-enhanced harmonic EUS for differentiation of autoimmune pancreatitis from pancreatic carcinoma. *Scand J Gastroenterol* 2012; 47: 853-860 [PMID: 22507131 DOI: 10.3109/00365521.2012.679686]
- 50 Proctor RD, Rofe CJ, Bryant TJ, Hacking CN, Stedman B. Autoimmune pancreatitis: an illustrated guide to diagnosis. *Clin Radiol* 2013; 68: 422-432 [PMID: 23177083 DOI: 10.1016/j.crad.2012.08.016]
- 51 Detlefsen S, Löhr JM, Drewes AM, Frøkjær JB, Klöppel G. Current concepts in the diagnosis and treatment of type 1 and type 2 autoimmune pancreatitis. *Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov* 2011; 5: 136-149 [PMID: 21453268]
- 52 Zhang L, Chari S, Smyrk TC, Deshpande V, Klöppel G, Kojima M, Liu X, Longnecker DS, Mino-Kenudson M, Notohara K, Rodriguez-Justo M, Srivastava A, Zamboni G, Zen Y. Autoimmune pancreatitis (AIP) type 1 and type 2: an international consensus study on histopathologic diagnostic criteria. *Pancreas* 2011; 40: 1172-1179 [PMID: 21975436 DOI: 10.1097/MPA.0b013e318233bec5]
- 53 Deshpande V, Gupta R, Sainani N, Sahani DV, Virk R, Ferrone C, Khosroshahi A, Stone JH, Lauwers GY. Subclassification of autoimmune pancreatitis: a histologic classification with clinical significance. *Am J Surg Pathol* 2011; 35: 26-35 [PMID: 21164284 DOI: 10.1097/PAS.0b013e3182027717]
- 54 Iwashita T, Yasuda I, Doi S, Ando N, Nakashima M, Adachi S, Hirose Y, Mukai T, Iwata K, Tomita E, Itoi T, Moriwaki H. Use of samples from endoscopic ultrasound-guided 19-gauge fine-needle aspiration in diagnosis of autoimmune pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012; 10: 316-322 [PMID: 22019795 DOI: 10.1016/j.cgh.2011.09.032]
- 55 Brauner E, Lachter J, Ben-Ishay O, Vlodaysky E, Kluger Y. Autoimmune pancreatitis misdiagnosed as a tumor of the head of the pancreas. *World J Gastrointest Surg* 2012; 4: 185-189 [PMID: 22905288 DOI: 10.4240/wjgs.v4.i7.185]
- 56 Chandrasegaram MD, Chiam SC, Nguyen NQ, Ruszkiewicz A, Chung A, Neo EL, Chen JW, Worthley CS, Brooke-Smith ME. A case of pancreatic cancer in the setting of autoimmune pancreatitis with nondiagnostic serum markers. *Case Rep Surg* 2013; 2013: 809023 [PMID: 23781378 DOI: 10.1155/2013/809023]
- 57 Yoneda M, Inada H, Kanayama K, Shiraishi T. A case of pancreatic ductal adenocarcinoma with marked infiltration with IgG4-positive cells. *J Cytol* 2013; 30: 46-48 [PMID: 23661941 DOI: 10.4103/0970-9371.107513]
- 58 Matsumoto I, Shirakawa S, Shinzaki M, Asari S, Goto T, Ajiki T, Fukumoto T, Kitajima K, Ku Y. 18-Fluorodeoxyglucose positron emission tomography does not aid in diagnosis of pancreatic ductal adenocarcinoma. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013; 11: 712-718 [PMID: 23353642 DOI: 10.1016/j.cgh.2012.12.033]
- 59 Wu WC, Yao XZ, Jin da Y, Wang DS, Lou WH,

Qin XY. Clinical strategies for differentiating autoimmune pancreatitis from pancreatic malignancy to avoid unnecessary surgical resection. *J Dig Dis* 2013; 14: 500-508 [PMID: 23692995 DOI: 10.1111/1751-2980.12075]

60 Tomiyama T, Uchida K, Matsushita M, Ikeura T, Fukui T, Takaoka M, Nishio A, Okazaki K. Comparison of steroid pulse therapy and conventional oral steroid therapy as initial treatment for autoimmune pancreatitis. *J Gastroenterol* 2011; 46: 696-704 [PMID: 21188426 DOI: 10.1007/s00535-010-0361-y]

61 Liu B, Li J, Yan LN, Sun HR, Liu T, Zhang ZX. Retrospective study of steroid therapy for patients with autoimmune pancreatitis in a Chinese population. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 569-574 [PMID: 23382638 DOI: 10.3748/wjg.v19.i4.569]

62 Miura F, Sano K, Amano H, Toyota N, Wada K, Kadowaki S, Shibuya M, Takada T, Soejima Y, Kon-do F. Long-term surgical outcomes of patients with type 1 autoimmune pancreatitis. *World J Surg* 2013; 37: 162-168 [PMID: 23010699 DOI: 10.1007/s00268-012-1803-x]

63 Matsubayashi H, Yoneyama M, Nanri K, Sugimoto S, Shinjo K, Kakushima N, Tanaka M, Ito S, Takao M, Ono H. Determination of steroid response by abdominal ultrasound in cases with autoimmune pancreatitis. *Dig Liver Dis* 2013 Jul 29. [Epub ahead of print] [PMID: 23906519 DOI: 10.1016/j.dld.2013.06.006]

64 Matsubayashi H, Uesaka K, Kanemoto H, Aramaki T, Nakaya Y, Kakushima N, Ono H. Reduction of splenic volume by steroid therapy in cases with autoimmune pancreatitis. *J Gastroenterol* 2013; 48: 942-950 [PMID: 23076542 DOI: 10.1007/s00535-012-0692-y]

65 Hart PA, Topazian MD, Witzig TE, Clain JE, Gleeson FC, Klebig RR, Levy MJ, Pearson RK, Petersen BT, Smyrk TC, Sugumar A, Takahashi N, Vege SS, Chari ST. Treatment of relapsing autoimmune pancreatitis with immunomodulators and rituximab: the Mayo Clinic experience. *Gut* 2013; 62: 1607-1615 [PMID: 22936672 DOI: 10.1136/gutjnl-2012-302886]

编辑 郭鹏 电编 闫晋利



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

• 消息 •

中国科技信息研究所发布《世界胃肠病学杂志(英文版)》
影响因子 0.873

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

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



炎症性肠病生物治疗的进展

牛小娟, 许静涌, 宋京海

■背景资料

炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)主要包括克罗恩病(Crohn's disease, CD)和溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC),以慢性肠道炎症为主要特征.其发病机制与机体的适应性和固有免疫系统发生的病理反应密切相关.其发生发展是遗传易感性、外部环境、感染介质、肠道共生菌及免疫系统的功能障碍等多种因素相互作用所致.如此复杂的机制为临床和实验研究提供了许多相应的治疗靶点.

牛小娟, 许静涌, 宋京海, 卫生部北京医院普通外科 北京市 100730

牛小娟, 博士研究生, 从事普通外科的相关研究.

北京市自然科学基金资助项目, No. 7122159

人事部回国启动基金资助项目, No. BJ-2007-31

作者贡献分布: 本文综述由牛小娟与许静涌完成; 宋京海负责审核.

通讯作者: 宋京海, 副教授, 副主任医师, 100730, 北京市东城区东单大华路1号, 卫生部北京医院普通外科.

jhaisong2003@163.com

收稿日期: 2013-07-26 修回日期: 2013-09-24

接受日期: 2013-10-20 在线出版日期: 2013-11-18

Biological therapies for inflammatory bowel diseases

Xiao-Juan Niu, Jing-Yong Xu, Jing-Hai Song

Xiao-Juan Niu, Jing-Yong Xu, Jing-Hai Song, Department of General Surgery, Beijing Hospital of the Ministry of Health, Beijing 100730, China

Supported by: the Beijing Municipal Natural Science Foundation, No. 7122159; the Scientific Research Foundation of the State Human Resource Ministry for Returned Chinese Scholars, No. BJ-2007-31

Correspondence to: Jing-Hai Song, Associate Professor, Associate Chief Physician, Department of General Surgery, Beijing Hospital of the Ministry of Health, 1 Dongdan Dahua Road, Dongcheng District, Beijing 100730, China. jhaisong2003@163.com

Received: 2013-07-26 Revised: 2013-09-24

Accepted: 2013-10-20 Published online: 2013-11-18

Abstract

The inflammatory bowel diseases (IBDs) are a group of diseases characterized by chronic intestinal inflammation. Complex mechanisms underlying intestinal inflammation in IBD make it difficult to cure this disease. Pathological response to IBD involves both the adaptive and innate immune systems. Advances in the understanding of the immune mechanisms have resulted in the development of multiple monoclonal antibodies and small molecules that represent an alternative to the use of current therapies for patients with refractory IBD. This article systematically reviews the mechanisms of action, efficacy and safety of different biological therapies and discusses future directions for the treatment of IBD.

■同行评议者

季国忠, 教授, 南京医科大学第二附属医院消化科

© 2013 Baishideng Publishing Group Co., Limited. All rights reserved.

Key Words: Biological therapy; Inflammatory bowel disease

Niu XJ, Xu JY, Song JH. Biological therapies for inflammatory bowel diseases. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2013; 21(32): 3514-3519 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/3514.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i32.3514>

摘要

炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)是以慢性肠道炎症为主要表现的一组症候群,其复杂的免疫机制始终困扰着临床治疗. IBD病理反应通常与适应性和固有免疫系统的变化紧密相关. 随着对IBD免疫机制的深入了解,多种生物制剂及小分子得以研发,为难治性IBD的治疗提供了新思路和方法. 本文综述了不同生物治疗方法在IBD治疗中的作用机制、临床应用的有效性及其安全性,探讨了IBD未来治疗可能的方向.

© 2013年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 生物治疗; 炎症性肠病

核心提示: 近年,多种生物治疗方法应用于炎症性肠病(inflammatory bowel disease)的临床治疗,但其仍处于探索阶段. 即便是抗肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor α)药物这种目前看来最有效的治疗方法,其疗效也差强人意. 在疾病的不同阶段选择正确的细胞因子靶向可能成为生物治疗成功的关键.

牛小娟, 许静涌, 宋京海. 炎症性肠病生物治疗的进展. *世界华人消化杂志* 2013; 21(32): 3514-3519 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/3514.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i32.3514>

0 引言

炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)主要包括克罗恩病(Crohn's disease, CD)和溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC),以慢性肠道炎症为主要特征. 其发病机制与机体的适应性和固有免疫系统发生的病理反应密切相关. 其发生

发展是遗传易感性、外部环境、感染介质、肠道共生菌及免疫系统的功能障碍等多种因素相互作用所致^[1,2]。如此复杂的机制为临床和实验研究提供了许多相应的治疗靶点。我们回顾分析了近年不同生物治疗方法在IBD治疗中的作用机制、有效性和安全性,以为临床治疗提供新的可行思路。

1 针对适应性免疫系统的治疗

T细胞多态性在IBD的发病机制中占有重要地位,是目前研究的重点。以胃肠道斑片的透壁炎症为特征的CD与1型及17型辅助T细胞(Th1、Th17)的活化相关联,他们的活化有赖于抗原提呈细胞及巨噬细胞产生的白介素(interleukin, IL)-12、IL-18、IL-23及转化生长因子 β 的参与^[3-6]。而以结肠连续性的黏膜炎症为特征的UC则与IL-4、IL-5、IL-13介导的Th2免疫反应相关,导致了IL-13水平的增加^[7,8]。大多数具有治疗作用的新的生物分子是通过抑制促炎因子、增加抗炎因子、阻断T细胞抗原受体或共刺激分子等来减少病理性T细胞活化及其效应的。

1.1 阻断促炎因子

1.1.1 抗TNF- α : 抗肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor α , TNF- α)治疗是目前治疗IBD最主要的生物治疗方法。目前临床应用的抗TNF- α 的单克隆抗体如infliximab、adalimumab以及certolizumab pegol等药物可以明显改善患者的健康相关生活质量,但在初期的治疗有效的患者中,只有1/3在1年之后维持缓解,仍有许多需要接受其他相关治疗^[9,10]。新的药物如golimumab、dersalazine、HMPL-004及ozoralizumab(ATN-103)仍在各期临床试验研究中。而最新的抗TNF疫苗的针对中重度CD患者的II期临床试验显示,这种药物的耐受性好,没有严重的不良反应,诱导机体产生的抗体与临床缓解相关^[11]。

1.1.2 抗IL-12、IL-23: apilimod是IL-12和IL-23转录的小分子抑制剂。尽管初期的试验显示了apilimod mesylate在治疗活动期CD的临床作用及其良好的耐受性,但随后的随机对照试验并没有显示良好的疗效^[12,13]。ustekinumab和briakinumab都以IL-12和IL-23的p40亚单位为靶点。多项研究表明ustekinumab可能尤其适用于抗TNF- α 治疗失败的患者^[14,15]。SCH-900222以IL-23的特异性的p19亚单位为靶点,尚在研究的初始阶段。

1.1.3 抗IL-2: IL-2对T细胞的活化和增殖起到至关重要的作用。这使其成为一个非常具有吸引

力的靶点。IL-2R抑制剂包括basiliximab和daclizumab,这两者都是抗CD25(IL-2R α)的单克隆抗体。Creed等^[16]用basiliximab治疗激素抵抗的UC患者,90%在8 wk后获得缓解,70%在24 wk后获得完全缓解,且在basiliximab的治疗下激素敏感。随后用单剂量的basiliximab联合激素治疗激素抵抗的UC患者,结果在第24周65%的患者获得了临床缓解^[17]。两个试验均显示这种药物耐受性好,没有严重的不良反应。

1.1.4 抗 γ 干扰素: fontolizumab是唯一以 γ 干扰素(interferon- γ , IFN- γ)为靶点的生物制剂。Hommes等^[18]使用fontolizumab治疗CD患者,第56天反应率为69%,而安慰剂组为32%。Reinisch等^[19]发现,尽管在第29天,用fontolizumab治疗的CD患者与安慰剂组的反应率没有显著的区别,但是,29 d之后的时间点,接受fontolizumab治疗的患者得到显著的临床反应及改善的克罗恩病活动指数评分和CRP水平,提示fontolizumab的作用是逐渐的。其良好的试验数据有望为临床提供更有力的依据。

1.1.5 抗IL-6: 作为一个多效因子,IL-6导致了Th17分化,增加的IL-6及可溶性IL-6R的水平与IBD中增加的疾病严重程度相关^[20]。IL-6基因的多态性也与早发的CD相联系,持续的IL-6信号通路的激活在结肠癌的发展中起到了作用^[21-23]。以IL-6为靶点的生物制剂包括C326、sirukumab(CNT0136)、CDP6038、PF-04236921等。相比之下,tocilizumab是抗IL-6R的单克隆抗体。Ito等^[24]用tocilizumab治疗活动期CD患者12 wk,没有严重的不良反应,80%患者得到临床反应,而安慰剂组为31%。

1.1.6 抗IL-17: vidofludimus(4SC-101/SC12267),一个IL-17释放的小分子抑制剂。来自无对照非盲ENTRANCE研究显示vidofludimus是安全的,耐受性好,不良反应少。Herrlinger等^[25]用vidofludimus治疗激素依赖的缓解期CD或UC患者12 wk,53.9%维持了无激素下的缓解,34.6%维持了较低剂量激素下的缓解,11.5%没有反应。这些表明调节IBD中IL-17的功能的尝试值得更多的研究。

1.1.7 阻断信号传导通路: 除了抑制细胞因子及其受体,另一种减少IBD中炎症反应的手段是阻断由细胞因子介导的下游信号通路。作为与细胞因子受体作用的信号分子,Janus激酶(janus kinase, JAK)-JAK1、JAK2、JAK3,在细胞生长、存活、发育及免疫细胞的分化中起到了至

■ 研发前沿

随着对IBD免疫机制的深入了解,多种生物制剂及小分子得以研发,为难治性IBD的治疗提供了新思路和方法。

■ 相关报道

2008-01 FDA批准natalizumab用于诱导和维持中重度活动期CD患者的临床反应和缓解,但仅限于对传统CD治疗和抗TNF- α 反应不足及不能耐受的患者。该药说明书上有安全警告,并设置了一项针对CD患者的风险管理计划(包括强制的TOUCH处方程序),旨在告知开处方者、患者和输液中心药物的用法并将可能导致的PML及其他机会感染降到最低。

关重要的作用。JAK1和JAK2是广泛表达的,但是JAK3仅在造血细胞中存在,是信号通路的一部分,被IL-2、IL-4、IL-7、IL-9、IL-15、IL-21激活^[26]。tofacitinib(CP-690, 550)是一种新型的JAK3的小分子抑制剂,目前在II期临床试验中。药物作用的体外研究显示他干扰Th2及Th17细胞的分化,阻断IL-17及IL-22的产生,为有效地抑制IBD中存在的病理性免疫反应提供了可能性^[27]。

1.2 应用抗炎因子 治疗IBD的抗炎因子包括IL-10、IL-11及IFN- β 等,通过增加抗炎因子的数量,有助于维持IBD中炎症反应的平衡。研究显示IL-10基因的变异与UC的易感性明显相关^[28],基因敲除IL-10的小鼠自发地发生结肠炎^[29]。van Deventer等^[30]用IL-10治疗激素抵抗的CD患者,缓解率为50%,而安慰剂组是23%。但是,因为皮下注射给药的方式不能使炎症局部达到足够的药物浓度,所以不能防止术后的复发^[31]。目前应用基因修饰的能产生IL-10的乳酸乳球菌,可通过口服使IL-10直接到达肠黏膜。这项研究已经进入II期临床试验。

1.3 阻断T细胞激活及诱导T细胞凋亡 在生理性炎症的过程中,被病原体活化的T细胞数保持着增殖与凋亡的动态平衡。而在慢性病理性炎症中,T细胞增殖远远多于凋亡^[1,2]。因此,增加T细胞的凋亡可能是合理控制病理性炎症的手段之一。

1.3.1 visilizumab: visilizumab是抗T细胞抗原受体CD3链的单克隆抗体,阻断CD3导致T细胞凋亡。Plevy等^[32]使用visilizumab治疗严重激素难治性的UC患者,84%得到临床缓解。但过度的T细胞靶向控制会导致严重不良反应,近乎所有患者均发生了相关的不良反应,包括腹腔脓肿、房颤、巨细胞病毒感染及带状疱疹等。

1.3.2 abatacept: abatacept是2个细胞毒性T淋巴细胞相关抗原4(cytotoxic T lymphocyte-associated antigen-4, CTLA-4)分子的细胞外功能区与人IgG1的Fc段结合而成的可溶性重组融合蛋白。CTLA-4可以干扰T细胞表达的CD28与抗原提呈细胞上的配体CD80和CD86相互作用,诱导T细胞无能及凋亡。其对中重度IBD治疗有待进一步研究。

2 加强固有免疫系统的治疗

CD发病的一种假说是减弱的急性炎症反应导致了渗透到肠壁的细菌的清除延迟^[33,34]。其免疫学基础即为先天性免疫系统的缺陷。刺激机体固

有免疫系统增加固有免疫细胞(如中性粒细胞、单核细胞等)或生成相应的抗菌蛋白质成分(如防御素等),可能对治疗IBD是有效的。

filgrastim和lenograstim是重组人型G-CSF。Dejaco等^[35]发现G-CSF与CD的黏膜愈合是相关的,愈合时间3-9 mo,且没有不良反应。Korzenik等^[36]用filgrastim治疗活动期CD患者,55%得到临床反应,25%获得缓解,唯一的值得注意的不良反应是轻微的骨痛。目前关于G-CSF的疗效还有待进一步证实。sargramostin是重组人型GM-CSF。I、II期临床试验显示sargramostin耐受性好,没有严重的不良反应,与安慰剂组相比,有较高的反应率和缓解率,可降低疾病严重程度、提高生活质量^[37-40]。

3 阻止内皮的白细胞浸润

一旦机体中的T细胞和中性粒细胞被激活,他们就会从体循环中迁移到小肠黏膜。白细胞浸润的过程是由白细胞上的整合素和趋化因子受体以及内皮细胞上的黏附分子所控制的,这些分子在炎症性肠病中是上调的^[41]。其中,整合素 $\alpha 4\beta 1$ 、 $\alpha 4\beta 7$ 、 $\alpha 2\beta 2$,分别与黏附分子VCAM-1、MAdCAM-1、ICAM-1相互作用^[42,43]。

3.1 natalizumab natalizumab是以 $\alpha 4$ 为靶点的单克隆抗体,已经被批准用于CD的二线治疗^[44],是唯一可用于临床治疗CD的非以TNF- α 为靶点的生物制剂。10年前的第一个研究显示,接受natalizumab治疗的患者,39%获得缓解,而安慰剂组仅有8%^[45]。批准上市前最后一期试验显示,应用natalizumab的患者,12 wk持续反应率为48%,持续缓解率为26%,而安慰剂组是32%和16%^[46]。另外,最近的Meta分析得出结论,这种治疗在诱导CD缓解方面是优于安慰剂的^[47]。尽管natalizumab的成功,他仍然是二线治疗,仅用于难治性CD患者。因为其增加了机会性人多瘤JC病毒感染的风险,这种病毒会导致进行性多灶性白质脑病(progressive multifocal leukoencephalopathy, PML)。患者应用natalizumab治疗需要定期监测以保证与PML相关的风险最小化^[44]。

3.2 vedolizumab vedolizumab(MLN-02)是以 $\alpha 4\beta 7$ 为靶点的单克隆抗体。Feagan等^[48]用vedolizumab治疗活动期UC患者,缓解率为32%,而安慰剂组为14%,没有与vedolizumab相关的严重的不良反应发生。另外,一项实验性自身免疫性脑脊髓炎的恒河猴的研究显示,natalizumab在减少中枢系统炎症上有效,而vedolizumab则没有。这提示

vedolizumab不损伤中枢神经系统的免疫监视,因此可能比natalizumab在诱发IBD患者PML方面有相对低的风险^[49].

4 以细胞为基础的治疗

目前以细胞为基础的治疗目的是刺激或代替异常的免疫细胞. 治疗药物包括干细胞及自体免疫细胞, 如以间质/造血干细胞为基础的remestemcel-L(Prochymal)和multistem、采用了胎盘来源干细胞的PDA-001以及自体T细胞药物OvaSave. 这些药物均在各期的临床试验研究中.

已完成的小样本研究结果显示了以细胞为基础治疗的有效性. Burt等^[50]发现, 自体造血干细胞移植后的重度CD患者, 缓解率达到100%, 5年的随访显示保持缓解患者的比例为1年91%, 3年57%, 5年19%.

尽管以细胞为基础的治疗取得了成功, 但收集、扩增、移植这些细胞所需要的技术、消耗的时间及费用都成为推广该治疗方法的瓶颈. 目前仅作为其他治疗无效时的选择.

5 结论

近年, 多种生物治疗方法应用于IBD的临床治疗, 但其仍处于探索阶段. 即便是抗TNF- α 药物这种目前看来最有效的治疗方法, 其疗效也差强人意, 远期的预后并没有明显改善. 究其原因, 我们的转化医学研究仍需解决以下问题: (1)动物模型如何能够更好地再现人的发病过程. IBD的动物模型已经广泛地用于新药的研发. 但一些对实验性结肠炎有显著疗效的药物对人并不起作用; (2)在众多上调或下调的分子中, 如何挖掘真正有效的治疗靶点; (3)如何能更深入地研究患者所携带的易感基因与疾病发生发展的相关性, 从而可调控这些致病的易感基因. 相信随着对IBD发病机制的深入研究, 在疾病的不同阶段选择正确的细胞因子靶向可能成为生物治疗成功的关键.

6 参考文献

- 1 Baumgart DC, Carding SR. Inflammatory bowel disease: cause and immunobiology. *Lancet* 2007; 369: 1627-1640 [PMID: 17499605]
- 2 Engel MA, Neurath MF. New pathophysiological insights and modern treatment of IBD. *J Gastroenterol* 2010; 45: 571-583 [PMID: 20213337 DOI: 10.1007/s00535-010-0219-3]
- 3 Fuss IJ, Becker C, Yang Z, Groden C, Hornung RL, Heller F, Neurath MF, Strober W, Mannon PJ. Both IL-12p70 and IL-23 are synthesized during active Crohn's disease and are down-regulated by treat-

- 4 ment with anti-IL-12 p40 monoclonal antibody. *Inflamm Bowel Dis* 2006; 12: 9-15 [PMID: 16374252]
- 5 Weaver CT, Hatton RD, Mangan PR, Harrington LE. IL-17 family cytokines and the expanding diversity of effector T cell lineages. *Annu Rev Immunol* 2007; 25: 821-852 [PMID: 17201677]
- 6 Zhang Z, Zheng M, Bindas J, Schwarzenberger P, Kolls JK. Critical role of IL-17 receptor signaling in acute TNBS-induced colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2006; 12: 382-388 [PMID: 16670527]
- 7 MacDonald TT, Monteleone I, Fantini MC, Monteleone G. Regulation of homeostasis and inflammation in the intestine. *Gastroenterology* 2011; 140: 1768-1775 [PMID: 21530743 DOI: 10.1053/j.gastro.2011.02.047]
- 8 Fuss IJ, Heller F, Boirivant M, Leon F, Yoshida M, Fichtner-Feigl S, Yang Z, Exley M, Kitani A, Blumberg RS, Mannon P, Strober W. Nonclassical CD1d-restricted NK T cells that produce IL-13 characterize an atypical Th2 response in ulcerative colitis. *J Clin Invest* 2004; 113: 1490-1497 [PMID: 15146247]
- 9 Monteleone I, Vavassori P, Biancone L, Monteleone G, Pallone F. Immunoregulation in the gut: success and failures in human disease. *Gut* 2002; 50 Suppl 3: III60-III64 [PMID: 11953335]
- 10 Peyrin-Biroulet L, Lémann M. Review article: remission rates achievable by current therapies for inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 33: 870-879 [PMID: 21323689 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2011.04599.x]
- 11 Bouguen G, Peyrin-Biroulet L. Surgery for adult Crohn's disease: what is the actual risk? *Gut* 2011; 60: 1178-1181 [PMID: 21610273 DOI: 10.1136/gut.2010.234617]
- 12 Neovacs. Press Release: Final results of the Phase II study in Crohn's. 2012. Available form: URL: <http://www.neovacs.fr/en/press/news>
- 13 Burakoff R, Barish CF, Riff D, Pruitt R, Chey WY, Farraye FA, Shafran I, Katz S, Krone CL, Vander Vliet M, Stevens C, Sherman ML, Jacobson E, Bledday R. A phase 1/2A trial of STA 5326, an oral interleukin-12/23 inhibitor, in patients with active moderate to severe Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2006; 12: 558-565 [PMID: 16804392]
- 14 Sands BE, Jacobson EW, Sylwestrowicz T, Younes Z, Dryden G, Fedorak R, Greenbloom S. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of the oral interleukin-12/23 inhibitor apilimod mesylate for treatment of active Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2010; 16: 1209-1218 [PMID: 19918967 DOI: 10.1002/ibd.21159]
- 15 Sandborn WJ, Feagan BG, Fedorak RN, Scherl E, Fleisher MR, Katz S, Johanns J, Blank M, Rutgeerts P. A randomized trial of Ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with moderate-to-severe Crohn's disease. *Gastroenterology* 2008; 135: 1130-1141 [PMID: 18706417 DOI: 10.1053/j.gastro.2008.07.014]
- 16 Toedter GP, Blank M, Lang Y, Chen D, Sandborn WJ, de Villiers WJ. Relationship of C-reactive protein with clinical response after therapy with ustekinumab in Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 2768-2773 [PMID: 19672253 DOI: 10.1038/ajg.2009.454]
- 17 Creed TJ, Norman MR, Probert CS, Harvey RF, Shaw IS, Smithson J, Anderson J, Moorghen M, Gupta J, Shepherd NA, Dayan CM, Hearing SD. Basiliximab (anti-CD25) in combination with steroids may be an effective new treatment for steroid-

■创新盘点

本文从针对适应性免疫系统的治疗、加强固有免疫系统的治疗、阻止内皮的白细胞浸润以及以细胞为基础的治疗4个方面分述了不同作用机制的生物治疗方法的有效性及其安全性.

■应用要点

本文综述了不同生物治疗方法在IBD治疗中的作用机制、临床应用的有效性及其安全性,探讨了IBD未来治疗可能的方向。

- resistant ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 18: 65-75 [PMID: 12848627]
- 17 Creed TJ, Probert CS, Norman MN, Moorghen M, Shepherd NA, Hearing SD, Dayan CM. Basiliximab for the treatment of steroid-resistant ulcerative colitis: further experience in moderate and severe disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23: 1435-1442 [PMID: 16669958]
- 18 Hommes DW, Mikhajlova TL, Stoinov S, Stimac D, Vucelic B, Lonovics J, Zákuciová M, D'Haens G, Van Assche G, Ba S, Lee S, Pearce T. Fontolizumab, a humanised anti-interferon gamma antibody, demonstrates safety and clinical activity in patients with moderate to severe Crohn's disease. *Gut* 2006; 55: 1131-1137 [PMID: 16507585]
- 19 Reinisch W, de Villiers W, Bene L, Simon L, Rácz I, Katz S, Altorjay I, Feagan B, Riff D, Bernstein CN, Hommes D, Rutgeerts P, Cortot A, Gaspari M, Cheng M, Pearce T, Sands BE. Fontolizumab in moderate to severe Crohn's disease: a phase 2, randomized, double-blind, placebo-controlled, multiple-dose study. *Inflamm Bowel Dis* 2010; 16: 233-242 [PMID: 19637334 DOI: 10.1002/ibd.21038]
- 20 Mudter J, Neurath MF. IL-6 signaling in inflammatory bowel disease: pathophysiological role and clinical relevance. *Inflamm Bowel Dis* 2007; 13: 1016-1023 [PMID: 17476678]
- 21 Foran E, Garrity-Park MM, Mureau C, Newell J, Smyrk TC, Limburg PJ, Egan LJ. Upregulation of DNA methyltransferase-mediated gene silencing, anchorage-independent growth, and migration of colon cancer cells by interleukin-6. *Mol Cancer Res* 2010; 8: 471-481 [PMID: 20354000 DOI: 10.1158/1541-7786.MCR-09-0496]
- 22 Li Y, de Haar C, Chen M, Deuring J, Gerrits MM, Smits R, Xia B, Kuipers EJ, van der Woude CJ. Disease-related expression of the IL6/STAT3/SOCS3 signalling pathway in ulcerative colitis and ulcerative colitis-related carcinogenesis. *Gut* 2010; 59: 227-235 [PMID: 19926618 DOI: 10.1136/gut.2009.184176]
- 23 Matsumoto S, Hara T, Mitsuyama K, Yamamoto M, Tsuruta O, Sata M, Scheller J, Rose-John S, Kado S, Takada T. Essential roles of IL-6 trans-signaling in colonic epithelial cells, induced by the IL-6/soluble-IL-6 receptor derived from lamina propria macrophages, on the development of colitis-associated premalignant cancer in a murine model. *J Immunol* 2010; 184: 1543-1551 [PMID: 20042582 DOI: 10.4049/jimmunol.0801217]
- 24 Ito H, Takazoe M, Fukuda Y, Hibi T, Kusugami K, Andoh A, Matsumoto T, Yamamura T, Azuma J, Nishimoto N, Yoshizaki K, Shimoyama T, Kishimoto T. A pilot randomized trial of a human anti-interleukin-6 receptor monoclonal antibody in active Crohn's disease. *Gastroenterology* 2004; 126: 989-996; discussion 947 [PMID: 15057738]
- 25 Herrlinger KR, Diculescu M, Fellermann K, Hartmann H, Howaldt S, Nikolov R, Petrov A, Reindl W, Otte JM, Stoyanov S, Strauch U, Sturm A, Voiosu R, Ammendola A, Dietrich B, Hentsch B, Stange EF. Efficacy, safety and tolerability of vedolizumab in patients with inflammatory bowel disease: the ENTRANCE study. *J Crohns Colitis* 2013; 7: 636-643 [PMID: 23078909 DOI: 10.1016/j.crohns.2012.09.016]
- 26 Ghoreschi K, Laurence A, O'Shea JJ. Janus kinases in immune cell signaling. *Immunol Rev* 2009; 228: 273-287 [PMID: 19290934 DOI: 10.1111/j.1600-065X.2008.00754.x]
- 27 Ghoreschi K, Jesson MI, Li X, Lee JL, Ghosh S, Alsup JW, Warner JD, Tanaka M, Steward-Tharp SM, Gadina M, Thomas CJ, Minnerly JC, Storer CE, LaBranche TP, Radi ZA, Dowty ME, Head RD, Meyer DM, Kishore N, O'Shea JJ. Modulation of innate and adaptive immune responses by tofacitinib (CP-690,550). *J Immunol* 2011; 186: 4234-4243 [PMID: 21383241 DOI: 10.4049/jimmunol.1003668]
- 28 Franke A, Balschun T, Karlsten TH, Sventoraityte J, Nikolaus S, Mayr G, Domingues FS, Albrecht M, Nothnagel M, Ellinghaus D, Sina C, Onnie CM, Weersma RK, Stokkers PC, Wijmenga C, Gazouli M, Strachan D, McArdle WL, Vermeire S, Rutgeerts P, Rosenstiel P, Krawczak M, Vatn MH, Mathew CG, Schreiber S. Sequence variants in IL10, ARPC2 and multiple other loci contribute to ulcerative colitis susceptibility. *Nat Genet* 2008; 40: 1319-1323 [PMID: 18836448 DOI: 10.1038/ng.221]
- 29 Berg DJ, Davidson N, Kühn R, Müller W, Menon S, Holland G, Thompson-Snipes L, Leach MW, Rennick D. Enterocolitis and colon cancer in interleukin-10-deficient mice are associated with aberrant cytokine production and CD4(+) TH1-like responses. *J Clin Invest* 1996; 98: 1010-1020 [PMID: 8770874]
- 30 van Deventer SJ, Elson CO, Fedorak RN. Multiple doses of intravenous interleukin 10 in steroid-refractory Crohn's disease. Crohn's Disease Study Group. *Gastroenterology* 1997; 113: 383-389 [PMID: 9247454]
- 31 Colombel JF, Rutgeerts P, Malchow H, Jacyna M, Nielsen OH, Rask-Madsen J, Van Deventer S, Ferguson A, Desreumaux P, Forbes A, Geboes K, Melani L, Cohard M. Interleukin 10 (Tenovil) in the prevention of postoperative recurrence of Crohn's disease. *Gut* 2001; 49: 42-46 [PMID: 11413109]
- 32 Plevy S, Salzberg B, Van Assche G, Regueiro M, Hommes D, Sandborn W, Hanauer S, Targan S, Mayer L, Mahadevan U, Frankel M, Lowder J. A phase I study of visilizumab, a humanized anti-CD3 monoclonal antibody, in severe steroid-refractory ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2007; 133: 1414-1422 [PMID: 17920064]
- 33 Marks DJ, Harbord MW, MacAllister R, Rahman FZ, Young J, Al-Lazikani B, Lees W, Novelli M, Bloom S, Segal AW. Defective acute inflammation in Crohn's disease: a clinical investigation. *Lancet* 2006; 367: 668-678 [PMID: 16503465]
- 34 Smith AM, Rahman FZ, Hayee B, Graham SJ, Marks DJ, Sewell GW, Palmer CD, Wilde J, Foxwell BM, Gloger IS, Sweeting T, Marsh M, Walker AP, Bloom SL, Segal AW. Disordered macrophage cytokine secretion underlies impaired acute inflammation and bacterial clearance in Crohn's disease. *J Exp Med* 2009; 206: 1883-1897 [PMID: 19652016 DOI: 10.1084/jem.20091233]
- 35 Dejaco C, Lichtenberger C, Miehsler W, Oberhuber G, Herbst F, Vogelsang H, Gangl A, Reinisch W. An open-label pilot study of granulocyte colony-stimulating factor for the treatment of severe endoscopic postoperative recurrence in Crohn's disease. *Digestion* 2003; 68: 63-70 [PMID: 14581762]
- 36 Korzenik JR, Dieckgraefe BK. An open-labelled study of granulocyte colony-stimulating factor in the treatment of active Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 21: 391-400 [PMID: 15709989]

- 37 Dieckgraefe BK, Korzenik JR. Treatment of active Crohn's disease with recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor. *Lancet* 2002; 360: 1478-1480 [PMID: 12433518]
- 38 Korzenik JR, Dieckgraefe BK, Valentine JF, Hausman DF, Gilbert MJ. Sargramostim for active Crohn's disease. *N Engl J Med* 2005; 352: 2193-2201 [PMID: 15917384]
- 39 Valentine JF, Fedorak RN, Feagan B, Fredlund P, Schmitt R, Ni P, Humphries TJ. Steroid-sparing properties of sargramostim in patients with corticosteroid-dependent Crohn's disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 study. *Gut* 2009; 58: 1354-1362 [PMID: 19505878 DOI: 10.1136/gut.2008.165738]
- 40 Kelsen JR, Rosh J, Heyman M, Winter HS, Ferry G, Cohen S, Mamula P, Baldassano RN. Phase I trial of sargramostim in pediatric Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2010; 16: 1203-1208 [PMID: 20052780 DOI: 10.1002/ibd.21204]
- 41 Danese S. Nonimmune cells in inflammatory bowel disease: from victim to villain. *Trends Immunol* 2008; 29: 555-564 [PMID: 18838297 DOI: 10.1016/j.it.2008.07.009]
- 42 Bevilacqua MP. Endothelial-leukocyte adhesion molecules. *Annu Rev Immunol* 1993; 11: 767-804 [PMID: 8476577]
- 43 Hynes RO. Integrins: versatility, modulation, and signaling in cell adhesion. *Cell* 1992; 69: 11-25 [PMID: 1555235]
- 44 Food and Drug Administration. Approval of Natalizumab for Use in Crohn's disease. 2008. Available form: URL: http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=Search.Label_ApprovalHistory#apphist
- 45 Gordon FH, Lai CW, Hamilton MI, Allison MC, Srivastava ED, Fouweather MG, Donoghue S, Greenlees C, Subhani J, Amlot PL, Pounder RE. A randomized placebo-controlled trial of a humanized monoclonal antibody to alpha4 integrin in active Crohn's disease. *Gastroenterology* 2001; 121: 268-274 [PMID: 11487536]
- 46 Targan SR, Feagan BG, Fedorak RN, Lashner BA, Panaccione R, Present DH, Spehlmann ME, Rutgeerts PJ, Tulassay Z, Volfova M, Wolf DC, Hernandez C, Bornstein J, Sandborn WJ. Natalizumab for the treatment of active Crohn's disease: results of the ENCORE Trial. *Gastroenterology* 2007; 132: 1672-1683 [PMID: 17484865]
- 47 Ford AC, Sandborn WJ, Khan KJ, Hanauer SB, Talley NJ, Moayyedi P. Efficacy of biological therapies in inflammatory bowel disease: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2011; 106: 644-659, quiz 660 [PMID: 21407183 DOI: 10.1038/ajg.2011.73]
- 48 Feagan BG, Greenberg GR, Wild G, Fedorak RN, Paré P, McDonald JW, Dubé R, Cohen A, Steinhart AH, Landau S, Aguzzi RA, Fox IH, Vandervoort MK. Treatment of ulcerative colitis with a humanized antibody to the alpha4beta7 integrin. *N Engl J Med* 2005; 352: 2499-2507 [PMID: 15958805]
- 49 Fedyk E, Csizmadia V, Shyu W, Yang L, Wyant T, Kadambi V. The gastrointestinal-selective biologic vedolizumab does not impair immune surveillance of the central nervous system in non-human primates: O-015. *Inflamm Bowel Dis* 2011; 17: S4-S5 [DOI: 10.1002/ibd.21581]
- 50 Burt RK, Craig RM, Milanetti F, Quigley K, Gozdzia P, Bucha J, Testori A, Halverson A, Verda L, de Villiers WJ, Jovanovic B, Oyama Y. Autologous nonmyeloablative hematopoietic stem cell transplantation in patients with severe anti-TNF refractory Crohn disease: long-term follow-up. *Blood* 2010; 116: 6123-6132 [PMID: 20837778 DOI: 10.1182/blood-2010-06-292391]

■同行评价

本文总结了不同生物治疗方法在IBD治疗中的作用机制、临床应用的有效性及其安全性,探讨了IBD未来治疗可能的方向,这对临床治疗及科研指导都有一定的意义。

编辑 田滢 电编 闫晋利



重视腹部CT平扫在急腹症早期诊治中的应用价值

翟荣林, 龙跃平, 王国斌

■背景资料

目前在急腹症的早期诊治中存在着一定的误诊误治率, 临床上这方面血的教训和案例不胜枚举. 选择一个快速准确的方法, 尽早明确病因并确定治疗方案, 在急腹症早期诊治中至关重要.

翟荣林, 龙跃平, 王国斌, 华中科技大学同济医学院附属协和医院普外科 湖北省武汉市 430022

翟荣林, 主要从事胃肠道肿瘤的临床与基础研究.

作者贡献分布: 本文综述由翟荣林与龙跃平完成; 王国斌审校.

通讯作者: 翟荣林, 主治医师, 430022, 湖北省武汉市江汉区汉口解放大道1277号, 华中科技大学同济医学院附属协和医院普外科. 53623543@qq.com

收稿日期: 2013-08-06 修回日期: 2013-09-04

接受日期: 2013-10-20 在线出版日期: 2013-11-18

Clinical value of CT in early diagnosis and treatment of acute abdomen

Rong-Lin Zhai, Yue-Ping Long, Guo-Bin Wang

Rong-Lin Zhai, Yue-Ping Long, Guo-Bin Wang, Department of General Surgery, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430022, Hubei Province, China

Correspondence to: Rong-Lin Zhai, Attending Physician, Department of General Surgery, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, 1277 Hankou Jiefang Road, Jiangnan District, Wuhan 430022, Hubei Province, China. 53623543@qq.com
Received: 2013-08-06 Revised: 2013-09-04
Accepted: 2013-10-20 Published online: 2013-11-18

Abstract

It is critical to select a fast and accurate method for the early diagnosis and treatment of acute abdomen. CT displays important application value in the early diagnosis and treatment of acute abdomen because of its convenient and intuitive features, advantages in terms of sensitivity and specificity compared with other methods, and the relatively low economic cost. In this paper, we summarize the application value of abdominal CT in the early diagnosis and treatment of acute abdomen by analyzing the characteristics of acute abdomen, comparing CT examination with other methods, and presenting several specific cases.

© 2013 Baishideng Publishing Group Co., Limited. All rights reserved.

Key Words: CT; Acute abdomen; Differential diagnosis

Zhai RL, Long YP, Wang GB. Clinical value of CT in early diagnosis and treatment of acute abdomen. *Shijie Huaren*

Xiaohua Zazhi 2013; 21(32): 3520-3525 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/3520.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i32.3520>

摘要

选择一个快速、准确的诊断方法, 尽早明确急腹症的病因并确定治疗方案在急腹症早期诊治中至关重要. CT扫描由于其快捷方便和直观的特性, 在敏感性和特异性方面的比较性优势以及相对不高的经济花费成本, 决定了其在急腹症的早期诊治中具有重要应用价值. 本文通过归纳总结腹部外科急腹症的特点, CT自身特点及其在急腹症早期诊治中的比较性优势, 并结合具体临床病例分析, 对腹部CT平扫在急腹症早期诊治中的应用价值作一综述.

© 2013年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: CT; 急腹症; 鉴别诊断

核心提示: CT扫描有利于降低急腹症的早期误诊误治率和死亡率, 提高急腹症患者的诊断准确率和生存率, 适合在大型医疗机构和基层医院广泛开展. 腹部CT平扫完全可以作为急腹症患者的常规首选检查项目.

翟荣林, 龙跃平, 王国斌. 重视腹部CT平扫在急腹症早期诊治中的应用价值. *世界华人消化杂志* 2013; 21(32): 3520-3525 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/3520.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i32.3520>

0 引言

急腹症是以急性腹痛为突出表现需要紧急处理的腹部疾病, 其发病凶险, 病因复杂, 临床表现多样, 常涉及多学科^[1]. 有些患者在很短时间内病情变化很大, 如处理不及时或处理方法有误, 则后果严重, 甚至危及生命. 因此对于临床外科医生来说, 尽早明确急腹症的病因, 判断患者有无急诊手术指证并确定治疗方案^[2], 是重中之重的事情. 选择一个快速、准确的诊断方法, 赢得有效治疗时间至关重要. 本文就腹部CT平扫在急腹症早期诊治中的应用价值作一综述.

■同行评议者

李革, 副教授, 延边大学附属医院

1 腹部外科急腹症的特点

腹部的脏器从形态学角度,大致可以分为空腔脏器,实质性脏器和淋巴血管组织.常见的空腔脏器相关的急腹症包括外伤或溃疡病等引起的急性胃肠道穿孔、消化系出血、急性阑尾炎、急性肠梗阻、炎症性假性肠梗阻、胆石症、急性梗阻性化脓性胆管炎、急性胃肠炎、肠扭转、肠痉挛、肠胀气、肠麻痹、缺血性结肠炎、吻合口瘘、胆瘘、腹内疝^[3]、输尿管膀胱结石或穿孔^[4]等.实质性脏器相关的急腹症包括外伤等导致的肝脾胰肾破裂出血、肝癌破裂出血、急性胰腺炎、肾结石、宫外孕、卵巢囊肿蒂扭转、黄体破裂等.淋巴血管组织相关的急腹症则包括腹主动脉瘤、腹主动脉夹层、肠系膜上动静脉血栓形成、小儿肠系膜淋巴结炎、淋巴瘤等.此外少见的有结核性腹膜炎、腹型紫癜、腹型癫痫、膈疝等.

急腹症的病因虽有数十种,但大致可分为内科急腹症和外科急腹症,处理方式各异.内科急腹症多为功能性疾病,如胃肠痉挛、急性胃肠炎、肠麻痹、炎症性肠梗阻、结核性腹膜炎、腹型紫癜、腹型癫痫以及其他一些内科系统疾病表现出来的急性腹部症状等,患者虽腹痛腹胀剧烈但却不需要急诊手术,多数患者通过保守治疗可以痊愈.外科急腹症多为器质性疾病^[5],绝大多数需要手术干预,但处理上也有轻重缓急之分.部分外科急腹症如急性胰腺炎、泌尿系结石、肿瘤性肠道梗阻、胆囊胆管结石,虽具备手术指证,但却不需要马上急诊手术,完全可以在完善的术前评估和充分的术前准备后再行限期手术,但是对于诸如空腔脏器穿孔、实质性脏器破裂出血、坏疽性胆囊炎、急性梗阻性化脓性胆管炎、绞窄性肠梗阻、腹内嵌顿疝等急腹症,则必须分秒必争,及时地手术干预,否则后果严重.因此选择一个快速、准确的诊断方法,尽早明确急腹症的病因,判断患者有无急诊手术指证并确定治疗方案则至关重要

2 CT自身特点及其在急腹症早期诊治中的比较性优势

B超分辨力有限,易受肠腔内气体干扰.B超检查中为了提高阳性发现率,常需要加压完成,疼痛敏感患者和儿童常不能很好配合完成.B超检查缺乏客观的影像学证据,受检查者本身的水平和经验影响较大^[6,7],所以腹部的大部分区域难以超声检查来准确评价^[8-12].B超费用虽低于CT,但CT

因为其较高的诊断准确率及其对治疗方案的影响,从而使患者的误诊误治率和整个住院费用较B超明显降低,因而总体性价比优于B超^[13,14].普通站立位腹部X线平片检查是多种组织结构和器官的重叠图像、软组织分辨率低,一般只能根据急腹症所引起的间接征象作出大致判断,对间接征象的判断受医师经验、X线检查敏感性、间接征象程度影响较大,因而很容易导致漏诊或误诊.对于不能站立的下肢骨折患者,急危重患者和昏迷患者,站立位腹部平片检查更是受到局限.磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)和CT相比,在分辨率、经济花费以及检查效率等方面均不如后者表现优秀, MRI检查耗时较长,这显然不适合作为急腹症患者的首选检查手段.

CT扫描对于腹部实质性脏器评估具有绝对的优势.对于腹部空腔脏器而言,内镜检查固然重要,但是对于疑似空腔脏器相关的急腹症患者行内镜检查显然是不恰当的.相比较B超、平片或内镜等,CT的优势在于可以迅速准确的发现或者排除诸如胃肠道穿孔、绞窄性肠梗阻、胆囊坏疽、腹内嵌顿疝、肠扭转肠套叠等亟须急诊手术干预的空腔脏器相关的急腹症^[15-21].对于一个需要在短时间内明确病因决定治疗方案的急腹症患者而言这已经足够. CT对腹主动脉瘤或夹层、肠系膜上动静脉血栓形成和小儿肠系膜淋巴结炎等相关急腹症^[22,23]也要良好的提示.现有研究提示CT在急腹症病因诊断中的准确率高达95%以上^[24],CT诊断急性阑尾炎的灵敏度高达100%^[25].64层螺旋CT拥有超快速大范围的高分辨率的容积扫描能力,这在急诊工作中尤为重要.可以在一次屏气的情况下进行从头到脚的扫描,显著缩短了扫描时间,并减少了因呼吸或胃肠蠕动产生的运动性伪影,尽可能缩短了患者在影像科的滞留时间,这对及时处理急症和挽救患者生命具有重要意义.容积扫描没有跳层现象和数据遗漏,减少了病变漏诊机会.

3 典型病例点评分析

病例1:男,60岁,神经外科,因颅内血管瘤破裂行栓塞术后2 wk,近2 d出现腹痛腹胀,保守治疗无效,请普外科会诊.体检提示右下腹麦氏点压痛反跳痛明显,余无特殊.患者血象增高,腹部未行任何特殊影像学检查.会诊初步诊断为急性阑尾炎,建议急诊手术,同时建议术前行急诊腹部CT平扫,进一步明确腹部病变.会诊30 min后CT结果提示:胆囊明显肿大,胆囊壁周围广泛

■ 研发前沿

本文对腹部CT平扫在急腹症早期诊治的应用价值进行综述和探讨.

■ 相关报道

急腹症辅助检查有腹部B超、站立位腹部平片、核磁共振等。CT平扫与其他辅助检查相比,具有独特的比较性优势。

渗出伴脂肪间隙模糊,余未见明显特殊异常。术中遂临时决定采用右侧探查切口进腹。术中探查发现胆囊坏疽并被大网膜包裹,阑尾未见明显异常,遂行胆囊切除术+阑尾切除术,术后病检证实胆囊坏疽,阑尾炎性改变。病例点评:该患者的腹部体格检查及实验室检查资料,均指向急性阑尾炎的初步诊断,但实为坏疽性胆囊炎,考虑为胆囊坏疽穿孔后,胆汁经右侧结肠旁沟流向右髂窝及盆腔,刺激腹膜,从而出现转移性右下腹疼痛和右下腹麦氏点压痛反跳痛体征。胆囊因为已经坏疽穿孔并被大网膜包裹,相反右上腹症状消失体征阴性。如果术前腹部评估资料不完善,单凭急性阑尾炎的疑似诊断指向而贸然进行手术,很可能导致术中措手不及甚至遗漏病情。

病例2:男,20岁,“臀部刀刺伤半小时”急诊入院,刀刺伤导致臀部血管破裂大出血,血管外科已行清创止血术,现请普外科术中会诊,排除腹部情况。普外科会诊人员查看患者后发现,患者处于全麻肌松状态,腹平软,全腹壁未见外伤,腹腔诊断性穿刺未抽出明显内容物,术前未进行任何腹部影像学检查,遂建议先行急诊腹部CT平扫,明确腹部情况。CT结果提示腹腔积血积液,膈下可见游离气体。考虑为腹部空腔脏器穿孔,遂行剖腹探查术,术中发现乙状结肠破裂穿孔,结合病史,应为刀刺伤刺穿盆壁所致,遂行乙状结肠造口术。病例点评:患者处于全麻肌肉松弛状态,无法主诉,且对腹部体格检查也不能应答,体检也没有发现明显腹壁伤口清创止血术前也没有进行任何影像学检查,故贸然剖腹探查缺乏循证医学证据。B超检查固然能够发现腹腔有无积液,但对于发现腹腔游离气体显然无能为力,单凭腹部少量积液就行探查手术,缺乏足够说服力。CT对此则具有明显的优势,既可以发现膈下游离气体,又能明确直观地显示腹腔积液部位及数量,从而为临床医生的最终决策提供重要依据。

病例3:“转移性右下腹疼痛1 d”患者,血象增高,体格检查提示右下腹压痛反跳痛阳性,诊断为急性阑尾炎行急诊阑尾切除术,麦式切口进腹,术中发现阑尾稍增粗,盆腔少量黄色积液,行阑尾切除并置管引流,术后患者腹痛腹胀没有明显缓解且有加重趋势,腹腔引流管每日引流出淡黄色胆汁样液体约100 mL。术后3 d行急诊腹部CT扫描提示胆囊周围脂肪间隙模糊并网膜包裹,肝下间隙积液,腹腔肠管胀气扩张。

再次手术探查,发现胆囊穿孔,行胆囊切除,冲洗腹腔并置管引流,患者术后好转出院。病例点评:患者术前影像学评估资料欠缺,术中当发现阑尾没有明显异常的时候,没有及时的进一步追溯病因,这当然可能和手术切口选择有关,如麦式切口不易暴露等。但更重要的是和主刀医生的临机应变判断有关。如果术前能够做一个简单腹部CT平扫,那么对于手术切口的选择以及可能的病变部位探查就会更加有的放矢。该患者补救措施尚及时,术后发现腹痛腹胀没有明显缓解,腹腔引流管引流物性状异常的时候及时行腹部CT扫描,发现问题后及时再次手术,从而挽救了患者的生命,避免了胆汁性腹膜炎进一步加重可能导致的悲剧。

病例4:男,55岁,车祸伤者,全身多处骨折行左下肢骨折内固定术后第3天,诉腹痛腹胀,请普外科会诊。查体:腹部稍膨隆,脐周压痛阳性,反跳痛无。腹腔穿刺未抽出明显内容物。辅助检查:患者刚入院时已行全身CT扫描,腹部CT提示腹腔少量积液,无明显游离气体。术后因为腹胀已行两次腹部B超检查,均提示腹腔肠管扩张积气,腹腔及肠间可见少量积液。会诊后建议暂禁饮食,行急诊腹部CT平扫。结果提示膈下游离气体,腹腔积液,肠间积液,考虑为骨折合并空腔脏器穿孔。遂行急诊剖腹探查,术中探查发现距回盲部约50 cm处回肠破裂穿孔,遂拖出破裂小肠行造瘘术,术后患者腹痛腹胀情况明显好转。病例点评:多发伤患者诉腹痛腹胀要高度警惕腹腔脏器损伤。该患者发病入院时已行急诊腹部CT平扫,腹部情况尚可,仅提示少量积液,未见明显游离气体,这种少量积液也可能是腹腔脏器或腹壁挫伤引起,此时行剖腹探查术缺乏足够依据。该患者骨折内固定术后因腹胀已行多次腹部B超,均提示腹腔及肠间少量积液。由于创伤、休克、应激、麻醉等因素同样可以导致术后肠麻痹,故此时同样缺乏足够剖腹探查依据。腹部再次CT的结果则明显支持空腔脏器穿孔的判断,为普外科会诊医生最终的手术探查决策提供重要的参考依据。患者刚入院时的腹部CT平扫之所以没有发现膈下游离气体,可能和外伤时间短有关。

4 结论

急腹症早期诊治中的首要任务是在短时间内迅速判断患者是否具备急诊手术指证。对于一个急腹症患者而言,治疗方案的决策至关重要。对

于一名急腹症患者而言是决定保守治疗还是手术干预, 是急诊手术还是择期手术, 有时候直接关系到患者的疗效和预后. 因为种种原因, 目前在急腹症的早期诊治中存在着一定的误诊误治率, 临床上这方面血的教训和案例不胜枚举^[26-33]. 如初诊为急性阑尾炎的患者行阑尾切除术, 术后半年患者腹痛没有明显缓解, 进一步检查却发现患者为升结肠癌晚期; 术前仅凭腹部B超报告的胆囊结石结果匆忙手术, 术中却发现患者合并了急性胰腺炎, 需要急诊手术的患者没有及时手术, 或者应该保守治疗的患者却做了急诊手术, 这些都是我们应该极力去避免的临床医疗事故. 因而选择一个快速、准确的诊断方法, 尽早鉴别诊断急腹症的病因并确定治疗方案就显得至关重要.

急腹症诊治的关键在于一个“急”字, 辅助检查的快捷准确性是衡量不同检测手段优劣的最重要参考指标. 急腹症最常见的病因之一为急性阑尾炎, 目前对B超和CT在包括急性阑尾炎在内的急腹症早期诊治中的应用价值还存在着争议, 不同作者的研究结果和倾向性也不同^[34-44]. CT由于其快捷准确直观的影像学特性, 在急腹症病因的诊断与鉴别诊断方面具有独特的优势^[45-48]. Hernanz-Schulman^[49]从检查的准确率、性价比、方便快捷性和是否有创等方面对两者的诊断价值进行了比较, 结果提示CT在诊断急性阑尾炎的准确率、总体性价方面明显优于B超. CT对于评估非创伤性急腹症是功能性还是器质性, 具有重要指导意义^[50]. 对于创伤性急腹症而言, CT检查结果可以初步评估有无合并腹腔脏器损伤及损伤程度, 为治疗方案的决策提供了客观依据^[51-53]. 在美国等一些西方国家, 疑诊为急腹症的患者常规行CT检查. 腹部CT扫描的阳性发现固然重要, 阴性发现同样重要, 因为他初步排除了一些需要紧急手术的疾病, 缩小了诊断的范围, 为从容制定下一步的检查和治疗方案赢得了时间, 为密切观察病情演变提供了可行性和循证医学证据.

CT作为一种辅助检查手段, 本身也具有一定的局限性, 如CT不能床旁完成, 对医患均存在射线暴露, CT对拟近期受孕或已经怀孕的患者是绝对禁忌. CT发报告医生的水平, 其关注的重点以及专业所限等因素, 有时候会导致CT书面报告与实际CT片结果不一致. 有时候CT结果与临床表现症状也不一定相符合. 因此, 一名优秀的外科医生应该养成亲自阅片的习惯, 并具备

一定的阅片水平, 不能简单依赖报告. 外科医生在急腹症的早期诊治中除了参考CT结果外, 还需要仔细的体格检查和详细的阅读病史和实验室检查资料, 依据“一元论”原则做出准确的判断.

总之, CT扫描由于其快捷方便和直观的特性, 在敏感性和特异性方面的比较性优势, 以及相对不高的经济花费成本, 决定了其在急腹症的早期诊治中具有重要应用价值, 有利于降低急腹症的早期误诊误治率和死亡率, 提高急腹症患者的诊断准确率和生存率, 适合在大型医疗机构和基层医院广泛开展. 腹部CT平扫完全可以作为急腹症患者的常规首选检查项目.

5 参考文献

- Bennett GL, Harvey WB, Slywotzky CM, Birnbaum BA. CT of the acute abdomen: gynecologic etiologies. *Abdom Imaging* 2003; 28: 416-432 [PMID: 12719915]
- Dye T. The acute abdomen: a surgeon's approach to diagnosis and treatment. *Clin Tech Small Anim Pract* 2003; 18: 53-65 [PMID: 12772870]
- Romano S, De Lutio E, Lombardo P, Gatta G, Romano L. Acute abdomen due to internal hernia through the foramen of Winslow: CT diagnosis. *Radiol Med* 2003; 105: 511-513 [PMID: 12949462]
- Gomes CA, de Figueiredo AA, Soares Júnior C, Bastos Netto JM, Tassi FR. [Acute abdomen: spontaneous bladder rupture as an important differential diagnosis]. *Rev Col Bras Cir* 2009; 36: 364-365 [PMID: 20076931]
- 王渭滨, 司海流, 张勇, 郭晓军, 郑政, 李旭虎. 老年急腹症外科治疗97例. *世界华人消化杂志* 2012; 20: 708-711
- Eiberg JP, Grantcharov TP, Eriksen JR, Boel T, Buhl C, Jensen D, Pedersen JF, Schulze S. Ultrasound of the acute abdomen performed by surgeons in training. *Minerva Chir* 2008; 63: 17-22 [PMID: 18212723]
- Williams RJ, Windsor AC, Rosin RD, Mann DV, Crofton M. Ultrasound scanning of the acute abdomen by surgeons in training. *Ann R Coll Surg Engl* 1994; 76: 228-233 [PMID: 8074382]
- Lindelius A, Pettersson H, Adami J, Törngren S, Sondén A. Patient factors influencing the effect of surgeon-performed ultrasound on the acute abdomen. *Crit Ultrasound J* 2010; 2: 97-105 [PMID: 21290005]
- Meuwly JY, Felley C, Vuilleumier H, Schnyder P, Hewig U. [Ultrasound examination of non-traumatic acute abdomen]. *Ultraschall Med* 2002; 23: 13-21 [PMID: 11842367]
- 季秀玲, 庞秀英, 王丽群, 贾淑芬. 老年急腹症49例超声诊断及误诊分析. *中国误诊学杂志* 2011; 11: 6174-6174
- 郭永慧. 150例常见妇科急腹症超声检查误诊分析探讨. *中国实用医药* 2012; 7: 51-52
- 张敏, 刘志亚, 曾燕红. 急腹症超声诊断中漏误诊的原因分析. *浙江创伤外科* 2011; 16: 67-68
- Peña BM, Taylor GA, Fishman SJ, Mandl KD. Costs and effectiveness of ultrasonography and limited computed tomography for diagnosing appendicitis

■创新盘点

本文通过归纳总结腹部外科急腹症的特点, CT自身特点及其在急腹症早期诊治中的比较性优势, 并结合具体临床病例分析, 对腹部CT平扫在急腹症早期诊治中的应用价值作一综述.

