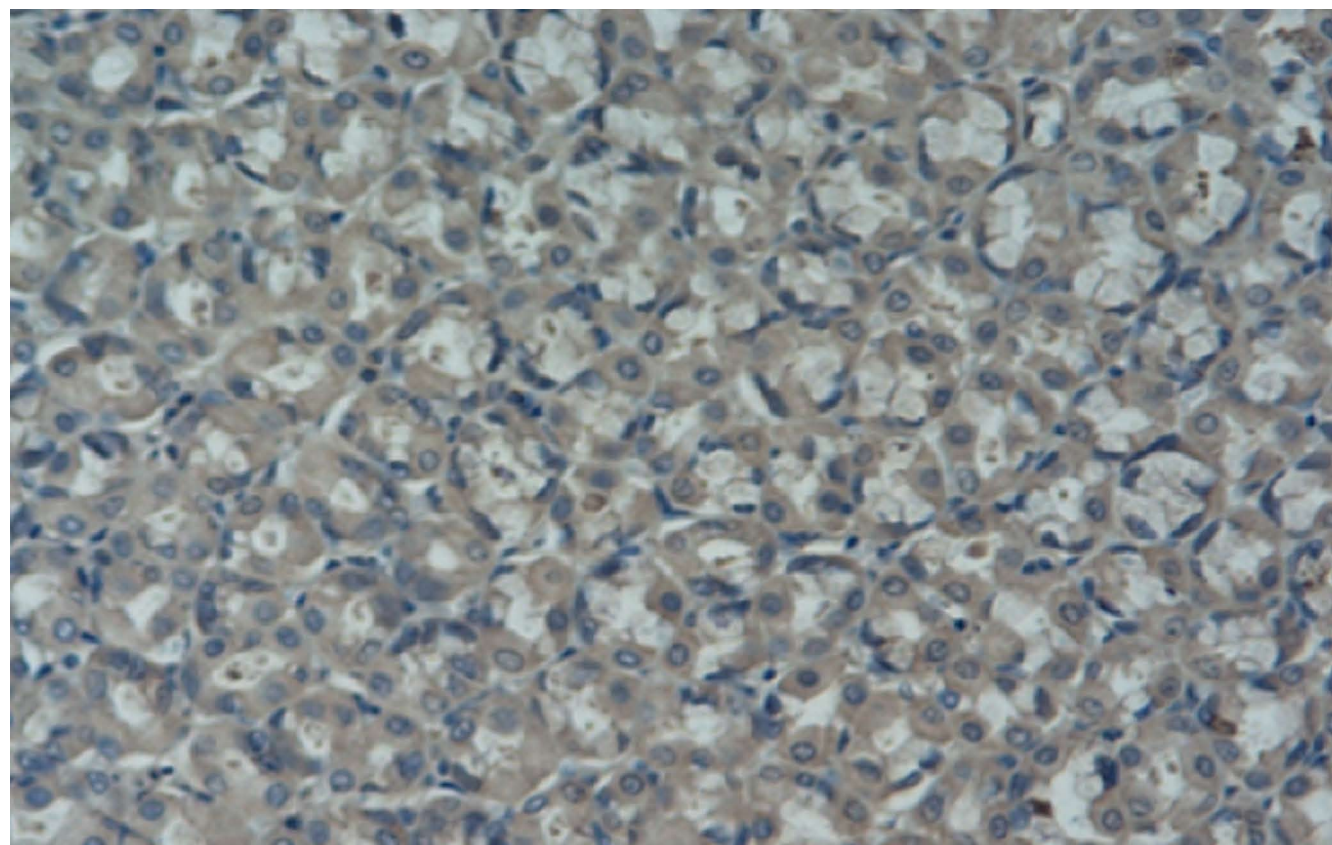


# 世界华人消化杂志®

## WORLD CHINESE JOURNAL OF DIGESTOLOGY

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2014年6月18日 第22卷 第17期 (Volume 22 Number 17)



### 17/2014

ISSN 1009-3079



《世界华人消化杂志》是一份同行评议性的旬刊，是一份被《中国科技论文统计源期刊(中国科技核心期刊 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  
杨思凤教授  
姚希贤教授  
张万岱教授  
周学文教授

### 名誉主编

潘伯荣教授

### 主编

程英升教授  
党双锁教授  
江学良教授  
刘连新教授  
刘占举教授  
吕宾教授  
马大烈教授  
王俊平教授  
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  
陈洪刚教授  
陈其奎教授  
陈卫昌教授  
陈贻胜教授  
程斌教授  
迟宝荣教授  
崔立红教授  
邓鑫教授  
丁士刚教授  
董蕾教授  
杜雅菊主任医师  
杜奕奇副教授  
樊冬梅副主任医师  
樊晓明教授

房静远教授  
冯志杰主任医师  
傅春彬主任医师  
甘华田教授  
高凌副教授  
戈之铮教授  
关玉盘教授  
关晓辉主任医师  
郭晓钟教授  
郝建宇教授  
郝丽萍副教授  
何继满教授  
何松教授  
洪天配教授  
黄培林教授  
黄晓东主任医师  
黄颖秋教授  
黄缘教授  
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6月18日 第22卷 第17期 (总第457期)

述 评	2379 腺苷的免疫调节功能 万萍, 陈昊, 白爱平
基础研究	2385 榄香烯乳对人胰腺癌移植瘤组织中凋亡相关蛋白表达的影响 张莉娜, 陈慧, 钱俐, 胡迎青, 许丽娜, 周国雄, 张弘
临床研究	2393 广西隆安县农村壮族人群功能性消化不良的流行病学调查 姚萍, 梁列新, 董卫国, 张法灿, 农兵, 周庆南, 陆海英, 黄平君
文献综述	2399 ERCP术后胰腺炎防治的进展 王静, 吕瑛, 邹晓平 2406 胰腺癌早期诊断的研究进展 纪道林, 李春龙, 崔云甫
研究快报	2414 双联抗血小板药物对大鼠胃黏膜损伤的机制 季英兰, 陆伟, 张志广, 李煜, 张雪莲, 刘霞 2421 六棱菊提取物体外抗乙型肝炎的作用 沈钰明, 戴灵豪, 伍义行, 俞晓平, 张永勇, 赵昱 2427 糖基化终末产物影响结肠平滑肌球蛋白轻链激酶表达在糖尿病大鼠结肠动力障碍中的作用 王庆城, 王云, 朱滢, 孙晓萌, 林琳 2434 草酸铂腹腔化疗时机的选择 刘勇, 杨阳, 刘辉, 宋云骏 2439 MicroRNA570通过Wnt/ $\beta$ -catenin通路抑制人结肠癌HT-29细胞的增殖及调控机制 叶玉兰, 周春立, 庞智, 郑家驹 2445 黄连素等中草药提取物对多重耐药性大肠杆菌gyrA基因的作用 黄衍强, 刘坤友, 莫小强, 黄小凤, 韦连登, 韦红玉, 陈源红, 唐华英
临床经验	2449 组织胶联合聚桂醇治疗胃底静脉曲张的疗效 侯运萌, 向慧玲, 王凤梅, 吕洪敏, 李庭红, 李岩, 李隽, 高艳颖, 王芳, 田念念 2456 紫杉醇联合卡培他滨一线治疗晚期胃癌后卡培他滨维持治疗的疗效和安全性 周然, 王峰, 曹蕾, 庞丽娜, 樊青霞 2463 2009-2013年浙江省常山地区新生儿接种乙型肝炎疫苗的流行病学效果评价 徐祥梅, 毛水仙 2467 胆囊结石患者结石成分及微生物群落结构的多样性 黄洁, 丁绍晖, 孙敏, 许丁伟, 张捷 2473 常规胆道探查术与纤维胆道镜治疗胆道结石的临床效果比较 孙冰强, 沈继荣 2477 CT引导下的经皮穿刺引流术治疗内镜后胰腺炎继发胰周脓肿16例 王帅, 秦鸣放, 郝文立 2481 新生儿胃肠穿孔的主要死亡原因 张艳丽, 汪天英, 胡安丽 2486 Nucleobindin-2/nesfatin-1在人胃肠道组织中的表达 杨博瑜, 田宇彬, 单信芝, 李晓宇, 魏良洲, 赵清喜, 孙桂荣 2493 序贯肠内营养对高血压脑室出血患者营养指标和预后的影响 刘晓峰, 周子伟, 张建宁 2498 香砂六君子汤对多器官功能障碍综合征之胃肠功能障碍的疗效 祝未名, 祝建斌 2503 <i>HTR3E</i> 基因多态性与中国女性IBS-D的发生及肠道症状的关联 张瑜, 廖月霞, 陶文华, 李瑶瑶, 郝臻凤, 卜平 2508 广西籍炎症性肠病的临床流行病学特点分析325例 周晓雪, 农辉, 黄婧瑜, 黄雪, 梁志海, 覃蒙斌 2513 结直肠癌肺转移患者的临床特点、转移灶表现、治疗方式及预后情况 王振贤, 郑友峰, 梁勇, 许俊旭

	2518 不同护理方式对经腹会阴直肠切除术患者术后恢复的影响 俞冬丽, 叶建虹, 胡芝萍
病例报告	2522 超声造影诊断“团块型”肝内胆管局限性发育异常1例 张明智, 凌文武, 罗燕
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	2433 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 2455 《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) 2466 《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 2472 《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费
封面故事	季英兰, 陆伟, 张志广, 李煜, 张雪莲, 刘霞. 双联抗血小板药物对大鼠胃黏膜损伤的机制. 世界华人消化杂志 2014; 22(17): 2414-2420 <a href="http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/2414.asp">http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/2414.asp</a> <a href="http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i17.2414">http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i17.2414</a>
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 2014-06-18  
原刊名 新消化病学杂志

期刊名称  
世界华人消化杂志

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

**主编**  
程英升, 教授, 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 Inc  
8226 Regency Drive, Pleasanton, CA 94588, USA  
Fax: +1-925-223-8242  
Telephone: +1-925-223-8243  
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(核心版)》统计显示, 总被引频次3871次(他引率0.82), 影响因子0.775, 综合评价总分65.5分, 分别位居内科学领域类52种期刊第5位、第7位和第5位, 并荣获2011年度中国精品科技期刊。

《世界华人消化杂志》正式开通了在线办公系统(<http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx>), 所有办公流程一律可以在线进行, 包括投稿、审稿、编辑、审读, 以及作者、读者、编者之间的信息反馈交流。

### 特别声明

本刊刊出的所有文章不代表本刊编辑部和本刊编委会的观点, 除非特别声明。本刊如有印装质量问题, 请向本刊编辑部调换。

**定价**  
每期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

**June 2014 Contents in Brief Volume 22 Number 17**

<b>EDITORIAL</b>	2379 Immunoregulatory effects of adenosine <i>Wan P, Chen H, Bai AP</i>
<b>BASIC RESEARCH</b>	2385 Effect of treatment with elemene on expression of apoptosis-related proteins in pancreatic carcinoma xenografts in nude mice <i>Zhang LN, Chen K, Qian L, Hu YQ, Xu LN, Zhou GX, Zhang H</i>
<b>CLINICAL RESEARCH</b>	2393 An epidemiologic survey of functional dyspepsia in Zhuang people in Longan rural area of Guangxi Zhuang Autonomous Region <i>Yao P, Liang LX, Dong WG, Zhang FC, Nong B, Zhou QN, Lu HY, Huang PJ</i>
<b>REVIEW</b>	2399 Prevention and treatment of post-ERCP pancreatitis <i>Wang J, Lv Y, Zou XP</i> 2406 Early diagnosis of pancreatic cancer <i>Ji DL, Li CL, Cui YF</i>
<b>RAPID COMMUNICATION</b>	2414 Gastric mucosal injury induced by dual antiplatelet drugs in rats <i>Ji YL, Lu W, Zhang ZG, Li M, Zhang XL, Liu X</i> 2421 Effect of <i>Laggera alata</i> extract against hepatitis B virus infection <i>in vitro</i> <i>Shen YM, Dai LH, Wu YH, Yu XP, Zhang YY, Zhao Y</i> 2427 Effect of advanced glycation end products on myosin light chain kinase expression in smooth muscle cells and colonic motility dysfunction in diabetic rats <i>Wang QE, Wang Y, Zhu Y, Sun XM, Lin L</i> 2434 Optimal timing of intraperitoneal chemotherapy with oxaliplatin in rats after colonic anastomosis <i>Liu Y, Yang Y, Liu H, Song YJ</i> 2439 MicroRNA570 inhibits human colon cancer HT-29 cell proliferation via Wnt/ $\beta$ -catenin pathway <i>Ye YL, Zhou CL, Pang Z, Zheng JJ</i> 2445 Effect of berberine and other herbal extracts on <i>gyrA</i> gene mutations in multidrug resistant <i>Escherichia coli</i> <i>Huang YQ, Liu KY, Mo XQ, Huang XF, Wei LD, Wei HY, Chen YH, Tang HY</i>
<b>CLINICAL PRACTICE</b>	2449 Efficacy of tissue adhesive combined with lauromacrogol in treatment of gastric varices <i>Hou YM, Xiang HL, Wang FM, Lv HM, Li TH, Li Y, Li J, Gao YY, Wang F, Tian NN</i> 2456 Efficacy and safety of capecitabine maintenance therapy after first-line paclitaxel/capecitabine chemotherapy in patients with advanced gastric cancer <i>Zhou R, Wang F, Cao L, Pang LN, Fan QX</i> 2463 Epidemiological impact of vaccination against hepatitis B in neonates in Changshan, Zhejiang between 2009 and 2013 <i>Xu XM, Mao SX</i> 2467 Gallstone composition and microbial community structure in gallstones <i>Huang J, Ding SH, Sun M, Xu DW, Zhang J</i> 2473 Clinical effect of conventional choledochotomy vs fiber choledochoscopy in treatment of biliary calculi <i>Sun BQ, Shen JR</i> 2477 CT-guided percutaneous catheter drainage for treatment of pancreatic abscess after post-ERCP pancreatitis <i>Wang S, Qin MF, Hao WL</i> 2481 Neonatal gastric perforation: Etiology and causes of death <i>Zhang YL, Wang TY, Hu AL</i> 2486 Expression of nucleobindin-2/nesfatin-1 in gastrointestinal tissues of people <i>Yang BY, Tian ZB, Shan XZ, Li XY, Wei LZ, Zhao QX, Sun GR</i> 2493 Effect of sequential enteral nutrition on nutritional status and prognosis in patients with hypertensive intraventricular hemorrhage <i>Liu XF, Zhou ZW, Zhang JN</i> 2498 Effect of Xiangsha Liujunzi decoction on gastrointestinal dysfunction in patients with multiple organ dysfunction syndrome <i>Zhu WM, Zhu JB</i> 2503 Association between <i>HTR3E</i> gene polymorphism and intestinal symptoms of diarrhea-predominant irritable bowel syndrome in Chinese women <i>Zhang Y, Liao YX, Tao WH, Li YY, Hao ZF, Bo P</i> 2508 Clinical and epidemiological characteristics of inflammatory bowel disease in Guangxi: Analysis of 325 cases <i>Zhou XX, Nong H, Huang JY, Huang X, Liang ZH, Qin MB</i> 2513 Pulmonary metastases of colorectal carcinoma: Clinical characteristics, metastatic features, therapeutic methods and prognosis <i>Wang ZX, Zheng YF, Liang Y, Xu JX</i> 2518 Comprehensive nursing intervention in patients with rectal cancer after colostomy <i>Yu DL, Ye JH, Hu ZP</i>

<b>CASE REPORT</b>	2522 Focal dysplasia of intrahepatic bile ducts diagnosed by contrast-enhanced ultrasound: A case report <i>Zhang MZ, Ling WW, Luo Y</i>
<b>APPENDIX</b>	I – V Instructions to authors of <i>World Chinese Journal of Digestology</i> I Meeting events calendar in 2014
<b>ACKNOWLEDGMENT</b>	I Acknowledgments to reviewers of <i>World Chinese Journal of Digestology</i>
<b>COVER</b>	<i>Ji YL, Lu W, Zhang ZG, Li M, Zhang XL, Liu X.</i> Gastric mucosal injury induced by dual antiplatelet drugs in rats. <i>Shijie Huaren Xiaohua Zazhi</i> 2014; 22(17): 2414-2420 <a href="http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/2414.asp">http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/2414.asp</a> <a href="http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i17.2414">http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i17.2414</a>
<b>RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE</b>	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>
<b>Indexed/Abstracted by</b>	Chemical Abstracts, EMBASE/ Excerpta Medica, Abstract Journals and Digital Object Identifier

## Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

**Founded** on January 15, 1993  
**Renamed** on January 25, 1998  
**Publication date** June 18, 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 Pathol

ogy, Shanghai 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: [wcjd@wjgnet.com](mailto:wcjd@wjgnet.com)  
<http://www.wjgnet.com>

### PUBLISHER

Baishideng Publishing Group Inc  
8226 Regency Drive, Pleasanton, CA 94588, USA  
Fax: +1-925-223-8242  
Telephone: +1-925-223-8243  
E-mail: [bpoffice@wjgnet.com](mailto:bpoffice@wjgnet.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 Inc. 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 journals owned by the Baishideng Publishing Group (BPG) represent the views and opinions of their authors, and not the views, opinions or policies of the BPG, except where otherwise explicitly indicated.

### INSTRUCTIONS TO AUTHORS

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

# 腺苷的免疫调节功能

万萍, 陈昊, 白爱平

万萍, 陈昊, 白爱平, 南昌大学第一附属医院消化内科 江西省南昌市 330006

白爱平, 副教授, 主要从事炎症性肠病的研究。

国家自然科学基金资助项目, Nos. 81270472, 81070310

江西省青年科学家培养对象计划基金资助项目

作者贡献分布: 本文综述由万萍与陈昊完成; 白爱平审校。

通讯作者: 白爱平, 副教授, 330006, 江西省南昌市东湖区永外正街17号, 南昌大学第一附属医院消化内科. baiap@163.com

收稿日期: 2014-03-06 修回日期: 2014-04-18

接受日期: 2014-04-28 在线出版日期: 2014-06-18

## Immunoregulatory effects of adenosine

Ping Wan, Hao Chen, Ai-Ping Bai

Ping Wan, Hao Chen, Ai-Ping Bai, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang 330006, Jiangxi Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, Nos. 81270472 and 81070310; Young Scientist Training Program Foundation of Jiangxi Province

Correspondence to: Ai-Ping Bai, Associate Professor, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital, Nanchang University, 17 Yongwaizheng Street, Nanchang 330006, Jiangxi Province, China. baiap@163.com

Received: 2014-03-06 Revised: 2014-04-18

Accepted: 2014-04-28 Published online: 2014-06-18

## Abstract

Adenosine, a purine nucleoside, is involved in local and systemic inflammatory responses. Adenosine plays a pivotal role in the modulation of differentiation, maturation and migration of immune cells (neutrophils, macrophages, dendritic cells, lymphocytes, etc.), as well as in the secretion of cytokines and chemokines by activating four G protein-coupled receptors (A1, A2A, A2B, and A3) which are expressed by a variety of immune cells. The development of selective agonists and antagonists of adenosine receptors has advanced the current understanding on the multiple functions of adenosine in immunologic responses and related diseases. This article reviews the metabolism of adenosine and its effects on immune cells and inflammatory diseases via adenosine receptors.

© 2014 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Adenosine; Immune cells; Immune regulation

Wan P, Chen H, Bai AP. Immunoregulatory effects of adenosine. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(17): 2379-2384 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/2379.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i17.2379>

## 摘要

腺苷是一种嘌呤核苷, 通过与细胞膜上相应的G蛋白耦联受体(A1、A2A、A2B和A3)结合, 调节免疫细胞(中性粒细胞、巨噬细胞与树突细胞及淋巴细胞等)的分化成熟与迁移及细胞因子、趋化因子的释放, 从而调节局部与全身炎症反应。选择性腺苷受体激动剂与拮抗剂的出现, 加深了人类对腺苷的免疫调节功能及腺苷与疾病关系的认识。本文介绍了腺苷在体内的代谢过程及其通过与相应受体结合调节各种免疫细胞的功能及疾病的发病。

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 腺苷; 免疫细胞; 免疫调节

**核心提示:** 腺苷是一种嘌呤核苷, 通过与细胞膜上相应的G蛋白耦联受体(A1、A2A、A2B和A3)结合, 调节固有免疫及适应性免疫反应。调节免疫细胞的分化成熟及细胞因子、趋化因子的释放, 从而抑制炎症、保护受损组织周围正常细胞的作用。

万萍, 陈昊, 白爱平. 腺苷的免疫调节功能. 世界华人消化杂志 2014; 22(17): 2379-2384 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/2379.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i17.2379>

## 0 引言

腺苷作为一种靶向分子, 通过与细胞膜上特定的G蛋白耦联受体家族(即: 腺苷A1、A2A、A2B和A3受体)结合调节免疫反应<sup>[1]</sup>。在正常生理过程中, 腺苷是以极低浓度(30-300 nmol/L)存在于细胞外。然而, 当机体受到损伤或其他不利因素(如: 炎症、缺血等)影响时细胞内与细胞外

## ■背景资料

腺苷通过作用于其相应的受体发挥免疫调节作用。腺苷所作用的受体不同, 对机体的具体调节作用就不同。腺苷对机体的整体免疫调节作用是抗炎作用, 且主要是通过腺苷A2A受体结合介导的。目前, 大量疾病的治疗效果不尽如人意, 疾病反复发作, 药物不良反应大, 医疗费用高昂, 生活质量差, 这些都困扰着人们。新的治疗方法将给患者带来福音。

## ■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



## ■ 研发前沿

腺苷作用于4种腺苷受体发挥免疫调节功能,其免疫调节作用机制及可能的临床用途成为研究热点,腺苷能否安全可靠地用于疾病的治疗为目前研究的重点。

的腺苷浓度迅速升高(从纳摩尔水平升高到微摩尔水平),与固有免疫细胞和适应性免疫细胞表面的特异受体结合,下调免疫反应<sup>[2]</sup>。大量的研究证实,腺苷具有抑制炎症、保护受损组织周围正常细胞的作用<sup>[3]</sup>。故本文将对腺苷的免疫调节功能进行综述。

## 1 腺苷的代谢

腺苷是一种嘌呤代谢物。在正常生理情况下,腺苷主要是由细胞内S-腺苷同型半胱氨酸水解酶水解S-腺苷同型半胱氨酸产生,且其一旦产生,就会在腺苷脱氨酶(adenosine deaminase, ADA)的作用下代谢成肌酐,进而代谢成尿酸;也可受到腺苷激酶作用转化为一磷酸腺苷(adenosine monophosphate, AMP)。由于腺苷半衰期极短,所以在正常情况下不会发挥强大的抗炎作用。然而,在急性炎症或缺血、缺氧等情况下,参与腺苷代谢的核苷酸酶主要是CD39(胞膜三磷酸/二磷酸核苷酸水解酶家族成员)和CD73(胞膜-5'-核苷酸酶),他们在细胞膜上的表达水平较正常生理情况下增多。其过程为:细胞分泌的大量的二/三磷酸腺苷及三磷酸尿苷(ADP/ATP及UTP),在CD39的去磷酸作用下,产生AMP,随后在CD73的催化下,AMP脱磷酸变成腺苷,从而使细胞外腺苷浓度迅速上升<sup>[4-6]</sup>。细胞外腺苷的浓度迅速上升,除与细胞产生增多有关外,还与腺苷激酶受到抑制阻断其分解代谢有关<sup>[7]</sup>。Cabrita等<sup>[8]</sup>提出,腺苷在细胞外的浓度还受到细胞膜上转运体(平衡型与浓度依赖型转运体)的调节,平衡型核苷转运体顺浓度梯度双向转运核苷,浓度依赖型核苷转运体逆浓度梯度单向转运核苷。最近也有学者证实了这一观点,即腺苷在细胞外的浓度受到此两种转运体调控<sup>[9]</sup>。

## 2 腺苷的作用机制

腺苷可通过与特异的嘌呤受体(P1受体)结合调节免疫功能,该受体可分为4种,即A1、A2A、A2B及A3受体,均为G蛋白耦联受体超家族成员<sup>[10]</sup>,有其独特的药理学作用及组织分布特点。Jacobson等<sup>[11]</sup>提出,4种腺苷受体亲和力不同,A2B受体亲和力最低,A1和A2A受体亲和力最高,而A3受体亲和力居中。因此,生理条件下的腺苷浓度可激活A1、A2A、A3受体,而只有在病理条件下才能激活A2B受体<sup>[12]</sup>。经典的腺苷信号通路是:A2A、A2B受体与Gs结合,在腺苷刺激下激活腺苷酸环化酶(adenylyl cyclase, AC),促进第二

信使cAMP的生成。而A1、A3受体与Gi结合后,抑制AC的活性,使第二信使cAMP的产生减少,发挥相应的生物学作用<sup>[13]</sup>。腺苷与4种受体结合后也可以与丝裂原活化蛋白激酶(mitogen activated protein kinase, MAPK)信号通路耦联,从而调节细胞的分化、成熟与存活<sup>[14]</sup>。然而,Power Coombs等<sup>[15]</sup>认为其免疫抑制作用机制为:腺苷与白细胞上的腺苷受体结合主要通过调节Toll样受体介导细胞因子的释放,部分通过cAMP调节细胞内PKA来调节细胞因子的释放。最近有学者证实腺苷也可通过抑制核因子- $\kappa$ B(nuclear factor-kappa B, NF- $\kappa$ B)信号通路,抑制CD4<sup>+</sup>T细胞炎性细胞因子及化学因子的释放,发挥强大的抗炎作用<sup>[16]</sup>。

腺苷的4种受体在调节机体免疫反应过程中除上述的共同信号通路外,他们都有各自独特的信号通路,从而可能发挥不同的免疫调节作用。腺苷作用于A1与A3腺苷受体能激活磷脂酶C(phospholipase C, PLC),并使Ca<sup>2+</sup>从细胞内释放出来,从而发挥相应的生理作用<sup>[17]</sup>。A2A腺苷受体通过降低促炎症细胞因子白介素-2(interleukin, IL-2)与干扰素- $\gamma$ (interferon- $\gamma$ , IFN- $\gamma$ ) mRNA稳定性,减少其表达,抑制T细胞在结肠炎中的炎症作用<sup>[18]</sup>。Ryzhov等<sup>[19]</sup>提出A2B受体可作用于Gq而诱导磷脂酶C的产生,从而通过Gs与Gq两条途径有效地促进肥大细胞产生与分泌IL-4。

## 3 腺苷与免疫反应

免疫系统包括固有免疫系统与适应性免疫系统,他们在防御外来病原的入侵及清除体内抗原上发挥重要作用。然而,过度免疫反应则会导致正常组织损伤。在哺乳动物,几乎所有细胞均可分泌腺苷并表达腺苷受体。首次证明细胞外的腺苷具有免疫抑制作用是在19世纪70年代<sup>[20]</sup>。腺苷可作用于固有免疫系统及适应性免疫系统,从而调节免疫反应。

### 3.1 腺苷与固有免疫系统

3.1.1 腺苷与中性粒细胞:中性粒细胞可产生多种氧化酶(髓过氧化物酶、自由基等)与活性氧消灭病菌,吞噬损伤细胞,并释放细胞因子促使其他炎症细胞聚集到该部位。在机体炎症过程中,中性粒细胞分泌腺苷及其前体物质,从而调节炎症反应。

在炎症初期腺苷浓度较低,处于纳摩尔浓度水平时,激活高亲和力受体A1与A3受体,促进中

性粒细胞的聚集及吞噬作用, 促进炎症发展. 在炎症进展过程中, 细胞外腺苷浓度增高, 激活低亲和力A2(A2A、A2B)受体, 抑制中性粒细胞的吞噬、脱颗粒、氧化爆发, 从而限制组织过度损伤并加强内皮细胞屏障功能, 发挥抗炎作用<sup>[21]</sup>. Butler等<sup>[22]</sup>指出A3受体也可抑制中性粒细胞的粘附与迁移而发挥一定的抗炎作用.

**3.1.2 腺苷与单核巨噬细胞系统:** 单核巨噬细胞系统是炎症反应的主要参与细胞. 血液循环中的单核细胞进入组织后分化为巨噬细胞或树突细胞<sup>[23]</sup>, 从而发挥吞噬及杀菌作用, 清除体内毒性复合物, 并将抗原呈递给T细胞, 发挥免疫反应. 然而, 当其免疫作用过度时则可导致正常组织遭到破坏甚至发展为慢性炎症. 在应激及炎症情况下, 细胞外增多的腺苷可调节单核巨噬细胞系统的分化与成熟.

腺苷与A1受体结合促进单核细胞分化为多核巨细胞, 而作用于A2受体则抑制单核细胞分化为多核巨细胞, 且可抑制IL-12炎症蛋白-1 $\alpha$ 、一氧化氮、超氧化物及肿瘤坏死因子- $\alpha$ (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )等促炎细胞因子产生, 增加抗炎因子IL-10的分泌<sup>[24]</sup>. 腺苷的A2B受体促使单核细胞分化为异常的树突细胞, 该种树突细胞不能诱导T细胞增殖. 不成熟的树突细胞高度表达A1与A2A受体, 与腺苷结合后促使树突细胞向炎症部位迁移. 然而, 成熟的树突细胞膜上高表达的A2A受体与腺苷结合后, 减少促炎细胞因子(如: IL-6、IL-12和IFN- $\alpha$ )的产生而发挥抗炎作用<sup>[25]</sup>. 然而最近有学者提出腺苷主要识别未成熟树突细胞表面的A1与A3受体, 识别成熟树突细胞表面的A2受体, 而发挥免疫抑制及免疫调节作用<sup>[26]</sup>. 因此对于腺苷通过调控树突细胞发挥抗炎作用这一观点, 目前基本上达成共识. 而对于树突细胞分化成熟阶段表达腺苷受体的情况, 目前仍有争议, 有待进一步的研究.

**3.2 腺苷与适应性免疫系统** 各种T淋巴细胞是机体获得性免疫反应的实行细胞, 在机体特异性免疫应答中发挥重要的作用. 有资料表明, T细胞主要表达A2A与A2B受体<sup>[27]</sup>. 在炎症条件下, 淋巴细胞表面的A2A与A2B受体表达增加, 腺苷与淋巴细胞上的A2A受体结合抑制淋巴细胞迁出血管, 减少IL-2、TNF- $\alpha$ 及IFN- $\gamma$ 等细胞因子产生, 并抑制T细胞的增殖、迁移、存活, 从而发挥抗炎作用<sup>[28]</sup>. 腺苷作用于Treg细胞, 通过降低血管内皮表达的E选择素和P选择素而阻断效应T细胞与内皮的相互作用, 从而发挥抗炎作

用, 而缺乏腺苷的Treg细胞的免疫抑制功能则减弱<sup>[29]</sup>.

## 4 腺苷与疾病

**4.1 腺苷与炎症性肠病** 腺苷在炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)中的作用由相应的受体决定. 2008年Kolachala等<sup>[30]</sup>证实A2B腺苷受体在结肠炎疾病中有促炎症作用, 从而推测其受体拮抗剂能够用于治疗急性IBD的可能. 然而, Frick等<sup>[31]</sup>发现A2B腺苷受体能够诱导DSS结肠炎小鼠产生IL-10抗炎因子, 从而得出肠道上皮细胞表达的A2B腺苷受体为内源性保护分子. 因此, A2B腺苷受体在小鼠结肠炎模型中, 是有致病作用还是抗炎作用仍不明确, 有待进一步的研究. 2003年Mabley等<sup>[32]</sup>提出A3腺苷受体激动剂IB-MECA能减少DSS及IL-10基因敲除结肠炎小鼠肠道炎症细胞的浸润与肠道损伤并减少炎性细胞因子与化学因子的产生. 从而提出A3腺苷受体具有抗结肠炎的作用. 次年, Sullivan等<sup>[33]</sup>则提出IB-MECA的抗脂多糖所致的败血症及毒血症的作用可能是由于其与A2A受体结合所导致的. 2011年Ren等<sup>[34]</sup>通过使用敲除A3腺苷受体的小鼠模型, 得出激活突触前膜上的A3腺苷受体可调节神经递质的释放, 使肠道运动、排空及集团蠕动变慢, 从而促使粪便滞留. 并且A3受体的激活会加重DSS所致的结肠炎及组织损伤.

**4.2 腺苷与其他疾病** 腺苷不仅在炎症性肠病中发挥免疫调节作用.

Day等<sup>[35]</sup>通过使用腺苷A2A受体激动剂与拮抗剂及使用腺苷A2A受体敲除基因小鼠发现, 激活腺苷A2A受体, 可抑制T细胞表达IL-1 $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6、INF- $\beta$ 、INF- $\gamma$ 等炎症因子, 并抑制单核细胞趋化蛋白-1(monocyte chemotactic protein-1, MCP-1)的生成, 从而抑制缺血再灌注损伤中肝脏的炎症过程. 得出腺苷作用于A2A受体在缺血再灌注损伤中具有保护肝脏的作用. 最近也有学者得出腺苷具有保护肝脏缺血再灌注损伤, 同时得出腺苷的保护作用不依赖于腺苷受体<sup>[36]</sup>. 腺苷不仅在肝脏缺血再灌注损伤中具有保护作用, 其保护作用也可表现在肾脏、神经系统及心脏的缺血再灌注损伤<sup>[37,38]</sup>. 如腺苷在心肌缺血再灌注损伤中, 可通过抑制AMPK及P38 MAPK两种激酶, 阻滞心肌糖酵解及保护心肌, 改善左室功能<sup>[39]</sup>.

肿瘤性疾病的手术切除率低, 术后复发率高, 死亡率高, 为探索新的治疗方法, 有学者研

## ■ 相关报道

国外Sun等报导腺苷在组织急性损伤过程中具有强大的抗炎作用及组织保护作用. 但在慢性炎症过程中则发挥促炎作用及损伤组织作用. 腺苷的不同作用归因其受体的表达水平的变化, 并进一步提出在慢性炎症中腺苷A2B受体具有促炎作用.

### ■创新盘点

本文从腺苷的代谢、作用机制、免疫反应及腺苷与疾病四个方面对腺苷的免疫调节作用进行了说明,分析了近年来国内外对腺苷免疫调节的上述四个方面的研究进展,探讨了腺苷今后的研究发展方向及其可能的临床用途,加深了对腺苷免疫调节功能的认识。

究了腺苷与肿瘤的关系. 如肿瘤细胞可通过下调ADA表达, 使得肿瘤局部的腺苷水平增高, 发挥免疫抑制作用, 从而有利于肿瘤细胞的免疫逃逸<sup>[40]</sup>. 然而也有研究表明腺苷可通过上调抑癌基因*p53*的表达, 阻滞细胞周期的进展, 增加促凋亡蛋白的表达, 减少抗凋亡蛋白的表达, 诱导凋亡的发生, 而达到抑制前列腺癌细胞生长<sup>[41]</sup>. 有进一步的资料表明腺苷的抑癌作用是通过作用于腺苷A3受体, 上调抑癌基因*p53*的表达, 引起半胱天冬酶-9及半胱天冬酶-3的激活, 而诱导人类肺癌细胞的凋亡<sup>[42]</sup>.

