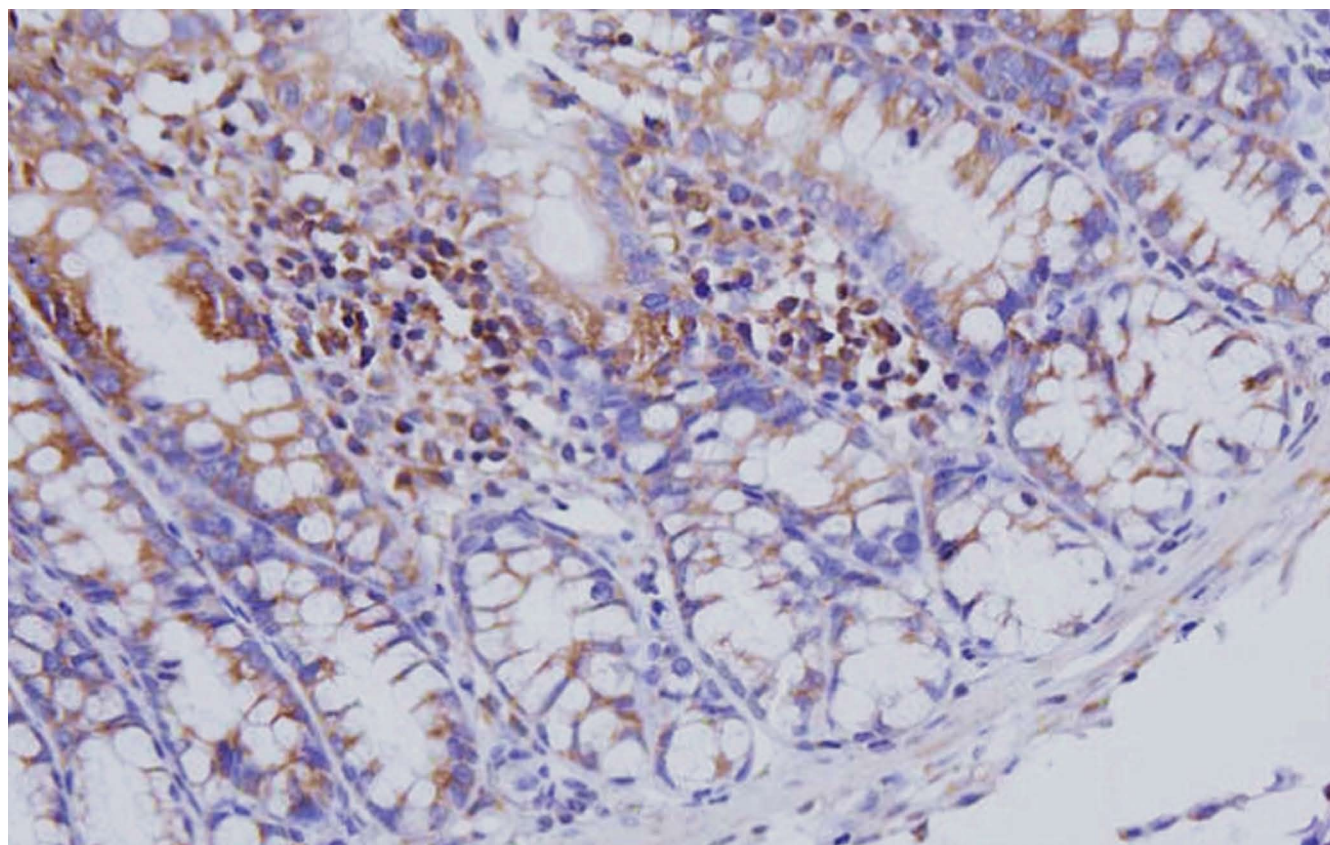


世界华人消化杂志®

WORLD CHINESE JOURNAL OF DIGESTOLOGY

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2014年4月28日 第22卷 第12期 (Volume 22 Number 12)



12/2014

ISSN 1009-3079



9 771009 307056

《世界华人消化杂志》是一份同行评议性的旬刊，是一份被《中国科技论文统计源期刊(中国科技核心期刊 2012年版)》和《中文核心期刊要目总览(2011年版)》收录的学术类期刊。《世界华人消化杂志》的英文摘要被《Chemical Abstracts》，《EMBASE/Excerpta Medica》，《Abstracts Journals》和《Digital Object Identifier》收录。

世界华人消化杂志®

编辑委员会

2012-01-01/2014-12-31

wcjd@wjgnet.com www.wjgnet.com

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

总顾问

陈可冀教授
黄志强教授
纪小龙教授
王宝恩教授
王苑本教授
杨春波教授
杨思风教授
姚希贤教授
张万岱教授
周学文教授

名誉主编

潘伯荣教授

主编

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

编委

消化内科学

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

房静远教授
冯志杰主任医师
傅春彬主任医师
甘华田教授
高凌副教授
戈之铮教授
关玉盘教授
关晓辉主任医师
郭晓钟教授
郝建宇教授
郝丽萍副教授
何继满教授
何松教授

洪天配教授
黄培林教授
黄晓东主任医师
黄颖秋教授
黄缘教授
季国忠教授
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 ● 2014年4月28日 第22卷 第12期 (总第452期)

述 评	1633 胃肠道间质瘤的研究进展 黄颖秋
基础研究	1642 姜黄素联合MSCs对大鼠溃疡性结肠炎的影响及机制 易金霞, 费素娟, 庞迅雷, 吴克俭
文献综述	1651 Nrf2及激动剂与肝脏疾病的关系 韩菲, 郭沛然, 王飞, 侯冬杰, 孙玉凤 1658 重型急性胰腺炎肠内营养的临床应用进展 罗旭娟, 彭燕 1663 IL-33/ST2系统在溃疡性结肠炎中的免疫调节 纪桂贤, 程瑶, 高福来, 谢长顺, 杨梅
研究快报	1669 高尔基体磷蛋白3基因过表达对胃癌细胞增殖的影响 农云翠, 赖铭裕, 苏婷 1676 阿魏酸钠对大鼠肝纤维化的作用 杨娟, 徐胜南, 王敏, 彭丽萍, 周琦 1682 隔药饼灸对功能性胃肠病肝郁脾虚模型大鼠SP与肠道敏感性的影响 刘未艾, 常小荣, 吴清明, 刘密, 张国山, 石佳, 章海凤 1688 参苓白术散对脾虚湿困型溃疡性结肠炎大鼠结肠组织AQP4蛋白及mRNA表达的影响 李姿慧, 王键, 蔡荣林, 孙娟, 叶铭钢
临床经验	1694 氩离子凝固术在食管狭窄中的应用 喻文强, 陆晓珍, 周喜汉, 何守搞, 苏建伟 1699 新疆食管癌肉瘤的临床病理特征 马遇庆, 李巧新, 马红, 李新霞, 李俊芝, 刘铭, 刘霞, 张巍 1703 食管癌术后肺部并发症的危险因素分析859例 黄明芳, 刘德森, 潘琪, 陈远岷, 黄重庆 1709 泌特治疗功能性消化不良的临床疗效及其对患者胃排空的影响 邱岩, 高炳霞, 齐颖, 宋丹萍, 苗丽 1713 胃pH联合胆红素监测对病理性十二指肠胃反流的诊断价值 谭晓林, 谢彩虹, 赵超, 陈冬妹, 肖文, 尹泉, 施为建, 汪建华, 罗世康, 石冬梅 1720 SOX方案与XELOX方案同步放疗治疗术后复发胃癌的疗效 白桦, 梅家转, 栗敏, 肖鹏 1725 不同临床分型对肝肾综合征患者病情及预后评估的价值 景照峰, 刘剑, 胡蓉, 晏家华, 罗敏 1730 不明原因肝损害的诊断特点和肝组织病理特征115例 陈学平, 罗志刚, 曹丽玲, 杨姝, 张琳英, 尤丽英, 杨晋辉, 唐映梅 1734 胆囊炎和胆系结石手术患者肝组织病理分析57例 祝达, 马海林, 马志萍, 阿丽亚·热哈提, 希尔娜依·阿不都黑力力, 范晓棠, 何方平 1739 血清降钙素原预测胆道梗阻患者的胆道感染 段键, 李智涛, 曾仲, 邹文香, 黄智, 彭沙沙 1743 预防性胰管支架置入治疗内镜后胰腺炎临床分析280例 钱东, 郝芳, 秦鸣放 1747 中医药治疗肠易激综合征的系统评价/Meta分析的再评价 张伟, 孙建华, 裴丽霞, 吴晓亮, 周俊灵, 陈璐 1756 sTREM-1和CD64指数测定在诊断新生儿腹泻中的临床意义 杨芳, 涂芳芳, 项文娜, 曾绮丹 1760 结肠腺癌中Tiam1、C-met和VEGF-D表达的关系 马慧利, 李明林, 李长生, 张敬伟, 任中海 1764 结直肠癌肝转移腹腔镜切除术21例 陈进宏, 闵志均, 蒿汉坤, 向阳, 徐明, 庄彪

	1768 联合热疗提高复发直肠癌患者免疫功能和放疗疗效 吕晓涓, 卢驰, 应环珍, 董震
附 录	I-V 《世界华人消化杂志》投稿须知 I 2014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	1698 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 1729 《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) 1738 《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 1746 《世界华人消化杂志》被评为中国精品科技期刊 1772 《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费
封面故事	易金霞, 费素娟, 庞迅雷, 吴克俭. 姜黄素联合MSCs对大鼠溃疡性结肠炎的影响及机制. 世界华人消化杂志 2014; 22(12): 1642-1650 http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/1642.asp http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i12.1642
本期责任人	编务 李香; 送审编辑 鲁亚静, 郭鹏; 组版编辑 鲁亚静; 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 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 2014-04-28

原刊名 新消化病学杂志

期刊名称

世界华人消化杂志

国际标准连续出版物号

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

主编

程英升, 教授, 200233, 上海市, 上海交通大学附属第六人民医院放射科

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

王俊平, 教授, 030001, 山西省太原市, 山西省人民医院消化科

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 手机: 13901166126

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 2012年版)》,《中文核心期刊要目总览(2011年版)》,《Chemical Abstracts》,《EMBASE/Excerpta Medica》,《Abstracts Journals》和《Digital Object Identifier》收录。

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

《世界华人消化杂志》正式开通了在线办公系统(<http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx>), 所有办理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90.67元 全年36期3264.00元

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有

World Chinese Journal of Digestology

April 2014 Contents in Brief Volume 22 Number 12

EDITORIAL	1633 Advances in research of gastrointestinal stromal tumors <i>Huang YQ</i>
BASIC RESEARCH	1642 Therapeutic effects of curcumin combined with MSCs against ulcerative colitis in rats <i>Yi JX, Fei SJ, Pang XL, Wu KJ</i>
REVIEW	1651 Nrf2 and Nrf2 activators in hepatic diseases <i>Han F, Guo PR, Wang F, Hou DJ, Sun YF</i> 1658 Enteral nutrition in severe acute pancreatitis <i>Luo XJ, Peng Y</i> 1663 Immune modulation by the IL-33/ST2 system in ulcerative colitis <i>Ji GX, Cheng Y, Gao FL, Xie CS, Yang M</i>
RAPID COMMUNICATION	1669 <i>GOLPH3</i> gene overexpression promotes proliferation of gastric cancer cells <i>Nong YC, Lai MY, Su T</i> 1676 Effects of sodium ferulate on liver fibrosis in experimental cirrhotic rats <i>Yang J, Xu SN, Wang M, Peng LP, Zhou Q</i> 1682 Influence of herbal cake-separated moxibustion on substance P expression and intestinal sensitivity in rats with functional gastrointestinal disorders due to syndrome of liver stagnation and spleen deficiency <i>Liu WA, Chang XR, Wu QM, Liu M, Zhang GS, Shi J, Zhang HF</i> 1688 Effect of Shenlin Baizhu powder on expression of AQP4 in ulcerative colitis rats with syndrome of dampness stagnancy due to spleen deficiency <i>Li ZH, Wang J, Cai RL, Sun J, Ye MG</i>
CLINICAL PRACTICE	1694 Application of argon plasma coagulation in treatment of esophageal strictures <i>Yu WQ, Lu XZ, Zhou XH, He SG, Su JW</i> 1699 Clinicopathological features of esophageal carcinosarcoma in Xinjiang <i>Ma YQ, Li QX, MH, Li JZ, Liu M, Zhang W</i> 1703 Risk factors for pulmonary complications in patients with esophageal cancer after esophagectomy: Analysis of 859 cases <i>Huang MF, Liu DS, Pan Q, Chen YM, Huang CQ</i> 1709 Mite improves gastric emptying in patients with functional dyspepsia <i>Di Y, Gao BX, Qi Y, Song DP, Miao L</i> 1713 Diagnostic value of combined gastric pH and bilirubin monitoring in pathologic duodenogastric reflux <i>Tan XL, Xie CH, Zhao C, Chen DM, Xiao W, Yin Q, Shi WJ, Wang JH, Luo SK, Shi DM</i> 1720 Efficacy of SOX regimen versus XELOX regimen in concurrent chemoradiotherapy for postoperative recurrent gastric carcinoma <i>Bai H, Mei JZ, Li M, Xiao P</i> 1725 Liver and kidney function and complications in patients with different types of hepatorenal syndrome <i>Jing ZF, Liu J, Hu R, Yan JH, Luo M</i> 1730 Diagnostic characteristics and hepatic histopathology in 115 patients with liver injury of unknown reasons <i>Chen XP, Luo ZG, Cao LL, Yang S, Zhang LY, You LY, Yang JH, Tang YM</i> 1734 Liver pathology in patients undergoing surgical treatment for biliary calculus or inflammation: Analysis of 57 cases <i>Zhu D, Ma HL, Ma ZP, Aliya•Rehati, Xiernayi•Abuduhelili, Fan XT, He FP</i> 1739 Serum procalcitonin measurement for detection of biliary infection in patients with biliary tract obstruction <i>Duan J, Li ZT, Zeng Z, Zou WX, Huang Z, Peng SS</i> 1743 Prophylactic pancreatic duct stenting for post-ERCP pancreatitis <i>Qian D, Hao F, Qin MF</i> 1747 Traditional Chinese medicine for treatment of irritable bowel syndrome: An overview of systematic reviews and Meta-analyses <i>Zhang W, Sun JH, Pei LX, Wu XL, Zhou JL, Chen L</i> 1756 Clinical significance of serum soluble triggering receptor expressed on myeloid cell-1 and neutrophil CD64 in neonatal diarrhea <i>Yang F, Tu FF, Xiang WN, Zeng QD</i> 1760 Expression of Tiam1, C-met and VEGF-D in colorectal carcinoma <i>Ma HL, Li ML, Li CS, Zhang JW, Ren ZH</i> 1764 Laparoscopic resection of colorectal cancer liver metastases <i>Chen JH, Min ZJ, Hao HK, Xiang Y, Xu M, Zhuang B</i>

	1768 Hyperthermia improves immune function and radiotherapy efficacy in patients with recurrent colorectal cancer <i>Lv XJ, Lu C, Ying HZ, Dong Z</i>
APPENDIX	I – V Instructions to authors of <i>World Chinese Journal of Digestology</i> I Meeting events calendar in 2014
ACKNOWLEDGMENT	I Acknowledgments to reviewers of <i>World Chinese Journal of Digestology</i>
COVER	<i>Yi JX, Fei SJ, Pang XL, Wu KJ</i> . Therapeutic effects of curcumin combined with MSCs against ulcerative colitis in rats. <i>Shijie Huaren Xiaohua Zazhi</i> 2014; 22(12): 1642-1650 http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/1642.asp http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i12.1642
RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE	Assistant Editor: <i>Xiang Li</i> Review Editor: <i>Ya-Jing Lu, Peng Guo</i> Electronic Page Editor: <i>Ya-Jing Lu</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 April 28, 2014

NAME OF JOURNAL

World Chinese Journal of Digestology

ISSN

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

EDITOR-IN-CHIEF

Ying-Sheng Cheng, Professor, Department of Radiology, Sixth People's Hospital of Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200233, 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

Jun-Ping Wang, Professor, Department of Gastroenterology, People's Hospital of Shanxi, Taiyuan 030001, Shanxi Province, 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 13901166126
Fax: +86-10-85381893
E-mail: wjgd@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 90.67 Yuan for each issue
RMB 3264 Yuan for one year

COPYRIGHT

© 2014 Baishideng Publishing Group Co., Limited. All rights reserved. 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.

胃肠道间质瘤的研究进展

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

作者贡献分布: 本述评由黄颖秋独立完成。

通讯作者: 黄颖秋, 教授, 主任医师, 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: 2014-02-10 修回日期: 2014-03-17

接受日期: 2014-03-31 在线出版日期: 2014-04-28

Advances in research of gastrointestinal stromal tumors

Ying-Qiu Huang

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

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

Received: 2014-02-10 Revised: 2014-03-17

Accepted: 2014-03-31 Published online: 2014-04-28

Abstract

Gastrointestinal stromal tumors (GISTs) are the most common mesenchymal tumors of the gastrointestinal tract, arising from the interstitial cells of Cajal (ICCs), primarily in the stomach and small intestine. The growth of most GISTs is driven by the mutations of genes encoding oncogenic receptor tyrosine kinase KIT or platelet derived growth factor receptor alpha (PDGFR α). The pathogenesis of GISTs may involve ICCs, microRNAs (miRNAs), signaling pathways, DNA methylation, and KIT or PDGFR α gene mutations. This article systematically describes the advances in research of GISTs in terms of clinical features, imaging characteristics, endoscopic features, histopathological features, diagnosis and therapies.

© 2014 Baishideng Publishing Group Co., Limited. All rights reserved.

Key Words: Gastrointestinal stromal tumors; Pathogenesis; Diagnosis; Therapy

Huang YQ. Advances in research of gastrointestinal stromal tumors. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(12): 1633-1641
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/1633.asp>
DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i12.1633>

摘要

胃肠道间质瘤(gastrointestinal stromal tumors, GISTs)是胃肠道最常见的间叶源性肿瘤,起源于Cajal间质细胞(interstitial cells of Cajal, ICCs),主要发生于胃和小肠。大多数GISTs的生长由原癌基因受体酪氨酸激酶Kit或血小板衍生生长因子受体 α (platelet derived growth factor receptor alpha, PDGFR α)突变所致。GISTs的发病机制可能涉及ICCs、microRNAs(miRNAs)、信号通路、DNA甲基化以及Kit或PDGFR α 基因突变等因素。此外,本文还详尽阐述了GISTs的临床特征、影像学特征、内镜特征、组织病理学特征、诊断以及治疗领域的最新研究进展。

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 胃肠道间质瘤; 发病机制; 诊断; 治疗

核心提示: 胃肠道间质瘤(gastrointestinal stromal tumors, GISTs)的发病机制可能涉及细胞起源、miRNAs、信号通路、DNA甲基化以及原癌基因受体酪氨酸激酶Kit或血小板衍生生长因子受体 α (platelet derived growth factor receptor alpha)突变等因素。免疫组织化学仍是GISTs的重要诊断工具,内镜切除、腹腔镜切除、外科手术以及靶向药物伊马替尼为其主要的治疗方法。

黄颖秋. 胃肠道间质瘤的研究进展. *世界华人消化杂志* 2014; 22(12): 1633-1641 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/1633.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i12.1633>

0 引言

胃肠道间质瘤(gastrointestinal stromal tumors,

■背景资料

胃肠道间质瘤(gastrointestinal stromal tumors, GISTs)是源于胃肠道的间叶源性肿瘤,是一种独立的临床实体瘤,曾一度被误认为平滑肌肿瘤或神经源性肿瘤。1983年, Mazur和Clark等首次提出了GISTs的概念。1998年, Hirota等证实了Kit(CD117)原癌基因活化突变对GISTs的致病作用,随后GISTs被证实具有Cajal间质细胞的特性,从而确定了GISTs的细胞起源。2000年,分子靶向药物伊马替尼对进展期GISTs的试用成功,预示着GISTs靶向治疗新时代的来临。

■同行评议者

丁士刚, 教授, 北京大学第三医院消化科

■ 研发前沿

伊马替尼作为GISTs新的辅助治疗药物,主要通过阻断GISTs信号传导、抑制GISTs增殖而达到治疗目的,因此一旦停用伊马替尼,GISTs是否会再次生长成为目前的研究热点之一。

GISTs)是胃肠道最常见的间叶源性肿瘤^[1-3],约占全部胃肠道肿瘤的1%-2%^[2],常发生于胃或小肠,其他部位罕见^[3],而与其特征相似的胃肠道外间质瘤(extragastrintestinal stromal tumors, EGISTs)则十分罕见,仅占GISTs的6%(9/142例)^[4],偶发生于脾脏^[4]、胰腺^[5]、前列腺^[6]、精囊^[7]、膀胱^[8]、子宫^[9]、直肠阴道隔膜^[10]、外阴^[11]、胸膜^[12]、后腹膜^[4]、网膜^[13]、肠系膜^[14]、阑尾系膜^[15]、骨盆^[4]及腹壁^[16]等。大约5%-15%的GISTs含有血小板衍生生长因子受体 α (platelet derived growth factor receptor alpha, *PDGFR α*)基因活化突变^[17,18],55%-84%的GISTs含有*Kit*基因活化突变^[18,19]。此外,*DOG1*(discovered on GIST1)基因对GISTs的高度敏感性和特异性已使其成为新的诊断标志物^[20,21]。由于GISTs生物学行为的多样性,依据临床和组织学特征很难区分侵袭性与非侵袭性病损,故全部GISTs均被视为有恶性倾向^[2],其范围可从良性肿瘤中的微小病灶直至致命性的肉瘤^[3]。随着分子生物学、形态学、生物行为学的飞速发展以及内镜技术和分子靶向治疗的进步,GISTs的研究已取得巨大进展。本文就此概述如下。

1 发病机制

1.1 GISTs的细胞起源 GISTs的细胞起源尚存争议^[22-24]。Terada等^[22]研究发现,GISTs起源于胃肠道平滑肌细胞和/或胃肠道干细胞。但多数学者认为,GISTs起源于Cajal间质细胞(interstitial cells of Cajal, ICCs)或其干细胞前体^[23,24],ICCs位于肠肌丛及环形肌黏膜下边缘,是胃肠自发电慢波的起搏器和传导者,对调控胃肠道蠕动与肠神经系统的协调一致至关重要,而c-Kit作为一种跨膜糖蛋白则在ICCs的发育和成熟中起重要作用,ICCs网络的缺失或紊乱常导致胃肠动力疾病^[25-27]。但有些研究结果仍令人困惑。Deshpande等^[28]发现,ICCs普遍存在于食管固有肌层的平滑肌瘤(leiomomas, LMs)中,偶尔也存在于胃和小肠的LMs中,因此酷似GISTs而极易被误诊。Gromova等^[29]发现,神经降压素受体1在GISTs表达阳性,而在ICCs则表达阴性,其机制尚不清楚。

1.2 GISTs与microRNAs microRNAs(miRNAs)是一类小分子非编码RNA,通过与靶基因序列的相互作用调控细胞增殖、分化和凋亡过程,miRNAs失调可能在GISTs的发生、发展中起重要作用^[30]。Kelly等^[31]研究证实,miRNAs的后转录调节异常涉及GISTs的发病机制。Yamamoto等^[32]发现,miR-

133b在高级别GISTs表达下调,而肌成束蛋白-1(fascin-1)mRNA则表达上调,提示fascin-1可能为miR-133b的直接靶点。fascin-1的超表达与GISTs的无病生存期缩短、肿瘤大小、有丝分裂计数、风险等级、血管侵袭以及黏膜溃疡等因素显著相关^[32]。此研究表明,miR-133b下调与fascin-1的超表达在GISTs的进程中可能起重要作用,fascin-1有望成为GISTs侵袭行为的有效生物标志物^[32]。Koelz等^[33]发现,miR-221、miR-222下调与*Kit*表达显著相关,提示miR-221、miR-222可能通过调控*Kit*表达在GISTs的分子机制中发挥作用。此外,Niinuma等^[34]证实,miR-196a的超表达与GISTs的高风险等级、肿瘤转移以及低生存率密切相关,提示miR-196a有望成为恶性GISTs的有效生物标志物及治疗靶点。

1.3 GISTs与信号通路 GISTs主要归因于*Kit*及*PDGFR α* 的活化突变驱动,但其他信号通路可能也参与其发病机制^[35]。Gu等^[35]发现,胰岛素生长因子1(insulin-like growth factor 1, IGF1)的过度表达与GISTs的高风险行为显著相关,IGF1受体(IGF1 receptor, IGF1R)的过度表达也与IGF1的过度表达、高有丝分裂以及高风险行为显著相关。提示IGF1和IGF1R可能是预测GISTs复发以及侵袭行为的有效标志物^[35]。但Lasota等^[36]发现,IGF1R的阳性率仅为8%,且基本局限于琥珀酸脱氢酶(succinate dehydrogenase, SDH)缺陷型的胃GISTs(89% IGF1R阳性)。提示IGF1R可作为SDH缺陷型GISTs的有效标志物^[36]。哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)是一种非典型丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶,可整合细胞外信号,影响基因转录与蛋白质翻译,从而参与调控细胞生长、增殖等过程^[37]。Li等^[37]发现,不同风险等级的GISTs在其信号转导通路中的mTOR、p-mTOR存在差异性表达。提示信号转导通路中的mTOR、p-mTOR在GISTs的发生、发展进程中起重要作用。Bravou等^[38]证实,Notch信号通路与转化生长因子 β (transforming growth factor β , TGF- β)信号通路具有协同作用,TGF- β /Smad信号通路可能参与GISTs的发病机制^[38]。Notch信号通路是一种进化十分保守的信号传递机制,作为启动或抑制因子在肿瘤进展中至关重要^[39]。Dumont等^[39]首次证实,Notch信号通路可通过*Kit*的负反馈机制对GISTs产生抑制作用。

1.4 GISTs与DNA甲基化 肿瘤的发生、发展受表观遗传修饰的影响,负责真核细胞修饰的DNA甲基化是一种重要的表观遗传修饰方式,

DNA甲基化的异常在肿瘤的发生发展中至关重要^[40]。但表观遗传异常是否促进GISTs的侵袭仍不清楚^[40]。Okamoto等^[40]对GISTs的4种抑癌基因(*RASSF1A*、*p16*、*CDH1*、*MGMT*)的甲基化分析显示,*RASSF1A*基因的甲基化从小GISTs至恶性GISTs间逐渐增加,*p16*基因的甲基化在有恶性倾向的GISTs及恶性GISTs均特别显著,甲基化CpG岛扩增微阵列(methylated CpG island amplification microarrays, MCAM)分析显示,进展期GISTs的甲基化基因远多于小GISTs(平均473基因 vs 360基因, $P = 0.012$),恶性GISTs的甲基化属性明显受其位置影响,经MCAM分析新认定的2个基因*REC8*和*PAX3*的甲基化在小GISTs和恶性GISTs之间呈现差异性表达,至少*REC8*、*PAX3*或*p16*甲基化的患者其预后显著变差($P = 0.034$)。此研究表明,DNA的甲基化异常与GISTs的侵袭性显著相关^[40]。此外,Mason等^[41]研究发现,90%(9/10例)的SDH缺陷型GISTs的5-羟甲基胞嘧啶(5-hydroxymethylcytosine, 5-hmC)染色阴性,换言之,几乎所有的SDH缺陷型GISTs不存在5-hmC。此研究表明,SDH缺陷可能通过琥珀酸的积累和双加氧酶的抑制促进GISTs发生,反过来,TET(ten-eleven translocation, 一个新的DNA修饰酶家族)蛋白的活性抑制可能改变SDH缺陷型GISTs的总DNA甲基化和基因表达^[41]。

1.5 GISTs与基因突变

1.5.1 Kit蛋白: Kit蛋白(CD117)是一种位于细胞膜上的受体酪氨酸激酶(receptor tyrosine kinase, RTK),绝大多数GISTs细胞中存在Kit蛋白,75%的GISTs是由于原癌基因*c-Kit*突变所致^[23]。Kit蛋白属于第三型RTK家族,由含有5个免疫球蛋白样结构域、1个跨膜结构域以及1个含有近膜结构域和酪氨酸激酶(tyrosine kinase, TK)结构域的胞质区构成,Kit复合体中偶极化的配体与受体结合后,会导致受体的结构改变,受体间D4-D4与D5-D5会产生相互作用^[42],Kit受体酪氨酸激酶的结构受D4近膜结构域抗体的抑制^[43]。TK结构域又分为三磷酸腺苷(adenosine triphosphate, ATP)结构域(TK1)和磷酸转移酶(phosphotransferase)结构域(TK2),配体与胞外结构域结合形成二聚体,胞质区TK结构域内酪氨酸磷酸化,引发磷酸化级联反应,激活Ras/MAPK、Rac/Rho-JNK、PI3K/AKT和SFK/STAT等多条信号网络^[44]。Minárik等^[45]对278例GISTs研究发现,83.81%的患者发生基因突变,*c-kit*基因突变

主要发生于外显子11(62.95%)、而较少发生于外显子9(8.27%)、外显子13(1.44%)、外显子17(0.00%),此结果与Calibas等^[46]结论相似。此外,Huss等^[47]对1351例GISTs的*c-kit*基因突变研究显示,仅有2例发生于外显子8(0.15%)。

1.5.2 PDGFR α : 大约5%-15%的GISTs存在*PDGFR α* 基因突变^[17,18]。Minárik等^[45]研究显示,*PDGFR α* 基因突变发生于外显子18(7.55%)、外显子12(2.52%)、外显子14(1.08%)。Bayraktar等^[44]认为,大多数*PDGFR α* 基因突变影响TK2结构域(外显子18),这些基因突变改变了正常的细胞激活通路,活化的*PDGFR α* 通过激活与活化的Kit相同的信号通路导致GISTs的发生。染色体畸变在GISTs的发生中至关重要^[18]。Schaefer等^[18]对53例*PDGFR α* 基因突变的GISTs研究显示,外显子18突变(91%的病例)与胃GISTs显著相关,外显子12突变(9%的病例)与肠GISTs显著相关。*PDGFR α* 突变的染色体畸变率显著低于Kit突变的染色体畸变率,仅2例进展期患者存在与中、高风险相关的染色体-9p、-13q、-22q畸变以及与低生存率相关的染色体-1p、+8q畸变^[18]。

1.5.3 DOG-1基因: 大约在80%-95%的GISTs中,Kit免疫组织化学染色阳性,而其余5%-20%阴性,对于Kit、CD34、S-100及SMA染色均为阴性者,其诊断仍面临挑战,DOG-1基因是一种膜通道蛋白,在GISTs过度表达,因DOG-1较Kit更具敏感性和特异性,甚至在Kit阴性的GISTs中也呈阳性染色,故已成为非常有效的GISTs分子标志物^[20,21]。Wada等^[20]研究证实,DOG-1是Kit阴性GISTs的有效诊断标志物。Wang等^[48]对147例GISTs研究显示,大约96%GISTs的DOG-1免疫组织化学染色阳性,其特异性100%。提示DOG-1是一种高敏感性、高特异性的生物标志物^[48]。

1.5.4 其他基因: 最近,O'Brien等^[49]对279例GISTs研究显示,*CYP1B1*基因的单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphisms, SNPs)与*Kit*基因外显子11密码子557-8缺失及野生型GISTs显著相关,其他的一些潜在的风险基因还包括*GSTM1*、*RAD23B*、*ERCC2*^[49]以及SDH^[36,41]。Wang等^[48]发现,90.5%GISTs的蛋白激酶C- θ (protein kinase C- θ , PKC- θ)染色阳性,提示PKC- θ 可能是一种有效的生物标志物,尤其是CD117阴性和/或DOG-1阴性GISTs者。此外,Corless等^[23]认为,大约15%的GISTs无Kit和*PDGFR α* 基因突变,即所谓的野生型GISTs,其可能

■ 相关报道

国外研究证实,*DOG1*基因在大多数GISTs中过度表达,且具有高度的敏感性和特异性,甚至在KIT阴性的GISTs中也呈阳性染色,故已成为具有良好应用前景的GISTs标志物。

■创新盘点

本文结合大量国外文献, 详尽阐述了GISTs的发病机制、诊断以及治疗领域的最新研究进展, 内容丰富, 观点新颖.

与多发性神经纤维瘤1型(neurofibromatosis type I, *NF-1*)基因、*RAS*基因、*BRAF*基因以及*SDH*基因突变有关.

2 流行病学

GISTs的年发病率约为6.5/1000000-14.5/1000000^[50]. GISTs几乎可发生于胃肠道的任何部位, 依次为胃(50%-70%)、小肠(25%-35%)、结肠(5%-10%)及食管(<5%)^[2]. GISTs患者的中位年龄为59岁(21岁-90岁), 男性占64.3%, 女性占35.7%, 69.9%的GISTs为局部病灶, 30.1%发生转移, 其中, 极低度风险者3.2%, 低度风险者16.1%, 中度风险者22.5%, 高度风险者47%, 不明风险者11.5%^[51].

3 临床特征

大约70%的GISTs患者有症状, 20%无症状者是被偶然发现的, 10%则是在尸检中发现的, 症状无特异性, 多与肿瘤部位相关, 大多数有腹部不适(60%-70%)和消化系出血(30%-40%), 一些罕见的症状常与肿瘤的部位有关, 如食管GISTs引起吞咽困难, Vater壶腹周围GISTs致胆道梗阻, 小肠GISTs致肠套叠^[52], 肛管GISTs致直肠出血、疼痛、排便习惯改变、梗阻或尿路刺激征等^[53]. 淋巴结转移并不常见, 远处转移通常发生于GISTs患者的腹膜、网膜、肠系膜及肝脏等^[52].

4 影像学特征

GISTs常被计算机断层扫描(computed tomography, CT)时偶然发现, 增强CT通常用于探查≥2 cm的GISTs, 尤其适用于伴腔外生长、坏死、出血及钙化者^[54]. CT对监测GISTs的术后复发或转移有其重要价值^[54,55]. Plumb等^[55]对81例完整切除的GISTs患者CT随访时发现, 58%于1年内复发, 84%于3年内复发, 19例复发者均为高危人群, 其中12例(63%)为肝转移, 9例(47%)为网膜和肠系膜转移, 3/4者无症状^[55], 此结论与Patnaik等^[54]研究结果相似. 此外, Wong等^[56]证实, 正电子发射断层扫描(positron emission tomography, PET)和CT联合应用对GISTs的罕见部位病灶、转移灶有其特殊诊断价值. Yoshikawa等^[57]研究发现, PET/CT可预估GISTs的恶性倾向, 最大标准化摄取值(maximum standardized uptake value, SUVmax)>5的病例可能有恶性潜能.

5 内镜特征

无症状的小黏膜下肿瘤(small submucosal tu-

mors, SMT)通常由内镜检查时偶然发现, 可遍及整个胃肠道, 多数表现为伴有光滑、完整及正常黏膜覆盖的隆起性病灶^[58]. SMT包括胃肠道外的器官或病灶挤压、先天性肿瘤、炎症、良性或恶性肿瘤性病变等, 但应用普通内镜很难对GISTs做出确定诊断^[58]. 超声内镜(endoscopic ultrasonography, EUS)及EUS引导下的细针抽吸活检(EUS-guided fine-needle aspiration, EUS-FNA)无疑对GISTs的诊断发挥关键作用^[58,59]. Ito等^[59]对23例GISTs患者研究发现, EUS的术前确诊率为91.7%, EUS-FNA的确诊率为84.6%, EUS-FNA活检病理诊断准确率为100%^[59]. 双气囊小肠镜(double-balloon enteroscopy, DBE)和胶囊内镜(capsule endoscopy, CE)有助于诊断小肠疾病导致的胃肠道不明原因出血^[60]. Nakatani等^[60]研究显示, DBE、CE以及CT对小肠GISTs的检出率分别为92%、60%和67%, 提示DBE或CE与CT联合应用有助于小肠GISTs的检测^[60]. 谐波造影增强超声内镜(contrast-enhanced harmonic EUS, CH-EUS)是通过选择性描述来自超声造影剂的信号, 以评估微血管和器官实质灌注的一项全新技术^[61]. CH-EUS可被用于评估GISTs的恶性倾向, 有助于区别良恶性淋巴结肿大^[61]. Kannengiesser等^[62]研究证实, CH-EUS可准确区分GISTs与其他黏膜下良性病灶. 若采取CH-EUS-FNA可能对GISTs更有诊断价值^[62]. 对于内镜无法活检病灶, 可采用腹腔镜活检, 但有导致出血、穿孔及肿瘤腹膜种植风险^[50].

6 组织病理学特征

Fülöp等^[63]对79例GISTs的形态学研究显示, 67%为梭形细胞型肿瘤, 13%为上皮细胞型肿瘤, 9%为梭形细胞和上皮细胞混合型肿瘤, 39%的GISTs有细胞核的多形性, 而巨型多核细胞仅占9例, 54%的GISTs有炎性细胞浸润, 7例GISTs有转移灶, 其中3例为肝转移, 4例为淋巴结转移, 32%的GISTs有丝分裂活性升高(非典型有丝分裂指数>10个/50 HPF). 依据肿瘤大小、有丝分裂指数及肿瘤部位对GISTs恶性风险等级的分类标准^[50], 7例(9%)GISTs为极低度恶性, 17例(21%)为低度恶性, 18例(23%)为中度恶性, 37例(47%)为高度恶性^[63]. 免疫组织化学研究显示, 79例GISTs中77例CD117染色阳性, 仅2例阴性, 阳性率97%, 提示CD117对GISTs具有高度特异性, 50例CD34染色阳性, 29例阴性, 阳性率为63%, 19例SMA染色阳性, 余60例均阴性, 阳性率24%,

10例(13%)S100阳性, 87%阴性^[63]. 此研究表明, 免疫组织化学仍是GISTs病理诊断的重要工具, 有助于与其他黏膜下肿瘤的鉴别诊断^[63]. 对于c-Kit(CD117)染色阴性的GISTs, DOG-1染色具有高度敏感性和特异性, 可作为GISTs的诊断标志物^[20,21]. 此外, Choi等^[64]首次报道了1例直径30 cm的未分化小肠GISTs病例, 其细胞呈多形性, CD117和DOG-1染色均阴性, 此病例极为罕见, 诊断仍面临挑战.

7 治疗

7.1 内镜手术治疗 内镜黏膜下剥离术(endoscopic submucosal dissection, ESD)常用于治疗2.0-5.0 cm的GISTs^[65]. He等^[65]对31例GISTs研究显示, ESD切除的肿瘤平均2.70 cm ± 0.72 cm(2.0-5.0 cm), 6例(19.35%)并发2-10 mm穿孔, 内镜下金属夹或尼龙绳修复, 3例(9.68%)术中出血, 采用亚离子凝固术或电凝止血, 24例(77.42%)为极低度风险, 7例(22.58%)为低度风险, CD117、DOG-1、CD34染色阳性率分别为83.87%、12.90%、100%^[65]. 此研究表明, ESD对GISTs的治疗安全、有效^[65]. 根据肿瘤大小, 对源于胃固有肌层的GISTs通常采用内镜套扎切除术(endoscopic ligation and resection, ELR)、内镜黏膜下挖除术(endoscopic submucosal excavation, ESE)以及内镜全层切除术(endoscopic full-thickness resection, EFR)等3种治疗方式^[66]. Huang等^[66]研究显示, 38例<1.2 cm的GISTs采用ELR治疗, 3例并发穿孔, 金属夹修复, 18例>1.5 cm的GISTs采用ESE治疗, 未并发穿孔, 13例>2.0 cm的GISTs采用EFR治疗, 均并发穿孔, 采用金属夹修复, 提示对源于胃固有肌层的GISTs可采用内镜技术成功处理^[66].

7.2 腹腔镜手术治疗 大多数的腹腔镜切除术仅限于治疗胃GISTs, 而对其他部位GISTs的切除效果仍不确切^[50]. 但Chen等^[67]研究发现, 腹腔镜切除<5.0 cm的胃及小肠GISTs均安全有效. Jeong等^[68]证实, 腹腔镜切除>5.0 cm的胃GISTs也安全可行. 直肠GISTs在临床上罕见, 对于较大的直肠GISTs通常采取腹会阴联合切除治疗, 伊马替尼(imatinib)作为GISTs一种新的辅助治疗药物, 可以使瘤体明显缩小, 故有望避免扩大手术治疗^[69]. Fujimoto等^[69]对5例直肠GISTs患者于术前采用伊马替尼治疗, 致使瘤体由平均31 mm缩至24 mm, 然后再成功实施腹腔镜保肛手术. Fujimoto等^[69]认为, 腹腔镜直肠GISTs保肛手

术安全可行.

7.3 腹腔镜和内镜联合手术治疗(laparoscopic and endoscopic cooperative surgery, LECS) 因单独采用腹腔镜定位GISTs较为困难, 而内镜切除的缝合技术至今尚不成熟, 故LECS不失为一种处理GISTs的重要手段, LECS不仅可准确定位、及时处理穿孔, 还可以观察肿瘤是否切除完整、是否并发腔内出血、闭合是否严密以及闭合后是否导致胃腔狭窄等^[70]. Qiu等^[71]研究证实, LECS治疗胃GISTs具有微创、安全及可行性, 且预后良好. Dong等^[70]对LECS进行改良后发现, 新型LECS对于GISTs是一种快速、优化、恢复迅速、安全有效的治疗方法.

7.4 外科手术 对于>2.0 cm的原发局限性胃GISTs, 外科手术仍为首选, 且是目前取得临床治愈的最佳治疗方法, 一般采用局部切除或楔形切除, 对于<2.0 cm的胃GISTs, 若EUS示肿瘤不规则、囊性变、回声不均等高风险征象时, 应考虑手术治疗, 否则应EUS随访观察, 对于其他部位的可切除性GISTs, 手术也应为首选^[23,72]. Schwameis等^[72]研究发现, GISTs的外科手术完整切除率为85.2%, 而44.4%的未完整切除者以及6.6%的完整切除者最终死于GISTs, 其术后的复发率低于腹腔镜治疗(7.5% vs 23%). 此外, 对于有局部浸润或远端转移的GISTs, 应在可根治的前提下行联合脏器切除术^[73]. Bauer等^[74]发现, 转移灶完整切除的GISTs患者其长期生存率延长, 而未完整切除者(包括大块切除术患者)其生存率缩短.

7.5 分子靶向治疗 大多数GISTs的发生与Kit(75%)或PDGFR α (10%)的基因突变密切相关^[23], 基因突变可引起受体酪氨酸激酶(Kit和PDGFR α)的自身磷酸化, 进而激活Ras/MAPK、Rac/Rho-JNK、PI3K/AKT和SFK/STAT等多条信号网络, 最终导致细胞增殖失控及凋亡受抑^[23,44], 酪氨酸激酶抑制剂可以靶向作用于Kit和PDGFR α , 从而有效控制转移性或复发性GISTs^[23]. 然而, Kit或PDGFR α 基因二次突变导致的耐药几乎见于90%的GISTs患者^[23]. 伊马替尼作为一种选择性Kit酪氨酸激酶抑制剂, 被认为是转移性GISTs的标准一线治疗药物, 而其他激酶抑制剂如舒尼替尼、瑞戈非尼则分别为二线、三线治疗药物^[75]. 最近, 索拉非尼也被作为进展期GISTs的标准治疗药物^[75]. 伊马替尼辅助治疗通常被用于降低初次手术后GISTs的复发可能性, 因此, 评估切除肿瘤的预后对病理学家

■应用要点

本文详尽阐述细胞起源、microRNAs、信号通路、DNA甲基化以及KIT和PDGFR α 基因突变等因素对GISTs的致病作用, 重点阐述了GISTs在诊断和治疗领域的最新研究进展, 对于基础研究和临床工作有重要的指导意义.

■同行评价

本文结合大量新近文献,对胃肠道间质瘤的发病机制、临床表现及治疗方法等方面进行了详细的综述。尤其着重阐述了胃肠道间质瘤的分子生物学机制,以及新近靶向治疗方面的内容,对于临床工作具有重要指导意义。

极为重要^[23]。Fujimoto等^[69]研究发现,采用伊马替尼的术前靶向治疗,可显著缩小直肠GISTs的瘤体,以增加腹腔镜保肛手术的成功率。Bamboato等^[73]认为,伊马替尼作为GISTs新的辅助治疗药物,具有良好的安全性、耐受性和可行性。Bauer等^[74]证实,对于转移灶切除术的GISTs患者,伊马替尼的辅助治疗,有助于延长患者的长期生存率。最近, Singeltary等^[75]报道1例罕见的Kit外显子17突变的IV期直肠GISTs病例,分别单独采用伊马替尼、舒尼替尼、瑞戈非尼及索拉非尼治疗,病情持续进展,后采用索拉非尼和伊马替尼联合治疗,患者病情稳定接近2年,提示靶向治疗药物的联合应用有助于减少耐药。

8 结论

*Kit*或*PDGFR α* 基因突变在GISTs中的作用不仅有助于GISTs与其他黏膜下肿瘤的鉴别诊断,也为其靶向治疗奠定了坚实的基础,以伊马替尼为代表的靶向治疗显著提高了原发、转移或复发GISTs患者的生存率。各种内镜及腹腔镜技术的日臻成熟,即减轻了患者的手术创伤,也缩短了住院时间,值得推广。外科手术仍是GISTs的一线治疗,也是唯一可完全缓解原发GISTs的方法。如何解决靶向治疗的耐药以及GISTs的复发或转移问题将是未来努力的方向,前景值得期待。

9 参考文献

- Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors. *Gastroenterol Clin North Am* 2013; 42: 399-415 [PMID: 23639648 DOI: 10.1016/j.gtc.2013.01.001]
- Chandrasekhara V, Ginsberg GG. Endoscopic management of gastrointestinal stromal tumors. *Curr Gastroenterol Rep* 2011; 13: 532-539 [PMID: 21931997 DOI: 10.1007/s11894-011-0224-6]
- Joensuu H, Hohenberger P, Corless CL. Gastrointestinal stromal tumour. *Lancet* 2013; 382: 973-983 [PMID: 23623056 DOI: 10.1016/S0140-6736(13)60106-3]
- Barros A, Linhares E, Valadão M, Gonçalves R, Vilhena B, Gil C, Ramos C. Extragastrointestinal stromal tumors (EGIST): a series of case reports. *Hepato-gastroenterology* 2011; 58: 865-868 [PMID: 21830406]
- Kim HH, Koh YS, Park EK, Seoung JS, Hur YH, Kim JC, Cho CK, Kim HJ. Primary extragastrointestinal stromal tumor arising in the pancreas: report of a case. *Surg Today* 2012; 42: 386-390 [PMID: 22258729 DOI: 10.1007/s00595-011-0080-x]
- Ou Z, Cao Z, He Y, Tang D. Diagnosis and multimodal therapy for extragastrointestinal stromal tumor of the prostate: A case report. *Exp Ther Med* 2013; 6: 378-380 [PMID: 24137192 DOI: 10.3892/etm.2013.1156]
- Song W, Yang JR, Wang YH, Liang QC. Primary extragastrointestinal stromal tumor of the seminal vesicles. *Urology* 2012; 79: e36-e37 [PMID: 22386441 DOI: 10.1016/j.urology.2011.11.026]

- Shin HS, Cho CH, Kum YS. Extragastrointestinal stromal tumor of the urinary bladder: a case report. *Urol J* 2011; 8: 165-167 [PMID: 21656481]
- Peitsidis P, Zarganis P, Trichia H, Vorgias G, Smith JR, Akrivos T. Extragastrointestinal stromal tumor mimicking a uterine tumor. A rare clinical entity. *Int J Gynecol Cancer* 2008; 18: 1115-1118 [PMID: 17986244 DOI: 10.1111/j.1525-1438.2007.01121.x]
- Muñoz M, Echeverri C, Ramirez PT, Echeverri L, Pareja LR. Extragastrointestinal stromal tumor in the rectovaginal septum in an adolescent. *Gynecol Oncol Case Rep* 2013; 5: 67-69 [PMID: 24371702 DOI: 10.1016/j.gynor.2013.05.004]
- Fukuda T, Sumi T, Nakano Y, Morishita M, Nobeyama H, Yoshida H, Matsumoto Y, Yasui T, Honda KI, Ishiko O. Extragastrointestinal stromal tumor originating from the vulva. *Oncol Lett* 2011; 2: 797-799 [PMID: 22866129 DOI: 10.3892/ol.2011.343]
- Yi JH, Sim J, Park BB, Lee YY, Jung WS, Jang HJ, Ha TK, Paik SS. The primary extra-gastrointestinal stromal tumor of pleura: a case report and a literature review. *Jpn J Clin Oncol* 2013; 43: 1269-1272 [PMID: 24168806 DOI: 10.1093/jjco/hyt158]
- Divakaran J, Chander B. Primary extra-gastrointestinal stromal tumor of the omentum. *J Cancer Res Ther* 2012; 8: 433-435 [PMID: 23174729 DOI: 10.4103/0973-1482.103527]
- Li H, Li J, Li X, Kang Y, Wei Q. An unexpected but interesting response to a novel therapy for malignant extragastrointestinal stromal tumor of the mesoileum: a case report and review of the literature. *World J Surg Oncol* 2013; 11: 174 [PMID: 23915013 DOI: 10.1186/1477-7819-11-174]
- Li W, Cui Y, Ren G, Wang J, Wu X. Extragastrointestinal stromal tumor of the mesoappendix: CT findings and a review of the literature. *World J Surg Oncol* 2012; 10: 211 [PMID: 23039908 DOI: 10.1186/1477-7819-10-211]
- Alkhatib L, Albtouch O, Bataineh N, Gharaibeh K, Matalka I, Tokuda Y. Extragastrointestinal Stromal Tumor (EGIST) in the abdominal wall: Case report and literature review. *Int J Surg Case Rep* 2011; 2: 253-255 [PMID: 22096744 DOI: 10.1016/j.ijscr.2011.07.009]
- Palmirota R, De Marchis ML, Ludovici G, Leone B, Covello R, Conti S, Costarelli L, Della-Morte D, Ferroni P, Roselli M, Guadagni F. Mutational analysis of gastrointestinal stromal tumors (GISTs): procedural approach for diagnostic purposes. *Cancer Genomics Proteomics* 2013; 10: 115-123 [PMID: 23741027]
- Schaefer IM, Delfs C, Cameron S, Gunawan B, Agaimy A, Ghadimi BM, Haller F. Chromosomal aberrations in primary PDGFRA-mutated gastrointestinal stromal tumors. *Hum Pathol* 2014; 45: 85-97 [PMID: 24157063 DOI: 10.1016/j.humpath.2013.05.027]
- Fisher SB, Kim SC, Kooby DA, Cardona K, Russell MC, Delman KA, Staley CA, Maithel SK. Gastrointestinal stromal tumors: a single institution experience of 176 surgical patients. *Am Surg* 2013; 79: 657-665 [PMID: 23815996]
- Wada T, Tanabe S, Ishido K, Higuchi K, Sasaki T, Katada C, Azuma M, Naruke A, Kim M, Koizumi W, Mikami T. DOG1 is useful for diagnosis of KIT-negative gastrointestinal stromal tumor of stomach. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 9133-9136 [PMID: 23815996]

- 24379641 DOI: 10.3748/wjg.v19.i47.9133]
- 21 Kara T, Serinsoz E, Arpacı RB, Gubur O, Orekici G, Ata A, Colak T, Arıcan A. Contribution of DOG1 expression to the diagnosis of gastrointestinal stromal tumors. *Pathol Res Pract* 2013; 209: 413-417 [PMID: 23722018 DOI: 10.1016/j.prp.2013.04.005]
 - 22 Terada T. Smooth muscles and stem cells of embryonic guts express KIT, PDGFRA, CD34 and many other stem cell antigens: suggestion that GIST arise from smooth muscles and gut stem cells. *Int J Clin Exp Pathol* 2013; 6: 1038-1045 [PMID: 23696920]
 - 23 Corless CL. Gastrointestinal stromal tumors: what do we know now? *Mod Pathol* 2014; 27 Suppl 1: S1-S16 [PMID: 24384849 DOI: 10.1038/modpathol.2013.173]
 - 24 Beadling C, Patterson J, Justusson E, Nelson D, Pantaleo MA, Hornick JL, Chacón M, Corless CL, Heinrich MC. Gene expression of the IGF pathway family distinguishes subsets of gastrointestinal stromal tumors wild type for KIT and PDGFRA. *Cancer Med* 2013; 2: 21-31 [PMID: 24133624 DOI: 10.1002/cam4.57]
 - 25 Huizinga JD, Chen JH. Interstitial cells of Cajal: update on basic and clinical science. *Curr Gastroenterol Rep* 2014; 16: 363 [PMID: 24408748 DOI: 10.1007/s11894-013-0363-z]
 - 26 Abramovic M, Radenkovic G, Velickov A. Appearance of interstitial cells of Cajal in the human midgut. *Cell Tissue Res* 2014 Jan 11. [Epub ahead of print] [PMID: 24414177 DOI: 10.1007/s00441-013-1772-x]
 - 27 Al-Sajee D, Huizinga JD. Interstitial Cells of Cajal: Pathology, injury and repair. *Sultan Qaboos Univ Med J* 2012; 12: 411-421 [PMID: 23275836]
 - 28 Deshpande A, Nelson D, Corless CL, Deshpande V, O'Brien MJ. Leiomyoma of the gastrointestinal tract with interstitial cells of Cajal: a mimic of gastrointestinal stromal tumor. *Am J Surg Pathol* 2014; 38: 72-77 [PMID: 24145645 DOI: 10.1097/PAS.0b013e3182a0d134]
 - 29 Gromova P, Rubin BP, Thys A, Erneux C, Vanderwinden JM. Neurotensin receptor 1 is expressed in gastrointestinal stromal tumors but not in interstitial cells of Cajal. *PLoS One* 2011; 6: e14710 [PMID: 21364741 DOI: 10.1371/journal.pone.0014710]
 - 30 Kim WK, Yang HK, Kim H. MicroRNA involvement in gastrointestinal stromal tumor tumorigenesis. *Curr Pharm Des* 2013; 19: 1227-1235 [PMID: 23092343]
 - 31 Kelly L, Bryan K, Kim SY, Janeway KA, Killian JK, Schildhaus HU, Miettinen M, Helman L, Meltzer PS, van de Rijn M, Debiec-Rychter M, O'Sullivan M. Post-transcriptional dysregulation by miRNAs is implicated in the pathogenesis of gastrointestinal stromal tumor [GIST]. *PLoS One* 2013; 8: e64102 [PMID: 23717541 DOI: 10.1371/journal.pone.0064102]
 - 32 Yamamoto H, Kohashi K, Fujita A, Oda Y. Fascin-1 overexpression and miR-133b downregulation in the progression of gastrointestinal stromal tumor. *Mod Pathol* 2013; 26: 563-571 [PMID: 23196799 DOI: 10.1038/modpathol.2012.198]
 - 33 Koelz M, Lense J, Wrba F, Scheffler M, Dienes HP, Odenthal M. Down-regulation of miR-221 and miR-222 correlates with pronounced Kit expression in gastrointestinal stromal tumors. *Int J Oncol* 2011; 38: 503-511 [PMID: 21132270 DOI: 10.3892/ijo.2010.857]
 - 34 Niinuma T, Suzuki H, Nojima M, Noshio K, Yamamoto H, Takamaru H, Yamamoto E, Maruyama R, Nobuoka T, Miyazaki Y, Nishida T, Bamba T, Kanda T, Ajioka Y, Taguchi T, Okahara S, Takahashi H, Nishida Y, Hosokawa M, Hasegawa T, Tokino T, Hirata K, Imai K, Toyota M, Shinomura Y. Upregulation of miR-196a and HOTAIR drive malignant character in gastrointestinal stromal tumors. *Cancer Res* 2012; 72: 1126-1136 [PMID: 22258453 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-11-1803]
 - 35 Gu MJ, Bae YK, Choi JH. Clinical significance of insulin-growth factor 1 and insulin-growth factor 1 receptor expression in gastrointestinal stromal tumors. *Hepatogastroenterology* 2013; 60: 1383-1386 [PMID: 24298573]
 - 36 Lasota J, Wang Z, Kim SY, Helman L, Miettinen M. Expression of the receptor for type I insulin-like growth factor (IGF1R) in gastrointestinal stromal tumors: an immunohistochemical study of 1078 cases with diagnostic and therapeutic implications. *Am J Surg Pathol* 2013; 37: 114-119 [PMID: 22892600 DOI: 10.1097/PAS.0b013e3182613c86]
 - 37 Li JC, Zhu HY, Chen TX, Zou LY, Wang XY, Zhao HC, Xu J. Roles of mTOR and p-mTOR in gastrointestinal stromal tumors. *Asian Pac J Cancer Prev* 2013; 14: 5925-5928 [PMID: 24289602]
 - 38 Bravou V, Papanastasiopoulos P, Verras D, Kotsikogianni I, Damaskou V, Repanti M. Transforming growth factor β repressor, SnoN, is overexpressed in human gastrointestinal stromal tumors. *J BUON* 2012; 17: 684-690 [PMID: 23335525]
 - 39 Dumont AG, Yang Y, Reynoso D, Katz D, Trent JC, Hughes DP. Anti-tumor effects of the Notch pathway in gastrointestinal stromal tumors. *Carcinogenesis* 2012; 33: 1674-1683 [PMID: 22764137 DOI: 10.1093/carcin/bgs221]
 - 40 Okamoto Y, Sawaki A, Ito S, Nishida T, Takahashi T, Toyota M, Suzuki H, Shinomura Y, Takeuchi I, Shinjo K, An B, Ito H, Yamao K, Fujii M, Murakami H, Osada H, Kataoka H, Joh T, Sekido Y, Kondo Y. Aberrant DNA methylation associated with aggressiveness of gastrointestinal stromal tumour. *Gut* 2012; 61: 392-401 [PMID: 21708825 DOI: 10.1136/gut.2011.241034]
 - 41 Mason EF, Hornick JL. Succinate dehydrogenase deficiency is associated with decreased 5-hydroxymethylcytosine production in gastrointestinal stromal tumors: implications for mechanisms of tumorigenesis. *Mod Pathol* 2013; 26: 1492-1497 [PMID: 23743927 DOI: 10.1038/modpathol.2013.86]
 - 42 Opatowsky Y, Lax I, Tomé F, Bleichert F, Unger VM, Schlessinger J. Structure, domain organization, and different conformational states of stem cell factor-induced intact KIT dimers. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2014; 111: 1772-1777 [PMID: 24449920 DOI: 10.1073/pnas.1323254111]
 - 43 Reshetnyak AV, Nelson B, Shi X, Boggon TJ, Pavlenco A, Mandel-Bausch EM, Tome F, Suzuki Y, Sidhu SS, Lax I, Schlessinger J. Structural basis for KIT receptor tyrosine kinase inhibition by antibodies targeting the D4 membrane-proximal region. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2013; 110: 17832-17837 [PMID: 24127596 DOI: 10.1073/pnas.1317118110]
 - 44 Bayraktar UD, Bayraktar S, Rocha-Lima CM. Molecular basis and management of gastrointestinal stromal tumors. *World J Gastroenterol* 2010; 16: 2726-2734 [PMID: 20533592 DOI: 10.3748/wjg.v16.i22.2726]

- 45 Minárik G, Plank L, Lasabová Z, Szemes T, Burjanivová T, Szépe P, Buzalková V, Porubský D, Sufliarsky J. Spectrum of mutations in gastrointestinal stromal tumor patients - a population-based study from Slovakia. *APMIS* 2013; 121: 539-548 [PMID: 23106360 DOI: 10.1111/apm.12019]
- 46 Calibasi G, Baskin Y, Alyuruk H, Cavas L, Oztop I, Sagol O, Atila K, Ellidokuz H, Yilmaz U. Molecular analysis of the KIT gene in gastrointestinal stromal tumors with novel mutations. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2014; 22: 37-45 [PMID: 23455185 DOI: 10.1097/PAL.0b013e318284a074]
- 47 Huss S, Künstlinger H, Wardelmann E, Kleine MA, Binot E, Merkelbach-Bruse S, Rüdiger T, Mittler J, Hartmann W, Büttner R, Schildhaus HU. A subset of gastrointestinal stromal tumors previously regarded as wild-type tumors carries somatic activating mutations in KIT exon 8 (p.D419del). *Mod Pathol* 2013; 26: 1004-1012 [PMID: 23599150 DOI: 10.1038/modpathol.2013.47]
- 48 Wang C, Jin MS, Zou YB, Gao JN, Li XB, Peng F, Wang HY, Wu ZD, Wang YP, Duan XM. Diagnostic significance of DOG-1 and PKC- θ expression and c-Kit/PDGFR α mutations in gastrointestinal stromal tumours. *Scand J Gastroenterol* 2013; 48: 1055-1065 [PMID: 23862765 DOI: 10.3109/00365521.2013.816770]
- 49 O'Brien KM, Orlov I, Antonescu CR, Ballman K, McCall L, DeMatteo R, Engel LS. Gastrointestinal stromal tumors, somatic mutations and candidate genetic risk variants. *PLoS One* 2013; 8: e62119 [PMID: 23637977 DOI: 10.1371/journal.pone.0062119]
- 50 Grover S, Ashley SW, Raut CP. Small intestine gastrointestinal stromal tumors. *Curr Opin Gastroenterol* 2012; 28: 113-123 [PMID: 22157511 DOI: 10.1097/MOG.0b013e32834ec154]
- 51 Selcukbiricik F, Yalçın S, Tural D, Erdamar S, Demir G, Doğusoy G, Mandel NM. Gastrointestinal stromal tumors in Turkey: experiences from 3 centers. *Onkologie* 2013; 36: 18-24 [PMID: 23429327 DOI: 10.1159/000346673]
- 52 Rammohan A, Sathyanesan J, Rajendran K, Pitchaimuthu A, Perumal SK, Srinivasan U, Ramasamy R, Palaniappan R, Govindan M. A gist of gastrointestinal stromal tumors: A review. *World J Gastrointest Oncol* 2013; 5: 102-112 [PMID: 23847717 DOI: 10.4251/wjgo.v5.i6.102]
- 53 Carvalho N, Albergaria D, Lebre R, Giria J, Fernandes V, Vidal H, Brito MJ. Anal canal gastrointestinal stromal tumors: case report and literature review. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 319-322 [PMID: 24415888 DOI: 10.3748/wjg.v20.i1.319]
- 54 Patnaik S, Jyotsnarani Y, Rammurti S. Radiological features of metastatic gastrointestinal stromal tumors. *J Clin Imaging Sci* 2012; 2: 43 [PMID: 22919557 DOI: 10.4103/2156-7514.99177]
- 55 Plumb AA, Kochhar R, Leahy M, Taylor MB. Patterns of recurrence of gastrointestinal stromal tumour (GIST) following complete resection: implications for follow-up. *Clin Radiol* 2013; 68: 770-775 [PMID: 23663875 DOI: 10.1016/j.crad.2013.03.002]
- 56 Wong CS, Chu YC, Khong PL. Unusual features of gastrointestinal stromal tumor on PET/CT and CT imaging. *Clin Nucl Med* 2011; 36: e1-e7 [PMID: 21285671 DOI: 10.1097/RLU.0b013e31820aa233]
- 57 Yoshikawa K, Shimada M, Kurita N, Sato H, Iwata T, Morimoto S, Miyatani T, Kashihara H, Takasu C, Matsumoto N. The efficacy of PET-CT for predicting the malignant potential of gastrointestinal stromal tumors. *Surg Today* 2013; 43: 1162-1167 [PMID: 23143169 DOI: 10.1007/s00595-012-0411-6]
- 58 Nishida T, Kawai N, Yamaguchi S, Nishida Y. Submucosal tumors: comprehensive guide for the diagnosis and therapy of gastrointestinal submucosal tumors. *Dig Endosc* 2013; 25: 479-489 [PMID: 23902569 DOI: 10.1111/den.12149]
- 59 Ito H, Inoue H, Ryozaawa S, Ikeda H, Odaka N, Eleftheriadis N, Maselli R, Sando N, Kimura S, Kudo SE. Fine-needle aspiration biopsy and endoscopic ultrasound for pretreatment pathological diagnosis of gastric gastrointestinal stromal tumors. *Gastroenterol Res Pract* 2012; 2012: 139083 [PMID: 23056038 DOI: 10.1155/2012/139083]
- 60 Nakatani M, Fujiwara Y, Nagami Y, Sugimori S, Kameda N, Machida H, Okazaki H, Yamagami H, Tanigawa T, Watanabe K, Watanabe T, Tominaga K, Noda E, Maeda K, Ohsawa M, Wakasa K, Hirakawa K, Arakawa T. The usefulness of double-balloon enteroscopy in gastrointestinal stromal tumors of the small bowel with obscure gastrointestinal bleeding. *Intern Med* 2012; 51: 2675-2682 [PMID: 23037455]
- 61 Kitano M, Sakamoto H, Kudo M. Contrast-enhanced endoscopic ultrasound. *Dig Endosc* 2014; 26 Suppl 1: 79-85 [PMID: 24118242 DOI: 10.1111/den.12179]
- 62 Kannengiesser K, Mahlke R, Petersen F, Peters A, Ross M, Kucharzik T, Maaser C. Contrast-enhanced harmonic endoscopic ultrasound is able to discriminate benign submucosal lesions from gastrointestinal stromal tumors. *Scand J Gastroenterol* 2012; 47: 1515-1520 [PMID: 23148660 DOI: 10.3109/00365521.2012.729082]
- 63 Fülöp E, Marcu S, Borda A, Moldovan C, Fülöp EF, Loghin A, Pávai Z. Histopathological and immunohistochemical features of gastrointestinal stromal tumors. *Rom J Morphol Embryol* 2011; 52: 555-562 [PMID: 21655642]
- 64 Choi JJ, Sinada-Bottros L, Maker AV, Weisenberg E. Dedifferentiated gastrointestinal stromal tumor arising de novo from the small intestine. *Pathol Res Pract* 2014; 210: 264-266 [PMID: 24484970 DOI: 10.1016/j.prp.2013.12.008]
- 65 He Z, Sun C, Zheng Z, Yu Q, Wang T, Chen X, Cao H, Liu W, Wang B. Endoscopic submucosal dissection of large gastrointestinal stromal tumors in the esophagus and stomach. *J Gastroenterol Hepatol* 2013; 28: 262-267 [PMID: 23190047 DOI: 10.1111/jgh.12056]
- 66 Huang LY, Cui J, Liu YX, Wu CR, Yi DL. Endoscopic therapy for gastric stromal tumors originating from the muscularis propria. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 3465-3471 [PMID: 22807618 DOI: 10.3748/wjg.v18.i26.3465]
- 67 Chen YH, Liu KH, Yeh CN, Hsu JT, Liu YY, Tsai CY, Chiu CT, Jan YY, Yeh TS. Laparoscopic resection of gastrointestinal stromal tumors: safe, efficient, and comparable oncologic outcomes. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2012; 22: 758-763 [PMID: 22957924 DOI: 10.1089/lap.2012.0115]
- 68 Jeong IH, Kim JH, Lee SR, Kim JH, Hwang JC, Shin SJ, Lee KM, Hur H, Han SU. Minimally invasive treatment of gastric gastrointestinal stromal tumors: laparoscopic and endoscopic approach. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2012; 22: 244-250 [PMID: 22957924 DOI: 10.1089/lap.2012.0115]

- 22678321 DOI: 10.1097/SLE.0b013e31825078f2]
- 69 Fujimoto Y, Akiyoshi T, Konishi T, Nagayama S, Fukunaga Y, Ueno M. Laparoscopic sphincter-preserving surgery (intersphincteric resection) after neoadjuvant imatinib treatment for gastrointestinal stromal tumor (GIST) of the rectum. *Int J Colorectal Dis* 2014; 29: 111-116 [PMID: 24018650 DOI: 10.1007/s00384-013-1769-7]
- 70 Dong HY, Wang YL, Li J, Pang QP, Li GD, Jia XY. New-style laparoscopic and endoscopic cooperative surgery for gastric stromal tumors. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 2550-2554 [PMID: 23674858 DOI: 10.3748/wjg.v19.i16.2550]
- 71 Qiu WQ, Zhuang J, Wang M, Liu H, Shen ZY, Xue HB, Shen L, Ge ZZ, Cao H. Minimally invasive treatment of laparoscopic and endoscopic cooperative surgery for patients with gastric gastrointestinal stromal tumors. *J Dig Dis* 2013; 14: 469-473 [PMID: 23701957 DOI: 10.1111/1751-2980.12076]
- 72 Schwameis K, Fochtmann A, Schwameis M, Asari R, Schur S, Köstler W, Birner P, Ba-Ssalamah A, Zacherl J, Wrba F, Brodowicz T, Schoppmann SF. Surgical treatment of GIST--an institutional experience of a high-volume center. *Int J Surg* 2013; 11: 801-806 [PMID: 23999064 DOI: 10.1016/j.ijsu.2013.08.016]
- 73 Bamboat ZM, DeMatteo RP. Metastasectomy for gastrointestinal stromal tumors. *J Surg Oncol* 2014; 109: 23-27 [PMID: 24155153 DOI: 10.1002/jso.23451]
- 74 Bauer S, Rutkowski P, Hohenberger P, Miceli R, Fumagalli E, Siedlecki JA, Nguyen BP, Kerst M, Fiore M, Nyckowski P, Hoiczuk M, Cats A, Casali PG, Treckmann J, van Coevorden F, Gronchi A. Long-term follow-up of patients with GIST undergoing metastasectomy in the era of imatinib - Analysis of prognostic factors (EORTC-STBSG collaborative study). *Eur J Surg Oncol* 2014; 40: 412-419 [PMID: 24491288 DOI: 10.1016/j.ejso.2013.12.020]
- 75 Singeltary B, Ghose A, Sussman J, Choe K, Olowokure O. Durable response with a combination of imatinib and sorafenib in KIT exon 17 mutant gastrointestinal stromal tumor. *J Gastrointest Oncol* 2014; 5: E27-E29 [PMID:24490049 DOI: 10.3978/j.issn.2078-6891.2013.058]

编辑 郭鹏 电编 鲁亚静



姜黄素联合MSCs对大鼠溃疡性结肠炎的影响及机制

易金霞, 费素娟, 庞迅雷, 吴克俭

■背景资料

近二十多年来, 溃疡性结肠炎 (ulcerative colitis, UC) 在亚洲地区发病率逐年上升, 其治愈难, 易复发, 严重影响广大患者的生活质量及生命健康, 传统药物不良反应大且易产生耐药性, 因此寻找一种安全、有效的治疗方法刻不容缓。

易金霞, 徐州医学院 江苏省徐州市 221002
费素娟, 庞迅雷, 吴克俭, 徐州医学院附属医院消化内科 江苏省徐州市 221002
易金霞, 徐州医学院消化内科研究生, 主要从事炎症性肠病发病机制的研究。

作者贡献分布: 易金霞主要从事课题的研究、数据的处理及论文的撰写工作; 费素娟与吴克俭主要从事课题的设计、指导及论文修改工作; 庞迅雷主要从事课题的设计及技术指导工作。

通讯作者: 吴克俭, 主任医师, 221002, 江苏省徐州市淮海西路99号, 徐州医学院附属医院消化内科. laomike2002@sohu.com
收稿日期: 2014-02-12 修回日期: 2014-03-14
接受日期: 2014-03-28 在线出版日期: 2014-04-28

Therapeutic effects of curcumin combined with MSCs against ulcerative colitis in rats

Jin-Xia Yi, Su-Juan Fei, Xun-Lei Pang, Ke-Jian Wu

Jin-Xia Yi, Xuzhou Medical College, Xuzhou 221002, Jiangsu Province, China

Su-Juan Fei, Xun-Lei Pang, Ke-Jian Wu, Department of Gastroenterology, the Affiliated Hospital of Xuzhou Medical College, Xuzhou 221002, Jiangsu Province, China

Correspondence to: Ke-Jian Wu, Chief Physician, Department of Gastroenterology, the Affiliated Hospital of Xuzhou Medical College, 99 Huaihai West Road, Xuzhou 221002, Jiangsu Province, China. laomike2002@sohu.com

Received: 2014-02-12 Revised: 2014-03-14

Accepted: 2014-03-28 Published online: 2014-04-28

Abstract

AIM: To assess the therapeutic effects of curcumin combined with mesenchymal stem cells (MSCs) in the treatment of ulcerative colitis in rats and to explore the underlying mechanisms.

METHODS: Ulcerative colitis was induced in rats with 2,4,6-trinitrobenzene sulfonic acid (TNBS). 40 male Sprague-Dawley rats were randomly divided into 5 groups: a normal group, a model group, an MSCs group, a curcumin group, and a curcumin plus MSCs group. The signs and symptoms of rats in each group were observed, including vitality, diet, property of stool and bloody stool. The severity of colitis was assessed using gross morphological score (GMS) and histopathologic damage score (HDS). The percentages of Th17 and Treg lymphocytes

in peripheral blood were determined by flow cytometry. Expression of IL-17 and Foxp3 in the colonic mucosa was detected by immunohistochemistry.

RESULTS: Compared with the normal group, the GMS and HDS were significantly higher in the model group (0.00 ± 0.00 vs 4.63 ± 0.74 ; 0.25 ± 0.46 vs 4.00 ± 0.53 , $P < 0.01$); the levels of Treg in the peripheral blood and Foxp3 in the colon tissue were significant decreased, and the levels of Th17 in the peripheral blood and IL-17 in the colon tissue were significantly increased in the model group (8.01 ± 0.29 vs 1.16 ± 0.18 ; 9.50 ± 1.60 vs 0.88 ± 0.64 ; 0.63 ± 0.13 vs 4.56 ± 0.21 ; 0.88 ± 0.64 vs 7.75 ± 1.16 , $P < 0.01$ for all). The GMS and HDS were significantly lower in the treatment groups than in the model group (4.63 ± 0.74 vs 2.12 ± 0.64 , 2.00 ± 0.53 , 1.00 ± 0.53 ; 4.00 ± 0.53 vs 2.00 ± 0.53 , 1.88 ± 0.83 , 1.25 ± 0.46 , $P < 0.01$ for all). The levels of Treg and Foxp3 were significantly increased, and the levels of Th17 and IL-17 were significantly decreased in the treatment groups compared with the model group (1.16 ± 0.18 vs 3.29 ± 0.18 , 3.19 ± 0.20 , 5.00 ± 0.19 ; 0.88 ± 0.64 vs 3.75 ± 0.46 , 4.00 ± 0.92 , 6.88 ± 1.25 ; 4.56 ± 0.21 vs 2.60 ± 0.15 , 2.59 ± 0.23 , 1.52 ± 0.21 ; 0.88 ± 0.64 vs 3.75 ± 0.46 , 4.00 ± 0.92 , 6.88 ± 1.25 , $P < 0.01$ for all). Compared with the MSCs group and curcumin group, the GMS and HDS were significantly decreased in the curcumin plus MSCs group (1.00 ± 0.53 vs 2.12 ± 0.64 , 2.00 ± 0.53 ; 1.25 ± 0.46 vs 2.00 ± 0.53 , 1.88 ± 0.83 , $P < 0.05$ for all). The levels of Treg and Foxp3 in the combination treatment group were significantly increased, and the levels of Th17 and IL-17 were significantly decreased compared with monotherapy groups (5.00 ± 0.19 vs 3.29 ± 0.18 , 3.19 ± 0.20 ; 6.88 ± 1.25 vs 3.75 ± 0.46 , 4.00 ± 0.92 ; 1.52 ± 0.21 vs 2.60 ± 0.15 , 2.59 ± 0.23 ; 2.38 ± 0.92 vs 5.00 ± 1.07 , 4.62 ± 1.19 , $P < 0.01$ for all).

CONCLUSION: Curcumin together with MSCs can decrease colonic mucosal damage and promote the repair of impaired mucosa in UC rats possibly via mechanisms associated with regulating the balance of Treg and Th17 lymphocytes and the relevant cytokines in colonic tissue.

■同行评议者
杨柏霖, 副主任医师, 南京中医药大学附属医院

© 2014 Baishideng Publishing Group Co., Limited. All rights reserved.

Key Words: Ulcerative colitis; Curcumin; Mesenchymal stem cells; Treg; Th17

Yi JX, Fei SJ, Pang XL, Wu KJ. Therapeutic effects of curcumin combined with MSCs against ulcerative colitis in rats. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(12): 1642-1650
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/1642.asp>
DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i12.1642>

摘要

目的: 观察姜黄素联合骨髓间充质干细胞(marrow mesenchymal stem cell, MSCs)对大鼠溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)的疗效, 并探讨辅助性T细胞17(T help cell 17, Th17)及调节性T细胞(regulatory T cell, Treg)平衡在其中的作用机制。

方法: 采用三硝基苯磺酸(trinitro-benzene-sulfonic acid, TNBS)灌肠制备大鼠UC模型, 将动物分为5组, 分别为正常对照组(A组)、模型组(B组)、MSCs组(C组)、姜黄素组(D组)、姜黄素联合MSCs组(E组)。观察各组大鼠的行为、粪便性状及血便情况, 计算结肠大体形态评分(gross morphological score, GMS)及病理损伤评分(histopathologic damage score, HDS), 并通过流式细胞术(flow cytometer, FCM)检测各组Th17及Treg占CD4⁺T细胞的数量百分比; 免疫组织化学(immunohistochemistry, IHC)检测白介素-17、Foxp3在结肠组织的表达。

结果: (1)与正常组比较, 模型组大鼠GMS、HDS均明显升高(0.00 ± 0.00 vs 4.63 ± 0.74 ; 0.25 ± 0.46 vs 4.00 ± 0.53 , $P < 0.01$), Treg细胞在外周血及结肠组织的表达均下调, Th17的表达均上调, 差异均有统计学意义(8.01 ± 0.29 vs 1.16 ± 0.18 ; 9.50 ± 1.60 vs 0.88 ± 0.64 ; 0.63 ± 0.13 vs 4.56 ± 0.21 ; 0.88 ± 0.64 vs 7.75 ± 1.16 , $P < 0.01$); (2)与模型组相比, 各治疗组GMS、HDS均明显降低, 差异有统计学意义(4.63 ± 0.74 vs 2.12 ± 0.64 , 2.00 ± 0.53 , 1.00 ± 0.53 ; 4.00 ± 0.53 vs 2.00 ± 0.53 , 1.88 ± 0.83 , 1.25 ± 0.46 , $P < 0.01$); 各治疗组Treg细胞表达均明显上调, 而Th17细胞的表达均明显下调, 差异有统计学意义(1.16 ± 0.18 vs 3.29 ± 0.18 , 3.19 ± 0.20 , 5.00 ± 0.19 ; 0.88 ± 0.64 vs 3.75 ± 0.46 , 4.00 ± 0.92 , 6.88 ± 1.25 ; 4.56 ± 0.21 vs 2.60 ± 0.15 , 2.59 ± 0.23 , 1.52 ± 0.21 ; 0.88 ± 0.64 vs 3.75 ± 0.46 , 4.00 ± 0.92 , 6.88 ± 1.25 , $P < 0.01$); (3)联合治疗组GMS、HDS较单药物治疗组降低(1.00 ± 0.53 vs 2.12 ± 0.64 , 2.00 ± 0.53 ; 1.25

± 0.46 vs 2.00 ± 0.53 , 1.88 ± 0.83 , $P < 0.05$), 且Treg细胞表达均显著上调, 而Th17细胞表达均显著下调, 差异有统计学意义(5.00 ± 0.19 vs 3.29 ± 0.18 , 3.19 ± 0.20 ; 6.88 ± 1.25 vs 3.75 ± 0.46 , 4.00 ± 0.92 ; 1.52 ± 0.21 vs 2.60 ± 0.15 , 2.59 ± 0.23 ; 2.38 ± 0.92 vs 5.00 ± 1.07 , 4.62 ± 1.19 , $P < 0.01$)。

结论: 姜黄素联合MSCs能显著减轻UC大鼠的炎症反应并促进黏膜修复, 其调节免疫的机制可能与调节Treg/Th17平衡有关。

© 2014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; 姜黄素; 骨髓间充质干细胞; 辅助性17细胞; 调节性T细胞

核心提示: 本文通过观察姜黄素联合骨髓间充质干细胞对大鼠溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)模型的疗效, 并探讨辅助性T细胞17(T help cell 17, Th17)及调节性T细胞(regulatory T cell, Treg)平衡在其中的作用机制。发现联合治疗组能显著减轻UC大鼠的炎症反应并促进黏膜修复, 其调节免疫的机制可能与调节Treg/Th17平衡有关。

易金霞, 费素娟, 庞迅雷, 吴克俭. 姜黄素联合MSCs对大鼠溃疡性结肠炎的影响及机制. *世界华人消化杂志* 2014; 22(12): 1642-1650
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/1642.asp>
DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i12.1642>

0 引言

溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)是一种病因不明的结肠黏膜及黏膜下慢性非特异性炎症, 该病反复发作、经久难愈, 且与结肠癌关系密切, 被世界卫生组织列为现代难治病之一, 且近二十年来该病的发病率亦逐年升高^[1,2]。

近二十多年来, 溃疡性结肠炎的发病率呈上升趋势, 传统药物长期服用的不良反应大, 且复发率高, 给UC的治疗带来很大的困难, 因此探索一种新的、有效治疗方法迫在眉睫。来源于姜科植物姜黄的干燥根茎的姜黄素, 来源广泛、价格低廉、不良反应少, 已证实其有抗肿瘤, 抗炎, 抗氧化, 抑制血小板聚集, 免疫调节等功能。既往研究表明^[3,4]其可以通过调节细胞因子的释放发挥抗炎作用。然而, 其对辅助性T细胞17(T help cell 17, Th17)及调节性T细胞(regulatory T cell, Treg)细胞的影响国内外文献鲜有报道。骨髓间充质干细胞(marrow mesenchymal stem cell, MSCs)因具有低免疫原型及免疫调节作用, 已被证实能改善UC大鼠症状及促进病变部位黏膜损

■ 研究前沿

近年来随着细胞分子生物学和免疫学的迅速发展, UC治疗研究主要表现在免疫学方面。姜黄素及骨髓间充质干细胞(marrow mesenchymal stem cell, MSCs)因具有免疫调节作用成为治疗UC的热点, 但两者的具体治疗机制尚未完全明确, 同时从对辅助性T细胞17(T help cell 17, Th17)及调节性T细胞(regulatory T cell, Treg)平衡角度研究治疗机制鲜有报道。

■相关报道

既往研究认为姜黄素可通过抑制MAPK p38信号途径下调COX-2和iNOS水平通过调节各种细胞因子来发挥抗炎的作用。MSCs可归巢至肠道,增强了肠道上皮修复能力,同时其还具有免疫调节作用。

伤的修复^[5,6]。本实验旨在研究姜黄素联合MSCs对UC模型大鼠的治疗作用,并通过观察二者对UC大鼠Treg/Th17的影响,探索对UC治疗的可能作用机制。

1 材料和方法

1.1 材料 成年SPF级♂ Sprague-Dawley(SD)大鼠,体质量180-220 g,由徐州医学院动物实验中心提供。TNBS及姜黄素购自Sigma公司;大鼠FITC-anti rat CD29、大鼠PE-anti rat CD44,大鼠FITC-anti rat CD34,大鼠FITC-anti rat CD4,大鼠PE-anti rat CD4,大鼠FITC-anti rat 白介素-17(interleukin-17, IL-17),大鼠APC-anti rat CD25,大鼠PE-anti rat Foxp3均购自Biolegend公司;免疫组织化学试剂盒购自北京中杉桥公司;Foxp3购自武汉博士德,IL-17购自Abcam公司。

1.2 方法

1.2.1 动物分组及模型制备: 将实验大鼠随机分为5组,每组8只,分别为正常组(A组),模型组(B组),MSCs组(C组),姜黄素组(D组),姜黄素联合MSCs组(E组)。所有大鼠禁食、不禁饮36 h,10%水合氯醛(3.5 mL/kg)腹腔注射麻醉大鼠,除正常组外,余各组大鼠,用直径2 mm的硅胶管插入大鼠结肠至距肛门约8 cm处,用5%三硝基苯磺酸按100 mg/kg(TNBS)溶于等体积500 mL/L乙醇灌肠。正常组大鼠按相同方法,予以生理盐水灌肠,之后将大鼠倒置2-3 min,防止药物流出^[7]。

1.2.2 MSCs的分离、培养及鉴定: SD大鼠经乙醚麻醉后,置入750 mL/L乙醇中浸泡5 min,无菌条件下取胫骨和股骨,清除周围肌肉,用PBS(含10万U/L青霉素与100 μg/L链霉素)清洗3-5次;咬骨钳将两端干骺端去除,暴露骨髓腔,用注射器吸取RPMI 1640培养基冲洗骨髓,收集于在离心管中;巴氏管反复吹打,制成单细胞悬液,然后1000 r/min离心5 min弃上清,接种于培养瓶中;置37 °C、5%CO₂培养箱中培养。于24 h后首次更换培养基,去除未贴壁的造血细胞,以后每3-4 d更换培养基1次,第3代培养后的MSCs用作试验。应用荧光标记的抗CD29、CD44、CD34抗体,流式细胞仪(Flow Cytometer, FCM)进行检测鉴定。

1.2.3 给药: 造模24 h后,向C、E组大鼠尾静脉注入制备好的MSCs(分离培养鉴定参照文献[8])第3代细胞悬液1×10⁶/mL 1次,余各组向尾静脉注射等量的PBS溶液1次。从造模第2天起,每天予

D、E组大鼠以50 mg/kg姜黄素的DMSO溶液灌胃,余各组分别予等体积的DMSO溶液,连续7 d。第7次给药24 h后,麻醉大鼠,经心脏采血取大鼠外周血2 mL行FCM测定,同时剖腹取出大鼠结肠组织,沿肠系膜将肠组织剖开,于冰生理盐水中洗净结肠组织,做大体评分,病理损伤评分,放入甲醛固定液中,石蜡包埋及切片,行HE染色及免疫组织化学检测。

1.2.4 MSCs细胞鉴定: 取传代培养第3代到第5代的细胞制成细胞悬液,按杨辉等^[8]的方法取CD29、CD44阳性指标,CD34阴性表达指标,行FCM测定鉴定细胞。

1.2.5 大鼠一般状况: 建模期间每日对大鼠进行称体质量并记录,同时观察大鼠的精神、活动、进食、腹泻情况和粪便性状情况等临床症状。

1.2.6 结肠炎症评分: 采用王皓等^[9]评分方法,进行结肠大体形态及组织病理学损伤评分。

1.2.7 流式细胞术测定: (1)提取单个核细胞:取新鲜抗凝血2 mL加PBS液2 mL稀释后,沿管壁徐徐滴流叠加盛有4 mL淋巴细胞分离液的试管内(注意勿与分离液混合),然后2000 r/min水平离心20 min,管内分为4层,自上而下依次为血浆,单个核细胞,颗粒白细胞、红细胞。用毛细管伸至单个核细胞层中(位于细胞分离液与血浆的界面上),沿管壁轻轻吸出全部细胞。然后用PBS液洗涤两次,每次2000 r/min离心10 min,最后用RPMI 1640培养液将细胞配成1×10⁶/mL的细胞悬液;(2)Th17细胞的测定:取1 mL细胞悬液,在细胞培养液中加入2 μL含PMA、ionomycin、BFA的混合刺激液,置于EP管中,37 °C,5%CO₂培养箱内培养4-6 h。收集培养后的细胞悬液离心,加入大鼠CD4避光孵育30 min,加入固定液500 μL,4 °C避光孵育20 min;PBS洗涤,离心(1200 r/min)5 min,弃上清。震荡混匀,加入破膜剂1.5 mL,避光15 min。分别在各管中加入IL-17抗体2 μL,轻轻混匀,避光孵育30 min。PBS洗涤,离心,重悬细胞,FCM上机;(3)Treg细胞的检测:将提取的细胞用PBS重悬,调整细胞浓度为1×10⁶/mL,依次加入大鼠CD4,大鼠CD25,避光孵育30 min,加入固定液500 μL,4 °C避光孵育20 min;PBS洗涤,离心(1200 r/min)5 min,弃上清。震荡混匀,加入破膜剂1.5 mL,避光15 min。加入Foxp3行核内抗体标记,4 °C避光孵育30 min。PBS洗涤,离心,重悬细胞,FCM上机。

1.2.8 结肠组织IL-17, Foxp3的表达: 用免疫组织

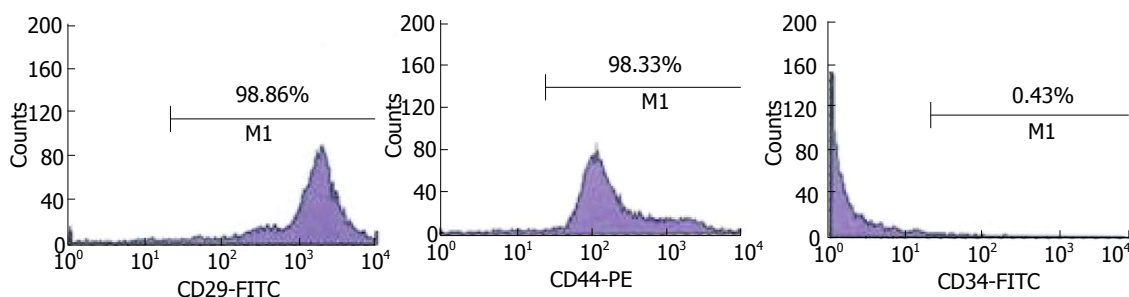


图 1 MSCs表面标志物的表达。

■ 创新盘点

本研究紧跟现代免疫学研究前沿, 基于重要的免疫细胞CD4⁺T细胞的新认知, 首次研究姜黄素联合MSCs从调节CD4⁺T细胞亚群平衡等免疫角度治疗大鼠UC, 分析姜黄素联合MSCs在治疗UC中对Treg和Th17间的调控关系及其可能的机制。

表 1 大鼠炎症评分 (n = 8, mean ± SD)

分组	大体形态评分	病理学损伤评分
A组	0.00 ± 0.00 ^d	0.25 ± 0.46 ^{bc}
B组	4.63 ± 0.74	4.00 ± 0.53
C组	2.12 ± 0.64 ^{bc}	2.00 ± 0.53 ^{bc}
D组	2.00 ± 0.53 ^{bc}	1.88 ± 0.83 ^{bc}
E组	1.00 ± 0.53 ^b	1.25 ± 0.46 ^b

^bP<0.01 vs B组; ^cP<0.05 vs E组。A组: 正常组; B组: 模型组; C组: MSCs组; D组: 姜黄素组; E组: 姜黄素联合MSCs组。MSCs: 骨髓间充质干细胞。

化学SP法检测, 组织切片脱蜡; 将玻片置柠檬酸缓冲液中用医用微波炉进行抗原修复, 水洗; 滴加3% H₂O₂, 室温10 min阻断内源性过氧化物酶, PBS液冲洗; 正常血清在室温下封闭15 min, 清除多余血清, 分别滴加羊抗大鼠IL-17, Foxp3多克隆抗体37 °C孵育1 h或4 °C过夜, PBS冲洗; 滴加生物素化的羊抗大鼠抗体室温孵育15 min, PBS液冲洗; 滴加过氧化物酶标记的链酶亲和素温孵育15 min, PBS液冲洗; DAB显色2-5 min, 苏木素复染后, 封片观察。免疫组织化学的切片在电镜下进行评分^[10]。

统计学处理 采用SPSS13.0软件进行统计学处理, 评分数据及定量数据均用mean ± SD表示。两组间比较用t检验, 多组间比较用单因素方差分析, P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 MSCs细胞鉴定 MSCs表面标志物CD29、CD44、CD34的阳性表达率分别为98.86%、98.33%、0.43%(图1)。

2.2 大鼠的一般状况及体质量变化 正常组大鼠活动、进食正常, 无腹泻及便血; 模型组大鼠活动少, 肉眼可见黏液脓血便, 肛周污染严重, 于造模后第4天病情开始好转, 大便性状好转, 活

动及进食开始增加; 与模型组相比, 治疗各组大鼠腹泻及便血情况相对较轻; 单药物治疗组大鼠可见少量脓血便及黑便, 从给药后第3天开始好转, 体质量也开始回升; 联合治疗组仅见有少量黏液便, 未见黑便及血便, 于给药后第2天活动及进食改善, 体质量开始回升。

2.3 大鼠结肠的大体形态观察及评分 模型组大鼠结肠黏膜明显充血水肿、糜烂及浅表溃疡, 部分结肠壁增厚, 少数结肠与周围组织发生黏连。单药物治疗组大鼠见少量糜烂, 无溃疡, 少数肠壁增厚, 无黏连。联合治疗组大鼠结肠仅见充血水肿。与模型组比较, 各治疗组结肠黏膜炎性病变改善, 评分降低, 差异有统计学意义(P<0.01)。与单药物治疗组比较, 联合治疗组结肠评分降低, 差异有显著意义(P<0.05)。与正常组比较, 各组结肠大体评分均升高, 差异有统计学意义(P<0.01)(表1)。

2.4 结肠组织的病理学改变 正常对照组结肠组织见腺体排列整齐, 隐窝正常, 杯状细胞无减少, 未见黏膜糜烂、出血; 模型组可见腺管排列紊乱, 部分腺体缺失, 黏膜及黏膜下层血管高度扩张充血, 大量炎细胞浸润, 部分部位可见溃疡形成; 各治疗组腺体破坏较模型组轻, 炎性浸润少, 无溃疡形成。与正常对照组比较, 余各组病理损伤评分均升高, 差异有统计学意义(P<0.01); 与模型组比较, 各治疗组病理学评分均下降, 差异有统计学意义(P<0.01); 与单药物治疗组比较, 联合治疗组病理评分下降, 差异有统计学意义(P<0.05)。病理学评分如表1, 病理图如图2。

2.5 结肠组织Foxp3、IL-17的表达情况 Foxp3表达的阳性细胞见于结肠黏膜固有层细胞, 黏膜下层, 以淋巴细胞细胞核表达为主, 呈棕黄色或棕褐色颗粒。IL-17主要见于黏膜上皮及固有层浸润的淋巴细胞及中性粒细胞等炎性细胞胞浆, 同时也可见于黏膜下层浸润的炎性细胞及血管内皮细胞胞浆中, 呈棕黄色或棕褐色。实验可见,

■应用要点

UC治愈难,易复发,被世界卫生组织列为现代难治病之一.此研究从Treg/Th17平衡角度,研究姜黄素联合MSCs对UC的治疗及免疫调节机制,为中药联合免疫治疗UC上提供了新的思路,为进一步的临床研究提供理论基础.

表 2 各组流式及免疫组织化学评分 ($n = 8$, mean \pm SD)

分组	流式细胞术检测比率(%)		组织免疫组织化学(分)	
	Th17	Treg	IL-17	Foxp3
A组	0.63 \pm 0.13 ^b	8.01 \pm 0.29 ^b	0.88 \pm 0.64 ^b	9.50 \pm 1.60 ^b
B组	4.56 \pm 0.21	1.16 \pm 0.18	7.75 \pm 1.16	0.88 \pm 0.64
C组	2.60 \pm 0.15 ^{bd}	3.29 \pm 0.18 ^{bd}	5.00 \pm 1.07 ^{bd}	3.75 \pm 0.46 ^{bd}
D组	2.59 \pm 0.23 ^b	3.19 \pm 0.20 ^{bd}	4.62 \pm 1.19 ^b	4.00 \pm 0.92 ^b
E组	1.52 \pm 0.21 ^b	5.00 \pm 0.19 ^b	2.38 \pm 0.92 ^b	6.88 \pm 1.25 ^b

^b $P < 0.01$ vs B组; ^d $P < 0.01$ vs E组. A组: 正常组; B组: 模型组; C组: MSCs组; D组: 姜黄素组; E组: 姜黄素联合MSCs组. IL: 白介素; Th17: 辅助性T细胞17; Treg: 调节性T细胞; MSCs: 骨髓间充质干细胞.