■应用要点

腹部CT有利于降低急腹症的早期误诊误治率和死亡率,提高急腹症患者的诊断准确率和生存率,腹部CT平扫完全可以作为急腹症患者的常规首选检查项目。

- in children. *Pediatrics* 2000; 106: 672-676 [PMID: 11015507]
- 14 Maturen KE, Wasnik AP, Kamaya A, Dillman JR, Kaza RK, Pandya A, Maheshwary RK. Ultrasound imaging of bowel pathology: technique and keys to diagnosis in the acute abdomen. *AJR Am J Roentgenol* 2011; 197: W1067-W1075 [PMID: 22109321 DOI: 10.2214/AJR.11.6594]
 - 15 Weir-McCall J, Shaw A, Arya A, Knight A, Howlett DC. The use of pre-operative computed tomography in the assessment of the acute abdomen. *Ann R Coll Surg Engl* 2012; 94: 102-107 [PMID: 22391377 DOI: 10.1308/003588412X13171221501663]
 - 16 Nguyen LK, Wong DD, Fatovich DM, Yeung JM, Persaud J, Wood CJ, de Vos D, Mendelson RM. Low-dose computed tomography versus plain abdominal radiography in the investigation of an acute abdomen. *ANZ J Surg* 2012; 82: 36-41 [PMID: 22507493 DOI: 10.1111/j.1445-2197.2010.05632.x]
 - 17 Johnson GL, Johnson PT, Fishman EK. CT evaluation of the acute abdomen: bowel pathology spectrum of disease. *Crit Rev Diagn Imaging* 1996; 37: 163-190 [PMID: 8872409]
 - 18 Nokes S, Montanez J. CT scans are helpful in acute abdomen cases. Ileocolic intussusception. *J Ark Med Soc* 2000; 97: 125-126 [PMID: 12876813]
 - 19 Bretagnol F, Gomez MA, Pautrat K, Scotto B, de Calan L. [Primary epiploic appendicitis: an etiology of acute abdomen revealed by CT scan]. *Ann Chir* 2003; 128: 333-335 [PMID: 12878072]
 - 20 Urban BA, Fishman EK. Targeted helical CT of the acute abdomen: appendicitis, diverticulitis, and small bowel obstruction. *Semin Ultrasound CT MR* 2000; 21: 20-39 [PMID: 10688065]
 - 21 Katz DS, Yam B, Hines JJ, Mazzie JP, Lane MJ, Abbas MA. Uncommon and unusual gastrointestinal causes of the acute abdomen: computed tomographic diagnosis. *Semin Ultrasound CT MR* 2008; 29: 386-398 [PMID: 18853844]
 - 22 Wong YY, Yeung TK, Chu WC. Atypical presentation of lymphangiomyomatosis as acute abdomen: CT diagnosis. *AJR Am J Roentgenol* 2003; 181: 284-285 [PMID: 12818883]
 - 23 Urban BA, Fishman EK. Tailored helical CT evaluation of acute abdomen. *Radiographics* 2000; 20: 725-749 [PMID: 10835125]
 - 24 Taourel P, Baron MP, Pradel J, Fabre JM, Seneterre E, Bruel JM. Acute abdomen of unknown origin: impact of CT on diagnosis and management. *Gastrointest Radiol* 1992; 17: 287-291 [PMID: 1426841]
 - 25 Poortman P, Oostvogel HJ, Bosma E, Lohle PN, Cuesta MA, de Lange-de Klerk ES, Hamming JF. Improving diagnosis of acute appendicitis: results of a diagnostic pathway with standard use of ultrasonography followed by selective use of CT. *J Am Coll Surg* 2009; 208: 434-441 [PMID: 19318006 DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2008.12.003]
 - 26 刘勇. 基层医院急性阑尾炎误诊分析. *检验医学与临床* 2012; 9: 255-256
 - 27 洪顺发, 黄自在, 叶得龙, 谢中金, 刘铁毅. 阑尾炎误诊分析. *中国医药科学* 2012; 2: 170-171
 - 28 刘红. 肠道门诊急腹症50例误诊分析. *现代中西医结合杂志* 2012; 21: 1553-1554
 - 29 赵广花, 王宝生. 妇科急腹症误诊为急性阑尾炎9例临床分析. *医学理论与实践* 2012; 25: 2646-2647
 - 30 孙中国. 基层医院急腹症误诊为阑尾炎的临床分析. *基础医学论坛* 2013; 17: 851-852
 - 31 谭志永. 急诊外科急腹症42例临床误诊原因分析及对策. *医学理论与实践* 2013; 26: 1128-1130
 - 32 谭耘. 急腹症186例急诊预检误诊的常见因素及对策. *中国误诊学杂志* 2011; 11: 1640-1641
 - 33 赵云霞, 林翔海. 外科急腹症误诊为妇科急腹症临床分析. *临床误诊误治* 2012; 25: 3-4
 - 34 da Freitas RS, Ascenço AS, Maluf Junior I, Nasser I, Balbinot P, Lopes MA, Forte AJ, Sadowski JA. Acute abdomen after abdominoplasty: Differential diagnosis. *Aesthetic Plast Surg* 2013 Mar 26. [Epub ahead of print] [PMID: 23529759]
 - 35 Chhetri RK, Shrestha ML. A comparative study of pre-operative with operative diagnosis in acute abdomen. *Kathmandu Univ Med J (KUMJ)* 2005; 3: 107-110 [PMID: 16415604]
 - 36 O'Leary DP, Redmond HP, Andrews EJ. Low-dose abdominal CT for diagnosing appendicitis. *N Engl J Med* 2012; 367: 478; author reply 478-479 [PMID: 22853027 DOI: 10.1056/NEJMc1206326#SA2]
 - 37 Lopez PP, Cohn SM. CT scanning in the management of acute appendicitis. *J Am Coll Surg* 2010; 211: 567; author reply 567 [PMID: 20868979 DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2010.06.112]
 - 38 Al-Ajerami Y. Sensitivity and specificity of ultrasound in the diagnosis of acute appendicitis. *East Mediterr Health J* 2012; 18: 66-69 [PMID: 22360013]
 - 39 Sezer TO, Gulece B, Zalluhoglu N, Gorgun M, Dogan S. Diagnostic value of ultrasonography in appendicitis. *Adv Clin Exp Med* 2012; 21: 633-636 [PMID: 23356200]
 - 40 Bretagnol F, Zappa M, Panis Y. [Ultrasound and CT imaging in the diagnosis of acute appendicitis]. *J Chir (Paris)* 2009; 146: 8-11 [PMID: 19846096 DOI: 10.1016/j.jchir.2009.08.002]
 - 41 Vauth C, Englert H, Fischer T, Kulp W, Greiner W, Willich SN, Stroever B, Graf von der Schulenburg JM. Sonographic diagnosis of "acute abdomen" in children and adults. *GMS Health Technol Assess* 2005; 1: Doc08 [PMID: 21289929]
 - 42 Harvey C, Hart JL, Lloyd CR. Ultrasound in the acute abdomen. *Br J Hosp Med (Lond)* 2008; 69: M116-M119 [PMID: 18783095]
 - 43 Bleck JS, Terkamp C, Manns M, Gebel M. [Ultrasound of acute abdomen]. *Internist (Berl)* 2003; 44: 542-546, 548-552, 554-556 [PMID: 12966784]
 - 44 Meuwly JY, Vial Y, Vuilleumier H, Schnyder P, Hewig U. [Ultrasound of non traumatic acute abdomen: extra-digestive causes]. *Ultraschall Med* 2002; 23: 301-310 [PMID: 12400020]
 - 45 Priola AM, Priola SM, Volpicelli G, Giraud MT, Martino V, Fava C, Veltri A. Accuracy of 64-row multidetector CT in the diagnosis of surgically treated acute abdomen. *Clin Imaging* 2013; 37: 902-907 [PMID: 23764231 DOI: 10.1016/j.clinimag.2013.02.016]
 - 46 Uslu Tutar N, Ozgül E, Oğuz D, Cakir B, Tarhan NC, Coşkun M. An uncommon cause of acute abdomen—epiploic appendagitis: CT findings. *Turk J Gastroenterol* 2007; 18: 107-110 [PMID: 17602359]
 - 47 Malone AJ. Unenhanced CT in the evaluation of the acute abdomen: the community hospital experience. *Semin Ultrasound CT MR* 1999; 20: 68-76 [PMID: 10222515]
 - 48 宋富珍, 程英升. 多层螺旋CT成像技术在急腹症中的应用. *世界华人消化杂志* 2006; 14: 2332-2336
 - 49 Hernanz-Schulman M. CT and US in the diagnosis of appendicitis: an argument for CT. *Radiology*

2010; 255: 3-7 [PMID: 20308436 DOI: 10.1148/radiol.09091211]

50 Barajas RF, Yeh BM, Webb EM, Westphalen AC, Poder L, Coakley FV. Spectrum of CT findings in patients with atrial fibrillation and nontraumatic acute abdomen. *AJR Am J Roentgenol* 2009; 193: 485-492 [PMID: 19620447 DOI: 10.2214/AJR.08.1119]

51 Siewert B, Raptopoulos V, Mueller MF, Rosen MP, Steer M. Impact of CT on diagnosis and management of acute abdomen in patients initially treated without surgery. *AJR Am J Roentgenol* 1997; 168: 173-178 [PMID: 8976942]

52 Salem TA, Molloy RG, O'Dwyer PJ. Prospective study on the role of the CT scan in patients with an acute abdomen. *Colorectal Dis* 2005; 7: 460-466 [PMID: 16108882]

53 Abujudeh HH, Kaewlai R, McMahon PM, Binder W, Novelline RA, Gazelle GS, Thrall JH. Abdominopelvic CT increases diagnostic certainty and guides management decisions: a prospective investigation of 584 patients in a large academic medical center. *AJR Am J Roentgenol* 2011; 196: 238-243 [PMID: 21257870 DOI: 10.2214/AJR.10.4467]

■同行评价
 本文有一定的学术价值, 论据充分, 对临床实践有很重要的意义, 对基层医院有一定的指导作用。

编辑 田滢 电编 闫晋利



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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标

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

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

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

《世界华人消化杂志》的目标是出版高质量的胃肠病学和肝病领域的专家评论及临床实践和基础研究相结合具有实践意义的文章, 为内科学、外科学、感染病学、中医学、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者提供转换平台, 更新知识, 为患者康复服务。



HMGB1/TLR信号通路在*H. pylori*感染中作用的研究进展

王福财, 谢勇

■背景资料

早期研究认为高迁移率族蛋白B1(high mobility group box 1 protein, HMGB1)作为一种警报素在“危险信号”出现时可释放至胞外参与多种炎症与免疫反应。而其胞外受体-Toll样受体(Toll-like receptor, TLR)与幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染致病关系密切。因此HMGB1/TLR信号通路在*H. pylori*感染中可能发挥重要作用。

王福财, 谢勇, 南昌大学第一附属医院消化内科, 江西省消化系疾病研究所, 江西省消化病研究重点实验室 江西省南昌市 330006

王福财, 讲师, 主要从事HMGB1在*H. pylori*感染中作用及机制的研究。

国家自然科学基金资助项目, No. 30960144

江西省青年科学基金资助项目, No. 20132BAB215017

作者贡献分布: 本文综述由王福财完成; 谢勇负责审校。

通讯作者: 谢勇, 教授, 主任医师, 博士生导师, 330006, 江西省南昌市永外正街17号, 南昌大学第一附属医院消化内科。xieyong_med@163.com

电话: 0791-88692507

收稿日期: 2013-08-27 修回日期: 2013-09-23

接受日期: 2013-09-30 在线出版日期: 2013-11-18

Role of HMGB1/TLR signaling pathway in *Helicobacter pylori* infection

Fu-Cai Wang, Yong Xie

Fu-Cai Wang, Yong Xie, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Nanchang University; Gastroenterology Institute of Jiangxi Province; Key Laboratory of Digestive Diseases of Jiangxi Province, Nanchang 330006, Jiangxi Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 30960144; Jiangxi Provincial Youth Science Foundation, No. 20132BAB215017

Correspondence to: Yong Xie, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Nanchang University; Gastroenterology Institute of Jiangxi Province; Key Laboratory of Digestive Diseases of Jiangxi Province, 17 Yongwaizheng Street, Nanchang 330006, Jiangxi Province, China. xieyong_med@163.com

Received: 2013-08-27 Revised: 2013-09-23

Accepted: 2013-09-30 Published online: 2013-11-18

Abstract

High mobility group box 1 protein (HMGB1), as a mediator of late inflammation, provides a wide therapeutic window. Extracellular HMGB1 as an endogenous injury-related molecule promotes the development of inflammation and damage by binding to its receptors. Studies have discovered that lipopolysaccharide and vacuolating cytotoxin A (VacA) of *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) are strong stimulating factors of HMGB1 expression, and its extracellular receptors Toll-like receptors (TLRs) are closely associated with *H. pylori* infection and pathogenicity. Therefore, the HMGB1/TLR signaling pathway may play

an important role in inflammatory response and immune abnormalities caused by *H. pylori* infection. This article will discuss the role of the HMGB1/TLR signaling pathway in *H. pylori* infection.

© 2013 Baishideng Publishing Group Co., Limited. All rights reserved.

Key Words: High mobility group box 1 protein; *Helicobacter pylori*; Toll-like receptor; Inflammatory response; Immune abnormality

Wang FC, Xie Y. Role of HMGB1/TLR signaling pathway in *Helicobacter pylori* infection. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2013; 21(32): 3526-3531 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/3526.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i32.3526>

摘要

高迁移率族蛋白B1(high mobility group box 1 protein, HMGB1)作为晚期炎症介质, 具有较宽泛的治疗窗口期。胞外HMGB1作为内源性损伤相关分子被其受体识别而促进其炎症和损伤的发生、发展。研究发现幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染后其脂多糖成分及细胞空泡毒素(vacuolating cytotoxin, VacA)可强烈刺激HMGB1的表达, 而其胞外受体-Toll样受体(Toll-like receptor, TLR)与*H. pylori*感染及致病关系密切。因此, HMGB1/TLR信号通路在*H. pylori*感染引起的炎症反应与免疫异常中可能发挥重要作用。现主要对其研究进展予以综述。

© 2013年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 高迁移率族蛋白B1; 幽门螺杆菌; Toll样受体; 炎症反应; 免疫异常

核心提示: 近年来研究显示幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)所含的如脂多糖(lipopolysaccharide)成分及VacA蛋白可强烈刺激高迁移率族蛋白B1(high mobility group box 1 protein, HMGB1)表达, 推测HMGB1/Toll样受体(Toll-like receptor, TLR)信号通路在*H. pylori*感染导致的炎症反应与免疫异常中发挥重要作用, 因此干预

■同行评议者
李瑜元, 教授, 广州市第一人民医院内科

HMGB1/TLR信号通路蛋白表达有望用于防治*H. pylori*感染相关的疾病.

王福财, 谢勇. HMGB1/TLR信号通路在*H. pylori*感染中作用的研究进展. 世界华人消化杂志 2013; 21(32): 3526-3531
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/3526.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i32.3526>

0 引言

幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)是人类常见的致病菌之一, 在人群中的感染率高达40%-90%; *H. pylori*感染者不仅可引起上胃肠道疾病[如慢性胃炎、消化性溃疡、胃癌、胃黏膜相关淋巴组织(gastric mucosa-associated lymphoid tissue, MALT)淋巴瘤等]^[1], 还可引发许多胃肠道以外的疾病^[2]. *H. pylori*的高感染率以及严重的致病性使之成为研究热点, 但其发病机制尚未完全阐明, 已明确炎症反应与免疫异常是*H. pylori*感染相关疾病的主要发病机制之一. 因此, 如何控制*H. pylori*感染并防止其导致的胃肠道内外疾病的发生发展成为*H. pylori*感染防治的关键问题.

近年来研究发现, 作为一种晚期炎症介质-高迁移率族蛋白B1(high mobility group box 1 protein, HMGB1), 相对于肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)、白介素(interleukin, IL)-1 α 、IL-6等经典炎症介质具有较宽泛的治疗窗口期. HMGB1是一种典型的“危险因子”, 正常情况下表达于胞核和胞浆, 仅在“危险信号”出现时释放至胞外发挥作用. 胞外的HMGB1不仅可直接充当炎性细胞因子参与天然免疫效应, 也可作为一种警报素激活抗原提呈细胞(antigen presenting cell, APC), 从而启动、增强特异性免疫应答^[3], 参与多种炎症与免疫反应. 本文重点阐述HMGB1及其Toll样受体(Toll-like receptor, TLR)信号通路在*H. pylori*感染引起的炎症反应与免疫异常中的作用.

1 *H. pylori*感染致病的重要机制-炎症反应与免疫异常

*H. pylori*是感染人类最常见的细菌之一, 全世界超过50%的人有*H. pylori*感染, 其中西方国家感染率为25%-50%, 发展中国家高达90%^[4]. 自从1982年澳大利亚学者Warren和Marshall从慢性胃炎患者胃窦黏膜分离出*H. pylori*以来, *H. pylori*已经被公认为导致慢性胃炎、消化性溃疡等发生的致病菌, WHO在1994年将*H. pylori*列为I类

致癌因子^[5]. *H. pylori*感染若不予根除, 将伴随人体一生. 其中, 90%的*H. pylori*感染者可无明显症状, 其余10%感染者将表现为慢性胃炎、消化性溃疡, 严重者可发展为胃癌、胃MALT淋巴瘤等消化系统恶性疾病^[6]. 此外, *H. pylori*感染还参与特发性血小板减少性紫癜、缺铁性贫血及慢性荨麻疹等消化系以外疾病的发生^[7-9]. *H. pylori*具有高感染率及严重的致病性, 使之成为近年来微生物学和临床医学领域最被关注的研究热点之一, 但其确切致病机制迄今尚未完全阐明. 因此, 深入阐明*H. pylori*感染相关疾病的发生机制, 探索干预*H. pylori*感染的新策略, 具有重要的理论和实践指导意义.

*H. pylori*感染所致的炎症反应与免疫异常是导致胃黏膜屏障损伤的重要机制之一. 人体感染*H. pylori*后, 能诱导胃黏膜上皮细胞应答分泌多种炎性细胞因子, 如IL-1、IL-6、IL-8和TNF- α 等, 从而诱发和促进炎症反应^[10]; *H. pylori*感染还可激发机体产生强烈的细胞免疫应答, 表现为: 胃黏膜Th1细胞应答占优势, 通过分泌IL-2、 γ -干扰素(interferon- γ , IFN- γ)、TNF等而导致持续的胃黏膜炎症反应, 机体无法清除*H. pylori*感染; 反之, Th2细胞可减缓黏膜炎症反应, 并阻抑*H. pylori*定植于胃黏膜^[11,12]; Th1细胞应答强度与疾病严重程度呈正相关^[13]. 因此, Th1/Th2细胞偏移在*H. pylori*感染致病中起重要作用, 但导致其偏离的机制尚不清楚.

TLR家族是一类重要的模式识别受体, 包括TLR1-TLR13, 其表达于多种免疫细胞表面, 通过识别相应的病原体组分即病原相关分子模式(pathogen associated molecular pattern, PAMP)而启动胞内信号转导, 并参与炎症反应和适应性免疫应答. 已发现, PAMP-TLR信号通路与*H. pylori*感染致病关系密切^[14], 其机制为: *H. pylori*或其菌体成分[如脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)、热休克蛋白60(heat shock proteins 60, HSP60)]与免疫细胞表面TLR结合 \rightarrow 髓样分化因子88(myeloid differentiation factor 88, MyD88)依赖性信号途径 \rightarrow 激活下游信号分子[核因子- κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)、丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinases, MAPKs)、转录激活蛋白(activator protein 1, AP-1)等] \rightarrow 促进炎症分子分泌 \rightarrow 诱发胃黏膜炎症反应^[15]. 虽然各种TLR共享下游信号通路, 但是不同的配体却能导致同一种TLR产生不同的免疫反应^[16,17]. TLR信号通路除了参与*H. pylori*

■研究前沿
TLR信号通路在*H. pylori*感染所致的炎症反应与免疫异常中发挥重要作用, 但目前确切机制尚不清楚, 这是当前乃至今后的研究热点.

■ 相关报道

大量研究证实胞外HMGB1可介导非特异性炎症反应,参与组织损伤、清除异物、组织修复等;启动、增强适应性免疫应答,广泛参与炎症反应、移植排斥反应、自身免疫病、肿瘤等多种免疫病理过程的发生和发展。

介导的炎症反应以外,还与Th1/Th2细胞偏移有关。不同病原体PAMP与固有免疫细胞表面相应TLR结合,介导不同炎性细胞因子合成与分泌,并诱导Th0细胞分化为不同功能亚群[Th1、Th2或调节性T细胞(regulatory T cells, Treg)等]^[18],但其确切机制尚不清楚。

2 HMGB1参与*H. pylori*感染相关疾病的发生

HMGB1属高迁移率蛋白(high mobility group protein, HMG)家族成员,因在聚丙烯酰胺凝胶电泳中具有高迁移能力而得名。正常情况下, HMGB1广泛存在于各类组织细胞胞核内,发挥调节基因转录、稳固胞核结构等功能^[19]。在组织细胞坏死或某些免疫细胞遭受刺激的情况下, HMGB1作为一类重要的损伤相关的分子模式(damage associated molecular pattern, DAMP),可被动或主动地释放至胞外^[20]。胞外HMGB1的主要受体是晚期糖基化终末产物受体(receptor for advanced glycation end products, RAGE)、TLR2和TLR4^[21-23],其中TLR4是HMGB1介导细胞因子释放所必需^[24-26]。胞外HMGB1与相应受体结合,可发挥多种生物学效应:(1)介导非特异性炎症反应^[27,28],参与组织损伤、清除异物、组织修复等;(2)激活树突状细胞(dendritic cell, DC),促进CD4⁺T细胞分化、增殖^[29],启动、增强适应性免疫应答;(3)广泛参与多种免疫病理过程的发生和发展^[30],如急慢性炎症(脓毒症、肺炎、肝炎等)^[31-33]、自身免疫病(如系统性红斑狼疮、类风湿性关节炎等)^[34-36]、肿瘤^[37]、移植排斥反应^[38]等。

HMGB1介导的炎症反应与*H. pylori*感染相关疾病密切相关。*H. pylori*所含的LPS成分及细胞空泡毒素(vacuolating cytotoxin, VacA)蛋白均可强烈刺激免疫细胞分泌HMGB1^[39,40]。释放至胞外的HMGB1与*H. pylori*毒素[VacA、细胞毒素相关蛋白A(cytotoxin-associated gene A protein, Cag A)]一样,均能通过MAPK磷酸化和核因子NF- κ B途径促进多种炎性因子表达,从而介导或加重炎症反应^[41];*H. pylori*毒素VacA可刺激胃上皮细胞株AGS细胞高表达HMGB1,*H. pylori*毒素、HMGB1与IL-8可协同参与炎症反应^[42]。临床资料也证明HMGB1与*H. pylori*感染相关,例如:慢性活动性胃炎患者血清HMGB1及其他警报素水平升高^[43];在*H. pylori*所致胃炎发病中,*H. pylori*可诱导HMGB1表达和释放,可能是参与胃肠黏膜免疫损伤的重要效应分子^[44]。

另外, HMGB1介导的免疫调节作用与Th1/Th2细胞偏移有关。有研究发现,不同剂量HMGB1可通过抗原提呈细胞及协同刺激分子途径参与Th1/Th2、Tc1/Tc2亚群的调节^[45]。因此,推测HMGB1在*H. pylori*感染引起的炎症反应与免疫异常中具有重要作用,但其作用机制尚待阐明。

3 丙酮酸乙酯(ethyl pyruvate, EP)抑制HMGB1释放的抗*H. pylori*感染策略

HMGB1参与多种疾病发生,以其为靶点探索相关的干预策略受到高度关注。已报道, HMGB1抗体、HMGB1 A box(HMGB1拮抗剂)、EP等可通过不同途径干预HMGB1表达和功能,均有可能成为临床干预HMGB1相关疾病的新策略^[46-48]。其中, EP作用并非如HMGB1抗体或A box那样具有特异性,但其作为一种食品添加剂被美国食品和药品管理局划分为无毒性物质,因此具有重要的临床治疗开发研究的价值。

EP是丙酮酸的酯化物,研究发现丙酮酸在出血性休克和心肌、肝、肾的缺血再灌注模型中均有保护作用^[49],但其在水溶液中的不稳定性,限制了其在临床上的使用。为了开发出一种丙酮酸的稳定制剂,研究发现EP具有其相同的生物学作用,二者均能减轻大鼠肠黏膜损伤,并且等量EP溶液的保护作用更显著^[50]。EP药效学作用的机制为:改善氧化还原反应所致细胞损伤;减少促炎因子分泌;增强抗肿瘤免疫;在不同条件下可抑制或促进细胞凋亡等。近年来发现, EP还是一种有效的HMGB1释放抑制剂。相关文献报道为^[51-53]:抑制损伤早期炎症因子(IL-1 α 、IL-6、IL-8及TNF- α)产生,并降低感染后期致炎因子HMGB1释放;下调出血性休克鼠肝脏和肠黏膜NF- κ B活性,抑制HMGB1等促炎因子释放,降低动物死亡率^[54];明显抑制LPS刺激的巨噬细胞主动分泌HMGB1、TNF- α 等,改善大鼠存活率^[55]。因此, EP以其使用安全、作用稳定且具有较宽泛的治疗窗口期等优点,作为HMGB1拮抗剂在临床治疗中具有潜在应用前景,但其抑制HMGB1释放的确切机制尚不明确。

4 结论

HMGB1的生物效应的多样性及其分布的广泛性,使其在*H. pylori*感染相关性疾病中发挥重要的作用,但是大多数研究还处于临床实验探索阶段。阐明HMGB1/TLR信号通路在*H. pylori*感染引起的炎症反应和免疫异常中的作用,将为深入阐

明*H. pylori*感染相关疾病的免疫致病机制具有重要意义, 将为临床以HMGB1为靶点用于防治*H. pylori*感染相关疾病提供重要的实验依据。

5 参考文献

- Storr M. [Helicobacter pylori - Update 2013]. *Med Monatsschr Pharm* 2013; 36: 172-176; quiz 177-178 [PMID: 23758027]
- Roubaud Baudron C, Franceschi F, Salles N, Gasbarrini A. Extragastric diseases and Helicobacter pylori. *Helicobacter* 2013; 18 Suppl 1: 44-51 [PMID: 24011245 DOI: 10.1111/hel.12077]
- 龚非力. HMGB1——一种重要的警报素. *现代免疫学* 2009; 3: 179-184
- Alazmi WM, Siddique I, Alateeqi N, Al-Nakib B. Prevalence of Helicobacter pylori infection among new outpatients with dyspepsia in Kuwait. *BMC Gastroenterol* 2010; 10: 14 [PMID: 20128917 DOI: 10.1186/1471-230X-10-14]
- Cover TL, Blaser MJ. Helicobacter pylori in health and disease. *Gastroenterology* 2009; 136: 1863-1873 [PMID: 19457415 DOI: 10.1053/j.gastro.2009.01.073]
- Agarwal K, Agarwal S. Helicobacter pylori vaccine: from past to future. *Mayo Clin Proc* 2008; 83: 169-175 [PMID: 18241627 DOI: 10.4065/83.2.169]
- Fujimura K. [Idiopathic thrombocytopenic purpura]. *Nihon Rinsho* 2013; 71: 1436-1441 [PMID: 23967676]
- Ozkasap S, Yarali N, Isik P, Bay A, Kara A, Tunc B. The role of prohepcidin in anemia due to Helicobacter pylori infection. *Pediatr Hematol Oncol* 2013; 30: 425-431 [PMID: 23560993 DOI: 10.3109/08880018.2013.783144]
- Magen E, Schlesinger M, Hadari I. Chronic urticaria can be triggered by eradication of Helicobacter pylori. *Helicobacter* 2013; 18: 83-87 [PMID: 23067254 DOI: 10.1111/hel.12010]
- 侯艳玲, 林亚平, 史冬梅. 幽门螺杆菌感染致急性胃黏膜损伤与相关细胞因子关系的研究进展. *中国中医急症* 2012; 21: 1460-1462
- Li HB, Zhang JY, He YF, Chen L, Li B, Liu KY, Yang WC, Zhao Z, Zou QM, Wu C. Systemic immunization with an epitope-based vaccine elicits a Th1-biased response and provides protection against Helicobacter pylori in mice. *Vaccine* 2012; 31: 120-126 [PMID: 23137845 DOI: 10.1016/j.vaccine.2012.10.091]
- Mohammadi M, Nedrud J, Redline R, Lycke N, Czinn SJ. Murine CD4 T-cell response to Helicobacter infection: TH1 cells enhance gastritis and TH2 cells reduce bacterial load. *Gastroenterology* 1997; 113: 1848-1857 [PMID: 9394724 DOI: 10.1016/S0016-5085(97)70004-0]
- Serrano C, Diaz MI, Valdivia A, Godoy A, Peña A, Rollan A, Kirberg A, Hebel E, Fierro J, Klapp G, Venegas A, Harris PR. Relationship between Helicobacter pylori virulence factors and regulatory cytokines as predictors of clinical outcome. *Microbes Infect* 2007; 9: 428-434 [PMID: 17336120 DOI: 10.1016/j.micinf.2006.12.012]
- Schmausser B, Andrusis M, Endrich S, Lee SK, Josenhans C, Müller-Hermelink HK, Eck M. Expression and subcellular distribution of toll-like receptors TLR4, TLR5 and TLR9 on the gastric epithelium in Helicobacter pylori infection. *Clin Exp Immunol* 2004; 136: 521-526 [PMID: 15147355 DOI: 10.1111/j.1365-2249.2004.02464.x]
- Ko SH, Yoo DY, Kim YJ, Choi SM, Kang KK, Kim H, Kim N, Kim JS, Kim JM. A mechanism for the action of the compound DA-6034 on NF- κ B pathway activation in Helicobacter pylori-infected gastric epithelial cells. *Scand J Immunol* 2011; 74: 253-263 [PMID: 21623862 DOI: 10.1111/j.1365-3083.2011.02577.x]
- Franklin BS, Parroche P, Ataíde MA, Lauw F, Ropert C, de Oliveira RB, Pereira D, Tada MS, Nogueira P, da Silva LH, Bjorkbacka H, Golenbock DT, Gazzinelli RT. Malaria primes the innate immune response due to interferon-gamma induced enhancement of toll-like receptor expression and function. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009; 106: 5789-5794 [PMID: 19297619 DOI: 10.1073/pnas.0809742106]
- Ma Y, He M, Qiang L. Exercise Therapy Downregulates the Overexpression of TLR4, TLR2, MyD88 and NF- κ B after Cerebral Ischemia in Rats. *Int J Mol Sci* 2013; 14: 3718-3733 [PMID: 23434667 DOI: 10.3390/ijms14023718]
- Re F, Strominger JL. Heterogeneity of TLR-induced responses in dendritic cells: from innate to adaptive immunity. *Immunobiology* 2004; 209: 191-198 [PMID: 15481153 DOI: 10.1016/j.imbio.2004.03.005]
- Bianchi ME, Manfredi AA. High-mobility group box 1 (HMGB1) protein at the crossroads between innate and adaptive immunity. *Immunol Rev* 2007; 220: 35-46 [PMID: 17979838 DOI: 10.1111/j.1600-065X.2007.00574.x]
- Dumitriu IE, Baruah P, Valentinis B, Voll RE, Herrmann M, Nawroth PP, Arnold B, Bianchi ME, Manfredi AA, Rovere-Querini P. Release of high mobility group box 1 by dendritic cells controls T cell activation via the receptor for advanced glycation end products. *J Immunol* 2005; 174: 7506-7515 [PMID: 15944249]
- Wen Z, Xu L, Chen X, Xu W, Yin Z, Gao X, Xiong S. Autoantibody induction by DNA-containing immune complexes requires HMGB1 with the TLR2/microRNA-155 pathway. *J Immunol* 2013; 190: 5411-5422 [PMID: 23616573 DOI: 10.4049/jimmunol.1203301]
- Ding HS, Yang J, Gong FL, Yang J, Ding JW, Li S, Jiang YR. High mobility group [corrected] box 1 mediates neutrophil recruitment in myocardial ischemia-reperfusion injury through toll like receptor 4-related pathway. *Gene* 2012; 509: 149-153 [PMID: 22890140 DOI: 10.1016/j.gene.2012.07.072]
- Ibrahim ZA, Armour CL, Phipps S, Sukkar MB. RAGE and TLRs: relatives, friends or neighbours? *Mol Immunol* 2013; 56: 739-744 [PMID: 23954397 DOI: 10.1016/j.molimm.2013.07.008]
- Yang H, Lundbäck P, Ottosson L, Erlandsson-Harris H, Venereau E, Bianchi ME, Al-Abed Y, Andersson U, Tracey KJ, Antoine DJ. Redox modification of cysteine residues regulates the cytokine activity of high mobility group box-1 (HMGB1). *Mol Med* 2012; 18: 250-259 [PMID: 22105604 DOI: 10.2119/molmed.2011.00389]
- Venereau E, Casalongrandi M, Schiraldi M, Antoine DJ, Cattaneo A, De Marchis F, Liu J, Antonelli A, Preti A, Raeli L, Shams SS, Yang H, Varani L, Andersson U, Tracey KJ, Bachi A, Uguccioni M, Bianchi ME. Mutually exclusive redox forms of HMGB1 promote cell recruitment or proinflammatory cytokine release. *J Exp Med* 2012; 209: 1519-1528 [PMID: 22511111 DOI: 10.1084/jem.20112010]

■ 创新盘点
本文较系统体现了HMGB1及其胞外受体TLR在*H. pylori*感染引起的炎症反应和Th1/Th2免疫反应异常中的作用, 指出HMGB1/TLR信号通路与*H. pylori*感染所致的疾病相关。

■应用要点

HMGB1及其TLR信号通路在H. pylori感染中表达上调或功能异常,有望通过EP抑制HMGB1释放调节H. pylori感染引起的炎症反应与免疫异常,从而寻求一种以HMGB1为靶点的抗H. pylori感染策略。

■名词解释

HMGB1: 一种高度保守的核蛋白,广泛分布于哺乳动物细胞。HMGB1先前也称HMG1、amphoterin或SBP-1,因在聚丙烯酰胺凝胶电泳中具有高迁移能力而得名。随着其晚期促炎作用的发现, HMGB1成为近年来医学研究的热点之一。

- 22869893 DOI: 10.1084/jem.20120189]
- 26 Nadatani Y, Watanabe T, Tanigawa T, Machida H, Okazaki H, Yamagami H, Watanabe K, Tominaga K, Fujiwara Y, Arakawa T. High mobility group box 1 promotes small intestinal damage induced by nonsteroidal anti-inflammatory drugs through Toll-like receptor 4. *Am J Pathol* 2012; 181: 98-110 [PMID: 22634181 DOI: 10.1016/j.ajpath.2012.03.039]
- 27 Dumitriu IE, Baruah P, Manfredi AA, Bianchi ME, Rovere-Querini P. HMGB1: guiding immunity from within. *Trends Immunol* 2005; 26: 381-387 [PMID: 15978523 DOI: 10.1016/j.it.2005.04.009]
- 28 Yanai H, Ban T, Taniguchi T. High-mobility group box family of proteins: ligand and sensor for innate immunity. *Trends Immunol* 2012; 33: 633-640 [PMID: 23116548 DOI: 10.1016/j.it.2012.10.005]
- 29 王忠堂, 姚咏明, 盛志勇, 刘歆, 黄岩, 孙丹. HMGB1对淋巴细胞增殖、凋亡及TH和TC亚群的影响. *中国微生物学与免疫学杂志* 2007; 7: 663-665
- 30 Yamada S, Maruyama I. HMGB1, a novel inflammatory cytokine. *Clin Chim Acta* 2007; 375: 36-42 [PMID: 16979611 DOI: 10.1016/j.cca.2006.07.019]
- 31 Dal-Pizzolo F, Pasquali M, Quevedo J, Gelain DP, Moreira JC. Is there a role for high mobility group box 1 and the receptor for advanced glycation end products in the genesis of long-term cognitive impairment in sepsis survivors? *Mol Med* 2012; 18: 1357-1358; author reply 1359 [PMID: 23114886 DOI: 10.2119/molmed.2012.00317]
- 32 Entezari M, Weiss DJ, Sitapara R, Whittaker L, Wargo MJ, Li J, Wang H, Yang H, Sharma L, Phan BD, Javdan M, Chavan SS, Miller EJ, Tracey KJ, Mantell LL. Inhibition of high-mobility group box 1 protein (HMGB1) enhances bacterial clearance and protects against *Pseudomonas Aeruginosa* pneumonia in cystic fibrosis. *Mol Med* 2012; 18: 477-485 [PMID: 22314397 DOI: 10.2119/molmed.2012.00024]
- 33 Majumdar M, Ratho R, Chawla Y, Singh MP. High levels of circulating HMGB1 as a biomarker of acute liver failure in patients with viral hepatitis E. *Liver Int* 2013; 33: 1341-1348 [PMID: 23682703 DOI: 10.1111/liv.12197]
- 34 Schaper F, Heeringa P, Bijl M, Westra J. Inhibition of high-mobility group box 1 as therapeutic option in autoimmune disease: lessons from animal models. *Curr Opin Rheumatol* 2013; 25: 254-259 [PMID: 23249831 DOI: 10.1097/BOR.0b013e32835cee2d]
- 35 Cully M. Connective tissue diseases: HMGB1 helps elicit anti-dsDNA antibody production in SLE. *Nat Rev Rheumatol* 2013; 9: 321 [PMID: 23670137 DOI: 10.1038/nrrheum.2013.75]
- 36 Chen Y, Sun W, Gao R, Su Y, Umehara H, Dong L, Gong F. The role of high mobility group box chromosomal protein 1 in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2013; 52: 1739-1747 [PMID: 23584368 DOI: 10.1093/rheumatology/ket134]
- 37 Gnanasekar M, Kalyanasundaram R, Zheng G, Chen A, Bosland MC, Kajdacsy-Balla A. HMGB1: A Promising Therapeutic Target for Prostate Cancer. *Prostate Cancer* 2013; 2013: 157103 [PMID: 23766911 DOI: 10.1155/2013/157103]
- 38 Duan L, Wang CY, Chen J, Gong Q, Zhu P, Zheng F, Tan Z, Gong F, Fang M. High-mobility group box 1 promotes early acute allograft rejection by enhancing IL-6-dependent Th17 alloreactive response. *Lab Invest* 2011; 91: 43-53 [PMID: 20714327 DOI: 10.1038/labinvest.2010.141]
- 39 El Gazzar M. HMGB1 modulates inflammatory responses in LPS-activated macrophages. *Inflamm Res* 2007; 56: 162-167 [PMID: 17522814 DOI: 10.1007/s00011-006-6112-0]
- 40 Radin JN, González-Rivera C, Ivie SE, McClain MS, Cover TL. Helicobacter pylori VacA induces programmed necrosis in gastric epithelial cells. *Infect Immun* 2011; 79: 2535-2543 [PMID: 21482684 DOI: 10.1128/IAI.01370-10]
- 41 Chen G, Ward MF, Sama AE, Wang H. Extracellular HMGB1 as a proinflammatory cytokine. *J Interferon Cytokine Res* 2004; 24: 329-333 [PMID: 15212706 DOI: 10.1089/107999004323142187]
- 42 赵琪, 郭继中, 黄学文, 陈国千, 罗瑞华, 黄丽丽, 安仙园, 赵兰静. 幽门螺杆菌VacA蛋白体外诱导胃上皮AGS细胞内HMGB1的表达. *临床检验杂志* 2011; 29: 279-281
- 43 Kocsis AK. The role of alarmins-human defensins, HMGB1 in gastrointestinal diseases. Albert Szent Gyorgyi Clinical Centre, University of Szeged, 2010
- 44 Sanderson IR, Walker WA. TLRs in the Gut I. The role of TLRs/Nods in intestinal development and homeostasis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2007; 292: G6-10 [PMID: 16844677 DOI: 10.1152/ajpgi.00275.2006]
- 45 Wang ZT, Yao YM, Sheng ZY. [Effect of high mobility group box 1 protein on proliferation and apoptosis and balance between Th1/Th2 and Tc1/Tc2 of lymphocytes in vitro]. *Xibao Yu Fenzi Mianyixue Zazhi* 2008; 24: 324-327 [PMID: 18394333]
- 46 Yang H, Tracey KJ. Targeting HMGB1 in inflammation. *Biochim Biophys Acta* 2010; 1799: 149-156 [PMID: 19948257 DOI: 10.1016/j.bbagr.2009.11.019]
- 47 Uzawa A, Mori M, Taniguchi J, Masuda S, Muto M, Kuwabara S. Anti-high mobility group box 1 monoclonal antibody ameliorates experimental autoimmune encephalomyelitis. *Clin Exp Immunol* 2013; 172: 37-43 [PMID: 23480183 DOI: 10.1111/cei.12036]
- 48 Davé SH, Tilstra JS, Matsuoka K, Li F, DeMarco RA, Beer-Stolz D, Sepulveda AR, Fink MP, Lotze MT, Plevy SE. Ethyl pyruvate decreases HMGB1 release and ameliorates murine colitis. *J Leukoc Biol* 2009; 86: 633-643 [PMID: 19454652 DOI: 10.1189/jlb.1008662]
- 49 Sharma P, Mongan PD. Hypertonic sodium pyruvate solution is more effective than Ringer's ethyl pyruvate in the treatment of hemorrhagic shock. *Shock* 2010; 33: 532-540 [PMID: 19953008 DOI: 10.1097/SHK.0b013e3181cc02b3]
- 50 Sims CA, Wattanasirichaigoon S, Menconi MJ, Ajami AM, Fink MP. Ringer's ethyl pyruvate solution ameliorates ischemia/reperfusion-induced intestinal mucosal injury in rats. *Crit Care Med* 2001; 29: 1513-1518 [PMID: 11505117 DOI: 10.1097/00003246-200108000-00003]
- 51 Corl CM, Robinson HR, Contreras GA, Holcombe SJ, Cook VL, Sordillo LM. Ethyl pyruvate diminishes the endotoxin-induced inflammatory response of bovine mammary endothelial cells. *J Dairy Sci* 2010; 93: 5188-5199 [PMID: 20965334 DOI: 10.3168/jds.2010-3250]
- 52 Yu DH, Noh DH, Song RH, Park J. Ethyl pyruvate downregulates tumor necrosis factor alpha and interleukin (IL)-6 and upregulates IL-10 in lipopolysaccharide-stimulated canine peripheral blood mononuclear cells. *J Vet Med Sci* 2010; 72: 1379-1381 [PMID: 20495301 DOI: 10.1292/jvms.09-0590]

- 53 Wang Y, Yin P, Huang S, Wang J, Sun R. Ethyl pyruvate protects against lipopolysaccharide-induced white matter injury in the developing rat brain. *Int J Dev Neurosci* 2013; 31: 181-188 [PMID: 23280059 DOI: 10.1016/j.ijdevneu.2012.12.005]
- 54 Yang ZY, Ling Y, Yin T, Tao J, Xiong JX, Wu HS, Wang CY. Delayed ethyl pyruvate therapy attenuates experimental severe acute pancreatitis via reduced serum high mobility group box 1 levels in rats. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 4546-4550 [PMID: 18680237 DOI: 10.3748/wjg.14.4546]
- 55 Luan ZG, Zhang H, Ma XC, Zhang C, Guo RX. Therapeutic treatment with ethyl pyruvate attenuates the severity of liver injury in rats with severe acute pancreatitis. *Pancreas* 2012; 41: 729-737 [PMID: 22699144 DOI: 10.1097/MPA.0b013e31823cd3ef]

编辑 郭鹏 电编 闫晋利



■同行评价
本文就HMGB1/TLR信号通路与*H. pylori*感染的关系进行阐述,并分析其在*H. pylori*感染所致的炎症反应与免疫异常中的重要性,具有一定创新性和实用性,目前相关文献不多,可给读者带来新信息。

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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》修回稿须知

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

1 修回稿信件

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

靶向沉默caveolin-1基因对胃癌耐药细胞增殖和迁移影响

张晔, 曲秀娟, 刘云鹏, 徐玲, 赵明芳, 侯科佐, 滕月娥

■背景资料

Caveolin-1(Cav-1)与恶性肿瘤发生发展及化疗耐药相关。目前研究认为,在肿瘤进入快速增殖、转移及耐药阶段,Cav-1蛋白表达明显增加,以适应新环境及耐受凋亡。

张晔, 曲秀娟, 刘云鹏, 徐玲, 赵明芳, 侯科佐, 滕月娥, 中国医科大学附属第一医院肿瘤内科 辽宁省沈阳市 110001
张晔, 博士, 副教授, 主要从事消化系统肿瘤信号转导通路的相关研究。国家自然科学基金资助项目, Nos. 81270036, 30901736, 81201802

辽宁省自然科学基金资助项目, No. 2013021057

作者贡献分布: 此课题由张晔、曲秀娟及刘云鹏设计; 研究过程由张晔、徐玲、赵明芳及滕月娥完成; 研究所用试剂与分析工具由侯科佐提供; 数据分析由张晔与徐玲完成; 本论文写作由张晔完成。

通讯作者: 刘云鹏, 教授, 110001, 辽宁省沈阳市和平区南京南街155号, 中国医科大学附属第一医院肿瘤内科。

cmuliuyunpeng@hotmail.com

电话: 024-83282312

收稿日期: 2013-08-16 修回日期: 2013-10-10

接受日期: 2013-10-17 在线出版日期: 2013-11-18

Silencing of the caveolin-1 gene inhibits proliferation and migration of multidrug resistant gastric adenocarcinoma cells

Ye Zhang, Xiu-Juan Qu, Yun-Peng Liu, Ling Xu, Ming-Fang Zhao, Ke-Zuo Hou, Yue-E Teng

Ye Zhang, Xiu-Juan Qu, Yun-Peng Liu, Ling Xu, Ming-Fang Zhao, Ke-Zuo Hou, Yue-E Teng, Department of Medical Oncology, the First Hospital of China Medical University, Shenyang 110001, Liaoning Province, China
Supported by: National Natural Science Foundation of China, Nos. 81270036, 30901736, and 81201802; and the Science and Technology Project of Liaoning Province, No. 2013021057

Correspondence to: Yun-Peng Liu, Professor, Department of Medical Oncology, the First Hospital of China Medical University, 155 Nanjing North Street, Heping District, Shenyang 110001, Liaoning Province, China. cmuliuyunpeng@hotmail.com

Received: 2013-08-16 Revised: 2013-10-10

Accepted: 2013-10-17 Published online: 2013-11-18

Abstract

AIM: To investigate the effect of silencing of the caveolin-1 (*cav-1*) gene on the proliferation and migration of multidrug resistant gastric adenocarcinoma cells (SGC7901/ADR) and to explore the underlying mechanisms.

METHODS: A siRNA specific for the *cav-1* gene was transfected into SGC7901/ADR cells using Lipofectamine 2000. The proliferation and

migration of SGC7901/ADR cells were detected by MTT assay and transwell assay, respectively. The mRNA expression of *cav-1* was determined by RT-PCR. The protein expression of Cyclin D1, Cyclin A1 and Cyclin E was determined by Western blot.

RESULTS: Compared with the control group, the mRNA expression of *cav-1* was significantly decreased in SGC7901/ADR cells after transfection ($P < 0.05$). The proliferation and migration of SGC7901/ADR cells were inhibited significantly after *cav-1* silencing. Additionally, the protein expression of Cyclin D1 and Cyclin A1 was obviously inhibited. However, silencing of *cav-1* did not affect Cyclin E expression.

CONCLUSION: Silencing of the *cav-1* gene inhibits the proliferation and migration of human gastric cancer SGC7901/ADR cells possibly by decreasing the expression of Cyclin D1 and Cyclin A1.

© 2013 Baishideng Publishing Group Co., Limited. All rights reserved.

Key Words: Caveolin-1 gene; RNA interference; Gastric cancer; Proliferation; Migration

Zhang Y, Qu XJ, Liu YP, Xu L, Zhao MF, Hou KZ, Teng YE. Silencing of the caveolin-1 gene inhibits proliferation and migration of multidrug resistant gastric adenocarcinoma cells. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2013; 21(32): 3532-3536 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/3532.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i32.3532>

摘要

目的: 探讨靶向沉默caveolin-1(*cav-1*)基因对阿霉素(adriamycin, ADR)诱导的人胃癌耐药细胞SGC7901/ADR增殖和迁移作用的影响及可能机制。

方法: 通过小干扰RNA转染胃癌细胞SGC7901/ADR, 以未转染细胞为正常对照组, 转染siRNA Control为阴性对照组, RT-

■同行评议者

蒋敬庭, 教授, 常州市第一人民医院(苏州大学附属第三医院)肿瘤生物诊疗中心

PCR法检测靶向沉默cav-1基因的效果, MTT法检测各组SGC7901/ADR细胞的增殖能力, Transwell小室迁移实验检测各组SGC7901/ADR细胞的迁移能力, Western blot检测细胞周期相关蛋白Cyclin D1、Cyclin A1和Cyclin E蛋白表达水平。

结果: 靶向沉默cav-1基因显著抑制胃癌SGC7901/ADR细胞增殖, $P < 0.05$; 靶向沉默cav-1基因显著下调细胞周期相关蛋白Cyclin D1和Cyclin A1, 但对Cyclin E无影响; 同时, 靶向沉默cav-1基因显著抑制胃癌SGC7901/ADR细胞迁移能力。

结论: 靶向沉默cav-1基因可抑制胃癌耐药细胞的增殖和迁移, 可能与其抑制细胞周期相关蛋白Cyclin D1、Cyclin A1和迁移相关分子有关。

© 2013年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: caveolin-1基因; RNA干扰; 胃癌; 肿瘤增殖; 肿瘤迁移

核心提示: 靶向沉默cav-1基因可抑制胃癌耐药细胞的增殖和迁移, 可能与其抑制细胞周期相关蛋白Cyclin D1、Cyclin A1和迁移相关分子有关。

张晔, 曲秀娟, 刘云鹏, 徐玲, 赵明芳, 侯科佐, 滕月娥. 靶向沉默caveolin-1基因对胃癌耐药细胞增殖和迁移影响. 世界华人消化杂志 2013; 21(32): 3532-3536 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/3532.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v21.i32.3532>

0 引言

胞膜窖(caveolae)是细胞质膜向内凹陷所形成的囊状脂筏结构, 广泛存在于各种类型的细胞中, 与细胞胞吞、信号传导、跨膜物质转运等多种细胞功能密切相关. Caveolin-1(Cav-1)是其标志性蛋白, 修饰caveolae的内表面, 关联和富集大量信号分子, 与恶性肿瘤发生发展及化疗耐药相关^[1,2]. Cav-1在多种肿瘤中出现异常表达, 但不同肿瘤组织和细胞系Cav-1蛋白表达情况缺乏一致性变化. 目前研究普遍认为, 在肿瘤发生早期Cav-1蛋白表达较低, 以避免其发挥抑制肿瘤发生发展的作用; 随着肿瘤进入快速增殖、转移及耐药阶段, Cav-1蛋白表达明显增加, 以适应新环境及耐受凋亡, 即Cav-1在不同肿瘤的发生发展过程中发挥着不同的作用^[3-5]. 本研究旨在通过靶向沉默胃癌耐药细胞SGC7901/阿霉素

(adriamycin, ADR)的cav-1基因, 深入探讨cav-1基因与胃癌耐药细胞增殖、迁移的关系, 为寻找新的药物靶标及为个体化用药提供实验依据。

1 材料和方法

1.1 材料 RPMI 1640培养基、胰蛋白酶购自HyClone公司; 胎牛血清购自天津血研所; 四甲基偶氮唑盐(MTT)、二甲基亚砜(DMSO)均购自美国Sigma公司; 总RNA抽提试剂TRIzol购自Invitrogen公司; RT-PCR试剂盒购自TaKaRa公司; 鼠抗人Cyclin D1、Cyclin A1、Cyclin E单克隆抗体、兔抗人 β -actin单克隆抗体均购自Santa Cruz公司; Transwell小室购自Millipore公司; 转染试剂Lipofectamine 2000购自Invitrogen公司; PCR引物合成于大连TaKaRa公司。

1.2 方法

1.2.1 细胞培养与转染: 人胃癌耐药细胞SGC7901/ADR由中国医科大学肿瘤研究所保存, 在含100 mL/L胎牛血清、12 U/mL庆大霉素的RPMI 1640中, 37 °C, 饱和湿度及50 mL/L CO₂的孵育箱内传代培养, 取对数生长期细胞进行实验. 实验分3组: 未转染的对照组、转染siRNA control的阴性对照组、转染siRNA cav-1沉默组. 转染方法按Lipofectamine 2000的说明书进行。

1.2.2 Cav-1的siRNA及阴性对照序列的构建: cav-1的RNA干扰序列(siRNA cav-1): 5'-AAC-CAGAAGGGACACACAGTT-3'; 阴性对照序列(siRNA Control): 5'-AATTCTCCGAACGTGT-CACGT-3'^[6], 由上海吉玛制药技术有限公司合成。

1.2.3 MTT法检测细胞增殖实验: 取对数生长期的SGC7901/ADR细胞制成单细胞悬液, 以每孔 5×10^4 个细胞接种于96孔培养板, 设3个复孔. 实验分3组: 对照组、siRNA Control组、siRNA cav-1组. 37 °C、50 mL/L CO₂细胞培养箱中培养. 12 h后换无血清RPMI 1640培养液200 μ L继续培养12 h, 使细胞周期同步化, 然后换含100 mL/L胎牛血清培养液, 分别再培养24、48、72、96 h后终止培养, 在避光条件下加5 g/L MTT溶液25 μ L/孔, 继续孵育4 h后吸弃上清, 加入DMSO 200 μ L/孔. 用酶标仪于570 nm波长条件下测定吸光度(A)值. 实验重复3次。

1.2.4 Transwell小室迁移实验: 将Transwell小室置入24孔板中. 收集各组细胞用2.5 g/L胰酶消化, 用无血清的RPMI 1640培养液按 5×10^4 个/mL的密度100 μ L接种于上室. 吸取含100 mL/L胎牛血清的RPMI 1640培养液500 μ L接种于下室, 置于

■ 研发前沿

本研究通过靶向沉默胃癌耐药细胞SGC7901/ADR的cav-1基因, 深入探讨cav-1基因与胃癌耐药细胞增殖、迁移的关系, 为寻找新的药物靶标及为个体化用药提供实验依据。

■ 相关报道

Yang等发现, 高表达Cav-1使乳腺癌耐药细胞具有更强的生长能力和抗凋亡能力. Burgermeister等证实了在化疗耐药阶段, Caveolae结构和Cav-1蛋白表达明显增多。

■ 创新盘点

本研究通过靶向沉默胃癌耐药细胞中Cav-1表达,抑制其增殖和迁移的生物学特性,使其恶性程度降低,为胃癌耐药细胞的分子靶向治疗提供了新的理论依据。

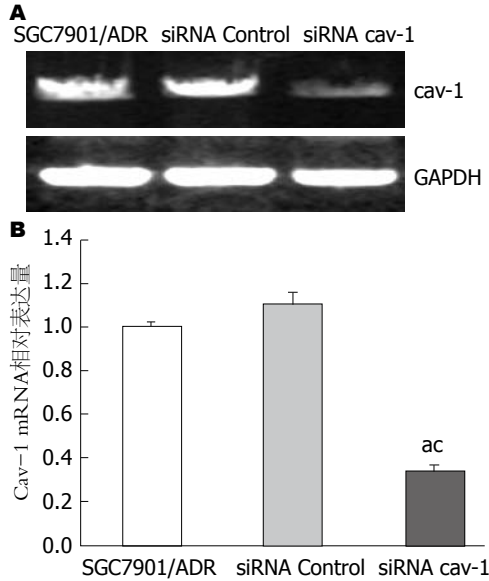


图1 siRNA靶向沉默对SGC7901/ADR细胞Cav-1 mRNA表达的抑制作用。A: siRNA靶向沉默对SGC7901/ADR细胞cav-1 mRNA表达的抑制作用; B: RT-PCR产物凝胶电泳条带相对吸光度值的比较。^a $P < 0.05$ vs SGC7901/ADR组; ^c $P < 0.05$ vs siRNA Control组。ADR: 阿霉素。

37 °C、50 mL/L CO₂的培养箱中培养24 h。移液器移走Transwell小室的下室和上室内液体,去除滤膜上层未迁移的胃癌细胞, PBS冲洗滤膜3遍,甲醇固定, Giemsa染色,计数穿过微孔移至滤膜下层的细胞数。共计数中央和四周5个视野,取平均值。

1.2.5 蛋白印记法(Western blot)检测蛋白表达:参照我们已发表文献[7], 4 °C预冷PBS洗涤各组细胞,收集 2×10^6 个,裂解于100 μL含有蛋白酶抑制剂(1 mmol/L PMSF, 2 μg/mL Aprotinin)的RIPA裂解液中(1% Triton-100, 150 mmol/L NaCl, 10 mmol/L EDTA pH 8.0, 50 mmol/L Tris-HCl pH 7.4, 100 mmol/L NaF, 100 mmol/L Na Vanadate),超声粉碎(30 J, 5 s/次, 5次), 4 °C裂解40 min, 4 °C 15000 r/min,离心30 min取上清。以上步骤均于冰上操作。采用Lowry法进行总蛋白定量。以1:2比例与3×样品缓冲液混匀,煮沸5 min。将样品(22 μg/lane)在12%的SDS-聚丙烯酰胺凝胶中进行电泳2 h。后通过半干式转印(恒流60 mA 20 min,后120 mA 15 min)转印到硝酸纤维素膜上,5%脱脂奶粉封闭2 h,按预染Marker标记的分子量剪裁转印膜,一抗(鼠抗人单克隆抗体Cyclin D1 1:500、Cyclin A1 1:500、Cyclin E 1:500、兔抗人单克隆抗体β-actin 1:1000), 4 °C过夜,二抗(山羊抗鼠 1:800、山羊抗兔 1:800)室温孵育30 min,显色、图象采集及分析处理。实验重复3次。

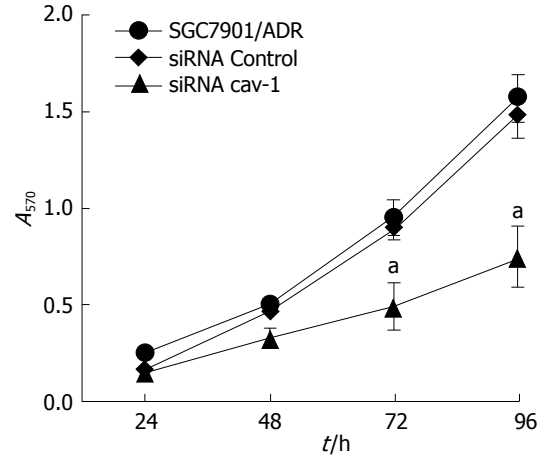


图2 siRNA靶向沉默Cav-1对SGC7901/ADR细胞增殖的影响。^a $P < 0.05$ vs SGC7901/ADR组; ^b $P < 0.05$ vs siRNA Control组。ADR: 阿霉素。

统计学处理 应用SPSS13.0统计软件进行分析。各组间计量资料采用mean±SD表示,各组样本均数的比较采用单因素方差分析,组间比较采用t检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 siRNA靶向沉默对SGC7901/ADR细胞cav-1 mRNA表达的抑制作用 RT-PCR检测结果显示,与对照组和siRNA Control组相比,siRNA cav-1组细胞中cav-1 mRNA的表达水平显著下调($P < 0.05$)(图1)。

2.2 Cav-1靶向沉默对SGC7901/ADR细胞增殖能力的抑制作用 MTT测定细胞生长曲线,结果显示沉默cav-1基因在72 h和96 h明显抑制SGC7901/ADR细胞的增殖,与对照组和转染siRNA Control组比较差异有统计学意义($P < 0.05$,图2)。

2.3 Cav-1靶向沉默对SGC7901/ADR细胞周期相关蛋白表达的影响 靶向沉默cav-1 48 h后,Western blot检测发现与对照组和siRNA Control组相比,siRNA cav-1组的Cyclin D1和Cyclin A1蛋白表达水平显著下调,差异有统计学意义($P < 0.05$,图3)。而Cyclin E蛋白表达在3组中差异无统计学意义($P > 0.05$)。

2.4 Cav-1靶向沉默对SGC7901/ADR细胞迁移能力的影响 体外迁移实验结果显示,对照组和转染siRNA Control组穿过小室底部小孔的胃癌细胞数无明显差异,而干扰组穿过小室底部小孔的胃癌细胞数与对照组和转染siRNA Control组相比,分别下降了65.1%和70.2%,差异有统计学意义($P < 0.05$)(图4)。

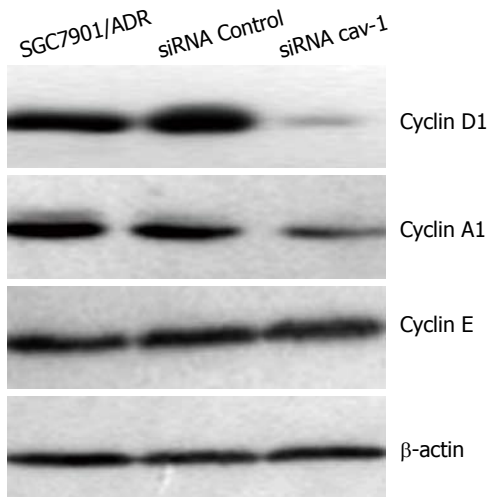


图3 siRNA靶向沉默Cav-1对SGC7901/ADR细胞周期相关蛋白Cyclin D1、Cyclin A1和Cyclin E表达的影响。

3 讨论

胃癌是一个多基因参与、多阶段变异累积形成的病理过程,涉及癌基因的活化、抑癌基因的失活、细胞周期的调控失常、转录子异常活化和表遗传学等方面。作为一种以浸润性生长为特点的恶性肿瘤,胃癌侵袭和转移途径的多样性导致了其死亡率逐年上升^[8]。研究作为信号传导枢纽的caveolae结构标记蛋白Cav-1与胃癌细胞增殖和迁移的关系,可以为寻找新的靶向治疗靶点提供思路。

Gao等^[9]应用免疫组织化学方法检测发现,胃癌中Cav-1的表达阳性率为30.2%,而胃炎中Cav-1的表达为100%,其中高、中、低分化腺癌组中Cav-1表达无显著差异。同时采用RT-PCR法检测了胃癌MGC803和BGC823细胞株中cav-1的表达,发现上述两株胃癌细胞株中cav-1的表达下调,提示cav-1可能伴随胃癌的发生发展而表达逐步下调。罗红梅等^[10]运用基因重组技术,将人全长cav-1基因稳定转染至胃癌MGC803细胞中,发现cav-1转染后的MGC803细胞形态发生明显变化,胞核变小、胞质丰富、核/质比例降低,核分裂相少见,提示cav-1具有诱导分化的作用。Yang等^[11]研究发现,高表达Cav-1使乳腺癌耐药细胞Hs578T/Dox具有更强的生长能力和抗凋亡能力。Burgermeister等^[12]认为肿瘤在形成和发展过程中需要不断地适应外界环境,在化疗耐药阶段,为适应变化的新环境,发挥信号传导中枢作用的Caveolae结构和Cav-1蛋白表达会明显增多。本研究发现cav-1 mRNA在胃癌耐药细胞SGC7901/ADR中过表达,通过Lipo 2000将cav-1的siRNA转染SGC7901/ADR,与对照组和

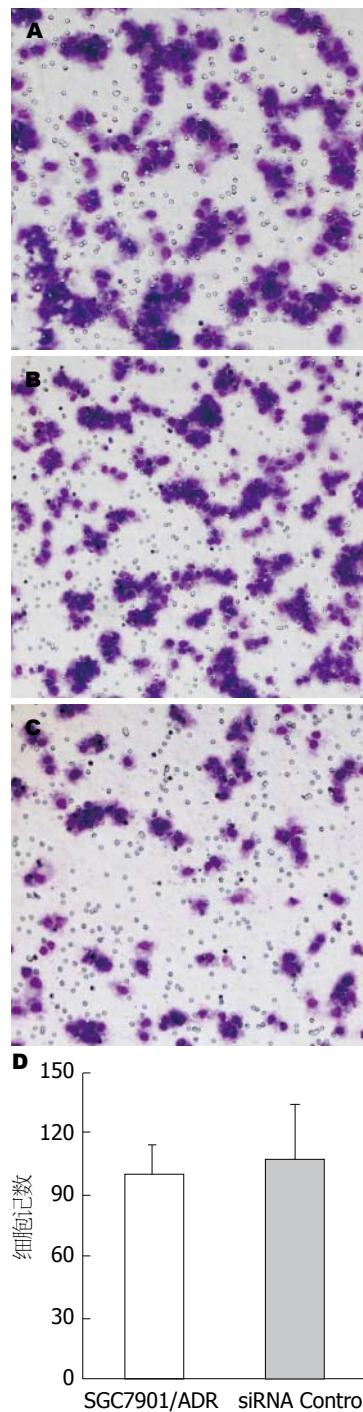


图4 siRNA靶向沉默Cav-1对SGC7901/ADR细胞迁移能力的影响。A: SGC7901/ADR组; B: siRNA Control组; C: siRNA cav-1组; D: 细胞学计数。^a $P < 0.05$ vs SGC7901/ADR组; ^c $P < 0.05$ vs siRNA Control组。ADR: 阿霉素。

转染siRNA Control组比较, cav-1 mRNA表达受到显著抑制。采用MTT法检测24、48、72和96 h siRNA cav-1对SGC7901/ADR细胞增殖的影响,结果发现细胞在靶向沉默cav-1 72和96 h后与对照组相比生长明显减缓。目前研究认为细胞增殖水平主要受细胞周期G₁期调节,而Cyclin D1、Cyclin A1及Cyclin E主要负责调控G₁/S期

应用要点
靶向沉默cav-1基因可抑制胃癌耐药细胞的增殖和迁移,为今后恶性肿瘤的分子靶向治疗提供了新的作用靶点。

■同行评价

本文探讨了靶向沉默cav-1基因对人胃癌耐药细胞SGC7901/ADR增殖和迁移作用的影响及部分作用机制,有一定的科学意义。

的转换^[13-15]。本研究发现,靶向沉默cav-1 48 h后与对照组和siRNA Control组相比, siRNA cav-1组的Cyclin D1和Cyclin A1蛋白表达水平显著下调,而Cyclin E蛋白表达在3组中差异无统计学意义,提示靶向沉默cav-1后,参与调控细胞周期相关的信号通路受到抑制,影响G₁期细胞分化能力,并改变了Cyclin D1和Cyclin A1蛋白对细胞周期的调节作用。此外,本研究中靶向沉默cav-1与对照组和siRNA Control组相比,穿过Transwell底部小孔的数目明显减少,差异具有统计学意义,提示靶向沉默cav-1的胃癌耐药细胞SGC7901/ADR的迁移能力受到了抑制。其原因可能靶向沉默cav-1后影响细胞外基质的降解,减弱细胞突破基底膜而形成转移灶的能力,从而可能影响胃癌耐药细胞的迁移、侵袭等运动能力。

总之,我们通过靶向沉默胃癌耐药细胞SGC7901/ADR细胞中Cav-1的表达,可抑制其增殖和迁移的生物学特性,使其恶性程度降低。本研究对于胃癌耐药细胞的分子靶向治疗提供了新的理论依据。

4 参考文献

- Hansen CG, Shvets E, Howard G, Riento K, Nichols BJ. Deletion of cavin genes reveals tissue-specific mechanisms for morphogenesis of endothelial caveolae. *Nat Commun* 2013; 4: 1831 [PMID: 23652019 DOI: 10.1038/ncomms2808]
- Briand N, Dugail I, Le Lay S. Cavin proteins: New players in the caveolae field. *Biochimie* 2011; 93: 71-77 [PMID: 20363285 DOI: 10.1016/j.biochi.2010.03.022]
- Zhao X, He Y, Gao J, Fan L, Li Z, Yang G, Chen H. Caveolin-1 expression level in cancer associated fibroblasts predicts outcome in gastric cancer. *PLoS One* 2013; 8: e59102 [PMID: 23527097 DOI: 10.1371/journal.pone.0059102]
- Bocci G, Fioravanti A, Orlandi P, Di Desidero T, Natale G, Fanelli G, Viacava P, Naccarato AG, Francia G, Danesi R. Metronomic ceramide analogs inhibit angiogenesis in pancreatic cancer through up-regulation of caveolin-1 and thrombospondin-1 and down-regulation of cyclin D1. *Neoplasia* 2012; 14: 833-845 [PMID: 23019415]
- Song Y, Xue L, Du S, Sun M, Hu J, Hao L, Gong L, Yeh D, Xiong H, Shao S. Caveolin-1 knockdown is associated with the metastasis and proliferation of human lung cancer cell line NCI-H460. *Biomed Pharmacother* 2012; 66: 439-447 [PMID: 22898083 DOI: 10.1016/j.biopha.2012.03.001]
- Pani B, Ong HL, Brazer SC, Liu X, Rauser K, Singh BB, Ambudkar IS. Activation of TRPC1 by STIM1 in ER-PM microdomains involves release of the channel from its scaffold caveolin-1. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009; 106: 20087-20092 [PMID: 19897728]
- Zhang Y, Qu X, Hu X, Yang X, Hou K, Teng Y, Zhang J, Sada K, Liu Y. Reversal of P-glycoprotein-mediated multi-drug resistance by the E3 ubiquitin ligase Cbl-b in human gastric adenocarcinoma cells. *J Pathol* 2009; 218: 248-255 [PMID: 19274672 DOI: 10.1073/pnas.0905002106]
- Correa P. Gastric cancer: overview. *Gastroenterol Clin North Am* 2013; 42: 211-217 [PMID: 23639637 DOI: 10.1016/j.gtc.2013.01.002]
- Gao X, Sun Y, Huang L, Chen XY, Zhang KL, Kong QY, Liu J, Li H. [Down-regulation of caveolin-1 in gastric carcinoma and its clinical biological significance]. *Ai Zheng* 2005; 24: 311-316 [PMID: 15757532]
- 罗红梅, 唐圣松, 廖端芳, 严鹏科, 谭力铭, 汪煜华, 龙治峰, 刘月顺, 朱炳阳. Caveolin-1对胃癌细胞系MGC803细胞生长的影响. *世界华人消化杂志* 2006; 14: 1448-1452
- Yang G, Truong LD, Timme TL, Ren C, Wheeler TM, Park SH, Nasu Y, Bangma CH, Kattan MW, Scardino PT, Thompson TC. Elevated expression of caveolin is associated with prostate and breast cancer. *Clin Cancer Res* 1998; 4: 1873-1880 [PMID: 9717814]
- Burgermeister E, Liscovitch M, Röcken C, Schmid RM, Ebert MP. Caveats of caveolin-1 in cancer progression. *Cancer Lett* 2008; 268: 187-201 [PMID: 18482795 DOI: 10.1016/j.canlet.2008.03.055]
- Zhao X, Yang W, Shi C, Ma W, Liu J, Wang Y, Jiang G. The G1 phase arrest and apoptosis by intrinsic pathway induced by valproic acid inhibit proliferation of BGC-823 gastric carcinoma cells. *Tumour Biol* 2011; 32: 335-346 [PMID: 21113745 DOI: 10.1007/s13277-010-0126-5]
- Singh AK, Swarnalatha M, Kumar V. c-ETS1 facilitates G1/S-phase transition by up-regulating cyclin E and CDK2 genes and cooperates with hepatitis B virus X protein for their deregulation. *J Biol Chem* 2011; 286: 21961-21970 [PMID: 21515670 DOI: 10.1074/jbc.M111.238238]
- Zhang YY, Xu ZN, Wang JX, Wei DM, Pan XL. G1/S-specific cyclin-D1 might be a prognostic biomarker for patients with laryngeal squamous cell carcinoma. *Asian Pac J Cancer Prev* 2012; 13: 2133-2137 [PMID: 22901182]

编辑 郭鹏 电编 闫晋利



重症急性胰腺炎肠道屏障损伤时sPLA₂的表达及清胰汤的影响

张经文, 陈海龙, 王玉玺, 王超

张经文, 陈海龙, 王玉玺, 大连医科大学附属第一医院普外科 辽宁省大连市 116011
王超, 临沂市人民医院 山东省临沂市 273400
张经文, 在读博士, 主要从事胆胰疾病的基础与临床研究。
国家自然科学基金资助项目, No. 81173452
作者贡献分布: 此课题由张经文与陈海龙设计; 研究过程由张经文与王超操作完成; 研究所用试剂及分析工具部分由陈海龙提供; 数据分析由张经文与王玉玺完成; 论文写作由张经文完成。
通讯作者: 陈海龙, 教授, 116011, 辽宁省大连市中山路222号, 大连医科大学附属第一医院普外科。 hailongchen2007@163.com
电话: 0411-83600680 传真: 0411-83631284
收稿日期: 2013-09-04 修回日期: 2013-10-06
接受日期: 2013-10-17 在线出版日期: 2013-11-18

Expression of sPLA₂ in intestine barrier injury in rats with severe acute pancreatitis: Implications for therapeutic effect of Qingyitang

Jing-Wen Zhang, Hai-Long Chen, Yu-Xi Wang, Chao Wang

Jing-Wen Zhang, Hai-Long Chen, Yu-Xi Wang, Department of Surgery, the First Affiliated Hospital of Dalian Medical University, Dalian 116011, Liaoning Province, China
Chao Wang, Department of Surgery, Linyi People Hospital, Linyi 273400, Shandong Province, China
Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81173452
Correspondence to: Hai-Long Chen, Professor, Department of Surgery, the First Affiliated Hospital of Dalian Medical University, 222 Zhongshan Road, Dalian 116011, Liaoning Province, China. hailongchen2007@hotmail.com
Received: 2013-09-04 Revised: 2013-10-06
Accepted: 2013-10-17 Published online: 2013-11-18

Abstract

AIM: To investigate the expression of secreted phospholipase A₂ (sPLA₂) in the intestine tissue of rats with severe acute pancreatitis (SAP) and to analyze its implications for therapeutic effects of Qingyitang.