大量的免疫细胞参与了动脉粥样硬化的形成过程, 腺苷通过A2A、A2B受体调节单核巨噬细胞在间质的聚集, 调节动脉粥样硬化病变的发展<sup>[43,44]</sup>. 腺苷作用于A2B受体通过固醇调节原件结合蛋白-1(sterol regulatory element binding protein-1, SREBP-1)及其下游靶点ACC及FAS, 降血脂及抗动脉粥样斑块形成, 从而发挥抗动脉粥样硬化的作用<sup>[45]</sup>. 且腺苷作用于A2A受体, 上调ABCA1(ATP binding cassette transporter A1), ABCG1(ATP binding cassette transporter G1), 27-羟化酶(27-hydroxylase), 促进细胞内的胆固醇或磷脂的转运及代谢, 并抑制脂肪积聚于巨噬细胞, 减少泡沫细胞的形成, 而抗动脉粥样硬化<sup>[46]</sup>. Teng等<sup>[47]</sup>通过使用A1腺苷受体与载脂蛋白E双基因敲除小鼠研究动脉粥样硬化的损伤情况. 发现双基因敲除小鼠动脉粥样硬化进展程度较载脂蛋白E单基因敲除小鼠损伤程度轻, 而得出腺苷通过A1腺苷受体的促炎作用参与了动脉粥样硬化的发展过程.

腺苷除可能用于以上疾病的治疗外, 其通过调节免疫反应, 作用于其他免疫相关性疾病. 如2011年Mazon等<sup>[48]</sup>指出A2A腺苷受体激动剂CGS21680可减轻小鼠胶原免疫性关节炎的炎症反应及组织损伤. Vincenzi等<sup>[49]</sup>亦证实腺苷可通过作用于腺苷A2A受体, 促进淋巴细胞分泌抗炎细胞因子IL-10, 调节免疫反应. 从而提出腺苷A2A受体可能成为风湿性关节炎的新的治疗靶点. 且腺苷在这些疾病中总体上均表现为保护作用, 但有研究表明在哮喘患者中腺苷的累积可引起气道的收缩, 加重哮喘患者的炎症反应<sup>[50,51]</sup>.

### 5 结论

腺苷对机体的整体调节作用是抗炎作用, 且主要是通过腺苷A2A受体结合介导的. 虽然, 选择性腺苷受体激动剂与拮抗剂以及敲除腺苷受

体或敲除CD39或CD73的小鼠模型的出现, 对于我们进行腺苷及其受体在体内的作用的研究提供了很大的便利. 然而, 其具体的作用机制仍未完全阐明, 需要更为深入的研究. 目前, 腺苷受体拮抗剂茶碱已用于哮喘的临床治疗, 腺苷受体激动剂与拮抗剂在慢性阻塞性肺疾病、风湿性关节炎等疾病中也已用于临床试验. 但是, 在大部分免疫性疾病中, 对于腺苷及其受体的研究仅停留在体外及动物实验, 能否安全可靠的用于临床仍需依靠广大医学工作者的不懈努力. 随着对腺苷及其受体的相关研究, 有望对免疫性疾病患者提供更加有效的治疗.

### 6 参考文献

- 1 Peeters MC, Wisse LE, Dinaj A, Vroiling B, Vriend G, Ijzerman AP. The role of the second and third extracellular loops of the adenosine A1 receptor in activation and allosteric modulation. *Biochem Pharmacol* 2012; 84: 76-87 [PMID: 22449615 DOI: 10.1016/j.bcp.2012.03.008]
- 2 Martin C, Leone M, Viviani X, Ayem ML, Guieu R. High adenosine plasma concentration as a prognostic index for outcome in patients with septic shock. *Crit Care Med* 2000; 28: 3198-3202 [PMID: 11008982 DOI: 10.1097/00003246-200009000-00014]
- 3 Sitkovsky MV, Ohta A. The 'danger' sensors that STOP the immune response: the A2 adenosine receptors? *Trends Immunol* 2005; 26: 299-304 [PMID: 15922945 DOI: 10.1016/j.it.2005.04.004]
- 4 Dwyer KM, Deaglio S, Gao W, Friedman D, Strom TB, Robson SC. CD39 and control of cellular immune responses. *Purinergic Signal* 2007; 3: 171-180 [PMID: 18404431 DOI: 10.1007/s11302-006-9050-y]
- 5 Kumar V, Sharma A. Adenosine: an endogenous modulator of innate immune system with therapeutic potential. *Eur J Pharmacol* 2009; 616: 7-15 [PMID: 19464286 DOI: 10.1016/j.ejphar.2009.05.005]
- 6 Thurner P, Gsandtner I, Kudlacek O, Choquet D, Nanoff C, Freissmuth M, Zezula J. A two-state model for the diffusion of the A2A adenosine receptor in hippocampal neurons: agonist-induced switch to slow mobility is modified by synapse-associated protein 102 (SAP102). *J Biol Chem* 2014; 289: 9263-9274 [PMID: 24509856 DOI: 10.1074/jbc.M113.505685]
- 7 Fredholm BB, Ijzerman AP, Jacobson KA, Klotz KN, Linden J. International Union of Pharmacology. XXV. Nomenclature and classification of adenosine receptors. *Pharmacol Rev* 2001; 53: 527-552 [PMID: 11734617]
- 8 Cabrita MA, Baldwin SA, Young JD, Cass CE. Molecular biology and regulation of nucleoside and nucleobase transporter proteins in eukaryotes and prokaryotes. *Biochem Cell Biol* 2002; 80: 623-638 [PMID: 12440702 DOI: 10.1139/o02-153]
- 9 Sakowicz-Burkiewicz M, Pawelczyk T. Recent advances in understanding the relationship between adenosine metabolism and the function of T and B lymphocytes in diabetes. *J Physiol Pharmacol* 2011; 62: 505-512 [PMID: 22204797]
- 10 Mediero A, Kara FM, Wilder T, Cronstein BN. Ad-

- enosine A(2A) receptor ligation inhibits osteoclast formation. *Am J Pathol* 2012; 180: 775-786 [PMID: 22138579 DOI: 10.1016/j.ajpath.2011.10.017]
- 11 Jacobson KA. Introduction to adenosine receptors as therapeutic targets. *Handb Exp Pharmacol* 2009; (193): 1-24 [PMID: 19639277]
  - 12 Fredholm BB. Adenosine, an endogenous distress signal, modulates tissue damage and repair. *Cell Death Differ* 2007; 14: 1315-1323 [PMID: 17396131 DOI: 10.1038/sj.cdd.4402132]
  - 13 Jacobson KA, Gao ZG. Adenosine receptors as therapeutic targets. *Nat Rev Drug Discov* 2006; 5: 247-264 [PMID: 16518376 DOI: 10.1038/nrd1983]
  - 14 Chandrasekera PC, Wan TC, Gizewski ET, Auchampach JA, Lasley RD. Adenosine A1 receptors heterodimerize with  $\beta$ 1- and  $\beta$ 2-adrenergic receptors creating novel receptor complexes with altered G protein coupling and signaling. *Cell Signal* 2013; 25: 736-742 [PMID: 23291003 DOI: 10.1016/j.cellsig.2012.10.022]
  - 15 Power Coombs MR, Belderbos ME, Gallington LC, Bont L, Levy O. Adenosine modulates Toll-like receptor function: basic mechanisms and translational opportunities. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2011; 9: 261-269 [PMID: 21342073 DOI: 10.1586/eri.10.158]
  - 16 Romio M, Reinbeck B, Bongardt S, Hüls S, Burghoff S, Schrader J. Extracellular purine metabolism and signaling of CD73-derived adenosine in murine Treg and Teff cells. *Am J Physiol Cell Physiol* 2011; 301: C530-C539 [PMID: 21593451 DOI: 10.1152/ajpcell.00385.2010]
  - 17 Schulte G, Fredholm BB. Signalling from adenosine receptors to mitogen-activated protein kinases. *Cell Signal* 2003; 15: 813-827 [PMID: 12834807 DOI: 10.1016/S0898-6568(03)00058-5]
  - 18 Naganuma M, Wiznerowicz EB, Lappas CM, Linden J, Worthington MT, Ernst PB. Cutting edge: Critical role for A2A adenosine receptors in the T cell-mediated regulation of colitis. *J Immunol* 2006; 177: 2765-2769 [PMID: 16920910]
  - 19 Ryzhov S, Goldstein AE, Biaggioni I, Feoktistov I. Cross-talk between G(s)- and G(q)-coupled pathways in regulation of interleukin-4 by A(2B) adenosine receptors in human mast cells. *Mol Pharmacol* 2006; 70: 727-735 [PMID: 16707627 DOI: 10.1124/mol.106.022780]
  - 20 Abbracchio MP, Ceruti S. P1 receptors and cytokine secretion. *Purinergic Signal* 2007; 3: 13-25 [PMID: 18404415 DOI: 10.1007/s11302-006-9033-z]
  - 21 Barletta KE, Ley K, Mehrad B. Regulation of neutrophil function by adenosine. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2012; 32: 856-864 [PMID: 22423037 DOI: 10.1161/ATVBAHA.111.226845]
  - 22 Butler M, Sanmugalingam D, Burton VJ, Wilson T, Pearson R, Watson RP, Smith P, Parkinson SJ. Impairment of adenosine A3 receptor activity disrupts neutrophil migratory capacity and impacts innate immune function in vivo. *Eur J Immunol* 2012; 42: 3358-3368 [PMID: 23027555 DOI: 10.1002/eji.201242655]
  - 23 Geissmann F, Manz MG, Jung S, Sieweke MH, Merad M, Ley K. Development of monocytes, macrophages, and dendritic cells. *Science* 2010; 327: 656-661 [PMID: 20133564 DOI: 10.1126/science.1178331]
  - 24 Haskó G, Pacher P. Regulation of macrophage function by adenosine. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2012; 32: 865-869 [PMID: 22423038 DOI: 10.1161/ATVBAHA.111.226852]
  - 25 Haskó G, Linden J, Cronstein B, Pacher P. Adenosine receptors: therapeutic aspects for inflammatory and immune diseases. *Nat Rev Drug Discov* 2008; 7: 759-770 [PMID: 18758473 DOI: 10.1038/nrd2638]
  - 26 Gilles S, Fekete A, Zhang X, Beck I, Blume C, Ring J, Schmidt-Weber C, Behrendt H, Schmitt-Kopplin P, Traidl-Hoffmann C. Pollen metabolome analysis reveals adenosine as a major regulator of dendritic cell-primed T(H) cell responses. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 127: 454-461.e1-9 [PMID: 21281872]
  - 27 Ohta A, Gorelik E, Prasad SJ, Ronchese F, Lukashov D, Wong MK, Huang X, Caldwell S, Liu K, Smith P, Chen JF, Jackson EK, Apasov S, Abrams S, Sitkovsky M. A2A adenosine receptor protects tumors from antitumor T cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006; 103: 13132-13137 [PMID: 16916931 DOI: 10.1073/pnas.0605251103]
  - 28 Linden J, Cekic C. Regulation of lymphocyte function by adenosine. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2012; 32: 2097-2103 [PMID: 22772752 DOI: 10.1161/ATVBAHA.111.226837]
  - 29 Ring S, Oliver SJ, Cronstein BN, Enk AH, Mahnke K. CD4+CD25+ regulatory T cells suppress contact hypersensitivity reactions through a CD39, adenosine-dependent mechanism. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 123: 1287-1296.e2 [PMID: 19427686 DOI: 10.1016/j.jaci.2009.03.022]
  - 30 Kolachala VL, Vijay-Kumar M, Dalmasso G, Yang D, Linden J, Wang L, Gewirtz A, Ravid K, Merlin D, Sitaraman SV. A2B adenosine receptor gene deletion attenuates murine colitis. *Gastroenterology* 2008; 135: 861-870 [PMID: 18601927 DOI: 10.1053/j.gastro.2008.05.049]
  - 31 Frick JS, MacManus CF, Scully M, Glover LE, Eltzschig HK, Colgan SP. Contribution of adenosine A2B receptors to inflammatory parameters of experimental colitis. *J Immunol* 2009; 182: 4957-4964 [PMID: 19342675 DOI: 10.4049/jimmunol.0801324]
  - 32 Mabley J, Soriano F, Pacher P, Haskó G, Marton A, Wallace R, Salzman A, Szabó C. The adenosine A3 receptor agonist, N6-(3-iodobenzyl)-adenosine-5'-N-methyluronamide, is protective in two murine models of colitis. *Eur J Pharmacol* 2003; 466: 323-329 [PMID: 12694816 DOI: 10.1016/S0014-2999(03)01570-X]
  - 33 Sullivan GW, Fang G, Linden J, Scheld WM. A2A adenosine receptor activation improves survival in mouse models of endotoxemia and sepsis. *J Infect Dis* 2004; 189: 1897-1904 [PMID: 15122527 DOI: 10.1086/386311]
  - 34 Ren T, Grants J, Alhaj M, McKiernan M, Jacobson M, Hassanain HH, Frankel W, Wunderlich J, Christofi FL. Impact of disrupting adenosine A(3) receptors (A(3)(-)/(-) AR) on colonic motility or progression of colitis in the mouse. *Inflamm Bowel Dis* 2011; 17: 1698-1713 [PMID: 21744424 DOI: 10.1002/ibd.21553]
  - 35 Day YJ, Marshall MA, Huang L, McDuffie MJ, Okusa MD, Linden J. Protection from ischemic liver injury by activation of A2A adenosine receptors during reperfusion: inhibition of chemokine induction. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2004; 286: G285-G293 [PMID: 14715520 DOI: 10.1152/ajpgi.00348.2003]
  - 36 Módis K, Geró D, Stangl R, Rosero O, Szijártó A, Lotz G, Mohácsik P, Szoleczky P, Coletta C, Szabó C. Adenosine and inosine exert cytoprotective effects

## ■应用要点

本文提出腺苷的免疫调节作用在大量的疾病的治疗中的可能用途,但目前尚无确切的临床应用资料,有待进一步研究。

## ■同行评价

本文内容全面、  
深入,表达清楚、  
简练,具有可读性。

- in an in vitro model of liver ischemia-reperfusion injury. *Int J Mol Med* 2013; 31: 437-446 [PMID: 23232950 DOI: 10.3892/ijmm.2012.1203]
- 37 Day YJ, Huang L, McDuffie MJ, Rosin DL, Ye H, Chen JF, Schwarzschild MA, Fink JS, Linden J, Okusa MD. Renal protection from ischemia mediated by A2A adenosine receptors on bone marrow-derived cells. *J Clin Invest* 2003; 112: 883-891 [PMID: 12975473 DOI: 10.1172/JCI15483]
- 38 Rork TH, Wallace KL, Kennedy DP, Marshall MA, Lankford AR, Linden J. Adenosine A2A receptor activation reduces infarct size in the isolated, perfused mouse heart by inhibiting resident cardiac mast cell degranulation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2008; 295: H1825-H1833 [PMID: 18757481 DOI: 10.1152/ajpheart.495.2008]
- 39 Omar MA, Verma S, Clanachan AS. Adenosine-mediated inhibition of 5'-AMP-activated protein kinase and p38 mitogen-activated protein kinase during reperfusion enhances recovery of left ventricular mechanical function. *J Mol Cell Cardiol* 2012; 52: 1308-1318 [PMID: 22484620 DOI: 10.1016/j.yjmcc.2012.03.014]
- 40 黎万玲, 牟芝蓉, 傅晓岚, 吴玉章. 肿瘤细胞诱导T细胞下调表达腺苷脱氨酶. *免疫学杂志* 2008; 24: 417-423
- 41 Aghaei M, Karami-Tehrani F, Panjehpour M, Salami S, Fallahian F. Adenosine induces cell-cycle arrest and apoptosis in androgen-dependent and -independent prostate cancer cell lines, LNCap-FGC-10, DU-145, and PC3. *Prostate* 2012; 72: 361-375 [PMID: 21656837 DOI: 10.1002/pros.21438]
- 42 Otsuki T, Kanno T, Fujita Y, Tabata C, Fukuoka K, Nakano T, Gotoh A, Nishizaki T. A3 adenosine receptor-mediated p53-dependent apoptosis in Lu-65 human lung cancer cells. *Cell Physiol Biochem* 2012; 30: 210-220 [PMID: 22759968 DOI: 10.1159/000339058]
- 43 陈文娜, 李曦明. 动脉粥样硬化发生的免疫学机制. *免疫学杂志* 2004; 20: 109-111
- 44 Grandoch M, Hoffmann J, Röck K, Wenzel F, Oberhuber A, Schelzig H, Fischer JW. Novel effects of adenosine receptors on pericellular hyaluronan matrix: implications for human smooth muscle cell phenotype and interactions with monocytes during atherosclerosis. *Basic Res Cardiol* 2013; 108: 340 [PMID: 23440385 DOI: 10.1007/s00395-013-0340-6]
- 45 Koupenova M, Johnston-Cox H, Vezeridis A, Gavras H, Yang D, Zannis V, Ravid K. A2b adenosine receptor regulates hyperlipidemia and atherosclerosis. *Circulation* 2012; 125: 354-363 [PMID: 22144568 DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.057596]
- 46 Voloshyna I, Carsons S, Littlefield MJ, Rieger JM, Figler R, Reiss AB. Adenosine A(2A) receptor activation supports an atheroprotective cholesterol balance in human macrophages and endothelial cells. *Biochim Biophys Acta* 2013; 1831: 407-416 [PMID: 23168167 DOI: 10.1016/j.bbali.2012.11.005]
- 47 Teng B, Smith JD, Rosenfeld ME, Robinet P, Davis ME, Morrison RR, Mustafa SJ. A(2A) adenosine receptor deficiency or inhibition reduces atherosclerotic lesions in apolipoprotein E deficient mice. *Cardiovasc Res* 2014; 102: 157-165 [PMID: 24525840 DOI: 10.1093/cvr/cvu033]
- 48 Mazzon E, Esposito E, Impellizzeri D, Di Paola R, Melani A, Bramanti P, Pedata F, Cuzzocrea S. CGS 21680, an agonist of the adenosine (A2A) receptor, reduces progression of murine type II collagen-induced arthritis. *J Rheumatol* 2011; 38: 2119-2129 [PMID: 21765105 DOI: 10.3899/jrheum.110111]
- 49 Vincenzi F, Padovan M, Targa M, Corciulo C, Giacuzzo S, Merighi S, Gessi S, Govoni M, Borea PA, Varani K. A(2A) adenosine receptors are differentially modulated by pharmacological treatments in rheumatoid arthritis patients and their stimulation ameliorates adjuvant-induced arthritis in rats. *PLoS One* 2013; 8: e54195 [PMID: 23326596 DOI: 10.1371/journal.pone.0054195]
- 50 Polosa R. Finding better therapeutic targets for patients with asthma: adenosine receptors? *Br J Pharmacol* 2008; 155: 441-443 [PMID: 18852692 DOI: 10.1038/bjp.2008.364]
- 51 Cicala C, Ialenti A. Adenosine signaling in airways: toward a promising antiasthmatic approach. *Eur J Pharmacol* 2013; 714: 522-525 [PMID: 23850943 DOI: 10.1016/j.ejphar.2013.06.033]

编辑 田滢 电编 鲁亚静



# 榄香烯乳对人胰腺癌移植瘤组织中凋亡相关蛋白表达的影响

张莉娜, 陈恳, 钱俐, 胡迎青, 许丽娜, 周国雄, 张弘

张莉娜, 陈恳, 许丽娜, 周国雄, 张弘, 南通大学附属医院消化内科 江苏省南通市 226001  
钱俐, 南通大学附属医院肿瘤科 江苏省南通市 226001  
胡迎青, 南通大学免疫学系 江苏省南通市 226001  
张莉娜, 主要从事消化系统疾病的研究。  
南通大学附属医院基金资助项目, No. Tdfy0932  
作者贡献分布: 张莉娜与张弘对此文所作贡献均等; 此课题由张莉娜、陈恳及张弘设计; 研究过程由张莉娜、陈恳及许丽娜操作完成; 研究所用试剂及分析工具由张弘、胡迎青、钱俐及周国雄提供; 数据分析由张莉娜完成; 本论文写作由张莉娜与张弘完成。  
通讯作者: 张弘, 研究员, 226001, 江苏省南通市崇川区西寺路20号, 南通大学附属医院消化内科, zhangh111@sina.com  
收稿日期: 2014-03-24 修回日期: 2014-04-09  
接受日期: 2014-04-28 在线出版日期: 2014-06-18

## Effect of treatment with elemene on expression of apoptosis-related proteins in pancreatic carcinoma xenografts in nude mice

Li-Na Zhang, Ken Chen, Li Qian, Ying-Qing Hu,  
Li-Na Xu, Guo-Xiong Zhou, Hong Zhang

Li-Na Zhang, Ken Chen, Li-Na Xu, Guo-Xiong Zhou,  
Hong Zhang, Department of Gastroenterology, Affiliated  
Hospital of Nantong University, Nantong 226001, Jiangsu  
Province, China

Li Qian, Department of Oncology, Affiliated Hospital of  
Nantong University, Nantong 226001, Jiangsu Province,  
China

Ying-Qing Hu, Department of Immunology, School of  
Medicine, Nantong University, Nantong 226001, Jiangsu  
Province, China

Supported by: the Foundation of Affiliated Hospital of  
Nantong University, No. Tdfy0932

Correspondence to: Hong Zhang, Researcher, Department  
of Gastroenterology, Affiliated Hospital of Nantong Univer-  
sity, 20 Xisi Road, Chongchuan District, Nantong 226001,  
Jiangsu Province,  
China. zhangh111@sina.com

Received: 2014-03-24 Revised: 2014-04-09

Accepted: 2014-04-28 Published online: 2014-06-18

## Abstract

**AIM:** To investigate the expression of PTEN, p53 and Bcl-2 proteins in pancreatic carcinoma xenografts in nude mice after treatment with elemene, and to explore the effect of elemene on the apoptosis of pancreatic cancer cells.

**METHODS:** Thirty mice with subcutaneous xenografts of a pancreatic cancer cell line (SW1990) were randomly divided into five groups: a negative control group, low- and high-dose elemene-treated groups, a gemcitabine-treated group, and an elemene plus gemcitabine group. Western blot and immunohistochemical staining were used to determine the expression of PTEN, p53 and Bcl-2 proteins in pancreatic carcinoma xenografts in nude mice after treatment with elemene.

**RESULTS:** The expression of PTEN and p53 proteins had a trend of up-regulation, while the expression of Bcl-2 protein had a trend of down-regulation in pancreatic carcinoma xenografts in nude mice after treatment with elemene. The results of immunohistochemical staining showed the same trend. Compared with the negative control group, the expression of p53 was significantly up-regulated, while Bcl-2 was down-regulated in the high-dose elemene group. Compared with the gemcitabine-treated group, the expression of p53 was significantly up-regulated, but Bcl-2 had no significant change in the combination treatment group. Immunohistochemical staining showed similar results to Western blot analysis.

**CONCLUSION:** Elemene can up-regulate the expression of PTEN and p53 proteins and down-regulate the expression of Bcl-2 protein in pancreatic cancer in a dose dependent manner, thereby inducing the apoptosis of pancreatic cancer cells.

© 2014 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

**Key Words:** Elemene; Pancreatic carcinoma; PTEN; P53; Bcl-2

Zhang LN, Chen K, Qian L, Hu YQ, Xu LN, Zhou GX, Zhang H. Effect of treatment with elemene on expression of apoptosis-related proteins in pancreatic carcinoma xenografts in nude mice. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi*

## 背景资料

胰腺癌是一种高度侵袭性的恶性肿瘤, 5年生存率不到5%。吉西他滨是治疗胰腺癌的常用一线化疗药物, 然而单用吉西他滨作用有限, 肿瘤敏感性只有12%, 显然需要新的不同类型的治疗方法来治疗胰腺癌。榄香烯已被国内证明在肺癌、白血病、肝癌、膀胱癌、胃癌、癌性腹水等治疗中是行之有效的。榄香烯是否能在胰腺癌的治疗中达到很好的疗效仍有待进一步研究。

## 同行评议者

杜奕奇, 副教授, 中国人民解放军第二军医大学长海医院

## ■ 研究前沿

目前榄香烯乳抗肿瘤的研究主要着重于基础研究,包括体内外实验研究榄香烯乳本身以及联合其他抗肿瘤药物后诱导凋亡、抑制增殖的作用,榄香烯仍未在临床得到广泛应用,尚缺乏临床研究。

2014; 22(17): 2385-2392 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/2385.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i17.2385>

## 摘要

**目的:** 了解榄香烯乳干预治疗后人胰腺癌裸鼠移植瘤组织中PTEN、P53、Bcl-2蛋白的表达情况,初步探讨榄香烯乳对胰腺癌凋亡的影响。

**方法:** 构建人胰腺癌裸鼠移植瘤模型,随机分为阴性对照组、榄香烯乳小剂量组、榄香烯乳大剂量组、吉西他滨阳性对照组和联合用药组五组,分别干预处理;采用Western blot和免疫组织化学的方法检测榄香烯乳干预治疗后人胰腺癌移植瘤组织细胞中PTEN、P53、Bcl-2蛋白表达情况。

**结果:** Western blot结果显示榄香烯乳干预治疗后人胰腺癌移植瘤细胞中PTEN和P53蛋白表达均有升高趋势,而Bcl-2蛋白表达有下降的趋势。榄香烯乳大剂量组与阴性对照组相比,P53蛋白表达显著升高( $P<0.01$ )而Bcl-2蛋白表达显著降低( $P<0.01$ )。联合用药组与吉西他滨阳性对照组相比,P53蛋白表达显著升高( $P<0.01$ ),而Bcl-2蛋白表达降低不明显( $P=0.985$ )。免疫组织化学结果显示与Western blot结果大致相同的变化趋势。

**结论:** 一定剂量的榄香烯乳可以增强胰腺癌裸鼠移植瘤组织中P53蛋白的表达而降低Bcl-2蛋白的表达,从而起到促进胰腺癌细胞凋亡的作用。

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有。

**关键词:** 榄香烯乳; 胰腺癌; PTEN; P53; Bcl-2

**核心提示:** 本研究证实榄香烯在体内能够通过P53蛋白和Bcl-2蛋白家族相关的线粒体细胞凋亡途径诱导胰腺癌细胞的凋亡,并且大剂量榄香烯乳抗胰腺癌作用显著。所以,榄香烯乳有望成为临床治疗胰腺癌的新的化疗药物。当然,榄香烯乳抗胰腺癌的作用机制及临床应用价值仍有待进一步的研究与评价。

张莉娜, 陈慧, 钱利, 胡迎青, 许丽娜, 周国雄, 张弘. 榄香烯乳对人胰腺癌移植瘤组织中凋亡相关蛋白表达的影响. 世界华人消化杂志 2014; 22(17): 2385-2392 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/2385.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i17.2385>

## 0 引言

榄香烯(elemene)是从姜科植物莪术中提取出来

的抗癌有效成分<sup>[1]</sup>。大量的实验研究证实,榄香烯能够促进肿瘤细胞凋亡、抑制肿瘤增殖<sup>[2,3]</sup>。目前临床上常采用的榄香烯乳剂是以 $\beta$ -榄香烯为主要成分,同时含有少量 $\alpha$ -榄香烯及 $\gamma$ -榄香烯。榄香烯乳已广泛应用于临床多种肿瘤的治疗,如肺癌、胶质母细胞瘤和前列腺癌等<sup>[4-7]</sup>,但较少应用于胰腺癌,相关的实验研究也较少,榄香烯在胰腺癌发生发展中的作用机制仍有待更深入的研究。本课题组前期体外实验发现榄香烯乳对胰腺癌Panc-1细胞具有诱导凋亡、抑制增殖的作用<sup>[8]</sup>,但其诱导凋亡、抑制增殖的确切机制尤其是其调控的上游信号途径仍有待进一步研究。本研究采用构建人胰腺癌裸鼠移植瘤模型,检测榄香烯乳干预治疗后移植瘤内PTEN(phosphatase and tensin homologue deleted from chromosome 10又称为MMAC1, mutated in multiple advance cancers 1)、P53以及Bcl-2蛋白的表达情况,旨在探讨榄香烯乳对胰腺癌凋亡作用的影响。

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 人胰腺癌SW1990细胞株。Balb/C裸鼠30只,雌雄各半,由南通大学医学院实验动物中心提供,在南通大学医学院实验动物中心SPF级环境下饲养。榄香烯乳注射液由大连华立金港药业有限公司提供;PTEN兔抗人单克隆抗体购自百奇生物科技(苏州)有限公司。P53鼠抗人单克隆抗体购自武汉博士德生物工程有限公司;Bcl-2兔抗人单克隆抗体购自武汉博士德生物工程有限公司; $\beta$ -actin鼠抗人单克隆抗体购自百奇生物科技(苏州)有限公司。

### 1.2 方法

**1.2.1 细胞培养:** SW1990细胞用含有10%胎牛血清的DMEM培养基,于37℃及5%CO<sub>2</sub>的湿化培养箱中培养,每2-3 d换液并传代,将处于对数期的细胞用0.25%胰蛋白酶消化并收集,细胞计数离心,调整细胞浓度为 $1 \times 10^7$ 个/mL接种备用。

**1.2.2 人胰腺癌移植瘤动物模型构建及药物干预:** 按照要求在裸鼠左腋后接种胰腺癌细胞SW1990约 $1 \times 10^6$ 个后,第10天移植瘤体积达约100 mm<sup>3</sup>时,将裸鼠随机分为5组,每组6只,雌雄各半,分组饲养。阳性对照组:腹腔注射吉西他滨25 mg/kg, 1次/3 d;阴性对照组:腹腔注射脂肪乳0.2 mL/只, 1次/d;榄香烯乳低剂量组:腹腔注射榄香烯20 mg/kg, 1次/d;榄香烯乳高剂量组:腹腔注射榄香烯60 mg/kg, 1次/d;联合用药

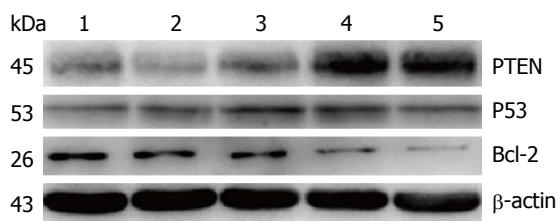


图1 Western blot检测PTEN、P53、Bcl-2在各组肿瘤细胞中的表达。1: 阴性对照组; 2: 榄香烯乳小剂量组; 3: 榄香烯乳大剂量组; 4: 吉西他滨阳性对照组; 5: 联合用药组。

组: 榄香烯20 mg/kg, 1次/d, 腹腔注射吉西他滨25 mg/kg, 1次/d。肿瘤细胞接种后第28日脱颈处死实验动物, 取皮下肿瘤组织, 每块肿瘤组织分为两部分: 一部分液氮冷冻后-80℃保存以备Western blot检测使用; 一部分40 g/L甲醛溶液固定, 石蜡包埋以备免疫组织化学检测使用。

1.2.3 Western blot方法检测PTEN、P53在各组肿瘤细胞中的表达: 预留的冻存组织用预冷的PBS缓冲液洗涤后放入预冷的组织匀浆器, 加入组织匀浆缓冲液(50 mmol/L Tris-HCl pH 7.5, 150 mmol/L NaCl, 1 mmol/L phenylmethylsulfonyl fluoride, 4 μg/mL leupeptin, 1 μg/mL aprotinin), 在冰浴中匀浆, 4℃ 10000 r/min离心, 收集上清。BCA法测定蛋白浓度, 按照100 μg/孔蛋白量进行10%SDS-PAGE电泳并转膜, 转好的PVDF膜封闭抗体后ECL显影, Syngene GBOX凝胶成像仪扫描, Quantity one软件分析。

1.2.4 免疫组织化学方法检测PTEN、P53、Bcl-2在各组肿瘤组织中的表达: 免疫组织化学操作方法采用EnVision二步法, 试剂盒购自北京中山生物技术有限公司。4 μm石蜡切片, 微波加热法抗原修复, 采用已知阳性细胞作阳性对照, 采用PBS液代替一抗作阴性对照。免疫组织化学结果由两位高年资病理医师采用双盲法阅片以获得统一结果为准, 光镜下观察整个视野, 在良好组织结构和清晰的背景下, 以细胞核或细胞浆出现棕黄色或黄色颗粒作为阳性染色。0分(-), 阳性细胞数<5%; 1分(+), 阳性细胞数5%-25%; 2分(++), 阳性细胞数25%-50%; 3分(+++), 阳性细胞数>50%。评估目的组织中阳性细胞数占细胞总数的百分率。

**统计学处理** 所有数据采用SPSS19.0统计软件进行统计分析, 所得数据以mean±SD表示, 重复测量的方差分析进行5组裸鼠肿瘤体积的比较, Western blot结果采用One-way ANOVA单因素方差分析, 免疫组织化学结果采用Fisher's确切概率法, 以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 Western blot方法检测PTEN、P53、Bcl-2在各组肿瘤细胞中的表达 在各组肿瘤细胞中可检测到PTEN蛋白的54 kDa的条带、P53蛋白的53 kDa的条带、Bcl-2蛋白的26 kDa的条带以及内参β-actin蛋白的43 kDa的条带(图1)。PTEN蛋白在各组间的表达经统计分析显示: 各组间差异有统计学意义( $F = 6.358, P = 0.001$ ), 组间多重比较显示榄香烯乳小剂量( $P = 0.215$ )和大剂量组( $P = 0.430$ )相比于阴性对照组虽然PTEN表达量升高, 但差异无统计学意义; 吉西他滨组( $P = 0.000$ )和联合用药组( $P = 0.006$ )相比于阴性对照组PTEN表达量显著升高; 并且联合用药组表达量低于吉西他滨阳性对照组, 但差异无统计学意义( $P = 0.133$ )。其各组相对表达量(图2A)。

P53蛋白表达在各组间的表达经统计分析显示: 各组间差异有统计学意义( $F = 18.320, P = 0.001$ )。组间多重比较显示榄香烯乳大剂量组相比于阴性对照组P53蛋白表达显著升高( $P = 0.001$ ); 联合用药组P53蛋白表达量高于吉西他滨阳性相比对照组( $P = 0.001$ ), 其各组的相对表达量如图2B。

经统计分析, Bcl-2蛋白表达各组间差异有统计学意义( $F = 4.87, P = 0.007$ )。组间多重比较显示榄香烯乳大剂量组相比于阴性对照组Bcl-2蛋白表达显著降低( $P = 0.001$ ); 联合用药组相比于吉西他滨阳性对照组Bcl-2蛋白表达差异无统计学意义( $P = 0.985$ )。其各组相对表达量如图2C。