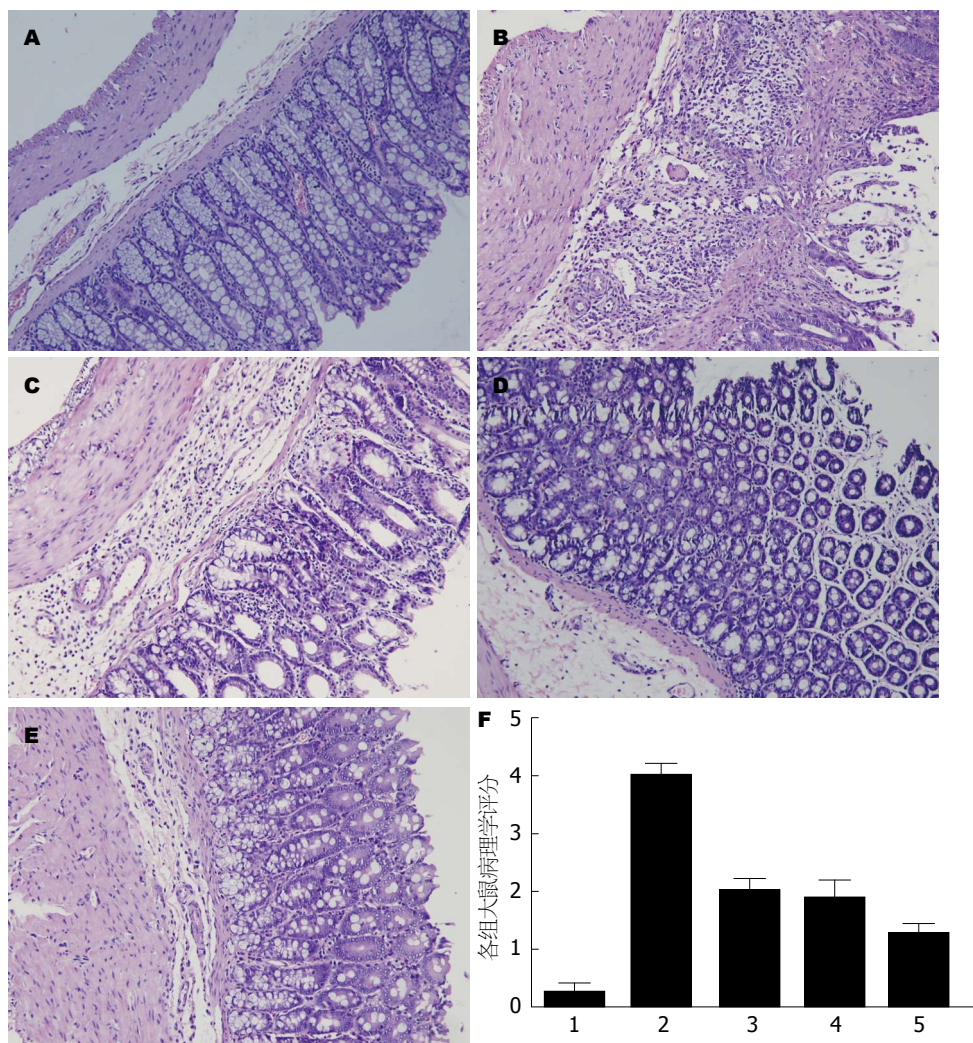
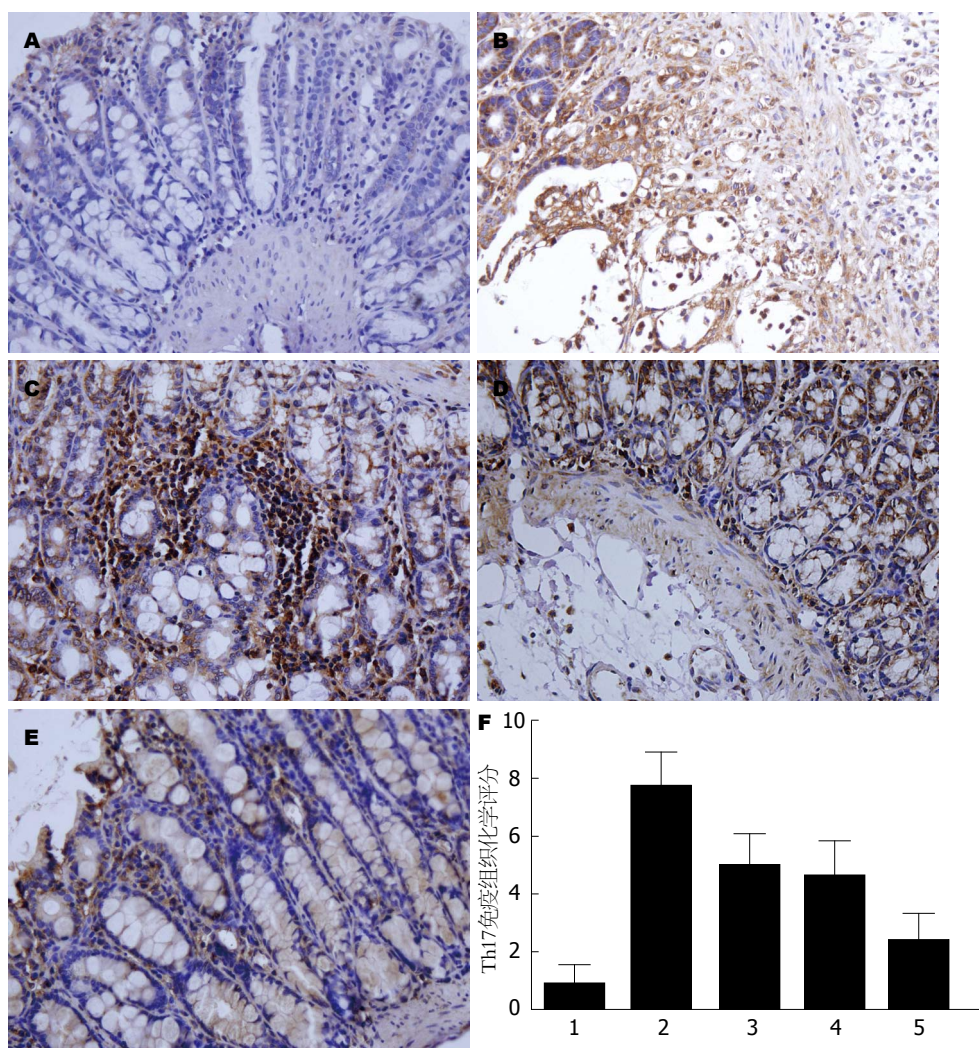


图 2 各组大鼠结肠病理切片(H&E染色 $\times 200$)。A: 正常组; B: 模型组; C: MSCs治疗组; D: 姜黄素治疗组; E: 姜黄素联合MSCs组; F: 统计图. 1: 正常组; 2: 模型组; 3: MSCs治疗组; 4: 姜黄素治疗组; 5: 姜黄素联合MSCs组. MSCs: 骨髓间充质干细胞.

与正常对照组比较,余各组Foxp3阳性表达均相应减少,IL-17阳性表达均相应增加,差异均有统计学意义($P < 0.05$);与模型组比较,各治疗组Foxp3阳性表达均相应增多,IL-17阳性表达均相应减少,差异均有统计学意义($P < 0.01$);与单药

物治疗组比较,联合治疗组Foxp3阳性表达均相应减少,IL-17阳性表达均相应增加,差异均有统计学意义($P < 0.01$)(表2,图3,4).

2.6 外周血Treg、Th17所占CD4⁺T细胞百分比与正常对照组比较,余各组Th17细胞数量相对



同行评价
 本文立意新颖, 在前期相关研究基础上提出了新的切入点, 研究设计具有科学性, 结果客观、可信, 对指导临床诊断与治疗UC有一定意义。

图 3 IL-17的免疫组织化学结果(x400). A: 正常组; B: 模型组; C: MSCs治疗组; D: 姜黄素治疗组; E: 姜黄素联合MSCs组; F: 统计图. 1: 正常组; 2: 模型组; 3: MSCs治疗组; 4: 姜黄素治疗组; 5: 姜黄素联合MSCs组. MSCs: 骨髓间充质干细胞.

上升, Treg细胞百分率相对下降, 差异均有统计学意义($P < 0.01$); 与模型组比较, 各治疗组Th17细胞百分比均相应减少, Treg细胞百分比均相应增加, 差异均有统计学意义($P < 0.01$); 与单药物治疗组比较, 联合治疗组Th17细胞百分比相对增加, Treg细胞百分比相对减少, 差异均有统计学意义($P < 0.01$)(表2).

3 讨论

UC是一种病因不明的, 以腹泻、黏液脓血便、腹痛为主要症状的累及结肠黏膜及黏膜下层的慢性非特异性炎症疾病, 其发病机制与免疫因素关系密切^[11,12]. 既往研究认为Th1和Th2细胞亚群失衡在UC的发病机制中起重要作用^[13,14], 近年来随着对UC发病机制的研究深入, 学者们发现在CD4⁺T细胞中存在一些新的细胞亚群(Treg细胞、Th17细胞)与UC有着极为紧密的联系^[15,16].

Treg细胞是具有免疫调节功能的CD4⁺T细胞亚群之一, 其在防止自身免疫性疾病的发生、控制胃肠道炎症中发挥重要作用^[17]. 而Foxp3在CD4⁺CD25⁺T细胞发育和功能发挥中均具决定性作用^[18]. 目前认为, Treg细胞数量减少或功能异常, 均可导致肠黏膜损伤及UC的发生. 有研究表明, 剔除小鼠的Treg细胞会使其T细胞介导的炎症疾病(如肠炎)恶化^[19], 而输注CD4⁺CD25⁺T细胞能治疗结肠炎. Eastaff-Leung等^[20]发现UC患者外周血Treg细胞及结肠黏膜Foxp3 mRNA表达较正常人明显降低. 本研究通过FCM及IHC检测发现, 模型组大鼠外周血Treg细胞比例及结肠组织Foxp3阳性表达较正常组明显降低, 推测Treg细胞的数量减少和局部功能的减退可能使其免疫抑制功能减弱, 从而导致肠黏膜损伤及UC的发生.

Th17细胞为近来发现到的不同于Th1、Th2

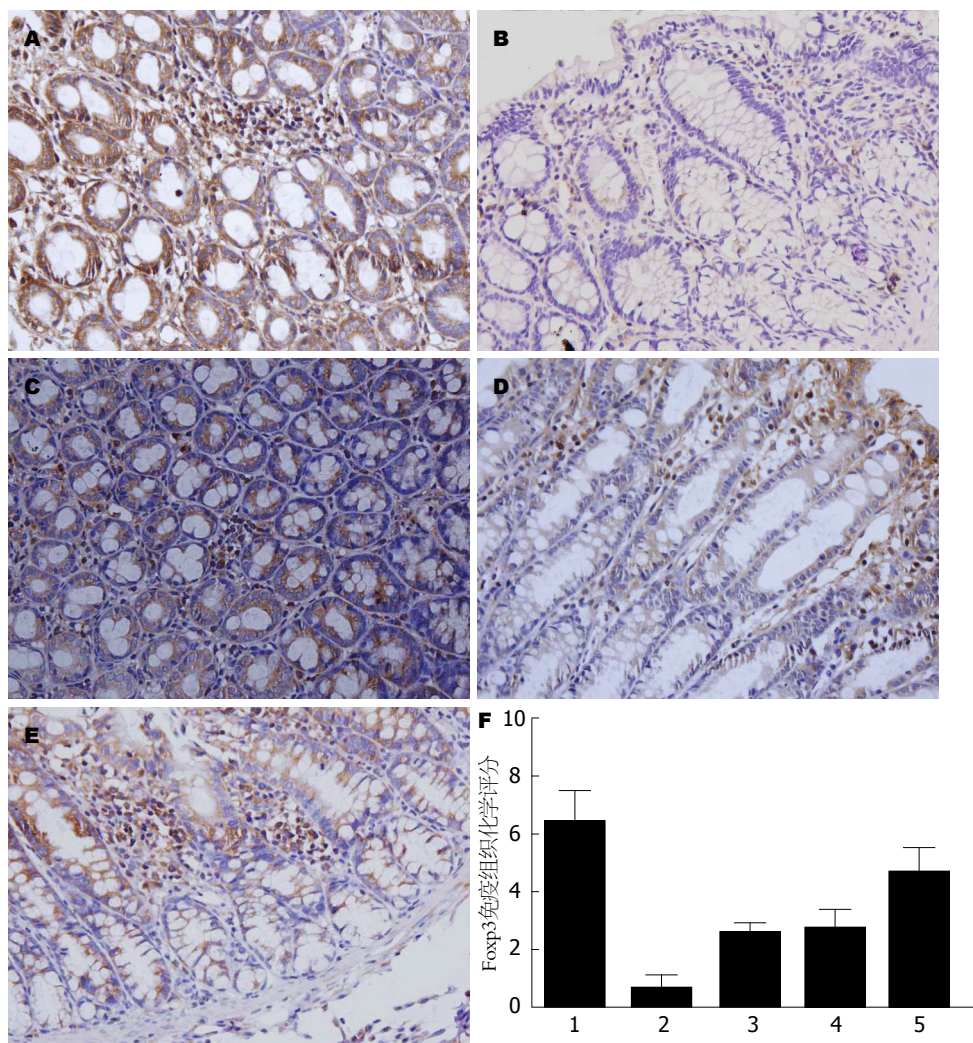


图4 Foxp3的免疫组织化学结果($\times 400$)。A: 正常组; B: 模型组; C: MSCs治疗组; D: 姜黄素治疗组; E: 姜黄素联合MSCs组; F: 统计图。1: 正常组; 2: 模型组; 3: MSCs治疗组; 4: 姜黄素治疗组; 5: 姜黄素联合MSCs组。MSCs: 骨髓间充质干细胞。

的辅助性T细胞, 因其高分泌IL-17A而被命名. 在许多自身免疫性疾病的发病中发挥重要作用^[21]. 近年来Th17在IBD中的作用一直是研究热点^[22,23]. 临床研究发现^[18], UC患者外周血中Th17细胞比例及肠黏膜IL-17 mRNA表达较正常人明显升高. 本实验结果正好与以上研究相符, 表明Th17细胞在机体功能过分活跃可能参与炎症性肠病的发生与发展.

姜黄素因具有免疫调节的作用^[24,25], 其应用于治疗UC受到国内外的广泛关注, 研究表明^[26,27]姜黄素可以通过调节细胞因子的释放, 抑制核因子 κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)的活化, 激活过氧化物酶增殖剂激活受体(peroxisome proliferator-activated receptor γ , PPAR γ)的表达及下调环氧酶-2(cyclooxygenase-2, COX-2), 诱导型一氧化氮合成酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS)的表达等多种途径发挥抗炎作用, 在UC

的治疗中具有重要作用. 本研究从CD4⁺T细胞亚群的角度对其研究, 发现姜黄素治疗组大鼠外周血及结肠组织Treg数量较模型组大鼠明显增加, 相反Th17细胞数量相对减少, 可见姜黄素可通过调节Treg及Th17的分化及转化, 从而维持Treg/Th17平衡, 减轻UC大鼠炎症反应, 促进黏膜修复.

MSCs因具有低免疫原性及免疫调节作用而广泛用于免疫性疾病的治疗中^[28-30]. 近年来, 许多研究证实MSCs可以治疗UC^[31,32]. 但目前MSCs移植治疗UC的机制尚不十分明确, 其可能的机制有: (1)MSCs移植可归巢至肠道, 增强了肠道上皮修复能力; (2)MSCs具有免疫调节作用, 通过调节免疫细胞作用, 从而控制肠道异常免疫反应. 本实验研究发现MSCs治疗组大鼠结肠黏膜损伤较模型组轻, 一般情况改善及体质量回升快, 治疗组Th17细胞数量及结肠组织相

应的促炎细胞因子IL-17减少, 而Treg细胞数量及结肠组织Foxp3表达增多, 由此我们可以推断, MSCs可能通过调节炎症因子, 进而促进Treg/Th17平衡, 从而纠正大鼠肠道黏膜异常免疫状态。另外MSCs有向损伤组织趋化的特性, 可归巢至炎症明显的肠道, 分化为肠道各种细胞, 促进肠道黏膜修复。

目前国内外的研究多是单纯的姜黄素或MSCs作用于UC, 既然二者各自具有抗炎和免疫调节作用, 联合作用能否减轻UC结肠黏膜的炎症反应, 促进其修复呢? 本实验选择姜黄素联合MSCs共同作用于TNBS诱导的大鼠UC模型, 通过观察结肠黏膜损伤变化及检测外周血Treg、Th17细胞及其在肠黏膜中分泌的相关细胞因子的表达, 探讨姜黄素及MSCs对UC大鼠肠黏膜的保护作用及机制。本研究结果显示: 姜黄素联合MSCs治疗组大鼠一般状况, 结肠病理损伤等方面得到了明显改善, 且较单用姜黄素或MSCs效果更显著。同时与单独用药组比较, 联合组外周血Treg细胞数量及结肠局部Foxp3表达上调, 而外周血Th17细胞数量及结肠组织IL-17表达下调; 由此可见两者的共同作用机制可能为通过调节炎症因子的表达, 进而促进Treg/Th17平衡, 从而发挥抗炎及免疫调节作用, 且两者共同作用效果更佳。

总之, UC的发病与Treg/Th17失衡相关, 同时姜黄素及MSCs可通过调节Treg/Th17及其相关细胞因子之间的平衡发挥治疗作用, 且两者共同作用较单用效果显著, 但姜黄素联合MSCs治疗UC的共同机制还需进一步研究。此研究在中药联合免疫治疗UC上提供了新的思路, 为进一步的临床研究提供了理论基础。

4 参考文献

- Thia KT, Loftus EV, Sandborn WJ, Yang SK. An update on the epidemiology of inflammatory bowel disease in Asia. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 3167-3182 [PMID: 19086963 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2008.02158.x]
- Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM, Ghali WA, Ferris M, Chernoff G, Benchimol EI, Panaccione R, Ghosh S, Barkema HW, Kaplan GG. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterology* 2012; 142: 46-54. e42; quiz e30 [PMID: 22001864 DOI: 10.1053/j.gastro.2011.10.001]
- Zhou H, Beevers CS, Huang S. The targets of curcumin. *Curr Drug Targets* 2011; 12: 332-347 [PMID: 20955148]
- Srivastava RM, Singh S, Dubey SK, Misra K, Khar A. Immunomodulatory and therapeutic activity of curcumin. *Int Immunopharmacol* 2011; 11: 331-341 [PMID: 20828642 DOI: 10.1016/j.intimp.2010.08.014]
- Kaplan JM, Youd ME, Lodie TA. Immunomodulatory activity of mesenchymal stem cells. *Curr Stem Cell Res Ther* 2011; 6: 297-316 [PMID: 21190531]
- Wei Y, Nie Y, Lai J, Wan YJ, Li Y. Comparison of the population capacity of hematopoietic and mesenchymal stem cells in experimental colitis rat model. *Transplantation* 2009; 88: 42-48 [PMID: 19584679 DOI: 10.1097/TP.0b013e3181a9f0a7]
- Morris GP, Beck PL, Herridge MS, Depew WT, Szwczuk MR, Wallace JL. Hapten-induced model of chronic inflammation and ulceration in the rat colon. *Gastroenterology* 1989; 96: 795-803 [PMID: 2914642]
- 杨辉, 蔡光, 刘柏炎, 蔡营, 谢勇. 首次换液时间对贴壁法培养骨髓间充质干细胞纯度及增殖的影响. *中国组织工程研究与临床康复* 2007; 11: 3868-3871
- 王皓, 欧阳钦, 胡仁玮. 三硝基苯磺酸结肠炎动物模型的建立. *胃肠病学* 2001; 6: 7-10
- Koga H, Sakisaka S, Ohishi M, Kawaguchi T, Taniguchi E, Sasatomi K, Harada M, Kusaba T, Tanaka M, Kimura R, Nakashima Y, Nakashima O, Kojiro M, Kurohiji T, Sata M. Expression of cyclooxygenase-2 in human hepatocellular carcinoma: relevance to tumor dedifferentiation. *Hepatology* 1999; 29: 688-696 [PMID: 10051469]
- Endo K, Shiga H, Kinouchi Y, Shimosegawa T. [Inflammatory bowel disease: IBD]. *Rinsho Byori* 2009; 57: 527-532 [PMID: 19621784]
- Wallace KL, Zheng LB, Kanazawa Y, Shih DQ. Immunopathology of inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 6-21 [PMID: 24415853 DOI: 10.3748/wjg.v20.i1.6]
- Van Damme N, De Keyser F, Demetter P, Baeten D, Mielants H, Verbruggen G, Cuvelier C, Veys EM, De Vos M. The proportion of Th1 cells, which prevail in gut mucosa, is decreased in inflammatory bowel syndrome. *Clin Exp Immunol* 2001; 125: 383-390 [PMID: 11531945]
- MacDonald TT, Monteleone G, Pender SL. Recent developments in the immunology of inflammatory bowel disease. *Scand J Immunol* 2000; 51: 2-9 [PMID: 10632969]
- Hovhannisyan Z, Treatman J, Littman DR, Mayer L. Characterization of interleukin-17-producing regulatory T cells in inflamed intestinal mucosa from patients with inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology* 2011; 140: 957-965 [PMID: 21147109 DOI: 10.1053/j.gastro.2010.12.002]
- Huang Z, Jiang Y, Yang Y, Shao J, Sun X, Chen J, Dong L, Zhang J. 3,3'-Diindolylmethane alleviates oxazolone-induced colitis through Th2/Th17 suppression and Treg induction. *Mol Immunol* 2013; 53: 335-344 [PMID: 23085552 DOI: 10.1016/j.molimm.2012.09.007]
- Li Z, Arijis I, De Hertogh G, Vermeire S, Noman M, Bullens D, Coorevits L, Sagaert X, Schuit F, Rutgeerts P, Ceuppens JL, Van Assche G. Reciprocal changes of Foxp3 expression in blood and intestinal mucosa in IBD patients responding to infliximab. *Inflamm Bowel Dis* 2010; 16: 1299-1310 [PMID: 20196149 DOI: 10.1002/ibd.21229]
- Chen Z, Lin F, Gao Y, Li Z, Zhang J, Xing Y, Deng Z, Yao Z, Tsun A, Li B. FOXP3 and ROR γ t: transcriptional regulation of Treg and Th17. *Int Immunopharmacol* 2011; 11: 536-542 [PMID: 21081189 DOI: 10.1016/j.intimp.2010.08.014]

- 10.1016/j.intimp.2010.11.008]
- 19 Veltkamp C, Ruhwald R, Giesem T, Autschbach F, Kaden I, Veltkamp R, Sartor RB, Stremmel W. CD4+CD25+ cell depletion from the normal CD4+ T cell pool prevents tolerance toward the intestinal flora and leads to chronic colitis in immunodeficient mice. *Inflamm Bowel Dis* 2006; 12: 437-446 [PMID: 16775487]
- 20 Eastaff-Leung N, Mabarrack N, Barbour A, Cummins A, Barry S. Foxp3+ regulatory T cells, Th17 effector cells, and cytokine environment in inflammatory bowel disease. *J Clin Immunol* 2010; 30: 80-89 [PMID: 19936899 DOI: 10.1007/s10875-009-9345-1]
- 21 Chen Z, Laurence A, Kanno Y, Pacher-Zavisin M, Zhu BM, Tato C, Yoshimura A, Hennighausen L, O'Shea JJ. Selective regulatory function of Socs3 in the formation of IL-17-secreting T cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006; 103: 8137-8142 [PMID: 16698929]
- 22 Dai J, Zhang GB, Gao N, Xi QH, Li YQ, Pang Z, Zhao Y, Zhao JM, Nie JS, Chen WC. [The expression of peripheral Th1 and Th17 cells in inflammatory bowel disease and its potential clinical value]. *Zhonghua Neike Zazhi* 2013; 52: 375-378 [PMID: 23945300]
- 23 Song L, Zhou R, Huang S, Zhou F, Xu S, Wang W, Yi F, Wang X, Xia B. High intestinal and systemic levels of interleukin-23/T-helper 17 pathway in Chinese patients with inflammatory bowel disease. *Mediators Inflamm* 2013; 2013: 425915 [PMID: 24382939]
- 24 Sharma S, Chopra K, Kulkarni SK, Agrewala JN. Resveratrol and curcumin suppress immune response through CD28/CTLA-4 and CD80 co-stimulatory pathway. *Clin Exp Immunol* 2007; 147: 155-163 [PMID: 17177975]
- 25 Huang J, Huang K, Lan T, Xie X, Shen X, Liu P, Huang H. Curcumin ameliorates diabetic nephropathy by inhibiting the activation of the SphK1-S1P signaling pathway. *Mol Cell Endocrinol* 2013; 365: 231-240 [PMID: 23127801 DOI: 10.1016/j.mce.2012.10.024]
- 26 Deguchi Y, Andoh A, Inatomi O, Yagi Y, Bamba S, Araki Y, Hata K, Tsujikawa T, Fujiyama Y. Curcumin prevents the development of dextran sulfate Sodium (DSS)-induced experimental colitis. *Dig Dis Sci* 2007; 52: 2993-2998 [PMID: 17429738]
- 27 Jacob A, Wu R, Zhou M, Wang P. Mechanism of the Anti-inflammatory Effect of Curcumin: PPAR-gamma Activation. *PPAR Res* 2007; 2007: 89369 [PMID: 18274631 DOI: 10.1155/2007/89369]
- 28 Chang JW, Hung SP, Wu HH, Wu WM, Yang AH, Tsai HL, Yang LY, Lee OK. Therapeutic effects of umbilical cord blood-derived mesenchymal stem cell transplantation in experimental lupus nephritis. *Cell Transplant* 2011; 20: 245-257 [PMID: 20719085 DOI: 10.3727/096368910X520056]
- 29 Holzer U, van Royen-Kerkhof A, van der Torre P, Kuemmerle-Deschner J, Well C, Handgretinger R, Mueller I, Wulffraat N. Successful autologous stem cell transplantation in two patients with juvenile dermatomyositis. *Scand J Rheumatol* 2010; 39: 88-92 [PMID: 20132077 DOI: 10.3109/03009740903096622]
- 30 Zhou H, Guo M, Bian C, Sun Z, Yang Z, Zeng Y, Ai H, Zhao RC. Efficacy of bone marrow-derived mesenchymal stem cells in the treatment of sclerodermatous chronic graft-versus-host disease: clinical report. *Biol Blood Marrow Transplant* 2010; 16: 403-412 [PMID: 19925878 DOI: 10.1016/j.bbmt.2009.11.006]
- 31 He XW, He XS, Lian L, Wu XJ, Lan P. Systemic infusion of bone marrow-derived mesenchymal stem cells for treatment of experimental colitis in mice. *Dig Dis Sci* 2012; 57: 3136-3144 [PMID: 22752635 DOI: 10.1007/s10620-012-2290-5]
- 32 Ko IK, Kim BG, Awadallah A, Mikulan J, Lin P, Letterio JJ, Dennis JE. Targeting improves MSC treatment of inflammatory bowel disease. *Mol Ther* 2010; 18: 1365-1372 [PMID: 20389289 DOI: 10.1038/mt.2010.54]

编辑 田滢 电编 鲁亚静



Nrf2及激动剂与肝脏疾病的关系

韩菲, 郭沛然, 王飞, 侯冬杰, 孙玉凤

韩菲, 王飞, 侯冬杰, 孙玉凤, 河北医科大学第二医院消化内科 河北省石家庄市 050000

郭沛然, 河北医科大学 河北省石家庄市 050000

韩菲, 主要从事中西医结合内科的研究。

作者贡献分布: 韩菲负责文献相关资料的搜集、整理及论文的撰写工作; 孙玉凤负责制定论文研究方向及论文修改; 郭沛然、王飞及侯冬杰负责收集相关资料。

通讯作者: 孙玉凤, 教授, 主任医师, 050000, 河北省石家庄市新华区和平西路215号, 河北医科大学第二医院消化内科。sunyufey@163.com

收稿日期: 2013-11-26 修回日期: 2013-12-21

接受日期: 2013-12-27 在线出版日期: 2014-04-28

Nrf2 and Nrf2 activators in hepatic diseases

Fei Han, Pei-Ran Guo, Fei Wang, Dong-Jie Hou, Yu-Feng Sun

Fei Han, Fei Wang, Dong-Jie Hou, Yu-Feng Sun, the Second Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050000, Hebei Province, China

Pei-Ran Guo, Hebei Medical University, Shijiazhuang 050000, Hebei Province, China

Correspondence to: Yu-Feng Sun, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, the Second Hospital of Hebei Medical University, 215 Heping West Road, Xinhua District, Shijiazhuang 050000, Hebei Province, China. sunyufey@163.com

Received: 2013-11-26 Revised: 2013-12-21

Accepted: 2013-12-27 Published online: 2014-04-28

Abstract

Oxidative stress is evidently related to hepatic diseases. Nuclear erythroid-2 related factor 2 (Nrf2) is one of the most important regulators of cells' protection against oxidative stress. Nrf2 induces the transcription of a wide array of genes encoding antioxidant enzymes and detoxification enzymes, cleans reactive oxygen species and relieves apoptosis. This review aims to illustrate the Nrf2/Keap1-ARE antioxidant pathway, investigate its relation with hepatic diseases and discuss the potential therapeutic effect of Nrf2 activators.

© 2014 Baishideng Publishing Group Co., Limited. All rights reserved.

Key Words: Oxidative stress; Nrf2; Reactive oxygen species

Han F, Guo PR, Wang F, Hou DJ, Sun YF. Nrf2 and Nrf2

activators in hepatic diseases. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(12): 1651-1657 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/1651.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i12.1651>

摘要

氧化应激与肝脏疾病关系密切。核因子E2相关因子2(Nuclear erythroid-2 related factor 2, Nrf2)是细胞抵御氧化应激的一个重要调控因子,可诱导抗氧化酶及Ⅱ相解毒酶的表达,清除活性氧族,减轻细胞凋亡。本文对Nrf2/Keap-ARE抗氧化通路进行概述,探讨其与肝脏疾病的联系以及Nrf2激动剂潜在的治疗作用。

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 氧化应激; 核因子E2相关因子2; 活性氧族

核心提示: 氧化应激是诸多肝脏疾病共同的发病机制,核因子E2相关因子2(nuclear erythroid-2 related factor 2, Nrf2)作为机体重要的抗氧化蛋白,可通过Keap-1/ARE特异激活,从而发挥保护肝细胞作用。其激动剂已在诸多基础实验中取得显著成效,故Nrf2激动剂的开发显得尤为必要。

韩菲, 郭沛然, 王飞, 侯冬杰, 孙玉凤. Nrf2及激动剂与肝脏疾病的关系. *世界华人消化杂志* 2014; 22(12): 1651-1657 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/1651.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i12.1651>

0 引言

核因子E2相关因子2(nuclear erythroid-2 related factor 2, Nrf2)是一个由氧化应激介导的转录因子,伴随一系列下游目的基因以保护细胞。Nrf2近年来被当作治疗肝脏疾病的一个新靶点。在常见肝病如非酒精性脂肪肝(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)、脂肪性肝炎(nonalcoholic steatohepatitis, NASH)、酒精性肝病和药物引起的肝损伤中,Nrf2的激活可延缓这些疾病的进程。

1 Nrf2的概述

Nrf2首次从人类白血病细胞系(K562)的互补DNA文库中克隆出来,具有高度保守碱性亮氨

■背景资料

氧化应激贯穿于诸多肝脏疾病的整个过程,且与胰岛素抵抗、脂代谢等机制密切相关,核因子E2相关因子2(nuclear erythroid-2 related factor 2, Nrf2)是重要的抗氧化蛋白,可激活下游HO-1等发挥抗氧化机制。

■同行评议者

胡国信, 副教授, 主任医师, 南昌大学第一附属医院 传染科

■ 研发前沿

目前关于Nrf2及其激动剂的研究停留于基础实验,临床相关研究较少,大量药物如姜黄素等可特异激活Nrf2-Keap1通路,然而Nrf2的激动剂尚未作为上市药品广泛应用于临床。

酸拉链结构(bZIP). 由于C端的DNA结合域和N端的酸性活化域, bZIP的氨基酸序列与之前证实的NF-E2及Nrf1高度相似. 此外, Nrf2在人体组织中普遍表达, 并在解毒组织尤其是肝、肾组织中表达较高^[1].

抗氧化反应元件(antioxidant reactive element, ARE)是一段位于解毒基因上游启动子区域的DNA序列, Nrf2与之结合从而调控抗氧化酶的表达^[2]. 在内环境稳态的情况下, Nrf2通过N端与Kelch样环氧丙烷相关蛋白1(Kelch-like ECH-associated protein1, Keap1)结合锚定在胞质内, 从而抑制Nrf2活化^[3]. 当受到来自活性氧或亲核剂信号攻击后, Nrf2和Keap1解离^[4,5], 转位进入细胞核, 与一系列转录调节蛋白结合为异二聚体. 常见的交互作用包括与转录调节因子Jun和Fos的反应, 二者均为转录因子的活化蛋白1家族的成员^[6,7]. 通过二聚化, 这些复合物与AREs结合一方面可激活转录, 如Jun-Nrf2复合物^[6], 另一方面可抑制转录, 如Fos-Nrf2复合物^[7]. 被激活或抑制ARE的位点决定了哪些下游基因的转录将受到这些因素调控. 本综述旨在强调Nrf2及其下游基因在细胞水平的作用, 包括药物代谢、活性氧族(reactive oxygen species, ROS)的清除、谷胱甘肽水平的调节以及应激蛋白的变化等. 如果Nrf2可以产生这些特定效应, 则可将Nrf2作为一个潜在的药物靶点以抵御肝细胞损伤.

2 Nrf2在肝损伤和肝病中的作用

作为代谢的第一站, 肝脏通常暴露在较高浓度的外源物和其他化学物质下, 因此肝脏具备一系列机制以抵御有害化学物质及其代谢产物. 尽管如此, 肝脏仍易受到中间活性物质引起的氧化损伤. 这是人类健康的一个巨大困境, 因为随着年龄增长, 机体抵御氧化应激的能力逐渐衰退, 使得年长个体更易产生肝损伤和肝脏疾病. 氧化损伤与一些肝病密切相关, 例如: NASH^[8]、肝硬化^[9]、急性肝炎^[10], 甚至于肝癌^[11]. 此外, 由于肝脏毒性效应, 无法进行更深层的药物试验, 氧化应激引发的肝损伤常阻碍治疗进展. 因此, 抵御毒性的能力以及降低肝脏的毒性易感性变得十分有价值.

大量文献提示在氧化应激过程中产生的第一、二阶段的药物代谢酶、外向转运蛋白以及其他细胞保护蛋白受到Nrf2调控. Nrf2基因敲除鼠的发展为研究Nrf2在疾病中的发病机制和抵御肝毒性的保护作用提供了良好平台. 除此之

外, 新兴的Nrf2激动剂和抑制剂不断涌现并用于研究Nrf2信号通路.

Nrf2基因敲除鼠可用于观察细胞内谷胱甘肽(glutathione, GSH)合成力. GSH通过解毒有害化学物质、直接或间接以酶形式与有毒物质结合保护细胞免受氧化应激. 长期暴露在有毒物质下会消耗GSH并最终导致氧化应激. Nrf2的解毒作用将通过以下几种途径: 首先, 有研究发现Nrf2基因敲除鼠模型组肝细胞GSH水平下降, 表明Nrf2敲除潜在影响GSH的合成机制^[12]. 除了该模型鼠缺乏GSH外, GSH与有毒化学物质的结合能力亦下降. N谷胱甘肽-S转移酶参与催化二者的结合, 而该酶在Nrf2基因敲除鼠体内的表达水平较低^[13].

血红素加氧酶-1(或热休克蛋白32)(heme oxygenase-1, HO-1)是氧化应激过程中另一个受Nrf2调控的靶物质. HO-1通过降解促氧化作用的游离血红素生成CO及胆红素以抵御细胞内氧化应激. 目前已证实氧化应激以及HO-1启动子的ARE上游的Nrf2可诱导鼠Hepa细胞HO-1表达^[14]. 此外, 野生型鼠体内提取的巨噬细胞通过有毒物质刺激可诱导HO-1生成, 而Nrf2基因敲除鼠HO-1表达未改变^[15]. Reisman等^[16]最近研究表明Nrf2激动剂CDDO-Im(一类三萜抗癌化合物)可诱导野生型鼠肝组织HO-1的表达, 而Nrf2基因敲除鼠HO-1表达未改变, 证实Nrf2在调控细胞保护蛋白方面发挥了十分重要的作用.

此外, 一些研究提示大鼠模型和除肝损伤、肝病之外的人生理功能有相似之处. 例如, Nrf2基因敲除鼠急性肾损伤加剧^[17], 与此同时, 女性系统性红斑狼疮患者(一种伴随氧化应激及Nrf2基因G-653A位点突变的自身免疫性疾病)表现出严重肾炎^[18]. 另一个相关案例体现在Nrf2的活化在皮肤癌发病中起一定作用. 研究表明, Nrf2被激活的大鼠皮肤癌发生率较低^[19], 并且最近有关人类癌组织的一项研究表明皮肤鳞癌细胞Nrf2基因突变率较高^[20].

3 Nrf2激动剂: 一类新的治疗药物

在过去的数年间, 众多天然的和人工合成的化合物已被证实一系列的系统中可激活Nrf2. Nrf2的化学诱导剂按其化学结构归纳为10类. 这些化合物的其中一部分已用于临床试验以治疗多发性硬化症、肌营养不良、皮肤癌和慢性肾病等并取得一定疗效. 目前临床研究尚未开展到肝病领域, 通过总结Nrf2在其他疾病阶段所发

挥的治疗效果可推测Nrf2的活化可能缓解不同类型的肝脏损伤和疾病。

例如, Pergola在最近的一项研究中通过观察2型糖尿病合并慢性肾病(chronic kidney disease, CKD)患者给予bardoxolone(三萜类化合物, 一种抗氧化炎症调节因子)对肾功能的影响^[21]。最终发现, 经过4 wk给药肾小球滤过率(glomerular filtration rate, GFR)稳固升高(血压未变化)且统计学有显著差异, 此外, 继续给予4 wk更高剂量时GFR仍持续升高。在第56天同基础水平相比, 血肌酐水平下降, 相应的内生肌酐清除率上升。实验过程中, 患者未有证据表现出肝毒性且血胆红素和乳酸脱氢酶水平均未改变。同de Zeeuw等^[22]的短尾猴研究结果一致, 经bardoxolone治疗的短尾猴肝脏组织病理学检查未表现出异常。尽管, 该研究并未提到在不伴随严重不良反应的前提下, 经过更长时间给药是否仍维持该效应, bardoxolone及Nrf2的激活剂用于缓解肾病进程还是首次。作为后续研究, 研究人员证实CKD患者经过治疗在第24和52周GFR显著升高^[21], 表明该药物的治疗作用可长久维持并且bardoxolone可作为CKD患者的潜在治疗药物。然而, 该领域的一些专家认为GFR的升高可能源于肾小球血流动力学的改变(尤其是球内压升高)而不是纤维化的改善^[23,24]。针对这些评论, 作者强调即使终止治疗后GFR仍持续升高4 wk, 表明这一结果并非与球内流体静力学压力改变一致。

除了CKD的相关研究之外, 最近研究发现bardoxolone在大鼠缺血模型中有一定抵御急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)的能力^[25]。先前研究亦表明Nrf2的激动剂莱菔硫烷可一定程度阻止大鼠AKI的进程^[26], 并且Nrf2基因敲除鼠缺血性的急性肾损伤较为恶化^[17]。同这些结论相比较, 肾组织缺血再灌注可导致血尿素氮浓度升高, Wu等^[26]最近的研究表明经bardoxolone预处理可以阻止这一现象。此外, 同未用药组的模型鼠相比, 给药组大鼠肾脏组织病理学表明肾损伤、炎症以及细胞凋亡程度较轻。由于该实验发现给药组大鼠Nrf2、过氧化物酶增殖激活受体 γ 、HO-1 mRNA水平显著升高, 因此药物可能通过该途径抵御AKI的进程。

4 Nrf2激动剂在治疗肝损伤和肝脏疾病中的应用前景

尽管所有的临床有关Nrf2的研究目前都集中于肾病, 仍有大量的文献和动物研究表明Nrf2的活

化可以预防或者潜在缓解肝脏疾病。在Nrf2激动剂可用于治疗肝损伤和肝脏疾病之前, 需要进行大量基础和临床研究。由于我国特殊的饮食生活结构, NAFLD、NASH、酒精性肝病和药物性肝损伤(drug induced liver injury, DILI)发病率较高, 因此研究Nrf2激动剂在临床肝病的应用前景尤为必要。

4.1 NAFLD和NASH 多重研究表明, 非酒精性脂肪性肝病的进展源于多重机制共同作用从而导致细胞损伤, 凋亡, 炎症, 纤维化, 最终发展为非酒精性脂肪性肝炎^[27]。随着肝脏中甘油三酯的累积, 线粒体呼吸链损伤导致ROS生成过多^[28]以及线粒体谷胱甘肽减少^[29], 持续性ROS的产生可降低胰岛素敏感性并进一步阻止甘油三酯的排出^[30,31]。NASH的其他特征包括超氧化物歧化酶和过氧化氢酶活性减低^[32,33], 肝细胞内脂质过氧化增强。已经证实, 脂质过氧化会阻碍核苷酸和蛋白质的合成从而引发细胞凋亡, 炎症反应和肝纤维化^[34]。

Sugimoto等^[35]研究证实Nrf2在NASH中发挥一定作用, Nrf2基因敲除鼠会导致疾病的迅速进展。在NASH的数个发病阶段内, Nrf2的活化可能成为一个潜在的治疗手段。首先, 在疾病的初始阶段, 脂质在肝细胞内沉积, 通过给药CDDO-Im活化Nrf2可有效阻止野生型鼠肝脏脂质堆积, 而在Nrf2基因敲除鼠中未表现, 表明Nrf2基因活化可降低脂肪酸合成酶基因的表达^[36]。另一方面, Nrf2可能通过减轻炎症反应从而起到保护作用。核转录因子- κ B作为一个重要的与炎症反应相关的细胞信号因子, 有研究表明, 在细胞培养和啮齿类动物系统中, 一些化学治疗物质会同时诱导Nrf2的表达和NF- κ B的抑制^[37]。此外, 在发病阶段, 通过对超氧化物歧化酶, 过氧化氢酶和抗氧化酶的活化可成为新的潜在治疗手段。Nrf2激动剂Protandim已用于临床试验并相应增加红细胞超氧化物歧化酶活性达30%, 过氧化氢酶活性达54%^[38]。最终, Nrf2的活化可调控转录生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)-血浆中的一种促纤维化信号因子, 从而减轻NASH中的纤维化程度。最近一项研究表明, 在人类肝星状细胞系中莱菔硫烷通过Nrf2介导抑制TGF- β 信号, 从而减轻肝脏纤维化^[39]。该结果最终体现在对肝星状细胞活化和纤维生成基因表达的抑制^[39], 表明在肝脏中Nrf2的活化有助于抑制纤维生成。该发现印证了先前的一份报道: 在鼠胚胎成纤维细胞中, Nrf2的过表达会

■ 相关报道

氧化应激作为近些年的热门话题之一, 与诸多疾病密切相关, 大量文献证实氧化应激对肝脏造成损伤从而引发一系列疾病, 通过激活机体抗氧化系统, 可有效抵御氧化应激引发的肝损伤。

■ 创新盘点

目前多数文献着重于Nrf2的基础实验研究,其临床相关数据较少,本论文着重于Nrf2在未来临床相关的应用前景。

导致TGF- β 表达的显著性下降从而抑制肝纤维化^[40]。

4.2 酒精性肝病 近乎1/5的酗酒者最终发展为酒精性肝炎, 1/3的人发展为肝硬化^[34], 酒精性肝病已成为日益关注的话题。由于大部分酒精代谢在肝脏中进行, 肝脏成为了酒精消耗过度引发损伤的主要场所。酒精代谢主要通过3个酶学途径: 肝细胞乙醇脱氢酶对乙醇的氧化, 细胞色素P450 2E1(CYP2E1)催化的微粒体氧化以及脂肪酸乙酯合成酶催化的非氧化性代谢。酒精引发肝损伤的途径很多: 首先, 乙醇脱氢酶把部分酒精转化为乙醛。乙醛的产生诱导肝星状细胞胶原I的表达并引发纤维化^[34]; 另一方面, 乙醛诱导TGF- β 的表达从而促进并增强人肝星状细胞的纤维生成^[41]。此外, 乙醛产物升高引起的重要下游效应包括: GSH减少, 脂质过氧化, ROS和乙醛加合物的累积^[42]。其次, CYP2E1介导的乙醇代谢发生在慢性酒精消耗过程中, 此时乙醇脱氢酶趋近饱和, 从而生成额外的乙醛、ROS和自由基。由于NADPH氧化酶活性显著增强, CYP2E1生成大量的O²⁻和H₂O₂, 二者皆为ROS的组成部分并导致氧化应激。此外, 临床研究表明慢性乙醇消耗可诱导CYP2E1, 加剧其在肝细胞内发挥的氧化应激效应^[43]。

在酒精性肝病的发病机制中, 由于研究结果存在分歧, Nrf2是否起主导作用尚未可知。很多人认为在正常CYP2E1的催化周期中, Nrf2的活化在对抗ROS引起的氧化应激方面至关重要。临床前期的研究证实乙醇诱导的CYP2E1的表达上调了Nrf2及其靶蛋白HO-1^[44]。同时该研究表明, 通过小干扰RNA沉默细胞Nrf2基因, 乙醇诱导的ROS生成和脂质过氧化产物增多^[44]。此外, Nrf2对抗乙醇诱导损伤的最有力证据可能来自于Nrf2基因敲除鼠。有研究表明, 当饲喂一定剂量乙醇时, 同野生型鼠相比, Nrf2基因敲除鼠表现出更高的肝脏相关死亡率^[45]。乙醇对于Nrf2基因敲除鼠的损害表现在脂肪生成增加, 细胞和线粒体内的谷胱甘肽减少以及Kupffer细胞介导的炎症反应增强^[45]。此外, 最近研究表明, Nrf2的活化会诱导参与磷酸戊糖途径(细胞产生NADPH的主要来源)的酶的基因编码, 从而导致Nrf2基因敲除鼠肝脏内NADPH浓度较低而无法抵御氧化应激损伤^[46]。该研究强有力指出Nrf2在乙醇引起的氧化应激中起保护作用。然而, 有相对的研究认为尽管HO-1在保护机制中至关重要, 损伤期间HO-1的诱导机制独立于Nrf2。其中

一项研究显示长期饲喂乙醇的大鼠肝Nrf2表达降低^[47]。ATF4作为AREs的另一调控因子, 可上调对抗氧化应激基因的表达^[47]。Yeligar等^[48]认为在Kupffer细胞中乙醇介导产生的HO-1主要由低氧诱导因子-1 α 调控而非Nrf2。

总之, 由于Nrf2药物激动剂并未作为一个预防该病的手段而试用于任何动物模型, 因此在缓解酒精性肝病这一领域的研究有待深入。

4.3 DILI 异生物由于其毒性不同可导致多种方式的肝损伤。总体而言, 他们可通过活化Kupffer细胞或引起组织直接损伤从而引发肝脏一系列炎症反应, 包括: 活性中间体的形成, 蛋白加合物累积, 以及药物代谢酶的改变。这一中间产物介导的毒性反应最终引发共价键结合, 脂质过氧化进而导致氧化应激。

N-乙酰对氨基酚(N-acetyl-p-aminophenol, APAP)在全世界广泛用于镇痛和退热, 是美国引发急性肝衰的主要原因, 他亦成为研究DILI潜在机制的模式药物。APAP的代谢导致高活性电子体的生成, 谷胱甘肽减少, 蛋白加合物生成以及氧化应激。APAP毒性反应产生的氧化应激暗示Nrf2在这一过程中的作用。研究证实, 暴露在APAP下, 同野生型鼠相比Nrf2基因敲除鼠表现出更为严重的肝损伤和较高的死亡率^[49-51], 野生型鼠Nrf2核转位速率提高了60 min^[52]。并且, Nrf2的激活物CDDO-Im通过诱导HO-1、Nqo1和谷氨酸-半胱氨酸连接酶保护野生型鼠免受APAP肝毒性损伤^[16]。此外, Keap-1敲除鼠肝脏呈现较高浓度的NADPH, 有助于机体防御氧化应激^[46]。Wu等研究表明APAP毒性亦诱导肝细胞膜转运蛋白Mrp2、Mrp3和Mrp4的表达且与Nrf2关系密切^[50,53], 提示他们在APAP解毒或代谢中十分重要。除此之外, 最近研究显示, Nrf2基因敲除鼠更易遭受1-溴丙烷攻击导致肝细胞毒性^[54]。该化学物质诱发的肝细胞毒性反应包括: 谷胱甘肽减少, 丙二醛水平升高(脂质过氧化产物)。以上研究表明, Nrf2的激活可能潜在保护肝脏抵御DILI, 但更多研究有待证实这一假设。

5 结论

线粒体是ROS产生的主要场所之一, 肝脏富含线粒体因此极易遭受活性氧族的攻击从而引发氧化应激。Nrf2在肝细胞的保护和各项解毒酶的诱导表达中起关键作用, 可有效降低肝脏氧化应激的敏感性, 维持肝脏稳定的生理功能。故有待更深入研究, 为临床治疗肝脏疾病提供新靶点。

6 参考文献

1 Moi P, Chan K, Asunis I, Cao A, Kan YW. Isolation of NF-E2-related factor 2 (Nrf2), a NF-E2-like basic leucine zipper transcriptional activator that binds to the tandem NF-E2/AP1 repeat of the beta-globin locus control region. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1994; 91: 9926-9930 [PMID: 7937919 DOI: 10.1073/pnas.91.21.9926]

2 Aleksunes LM, Manautou JE. Emerging role of Nrf2 in protecting against hepatic and gastrointestinal disease. *Toxicol Pathol* 2007; 35: 459-473 [PMID: 17562481 DOI: 10.1080/01926230701311344]

3 Itoh K, Wakabayashi N, Katoh Y, Ishii T, Igarashi K, Engel JD, Yamamoto M. Keap1 represses nuclear activation of antioxidant responsive elements by Nrf2 through binding to the amino-terminal Neh2 domain. *Genes Dev* 1999; 13: 76-86 [PMID: 9887101 DOI: 10.1101/gad.13.1.76]

4 Kobayashi M, Yamamoto M. Molecular mechanisms activating the Nrf2-Keap1 pathway of antioxidant gene regulation. *Antioxid Redox Signal* 2005; 7: 385-394 [PMID: 15706085 DOI: 10.1089/ars.2005.7.385]

5 Itoh K, Tong KI, Yamamoto M. Molecular mechanism activating Nrf2-Keap1 pathway in regulation of adaptive response to electrophiles. *Free Radic Biol Med* 2004; 36: 1208-1213 [PMID: 15110385 DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2004.02.075]

6 Venugopal R, Jaiswal AK. Nrf2 and Nrf1 in association with Jun proteins regulate antioxidant response element-mediated expression and coordinated induction of genes encoding detoxifying enzymes. *Oncogene* 1998; 17: 3145-3156 [PMID: 9872330 DOI: 10.1038/sj.onc.1202237]

7 Venugopal R, Jaiswal AK. Nrf1 and Nrf2 positively and c-Fos and Fra1 negatively regulate the human antioxidant response element-mediated expression of NAD(P)H: quinone oxidoreductase1 gene. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1996; 93: 14960-14965 [PMID: 8962164 DOI: 10.1073/pnas.93.25.14960]

8 Rolo AP, Teodoro JS, Palmeira CM. Role of oxidative stress in the pathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis. *Free Radic Biol Med* 2012; 52: 59-69 [PMID: 22064361 DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2011.10.003]

9 Aldaba-Muruato LR, Moreno MG, Shibayama M, Tsutsumi V, Muriel P. Protective effects of allopurinol against acute liver damage and cirrhosis induced by carbon tetrachloride: modulation of NF- κ B, cytokine production and oxidative stress. *Biochim Biophys Acta* 2012; 1820: 65-75 [PMID: 22056511]

10 Ivanov AV, Smirnova OA, Ivanova ON, Masalova OV, Kochetkov SN, Isaguliantis MG. Hepatitis C virus proteins activate NRF2/ARE pathway by distinct ROS-dependent and independent mechanisms in HUH7 cells. *PLoS One* 2011; 6: e24957 [PMID: 21931870 DOI: 10.1371/journal.pone.0024957]

11 Hagen TM, Huang S, Curnutte J, Fowler P, Martinez V, Wehr CM, Ames BN, Chisari FV. Extensive oxidative DNA damage in hepatocytes of transgenic mice with chronic active hepatitis destined to develop hepatocellular carcinoma. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1994; 91: 12808-12812 [PMID: 7809125 DOI: 10.1073/pnas.91.26.12808]

12 Chan JY, Kwong M. Impaired expression of glutathione synthetic enzyme genes in mice with tar-

geted deletion of the Nrf2 basic-leucine zipper protein. *Biochim Biophys Acta* 2000; 1517: 19-26 [PMID: 11118612 DOI: 10.1016/S0167-4781(00)00238-4]

13 Chanas SA, Jiang Q, McMahon M, McWalter GK, McLellan LJ, Elcombe CR, Henderson CJ, Wolf CR, Moffat GJ, Itoh K, Yamamoto M, Hayes JD. Loss of the Nrf2 transcription factor causes a marked reduction in constitutive and inducible expression of the glutathione S-transferase Gsta1, Gsta2, Gstm1, Gstm2, Gstm3 and Gstm4 genes in the livers of male and female mice. *Biochem J* 2002; 365: 405-416 [PMID: 11991805 DOI: 10.1042/BJ20020320]

14 Gong P, Stewart D, Hu B, Li N, Cook J, Nel A, Alam J. Activation of the mouse heme oxygenase-1 gene by 15-deoxy-Delta(12,14)-prostaglandin J(2) is mediated by the stress response elements and transcription factor Nrf2. *Antioxid Redox Signal* 2002; 4: 249-257 [PMID: 12006176 DOI: 10.1089/152308602753666307]

15 Ishii T, Itoh K, Takahashi S, Sato H, Yanagawa T, Katoh Y, Bannai S, Yamamoto M. Transcription factor Nrf2 coordinately regulates a group of oxidative stress-inducible genes in macrophages. *J Biol Chem* 2000; 275: 16023-16029 [PMID: 10821856 DOI: 10.1074/jbc.275.21.16023]

16 Reisman SA, Buckley DB, Tanaka Y, Klaassen CD. CDDO-Im protects from acetaminophen hepatotoxicity through induction of Nrf2-dependent genes. *Toxicol Appl Pharmacol* 2009; 236: 109-114 [PMID: 19371629 DOI: 10.1016/j.taap.2008.12.024]

17 Liu M, Grigoryev DN, Crow MT, Haas M, Yamamoto M, Reddy SP, Rabb H. Transcription factor Nrf2 is protective during ischemic and nephrotoxic acute kidney injury in mice. *Kidney Int* 2009; 76: 277-285 [PMID: 19436334 DOI: 10.1038/ki.2009.157]

18 Córdova EJ, Velázquez-Cruz R, Centeno F, Baca V, Orozco L. The NRF2 gene variant, -653G/A, is associated with nephritis in childhood-onset systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2010; 19: 1237-1242 [PMID: 20507872 DOI: 10.1177/0961203310367917]

19 Liu J, Gu X, Robbins D, Li G, Shi R, McCord JM, Zhao Y. Protandim, a fundamentally new antioxidant approach in chemoprevention using mouse two-stage skin carcinogenesis as a model. *PLoS One* 2009; 4: e5284 [PMID: 19384424 DOI: 10.1371/journal.pone.0005284]

20 Kim YR, Oh JE, Kim MS, Kang MR, Park SW, Han JY, Eom HS, Yoo NJ, Lee SH. Oncogenic NRF2 mutations in squamous cell carcinomas of oesophagus and skin. *J Pathol* 2010; 220: 446-451 [PMID: 19967722 DOI: 10.1002/path.2653]

21 Pergola PE, Raskin P, Toto RD, Meyer CJ, Huff JW, Grossman EB, Krauth M, Ruiz S, Audhya P, Christ-Schmidt H, Wittes J, Warnock DG. Bardoxolone methyl and kidney function in CKD with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2011; 365: 327-336 [PMID: 21699484 DOI: 10.1159/000327599]

22 de Zeeuw D, Akizawa T, Audhya P, Bakris GL, Chin M, Christ-Schmidt H, Goldsberry A, Houser M, Krauth M, Lambers Heerspink HJ, McMurray JJ, Meyer CJ, Parving HH, Remuzzi G, Toto RD, Vaziri ND, Wanner C, Wittes J, Wrolstad D, Chertow GM. Bardoxolone methyl in type 2 diabetes and stage 4 chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2013; 369: 2492-2503 [PMID: 24206459]

23 Rogacev KS, Bittenbring JT, Fliser D. Bardoxolone methyl, chronic kidney disease, and type 2 diabe-

■应用要点

目前临床治疗肝功能损伤药物有限, 鉴于氧化应激的重要地位, 通过研究Nrf2激动剂在肝病领域的研究, 可为临床提供新靶点。

■同行评价

本文较清楚地概述了Nrf2及激动剂,明确了氧化应激在肝脏疾病中的重要作用,为临床治疗肝脏疾病提供了新思路、新靶点,语言通顺,思路明晰,参考价值较高。

- tes. *N Engl J Med* 2011; 365: 1745-1746; author reply 1745-1746 [PMID: 22047579]
- 24 Upadhyay A, Sarnak MJ, Levey AS. Bardoxolone methyl, chronic kidney disease, and type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2011; 365: 1746; author reply 1746-1747 [PMID: 22047580]
- 25 McMahon GM, Forman JP. Bardoxolone methyl, chronic kidney disease, and type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2011; 365: 1746; author reply 1746-1747 [PMID: 22047581]
- 26 Wu QQ, Wang Y, Senitko M, Meyer C, Wigley WC, Ferguson DA, Grossman E, Chen J, Zhou XJ, Hartono J, Winterberg P, Chen B, Agarwal A, Lu CY. Bardoxolone methyl (BARD) ameliorates ischemic AKI and increases expression of protective genes Nrf2, PPAR γ , and HO-1. *Am J Physiol Renal Physiol* 2011; 300: F1180-F1192 [PMID: 21289052 DOI: 10.1152/ajprenal.00353.2010]
- 27 Koo SH. Nonalcoholic fatty liver disease: molecular mechanisms for the hepatic steatosis. *Clin Mol Hepatol* 2013; 19: 210-215 [PMID: 24133660 DOI: 10.3350/cmh.2013.19.3.210]
- 28 Begriche K, Igoudjil A, Pessayre D, Fromenty B. Mitochondrial dysfunction in NASH: causes, consequences and possible means to prevent it. *Mitochondrion* 2006; 6: 1-28 [PMID: 16406828 DOI: 10.1016/j.mito.2005.10.004]
- 29 Mari M, Caballero F, Colell A, Morales A, Caballeria J, Fernandez A, Enrich C, Fernandez-Checa JC, Garcia-Ruiz C. Mitochondrial free cholesterol loading sensitizes to TNF- and Fas-mediated steatohepatitis. *Cell Metab* 2006; 4: 185-198 [PMID: 16950136 DOI: 10.1016/j.cmet.2006.07.006]
- 30 Houstis N, Rosen ED, Lander ES. Reactive oxygen species have a causal role in multiple forms of insulin resistance. *Nature* 2006; 440: 944-948 [PMID: 16612386 DOI: 10.1038/nature04634]
- 31 Pan M, Cederbaum AI, Zhang YL, Ginsberg HN, Williams KJ, Fisher EA. Lipid peroxidation and oxidant stress regulate hepatic apolipoprotein B degradation and VLDL production. *J Clin Invest* 2004; 113: 1277-1287 [PMID: 15124019]
- 32 Nobili V, Pastore A, Gaeta LM, Tozzi G, Comparcola D, Sartorelli MR, Marcellini M, Bertini E, Piemonte F. Glutathione metabolism and antioxidant enzymes in patients affected by nonalcoholic steatohepatitis. *Clin Chim Acta* 2005; 355: 105-111 [PMID: 15820484 DOI: 10.1016/j.cccn.2004.12.022]
- 33 Videla LA, Rodrigo R, Orellana M, Fernandez V, Tapia G, Quiñones L, Varela N, Contreras J, Lazarte R, Csendes A, Rojas J, Maluenda F, Burdiles P, Diaz JC, Smok G, Thielemann L, Poniachik J. Oxidative stress-related parameters in the liver of non-alcoholic fatty liver disease patients. *Clin Sci (Lond)* 2004; 106: 261-268 [PMID: 14556645]
- 34 Arias I. *The Liver: Biology and Pathobiology*. 5th ed. Wiley and Sons: Hoboken, NJ: 2009
- 35 Sugimoto H, Okada K, Shoda J, Warabi E, Ishige K, Ueda T, Taguchi K, Yanagawa T, Nakahara A, Hyodo I, Ishii T, Yamamoto M. Deletion of nuclear factor-E2-related factor-2 leads to rapid onset and progression of nutritional steatohepatitis in mice. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2010; 298: G283-G294 [PMID: 19926817 DOI: 10.1152/ajp-gi.00296.2009]
- 36 Shin S, Wakabayashi J, Yates MS, Wakabayashi N, Dolan PM, Aja S, Liby KT, Sporn MB, Yamamoto M, Kensler TW. Role of Nrf2 in prevention of high-fat diet-induced obesity by synthetic triterpenoid CD-DO-imidazolide. *Eur J Pharmacol* 2009; 620: 138-144 [PMID: 19698707 DOI: 10.1016/j.ejphar.2009.08.022]
- 37 Wakabayashi N, Slocum SL, Skoko JJ, Shin S, Kensler TW. When NRF2 talks, who's listening? *Antioxid Redox Signal* 2010; 13: 1649-1663 [PMID: 20367496 DOI: 10.1089/ars.2010.3216]
- 38 Nelson SK, Bose SK, Grunwald GK, Myhill P, McCord JM. The induction of human superoxide dismutase and catalase in vivo: a fundamentally new approach to antioxidant therapy. *Free Radic Biol Med* 2006; 40: 341-347 [PMID: 16413416 DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2005.08.043]
- 39 Oh CJ, Kim JY, Min AK, Park KG, Harris RA, Kim HJ, Lee IK. Sulforaphane attenuates hepatic fibrosis via NF-E2-related factor 2-mediated inhibition of transforming growth factor- β /Smad signaling. *Free Radic Biol Med* 2012; 52: 671-682 [PMID: 22155056 DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2011.11.012]
- 40 Choi HK, Pokharel YR, Lim SC, Han HK, Ryu CS, Kim SK, Kwak MK, Kang KW. Inhibition of liver fibrosis by solubilized coenzyme Q10: Role of Nrf2 activation in inhibiting transforming growth factor-beta1 expression. *Toxicol Appl Pharmacol* 2009; 240: 377-384 [PMID: 19647758 DOI: 10.1016/j.taap.2009.07.030]
- 41 Svegliati-Baroni G, Inagaki Y, Rincon-Sanchez AR, Else C, Saccomanno S, Benedetti A, Ramirez F, Rojkind M. Early response of alpha2(I) collagen to acetaldehyde in human hepatic stellate cells is TGF-beta independent. *Hepatology* 2005; 42: 343-352 [PMID: 16025520 DOI: 10.1002/hep.20798]
- 42 Dey A, Cederbaum AI. Alcohol and oxidative liver injury. *Hepatology* 2006; 43: S63-S74 [PMID: 16447273 DOI: 10.1002/hep.20957]
- 43 Girre C, Lucas D, Hispard E, Menez C, Dally S, Menez JF. Assessment of cytochrome P450E1 induction in alcoholic patients by chlorzoxazone pharmacokinetics. *Biochem Pharmacol* 1994; 47: 1503-1508 [PMID: 7910460 DOI: 10.1016/0006-2952(94)90524-X]
- 44 Gong P, Cederbaum AI. Nrf2 is increased by CYP2E1 in rodent liver and HepG2 cells and protects against oxidative stress caused by CYP2E1. *Hepatology* 2006; 43: 144-153 [PMID: 16374848 DOI: 10.1002/hep.21004]
- 45 Lamlé J, Marhenke S, Borlak J, von Wasielewski R, Eriksson CJ, Geffers R, Manns MP, Yamamoto M, Vogel A. Nuclear factor-erythroid 2-related factor 2 prevents alcohol-induced fulminant liver injury. *Gastroenterology* 2008; 134: 1159-1168 [PMID: 18395094 DOI: 10.1053/j.gastro.2008.01.011]
- 46 Wu KC, Cui JY, Klaassen CD. Beneficial role of Nrf2 in regulating NADPH generation and consumption. *Toxicol Sci* 2011; 123: 590-600 [PMID: 21775727 DOI: 10.1093/toxsci/kfr183]
- 47 Bardag-Gorce F, Oliva J, Lin A, Li J, French BA, French SW. Proteasome inhibitor up regulates liver antioxidative enzymes in rat model of alcoholic liver disease. *Exp Mol Pathol* 2011; 90: 123-130 [PMID: 21036165 DOI: 10.1016/j.yexmp.2010.10.013]
- 48 Yeligar SM, Machida K, Kalra VK. Ethanol-induced HO-1 and NQO1 are differentially regulated by HIF-1 α and Nrf2 to attenuate inflammatory cytokine expression. *J Biol Chem* 2010; 285: 35359-35373 [PMID: 20833713 DOI: 10.1074/jbc.M110.138636]

- 49 Enomoto A, Itoh K, Nagayoshi E, Haruta J, Kimura T, O'Connor T, Harada T, Yamamoto M. High sensitivity of Nrf2 knockout mice to acetaminophen hepatotoxicity associated with decreased expression of ARE-regulated drug metabolizing enzymes and antioxidant genes. *Toxicol Sci* 2001; 59: 169-177 [PMID: 11134556 DOI: 10.1093/toxsci/59.1.169]
- 50 Aleksunes LM, Slitt AL, Maher JM, Augustine LM, Goedken MJ, Chan JY, Cherrington NJ, Klaassen CD, Manautou JE. Induction of Mrp3 and Mrp4 transporters during acetaminophen hepatotoxicity is dependent on Nrf2. *Toxicol Appl Pharmacol* 2008; 226: 74-83 [PMID: 17935745 DOI: 10.1016/j.taap.2007.08.022]
- 51 Chan K, Han XD, Kan YW. An important function of Nrf2 in combating oxidative stress: detoxification of acetaminophen. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001; 98: 4611-4616 [PMID: 11287661 DOI: 10.1073/pnas.081082098]
- 52 Goldring CE, Kitteringham NR, Elsby R, Randle LE, Clement YN, Williams DP, McMahon M, Hayes JD, Itoh K, Yamamoto M, Park BK. Activation of hepatic Nrf2 in vivo by acetaminophen in CD-1 mice. *Hepatology* 2004; 39: 1267-1276 [PMID: 15122755 DOI: 10.1002/hep.20183]
- 53 Maher JM, Dieter MZ, Aleksunes LM, Slitt AL, Guo G, Tanaka Y, Scheffer GL, Chan JY, Manautou JE, Chen Y, Dalton TP, Yamamoto M, Klaassen CD. Oxidative and electrophilic stress induces multi-drug resistance-associated protein transporters via the nuclear factor-E2-related factor-2 transcriptional pathway. *Hepatology* 2007; 46: 1597-1610 [PMID: 17668877 DOI: 10.1002/hep.21831]
- 54 Liu F, Ichihara S, Valentine WM, Itoh K, Yamamoto M, Sheik Mohideen S, Kitoh J, Ichihara G. Increased susceptibility of Nrf2-null mice to 1-bromopropane-induced hepatotoxicity. *Toxicol Sci* 2010; 115: 596-606 [PMID: 20211940 DOI: 10.1093/toxsci/ktq075]

编辑 田滢 电编 鲁亚静



重型急性胰腺炎肠内营养的临床应用进展

罗旭娟, 彭燕

■背景资料

肠内营养(enteral nutrition, EN)能可显著降低重型急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)患者的感染率、病死率, 不仅是一种营养支持方式, 更是治疗SAP的重要措施, EN在SAP中的应用逐渐受到重视。

罗旭娟, 彭燕, 泸州医学院附属医院消化内科 四川省泸州市646000

罗旭娟, 硕士研究生, 主要从事急性胰腺炎的研究。

作者贡献分布: 本文由罗旭娟完成; 彭燕审校。

通讯作者: 彭燕, 教授, 主任医师, 646000, 四川省泸州市江阳区太平街25号, 泸州医学院附属医院消化内科。

1806857826@qq.com

电话: 0830-3165331

收稿日期: 2014-02-11 修回日期: 2014-03-19

接受日期: 2014-03-31 在线出版日期: 2014-04-28

Enteral nutrition in severe acute pancreatitis

Xu-Juan Luo, Yan Peng

Xu-Juan Luo, Yan Peng, Department of Gastroenterology, the Affiliated Hospital of Luzhou Medical College, Luzhou 646000, Sichuan Province, China

Correspondence to: Yan Peng, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, the Affiliated Hospital of Luzhou Medical College, 25 Taiping Road, Jiangyang District, Luzhou 646000, Sichuan Province, China. 1806857826@qq.com

Received: 2014-02-11 Revised: 2014-03-19

Accepted: 2014-03-31 Published online: 2014-04-28

Abstract

Severe acute pancreatitis (SAP) patients often have high catabolism, negative nitrogen balance and high energy consumption, and the degree of negative nitrogen balance is directly related to the severity of the disease. The purpose of nutritional support is to establish positive nitrogen balance. In nearly a decade, evidence-based evidence suggests that enteral nutrition can reduce the incidence of pancreatic infection, organ failure and mortality. Enteral nutrition is not only a way of nutritional support, but also for the treatment of SAP. However, there are some debates over the timing, ways, nutrient solution composition and the use of ecological immune preparations. In this review, we focus on the proper timing, way and nutrient solution composition of EN.

© 2014 Baishideng Publishing Group Co., Limited. All rights reserved.

Key Words: Severe acute pancreatitis; Enteral nutrition

Luo XJ, Peng Y. Enteral nutrition in severe acute pancreatitis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(12): 1658-1662 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/1658.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i12.1658>

摘要

重型急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)患者处于高分解代谢的状态, 能量消耗大, 机体呈负氮平衡, 而负氮平衡的程度直接关系到疾病的严重程度. 营养支持的目的是建立积极的氮平衡. 近十年来的循证医学证据表明肠内营养可降低胰腺感染、器官功能衰竭的发生率和病死率. 肠内营养(enteral nutrition, EN)不仅是一种营养支持方式, 更是治疗SAP的重要措施. 但对于EN开始的时机、途径、营养液成分及生态免疫制剂的使用等方面却一直存在争论. 本文就EN开始的时间、方式及营养液成分等方面作一综述。

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 重型急性胰腺炎; 肠内营养

核心提示: 本文重点探讨鼻胃管肠内营养(enteral nutrition)在重型急性胰腺炎(severe acute pancreatitis)治疗中的作用以及生态免疫制剂的应用, 以指导临床实践。

罗旭娟, 彭燕. 重型急性胰腺炎肠内营养的临床应用进展. *世界华人消化杂志* 2014; 22(12): 1658-1662 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/1658.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i12.1658>

0 引言

大量研究显示重型急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)患者处于高分解代谢的应激状态, 特别是蛋白质的分解代谢显著增强, 使机体负氮平衡增加, 容易引起营养不良、感染率增加, 使病情进一步恶化, 因此营养支持治疗在SAP患者治疗中起着关键的作用^[1-6]. 随着对SAP研究的深入, 营养支持方式已逐渐从肠外营养(parenteral nutrition, PN)向肠内营养(enteral nutrition,

■同行评议者

郝丽萍, 副教授, 华中科技大学同济医学院公共卫生学院营养与食品卫生学系

EN)转变. 国内外对于EN在SAP患者中的应用已经做了大量临床研究, 但对于EN开始的时机、途径以及EN制剂等方面却一直存在争论^[4,7]. 本文就近年EN在SAP患者中的应用进展及相关问题作如下概述.

1 PN与EN

1.1 PN PN是指经静脉途径供给营养对患者进行营养支持. 对需要营养支持的SAP患者, 应用PN不刺激胰腺分泌, 能使胰腺得到充分“休息”. PN方便快捷, 通常SAP一经确诊, PN即可实施. 长期以来PN一直作为SAP营养支持的标准治疗措施. 近年来研究发现, PN容易引起肠道黏膜屏障功能受损致肠道细菌移位, 而增加肠源性感染的风险^[8-12]. 据统计在SAP中感染相关并发症造成的死亡人数占总死亡人数的80%, 肠源性感染是其主要原因^[13,14].

1.2 EN EN即是经胃肠道提供代谢需要的营养物质及其他各种营养素, 以保证患者能摄入足够蛋白质与热量的临床治疗方法. 与PN相比, EN更符合人的生理过程, 能够促进肠道蠕动, 维持肠道黏膜屏障功能的完整性, 使肠道细菌移位发生率降低^[15-19]. Singh等^[8]对SAP患者进行PN与EN的随机对照实验结果显示EN组感染率、病死率、治愈率分别是39.4%、12.7%、81.7%, 而PN组为66.1%、30.5%、59.3%, EN组住院时间明显缩短, 住院费用明显减少, 两组差异具有显著性. Quan等^[20]的Meta分析结果同样显示, SAP患者应用EN的感染性并发症发生率、病死率、手术干预率、住院时间、住院费用等明显低于PN. 故认为SAP患者应用EN相较PN而言可显著降低感染并发症的发生, 降低死亡率^[21,22].

2 EN时机的选择

SAP患者EN开始的最佳时间一直以来都是国内外研究争论的焦点. 我国在20世纪90年代中期, 因担心EN会刺激胰腺分泌加重病情, 故EN开始时间较迟, 主要集中在发病后1-2 wk. 到90年代末期, 陈丽莉等^[23]通过空肠造瘘管对SAP术后患者实施EN, 将术后3-4 d开始EN的早期组与术后7 d开始EN的后期组患者进行对比, 结果显示早期组血浆白蛋白值升高较快、低蛋白血症的纠正比后期组早, 提出早期实施EN的安全性和可行性, 且早期EN可提高治愈率. 随着SAP诊疗技术的提高, 目前多主张入院后1-2 d开始行肠内营养^[24]. Li等^[25]对775例48 h内实施EN的SAP患

者进行荟萃分析指出, SAP患者在入院48 h内施行EN可显著降低感染率、病死率、缩短住院时间、减少高血糖症的发生. 陈素梅等^[26]的分析结果显示入院24 h后开始EN可显著降低感染、器官衰竭和死亡的发生率, 入院48 h内EN可明显降低手术、器官衰竭和死亡率. 在SAP患者胃肠道功能未恢复或腹胀、腹痛症状较重时, 可采用PN维持能量平衡, 待患者胃肠道动力能够耐受后, 应尽早(发病48 h内)实施EN^[26-28].

3 EN途径的选择

EN途径包括口服及经导管输入两种方式, 其中经导管输入包括鼻胃管、鼻空肠管、经皮胃造口术、经皮空肠造口术等^[29]. SAP患者主要采用经导管方式输入. 因胰液的分泌主要靠胃肠激素来调节, 根据食物的刺激部位, 胰腺外分泌分为头相、胃相和肠相. 头相由食物的视觉、嗅觉等引发, 经迷走神经介导. 胃相胰液分泌由食物的扩张、胃酸分泌引起. 肠相是胰液分泌的主要部分, 约占整个消化期胰液分泌量的70%. 食物和胃酸进入十二指肠后发生, 食糜中的某些成分可刺激多种胃肠激素释放, 其中促胰泌素是促进胰液分泌的主要物质, 分别由十二指肠、空肠的S细胞和I细胞分泌, 且由十二指肠到空肠逐渐减少, 远端空肠分泌极少. 故从理论上分析, 营养素经由空肠远端输入, 可使胰腺分泌胰液降低到最低限度. 过去认为将鼻饲管置于空肠远端(Treitz韧带30 cm以下)在保证EN进行的同时可以有效减少胰腺的分泌, 而鼻胃管却会增加吸入性肺炎发生率和增加胰腺分泌的风险, 因此鼻空肠管一直被认为是SAP患者进行短期EN(2-3 wk)的最佳方式. 新的研究发现: 急性胰腺炎时胰腺的分泌功能发生了改变, 主要表现在外分泌功能受到抑制, 即当食物经过十二指肠甚至胃时, 可能对胰腺的分泌功能影响较小. 鉴于上述发现, 近年来国外一些学者对鼻胃管EN在重症急性胰腺炎患者中的临床疗效作了相关研究. Petrov等^[30-32]经回顾分析鼻胃管在SAP患者中应用的研究提出, 相比鼻空肠管, 经鼻胃管途径进行EN对于SAP患者同样安全有效, 不会增加患者的病死率. Eatock等^[33]通过SAP患者鼻胃管EN与鼻空肠管EN的随机对照实验表明, 鼻胃管EN与鼻空肠管EN在病死率、住院时间、并发症发生率、多器官功能衰竭发生率、入住ICU率、手术干预率、营养相关性疼痛及营养相关性不良事件等方面均无显著差异. 在

■研发前沿

根据EN对SAP治疗中的有效性, 探讨EN开始的最佳时间、方式及生态免疫制剂的应用等, 以提高SAP的治愈率.

■相关报道

近年来研究发现, EN可降低SAP患者的感染率、病死率、缩短住院时间、减少住院费用等, 但对于EN开始的时机、方式、营养制剂的选择等方面尚存在一定争论. 因此, 还需对EN在SAP中的应用进行大量研究, 以指导临床实践.

SAP患者中应用鼻胃管进行EN比鼻空肠管同样安全有效^[34,35]. 近来, Singh等^[36]的研究同样显示鼻胃管EN不会增加任何感染性并发症的发生率, 在住院时间、营养相关疼痛、肠道渗透性及内毒素的测定上, 两组结果相似, 鼻胃管EN并不次于鼻空肠管EN. Chang等^[37]也指出SAP患者通过鼻胃管进行EN不仅安全有效, 患者也能很好的耐受. 相较鼻空肠管而言, 通过鼻胃管进行EN方便快捷, 床边即可进行, 不需要内镜或X线等技术、设备的介入, 价格相对便宜, 实用性更强, 更容易被患者及临床医生接受. 美国胃肠病学学会^[38]已将经鼻胃管与经鼻空肠进行肠内营养同样安全有效这一观点立入SAP治疗的实践指南指导临床应用. 故认为鼻胃管有替代鼻空肠管进行EN的可能性, 但还需大量高质量大样本的随机对照实验对其进行研究.

4 EN制剂的选择

4.1 分类及其特点 EN制剂根据氮源的来源分为氨基酸型、短肽型、整蛋白型3大类^[39]. 氨基酸型、短肽型: 以蛋白水解物为氮源的主要来源, 两者均只需很少的消化过程就能被患者吸收, 适用于胃肠道功能受限的患者. 但氨基酸型比短肽型制剂渗透压高, 可使胃肠道分泌大量的水分, 引起患者腹胀、腹泻、腹痛、恶心、呕吐等不适. 而短肽型制剂, 渗透压与接近正常体液渗透压, 患者能很好地耐受, 能够有效促进SAP患者能量状况的恢复. 整蛋白型: 氮源来源以整蛋白和蛋白质游离物为主, 主要用于胃肠道功能较好的患者^[40]. 整蛋白组与短肽组相比营养液引发的腹泻发生率并没有区别, 同时这两组之间热量与蛋白的摄入量也并没有区别, 但短肽型费用较高^[35]. 因此对于SAP患者EN早期应使用易于吸收的短肽型制剂, 待肠功能恢复后, 可考虑使用整蛋白型制剂.

4.2 生态免疫制剂 因谷氨酰胺、精氨酸、可溶性膳食纤维、益生元、益生菌等有利于维护肠黏膜结构、减少细菌移位、控制全身炎症反应和避免肠源性败血症发生, 因此是否在SAP患者应用EN时添加这些特殊物质, 特别是谷氨酰胺及益生菌的补充成为近年来研究的热点.

谷氨酰胺在创伤、应激等情况下具有保护消化道黏膜的完整性、下调炎性介质表达, 是应激状态下胃肠道细胞重要的代谢燃料, 所有快速增殖的细胞都非常依赖谷氨酰胺作为能量的来源^[41,42]. 虽然谷氨酰胺是一种非必需氨基酸,

但在机体遭受应激创伤后, 组织分解代谢增强, 谷氨酰胺消耗增加, 体内谷氨酰胺急剧下降, 从而导致以谷氨酰胺为主要燃料的肠黏膜细胞和免疫细胞发生功能障碍, 从而使细菌及内毒素移位, 导致脓毒血症和多器官功能障碍的发生^[43]. 吕晓芳等^[42]的随机对照研究结果示EN加谷氨酰胺组在第7、14天白蛋白和转铁蛋白含量显著高于EN组, 其负氮平衡纠正幅度亦大于EN组, 重症监护时间及出院时间均缩短, 差异具有显著性. 在SAP患者进行EN时, 添加谷氨酰胺能改善患者的营养和免疫状况, 保护肠道黏膜屏障, 从而降低感染并发症的发病率^[42-46].

益生菌可改善宿主肠道菌群生态平衡, 通过减少小肠细菌的过度生长, 预防感染的发生, 恢复肠道屏障功能, 调节免疫系统而发挥有益作用. Cui等^[47]的随机对照研究指出添加益生菌的EN组患者在减少促炎性细胞因子的产生、缩短胃肠道功能恢复时间、减少感染并发症及缩短住院时间方面显示出很大的优势. 但益生菌应用于SAP患者还存在一定争议, Besselink等^[48]对298例SAP患者进行多中心随机双盲对照临床试验表明, 益生菌组中胰腺感染率为30%, 对照组为28%; 益生菌组死亡率为16%, 对照组为6%, 研究表明, SAP患者预防使用益生菌并没有减少感染并发症的发生, 反而引起肠缺血和增加死亡的风险. Sharma等^[49]对50例SAP患者进行随机双盲对照试验显示, 益生菌组和对照组在住院时间、重症监护室停留时间和死亡率均无明显差异. 且对于SAP患者开始益生菌的最佳应用时间也尚未明确. 故认为目前还无法评估益生菌对SAP患者治疗的有效性, 还需大规模人群和长期的随机临床试验研究和临床循证医学研究.

5 EN的临床应用现状

虽然EN在SAP患者治疗的有效性和安全性已被大量的动物实验及临床实验证实, 但大部分临床医生在SAP患者选择营养支持时还是轻EN而重PN. Sun等^[50]的调查发现, 临床内科医生中有43.3%在选择营养支持时使用PN, 而只有36.5%的医生会选择EN, 差异具有显著性. 究其原因, 可能存在以下几点: (1)患者不愿意安置EN管; (2)临床医生的偏好及习惯, EN治疗观念还没有深入人心^[51]; (3)PN相对EN实施起来更方便, 不需要内镜及X线等技术设备的介入便可完成. 因此, 需要加强医务人员对于EN知识的培训, 提高置管操作人员的技术, 尽量减少患者因置管带

来的痛苦。

6 结论

EN作为一种新的治疗SAP的临床治疗方法, 越来越受到临床医生的重视, EN干预治疗SAP在降低感染发生率、住院时间和住院费用, 降低患者的病死率等方面已基本得到临床医生的共识。但对于营养方式方面还有待于进一步研究, 关于鼻胃管是否可以替代鼻空肠管对SAP患者进行EN, 目前国内鲜有相关报道。

7 参考文献

- 1 Gustin D. [The role of nutrition support in acute pancreatitis]. *Lijec Vjesn* 2009; 131 Suppl 3: 3-5 [PMID: 23120841]
- 2 何文华, 吕农华. 急性胰腺炎的肠内营养. *中华消化杂志* 2013; 33: 740-742
- 3 Ong JP, Fock KM. Nutritional support in acute pancreatitis. *J Dig Dis* 2012; 13: 445-452 [PMID: 22908969 DOI: 10.1111/j.1751-2980.2012.00611.x]
- 4 Meier RF, Beglinger C. Nutrition in pancreatic diseases. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2006; 20: 507-529 [PMID: 16782526 DOI: 10.1016/j.bpg.2006.01.004]
- 5 Meier R, Ockenga J, Pertkiewicz M, Pap A, Milinic N, Macfie J, Löser C, Keim V. ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Pancreas. *Clin Nutr* 2006; 25: 275-284 [PMID: 16678943 DOI: 10.1016/j.clnu.2006.01.019]
- 6 O'Keefe SJ, McClave SA. Feeding the injured pancreas. *Gastroenterology* 2005; 129: 1129-1130 [PMID: 16143153 DOI: 10.1053/j.gastro.2005.06.077]
- 7 陈明, 李涛, 曾贵利, 柏志齐, 陈安兵, 陈国容, 龚建平. 渐进性联合营养支持治疗在重症急性胰腺炎中的作用. *重庆医学* 2013; 39: 672-674
- 8 Singh A, Chen M, Li T, Yang XL, Li JZ, Gong JP. Parenteral nutrition combined with enteral nutrition for severe acute pancreatitis. *ISRN Gastroenterol* 2012; 2012: 791383 [PMID: 23304538 DOI: 10.5402/2012/791383]
- 9 李颖, 方喜, 吴俊伟. 肠内营养对急性胰腺炎患者肠黏膜通透性及细菌移位的影响. *中国现代普通外科进展* 2010; 13: 945-949
- 10 Wu XM, Ji KQ, Wang HY, Li GF, Zang B, Chen WM. Total enteral nutrition in prevention of pancreatic necrotic infection in severe acute pancreatitis. *Pancreas* 2010; 39: 248-251 [PMID: 19910834 DOI: 10.1097/MPA.0b013e3181bd6370]
- 11 Xu CF, Huang XX, Shen YZ, Wang XP, Gong L, Wang YD. [The effects of enteral nutrition versus total parenteral nutrition on gut barrier function in severe acute pancreatitis]. *Zhonghua NeiKe ZaZhi* 2011; 50: 370-373 [PMID: 21624216]
- 12 Al-Omran M, Albalawi ZH, Tashkandi MF, Al-Ansary LA. Enteral versus parenteral nutrition for acute pancreatitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; (1): CD002837 [PMID: 20091534 DOI: 10.1002/14651858.CD002837.pub2]
- 13 肖帅, 刘龙飞, 孙鑫国, 李峰, 张树友. 不同时机肠内营养对重症急性胰腺炎肠源性感染的影响. *实用医学杂志* 2013; 29: 45-47

- 14 McClave SA. Nutrition support in acute pancreatitis. *Gastroenterol Clin North Am* 2007; 36: 65-74, vi [PMID: 17472875 DOI: 10.1016/j.gtc.2007.01.002]
- 15 Wang G, Wen J, Xu L, Zhou S, Gong M, Wen P, Xiao X. Effect of enteral nutrition and ecoinmuno-nutrition on bacterial translocation and cytokine production in patients with severe acute pancreatitis. *J Surg Res* 2013; 183: 592-597 [PMID: 23726433 DOI: 10.1016/j.jss.2012.12.010]
- 16 Kelly DG, Fleming CR. Nutritional considerations in inflammatory bowel diseases. *Gastroenterol Clin North Am* 1995; 24: 597-611 [PMID: 8809238]
- 17 Silk DB. Medical management of severe inflammatory disease of the rectum: nutritional aspects. *Baillieres Clin Gastroenterol* 1992; 6: 27-41 [PMID: 1316793 DOI: 10.1016/0950-3528(92)90016-8]
- 18 Dervenis C. Enteral nutrition in severe acute pancreatitis: future development. *JOP* 2004; 5: 60-63 [PMID: 15007186]
- 19 Karakan T, Ergun M, Dogan I, Cindoruk M, Unal S. Comparison of early enteral nutrition in severe acute pancreatitis with prebiotic fiber supplementation versus standard enteral solution: a prospective randomized double-blind study. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 2733-2737 [PMID: 17569144]
- 20 Quan H, Wang X, Guo C. A meta-analysis of enteral nutrition and total parenteral nutrition in patients with acute pancreatitis. *Gastroenterol Res Pract* 2011; 2011: 698248 [PMID: 21687619 DOI: 10.1155/2011/698248]
- 21 Petrov MS, Whelan K. Comparison of complications attributable to enteral and parenteral nutrition in predicted severe acute pancreatitis: a systematic review and meta-analysis. *Br J Nutr* 2010; 103: 1287-1295 [PMID: 20370944 DOI: 10.1017/S0007114510000887]
- 22 Yi F, Ge L, Zhao J, Lei Y, Zhou F, Chen Z, Zhu Y, Xia B. Meta-analysis: total parenteral nutrition versus total enteral nutrition in predicted severe acute pancreatitis. *Intern Med* 2012; 51: 523-530 [PMID: 22449657 DOI: 10.2169/internalmedicine.51.6685]
- 23 陈丽莉, 朱捷. 急性出血坏死性胰腺炎术后早期实施肠内营养的临床研讨. *中国普外基础与临床杂志* 1999; 6: 355-365
- 24 高晓莉, 韩芳. 急性胰腺炎的肠内营养支持进展. *肝胆外科杂志* 2012; 20: 394-396
- 25 Li JY, Yu T, Chen GC, Yuan YH, Zhong W, Zhao LN, Chen QK. Enteral nutrition within 48 hours of admission improves clinical outcomes of acute pancreatitis by reducing complications: a meta-analysis. *PLoS One* 2013; 8: e64926 [PMID: 23762266 DOI: 10.1371/journal.pone.0064926]
- 26 陈素梅, 熊光苏, 吴叔明. 不同时间开始的肠外营养与肠内营养对急性胰腺炎影响的对比. *中华临床营养杂志* 2012; 20: 363-368
- 27 中华医学会消化病学分会胰腺疾病学组, 中华胰腺病杂志编辑委员会, 中华消化杂志编辑委员会. 中国急性胰腺炎诊治指南(2013, 上海). *中华消化杂志* 2013; 33: 217-220
- 28 Wereszczynska-Siemiakowska U, Swidnicka-Siergiejko A, Siemiakowski A, Dabrowski A. Early enteral nutrition is superior to delayed enteral nutrition for the prevention of infected necrosis and mortality in acute pancreatitis. *Pancreas* 2013; 42: 640-646 [PMID: 23508012 DOI: 10.1097/MPA.0b013e318271bb61]
- 29 郑春辉, 周希环, 陈强谱. 肠内营养置管途径及选择.

■创新盘点

目前EN作为治疗SAP的关键措施在临床上得到广泛应用, 本文重点探讨鼻胃管EN在SAP治疗中的作用以及生态免疫制剂的应用, 以指导临床实践。

■同行评价

本文重型急性胰腺炎肠内营养的临床应用进展,对临床开展对重型急性胰腺炎的营养治疗具有一定的指导意义。

- 中华临床医师杂志 2012; 6: 13-16
- 30 Petrov MS, Correia MI, Windsor JA. Nasogastric tube feeding in predicted severe acute pancreatitis. A systematic review of the literature to determine safety and tolerance. *JOP* 2008; 9: 440-448 [PMID: 18648135]
- 31 Petrov MS. Moving beyond the 'pancreatic rest' in severe and critical acute pancreatitis. *Crit Care* 2013; 17: 161 [PMID: 23837725]
- 32 Petrov MS, Windsor JA. Nutritional management of acute pancreatitis: the concept of 'gut rousing'. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2013; 16: 557-563 [PMID: 23799325 DOI: 10.1097/MCO.0b013e3283638ed1]
- 33 Eatock FC, Chong P, Menezes N, Murray L, McKay CJ, Carter CR, Imrie CW. A randomized study of early nasogastric versus nasojejunal feeding in severe acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 432-439 [PMID: 15667504 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2005.40587.x]
- 34 Kumar A, Singh N, Prakash S, Saraya A, Joshi YK. Early enteral nutrition in severe acute pancreatitis: a prospective randomized controlled trial comparing nasojejunal and nasogastric routes. *J Clin Gastroenterol* 2006; 40: 431-434 [PMID: 16721226 DOI: 10.1097/00004836-200605000-00013]
- 35 冯淑芬, 汤绍辉, 张小娟. 鼻胃管肠内营养在重症急性胰腺炎治疗中的疗效与耐受性分析. *解放军医学杂志* 2013; 38: 141-146
- 36 Singh N, Sharma B, Sharma M, Sachdev V, Bhardwaj P, Mani K, Joshi YK, Saraya A. Evaluation of early enteral feeding through nasogastric and nasojejunal tube in severe acute pancreatitis: a noninferiority randomized controlled trial. *Pancreas* 2012; 41: 153-159 [PMID: 21775915 DOI: 10.1097/MPA.0b013e318221c4a8]
- 37 Chang YS, Fu HQ, Xiao YM, Liu JC. Nasogastric or nasojejunal feeding in predicted severe acute pancreatitis: a meta-analysis. *Crit Care* 2013; 17: R118 [PMID: 23786708 DOI: 10.1186/cc12790]
- 38 Tenner S, Baillie J, DeWitt J, Vege SS. American College of Gastroenterology guideline: management of acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2013; 108: 1400-115; 1416 [PMID: 23896955 DOI: 10.1038/ajg.2013.218]
- 39 董爱莲. 肠内营养制剂在临床中的应用评价. *中国实用医药* 2013; 5: 120-121
- 40 周旋, 于锋. 国内外肠内营养最佳组成的研究进展. *药学与临床研究* 2012; 20: 435-438
- 41 Curi R, Lagranha CJ, Doi SQ, Sellitti DF, Procopio J, Pithon-Curi TC, Corless M, Newsholme P. Molecular mechanisms of glutamine action. *J Cell Physiol* 2005; 204: 392-401 [PMID: 15795900 DOI: 10.1002/jcp.20339]
- 42 吕晓芳, 方立峰, 马瑞丽, 窦胜昔, 郑权. 早期肠内营养加用谷氨酰胺对重症急性胰腺炎患者营养状态的影响研究. *中国实用医药* 2013; 5: 104-105
- 43 李颖, 方喜, 吴俊伟. 肠内营养对急性胰腺炎患者肠黏膜通透性及细菌移位的影响. *中国现代普通外科进展* 2010; 13: 945-949
- 44 李炜. 早期肠内营养加用谷氨酰胺对重症急性胰腺炎患者细胞免疫和营养状态的影响. *中外医学研究* 2013; 11: 3-4
- 45 Huang XX, Wang XP, Ma JJ, Jing DD, Wang PW, Wu K. [Effects of enteral nutrition supplemented with glutamine and arginine on gut barrier in patients with severe acute pancreatitis: a prospective randomized controlled trial]. *Zhonghua Yixue Zazhi* 2008; 88: 2407-2409 [PMID: 19087716]
- 46 Fuentes-Orozco C, Cervantes-Guevara G, Muciño-Hernández I, López-Ortega A, Ambríz-González G, Gutiérrez-de-la-Rosa JL, Gómez-Herrera E, Hermosillo-Sandoval JM, González-Ojeda A. L-alanyl-L-glutamine-supplemented parenteral nutrition decreases infectious morbidity rate in patients with severe acute pancreatitis. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2008; 32: 403-411 [PMID: 18596311 DOI: 10.1177/0148607108319797]
- 47 Cui LH, Wang XH, Peng LH, Yu L, Yang YS. [The effects of early enteral nutrition with addition of probiotics on the prognosis of patients suffering from severe acute pancreatitis]. *Zhonghua Weizhongbing Jijiu Yixue* 2013; 25: 224-228 [PMID: 23660099]
- 48 Besselink MG, van Santvoort HC, Buskens E, Boermeester MA, van Goor H, Timmerman HM, Nieuwenhuijs VB, Bollen TL, van Ramshorst B, Witteman BJ, Rosman C, Ploeg RJ, Brink MA, Schaapherder AF, Dejong CH, Wahab PJ, van Laarhoven CJ, van der Harst E, van Eijck CH, Cuesta MA, Akkermans LM, Gooszen HG. Probiotic prophylaxis in predicted severe acute pancreatitis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008; 371: 651-659 [PMID: 18279948 DOI: 10.1016/S0140-6736(08)60207-X]
- 49 Sharma B, Srivastava S, Singh N, Sachdev V, Kapur S, Saraya A. Role of probiotics on gut permeability and endotoxemia in patients with acute pancreatitis: a double-blind randomized controlled trial. *J Clin Gastroenterol* 2011; 45: 442-448 [PMID: 21135704 DOI: 10.1097/MCG.0b013e318201f9e2]
- 50 Sun E, Tharakan M, Kapoor S, Chakravarty R, Salhab A, Buscaglia JM, Nagula S. Poor compliance with ACG guidelines for nutrition and antibiotics in the management of acute pancreatitis: a North American survey of gastrointestinal specialists and primary care physicians. *JOP* 2013; 14: 221-227 [PMID: 23669469 DOI: 10.6092/1590-8577/871]
- 51 Davies AR, Morrison SS, Ridley EJ, Bailey M, Banks MD, Cooper DJ, Hardy G, McLroy K, Thomson A. Nutritional therapy in patients with acute pancreatitis requiring critical care unit management: a prospective observational study in Australia and New Zealand. *Crit Care Med* 2011; 39: 462-468 [PMID: 21221003 DOI: 10.1097/CCM.0b013e318205df6d]

编辑 田滢 电编 鲁亚静



IL-33/ST2系统在溃疡性结肠炎中的免疫调节

纪桂贤, 程瑶, 高福来, 谢长顺, 杨梅

纪桂贤, 高福来, 谢长顺, 杨梅, 秦皇岛市第一医院消化内科
河北省秦皇岛市 066000

程瑶, 秦皇岛市第一医院院前急救科 河北省秦皇岛市 066000
纪桂贤, 副主任医师, 主要从事溃疡性结肠炎的诊疗。

作者贡献分布: 纪桂贤与程瑶阅读文献, 总结并撰写文章; 高福来与杨梅负责文献的搜集与翻译; 谢长顺提供理论与写作指导。

通讯作者: 程瑶, 主治医师, 066000, 河北省秦皇岛市海港区文化路258号, 秦皇岛市第一医院院前急救科。

hexing4882@sina.com

收稿日期: 2014-01-06 修回日期: 2014-03-23

接受日期: 2014-03-28 在线出版日期: 2014-04-28

Immune modulation by the IL-33/ST2 system in ulcerative colitis

Gui-Xian Ji, Yao Cheng, Fu-Lai Gao, Chang-Shun Xie, Mei Yang

Gui-Xian Ji, Fu-Lai Gao, Chang-Shun Xie, Mei Yang, Department of Gastroenterology, the First Hospital of Qinhuangdao, Qinhuangdao 066000, Hebei Province, China

Yao Cheng, Department of Prehospital Emergency, the First Hospital of Qinhuangdao, Qinhuangdao 066000, Hebei Province, China

Correspondence to: Yao Cheng, Attending Physician, Department of Prehospital Emergency, the First Hospital of Qinhuangdao, 258 Wenhua Road, Haigang District, Qinhuangdao 066000, Hebei Province, China. hexing4882@sina.com

Received: 2014-01-06 Revised: 2014-03-23

Accepted: 2014-03-28 Published online: 2014-04-28

Abstract

The immune system prevents pathogens from entering and spreading in the body. Dysfunction of the immune system can activate an intestinal inflammatory response, leading to chronic diseases including inflammatory bowel diseases (IBD). Ulcerative colitis (UC) is a form of IBD of unknown etiology with increasing prevalence. There is an imbalance in the interleukin-33/homolog of sulfotransferase 2 (IL-33/ST2) axis in UC intestinal mucosa. This paper reviews the role of the IL-33/ST2 system in immunity of the intestinal mucosa and its importance in IBD, especially UC.