METHODS: Forty healthy Sprague-Dawley rats were randomly divided into a sham group, a SAP group, a Qingyitang group, and a dexamethasone group. SAP was induced by retrograde infusion of 1.5% sodium deoxycholate into the biliopancreatic duct of rats except the sham

operation group. All rats were killed 24 h after operation. Pathological alterations of the intestine and pancreas were observed under a light microscope. Serum amylase (AMY) was determined by biochemical method. Blood levels of tumor necrosis factor- α (TNF- α) and diamineoxidase (DAO) were measured by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) and chemical method. The expression levels of sPLA₂ mRNA and protein in the intestine were analyzed by reverse transcription-polymerase chain reaction (RT-PCR) and Western blot, respectively.

RESULTS: The expression levels of sPLA₂ mRNA and protein in the intestine tissue and serum levels of AMY, DAO, and TNF- α were significantly higher in the SAP group than in the sham operation group ($P < 0.05$); however, these indexes in the Qingyitang group and dexamethasone group were significantly lower than those in the SAP group (AMY: 4047.6 U/L \pm 600.9 U/L, 4914.4 U/L \pm 200 U/L vs 7208.8 U/L \pm 264.6 U/L, both $P < 0.05$; DAO: 22.430 U/L \pm 2.13 U/L, 24.272 U/L \pm 3.36 U/L vs 37.889 U/L \pm 5.86 U/L, both $P < 0.05$; TNF- α : 122.35 ng/L \pm 15.2 ng/L, 136.99 ng/L \pm 23.4 ng/L vs 180.53 ng/L \pm 20.1 ng/L, both $P < 0.05$).

CONCLUSION: sPLA₂ may play a role in the pathogenesis of acute intestine barrier injury in rats with severe acute pancreatitis. Qingyitang decreases intestinal permeability and bacterial translocation possibly by inhibiting overexpression of sPLA₂ in the intestine.

© 2013 Baishideng Publishing Group Co., Limited. All rights reserved.

Key Words: Severe acute pancreatitis; Intestine barrier injury; Phospholipase A₂; Qingyitang

Zhang JW, Chen HL, Wang YX, Wang C. Expression of sPLA₂ in intestine barrier injury in rats with severe acute pancreatitis: Implications for therapeutic effect of Qingyitang. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2013; 21(32): 3537-3542 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/3537.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i32.3537>

■背景资料
急性胰腺炎发病急、变化快。其中10%-20%急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)患者随时可发展为重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP),特别是伴发全身炎症反应综合征和多器官衰竭时,死亡率可达25%-30%,而其发病机制至今未完全阐明,临床救治非常棘手。

■同行评议者
陈其奎, 教授, 主任医师, 中山大学附属第二医院消化内科

■ 研发前沿

目前普遍认为SAP伴发多器官衰竭的始动因素为肠道屏障损伤、肠道屏障的损伤和其在SAP发病机制中的作用成为当前研究的热点。

摘要

目的: 探讨分泌型磷脂酶A₂(secreted phospholipase A₂, sPLA₂)在重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)肠道屏障损伤时的表达及作用, 观察清胰汤对其表达及病情转归的影响。

方法: 40只SD大鼠随机分为: 假手术组、SAP组、清胰汤组和地塞米松组, 采用胆胰管逆行注射1.5%去氧胆酸钠制备SAP大鼠模型, 造模后24 h取胰、肠组织及静脉血。观察胰和肠组织病理改变, ELISA法测定大鼠血清肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)含量, 化学法检测血清二胺氧化酶(diamineoxidase, DAO)含量, 全自动生化分析仪检测血清淀粉酶(amylase, AMY)含量, RT-PCR法检测肠组织sPLA₂ mRNA的表达, Western blot法检测肠组织sPLA₂蛋白的表达。

结果: 与假手术组比较, SAP组血清淀粉酶、TNF- α 和二胺氧化酶(7208.8 U/L \pm 264.6 U/L vs 1358.8 U/L \pm 458.2 U/L、180.53 ng/L \pm 20.1 ng/L vs 59.67 ng/L \pm 14.3 ng/L、37.889 U/L \pm 5.86 U/L vs 10.374 U/L \pm 2.44 U/L)含量明显升高、肠组织中sPLA₂ mRNA和蛋白含量均明显增高, 胰、肠组织病理损伤明显。与SAP组相比, 清胰汤组、地塞米松组的血清淀粉酶、TNF- α 和二胺氧化酶(AMY: 4047.6 U/L \pm 600.9 U/L, 4914.4 U/L \pm 200 U/L vs 7208.8 U/L \pm 264.6 U/L, 均 P <0.05; DAO: 22.430 U/L \pm 2.13 U/L, 24.272 U/L \pm 3.36 U/L vs 37.889 U/L \pm 5.86 U/L, 均 P <0.05; TNF- α : 122.35 ng/L \pm 15.2 ng/L, 136.99 ng/L \pm 23.4 ng/L vs 180.53 ng/L \pm 20.1 ng/L, 均 P <0.05)含量显著降低、肠组织中sPLA₂ mRNA和蛋白均不同程度降低, 胰、肠病理损伤较轻。

结论: SAP时过度表达的sPLA₂在肠道屏障损伤中起重要作用; 清胰汤能减轻胰和肠组织的病理损害, 对抗sPLA₂在肠组织中的过度表达。

© 2013年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 重症急性胰腺炎; 肠道屏障损伤; 分泌型磷脂酶A₂; 清胰汤

核心提示: 本研究显示, 重症急性胰腺炎并发肠道屏障损伤时, 分泌型磷脂酶A₂(secreted phospholipase A₂, sPLA₂)mRNA和sPLA₂蛋白的表达明显升高, 清胰汤、地塞米松可以降低磷脂酶A₂的表达, 减轻胰和肠组织的损伤, 为进一步探究重症急性胰腺炎时肠道屏障损伤的发病机制提供理论支持。

张经文, 陈海龙, 王玉玺, 王超. 重症急性胰腺炎肠道屏障损伤时sPLA₂的表达及清胰汤的影响. 世界华人消化杂志 2013; 21(32): 3537-3542 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/3537.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v21.i32.3537>

0 引言

重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)是一种外科常见急腹症, 早期常可因为伴发全身炎症反应综合征和多器官功能障碍综合征而导致患者死亡^[1], 而这些严重伴发征的形成往往是由肠道屏障损伤后肠道内的大量细菌和内毒素, 通过血液循环和淋巴途径作用于全身各个脏器^[2], 激活了体内单核巨噬细胞系统, 释放大量的肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、干扰素、白介素等炎症因子, 通过“扳机样作用”触发炎症介质的“瀑布样级联反应”^[3], 进一步加重组织损伤, 分泌型磷脂酶A₂(secreted phospholipase A₂, sPLA₂)作为一个极其重要的损伤因子, 在大量炎症因子的刺激下, sPLA₂过度表达, 并通过降解细胞表面活性物质, 水解生物膜上的卵磷脂而加重器官和组织损伤^[4,5]. 清胰汤(qingyitang, QYT)能有效的通腑利肠泻肺实, 中和内毒素降低其毒性, 促进肠内有毒物质的排出保护肠道屏障, 其对SAP时肠道屏障损伤的防治作用及作用机制已成为近年来研究的热点^[6]. 因此, 本文通过制备SAP大鼠模型, 观察sPLA₂在SAP大鼠肠组织的表达情况, 探讨sPLA₂在SAP肠道屏障损伤中的作用及清胰汤的干预作用, 为临床有效调控炎症因子, 保护肠道屏障提供理论基础。

1 材料和方法

1.1 材料 ♂ SD大鼠40只, 体质量180-220 g, 由大连医科大学清洁级实验动物中心提供; RT-PCR试剂盒和RNAiso Plus购自大连宝生物公司; 引物由大连宝生物公司合成, sPLA₂: 5'-GTGGCAGGATCCCCAAGG-3'(上游), 5'-GCAACTGGGCGTGTTCCTCTGCA-3'(下游), 产物长度: 283 bp; sPLA₂抗体购自美国SANTA公司; 二胺氧化酶(diamineoxidase, DAO)检测试剂盒购自南京建成公司; SDS-PAGE、全蛋白提取液购自南京凯基生物公司; 琼脂糖购自美国Sigma公司; 清胰汤: 由柴胡15 g、黄芩12 g、元胡15 g、木香15 g、白芍15 g、栀子15 g、大黄15 g(后下)、芒硝15 g(冲服)组成, 由大连医科大学中药科熬制, 药液制成后4 ℃保存72 h内使用。

1.2 方法

1.2.1 分组和造模: 40只清洁SD大鼠随机分为: 假手术组(sham operation, SO)、SAP模型组、QYT组、地塞米松组(dexamethasone, DEX), 采用胆胰管内逆行注入1.5%去氧胆酸钠, 建立大鼠SAP肠道屏障损伤模型. 大鼠术前禁食12 h、自由饮水, 10%水合氯醛(剂量为3 mL/kg)麻醉. 无菌条件下, 开腹显露十二指肠大乳头, 在十二指肠大乳头胆胰管开口处的对侧肠壁插入1 mL注射器, 针头经十二指肠大乳头的胆胰管开口处逆行进入胆胰管, 匀速注入1.5%去氧胆酸钠(剂量1 mL/kg, 速度0.1 mL/min), 注毕2 min关腹. SO组于开腹后仅轻翻胰腺数次后关腹. DEX组(剂量: 10 mg/kg, 浓度: 5 mg/mL)于造模后立即、6和12 h静脉注射药物. QYT组造模前0.5 h、造模后6和12 h再次灌胃(剂量: 10 mL/kg). 各组动物造模后24 h, 麻醉下开腹, 腹主动脉采血, 留血清-80 °C保存, 待测血清淀粉酶、二胺氧化酶、TNF- α 的含量. 迅速取胰腺、肠组织(距回盲部近端1 cm)各100 mg, -80 °C保存待测组织sPLA₂ mRNA及蛋白的表达水平. 剩余的胰腺、肠组织, 置入中性磷酸盐甲醛固定液中.

1.2.2 胰腺和肠组织的病理形态学观察: 胰腺、肠组织, 置入中性磷酸盐甲醛固定液中, 液体石蜡包埋, 以2 μ m连续切片, 进行常规HE染色观察病理组织学变化.

1.2.3 二胺氧化酶检测: 采用DAO检测试剂盒. 血清80 μ L+检测试剂(Tris-HCl、还原型辅酶、谷氨酸脱氢酶、1,4-丁二胺混合液)800 μ L, 混匀后20 s时读取340 nm波长的吸光度记录为A₁值, 立即放入37 °C水浴锅反应10 min, 10 min 20 s时读取340 nm波长的吸光度记录为A₂值. DAO活力(U/L) = (A₁-A₂)/[反应时间(10 min)×比色光径(0.5 cm)×6.3(NADH 340 nm处毫摩尔消光系数)]×[反应液总体积(880 μ L)/样本体积(80 μ L)]×1000.

1.2.4 血清淀粉酶含量测定: 全自动生化分析仪检测, 取50 μ L大鼠血清1: 600纯水稀释后上机检测.

1.2.5 血清TNF- α 检测: 采用酶联免疫吸附剂测定(ELISA)试剂盒, 加入待测样本40 μ L、抗TNF- α 抗体10 μ L和辣根过氧化物酶标记的链霉亲和素50 μ L, 在37 °C环境中反应60 min, 再于洗涤后加入显色剂A液和B液各50 μ L, 37 °C避光条件下显色反应10 min后测量各样品的A值, 再

根据样品的吸光度用回归方程计算出其所对应的样品中TNF- α 的含量.

1.2.6 肠组织sPLA₂ mRNA的检测: 采用反转录聚合酶链式反应(reverse transcription polymerase chain reaction, RT-PCR)技术, 50 mg肠组织加RNAisoPlus 1 mL, 匀浆后取上清加入200 μ L氯仿, 震荡离心后, 取上清液加等体积异丙醇, 混匀后离心, 管底出现沉淀即为总RNA沉淀, 紫外光度计测得A₂₆₀/A₂₈₀值在1.8-2.0之间. PCR按常规操作其中退火温度为60 °C持续30 s, 循环30次, 用紫外成像系统读取PCR产物的琼脂糖凝胶电泳结果并拍照保存, 采用灰度分析肠sPLA₂ mRNA条带灰度值与其对应内参 β -actin条带灰度值的比值即肠组织sPLA₂ mRNA表达水平.

1.2.7 肠组织sPLA₂蛋白的检测: 采用蛋白印迹Western blot法检测, 100 mg肠组织加入1 mL蛋白提取液, 匀浆后离心取蛋白, 紫外分光光度计测蛋白含量, 蛋白上样量100 μ g, 电泳时间30 min, 转膜14 min, 37 °C封闭1 h, 一抗(1: 400)4 °C摇床孵育过夜, 漂洗3次, 二抗(1: 10000)37 °C轻摇孵育1 h, 漂洗3次, HRP-ECL发光, 胶片曝光, 用灰度分析软件分析结果.

统计学处理 各检测结果数据用mean \pm SD表示, 通过SPSS13.0统计软件, 采用单因素方差分析的方法对各组均数进行显著性检验, 指标间的分析采用Pearson积矩相关分析来说明相关性. $P < 0.05$ 差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 胰腺和肠组织病理学改变 各组大鼠的胰及肠组织病理改变差异明显, 其中SO组胰腺小叶和肠黏膜结构清晰未出现水肿出血, SAP组胰腺小叶结构模糊, 大量炎细胞浸润出现大片出血, 坏死面积超过50%, 肠黏膜上皮细胞出现片状坏死. 而QYT、DEX组病理损伤较SAP组明显减轻, QYT组肠黏膜上皮细胞肿胀但大体形态正常, DEX组除细胞肿胀变形外还有不同程度的炎细胞浸润(图1).

2.2 血清淀粉酶检测结果 与SO组相比较, SAP组大鼠的血淀粉酶显著升高($P < 0.01$). 与SAP组比较QYT、DEX组大鼠血淀粉酶降低明显($P < 0.05$), 其中QYT组降低更为明显(表1).

2.3 血清TNF- α 水平 与SO组相比较, SAP组血清TNF- α 含量显著升高($P < 0.01$). 与SAP组相比较, QYT、DEX组血清TNF- α 含量显著降低

■ 相关报道

自从1988年Wilmore提出“肠道中心学说”以来, 人们对于肠道屏障损伤在胰腺炎伴发多器官衰竭中的作用有了较深入的认识, 相关的动物模型研究非常多. 系统深入的分子水平研究报道还不多见.

■ 创新盘点

本研究通过观察分泌型磷脂酶A₂(secreted phospholipase A₂, sPLA₂)在肠道屏障损伤中的作用,为深入探寻肠道屏障在重症急性胰腺炎伴发多器官衰竭发病机制中的作用及临床诊治措施提供有益的线索。

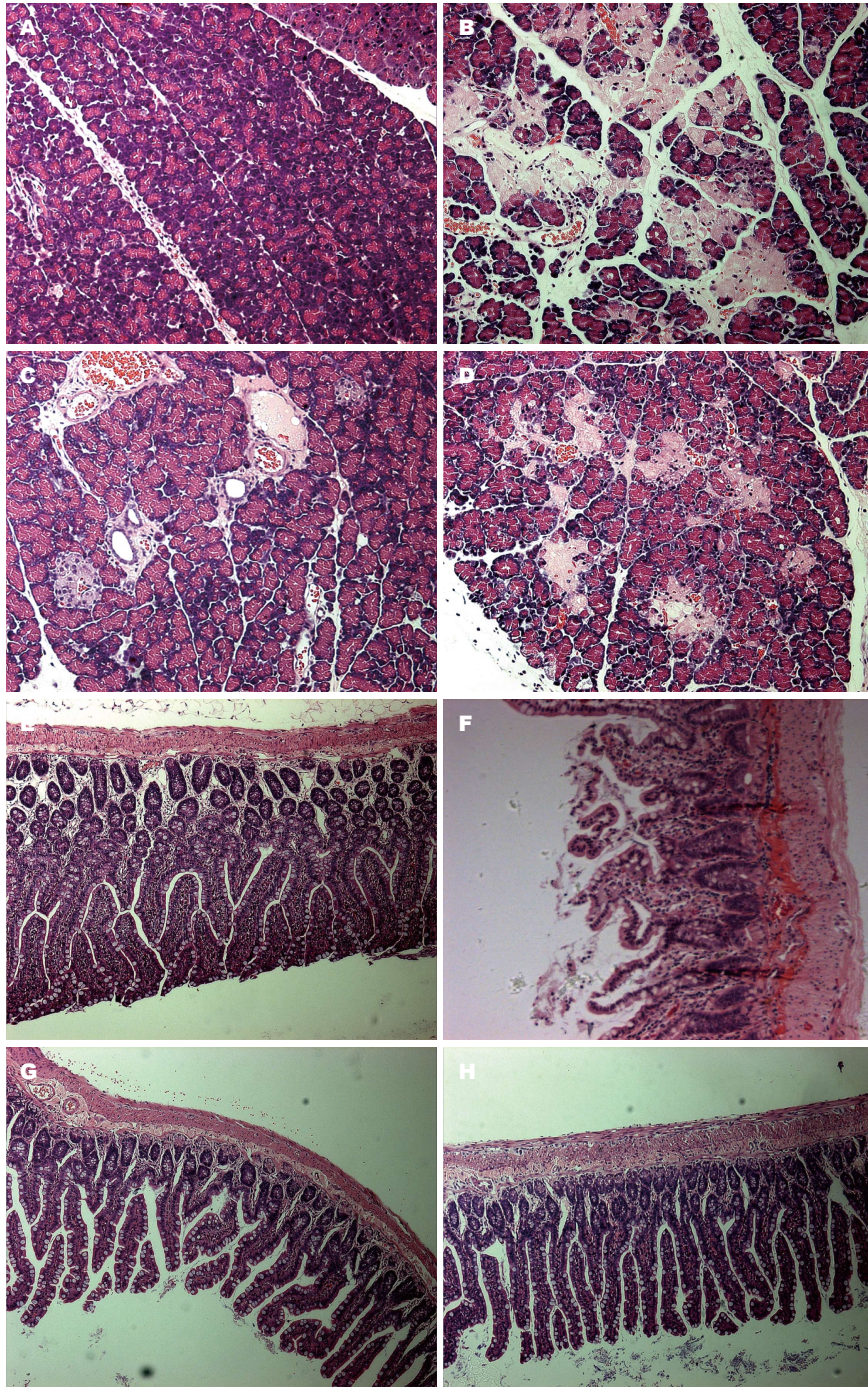


图1 大鼠胰和肠组织病理变化(IHE染色×200)。A: 假手术组胰腺; B: 重症急性胰腺炎胰腺; C: 清胰汤组胰腺; D: 地塞米松组胰腺; E: 假手术组肠; F: 重症急性胰腺炎组肠; G: 清胰汤组肠; H: 地塞米松组肠。

($P < 0.05$, 表1)。

2.4 血清DAO水平 与SO组相比较, SAP组血清二胺氧化酶(DAO)显著升高($P < 0.01$)。与SAP组相比较QYT、DEX组血清DAO含量显著降低($P < 0.05$), 其中QYT组的DAO降低更为明显(表1)。

2.5 sPLA₂ mRNA在肠组织中的表达水平 与SO组相比较, 在SAP组肠组织sPLA₂ mRNA的表达显著升高($P < 0.01$)。与SAP组比较, QYT、DEX组

肠组织sPLA₂ mRNA的表达显著降低($P < 0.05$)。同时其在QYT、DEX组、的表达较SO组有不同程度升高($P < 0.01$, 图2)。

2.6 sPLA₂蛋白在肠组织中的表达水平 与SO组相比较, sPLA₂蛋白在SAP组肠组织中表达显著升高($P < 0.01$)。与SAP组比较, QYT、DEX组sPLA₂蛋白的表达明显下降($P < 0.05$), 以QYT组表达下降更明显, QYT、DEX组该蛋白表达较SO组有明显升高($P < 0.05$, 图3)。

表 1 大鼠AMY、TNF- α 、DAO结果(mean \pm SD)

分组	AMY(U/L)	TNF- α (ng/L)	DAO(U/L)
SO组	1358.8 \pm 458.2	59.67 \pm 14.3	10.374 \pm 2.44
SAP组	7208.8 \pm 264.6 ^b	180.53 \pm 20.1 ^b	37.889 \pm 5.86 ^b
QYT组	4047.6 \pm 600.9 ^a	122.35 \pm 15.2 ^a	22.430 \pm 2.13 ^a
DEX组	4914.4 \pm 200 ^a	136.99 \pm 23.4 ^a	24.272 \pm 3.36 ^a

^aP<0.05 vs SAP组; ^bP<0.01 vs SO组. AMY: 淀粉酶; TNF- α : 肿瘤坏死因子- α ; DAO: 二胺氧化酶; SAP: 重症急性胰腺炎; SO: 假手术; QYT: 清胰汤; DEX: 地塞米松.

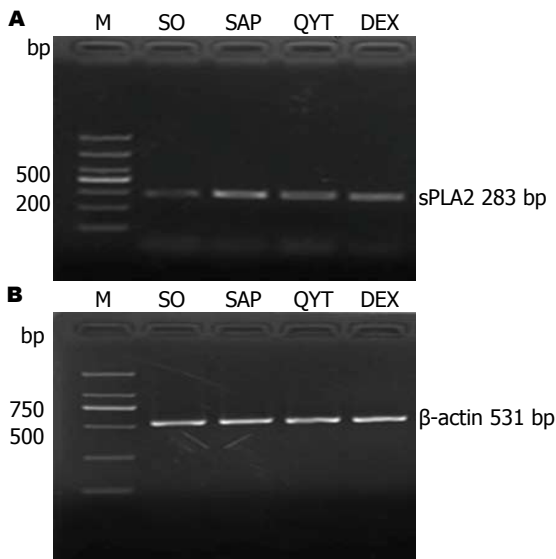


图 2 sPLA₂ mRNA肠组织中的表达. A: RT-PCR方法检测肠sPLA₂ mRNA表达, 产物长度283 bp; B: RT-PCR方法检测肠内参 β -actin mRNA表达, 产物长度531 bp. M: 2000 bp-Marker; SO: 假手术组; SAP: 重症急性胰腺炎组; QYT: 清胰汤组; DEX: 地塞米松组.

3 讨论

sPLA₂广泛存在于哺乳动物的组织和细胞中, 其可以在磷脂重建、传递细胞信号等生理过程中发挥重要的作用. 但在某些严重疾病, 如SAP时, 过度表达的sPLA₂, 不仅降解细胞表面活性物质, 使组织顺应性下降, 还能促进花生四烯酸(arachidonic acid, AA)、前列腺素(prostaglandin, PG)、血小板活化因子(platelet activating factor, PAF)等生物活性介质的释放^[7-9], sPLA₂的过度表达主要由炎性介质的刺激而产生, 也是小肠缺血再灌注损伤的重要因素^[10,11]. sPLA₂可以通过降解细胞膜的磷脂成分从而直接损伤肠黏膜, 也可间接引起微循环障碍、缺血再灌注损伤和调节炎症细胞因子网络, 从而对肠黏膜屏障发起攻击. 在SAP的发生发展过程中, 肠管的运动能力减弱, 可引起麻痹性肠梗阻^[12], 肠道内致病菌大量繁殖, 在大量炎症因子和致伤

应用要点

本研究证实sPLA₂在急性胰腺炎肠道屏障损伤的发生过程中具有重要作用, 清胰汤、地塞米松可以通过降低磷脂酶A₂的表达, 减轻肠和胰腺组织的损伤, 合理的中西医结合治疗能多层次、多水平、多途径的对SAP进行有效的治疗.

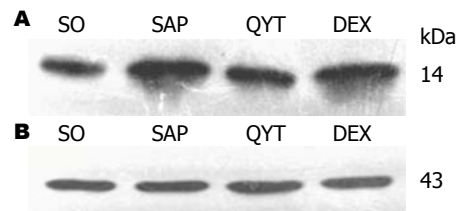


图 3 肠组织sPLA₂的Western blot结果. A: 肠sPLA₂蛋白的表达; B: 肠内参 β -actin蛋白的表达. SO: 假手术; SAP: 重症急性胰腺炎; QYT: 清胰汤; DEX: 地塞米松.

因素的联合作用下^[12], 肠黏膜上皮细胞大量凋亡和坏死^[13], 破坏了肠黏膜机械屏障, 并释放大量的磷脂酶和二胺氧化酶等活性物质. 同时Wilmore等首次提出的, 即认为肠道屏障损伤可能是引发SIRS或MODS的始动因素之一^[14-17]. 因此, 研究sPLA₂在SAP肠道屏障损伤发病机制中的作用, 具有重要的意义. 我们发现, 在SAP大鼠模型建立24 h后, 胰腺和肠组织损伤性病理变化明显, 血清AMY、TNF- α 、DAO水平明显升高, RT-PCR和Western blot法检测sPLA₂ mRNA和蛋白的表达显著升高, 且二者呈正相关关系. 该实验以血清AMY水平和胰腺病理变化来判定胰腺组织损伤程度, 以血清DAO水平和肠组织病理变化来判定肠道屏障损伤程度. 该实验中显示, 肠道屏障损伤程度与sPLA₂ mRNA和蛋白的表达呈正相关关系, sPLA₂的过度表达同时发生在转录和翻译水平, 其在SAP肠道屏障损伤的发生过程中具有重要作用.

同时该实验显示, 清胰汤、地塞米松两组药物均能减轻胰腺和肠组织的损伤, 可以降低血清AMY、TNF- α 、DAO水平, 降低sPLA₂ mRNA和蛋白的表达, 其中以清胰汤疗效更为突出. 清胰汤以通里攻下、清热解毒、活血化瘀辅以益气营血为主要治则^[18]. 组方中大黄、芒硝具有通里攻下, 泻热通腑, 涤荡积滞, 通畅腹气, 排出糟粕的作用, 结合该方中元胡活血化淤, 配合木香、柴胡、白芍可起到疏肝理气之功效^[19]. 通里攻下

■同行评价

本文观察了sPLA₂在SAP肠道屏障损伤时的表达及清胰汤对其表达及SAP病情转归的影响。研究SAP肠道屏障及其影响因素对SAP的防治,以及预后转归有较好的理论意义和临床价值。

有利于减轻肠麻痹的症状,能促进肠腔内过度表达的磷脂酶、血管活性物质及毒性物质的排除,减少肠道细菌的增殖,降低因细菌易位及大量内毒素入血引起的毒性作用,对抗炎症介质过度表达的损伤作用^[8,20]。但清胰汤对SAP肠道屏障损伤时sPLA₂表达水平的影响,尚未见深入研究。地塞米松作为一种临床上常用的抗炎剂,能抑制炎症反应,减少炎症渗出,维持血管通透性,对抗因磷脂酶A₂激发而大量释放的血小板活化因子等导致血管通透性增加的作用,从而起到缓解炎症反应减轻组织损伤的作用。本实验通过观察清胰汤对SAP大鼠的干预效果,以地塞米松干预组为参照发现,其可以在转录和翻译水平有效降低sPLA₂的表达水平,减轻肠道屏障的损伤程度。而且,该前期实验结果显示,单位时间内肠黏膜内sPLA₂表达明显高于肺组织内sPLA₂表达,具有显著的统计学意义。表明sPLA₂在肠道屏障损伤中的作用值得引起注意。

在对两种药物干预效果进行比较后,可以发现在大鼠SAP模型建立后的前6 h内,地塞米松干预组大鼠的生命活力优于清胰汤组,但在模型建立后24 h时的生存状态明显差于清胰汤组。清胰汤组大鼠的病情进展较为平缓,清胰汤的治疗作用虽起效较慢,但其作用时间较长,且作用较地塞米松更为稳定。在临床对重症急性胰腺炎特别是伴发肺损伤的治疗中已广泛应用,目前根据急性胰腺炎的临床分期、病情演变等特点,应用中医辨证论治、因人、因地、因时制宜的理论,充分利用中药的整体观和综合治疗作用,将清胰汤与地塞米松、胰酶抑制剂、抗氧化剂、抗生素等西药有机结合起来使用,并不失时机地选择外科手术引流、腹腔灌洗、床旁血滤等微创和介入治疗方法,发挥其各自的优点,降低急性胰腺炎肺损伤等并发症的发生率和死亡率。

4 参考文献

- 1 Tenner S, Sica G, Hughes M, Noordhoek E, Feng S, Zinner M, Banks PA. Relationship of necrosis to organ failure in severe acute pancreatitis. *Gastroenterology* 1997; 113: 899-903 [PMID: 9287982 DOI: 10.1016/S0016-5085(97)70185-9]
- 2 陈海龙, 吴咸中, 裴德凯. 肠道屏障在多器官功能不全综合征中的发病学意义探讨. *中华普通外科杂志* 1998; 13: 50

- 3 张志宏, 徐肇敏, 于中麟. 急性胰腺炎消化病学精要系列丛书胰腺疾病. 第1版. 辽宁: 辽宁科学技术出版社, 2005: 184-189
- 4 吴锦鸿, 许国根, 郭英辉. 急性胰腺炎患者血浆磷脂酶A₂的变化及维拉帕米的治疗效应. *中国急救医学* 2007; 27: 103-105
- 5 张雪梅. 肺表面活性物质相关蛋白A、分泌性磷脂酶A₂-II在急性胰腺炎肺损伤中的作用及清胰汤干预机制的实验研究. 大连医科大学, 2008
- 6 吴咸中. 急性胰腺炎的中西医结合治疗. *世界华人消化杂志* 2001; 9: 417-418
- 7 韩玲, 陈可冀. 大鼠心肌整体缺血及离体再灌注致生物膜的损伤作用. *中国应用生理学杂志* 2002; 18: 59-62
- 8 Bingham CO, Austen KF. Phospholipase A2 enzymes in eicosanoid generation. *Proc Assoc Am Physicians* 1999; 111: 516-524 [PMID: 10591080 DOI: 10.1046/j.1525-1381.1999.99321.x]
- 9 Furue S, Hori Y, Kuwabara K, Ikeuchi J, Onoyama H, Yamamoto M, Tanaka K. Increased activity of group II phospholipase A2 in plasma in rat sodium deoxycholate induced acute pancreatitis. *Gut* 1997; 41: 826-831 [PMID: 9462218 DOI: 10.1136/gut.41.6.826]
- 10 袁耀宗, 汤玉茗. 重视肠屏障功能的研究. *中华消化杂志* 2006; 26: 577-578
- 11 McHowat J, Liu S. Interleukin-1beta stimulates phospholipase A2 activity in adult rat ventricular myocytes. *Am J Physiol* 1997; 272: C450-C456 [PMID: 9124287]
- 12 刘晓臣, 白顺滢, 彭燕. 重症急性胰腺炎时肠屏障功能障碍的发生机制. *泸州医学院学报* 2007; 30: 77-80
- 13 Hengartner MO. The biochemistry of apoptosis. *Nature* 2000; 407: 770-776 [PMID: 11048727 DOI: 10.1038/35037710]
- 14 Chen X, Ji B, Han B, Ernst SA, Simeone D, Logsdon CD. NF-kappaB activation in pancreas induces pancreatic and systemic inflammatory response. *Gastroenterology* 2002; 122: 448-457 [PMID: 11832459 DOI: 10.1053/gast.2002.31060]
- 15 Hassoun HT, Kone BC, Mercer DW, Moody FG, Weisbrodt NW, Moore FA. Post-injury multiple organ failure: the role of the gut. *Shock* 2001; 15: 1-10 [PMID: 11198350 DOI: 10.1097/00024382-200115010-00001]
- 16 Luiten EJ, Hop WC, Endtz HP, Bruining HA. Prognostic importance of gram-negative intestinal colonization preceding pancreatic infection in severe acute pancreatitis. Results of a controlled clinical trial of selective decontamination. *Intensive Care Med* 1998; 24: 438-445 [PMID: 9660258 DOI: 10.1007/s001340050593]
- 17 Wilmore DW, Smith RJ, O'Dwyer ST, Jacobs DO, Ziegler TR, Wang XD. The gut: a central organ after surgical stress. *Surgery* 1988; 104: 917-923 [PMID: 3055397]
- 18 吴咸中. 腹部外科实践. 第3版. 天津: 天津科学技术出版社, 2004: 1242-1262
- 19 闻庆平, 陈海龙, 关凤林. 清胰汤对大鼠重症急性胰腺炎时急性肺损伤治疗作用的观察. *中国中西医结合外科杂志* 2003; 8: 302-306
- 20 朱维铭. 急性重症胰腺炎与促炎症细胞因子和炎症介质的关系. *医学研究生* 2000; 13: 106-110

编辑 郭鹏 电编 闫晋利



金荞麦片对脾虚湿热证腹泻型肠易激综合征大鼠免疫炎症和内脏高敏感性的影响

牛晓玲, 周英豪, 孙书焰, 庄璘

牛晓玲, 上海市闵行区中医医院消化内科 上海市 201103
周英豪, 孙书焰, 上海中医药大学附属龙华医院中医示范病区 上海市 200032
庄璘, 上海市闵行区中医医院药剂科 上海市 201103
牛晓玲, 主治医师, 主要从事消化内科临床工作和研究。
上海市闵行区科委基金资助项目, No. 2011MHZ64
作者贡献分布: 此课题由牛晓玲与周英豪设计; 动物模型制作、放射免疫、RT-PCR检测分析由孙书焰操作完成; 病理分析由庄璘完成; 论文写作由牛晓玲与周英豪完成。
通讯作者: 周英豪, 副主任医师, 200032, 上海市闵行区合川路3071号, 上海中医药大学附属龙华医院中医示范病区。
zhouyinghao@163.com
电话: 021-64385700
收稿日期: 2013-07-22 修回日期: 2013-09-17
接受日期: 2013-10-17 在线出版日期: 2013-11-18

Influence of Fagopyrum cymosum tablets on immune inflammation and visceral hypersensitivity in a rat model of diarrhea-predominant irritable bowel syndrome

Xiao-Ling Niu, Ying-Hao Zhou, Shu-Yan Sun, Lin Zhuang

Xiao-Ling Niu, Department of Gastroenterology, Minhang District Hospital of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201103, China

Ying-Hao Zhou, Shu-Yan Sun, Chinese Medicine Demonstration Ward, Longhua Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200032, China

Lin Zhuang, Department of Pharmacy, Minhang District Hospital of Traditional Chinese Medicine, Minhang District, Shanghai 201103, China

Supported by: the Science and Technology Foundation of Science and Technology Commission of Minhang District of Shanghai, No. 2011MHZ64

Correspondence to: Ying-Hao Zhou, Associate Chief Physician, Chinese Medicine Demonstration Ward, Longhua Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, 3071 Hechuan Road, Minhang District, Shanghai 200032, China. zhouyinghao@163.com

Received: 2013-07-22 Revised: 2013-09-07

Accepted: 2013-10-17 Published online: 2013-11-18

Abstract

AIM: To determine the influence of Fagopyrum cymosum tablets on immune inflammation and visceral hypersensitivity in a rat model of diarrhea-predominant irritable bowel syndrome (IBS).

METHODS: IBS was induced in neonatal rats by feeding a high lactose diet, chronic banded-stress and inserting the tail. Rats were randomly divided into six groups: a normal control group (group A), a model group (group B), high-, medium- and low-dose Fagopyrum cymosum groups (group C, D and E), and a Gushen Chang'an group (group F). Groups C, D and E received oral administration of 6, 3 and 1.5 g/(kg·d) of Fagopyrum cymosum tablets, respectively, once every day for four weeks; group F received oral administration of 2 g/(kg·d) of Gushen Chang'an; Groups A and B received oral administration of equal volume of normal saline. The colon motion, abdominal withdrawal reflex (AWR) of colorectal distention and abdominal electrical activity were observed. Radioimmunoassay was used to detect serum levels of tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin 17 (IL-17), IL-10, substance P (SP) and calcitonin gene-related peptide (CGRP). Fluorescent quantitative PCR was used to detect the expression of 5-hydroxytryptamine (5-HT), 5-hydroxytryptamine 3 receptor (5-HT₃R), neurokinin receptor 1 (NK1R) and intracellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) mRNAs in the intestinal tissue.

RESULTS: Fagopyrum cymosum could decrease colon motion and visceral hypersensitivity in IBS rats ($P < 0.05$ or 0.01). In the Fagopyrum cymosum treatment groups, serum levels of TNF- α ($2.81 \text{ ng/L} \pm 0.67 \text{ ng/L}$, $2.76 \text{ ng/L} \pm 0.31 \text{ ng/L}$, $2.91 \text{ ng/L} \pm 0.77 \text{ ng/L}$ vs $3.77 \text{ ng/L} \pm 0.44 \text{ ng/L}$), IL-17 ($2.01 \text{ ng/L} \pm 0.76 \text{ ng/L}$, $2.14 \text{ ng/L} \pm 0.29 \text{ ng/L}$, $1.98 \text{ ng/L} \pm 0.11 \text{ ng/L}$ vs $2.47 \text{ ng/L} \pm 0.33 \text{ ng/L}$) and SP ($38.22 \text{ pg/mL} \pm 3.15 \text{ pg/mL}$, $37.55 \text{ pg/mL} \pm 2.63 \text{ pg/mL}$, $42.01 \text{ pg/mL} \pm 3.79 \text{ pg/mL}$ vs $43.19 \text{ pg/mL} \pm 4.28 \text{ pg/mL}$) were significantly lower, and those of IL-10 ($137.25 \text{ ng/L} \pm 6.2 \text{ ng/L}$, $135.90 \text{ ng/L} \pm 4.4 \text{ ng/L}$, $121.70 \text{ ng/L} \pm 5.11 \text{ ng/L}$ vs $82.09 \text{ ng/L} \pm 5.33 \text{ ng/L}$) and CGRP ($155.09 \text{ ng/L} \pm 4.38 \text{ ng/L}$, $142.02 \text{ ng/L} \pm 2.44 \text{ ng/L}$, $158.25 \text{ ng/L} \pm 4.02 \text{ ng/L}$ vs $107.31 \text{ ng/L} \pm 3.96 \text{ ng/L}$) were significantly higher than those in the model group

■背景资料

肠易激综合征 (irritable bowel syndrome, IBS) 是肠功能紊乱性疾病, 患者多表现与排便或排便习惯改变相关的腹痛或不适, 伴有排便紊乱的特点, IBS 的发病率逐年增高, 已成为全球胃肠道功能性疾病, 本病反复发作, 严重影响患者的生活质量, 医药耗费巨大, 是仅次于上呼吸道感染第二大常见病。

■同行评议者

马欣, 主任医师, 甘肃省人民医院消化科

■ 研究前沿

本研究在临床应用金荞麦治疗IBS取得良好疗效的基础上,拟探讨金荞麦片对实验动物肠功能、免疫炎症、肠黏膜通透性、内脏高敏感性和抗应激能力的影响,观察金荞麦片对脾虚湿热证肠易激综合征腹泄型(IBS-D)大鼠的免疫炎症反应和内脏高敏感性的影响,探讨金荞麦片治疗IBS的作用环节和靶点,为寻找具有我国知识产权治疗IBS的中药新制剂开辟新途径。

(all $P < 0.05$ or 0.01). The mRNA expression of 5-HT (0.74 ± 0.43 , 0.97 ± 0.91 , 0.66 ± 0.29 vs 1.27 ± 0.45), 5-HT_{3R} (1.01 ± 0.35 , 1.14 ± 0.76 , 1.47 ± 0.65 vs 1.61 ± 0.03), NK1R (1.07 ± 0.58 , 0.98 ± 0.67 , 0.88 ± 0.79 vs 1.47 ± 0.94) and ICAM-1 (0.81 ± 0.55 , 0.96 ± 0.19 , 0.72 ± 0.93 vs 1.33 ± 0.26) in the intestinal tissue was down-regulated after treatment with Fagopyrum cymosum tablets ($P < 0.05$ or 0.01), especially in the high-dose group.

CONCLUSION: Fagopyrum cymosum tablets can reduce visceral hypersensitivity and inhibit inflammatory immune response in IBS-D rats in a concentration-dependent manner.

© 2013 Baishideng Publishing Group Co., Limited. All rights reserved.

Key Words: Fagopyrum cymosum tablets; Irritable bowel syndrome; Immune inflammation; Visceral hypersensitivity

Niu XL, Zhou YH, Sun SY, Zhuang L. Influence of Fagopyrum cymosum tablets on immune inflammation and visceral hypersensitivity in a rat model of diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2013; 21(32): 3543-3549 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/3543.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v21.i32.3543>

摘要

目的: 研究金荞麦片对脾虚湿热证肠易激综合征腹泄型(diarrhea-predominant irritable bowel syndrome, IBS-D)大鼠免疫炎症和内脏高敏感性的影响。

方法: 选取SPF级新生SD大鼠,采用高乳糖饲料+慢性束缚+夹尾刺激诱导IBS-D大鼠模型。造模成功后,将实验动物随机分为正常对照组(A组)、模型对照组(B组)、金荞麦片高剂量组(C组)、中剂量组(D组)、低剂量组(E组)、谷参肠安组(F组),金荞麦片组分别给予高剂量[6 g/(kg·d)]、中剂量[3 g/(kg·d)]和低剂量[1.5 g/(kg·d)]中药灌胃,谷参肠安组给予谷参肠安2 g/(kg·d),正常组和模型组分别给予等容积生理盐水灌胃,1次/d。灌胃4 wk后,行直肠内球囊扩张实验(colorectal distention, CRD),观察腹肌收缩反射(abdominal withdrawal reflex, AWR),评估大鼠结肠转运和感觉功能,放射免疫法检测血清肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白介素-17(interleukin 17, IL-17)、IL-10、P物质(substance P, SP)和降钙素基因相关肽(calcitonin gene-related peptide, CGRP)

含量,荧光定量PCR检测肠组织5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)、5-羟色胺₃受体(5-hydroxytryptamine 3 receptor, 5-HT_{3R})、神经激肽受体-1(neurokinin receptor 1, NK1R)和细胞间黏附分子(intracellular adhesion molecule-1, ICAM-1)mRNA表达水平。

结果: 与模型组比较,金荞麦片各剂量组大鼠结肠转运功能及内脏高敏感性明显降低($P < 0.05$ 或 0.01),大鼠血清TNF- α (2.81 ng/L \pm 0.67 ng/L, 2.76 ng/L \pm 0.31 ng/L, 2.91 ng/L \pm 0.77 ng/L vs 3.77 ng/L \pm 0.44 ng/L)、IL-17(2.01 ng/L \pm 0.76 ng/L, 2.14 ng/L \pm 0.29 ng/L, 1.98 ng/L \pm 0.11 ng/L vs 2.47 ng/L \pm 0.33 ng/L)及SP(38.22 pg/mL \pm 3.15 pg/mL, 37.55 pg/mL \pm 2.63 pg/mL, 42.01 pg/mL \pm 3.79 pg/mL vs 43.19 pg/mL \pm 4.28 pg/mL)含量均较模型组降低。IL-10(137.25 ng/L \pm 6.2 ng/L, 135.90 ng/L \pm 4.4 ng/L, 121.70 ng/L \pm 5.11 ng/L vs 82.09 ng/L \pm 5.33 ng/L)和CGRP(155.09 ng/L \pm 4.38 ng/L, 142.02 ng/L \pm 2.44 ng/L, 158.25 ng/L \pm 4.02 ng/L vs 107.31 ng/L \pm 3.96 ng/L)明显升高($P < 0.05$ 或 0.01)。肠组织5-HT(0.74 ± 0.43 , 0.97 ± 0.91 , 0.66 ± 0.29 vs 1.27 ± 0.45)、5-HT_{3R}(1.01 ± 0.35 , 1.14 ± 0.76 , 1.47 ± 0.65 vs 1.61 ± 0.03)、NK1R(1.07 ± 0.58 , 0.98 ± 0.67 , 0.88 ± 0.79 vs 1.47 ± 0.94)和ICAM-1(0.81 ± 0.55 , 0.96 ± 0.19 , 0.72 ± 0.93 vs 1.33 ± 0.26) mRNA表达水平下调($P < 0.05$ 或 0.01),尤以金荞麦片高剂量组为优。

结论: 金荞麦片可降低IBS-D大鼠内脏高敏感性,有效抑制免疫炎症反应,多靶点、多层次地参与调节胃肠动力。金荞麦片对实验性IBS-D具有量效依赖作用。

© 2013年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 金荞麦片; 肠易激综合征; 免疫炎症; 内脏高敏感性

核心提示: 金荞麦片能够通过调节血浆肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α)、白介素-17(interleukin 17, IL-17)、IL-10、P物质(substance P)和降钙素基因相关肽(calcitonin gene-related peptide)含量以及5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)、5-羟色胺₃受体(5-hydroxytryptamine 3 receptor, 5-HT_{3R})、神经激肽受体-1(neurokinin receptor 1)和细胞间黏附分子(intracellular adhesion molecule-1)mRNA表达水平,进而对肠易激综合征腹泄型(diarrhea-predominant irritable bowel syndrome)大鼠的免疫炎症反应和内脏高敏感性

起到一定的抑制作用, 这可能是金荞麦片治疗IBS的作用环节和靶点之一。

牛晓玲, 周英豪, 孙书焰, 庄璘. 金荞麦片对脾虚湿热证腹泻型肠易激综合征大鼠免疫炎症和内脏高敏感性的影响. 世界华人消化杂志 2013; 21(32): 3543-3549 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/3543.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v21.i32.3543>

0 引言

肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)是复杂的胃肠功能紊乱性疾病, 患者多表现与排便或排便习惯改变相关的腹痛或不适, 伴有排便紊乱的特点. IBS的发病率逐年增高, 已成为全球胃肠功能性疾病, 是仅次于上呼吸道感染的第二大常见病. 肠易激综合征腹泻型(diarrhea-predominant irritable bowel syndrome, IBS-D)占到IBS的1/3, 全球五大洲约12%的人口受到IBS-D的困扰. 虽然已有各种针对IBS的药物和非药物治疗方法, 但仍有大量患者的症状未得到缓解, 严重影响了患者的生活质量, 且社会和经济成本高^[1-3]. 本研究观察了金荞麦片对脾虚湿热证IBS-D大鼠的免疫炎症反应和内脏高敏感性的影响, 探讨金荞麦片治疗IBS的作用环节和靶点, 为寻找具有我国知识产权治疗IBS的中药新制剂开辟新途径.

1 材料和方法

1.1 材料 出生2 wk的SPF级SD大鼠112只, 雌雄不限, 体质量6-8 g, 由上海医科大学实验动物中心提供. 金荞麦片(1.5 g生药/片, 南通精华制药有限公司, 批号: 121103), 研成细粉, 溶于生理盐水中灌胃给药; 谷参肠安胶囊(地奥集团成都药业股份有限公司, 批号: 121018), 取胶囊内容物, 溶于生理盐水中灌胃给药; 肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)放射免疫试剂盒(天津九鼎医学生物工程有限公司); 白介素-7(interleukin 17, IL-17)放射免疫试剂盒(天津九鼎医学生物工程有限公司); IL-10放射免疫试剂盒(天津九鼎医学生物工程有限公司); P物质(substance P, SP)放射免疫试剂盒(南京建成生物工程研究所); 降钙素基因相关肽(1calcitonin gene-related peptide, CGRP)放射免疫试剂盒(南京建成生物工程研究所); GC-911 γ 放射免疫计数器(科大创新股份有限公司); 冰乙酸(分析纯, 上海圣亚化工有限公司); RT-PCR两步法试剂盒、TakaRa ExTaq DNA聚合酶, PCR扩增用引物(上海生工生物工

程公司); 8 F导尿管, 导管直径2 mm, 球囊最大容量3 mL, 最大直径2 cm, 用作直肠内球囊扩张导管, 由浙江康康医疗器械有限公司生产.

1.2 方法

1.2.1 模型制备: 将出生2 wk的SPF级SD大鼠112只随机分为对照组(32只)和模型组(80只), 模型组乳大鼠每5只与哺乳鼠一同饲养, 每日与母鼠分离180 min, 直至出生后第14天, 第3周将与母鼠分离的幼鼠每5只一笼, 以高脂高糖饲料喂养(普通饲料混入12%猪油、8%蜂蜜), 灌服大黄水煎液2.0 mL/(kg·d), 1次/d; 对照组以普通混合饲料喂养, 灌服等量生理盐水, 1次/d, 持续1 wk停; 第4周模型组每天上午9:00以直肠内气囊扩张, 导管经肛门插入约2 cm, 注入气体1.0 mL, 持续2 min, 1次/d, 放气退出导管, 置入温度32 °C \pm 2 °C、相对湿度90%-95%的湿热环境中, 1 h/次, 2次/d; 对照组肛门内插入气囊导管, 但不扩张, 2 min后拔出导管, 1次/d; 仍在温度20 °C-28 °C, 相对湿度50%-70%的正常环境中, 持续1 wk停; 第5周每天上午9:00模型组大鼠夹尾刺激10 min(用尖端包裹纱布的止血钳夹住大鼠尾巴), 然后用30%水合氯醛(3 mL/kg)麻醉, 用宽纸带束缚其肩部、前肢及胸部, 限制大鼠用前肢搔抓头面部, 但不限制其活动, 自大鼠清醒后开始计时, 束缚时间为1 h, 30 min后给直结肠内醋酸刺激, 将经甘油润滑的连续硬膜外导管(直径约1 mm)经肛门插入约2 cm, 注入0.5%醋酸0.5 mL, 30 s后注入0.9%生理盐水1.0 mL冲洗; 对照组大鼠每天直结肠内注入0.9%生理盐水0.5 mL, 连续2 wk. 造模同时观察大鼠的一般情况(饮食、二便、体质量、形态、皮毛和精神状态等)并做记录, 第7周停止造模. 第6周末检测大鼠的结肠转运和感觉功能.

1.2.2 动物分组及给药: 将造模成功大鼠随机分为正常对照组(A组)、模型对照组(B组)、金荞麦片高、中、低剂量组(C、D、E组)、谷参肠安组(F组), 每组12只, 共6组. 谷参肠安组给药浓度为2 g/kg, 金荞麦片低、中、高剂量组给药浓度分别为1.5、3.0、6.0 g生药/kg, 均以10 mL/kg体质量灌胃给药. 正常对照组和模型对照组给予等容积生理盐水. 均1次/d, 每日上午8:00开始, 共4 wk.

1.2.3 结肠转运功能测定: 大鼠实验前24 h禁食, 予30%水合氯醛(3 mL/kg)腹腔注射麻醉, 取直径为3 mm的玻璃小球沿肛门放入距肛门3 cm的直肠内. 大鼠苏醒后迅速移至笼内喂食饮水, 笼内垫清洁滤纸. 观察束缚2 h内大鼠排便的粪点

■ 相关报道

有研究报道, 肠吉泰能通过降低肠道组织神经生长因子含量来降低内脏敏感性.

■ 创新盘点

金荞麦片治疗IBS的主要药效学实验,拟阐明其对IBS是否具有调节免疫炎症反应、降低内脏高敏感性和维持肠黏膜结构完整性的作用。

表 1 高乳糖饲料+慢性束缚+夹尾刺激对大鼠结肠转运功能的影响 (mean ± SD)

	第14天			第28天		
	<i>n</i>	大鼠粪点数	玻璃小球排出时间(min)	<i>n</i>	大鼠粪点数	玻璃小球排出时(min)
正常组	32	3.24 ± 1.75	23.09 ± 1.52	32	4.01 ± 0.25	23.18 ± 1.22
模型组	80	4.97 ± 2.08 ^b	15.30 ± 3.75 ^b	80	4.89 ± 0.37 ^b	17.30 ± 1.98 ^b

^b*P* < 0.01 vs 正常组。

数和直肠内玻璃小球排出时间并进行比较。实验第14天、第28天、给药结束后第2天分别检测以验证模型有效性及观察金荞麦片的干预作用。

1.2.4 内脏敏感性评估: 于造模结束及给药结束后第2天分别评估球囊结直肠扩张引起腹部收缩反射(abdominal withdrawal reflex, AWR)的最小容量阈值以反映其内脏敏感性。大鼠水合氯醛麻醉下,将石蜡油润滑后的导尿管经肛门插入,球囊末端距离肛门1 cm,用胶布把导管和大鼠尾巴根部缠在一起,固定气囊。大鼠苏醒后,放在特制的透明塑料笼(18 cm × 5 cm × 7 cm)中,大鼠在笼中只能前后运动,不能转身。30 min适应期后经导尿管外口向球囊内注入26 °C-28 °C生理盐水扩张肠道,记录引起大鼠腹部收缩反射的最小注水量,即最小容量阈值。重复扩张3次,每次扩张间隔30 min,数据取均值。

1.2.5 TNF- α 、IL-17、IL-10、SP及CGRP含量测定: 给药结束后第2天,各组大鼠10%水合氯醛腹腔麻醉后取静脉血5 mL,分离血清,置-20 °C保存待检。TNF- α 、IL-17、IL-10、SP及CGRP均采用放射免疫法检测。操作均按试剂盒说明进行。

1.2.6 小肠运动功能评估: 脱颈椎处死后,取小肠检测小肠运动功能。各组随机取5只大鼠,以50%墨汁灌胃(2 mL/只),10 min后处死大鼠,剖取大鼠小肠,分别测量小肠墨汁推进百分率。推进率(%) = 幽门至墨汁前沿的距离/幽门至回盲部的距离 × 100%。

1.2.7 肠组织5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)、5-羟色胺3受体(5-hydroxytryptamine 3 receptor, 5-HT3R)、神经激肽受体-1(neurokinin receptor 1, NK1R)和细胞间黏附分子(intracellular adhesion molecule-1, ICAM-1)mRNA表达水平测定: 大鼠处死后,取出大肠组织,采用液氮快速冷冻并置-70 °C冰箱中保存待测。RT-PCR检测5-HT、5-HT3R、NK1R及ICAM-1 mRNA的表达: 从GenBank查取5-HT、5-HT3R、NK1R及ICAM-1基因序列,以Primer5软件设计引

物各一对,5-HT: 上游: 5'-AGACCCTATCAG-GTGGACGTT-3',下游: 5'-GGAGGTATACG-CAGATGCT-3',片段大小172 bp; 5-HT3R: 上游: 5'-GCAGACATACGCTTTCCC-3',下游: 5'-ATAGCCCACCAGCACATT-3',片段大小340 bp; NK1R: 上游: 5'-ACCAACACCTCT-GAGTCTAA-3',下游: 5'-TGGTCACTGTCCT-CATTCT-3',片段大小174 bp。内参GAPDH: 上游: 5'-ACAGCAACAGGGTGGTGGAC-3',下游: 5'-TTTGAGGGTGCAGCGAACTT-3',片段大小252 bp; ICAM-1: 上游: 5'-TCGGAGGATCAAACGAAGC-3',下游: 5'-AACATAAGAG-GCTGCCATCACG-3',片段大小462 bp。上述引物均由上海生工生物技术有限公司合成。采用TRIzol法提取肠组织总RNA。按两步法RT-PCR试剂盒操作说明逆转录cDNA,并进行荧光定量PCR扩增。

统计学处理 采用SPSS13.0统计软件进行处理,计量数据以mean ± SD表示,计数资料采用 χ^2 检验,组间差异的比较采用单因素方差分析,显著性水准为 $\alpha = 0.05$ 。*P* < 0.05为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 大鼠结肠转运功能比较 高乳糖饲料+慢性束缚+夹尾刺激可使模型组大鼠结肠转运功能增强,较正常组排便量明显增多,直肠内玻璃小球排出时间明显缩短(表1)。给药后,各治疗组结肠转运功能较模型组均有显著性差异(表2)。

2.2 大鼠内脏敏感性比较 造模结束后检测大鼠内脏敏感性,模型组大鼠球囊结直肠扩张引起腹部收缩反射的最小容量阈值(0.34 mL ± 0.21 mL)较正常组(0.72 mL ± 0.19 mL)明显降低,差异有显著性(*P* < 0.01),证明内脏高敏感模型复制成功。而给药结束后检测,模型组大鼠球囊结直肠扩张引起腹部收缩反射的最小容量阈值(0.38 mL ± 0.21 mL)较正常组(0.69 mL ± 0.05 mL)明显降低,差异有显著性(*P* < 0.01),各治疗组引起腹部

表 2 各组大鼠结肠转运功能比较 ($n = 12$, mean \pm SD)

分组	大鼠粪点数	玻璃小球排出时(min)
A组	3.45 \pm 2.93	23.71 \pm 2.06
B组	4.52 \pm 1.07 ^b	16.33 \pm 1.05 ^b
C组	3.58 \pm 0.54 ^d	21.06 \pm 1.87 ^c
D组	3.87 \pm 0.22 ^c	19.42 \pm 2.44 ^c
E组	4.03 \pm 0.66 ^c	18.21 \pm 3.15
F组	3.69 \pm 0.91 ^c	20.09 \pm 3.27 ^c

^b $P < 0.01$ vs A组; ^c $P < 0.05$, ^d $P < 0.01$ vs B组. A组: 正常对照组; B组: 模型对照组; C组: 金荞麦片高; D组: 中剂量组; E组: 低剂量组; F组: 谷参肠安组.

收缩反射的最小容量阈值(C组: 0.55 mL \pm 0.07 mL, D组: 0.53 mL \pm 0.11 mL, E组: 0.46 mL \pm 0.05 mL, F组: 0.49 mL \pm 0.09 mL)均较模型组(0.38 mL \pm 0.21 mL)升高($P < 0.05$), 说明各治疗组肠道高敏感性显著降低.

2.3 大鼠血清TNF- α 、IL-17、IL-10、SP及CGRP含量比较 模型组大鼠血清TNF- α 、IL-17及SP含量较正常组明显增高($P < 0.01$), IL-10和CGRP明显降低($P < 0.01$), 而各治疗组大鼠血清TNF- α 、IL-17及SP含量均较模型组降低, IL-10和CGRP明显升高($P < 0.05$ 或 0.01)(表3).

2.4 大鼠小肠运动功能比较 模型组大鼠小肠墨汁推进百分率(89.34% \pm 6.67%)较正常组(72.08% \pm 4.49%)显著升高($P < 0.01$), 给药后, 各治疗组小肠墨汁推进百分率(C组: 75.21% \pm 4.21%, D组: 80.12% \pm 5.19%, E组: 82.05% \pm 3.27%, F组: 77.33% \pm 6.01%)均较模型组(89.34% \pm 6.67%)降低($P < 0.05$ 或 0.01), 且以金荞麦片高剂量组差异最为明显($P < 0.01$).

2.5 肠组织5-HT、5-HT3R、NK1R及ICAM-1 mRNA比较 模型组大鼠血清5-HT、5-HT3R、NK1R及ICAM-1 mRNA表达水平较正常组明显上调($P < 0.01$), 而各治疗组大鼠血清5-HT、5-HT3R、NK1R及ICAM-1 mRNA均较模型组下调($P < 0.05$)(表4).

3 讨论

IBS是由腹部疼痛不适同时伴有排便习惯改变为特征的一组肠功能紊乱综合征, 缺乏明显的器质性改变. 依据粪便性状可分为便秘型、腹泻型、混合型和不定型, 其致病因素和发病机制尚未完全明确^[4-6]. 目前认为多个因素参与其发病, 如遗传因素、生活方式、精神心理因素、肠道运行和感觉功能, 这些都与“脑-肠”

轴功能密切相关^[7]. 神经-免疫-内分泌网络失调是目前对IBS发病机制较全面的认识^[8]. IBS的病理生理学改变主要表现为胃肠道动力异常、内脏高敏感性和神经内分泌调节紊乱^[9]. 近年来, 已有报道, 肠道黏膜低度炎症和免疫激活是IBS新的病理生理学特征, 特别是随着感染后肠易激综合征发病机制的研究, 越来越多的证据表明, 黏膜免疫激活是IBS发病的重要机制. 感染、精神心理应激及肠道菌群紊乱是导致黏膜免疫活化的重要原因, 寻找可能的与免疫相关的生物学靶点是提高对IBS诊断和治疗水平的潜在方向^[10-12]. 多种细胞因子和多肽类分子, 如TNF- α 、IL-17、IL-10、ICAM-1、SP及CGRP等作为炎症因子和神经传递、调节介质, 是免疫炎症反应网络中的重要成分, 可通过参与炎症反应和调节免疫功能、调节细胞生长分化、诱导炎症反应发生, 参与多种生理病理过程, 他们在胃肠道及脑中的改变影响了神经-免疫-内分泌网络的调节功能, 使“脑-肠”轴紊乱, 从而导致胃肠动力异常, 内脏高敏感性等改变. 同时, 这些细胞因子也对胃肠道的分泌和运动起极其重要的调节作用^[13-19]. IBS患者肠动力反应过强、感觉阈值降低以及心理障碍或精神异常表现与5-HT浓度较高有关. 5-HT作用于不同的受体会有不同的表现, 其中与IBS发病机制关系最为密切的是5-HT3受体和5-HT4受体. 5-HT广泛分布于整个胃肠道, 与胃肠道功能紊乱密切相关. 激活5-HT3受体增加钠的通透性, 直接兴奋I级感觉神经元, 其活化可致乙酰胆碱和P物质的释放, 后者能促进胃肠道收缩. 5-HT是一种广泛存在于中枢神经系统和胃肠道的神经递质, 也是一种免疫调节因子, 是神经内分泌免疫网络中的重要一员^[20]. SP诱导炎症主要是通过NK1R所调节的, NK1R主要存在于结肠和回肠的肌间神经丛及黏膜下神经丛, 胃较少. 无论是体内还是体外, 免疫及非免疫细胞上NK1R被激活后都有一种广泛的前炎症反应^[21].