### 2.2 组织学的改变

2.2.1 移植瘤组织学的变化: 我们对各组移植瘤组织进行了常规染色(HE染色)观察, 各组癌组织呈现了不同的形态变化(图3)。阴性对照组腺癌组织部分呈巢状, 部分呈腺管状, 部分腔内见大量黏液潴留, 细胞核大小不一, 异型明显, 癌组织中及周围少量淋巴细胞浸润(图3A); 小剂量组腺癌组织部分腺管状腔内见黏液变少, 癌组织中及周围可见有较多的淋巴细胞浸润(图3B); 大剂量组和吉西他滨组在癌组织及癌周组织中可见有较多的急性炎细胞浸润(图3C, D); 联合用药组部分癌细胞呈变性坏死, 癌组织中分泌细胞减少, 癌组织及癌周组织中见大量急慢性炎细胞浸润(图3E)。其他用药组组织形态呈过度状, 可见有急慢性炎细胞浸润。

2.2.2 免疫组织化学检测移植瘤中PTEN的表达: 人胰腺癌裸鼠移植瘤组织中PTEN阳性表达产物呈棕黄色颗粒, 主要分布于细胞浆。阴性对照

### ■ 相关报道

本课题组前期体外实验发现榄香烯乳对胰腺癌Panc-1细胞具有诱导凋亡、抑制增殖的作用, 但其诱导凋亡、抑制增殖的确切机制尤其是其调控的上游信号途径仍有待进一步研究。



### ■ 创新盘点

本研究采用构建人胰腺癌裸鼠移植瘤模型,检测榄香烯乳干预治疗后移植瘤内PTEN、P53以及Bcl-2蛋白的表达情况,探讨了榄香烯乳对胰腺癌凋亡作用的影响。

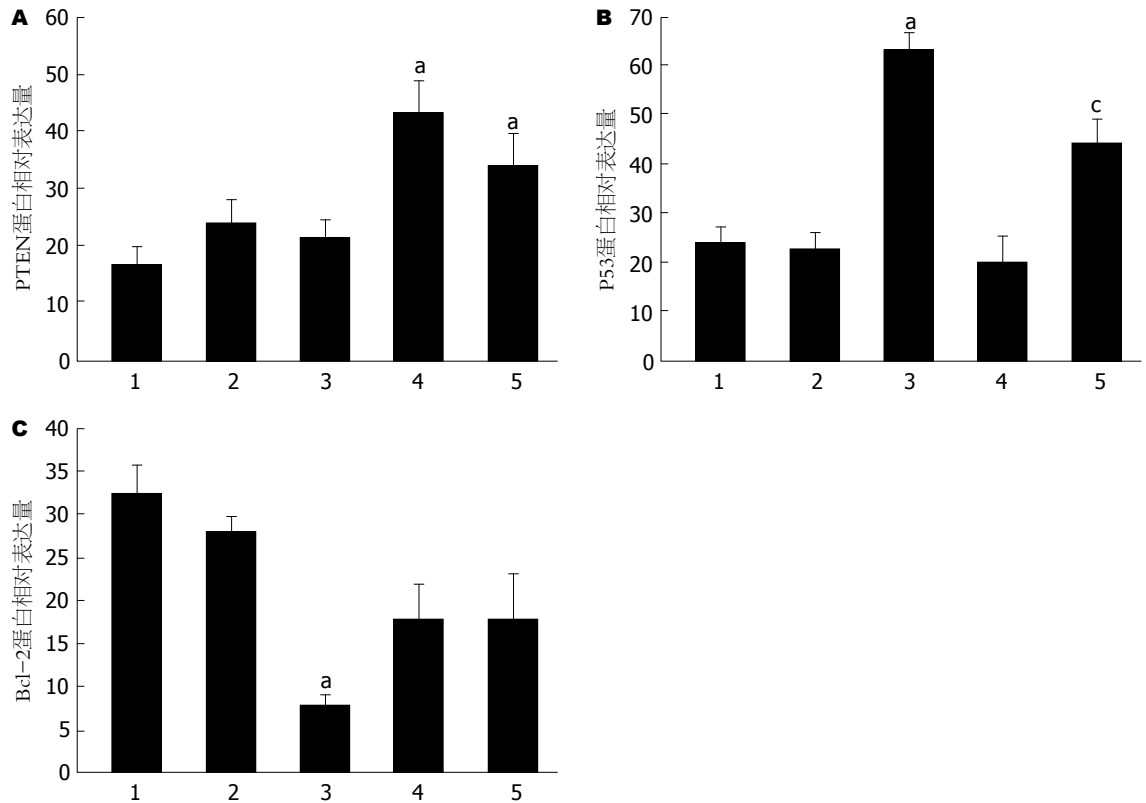


图2 人胰腺癌移植瘤中PTEN、P53和Bcl-2蛋白的表达。A: PTEN: 各组间差异有统计学意义( $F = 6.358, P = 0.001$ ); B: P53 各组间差异有统计学意义( $F = 18.320, P = 0.001$ ); C: Bcl-2( $F = 4.87, P = 0.007$ )。\* $P < 0.05$  vs 阴性对照组; † $P < 0.05$  vs 吉西他滨阳性对照组。1: 阴性对照组; 2: 榄香烯乳小剂量组; 3: 榄香烯乳大剂量组; 4: 吉西他滨阳性对照组; 5: 联合用药组。

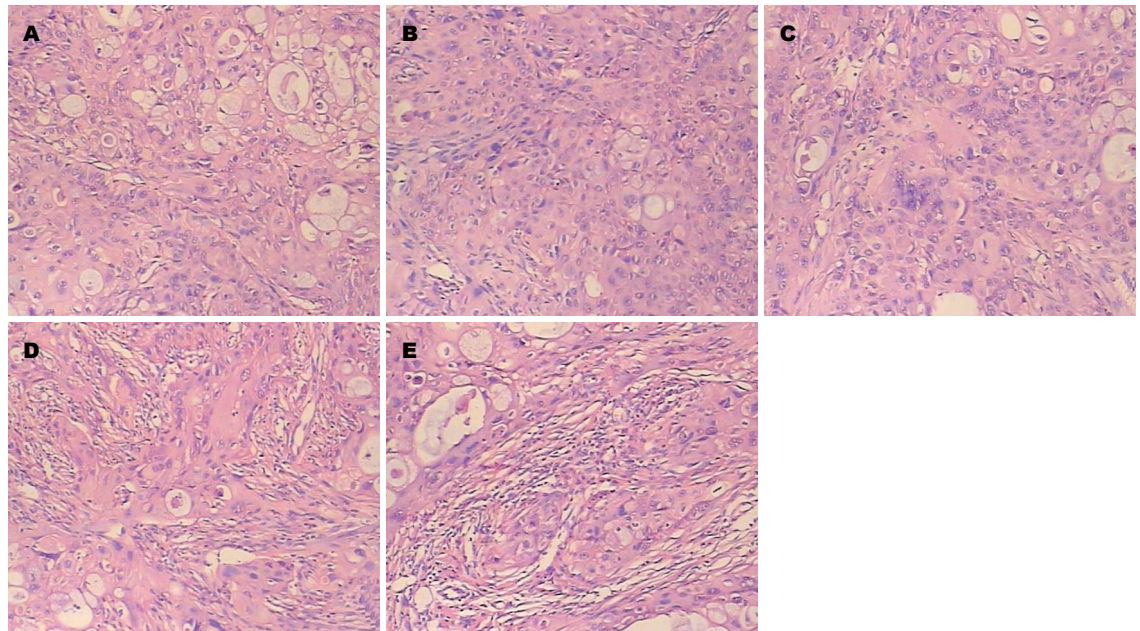
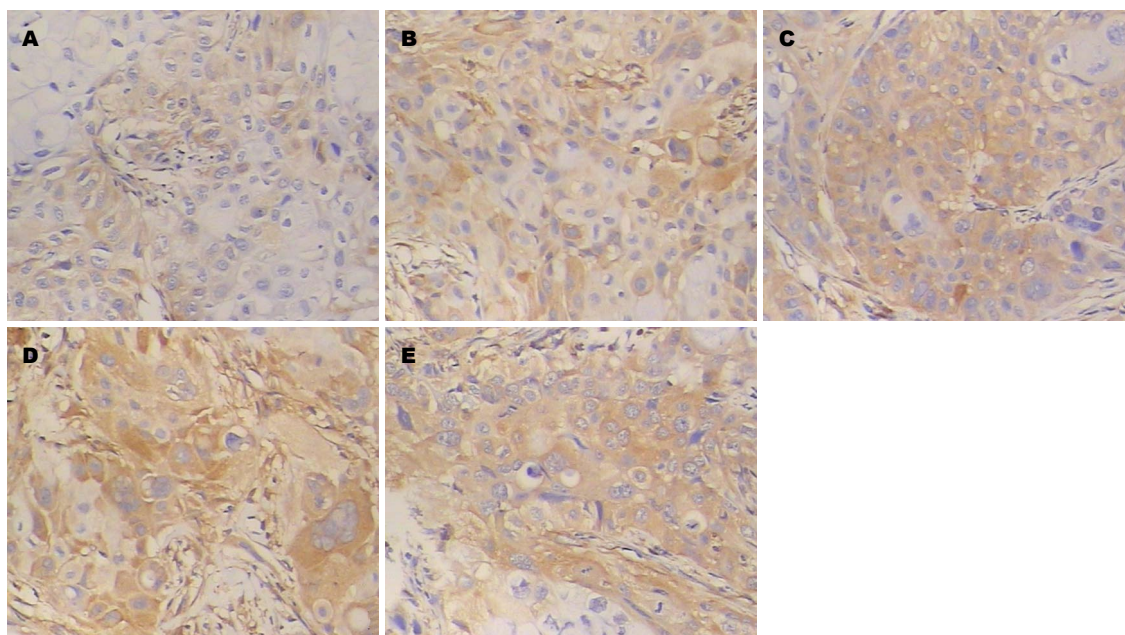


图3 各组移植瘤组织HE染色( $\times 100$ )。A: 阴性对照组; B: 榄香烯乳小剂量组; C: 榄香烯乳大剂量组; D: 吉西他滨阳性对照组; E: 联合用药组。

组PTEN阳性表达产物较少,榄香烯乳干预组PTEN阳性表达产物随着药物剂量的增大而增强,吉西他滨阳性对照组和联合用药组表达更强(图4)。

2.2.3 免疫组织化学检测移植瘤中P53的表达: 人胰腺癌裸鼠移植瘤组织中P53阳性表达产物呈棕黄色颗粒,主要分布于细胞核。阴性对照组细胞核P53阳性表达产物较少,榄香烯乳干预组癌



**应用要点**  
本研究探讨榄香烯乳干预治疗后人胰腺癌裸鼠移植瘤组织中凋亡相关蛋白的表达, 以证实榄香烯乳是否能诱导胰腺癌凋亡以达到治疗目的, 为胰腺癌临床治疗提供新的思路与方法。

图 4 人胰腺癌裸鼠移植瘤组织中PTEN蛋白的表达(EnVision × 200). A: 阴性对照组; B: 榄香烯乳小剂量组; C: 榄香烯乳大剂量组; D: 吉西他滨阳性对照组; E: 联合用药组.

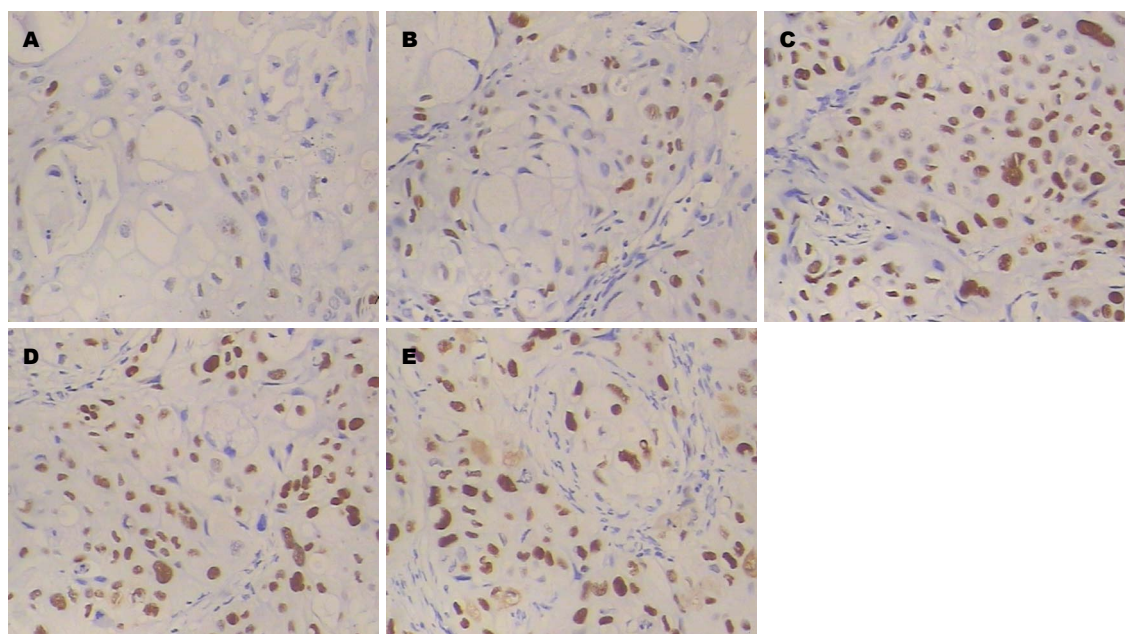


图 5 人胰腺癌裸鼠移植瘤组织中P53蛋白的表达(EnVision × 200). A: 阴性对照组; B: 榄香烯乳小剂量组; C: 榄香烯乳大剂量组; D: 吉西他滨阳性对照组; E: 联合用药组.

组织细胞核中P53阳性表达产物随着药物剂量的增大而增强, 细胞核深染, 吉西他滨阳性对照组和联合用药组表达更强(图5).

**2.2.4 免疫组织化学检测移植瘤中Bcl-2的表达:** 人胰腺癌裸鼠移植瘤组织中Bcl-2阳性表达产物呈棕黄色颗粒, 主要分布于细胞浆. 阴性对照组Bcl-2阳性表达产物较多, 榄香烯乳干预组Bcl-2阳性表达产物随着药物剂量的增大而减少, 吉

西他滨阳性对照组和联合用药组Bcl-2阳性表达产物呈更少(图6).

### 3 讨论

胰腺癌是高度恶性的消化系肿瘤之一, 在美国是癌症相关死亡的第四大首要原因, 5年生存率只有6%<sup>[9]</sup>. 在世界范围内在所有新发现的肿瘤患者中有超过2%的胰腺癌患者<sup>[10]</sup>. 我国胰腺癌

■同行评价  
本文设计合理,具  
有一定临床指导  
意义。

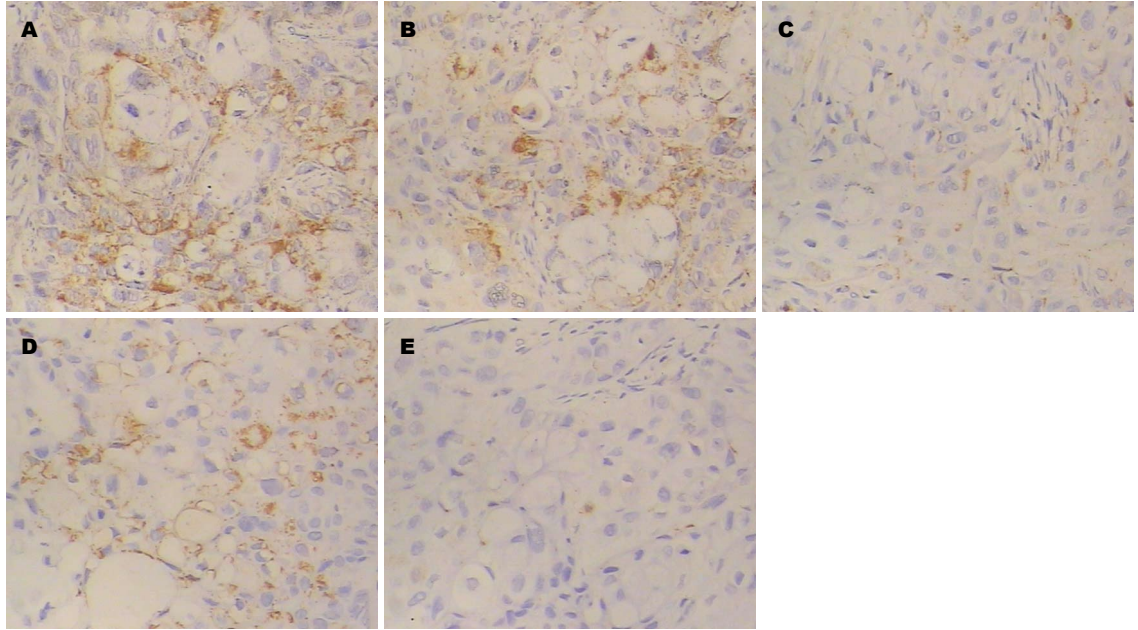


图6 人胰腺癌裸鼠移植瘤组织中Bcl-2蛋白的表达(EnVision × 200)。A: 阴性对照组; B: 橈香烯乳小剂量组; C: 橈香烯乳大剂量组; D: 吉西他滨阳性对照组; E: 联合用药组。

发病率逐年上升,且有年轻化的趋势。虽然放疗和化疗等手段对于延长患者生存期起到了一定的作用,但是患者总体生存期仍不足24 mo<sup>[11,12]</sup>。且胰腺癌对于常规化疗药物吉西他滨有一定的抵抗性,治疗效果有限<sup>[13,14]</sup>,因此,迫切需要寻找新的有效的治疗药物和治疗策略。本课题组前期体外实验研究发现,橈香烯乳能够显著抑制胰腺癌Panc-1细胞株增殖并促进其凋亡<sup>[8]</sup>。本研究通过构建人胰腺癌裸鼠移植瘤模型,研究橈香烯乳干预治疗以后与肿瘤细胞凋亡相关的蛋白如PTEN、P53和Bcl-2的表达情况,发现橈香烯乳能够促进肿瘤细胞中P53的表达而抑制Bcl-2的表达,但对PTEN无明显的促进作用。

PTEN蛋白由抑癌基因PTEN基因编码,是一种对偶的特异性的磷酸酶,能够将磷脂酰肌醇-3,4,5-三磷酸(phosphatidylinositol-3,4,5-triphosphate, PIP3)去磷酸化为磷脂酰肌醇-4,5-二磷酸(phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate, PIP2)。因此,他是磷酸肌醇3激酶/ATP-依赖的络氨酸激酶(PI3K/Akt)信号途径的有效阻滞剂<sup>[15,16]</sup>,从而调控多种细胞功能,包括细胞增殖、分化、凋亡等<sup>[17,18]</sup>。有研究证实,在体外实验中β-橈香烯能够通过抑制MAPK/ERK和PI3K/Akt/mTOR信号途径诱导人肾细胞癌786-0细胞凋亡,说明PI3K/Akt信号途径是β-橈香烯诱导肿瘤细胞凋亡的途径之一<sup>[19]</sup>。而PTEN是PI3K/Akt信号途径重要的上游调控因子,β-橈香烯是否直接作用于PTEN来

调控PI3K/Akt信号途径以诱导凋亡的。本研究中Western blot和免疫组织化学结果均显示橈香烯乳干预后胰腺癌组织中的PTEN蛋白有升高的趋势,但差异无统计学意义( $P>0.05$ ),这说明PTEN可能不是橈香烯乳引起胰腺癌细胞凋亡、发挥抑癌作用的直接作用因子,也可能是因为橈香烯的抗癌作用具有肿瘤细胞特异性<sup>[20]</sup>。

Bcl-2蛋白家族是参与调控细胞凋亡的重要调控分子,其分为两类:一类是抗凋亡蛋白,如Bcl-2;一类是促凋亡蛋白,如Bax。细胞对凋亡刺激的敏感性取决于抗凋亡蛋白与促凋亡蛋白两者的比例<sup>[21-23]</sup>。P53蛋白由抑癌基因TP53基因编码,可通过P53-Bax线粒体途径调控细胞凋亡<sup>[23-25]</sup>。且研究证实β-橈香烯是通过线粒体介导的Caspase活性途径来诱导细胞凋亡<sup>[5]</sup>,并且β-橈香烯能够降低肺癌和前列腺癌中Bcl-2的表达而增加细胞色素C、ADP核糖聚合酶(ADP-ribose polymerase; PARP)以及Caspase3、Caspase7和Caspase9的表达<sup>[26]</sup>,β-橈香烯在体内的抗癌作用具有浓度剂量依赖性,半抑制浓度值(50% inhibiting concentration, IC<sub>50</sub>)达数百微摩尔,并且取决于肿瘤细胞的类型<sup>[27]</sup>。

本研究中结果显示橈香烯乳干预治疗后,大剂量组胰腺癌组织中P53蛋白表达量显著升高,而Bcl-2蛋白表达量显著降低,但小剂量组中P53蛋白和Bcl-2蛋白表达有升高或降低的趋势,但差异无统计学意义,从而提示胰腺癌对P53蛋

白和Bcl-2蛋白表达的调控有一定的剂量依赖关系; 联合用药组与吉西他滨阳性对照组相比, 胰腺癌组织中P53蛋白和Bcl-2蛋白表达的改变差异并无统计学意义, 可能是因为联合用药组中榄香烯乳用量为小剂量, 不能与吉西他滨起到很好的协同作用, 同样提示榄香烯乳对P53蛋白和Bcl-2蛋白表达的调控有一定的剂量依赖关系; 榄香烯乳大剂量组与吉西他滨阳性对照组相比, P53蛋白表达明显升高而Bcl-2蛋白表达明显降低, 说明大剂量榄香烯乳对于诱导胰腺癌凋亡相关蛋白表达方面可能发挥与吉西他滨相似甚至更显著的作用. 结合前述结果分析可知, 榄香烯乳促进胰腺癌细胞凋亡的作用主要是通过调控与P53蛋白和Bcl-2蛋白家族相关的线粒体细胞凋亡途径实现的, 并且具有剂量依赖性, 与其他榄香烯相关研究结果相一致.

本研究证实榄香烯在体内能够通过P53蛋白和Bcl-2蛋白家族相关的线粒体细胞凋亡途径诱导胰腺癌细胞的凋亡, 并且大剂量榄香烯乳抗胰腺癌作用显著. 因为榄香烯细胞毒性小<sup>[20,28]</sup>, 高浓度的榄香烯的抗癌作用在部分肿瘤中要优于某些肿瘤化疗药物, 如多柔比星、紫杉醇、喜树碱和长春新碱等<sup>[29,30]</sup>, 所以, 榄香烯乳有望成为临床治疗胰腺癌的新的化疗药物. 当然, 榄香烯乳抗胰腺癌的作用机制及临床应用价值仍有待进一步的研究与评价.

#### 4 参考文献

- Zhang R, Tian A, Zhang H, Zhou Z, Yu H, Chen L. Amelioration of experimental autoimmune encephalomyelitis by  $\beta$ -elemene treatment is associated with Th17 and Treg cell balance. *J Mol Neurosci* 2011; 44: 31-40 [PMID: 21246417 DOI: 10.1007/s12031-010-9483-1]
- Li QQ, Wang G, Zhang M, Cuff CF, Huang L, Reed E. beta-Elementene, a novel plant-derived antineoplastic agent, increases cisplatin chemosensitivity of lung tumor cells by triggering apoptosis. *Oncol Rep* 2009; 22: 161-170 [PMID: 19513519]
- Dai ZJ, Tang W, Lu WF, Gao J, Kang HF, Ma XB, Min WL, Wang XJ, Wu WY. Antiproliferative and apoptotic effects of  $\beta$ -elemene on human hepatoma HepG2 cells. *Cancer Cell Int* 2013; 13: 27 [PMID: 23496852 DOI: 10.1186/1475-2867-13-27]
- Yao CC, Tu YR, Jiang J, Ye SF, Du HX, Zhang Y.  $\beta$ -elemene reverses the drug resistance of lung cancer A549/DDP cells via the mitochondrial apoptosis pathway. *Oncol Rep* 2014; 31: 2131-2138 [PMID: 24627125 DOI: 10.3892/or.2014.3083]
- Yao YQ, Ding X, Jia YC, Huang CX, Wang YZ, Xu YH. Anti-tumor effect of beta-elementene in glioblastoma cells depends on p38 MAPK activation. *Cancer Lett* 2008; 264: 127-134 [PMID: 18442668 DOI: 10.1016/j.canlet.2008.01.049]
- Li QQ, Wang G, Reed E, Huang L, Cuff CF. Evaluation of cisplatin in combination with  $\beta$ -elemene as a regimen for prostate cancer chemotherapy. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2010; 107: 868-876 [PMID: 22545969 DOI: 10.1111/j.1742-7843.2010.00592.x]
- Cai DY, Gao X, Wu XH, Hong TT. [Synergistic effect of beta-elementene injection combined paclitaxel injection on human breast cancer MB-468 cells: an in vitro study]. *Zhongguo Zhongxiyi Jiehe Zazhi* 2013; 33: 978-982 [PMID: 24063225]
- 朱郁飞, 陈恳, 钱俐, 张莉娜, 魏群, 李峰, 张弘, 胡迎青. 榄香烯乳对人胰腺癌细胞株Panc-1增殖和凋亡的影响. *江苏医药* 2013; 39: 2516-2519
- Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E. Cancer statistics, 2010. *CA Cancer J Clin* 2010; 60: 277-300 [PMID: 20610543 DOI: 10.3322/caac.20073]
- Braat H, Bruno M, Kuipers EJ, Peppelenbosch MP. Pancreatic cancer: promise for personalised medicine? *Cancer Lett* 2012; 318: 1-8 [PMID: 22178657 DOI: 10.1016/j.canlet.2011.11.034]
- Yu CK, Yu SN, Lu ZH, Chen J. [Research advances in microRNA in pancreatic ductal adenocarcinoma]. *Zhongguo Yixuekexueyuan Xuebao* 2011; 33: 575-581 [PMID: 22338146]
- Riediger H, Keck T, Wellner U, zur Hausen A, Adam U, Hopt UT, Makowicz F. The lymph node ratio is the strongest prognostic factor after resection of pancreatic cancer. *J Gastrointest Surg* 2009; 13: 1337-1344 [PMID: 19418101 DOI: 10.1007/s11605-009-0919-2]
- Shi S, Yao W, Xu J, Long J, Liu C, Yu X. Combinational therapy: new hope for pancreatic cancer? *Cancer Lett* 2012; 317: 127-135 [PMID: 22138436 DOI: 10.1016/j.canlet.2011.11.029]
- Thota R, Pauff JM, Berlin JD. Treatment of metastatic pancreatic adenocarcinoma: a review. *Oncology (Williston Park)* 2014; 28: 70-74 [PMID: 24683721]
- Krausch M, Raffel A, Anlauf M, Schott M, Willenberg H, Lehwald N, Hafner D, Cupisti K, Eisenberger CF, Knoefel WT. Loss of PTEN expression in neuroendocrine pancreatic tumors. *Horm Metab Res* 2011; 43: 865-871 [PMID: 22105477 DOI: 10.1055/s-0031-1291333]
- Ma J, Sawai H, Ochi N, Matsuo Y, Xu D, Yasuda A, Takahashi H, Wakasugi T, Takeyama H. PTEN regulates angiogenesis through PI3K/Akt/VEGF signaling pathway in human pancreatic cancer cells. *Mol Cell Biochem* 2009; 331: 161-171 [PMID: 19437103 DOI: 10.1007/s11010-009-0154-x]
- Ma J, Sawai H, Matsuo Y, Ochi N, Yasuda A, Takahashi H, Wakasugi T, Funahashi H, Sato M, Takeyama H. IGF-1 mediates PTEN suppression and enhances cell invasion and proliferation via activation of the IGF-1/PI3K/Akt signaling pathway in pancreatic cancer cells. *J Surg Res* 2010; 160: 90-101 [PMID: 19560785 DOI: 10.1016/j.jss.2008.08.016]
- Shroff S, Overman MJ, Rashid A, Shroff RT, Wang H, Chatterjee D, Katz MH, Lee JE, Wolff RA, Abbruzzese JL, Fleming JB, Wang H. The expression of PTEN is associated with improved prognosis in patients with ampullary adenocarcinoma after pancreaticoduodenectomy. *Arch Pathol Lab Med* 2013; 137: 1619-1626 [PMID: 24168499 DOI: 10.5858/arpa.2012-0418-OA]
- Zhan YH, Liu J, Qu XJ, Hou KZ, Wang KF, Liu YP, Wu B.  $\beta$ -Elementene induces apoptosis in human renal-cell carcinoma 786-0 cells through inhibition

- of MAPK/ERK and PI3K/Akt/ mTOR signaling pathways. *Asian Pac J Cancer Prev* 2012; 13: 2739-2744 [PMID: 22938451]
- 20 Chen W, Lu Y, Wu J, Gao M, Wang A, Xu B. Beta-elemene inhibits melanoma growth and metastasis via suppressing vascular endothelial growth factor-mediated angiogenesis. *Cancer Chemother Pharmacol* 2011; 67: 799-808 [PMID: 20563582 DOI: 10.1007/s00280-010-1378-x]
- 21 Youle RJ, Strasser A. The Bcl-2 protein family: opposing activities that mediate cell death. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2008; 9: 47-59 [PMID: 18097445]
- 22 Chen D, Zheng X, Kang D, Yan B, Liu X, Gao Y, Zhang K. Apoptosis and expression of the Bcl-2 family of proteins and P53 in human pancreatic ductal adenocarcinoma. *Med Princ Pract* 2012; 21: 68-73 [PMID: 22024503 DOI: 10.1159/000332423]
- 23 Liu ZH, Wang MH, Ren HJ, Qu W, Sun LM, Zhang QF, Qiu XS, Wang EH. Interleukin 7 signaling prevents apoptosis by regulating Bcl-2 and bax via the p53 pathway in human non-small cell lung cancer cells. *Int J Clin Exp Pathol* 2014; 7: 870-881 [PMID: 24695377]
- 24 Li J, Lee B, Lee AS. Endoplasmic reticulum stress-induced apoptosis: multiple pathways and activation of p53-up-regulated modulator of apoptosis (PUMA) and NOXA by p53. *J Biol Chem* 2006; 281: 7260-7270 [PMID: 16407291]
- 25 Liu XF, Jiang H, Zhang CS, Yu SP, Wang ZQ, Su HL. Targeted drug regulation on methylation of p53-BAX mitochondrial apoptosis pathway affects the growth of cholangiocarcinoma cells. *J Int Med Res* 2012; 40: 67-75 [PMID: 22429346]
- 26 Wang G, Li X, Huang F, Zhao J, Ding H, Cunningham C, Coad JE, Flynn DC, Reed E, Li QQ. Antitumor effect of beta-elemene in non-small-cell lung cancer cells is mediated via induction of cell cycle arrest and apoptotic cell death. *Cell Mol Life Sci* 2005; 62: 881-893 [PMID: 15868411]
- 27 Li QQ, Wang G, Huang F, Banda M, Reed E. Antineoplastic effect of beta-elemene on prostate cancer cells and other types of solid tumour cells. *J Pharm Pharmacol* 2010; 62: 1018-1027 [PMID: 20663036 DOI: 10.1111/j.2042-7158.2010.01135.x]
- 28 Li X, Wang G, Zhao J, Ding H, Cunningham C, Chen F, Flynn DC, Reed E, Li QQ. Antiproliferative effect of beta-elemene in chemoresistant ovarian carcinoma cells is mediated through arrest of the cell cycle at the G2-M phase. *Cell Mol Life Sci* 2005; 62: 894-904 [PMID: 15868412]
- 29 Grott M, Karakaya S, Mayer F, Baertling F, Beyer C, Kipp M, Kopp HG. Progesterone and estrogen prevent cisplatin-induced apoptosis of lung cancer cells. *Anticancer Res* 2013; 33: 791-800 [PMID: 23482746]
- 30 Li L, Xu L, Qu X, Zhao M, Yu P, Kang J, Liu Y, Hu X. Cbl-regulated Akt and ERK signals are involved in  $\beta$ -elemene-induced cell apoptosis in lung cancer cells. *Mol Med Rep* 2011; 4: 1243-1246 [PMID: 21837364 DOI: 10.3892/mmr.2011.548]

编辑 田滢 电编 鲁亚静



# 广西隆安县农村壮族人群功能性消化不良的流行病学调查

姚萍, 梁列新, 董卫国, 张法灿, 农兵, 周庆南, 陆海英, 黄平君

姚萍, 梁列新, 张法灿, 农兵, 周庆南, 广西壮族自治区人民医院消化内科 广西壮族自治区南宁市 530021  
董卫国, 武汉大学人民医院 湖北省武汉市 430060  
陆海英, 隆安县人民医院 广西壮族自治区南宁市隆安县 532700  
黄平君, 隆安县乔建乡中心卫生院 广西壮族自治区南宁市隆安县 532707  
姚萍, 住院医师, 主要从事功能性胃肠病的临床研究。  
国家科技支撑基金资助项目, No. 2007BAI07A17-01  
作者贡献分布: 姚萍负责数据收集、分析和论文撰写; 董卫国与张法灿负责课题设计、组织实施及资料整理分析; 梁列新参与课题设计、具体实施、指导数据分析及论文撰写; 农兵、周庆南、陆海英及黄平君参加调查。  
通讯作者: 张法灿, 教授, 530021, 广西壮族自治区南宁市桃源路6号, 广西壮族自治区人民医院消化内科. zhangfacan@163.com  
电话: 0771-2186184  
收稿日期: 2014-03-14 修回日期: 2014-05-01  
接受日期: 2014-05-06 在线出版日期: 2014-06-18

## An epidemiologic survey of functional dyspepsia in Zhuang people in Longan rural area of Guangxi Zhuang Autonomous Region

Ping Yao, Lie-Xin Liang, Wei-Guo Dong, Fa-Can Zhang, Bing Nong, Qing-Nan Zhou, Hai-Ying Lu, Ping-Jun Huang

Ping Yao, Lie-Xin Liang, Fa-Can Zhang, Bing Nong, Qing-Nan Zhou, the People's Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region, Nanning 530021, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China  
Wei-Guo Dong, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, Hubei Province, China  
Hai-Ying Lu, the People's Hospital of Longan County, Longan 532700, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China  
Ping-Jun Huang, Qiaojian Town Health Center, Longan 532707, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China  
Supported by: the National Science and Technology Foundation, No. 2007BAI07A17-01  
Correspondence to: Fa-Can Zhang, Professor, the People's Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region, 6 Taoyuan Road, Nanning 530021, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China. zhangfacan@163.com  
Received: 2014-03-14 Revised: 2014-05-01  
Accepted: 2014-05-06 Published online: 2014-06-18

## Abstract

**AIM:** To conduct an epidemiologic survey of the prevalence of and risk factors for functional dyspepsia (FD) in Zhuang population in Longan County, Guangxi Zhuang Autonomous Region.