© 2014 Baishideng Publishing Group Co., Limited. All rights reserved.

Key Words: IL-33/ST2 system; Ulcerative colitis; Immune modulation

Ji GX, Cheng Y, Gao FL, Xie CS, Yang M. Immune modulation by the IL-33/ST2 system in ulcerative colitis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(12): 1663-1668
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/1663.asp>
DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i12.1663>

摘要

免疫系统防止病原体进入人体及体内传播, 免疫系统受损可以引起肠道炎症反应, 导致包括炎症性肠病(inflammatory bowel diseases, IBD)在内的慢性疾病。溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)是一种患病率增加且病因不明的炎症性肠病, UC患者肠黏膜中IL-33/ST2轴失衡。本文就IL-33/ST2系统在肠道免疫中的作用及在IBD特别是UC中的重要性进行综述。

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: IL-33/ST2系统; 溃疡性结肠炎; 免疫调节

核心提示: 肠道固有免疫系统防止病原体入侵, 免疫系统受损可引起肠道炎症反应。总结各项研究结果认为: IL-33/ST2系统在上皮细胞炎症中具有抗炎和促炎的双重作用, 在炎症性肠病(inflammatory bowel diseases)特别是溃疡性结肠炎的病理过程中起到重要作用。

纪桂贤, 程瑶, 高福来, 谢长顺, 杨梅. IL-33/ST2系统在溃疡性结肠炎中的免疫调节. *世界华人消化杂志* 2014; 22(12): 1663-1668
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/1663.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i12.1663>

0 引言

胃肠道自口腔延伸至肛门, 内含大量共生菌, 对食物进行物理性和化学性消化并摄取养分。肠道免疫系统能识别微生物及食物蛋白质, 避免良性抗原引起炎症反应, 称为肠耐受。该过程被破坏, 可激活免疫反应, 导致疾病发生, 如食物过敏、乳糜泻和包括溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)和克罗恩病(Crohn's disease, CD)在内的炎症性肠病(inflammatory bowel diseases, IBD)。UC是发生在结肠和直肠的炎症和黏膜溃疡, 而CD则累及全胃肠道。近年来, 白介素33(IL-

■背景资料

炎症性肠病(inflammatory bowel diseases, IBD)是一种全球性疾病, 病因不明且患病率逐年增加。IBD的发病机制主要概括为: 环境因素作用于遗传易感因素, 在肠道菌群的参与下, 启动肠道免疫和非免疫系统, 免疫炎症反应表现为过度亢进和难以自限。

■同行评议者

魏继福, 研究员, 江苏省人民医院

■ 研发前沿

研究认为, IL-33/ST2系统是上皮细胞炎症反应平衡的关键, 本文主要阐述了IL-33/ST2系统在IBD特别是UC中的作用, 旨在为UC的治疗提供指导作用。

terleukin-33, IL-33)及其受体(homolog of sulfotransferase 2, ST2)被认为是上皮细胞炎症反应平衡的关键, UC患者血清ST2以及肠黏膜IL-33水平均增高^[1], 血清ST2水平与疾病严重程度相关, 可能是疾病活动的标志^[2]。本文中, 我们将评价IL-33/ST2系统在肠黏膜和IBD特别是UC固有免疫中的作用。

1 肠道免疫和UC免疫改变

肠道免疫系统包括黏液层、黏膜上皮、固有层三道屏障, 屏障被破坏时, 免疫耐受性将会受到影响。

胃肠道表面覆盖一层黏液, 保护上皮细胞免受肠道抗原伤害, 为食团推进提供润滑作用。胃肠道不同区域黏液数量和蛋白质组成不同, 由于细菌含量较高, 结肠黏液最为丰富, 主要成分为具有不同亚型的黏蛋白(mucin, MUC)。小肠中含量最丰富的黏蛋白包括MUC2、MUC3和MUC6, 结肠主要是MUC2, 胃肠道细胞也表达其他黏蛋白如MUC1、MUC3、MUC4等^[3]。不同MUC亚型导致黏液层与上皮细胞黏附性不一。MUC1牢固吸附于上皮层, 防止细菌入侵, MUC1缺陷小鼠(MUC1^{-/-})无法清除空肠弯曲菌, 导致全身性感染^[4]。杯状细胞合成分泌一些易清除黏液层的MUCs, 其分化部分依赖细菌的存在, 由于微生物更多, 结肠杯状细胞比十二指肠丰富。MUC2在结肠内最为丰富, 加之硫酸和唾液, 能结合水和病原体。高尔基体内MUC2生物合成酶缺失可导致小鼠结肠炎发生发展^[5]。此外, MUC2可被肠道菌代谢, 作为一种能量来源^[6]。MUC2^{-/-}动物自发出现结肠黏膜炎症, 有感染性腹泻、直肠脱垂甚至癌症, 与人类UC类似^[7]。经葡聚糖硫酸钠(dextran sulfate sodium, DSS)处理的野生型小鼠, 黏液层厚度变薄, 肠上皮对细菌通透性增加, 发展为结肠炎^[8]。CD患者回肠MUC1和MUC4水平下降, 而MUC2、MUC5、MUC7和MUC6在病变处检测不到^[9]。UC患者O-糖基化、硫酸化及MUC2的表达减少。其他肠黏液蛋白成分包括三叶肽3(trefoil factor 3, TFF-3)、抵抗素样分子β(resistin like molecule-β, RELM-β)和蛋白质结合的Fcγ(Fcγ protein bindin, Fcgbp)。TFF-3属于三叶因子家族, 存在于杯状细胞, 能保护上皮细胞、促进细胞迁移及阻断细胞凋亡, 与MUC2蛋白共表达时, 可以结合到MUC2D区域, 黏液黏度增加。TFF-3^{-/-}小鼠比野生型小鼠更易形成DSS诱导的结肠炎, 动物过度表达TFF-3不易出现损伤

和肠溃疡^[10]。血清TFF-3水平在活动期UC患者升高, 经糖皮质激素治疗后则下降, 但增加的血清TFF-3水平不能反映作为细胞凋亡信号的肠黏膜TFF-3含量^[11]。RELM-β是杯状细胞分泌的富含半胱氨酸的蛋白质, 受到细菌和寄生虫刺激时, 诱导MUC2分泌增加。Fcgbp也由杯状细胞分泌, 通过二硫键与MUC2和TFF-3结合, 形成更大的黏液层凝聚力和黏度。Fcgbp结合到免疫球蛋白IgG Fc部分, 在炎症反应中固定于黏液层, 提高细菌的调理素作用^[12]。

肠黏膜上皮包括肠上皮细胞、杯状细胞和肠内分泌细胞, 通过紧密连接结合, 分隔身体和肠内容物。肠上皮细胞吸收养分并分泌杀菌蛋白如防御素与抗菌肽; 杯状细胞分泌黏液; 肠内分泌细胞产生激素如5-羟色胺、P物质、促胰液素。这些细胞和潘氏细胞位于隐窝基底, 分泌α防御素、磷脂酶A2、溶菌酶和其他抗菌肽^[13]。参与肠道免疫功能的还有存在于小肠淋巴滤泡中M细胞, 可转运和呈递微生物衍生的抗原给树突状细胞和巨噬细胞。吞噬细胞表达受体感受病原相关分子模式(pathogen associated molecular patterns, PAMPs), 识别自体 and 异体分子。病原体识别受体(pathogen recognition receptors, PRRs)表达于上皮细胞、巨噬细胞、中性粒细胞、树突状细胞, 激活吞噬作用、趋化性及效应分子产生, 有助于迟发免疫应答。肠道PRRs中最重要的是膜Toll样受体(Toll-like receptor, TLRs)和细胞内核苷酸寡聚化结构域受体(nucleotide oligomerization domain receptor, NOD), TLR2、TLR4和TLR5分布于细胞表面, TLR3、TLR7和TLR9分布于胞内体膜, 识别某些PAMPs并激活NF-κB信号通路诱导促炎性基因。TLRs在肠腺隐窝特异表达^[14]。TLR4在高尔基体内聚和上皮细胞辅助受体MD2低表达提示可能存在接触肠道抗原后防止TLRs激活促炎性信号的其他机制。TLR9位于肠上皮细胞质膜, 激活耐受性反应或核因子κB(nuclear factor kappa B, NF-κB)相关促炎性通路^[15]。NOD受体能结合微生物产物。这些受体表达在暴露于细菌的上皮细胞、巨噬细胞和树突状细胞中, 激活NF-κB和丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)途径协同TLRs产生细胞因子^[16]。报道称, UC患者肠上皮细胞比例、杯状细胞含量与内质网应激反应均有变化, 对照组杯状细胞占结肠上皮细胞总数的55%, 活动期UC患者占33%^[17]。潘氏细胞通常存在于小肠中, 而UC患者结肠存在异位潘氏细胞, 分泌异常抗

菌蛋白如 β -防御素和抗菌肽. UC患者肠黏膜存在非典型杯状细胞蛋白质, 内质网应激水平高于对照组^[18], 可能改变细胞内钙水平和NF- κ B信号通路的激活, 增加上皮通透性.

固有层作为肠道第三道屏障, 含有巨噬细胞、中性粒细胞、多形核细胞、树突状细胞、自然杀伤细胞和淋巴细胞等. 树突状细胞是粒细胞吞噬细胞, 能维持上皮完整性、吞噬管腔抗原, 在结合到CX3CR1的上皮细胞质膜表达, 还通过胞饮作用吞噬细胞外液, 参与淋巴结内T细胞抗原呈递, 启动适应性免疫反应, 包括免疫反应之间的中心环节^[19]. IBD患者具有非典型树突状细胞表型^[20], 树突状细胞聚集于发炎的肠道组织中, 可能与趋化因子CCL20表达增加有关, 该分子通过NF- κ B调节诱导树突状和T细胞聚集. 与缓解期患者或健康人相比, UC和CD患者结肠CD11c⁺树突状细胞表达TLR2、TLR4、CD40水平升高^[21]. IBD患者树突状细胞识别细菌产物能力增强, 引起对共生细菌免疫应答的激活, 导致肠耐受缺失. 巨噬细胞和中性粒细胞、树突状细胞都是免疫系统主要的吞噬细胞, 通过吞噬体和溶酶体内的溶酶体酶降解捕获的病原体, 降解的肽片段结合到细胞表面的MHC-II类分子, 结合树突状细胞, 发起抗原呈递. 单核细胞是存在于外周血的未成熟型巨噬细胞, 受到趋化因子IL-8和TGF- β 刺激后成熟并迁移到组织, 活化后表达一些PRRs增加^[22,23]. 肠道巨噬细胞有耐受性特点, PRRs和其他表面蛋白如CD14、CD80和CD86表达较低^[24], 分泌IL-1、IL-6、IL-8数量有限, 当暴露于微生物时可表达高水平IL-1前体, 表明他们对黏膜耐受有积极作用^[25]. 肠巨噬细胞与CX3CL1含量有关^[26], 缺乏趋化因子受体的小鼠(CX3CR1^{-/-})由于巨噬细胞无法聚集到固有层易受到沙门氏菌感染^[27]. IBD患者肠巨噬细胞分子表面CD14含量增加, NF- κ B转录途径活化, 失去肠道免疫耐受. 粒细胞包括中性、嗜碱性及嗜酸性粒细胞. 中性粒细胞含量最丰富, 具有吞噬活性, 在免疫反应中有重要作用, 活化的中性粒细胞分泌抗菌分子、活性氧、炎症细胞因子和趋化因子, 吸引树突状细胞和巨噬细胞到黏膜^[28], 与细菌成分相互作用. 中性粒细胞特异趋化因子IL-8主要由上皮细胞产生, IBD患者受损的上皮细胞IL-8分泌升高, 大量中性粒细胞聚集, 加剧肠道黏膜免疫应答^[29]. 钙卫蛋白在IBD中浓度显著增加, 粪便钙卫蛋白可作为患者结肠镜检查前的筛选试验, 也作为

监测UC和CD疗效的指标^[30]. 嗜酸和嗜碱性粒细胞分泌的促炎性细胞因子及蛋白质对宿主防御寄生虫非常重要. IBD患者中嗜酸和嗜碱性粒细胞相关趋化因子如MCP-3表达增加, 表明他们在IBD中可能有重要作用^[31]. IBD患者粪便嗜酸性粒细胞阳离子蛋白含量增加、小肠液及外周血嗜酸性粒细胞颗粒蛋白浓度增加以及活动期CD患者肠黏膜嗜酸性粒细胞含量增加^[32]. 肥大细胞保护黏膜免受病原体和寄生虫损害, 在过敏反应中有重要作用, 胞浆颗粒中含有大量的组胺、类胰蛋白酶、前列腺素PGD₂、白三烯LTC₄和趋化因子, 类胰蛋白酶通过激活PAR-2受体调节细胞间紧密连接, 影响肠上皮通透性. 活动期IBD患者肠黏膜肥大细胞数增加, 而对对照组和缓解期患者尽管受损的黏膜组织可能有少量肥大细胞, 但细胞含量无显著差异^[33]. 冷加压试验中, 缓解期IBD患者肥大细胞活化增加, 提示其活化与应激有关^[34]. 上皮内 γ/δ T淋巴细胞是颗粒状胞浆的淋巴样细胞, 位于各器官尤其是肠、皮肤、肺和生殖道的上皮细胞. IBD患者上皮内淋巴细胞(intraepithelial lymphocytes, IELs)活化增加、IL-23产生和趋化因子含量增加, 导致干扰素- γ (interferon- γ , IFN- γ)、肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor alpha, TNF- α)、IL-2增加^[35]. 为缺乏上皮内淋巴细胞 γ/δ 的结肠炎小鼠接种IELs, 可导致IFN- γ 、TNF- α 减少和TGF- β 水平增加^[36], 表明这些细胞在黏膜耐受中起到关键作用. 自然杀伤(natural killer, NK)细胞是一种颗粒状胞浆的淋巴样细胞, 能识别感染病毒或其他病原体的异常细胞, 活化后释放穿孔素和酶, 激活细胞凋亡. IBD患者肠黏膜固有层NK细胞数量增加^[37], 可能是IBD患者肠黏膜细胞因子和生长因子含量失衡所致. NK细胞发育的关键分子如IL-15、IL-21和IL-23和其同源受体在UC患者肠黏膜中升高, 可能部分导致NK细胞活化. 有研究以IL-21R为靶点治疗IBD, 效果较好^[38].

2 IL-33/ST2系统在UC中的作用

近年来, IL-33/ST2系统在IBD中的作用越来越受到重视. 研究认为, UC患者肠黏膜IL-33及ST2表达增加^[1,39]. 血清可溶性ST2亚型(sST2)与肠黏膜ST2均与疾病严重程度相关, 作为反映UC活动的标志物^[2]. IL-33和IL-1 α 、IL-1 β 及IL-18一样, 属于IL-1超家族, 分布在内皮细胞、成纤维细胞、平滑肌细胞、巨噬细胞和树突状细胞, 而ST2主要分布于肥大细胞、巨噬细胞和Th2淋巴

■创新盘点

关于IBD免疫调节异常的研究较多, 但并无统一结论, 目前大家逐渐关注到IL-33/ST2系统在IBD特别是UC中的调节作用, 我们对此进行总结阐述, 便于读者了解.

■应用要点

我们阅读总结了近年来部分相关文献,对肠道固有免疫调节及IL-33/ST2在IBD特别是UC中的作用进行阐述,旨在让大家认识、了解该系统,对以后选择新的治疗靶点提供思路。

细胞^[40]。ST2基因属于IL-1/TLRs受体超家族,转录产品包括四个亚型:ST2L、sST2、ST2LV和ST2V,ST2L和sST2最丰富。IL-33识别ST2L,促进与IL-1受体辅助蛋白受体二聚化,受体复合物胞内TIR结构域磷酸化,吸引MyD88、TRAF6和IRAK1-4聚集,激活NF- κ B和MAPK途径^[41]。ST2也可与第二受体家族受体SIGIRR形成二聚体,负向调节IL-33/ST2信号通路^[42]。也有研究认为,IL-33移位至胞核隔离NF- κ B,抑制转录活性,可能在上皮细胞内作为转录因子^[43],故IL-33具有促炎和抗炎的双重作用。UC患者IL-33/ST2系统失衡,肠黏膜IL-33的主要来源是上皮细胞和肌纤维母细胞,主要靶细胞存在于固有层。因此,IL-33对UC的影响主要是对上皮和固有层细胞及对分泌黏液质量的影响。

IBD患者黏蛋白表达失调,可能源于细胞因子失衡。Th1(IL-2、IL-12、IFN- γ 和TNF- α)和Th2型细胞因子(IL-4、IL-5和IL-13)在IBD患者表达上调,激发不同转录因子途径如JAK/STAT和NF- κ B,诱导黏液分泌^[44]。IL-33处理后小鼠肠道杯状细胞黏蛋白含量增加,故IL-33可能也有黏液分泌活性。MUC2基因启动区包含转录因子结合位点,这个过程可能涉及NF- κ B活化^[45]。IL-33调节肠道杯状细胞的分泌产物特别是TFF-3和RELM- β 的机制尚无报道,但UC患者肠黏膜中IL-33和TFF-3含量异常^[11]。固有层细胞也是IL-33的来源,LPS刺激后小鼠巨噬细胞IL-33转录和细胞外液的蛋白水平增加,IL-33^{-/-}巨噬细胞经LPS刺激后比野生型巨噬细胞分泌IL-6和TNF- α 水平降低,用特异性抗体拮抗野生型巨噬细胞IL-33,可部分恢复LPS诱导的细胞因子分泌^[46]。IL-33在细胞因子如TNF- α 、IL-1 β 、CXCL1和CCL3对中性粒细胞的趋化效应中起协同作用,并直接调节中性粒细胞动员^[47]。IL-33刺激后,肥大细胞和嗜碱性粒细胞表面ST2表达增加,分泌Th2细胞因子和趋化因子,协同增加IgE介导的脱颗粒。此外,IL-33诱导趋化因子介导的肥大细胞迁移^[48]。嗜酸性粒细胞表面表达低水平ST2,IL-33刺激后可诱导IL-8、IL-3、IL-5和GM-CSF(granulocyte macrophage colony stimulating factor)的产生,CD11b表达增加,但趋化因子介导的细胞迁移未受影响^[49]。受到IL-33、IL-6、CD86和MHC II刺激时,树突细胞表达ST2增加^[50],使幼稚T细胞分化成Th2细胞,直接刺激表面缺乏ST2表达的T细胞并不会出现这种情况。

近年来,有关IL-33/ST2在上皮细胞的作用

及其表达失衡对组织功能影响的研究取得了巨大进步,但该系统在IBD病理过程的许多问题没有得到合理解释,了解该炎症通路在肠道炎症中的影响,对疾病的评估、治疗有一定价值。

3 结论

IL-33/ST2系统参与肠道免疫系统的调节,被认为是上皮细胞炎症反应平衡的关键,在UC等慢性炎症性肠病中,主要通过通过对上皮细胞、固有层细胞及分泌黏液质量的影响起到促炎和抗炎的双重作用,如何利用该靶点进行治疗是我们以后研究的方向。

4 参考文献

- 1 Beltrán CJ, Núñez LE, Díaz-Jiménez D, Farfan N, Candia E, Heine C, López F, González MJ, Quera R, Hermoso MA. Characterization of the novel ST2/IL-33 system in patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2010; 16: 1097-1107 [PMID: 20014018 DOI: 10.1002/ibd.21175]
- 2 Díaz-Jiménez D, Núñez LE, Beltrán CJ, Candia E, Suazo C, Alvarez-Lobos M, González MJ, Hermoso MA, Quera R. Soluble ST2: a new and promising activity marker in ulcerative colitis. *World J Gastroenterol* 2011; 17: 2181-2190 [PMID: 21633527 DOI: 10.3748/wjg.v17.i17.2181]
- 3 McGuckin MA, Lindén SK, Sutton P, Florin TH. Mucin dynamics and enteric pathogens. *Nat Rev Microbiol* 2011; 9: 265-278 [PMID: 21407243 DOI: 10.1038/nrmicro2538]
- 4 McAuley JL, Linden SK, Png CW, King RM, Pennington HL, Gendler SJ, Florin TH, Hill GR, Korolik V, McGuckin MA. MUC1 cell surface mucin is a critical element of the mucosal barrier to infection. *J Clin Invest* 2007; 117: 2313-2324 [PMID: 17641781]
- 5 Fu J, Wei B, Wen T, Johansson ME, Liu X, Bradford E, Thomsson KA, McGee S, Mansour L, Tong M, McDaniel JM, Sfera TJ, Turner JR, Chen H, Hansson GC, Braun J, Xia L. Loss of intestinal core 1-derived O-glycans causes spontaneous colitis in mice. *J Clin Invest* 2011; 121: 1657-1666 [PMID: 21383503 DOI: 10.1172/JCI45538]
- 6 Kim YS, Ho SB. Intestinal goblet cells and mucins in health and disease: recent insights and progress. *Curr Gastroenterol Rep* 2010; 12: 319-330 [PMID: 20703838 DOI: 10.1007/s11894-010-0131-2]
- 7 Velcich A, Yang W, Heyer J, Fragale A, Nicholas C, Viani S, Kucherlapati R, Lipkin M, Yang K, Augenlicht L. Colorectal cancer in mice genetically deficient in the mucin Muc2. *Science* 2002; 295: 1726-1729 [PMID: 11872843]
- 8 Johansson ME, Gustafsson JK, Sjöberg KE, Petersson J, Holm L, Sjövall H, Hansson GC. Bacteria penetrate the inner mucus layer before inflammation in the dextran sulfate colitis model. *PLoS One* 2010; 5: e12238 [PMID: 20805871 DOI: 10.1371/journal.pone.0012238]
- 9 Buisine MP, Desreumaux P, Leteurtre E, Copin MC, Colombel JF, Porchet N, Aubert JP. Mucin gene expression in intestinal epithelial cells in Crohn's

- disease. *Gut* 2001; 49: 544-551 [PMID: 11559653]
- 10 Taupin D, Podolsky DK. Trefoil factors: initiators of mucosal healing. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2003; 4: 721-732 [PMID: 14506475]
 - 11 Longman RJ, Poulosom R, Corfield AP, Warren BF, Wright NA, Thomas MG. Alterations in the composition of the supramucosal defense barrier in relation to disease severity of ulcerative colitis. *J Histochem Cytochem* 2006; 54: 1335-1348 [PMID: 16924127]
 - 12 Albert TK, Laubinger W, Müller S, Hanisch FG, Kalinski T, Meyer F, Hoffmann W. Human intestinal TFF3 forms disulfide-linked heteromers with the mucus-associated FCGBP protein and is released by hydrogen sulfide. *J Proteome Res* 2010; 9: 3108-3117 [PMID: 20423149 DOI: 10.1021/pr100020c]
 - 13 Bevins CL, Salzman NH. Paneth cells, antimicrobial peptides and maintenance of intestinal homeostasis. *Nat Rev Microbiol* 2011; 9: 356-368 [PMID: 21423246 DOI: 10.1038/nrmicro2546]
 - 14 Abreu MT. Toll-like receptor signalling in the intestinal epithelium: how bacterial recognition shapes intestinal function. *Nat Rev Immunol* 2010; 10: 131-144 [PMID: 20098461 DOI: 10.1038/nri2707]
 - 15 Lee J, Mo JH, Katakura K, Alkalay I, Rucker AN, Liu YT, Lee HK, Shen C, Cojocar G, Shenouda S, Kagnoff M, Eckmann L, Ben-Neriah Y, Raz E. Maintenance of colonic homeostasis by distinctive apical TLR9 signalling in intestinal epithelial cells. *Nat Cell Biol* 2006; 8: 1327-1336 [PMID: 17128265]
 - 16 Tada H, Aiba S, Shibata K, Ohteki T, Takada H. Synergistic effect of Nod1 and Nod2 agonists with toll-like receptor agonists on human dendritic cells to generate interleukin-12 and T helper type 1 cells. *Infect Immun* 2005; 73: 7967-7976 [PMID: 16299289]
 - 17 Gersemann M, Becker S, Kübler I, Koslowski M, Wang G, Herrlinger KR, Griger J, Fritz P, Fellermann K, Schwab M, Wehkamp J, Stange EF. Differences in goblet cell differentiation between Crohn's disease and ulcerative colitis. *Differentiation* 2009; 77: 84-94 [PMID: 19281767 DOI: 10.1016/j.diff.2008.09.008]
 - 18 Heazlewood CK, Cook MC, Eri R, Price GR, Tauro SB, Taupin D, Thornton DJ, Png CW, Crockford TL, Cornall RJ, Adams R, Kato M, Nelms KA, Hong NA, Florin TH, Goodnow CC, McGuckin MA. Aberrant mucin assembly in mice causes endoplasmic reticulum stress and spontaneous inflammation resembling ulcerative colitis. *PLoS Med* 2008; 5: e54 [PMID: 18318598 DOI: 10.1371/journal.pmed.0050054]
 - 19 Coombes JL, Powrie F. Dendritic cells in intestinal immune regulation. *Nat Rev Immunol* 2008; 8: 435-446 [PMID: 18500229 DOI: 10.1038/nri2335]
 - 20 Rutella S, Locatelli F. Intestinal dendritic cells in the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2011; 17: 3761-3775 [PMID: 21987618 DOI: 10.3748/wjg.v17.i33.3761]
 - 21 Hart AL, Al-Hassi HO, Rigby RJ, Bell SJ, Emmanuel AV, Knight SC, Kamm MA, Stagg AJ. Characteristics of intestinal dendritic cells in inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology* 2005; 129: 50-65 [PMID: 16012934]
 - 22 Fukata M, Vamadevan AS, Abreu MT. Toll-like receptors (TLRs) and Nod-like receptors (NLRs) in inflammatory disorders. *Semin Immunol* 2009; 21: 242-253 [PMID: 19748439 DOI: 10.1016/j.smim.2009.06.005]
 - 23 Bortoluci KR, Medzhitov R. Control of infection by pyroptosis and autophagy: role of TLR and NLR. *Cell Mol Life Sci* 2010; 67: 1643-1651 [PMID: 20229126 DOI: 10.1007/s00018-010-0335-5]
 - 24 Smith PD, Smythies LE, Shen R, Greenwell-Wild T, Gliozzi M, Wahl SM. Intestinal macrophages and response to microbial encroachment. *Mucosal Immunol* 2011; 4: 31-42 [PMID: 20962772 DOI: 10.1038/mi.2010.66]
 - 25 Franchi L, Kamada N, Nakamura Y, Burberry A, Kuffa P, Suzuki S, Shaw MH, Kim YG, Núñez G. NLR4-driven production of IL-1 β discriminates between pathogenic and commensal bacteria and promotes host intestinal defense. *Nat Immunol* 2012; 13: 449-456 [PMID: 22484733 DOI: 10.1038/ni.2263]
 - 26 Candia E, Díaz-Jiménez D, Langjahr P, Núñez LE, de la Fuente M, Farfán N, López-Kostner F, Abedrapo M, Alvarez-Lobos M, Pinedo G, Beltrán CJ, González C, González MJ, Quera R, Hermoso MA. Increased production of soluble TLR2 by lamina propria mononuclear cells from ulcerative colitis patients. *Immunobiology* 2012; 217: 634-642 [PMID: 22101184 DOI: 10.1016/j.imbio.2011.10.023]
 - 27 Nicoletti C, Arques JL, Bertelli E. CXCR1 is critical for Salmonella-induced migration of dendritic cells into the intestinal lumen. *Gut Microbes* 2010; 1: 131-134 [PMID: 21327020 DOI: 10.4161/gmic.1.3.11711]
 - 28 Clarke TB, Davis KM, Lysenko ES, Zhou AY, Yu Y, Weiser JN. Recognition of peptidoglycan from the microbiota by Nod1 enhances systemic innate immunity. *Nat Med* 2010; 16: 228-231 [PMID: 20081863 DOI: 10.1038/nm.2087]
 - 29 MacDermott RP. Chemokines in the inflammatory bowel diseases. *J Clin Immunol* 1999; 19: 266-272 [PMID: 10535602]
 - 30 Costa F, Mumolo MG, Ceccarelli L, Bellini M, Romano MR, Sterpi C, Ricchiuti A, Marchi S, Bottai M. Calprotectin is a stronger predictive marker of relapse in ulcerative colitis than in Crohn's disease. *Gut* 2005; 54: 364-368 [PMID: 15710984]
 - 31 Chen W, Paulus B, Shu D, Wilson V. Increased serum levels of eotaxin in patients with inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol* 2001; 36: 515-520 [PMID: 11346206]
 - 32 Coppi LC, Thomazzi SM, de Ayrizono ML, Coy CS, Fagundes WJ, Goes JR, Franchi GC, Nowill AE, Montes CG, Antunes E, Ferraz JG. Comparative study of eosinophil chemotaxis, adhesion, and degranulation in vitro in ulcerative colitis and Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2007; 13: 211-218 [PMID: 17206716]
 - 33 Bischoff SC, Wedemeyer J, Herrmann A, Meier PN, Trautwein C, Cetin Y, Maschek H, Stolte M, Gebel M, Manns MP. Quantitative assessment of intestinal eosinophils and mast cells in inflammatory bowel disease. *Histopathology* 1996; 28: 1-13 [PMID: 8838115]
 - 34 Farhadi A, Keshavarzian A, Van de Kar LD, Jakate S, Domm A, Zhang L, Shaikh M, Banan A, Fields JZ. Heightened responses to stressors in patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 1796-1804 [PMID: 16086717]
 - 35 Liu Z, Yadav PK, Xu X, Su J, Chen C, Tang M, Lin H, Yu J, Qian J, Yang PC, Wang X. The increased expression of IL-23 in inflammatory bowel disease promotes intraepithelial and lamina propria lymphocyte inflammatory responses and cytotoxicity. *J*

■同行评价
本文层次分明, 表述较为清晰. 具有一定指导意义.

- Leukoc Biol* 2011; 89: 597-606 [PMID: 21227898 DOI: 10.1189/jlb.0810456]
- 36 Vivier E, Tomasello E, Baratin M, Walzer T, Ugolini S. Functions of natural killer cells. *Nat Immunol* 2008; 9: 503-510 [PMID: 18425107 DOI: 10.1038/ni1582]
- 37 Steel AW, Mela CM, Lindsay JO, Gazzard BG, Goodier MR. Increased proportion of CD16(+) NK cells in the colonic lamina propria of inflammatory bowel disease patients, but not after azathioprine treatment. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 33: 115-126 [PMID: 21083588 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2010.04499]
- 38 Monteleone G, Pallone F, Macdonald TT. Interleukin-21 as a new therapeutic target for immune-mediated diseases. *Trends Pharmacol Sci* 2009; 30: 441-447 [PMID: 19616319 DOI: 10.1016/j.tips.2009.05.006]
- 39 Kobori A, Yagi Y, Imaeda H, Ban H, Bamba S, Tsujikawa T, Saito Y, Fujiyama Y, Andoh A. Interleukin-33 expression is specifically enhanced in inflamed mucosa of ulcerative colitis. *J Gastroenterol* 2010; 45: 999-1007 [PMID: 20405148 DOI: 10.1007/s00535-010-0245-1]
- 40 Wood IS, Wang B, Trayhurn P. IL-33, a recently identified interleukin-1 gene family member, is expressed in human adipocytes. *Biochem Biophys Res Commun* 2009; 384: 105-109 [PMID: 19393621 DOI: 10.1016/j.bbrc.2009.04.081]
- 41 Schmitz J, Owyang A, Oldham E, Song Y, Murphy E, McClanahan TK, Zurawski G, Moshrefi M, Qin J, Li X, Gorman DM, Bazan JF, Kastelein RA. IL-33, an interleukin-1-like cytokine that signals via the IL-1 receptor-related protein ST2 and induces T helper type 2-associated cytokines. *Immunity* 2005; 23: 479-490 [PMID: 16286016]
- 42 Bulek K, Swaidani S, Qin J, Lu Y, Gulen MF, Herjan T, Min B, Kastelein RA, Aronica M, Kosz-Vnenchak M, Li X. The essential role of single Ig IL-1 receptor-related molecule/Toll IL-1R8 in regulation of Th2 immune response. *J Immunol* 2009; 182: 2601-2609 [PMID: 19234154 DOI: 10.4049/jimmunol.0802729]
- 43 Ali S, Mohs A, Thomas M, Klare J, Ross R, Schmitz ML, Martin MU. The dual function cytokine IL-33 interacts with the transcription factor NF- κ B to dampen NF- κ B-stimulated gene transcription. *J Immunol* 2011; 187: 1609-1616 [PMID: 21734074 DOI: 10.4049/jimmunol.1003080]
- 44 Shuai K, Liu B. Regulation of JAK-STAT signalling in the immune system. *Nat Rev Immunol* 2003; 3: 900-911 [PMID: 14668806]
- 45 Ahn DH, Crawley SC, Hokari R, Kato S, Yang SC, Li JD, Kim YS. TNF-alpha activates MUC2 transcription via NF-kappaB but inhibits via JNK activation. *Cell Physiol Biochem* 2005; 15: 29-40 [PMID: 15665513]
- 46 Ohno T, Oboki K, Morita H, Kajiwara N, Arae K, Tanaka S, Ikeda M, Iikura M, Akiyama T, Inoue J, Matsumoto K, Sudo K, Azuma M, Okumura K, Kamradt T, Saito H, Nakae S. Paracrine IL-33 stimulation enhances lipopolysaccharide-mediated macrophage activation. *PLoS One* 2011; 6: e18404 [PMID: 21494550 DOI: 10.1371/journal.pone.0018404]
- 47 Hueber AJ, Alves-Filho JC, Asquith DL, Michels C, Millar NL, Reilly JH, Graham GJ, Liew FY, Miller AM, McInnes IB. IL-33 induces skin inflammation with mast cell and neutrophil activation. *Eur J Immunol* 2011; 41: 2229-2237 [PMID: 21674479 DOI: 10.1002/eji.201041360]
- 48 Schneider E, Petit-Bertron AF, Bricard R, Levasseur M, Ramadan A, Girard JP, Herbelin A, Dy M. IL-33 activates unprimed murine basophils directly in vitro and induces their in vivo expansion indirectly by promoting hematopoietic growth factor production. *J Immunol* 2009; 183: 3591-3597 [PMID: 19684081 DOI: 10.4049/jimmunol.0900328]
- 49 Cherry WB, Yoon J, Bartemes KR, Iijima K, Kita H. A novel IL-1 family cytokine, IL-33, potentially activates human eosinophils. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 121: 1484-1490 [PMID: 18539196 DOI: 10.1016/j.jaci.2008.04.005]
- 50 Rank MA, Kobayashi T, Kozaki H, Bartemes KR, Squillace DL, Kita H. IL-33-activated dendritic cells induce an atypical TH2-type response. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 123: 1047-1054 [PMID: 19361843 DOI: 10.1016/j.jaci.2009.02.026]

编辑 田滢 电编 鲁亚静



高尔基体磷蛋白3基因过表达对胃癌细胞增殖的影响

农云翠, 赖铭裕, 苏婷

农云翠, 赖铭裕, 苏婷, 广西医科大学第一附属医院老年消化内科 广西壮族自治区南宁市 530021

农云翠, 在读硕士, 主要从事胃癌发病机制的研究。

广西科学研究与技术开发计划基金资助项目, No. 桂科攻1140003A-13

作者贡献分布: 农云翠与赖铭裕对此文所作贡献均等; 此课题由赖铭裕与农云翠设计; 研究过程由农云翠、赖铭裕及苏婷操作完成; 研究所用新试剂与分析工具由赖铭裕提供; 数据分析由农云翠与苏婷完成; 本论文撰写由农云翠完成。

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

mylai9223@163.com

收稿日期: 2013-11-28 修回日期: 2014-03-15

接受日期: 2014-03-19 在线出版日期: 2014-04-28

GOLPH3 gene overexpression promotes proliferation of gastric cancer cells

Yun-Cui Nong, Ming-Yu Lai, Ting Su

Yun-Cui Nong, Ming-Yu Lai, Ting Su, Department of Geriatric Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nanning 530021, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Supported by: the Science and Technical Development Program of Guangxi, No. gkg1140003A-13

Correspondence to: Ming-Yu Lai, Professor, Department of Geriatric Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, 6 Shuangyong Road, Nanning 530021, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China. mylai9223@163.com

Received: 2013-11-28 Revised: 2014-03-15

Accepted: 2014-03-19 Published online: 2014-04-28

Abstract

AIM: To observe the effect of *GOLPH3* gene overexpression on the proliferation of gastric cancer cells.

METHODS: The lentivirus containing the *GOLPH3* gene was infected into gastric cancer cells, fluorescence microscopy was used to detect the expression of EGFP, and flow cytometry was applied to verify the infection efficiency. *GOLPH3* overexpression was verified by quantitative real-time PCR (at the mRNA level) and Western blot (at the protein level). The expression of mTOR and p-mTOR proteins was detected by Western blot, and cell proliferation was assessed by MTT assay.

RESULTS: Gastric cancer cells expressing high levels of EGFP were successfully obtained, with an infection rate of 100%. *GOLPH3* expression was significantly up-regulated in SGC-7901 cells infected with the lentivirus containing the *GOLPH3* gene compared with SGC-7901 cells transduced with the empty vector or non-infected SGC-7901 cells ($P < 0.05$ for both). MTT assay showed that up-regulated *GOLPH3* could significantly enhance the proliferation of gastric cancer cells ($P < 0.05$). Although the mTOR protein expression did not significantly differ between different groups of cells, but p-mTOR protein expression was enhanced in SGC-7901 cells infected with the lentivirus containing the *GOLPH3* gene compared with control cells ($P < 0.05$), suggesting that up-regulated *GOLPH3* could promote the protein expression of p-mTOR in SGC-7901 cells.

CONCLUSION: *GOLPH3* gene overexpression could promote the proliferation of gastric cancer cells by up-regulating the expression of p-mTOR in SGC-7901 cells.

© 2014 Baishideng Publishing Group Co., Limited. All rights reserved.

Key Words: SGC-7901; Golgi phosphoprotein 3; Cell proliferation; Mammalian target of rapamycin

Nong YC, Lai MY, Su T. *GOLPH3* gene overexpression promotes proliferation of gastric cancer cells. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(12): 1669-1675 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/1669.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i12.1669>

摘要

目的: 观察高尔基体磷蛋白3(Golgi phosphoprotein 3, *GOLPH3*)基因过表达后胃癌细胞增殖的情况。

方法: 构建*GOLPH3*基因过表达重组慢病毒颗粒pGC-FU-*GOLPH3*-EGFP, 用慢病毒感染胃癌细胞株SGC-7901, 利用荧光显微镜(Axiovert200)观察感染后细胞内EGFP表达的情况, 利用流式细胞技术检测慢病毒的感

■背景资料

高尔基体磷蛋白3(Golgi phosphoprotein 3, *GOLPH3*)基因, 是近年来才发现的一个可能致癌基因, 在多种恶性肿瘤中存在*GOLPH3*基因的高表达, *GOLPH3*基因导致肿瘤发生的具体机制仍不十分清楚, 尤其在胃癌中的研究甚少。

■同行评议者

葛海燕, 教授, 同济大学附属第十人民医院普外科

■ 研发前沿

目前已有研究发现 *GOLPH3* 基因在胃癌组织中高表达, 对胃癌的发生发展起着重要作用, 但其具体的作用机理还不清楚。

染效率, 采用实时荧光定量PCR(quantitative real-time polymerase chain reaction)和蛋白质印迹(Western blot)技术分别在基因水平和蛋白水平检测 *GOLPH3* 在SGC-7901-*GOLPH3* 组(感染pGC-FU-*GOLPH3*-EGFP质粒的SGC-7901)、SGC-7901-empty-vector组(感染pGC-FU-EGFP质粒的SGC-7901)和SGC-7901-blank组(未感染慢病毒的SGC-7901)的表达水平; 以四唑蓝比色法(MTT)检测 *GOLPH3* 基因过表达后胃癌细胞增殖的情况; Western blot 技术检测胃癌细胞SGC-7901稳转细胞株中哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)和磷酸化哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(p-mTOR)的表达水平。

结果: 建立了慢病毒感染率接近100%的胃癌细胞株SGC-7901, 在体外能够长期稳定表达绿色荧光蛋白; SGC-7901-*GOLPH3* 组 *GOLPH3* mRNA和蛋白表达水平明显高于SGC-7901-empty-vector组和SGC-7901-blank组(均 $P < 0.05$); MTT法结果显示胃癌细胞 *GOLPH3* 基因过表达后, 增殖能力明显增强, 与SGC-7901-empty-vector组和SGC-7901-blank组相比差别有统计学意义(均 $P < 0.05$); SGC-7901-*GOLPH3* 组、SGC-7901-empty-vector组和SGC-7901-blank组中mTOR总蛋白的表达无明显变化, 而SGC-7901-*GOLPH3* 组p-mTOR蛋白表达量较SGC-7901-empty-vector组和SGC-7901-blank组明显升高, 与两对照组相比, 上调 *GOLPH3* 能明显促进SGC-7901-*GOLPH3* 组p-mTOR蛋白的表达(均 $P < 0.05$)。

结论: *GOLPH3* 基因可能是通过上调mTOR信号通路中mTOR蛋白磷酸化水平来促进胃癌细胞增殖。

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 胃癌细胞株SGC-7901; 高尔基体磷蛋白3; 细胞增殖; 哺乳动物雷帕霉素靶蛋白

核心提示: 本研究通过胃癌细胞株SGC-7901体外研究, 表明高尔基体磷蛋白3(Golgi phosphoprotein 3)基因可能是通过上调哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)信号通路中mTOR蛋白磷酸化水平来促进胃癌细胞生长增殖。

农云翠, 赖铭裕, 苏婷. 高尔基体磷蛋白3基因过表达对胃癌细胞增殖的影响. 世界华人消化杂志 2014; 22(12): 1669-1675
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/1669.asp>
DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i12.1669>

0 引言

胃癌是人类常见的恶性肿瘤, 是全世界第2个最常见的肿瘤相关死亡原因^[1-3]。尽管近年来胃癌发病机制的研究取得了一定的进展, 但大多数患者确诊时已处于晚期并出现远处转移, 失去了手术治疗的机会, 导致胃癌病死率及复发率逐年升高。高尔基体磷蛋白3(Golgi phosphoprotein 3, *GOLPH3*)是近年来才发现的一个可能致癌基因。Scott等^[4]对多种实体肿瘤进行分析, 发现在肺癌、乳腺癌、卵巢癌、前列腺癌等多种恶性肿瘤中存在 *GOLPH3* 过量表达。Hu等^[5]采用实时荧光定量PCR(quantitative real-time polymerase chain reaction, qPCR)和免疫组织化学法分别对40例胃癌组织标本进行检测, 发现胃癌组织中存在 *GOLPH3* 基因过表达, 认为 *GOLPH3* 在胃癌发生发展中起着重要作用, 但其机制尚不清楚。为探讨 *GOLPH3* 基因在胃癌细胞中的生物学作用, 本实验用含 *GOLPH3* 过表达的重组慢病毒颗粒感染胃癌细胞, 观察 *GOLPH3* 过表达后胃癌细胞增殖的情况, 为阐明胃癌发病机制及临床应用奠定理论基础。

1 材料和方法

1.1 材料 人胃癌细胞株SGC-7901(中南大学湘雅细胞库); RPMI-1640培养基(HyClone公司); 胎牛血清(杭州四季青公司); 含 *GOLPH3* 基因过表达的重组慢病毒颗粒(上海吉凯基因化学技术有限公司构建); 兔抗人 *GOLPH3* 多克隆抗体ab91492(Abcam公司); 兔抗人哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)单克隆抗体、兔抗人p-mTOR单克隆抗体(CST公司); β -actin抗体KC-5A08(康成生物有限公司); 辣根过氧化物酶标记山羊抗兔二抗IgG(北京金桥公司); TRIzol总RNA提取试剂(Invitrogen公司); 逆转录试剂盒DRR047A(TaKaRa公司); 实时荧光定量PCR试剂(TaKaRa公司); *GOLPH3*和 β -actin内参基因引物合成(宝生物工程公司); MTT(Solarbio公司)。

1.2 方法

1.2.1 *GOLPH3* 基因过表达重组慢病毒颗粒的构建和鉴定: 根据NCBI GenBank上登录的人类 *GOLPH3* 基因mRNA序列资料(登录号: NM-022130), 由上海吉凯基因化学技术有限公司合成设计, 并进行测序鉴定。构建的 *GOLPH3* 基因过表达重组慢病毒颗粒命名pGC-FU-*GOLPH3*-EGFP。

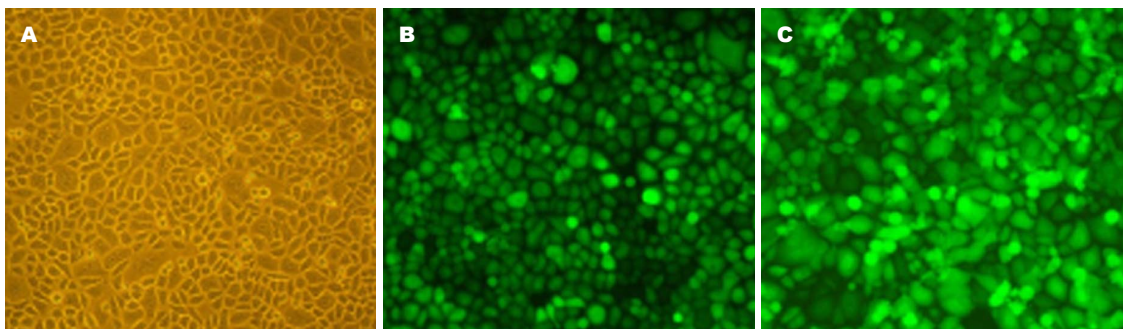


图 1 荧光显微镜下观察各组细胞中EGFP的表达($\times 100$). A: SGC-7901-blank组; B: SGC-7901-empty-vector组; C: SGC-7901-GOLPH3组. GOLPH3: 高尔基体磷蛋白3.

■ 相关报道
有研究显示 *GOLPH3* 基因可能是通过下调 *FOXO1* 转录因子的表达从而促进卵巢癌细胞增殖, 同时也有研究报道 *GOLPH3* 主要是通过调控 *RhoA* 的表达从而影响肿瘤细胞的侵袭和迁移.

1.2.2 细胞培养及慢病毒颗粒稳定感染: 胃癌细胞用含10%胎牛血清的1640培养基, 在37℃、5%CO₂培养条件下进行培养. 选用对数生长期的人胃癌细胞SGC-7901按4 $\times 10^4$ 个/孔密度接种于6孔板, 培养至细胞密度达50%左右, 将细胞分为3组: SGC-7901-blank组(只含10%血清的培养基)、SGC-7901-empty-vector组(含空载体慢病毒颗粒5.0 $\times 10^8$ TU/mL)、SGC-7901-GOLPH3组(含*GOLPH3*基因过表达重组慢病毒颗粒2.0 $\times 10^8$ TU/mL), 然后按照慢病毒使用说明书进行感染, 感染24 h后常规换液.

1.2.3 流式细胞仪检测慢病毒感染率: 以SGC-7901-blank组细胞作为阴性对照, 慢病毒感染96 h后取各组细胞, 用0.25%胰酶消化细胞, 离心, 弃掉上清液, 用冷PBS洗涤2次(2000 r/min, 5 min), 最后用冷PBS吹打均匀至单细胞悬液, 细胞计数, 过滤, 上机检测.

1.2.4 qPCR检测慢病毒感染后各组胃癌细胞 *GOLPH3* mRNA 的表达: TRIzol法提取SGC-7901-blank组、SGC-7901-empty-vector组、SGC-7901-GOLPH3组总RNA, 测定其浓度及纯度($A_{260/280}$ 为1.8-2.0). *GOLPH3*上游引物: 5'-ATCTGGATTACGTGGCTGTATGTTA-3', 下游引物: 5'-CGTTTCTGGAGGCTGAGTTTC-3', 扩增产物大小为187 bp; β -actin上游引物: 5'-TGGCACCCAGCACAAATGAA-3', 下游引物: 5'-CTAAGTCATAGTCCGCCTAGAAGCA-3', 扩增产物大小为186 bp. 逆转录反应采用20 μ L反应体系, 条件为95℃ 2 min, 42℃ 15 min. 以逆转录产物为模板进行qPCR反应: 采用20 μ L反应体系, 95℃ 30 s, 1个循环(预变性)95℃ 5 s、60℃ 30 s, 40个循环(PCR反应). 以 β -actin作为内参, 采用2^{- $\Delta\Delta$ CT}法检测各组细胞 *GOLPH3* mRNA 的相对表达量.

1.2.5 Western blot检测各组细胞中 *GOLPH3* 蛋

白、mTOR蛋白、p-mTOR蛋白的表达: 用RIPA裂解液裂解细胞, 离心, 取上清液, 加入蛋白上样缓冲液混合(4:1), 沸水煮5 min, 即得蛋白质样品. 将等量样品加入凝胶孔道中进行电泳, 100 mA稳流状态下转膜, 将蛋白转至聚偏二氟乙烯膜(polyvinylidene fluoride, PVDF膜), 用5%BSA封闭液封闭, 将膜放入一抗(1:1000)稀释液中4℃孵育过夜, 次日置于二抗(1:5000)稀释液中室温摇床1 h, TBST洗膜(5次 \times 5 min), 胶片曝光显影, 以 β -actin为内参.

1.2.6 MTT法: 取SGC-7901-blank组、SGC-7901-empty-vector组、SGC-7901-GOLPH3组细胞分别接种于96孔板, 种板密度为每孔4 $\times 10^3$ 个/100 μ L, 置于培养箱中培养. 分别于1、2、3、4、5 d加20 μ L MTT溶液(5 mg/mL), 继续孵育, 4 h后吸净上清液, 加150 μ L的DMSO, 室温避光振荡10 min, 酶标仪检测570 nm波长处每孔细胞的吸光度值, 绘制各组细胞生长曲线.

统计学处理 采用SPSS16.0软件统计数据, 计量资料以mean \pm SD表示, 多组均数比较采用单因素方差分析, 多个样本均数间多重比较采用SNK检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 重组慢病毒颗粒在胃癌细胞SGC-7901内的荧光表达 将重组慢病毒颗粒pGC-FU-EGFP、pGC-FU-GOLPH3-EGFP分别感染胃癌细胞SGC-7901, 采用荧光显微镜观察EGFP在SGC-7901-blank组、SGC-7901-empty-vector组、SGC-7901-GOLPH3组细胞中的表达(图1).

2.2 流式细胞仪检测慢病毒感染效率 结果显示SGC-7901-blank组、SGC-7901-empty-vector组和SGC-7901-GOLPH3组细胞慢病毒感染率分别为0.4%、99.8%、100.0%(图2). 为此, 我们建立了目的基因感染率接近100%的胃癌SGC-7901

■ 创新盘点

本研究结果显示 *GOLPH3* 基因过表达后能明显促进胃癌细胞的增殖,其可能是通过上调 mTOR 信号通路中 mTOR 蛋白磷酸化水平来实现的,具体的作用机制有待进一步研究。

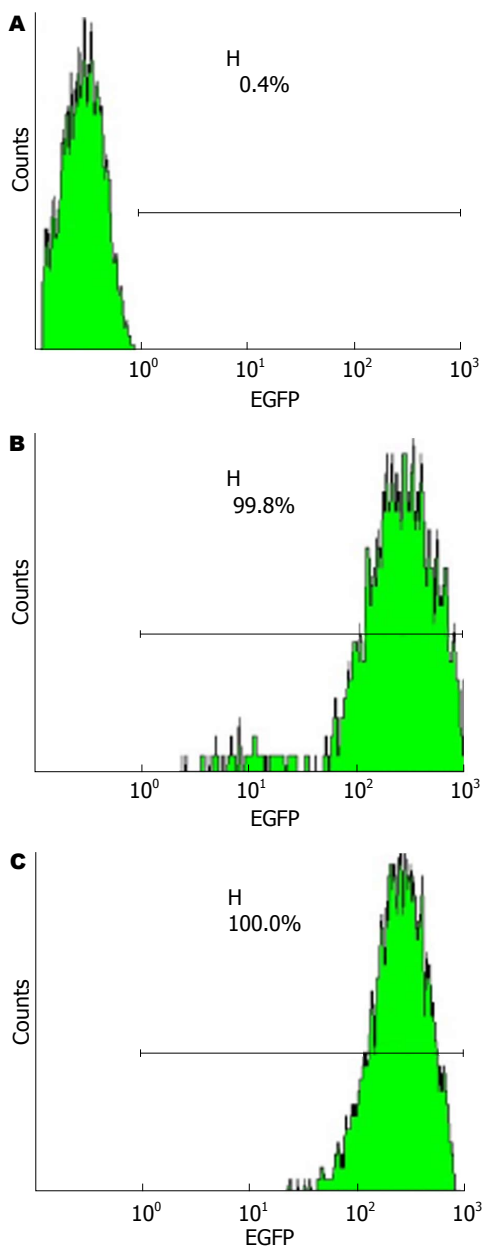


图 2 流式细胞仪检测各组细胞慢病毒感染效率. A: SGC-7901-blank组; B: SGC-7901-empty-vector组; C: SGC-7901-GOLPH3组. GOLPH3: 高尔基体磷蛋白3.

稳转细胞株,在体外能够长期稳定表达绿色荧光蛋白。

2.3 *GOLPH3* mRNA 的表达 以 $2^{-\Delta\Delta CT}$ 法统计相对表达量,SGC-7901-GOLPH3组 *GOLPH3* mRNA 的表达强度 (5.70 ± 0.25) 是 SGC-7901-empty-vector 组的 5.88 倍 ($P < 0.05$),而 SGC-7901-empty-vector 组 (0.97 ± 0.09) 与 SGC-7901-blank 组 (1.01 ± 0.07) *GOLPH3* mRNA 相对表达量无明显差异 ($P > 0.05$) (图3)。

2.4 *GOLPH3* 蛋白的表达 与 SGC-7901-empty-vector 组 (0.65 ± 0.03) 和 SGC-7901-blank 组 (0.64

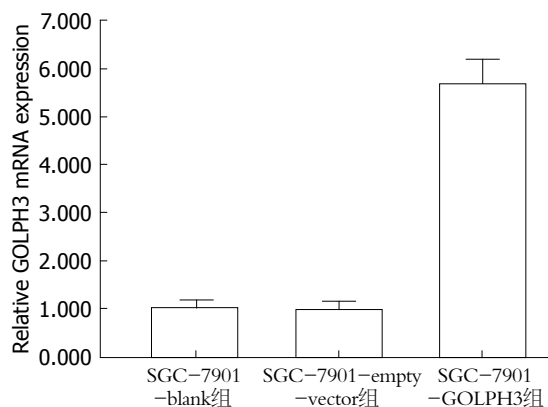


图 3 各组细胞 *GOLPH3* mRNA 的相对表达量. *GOLPH3*: 高尔基体磷蛋白3.

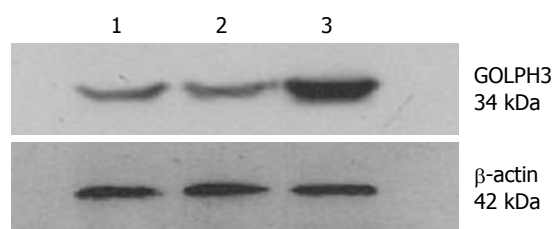


图 4 各组细胞 *GOLPH3* 蛋白的表达. 1: SGC-7901-blank 组; 2: SGC-7901-empty-vector 组; 3: SGC-7901-GOLPH3 组. *GOLPH3*: 高尔基体磷蛋白3.

± 0.04) 相比,SGC-7901-GOLPH3 组 (1.71 ± 0.53) *GOLPH3* 蛋白量表达明显增强 ($P < 0.05$),而 SGC-7901-empty-vector 组和 SGC-7901-blank 组表达值差异无统计学意义 ($P > 0.05$) (图4)。

2.5 MTT 法检测慢病毒感染后各组细胞生长的情况 结果显示两对照之间细胞生长状态无明显差异,而 SGC7901-GOLPH3 组细胞增殖速度明显加快 ($62.45\% \pm 2.25\%$ vs $4.68\% \pm 0.72\%$, $P < 0.05$),且随着时间延长,差异逐渐加大,证明 *GOLPH3* 基因过表达后近远期胃癌细胞的增殖能力显著增强 (图5)。

2.6 mTOR 和 p-mTOR 蛋白的表达 结果显示 3 组细胞中 mTOR 蛋白表达量无明显差异,SGC-7901-blank 组、SGC-7901-empty-vector 组和 SGC-7901-GOLPH3 组中 p-mTOR 蛋白表达量分别为 0.27 ± 0.01 、 0.24 ± 0.02 、 0.52 ± 0.02 ,与 SGC-7901-empty-vector 组和 SGC-7901-blank 组相比,SGC-7901-GOLPH3 组中 p-mTOR 蛋白表达明显增强,差异有统计学意义 ($P < 0.05$, 图6)。

3 讨论

GOLPH3, 又称 *GPP34*、*GMx33*、*MIDAS*, 由人染色体 5p13 基因编码,是在对高尔基体进行蛋

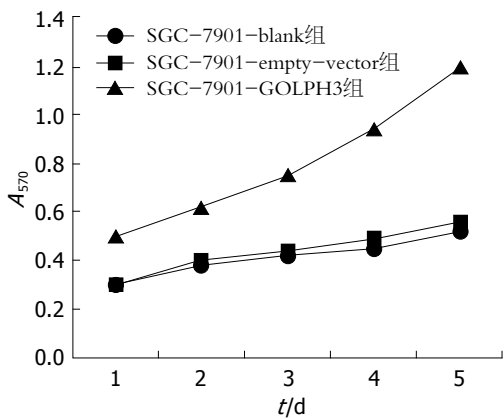


图 5 转染后各组细胞的生长曲线. GOLPH3: 高尔基体磷蛋白3.

白质组学分析时发现的, 他属于高尔基体基质蛋白, 从酵母到人类高度保守^[6]. 以往研究表明, GOLPH3参与高尔基体正常形态的保持^[7], 与蛋白质的糖基化修饰密切相关^[8,9], 在高尔基体的分泌和囊泡转运中起着重要作用^[10]. 越来越多的研究证实囊泡转运、蛋白质糖基化修饰在癌症中起着重要作用^[11], GOLPH3参与囊泡转运、高尔基体的分泌和转运等生理过程, 提示GOLPH3在肿瘤发生发展过程起着重要作用.

Scott等^[4]对多种实体肿瘤分析发现, *GOLPH3*在肺癌、乳腺癌、卵巢癌、前列腺癌和黑色素瘤等多种恶性肿瘤中存在过表达, 提出*GOLPH3*可能是一个全新的致癌基因. Li等^[12]在研究舌癌的过程中发现, *GOLPH3*在舌癌细胞中存在过表达. Wang等^[13]应用免疫组织化学技术对正常食管组织及食管鳞状细胞癌组织分析发现, *GOLPH3*在食管鳞状细胞癌组织中亦存在过表达, 是食管癌预后的一个独立危险因素. 越来越多的研究发现*GOLPH3*在多种实体瘤中存在高表达, 包括舌癌^[12]、食管癌^[13]、胶质瘤^[14]、前列腺癌^[15]、乳腺癌^[16]等, 提示*GOLPH3*在肿瘤发生发展中发挥着重要作用. 然而, *GOLPH3*在胃癌方面的研究甚少, 因此, 本实验通过构建*GOLPH3*基因过表达重组慢病毒颗粒, 拟探讨该基因过表达后对胃癌细胞SGC-7901增殖情况的影响.

慢病毒(lentivirus)载体是在人类免疫缺陷型病毒(human immunodeficiency virus)的基础上发展起来的基因治疗载体. 本实验所用的慢病毒载体系统由GV慢病毒载体系列、pHelper1.0载体和pHelper2.0载体三质粒组成, 通过对GV慢病毒载体的改造和病毒包装, 获得*GOLPH3*基因过表

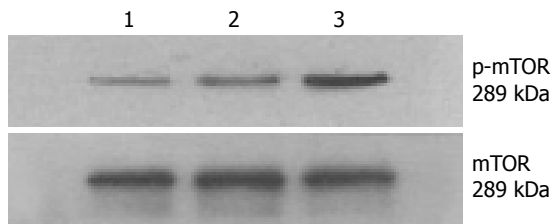


图 6 各组细胞mTOR蛋白和p-mTOR蛋白的表达. 1: SGC-7901-blank组; 2: SGC-7901-empty-vector组; 3: SGC-7901-GOLPH3组.

达重组慢病毒颗粒pGC-FU-GOLPH3-EGFP. 我们将其感染胃癌细胞, 感染复数(multiplicity of infection)值为70, 应用qPCR及Western blot技术检测胃癌细胞中*GOLPH3*在转染前后的表达差异. 结果发现, SGC-7901-GOLPH3组胃癌细胞中*GOLPH3* mRNA及蛋白的表达较转染前有显著的升高($P < 0.05$), 而SGC-7901-blank组和SGC-7901-empty-vector组*GOLPH3* mRNA及蛋白的表达无明显的改变($P > 0.05$), 提示*GOLPH3*基因过表达重组慢病毒载体构建成功, 并能明显上调胃癌细胞中*GOLPH3*的表达, 可用于后续实验.

研究表明, 肿瘤的发生发展、浸润转移常涉及癌细胞的异常增殖. 我们的实验结果显示, *GOLPH3*基因的表达上调可促进胃癌细胞增殖, 由此表明*GOLPH3*基因对胃癌细胞的生物学行为有重要的影响, 但其具体的分子机制尚不清楚. Zhou等^[17]体外实验发现, 下调*GOLPH3*基因后多形性胶质母细胞瘤细胞的迁移和侵袭能力明显降低, RhoA表达量也随之下落, 认为*GOLPH3*可能是通过调节RhoA的表达从而影响细胞的侵袭迁移能力. Zeng等^[16]研究发现当下调或过表达乳腺癌细胞株MCF-7和MDA-MB-231中*GOLPH3*基因表达时, 细胞增殖能力相应地下降或增强, 并认为*GOLPH3*可能是通过减少转录因子FOXO1的表达来实现对乳腺癌细胞生长增殖的调控. 细胞生长受到多种信号通路复杂精细的调控, 信号传导系统的异常活化可引起细胞增殖凋亡改变、细胞去分化甚至恶变^[18,19]. 越来越多的研究证实, PI3K-AKT-mTOR信号转导通路在多种肿瘤中处于活化状态, 在肿瘤细胞增殖、凋亡和侵袭转移方面发挥重要作用^[20-22]. mTOR是PI3K-AKT-mTOR信号通路下游的一个关键分子, 其活性状态的改变与多种肿瘤的形成与进展密切相关^[23-25]. 通常认为mTOR能够通过PI3K-AKT途经来感受外在信号的变化, 并发生磷酸化改变, 故通过检测其磷酸化状态能更

应用要点
本实验阐述了*GOLPH3*基因可能是通过上调mTOR信号通路中mTOR蛋白磷酸化水平从而影响胃癌细胞生长增殖, 为阐明胃癌发病机制及临床应用奠定理论基础, 同时也能作为肿瘤分子靶向治疗提供一个突破点.

■同行评价

本文实验方法较先进, 研究结果对深入理解GOLPH3基因在胃癌发生发展中的作用提供了实验资料。

好地反映mTOR在肿瘤细胞中的功能状态。孙丹凤等^[26]采用免疫组织化学方法分析p-mTOR和p-4EBP1在胃癌组织中的表达, 发现两者在胃癌组织的阳性表达率均高于匹配的癌旁及正常组织, 认为mTOR信号通路在胃癌中存在被激活现象。张志永等^[27]亦采用免疫组织化学方法探讨p-mTOR在正常结肠组织及结肠癌组织中的表达, 结果发现相对于正常的结肠组织, 结肠癌组织中p-mTOR蛋白明显增加, 他们还发现, 被敲除mTOR后的结肠癌细胞增殖能力受到明显的抑制。

我们的研究结果显示, SGC-7901-GOLPH3组上调GOLPH3基因后细胞增殖能力明显增强, p-mTOR蛋白表达量也随之增加, 与SGC-7901-blank组和SGC-7901-empty-vector组相比差别有统计学意义($P < 0.05$), 而3组细胞中mTOR总蛋白表达量无明显变化($P > 0.05$), 表明SGC-7901-GOLPH3组胃癌细胞中存在mTOR信号转导通路高度活化, GOLPH3基因过表达能够上调胃癌细胞mTOR信号通路中mTOR蛋白磷酸化水平。Aronova等^[28]研究发现mTOR与retromer转运复合体存在相关性, TOR与retromer的亚单位Vps35、Vps29活性有关。Scott等^[29]进一步研究发现: GOLPH3作为一个新的癌基因也能与retromer转运复合体中的Vps35相互结合, 并能提高mTOR的活性, 进而激活mTOR下游关键信号分子, 认为GOLPH3是通过mTORC1和mTORC2途经促进人类肿瘤细胞生长增殖的。这一新的发现提示我们GOLPH3基因可能是通过mTOR信号通路促进胃癌细胞SGC-7901的生长增殖的。鉴于GOLPH3与蛋白质的糖基化、高尔基体的分泌和囊泡转运密切相关, 因此我们猜想GOLPH3可能是通过糖基化或囊泡运转来影响mTOR信号通路的, 但具体的机制尚不清楚。

由于传统的胃癌治疗方法难以达到好的治疗效果, 故胃癌的基因治疗是目前的研究热点之一。我们的研究结果提示GOLPH3过表达后能促进胃癌细胞的增殖, 其可能是通过上调mTOR信号通路中mTOR蛋白磷酸化水平来实现的。但本实验主要针对mTOR和p-mTOR蛋白进行检测, 而mTOR信号通路中还有很多相关信号分子没有做到相关检测, 还有GOLPH3基因是通过什么机制导致mTOR高度活化等方面没有做相关的研究, 阐明这一机制将会为胃癌患者的诊断、治疗及预后等提供参考价值。因此, 我们期

望通过对GOLPH3及其信号通路进行更加深入的研究, 揭示GOLPH3调控胃癌的具体机制, 为胃癌的基因治疗提供更多的依据。

4 参考文献

- Brenner B, Hoshen MB, Purim O, David MB, Ashkenazi K, Marshak G, Kundel Y, Brenner R, Morgenstern S, Halpern M, Rosenfeld N, Chajut A, Niv Y, Kushnir M. MicroRNAs as a potential prognostic factor in gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2011; 17: 3976-3985 [PMID: 22046085 DOI: 10.3748/wjg.v17.i35.3976]
- Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011; 61: 69-90 [PMID: 21296855 DOI: 10.3322/caac.20107]
- Lee KW, Park SR, Oh DY, Park YI, Khosravan R, Lin X, Lee SY, Roh EJ, Valota O, Lechuga MJ, Bang YJ. Phase I study of sunitinib plus capecitabine/cisplatin or capecitabine/oxaliplatin in advanced gastric cancer. *Invest New Drugs* 2013; 31: 1547-1558 [PMID: 24091982 DOI: 10.1007/s10637-013-0032-y]
- Scott KL, Kabbarah O, Liang MC, Ivanova E, Anagnostou V, Wu J, Dhakal S, Wu M, Chen S, Feinberg T, Huang J, Saci A, Widlund HR, Fisher DE, Xiao Y, Rimm DL, Protopopov A, Wong KK, Chin L. GOLPH3 modulates mTOR signalling and rapamycin sensitivity in cancer. *Nature* 2009; 459: 1085-1090 [PMID: 19553991 DOI: 10.1038/nature08109]
- Hu BS, Hu H, Zhu CY, Gu YL, Li JP. Overexpression of GOLPH3 is associated with poor clinical outcome in gastric cancer. *Tumour Biol* 2013; 34: 515-520 [PMID: 23132295 DOI: 10.1007/s13277-012-0576-z]
- Bell AW, Ward MA, Blackstock WP, Freeman HN, Choudhary JS, Lewis AP, Chotai D, Fazel A, Gushue JN, Paiement J, Palcy S, Chevet E, Lafrenière-Roula M, Solari R, Thomas DY, Rowley A, Bergeron JJ. Proteomics characterization of abundant Golgi membrane proteins. *J Biol Chem* 2001; 276: 5152-5165 [PMID: 11042173 DOI: 10.1074/jbc.M006143200]
- Dippold HC, Ng MM, Farber-Katz SE, Lee SK, Kerr ML, Peterman MC, Sim R, Wiharto PA, Galbraith KA, Madhavarapu S, Fuchs GJ, Meerloo T, Farquhar MG, Zhou H, Field SJ. GOLPH3 bridges phosphatidylinositol-4-phosphate and actomyosin to stretch and shape the Golgi to promote budding. *Cell* 2009; 139: 337-351 [PMID: 19837035 DOI: 10.1016/j.cell.2009.07.052]
- Schmitz KR, Liu J, Li S, Setty TG, Wood CS, Burd CG, Ferguson KM. Golgi localization of glycosyltransferases requires a Vps74p oligomer. *Dev Cell* 2008; 14: 523-534 [PMID: 18410729 DOI: 10.1016/j.devcel.2008.02.016]
- Wood CS, Schmitz KR, Bessman NJ, Setty TG, Ferguson KM, Burd CG. PtdIns4P recognition by Vps74/GOLPH3 links PtdIns 4-kinase signaling to retrograde Golgi trafficking. *J Cell Biol* 2009; 187: 967-975 [PMID: 20026658 DOI: 10.1083/jcb.200909063]
- D'Angelo G, Vicinanza M, Di Campli A, De Matteis MA. The multiple roles of PtdIns(4)P -- not just the precursor of PtdIns(4,5)P2. *J Cell Sci* 2008; 121: 1955-1963 [PMID: 18525025 DOI: 10.1242/jcs.023630]

- 11 Mosesson Y, Mills GB, Yarden Y. Derailed endocytosis: an emerging feature of cancer. *Nat Rev Cancer* 2008; 8: 835-850 [PMID: 18948996 DOI: 10.1038/nrc2521]
- 12 Li H, Guo L, Chen SW, Zhao XH, Zhuang SM, Wang LP, Song LB, Song M. GOLPH3 overexpression correlates with tumor progression and poor prognosis in patients with clinically N0 oral tongue cancer. *J Transl Med* 2012; 10: 168 [PMID: 22905766 DOI: 10.1186/1479-5876-10-168]
- 13 Wang JH, Chen XT, Wen ZS, Zheng M, Deng JM, Wang MZ, Lin HX, Chen K, Li J, Yun JP, Luo RZ, Song LB. High expression of GOLPH3 in esophageal squamous cell carcinoma correlates with poor prognosis. *PLoS One* 2012; 7: e45622 [PMID: 23056210 DOI: 10.1371/journal.pone.0045622]
- 14 Zhou J, Xu T, Qin R, Yan Y, Chen C, Chen Y, Yu H, Xia C, Lu Y, Ding X, Wang Y, Cai X, Chen J. Overexpression of Golgi phosphoprotein-3 (GOLPH3) in glioblastoma multiforme is associated with worse prognosis. *J Neurooncol* 2012; 110: 195-203 [PMID: 22972189 DOI: 10.1007/s11060-012-0970-9]
- 15 Hua X, Yu L, Pan W, Huang X, Liao Z, Xian Q, Fang L, Shen H. Increased expression of Golgi phosphoprotein-3 is associated with tumor aggressiveness and poor prognosis of prostate cancer. *Diagn Pathol* 2012; 7: 127 [PMID: 23006319 DOI: 10.1186/1746-1596-7-127]
- 16 Zeng Z, Lin H, Zhao X, Liu G, Wang X, Xu R, Chen K, Li J, Song L. Overexpression of GOLPH3 promotes proliferation and tumorigenicity in breast cancer via suppression of the FOXO1 transcription factor. *Clin Cancer Res* 2012; 18: 4059-4069 [PMID: 22675169 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-11-3156]
- 17 Zhou X, Zhan W, Bian W, Hua L, Shi Q, Xie S, Yang D, Li Y, Zhang X, Liu G, Yu R. GOLPH3 regulates the migration and invasion of glioma cells through RhoA. *Biochem Biophys Res Commun* 2013; 433: 338-344 [PMID: 23500462 DOI: 10.1016/j.bbrc.2013.03.003]
- 18 Iwamoto K, Tashima Y, Hamada H, Eguchi Y, Okamoto M. Mathematical modeling and sensitivity analysis of G1/S phase in the cell cycle including the DNA-damage signal transduction pathway. *Biosystems* 2008; 94: 109-117 [PMID: 18606207 DOI: 10.1016/j.biosystems.2008.05.016]
- 19 Klinke DJ. Signal transduction networks in cancer: quantitative parameters influence network topology. *Cancer Res* 2010; 70: 1773-1782 [PMID: 20179207 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-09-3234]
- 20 Carson JD, Van Aller G, Lehr R, Sinnamon RH, Kirkpatrick RB, Auger KR, Dhanak D, Copeland RA, Gontarek RR, Tummino PJ, Luo L. Effects of oncogenic p110alpha subunit mutations on the lipid kinase activity of phosphoinositide 3-kinase. *Biochem J* 2008; 409: 519-524 [PMID: 17877460 DOI: 10.1042/BJ20070681]
- 21 Dai R, Chen R, Li H. Cross-talk between PI3K/Akt and MEK/ERK pathways mediates endoplasmic reticulum stress-induced cell cycle progression and cell death in human hepatocellular carcinoma cells. *Int J Oncol* 2009; 34: 1749-1757 [PMID: 19424594]
- 22 Park CM, Park MJ, Kwak HJ, Lee HC, Kim MS, Lee SH, Park IC, Rhee CH, Hong SI. Ionizing radiation enhances matrix metalloproteinase-2 secretion and invasion of glioma cells through Src/epidermal growth factor receptor-mediated p38/Akt and phosphatidylinositol 3-kinase/Akt signaling pathways. *Cancer Res* 2006; 66: 8511-8519 [PMID: 16951163 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-05-4340]
- 23 Annovazzi L, Mellai M, Caldera V, Valente G, Tessitore L, Schiffer D. mTOR, S6 and AKT expression in relation to proliferation and apoptosis/autophagy in glioma. *Anticancer Res* 2009; 29: 3087-3094 [PMID: 19661320]
- 24 Seeliger H, Guba M, Kleespies A, Jauch KW, Bruns CJ. Role of mTOR in solid tumor systems: a therapeutic target against primary tumor growth, metastases, and angiogenesis. *Cancer Metastasis Rev* 2007; 26: 611-621 [PMID: 17713840 DOI: 10.1007/s10555-007-9077-8]
- 25 Yu K, Shi C, Toral-Barza L, Lucas J, Shor B, Kim JE, Zhang WG, Mahoney R, Gaydos C, Tardio L, Kim SK, Conant R, Curran K, Kaplan J, Verheijen J, Ayril-Kaloustian S, Mansour TS, Abraham RT, Zask A, Gibbons JJ. Beyond rapalog therapy: preclinical pharmacology and antitumor activity of WYE-125132, an ATP-competitive and specific inhibitor of mTORC1 and mTORC2. *Cancer Res* 2010; 70: 621-631 [PMID: 20068177 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-09-2340]
- 26 孙丹凤, 张燕捷, 田筱青, 房静远. 哺乳动物雷帕霉素靶蛋白信号通路及其下游蛋白在胃癌组织中的活化及临床意义. *中华消化杂志* 2013; 33: 166-170
- 27 张志永, 张谢夫. 哺乳动物雷帕霉素靶蛋白在人结肠癌中的表达及其对HT-29细胞增殖凋亡的影响. *中华医学杂志* 2011; 91: 2899-2902
- 28 Aronova S, Wedaman K, Anderson S, Yates J, Powers T. Probing the membrane environment of the TOR kinases reveals functional interactions between TORC1, actin, and membrane trafficking in *Saccharomyces cerevisiae*. *Mol Biol Cell* 2007; 18: 2779-2794 [PMID: 17507646 DOI: 10.1091/mbc.E07-03-0274]
- 29 Scott KL, Chin L. Signaling from the Golgi: mechanisms and models for Golgi phosphoprotein 3-mediated oncogenesis. *Clin Cancer Res* 2010; 16: 2229-2234 [PMID: 20354134 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-09-1695]

编辑 田滢 电编 都珍珍



阿魏酸钠对大鼠肝纤维化的作用

杨娟, 徐胜南, 王敏, 彭丽萍, 周琦

■背景资料

肝硬化是一种弥漫性肝损害疾病, 可引起一系列严重并发症, 防治肝纤维化的发展对于慢性肝病的预后意义重大。

杨娟, 成都市第一人民医院消化内科 四川省成都市 610041
徐胜南, 彭丽萍, 周琦, 华中科技大学同济医学院附属同济医院消化内科 湖北省武汉市 430030
王敏, 华中科技大学同济医学院附属同济医院急诊科 湖北省武汉市 430030
杨娟, 医师, 主要从事消化系统疾病的研究。
国家自然科学基金资助项目, No. 81070342
作者贡献分布: 本课题由周琦设计; 研究过程由杨娟、徐胜南、王敏及彭丽萍完成; 数据分析及写作由杨娟完成; 周琦审校。
通讯作者: 周琦, 副教授, 430030, 湖北省武汉市解放大道1095号, 华中科技大学同济医学院附属同济医院消化内科。
zhouqi@tjh.tjmu.edu.cn
电话: 027-83663334
收稿日期: 2014-01-26 修回日期: 2014-03-01
接受日期: 2014-03-18 在线出版日期: 2014-04-28

Effects of sodium ferulate on liver fibrosis in experimental cirrhotic rats

Juan Yang, Sheng-Nan Xu, Min Wang, Li-Ping Peng, Qi Zhou

Juan Yang, Department of Gastroenterology, the First People's Hospital of Chengdu, Chengdu 610041, Sichuan Province, China
Sheng-Nan Xu, Li-Ping Peng, Qi Zhou, Department of Gastroenterology, Tongji Hospital, Wuhan 430030, Hubei Province, China
Min Wang, Department of Emergency Medicine, Tongji Hospital of Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, Hubei Province, China
Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81070342
Correspondence to: Qi Zhou, Associated Professor, Department of Gastroenterology, Tongji Hospital of Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, 1095 Jiefang Road, Wuhan 430030, Hubei Province, China. zhouqi@tjh.tjmu.edu.cn
Received: 2014-01-26 Revised: 2014-03-01
Accepted: 2014-03-18 Published online: 2014-04-28

Abstract

AIM: To assess the effects of sodium ferulate on liver fibrosis in rats with experimental cirrhosis induced by bile duct ligation.

METHODS: Liver cirrhosis was experimentally induced in rats by bile duct ligation. Rats were divided into three groups: a control group, a model group and a treatment group, which were treated by sham-operation, bile duct ligation, and sodium ferulate injection after bile duct

ligation, respectively. Biochemical parameters were measured. Body weight, liver weight and liver index were compared between groups. Pathological characteristics of liver tissues were observed by optical microscopy and transmission electron microscopy, and the integrated absorbance of hepatic α -smooth muscle actin was determined by immunohistochemistry.

RESULTS: Biochemical parameters did not differ between the model group and treatment group. Liver index in the model group increased compared with control rats ($7.83\% \pm 0.57\%$ vs $4.05\% \pm 0.17\%$, $P < 0.01$); after treatment, the index decreased significantly ($7.08\% \pm 0.68\%$ vs $7.83\% \pm 0.57\%$, $P < 0.05$). Pathological observation revealed that the degree of fibrosis and severity of hepatocyte damage in the treatment group were lower than those in the model group. Hepatic α -SMA content in the model group was significantly higher than that in the control group (113224.74 ± 45518.79 vs 4197.80 ± 1364.97 , $P < 0.01$). After treatment with sodium ferulate, hepatic α -SMA content decreased in the treatment group compared with the model group (46451.65 ± 15600.56 vs 113224.74 ± 45518.79 , $P < 0.05$).

CONCLUSION: Sodium ferulate has a therapeutic effect on liver fibrosis in rats with experimental cirrhosis induced by bile duct ligation.

© 2014 Baishideng Publishing Group Co., Limited. All rights reserved.

Key Words: Sodium ferulate; Liver fibrosis; α -SMA

Yang J, Xu SN, Wang M, Peng LP, Zhou Q. Effects of sodium ferulate on liver fibrosis in experimental cirrhotic rats. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(12): 1676-1681
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/1676.asp>
DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i12.1676>

摘要

目的: 探索阿魏酸钠对胆管结扎所致大鼠实验性肝纤维化的作用。

方法: 用胆管结扎方法制作肝纤维化大鼠模

■同行评议者

刘绍能, 主任医师, 中国中医科学院广安门医院消化科

型. 将实验大鼠分为3组: 对照组、胆管结扎所致肝纤维化模型组、胆管结扎后阿魏酸钠治疗组. 检测、比较各组大鼠血清肝功能指标: 谷丙转氨酶(alanine transaminase, ALT)、谷草转氨酶(aspartate aminotransferase, AST)、白蛋白(albumin, ALB)、总胆红素(total bilirubin, TBIL)、直接胆红素(direct bilirubin, DBIL)、 γ -谷氨酰基转移酶(γ -glutamyl transferase, γ -GGT). 称取各组大鼠体质量、肝脏重量并计算肝指数. 阿魏酸钠治疗对肝脏纤维化程度的影响通过显微镜下观察肝脏HE染色切片、透射电镜观察肝脏超微结构改变, 以及免疫组织化学检测肝脏 α -平滑肌肌动蛋白(α -smooth muscle actin, α -SMA)表达积分吸光度值(integrated absorbance, IA)等综合评定.

结果: 用阿魏酸钠治疗后, 肝纤维化大鼠的肝功能较治疗前并无明显改善. 模型组大鼠的肝指数较对照组明显增加($7.83\% \pm 0.57\%$ vs $4.05\% \pm 0.17\%$, $P < 0.01$); 治疗组大鼠的肝指数与模型组比较有所减低($7.08\% \pm 0.68\%$ vs $7.83\% \pm 0.57\%$, $P < 0.05$). 病理观察提示, 治疗组大鼠肝脏纤维化程度及肝细胞破坏程度较模型组有所减低. 免疫组织化学检测提示模型组大鼠肝脏 α -SMA表达量均高于对照组(113224.74 ± 45518.79 vs 4197.80 ± 1364.97 , $P < 0.01$); 经过阿魏酸钠处理后的治疗组大鼠肝脏 α -SMA的表达量有所减低(46451.65 ± 15600.56 vs 113224.74 ± 45518.79 , $P < 0.05$).

结论: 阿魏酸钠对胆管结扎所致的实验性肝纤维化大鼠有抗肝纤维化作用.

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 阿魏酸; 肝纤维化; α -SMA

核心提示: 肝硬化是一种弥漫性肝损害疾病, 防治肝纤维化的发展, 对于慢性肝病的预后意义重大. 本文以胆管结扎所致的肝纤维化大鼠为研究对象, 从血清学、病理学以及免疫组织化学等多个层面展开研究, 证实阿魏酸钠具有一定的抗肝纤维化作用.

杨娟, 徐胜南, 王敏, 彭雨萍, 周琦. 阿魏酸钠对大鼠肝纤维化的作用. 世界华人消化杂志. 2014; 22(12): 1676-1681 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/1676.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i12.1676>

0 引言

肝硬化是一种以肝细胞坏死、肝脏纤维组织增

生以及残留肝细胞结节状再生为病理特征的弥漫性肝损害疾病^[1,2]. 肝脏纤维化可引起一系列严重并发症, 如门脉高压、腹水、肝性脑病、肝肾综合征等. 防治肝纤维化的发展, 对于慢性肝病的预后意义重大^[3-9]. 有研究表明, 阿魏酸能抑制肾小管纤维化^[10], 且具有护肝作用^[11-15]. 我们以胆管结扎所致的实验性肝纤维化大鼠为研究对象, 观察、分析阿魏酸钠治疗后大鼠肝纤维化程度变化, 初步探索阿魏酸钠的抗肝纤维化作用, 以期临床治疗提供新思路.

1 材料和方法

1.1 材料 SPF级 δ Wistar大鼠50只, 体质量180-200 g, 购自湖北省疾控中心. 阿魏酸钠由广东阳江制药有限公司生产. 小鼠单克隆 α -平滑肌肌动蛋白(α -smooth muscle actin, α -SMA)抗体、DAB试剂盒、苏木素等由武汉博士德生物工程有限公司提供; SP三步法免疫组织化学检测试剂盒由北京中杉金桥生物技术有限公司提供.

1.2 方法

1.2.1 动物模型的建立: 实验大鼠随机分为3组, 在麻醉条件下分别接受手术处理. 对照组大鼠($n = 10$)经开腹手术但不作其余任何处理即关腹, 饲养4 wk; 模型组大鼠($n = 10$)接受胆管结扎手术并继续饲养4 wk; 治疗组($n = 10$)大鼠为在胆管结扎手术后第4 wk开始, 接受为期1 wk的经尾静脉注射阿魏酸钠治疗, 剂量为50 mg/kg^[10,16].

1.2.2 血清肝功能的测定: 各组大鼠造模成功后, 在麻醉下开腹. 取5 mL注射器, 肝素浸润管壁后, 经下腔静脉抽取血液并转移至离心管, 置离心机于4 °C恒温条件下以12000 r/min转速离心5 min, 取上清液分装于1.5 mL EP管中, 立即送武汉同济医院检验科检验肝功能指标: 谷丙转氨酶(alanine transaminase, ALT)、谷草转氨酶(aspartate aminotransferase, AST)、白蛋白(albumin, ALB)、总胆红素(total bilirubin, TBIL)、直接胆红素(direct bilirubin, DBIL)、 γ -谷氨酰基转移酶(γ -glutamyltransferase, γ -GGT).

1.2.3 大鼠肝指数: 肝指数(%) = 肝脏质量/体质量 $\times 100\%$ ^[17,18].

1.2.4 病理分析: (1)大鼠取血后, 分离大鼠肝脏, 用剪刀剪取肝脏碎片, 立即投入4%多聚甲醛中固定. 取固定后的肝脏组织, 经梯度乙醇脱水、二甲苯透明、石蜡包埋等步骤制作成蜡块保存. 将蜡块切成厚度为4 μ m切片, 经HE染色后, 在显

■ 研发前沿

本文以胆管结扎所致的实验性肝纤维化大鼠为研究对象, 观察、分析阿魏酸钠治疗后大鼠肝纤维化程度变化, 初步探索阿魏酸钠的抗肝纤维化作用, 以期临床治疗提供新思路.

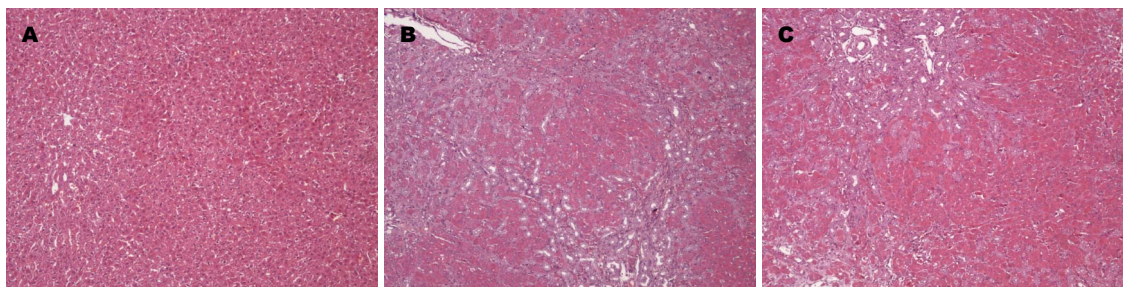
■ 相关报道

国内外近年均未见关于阿魏酸钠对肝纤维化作用及其机制的详细报道。国外研究表明,阿魏酸钠能抑制肾小管纤维化,且具有护肝作用。国内有报道指出,从肝脏显微结构的变化看来,阿魏酸钠具有一定的抗纤维化作用;阿魏酸钠治疗能显著降低肝硬化患者的门脉压力。

表 1 各组大鼠肝功能指标统计表 ($n = 10$)

分组	ALT(U/L)	AST(U/L)	ALB(g/L)	TBIL(μ mol/L)	DBIL(μ mol/L)	γ -GGT(U/L)
对照组	30.4 \pm 11.2 ^b	120.5 \pm 60.4 ^a	36.1 \pm 3.2 ^b	0.48 \pm 0.20 ^b	0.40 \pm 0.51 ^b	1.91 \pm 1.12 ^b
模型组	98.4 \pm 40.8	391.5 \pm 227.2	22.2 \pm 4.1	119.4 \pm 24.1	85.3 \pm 47.2	84.1 \pm 31.2
治疗组	90.6 \pm 22.4	347.5 \pm 99.3	25.8 \pm 2.7	106.9 \pm 48.5	62.4 \pm 45.0	80.8 \pm 36.7

^a $P < 0.05$, ^b $P < 0.01$ vs 模型组。ALT: 谷丙转氨酶; AST: 谷草转氨酶; ALB: 白蛋白; TBIL: 总胆红素; DBIL: 直接胆红素; γ -GGT: γ -谷氨酰基转移酶。

图 1 光镜下观察各组大鼠肝脏HE染色切片($\times 100$)。A: 对照组; B: 模型组; C: 治疗组。

显微镜下观察比较不同组间大鼠肝脏组织的病理变化;(2)各组大鼠在麻醉处死后,在1 min内用锋利刀片分别取下1条大小约1 mm \times 1 mm \times 5 mm的肝脏组织,投入2.5%戊二醛预固定2 h。之后经过锇酸固定、脱水、包埋、超薄切片等步骤,将组织制成电镜标本,在常规透射电镜下观察比较不同组间大鼠肝脏组织的超微结构变化。

1.2.5 免疫组织化学检测 α -SMA的表达:将肝脏石蜡包埋标本切成厚度为4 μ m切片,常规脱蜡至水。3%过氧化氢室温孵育15 min以灭活内源性过氧化物酶,PBS洗涤。采用微波抗原修复,经1-2 h自然冷却至室温,PBS洗涤3次。向组织切片上滴加试剂盒中A液(山羊血清封闭液),切片置湿盒中室温孵育15 min,倾去,勿洗。将小鼠来源一抗 α -SMA(稀释比例1:100)滴加到切片上,置湿盒中于4 $^{\circ}$ C冰箱中孵育过夜。次日取出湿盒,室温中静置1 h,PBS洗涤。滴加试剂盒中试剂B(生物素标记二抗工作液),室温孵育30 min,PBS洗涤。滴加试剂盒中试剂C(HRP标记链霉卵白素工作液),室温孵育30 min,PBS洗涤后用DAB试剂盒显色,光镜下控制反应时间。经苏木素复染、梯度乙醇脱水、二甲苯头透明等处理后,待切片自然风干,封片,光镜下观察, α -SMA阳性产物呈棕黄色。各实验组分别选取6张切片,每张切片在高倍镜下随机选取至少5个完整而不重叠的视野,用Image-Pro Plus 6.0软件测定每个视野下阳性反应的IA值^[19-20]。

统计学处理 计量资料用mean \pm SD表示。用SPSS19.0软件统计数据,采取单因素方差分析(数据满足方差齐性用Bonferroni检验;不满足方差齐性用Dunn检验)。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 血清肝功能的测定 模型组大鼠的肝功能各项指标(除ALB减低外)均明显高于对照组。用阿魏酸钠治疗后,肝纤维化大鼠的肝功能较治疗前并无明显改善(表1)。

2.2 肝指数 计算出各组大鼠的肝指数分别为:对照组:4.05% \pm 0.17%,模型组:7.83% \pm 0.57%,治疗组:7.08% \pm 0.68%。与对照组相比,模型组的肝指数明显增加($P < 0.01$);治疗组的肝指数与模型组比较有所减低($P < 0.05$)。

2.3 病理分析

2.3.1 经光镜观察各组大鼠肝脏HE染色切片:通过在镜下观察模型大鼠的肝脏HE染色切片,我们发现,对照组大鼠肝小叶结构正常,肝细胞索排列整齐,肝窦结构清晰,未见水肿和坏死肝细胞(图1A)。模型组大鼠肝脏纤维组织增生,部分区域有假小叶结构形成,间质内弥漫性淋巴细胞浸润,肝细胞有不同程度的水肿和坏死(图1B)。治疗组大鼠肝脏组织炎症反应、纤维组织增生程度及肝细胞水肿、坏死程度较模型组有所减轻(图1C)。

2.3.2 经透射电镜观察各组大鼠肝脏超微结构:

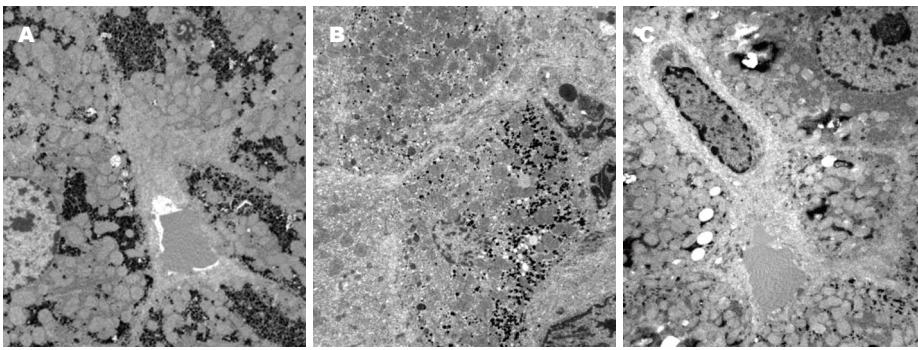


图 2 电镜下观察各组大鼠肝脏超微结构(标尺5 μm). A: 对照组; B: 模型组; C: 治疗组.