本研究采用高乳糖饲料+慢性束缚+夹尾刺激诱导IBS-D大鼠模型, 并在造模成功后采用金荞麦片进行治疗, 后行直肠内球囊扩张实验(colorectal distention, CRD), 观察腹肌收缩反射, 评估了大鼠结肠转运和感觉功能, 放射免疫法检测了血清TNF- α 、IL-17、IL-10、SP和CGRP含量, 荧光定量PCR检测了肠组织5-HT、5-HT3R、NK1R和ICAM-1 mRNA表达水平. 结果显示, 与正常对照组相比, 模型组大鼠结肠

■名词解释

直肠内球囊扩张实验(colorectal distention, CRD): 是对直肠排便功能的一项辅助检查, 临床多用于鉴别出口处阻塞和排便失禁, 对判断盆底肌、外括约肌反常收缩及直肠感觉功能下降有重要意义.

同行评价

本文的研究结果对临床工作具有较为重要的指导作用。

表 3 各组大鼠血清TNF- α 、IL-17、IL-10、SP及CGRP含量比较 ($n = 12$, mean \pm SD)

分组	TNF- α (ng/L)	IL-17(ng/L)	IL-10(ng/L)	SP(pg/mL)	CGRP(ng/L)
A组	2.45 \pm 0.51	1.93 \pm 0.14	155.96 \pm 7.12	36.57 \pm 3.01	160.33 \pm 4.18
B组	3.77 \pm 0.44 ^b	2.47 \pm 0.33 ^b	82.09 \pm 5.33 ^b	43.19 \pm 4.28 ^b	107.31 \pm 3.96 ^b
C组	2.76 \pm 0.31 ^d	2.01 \pm 0.76	137.25 \pm 6.2 ^d	38.22 \pm 3.15 ^d	155.09 \pm 4.38 ^d
D组	2.85 \pm 0.62 ^c	2.14 \pm 0.29	128.55 \pm 6.3 ^c	40.61 \pm 2.71 ^d	142.02 \pm 2.44 ^d
E组	2.91 \pm 0.77 ^c	2.30 \pm 0.77	121.70 \pm 5.11 ^c	42.01 \pm 3.79 ^d	136.21 \pm 4.55 ^c
F组	2.81 \pm 0.67 ^c	1.98 \pm 0.11	135.90 \pm 4.4 ^d	37.55 \pm 2.63 ^d	158.25 \pm 4.02 ^d

^b $P < 0.01$ vs A组; ^c $P < 0.05$, ^d $P < 0.01$ vs B组. A组: 正常对照组; B组: 模型对照组; C组: 金荞麦片高; D组: 中剂量组; E组: 低剂量组; F组: 谷参肠安组. TNF- α : 肿瘤坏死因子- α ; IL: 白介素; SP: P物质; CGRP: 降钙素基因相关肽.

表 4 各组大鼠5-HT、5-HT3R、NK1R及ICAM-1 mRNA比较 (mean \pm SD)

分组	5-HT	5-HT3R	NK1R	ICAM-1
A组	0.41 \pm 0.05	0.89 \pm 0.07	0.60 \pm 0.08	0.56 \pm 0.04
B组	1.27 \pm 0.45 ^b	1.61 \pm 0.03 ^b	1.47 \pm 0.94 ^b	1.33 \pm 0.26 ^b
C组	0.74 \pm 0.43 ^d	1.01 \pm 0.35	0.88 \pm 0.79 ^d	0.81 \pm 0.55 ^d
D组	0.97 \pm 0.91 ^c	1.19 \pm 0.46 ^c	1.07 \pm 0.58 ^c	0.96 \pm 0.19 ^c
E组	1.01 \pm 0.83	1.47 \pm 0.65	1.20 \pm 0.31	1.05 \pm 0.69 ^c
F组	0.66 \pm 0.29 ^d	1.14 \pm 0.76 ^c	0.98 \pm 0.67 ^d	0.72 \pm 0.93 ^d

^b $P < 0.01$ vs A组; ^c $P < 0.05$, ^d $P < 0.01$ vs B组. A组: 正常对照组; B组: 模型对照组; C组: 金荞麦片高; D组: 中剂量组; E组: 低剂量组; F组: 谷参肠安组. 5-HT: 肠组织5-羟色胺; 5-HT3R: 5-羟色胺3受体; NK1R: 神经激肽受体-1; ICAM-1: 细胞间黏附分子-1.

转运功能增强,较正常组排便量明显增多,直肠内玻璃小球排出时间明显缩短,而经过治疗后,这些变化都得到一定程度的逆转.模型组大鼠球囊结直肠扩张引起腹部收缩反射的最小容量阈值较正常组明显降低,差异有显著性($P < 0.01$),而各治疗组引起腹部收缩反射的最小容量阈值均较模型组升高($P < 0.05$).模型组大鼠血清TNF- α 、IL-17及SP含量较正常组明显增高($P < 0.01$),IL-10和CGRP明显降低($P < 0.01$),而各治疗组大鼠血清TNF- α 、IL-17及SP含量均较模型组降低,IL-10和CGRP明显升高($P < 0.05$ 或0.01).荧光定量PCR结果显示,模型组大鼠血清5-HT、5-HT3R、NK1R及ICAM-1 mRNA表达水平较正常组明显上调($P < 0.01$),而各治疗组大鼠血清5-HT、5-HT3R、NK1R及ICAM-1 mRNA均较模型组下调($P < 0.05$).

肠易激综合征属于祖国医学的“泄泻”、“便秘”范畴,与“大肠泄”、“气秘”、“痛泄”关系最为密切,与“郁证”也有一定联系.金荞麦片由天然植物药金荞麦提取而成.金荞麦性平,味微苦,归肺、胃、脾经,现代药理研究发现其有效成分为双聚原矢车菊苷元,

对炎症组织修复确切,对免疫系统作用部位具体,故有提高人体免疫力的作用.研究表明,TNF- α 、IL-17、IL-10、ICAM-1等炎症细胞因子以及5-HT、SP、CGRP及其相关受体均作为炎症因子、神经传递和调节介质,参与了IBS的生理病理过程,而金荞麦片能够通过调节血浆TNF- α 、IL-17、IL-10、SP和CGRP含量以及5-HT、5-HT3R、NK1R和ICAM-1 mRNA表达水平,进而对IBS-D大鼠的免疫炎症反应和内脏高敏感性起到一定的抑制作用,这可能是金荞麦片治疗IBS的作用环节和靶点之一.

4 参考文献

- 1 Camilleri M. Current and future pharmacological treatments for diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *Expert Opin Pharmacother* 2013; 14: 1151-1160 [PMID: 23621801 DOI: 10.1517/14656566.2013.794223]
- 2 Pajak R, Lackner J, Kamboj SK. A systematic review of minimal-contact psychological treatments for symptom management in irritable bowel syndrome. *J Psychosom Res* 2013; 75: 103-112 [PMID: 23915765 DOI: 10.1016/j.jpsychores.2013.05.007]
- 3 Halland M, Talley NJ. New treatments for IBS. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2013; 10: 13-23 [PMID: 23147658 DOI: 10.1038/nrgastro.2012.207]

- 4 Spiller RC, Jenkins D, Thornley JP, Hebden JM, Wright T, Skinner M, Neal KR. Increased rectal mucosal enteroendocrine cells, T lymphocytes, and increased gut permeability following acute *Campylobacter* enteritis and in post-dysenteric irritable bowel syndrome. *Gut* 2000; 47: 804-811 [PMID: 11076879 DOI: 10.1136/gut.47.6.804]
- 5 Quigley EM. Probiotics in irritable bowel syndrome: an immunomodulatory strategy? *J Am Coll Nutr* 2007; 26: 684S-690S [PMID: 18187434 DOI: 10.1080/07315724.2007.10719648]
- 6 De Ponti F. Drug development for the irritable bowel syndrome: current challenges and future perspectives. *Front Pharmacol* 2013; 4: 7 [PMID: 23378837 DOI: 10.3389/fphar.2013.00007]
- 7 Atay O. Update in adolescent gastroenterology. *Adolesc Med State Art Rev* 2013; 24: 264-272, xiv-xv [PMID: 23705529]
- 8 Dang J, Ardila-Hani A, Amichai MM, Chua K, Pimentel M. Systematic review of diagnostic criteria for IBS demonstrates poor validity and utilization of Rome III. *Neurogastroenterol Motil* 2012; 24: 853-e397 [PMID: 22632582 DOI: 10.1111/j.1365-2982.2012.01943.x]
- 9 Surdea-Blaga T, Băban A, Dumitrascu DL. Psychosocial determinants of irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 616-626 [PMID: 22363132 DOI: 10.3748/wjg.v18.i7.616]
- 10 Jovani M, Fiorino G, Danese S. Commentary: associations between immune activation, intestinal permeability and irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 37: 277-278 [PMID: 23252779 DOI: 10.1111/apt.12136]
- 11 Ishihara S, Tada Y, Fukuba N, Oka A, Kusunoki R, Mishima Y, Oshima N, Moriyama I, Yuki T, Kawashima K, Kinoshita Y. Pathogenesis of irritable bowel syndrome--review regarding associated infection and immune activation. *Digestion* 2013; 87: 204-211 [PMID: 23712295 DOI: 10.1159/000350054]
- 12 Fukudo S, Kuwano H, Miwa H. Management and pathophysiology of functional gastrointestinal disorders. *Digestion* 2012; 85: 85-89 [PMID: 22269284 DOI: 10.1159/000334652]
- 13 Bashashati M, Rezaei N, Bashashati H, Shafieyoun A, Daryani NE, Sharkey KA, Storr M. Cytokine gene polymorphisms are associated with irritable bowel syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Neurogastroenterol Motil* 2012; 24: 1102-e566 [PMID: 22897390 DOI: 10.1111/j.1365-2982.2012.01990.x]
- 14 Ohman L, Simrén M. Pathogenesis of IBS: role of inflammation, immunity and neuroimmune interactions. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2010; 7: 163-173 [PMID: 20101257 DOI: 10.1038/nrgastro.2010.4]
- 15 El-Salhy M. Irritable bowel syndrome: diagnosis and pathogenesis. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 5151-5163 [PMID: 23066308]
- 16 Elsenbruch S. Abdominal pain in Irritable Bowel Syndrome: a review of putative psychological, neural and neuro-immune mechanisms. *Brain Behav Immun* 2011; 25: 386-394 [PMID: 21094682 DOI: 10.1016/j.bbi.2010.11.010]
- 17 Matricon J, Meleine M, Gelot A, Piche T, Dapoigny M, Muller E, Ardid D. Review article: Associations between immune activation, intestinal permeability and the irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 36: 1009-1031 [PMID: 23066886 DOI: 10.1111/apt.12080]
- 18 Ford AC, Talley NJ. Mucosal inflammation as a potential etiological factor in irritable bowel syndrome: a systematic review. *J Gastroenterol* 2011; 46: 421-431 [PMID: 21331765 DOI: 10.1007/s00535-011-0379-9]
- 19 Spiller R, Lam C. An Update on Post-infectious Irritable Bowel Syndrome: Role of Genetics, Immune Activation, Serotonin and Altered Microbiome. *J Neurogastroenterol Motil* 2012; 18: 258-268 [PMID: 22837873 DOI: 10.5056/jnm.2012.18.3.258]
- 20 康明祥, 贾红. 肠易激综合征内脏高敏感性机制的研究进展. *世界华人消化杂志* 2004; 16: 1554-1558
- 21 Anastasi JK, Capili B, Chang M. Managing irritable bowel syndrome. *Am J Nurs* 2013; 113: 42-52; quiz 54, 53 [PMID: 23764698]

编辑 郭鹏 电编 闫晋利



三维多普勒超声评价食管静脉曲张套扎术对胃左静脉血流动力学的影响

崔星亮, 路新卿, 王建华, 刘晓东, 施海法, 燕霞, 王瑞平

■背景资料

食管静脉曲张破裂出血是一种威胁肝硬化患者生命安全的严重并发症, 据统计全国每年约有5%-15%肝硬化患者发生食管静脉曲张破裂出血。内镜下曲张静脉套扎术(endoscopic variceal ligation, EVL)目前已成为食管静脉曲张的首选治疗方法, 胃左静脉(the left gastric vein, LGV)是门静脉系统一重要分支, 食管静脉之所以破裂出血与其内血流动力学的变化是分不开的。使用三维超声多普勒测量LGV血流动力学改变对于预测治疗后出血的危险性及治疗效果的评价具有重要的临床意义。

■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

崔星亮, 路新卿, 王建华, 刘晓东, 施海法, 燕霞, 王瑞平, 河北工程大学附属医院消化内科 河北省邯郸市 056029

崔星亮, 硕士生, 主治医师, 主要从事肝硬化上消化道出血的规范化治疗方面的研究。

邯郸市科学技术局研究基金资助项目, No. 1223108089-10

作者贡献分布: 此课题由崔星亮与路新卿设计; 超声检查由施海法与燕霞完成; 静脉曲张套扎由刘晓东与王建华操作完成; 数据统计分析由王瑞平完成; 论文写作由崔星亮完成。

通讯作者: 路新卿, 副主任医师, 056029, 河北省邯郸市丛台区81号, 河北工程大学附属医院消化内科。

cuixingliang781002@qq.com

电话: 0310-8572136

收稿日期: 2013-07-04 修回日期: 2013-07-29

接受日期: 2013-10-18 在线出版日期: 2013-11-18

Three-dimensional Doppler ultrasonographic evaluation of hemodynamic changes in the left gastric vein of patients after esophageal variceal ligation

Xing-Liang Cui, Xin-Qing Lu, Jian-Hua Wang, Xiao-Dong Liu, Hai-Fa Shi, Xia Yan, Rui-Ping Wang

Xing-Liang Cui, Xin-Qing Lu, Jian-Hua Wang, Xiao-Dong Liu, Hai-Fa Shi, Xia Yan, Rui-Ping Wang, Department of Gastroenterology, the Affiliated Hospital of Hebei University of Engineering, Handan 056029, Hebei Province, China

Supported by: the Handan Municipal Science and Technology Bureau Research Fund, No. 1223108089-10

Correspondence to: Xin-Qing Lu, Associate Chief Physician, Department of Gastroenterology, the Affiliated Hospital of Hebei University of Engineering, 81 Congtai Road, Handan 056029, Hebei Province, China. cuixingliang781002@qq.com

Received: 2013-07-04 Revised: 2013-07-29

Accepted: 2013-10-18 Published online: 2013-11-18

Abstract

AIM: To determine the hemodynamic effects of endoscopic variceal band ligation (EVL) on the left gastric vein (LGV) using three-dimensional Doppler ultrasonography (TD-DUS).

METHODS: One hundred and ten patients with pathologically confirmed cirrhosis, portal hypertension and esophageal varices who underwent esophageal variceal ligation at our hospital from

January 2009 to December 2012 were divided into either a non-hemorrhage group ($n = 50$) or a hemorrhage group ($n = 60$). TD-DUS measurements of hemodynamic indexes of the LGV including vein diameter, mean blood flow velocity, blood flow and blood flow were performed.

RESULTS: Before and after EBL, LGV diameter, mean flow velocity, and blood flow were significantly higher in the hemorrhage group than in the non-hemorrhage group ($t = 3.2, 2.8; 4.7, 6.0; 3.6, 3.8$, all $P < 0.01$). After EVL treatment, hemodynamic indexes were significantly reduced in both groups. The direction of blood flow of the left gastric vein to the liver (4.55% vs 70.91%), from the liver (87.27% vs 19.09%), and bidirectional blood flow (8.18% vs 10%) differed significantly between before and after treatment. There was also a significant difference between the two groups ($\chi^2 = 16.82, P < 0.01$).

CONCLUSION: EVL can reduce hemodynamic indexes (LGV diameter, mean blood flow velocity and blood flow) of the LGV.

© 2013 Baishideng Publishing Group Co., Limited. All rights reserved.

Key Words: Esophageal varices; Endoscopic variceal ligation; Three-dimensional ultrasonography; Doppler ultrasonography; Left gastric vein

Cui XL, Lu XQ, Wang JH, Liu XD, Shi HF, Yan X, Wang RP. Three-dimensional Doppler ultrasonographic evaluation of hemodynamic changes in the left gastric vein of patients after esophageal variceal ligation. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2013; 21(32): 3550-3555 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/3550.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i32.3550>

摘要

目的: 使用三维多普勒超声测量食管静脉曲张套扎术治疗前后胃左静脉(the left gastric vein, LGV)血流动力学指标, 确定内镜下曲张静脉套扎术(endoscopic variceal ligation, EVL)对血流动力学的影响。

方法: 选择2009-01/2012-12在我院住院且经临床、病理、影像学、生化、内镜检查确诊的肝硬化门脉高压症合并食管静脉曲张患者110例进行食管静脉曲张套扎治疗, 分为未出血组(50例)和出血组(60例), 使用三维多普勒超声测量食管静脉曲张套扎术治疗前后血流动力学指标, 包括静脉直径、平均血流速度、血流量以及血流方向。

结果: EVL前后出血组LGV血流动力学(LGV的直径, 平均血流速度, 血流量)均高于未出血组, 具有显著统计差异(*t*值分别为3.2、2.8; 4.7、6.0; 3.6、3.8, $P < 0.01$)。EVL治疗后, 出血组和未出血组血流动力学指标均明显降低, 治疗前胃左静脉的血流方向向肝血流占4.55%, 离肝血流为87.27%, 双向血流占8.18%, 而治疗后向肝血流占70.91%, 离肝血流19.09%, 双向血流占10.00%, 两组之间比较差异显著($\chi^2 = 16.82, P < 0.01$)。

结论: 三维多普勒超声测量结果显示: EVL显著降低胃LGV血流动力学指标(LGV的直径、平均血流速度和血流量), 可导致胃左静脉血流方向改变。

© 2013年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 食管静脉曲张; 内镜下曲张静脉套扎术; 三维多普勒超声; 胃左静脉

核心提示: 本文选择110例患者进行内镜下曲张静脉套扎术(endoscopic variceal ligation, EVL)治疗, 使用三维多普勒超声测量EVL治疗前后血流动力学指标, 观察内镜下EVL对胃左静脉(the left gastric vein, LGV)血流动力学的影响, 结果提示EVL显著降低LGV血流动力学指标, 并可导致LGV血流方向改变。三维超声多普勒是一种新的成像方法, 使用三维超声多普勒测量LGV血流动力学改变对于预测治疗后出血的危险性及治疗效果的评价具有重要的临床意义。

崔星亮, 路新卿, 王建华, 刘晓东, 施海法, 燕霞, 王瑞平. 三维多普勒超声评价食管静脉曲张套扎术对胃左静脉血流动力学的影响. 世界华人消化杂志 2013; 21(32): 3550-3555 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/3550.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i32.3550>

0 引言

目前, 内镜套扎术是治疗食管静脉曲张的有效方法之一, 具有止血快、静脉曲张消失迅速, 并发症少等优势, 且成本相对较低, 已成为食管静脉曲张的首选治疗方法^[1]。门脉系统血流动力学

变化是影响食管静脉曲张的发展最重要的因素, 也是影响内镜治疗后静脉曲张复发的重要因素。预测出血及复发方面胃左静脉(the left gastric vein, LGV)血流动力学改变优于门静脉, 因此, 测定LGV血流动力学改变对于预测治疗后出血的危险性及治疗效果的评价具有重要意义^[2,3]。本研究的目的是使用内镜下曲张静脉套扎术(endoscopic variceal ligation, EVL)治疗前后LGV, 观察EVL对血流动力学的影响及EVL的治疗效果评估。

1 材料和方法

1.1 材料 本研究是一项随机双盲前瞻性对照研究, 选择2009-01/2012-12在我院住院且经临床、病理、影像学、生化、内镜检查确诊的肝硬化、门脉高压症合并食管静脉曲张患者110例进行食管静脉曲张套扎治疗, 以上患者均符合食管静脉曲张套扎条件(合并消化系出血的食管静脉曲张或伴有红色征的高危未出血食管静脉曲张)。排除标准: (1)有套扎术/硬化剂注射治疗史, 有分流或断流手术史; (2)急性肝性脑病, 或怀疑有恶性肿瘤; (3)服用 β -受体阻滞剂等影响血流动力学药物者; (4)门脉系统有血栓者; (5)伴有心、脑、肾以及糖尿病患者。病情程度: 按照Child-pugh分级标准, Child A级28例, Child B级37例, Child C级45例。

1.2 方法

1.2.1 分组: 110例患者分为出血组和非出血组, 出血组为检查前3 mo内有反复呕血或黑便史, 并经胃镜证实为食管静脉曲张III级或IV级, 而非其他胃及十二指肠出血疾病的患者。未出血组为检查前3 mo内无消化系出血, 胃镜表现为食管静脉曲张III级或IV级, 以及静脉曲张即将破裂的迹象(红色征)。

1.2.2 研究工具: 所有研究的患者进行以下: (1)完整的临床评估和实验室研究; (2)根据Child-Pugh分级评分系统对所有患者进行评分; (3)应用具有三维和彩色多普勒血流显像功能超声(美国产Voluson 730 Pro V超声仪, 探头频率为3.5-5.0 MHz, 具有3D多平面显示技术)。在套扎前1 d和套扎后14 d分别检测LGV直径(cm)、LGV血流速度(cm/s)、LGV血流量、LGV充血指数以及血流方向。血流量计算公式 $Q = V_{mean} \times (D/2)^2 \times \pi \times 60$; 充血指数(congestive index, CI)计算公式 $CI = \pi \times (D/2)^2 / V$; 注: D(血管截面直径); V(血管截面的血流速度)。LGV血流方向分

■ 研究前沿

食管静脉曲张破裂出血是引起肝硬化患者死亡的主要原因之一, 准确预测食管静脉曲张破裂出血的危险性, 对于选择合理的治疗方式预防出血, 改善疗效及判断预后极为重要, 胃镜下食管静脉曲张的形态记分法是预测出血的重要指标, 但反复内镜检查有诱发出血的可能。三维超声多普勒是一种新的成像方法, 具有广泛的应用前景, 在对门静脉高压症评估的重要性以及实用性方面正在逐步推广, 但用来准确预测食管静脉曲张破裂出血的超声指标目前尚无一致结论。

■创新盘点

本文应用三维超声多普勒测量EVL治疗前后LGV的血流动力学变化,观察EVL对血流动力学的影响,用于静脉曲张出血风险的评估和预测,有助于术者选择合适的时间对食管静脉曲张患者进行预防性套扎,从而让患者获得最佳利益。

表1 两组之间一般情况比较

分组	未出血组	出血组	<i>t</i> (χ^2)	<i>P</i> 值
<i>n</i>	50	60		
性别(男/女)	28/22	36/24	0.3	0.15
年龄(岁)	50.2 ± 12.8	56.8 ± 7.6	0.1	0.03
肝硬化的病因				
病毒	32	39	1.7	0.58
酒精	8	12	0.3	0.32
其他	10	9	1.5	0.41
Child-Pugh评分				
A	26	2	1.2	<0.01
B	16	21		
C	8	37		

表2 EVL治疗前后肝功能Child分级之间LGV血液动力学比较

分组	Child A	Child B	Child C	值	<i>P</i> 值
<i>n</i>	28	37	45		
LGV直径(cm)					
治疗前	0.52 ± 0.13	0.60 ± 0.14	0.76 ± 0.18	2.1	<0.05
治疗后	0.50 ± 0.13	0.51 ± 0.14	0.36 ± 0.18	3.4	<0.01
平均血流速度(cm/s)					
治疗前	13.8 ± 1.7	17.7 ± 2.0	23.7 ± 2.3	3.3	<0.01
治疗后	13.9 ± 1.5	15.3 ± 2.4	19.6 ± 2.7	4.1	<0.01
血流量(mL/min)					
治疗前	321 ± 112	402 ± 151	625 ± 172	2.3	<0.05
治疗后	238 ± 117	332 ± 112	460 ± 215	5.9	<0.01
CI					
治疗前	0.018 ± 0.008	0.037 ± 0.009	0.043 ± 0.011	3.9	<0.01
治疗后	0.028 ± 0.010	0.025 ± 0.004	0.031 ± 0.008	2.3	<0.05

LGV: 胃左静脉; CI: 充血指数。

为离肝血流与向肝血流; (4)电子胃镜选用奥林巴斯V260型电子胃镜; 食管静脉曲张内镜套扎术选用Wison-cook公司的12连发圈套结扎器。

统计学处理 使用SPSS13.0统计软件对所有数据进行分析,各项检测值以mean ± SD表示,两组间计量资料比较采用*t*检验,计数资料采用 χ^2 检验,*P*<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组之间一般情况比较 出血组和未出血组两组之间年龄、性别、肝硬化病因比较差异无统计学意义(*P*>0.05); 而Child分级之间比较差异性显著(*P*<0.05,表1)。

2.2 肝功能Child分级治疗前后LGV血流动力学比较 术前, LGV血流动力学(直径、平均血流速度、平均血流量、充血指数)与Child分级相平

行, Child A低于Child B, Child B低于Child C, 具有显著统计学差异(*P*<0.05,表2)。

2.3 出血组与未出血组之间治疗前后胃左静脉血流动力学比较 无论术前或术后出血组与未出血组胃左静脉(直径、平均血流速度、血流量)比较,出血组较未出血组明显升高,差异具有显著统计学意义(*P*<0.01)。充血指数差异无明显统计学意义(*P*>0.05,表3)。

2.4 EVL治疗前后LGV血流动力学比较 EVL治疗后LGV(直径、平均血流速度、血流量)显著减少,而胃左静脉充血指数显著增加,差异性显著(*P*<0.01,表4)。

2.5 EVL治疗前后LGV血流方向变化 治疗前LGV的血流方向向肝血流占4.55%(5/110),离肝血流为87.27%(96/110),双向血流占8.18%(9例),而治疗后向肝血流占70.91%(78/110),离肝血流

表 3 出血组与未出血组之间治疗前后LGV血流动力学比较

分组	无出血组	出血组	t值	P值
n	50	60		
直径(cm)				
治疗前	0.54 ± 0.13	0.70 ± 0.14	3.2	<0.01
治疗后	0.47 ± 0.12	0.65 ± 0.12	2.8	<0.01
平均血流速度(cm/s)				
治疗前	15.4 ± 1.5	18.3 ± 1.9	4.7	<0.01
治疗后	12.4 ± 0.8	15.1 ± 1.5	6.0	<0.01
血流量(mL/min)				
治疗前	237 ± 106	459 ± 214	3.6	<0.01
治疗后	170 ± 97	420 ± 190	3.8	<0.01
CI				
治疗前	0.015 ± 0.006	0.02 ± 0.006	1.9	>0.05
治疗后	0.029 ± 0.009	0.033 ± 0.008	1.3	>0.05

LGV: 胃左静脉; CI: 充血指数.

■应用要点

EVL目前已成为食管静脉曲张的首选治疗方法, 三维超声多普勒是一种新的成像方法, 目前已在各级医院逐步推广, 将三维超声应用于静脉曲张出血风险的评估和预测, 具有很强的实用性, 是预测静脉曲张复发的重要参数, 是使用非侵入性检查非常有价值的临床指标.

表 4 EVL治疗前后LGV血流动力学参数比较

分组	治疗前	治疗后	t值	P值
LGV直径(cm)	0.63 ± 0.16	0.55 ± 0.15	22	<0.01
平均血流速度(cm/s)	16.8 ± 2.3	13.7 ± 1.9	21	<0.01
血流量(mL/min)	348 ± 123	322 ± 130	4.8	<0.01
CI	0.02 ± 0.006	0.03 ± 0.009	19	<0.01

LGV: 胃左静脉; CI: 充血指数.

19.09%(21/110), 双向血流占10.00%(11/110), 两组之间比较经 χ^2 检验, 差异显著($\chi^2 = 16.82, P < 0.01$).

3 讨论

食道静脉曲张破裂出血是肝硬化门脉高压症的严重并发症, 肝硬化伴食道胃底静脉曲张患者有19%-40%最终发生上消化道大出血, 其中40%-70%的患者因首次出血而死亡^[4]. EVL因其设备简单, 操作方便, 疗效确切, 并发症较少, 相对治疗费用低, 目前已成为食管静脉曲张的首选治疗方法^[5,6]. 三维超声多普勒是一种新的成像方法, 在对门静脉高压症评估的重要性以及实用性方面正在逐步推广^[7,8].

在本研究中, 我们观察了LGV血流动力学与Child-Pugh之间的关系, 结果提示Child-Pugh C级患者与Child-Pugh A级和B级比较均明显升高, 具有显著性差异. Kakutani等^[9]运用3D超声研究门体分流术与食管静脉曲张破裂出血风险之间的关系, 发现LGV直径、平均速度、平均血流量、充血指数与肝功能Child-Pugh分级严

重程度密切相关.

LGV是食管静脉曲张的主要血液供应来源, 其血流动力学对于预测静脉曲张破裂出血具有重要意义^[10]. Wang等^[11]研究了130例肝硬化患者后发现, LGV直径>7 mm与门脉高压具有显著相关, 89%重度食管静脉曲张患者LGV>7 mm. 本研究结果显示治疗前出血组与未出血组胃左静脉(直径、平均血流速度和血流量)比较, 出血组较未出血组明显升高, 差异具有显著统计学意义($P < 0.01$), 而充血指数无明显统计学差异. EVL治疗后14 d, 我们观察到LGV直径、平均血流速度和血流量较治疗前明显减小. 因此, LGV直径增宽、高流速和高血流量可能提示食管静脉曲张具有较高的破裂出血风险.

EVL治疗后未出血组与出血组之间LGV直径、平均血流速度、血流量比较差异具有统计学意义, 表明LGV与食管静脉曲张的发展密切相关, 治疗后LGV血流动力学的变化直接影响EVL治疗效果. Ito等^[12]应用超声观测门静脉系统血流动力学变化与术后静脉曲张复发的关系,

同行评价

本文选题结合临床,设计合理,结论有说服力,有一定指导意义和参考价值。

发现LGV的血流方向以及LGV的直径的减少是预测静脉曲张复发的重要参数,是使用非侵入性检查非常有价值的临床指标。

肝硬化门脉高压时,门脉压力高于LGV,血流返流入LGV,当增高的门静脉压力持续存在时,LGV离肝血流流速增大,可发生食道静脉曲张,曲张的静脉易受物理性或化学性损伤和黏膜面溃疡糜烂而破裂,引起急性大出血。因此,LGV血流方向的改变以及离肝血流速度可预测术后出血的风险^[13,14]。我们的研究结果显示,LGV血流方向与治疗前比较,治疗前LGV的血流方向向肝血流占4.55%,离肝血流为87.27%,而治疗后离肝血流显著减少为19.09%,向肝血流占70.91%,两组之间比较差异显著($P<0.01$)。

EVL治疗后两组LGV直径、平均血流速度、平均血流量较出血组均显著减少,差异具有显著统计学意义($P<0.01$),治疗后LGV血流动力学改变,可能是由于在EVL治疗前存在较大量的门体分流,EVL治疗后,由于食管静脉的血流被阻断,从而导致通过LGV的血流量减少,表明EVL治疗有益于改善肝脏的血流灌注,可能有利于肝脏功能的恢复^[15]。LGV平均流速、血流量以及血流方向的改变证明EVL的临床实用性和有效性,对于减少食管静脉曲张内镜下治疗后近期内复发及再出血具有重要意义。以上观点与Kuramochi等^[16]报道的门脉压越高、血流速度越快、胃左静脉曲张越明显一致。

总之,三维多普勒超声测量胃左静脉血流动力学参数,可用于静脉曲张出血风险的评估和预测,有助于术者选择合适的时间对食管静脉曲张患者进行预防性套扎,让患者获得最佳利益。此外,还可应用于EVL治疗食管静脉曲张治疗效果的评价。

4 参考文献

- 1 Amitrano L, Guardascione MA, Manguso F, Beninato R, Bove A, DeNucci C, Lombardi G, Martino R, Menchise A, Orsini L, Picascia S, Riccio E. The effectiveness of current acute variceal bleed treatments in unselected cirrhotic patients: refining short-term prognosis and risk factors. *Am J Gastroenterol* 2012; 107: 1872-1878 [PMID: 23007003 DOI: 10.1038/ajg.2012.313]
- 2 宋兵,李彩英,刘增品,赵林,白文元.胃左静脉MSC-TA预测肝硬化门静脉高压食管胃底静脉曲张破裂出血的价值.临床放射学杂志 2011; 30: 979-983
- 3 李丹,张焯,张张茜.胃左静脉血流参数与食管静脉曲张破裂出血的相关性研究.中华普通外科杂志 2012; 27: 242-243
- 4 汤照峰,潘楚芝,方和平,邓美海,凌云彪,许瑞云.纳米磁流体靶向栓塞食道曲张静脉破裂出血的研究.中

- 5 华实验外科杂志 2011; 28: 1337-1338
- 6 Arruda SM, Barreto VS, Amaral FJ. Duplex sonography study in schistosomiasis portal hypertension: characterization of patients with and without a history of variceal bleeding. *Arq Gastroenterol* 2008; 45: 11-16 [PMID: 18425222 DOI: 10.1590/s0004-8032008000100003]
- 7 秦将均,涂蓉,巫北海,俞安乐,王正文,伍保忠.胃左静脉的多层螺旋CT评价对预测食管静脉曲张出血风险的价值.实用放射学杂志 2011; 27: 321-322
- 8 Kawasaki K, Kanaji S, Kobayashi I, Fujita T, Kominami H, Ueno K, Tsutida S, Ohno M, Ohsawa M, Fujino Y, Tominaga M, Nakamura T. Kawasaki K, Kanaji S, Kobayashi I, Fujita T, Kominami H, Ueno K, Tsutida S, Ohno M, Ohsawa M, Fujino Y, Tominaga M, Nakamura T. *Gastric Cancer* 2010; 13: 25-29 [PMID: 20373072 DOI: 10.1007/s10120-009-0530-y]
- 9 Fang GD, Dionysiou DD, Wang Y, Al-Abed SR, Zhou DM. Sulfate radical-based degradation of polychlorinated biphenyls: effects of chloride ion and reaction kinetics. *J Hazard Mater* 2012; 227-228: 394-401 [PMID: 22683213 DOI: 10.1007/s10396-011-0329-4]
- 10 Kakutani H, Hino S, Koyama S, Uchiyama Y, Sumiyama K, Imazu H, Kawamura M, Tajiri H. How do we select an endoscopic treatment for esophageal varices on the basis of hemodynamic analysis using color Doppler endoscopic ultrasonography. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2012; 22: 410-414 [PMID: 23047383 DOI: 10.1097/SLE.0b013e3182610920]
- 11 Rebibo L, Chivot C, Fuks D, Sabbagh C, Yzet T, Regimbeau JM. Three-dimensional computed tomography analysis of the left gastric vein in a pancreatotomy. *HPB (Oxford)* 2012; 14: 414-421 [PMID: 22568419]
- 12 Wang Q, Chen T, Yang Z, Li X, Qian L. [Portal venography with 64-slice MDCT in evaluation of the anatomic distribution of compensatory circulation resulting from posthepatic cirrhosis]. *Shengwu Yixue Gongchengxue Zazhi* 2010; 27: 511-515 [PMID: 20649008]
- 13 Ito K, Matsutani S, Maruyama H, Akiike T, Nomoto H, Suzuki T, Fukuzawa T, Mizumoto H, Saisho H. Study of hemodynamic changes in portal systemic shunts and their relation to variceal relapse after endoscopic variceal ligation combined with ethanol sclerotherapy. *J Gastroenterol* 2006; 41: 119-126 [PMID: 16568370 DOI: 10.1007/s00535-005-1730-9]
- 14 Zhang Y, Wen TF, Yan LN, Yang HJ, Deng XF, Li C, Wang C, Liang GL. Preoperative predictors of portal vein thrombosis after splenectomy with periesophagogastric devascularization. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 1834-1839 [PMID: 22553410 DOI: 10.3748/wjg.v18.i15.1834]
- 15 Adithan S, Venkatesan B, Sundarajan E, Kate V, Kalayaraman R. Color Doppler evaluation of left gastric vein hemodynamics in cirrhosis with portal hypertension and its correlation with esophageal varices and variceal bleed. *Indian J Radiol Imaging* 2010; 20: 289-293 [PMID: 21423905]
- 16 Chen TW, Yang ZG, Wang QL, Li X, Yu JQ, Qian LL, Wang RR. Evaluation of gastric fundic and oesophageal varices by 64-row multidetector computed tomography before and after transjugular intrahepatic portosystemic shunt with concurrent left gastric vein embolization. *Eur J Gastroenterol Hepatol*

2010; 22: 289-295 [PMID: 19543103 DOI: 10.1097/MEG.0b013e32832e09ce]
 16 Kuramochi A, Imazu H, Kakutani H, Uchiyama Y, Hino S, Urashima M. Color Doppler endoscopic ul-

trasonography in identifying groups at a high-risk of recurrence of esophageal varices after endoscopic treatment. *J Gastroenterol* 2007; 42: 219-224 [PMID: 17380280 DOI: 10.1007/s00536-006-1992-x]

编辑 田滢 电编 闫晋利



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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》出版流程

本刊讯 《世界华人消化杂志》[ISSN 1009-3079 (print), ISSN 2219-2859 (online), DOI: 10.11569]是一份同行评议性和开放获取(open access, OA)的旬刊, 每月8、18、28号按时出版. 具体出版流程介绍如下:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

PDCA循环模式对急诊胃镜患者焦虑情绪的影响

章海华, 王珠美, 盛俊霞, 赵萌秋

■背景资料

胃镜检查作为一种应激源, 对躯体和心理都会产生一定的反应和损害, 其中焦虑情绪发生率较高, 给患者带来痛苦, 也对检查带来不利影响。计划实施检查评价(plan do check action, PDCA)护理模式是护理质量管理的基本方法, 将急诊胃镜患者的焦虑情绪作为PDCA护理管理的焦点, 以此提高护理质量, 改善患者焦虑情绪具有重要的现实意义。

章海华, 王珠美, 盛俊霞, 赵萌秋, 杭州市余杭区第二人民医院 浙江省杭州市 311121

章海华, 主管护师, 主要从事急诊医学护理研究。

作者贡献分布: 本课题由章海华与盛俊霞共同设计; 标本收集与管理由章海华、王珠美、盛俊霞及赵萌秋共同完成; 量表评定及生命体征指标测定由王珠美、盛俊霞及赵萌秋完成; 数据管理及统计由赵萌秋完成; 论文撰写由章海华与盛俊霞完成。

通讯作者: 盛俊霞, 主管护师, 311121, 浙江省杭州市余杭区余杭街道安乐路80号, 杭州市余杭区第二人民医院急诊科。

zjz2008001@sina.com.cn

电话: 0571-86859399

收稿日期: 2013-07-28 修回日期: 2013-09-01

接受日期: 2013-09-30 在线出版日期: 2013-11-18

Effect of Plan-Do-Check-Act cycle in relieving anxiety in patients undergoing emergency gastroscopy

Hai-Hua Zhang, Zhu-Mei Wang, Jun-Xia Sheng, Meng-Qiu Zhao

Hai-Hua Zhang, Zhu-Mei Wang, Jun-Xia Sheng, Meng-Qiu Zhao, Yuhang District Second People's Hospital of Hangzhou City, Hangzhou 311121, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Jun-Xia Sheng, Nurse-in-Charge, Yuhang District Second People's Hospital of Hangzhou City, 80 Anle Road, Yuhang Street, Yuhang District, Hangzhou 311121, China. zjz2008001@sina.com.cn

Received: 2013-07-28 Revised: 2013-09-01

Accepted: 2013-09-30 Published online: 2013-11-18

Abstract

AIM: To investigate the effect of Plan-Do-Check-Act (PDCA) cycle in relieving anxiety among patients undergoing emergency gastroscopy.

METHODS: Ninety-six patients receiving emergency gastroscopy were divided randomly into either a control group ($n = 46$) or an experimental group ($n = 50$). The control group underwent traditional nursing care, and the experiment group received PDCA before gastroscopy. The changes in heart rate, respiration, and blood pressure were monitored, and anxiety levels were compared between the two groups using the self-rating anxiety scale (SAS).

RESULTS: SAS score, heart rate, respiration, and blood pressure were not significantly differ-

ent between the experiment and control groups before intervention (all $P > 0.05$). After treatment, SAS score and the levels of heart rate, respiration rate, and blood pressure in the experiment group were significantly lower than those before treatment and those in the control group (pre- and post-treatment: SAS score 53.71 ± 9.29 vs 40.75 ± 2.66 , $P < 0.01$; heart rate $96.23/\text{min} \pm 0.04/\text{min}$ vs $81.25/\text{min} \pm 1.22/\text{min}$, $P < 0.01$; respiration rate $16.77/\text{min} \pm 2.38/\text{min}$ vs $12.33/\text{min} \pm 2.36/\text{min}$, $P < 0.05$; systolic pressure $126.23 \text{ mmHg} \pm 15.14 \text{ mmHg}$ vs $112.25 \text{ mmHg} \pm 8.55 \text{ mmHg}$, $P < 0.05$; diastolic pressure $72.29 \text{ mmHg} \pm 7.11 \text{ mmHg}$ vs $62.74 \text{ mmHg} \pm 9.32 \text{ mmHg}$, $P < 0.05$). The effective rate was significantly higher in the experiment group than in the control group (80% vs 67.3% , $P < 0.05$).

CONCLUSION: PDCA cycle can reduce the degree of preoperative anxiety in patients undergoing emergency gastroscopy.

© 2013 Baishideng Publishing Group Co., Limited. All rights reserved.

Key Words: Plan do check action cycle; Gastroscopy; Anxiety; Emergency nursing

Zhang HH, Wang ZM, Sheng JX, Zhao MQ. Effect of Plan-Do-Check-Act cycle in relieving anxiety in patients undergoing emergency gastroscopy. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2013; 21(32): 3556-3560 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/3556.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i32.3556>

摘要

目的: 探讨计划实施检查评价(plan do check action, PDCA)循环模式用于改善急诊胃镜患者焦虑情绪的应用效果。

方法: 对需要行急诊胃镜检查的96例急诊患者随机分为实验组50例和对照组46例, 对照组采用传统的胃镜检查护理方法, 实验组应用PDCA循环法, 即对急诊胃镜患者焦虑情绪进行分析、总结, 并落实相应护理干预措施, 比较两组干预前后焦虑自评量表焦虑自评量表评分(self-rating anxiety scale, SAS)评分、焦

■同行评议者

毛高平, 教授, 中国人民解放军空军总医院

虑情绪改善疗效及心率、呼吸、血压等指标变化。

结果: 两组患者干预前SAS评分及心率、呼吸、血压均无统计学差异(均 $P>0.05$); 干预后, 实验组SAS评分、心率、呼吸、血压水平均显著低于干预前及低于对照组(干预前后SAS评分 53.71 ± 9.29 vs 40.75 ± 2.66 , $P<0.01$; 心率 96.23 次/min ± 0.04 次/min vs 81.25 次/min ± 1.22 次/min, $P<0.01$; 呼吸 16.77 次/min ± 2.38 次/min vs 12.33 次/min ± 2.36 次/min, $P<0.05$; 收缩压 126.23 mmHg ± 15.14 mmHg vs 112.25 mmHg ± 8.55 mmHg, $P<0.05$; 舒张压 72.29 mmHg ± 7.11 mmHg vs 62.74 mmHg ± 9.32 mmHg, $P<0.05$), 而焦虑情绪改善有效率明显高于对照组(80% vs 67.3% , $P<0.05$)。

结论: 通过实施PDCA循环模式, 对急诊胃镜患者焦虑情绪不断进行评估、分析, 并进行相应护理干预, 能有效缓解急诊胃镜检查患者的紧张情绪, 减轻患者痛苦, 值得临床推广应用。

© 2013年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 计划实施检查评价循环模式; 胃镜; 焦虑; 急诊护理

核心提示: 胃镜检查患者焦虑情绪发生率较高, 影响检查的顺利进行和检查效果。本研究运用计划实施检查评价(plan do check action)护理模式对患者进行干预, 分析产生焦虑的病因, 制定详细周密的护理计划, 注重护理质量的不断提高, 有效缓解了急诊胃镜检查患者的焦虑情绪。

章海华, 王珠美, 盛俊霞, 赵萌秋. PDCA循环模式对急诊胃镜患者焦虑情绪的影响. 世界华人消化杂志 2013; 21(32): 3556-3560
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/3556.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v21.i32.3556>

0 引言

随着胃镜技术的日趋完善和成熟, 急诊胃镜已成为明确诊断和治疗上消化道疾病的重要技术之一, 包括上消化道异物、出血及部分胆道蛔虫症等的有效手段, 其开展使这些急症能够得到及时、准确、有效的处理。尽管近年来胃镜检查被越来越多的人接受, 但急诊胃镜作为一种侵入性操作, 患者对这项技术不太了解, 且检查有一定的痛苦, 往往会产生强烈的生理、心理应激反应, 表现为不同程度的紧张、焦虑和恐惧, 常引起患者生命体征及心理变化^[1], 国内有研究发现, 接受胃镜检查的患者焦虑情绪的

发生率达 87% ^[2]。以致影响检查的顺利进行和检查效果^[3]。计划实施检查评价(plan do check action, PDCA)循环是实施全面质量管理, 在临床上最常用的护理质量管理的科学程序^[4-6]。为了减轻急诊胃镜检查患者术前焦虑程度, 良好地配合胃镜检查, 本研究于2010-10/2013-03对在本院行急诊胃镜检查的96例患者尝试使用PDCA循环模式, 取得良好的效果, 有效地缓解了患者术前焦虑程度, 现将方法及结果报道如下。

1 材料和方法

1.1 材料 96例患者中, 男44例、女52例, 年龄18-75岁, 平均年龄为 48.1 岁 ± 21.3 岁。其中71例为24-48 h上消化道出血, 22例为上消化道异物(硬币、纽扣、打火机等), 3例为胆道蛔虫症。纳入标准: (1)胃镜检查术前患者清醒; (2)无听力及视力障碍, 有良好的语言沟通能力; (3)符合胃镜检查适应证; (4)同意配合研究, 且有主诊医生书写胃镜检查申请单。术前均认真查体, 包括查肝功能、乙型肝炎5项、人类免疫缺陷病毒抗体检测、出凝血时间、心电图。排除标准: (1)有胃镜检查禁忌证; (2)精神障碍、生命体征不平稳及危急重症患者。将96例受检患者按随机数字法随机分为实验组和对照组, 其中实验组为50例, 男26例, 女24例, 平均年龄 47.1 岁 ± 23.6 岁; 对照组46例, 男24例, 女22例, 平均年龄 48.5 岁 ± 22.6 岁。两组患者在年龄、性别、文化程度、婚姻状况、经济状况、病情等一般资料无统计学差异(均 $P>0.05$), 具有可比性。所有患者术前均签订胃镜检查知情同意书。两组患者均由一组医生和助手进行操作, 均使用Olympus CV-260型电子胃镜检查。

1.2 方法

1.2.1 计划阶段: 所有入组患者在责任护士的指导下填写焦虑自评量表评分(self-rating anxiety scale, SAS), 对文化程度低不能完成SAS的患者, 由患者口述, 责任护士代写, 在完成护理干预后再进行一次SAS测评, 以评定干预的效果。对照组仅给予检查前的一般常规护理; 实验组按PDCA循环模式进行干预。PDCA循环法由护士长全面负责, 责任组长、内镜医生护士、主管护士成立质量管理小组。负责PDCA循环实施及质量检查。

分析患者急诊胃镜检查前后产生焦虑的原因, 术前: 担心胃镜检查带来的痛苦体验; 胃镜室陌生的特殊环境及与陪同者隔离的孤立无助感使患者不适; 担心胃镜检查不顺利或术后效

■ 创新盘点

把一种护理质量管理模式用于消化内镜的护理, 其经验有一定创新性, 对加强消化内镜的护理工作也有启发意义, 经验值得借鉴, 也值得进一步在临床中应用验证其效果。

■应用要点

本文总结了将PDCA护理模式用于急诊内镜检查的经验,结果显示PDCA护理模式在急诊内镜检查中可以有效减轻患者焦虑紧张等心理生理反应,有助于提高急诊内镜检查的质量。

果不好;术中:急诊胃镜检查过程中,对咽喉、食道、胃形成强烈刺激,令患者痛苦,并产生焦虑恐惧心理。术后:胃镜检查后产生的腹部及咽喉部不适仍持续一定时间;检查后一些并发症(如活检引起的出血、胃镜检查时胃腔充气引起的腹胀、消化系穿孔等)加重患者的不适感,等待病例检查结果的焦虑。

1.2.2 制订计划:充分重视急诊胃镜检查患者的焦虑情绪,并将心理护理作为临床护理的一项重要重要的工作内容来完成。包括对患者进行足够的健康教育,包括胃镜检查的操作经过,不良反应及预防对策等,改善患者对胃镜检查的认知,缓解患者焦虑情绪等;改善胃镜室检查环境,充分做好检查前的麻醉工作,检查操作过程中动作轻柔,减轻检查后不适感等;正确引导家属与患者心理沟通与情感交流。

1.2.3 实施阶段:此阶段是PDCA循环模式的核心环节,针对引起患者焦虑的不同原因,按计划实施护理干预,重点实施心理干预,且贯穿护理过程始终。(1)取得患者信任,建立良好的护患关系:入院后责任护士热情接待,主动介绍科室工作人员,胃镜检查前介绍胃镜医师及护士,根据患者不同的年龄、性别、爱好及文化程度等,采取不同的交流方式与患者进行沟通,交流中尽量使用口语,态度和蔼可亲,争取尽早取得患者信任,鼓励患者诉说自己的不安与痛苦,耐心倾听和解答患者及家属的疑问;(2)认知干预,胃镜检查的认知不足是导致患者产生焦虑情绪的重要因素^[4]。故在急诊胃镜检查前,向患者口头详细介绍急诊胃镜检查的目的、方法;给予患者心理上的支持;向患者解释检查过程中可能出现的不适以及减轻不适的方法,让患者了解情绪、注意力、与医生的配合好坏都会影响到检查的进展;帮助患者消除疑虑,以轻松的心态接受检查和治疗。让患者了解胃镜检查过程中可能出现的不适和反应,检查过程中如何配合医生护士以最大限度地减轻这些不适和痛苦;给患者讲解情绪紧张对胃镜检查尤其对插管的不利影响,给患者讲解其安全性,缓解患者的紧张情绪;检查时责任护士守护在患者身边,分散患者注意力使其全身放松,护士及时指导、鼓励、帮助、引导患者配合检查,若患者恶心,让其深呼吸、嘴角放低使胃内容物顺利排出并及时清除以避免发生呛咳,增强患者的自信心,使其处于最佳心理状态,顺利地完成了胃镜检查。对于焦虑症状严重的患者,在检查前将疾病的相

关知识、手术经过、术后患者的恢复情况及预后,术后患者谈的感受,健康教育和康复指导等制作成形象、生动的多媒体课件,在手术前由1名责任护士为患者集中播放,不懂之处、重点之处重复播放,让患者加深理解并牢记于心,积极与医护人员配合。或在检查前0.5-1.0 h播放舒缓柔和的音乐放松心情,让患者在优美的音乐声中等待手术,以缓解焦虑情绪;(3)检查前充分表面麻醉,对极度恐惧检查的患者,情况允许行无痛胃镜检查,或家属陪同检查。检查过程中,胃镜医师尽量动作轻柔,减少对食管及胃腔的刺激,检查结束后尽量抽尽胃腔气体。

1.2.4 检查阶段:质量管理小组按不同时段要求,由护士长定时检查是否达到预期目标。检查内容包括如下内容:患者的焦虑程度的评估;护理工作质量是否符合要求,护士是否及时了解患者心理状态及采取相应措施满足患者的护理需求;患者及家属对护理工作的满意度;检查前后患者SAS测量表完成情况,检查形式包括:自查、科查及质控组查。

1.2.5 处理阶段:根据护士长检查结果,进行阶段性分析总结,找出护理计划执行中存在的问题,作为持续质量改进目标改进,提出解决方案及防范措施,从而转入下一个的循环,重新制定新的目标及进度计划,在不断往复中不断修正、完善干预计划。

1.2.6 观察指标及方法:焦虑自评量表评分(SAS):所有患者干预前后30 min采用Zung焦虑自评量表^[3]对进行焦虑状态的测定:此量表为含20个项目的自评量表,20个项目的正、反向记分相加所得积分乘以1.25得标准分,标准分50分为分界线,即标准分 ≤ 50 分为无焦虑紧张, > 50 分为有焦虑紧张,评分越高焦虑越重。入组后有责任护士完成患者一般情况调查问卷的填写,所有入组患者在责任护士的指导下填写SAS,对文化程度低不能完成SAS的患者,由患者口述,责任护士代其填写。

客观生理指标:包括心率、呼吸、收缩压、舒张压等,采用飞利浦MP60型心电图监护仪监测。

疗效评定:SAS减分率 $> 50\%$ 为显效;减分率 $49\% - 25\%$ 为有效;SAS减分率 $< 25\%$ 为无效。其中总有效率 = (显效例数+有效例数)/(显效例数+有效例数+无效例数) $\times 100\%$ 。

统计学处理 采用SPSS11.5软件进行统计,所有数据行描述性分析、正态性检验及方差齐性检验,在描述性分析中,对于正态分布的数据,

表 1 两组SAS评分比较(n , mean \pm SD)

分组	n	干预前	干预后
对照组	46	56.18 \pm 7.63	47.22 \pm 6.34
实验组	50	53.71 \pm 9.29	40.75 \pm 2.66 ^{ad}

^a $P < 0.05$ vs 干预后对照组; ^d $P < 0.01$ vs 干预前实验组.

表 2 两组患者疗效比较 n (%)

分组	n	显效	有效	无效	总有效率(%)	χ^2 值	P 值
对照组	46	15(32.6)	16(45.8)	15(32.6)	67.3	6.67	0.03
实验组	50	28(56)	12(24)	10(20)	80	7	8

表 3 两组患者生理指标的比较(mean \pm SD)

分组	n	心率(次/min)		呼吸(次/min)		收缩压(mmHg)		舒张压(mmHg)	
		干预前	干预后	干预前	干预后	干预前	干预后	干预前	干预后
对照组	41	98.28 \pm	93.26 \pm	16.75 \pm	15.16 \pm	128.28 \pm	120.26 \pm	69.75 \pm	66.90 \pm
		2.12	1.03	2.15	1.18	12.01	10.26	8.47	10.01
实验组	37	96.23 \pm	81.25 \pm	16.77 \pm	12.33 \pm	126.23 \pm	112.25 \pm	72.29 \pm	62.74 \pm
		0.04	1.22 ^d	2.38	2.36 ^{ad}	15.14	8.55 ^e	7.11	9.32 ^d

^a P , ^b P , ^c $P < 0.05$ vs 同指标干预前实验组; ^d $P < 0.01$ vs 同指标干预前实验组.

以mean \pm SD表示, 正态分布数据经方差齐性检验后采用独立样本的 t 检验, 计数资料采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义.

2 结果

2.1 干预前后两组患者SAS评分比较 干预前, 两患者组SAS评分无统计学差异($P > 0.05$); 干预后, 实验组SAS评分较干预前显著下降($P < 0.01$), 同时亦明显低于对照组($P < 0.05$)(表1).

2.2 干预前后两组患者焦虑改善疗效比较 实验组焦虑情绪改善总有效率为80%, 对照组改善总有效率为67.3%, 两组比较有统计学差异($P = 0.038$, 表2).

2.3 两组患者生理指标的比较 干预前, 两患者组心率、呼吸及收缩压舒张压均无统计学差异(均 $P > 0.05$); 干预后, 实验组患者的心率、呼吸、血压均较干预前显著降低($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$), 而对照组干预后与干预前相比无统计学差异(均 $P > 0.05$)(表3).

3 讨论

急诊胃镜是诊断和治疗上消化道出血、急性上

腹痛、食管及胃内异物等有效手段, 但作为一种侵入性检查, 可引起患者一定痛苦, 部分患者对胃镜检查过程不完全了解甚至误解, 术前术中容易产生紧张焦虑、恐惧的心理, 拒绝或害怕检查, 因此许多患者往往不能很好地配合检查, 从而影响了疾病的诊治^[4,7]. 因此, 如何针对患者的心理特点开展有效的护理, 缓解患者的焦虑状态, 对于急诊胃镜检查的诊断与治疗具有重要意义.

PDCA模式是美国质量管理专家戴明博士根据客观规律总结提出, 是广泛应用于质量管理的标准化、科学化的循环体系^[8], 其主要特点是按照制定的质量管理计划, 从实施、审核评价到整改循环不断的运转, 达到提高管理质量的不断提升^[9]. 因其对质量控制的全面性、持续改进性、不断提升性而在护理工作中受到越来越多的推崇^[10-12]. 目前, PDCA护理模式在胃镜患者焦虑情绪的干预研究中运用尚不多, 本研究以急诊胃镜患者作为管理对象, 运用PDCA护理模式进行干预, 多角度多环节分析检查者产生焦虑情绪的病因, 制定详细周密的护理计划, 实施过程中注重护理质量和疗效的改善, 质量管

同行评价

本文探讨了PDCA护理模式对急诊胃镜患者焦虑情绪的改善作用, 具有较高的临床指导意义.

理小组加强监督管理,对运转过程中出现的问题和不足及时改进和纠正,干预结束后发现,实验组SAS评分较干预前显著下降($P<0.01$),较对照组干预后SAS评分亦明显下降,同时实验组患者的心率、呼吸、血压均较干预前显著降低,实验组焦虑情绪改善总有效率明显高于对照组,提示使用PDCA护理模式能明显降低患者胃镜检查前的焦虑紧张程度。

有研究^[4]显示,胃镜检查的认知不足是导致患者产生焦虑情绪的重要因素。认知方面的不足主要集中在:认为胃镜检查痛苦是必然的,自己是非常被动的,于是在检查过程中常表现出不恰当的呼吸方式、喉部、腹部等肌肉的不适当收缩和个人行为配合不良等问题,从而使胃镜受检者出现比胃镜检查本身应该出现的程度更大的痛苦感受^[13]。胃镜检查是一种应激源,易造成患者紧张、恐惧、忧虑等负性情绪而导致生理上的应激反应,这种反应通过中枢神经影响植物神经系统,使患者植物神经功能紊乱,导致体内儿茶酚胺释放增加,易引起患者心率增快、血压升高等^[14]。本研究通过一系列措施提高患者对胃镜检查的认知水平,帮助胃镜受检者建立在检查过程中的主动能力,消除了其紧张情绪。科学的管理手段是提高医疗护理质量的重要保证^[15]。PDCA循环模式的一系列监督机制,提高了护理人员的责任心,保证了干预工作的按步实施,提高了护理质量和管理者们的素质。

总之,对急诊胃镜患者实施PDCA循环模式,能有效地减轻患者的心理生理反应,增强对检查的应激能力,明显降低患者胃镜检查前的焦虑紧张程度,值得临床推广应用。

4 参考文献

- 熊汉华, 张休休. 194例行胃镜检查老年患者焦虑和抑郁问卷分析. 临床消化病杂志 2011; 23: 339-340
- 李桂英, 胡云鹤. 心理护理干预在急诊胃镜止血中的应用及对患者焦虑紧张情绪的影响. 世界华人消化杂志 2012; 20: 1346-1349
- 刘义兰, 王桂兰, 任小英, 骆秋芳, 陈冬娥, 赵光红, 宁玉萍. 住院病人对护理行为关怀性评价的调查研究. 中华护理杂志 2002; 37: 245-248
- 焦宏彬, 赵晓巍, 马洪杰, 谢景红, 王红霞. 术前访视对电子气管镜检查患者焦虑的影响. 中国急救复苏与灾害医学杂志 2009; 4: 424-426
- Saxena S, Ramer L, Shulman IA. A comprehensive assessment program to improve blood-administering practices using the FOCUS-PDCA model. *Transfusion* 2004; 44: 1350-1356 [PMID: 15318860 DOI: 10.1111/j.1537-2995.2004.03117.x]
- Li JS, Zhang XG, Chu J, Suzuki M, Araki K. Design and development of EMR supporting medical process management. *J Med Syst* 2012; 36: 1193-1203 [PMID: 20811768 DOI: 10.1007/s10916-010-9581-1]
- 童许英. 小剂量咪达安定用于全结肠镜检查患者的护理. 上海护理 2005; 5: 40-41
- 王丽华, 缪滔, 朱玲凤, 程凤敏. 运用PDCA模式管理病区环境. 中华护理杂志 2011; 46: 893-895
- Williams HF, Fallone S. CQI in the acute care setting: an opportunity to influence acute care practice. *Nephrol Nurs J* 2008; 35: 515-522 [PMID: 18856084]
- 胡妙仙, 谢红燕, 陶芳芳, 谢海萍. PDCA循环模式在急诊危重患者安全转运中的应用. 中国现代医生 2012; 50: 122-126
- 章玉兰, 杜菊媛. PDCA循环法在改善急诊留观患者睡眠障碍中的应用. 中国实用护理杂志 2010; 26: 19-20
- Mongkhonthawornchai S, Pradubwong S, Augsornwan D, Pongpagatip S, Rirattanapong S, Prathumwiwattana P, Seanbon A, Uppan K, Chowchuen B. Nursing care system development for patients with cleft lip-palate and craniofacial deformities at Srirangarind Hospital. *J Med Assoc Thai* 2012; 95 Suppl 11: S49-S54 [PMID: 23961620]
- 曹梅娟, 楼青青. 认知干预对胃镜检查患者焦虑和痛苦体验影响的研究. 上海护理 2006; 6: 4-6
- 彭立志, 张琳, 洪军. 音乐治疗减轻手术焦虑的研究. 国外医学(护理学分册) 2004; 23: 363-364
- 张红, 宋辉, 张晓暖. 手术室护理质量的监控方法. 中华护理杂志 2002; 37: 615

编辑 郭鹏 电编 闫晋利



平顶山市矿区非酒精性脂肪肝的患病率及危险因素

王宏伟, 曹丽丽, 胡寒冰, 樊全治, 高鸿亮

王宏伟, 胡寒冰, 樊全治, 中国平煤神马集团一矿医院消化内科 河南省平顶山市 467000
曹丽丽, 中国人民解放军302医院青少年肝病诊疗与研究 中心 北京市 100039
高鸿亮, 新疆医科大学第一附属医院消化科 新疆维吾尔自治区乌鲁木齐市 830054
王宏伟, 主治医师, 主要从事胃肠疾病与脂肪性肝病的研究。
作者贡献分布: 王宏伟与曹丽丽对本文所作贡献均等; 此课题由王宏伟、曹丽丽及樊全治共同设计; 数据收集与整理由王宏伟、胡寒冰、樊全治及高鸿亮完成; 统计分析由高鸿亮及王宏伟完成; 论文写作由王宏伟与曹丽丽完成。
通讯作者: 王宏伟, 主治医师, 467000, 河南省平顶山市卫东区一矿路东中国平煤神马集团一矿医院, 中国平煤神马集团一矿医院消化内科, com0707@sina.com
电话: 0375-2721890
收稿日期: 2013-06-14 修回日期: 2013-07-29
接受日期: 2013-10-18 在线出版日期: 2013-11-18

Prevalence and risk factors for non-alcoholic fatty liver disease in the mining area of Pingdingshan city

Hong-Wei Wang, Li-Li Cao, Han-Bing Hu, Quan-Zhi Fan, Hong-Liang Gao

Hong-Wei Wang, Han-Bing Hu, Quan-Zhi Fan, Department of Gastroenterology, the First Mine Hospital of Chinese Pingdingshan Shenma Group, Pingdingshan 467000, Henan Province, China
Li-Li Cao, Treatment and Research Center for Children's Liver Diseases, 302nd Hospital of the PLA, Beijing 100039, China
Hong-Liang Gao, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830054, China
Correspondence to: Hong-Wei Wang, Attending Physician, Department of Gastroenterology, the First Mine Hospital of Chinese Pingdingshan Shenma Group, Pingdingshan, 467000, Henan Province, China. com0707@sina.com
Received: 2013-06-14 Revised: 2013-07-29
Accepted: 2013-10-18 Published online: 2013-11-18

Abstract

AIM: To analyze the prevalence of and main risk factors for non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) in Pingdingshan city.

METHODS: A total of 2299 participants were selected from 66 crew teams in Pingdingshan city by cluster random sampling. Questionnaires were used to investigate the prevalence of NAFLD, and non-conditional Logistic regression

analysis was used for analysis of risk factors for NAFLD.

RESULTS: The overall prevalence of NAFLD was 22.48% (517/2299). The prevalence rate of NAFLD was significantly higher in males than in females [31.12% (366/1176) vs 13.41% (151/1123), $P < 0.05$]. Overweight (OR = 4.708), hyperlipidemia (OR = 3.781), hyperuricemia (OR = 3.239), high blood sugar (OR = 2.363), hypertension (OR = 1.976), cholelith disease (OR = 2.722), and abnormal hepatic function (OR = 2.430) were risk factors for NAFLD (all $P < 0.05$).