**METHODS:** Cluster random sampling was performed to collect samples from Zhuang people in Longan rural area, and data were collected by face-to-face interview according to the Rome III Diagnostic Questionnaire for adult FGIDs. FD was diagnosed according to the Scoring Algorithm for Rome III Diagnostic Questionnaire for adult FGIDs. The prevalence of FD was counted and the risk factors for FD were analyzed.

**RESULTS:** A total of 2200 questionnaires were issued and 1951 were returned, with a response rate of 88.68%. The overall prevalence of FD among the Zhuang population in Longan rural area was 7.89%. The major symptoms for FD were diverse. Upper abdominal pain or burning sensation was reported in 94.81% of FD cases, abdominal bloating after meals and early satiety in 43.15% and 1.30%, respectively, and multiple overlapping symptoms in 38.1%. The prevalence of FD differs by gender, age, marriage and educational status ( $P < 0.05$ ). The prevalence of FD in females was higher than that in males and increased with the age. FD was more common among in widows/widowers and in the population with a low level of education. Multivariate analysis revealed that cold, spicy food habit and fatigue were closely related to FD. Logistic multi-factor regression analysis showed that there was a positive correlation between the sour taste and pickled food habit with FD ( $P < 0.05$ ).

**CONCLUSION:** The overall prevalence of FD in Zhuang population of Longan is 7.89%. Abdominal pain and burning sensation at the upper abdomen are common symptoms of this disease, and the factors that affect this disease mainly include age, gender, degree of education, and food habits.

© 2014 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

**Key Words:** Functional dyspepsia; Rome III criteria; Epidemiology; Prevalence; Risk factor

Yao P, Liang LX, Dong WG, Zhang FC, Nong B, Zhou

**■背景资料**  
功能性消化不良 (functional dyspepsia, FD) 为常见病、多发病, 全球范围内普通人群消化不良的患病率为7%-45%, FD的患病率为11.5%-29.2%。欧洲的调查显示, 20%的人群患有消化不良症状并且因此而进行专业咨询, 其中50%的消化不良患者大部分时间需要药物控制症状, 而50%的患者会因消化不良症状影响到学习和工作。因此, 消化不良是一种值得关注的健康和社会问题。

**■同行评议者**  
陈卫昌, 教授, 苏州大学附属第一医院消化内科

## ■ 研发前沿

FD是常见病、多发病,尽管国内外做了大量的研究,但其发病机制仍未阐明。不同人群FD的流行病学特征不尽相同,针对以上的未知领域及研究仍有争议的地方,需要更广泛和深入的研究。

QN, Lu HY, Huang PJ. An epidemiologic survey of functional dyspepsia in Zhuang people in Longan rural area of Guangxi Zhuang Autonomous Region. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(17): 2393-2398 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/2393.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v22.i17.2393>

[wjgnet.com/1009-3079/22/2393.asp](http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/2393.asp) DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v22.i17.2393>

## 摘要

**目的:** 调查广西隆安县农村壮族人群功能性消化不良(functional dyspepsia, FD)的患病率及其影响因素,为本地区FD的防治提供一定的科学依据。

**方法:** 于2009年采用成人功能性胃肠病罗马III诊断性问卷及评分方法,整群随机抽样方法,对隆安县农村常住壮族人群进行FD患病情况的面访式调查,分析人群的FD患病率、患病特点及其影响因素。

**结果:** (1)共发放问卷2200份,回收有效问卷1951份,有效回收率达88.68%,其中154例诊断为FD,隆安县农村壮族人群FD的总体患病率为7.89%; (2)FD患者中,上腹部疼痛或烧灼感发生率最高为94.81%、餐后饱胀不适为43.15%,早饱感为1.30%,其中多个症状重叠率为38.1%; (3)不同性别、年龄、婚姻状况及文化程度的FD患病率不同( $P<0.05$ ): 女性患病率高于男性; 随着年龄的增长,FD的患病率呈升高的趋势; 丧偶者的患病率更高; 文化程度越低的患者FD的患病率越高; (4)与FD症状发作相关的因素中以生冷食品、辛辣、劳累与FD发作的关系最密切; (5)Logistic多因素回归分析结果: 喜酸、喜腌制品与FD的患病呈正相关( $P<0.05$ )。

**结论:** 隆安县农村壮族人群FD的总体患病率为7.89%,消化不良症状以上腹部疼痛或上腹烧灼感为常见,影响疾病的因素主要有年龄、性别、文化程度、饮食习惯等。

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有。

**关键词:** 功能性消化不良; 罗马III标准; 流行病学; 农村人群; 壮族

**核心提示:** 本研究表明,功能性消化不良(functional dyspepsia)是壮族人群的常见病和多发病,影响疾病的因素主要有年龄、性别、文化程度、饮食习惯等。

姚萍, 梁列新, 董卫国, 张法灿, 农兵, 周庆南, 陆海英, 黄平君. 广西隆安县农村壮族人群功能性消化不良的流行病学调查. *世界华人消化杂志* 2014; 22(17): 2393-2398 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/2393.asp>

## 0 引言

功能性消化不良(functional dyspepsia, FD)是指来源于胃十二指肠区域的消化不良症状,排除可以解释这种症状的器质性、全身性和代谢性疾病。这些症状包括上腹痛、上腹烧灼感、餐后饱胀和早饱。FD是一种常见病和多发病,全球范围内普通人群消化不良的患病率为7%-45%,FD的患病率为11.5%-29.2%<sup>[1]</sup>。因此,消化不良是一种值得关注的健康和社会问题。国内外针对FD的病因及其影响因素做了大量的研究,目前的研究表明<sup>[2]</sup>,影响FD的患病因素包括: 年龄、性别、种族、地区、吸烟、饮酒、非甾体类抗炎药、幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染、饮食因素、社会经济地位及精神心理因素等。但是国内的FD流行病学资料仅来自少数地区,目前缺乏有关农村地区、尤其是边远落后地区少数民族农村人群的研究资料。广西是边远落后地区,也是壮族的发源地和主要的壮族人群聚居地,隆安县是国家级贫困县,壮族人口占总人口的94.15%,目前有关壮族人群FD的患病情况仍缺乏。本研究通过对广西隆安县农村壮族人群FD的患病率及其影响因素进行研究,为本地区少数民族农村人群的FD防治提供一定的理论依据。

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 隆安县辖4乡6镇,总人口37万,按乡、村、屯进行整群随机抽样,抽取隆安县乔建乡2个村6个屯的农村常住居民,该镇总人口39203人。其中,农业人口37471人(2003-2004年官方数据),对年龄为18-80岁,性别不限,户口登记为壮族的农业人口进行调查。根据国内调查FD患病率的中间值15%计算,取容许误差0.15P,应调查人数1008人左右,实际调查人数2200人。回收有效问卷1951份,回收率达88.68%。

### 1.2 方法

**1.2.1 调查问卷:** 采用基于功能性胃肠病罗马III标准为蓝本、自行设计的调查问卷,调查内容包括: 一般情况(姓名、年龄、性别、文化程度、吸烟史、饮酒史、饮食习惯及既往病史等)、消化不良症状(消化不良的症状、时间和频率)、其他伴随症状(恶心、呕吐、嗝气、反

酸、纳差等)、报警症状(黑便、血便、呕血、体质量明显下降、吞咽困难等)、与消化系统症状发作相关的因素(饮食习惯、生活习惯、情绪及精神方面)及就诊情况问卷(是否进行过胃镜检查、检查的次数及每年的就诊费用)。

1.2.2 调查: 由调查员进村入户进行面访式调查, 首次失访者需再次入户面访, 所有调查在1 mo内完成。

1.2.3 调查员: 均具有流行病学调查经验的医务人员, 调查前经过培训并考核合格, 调查在消化专业医师的指导下进行。

1.2.4 调查问卷质量控制: 问卷收回后由专人逐份检查, 剔除空白问卷、不完整问卷及可疑虚假问卷, 问卷由2人统一编号, 1人编写, 1人复核, 以保证编号的唯一性。

1.2.5 判断标准和评价指标: (1)判断标准: 消化不良症状评分标准、FD诊断标准及排除标准参照文献[3]进行。(2)评价指标: 以百分数表示人群总的FD患病率、各变量的FD患病率; 以相对危险度表示各变量对FD患病的影响。

**统计学处理** 用SPSS17.0软件进行统计分析。患病率以百分率表示, 分类资料采用卡方分析、等级资料采用秩和检验, 采用Logistic回归进行多因素分析。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 调查对象的一般情况 共调查2200人, 收回1951份有效合格问卷进行统计分析, 回收率为88.68%。调查对象的一般情况及其对FD患病的影响如表1。

2.2 调查对象的主要消化不良症状发生率 根据调查问卷设计调查的主要症状共5项, 分别为与心脏无关的胸部正中的疼痛或不适、烧心、餐后饱胀不适、早饱感及不向胸骨后放射的上腹正中疼痛或烧灼感, 其中不向胸骨后放射的上腹正中疼痛或烧灼感的频率最高, 占15.74%, 其次为餐后饱胀不适和与心脏无关的胸痛, 分别为8.10%和4.15%, 烧心及早饱感频率较低, 分别为3.49%和0.67%。各主要症状男性发生频率为20.13%, 女性为46.51%, 总体发生频率为32.14%。

2.3 FD的人群患病率 对回收的1951份合格调查问卷(其中男性1063人, 女性888人)按照FD的诊断和排除标准进行诊断, FD的总患病人数为154例, 总患病率为7.89%(154/1951); 其中男性52例, 患病率为4.89%(52/1063); 女性102例, 患病率为

11.49%(89/888), 女性患病率明显高于男性(表1)。

2.4 FD患者中主要消化不良症状的发生频率 根据罗马III诊断标准, 诊断FD的主要症状包括餐后饱胀不适、早饱感、上腹痛或上腹烧灼感中的一种或多种, 在FD患者中, 上腹痛或上腹烧灼感的发生频率最高, 为94.81%, 其次为餐后饱胀不适, 为43.15%, 早饱感的发生频率仅为1.30%。

2.5 FD患病率与年龄的关系 将调查人群按每10岁为一年龄段进行年龄分组: <30岁、30-39岁、40-49岁、50-59岁、≥60岁组(由于<20岁、≥70岁的人数偏少, 将其归至邻近的年龄组)(表1)。结果显示, FD患病率随着年龄的增长逐渐升高, 主要集中在中老年阶段, 即50岁以上人群, 尤其是60岁以上人群的患病率最高为17.55%, 其次为50-59岁人群, 患病率为14.93%, 再者为40-49岁人群, 其患病率为10.17%。

2.6 FD患病率与文化程度的关系 将调查人群按文化程度划分为文盲、小学、中学、中专及以上4种程度(表1), 其中文盲的患病率为14.58%, 小学文化程度的患病率为15.40%, 中学文化程度的患病率为3.65%, 中专及以上文化程度的患病率为1.75%。结果提示, 文化程度低者FD患病率高。

2.7 FD患者症状发作的影响因素 表2显示, 生冷食品、辛辣、劳累等因素与FD症状发作的关系较密切。在FD患者中, 消化不良症状的发作, 87.01%与生冷食品有关, 其次为辛辣和劳累, 发生率分别为52.60%和32.47%。

2.8 不同生活方式的FD患病率 该研究显示不同的饮食习惯、生活方式, 其FD的患病率亦不同, 其中吸烟与不吸烟者FD的患病率为5.85% vs 8.58%( $P<0.05$ ); 饮酒与不饮酒FD的患病率为5.52% vs 9.19%( $P<0.05$ ); 喜食酸性食物与不食酸性食物的患病率为11.03% vs 4.55%( $P<0.05$ ); 喜食腌制品与不食腌制品的患病率为14.22% vs 6.11%( $P<0.05$ ); 喝茶与不喝茶的患病率为9.80% vs 7.84%( $P>0.05$ ); 主食以干为主与以稀为主的患病率为7.81% vs 13.33%( $P>0.05$ ); 喜食辛辣食物与不食辛辣食物的患病率为8.34% vs 7.47%( $P>0.05$ )。

### 2.9 FD的影响因素分析

2.9.1 FD患病率与调查人群一般情况的关系: 表1结果显示, 不同性别、年龄、婚姻状况及不同文化程度FD的患病率不同。女性患病率高于男性; 年龄越大FD的患病率越高; 丧偶患者FD的患病率更高; 文化程度越低, FD的患病率越高。

### ■ 相关报道

国内外对普通自然人群进行了较为广泛的FD流行病学研究, 不同的研究显示FD的患病率不尽相同, FD的患病率受多种因素的影响如: 地区、性别、年龄、种族、环境、生活习惯、饮食习惯等, 而不同人群的疾病影响因素也不尽相同, 有待进一步的研究。



### 应用要点

广泛开展不同自然人群的FD流行病学调查, 了解不同人群的疾病相关危险因素, 提高FD的防治水平具有重要的理论意义和现实意义。

表 1 调查对象基本情况及其对人群功能性消化不良患病率的影响

人员基本属性	因素	调查人数	功能性消化不良患病人数	患病率(%)	P值
性别	男	1063	52	4.89	<0.05
	女	888	102	11.49	
年龄(岁)	<30	481	0	0.00	<0.05
	30-39	408	12	2.94	
	40-49	482	49	10.17	
	50-59	335	50	14.93	
	≥60	245	43	17.55	
婚姻	单身	351	2	0.57	<0.05
	已婚	1528	132	8.64	
	分居	7	0	0.00	
	离异	2	0	0.00	
	丧偶	63	20	31.75	
文化程度	文盲	48	7	14.58	<0.05
	小学	669	103	15.40	
	中学	1177	43	3.65	
	中专及以上	57	1	1.75	

表 2 功能性消化不良患者消化不良症状发作的影响因素

与症状发作相关的因素	病例人数(n)	占患者比例(%)
生冷食品	134	87.01
辛辣	81	52.60
水果	0	0.00
饮酒	24	15.58
受凉	27	17.53
乳制品	0	0.00
劳累	50	32.47
情绪不佳	4	2.60
精神刺激	1	0.65

表 3 不同生活方式对FD患病的影响分析

危险因素	OR	95%CI	P值
吸烟	0.65	0.429-0.986	<0.05
饮酒	0.60	0.421-0.855	<0.05
喝茶	1.25	0.536-2.915	>0.05
主食以干为主	0.59	0.233-1.490	>0.05
喜酸	2.43	1.728-3.418	<0.05
喜辣	1.01	0.743-1.363	>0.05
喜腌制品	2.33	1.716-3.156	<0.05

FD: 功能性消化不良。

2.9.2 FD患病率与生活方式的关系: 表3表明, FD的患病率与喝茶、主食的种类及是否喜辣无明显关系( $P>0.05$ ); 而吸烟、饮酒、喜酸、喜腌制品的饮食习惯与FD的患病率均有明显的关系( $P<0.05$ ), 吸烟和饮酒与FD的患病率呈负相关, 为FD的保护因素; 喜酸和喜腌制品与FD的患病率呈正相关, 为FD的危险因素。

2.9.3 FD发病相关因素Logistic回归分析: 将FD患者和非FD患者在生活方式上有显著性差异的因素吸烟、饮酒、喜酸、喜腌制品引入Logistic回归分析模型, 结果显示, FD患病与吸烟、饮酒无关( $P>0.05$ ), 而与喜酸和喜腌制品呈显著正相关( $P<0.05$ )(表4)。

### 3 讨论

FD的病因及发病机制尚未完全明确, 目前比较

公认的病因及发病机制有胃肠动力障碍、内脏高敏感性、胃肠激素分泌紊乱、精神心理因素及*H. pylori*感染等, 其患病的影响因素包括: 年龄、性别、种族、地区、生活及饮食习惯、社会经济地位、非甾体类抗炎药(non-steroid anti-inflammatory drug, NSAID)、*H. pylori*感染及精神心理等<sup>[2]</sup>。不同人群具有不同的生活环境、不同的遗传背景、不同的生活习性、不同的社会经济条件等。因此, 不同人群的FD患病情况及其影响因素有可能存在差异。

本研究的调查结果显示, 隆安县农村地区壮族人群FD的总体患病率为7.89%, 低于国内外的研究结果<sup>[1,4-10]</sup>。高于王利营等<sup>[11]</sup>对河南兰考县农村人群功能性胃肠病的调查结果, 造成这些差异的原因可能与诊断标准不同、调查人群的种族、生活环境、社会经济条件、遗传背景等差

**同行评价**  
 本文对于了解少数民族FD的发生情况有一定意义。

表 4 不同生活方式的多因素Logistic回归模型分析

影响因素	回归系数	标准误	Walds	自由度	P值	相对危险度
吸烟史	0.276	0.295	0.879	1	0.349	1.318
饮酒史	-0.280	0.315	0.792	1	0.374	0.756
喜酸	-0.482	0.242	3.965	1	0.046	0.618
喜腌制品	-0.869	0.237	13.405	1	0.000	0.419
对照	0.303	0.377	0.645	1	0.422	1.354

异有关。目前, 国内外关于少数民族的FD的流行病学调查较少, 不同民族人群的疾病发病情况及其影响因素仍有待阐明。总之, FD的患病率可能受多种因素影响, 应加强FD影响因素的研究。

本研究显示, 其中男性人群FD患病率为4.89%(52/1063), 女性患病率为11.49%(102/888), 女性患病率明显高于男性。在亚洲, 多数研究均提示FD的患病率与性别无明显关系, Shaib等<sup>[2]</sup>的研究表明男性的患病率较女性高, 其男性患病率较女性高的原因并未阐明。国外的一些研究提示女性FD的患病率明显高于男性<sup>[13-16]</sup>。有研究显示, 造成不同性别FD患病率不同的原因可能与女性雌激素有关<sup>[17]</sup>。因此, 性别对FD患病率的影响与否目前尚无定论, 仍需要进一步的深入研究。

本研究发现, 不同年龄段FD患病率不同, 总的趋势是年龄越大, 患病率越高。目前, FD患病与年龄的关系仍存在争议, 多数研究表明FD患病率与年龄无关<sup>[2]</sup>。但是也有一部分研究表明FD患病率在年龄方面存在一定的趋势, 加拿大的研究表明FD的高发人群主要集中在45-54岁之间<sup>[18]</sup>, 中国的高发年龄为41-50岁<sup>[19]</sup>, 而日本为50-59岁<sup>[8]</sup>。另外有研究表明FD的患病率随着年龄的增加呈减少的趋势<sup>[13,15,20]</sup>。本调查研究存在的不足之处为低年龄段和高年龄段人数过少, 有可能影响调查结果。因此, 不同年龄与FD患病率的关系及其变化趋势以及这些可能存在的差异是一种生物学现象还是社会文化原因所致, 尚无定论, 值得进一步的研究。

本研究发现文化教育程度影响FD的患病率, 文化程度较低者FD的患病率较高。国内外针对FD患者的职业、居住环境、经济条件等做了研究, 美国、加拿大、英国等研究<sup>[17,21]</sup>发现经济收入较低、失业、受教育水平较低、家庭人口数较多、居住环境比较拥挤的人群FD的患病率更高, 与本研究结果一致。而马来西亚<sup>[22,23]</sup>及广东<sup>[24]</sup>的调查显示市区居民的患病率高于农村人

群, 表明文化水平高的人群FD的患病率反而更高。但是瑞典和意大利的研究报道FD与受教育程度无关<sup>[25]</sup>。以上结果说明, 作为一个影响FD患病的因素, 文化教育程度在不同的人群可能产生不同的影响。有研究提示, 较低的教育程度者生活水平较低, 生存压力较大; 而较高教育程度者也面临较大的工作压力, 两者都可出现社会心理问题<sup>[1]</sup>。因此, 在分析文化程度对FD患病影响时, 应深入探讨与文化程度相关的其他社会经济和精神心理因素。

本调查发现与FD症状发作相关的各种因素中以食生冷、辛辣食品诱发FD症状最为常见, 分别占87.01%和52.60%, 其次为劳累, 占32.47%。有研究报道<sup>[26]</sup>生冷、辛辣食品容易诱发FD的机制为刺激性食物容易造成胃黏膜损伤以及胃液分泌的紊乱, 久之导致消化不良症状的发生。劳累容易诱发FD症状, 可能与过度劳累后扰乱了人体的生物钟, 使体内多个系统运转发生变化, 持续的生理疲惫状态, 还容易引起心理疲惫有关, 继而出现各种胃肠道的不适<sup>[27]</sup>。本研究显示某些饮食习惯、生活方式与FD的患病率有关, 经Logistic回归分析发现喜酸及喜腌制品为FD的患病率的危险因素。目前国内外的研究关于吸烟与饮酒是否为FD的危险因素尚无一致性报道。部分研究<sup>[7,13,28]</sup>并不认为吸烟为FD的危险因素, 与本研究结果一致。但是有研究却表明吸烟为FD的危险因素<sup>[9,14,16]</sup>。推测吸烟是通过胃黏膜的影响而引起消化不良症状。大部分的研究证明经常饮酒并不是引起消化不良的危险因素, 与本研究结果一致。但是在亚洲、印度和新西兰的研究表明饮酒与FD的患病率有明显的关系。FD的发病机制包括胃肠动力障碍、内脏高敏感, 而喜酸、喜腌制品等饮食习性是否影响胃肠动力、内脏感觉, 抑或与一定的食物成分有关仍有待深入研究。此外, 标准化的膳食标准和不良饮食习惯的明确定义, 也是今后进行相关研究值得重视的问题。

总之, FD是隆安县农村壮族人群的常见病和多发病, 其主要消化不良症状以上腹部疼痛或上腹烧灼感为常见, 影响疾病的因素主要有年龄、性别、文化程度、饮食习惯。在疾病的防治上, 应结合本地区人群的疾病特点, 采取有针对性的防治措施, 提高疾病的防治水平。

#### 4 参考文献

- Mahadeva S, Goh KL. Epidemiology of functional dyspepsia: a global perspective. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 2661-2666 [PMID: 16718749 DOI: 10.3748/wjg.v12.i17.2661]
- 廖献花, 汪安江, 熊理守, 肖英莲, 彭穗, 胡品津, 陈旻湖. 罗马III和罗马II标准诊断功能性消化不良的比较. *中华消化杂志* 2008; 28: 19-21
- 左国文, 梁列新, 姚萍, 黄丹, 刘鑫, 何宛蓉, 张法灿. 南宁市大学生功能性消化不良的流行病学调查. *世界华人消化杂志* 2014; 22: 263-267
- Stanghellini V. Relationship between upper gastrointestinal symptoms and lifestyle, psychosocial factors and comorbidity in the general population: results from the Domestic/International Gastroenterology Surveillance Study (DIGEST). *Scand J Gastroenterol Suppl* 1999; 231: 29-37 [PMID: 10565621 DOI: 10.1080/002655299750025255]
- 王爱民. 黑龙江省讷河市居民消化不良的流行病学调查. *中华现代内科学杂志* 2005; 2: 862-864
- Jones R, Lydeard S. Prevalence of symptoms of dyspepsia in the community. *BMJ* 1989; 298: 30-32 [PMID: 2492849]
- Bernersen B, Johnsen R, Straume B. Non-ulcer dyspepsia and peptic ulcer: the distribution in a population and their relation to risk factors. *Gut* 1996; 38: 822-825 [PMID: 8984017 DOI: 10.1136/gut.38.6.822]
- Hirakawa K, Adachi K, Amano K, Katsube T, Ishihara S, Fukuda R, Yamashita Y, Shiozawa S, Watanabe M, Kinoshita Y. Prevalence of non-ulcer dyspepsia in the Japanese population. *J Gastroenterol Hepatol* 1999; 14: 1083-1087 [PMID: 10574135 DOI: 10.1046/j.1440-1746.1999.02012.x]
- Shah SS, Bhatia SJ, Mistry FP. Epidemiology of dyspepsia in the general population in Mumbai. *Indian J Gastroenterol* 2001; 20: 103-106 [PMID: 11400800]
- 韩昌圣, 王新月. 北京地区韩国人和中国人功能性消化不良相关因素和中医证候特点研究. *吉林中医药* 2010; 30: 304-306
- 王利营, 杨云生, 曹晓鹏, 彭丽华, 蔡赐河, 蔡顺天, 张雷. 河南省兰考县农村地区功能性肠病的流行病学调查 2012; 5: 485-487
- Shaib Y, El-Serag HB. The prevalence and risk factors of functional dyspepsia in a multiethnic population in the United States. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 2210-2216 [PMID: 15555004 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2004.40052.x]
- Lu CL, Lang HC, Chang FY, Chen CY, Luo JC, Wang SS, Lee SD. Prevalence and health/social impacts of functional dyspepsia in Taiwan: a study based on the Rome criteria questionnaire survey assisted by endoscopic exclusion among a physical check-up population. *Scand J Gastroenterol* 2005; 40: 402-411 [PMID: 16028434 DOI: 10.1080/00365520510012190]
- Kay L, Jørgensen T. Epidemiology of upper dyspepsia in a random population. Prevalence, incidence, natural history, and risk factors. *Scand J Gastroenterol* 1994; 29: 2-6 [PMID: 8128172 DOI: 10.3109/00365529409090428]
- Caballero-Plasencia AM, Sofos-Kontoyannis S, Valenzuela-Barranco M, Martín-Ruiz JL, Casado-Caballero FJ, López-Mañas JG. Irritable bowel syndrome in patients with dyspepsia: a community-based study in southern Europe. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999; 11: 517-522 [PMID: 10755255]
- 王瑞, 唐承薇. 雌激素与功能性消化不良关系研究进展. *中国实用内科杂志* 2008; 28: 578-579
- Tougas G, Chen Y, Hwang P, Liu MM, Eggleston A. Prevalence and impact of upper gastrointestinal symptoms in the Canadian population: findings from the DIGEST study. Domestic/International Gastroenterology Surveillance Study. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 2845-2854 [PMID: 10520832 DOI: 10.1111/j.1572-0241.1999.01427.x]
- Jones RH, Lydeard SE, Hobbs FD, Kenkre JE, Williams EI, Jones SJ, Repper JA, Caldwell JL, Dunwoodie WM, Bottomley JM. Dyspepsia in England and Scotland. *Gut* 1990; 31: 401-405 [PMID: 2338264 DOI: 10.1136/gut.31.4.401]
- Locke GR, Zinsmeister AR, Talley NJ, Fett SL, Melton LJ. Familial association in adults with functional gastrointestinal disorders. *Mayo Clin Proc* 2000; 75: 907-912 [PMID: 10994826]
- 周劲峰. 压力、抑郁与功能性消化不良及治疗. *中国现代医生* 2008; 46: 30-32
- Moayyedi P, Forman D, Braunholtz D, Feltbower R, Crocombe W, Liptrott M, Axon A. The proportion of upper gastrointestinal symptoms in the community associated with *Helicobacter pylori*, lifestyle factors, and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Leeds HELP Study Group. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 1448-1455 [PMID: 10894577]
- Mahadeva S, Yadav H, Rampal S, Everett SM, Goh KL. Ethnic variation, epidemiological factors and quality of life impairment associated with dyspepsia in urban Malaysia. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 31: 1141-1151 [PMID: 20175766 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2010.04270.x]
- 连群龙. 新加坡地区功能性消化不良(胃痞)中医证候学研究. 北京: 北京中医药大学, 2007
- 陈湖, 钟碧慧, 李初俊, 彭晓忠, 胡品津. 广东城镇居民消化不良的流行病学调查. *中华内科杂志* 1998; 37: 312
- Zagari RM, Law GR, Fuccio L, Cennamo V, Gilt-horpe MS, Forman D, Bazzoli F. Epidemiology of functional dyspepsia and subgroups in the Italian general population: an endoscopic study. *Gastroenterology* 2010; 138: 1302-1311 [PMID: 20074574 DOI: 10.1053/j.gastro.2009.12.057]
- 王雪艳. 倒班制护士功能性消化不良和功能性胃肠病的调查. *中华劳动卫生职业病杂志* 2008; 26: 157-160
- 杨春敏. 飞行因素与胃肠运动. *中华医学杂志* 2006; 86: 2379-2381
- Li Y, Nie Y, Sha W, Su H. The link between psychosocial factors and functional dyspepsia: an epidemiological study. *Chin Med J (Engl)* 2002; 115: 1082-1084 [PMID: 12173597]

编辑 田滢 电编 鲁亚静



# ERCP术后胰腺炎防治的进展

王静, 吕瑛, 邹晓平

王静, 吕瑛, 邹晓平, 南京大学医学院附属鼓楼医院消化科  
江苏省南京市 210008

王静, 在读硕士, 主要从事ERCP术后并发症的研究.

作者贡献分布: 本文综述由王静与吕瑛完成; 邹晓平审校.

通讯作者: 邹晓平, 教授, 主任医师, 210008, 江苏省南京市中山  
路321号, 南京大学医学院附属鼓楼医院消化科.

13770771661@163.com

电话: 025-83304616

收稿日期: 2014-03-10 修回日期: 2014-04-14

接受日期: 2014-04-17 在线出版日期: 2014-06-18

## Prevention and treatment of post-ERCP pancreatitis

Jing Wang, Ying Lv, Xiao-Ping Zou

Jing Wang, Ying Lv, Xiao-Ping Zou, Department of Gastroenterology, the Affiliated Drum Tower Hospital of Nanjing University Medical School, Nanjing 210008, Jiangsu Province, China

Correspondence to: Xiao-Ping Zou, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, the Affiliated Drum Tower Hospital of Nanjing University Medical School, 321 Zhongshan Road, Nanjing 210008, Jiangsu Province, China. 13770771661@163.com

Received: 2014-03-10 Revised: 2014-04-14

Accepted: 2014-04-17 Published online: 2014-06-18

## Abstract

Endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) is widely used in the diagnosis and treatment of cholangiopancreatic diseases, and pancreatitis remains the most common and severe complication. It is therefore important to minimize the incidence and severity of pancreatitis. This paper discusses the recent progress in the prevention and treatment of post-ERCP pancreatitis.

© 2014 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Endoscopic retrograde cholangiopancreatography; Post-Endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis; Prevention

Wang J, Lv Y, Zou XP. Prevention and treatment of post-ERCP pancreatitis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(17): 2399-2405 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/2399.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i17.2399>

## 摘要

经内镜逆行胰胆管造影术(endoscopic retrograde cholangiopancreatography, ERCP)是胆胰疾病的重要诊治手段之一,随着内镜技术的不断进步,其应用越来越广泛. ERCP术后常见的并发症有急性胰腺炎、出血、穿孔、感染、心肺意外等,其中胰腺炎是ERCP术后最常见也是最严重的并发症,严重时甚至可致死亡. 因此,降低ERCP术后胰腺炎的发生率、减轻其严重程度至关重要,近年来国内外学者医师对此研究众多,其中临床报道有明确疗效的有术中预防性置入胰管支架和使用非甾体抗炎药(nonsteroidal anti-inflammatory drugs),本文就近年来对ERCP术后胰腺炎的防治进展予以综述.

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 内镜逆行胰胆管造影术; ERCP术后胰腺炎; 预防

**核心提示:** 内镜预防中预防性置入胰管支架疗效显著,导丝辅助插管、括约肌预切开和电流的选择暂不确定,造影剂方面建议限制性注入,而鼻胆管/胰管引流仍待进一步研究. 药物预防方面,非甾体抗炎疗效确定,其他如蛋白酶抑制剂、降低Oddi括约肌压力的药物、用于减少胰酶分泌的药物,目前的报道均无统一意见,此外目前也有一些研究使用新的药物来预防经内镜逆行胰胆管造影术(endoscopic retrograde cholangiopancreatography, ERCP)术后胰腺炎(post-ERCP pancreatitis),值得期待.

王静, 吕瑛, 邹晓平. ERCP术后胰腺炎防治的进展. *世界华人消化杂志* 2014; 22(17): 2399-2405 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/2399.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i17.2399>

## 0 引言

自1968年Mccune首次报道经内镜逆行胰胆管造影术(endoscopic retrograde cholangiopancreatography, ERCP)以来,随着内镜技术和的进步,其在

## ■背景资料

内镜逆行胰胆管造影术(endoscopic retrograde cholangiopancreatography, ERCP)是胆胰疾病的重要诊治方法之一,随着内镜技术的进步,其应用也越来越广泛,而作为ERCP术后最常见也是最严重并发症的ERCP术后胰腺炎的预防显得尤为重要.