■创新盘点
 本文以胆管结扎所致的实验性肝纤维化大鼠为研究对象, 从血清学、病理学以及免疫组织化学等多个层面研究阿魏酸钠治疗后大鼠肝纤维化程度变化, 探索阿魏酸钠的抗肝纤维化作用.

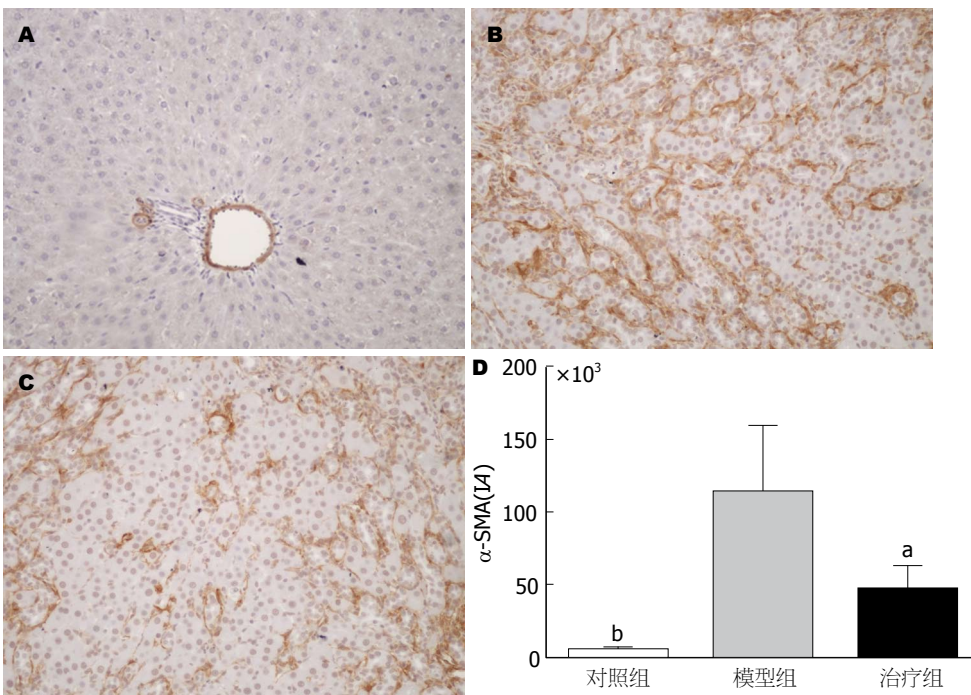


图 3 免疫组织化学检测大鼠肝脏组织中α-SMA的表达. A: 对照组(×200); B: 模型组(×200); C: 治疗组(×200); D: 各组大鼠肝脏α-SMA表达统计图. ^a*P*<0.05, ^b*P*<0.01 vs 模型组. α-SMA: α-平滑肌肌动蛋白.

对照组大鼠肝脏组织细胞形态清晰, 结构完整, 胞浆粗面内质网、线粒体、核糖体丰富, 肝窦周间隙未见纤维沉积(图2A); 模型组肝细胞坏死明显, 结构紊乱, 细胞器大量破坏, 细胞间隙增宽, 窦周及细胞间隙均有大量胶原纤维沉积(图2B); 治疗组: 肝细胞坏死较轻, 部分肝细胞胞浆内出现肿胀空泡和脂滴, 窦周间隙偶见少量胶原纤维(图2C).

2.4 α-SMA在肝脏组织中的表达 α-SMA在肝脏组织中的表现为胞浆中深浅不一的棕黄色. 在对照组正常大鼠肝脏中, α-SMA蛋白主要表达于血管壁, 统计IA值为4197.80±1364.97; 模型组大鼠肝脏α-SMA除血管壁有阳性表达以外, 汇管区、纤维间隔及邻近肝窦也有大量表达,

IA值增加至113224.74±45518.79, 表达量明显增多(*P*<0.01 vs 对照组). 经过阿魏酸钠处理后, 治疗组大鼠肝脏α-SMA的阳性表达面积较模型组减少、阳性染色减轻, IA值减少为46451.65±15600.56(*P*<0.05 vs 模型组), (图3).

3 讨论

肝硬化是病毒性肝炎、酒精性肝炎、自身免疫性肝炎等各种慢性肝病发展的晚期阶段, 而肝纤维化是其形成的病理基础^[1,21-23]. 抗肝纤维化是肝硬化的基础治疗措施, 可延缓肝硬化的进展, 改善肝硬化患者的预后. 目前对肝纤维化的治疗药物, 根据其作用机制, 主要包括抑制肝脏炎症和免疫反应、抗氧化损伤、抑制肝星状细

■应用要点

本文从血清学、病理学以及免疫组织化学等多个层面研究阿魏酸钠治疗后大鼠肝纤维化程度变化, 以期为阿魏酸钠对肝硬化治疗作用的相关研究及临床治疗提供新的思路。

胞激活、抑制细胞外基质(extracellular matrix, ECM)合成及加速ECM降解这几大类别^[24-26]。

阿魏酸是当归、川芎等中药材水溶性提取物中主要单体活性成分, 属于酚酸类化合物, 具有抗血小板聚集、抗炎、抗氧化等作用^[27-29], 不良反应少, 临床多运用于肿瘤、肾脏及心血管等相关疾病的治疗^[30-32], 而对肝脏疾病的临床应用较少见。Huang等^[33]研究指出, 阿魏酸治疗后能显著降低肝硬化患者的门脉压力, 其具体机制尚未阐明。前面我们提到, 阿魏酸具有保护肝细胞损伤的作用。有研究指出, 在肝脏慢性损伤的过程中均伴有不同程度的氧化应激, 后者参与诱导枯否氏细胞及肝星状细胞活化, 促进肝细胞损伤, 在肝纤维化的发生过程中起着一定作用^[34-36]。既然阿魏酸具有抗氧化作用已为我们所熟知, 其或许对肝纤维化能起对应的抑制作用。

在本实验中, 我们用胆管结扎的方法制作大鼠肝纤维化模型。实验表明, 阿魏酸钠治疗后, 肝纤维化大鼠肝功能指标有所改善, 但其统计学意义并不显著。经阿魏酸钠治疗后的大鼠肝指数较模型组有所减低, 表明阿魏酸钠治疗能够改善肝脏充血肿大, 减轻肝损伤。实验大鼠造模结束后, 对大鼠肝脏进行HE染色并观察, 可以了解胆管结扎手术是否成功, 更重要的是, 通过比较各组大鼠肝脏HE染色切片, 我们发现, 治疗组大鼠肝脏组织炎症反应、纤维组织增生程度较模型组有所减轻。同时, 通过在透射电镜下观察各组大鼠肝脏超微结构的变化, 表明经过阿魏酸钠治疗后的大鼠肝细胞损害明显减轻, 窦周及细胞间隙的胶原纤维沉积量有所减少。上述实验结果从形态学上表明阿魏酸钠具有保护肝细胞损伤的作用, 而且能够减轻肝脏纤维化程度。本实验对 α -SMA蛋白表达的研究表明, 经过阿魏酸钠治疗后, 大鼠肝脏 α -SMA表达量明显减少。肝脏纤维化形成的中心环节是门脉周围及窦周富 α -SMA肌成纤维细胞的产生及增殖^[37-39]。因此, 我们推断, 阿魏酸作用可以使肝脏 α -SMA蛋白表达下降, 从而使肝纤维化形成过程受阻。

总之, 本实验表明, 阿魏酸钠对胆管结扎所致的实验性肝纤维化大鼠有抗肝纤维化作用。其机制或许一方面源于阿魏酸的抗氧化作用, 使氧化应激引起的肝损伤及肝纤维化作用减弱; 另一方面, 阿魏酸使肝脏 α -SMA表达减少, 纤维形成过程受阻。阿魏酸作为一种安全、不良反

应少的药物, 其对肝纤维化的具体作用机制尚需展开深入的基础试验及临床病例研究, 以使其在临床抗肝纤维化治疗方面发挥作用。

4 参考文献

- Schuppan D, Afdhal NH. Liver cirrhosis. *Lancet* 2008; 371: 838-851 [PMID: 18328931 DOI: 10.1016/S0140-6736(08)60383-9]
- Brandão DF, Ramalho LN, Ramalho FS, Zucoloto S, Martinelli Ade L, Silva Ode C. Liver cirrhosis and hepatic stellate cells. *Acta Cir Bras* 2006; 21 Suppl 1: 54-57 [PMID: 17013515 DOI: 10.1590/S0102-86502006000700013]
- Prelicpean CC. [Portal hypertension in liver cirrhosis]. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi* 2001; 105: 63-68 [PMID: 12092160]
- Schuster MJ. [Complications of liver cirrhosis: portal hypertension, gastroesophageal varices and ascites]. *Praxis (Bern 1994)* 2003; 92: 1427-1434 [PMID: 14526628]
- Kuiper JJ, de Man RA, van Buuren HR. Review article: Management of ascites and associated complications in patients with cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 26 Suppl 2: 183-193 [PMID: 18081661 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2007.03482.x]
- Wong F. Management of ascites in cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol* 2012; 27: 11-20 [PMID: 21916992 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2011.06925.x]
- Moriwaki H, Shiraki M, Iwasa J, Terakura Y. Hepatic encephalopathy as a complication of liver cirrhosis: an Asian perspective. *J Gastroenterol Hepatol* 2010; 25: 858-863 [PMID: 20546438 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2010.06242.x]
- Carl DE, Sanyal A. The management of hepatorenal syndrome. *Minerva Gastroenterol Dietol* 2009; 55: 207-226 [PMID: 19305378]
- Aguillon D, Seguin P, Mallédant Y. [Hepatorenal syndrome: from physiopathology to treatment]. *Ann Fr Anesth Reanim* 2003; 22: 30-38 [PMID: 12738017 DOI: 10.1016/S0750-7658(02)00851-1]
- Meng LQ, Tang JW, Wang Y, Zhao JR, Shang MY, Zhang M, Liu SY, Qu L, Cai SQ, Li XM. Astragaloside IV synergizes with ferulic acid to inhibit renal tubulointerstitial fibrosis in rats with obstructive nephropathy. *Br J Pharmacol* 2011; 162: 1805-1818 [PMID: 21232035 DOI: 10.1111/j.1476-5381.2011.01206.x]
- Rukkumani R, Priyanka A, Sankar P, Menon VP. Ferulic acid influences hepatic expression pattern of matrix metalloproteinases during alcohol and PUFA induced toxicity. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2012; 16: 2147-2153 [PMID: 23280033]
- Guo Y, Wu XQ, Zhang C, Liao ZX, Wu Y, Wang H. Protective effect of sodium ferulate on acetaldehyde-treated precision-cut rat liver slices. *J Med Food* 2012; 15: 557-562 [PMID: 22404575 DOI: 10.1089/jmf.2011.1915]
- Kim HY, Park J, Lee KH, Lee DU, Kwak JH, Kim YS, Lee SM. Ferulic acid protects against carbon tetrachloride-induced liver injury in mice. *Toxicology* 2011; 282: 104-111 [PMID: 21291945 DOI: 10.1016/j.tox.2011.01.017]
- Chotimarkorn C, Ushio H. The effect of trans-ferulic acid and gamma-oryzanol on ethanol-

- induced liver injury in C57BL mouse. *Phytomedicine* 2008; 15: 951-958 [PMID: 18424018 DOI: 10.1016/j.phymed.2008.02.014]
- 15 Rukkumani R, Aruna K, Suresh Varma P, Padmanabhan Menon V. Hepatoprotective role of ferulic acid: a dose-dependent study. *J Med Food* 2004; 7: 456-461 [PMID: 15671689 DOI: 10.1089/jmf.2004.7.456]
- 16 Alam MA, Sernia C, Brown L. Ferulic acid improves cardiovascular and kidney structure and function in hypertensive rats. *J Cardiovasc Pharmacol* 2013; 61: 240-249 [PMID: 23188120 DOI: 10.1097/FJC.0b013e31827cb600]
- 17 Yuan LP, Chen FH, Ling L, Bo H, Chen ZW, Li F, Zhong MM, Xia LJ. Protective effects of total flavonoids of *Bidens bipinnata* L. against carbon tetrachloride-induced liver fibrosis in rats. *J Pharm Pharmacol* 2008; 60: 1393-1402 [PMID: 18812033 DOI: 10.1211/jpp.60.10.0016]
- 18 柳泽, 李继强. 依那普利对大鼠肝纤维化的预防和治疗作用. *世界华人消化杂志* 2004; 12: 2119-2122
- 19 Xu Q, Liu X, Chen W, Zhang Z. Inhibiting adenoid cystic carcinoma cells growth and metastasis by blocking the expression of ADAM 10 using RNA interference. *J Transl Med* 2010; 8: 136 [PMID: 21171968 DOI: 10.1186/1479-5876-8-136]
- 20 Piao RL, Brigstock DR, Zhu J, Zhang ML, Gao RP. Clinical significance of connective tissue growth factor in hepatitis B virus-induced hepatic fibrosis. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 2280-2286 [PMID: 22611323 DOI: 10.3748/wjg.v18.i18.2280]
- 21 Ito K, Shiraki K, Sakai T, Yoshimura H, Nakano T. Portal hypertensive colopathy in patients with liver cirrhosis. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 3127-3130 [PMID: 15918202]
- 22 孟晓丹, 向国卿, 贺小虎, 王炳元. 肝硬化病因及临床特点分析178例. *世界华人消化杂志* 2006; 14: 1880-1884
- 23 姜慧卿, 张晓岚. 肝纤维化的发生机制. *世界华人消化杂志* 2000; 8: 687-689
- 24 蒋树林, 姚希贤, 孙玉凤. 肝纤维化的治疗. *世界华人消化杂志* 2000; 8: 684-686
- 25 朱颖炜, 朱焱, 林勇, 谢渭芬. 药物治疗肝纤维化现状. *世界华人消化杂志* 2005; 13: 367-370
- 26 高润平, 齐晓艳. 肝纤维化的发生机制与治疗进展. *世界华人消化杂志* 2006; 14: 2263-2269
- 27 Srinivasan M, Sudheer AR, Menon VP. Ferulic Acid: therapeutic potential through its antioxidant property. *J Clin Biochem Nutr* 2007; 40: 92-100 [PMID: 18188410 DOI: 10.3164/jcbn.40.92]
- 28 胡益勇, 徐晓玉. 阿魏酸的化学和药理研究进展. *中成药* 2006; 28: 253-255
- 29 黄珍辉, 盛文兵, 傅榕廖, 刘燕群, 黄培, 彭彩云. 阿魏酸酯类衍生物的药理作用及合成研究进展. *中国医药导报* 2012; 9: 8-10
- 30 刘文林, 杨晓风, 胡晓红. 阿魏酸钠的临床应用. *中国医药指南* 2009; 7: 80-81
- 31 Yin H, Yan X, Yang KH. [Systematic review on sodium ferulate for treatment of diabetic nephropathy]. *Zhongguo Zhongxiyi Jiehe Zazhi* 2009; 29: 970-974 [PMID: 20329603]
- 32 Wang BH, Ou-Yang JP. Pharmacological actions of sodium ferulate in cardiovascular system. *Cardiovasc Drug Rev* 2005; 23: 161-172 [PMID: 16007232 DOI: 10.1111/j.1527-3466.2005.tb00163.x]
- 33 Huang Z, Wei W, Zhong Q. [Effect of sodium ferulate on hemodynamics in hepatic cirrhosis patients with portal hypertension]. *Zhongguo Zhongxiyi Jiehe Zazhi* 2008; 28: 640-642 [PMID: 18822917]
- 34 张晓岚, 王占魁, 姜慧卿. 氧化应激与肝纤维化. *临床肝脏病杂志* 2007; 23: 226-229
- 35 Natarajan SK, Thomas S, Ramamoorthy P, Basivireddy J, Pulimood AB, Ramachandran A, Balasubramanian KA. Oxidative stress in the development of liver cirrhosis: a comparison of two different experimental models. *J Gastroenterol Hepatol* 2006; 21: 947-957 [PMID: 16724977 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2006.04231.x]
- 36 Lv P, Luo HS, Zhou XP, Chireyath Paul S, Xiao YJ, Si XM, Liu SQ. Thalidomide prevents rat liver cirrhosis via inhibition of oxidative stress. *Pathol Res Pract* 2006; 202: 777-788 [PMID: 17030452 DOI: 10.1016/j.prp.2006.08.002]
- 37 Elsharkawy AM, Oakley F, Mann DA. The role and regulation of hepatic stellate cell apoptosis in reversal of liver fibrosis. *Apoptosis* 2005; 10: 927-939 [PMID: 16151628 DOI: 10.1007/s10495-005-1055-4]
- 38 Atzori L, Poli G, Perra A. Hepatic stellate cell: a star cell in the liver. *Int J Biochem Cell Biol* 2009; 41: 1639-1642 [PMID: 19433304 DOI: 10.1016/j.biocel.2009.03.001]
- 39 Senoo H, Yoshikawa K, Morii M, Miura M, Imai K, Mezaki Y. Hepatic stellate cell (vitamin A-storing cell) and its relative--past, present and future. *Cell Biol Int* 2010; 34: 1247-1272 [PMID: 21067523 DOI: 10.1042/CBI20100321]

同行评价

本文将阿魏酸钠引入肝纤维化的治疗, 是一种尝试. 通过胆管结扎方法制作肝纤维化大鼠模型, 研究阿魏酸钠对该模型大鼠的作用, 证实了阿魏酸钠对胆管结扎所致的实验性肝纤维化大鼠有抗肝纤维化作用. 本研究实验设计合理, 资料详细, 结果可信, 有一定参考价值.

编辑 郭鹏 电编 鲁亚静



隔药饼灸对功能性胃肠病肝郁脾虚模型大鼠SP与肠道敏感性的影响

刘未艾, 常小荣, 吴清明, 刘密, 张国山, 石佳, 章海凤

■背景资料

功能性胃肠病 (functional gastrointestinal disorders, FGIDs) 是一种生物-心理-社会病症, 其病因复杂繁多, 发病机制多与胃肠运动障碍、内脏敏感性增高、黏膜免疫和炎症反应、脑肠轴异常及精神-心理、社会因素等有关。内脏高敏感性一直被认为是FGIDs发生的主要机制之一。历代资料表明, FGIDs是针灸临床的优势病种, 隔药饼灸被广泛而有效地运用于FGIDs的防治之中。

刘未艾, 吴清明, 湖南中医药大学第二附属医院针灸-脑病科 湖南省长沙市 410005
常小荣, 刘密, 张国山, 石佳, 章海凤, 湖南中医药大学推拿学院 湖南省长沙市 410007
刘未艾, 副主任医师, 博士研究生, 主要从事针灸治病机制的研究。国家973计划理论专项课题基金资助项目, No. 2009CB522904
国家自然科学基金课题基金资助项目, Nos. 81173326, 81303049
长沙市科技计划重点基金资助项目, No. K1005020-31
湖南省高校创新平台开放基金资助项目, No. 12K087
高等学校博士学科点专项科研基金资助项目, No. 20124323110001
湖南省科技计划基金资助项目, No. 2011SK3095
湖南省中医药管理局基金资助项目, No. 2013117
作者贡献分布: 此课题由常小荣、刘未艾及刘密设计; 动物模型制作与指标检测分析由章海凤、石佳及张国山完成; 论文写作由刘未艾、常小荣及吴清明完成。
通讯作者: 常小荣, 教授, 410007, 湖南省长沙市韶山中路113号, 湖南中医药大学针灸推拿学院。xrchang1956@163.com
电话: 0731-88458187
收稿日期: 2014-02-19 修回日期: 2014-03-19
接受日期: 2014-03-28 在线出版日期: 2014-04-28

Correspondence to: Xiao-Rong Chang, Professor, the College of Acu-moxibustion and Massage, Hunan University of Traditional Chinese Medicine, 113 Shaoshan Middle Road, Changsha 410007, Hunan Province, China. xrchang1956@163.com
Received: 2014-02-19 Revised: 2014-03-19
Accepted: 2014-03-28 Published online: 2014-04-28

Abstract

AIM: To observe the influence of herbal cake-separated moxibustion on the expression of substance P (SP) and intestinal sensitivity in rats with functional gastrointestinal disorders due to syndrome of liver stagnation and spleen deficiency and to explore the possible mechanism underlying the therapeutic effects of herbal cake-separated-moxibustion against functional gastrointestinal disorders.

METHODS: Sixty SD rats were randomly and equally divided into five groups: blank group, model group, herbal cake-separated moxibustion group, Xiaoyaosan group and domperidone group. Except for the blank group, the other four groups underwent modeling by applying chronic restraint stress + excessive fatigue + irregular food + tail clipping + shaking for 21 consecutive days. The herbal cake-separated moxibustion group underwent herbal cake-separated moxibustion for 14 d, while the Xiaoyaosan group and domperidone group were given Xiaoyaosan and domperidone by gavage for the same duration, respectively. At the end of the experiment, intestinal sensitivity was determined by intestinal water injection rate when the abdominal withdrawal reflex score was 3 points, and the expression of SP in the tissues of the hypothalamus, spinal cord, gastric antrum and colon were measured by Western blot.

RESULTS: The intestinal water injection rate was significantly higher in the herbal cake-separated moxibustion group, Xiaoyaosan group and domperidone group than in the model group (0.8308 mL ± 0.2364 mL, 0.9217 mL ± 0.1752 mL, 0.8000 mL ± 0.1924 mL vs 0.5775 mL ± 0.1103

Influence of herbal cake-separated moxibustion on substance P expression and intestinal sensitivity in rats with functional gastrointestinal disorders due to syndrome of liver stagnation and spleen deficiency

Wei-Ai Liu, Xiao-Rong Chang, Qing-Ming Wu, Mi Liu, Guo-Shan Zhang, Jia Shi, Hai-Feng Zhang

Wei-Ai Liu, Qing-Ming Wu, Department of Acupuncture-Encephalopathy, the Second Affiliated Hospital of Hunan University of Traditional Chinese Medicine (TCM), Changsha 410005, Hunan Province, China
Xiao-Rong Chang, Mi Liu, Guo-Shan Zhang, Jia Shi, Hai-Feng Zhang, College of Acu-moxibustion and Massage, Hunan University of Traditional Chinese Medicine, Changsha 410007, Hunan Province, China
Supported by: the National Key Basic Research Program ("973" Program), No. 2009CB52290; the National Natural Science Foundation of China, Nos. 81173326 and 81303049; the Key Science and Technology Program of Changsha, No. K1005020-31; the Hunan Provincial Colleges and Universities Innovation Platform Open Fund Project, No. 12K087; the Higher School Specialized Research Fund for the Doctoral Program, No. 20124323110001; the Hunan Science and Technology Program, No. 2011SK3095; the State Administration of Traditional Chinese Medicine of Hunan Province, No. 2013117

■同行评议者

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

mL, $P < 0.01$ for all), while the expression of SP (relative grey value) in the tissues of the hypothalamus, spinal cord, gastric antrum and colon was significantly lower in herbal cake-separated moxibustion group, Xiaoyaosan group and domperidone group than in the model group (hypothalamus: 0.6780 ± 0.0220 , 0.6840 ± 0.0288 , 0.6933 ± 0.0278 vs 0.8998 ± 0.0239 ; spinal cord: 0.4430 ± 0.0393 , 0.4763 ± 0.0308 , 0.4628 ± 0.0185 vs 0.5563 ± 0.0261 ; gastric antrum: 0.5690 ± 0.0292 , 0.5546 ± 0.0261 , 0.5583 ± 0.0163 vs 0.6821 ± 0.0224 ; colon: 0.5556 ± 0.0209 , 0.5705 ± 0.0282 , 0.5823 ± 0.0361 vs 0.7477 ± 0.0210 , $P < 0.01$ for all). There were no significant differences in the above parameters among the three treatment groups ($P > 0.05$ for all).

CONCLUSION: Herbal cake-separated moxibustion can improve intestinal sensitivity possibly by reducing the expression of SP in rats with functional gastrointestinal disorders due to syndrome of liver stagnation and spleen deficiency.

© 2014 Baishideng Publishing Group Co., Limited. All rights reserved.

Key Words: Herbal cake-separated moxibustion; Functional gastrointestinal disorders; Liver-qi stagnation and spleen-qi deficiency; SP; Intestinal sensitivity

Liu WA, Chang XR, Wu QM, Liu M, Zhang GS, Shi J, Zhang HF. Influence of herbal cake-separated moxibustion on Substance P expression and intestinal sensitivity in rats with functional gastrointestinal disorders due to syndrome of liver stagnation and spleen deficiency. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(12): 1682-1687 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/1682.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v22.i12.1682>

摘要

目的: 观察隔药饼灸对功能性胃肠病(functional gastrointestinal disorders, FGIDs)肝郁脾虚型模型大鼠组织中SP及肠道敏感性的影响, 探讨隔药饼灸治疗FGIDs的可能的作用机制。

方法: 60只SD大鼠按照随机数字表法随机分为空白组、模型组、隔药饼灸组、逍遥散组和多潘立酮组5组, 每组12只, 除空白组外其余4组采用复合病因造模法(慢性束缚应激+过度疲劳+饮食失节+夹尾+摇晃)造模, 连续21 d; 再按被试因素施加方法每天进行隔药饼灸和逍遥散、多潘立酮灌胃14 d. 分组治疗2 wk后, 采用腹壁撤离反射检测肠道敏感性, 用Western blot法检测下丘脑、脊髓、胃窦和结

肠组织中SP的含量。

结果: 隔药饼灸组、逍遥散组与多潘立酮组大鼠的肠道注水量明显高于模型组, SP含量明显低于模型组, 差异均有高度统计学意义($P < 0.01$)(肠道注水量: $0.8308 \text{ mL} \pm 0.2364 \text{ mL}$, $0.9217 \text{ mL} \pm 0.1752 \text{ mL}$, $0.8000 \text{ mL} \pm 0.1924 \text{ mL}$ vs $0.5775 \text{ mL} \pm 0.1103 \text{ mL}$, 下丘脑中的SP含量: 0.6780 ± 0.0220 , 0.6840 ± 0.0288 , 0.6933 ± 0.0278 vs 0.8998 ± 0.0239 ; 脊髓中的SP含量: 0.4430 ± 0.0393 , 0.4763 ± 0.0308 , 0.4628 ± 0.0185 vs 0.5563 ± 0.0261 ; 胃窦中的SP含量: 0.5690 ± 0.0292 , 0.5546 ± 0.0261 , 0.5583 ± 0.0163 vs 0.6821 ± 0.0224 ; 结肠中的SP含量: 0.5556 ± 0.0209 , 0.5705 ± 0.0282 , 0.5823 ± 0.0361 vs 0.7477 ± 0.0210 , 均 $P < 0.01$), 但三组间比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。

结论: 隔药饼灸能和逍遥散、多潘立酮一样通过下调各组织中SP的含量, 从而达到改善肠道敏感性的作用, 这可能是其治疗FGIDs的另一作用机制。

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 隔药饼灸; 功能性胃肠病; 肝郁脾虚模型; SP; 肠道敏感性

核心提示: 纠正异常的脑肠肽表达, 调节脑-肠互动的异常可能是隔药饼灸治疗功能性胃肠病(functional gastrointestinal disorders)的重要途径。

刘未艾, 常小荣, 吴清明, 刘密, 张国山, 石佳, 章海凤. 隔药饼灸对功能性胃肠病肝郁脾虚模型大鼠SP与肠道敏感性的影响. *世界华人消化杂志* 2014; 22(12): 1682-1687 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/1682.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v22.i12.1682>

0 引言

大量研究证实, 功能性胃肠病(functional gastrointestinal disorders, FGIDs)是一种生物-心理-社会病症, 其病因复杂繁多, 发病机制多与胃肠运动障碍、内脏敏感性增高、黏膜免疫和炎症反应、脑肠轴异常及精神-心理、社会因素等有关. 内脏高敏感是指引起内脏疼痛或不适的刺激阈值降低、内脏对生理性刺激产生不适感或对伤害性刺激反应强烈的现象. 内脏高敏感性一直被认为是功能性胃肠道疾病发生的主要机制之一^[1]. SP作为重要的脑肠肽之一, 与内脏感觉过敏的产生和传递有密切联系. 历代资料表

■ 研究前沿

胃肠道动力障碍和感觉异常是FGIDs的主要病理生理学基础. 目前对灸法治疗FGIDs的临床研究较多, 通过动物实验来研究其机制的报道较少, 因此使得灸法疗效缺少客观公认的评价. 本实验旨在前期研究的基础上, 进一步观察隔药饼灸对FGIDs肝郁脾虚模型大鼠SP的含量与肠道敏感性的影响, 从而探讨隔药饼灸治疗FGIDs肝郁脾虚证另一可能的作用机制, 为临床合理应用灸法治疗本病提供重要的参考依据。

■ 相关报道

近年来有学者研究发现FD大鼠存在明显的胃肠感觉过敏,模型大鼠血浆及各组织中SP的含量增高,通过降低模型大鼠SP含量,可减弱背角神经元兴奋性,提高内脏痛阈,消除肠道过敏而发生作用,与本实验所得结果一致。

明,FGIDs是针灸临床的优势病种,隔药饼灸有助于针灸临床更好地发挥中医辨证论治的特色和优势,具有能提高艾灸与中药外敷治疗的疗效、适应症广、节约药材、操作方便、安全性好、无不良反应作用、实用性强的优势,被广泛而有效地运用于FGIDs的防治之中。目前认为胃肠道动力障碍和感觉异常是FGIDs的主要病理生理学基础^[2]。本课题组前期探讨了隔药饼灸改善FGIDs胃肠动力障碍的可能作用机制,证实隔药饼灸通过升高血清中胃动素(motilin, MTL)和胃泌素(gastrin, GAS),降低VIP的水平,增加组织中Ghrelin蛋白的表达,从而达到促进胃排空和小肠推进作用^[3-5]。本实验旨在前期研究的基础上,进一步观察隔药饼灸对FGIDs肝郁脾虚模型大鼠SP的含量与肠道敏感性的影响,从而探讨隔药饼灸治疗FGIDs肝郁脾虚证另一可能的作用机制。

1 材料和方法

1.1 材料

健康Sprague-Dawley大鼠,雌雄各半,体质量220-250 g,月龄3-4 mo。由湖南中医药大学实验动物中心提供(动物合格证号: SCXK<湘>2009-0004; 动物级别: SPF; 饲料来源: 合格证号: SCXK<湘>2009-0009; 动物饲养环境实验室合格证号: SCXK<湘>2009-0001)。大鼠自由摄食及饮水,饲养温度20%-25%,湿度50%-70%。TGL-18R台式冷冻离心机(深圳黑马); TS-92摇床(其林贝尔); 164-5050电泳仪(Bio-rad); DYCZ-24EN电泳槽(北京六一); DYCZ-40A转膜仪(北京六一); Santa Cruz公司生产的goat SP抗体(批号: SC-23558); SP试剂盒(维尔生物科技有限公司); 多潘立酮(片剂, 10 mg/片)(西安杨森制药有限公司, 批号: 120117119); 中药饮片(购自湖南中医药大学第二附属医院中药房); 逍遥散水煎剂^[6]。自制的简易艾灸底座。

1.2 方法

1.2.1 分组

SD健康大鼠70只(SPF级), 编号。按随机数字表将大鼠随机分为空白组和模型组, 其中空白组12只(雌雄各半), 造模结束后, 取造模成功的48只大鼠再按随机数字表法随机分为4组, 每组12只(雌雄各半), 实验最终共分为A空白组、B模型组、C隔药饼灸组、D逍遥散组和E多潘立酮组5组, 每组12只。

1.2.2 造模及给药

参照岳利峰等^[7]采用复合病因法造模, 用慢性束缚应激+过度疲劳+饮食失节的方法, 束缚时加夹尾30 min、摇晃5 min。实

验前全部动物进行预游泳, 剔除游泳时间少于10 min、大于20 min的大鼠, 预游泳合格造模大鼠每天上午8:00置于束缚盒中束缚限制3 h, 同时夹尾30 min、摇晃5 min, 下午2:00置于盛有(22℃±1℃)的温水大塑料桶中游泳10 min。隔日足量给食, 隔日禁食, 连续3 wk。空白组正常饲养, 不做任何处理; 模型组造模后行捆绑束缚30 min, 并灌服生理盐水, 灌胃容积均为1 mL/100 g体质量(下同); 隔药饼灸组造模后行隔药饼灸30 min, 并灌服生理盐水; 逍遥散组造模后行捆绑束缚30 min, 灌服逍遥散5.85 g/(kg·d); 多潘立酮组造模后行捆绑束缚30 min, 灌服多潘立酮2.7 mg/(kg·d), 共14 d。

1.2.3 施灸

(1)选穴: I组: 双侧肝俞、脾俞、足三里; II组: 双侧章门、期门及中脘。取穴定位: 参照新世纪全国高等中医院校规划教材《实验针灸学》^[8]及华兴邦的大鼠穴位图谱^[9]对所选穴位进行定位。艾炷: 选用苏州东方艾绒厂生产的“神灸300灸”艾炷(型号: 东方一型, 批号20100812)。隔药饼的药物组成及药饼制作: 取柴胡、茯苓、白术、白芍、陈皮、防风等药按等比例剂量粉碎为末, 过200目筛备用, 使用时加冰片、氮酮促透剂用醋调成糊状, 通过自制的艾灸底座模具捏压成厚约2 mm、直径为1 cm的药饼; (2)隔药饼灸法: 每日8:00AM将大鼠捆绑束缚于鼠板上, 取穴定位剪毛后用细绳将放置好药饼的艾灸底座固定在穴位上, 然后将直径为0.5 cm±0.2 cm的艾炷穿过自制模具的铁纤放在药饼上, 点燃施灸, 待艾炷燃完且余热散尽后, 再换另一壮, 每穴连续灸5壮(约30 min), 1次/d, I组、II组穴位隔日交替施灸, 连续治疗2 wk。

1.2.4 取材及检测

(1)标本的采集与处理: 实验结束后, 禁食24 h, 以20%乌拉坦4 mL/kg腹腔内注射麻醉, 予腹主动脉采血后, 每组随机取6只大鼠的下丘脑、脊髓、胃窦和结肠的组织各100 mg, -80℃条件下保存, 用蛋白印迹分析法检测各组织中SP蛋白的含量水平; (2)用Western blot蛋白印迹分析法检测下丘脑、脊髓、胃窦和结肠组织中SP蛋白含量(检测单位: 长沙维尔生物有限公司)。取保存于-80℃的组织块(约100 mg), 洗净放入玻璃匀浆器内, 加入500 μL的预冷RIPA裂解液使其充分在冰上匀浆, 将其转移至1.5 mL的离心管。于4℃以12000 r/min离心5 min, 吸取上清即为组织蛋白。将蛋白加入5×Loading buffer沸水浴5 min后进行SDS-PAGE稳压电泳。浓缩胶电压约为60 V, 分离胶120 V, 待

表 1 各组大鼠不同组织中的SP含量比较 (mean ± SD, n = 6)

分组	下丘脑	脊髓	胃窦	结肠
空白组	0.6113 ± 0.0795	0.4208 ± 0.0206	0.5090 ± 0.0115	0.5162 ± 0.0142
模型组	0.8998 ± 0.0239 ^b	0.5563 ± 0.0261 ^b	0.6821 ± 0.0224 ^b	0.7477 ± 0.0210 ^b
隔药饼灸组	0.6780 ± 0.0220 ^d	0.4430 ± 0.0393 ^d	0.5690 ± 0.0292 ^d	0.5556 ± 0.0209 ^d
逍遥散组	0.6840 ± 0.0288 ^d	0.4763 ± 0.0308 ^d	0.5546 ± 0.0261 ^d	0.5705 ± 0.0282 ^d
多潘立酮组	0.6933 ± 0.0278 ^d	0.4628 ± 0.0185 ^d	0.5583 ± 0.0163 ^d	0.5823 ± 0.0361 ^d

^bP<0.01 vs 空白组; ^dP<0.01 vs 模型组.

表 2 各组大鼠治疗后肠道注水量情况比较 (mean ± SD, n = 12, mL)

分组	肠道注水量
空白组	0.9533 ± 0.1232
模型组	0.5775 ± 0.1103 ^b
隔药饼灸组	0.8308 ± 0.2364 ^d
逍遥散组	0.9217 ± 0.1752 ^d
多潘立酮组	0.8000 ± 0.1924 ^d

^bP<0.01 vs 空白组; ^dP<0.01 vs 模型组.

溴酚蓝电泳至胶底部时终止电泳. 利用稳流300 mA, 湿转1 h将胶上的蛋白转移至PVDF膜. 用PBS溶液配制5%的脱脂奶粉为封闭液, 将膜浸入后, 室温放置1 h; 用封闭液将一抗按照一定比例稀释, 将膜与一抗孵育, 4 °C过夜; 孵育结束, TBST洗3次, 每次15 min; 用封闭液以1:3000稀释HRP标记的二抗, 常温下孵育50 min; 孵育结束, TBST洗3次, 每次15 min. 使用ECL化学发光液与膜孵育3 min, 在暗盒内与X胶片曝光数秒至数分钟; 显影冲洗保存. 采用Image-Pro Plus6.0图像分析软件, 记录每条蛋白电泳带的灰度值, 进行相对定量分析; (3)肠道敏感性的测定^[10]: 实验结束后, 各组大鼠禁食24 h, 采用腹壁撤离反射测定肠道敏感性, 先用络合碘局部消毒肛门, 然后将用石蜡油润滑后的8 F导尿管(导管直径2 mm, 球囊最大容量3 mL, 注水后最大直径2 cm)经肛门插入, 球囊末端放在距离肛门3-5 cm左右, 用棉线把导尿管和大鼠尾巴根部固定. 将其放在平台上, 待大鼠适应后, 逐渐注水使球囊扩张, 观察大鼠腹部抬起且背部拱起时(AWR评分3分)所需的注水量, 每次直肠扩张持续30 s, 重复进行3次, 每次间隔5 min, 取平均值(评分标准: 0分: 大鼠对结肠扩张无行为学反应; 1分: 结肠扩张时身体静止不动, 头部运动减少; 2分: 结肠扩

张时腹肌收缩, 但腹部未抬离桌面; 3分: 结肠扩张时腹肌收缩并抬离桌面; 4分: 结肠扩张时骨盆抬起, 身体呈弓形).

统计学处理 用SPSS16.0软件进行处理. 全部计量资料用mean ± SD表示, 所有数据都进行正态性和方差齐性检验. 满足正态性时, 采用单因素方差分析, 组间比较若方差齐时采用方差分析-LSD检验, 方差不齐时用方差分析Tamhane's T2检验; 不满足正态性时选择秩和检验. P<0.05为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 各组大鼠下丘脑、脊髓、胃窦和结肠组织中SP含量的影响 如表1和图1所示: 与A组相比, B组大鼠下丘脑、脊髓、胃窦和结肠部位的SP含量是显著升高的, 差异有高度统计学意义(P<0.01), 说明造模成功大鼠各组织中的SP含量是上升的; 与B组相比, C、D、E组大鼠各组织中的SP含量是显著下降的, 差异均有高度统计学意义(P<0.01), 但三组间比较差异无统计学意义(P>0.05), 说明隔药饼灸、逍遥散和多潘立酮灌服一样能使大鼠各组织中的SP含量显著下降, 其作用基本相当.

2.2 隔药饼灸对各组大鼠肠道敏感性的影响 如表2所示: 与A组相比, B组大鼠肠道注水量明显下降, 差异均有高度统计学意义(P<0.01), 说明造模处理后会增加大鼠肠道的敏感性; 与B组相比, C、D、E组大鼠肠道注水量明显升高, 差异均有高度统计学意义(P<0.01), 但三组间比较差异无统计学意义(P>0.05), 说明隔药饼灸、逍遥散和多潘立酮灌服均能改善大鼠的肠道高敏感性, 使敏感性降低, 其效应相当.

3 讨论

FGIDs是生理、精神心理和社会因素相互作用

■创新盘点

脑肠轴异常-肝郁脾虚是FGIDs的根源, 脑肠轴概念的提出为进一步认识精神心理因素对胃肠道病理生理的影响提供了理论基础, 为探索胃肠道发病机制提供了新的研究层面. 本实验以FGIDs肝郁脾虚模型大鼠为受试对象, 从脑肠轴途径探讨隔药饼灸治疗FGIDs肝郁脾虚证可能的作用机制.

■应用要点

通过实验观察分析, 隔药饼灸能和逍遥散、多潘立酮一样通过降低下丘脑、脊髓、胃窦和结肠部位的SP的含量从而达到改善肠道敏感性的作用, 使胃肠感觉异常功能得到改善, 消化系统运动恢复正常, 从而起到防治FGIDs的效果, 为临床上应用隔药饼灸治疗功能性胃肠病提供了一定的理论和实验依据。

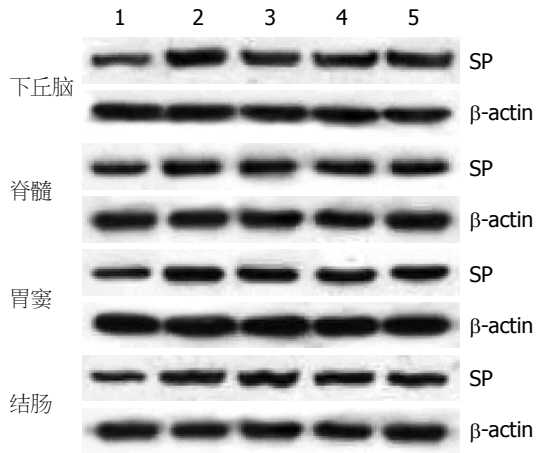


图1 SP在各组大鼠不同组织中的表达. 1: 空白组; 2: 模型组; 3: 隔药饼灸组; 4: 逍遥散组; 5: 多潘立酮组。

而产生的复杂的消化系统功能性综合病症。早在九十年代的研究就显示, 心理社会因素与FGIDs的发生、发展及预后相关^[11], 有国外学者统计了常见的FGIDs和精神症状的关系, 发现54%-100%患者有不同程度的心理障碍, 其中焦虑、抑郁多见^[12,13], 精神心理因素参与被认为在此类疾病发生和发展中起重要作用^[14]。祖国医学中没有FGIDs的病名, 而将其归属于“胃脘痛”、“嘈杂”、“痞满”、“反酸”、“呕吐”、“泄泻”、“便秘”、“梅核气”等范畴, 其发病机制与肝脾密切相关, 肝郁脾虚为胃肠功能紊乱的病理本质。正如清代名医叶天士在《临证指南医案》中所言: “肝为起病之源, 胃为传病之所”, “肝病必犯土, 是侮其所胜也, 克脾则腹胀, 便溏或不爽”。《医方考》言: “泻责之脾, 痛责之肝, 肝责之实, 脾责之虚, 脾虚肝实, 故令痛泻。”不论是忧思过度气结于中, 还是郁怒伤肝使肝失疏泄; 不论是肝失疏泄在先, 脾气虚弱在后, 或是脾虚在先, 木乘在后, 肝失疏泄和脾气虚弱都是其主要病机, 不可分割。肝郁脾虚, 肝脾失和是FGIDs的症结所在, 本质所在。肝郁脾虚就其实质而言为不良情绪刺激影响了肝的疏泄条畅及脾升胃降的动态平衡, 导致功能性胃肠病的产生。这也就是现代医学的生理-心理-社会疾病模式, 内外环境的应激反应, 情志变化可以通过肝郁(神经递质、激素及功能变化)导致脾虚(胃肠动力、吸收、激素分泌异常及免疫失调等), 实质上就是脑肠轴之间的联系^[15]。脑肠轴之间的联系是反映“肝郁脾虚”的“功能网络”多条线中的一条主线。虽然FGIDs脑肠轴异常与肝郁脾虚病理机制分

属于两个不同医学体系, 但由于彼此间认识高度一致, 学术界一致认为中医学调肝健脾治疗FGIDs的作用机制与调节其脑肠轴功能有关^[16]。脑肠轴异常-肝郁脾虚是FGIDs的根源, 脑肠轴概念的提出为进一步认识精神心理因素对胃肠道病理生理的影响提供了理论基础, 为探索胃肠病发病机制提供了新的研究层面。

随着近年神经胃肠病学研究进展, 使我们摒弃了以往认为FGIDs的症状主要是由胃肠道动力异常所致的观点, 意识到FGIDs的症状与许多因素如动力、内脏敏感性的改变、黏膜免疫、炎症功能的改变以及中枢神经系统和肠神经系统调节功能的变化相关。目前研究证实动力和感觉的异常是FGIDs病理生理学的主要特征, 这种异常由胃肠神经、自主神经、中枢神经多个层面经多种神经介子介导产生, 并可有神经-内分泌-免疫网络参与, 故提出脑肠轴概念, 初步揭示了脑肠之间的相互关系。脑-肠轴通过借助神经内分泌免疫网络的双向环路来参与胃肠功能的调节, 一方面患者对内脏刺激的感知可通过脑对应激、心理因素等的加工来影响; 另一方面表现在内脏刺激的信息、可通过上行传入神经传递至中枢进行加工整理, 再通过传出神经系统来影响胃肠功能。功能性胃肠疾病是动力和感觉异常的脑肠轴调节障碍所致, 这一观点的提出具有划时代的意义, 为人们研究FGIDs的发病机制提供了重要的理论基础。

随着对FGIDs和脑肠轴的深入研究, 我们发现中枢神经系统、肠神经系统及相关脑肠肽所组成的脑肠轴机制在FGIDs的演变过程中起着非常重要的作用, 尤其是各种脑肠肽。不同的脑肠肽的作用机制不尽相同, 脑肠肽对肠道运动的兴奋或抑制作用, 由于种属的差别以及作用于肠道的不同部位而有不同的反应。但多种脑肠肽在分子水平上发生的改变所引起的宏观结果作用在一起, 就在FGIDs的发生上起了很大作用。SP是由11个氨基酸组成的多肽类物质, 是第一个被确认的、双重分布的脑肠肽, 他可以以激素和神经递质的形式参与胃肠道运动的调控, 主要分布于CNS、脊髓背根和ENS, 小部分分布于肠嗜铬细胞, 其中以胃肠道和CNS浓度最高; SP主要来源于含SP的节后神经元, 这种神经纤维通过特异的神经通路对胃平滑肌产生很强的刺激作用, 广泛分布于胃肠道及神经系统, 能加强肠道平滑肌收缩、肠蠕动和胃排空, 并且能

刺激胆囊收缩, 参与机体多种生理功能的调控, 对胃肠功能的调节起着重要的作用^[17]. 作为兴奋性运动神经元递质, SP能抑制胃肠道黏膜分泌, 刺激肠道运动, 同时又存在于感觉神经元内, 可作为内脏感觉神经递质向中枢神经系统传递免疫细胞发出的信息(如炎症引起的疼痛), 成为神经-免疫系统相互关系的重要环节^[18]. 有学者研究发现^[19,20]FD大鼠存在明显的胃肠感觉过敏, 模型大鼠血浆中SP的含量增高^[21], 通过降低模型大鼠血浆SP含量, 可减弱背角神经元兴奋性, 提高内脏痛阈, 消除肠道过敏而发生作用^[22], 与本研究所得结果一致.

在本实验中, 我们采用Western blot方法检测隔药饼灸对FGIDs肝郁脾虚模型大鼠下丘脑、脊髓和胃肠组织中SP含量的影响, 从脑肠轴途径探讨隔药饼灸治疗FGIDs的作用机制. 结果显示, 模型组大鼠SP含量在各组织部位中表达升高, 与文献报道一致^[21]. 隔药饼灸能和逍遥散、多潘立酮一样通过降低下丘脑、脊髓、胃窦和结肠部位SP的含量从而达到改善肠道敏感性的作用, 使胃肠感觉异常功能得到改善, 消化系统恢复正常, 从而起到防治FGIDs的效果. 纠正异常的脑肠肽表达, 调节脑-肠互动的异常可能是隔药饼灸治疗FGIDs的重要途径, 揭示了隔药饼灸治疗FGIDs的相关作用机制, 为临床上应用隔药饼灸治疗功能性胃肠病提供了一定的理论和实验依据. 深入研究脑-肠关系, 有利于更好的理解一些胃肠疾病的发病机制, 揭示出药物作用的新靶点, 为研究一些新的治疗胃肠疾病的方法以及探索老药新用提供了理论依据, 在基础和临床研究中都有很强的指导意义.

4 参考文献

- 1 邹多武. 内脏高敏感在胃肠功能性疾病中的作用. 中华消化杂志 2006; 26: 427-428
- 2 刘新光. 功能性消化不良与胃肠动力异常. 中华消化杂志 2002; 22: 44
- 3 刘未艾, 何亚敏, 刘密, 刘金芝, 常小荣, 章海凤. 隔药

- 4 刘未艾, 郁保生, 章海凤, 刘密, 常小荣. 隔药饼灸对功能性胃肠病(肝郁脾虚型)大鼠胃肠动力及胃肠激素的影响. 世界华人消化杂志 2013; 21: 1002-1007
- 5 刘未艾, 常小荣, 张国山, 刘密, 石佳, 章海凤. 隔药饼灸对功能性胃肠病肝郁脾虚模型大鼠Ghrelin与胃肠动力的影响. 中华中医药杂志 2013; 28: 1560-1564
- 6 敖海清, 孙琪, 富文俊, 王文竹, 徐志伟. 逍遥散对慢性应激状态下大鼠海马神经细胞内糖皮质激素受体表达的影响. 中医学报 2010; 38: 58-62
- 7 岳利峰, 丁杰, 陈家旭, 岳广欣, 梁媛, 霍素坤, 李晶晶. 肝郁脾虚证大鼠模型的建立与评价. 北京中医药大学学报 2008; 31: 394-399
- 8 李忠仁. 实验针灸学. 北京: 中国中医药出版社, 2003: 314-319
- 9 华兴邦, 李辞蓉, 周浩良, 宋大鲁, 胡元亮. 大鼠穴位图谱的研制. 实验动物与动物实验 1991; (1): 1-3
- 10 车娅, 王鑫, 李武良, 李萍. 心理应激对大鼠肠道敏感性及其血浆孤啡肽含量的影响. 中国临床研究 2010; 23: 446-448
- 11 李瑜元. 功能性胃肠病的精神心理因素及治疗. 国外医学内科学分册 1998; 25: 105-107
- 12 Walker EA, Roy-Byrne PP, Katon WJ. Irritable bowel syndrome and psychiatric illness. *Am J Psychiatry* 1990; 147: 565-572 [PMID: 2183631]
- 13 Talley NJ, Fett SL, Zinsmeister AR, Melton LJ. Gastrointestinal tract symptoms and self-reported abuse: a population-based study. *Gastroenterology* 1994; 107: 1040-1049 [PMID: 7926457]
- 14 汪建伟, 金颖慧, 齐德英, 胥风华, 赵文静. 痛泻要方对脑肠肽含量的作用与脑-肠轴调控相关性的实验研究. 中医药信息 2011; 28: 15-17
- 15 蔡淦, 张玉喜, 刘群, 雷云霞, 丛军, 张正利. 肝郁证、脾虚证、肝郁脾虚证下丘脑、蓝斑CRF含量变化研究. 上海中医药杂志 2006; 40: 1-3
- 16 霍清萍. 从肠易激综合征脑肠轴学说谈肝郁脾虚病理机制. 中国中西医结合消化杂志 2005; 13: 318-320
- 17 邓丽君, 李静, 陆杰. P物质对胃肠感觉传入功能的影响. 重庆医科大学学报 2009; 34: 428-431
- 18 陈元方. 胃肠激素概述. 中华消化杂志 1996; 16: 45
- 19 胡学军, 邓时贵, 黄德平. 健脾理气方对功能性消化不良模型大鼠CGRP和SP表达的影响. 中华中医药学刊 2011; 26: 1612-1614
- 20 魏玮, 郝建军, 薛凯旋, 田俊. 胃康宁胶囊对功能性消化不良大鼠胃窦黏膜CGRP和SP的影响. 上海中医药大学学报 2009; 23: 61-63
- 21 沈天华, 沈洪, 吴坚, 朱长乐, 申龙树. 半夏泻心汤对功能性消化不良大鼠模型血浆P物质及胃窦黏膜CGRP的影响. 中华中医药杂志 2011; 26: 2737-2739
- 22 李铁男, 王兵, 刘影, 马腾飞. 菝葜提取物对肠易激综合征大鼠血浆SP、CGRP含量的影响. 中医学报 2011; 39: 26-28

同行评价

本文设计合理, 方法详细, 结果可信, 具有一定指导意义.

编辑 田滢 电编 鲁亚静



参苓白术散对脾虚湿困型溃疡性结肠炎大鼠结肠组织AQP4蛋白及mRNA表达的影响

李姿慧, 王键, 蔡荣林, 孙娟, 叶铭钢

■背景资料

溃疡性结肠炎 (ulcerative colitis, UC) 是一种病因和发病机制尚未明确的慢性肠道非特异性炎症性疾病, 中医学认为, 其多属“肠澼”、“肠风”、“泄泻”或“便血”等范畴, 脾虚湿困证是UC临床常见证候。多项研究表明, 健脾化湿法有效方剂参苓白术散治疗UC疗效明确, 但是有关其作用机制的研究却鲜见报道。

李姿慧, 王键, 孙娟, 叶铭钢, 安徽中医药大学中医临床学院 安徽省合肥市 230038
蔡荣林, 安徽中医药大学针灸经络研究所 安徽省合肥市 230038
李姿慧, 讲师, 医学博士, 主要从事中医治则治法的理论与实验研究。
国家自然科学基金资助项目, Nos. 81173172, 81302901
安徽省自然科学基金资助项目, No. 1308085QH155
安徽省高等学校自然科学基金重点基金资助项目, No. KJ2011A184
作者贡献分布: 李姿慧与王键对此文所作贡献均等; 此课题由王键与李姿慧设计; 研究过程由李姿慧、蔡荣林、孙娟及叶铭钢操作完成; 研究所用试剂与分析工具由王键与李姿慧提供; 数据分析由李姿慧、王键及蔡荣林完成; 本论文写作由李姿慧与王键完成。
通讯作者: 王键, 教授, 博士生导师, 230038, 安徽省合肥市梅山路103号, 安徽中医药大学. wangjian6301@163.com
电话: 0551-65169179
收稿日期: 2013-10-31 修回日期: 2014-01-01
接受日期: 2014-01-08 在线出版日期: 2014-04-28

Effect of Shenlin Baizhu powder on expression of AQP4 in ulcerative colitis rats with syndrome of dampness stagnancy due to spleen deficiency

Zi-Hui Li, Jian Wang, Rong-Lin Cai, Juan Sun, Ming-Gang Ye

Zi-Hui Li, Jian Wang, Juan Sun, Ming-Gang Ye, School of Traditional Chinese Medicine, Anhui University of Traditional Chinese Medicine, Hefei 230038, Anhui Province, China
Rong-Lin Cai, Research Institute of Acupuncture and Moxibustion, Anhui University of Traditional Chinese Medicine, Hefei 230038, Anhui Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, Nos. 81173172 and 81302901; the Natural Science Research Project of Anhui Province, No. 1308085QH155; the National Basic Research Program of China University Science Research Project of Anhui Province, No. KJ2011A184

Correspondence to: Jian Wang, Professor, School of Traditional Chinese Medicine, Anhui University of Traditional Chinese Medicine, 103 Meishan Road, Hefei 230038, Anhui Province, China. wangjian6301@163.com
Received: 2013-10-31 Revised: 2014-01-01
Accepted: 2014-01-08 Published online: 2014-04-28

■同行评议者

黄颖秋, 教授, 本溪钢铁(集团)总医院消化内科

Abstract

AIM: To investigate the effect of Shenlin Baizhu

powder on expression of aquaporin 4 (AQP4) in ulcerative colitis (UC) rats with syndrome of dampness stagnancy due to spleen deficiency.

METHODS: Forty rats were divided into a normal control group, a model control group, a Shenlin Baizhu group and a sulfasalazine group, with 10 rats in each group. UC was induced in rats by environmental and diet interventions combined with trinitrobenzene sulfonic acid (TNBS) and ethanol. The expression of AQP4 protein and mRNA in colonic tissues was detected by immunohistochemistry and fluorescence quantitative PCR, respectively.

RESULTS: The expression of AQP4 protein and mRNA in the model control group was significantly lower than that in the normal group (0.764 ± 0.051 vs 0.358 ± 0.033 , 28.288 ± 1.578 vs 28.296 ± 1.142 , $P < 0.05$). The expression of AQP4 protein and mRNA in the sulfasalazine group and Shenlin Baizhu group significantly increased and was significantly higher compared with that in the model group (0.752 ± 0.059 vs 0.358 ± 0.033 , 28.103 ± 1.395 vs 28.288 ± 1.578 , 0.487 ± 0.046 vs 0.358 ± 0.033 , 27.711 ± 1.638 vs 28.288 ± 1.578 , $P < 0.05$). There was a significant difference in the expression of AQP4 protein and mRNA between the sulfasalazine group and Shenlin Baizhu group (0.752 ± 0.059 vs 0.487 ± 0.046 , 28.103 ± 1.395 vs 27.711 ± 1.638 , $P < 0.05$).

CONCLUSION: Shenlin Baizhu powder could significantly improve the expression of AQP4 protein and mRNA in UC and promote the repair of the intestinal mucosa.

© 2014 Baishideng Publishing Group Co., Limited. All rights reserved.

Key Words: Shenlin Baizhu powder; Ulcerative colitis; Syndrome of dampness stagnancy due to spleen deficiency; Aquaporin 4

Li ZH, Wang J, Cai RL, Sun J, Ye MG. Effect of Shenlin Baizhu powder on expression of AQP4 in ulcerative

colitis rats with syndrome of dampness stagnancy due to spleen deficiency. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(12): 1688-1693 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/1688.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i12.1688>

摘要

目的: 探讨参苓白术散对脾虚湿困型溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)大鼠结肠组织中水通道蛋白4(aquaporin 4, AQP4)蛋白及mRNA表达的影响。

方法: Wistar大鼠40只, 随机分为正常对照组、模型对照组、柳氮磺吡啶组、参苓白术散组, 每组10只, 脾虚湿困型UC大鼠模型的复制采用环境与饮食干预结合三硝基苯磺酸(trinitrobenzene sulfonic acid, TNBS)/乙醇灌肠法, 运用免疫组织化学法、荧光定量PCR法检测并比较各组大鼠结肠组织AQP4蛋白及mRNA表达的变化。

结果: 模型对照组AQP4蛋白及mRNA表达量低于正常对照组(0.764 ± 0.051 vs 0.358 ± 0.033 , 28.288 ± 1.578 vs 28.296 ± 1.142 , $P < 0.05$), 参苓白术散组和柳氮磺吡啶组大鼠结肠组织AQP4表达平均光密度及AQP4 mRNA表达较模型对照组显著升高, 其间差异有统计学意义(0.752 ± 0.059 vs 0.358 ± 0.033 , 28.103 ± 1.395 vs 28.288 ± 1.578 , 0.487 ± 0.046 vs 0.358 ± 0.033 , 27.711 ± 1.638 vs 28.288 ± 1.578 , $P < 0.05$), 参苓白术散组大鼠结肠组织AQP4表达平均光密度与柳氮磺吡啶组比较差异亦有统计学意义(0.752 ± 0.059 vs 0.487 ± 0.046 , 28.103 ± 1.395 vs 27.711 ± 1.638 , $P < 0.05$)。

结论: 参苓白术散治疗可以明显改善UC大鼠结肠组织中AQP4的表达, 促进肠黏膜的修复。

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 参苓白术散; 脾虚湿困证; 溃疡性结肠炎; 水通道蛋白4

核心提示: 参苓白术散能增强脾虚湿困型溃疡性结肠炎大鼠的结肠组织中水通道蛋白4(aquaporin 4, AQP4)的表达, 改善脾运化水液的功能, 促进机体水液代谢功能的恢复。因此, 参苓白术散改善结肠组织中AQP4的表达可能是其改善脾主运化功能的重要生物学机制之一。

李姿慧, 王键, 蔡荣林, 孙娟, 叶铭钢. 参苓白术散对脾虚湿

困型溃疡性结肠炎大鼠结肠组织AQP4蛋白及mRNA表达的影响. *世界华人消化杂志* 2014; 22(12): 1688-1693 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/1688.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i12.1688>

0 引言

溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)是一种病因和发病机制尚未明确的慢性肠道非特异性炎症性疾病, 中医学认为, UC多属“肠癖”、“肠风”、“泄泻”或“便血”等范畴, 脾虚湿困证是UC临床常见证候^[1,2]。多项研究表明, 健脾化湿法有效方剂参苓白术散治疗UC疗效明确^[1,3], 但是有关其作用机制的研究却鲜见报道。近年来有研究发现湿病与水通道蛋白(aquaporin, AQP)密切相关^[4]。本研究选取健脾化湿法有效方剂参苓白术散, 运用现代分子生物学研究技术观察参苓白术散对脾虚湿困型UC大鼠AQP4蛋白及mRNA表达的影响, 初步探讨参苓白术散治疗脾虚湿困型UC的部分作用机制, 以进一步揭示湿病及其化湿法的生物学机制, 促进中医水液代谢障碍理论的深入研究。

1 材料和方法

1.1 材料 40只健康清洁级Wistar大鼠, 雌雄各半, 体质量 $200 \text{ g} \pm 20 \text{ g}$ [南京医科大学实验动物中心提供, 合格证号: SCXK(苏)20080004]。大鼠适应性常规普食喂养3 d后随机分为正常对照组、模型对照组、柳氮磺吡啶组、参苓白术散组, 每组10只。参苓白术散水煎液组方为: 人参15 g、茯苓15 g、薏苡仁9 g、白术15 g、桔梗6 g、莲子肉9 g、缩砂仁6 g、陈皮9 g、甘草(炒)9 g、白扁豆(姜汁浸, 去皮)12 g、山药15 g均购自安徽中医药大学门诊部, 由安徽中医药大学中药制剂室提供制剂; 2,4,6-三硝基苯磺酸[(trinitrobenzene sulfonic acid, TNBS), 由Sigma公司生产]、rabbit anti-AQP4(H-80): ZS-20812、柳氮磺吡啶肠溶片(上海中西三维药业有限公司, 批号: 20101212)、通用型二抗试剂盒(PV-6000)、引物及探针合成(Invitrogen公司)、TRIzol Reagent(Invitrogen公司, 货号: 15596-026)、Taq DNA聚合酶(Fermentas公司, 美国)、DAB(北京中杉金桥生物技术有限公司, ZLI-9032)、逆转录试剂盒(RevertAid™ first Strand cDNA Synthesis Kit, Fermentas公司, 货号: 00064525)、荧光定量试剂(TaKaRa公司)、101-A恒温干燥箱(宁波自动化仪表厂)、FA2004型电子天平(上海天平仪器厂生产)、OLYMPUS

■ 研发前沿

中医药治疗UC具有独特的优势, 采用中药复方治疗UC的作用机制研究还有待于进一步深入研究。近年来有研究发现湿病与水通道蛋白密切相关。水通道蛋白(aquaporin, AQP)的表达失常可能是UC发生的重要病理机制, 肠道AQP的正常表达可能是治疗UC的分子生物学基础之一。

■ 相关报道

诸多研究证明, 脾虚湿困是UC的基本病机, 采用具有健脾化湿作用的有效方剂参苓白术散治疗脾虚湿困型UC, 疗效显著。AQP与中医理论的肺、脾、肾等脏功能密切相关。已有相关研究发现, AQP蛋白的表达水平与湿阻中焦证、脾胃湿热证、便秘、腹泻等病证的发生有一定的关系。

■ 创新盘点

本研究选取健脾化湿法有效方剂参苓白术散,运用现代分子生物学研究技术观察参苓白术散对脾虚湿困型UC大鼠AQP4蛋白及mRNA表达的影响,初步探讨参苓白术散治疗脾虚湿困型UC的部分作用机制,以进一步揭示湿病及其化湿法的生物学机制,促进中医水液代谢障碍理论的深入研究。

表 1 引物及探针

引物	序列	
actin	Forward Primer	5'-GACTACCTCATGAAGATCCTCACC-3'
	Reverse Primer	5'-TCTCCTTAATGTCACGCACGATT-3'
	Probe	5'-CGGCTAC AGCTTC ACCACCACGGC-3'
水通道蛋白4	Forward Primer	5'-TGAATCCAGCTCGA TCCTTTG-3'
	Reverse Primer	5'-TATCCAGTGGTTT TCCCAGTTTC-3'
	Probe	5'-CCCTGCAGTTATCATG-3'

BX51荧光显微镜(日本OLYMPUS光学工业株式会社)、LEICA ASP200自动切片机(LEICA公司)、PCR仪(美国ABI公司, ABI2720)、荧光定量PCR仪(美国ABI公司, ABI7500)、DP801形态学显微图像分析系统(捷达科技发展有限公司)、TB-718自动包埋机(泰维电子设备有限公司)、GSM凝胶图像分析管理系统(美国Sim公司, Bio-pro CN-UV型)。

1.2 方法

1.2.1 模型复制: 脾虚湿困型UC大鼠模型的复制采用环境与饮食干预结合TNBS/乙醇灌肠法^[5], 每日8:00至16:00将大鼠置于2 cm深的水中, 控制睡眠8 h, 单日禁食, 并给予2 mL 4 °C生理盐水灌胃1次, 双日给予充足饲料和4 mL猪油灌胃1次, 连续20 d。第21天, 脾虚湿困型UC组大鼠24 h禁食不禁水, 用10%水合氯醛(3 mL/kg)麻醉, 经肛门按照12:5将5%的TNBS与500 mL/L乙醇混合物(其中TNBS 120 mg/kg)0.8 mL注入距肛门上段约8 cm处, 然后将大鼠头部向下持续倒置1 min使溶液充分渗入大鼠肠腔内, 再将大鼠头部倾斜放置至自然清醒, 自由饮食。

1.2.2 实验处理: 正常对照组大鼠给予常规喂养, 生理盐水2 mL/只灌胃每日1次, 并参照造模方法予肛门灌肠生理盐水0.8 mL/只。模型复制成功后, 参苓白术散组大鼠予参苓白术散煎剂灌胃, 按照《药理实验方法学》“不同动物等效剂量折算系数表”折算出参苓白术散煎剂的大鼠用药剂量为12 g/(kg·d), 柳氮磺吡啶组大鼠给予0.5 g/(kg·d)柳氮磺吡啶灌胃, 正常对照组和模型对照组大鼠给予10 mL/(kg·d) 0.9%生理盐水灌胃, 连续14 d。实验结束后, 将大鼠用10%水合氯醛(3 mL/kg)麻醉, 开腹, 暴露结肠, 从肛门向上纵向剪开大鼠结肠组织, 取病变最明显处(约肛门上8 cm)的肠组织约1 cm×1 cm, 用生理盐水冲洗干净, 分别置于10%多聚甲醛溶液和液氮中保存备用。

1.2.3 观察指标与测定: 免疫组织化学法观察各

组大鼠结肠组织AQP4表达。将固定后的结肠组织进行石蜡包埋, 切片成5 μm, 常规脱蜡, 蒸馏水冲洗5 min, 再用PBS浸泡5 min, 枸橼酸液加热修复, H₂O₂冲洗5 min, 3% H₂O₂室温孵育6 min, 滴加一抗, rabbit anti-AQP3/AQP4 (H-80): ZS-20812, 工作浓度1:100, 置于4 °C冰箱过夜; 滴加通用型二抗通用型二抗(PV-6000), 室温20 min, DBA显色后常规脱水, 中性树胶封片。镜检、图像采集、记录其平均每100个细胞中的平均光密度(每张切片选取3-5个不重叠视野, 测定每个视野下的平均光密度)。

荧光定量PCR法检测各组大鼠结肠组织AQP4 mRNA表达的变化。取大鼠结肠组织约50 mg, 剪碎后加入1 mL TRIzol, 匀浆后提取总RNA; 0.2 mL EP管中加入10 μmol/L Oligo(dT)1 μL、总RNA 8 μL、DEPC水3 μL, 轻轻混匀后离心; PCR仪上5 min 65 °C加热, 3 min冰浴; 在上述EP管中加入10 mmol/L dNTP Mix 2 μL、5×Reaction Buffer 4.0 μL、RevertAid™ M-MuLV Reverse Transcriptase 1 μL、Ribolock™ Rnase inhibitor 1 μL; 42 °C 60 min, 70 °C 5 min; 取出上述反应液, 即为cDNA, -80 °C保存备用; 取出cDNA 2 μL作为荧光定量的模板进行PCR反应。引物及探针如表1。结果判定及测量方法为: relative quantification study, 分析所采用的指标为: 2^{-ΔΔCt}。

统计学处理 所有实验数据以mean±SD表示, 采用SPSS17.0软件进行处理, 各组间均数比较采用单因素方差分析(One-way ANOVA), 组间均数的两两比较采用最小显著差数法, 以P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 免疫组织化学法检测AQP4表达的变化情况 模型对照组AQP4表达量低于正常对照组(P<0.05), 柳氮磺吡啶组和参苓白术散组大鼠结肠组织AQP4表达的平均光密度较模型对照组

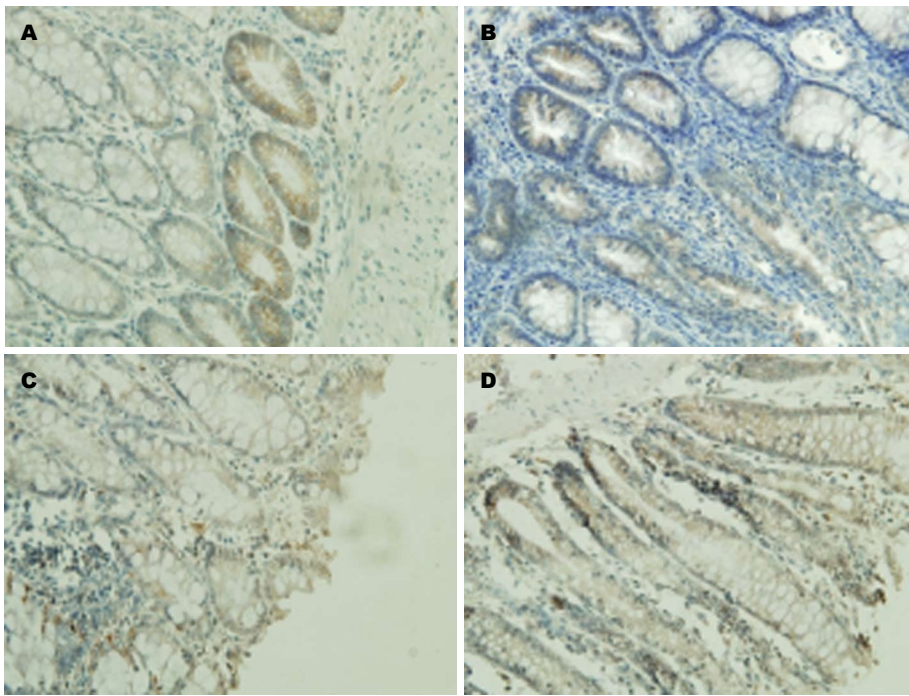


图1 各组大鼠结肠AQP4免疫组织化学染色(SP×400). A: 正常对照组; B: 模型对照组; C: 参苓白术散组; D: 柳氮磺吡啶组. AQP4: 水通道蛋白4.

■应用要点
本研究发现参苓白术散治疗可以明显改善UC大鼠结肠组织中AQP4的表达, 促进肠黏膜的修复. 通过对脾虚湿困型UC大鼠结肠组织AQP4表达及参苓白术散干预作用的研究, 可进一步深入揭示AQP4在脾虚湿困型UC发病过程中的作用机制, 对不断阐明湿病发生的生物学基础和健脾化湿法的作用机制与途径具有重要的意义.

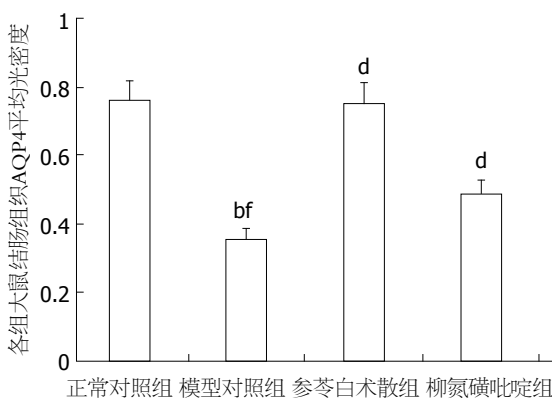


图2 各组大鼠结肠组织AQP4平均光密度比较。^a $P < 0.01$ vs 正常对照组; ^b $P < 0.01$ vs 模型对照组; ^d $P < 0.01$ vs 参苓白术散组. AQP4: 水通道蛋白4.

显著升高, 其间差异有统计学意义($P < 0.05$), 参苓白术散组大鼠结肠组织AQP4表达的平均光密度值与柳氮磺吡啶组比较差异亦有统计学意义($P < 0.05$). 提示参苓白术散治疗可以明显改善UC大鼠结肠组织中AQP4的表达, 且其作用优于柳氮磺吡啶(图1, 2).

2.2 荧光定量PCR法检测AQP4 mRNA表达的变化情况

2.2.1 结肠组织AQP4 mRNA表达定量分析:

从图3可知, 标准品的起始拷贝数不同, 达到荧光域值(threshold)的PCR循环次数不同, 起始拷贝数越高, 达到荧光域值的循环次数越少. 扩增曲线显示荧光强度和初始拷贝数呈良好的线性关系.

2.2.2 各组大鼠结肠组织AQP4 mRNA表达比较:

由图4可知, 模型对照组大鼠结肠组织中AQP4 mRNA表达均较正常对照组明显降低, 其间差异有统计学意义($P < 0.05$). 参苓白术散组大鼠结肠组织中AQP4 mRNA表达与模型对照组比较显著升高, 其间差异有统计学意义($P < 0.05$). 提示参苓白术散治疗可显著改善大鼠结肠组织AQP4 mRNA表达.

3 讨论

湿邪致病因其具有潜隐性、兼挟性及迁延性等特点, 几乎存在于各系统的疾病中, 病种繁多. 对于湿病的治疗, 历代医家都极为重视对脾脏生理功能的恢复, 《素问·至真要大论》已有“诸湿肿满, 皆属于脾”的认识, 认为诸多水湿病证, 其病变根本原因是脾的运化水液功能失调. 在诸多医籍医案中或明确提出健脾化湿, 或虽未提及健脾化湿法, 但也已蕴含健脾化湿之意.

诸多研究证明, 脾虚湿困是UC的基本病机, 采用具有健脾化湿作用的有效方剂参苓白术散治疗脾虚湿困型UC, 疗效显著. 一项对1989-2003年国内医学杂志中治疗UC的1369篇实验研究论文进行综合分析发现, 单纯中药治疗和中西药结合治疗UC的总有效率均在90%以上, 其中参苓白术散等是中医治疗UC的主要方剂^[6]. 有研究报道参苓白术散能明显修复胃肠黏膜屏障、改善胃肠动力的作用^[7,8]. 阮家安^[9]用参苓白术散辨证加减治疗慢性泄泻总有效率达91.11%, 谭巨涛^[10]以加味参苓白术散配合灌肠

■名词解释

AQP作为膜内在蛋白质,是细胞膜上转运水的特异性孔道,与水通透性密切相关,目前已在哺乳动物体内发现了13种AQP亚类,对不同类型细胞膜的跨膜水转运发挥着重要的介导作用,能显著增加细胞膜的透水性,对保持生命体内稳态水平平衡具有关键的作用.

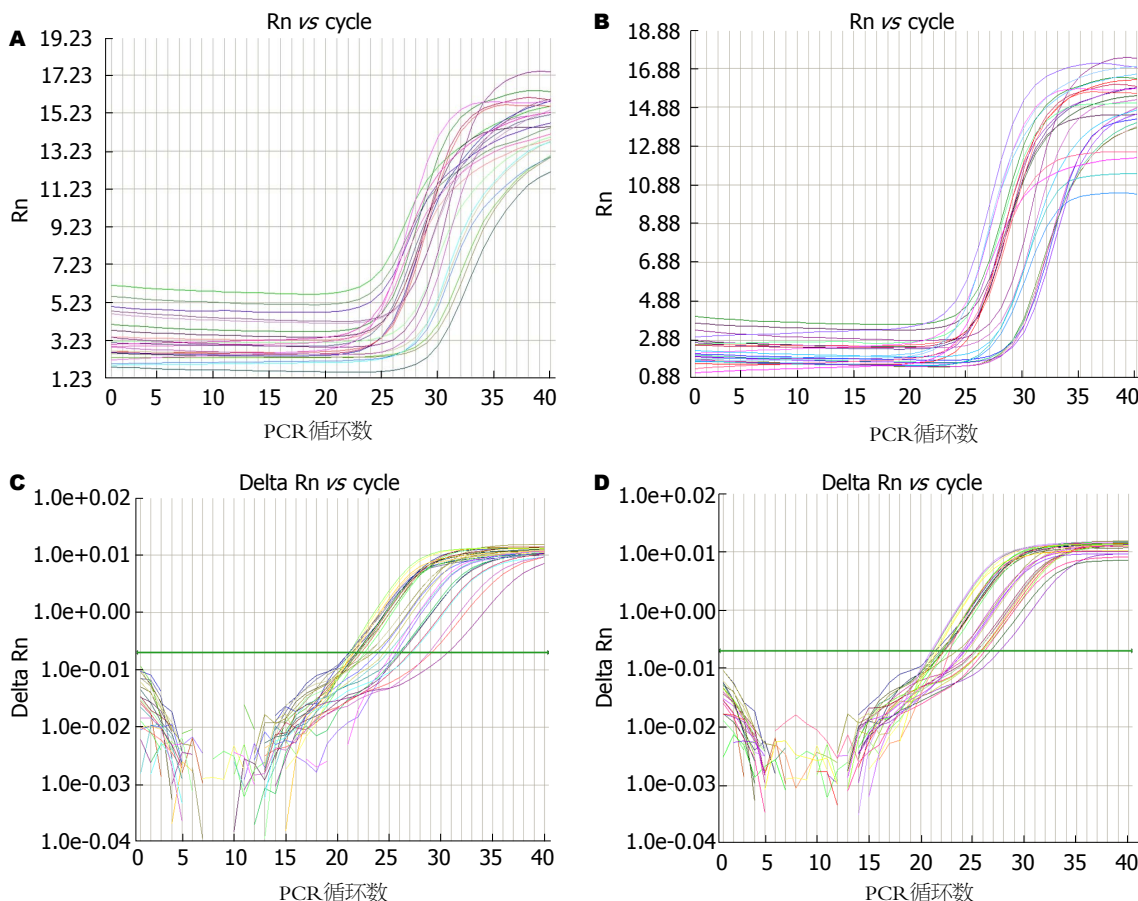


图3 扩增曲线与扩增图谱. A: β -actin的扩增曲线; B: AQP4样本的扩增曲线; C: β -actin的扩增图谱; D: AQP4样本的扩增图谱. Rn: 荧光信号强度; Rn vs cycle: 荧光信号强度与PCR循环之间的关系; AQP4: 水通道蛋白4.

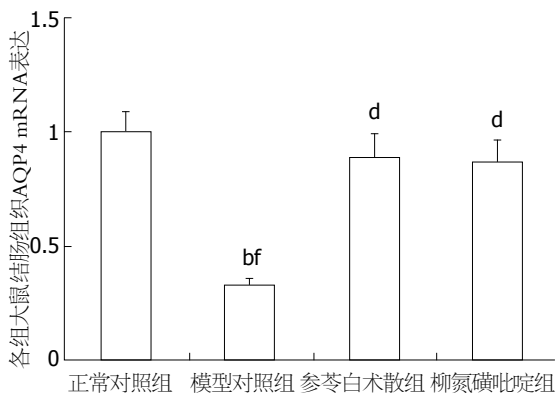


图4 各组大鼠结肠组织AQP4 mRNA表达比较. ^b $P < 0.01$ vs 正常对照组; ^d $P < 0.01$ vs 模型对照组; ^d $P < 0.01$ vs 参苓白术散组. AQP4: 水通道蛋白4.

来治疗慢性UC, 总有效率96.9%. 我们还在前期研究中发现, 参苓白术散可以有效改善脾虚湿困型UC大鼠血清表皮生长因子、血清和结肠组织超氧化物歧化酶、丙二醛水平, 从而促进肠黏膜的修复^[11,12].

近年来研究表明, AQP广泛存在于人体肺、胃、肠、肾、脑等器官. 祖国医学认为, 肺、

脾、肾三脏发挥着对人体内水液代谢过程的重要调节作用, 提示我们, AQP与中医理论的肺、脾、肾等脏功能密切相关. 已有相关研究发现, AQP蛋白的表达水平与湿阻中焦证、脾胃湿热证、便秘、腹泻等证证的发生有一定的关系.

周正等^[13-15]通过研究发现, 脾胃湿热证患者AQP4的蛋白及mRNA表达明显升高, 而脾气虚证患者AQP4蛋白及mRNA表达均低下, 认为脾气虚证和脾胃湿热证在水液代谢方面有不同变化, 其发生机制可能与AQP4的异常表达有关. 另有研究认为在腹泻状态下, 大鼠结肠组织AQP4的表达显著降低, 致使结肠黏膜对肠腔内的水分吸收减少, 从而引起大便溏薄等症^[16], 五苓散能够显著提高小鼠结肠组织AQP4 mRNA的表达^[17]. 诸多研究提示AQP4在体内调节水代谢方面起着重要作用, 因此, 我们推测肠道AQP的表达失常可能是UC发生的重要病理机制, 肠道AQP的正常表达可能是治疗UC的分子生物学基础之一.

本实验结果发现模型对照组大鼠结肠组织

中AQP4蛋白及 mRNA表达均明显降低, 与正常对照组比较差异有统计学意义($P<0.05$). 参苓白术散组大鼠结肠组织中AQP4蛋白及mRNA的表达与模型对照组比较显著升高, 差异有统计学意义($P<0.05$). 脾虚湿困型UC大鼠的结肠组织中AQP4出现低表达, 表明脾运化水液功能降低, 而参苓白术散能增强脾虚湿困型UC大鼠的结肠组织中AQP4的表达, 改善脾运化水液的功能, 促进机体水液代谢功能的恢复. 因此, 参苓白术散改善结肠组织中AQP4的表达可能是其改善脾主运化功能的重要生物学机制之一.

总之, 通过对脾虚湿困型UC大鼠结肠组织AQP表达及参苓白术散干预作用的研究, 可进一步深入揭示AQP在脾虚湿困型UC发病过程中的作用机制, 对不断阐明湿病发生的生物学基础和健脾化湿法的作用机制与途径具有重要的意义.

4 参考文献

- 李惠霞. 参苓白术散加减配合中药灌肠治疗脾虚湿困型溃疡性结肠炎47例. 辽宁中医杂志 2008; 35: 866
- 岳宏, 王天芳, 陈剑明, 杨璐, 赵丹, 赵燕, 吴秀艳, 屈凯, 于丽丽, 赵绶诚. 溃疡性结肠炎常见中医证候及证候要素的现代文献研究. 北京中医药大学学报 2010; 33: 306-308
- 李楠. 参苓白术散合中药灌肠治疗溃疡性结肠炎62例. 中医研究 2011; 24: 46-47
- 李姿慧, 王键, 蔡荣林. 湿病与水通道蛋白的相关性研究进展. 中西医结合学报 2011; 9: 5-10
- 李姿慧, 王键, 蔡荣林, 王又闻, 胡建鹏. 脾虚湿困型溃疡性结肠炎大鼠模型的建立与评价. 中西医结合学报 2012; 10: 918-924
- 陈曦, 欧阳钦, 胡仁伟, 李国栋, 李希诗. 我国溃疡性结肠炎治疗性研究文献分析. 四川医学 2005; 26: 376-378
- 杨旭东, 张杰, 王崴. 参苓白术散对脾虚小鼠肠保护作用及其机制的研究. 牡丹江医学院学报 2009; 30: 9-11
- 张仲林, 钟玲, 臧志和, 辛志伟. 参苓白术散对动物胃肠动力影响的实验研究. 时珍国医国药 2009; 20: 3151-3152
- 阮家安, 缪峰. 参苓白术散加减治疗慢性泄泻45例. 陕西中医学院学报 2009; 32: 35-36
- 谭巨涛. 加味参苓白术散配合灌肠治疗慢性溃疡性结肠炎临床观察. 山西中医 2011; 27: 14-15
- 李姿慧, 王键, 王又闻, 蔡荣林, 孙娟, 叶铭钢. 参苓白术散对脾虚湿困型溃疡性结肠炎大鼠血清EGF、SOD、MDA的影响. 世界华人消化杂志 2012; 20: 410-413
- 李姿慧, 王键, 蔡荣林, 王又闻, 胡建鹏, 江爱娟. 参苓白术散对溃疡性结肠炎大鼠超氧化物歧化酶及丙二醛的影响. 中医杂志 2012; 53: 1764-1767
- 周正, 劳绍贤, 黄志新, 黄烈平, 张向菊, 胡斌. 脾胃湿热证与水通道蛋白4基因表达的关系. 中国中西医结合消化杂志 2004; 12: 71-73
- 周正, 劳绍贤, 黄志新, 黄烈平, 张向菊, 匡忠生, 胡斌. 从水通道蛋白4的表达探讨脾胃湿热证的机理. 广州中医药大学学报 2004; 21: 369-372
- 周正, 劳绍贤, 黄志新, 黄烈平, 张向菊, 匡忠生. 慢性浅表性胃炎(脾胃湿热证)与水通道蛋白4表达关系的研究. 中医杂志 2004; 45: 371-372
- 王晓玲, 王俊平. 腹泻大鼠结肠水通道蛋白4表达与分布的研究. 山西医药杂志 2007; 36: 1079-1081
- 刘洋, 苏凤哲, 徐华洲, 于文涛. 五苓散对腹泻模型小鼠结肠AQP-4 mRNA表达的影响. 中国中医基础医学杂志 2005; 11: 197-198

同行评价

本文选题较新颖, 研究方法科学, 实验数据充分, 结论客观. 采用分子生物学技术, 初步探讨了参苓白术散治疗溃疡性结肠炎的作用机制, 为中医水液代谢障碍理论的进一步研究提供了实验依据, 有一定的学术价值.

编辑 郭鹏 电编 都珍珍



氩离子凝固术在食管狭窄中的应用

喻文强, 陆晓珍, 周喜汉, 何守搞, 苏建伟

■背景资料

近年来食管狭窄的内镜治疗手段发展较快, 也有多家医院氩离子凝固术(argon plasma coagulation, APC)应用于食管良恶性狭窄的治疗, 但在不同的疾病中选择何种治疗方案, 各治疗方案的优劣仍值得进一步探讨。

喻文强, 陆晓珍, 周喜汉, 何守搞, 苏建伟, 广西右江民族医学院附属医院消化内科 广西壮族自治区百色市 533000

喻文强, 主治医师, 主要从事消化系肿瘤的研究。

百色市科学研究与技术开发计划基金资助项目, No. 百科计20120125

作者贡献分布: 喻文强与陆晓珍对此文所作贡献均等; 此课题由喻文强、陆晓珍及周喜汉设计; 研究过程由喻文强、陆晓珍、周喜汉、何守搞及苏建伟操作完成; 研究所用材料与分析工具由周喜汉提供; 数据分析由喻文强与陆晓珍完成; 本论文写作由喻文强、陆晓珍及周喜汉完成。

通讯作者: 喻文强, 主治医师, 533000, 广西壮族自治区百色市中山二路18号, 右江民族医学院附属医院消化内科。

yyfywq@163.com

电话: 0776-2825103

收稿日期: 2013-12-10 修回日期: 2014-03-18

接受日期: 2014-03-31 在线出版日期: 2014-04-28

Application of argon plasma coagulation in treatment of esophageal strictures

Wen-Qiang Yu, Xiao-Zhen Lu, Xi-Han Zhou, Shou-Gao He, Jian-Wei Su

Wen-Qiang Yu, Xiao-Zhen Lu, Xi-Han Zhou, Shou-Gao He, Jian-Wei Su, Division of Gastroenterology, Affiliated Hospital of Youjiang Medical University for Nationalities, Baise 533000, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China Supported by: The Baise Science and Technology Development Fund, No. 20120125

Correspondence to: Wen-Qiang Yu, Attending Physician, Division of Gastroenterology, Affiliated Hospital of Youjiang Medical University for Nationalities, 18 Zhongshan Er Road, Baise 533000, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China. yyfywq@163.com

Received: 2013-12-10 Revised: 2014-03-18

Accepted: 2014-03-31 Published online: 2014-04-28

Abstract

AIM: To assess the application value of argon plasma coagulation in the treatment of esophageal strictures.

METHODS: A comparative study of 112 patients with short-segment esophageal stenosis or in-stent restenosis was performed. The relief of dysphagia was compared between an argon plasma coagulation group and a simple bougie dilatation group or between an argon plasma coagulation group and a second stenting group.

RESULTS: The response rates in the argon

plasma coagulation group was significantly better than those in the simple bougie dilatation group during follow-up periods of 3 months (68.57% vs 42.86%, $P < 0.05$) and 6 months (34.29% vs 10.71%, $P < 0.05$). The response rates in the argon plasma coagulation group and second stenting group were not statistically significant during follow-up periods of 1 and 3 months, but the response rate in the second stenting group was better after 6 months (50.00% vs 21.74%, $P < 0.05$).

CONCLUSION: Endoscopic argon plasma coagulation can effectively relieve short-segment esophageal stenosis and restenosis after stenting, representing a safe and effective method.

© 2014 Baishideng Publishing Group Co., Limited. All rights reserved.

Key Words: Esophageal stenosis; Endoscopic; Argon plasma coagulation

Yu WQ, Lu XZ, Zhou XH, He SG, Su JW. Application of argon plasma coagulation in treatment of esophageal strictures. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(12): 1694-1698 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/1694.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i12.1694>

摘要

目的: 探讨氩离子凝固术在食管狭窄中的应用价值。

方法: 通过对112例短段食管狭窄及支架置入术后再狭窄的对照研究, 比较氩离子凝固术与单纯探条扩张术组及氩离子凝固术与二次支架置入术组吞咽困难缓解情况。

结果: 氩离子凝固术组在3 mo和6 mo的随访期有效率高于单纯探条扩张术组(68.57% vs 42.86%, $P < 0.05$)和(34.29% vs 10.71%, $P < 0.05$), 差异有统计学意义; 氩离子凝固术与二次支架置入术在1 mo和3 mo随访期差异无统计学意义, 6 mo二次支架置入术效果好于氩离子凝固术(50.00% vs 21.74%, $P < 0.05$)。

■同行评议者

毛高平, 教授, 解放军空军总医院;
姜慧卿, 教授, 河北医科大学第二医院消化科

结论: 内镜下氩离子凝固术能有效解除短段的食管狭窄及支架置入术后再狭窄, 是一种安全有效的方法。

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 食管狭窄; 内镜; 氩离子凝固术

核心提示: 氩离子凝固术(argon plasma coagulation, APC)治疗短段食管狭窄效果优于单纯探条扩张术, 在治疗支架置入术后再狭窄的效果与二次支架置入术效果相当, 但APC治疗具有更简便, 可重复操作的特点, 因此APC在食管狭窄的治疗中是一种安全有效的方法。

喻文强, 陆晓珍, 周喜汉, 何守搞, 苏建伟. 氩离子凝固术在食管狭窄中的应用. 世界华人消化杂志. 2014; 22(12): 1694-1698
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/1694.asp>
DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i12.1694>

0 引言

食管狭窄是指食管局部直径缩小至一定程度后, 影响进食, 出现以进食困难为主要症状的一系列疾病, 包括良性狭窄和恶性狭窄. 除外科手术外, 内镜下治疗目前被认为是一种疗效确切的治疗方法. 氩离子凝固术(argon plasma coagulation, APC)作为一种新型的非接触式电凝技术, 可控制电凝深度, 达到精确的电凝效果. 我院自2008年开始将APC应用于短段食管狭窄(狭窄段长度 ≤ 3 cm)及支架置入术后再狭窄的治疗, 取得了较好的疗效, 现总结如下。

1 材料和方法

1.1 材料 选自我院2008-06/2013-06行内镜下治疗的食管狭窄共112例, 其中短段食管狭窄63例, 支架置入术后再狭窄49例, 男79例, 女33例; 年龄32-81岁, 平均52.4岁 ± 13 岁. 病程1-13 mo. 狭窄病变长度0.5-11 cm, 狭窄处直径2-9 mm. 吞咽困难分级参照Stooler分级^[1](0级: 无症状, 能正常进食; I级: 能进软食; II级: 能进半流质饮食; III级: 仅能进流质饮食; IV级: 不能进食, 水也不能咽下), 其中0级0例、I级0例、II级12例、III级68例、IV级32例. 操作过程中所用胃镜为Olympus GIF-H260电子胃镜, 扩张器为Savary锥形硅胶扩张器, 引导导丝为前段装有安全弹簧头的Savary Gilliard导丝, 食管支架均为国产支架(南京微创公司产), 单喇叭口形, 一般选用直径20 mm、喇叭口直径23 mm、喇叭口裸露10 mm的覆膜

支架, 支架长60-140 mm. 所用氩离子治疗仪为ERBE ICC200、APC300多功能氩离子凝固仪。

1.2 方法

1.2.1 分组: 将入选病例根据病种分为A、B两组, 每组根据治疗方案又分为1、2两个小组: A组: 狭窄段长度 ≤ 3 cm, 采用单纯APC治疗或扩张术, 共入选63例, 其中A1组(APC治疗组)35例, A2组(探条扩张术组)28例; B组: 为支架置入术后再狭窄, 采用单纯APC治疗或重复支架置入, 共49例, 其中B1组(APC治疗组)23例, B2组(再次支架置入组)26例. 各组患者情况如表1, 两组临床资料对比无差别($P > 0.05$).