CONCLUSION: Gender (male), overweight, hyperlipidemia, hyperuricemia, high blood sugar, high blood pressure, cholelith disease, and abnormal hepatic function are related to NAFLD. Targeted interventions are necessary to reduce and prevent the occurrence of NAFLD.

© 2013 Baishideng Publishing Group Co., Limited. All rights reserved.

Key Words: Non-alcoholic fatty liver disease; Risk factors; Prevalence

Wang HW, Cao LL, Hu HB, Fan QZ, Gao HL. Prevalence and risk factors for non-alcoholic fatty liver disease in the mining area of Pingdingshan city. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2013; 21(32): 3561-3565 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/3561.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i32.3561>

摘要

目的: 了解平顶山市矿区非酒精性脂肪肝(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)患病率及其危险因素, 为矿区NAFLD防治提供可能科学依据。

方法: 通过整群抽样的方法, 抽取2012-06/2013-04在平顶山市矿区66个区队2299例地面工作人员进行NAFLD患病率调查, 采用单因素和多因素Logistic回归分析非酒精性脂肪肝的相关危险因素。

结果: (1)2299例工作人员NAFLD的患病率为

■背景资料

人民生活水平的提高, 肥胖的流行, 非酒精性脂肪肝(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)的发病率增加, 我国城市NAFLD发病率大约是15%; 随着肥胖人口的增加, NAFLD的患病率在过去十年间增加了近一倍, 且发病年龄有年轻化趋势, 严重危害人群健康, 成为全球性健康问题。

■同行评议者

朱传武, 主任医师, 苏州市第五人民医院

■ 研究前沿

脂肪肝与高血压、糖尿病、血脂紊乱、肥胖密切相关,且发病率持续上升,对健康的威胁日趋明显。加强NAFLD的患病率以及相关危险因素的研究,采取必要的防治措施,努力把NAFLD的危害降到最低。

22.48%(517/2299),其中,男性患病率为31.12%(366/1176),女性患病率为13.41%(151/1123),男女患病率间差异有统计学意义($P<0.05$);(2)多因素Logistic回归分析显示,腰围(OR = 5.948)、体质量指数(body mass index, BMI)(OR = 4.708)、高脂血症(OR = 3.781)、高尿酸血症(OR = 3.239)、高血糖(OR = 2.363)、高血压(OR = 1.976)、胆石症(OR = 2.722)、肝功异常(OR = 2.430)为平顶山矿区地面工作人员非酒精性脂肪肝的主要危险因素($P<0.05$)。

结论: 性别(男)、超质量、高脂血症、高尿酸血症、高血糖、高血压、胆石症、肝功异常可能是非酒精性脂肪肝发病的危险因素,应有针对性的进行干预。

© 2013年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 非酒精性脂肪肝; 危险因素; 患病率

核心提示: 本文对矿区工作人员非酒精性脂肪肝(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)流行率及危险因素进行研究,具有一定的现实意义,为预防和减少该矿区NAFLD的发病率具有一定的指导价值。

王宏伟, 曹丽丽, 胡寒冰, 樊全治, 高鸿亮. 平顶山矿区非酒精性脂肪肝的患病率及危险因素. 世界华人消化杂志 2013; 21(32): 3561-3565 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/3561.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i32.3561>

0 引言

随着人民生活水平的提高,肥胖的流行,非酒精性脂肪肝(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)的发病率也随之增加,我国城市NAFLD发病率大约是15%;且发病年龄有年轻化趋势,严重危害人群健康,成为全球性健康问题。矿区多位于城乡结合部,关于矿区的流行病学调查资料较少,本论文对平顶山矿区地面工作人员NAFLD进行流行病学调查,目的在于了解平顶山矿区NAFLD的患病率以及相关危险因素,为矿区NAFLD防治提供可能的科学依据。

1 材料和方法

1.1 材料 通过整群抽样的方法抽取平顶山矿区66个地面单位的工作人员,所需样本量3014例,最终抽取了2299例。

1.2 方法

1.2.1 调查方法及项目: 采用横断面的研究方法,

自行设计调查问卷、结合体格检查以及实验室、彩超进行调查,内容包括:(1)个人资料:调查对象的年龄、性别、联系电话、单位、生活方式(吸烟、饮酒、锻炼情况)、既往病史(高血压、冠心病、糖尿病史);(2)体格检查:身高、体质量、体质量指数(body mass index, BMI)、腰围、血压(由经过平顶山市计量监督所校正的袖带式血压计进行测量,由体检中心固定的医生和护士测量);(3)实验室检查:血脂、空腹血糖、尿酸、肝功能(均采用大型生化分析仪测定);(4)肝胆彩超:由腹部超声室2名固定的具有资质的主治医师使用Aloka-a7型全身彩超进行诊断。

1.2.2 诊断标准: (1) NAFLD的诊断按照2010版^[1]中华医学会肝病学分会脂肪肝和酒精性肝病学组的指南严格执行:临床诊断:无饮酒史或饮酒折合乙醇量 <140 g/wk(女性 <70 g/wk);除外病毒性肝炎、药物性肝病、全胃肠外营养、肝豆状核变性、自身免疫性肝病等可导致脂肪肝的特定疾病;肝活检组织学改变符合脂肪性肝病的病理学诊断标准;(2)超声诊断标准:肝区近场弥漫性点状高回声,回声强度高于脾脏和肾脏,少数表现灶性高回声;远场回声衰减,光点稀疏;肝内管道结构显示不清;肝脏轻度或中度肿大,肝前缘变钝;(3)高血脂、血糖增高、高血压的判定标准参照:2010版中国高血压防治指南和中国糖尿病防治指南的标准^[2,3];(4)超质量及肥胖:体质量指数 = 体质量/身高²(BMI = kg/m²), 24 kg/m² ≤ BMI <28 kg/m²为超质量, BMI ≥ 28 kg/m²为肥胖;(5)高尿酸血症:男性 >420 μmol/L,女性 >350 μmol/L可诊断高尿酸血症。

统计学处理 采用Excell进行数据录入,采用SPSS17.0软件进行数据分析。率的比较采用 χ^2 检验,计量采用 t 检验。采用Logistic回归进行单因素和多因素分析。

2 结果

2.1 调查对象的一般资料及NAFLD的患病情况 2299例调查对象中男1176例,占51.15%;女1123例,占48.84%,男女之比1:1.03。NAFLD的总患病率为22.48%(517/2299),其中,男患病率为31.12%(366/1176),女患病率为13.41%(151/1123);年龄分组20-29岁组、30-39岁组、40-49岁组、50-59岁组、60岁以上组的患病率分别为25.3%、19.3%、21.3%、28.3%、27.0%。男女患病率、各年龄组间差异有统计学意义($P<0.05$)。

表 1 NAFLD危险因素单因素分析表

变量	NAFLD	非NAFLD	χ^2 值	P值
性别			102.97	0
男	366	810		
女	151	972		
年龄(岁)			15.793	0.003
20-29	23	68		
30-39	143	597		
40-49	196	723		
50-59	145	367		
≥ 60	10	27		
吸烟			51.88	0
是	369	955		
否	148	148		
饮酒			3.001	0.223
是	462	1546		
否	55	236		
腰围(cm)			10.122	0.001
<85	64	327		
≥ 85	454	1455		
BMI(kg/m ²)			9.449	0.002
<28	63	319		
≥ 28	454	1463		
血脂异常			282.654	0
是	244	249		
否	1538	268		
高血压			123.026	0
是	178	152		
否	1603	365		
高尿酸			96.881	0
是	51	72		
否	1603	365		
肝功异常			79.54	0
是	180	131		
否	1731	445		
胆石症			9.776	0.003
是	31	21		
否	1751	496		
高血糖			117.136	0
是	212	165		
否	1570	352		

NAFLD: 非酒精性脂肪肝; BMI: 体质量指数.

2.2 NAFLD影响因素分析

2.2.1 单因素分析: 对13个研究因素与NAFLD的关系进行分析表明, 性别、超质量、高脂血症、高尿酸血症、高血糖、高血压、胆石症、肝功异常与NAFLD发病相关($P < 0.05$, 表1).

2.2.2 多因素分析: 以 $\alpha = 0.05$ 为显著性水准, 进入回归模型的变量有: 性别、年龄、BMI、腰围、吸烟、高脂血症、高尿酸血症、高血糖、

高血压、胆石症、肝功异常, 其中性别、吸烟、BMI、腰围、超质量、高脂血症、高尿酸血症、高血糖、高血压、胆石症、肝功异常为NAFLD的危险因素($P < 0.05$, 表2).

3 讨论

中国的NAFLD患病率非常普遍, NAFLD总的患病率平均为15%, 随着肥胖人口的增加, NAFLD

■ 相关报道

范建高等报道上海NAFLD的患病率是17.29%及林连捷等对沈阳市成年居民NAFLD患病率41.64%.

同行评价

相对于一个具体的地区, 研究内容具有一定的现实意义。

表 2 NAFLD危险因素多因素Logistic分析表

变量	回归系数 B	标准误 SE	Wald值	自由度 df	P值	OR值 Exp(B)	95%CI	
							下限	上限
性别	-0.307	0.192	19.487	2	0.000			
年龄组	-0.07	0.070	1.200	1	0.273	0.818	0.693	0.966
吸烟	-0.048	0.194	0.062	1	0.803	0.953	0.651	1.394
BMI	1.549	0.391	15.731	1	0.000	4.708	2.189	10.123
腰围	1.783	0.369	23.317	1	0.000	5.948	2.884	12.266
高血脂	1.330	0.157	71.683	1	0.000	3.781	2.779	5.145
高血压	0.681	0.165	17.028	1	0.000	1.976	1.430	2.731
高尿酸	1.175	0.282	17.398	1	0.000	3.239	1.865	5.627
肝功能异常	0.888	0.188	22.294	1	0.000	2.430	1.681	3.512
胆石症	1.001	0.326	9.425	1	0.002	2.722	1.436	5.159
高血糖	0.860	0.172	25.091	1	0.000	2.363	1.688	3.309

NAFLD: 非酒精性脂肪肝; BMI: 体质质量指数。

的患病率在过去十年间增加了近一倍。据文献报告^[4,5], 上海NAFLD的患病率是17.29%, 广东的患病率为15.0%, 城市高于农村, 沿海发达地区高于内陆欠发达地区。50岁以前男性多于女性。林连捷等^[6]对沈阳市1100例成年居民脂肪肝调查表明, 成年居民脂肪肝患病率41.64%, 男性患病率明显高于女性(45.15% vs 37.45%), 41-50岁组的脂肪肝患病率最高。本资料显示, 矿区的NAFLD的患病率为22.48%, 高于全国的平均水平, 且男性患病率高于女性患病率; 发病年龄集中在30-59岁之间, 以40-49岁组发病率最高, 这与全国的调查相似。这可能与此次调查对象多来自矿区地面工作人员, 从事脑力劳动为主, 平时缺乏运动以及地区差异有关。

大量研究表明NAFLD与肥胖、糖代谢异常、高血压和高脂血症有密切关系。刘安楠等^[7]的一项研究结论表明, NAFLD组中的肥胖、高血压、糖尿病、血脂异常的检出率显著高于非NAFLD组。范建高等^[4]对上海3175名成人的调查也得出同样的结论。Lv等^[8]调查1217例2型糖尿病患者, 分析NAFLD与2型糖尿病微血管并发症的关系, 结果提示NAFLD与BMI、腰围、高血压、高血脂、糖耐量异常显著相关。本研究结果提示, 矿区地面工作人员NAFLD的主要危险因素与超重、高血压、高血脂、高血糖有关, 腰围 ≥ 85 kg/m²、BMI ≥ 28 kg/m²患NAFLD的风险高于腰围、BMI正常者, 提示肥胖超重是NAFLD重要的危险因素, 应该加强对矿区人员的健康教育, 使其养成合理膳食和运动的良好习惯。

关于胆结石、高尿酸血症、肝功能异常是

否是NAFLD的危险因素, 目前有较大争议。中国台湾的一项研究^[9]表明, 在没有乙型和丙型肝炎病毒感染的社区居民中, 若ALT值上升, 则其NAFLD的患病率也会增加(OR = 15.45)。其他研究也表明^[10-12], 随着ALT值的升高, NAFLD也出现上升趋势。评估肝功水平被认为是监测NAFLD患者最有用的指标, 高肝功水平与肝实质细胞的脂肪化程度相关, 尤其在肥胖儿童中, 高肝功水平可作为NAFLD的有效预测^[11]。Chen等^[9]的一项调查表明NAFLD与高尿酸血症关系密切, 高尿酸与NAFLD的流行率有关, 大约增加了1.5倍。李金萍等^[12]报告NAFLD患者的尿酸异常明显高于对照组, 高尿酸水平可能是NAFLD的重要危险因素。Xu等^[13]一项前瞻性研究也得出高尿酸水平是研究NAFLD发展的最重要的危险因素, 可以提高对NAFLD认识, 为治疗与预防NAFLD提供帮助。关于胆结石与NAFLD关系的研究较少, 意大利的一项研究^[14]提示, 胆结石与肥胖、高脂血症、高肝功水平、糖尿病、高血糖等相关, NAFLD与胆结石互为危险因素。Ruhl等^[15]认为NAFLD与胆囊切除有关, 而与胆囊结石无关。本研究结果显示高尿酸血症、肝功能异常、胆结石可能是NAFLD的危险因素, 由于我们的调查多来自矿区地面工作人员, 数据来源有限, 可能有一定的局限性, 有待今后进一步探讨。

总之, 通过对矿区NAFLD的调查, 我们初步了解了矿区NAFLD的患病率以及主要的危险因素。通过健康教育、倡导平衡膳食、加强体育锻炼、制定定期体检制度等干预措施, 把

NAFLD的危害降到最低。

4 参考文献

- 中华医学会肝病学会脂肪肝和酒精性肝病学组. 非酒精性脂肪肝诊疗指南(2010版). 胃肠病学和肝病学杂志 2010; 19: 483-487
- 中国高血压防治指南修订委员会. 中国高血压防治指南(2010版). 中华高血压杂志 2010; 9: 701-742
- 中华医学会糖尿病学分会. 中国2型糖尿病防治指南(2010版). 中国糖尿病杂志 2012; 20: 51-98
- 范建高, 朱军, 李新建, 李锐, 戴菲, 宋晓敏, 陈兰, 李锋, 陈世耀. 上海市成人脂肪肝患病率及其危险因素流行病学调查. 中华肝脏病杂志 2005; 13: 83-88
- Fan JG, Farrell GC. Epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease in China. *J Hepatol* 2009; 50: 204-210 [PMID: 19014878 DOI: 10.1016/j.jhep.2008.10.010]
- 林连捷, 曹男, 郑长青, 林艳, 王东旭, 金玉. 沈阳市成年居民脂肪肝的流行病学调查. 世界华人消化杂志 2013; 21: 1114-1119
- 刘安楠, 朱玲, 潘杰, 宋月华, 张铁梅. 北京地区体检人群脂肪肝患病率及危险因素分析. 胃肠病学与肝病学杂志 2009; 18: 357-359
- Lv WS, Sun RX, Gao YY, Wen JP, Pan RF, Li L, Wang J, Xian YX, Cao CX, Zheng M. Nonalcoholic fatty liver disease and microvascular complications in type 2 diabetes. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 3134-3142 [PMID: 23716995 DOI: 10.3748/wjg.v19.i20.3134]
- Chen CH, Huang MH, Yang JC, Nien CK, Yang CC, Yeh YH, Yueh SK. Prevalence and risk factors of nonalcoholic fatty liver disease in an adult population of taiwan: metabolic significance of nonalcoholic fatty liver disease in nonobese adults. *J Clin Gastroenterol* 2006; 40: 745-752 [PMID: 16940890]
- 曾民德, 王炳元, 陈成伟, 施瑞华, 厉有名, 侯晓华, 宣世英, 邹晓平, 李瑜元, 江家骥, 宋震亚, 范建高, 茅益民. 非酒精性脂肪肝病患者基本特征及诊疗规范的调查研究. 中华肝脏病杂志 2011; 19: 362-366
- Rocha R, Cotrim HP, Bitencourt AG, Barbosa DB, Santos AS, Almeida Ade M, Cunha B, Guimarães I. Nonalcoholic fatty liver disease in asymptomatic Brazilian adolescents. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 473-477 [PMID: 19152453 DOI: 10.3748/wjg.15.473]
- 李金萍, 丁媛媛, 王炳元, 刘翠香, 谢大伟, 马力, 郑娉娉, 王菲, 孔琪. 东北地区城市脂肪肝的患病率及其危险因素的流行病学调查. 胃肠道病学和肝病学杂志 2011; 206: 17-620
- Xu C, Yu C, Xu L, Miao M, Li Y. High serum uric acid increases the risk for nonalcoholic fatty liver disease: a prospective observational study. *PLoS One* 2010; 5: e11578 [PMID: 20644649 DOI: 10.1371/journal.pone.0011578]
- Fracanzani AL, Valenti L, Russello M, Miele L, Bertelli C, Bellia A, Masetti C, Cefalo C, Grieco A, Marchesini G, Fargion S. Gallstone disease is associated with more severe liver damage in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *PLoS One* 2012; 7: e41183 [PMID: 22848440 DOI: 10.1371/journal.pone.0041183]
- Ruhl CE, Everhart JE. Relationship of non-alcoholic fatty liver disease with cholecystectomy in the US population. *Am J Gastroenterol* 2013; 108: 952-958 [PMID: 23545713 DOI: 10.1038/ajg.2013.70]

编辑 田滢 电编 闫晋利



肝恶性肿瘤行规则性肝切除术与不规则肝切除术的相关因素比较

寇昌华, 钱海鑫, 赵子明

■背景资料

肝癌作为当前高发的一种恶性肿瘤疾病, 肝癌根治性切除术是目前应用较为广泛且疗效明确的治疗手段。关于肝癌切除术的术式, 分为规则性切除和不规则性切除两种, 在这两种术式的优缺点方面一直存在着争议, 明确两种的优缺点具有重要的临床意义。

寇昌华, 钱海鑫, 苏州大学附属第一医院 江苏省苏州市 215006

寇昌华, 徐州市中心医院肿瘤外科 江苏省徐州市 221009

赵子明, 徐州医学院药学院 江苏省徐州市 221000

寇昌华, 主治医师, 主要从事肝胆肿瘤临床治疗的研究。

国家自然科学基金资助项目, No. 81102381

作者贡献分布: 寇昌华负责数据搜集、资料整理及论文撰写; 钱海鑫负责实验研究设计与论文审核; 赵子明负责文章中数据的统计分析和核对。

通讯作者: 钱海鑫, 主任医师, 教授, 博士生导师, 215006, 江苏省苏州市十梓街188号, 苏州大学附属第一医院普外科。

kchdoctor@126.com

电话: 18952170535

收稿日期: 2013-09-03 修回日期: 2013-10-14

接受日期: 2013-10-30 在线出版日期: 2013-11-18

Regular versus irregular liver resection for malignant tumors of the liver

Chang-Hua Kou, Hai-Xin Qian, Zi-Ming Zhao

Chang-Hua Kou, Hai-Xin Qian, the First Affiliated Hospital of Soochow University, Suzhou 215006, Jiangsu Province, China

Chang-Hua Kou, Department of Oncological Surgery, the Central Hospital of Xuzhou City, Xuzhou 221009, Jiangsu Province, China

Zi-Ming Zhao, College of Pharmacy, Xuzhou Medical College, Xuzhou 221004, Jiangsu Province China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81102381

Correspondence to: Hai-Xin Qian, Chief Physician, Professor, the First Affiliated Hospital of Soochow University, 188 Shizi Street, Suzhou 215006, Jiangsu Province, China. kchdoctor@126.com

Received: 2013-09-03 Revised: 2013-10-14

Accepted: 2013-10-30 Published online: 2013-11-18

Abstract

AIM: To compare the clinical effects of regular versus irregular liver resection for malignant tumors of the liver.

METHODS: Clinical data for 120 patients who underwent liver resection for malignant tumors of the liver at our hospital from January 2010 to December 2012 were analyzed retrospectively.

RESULTS: The amount of bleeding, the incidence of complications and mortality, and the

length of hospital stay showed no significant differences (all $P > 0.05$) between patients undergoing irregular liver resection and those undergoing regular liver resection. The operative time was significantly longer in the regular liver resection group than in the irregular liver resection group (221.8 min \pm 101.7 min vs 211.3 min \pm 102.6 min, $P < 0.05$).

CONCLUSION: The aesthetic effect of regular liver resection is better than that of irregular liver resection. For patients with small tumors, irregular liver resection is more simple and effective and can achieve radical results. For those patients with cirrhosis, regular liver resection has higher safety. Liver resection strategy should be selected based on the patient's condition to improve effectiveness and safety.

© 2013 Baishideng Publishing Group Co., Limited. All rights reserved.

Key Words: Malignant liver neoplasms; Surgery; Liver resection; Related factors

Kou CH, Qian HX, Zhao ZM. Regular versus irregular liver resection for malignant tumors of the liver. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2013; 21(32): 3566-3570 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/3566.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i32.3566>

摘要

目的: 探究肝恶性肿瘤两种肝切除手术方式的围手术期相关因素, 比较二者的临床应用优越性, 从而为以后的治疗提高参考依据。

方法: 采取回顾性方法对我院2010-01/2012-12之间收录的120例肝恶性肿瘤肝切除手术患者的临床资料进行分析。

结果: 手术方式与围手术期多因素分析, 两组的出血量、并发症发生率和死亡率以及住院时间比较无明显的差异($P > 0.05$), 无统计学意义。非规则性肝切除手术与规则性肝切除手术手术时间分别为211.3 min \pm 102.6 min、221.8

■同行评议者
麻勇, 副研究员,
哈尔滨医科大学
附属第一医院肝
脏外科

min±101.7 min, 规则性肝切除组中手术时间明显地高于非规则性肝切除组中手术时间, 数据的比较具有明显的差异($P<0.05$).

结论: 规则性肝切除的美学效果明显的优于非规则性肝切除的效果, 但是对于肿瘤较小的患者, 实施非规则性肝切除治疗更加简单有效, 并且达到根治的效果, 对于多数伴肝硬化的患者采取规则性肝切除的安全性更高. 临床中应有效地掌握患者的病情状况, 从而正确的采取非规则性肝切除和规则性肝切除治疗, 提高安全性.

© 2013年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 肝脏恶性肿瘤; 不同术式; 肝切除术; 相关因素

核心提示: 肝恶性肿瘤患者实施肝脏切除手术与患者手术前的肝功能评估有着直接的关系. 临床中对于非规则性肝切除术中, 需要对病灶进行准确的切除, 也需要力求精准. 规则性肝切除的美学效果明显的优于非规则性肝切除的效果.

寇昌华, 钱海鑫, 赵子明. 肝恶性肿瘤行规则性肝切除术与不规则肝切除术的相关因素比较. 世界华人消化杂志 2013; 21(32): 3566-3570 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/3566>. asp DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v21.i32.3566>

0 引言

肝脏恶性肿瘤在临床中属于常见疾病, 临床治疗该病最有效的方法是手术治疗, 但是采取何种手术方式成为医师们关注的重点, 临床中常见的有规则性肝段切除和不规则肝切除, 并且在临床中各自的优点一直存在争议^[1]. 有资料显示, 对于肝脏恶性肿瘤患者实施规则性切除术的没学效果更加明显, 提高整体效果^[2]. 同时, 也有学者认为, 实施非规则切除术能够有效地避免相关并发症的发生, 提高治疗的安全性^[3]. 因此, 笔者结合多年的临床治疗工作经验, 对肝恶性肿瘤两种肝切除手术方式的围手术期相关因素进行对比分析, 其目的是有效地找出影响各自的因素, 并更好地指导临床中选择手术方法, 从而提高临床治疗的效果, 具体分析如下.

1 材料和方法

1.1 材料 本次研究选取我院2010-01/2012-12之间收录的120例肝恶性肿瘤肝切除手术患者, 原发性肝癌患者63例, 继发性肝癌患者48例, 肝腺癌患者7例, 肝胚细胞瘤患者2例. 68例规则性

肝切除术, 52例非规则性肝切除术.

1.2 方法 肝功能评估方法: 本次研究的患者均采用Child-Pugh改良分级标准对患者的肝功能进行评估, 主要包括血清胆红素和白蛋白浓度以及凝血酶原时间与腹水、肝性脑病等情况^[2]. A级患者96例, 比例为80.0%; B级患者24例, 比例为20.0%.

统计学处理 数据资料均建立Excel数据库, 并采取SPSS18.0的统计学软件进行数据的分析与处理, 计量资料采取mean±SD进行表示, 并采取 t 进行检验, 组间的数据比较采取 χ^2 进行检验, 以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 切除部位比较 通过对规则性肝切除部位与非规则性肝切除部位比较, 规则性肝切除部位主要以左外叶、左半肝、右半肝以及右三叶与左三叶为主. 具体的分布情况如表1. 而非规则性肝切除部位所涉及的肝段切除部位比规则性肝切除的多. 具体的分别情况如表2所示.

2.2 手术方式与围手术期单因素相关性分析 通过对两组手术方式与围手术期相关因素相关性分析, 非规则性肝切除组中超声刀切除、乙型肝炎感染、丙型肝炎感染、切除肝段数目小于三段的比例均明显地高于规则性肝切除组中的情况, 差异有统计学意义($P<0.05$)(表3). 规则性肝切除组中的输血红细胞、输血量、肿瘤最大直径均明显地高于非规则性肝切除组的情况, 差异有统计学意义($P<0.05$)(表4).

2.3 手术方式与围手术期多因素分析 通过对手术方式与围手术期多因素分析, 两组的出血量、并发症发生率和死亡率以及住院时间比较无明显的差异, 无统计学意义($P>0.05$). 规则性肝切除组中手术时间明显地高于非规则性肝切除组中手术时间, 具有明显的差异($P<0.05$)(表5).

3 讨论

肝恶性肿瘤是临床中常见的疾病, 临床中常常采取手术治疗. 但是对于手术方式的选择一直是临床医师们关注的重点. 临床中有资料显示, 规则性肝切除术中的出血量和术后并发症发生率明显要较非规则性肝切除术的出血量和术后并发症发生率少, 而且有效的降低肿瘤的复发^[5,6]. 但是临床中也有资料显示, 非规则性肝切除术中能够有效的降低术后死亡情况^[7,8]. 因此, 如何选取正确的肝切除方式成为医师们关注的重点.

■ 研发前沿

通过对两种不同的肝脏切除术式的对比, 分析两种术式的优缺点和适用人群, 将能有效提高手术成功率和提高患者术后的康复质量.

■ 相关报道

临床中有资料显示, 规则性肝切除术中的出血量和术后并发症发生率明显的要较非规则性肝切除术的出血量和术后并发症发生率少, 而且有效的降低肿瘤的复发. 但是临床中也有资料显示, 非规则性肝切除术中能够有效的降低术后死亡情况. 因此对比两种术式的临床特点是很有必要的.

■创新盘点

对患者接受的术式和肝脏功能之间的关系进行分析,以较为科学的方法探讨两种术式之间的异同之处。

表 1 规则性肝切除部位分布

部位	n	比例(%)
左外叶	12	17.6
左半肝	9	13.2
右半肝	8	11.8
右三叶	7	10.3
左三叶	6	8.9
I 段	5	7.4
II 段	4	5.9
III 段	4	5.9
IV 段	3	4.4
V 段	3	4.4
VI 段	3	4.4
VII 段	2	2.9
VIII 段	2	2.9
合计	68	100.0

表 2 非规则性肝切除部位分布

部位	n	比例(%)
右后叶	8	15.4
右半肝	7	13.5
左外叶	3	5.8
左半肝	3	5.8
右前叶	3	5.8
中肝	2	3.8
扩大左半肝	2	3.8
扩大右半肝	2	3.8
弥漫多发	1	1.9
I 段	3	5.8
II 段	3	5.8
III 段	3	5.8
IV 段	3	5.8
V 段	3	5.8
VI 段	2	3.8
VII 段	2	3.8
VIII 段	2	3.8
合计	52	100.0

通过本次的临床研究分析,肝恶性肿瘤患者实施肝脏切除手术与患者手术前的肝功能评估有着直接的关系.本组的资料显示,规则性肝切除组与非规则性肝切除组的出血量、并发症发生率和死亡率以及住院时间比较无明显的统计学意义($P>0.05$).规则性肝切除组中手术时间明显高于非规则性肝切除组中手术时间,数据的比较具有明显差异($P<0.05$).由此分析,规则性肝切除延长了患者手术治疗的时间,但是对于其他的围手术期因素比较无明显的差异.主要

■应用要点

目前关于肝癌根治切除术的术式的优缺点均存在着一定的争议.规则切除和非规则切除各有利弊,本研究探讨两者之间的适用范围和特点,能够为肝癌的外科治疗提供参考。

表 3 手术方式与围手术期相关因素相关性分析

指标	非规则/ 规则性肝切除	χ^2 值	P值
性别		0.24	>0.05
男	34/37		
女	18/29		
是否有腹部手术史		0.25	>0.05
是	19/20		
否	33/48		
是否再次切除		0.34	>0.05
是	20/27		
否	32/39		
是否超声刀切除		7.36	<0.05
是	36/12		
否	16/56		
是否输全血		0.22	>0.05
是	24/31		
否	28/37		
Child-Pugh分级		0.51	>0.05
A级	40/56		
B级	12/12		
乙型肝炎表面抗原		7.47	<0.05
阳性	35/13		
阴性	17/55		
丙型肝炎抗体		7.21	<0.05
阳性	38/15		
阴性	14/53		
是否肿瘤残余		0.35	>0.05
是	26/32		
否	26/36		
切除肿瘤数目		0.45	>0.05
单发	17/20		
多发	35/48		
是否淋巴结清扫		0.27	>0.05
是	24/32		
否	28/36		
是否 ≥ 3 段切除		8.24	<0.05
是	11/35		
否	41/33		
失血量(mL)		0.22	>0.05
≥ 1000	22/30		
<1000	30/38		
是否并发症		0.16	>0.05
是	23/32		
否	29/36		
是否死亡		0.11	>0.05
是	1/2		
否	51/66		

是由于随着临床中治疗水平的发展,值得规则性肝切除与非规则性肝切除的手术操作方法越来越成熟,从而有效地缩短二者之间的差异^[9,10]。

表 4 手术方式与围手术期相关因素相关性分析

指标	手术方式	数据	t值	P值
年龄(岁)	非规则性肝切除	48.5 ± 12.2	0.2414	>0.05
	规则性肝切除	47.7 ± 11.8		
出血量(mL)	非规则性肝切除	757.5 ± 113.6	0.1241	>0.05
	规则性肝切除	773.7 ± 120.4		
手术时间(min)	非规则性肝切除	211.3 ± 102.6	1.6012	>0.05
	规则性肝切除	221.8 ± 101.7		
输血量(mL)	非规则性肝切除	43.6 ± 12.7	9.3011	<0.05
	规则性肝切除	77.6 ± 23.8		
输红细胞量(mL)	非规则性肝切除	84.7 ± 24.4	7.2311	<0.05
	规则性肝切除	105.8 ± 32.8		
肿瘤最大直径(cm)	非规则性肝切除	6.4 ± 2.4	8.4124	<0.05
	规则性肝切除	9.8 ± 3.4		
住院时间(d)	非规则性肝切除	25.5 ± 11.4	1.1341	>0.05
	规则性肝切除	25.8 ± 10.7		

■ 名词解释

规则性肝切除术: 主要是指肝段切除、肝叶切除、半肝切除、肝三叶切除等; 非规则性肝切除术: 主要是指肝局部切除。

表 5 手术方式与围手术期多因素分析

指标	非规则性肝切除组	规则性肝切除组	P值
手术时间(min)	211.3 ± 102.6	221.8 ± 101.7	<0.01
住院时间(d)	25.5 ± 11.4	25.8 ± 10.7	>0.05
出血量(mL)	757.5 ± 113.6	773.7 ± 120.4	>0.05
死亡率n(%)	1(1.9)	2(2.9)	>0.05
并发症发生率n(%)	23(44.2)	32(47.1)	>0.05

但是临床中对于非规则性肝切除术中, 需要对病灶进行准确的切除, 也需要力求精准^[11,12]。临床中资料分析, 规则性肝切除的美学效果明显优于非规则性肝切除的效果^[13,14]。

总之, 临床中对于肝恶性肿瘤患者采取规则性肝切除和非规则性肝切除均是可行的。规则性肝切除的美学效果明显优于非规则性肝切除的效果, 但是对于肿瘤较小的患者, 实施非规则性肝切除治疗更加简单有效, 并且达到根治的效果, 对于多数伴肝硬化的患者采取规则性肝切除的安全性更高^[15]。因此, 临床中对于应有效地掌握患者的病情状况, 从而正确的采取非规则性肝切除和规则性肝切除治疗, 提高安全性。

4 参考文献

- 冯志强, 张洪义, 肖梅, 黄志强, 刘荣, 张宏义, 黄晓强, 徐新保, 张辉, 甄玉英. 肝恶性肿瘤两种肝切除手术方式围手术期相关因素的对比研究. 中华肝胆外科杂志 2012; 18: 234-235
- 冯志强, 肖梅, 张洪义, 黄志强, 徐立宁, 张辉, 张宏义, 甄玉英. 原发性肝癌规则与非规则性肝切除术式探讨. 中国实用外科杂志 2012; 32: 334-335
- Benzoni E, Lorenzin D, Favero A, Adani G, Bac-

carani U, Molaro R, Zompicchiatti A, Saccomano E, Avellini C, Bresadola F, Uzzau A. Liver resection for hepatocellular carcinoma: a multivariate analysis of factors associated with improved prognosis. The role of clinical, pathological and surgical related factors. *Tumori* 2007; 93: 264-268 [PMID: 17679461]

- 王建国, 刘剑勇. 肝细胞肝癌手术中的规则性与非规则性肝切除的临床观察. 广西医学 2010; 32: 314-315
- 安东均, 安琳, 张成, 门定坤. 精准肝切除与非规则性肝切除治疗肝癌的疗效分析. 中国普通外科杂志 2011; 20: 341-342
- 叶甲舟, 吴飞翔, 赵荫农, 黎乐群, 游雪梅. 规则性肝切除与非规则性肝切除术后肝癌肝内复发的比较: Meta分析. 中华肝胆外科杂志 2012; 18: 452-453
- 朱新华, 仇毓东, 吴亚夫, 周建新, 徐庆祥, 丁义涛. 规则性肝切除术治疗原发性肝癌的分析. 世界华人消化杂志 2007; 15: 3305-3309
- 安东均. 精准肝切除与非规则性肝切除治疗肝癌59例疗效分析. 全国临床医学新进展学术交流会, 2011
- 徐雷, 金雷, 由奎一. 严重肝外伤肝脏规则性和非规则性切除方法的比较. 黑龙江医学 2002; 26: 176
- 陆海军. 非规则性肝切除术治疗原发性肝癌25例. 中国中医药现代远程教育 2010; 8: 115
- 刘大伟, 温春娟. 规则性和非规则性肝切除在严重肝外伤中的应用体会. 伤残医学杂志 2001; 9: 49-50
- 曹明溶, 劳学军, 龚瑾, 梁志平. 原发性肝癌手术切除300例分析. 暨南大学学报(自然科学与医学版) 2006; 27: 279-283
- Ochiai T, Sonoyama T, Kikuchi S, Okayama T, Konishi H, Kitagawa M, Tagi T, Ueda Y, Otsuji

■同行评价

本文结合实际临床问题,并有针对性的分析肝恶性肿瘤实施规则切除术与非规则切除术的优越性,能够更准确的指导临床医师进行操作。同时,文章缺少大型的临床研究,从而更好地得出结论。

- E. Anatomic wide hepatectomy for treatment of hepatocellular carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol* 2007; 133: 563-569 [PMID: 17457610 DOI: 10.1007/s00432-007-0205-1] 14 彭杏芳. 两种不同肝叶切除术在肝胆管结石手术中的疗效观察. *中外医学研究* 2012; 11: 126
- 15 郑飞, 周文平. 规则性和非规则性肝叶切除术对肝胆管结石病的疗效比较. *按摩与康复医学(下旬刊)* 2012; 3: 20

编辑 郭鹏 电编 闫晋利



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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》再次入选《中文核心期刊要目总览》 (2011年版)

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

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

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

早期内镜下逆行胆胰管造影治疗急性胆源性胰腺炎的安全性和有效性评价

崔建华, 徐康, 赵昌杰, 陈林

崔建华, 徐康, 赵昌杰, 陈林, 江苏省东台市人民医院消化内科 江苏省东台市 224200

崔建华, 副主任医师, 主要从事消化内科的研究。

作者贡献分布: 此文章由崔建华撰写; 徐康、赵昌杰及陈林共同参与完成。

通讯作者: 崔建华, 副主任医师, 224200, 江苏省东台市东台镇康复西路2号, 江苏省东台市人民医院消化内科。

jinjin9387@126.com

电话: 0515-5253998

收稿日期: 2013-07-22 修回日期: 2013-09-30

接受日期: 2013-10-30 在线出版日期: 2013-11-18

Safety and efficacy of early endoscopic retrograde cholangiopancreatography in treatment of acute biliary pancreatitis

Jian-Hua Cui, Kang Xu, Chang-Jie Zhao, Lin Chen

Jian-Hua Cui, Kang Xu, Chang-Jie Zhao, Lin Chen, Department of Gastroenterology, Dongtai People's Hospital, Dongtai 224200, Jiangsu Province, China

Correspondence to: Jian-Hua Cui, Associate Chief Physician, Department of Gastroenterology, Dongtai People's Hospital, 2 Kangfu West Road, Dongtai 224200, Jiangsu Province, China. jinjin9387@126.com

Received: 2013-07-22 Revised: 2013-09-30

Accepted: 2013-10-30 Published online: 2013-11-18

Abstract

AIM: To evaluate the safety and efficacy of early endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) in treatment of acute biliary pancreatitis.

METHODS: One hundred and five patients with acute biliary pancreatitis treated at our hospital from January 2008 to December 2012 were randomly divided into either a control group ($n = 52$) or a test group ($n = 53$). The control group underwent conventional basic treatment, and the test group underwent early ERCP. APACHEII score and Ranson score were recorded. Inflammatory factors were detected. Postoperative morbidity and mortality were compared.

RESULTS: The APACHEII score and Ranson

score after admission were significantly lower in the test group than in the control group (6.4 ± 2.1 vs 9.8 ± 3.8 , 2.1 ± 0.9 vs 2.6 ± 1.1 , both $P < 0.05$). The levels of inflammatory factors after treatment were also significantly lower in the test group than in the control group (TNF- α : $55.6 \mu\text{g/L} \pm 16.8 \mu\text{g/L}$ vs $230.4 \mu\text{g/L} \pm 33.1 \mu\text{g/L}$; CRP: $7.6 \text{ mg/dL} \pm 2.5 \text{ mg/dL}$ vs $11.1 \text{ mg/dL} \pm 2.7 \text{ mg/dL}$, both $P < 0.05$). The times required for serum amylase to return to normal, relief of abdominal pain, recovery of liver function and hospital stay were significantly lower in the test group than in the control group ($8.2 \text{ d} \pm 2.2 \text{ d}$ vs $11.8 \text{ d} \pm 4.2 \text{ d}$, $7.2 \text{ d} \pm 2.4 \text{ d}$ vs $11.2 \text{ d} \pm 3.1 \text{ d}$, $12.6 \text{ d} \pm 4.4 \text{ d}$ vs $23.4 \text{ d} \pm 6.1 \text{ d}$, $16.6 \text{ d} \pm 4.8 \text{ d}$ vs $24.5 \text{ d} \pm 6.7 \text{ d}$, all $P < 0.05$). The rate of postoperative complications was significantly lower in the test group than in the control group (9.43% vs 25.00% , $P < 0.05$).

CONCLUSION: Early ERCP is safe and effective in the treatment of acute biliary pancreatitis.

© 2013 Baishideng Publishing Group Co., Limited. All rights reserved.

Key Words: Pancreatitis; Gallstones; Acute; Retrograde; Cholangiopancreatography; Endoscopic

Cui JH, Xu K, Zhao CJ, Chen L. Safety and efficacy of early endoscopic retrograde cholangiopancreatography in treatment of acute biliary pancreatitis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2013; 21(32): 3571-3575 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/3571.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i32.3571>

摘要

目的: 探讨和评价早期行内镜下逆行胆胰管造影治疗急性胆源性胰腺炎(acute biliary pancreatitis, ABP)的安全性和有效性。

方法: 选择2008-01/2012-12于我院就诊的105例ABP患者, 随机分为实验组53例和对照组52例。对照组采用常规基础治疗, 实验组早期行治疗性内镜逆行胆胰管造影(endoscopic retrograde

■背景资料

急性胆源性胰腺炎(acute biliary pancreatitis, ABP)是常见的胰腺炎类型之一, 如果处理不当会进展为重急性胰腺炎, 病情危重, 死亡率高。急性胆源性胰腺炎多由胆道结石、蛔虫等胆道疾病引起, 其治疗关键就是尽快消除病因, 彻底引流胆汁和胰液, 保护脏器功能。以往多采用内科保守治疗或者外科急诊开腹手术治疗, 而近年来采用治疗性内镜逆行胆胰管造影和在此基础上进行的内镜下乳头肌切开术以及经内镜鼻胆管引流术也在治疗ABP中取得了较好的疗效。

■同行评议者

夏时海, 副教授, 副主任医师, 行政主任, 武警后勤学院附属医院肝胆胰脾科(中心)

■ 研究前沿

传统的治疗方案是先进行内科保守治疗,待患者病情好转后再开腹解除壶腹部的梗阻,但是手术创伤较大,并发症较大。

cholangio-pancreatography, ERCP). 统计两组患者入院时和入院后的APACHE II评分和Ranson评分. 观察患者入院时和入院后的血清炎症因子水平等指标. 统计两组术后并发症发生率和死亡率。

结果: 入院后实验组APACHE II评分是6.4分 \pm 2.1分, Ranson评分是2.1分 \pm 0.9分, 对照组分别是9.8分 \pm 3.8分和2.6分 \pm 1.1分, 实验组入院后的APACHE II评分和Ranson评分低于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$). 实验组治疗后的炎症因子均低于对照组, 差异有统计学意义(TNF- α : 55.6 μ g/L \pm 16.8 μ g/L vs 230.4 μ g/L \pm 33.1 μ g/L; CRP: 7.6 mg/dL \pm 2.5 mg/dL vs 11.1 mg/dL \pm 2.7 mg/dL, 均 $P < 0.05$). 实验组血清淀粉酶恢复正常时间(d)、腹痛缓解时间(d)、肝功能恢复时间(d)和住院时间(d)均低于对照组, 差异有统计学意义(8.2 d \pm 2.2 d vs 11.8 d \pm 4.2 d, 7.2 d \pm 2.4 d vs 11.2 d \pm 3.1 d, 12.6 d \pm 4.4 d vs 23.4 d \pm 6.1 d, 16.6 d \pm 4.8 d vs 24.5 d \pm 6.7 d, 均 $P < 0.05$). 实验组术后并发症发生率低于对照组(9.43% vs 25.00%), 差异有统计学意义($P < 0.05$).

结论: 早期行内镜下逆行胆胰管造影治疗ABP安全有效。

© 2013年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 胰腺炎; 胆结石; 急性; 逆行胆胰管造影; 内镜

核心提示: 本实验中, 实验组从评分改善、炎症控制、症状和脏器功能保护等方面均优于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$). 目前认为, 早期内镜逆行胆胰管造影(endoscopic retrograde cholangio-pancreatography)并不能减少患者的病死率, 但是可以减少胆源性胰腺炎的并发症. 本次研究中, 实验组的并发症发生率低于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 说明早期行内镜治疗可以尽早解除梗阻, 减少并发症。

崔建华, 徐康, 赵昌杰, 陈林. 早期内镜下逆行胆胰管造影治疗急性胆源性胰腺炎的安全性和有效性评价. 世界华人消化杂志 2013; 21(32): 3571-3575 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/3571.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i32.3571>

0 引言

急性胆源性胰腺炎(acute biliary pancreatitis, ABP)是常见的胰腺炎类型之一, 如果处理不当会进展为重急性胰腺炎(severe acute pancreati-

tis, SAP), 病情危重, 死亡率高^[1]. 急性胆源性胰腺腺多由胆道结石、蛔虫等胆道疾病引起, 其治疗关键就是尽快消除病因、彻底引流胆汁和胰液、保护脏器功能^[2]. 以往多采用内科保守治疗或者外科急诊开腹手术治疗, 而近年来采用治疗性内镜逆行胰胆管造影(endoscopic retrograde cholangio-pancreatography, ERCP)和在ERCP基础上进行的内镜下乳头肌切开术(endoscopic stone extraction technique, EST)以及经内镜鼻胆管引流术(endoscopic nasobiliary drainage, ENBD)也在治疗ABP中取得了较好的疗效. 为了评价早期行治疗性ERCP治疗ABP患者的疗效和安全性, 我科2008-01/2012-12对收治的105例ABP患者分别采取了传统开腹手术和早期行治疗性ERCP两种方法, 结果报道如下:

1 材料和方法

1.1 材料 采用前瞻性随机对照实验, 将2008-01/2012-01收治的105例ABP患者, 按照随机数字法分为对照组和实验组. 对照组52例, 男16例, 女36例, 年龄25-75岁, 平均45.8岁 \pm 13.4岁. 实验组53例, 男17例, 女36例, 年龄26-74岁, 平均46.3岁 \pm 14.3岁. 所有患者均符合入选患者参照中华医学会外科学分会胰腺学组ABP诊治原则草案诊断标准^[3]: (1)急性上腹部疼痛伴恶心呕吐和腹胀; (2)上腹部压痛和反跳痛; (3)血清、尿淀粉酶升高至正常值的3倍以上, 血脂肪酶升高至正常值的3倍以上; (4)肝功能检查提示丙氨酸转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)、天冬氨酸转氨酶(aspartate aminotransferase, AST)、碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)、 γ -谷氨酰转肽酶(glutamyl endopeptidase, GGT)增高和/或胆红素增高; (5)超声、CT或磁共振胰胆管造影(magnetic resonance cholangiopancreatography, MRCP)检查提示胆管扩张和/或胆管结石和/或胆囊结石等胆道系统疾病. 胰腺炎的严重程度诊断参照急性生理及慢性健康评分II(acute physiology and chronic health evaluation II, APACHE II)的标准^[4], 轻型胰腺炎的APACHE II评分 < 8 , 重型胰腺炎的APACHE II评分 ≥ 8 . 排除标准^[5]: 其他原因(酒精性、高血脂、高血钙等)引起的胰腺炎; 合并严重的心肺或肾功能不全无法行ERCP者. 对照组轻型胰腺炎41例, 重型胰腺炎11例. 实验组轻型胰腺炎41例, 重型胰腺炎12例. 两组在年龄、性别、诱因和病情轻重等方面显著无统计学意义($P > 0.05$), 具有可比性。

表 1 两组患者入院前后APACHEII评分和Ranson评分比较 (分, mean ± SD)

分组	时间	APACHEII评分	Ranson评分
对照组(n = 52)	入院时	14.4 ± 4.1	2.9 ± 1.2
	入院后	9.8 ± 3.8 ^a	2.6 ± 1.1
实验组(n = 53)	入院时	14.5 ± 4.3	2.9 ± 1.3
	入院后	6.4 ± 2.1 ^{bc}	2.1 ± 0.9 ^{bc}

^aP<0.05 vs 本组入院前; ^bP<0.05 vs 同期对照组.

1.2 方法

1.2.1 对照组: 对照组患者入院后均行禁食和胃肠减压, 胃肠外营养. 建立静脉通道, 维持水电解质和酸碱平衡, 抑制胃酸和胰酶分泌, 应用头孢、甲硝唑等抗菌药物预防和控制感染等常规内科治疗. 当患者病情好转后行开腹手术解除梗阻, 当病情无改善或恶化出现胰周感染、急性胆管炎、早期休克等严重并发症时行急诊开腹手术.

1.2.2 实验组: 实验组在行常规内科治疗的基础上在起病后早期(24-48 h)行治疗性ERCP. 患者术前吸氧、监测心电图, 肌注50 mg盐酸哌替啶、10 mg地西洋和0.3 mg盐酸山莨菪碱. 行ERCP确定胆总管梗阻部位、病变性质、结石数量和大小及程度, 根据ERCP检查结果选择不同的术式. 胆总管结石或胆管扩张行EST, 对于较大的结石采用内镜下胆道碎石取石术, 对于结石较小且数量少(少于6枚), 或乳头周围有巨大憩室, 或有出血倾向者, 采用内镜下行EPBD, 术后行ENBD. 结石较大取石困难或全身情况较差者, 先行ENBD, 待一般情况好转后再次行内镜下取石治疗. 术后仍继续常规内科治疗.

1.2.3 观察指标: 统计两组患者入院时和入院后72 h的APACHE II评分, 入院时和入院后48 h的Ranson评分^[5]. 统计患者入院时和治疗后7 d的血清炎症因子包括肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor-α, TNF-α)和血清C反应蛋白(C reactive protein, CRP)的水平. ELASA法测定TNF-α, 免疫比浊法测定CRP^[6]. 比较2组患者的从入院到治疗至血清淀粉酶恢复正常、腹痛缓解、肝功能恢复的时间和住院时间, 统计两组患者并发症发生率和死亡率.

统计学处理 采用SPSS16.0进行统计学分析, 计量资料采用mean ± SD表示, 计数资料组间比较采用χ²检验, 计量资料组间比较采用两独立样本t检验, 组内比较采用配对t检验, 检验标准α = 0.05, P<0.05为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 入院前后APACHE II评分和Ranson评分比较 两组入院时APACHE II评分和Ranson评分相比差异无统计学意义(P>0.05), 入院后实验组APACHE II评分是6.4分±2.1分, Ranson评分是2.1分±0.9分, 对照组分别是9.8分±3.8分和2.6分±1.1分, 实验组入院后的APACHE II评分和Ranson评分低于对照组, 差异有统计学意义(P<0.05)(表1).

2.2 两组治疗前后炎症因子比较 两组入院时炎症因子比较相比差异无统计学意义(P>0.05). 治疗后实验组TNF-α和CRP分别为55.6 μg/L±16.8 μg/L和7.6 mg/dL±2.5 mg/dL, 对照组分别是143.4 μg/L±21.7 μg/L和11.5 mg/dL±3.5 mg/dL. 实验组治疗后的炎症因子均低于对照组, 差异有统计学意义(P<0.05)(表2).

2.3 两组患者治疗结果比较 实验组血清淀粉酶恢复正常时间、腹痛缓解时间、肝功能恢复时间和住院时间均低于对照组, 差异有统计学意义(P<0.05)(表3).

2.4 实验组与对照组术后并发症和死亡情况对比 治疗过程中, 对照组出现2例假性囊肿, 3例胆瘘, 1例胰周脓肿, 4例肝肾功能衰竭, 3例黏连性肠梗阻, 其中1例因胰周脓肿合并多器官功能障碍死亡, 3例因肝肾功能衰竭死亡, 并发症发生率为25.00%(13/52), 死亡率7.69%(4/52). 实验组1次取石成功46例, 3例患者结石过大, 4例患者结石过多而先行EBND再行EST取石; 实验组均未出现中转开腹情况, 出现2例假性囊肿, 1例胆道出血(保守治疗痊愈), 2例肝肾功能衰竭, 其中2例因肝肾功能衰竭死亡, 并发症发生率为9.43%(5/53), 死亡率3.77%(2/53). 实验组术后并发症发生率对照组, 差异有统计学意义(P<0.05)(表4).

3 讨论

近年来, 随着社会经济的发展, ABP的发病率不

■ 相关报道

以往认为急性胰腺炎是内镜逆行胰胆管造影(endoscopic retrograde cholangio-pancreatography, ERCP)的禁忌证, 而且急性胰腺炎也是ERCP的术后并发症之一. 但是随着近年来内镜技术的提高, Neoptolemos等国内外许多学者报道治疗性ERCP可以迅速缓解病情, 解除胆道梗阻, 治疗成功率可达到90%以上.

■ 创新盘点

内镜逆行胰胆管造影(endoscopic retrograde cholangio-pancreatography, ERCP)是目前公认的诊断胰胆管疾病的“金标准”。ERCP可以迅速明确病因,发现梗阻部位,而且动态直观,不受肠道气体的干扰,具有较高的诊断价值,诊断敏感性要高于超声、CT等。

表 2 两组患者治疗前后炎症因子比较 (mean ± SD)

分组	时间	TNF- α (μ g/L)	CRP(mg/dL)
对照组	入院时	225.6 ± 34.4	10.9 ± 2.1
	治疗后	143.4 ± 21.7 ^a	11.5 ± 3.5
实验组	入院时	230.4 ± 33.1	11.1 ± 2.7
	治疗后	55.6 ± 16.8 ^{bc}	7.6 ± 2.5 ^{bc}

^a $P < 0.05$ vs 本组入院前; ^b $P < 0.05$ vs 同期对照组. TNF- α : 肿瘤坏死因子- α ; CRP: C反应蛋白.

表 3 两组患者治疗结果比较 (d, mean ± SD)

分组	<i>n</i>	血清淀粉酶恢复正常时间(d)	腹痛缓解时间(d)	肝功能恢复时间(d)	住院时间(d)
对照组	52	11.8 ± 4.2	11.2 ± 3.1	23.4 ± 6.1	24.5 ± 6.7
实验组	53	8.2 ± 2.2 ^a	7.2 ± 2.4 ^a	12.6 ± 4.4 ^a	16.6 ± 4.8 ^a

^a $P < 0.05$ vs 对照组.

表 4 实验组与对照组术后并发症和死亡情况对比 *n*(%)

分组	<i>n</i>	假性囊肿	胆瘘	胰周脓肿	胆道出血	肝肾功能障碍	黏连性肠梗阻	并发症发生率
对照组	52	2(3.85)	3(5.77)	1(1.92)	0(0.00)	4(7.69)	3(5.77)	13(25.00)
实验组	53	2(3.77)	0(0.00)	0(0.00)	1(1.89)	2(3.77)	0(0.00)	5(9.43) ^a

^a $P < 0.05$ vs 对照组.

断上升^[7], 约占急性胰腺炎的一半以上^[7]. 胆道和胰腺具有共同分泌通道, 当胆结石、蛔虫等向下运动阻塞了胆总管远端Vater壶腹部时, 会阻塞共同通道, 造成胆汁反流, 当胆汁淤积至一定程度时, 胆管压力大于胰管压力时, 造成胰液反流, 导致胰腺自身消化^[8]. 而且共同通道梗阻持续时间与ABP的严重程度和预后关系密切, 梗阻时间在24 h以内时胰腺的病变基本是可逆的, 当梗阻时间在24-48 h胰腺可见出血坏死灶, 而超过48 h胰腺就会广泛出血坏死, 所以早期解除梗阻可以迅速缓解病情^[9]. 以往认为急性胰腺炎是ERCP的禁忌证, 而且急性胰腺炎也是ERCP的术后并发症之一. 但是随着近年来内镜技术的提高, 赵登秋等^[10]国内外许多学者报道治疗性ERCP可以迅速缓解病情, 解除胆道梗阻, 治疗成功率可达到90%以上.

传统的治疗方案是先进行内科保守治疗, 待患者病情好转后再开腹解除壶腹部的梗阻, 但是手术创伤较大, 并发症较大. ERCP是目前公认的诊断胰胆管疾病的“金标准”^[11]. ERCP可

以迅速明确病因, 发现梗阻部位, 而且动态直观, 不受肠道气体的干扰, 具有较高的诊断价值, 诊断敏感性要高于超声、CT等^[12]. 治疗性ERCP则是指在ERCP的诊断基础上行十二指肠乳头括约肌切开术(endoscopic sphincterotomy, EST)和ENBD等. 对于结石梗阻患者行EST减轻胰胆管压力, 解除梗阻, 引流胆汁, 改善病情^[13]. 无法行EST的患者先行ENBD引流, 再择期行EST取石. 本实验中, 实验组从评分改善、炎症控制, 症状和脏器功能保护等方面均优于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$). 目前认为, 早期ERCP并不能减少患者的病死率, 但是可以减少胆源性胰腺炎的并发症^[14]. 本次研究中, 实验组的并发症发生率低于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 说明早期行内镜治疗可以尽早解除梗阻, 减少并发症. ABP患者同时发生胆管和胰腺的病变, 释放大炎症因子, 此时开腹手术虽然可以解除梗阻, 但是手术会进一步加重炎症反应, 造成全身炎症反应综合征和多器官功能障碍综合征, 所以在胆源性胰腺炎发病2 wk内应该尽量避免

开腹手术, 而早期内镜治疗既缩短了患者住院时间, 减少了手术并发症, 还能促进患者恢复. 在早期行ERCP需要专业内镜医师来操作, 而且要注意注射造影剂的剂量及速度, 避免增加胰管压力, 加重病情^[15].

总之, 早期行ERCP治疗ABP可以迅速解除梗阻, 改善病情, 促进患者恢复, 而且并不会增加术后并发症的风险.

4 参考文献

- 1 张力峰, 黄波, 樊献军, 谭黄业, 韦小波. 经内镜乳头括约肌切开(EST)治疗胆总管结石326例临床分析. *中华肝胆外科杂志* 2010; 16: 664-666
- 2 宋丽亚, 赵清喜, 孔心涓, 田字彬, 张琪. ENBD预防胆管多发结石ERCP术后急性胰腺炎及高淀粉酶血症65例. *世界华人消化杂志* 2010; 18: 1724-1727
- 3 杜慎华. 急性胆源性胰腺炎两种外科治疗方法的疗效对比. *中国老年学杂志* 2012; 32: 250-252
- 4 Zhou Y, Zhang X, Zhang X, Guo Y, Lu W, Li J, Li Z. ERCP in acute cholangitis during third trimester of pregnancy. *Hepatogastroenterology* 2013 Feb 20. [Epub ahead of print] [PMID: 23425808 DOI: 10.5754/hge121258]
- 5 张文杰, 陶怡菁, 全志伟. ERCP术后胰腺炎的预防. *中华消化内镜杂志* 2010; 27: 670-672
- 6 Tse F, Yuan Y. Early endoscopic retrograde chol-

- angiopancreatography in acute biliary pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2013; 108: 450 [PMID: 23459049 DOI: 10.1038/ajg.2012.432]
- 7 秦向荣, 薛乐宁, 王强, 范志宁, 王翔. 胰管支架预防困难ERCP术后胰腺炎及高淀粉酶血症的疗效观察. *中华消化内镜杂志* 2010; 27: 210-211
- 8 李彩丽, 魏刚, 阮鹏, 陈珺, 王斌, 徐少勇, 孙泽群. 急性特发性胰腺炎保守及内镜下乳头肌切开术治疗比较分析. *中华消化杂志* 2010; 30: 781-782
- 9 吴璟奕, 费健, 毛恩强, 汤耀卿, 张圣道. 急性胰腺炎994例病因与治疗分析. *中华胰腺病杂志* 2010; 10: 231-234
- 10 赵登秋, 程邦君, 汤建燕, 熊强, 邬叶锋, 周龙翔. 外科手术治疗急性胰腺炎165例. *中华内分泌外科杂志* 2012; 6: 211-212
- 11 吴东方, 郝建宇, 于剑锋, 郎海波. 治疗性内镜下逆行胰胆管造影术在老龄患者中的应用. *中华临床医师杂志(电子版)* 2012; 6: 177-178
- 12 王敏, 文卫, 缪林, 蒋国斌. 逆行胰胆管造影治疗80岁以上老年人胆胰疾病的临床观察. *中华老年医学杂志* 2009; 28: 280-282
- 13 左罗, 王春晖, 杨锦林, 吴浩, 杨帆, 张铭光, 唐承薇. 临床路径在胆源性急性胰腺炎病因诊断中的作用. *中华内科杂志* 2012; 51: 104-107
- 14 Phisalprapa P, Prachayakul V. Ascariasis as an unexpected cause of acute pancreatitis with cholangitis: a rare case report from urban area. *JOP* 2013; 14: 88-91 [PMID: 23306343 DOI: 10.6092/1590-8577/1257]
- 15 胡兵, 陈平, 牟一, 王春辉, 康焰, 金小东, 唐承薇. ICU内无X线引导下内镜介入治疗急性重症胆源性胰腺炎的临床观察. *中华消化内镜杂志* 2012; 23: 36-37

■同行评价
本研究选题实用, 结论可靠, 有一定的学术参考意义.

编辑 郭鹏 电编 闫晋利



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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》被评为中国精品科技期刊

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

结肠憩室病的临床及X线分析31例

莫洪波

■背景资料

结肠憩室病好发于中老年人, 临床误诊率较高。结肠憩室病, 国内报道甚少, 气钡灌肠双重造影报道更少。结肠憩室病未发展为憩室炎或炎症轻微, 未做检查而未被发现。气钡灌肠为最有效的检查方法。

莫洪波, 广西科技大学第二附属医院(广西柳州肿瘤医院)放射科 广西壮族自治区柳州市 545006

莫洪波, 副主任医师, 主要从事医学影像CT诊断及MRI诊断。

作者贡献分布: 本文由莫洪波独立完成。

通讯作者: 莫洪波, 副主任医师, 545006, 广西壮族自治区柳州市箭盘路17号, 广西科技大学第二附属医院放射科。13978076392@163.com

收稿日期: 2013-06-25 修回日期: 2013-09-14

接受日期: 2013-10-17 在线出版日期: 2013-11-18

Clinical and X-ray features of diverticulosis of the colon: Analysis of 31 cases

Hong-Bo Mo

Hong-Bo Mo, Radiology Department of Radiology, the Second Affiliated Hospital of Guangxi University of Science and Technology, Guangxi Liuzhou Tumor Hospital, Liuzhou 545006, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Correspondence to: Hong-Bo Mo, Associate Chief Physician, Department of Radiology, the Second Affiliated Hospital of Guangxi University of Science and Technology, Guangxi Liuzhou Tumor Hospital, 17 Jianpan Road, Liuzhou 545006, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China. 13978076392@163.com

Received: 2013-06-25 Revised: 2013-09-14

Accepted: 2013-10-17 Published online: 2013-11-18

Abstract

AIM: To summarize the clinical and X-ray features of diverticulosis of the colon.

METHODS: Clinical and X-ray data for 31 patients with diverticulosis of the colon who were diagnosed and underwent a double-contrast barium enema at our hospital from 2000 to 2011 were analyzed retrospectively.

RESULTS: Among the 31 cases, the eldest was 85 years old, and the youngest was 40 years. The average age was 63. Pathological changes in 15 cases were confined to the ascending colon, and involved the cecum and the ascending colon in 7 cases, the cecum, the ascending colon and the transverse colon in 5 cases, and the whole colon in 4 cases. Fourteen cases had diverticulitis.

CONCLUSION: The middle-aged and the elderly are prone to develop diverticulosis of the

colon, mostly on the right-side, and with diverticulitis. The double contrast barium enema is a useful method for detection of diverticulosis of the colon.

© 2013 Baishideng Publishing Group Co., Limited. All rights reserved.

Key Words: Diverticulosis of colon; Diverticulitis; Double contrast barium enema

Mo HB. Clinical and X-ray features of diverticulosis of the colon: Analysis of 31 cases. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2013; 21(32): 3576-3579 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/3576.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i32.3576>

摘要

目的: 探讨结肠憩室病的临床及气钡灌肠双重造影的表现。

方法: 回顾分析我院2000-2011年气钡灌肠双重造影发现31例结肠憩室病的临床及X线资料。

结果: 本组共31例, 最大年龄85岁, 最小年龄40岁, 平均63岁。15例病变局限于升结肠, 7例侵及盲肠及升结肠, 5例侵及盲肠、升结肠及横结肠, 4例侵及全结肠。合并憩室炎共14例。

结论: 结肠憩室病好发于中老年人, 右半结肠多见, 易并发憩室炎。为提高结肠憩室病检出率, 控制炎症发展, 减少憩室炎并发症的出现, 气钡灌肠双重造影为有效的检查方法。

© 2013年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 结肠憩室; 憩室炎; 气钡灌肠双重造影

核心提示: 结肠憩室病发病率逐年增高, 且随着年龄的增长而增加。大多数结肠憩室为亚临床型而被忽视。我国逐步进入老年化社会的时代, 结肠憩室病发病率日益增高, 我们要提高认识, 减少误诊与漏诊, 提高结肠憩室病检出率, 控制炎症发展, 减少憩室炎并发症的出现。

■同行评议者

陈积圣, 教授, 中山大学孙逸仙纪念医院肝胆外科

莫洪波. 结肠憩室病的临床及X线分析31例. 世界华人消化杂志 2013; 21(32): 3576-3579 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/3576.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i32.3576>

0 引言

结肠憩室病好发于中老年人, 无特异性临床症状, 临床表现上难与其他结肠疾病相鉴别, 临床误诊率较高^[1]. 结肠憩室病, 国外发病率较高, 文献报道较多. 而国内因发病率较低, 报道甚少, 气钡灌肠双重造影报道更少. 本文收集我院2000-2011年经气钡灌肠造影400多例, 发现结肠憩室病例共31例, 检出率0.8%, 其中15例病变局限于升结肠, 有7例侵及盲肠及升结肠, 有5例侵及盲肠、升结肠及横结肠, 4例侵及全结肠. 合并憩室炎14例, 现就其临床及X线资料进行回顾性总结分析, 以提高对本病的认识.