## ■同行评议者

巩鹏, 教授, 大连医科大学附属第一医院普外二科

## ■ 研发前沿

目前国内外报道有明确疗效的术中预防性置入胰管支架和使用非甾体抗炎药, 本文就近年来对ERCP术后胰腺炎的防治进展予以综述。

胆胰疾病诊治中的作用愈发举足轻重, 但ERCP相关并发症却制约了其广泛使用。急性胰腺炎是经内镜逆行胰胆管造影术最常见最严重的并发症之一, 文献报道其发生率为1%-10%, 高危患者发病率为30%<sup>[1]</sup>。大多数患者ERCP术后并发急性胰腺炎都为轻到中度, 但仍有小部分患者术后发生重度胰腺炎, 甚至可能出现死亡。因此, 降低ERCP术后胰腺炎(post-ERCP pancreatitis, PEP)发生率和严重程度至关重要, 目前关于内镜技术及药物预防PEP的研究众多, 本文就ERCP术后胰腺炎的防治进展进行简单综述。

### 1 一般措施

严格掌握ERCP指征, 减少不必要的ERCP操作是减少PEP发生的根本方法。术前内镜医师应充分了解患者病情, 结合PEP的高危因素, 全面评估, 当危险因素较多, 不建议行ERCP术。此外, 内镜、附件及操作相关器材材料应该严格消毒, 减少医源性感染的可能性。术后充分补液可改善胰腺灌注及组织氧含量, 并减少胰腺坏死, 有文献报道充分补液可降低PEP的发生率<sup>[2]</sup>。

### 2 内镜技术预防

**2.1 导丝辅助插管** 导丝辅助插管可以分为单导丝法和双导丝法。单导丝法先将导丝置入胆管, 再利用导丝引导导管进入胆管, 多用于困难插管患者。最近的Meta分析显示经导丝引导插管后插管成功率增加, PEP发生率明显降低<sup>[3]</sup>。Cheung等<sup>[4]</sup>建议特别是行预切开和首次插管失败的患者, 单导丝引导插管效果更加明显。双导丝法即置入胰管导丝, 可以通过拉直壶腹部, 帮助避免插管入胰管, 亦多用于困难插管的患者。Hisa等<sup>[5]</sup>曾报道, 使用双腔导管和胰管导丝辅助插管后, 减少了造影剂的用量, PEP的发病率大大降低。但考虑到双导丝法操作难度较大, 建议有相应技术水平的内镜中心采用。

**2.2 括约肌预切开** 曾有报道括约肌预切开可增加PEP的风险, 有学者将其风险归功于困难插管的操作繁杂: 如在Swan等<sup>[6]</sup>的研究中, 73例困难插管的患者, 使用针状刀行括约肌预切开的患者PEP发生率(20.5%)与对照组(17.6%)差异并无统计学意义, 而多变量分析则证明插管次数超过7-8次或插管失败会增加PEP的风险。Cennamo等<sup>[7]</sup>对6项随机对照试验(randomized controlled trials, RCTs)中的966例病例进行统计学分析, 认为经验丰富的内镜医师操作的前提下, 行预切

开后插管成功率与持续尝试插管的成功率相仿, 且预切开能够降低PEP的发生率, 同时并不增加其他的并发症发生率。

**2.3 置入胰管支架** 术中置入临时胰管支架可有效地避免术后十二指肠乳头水肿、Oddis括约肌痉挛导致的胰管引流障碍, 促进胰液的引流。最新的Meta分析综合近年40项RCT, 认为置入胰管支架组PEP患病率明显降低, 其中中重度PEP患者尤其受益<sup>[8]</sup>。Sakai等<sup>[9]</sup>还发现在困难插管患者, 预防性置入胰管支架不仅能够降低PEP和高淀粉酶血症的发生率, 还可以减少腹痛和血清淀粉酶水平。此外, 学者们还探讨了支架的留置时间、支架的性质, 包括支架内径、形状、置放部位等。在Conigliaro等<sup>[10]</sup>的研究中, 所有患者在胰管导丝引导插管后均置入胰管支架(5 F猪尾支架), 术后立即移除支架组的PEP发生率为29%, 而留置支架组PEP发生率为0.0%, 差异有统计学意义。Pahk等<sup>[11]</sup>和Zolotarevsky等<sup>[12]</sup>比较了5 F与4 F及5 F与3 F支架的作用效果, 与5 F支架相比, 3 F降低PEP发生率的疗效较小, 4 F支架更易自行脱落。Tabata等<sup>[13]</sup>则提出棒状支架(stick-type stent)拥有更高的通畅率, PEP发生率较圣诞树支架(branch-type stent)和Y型支架(halfway-type stent)明显降低。另有研究报道, 预防性置入跨胰管括约肌支架可预防PEP, 小口径胰管支架可用于PEP发生后的补救<sup>[14]</sup>。尽管置入胰管支架在降低PEP发生率方面作用突出, 但置入支架的操作难度系数不容忽视, 特别是在乳头口狭窄或胰管迂曲的患者, 置入支架失败同样可能诱发PEP<sup>[15]</sup>。因此, 有学者建议可以给有胰腺炎病史、困难插管、使用胰管导丝辅助选择性插管等高危患者预防性置入胰管支架<sup>[16,17]</sup>。

**2.4 内镜下鼻胆管/胰管引流** 采用鼻胆管/胰管引流可以保持ERCP术后胰胆管流出道通畅, 减少造影剂和胰液、胆汁的逆流, 减少胰胆管括约肌损伤和痉挛等诱发的不利因素, 减少PEP和胆管炎的发生。国内对此研究较多, 多数研究认为鼻胆管/胰管引流可明显减少PEP的发生率, 尤其是高危患者, 但Yang等<sup>[18]</sup>的实验中鼻胆管引流组的血清淀粉酶水平及高淀粉酶血症发病率明显降低, 但PEP的发生率没有明显降低。

**2.5 电流的选择** ERCP术中使用电烙术引起的热损伤, 造成乳头口水肿, 阻碍胰液引流, 可能诱发PEP。理论上, 纯切割电流的切割能力较强, 引起更少的水肿, 可用于预防PEP。国外有Meta分

析对此进行了研究, 分析认为纯切割电流与混合电流对PEP的发生无明显影响, 但纯切割电流可能引起出血的风险增大<sup>[19]</sup>. 而Stefanidis等<sup>[20]</sup>的临床试验却证明与混合电流相比, 纯切割电流能够降低血淀粉酶水平和PEP的发生率. 目前对于电流的使用仍无定论, 仍待进一步的大规模研究确定.

**2.6 造影剂的使用** 胰管注入造影剂, 尤其是多次、大量注入是PEP的高危因素之一, 因此有学者提出限制性注入造影剂可预防PEP<sup>[21]</sup>. 此外, Noble等<sup>[22]</sup>针对造影剂的pH值进行了临床试验, 当造影剂pH为7.3时, 患者局部水肿、中性粒细胞浸润以及组织学损伤的程度均较pH为6.9时轻, 由此推测, 如能增加造影剂的pH值, 可能降低PEP的发生率. 除此之外, 国外还有关于低渗非离子型造影剂的报道, 亦未得出确定性结论.

### 3 药物预防

药物预防PEP的机制有: 降低Oddi括约肌压力、减少胰腺炎分泌、抑制胰酶激活、减少全身性炎症反应. 预防PEP的理想药物是能有效地减少PEP的发病率, 且作用时间短, 不良反应小. 关于药物预防PEP的文献报道不胜枚举, 但是大多数药物的疗效仍存在争议.

**3.1 用于降低Oddi括约肌压力的药物** 硝酸甘油(glyceryl trinitrate, GTN)对平滑肌有强大的松弛作用, 15 min内可将Oddi括约肌的压力降至基础水平, 促进胰液引流. 国内外学者对此药研究众多, 如Ding等<sup>[23]</sup>的Meta分析认为, GTN降低PEP的发生率, 尤其是在高危患者, 高淀粉酶血症发生率也明显降低, 分层分析提示皮下给药较经皮给药、局部用药效果更好. 但Bang等<sup>[24]</sup>则注意到, 在降低PEP发生率的铜丝, GTN也增加低血压和头痛的风险.

在乳头喷洒肾上腺素能够减轻局部水肿, 相对降低Oddi括约肌的压力. Xu等<sup>[25]</sup>发现术中在乳头喷洒20 mL 0.02%肾上腺素的患者, PEP的发生率较对照组明显降低. Nakaji等<sup>[26]</sup>的实验也得出相同结论, 并建议尤其是女性患者在胰管插管后, 可在十二指肠乳头喷洒肾上腺素.

肉毒杆菌被广泛应用于治疗平滑肌功能异常, 如食管下括约肌、Oddi括约肌等, 有学者试图将其应用于预防PEP. 但Gorelick等<sup>[27]</sup>发现在胰管括约肌注射肉毒杆菌毒素的患者, 术后发生PEP的数量减少, 但与对照组相比并没有统计学价值.

乌地那非是一种磷酸二酯酶-5抑制剂, 能够降低Oddi括约肌, 然而临床实验却证实其不能降低PEP发生率和严重程度<sup>[28]</sup>.

**3.2 用于减少胰酶分泌的药物** 生长抑素及其类似物奥曲肽能够抑制胰腺外分泌, 减轻胰腺的自身消化, 同时还有抗炎和细胞保护的作用, 但其用于预防PEP的疗效尚待确定. Wang等<sup>[29]</sup>认为大剂量的生长抑素(0.5 mg/h维持24 h)无论术前术后使用, 对PEP都无明显预防效果. 而Katsinelos报道术后生长抑素静脉维持6 h(0.25 mg/h), 联合术前30-60 min直肠使用双氯芬酸100 mg, 术后PEP发生率明显低于对照组<sup>[30]</sup>. 奥曲肽是长效的生长抑素类似物, 有2项关于奥曲肽的Meta分析, Bai等<sup>[31]</sup>的Meta认为没有足够的证据表明奥曲肽能够预防PEP; 另一项Meta分析着重于奥曲肽的使用剂量, 认为只有足量( $\geq 0.5$  mg)使用奥曲肽才能降低PEP的发生率<sup>[32]</sup>.

另外, 5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)参与激活胰酶的分泌, 急性胰腺炎的动物模型中, 应用5-HT拮抗剂利培酮可降低血清白介素-6(interleukin-6, IL-6)、血淀粉酶、脂肪酶水平以及血小板计数, 改善组织学改变. Uchino<sup>[33]</sup>、Tsuji等<sup>[34]</sup>欲将其应用于临床试验, 但结果证明无论是单用还是与乌司他丁连用, 均不能减少PEP的发生.

**3.3 蛋白酶抑制剂** 胰酶的内激活是PEP发生的关键步骤, 因此可以通过抑制胰酶的激活减少PEP的发生并减轻其严重度, 基于此种机制的药物有蔡莫司他、加贝酯、乌司他丁等. 表1总结了近年的Meta分析, 可见蛋白酶抑制剂用于减少PEP发生的疗效并不确定, 且使用剂量、给药途径有待进一步研究.

另外, 肝素能够同时抑制血浆和胰腺组织中的胰酶活性, 并改善胰腺炎模型的胰腺微循环, 曾被建议用于临床, 预防PEP. 但国外已有大规模的临床实验和Meta分析证明普通肝素和低分子肝素对PEP均无预防作用<sup>[35,36]</sup>. 有文献报道了一项使用硫酸镁(镁离子拮抗钙离子的作用, 减少胰酶激活)预防PEP的III期随机双盲空白对照临床试验, 目前尚在进行中<sup>[37]</sup>.

**3.4 抗炎药物** 本组药物包括非甾体抗炎药(non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs)、类固醇、抗氧化剂、抗生素以及免疫调节剂等, 其中NSAID的研究颇有成效, Ding等<sup>[38]</sup>综合分析了近年的10项RCT, 其中包括病例2269例, 涉及的药物有双氯芬酸(100、75、50、25 mg)、

#### ■ 相关报道

由于ERCP的广泛使用, PEP也得到更多的重视, 近年关于预防PEP的临床试验及Meta分析众多. 其中Meta分析多总结了近期的大规模临床试验, 对临床的指导价值更大.

### ■创新盘点

本文有选择的引用大量RCT和Meta分析,并对其结果进行分析,对临床预防PEP有一定参考价值.

表 1 关于蛋白酶抑制剂预防PEP的4项Meta分析

作者	n	涉及药物	结论
Yuhara等 <sup>[50]</sup>	10273(26项RCT)	NSAID、萘莫司他、加贝酯、乌司他丁	NSAID和萘莫司他降低PEP的发生率,而加贝酯和乌司他丁不能降低PEP的发生率
Zhang等 <sup>[51]</sup>	5105(12项RCT)	加贝酯、乌司他丁	大剂量加贝酯迅速注入和足量的乌司他丁降低PEP的发生率
Seta等 <sup>[52]</sup>	4966(19项RCT)	萘莫司他、加贝酯、抑肽酶、乌司他丁	蛋白酶抑制剂不能降低PEP的发生率
Chen等 <sup>[53]</sup>	1039(7项RCT)	乌司他丁	乌司他丁可减少PEP和高淀粉酶血症的发生率,但其术前静脉注射量应不少于150000 U

RCT: 随机对照试验; NSAID: 非甾体抗炎药; PEP: ERCP术后胰腺炎; ERCP: 经内镜逆行胰胆管造影术.

咪唑美辛(100 mg)、伐地考昔(20 mg),给药途径有直肠、口服、静注、肌注、十二指肠,得出结论NSAID降低PEP的发生率和严重程度. Elmunzer等<sup>[39]</sup>采用术后直肠使用咪唑美辛,发现在PEP高危患者中,治疗组发生率(9.2%)较对照组(16.9%)明显降低,且中重度PEP的发病率也明显减少.

类固醇因其不良反应明显,目前很少应用于预防PEP. Zheng等<sup>[40]</sup>和Bai等<sup>[41]</sup>的Meta分析指出类固醇不能降低PEP和高淀粉酶血症的发生率<sup>[40,41]</sup>. 但有学者报道泼尼松为肝移植患者发生PEP的保护性因素,这可能与免疫抑制有关,尚需更进一步的临床试验证明<sup>[42]</sup>.

氧化应激和自由基能够增加急慢性胰腺炎患者的十二指肠液和血流量,且抗氧化治疗有助于抑制炎症进程. Gu等<sup>[43]</sup>对11项RCT进行分析,其中涉及的抗氧化剂有亚硒酸盐、β-胡萝卜素、别嘌呤醇、N-乙酰半胱氨酸、己酮可可碱,得出结论抗氧化剂并不能降低PEP的发生率. 其中已有Meta分析和多项临床实验证明,别嘌呤醇和N-乙酰半胱氨酸不能减少PEP的发生<sup>[44,45]</sup>. van Westerloo等<sup>[46]</sup>的临床试验提出,ERCP术前1 h使用塞马莫德虽然可以降低血淀粉酶水平和高淀粉酶水平,也不能明显减少PEP的发生.

细胞因子在PEP的发病机制中发挥重要作用,有免疫调节作用的细胞因子因此有望用于预防PEP. 如Sherman等<sup>[47]</sup>曾给患者术前使用IL-10,但未能明显降低PEP的发生率;其另一项实验中试图采用血小板活化因子乙酰水解酶减少PEP的发生,然而无论1 mg/kg还是5 mg/kg都没有明显预防PEP的效果<sup>[48]</sup>.

既往曾有学者认为抗生素可以作为重要的预防PEP用药,但抗生素对PEP无预防作用目前已达成共识.

3.5 其他 有实验证实神经源性炎症(感觉神经元的病理激活)在急性胰腺炎发病中的作用,但临床实验中,选择性神经激肽-1(neurokinin-1, NK-1)受体拮抗剂阿瑞吡坦却不能明显降低PEP的发生率<sup>[49]</sup>. 此外,尚有报道中药中清胰汤、利胆排石汤、柴芍承气汤、肝胆宁汤剂等也有预防PEP的作用.

## 4 结论

ERCP是一种先进的胆胰系统疾病诊治技术,具有成功率高、创伤小、适用范围广的特点,在胆管和十二指肠疾病的诊断和治疗中发挥了重要作用;但作为一项侵入性操作,并发症的发生亦不可避免. 可喜的是经过众多学者的共同努力研究,PEP的预防已卓有成效. 在PEP的预防中,根据目前的文献报道,疗效确定的有置入预防性临时胰管支架以及预防性使用NSAID类药物,其他预防措施及药物尚待进一步的研究.

## 5 参考文献

- 1 Parsi MA. NSAIDs for prevention of pancreatitis after endoscopic retrograde cholangiopancreatography: ready for prime time? *World J Gastroenterol* 2012; 18: 3936-3937 [PMID: 22912542 DOI: 10.3748/wjg.v18.i30.3936]
- 2 Elmunzer BJ. Aggressive intravenous fluid resuscitation for preventing post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis: finally on the right track. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014; 12: 308-310 [PMID: 24036053 DOI: 10.1016/j.cgh.2013.09.009]
- 3 Tse F, Yuan Y, Moayyedi P, Leontiadis GI. Guide wire-assisted cannulation for the prevention of post-ERCP pancreatitis: a systematic review and meta-analysis. *Endoscopy* 2013; 45: 605-618 [PMID: 23807804 DOI: 10.1055/s-0032-1326640]
- 4 Cheung J, Tsoi KK, Quan WL, Lau JY, Sung JJ. Guidewire versus conventional contrast cannulation of the common bile duct for the prevention of post-ERCP pancreatitis: a systematic review and meta-analysis. *Gastrointest Endosc* 2009; 70: 1211-1219

- [PMID: 19962504 DOI: 10.1016/j.gie.2009.08.007]
- 5 Hisa T, Matsumoto R, Takamatsu M, Furutake M. Impact of changing our cannulation method on the incidence of post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis after pancreatic guidewire placement. *World J Gastroenterol* 2011; 17: 5289-5294 [PMID: 22219598 DOI: 10.3748/wjg.v17.i48.5289]
  - 6 Swan MP, Alexander S, Moss A, Williams SJ, Ruppert D, Hope R, Bourke MJ. Needle knife sphincterotomy does not increase the risk of pancreatitis in patients with difficult biliary cannulation. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013; 11: 430-436.e1 [PMID: 23313840 DOI: 10.1016/j.cgh.2012.12.017]
  - 7 Cennamo V, Fuccio L, Zagari RM, Eusebi LH, Ceroni L, Laterza L, Fabbri C, Bazzoli F. Can early pre-cut implementation reduce endoscopic retrograde cholangiopancreatography-related complication risk? Meta-analysis of randomized controlled trials. *Endoscopy* 2010; 42: 381-388 [PMID: 20306386 DOI: 10.1055/s-0029-1243992]
  - 8 Mazaki T, Mado K, Masuda H, Shiono M. Prophylactic pancreatic stent placement and post-ERCP pancreatitis: an updated meta-analysis. *J Gastroenterol* 2014; 49: 343-355 [PMID: 23612857 DOI: 10.1007/s00535-013-0806-1]
  - 9 Sakai Y, Tsuyuguchi T, Mikata R, Tawada K, Tada M, Togo S, Tamura R, Saito M, Kurosawa J, Ishihara T, Yokosuka O. Utility of placement of pancreatic duct spontaneous dislodgement stent for prevention of post-ERCP pancreatitis in patients with difficulty in selective biliary cannulation. *Hepatogastroenterology* 2011; 58: 687-693 [PMID: 21830369]
  - 10 Conigliaro R, Manta R, Bertani H, Manno M, Barbera C, Caruso A, Olivetti G, Melotti G, Frazzoni M. Pancreatic duct stenting for the duration of ERCP only does not prevent pancreatitis after accidental pancreatic duct cannulation: a prospective randomized trial. *Surg Endosc* 2013; 27: 569-574 [PMID: 22926890 DOI: 10.1007/s00464-012-2487-x]
  - 11 Pahk A, Rigaux J, Poreddy V, Smith J, Al-Kawas F. Prophylactic pancreatic stents: does size matter? A comparison of 4-Fr and 5-Fr stents in reference to post-ERCP pancreatitis and migration rate. *Dig Dis Sci* 2011; 56: 3058-3064 [PMID: 21487771 DOI: 10.1007/s10620-011-1695-x]
  - 12 Zolotarevsky E, Fehmi SM, Anderson MA, Schoenfeld PS, Elmunzer BJ, Kwon RS, Piraka CR, Wamsteker EJ, Scheiman JM, Korsnes SJ, Normolle DP, Kim HM, Elta GH. Prophylactic 5-Fr pancreatic duct stents are superior to 3-Fr stents: a randomized controlled trial. *Endoscopy* 2011; 43: 325-330 [PMID: 21455872 DOI: 10.1055/s-0030-1256305]
  - 13 Tabata T, Kamisawa T, Takuma K, Anjiki H, Egawa N. A patent accessory pancreatic duct prevents pancreatitis following endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Dig Surg* 2010; 27: 140-143 [PMID: 20551660 DOI: 10.1159/000286962]
  - 14 Madácsy L, Kurucsai G, Joó I, Gódi S, Fejes R, Székely A. Rescue ERCP and insertion of a small-caliber pancreatic stent to prevent the evolution of severe post-ERCP pancreatitis: a case-controlled series. *Surg Endosc* 2009; 23: 1887-1893 [PMID: 19057957 DOI: 10.1007/s00464-008-0199-z]
  - 15 Saritaş Ü, Üstündağ Y, Baron TH. Prevention of post-ERCP pancreatitis. *Turk J Gastroenterol* 2011; 22: 449-463 [PMID: 22234751]
  - 16 Takenaka M, Fujita T, Sugiyama D, Masuda A, Shiomi H, Sugimoto M, Sanuki T, Hayakumo T, Azuma T, Kutsumi H. What is the most adapted indication of prophylactic pancreatic duct stent within the high-risk group of post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis? Using the propensity score analysis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2014; 21: 275-280 [PMID: 24039185 DOI: 10.1002/jhbp.24]
  - 17 Ito K, Fujita N, Noda Y, Kobayashi G, Obana T, Horaguchi J, Takasawa O, Koshita S, Kanno Y, Oga T. Can pancreatic duct stenting prevent post-ERCP pancreatitis in patients who undergo pancreatic duct guidewire placement for achieving selective biliary cannulation? A prospective randomized controlled trial. *J Gastroenterol* 2010; 45: 1183-1191 [PMID: 20607310 DOI: 10.1007/s00535-010-0268-7]
  - 18 Yang J, Peng JY, Pang EJ, Chen W. Efficacy of endoscopic nasobiliary drainage for the prevention of post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis and cholangitis after repeated clearance of common bile duct stones: experience from a Chinese center. *Dig Endosc* 2013; 25: 453-458 [PMID: 23363031 DOI: 10.1111/den.12013]
  - 19 Verma D, Kapadia A, Adler DG. Pure versus mixed electro-surgical current for endoscopic biliary sphincterotomy: a meta-analysis of adverse outcomes. *Gastrointest Endosc* 2007; 66: 283-290 [PMID: 17643701]
  - 20 Stefanidis G, Karamanolis G, Viazis N, Sgouros S, Papadopoulou E, Ntatsakis K, Mantides A, Nastos H. A comparative study of postendoscopic sphincterotomy complications with various types of electro-surgical current in patients with choledocholithiasis. *Gastrointest Endosc* 2003; 57: 192-197 [PMID: 12556783 DOI: 10.1067/mge.2003.61]
  - 21 Donnellan F, Byrne MF. Prevention of Post-ERCP Pancreatitis. *Gastroenterol Res Pract* 2012; 2012: 796751 [PMID: 21845187 DOI: 10.1155/2012/796751]
  - 22 Noble MD, Romac J, Vigna SR, Liddle RA. A pH-sensitive, neurogenic pathway mediates disease severity in a model of post-ERCP pancreatitis. *Gut* 2008; 57: 1566-1571 [PMID: 18625695 DOI: 10.1136/gut.2008.148551]
  - 23 Ding J, Jin X, Pan Y, Liu S, Li Y. Glyceryl trinitrate for prevention of post-ERCP pancreatitis and improve the rate of cannulation: a meta-analysis of prospective, randomized, controlled trials. *PLoS One* 2013; 8: e75645 [PMID: 24098392 DOI: 10.1371/journal.pone.0075645]
  - 24 Bang UC, Nøjgaard C, Andersen PK, Matzen P. Meta-analysis: Nitroglycerin for prevention of post-ERCP pancreatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 29: 1078-1085 [PMID: 19236312 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2009.03978.x]
  - 25 Xu LH, Qian JB, Gu LG, Qiu JW, Ge ZM, Lu F, Wang YM, Li YM, Lu HS. Prevention of post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis by epinephrine sprayed on the papilla. *J Gastroenterol Hepatol* 2011; 26: 1139-1144 [PMID: 21392105 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2011.06718.x]
  - 26 Nakaji K, Suzumura S, Nakae Y, Kojima K, Kumamoto M, Kozu T. Effects in the control of edema of the papilla of Vater by epinephrine saline irrigation after endoscopic retrograde cholangiopancreatography in an endoscopy center in Japan, 2003 to 2007: exploratory retrospective analysis to evaluate the

#### ■应用要点

本文从一般措施、内镜技术、药物预防三个方面,对近年关于预防PEP的研究进行综述,其中内镜技术中疗效确定的为预防性置入胰管支架,而药物预防方面比较推荐非甾体抗炎药的使用。



### ■同行评价

本文就近年来内镜和药物防治ERCP术后胰腺炎的进展,从一般措施、内镜技术预防、药物预防等方面予以综述。本文所述问题为内镜科临床常见问题,论述清晰,观点明确,论据充分,且引用较多RCT文献,文字流畅,结构合理。

- characteristics of eligible patients with a focus on serum amylase levels. *Intern Med* 2009; 48: 945-952 [PMID: 19525579]
- 27 Gorelick A, Barnett J, Chey W, Anderson M, Elta G. Botulinum toxin injection after biliary sphincterotomy. *Endoscopy* 2004; 36: 170-173 [PMID: 14765315 DOI: 10.1055/s-2004-814185]
- 28 Oh HC, Cheon YK, Cho YD, Do JH. Use of udenafil is not associated with a reduction in post-ERCP pancreatitis: results of a randomized, placebo-controlled, multicenter trial. *Gastrointest Endosc* 2011; 74: 556-562 [PMID: 21802079 DOI: 10.1016/j.gie.2011.04.047]
- 29 Wang ZK, Yang YS, Cai FC, Wang YH, Shi XL, Ding C, Li W. Is prophylactic somatostatin effective to prevent post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis or hyperamylasemia? A randomized, placebo-controlled pilot trial. *Chin Med J (Engl)* 2013; 126: 2403-2408 [PMID: 23823808]
- 30 Katsinelos P, Fasoulas K, Paroutoglou G, Chatzimavroudis G, Beltsis A, Terzoudis S, Katsinelos T, Dimou E, Zavos C, Kaltsa A, Kountouras J. Combination of diclofenac plus somatostatin in the prevention of post-ERCP pancreatitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Endoscopy* 2012; 44: 53-59 [PMID: 22198776 DOI: 10.1055/s-0031-1291440]
- 31 Bai Y, Gao J, Zou DW, Li ZS. Prophylactic octreotide administration does not prevent post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Pancreas* 2008; 37: 241-246 [PMID: 18815543 DOI: 10.1097/MPA.0b013e31816c90a1]
- 32 Zhang Y, Chen QB, Gao ZY, Xie WF. Meta-analysis: octreotide prevents post-ERCP pancreatitis, but only at sufficient doses. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 29: 1155-1164 [PMID: 19302265 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2009.03991.x]
- 33 Uchino R, Isayama H, Tsujino T, Sasahira N, Ito Y, Matsubara S, Takahara N, Arizumi T, Toda N, Mohri D, Togawa O, Yagioka H, Yanagihara Y, Nakajima K, Akiyama D, Hamada T, Miyabayashi K, Mizuno S, Kawakubo K, Kogure H, Sasaki T, Yamamoto N, Nakai Y, Hirano K, Tada M, Koike K. Results of the Tokyo trial of prevention of post-ERCP pancreatitis with risperidone-2: a multicenter, randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial. *Gastrointest Endosc* 2013; 78: 842-850 [PMID: 23910063 DOI: 10.1016/j.gie.2013.06.028]
- 34 Tsujino T, Isayama H, Nakai Y, Ito Y, Togawa O, Toda N, Arizumi T, Kogure H, Yamamoto K, Mizuno S, Yashima Y, Yagioka H, Sasaki T, Matsubara S, Yamamoto N, Hirano K, Sasahira N, Tada M, Koike K. The results of the Tokyo trial of prevention of post-ERCP pancreatitis with risperidone (Tokyo P3R): a multicenter, randomized, phase II, non-placebo-controlled trial. *J Gastroenterol* 2013; 48: 982-988 [PMID: 23090004 DOI: 10.1007/s00535-012-0698-5]
- 35 Barkay O, Niv E, Santo E, Bruck R, Hallak A, Konikoff FM. Low-dose heparin for the prevention of post-ERCP pancreatitis: a randomized placebo-controlled trial. *Surg Endosc* 2008; 22: 1971-1976 [PMID: 18214607 DOI: 10.1007/s00464-007-9738-2]
- 36 Li S, Cao G, Chen X, Wu T. Low-dose heparin in the prevention of post endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2012; 24: 477-481 [PMID: 22293331 DOI: 10.1097/MEG.0b013e328351097f]
- 37 Fluhr G, Mayerle J, Weber E, Aghdassi A, Simon P, Gress T, Seufferlein T, Mössner J, Stallmach A, Rösch T, Müller M, Siegmund B, Büchner-Stuedel P, Zuber-Jerger I, Kantowski M, Hoffmeister A, Rosendahl J, Linhart T, Maul J, Czako L, Hegyi P, Kraft M, Engel G, Kohlmann T, Glitsch A, Pickartz T, Budde C, Nitsche C, Storck K, Lerch MM. Pre-study protocol MagPEP: a multicentre randomized controlled trial of magnesium sulphate in the prevention of post-ERCP pancreatitis. *BMC Gastroenterol* 2013; 13: 11 [PMID: 23320650 DOI: 10.1186/1471-230X-13-11]
- 38 Ding X, Chen M, Huang S, Zhang S, Zou X. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for prevention of post-ERCP pancreatitis: a meta-analysis. *Gastrointest Endosc* 2012; 76: 1152-1159 [PMID: 23164513 DOI: 10.1016/j.gie.2012.08.021]
- 39 Elmunzer BJ, Waljee AK, Elta GH, Taylor JR, Fehmi SM, Higgins PD. A meta-analysis of rectal NSAIDs in the prevention of post-ERCP pancreatitis. *Gut* 2008; 57: 1262-1267 [PMID: 18375470 DOI: 10.1136/gut.2007.140756]
- 40 Zheng M, Bai J, Yuan B, Lin F, You J, Lu M, Gong Y, Chen Y. Meta-analysis of prophylactic corticosteroid use in post-ERCP pancreatitis. *BMC Gastroenterol* 2008; 8: 6 [PMID: 18271973 DOI: 10.1186/1471-230X-8-6]
- 41 Bai Y, Gao J, Shi X, Zou D, Li Z. Prophylactic corticosteroids do not prevent post-ERCP pancreatitis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Pancreatol* 2008; 8: 504-509 [PMID: 18765955 DOI: 10.1159/000151999]
- 42 Law R, Leal C, Dayyeh BA, Leise MD, Balderramo D, Baron TH, Cardenas A. Role of immunosuppression in post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis after liver transplantation: a retrospective analysis. *Liver Transpl* 2013; 19: 1354-1360 [PMID: 24115362 DOI: 10.1002/lt.23758]
- 43 Gu WJ, Wei CY, Yin RX. Antioxidant supplementation for the prevention of post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutr J* 2013; 12: 23 [PMID: 23398675 DOI: 10.1186/1475-2891-12-23]
- 44 Abbasnazar M, Mohammad Alizadeh AH, Moshiri K, Pourhoseingholi MA, Zali MR. Does allopurinol prevent post endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis? A randomized double blind trial. *Acta Med Iran* 2011; 49: 579-583 [PMID: 22052140]
- 45 Mohseni Salehi Monfared SS, Vahidi H, Abdolghaffari AH, Nikfar S, Abdollahi M. Antioxidant therapy in the management of acute, chronic and post-ERCP pancreatitis: a systematic review. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 4481-4490 [PMID: 19777606]
- 46 van Westerloo DJ, Rauws EA, Hommes D, de Vos AF, van der Poll T, Powers BL, Fockens P, Dijkgraaf MG, Bruno MJ. Pre-ERCP infusion of semapimod, a mitogen-activated protein kinases inhibitor, lowers post-ERCP hyperamylasemia but not pancreatitis incidence. *Gastrointest Endosc* 2008; 68: 246-254 [PMID: 18455169 DOI: 10.1016/j.gie.2008.01.034]
- 47 Sherman S, Cheng CL, Costamagna G, Binmoeller KF, Poespoek A, Aithal GP, Kozarek RA, Chen YK, Van Steenberg W, Tenner S, Freeman M, Monroe P, Geffner M, Deviere J. Efficacy of recom-

- binant human interleukin-10 in prevention of post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis in subjects with increased risk. *Pancreas* 2009; 38: 267-274 [PMID: 19214137 DOI: 10.1097/MPA.0b013e31819777d5]
- 48 Sherman S, Alazmi WM, Lehman GA, Geenen JE, Chuttani R, Kozarek RA, Welch WD, Souza S, Pribble J. Evaluation of recombinant platelet-activating factor acetylhydrolase for reducing the incidence and severity of post-ERCP acute pancreatitis. *Gastrointest Endosc* 2009; 69: 462-472 [PMID: 19231487 DOI: 10.1016/j.gie.2008.07.040]
- 49 Shah TU, Liddle R, Branch MS, Jowell P, Obando J, Poleski M. Pilot study of Aprepitant for prevention of post-ERCP pancreatitis in high risk patients: a phase II randomized, double-blind placebo controlled trial. *JOP* 2012; 13: 514-518 [PMID: 22964958]
- 50 Yuhara H, Ogawa M, Kawaguchi Y, Igarashi M, Shimosegawa T, Mine T. Pharmacologic prophylaxis of post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis: protease inhibitors and NSAIDs in a meta-analysis. *J Gastroenterol* 2014; 49: 388-399 [PMID: 23720090 DOI: 10.1007/s00535-013-0834-x]
- 51 Zhang ZF, Yang N, Zhao G, Zhu L, Zhu Y, Wang LX. Preventive effect of ulinastatin and gabexate mesylate on post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis. *Chin Med J (Engl)* 2010; 123: 2600-2606 [PMID: 21034635]
- 52 Seta T, Noguchi Y. Protease inhibitors for preventing complications associated with ERCP: an updated meta-analysis. *Gastrointest Endosc* 2011; 73: 700-706.e1-2 [PMID: 21145053 DOI: 10.1016/j.gie.2010.09.022]
- 53 Chen S, Shi H, Zou X, Luo H. Role of ulinastatin in preventing post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis: the Emperor's New Clothes or Aladdin's Magic Lamp? *Pancreas* 2010; 39: 1231-1237 [PMID: 20531245 DOI: 10.1097/MPA.0b013e3181dc67e7]

编辑 郭鹏 电编 鲁亚静



# 胰腺癌早期诊断的研究进展

纪道林, 李春龙, 崔云甫

## ■背景资料

胰腺癌是常见的胰腺肿瘤, 是一种恶性程度很高, 诊断和治疗都很困难的消化系恶性肿瘤, 约90%起源于腺管上皮。其发病率和死亡率近年来明显上升, 5年生存率<1%, 因临床表现隐匿及早期诊断困难而致预后极差。在胰腺癌早期进行确诊能明显改善预后, 因此如何对其进行有效的早期诊断已成为近年来国内外研究的热点。

## ■同行评议者

朱亮, 副教授, 大连医科大学生理教研室

纪道林, 李春龙, 崔云甫, 哈尔滨医科大学附属第二医院普外科 黑龙江省哈尔滨市 150086

纪道林, 在读硕士, 主要从事胰腺癌的临床和基础研究。

黑龙江省科技计划基金资助项目, No. GC12C304-1

作者贡献分布: 本文综述由纪道林完成; 李春龙与崔云甫审校。

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

电话: 0451-86605113

收稿日期: 2014-03-12 修回日期: 2014-04-05

接受日期: 2014-04-17 在线出版日期: 2014-06-18

## Early diagnosis of pancreatic cancer

Dao-Lin Ji, Chun-Long Li, Yun-Fu Cui

Dao-Lin Ji, Chun-Long Li, Yun-Fu Cui, Department of General Surgery, the Second Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150086, Heilongjiang Province, China  
Supported by: the Science and Technology Program of Heilongjiang Province, No. GC12C304-1

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

Received: 2014-03-12 Revised: 2014-04-05

Accepted: 2014-04-17 Published online: 2014-06-18

## Abstract

Pancreatic cancer is a common malignancy of the pancreas, with about 90% originating in the glandular epithelium. As a highly malignant gastrointestinal tumor, pancreatic cancer is difficult to diagnose and treat. The silent nature of the clinical manifestations and the difficulty of early diagnosis lead to a poor prognosis. In recent years, the incidence rate and mortality rate have increased significantly, with the 5-year survival rate being less than 1%. It is evident that early diagnosis is an effective strategy to improve the prognosis and therefore has become a hotspot of research. This article reviews the progress in early diagnosis of pancreatic cancer in terms of imageological diagnosis, serological examinations and genomic testing as well as the screening of high-risk populations.