1.2.2 操作步骤: 术前一般先行食管碘油造影了解狭窄程度及狭窄段长度, 征得患者同意并签字后, 常规进镜检查, 内镜下再次确认食管狭窄的程度及原因. 治疗方案的选择根据狭窄长度、病因以及患者意愿决定, 对于长度 ≤ 3 cm的短段狭窄可直接给予APC治疗, 经内镜活检孔送入APC导管, 伸出内镜先端部, 至病灶上方0.5-1.0 cm处, 从狭窄上端中央向周边进行治疗, 每次2-3 s, 自下而上进行电凝治疗. APC治疗后, 病灶表面泛白、泛黄甚至出现黝黑样变, 治疗后局部坏死组织较多时, 用活检钳钳除. 也可选择单纯探条扩张, 扩张术采用Savary锥形硅胶扩张器, 经内镜活检管道送入Savary Gilliard导丝, 通过狭窄段后留置导丝, 拔出内镜后依次用不同直径的Savary探条行扩张治疗, 一般将狭窄处直径扩张至1.1 cm, 以使内镜能顺利通过为止. 对于支架置入术后再狭窄的患者, 不论是肉芽肿还是肿瘤组织生长导致的支架上端或支架内狭窄, 可给予二次支架置入术, 置入前先予探条扩张至内镜能顺利通过, 然后再次进镜, 观察测量病变的长度, 病变上端距门齿的距离, 支架长度为病变长度加4 cm, 同时需保证第二枚支架与原支架有1 cm以上的重叠, 使用标志笔在支架推送器管鞘上标出拟放置的支架上端距门齿位置, 再次置入导丝, 沿导丝导入支架推送器, 松开保险装置后缓慢退出管鞘, 支架充分释放后退出推送器, 再次进镜确认支架安放情况. 支架置入术后再狭窄的患者行APC电凝方法同上。

1.2.3 疗效判定: 术后1 wk、1、3和6 mo通过复查胃镜、食道钡餐造影及询问患者吞咽情况进行随访, 疗效判定以术后胃镜能通过狭窄段、X线吞钡狭窄段顺畅, 吞咽功能晋级的级别 ≥ 1 级或无吞咽困难作为有效, 否则作无效. 有效率为

■ 研发前沿

将APC与传统的治疗方法如探条扩张和支架置入进行对比, 发现APC在短段食管狭窄及支架置入术后再狭窄治疗方面具有一定的优势。

■ 相关报道

Schubert等在2003年就报道用APC治疗食管和肠道吻合口狭窄并取得成功, 显示了良好的效果; 近年来康秀峰等通过动物实验证实当输出功率为60 W或以下时, 损伤很难达黏膜下层, 因此APC在食管病变的治疗中安全。

■创新盘点

本研究应用APC治疗短段食管狭窄和支架置入术后再狭窄,并首次与单纯探条扩张和二次支架置入进行比较,显示APC能有效解除短段的食管狭窄及支架置入术后再狭窄,是一种安全有效的方法。

表 1 两组一般临床资料

分组	n	男	女	年龄(岁)	狭窄直径	Stooler分级
A1	35	24	11	49.1±9	2-8 mm	II级2例, III级20例, IV级13例
A2	28	21	7	51.0±11	2-9 mm	II级4例, III级19例, IV级5例
B1	23	15	8	53.6±13	3-7 mm	II级3例, III级12例, IV级8例
B2	26	19	7	52.8±14	3-7 mm	II级3例, III级17例, IV级6例

A1组: APC治疗组; A2组: 探条扩张术组; B1组: APC治疗组; B2组: 再次支架置入组。

表 2 治疗后各组情况对比 % (n1/n)

分组	有效率			
	1 wk后	1 mo后	3 mo后	6 mo后
A1	100.00(35/35)	91.43(32/35)	68.57(24/35)	34.29(12/35)
A2	100.00(28/28)	75.00(21/28)	42.86(12/28) ^a	10.71(3/28) ^a
B1	100.00(23/23)	86.96(20/23)	56.52(13/23)	21.74(5/23)
B2	100.00(26/26)	96.15(25/26)	80.77(21/26)	50.00(13/26) ^c

^a $P<0.05$ vs A1组; ^c $P<0.05$ vs B1组。A1组: APC治疗组; A2组: 探条扩张术组; B1组: APC治疗组; B2组: 再次支架置入组。

首次治疗后在随访时间段有效病例数/本组病例总数×100%。

统计学处理 采用SPSS13.0统计软件进行统计分析。计量资料的比较采用 t 检验, 计数资料的比较用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

手术过程中, 未出现穿孔, 大出血等严重不良反应, 个别患者操作中有局部出血, 术后给予禁食及止血药物治疗后无明显消化系出血症状, 大部分患者出现胸骨后疼痛不适, 可耐受, 持续4-5 d后基本缓解, 少数二次支架置入的患者有吞咽不适, 不影响正常进食。随访观察, 两组患者术后早期, 食欲均明显改善, 体重增加, 生活质量明显提高。A1组35例患者共进行APC治疗66次, 随访期间再发狭窄的患者进行了2-5次APC治疗, 可重复性好。其中2例反复出现狭窄的患者改行支架置入术, 1例再发狭窄后放弃治疗, 6 mo内死亡3例。A2组28例患者共进行扩张治疗41次, 随访期间再发狭窄的大部分患者进行了2-3次扩张治疗, 其中5例再发狭窄的患者改行支架置入术, 6 mo内死亡2例, 3例放弃治疗。B1组23例患者共进行APC治疗47次, 6 mo内死亡5例; B2组26例共放置二次支架26枚, 6 mo死亡6例, 5例患者因再次支架置入后仍出现狭窄改行APC治疗

后梗阻解除, 2例放弃治疗。

各组治疗后随访期间吞咽困难缓解情况如表2。A组内APC治疗效果优于单纯扩张, 尤其是在3 mo和6 mo时效果明显, 差异具有统计学意义($P<0.05$)。B组内再次支架置入术优于单纯APC治疗, 但近期内(1 mo和3 mo)差异无统计学意义($P>0.05$), 6 mo后比较差异具有统计学意义($P<0.05$)。

3 讨论

食管狭窄按性质分为良性狭窄和恶性狭窄。良性狭窄以瘢痕性狭窄最为多见, 常见原因包括损伤性食管狭窄、食管炎及手术后食管狭窄。恶性狭窄主要是指食管癌引起的狭窄, 食管癌是常见的一种消化系肿瘤, 我国是世界上食管癌高发地区之一, 占各部位癌症死亡的第2位, 仅次于胃癌^[2]。不管是哪种原因引起的食管狭窄均导致患者吞咽困难。长期以来, 对不能手术的患者, 临床除静脉营养和造瘘进行姑息治疗外无其他更好的方法, 患者往往经受极大的痛苦, 生活质量严重下降。即使手术成功, 食管癌术后吻合口狭窄仍是其术后常见的并发症^[3]。近年来, 随着内镜治疗技术的提高和内镜治疗器械的发展, 内镜治疗已广泛用于食管的良恶性狭窄。临床上常采用的方法包括内镜下萨氏探条或球囊

扩张术、支架置入术、化疗药物注射法、Nd:YAG激光凝固术等, 尤其是支架置入术得到了广泛的推广^[4-6], 但安放覆膜支架后, 增生的肉芽组织或恶性组织可以从两端向内生长, 因此食管支架置入后的再狭窄是国内外公认的棘手问题^[7], 目前尚无满意的解决方法. 近年来有专家尝试用APC治疗食管狭窄, 尤其是在支架置入术后再狭窄的病例, 积累了一些经验, 也取得了一定的成就. 吴萍等^[8]对11例支架置入术后再狭窄进行APC再通治疗, 术后总有效率达100%, 由肉芽组织增生引起的再狭窄, 术后6-7 mo仍可进食半流质食物; 由癌组织向腔内生长引起的再狭窄, 疗效可维持至术后1-4 mo. 姜辉等^[9]报道36例再狭窄患者共进行APC治疗40次, 总有效率100%. 王胜炳等^[10]对37例支架置入术后再狭窄的患者共行48次治疗, 全部病例经1-2次的治疗后均能进食半流质饮食, 总有效率为100%. 我们的研究也显示, B组中行二次支架置入和APC术的患者比较, 术后1 wk梗阻解除的效果无明显差异(96.15% vs 86.96%, $P>0.05$), 术后1 mo比较(80.77% vs 56.52%, $P>0.05$)虽然二次支架置入好于APC治疗, 但差异无统计学意义, 而在6 mo的随访中, 再次支架置入效果好于一次的APC治疗(50.00% vs 21.74%, $P<0.05$), 但因食管癌一般多位于食管中段^[2], 支架置入术后再狭窄的上缘往往距门齿距离短, 很多患者无法再行第二枚支架的安置. 而APC具有可重复操作性, 且不受狭窄位置的影响, 对镍钛合金支架影响小, 费用低廉, 患者不良反应少, 再通效果较好等特点, 且再狭窄的患者可反复行APC治疗, 达到长期再通的效果. 因此对食管癌金属支架置入术后再狭窄是一种安全有效的方法, 值得临床推广.

在短段的狭窄尤其是良性狭窄中, 支架因支撑部位长度短, 容易出现移位, 且良性狭窄支架置入后往往取出困难, 并且有肉芽组织向支架两端生长而造成再狭窄的可能, 一般较少采用支架置入. 探条扩张术是一种以机械性撕裂狭窄处而扩张狭窄段的方法, 作为一种传统的内镜治疗手段, 在食管狭窄治疗中应用时间较长, 对食管狭窄扩张效果确切^[11,12], 但探条扩张术再通时间段短, 再狭窄率高^[13], 且治疗过程中患者疼痛明显. APC是通过连续性的电凝对狭窄处组织进行灼烧, 使组织脱水、干燥、凝固坏死, 随后脱落而解除梗阻, 高频电流随氩离子束可自动流向尚未凝固或未完全凝固的创面, 具

有深度可控, 部位精准的特点^[14,15], 在A组的研究中显示, APC和探条扩张术在1 mo内的随访时间有效率无显著差异(91.43% vs 75.00%, $P>0.05$), 但3 mo和6 mo的随访显示APC效果优于探条扩张术(68.57% vs 42.86%, $P<0.05$)和(34.29% vs 10.71%, $P<0.05$), 考虑与APC可造成病变处组织全部或大部消融, 病灶不容易复发有关. 因此, 对于短段的食管狭窄, 我们认为APC效果要好于单纯探条扩张术.

总之, APC治疗为解除短段的食管狭窄及支架置入术后再狭窄提供了一种安全有效的方法. 目前内镜治疗方法众多, 如何选择合适的治疗方案, 以及这些治疗措施对于生存期的改变目前还没有确定的结论, 我们期待更多的研究证实.

4 参考文献

- 1 王章流, 刘爱琴. 内镜下扩张治疗食管贲门癌术后吻合口狭窄43例. 世界华人消化杂志 2006; 14: 1940-1941
- 2 吴在德, 吴肇汉, 郑树, 安洪, 汪建平. 外科学(第七版). 北京: 人民卫生出版社. 2008: 349
- 3 李宝玉, 陈进忠, 苏虹, 蒋丽娟, 廖素珠. 食管贲门癌术后吻合口狭窄的内镜治疗. 中华消化内镜杂志 2004; 21: 355-356
- 4 Keller R, Flieger D, Fischbach W, Christl SU. Self-expanding metal stents for malignant esophago-gastric obstruction: experience with a new design covered nitinol stent. *J Gastrointest Liver Dis* 2007; 16: 239-243 [PMID: 17925915]
- 5 苏琼. 经胃镜下食管支架置入术在治疗食管狭窄中的临床应用. 中国内镜杂志 2010; 16: 551-553
- 6 孙杰, 刘文天, 王邦茂, 张庆瑜, 吕宗舜. 内镜下支架置入术治疗消化道狭窄273例. 世界华人消化杂志 2011; 19: 644-649
- 7 Mayoral W, Fleischer D, Salcedo J, Roy P, Al-Kawas F, Benjamin S. Nonmalignant obstruction is a common problem with metal stents in the treatment of esophageal cancer. *Gastrointest Endosc* 2000; 51: 556-559 [PMID: 10805841 DOI: 10.1016/S0016-5107(00)70289-6]
- 8 吴萍, 张海燕, 吴明波, 吕亚丽, 范志宁, 张葆鹿, 博周甜. 食管支架植入术后再狭窄的氩离子凝固术再通治疗. 中华消化内镜杂志 2005; 22: 352-353
- 9 姜辉, 金珍成, 陈伟训. 氩等离子凝固术在食管支架置入术后再狭窄的应用. 山东医药 2008; 48: 140-141
- 10 王胜炳, 汪福群, 张德强, 曾安祥. 氩离子凝固术在食管支架植入术后再狭窄中的应用. 临床医学工程 2011; 18: 1218-1219
- 11 许丰, 李红亮, 徐月梅, 戚旭飞, 李小平. 内镜下探条扩张术与X线透视下水囊扩张术治疗食管良性狭窄的回顾性分析. 中国内镜杂志 2011; 17: 182-183
- 12 陈章兴, 戴益琛, 朱小三, 谢军培, 傅育卡, 曾伟, 连清娜, 桑巧芳, 林园园, 詹小娟. 放射治疗联合扩张术治疗晚期食管癌26例. 世界华人消化杂志 2010; 18: 2809-2811
- 13 熊观瀛, 王翔, 王敏, 文卫, 范志宁. 黏膜下激素注射联合扩张治疗难治性食管良性狭窄. 中国内镜杂志 2009; 15: 21-23
- 14 潘志刚, 苏东星, 肖晨, 陆才金, 陈庆州, 林敬楠. 内镜下氩离子凝固术治疗上消化道疾病的临床研究. 微创

■应用要点

本文通过对APC、探条扩张及二次支架置入术在治疗短段食管狭窄和支架置入术后再狭窄的有效率进行比较, 显示APC是一种较为简便有效的内镜治疗方法, 对内镜医师在选择治疗方案有一定的参考价值.

■同行评价

本文例数较多,效果较好,结果可信.文章的结论对这些病例的临床处理和有关内镜治疗方法的选择具有较好的借鉴意义.

15 医学 2011; 6: 208-210
康秀峰, 刘培君, 袁月, 王志中, 代剑华, 彭贵勇, 氩离

子凝固术治疗食管病变的安全性研究. 第三军医大学学报 2013; 35: 1009-1013

编辑 郭鹏 电编 鲁亚静



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有

• 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.

新疆食管癌肉瘤的临床病理特征

马遇庆, 李巧新, 马红, 李新霞, 李俊芝, 刘铭, 刘霞, 张巍

马遇庆, 李巧新, 马红, 李新霞, 李俊芝, 刘铭, 刘霞, 张巍, 新疆医科大学第一附属医院病理科 新疆维吾尔自治区乌鲁木齐市 830054

马遇庆, 主任医师, 博士研究生, 主要从事新疆食管癌、胸科疾病的病理诊断及分子机制的研究。

国家自然科学基金资助项目, No. 81260308

作者贡献分布: 马遇庆与李巧新对此文所作贡献均等; 此课题由马遇庆设计; 研究过程由马遇庆、李巧新、马红、李新霞及刘霞完成; 试剂由张巍提供; 数据分析与图像采集由李俊芝与刘铭完成; 论文写作由马遇庆完成; 论文修改由张巍完成。

通讯作者: 张巍, 教授, 主任医师, 830054, 新疆维吾尔自治区乌鲁木齐市鲤鱼山南路137号, 新疆医科大学第一附属医院病理科。zwyhr100@163.com

电话: 0991-4366106

收稿日期: 2014-01-02 修回日期: 2014-03-25

接受日期: 2014-04-03 在线出版日期: 2014-04-28

Clinicopathological features of esophageal carcinosarcoma in Xinjiang

Yu-Qing Ma, Qiao-Xin Li, Hong Ma, Xin-Xia Li, Jun-Zhi Li, Ming Liu, Xia Liu, Wei Zhang

Yu-Qing Ma, Qiao-Xin Li, Hong Ma, Xin-Xia Li, Jun-Zhi Li, Ming Liu, Xia Liu, Wei Zhang, Department of Pathology, First Affiliated Hospital, Xinjiang Medical University, Urumqi 830054, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81260308

Correspondence to: Wei Zhang, Professor, Chief Physician, Department of Pathology, First Affiliated Hospital, Xinjiang Medical University, 137 Liyushan South Road, Urumqi 830054, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China. zwyhr100@163.com

Received: 2014-01-02 Revised: 2014-03-25

Accepted: 2014-04-03 Published online: 2014-04-28

Abstract

AIM: To explore the clinicopathological characteristics of and diagnostic criteria for carcinosarcoma of the esophagus.

METHODS: The clinical features, histologic and immunohistochemical findings, and the result of fluorescence in situ hybridization in five cases of esophageal carcinosarcoma were analyzed. A review of the literature was also performed.

RESULTS: Among the five cases, four were male (4 vs 1). There were 3 Han patients, and the

other two cases were Uighur and Kazak, respectively. Macroscopically, the tumor was usually located at the lower part of the esophagus with a polyp-like appearance. The tumor size varied, with the largest diameter being 5 cm. Microscopically, the pattern of carcinoma and sarcoma might be separately distributed or mixed with each other as well. All of the 5 cases in the current study were squamous carcinoma mixed with fibrosarcoma. Immunohistochemically, the carcinomatous pattern was positive for cytokeratin (CK) CK5/6 and p63, and negative for Vimetin; the sarcoma pattern was positive for Vimetin, and negative for CK, CK5/6 and p63. There was no overlap expression for the markers of interest between the carcinoma region and sarcoma region. In situ hybridization analysis showed negative EBER expression.

CONCLUSION: Esophageal carcinosarcoma is a less aggressive malignant tumor composed of two elements (carcinoma and sarcoma). The entity needs to be distinguished from sarcomatoid carcinoma, squamous cell carcinoma, undifferentiated sarcoma and inflammatory pseudotumor.

© 2014 Baishideng Publishing Group Co., Limited. All rights reserved.

Key Words: Esophageal neoplasm; Carcinosarcoma; Immunohistochemistry

Ma YQ, Li QX, MH, Li XX, Li JZ, Liu M, Liu X, Zhang W. Clinicopathological features of esophageal carcinosarcoma in Xinjiang. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(12): 1699-1702 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/1699.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i12.1699>

摘要

目的: 探讨食管癌肉瘤的临床病理特点、诊断、鉴别诊断及生物学行为。

方法: 回顾5例食管癌肉瘤的临床病理资料, 采用HE、免疫组织化学及原位杂交检测, 结合文献进行分析。

■背景资料

食管癌肉瘤较少见, 仅占食管恶性肿瘤的1%左右。食管癌肉瘤大体上多呈息肉样生长, 临床预后较好, 术前活检诊断中易误诊为鳞状细胞癌、肉瘤及炎性假瘤等。从临床病理特征、免疫学表型、鉴别诊断及预后进行系统的讨论, 以期对其进一步认识。

■同行评议者

陈洪, 医学博士, 主任医师, 副教授, 硕士研究生导师, 东南大学附属中大医院消化科; 李苏宜, 教授, 主任医师, 东南大学附属中大医院肿瘤科

■ 研究前沿

食管癌肉瘤是具有癌和肉瘤两种成份的恶性肿瘤,其恶性程度较低,需要与肉瘤样癌、鳞状细胞癌和未分化肉瘤做鉴别诊断。结合临床病史、影像结果,采用免疫组织化学法,进行病理诊断,有助于该疾病的诊断。

结果: 食管癌肉瘤多见于中老年男性,本组汉族3例,维吾尔族1例,哈萨克族1例,肿瘤多位于食管中下段,大体检查5例均为息肉样肿块凸向腔内,有蒂与食管壁相连,肿瘤最大径5 cm,镜下组织有两种结构,癌和肉瘤成分,癌的区域和肉瘤成分相互独立,或相互参杂。5例癌的成分均为鳞状细胞癌,其中1例高分化、1例中分化、2例低分化及1例未分化。肉瘤成分均为纤维肉瘤。免疫组织化学显示:5例中癌成份广谱细胞角蛋白(cytokeratin, CK)(+),高分子量角蛋白(CK5/6)(+), p63(+),波形蛋白(vimentin)(-);肉瘤成份vimentin(+), CK(-),高分子量角蛋白(CK5/6)(-), p63(-);癌与肉瘤区域在上皮和间叶标记中均无重叠。原位杂交:EBER(-)。

结论: 食管癌肉瘤是具有癌和肉瘤两种成份的恶性肿瘤,其恶性程度较低,需要与肉瘤样癌、鳞状细胞癌和未分化肉瘤做鉴别诊断。其组织来源是否是同一干细胞还有待进一步研究。

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 食管肿瘤; 癌肉瘤; 免疫组织化学

核心提示: 食管癌肉瘤与鳞状细胞癌、肉瘤及炎性假瘤不易区别,在临床诊断工作中,应结合临床病史、影像学结果,参考免疫组织化学结果进行诊断。

马遇庆, 李巧新, 马红, 李新霞, 李俊芝, 刘铭, 刘霞, 张巍. 新疆食管癌肉瘤的临床病理特征. 世界华人消化杂志 2014; 22(12): 1699-1702 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/1699.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i12.1699>

0 引言

食管癌肉瘤较少见,仅占食管恶性肿瘤的1%左右^[1-3]。食管癌肉瘤大体上多呈息肉样生长,临床预后较好,术前活检诊断中易误诊为鳞状细胞癌、肉瘤及炎性假瘤等。现将我院收集的5例食管癌肉瘤资料,结合文献复习进行报道,并从临床病理特征、免疫学表型、鉴别诊断及预后进行系统的讨论,以期对其进一步认识。

1 材料和方法

1.1 材料 选取2003-01/2012-10新疆医科大学第一附属医院外检病理诊断食管癌肉瘤的病例5例。临床资料如表1。所用一抗包括细胞角蛋白(cytokeratin, CK)(浓度1:120);上皮膜抗原(epi-

thelial membrane antigen, EMA)(浓度1:200);高分子量角蛋白(CK5/6,浓度1:100)、p63(浓度1:100)、波形蛋白(Vimentin,浓度1:100)、结蛋白(desmin,浓度1:100)、平滑肌肌动蛋白(smooth muscle actin, SMA)(浓度1:100)、S-100(浓度1:600)、胶质纤维酸性蛋白(glial fibrillary acidic protein, GFAP)(浓度1:100)、p53(浓度1:100)和Ki-67(浓度1:130)。试剂均购自基因科技(上海)有限公司。

1.2 方法 (1)对食管癌肉瘤的病例5例,均经重新切片,分别进行HE染色和补做免疫组织化学标记;(2)免疫组织化学采用EnVision二步法,具体步骤包括脱蜡、水化组织切片;预处理组织切片,热修复;PBS冲洗,3次×5 min;一抗37℃孵育60 min;PBS冲洗,3次×5 min;EnVision二抗室温孵育30 min;PBS冲洗,3次×5 min;DAB显色,光镜下控制;蒸馏水漂洗;复染及封片。(3)免疫组织化学结果判定标准:阳性信号呈棕黄/褐色颗粒状,CK、EMA、CK5/6、Vimentin、Desmin、SMA及GFAP阳性信号定位于胞浆及胞膜,p63、S-100、p53及Ki-67定位于细胞核。每张切片随机选取有肿瘤组织的10个高倍视野(10×40),计数1000个细胞,根据阳性细胞数所占计数的百分数进行判断:阳性细胞数<10%为阴性(-);阳性细胞数≥10%为阳性(+)。(4)收集临床病史、影像学结果。

2 结果

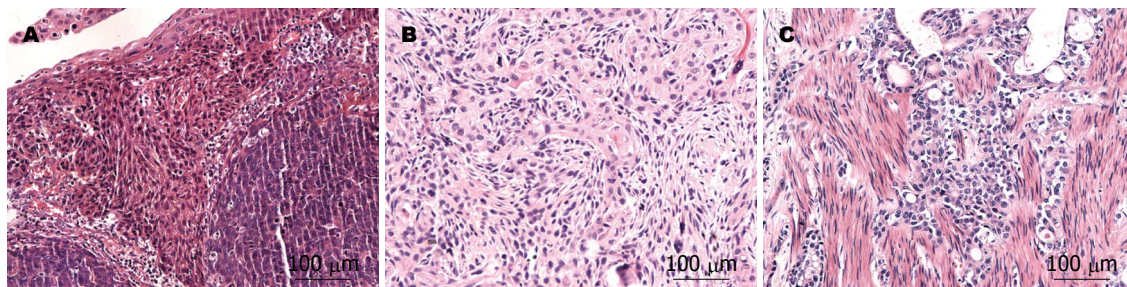
2.1 分布 食管癌肉瘤的发病率约占新疆医科大学第一附属医院同期食管癌患者的0.25%(5/2000)^[4]。

2.2 影像学 本组5例中均为息肉样型肿块凸向腔内。

2.3 病理检查 大体检查5例均为息肉样肿块凸向腔内,有蒂与食管壁相连,肿瘤最大径5 cm,镜下组织有两种结构,癌和肉瘤成分,癌的区域和肉瘤成分相互独立,或相互参杂,5例癌的成分均为鳞状细胞癌,其中1例的鳞状细胞癌是高分化,并且可见部分区域高分化鳞状细胞癌的成分与正常黏膜鳞状细胞有移行区域(图1A),而且深部区域两种成分相互参杂(图1B);1例的鳞状细胞癌成分为低分化,肿瘤侵入周围肌组织,在肌间穿插生长,浸润成分仅为鳞状细胞癌(图1C);另外3例鳞状细胞癌成分分别为中分化,低分化和未分化,肉瘤的成分均为纤维肉瘤,且癌的成分

■ 创新盘点

本文总结了近十年食管癌肉瘤诊断的相关文献,对食管癌肉瘤的诊断及鉴别诊断进行了较为详细的完整的阐述。



应用要点
本文为临床病理科医生对食管癌肉瘤的诊断提供较科学的依据。

图 1 食管癌肉瘤不同病理变化(HE × 200). A: 癌成分为高分化鳞状细胞癌, 高分化鳞状细胞癌与正常黏膜鳞状细胞有移行区域; B: 癌成分为高分化鳞状细胞癌, 深部区域高分化鳞状细胞癌与肉瘤成分相互参杂; C: 癌成分为低分化鳞状细胞癌, 瘤组织侵入肌组织, 在肌间穿插生长, 浸润成分仅为鳞状细胞癌。

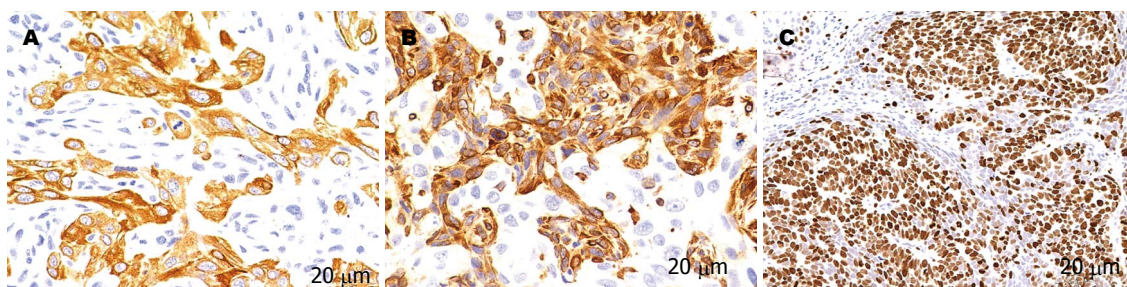


图 2 食管癌肉瘤免疫组织化学标记. A: 癌成分表达CK(EnVision法 × 400); B: 肉瘤成分表达Vimetin(EnVision法 × 400); C: Ki-67 80%(+)(EnVision法 × 200).

表 1 食管癌肉瘤临床资料

临床参数	性别		年龄(岁)		民族			部位			症状		治疗		随访
	男	女	范围	平均	汉族	维吾尔族	哈萨克族	食管上段	食管中段	食管下段	吞咽时有异物感	有无	手术切除	姑息治疗	有无
	4	1	60-70	66	3	1	1	1	2	2	5	0	5	0	0 5

与肉瘤的成分免疫表型无重叠(图2A, 2B). 侵犯深度2例侵及食管黏膜下层, 3例侵及深肌层. 本组中淋巴结均未见癌转移. 其中1例术前曾行食管中段活检, 示: 大片坏死组织, 炎性肉芽组织及不全角化的鳞状上皮, 肉芽组织内见散在异型细胞, 癌不能排除.

2.4 免疫组织化学 本组5例食管癌肉瘤中癌的区域: CK(+), CK5/6(+), EMA(+), p63(+), Vimetin(-); 肉瘤区域Vimetin(+), CK(-), CK5/6(-), p63(-), Desmin(-), SMA(-), S-100(-), GFAP(-), p53(+), Ki-67 60%-80%(+), 图2C, 所有病例癌与肉瘤区域在上皮和间叶标记中均无重叠.

2.5 原位杂交 5例标本EBER(-).

3 讨论

癌肉瘤是一种以上皮性和间叶性恶性肿瘤成分并存为特征的恶性肿瘤. 非常少见, 这些肿瘤多

见于老年患者, 且以男性居多. 并偶可伴有血清白介素-6增高^[5]. 本组5例中, 男性4例, 女性1例, 平均年龄66岁. 患者临床症状主要为无明显诱因出现吞咽阻挡感、缺乏典型的进行性加重症状, 胸背部放射痛, 消瘦不明显, 病史相对较长. 临床梗阻程度及预后好于食管鳞状细胞癌. 呈息肉样凸向腔内且有短蒂与食管壁相连, 并且伴有大片出血. 因为是息肉样生长, 所以早期就会有症状, 因而临床上呈现比典型鳞癌较早的分期^[6]. 影像学上, 肿瘤多位于食管中下段, 肿瘤常发自食管一侧壁, 呈一较大的充盈缺损, 基底部狭窄, 管壁柔软, 表面多为光滑完整, 四周黏膜无明显破坏, 一般不伴有食管腔的狭窄, 病变大小与梗阻情况不成正比^[7]. 本组中仅有一例表现为管腔明显狭窄, 扩张度差, 其余病例均不伴有食管腔的狭窄.

大体上, 肿瘤多呈息肉样凸向腔内且有短

同行评价

本文具有较好的创新性,内容具有科学性,对食管癌肉瘤的临床病理诊断具有一定的指导意义。

蒂与食管壁相连^[8],并且伴有大片出血。组织学上,这类肿瘤呈双向生长方式,同时包含上皮和间叶的成分。上皮成分多出现在基底部或者临近黏膜处;上皮成分具有明确特征的鳞状细胞成分(浸润性鳞状细胞癌和/或附近黏膜鳞状细胞的不典型增生);浸润性的鳞状细胞癌可呈现高-低分化;也有其他类型的癌,包括基底样型、神经内分泌分化,腺样,腺囊性,或者未分化的生长模式^[1,9],本研究中的病例分别呈现出鳞状细胞癌的不同分化程度,但未见其他类型的癌,不同部位的核分裂非常活跃。有研究显示间叶成分完全未分化,或显示骨,软骨,或平滑肌分化^[10],本组5例中的均呈未分化肉瘤改变,未见其他分化方向。同发生在其他解剖部位的癌肉瘤一样,此类肿瘤中癌的成分通常为CK和EMA阳性,而vimentin典型地仅仅阳在肉瘤细胞^[10],与本组结果相似。也曾有报道病例出现局灶S-100和myoglobin阳性^[11],但本组的免疫表型未呈现此特点。

食管癌肉瘤需要与以下疾病做鉴别诊断:(1)肉瘤样癌,均可以呈双向分化,不同的是肉瘤样癌中的所有成分CK阳性,而癌肉瘤中的间叶成分CK阴性;(2)鳞状细胞癌,当癌肉瘤以鳞状细胞癌成分为主时,需要与其鉴别,特别是食管镜活检取材时,因取材较表浅,仅见鳞状细胞癌成分和少许梭形细胞,有时会将梭形细胞误以为是反应的纤维母细胞,而误诊为鳞状细胞癌;(3)未分化肉瘤,同理,当癌肉瘤以肉瘤成分为主时,易误以为是肉瘤,需要多处取材,并借助免疫组织化学检查寻找癌的成分;(4)炎性假瘤,癌肉瘤在术前活检时,可见多种成分包括炎性肉芽组织、梭形细胞及丰富的血管,如取材部位异性不明显,易误诊为炎性假瘤。

肿瘤转移可以是任何一种成分或者同时有两种成分。提示预后的常用指标TP53突变在两种成分中都出现。复发和转移病例通常会生长迅速,侵袭性强。淋巴结转移较为少见,且转移成份多为肉瘤^[11,12]。虽然曾有一段时间学者认为癌肉瘤中的两种成分均是从多潜能干细胞分化而来的^[13],将肉瘤样癌和癌肉瘤当做是同一肿瘤的不同亚型^[14],但是本组的HE形态学及免疫组织化学标记结果更支持“该肿瘤仍然可能是两

种独立的恶性肿瘤细胞克隆”^[10,15]的观点。

4 参考文献

- Iezzoni JC, Mills SE. Sarcomatoid carcinomas (carcinosarcomas) of the gastrointestinal tract: a review. *Semin Diagn Pathol* 1993; 10: 176-187 [PMID: 8367625]
- Sano A, Sakurai S, Kato H, Suzuki S, Yokobori T, Sakai M, Tanaka N, Inose T, Sohda M, Nakajima M, Fukai Y, Miyazaki T, Ojima H, Hosoya Y, Enomoto T, Kanda T, Ajioka Y, Kuwano H. Expression of receptor tyrosine kinases in esophageal carcinosarcoma. *Oncol Rep* 2013; 29: 2119-2126 [PMID: 23546020 DOI: 10.3892/or.2013.2371]
- 张百华, 杨文静, 王永刚, 张宏图. 食管癌肉瘤临床特点及外科治疗预后分析. *中华外科杂志* 2012; 50: 256-259
- 马红, 阿仙姑·哈斯木, 伊利亚尔·夏合丁, 林晨, 马遇庆. 新疆地区不同民族2863例食管癌患者临床病理资料回顾性分析. *肿瘤防治研究* 2013; 40: 853-855
- Hayama S, Okushiba S, Shichinohe T, Hirano S, Tanaka E, Kondo S. Esophageal carcinosarcoma presenting as a fever with elevated serum interleukin-6. *Ann Thorac Surg* 2011; 91: 1288-1290 [PMID: 21440168 DOI: 10.1016/j.athoracsur.2010.09.064]
- Fenoglio-Preiser CM, Noffsinger AE, Stemmermann G, Lantz PE, Isaacson PG. *Gastrointestinal Pathology*. 3rd Ed. Lippincott Williams & Wilkins, 2007: 11-134
- 江定. 食管癌肉瘤影像学表现与病理对照分析. *肿瘤基础与临床* 2009; 22: 426-427
- Gubler C, Bauerfeind P. Endoscopically resected giant esophageal carcinosarcoma. *Endoscopy* 2013; 45 Suppl 2 UCTN: E288-E289 [PMID: 24008470 DOI: 10.1055/s-0033-1344406]
- Robertson NJ, Rahamim J, Smith ME. Carcinosarcoma of the oesophagus showing neuroendocrine, squamous and glandular differentiation. *Histopathology* 1997; 31: 263-266 [PMID: 9354897]
- Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, Hruban, Theise ND, World Health Organization classification of tumours. WHO classification of tumours of the digestive system. 4th Edition. Lyon: IARC, 2010: 40-44
- Robert D.Odze, John R. Goldblum. *Surgical pathology of the GI tract, liver, biliary tract, and pancreas*. Saunders Elsevier, 2009
- 王锡平, 王桂芬, 罗红波, 周英泽. 食管癌肉瘤伴淋巴结纤维肉瘤转移1例. *现代诊断与治疗* 2013; 14: 1001-8174
- 罗红波, 周英泽, 王桂芬, 徐滨, 王锡平, 王敏. 食管癌肉瘤组织形态学及蛋白表达研究. *现代医药卫生* 2013; 9: 1285-1287
- 吕祥瑞, 潘苗苗, 彭春. 7例食管癌肉瘤临床病理分析. *肿瘤基础与临床* 2009; 22: 231-232
- Lauwers GY, Grant LD, Scott GV, Carr NJ, Sobin LH. Spindle cell squamous carcinoma of the esophagus: analysis of ploidy and tumor proliferative activity in a series of 13 cases. *Hum Pathol* 1998; 29: 863-868 [PMID: 9712430]

编辑 郭鹏 电编 鲁亚静



食管癌术后肺部并发症的危险因素分析859例

黄明芳, 刘德森, 潘琪, 陈远岷, 黄重庆

黄明芳, 刘德森, 潘琪, 陈远岷, 黄重庆, 广西医科大学附属肿瘤医院胸外科 广西壮族自治区南宁市 530021

黄明芳, 主要从事胸部肿瘤的外科诊治与综合治疗的研究。

作者贡献分布: 本课题由刘德森与黄明芳设计; 研究过程由黄明芳、潘琪、陈远岷及黄重庆共同完成; 数据整理由黄明芳与刘德森共同完成; 数据分析由黄明芳与潘琪完成; 本论文写作由黄明芳与刘德森完成。

通讯作者: 刘德森, 教授, 主任医师, 硕士生导师, 530021, 广西壮族自治区南宁市河堤路71号, 广西医科大学附属肿瘤医院胸外科, desenliu57@hotmail.com

收稿日期: 2014-01-06 修回日期: 2014-03-15

接受日期: 2014-03-19 在线出版日期: 2014-04-28

Risk factors for pulmonary complications in patients with esophageal cancer after esophagectomy: Analysis of 859 cases

Ming-Fang Huang, De-Sen Liu, Qi Pan, Yuan-Min Chen, Chong-Qing Huang

Ming-Fang Huang, De-Sen Liu, Qi Pan, Yuan-Min Chen, Chong-Qing Huang, Department of Thoracic Surgery, Affiliated Tumor Hospital of Guangxi Medical University, Nanning 530021, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Correspondence to: De-Sen Liu, Professor, Chief Physician, Department of Thoracic Surgery, Affiliated Tumor Hospital of Guangxi Medical University, Nanning 530021, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China. desenliu57@hotmail.com.

Received: 2014-01-06 Revised: 2014-03-15

Accepted: 2014-03-19 Published online: 2014-04-28

Abstract

AIM: To investigate possible risk factors for postoperative pulmonary complications (POPCs) in patients after esophageal cancer resection to provide a basis for individualized prevention and treatment of POPCs.

METHODS: We retrospectively analyzed the data for 859 patients who underwent esophagectomy for esophageal cancer from June 1986 to June 2012 at our hospital, and observed the rate of POPCs. All possible factors influencing the occurrence of POPCs were included in our research. Independent risk factors for POPCs were evaluated by multiple logistic regression analysis.

RESULTS: A total of 144 patients had POPCs, the majority of which were nosocomial pneumonia (9.90%), pleural effusion (5.47%) and respiratory failure (2.10%). The results of logistic regression analysis showed that POPCs were associated with age, long-term heavy smoking, diabetes, history of tuberculosis, American Society of Anesthesiology (ASA) score, one lung ventilation, other complications after surgery, and FEV1%pred ($P < 0.05$ for all).

CONCLUSION: Age, long-term heavy smoking, diabetes, history of tuberculosis, ASA score, one lung ventilation, other complications after surgery, and FEV1%pred are independent risk factors for POPCs. In order to decrease the incidence of POPCs, high-risk patients having multiple independent risk factors, especially those having multiple independent risk factors, should receive individualized perioperative intervention.

© 2014 Baishideng Publishing Group Co., Limited. All rights reserved.

Key Words: Esophagectomy; Surgical treatment; Pulmonary complication; Risk factors

Huang MF, Liu DS, Pan Q, Chen YM, Huang CQ. Risk factors for pulmonary complications in patients with esophageal cancer after esophagectomy: Analysis of 859 cases. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(12): 1703-1708 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/1703.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i12.1703>

摘要

目的: 探讨食管癌患者手术后肺部并发症(postoperative pulmonary complication, POPC)的危险因素, 为个体化防治POPC提供依据。

方法: 对1986-06/2012-06于我院行食管癌手术的859例患者资料进行回顾性分析, 统计食管癌术后各种肺部并发症的发生情况, 对所有可能的因素纳入研究。采用Logistic多元回归的统计学方法分析食管癌切除术后POPC发生的独立危险因素。

结果: 共有144例患者发生肺部并发症(占

■背景资料

食管癌是最常见的消化系统恶性肿瘤之一, 目前术后肺部并发症(postoperative pulmonary complication, POPC)逐渐下降, 但肺部并发症却逐渐升高且居首。这种趋势引起临床医生的注意, 所以探讨食管癌术后肺部并发症的危险因素, 防治术后肺部并发症具有重要意义。

■同行评议者

张力为, 副教授, 新疆医科大学第一附属医院胸外科

■创新盘点

本研究应用Logistic回归分析通过大宗病例对美国麻醉师协会(American Society of Anesthesiologists, ASA)分级、肺通气方式与肺功能等因素进行研究,分析术后肺部并发症的独立危险因素,同时结合临床对ASA分级、肺通气方式与肺功能等行肺部并发症多因素研究的较少。

16.76%), 最常见的POPC为肺炎(9.90%)、胸腔积液(5.47%)和呼吸衰竭(2.10%)。分析显示:食管癌POPC与年龄、长期大量吸烟、糖尿病、肺结核病史、美国麻醉师协会(American Society of Anesthesiologists, ASA)分级、单肺通气、术后其他并发症及FEV1%pred有关($P<0.05$)。

结论: 年龄、长期大量吸烟、糖尿病、肺结核病史、ASA分级、单肺通气、术后其他并发症、FEV1%pred等都是食管癌患者POPC的独立危险因素。对具有独立危险因素,特别是同时具有多个独立危险因素的高危患者应加强围手术期个体化干预;注重完善患者术前准备,改善各器官功能状况;指导患者进行合理有效的肺功能锻炼,以降低肺部并发症的发生。

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 食管癌; 外科治疗; 肺部并发症; 危险因素

核心提示: 本研究发现患者的年龄、长期大量吸烟、糖尿病、单肺通气、肺结核病史、术后其他并发症、FEV1%pred及美国麻醉师协会(American Society of Anesthesiologists)分级是食管癌手术后肺部并发症发生的独立危险因素,加强对危险因素的防治是目前临床研究的课题。

黄明芳, 刘德森, 潘琪, 陈远岷, 黄重庆. 食管癌术后肺部并发症的危险因素分析859例. 世界华人消化杂志 2014; 22(12): 1703-1708 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/1703.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i12.1703>

0 引言

食管癌是最常见的消化系恶性肿瘤之一, 外科治疗仍是目前治疗手段中最好和首选的方法。近年来随着手术技术、麻醉和围术期监护水平的发展, 食管癌切除术后的病死率已大大降低, 但肺部并发症的发生率逐渐增高, 并取代吻合口漏上升为第1位^[1]。目前国内外在研究食管癌切除术后肺部并发症(postoperative pulmonary complication, POPC)的危险因素, 包括患者年龄、体重指数、糖尿病、吸烟状态、术中液体出入量、术后其他并发症等多种因素^[2,3]。但是同时结合美国麻醉师协会(American Society of Anesthesiologists, ASA)分级、肺通气方式、肺功能等因素分析研究的较少, 各种危险因素之间又互相作用等, 本研究采用Logistic多元回归

分析方法分析其独立的危险因素。

1 材料和方法

1.1 材料 收集1986-06/2012-06在我科行食管癌切除术859例患者的临床资料, 其中颈段4例, 胸上段106例, 胸中段550例, 胸下段199例。男664例, 女195例; 男女之比为3.41:1。年龄28-80岁(平均57.45岁)。术前经食管胃镜确诊为食管癌, 术后病理示鳞癌837例、腺癌7例、腺鳞癌4例, 其他11例。肿瘤分期以2010年美国癌症联合委员会(American Joint Committee on Cancer, AJCC)的TNM分期为标准。即: 0-I期23例占2.68%, II期443例占51.57%, III期377例占43.89%, IV期16例占1.86%。研究指标: 性别、年龄、长期大量吸烟[吸烟指数 ≥ 400 (支 \times 年)], 糖尿病、肺结核病史、术前化疗、术前营养状况、肿瘤位置、手术方式及吻合部位、吻合方式、手术时间、TNM分期、浸润深度、淋巴结转移情况、ASA分级、通气方式、术后其他并发症、术前FVC、FVC%pred、FEV1、FEV1%pred及FEV1/FVC%等22个因素对食管癌POPC的影响。

1.2 方法

1.2.1 手术方式: A: 左胸组(左胸切口+胸内吻合): 403例。根据吻合部位的不同又分为弓上吻合组: 264例, 弓下吻合组: 139例; B: 左胸颈组(左胸切口+左颈部吻合): 272例; C: 右胸腹颈组(右胸、腹部切口+右颈部吻合): 160例; D: 右胸腹组(右胸、腹部切口+右胸顶吻合): 24例。

1.2.2 术后死亡和POPC的定义: 术后死亡指患者术后30 d内死亡; POPC指术后30 d内发生的与胸腔或肺有关的并发症[包括肺炎、胸腔积液、呼吸衰竭、气胸/肺复张不良、脓胸、急性呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress syndrome, ARDS)、支气管痉挛、胃食管瘘、肺水肿]。

统计学处理 采用SPSS16.0统计软件进行统计处理。计量资料的比较采用 t 检验, 计数资料的比较采用 χ^2 检验; 对所有研究变量进行Logistic多元回归分析, 以确定独立危险因素; $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 手术方式与POPC发生率及死亡率关系 术后死亡率1.40%(12例)及POPC发生率16.76%(144例), 因POPC死亡者占58.3%(7/12)。5种手术方式的死亡率及POPC发生率差异均无统计学意义($P>0.05$)(表1)。

表 1 不同手术方式的手术死亡率和POPC发生率

分组	n	%	手术死亡		POPC	
			n	死亡率(%)	n	发生率(%)
左胸(弓上)	264	30.73	4	1.52	50	18.94
左胸(弓下)	139	16.18	4	2.88	23	16.55
左胸(左颈)	272	31.66	1	0.37	39	14.34
右胸上腹(右颈)	160	18.63	3	1.88	25	15.63
右胸上腹(右胸顶)	24	2.79	0	0	7	29.17

POPC: 手术后肺部并发症.

2.2 POPC种类和发生率 144例(16.76%)患者发生POPC, 最常见的POPC为肺炎85例(9.90%)、胸腔积液47例(5.47%)和呼吸衰竭18例(2.10%), 其次为气胸/肺复张不良17例(1.98%), 脓胸15例(1.75%), ARDS 4例(0.47%), 胃食管瘘1例(0.12%), 支气管痉挛1例(0.12%), 肺水肿1例(0.12%).

2.3 POPC危险因素的单因素分析 在22个变量中, 单因素分析示: POPC组患者的年龄、长期大量吸烟、糖尿病、肺结核病史、ASA≥3级比率、身体质量指数(body mass index, BMI)<18 kg/m²比率、单肺通气, 术前FVC、FVC%pred、FEV1、FEV1%pred、FEV1/FVC%及术后其他并发症与无POPC组患者之间的差异有统计学意义($P<0.05$), 而其余9个变量与POPC没有明显关系($P>0.05$), 均被排除(表2).

2.4 POPC危险因素的Logistic多因素分析 将上述22个变量赋值后同时引入Logistic多因素分析显示: 年龄、长期大量吸烟、糖尿病、肺结核病史、ASA分级、单肺通气、术后其他并发症、FEV1%pred是食管癌POPC的独立危险因素($P<0.05$), 其他变量均被排除(表3).

3 讨论

目前国内外对POPC危险因素的研究有助于患者的选择和术后管理, 为个体化预防及治疗POPC提供依据, 更好的指导临床医生在实践中的工作. 食管癌POPC是影响手术疗效的重要因素, 其发生率为18%-44%, 居术后并发症首位^[4]. 我们的研究中, POPC的发生率为16.76%, 其中最常见POPC为肺炎(9.90%)、胸腔积液(5.47%)和呼吸衰竭(2.10%). 围术期食管癌肺部并发症是多因素协同作用的结果^[5]. 肺部并发症是近年来食管癌术后最主要的并发症, 是导致死亡的最主要危险因素.

患者≥60岁361例(42.03%), <60岁498例(57.97%), POPC发生率分别为21.88%、13.05%. 长期大量吸烟患者316例(36.79%), 其余543例(63.21%), POPC发生率分别为21.84%、13.81%. 术前合并糖尿病或肺结核病史患者POPC的危险性是没有糖尿病或结核病史患者的2.91倍、2.70倍. 患者的年龄、吸烟史及糖尿病史都是食管癌POPC的独立影响因素^[6]. 60岁以上老年患者POPC发生率为年轻患者的3倍^[7]. 多因素分析表明患者年龄≥60岁、长期大量吸烟、肺结核病史及糖尿病与POPC密切相关($P<0.05$), OR值分别为1.695、1.608、2.641、3.932, 为术后独立危险因素, POPC风险增加, 明显高于没有肺部并发症组患者.

术中单肺通气166例(19.32%), 双肺通气693例(80.68%), 单肺通气肺部并发症40例(24.10%), 双肺通气肺部并发症104例(15.01%), 单肺通气肺部并发症是双肺通气的1.61倍. 据报道, 食管癌患者单肺通气术后肺部感染率显著高于双肺通气患者(1.48倍), 虽然单肺通气开胸侧肺萎陷, 一方面为手术者提供清晰的手术野, 同时也减少了手术者对开胸侧肺泡的挤压、摩擦^[8]. 但是单肺通气作为一种非生理性通气方式其带来的一系列肺部并发症如低氧血症、肺不张、复张性肺水肿等不容忽视^[9]. 据报道, 单肺通气期间高潮气量、通气高气道压及单肺通气时间是患者术后急性肺损伤(acute lung injury)和ARDS发病的独立危险因素^[10]. 本研究显示单肺通气肺部并发症高于双肺通气的患者, 差异有统计学意义($P<0.05$), 单肺通气是POPC的独立危险因素.

ASA≥3级, ASA<3级患者POPC发生率分别为23.96%、15.86%. 开胸食管癌切除手术不仅切除了病变的食管及断肋骨, 有的还切除部分肺组织, 则影响胸廓的完整性和通气力学机制, 故不难理解ASA分级与食管癌切除术后POPC的发生

同行评价

本文大组病例分析食管癌术后肺部并发症的危险因素, 立题较好, 为今后的食管癌手术后管理提供依据, 具有一定临床使用价值.

表 2 有POPC与无POPC患者的临床资料比较

参数	有POPC患者		无POPC患者		t值/ χ^2 值	P值
	n	%	n	%		
n	144	16.76	715	83.24	-	-
年龄(岁)	59.94 ± 9.09		56.94 ± 8.87		3.68	0
吸烟指数(支×年)					9.215	0.002
≥400	69	47.92	247	34.55		
<400	75	52.08	468	65.45		
糖尿病					16.598	0
有	12	8.33	14	1.96		
无	132	91.67	701	98.04		
肺结核病史					14.123	0
有	12	8.33	16	2.24		
无	132	91.67	699	97.76		
ASA分级					4.009	0.045
1-2级	121	84.03	642	89.79		
3-5级	23	15.97	73	10.21		
术前营养状况					4.679	0.031
BMI < 18 kg/m ²	40	27.78	141	19.72		
BMI ≥ 18 kg/m ²	104	72.22	574	80.28		
通气方式					7.929	0.005
双肺	104	72.22	589	82.38		
单肺	40	27.78	126	17.62		
术后其他并发症					69.676	0
有	54	37.5	74	10.39		
无	90	62.6	641	89.65		
FVC(L)	2.54 ± 0.66		2.75 ± 0.66		3.459	0.001
FVC%pred	74.63 ± 14.40		81.30 ± 15.75		4.698	0
FEV1(L)	2.00 ± 0.56		2.20 ± 0.56		4.272	0
FEV1%pred	73.72 ± 14.98		81.54 ± 16.40		5.296	0
FEV1/FVC%	78.77 ± 9.70		81.05 ± 9.85		2.543	0.011

POPC: 手术后肺部并发症.

表 3 POPC危险因素的Logistic多因素分析

变量	偏回归系数	标准误	wald χ^2 值	P值	OR值	95%可信区间	
						下限	上限
年龄	0.528	0.203	6.769	0.009	1.695	1.139	2.524
长期大量吸烟	0.475	0.203	5.485	0.019	1.608	1.081	2.393
糖尿病	1.369	0.449	9.302	0.002	3.932	1.631	9.479
肺结核病史	0.971	0.448	4.694	0.03	2.641	1.097	6.358
ASA分级	0.402	0.202	3.97	0.046	1.494	1.007	2.218
单肺通气	0.491	0.223	4.431	0.035	1.635	1.034	2.583
术后其他并发症	1.587	0.228	48.371	0	4.887	3.125	7.642
FEV1%pred	0.953	0.228	17.503	0	2.595	1.66	4.056

POPC: 手术后肺部并发症.

有关. 有研究显示较高的ASA分级是患者接受上腹部手术和开胸非心脏手术后心脏和肺部并发

症发生的重要危险因素^[11,12]. 本研究单因素分析显示ASA ≥ 3级为危险因素($P = 0.045$), 多因素分

析显示ASA分级的OR值为1.494, $P = 0.046$, 为食管癌POPC的独立危险因素。

POPC组患者术前肺功能指标与无POPC组之间的比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。患者FEV1 < 2 L、FEV1 ≥ 2 L POPC发生率分别为23.38%、12.73%; FEV1%pred < 65%、FEV1%pred ≥ 65% POPC发生率分别为30.67%、13.83%。术前存在的肺功能异常与术后食管癌肺部并发症的发生紧密相关, DeMeester等^[13]认为FEV1 < 2 L者术后并发症增多。Holden等^[14]研究表明, FEV1 < 1.6 L和术后FEV1 < 40%的患者术后并发症和死亡率均明显增加。美国大样本数据显示FEV1占预计值百分比小于60%与术后并发症显著相关^[15]。Avendano等^[16]认为FEV1/FVC%降低表示肺功能受损, FEV1%pred < 65%手术后发生心肺并发症的风险很大。Cai等^[17]报道, 术前肺功能较差的高龄食管癌患者, 术后小潮气量通气可防止并减少肺不张的发生率。本研究中, 多因素分析FEV1%pred的OR值为2.595, $P = 0.000$, 为食管癌POPC的独立危险因素。

术前存在营养不良者占21.07%。患者BMI < 18 kg/m²、BMI ≥ 18 kg/m² POPC发生率为22.10%、15.34%。由于饮食困难, 肿瘤消耗等原因, 在食管癌患者中营养不良是比较多见的^[18]。近年来营养支持理念的提出, 积极改善患者的营养状况, 从而减少手术后并发症, 已逐渐被临床医生认可^[19]。本研究显示营养不良的单因素分析与POPC发生率有关($P < 0.05$), 但多因素分析显示无统计学意义。对于术前已经存在营养不良的患者, 应该术前予积极纠正, 术后早期给与肠内营养提高患者免疫功能, 减少肺部感染等并发症。

食管癌术后其他并发症发生率为14.90%, 可引起POPC达42.19%, 为POPC的危险因素($P < 0.05$), 其中吻合口瘘、胸胃瘘分别为4.31%、1.28%, 心血管并发症发生率为4.19%, 导致POPC发生率分别为51.35%、54.55%、19.44%。多因素分析显示术后其他并发症是POPC的独立危险因素($P = 0.000$), OR值为4.887, 尤其是吻合口瘘及胸胃瘘患者导致POPC的危险度更高, 需及时处理。有研究显示^[20]胃镜直视下金属钛夹夹闭吻合口瘘的治疗为患者提供一种安全有效的治疗方法。

随着食管癌微创技术变得越来越流行, 其旨在减少手术创伤和手术并发症, 在手术安全性方面具备优势, 尤其是降低POPC方面优势显著。

荷兰Biere等^[21]一项多中心、非盲、随机对照试验研究显示相对于传统开胸手术, 微创手术的死亡率和肺部并发症更低, 值得我们下一步进行研究。

总之, 年龄、长期大量吸烟、糖尿病、单肺通气、肺结核病史、术后其他并发症、FEV1%pred及以患者一般情况和各器官功能状态为基础的ASA分级是食管癌POPC发生的独立预测因子, POPC的发生是食管癌术后患者死亡的主要原因; 对高危患者应加强围手术期个体化干预, 需特别注意完善术前准备, 改善患者的各器官功能状况, 进行合理有效的肺功能锻炼, 以尽可能地减少POPC的发生。

4 参考文献

- 雷程, 王海江, 尹东, 党诚学. 689例食管癌切除术后并发症情况分析. *中国肿瘤临床* 2009; 36: 1040-1043
- Akutsu Y, Matsubara H. Perioperative management for the prevention of postoperative pneumonia with esophageal surgery. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2009; 15: 280-285 [PMID: 19901880]
- 黄晓波, 李春玲. 食管癌术后肺部并发症的危险因素分析. *华西医学* 2012; 27: 1338-1341
- Jiao WJ, Wang TY, Gong M, Pan H, Liu YB, Liu ZH. Pulmonary complications in patients with chronic obstructive pulmonary disease following transthoracic esophagectomy. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 2505-2509 [PMID: 16688794]
- Djourno XB, Michelet P, Avaro JP, Trousse D, Giudicelli R, Fuentes P, Doddoli C, Thomas P. [Respiratory complications after oesophagectomy for cancer]. *Rev Mal Respir* 2008; 25: 683-694 [PMID: 18772826]
- Ferguson MK, Celauro AD, Prachand V. Prediction of major pulmonary complications after esophagectomy. *Ann Thorac Surg* 2011; 91: 1494-1500; discussion 1500-1 [PMID: 21524462]
- 孙玉鹏, 主编. 胸外科手术学. 第2版. 北京: 人民军医出版社, 2004: 14
- 王丽君, 高蓉, 许仄平, 万梅方, 鲁振, 顾连兵. 食管癌根治术患者单/双肺通气术后肺部感染的发生情况. *临床麻醉学杂志* 2012; 28: 844-846
- Slinger P. Perioperative lung injury. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2008; 22: 177-191 [PMID: 18494396]
- Licker M, de Perrot M, Spiliopoulos A, Robert J, Diaper J, Chevalley C, Tschopp JM. Risk factors for acute lung injury after thoracic surgery for lung cancer. *Anesth Analg* 2003; 97: 1558-1565 [PMID: 14633519]
- Schussler O, Alifano M, Dermine H, Strano S, Casetta A, Sepulveda S, Chafik A, Coignard S, Rabbat A, Regnard JF. Postoperative pneumonia after major lung resection. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173: 1161-1169 [PMID: 16474029]
- Alam N, Park BJ, Wilton A, Seshan VE, Bains MS, Downey RJ, Flores RM, Rizk N, Rusch VW, Amar D. Incidence and risk factors for lung injury after lung cancer resection. *Ann Thorac Surg* 2007; 84: 1085-1091; discussion 1091 [PMID: 17888952]
- DeMeester TR, Barlow AP. Surgery and current

- management for cancer of the esophagus and cardia: Part II. *Curr Probl Surg* 1988; 25: 535-605 [PMID: 2460292]
- 14 Holden DA, Rice TW, Stelmach K, Meeker DP. Exercise testing, 6-min walk, and stair climb in the evaluation of patients at high risk for pulmonary resection. *Chest* 1992; 102: 1774-1779 [PMID: 1446488]
- 15 Wright CD, Kucharczuk JC, O'Brien SM, Grab JD, Allen MS. Predictors of major morbidity and mortality after esophagectomy for esophageal cancer: a Society of Thoracic Surgeons General Thoracic Surgery Database risk adjustment model. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009; 137: 587-95; discussion 596 [PMID: 19258071]
- 16 Avendano CE, Flume PA, Silvestri GA, King LB, Reed CE. Pulmonary complications after esophagectomy. *Ann Thorac Surg* 2002; 73: 922-926 [PMID: 11899202]
- 17 Cai H, Gong H, Zhang L, Wang Y, Tian Y. Effect of low tidal volume ventilation on atelectasis in patients during general anesthesia: a computed tomographic scan. *J Clin Anesth* 2007; 19: 125-129 [PMID: 17379125]
- 18 Haverkort EB, Binnekade JM, de Haan RJ, Busch OR, van Berge Henegouwen MI, Gouma DJ. Suboptimal intake of nutrients after esophagectomy with gastric tube reconstruction. *J Acad Nutr Diet* 2012; 112: 1080-1087 [PMID: 22889637]
- 19 冯希源, 王玉琼, 罗碧如. 围手术期营养支持在胃癌患者中的应用现状. *华西医学* 2012; 27: 317-320
- 20 李玮浩, 赵松, 崔广晖, 郭海周. 内镜下钛夹治疗食管癌胃癌术后吻合口瘘. *中国内镜杂志* 2013; 19: 516-518
- 21 Biere SS, van Berge Henegouwen MI, Maas KW, Bonavina L, Rosman C, Garcia JR, Gisbertz SS, Klinkenbijn JH, Hollmann MW, de Lange ES, Bonjer HJ, van der Peet DL, Cuesta MA. Minimally invasive versus open oesophagectomy for patients with oesophageal cancer: a multicentre, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2012; 379: 1887-1892 [PMID: 22552194]

编辑 田滢 电编 都珍珍



泌特治疗功能性消化不良的临床疗效及其对患者胃排空的影响

邸岩, 高炳霞, 齐颖, 宋丹萍, 苗丽

邸岩, 高炳霞, 齐颖, 宋丹萍, 苗丽, 首都医科大学附属北京世纪坛医院干部医疗科北京市 100038

邸岩, 主治医师, 主要从事功能性胃肠病的研究。

作者贡献分布: 此课题由邸岩设计; 高炳霞指导; 研究过程由邸岩、齐颖、宋丹萍及苗丽操作完成; 数据分析由邸岩完成; 本文写作由邸岩与高炳霞完成。

通讯作者: 邸岩, 主治医师, 100038, 北京市海淀区羊坊店铁路10号, 首都医科大学附属北京世纪坛医院干部医疗科5层医生办。652470700@163.com

电话: 010-63926700

收稿日期: 2014-01-15 修回日期: 2014-03-03

接受日期: 2014-03-12 在线出版日期: 2014-04-28

Mite improves gastric emptying in patients with functional dyspepsia

Yan Di, Bing-Xia Gao, Ying Qi, Dan-Ping Song, Li Miao

Yan Di, Bing-Xia Gao, Ying Qi, Dan-Ping Song, Li Miao, Special Medical Treatment, Beijing Shijitan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100038, China

Correspondence to: Yan Di, Attending Physician, Special Medical Treatment, Beijing Shijitan Hospital, Capital Medical University, 10 Yangfangdian Teyi Road, Haidian District, Beijing 100038, China. 652470700@163.com

Received: 2014-01-15 Revised: 2014-03-03

Accepted: 2014-03-12 Published online: 2014-04-28

Abstract

AIM: To explore the effect of Mite on gastric emptying in patients with functional dyspepsia (FD).

METHODS: One hundred and two patients with FD were randomly divided into either an experimental group or a control group. The control group was treated with mosapride citrate tablets, while the experimental group was treated with Mite on the basis of mosapride citrate tablets. The clinical effects and index of gastric emptying were compared between the two groups.

RESULTS: The significant improvement rate and the total response rate were significantly higher in the experimental group than in the control group (58.82% vs 39.22%, 94.12% vs 70.59, $P < 0.05$). The rates of gastric emptying and the total rate of gastric emptying at 2 and 5

h in the experimental group were significantly higher than those in the control group (23.53% vs 11.76%, 94.12% vs 52.94%, 55.00% vs 30.00%, 95.00% vs 65.00%, $P < 0.05$).

CONCLUSION: Treatment with Mite can improve gastric emptying in FD patients.

© 2014 Baishideng Publishing Group Co., Limited. All rights reserved.

Key Words: Mite; Functional dyspepsia; Clinical effects; Gastric emptying

Di Y, Gao BX, Qi Y, Song DP, Miao L. Mite improves gastric emptying in patients with functional dyspepsia. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(12): 1709-1712
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/1709.asp>
DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i12.1709>

摘要

目的: 探讨泌特治疗功能性消化不良(functional dyspepsia, FD)的临床疗效及其对患者胃排空的影响效果。

方法: 按照随机数字表法将世纪坛医院门诊收治的102例FD患者均分为实验组和对照组, 对照组患者给予枸橼酸莫沙必利片治疗, 实验组患者在此基础上给予泌特治疗, 比较两组患者临床疗效及胃排空情况。

结果: 实验组患者治疗显效率和总有效率均明显高于对照组(58.82% vs 39.22%, 94.12% vs 70.59%), 差异具有统计学意义($P < 0.05$); 实验组2 h和5 h胃全排空率和胃总排空率均明显高于对照组(23.53% vs 11.76%、94.12% vs 52.94%、55.00% vs 30.00%、95.00% vs 65.00%), 差异具有统计学意义($P < 0.05$)。

结论: 泌特治疗功能性消化不良疗效显著, 能够明显改善患者胃排空情况, 是药物治疗功能性消化不良的首选。

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有。

■背景资料

功能性消化不良是常见的消化系统功能性疾病, 消化不良症候群是消化专业门诊最常见的就诊人群, 占就诊总人群的8.3%。亚洲人群中消化不良和功能性消化不良(functional dyspepsia, FD)的患病率分别为8%-30%和8%-23%。我国居民中FD的患病率为23.5%-69%。FD临床治疗主要包括促动力药物、抑酸药物、根除幽门螺杆菌等, 其中促动力药物治疗能够有效改善大多数患者的临床症状, 但目前FD临床治疗缺乏规范, 复发率较高。泌特在改善机体碳水化合物、脂肪、蛋白质等方面的消化和吸收, 有着很好的效果。

■同行评议者

许文燮, 教授, 博士生导师, 上海交通大学基础医学院, 病理、生理与病理生理系

■ 研究前沿

功能性消化不良临床发病率较高, 发患者群年龄分布较为广泛, 其病因及发病机制尚无明确的研究结果。

关键词: 泌特; 功能性消化不良; 疗效; 胃排空

核心提示: 本研究按照随机数字表法将世纪坛医院门诊收治的102例功能性消化不良患者均分为实验组和对照组, 对照组患者给予枸橼酸莫沙必利片治疗, 实验组患者在此基础上给予泌特治疗, 比较两组患者临床疗效及胃排空情况。实验组患者治疗显效率和总有效率均明显高于对照组, 差异具有统计学意义($P < 0.05$); 实验组2和5 h胃全排空率和胃总排空率均明显高于对照组, 差异具有统计学意义($P < 0.05$)。泌特治疗功能性消化不良疗效显著, 能够明显改善患者胃排空情况, 是药物治疗功能性消化不良的首选。

邱岩, 高炳霞, 齐颖, 宋丹萍, 苗丽. 泌特治疗功能性消化不良的临床疗效及其对患者胃排空的影响. 世界华人消化杂志 2014; 22(12): 1709-1712 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/1709.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i12.1709>

0 引言

功能性消化不良(functional dyspepsia, FD)是指一组表现为上腹部疼痛或烧灼感、餐后上腹饱胀和早饱感的症候群, 可伴食欲不振、嗝气、恶心或呕吐等。血生化和内镜等检查无异常发现, 其临床表现难以用器质性疾病解释^[1]。FD是常见的消化系统功能性疾病, 消化不良症候群是消化专业门诊最常见的就诊人群, 占就诊总人群的8.3%。亚洲人群中消化不良和FD的患病率分别为8%-30%和8%-23%, 我国居民中FD的患病率为23.5%-69.0%。FD临床治疗主要包括促动力药物、抑酸药物、根除幽门螺杆菌等, 其中促动力药物治疗能够有效改善大多数患者的临床症状^[2]。但目前FD临床治疗缺乏规范, 复发率较高。泌特在改善机体碳水化合物、脂肪、蛋白质等方面的消化和吸收, 有着很好的效果。尝试采取泌特联合枸橼酸莫沙必利片治疗FD, 取得了较为满意的临床疗效, 现报道如下。

1 材料和方法

1.1 材料 选择2010-06/2013-06北京世纪坛医院干部医疗科消化门诊就诊的102例FD患者作为研究对象。所有患者均符合Rome III中FD相关诊断标准^[3], 经胃镜检查确诊。临床主要表现为餐后饱胀、早饱感、上腹痛、上腹烧灼感, 部分患者伴有恶心、上腹痛、呕吐、厌食、嗝气等症状, 诊断前症状出现至少6 mo, 且近3 mo符合以上诊断标准。排除伴有外上消化道器质性病

变、腹部手术史、严重脏器功能不全以及全身性疾病者。所有患者入选前1 wk均停止使用任何影响消化系功能的药物。按照随机数字表法利用随机号码表抽取样本, 将102例患者均分为实验组和对照组, 两组患者在性别、年龄、体质量等上差异无统计学意义($P > 0.05$, 表1), 具有可比性。所有患者均签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 治疗: 两组患者均给予枸橼酸莫沙必利片(瑞琪)(江苏豪森药业股份有限公司, 国药准字H19990315, 规格: 5 mg×12片)治疗, 口服1片/次, 3次/d, 餐前服用; 实验组患者在此基础上加用泌特(复方阿嗝米特肠溶片)(扬州一洋制药有限公司, 国药准字H20000232, 规格: 75 mg×20片)治疗, 口服2片/次, 3次/d, 餐后服用。两组患者均连续治疗4 wk后观察临床疗效。

1.2.2 胃排空检查: 两组患者均于治疗结束后采用X线钡条法复查胃排空。患者进食标准餐后口服1粒含20根钡条的胶囊, 分别于餐后2 h、5 h拍摄X线片, 拍摄前5 min口服1包产气粉^[5]。计算两组患者餐后2、5 h胃全排空率和胃总排空率。胃全排空率 = 胃部钡条全部排出例数/总例数×100%; 胃总排空率 = 各组已排出胃内钡条总数/各组吞服钡条总数×100%。

1.2.3 疗效评价标准: 显效: 临床症状基本消失且治疗结束后2 mo内无复发; 有效: 临床症状基本消失, 治疗结束后2 mo内复发; 无效: 临床症状未改善或加重^[6]。总有效率 = (显效+有效)/总病例数×100%。

统计学处理 本研究数据均采用SPSS 18.0进行统计学处理, 计量资料采用mean±SD表示, 差异性比较使用 t 检验, 计数资料比较使用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较 实验组患者治疗显效率和总有效率均明显高于对照组, 差异具有统计学意义($P < 0.05$)(表2)。

2.2 两组患者胃全排空率和胃总排空率比较 实验组2和5 h胃全排空率和胃总排空率均明显高于对照组, 差异具有统计学意义($P < 0.05$)(表3)。实验组患者治疗前及治疗后试餐后5 h胃排空X线片如图1。

3 讨论

FD临床发病率较高, 发病人群年龄分布较为广

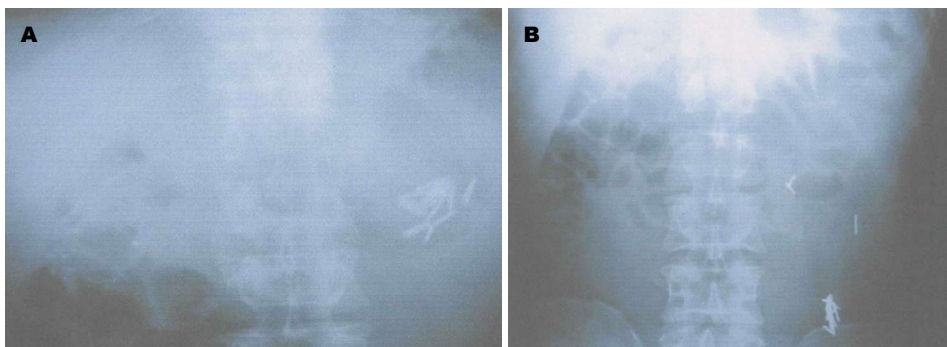


图 1 实验组患者治疗前后试餐后5 h胃排空X线片. A: 治疗前; B: 治疗后.

■应用要点
泌特治疗功能性消化不良疗效显著, 能够明显改善患者胃动力及胃排空情况, 是药物治疗功能性消化不良的首选.

表 1 两组患者临床资料比较 (n = 51)

分组	性别n(%)		平均年龄(岁)	平均体质量指数(kg/m ²)
	男性	女性		
实验组	28(54.90)	23(45.10)	33.82 ± 8.13	20.33 ± 4.08
对照组	27(52.94)	24(47.06)	34.57 ± 8.76	19.96 ± 4.42

表 2 两组患者临床疗效比较 (n = 51, n(%))

分组	显效	有效	无效	总有效
实验组	30(58.82) ^a	18(35.29)	3(5.88) ^a	48(94.12) ^a
对照组	20(39.22)	16(31.37)	15(29.41)	36(70.59)

^aP<0.05 vs 对照组.

表 3 两组患者胃全排空率和胃总排空率比较 (n = 51, %n1/n)

分组	胃全排空率		胃总排空率	
	2 h	5 h	2 h	5 h
实验组	23.53(12/51) ^a	94.12(48/51) ^a	55.00(11/20) ^a	95.00(19/20) ^a
对照组	11.76(6/51)	52.94(27/51)	30.00(6/20)	65.00(13/20)

^aP<0.05 vs 对照组.

泛, 其病因及发病机制尚无明确研究结果. 相关专家指出, FD发病与胃肠动力障碍、胃底舒张功能降低、胃电活动异常、内脏感觉过敏、心理因素以及环境因素等均具有紧密联系^[7].

人体胃部从解剖学上可分为近端胃和远端胃, 其中近端胃由胃底和近端1/3胃体组成, 具有独特肌电特性、神经支配特征及运动形式, 具有调节胃排空及容纳食物的重要功能^[8]. 临床研究表明, 多数FD患者存在近端胃动力障碍^[9]. 目前临床检测近端胃动力指标的方法较多, 其中电子恒压器法为金标准, 能够准确显示出患者近端胃的敏感性、顺应性及胃扩张容积^[10]. 相关

临床研究表明FD患者存在近端胃对食物的容受性舒张功能降低, 这也是导致患者产生早饱、腹胀等临床症状的主要原因. 因此, 促动力药物为首选治疗药物.

枸橼酸莫沙必利片为新型促胃肠动力药物, 能够通过刺激胃肠道胆碱能中间神经元及肌间神经丛的5-羟色胺4(5-hydroxy tryptamine 4, 5-HT₄)受体兴奋增加乙酰胆碱分泌, 改善胃肠动力, 但不会对胃酸分泌, 对小肠或结肠无明显药效^[11]; 泌特由胰酶、纤维素酶、阿嗪米特和二甲基硅油组成, 能够较为全面的补充胰酶, 刺激胆汁分泌, 促进食物消化吸收^[12]. 另外, 其对于使用

■同行评价

本研究内容实用, 虽然创新性一般, 但是对临床医师有一定参考价值。

促胃动力药物治疗效果不佳的患者也有较好的疗效^[13]。本研究结果显示, 实验组患者治疗显效率和总有效率均明显高于对照组, 差异具有统计学意义($P<0.05$)。表明泌特能够有效改善患者胃动力, 临床疗效显著。

胃排空障碍是FD患者胃肠动力障碍的重要表现, 其在FD患者胃运动功能评估和指导治疗上具有重要意义^[14]。目前腹部X线透视法仍为临床检查胃排空的主要方法, 与核素扫描结果十分接近, 具有操作简单、经济实惠等临床优势^[15]。本研究中实验组2 h和5 h胃全排空率和胃总排空率均明显高于对照组, 差异具有统计学意义。表明泌特联合枸橼酸莫沙必利片在改善患者胃排空上具有确切疗效。

总之, 泌特治疗功能性消化不良疗效显著, 能够明显改善患者胃动力及胃排空情况, 是药物治疗功能性消化不良的首选。

4 参考文献

- 全甲钊, 曲波, 王蓓蓓, 白梅. 功能性消化不良的发病机制. 世界华人消化杂志 2013; 21: 785-790
- 韩瑞, 张春晖, 范宏宇. 功能性消化不良的治疗进展. 中国现代药物应用 2011; 05: 137-138
- 侯晓华. 功能性消化不良的症状与诊断. 临床消化病杂志 2009; 21: 327-328
- 刘纯伦, 李章勇, 方晓杰, 王伟, 任超世, 潘敏. 功能性消化不良病人胃动力检测初步探讨. 中国医学物理学杂志 2008; 25: 657-659, 702
- 侯叶廷, 苏秉忠, 张占军, 陈平. 功能性消化不良与功能性便秘胃排空情况及其相互关系的研究. 现代消化及介入诊疗 2012; 17: 205-207, 211
- Ochi M, Tominaga K, Iketani T, Kadouchi K, Tanigawa T, Shiba M, Watanabe T, Fujiwara Y, Oshitani N, Higuchi K, Kiriike N, Arakawa T. Perfectionism underlying psychological background correlated with the symptoms of functional dyspepsia. *J Gastroenterol* 2008; 43: 699-704 [PMID: 18807131 DOI: 10.1007/s00535-008-2210-9]
- 黄尧. 功能性消化不良的治疗. 亚太传统医药 2010; 06: 182-183
- 徐茜茜, 张艳丽, 姚树坤. 功能性消化不良患者近端胃适应性功能检测技术的研究进展. 世界华人消化杂志 2013; 21: 2530-2536
- 郭文娟, 张艳丽, 姚树坤, 尹立杰, 颜珏, 李红磊. 功能性消化不良症状和近端胃功能的关系. 世界华人消化杂志 2012; 20: 1623-1629
- Liu ML, Liang FR, Zeng F, Tang Y, Lan L, Song WZ. Cortical-limbic regions modulate depression and anxiety factors in functional dyspepsia: a PET-CT study. *Ann Nucl Med* 2012; 26: 35-40 [PMID: 21953211 DOI: 10.1007/s12149-011-0537-4]
- 房玉亮, 周磊. 复方阿嗝米特肠溶片治疗功能性消化不良疗效观察. 中华全科医学 2010; 08: 604-605
- 郝云龙. 舒肝解郁胶囊联合马来酸曲美布丁胶囊、复方阿嗝米特肠溶片治疗功能性消化不良疗效观察. 临床消化病杂志 2011; 23: 240-242
- De la Roca-Chiapas JM, Solís-Ortiz S, Fajardo-Araujo M, Sosa M, Córdova-Fraga T, Rosa-Zarate A. Stress profile, coping style, anxiety, depression, and gastric emptying as predictors of functional dyspepsia: a case-control study. *J Psychosom Res* 2010; 68: 73-81 [PMID: 20004303 DOI: 10.1016/j.jpsychores.2009.05.013]
- 刘冰, 杨晓峰, 齐志军, 杨会芳, 冯红. 舒肝片对肝胃不和型功能性消化不良患者胃排空的影响. 河北中医药学报 2012; 27: 28-29
- Okumura T, Tanno S, Ohhira M, Tanno S. Prevalence of functional dyspepsia in an outpatient clinic with primary care physicians in Japan. *J Gastroenterol* 2010; 45: 187-194 [PMID: 19997854 DOI: 10.1007/s00535-009-0168-x]

编辑 郭鹏 电编 鲁亚静



胃pH联合胆红素监测对病理性十二指肠胃反流的诊断价值

谭晓林, 谢彩虹, 赵超, 陈冬妹, 肖文, 尹泉, 施为建, 汪建华, 罗世康, 石冬梅

谭晓林, 谢彩虹, 赵超, 陈冬妹, 肖文, 尹泉, 施为建, 南方医科大学附属中山市博爱医院消化内科 广东省中山市 528403
汪建华, 罗世康, 南方医科大学附属中山市博爱医院放射科 广东省中山市 528403
石冬梅, 南方医科大学附属中山市博爱医院检验科 广东省中山市 528403

谭晓林, 医学硕士, 副主任医师, 主要从事消化内科学的研究。
作者贡献分布: 谭晓林负责此课题的设计、病例、数据采集、统计分析、总结、论文撰写及修改; 汪建华与罗世康负责核素显像检查; 谭晓林、谢彩虹、赵超、陈冬妹、肖文、尹泉及施为建负责胃镜检查与胃pH联合胆红素监测; 石冬梅负责总胆汁酸测定。

通讯作者: 谭晓林, 副主任医师, 528403, 广东省中山市东区长桂路6号, 南方医科大学附属中山市博爱医院消化内科。
283428256@qq.com

收稿日期: 2014-02-17 修回日期: 2014-03-17

接受日期: 2014-03-31 在线出版日期: 2014-04-28

Diagnostic value of combined gastric pH and bilirubin monitoring in pathologic duodenogastric reflux

Xiao-Lin Tan, Cai-Hong Xie, Chao Zhao, Dong-Mei Chen, Wen Xiao, Quan Yin, Wei-Jian Shi, Jian-Hua Wang, Shi-Kang Luo, Dong-Mei Shi

Xiao-Lin Tan, Cai-Hong Xie, Chao Zhao, Dong-Mei Chen, Wen Xiao, Quan Yin, Wei-Jian Shi, Department of Gastroenterology, Boai Hospital of Zhongshan City of Southern Medical University, Zhongshan 528403, Guangdong Province, China

Jian-Hua Wang, Shi-Kang Luo, Department of Radiology, Boai Hospital of Zhongshan City of Southern Medical University, Zhongshan 528403, Guangdong Province, China

Dong-Mei Shi, Department of Clinical Laboratory, Boai Hospital of Zhongshan City of Southern Medical University, Zhongshan 528403, Guangdong Province, China

Correspondence to: Xiao-Lin Tan, Associate Chief Physician, Department of Gastroenterology, Boai Hospital of Zhongshan City of Southern Medical University, 6 Chenggui Road, East District, Zhongshan 528403, Guangdong Province, China. 283428256@qq.com

Received: 2014-02-17 Revised: 2014-03-17

Accepted: 2014-03-31 Published online: 2014-04-28

Abstract

AIM: To explore the diagnostic value of combined gastric pH and bilirubin monitoring in pathologic duodenogastric reflux (DGR).

METHODS: In this study, we randomly included 90 gastritis patients and 20 controls. For detection of DGR, all subjects underwent gas-

troscopy and histological examination, total bile acid test, radionuclide imaging, gastric pH and bilirubin monitoring. A comparative analysis was then performed between the two groups.

RESULTS: In the control group, the percentages of DGR (+) patients detected by gastroscopy and histological examination, total bile acid test, radionuclide imaging and combined gastric pH and bilirubin monitoring were 30.0% (6/20), 15.0% (3/20), 10.0% (2/20) and 0% (0/20), respectively. Compared with gastroscopy and histological examination, the detection rate of combined gastric pH and bilirubin monitoring was significantly lower ($P < 0.01$), although no statistical significance was observed between combined gastric pH and bilirubin monitoring and other examinations ($P > 0.05$). In the gastritis group, the percentages of DGR (+) patients detected by gastroscopy and histological examination, total bile acid test, radionuclide imaging and combined gastric pH and bilirubin monitoring were 76.7% (69/90), 60.0% (54/90), 47.8% (43/90) and 53.3% (48/90), respectively. Compared with the gastroscopy and histological examination, the detection rate of combined gastric pH and bilirubin monitoring was significantly lower ($P < 0.01$), although no statistical significance was observed between combined gastric pH and bilirubin monitoring and other examinations ($P > 0.05$). The accuracy rates of gastroscopy and histological examination (62.2%) and total bile acid test (81.1%) were significantly lower than that of radionuclide imaging ($P < 0.01$, $P < 0.05$), but there was no significant difference between combined gastric pH and bilirubin monitoring (90.0%) and radionuclide imaging ($P > 0.05$). Based on accuracy, sensitivity, specificity, false positive, and false negative, the performance of combined gastric pH and bilirubin monitoring was best in the detection of DGR, followed by radionuclide imaging, total bile acid test, and gastroscopy and histological examination.

CONCLUSION: Combined gastric pH and bilirubin monitoring is an accurate method for diagnosis of DGR.

背景资料

多年来一直缺乏理想的检查十二指肠胃反流(duodenogastric reflux, DGR)的方法, 临床上尚缺乏其多中心的系统研究, 确切的发病机制仍不明确, 无统一的诊断标准。近年, 胃pH、胆红素监测分别能24h连续监测胃内pH、胆红素水平, 已逐渐运用于临床, 使DGR的研究工作成为热点, 对其诊断价值值得更进一步探讨。

同行评议者

王鲁平, 主任医师, 北京军区总医院病理科

■ 研究前沿

准确诊断DGR的方法必须具备长时期、非插管、在生理条件下进行、检查所有反流标志物等方面的条件,虽然其方法较多,但由于检查方法的缺陷,目前研究DGR仍然存在方法学上的困难。胃pH联合胆红素监测被众多学者认为是目前诊断DGR最准确的方法,系统研究DGR成为研究的热点、重点,准确的诊断如确定正常值、区别病理性或生理性反流、统一诊断标准仍是亟待解决的问题。

© 2014 Baishideng Publishing Group Co., Limited. All rights reserved.

Key Words: Duodenogastric reflux; pH monitoring; Bilirubin monitoring; Radionuclide imaging; Total bile acid test; Gastroscopy; Bile reflux; Comparative study

Tan XL, Xie CH, Zhao C, Chen DM, Xiao W, Yin Q, Shi WJ, Wang JH, Luo SK, Shi DM. Diagnostic value of combined gastric pH and bilirubin monitoring in pathologic duodenogastric reflux. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(12): 1713-1719 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/1713.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i12.1713>

摘要

目的: 探讨胃pH联合胆红素监测对病理性十二指肠胃反流(duodenogastric reflux, DGR)的诊断价值。

方法: 本文对20例对照组和90例具有DGR症状的胃炎组分别进行胃镜及组织学检查、总胆汁酸测定、核素显像、胃pH联合胆红素监测诊断DGR,并进行对比性分析。

结果: (1)四种方法检查20例对照组DGR(+)检出率,结果显示:胃镜及组织学检查30.0%(6/20),总胆汁酸量测定15.0%(3/20),核素显像10.0%(2/20),胃pH联合胆红素监测0%(0/20),胃pH联合胆红素监测DGR(+)检出率与胃镜及组织学比较,有显著性统计学差异($P<0.01$),与其他检查比较无统计学差异($P>0.05$); (2)四种方法检查90例胃炎组DGR(+)检出率,结果显示:胃镜及组织学检查76.7%(69/90),总胆汁酸测定60%(54/90),核素显像47.8%(43/90),胃pH联合胆红素监测53.3%(48/90),胃pH联合胆红素监测DGR(+)检出率与胃镜及组织学比较,有显著性统计学差异($P<0.01$),与其他检查比较无统计学差异($P>0.05$); (3)3种方法检查胃炎组准确性与核素显像比较,结果显示:胃镜及组织学检查62.2%,有显著统计学差异($P<0.01$),总胆汁酸测定81.1%($P<0.05$),有统计学差异,胃pH联合胆红素监测90.0%,无统计学差异($P>0.05$); (4)根据准确性、敏感性、特异性、假阳性、假阴性几项指标的综合评估,反映DGR诊断准确性程度高低的检查顺序为胃pH联合胆红素监测、核素显像、总胆汁酸测定、胃镜及组织学检查。

结论: 胃pH联合胆红素监测是诊断DGR最准确的方法,是非常有价值的科研及临床确诊

DGR的手段,值得推广应用。

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 十二指肠胃反流; pH监测; 胆红素监测; 核素显像; 总胆汁酸量测定; 胃镜; 胆汁反流; 对比研究

核心提示: 胃pH、胆红素监测分别能24 h连续监测胃内pH、胆红素水平,已逐渐运用于临床,使十二指肠胃反流(duodenogastric reflux, DGR)的研究工作成为热点,本文显示胃pH联合胆红素监测诊断DGR是目前最准确的方法,他极有可能成为非常有价值的诊断DGR的科研及临床确诊方法,值得推广应用。

谭晓林, 谢彩虹, 赵超, 陈冬妹, 肖文, 尹泉, 施为建, 汪建华, 罗世康, 石冬梅. 胃pH联合胆红素监测对病理性十二指肠胃反流的诊断价值. *世界华人消化杂志* 2014; 22(12): 1713-1719 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/1713.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i12.1713>

0 引言

十二指肠胃反流(duodenogastric reflux, DGR)是指十二指肠内容物包括胆汁、胰液和肠液通过幽门反流至胃内。DGR是上消化道的一种生理现象,普遍存在正常人中,多发生于夜间或空腹^[1,2],如果发生DGR的频率增加、量增大、持续时间延长,同时造成胃黏膜损伤时,称为病理性DGR,非手术因素造成的病理性DGR,称为原发性病理性DGR,可能与十二指肠、幽门、胃窦的运动功能失调、胃排空异常、胆囊功能障碍、胃肠激素分泌紊乱等有关^[3-6]。临床上他可能与反流性食管炎、食管癌、慢性胃炎、胃溃疡、胃癌的发病因素有关^[7]。因此准确的诊断病理性DGR是研究的起点和关键。

准确诊断DGR的方法必须具备长时期、非插管、在生理条件下进行、检测所有反流标志物等方面的条件^[8]。多年来一直缺乏理想的检测DGR方法,临床上尚缺乏多中心的系统研究,确切的发病机制仍不明确,无统一的诊断标准。

近年,胃pH、胆红素监测分别能24 h连续监测胃内pH、胆红素水平,已逐渐运用于临床,使DGR的研究工作成为热点,对其诊断价值值得更进一步探讨。本文运用胃pH联合胆红素监测诊断DGR,并与几种诊断DGR的方法进行对比性分析,旨在对诊断DGR的方法作出综合、客观评价,给科研和临床诊断DGR提供可靠依据。

1 材料和方法

1.1 材料 选择对象均系2010-06/2013-06我院消化内科门诊及住院患者. 对照组: 共20例, 男8例, 女12例, 年龄20-70岁, 平均42.2岁±15.6岁, 符合下列条件: (1)无上消化道症状; (2)胃镜及组织学检查大致正常; (3)无胃肠肝胆等手术史, 无全身器质性疾病; 胃炎组: 共90例, 男41例, 女49例, 年龄19-75岁, 平均46.7岁±14.2岁, 符合下列条件: (1)具有不同程度的上腹痛、腹胀、早饱、纳差、烧心、呃逆、反酸、口苦等DGR症状; (2)胃镜及组织学检查示慢性浅表性胃炎, 伴有或不伴有DGR; (3)无胃肠肝胆等手术史, 无全身器质性疾病. 对照组与胃炎组在性别、年龄上无统计学差异. 检查: 在施行以下检查前均需禁食6-8 h, 禁烟酒, 停用影响胃动力及分泌药物1 wk以上. Digitrapper MKIII pH监测仪, Bilitec 2000型胆红素监测仪和计算机分析系统, 由瑞典Medtronic Synectics公司生产. Hawkeye型计算机处理断层摄影仪(SPECT)由美国GE公司生产. GIF-X260电子胃镜由日本Olympus公司生产. Technicon型号全自动生化分析仪由美国生产. 血清总胆汁酸(total bile acid, TBA)试剂盒由澳斯邦生物工程有限公司提供. ^{99m}Tc-二乙酰苯胺亚氨二醋酸(^{99m}Tc-EHIDA)由北京原子能研究所提供.

1.2 方法

1.2.1 胃pH联合胆红素监测: 检查前避免饮茶、进食胡萝卜、香蕉等吸收光谱与胆红素相似的饮料或食物. 根据操作手册标定仪器, 将pH电极和胆红素监测光纤探头用透明胶捆绑在一起(两探头相差0.5-1.0 cm)自一侧鼻腔插入, 探头定位于食管下括约肌以下8-10 cm胃窦部, 分别连接pH和胆红素监测仪, 连续监测24 h. 监测数据输入计算机, 专用软件分析, 得出胃pH与胆红素吸收(bilirubin absorbance, BA)值的各种数据. 具有以下任意一项均被诊断DGR(+): (1)胃pH>4百分时间, ≥监测期期间18%^[9]; (2)胃内BA值≥0.25的百分时间, ≥监测期间的33.3%^[7].

1.2.2 核素显像检查: 受检者, 平卧位静脉注射^{99m}Tc-EHIDA, 1.85×10⁹Bq, 应用SPECT采集图像, 以1帧/min的频率连续采集90 min, 其间当胆囊或胆总管的放射性计数达到最高时口服牛奶250 mL, 最后一帧口服小量^{99m}Tc-EHIDA的水溶液100 mL以定位胃区. 以基础状态或试餐后胃内出现核素作为反流阳性, 即当胃内放射性静脉注射总量比大于1%时诊断为DGR(+)^[10].

1.2.3 胃镜和组织学检查: 患者空腹受检, 进镜距幽门4-5 cm处停留1-2 min, 待患者平静后, 再进行常规胃镜及组织学检查. DGR(+)及分级诊断均符合2006年上海会议制定的《中国慢性胃炎共识意见》^[11,12].

1.2.4 胃液总胆汁酸测定: 常规胃管置入术, 先将空腹胃液抽尽, 然后连续抽吸90 min, 每15分钟收集标本1次(共6次), 记录胃液量即容积, 留存胃液样品待检. 严格按照TBA试剂盒产品说明书操作, 全自动生化分析仪测定, 得出结果. 在6个样品中, 取最高胆汁酸浓度连续的4个样品浓度乘以各自容积, 然后相加得出总胆汁酸结果, 如果≥100 μmol/h, 诊断为DGR(+)^[13].

统计学处理 应用SPSS17.0统计软件进行统计分析, 率的差异、配对资料的比较用 χ^2 检验, $P<0.05$ 为差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 四种方法检查DGR(+)检出率的比较

2.1.1 对照组DGR(+)检出率: 4种方法对20例对照组进行了检查, 结果显示DGR(+)检出率: 胃镜及组织学检查30.0%(6/20), 总胆汁酸量测定15.0%(3/20), 核素显像10.0%(2/20), 胃pH联合胆红素监测0%(0/20), 胃pH联合胆红素监测DGR(+)检出率与胃镜及组织学比较, 有显著性统计学差异($P<0.01$), 与其他检查比较无统计学差异($P>0.05$)(表1).

2.1.2 胃炎组 DGR(+)检出率: 4种方法对90例胃炎组进行了检查, 结果显示DGR(+)检出率: 胃镜及组织学检查76.7%(69/90), 总胆汁酸量测定60%(54/90), 核素显像47.8%(43/90), 胃pH联合胆红素监测53.3%(48/90), 胃pH联合胆红素监测DGR(+)检出率与胃镜及组织学比较, 有显著性统计学差异($P<0.01$), 与其他检查比较无统计学差异($P>0.05$)(表2).

2.2 3种方法检查胃炎组与核素显像比较 (1)准确性对比: 胃pH联合胆红素监测90%, 无统计学差异($P>0.05$), 总胆汁酸测定81.1%, 有统计学差异($P<0.05$), 胃镜及组织学62.2%, 有显著统计学差异($P<0.01$); (2)敏感性对比: 胃pH联合胆红素监测95.5%、总胆汁酸测定93.0%、胃镜90.1%; (3)特异性对比: 胃pH联合胆红素监测85.1%、总胆汁酸测定70.2%、胃镜及组织学36.2%; (4)假阳性对比: 胃pH联合胆红素监测14.6%、总胆汁酸测定25.9%、胃镜及组织学43.5%; (5)假阴性对比: 胃pH联合胆红素监测4.8%、总胆汁

■ 相关报道

国内外大多数学者如Bechi、Fein、姚树坤、李兆申、龚均等把胃pH>4.0作为诊断DGR的指标, 认为胃pH监测优于核素显像扫描, pH监测主要是诊断碱性反流; 而胆红素监测主要诊断胆汁反流, BA值多以0.14或0.25作为界值, 体内外实验也证实其测得的BA值与胆红素浓度有很好的相关性, 健康青年人生理性DGR胆汁反流总时间百分比的参考值范围上界为33.3%.

■ 创新盘点

国内外有作者使用胃pH联合胆红素监测研究DGR做了一些报道。陈维顺等研究显示正常生理条件下均存在生理性十二指肠胃反流,不同个体、不同体位其反流程度不一。Fuchs等的研究发现,胰液反流与胆汁反流多各自独立发生,胃液中胰酶与pH升高的相关程度高于与胆汁反流的相关程度。张瑞星等的研究显示胃内胆红素浓度与BA之间呈正相关,胃pH联合胆红素监测能更准确地判断哪种十二指肠液内容物反流。

表 1 4种方法检查对照组DGR(+)检出率的比较 ($n = 20$)

检查项目	胃镜及组织学	总胆汁酸量测定	核素显像	胃pH联合胆红素监测
DGR(+)	6	3	2	0
DGR(-)	14	17	18	20
阳性检出率(%)	30.0	15.0	10.0	0 ^b
χ^2	7.06	3.24	2.11	-
P值	<0.01	>0.05	>0.05	-

^b $P < 0.01$ vs 胃镜及组织学. DGR: 十二指肠胃反流.

表 2 4种方法检查胃炎组DGR(+)检出率的比较 ($n = 90$)

检查项目	胃镜及组织学	总胆汁酸测定	核素显像	胃pH联合胆红素监测
DGR(+)	69	54	43	48
DGR(-)	21	36	47	42
阳性检出率(%)	76.7	60.0	47.8	53.3 ^b
χ^2	10.77	0.81	0.56	-
P值	<0.01	>0.05	>0.05	-

^b $P < 0.01$ vs 胃镜及组织学. DGR: 十二指肠胃反流.

表 3 3种方法检查胃炎组准确性与核素显像比较 ($n = 90$)

检查项目	胃镜及组织学			总胆汁酸测定			胃pH联合胆红素监测		
	DGR(+)	DGR(-)	合计	DGR(+)	DGR(-)	合计	DGR(+)	DGR(-)	合计
核素显像 ^{bc}									
DGR(+)	39	4	43	40	3	43	41	2	43
DGR(-)	30	17	47	14	33	47	7	40	47
合计	69	21	90	54	36	90	48	42	90
准确性(%)		62.2			81.1			90	
敏感性(%)		90.1			93.0			95.5	
特异性(%)		36.2			70.2			85.1	
假阳性(%)		43.5			25.9			14.6	
假阴性(%)		19.1			8.3			4.8	
χ^2		18.38			5.88			1.78	
P值		<0.01			<0.05			>0.05	

^b $P < 0.01$ vs 胃镜及组织学; ^c $P < 0.05$ vs 总胆汁酸测定. DGR: 十二指肠胃反流.