1 材料和方法

1.1 材料 我院2000-2011年共有400多例行钡灌肠检查, 发现结肠憩室病例共31例, 最大年龄85岁, 最小年龄40岁, 平均63岁, 男21女10. 腹胀15例、腹痛11例、腹泻7例, 便秘5例, 上述症状单独或同时存在, 其中2例症状较重, 发病时间分别长达10余年, 另5例症状轻微, 发病时间为3-10 d, 都通过气钡灌肠造影检查发现, 3例盆腔炎表现(下腹痛、腰骶痛、脓白带等)、2例阑尾炎表现(右下腹痛、局部压痛, 血常规白细胞增高等)及1例自觉体质量下降行气钡灌肠造影偶然发现.

1.2 方法 使用日本岛津公司生产的500 mA胃肠机; 术前常规准备, 清洁肠道, 选用青岛火圈牌X线双重造影硫酸钡(II型)干混悬剂, 配制浓度为60%-80%(W/V), 此浓度钡胶浆的流动性好, 黏着力强, 得到的气钡灌肠双重对比图像清晰. 经肛管插管, 并经导管先灌入钡剂500-800 mL, 然后再注入气体600-1000 mL, 然后, 不断转换体位以使钡剂、气体均匀充盈全部结肠, 形成气钡灌肠双重影像. 透视下实时点片.

2 结果

2.1 病灶部位 15例病变局限于升结肠(图1), 有7例侵及盲肠及升结肠(图2, 3), 有5例侵及盲肠、升结肠及横结肠(图4, 5), 4例侵及全结肠.

2.2 病变数目 最少的为3、4颗, 最多的近30颗.

2.3 病灶形态大小 均为大小不等针尖状、乳头状及囊袋状腔外突出, 最大直径为1.5 cm(图5).

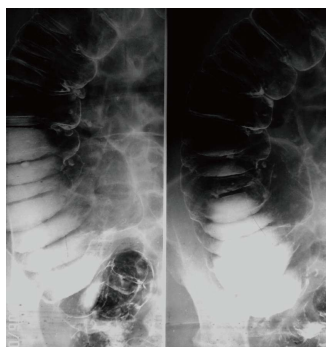


图1 女, 52岁, 下腹痛、腰骶痛、脓白带等2 wk, 无消化系统症状. 气钡灌肠造影: 升结肠见大小不等针尖状、乳头状及囊袋状腔外突出, 最大直径为0.5 cm.

2.4 合并憩室炎 共14例, 主要改变为乳头状、囊袋状的憩室呈不规则, 局部结肠袋消失, 肠管变形、狭窄, 有4例有结肠短缩改变(图4, 5).

3 讨论

3.1 发病率与发病因素 结肠憩室病多见于老年人, 40岁以下少见, 国外报道60-70岁者发病率为25%, 70岁以上为50%, 80岁以上为65%, 男:女之比4:1, 肥胖占1/3^[2,3]. 北京协和医院对该院60年来经尸检、结肠镜检以及病例资料搜寻所证实结肠憩室病的发现率为0.11%-1.3%, 随着我国老龄人口的增加及结肠镜检查的广泛普及, 年发病率呈明显上升趋势, 发病率随年龄增加而增高^[4]. 本组为男性高于女性, 男21女10, 年龄均在40岁以上, 与国内文献报道相同. 我国发病率较西方低, 有人认为与高纤维素饮食有关, 有人认为与种族遗传有关. 鉴于结肠憩室病多见于老年人, 认为老年退行病为发病的重要原因^[1].

3.2 病因病理 结肠憩室病病因及发病机制尚不完全清楚, 可能与下列因素有关: 肠壁本身发育缺陷, 如先天肠壁解剖层次薄弱、缺如或肥胖者肠壁脂肪浸润; 各种原因(如饮食结构改变, 长期低纤维饮食者, 肠道推进性运动缓慢, 粪便秘结等)引起肠内压力增高; 肠壁外牵拉作用, 黏连等^[5]. 结肠憩室病常见于肥胖、食精少渣、慢性便秘的老年人^[6]. 由于肥胖、便秘及肠管痉挛者使肠内压力增高而引起憩室, 一般为通过结肠薄弱肌层向外突出, 大多数为假性憩室, 少数为真性憩室. 有学者认为患者局部结肠肌层增厚, 肠内压力增高再加上食物、情绪、胆碱能药物因素作用, 在结肠壁局部薄弱处形成憩室^[7]. 由于某处肠壁结构薄弱或收缩力减弱, 引起粪物在该处淤积时间延长, 淤积并发酵, 细菌滋生, 毒素产生从而产生炎症^[8], 当憩室内粪便滞留引

■研发前沿
掌握气钡灌肠双重造影方法及认识结肠憩室病X线表现, 可以减少误诊与漏诊, 提高结肠憩室病检出率, 控制炎症发展, 减少憩室炎并发症的出现.

■相关报道
2008年上海长海医院总结分析结肠憩室发生的部位右半结肠憩室占77%, 且多以单发为主, 左半结肠占13%, 其中多发憩室达62%. 贾林等认为结肠镜检和气钡灌肠是检查憩室最有效的方法.

■创新盘点

亚洲国家结肠憩室病好发于右半结肠,常为多发病灶,大多数结肠憩室为亚临床型,可终身无症状,一旦出现憩室炎、憩室穿孔等并发症对人的危害性较大,可危及生命。

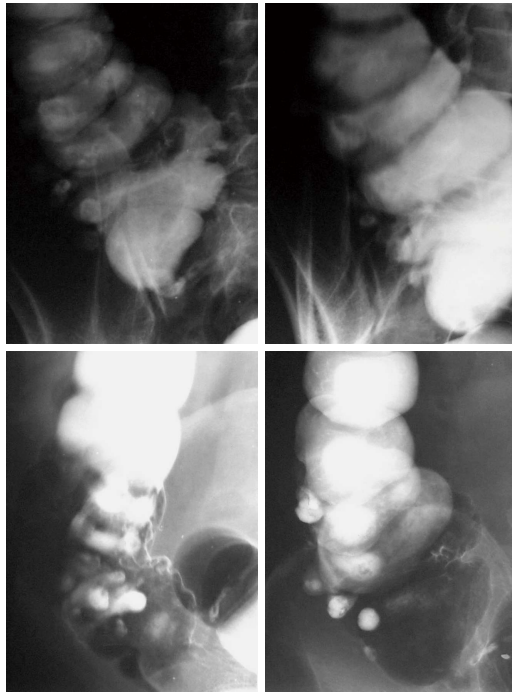


图 2 男,64岁,腹胀、腹痛、腹泻反复发作3年。气钡灌肠造影:盲肠、升结肠见大小不等乳头状及囊袋状腔外突出,最大直径为1.0 cm,部分呈不规则改变,局部肠管变形,结肠袋消失。

起憩室颈部炎症、水肿、狭窄及阻塞,憩室内内容物不易排出,憩室内压增高,室壁变薄,使肠内细菌渗入肠壁发生憩室炎。本组合并憩室炎14例。炎症可自行消退,但也可反复发作形成慢性炎症,并可形成周围脓肿、穿孔、窦道、出血、肠梗阻等并发症^[9]。

3.3 临床症状 约80%-85%结肠憩室为亚临床型,可终身无症状,偶然钡灌肠、肠镜或尸检发现^[10]。单纯结肠憩室,一般没有临床症状,大多数都是偶然发现的。只有并发憩室炎后,才会出现腹痛、腹胀、便秘及腹泻等消化系症状,或憩室炎并发症出现后,出现相应的症状继而进行钡灌肠或肠镜检查而发现。憩室的症状虽不严重,但其并发症可危及生命,如憩室炎、憩室穿孔、憩室出血。每年因并发症而死亡者1/10000^[11]。故对上述症状,尤其老年患者,应想到该病的可能,应尽早行气钡灌肠检查或结肠镜检查。

3.4 气钡灌肠检查 结肠憩室常为多发,也可单发。结肠各段均可发生,Greenbaum^[2]认为,右半结肠憩室是由左半结肠憩室进展而来的,或是先天性的,后者则大多发生于青年人,以回盲瓣上方2-3 cm范围多见。西方国家乙状结肠憩室最常见,大约90%的患者累及乙状结肠和降结肠^[12],

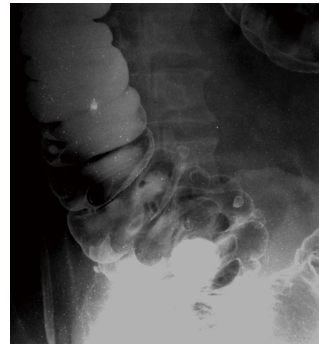


图 3 男,65岁,自觉体质量下降,无消化系统症状。气钡灌肠造影:盲肠、升结肠见大小不等乳头状及囊袋状腔外突出,最大直径为0.8 cm。



图 4 女,56岁,腹胀、腹痛,伴腹泻、便秘反复发作8年。气钡灌肠造影:盲肠、升结肠及横结肠见大小不等乳头状、囊袋状腔外突出,最大直径为1.5 cm,部分呈不规则改变,局部结肠袋消失,肠管变形、狭窄,回盲部结肠短缩改变。

而亚洲国家70%-90%发生于右半结肠,北京协和医院病例资料显示右半结肠憩室占68.3%,是左半结肠的5倍。2008年上海长海医院总结分析结肠憩室发生的部位右半结肠憩室占77%,且多以单发为主,左半结肠占13%,其中多发憩室达62%^[4]。本组31例,主要发生于右半结肠,4例侵及全结肠。且均为中老年人。本文认为结肠憩室并非少见,即使出现时间较长,因没有发展为憩室炎或炎症轻微,往往没有症状或症状轻微不做检查而未被发现。如本组26例有结肠病变症状,其中有5例症状轻微,另有5例为其他病症状而进行钡灌肠检查偶然发现的。单纯憩室病的X线表现为:(1)圆球形或乳头状腔外突出影,为造影剂填充所致;(2)环形、水泡状或烧瓶状,为钡剂涂布在憩室内的粪块周围所致;(3)杯状或抱球状,为粪球堵于憩室底部,钡剂只充盈憩室颈部或近端所致。憩室大小不一,直径为数毫米至数厘米不等,大多数为0.5 cm左右。并发憩室炎的X线表现为:(1)憩室不显影,由于憩室颈部及病变肠段黏膜水肿引起颈部阻塞,钡剂不能进入憩室内,

■应用要点

检查应用X线双重造影硫酸钡(II型)干混悬剂,配制浓度为60%-80%(W/V),此浓度钡胶浆的流动性好,黏着力强,得到的气钡灌肠双重对比图像清晰,更容易诊断结肠憩室病。

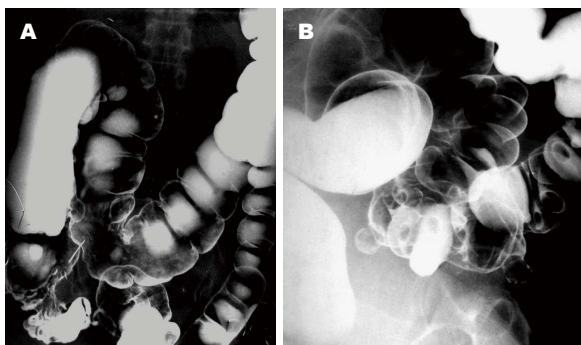


图 5 男, 68岁, 腹胀、腹痛, 伴腹泻、便秘反复发作3年. 气钡灌肠造影: 盲肠、升结肠、横结肠(A)、降结肠及乙状结肠(B)见大小不等乳头状、囊袋状腔外突出, 最大直径为1.5 cm, 部分呈不规则改变, 局部结肠袋消失, 肠管变形、狭窄, 回盲部结肠短缩改变.

■同行评价
我国逐步进入老年社会, 结肠憩室病发病率日益增高的时代, 本文有一定的参考价值.

炎症消退后又显示其特征^[13]; (2)憩室呈不规则状; (3)激惹痉挛僵硬改变, 炎症刺激引起激惹征象, 由于大量炎症细胞浸润及纤维组织增生肠壁增厚肠袋消失, 肠管变形、狭窄及短缩甚至呈蜡肠状. 憩室炎并发症: (1)脓肿形成; (2)瘘道形成; (3)穿孔; (4)腹膜炎; (5)出血等.

总之, 结肠憩室病以中老年患者多见, 部分患者以非消化系统病就诊而误诊. 随着我国人民生活水平的逐步提高、生活方式的转化, 以及膳食结构的改变, 结肠憩室发病率呈上升趋势, 且随着年龄的增长而增加, 由于结肠憩室病的发病率逐年增高, 而绝大多数结肠憩室患者无临床症状易被忽视, 一旦出现并发症如憩室炎、憩室出血、憩室穿孔等对人的危害性较大^[14], 可危及生命, 应引起注意, 对于中老年人如有腹胀、腹痛、大便异常或消化系出血、急腹症等, 应重点排除结肠憩室病变. 结肠憩室病诊断不难, 结肠镜检和气钡灌肠为最有效的检查方法^[15]. 我们对结肠憩室病应有更深入的认识, 要掌握气钡灌肠双重造影方法及认识结肠憩室病X线表现, 减少误诊与漏诊, 提高结肠憩室病检出率, 控制炎症发展, 减少憩室炎并发症的出现.

4 参考文献

1 魏秀芹. 136例结肠憩室病的内镜特点及临床分析. 胃

肠病学和肝病学杂志 2011; 20: 825-826
 2 Greenbaum EI. Radiographic Atlas of Colon Disease. Chicago: London, 1980: 113-152
 3 吴惠生, 贾林, 李瑜元, 赵丽容, 聂玉强. 结肠憩室病18例临床分析. 临床消化病杂志 1997; 9: 80-82
 4 Tan KK, Nallathamby V, Wong D, Sim R. Can super-selective embolization be definitive for colonic diverticular hemorrhage? An institution's experience over 9 years. *J Gastrointest Surg* 2010; 14: 112-118 [PMID: 19841988 DOI: 10.1007/s11605-009-1069-2]
 5 Simpson J, Scholefield JH, Spiller RC. Pathogenesis of colonic diverticula. *Br J Surg* 2002; 89: 546-554 [PMID: 11972543 DOI: 10.1046/j.1365-2168.2002.02076.x]
 6 吴恩惠. 医学影像诊断学. 第1版. 北京: 人民卫生出版社, 2001: 644-645
 7 陈焜贤. 实用放射学. 第2版. 北京: 人民卫生出版社, 2003: 500
 8 苗苗, 周靖人, 荣阳. 结肠憩室炎的超声检查与应用价值. *中外医学研究* 2012; 10: 51-52
 9 Comparato G, Pilotto A, Franzè A, Franceschi M, Di Mario F. Diverticular disease in the elderly. *Dig Dis* 2007; 25: 151-159 [PMID: 17468551 DOI: 10.1159/000099480]
 10 潘国宗, 曹世植. 现代胃肠病学. 第1版. 北京: 科学出版社, 1994: 307-313
 11 Filik L. Behçet's disease and colonic diverticula. *Dig Surg* 2009; 26: 506 [PMID: 20090340 DOI: 10.1159/000260415]
 12 吴本俨. 老年人结肠憩室病—关注以腹部包块为表现的憩室炎. *老年医学与保健* 2010; 16: 69-70
 13 刘庚年, 谢庆霞. 消化系统影像诊断学. 第1版. 上海: 上海科学技术出版社, 1992: 90
 14 姜洪华, 周福生, 黄春梅. 结肠憩室139例临床分析. *中国全科医生* 2007; 10: 1188-1189
 15 贾林, 黄开红, 陶中原, 李瑜元. 老年结肠憩室患者的临床特点和并发症. *中华老年医学杂志* 2004; 19: 265-267

编辑 郭鹏 电编 闫晋利



芍黄安肠汤治疗活动期溃疡性结肠炎疗效及其对TNF- α 、IL-17及IL-21水平的影响

李晨, 范尧夫, 刘皓, 张前德

■背景资料

溃疡性结肠炎 (ulcerative colitis, UC) 是一种慢性非特异性结肠炎症性疾病, 对于本病的病因及发病机制尚不十分明确, 但免疫因素的异常表现在UC的发病过程中占有重要的作用。目前现代医学对于本病的治疗主要采用水杨酸类、皮质类固醇类、免疫抑制剂等方法, 但是疗效并不满意, 且不良反应较大、复发率高。近年来中医药在干预活动期UC的临床症状方面取得了很大的进展。

李晨, 张前德, 南京中医药大学第一临床医学院 江苏省南京市 210023

李晨, 南京中医药大学附属徐州市中医院 江苏省徐州市 221000

范尧夫, 刘皓, 南京医科大学 江苏省南京市 210029

李晨, 主治医师, 主要从事中西医结合消化病学研究。

高等学校博士学科点专项科研基金资助项目, No.

20093237110005

作者贡献分布: 此课题由李晨与张前德策划设计; 李晨与范尧夫负责资料收集、分析研究; 数据分析由范尧夫与刘皓完成; 本论文写作由李晨完成。

通讯作者: 张前德, 教授, 博士生导师, 221000, 江苏省南京市汉中140号, 南京医科大学第一临床医学院。

zhangqiande@njmu.edu.cn

收稿日期: 2013-08-07 修回日期: 2013-09-06

接受日期: 2013-10-20 在线出版日期: 2013-11-18

Therapeutic effect of Shaohuang Anchang decoction on active ulcerative colitis and serum levels of TNF- α , IL-17 and IL-21

Chen Li, Yao-Fu Fan, Hao Liu, Qian-De Zhang

Chen Li, Qian-De Zhang, the First Clinical Medical College, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210023, Jiangsu Province, China

Chen Li, Xuzhou Hospital of Chinese Medicine Affiliated to Nanjing University of Chinese Medicine, Xuzhou 221000, Jiangsu Province, China

Yao-Fu Fan, Hao Liu, Nanjing Medical University, Nanjing 210029, Jiangsu Province, China

Supported by: the Research Fund for the Doctoral Program of Higher Education, No. 20093237110005

Correspondence to: Qian-De Zhang, Professor, the First Clinical Medical College of Nanjing Medical University, 140 Hanzhong Road, Nanjing 210029, Jiangsu Province, China. zhangqiande@njmu.edu.cn

Received: 2013-08-07 Revised: 2013-09-06

Accepted: 2013-10-20 Published online: 2013-11-18

Abstract

AIM: To assess the therapeutic effect of Shaohuang Anchang decoction on active ulcerative colitis (UC) and on cytokines.

METHODS: Eighty patients with active UC were randomly divided into either a control group or a treatment group. The treatment group was given Shaohuang Anchang decoction twice daily, and

the control group was given mesalazine 4 times daily. The therapeutic course was 8 weeks in both groups. Symptom and endoscopic scores and clinical efficacy were compared between the two groups. Serum levels of tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin-17 (IL-17), and interleukin-21 (IL-21) were detected by ELISA.

RESULTS: The total response rate was significantly higher in the treatment group than in the control group (90.0% vs 76.7%, $P < 0.05$). All indexes showed no significant differences before the treatment between the two groups (all $P > 0.05$). Symptom and endoscopic scores were significantly decreased after treatment (both $P < 0.05$). Serum levels of TNF- α , IL-17, IL-21 were significantly decreased after treatment (all $P < 0.05$). Only two patients of the control group had a moderate increase in AST during the treatment period.

CONCLUSION: Shaohuang Anchang decoction is effective and safe in treating active UC. Shaohuang Anchang decoction exerts a therapeutic effect against UC possibly by reducing serum levels of cytokines.

© 2013 Baishideng Publishing Group Co., Limited. All rights reserved.

Key Words: Shaohuang Anchang decoction; Ulcerative colitis; Tumor necrosis factor α ; Interleukin-17; Interleukin-21

Li C, Fan YF, Liu H, Zhang QD. Therapeutic effect of Shaohuang Anchang decoction on active ulcerative colitis and serum levels of TNF- α , IL-17 and IL-21. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2013; 21(32): 3580-3584 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/3580.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i32.3580>

摘要

目的: 观察芍黄安肠汤治疗活动期溃疡性结肠炎 (ulcerative colitis, UC) 的疗效以及对活动期UC患者细胞因子的影响。

方法: 80例活动期UC患者采用中心随机系统

■同行评议者

王学美, 研究员, 北京大学第一医院中西医结合研究室

平均分为治疗组和对照组. 治疗组给予芍黄安肠汤口服, 2次/d, 每次150 mL, 临证时根据病情的变化进行加减; 对照组给予美沙拉嗪缓释颗粒口服, 1 g/次, 4次/d, 疗程为8 wk. 比较两组临床疗效及治疗前后两组患者的中医症状积分、肠镜下黏膜积分、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白介素(interleukin, IL)-17和IL-21的含量, 同时记录治疗过程中药物不良反应发生率.

结果: 治疗组总有效率为90.00%, 对照组总有效率为72.50%, 治疗组明显优于对照组($P < 0.05$). 治疗前两组患者中医症状积分及肠镜下黏膜积分差异无统计学意义($P > 0.05$); 疗程结束时治疗组的中医症状积分及肠镜下黏膜积分的改变优于对照组($P < 0.05$), 治疗组可以更显著的降低患者TNF- α 、IL-17和IL-21的水平. 疗程期间仅有对照组发生AST轻度升高2例.

结论: 芍黄安肠汤治疗活动期UC疗效显著, 其作用机制可能与调节机体内血清细胞因子表达有关.

© 2013年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 芍黄安肠汤; 溃疡性结肠炎; 肿瘤坏死因子- α ; 白介素-17; 白介素-21

核心提示: 本文利用芍黄安肠汤治疗活动期溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC), 观察其疗效以及对活动期UC患者细胞因子的影响, 结果显示, 治疗组肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白介素(interleukin, IL)-17和IL-21浓度出现明显下降, 治疗前后有显著性差异, 提示芍黄安肠汤可能是通过调节UC患者的血清细胞因子, 减少细胞因子对淋巴细胞的活化, 有效抑制结肠损伤部位的炎症反应, 避免进一步的损伤, 从而达到治疗UC的目的.

李晨, 范尧夫, 刘皓, 张前德. 芍黄安肠汤治疗活动期溃疡性结肠炎疗效及其对TNF- α 、IL-17及IL-21水平的影响. 世界华人消化杂志 2013; 21(32): 3580-3584 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/3580.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v21.i32.3580>

0 引言

溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)是一种慢性非特异性结肠炎症性疾病^[1], 但对于本病的病因及发病机制尚不十分明确, 可能与免疫、遗传、环境等多种因素的相互作用有关^[2], 其

中免疫因素的异常表现在UC的发病过程中占有重要的作用. 近年来研究证实, 肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、辅助性T细胞17及其分泌的细胞因子如白介素(interleukin, IL)-17、IL-21等细胞因子能够通过调节机体的免疫系统来诱导炎症反应的发生以及影响肠道黏膜的损伤愈合, 从而参与UC的发生发展, 这些细胞因子可以作为UC治疗效果及预后观察的重要指标^[3-5]. 由于本病病程迁延, 反复难愈, 并有发生癌变的可能, 已被世界卫生组织列为现代难治性疾病之一^[6]. 目前现代医学对于本病的治疗主要采用水杨酸类、皮质类固醇类、免疫抑制剂等方法, 但是疗效并不满意, 且不良反应较大、复发率高^[7]. 近年来中医药在干预活动期UC的临床症状方面取得了很大的进展, 本研究采用芍黄安肠汤对活动期UC患者进行治疗, 观察其临床疗效, 并对患者的血清细胞因子进行监测, 探讨其作用机制, 为中医药治疗UC提供循证医学证据.

1 材料和方法

1.1 材料 所有患者均来自于南京中医药大学附属徐州市中医院门诊及住院患者. 本次试验共入组患者80例, 采用计算机随机分组方法将患者分为治疗组和对照组. 两组患者在年龄、性别、体质量、病程时间等经统计学检验(χ^2 检验或方差分析), 差异无统计学意义(均 $P > 0.05$), 具有可比性(表1). 另选健康体检者无胃肠疾病者40例, 男25例, 女15例, 平均年龄42.6岁 \pm 7.3岁. **诊断标准:** UC西医诊断标准按2007年中华医学会消化病学分会炎症性肠病协作组之“中国炎症性肠病诊断治疗规范的共识意见诊断标准”^[8]制定. 中医辨证标准按《溃疡性结肠炎中西医结合诊治方案(草案)》^[9], 属湿热内蕴证. **纳入标准:** (1)所有纳入者必须符合UC西医诊断标准中轻、中度活动期患者; (2)患者年龄范围为18-65岁; (3)患者近3 mo未使用其他以治疗溃疡性结肠炎为目的的中西药物; (4)签署知情同意书. **排除标准:** (1)经检查证实为克罗恩病、急性感染性结肠炎、阿米巴肠炎、血吸虫病等其他疾病致黏液脓血便患者; (2)存在心血管、肝脏、血液、内分泌或其他全身系统性疾病, 难以完成临床试验方案; (3)妊娠期或哺乳期妇女; (4)不能耐受口服药物或有明显吸收障碍疾病病史; (5)合并有情绪障碍、认知障碍; (6)正在参加其他药物临床研究的患者.

■ 研究前沿

本研究采用芍黄安肠汤对活动期UC患者进行治疗, 观察中医症状积分、肠镜下黏膜积分, 评价其临床疗效, 并对患者的血清细胞因子进行监测的含量, 探讨其作用机制, 为中医药治疗UC提供循证医学证据.

■ 相关报道

Fujino等研究显示, IL-17⁺细胞主要分布于活动期UC患者肠黏膜组织中, 其数量显著多于缓解期UC患者. 同时, 活动期UC患者血清白介素(interleukin, IL)-17水平明显高于健康对照组. GHILARDI等研究提示肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)可以加强T细胞、B细胞的增殖和分化, 促进中性粒细胞的聚集, 影响机体内部慢性炎症的发生, 其与UC肠黏膜损伤密切相关.

■创新亮点

芍黄安肠汤不仅可以调节机体的免疫功能,还可以改善肠道血液循环,加速肠道炎症吸收和溃疡面的修复。研究提示芍黄安肠汤可能是通过调节UC患者的血清细胞因子,减少细胞因子对淋巴细胞的活化,有效抑制结肠损伤部位的炎症反应,避免进一步的损伤,从而达到治疗UC的目的。

表 1 两组患者一般资料比较 ($n = 40$)

分组	年龄(岁)	男/女	BMI(kg/m ²)	病程时间(年)	肠镜黏膜下积分(分)
治疗组	44.3 ± 7.6	26/14	20.6 ± 1.3	3.1 ± 1.7	7.32 ± 2.41
对照组	43.9 ± 8.1	28/12	21.0 ± 1.1	3.4 ± 1.5	7.28 ± 2.57

表 2 两组临床疗效比较 ($n = 40, n(\%)$)

分组	完全缓解	有效	无效	总有效率(%)	χ^2 值
治疗组	14(35.00)	22(55.00)	4(10.00)	90.00 ^a	4.02
对照组	10(25.00)	19(47.50)	11(27.50)	72.50	

^a $P < 0.05$ vs 对照组。

1.2 方法

1.2.1 治疗: (1)治疗组; 给予芍黄安肠汤(由黄连 6 g、炒白芍 20 g、黄芩 10 g、槟榔 10 g、厚朴 10 g、丹参 15 g、煨木香 10 g、赤石脂 15 g 及生甘草 6 g 组成)口服, 1 剂/d, 煎取 300 mL, 分早晚 2 次服用。同时根据病情的变化进行随症加减: 腹痛较甚者, 加川楝子 10 g、延胡索 10 g; 便血明显者, 加茜草 20 g、血余炭 20 g; 腹泻加重者, 加石榴皮 15 g、防风 10 g; 腹冷痛者加炮姜 10 g、桂枝 6 g; 大便滑脱不禁者加肉豆蔻 10 g; 乏力、神疲者加黄芪 30 g、党参 30 g。(2)对照组; 美沙拉嗪缓释颗粒(法国爱的发制药集团, 国药准字 H20040727), 1 g/次, 4 次/d, 吞服勿咀嚼。两组疗程均为 8 wk, 治疗过程期间停用其他治疗相关药物或者影响药物疗效的药品。

1.2.2 观察指标: (1)中医症状积分: 按《中药新药临床研究指导原则》^[10]观察治疗前和治疗后患者腹泻、脓血便、腹痛、里急后重等临床症状, 按照标准来计分; 正常; 0 分; 轻度; 1 分; 中度; 2 分; 重度; 3 分; (2)肠镜检查黏膜积分: 治疗前和治疗后进行结肠镜检查, 按参考文献[11]进行评分; 正常黏膜; 0 分; 轻度; 3 分; 中度; 6 分; 重度; 9 分; (3)血清细胞因子检测: 所有患者清晨空腹时抽取上肢静脉血 5 mL, EDTA 抗凝。采用 ELISA 双抗体夹心法测定血清中 TNF- α 、IL-17 和 IL-21 的浓度, 所有操作严格按照试剂盒说明书进行检测。

统计学处理 数据均采用 SPSS 15.0 统计软件分析, 计量资料以 mean ± SD 表示, 治疗前后指标采用重复测量方差分析。组内比较采用 t 检验, 计数资料采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较 治疗组总有效率为 90.00%, 显效率为 35.00%; 对照组总有效率为 72.50%, 显效率为 25.00%。经 χ^2 检验, 两组总有效率方面有明显差异, 差异有统计学意义(表 2)。

2.2 两组患者治疗前后中医症状积分 两组患者治疗前各症状积分之间无明显差异($P > 0.05$); 治疗组患者各症状积分较治疗前均出现不同程度下降($P < 0.05$); 对照组患者的腹泻、脓血便积分较治疗前下降($P < 0.05$); 治疗组患者治疗后腹痛、脓血便、里急后重症状积分与对照组患者相比有不同差异($P < 0.05$), 在缓解腹泻方面两组治疗相比较无明显差异($P > 0.05$)(表 3)。

2.3 两组患者肠镜下黏膜积分比较 两组患者治疗前肠镜下黏膜积分之间无明显差异($P > 0.05$); 两组患者治疗后结肠黏膜充血、水肿、糜烂、溃疡四方面积分与治疗前相比, 均有明显降低($P < 0.05$); 两组患者假性息肉积分在治疗前后无明显差异($P > 0.05$); 治疗组患者在治疗后肠镜下黏膜各方面指征积分与对照组患者相比均有不同差异($P < 0.05$)(表 4)。

2.4 两组患者血清指标含量比较 治疗前, 两组患者血清 TNF- α 、IL-17 和 IL-21 的含量明显高于健康体检组($P < 0.05$), 但两组间差别无统计学意义($P > 0.05$); 疗程结束后, 两组患者的血清 TNF- α 、IL-17 和 IL-21 含量均出现不同程度的下降, 与治疗前相比, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 治疗后治疗组血清 TNF- α 、IL-17 和 IL-21 的含量下降较对照组相比, 具有显著性差异($P < 0.05$)(表 5)。

2.5 不良反应 本试验中试验组未出现明显不良反应, 对照组发生 AST 轻度升高 2 例, 给予保肝降酶药同时口服, 2 wk 后复查肝功能恢复正常。

表 3 两组患者治疗前后中医症状积分比较 ($n = 40$, mean \pm SD, 分)

分组	腹痛	腹泻	脓血便	里急后重
治疗组				
治疗前	1.88 \pm 0.65	2.49 \pm 0.51	1.30 \pm 0.48	1.53 \pm 0.55
治疗后	1.07 \pm 0.34 ^{ac}	1.96 \pm 0.63 ^a	0.88 \pm 0.41 ^a	0.93 \pm 0.47 ^{ac}
对照组				
治疗前	1.91 \pm 0.58	2.48 \pm 0.46	1.35 \pm 0.52	1.49 \pm 0.61
治疗后	1.64 \pm 0.71	1.87 \pm 0.71 ^a	1.09 \pm 0.49 ^a	1.23 \pm 0.59

^a $P < 0.05$ vs 治疗前; ^c $P < 0.05$ vs 对照组治疗后.

表 4 两组患者治疗前后肠镜下黏膜积分比较 ($n = 40$, mean \pm SD, 分)

分组	充血	水肿	糜烂	溃疡	假性息肉
治疗组					
治疗前	3.52 \pm 1.15	3.18 \pm 0.93	3.94 \pm 1.01	3.77 \pm 1.13	3.83 \pm 1.78
治疗后	1.64 \pm 0.47 ^{ac}	1.28 \pm 0.71 ^a	1.86 \pm 0.71 ^{ac}	1.94 \pm 0.87 ^{ac}	3.42 \pm 1.69
对照组					
治疗前	3.49 \pm 1.20	3.21 \pm 0.84	3.97 \pm 0.98	3.81 \pm 1.09	3.79 \pm 1.82
治疗后	2.55 \pm 0.53 ^a	2.63 \pm 0.82 ^a	2.84 \pm 0.68 ^a	3.05 \pm 0.99 ^a	3.46 \pm 1.65

^a $P < 0.05$ vs 治疗前; ^c $P < 0.05$ vs 对照组治疗后.

表 5 两组患者治疗前后肠镜下黏膜积分比较 ($n = 40$, mean \pm SD, 分)

分组	TNF- α (ng/mL)	IL-17(pg/mL)	IL-21(pg/mL)
治疗组			
治疗前	62.47 \pm 9.26 ^a	398.43 \pm 23.28 ^a	462.26 \pm 23.35 ^a
治疗后	21.58 \pm 7.61 ^{ce}	213.28 \pm 18.55 ^{ce}	315.64 \pm 18.72 ^{ce}
对照组			
治疗前	60.55 \pm 10.08 ^a	387.52 \pm 25.46 ^a	463.80 \pm 20.49 ^a
治疗后	32.09 \pm 8.13 ^c	279.67 \pm 20.04 ^c	367.15 \pm 19.06 ^c
健康组	10.15 \pm 4.09	162.53 \pm 16.49	243.76 \pm 24.15

^a $P < 0.05$ vs 健康组; ^c $P < 0.05$ vs 治疗前; ^e $P < 0.05$ vs 对照组治疗后. TNF- α : 肿瘤坏死因子- α ; IL: 白介素.

3 讨论

研究发现, UC患者的血清细胞因子失衡是产生肠道非特异性炎症反应的核心环节, 在此过程中促炎因子的浓度会明显升高, 而抑炎因子分泌不足从而导致结肠黏膜的损伤^[12,13]. TNF- α 、IL-17和IL-21是UC炎症产生的有效介质, 在其发病过程中扮演者重要作用. IL-23可以促进Th17细胞的分泌, 并促使Th17分泌具有激活嗜中性粒细胞功能的IL-17, 在各种组织的炎症反应中发挥重要的调节作用^[14]. 而TNF- α 可以加强T细胞、B细胞的增殖和分化, 促进中性粒细胞的聚集, 影响机体内部慢性炎症的发生, 其与UC肠黏

膜损伤密切相关^[15].

UC临床表现主要是腹痛、腹泻、脓血便、里急后重等, 属于中医学“休息痢”、“泄泻”等范畴. 活动期UC的主要病机是湿热侵及脾胃, 气血互结, 血败肉腐, 发为溃疡^[5]. 针对活动期UC的治疗, 我们采用以清热化湿为主, 佐以理气、活血、收敛之法, 创制了芍黄安肠汤. 方中黄芩、黄连清热燥湿、泻火解毒; 丹参、木香活血行气, 使补而不滞, 取其“行血则便脓自止、调气则后重自除”之意; 赤石脂涩肠止泻, 收湿生肌; 厚朴芳香化浊, 理气祛湿; 槟榔辛散湿邪, 下气通腑; 白芍、炙甘草柔肝缓急止痛.

■应用要点

芍黄安肠汤对UC患者的临床症状有很好的改善作用, 发现UC患者血清细胞因子的浓度均高于健康人群, 表明TNF- α 、IL-17和IL-21水平的异常升高可以作为UC活动度检测的指标. 但是本方对UC的具体调节信号通路尚需要进一步的研究.

■同行评价
本文有一定的先
进性和科学性。

诸药合用,走而不守,祛邪而不伤正,共奏清热
解毒化湿、化痰护膜生肌之功。根据现代药
理学研究本方不仅可以调节机体的免疫功能,还
可以改善肠道血液循环,加速肠道炎症吸收和
溃疡面的修复。

本研究结果显示,芍黄安肠汤对UC患者的
临床症状有很好的改善作用,中医证候积分、
肠镜下黏膜积分与治疗前相比均有显著性差异
($P<0.05$);与对照组相比改善程度方面的差异
有统计学意义($P<0.05$)。我们以40例健康体检
者作为对照,检测纳入UC患者的血清细胞因子
TNF- α 、IL-17和IL-21,结果发现UC患者血清细
胞因子的浓度均高于健康人群,表明TNF- α 、
IL-17和IL-21水平的异常升高可以作为UC活动
度检测的指标。当患者在疗程结束后,研究发
现治疗组TNF- α 、IL-17和IL-21浓度出现明显
下降,治疗前后有显著性差异($P<0.05$),提示
芍黄安肠汤可能是通过调节UC患者的血清细
胞因子,减少细胞因子对淋巴细胞的活化,有效
抑制结肠损伤部位的炎症反应,避免进一步的
损伤,从而达到治疗UC的目的,但是本方对UC
的具体调节信号通路尚需要进一步的研究。

4 参考文献

- Danese S, Fiocchi C. Ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2011; 365: 1713-1725 [PMID: 22047562 DOI: 10.1056/NEJMra1102942]
- Kaser A, Zeissig S, Blumberg RS. Inflammatory bowel disease. *Annu Rev Immunol* 2010; 28: 573-621 [PMID: 20192811 DOI: 10.1146/annurev-immunol-030409-101225]
- Strober W, Fuss IJ. Proinflammatory cytokines in the pathogenesis of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology* 2011; 140: 1756-1767 [PMID: 21530742 DOI: 10.1053/j.gastro.2011.02.016]
- 张晓斐, 蒋文瑜, 于鹏丽, 李文杰, 张红杰. Th17细胞及其相关因子在活动期溃疡性结肠炎患者中的表达及意义. *世界华人消化杂志* 2013; 21: 19-26
- 王雁梅, 康美清, 崔燕兵, 邢志霞, 王瑞芳. 葛根芩连五炭汤内外合治活动期溃疡性结肠炎. *中国实验方剂学杂志* 2012; 18: 267-270
- 萧树东. 消化系统疾病基础与临床进展. 上海: 上海科学技术文献出版社, 2005: 235
- 张文新, 谭晓梅, 胡元利, 王新雨. 香连丸有效部位对小鼠急性溃疡性结肠炎的治疗作用. *中国实验方剂学杂志* 2011; 7: 170
- 中华医学会消化病学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(2007年, 济南). *中华消化杂志* 2007; 27: 545-550
- 中国中西医结合学会消化系统疾病专业委员会. 溃疡性结肠炎中西医结合诊治方案(草案). *中国中西医结合杂志* 2004; 24: 1052-1055
- 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则(试行). 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 129-134
- Baron JH, Connell AM, Lennard-Jones JE. Variation Between Observers in Describing Mucosal Appearances In Proctocolitis. *Br Med J* 1964; 1: 89-92 [PMID: 14075156]
- Sventoraityte J, Zvirbliene A, Kiudelis G, Zalinkevicius R, Zvirbliene A, Praskevicius A, Kupcinskas L, Tamosiunas V. Immune system alterations in patients with inflammatory bowel disease during remission. *Medicina (Kaunas)* 2008; 44: 27-33 [PMID: 18277086]
- 万国仕, 赵振中, 钱一龙, 谢中华, 王珠美, 朱建俊. 血清SOCS-3、IL-6在溃疡性结肠炎患者中的变化及其相互关系. *世界华人消化杂志* 2011; 19: 3370-3373
- Bamias G, Cominelli F. Immunopathogenesis of inflammatory bowel disease: current concepts. *Curr Opin Gastroenterol* 2007; 23: 365-369 [PMID: 17545770]
- Ghilardi N, Ouyang W. Targeting the development and effector functions of TH17 cells. *Semin Immunol* 2007; 19: 383-393 [PMID: 18083530]

编辑 田滢 电编 闫晋利



粪便中基因甲基化检测筛查结直肠肿瘤的荟萃分析

陆宏娜, 张谢, 王丹萍, 董显文, 黄志刚

陆宏娜, 张谢, 王丹萍, 董显文, 黄志刚, 浙江省宁波市医疗中心李惠利医院 浙江省宁波市 315211
陆宏娜, 王丹萍, 宁波大学医学院 浙江省宁波市 315040
陆宏娜, 硕士生, 主要从事胃肠系肿瘤的研究。
宁波市社会发展基金资助项目, No. 2011C50022
作者贡献分布: 此课题由黄志刚设计; 研究过程由陆宏娜、张谢及王丹萍操作完成; 研究所用新试剂与分析工具由黄志刚提供; 数据分析由陆宏娜与张谢完成; 本论文写作由陆宏娜、黄志刚及董显文完成。
通讯作者: 黄志刚, 副主任医师, 315040, 浙江省宁波市兴宁路57号, 浙江省宁波市医疗中心李惠利医院消化内科。
luhongna1218@126.com
电话: 0574-87018768
收稿日期: 2013-08-09 修回日期: 2013-10-15
接受日期: 2013-10-17 在线出版日期: 2013-11-18

Detection of fecal DNA methylation for colorectal neoplasia screening: A meta-analysis

Hong-Na Lu, Xie Zhang, Dan-Ping Wang, Xian-Wen Dong, Zhi-Gang Huang

Hong-Na Lu, Xie Zhang, Dan-Ping Wang, Xian-Wen Dong, Zhi-Gang Huang, Ningbo Medical Center, Lihuil Hospital, Ningbo 315041, Zhejiang Province, China
Hong-Na Lu, Dan-Ping Wang, School of Medicine, Ningbo University, Ningbo 315211, Zhejiang Province, China
Supported by: the Ningbo Social Development Project, No. 2011C50022
Correspondence to: Zhi-Gang Huang, Associate Chief Physician, Department of Gastroenterology, Ningbo Medical Center, Lihuil Hospital, 57 Xingning Road, Ningbo315041, Zhejiang Province, China. luhongna1218@126.com
Received: 2013-08-09 Revised: 2013-10-15
Accepted: 2013-10-17 Published online: 2013-11-18

Abstract

AIM: To systemically evaluate the feasibility of using methylated genes as biomarkers for the detection of colorectal neoplasia.

METHODS: We searched PubMed, the Web of Science and On-line Visual Display Unit Interrogation of Data Bases (OVID) with the key words "colorectal cancer/colorectal adenoma/colorectal polyps", "methylation", "stool/fecal DNA" for studies that used hypermethylated genes as biomarkers for the detection of colorectal cancer (CRC) or adenomas. This meta-analysis used the sensitivity, specificity and 95% confidence in-

tervals (95%CI) as effect measurements, and the Stata statistical software (version 11.0) was used to perform statistical analyses.

RESULTS: A total of 24 studies including 3555 patients were selected into the final analysis. The sensitivity and specificity of detecting single methylated gene in fecal DNA for the detection of colorectal neoplasia (CRC and adenomas) were 0.58 (95%CI: 0.51-0.66) and 0.93 (95%CI: 0.89-0.96), respectively. The sensitivity and specificity of detecting multiple methylated genes in fecal DNA for the detection of colorectal neoplasia were 0.79 (95%CI: 0.67-0.81) and 0.88 (95%CI: 0.86-0.91), respectively.

CONCLUSION: Analysis of stool DNA methylation has a reasonable sensitivity and specificity for the detection of CRC, and may provide a promising and noninvasive screening method for colorectal cancer. Combined detection of multiple methylated genes in fecal DNA is superior to the single gene detection method for colorectal neoplasia screening.

© 2013 Baishideng Publishing Group Co., Limited. All rights reserved.

Key Words: Colorectal cancer; Adenoma; DNA methylation; Stool; Meta-analysis

Lu HN, Zhang X, Wang DP, Dong XW, Huang ZG. Detection of fecal DNA methylation for colorectal neoplasia screening: A meta-analysis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2013; 21(32): 3585-3591 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/3585.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i32.3585>

摘要

目的: 越来越多的研究发现粪便中基因异常甲基化可作为生物标志来检测结直肠肿瘤。为了系统评价粪便甲基化基因作为生物标志物来检测结直肠肿瘤的可行性。

方法: 以“colorectal cancer/colorectal adenoma/colorectal polyps”、“methylation”、“stool/fecal DNA”作为关键词, 检索PubMed、Web

■背景资料

结直肠癌是目前发病率和死亡率都排名第3的恶性肿瘤, 绝大部分来自于癌前疾病-结肠腺瘤, 结肠腺瘤到癌变过程大约需5-15年, 因此, 针对普通人群的结直肠癌筛查可显著降低结直肠癌死亡率。

■同行评议者

吴建兵, 教授, 主任医师, 南昌大学第二附属医院肿瘤科

■ 研发前沿

通过本次荟萃分析,我们可以发现粪便基因甲基化检测筛查CRC具有较高的敏感性和特异性,具有作为无创性CRC筛查方法的前景,而且,联合检测多基因甲基化方法筛查结肠肿瘤优于单基因检测方法。

of Knowledge和OVID(On-line Visual Display Unit Interrogation of Databases)数据库纳入研究甲基化基因作为生物标志物来检测结肠直肠癌(colorectal cancer, CRC)或腺瘤的相关文献。该荟萃分析是使用了敏感性,特异性和95%CI作为影响测量结果,采用Stata11.0软件进行统计学分析。

结果:一共有24个研究,3555例患者被纳入。统计结果显示粪便DNA中检测单基因甲基化筛查结肠直肠癌(CRC和腺瘤)的敏感性和特异性分别为0.58(95%CI: 0.51-0.66)和0.93(95%CI: 0.89-0.96),联合检测多基因甲基化筛查结肠直肠癌的敏感性和特异性分别为0.79(95%CI: 0.67-0.81)和0.88(95%CI: 0.86-0.91)。

结论:通过本次荟萃分析,我们可以发现粪便基因甲基化检测筛查CRC具有较高的敏感性和特异性,具有作为无创性CRC筛查方法的前景,而且联合检测多基因甲基化方法筛查结肠直肠癌优于单基因检测方法。

© 2013年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 结肠直肠癌; 腺瘤; 基因甲基化; 粪便; 荟萃分析

核心提示: 本次荟萃分析发现粪便基因甲基化检测筛查结肠直肠癌(colorectal cancer, CRC)具有较高的敏感性和特异性,具有作为无创性CRC筛查方法的前景,而且,联合检测多基因甲基化方法筛查结肠直肠癌优于单基因检测方法。

陆宏娜, 张谢, 王丹萍, 董显文, 黄志刚. 粪便中基因甲基化检测筛查结肠直肠癌的荟萃分析. 世界华人消化杂志, 2013; 21(32): 3585-3591 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/3585.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v21.i32.3585>

0 引言

结肠直肠癌(colorectal cancer, CRC)是全球发病率和死亡率都排名第3的恶性肿瘤^[1]。在过去的二十年中,我国的CRC的发病率和死亡率迅速增加,成为癌症死亡的第5大原因^[2]。由于CRC早期临床表现不典型,因此对CRC的早期筛查有助于降低CRC的发病率及死亡率。目前已有许多筛查CRC的方法,包括粪便潜血试验(fecal occult-blood test, FOBT)、软式乙状结肠镜、钡剂灌肠和结肠镜检查。其中,结肠镜检查及粪便潜血试验是使用最频繁的,前者是敏感度高,但存在需清洁灌肠、痛苦、检查时间较长、有一

定并发症等缺点,而后者虽然相对简单易用,但敏感性和特异性不高^[3]。粪便DNA检测相对于这些筛选方式的优势在于他是非侵入性的,肿瘤细胞不断脱落进入肠腔,并与粪便混合,我们可以从粪便标本中分离出人类的DNA,并进行生物标志物分析,在理论上,可用于CRC或腺瘤的早期检测。

在过去的几年中,越来越多的研究发现粪便标本中异常甲基化的基因可以作为诊断标志物来检测CRC或腺瘤。但由于各个研究所选择的基因类型及基因甲基化检测方法不同,无法评估粪便DNA基因甲基化检测筛查CRC的精确性,因此,对之前研究检测粪便DNA生物标志物的敏感性和特异性进行荟萃分析可为这些测试的诊断价值提供更精确的估计。此次研究的目的是利用荟萃分析,以明确检测粪便DNA甲基化诊断CRC或腺瘤的准确性。

1 材料和方法

1.1 材料 以“colorectal cancer/colorectal adenoma/colorectal polyps”、“methylation”、“stool/fecal DNA”作为检索词,检索PubMed、Web of Science和OVID(On-line Visual Display Unit Interrogation of Databases)数据库,检索从建库至2012-12为止的英文文献,纳入使用粪便标本中一个或多个甲基化基因作为生物标志物来检测CRC或腺瘤的相关文献。

1.2 方法

1.2.1 纳入标准: (1)各研究假设和研究方法相似,文献提供病例入选标准,有严格的对照组; (2)原始研究的病例组是组织病理检测确诊的结肠直肠癌或腺瘤患者,且病例组样本为CRC或腺瘤患者粪便; (3)文献中至少有一个或多个基因甲基化研究,并提供敏感性及特异性。

1.2.2 排除标准: (1)重复报告,存在研究设计缺陷,质量差; (2)原始资料数据不完整,不提供或无法计算敏感性及特异性的文献; (3)非病例对照研究,文献综述等。

统计学处理 (1)数据收集: 收集各个研究中检测的敏感性,特异性,95%CI; (2)异质性检验: 用 χ^2 评估是否存在统计学异质性, I^2 检验评估异质性大小,若 $P>0.05$, $I^2<50\%$ 为异质性不显著, $P<0.05$, $I^2>50\%$ 为异质性显著; (3)荟萃分析: 若数据间异质性不显著,则采用固定效应模型,否则采用随机效应模型; (4)敏感性分析: 应用固定效应模型和随机效应模型分别进行荟萃分析,

表 1 入选文献的相关资料

编号	入选研究	国家	结直肠癌		腺瘤		正常		方法	基因
			阳性	阴性	阳性	阴性	阳性	阴性		
1	Chen等 ^[6] 2005	USA	43	51			20	178	MSP	<i>vimentin</i>
2	Iitzkowitz等 ^[6] 2008	USA	63	19			62	301	MSP	<i>vimentin</i>
3	Iitzkowitz等 ^[7] 2007	USA	9	31			19	103	MSP	<i>vimentin, HMTF</i>
4	Li等 ^[15] 2009	USA	9	13	9	11	2	36	Methyl- BEAMing	<i>vimentin</i>
5	Huang等 ^[26] 2007	China	49	3	11	10	1	23	MSP	<i>SFRP2</i>
6	Wang ^[17] 2008	China	60	9	21	13	2	28	MethylLight	<i>SFRP2</i>
7	Oberwalder等 ^[12] 2007	Austria			6	7	0	6	MethylLight	<i>SFRP2</i>
8	Zhang等 ^[18] 2007	Germany	16	3	7	0	2	12	MSP	<i>SFRP1</i>
9	Lenhard等 ^[19] 2005	Germany	11	15	4	9	0	32	MSP	<i>HIC1</i>
10	Petko等 ^[13] 2005	USA			16	13	7	12	MSP	<i>CDKN2, MGMT, MLH1</i>
11	Leung等 ^[20] 2007	Hongkong	15	5	17	8	3	27	MSP	<i>APC, ATM, hMLH1, SFRP2, HMTF, MGMT</i>
12	Melotte等2009 ^[8]	Netherlands	42	33			3	72	qMSP	<i>NDRG4</i>
13	Hellebrekers等2009 ^[9]	Netherlands	44	31			9	66	qMSP	<i>GATA4</i>
14	Glöckner等2009 ^[21]	USA	59	14	4	15	11	64	qMSP	<i>TFPI2</i>
15	Kim等 ^[22] 2009	USA	26	43	2	14	4	77	qMSP	<i>OSMR</i>
16	Bosch等 ^[23] 2011	Netherlands	29	15	6	13	0	30	qMSP	<i>PHACTR3</i>
17	Ahlquist等 ^[24] 2011	Canada	214	38	51	43	32	261	QuARTS	<i>BMP3, NDRG4, VIMETIN, TFPI2</i>
18	Muller等 ^[4] 2004	Austria	19	4			6	20	MethylLight	<i>SFRP2</i>
19	Nagasaka等 ^[25] 2009	Japan	63	21	12	15	12	101	COBRA	<i>RASSF2, SFRP2</i>
20	Huang等 ^[16] 2007	China	50	2	15	6	1	23	MSP	<i>SFRP2, HPP1, MGMT</i>
21	Baek等 ^[27] 2009	South Korea	45	15	31	21	5	32	MSP	<i>MGMT, hMLH1, Vimentin</i>
22	Mayor等 ^[10] 2009	Spain	8	22			1	29	Melting Curve Analysis(MC)	<i>EN1</i>
23	Abbaszadegan等 ^[11] 2007	Iran	5	20			0	20	MSP	<i>p16</i>
24	Ausch等 ^[14] 2009	USA			9	4	6	22	qMSP	<i>IGTA4</i>

■ 相关报道

Muller等检测结肠癌患者粪便中*SFRP2*基因甲基化情况,发现与对照组相比灵敏性为90%,特异性77%。Lenhard等报道在结肠癌及大肠腺瘤患者中高甲基化*HIC1*率分别为42%和31%。对于联合检测多个基因甲基化研究,Beak等联合检测*MGMT*、*hMLH1*、*vimentin*基因甲基化,发现对结肠癌检测阳性率可达75%,结直肠腺瘤检测率为59.6%。

两种模型结果的一致程度可在一定程度上反映合并结果的可靠性; (5)评估潜在偏倚: 采用漏斗图分析法, Begg的秩相关检验法, 如果 $Z > 1.98$, $P < 0.05$, 提示可能存在发表偏倚; 如果 $Z < 1.98$, $P > 0.05$, 则认为没有发表偏倚; (6)所有数据的统计分析使用STATA11.0软件完成。

2 结果

2.1 文献检索结果 共检索到215篇相关文献, 其中有189篇文献不符合上述的纳入标准, 一篇数据重复, 另一篇的原始资料数据不完整, 无法计算敏感性及特异性。经过筛选, 共有24篇文献, 3555例患者被纳入。研究源于11个国家或地区(包括美国, 中国、德国、荷兰、西班牙、日本、加拿大、伊朗、香港、奥地利和韩国), 发表在2004-2011年间。研究的样本量范围为41-639例。其中8项仅研究CRC患者粪便的基因甲基化状态^[4-11], 3项仅研究腺瘤^[12-14], 13项研

究了CRC和腺瘤患者^[15-27]。24篇文献中有17项研究仅用单个甲基化基因作为诊断标志物进行研究^[4-6,8-12,14-19,21-23], 另外7项研究使用多基因甲基化进行研究^[7,13,20,24-27]。研究的基因甲基化检测方法也有所不同, 11项研究使用甲基化特异性PCR(methylation-specific PCR, MSP)^[5-7,11,13,16,18-20,26,27], 6项使用定量甲基化特异性PCR(quantitative methylation specific PCR, qMSP)^[8,9,14,21-23], 3项使用甲基化荧光定量PCR(MethylLight)^[4,12,17], 1项使用结合重亚硫酸盐的限制性内切酶法(combined bisulfite restriction analysis, COBRA)^[25], 1项使用溶解曲线分析法(melting curve analysis, MC)^[10], 1项使用数字PCR-流式技术(methyl-BEAMing)^[5], 1项研究中使用QuARTS技术(quantitative allele-specific real-time target and signal amplification)^[24]。研究对象的基本情况如表1。

2.2 异质性检验结果 荟萃分析显示, 粪便DNA中检测单基因甲基化筛查CRC、腺瘤、结直肠

■创新盘点

本文综合分析了近十年国内外关于粪便中基因甲基化检测筛查结直肠癌的研究,并比较单基因检测及多基因检测筛查结直肠癌的敏感性和特异性,我们可以发现粪便基因甲基化检测筛查CRC具有较高的敏感性和特异性,具有作为无创性CRC筛查方法的前景.

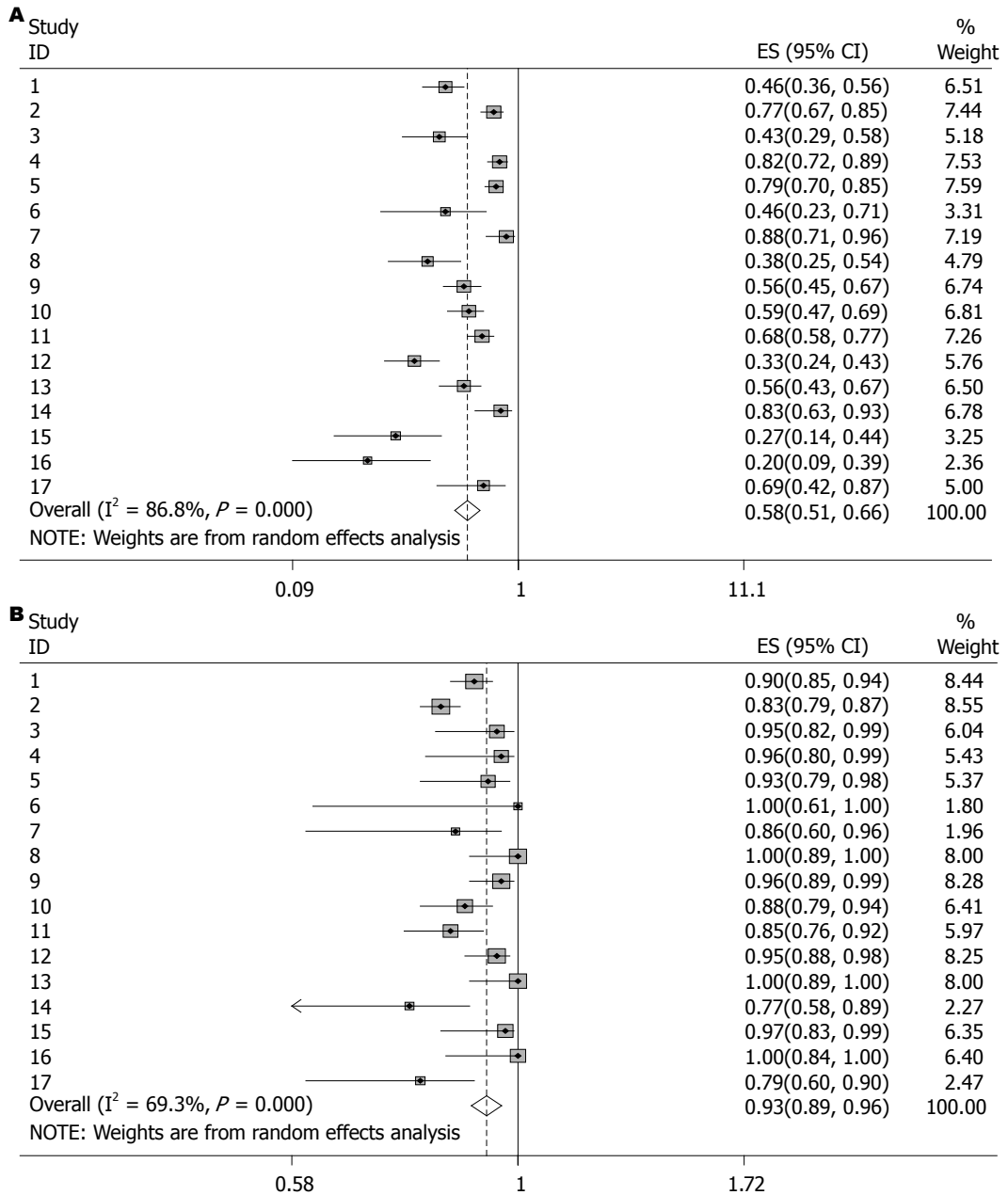


图 1 粪便中单基因甲基化检测筛查大肠肿瘤的敏感性和特异性. A: 敏感性. 异质性检验: $\chi^2 = 121.38$ (df = 16), $I^2 = 86.8\%$, $P < 0.001$, 合并效应量检验: $Z = 7.93$, $P < 0.001$. B: 特异性. 异质性检验: $\chi^2 = 52.11$ (df=16), $I^2 = 69.3\%$, $P < 0.001$, 合并效应量检验: $Z = 4.07$, $P < 0.001$.

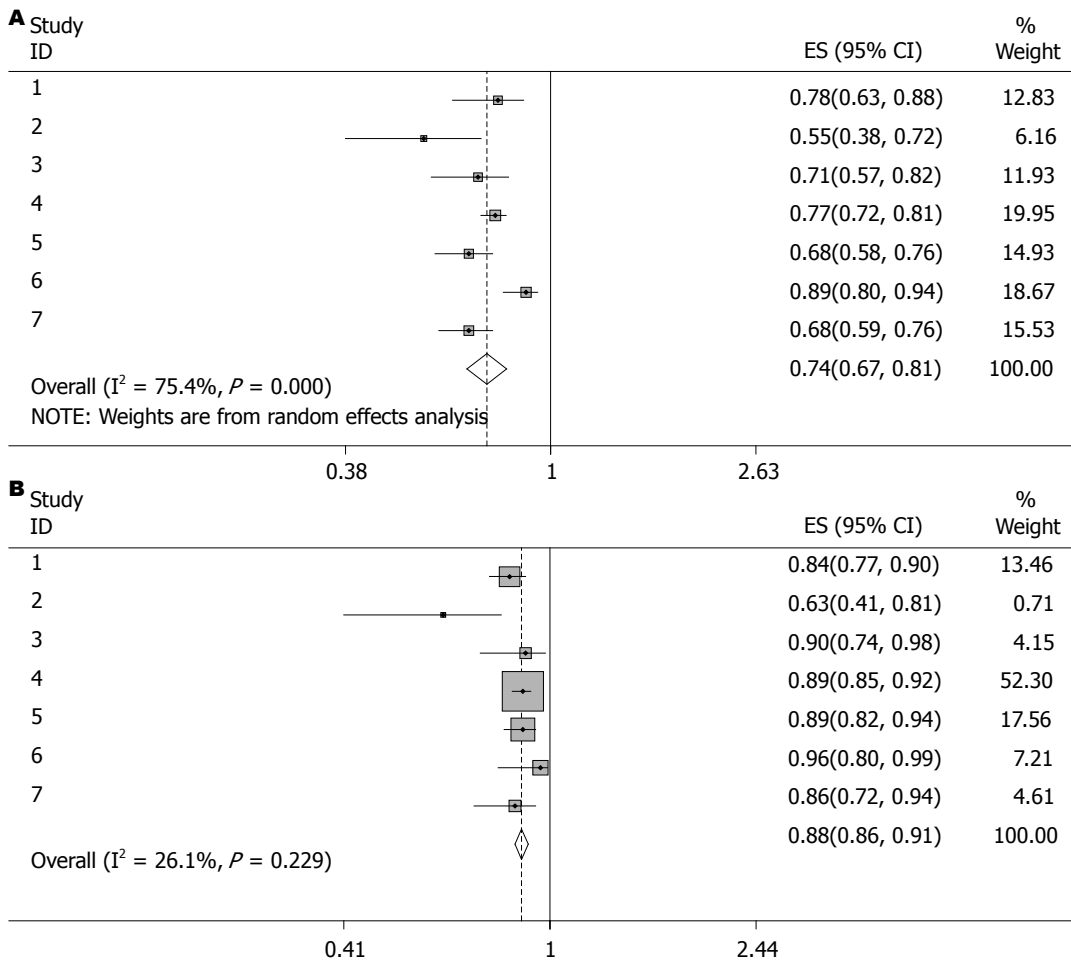
肿瘤的敏感性和筛查CRC, 结直肠癌的特异性以及联合检测多基因筛查CRC, 结直肠癌敏感性的异质性检验结果为 $P < 0.05$, $I^2 > 50\%$, 提示研究间异质性显著, 采用随机效应模型进行Meta分析, 其余数据分析结果为 $P > 0.05$, $I^2 < 50\%$, 提示研究间异质性不显著, 采用固定效应模型.

2.3 单基因甲基化检测结果 统计结果显示粪便DNA中检测单基因甲基化筛查CRC、腺瘤、结直肠癌(CRC和腺瘤)的总敏感性分别为0.62(95%CI: 0.53-0.71)、0.48(95%CI: 0.35-0.65)、0.58(95%CI: 0.51-0.66); 特异性

分别0.93(95%CI: 0.90-0.96)、0.96(95%CI: 0.93-0.98)、0.93(95%CI: 0.89-0.96)(图1).

2.4 多基因甲基化检测结果 联合检测多基因甲基化筛查CRC、腺瘤、结直肠癌的总敏感性分别为0.82(95%CI: 0.75-0.90)、0.58(95%CI: 0.52-0.64)、0.79(95%CI: 0.67-0.81); 特异性分别为0.89(95%CI: 0.86-0.91)、0.89(95%CI: 0.86-0.92)、0.88(95%CI: 0.86-0.91)(图2).

2.5 偏倚评估结果 我们还对结直肠癌患者粪便样本中单基因及多基因甲基化检测的敏感性和特异性进行了偏倚评估. 单基因甲基化



应用要点
通过本次荟萃分析, 我们可以发现粪便基因甲基化检测筛查CRC具有较高的敏感性和特异性, 具有作为无创性CRC筛查方法的前景. 其次, 甲基化检测的方法学及灵敏度需要进一步改进和标准化, 将有助于粪便甲基化检测能够尽早应用于临床.

图 2 粪便中多基因甲基化检测筛查大肠肿瘤的敏感性和特异性. A: 敏感性. 异质性检验: $\chi^2 = 24.36$ (df = 6), $I^2 = 75.4\%$, $P < 0.001$, 合并效应量检验: $Z = 6.29$, $P < 0.001$; B: 特异性. 异质性检验: $\chi^2 = 8.12$ (df = 6), $I^2 = 26.1\%$, $P = 0.229$, 合并效应量检验: $Z = 8.38$, $P < 0.001$.