© 2014 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Pancreas; Pancreatic cancer; Tumor; Early diagnosis

Ji DL, Li CL, Cui YF. Early diagnosis of pancreatic cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(17): 2406-2413 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/2406.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i17.2406>

## 摘要

胰腺癌是常见的胰腺肿瘤, 是一种恶性程度很高、诊断和治疗都很困难的消化系恶性肿瘤, 约90%起源于腺管上皮。其发病率和死亡率近年来明显上升, 5年生存率<1%, 因临床表现隐匿及早期诊断困难而致预后极差。在胰腺癌早期进行确诊能明显改善预后, 因此如何对其进行有效的早期诊断已成为近年来国内外研究的热点。本文就胰腺癌的影像学检查、血清学检查、基因组学检查及胰腺癌高危人群的筛查方面的研究进展作一综述。

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 胰腺; 胰腺癌; 肿瘤; 早期诊断

**核心提示:** 胰腺癌是常见的胰腺恶性肿瘤, 因临床表现隐匿及早期诊断困难而致预后极差。在胰腺癌早期进行确诊能明显改善预后, 因此如何进行有效的早期诊断已成为近年来国内外研究的热点。本文就胰腺癌影像学检查、血清学检查、基因组学检查及胰腺癌高危人群的筛查方面的研究进展作一综述。

纪道林, 李春龙, 崔云甫. 胰腺癌早期诊断的研究进展. *世界华人消化杂志* 2014; 22(17): 2406-2413 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/2406.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i17.2406>

## 0 引言

胰腺癌是一种恶性程度很高的肿瘤, 其年死亡率几乎等于其发病率, 世界范围内, 胰腺癌在引起男性和女性因癌症死亡的原因中分别排名第8位和第9位<sup>[1]</sup>。尽管胰腺癌在胃肠道恶性肿瘤中未排名前列, 但根据近几年几个亚太地区癌症

登记记录显示, 其年龄标准化发病率几乎增加至每年4/100000-10/100000, 是世界上重要的癌症之一<sup>[2]</sup>. 基于发达国家的统计, 估计有近75%的患者在确诊胰腺癌后1年内死亡, 约有4%的患者在确诊后能生存5年<sup>[3]</sup>. 能早期诊断并且根治性切除的患者, 其5年生存率也<20%<sup>[3]</sup>. 在日本, 胰腺癌是引起癌症死亡的第5大原因, 最新统计显示, 其5年生存率为5.5%, 每年有超过26000例死于胰腺癌<sup>[4]</sup>. 在中国, 仅有8%-10%的胰腺癌患者能在确诊后的1年存活, 平均存活期为4-5 mo<sup>[5]</sup>, 98%-99%的患者会在5年之内死亡. 如此差的预后与胰腺癌本身临床表现的隐匿性有直接关系, 患者通常很晚出现明显的临床症状, 比如梗阻性黄疸、腹痛和体质量下降, 此时为胰腺癌进展期, 已经没有治疗的可能性了. 因此, 提高胰腺癌早期诊断, 对于预后的提高有重要意义. 胰腺癌早期诊断的难题还在于进一步通过手术切除肿瘤. 和其他肿瘤治疗相比较, 比如结肠癌、结肠息肉等, 胰腺切除术后各种并发症发生率以及死亡率都较高.

## 1 早期胰腺癌定义

胰腺癌的早期诊断对于提高预后具有重要意义, Moossa等<sup>[6]</sup>提出, 早期胰腺癌是指肿瘤直径≤2 cm、局限于胰腺实质内、无胰外浸润及淋巴结转移, 相当于TNM分期中的T1a期. 有研究报告直径≤2 cm的胰腺癌术后5年生存率为19%-41%, 直径在1-2 cm的胰腺癌多已有局部淋巴结、血管和神经等部位侵犯, 术后5年生存率与进展期胰腺癌相比无明显差异; 而直径≤1 cm的微小胰腺癌术后5年生存率可达到67%, 故认为将直径≤1 cm定义为早期胰腺癌更为恰当<sup>[7]</sup>.

## 2 临床表现诊断(clinical symptoms)

单纯地通过临床表现来早期诊断胰腺癌是不可能的, 由于肿瘤的位置和疾病的不同阶段, 胰腺癌的临床表现有很大的不同, 腹痛、体质量下降、腹泻及一些其他疾病普遍性临床表现通常没有特异性, 并且这些临床表现也预示着此时胰腺癌已是晚期. 梗阻性黄疸的症状出现在肿瘤位于胰头部的胰腺癌患者, 通常此时肿瘤体积已经较大压迫胆总管甚至十二指肠. 位于胰腺体尾部的肿瘤, 通常表现为腹痛和体质量下降. 在胰腺癌中疼痛症状十分普遍(>80%, ≤85%), 这种疼痛一般表现为来自上腹部深部的钝痛, 并向背部放射. 有很少一部分的胰腺癌会

引起胃肠道出血症状<sup>[8,9]</sup>. 有超过80%的胰腺癌患者伴有高血糖和糖尿病症状, 并且晚发性糖尿病, 尤其是对于老年患者而言, 也被认为是胰腺癌的先兆. 其他的一些系统症状和体征包括, 乏力、厌食、浅静脉血栓形成、脂膜炎、肝功能异常和腹围增大.

## 3 影像学诊断(radiological imaging)

近些年影像学的快速发展, 为早期诊断胰腺癌提供了重要手段. 通常微小胰腺癌(直径<1 cm)无局部淋巴结侵犯, 可以进行根治性切除获得长期生存率<sup>[10]</sup>. 因此, 急需找到一种诊断方式, 达到这一目的. 当前, 除了超声内镜(endoscopic ultrasound, EUS), 其他的影像学诊断方式, 如腹部超音波, 电脑断层扫描(computed tomography, CT)和磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)都无法单独可靠地检测出这种微小的病变<sup>[11]</sup>.

3.1 内镜逆行胰胆管造影(endoscopic retrograde cholangiopancreatography, ERCP)和EUS 通过利用ERCP使得EUS检查得到了进一步发展. 在美国华盛顿大学<sup>[12]</sup>的一项关于侦测胰腺微小发育异常的研究中, ERCP意外地发现胰管的异常(狭窄或者扩展)以及胰管的充填不佳. 胰腺导管内乳头状黏液性肿瘤(一个已知的癌前病变)的特征性发现对于胰腺癌早期诊断是非常有帮助的<sup>[13]</sup>. 其他还应该通过EUS进行诊断的疾病为胰腺炎, 无论是酒精引起的还是遗传性胰腺炎, 因为胰腺炎病变可以掩盖早期胰腺上皮内瘤变, 还能表现出胰腺癌的假象. 由于可能有局灶性病变的存在, 区分胰腺癌和自身免疫性胰腺炎之间的差异是一个难题<sup>[14]</sup>. 超声内镜的最新发展, 包括使用对比增强谐波超声内镜可以帮助克服这些困难, 使得胰腺癌早期诊断更为明确<sup>[15,16]</sup>. 和过去相比, 采用ERCP诊断胰腺癌显著地减少. 由于ERCP术后可能引起胰腺炎, 因此目前其主要应用在梗阻性疾病患者中安放支架; 至于ERCP的诊断角色, 已经被EUS和MRCP逐步取代<sup>[17]</sup>.

3.2 MRI 在胰腺癌的研究中, MRI已经成为胰腺癌诊断的重要工具. 由于其较高的软组织对比性和多种类型数据的可获得性, MRI对胰腺肿瘤的诊断要优于CT, 尤其对于小的、非轮廓变形的癌症性病变、肝脏转移和血管侵犯的探查更为明确<sup>[18,19]</sup>. 由于胰腺腺泡中水性蛋白质的存在, 正常胰腺实质在非对比增强T1加权像上呈现高信号, 而胰腺癌在平扫和增强后T1加权脂肪抑

## ■ 研发前沿

目前对胰腺癌早期进行诊断依然困难, 研究目前主要围绕在影像学检查、血清学检查及胰腺癌高危人群的筛查方面. 多种影像学方法的有效联合、寻找新型肿瘤标志物、探索胰腺癌相关基因、如何在高危人群中有效筛查是现阶段研究的热点问题.

### ■ 相关报道

国内外研究表明,如Khean-Lee等报道,对于胰腺癌早期微小病变,除了超声内镜(endoscopic ultrasound, EUS),其他的影像学诊断方式都无法单独可靠地检测出这种微小的病变;血清学和基因组学方面,PAM4、MUC-1、REG4等新型肿瘤标志物,*K-ras*、*ZIP4*、*PDX-1*等基因研究也对指导临床进行有效诊断有重要意义。

制图像上常表现为低信号(甚至正常)强度的病变,因为胰腺肿瘤存在相对丰富的纤维间质<sup>[19,20]</sup>。近些年多种技术的发展使得MRI在诊断领域有了很大的发展。3D梯度回波体现得尤为明显,因为他具有更好的信号噪声比,这允许切片薄至2 mm和更均匀脂肪饱和度<sup>[21]</sup>。最近的一项研究表明,应用新近研发的3.0T MR设备并采用高b值弥散加权成像对于鉴别慢性胰腺炎病变与胰腺癌有很大帮助<sup>[22]</sup>。然而,通过这一复杂方法能否有效地检测出<1 cm病变的研究,还有待继续观察。

**3.3 CT 在胰腺癌研究中**, CT是一种被广泛应用和验证的工具<sup>[17,20]</sup>。对于那些伴有胰腺癌症状、怀疑患有胰腺癌的患者而言,首先应当进行CT检查,CT不仅可以检查胰腺肿瘤的存在,还可以对是否可切除进行评估、检查肝脏是否有转移瘤。近些年,随着科学技术的发展进步,其敏感性和特异性都有了很大的提升。多排CT允许对更大体积的胰腺组织进行成像,同时可以在较短的时间内采集胰腺动静脉期图像,并且区分主胰管和小的实质性团块。各机构之间的胰腺成像方案可以有所不同,但有几个原则应该遵守,以保证胰腺疾病诊断的最佳收益率。从内脏动脉供血于胰腺,胰腺强化峰值出现在主动脉强化峰值(动脉期)之后,肝脏强化峰值(肝脏期)之前<sup>[20]</sup>。研究表明,这个时期是胰腺肿瘤组织与周围实质对比度最大的时期,借此来评估血管受侵犯的情况<sup>[20]</sup>。由于灌注不足,胰腺癌通常在CT上通常表现为低密度团块,但有时也可表现为与周围正常组织等密度<sup>[17,18,20]</sup>。有的时候只能通过第二征象检测肿瘤的存在,如周围血管的偏差或胰管、胆总管的扩张<sup>[17]</sup>。

CT对于胰腺癌检查的敏感性为89%-97%,对于体积较大的病变敏感性更高<sup>[20]</sup>。Legmann等<sup>[23]</sup>表示,CT对于>1.5 cm的病变检出率为100%,但是对于较小的病变,检出率仅为67%<sup>[23]</sup>。Bronstein等<sup>[24]</sup>发现对于<2.0 cm的病变来说,其敏感性为77%,特异性为100%<sup>[24]</sup>。这些数据可能有一定的偏差,因为他们没有包含患有慢性胰腺炎的患者。一些研究也将径向和线性EUS与螺旋CT进行对比,发现EUS在胰腺癌诊断中同等或优于CT。EUS的敏感性为97%-100%,而CT的敏感性为68%-91%<sup>[18]</sup>。最终,多层CT与EUS进行对比表明,对于CT平扫未见的病变检测,EUS具有完全的优势<sup>[18]</sup>。

比较两种检查在T/N分期方面的差异,证实

了在肿块大小分期方面EUS比CT有着更高的准确率(67% vs 41%,  $P<0.001$ ),但是对于淋巴结分期两者基本一致(EUS vs CT, 44% vs 47%)<sup>[18]</sup>。

**3.4 内镜超声引导下细针穿刺活检(endoscopic ultrasonography guided fine needle aspiration, EUS-FNA) FNA联合EUS为胰腺癌诊断的另一重要手段**,但在进行EUS-FNA操作中,鉴于操作者技术水平、医疗仪器质量等因素,常常不能获得满意诊断图片和体现典型病理特征的活检组织,使EUS-FNA对胰腺癌诊断的敏感性、特异性及准确性有很大差异。在EUS-FNA组织细胞学诊断胰腺癌中,为减少了穿刺的并发症(包括疼痛、出血、针道移行细胞的种植),临床医生常选取较细的穿刺针,常导致获得的穿刺物太少从而影响病理科医生的检查结果。同样,这种病理学诊断也依赖病理科医生的经验,因此为了提高准确性,目前有很多研究在围绕开展*K-ras*等基因检测,来弥补病理学诊断的不足,从而提高胰腺癌早期诊断的效率。

**3.5 正电子发射计算机断层显像(positron emission tomography, PET)** 鉴于空间分辨力较差,PET在胰腺癌的诊断和分期中作用甚微,但是其在远处转移检测,尤其是局部肿瘤复发检测中有很重要的意义<sup>[18,20]</sup>。最近,一项回顾性研究表明,对于局部晚期无法切除的胰腺癌患者,预辐射氟脱氧葡萄糖-PET(fluoro-deoxy-glucose PET, FDG-PET)的参数是作为预后预测的重要工具<sup>[25]</sup>。

最常用的PET放射示踪物为<sup>18</sup>-FDG(一种葡萄糖类似物),通过葡萄糖转运体在细胞内进行转运,并且在肿瘤细胞内高表达<sup>[17,20]</sup>。他对于胰腺癌检测的敏感性为71%-92%,特异性为64%-94%<sup>[17]</sup>。Lytras等<sup>[26]</sup>最近报道了一例在胰腺癌评估中应用FDG-PET取得的结果,这一结果的准确性和应用CT进行评估相当<sup>[26]</sup>。Fröhlich等<sup>[27]</sup>发现,在肝转移诊断中,整体的特异性为95%,对于较大的病灶更为明确(对于>1 cm的肿块,特异性为97%,然而对于<1 cm的肿块,特异性仅为45%)<sup>[27]</sup>。假阳性的结果通常发生在一些炎症性疾病,如胰腺炎、高血糖等疾病<sup>[17]</sup>。初步的研究表明,在胰腺癌影像学研究中,由FDG-PET提供的功能性信息和CT提供的解剖学信息应该紧密联系在一起。一般来说,PET/CT对胰腺肿块的诊断的阳性和阴性预测值分别是91%和69%,鉴于其对于远处转移诊断的高预测率,在胰腺切除术前这种新颖的方法应该予以考虑<sup>[28]</sup>。

表 1 糖类抗原19-9的优缺点

优点	缺点
可以对治疗中的患者进行监测	不适用于胰腺癌的筛查及诊断
可以被用于预后评估	路易斯(Lewis)血型依赖(不考虑肿瘤体积, Le <sup>a-b</sup> 的患者不表达)
为治疗决策的选择提供帮助	对于早期的胰腺癌不敏感

4 血清学诊断(biomarkers)

鉴于其较低的花费和低创伤性, 在早期胰腺癌诊断研究中, 血清学标志物检测被认为是一种理想化的方法. 在过去的十年里, 关于胰腺癌血清学诊断的研究一直发展, 有很多出版物都在论述各自观点与研究成果.

4.1 糖类抗原19-9(carbohydrate antigen 19-9, CA19-9)和癌胚抗原(carcino-embryonic antigen, CEA) 目前被广泛应用于临床诊断胰腺癌的肿瘤标志物有CA19-9和CEA, 但是在胰腺癌早期诊断筛查方面, 这两种标志物都有各自的缺陷. CA19-9是1981年人们在寻找一种比CEA更可靠用于胃肠道癌症诊断的标志物时被发现的. 尽管CA19-9最初被认为是结直肠癌诊断的肿瘤标志物, 但很快研究表明将其用于胰腺癌诊断的标志物更为合适. 在对两个大型文献综述的汇总研究中, 作者发现CA19-9也有一定范围的敏感性和特异性, 平均敏感性为80%, 特异性为86%<sup>[29]</sup>. 但CA19-9也有其缺陷, 在一些非恶性肿瘤的疾病中, 如急性胆管炎、胰腺炎, 都可能伴有CA19-9的升高<sup>[30,31]</sup>. 其他恶性肿瘤也可能伴有CA19-9的升高, 例如有2/3的胆管癌患者和1/2的肝细胞癌患者伴有CA19-9升高<sup>[29]</sup>. 低分化的胰腺癌与中、高分化的胰腺癌相比, CA19-9升高的更不明显. 并且, CA19-9对于早期胰腺肿瘤和癌前病变的敏感性很低<sup>[32]</sup>. 表1为CA19-9在胰腺癌诊断与治疗中的优缺点. 因此, 目前CA19-9没有作为对无症状人群进行筛查的生物学标志物, 而是被应用于那些有症状患者的检查和帮助医生鉴别胰腺炎患者与胰腺癌患者.

CEA是一种糖蛋白, 是1965年Gold和Freedman<sup>[33]</sup>在人类结肠癌研究中发现的. CEA是第一个被用于检测胰腺癌的肿瘤标志物, 一个汇总了13个已发表报告的分析阐明, 在1323例患者中, CEA平均敏感性为54%, 平均特异性为79%, 如此低的敏感性使其无法被用于胰腺癌筛查<sup>[34]</sup>. 并且, 在一些其他肿瘤, 比如乳腺癌、胃癌、结直肠癌也有CEA的表达, 因此, 如此差的特异性

使得CEA同样不能被用于胰腺癌的筛查<sup>[35]</sup>. 因此, 过去的20年中, 在胰腺癌诊断方面CEA被CA19-9所代替. 考虑到CEA不能在胰腺癌诊断中独立使用, 其临床应用可能需要联合其他标志物. 当CEA被与CA19-9联合应用于对123例胰腺癌和58例早期胰腺疾病(如慢性胰腺炎、胰腺假性囊肿)进行诊断时, 其敏感性和特异性分别是86%和72%, 与孤立的使用CEA进行诊断有明显的提高<sup>[36]</sup>.

4.2 新型肿瘤标志物 在胰腺癌早期诊断过程中也同时对其他一些标志物进行了研究, 大量基于蛋白质和基于DNA的标志物被调查研究, 但其中大部分仍处于 I 期或 II 研究中. 在胰腺癌标志物研究中, 很多都是针对黏蛋白-1(mucin 1, MUC-1)的糖类抗原, 以提高CA19-9在胰腺癌诊断中的效率. 例如美国新泽西州癌症中心Gold报告, 单克隆抗体PAM4在胰腺癌中对MUC-1糖蛋白探测的特异性明显高于在其他肿瘤中, 利用这一抗体可以在患者的血清样本中检测出一种独特的抗原-PAM4-抗原, 免疫组织化学研究结果提示该特异性抗原在健康人群中不表达, 仅罕见于胰腺癌患者中<sup>[37]</sup>. 既往免疫组织化学研究显示, PAM4这一标志物在87%的胰腺恶性肿瘤中予以表达, 而在相对照的胰腺炎样本中不予表达<sup>[38,39]</sup>; PAM4-抗原检测胰腺癌的敏感性和特异性分别为77%和95%; 最近一项研究是分析比较PAM4和CA19-9分别在胰腺癌患者、其他类型癌症、胰腺良性病变、健康人群中的敏感性和和特异性, 免疫统计分析表明, 两者在检测胰腺导管腺癌包括早期病变的敏感性基本一致. 然而, 特异性方面, 尤其是考虑到慢性胰腺炎, CA19-9明显比PAM4低很多(68% vs 86%,  $P = 0.014$ ). 最后, 进行两种标志物联合分析表明, 将CA19-9与PAM4联合起来可以提高胰腺导管腺癌检出率(84%), 特异性也没有明显降低(83%)<sup>[40]</sup>. 在胰腺癌鉴别诊断中, 利用酶联免疫吸附法(enzyme linked immunosorbent assay, ELISA)对血液循环中MUC-1表原决定簇的检测

■创新盘点

本文对近年来胰腺癌早期诊断进展进行了综述, 其中EUS检查、各种影像学方法的有效联合为影像学热点; 基因组学和血清学方面围绕在新型基因如*K-ras*、*ZIP4*、*PDX-1*和新型标志物如PAM4、MUC-1、REG4的研究, 其中基因组学研究为近2年肿瘤研究的热议话题. 另一方面, 高危人群筛查一题也被提出, 高危因素要点被不断完善.

### ■应用要点

通过整理近年来胰腺癌早期诊断的方式方法,为提升临床胰腺癌诊断提供了一定的理论指导,方便医疗界同行了解胰腺癌早期诊断方面的进展。

表 2 胰腺癌风险因素的分类

低风险(<5倍)
男性
黑色人种
犹太人后裔
肥胖
吸烟
糖尿病
幽门螺杆菌感染
一级亲属中有患癌症的(任何癌症)
遗传性非息肉性大肠癌
家族性腺瘤性息肉病(familial adenomatous polyposis, FAP)
一级亲属中有1个人患过胰腺癌
中风险(5-10倍)
一级亲属中有2个人患过胰腺癌
囊性纤维化病
慢性胰腺炎
BRCA2突变基因携带者
高风险(>10倍)
伴有p16胚系突变的家族性非典型多痣黑色素瘤综合征(FAMMM)家族中,在一级或二级亲属中有至少1个人患过胰腺癌
黑斑息肉病(Peutz-Jeghers)
遗传性胰腺炎
一级、二级、三级亲属中有共超过3个人患过胰腺癌
极大可能: BRCA1和BRCA2突变基因携带者的一级或二级亲属中至少有1个人患过胰腺癌

本表引来源于第四届国际胰腺遗传性疾病研讨会公布的最新胰腺癌风险因素结果。

的敏感性和特异性都要高于CA19-9<sup>[41]</sup>。

同时, Takayama等<sup>[42]</sup>也在评估其他标志物的应用价值,也就是所谓的人胰岛再生性蛋白4(regenerating islet-derived 4, REG4)。REG4是一种新型再生蛋白,在消化系器官的组织再生和炎症中发挥重要作用<sup>[43,44]</sup>。这一研究揭示,与健康对照组相比较,REG4的敏感性、特异性、精确度分别是94.9%、64%和77.5%。研究者们也通过癌症分期对REG4水平进行分组,发现相对于健康对照组,癌症I期和II期患者体内的REG4水平明显升高。研究同时表明,在鉴别胰腺癌患者和健康人群中应用REG4也要优于CA19-9<sup>[42,45]</sup>。

鉴于各种标志物的敏感性和特异性差异,在早期胰腺癌诊断中单独应用生物学标志物仍然是不可行的。

### 5 基因组学诊断(genomics)

肿瘤是一种基因异常性疾病,异常基因表达导

致其编码蛋白质功能异常,最终损伤细胞的功能产生疾病。近10年基因组测序技术有了长足的发展,新一代基因组测序技术不仅其测序周期明显缩短,测序费用显著降低,而且对全基因组范围的表现遗传学和转录组学等进行了深入研究。随着后基因组时代的来临,未来将对基因组表达调控及编码蛋白所产生的功能进行深入研究,有利于阐述疾病的发病机制,为临床应用打下坚实基础。因此,全基因组测序有助于深入研究胰腺癌的发病机制,在不久的将来,指导个体化治疗。研究证实许多基因突变,如*K-ras*、*SMAD4*、*CDKN2A(p16)*和*TP53(p53)*, 密切参与胰腺癌的发生发展。尤其*K-ras*基因是目前研究最多,并且认为与胰腺癌关系最为密切的原癌基因之一,由于在胰腺癌及具有胰腺癌高易感性人群中*K-ras*基因突变率极高,越来越多的学者开始强调依靠检测*K-ras*基因的突变来达到早期诊断胰腺癌的目的<sup>[46,47]</sup>。深入研究这些基因突变的功能可进一步明确胰腺癌的发病机制及有助于开发胰腺癌诊断标志物和治疗靶点。近年发现一些新的胰腺癌相关基因,比如过表达ZIP4和PDX-1促进胰腺癌的生长。

随着海量基因组数据的产生,如何高效地进行数据分析并指导临床是目前面临的主要挑战。并且对于胰腺癌的基因组学研究还停留在实验室研究阶段,想要投入临床对早期胰腺癌进行诊断依然不可行。

### 6 对胰腺癌高危人群的筛查(high-risk groups)

一般来说,胰腺癌筛查主要针对的是高风险人群。第四届国际胰腺遗传性疾病研讨会公布的最新胰腺癌风险因素结果如表2<sup>[48]</sup>,最主要的风险是基因遗传因素,包括*BRCA1*、*BRCA2*、*p16/CDKN2A*、*STK11/LKB1*和*PRSSI*的突变,同时遗传相关性胰腺炎、遗传相关性乳腺癌、黑斑息肉病(Peutz-Jeghers)和家族性非典型多痣黑色素瘤综合征(familial atypical multiple mole melanoma, FAMMM)也是引起胰腺癌的高危因素。另一方面,对于有家族性胰腺癌遗传基础的家属,也就是家族中有至少2个一级亲属患有胰腺癌但没有发生其他癌症或家族性疾病的,尚未阐明。一项以加拿大社区为基础的研究<sup>[49]</sup>表明7.8%的胰腺癌患者有明确家族史,相对的,有10%的胰腺癌具有家族性因素<sup>[50]</sup>。

目前,各种影像学手段被用于尝试在高危人群中进行胰腺早期病变的探查,这些影像学

手段包括CT、MRI、ERCP、EUS, 甚至在一些确定为胰腺癌高危因素的人群中行剖腹探查部分胰腺切除术<sup>[51,52]</sup>。在适当的遗传咨询后, 可以对一些突变进行基因学检测, 如*BRCA1*、*BRCA2*、*PRSS1*。然而这些测试都不是现成的, 考虑到高风险人群的遗传异质性和尚未完善的胰腺癌基因谱, 临床上应用这种方法筛查高风险人群依然不可行也不切实际。

## 7 结论

普通人群中进行胰腺癌的检测和筛查是不可行的。在现阶段, 筛选和监控仅限于那些胰腺癌的高发人群。这种高危人群的识别往往是基于家族史和存在明显的遗传性症状, 然而这只存在于少数的胰腺癌患者中。尽管将常规基因检测作为筛查胰腺癌的工具是不可行的, 但是对常见标志物的分析还是有助于增加高风险人群的检出率。在早期胰腺癌诊断中临床评估和使用血清生物标志物仍然是不实际的, 目前为了检测出这种<1 cm的微小胰腺病灶, 只能通过EUS。然而, EUS本身也存在问题, 胰腺肿瘤的过度诊断和误诊就是一个一直存在的难题。随着研究的不断深入, 加强多学科、多领域的合作, 胰腺癌的早期诊断率一定会有所提高。

## 8 参考文献

- Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011; 61: 69-90 [PMID: 21296855 DOI: 10.3322/caac.20107]
- International Agency for Research on Cancer. Cancer incidence in five continents. *Cancer Mondial*. Cited: 2012-10-10. Available from: URL: <http://ci5.iarc.fr/CI5plus/ci5plus.htm>
- Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Murray T, Thun MJ. Cancer statistics, 2008. *CA Cancer J Clin* 2008; 58: 71-96 [PMID: 18287387 DOI: 10.3322/CA.2007.0010]
- Vital Statistics Japan. 2010. Cancer survival (1993-2002). Ministry of Health, Labour and Welfare. Cited: 2012-04-10. Available from: URL: <http://ganjoho.ncc.go.jp/professional/statistics/statistics.html>
- Guo X, Cui Z. Current diagnosis and treatment of pancreatic cancer in China. *Pancreas* 2005; 31: 13-22 [PMID: 15968242 DOI: 10.1097/01.mpa.0000168220.97967.d1]
- Moossa AR, Levin B. The diagnosis of "early" pancreatic cancer: the University of Chicago experience. *Cancer* 1981; 47: 1688-1697 [PMID: 6168357 DOI: 10.1002/1097-0142(19810315)47:6]
- 张群华, 陈宗祐. 努力推进胰腺癌规范治疗. *世界华人消化杂志* 2008; 16: 3819-3821
- Hidalgo M. Pancreatic cancer. *N Engl J Med* 2010; 362: 1605-1617 [PMID: 20427809 DOI: 10.1056/NEJMra0901557]
- Cascinu S, Falconi M, Valentini V, Jelic S. Pancreatic cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2010; 21 Suppl 5: v55-v58 [PMID: 20555103 DOI: 10.1093/annonc/mdq165]
- Ariyama J, Suyama M, Satoh K, Sai J. Imaging of small pancreatic ductal adenocarcinoma. *Pancreas* 1998; 16: 396-401 [PMID: 9548685 DOI: 10.1097/0006676-199804000-00030]
- Goh KL, Yoon BK. Early detection of pancreatic cancer: a possibility in some cases but not a reality in most. *J Dig Dis* 2012; 13: 389-392 [PMID: 22788923 DOI: 10.1111/j.1751-2980.2012.00609.x]
- Brentnall TA, Bronner MP, Byrd DR, Haggitt RC, Kimmey MB. Early diagnosis and treatment of pancreatic dysplasia in patients with a family history of pancreatic cancer. *Ann Intern Med* 1999; 131: 247-255 [PMID: 10454945 DOI: 10.7326/0003-4819-131-4-199908170-00003]
- Canto MI, Goggins M, Hruban RH, Petersen GM, Giardiello FM, Yeo C, Fishman EK, Brune K, Axilbund J, Griffin C, Ali S, Richman J, Jagannath S, Kantsevoy SV, Kalloo AN. Screening for early pancreatic neoplasia in high-risk individuals: a prospective controlled study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 766-781; quiz 665 [PMID: 16682259 DOI: 10.1016/j.cgh.2006.02.005]
- Gong PL, Liu TT, Shen XZ. Differentiation of autoimmune pancreatitis with pancreatic carcinoma remains a challenge to physicians. *J Dig Dis* 2012; 13: 267-273 [PMID: 22500789 DOI: 10.1111/j.1751-2980.2012.00582.x]
- Larghi A, Verna EC, Lecca PG, Costamagna G. Screening for pancreatic cancer in high-risk individuals: a call for endoscopic ultrasound. *Clin Cancer Res* 2009; 15: 1907-1914 [PMID: 19276278 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-08-1966]
- Yasuda I, Iwashita T, Doi S, Nakashima M, Moriwaki H. Role of EUS in the early detection of small pancreatic cancer. *Dig Endosc* 2011; 23 Suppl 1: 22-25 [PMID: 21535195 DOI: 10.1111/j.1443-1661.2011.01113.x]
- Michl P, Pauls S, Gress TM. Evidence-based diagnosis and staging of pancreatic cancer. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2006; 20: 227-251 [PMID: 16549326 DOI: 10.1016/j.bpg.2005.10.005]
- Săftoiu A, Vilmann P. Role of endoscopic ultrasound in the diagnosis and staging of pancreatic cancer. *J Clin Ultrasound* 2009; 37: 1-17 [PMID: 18932265 DOI: 10.1002/jcu.20534]
- Vachiranubhap B, Kim YH, Balci NC, Semelka RC. Magnetic resonance imaging of adenocarcinoma of the pancreas. *Top Magn Reson Imaging* 2009; 20: 3-9 [PMID: 19687720 DOI: 10.1097/RMR.0b013e3181b48392]
- Wong JC, Lu DS. Staging of pancreatic adenocarcinoma by imaging studies. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008; 6: 1301-1308 [PMID: 18948228 DOI: 10.1016/j.cgh.2008.09.014]
- Lall CG, Howard TJ, Skandarajah A, DeWitt JM, Aisen AM, Sandrasegaran K. New concepts in staging and treatment of locally advanced pancreatic head cancer. *AJR Am J Roentgenol* 2007; 189: 1044-1050 [PMID: 17954638 DOI: 10.2214/AJR.07.2131]
- Huang WC, Sheng J, Chen SY, Lu JP. Differentiation between pancreatic carcinoma and mass-forming chronic pancreatitis: usefulness of high