酸测定8.3%、胃镜及组织学19.1%。根据以上准确性、敏感性、特异性、假阳性、假阴性几项指标的综合评估,反映DGR诊断准确性程度高低的检查顺序为胃pH联合胆红素监测、核素显像、总胆汁酸量测定、胃镜及组织学如表3。

2.3 胃镜及组织学分度与胃pH联合胆红素监测比较 胃镜及组织学DGR(+)为I度24例,其中胃pH联合胆红素监测DGR(+)5例,DGR(-)19例,胃镜及组织学DGR(+)II度26例,其中胃pH联合胆红素监测DGR(+)14例,DGR(-)12例,胃镜及

组织学DGR(+)III度19例,胃pH联合胆红素监测DGR(+)18例,DGR(-)1例如表4。

3 讨论

3.1 胃镜及组织学检查的评价 插镜的机械刺激导致受检者恶心、呕吐,使十二指肠内容物逆流,造成假阳性,DGR为间断发生,胃镜检查观察时间短暂,未能发现DGR,进镜时一些受检者可发生持续性幽门痉挛,使DGR未能出现,造成假阴性。国内外较多作者^[12,14]对胃镜及组织学检

表 4 胃镜及组织学DGR(+)/分度与胃pH联合胆红素监测的比较

胃镜及组织学DGR(+)	n	胃pH联合胆红素监测		阳性符合率(%)
		DGR(+)	DGR(-)	
I度	24	5	19	20.8
II度	26	14	12	46.2
III度	19	18	1	94.7
合计	69	37	32	53.6

III度DGR有较高的准确性. DGR: 十二指肠胃反流.

查作了对比性研究, 已经形成了共识, 认为胃镜及组织学检查有较高的假阳性, 一定的假阴性, 假阳性的病例主要存在胃镜及组织学呈 I、II度DGR中, III度DGR及DGR(-)有较高的准确性. 如果熟练胃镜操作程序、重视组织病理学表现、联系DGR分级, 可提高诊断的准确性.

在本文中, 胃镜及组织学检查20例对照组, DGR(+)/6例(30%), 提示胃镜及组织学检查的机械刺激确实可引起DGR; 检查90例胃炎组患者, 胃镜及组织学DGR(+)/69例(76.7%), 胃pH联合胆红素监测DGR(+)/48例(53.3%), 显示胃镜及组织学检查有较高的阳性率, 其中包括部分假阳性病例; 胃炎组中胃镜及组织学DGR(+)/I度24例、II度26例, III度19例, 而胃pH联合胆红素监测DGR(-)分别为 I度19例、II度12例、III度1例, 说明胃镜及组织学假阳性主要出现在 I、II度DGR中, 本文的结果与上述作者的研究结果一致.

胃镜及组织学检查可直接观察到DGR及程度, 同时了解黏膜病变及取得组织学证据. 对 I、II度DGR, 必须确定诊断时, 需再行核素显像检查或24 h胃pH联合胆红素监测, 可提高诊断正确性. 临床上, 胃镜及组织学检查可作为诊断DGR初步筛选方法.

3.2 总胆汁酸测定评价 测定胃吸出物中自然发生的十二指肠“标志物”是测量DGR的有效方法, 插管过程的刺激易造成人为反流, 其胆汁酸含量必将受到影响, 出现假阳性. 本文中对20例对照组行胃液总胆汁酸量测定显示DGR(+)/3例(15%), 证实总胆汁酸量测定可引起假阳性. 有资料显示胆囊收缩平均间隔时间为70 min, 若存在DGR, 在抽吸胃液时, 胆囊不排空, 即胆汁不排泄入十二指肠, 或者因为DGR是随机发生的事件, 短时间抽吸胃液难以真实反映有无DGR, 导致假阴性, 在此种情况下, 胃镜及组织学、核

素显像检查也同样出现阴性.

本文持续抽吸胃液90 min, 对90例胃炎患者进行总胆汁酸测定, 结果与核素显像检查比较, 总胆汁酸测定准确性81%、敏感性93.0%、特异性70.2%, 假阳性率25.9%, 假阴性率8.3%. 本文的研究延长检查时间为90 min, 计算最高胆汁酸浓度连续的4个样品1 h的总胆汁酸平衡掉部分假阳性、假阴性结果. Eriksson等^[13]研究总胆汁酸测定与HIDA扫描比较, 总符合率为80.4%, 假阳性率20%, 假阴性率20%, 本文的结果与其相似. 对总胆汁酸测定, 做到插管熟练、避免刺激, 延长胃液抽吸时间, 可减少假阳性、假阴性, 增加准确性, 仍可成为一种可供选择的方法, 但临床上现已较少人使用. 必须确定诊断时, 仍建议选择核素显像检查或24 h胃pH联合胆红素监测.

3.3 核素显像的评价 核素显像同样也存在缺陷, 胃的解剖变异、十二指肠肠祥的覆盖、患者的体位变动都会影响显像结果, 出现假阳性, 此检查时间相对短暂, 会出现假阴性. 本文的研究对20例对照组行核素显像显示DGR(+)/2例(10%), 证实核素显像可引起假阳性结果.

国内外许多作者应用此技术对DGR进行了研究. Fujimura等^[15]报道此方法与胃镜及组织学比较, 诊断的敏感性91.6%, 准确性95%, 重复性75%, 优于胃镜和总胆汁酸测定. 李小东等^[16]报道核素显像与胃镜比较, 诊断的准确性、敏感性和特异性分别为: 82.5%、73.9%、94.1%, 具有较高的准确性和特异性.

本文对90例胃炎组患者进行核素显像检查, 结果与胃pH联合胆红素监测比较, 诊断的准确性87.0%、敏感性95.5%、特异性97.8%、假阳性2.3%、假阴性4.3%, 与上述国内外研究结果一致, 表明核素检查为非侵入性、无需插管、无机械刺激、且在近似生理条件下进行, 各指标均较胃镜、总胆汁酸测定更为准确.

应用要点
胃pH联合胆红素监测诊断DGR是目前最准确的方法, 已经引起了众多学者关注, 他极有可能成为非常有价值的诊断DGR的科研及临床确诊方法, 值得推广应用.

■同行评价

本研究实用, 研究设计合理, 结果可靠, 对临床有重要诊断价值。

若延长检查时间可减少假阴性, 改良的核素显像, 如进行腹卧位前后腹投照, 十二指肠显影时饮入牛奶可促进胆汁分泌, 1 h 饮入^{99m}Tc-EHIDA淋洗液标记胃影等, 均可以增加检查的准确性, 但检查需要 γ 闪烁照相仪, 费用昂贵, 检查费时, 不能用以孕妇及婴幼儿, 因此临床上目前尚难于普及。

3.4 胃pH联合胆红素监测的评价 因为胃pH个体差异变化较大、影响因素众多, 胃pH监测诊断DGR的标准尚在探索之中, 国内外大多数学者把胃pH>4.0作为诊断DGR的指标, 认为胃pH监测在确定DGR作为上消化道症状的原因时优于核素显像扫描, pH监测主要是诊断碱性反流, 不能反映胆汁反流^[17-22]。在一定浓度下胆汁对胃pH的影响较小, 胃pH与胆汁反流的相关性差, 影响胃pH值的主要因素是十二指肠其他反流物如肠液、胰液等, 不能将碱性反流和胆汁反流同称, 需运用胆红素监测诊断胆汁反流^[20-23], 国内外实验也证实其测得的BA值与胆红素浓度有很好的相关性, 且与相应时段胃液分析或核素显像检查结果基本一致^[20,21]。

国内外研究多以BA值0.14或0.25作为胆汁反流的界值^[17,18], 健康青年人群生理性DGR胆汁反流总时间百分比的参考值范围上界为33.3%, 以0.25为界值时受检者无需严格控制饮食, 增加了监测的实用性^[21]。姜志茹等^[24]通过核素扫描与胃内胆红素监测的对比, 两者的诊断符合率为90%, 与Bechi^[17]报道的结果相近, 两者检测的最大反流量呈一致关系。

研究证实, DGR可能为胆汁反流, 亦可能为胰液反流, 且两种不同内容物的DGR也可能同时出现。胰液反流时pH升高不常伴有胆红素水平上升, 胆汁反流时胆红素水平上升pH往往并不升高。鉴于DGR的不同的反流形式, 为准确诊断DGR, 单独使用胃pH监测或胆红素监测, 均有局限性, 国内外多数学者建议二者联合使用可提高DGR的准确性, 但目前国内外对胃pH联合胆红素监测诊断病理性DGR的研究较少, 对比性研究尚未见报道。

国内外有作者对使用胃pH联合胆红素监测研究DGR做了一些报道。陈维顺^[8]研究显示正常生理条件下均存在生理性十二指肠胃反流, 不同个体、不同体位其反流程度不一。Fuchs等^[23]的研究发现, 胰液反流与胆汁反流多各自独立发生, 胃液中胰酶与pH升高的相关程度高于与

胆汁反流的相关程度。张瑞星等^[25]的研究显示胃内胆红素浓度与BA值之间呈正相关, 既往的碱性反流性胃炎以胰液或十二指肠液反流为主, 胃pH联合胆红素监测能更准确地判断不同十二指肠内容物反流。

本文的研究对20例对照组行胃pH联合胆红素监测显示DGR(+)0例(0%), 证实胃pH联合胆红素监测无假阳性, 特异性为100%。本文对90例胃炎组患者进行胃pH联合胆红素监测诊断DGR做了对比性研究, 结果与核素显像检查比较, 无统计学差异, 诊断的准确性87.0%、敏感性97.6%、特异性95.7%、假阳性4.8%、假阴性2.2%。本文的研究结果显示胃pH联合胆红素监测诊断DGR是目前最准确的方法, 他极有可能成为非常有价值的诊断DGR的科研及临床确诊方法, 已经引起了众多学者关注, 值得推广应用。

4 参考文献

- Keane FB, Dimagno EP, Malagelada JR. Duodenogastric reflux in humans: its relationship to fasting antroduodenal motility and gastric, pancreatic, and biliary secretion. *Gastroenterology* 1981; 81: 726-731 [PMID: 7262517]
- Koek GH, Vos R, Sifrim D, Cuomo R, Janssens J, Tack J. Mechanisms underlying duodenogastric reflux in man. *Neurogastroenterol Motil* 2005; 17: 191-199 [PMID: 15787939 DOI: 10.1111/j.1365-2982.2004.00633.x]
- 卢王, 黄裕新, 王景杰. 胆汁反流的诊断及发病机制的研究现状. *胃肠病学和肝病杂志* 2008; 17: 950-952
- 张莉. 十二指肠胃反流发病机制及其诊治进展. *河南医学研究* 2009; 18: 286-288
- 戴菲, 龚均, 罗金燕, 董蕾, 朱有玲, 王学勤. 十二指肠胃反流胃肠动力机制研究. *胃肠病学* 2008; 13: 87-90
- 高瑞梅, 许琳, 孟欣颖, 王青. 原发性胆汁反流性胃炎胃黏膜胃动素、血管活性肠肽的表达. *世界华人消化杂志* 2010; 18: 722-725
- 姚树坤, 张艳丽, 张瑞星. 健康青年人24 h胃内pH和胆汁反流同步监测. *胃肠病学* 2005; 10: 88-92
- 陈维顺, 罗虹雨, 朱宜人, 钟燎原, 周红兵, 张选均. 青年人生理性十二指肠胃反流的相关因素. *世界华人消化杂志* 2008; 16: 3451-3453
- Stein HJ, Hinder RA, DeMeester TR, Lloyd BA, Fuchs KH, Attwood SE, Gupta NC. Clinical use of 24-hour gastric pH monitoring vs o-diisopropyl iminodiacetic acid (DISIDA) scanning in the diagnosis of pathologic duodenogastric reflux. *Arch Surg* 1990; 125: 966-970; discussion 970-971 [PMID: 2378561 DOI: 10.1001/archsurg.1990.01410200024002]
- Borsato N, Bonavina L, Zanco P, Saitta B, Chierichetti F, Peracchia A, Ferlin G. Proposal of a modified scintigraphic method to evaluate duodenogastric reflux. *J Nucl Med* 1991; 32: 436-440 [PMID: 2005452]
- 曾锦章, 张万岱, 张洪海. 关于胆汁反流性胃炎诊断标准的探讨. *中华消化内镜杂志* 1997; 14: 287
- 林金坤, 胡品津, 李初俊. 原发性胆汁反流性胃炎诊断

- 的探讨. 中华内科杂志 2003; 42: 81-83
- 13 Eriksson B, Emås S, Jacobsson H, Larsson SA, Samuelsson K. Comparison of gastric aspiration and HIDA scintigraphy in detecting fasting duodenogastric bile reflux. *Scand J Gastroenterol* 1988; 23: 607-610 [PMID: 3399834 DOI: 10.3109/00365528809093920]
 - 14 Stein HJ, Smyrk TC, DeMeester TR, Rouse J, Hinder RA. Clinical value of endoscopy and histology in the diagnosis of duodenogastric reflux disease. *Surgery* 1992; 112: 796-803; discussion 803-804 [PMID: 1411953]
 - 15 Fujimura J, Haruma K, Hata J, Yamanaka H, Sumii K, Kajiyama G. Quantitation of duodenogastric reflux and antral motility by color Doppler ultrasonography. Study in healthy volunteers and patients with gastric ulcer. *Scand J Gastroenterol* 1994; 29: 897-902 [PMID: 7839096 DOI: 10.3109/00365529409094860]
 - 16 李小东, 郭永涛, 赵洪刚, 张遵城, 王钦, 董萍, 肖连冬, 董华. 核素显像与胃镜对胆汁反流性胃炎的诊断价值. 天津医药 2006; 34: 20-21
 - 17 Bechi P, Pucciani F, Baldini F, Cosi F, Falciai R, Mazzanti R, Castagnoli A, Passeri A, Boscherini S. Long-term ambulatory enterogastric reflux monitoring. Validation of a new fiberoptic technique. *Dig Dis Sci* 1993; 38: 1297-1306 [PMID: 8325190 DOI: 10.1007/BF01296082]
 - 18 Fein M, Fuchs KH, Bohrer T, Freys SM, Thiede A. Fiberoptic technique for 24-hour bile reflux monitoring. Standards and normal values for gastric monitoring. *Dig Dis Sci* 1996; 41: 216-225 [PMID: 8565759 DOI: 10.1007/BF02208607]
 - 19 李兆申, 朱爱勇, 许国铭, 邹多武, 尹宁. 胆汁反流与胃内pH值的关系. 解放军医学杂志 2001; 26: 708-709
 - 20 龚均, 张茹, 罗金燕, 朱有玲, 王学勤. 胆汁反流对胃内pH值的影响. 西安医科大学学报 2001; 22: 25-27
 - 21 姚树坤, 张浩, 李志辉, 吴新满, 史花存, 殷飞. 原发性病理性十二指肠胃反流患者胃内pH和胆汁水平监测. 中华消化杂志 2002; 22: 636-637
 - 22 Just RJ, Leite LP, Castell DO. Changes in overnight fasting intragastric pH show poor correlation with duodenogastric bile reflux in normal subjects. *Am J Gastroenterol* 1996; 91: 1567-1570 [PMID: 8759663]
 - 23 Fuchs KH, Maroske J, Fein M, Tigges H, Ritter MP, Heimbucher J, Thiede A. Variability in the composition of physiologic duodenogastric reflux. *J Gastrointest Surg* 1999; 3: 389-395; discussion 395-396 [PMID: 10482691]
 - 24 姜志茹, 龚均, 朱有玲, 王学勤, 左爱丽, 王社教. 核素扫描与胆红素同步监测诊断胃内胆汁反流. 中华消化内镜杂志 2004; 21: 260-262
 - 25 张瑞星, 姚树坤, 王金屏, 高洪生, 刘俊宝, 范海燕. 原发性十二指肠胃反流与胃内pH值和胆红素吸收值的相关临床研究. 临床荟萃 2005; 20: 544-547

编辑 郭鹏 电编 鲁亚静



SOX方案与XELOX方案同步放疗治疗术后复发胃癌的疗效

白桦, 梅家转, 栗敏, 肖鹏

■背景资料

如何提高中老年患者胃癌术后复发的疗效, 是困扰临床医生的难题, 循证医学证据表明同步放化疗可以提高其生存率, 我们进行了一项临床试验评价替吉奥/奥沙利铂(gimeracil and oteracil potassium capsules/oxaliplatin, S-1/L-OHP, SOX)方案与卡培他滨/奥沙利铂(capecitabine/oxaliplatin, CAP/L-OHP, XELOX)方案同步放疗在中老年晚期复发胃癌的临床疗效和安全性, 为中老年胃癌术后复发选择合理的治疗方案提供参考。

■同行评议者

刘占举, 教授, 同济大学附属上海市第十人民医院

白桦, 梅家转, 栗敏, 肖鹏, 南方医科大学附属郑州人民医院肿瘤科 河南省郑州市 450003

白桦, 主治医师, 主要从事消化系统肿瘤综合治疗的研究。

郑州市科技攻关基金资助项目, No. 20120803

作者贡献分布: 白桦、梅家转、栗敏及肖鹏共同负责临床资料的收集与试验的实施; 数据分析与论文撰写由白桦与梅家转共同完成; 审核由梅家转完成。

通讯作者: 梅家转, 主任医师, 450003, 河南省郑州市黄河路33号, 南方医科大学附属郑州人民医院肿瘤科。

zzrmyyzkzr@126.com

电话: 0371-67077276

收稿日期: 2013-12-12 修回日期: 2014-01-23

接受日期: 2014-02-18 在线出版日期: 2014-04-28

Efficacy of SOX regimen versus XELOX regimen in concurrent chemoradiotherapy for postoperative recurrent gastric carcinoma

Hua Bai, Jia-Zhuan Mei, Min Li, Peng Xiao

Hua Bai, Jia-Zhuan Mei, Min Li, Peng Xiao, Department of Oncology, the People's Hospital Affiliated to Southern Medical University, Zhengzhou 450003, Henan Province, China

Supported by: the Medical Science and Technology Foundation of Zhengzhou City, No. 20120803

Correspondence to: Jia-Zhuan Mei, Chief Physician, the People's Hospital Affiliated to Southern Medical University, Zhengzhou 450003, Henan Province, China. zzrmyyzkzr@126.com

Received: 2013-12-12 Revised: 2014-01-23

Accepted: 2014-02-18 Published online: 2014-04-28

Abstract

AIM: To evaluate the efficacy and safety of SOX regimen (S-1 + L-OHP) versus XELOX regimen (capecitabine + L-OHP) in concurrent chemoradiotherapy for postoperative recurrent gastric carcinoma.

METHODS: Sixty-six elderly patients with postoperative recurrent gastric cancer were randomly divided into two groups: an SOX group ($n = 34$) and a XELOX group ($n = 32$). The SOX group received oral S-1 ($< 1.25 \text{ m}^2$, 40 mg; $1.25\text{-}1.5 \text{ m}^2$, 50 mg; $> 1.5 \text{ m}^2$, 60 mg), twice daily, d1-14; L-OHP (85 mg/m^2 , d1); and three-dimensional conformal radiation (1.8 Gy/d, 5 d/wk and the total dose was 45 Gy). The XELOX group was treated with

capecitabine (2000 mg/m^2 , separated to twice, d1-14), plus the same regimen of radiation and L-OHP as those in the SOX group. Each cycle lasted three weeks. The efficacy and toxicity were evaluated after two cycles of treatment.

RESULTS: The efficacy and toxicity could be evaluated in 66 cases. There were no significant differences in the overall response rate (55.9% vs 46.9%), median time to progression (TTP) (6.3 mo vs 5.8 mo) or median overall survival (OS) (12.8 mo vs 12.2 mo) ($P > 0.05$) between the two groups. The most common toxicities in the two groups were neutropenia, thrombopenia, nausea, vomiting and diarrhea, all of which could be tolerated. However, the incidence of hand-foot syndrome was significantly higher in the SOX group than in the XELOX group ($P < 0.05$).

CONCLUSION: The efficacy of chemoradiotherapy based on the SOX regimen for postoperative recurrent gastric carcinoma is better than that of concurrent chemoradiotherapy based on the XELOX regimen in terms of well-tolerated toxicity.

© 2014 Baishideng Publishing Group Co., Limited. All rights reserved.

Key Words: Gastric carcinoma; Oxaliplatin; S-1; Capecitabine; Concurrent radiotherapy

Bai H, Mei JZ, Li M, Xiao P. Efficacy of SOX regimen versus XELOX regimen in concurrent chemoradiotherapy for postoperative recurrent gastric carcinoma. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(12): 1720-1724 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/1720.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i12.1720>

摘要

目的: 观察同步放疗联合替吉奥/奥沙利铂(gimeracil and oteracil potassium capsules/oxaliplatin, S-1/L-OHP, SOX)方案与卡培他滨/奥沙利铂(capecitabine/oxaliplatin, CAP/L-OHP, XELOX)方案治疗术后复发老年胃癌的安全性和疗效。

方法: 66例老年胃癌术后复发患者, 随机分

为2组, SOX组34例, 给予替吉奥($<1.25 \text{ m}^2$, 40 mg; $1.25-1.5 \text{ m}^2$, 50 mg; $>1.5 \text{ m}^2$, 60 mg), 早晚2次, 口服, d1-14; 奥沙利铂 85 mg/m^2 , d1; 三维适应放疗 $45 \text{ Gy}(1.8 \text{ Gy/d}, 5 \text{ d/wk})$; XELOX组32例: 卡培他滨(2000 mg/m^2 , 早晚2次, 口服, d1-14), 奥沙利铂和放疗方案同SOX组, 21 d为1周期, 2周期后, 评价疗效和不良反应。

结果: SOX组和XELOX组总有效率(overall response rate, ORR)分别为55.9%和46.9%, 疾病控制率(disease control rate, DCR)分别82.4%和68.8%, 中位进展时间分别为6.3、5.8 mo, 中位生存时间分别为12.8、12.2 mo, 差异均无统计学差异($P>0.05$)。两组主要不良反应为中粒细胞减少、血小板减少等, 差异无统计学意义($P>0.05$)。XELOX组手足综合征发生率高于SOX组, 差异有统计学意义($P<0.05$)。

结论: 两组疗效相似, 但SOX方案同步三维适形放疗耐受性优于XELOX方案同步三维适形放疗, 手足综合征发生率较低, 值得进一步临床研究推广。

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 胃癌; 奥沙利铂; 替吉奥; 卡培他滨; 同步放疗

核心提示: 我们评价了替吉奥/奥沙利铂(gimeracil and oteracil potassium capsules/oxaliplatin, S-1/L-OHP, SOX)方案与卡培他滨/奥沙利铂(capecitabine/oxaliplatin)方案同步放疗治疗中老年胃癌术后复发的临床疗效和安全性, 结果表明两组临床疗效相似, 但SOX方案组手足综合征发生率较低, 耐受性更好, 可以作为老年局部复发晚期胃癌的一种有效治疗方案。

白桦, 梅家转, 栗敬, 肖鹏. SOX方案与XELOX方案同步放疗治疗术后复发胃癌的疗效. 世界华人消化杂志 2014; 22(12): 1720-1724
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/1720.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v22.i12.1720>

0 引言

胃癌是最常见的恶性肿瘤之一, 世界范围内, 发病率居男性第4位, 女性第5位, 我国胃癌发病率为33.14/10万, 世界人口标化率为23.09/10万, 居恶性肿瘤第2位, 死亡率为23.34/10万, 世界人口标化率为16.39/10万, 居恶性肿瘤死因第3位, 男性高于女性, 且胃癌死亡率随着年龄增长为上升, 65岁组以上发病率更高^[1,2], 手术为主的综合治疗成为推荐的治疗模式之一, 5年生存率

为20%-25%, 术后复发是死亡的主要原因, 循证医学证据表明, 术后放化疗可以进一步提高生存率^[3,4]。对于胃癌术后复发的老年患者, 考虑到特殊体质, 耐受性较差, 同步放化疗有利于提高局部控制率, 延长生存期。我科采用奥沙利铂(oxaliplatin, L-OHP)联合替吉奥(gimeracil and oteracil potassium capsules, S-1)或卡培他滨(capecitabine, CAP)同步三维适形放疗方案治疗66例胃癌术后复发患者, 取得较好的临床疗效, 现将临床结果报道如下, 为临床选择有效、安全的辅助治疗方案治疗胃癌术后复发的老年患者提供指导。

1 材料和方法

1.1 材料 选择2008-06/2011-08我科收治66例的胃癌术后复发患者, 全部行全胃或胃次全切除并D2淋巴结清扫术; 男性36例, 女性32例; 年龄60-78岁, 中位年龄70岁; 高分化腺癌12例, 中分化腺癌16例, 低分化腺癌28例, 黏液腺癌8例, 印戒细胞癌2例; 既往术前未接受化疗和/或放疗, 术后接受化疗2到6周期, 但均未使用过奥沙利铂、卡培他滨和替吉奥, 与本试验间隔时间 $>1 \text{ mo}$, 治疗前均经组织病理学和CT(computed tomography, CT)、磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)等检查证实至少有一个可测量的复发或转移病灶, 临床分期均为III/IV期。Karnofsky评分 >70 分, 预计生存期 $\geq 3 \text{ mo}$, 心、肝、肾、肺等重要器官功能基本正常, 排除放化疗禁忌症, 无外周神经疾病; 采用双盲操作, 按临床试验随机对照原则, 分为SOX方案(替吉奥, 规格20 mg, 批号: H20080803, 山东新时代药业有限公司/奥沙利铂, 规格50 mg, 批号: H20000337, 江苏恒瑞医药股份有限公司)组34例和XELOX方案(卡培他滨, 规格0.5 g, 批号: H2007302, 上海罗氏制药有限公司/奥沙利铂, 规格50 mg, 批号: H20000337, 江苏恒瑞医药股份有限公司)组32例, 两组患者临床资料间无显著性差异。治疗前签知情同意书和放化疗知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 治疗: SOX组给予奥沙利铂联合替吉奥同步三维适形放疗, 奥沙利铂, 85 mg/m^2 , d1; 替吉奥根据体表面积给药 $40-60 \text{ mg}(<1.25 \text{ m}^2, 40 \text{ mg}; 1.25-1.5 \text{ m}^2, 50 \text{ mg}; >1.5 \text{ m}^2, 60 \text{ mg})$, 早晚口服, d1-14, 停药7 d, 21 d重复; 三维适形放疗, 增强CT模拟定位, 明确病灶, 由放疗科、影像科及物理师共同勾画靶区, 靶体积(clinical target

■ 研究前沿

中老年患者胃癌术后复发的辅助治疗是胃癌临床研究热点, 辅助化疗与辅助放疗孰优孰劣还没有定论, 临床治疗中在注重疗效的同时, 更需要考虑治疗耐受性和患者的依从性, 如何选择最佳的化疗方案, 尤其是适合中老年患者的化疗方案以及联合放疗的时间选择和剂量选择等等, 都亟待得到更多的循证医学证据支持。

■ 相关报道

循证医学证据表明, SOX方案与XELOX方案在胃癌中显示出较好的临床疗效, 樊翠珍等研究表明奥沙利铂/卡培他滨与奥沙利铂/S-1方案治疗进展期胃癌的疗效相当, 不良反应均可耐受. 刘芳等研究表明三维适形放疗联合卡培他滨/奥沙利铂方案治疗老年胃癌能降低局部复发率, 延长生存期, 可作为老年胃癌术后的一种有效治疗方法. 我们研究表明SOX方案联合三维适形放疗组手足综合征发生率较低, 更易被老年患者耐受, 且经济费用相对低廉, 可以作为中老年胃癌术后复发的一种有效治疗方案.

表 1 两组主要不良反应比较 (n)

不良反应	XELOX组	SOX组	χ^2	P值
白细胞减少			0.106	0.745
I-II度	19	17		
III-IV度	2	4		
血小板减少			0.030	0.862
I-II度	8	9		
III-IV度	3	2		
恶心呕吐			0.229	0.632
I-II度	15	13		
III-IV度	1	2		
手足综合征			10.616	0.001
I-II度	15	5		
III-IV度	3	1		
腹泻			0.186	0.666
I-II度	7	6		
III-IV度	0	0		
肝功能异常			0.194	0.660
I-II度	6	5		
III-IV度	0	0		

SOX: 替吉奥/奥沙利铂; XELOX: 卡培他滨/奥沙利铂.

volume, CTV)包括吻合口和淋巴结引流区, 在CTV基础上外放0.5-0.8 cm为计划靶体积(planning target volume, PTV), 95%等剂量曲线包括PTV, 同时注意保护器官, 经三维重建, 以PTV几何中心为照射野中心, 应用西门子直线加速器6MV-X线照射, 1.8 Gy/次, 1次/d, 5次/wk 总剂量45 Gy. XELOX组: 给予卡培他滨: 2000 mg/(m²·d)早晚2次, 口服, 14 d, 停药7 d, 21 d重复]. 奥沙利铂和三维适形放疗方案同SOX组. 治疗期间常规应用保胃、保肝、止吐等支持治疗, 骨髓抑制者给予人粒细胞集落自己因子注射, 出现手足综合征给予口服维生素B₆、涂抹凡士林软膏, 腹泻较严重者给予思密达、易蒙停等对症治疗, 必要时延迟放疗, 或适当减量, 疾病进展、患者拒绝、出现严重不良反应等不适合继续治疗则终止治疗, 2周期后评价疗效, 有效及稳定者继续SOX方案或XELOX方案化疗, 最多接受6个周期, 采用电话随访至2013-07, 每月随访1次.

1.2.2 观测指标: 疗效及不良反应评定标准: 按照WHO实体瘤客观评价标准, 分为完全缓解(complete response, CR)、部分缓解(partial response, PR)、稳定(stable disease, SD)和进展(progressive disease, PD). 以CR+PR计算总有效率(overall re-

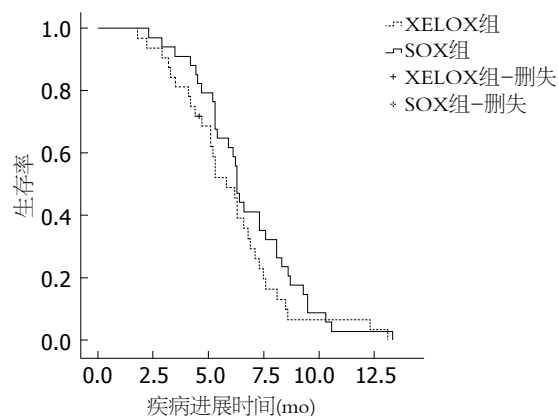


图 1 两组TTP的比较. SOX: 替吉奥/奥沙利铂; XELOX: 卡培他滨/奥沙利铂.

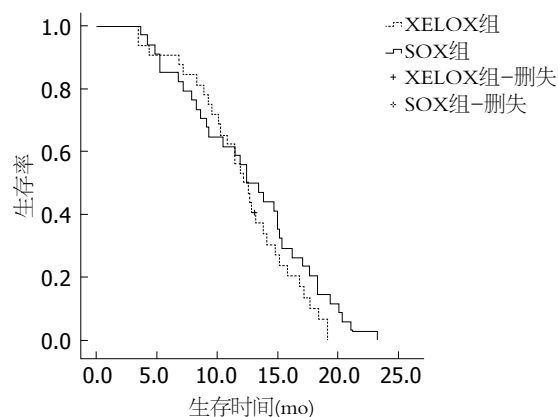


图 2 两组OS的比较. SOX: 替吉奥/奥沙利铂; XELOX: 卡培他滨/奥沙利铂.

sponse rate, ORR). 根据NCI-CTC2.0标准评价治疗不良反应. 总生存时间(overall survival, OS)为从本方案治疗的开始日期至死亡或末次随诊的时间, 疾病进展时间(time to progression, TTP)为从本方案治疗的开始日期至客观证据表明疾病进展的时间.

统计学处理 所有试验数据采用SPSS17.0版软件进行统计学分析, 组间差异比较采用 χ^2 检验, 总体生存率采用Kaplan-Meier分析, 化疗反应的等级资料采用非参数秩和检验, 检验水准 $\alpha = 0.05$. $P < 0.05$ 为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 治疗依从性 66例患者均完成同步放化疗后又给予原化疗方案(SOX方案和XELOX方案)继续化疗1-5周期, 中位疗程为3个周期, 期间出现的不良反应经对症处理均可恢复或好转, 依从性较好, 并收集完整的临床资料进行相关评估.

2.2 近期疗效 66例均可评价疗效, SOX组CR 2例,

PR 17例, SD 9例, PD 6例, XELOX组CR 1例, PR 14例, SD 7例, PD 10例, 两组总有效率(CR+PR)分别为55.9%和46.9%, 疾病控制率(CR+PR+SD)分别82.4%和68.8%, 但差异均无统计学差异($P>0.05$).

2.3 不良反应 两组患者均未出现治疗相关性死亡, 未见因严重不良反应而停药者, 两组共有常见的不良反应主要为中性粒细胞减少、血小板减少、恶心呕吐、乏力, 以 I - II度为主, 差异无统计学意义($P>0.05$), XELOX组手足综合征的发生率高于试验组, 差异有统计学意义($P<0.05$)(表 1).

2.4 远期疗效 SOX组无失访病例, XELOX组1例失访, 平均随访时间12.6 mo, XELOX组、SOX组中位TTP分别为5.8 mo(95%CI: 4.8-6.8 mo)、6.3 mo(95%CI: 6.0-6.6 mo), 中位OS分别为12.8 mo(95%CI: 10.9-14.6 mo)、12.2 mo(95%CI: 10.6-13.7 mo), 采用Log-rank检验对TTP和OS曲线进行分析, χ^2 分别为1.655和1.394($P>0.05$), 差异均无统计学意义(图1, 2).

3 讨论

目前, 对于可切除的胃癌, D2根治性切除术成为推荐标准术式, 但术后复发后的挽救治疗, 还没有公认的标准方案之一, 基于美国INT0116试验, 肯定了氟尿嘧啶/亚叶酸钙方案联合放疗在胃癌术后辅助治疗中的价值^[4], 而英国MAGIC试验表明ECF方案[表阿霉素(epirubicin)+顺铂(cisplatin)+氟尿嘧啶(5-fluorouracil, 5-FU)]化疗方案在胃癌围手术期化疗中的地临床获益^[5], 基于日本ACTS-GC试验(adjuvant chemotherapy trial of S-1 for gastric cancer, ASTS-GC)和韩国CLASSIC临床试验结果, 胃癌D2根治性术后, 替吉奥或卡培他滨/奥沙利铂方案辅助化疗成为推荐的治疗模式^[6-14].

替吉奥是二代5-FU类药物, 由替加氟、吉美嘧啶和奥替拉西钾组成的复方制剂, 生物利用度高, 并能降低5-FU引起的消化系不良反应^[10]. 卡培他滨是一种新型靶向口服药物, 能在肿瘤组织内转化为氟尿嘧啶发挥抗肿瘤作用. 替吉奥和卡培他滨作为氟尿嘧啶的替代剂型, 在胃癌辅助治疗中, 临床疗效确切, 且给药更方便, 值得临床进一步研究^[8,14]. Bang等^[9]研究一项前瞻、多中心、随机、对照的III期临床试验, 入组II/III期胃癌1035例, 行D2根治性切除术后, 随机分为两组, 试

验组给予卡培他滨/奥沙利铂方案化疗, 对照组观察, 两组中位随访时间分别为34.2 mo、34.3 mo, 3年DFS分别为74%和59%, 不良反应主要为恶心、中性粒细胞减少和食欲下降, 可以耐受, 表明对于胃癌D2根治性切除术后, 卡培他滨/奥沙利铂方案化疗是合理的选择. ACTS-GC试验长期随访结果显示, 相对于单纯手术组, 术后S-1辅助化疗组, 5年总生存率分别为71.1%、61.1%, 5年无复发生存率分别为65.4%和53.1%, 结果表明, S-1辅助化疗延长了II/III期胃癌D2根治性术后的OS和RFS^[11], 与Tatebe等^[12]报道相似. 樊翠珍等^[13]研究表明奥沙利铂/卡培他滨与奥沙利铂/S-1方案治疗进展期胃癌的疗效相当, 不良反应均可耐受. 刘芳等^[15]研究也表明三维适形放疗联合卡培他滨/奥沙利铂方案治疗老年胃癌能降低局部复发率, 延长生存期, 可作为老年胃癌术后的一种有效治疗方法.

我们进一步研究评价SOX方案对比XELOX方案同步三维适形放疗治疗老年胃癌术后复发的疗效及其不良反应, 结果表明两组总有效率分别为55.9%和46.9%, 中位TTP分别为6.3 mo和5.8 mo, 中位OS分别为12.8 mo和12.2 mo, 尽管无统计学意义($P>0.05$), 但也有一定的延长, 且XELOX组手足综合征发生率显著高于SOX组, 差异有统计学意义($P<0.05$), 其他不良反应发生率无统计学意义.

总之, SOX方案联合放疗与XELOX方案联合放疗治疗老年胃癌术后复发, 临床疗效相似, 尽管没有统计学意义, 但也有一定的延长, 且安全性更高, 更易被老年患者耐受, 可以作为中老年直胃癌的一种有效治疗方案, 另外, 本试验由于样本量小、随访时间较短, 以及如何优放疗与化疗组合的方案等, 因此, 需要扩大样本, 进一步探究更有效、安全的辅助治疗方案, 不断提高术后复发老年胃癌患者的生活质量, 延长生存期.

4 参考文献

- 1 邹小农, 孙喜斌, 陈万青, 郑荣寿, 张思维, 代珍, 刘卫东, 赵德利. 2003-2007年中国胃癌发病与死亡情况分析. 肿瘤 2012; 32: 109-114
- 2 Guggenheim DE, Shah MA. Gastric cancer epidemiology and risk factors. *J Surg Oncol* 2013; 107: 230-236 [PMID: 23129495 DOI: 10.1002/jso.23262]
- 3 Meyer HJ, Wilke H. Treatment strategies in gastric cancer. *Dtsch Arztebl Int* 2011; 108: 698-705; quiz 706 [PMID: 22114638 DOI: 10.3238/arztebl.2011.0698]
- 4 Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J, Hundahl

■创新盘点

我们研究主要评价SOX方案与XELOX方案联合放疗治疗中老年复发晚期胃癌的临床疗效及其不良反应, 结果表明两组疗效相似, 但SOX方案组手足综合征发生率较低, 易被老年患者耐受, 且经济费用相对低廉, 可以作为老年复发晚期胃癌的一种有效治疗方案.

■同行评价

本文主要评价SOX方案与XELOX方案同步三维适形放疗治疗中老年复发胃癌的临床疗效和安全性,结果表明两组疗效相似,但SOX方案手足综合征发生率较低,耐受性更好,为中老年复发胃癌术后复发的临床治疗提供参考。

- SA, Estes NC, Stemmermann GN, Haller DG, Ajani JA, Gunderson LL, Jessup JM, Martenson JA. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *N Engl J Med* 2001; 345: 725-730 [PMID: 11547741 DOI: 10.1056/NEJMoa010187]
- 5 Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, Thompson JN, Van de Velde CJ, Nicolson M, Scarffe JH, Lofts FJ, Falk SJ, Iveson TJ, Smith DB, Langley RE, Verma M, Weeden S, Chua YJ. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med* 2006; 355: 11-20 [PMID: 16822992 DOI: 10.1056/NEJMoa055531]
 - 6 Knight G, Earle CC, Cosby R, Coburn N, Youssef Y, Malthaner R, Wong RK. Neoadjuvant or adjuvant therapy for resectable gastric cancer: a systematic review and practice guideline for North America. *Gastric Cancer* 2013; 16: 28-40 [PMID: 22467061 DOI: 10.1007/s10120-012-0148-3]
 - 7 Taketa T, Sudo K, Wadhawa R, Blum MM, Ajani JA. Adjuvant therapy in gastric cancer: what is the optimal approach? *Curr Oncol Rep* 2013; 15: 146-151 [PMID: 23355076 DOI: 10.1007/s11912-013-0298-4]
 - 8 Park SC, Chun HJ. Chemotherapy for advanced gastric cancer: review and update of current practices. *Gut Liver* 2013; 7: 385-393 [PMID: 23898376 DOI: 10.5009/gnl.2013.7.4.385]
 - 9 Bang YJ, Kim YW, Yang HK, Chung HC, Park YK, Lee KH, Lee KW, Kim YH, Noh SI, Cho JY, Mok YJ, Kim YH, Ji J, Yeh TS, Button P, Sirzén F, Noh SH. Adjuvant capecitabine and oxaliplatin for gastric cancer after D2 gastrectomy (CLASSIC): a phase 3 open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2012; 379: 315-321 [PMID: 22226517 DOI: 10.1016/S0140-6736(11)61873-4]
 - 10 Miura K, Shirasaka T, Yamaue H, Sasaki I. S-1 as a core anticancer fluoropyrimidine agent. *Expert Opin Drug Deliv* 2012; 9: 273-286 [PMID: 22235991 DOI: 10.1517/17425247.2012.652945]
 - 11 Sasako M, Sakuramoto S, Katai H, Kinoshita T, Furukawa H, Yamaguchi T, Nashimoto A, Fujii M, Nakajima T, Ohashi Y. Five-year outcomes of a randomized phase III trial comparing adjuvant chemotherapy with S-1 versus surgery alone in stage II or III gastric cancer. *J Clin Oncol* 2011; 29: 4387-4393 [PMID: 22010012 DOI: 10.1200/JCO.2011.36.5908]
 - 12 Tatebe S, Tsujitani S, Nakamura S, Shimizu T, Yamane N, Nishidoi H, Kurisu Y, Kanayama H, Ogawa H, Ikeguchi M. Feasibility study of alternate-day S-1 as adjuvant chemotherapy for gastric cancer: a randomized controlled trial. *Gastric Cancer* 2013 Aug 15. [Epub ahead of print][PMID: 23948997 DOI: 10.1007/s10120-013-0289-z]
 - 13 江志敏, 魏莹, 张媛冬, 周思维, 杨琼, 谢德荣. 间接比较亚裔人群 II-III 期胃癌 D2 根治术后的辅助化疗方案. *中华胃肠外科杂志* 2013; 16: 534-537
 - 14 樊翠珍, 初玉平, 戴红. 卡培他滨联合奥沙利铂与替吉奥联合奥沙利铂治疗进展期胃癌的对比研究. *临床肿瘤学杂志* 2011; 16: 725-727
 - 15 刘芳. 老年胃癌患者术后三维适形放疗同步 XELOX 方案化疗的临床疗效. *中国老年学杂志* 2012; 32: 1396-1398

编辑 郭鹏 电编 鲁亚静



不同临床分型对肝肾综合征患者病情及预后评估的价值

景照峰, 刘剑, 胡蓉, 晏家华, 罗敏

景照峰, 刘剑, 胡蓉, 晏家华, 罗敏, 贵州省六盘水市人民医院 贵州省六盘水市 553001

景照峰, 副主任医师, 主要从事内科的相关研究.

作者贡献分布: 此课题由刘剑设计; 研究过程由景照峰与刘剑完成; 数据分析由胡蓉、晏家华及罗敏完成; 写作由景照峰、刘剑、胡蓉、晏家华及罗敏共同完成.

通讯作者: 景照峰, 副主任医师, 553001, 贵州省六盘水市钟山西路56号, 贵州省六盘水市人民医院. 4962482@qq.com

收稿日期: 2014-01-20 修回日期: 2014-03-15

接受日期: 2014-03-19 在线出版日期: 2014-04-28

Liver and kidney function and complications in patients with different types of hepatorenal syndrome

Zhao-Feng Jing, Jian Liu, Rong Hu, Jia-Hua Yan, Min Luo

Zhao-Feng Jing, Jian Liu, Rong Hu, Jia-Hua Yan, Min Luo, Department of Urology, Liupanshui People's Hospital, Liupanshui 553001, Guizhou Province, China

Correspondence to: Zhao-Feng Jing, Associate Chief Physician, Department of Urology, Liupanshui People's Hospital, 56 Zhongshan West Road, Liupanshui 553001, Guizhou Province, China. 4962482@qq.com

Received: 2014-01-20 Revised: 2014-03-15

Accepted: 2014-03-19 Published online: 2014-04-28

Abstract

AIM: To explore the liver and kidney function and complications in patients with hepatorenal syndrome (HRS) of different types.

METHODS: Ninety-six patients with HRS were randomly divided into either a type I HRS group ($n = 63$) or a type II HRS group ($n = 63$). All of them received routine treatment. The INR, SCr, TBil, Alb, Child-Pugh classes, MELD scores and complications were compared between the two groups.

RESULTS: The levels of SCr and TBil in the type I HRS group were higher than those in the type II HRS group ($448.08 \text{ mmol/L} \pm 180.33 \text{ mmol/L}$ vs $159.94 \text{ mmol/L} \pm 28.16 \text{ mmol/L}$, $262.80 \text{ mmol/L} \pm 159.08 \text{ mmol/L}$ vs $125.04 \text{ mmol/L} \pm 76.43 \text{ mmol/L}$, $P < 0.05$ for both). There were no significant differences in the levels of INR and Alb ($2.09 \text{ g/L} \pm 0.68 \text{ g/L}$ vs $1.73 \text{ g/L} \pm 0.45 \text{ g/L}$, 26.72

$\text{g/L} \pm 4.73 \text{ g/L}$ vs $23.99 \text{ g/L} \pm 9.89 \text{ g/L}$, $P > 0.05$ for both) or Child-Pugh classes (0.00% vs 0.00% , 18.18% vs 25.40% , 81.82% vs 74.60% , $P > 0.05$ for all). As to MELD scores, the percentage of cases with a MELD score between 10-19 was significantly lower in the type I HRS group than in the type II HRS group (6.06% vs 57.14% , $P < 0.05$), but the percentages of cases with a MELD score between 30-39 and > 40 were significantly higher in the type I HRS group than in the type II HRS group (39.39% vs 3.17% , 12.12% vs 0.00% , $P < 0.05$ for both). The rates of ascites and infection in the type I HRS group were higher than those in the type II HRS group (78.79% vs 53.97% , 75.76% vs 42.86% , $P < 0.05$), although there were no significant differences in the rates of digestive tract hemorrhage and hepatic encephalopathy (21.21% vs 39.68% , 72.73% vs 57.14% , $P > 0.05$ for both).

CONCLUSION: Child-Pugh class, MELD score and indexes of liver function can be used to assess the condition and prognosis of patients with hepatorenal syndrome. The survival rate can be improved by reasonable treatment and efficient prevention of complications.

© 2014 Baishideng Publishing Group Co., Limited. All rights reserved.

Key Words: Clinical typing; Hepatorenal syndrome; Liver and kidney function; Complications

Jing ZF, Liu J, Hu R, Yan JH, Luo M. Liver and kidney function and complications in patients with different types of hepatorenal syndrome. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(12): 1725-1729 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/1725.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i12.1725>

摘要

目的: 探讨不同临床分型肝肾综合征 (hepatorenal syndrome, HRS) 患者肝肾功能及并发症情况.

方法: 按照临床分型将我院收治的96例HRS患者分为I型HRS组33例和II型HRS组63例, 两组患者均给予常规综合治疗, 比较两

背景资料

肝肾综合征 (hepatorenal syndrome, HRS) 是在严重肝病基础上发生的肾功能衰竭, 患者肾脏无器质性病变, 临床主要表现为血肌酐升高、氮质血症以及尿量异常减少等. HRS临床分型为I型HRS和II型HRS, 二者预后效果均较差, 患者生存期较短、死亡率较高. 目前临床上对HRS发病机制尚无完全研究结果, 也无特异性治疗药物, 临床治疗仍以保肝、利尿、抗感染、营养支持等常规综合治疗为主.

同行评议者

陈红松, 研究员, 北京大学人民医院肝病研究所

■ 研发前沿

临床研究表明,肝硬化患者可发生心肌收缩力下降、电生理紊乱或心腔扩大等病理改变,这些因素可能是HRS发病的重要影响因素,这也是HRS流行病学特征与肝硬化十分相似的原因。

组患者肝功能相关指标[国际标准化比值(international normalized ratio, INR)、血肌酐(serum creatinine, SCr)、总胆红素(total bilirubin, TBil)、白蛋白(albumin, Alb)]、Child-Pugh分级、MELD评分及并发症情况。

结果: I型HRS组患者SCr和TBil水平均明显高于II型HRS组(448.08 mmol/L \pm 180.33 mmol/L vs 159.94 mmol/L \pm 28.16 mmol/L)、(262.80 mmol/L \pm 159.08 mmol/L vs 125.04 mmol/L \pm 76.43 mmol/L), 差异具有统计学意义($P<0.05$); 两组患者INR和Alb水平比较(2.09 g/L \pm 0.68 g/L vs 1.73 g/L \pm 0.45 g/L)、(26.72 g/L \pm 4.73 g/L vs 23.99 g/L \pm 9.89g/L), 差异无统计学意义($P>0.05$); 两组患者Child-Pugh分级情况比较(0.00% vs 0.00%、18.18% vs 25.40%、81.82% vs 74.60%), 差异无统计学意义($P>0.05$); I型HRS组10-19分患者数量明显低于II型HRS组(6.06% vs 57.14%), 30-39分和>40分患者数量明显高于II型HRS组(39.39% vs 3.17%、12.12% vs 0.00%), 差异具有统计学意义($P<0.05$); I型HRS组患者腹水和感染发生率均明显高于II型HRS组(78.79% vs 53.97%、75.76% vs 42.86%), 差异具有统计学意义($P<0.05$); 两组患者消化道出血和肝性脑病发生率比较(21.21% vs 39.68%、72.73% vs 57.14%), 差异无统计学意义($P>0.05$)。

结论: Child-Pugh、MELD评分以及肝功能指标检测对患者病情及预后进行联合评估,合理调整治疗方案,采取有效预防措施,防止并发症发生,以提高患者生存率。

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 临床分型; 肝肾综合征; 肾功能; 并发症

核心提示: 本研究中I型肝肾综合征(hepatorenal syndrome, HRS)患者和II型HRS患者在Child-Pugh分级分布上无明显差异,而在MELD评分分布上I型HRS组10-19分患者数量明显低于II型HRS组,30-39分和>40分患者数量明显高于II型HRS组,差异具有统计学意义,与相关报道相符。目前不能够对两种评分方法的优劣做出明确比较,总体来看II型HRS患者评分情况优于I型HRS,表明其在预后效果上较I型HRS稍好。临床上需结合两种评分结果对患者病情及预后进行评估,合理调整治疗方案以提高患者生存率。

景照峰, 刘剑, 胡蓉, 晏家华, 罗敏. 不同临床分型对肝肾综合征患者病情及预后评估的价值. 世界华人消化杂志. 2014; 22(12):

1725-1729 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/1725.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcj.v22.i12.1725>

0 引言

肝肾综合征(hepatorenal syndrome, HRS)是在严重肝病基础上发生的肾功能衰竭,患者肾脏无器质性病变,临床主要表现为血肌酐(serum creatinine, SCr)升高、氮质血症以及尿量异常减少等^[1]. HRS临床分型为I型HRS和II型HRS,二者预后效果均较差,患者生存期较短、死亡率较高^[2]. 本研究旨在分析HRS患者的肝肾功能及并发症情况,对进一步诊治不同临床分型的HRS患者提供参考,报道如下。

1 材料和方法

1.1 材料 选取2010-10/2013-10我院收治的96例HRS患者作为研究对象. 所有患者均符合2010年欧洲肝脏研究协会制定的《肝硬化腹水、自发性细菌性腹膜炎、肝肾综合征临床实践指南》^[3]中HRS相关诊断标准,且经常规检查和实验室检查确诊. 按照患者临床分型将96例患者分为I型HRS组33例和II型HRS组63例,两组患者在性别、年龄、肝病病程及生存情况等上差异无统计学意义($P>0.05$)(表1),具有可比性。

1.2 方法

1.2.1 治疗: 两组患者均给予常规综合治疗,包括肝硬化及重症肝炎对症治疗、抗感染治疗、营养支持治疗、纠正水电解质及酸碱平衡治疗、利尿治疗以及血管活性药物(奥曲肽、特利加压素等)治疗等. 注意禁用非甾体类抗炎药或造影剂等肾毒性药物^[4],利尿剂谨慎使用,预防利尿过度. 发生自发性细菌性腹膜炎者使用高效抗生素和白蛋白治疗,注意预防消化系出血^[5]. 所有患者均未接受手术治疗。

1.2.2 观察指标: 比较两组患者肝功能相关指标[国际标准化比值(international normalized ratio, INR)、SCr、总胆红素(total bilirubin, TBil)、白蛋白(albumin, Alb)]、Child-Pugh分级^[6]、MELD评分及并发症情况. MELD评分 = $10 \times [0.957 \times \ln(\text{血清肌酐mg/dL}) + 0.378 \times \ln(\text{血清胆红素mg/dL}) + 1.120 \times \ln(\text{INR}) + 0.63 \times (\text{病因: 酒精性及胆汁淤积性肝硬化为0, 其他病因为1})]$ ^[7].

统计学处理 本研究数据均采用SPSS18.0进行统计学处理,计量资料采用mean \pm SD表示,差异性比较使用 t 检验,记数资料比较使用 χ^2 检验,

表 1 两组患者临床资料比较

分组	n	性别		平均年龄(岁)	平均肝病病程(年)	生存情况	
		男性	女性			存活	死亡
I型HRS组	33	26	7	54.82 ± 9.13	4.44 ± 1.27	9	24
II型HRS组	63	50	13	55.57 ± 9.76	4.17 ± 1.33	25	38

HRS: 肝肾综合征.

表 2 两组患者肝功能相关指标水平比较

分组	n	INR	SCr(mmol/L)	TBil(mmol/L)	Alb(g/L)
I型HRS组	33	2.09 ± 0.68	448.08 ± 180.33 ^a	262.80 ± 159.08 ^a	26.72 ± 4.73
II型HRS组	63	1.73 ± 0.45	159.94 ± 28.16	125.04 ± 76.43	23.99 ± 9.89

^a $P < 0.05$ vs II型HRS组. HRS: 肝肾综合征; INR: 国际标准化比值; SCr: 血肌酐; TBil: 总胆红素; Alb: 白蛋白.

表 3 两组患者Child-pugh分级情况比较 n(%)

分组	n	A级	B级	C级
I型HRS组	33	0(0.00)	6(18.18)	27(81.82)
II型HRS组	63	0(0.00)	16(25.40)	47(74.60)

HRS: 肝肾综合征.

表 4 两组患者MELD评分情况比较 n(%)

分组	n	10-19分	20-29分	30-39分	>40分
I型HRS组	33	2(6.06) ^a	14(42.42)	13(39.39) ^a	4(12.12) ^a
II型HRS组	63	36(57.14)	25(39.68)	2(3.17)	0(0.00)

^a $P < 0.05$ vs II型HRS组. HRS: 肝肾综合征.

表 5 两组患者并发症发生情况比较 n(%)

分组	n	腹水	消化道出血	肝性脑病	感染
I型HRS组	33	26(78.79) ^a	7(21.21)	24(72.73)	25(75.76) ^a
II型HRS组	63	34(53.97)	25(39.68)	36(57.14)	27(42.86)

^a $P < 0.05$ vs II型HRS组. HRS: 肝肾综合征. $P < 0.05$ 为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 两组患者肝功能相关指标水平比较 I型HRS组患者SCr和TBil水平均明显高于II型HRS组, 差异具有统计学意义($P < 0.05$); 两组患者INR

和Alb水平比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)(表2).

2.2 两组患者Child-Pugh分级情况比较 两组患者Child-Pugh分级情况比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)(表3).

2.3 两组患者MELD评分情况比较 I型HRS组

■ 相关报道

临床研究表明, 晚期肝癌患者多伴有一种或多种并发症, 而在并发症发生后病情会出现迅速恶化甚至死亡, 部分学者认为并发症也是HRS发病及加重的重要诱因.

■应用要点

Child-pugh、MELD评分以及肝功能指标检测对患者病情及预后进行联合评估,合理调整治疗方案,采取有效预防措施,防止并发症发生,以提高患者生存率。

10-19分患者数量明显低于II型HRS组,30-39分和>40分患者数量明显高于II型HRS组,差异具有统计学意义($P<0.05$)(表4)。

2.4 两组患者并发症发生情况比较 I型HRS组患者腹水和感染发生率均明显高于II型HRS组,差异具有统计学意义($P<0.05$);两组患者消化道出血和肝性脑病发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)(表5)。

3 讨论

目前临床上对HRS发病机制尚无完全研究结果,也无特异性治疗药物,临床治疗仍以保肝、利尿、抗感染、营养支持等常规综合治疗为主^[8]。该病的病理过程主要为:终末期肝脏疾病引起门静脉高压和肝功能衰退,造成CO、NO、胰高血糖素以及内源性阿片类药物等内源性舒血管因子分泌增多,增加了血液循环阻力,引起动脉扩张(尤其是心脏动脉扩张)造成有效循环血量下降,交感神经系统和肾素血管紧张素醛固酮系统被激活,随之引起代偿性心率加速及心肌收缩力增强^[9]。随着病情进一步进展,心输出量增加幅度不能够有效改善循环血容量减少情况,即可导致肾脏血管收缩,患者肾内血管收缩导致肾脏血流灌注减少、肾小球滤过率下降,最终引发肾功能衰竭^[10]。临床研究表明,肝硬化患者可发生心肌收缩力下降、电生理紊乱或心腔扩大等病理改变,这些因素可能是HRS发病的重要影响因素,这也是HRS流行病学特征与肝硬化十分相似的原因^[11]。

Child-Pugh分级法是临床评估肝硬化患者病情及肝脏储备功能的标准,而MELD评分是人工肝脏移植的标准。两种评分标准均与血清胆红素和INR有紧密联系。因此,二者存在一定相关性。临床研究表明,部分病例在两种评分上存在较大差异,分析其原因主要为肝硬化病因不同^[12]。本研究中I型HRS患者和II型HRS患者在Child-Pugh分级分布上无明显差异,而在MELD评分分布上I型HRS组10-19分患者数量明显低于II型HRS组,30-39分和>40分患者数量明显高于II型HRS组,差异具有统计学意义,与上述研究报道相符。目前不能够对两种评分方法的优劣做出明确比较,总体来看II型HRS患者评分情况优于I型HRS,表明其在预后效果上较I型HRS稍好。临床上需结合两种评分结果对患者病情及预后进行评估,合理调整治疗方案以提高患者生存率。

INR、SCr、TBil和Alb均为显示肝功能的重要生化指标。INR与机体凝血功能有紧密联系,对肝功能衰退有预测价值;SCr不能被肾小管吸收且排泄较少,SCr水平升高提示肾小球滤过率下降,能够反映肾脏受损程度;肝脏是摄取、合成和排泄胆红素的器官,TBil水平可反映肝功能受损情况^[13];血清Alb则是由肝脏合成,具有维持血浆胶体渗透压以及代谢运输等作用,约占血浆Alb的40%-60%,能够直接反映肝合成功能^[14]。本研究中I型HRS组患者SCr和TBil水平均明显高于II型HRS组,表明I型HRS患者肝脏功能受损更加严重。

临床研究表明,晚期肝癌患者多伴有一种或多种并发症,而在并发症发生后病情会出现迅速恶化甚至死亡,部分学者认为并发症也是HRS发病及加重的重要诱因^[15]。本研究中I型HRS组患者腹水和感染发生率均明显高于II型HRS组,主要是由于I型HRS患者肝病更加严重。无论是I型HRS组患者还是II型HRS患者,并发症的发生都是严重影响预后的因素,需要采取有效预防措施。

总之,Child-Pugh、MELD评分以及肝功能指标检测对患者病情及预后进行联合评估,合理调整治疗方案,采取有效预防措施,防止并发症发生,以提高患者生存率。

4 参考文献

- 1 王静艳,刘沛. 肝肾综合征的发病机制的研究进展. 世界华人消化杂志 2004; 12: 2668-2670
- 2 陈道荣,陶小红,王丕龙. I型肝肾综合征的临床分析. 胃肠病学和肝病学杂志 2009; 18: 231-232
- 3 冯鑫,闫杰. 2010年欧洲肝脏研究协会《肝硬化腹水、自发性细菌性腹膜炎、肝肾综合征临床实践指南》简介. 胃肠病学和肝病学杂志 2011; 20: 291-294
- 4 张焕强,聂鑫,吴斌,宋昊岚,高宝秀,罗通行,胥劲,李贵星. 内毒素血症与肝肾综合征的关系研究. 实用肝病杂志 2012; 15: 539-541
- 5 Ni J, McLoughlin RM, Brodovitch A, Moulin P, Brouckaert P, Casadei B, Feron O, Topley N, Balligand JL, Devuyst O. Nitric oxide synthase isoforms play distinct roles during acute peritonitis. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25: 86-96 [PMID: 19706695 DOI: 10.1093/ndt/gfp415]
- 6 刘鹏亮,孙杰生,王炳元,秦永军. 肝硬化患者Child-Pugh分级与血小板生成素的关系. 世界华人消化杂志 2010; 18: 392-396
- 7 Nomura T, Kubota Y, Kitanaka A, Kurokouchi K, Inage T, Saigo K, Iseki K, Baba N, Yamaoka G, Arai T, Taminato T. Immature platelet fraction measurement in patients with chronic liver disease: a convenient marker for evaluating cirrhotic change. *Int J Lab Hematol* 2010; 32: 299-306 [PMID: 19694836 DOI: 10.1111/j.1751-553X.2009.01184.x]
- 8 倪燕娜,郭传勇. 肝肾综合征早期诊断和预后评估研

究进展. 胃肠病学和肝病学杂志 2011; 20: 975-978

9 董建平, 田国保, 谢雯, 张维燕, 张黔英, 曾争. 终末期肝病肾脏损伤的临床与病理关系. 世界华人消化杂志 2008; 16: 2184-2187

10 钟晓琴, 周飞. 血管活性物质与肝肾综合征发病机制的研究进展. 实用心脑血管病杂志 2013; 21: 03-05

11 郭莲怡, 刘沛. 肝肾综合征肾血管收缩机制的研究进展. 世界华人消化杂志 2008; 16: 982-986

12 Wong F, Raina N, Richardson R. Molecular adsorbent recirculating system is ineffective in the management of type 1 hepatorenal syndrome in patients with cirrhosis with ascites who have failed vasoconstrictor treatment. *Gut* 2010; 59: 381-386 [PMID: 19710033 DOI: 10.1136/gut.2008.174615.]

13 傅强, 唐彤宇. 肝肾综合征的研究进展. 临床肝胆病杂志 2010; 26: 557-560

14 Narahara Y, Kanazawa H, Sakamoto C, Maruyama H, Yokosuka O, Mochida S, Uemura M, Fukui H, Sumino Y, Matsuzaki Y, Masaki N, Kokubu S, Okita K. The efficacy and safety of terlipressin and albumin in patients with type 1 hepatorenal syndrome: a multicenter, open-label, explorative study. *J Gastroenterol* 2012; 47: 313-320 [PMID: 22038555 DOI: 10.1007/s00535-011-0485-8.]

15 刘正刚. 肝硬化患者发生肝肾综合征的危险因素分析. 中国当代医药 2011; 18: 37-39

■同行评价
本研究设计实用, 结果可靠, 对临床医师有一定的参考价值.

编辑 田滢 电编 鲁亚静



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有

• 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).



不明原因肝损害的诊断特点和肝组织病理特征115例

陈学平, 罗志刚, 曹丽玲, 杨姝, 张琳英, 尤丽英, 杨晋辉, 唐映梅

■背景资料

肝功能损害的原因众多, 对肝功能异常但用常规方法不能明确病因的患者, 称为不明原因肝损害。部分疾病缺乏特异诊断方法而诊断困难, 甚至到了肝硬化肝功能失代偿期仍未能明确诊断。

陈学平, 罗志刚, 曹丽玲, 杨姝, 张琳英, 昆明市第一人民医院消化内科 云南省昆明市 650011

尤丽英, 昆明市第一人民医院千疗科 云南省昆明市 650011
杨晋辉, 唐映梅, 昆明医科大学第二附属医院肝胆胰内科 云南省昆明市 650101

陈学平, 主治医师, 主要从事胃肠肝胆胰疾病的基础与临床的研究。

云南省卫生科技计划基金资助项目, No. 2012WS0102

作者贡献分布: 此课题由陈学平设计; 资料收集由陈学平、曹丽玲、杨姝、张琳英、尤丽英及唐映梅完成; 论文写作由陈学平完成; 罗志刚与杨晋辉指导和审核。

通讯作者: 陈学平, 主治医师, 650011, 云南省昆明市青年路504号, 昆明市第一人民医院消化内科。cxp2005235@163.com
电话: 0871-63188200-2532

收稿日期: 2014-01-20 修回日期: 2014-03-10

接受日期: 2014-03-12 在线出版日期: 2014-04-28

Diagnostic characteristics and hepatic histopathology in 115 patients with liver injury of unknown reasons

Xue-Ping Chen, Zhi-Gang Luo, Li-Ling Cao, Shu Yang, Lin-Ying Zhang, Li-Ying You, Jin-Hui Yang, Ying-Mei Tang

Xue-Ping Chen, Zhi-Gang Luo, Li-Ling Cao, Shu Yang, Lin-Ying Zhang, Department of Gastroenterology, the First People's Hospital of Kunming, Kunming 650011, Yunnan Province, China

Li-Ying You, Department of Geriatrics, the First People's Hospital of Kunming, Kunming 650011, Yunnan Province, China

Jin-Hui Yang, Ying-Mei Tang, Department of Hepatopancreatobiliary, the Second Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming 650101, Yunnan Province, China

Supported by: Health Science and Technology Foundation of Yunnan Province Bureau of Health, No. 2012WS0102

Correspondence to: Xue-Ping Chen, Attending Physician, Department of Gastroenterology, the First People's hospital of Kunming, 504 Qingnian Road, Kunming 650011, Yunnan Province, China. cxp2005235@163.com

Received: 2014-01-20 Revised: 2014-03-10

Accepted: 2014-03-12 Published online: 2014-04-28

Abstract

AIM: To improve the awareness of liver injury of unknown causes by analyzing the diagnostic and pathological features of unexplained liver injury.

METHODS: A total of 115 patients with liver injury of unknown reasons were enrolled in this study.

The biochemical and immunological features, as well as virus markers, abdominal imaging findings and hepatic histopathology were analyzed.

RESULTS: A definite diagnosis was achieved by liver biopsy in 109 patients. Among them, 38 were diagnosed with primary biliary cirrhosis (PBC), and the main pathological feature was non-suppurative inflammation in the bile duct; 31 with autoimmune hepatitis (AIH), which showed obvious interface inflammation in liver tissue; 27 with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD), which showed visible hepatic steatosis and ballooning degeneration; 4 with occult hepatitis B, which presented with portal inflammation and infiltration of lymphocytes and were positive for HBcAg and/or HBsAg as revealed by immunohistochemistry; 2 with hepatic amyloidosis, which showed a lot of eosin amyloid deposits reactive with Congo red in liver cells and blood sinus; 2 with hemochromatosis, which showed obvious iron pigment deposition in liver cells; 2 with glycogen storage disease, which showed extensive hyaline degeneration in hepatic cells and was positive for Dpas; 1 with schistosomiasis with schistosome eggs detected microscopically; 1 with toxoplasmosis, and electron microscopy revealed *Toxoplasma gondii* rhoptry; 1 with Dubin-Johnson syndrome, which showed thick, dark brown pigment particles in liver cells. There were still 6 cases in whom a definite diagnosis could not be achieved after liver biopsy.

CONCLUSION: Autoimmune liver diseases are main causes of liver injury of unknown causes, followed by NAFLD. Liver parasite, genetic diseases and metabolic diseases are rare. Liver biopsy should be emphasized in patients with liver injury of unknown reasons.

© 2014 Baishideng Publishing Group Co., Limited. All rights reserved.

Key Words: Liver injury of unknown reasons; Diagnosis; Hepatic histopathology

Chen XP, Luo ZG, Cao LL, Yang S, Zhang LY, You

■同行评议者

王蒙, 副教授, 第二军医大学附属东方肝胆外科医院肝外综合治疗一科

LY, Yang JH, Tang YM. Diagnostic characteristics and hepatic histopathology in 115 patients with liver injury of unknown reasons. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(12): 1730-1733 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/1730.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i12.1730>

摘要

目的: 分析不明原因肝损害的诊断特点和病理特征, 指导此类疾病的诊断, 提高认识。

方法: 分析115例不明原因肝损害患者的血生化、免疫功能、自身抗体、病毒标志物、腹部影像学检查和肝活检检查, 总结临床和病理特征。

结果: 109例患者经肝穿活检明确诊断, 其中原发性胆汁性肝硬化38例, 病理主要改变为胆小管非化脓性炎症。自身免疫性肝炎31例, 肝组织界面炎明显。脂肪性肝病27例, 可见肝细胞脂肪变、气球样变。隐匿性乙型肝炎4例, 主要见汇管区炎症, 淋巴细胞浸润, 免疫组织化学见HBcAg和/或HBsAg阳性。肝淀粉样变2例, 病检示肝细胞与血窦见大量伊红淀粉样物沉积, 刚果红染色阳性。血色病2例, 肝细胞内见明显铁色素沉积。肝糖原累积症2例, 可见肝细胞广泛透明变性, Dpas(+). 血吸虫病1例, 镜下可见血吸虫虫卵。弓形虫病1例, 电镜下可见弓形虫棒状体。Dubin-Johnson综合征1例, 肝细胞内有大量粗大的棕褐色色素颗粒。6例经肝穿刺仍未明确病因。

结论: 不明原因肝损害患者中以自身免疫性肝病较为多见, 其次为脂肪性肝病, 而肝脏寄生虫感染, 遗传代谢性疾病相对少见。临床工作中应重视肝组织病理检查的诊断价值。

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 不明原因肝损害; 诊断; 肝组织病理检查

核心提示: 肝组织病理学检查不仅可以明确诊断, 同时可以了解肝损害的严重程度。原发性胆汁性肝硬化病理主要改变为胆小管非化脓性炎症。自身免疫性肝炎界面炎明显。脂肪性肝病见肝细胞脂肪变、气球样变, 部分伴有小叶炎症。

陈学平, 罗志刚, 曹丽玲, 杨姝, 张琳英, 尤丽英, 杨晋辉, 唐映梅. 不明原因肝损害的诊断特点和肝组织病理特征115例. *世界华人消化杂志* 2014; 22(12): 1730-1733 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/1730.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i12.1730>

0 引言

对出现肝功能异常但用常规方法不能明确病因的患者, 称为不明原因肝损害。部分患者发展为肝硬化、肝功能失代偿期仍不能明确诊断, 延误了最佳治疗时机^[1]。由于我国的医疗资源分布不均, 各级医院医疗水平相差较大, 部分肝功能异常患者辗转于多家医院就医最后才明确诊断, 给患者造成了巨大的心理和经济压力。而肝脏组织病理学检查是诊断不明原因肝损害的重要方法, 为此我们回顾性分析了115例不明原因肝损害患者的临床和病理特点, 希望对此类疾病的诊断和治疗给予启迪和借鉴。

1 材料和方法

1.1 材料 115例为2006-08/2013-10在我院和昆明医科大学第二附属医院肝胆胰内科住院, 行常规检查未能明确肝损害原因的患者。其中男性36例, 女性79例, 年龄14-72岁, 平均年龄51.3岁±13.4岁, 病程6 mo-15年。所有患者均否认有饮酒史, 长期服药史以及其他可能出现继发性肝脏损害疾病病史。

1.2 方法 分析患者的临床特征, 所有患者均完善血生化检查包括谷丙转氨酶、谷草转氨酶、白蛋白、球蛋白、谷氨酰转肽酶、碱性磷酸酶、胆碱酯酶、总胆红素、直接胆红素、总胆固醇、甘油三酯、尿素氮、肌酐等, 均在自动生化分析仪完成。免疫功能用免疫散射比浊法测定, 自身抗体用间接免疫荧光法测定, 自身免疫性肝病抗体以免疫印迹法测定, 病毒标志物用ELISA法测定。腹部影像学检查包括腹部超声、CT、MRI。未能明确诊断后在超声引导下肝活检, 肝组织行HE染色、网状纤维染色、Masson三色染色, 必要时行特殊染色和电镜检查。肝组织内乙型肝炎表面抗原(HBsAg)和乙型肝炎核心抗原(HBcAg)行免疫组织化学测定。标本由昆明医科大学病理教研室资深专家阅片。

2 结果

2.1 临床表现 乏力56例、纳差45例, 肝区疼痛16例, 面色晦暗12例, 黄疸19例, 肝大14例, 脾大11例、腹胀15例, 腹水9例, 双下肢水肿12例。

2.2 实验室检查 患者肝功能异常有不同表现, 大多数患者有不同程度的谷丙转氨酶和谷草转氨酶升高, 部分患者碱性磷酸酶、谷氨酰转肽酶升高, 部分患者出现不同程度的血清总胆红素

■ 研发前沿

近年来我国病毒性肝炎特别是乙型肝炎的流行得到了有效的控制, 但非病毒因素如自身免疫因素、脂肪肝等导致的肝脏疾病发病率却有上升趋势, 遗传代谢疾病发生的肝脏损害也时有发生。

■相关报道

国内范平等报道不明原因肝功能异常患者中自身免疫性肝病占多数,尤其以自身免疫性肝炎多见。

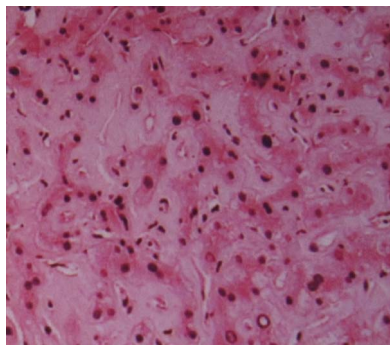


图1 肝淀粉样变性病理切片(HE × 200). 肝细胞与血窦内大量伊红淀粉样物沉积。

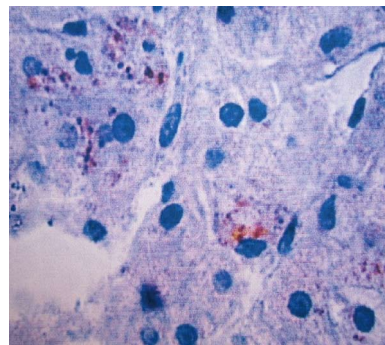


图2 血色病病理切片(普鲁士兰染色 × 400). 肝细胞内铁色素沉积, 普鲁士兰染色阳性。

升高,以直接胆红素升高为主。甲、乙、丙、丁、戊型肝炎等病毒血清标志物均为阴性。42例出现IgG升高,18例出现IgM升高,46例抗核抗体阳性,4例抗GP210抗体阳性,6例抗SP100抗体阳性。

2.3 肝组织病理检查 共109例患者经肝穿刺活检病理检查后明确诊断,其中诊断原发性胆汁性肝硬化38例,自身免疫性肝炎31例,脂肪性肝病27例,隐匿性乙型肝炎4例,肝淀粉样变性2例,血色病2例,肝糖原累积症2例,血吸虫病1例, Dubin-Johnson综合征1例,1例弓形虫病经行电镜检查确诊,6例经肝穿刺仍未明确病因。原发性胆汁性肝硬化病理主要改变为胆小管非化脓性炎症,病理分期为I-IV期,不同病理分期可见到胆小管增生、减少甚至消失。自身免疫性肝炎界面明显,小叶内炎症通常明显且弥漫,表现为点、灶状坏死,也可出现凋亡。肝细胞水变性常见,较重的病例可形成桥接坏死,胆管破坏不明显,汇管区及周围、桥接坏死区及小叶内有不同程度纤维化,病理分级在G2S1-G4S4之间。脂肪性肝病见肝细胞脂肪变、气球样变,部分伴有小叶炎症,纤维化分期S1-S3。隐匿性乙型肝炎的病理变化主要见汇管区炎症,淋巴细胞浸润,可见碎屑坏死,汇管区扩大,汇管区及小叶内的纤维化,可见不同程度小叶内肝细胞水变性,点、灶状坏死甚至桥接坏死,病理分级在G1S0-G3S3之间,免疫组织化学HBcAg和/或的HBsAg阳性。肝淀粉样变性病理检查示肝细胞与血窦内大量伊红淀粉样物沉积,导致肝细胞索受压萎缩变窄,小叶内及门管区炎症不明显,刚果红染色阳性(图1)。血色病见肝细胞内明显铁色素沉积(图2)。肝糖原累积症可见肝细胞广泛透明变性,胞浆空淡,细胞轻度肿胀,似植物细胞,伴大泡性脂肪变性, Dpas(+),部分细胞内

充满红色Dpas阳性物质。血吸虫病可见血吸虫虫卵。电镜下见弓形虫棒状体是弓形虫病的特征性改变。Dubin-Johnson综合征肝组织肉眼观呈黑褐色,镜下肝组织结构基本正常,小叶中心部位肝细胞内有大量粗大的棕褐色色素颗粒。6例未确诊患者表现为肝脏非特异性炎症,病理分级为G1S0-G3S2。

3 讨论

临床上肝功能损害的原因众多,包括感染、自身免疫、酒精、药物及毒物、遗传代谢疾病以及继发于其他疾病等^[2]。由于部分疾病尚缺乏特异诊断方法,常规检查并不能发现病因,绝大部分患者需进行肝穿刺活检行病理检查才能诊断。而目前肝活检在市、县级医院开展并不普遍,故不明原因的肝损害在我国非常常见。Czaja^[3]报道大约有5.4%的肝病者病因不清,其中5%-30%的患者已经进展为肝硬化,3%-14%的患者等待肝移植。

在本组病例中,自身免疫性肝病占多数,故临床上应提高对自身免疫性肝病的重视程度。由于自身免疫性肝病起病隐匿,临床表现无特异性,部分自身免疫性肝病者自身抗体检测均阴性,需通过肝穿病理才能最终明确^[4,5]。对有谷氨酰转氨酶、碱性磷酸酶升高的患者,如线粒体抗体M2亚型阴性,需注意线粒体抗体阴性原发性胆汁性肝硬化可能,对此类患者肝穿刺病理检查尤为重要^[6,7]。近年来,随着人们生活水平的提高,和生活方式的变化,脂肪性肝病的发病率也明显上升,脂肪性肝病已经成为不明原因肝损害中重要原因之一^[8,9]。隐匿性乙型肝炎占慢性乙型肝炎患者的10%-25%左右,但因其临床症状不典型,有时仅表现为肝功能异常而被临床医生忽略^[10,11]。导致隐匿性HBV感染的原

因主要是由于血清病毒含量低, 常规检测难以检出, 另外与基因变异、ELISA检测试剂及HBV DNA检测方法灵敏度不高等因素有关^[12-14]。临床医师在除外其他病毒性肝炎的同时, 应考虑到存在隐匿性HBV感染可能。本组患者中有4例免疫组织化学HBcAg和/或的HBsAg阳性, 因此对乙型肝炎病毒标志物阴性但肝功能异常患者, 应进一步行肝组织病理学检查和免疫组织化学明确诊断。肝脏的寄生虫感染比较少见, 本组病例中共发现1例弓形虫感染和1例血吸虫病。对有牲畜家禽密切接触史和来自流行病疫区患者要注意仔细询问病史和分析, 针对性进行病理检查有助于确诊。对伴随肝肿大的肝功能异常患者, 常规检查未能明确病因时要考虑到遗传代谢性疾病可能。本组患者发现了肝淀粉样变性、血色病、肝糖原累积症等病例, 说明遗传代谢性疾病虽然少见, 但并不意味着没有, 对有可能性的病例在肝组织病理检查时做相应的特殊染色才能明确诊断^[15-17]。1例皮肤巩膜黄染15年患者, 多次查血清总胆红素轻度升高, 但转氨酶均正常, 辗转于多家医院未能确诊, 最后行肝穿活检诊断为Dubin-Johnson综合征^[18]。极少数病例行肝穿刺检查仍无法确诊, 病理检查为非特异性炎症, 提示还存在其他引起肝损害的未知因素, 有待于进一步研究。

总之, 详细了解病史非常重要, 这样有助于发现诊断线索。而仔细查体, 对实验室检查结果进行详细分析则有助于明确诊断方向, 行肝穿刺活检时更有针对性, 必要时可行特殊染色。在诊断不明原因肝损害之前, 首先要排除常见原因引起的肝损害, 并排外酒精、药物等因素, 还需排外肿瘤和其他基础疾病引起的继发性肝损害, 这样才能考虑少见的一些疾病和遗传代谢性疾病。肝穿组织病理检查对不明原因肝损害的诊断和鉴别诊断有不可替代的价值, 同时可以了解肝损害的程度, 为判断预后和指导治疗提供了重要依据。但由于该检查为有创检查, 有一定风险, 很多患者畏惧和排斥该检查, 从而延误病情。目前肝脏穿刺多在超声引导下进行, 安全性较高且并发症较少, 所以应对适合肝穿刺病例给予一定的鼓励。本组病例中绝大多数患

者通过肝活检病理检查获得确诊, 而部分病例已经发现为肝纤维化和肝硬化, 所以对常规检查无法明确病因的肝损害患者, 若无肝穿刺禁忌症, 应及时行肝组织活检, 争取早期诊断, 早期治疗。

4 参考文献

- 1 范平, 江军, 何维新, 陈仕祥和, 熊志远, 陈玺卿, 王德杨. 不明原因肝功能异常患者中自身免疫性肝病的临床分析. 胃肠病学 2010; 15: 544-545
- 2 王临旭, 白宪光. 不明原因肝病的病因研究现状. 中国医师杂志 2006; 8: 143-144
- 3 Czaja AJ. Cryptogenic chronic hepatitis and its changing guise in adults. *Dig Dis Sci* 2011; 56: 3421-3438 [PMID: 21647651 DOI: 10.1007/s10620-011-1769-9]
- 4 Invernizzi P. Geoepidemiology of autoimmune liver diseases. *J Autoimmun* 2010; 34: J300-J306 [PMID: 20036105 DOI: 10.1016/j.jaut.2009.12.002]
- 5 Gacad V, Waller K. Cryptogenic hepatitis: a case study in autoantibody negative autoimmune hepatitis. *Clin Lab Sci* 2011; 24: 196-201 [PMID: 22288215]
- 6 李祥金, 杨晋辉. 原发性胆汁性肝硬化AMA-M2阴性患者的临床及病理特点. 世界华人消化杂志 2009; 17: 1676-1679
- 7 王绮夏, 沈镭, 陈晓宇, 邱德凯, 马雄. 抗线粒体抗体阴性原发性胆汁性肝硬化患者的临床及病理学特点. 中华肝脏病杂志 2011; 19: 340-344
- 8 Ruhl CE, Everhart JE. Epidemiology of nonalcoholic fatty liver. *Clin Liver Dis* 2004; 8: 501-19, vii [PMID: 15331060]
- 9 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
- 10 Biroscak BJ, Fiore AE, Fasano N, Fineis P, Collins MP, Stoltman G. Impact of the thimerosal controversy on hepatitis B vaccine coverage of infants born to women of unknown hepatitis B surface antigen status in Michigan. *Pediatrics* 2003; 111: e645-e649 [PMID: 12777580]
- 11 王贵强, 斯崇文. 应重视对隐匿性乙型肝炎的诊断. 中华内科学杂志 2002; 41: 649-650
- 12 周小茜, 徐基成, 游国琼. 20例不明原因肝炎患者免疫组织化学结果分析. 中华肝脏病杂志 2007; 15: 711
- 13 Raimondo G, Pollicino T, Romanò L, Zanetti AR. A 2010 update on occult hepatitis B infection. *Pathol Biol (Paris)* 2010; 58: 254-257 [PMID: 20303674 DOI: 10.1016/j.patbio.2010.02.003]
- 14 刘伟, 赵伟, 罗禅. 不明原因持续肝功能异常患者肝组织和外周血单核细胞中乙型肝炎病毒DNA检测分析. 中华消化杂志 2004; 24: 630-631
- 15 左丽丽, 吴华美, 杨黎宏, 唐映梅, 杨晋辉. 肝糖原累积病1例. 世界华人消化杂志 2013; 21: 2623-2626
- 16 左丽丽, 胥莹, 杨婧, 吴华美, 杨晋辉. 肝血色病并肝癌1例. 世界华人消化杂志 2013; 21: 3179-3182
- 17 曹丽玲, 赵斌, 赖苇, 罗志刚, 陈学平. 系统性淀粉样变肝功能损害1例. 中华肝脏病杂志 2010; 18: 71
- 18 杨晋辉, 尧颖, 徐智媛, 唐映梅, 陈学平. Dubin-Johnson综合征一例. 肝脏 2008; 13: 124

编辑 郭鹏 电编 鲁亚静

同行评价

该文章是平时临床中比较常见的问题, 对临床医师有参考价值, 希望能够更深一步地探讨。



胆囊炎和胆系结石手术患者肝组织病理分析57例

祝达, 马海林, 马志萍, 阿丽亚·热哈提, 希尔娜依·阿不都黑力力, 范晓棠, 何方平

■背景资料

因右上腹部不适, 诊断为慢性胆囊炎而行胆囊摘除手术的患者, 约40%手术后临床症状并未得到改善, 我们因此探讨胆系良性病变手术患者是否合并肝脏慢性疾患。

祝达, 马海林, 阿丽亚·热哈提, 希尔娜依·阿不都黑力力, 范晓棠, 何方平, 新疆医科大学第一附属医院肝病科 新疆维吾尔自治区乌鲁木齐市 830011

马志萍, 新疆医科大学第一附属医院病理科 新疆维吾尔自治区乌鲁木齐市 830011

祝达, 在读硕士, 主要从事各种肝脏疾病的临床研究。

新疆维吾尔自治区科技支撑基金资助项目, No. 201141137

国家自然科学基金地区面上基金资助项目, No. 81360138

作者贡献分布: 此课题由祝达与何方平设计; 研究过程由祝达、马海林、阿丽亚·热哈提、希尔娜依·阿不都黑力力及范晓棠操作完成; 病理分析由马志萍完成; 数据分析由祝达完成; 本文写作由祝达完成。

通讯作者: 何方平, 教授, 主任医师, 博士生导师, 830011, 新疆维吾尔自治区乌鲁木齐市鲤鱼山南路137号, 新疆医科大学第一附属医院肝病科。hefp@sina.com

电话: 0991-4366305

收稿日期: 2014-01-05 修回日期: 2014-01-26

接受日期: 2014-03-28 在线出版日期: 2014-04-28

Liver pathology in patients undergoing surgical treatment for biliary calculus or inflammation: Analysis of 57 cases

Da Zhu, Hai-Lin Ma, Zhi-Ping Ma, Aliya·Rehati, Xiernayi·Abuduhelili, Xiao-Tang Fan, Fang-Ping He

Da Zhu, Hai-Lin Ma, Aliya·Rehati, Xiernayi·Abuduhelili, Xiao-Tang Fan, Fang-Ping He, Department of Hepatology, the First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830011, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China
Zhi-Ping Ma, Department of Pathology, the First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830011, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China

Supported by: Science and Technology Supported Foundation of Xinjiang Uygur Autonomous Region, No. 201141137; Area General Program of National Natural Science Foundation of China, No. 81360138

Correspondence to: Fang-Ping He, Professor, Chief Physician, Department of Hepatology, the First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, 137 Liyushan South Road, Urumqi 830011, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China. hefp@sina.com

Received: 2014-01-05 Revised: 2014-01-26

Accepted: 2014-03-28 Published online: 2014-04-28

Abstract

AIM: To discuss the cause and effect relationship between biliary calculus or inflammation and liver damage in the patients undergoing surgery for benign biliary system diseases.

METHODS: A total of 1479 patients underwent

surgery for calculus of the bile duct, cholangitis, gallstones or cholecystitis from June 1, 2012 to May 31, 2013 at our hospital, of whom 120 underwent surgical liver pathology analysis, because their liver morphology was found to be abnormal by preoperative ultrasound, CT or MRI. There were 57 cases of liver injury for unknown reasons after excluding hepatitis B virus, hepatitis C virus, alcoholic liver disease, drug-induced liver disease, autoimmune liver disease, liver hydatid, hepatic cyst, hepatic hemangioma, hepatoma and biliary tract cancer. We analyzed and discussed the possible pathogenesis of these 57 cases.

RESULTS: Most of the patients undergoing biliary tract surgery had pathological liver injury (71.93%). Liver fibrosis was observed in 50.88% of cases. In comparison with calculus of the bile duct and cholangitis, gallstones and cholecystitis were more easily accompanied by steatosis (47.1% vs 17.5%, $P < 0.05$, RR = 2.689, 95% CI: 0.05-6.234; OR = 4.190, 95% CI: 1.196-14.683). Steatosis was more easily accompanied by inflammatory necrosis (26.7% vs 7.1%, $P < 0.05$, RR = 3.733, 95% CI: 0.05-14.780; OR = 4.727, 95% CI: 0.917-24.362). Diabetes was easily accompanied by inflammatory necrosis (42.9% vs 8.0%, $P < 0.05$, RR = 5.357, 95% CI: 0.05-19.094; OR = 8.625, 95% CI: 1.408-52.828).

CONCLUSION: In patients undergoing surgical resection for biliary tract diseases, quite a number of them have the clinical symptoms of non-alcoholic fatty liver disease. Therefore, it is necessary to strengthen the assessment of metabolic liver disease, especially non-alcoholic fatty liver disease, before deciding whether to manage biliary calculus or inflammation by surgical methods.

© 2014 Baishideng Publishing Group Co., Limited. All rights reserved.