检测敏感性的Begg的秩相关检验法显示 $Z = 3.01 > 1.98$, $P < 0.05$ 提示可能存在发表偏倚, 特异性的Begg的秩相关检验法显示 $Z = 0.91 < 1.98$, $P > 0.05$, 认为没有发表偏倚; 多基因甲基化检测敏感性的Begg的秩相关检验法显示 $Z = 0.90 > 1.98$, $P > 0.05$ 提示没有发表偏倚, 特异性的Begg的秩相关检验法显示 $Z = 0.90 < 1.98$, $P > 0.05$, 认为没有发表偏倚.

3 讨论

尽管对50岁以上的人进行CRC的筛查, 可以降低CRC的发病率^[1], 但只有少数人能够接受以结肠镜检查为基础的筛查. FOBT是目前使用最广泛的非侵入性的大肠癌筛查方法, 然而, 研究表明FOBT的灵敏度大概只有14%, 部分是因为无出血的肿瘤未能被发现^[28]. 因此, 我们需要寻找一种非侵入性的高敏感性和特异性的方法来筛查结直肠癌.

从癌症的病因学角度分析, 良性肿瘤如息

肉发展到恶性肿瘤是遗传学和表遗传学改变积累的过程. 表观遗传学变异是在细胞分裂过程中可遗传的不涉及DNA序列改变的基因组修饰作用^[29]. 其中基因启动子上的甲基化可以导致基因失活, 且往往发生在肿瘤早期, 其检测有助于肿瘤的早期诊断及评价肿瘤的发展、转移及预后, 对指导临床工作有重要意义. 由于肿瘤细胞不断脱落进入肠腔并与粪便混合, 因此在粪便DNA中检测基因遗传学或表观遗传学改变可以作为筛查方法来早期发现结直肠癌^[30].

在过去的研究中, 很多高甲基化基因已经被用作生物标志物来检测CRC或腺瘤, 包括P16、MutL同源蛋白1(MutL homolog 1, MLH1)、O型6-甲基鸟嘌呤-DNA甲基转移酶(O-6-methyl-guanine-DNA methyltransferase, MGMT)、分泌型卷曲相关蛋白2(secreted frizzled-related protein 2, SFRP2)、N-Myc下游调节基因4(N-myc downstream-regulated gene 4, NDRG4)和波形蛋白(vimentin)等^[6,8,11,20,26], 但这些研究的甲基化检

■名词解释

DNA甲基化:是指生物体在DNA甲基转移酶(DMT)的催化下,以S-腺苷甲硫氨酸(SAM)为甲基供体,将甲基转移到CpG胞嘧啶的5'碳原子,形成5-甲基胞嘧啶的过程;甲基化特异性PCR:是一种特异位点甲基化检测技术.其基本原理是用亚硫酸氢钠处理基因组DNA,未甲基化的胞嘧啶变成尿嘧啶,而甲基化的胞嘧啶不变.因此从理论上讲,用不同的引物做PCR,即可检测出这种差异,从而确定基因有无CpG岛甲基化.

测的敏感性和特异性差异很大,例如联合检测 *SFRP2*、*HPPI*、*MGMT*基因甲基化的敏感性高达96%^[26],而检测P16的敏感性却只有20%^[11].单基因甲基化检测筛查CRC和腺瘤的敏感性分别为20%-94%和13%-100%,特异性为77%-100%^[4-6,8-12,14-19,21-23];联合检测多基因甲基化筛查CRC和腺瘤的敏感性分别为75%-96%和44%-71%,特异性为63%-96%^[7,13,20,24-27],Ahlquist等^[24]在研究粪便DNA的骨形态发生蛋白3(bone morphogenetic protein 3, *BMP3*)、*NDRG4*、*vimentin*、组织因子途径抑制因子2(tissue factor pathway inhibitor 2, *TFPI2*)4个基因的甲基化状态中发现,联合检测这4个基因的敏感性比单独各项检测指标高.

本荟萃分析显示,粪便单基因及多基因甲基化检测筛查CRC的敏感性分别为62%和82%,特异性分别为93%和89%,这些结果表明,检测粪便基因甲基化发现CRC具有很高的精确度,检测腺瘤的敏感性分别为48%和58%,特异性分别为96%和89%,粪便基因甲基化检测方法对大肠癌的敏感性大于腺瘤.粪便DNA中联合检测多基因甲基化筛查结直肠肿瘤的总敏感性(79%)明显高于单基因甲基化检测的敏感性(58%),联合检测多基因甲基化方法筛查结直肠肿瘤优于单基因检测方法.此研究表明,与传统的FOBT相比,粪便基因甲基化检测能够更加精确诊断CRC及腺瘤,虽然此方法的敏感性不如诊断CRC的“金标准”-结肠镜,但是,粪便基因甲基化检测方法易于取样,无需肠道准备且无痛苦,更容易让患者接受.

统计学分析结果显示,结直肠肿瘤患者粪便样本中单基因甲基化检测的敏感性存在发表偏倚,这可能与纳入文献所研究的患者的种族,性别,样品例数,研究人员技术差异,所研究的基因以及检测基因甲基化的方法不同有关.通过本次荟萃分析,我们可以发现粪便基因甲基化检测筛查CRC具有较高的敏感性和特异性,具有作为无创性CRC筛查方法的前景.但目前,尚缺乏理想的粪便甲基化基因标志物,能够单独用于结直肠肿瘤的筛查中.其次,甲基化检测的方法学及灵敏度需要进一步改进和标准化,将有助于粪便甲基化检测能够尽早应用于临床.

4 参考文献

- Jemal A, Murray T, Ward E, Samuels A, Tiwari RC, Ghafoor A, Feuer EJ, Thun MJ. Cancer statistics, 2005. *CA Cancer J Clin* 2005; 55: 10-30 [PMID: 15661684 DOI: 10.3322/canjclin.55.1.10]

- Sung JJ, Lau JY, Goh KL, Leung WK. Increasing incidence of colorectal cancer in Asia: implications for screening. *Lancet Oncol* 2005; 6: 871-876 [PMID: 16257795 DOI: 10.1016/S1470-2045(05)70422-8]
- Jenkinson F, Steele RJ. Colorectal cancer screening - methodology. *Surgeon* 2010; 8: 164-171 [PMID: 20400027 DOI: 10.1016/j.surge.2009.10.015]
- Müller HM, Oberwalder M, Fiegl H, Morandell M, Goebel G, Zitt M, Mühlthaler M, Ofner D, Margreiter R, Widschwendter M. Methylation changes in faecal DNA: a marker for colorectal cancer screening? *Lancet* 2004; 363: 1283-1285 [PMID: 15094274 DOI: 10.1016/S0140-6736(04)16002-9]
- Chen WD, Han ZJ, Skoletsky J, Olson J, Sah J, Myeroff L, Platzer P, Lu S, Dawson D, Willis J, Pretlow TP, Lutterbaugh J, Kasturi L, Willson JK, Rao JS, Shuber A, Markowitz SD. Detection in fecal DNA of colon cancer-specific methylation of the non-expressed vimentin gene. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97: 1124-1132 [PMID: 16077070 DOI: 10.1093/jnci/dji204]
- Itzkowitz S, Brand R, Jandorf L, Durkee K, Millholland J, Rabeneck L, Schroy PC, Sontag S, Johnson D, Markowitz S, Paszat L, Berger BM. A simplified, noninvasive stool DNA test for colorectal cancer detection. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 2862-2870 [PMID: 18759824 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2008.02088.x]
- Itzkowitz SH, Jandorf L, Brand R, Rabeneck L, Schroy PC, Sontag S, Johnson D, Skoletsky J, Durkee K, Markowitz S, Shuber A. Improved fecal DNA test for colorectal cancer screening. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5: 111-117 [PMID: 17161655 DOI: 10.1016/j.cgh.2006.10.006]
- Melotte V, Lentjes MH, van den Bosch SM, Hellebrekers DM, de Hoon JP, Wouters KA, Daenen KL, Partouns-Hendriks IE, Stessels F, Louwagie J, Smits KM, Weijenberg MP, Sanduleanu S, Khalid-de Bakker CA, Oort FA, Meijer GA, Jonkers DM, Herman JG, de Bruïne AP, van Engeland M. N-Myc downstream-regulated gene 4 (*NDRG4*): a candidate tumor suppressor gene and potential biomarker for colorectal cancer. *J Natl Cancer Inst* 2009; 101: 916-927 [PMID: 19535783 DOI: 10.1093/jnci/djp131]
- Hellebrekers DM, Lentjes MH, van den Bosch SM, Melotte V, Wouters KA, Daenen KL, Smits KM, Akiyama Y, Yuasa Y, Sanduleanu S, Khalid-de Bakker CA, Jonkers D, Weijenberg MP, Louwagie J, van Criekinge W, Carvalho B, Meijer GA, Baylin SB, Herman JG, de Bruïne AP, van Engeland M. *GATA4* and *GATA5* are potential tumor suppressors and biomarkers in colorectal cancer. *Clin Cancer Res* 2009; 15: 3990-3997 [PMID: 19509152 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-09-0055]
- Mayor R, Casadomé L, Azuara D, Moreno V, Clark SJ, Capellà G, Peinado MA. Long-range epigenetic silencing at 2q14.2 affects most human colorectal cancers and may have application as a non-invasive biomarker of disease. *Br J Cancer* 2009; 100: 1534-1539 [PMID: 19384295 DOI: 10.1038/sj.bjc.6605045]
- Abbaszadegan MR, Tavasoli A, Velayati A, Sima HR, Vosooghnia H, Farzadnia M, Asadzadeh H, Gholamin M, Dadkhah E, Aarabi A. Stool-based DNA testing, a new noninvasive method for colorectal cancer screening, the first report from Iran. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 1528-1533 [PMID: 17561684 DOI: 10.3748/wjg.v13.i15.1528]

- 17461444]
- 12 Oberwalder M, Zitt M, Wöntner C, Fiegl H, Goebel G, Zitt M, Köhle O, Mühlmann G, Ofner D, Margreiter R, Müller HM. SFRP2 methylation in fecal DNA—a marker for colorectal polyps. *Int J Colorectal Dis* 2008; 23: 15-19 [PMID: 17639423 DOI: 10.1007/s00384-007-0355-2]
 - 13 Petko Z, Ghiassi M, Shuber A, Gorham J, Smalley W, Washington MK, Schultenover S, Gautam S, Markowitz SD, Grady WM. Aberrantly methylated CDKN2A, MGMT, and MLH1 in colon polyps and in fecal DNA from patients with colorectal polyps. *Clin Cancer Res* 2005; 11: 1203-1209 [PMID: 15709190]
 - 14 Ausch C, Kim YH, Tsuchiya KD, Dzieciatkowski S, Washington MK, Paraskeva C, Radich J, Grady WM. Comparative analysis of PCR-based biomarker assay methods for colorectal polyp detection from fecal DNA. *Clin Chem* 2009; 55: 1559-1563 [PMID: 19541867 DOI: 10.1373/clinchem.2008.122937]
 - 15 Li M, Chen WD, Papadopoulos N, Goodman SN, Bjerregaard NC, Laurberg S, Levin B, Juhl H, Arber N, Moinova H, Durkee K, Schmidt K, He Y, Diehl F, Velculescu VE, Zhou S, Diaz LA, Kinzler KW, Markowitz SD, Vogelstein B. Sensitive digital quantification of DNA methylation in clinical samples. *Nat Biotechnol* 2009; 27: 858-863 [PMID: 19684580 DOI: 10.1038/nbt.1559]
 - 16 Huang Z, Li L, Wang J. Hypermethylation of SFRP2 as a potential marker for stool-based detection of colorectal cancer and precancerous lesions. *Dig Dis Sci* 2007; 52: 2287-2291 [PMID: 17410438 DOI: 10.1007/s10620-007-9755-y]
 - 17 Wang DR, Tang D. Hypermethylated SFRP2 gene in fecal DNA is a high potential biomarker for colorectal cancer noninvasive screening. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 524-531 [PMID: 18203283 DOI: 10.3748/wjg.14.524]
 - 18 Zhang W, Bauer M, Croner RS, Pelz JO, Lodygin D, Hermeking H, Stürzl M, Hohenberger W, Matzel KE. DNA stool test for colorectal cancer: hypermethylation of the secreted frizzled-related protein-1 gene. *Dis Colon Rectum* 2007; 50: 1618-1626; discussion 1626-1627 [PMID: 17762966]
 - 19 Lenhard K, Bommer GT, Asutay S, Schauer R, Brabletz T, Göke B, Lamerz R, Kolligs FT. Analysis of promoter methylation in stool: a novel method for the detection of colorectal cancer. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005; 3: 142-149 [PMID: 15704048 DOI: 10.1016/S1542-3565(04)00624-X]
 - 20 Leung WK, To KF, Man EP, Chan MW, Hui AJ, Ng SS, Lau JY, Sung JJ. Detection of hypermethylated DNA or cyclooxygenase-2 messenger RNA in fecal samples of patients with colorectal cancer or polyps. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 1070-1076 [PMID: 17378912 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2007.01108.x]
 - 21 Glöckner SC, Dhir M, Yi JM, McGarvey KE, Van Neste L, Louwagie J, Chan TA, Kleeberger W, de Bruïne AP, Smits KM, Khalid-de Bakker CA, Jonkers DM, Stockbrügger RW, Meijer GA, Oort FA, Iacobuzio-Donahue C, Bierau K, Herman JG, Baylin SB, Van Engeland M, Schuebel KE, Ahuja N. Methylation of TFP12 in stool DNA: a potential novel biomarker for the detection of colorectal cancer. *Cancer Res* 2009; 69: 4691-4699 [PMID: 19435926 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-08-0142]
 - 22 Kim MS, Louwagie J, Carvalho B, Terhaar Sive Droste JS, Park HL, Chae YK, Yamashita K, Liu J, Ostrow KL, Ling S, Guerrero-Preston R, Demokan S, Yalniz Z, Dalay N, Meijer GA, Van Criekinge W, Sidransky D. Promoter DNA methylation of oncostatin m receptor-beta as a novel diagnostic and therapeutic marker in colon cancer. *PLoS One* 2009; 4: e6555 [PMID: 19662090 DOI: 10.1371/journal.pone.0006555]
 - 23 Bosch LJ, Oort FA, Neerinx M, Khalid-de Bakker CA, Terhaar sive Droste JS, Melotte V, Jonkers DM, Masclee AA, Mongera S, Grooteclaes M, Louwagie J, van Criekinge W, Coupé VM, Mulder CJ, van Engeland M, Carvalho B, Meijer GA. DNA methylation of phosphatase and actin regulator 3 detects colorectal cancer in stool and complements FIT. *Cancer Prev Res (Phila)* 2012; 5: 464-472 [PMID: 22135045 DOI: 10.1158/1940-6207.CAPR-11-0315]
 - 24 Ahlquist DA, Zou H, Domanico M, Mahoney DW, Yab TC, Taylor WR, Butz ML, Thibodeau SN, Rabeneck L, Paszat LF, Kinzler KW, Vogelstein B, Bjerregaard NC, Laurberg S, Sørensen HT, Berger BM, Lidgard GP. Next-generation stool DNA test accurately detects colorectal cancer and large adenomas. *Gastroenterology* 2012; 142: 248-256; quiz e255-256 [PMID: 22062357 DOI: 10.1053/j.gastro.2011.10.031]
 - 25 Nagasaka T, Tanaka N, Cullings HM, Sun DS, Sasamoto H, Uchida T, Koi M, Nishida N, Naomoto Y, Boland CR, Matsubara N, Goel A. Analysis of fecal DNA methylation to detect gastrointestinal neoplasia. *J Natl Cancer Inst* 2009; 101: 1244-1258 [PMID: 19700653 DOI: 10.1093/jnci/djp265]
 - 26 Huang ZH, Li LH, Yang F, Wang JF. Detection of aberrant methylation in fecal DNA as a molecular screening tool for colorectal cancer and precancerous lesions. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 950-954 [PMID: 17352030]
 - 27 Baek YH, Chang E, Kim YJ, Kim BK, Sohn JH, Park DI. Stool methylation-specific polymerase chain reaction assay for the detection of colorectal neoplasia in Korean patients. *Dis Colon Rectum* 2009; 52: 1452-1459; discussion 1459-1463 [PMID: 19617759 DOI: 10.1007/DCR.0b013e3181a79533]
 - 28 Imperiale TF, Ransohoff DF, Itzkowitz SH, Turnbull BA, Ross ME. Fecal DNA versus fecal occult blood for colorectal-cancer screening in an average-risk population. *N Engl J Med* 2004; 351: 2704-2714 [PMID: 15616205 DOI: 10.1056/NEJMoa033403]
 - 29 Kim MS, Lee J, Sidransky D. DNA methylation markers in colorectal cancer. *Cancer Metastasis Rev* 2010; 29: 181-206 [PMID: 20135198 DOI: 10.1007/s10555-010-9207-6]
 - 30 Ahlquist DA, Shuber AP. Stool screening for colorectal cancer: evolution from occult blood to molecular markers. *Clin Chim Acta* 2002; 315: 157-168 [PMID: 11728417 DOI: 10.1016/S0009-8981(01)00712-4]

■同行评价

粪便中基因甲基化检测筛查结直肠肿瘤的荟萃分析一文分析数据科学, 得出结论可靠, 是一篇较好的荟萃分析文章。

编辑 郭鹏 电编 闫晋利



miR-320在结直肠癌中的表达及意义

张丹华, 董明, 周建平

■背景资料

近来发现多种 miRNA 在大肠癌组织及大肠癌细胞系中异常表达, 参与调节细胞的增殖、分化和凋亡等基本活动, 进一步明确 miRNAs 在结直肠癌 (colorectal cancer, CRC) 发病机制中的作用有助于提高 CRC 的诊治水平。

张丹华, 董明, 周建平, 中国医科大学附属第一医院普通外科教研室胃肠外科 辽宁省沈阳市 110001
张丹华, 博士生, 主要从事结直肠癌相关基因及蛋白改变与其临床意义的研究。

辽宁省教育厅科技基金资助项目, No. 2008809

作者贡献分布: 张丹华主要负责研究过程与数据分析; 董明与周建平负责科研设计、试剂提供及论文写作。

通讯作者: 周建平, 教授, 硕士生导师, 110001, 辽宁省和平区北二马路南京北街155号, 中国医科大学附属第一医院胃肠外科。zjphama@163.com

电话: 024-83282881

收稿日期: 2013-07-08 修回日期: 2013-07-31

接受日期: 2013-10-20 在线出版日期: 2013-11-18

Dysregulation of microRNA-320 expression in colorectal cancer

Dan-Hua Zhang, Ming Dong, Jian-Ping Zhou

Dan-Hua Zhang, Ming Dong, Jian-Ping Zhou, Department of General Surgery (Gastrointestinal Surgery), the First Hospital of China Medical University, Shenyang 110001, Liaoning Province, China

Supported by: the Scientific Research Foundation of Department of Education of Liaoning Province, No. 2008809

Correspondence to: Jian-Ping Zhou, Professor, Department of General Surgery (Gastrointestinal Surgery), the First Hospital of China Medical University, 155 Nanjing North Street, Beier Malu, Heping District, Shenyang 110001, Liaoning Province, China. zjphama@163.com

Received: 2013-07-08 Revised: 2013-07-31

Accepted: 2013-10-20 Published online: 2013-11-18

Abstract

AIM: To detect the expression of miR-320 in colorectal cancer to reveal its relationship with clinical and pathological characteristics of colorectal cancer, and to investigate the effect of miR-320 overexpression on chemosensitivity of colorectal cancer cell lines.

METHODS: The expression of miR-320 was detected by real-time PCR in CRC tissues and tumor-adjacent non-tumorous tissues. HCT-116 and ClonA1 cell lines were transfected with either a LV-miR-320 or a negative control (NC). C-Jun N-terminal kinase (JNK) expression was measured by Western blot after up-regulation of miR-320. The chemosensitivity of cell lines was tested by MTT assay.

■同行评议者

李淑德, 教授, 中国人民解放军第二军医大学长海医院消化内科

RESULTS: MiR-320 expression was significantly down-regulated in CRC cancer tissues compared with tumor-adjacent tissues ($P = 0.012$). The expression of miR-320 was correlated with degree of differentiation, local invasion and TNM stage ($P = 0.045, 0.012, 0.04$). Overexpression of miR-320 significantly suppressed the expression of JNK, and the IC₅₀ values for the LV-miR-320 group were significantly lower than those for the negative control group (11.34 vs 24.73, 12.56 vs 25.34, $P = 0.023, 0.018$).

CONCLUSION: MiR-320 is frequently down-regulated in CRC, which can repress the expression of JNK and modulate chemosensitivity of colorectal cancer cell lines. MiR-320 may play an important role in carcinogenesis and therapy of colorectal cancer.

© 2013 Baishideng Publishing Group Co., Limited. All rights reserved.

Key Words: miR-320; JNK; Colorectal cancer; Chemosensitivity

Zhang DH, Dong M, Zhou JP. Dysregulation of microRNA-320 expression in colorectal cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2013; 21(32): 3592-3597 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/3592.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i32.3592>

摘要

目的: 探讨miR-320与结直肠癌临床病理因素间的关系, 寻找其下游调控蛋白, 及对结直肠癌细胞化疗敏感性的影响。

方法: 采用RT-PCR检测83例结直肠癌组织及癌旁组织中miR-320的表达, 结合结直肠癌临床病理指标分析其相关性, 用miR-320病毒转染HCT-116及ClonA1两株结直肠癌细胞系, Western blot检测其调控蛋白C-Jun氨基端激酶(c-Jun N-terminal kinase, JNK)的表达, 采用四甲基偶氮唑蓝显色法(methyl thiazolyl tetrazolium, MTT)检测LV-miR-320细胞株与阴性对照组间对5-氟尿嘧啶(5-fluorouracil, 5-Fu)化疗的敏感性。

结果: 83例结直肠癌标本中miR-320的表达明显低于癌旁组织表达($P = 0.012$). miR-320表达与肿瘤分化程度相关, 高分化组织中表达较中低分化组织高, 与局部浸润深度及TNM分期相关($P = 0.012$, $P = 0.004$), 但不受患者性别、年龄、肿瘤的大小及位置的影响; 获得LV-miR-320稳定转染细胞株及阴性对照株(negative control, NC), Western blot结果显示LV-miR-320组JNK表达明显降低; LV-miR-320组HCT-116及ClonA1半数抑制浓度(IC_{50} 值)分别为11.34 $\mu\text{g/mL}$ 和12.56 $\mu\text{g/mL}$, NC组 IC_{50} 值分别为24.73 $\mu\text{g/mL}$ 和25.34 $\mu\text{g/mL}$ ($P = 0.023$, $P = 0.018$).

结论: miR-320在结直肠癌组织中呈低表达, 其在结直肠癌细胞中过表达后, 可明显抑制JNK蛋白翻译, 而显著增加细胞对5-Fu化疗的敏感性. 提示miR-320在结直肠癌的发生发展及治疗中起重要作用.

© 2013年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: miR-320; C-Jun氨基端激酶; 结直肠癌; 化疗敏感性

核心提示: miR-320是新近发现的miRNA, 其在结直肠癌中的表达及其调控靶基因罕见研究报道, 本实验发现miR-320与结直肠癌的发生发展相关, 可部分降低下游c-Jun氨基末端激酶的表达, 在细胞水平, miR-320过表达可显著提高结直肠癌细胞对5-氟尿嘧啶(5-fluorouracil)化疗的敏感性, 使其有可能成为结直肠癌治疗的重点. 但他在结直肠癌及其他肿瘤发生发展中的具体作用机制尚不明确, 有待于我们进一步的实验研究.

张丹华, 董明, 周建平. miR-320在结直肠癌中的表达及意义. 世界华人消化杂志 2013; 21(32): 3592-3597 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/3592.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v21.i32.3592>

0 引言

结直肠癌在世界范围内占女性癌症病死率的第3位, 男性病死率的第4位, 每年有一百多万的新发病例, 对人类的健康和生命有着严重危害^[1,2]. 尽管过去30年来, 结直肠癌患者的5年生存率有所提高^[3], 但是结直肠癌的发病机制尚不明确, 找到新的肿瘤标志物, 提高化疗敏感性依然是目前研究的重点和热点^[4-7].

近来研究发现多种miRNA在大肠癌组织及大肠癌细胞系中异常表达, 参与调节细胞的增殖、分化和凋亡等基本活动^[6,8-15], 进一步明确

miRNAs在结直肠癌(colorectal cancer, CRC)发病机制中的作用有助于提高CRC的诊治水平. miR-320是新近发现的miRNA, 其在结直肠癌中的表达及其调控靶基因罕见研究报道. 本实验旨在观察结直肠癌与癌旁组织中miR-320的表达情况, 其表达与临床病理因素间的关系, 研究其过表达对下游靶基因蛋白表达的影响, 及对结直肠癌细胞系化疗敏感性的影响.

1 材料和方法

1.1 材料 收集2007/2009在中国医科大学附属第一医院普通外科已告知患者并获得患者同意的, 行外科手术切除的结直肠癌及癌旁组织标本83例, 男35例, 女48例; 年龄25-89岁(平均60.02岁). 所有病例术前未作放化疗, 所有组织均经病理学证实为结直肠腺癌. 标本采集后放入液氮冷冻, -80 °C保存. 人结肠癌细胞株HCT-116和ClonA1源于中国医科大学细胞生物学实验室, 37 °C、50 mL/L CO₂孵箱, 含10%FBS Hyclone1640培养基培养. 由miRBase数据库(<http://microrna.sanger.ac.uk/>)查找基因序列, 用软件Primer-Express2.0进行引物设计. miR-320上游引物为5'-ACA CTC CAG CTG GGA AAA GCT GGG TTG AGA-3', 下游引物为5'-ACA CTC CAG CTG GGT CGC CCT C-3', 内参U6上游引物为5'-CTC GCT TCG GCA GCA CA-3', 下游引物5'-AAC GCT TCA CGA ATT TGC GT-3', 上述引物均由金斯瑞公司合成. TRIzol试剂购自Invitrogen公司; LV-miR-320及其阴性对照(negative control, NC)购自上海吉凯基因有限公司; 四甲基偶氮唑蓝显色法(methyl thiazolyl terazolium, MTT)试剂盒购自Sigma公司; 蛋白抽提试剂盒(上海卓康生物科技有限公司); C-Jun氨基端激酶(c-Jun N-terminal kinase, JNK)抗体(Bio-World, 美国); GAPDH抗体(碧云天), 逆转录试剂盒(Takara, 日本); 荧光定量real-time PCR试剂盒(Takara, 日本).

1.2 方法

1.2.1 RT-PCR检测标本中miR-320表达: 常规TRIzol试剂抽提总RNA, DEPC水溶解沉淀, 核酸蛋白分析仪(Beckman Coulter)测定RNA浓度, 根据RNA在 $A_{260/280} \geq 1.8$ 鉴定RNA纯度及完整性. 用茎环法行miR-320定量检测: 取总RNA 1 μg 加入无菌蒸馏水12 μL , 混匀后72 °C培养5 min以打开RNA二级结构, 随后立即置于冰上, 以防止RNA复性再次恢复二级结构. 在另一去RNase的PCR管中配置以下反应液: dNTP

■ 研究前沿

目前, 临床上结直肠癌患者术后需5-Fu为主的化疗以降低术后局部复发率, 延长生存时间, 提高5年生存率. 而结直肠癌耐药日益增多, 影响化疗效果及患者的远期疗效, 如何降低化疗耐药性, 是结直肠癌研究的一大热点.

■ 相关报道

林钊宇等发现在唾液腺腺样囊性癌中, miR-320通过调控integrin β 3表达, 有效降低腺样囊性癌的侵袭和迁移能力; 段慧茵等发现在苯丙萘暴露的小鼠支气管上皮细胞中, miR-320可调控细胞周期, 将细胞停滞于G₁期。

mixture 2.0 μ L、RNase inhibitor 0.5 μ L、miR-320反转录引物0.5 μ L、RNU6B反转录引物0.5 μ L、5 \times buffer 4.0 μ L、M-MLV反转录酶0.5 μ L, 配好后加入到刚才含总RNA的溶液中混匀, 42 $^{\circ}$ C培养60 min, 所得cDNA置于-20 $^{\circ}$ C保存。构建miR-320和RNU6B的RT-PCR反应体系: cDNA 5.0 μ L、Primers 1.0 μ L、SYBR Green荧光染料10 μ L、无菌蒸馏水8.0 μ L; 反应条件: 95 $^{\circ}$ C变性10 min; 95 $^{\circ}$ C 15 s、65 $^{\circ}$ C 30 s、72 $^{\circ}$ C 30 s, 共40个循环; 循环结束后72 $^{\circ}$ C延伸10 min, 每个标本均作复管PCR反应, 采用RNU6B作为内参, 以RNU6B拷贝数作为校正基数, 通过Light Cycler软件直接获得各样本中miR-320的Ct值, 与同样本中RNU6B的Ct值相减, 即获得该样本中miR-320的 Δ Ct值; 由于以RT-PCR定量RNA时, 受到不同RNA样本存在不同反转录效率的限制, 遂再以癌旁组织 Δ Ct值作为校正, 得出 $-\Delta\Delta$ Ct值, 按目的基因表达量 = $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 公式计算各样本中miR-320确切含量。以上实验均重复3次。

1.2.2 Western blot检测miRNA病毒转染后靶基因蛋白表达: 分别提取各组细胞总蛋白, 按试剂盒说明书进行。测定蛋白质浓度(考马斯亮蓝G-250染料法)。行SDS-PAGE电泳, 转膜, 封闭。加入一抗(JNK和GAPDH抗体稀释度分别为1:1000和1:5000)4 $^{\circ}$ C孵育12 h, 加二抗(均为1:5000)室温孵育2 h, 后行化学发光显色。

1.2.3 MTT法检测miRNA病毒转染后HCT-116及ClonA1细胞对术后需5-氟尿嘧啶(5-fluorouracil, 5-Fu)化疗敏感性的影响: 取HCT-116和ClonA1转染LV-miR-549c及NC组对数生长期的细胞, 分别加入96孔板中, 每孔100 μ L, 含 1.0×10^4 个细胞。每组加入5-Fu使终浓度分别为1.25、2.5、5、10、20、40、80、160 μ g/mL, 每组细胞每个浓度设3复孔。50 mL/L CO₂孵箱中培养48 h后, 每孔中加入MTT(5 mg/mL)20 μ L, 继续培养4 h弃去培养液, 再加入二甲基亚砜150 μ L, 微量震荡约10 min, 于自动酶标仪450 nm处测定各孔吸光度值。根据公式: 抑制率 = (1-实验组平均A值/对照组平均A值) \times 100%, 根据抑制率计算得到半数抑制浓度(IC₅₀值)。

统计学处理 采用SPSS13.0行统计分析, 配对设计两两比较采用t检验; 肿瘤临床病理因素与miR-320表达水平之间的关系分析采用Mann-Whitney检验和Kruskal-Wallis检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

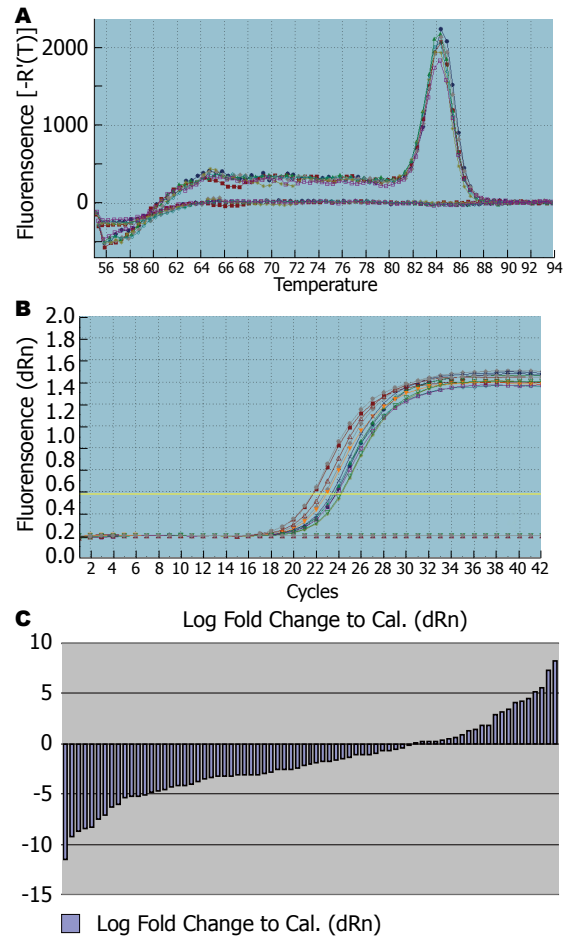


图1 结直肠癌和癌旁组织中miR-320 RT-PCR反应效果。A: miR-320 RT-PCR溶解曲线; B: miR-320 RT-PCR反应扩增曲线; C: RT-PCR检测miR-320在结直肠癌组织及癌旁组织中的表达。

2 结果

2.1 PCR反应效果及特异性 69例样本中miR-320 cDNA显示呈指数增长, 并扩增达平台期, 其扩增曲线为一组典型的S型曲线(图1A), 扩增效率理想。PCR完成后于溶解程序中收集荧光信号, 得到溶解曲线(图1B), 溶解温度均一, 峰形单一锐利, 证明反应特异性良好, 无非特异扩增、引物二聚体及发夹结构的出现。

2.2 miR-320在结直肠癌组织中表达情况及表达水平与结直肠癌临床病理因素间的关系 RT-PCR检测结果显示miR-320在癌组织中较癌旁组织明显降低, 差异有统计意义($P < 0.05$)(图1C), miR-320表达水平与肿瘤分化(高中分化 $P = 0.045$, 中低分化间 $P = 0.013$)、TNM分期($P = 0.04$)相关, 而与患者的性别、年龄、肿瘤部位、大小、淋巴结转移及远处转移无关(表1)。

2.3 建立miR-320高表达稳转CRC细胞系 用LV-miR-320病毒及其对照病毒NC转染HCT-116和ClonA两株细胞, 嘌呤霉素筛选转染后细胞, RT-

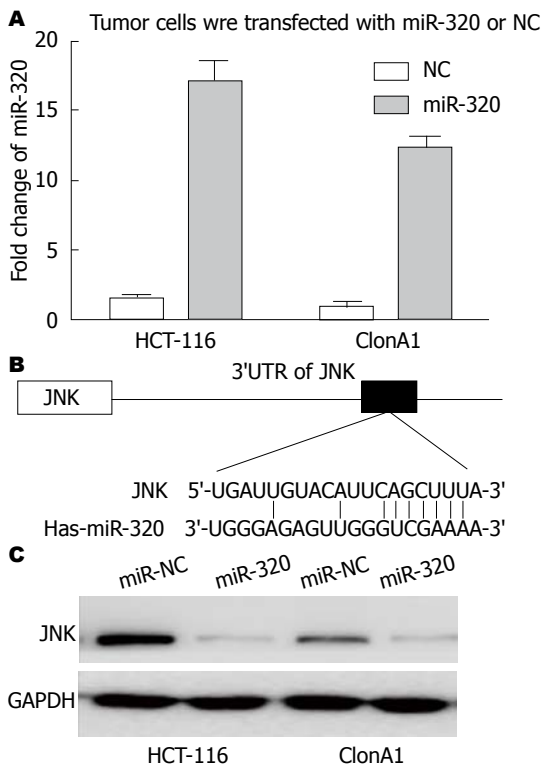


图 2 细胞转染miR-320病毒后miR-320表达及下游靶蛋白的变化. A: HCT-116和ClonA1转染LV-miR-320及NC后RT-PCR检测miR-320表达变化; B: 生物信息学预测miR-320与JNK结合位点; C: 转染LV-miR-320相较于转染LV-NC JNK蛋白表达明显下降.

PCR检测其转染效率(图2A), 转染组miR-320表达量明显高于NC组, 形成稳转细胞系.

2.4 生物信息学预测miR-320下游蛋白 为了进一步阐述其在结直肠癌细胞中的作用机制, 我们用PicTar、TargetScan和miRanda等生物信息学软件预测, 发现JNK的3'-UTR区可与miR-320不完全结合(图2B). Western blot结果显示JNK在LV-miR-320组细胞中表达明显低于LV-NC组(图2C).

2.5 检测稳转细胞系对5-Fu化疗敏感性 miR-320能否通过降低细胞对5-Fu的耐药性, 增加化疗敏感性, 通过MTT验证. MTT检测LV-miR-320及LV-NC两组四株细胞5-Fu细胞毒性(IC₅₀的变化(表2), HCT-116 LV-miR-320组与LV-NC组IC₅₀值分别为24.73 μg/mL±4.58 μg/mL、11.34 μg/mL±2.74 μg/mL、P = 0.023, ClonA1 LV-miR-320组(25.34 μg/mL±4.49 μg/mL)与LV-NC组(12.56 μg/mL±3.28 μg/mL)相比, IC₅₀值下降(P = 0.018), 化疗敏感性明显提高.

3 讨论

结直肠癌的发生是多因素、多步骤的发展过程,

表 1 miR-320表达与结直肠癌患者临床病理因素间的关系

临床病理因素	n	miR-320 (mean ± SD)	P值
性别			
男	35	0.121 ± 0.949	0.787
女	48	0.109 ± 0.100	
年龄(岁)			
≤60	40	0.145 ± 0.999	0.453
>60	43	0.121 ± 0.997	
肿瘤位置			
结肠	32	0.101 ± 0.081	0.677
直肠	51	0.154 ± 0.120	
TNM分期			
I + II	34	0.187 ± 0.129	0.04
III + IV	49	0.076 ± 0.052	
局部浸润			
T1-T3	50	0.153 ± 0.112	0.012
T4	33	0.074 ± 0.071	
分化类型			
高	13	0.205 ± 0.102	
中	50	0.143 ± 0.064	0.045
低	20	0.054 ± 0.032	0.013

■ 创新盘点

miR-320是新近发现的miRNA, 其在结直肠癌中的表达及其调控靶基因罕见研究报道. 本实验旨在观察结直肠癌与癌旁组织中miR-320的表达情况以及对结直肠癌细胞化疗敏感性的影响.

同样也是多基因发生异常变化的过程, 随着研究的发展, 越来越多的分子生物学标志表达变化被确认与结直肠癌的发生有关^[7,16-19]. miRNA是存在于生物体内的一类长度约为19-22个核苷酸的非编码小分子RNA, 广泛存在于从线虫、植物、动物到人类的多种生物中, 参与基因转录后水平的调控, 其在个体生长发育、细胞增殖凋亡、炎症和肿瘤等多种生理病理过程中起着十分重要的作用, 而其失衡表达亦可促进多种人类疾病尤其是肿瘤的发生、发展, miRNA与肿瘤调控关系逐渐成为研究热点^[20-24]. 多种miRNA在结直肠癌中的研究及作用机制已被确认, 而miR-320在结直肠癌中的表达及与结直肠癌发生发展的关系鲜有报道.

本研究发现, miR-320在结直肠癌中表达水平较癌旁组织显著下降, 一方面提示miR-320下调可能作为“抑癌基因”的表达缺失而参与了肿瘤始发及演进, miR-320过表达后, 可明显降低JNK的表达, 同时提高结直肠癌细胞对5-Fu的敏感性. 另一方面提示miR-320与结直肠癌的发生有关: 结直肠癌的临床病理特征是判断肿瘤恶性程度及预后的主要依据, 本研究结果显示, TNM分期III+IV期的结直肠癌组织中miR-320表达水平显著低于I+II期结直肠癌组织; 分化程度低的结直肠癌组织miR-320表

■应用要点

本实验发现miR-320与结直肠癌的发生发展相关,有可能是抑制结直肠癌侵袭转移的因子,为结直肠癌发病机制和诊断治疗的研究提供了新的思路和实验基础;在细胞水平,发现其过表达可显著提高结直肠癌细胞对5-Fu化疗的敏感性,使其有可能成为结直肠癌治疗的重点。

表 2 结直肠癌细胞中miR-320表达改变后对5-氟尿嘧啶化疗敏感性的变化

分组	IC ₅₀ (μg/ml)		P值
	LV-NC	LV-miR-320	
HCT-116	24.73 ± 4.58	11.34 ± 2.74	0.023
ClonA1	25.34 ± 4.49	12.56 ± 3.28	0.018

达水平显著低于高、中分化的结直肠癌组织。因此miR-320的低表达不仅与结直肠癌的发生有关,也与肿瘤的侵袭、浸润及分化程度相关。

JNK是丝裂素活化蛋白激酶(mitogen activated protein kinases, MAPK)家族的一员, JNK信号通路可被细胞因子、生长因子、应激等多种因素激活,在Ras诱导的转化实验中, Ras介导c-Jun的磷酸化是由JNK完成的,提示JNK在细胞增殖、细胞凋亡、应激反应及肿瘤的发生发展中发挥重要作用^[25-28]。通过生物信息学软件预测发现, JNK的3'-UTR区可与miR-320不完全结合,提示miR-320可作用于JNK,抑制JNK mRNA的翻译而调控JNK蛋白的表达,本研究中,通过Western blot证实miR-320过表达后, JNK的表达明显降低。miR-320在结直肠癌中可能通过抑制JNK的表达从而发挥其抑癌作用。

目前,临床上结直肠癌患者术后需5-Fu为主的化疗以降低术后局部复发率,延长生存时间,提高5年生存率。而结直肠癌耐药日益增多,影响化疗效果及患者的远期疗效,如何降低化疗耐药性,是结直肠癌研究的一大热点^[4,29]。本实验中,miR-320形成稳转细胞系过表达后,与LV-NC组相比,IC₅₀值下降,化疗敏感性明显提高。证实miR-320可提高化疗敏感性,但其具体作用机制,化疗敏感性的提高是否与JNK相关,尚需进一步实验研究。

总之,本实验发现miR-320与结直肠癌的发生发展相关,可部分降低下游JNK的表达,有可能是抑制结直肠癌侵袭转移的因子,为结直肠癌发病机制和诊断治疗的研究提供了新的思路和实验基础;在细胞水平,发现其过表达可显著提高结直肠癌细胞对5-Fu化疗的敏感性,使其有可能成为结直肠癌治疗的重点。但他在结直肠癌发生发展中的具体作用机制尚不明确,有待于我们进一步的实验研究。

4 参考文献

1 Yang Z, Kang L, Wang L, Xiang J, Cai G, Cui J, Peng

J, Lan P, Wang J. Characteristics and long-term survival of colorectal cancer patients aged 44 years and younger. *Clin Transl Oncol* 2012; 14: 896-904 [PMID: 22855164 DOI: 10.1007/s12094-012-0876-1]

- 2 Bolino MC, Canseco S, Díaz D, Krayeski M, Sylvester G, Pedace M, Caro L, Cerisoli C. [Adherence of physicians to colorectal cancer screening: which is their compliance to this strategy?]. *Acta Gastroenterol Latinoam* 2012; 42: 33-39 [PMID: 22616495]
- 3 Agüero F, Murta-Nascimento C, Gallén M, Andreu-García M, Pera M, Hernández C, Burón A, Macià F. Colorectal cancer survival: results from a hospital-based cancer registry. *Rev Esp Enferm Dig* 2012; 104: 572-577 [PMID: 23368648]
- 4 Andreou A, Kopetz S, Maru DM, Chen SS, Zimmitti G, Brouquet A, Shindoh J, Curley SA, Garrett C, Overman MJ, Aloia TA, Vauthey JN. Adjuvant chemotherapy with FOLFOX for primary colorectal cancer is associated with increased somatic gene mutations and inferior survival in patients undergoing hepatectomy for metachronous liver metastases. *Ann Surg* 2012; 256: 642-650 [PMID: 22968062 DOI: 10.1097/SLA.0b013e31826b4dccc]
- 5 Turan N, Benekli M, Koca D, Ustaalioglu BO, Dane F, Ozdemir N, Ulas A, Oztop I, Gumus M, Ozturk MA, Berk V, Kucukoner M, Uner A, Balakan O, Helvacı K, Ozkan S, Yilmaz U, Buyukberber S. Adjuvant systemic chemotherapy with or without bevacizumab in patients with resected liver metastases from colorectal cancer. *Oncology* 2013; 84: 14-21 [PMID: 23076023 DOI: 10.1159/000342429]
- 6 Pagliuca A, Valvo C, Fabrizi E, di Martino S, Bifoni M, Runci D, Forte S, De Maria R, Ricci-Vitiani L. Analysis of the combined action of miR-143 and miR-145 on oncogenic pathways in colorectal cancer cells reveals a coordinate program of gene repression. *Oncogene* 2013; 32: 4806-4813 [PMID: 23128394 DOI: 10.1038/onc]
- 7 Peeters M, Price T. Biologic therapies in the metastatic colorectal cancer treatment continuum--applying current evidence to clinical practice. *Cancer Treat Rev* 2012; 38: 397-406 [PMID: 21899955 DOI: 10.1016/j.ctrv]
- 8 Dong Y, Wu WK, Wu CW, Sung JJ, Yu J, Ng SS. MicroRNA dysregulation in colorectal cancer: a clinical perspective. *Br J Cancer* 2011; 104: 893-898 [PMID: 21364594 DOI: 10.1038/bjc]
- 9 Aslam MI, Patel M, Singh B, Jameson JS, Pringle JH. MicroRNA manipulation in colorectal cancer cells: from laboratory to clinical application. *J Transl Med* 2012; 10: 128 [PMID: 22716183 DOI: 10.1186/1479-5876-10-128]
- 10 Tang JT, Fang JY. MicroRNA regulatory network in human colorectal cancer. *Mini Rev Med Chem* 2009; 9: 921-926 [PMID: 19601887]
- 11 Azimzadeh P, Romani S, Mohebbi SR, Mahmoudi T, Vahedi M, Fatemi SR, Zali N, Zali MR. Association of polymorphisms in microRNA-binding sites and colorectal cancer in an Iranian population. *Cancer Genet* 2012; 205: 501-507 [PMID: 22939228 DOI: 10.1016/j.cancergen]
- 12 Slaby O, Svoboda M, Fabian P, Smerdova T, Knoflickova D, Bednarikova M, Nenutil R, Vyzula R. Altered expression of miR-21, miR-31, miR-143 and miR-145 is related to clinicopathologic features of colorectal cancer. *Oncology* 2007; 72: 397-402 [PMID: 18196926 DOI: 10.1159/000113489]

- 13 Balaguer F, Moreira L, Lozano JJ, Link A, Ramirez G, Shen Y, Cuatrecasas M, Arnold M, Meltzer SJ, Syngal S, Stoffel E, Jover R, Llor X, Castells A, Boland CR, Gironella M, Goel A. Colorectal cancers with microsatellite instability display unique miRNA profiles. *Clin Cancer Res* 2011; 17: 6239-6249 [PMID: 21844009 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-11-1424]
- 14 Beauchemin N. The colorectal tumor microenvironment: the next decade. *Cancer Microenviron* 2011; 4: 181-185 [PMID: 21735168 DOI: 10.1007/s12307-011-0074-7]
- 15 Link A, Balaguer F, Shen Y, Nagasaka T, Lozano JJ, Boland CR, Goel A. Fecal MicroRNAs as novel biomarkers for colon cancer screening. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2010; 19: 1766-1774 [PMID: 20551304 DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-10-0027]
- 16 Morillas JD, Castells A, Oriol I, Pastor A, Pérez-Segura P, Echevarría JM, Caballero B, González-Navarro A, Bandrés F, Brullet E, Iniesta A, Carballo F, Bouzas R, Ariza A, Ibisate A, García-Alfonso P, Escudero B, Camacho S, Fernández-Marcos A, González T, Quintero E, Lanás A, Marzo M, Mascort J, Andréu M, Cerezo L, Vázquez-Sequeiros E, Borrás JM, Salas D, Ascunce N, Portillo I, Herráiz M, Valle ML, Sotoca A, Nieto S, Hué C, Paz-Ares L. [The Alliance for the Prevention of Colorectal Cancer in Spain. A civil commitment to society]. *Gastroenterol Hepatol* 2012; 35: 109-128 [PMID: 22365571 DOI: 10.1016/j.gastrohep]
- 17 He K, Jin K, Wang H, Teng L. Anti-angiogenic therapy for colorectal cancer: on the way to getting better! *Hepatogastroenterology* 2012; 59: 1113-1117 [PMID: 22580661 DOI: 10.5754/hge10722]
- 18 Ng F, Ganeshan B, Kozarski R, Miles KA, Goh V. Assessment of primary colorectal cancer heterogeneity by using whole-tumor texture analysis: contrast-enhanced CT texture as a biomarker of 5-year survival. *Radiology* 2013; 266: 177-184 [PMID: 23151829 DOI: 10.1148/radiol.12120254]
- 19 Troiani T, Martinelli E, Orditura M, De Vita F, Ciardiello F, Morgillo F. Beyond bevacizumab: new anti-VEGF strategies in colorectal cancer. *Expert Opin Investig Drugs* 2012; 21: 949-959 [PMID: 22612461 DOI: 10.1517/13543784]
- 20 Pellegrino L, Jacob J, Roca-Alonso L, Krell J, Castellano L, Frampton AE. Altered expression of the miRNA processing endoribonuclease Dicer has prognostic significance in human cancers. *Expert Rev Anticancer Ther* 2013; 13: 21-27 [PMID: 23259424 DOI: 10.1586/era.12.150]
- 21 Pereira DM, Rodrigues PM, Borralho PM, Rodrigues CM. Delivering the promise of miRNA cancer therapeutics. *Drug Discov Today* 2013; 18: 282-289 [PMID: 23064097 DOI: 10.1016/j.drudis.2012.10.002]
- 22 Asrih M, Steffens S. Emerging role of epigenetics and miRNA in diabetic cardiomyopathy. *Cardiovasc Pathol* 2013; 22: 117-125 [PMID: 22951386 DOI: 10.1016/j.carpath]
- 23 Akbari Moqadam F, Pieters R, den Boer ML. The hunting of targets: challenge in miRNA research. *Leukemia* 2013; 27: 16-23 [PMID: 22836911 DOI: 10.1038/leu]
- 24 Ishida M, Selaru FM. miRNA-Based Therapeutic Strategies. *Curr Anesthesiol Rep* 2013; 1: 63-70 [PMID: 23524956]
- 25 Davies C, Tournier C. Exploring the function of the JNK (c-Jun N-terminal kinase) signalling pathway in physiological and pathological processes to design novel therapeutic strategies. *Biochem Soc Trans* 2012; 40: 85-89 [PMID: 22260670 DOI: 10.1042/BST20110641]
- 26 Chen F. JNK-induced apoptosis, compensatory growth, and cancer stem cells. *Cancer Res* 2012; 72: 379-386 [PMID: 22253282 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-11-1982]
- 27 Seki E, Brenner DA, Karin M. A liver full of JNK: signaling in regulation of cell function and disease pathogenesis, and clinical approaches. *Gastroenterology* 2012; 143: 307-320 [PMID: 22705006 DOI: 10.1053/j.gastro]
- 28 Sabapathy K. Role of the JNK pathway in human diseases. *Prog Mol Biol Transl Sci* 2012; 106: 145-169 [PMID: 22340717 DOI: 10.1016/B978-0-12-396456-4.00013-4]
- 29 Hong X, Chen G, Wang M, Lou C, Mao Y, Li Z, Zhang Y. STAT5a-targeting miRNA enhances chemosensitivity to cisplatin and 5-fluorouracil in human colorectal cancer cells. *Mol Med Rep* 2012; 5: 1215-1219 [PMID: 22367509 DOI: 10.3892/mmr.2012.801]

同行评价

本文具有较高的学术价值, 为临床研究结直肠癌提供了一定的方向。

编辑 田滢 电编 闫晋利



系统性护理干预对直肠癌术后化疗患者癌因性疲乏的影响

宋春艳

■背景资料

直肠癌是我国常见恶性肿瘤之一,根据近期调查发现,随着人们生活水平的提高,饮食习惯的改变,直肠癌的发病率呈上升趋势。癌因性疲乏严重影响着患者的日常生活及生活质量,对癌因性疲乏患者进行系统的护理干预,减轻患者的疲乏,可保证直肠癌术后化疗患者的康复情况和提高患者生活质量。

宋春艳,重庆市北碚区中医院 重庆市 400700

宋春艳,主要从事癌症护理的研究。

作者贡献分布: 本文由宋春艳独立完成。

通讯作者: 宋春艳,主管护师,400700,重庆市北碚区将军路380号,重庆市北碚区中医院. 453993419@qq.com

收稿日期: 2013-06-23 修回日期: 2013-09-20

接受日期: 2013-10-20 在线出版日期: 2013-11-18

Systemic nursing intervention relieves chemotherapy-related fatigue in patients with colon cancer

Chun-Yan Song

Chun-Yan Song, Beibei District Hospital of Traditional Chinese Medicine, Chongqing 400700, China

Correspondence to: Chun-Yan Song, Supervisor Nurse, Beibei District Hospital of Traditional Chinese Medicine, 380 Jiangjun Road, Beibei District, Chongqing 400700, China. 453993419@qq.com

Received: 2013-06-23 Revised: 2013-09-20

Accepted: 2013-10-20 Published online: 2013-11-18

Abstract

AIM: To assess the influence of systemic nursing intervention on chemotherapy-related fatigue in patients with colon cancer.

METHODS: One hundred and twenty hospitalized patients with colon cancer treated between October 2010 and October 2012 were randomly divided into either an experimental group or a control group, with 60 patients in each group. The control group was given conventional nursing, and the experimental group was additionally given systematic nursing intervention measures on the basis of conventional nursing. After three weeks, cancer-related fatigue was compared between the two groups.

RESULTS: Before intervention, patients of the two groups had comparable gender (men: 27 cases vs 29 cases; women: 33 cases vs 31 cases), educational degree, and degree of cancer-related fatigue (all $P > 0.05$). After intervention, the degree of cancer-related fatigue was significantly lighter in the experimental group than in the control group ($P < 0.05$).

■同行评议者

李小荣,教授,中南大学湘雅三医院普外二科

CONCLUSION: Systematic nursing intervention, including individualized health education and psychological counseling, social psychological support, sleep intervention and individualized aerobic exercise and pain therapy, can reduce the degree of cancer-related fatigue and improve quality of life in patients with colon carcinoma.

© 2013 Baishideng Publishing Group Co., Limited. All rights reserved.

Key Words: Systematic nursing intervention; Colon carcinoma; Chemotherapy; Cancer-related fatigue; Brief fatigue inventory

Song CY. Systemic nursing intervention relieves chemotherapy-related fatigue in patients with colon cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2013; 21(32): 3598-3601 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/3598.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v21.i32.3598>

摘要

目的: 探讨系统性护理干预对直肠癌术后化疗患者癌因性疲乏的影响。

方法: 选择2010-06/2012-10的住院患者120例为研究对象,年龄32-64岁,随机分为实验组和对照组,各60例患者,对照组只给予常规护理,而实验组在常规护理的基础上再进行因症及因人的个体的、系统的护理干预措施,3 wk后比较两组的癌因性疲乏程度。

结果: 干预前,两组患者性别(对照组男27例,女33例;实验组男29例,女31例)、年龄(32-64岁)、文化程度、癌因性疲乏程度比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性;干预后,实验组癌因性疲乏程度轻于对照组,经统计软件SPSS16.0分析,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

结论: 对直肠癌术后化疗患者采取因人及因症的个体系统护理干预,包括个体化健康教育及心理疏导、社会心理支持、睡眠干预和造瘘口的护理、个体化有氧运动及疼痛疗法等可以减轻癌因性疲乏程度,提高癌症患者的生活质量。

© 2013年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 系统性护理干预; 直肠癌术后; 化疗; 癌因性疲乏; 简易疲乏量表

核心提示: 在常规护理的基础上再进行因症及因人的个体的、系统的护理干预措施: 心理护理、休息睡眠干预、有氧运动、结肠造瘘的正确护理, 预防结肠造口狭窄等措施, 减轻了直肠癌患者的癌因性疲乏, 提高了患者的生活质量.

宋春艳. 系统性护理干预对直肠癌术后化疗患者癌因性疲乏的影响. 世界华人消化杂志 2013; 21(32): 3598-3601 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/3598.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i32.3598

0 引言

直肠癌是我国常见恶性肿瘤之一, 根据近期调查发现, 随着人们生活水平的提高, 饮食习惯的改变, 直肠癌的发病率呈上升趋势^[1], 其发病率在全国平均水平居全部恶性肿瘤的第4位^[2], 而我国每年新增加的永久性肠造口患者约10万例^[3]. 癌因性疲乏^[4,5](cancer related fatigue, CRF)是一种痛苦的、持续的、主观的乏力感或疲惫感, 与活动不成比例, 与癌症或癌症治疗相关, 并常伴有功能障碍. 癌因性疲乏严重影响着患者的日常生活及生活质量, 对癌因性疲乏患者进行系统的护理干预, 减轻患者的疲乏, 可保证直肠癌术后化疗患者的康复情况和提高患者生活质量. 为了研究系统护理干预对直肠癌术后化疗患者癌因性疲乏的影响, 我科护理组对2010-06/2012-10的直肠癌术后化疗期间住院患者120例进行了护理研究, 现将实验报道如下.

1 材料和方法

1.1 材料 选取2010-06/2012-10在我科住院的直肠癌术后化疗患者120例为研究对象, 用简易疲乏量表^[6](brief fatigue inventory, BFI)对其进行评估, 均有不同程度的癌因性疲乏. 选取标准: (1)首次经病理学诊断为直肠癌, 无转移、无精神疾病及其他慢性疾病; (2)年龄≥32岁, 都有术后结肠造瘘, 并接受化疗, 住院时间>21 d; (3)无意识障碍, 无术后并发症, 能理解并配合问卷调查, 并自愿参与调查. 将满足以上条件的120例患者随机分为实验组60例, 对照组60例. 经统计软件SPSS16分析两组患者性别、年龄、文化程度、癌因性疲乏程度差异无统计学意义($P>0.05$), 具有可比性(表1, 2).

表 1 干预前两组CRF程度情况(n)

分组	无疲乏	轻度疲乏	中度疲乏	重度疲乏
对照组	0	15	25	20
实验组	0	17	22	21

CRF: 癌因性疲乏.

表 2 干预前两组CRF程度比较结果(秩和检验)(n = 60)

分组	秩均值	秩和	P值
对照组	60.79	3647.5	0.922
实验组	60.21	3612.5	

CRF: 癌因性疲乏.

1.2 方法

1.2.1 研究: 对对照组60例患者进行常规护理, 由主管护士执行. 而实验组60例患者在常规护理的基础上再进行因症及因人的个体的、系统的护理干预措施, 由主管护士每日观察了解患者的病情、精神睡眠情况、心理情况、社会支持情况, 然后制定个体化的护理干预措施, 并有效地实施护理干预, 每日给予及时的评价, 评价效果后签名.

1.2.2 简易疲乏量表的使用: BFI^[7]属自评量表, 是癌因性疲乏患者常用的自评工具, 采用10分制数字描述, 疲乏程度评估标准: 无疲乏, 数值为0; 程度最轻, 评分为1分; 程度最重评分为10分; 1-3分为轻度疲乏, 4-6分为中度疲乏, 7-10分为重度疲乏. 于3 wk后对两组患者发放简易疲乏量表进行自测量.

1.2.3 护理干预措施: 对实验组60例患者由主管护士每日动态观察了解患者的病情、精神睡眠情况、心理情况、社会支持情况, 然后制定个体化的护理干预措施.

(1)健康教育: 向患者及家属详细解释直肠癌、癌因性疲乏的相关知识, 使患者正确了解癌因性疲乏的原因及应对措施, 使患者及家属明白癌因性疲乏对病情的发展及预后起着不可忽视的作用, 要积极应对, 控制病情发展, 提高生存质量; (2)心理护理: 鼓励患者接受患病事实, 保持乐观向上的心态, 建立自信战胜疾病与疼痛^[8]; (3)恶心、呕吐及疼痛的护理: 对化疗后出现恶心、呕吐的患者给予对症处理, 如遵医嘱给予保护胃黏膜的药物, 防止胃黏膜损伤; 呕吐后及时漱口, 保持口腔清洁. 对有疼痛的患者,

■ 研发前沿

在常规护理的基础上再进行因症及因人的个体的、系统的护理干预措施, 使用简易疲乏量表进行评估, 体现护理模式已经由传统生物医学护理模式向生物-心理-社会医学护理模式转变.

■ 相关报道

作者阅读过乳腺癌、肝癌及直肠癌术后癌因性疲乏的相关文章, 通过系统的护理干预, 尤其是休息睡眠时间的干预以及帮助患者建立良好的社交关系, 患者癌因性疲乏都有减轻.



■创新盘点

本文的创新点是在常规护理的基础上再进行因症及因人的个体的、系统的护理干预措施。

表 3 干预后两组CRF程度情况(*n*)

分组	无疲乏	轻度疲乏	中度疲乏	重度疲乏
对照组	0	16	23	21
实验组	12	15	17	16

CRF: 癌因性疲乏。

表 4 干预后两组CRF程度比较结果(秩和检验)(*n* = 60)

分组	秩均值	秩和	<i>P</i> 值
对照组	67.51	4050.5	0.021
实验组	53.49	3209.5	

CRF: 癌因性疲乏。

给予心理安慰及分散注意力疗法,如听自己喜欢的音乐,必要时给予药物止痛。严密观察患者的病情变化,如化疗期间患者有白细胞下降,及时通知医生处理;(4)结肠造瘘的护理:由专科护士耐心细致地向患者及家属讲解结肠造口相关知识,说明结肠造瘘的重要性,使患者接受。并指导患者和家属正确更换造口袋,介绍结肠造瘘的护理方法,提高患者自我护理能力。开放造口后,及时清除造口处的分泌物及渗出物,及时更换敷料,保护造口周围的皮肤,防止感染^[9];养成一种造口定时排便习惯,每天由造口定时地注入生理盐水大约80-100 mL或是注凉开水大约300-400 mL,清洗肠道,减少患者不定时的粪便排出,有助于患者参加工作和进行社会活动^[10];预防造口狭窄:操作者在食指和中指涂上石蜡油,然后缓慢插入患者造口至2-3指指关节的地方,停留3-5 min,1次/d,动作轻柔,手指插入造口不能太深,在手指通过腹壁肌层至腹膜层的地方为最佳位置^[11];(5)饮食护理:嘱患者进食应多样化,进食营养丰富的食物,禁食煎炸辛辣等刺激性及易产气的食物。询问患者喜欢的食物,联系营养师制定个体化的饮食;(6)有氧运动:当患者病情稳定时进行适量的有氧运动,改善体质,增强抵抗能力,每天督促进行,如在病室走廊散步、爬楼梯、保健操等,时间在30-40 min为宜;(7)休息和睡眠干预:调整睡眠时间,避免长时间午睡,白天限制躺在床上时间,鼓励患者多进行户外活动,建立合理的生活规律。晚上休息之前避免剧烈运动及进食兴奋性的食物,调整夜间护理操作时间,减少夜间休息时对患者的各种刺激,提高患者的睡眠质量。

■应用要点

本文总结了减轻癌症患者术后化疗期间的癌因性疲乏的护理措施及经验,如结肠造瘘的护理改进,可供临床应用。

统计学处理 采用SPSS16.0统计软件进行处理。等级资料的比较采用秩和检验,检验水准 $\alpha = 0.05$ 。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

3 wk后对两组患者发放简易疲乏量表进行自测量(表3, 4)。经统计软件SPSS16分析两组患者癌因性疲乏程度,秩和检验,差异有统计学意义($P < 0.05$)。干预后实验组癌因性疲乏程度轻于对照组。

3 讨论

直肠癌是消化系常见肿瘤,直肠癌术后化疗期间极易出现癌因性疲乏,严重影响患者的生活质量。系统性护理干预可减轻癌因性疲乏程度,改善患者的精神面貌,从而提高患者的生活质量。(1)详细的健康教育,使患者及家属充分了解直肠癌及癌因性疲乏的诱因与相关知识,使患者积极参与到疾病的预防与康复训练中来;(2)心理护理,消除患者消极心态,树立起战胜疾病的信心;(3)有氧运动,可有效减轻和消除疲劳,改善患者的体质,增强患者的抵抗疾病的能力;(4)正确的造瘘口护理^[12],有效减少了并发症的发生,提高了患者参与社会活动的积极性;(5)休息与睡眠干预,调整患者休息时间,提高患者夜间睡眠质量,从而修复患者精神面貌,使直肠癌患者术后化疗期间生活状况有了显著改善。

本实验部分证实了系统性护理干预措施影响着直肠癌术后化疗患者的恢复状况,系统性护理干预的实施可减轻癌因性疲乏的程度,提高患者生活质量,对疾病的预后起着不可忽视的作用。本文认为我们医务人员应高度重视癌因性疲乏对患者及家属带来的影响,对各护理措施进行深入研究,以期待更有效的保持癌症患者化疗期间的良好恢复状况,提高癌症化疗患者的生存率和生活质量。

4 参考文献

- 周晓东,吕农华. 大肠癌的流行病学研究现状. 现代消化及介入诊疗 2006; 11: 149-151
- 王强,郑海涛,丁德祥. 结直肠癌的流行病学和筛查进展. 中国现代医生 2008; 46: 103-104
- 曹伟新. 外科护理学. 北京: 人民卫生出版社, 2006: 266
- 吴婉英. 癌因性疲乏的研究进展. 护理与康复 2004; 3: 310-311
- 李铮. 癌因性疲乏的概念分析及其护理措施. 护理学杂志 2006; 21: 75-77
- 颜斐斐,张立力. 结直肠癌术后患者癌因性疲乏与焦虑抑郁关系的研究. 护理学杂志 2009; 24: 83-85

7 韩娜, 于世英. 癌症患者的乏力状况调查及影响因素. 肿瘤防治研究 2006; 33: 910-911

8 博军. 心理护理对直肠癌术后患者心理状态、治疗依从性和免疫功能的影响. 中国实用护理杂志 2012; 28: 67-68

9 陈爱华, 吴朝辉, 郑彬彬, 马婧. 直肠癌保肛术后并发吻合口瘘的观察与护理. 护士进修杂志 2010; 25: 901-903

10 谢素美. 综合护理干预对直肠癌术后人工肛门患者生活质量的影响分析. 护士进修杂志 2013; 28: 203-205

11 刘颖. 直肠癌术后肠造瘘口的护理体会. 全科护理 2013; (3): 1271

12 钟华, 庞娟, 黄翠梅, 邓玉军. 直肠癌术后结肠造口患者的护理. 中国实用护理杂志 2008; 24: 32-33

■同行评价
 本文为提高癌症化疗患者的生活质量和生存率的研究提供了一定的理论依据。

编辑 田滢 电编 闫晋利



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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》正文要求

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

莫沙必利在胶囊内镜检查中应用的系统评价

何继东, 王一平, 张兰, 杨秀蓉

■背景资料

胶囊内镜目前已成为一种常规临床检查手段, 尤其对于小肠疾病的诊断, 但胶囊内镜全小肠检查的未完成率达20%左右, 胶囊内镜检查前口服莫沙必利可缩短胃排空时间和小肠通过时间, 提高小肠检查完成率, 但目前是否已有充分的证据支持该方法在胶囊内镜检查中的应用尚无定论。

何继东, 张兰, 杨秀蓉, 雅安市第二人民医院消化内科 四川省雅安市 625000

王一平, 四川大学华西医院消化科 四川省成都市 610041

何继东, 副主任医师, 主要从事消化系统疾病的循证治疗。

作者贡献分布: 何继东、张兰及杨秀蓉负责文献检索、文献质量评价、提取资料及论文撰写; 王一平负责论文审阅及修改。

通讯作者: 杨秀蓉, 副主任医师, 625000, 四川省雅安市雨城区南三路48号, 雅安市第二人民医院。hjdshare@sina.com

收稿日期: 2013-07-10 修回日期: 2013-09-30

接受日期: 2013-10-18 在线出版日期: 2013-11-18

Effect of mosapride on capsule endoscopy: A systematic review of randomized controlled trials

Ji-Dong He, Yi-Ping Wang, Lan Zhang, Xiu-Rong Yang

Ji-Dong He, Lan Zhang, Xiu-Rong Yang, Department of Gastroenterology, the Second People's Hospital of Ya'an, Ya'an 625000, Sichuan Province, China

Yi-Ping Wang, Department of Gastroenterology, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, Sichuan Province, China

Correspondence to: Xiu-Rong Yang, Associate Chief Physician, Department of Gastroenterology, the Second People's Hospital of Ya'an, 48 Nansan Road, Yucheng District, Ya'an 625000, Sichuan Province, China. hjdshare@sina.com

Received: 2013-07-10 Revised: 2013-09-30

Accepted: 2013-10-18 Published online: 2013-11-18

Abstract

AIM: To assess the effect of mosapride on capsule endoscopy.