**同行评价**  
文章对胰腺癌早期诊断的最新进展进行了综述, 条理清晰, 分析合理。参考文献较新, 所引杂志影响力高。



- b value diffusion-weighted imaging. *J Dig Dis* 2011; 12: 401-408 [PMID: 21955434 DOI: 10.1111/j.1751-2980.2011.00517.x]
- 23 Legmann P, Vignaux O, Dousset B, Baraza AJ, Palazzo L, Dumontier I, Coste J, Louvel A, Roseau G, Couturier D, Bonnin A. Pancreatic tumors: comparison of dual-phase helical CT and endoscopic sonography. *AJR Am J Roentgenol* 1998; 170: 1315-1322 [PMID: 9574609 DOI: 10.2214/ajr.170.5.9574609]
  - 24 Bronstein YL, Loyer EM, Kaur H, Choi H, David C, DuBrow RA, Broemeling LD, Cleary KR, Charnsangavej C. Detection of small pancreatic tumors with multiphasic helical CT. *AJR Am J Roentgenol* 2004; 182: 619-623 [PMID: 14975959 DOI: 10.2214/ajr.182.3.1820619]
  - 25 Schellenberg D, Quon A, Minn AY, Graves EE, Kunz P, Ford JM, Fisher GA, Goodman KA, Koong AC, Chang DT. 18Fluorodeoxyglucose PET is prognostic of progression-free and overall survival in locally advanced pancreas cancer treated with stereotactic radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 77: 1420-1425 [PMID: 20056345 DOI: 10.1016/j.ijrobp.2009.06.049]
  - 26 Lytras D, Connor S, Bosonnet L, Jayan R, Evans J, Hughes M, Garvey CJ, Ghaneh P, Sutton R, Vinjamuri S, Neoptolemos JP. Positron emission tomography does not add to computed tomography for the diagnosis and staging of pancreatic cancer. *Dig Surg* 2005; 22: 55-61; discussion 62 [PMID: 15838173 DOI: 10.1159/000085347]
  - 27 Fröhlich A, Diederichs CG, Staib L, Vogel J, Beger HG, Reske SN. Detection of liver metastases from pancreatic cancer using FDG PET. *J Nucl Med* 1999; 40: 250-255 [PMID: 10025831]
  - 28 Heinrich S, Goerres GW, Schäfer M, Sagmeister M, Bauerfeind P, Pestalozzi BC, Hany TF, von Schulthess GK, Clavien PA. Positron emission tomography/computed tomography influences on the management of resectable pancreatic cancer and its cost-effectiveness. *Ann Surg* 2005; 242: 235-243 [PMID: 16041214 DOI: 10.1097/01.sla.0000172095.97787.84]
  - 29 Steinberg W. The clinical utility of the CA 19-9 tumor-associated antigen. *Am J Gastroenterol* 1990; 85: 350-355 [PMID: 2183589]
  - 30 Mann DV, Edwards R, Ho S, Lau WY, Glazer G. Elevated tumour marker CA19-9: clinical interpretation and influence of obstructive jaundice. *Eur J Surg Oncol* 2000; 26: 474-479 [PMID: 11016469 DOI: 10.1053/ejso.1999.0925]
  - 31 DiMagno EP, Reber HA, Tempero MA. AGA technical review on the epidemiology, diagnosis, and treatment of pancreatic ductal adenocarcinoma. American Gastroenterological Association. *Gastroenterology* 1999; 117: 1464-1484 [PMID: 10579989 DOI: 10.1016/S0016-5085(99)70298-2]
  - 32 Bünger S, Laubert T, Roblick UJ, Habermann JK. Serum biomarkers for improved diagnostic of pancreatic cancer: a current overview. *J Cancer Res Clin Oncol* 2011; 137: 375-389 [PMID: 21193998 DOI: 10.1007/s00432-010-0965-x]
  - 33 Gold P, Freedman SO. Demonstration of tumor-specific antigens in human colonic carcinomata by immunological tolerance and absorption techniques. *J Exp Med* 1965; 121: 439-462 [PMID: 14270243 DOI: 10.1084/jem.121.3.439]
  - 34 Goonetilleke KS, Siriwardena AK. Systematic review of carbohydrate antigen (CA 19-9) as a biochemical marker in the diagnosis of pancreatic cancer. *Eur J Surg Oncol* 2007; 33: 266-270 [PMID: 17097848 DOI: 10.1016/j.ejso.2006.10.004]
  - 35 Brody JR, Witkiewicz AK, Yeo CJ. The past, present, and future of biomarkers: a need for molecular beacons for the clinical management of pancreatic cancer. *Adv Surg* 2011; 45: 301-321 [PMID: 21954696 DOI: 10.1016/j.yasu.2011.04.002]
  - 36 Duraker N, Hot S, Polat Y, Hübek A, Gençler N, Urhan N. CEA, CA 19-9, and CA 125 in the differential diagnosis of benign and malignant pancreatic diseases with or without jaundice. *J Surg Oncol* 2007; 95: 142-147 [PMID: 17262731 DOI: 10.1002/jso.20604]
  - 37 Gold DV, Goggins M, Modrak DE, Newsome G, Liu M, Shi C, Hruban RH, Goldenberg DM. Detection of early-stage pancreatic adenocarcinoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2010; 19: 2786-2794 [PMID: 20810605 DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-10-0667]
  - 38 Gold DV, Lew K, Maliniak R, Hernandez M, Cardillo T. Characterization of monoclonal antibody PAM4 reactive with a pancreatic cancer mucin. *Int J Cancer* 1994; 57: 204-210 [PMID: 7512537 DOI: 10.1002/ijc.2910570213]
  - 39 Gold DV, Karanjawala Z, Modrak DE, Goldenberg DM, Hruban RH. PAM4-reactive MUC1 is a biomarker for early pancreatic adenocarcinoma. *Clin Cancer Res* 2007; 13: 7380-7387 [PMID: 18094420 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-07-1488]
  - 40 Gold DV, Gaedcke J, Ghadimi BM, Goggins M, Hruban RH, Liu M, Newsome G, Goldenberg DM. PAM4 enzyme immunoassay alone and in combination with CA 19-9 for the detection of pancreatic adenocarcinoma. *Cancer* 2013; 119: 522-528 [PMID: 22898932 DOI: 10.1002/cncr.27762]
  - 41 Gold DV, Modrak DE, Ying Z, Cardillo TM, Sharkey RM, Goldenberg DM. New MUC1 serum immunoassay differentiates pancreatic cancer from pancreatitis. *J Clin Oncol* 2006; 24: 252-258 [PMID: 16344318 DOI: 10.1200/JCO.2005.02.8282]
  - 42 Takayama R, Nakagawa H, Sawaki A, Mizuno N, Kawai H, Tajika M, Yatabe Y, Matsuo K, Uehara R, Ono K, Nakamura Y, Yamao K. Serum tumor antigen REG4 as a diagnostic biomarker in pancreatic ductal adenocarcinoma. *J Gastroenterol* 2010; 45: 52-59 [PMID: 19789838 DOI: 10.1007/s00535-009-0114-y]
  - 43 Hartupee JC, Zhang H, Bonaldo MF, Soares MB, Dieckgraefe BK. Isolation and characterization of a cDNA encoding a novel member of the human regenerating protein family: Reg IV. *Biochim Biophys Acta* 2001; 1518: 287-293 [PMID: 11311942 DOI: 10.1016/S0167-4781(00)00284-0]
  - 44 Watanabe T, Yonekura H, Terazono K, Yamamoto H, Okamoto H. Complete nucleotide sequence of human reg gene and its expression in normal and tumoral tissues. The reg protein, pancreatic stone protein, and pancreatic thread protein are one and the same product of the gene. *J Biol Chem* 1990; 265: 7432-7439 [PMID: 2332435]
  - 45 Takehara A, Eguchi H, Ohigashi H, Ishikawa O, Kasugai T, Hosokawa M, Katagiri T, Nakamura Y, Nakagawa H. Novel tumor marker REG4 detected in serum of patients with resectable pancreatic cancer and feasibility for antibody therapy targeting REG4. *Cancer Sci* 2006; 97: 1191-1197 [PMID: 16918991 DOI: 10.1111/j.1349-7006.2006.00297.x]

- 46 Maluf-Filho F, Kumar A, Gerhardt R, Kubrusly M, Sakai P, Hondo F, Matuguma SE, Artifon E, Monteiro da Cunha JE, César Machado MC, Ishioka S, Forero E. Kras mutation analysis of fine needle aspirate under EUS guidance facilitates risk stratification of patients with pancreatic mass. *J Clin Gastroenterol* 2007; 41: 906-910 [PMID: 18090159 DOI: 10.1097/MCG.0b013e31805905e9]
- 47 Pellisé M, Castells A, Ginès A, Solé M, Mora J, Castellví-Bel S, Rodríguez-Moranta F, Fernández-Esparrach G, Llach J, Bordas JM, Navarro S, Piqué JM. Clinical usefulness of KRAS mutational analysis in the diagnosis of pancreatic adenocarcinoma by means of endosonography-guided fine-needle aspiration biopsy. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17: 1299-1307 [PMID: 12755843 DOI: 10.1046/j.1365-2036.2003.01579.x]
- 48 Brand RE, Lerch MM, Rubinstein WS, Neoptolemos JP, Whitcomb DC, Hruban RH, Brentnall TA, Lynch HT, Canto MI. Advances in counselling and surveillance of patients at risk for pancreatic cancer. *Gut* 2007; 56: 1460-1469 [PMID: 17872573 DOI: 10.1136/gut.2006.108456]
- 49 Ghadirian P, Boyle P, Simard A, Baillargeon J, Maisonneuve P, Perret C. Reported family aggregation of pancreatic cancer within a population-based case-control study in the Francophone community in Montreal, Canada. *Int J Pancreatol* 1991; 10: 183-196 [PMID: 1787333]
- 50 Lynch HT, Smyrk T, Kern SE, Hruban RH, Lightdale CJ, Lemon SJ, Lynch JF, Fusaro LR, Fusaro RM, Ghadirian P. Familial pancreatic cancer: a review. *Semin Oncol* 1996; 23: 251-275 [PMID: 8623061]
- 51 McSweeney SE, O'Donoghue PM, Jhaveri K. Current and emerging techniques in gastrointestinal imaging. *J Postgrad Med* 2010; 56: 109-116 [PMID: 20622390 DOI: 10.4103/0022-3859.65280]
- 52 Galasso D, Carnuccio A, Larghi A. Pancreatic cancer: diagnosis and endoscopic staging. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2010; 14: 375-385 [PMID: 20496552]

编辑 郭鹏 电编 鲁亚静



## 双联抗血小板药物对大鼠胃黏膜损伤的机制

季英兰, 陆伟, 张志广, 李熯, 张雪莲, 刘霞

### ■背景资料

由于经皮冠状动脉介入治疗和植入药物洗脱支架临床应用的增多, 人群中接受双联抗血小板治疗的患者已显著增加. 消化系不良事件也日渐增多. 双联抗血小板药物对胃黏膜损伤表现及机制并不完全清楚, 需要更进一步研究, 以期为临床预防及治疗提供实验室依据.

季英兰, 张志广, 李熯, 张雪莲, 刘霞, 天津医科大学第二医院消化科 天津市 300211

陆伟, 天津市第二人民医院 天津市 300192

季英兰, 住院医师, 主要从事消化系统疾病的研究.

天津市卫生局科技基金资助项目, No. 07KG8

作者贡献分布: 此课题由陆伟、张志广、李熯及季英兰设计与结果判读; 研究过程由季英兰、张雪莲及刘霞操作完成; 数据分析与本文写作由季英兰完成.

通讯作者: 陆伟, 主任医师, 300192, 天津市南开区苏堤路75号, 天津市第二人民医院消化科, jiyinglan521@163.com

收稿日期: 2014-03-16 修回日期: 2014-04-15

接受日期: 2014-04-28 在线出版日期: 2014-06-18

### Gastric mucosal injury induced by dual antiplatelet drugs in rats

Ying-Lan Ji, Wei Lu, Zhi-Guang Zhang, Man Li, Xue-Lian Zhang, Xia Liu

Ying-Lan Ji, Zhi-Guang Zhang, Man Li, Xue-Lian Zhang, Xia Liu, Department of Gastroenterology, the Second Hospital of Tianjin Medical University, Tianjin 300211, China

Wei Lu, the Second People's Hospital of Tianjin, Tianjin 300192, China

Supported by: Science and Technology Foundation of Tianjin Municipal Health Bureau, No. 07KG8

Correspondence to: Wei-Lu, Chief Physician, the Second People's Hospital of Tianjin, 75 Suti Road, Nankai District, Tianjin 300192, China. jiyinglan521@163.com

Received: 2014-03-16 Revised: 2014-04-15

Accepted: 2014-04-28 Published online: 2014-06-18

### Abstract

**AIM:** To investigate the effect of different antiplatelet drugs on gastric mucosal injury in rats and the possible mechanisms involved.

**METHODS:** Eighty 6-7-week-old male SD rats were randomly allocated into four groups. Except a negative control group, the other three groups were given clopidogrel [7.81 mg/(kg·d),  $n = 20$ ], aspirin [10.41 mg/(kg·d),  $n = 20$ ] and clopidogrel plus aspirin ( $n = 20$ ), respectively. The drugs were intragastrically administered once daily, and the negative control group was given normal saline ( $n = 20$ ). All rats received operation after the final intragastric administration to observe gastric injury. The degree of gastric and small intestinal mucosal injury was

assessed by HE staining, and the expression of tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) and interleukin-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) in gastric mucosal cells was detected by immunohistochemistry.

**RESULTS:** The scores of gross and pathological lesions were significantly higher in each drug treatment group than in the negative control group ( $P < 0.01$ ), in the aspirin group than in the clopidogrel group ( $13.4000 \pm 3.28634$  vs  $8.8000 \pm 1.48324$ ,  $P < 0.01$ ), and in the combination group than in the two monotherapy groups ( $P < 0.01$ ). Immunohistochemistry analysis revealed that the expression of TNF- $\alpha$  and IL-1 $\beta$  in the gastric and small intestinal mucosa was significantly higher in each drug treatment group than in the negative control group ( $P < 0.01$ ), in the aspirin group than in the clopidogrel group ( $P < 0.01$ ), and in the combination group than in the two monotherapy groups ( $P < 0.01$ ).

**CONCLUSION:** Routine doses of antiplatelet drugs can cause gastrointestinal injury in rats, and the combination of antiplatelet drugs aggravates the injury compared with monotherapy. The high expression of TNF- $\alpha$  and IL-1 $\beta$  may be involved in mucosal injury induced by antiplatelet drugs.

© 2014 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

**Key Words:** Antiplatelet drugs; Aspirin; Clopidogrel; Gastric mucosa injury

Ji YL, Lu W, Zhang ZG, Li M, Zhang XL, Liu X. Gastric mucosal injury induced by dual antiplatelet drugs in rats. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(17): 2414-2420  
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/2414.asp>  
DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i17.2414>

### 摘要

**目的:** 探讨双联抗血小板药物对大鼠胃黏膜损伤及其可能发生机制.

**方法:** SPF级♂6-7周龄SD大鼠80只, 体质量200-220 g, 随机分为阴性对照组、阿司匹林

### ■同行评议者

王承党, 教授, 福建医科大学附属第一医院消化内科

组、氯吡格雷组、阿司匹林联合氯吡格雷组(以下简称双抗组), 每组20只, 分别予生理盐水、阿司匹林10.41 mg/(kg·d)、氯吡格雷7.81 mg/(kg·d)、阿司匹林联合氯吡格雷灌胃1次/d, 共14 d. 所有大鼠于末次给药后手术, 观察胃的损伤情况, HE染色法评估胃黏膜损伤程度, 免疫组织化学法测定肿瘤坏死因子- $\alpha$ (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )、白介素-1 $\beta$ (interleukin-1 $\beta$ , IL-1 $\beta$ )表达水平的变化.

**结果:** (1)各实验组大鼠胃黏膜的大体和病理损伤均高于阴性对照组(0.0000 $\pm$ 0.00000)( $P<0.01$ ), 且阿司匹林组(13.4000 $\pm$ 3.28634)损伤高于氯吡格雷组(8.8000 $\pm$ 1.48324)( $P<0.01$ ), 双抗组(23.6000 $\pm$ 3.57771)损伤高于阿司匹林组及氯吡格雷组( $P<0.01$ ); (2)免疫组织化学显示: 与对照组(10%)相比, 各实验组大鼠胃黏膜TNF- $\alpha$ 蛋白均呈明显高水平表达( $P<0.01$ ); 阿司匹林组(90%)表达水平高于氯吡格雷组(85%)( $P<0.01$ ), 双抗组(100%)高于阿司匹林组及氯吡格雷组( $P<0.01$ ). 与对照组(5%)相比, 各实验组大鼠胃黏膜IL-1 $\beta$ 蛋白均呈明显高水平表达( $P<0.01$ ); 阿司匹林组(100%)表达水平高于氯吡格雷组(80%)( $P<0.01$ ), 双抗组高于氯吡格雷组( $P<0.01$ ).

**结论:** 常规剂量抗血小板药物的使用可造成大鼠胃黏膜损伤, 联合用药较单一用药造成损伤程度加重, TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 表达增强, 提示这种变化可能参与黏膜的损伤.

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有.

**关键词:** 抗血小板药物; 阿司匹林; 氯吡格雷; 胃黏膜损伤

**核心提示:** 我们用标准剂量阿司匹林、氯吡格雷灌服大鼠, 免疫组织化学法测定肿瘤坏死因子- $\alpha$ (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )、白介素-1 $\beta$ (interleukin-1 $\beta$ , IL-1 $\beta$ )表达, 结果显示, 各实验组胃黏膜中TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 均较对照组呈显著高水平表达, 且阿司匹林组与氯吡格雷组相比呈高水平表达, 双抗组较单用阿司匹林、单用氯吡格雷亦呈明显高水平表达.

季英兰, 陆伟, 张志广, 李煜, 张雪莲, 刘霞. 双联抗血小板药物对大鼠胃黏膜损伤的机制. 世界华人消化杂志 2014; 22(17): 2414-2420 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/2414.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v22.i17.2414>

## 0 引言

随着社会人口老龄化及心脑血管疾病呈现日益

高发的趋势, 越来越多的患者服用抗血小板药物. 在经皮冠状动脉介入治疗(percutaneous coronary intervention, PCI)患者中, 阿司匹林联合氯吡格雷的双联抗血小板治疗已成为预防支架内血栓形成和减少缺血事件的标准治疗方案<sup>[1]</sup>. 由于PCI和植入药物洗脱支架(drug-eluting stent, DES)临床应用的增多, 人群中接受双联抗血小板治疗的患者已显著增加<sup>[2]</sup>. 大量循证医学证据已证实抗血小板药物对心脑血管疾病一级、二级预防的重要性. 由于抗血小板药物的广泛使用, 消化系不良事件也日渐增多<sup>[3]</sup>. 本实验旨在研究双联抗血小板药物对大鼠胃黏膜的损伤, 并探讨可能机制, 以期为临床的预防及治疗提供实验室依据.

## 1 材料和方法

**1.1 材料** SPF级 $\delta$  6-7周龄SD大鼠80只, 体质量200-220 g(天津医科大学药学院动物房提供); 拜阿司匹林肠溶片(拜耳医药保健有限公司); 氢氯吡格雷片(天津腾麟发展有限公司); 依文思蓝100 mL(北京索莱宝科技有限公司); 即用型SP免疫组织化学通用试剂盒(天津市津脉基因测绘技术有限公司); 兔抗大鼠多克隆抗体肿瘤坏死因子- $\alpha$ (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )抗体、兔抗大鼠多克隆抗体白介素-1 $\beta$ (interleukin-1 $\beta$ , IL-1 $\beta$ )(武汉博士得生物工程有限公司).

### 1.2 方法

**1.2.1 动物分组:** 将80只大鼠随机分为4组, 每组20只. A组: 阴性对照组; B组: 阿司匹林组; C组: 氯吡格雷组; D组: 阿司匹林联合氯吡格雷组.

**1.2.2 动物造模:** 四组分别予以生理盐水、阿司匹林10.41 mg/(kg·d)、氯吡格雷7.81 mg/(kg·d)、阿司匹林联合氯吡格雷灌胃, 1次/d, 连续14 d, 以上所有大鼠每次灌胃液体量均按10 mL/kg计算. 造模期间大鼠正常饮食饮水.

**1.2.3 标本制备:** 末次灌胃后所有大鼠禁食不禁水18 h, 以10%水合氯醛按3 mL/kg行腹腔注射麻醉, 分离出胃, 60 min后处死大鼠, 留取胃, 用冰生理盐水冲洗干净后, 置4%甲醛液中固定, 常规石蜡包埋, 切片厚度4  $\mu$ m, 进行HE染色以及免疫组织化学检测TNF- $\alpha$ 、IL-2 $\beta$ 的表达.

**1.2.4 检测指标:** (1)胃黏膜大体观察及评分: 沿胃大弯剪开胃壁并使胃腔黏膜外翻, PBS漂洗胃黏膜3遍后, 以游标卡尺测定溃疡指数, 按Guth标准<sup>[4]</sup>累积计算损伤指数(lesion index, LI): 斑点样损伤 = 1分, 损伤直径(长度) $<1$  mm为2分, 损

## ■ 研发前沿

专门针对阿司匹林和/或氯吡格雷的双抗或单抗治疗与消化系统损伤的研究还甚少. 本实验旨在通过研究阿司匹林、氯吡格雷单药及联合用药对大鼠胃黏膜损伤的表现, 以期为临床的预防及治疗提供实验室依据.

## ■ 相关报道

以往研究阿司匹林与氯吡格雷损伤机制以及肿瘤坏死因子- $\alpha$ (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )、白介素在炎症损伤中的表达情况,但对双联抗血小板引起胃黏膜损伤研究少。

表 1 大鼠胃黏膜损伤指数(Guth评分)

分组	大鼠胃黏膜损伤程度				损伤率(%)
	0级	I级	II级	III-IV级	
对照组	20	0	0	0	0
阿司匹林组	2	3	10	5	90
氯吡格雷组	4	5	9	2	80
双抗组	0	3	6	11	100

伤直径(长度)1-2 mm为3分, 损伤直径(长度)2-4 mm为4分, 损伤直径(长度)>4 mm为5分, 宽度>2 mm的损伤积分值 $\times 2$ ; (2)胃黏膜组织学观察及评分: 以文献报道<sup>[5]</sup>为判断标准, 按照黏膜损伤的程度分为0-IV级。0级: 黏膜组织完好无缺损, 偶见极少数上皮细胞脱落。I级: 黏膜上皮细胞损伤, 胞质有空泡, 肿胀, 核固缩或细胞破碎, 有部分上皮细胞脱落, 但胃小凹无损伤; II级: 除了黏膜上皮细胞广泛损伤外, 胃小凹也有破坏, 损伤区附近可有毛细血管充血, 但胃腺细胞无损伤; III级: 胃腺细胞损伤, 可见腺细胞的胞质有空泡, 核固缩, 或有整层的坏死上皮细胞脱落, 使固有层和腺细胞直接暴露于胃腔, 并可见轻微出血; IV级: 损伤深入腺体深部, 并有部分腺体坏死脱落, 整个胃黏膜广泛出血; (3)免疫组织化学法检测胃黏膜TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 表达: 采用SABC法(按试剂盒说明书)。主要步骤: 石蜡切片常规脱蜡至水, 枸橼酸盐缓冲液中, 于微波炉中低火修复抗原, 3% $H_2O_2$ 封闭内源性过氧化物酶15 min, 滴加一抗(TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 均为1:200稀释)4 $^{\circ}C$ 过夜, 37 $^{\circ}C$ 复温1 h, 滴加生物素标记二抗工作液, 37 $^{\circ}C$  30 min, PBS冲洗, DAB显色3-4 min, 镜下控制显色时间, 苏木精复染、脱水、透明、中性树胶封片。PBS代替一抗作为空白对照。定性判定: 依据阳性细胞数量计分: 阳性细胞数<10%, 计0分; 阳性细胞数10%-25%, 计1分; 阳性细胞数为26%-50%, 计2分; 阳性细胞数为51%-75%, 计3分; 阳性细胞数>75%, 计4分; 依据细胞着色强度计分 无色为0分; 淡黄色为1分; 棕黄为2分; 棕褐为3分; 细胞阳性数量和着色强度两项得分相加: 0-1分为阴性; 2-3分为弱阳性(+); 4-5分为阳性(++); 6-7分为强阳性(+++)。

**统计学处理** 采用SPSS17.0软件进行处理及分析, 计量数据以mean $\pm$ SD表示, 预先检验方差齐性, 如方差齐则多组间均数比较采用两独立样本 $t$ 检验, 如方差不齐则采用秩转换的非参数检验。免疫组织化学数据以mean $\pm$ SD表示, 组间

表 2 各组大鼠胃黏膜组织学损伤程度

分组	大鼠胃黏膜损伤指数
对照组	0.0000 $\pm$ 0.00000
阿司匹林组	13.4000 $\pm$ 3.28634
氯吡格雷组	8.8000 $\pm$ 1.48324
双抗组	23.6000 $\pm$ 3.57771

差异选用两独立样本 $t$ 检验,  $P<0.05$ 为差异有统计学意义。大体及病理损伤评分以中位数及四分位间距表示, 组间比较采用两独立样本秩和检验, 统计量采用Mann-Whitney  $U$ 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 胃黏膜大体表现** 对照组未见黏膜损伤, 阿司匹林组大鼠黏膜表面出现点状糜烂、小溃疡、出血; 氯吡格雷灌胃后大鼠黏膜表面可见散在点状糜烂、出血; 双抗组灌胃后黏膜表面出现糜烂、溃疡、出血。

**2.2 胃黏膜HE染色病理观察** 对照组大鼠胃黏膜正常, 结构层次清楚, 上皮结构完整, 无损伤, 腺体排列整齐, 腺腔整洁, 损伤程度为0级。氯吡格雷组大鼠胃黏膜上皮基本完整、连续, 腺体排列较整齐, 部分上皮细胞脱落、破坏, 胃腺体少量表层坏死, 可见中性粒细胞浸润, 胃黏膜轻微充血, 绝大部分为I-II级的损伤, 极少数为III级以上的损伤; 阿司匹林组大鼠胃黏膜部分上皮细胞脱落、破坏, 胃腺体少量表层坏死, 可见中性粒细胞浸润, 胃黏膜轻微充血, 大部分为I-II级的损伤, 部分为III级以上的损伤; 双抗组大鼠胃黏膜组织结构损伤明显, 部分为I-II级的损伤, 大部分为III-IV级损伤, 在III级以上损伤的切片内伴有炎症反应, 大量上皮细胞坏死脱落, 腺体结构破坏, 组织结构损伤明显, 黏膜下或黏膜内散在广泛出血(表1, 图1)。

**2.3 大体及病理学损伤评分** 各实验组大体和病理评分明显高于对照组( $P = 0.000$ ); 阿司匹林组较氯吡格雷组大体和病理评分为高, 差异具有统计学意义( $P<0.05$ ), 双抗组较阿司匹林组和氯吡格雷组大体和病理评分均明显升高, 差异具有统计学意义( $P<0.05$ )(表2)。

**2.4 胃黏膜组织TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 蛋白免疫组织化学染色** 根据免疫组织化学染色结果, TNF- $\alpha$ 表达于胃腺体部及底部的细胞浆, 呈黄色或棕黄色。IL-1 $\beta$ 胃黏膜全层均可见表达, 主要表达于胃

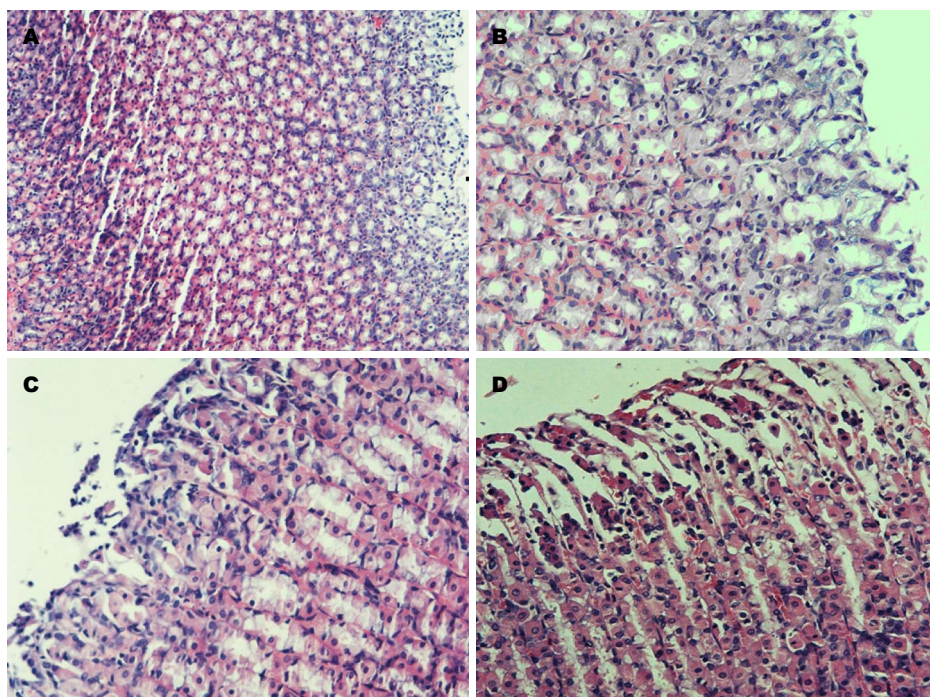


图 1 各组大鼠胃黏膜组织学表现(HE染色). A: 对照组( $\times 100$ ). 胃黏膜、腺体结构完整, 层次清楚, 腺体排列整齐, 腺腔整洁无损伤; B: 阿司匹林组( $\times 200$ ); 黏膜上皮细胞损伤, 胞质有空泡、肿胀, 上皮表层脱落、部分上皮破损; C: 氯吡格雷组( $\times 200$ ). 胃黏膜上皮层基本完整, 腺体部分受损, 部分黏膜上皮细胞损伤、脱落, 胞质有空泡、肿胀; D: 双抗组( $\times 40$ ). 大量上皮细胞坏死, 黏膜下间隙增大, 细胞肿胀, 腺体结构破坏, 大量空泡细胞, 单核细胞浸润, 腺体受损明显, 少量红细胞浸润.

#### ■创新盘点

本文不仅研究阿司匹林、氯吡格雷对胃黏膜损伤大体表现、损伤指数及TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 的表达情况, 对双抗联合应用组也进行了相应的研究.

表 3 不同实验组及对照组TNF- $\alpha$ 表达阳性程度的分布

分组	不同实验组及对照组TNF- $\alpha$ 表达				阳性率(%)
	阴性(-)/(+-)	弱阳性(+)	阳性(++)	强阳性(+++)	
对照组	18	2	0	0	10
阿司匹林组	1	3	7	9	90
氯吡格雷组	3	11	6	0	85
双抗组	0	1	6	13	100

TNF- $\alpha$ : 肿瘤坏死因子- $\alpha$ .

腺体部及底部的细胞浆, 呈黄色或棕黄色. 正常对照组大鼠病理免疫组织化学显示TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 的基本无表达(-)或表达微弱(+), 而经阿司匹林处理组TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 表达主要呈阳性(++)或强阳性(+++), 氯吡格雷处理组TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 表达主要呈弱阳性(+), 阿司匹林联合氯吡格雷组大鼠免疫组织化学结果主要呈强阳性(+++), 结果强于阿司匹林组及氯吡格雷组大鼠, 各实验组TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 表达与对照组相比均有显著性差异(表3, 4, 图2,3).

### 3 讨论

抗血小板药物在缺血性心脑血管疾病的治疗中发挥着越来越重要的作用, 已作为心脑血管疾

病的一级预防和二级预防药物. 虽然在多项大规模的研究<sup>[6-8]</sup>的结果中证实阿司匹林联合氯吡格雷的双联抗血小板治疗可进一步降低ACS和接受PCI治疗的患者近期和远期的心血管风险, 但同时也发现双联抗血小板治疗会增加患者出血、特别是胃肠道出血的风险. 两药联用后发生胃肠道出血的概率显著高于单药治疗<sup>[9]</sup>. 虽然目前对非甾体抗炎药(non-steroidal anti-inflammatory drug, NSAID)引起上消化道不良反应研究较多, 但是专门针对阿司匹林和/或氯吡格雷的双抗或单抗治疗与消化系统损伤的研究还甚少. 本实验旨在通过研究阿司匹林、氯吡格雷单药及联合用药对大鼠胃黏膜损伤的表现, 以期为临床的预防及治疗提供实验室依据.

### ■应用要点

在双联抗血小板药物的应用的过程中,对胃黏膜损伤临床的预防及治疗提供实验室依据。

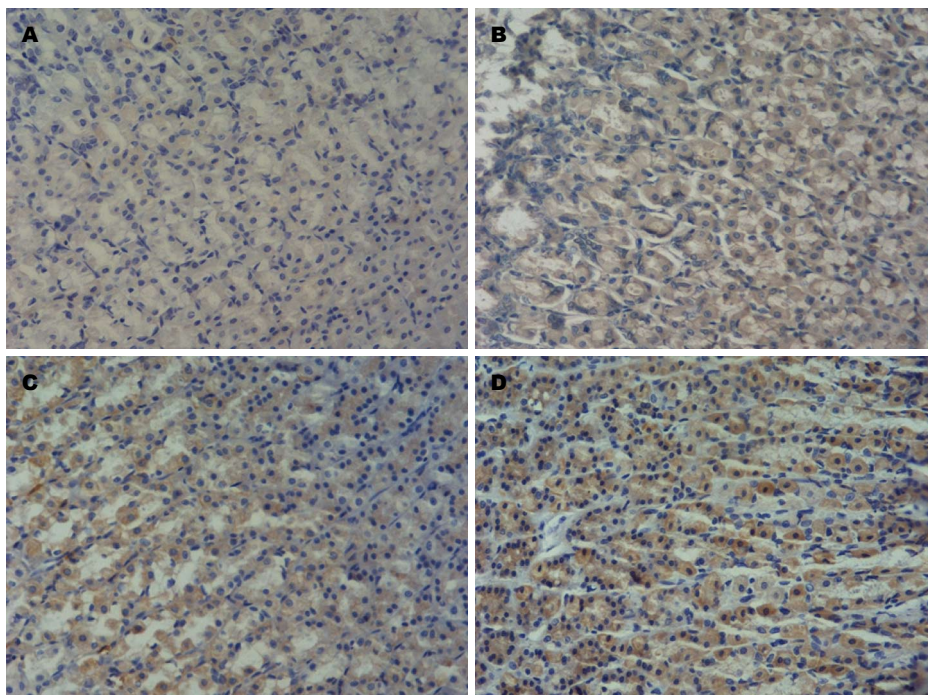


图 2 各组大鼠胃黏膜TNF- $\alpha$ 表达(IHC  $\times 200$ ). A: 对照组; B: 阿司匹林组; C: 氯吡格雷组; D: 双抗组. TNF- $\alpha$ : 肿瘤坏死因子- $\alpha$ .

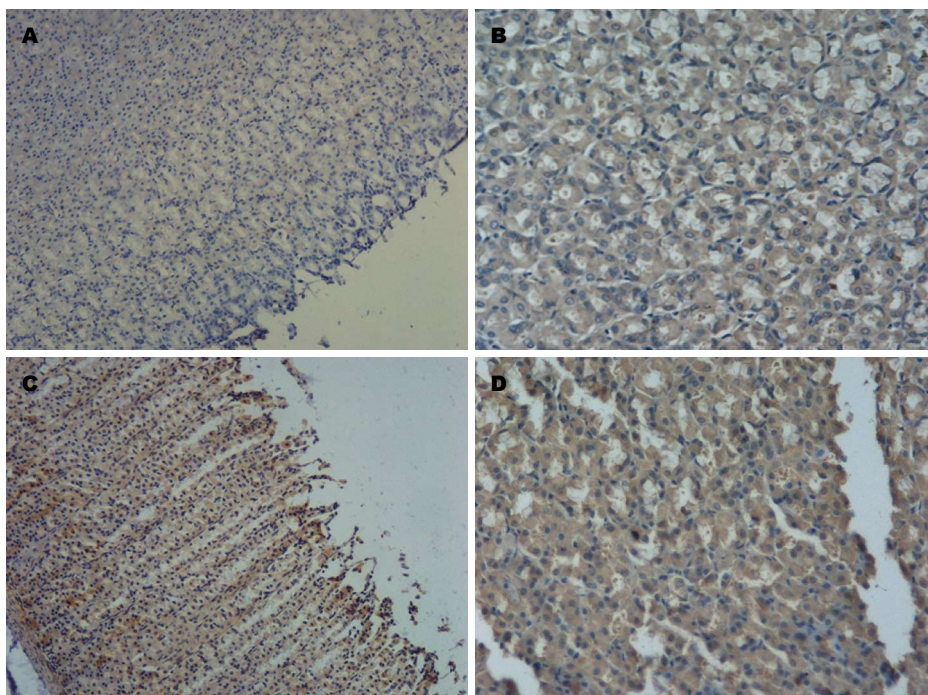


图 3 各组大鼠胃黏膜IL-1 $\beta$ 表达. A: 对照组(IHC  $\times 200$ ); B: 阿司匹林组(IHC  $\times 200$ ); C: 氯吡格雷组(IHC  $\times 100$ ); D: 双抗组(IHC  $\times 200$ ). IL-1 $\beta$ : 白介素-1 $\beta$ .