Key Words: Liver; Pathology; Benign biliary disease; Non-alcoholic fatty liver disease

Zhu D, Ma HL, Ma ZP, Aliya Rehati, Xiernayi·Abuduhelili, Fan XT, He FP. Liver pathology in patients undergoing surgical

■同行评议者

胡国信, 副教授, 主任医师, 南昌大学第一附属医院 传染科

treatment for biliary calculus or inflammation: Analysis of 57 cases. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(12): 1734-1738 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/1734.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i12.1734>

摘要

目的: 从肝脏病理组织学角度, 探讨在因胆系良性病变手术的患者中, 胆囊炎或胆系结石与肝脏损害之间的联系。

方法: 回顾性分析2012-06-01/2013-05-31因胆囊炎或胆囊结石行胆囊切除术, 和因胆管结石行胆管切开取石手术切除的患者共1479例, 其中120例因术前临床资料(超声、CT、MRI)或术中发现肝脏形态异常而行肝组织学检查, 排除乙型病毒性肝炎、丙型病毒性肝炎、酒精性肝病、药物性肝病、自身免疫性肝病、肝包虫、肝囊肿、肝血管瘤、肝脏及胆道肿瘤, 有57例肝脏损伤原因不明。我们对这57例进行了分析及探讨。

结果: (1)本研究的胆道手术患者中, 大部分病理学上存在肝脏损伤(71.93%), 其中肝纤维化者占50.88%; (2)胆囊结石或炎症较胆管结石或炎症, 合并脂肪变的显著性增高(47.1% vs 17.5%, $P < 0.05$, RR = 2.689, 95%CI: 1.160-6.234; OR = 4.190, 95%CI: 1.196-14.683); (3)脂肪变合并炎症坏死的显著性增高(26.7% vs 7.1%, $P < 0.05$, RR = 3.733, 95%CI: 0.943-14.780; OR = 4.727, 95%CI: 0.917-24.362); (4)糖尿病合并炎症坏死的显著性增高(42.9% vs 8.0%, $P < 0.05$, RR = 5.357, 95%CI: 1.503-19.094; OR = 8.625, 95%CI: 1.408-52.828)。

结论: 本研究从肝组织病理学角度观察这些因胆道疾病行手术切除患者的肝脏损伤特征, 结合其临床症状符合非酒精性脂肪性肝病的特点。

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 肝脏; 病理; 良性胆系疾病; 非酒精性脂肪性肝病

核心提示: 非酒精性脂肪性肝病的右上腹部不适有可能被患者和外科医师归类为慢性胆囊炎相关症状而行胆囊切除术, 术后症状未得到改善, 本文收集胆系手术中同时行肝组织学活检的患者, 发现非酒精性脂肪性肝病及2型糖尿病等合并症在慢性胆囊炎行胆囊摘除术者显著升高。首次从肝脏病理学角度提示, 慢性胆囊炎手术切除适应症应该首先排除肝脏慢性炎症导致的胆囊炎性改变。

祝达, 马海林, 马志萍, 阿丽亚·热哈提, 希尔娜依·阿不都黑力力, 范晓棠, 何方平. 胆囊炎和胆系结石手术患者肝组织病理分析57例. *世界华人消化杂志* 2014; 22(12): 1734-1738 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/1734.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i12.1734>

0 引言

临床上常可见胆道结石或炎症合并肝脏损伤^[1]。有文献报道是由于胆系疾病造成肝脏继发性损害, 并认为通过手术就可以解决^[2,3]。但临床上仍有手术后原有症状不缓解的现象, 且在胆道疾病与肝脏疾病的因果关系上尚无定论。范建高等^[4]的一份3175例的流行病学调查提示脂肪肝与胆石症的发病有关, 多数情况可能是脂肪肝发病先于胆石症, 并有报道结果与之类似^[5], 但确定胆道疾病和肝脏损害的证据多为影像学或血清学研究证据, 而缺乏直接的组织学依据。本文希望从肝脏病理组织学角度, 探讨在因胆系良性病变手术的患者中, 胆囊炎或胆系结石与肝脏损害之间的联系。

1 材料和方法

1.1 材料 选择2012-06-01/2013-05-31在新疆医科大学第一附属医院因胆囊炎或胆囊结石行胆囊切除术, 和因胆管结石行胆管切开取石手术切除的患者共1479例, 其中120例因术前临床资料或术中发现肝脏形态异常而行肝组织学检查, 排除乙型病毒性肝炎、丙型病毒性肝炎、酒精性肝病、药物性肝病、自身免疫性肝病、肝包虫、肝囊肿、肝血管瘤、肝脏及胆道肿瘤, 有57例肝脏损伤原因不明。其中男性21例(36.8%), 女性36例(63.2%), 平均年龄 59.33 ± 14.58 岁(14-83岁)。汉族26例(45.6%), 少数民族31例(54.4%), 其中维吾尔族17例(29.8%), 哈萨克族5例(8.8%), 回族9例(15.8%)。

1.2 方法 入组患者均手术获取相关胆管及胆囊良性病变组织, 于肝右叶下缘距胆囊床处切取大小约 $1 \text{ cm} \times 0.5 \text{ cm} \times 0.5 \text{ cm}$ 的楔形肝组织, 行病理学检查。所有标本均经过常规伊红-苏木精(HE)染色镜检及Masson染色, 并行免疫组织化学检查。按相关标准或指南排除乙型病毒性肝炎、丙型病毒性肝炎、酒精性肝病、药物性肝病、自身免疫性肝病、肝包虫、肝囊肿、肝血管瘤、肝脏及胆道肿瘤^[6-10]。肝脏病理学诊断按中华医学会肝脏病学分会脂肪肝和酒精性肝病学组制定的标准^[11]来进行, 脂肪变为F1-4级, 炎

■ 研究前沿

非酒精性脂肪性肝病已经成为临床发病率最高的慢性肝脏疾病, 其临床表现的右上腹部不适有可能被患者和外科医师归类为慢性胆囊炎相关症状, 但该领域相关报道少见。

■ 相关报道

范建高教授通过血清学生化指标分析认为可能胆囊手术中一部分患者临床不适为非酒精性肝病所致,这意味着胆囊摘除手术适应症有必要改进,但范教授并未提供组织学相关证据。

表 1 本组胆道手术患者肝脏病理损伤比率 $n(\%)$

疾病分类	n	肝脏病理学改变	纤维化	炎症坏死	脂肪变
胆管疾病	40	29(50.88)	21(36.84)	5(8.77)	7(12.28)
胆囊疾病	17	12(21.05)	8(14.04)	2(3.51)	8(14.04)
合计	57	41(71.93)	29(50.88)	7(12.28)	15(26.32)

表 2 胆囊、胆管结石或炎症与肝脏损伤的关系 $n(\%)$

疾病分类	脂肪变		炎症坏死		纤维化	
	有	无	有	无	有	无
胆管疾病	7(17.5)	33(82.5)	5(12.5)	35(87.5)	21(52.5)	19(47.5)
胆囊疾病	8(47.1)	9(52.9)	2(11.8)	15(88.2)	8(47.1)	9(52.9)

表 3 脂肪变与炎症坏死、纤维化的关系 $n(\%)$

脂肪变	炎症坏死		纤维化	
	有	无	有	无
有	4(26.7)	11(73.3)	5(33.3)	10(66.7)
无	3(7.1)	39(92.9)	24(57.1)	18(42.9)

炎症坏死为G1-4级,纤维化为S1-4级。胆管及胆囊良性疾病诊断标准按中华医学会外科学分会胆道外科学组制定的标准^[12,13]来进行,将胆管结石或炎症(含合并胆囊结石或炎症者)与单纯胆囊结石或炎症分为两组。按中华医学会糖尿病学分会制定的标准^[14]将患有糖尿病与无糖尿病的患者分为两组。

统计学处理 所得数据经SPSS17.0统计软件分析。计数资料用率表示,采用四格表 χ^2 检验进行分析。以双侧检验 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 肝脏病理学损伤构成比 本组胆道手术患者中,存在肝脏损伤者41例,占总数的71.93%。其中肝纤维化者29例(50.88%),炎症坏死者7例(12.28%),脂肪变者15例(26.32%)(表1)。具体构成比为:单纯脂肪变7例(12.28%),单纯炎症坏死2例(3.51%),单纯纤维化23例(40.35%),脂肪变合并炎症坏死3例(5.26%),脂肪变合并纤维化4例(7.02%),炎症坏死合并纤维化1例(1.75%),脂肪变合并炎症坏死合并纤维化1例(1.75%)。

2.2 胆囊、胆管结石或炎症与肝脏损伤的关系 本研究中胆囊结石或炎症较胆管结石或炎症,合并脂肪变的显著性增高(47.1% vs 17.5%,

$P<0.05$, RR = 2.689, 95%CI: 1.160-6.234; OR = 4.190, 95%CI: 1.196-14.683)。合并炎症坏死、纤维化的比例,胆囊结石或炎症组略大于胆管结石或炎症组,但无统计学意义($P>0.05$)(表2)。

2.3 脂肪变与炎症坏死、纤维化的关系 本研究中,脂肪变患者合并炎症坏死的显著性增高(26.7% vs 7.1%, $P<0.05$, RR = 3.733, 95%CI: 0.943-14.780; OR = 4.727, 95%CI: 0.917-24.362)。脂肪变合并纤维化的比例未高于非脂肪变组(33.3% vs 57%),无统计学意义($P>0.05$)(表3)。

2.4 糖尿病与脂肪变、炎症坏死、纤维化的关系 本研究中,糖尿病合并炎症坏死的显著性增高(42.9% vs 8.0%, $P<0.05$, RR = 5.357, 95%CI: 1.503-19.094; OR = 8.625, 95%CI: 1.408-52.828)。糖尿病合并脂肪变和纤维化的比例高于非糖尿病组,无统计学意义($P>0.05$)(表4)。

3 讨论

胆管及胆囊结石或炎症为常见的胆系良性疾病,目前指南认为其中胆道炎症90%-95%是由胆道结石引起^[12],患者多以消化不良、上腹疼痛、胆绞痛等症状就诊,其解决手段主要是外科方式,随着腹腔镜技术的广泛应用,使手术适应症扩大化,相对应的胆石症复发、胆囊切除术后综合征、胆管损伤等并发症也有所增多^[13]。但除胆绞痛外,其他症状与结石似乎无必然联系^[14,15],2011版胆囊良性疾病治疗决策的专家共识中认为轻微或不典型症状可能源于其他上腹部脏器病变,同时也建议这类患者不需行预防性手术^[13]。但到底是源于哪些上腹部病变,非酒精性脂肪性肝病相关慢性炎症是否为其中一个病因,目前报

表 4 糖尿病与肝脏损伤的关系 n(%)

糖尿病	脂肪变		炎症坏死		纤维化	
	有	无	有	无	有	无
有	3(42.9)	4(57.1)	3(42.9)	4(57.1)	4(57.1)	3(42.9)
无	12(24.0)	38(76.0)	4(8.0)	46(92.0)	25(50.0)	25(50.0)

道并不多见。

本次研究发现, 这57例胆道手术患者中, 胆囊疾病患者合并肝脏脂肪变的显著性升高 ($P<0.05$), 提示非酒精性脂肪性肝病使患者更易合并胆囊疾病, 包括炎症和结石, 甚至一部分患者的胆囊炎症临床表现实际上是非酒精性脂肪性肝病的临床表现。这与范建高等的研究结论是一致的^[4]。其机制可能是因为在胆石形成的主要原因为胆汁酸代谢异常^[16], 而胆汁酸代谢依赖于肝细胞、毛细胆管以及胆管内皮细胞表面转运蛋白的调节^[17], 从而由脂肪肝造成了胆汁酸代谢异常^[18], 也有报道认为是脂肪肝患者小肠细菌过生长^[19], 导致结肠运动改变, 从而影响胆汁酸代谢。也发现了伴有脂肪变及糖尿病的肝脏组织, 有更高的炎症坏死的倾向 ($P<0.05$), 伴有糖尿病的肝脏组织, 似乎有更高的脂肪变及纤维化的倾向, 但无统计学意义 ($P>0.05$)。而在相关报道中, 糖尿病对肝脏的病理损伤主要是核内糖原空洞、脂肪变性、间质纤维组织增生^[20]。这提示本组胆道手术患者可能主要为脂肪性肝病患者。本研究中的患者大部分存在慢性肝损伤病理学改变, 包括纤维化(50.88%)和炎症坏死(12.28%), 提示这些因胆道症状性手术切除的患者, 相当一部分的临床症状可能是脂肪性肝病的表现。

脂肪性肝病与胆石症存在共同的危险因素, 如肥胖、胰岛素抵抗及糖尿病等, 两者常常并存^[21-23]。而脂肪肝也可见消化不良、上腹疼痛不适症状。这提示可能是脂肪性肝病增加了胆囊结石的不适感, 增加了患者因胆囊结石就诊的频率, 甚至增加了患者选择手术摘除胆囊的倾向性。

本研究对新疆地区患者胆道良性疾病及其肝脏病理学改变进行了分析, 但本研究样本量较少(57例), 所得出的结果可能受抽样误差的影响, 进一步扩大样本量评估是必要的。

总之, 本研究从肝组织病理学角度观察这些因胆道疾病行手术切除患者的肝脏损伤特征, 结

合其临床症状符合非酒精性脂肪性肝病的特点。

4 参考文献

- Buchner AM, Sonnenberg A. Factors influencing the prevalence of gallstones in liver disease: the beneficial and harmful influences of alcohol. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 905-909 [PMID: 12003426]
- Volmer J. [Coincidence of liver cirrhosis and gallstones]. *Dtsch Z Verdau Stoffwechselfkr* 1986; 46: 16-21 [PMID: 3720629]
- 叶明, 乐美兆, 宋小明, 张茂红, 李桂梅. 胆囊结石肝细胞和胆管黏液上皮化生的超微结构. *临床与实验病理学杂志* 2001; 7: 213-215
- 范建高, 陈兰, 朱军, 吴坚炯, 李新建, 李锐, 李峰. 脂肪肝与胆石症关系的流行病学调查. *胃肠病学* 2005; 10: 110-112
- 刘瑛, 张弛, 王敏, 熊璞, 陈晶, 王霞, 李华珠, 杨晓春, 周桂莲. 非酒精性脂肪性肝病增加胆囊结石患病风险. *重庆医科大学学报* 2011; 36: 1122-1124
- 中华医学会肝病学分会、感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南. *中华肝脏病杂志* 2005; 13: 881-891
- 中华医学会肝病学分会、中华医学会传染病与寄生虫病学分会. 丙型肝炎防治指南. *中华肝脏病杂志* 2004; 12: 194-198
- 中华医学会肝病学分会脂肪肝和酒精性肝病学组. 酒精性肝病诊疗指南. *中华肝脏病杂志* 2006; 14: 194-198
- 中华医学会风湿病学分会. 自身免疫性肝病诊断和治疗指南. *中华风湿病学杂志* 2011; 15: 556-558
- 中华人民共和国卫生部. 原发性肝癌诊疗规范(2011年版). *临床肿瘤学杂志* 2011; 16: 929-946
- 中华医学会肝病学分会脂肪肝和酒精性肝病学组. 非酒精性脂肪性肝病诊疗指南. *中华肝脏病杂志* 2006; 14: 161-163
- 中华医学会外科学分会胆道外科学组. 急性胆道系统感染的诊断和治疗指南(2011版). *中华消化外科杂志* 2011; 10: 9-13
- 中华医学会外科学分会胆道外科学组. 胆囊良性疾病治疗决策的专家共识(2011版). *中华消化外科杂志* 2011; 10: 14-19
- 中华医学会糖尿病学分会. 中国2型糖尿病防治指南(2010年版). *中国糖尿病杂志* 2012; 20: 1-36
- Berger MY, van der Velden JJ, Lijmer JG, de Kort H, Prins A, Bohnen AM. Abdominal symptoms: do they predict gallstones? A systematic review. *Scand J Gastroenterol* 2000; 35: 70-76 [PMID: 10672838]
- 张汝玲, 陆伦根. 胆道及胆道疾病的研究现状与展望. *临床肝胆病杂志* 2012; 28: 481-483
- Dawson PA, Lan T, Rao A. Bile acid transporters. *J Lipid Res* 2009; 50: 2340-2357 [PMID: 19498215]
- 宗春华, 徐雷鸣, 王秀玲. 脂肪肝和胆石病的血清胆汁酸分析. *中华消化杂志* 1999; 19: 133-134
- Veysey MJ, Thomas LA, Mallet AI, Jenkins PJ, Besser GM, Murphy GM, Dowling RH. Colonic transit influences deoxycholic acid kinetics. *Gastroenterology* 2001; 121: 812-822 [PMID: 11606495]

■创新盘点

本文从胆系良性疾病手术术后患者切入, 收集手术中同时行肝组织学活检的患者, 分析其合并肝脏慢性炎症患者的可能临床因素, 发现非酒精性脂肪性肝病及2型糖尿病等合并症在慢性胆囊炎行胆囊摘除术者显著升高。

■同行评价

本文有一定的临床实际意义,方法科学,数据真实、可靠,讨论分析恰当、客观。

- 20 韦敏怡, 冼苏, 冼苏, 秦映芬, 黄松. 糖尿病患者肝脏病变的病理研究. *中华糖尿病杂志* 2005; 13: 454-455
- 21 Ramos-De la Medina A, Remes-Troche JM, Roesch-Dietlen FB, Pérez-Morales AG, Martínez S, Cid-Juarez S. Routine liver biopsy to screen for nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) during cholecystectomy for gallstone disease: is it justified? *J Gastrointest Surg* 2008; 12: 2097-2102; discussion 2102 [PMID: 18825466 DOI: 10.1007/s11605-008-0704-7]
- 22 Grundy SM. Metabolic complications of obesity. *Endocrine* 2000; 13: 155-165 [PMID: 11186217]
- 23 Bargiggia S, Maconi G, Elli M, Molteni P, Ardizzone S, Parente F, Todaro I, Greco S, Manzionna G, Bianchi Porro G. Sonographic prevalence of liver steatosis and biliary tract stones in patients with inflammatory bowel disease: study of 511 subjects at a single center. *J Clin Gastroenterol* 2003; 36: 417-420 [PMID: 12702985]

编辑 田滢 电编 鲁亚静



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有

• 消息 •

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

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

血清降钙素原预测胆道梗阻患者的胆道感染

段键, 李智涛, 曾仲, 邹文香, 黄智, 彭沙沙

段键, 李智涛, 曾仲, 邹文香, 黄智, 彭沙沙, 昆明医科大学第一附属医院器官移植中心 云南省昆明市 650032
段键, 医学硕士, 主治医师, 主要从事肝胆外科疾病及肝移植的临床研究。

云南省教育厅科学研究基金资助项目, No. 2013C245
作者贡献分布: 本研究由段键与曾仲设计; 邹文香与黄智收集整理数据; 彭沙沙与李智涛统计分析数据; 本论文写作由段键与彭沙沙完成。

通讯作者: 彭沙沙, 650032, 云南省昆明市西昌路295号, 昆明医科大学第一附属医院器官移植中心, psj86@vip.qq.com
电话: 0871-65324888-2436

收稿日期: 2014-03-08 修回日期: 2014-03-20

接受日期: 2014-03-28 在线出版日期: 2014-04-28

Serum procalcitonin measurement for detection of biliary infection in patients with biliary tract obstruction

Jian Duan, Zhi-Tao Li, Zhong Zeng, Wen-Xiang Zou, Zhi Huang, Sha-Sha Peng

Jian Duan, Zhi-Tao Li, Zhong Zeng, Wen-Xiang Zou, Zhi Huang, Sha-Sha Peng, Organ Transplantation Center, the First Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming 650032, Yunnan Province, China

Supported by: the Scientific Research Foundation of Yunnan Provincial Education Department, No. 2013C245

Correspondence to: Sha-Sha Peng, Master of Medicine, Organ Transplantation Center, the First Affiliated Hospital of Kunming Medical University, 295 Xichang Road, Kunming 650032, Yunnan Province, China. psj86@vip.qq.com
Received: 2014-03-08 Revised: 2014-03-20

Accepted: 2014-03-28 Published online: 2014-04-28

Abstract

AIM: To prospectively evaluate procalcitonin (PCT) as a marker for the detection of biliary tract infection in patients with biliary tract obstruction.

METHODS: Forty-five patients were divided into two groups based on results of bile cultivation. Blood samples were collected for measuring PCT, CRP, and WBC when patients were admitted.

RESULTS: Of the 45 patients, 14 had biliary tract infection and 31 did not have. PCT level was significantly higher in the culture positive group ($7.15 \text{ ng/L} \pm 10.06 \text{ ng/L}$) as compared to the culture negative group ($0.29 \text{ ng/L} \pm 0.38 \text{ ng/L}$) ($P < 0.05$), while there were no statistical

significances in CRP and WBC between the two groups.

CONCLUSION: This study showed that PCT could be used as a marker to detect biliary tract infection promptly.

© 2014 Baishideng Publishing Group Co., Limited. All rights reserved.

Key Words: Procalcitonin; Biliary tract obstruction; Infection

Duan J, Li ZT, Zeng Z, Zou WX, Huang Z, Peng SS. Serum procalcitonin measurement for detection of biliary infection in patients with biliary tract obstruction. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(12): 1739-1742 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/1739.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i12.1739>

摘要

目的: 探讨通过检测血清降钙素原(procalcitonin, PCT)评估胆道梗阻患者是否存在隐性胆道感染的价值。

方法: 胆道梗阻而无胆管炎临床发作的45例患者术前抽取血清检测降钙素原、C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、白细胞(white blood cell, WBC)计数, 术中留取胆汁培养; 按照胆汁培养结果分为胆道感染组和非感染组, 两组间统计分析降钙素原有无差异。

结果: 本研究45例患者, 其中感染组(14例), 对照组(31例), 在感染组PCT检测值为 $7.15 \text{ ng/L} \pm 10.06 \text{ ng/L}$, 较对照组($0.29 \text{ ng/L} \pm 0.38 \text{ ng/L}$)明显升高, 两组均值差异有统计学意义($P < 0.05$)。

结论: 降钙素原可作为胆道隐性感染的敏感、准确、及时预测指标。

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 降钙素原; 胆道疾病; 感染

核心提示: 胆道感染并发急性化脓性胆管炎是造

■背景资料

胆道感染是胆系结石、胆管肿瘤及其他胆管疾病最常见的并发症, 急性化脓性胆管炎是造成全身炎症反应综合征、脓毒症、多脏器功能不全和患者死亡的重要原因之一。大量研究表明血清降钙素原(procalcitonin, PCT)在细菌所致的败血症、肺部感染、尿路感染、骨科感染、儿科细菌性脑膜炎等系统感染中均能特异性升高, 通过PCT早期预测和诊断胆道感染和早期抗感染治疗具有重要临床意义。

■同行评议者

秦建民, 主任医师, 上海中医药大学附属普陀医院普外科

■相关报道

Brunkhorst等研究发现降钙素原对于早期识别胆源性胰腺炎具有重要意义,有利于早期抗感染治疗,从而避免了急性梗阻性化脓性胆管炎的发生而引起的全身炎症反应综合征和多脏器功能不全。

成全身炎症反应综合征、脓毒症、多脏器功能不全和患者死亡的重要原因,本文通过对比研究血清降钙素原(procalcitonin, PCT)、C反应蛋白(C-reactive protein)、白细胞(white blood cell)在早期诊断胆道隐匿性感染之间的差异,讨论PCT早期诊断胆道感染的优点,通过PCT早期预测和诊断胆道感染和早期抗感染治疗,可有效防止严重并发症的发生,明显缩短住院时间及降低治疗费用。

段键, 李智涛, 曾仲, 邹文香, 黄智, 彭沙沙. 血清降钙素原预测胆道梗阻患者的胆道感染. 世界华人消化杂志 2014; 22(12): 1739-1742 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/1739.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i12.1739>

0 引言

胆道感染(biliary tract infection, BTI)是胆系结石、胆管肿瘤及其他胆管疾病最常见的并发症,也是造成全身炎症反应综合征(systemic inflammatory response syndrome, SIRS)、脓毒症(sepsis)、多脏器功能不全(multiple organ dysfunction syndrome, MODS)和死亡的重要原因之一。因此,胆道感染的早期诊断和有效的预防措施具有重要的临床意义。有临床胆管炎发作的胆道感染较易诊断,但此时多已并发多系统感染,故在胆管炎尚未发作时能够及时诊断并抗感染治疗,将缩短抗感染疗程、减轻病情。然而在无胆管炎临床表现的胆道梗阻患者,很难通过体格检查、血常规、影像学等常规检查判定其是否有胆道感染。而术中抽取胆汁进行培养,取得结果至少需要24-48 h。如果医生在这期间预防性应用抗生素,将增加无感染患者的医疗费用,并增加耐药菌株的产生。而如果未及时使用抗生素也将导致感染患者病程迁延甚至病情的进一步发展。如果能通过敏感检测手段早期发现胆道感染,既能缩小抗生素适用范围,又能更早地针对性抗感染治疗。血清降钙素原(procalcitonin, PCT)已被证实可作为细菌感染的蛋白标志物^[1]。PCT在机体受到刺激后2-6 h即开始增加,而且其在3 h即能完成检测,远远短于培养所需要的时间^[2]。

本研究的目的在于评估以PCT水平鉴别因胆道梗阻入院而无临床胆管炎发作的患者有无隐匿性胆道感染。评价PCT能否作为判断胆道梗阻患者有无隐匿性胆道感染的准确指标。

1 材料和方法

1.1 材料 选择2011-07/2013-07因胆道梗阻收入

我院器官移植科,并进行手术治疗(包括开放手术和介入手术)的成年患者纳入研究范围。胆道梗阻定义为影像学资料证实的各种原因所致的胆道扩张,伴或不伴胆红素升高。胆道感染定义为胆汁培养阳性。排除标准包括:年龄<18岁、入院时发热(体温>38℃)、入院时血培养阳性、合并肝硬化、入院时急性右上腹痛、查体有腹膜炎表现、入院前近期(2 wk内)使用抗生素者以及入院后至抽取胆汁前因胆管炎发作而使用抗生素者。入院后立即抽取血样检验PCT、C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、白细胞(white blood cell, WBC)计数、血培养(需氧、厌氧)。术中抽取胆汁进行需氧和厌氧培养。PCT行免疫发光定量检测, PCT检测均在我院检验科完成。培养、CRP检测、WBC计数均按常规方法进行。

每位入选患者均记录年龄、性别、病史及前期抗感染史。实验室资料收集包括PCT、CRP、WBC计数。血液微生物培养、胆汁微生物培养。

所入院患者共45例,女性14例,男性31例。其中恶性肿瘤所致梗阻21例,包括胆管癌8例,胆囊癌2例,胰头癌2例,其他部位肿瘤转移所致胆道梗阻9例;良性疾病所致梗阻24例,包括胆道结石21例,胆道狭窄1例,先天性胆管囊性扩张症2例。年龄27-82岁,平均54.7岁。

1.2 方法 患者按照胆汁培养结果分为2组,胆汁培养阳性为感染组,胆汁培养阴性为非感染组(对照组)。组间进行年龄、总胆红素水平、PCT均值、CRP均值、WBC均值及性别比分析。

统计学处理 采用SPSS17.0统计软件包进行统计学分析。正态计量资料用mean±SD表示,分别采用两独立样本t检验和两独立样本4格表卡方检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

45例成年患者均为单次入选,男性31例,女性14例,性别比例无统计学意义($P>0.05$)。年龄范围为18-82岁,感染组年龄53.93岁±6.20岁,对照组平均年龄54.19岁±2.64岁,两组比较差异无统计学意义($P>0.05$)。感染组总胆红素水平为102.8 mmol/L±39.80 mmol/L,对照组胆红素均值为120.39 mmol/L±28.26 mmol/L,差异亦无统计学意义($P>0.05$)(表1)。

感染组CRP 43.85 mg/L±38.25 mg/L,对照组(22.11 mg/L±32.73 mg/L);感染组WBC($7.23 \times 10^9/L \pm 2.74 \times 10^9/L$),对照组WBC($7.11 \times 10^9/L$)

■创新盘点

胆道感染所带来的严重并发症越来越受关注,血清降钙素原一直是研究热点,本文通过对比了PCT、WBC、CRP早期诊断胆道隐匿性感染之间的差别及特点,讨论了PCT早期诊断胆道感染的优点,有助于早期控制感染,防止严重并发症的发生,同时明显缩短住院时间及降低治疗费用。

表 1 两组患者一般情况比较 (mean ± SD)

资料项目	对照组	感染组	P值
性别			
男	18	12	
女	13	2	>0.05
年龄(岁)	54.19 ± 2.64	53.93 ± 6.20	>0.05
总胆红素(mmol/L)	120.39 ± 28.2	102.8 ± 39.80	0.024

±2.53 × 10⁹/L), 两组间CRP比较差异有统计学意义($P < 0.05$)、WBC计数比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。PCT在感染组(7.15 ng/L ± 10.06 ng/L), 较对照组(0.29 ng/L ± 0.38 ng/L)明显升高, 两组均值差异具有统计学意义($P < 0.05$)(表2)。

3 讨论

PCT由116个氨基酸所组成, 是由甲状腺C细胞或肺、消化系神经内分泌细胞所分泌的降钙素前体激素原, 在1993首次被提出可作为感染标志物^[1,2]。目前已被证实PCT在细菌所致的败血症、肺部感染、尿路感染、骨科感染、儿科细菌性脑膜炎等系统感染中均能特异性升高^[3-6]。PCT在受到刺激后反应迅速, 2-6 h即开始急剧增加, 并在6-24 h内维持高水平^[2]。故相对于血培养, PCT能够快速、动态地反映感染的程度及抗感染效价。与细胞因子、CRP及WBC等其他炎性标志物不同, PCT血浆浓度术后一般不上升或轻度上升^[7], 故其在外科患者的感染评价中具有重要意义。

胆道感染是胆系结石、胆管肿瘤及其他胆管疾病最常见的并发症, 也是造成SIRS、脓毒症、MODS和患者死亡的重要原因之一, 如病情进展为重症胆管炎, 则患者死亡率高达11%-27%^[8]。因此, 胆道感染的早期诊断和早期抗感染治疗具有重要临床意义, 有临床症状的胆道感染较易诊断, 但此时多已并发多系统感染。故在尚未发作胆管炎时及时诊断、及时抗感染治疗, 将缩短抗感染疗程、减轻疾病严重程度。然而在无胆管炎发作的胆道梗阻患者, 很难通过体格检查、血常规、影像学检查判定其是否有胆道感染。而术中抽取胆汁培养获得结果至少要24-48 h, 在这期间如果医生延长使用抗生素时间, 可导致无感染患者医疗费用的增加及耐药菌株的增多。而如果未及时使用抗生素则导致感染患者病程迁延甚至病情的恶化。如果能通过早期检测发现胆道感染, 既能规范抗生素使用, 又能更早地进行针对性抗感染治疗。

表 2 两组检验指标比较 (mean ± SD)

资料项目	对照组	感染组	P值
CRP(mg/L)	22.11 ± 32.73	43.85 ± 38.25	<0.05
WBC(× 10 ⁹ /L)	7.11 ± 2.53	7.23 ± 2.74	>0.05
PCT (ng/L)	0.29 ± 0.38	7.15 ± 10.06	<0.05

CRP: C反应蛋白; WBC: 白细胞; PCT: 血清降钙素原。

早期胆道细菌感染的诊断包括临床检查和CRP、WBC计数、血沉(erythrocyte sedimentation rate, ESR)等实验室指标的综合判断, 但这些指标对于早期诊断缺乏特异性^[9]。本研究预期以降钙素原作为早期诊断胆道感染的指标。本研究证实: 在胆汁培养阳性组与阴性组患者间CRP比较差异有统计学意义($P < 0.05$)、WBC计数比较差异无统计学意义($P > 0.05$), 故WBC计数无助于胆道感染而无胆管炎临床发作的患者的早期诊断。而胆汁培养阳性组PCT明显高于阴性组($P < 0.05$), 故可以认为PCT对于早期诊断胆道梗阻性患者胆道感染具有实际意义。目前PCT对细菌感染鉴别研究主要集中于血液系统、呼吸道、泌尿道等, 在消化系统只有少量文献报道, 而且主要集中于急性阑尾炎、急性胰腺炎、肠梗阻的研究^[10-17]。在临床急性胆管炎症状发作的患者, 其胆汁内的细菌或细菌毒素已经进入血, 引起的全身性刺激, 导致PCT会明显升高。CRP作为一个较为敏感的炎症反应指标, 在本研究中感染组(43.85 mg/L ± 38.25 mg/L)较对照组(22.11 mg/L ± 32.73 mg/L)明显升高, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。目前国内外尚无研究报告证实胆红素水平可对降钙素原水平造成影响。本研究入选患者均无肝硬化, 我们推测, 在胆道感染尚未发生临床胆管炎症状时, PCT之所以会升高, 是由于肝脏是PCT产生的重要来源之一^[18], 胆道细菌或细菌毒素尚未侵入血液, 但能够刺激肝脏产生PCT, 进而引起PCT升高。

总之, 血清降钙素原可作为胆道梗阻患者的一项常规检测, 其可在获得胆汁培养前提早得到胆道感染的证据, 对胆道感染患者的抗感染治疗提供有效指导的指导作用。

4 参考文献

- Assicot M, Gendrel D, Carsin H, Raymond J, Guibaud J, Bohuon C. High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. *Lancet* 1993; 341: 515-518 [PMID: 8094770]
- Dandona P, Nix D, Wilson MF, Aljada A, Love J,

应用要点

本研究对比PTC、WBC、CRP早期诊断胆道隐性感染之间的差别, 讨论了PTC早期诊断胆道感染的优点, 有助于早期控制感染, 防止严重并发症的发生。引导读者了解该领域的动态, 为指导临床提供相关的依据。

■同行评价

本文立意新意, 科学性较好, 研究严谨, 结果有一定的价值, 对临床工作有实际指导意义。

- Assicot M, Bohuon C. Procalcitonin increase after endotoxin injection in normal subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79: 1605-1608 [PMID: 7989463]
- 3 Christ-Crain M, Jaccard-Stolz D, Bingisser R, Genay MM, Huber PR, Tamm M, Müller B. Effect of procalcitonin-guided treatment on antibiotic use and outcome in lower respiratory tract infections: cluster-randomised, single-blinded intervention trial. *Lancet* 2004; 363: 600-607 [PMID: 14987884]
 - 4 Meynaar IA, Droog W, Batstra M, Vreede R, Herbrink P. In Critically Ill Patients, Serum Procalcitonin Is More Useful in Differentiating between Sepsis and SIRS than CRP, Il-6, or LBP. *Crit Care Res Pract* 2011; 2011: 594645 [PMID: 21687569 DOI: 10.1155/2011/594645.Epub]
 - 5 van Nieuwkoop C, Bonten TN, van't Wout JW, Kuijper EJ, Groeneveld GH, Becker MJ, Koster T, Wattel-Louis GH, Delfos NM, Ablj HC, Leyten EM, van Dissel JT. Procalcitonin reflects bacteremia and bacterial load in urosepsis syndrome: a prospective observational study. *Crit Care* 2010; 14: R206 [PMID: 21083886 DOI: 10.1186/cc9328.Epub]
 - 6 Gendrel D, Raymond J, Assicot M, Moulin F, Iniguez JL, Lebon P, Bohuon C. Measurement of procalcitonin levels in children with bacterial or viral meningitis. *Clin Infect Dis* 1997; 24: 1240-1242 [PMID: 9195090]
 - 7 Bitkover CY, Hansson LO, Valen G, Vaage J. Effects of cardiac surgery on some clinically used inflammation markers and procalcitonin. *Scand Cardiovasc J* 2000; 34: 307-314 [PMID: 10935779]
 - 8 Wada K, Takada T, Kawarada Y, Nimura Y, Miura F, Yoshida M, Mayumi T, Strasberg S, Pitt HA, Gadacz TR, Büchler MW, Belghiti J, de Santibanes E, Gouma DJ, Neuhaus H, Dervenis C, Fan ST, Chen MF, Ker CG, Bornman PC, Hilvano SC, Kim SW, Liau KH, Kim MH. Diagnostic criteria and severity assessment of acute cholangitis: Tokyo Guidelines. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2007; 14: 52-58 [PMID: 17252297]
 - 9 Bates DW, Sands K, Miller E, Lanken PN, Hibberd PL, Graman PS, Schwartz JS, Kahn K, Snyderman DR, Parsonnet J, Moore R, Black E, Johnson BL, Jha A, Platt R. Predicting bacteremia in patients with sepsis syndrome. Academic Medical Center Consortium Sepsis Project Working Group. *J Infect Dis* 1997; 176: 1538-1551 [PMID: 9395366]
 - 10 Kafetzis DA, Velissariou IM, Nikolaides P, Sklavos M, Maktabi M, Spyridis G, Kafetzis DD, Androulakakis E. Procalcitonin as a predictor of severe appendicitis in children. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2005; 24: 484-487 [PMID: 15995845]
 - 11 Sand M, Trullen XV, Bechara FG, Pala XF, Sand D, Landgrafe G, Mann B. A prospective bicenter study investigating the diagnostic value of procalcitonin in patients with acute appendicitis. *Eur Surg Res* 2009; 43: 291-297 [PMID: 19672084]
 - 12 Anielski R, Kuśnierz-Cabala B, Szafraniec K. An evaluation of the utility of additional tests in the preoperative diagnostics of acute appendicitis. *Langenbecks Arch Surg* 2010; 395: 1061-1068 [PMID: 19924436 DOI: 10.1007/s00423-009-0565-x.Epub]
 - 13 Markogiannakis H, Memos N, Messaris E, Dardamanis D, Larentzakis A, Papanikolaou D, Zografos GC, Manouras A. Predictive value of procalcitonin for bowel ischemia and necrosis in bowel obstruction. *Surgery* 2011; 149: 394-403 [PMID: 20869092 DOI: 10.1016/j.surg.2010.08.007]
 - 14 Gurda-Duda A, Kuśnierz-Cabala B, Nowak W, Naskalski JW, Kulig J. Assessment of the prognostic value of certain acute-phase proteins and procalcitonin in the prognosis of acute pancreatitis. *Pancreas* 2008; 37: 449-453 [PMID: 18953261 DOI: 10.1097/MPA.0b013e3181706d67]
 - 15 Brunkhorst FM, Eberhard OK, Brunkhorst R. Early identification of biliary pancreatitis with procalcitonin. *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 1191-1192 [PMID: 9672373]
 - 16 Bihari D. Monitoring procalcitonin is of value in acute pancreatitis. *BMJ* 2004; 329: 232 [PMID: 15271845]
 - 17 Mofidi R, Suttie SA, Patil PV, Ogston S, Parks RW. The value of procalcitonin at predicting the severity of acute pancreatitis and development of infected pancreatic necrosis: systematic review. *Surgery* 2009; 146: 72-81 [PMID: 19541012 DOI: 10.1016/j.surg.2009.02.013.Epub]
 - 18 Oruc N, Ozutemiz O, Yuce G, Akarca US, Ersoz G, Gunsar F, Batur Y. Serum procalcitonin and CRP levels in non-alcoholic fatty liver disease: a case control study. *BMC Gastroenterol* 2009; 9: 16 [PMID: 19222849 DOI: 10.1186/1471-230X-9-16]

编辑 田滢 电编 鲁亚静



预防性胰管支架置入治疗内镜后胰腺炎临床分析280例

钱东, 郝芳, 秦鸣放

钱东, 郝芳, 秦鸣放, 天津市南开医院 天津市 300100
作者贡献分布: 钱东负责治疗的实施和论文撰写; 郝芳负责数据收集; 秦鸣放进行课题指导。
通讯作者: 钱东, 主治医师, 300100, 天津市南开区二纬路122号, 天津市南开医院. nkyycw@126.com
收稿日期: 2013-12-25 修回日期: 2014-03-17
接受日期: 2014-03-19 在线出版日期: 2014-04-28

Prophylactic pancreatic duct stenting for post-ERCP pancreatitis

Dong Qian, Fang Hao, Ming-Fang Qin

Dong Qian, Fang Hao, Ming-Fang Qin, Nankai Hospital of Tianjin, Tianjin 300100, China
Correspondence to: Dong Qian, Attending Physician, Nankai Hospital of Tianjin, 122 Erwei Road, Nankai District, Tianjin 300100, China. nkyycw@126.com
Received: 2013-12-25 Revised: 2014-03-17
Accepted: 2014-03-19 Published online: 2014-04-28

Abstract

AIM: To evaluate the clinical application of pancreatic duct stents in the prevention of post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) pancreatitis.

METHODS: From January 2012 to December 2012, we performed pancreatic duct stenting in 141 patients to prevent the occurrence of post-ERCP pancreatitis, and 139 patients who did not undergo pancreatic duct stenting in the same period were used as controls. The same medications were given after ERCP in the two groups. The pancreatic duct stents were removed at the end or 24, 48, 72, 96 h after ERCP when the patient's condition was stable. The incidence of post-ERCP pancreatitis was compared between the two groups.

RESULTS: The incidence of PEP in the pancreatic duct stenting group was significantly lower than that in the control group (2.1% vs 10.8%, $P < 0.05$).

CONCLUSION: Pancreatic duct stenting may, to a certain extent, decrease the incidence of post-ERCP pancreatitis and reduce its severity.

© 2014 Baishideng Publishing Group Co., Limited. All rights reserved.

Key Words: Prophylactic pancreatic duct stenting; Endoscopic retrograde cholangiopancreatography; Post-ERCP pancreatitis

Qian D, Hao F, Qin MF. Prophylactic pancreatic duct stenting for post-ERCP pancreatitis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(12): 1743-1746 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/1743.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i12.1743>

摘要

目的: 研究胰管支架置入在预防内镜后胰腺炎发生中的临床价值。

方法: 选择2009-12/2012-12于我中心行内镜下逆行胰胆管造影术(endoscopic retrograde cholangio pancreatography, ERCP)术后可能出现胰腺炎而行胰管支架植入术的患者141例(支架组)作为研究对象,与同期未放置胰管支架的139例患者(对照组)进行比较,支架组分别在手术结束时、术后24、48、72、96 h病情平稳后取出胰管支架,术后两组使用相同药物治疗,比较两组术后胰腺炎发生率。

结果: 支架组ERCP术后胰腺炎(post-ERCP pancreatitis, PEP)发生率2.1%(3/141)低于对照组的10.8%(15/139),支架组无重型胰腺炎发生。

结论: 预防性胰管支架能降低ERCP患者PEP的发生率,并能减轻PEP的严重程度。

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 预防性胰管支架; 内镜下逆行胰胆管造影术; 内镜后胰腺炎

核心提示: 预防性胰管支架置入术是目前预防内镜后胰腺炎发生的一种微创治疗技术,能有效地降低内镜下逆行胰胆管造影(endoscopic retrograde cholangio pancreatography, ERCP)术后高淀粉酶血症及胰腺炎的发生率,减轻术后胰腺炎(post-ERCP pancreatitis)的严重程度,阻断其加重趋势,临床有很好的预防效果。

钱东, 郝芳, 秦鸣放. 预防性胰管支架置入治疗内镜后胰腺炎临床分析280例. *世界华人消化杂志* 2014; 22(12): 1743-1746 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/1743.asp>

■背景资料
逆行胰胆管造影术(endoscopic retrograde cholangiopancreatography, ERCP)是目前广泛应用于肝胆胰外科疾病的重要诊疗技术,临床操作存在一些并发症,术后胰腺炎是ERCP术后最常见和最严重的并发症之一,少数可引起死亡。

■同行评议者
周翔宇, 副主任医师, 泸州医学院附属医院血管甲状腺外科

■ 研发前沿

内镜术后胰腺炎是ERCP较为常见的并发症, 严重者可引起死亡, 如何减少ERCP后胰腺炎的发生率是临床医师较为关注的问题和研究方向。

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/1743.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v22.i12.1743>

0 引言

内镜下逆行胰胆管造影(endoscopic retrograde cholangio-pancreatography, ERCP)是目前广泛应用于肝胆胰外科疾病的重要诊疗技术, 术后胰腺炎(post-ERCP pancreatitis, PEP)是ERCP术后最常见和最严重的并发症之一, 少数可引起死亡. 本文主要研究2009-12/2012-12于我院行ERCP诊疗时280例可能出现内镜后胰腺炎患者放置胰管支架与否临床情况, 总结分析如下.

1 材料和方法

1.1 材料 选择2009-12/2012-12于天津市南开医院微创外科行ERCP诊疗并属于高危PEP患者280例, 经B超、CT、MRCP证实有内镜指征, 术前血清淀粉酶正常, 排除胆道肿瘤、急慢性胰腺炎、糖尿病及心肺、肝肾功能、凝血机制不全患者. 随机分为对照组与支架组. 两组患者性别及年龄的差异无统计学意义($P>0.05$). 具体临床资料如表1: 高危PEP入选标准: (1)患者本身因素如可疑奥狄氏括约肌功能障碍(sphincter oddi disfunction, SOD)、女性、年龄50岁以下、反复发作胰腺炎、肝内外胆管无明显扩张、胆红素正常、壶腹周围憩室和免疫抑制等; (2)操作相关因素如乳头括约肌预切开、胰管内造影剂充盈、ERCP术中插入胰管次数 >3 次, 胰管括约肌切开、取石失败等. 采用日本FUJINON公司的ED-250电子十二指肠镜、标准ERCP造影导管、美国COOK公司标准乳头切开刀、针状切开刀、德国ERBE-ICC80高频电刀、美国BOSTON公司标准及超滑亲水导丝和造影管、机械碎石网篮, 普通取石网篮、取石气囊及美国COOK9-12Fr 1.7 m鼻胆管、3-5Fr胰管支架等.

1.2 方法

1.2.1 操作: 常规内镜准备, 术前空腹8-12 h, 术前30 min肌肉注射山莨菪碱10 mg, 地西洋10 mg, 哌替啶50 mg, 首先进行诊断性ERCP, 了解胆管解剖结构, 在X线以明确胆管情况, 然后将括约肌切开刀深插入胆总管, 行内镜下括约肌切开术(endoscopic sphincterotomy, EST). 胆管结石患者插入网篮于胆管内, 并抖动网篮使结石进入网内, 在网篮完全张开的情形下拉出胆管, 对于泥沙样结石可应用气囊取石, 将气囊置于结石上

方, 充气后边下拉边适当注入造影剂, 将结石带出乳头外, 气囊造影有无残余结石, 可行多次取石, 胆管内结石较大, 直径 >1.0 cm, 临床评估难以用普通取石网篮及气囊取石时用机械碎石器碎石治疗, 最后插入气囊对胆道结石彻底清理, 并确认结石已取净. 根据临床情况鼻胆管引流. 支架组预防性地置入胰管支架, 放置导丝及支撑管, 沿支撑管用支架推进器将胰管支架缓慢推入至乳头, 出乳头后使用推送器调整镜身、抬举器及大小旋钮, 将胰管支架缓慢沿导丝送到指定位置, 然后退出支撑管及导丝, 退出推进器, 在镜下观察胰液外溢情况, 拍摄X线片. 操作者均为相对固定、有一定经验的医生和护士.

1.2.2 术后处理: 术后24 h禁食水, 监测淀粉酶及生命体征变化, 观察有无腹胀、腹痛、恶心、呕吐等症状及腹部体征. 予抑酸抑酶类药物输液治疗.

1.2.3 PEP诊断标准: 按照1991年Cotton^[1]诊断标准: ERCP术后出现持续性的胰腺炎相关性疼痛, 并持续至术后24 h以上, 且血清淀粉酶超过正常上限的3倍. 其中轻度胰腺炎: 需要住院治疗或延长住院时间2、3 d, CT显示正常胰腺形态; 中度胰腺炎: 需要住院治疗或延长住院时间4-10 d, CT显示胰腺肿大或胰周脂肪炎症; 重度胰腺炎, 住院超过10 d, 胰腺坏死或出现蜂窝织炎, 有局部或全身并发症, 需穿刺或外科手术治疗.

统计学处理 采用SPSS13.0软件进行统计分析. 两组术后胰腺炎的发生率均采用百分率表示, 率的显著性差异采用 χ^2 或Fisher的精确检验; 以 $\alpha = 0.05$ 为检验水准. $P<0.05$ 为差异有统计学意义.

2 结果

分别监测支架组与对照组24 h血尿淀粉酶况, 支架组PEP发生率为2.1%(3/141), 1例中度胰腺炎, 2例轻度胰腺炎. 对照组PEP发生率为10.8%(15/139), 8例轻度胰腺炎, 5例中度胰腺炎, 2例中度胰腺炎(表2).

7例PEP患者均予中西医结合联合治疗(清胰汤联合生长抑素等抑酶类药物), 术后血尿淀粉酶逐渐恢复正常, 临床症状改善. 对照组中1例重度胰腺炎复查CT发现胰周积液, 行穿刺治疗后逐渐好转. 无死亡病例报道.

根据内镜操作时胰管支架内胰液引流通畅情况, 支架组141例患者中67例内镜操作结束时即拔出胰管支架, 25例术后24 h取出, 19例术后

表 1 临床资料

	对照组	支架组
<i>n</i>	139	141
年龄(平均年龄, 岁)	19-86(56)	20-83(53)
男性/女性	68/71	63/78
胆总管结石	102	111
急性胆管炎	57	52
梗阻性黄疸	45	59
奥狄氏括约肌狭窄	37	30

48 h取出, 18例术后72 h取出, 12例于术后96 h取出支架。

3 讨论

ERCP是目前治疗急性胆管炎、胆总管结石、胆源性胰腺炎等肝胆胰疾病最重要的一项诊疗技术, 仍属于有创治疗, 术中及术后可能潜在出血、穿孔、胰腺炎等相关并发症^[2], 其中内镜后胰腺炎是目前临床较常见的术后并发症, 欧洲胃肠内镜医师协会(European Society of Gastrointestinal Endoscopy, ESGE)研究表明PEP的发生率约为3%, 其中90%为轻中度胰腺炎^[3]。本文主要回顾性分析我院行ERCP诊疗的280例高危PEP临床病例, 比较分析预防性胰管支架(prophylactic pancreatic duct stent, PPS)置入在控制PEP方面潜在的优势。

引发PEP的原因主要包括: 胰管显影, 反复胆管插管困难, 行乳头切开术、胆总管无明显扩张、无明显黄疸、既往胰腺炎病史等。研究发现胰管显影是最危险的诱因之一, 可能与造影剂注入胰管时, 流体静压升高, 胰液反流至胰腺实质, 胰酶被激活, 破坏胰腺组织有关, 而胰管体部显影比胰头显影更易诱发胰腺炎^[4]。文献表明胰管支架更多的在美国和加拿大等国家应用, 在一些国家仍未普及^[5]。未能普及的原因可能是医师对胰管支架认识不足, 未能意识到偶然胰管插管是引发PEP的一个重要原因, 并且认为放置胰管支架移位后可能更易诱发PEP^[6]及引起相关并发症, 如胰管损伤、支架移位等^[7-9]。

我中心支架组研究的41例预防性胰管支架置入患者均考虑存在潜在高危因素^[10], 其中最主要的因素为胰管显影或胰管插管。在行内镜治疗过程中, 一旦高危因素出现, 随即放置胰管支架, 然后再进行碎石取石等相关其他操作。部分文献报道预防性高危患者胰管支架置入易诱发中型胰腺炎, 且支架置入失败率约5%-10%, 失

表 2 对照组与支架组PEP发生情况%(*n*)

分组	<i>n</i>	轻度PEP	中度PEP	重度PEP	合计
对照组	139	8	5	2	15
支架组	141	2	1	0	6

败后更易诱发胰腺炎^[11], 遂我中心决定胰管支架放置时间应由临床症状改善状况和术中高危因素发生情况决定, 分别在手术结束时及术后24、48、72、96 h将支架取出, 减少支架诱发胰腺炎情况的发生。根据术中胰管情况, 主要采用3-5 Fr胰管支架, 支架长度约3-5 cm, 能缓解胰管高压, 减少胰酶自身消化, 并且不容易发生支架移位现象。在支架使用直径上, 目前仍存在争议, 考虑到支架过长不容易置入, 有文献报道采用3 cm长度5 Fr支架效果更好^[12]。Freeman等^[6]报道了一种改良的支架置入技术, 以解决由于胰管解剖原因造成的支架置入的技术困难, 这种改良技术采用短小支架(2-3 cm, 3-5 Fr), 以0.018英寸镍钛合金尖端的导丝引导, 支架远端越过胰管括约肌1-2 cm, 可明显提高困难的胰管支架置入成功率, 从而避免了因支架置入失败造成的风险。Rashdan等^[13]认为3、4 Fr胰管支架与传统使用的5、6 Fr的胰管支架相比, 对于预防ERCP术后胰腺炎更为有效。

对比术后PEP发生情况, 支架组明显少于对照组, 具有统计学意义。在胰管支架置入过程中, 无胰管损伤病例报道。41例患者在术后96 h内全部将胰管支架拔出, 无支架移位、滑脱情况出现, 无死亡病例报道。

预防性胰管支架置入术是目前预防内镜后胰腺炎发生的一种微创治疗技术, 能有效地降低ERCP术后高淀粉酶血症及胰腺炎的发生率, 减轻PEP的严重程度, 阻断其加重趋势, 临床有很好的预防效果。但目前仍无法评估支架置入失败对可能出现内镜后胰腺炎患者病情的影响, 在胰管支架置入时间的问题上也无定论, 本文坚持尽早拔出的原则, 96 h内将支架全部移除, 但病例相对较少, 还需做进一步多中心、大样本研究。

4 参考文献

- 1 Cotton PB, Lehman G, Vennes J, Geenen JE, Russell RC, Meyers WC, Liguory C, Nickl N. Endoscopic sphincterotomy complications and their management: an attempt at consensus. *Gastrointest Endosc* 1991; 37: 383-393 [PMID: 2070995]
- 2 Nebel OT, Silvis SE, Rogers G, Sugawa C, Mandel-

■创新盘点

通过较大宗病例对比研究证实胰管支架对术后胰腺炎(post-ERCP pancreatitis, PEP)的发生有明显降低和减轻的作用。

■同行评价

预防性胰管支架置入术是目前预防内镜后胰腺炎发生的一种微创治疗技术,临床有很好的预防PEP的效果。

- stam P. Complications associated with endoscopic retrograde cholangiopancreatography. Results of the 1974 A/S/G/E survey. *Gastrointest Endosc* 1975; 22: 34-36 [PMID: 1205101]
- 3 Rey JF, Beilenhoff U, Neumann CS, Dumonceau JM. European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) guideline: the use of electro-surgical units. *Endoscopy* 2010; 42: 764-772 [PMID: 20635311 DOI: 10.1055/s-0030-1255594]
- 4 Cheon YK, Cho KB, Watkins JL, McHenry L, Fogel EL, Sherman S, Lehman GA. Frequency and severity of post-ERCP pancreatitis correlated with extent of pancreatic ductal opacification. *Gastrointest Endosc* 2007; 65: 385-393 [PMID: 17321236]
- 5 Freeman ML. Pancreatic stents for prevention of post-ERCP pancreatitis: for everyday practice or for experts only? *Gastrointest Endosc* 2010; 71: 940-944 [PMID: 20438883 DOI: 10.1016/j.gie.2009.12.043]
- 6 Freeman ML, Overby C, Qi D. Pancreatic stent insertion: consequences of failure and results of a modified technique to maximize success. *Gastrointest Endosc* 2004; 59: 8-14 [PMID: 14722540]
- 7 Price LH, Brandabur JJ, Kozarek RA, Gluck M, Traverso WL, Irani S. Good stents gone bad: endoscopic treatment of proximally migrated pancreatic duct stents. *Gastrointest Endosc* 2009; 70: 174-179 [PMID: 19559842 DOI: 10.1016/j.gie.2008.12.051]
- 8 Badalov N, Tenner S, Baillie J. The Prevention, recognition and treatment of post-ERCP pancreatitis. *JOP* 2009; 10: 88-97 [PMID: 19287099]
- 9 陈圣开, 王济明, 郑明友. ERCP后胰腺炎危险因素分析与预防. *内分泌外科杂志* 2008; 2: 312-315
- 10 Vandervoort J, Soetikno RM, Tham TC, Wong RC, Ferrari AP, Montes H, Roston AD, Slivka A, Lichtenstein DR, Ruymann FW, Van Dam J, Hughes M, Carr-Locke DL. Risk factors for complications after performance of ERCP. *Gastrointest Endosc* 2002; 56: 652-656 [PMID: 12397271]
- 11 Tammaro S, Caruso R, Pallone F, Monteleone G. Post-endoscopic retrograde cholangio-pancreatography pancreatitis: is time for a new preventive approach? *World J Gastroenterol* 2012; 18: 4635-4638 [PMID: 23002332]
- 12 Singh P, Das A, Isenberg G, Wong RC, Sivak MV, Agrawal D, Chak A. Does prophylactic pancreatic stent placement reduce the risk of post-ERCP acute pancreatitis? A meta-analysis of controlled trials. *Gastrointest Endosc* 2004; 60: 544-550 [PMID: 15472676]
- 13 Rashdan A, Fogel EL, McHenry L, Sherman S, Temkit M, Lehman GA. Improved stent characteristics for prophylaxis of post-ERCP pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004; 2: 322-329 [PMID: 15067627]

编辑 田滢 电编 鲁亚静



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有

• 消息 •

《世界华人消化杂志》被评为中国精品科技期刊

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

中医药治疗肠易激综合征的系统评价/Meta分析的再评价

张伟, 孙建华, 裴丽霞, 吴晓亮, 周俊灵, 陈璐

张伟, 南京中医药大学第二临床医学院 江苏省南京市 210023
孙建华, 裴丽霞, 吴晓亮, 周俊灵, 陈璐, 江苏省中医院 江苏省南京市 210029
张伟, 主要从事针灸治疗功能性胃肠疾病效应机制研究。
国家自然科学基金资助项目, No. 81273839
江苏省中医药领军人才基金资助项目, No. LJ200905
作者贡献分布: 本文课题设计由张伟与孙建华完成; 文献检索由裴丽霞与吴晓亮完成; 资料提取由周俊灵与陈璐负责; 资料整理和文献写作由张伟完成; 孙建华审核。
通讯作者: 孙建华, 教授, 主任医师, 博士生导师, 210029, 江苏省南京市汉中路155号, 江苏省中医院. drjhsun@sina.com
电话: 025-86617141
收稿日期: 2014-02-19 修回日期: 2014-03-13
接受日期: 2014-03-18 在线出版日期: 2014-04-28

Traditional Chinese medicine for treatment of irritable bowel syndrome: An overview of systematic reviews and Meta-analyses

Wei Zhang, Jian-Hua Sun, Li-Xia Pei, Xiao-Liang Wu, Jun-Ling Zhou, Lu Chen

Wei Zhang, Second Clinical Medical College, Nanjing University of Chinese University, Nanjing 210023, Jiangsu Province, China
Jian-Hua Sun, Li-Xia Pei, Xiao-Liang Wu, Jun-Ling Zhou, Lu Chen, Jiangsu Province Hospital of TCM, Nanjing 210029, Jiangsu Province, China
Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81273839; Foundation of Chinese Medicine Leading Talents in Jiangsu Province, No. LJ200905
Correspondence to: Jian-Hua Sun, Professor, Chief Physician, Jiangsu Province Hospital of Traditional Chinese Medicine, 155 Hanzhong Road, Nanjing 210029, Jiangsu Province, China. drjhsun@sina.com
Received: 2014-02-19 Revised: 2014-03-13
Accepted: 2014-03-18 Published online: 2014-04-28

Abstract

AIM: To evaluate the relevant systematic reviews/meta-analyses that focused on the traditional Chinese medicine (TCM) for treatment of irritable bowel syndrome (IBS).

METHODS: Databases including Cochrane Library, PubMed, AMED, EMBASE, CBM, CNKI, VIP and WanFang Data were searched from inception to November 2013 to collect the systematic reviews/meta-analyses that focused on

the TCM for IBS. Two reviewers screened the literature according to the inclusion criteria and extracted the data. The AMSTAR was used to evaluate the quality of the included studies, and the GRADE system was used to evaluate the quality of evidence.

RESULTS: A total of 14 relevant systematic reviews/meta-analyses were included, of which 10 evaluated the efficacy of Chinese herbal medicine and 4 evaluated acupuncture and Moxibustion. AMSTAR scores were between 2 and 10 points. The results showed that TCM has advantage over conventional medicine in the treatment of IBS; however, the evidence quality is low.

CONCLUSION: This research can provide some references for TCM treatment of IBS. Based on the quality level of GRADE evidence, the evidence user should make an evidence-based decision according to the real condition. TCM clinical research should, based on its own characteristics, select the appropriate research design methods, further develop high-quality clinical studies for the evaluation of Chinese medicine treatment of IBS and provide the high-quality evidence.

© 2014 Baishideng Publishing Group Co., Limited. All rights reserved.

Key Words: Traditional Chinese Medicine; Irritable bowel syndrome; Systematic Review; Meta-analysis; GRADE; Overview

Zhang W, Sun JH, Pei LX, Wu XL, Zhou JL, Chen L. Traditional Chinese medicine for treatment of irritable bowel syndrome: An overview of systematic reviews and Meta-analyses. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(12): 1747-1755 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/1747.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i12.1747>

摘要

目的: 对中医药治疗肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)的系统评价/Meta分析进行再评价研究。

方法: 计算机检索Cochrane Library、PubMed、

背景资料

随着社会发展、生活节奏的加快和膳食结构的改变等, 肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)的发病率逐渐升高, 由于其发病机制仍不明确, 现代医学尚无有效的治疗方法, 而中医临床研究和系统评价表明中医药治疗IBS的特色和优势, 其疗效和作用机制受到了国内外专家学者肯定。

同行评议者

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

■ 研发前沿

系统评价再评价是一种新兴的综合研究方法,其核心是针对当前多个相关系统评价证据进行综合研究,为证据使用者提供更为集中的高质量证据。国内外已公开发表多篇关于中医药治疗IBS的系统评价/Meta分析文章,由于单个研究的方法学质量和局限性,尚缺乏再评价研究。

AMED、EMbase、CBM、CNKI、VIP和WanFang Data,收集中医药治疗IBS的系统评价/Meta分析文章,检索时限均从建库至2013-11。由2位研究者按照纳入标准独立筛选文献、提取资料后,采用AMSTAR评价纳入研究质量,同时采用GRADE系统对主要研究结果进行证据质量分级。

结果:共纳入14个相关系统评价/Meta分析,10篇研究评价了中草药疗效,4篇研究评价了针灸疗法,AMSTAR评分在2-10分之间,再评价主要结果显示,中医药治疗IBS较常规西药具有一定优势,但证据质量等级普遍较低。

结论:本研究为中医药临床治疗IBS提供一定参考,但基于GRADE证据质量等级,建议证据使用者根据临床实践的具体情况进行循证决策。此外,中医药临床研究需根据自身特点,选择合适的研究设计方法,进一步开展高质量的临床研究,为评价中医药治疗IBS的临床疗效提供高质量的证据。

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 中医药; 肠易激综合征; 系统评价/Meta分析; GRADE; 系统评价再评价

核心提示: 中医药临床研究需根据自身特点,选择合适的研究设计方法,进一步开展高质量的临床研究,为评价中医药治疗IBS的临床疗效提供高质量的证据。

张伟,孙建华,裴丽霞,吴晓亮,周俊灵,陈璐. 中医药治疗肠易激综合征的系统评价/Meta分析的再评价. 世界华人消化杂志 2014; 22(12): 1747-1755 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/1747.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v22.i12.1747>

0 引言

肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)是一种常见的功能性肠病,主要以腹痛或腹部不适伴排便习惯改变和/或大便性状异常为主,缺乏可解释症状的形态学改变和生化异常,在中国,IBS的发病率为4%-9%^[1-3],而在欧美国家则高达10%-20%^[4,5],随着社会节奏及生活方式的改变,IBS的发病逐渐上升。在消化疾病门诊,IBS患者占1/3以上,该病症可影响全世界所有人种,严重影响了患者学习、生活和工作,对生活质量产生了不同程度的影响。随着时间的推移,IBS的症状可时隐时现,导致了较多患者经常服药,花费较高的门诊和住院费用及诊断检查的

费用,同时也因症状反复发作而旷工、旷课造成间接的经济损失。目前,关于IBS的病因及发病机制尚不明确,可能涉及胃肠动力障碍、内脏高敏感性、炎症免疫功能失调、脑-肠轴功能异常等^[6]。现代医学对于IBS的治疗主要针对临床症状选择相应的药物,但由于发病机制复杂并且药物存在不良反应和安慰剂效应^[7-9],西方国家超过50%的患者寻求西药治疗后症状改善并不明显,以至于补充和替代疗法越来越受到患者和临床医师的关注,其中就包括中草药和针灸等传统中医药疗法^[10,11]。

系统评价再评价(overviews of reviews)是全面收集同一疾病或同一健康问题治疗和诊断等方面的相关系统评价进行再评价的一种综合研究方法,其可为证据使用者提供更为集中的高质量证据^[12]。截至目前,国内外已公开发表多篇关于中医药治疗IBS的系统评价/Meta分析文章,由于单个研究的方法学质量和局限性,尚缺乏再评价研究。因此,本研究的目的在于收集此类系统评价/Meta分析文献进行再评价研究,并运用GRADE系统对主要研究结果进行证据质量分级,为证据使用者提供参考。

1 材料和方法

1.1 材料 计算机检索Cochrane Library、PubMed、EMabse、AMED、中国生物医学文献数据库(Chinese Biomedical Literature Database, CBM)、中国知网(China National Knowledge Infrastructure, CNKI)、维普(VIP Database)和万方医药期刊数据库(Wan-fang database),文献检索时限均为建库至2013-11。根据不同的数据库,采取主题词和自由词检索相结合的方式[Cochrane Library(MeSH), Pubmed(MeSH), EMbase(EMTREE), CBM(主题词)],并根据数据库调整,此外追索已纳入文献和相关综述的参考文献。检索策略中不制定干预措施的检索,中文检索词包括:肠易激综合征、肠应激、系统评价、Meta分析、荟萃分析、循证分析;英文检索词包括:Irritable bowel syndrome、Irritable colon、Systematic reviews、Meta analysis。以CBM和Cochrane Library为例检索策略如表1。

1.2 方法

1.2.1 纳入标准: (1)中医药疗法作为主要干预措施治疗IBS的系统评价或Meta分析,且系统评价中至少纳入1项随机对照试验(randomized controlled trial, RCT),文种限中/英文; (2)原始研究对象为IBS患者或者根据国内外相关诊断标准,只

表 1 文献检索策略

CBM检索策略	Cochrane Library检索策略
#1: 缺省[智能]: 肠易激综合征	#1: Irritable bowel syndrome
#2: 主题词: 肠易激综合征/全部树/全部副主题词	#2: Irritable bowel syndrome[MeSH Terms]
#3: 缺省[智能]: 肠应激	#3: Irritable colon
#4: 缺省[智能]: Meta分析	#4: Meta analysis
#5: 主题词: Meta分析/全部树/全部副主题词	#5: Meta-Analysis[MeSH Terms]
#6: 缺省[智能]: 系统评价	#6: Meta-Analysis[Publication Type]
#7: 缺省[智能]: 荟萃分析	#7: Systematic review
#8: 缺省[智能]: 循证评价	#8: #1 OR #2 OR #3
#9: #1 OR #2 OR #3 OR #4	#9: #4 OR #5 OR #6 OR #7
#10: #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9	#10: #8 AND #9
#11: #9 AND #10	

■ 相关报道

临床试验研究属于原始研究, 当针对同一临床问题的多个临床试验出现时, 系统评价/Meta分析综合了多个高质量临床研究结果, 可信度更高, 而系统评价再评价则从更高层面对系统评价/Meta分析证据进行综合, 证据更加凝练, 临床实用性更强。杨克虎教授发表的多篇文章, 详实地介绍了系统评价再评价发展和制作方法。

研究腹泻型、便秘型或混合型等4型中任何1型的IBS, 性别及种族不限; (3)干预措施主要以中医药疗法为主, 包括中草药(中药复方、单味中药、中成药或中药提取物等)、针灸(针刺、艾灸、穴位贴敷或耳针等)和推拿等; (4)重复发表的文献选择资料详细或最新出版的1篇; (5)会议论文等灰色文献符合上述标准均可纳入分析。

1.2.2 排除标准: (1)不同中医药疗法干预措施种类之间的比较研究(例如: 中草药与针灸、中药复方与中成药等); (2)系统评价的质量评价或方法学研究; (3)会议摘要和评论。

1.2.3 文献筛选与资料提取: 2位研究者独立阅读文题和摘要, 在排除明显不符合纳入标准的研究后, 对可能符合纳入标准的文献阅读全文, 如有争议则通过讨论解决或由第3位研究者裁决。资料提取的项目主要有以下内容: 篇名、作者、出处、研究对象、纳入标准、排除标准、治疗组干预措施、对照组干预措施、疗程、文献质量评价方法、疗效指标、不良事件等。按照资料提取表格提取完成后, 2名研究者进行交叉核对。

1.2.4 文献质量和证据质量评价: 采用AMSTAR(A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews)对符合纳入标准的系统评价/Meta分析进行方法学质量评价。AMSTAR量表共11项评价条目, 每个评价条目的评语选项有“是”、“否”、“不清楚”、“未采用”, 对于每一条目, 回答为“是”者记为1分, 其余评价结果记为0分, 共11分^[13]。AMSTAR量表得分0-4分者被认为是低质量, 5-8分者被认为是中等质量, 9-11分者被认为是高质量。应用GRADE(Grade of Recommendation, Assessment, Development, and Evaluation)方

法对系统评价纳入研究的主要结局指标的证据质量等级。证据质量分级如下: (1)高质量(我们非常确信真实疗效接近估计疗效); (2)中等质量(对估计疗效信心一般: 真实疗效有可能接近估计疗效, 但也有可能差别很大); (3)低质量(我们对疗效估计的信心有限: 真实疗效可能与估计疗效有很大差别); (4)极低质量(我们对疗效的估计几乎没有信心: 真实疗效与估计疗效可能有很大差别)。

2 结果

2.1 文献检索 初检出文献977篇, 通过文献管理软件(EndNote X6)剔除重复文献552篇, 阅读文题及摘要排除综述、非系统评价文献等不符合纳入标准的文献368篇, 初步纳入57篇文献, 进一步查阅全文, 排除系统综述13篇, 会议论文与期刊论文重复文献4篇, 文献质量评价文章8篇, 干预措施不符合标准的系统评价/Meta分析文章17篇, 研究评论1篇, 最终纳入文献14篇^[14-27]。14篇文献中, 英文文献7篇^[14-20], 包括Cochrane系统评价2篇^[14,19], 中文文献7篇^[21-27], 文章的发表年代在2006-2013年之间。文献筛选流程如图1。

2.2 纳入文献基本特征和质量评价 纳入的14篇文献中, 共有10篇系统评价/Meta分析^[14-18,23-27]评价了中草药治疗IBS的有效性和安全性, 纳入分析的中草药包括: (1)中药复方, 其中评价较多的为痛泻药方; (2)中药提取物, 姜黄素、延胡索属、薄荷油等; (3)草药复方制剂(STW5、STW5-II), 藏药复方制剂(Padma Lax)。4篇文章^[19-22]对针灸疗法治疗IBS的有效性和安全性做了评价, 其中1篇文章^[20]主要评价了艾灸的疗效。采用AMSTAR对14篇文献进行方法学质量评价,

■ 创新盘点

近几年国内外公开发表的多篇关于中医药治疗IBS的系统评价/Meta分析文章,虽然相比西药或其他疗法,具有疗效优势,但多数研究并未对研究结果进行证据评价。本次研究的目的除了收集此类系统评价/Meta分析文献进行再评价研究,同时运用GRADE系统对主要研究结果进行证据质量分级,为证据使用者提供参考。

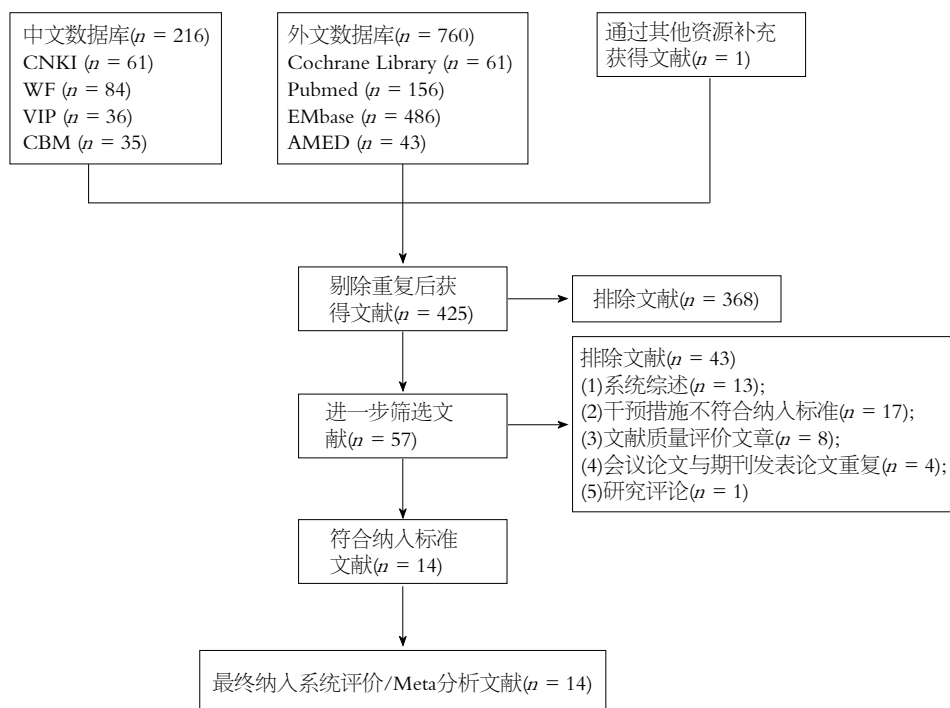


图1 文献筛选流程图。

总分在2-10分之间,高质量文献6篇,中等质量文献3篇。纳入文献具体信息如表2。

2.3 再评价结果

2.3.1 中药复方: 9篇研究评价了中药复方治疗IBS的有效性和安全性,其中Cochrane系统评价1篇,各研究结果均提示中药复方相比常规西药或安慰剂,治疗IBS具有一定临床疗效,但由于各系统评价/Meta分析纳入的研究质量较低,GRADE证据等级评价为“低质量”或“极低质量”。在中药复方的研究中,评价较多的为痛泻药方,该方出自《景岳全书》引刘草窗方,由白术、芍药、陈皮、防风组成,中医理论认为IBS的病机主要是肝郁脾虚所致的腹痛泄泻,而痛泻药方的诸药合用能起到补中寓疏、泻肝补脾,调和气机,则痛泻可止的作用,该方治疗IBS的机制研究已经发现其具有调节结肠嗜铬细胞(enterochromaffin cell, EC)和5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)的含量,减弱脊髓背角神经元兴奋性,从而提高内脏痛阈,减轻肠道过敏^[28,29]。2篇研究主要评价了痛泻药方与常规西药相比治疗IBS的有效性,AMSAR评分为7分和9分,Meta分析结果显示痛泻药方相比西药,治疗IBS具有一定优势,但鉴于纳入原始研究的局限性等降级因素,GRADE证据评定为“低质量”。

2.3.2 中药提取物: 共有2篇研究分别评价了中草药提取物(姜黄素、延胡索属和薄荷油)与安慰

剂相比治疗IBS的临床疗效,其中评价姜黄素及延胡索属与安慰剂相比治疗IBS的临床疗效研究均来自同一临床试验,该项研究采取随机、双盲、安慰剂对照的临床研究方法,方法学质量较高,但结果发现与安慰剂相比,2种中草药提取物未显示治疗作用。虽然该临床试验方法学质量较高,但存在不精确性(样本量小)和存在发表性偏倚等降级因素,GRADE证据质量等级为“低质量”。1篇系统评价纳入了9项关于薄荷油治疗IBS的临床研究,该9项研究的研究的地点均在国外,对其中5项研究进行Meta分析后,结果发现相比于安慰剂,薄荷油对于IBS患者总的临床疗效和腹部疼痛改善具有一定效果,相关药理实验已表明其作用类似于二氢吡啶类钙离子拮抗剂,通过干扰钙离子通道松弛平滑肌,改善胃肠道功能^[30]。在安全性评价方面,薄荷油组IBS患者不良事件发生率为22%,安慰剂组为13%,两组差异具有统计学意义(RR = 1.73, 95%CI: 1.27-2.36),不良事件主要有胃灼热、口干、嗝气、头痛等,但这种不良反应短暂出现,不影响患者继续接受治疗。

2.3.3 草药复方制剂: 1篇Cochrane系统评价分析了草药制剂STW5/STW5-II和Padma Lax与安慰剂相比分别治疗D-IBS和C-IBS的有效性和安全性。STW5是一种由9种草药成分组成的复方制剂,主要包括:苦屈花、当归根、甘草根、甘菊

表 2 纳入研究基本特征、方法学和证据质量等级评价

纳入研究	n	治疗组干预措施	对照组干预措施	纳入研究质量	结局指标	系统评价/Meta分析主要结果	AMSTAR评分	GRADE分级
Shi ^[15] , 2008	22	中药(中药复方、单味药、中成药或中药提取物)	西药(柳氮磺吡啶、阿米替林、多潘立酮、得舒特、马来酸曲美布汀片、洛哌丁胺等)和安慰剂	4个RCT属于高质量, 其余研究质量较低	临床症状; 不良反应	1 传统中药治疗IBS具有一定优势 2 中草药提取物姜黄素、延胡索属与安慰剂相比, 临床症状差异无统计学意义(姜黄素: RR = 0.97, 95%CI: 0.60-1.55; 延胡索属: RR = 1.13, 95%CI: 0.74-1.72) 与常规西药相比, 泻药方能显著提高治疗IBS的总有效率(RR = 1.35, 95%CI: 1.21-1.50)	9	¹ 极低质量 ^[1,5] ² 低质量 ^[4,5]
Bian ^[17] , 2006	12	泻药	西药(匹维溴胺、西沙比利、盐酸洛哌丁胺、地芬诺酯等)	低质量	临床症状	改善腹泻型IBS相关症状(RR = 1.33, 95%CI: 1.21-1.45), Meta分析结果存在发表性偏倚。采用定性分析, 中草药质量腹泻型肠易激综合征有明确疗效, 且未发现严重不良反应。	8	低质量 ^[1,2,4]
石 ^[25] , 2007	32	泻药	西药(苯已哌定、硝苯地平、阿米替林、洛哌丁胺、谷维素、曲美布汀等)	低质量, Jadad评分 0-2分之间	临床症状、不良反应	相比常规药物治疗, 泻药方具有显著临床疗效(RR = 1.30, 95%CI: 1.22-1.38), 且能改善腹泻型IBS相关症状(RR = 1.33, 95%CI: 1.21-1.45), Meta分析结果存在发表性偏倚。	7	低质量 ^[1,2,4]
苏 ^[27] , 2009	163	中草药(文中未具体说明具体方剂)	西药、安慰剂	未评价研究质量	痊愈率、有效率、复发率, 腹痛、腹泻、腹胀症状及不良反应	采用定性分析, 中草药质量腹泻型肠易激综合征有明确疗效, 且未发现严重不良反应。	3	无法判断
裴 ^[21] , 2012	11	针灸	西药(马来酸曲美布汀、洛哌丁胺、思密达、得舒特等)	低质量	总有效率、症状改善、经济学指标、不良反应	针灸治疗肠易激综合征疗效优于常规西药(RR = 1.27, 95%CI: 1.09-1.49), 其余指标采用定性分析	7	极低质量 ^[1,2,4]
赵 ^[22] , 2010	10	针灸	西药	低质量, Jadad评分 1-2分之间	临床症状	针灸组疗效优于西药组(RR = 1.28, 95%CI: 1.20-1.38)。	4	极低质量 ^[1,2,4,5]
陈 ^[26] , 2008	28	中药(中药复方、单味药、中成药或中药提取物)或联合西药	单纯西药、安慰剂或不干预	低质量	临床症状	中药(或联合西药)干预的痊愈率、总有效率及复发率均显著优于单纯西药干预; 但对腹痛、腹胀、便秘三大主要症状未见明显优势, 未出现严重不良反应。	2	无法判断
Khanna ^[18] , 2013	9	薄荷油	安慰剂	5篇研究质量较高, 其余研究质量较低	缓解临床症状或腹痛人数, 不良反应	1 薄荷油在缓解IBS临床症状/腹痛方面优于安慰剂(RR = 2.23, 95%CI: 1.78-2.81/RR = 2.14, 95%CI: 1.64-2.79) 2 薄荷油组不良事件发生率为22%, 安慰剂组为13%	9	¹ 中等质量 ^[4] ² 中等质量 ^[4]

应用要点
中医药临床治疗IBS具有一定优势, 但基于GRADE证据质量等级, 建议证据使用者根据临床实践的具体情况, 进行循证决策。

同行评价

本文对已发表的中医药治疗IBS的系统评价/Meta分析进行了再评价研究,分析细致,研究方法可靠,并且对目前国内发表中医药类系统评价的方法学质量研究和中医药临床研究设计做了探讨,文章的科学性、创新性和可读性较好,对指导临床及科研具有一定参考价值。

作者/年份	研究/干预	质量	临床疗效;不良事件	9	低质量 ^[1,5]
ParK ^[20] , 2013	艾灸 常规西药(莫沙必利、洛哌丁胺、匹维莫铵等)	低质量	临床疗效;不良事件	9	低质量 ^[1,5]
Liu ^[14] , 2006	艾灸 常规中药、草药复方制剂(STW5、STW5-II)、藏药复方制剂(Padma Lax)等	低质量	临床疗效;不良事件	10	低质量 ^[1,4,5] 低质量 ^[1,4,5] 极低质 ^[1,2,4,5]
黄 ^[23] , 2011	艾灸 疏肝健脾类方剂(痛泻药方加减、疏肝健脾化湿方等)	低质量	临床疗效	4	极低质量 ^[1,3,4,5]
苏 ^[24] , 2009	艾灸 中约复方	低质量	临床疗效,安全性评价 表评价,纳入研究 质量较低	4	极低质量 ^[1,2,3,4]
Manheime ^[19] , 2012	艾灸 针刺	低质量	临床疗效,安全性评价 表评价,纳入研究 质量较低	10	中等质量 ^[4] 低质量 ^[1,4] 极低质量 ^[1,2,4]

Li ^[16] , 2013	19 中药复方(疏肝类方剂)	常规西药(替加色罗、莫沙必利、聚乙二醇等)	痊愈率、有效率、复发率、不良事件	1 在痊愈率评价方面,疏肝类中药复方优于常规西药(OR = 2.61, 95%CI: 1.93-3.52) 2 疏肝类中药复方治疗C-IBS, 症状复发率低(OR = 0.19, 95%CI: 0.12-0.29), 漏斗图发 现在发表性偏倚 3 中药复方不良事件发生率较常规西药低(OR = 0.24, 95%CI: 0.09-0.65)	9	1低质量 ^[1,4] 2极低质量 ^[1,4,5] 3低质量 ^[1,5]
---------------------------	----------------	-----------------------	------------------	---	---	--

GRADE降级因素: 1研究局限性; 2不一致性; 3间接性; 4不精确性; 5发表偏倚。

花及薄荷叶等^[31], 而STW5-II是对STW5改进后只含5种草药成分, 动物实验已经发现STW5具有降低肠传入神经的敏感性, 对5-HT诱导的小肠传入神经电活动的增加具有降低趋势^[32]。纳入研究的Meta分析结果显示, 与安慰剂相比, STW5(STW5-II 对于IBS患者临床疗效和IBSS量表评分的改善方面具有一定疗效, 在不良事件发生方面, 在STW5/STW5-II组中, 有5例患者出现便秘情况, 但这种不良事件只是短暂发生, 不影响继续治疗, 由于该篇系统评价中只纳入1项关于STW5/STW5-II治疗IBS的临床研究, 受研究不精确性和可能存在发表性偏倚的影响, GRADE证据等级为“低质量”。Padma Lax是由15种草药和矿物质组成的复方胶囊剂, 包括芦

荟提取物、防己根、诃子果、萆拔、马钱种子等, Liu等^[14]发表的Cochrane系统评价中, 纳入了1篇关于Padma Lax治疗C-IBS的临床研究, Meta分析结果发现, Padma Lax在临床疗效(RR = 7.24, 95%CI: 1.67-31.42)、自主排便次数(RR = 1.75, 95%CI: 1.02-3.02)及腹痛程度(RR = 2.94, 95%CI: 1.24-7.00)改善方面优于安慰剂。在不良事件方面, 10例出现头痛、恶心和腹泻等不良反应, 1例出现眩晕、呼吸急促和胸痛等反应, 但在24 h内缓解。在GRADE证据分级方面, 由于该篇研究受不一致性(可信区间较宽)、不精确性(样本量小)和存在发表性偏倚等降级因素, 证据等级为“极低质量”。

2.3.4 针灸: Manheime等发表的1篇针刺治疗IBS的Cochrane系统评价中, 分别进行了针刺与假针刺, 或针刺与常规西药等干预措施的疗效比较和安全性评价研究, 从其他的研究结果来看, 针刺疗法对于IBS患者的临床症状评分和生活质量改善方面与假针刺相比无统计学差异, 虽然纳入的研究在设计或实施上存在较小偏倚, 但由于纳入Meta分析的样本量较小(<400例), 不符合最优样本量(optimal information size, OIS)标准, 存在不精确性, 所以GRADE证据等级为“中等质量”; 针刺与常规西药的Meta分析结果与国内2篇研究的结果一致, 均提示针刺在改善IBS临床疗效方面由于常规西药, 但由于纳入的原始研究存在偏倚风险, GRADE证据质量分级为“低质量”。Park等^[20]纳入了7项关于艾灸与西药相比治疗IBS的临床研究, Meta分析结果显示艾灸疗法在临床有效率方面优于常规西药(RR = 1.33, 95%CI: 1.15-1.55), 但由于纳入研究方法学方面的局限性, GRADE证据质量分级为“低质量”。在不良事件方面, 4篇系统评价纳入的原始研究相关报道较少, 仅1项研究^[33]在治疗过程中, 受试者出现晕针现象。

3 讨论

IBS属于现代医学的病名, 根据其临床症状表现在中医中可归属于“泄泻”、“腹痛”、“郁症”等范畴, 《医方考》指出: “泻责之脾, 痛责之肝, 肝责之实, 脾

责之虚,脾虚肝实故令痛泻”。从本研究的结果来看,相比目前临床常用的阳性药物,传统中医药治疗IBS具有一定优势,但基于原始研究方法学方面的局限性,使得结果证据质量等级较低,疗效的评估结果可信度较低,而相关中药提取物或草药复方制剂,由于剂型和制备工艺的改变,临床研究中能较好的控制偏倚,在理想条件下更容易得到一种“净效应”,从而受到国外研究者的推崇。在纳入分析的诸多中药提取物或草药制剂中,结合系统评价/Meta分析及GRADE证据质量等级评定,薄荷油是目前证据质量较高的一种治疗IBS的中药提取药物,有学者也提出这种中药西用的研究模式可能也是未来中医药发展的趋势之一^[34],但如何处理好辨证论治和中药现代研究的主次关系值得进一步探讨。

本次研究纳入的14篇系统评价/Meta分析文章,中文期刊公开发表7篇,AMSTAR总体评分4.42分±1.90分,英文期刊公开发表7篇,总体评分9.14分±0.69分,两者之间差异有统计学意义(MD = -4.72, 95%CI: -6.22--3.22),相比英文期刊发表的系统评价/Meta分析文章,国内中文期刊发表此类文章方法学质量较低。之前,国内多位学者曾对国内期刊公开发表的中医药干预类系统评价/Meta分析的方法学做了评价研究^[35-37],研究结果均发现国内发表的相关文章存在文献检索不全、选择性偏倚控制不佳、数据合并方法准确性不高等问题,严重影响了最后结果的可信性。高质量的系统评价/Meta分析是循证医学获取最佳证据的重要来源之一,也是中医药临床决策最佳依据之一,为此有待提高国内发表中医药类系统评价的方法学质量。同时中医药的临床治疗是一个复杂的干预过程,是一种综合多样性的治疗体系,西医经典的解释性随机对照试验(explanatory randomized controlled trials, ERCT)的设计模式很难满足中医药临床辨证论治和个体化诊疗模式等临床研究需要。国内中医界的临床方法学家提倡在中医的临床研究中,先进行临床治疗方案与治疗方案间的比较,在确定了中医治疗效果后,再逐步深化研究干预方法的净效应^[38],并且根据研究目的尝试多种临床研究设计方案,包括队列研究等观察性研究方法^[39],从而更为客观的评价中医药疗法的防治效果。近几年,随着医学研究从群体治疗向个体治疗的发展以及临床科研设计方法学研究

的深入,效果比较研究(comparative effectiveness research, CER)越来越受到医学研究者的关注,CER考虑了不同患者的个体情况和复杂干预方案,符合真实世界的中医药临床科研,将其设计融入到中医的临床研究设计中,适合中医药辨证论治和个体化诊疗的特点,彰显了中医药的特色和优势,也必将为中医药治疗IBS提供更高质量的证据^[40]。

总之,本研究为中医药临床治疗IBS提供一定参考,但基于GRADE证据质量等级,建议临床医师根据临床实践的实际情况进行循证决策。此外,建议在今后对该疾病的临床研究中,研究者可根据干预措施的特点和研究目的,选择合适的研究设计方法,进一步开展高质量的临床研究,以期评价中医药治疗IBS的临床疗效提供可靠的结论。

4 参考文献

- Zhao Y, Zou D, Wang R, Ma X, Yan X, Man X, Gao L, Fang J, Yan H, Kang X, Yin P, Hao Y, Li Q, Dent J, Sung J, Halling K, Wernersson B, Johansson S, He J. Dyspepsia and irritable bowel syndrome in China: a population-based endoscopy study of prevalence and impact. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 32: 562-572 [PMID: 20497141 DOI: 10.1111/j.1365-2036]
- Dong YY, Zuo XL, Li CQ, Yu YB, Zhao QJ, Li YQ. Prevalence of irritable bowel syndrome in Chinese college and university students assessed using Rome III criteria. *World J Gastroenterol* 2010; 16: 4221-4226 [PMID: 20806442 DOI: 10.3748/wjg.v16.i33.4221]
- Lau EM, Chan FK, Ziea ET, Chan CS, Wu JC, Sung JJ. Epidemiology of irritable bowel syndrome in Chinese. *Dig Dis Sci* 2002; 47: 2621-2624 [PMID: 12452405 DOI: 10.1023/A: 1020549118299]
- Krogsgaard LR, Engsbro AL, Bytzer P. The epidemiology of irritable bowel syndrome in Denmark. A population-based survey in adults ≤50 years of age. *Scand J Gastroenterol* 2013; 48: 523-529 [PMID: 23506174 DOI: 10.3109/00365521.2013.775328]
- Saito YA, Schoenfeld P, Locke GR. The epidemiology of irritable bowel syndrome in North America: a systematic review. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 1910-1915 [PMID: 12190153 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2002.05913.x]
- Karantanos T, Markoutsaki T, Gazouli M, Anagnou NP, Karamanolis DG. Current insights in to the pathophysiology of Irritable Bowel Syndrome. *Gut Pathog* 2010; 2: 3 [PMID: 20465787 DOI: 10.1186/1757-4749-2-3]
- Duracinsky M, Chassany O. [How can an effective drug to treat irritable bowel syndrome be successfully developed?]. *Gastroenterol Clin Biol* 2009; 33 Suppl 1: S26-S34 [PMID: 19303535 DOI: 1016/S0399-8320(09)71522-2]
- Lucak S. Irritable bowel syndrome and ischemic colitis: evidence supporting the increased use of alosetron. *Therap Adv Gastroenterol* 2012; 5: 215-218 [PMID: 22778787 DOI: 10.1177/1756283X12450934]

- 9 Lewis JH. The risk of ischaemic colitis in irritable bowel syndrome patients treated with serotonergic therapies. *Drug Saf* 2011; 34: 545-565 [PMID: 21663331 DOI: 10.2165/11590690-000000000-00000]
- 10 Grundmann O, Yoon SL. Complementary and alternative medicines in irritable bowel syndrome: An integrative view. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 346-362 [PMID: 24574705 DOI: 10.3748/wjg.v20.i2.346]
- 11 Shen YH, Nahas R. Complementary and alternative medicine for treatment of irritable bowel syndrome. *Can Fam Physician* 2009; 55: 143-148 [PMID: 19221071]
- 12 杨克虎, 刘雅莉, 袁金秋, 蒋怀礼. 发展和完善中的系统评价再评价. *中国循证儿科杂志* 2011; 6: 54-57
- 13 Seo HJ, Kim KU. Quality assessment of systematic reviews or meta-analyses of nursing interventions conducted by Korean reviewers. *BMC Med Res Methodol* 2012; 12: 129 [PMID: 22928687 DOI: 10.1186/1471-2288-12-129]
- 14 Liu JP, Yang M, Liu YX, Wei M, Grimsgaard S. Herbal medicines for treatment of irritable bowel syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; (1): CD004116 [PMID: 16437473 DOI: 10.1002/14651858.CD004116.pub2]
- 15 Shi J, Tong Y, Shen JG, Li HX. Effectiveness and safety of herbal medicines in the treatment of irritable bowel syndrome: A systematic review. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 454-462 [PMID: 182000670 DOI: 10.3748/wjg.14.454]
- 16 Li QW, Liu FB, Hou ZK, Luo D. Treatment of constipation-predominant irritable bowel syndrome by focusing on the liver in terms of Traditional Chinese Medicine: a meta-analysis. *J Tradit Chin Med* 2013; 33: 562-571
- 17 Bian Z, Wu T, Liu L, Miao J, Wong H, Song L, Sung JJ. Effectiveness of the Chinese herbal formula TongXieYaoFang for irritable bowel syndrome: a systematic review. *J Altern Complement Med* 2006; 12: 401-407 [PMID: 16722791 DOI: 10.1089/acm.2006.12.401]
- 18 Khanna R, Macdonald JK, Levesque BG. Peppermint Oil for the Treatment of Irritable Bowel Syndrome: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Clin Gastroenterol* 2013 Oct 4. [Epub ahead of print] [PMID: 24100754 DOI: 10.1097/MCG.0b013e3182a88357]
- 19 Manheimer E, Cheng K, Wieland LS, Min LS, Shen X, Berman BM, Lao L. Acupuncture for treatment of irritable bowel syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 5: CD005111 [PMID: 22592702 DOI: 10.1002/14651858.CD005111.pub3]
- 20 Park JW, Lee BH, Lee H. Moxibustion in the management of irritable bowel syndrome: systematic review and meta-analysis. *BMC Complement Altern Med* 2013; 13: 247 [PMID: 24088418]
- 21 裴丽霞, 张新昌, 孙建华, 耿昊, 吴晓亮. 针灸治疗肠易激综合征Meta分析. *中国针灸* 2012; 32: 957-960
- 22 赵琛, 穆敬平, 崔云华, 杨玲, 马晓凡, 戚莉. 针灸治疗肠易激综合征的Meta分析. *中华中医药学刊* 2010; 28: 961-963
- 23 黄绍刚, 张海燕. 疏肝健脾法治疗腹泻型肠易激综合征(IBS-D)随机对照试验的Meta分析. *中国中医基础医学杂志* 2011; 17: 80-81
- 24 苏国彬, 刘文华, 陈海滨, 郭新峰. 以痛泻药方为基本方治疗肠易激综合征随机对照试验的系统评价. *广州中医药大学学报* 2009; 26: 113-117
- 25 石璐, 汪崇文, 范可. 中药痛泻药方治疗肠易激综合征疗效的荟萃分析. *世界华人消化杂志* 2007; 15: 1934-1939
- 26 陈谌, 张声生, 苏冬梅, 刘建平. 中医药治疗便秘型肠易激综合征疗效的系统评价. *中国中西医结合消化杂志* 2008; 16: 322-324
- 27 苏冬梅, 张声生, 刘建平, 汪红兵. 中医药治疗腹泻型肠易激综合征的系统评价研究. *中华中医药杂志* 2009; 24: 532-535
- 28 Qin HY, Xiao HT, Leung FP, Yang ZJ, Wu JC, Sung JJ, Xu HX, Tong XD, Bian ZX. JCM-16021, a Chinese herbal formula, attenuated visceral hyperalgesia in TNBS-induced postinflammatory irritable bowel syndrome through reducing colonic EC cell hyperplasia and serotonin availability in rats. *Evid Based Complement Alternat Med* 2012; 2012: 239638 [PMID: 22719782 DOI: 10.1155/2012/239638]
- 29 李佃贵, 赵玉斌. 痛泻药方对肠易激综合征作用机制的实验研究. *中草药* 2006; 37: 1681-1685
- 30 Hills JM, Aaronson PI. The mechanism of action of peppermint oil on gastrointestinal smooth muscle. An analysis using patch clamp electrophysiology and isolated tissue pharmacology in rabbit and guinea pig. *Gastroenterology* 1991; 101: 55-65 [PMID: 1646142]
- 31 Ottillinger B, Storr M, Malfrather P, Allescher HD. STW 5 (Iberogast®)--a safe and effective standard in the treatment of functional gastrointestinal disorders. *Wien Med Wochenschr* 2013; 163: 65-72 [PMID: 23263639 DOI: 10.1007/s10354-012-0169-x]
- 32 巩倩, 李永渝. 草药制剂STW-5-N II 对大鼠小肠传入神经电活动的影响. *同济大学学报(医学版)* 2007; 28: 28-33
- 33 石学慧, 罗杰坤, 谭涛. 电针治疗腹泻型肠易激综合征的临床观察. *新中医* 2010; 42: 72-74
- 34 闫秀峰, 倪青, 王利芬, 刘保延. 中药西用和中西药合用的现状和趋势. *中医杂志* 2012; 53: 1870-1872
- 35 李青, 夏芸, 牟钰洁, 王禹毅, 刘建平. 国内中文期刊发表的中医药系统综述和Meta分析文献质量再评价. *北京中医药大学学报(中医临床版)* 2012; 19: 28-33
- 36 胡丹, 康德英, 吴宇侠, 王家良. 国内发表的中药相关系统评价的方法学质量评价. *中国中西医结合杂志* 2011; 31: 402-404
- 37 熊俊, 杜元灏, 黎波, 石磊, 徐媛媛, 刘倩, 田涛涛, 刘继红, 付勇. 国内针灸系统评价/Meta分析的方法学和发表质量评价. *中国针灸* 2009; 29: 763-768
- 38 青雪梅, 刘保延, 王永炎. 临床疗效评价中效力与效果区分的思考. *中国中西医结合杂志* 2010; 30: 80-83
- 39 胡曼, 赵晓峰, 李军, 王舒. 队列研究在中医药研究中的应用和发展. *中国针灸* 2009; 29: 844-846
- 40 谢琪, 江丽杰, 刘保延, 史华新. 开展真实世界中医药效果比较研究的关键问题及对策. *世界中医药* 2014; 1: 28-31

编辑 郭鹏 电编 鲁亚静



sTREM-1和CD64指数测定在诊断新生儿腹泻中的临床意义

杨芳, 涂芳芳, 项文娜, 曾绮丹

■背景资料

腹泻病是一组临床常见病, 多发病, 其主要临床表现是大便次数多以及性状的变化。腹泻病由多病原引起, 严重时可出现脱水以及电解质的紊乱, 小儿腹泻病的发病率高, 危害极大, 可以造成小儿营养不良和生长发育障碍, 严重时甚至出现死亡, 小儿腹泻病的严重性足以引起医务工作者的重视。本研究通过对外周血中血清可溶性髓系细胞触发受体-1(soluble triggering receptor expressed on myeloid cell 1, sTREM-1)及中性粒细胞表面分子CD64的检测分析, 探讨上述两种指标用来鉴别小儿腹泻类型和疗效判断的价值。

■同行评议者

陈志辉, 副主任医师, 中国人民解放军第二军医大学附属长海医院感染科

杨芳, 涂芳芳, 项文娜, 曾绮丹, 温州医科大学附属第三医院新生儿科 浙江省瑞安市 325200

杨芳, 主治医师, 主要从事新生儿及儿童内分泌方面的研究。

温州市科技计划基金资助项目, No. Y20130262

作者贡献分布: 此课题由杨芳与涂芳芳设计; 研究过程由杨芳、涂芳芳、项文娜及曾绮丹操作完成; 研究所用试剂及分析工具由涂芳芳联系提供; 数据分析由杨芳、项文娜及曾绮丹完成; 本论文写作由杨芳、涂芳芳、项文娜及曾绮丹完成。

通讯作者: 杨芳, 主治医师, 325200, 浙江省瑞安市万松路, 温州医科大学附属第三医院新生儿科. jointlyj@126.com

收稿日期: 2014-03-03 修回日期: 2014-03-27

接受日期: 2014-03-28 在线出版日期: 2014-04-28

Clinical significance of serum soluble triggering receptor expressed on myeloid cell-1 and neutrophil CD64 in neonatal diarrhea

Fang Yang, Fang-Fang Tu, Wen-Na Xiang, Qi-Dan Zeng

Fang Yang, Fang-Fang Tu, Wen-Na Xiang, Qi-Dan Zeng, Department of Neonatology, the Third Affiliated Hospital of Wenzhou Medical University, Ruian 325200, Zhejiang Province, China

Supported by: the Science Foundation of Sci-Tech Committee of Wenzhou City, No. Y20130262

Correspondence to: Fang Yang, Attending Physician, Department of Neonatology, the Third Affiliated Hospital of Wenzhou Medical University, Wansong Road, Ruian 325200, Zhejiang Province, China. jointlyj@126.com

Received: 2014-03-03 Revised: 2014-03-27

Accepted: 2014-03-28 Published online: 2014-04-28

Abstract

Aim: To assess the significance of serum soluble triggering receptor expressed on myeloid cell-1 (sTREM-1) and neutrophil CD64 in the differential diagnosis and therapeutic evaluation of neonatal diarrhea.

METHODS: This was a prospective observational study. Ninety patients were divided into a bacterial diarrhea group ($n = 32$), a viral diarrhea group ($n = 32$), and a non-infection diarrhea group ($n = 32$). Serum sTREM-1 was measured by double-antibody sandwich enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). CD64 was measured by automatic flow cytometry. Serum sTREM-1 and CD64 were detected in each child before and after treatment. The diagnostic value

of sTREM-1 and CD64 was assessed by receiver operating characteristic (ROC) curve analysis.

RESULTS: Median concentrations of serum sTREM-1 and CD64 in the bacterial, viral infection and non-infection groups were 75.25, 23.25 and 15.25 pg/mL, and 69.36, 25.50 and 21.37 MFI, respectively. After treatment, the level of sTREM-1 in the bacterial diarrhea group was significantly higher than those in the viral diarrhea and non-infection groups ($P < 0.05$), although there was no statistical difference between the viral diarrhea group and non-infectious diarrhea group ($P > 0.05$). The sensitivity and specificity of serum sTREM-1 for diagnosis of neonatal diarrhea were 90% and 82%, respectively, while those of serum CD64 were 88% and 93%.

CONCLUSION: Serum sTREM-1 and CD64 detection can be used for early diagnosis and differential diagnosis of bacterial diarrhea and for observation of anti-infection effects.

© 2014 Baishideng Publishing Group Co., Limited. All rights reserved.