METHODS: We searched Cochrane Central Register of Controlled Trails (CENTRAL), MEDLINE or PubMed, and Chinese VIP database. The bibliographies of retrieved articles and correlated proceedings were also searched manually. A systematic review was conducted using the method recommended by the Cochrane Collaboration.

RESULTS: Seven trials involving 500 patients were included in the systematic review. Meta-analysis showed that mosapride was superior to the blank control in terms of gastric emptying time ($P < 0.00001$), small-bowel transit time ($P < 0.00001$) and the completion rate of small bowel examination ($P < 0.00001$); however, mosapride

was not superior to the blank control in the diagnostic yield ($P = 0.05$).

CONCLUSION: The limited current evidence shows that mosapride decreases gastric emptying time and improves the completion rate of total small-bowel examination in patients undergoing capsule endoscopy. However, all these findings should be interpreted with caution and more clinical trials are needed.

© 2013 Baishideng Publishing Group Co., Limited. All rights reserved.

Key Words: Mosapride; Capsule endoscopy; Systematic review; Meta-analysis

He JD, Wang YP, Zhang L, Yang XR. Effect of mosapride on capsule endoscopy: A systematic review of randomized controlled trials. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2013; 21(32): 3602-3607 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/3602.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i32.3602>

摘要

目的: 系统评价莫沙必利在胶囊内镜检查中应用的有效性和安全性。

方法: 计算机全面检索Cochrane图书馆临床对照试验数据库(2013-01)、MEDLINE或PubMed(1978-2013)、Ovid(1978-2013)、维普中刊数据库(1989-2013)、中国期刊全文数据库(1979-2013)等。手工检索《中华消化杂志》等4种相关中文期刊、相关会议论文集及所有检索到文献的参考文献。按Cochrane协作网推荐的方法进行系统评价。

结果: 共纳入7个RCT(包括500例患者)。Meta分析结果显示: (1)胃排空时间: 莫沙必利组优于空白对照($P < 0.00001$); (2)小肠通过时间: 莫沙必利组优于空白对照($P < 0.00001$); (3)小肠检查完成率: 莫沙必利组优于空白对照($P < 0.00001$); (4)胶囊内镜诊断率: 莫沙必利组不优于空白对照($P = 0.05$)。

结论: 基于目前的证据, 我们认为, 胶囊内镜

■同行评议者

刘克辛, 教授, 大连医科大学临床药理学教研室

检查前口服莫沙必利能缩短胃排空时间, 提高小肠检查完成率, 但上述结果解释应慎重, 有待进一步循证医学的证据。

© 2013年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 莫沙必利; 胶囊内镜; 系统评价; Meta分析

核心提示: 本文对国内外发表的莫沙必利在胶囊内镜中应用的随机对照试验进行Meta分析提示, (1)胃排空时间: 莫沙必利组优于空白对照($P < 0.00001$); (2)小肠通过时间: 莫沙必利组优于空白对照($P < 0.00001$); (3)小肠检查完成率: 莫沙必利组优于空白对照($P < 0.00001$); (4)胶囊内镜诊断率: 莫沙必利组不优于空白对照($P = 0.05$)。

何继东, 王一平, 张兰, 杨秀蓉. 莫沙必利在胶囊内镜检查中应用的系统评价. 世界华人消化杂志 2013; 21(32): 3602-3607
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/3602.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v21.i32.3602>

0 引言

自2003年胶囊内镜在我国应用以来, 目前已成为一种常规临床检查手段, 尤其对于小肠疾病的诊断^[1], 但因受其电池供电量的限制和肠道内不洁等因素的影响, 胶囊内镜全小肠检查的未完成率达20%左右^[2]. 有临床研究显示, 胶囊内镜检查前进行肠道准备(如聚乙二醇溶液、口服磷酸钠、二甲硅油), 可改善肠道的清洁质量, 提高观察效果, 使用促胃肠动力药(如胃复安、红霉素、多潘立酮、替加色罗)可加快胶囊的推进, 从而提高小肠检查的完成率^[3-9], 但最佳的用药类型和剂量、给药时机等, 目前仍未达成共识^[9].

莫沙必利作为一种作用明确、安全的促胃肠动力药物, 在临床上广泛应用. 近期Ida等^[10]纳入232患者的回顾性研究显示, 胶囊内镜检查前口服莫沙必利可缩短胃排空时间和小肠通过时间, 提高小肠检查完成率, 但目前国内外关于莫沙必利在胶囊内镜检查中应用的随机对照试验报道较少, 且研究样本量较小, 是否已有充分的证据支持该方法在胶囊内镜检查中的应用尚无定论.

本研究按照Cochrane系统评价方法, 对莫沙必利在胶囊内镜检查前中应用的临床有效性和安全性进行评价, 以为临床提供最佳证据.

1 材料和方法

1.1 材料 纳入所有莫沙必利在胶囊内镜检查中

应用的临床随机对照试验的全文及摘要, 不分文种.

1.2 方法

1.2.1 纳入标准: 纳入患者的年龄、性别不限, 接受莫沙必利在胶囊内镜检查前中应用的患者均被纳入.

1.2.2 排除标准: 对莫沙必利过敏者; 已知或怀疑存在肠道梗阻、狭窄及瘘管者; 怀孕或哺乳者; 糖尿病、甲状腺疾病患者; 各试验自定义标准.

1.2.3 干预措施: 试验组为莫沙必利, 药物的剂量不限, 给药的时间和次数不限. 对照组可采用安慰剂、空白或其他治疗方法. 试验组和对照组可同时接受相同的其他干预措施, 但仅一组联用其他干预措施的试验不纳入.

1.2.4 疗效评价指标: (1)主要指标: 胃排空时间、小肠通过时间、小肠检查完成率; 小肠图像质量评分; (2)次要指标: 胶囊内镜诊断率、不良反应发生率等.

1.2.5 检索策略: 计算机检索Cochrane图书馆临床对照试验(2013-01)、MEDLINE或PubMed数据库(1978-2013年)、中国生物医学文献数据库(CBMDisc)(1978-2013年)等数据库. 手工检索美国消化内镜学会会议论文及美国胃肠病学会会议论文、《中华消化杂志》、《中华消化内镜杂志》等. 查阅所获资料的参考文献索引, 手检相关文献.

1.2.6 资料提取和质量评价: 由两名评价员独立进行文献质量评价, 按照设计好的表格提取资料并交叉核对, 纳入文献的方法学质量评价采用Cochrane系统评价员手册4.2.2推荐的方法来进行.

统计学处理 采用Cochrane协作组提供的RevMan4.2软件. 各临床试验的异质性检验采用卡方检验, 若无异质性, 选择固定效应模型进行Meta分析, 否则选择随机效应模型或进行定性的系统评价. 计数资料计算Peto OR或OR及其95%CI. 对于计量资料, 计算加权均数差值(WMD)及其95%CI. 将各种处理后Meta分析的结果进行比较, 观察有无统计学差异, 若无统计学差异, 则报道合并的Meta分析结果.

2 结果

2.1 各临床试验的特点和方法学质量 最初检索到相关文章156篇, 其中计算机检索147篇, 手检9篇. 阅读题目及摘要后, 排除综述类文章及信件, 筛选得到临床试验10篇, 其中可能符合纳入

■研究前沿

如何提高胶囊内镜检查的成功率, 提高小肠检查的完成率是目前临床亟待解决的问题, 而目前对肠道准备及促胃肠动力药物在胶囊内镜检查中应用的利与弊, 有效性和安全性尚缺乏循证医学的证据.

■相关报道

国内外临床研究显示, 胶囊内镜检查前进行肠道准备可改善肠道的清洁质量, 提高观察效果, 使用促胃肠动力药可加快胶囊的推进, 从而提高小肠检查的完成率. 莫沙必利作为一种作用明确、安全的促胃肠动力药物, 在胶囊内镜检查中应用显示出良好前景.

■创新盘点

采用循证医学的方法,全面收集世界范围内莫沙必利在胶囊内镜中应用的随机对照试验,按Cochrane协作网推荐的方法进行系统评价。

表 1 纳入随机对照试验的质量评估及研究特征

试验	n	基线情况	随机方法	盲法	分配隐藏	退出失访情况	干预措施	
							试验组	对照组
Wei等 ^[11] 2007	60	C	R by D	Un	Un	Y	莫沙必利10 mg n = 30	空白对照 n = 30
高日金 ^[12] 2009	70	C	R by D	Un	Un	Y	莫沙必利10 mg n = 35	空白对照 n = 35
王莎莎等 ^[13] 2012	30	C	Un	Un	Un	Y	莫沙必利10 mg n = 15	空白对照 n = 15
张颖等 ^[14] 2013	40	C	Un	Un	Un	Y	莫沙必利10 mg n = 19	空白对照 n = 21
何洁等 ^[15] 2011	40	C	Un	Un	Un	Y	莫沙必利5 mg n = 20	空白对照 n = 20
许静等 ^[16] 2012	130	C	Un	Un	Un	Y	莫沙必利5 mg n = 65	空白对照 n = 65
谢春生等 ^[17] 2011	130	C	Un	Un	Un	Y	聚乙二醇1.5-2 L联合莫沙必利10 mg n = 65	聚乙二醇1.5-2 L n = 65

C: 可比/Comparable; Un: 不清楚/Unclear; R by D: 计算机随机; DB: 双盲; SB: 单盲; Ad: 充分; Y: 报告清楚。

Review: 莫沙必利在胶囊内镜检查中应用的系统评价
Comparison: 01莫沙必利 vs 空白对照
Outcome: 01胃排空时间

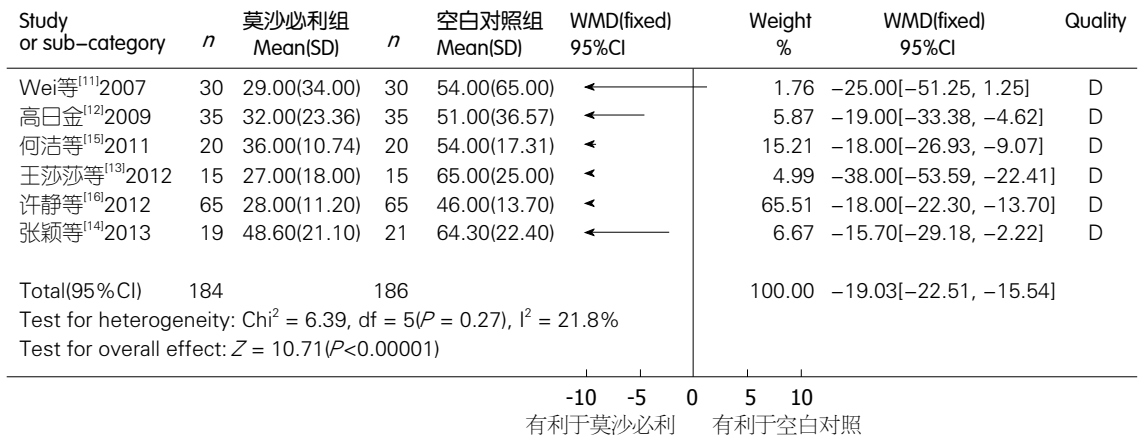


图 1 莫沙必利 vs 空白对照对胃排空时间影响的Meta分析。

标准的文章8篇。仔细查阅全文后,排除1篇重复发表的文献。最后共7个试验^[11-17],包括501例患者符合纳入标准进入本系统评价。7篇^[11-17]均以全文形式发表。1篇为英文文献^[11],6篇为中文文献^[12-17]。所纳入的试验均有明确的纳入标准和排除标准。仅2个试验^[11,12]描述了随机序列产生的方法;所有试验^[11-17]均未采用盲法及对分配方案进行充分的隐藏。7个试验^[11-17]明确指出两组基线情况具有可比性(表1)。

2.2 统计分析

2.2.1 莫沙必利与空白对照的比较: (1)胃排空时间: 6个RCT^[11-16](包括370例患者)提供了对胃

排空时间影响的资料。各试验间无异质性(P = 0.27),故采用固定效应模型进行Meta分析。结果显示,莫沙必利在胃排空时间上优于空白对照,两组间差异有统计学意义(WMD = -19.03 95%CI: -22.51--15.54, P < 0.00001)(图1); (2)小肠通过时间: 6个RCT(包括370例患者)^[11-16]提供了对小肠通过时间影响的资料。各试验间无异质性(P = 0.75),故采用固定效应模型进行Meta分析。结果显示,莫沙必利在小肠通过时间上优于空白对照,两组间差异有统计学意义(WMD = -29.51, 95%CI: -42.60--16.43, P < 0.00001)(图2); (3)小肠检查完成率: 4个RCT(包括260例患

Review: 莫沙必利在胶囊内镜检查中应用的系统评价
 Comparison: 01莫沙必利 vs 空白对照
 Outcome: 02小肠通过时间

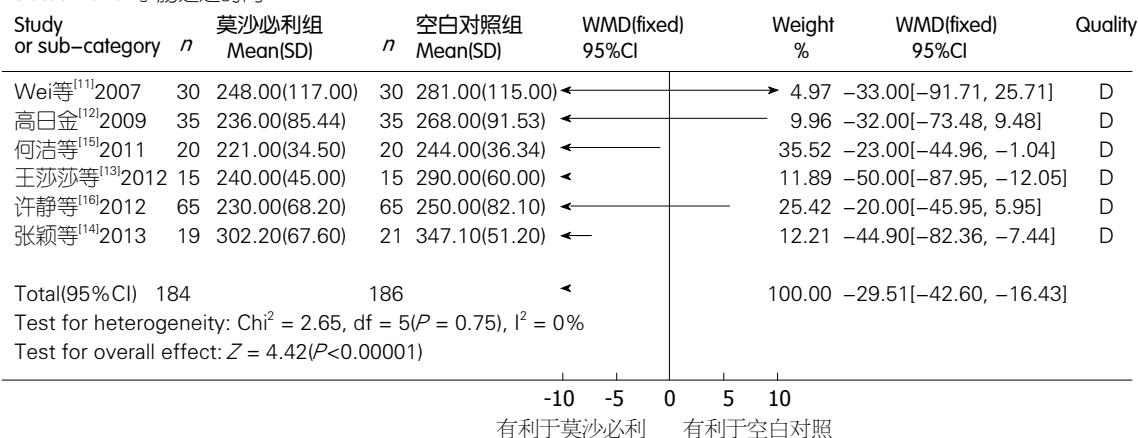


图 2 莫沙必利 vs 空白对照对小肠通过时间影响的Meta分析.

Review: 莫沙必利在胶囊内镜检查中应用的系统评价
 Comparison: 01莫沙必利 vs 空白对照
 Outcome: 03小肠检查完成率

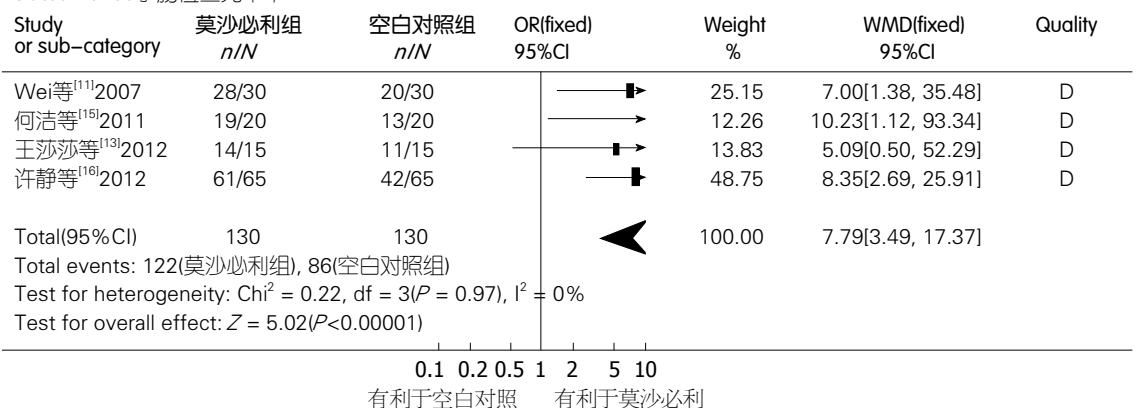


图 3 莫沙必利 vs 空白对照对小肠检查完成率影响的Meta分析.

者^[11,14-16]提供了对小肠检查完成率影响的资料. 各试验间无异质性($P = 0.97$), 故采用固定效应模型进行Meta分析. 结果显示, 莫沙必利组小肠检查完成率为93.85%, 空白对照组为66.15%, 两组间差异有统计学意义($\text{OR} = 7.79, 95\% \text{CI}: 3.49-17.37, P < 0.00001$)(图3); (4)胶囊内镜诊断率: 2个RCT(包括90例患者)^[11,13]提供了对胶囊内镜诊断率影响的资料. 各试验间无异质性($P = 0.75$), 故采用固定效应模型进行Meta分析. 结果显示, 莫沙必利组胶囊内镜诊断率为75.55%, 空白对照组为55.55%, 两组间差异无统计学意义($\text{OR} = 2.50, 95\% \text{CI}: 1.01-6.18, P = 0.05$)(图4); (5)不良反应发生率: 纳入6个RCT^[11-16](包括370例患者)提供了不良反应发生率的资料. 各试验均无严重不良反应发生.

2.2.2 莫沙必利联合聚乙二醇1.5-2.0 L与聚乙二醇1.5-2.0 L的比较: 1篇纳入130例患者单中心随机

对照试验^[17], 比较莫沙必利联合聚乙二醇1.5-2.0 L与聚乙二醇1.5-2.0 L在胶囊内镜肠道准备中的效果评价, 结果显示, 两组在小肠停留时间及胶囊内镜排除时间上分别为(265 min±77 min vs 276 min±71 min和26.2 h±7.1 h vs 27.3 h±8.1 h), 两组差异无统计学意义($P = 0.446$ 和 $P = 0.389$). 在小肠上段肠道气泡及肠液量分级评分上分别为(0.98±0.34 vs 1.42±0.32和1.25±0.18 vs 1.46±0.22), 两组差异有统计学意义($P = 0.01$ 和 $P = 0.031$); 在不良反应发生率上, 部分患者在大量饮水过程中出现恶心、呕吐等症状, 部分排出胶囊后仍有排稀烂便, 未予特殊处理24 h后均缓解.

3 讨论

本研究在全世界范围内共收集到7个(包括500例患者)已完成的莫沙必利在胶囊内镜检查中应用的RCT, 其中6个为莫沙必利和空白对照比较, 1

应用要点
 胶囊内镜检查前口服莫沙必利能缩短胃排空时间, 提高小肠检查完成率, 但上述结果解释应慎重, 有待进一步循证医学的证据.

同行评价

本文有一定应用意义,可作为临床上的参考。

Review: 莫沙必利在胶囊内镜检查中应用的系统评价
Comparison: 01莫沙必利 vs 空白对照
Outcome: 04胶囊内镜诊断率

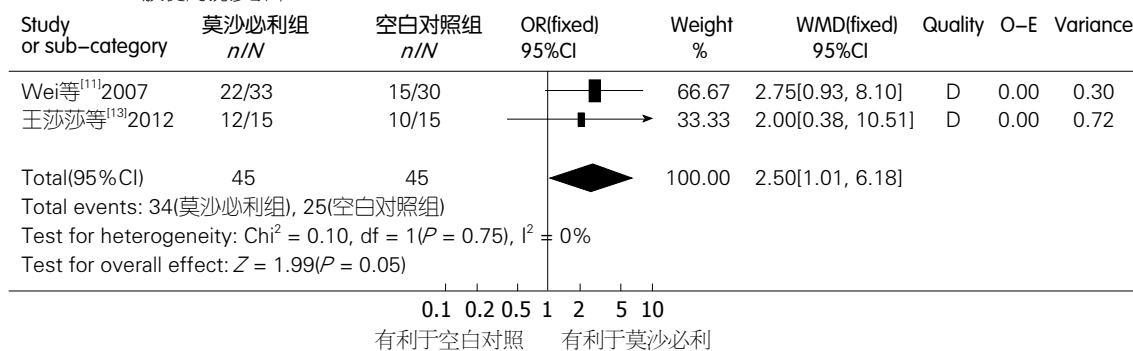


图 4 莫沙必利 vs 空白对胶囊内镜诊断率影响的Meta分析。

个为莫沙必利联合聚乙二醇和聚乙二醇比较的资料。7个试验均采用了目前临床常用的纳入标准和排除标准,因而具有代表性。

莫沙必利是一种选择性5-HT₄受体激动剂,通过兴奋胃肠道胆碱能中间神经元及肌间神经丛的5-HT₄受体,促进乙酰胆碱的释放,从而增强胃肠道运动^[18]。在胶囊内镜检查中,未完成小肠检查者包括胶囊永久滞留、胶囊暂时滞留、胶囊通过缓慢3种情况,胶囊永久滞留及暂时滞留是由于肠道严重或次严重的狭窄导致,不能人工干预。而胶囊通过缓慢则往往由各种原因的胃肠动力不足引起^[19]。本系统评价纳入6个RCT的Meta分析结果显示,莫沙必利在胃排空时间和小肠通过时间上有优于空白对照。纳入研究中2篇试验^[11,12]报道了随机方法,但所有研究均未使用盲法及对分配方案进行隐藏,样本量最小的仅30例^[13],尽管纳入6篇试验均报告失访退出的情况,但未进行ITT分析,结果解释应慎重。纳入4个RCT的Meta分析结果显示,莫沙必利在小肠检查完成率上优于空白对照,纳入研究中1篇试验^[11]报道了随机方法,所有试验均未使用盲法及对分配方案进行隐藏。有待大样本严格设计随机对照试验的证据。纳入2个RCT的Meta分析结果显示,莫沙必利在胶囊内镜诊断率上不优于空白对照,纳入研究中1篇报道了随机方法^[11],2篇试验均未采用盲法及对分配方案进行隐藏,且样本量均较小,在安全性上,纳入研究均无莫沙必利严重不良反应的报道,说明安全性较好。1篇纳入130例患者的RCT结果显示^[17],莫沙必利联合聚乙二醇可提高上段小肠黏膜观察清晰度,提高胶囊内镜观察效果,且减少肠道准备中的不良反应,但研究方法学质量不高,仍需大样本,多中心高质量随机对照试验的

证实。总之,本系统评价纳入试验中存在方法学缺陷包括:(1)大多研究未描述随机方法,未采用盲法和对分配方案进行隐藏,存在实施偏倚和测量偏倚的高度可能性,也存在选择性偏倚的高度可能性;(2)大多研究样本含量小,没有多中心、大样本的研究,使产生偏倚和误差的机会增加;(3)在疗效判定指标上,对临床相关的主要指标(胶囊内镜图像质量分级等)的报道较少,无法判断整体有效性;且对疗效指标大多未采用意向性分析,存在偏倚可能。

总之,目前的证据显示,胶囊内镜检查前口服莫沙必利能缩短胃排空及小肠通过时间,提高小肠检查完成率。且安全性好,但考虑发表的临床研究方法学质量仍存在多种局限性,故应谨慎看待以上结果。今后有必要进一步开展大样本、高质量的临床随机对照试验,为临床应用提供更可靠的证据。

4 参考文献

- Lee NM, Eisen GM. 10 years of capsule endoscopy: an update. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2010; 4: 503-512 [PMID: 20678022]
- Rondonotti E, Herreras JM, Pennazio M, Caunedo A, Mascarenhas-Saraiva M, de Franchis R. Complications, limitations, and failures of capsule endoscopy: a review of 733 cases. *Gastrointest Endosc* 2005; 62: 712-716; quiz 752, 754 [PMID: 16246685]
- de Franchis R, Avgerinos A, Barkin J, Cave D, Filoche B. ICCE consensus for bowel preparation and prokinetics. *Endoscopy* 2005; 37: 1040-1045 [PMID: 16189787]
- Caddy GR, Moran L, Chong AK, Miller AM, Taylor AC, Desmond PV. The effect of erythromycin on video capsule endoscopy intestinal-transit time. *Gastrointest Endosc* 2006; 63: 262-266 [PMID: 16427932]
- Dai N, Gubler C, Hengstler P, Meyenberger C, Bauerfeind P. Improved capsule endoscopy after bowel preparation. *Gastrointest Endosc* 2005; 61: 28-31 [PMID: 15672052]

- 6 Selby W. Complete small-bowel transit in patients undergoing capsule endoscopy: determining factors and improvement with metoclopramide. *Gastrointest Endosc* 2005; 61: 80-85 [PMID: 15672061]
- 7 Fireman Z, Kopelman Y, Fish L, Sternberg A, Scapa E, Mahaina E. Effect of oral purgatives on gastric and small bowel transit time in capsule endoscopy. *Isr Med Assoc J* 2004; 6: 521-523 [PMID: 15373307]
- 8 Fireman Z. What is the optimal bowel preparation for capsule endoscopy? *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2008; 5: 418-419 [PMID: 18577976]
- 9 Viazis N, Sgouros S, Papaxoinis K, Vlachogiannakos J, Bergele C, Sklavos P, Panani A, Avgerinos A. Bowel preparation increases the diagnostic yield of capsule endoscopy: a prospective, randomized, controlled study. *Gastrointest Endosc* 2004; 60: 534-538 [PMID: 15472674]
- 10 Ida Y, Hosoe N, Imaeda H, Bessho R, Ichikawa R, Naganuma M, Kanai T, Hibi T, Ogata H. Effects of the oral administration of mosapride citrate on capsule endoscopy completion rate. *Gut Liver* 2012; 6: 339-343 [PMID: 22844562]
- 11 Wei W, Ge ZZ, Lu H, Gao YJ, Hu YB, Xiao SD. Effect of mosapride on gastrointestinal transit time and diagnostic yield of capsule endoscopy. *J Gastroenterol Hepatol* 2007; 22: 1605-1608 [PMID: 17683491]
- 12 高日金. 莫沙必利对胶囊内镜胃肠转运时间的影响. *基层医学论坛* 2009; 13: 128-130
- 13 王莎莎, 王永席, 翟红兵, 车军, 马锦屏. 莫沙比利分散片在OMOM胶囊内镜检查中的应用研究. *临床消化病杂志* 2012; 24: 333-337
- 14 张颖, 齐凤祥, 张志广. 莫沙必利在老年人胶囊内镜检查中的作用. *中华老年医学杂志* 2013; 32: 305-309
- 15 何洁, 杨芳, 李小华, 杨伟群, 林峰华. 莫沙比利对胶囊内镜胃肠道通过时间的影响. *中国实用医药* 2011; 6: 162-163
- 16 许静, 段志坚, 吴丽, 吴富. 莫沙比利在胶囊内镜检查中的作用分析. *临床医药实践* 2012; 21: 67-68
- 17 谢春生, 刘浏, 贾柳萍, 杨冬华. 莫沙必利联合聚乙二醇电解质散在胶囊内镜肠道准备中的效果评价. *实用医学杂志* 2011; 27: 2230-2231
- 18 Pennazio M, Santucci R, Rondonotti E, Abbiati C, Beccari G, Rossini FP, De Franchis R. Outcome of patients with obscure gastrointestinal bleeding after capsule endoscopy: report of 100 consecutive cases. *Gastroenterology* 2004; 126: 643-653 [PMID: 14988816]
- 19 Delvaux M. Capsule endoscopy in 2005: facts and perspectives. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2006; 20: 23-39 [PMID: 16473799]

编辑 田滢 电编 闫晋利



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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》参考文献要求

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

超声内镜确诊胰岛细胞瘤2例

齐鑫, 刘敬军

■背景资料

胰岛细胞瘤是源自胰岛B细胞的一类临床少见肿瘤,并且在成人多见,15岁以下儿童发病少见,其发病率仅为0.5-5/100万。胰岛细胞瘤根据其有无分泌功能分为功能性和非功能性两大类。功能性胰岛细胞瘤分泌一种或多种激素,表现出与激素相关性的临床症状,如低血糖。临床上通过典型的Whipple三联征(有低血糖的症状和体征,血糖葡萄糖 <2.8 mmol/L,服糖后症状缓解),且排除其他原因导致的低血糖,如应用降糖药过量、垂体前叶功能减退等可作出初步诊断。

齐鑫, 刘敬军, 大连市中心医院消化内镜2科 辽宁省大连市 116000

作者贡献分布: 本文写作和查阅相关文献由齐鑫完成; 诊断思路及指导修改文章由刘敬军完成。

通讯作者: 刘敬军, 主任医师, 116000, 辽宁省大连市沙河口区西南路826号, 辽宁省大连市中心医院消化内镜2科。

shenyanglj@163.com

收稿日期: 2013-06-13 修回日期: 2013-09-01

接受日期: 2013-09-09 在线出版日期: 2013-11-18

Two cases of insulinoma diagnosed by endoscopic ultrasonography

Xin Qi, Jing-Jun Liu

Xin Qi, Jing-Jun Liu, Department of Digestive Endoscopy (Division II), Dalian Municipal Central Hospital, Dalian 116000, Liaoning Province, China

Correspondence to: Jing-Jun Liu, Chief Physician, Department of Digestive Endoscopy (Division II), Dalian Municipal Central Hospital, 826 Xinan Road, Shahekou District, Dalian 116000, Liaoning Province, China. shenyanglj@163.com

Received: 2013-06-13 Revised: 2013-09-01

Accepted: 2013-09-09 Published online: 2013-11-18

Abstract

We report two cases of insulinoma that clinically manifested as paroxysmal vertigo and dizziness. Endoscopic ultrasonography (EUS) revealed an insulinoma located in the body and tail of the pancreas. Both patients received surgical treatment and pathology revealed insulinoma. EUS has an appreciated value not only in the diagnosis of insulinoma but also in intraoperative tumor localization.

© 2013 Baishideng Publishing Group Co., Limited. All rights reserved.

Key Words: Insulinoma; Endoscopic ultrasonography

Qi X, Liu JJ. Two cases of insulinoma diagnosed by endoscopic ultrasonography. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2013; 21(32): 3608-3610 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/3608.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i32.3608>

摘要

本文报道2例患者均以发作性眩晕、头昏

为临床表现,行超声内镜检查(endoscopic ultrasonography, EUS)考虑胰岛细胞瘤,术后病理符合。超声内镜对胰岛细胞瘤的诊断有一定价值,可作为术前病灶定位的一个手段。

© 2013年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 胰岛细胞瘤; 超声内镜

核心提示: 超声内镜胰岛细胞瘤的影像学特点是圆形或类圆形相对于胰腺实质呈均匀弱低回声区域,常伴有光滑的高回声边缘,一般来说胰腺内分泌肿瘤多有被膜,轮廓清晰,约半数相当于被膜的部分呈晕环,仅此一项即可推测是胰腺内分泌肿瘤。

齐鑫, 刘敬军. 超声内镜确诊胰岛细胞瘤2例. 世界华人消化杂志 2013; 21(32): 3608-3610 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/3608.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i32.3608>

0 引言

胰岛细胞瘤(insulinoma)是源自胰岛B细胞的一类临床少见肿瘤,常规影像学检查难以发现,病变定位更加困难,易被误诊误治,现将我院在超声内镜下发现胰岛细胞瘤2例报道如下。

1 病例报告

病例1,患者,老年女性,72岁,以“发作性晕厥3年,反复发作性精神异常半年”为主诉,就诊我院。患者3年前开始起病,多表现为清晨(空腹)时,无诱因出现晕厥,持续时间约30 min,醒后不能回忆发病过程。起病初期,约1年出现1次,未特殊注意,半年前,清晨(空腹)时,出现精神异常,表现为言语混乱,意识障碍。既往无重大精神创伤史,无外伤手术史,体格检查未见明确异常。行脑电图、心电图监测、颅脑MRI检查,未见明确异常,行血糖检查示:2.4 mmol/L。入当地医院治疗,住院期间,患者多次空腹状态下发作意识不清,多次发作时血糖值均低于2.8 mmol/L,给予10%葡萄糖静推后症状迅速缓解。腹部增强CT检查:胰腺体部可见低密度,大小约1 cm×1 cm肿

■同行评议者

杨建民,教授,浙江省人民医院消化内科



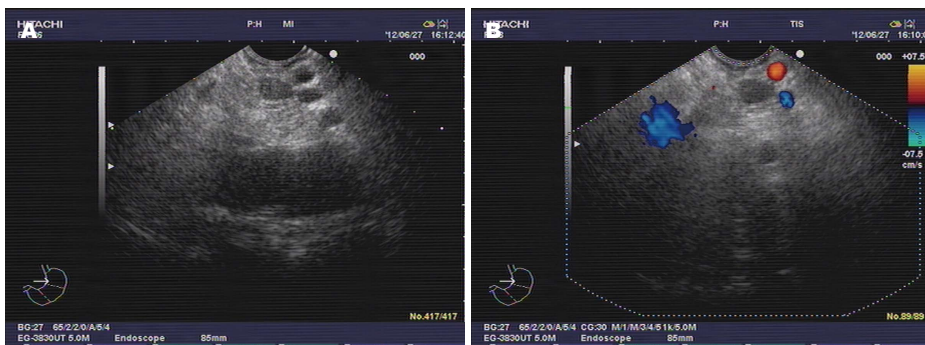


图 1 为超声内镜下胰岛细胞瘤。A: 胰腺体部见低回声肿物, 大小0.9 cm × 1.3 cm, 回声较均, 边界清, 病变旁可见走行动静脉; B: 肿块内未见明显血流信号。

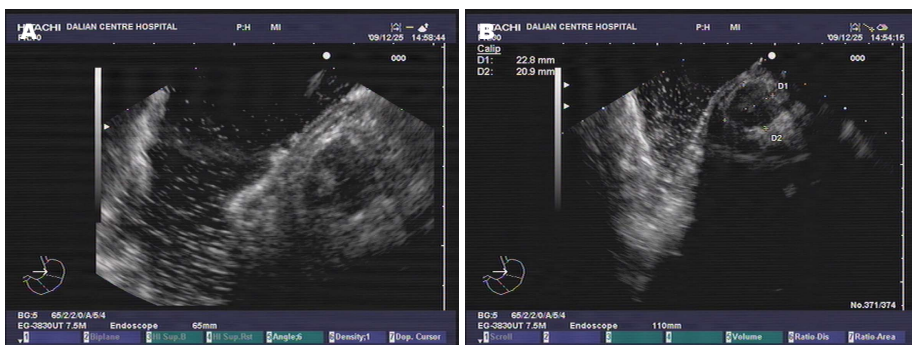


图 2 为超声内镜下胰岛细胞瘤。A: 胰头处低回声占位, 不规则, 边界欠清, 内部回声不均匀, 部分呈中等回声, 未见明显胰管扩张; B: 肿物大小23 mm × 21 mm。

物, 考虑胰岛细胞瘤可能性大。于我院行超声内镜检查: 胰腺体部低回声占位, 考虑胰岛细胞瘤(图1)并行手术治疗, 术后病理: 符合胰岛细胞瘤。术后多次监测空腹血糖均为位于正常范围内。

病例2, 患者男性, 57岁, 以“发作性头晕、乏力、视物不清2年”为主诉入院。患者2年前饮酒或饭后出现头晕、乏力、幻视、行为怪异等表现(具体持续时间不详), 休息后可自行恢复正常, 病初1-2 mo出现1次, 6 mo前, 发作频率增加, 就诊我院, 监测发作期及空腹血糖, 波动于2.04-2.33 mmol/L, 行腹部增强CT检查: 可疑胰腺尾部占位病变。行超声内镜检查, 发现胰腺尾部大小约3.1 cm × 3.3 cm占位, 考虑为胰岛细胞瘤(图2)。并于我院普外科行胰岛细胞瘤切除术。开腹前测血糖值: 2.4 mmol/L, 切除肿物后30 min血糖为4.2 mmol/L, 术后恢复顺利, 多次监测空腹血糖均在正常范围内。

2 讨论

Insulinoma是源自胰岛B细胞的一类临床少见肿瘤^[1], 并且在成人多见, 15岁以下儿童发病少见^[2], 国外曾有文献报道其发病率0.5-5/100万^[3-5], 该病的临床症状复杂多变, 给临床诊治带来困难,

而且较容易误诊, 常误诊为癔症、癫痫、脑血管意外等。

胰岛细胞瘤的定性诊断还是依赖典型的Whipple三联征和发作时IRI/G>0.3。以上两项指标除了在患者低血糖发作时获得外, 饥饿试验对症状不典型的患者具有重要价值, 如果72 h饥饿试验仍不能诱发上述症状, 可排除胰岛细胞瘤的诊断^[6]。本院收治的这两例患者, 临床发作表现均表现为发作性头晕, 临床表现不典型, 通过检查患者空腹血糖, 均表现为低血糖症。

胰岛细胞的定位诊断对以后的治疗起到至关重要的作用。然而, 多数胰岛细胞瘤体积<2 cm, 并且多位于胰腺实质内, 与周围胰腺组织密度相似, 因此术前定位较困难。定位技术包括胰腺超声、X线电子计算机断层扫描(computed tomography, CT)、磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)、动脉造影、超声内镜等。有文献报道^[7], 超声内镜是所有影像检查中敏感性最高的, 他对胰腺神经内分泌肿瘤的诊断敏感性达80%-90%, 并且超声内镜还可清晰显示直径<1 cm的胰腺肿瘤。本两例患者术前均采用超声内镜准确定位病灶大小及位置。大多数情况下, 胰岛细胞瘤的EUS的影像学特点是: 圆形或类

■研发前沿
近年来随着对比增强EUS技术的应用, 通过注射Levovist进行ceEUS不但大大提高了EUS对胰岛细胞瘤的显示能力, 还可以显示出小胰岛细胞瘤与胰管的关系, 对手术具有重要的指导意义。

■相关报道
最近有报道指出, 手术治疗期间及手术前皮下注射人工合成生长抑素50 μg, 以抑制胰岛素释放, 避免低血糖症状发作。术后继续应用生长抑素, 以防止急性胰腺炎及胰痿的发生。术中术后应对血糖及胰岛素进行连续动态监测。为此术中不输含葡萄糖的液体。在肿瘤切除前、术后时测血糖、胰岛素进行对照, 肿瘤摘除后血糖持久不升高, 胰岛素不下降表明仍有肿瘤遗留。

■应用要点

对于临床表现为“Whipple三联征”的患者应高度怀疑该病,同时结合超声内镜检查等明确诊断,予以手术治疗,可降低误诊率。

圆形相对于胰腺实质呈均匀弱低回声区域,常伴有光滑的高回声边缘^[8],一般来说胰腺内分泌肿瘤多有被膜,轮廓清晰,约半数相当于被膜的部分呈晕环,仅此一项即可推测是胰腺内分泌肿瘤。本院收治的这两例患者,行超声内镜检查,影像学提示分别在胰腺体部、尾部发现占位性病变,并依据其影像特点,诊断为胰岛细胞瘤。

该病一旦确诊后,应尽早采取手术治疗,手术是胰岛细胞瘤治疗和治愈的唯一选择^[9]。Grygiel、Szmidi等对45例胰岛细胞瘤患者的手术治疗做了回顾性分析,所有患者术前都进行了超声内镜定位,术后病理均为胰岛细胞瘤,所有患者术前的临床症状均消失,恢复同常。本组两例患者确诊后均接受手术治疗,切除病灶。术后病理均提示:胰岛细胞瘤。术后随访两例患者,无明确术后并发症均康复出院。术后监测血糖,均在正常范围内。

本文结果表明:超声内镜对胰岛细胞瘤的诊断有一定价值,可作为术前病灶定位的一个手段。

■同行评价

胰岛细胞瘤临床罕见,易被误诊误治。本文两例均表现为发作性眩晕、头昏,作为个案报道有一定临床价值。

3 参考文献

1 王未飞,尹炜凡,杨欢.表现为发作性精神与意识障碍的胰岛素瘤一例.脑与神经疾病杂志 2011; 19:

393-394

- 2 刘晓丽. 胰岛素瘤5例. 医学理论与实践 2007; 20: 998
- 3 Bliss RD, Carter PB, Lennard TW. Insulinoma: a review of current management. *Surg Oncol* 1997; 6: 49-59 [PMID: 9364660]
- 4 Druce MR, Muthuppalaniappan VM, O'Leary B, Chew SL, Drake WM, Monson JP, Akker SA, Besser M, Sahdev A, Rockall A, Vyas S, Bhattacharya S, Matson M, Berney D, Reznick RH, Grossman AB. Diagnosis and localisation of insulinoma: the value of modern magnetic resonance imaging in conjunction with calcium stimulation catheterisation. *Eur J Endocrinol* 2010; 162: 971-978 [PMID: 20207727 DOI: 10.1530/EJE-10-0056.]
- 5 Service FJ, McMahon MM, O'Brien PC, Ballard DJ. Functioning insulinoma--incidence, recurrence, and long-term survival of patients: a 60-year study. *Mayo Clin Proc* 1991; 66: 711-719 [PMID: 1677058]
- 6 赵玉沛, 丛林, 张太平, 廖泉, 戴梦华, 刘子文, 蔡力行, 朱预. 胰岛素瘤404例诊治分析. 中国实用外科杂志 2008; 28: 357-359
- 7 Varas Lorenzo MJ, Miquel Collell JM, Maluenda Colomer MD, Boix Valverde J, Armengol Miró JR. Preoperative detection of gastrointestinal neuroendocrine tumors using endoscopic ultrasonography. *Rev Esp Enferm Dig* 2006; 98: 828-836 [PMID: 17198475]
- 8 Koito K, Namieno T, Nagakawa T, Morita K. Splenic artery prior to rupture in the pancreatic pseudocyst: detection by endoscopic color Doppler ultrasonography. *J Ultrasound Med* 1996; 15: 721-724 [PMID: 8887245]
- 9 赵玉沛, 张太平. 胰岛素瘤. 胰腺病学. 北京: 人民卫生出版社, 2007: 559-569

编辑 田滢 电编 闫晋利



《世界华人消化杂志》投稿须知

1 投稿总则

1.1 性质 《世界华人消化杂志(*World Chinese Journal of Digestology, WCJD*, ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online), DOI: 10.11569)》是一份同行评议和开放获取期刊(Open Access Journal, OAJ), 创始于1993-01-15, 旬刊, 每月8、18和28号出版。《世界华人消化杂志》编辑委员会成员, 由483位专家组成, 分布在30个省市、自治区和特别行政区。

《世界华人消化杂志》的首要任务是出版胃肠病学, 肝病, 消化系内镜学, 消化系外科学, 消化系肿瘤学, 消化系影像学, 消化系介入治疗, 消化系病理学, 消化系感染学, 消化系药理学, 消化系病理生理学, 消化系病理学, 消化系循证医学, 消化系管理学, 胰腺病学, 消化系检验医学, 消化系分子生物学, 消化系免疫学, 消化系微生物学, 消化系遗传学, 消化系转化医学, 消化系诊断学, 消化系治疗学和糖尿病等领域的原始创新性文章, 综述文章和评论性的文章。最终目的是出版高质量的文章, 提高期刊的学术质量, 使之成为指导本领域胃肠病学和肝病实践的重要学术性期刊, 提高消化系疾病的诊断和治疗水平。

《世界华人消化杂志》由百世登出版集团有限公司(Baishideng Publishing Group, BPG)主办和出版的一份印刷版, 电子版和网络版三种版本的学术类核心期刊, 由北京百世登生物医学科技有限公司生产制作, 所刊载的全部文章存储在《世界华人消化杂志》网站上。OAJ最大的优点是出版快捷, 一次性缴纳出版费, 不受版面和彩色图片限制, 作者文章在更大的空间内得到传播, 全球读者免费获取全文PDF版本, 网络版本和电子期刊。论文出版后, 作者可获得高质量PDF, 包括封面、编委会成员名单、目次、正文和封底, 作为稿酬, 样刊两本。BPG拥有专业的编辑团队, 涵盖科学编辑、语言编辑和电子编辑。目前编辑和出版42种临床医学OAJ期刊, 其中英文版41种, 具备国际一流的编辑与出版水平。

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

Journals》和《Digital Object Identifier》收录。《世界华人消化杂志》于2012-12-26获得RCCSE中国权威学术期刊(A+)称号。《世界华人消化杂志》在中国科学技术信息研究所, 2012-12-07发布的2011年度《中国科技期刊引证报告(核心版)》统计显示, 总被引频次3871次(他引率0.82), 影响因子0.775, 综合评价总分65.5分, 分别位居内科学研究领域类52种期刊第5位、第7位和第5位, 并荣获2011年度中国精品科技期刊。

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

2 撰稿要求

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

2.2 名词术语 应标准化, 前后统一, 如原词过长且多次出现者, 可于首次出现时写出全称加括号内注简称, 以后直接用简称。医学名词以全国自然科学名词审定委员会公布的《生理学名词》、《生物化学名词与生物物理学名词》、《化学名词》、《植物学名词》、《人体解剖学名词》、《细胞生物学名词》及《医学名词》系列为准, 药名以《中华人民共和国药典》和卫生部药典委员会编的《药名词汇》为准, 国家食品药品监督管理局批准的新药, 采用批准的药名; 创新性新药, 请参照我国药典委员会的“命名原则”, 新译名词应附外文。公认习用缩略语可直接应用(建议第一次也写出全称), 如ALT, AST, mAb, WBC, RBC, Hb, T, P, R, BP, PU, GU, DU, ACTH, DNA, LD50, HBsAg, HCV

《世界华人消化杂志》为保证期刊的学术质量, 对所有来稿均进行同行评议, 是一份被《中国科技论文统计源期刊(中国科技核心期刊)》, 《中文核心期刊要目总览(2011年版)》收录的学术期刊。

《世界华人消化杂志》英文摘要被《Chemical Abstracts》,《EMBASE/Excerpta Medica》,《Abstracts Journals》和《Digital Object Identifier》收录。

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

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

2.4 计量单位 采用国际单位制并遵照有关国家标准, GB3100-3102-93量和单位. 原来的“分子

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

2.5 统计学符号 (1)t检验用小写t; (2)F检验用英文大写F; (3)卡方检验用希文小写 χ^2 ; (4)样本的

相关系数用英文小写 r ; (5)自由度用希文小写 ν ; (6)样本数用英文小写 n ; (7)概率用英文斜体大写 P . 在统计学处理中在文字叙述时平均数 \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1的精度. 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: wcyj@wjgnet.com; http://www.wjgnet.com

《世界华人消化杂志》自2006-01-01起改为旬刊发行, 每月8、18、28日出版。

3.7 基金资助项目 格式如: 国家自然科学基金资助项目, No. 30224801

3.8 通讯作者 格式如: 通讯作者: 黄缘, 教授, 330006, 江西省南昌市民德路1号, 南昌大学第二附属医院消化内科, 江西省分子医学重点实验室. huang9815@yahoo.com

电话: 0351-4078656 传真: 0351-4086337

收稿日期: 修回日期:

3.9 英文摘要

题名 文章的题名应言简意赅, 方便检索, 英文题名以不超过10个实词为宜, 应与中文题名一致。

作者 作者姓名汉语拼音拼写法规定为: 先名, 后姓; 首字母大写, 双名之间用半字线“-”分开, 多作者时姓名间加逗号。格式如: “潘伯荣”的汉语拼写法为“Bo-Rong Pan”。

单位 先写作者, 后写单位的全称及省市邮政编码。例如: Xu-Chen Zhang, Li-Xin Mei, Department of Pathology, Chengde Medical College, Chengde 067000, Hebei Province, China

基金资助项目 格式如: Supported by National Natural Science Foundation of China, No.30224801

通讯作者 格式如: Correspondence to: Dr. Lian-Sheng Ma, Taiyuan Research and Treatment Center for Digestive Diseases, 77 Shuangta Xijie, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China. wcyj@wjgnet.com

收稿及修回日期 格式如: Received: Revised:

摘要 包括目的、方法、结果、结论, 书写要求与中文摘要一致。

3.10 中文摘要 必须在300字左右, 内容应包括目的(应阐明研究的背景和设想、目的), 方法(必须包括材料或对象。应描述课题的基本设计, 双盲、单盲还是开放性, 使用什么方法, 如何进行分组和对照, 数据的精确程度。研究对象选择条件与标准是否遵循随机化、齐同化的原则, 对照组匹配的特征。如研究对象是患者, 应阐明其临床表现, 诊断标准。如何筛选分组, 有多少例进行过随访, 有多少例因出现不良反应而中途停止研究), 结果(应列出主要结果, 包括主要数据, 有什么新发现, 说明其价值和局限, 叙述要真实、准确、具体, 所列数据经用何种统计学方法处理; 应给出结果的置信区间和统计学显著性检验的确切值; 概率写 P , 后应写出相应显著性检验值), 结论(全文总结, 准确无误的观点及价值)。

3.11 正文标题层次 0 引言; 1 材料和方法, 1.1 材料, 1.2 方法; 2 结果; 3 讨论; 4 参

考文献。序号一律左顶格写, 后空1格写标题; 2级标题后空1格接正文。正文内序号连排用(1), (2), (3)。以下逐条陈述。

0 引言 应包括该研究的目的和该研究与其他相关研究的关系。

1 材料和方法 应尽量简短, 但应让其他有经验的研究者能够重复该实验。对新的方法应该详细描述, 以前发表过的方法引用参考文献即可, 有关文献中或试剂手册中的方法的改进仅描述改进之处即可。

2 结果 实验结果应合理采用图表和文字表示, 在结果中应避免讨论。

3 讨论 要简明, 应集中对所得的结果做出解释而不是重复叙述, 也不应是大量文献的回顾。

图表的数量要精选。表应有表序和表题, 并有足够具有自明性的信息, 使读者不查阅正文即可理解该表的内容。表内每一栏均应有表头, 表内非公知通用缩写应在表注中说明, 表格一律使用三线表(不用竖线), 在正文中该出现的地方应注出。图应有图序、图题和图注, 以使其容易被读者理解, 所有的图应在正文中该出现的地方注出。同一个主题内容的彩色图、黑白图、线条图, 统一用一个注解分别叙述。如: 图1 萎缩性胃炎治疗前后病理变化。A: …; B: …; C: …; D: …; E: …; F: …; G: …。曲线图可按●、○、■、□、▲、△顺序使用标准的符号。统计学显著性用: ^a $P<0.05$, ^b $P<0.01$ ($P>0.05$ 不注)。如同一表中另有一套 P 值, 则^c $P<0.05$, ^d $P<0.01$; 第3套为^e $P<0.05$, ^f $P<0.01$ 。 P 值后注明何种检验及其具体数字, 如 $P<0.01$, $t = 4.56$ vs 对照组等, 注在表的左下方。表内采用阿拉伯数字, 共同的计量单位符号应在表的右上方, 表内个位数、小数点、±、-应上下对齐。“空白”表示无此项或未测, “-”代表阴性未发现, 不能用同左、同上等。表图勿与正文内容重复。表图的标目尽量用 t/min , $c/(\text{mol/L})$, p/kPa , V/mL , $t/^\circ\text{C}$ 表达。

志谢 后加冒号, 排在讨论后及参考文献前, 左齐。

4 参考文献 本刊采用“顺序编码制”的著录方法, 即以文中出现顺序用阿拉伯数字编号排序。提倡对国内同行近年已发表的相关研究论文给予充分的反映, 并在文内引用处右上角加方括号注明角码。文中如列作者姓名, 则需在“Pang等”的右上角注角码号; 若正文中仅引用某文献中的论述, 则在该论述的句末右上

角注码号. 如马连生^[1]报告……, 潘伯荣等^[2-5]认为……; PCR方法敏感性高^[6-7]. 文献序号作正文叙述时, 用与正文同号的数字并排, 如本实验方法见文献[8]. 所引参考文献必须以近2-3年SCIE, PubMed, 《中国科技论文统计源期刊》和《中文核心期刊要目总览》收录的学术类期刊为准, 通常应只引用与其观点或数据密切相关的国内外期刊中的最新文献. 期刊: 序号, 作者(列出全体作者). 文题, 刊名, 年, 卷, 起页-止页, PMID和DOI编号; 书籍: 序号, 作者(列出全部), 书名, 卷次, 版次, 出版地, 出版社, 年, 起页-止页.

5 网络版的发表前链接 本刊即将开始实行网络版的每篇文章上都有该文发表前纪录的链接, 包括首次提交的稿件, 同行评议人报告, 作者给审稿人回信和作者修回稿, 以PDF格式上传. 读者可以针对论文、审稿意见和作者的修改情况发表意见, 指出问题与不足; 作者也可以随时修改完善自己发表的论文, 使文章的发表成为一个编者、同行评议者、读者、作者互动的动态过程.

4 写作格式实例

4.1 述评写作格式实例

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

4.2 研究原著写作格式实例

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

4.3 焦点论坛写作格式实例

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

4.4 文献综述写作格式实例

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

4.5 研究快报写作格式实例

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

4.6 临床经验写作格式实例

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

4.7 病例报告写作格式实例

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

5 投稿方式

接受在线投稿, 不接受其他方式的投稿, 如E-mail、打印稿. 在线投稿网址: <http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx>. 无法在线提交的通过submission@wjgnet.com, 电话: 010-8538-1892, 传真: 010-8538-1893寻求帮助. 投

稿须知下载网址<http://www.wjgnet.com/1009-3079/tgxz.pdf>. 审稿过程平均时间需要14-28天. 所有的来稿均经2-3位同行专家严格评审, 2位或以上通过为录用, 否则将退稿或修改后再审.

6 修回稿须知

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

6.2 稿件修改 来稿经同行专家审查后, 认为内容需要修改、补充或删除时, 本刊编辑部将把退修稿连同审稿意见、编辑意见发给作者修改, 而作者必须于15天内将单位介绍信、作者符合要点承诺书、版权转让信等书面材料电子版发回编辑部, 同时将修改后的电子稿件上传至在线办公系统; 逾期寄回, 所造成的问题由作者承担责任.

6.3 版权 本论文发表后作者享有非专有权, 文责由作者自负. 作者可在本单位或本人著作集中汇编出版以及用于宣讲和交流, 但应注明发表于《世界华人消化杂志》××年; 卷(期): 起止页码. 如有国内外其他单位和个人复制、翻译出版等商业活动, 须征得《世界华人消化杂志》编辑部书面同意, 其编辑版权属本刊所有.

《世界华人消化杂志》编辑部

北京百世登生物医学科技有限公司

100025, 北京市朝阳区东四环中路62号

远洋国际中心D座903室

电话: 010-5908-0035

传真: 010-8538-1893

E-mail: wcjd@wjgnet.com

<http://www.wjgnet.com>

《世界华人消化杂志》坚持开放获取(open access, OA)的出版模式, 编辑出版高质量文章, 努力实现编委、作者和读者利益的最大化, 努力推进本学科的繁荣和发展, 向专业化、特色化和品牌化方向迈进.

2013年国内国际会议预告

2013-01-24/26

美国临床肿瘤学会胃肠肿瘤(ASCO GI)研讨会
会议地点: 美国旧金山
联系方式: www.gicasym.org

2013-02-10/15

2013年肠道微生物组: 免疫网络效应/法规Keystone Symposia
会议地点: 美国
联系方式: info@kestonesymposia.org

2013-02-09/12

美国肠外与肠道营养学会(A.S.P.E.N.): 2013临床营养周
(CNW 2013)
会议地点: 美国亚利桑那州凤凰城
联系方式: <http://www.nutritioncare.org/ClinicalNutritionWeek/index.aspx?id=508>

2013-02-22/23

国立压力性溃疡顾问委员会(NPUAP)全国双年会
会议地点: 美国休斯顿
联系方式: [http://www.npuap.org/NPUAPnews-Spring11\[1\]](http://www.npuap.org/NPUAPnews-Spring11[1])

2013-02-22/23

迈阿密大学肝胆疾病临床实践会议
会议地点: 美国
联系方式: cme.med.miami.edu/x88.xml

2013-03-01/31

2013年北京第七届疝和腹壁外科国际学术研讨会
会议地点: 北京市
联系方式: zhshfbwkzz@yahoo.com.cn

2013-03-01/04

2013加拿大消化疾病周(CDDW)
会议地点: 加拿大
联系方式: www.cag-acg.org/cddw

2013-03-07/10

亚太肝脏研究协会(APASL)第23届会议
会议地点: 新加坡
联系方式: www.apaslconference.org

2013-03-15/17

2013年腹腔镜胃肠外科高峰论坛
会议地点: 深圳市
联系方式: ewancool@hotmail.com

2013-03-14/16

中部外科学会(CSA)2013年会
会议地点: 美国佛罗里达州阿米莉亚岛
联系方式: <http://www.centra surg.org/meeting/futuremtgs.html>

2013-04-12/14

2013中国肛肠创新论坛(CICS)
会议地点: 北京市
联系方式: www.crdinnovation.com

2013-04-19/23

2013第2届国际肿瘤学论坛
会议地点: 瑞士
联系方式: cihexpo@163.com

2013-05-23/25

2013第六届世界癌症大会
会议地点: 西安市
联系方式: bithuiyi@163.com

2013-05-20/22

2013年第三届内分泌与代谢大会
会议地点: 西安市
联系方式: nancy@bitconferences.cn

2013-05-31/06-04

2013美国临床肿瘤协会年会
会议地点: 美国芝加哥
联系方式: yangxinxue999@163.com

2013-06-07/09

中国国际肿瘤营养与支持治疗研讨会暨第一届全国肿瘤
营养与支持治疗学术会议
会议地点: 武汉市
联系方式: csonsc@VIP.163.com

2013-06-21/23

中国消化科学学术论坛
会议地点: 张家界市
联系方式: casgmail@126.com

2013-07-13/14

中华医学会2013年肝病与代谢学术研讨会
会议地点: 银川市
联系方式: lilyjia@163.com

2014-09-26/30

第39届欧洲临床肿瘤学会年会
会议地点: 西班牙
联系方式: <http://www.esmo.org/events/madrid-2014-esmo-congress.html>

2013-10-18/20

第二十二届亚太抗癌大会
会议地点: 天津市
联系方式: secretariat@apcc2013.com

志谢世界华人消化杂志编委

本期文章审稿中(包括退稿), 我刊编委付出了宝贵的时间和大量的精力, 提高了《世界华人消化杂志》的学术质量, 在此表示衷心感谢!

戴朝六 教授

中国医科大学第二临床学院(盛京医院)肝胆外科

党双锁 教授

西安交通大学医学院第二附属医院感染科

杜雅菊 主任医师

哈尔滨医科大学附属第二医院

樊红 教授

东南大学基础医学院遗传与发育生物学系

冯志杰 主任医师

河北医科大学第二医院消化内科

官泳松 教授

四川大学华西医院放射科

关玉盘 教授

首都医科大学附属北京朝阳医院消化科

何敏 教授

广西医科大学医学科学实验中心

江建新 副主任医师

贵阳医学院附属医院肝胆胰脾外科

刘连新 教授

哈尔滨医科大学第一临床医学院

林潮双 主任医师

中山大学附属第三医院

吕凌 副教授

江苏省人民医院肝脏外科

彭亮 副主任医师

中山大学附属第三医院感染科

任粉玉 教授

吉林省延边大学附属医院消化内科

石毓君 副研究员

四川大学华西医院

孙文兵 教授

首都医科大学附属北京朝阳医院肝胆胰脾外科

汤华 研究员

重庆医科大学感染性疾病分子生物学教育部重点实验室

齐清会 教授

大连医科大学附属第一医院

邱伟华 主任医师

上海交通大学医学院附属瑞金医院普外科

庾必光 教授

遵义医学院附属医院

王德盛 副主任医师

中国人民解放军第四军医大学西京医院肝胆外科

王刚 副研究员

哈尔滨医科大学附属第一医院

王阁 教授

中国人民解放军第三军医大学第三附属医院

魏睦新 教授

南京医科大学第一附属医院

吴君 主任医师

贵阳医学院附属医院感染科

薛东波 教授

哈尔滨医科大学附属第一医院

殷正丰 教授

中国人民解放军第二军医大学东方肝胆外科医院

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

张明辉 副主任医师

河北医科大学第一医院

张占卿 主任医师

上海市复旦大学公共卫生中心肝脏病学、传染病学

《中文核心期刊要目总览》收录证书

《中文核心期刊要目总览》入编通知

尊敬的主编先生/女士：

我们谨此郑重通知：依据文献计量学的原理和方法，经研究人员对相关文献的检索、统计和分析，以及学科专家评审，贵刊《世界华人消化杂志》入编《中文核心期刊要目总览》2011年版（即第六版）之临床医学/特种医学类的核心期刊。该书由北京大学出版社出版。书中按《中国图书馆分类法》的学科体系，列出了73个学科的核心期刊表，并逐一对核心期刊进行了著录。著录项目包括：题名、并列题名、主办单位、创刊时间、出版周期、学科分类号、ISSN号、CN号、邮发代号、编辑部地址、邮政编码、电话、网址、电子邮箱、内容简介等。

评选核心期刊的工作，是运用科学方法对各种刊物在一定时期内所刊载论文的学术水平和学术影响力进行综合评价的一种科研活动，研究工作量大。北京地区十几所高校图书馆、中国科学院国家科学图书馆、中国社会科学院文献信息中心、中国人民大学书报资料中心、中国学术期刊（光盘版）电子杂志社、中国科学技术信息研究所、北京万方数据股份有限公司、国家图书馆等相关单位的百余名专家和期刊工作者参加了研究。

课题组对核心期刊的评价理论、评价方法等问题进行了深入研究，进一步改进了核心期刊评价方法，使之更趋科学合理，力求使评价结果符合客观实际。对于核心期刊的评价仍采用定量评价和定性评审相结合的方法。定量评价指标体系采用了被引量、被摘量、被引量、他引量、被摘率、影响因子、被国内外重要检索工具收录、基金论文比、Web下载量等9个评价指标，选作评价指标统计源的数据库及文摘刊物达到60余种，统计到的文献数量共计221177余万篇次，涉及期刊14400余种。参加核心期刊评审的学科专家达8200多位。经过定量筛选和专家定性评审，从我国正在出版的中文期刊中评选出1982种核心期刊。

需要特别指出的是，该研究成果只是一种参考工具书，主要是为图书情报界、出版界等需要对期刊进行评价的用户提供参考，例如为各图书情报部门的中文期刊采购和读者导读服务提供参考帮助等，不应作为评价标准。谨此说明。

顺颂
撰安

《中文核心期刊要目总览》2011年版编委会
代章：

2012年1月

图书馆



百世登

Baishideng®

Published by **Baishideng Publishing Group Co., Limited**

Flat C, 23/F., Lucky Plaza,

315-321 Lockhart Road, Wan Chai, Hong Kong, China

Fax: +852-3177-9906

Telephone: +852-6555-7188

E-mail: bpgoffice@wjgnet.com

<http://www.wjgnet.com>