Key Words: Diarrhea; Soluble triggering receptor expressed on myeloid cell-1; CD64; Neonatal

Yang F, Tu FF, Xiang WN, Zeng QD. Clinical significance of serum soluble triggering receptor expressed on myeloid cell-1 and neutrophil CD64 in neonatal diarrhea. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(12): 1756-1759 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/1756.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i12.1756>

摘要

目的: 探讨检测血清可溶性髓样细胞触发受体-1(soluble triggering receptor expressed on myeloid cell 1, sTREM-1)和CD64表达水平在新生儿腹泻早期诊断和疗效判断中的价值。

方法: 将69例患儿按腹泻的类型分为细菌性腹泻组、病毒性腹泻组和非感染性腹泻组, 采用双抗体夹心酶联免疫吸附法(ELISA)测定血清sTREM-1浓度, 采用流式细胞技术测定中性粒细胞表面分子CD64的表达, 应用受试工作

特征曲线(receiver operator characteristic curve, ROC)研究sTREM-1、CD64的诊断效能, 并比较每位患儿治疗前后的两指标变化情况。

结果: 细菌性腹泻组、病毒性腹泻组与非感染腹泻组血清sTREM-1中位数水平分别为75.25、23.25和15.25 pg/mL, 三组间比较差异有统计学意义($P < 0.05$); 细菌性腹泻组CD64阳性百分率中位数为69.36 MFI, 高于病毒性腹泻组和非感染腹泻组(分别为25.50、21.37 MFI), 三组间比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后sTREM-1和CRP明显较治疗前下降($P < 0.05$), 病毒性腹泻组与非感染性腹泻组的sTREM-1和CD64比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。sTREM-1诊断细菌性腹泻的敏感性90%, 特异度82%。CD64诊断细菌性腹泻的敏感度为88%, 特异度为93%。

结论: sTREM-1、CD64测定有助于细菌性腹泻的早期诊断、鉴别诊断和对抗菌药物疗效的判断。

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 腹泻; 可溶性髓样细胞触发受体-1; CD64; 新生儿

核心提示: 本研究数据ROC曲线显示, CD64的特异性优于血清可溶性髓系细胞触发受体-1(soluble triggering receptor expressed on myeloid cell 1, sTREM-1), 而sTREM-1敏感性则比CD64强, 因此联合检测CD64和sTREM-1更能为鉴别腹泻的类型提供可靠的依据。相对而言, CD64具有更好的预测值, 其诊断小儿腹泻的结果较sTREM-1更为可靠。

杨芳, 涂芳芳, 项文娜, 曾绮丹. sTREM-1和CD64指数测定在诊断新生儿腹泻中的临床意义. 世界华人消化杂志 2014; 22(12): 1756-1759 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/1756.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v22.i12.1756>

0 引言

感染性腹泻又称肠炎, 对新生儿健康危害甚大, 由于新生儿免疫系统发育不完善, 并且由胎儿的无菌环境到出生后立即暴露在各种细菌存在的环境中, 使新生儿易患感染性腹泻, 目前对早期诊断新生儿细菌性感染的生物学指标仍存在有争议^[1]。我们通过对外周血中血清可溶性髓系细胞触发受体-1(soluble triggering receptor expressed on myeloid cell 1, sTREM-1)及中性粒细胞表面分子CD64的检测分析, 探讨上述两种指

标用来鉴别小儿腹泻类型和疗效判断的价值。

1 材料和方法

1.1 材料 选择2011-08/2012-06温州医科大学附属第三医院儿童医院住院新生儿69例, 男37例, 女32例; 早产儿18例, 足月儿51例。将患儿按相关疾病诊断标准分为三组: 细菌性腹泻组、病毒性腹泻组和非感染性腹泻组, 每组23例。三组患儿胎龄、体质量、入院日龄等比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)(表1)。

1.2 方法

1.2.1 血清sTREM-1测定: 取3 mL置于促凝集生化管, 离心后取血清保存于-20 °C, 用于血清sTREM-1水平测定。血清sTREM-1测定采用双抗体夹心酶联免疫吸附法, 操作严格按照sTREM-1检测试剂盒(上海沪峰生物科技有限公司)中使用说明进行。

1.2.2 CD64检测: 50 μL全血加CD64-FITC抗体20 μL(美国BD公司产品)混匀, 以IgG1-FITC为同型对照。暗处放置30 min后加流式细胞分析(FACS)溶血剂2 mL, 暗处放置15 min后用流式细胞仪(美国BD公司FACS Calibur)检测, 根据FSC/SSC点图显示的形态学特征选定中性粒细胞群, 每个样本计数1万个细胞, 测定CD64的平均荧光强度(MFI)。

统计学处理 应用SPSS18.0统计软件包进行统计学处理, 对于满足正态分布的计量资料用mean±SD表示, 采用方差分析方法, 对于不满足正态分布的计量资料以中位数表示并采用非参数检验。绘制受试者工作特征曲线(receiver operator characteristic curve, ROC)比较sTREM-1与CD64的AUC面积, AUC面积比较采用Z检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 血清sTREM-1、中性粒细胞表面CD64水平的变化 此2项指标在细菌性腹泻组中表达高于病毒性腹泻组和非感染腹泻组, 三组间差异有统计学意义。三组sTREM-1中位数分别为75.25、23.25、15.25 pg/mL; 中性粒细胞表面CD64分别为69.36、25.50、21.37 MFI(表2, 3)。

2.2 血清sTREM-1、CD64指数的敏感度和特异度 以本组资料通过SPSS18.0软件绘制ROC曲线, 计算得出阳性标准为sTREM-1>24.45 pg/mL, 其敏感性为90%, 特异性为82%; CD64>35 MFI, 其敏感性为88%, 特异性为93%。

■研发前沿
中性粒细胞CD64在一部分自身免疫性疾病中呈高表达, 对于单独测定外周血中性粒细胞CD64鉴别细菌感染和自身免疫性疾病存在争议。

■相关报道
Richeldi等研究表明, 单核细胞TREM-1的激活参与了微生物攻击、宿主防御的早期诱导和适应性免疫反应。

■创新盘点

由于本实验纳入患者样本量偏小,对于sTREM-1和CD64在不同程度感染的小腹泻患者中表达差异,有待大样本、多中心研究进一步证实。此外,上述生物学指标必须与临床紧密联系,在临床表现的基础上发挥其辅助诊断价值,才能提高对感染性疾病的早期诊断和鉴别诊断。

■应用要点

中性粒细胞CD64和可溶形式的TREM-1在早期诊断小儿腹泻有很高的临床价值,两者联合检测更具意义。

表 1 不同程度感染患儿胎龄、体质量、入院日龄比较 (mean ± SD, n = 23)

	细菌组	病毒组	非感染组	<i>P</i> 值	<i>P</i> 值
胎龄(wk)	39.2 ± 1.6	39.3 ± 1.5	38.4 ± 2.3	0.45	>0.05
体质量(g)	3215.6 ± 586.2	3191.6 ± 593.7	3392.9 ± 626.3	0.53	>0.05
入院日龄(d)	18.2 ± 6.7	17.4 ± 5.8	16.6 ± 6.1	0.29	>0.05

表 2 各组治疗前后血清sTREM-1比较 (mean ± SD, n = 23, pg/mL)

分组	治疗前	治疗后
细菌性腹泻组	75.25 ± 26.31	35.29 ± 9.65 [°]
病毒性腹泻组	23.25 ± 4.42 ^a	19.53 ± 3.26
非感染腹泻组	15.25 ± 2.16 ^a	11.22 ± 1.81

[°]*P*<0.05 vs 细菌性腹泻组治疗前; [°]*P*<0.05 vs 细菌性腹泻组治疗前。

表 3 各组治疗前后中性粒细胞表面CD64比较 (mean ± SD, n = 23, MFI)

分组	治疗前	治疗后
细菌性腹泻组	69.36 ± 23.30	34.53 ± 8.31 [°]
病毒性腹泻组	25.50 ± 4.83 ^a	23.53 ± 4.31
非感染腹泻组	21.37 ± 3.59 ^a	20.53 ± 3.31

[°]*P*<0.05 vs 细菌性腹泻组治疗前; [°]*P*<0.05 vs 细菌性腹泻组治疗前。

3 讨论

腹泻病是一组临床常见病,多发病。其主要临床表现是大便次数多以及性状的改变。腹泻病由多病原引起,严重时可出现脱水以及电解质的紊乱,小儿腹泻病的发病率高,危害极大,可以造成小儿营养不良和生长发育障碍,严重时甚至出现死亡^[2],小儿腹泻病的严重性足以引起医务工作人员的重视。

TREM又称髓样细胞触发受体,是一种表达于髓样细胞的免疫球蛋白超家族,其中成员TREM-1在炎性反应的发生发展中起重要作用^[3]。伴随TREM-1在炎性反应中表达增高,可溶形式的TREM-1(sTREM-1)也随之增多,后者可能是由于蛋白水解作用从膜上脱落的、缺乏跨膜域及胞内域的一种形式。虽然有关sTREM-1的确切来源尚未证实,但在感染早期sTREM-1即可释放入体液且表达上调^[4]。中性粒细胞和单核细胞可受TREM-1诱导分泌肿瘤坏死因子- α 、白介素-1B、干扰素- γ 等促炎细胞因子,中性粒细胞还可释放髓过氧化物酶。Trem-1在细胞内部可诱发钙离子转移,使细胞表面信号相关激酶和磷脂酶C络氨酸磷酸化,增强或放大炎性反应,使其发生过度炎性反应^[5]。在脓毒症诊断研究中,sTREM-1相对于C反应蛋白和前降钙素更具有敏感性和特异性^[6]。在另一项研究中表明^[7],sTREM-1在全身炎症反应综合征与感染的鉴别中同样有高的敏感性和特异性,当临界值选取230 pg/mL时sTREM-1的敏感性达96%,特异性达91%。在本实验中,细菌性腹泻组较病毒性腹泻组及非感染腹泻组间血浆sTREM-1水平显著

升高。同时,在选取临界值为24.45 pg/mL时,其敏感性和特异性分别为90%和82%。虽然该结果低于上述文献报道,这可能与实验方法及截断值取值不同有关,但却印证了细菌性腹泻时sTREM-1水平是显著升高的,并与病毒性腹泻组及非感染组相比差异有统计学意义。

CD64在外周血中主要分布于单核细胞、巨噬细胞及树突细胞表面,而在中性粒细胞表面低水平表达,当受到细菌脂多糖和粒细胞集落刺激因子、干扰素-1等因子刺激时,可使CD64在中性粒细胞表面大量表达^[8],是中性粒细胞产生吞噬的早期信号。中性粒细胞活化时表达CD64,已被作为区分感染和诊断败血症的有效指标。Zeitoun等^[9]研究表明,CD64在诊断新生儿脓毒症时,敏感性达92%,一项Meta分析表明^[10],在细菌感染时CD64诊断敏感性、特异性、阳性似然比、阴性似然比和ROC曲线下面积分别为76%、85%、6.67%、0.24%、0.92%。Pauksens等^[11]认为细菌性感染者外周血中性粒细胞CD64的表带增加,在细菌性感染中具有较高的特异性,有助于早期诊断细菌感染和判断感染的程度。Allen等^[12]认为非细菌感染CD64没有高表达。国内报道CD64表达在革兰阳性菌和阴性菌间无差异,且表达时间相对较早(4-6 h即出现),是中性粒细胞产生吞噬和杀菌的早期信号^[13],在细菌性感染中具有很高的特异性,有助于早期诊断细菌感染和判断感染的程度^[14]。本研究结果表明细菌性腹泻组CD64的表带量明显高于病毒性腹泻组和非感染腹泻组(*P*<0.05)。而病毒性腹泻组和非感染腹泻组的CD64表达量差异无统计学

意义,表明CD64是一种敏感的细菌感染标志物,在细菌感染的早期CD64水平即可升高,特别是全身性重症细菌感染时升高尤为明显,因而中性粒细胞CD64的表达量可作为鉴别细菌性腹泻与非细菌性腹泻的重要依据之一,作为新生儿细菌感染的早期检测指标,决定是否使用抗生素. Richeldi等^[15]研究表明,单核细胞TREM-1的激活参与了反应微生物攻击、宿主防御的早期诱导和适应性免疫反应. TREM-1的表达无法加强其自身免疫性疾病,但可以对炎症因子的合成过程进行激发.在炎症发生发展的过程中,促炎细胞因子和抗炎细胞因子之间发生相互作用,对感染转归的结果形成影响^[16].细菌性腹泻经抗菌药物治疗后CD64和sTREM-1的表达量明显下降,与治疗前相比较差异有统计学意义($P<0.05$),可作为疗效判断的指标之一.

本研究数据ROC曲线显示,CD64的特异性优于sTREM-1,而sTREM-1敏感性则比CD64强,因此联合检测CD64和sTREM-1更能鉴别腹泻的类型提供可靠的依据.相对而言,CD64具有更好的预测值,其诊断小儿腹泻的结果较sTREM-1更为可靠.但是中性粒细胞CD64在一部分自身免疫性疾病中呈高表达,对于单独测定外周血中性粒细胞CD64鉴别细菌感染和自身免疫性疾病存在争议.联合sTREM-1测定在一定程度上减少中性粒细胞CD64诊断感染作用的局限性,联合检测能互为补充,提高感染性疾病的检出率,提高诊断效率,降低漏诊率.

总之,中性粒细胞CD64和可溶形式的TREM-1在早期诊断小儿腹泻有很高的临床价值,两者联合检测更具意义.但是,由于本实验纳入患者样本量偏小,对于sTREM-1和CD64在不同程度感染的小腹泻患者中表达差异,有待大样本、多中心研究进一步证实.此外,上述生物学指标必须与临床紧密联系,在临床表现的基础上发挥其辅助诊断价值,才能提高对感染性疾病的早期诊断和鉴别诊断.

4 参考文献

- 1 李尧,沈策.中性粒细胞CD64与细菌感染的研究进展.医学研究杂志 2011; 28: 1162-1165
- 2 方鹤松.小儿腹泻病的诊断和治疗.实用儿科临床杂志 2011; 26: 1537-1540

- 3 Cohen J. TREM-1 in sepsis. *Lancet* 2001; 358: 776-778 [PMID: 11564478]
- 4 van Bremen T, Drömann D, Luitjens K, Dodt C, Dalhoff K, Goldmann T, Schaaf B. Triggering receptor expressed on myeloid cells-1 (Trem-1) on blood neutrophils is associated with cytokine inducibility in human *E. coli* sepsis. *Diagn Pathol* 2013; 8: 24 [PMID: 23414215 DOI: 10.1186/1746-1596-8-24]
- 5 周丹. Trem-1在炎症反应中的作用机理研究.河北医学 2011; 17: 802-803
- 6 Zhang J, She D, Feng D, Jia Y, Xie L. Dynamic changes of serum soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 (sTREM-1) reflect sepsis severity and can predict prognosis: a prospective study. *BMC Infect Dis* 2011; 11: 53 [PMID: 21356122 DOI: 10.1186/1471-2334-11-53]
- 7 Rivera-Chavez FA, Minei JP. Soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 is an early marker of infection in the surgical intensive care unit. *Surg Infect (Larchmt)* 2009; 10: 435-439 [PMID: 19792836 DOI: 10.1089/sur.2009.030]
- 8 Danikas DD, Karakantza M, Theodorou GL, Sakellaropoulos GC, Gogos CA. Prognostic value of phagocytic activity of neutrophils and monocytes in sepsis. Correlation to CD64 and CD14 antigen expression. *Clin Exp Immunol* 2008; 154: 87-97 [PMID: 18727624 DOI: 10.1111/j.1365-2249.2008.03737.x]
- 9 Zeitoun AA, Gad SS, Attia FM, Abu Maziad AS, Bell EF. Evaluation of neutrophilic CD64, interleukin 10 and procalcitonin as diagnostic markers of early- and late-onset neonatal sepsis. *Scand J Infect Dis* 2010; 42: 299-305 [PMID: 20085423 DOI: 10.3109/00365540903449832]
- 10 Li S, Huang X, Chen Z, Zhong H, Peng Q, Deng Y, Qin X, Zhao J. Neutrophil CD64 expression as a biomarker in the early diagnosis of bacterial infection: a meta-analysis. *Int J Infect Dis* 2013; 17: e12-e23 [PMID: 22940278 DOI: 10.1016/j.ijid.2012.07.017]
- 11 Pauksens K, Fjaertoft G, Douhan-Håkansson L, Venge P. Neutrophil and monocyte receptor expression in uncomplicated and complicated influenza A infection with pneumonia. *Scand J Infect Dis* 2008; 40: 326-337 [PMID: 17918019]
- 12 Allen E, Bakke AC, Purtzer MZ, Deodhar A. Neutrophil CD64 expression: distinguishing acute inflammatory autoimmune disease from systemic infections. *Ann Rheum Dis* 2002; 61: 522-525 [PMID: 12006325]
- 13 尤海燕,焦志军,朱海涛.新生儿败血症中性粒细胞表面CD64表达及临床意义.山东医药 2008; 48: 84-85
- 14 邵洁,黄新文,孙眉月,杜立中,汤永民,乐园罗.新生儿败血症外周血中性粒细胞CD64的表达及其意义.中华儿科杂志 2005; 43: 510-513
- 15 Richeldi L, Mariani M, Losi M, Maselli F, Corbetta L, Buonsanti C, Colonna M, Sinigaglia F, Panina-Bordignon P, Fabbri LM. Triggering receptor expressed on myeloid cells: role in the diagnosis of lung infections. *Eur Respir J* 2004; 24: 247-250 [PMID: 15332392]
- 16 梁志海,唐国都.髓样细胞触发受体1在炎症反应中的作用.医学综述 2009; 15: 2747-2748

■同行评议
本文设计合理,结果可靠,对临床有一定参考价值.

编辑 田滢 电编 鲁亚静



结肠腺癌中Tiam1、C-met和VEGF-D表达的关系

马慧利, 李明林, 李长生, 张敬伟, 任中海

■背景资料

结肠腺癌是临床常见的肿瘤, 肿瘤周边淋巴管生成较多, 近年也有研究显示肿瘤中也可以有少量淋巴管生成, 而血管内皮细胞生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)-D是重要的淋巴管生成因子, 其高表达可以引起淋巴管新生, 但是促进淋巴管生成的因素目前研究较少. 有研究认为T淋巴瘤侵袭转移诱导基因1(T-lymphom invasion and metastasis gene, Tiam1)、C-met对血管生成起一定促进作用, 笔者在研究过程中, 也发现二者可能对淋巴管生成因子VEGF-D起促进作用, 因此本研究重点关注Tiam1、C-met促淋巴管生成因子的作用.

■同行评议者

刘宝林, 教授, 中国医科大学附属盛京医院

马慧利, 李明林, 李长生, 张敬伟, 任中海, 河南省南阳市中心医院肿瘤内科 河南省南阳市 473000

马慧利, 主治医师, 主要从事肿瘤内科的临床研究.

作者贡献分布: 马慧利、李明林及李长生负责设计与实验; 李明林、李长生、张敬伟及任中海负责具体实施.

通讯作者: 马慧利, 主治医师, 473000, 河南省南阳市市宛城区工农路312号, 中心医院肿瘤内科. xielihuaerton@126.com

收稿日期: 2013-11-13 修回日期: 2013-12-16

接受日期: 2014-02-19 在线出版日期: 2014-04-28

Expression of Tiam1, C-met and VEGF-D in colorectal carcinoma

Hui-Li Ma, Ming-Lin Li, Chang-Sheng Li, Jing-Wei Zhang, Zhong-Hai Ren

Hui-Li Ma, Ming-Lin Li, Chang-Sheng Li, Jing-Wei Zhang, Zhong-Hai Ren, Oncology Department, Central Hospital of Nanyang City, Nanyang 473000, He'nan Province, China
Correspondence to: Hui-Li Ma, Attending Physician, Oncology Department, Central Hospital of Nanyang City, 312 Gongnong Road, Wancheng District, Nanyang 473000, He'nan Province, China. xielihuaerton@126.com
Received: 2013-11-13 Revised: 2013-12-16
Accepted: 2014-02-19 Published online: 2014-04-28

Abstract

AIM: To detect the expression of Tiam1, C-met and vascular endothelial growth factor (VEGF)-D in colorectal carcinoma and to assess their clinical significance.

METHODS: One hundred and two colorectal carcinoma specimens, 80 intraepithelial neoplasia specimens, and 80 normal colorectal tissues were included in this study. The expression of Tiam1, C-met and VEGF-D in the above specimens was detected by immunohistochemistry.

RESULTS: The expressions of Tiam1, C-met and VEGF-D differed significantly among colorectal carcinoma, intraepithelial neoplasia and normal colorectal tissues. The expression of Tiam1, C-met and VEGF-D was associated with tumor invasion, differentiation, vascular invasion and Dukes stage. There were positive correlations between Tiam1, C-met and VEGF-D expression in primary tumors.

CONCLUSION: Overexpression of Tiam1,

C-met and VEGF-D might be related to the development of colorectal carcinoma. Tiam1 and C-met can promote the expression of VEGF-D, which can in turn induce lymphangiogenesis in colorectal carcinoma.

© 2014 Baishideng Publishing Group Co., Limited. All rights reserved.

Key Words: Colorectal carcinoma; Tiam1; C-met; VEGF-D; Immunohistochemistry

Ma HL, Li ML, Li CS, Zhang JW, Ren ZH. Expression of Tiam1, C-met and VEGF-D in colorectal carcinoma. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(12): 1760-1763 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/1760.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i12.1760>

摘要

目的: 检测结肠腺癌中T淋巴瘤侵袭转移诱导基因1(T-lymphom invasion and metastasis gene 1, Tiam1)、肝细胞生长因子受体C-met和血管内皮细胞生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)-D的表达, 探讨其关系及临床意义.

方法: 选择102例结肠腺癌术后留取的蜡块及患者的临床资料作为观察组, 选择80例经病理学证实为结肠上皮内瘤变的病例作为对照组, 选择80例经病理学证实为正常结肠黏膜的组织作为正常对照组, 应用免疫组织化学方法检测3组中Tiam1、C-met和VEGF-D的表达.

结果: 正常对照组、对照组和观察组中Tiam1(15.00%、0.00% vs 78.43%)、C-met(8.64%、25.00% vs 74.51%)和VEGF-D(5.00%、25.00% vs 66.67%)表达的阳性率依次增高, 观察组中Tiam1、C-met和VEGF-D的表达均与肿瘤的浸润深度、分化程度、脉管浸润和Dukes分期密切相关($P < 0.05$). 相关分析显示观察组中Tiam1和VEGF-D($r = 0.49, P = 0.0309$)、C-met和VEGF-D($r = 0.48, P = 0.0142$)的表达呈正相关性.

结论: 结肠腺癌中Tiam1、C-met和VEGF-D高

表达, 对病变发展具有重要促进作用. Tiam1和C-met可以上调VEGF-D的表达, 进而可能诱导肿瘤的淋巴管生成.

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 结肠腺癌; Tiam1; C-met; VEGF-D; 免疫组织化学

核心提示: 结肠腺癌中T淋巴瘤侵袭转移诱导基因1(T-lymphom invasion and metastasis gene 1, Tiam1)、肝细胞生长因子受体C-met和血管内皮细胞生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)-D高表达, 对病变发展具有重要促进作用. Tiam1和C-met可以上调VEGF-D的表达, 进而可能诱导肿瘤的淋巴管生成. 此机制可以为后续的研究提供帮助, 也可以为进行针对淋巴管生成的靶向治疗提供依据.

马慧利, 李明林, 李长生, 张敬伟, 任中海. 结肠腺癌中Tiam1、C-met和VEGF-D表达的关系. 世界华人消化杂志 2014; 22(12): 1760-1763 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/1760.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v22.i12.1760>

0 引言

结肠腺癌临床常见, 进展较快, 淋巴管生成及淋巴结转移是肿瘤进展的重要因素. T淋巴瘤侵袭转移诱导基因1(T-lymphom invasion and metastasis gene 1, Tiam1)作为一种鸟苷酸转换因子, 可以激活机体的多种途径, 调节Rac信号通路, 促进肿瘤的生长和转移. 近年相关研究认为Tiam1可以促进肿瘤淋巴管内皮细胞的生成, 对肿瘤淋巴管生成和淋巴结转移有一定促进作用^[1]. 肝细胞生长因子受体C-met可以介导肿瘤细胞的增殖和运动, 调节肿瘤侵袭和进展过程^[2]. 血管内皮细胞生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)-D是新发现的淋巴管生成因子, 其高表达时可以引起肿瘤间质淋巴管的生成, 为肿瘤转移提供最便捷的通路^[3]. 本文关注结肠腺癌中Tiam1、C-met和VEGF-D蛋白的表达, 探讨其临床意义及相关性.

1 材料和方法

1.1 材料 选取2012-01/2013-08在我院行手术根治的结肠腺癌患者作为观察组, 纳入均符合WHO中关于结肠腺癌的诊断标准, 同时再次经病理医师阅片复诊. 共选择102例, 其中男性60例, 女性42例, 年龄51-79岁, 平均66.8岁±7.7

岁, 其中高分化55例, 中分化27例, 低分化20例. 有淋巴结转移42例, 无淋巴结转移60例. 选择80例经病理医师证实为结肠上皮内瘤变的患者作为对照组, 其中男性40例, 女性40例, 年龄53-75岁, 平均66.6岁±7.8岁. 选择80例经病理医师证实为正常结肠黏膜的组织作为正常对照组, 其中男性40例, 女性40例, 年龄50-73岁, 平均66.1岁±7.4岁. 3组在一般临床资料的比较中无明显差别.

1.2 方法

1.2.1 Tiam1、C-met和VEGF-D蛋白的检测: Tiam1、C-met和VEGF-D蛋白的试剂盒均购自武汉博士德生物工程公司, 依不同比例进行稀释后进行预实验, 选择最理想的配比浓度进行正式实验. 蛋白的检测应用二步法, 操作均由同一病理主管技师完成, 严格按说明书操作, 严格质量控制, 减少人为误差.

1.2.2 结果判定标准: Tiam1、C-met和VEGF-D蛋白表达的阳性部位为细胞浆, 以细胞浆中出现棕黄色颗粒为阳性细胞, 选择肿瘤细胞集中区域的高倍视野共5个(400倍), 计数阳性细胞的百分率, 以阳性细胞≥25%为阳性, 以<25%为阴性.

统计学处理 采用SAS6.12进行分析, 数据应用卡方检验或相关分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 Tiam1、C-met和VEGF-D在3组中表达阳性率的比较 Tiam1、C-met和VEGF-D在正常对照组、对照组和观察组中表达的阳性率差别有统计学意义(表1).

2.2 观察组中Tiam1、C-met和VEGF-D的表达在不同临床病理特征中的关系 观察组中Tiam1、C-met和VEGF-D的表达均与肿瘤的浸润深度、分化程度、脉管浸润和Dukes分期密切相关(表2).

2.3 观察组中Tiam1、C-met和VEGF-D表达的相关性分析 对观察组中Tiam1、C-met和VEGF-D的表达进行线性相关分析, 结果显示Tiam1和VEGF-D($r = 0.49, P = 0.0309$)、C-met和VEGF-D($r = 0.48, P = 0.0142$)的表达具有正相关性.

3 讨论

大肠癌临床常见, 尤其是在中老年人. 病变进展时多种基因和蛋白异常表达, 且对病变发生和进展有明显的作用. 淋巴道转移是结肠癌发展过程

■ 研发前沿

本文的重点内容是讨论Tiam1、C-met对VEGF-D的促进作用, 同时分析三者与临床病理特征的关系. 而文献中关于三者的关系研究较少, 因此也为本研究重点关注的內容.

■ 创新盘点

以往文章多关注淋巴管生成因子VEGF-C、VEGF-D的淋巴管促进作用, 而很少关注其他因子对二者的影响. 同时以往研究重点关注Tiam1、C-met对血管生成的影响. 本研究重点将Tiam1、C-met和淋巴管生成因子联系起来一起阐述, 具有新颖性.

■应用要点

本文重点关注VEGF-D的影响因素,由于VEGF-D是促淋巴生成的因子,因此Tiam1、C-met促进其表达或分泌的作用可能为后续的研究依据,也可以为针对淋巴管的治疗提供靶点。

表1 Tiam1、C-met和VEGF-D在3组中表达阳性率的比较 $n(\%)$

分组	<i>n</i>	Tiam1		χ^2	<i>P</i> 值	C-met		χ^2	<i>P</i> 值	VEGF-D		χ^2	<i>P</i> 值
		+	-			+	-			+	-		
观察组	102	80	22	82.6286	<0.0001	76	26	91.8923	<0.0001	68	34	72.0410	<0.0001
		(78.43)	(21.57)			(74.51)	(25.49)			(66.67)	(33.33)		
对照组	80	24	56			20	60			20	60		
		(30.00)	(70.00)			(25.00)	(75.00)			(25.00)	(75.00)		
正常对照	80	12	68			7	74			4	76		
		(15.00)	(85.00)			(8.64)	(91.36)			(5.00)	(95.00)		

Tiam1: T淋巴瘤侵袭转移诱导基因1; VEGF-D: 血管内皮细胞生长因子-D.

表2 观察组中Tiam1、C-met和VEGF-D的表达在不同临床病理特征中的关系 $n(\%)$

临床病理特征	<i>n</i>	Tiam1		χ^2	<i>P</i> 值	C-met		χ^2	<i>P</i> 值	VEGF-D		χ^2	<i>P</i> 值
		+	-			+	-			+	-		
浸润深度				5.308	0.021			6.818	0.009			7.846	0.005
未及浆膜	52	36	16			33	19			28	24		
		(69.23)	(30.77)			(63.46)	(36.54)			(53.85)	(46.15)		
浆膜及以外	50	44	6			43	7			40	10		
		(88.00)	(12.00)			(86.00)	(14.00)			(80.00)	(20.00)		
脉管浸润				5.206	0.023			8.314	0.004			5.265	0.022
无	62	44	18			40	22			36	26		
		(70.97)	(29.03)			(64.52)	(35.48)			(58.06)	(41.94)		
有	40	36	4			36	4			32	8		
		(90.00)	(10.00)			(90.00)	(10.00)			(80.00)	(20.00)		
分化程度				11.728	0.001			13.972	0.000			28.589	<0.0001
高	46	29	17			25	21			18	28		
		(63.04)	(36.96)			(53.19)	(46.81)			(39.13)	(60.97)		
中+低	56	51	5			51	5			50	6		
		(91.07)	(8.93)			(90.00)	(10.00)			(89.29)	(10.71)		
Dukes分期				7.653	0.006			8.766	0.003			6.442	0.011
A+B	57	39	18			36	21			32	25		
		(68.42)	(31.58)			(63.16)	(36.84)			(56.14)	(43.86)		
C+D	45	41	4			40	5			36	9		
		(91.11)	(8.89)			(88.89)	(11.11)			(80.00)	(20.00)		

Tiam1: T淋巴瘤侵袭转移诱导基因1; VEGF-D: 血管内皮细胞生长因子-D.

中最重要的生物学行为, 研究显示肿瘤细胞进入淋巴管与肿瘤自身的淋巴管内皮细胞的增殖和淋巴管生成有关^[4-6]. 因此促进肿瘤淋巴管生成的基因和蛋白对转移有明显促进作用, 可以为肿瘤淋巴道转移提供便捷的通路. VEGF-D是新发现的淋巴管生成因子, 不仅可以促进肿瘤淋巴管的生成, 还可以促进肿瘤细胞进入淋巴管, 引起细胞的迁移, 促进转移的发生^[7-9]. *C-met*是从NIH3T3细胞中克隆出来的一种原癌基因, 属于酪氨酸激酶家族的成员, 目前研究显示*C-met*是HGF的重要受体, 当二者结合后, 引起磷酸化, 并促进肿瘤的发生和发展, 同时该研究认为

*C-met*可以引起肿瘤的失控性增生和分化障碍, 并加速肿瘤脉管的生成^[10-12]. Tiam1作为Rho蛋白家族的成员, 可以引起底物分子中GDP/GTP的转换, 加速GDP的释放后, 激活Rac1, 引起细胞骨架结构的重组, 减少肿瘤细胞在迁移过程中的障碍. 也有研究认为肿瘤中Tiam1高表达能使细胞间的黏附作用减弱, 使细胞较易离开原发灶, 加速肿瘤细胞运动, 引起远隔器官播散^[13,14].

本研究应用免疫组织化学技术检测结肠癌中Tiam1、*C-met*和VEGF-D的表达特点, 结果显示观察组中Tiam1、*C-met*和VEGF-D表达的阳性率明显高于对照组, 提示3种蛋白可以加速

肿瘤细胞的恶变, 其作用类似癌基因的特征. 结果显示观察组中Tiam1、C-met和VEGF-D的表达均与肿瘤的浸润深度有关, 提示3种蛋白均参与肿瘤的浸润过程, 加速肿瘤似蟹足样生长而侵犯周围组织. Tiam1、C-met和VEGF-D与肿瘤的分化程度有关, 提示3种蛋白参与肿瘤的分化, 由于分化过程是细胞由幼稚到成熟演进过程中的重要因素. 因此, Tiam1、C-met和VEGF-D是肿瘤演进和分化中的重要蛋白. 结果显示Tiam1、C-met和VEGF-D的表达与脉管浸润和Dukes分期密切相关, 提示3种蛋白参与肿瘤的进展过程, 由于脉管浸润和分期直接与肿瘤的预后相关, 因此3种蛋白高表达提示预后不良, 也间接提示检测结肠癌中Tiam1、C-met和VEGF-D蛋白高表达时, 提示肿瘤呈进展状态. 实验结果显示Tiam1和VEGF-D、C-met和VEGF-D的表达具有正相关性, 提示Tiam1或C-met与VEGF-D均具有协同正向作用, 由于VEGF-D可以高效的促进肿瘤淋巴管生成. 因此, Tiam1、C-met在促进VEGF-D高表达的过程中, 也间接地促进了肿瘤淋巴管的新生, 为肿瘤淋巴道转移提供最重要的、最便捷的通路. 此时结肠癌间质中新生的淋巴管增多, 肿瘤迁移的途径增多, 肿瘤细胞活动范围增大, 转移的速度加快^[8].

总之, 结肠腺癌中Tiam1、C-met和VEGF-D高表达, 对病变发展具有重要促进作用. Tiam1和C-met可以上调VEGF-D的表达, 进而可能诱导肿瘤的淋巴管生成.

4 参考文献

- 1 崔巍, 张勇. Tiam1、Rac1在评估大肠癌远隔脏器转移中的意义. 世界华人消化杂志 2012; 20: 346-350
- 2 刘文静, 马杰, 李克, 刘莺, 侯新芳, 王居峰. 大肠癌组织c-Met和VEGF表达及其与微血管密度关系的初步研究. 中华肿瘤防治杂志 2012; 19: 1159-1161
- 3 常超, 王平, 李琳, 杨慧, 张利斌. 非小细胞肺癌VEGF-C、VEGF-D、VEGFR-3表达与淋巴管生成和淋巴转移关系的研究. 南京医科大学学报(自然科学版) 2009; 29: 1077-1080
- 4 刘爱东, 王献华, 庞久玲. 大肠癌血管内皮生长因子-C及酪氨酸激酶受体-4的表达与淋巴管生成及其转移的关系. 华北煤炭医学院学报 2006; 8: 592-594
- 5 孙希忠. 喉鳞癌中组织蛋白酶D与血管内皮生长因子D对淋巴管生成和转移关系的研究. 中国医学工程 2011; 19: 40-41
- 6 张雪玉, 张咏梅, 杨彩虹, 刘莉莉, 吴蔚. HGF、c-Met和VEGF-C在宫颈癌中的表达. 肿瘤防治研究 2011; 38: 411-415
- 7 范跃祖, 李光明, 黄国平, 李新平. 血管内皮生长因子-C、-D及其受体3在大肠癌淋巴转移和预后中的价值. 中华消化杂志 2006; 26: 739-743
- 8 何杨, 彭玉珍, 郭祖峰, 吉兆宁. KISS-1、Cath-D及VEGF在乳腺癌组织中的表达及相关性. 皖南医学院学报 2009; 28: 402-404
- 9 孙本路, 詹晓东, 蒋成义. 淋巴管形成及组织蛋白酶-D的表达与喉癌转移的关系. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志 2012; 26: 558-560
- 10 苏会玲, 刘凤玲. HGF/c-MET通路在癌症中的研究进展. 实用癌症杂志 2013; 28: 98-100
- 11 王婧男, 张楠, 赵建强, 高爱琴, 林文俐, 孙玉萍. 乳腺癌中HGF及其受体C-met的表达与淋巴管生成及淋巴道转移的关系. 山东大学学报(医学版) 2010; 48: 90-93
- 12 杨小敏, 徐晓武, 冯国飞, 张品南. 乳腺癌组织中Plexin-B1和c-met的表达与淋巴管转移的关系. 现代实用医学 2012; 24: 889-890, 962
- 13 韦荣干, 黄振录, 周祥祯, 丁志敏, 莫祥兰. Kai-1、Flt-4和Tiam-1在预测甲状腺乳头状癌颈部淋巴结转移中的价值. 实用医学杂志 2010; 26: 1741-1743
- 14 钟大平, 彭秋平, 边志衡, 周进明, 周琪, 梁后杰. 结肠癌组织中Tiam1的表达与淋巴管生成之间的关系. 中华肿瘤防治杂志 2007; 14: 604-606

同行评价

本文选题科学合理, 联系临床实际, 研究方法科学, 数据分析得当, 客观, 结论可信. 具有一定指导意义.

编辑 田滢 电编 都珍珍



结直肠癌肝转移腹腔镜切除术21例

陈进宏, 闵志均, 蒿汉坤, 向阳, 徐明, 庄彪

■背景资料

60%的结直肠癌患者在病程中会出现肝转移, 手术是可切除结直肠癌肝转移唯一有可能治愈的手段. 腹腔镜肝切除术已逐渐开展, 而结直肠癌肝转移的腹腔镜切除术的研究尚未深入.

陈进宏, 蒿汉坤, 向阳, 复旦大学附属华山医院外科 上海市 200040

陈进宏, 闵志均, 徐明, 庄彪, 上海市浦东医院外科 上海市 200120

陈进宏, 教授, 主任医师, 肝胆外科基础及临床研究.

作者贡献分布: 此研究由陈进宏与闵志均设计; 研究过程由陈进宏、蒿汉坤、向阳、徐明及庄彪操作完成; 数据分析由陈进宏与向阳完成; 本论文写作由陈进宏完成.

通讯作者: 陈进宏, 教授, 主任医师, 硕士生导师, 200040, 上海市乌鲁木齐中路12号, 复旦大学附属华山医院外科.

jinhongch@hotmail.com

电话: 021-52887173

收稿日期: 2014-01-26 修回日期: 2014-03-25

接受日期: 2014-03-28 在线出版日期: 2014-04-28

Laparoscopic resection of colorectal cancer liver metastases

Jin-Hong Chen, Zhi-Jun Min, Han-Kun Hao, Yang Xiang, Ming Xu, Biao Zhuang

Jin-Hong Chen, Han-Kun Hao, Yang Xiang, Department of General Surgery, Huashan Hospital, Fudan University, Shanghai 200040, China

Zhi-Jun Min, Zhi-Jun Min, Ming Xu, Biao Zhuang, Department of General Surgery, Pudong Hospital, Shanghai 200120, China

Correspondence to: Jin-Hong Chen, Professor, Chief Physician, Department of General Surgery, Huashan Hospital, Fudan University, 12 Urumqi Middle Road, Shanghai 200040, China. jinhongch@hotmail.com

Received: 2014-01-26 Revised: 2014-03-25

Accepted: 2014-03-28 Published online: 2014-04-28

Abstract

AIM: To investigate the application of laparoscopic resection in the management of colorectal cancer liver metastases.

METHODS: Between March 2008 and September 2013, 21 patients underwent laparoscopic resection of colorectal cancer liver metastases at Huashan hospital and Pudong Hospital. Their clinical data were retrospectively analyzed.

RESULTS: All laparoscopic resections for colorectal cancer liver metastases were successful with no conversion. There were no severe postoperative complications except one case of bile leakage. The median surgical margin was 12

mm. The overall 1-, 2- and 3-year survival rates were 86%, 67% and 57%, respectively, while the 1-, 2- and 3-year disease-free survival rates were 81%, 62% and 47%, respectively.

CONCLUSION: Laparoscopic resection of colorectal cancer liver metastases is safe and effective.

© 2014 Baishideng Publishing Group Co., Limited. All rights reserved.

Key Words: Laparoscopy; Liver resection; Colorectal cancer; Liver metastasis

Chen JH, Min ZJ, Hao HK, Xiang Y, Xu M, Zhuang B. Laparoscopic resection of colorectal cancer liver metastases. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(12): 1764-1767
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/1764.asp>
DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i12.1764>

摘要

目的: 探讨腹腔镜肝切除术在结直肠癌肝转移治疗中的应用.

方法: 回顾性分析2008-03/2013-09因结直肠癌肝转移于复旦大学附属华山医院或上海市浦东医院外科住院行腹腔镜肝转移灶切除术患者的临床资料.

结果: 21例腹腔镜结直肠癌肝转移切除术均顺利进行, 无中转开腹. 除1例胆漏外, 无严重术后并发症. 中位肝切缘距离为12 mm. 1年、2年和3年生存率分别为86%、67%和57%, 1年、2年和3年无瘤生存率分别为81%、62%和47%.

结论: 对于特定患者, 腹腔镜肝切除术治疗结直肠癌肝转移是安全有效的.

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 腹腔镜; 肝切除; 结直肠癌; 肝转移

核心提示: 对于特定患者, 腹腔镜肝切除术治疗结直肠癌肝转移是安全有效的.

陈进宏, 闵志均, 蒿汉坤, 向阳, 徐明, 庄彪. 结直肠癌肝转移腹腔镜

■同行评议者

许剑民, 教授, 上海市复旦大学附属中山医院普外科

腹腔镜切除术21例. 世界华人消化杂志 2014; 22(12): 1764-1767
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/1764.asp> DOI:
<http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v22.i12.1764>

0 引言

结直肠癌是最常见的恶性肿瘤之一, 60%的患者在病程中会出现肝转移, 而不能手术切除或未经手术切除的结直肠癌肝转移患者中位生存期仅为6.9 mo^[1]. 腹腔镜肝切除术已逐渐开展^[2,3], 而结直肠癌肝转移的腹腔镜切除术的研究尚未深入. 本文回顾性分析21例结直肠癌肝转移的腹腔镜切除术情况, 初步探讨腹腔镜肝切除术在结直肠癌肝转移治疗中的应用.

1 材料与方法

1.1 材料 本组患者21例, 均为2008-03/2013-09因结直肠癌肝转移于复旦大学附属华山医院或上海市浦东医院外科住院行腹腔镜肝转移灶切除术患者. 其中男12例, 女9例; 年龄为49-76岁, 中位年龄为65岁; 同时性肝转移2例, 异时性肝转移19例; 单发性转移16例, 多发性转移5例(其中4例为2个病灶, 1例为3个病灶); 病灶共计27个, 其中左肝20个, 右肝7个; 19例异时性肝转移患者中16例首次手术方式为腹腔镜结直肠癌根治术, 3例为开腹手术.

1.2 方法

1.2.1 手术指征: 结合文献^[4,5], 本组患者手术指征为: (1)同时性肝转移: 原发肿瘤及肝转移均能R0切除, 全身状况能耐受同时手术, 无肝外转移灶; (2)异时性肝转移: 肿瘤数>4个、肿瘤>5 cm、转移时间<12 mo或CEA升高时, 先行新辅助治疗3次, 如病情无进展, 肝转移灶能R0切除, 行腹腔镜肝转移灶切除术; 如无上述高危因素, 直接行腹腔镜肝转移灶切除术.

1.2.2 手术方式: 手术以R0切除的不规则切除为主, 视残肝大小及肿瘤位置采取规则性肝段/叶切除. 全麻, 脐孔处采用Hasson手法置入10 cm trocar, 建立气腹, 压力维持12 mmHg, 置300腹腔镜, 根据肝脏转移灶位置和腹腔内黏连情况再置入3-5个trocar, 置入位置可参考文献^[6]. 采用超声刀断离肝脏, 管道用Hemolock或直线切割器夹闭, 查无活跃出血或胆漏, 局部放置止血材料, 断面旁置腹腔引流管1-2根, 标本装入标本袋, 中上腹5 cm正中切口或直接扩大脐孔切口取出.

1.2.3 术后处理及随访: 术后予以奥沙利铂+希罗达化疗8个周期, 如原先用过奥沙利铂, 则改用

CPT-11, 视情况给予贝伐单抗等靶向治疗. 采用Kaplan-Meier方法统计总生存率和无瘤生存率.

2 结果

2.1 手术情况 所有21例患者均成功进行腹腔镜下肝转移灶切除术, 术中先游离肝脏, 距病灶边缘1-2 cm用电凝钩标出肝切除线(图1A), 超声刀由浅入深断离肝实质, 遇直径>3 mm管状组织, Hemolock夹闭后离断(图1B), 如遇管道主干, 可用直线切割器白钉(echelon, ethicon或endoGIA, covidien)切断(图1C), 直至完整切除病灶. 肝断面用氩气刀彻底止血(图1D). 本组患者无中转开腹, 其中不规则肝段切除16例, 规则肝段/叶切除5例; 手术时间为50-280 min, 中位时间为140 min; 估计手术失血量为60-900 mL, 中位失血量为300 mL; 术后住院天数为4-9 d, 中位住院天数为6 d; 1例患者术后出现胆漏, 经引流后治愈, 未再次手术, 余患者无重大并发症; 病理切缘为5-22 mm, 中位距离为12 mm.

2.2 随访 所有患者获得随访, 随访时间为3-42 mo, 中位随访时间为22 mo. 随访中共有5例死亡(24%), 1、2和3年生存率分别为86%、67%和57%, 1、2和3年无瘤生存率分别为81%、62%和47%; 随访中未见trocar戳孔处转移.

3 讨论

结直肠癌肝转移的治疗是提高结直肠癌预后的关键和热点, 尽管治疗方法有多种, 包括手术切除、局部毁损治疗、化疗和靶向治疗等, 但手术是可切除结直肠癌肝转移唯一有可能治愈的手段^[7,8]. 随着腹腔镜技术的发展, 腹腔镜肝切除逐渐增多. Cherqui^[9]曾认为, 需要做肝切除的患者中有12%适合做腹腔镜肝切除. 而最近有报告, 腹腔镜肝切除已占结直肠癌肝转移切除术的35%^[2]. 结直肠癌肝转移分同时性和异时性. 传统观点认为, 同时性肝转移患者同期手术死亡率和围手术期并发症发生率较高^[10], 同期手术也大多局限于右半结肠及小范围肝切除. 现在大多认为, 患者无明显禁忌状况下, 同时行结直肠癌原发病灶和肝转移灶切除是安全有效的^[11]. 而腹腔镜手术应用于同时行结直肠癌原发病灶和肝转移灶切除, 可具有住院时间短, 可避免二次手术, 能减轻患者心理压力以及降低围手术期死亡率等优势^[12]. 本组2例患者, 同时行腹腔镜下结直肠癌原发病灶和肝转移灶切除术, 手术顺利, 无并发症. 异时性肝转移的手术时机存有争论. 对于

■ 研究前沿

腹腔镜肝切除治疗结直肠癌肝转移切除术的时机和适应症尚无定论. 现在大多认为, 患者无明显禁忌状况下, 同时行结直肠癌原发病灶和肝转移灶切除是安全有效的. 异时性肝转移的手术时机存有争论. 对于不可切除的病灶, 新辅助化疗可使原无法切除的病灶变为可切除. 而对初始评估为可切除者, 是否术前要进行新辅助化疗, 仍亟待研究.

■ 相关报道

腹腔镜手术应用于同时行结直肠癌原发病灶和肝转移灶切除, 可具有住院时间短, 可避免二次手术, 能减轻患者心理压力以及降低围手术期死亡率等优势。不可切除的异时性肝转移病灶, 新辅助化疗可使原无法切除的病灶变为可切除。而对初始评估为可切除者, 有研究认为新辅助化疗可能导致肝转移灶丧失最佳手术时机, 无法切除; 也有研究认为FOLFOX4化疗可明显提高结直肠癌肝转移患者无进展生存期。

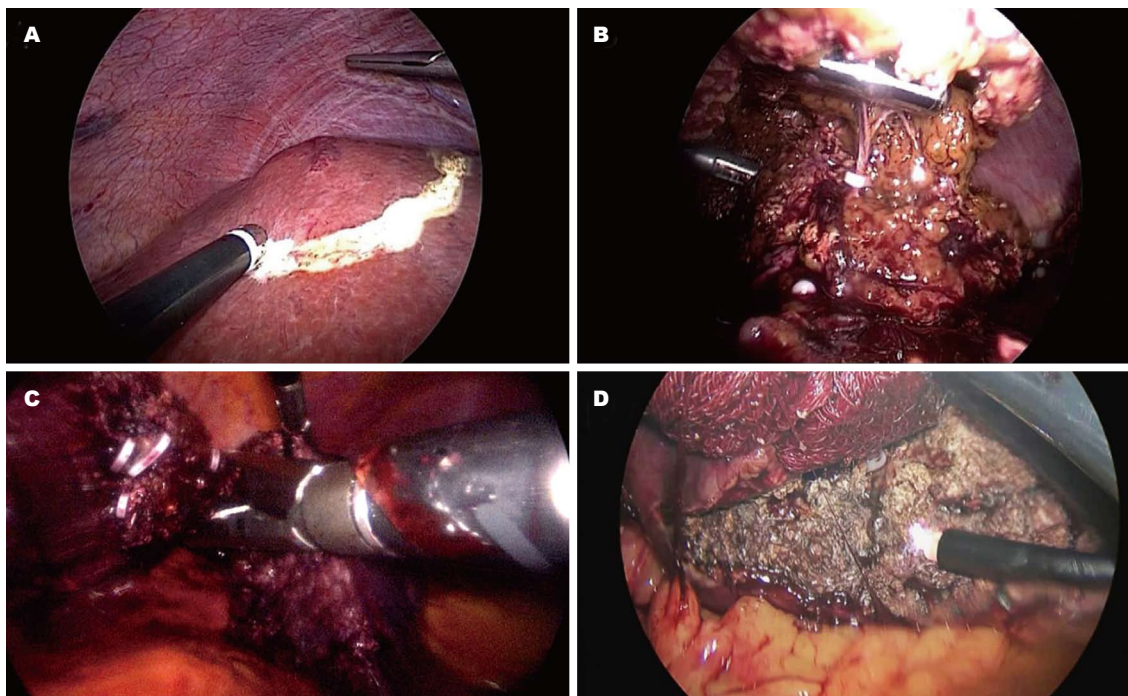


图 1 腹腔镜肝转移灶切除术。A: 标出肝切除线; B: Hemolock夹闭管道; C: 直线切割器白钉切断管道主干; D: 肝断面用氩气刀彻底止血。

不可切除的病灶, 新辅助化疗可使原无法切除的病灶变为可切除。而对初始评估为可切除者, 是否术前要进行新辅助化疗, 目前尚无定论。有研究认为非新辅助化疗组在总生存期和无进展生存期均优于新辅助化疗组, 新辅助化疗可能导致肝转移灶丧失最佳手术时机, 无法切除^[4]; 也有研究认为FOLFOX4化疗可明显提高结直肠癌肝转移患者无进展生存期^[5]。本组异时性转移患者遵循的手术指征为: 肿瘤数>4个、肿瘤>5 cm、转移时间<12 mo或CEA升高时, 先行新辅助治疗3次, 如病情无进展, 肝转移灶能R0切除, 行腹腔镜肝转移灶切除术; 如无上述高危因素, 直接行腹腔镜肝转移灶切除术。初步结果显示1年、2年和3年生存率分别为86%、67%和57%, 与文献报道相当^[13], 提示该指征具有一定应用价值, 值得扩大样本量以及多中心前瞻性进一步研究。

结直肠癌肝转移肝切除的最适切缘距离一直是争论热点, 而腹腔镜肝切除更被认为无法保证有效切缘距离。现在更多认为影响预后的决定因素并不是切缘距离的大小, 而是切缘的状态, 即阴性切缘的距离大小并不影响预后, R0切除是结直肠癌肝转移肝切除的目标^[14]。一组557例结直肠癌肝转移的研究显示, 肝切缘1-4、5-9和≥10 mm各组间的术后5年生存率和复发率均

无差异^[15]。现在腹腔镜结直肠癌根治术已得到推广应用, 腹腔内粘连情况相较于开腹手术大为改善, 为异时性肝转移的腹腔镜切除术降低难度; 而术中B超的应用, 更有利于保证阴性切缘。本组19例异时性肝转移患者中16例首次手术方式为腹腔镜结直肠癌根治术, 手术均顺利。病理切缘为5-22 mm, 中位距离为12 mm。术后1年、2年和3年无瘤生存率分别为81%、62%和47%, 未见trocar戳孔处转移, 与文献报道也相当^[13]。

因此, 符合一定适应症的结直肠癌肝转移患者, 接受腹腔镜肝转移切除术是安全有效的。手术者需要同时具有丰富开腹肝切除术经验和腹腔镜操作技能。结直肠癌肝转移的腹腔镜切除术在结直肠癌肝转移治疗中的确切应用, 值得进一步研究验证。

4 参考文献

- 1 Yoo PS, Lopez-Soler RI, Longo WE, Cha CH. Liver resection for metastatic colorectal cancer in the age of neoadjuvant chemotherapy and bevacizumab. *Clin Colorectal Cancer* 2006; 6: 202-207 [PMID: 17026789 DOI: 10.3816/CCC.2006.n.036]
- 2 Nguyen KT, Geller DA. Laparoscopic liver resection-current update. *Surg Clin North Am* 2010; 90: 749-760 [PMID: 20637945 DOI: 10.1016/j.suc.2010.04.008]
- 3 杨春明. 腹腔镜肝切除术的进展. *中华肝胆外科杂志* 2011; 17: 610-613
- 4 Scartozzi M, Siquini W, Galizia E, Stortoni P, Mar-

- morale C, Berardi R, Fianchini A, Cascinu S. The timing of surgery for resectable metachronous liver metastases from colorectal cancer: Better sooner than later? A retrospective analysis. *Dig Liver Dis* 2011; 43: 194-198 [PMID: 20728416 DOI: 10.1016/j.dld.2010.07.003.]
- 5 Petrelli NJ. Perioperative or adjuvant therapy for resectable colorectal hepatic metastases. *J Clin Oncol* 2008; 26: 4862-4863 [PMID: 18794535 DOI: 10.1200/JCO.2008.18.5868.]
- 6 中华医学会外科学分会肝脏外科学组. 腹腔镜肝切除术专家共识和手术操作指南(2013版). *中华外科杂志* 2013; 51: 289-292
- 7 Poston GJ. Surgical strategies for colorectal liver metastases. *Surg Oncol* 2004; 13: 125-136 [PMID: 15572095 DOI: 10.1016/j.suronc.2004.08.001]
- 8 王凤山, 刘永锋. 转移性肝癌的治疗. *世界华人消化杂志* 2008; 16: 115-119
- 9 Cherqui D. Laparoscopic liver resection. *Br J Surg* 2003; 90: 644-646 [PMID: 12808610]
- 10 Kooby DA, Stockman J, Ben-Porat L, Gonen M, Jarnagin WR, Dematteo RP, Tuorto S, Wuest D, Blumgart LH, Fong Y. Influence of transfusions on perioperative and long-term outcome in patients following hepatic resection for colorectal metastases. *Ann Surg* 2003; 237: 860-869; discussion 860-869 [PMID: 12796583 DOI: 10.1097/01.SLA.0000072371.95588.DA]
- 11 Moug SJ, Smith D, Leen E, Roxburgh C, Horgan PG. Evidence for a synchronous operative approach in the treatment of colorectal cancer with hepatic metastases: a case matched study. *Eur J Surg Oncol* 2010; 36: 365-370 [PMID: 20034757 DOI: 10.1016/j.ejso.2009.11.007]
- 12 Geiger TM, Tebb ZD, Sato E, Miedema BW, Awad ZT. Laparoscopic resection of colon cancer and synchronous liver metastasis. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2006; 16: 51-53 [PMID: 16494549]
- 13 Abu Hilal M, Di Fabio F, Abu Salameh M, Pearce NW. Oncological efficiency analysis of laparoscopic liver resection for primary and metastatic cancer: a single-center UK experience. *Arch Surg* 2012; 147: 42-48 [PMID: 22250111 DOI: 10.1001/archsurg.2011.856]
- 14 王平, 耿小平. 结直肠癌肝转移的治疗策略. *肝胆外科杂志* 2001; 19: 473-476
- 15 Pawlik TM, Scoggins CR, Zorzi D, Abdalla EK, Andres A, Eng C, Curley SA, Loyer EM, Muratore A, Mentha G, Capussotti L, Vauthey JN. Effect of surgical margin status on survival and site of recurrence after hepatic resection for colorectal metastases. *Ann Surg* 2005; 241: 715-722, discussion 722-724 [PMID: 15849507 DOI: 10.1097/01.SLA.0000160703.75808.7d]

■同行评价

本文回顾性分析21例行腹腔镜肝转移灶切除术患者的临床资料、术后并发症和长期生存,有一定的临床意义。

编辑 田滢 电编 鲁亚静



联合热疗提高复发直肠癌患者免疫功能和放疗疗效

吕晓涓, 卢驰, 应环珍, 董震

■背景资料

直肠癌是常见恶性肿瘤之一,在我国发病率有逐年上升趋势。直肠癌的三维适形放射治疗目前已成为热点。局部热疗在膀胱癌,恶性腹腔积液中的应用较多,而复发直肠癌的研究,国内外文献报道尚少,把两者联合治疗直肠癌的报道更少。

吕晓涓, 卢驰, 应环珍, 武汉市中心医院肿瘤科 湖北省武汉市 430024

董震, 华中科技大学同济医学院附属同济医院神经外科 湖北省武汉市 430030

吕晓涓, 主治医师, 主要从事消化系统肿瘤的放疗及热疗。

作者贡献分布: 此课题由吕晓涓、卢驰、应环珍及董震设计; 研究过程由吕晓涓、卢驰、应环珍及董震操作完成; 数据分析由吕晓涓与董震完成; 本论文写作由吕晓涓与董震完成。

通讯作者: 董震, 主治医师, 430030, 湖北省武汉市解放大道1095号, 华中科技大学同济医学院附属同济医院神经外科。

dongz@tjh.tjmu.edu.cn

电话: 027-83665282

收稿日期: 2014-01-09 修回日期: 2014-03-19

接受日期: 2014-04-03 在线出版日期: 2014-04-28

Hyperthermia improves immune function and radiotherapy efficacy in patients with recurrent colorectal cancer

Xiao-Juan Lv, Chi Lu, Huan-Zhen Ying, Zhen Dong

Xiao-Juan Lv, Chi Lu, Huan-Zhen Ying, Department of Oncology, Wuhan Central Hospital, Wuhan 430024, Hubei Province, China

Zhen Dong, Department of Neurosurgery, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, Hubei Province, China

Correspondence to: Zhen Dong, Attending Physician, Department of Neurosurgery, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, 1095 Jiefang Avenue, Wuhan 430030, Hubei Province, China. dongz@tjh.tjmu.edu.cn

Received: 2014-01-09 Revised: 2014-03-19

Accepted: 2014-04-03 Published online: 2014-04-28

Abstract

AIM: To investigate the efficacy and safety of three-dimensional conformal radiotherapy combined with pelvic hyperthermia and their impact on the immune function in patients with recurrent colorectal cancer.

METHODS: Forty-six patients with recurrent colorectal cancer were divided into two groups in a chronological order. Patients in group A received three-dimensional conformal radiotherapy combined with pelvic hyperthermia, while patients in group B received three-dimensional conformal radiation therapy only. The efficacy,

adverse reactions and the immune function were compared between the two groups.

RESULTS: The median local progression-free survival in group A was significantly longer than that in group B (16.3 mo vs 14.1 mo, $P < 0.05$). Compared with pre-treatment values, the percentages of CD3⁺ and CD4⁺ lymphocytes and CD4⁺/CD8⁺ ratio in group A increased significantly (CD3⁺: 65.40% ± 6.18% vs 56.90% ± 6.16%; CD4⁺: 32.70% ± 6.37% vs 28.30% ± 6.33%; CD4⁺/CD8⁺ ratio: 1.24 ± 0.23 vs 0.96 ± 0.28, $P < 0.05$ for all), while there were no significant changes in these indicators in group B. In both groups, adverse reactions, mainly acute rectal radiation reactions, could be tolerated. There were no significant differences in partial remission rate, one- and two-year survival rates between the two groups.

CONCLUSION: Compared with three-dimensional conformal radiotherapy alone, three-dimensional conformal radiotherapy combined with pelvic hyperthermia can prolong median local progression-free survival and improve immune function in patients with recurrent colorectal cancer, and is well tolerated.

© 2014 Baishideng Publishing Group Co., Limited. All rights reserved.

Key Words: Recurrent colorectal cancer; Three-dimensional conformal radiotherapy; Pelvic hyperthermia; Efficacy; Immune function

Lv XJ, Lu C, Ying HZ, Dong Z. Hyperthermia improves immune function and radiotherapy efficacy in patients with recurrent colorectal cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(12): 1768-1772 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/1768.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i12.1768>

摘要

目的: 探讨三维适形放疗联合盆腔热疗的疗效, 安全性, 以及对患者免疫功能的影响。

方法: 46例复发直肠癌患者按收治的时间顺序交替分为两组。A组三维适形放疗联合盆腔热疗组, B组为单纯三维适形放射治疗组, 比

■同行评议者

李革, 副教授, 延边大学附属医院

较两组的疗效、不良反应和免疫功能。

结果: A组中位局部无进展生存期较B组显著延长(16.3 mo vs 14.1 mo, $P<0.05$); 对患者外周血T淋巴细胞亚群分析表明: A组治疗后 $CD3^+$ 、 $CD4^+$ 水平以及 $CD4^+/CD8^+$ 比值较治疗前显著增加($CD3^+$: 65.40%±6.18% vs 56.90%±6.16%; $CD4^+$: 32.70%±6.37% vs 28.30%±6.33%; $CD4^+/CD8^+$ 比值: 1.24±0.23 vs 0.96±0.28, 均 $P<0.05$)。B组上述指标变化无统计学差异; 不良反应主要为直肠急性放射性反应, 均可耐受; 两组患者局部症状缓解率、1年生存率、2年生存率比较无显著差异。

结论: 三维适形放疗联合盆腔热疗与单纯三维适形放疗治疗相比可延长患者中位局部无进展生存期, 耐受性好, 可明显提高患者免疫功能。

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 复发直肠癌; 三维适形放疗; 盆腔热疗; 疗效分析; 免疫功能

核心提示: 三维适形放疗联合盆腔热疗, 耐受性好, 可明显提高复发直肠癌患者的免疫功能, 延长中位局部无进展生存期。

吕晓涓, 卢驰, 应环珍, 董震. 联合热疗提高复发直肠癌患者免疫功能和放疗疗效. 世界华人消化杂志 2014; 22(12): 1768-1772
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/1768.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v22.i12.1768>

0 引言

直肠癌是常见恶性肿瘤, 在欧美国家直肠癌的发病率很高, 为恶性肿瘤死亡率的第3位, 在我国的发病率有上升趋势。直肠癌的治疗主要根据临床分期的多学科综合治疗, 治疗失败原因主要是局部未控或复发, 对于复发直肠癌的再治疗成为临床治疗的难点和挑战。许多临床研究表明放疗和热疗联合在食道癌、肝癌、肺癌、鼻咽癌等的抗癌治疗中有协同作用^[1,2]。周华娟^[3]也对调强放疗联合热疗治疗食管癌进行研究, 结果显示与单纯调强放疗相比, 有效率分别为89.2%和67.8%。Franckena等^[4]报道放疗和热疗联合治疗宫颈癌取得77%的完全缓解率。但局部热疗在复发直肠癌的研究, 国内外文献报道尚少, 把放热疗联合治疗直肠癌的报道更少。本课题收集了2009-2012年间本院接收的直肠癌术后复发病例, 比较三维适形放疗联合盆腔热疗

与单纯三维适形放疗治疗的疗效、安全性以及对患者免疫功能的影响。

1 材料和方法

1.1 材料 2009-01/2012-01本院收治的46例经病理组织学确诊, 术后盆腔复发的直肠癌患者, 其中男28例, 女18例, 年龄30-74岁, 中位年龄52岁。既往均未行化放疗。有可测量病灶, PS评分0-1分, 预期生存期超过3 mo, 血液学检查及心电图结果基本正常。按照知情同意原则患者按收治的时间顺序交替分为三维适形放疗联合盆腔热疗组(A组)和单纯三维适形放疗治疗组(B组)。两组患者年龄, 性别, 病理类型, 一般状况均具有可比性(表1)。肿瘤射频热疗机, 深圳先科医疗设备有限公司生产, 型号: SR1000。流式细胞仪, Becton Dickinson公司, 型号: FACScan。三标荧光抗体 $CD4^+$ FITC/ $CD8^+$ R-PE/ $CD3^+$ Cy-Q购自IQ Products公司。

1.2 方法

1.2.1 治疗: 三维适形放疗联合盆腔热疗组放疗治疗采用直线加速器6MV-X线, 通过CT 0.5 cm薄层扫描, 根据ICRU62定义来勾画靶区, 包括复发病灶及肿大淋巴结, 盆腔放疗剂量50 Gy, 2 Gy/次, 25次; 肿瘤区剂量至66-70 Gy, 2 Gy/次, 共33-35次。盆腔热疗频率40.68 MHz, 极板直径15、20、25 cm, 根据病灶部位、大小及深度采用不同极板治疗, 极板和皮肤之间置特制水袋耦合降温。将测温探头分别置于直肠和阴道内, 根据患者一般状况调节功率, 使肿瘤达到所需温度(41 °C-43 °C), 每次热疗持续时间60 min, 每次均于盆腔热疗20 min后, 再实施放疗治疗, 频次为2次/wk, 总计12次。单纯放疗治疗组盆腔放疗剂量50 Gy, 2 Gy/次, 25次; 肿瘤区剂量至66-70 Gy, 2 Gy/次, 共33-35次。

1.2.2 外周血T淋巴细胞亚群检测: 所有患者分别于治疗前1 d及疗程最后1 d抽取清晨空腹外周静脉血2 mL EDTA抗凝。采用直接免疫荧光法, 加入 $CD4^+/CD8^+/CD3^+$ 三标荧光抗体25 μL, 流式细胞术检测并用Ce11quest软件进行分析, 获得T淋巴细胞亚群的百分数。

1.2.3 复查和随访: 治疗结束后前3 mo每月复查1次, 之后每3 mo复查1次, 随访至2013-07。

统计学处理 使用SPSS13.0统计软件, 生存率分析采用方法Log-rank检验组间差异。 $P<0.05$ 为差异统计学意义。

2 结果

2.1 疗效 三维适形放疗联合盆腔热疗组治疗后

■ 研究前沿
直肠癌的治疗失败原因主要是局部未控或复发, 对于复发直肠癌的再治疗成为临床治疗的难点和挑战。本课题主要是研究三维适形放疗与盆腔热疗联合起来治疗复发直肠癌的疗效、安全性, 以及对患者免疫功能的影响。

■ 相关报道

目前已有研究证实局部放热后CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺较放疗前明显升高, 主要集中于乳腺癌、胃癌、宫颈癌等, 而对于其在复发直肠癌的研究尚少。

表 1 46例盆腔复发直肠癌患者一般临床资料 (n = 23, n)

	单纯三维适形放射治疗组	三维适形放疗联合盆腔热疗组
中位年龄(岁)	50	54
性别(男/女)	15/8	13/10
PS		
0分	10	9
1分	13	14
腺癌(不包括黏液腺癌)	16	15
黏液腺癌	6	8
非腺癌	1	0

PS: 肿瘤患者一般状况评分。

局部症状缓解率为91.3%, 单纯放射治疗组局部症状缓解率为82.6%; 1年生存率三维适形放疗联合盆腔热疗组和单纯放射治疗组分别为73.9%和65.2%; 2年生存率三维适形放疗联合盆腔热疗组和单纯放射治疗组分别为60.9%和56.5%; 两组比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。中位局部无进展生存期(local progression-free survival, LPFS)三维适形放疗联合盆腔热疗组为16.3 mo, 单纯放射治疗组为14.1 mo, 两组比较差异有显著统计学意义($P<0.05$)(表2)。

2.2 不良反应 不良反应主要为直肠急性放射性反应, 表现为排便次数增多或排便习惯改变, 腹泻、腹痛、黏液便、脓血便等情况。三维适形放疗联合盆腔热疗组和单纯放射治疗组中43例患者出现直肠急性放射反应, 其中I级26例, II级14例, III级3例, 予以对症支持治疗后均缓解。三维适形放疗联合盆腔热疗组和单纯放射治疗组比较, 不良反应差异无统计学意义($P>0.05$)(表3)。

2.3 免疫功能 两治疗组T淋巴细胞亚群指标(CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺及CD4⁺/CD8⁺比值)治疗前的同质性 t 检验均显示两组的差异无统计学意义($P>0.05$)。三维适形放疗联合盆腔热疗组治疗后与治疗前比较CD3⁺、CD4⁺水平以及CD4⁺/CD8⁺均增加, 差异均有显著统计学意义($P<0.05$)。而单纯三维适形放疗治疗组治疗后与治疗前比较CD3⁺、CD4⁺水平以及CD4⁺/CD8⁺差异无统计学意义($P>0.05$)(表4)。

3 讨论

热疗(hyperthermia)是通过加热使肿瘤组织的温度达到40℃-44℃, 引起肿瘤细胞生长受阻与死亡的一种治疗方式。实验研究表明: 热疗可直接

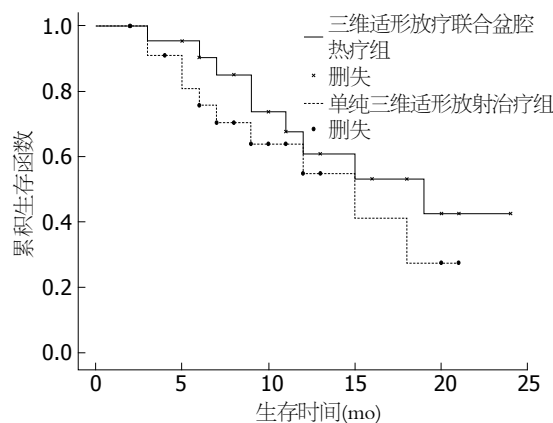


图 1 两治疗组的生存曲线图。

杀伤肿瘤细胞和诱导细胞凋亡, 更重要的是, 热疗抑制放射诱导的DNA损伤的修复, 抑制肿瘤血管生成, 降低乏氧细胞的比例, 使多数细胞停滞在S期和G₂期, 提高细胞的放射敏感性^[5]。Zolzer等^[6]研究发现, 热疗联合放疗会延长人黑色素瘤细胞G₂期的时间, 导致更多的人黑色素瘤细胞凋亡。热疗对肿瘤的杀伤主要为肿瘤中央的细胞, 放射治疗对肿瘤的杀伤主要为肿瘤周边的细胞。放疗可减少肿瘤细胞的热耐受性, 提高热疗效果。合理的应用热疗和放射治疗, 可以克服放疗, 热疗之间的缺陷, 起到优势互补、协同增敏的作用。明显增加常规治疗手段对肿瘤的局部控制率, 改善远期生存率, 具有其他治疗手段不可比拟的作用^[7,8]。

Juffermans等^[9]回顾性研究显示热疗联合再次放射治疗不能切除或复发的直肠癌获得满意疗效。87%患者能完成治疗计划, 不良反应最大2级。72%患者获得理想的联合治疗效果, 中位无进展期为6 mo。本研究应用三维适形放疗联合盆腔热疗与单纯放射治疗复发的直肠癌进行对比, 分析结果表明, 热疗在不增加放疗不良反应的基础上可有效地提高症状缓解率, 但两组比较差异无统计学意义; 热疗和放疗联合可增加中位LPFS两组比较差异有显著统计学意义($P<0.05$)。这与Schildkopf^[10]的研究是一致的。

热疗有助于解除恶性肿瘤患者的免疫抑制, 增强机体抗肿瘤免疫, 防止和抑制肿瘤的转移和复发^[11,12]。肿瘤患者自身存在免疫功能低下, 手术和常规化疗、放疗均不能纠正恶性肿瘤患者的免疫水平低下的状态, 加上恶性肿瘤对宿主免疫抑制, 从而使肿瘤逃避了机体的免疫监视, 促进了肿瘤的生长^[13], 这也是临床上常规治疗后复发的原因之一。热疗可改变肿瘤

表 2 两组患者的症状缓解率, 中位LPFS及1, 2年生存率

分组	症状缓解率[n(%)]	中位LPFS(mo)	1年生存率[n(%)]	2年生存率[n(%)]
三维适形放疗联合盆腔热疗组	21(91.3)	16.3 ^a	17(73.9)	14(60.9)
单纯三维适形放射治疗组	19(82.6)	14.1	15(65.2)	13(56.5)

^a $P < 0.05$ vs 单纯三维适形放射治疗组. LPFS: 局部无进展生存期.

表 3 两组病例不良反应比较 [%/n(23)]

不良反应	三维适形放疗联合盆腔热疗组	单纯三维适形放射治疗组
排便次数增多(无需用药)	60.9(14/23)	52.2(12/23)
腹泻、腹痛(需药物)	26.1(6/23)	34.8(8/23)
腹泻、需肠胃外营养; 重度黏液便、脓血便, 需卫生垫	4.3(1/23)	8.7(2/23)

表 4 两组患者放疗前后T细胞亚群比 (mean ± SD)

T淋巴细胞亚群	三维适形放疗联合盆腔热疗组		单纯三维适形放射治疗组	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
CD3 ⁺ (%)	56.90 ± 6.16	65.40 ± 6.18 ^a	57.90 ± 6.19	57.10 ± 6.11
CD4 ⁺ (%)	28.30 ± 6.33	32.70 ± 6.37 ^a	28.80 ± 6.41	28.60 ± 6.35
CD8 ⁺ (%)	29.60 ± 6.18	26.30 ± 6.26	29.10 ± 6.28	29.80 ± 6.23
CD4 ⁺ /CD8 ⁺	0.96 ± 0.28	1.24 ± 0.23 ^a	0.99 ± 0.22	0.96 ± 0.24

^a $P < 0.05$ vs 治疗前.

细胞膜脂质双分子层的流动性^[14], 激活抗肿瘤的细胞免疫反应; 此外, 热疗可破坏、解除肿瘤细胞分泌的封闭因子, 巨噬细胞移动抑制因子等对免疫系统的抑制, 使机体恢复对肿瘤的免疫应答反应^[15]; 且热疗可以促进肿瘤组织合成热休克蛋白, 刺激机体免疫系统, 增强抗肿瘤免疫功能, 以及引起非特异性炎症诱发免疫反应^[16]. 本资料的研究结果表明, 放射治疗后CD3⁺、CD8⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺与放疗前变化不明显($P > 0.05$), 这与李云峰等^[17]研究一致; 而热放疗后CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺比值较治疗前明显升高($P < 0.05$). 我们的观察发现, 热放疗患者的细胞免疫得到改善, 在一定程度上逆转了患者免疫水平低下的状态, 进而延长患者的LPFS.

总之, 本研究认为, 三维适形放疗联合盆腔热疗与单纯三维适形放射治疗相比可延长患者中位局部无进展生存期, 耐受性好, 可明显提高患者免疫功能. 由于本研究病例数有限, 有待开展大规模的随机对照研究以进一步证实.

4 参考文献

- Shi JF, Canfell K, Lew JB, Qiao YL. The burden of cervical cancer in China: synthesis of the evidence. *Int J Cancer* 2012; 130: 641-652 [PMID: 21387308 DOI: 10.1002/ijc.26042]
- Franckena M, van der Zee J. Use of combined radiation and hyperthermia for gynecological cancer. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2010; 22: 9-14 [PMID: 20019611 DOI: 10.1097/GCO.0b013e328333d1e2]
- 周华娟. IMRT联合热疗治疗食管癌的疗效分析. *中国医学物理学杂志* 2011; 28: 2816-2817
- Franckena M, Lutgens LC, Koper PC, Kleynen CE, van der Steen-Banasik EM, Jobsen JJ, Leer JW, Creutzberg CL, Dielwart MF, van Norden Y, Canters RA, van Rhooen GC, van der Zee J. Radiotherapy and hyperthermia for treatment of primary locally advanced cervix cancer: results in 378 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 73: 242-250 [PMID: 18990505 DOI:10.1016/j.ijrobp.2008.03.072]
- Wust P, Hildebrandt B, Sreenivasa G, Rau B, Gellermann J, Riess H, Felix R, Schlag PM. Hyperthermia in combined treatment of cancer. *Lancet Oncol* 2002; 3: 487-497 [PMID: 12147435 DOI: 10.1016/S1470-2045(02)00818-5]
- Zölzer F, Streffer C. G2-phase delays after irradiation and/or heat treatment as assessed by two-parameter flow cytometry. *Radiat Res* 2001; 155: 50-56 [PMID: 11121215 DOI: 10.1667/0033-7587(2001)155]
- van der Zee J. Heating the patient: a promising

■创新盘点

把三维适形放疗与盆腔热疗联合起来治疗复发直肠癌患者, 取得很好的疗效, 改善了患者免疫功能, 耐受性好.

■同行评价

本文对复发的直肠癌应用放疗联合热疗治疗,取得很好的疗效,有一定的科学性和先进性,结果对临床有意义,特别是能提高患者的免疫力。有一定的科学性和先进性,有学术价值。

- approach? *Ann Oncol* 2002; 13: 1173-1184 [PMID: 12181239 DOI: 10.1093/annonc/mdf280]
- 8 Vermaas M, Nuyttens JJ, Ferenschild FT, Verhoef C, Eggermont AM, de Wilt JH. Reirradiation, surgery and IORT for recurrent rectal cancer in previously irradiated patients. *Radiother Oncol* 2008; 87: 357-360 [PMID: 18353474 DOI: 10.1016/j.radonc.2008.02.021]
- 9 Juffermans JH, Hanssens PE, van Putten WL, van Rhooen GC, van Der Zee J. Reirradiation and hyperthermia in rectal carcinoma: a retrospective study on palliative effect. *Cancer* 2003; 98: 1759-1766 [PMID: 14534894 DOI: 10.1002/cncr.11719]
- 10 Schildkopf P, Frey B, Mantel F, Ott OJ, Weiss EM, Sieber R, Janko C, Sauer R, Fietkau R, Gaipl US. Application of hyperthermia in addition to ionizing irradiation fosters necrotic cell death and HMGB1 release of colorectal tumor cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2010; 391: 1014-1020 [PMID: 19968962 DOI: 10.1016/j.bbrc.2009.12.008]
- 11 Mace TA, Zhong L, Kokolus KM, Repasky EA. Effector CD8+ T cell IFN- γ production and cytotoxicity are enhanced by mild hyperthermia. *Int J Hyperthermia* 2012; 28: 9-18 [PMID: 22235780 DOI: 10.3109/02656736.2011.616182]
- 12 Frey B, Weiss EM, Rubner Y, Wunderlich R, Ott OJ, Sauer R, Fietkau R, Gaipl US. Old and new facts about hyperthermia-induced modulations of the immune system. *Int J Hyperthermia* 2012; 28: 528-542 [PMID: 22690925 DOI: 10.3109/02656736.2012.677933]
- 13 王旭霞, 张盈华, 郝晓柯, 殷纛, 陶秦渝. 胃癌患者红细胞免疫功能及T淋巴细胞亚群的变化. *肿瘤防治杂志* 2003; 5: 493-495
- 14 Hildebrandt B, Wust P, Ahlers O, Dieing A, Sreenivasa G, Kerner T, Felix R, Riess H. The cellular and molecular basis of hyperthermia. *Crit Rev Oncol Hematol* 2002; 43: 33-56 [PMID: 12098606 DOI: 10.1016/S1040-8428(01)00179-2]
- 15 彭楠, 赵彼得. 临床肿瘤热疗学. 北京: 人民军医出版社, 2002: 92-95
- 16 Ito A, Shinkai M, Honda H, Yoshikawa K, Saga S, Wakabayashi T, Yoshida J, Kobayashi T. Heat shock protein 70 expression induces antitumor immunity during intracellular hyperthermia using magnetite nanoparticles. *Cancer Immunol Immunother* 2003; 52: 80-88 [PMID: 12594571]
- 17 李云峰, 杨之斌, 高屹, 夏翠峰. 术前放化疗对老年直肠癌患者免疫功能的影响. *昆明医学院学报* 2009; 10: 65-68

编辑 郭鹏 电编 鲁亚静



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有

• 消息 •

《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费

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

《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 2012年版)》, 《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(核心期刊)》统计显示, 总被引频次3871次(他引率0.82), 影响因子0.775, 综合评价总分65.5分, 分别位居内科学领域类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 2012年版)》, 《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字的文句中, 例如每天不写每d, 但每天8 mg可写8 mg/d. 在一个组合单位符号内不得有1条以上的斜线, 例如不能写成mg/kg/d, 而应写成mg/(kg·d), 且在整篇文章内应统一. 单位符号没有单、复数的区分, 例如, 2 min不是2 mins, 3 h不是3 hs, 4 d不是4 ds, 8 mg不是8 mgs. 半个月, 15 d; 15克, 15 g; 10%福尔马林, 40 g/L甲醛; 95%酒精, 95 mL/L乙醇; 5% CO₂, 50 mL/L CO₂; 1:1 000肾上腺素, 1 g/L肾上腺素; 胃黏膜含促胃液素36.8 pg/mg, 改为胃黏膜蛋白含促胃液素36.8 ng/g; 10%葡萄糖改为560 mmol/L或100 g/L葡萄糖; 45 ppm = 45×10^{-6} ; 离心的旋转频率(原称转速)用r/min, 超速者用g; 药物剂量若按体质量计算, 一律以“/kg”表示.

2.5 统计学符号 (1)t检验用小写t; (2)F检验用英文大写F; (3)卡方检验用希文小写 χ^2 ; (4)样本的

相关系数用英文小写 r ; (5)自由度用希文小写 ν ; (6)样本数用英文小写 n ; (7)概率用英文斜体大写 P . 在统计学处理中在文字叙述时平均数±标准差表示为 $\text{mean} \pm \text{SD}$, 平均数±标准误为 $\text{mean} \pm \text{SE}$. 统计学显著性用 $^aP < 0.05$, $^bP < 0.01$ ($P > 0.05$ 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 ± 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分之二的精密度. 任何一个数字, 只允许最后一位有误差, 前面的位数不应有误差. 在一组数字中的 $\text{mean} \pm \text{SD}$ 应考虑到个体的变差, 一般以SD的1/3来定位数, 例如3 614.5 g ± 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 ± 0.4 kg, 过多的位数并无意义. 又如8.4 cm ± 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 → 23.5 → 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 ≤ 分母 ≤ 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, E-mail: wjcd@wjgnet.com; http://www.wjgnet.com

《世界华人消化杂志》自2006-01-01起改为旬刊发行, 每月8、18、28日出版。

3.7 基金资助项目 格式如: 国家自然科学基金资助项目, No. 30224801

3.8 通讯作者 格式如: 通讯作者: 黄缘, 教授, 330006, 江西省南昌市民德路1号, 南昌大学第二附属医院消化内科, 江西省分子医学重点实验室. huang9815@yahoo.com

电话: 0351-4078656 传真: 0351-4086337

收稿日期: 修回日期:

3.9 英文摘要

题名 文章的题名应言简意赅, 方便检索, 英文题名以不超过10个实词为宜, 应与中文题名一致。

作者 作者姓名汉语拼音拼写法规定为: 先名, 后姓; 首字母大写, 双名之间用半字线“-”分开, 多作者时姓名间加逗号。格式如: “潘伯荣”的汉语拼写法为“Bo-Rong Pan”。

单位 先写作者, 后写单位的全称及省市邮政编码。例如: Xu-Chen Zhang, Li-Xin Mei, Department of Pathology, Chengde Medical College, Chengde 067000, Hebei Province, China

基金资助项目 格式如: Supported by National Natural Science Foundation of China, No.30224801

通讯作者 格式如: Correspondence to: Dr. Lian-Sheng Ma, Taiyuan Research and Treatment Center for Digestive Diseases, 77 Shuangta Xijie, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China. wcyj@wjgnet.com

收稿及修回日期 格式如: Received: Revised:

摘要 包括目的、方法、结果、结论, 书写要求与中文摘要一致。

3.10 中文摘要 必须在300字左右, 内容应包括目的(应阐明研究的背景和设想、目的), 方法(必须包括材料或对象。应描述课题的基本设计, 双盲、单盲还是开放性, 使用什么方法, 如何进行分组和对照, 数据的精确程度。研究对象选择条件与标准是否遵循随机化、齐同化的原则, 对照组匹配的特征。如研究对象是患者, 应阐明其临床表现, 诊断标准。如何筛选分组, 有多少例进行过随访, 有多少例因出现不良反应而中途停止研究), 结果(应列出主要结果, 包括主要数据, 有什么新发现, 说明其价值和局限, 叙述要真实、准确、具体, 所列数据经用何种统计学方法处理; 应给出结果的置信区间和统计学显著性检验的确切值; 概率写 P , 后应写出相应显著性检验值), 结论(全文总结, 准确无误的观点及价值)。

3.11 正文标题层次 0 引言; 1 材料和方法, 1.1 材料, 1.2 方法; 2 结果; 3 讨论; 4 参

考文献。序号一律左顶格写, 后空1格写标题; 2级标题后空1格接正文。正文内序号连排用(1), (2), (3)。以下逐条陈述。

0 引言 应包括该研究的目的和该研究与其他相关研究的关系。

1 材料和方法 应尽量简短, 但应让其他有经验的研究者能够重复该实验。对新的方法应该详细描述, 以前发表过的方法引用参考文献即可, 有关文献中或试剂手册中的方法的改进仅描述改进之处即可。

2 结果 实验结果应合理采用图表和文字表示, 在结果中应避免讨论。

3 讨论 要简明, 应集中对所得的结果做出解释而不是重复叙述, 也不应是大量文献的回顾。

图表的数量要精选。表应有表序和表题, 并有足够具有自明性的信息, 使读者不查阅正文即可理解该表的内容。表内每一栏均应有表头, 表内非公知通用缩写应在表注中说明, 表格一律使用三线表(不用竖线), 在正文中该出现的地方应注出。图应有图序、图题和图注, 以使其容易被读者理解, 所有的图应在正文中该出现的地方注出。同一个主题内容的彩色图、黑白图、线条图, 统一用一个注解分别叙述。如: 图1 萎缩性胃炎治疗前后病理变化。A: …; B: …; C: …; D: …; E: …; F: …; G: …。曲线图可按●、○、■、□、▲、△顺序使用标准的符号。统计学显著性用:^a $P<0.05$, ^b $P<0.01$ ($P>0.05$ 不注)。如同一表中另有一套 P 值, 则^c $P<0.05$, ^d $P<0.01$; 第3套为^e $P<0.05$, ^f $P<0.01$ 。 P 值后注明何种检验及其具体数字, 如 $P<0.01$, $t = 4.56$ vs 对照组等, 注在表的左下方。表内采用阿拉伯数字, 共同的计量单位符号应在表的右上方, 表内个位数、小数点、±、-应上下对齐。“空白”表示无此项或未测, “-”代表阴性未发现, 不能用同左、同上等。表图勿与正文内容重复。表图的标目尽量用 t/min , $c/(\text{mol/L})$, p/kPa , V/mL , $t/^\circ\text{C}$ 表达。

志谢 后加冒号, 排在讨论后及参考文献前, 左齐。

4 参考文献 本刊采用“顺序编码制”的著录方法, 即以文中出现顺序用阿拉伯数字编号排序。提倡对国内同行近年已发表的相关研究论文给予充分的反映, 并在文内引用处右上角加方括号注明角码。文中如列作者姓名, 则需在“Pang等”的右上角注角码号; 若正文中仅引用某文献中的论述, 则在该论述的句末右上

角注码号. 如马连生^[1]报告……, 潘伯荣等^[2-5]认为……; PCR方法敏感性高^[6-7]. 文献序号作正文叙述时, 用与正文同号的数字并排, 如本实验方法见文献[8]. 所引参考文献必须以近2-3年SCIE, PubMed, 《中国科技论文统计源期刊》和《中文核心期刊要目总览》收录的学术类期刊为准, 通常应只引用与其观点或数据密切相关的国内外期刊中的最新文献. 期刊: 序号, 作者(列出全体作者). 文题, 刊名, 年, 卷, 起页-止页, PMID和DOI编号; 书籍: 序号, 作者(列出全部), 书名, 卷次, 版次, 出版地, 出版社, 年, 起页-止页.

5 网络版的发表前链接 本刊即将开始实行网络版的每篇文章上都有该文发表前纪录的链接, 包括首次提交的稿件, 同行评议人报告, 作者给审稿人回信和作者修回稿, 以PDF格式上传. 读者可以针对论文、审稿意见和作者的修改情况发表意见, 指出问题与不足; 作者也可以随时修改完善自己发表的论文, 使文章的发表成为一个编者、同行评议者、读者、作者互动的动态过程.

4 写作格式实例

4.1 述评写作格式实例

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/sp.asp>

4.2 研究原著写作格式实例

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/yjyz.asp>

4.3 焦点论坛写作格式实例

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/jdlt.asp>

4.4 文献综述写作格式实例

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/wxzs.asp>

4.5 研究快报写作格式实例

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/yjkb.asp>

4.6 临床经验写作格式实例

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/lcgy.asp>

4.7 病例报告写作格式实例

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/blbg.asp>

5 投稿方式

接受在线投稿, 不接受其他方式的投稿, 如E-mail、打印稿. 在线投稿网址: <http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx>. 无法在线提交的通过submission@wjgnet.com, 电话: 010-8538-1892, 传真: 010-8538-1893寻求帮助. 投

稿须知下载网址<http://www.wjgnet.com/1009-3079/tgxz.pdf>. 审稿过程平均时间需要14-28天. 所有的来稿均经2-3位同行专家严格评审, 2位或以上通过为录用, 否则将退稿或修改后再审.

6 修回稿须知

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

6.2 稿件修改 来稿经同行专家审查后, 认为内容需要修改、补充或删除时, 本刊编辑部将把退修稿连同审稿意见、编辑意见发给作者修改, 而作者必须于15天内将单位介绍信、作者符合要点承诺书、版权转让信等书面材料电子版发回编辑部, 同时将修改后的电子稿件上传至在线办公系统; 逾期寄回, 所造成的问题由作者承担责任.

6.3 版权 本论文发表后作者享有非专有权, 文责由作者自负. 作者可在本单位或本人著作集中汇编出版以及用于宣讲和交流, 但应注明发表于《世界华人消化杂志》××年; 卷(期): 起止页码. 如有国内外其他单位和个人复制、翻译出版等商业活动, 须征得《世界华人消化杂志》编辑部书面同意, 其编辑版权属本刊所有.

《世界华人消化杂志》编辑部

北京百世登生物医学科技有限公司

100025, 北京市朝阳区东四环中路62号

远洋国际中心D座903室

电话: 010-5908-0035

传真: 010-8538-1893

E-mail: wcjd@wjgnet.com

<http://www.wjgnet.com>

《世界华人消化杂志》坚持开放获取(open access, OA)的出版模式, 编辑出版高质量文章, 努力实现编委、作者和读者利益的最大化, 努力推进本学科的繁荣和发展, 向专业化、特色化和品牌化方向迈进.

2014年国内国际会议预告

2014-03-12/15

2014年亚太肝病研究协会肝病周(APASL)

会议地点: 澳大利亚

联系方式: <http://apasl2014.com/>

2014-04-05/09

2014年美国癌症研究协会大会(AACR)

会议地点: 美国

联系方式: <http://www.aacr.org/home/scientists/meetings--workshops/meetings--workshops-calendar.aspx>

2014-04-09/13

2014年第49届欧洲肝病研究协年会(EASL)

会议地点: 英国

联系方式: http://www.easl.eu/_the-international-liver-congress/general-information

2014-04-18/05-20

2014中国超声医学学术大会

会议地点: 北京市

联系方式: <http://www.cuda.org.cn/new/meeting>

2014-04-26/27

中华医学会临床药学会2014年全国学术会议

会议地点: 成都市

联系方式: <http://www.cncscp.org/>

2014-05-04/06

2014年美国消化疾病周(DDW)

会议地点: 美国

联系方式: <http://www.ddw.org/attendees/faqs>

2014-05-16/18

2014第七届世界癌症大会

会议地点: 南京市

联系方式: <http://www.bitlifesciences.com/cancer2014/cn/meeting.asp>

2014-05-23/24

第六届药源性疾病与安全用药中国论坛-消化系统与肝病药物专题研讨会

会议地点: 北京市

联系方式: adrhuiyi@126.com

2014-05-30/06-03

2014年美国临床肿瘤协会年会(ASCO)

会议地点: 美国

联系方式: <http://www.asco.org/meetings/calendar-events>

2014-06-04/07

2014年第20届国际肝移植协会年会(ILTS)

会议地点: 英国

联系方式: <http://www.ilts.org/meetings/>

2014-06-09/12

2014年第47届欧洲儿科胃肠病、肝病和营养学协会大会(ESPGHAN)

会议地点: 以色列

联系方式: <http://www.espghan2014.org/>

2014-06-18/21

2014年欧洲胃肠与腹部放射学协会肝部成像研讨会(ESGAR)

会议地点: 奥地利

联系方式: <http://www.esgar.org/files/File/ESGAR14>

2014-06-25/28

2014年世界胃肠癌大会(WGIC)

会议地点: 西班牙

联系方式: <http://worldgicancer.com/WCGI>

2014-06-25/28

2014年第14届欧洲内窥镜手术协会国际大会(EAES)

会议地点: 法国

联系方式: hdimcs@163.com

2014-06-27/28

2014中华医学会肝病与代谢学术研讨会

会议地点: 上海市

联系方式: lilyjia@163.com

2014-07-26/31

2014年世界移植大会

会议地点: 美国

联系方式: <http://www.wtc2014.org/>

2014-07-28/30

第3届国际肠胃病学与泌尿学大会

会议地点: 美国

联系方式: <http://www.omicsgroup.com/gastroenterology-urology-conference-2014/registration.php>

2014-09-05/07

2014年第8届国际肝癌协会大会(ILCA)

会议地点: 日本

联系方式: <http://www.ilca2014.org/>

2014-09-26/30

2014年欧洲临床肿瘤协会年会(ESMO)

会议地点: 西班牙

联系方式: <http://www.esmo.org/>

2014-10-18/22

2014年第22届欧洲联合胃肠病学周(UEG)

会议地点: 奥地利

联系方式: <http://www.ueg.eu/week/past-future/future-ueg-week/>

志谢世界华人消化杂志编委

本期文章审稿中(包括退稿), 我刊编委付出了宝贵的时间和大量的精力, 提高了《世界华人消化杂志》的学术质量, 在此表示衷心感谢!

陈国忠 主任医师
广西中医学院第一附属医院消化内科

陈卫昌 教授
苏州大学附属第一医院消化内科

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

杜奕奇 副教授
中国人民解放军第二军医大学长海医院

樊晓明 教授
复旦大学附属金山医院消化科

傅华群 教授
南昌大学第二附属医院

何敏 教授
广西医科大学医学科学实验中心

黄文林 教授
中山大学附属肿瘤医院

黄颖秋 教授
本溪钢铁(集团)总医院消化内科

李刚 教授
北京大学医学部生物化学与分子生物学系

李康 教授
广东药学院药科学院药物分析教研室

李瑜元 教授
广州市第一人民医院内科

李正荣 副教授
南昌大学附属第一医院胃肠外科(普六病区)

李宗芳 教授
西安交通大学医学院第二附属医院

刘宝瑞 教授
南京大学医学院附属鼓楼医院肿瘤中心

刘正稳 教授
西安交通大学医学院第一附属医院

龙学颖 副主任医师
中南大学湘雅医院

禄韶英 副教授
西安交通大学医学院第一附属医院普外科

吕凌 副教授
江苏省人民医院肝脏外科

潘秀珍 教授
福建省立医院消化科

任粉玉 教授
延边大学附属医院消化内科

宋振顺 教授
西京医院肝胆外科

汪思应 教授
安徽医科大学

王道荣 主任医师
江苏省苏北人民医院胃肠外科

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
江苏省南京市, 南京医科大学第一附属医院

许剑民 教授
上海市复旦大学附属中山医院普外科

杨江华 副教授
皖南医学院弋矶山医院感染科

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

于珮 主任医师
天津医科大学代谢病医院

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：





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>



ISSN 1009-3079