阿司匹林(aspirin, ASA)是目前临床应用最为广泛的抗血小板药物,为NSAIDs的经典代表。既往对NSAIDs所致的消化系损伤的研究多集中在胃黏膜,可能损伤机制包括ASA对胃黏膜直接损伤的局部作用及依赖环氧合酶途径的全身作

用。氯吡格雷是一种血小板表面二磷酸腺苷(adenosine diphosphate, ADP)受体拮抗剂,属于噻吩吡啶类衍生物,是不具有抗血小板活性的前体药物,其活性代谢产物发挥抗血小板聚集作用<sup>[10]</sup>,并可抑制促血管生长因子合成,进一步导致血小

■同行评价  
本文瞄准前沿, 具有一定临床指导意义.

表 4 不同实验组及对照组IL-1 $\beta$ 表达阳性程度的分布

分组	不同实验组及对照组IL-1 $\beta$ 表达				阳性率(%)
	阴性(-)/(+-)	弱阳性(+)	阳性(++)	强阳性(+++)	
对照组	19	1	0	0	5
阿司匹林组	0	4	7	9	100
氯吡格雷组	4	9	8	0	80
双抗组	0	1	7	12	100

IL-1 $\beta$ : 白介素-1 $\beta$ .

板源性生成因子和血管内皮生长因子合成减少, 从而导致新生血管形成障碍, 使得胃肠受损后黏膜修复受阻<sup>[11]</sup>. 因此, 认为氯吡格雷不是溃疡产生的直接原因, 而是通过抑制血小板聚集及新生血管形成阻碍溃疡愈合, 诱发已存在的无临床症状的溃疡出血. 尚无确切证据表明氯吡格雷具有独立的损伤胃肠道黏膜的作用.

炎症反应在消化系损伤中的作用受到广泛关注. TNF- $\alpha$ 是一种重要的炎症介质, 主要来源于腹膜和内脏的单核细胞、巨噬细胞和T细胞. 机体受内外环境刺激后产生的具有重要生物学功能的细胞调节蛋白, 参与机体的免疫、炎症、抗感染等过程. 通过上调中性粒细胞(polymorphonuclear, PMN)及内皮细胞上黏附分子的表达引起PMN移动<sup>[12]</sup>, 而在TNF- $\beta$ 缺失的情况下, PMN的移动不足以产生胃黏膜损伤<sup>[13]</sup>. Santucci等<sup>[14]</sup>的研究表明, 应用消炎痛后, 鼠血清中TNF- $\alpha$ 的水平明显升高, 与胃黏膜微循环中的中性粒细胞增高、胃黏膜的损伤进程一致; 干扰试验发现, 用己酮可可碱(pentoxifylline)或抗TNF- $\alpha$ 抗体治疗, 可降低TNF- $\alpha$ 的水平, 同时减少中性粒细胞在胃黏膜微循环中的数量, 降低胃黏膜的损伤程度. 认为TNF- $\alpha$ 是NSAIDs诱导中性粒细胞黏附及造成胃黏膜损伤的关键介质. IL-1是典型的致炎细胞因子, 几乎各种有核细胞均能产生IL-1. 按其结构分IL-1 $\alpha$ 和IL-1 $\beta$ 两种. IL-1 $\beta$ 是重要的炎症介质, 也可通过上调PMN及内皮细胞上黏附分子的表达而引起PMN移动, 有报道腹腔注射IL-1 $\beta$ 后, 可促进中性粒细胞浸润胃黏膜, 使已愈合的溃疡复发<sup>[15]</sup>, 在机体的炎症反应中起重要作用. Shiotani等<sup>[16]</sup>对232例服用100 mg阿司匹林的心血管患者进行研究, 其中40例有消化性溃疡者作为入选病例, 检测出IL-1 $\beta$  -511/-31基因多态性, 尤其是IL-1 $\beta$  -511T等位基因, 直接影响IL-1 $\beta$ 炎症因子的表达, 与胃十二

指肠疾病发生的危险性有明显关系. Zhang等<sup>[17]</sup>通过研究显示证明, 吡啶美辛灌胃能够显著增加大鼠胃黏膜IL-1 $\beta$ 浓度.

我们用标准剂量阿司匹林、氯吡格雷灌服大鼠, 免疫组织化学法测定TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 表达, 结果显示, 各实验组胃黏膜中TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 均较对照组呈显著高水平表达, 且阿司匹林组与氯吡格雷组相比呈高水平表达, 双抗组较单用阿司匹林、单用氯吡格雷亦呈明显高水平表达. 研究显示阿司匹林相关消化系损伤呈剂量相关性. Serebruany等<sup>[18]</sup>的荟萃分析显示: <100、100-200和>200 mg/d剂量阿司匹林的总出血事件发生率分别为3.7%、11.3%和9.8%. 条件所限, 本实验仅用标准剂量药物进行研究, 我们将在下一步的实验中药物量效关系和时效关系研究.

总之, 我们认为阿司匹林、氯吡格雷可能前期机制不同. 阿司匹林可主动引起溃疡形成, 而氯吡格雷可能由于血管形成受阻, 导致已有溃疡难以愈合, 两者最终均引起炎症因子TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 不同程度的释放, 但由于经费及时间的限制, 本实验仅在一定程度上说明了抗血小板药物对大鼠消化系的损伤及相关可能机制, 针对临床上如何预防及治疗消化系损伤, 何时恢复抗血小板药物使用时机, 仍需大量的临床研究和体内试验来解决这一令心脏科及消化科医师共同关注的临床难题.

#### 4 参考文献

- 1 Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM, López-Sendón JL, Montalescot G, Theroux P, Claeys MJ, Cools F, Hill KA, Skene AM, McCabe CH, Braunwald E. Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2005; 352: 1179-1189 [PMID: 15758000 DOI: 10.1056/NEJMoa050522]
- 2 Hallas J, Dall M, Andries A, Andersen BS, Aalykke C, Hansen JM, Andersen M, Lassen AT. Use of sin-



- gle and combined antithrombotic therapy and risk of serious upper gastrointestinal bleeding: population based case-control study. *BMJ* 2006; 333: 726 [PMID: 16984924 DOI: 10.1136/bmj.38947.697558.AE]
- 3 Luk HH. Use of gastroprotective drugs in patients receiving low-dose aspirin. *J Chin Med Assoc* 2009; 72: 356-361 [PMID: 19581141 DOI: 10.1016/S1726-4901(09)70387-9]
  - 4 Guth PH, Paulsen G. Aspirin-induced gastric injury in the rat: histologic changes and sucralfate cytoprotection. *Proc Soc Exp Biol Med* 1987; 184: 423-428 [PMID: 3104918]
  - 5 Campo R, Montserrat A, Brullet E. Transnasal gastroscopy compared to conventional gastroscopy: a randomized study of feasibility, safety, and tolerance. *Endoscopy* 1998; 30: 448-452 [PMID: 9693891 DOI: 10.1055/s-2007-1001306]
  - 6 Steinhubl SR, Berger PB, Mann JT, Fry ET, DeLago A, Wilmer C, Topol EJ. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288: 2411-2420 [PMID: 12435254 DOI: 10.1001/jama.288.19.2411]
  - 7 Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001; 345: 494-502 [PMID: 11519503 DOI: 10.1056/NEJMoa010746]
  - 8 Bertrand ME, Rupprecht HJ, Urban P, Gershlick AH. Double-blind study of the safety of clopidogrel with and without a loading dose in combination with aspirin compared with ticlopidine in combination with aspirin after coronary stenting: the clopidogrel aspirin stent international cooperative study (CLASSICS). *Circulation* 2000; 102: 624-629 [PMID: 10931801 DOI: 10.1161/01.CIR.102.6.624]
  - 9 Diener HC, Bogousslavsky J, Brass LM, Cimminiello C, Csiba L, Kaste M, Leys D, Matias-Guiu J, Rupprecht HJ. Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack in high-risk patients (MATCH): randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2004; 364: 331-337 [PMID: 15276392 DOI: 10.1016/S0140-6736(04)16721-4]
  - 10 Mega JL, Close SL, Wiviott SD, Shen L, Hockett RD, Brandt JT, Walker JR, Antman EM, Macias W, Braunwald E, Sabatine MS. Cytochrome p-450 polymorphisms and response to clopidogrel. *N Engl J Med* 2009; 360: 354-362 [PMID: 19106084 DOI: 10.1056/NEJMoa0809171]
  - 11 Bhatt DL, Scheiman J, Abraham NS, Antman EM, Chan FK, Furberg CD, Johnson DA, Mahaffey KW, Quigley EM, Harrington RA, Bates ER, Bridges CR, Eisenberg MJ, Ferrari VA, Hlatky MA, Kaul S, Lindner JR, Moliterno DJ, Mukherjee D, Schofield RS, Rosenson RS, Stein JH, Weitz HH, Wesley DJ. ACCF/ACG/AHA 2008 expert consensus document on reducing the gastrointestinal risks of antiplatelet therapy and NSAID use: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 1502-1517 [PMID: 19017521 DOI: 10.1016/j.jacc.2008.08.002]
  - 12 Appleyard CB, McCafferty DM, Tigley AW, Swain MG, Wallace JL. Tumor necrosis factor mediation of NSAID-induced gastric damage: role of leukocyte adherence. *Am J Physiol* 1996; 270: G42-G48 [PMID: 8772499]
  - 13 Fiorucci S, Antonelli E, Migliorati G, Santucci L, Morelli O, Federici B, Morelli A. TNFalpha processing enzyme inhibitors prevent aspirin-induced TNFalpha release and protect against gastric mucosal injury in rats. *Aliment Pharmacol Ther* 1998; 12: 1139-1153 [PMID: 9845404 DOI: 10.1046/j.1365-2036.1998.00409.x]
  - 14 Santucci L, Fiorucci S, Giansanti M, Brunori PM, Di Matteo FM, Morelli A. Pentoxifylline prevents indomethacin induced acute gastric mucosal damage in rats: role of tumour necrosis factor alpha. *Gut* 1994; 35: 909-915 [PMID: 8063218 DOI: 10.1136/gut.35.7.909]
  - 15 Watanabe T, Higuchi K, Tominaga K, Fujiwara Y, Arakawa T. Acid regulates inflammatory response in a rat model of induction of gastric ulcer recurrence by interleukin 1beta. *Gut* 2001; 48: 774-781 [PMID: 11358894 DOI: 10.1136/gut.48.6.774]
  - 16 Shiotani A, Sakakibara T, Yamanaka Y, Nishi R, Imamura H, Fujita M, Tarumi K, Kamada T, Hata J, Haruma K. The preventive factors for aspirin-induced peptic ulcer: aspirin ulcer and corpus atrophy. *J Gastroenterol* 2009; 44: 717-725 [PMID: 19448967 DOI: 10.1007/s00535-009-0068-0]
  - 17 Zhang X, Tajima K, Kageyama K, Kyoji T. Irso-gladine maleate suppresses indomethacin-induced elevation of proinflammatory cytokines and gastric injury in rats. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 4784-4790 [PMID: 18720540 DOI: 10.3748/WJG.14.4784]
  - 18 Serebruany VL, Steinhubl SR, Berger PB, Malinin AI, Baggish JS, Bhatt DL, Topol EJ. Analysis of risk of bleeding complications after different doses of aspirin in 192,036 patients enrolled in 31 randomized controlled trials. *Am J Cardiol* 2005; 95: 1218-1222 [PMID: 15877994 DOI: 10.1016/j.amjcard.2005.01.049]

编辑 田滢 电编 鲁亚静



## 六棱菊提取物体外抗乙型肝炎的作用

沈钰明, 戴灵豪, 伍义行, 俞晓平, 张永勇, 赵昱

沈钰明, 戴灵豪, 伍义行, 俞晓平, 张永勇, 浙江省生物计量及检验检疫技术重点实验室 中国计量学院生命科学院药理学系 浙江省杭州市 310018

赵昱, 浙江大学药学院 浙江省杭州市 310053

沈钰明, 主要从事肝脏药理的研究。

国家自然科学基金资助项目, No. 30701049

作者贡献分布: 本论文由伍义行设计与撰写; 研究过程具体操作由沈钰明、戴灵豪及张永勇完成; 俞晓平与赵昱提供技术指导 and 平台支持。

通讯作者: 伍义行, 教授, 医学博士, 310018, 浙江省杭州市下沙高教园区学源街258号, 中国计量学院生命科学院药理学系. yihangwu@126.com

电话: 0571-86835702 传真: 0571-86914449

收稿日期: 2014-03-13 修回日期: 2014-04-14

接受日期: 2014-04-24 在线出版日期: 2014-06-18

### Effect of *Laggera alata* extract against hepatitis B virus infection *in vitro*

Yu-Ming Shen, Ling-Hao Dai, Yi-Hang Wu, Xiao-Ping Yu, Yong-Yong Zhang, Yu Zhao

Yu-Ming Shen, Ling-Hao Dai, Yi-Hang Wu, Xiao-Ping Yu, Yong-Yong Zhang, Zhejiang Provincial Key Laboratory of Biometrology and Inspection & Quarantine, Department of Pharmacy, College of Life Sciences, Jiliang University of China, Hangzhou 310018, Zhejiang Province, China  
Yu Zhao, College of Pharmaceutical Sciences, Zhejiang University, Hangzhou 310053, Zhejiang Province, China  
Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 30701049

Correspondence to: Yi-Hang Wu, Professor, Department of Pharmacy, College of Life Sciences, Jiliang University of China, 258 Xueyuan Street, Xiasha Higher Education Zone, Hangzhou 310018, Zhejiang Province, China. yihangwu@126.com

Received: 2014-03-13 Revised: 2014-04-14

Accepted: 2014-04-24 Published online: 2014-06-18

### Abstract

**AIM:** To assess the effect of *Laggera alata* (*L. alata*) extract against hepatitis B virus (HBV) infection *in vitro*.

**METHODS:** Effect of *L. alata* extract against HBV infection was studied using the D-galactosamine (D-GalN)-induced HL-7702 hepatocyte damage model and HBV-transfected HepG2.2.15 cells. Cytotoxicity induced by *L. alata* extract and hepatocyte viability were detected using MTT

assay. The levels of hepatitis B surface antigen (HBsAg) and hepatitis B e antigen (HBeAg) were determined by enzyme immunoassay. HBV DNA level was measured by quantitative fluorescence PCR.

**RESULTS:** Hepatocyteprotective assay using the D-GalN-induced hepatocyte damage model indicated that *L. alata* extract markedly improved HL-7702 hepatocyte viability at 25-100  $\mu\text{g}/\text{mL}$  and produced a maximum protection of 45.66% at 100  $\mu\text{g}/\text{mL}$ . HBsAg and HBeAg levels were assayed after hepG2.2.15 cells were incubated with *L. alata* extract for 3 d. The results showed that *L. alata* extract significantly inhibited HBsAg expression at 10-100  $\mu\text{g}/\text{mL}$  and produced a maximum inhibition of 45.92% at 100  $\mu\text{g}/\text{mL}$ , while it markedly repressed the expression rate of HBeAg by 50.5% at 100  $\mu\text{g}/\text{mL}$ . In addition, HBsAg, HBeAg and HBV DNA levels were measured after the cells were treated with *L. alata* extract for 6 d. At 10-100  $\mu\text{g}/\text{mL}$  and 25-100  $\mu\text{g}/\text{mL}$ , *L. alata* extract significantly inhibited the expression of HBsAg and HBeAg, respectively. At 100  $\mu\text{g}/\text{mL}$ , *L. alata* extract inhibited the expression rates of HBsAg and HBeAg by 84.31% and 88.45%, respectively. In addition, *L. alata* extract showed significant inhibition on HBV DNA replication at 100  $\mu\text{g}/\text{mL}$ .

**CONCLUSION:** *L. alata* extract have potent anti-HBV and hepatocyteprotective effects *in vitro*. The anti-hepatitis B effect of *L. alata* extract is likely based on their active components dicaf-foylquinic acids.

© 2014 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: *L. alata* extract; Hepatitis B; Hepatocyte protective; Antiviral effect

Shen YM, Dai LH, Wu YH, Yu XP, Zhang YY, Zhao Y. Effect of *Laggera alata* extract against hepatitis B virus infection *in vitro*. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(17): 2421-2426 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/2421.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i17.2421>

### ■背景资料

慢性乙型肝炎危害严重, 至今尚无根治的药物和手段. 六棱菊作为治疗炎症性疾病的良药, 在民间和中医实践中应用广泛, 开展其现代化研究具有重要的意义.

### ■同行评议者

杨江华, 副教授, 皖南医学院弋矶山医院感染科

## ■ 研发前沿

深入开展中药现代化研究是抗肝炎创新药物研制的重要途径之一,而在六棱菊的现代化学研究中,尚未见其提取物直接抗HBV作用研究的报道。

## 摘要

**目的:** 探讨六棱菊(*Laggera alata*, *L. alata*)提取物对乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染影响。

**方法:** 采用D-氨基半乳糖(D-galactosamine, D-GalN)致人源HL-7702肝细胞损伤模型,研究六棱菊提取物对类似乙型肝炎引起的肝细胞损伤的影响;采用HBV基因转染的HepG2.2.15细胞模型,评价六棱菊提取物的体外抗HBV作用。通过MTT法检测细胞毒性和细胞活力;通过ELISA和荧光定量PCR法分别检测乙型肝炎表面抗原(hepatitis B virus surface antigen, HBsAg)/乙型肝炎e抗原(hepatitis B e antigen, HBeAg)和HBV DNA水平。

**结果:** 六棱菊提取物在25-100 μg/mL浓度时,对D-GalN致肝细胞损伤均具有显著保护作用,而在100 μg/mL浓度时展示了其最高保护率为45.66%。六棱菊提取物作用HepG2.2.15细胞3 d,在10-100 μg/mL浓度下对HBsAg有显著抑制作用,其最高抑制率为45.92%;在100 μg/mL下能显著抑制HBeAg分泌,其抑制率为50.5%。六棱菊提取物作用HepG2.2.15细胞6 d,在10-100 μg/mL浓度下对HBsAg有显著抑制作用,其最高抑制率为84.31%;在25-100 μg/mL浓度下能显著抑制HBeAg分泌,最高抑制率为88.45%;同时,在100 μg/mL时对HBV DNA复制有显著抑制作用。

**结论:** 六棱菊提取物具有较强的体外抗肝细胞损伤作用和抗HBV作用,其抗乙型肝炎作用可能与所含咖啡酰奎宁酸类活性成分有关。

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有。

**关键词:** 六棱菊提取物; 乙型肝炎; 抗肝细胞损伤作用; 抗病毒作用

**核心提示:** 六棱菊提取物具有较强的体外抗肝细胞损伤作用和抗乙型肝炎病毒(hepatitis B virus)作用,其抗乙型肝炎作用可能与所含咖啡酰奎宁酸类活性成分有关。

沈钰明,戴灵豪,伍义行,俞晓平,张永勇,赵昱. 六棱菊提取物体外抗乙型肝炎的作用. 世界华人消化杂志 2014; 22(17): 2421-2426  
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/2421.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v22.i17.2421>

## 0 引言

药用植物六棱菊(*Laggera alata*, *L. alata*)具有清热

解毒、抗菌消炎等功效,长期广泛应用于民间和中医实践中,疗效甚著<sup>[1]</sup>。以“六棱菊”为主要成分的复方制剂在临床上治疗感冒、扁桃体炎、腮腺炎、急性呼吸道感染等取得了显著疗效,具有重要的研发价值。近年来六棱菊属植物研究备受关注,有关该植物化学成分研究已有报道<sup>[2-7]</sup>。在前期对六棱菊药效部位及其抗炎药理作用进行深入研究的基础上<sup>[8-11]</sup>,本文进一步采用D-氨基半乳糖(D-galactosamine, D-GalN)致人源HL-7702肝细胞损伤模型和乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)基因转染的HepG2.2.15细胞模型研究了六棱菊提取物的体外抗乙型肝炎作用。

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 水飞蓟宾(陕西森弗生物技术有限公司产品); D-GalN(武汉祥和精细化工有限公司产品); 拉米夫定(武汉远城医药有限公司); RPMI 1640培养基、DMEM培养基和胎牛血清(美国GIBCO产品); 乙型肝炎e抗原(hepatitis B e antigen, HBeAg)、乙型肝炎表面抗原(hepatitis B virus surface antigen, HBsAg)ELISA检测试剂盒和PCR HBV DNA荧光定量试剂盒(上海科华生物工程股份有限公司); G418(美国Sigma-Aldrich公司产品); 胰酶, MTT(上海生工生物工程技术有限公司); 正常人源HL-7702肝细胞株(购自中科院上海细胞库); 转染HBV基因细胞株HepG2.2.15细胞(浙江大学医学院附属第一医院提供)。

### 1.2 方法

**1.2.1 六棱菊提取物的制备:** 按本课题组前期报道的方法制备<sup>[10]</sup>,六棱菊提取物的总酚含量为56.5 g GAE/100 g提取物;其主要成分二咖啡酰奎宁酸类化合物的含量为53.0%。

**1.2.2 HL-7702肝细胞和HepG2.2.15细胞的培养:** 正常人源HL-7702肝细胞采用含10%胎牛血清的RPMI 1640培养液,置于含5%CO<sub>2</sub>的培养箱中,37℃下进行培养。转染HBV基因的HepG2.2.15细胞采用含10%胎牛血清和280 μg/mL G418的DMEM培养液,置于含5%CO<sub>2</sub>的培养箱中,37℃下进行培养。

**1.2.3 对HL-7702肝细胞正常生长的影响:** 以MTT法测定样品对HL-7702肝细胞生长的影响。将HL-7702肝细胞用胰蛋白酶-EDTA消化并稀释成1×10<sup>5</sup>/mL,接种200 μL于96孔板中培养。待细胞贴壁后弃去培养基,加入200 μL用培养基稀

表 1 六棱菊提取物对HL-7702肝细胞的毒性作用 (mean  $\pm$  SD,  $n = 4$ )

分组	浓度 ( $\mu\text{g/mL}$ )	$A_{570}$ 值	细胞存活率(%)
溶剂	-	1.299 $\pm$ 0.051	100.00
水飞蓟素	100	1.256 $\pm$ 0.072	96.69
	50	1.271 $\pm$ 0.054	97.84
	25	1.282 $\pm$ 0.052	98.69
	10	1.289 $\pm$ 0.045	99.23
	1	1.295 $\pm$ 0.063	99.69
六棱菊 提取物	100	1.275 $\pm$ 0.055	98.15
	50	1.287 $\pm$ 0.038	99.08
	25	1.291 $\pm$ 0.053	99.38
	10	1.297 $\pm$ 0.062	99.85
	1	1.298 $\pm$ 0.049	99.92

表 2 六棱菊提取物对HepG2.2.15细胞的毒性作用 (mean  $\pm$  SD,  $n = 4$ )

分组	浓度 ( $\mu\text{g/mL}$ )	$A_{570}$ 值	细胞存活率(%)
溶剂	-	0.944 $\pm$ 0.047	100.00
拉米夫定	100	0.921 $\pm$ 0.099	97.56
	50	0.925 $\pm$ 0.089	97.99
	25	0.934 $\pm$ 0.101	98.94
	10	0.939 $\pm$ 0.087	99.47
	1	0.942 $\pm$ 0.078	99.79
六棱菊 提取物	100	0.931 $\pm$ 0.075	98.62
	50	0.933 $\pm$ 0.097	98.83
	25	0.940 $\pm$ 0.091	99.58
	10	0.941 $\pm$ 0.088	99.68
	1	0.944 $\pm$ 0.071	100.00

## ■ 相关报道

本课题组系统研究了六棱菊治疗肝炎的潜力, 已发表了多篇有关其抗炎和保肝作用的论文, 其他课题组只报道过该植物化学成分研究。

释成不同浓度的样品, 每个浓度设4个平行, 同时设溶剂对照. 继续培养48 h后弃掉培养基, 每孔分别加入200  $\mu\text{L}$  PBS和20  $\mu\text{L}$  MTT(5 mg/mL)溶液. 再培养4 h后弃去上清, 每孔加入150  $\mu\text{L}$  DMSO振荡10 min. 在酶标仪上检测570 nm波长处的吸光度. 根据 $A_{570}$ 值判断样品本身对细胞的毒性, 以决定试验样品的浓度.

1.2.4 对D-GalN致HL-7702肝细胞损伤的影响: 将HL-7702肝细胞用胰蛋白酶-EDTA消化并稀释成 $1 \times 10^5/\text{mL}$ , 接种200  $\mu\text{L}$ 于96孔板中培养. 待细胞贴壁后弃去培养基, 加入200  $\mu\text{L}$ 用培养基稀释成不同浓度的样品, 每个浓度设4个平行, 同时设模型对照、阳性对照和溶剂对照. 培养40 h后, 试验孔与模型孔换上含80 mmol/mL D-GalN的新鲜培养基, 确保试验样品浓度不变. 又培养8 h后弃培养基, 每孔分别加入200  $\mu\text{L}$  PBS和20  $\mu\text{L}$  MTT(5 mg/mL)溶液. 再培养4 h后弃去上清, 每孔加入150  $\mu\text{L}$  DMSO振荡10 min. 在酶标仪上检测570 nm波长处的吸光度.

1.2.5 对HepG2.2.15细胞生长的影响: 以MTT法测定样品对HepG2.2.15细胞生长的影响. 将HepG2.2.15细胞用胰蛋白酶-EDTA消化并稀释成 $1 \times 10^5/\text{mL}$ , 接种200  $\mu\text{L}$ 于96孔板中培养. 待细胞贴壁后倾去培养基, 加入用培养基稀释成不同浓度的样品, 每孔200  $\mu\text{L}$ , 每个浓度设4个平行, 同时设阳性和溶剂对照. 培养6 d后弃掉培养基, 每孔分别加入200  $\mu\text{L}$  PBS和20  $\mu\text{L}$  MTT(5 mg/mL)溶液. 再培养4 h后弃去上清, 每孔加入150  $\mu\text{L}$  DMSO振荡10 min. 用酶标仪检测570 nm波长处的吸光度.

1.2.6 体外抗HBV作用: 以转染HBV基因的

HepG2.2.15细胞为模型, 通过被测样品对细胞培养上清中的HBsAg、HBeAg、HBV DNA的抑制情况, 来评价样品的抗HBV作用. 将HepG2.2.15细胞用胰蛋白酶-EDTA消化并稀释成 $1 \times 10^5/\text{mL}$ , 接种200  $\mu\text{L}$ 于96孔板中培养. 待细胞贴壁后倾去培养基, 加入用培养基稀释成不同浓度的样品, 每孔200  $\mu\text{L}$ , 每个浓度设3个平行, 同时设阳性和溶剂对照. 每3 d换含无毒浓度样品的培养基, 将换出的同一浓度样品的培养基等体积混匀, 作为待测样品. 在加药后第3天和第6天分别提取培养上清, 用ELISA试剂测定培养基中HBsAg和HBeAg浓度, 以P/N表示; 用HBV DNA定量PCR试剂测定培养基中HBV DNA浓度.

**统计学处理** 实验数据以mean  $\pm$  SD表示, 采用单因素方差分析(ANOVA)和 $t$ 检验统计,  $P < 0.05$ 为差异有统计学意义.

## 2 结果

2.1 六棱菊提取物对HL-7702和HepG2.2.15细胞的毒性作用 采用MTT方法研究六棱菊提取物对HL-7702肝细胞和HepG2.2.15细胞的毒性, 结果表明: 六棱菊提取物在1-100  $\mu\text{g/mL}$ 浓度下对HL-7702肝细胞和HepG2.2.15细胞生长均无显著影响(表1, 2).

2.2 六棱菊提取物对D-GalN致HL-7702肝细胞损伤的保护作用 如表3所示, D-GalN损伤组与溶剂组比较具有显著性差异( $P < 0.01$ ); 六棱菊提取物在25-100  $\mu\text{g/mL}$ 浓度时, 对D-GalN致肝细胞损伤有显著的保护作用( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ), 最高保护率为45.66%; 阳性对照水飞蓟素显示了相对较弱

### ■创新盘点

采用HBV基因转染的HepG2.2.15细胞模型和D-GalN致人源HL-7702肝细胞损伤模型研究六棱菊提取物体外抗乙型肝炎作用。

表 3 六棱菊提取物对D-GalN致HL-7702肝细胞损伤的保护作用 (mean ± SD, n = 4)

分组	浓度(μg/ml)	A <sub>570</sub> 值	保护率(%)
溶剂对照	-	1.242 ± 0.043 <sup>b</sup>	-
D-GalN对照	-	0.655 ± 0.056	-
水飞蓟	100	0.832 ± 0.039 <sup>a</sup>	30.15
膜-D-GalN	50	0.789 ± 0.047 <sup>a</sup>	22.83
	25	0.732 ± 0.056	13.12
	10	0.711 ± 0.038	9.54
	1	0.687 ± 0.057	5.45
六棱菊提取	100	0.923 ± 0.041 <sup>b</sup>	45.66
物- D-GalN	50	0.874 ± 0.054 <sup>a</sup>	37.31
	25	0.781 ± 0.044 <sup>a</sup>	21.46
	10	0.741 ± 0.057	14.65
	1	0.706 ± 0.045	8.69

<sup>a</sup>P<0.05, <sup>b</sup>P<0.01 vs D-GalN对照组. 保护率(%) = (试验组A<sub>570</sub>均值 - D-GalN组A<sub>570</sub>均值) / (溶剂组A<sub>570</sub>均值 - D-GalN组A<sub>570</sub>均值) × 100%. D-GalN: D-氨基半乳糖.

的保护作用, 在50-100 μg/mL浓度时, 对D-GalN致肝细胞损伤有显著的保护作用(P<0.05), 最高保护率为30.15%. 结果表明六棱菊提取物具有较强的抗D-GalN损伤肝细胞的作用.

2.3 六棱菊提取物体外抗HBV作用 六棱菊提取物作用于HepG2.2.15细胞3 d后其结果如表4所示, 在浓度为100、50和25 μg/mL时, 对HBsAg和HBeAg均有抑制作用, 且其抑制作用随药物浓度的增加而增强. 与溶剂对照组比较, 六棱菊提取物在100、50、25和10 μg/mL时, 对HBsAg分泌有显著抑制作用(P<0.05, P<0.01), 其抑制率分别为45.92%、40.89%、34.03%和10.72%. 同时, 六棱菊提取物在100 μg/mL下能显著抑制HBeAg分泌(P<0.05), 其抑制率为50.5%. 而阳性对照拉米夫定显示了相似的影响, 但在相同浓度下其抑制作用弱于试验药物六棱菊提取物.

六棱菊提取物作用于HepG2.2.15细胞6 d后其结果如表5所示, 六棱菊提取物在浓度为100、50和25 μg/mL时, 对HBsAg和HBeAg均有抑制作用, 且抑制作用随药物浓度的增加而增强. 与溶剂对照组相比, 六棱菊提取物在100、50、25和10 μg/mL时, 对HBsAg分泌具有显著抑制作用(P<0.05, P<0.01), 其抑制率分别为84.31%、71.49%、58.98%和12.41%. 同时, 六棱菊提取物在100、50和25 μg/mL时, 显著抑制了HBeAg的分泌水平(P<0.05, P<0.01), 其抑制率分别为88.45%、67.38%和51.76%. 更为重要的是,

六棱菊提取物在100 μg/mL时对HBV DNA复制有显著抑制作用(P<0.05). 而阳性对照拉米夫定显示了相似的影响, 但对HBsAg和HBeAg的抑制作用弱于试验药物. 综合作用3和6 d的结果, 说明六棱菊提取物具有较强的体外抗HBV作用.

### 3 讨论

乙型肝炎是由HBV引起的一种危害极大的世界性流行的传染病, 据统计目前全世界约有3.5亿HBV携带者, 而中国是HBV高感染地区, HBV携带者占总人口比例高达10%-15%, 其中慢性乙型肝炎患者约3000万例, 每年约有35万例死于慢性乙型肝炎相关疾病<sup>[12]</sup>. HBV主要通过血液和性接触传播, 母婴垂直传播也很常见. 成人感染HBV多表现为无症状感染或急性肝炎, 约有15%-20%患者转为慢性携带者和慢性患者, 部分慢性乙型肝炎患者进一步转化为肝硬化和原发性肝细胞性肝癌. 虽然目前HBV基因工程亚单位疫苗可控制感染流行, 但大量已感染HBV的携带者和慢性患者依然存在. 1990年起我国开展的新生儿疫苗接种显著降低了儿童慢性乙型肝炎感染率, 但并未遏止乙型肝炎发病率的上升趋势, 乙型肝炎及其相关疾病仍是中国乃至全球的重要公共卫生问题之一<sup>[13]</sup>. 尽管国内外研制的一些抗乙型肝炎药物(如α-干扰素和核苷类似物)可一定程度抑制病毒复制、控制病情发展, 但其疗效距离清除病毒感染、治愈绝大多数乙型肝炎患者及病毒携带者的目标尚有很长的距离<sup>[14]</sup>. 因此, 在目前生物药物和化学药物无重大突破的情况下, 深入开展中药现代化研究, 研制安全有效的抗乙型肝炎创新药物具有重大意义.

HBV是一种较为严格的嗜肝DNA病毒, 其感染有高度的种属和组织特异性, 由于病毒黏附以及DNA转录和复制对宿主有严格的要求, HBV只感染人类和类人猿, 建立常规的细胞及动物模型比较困难, 大大限制了HBV感染机制研究和抗HBV药物的发展. HepG2.2.15细胞是将含有HBV基因组的重组载体质粒转染肝癌HepG2细胞, 经G418筛选得到的克隆, 该细胞能在体外长期培养, 并能稳定分泌HBsAg、HBeAg及Dane颗粒, 可检测到细胞内DNA和RNA(包括细胞内cccDNA), 能很好地模拟HBV感染肝细胞的过程, 将该细胞培养上清静脉注射黑猩猩可致典型肝炎<sup>[15,16]</sup>. HepG2.2.15细胞是目前抗乙型肝炎药物药效评价最常用的细胞模

表 4 六棱菊提取物作用3 d后对HBsAg和HBeAg表达的影响 (mean ± SD, n = 3)

试验药物	浓度(μg/mL)	HBsAg		HBeAg	
		A <sub>570</sub> 值	抑制率(%)	A <sub>570</sub> 值	抑制率(%)
溶剂对照	-	1.200 ± 0.033	-	0.893 ± 0.079	-
拉米夫定	100	0.794 ± 0.147 <sup>b</sup>	33.81	0.729 ± 0.045 <sup>a</sup>	18.36
	50	0.945 ± 0.064 <sup>b</sup>	21.20	0.793 ± 0.027	11.20
	25	1.096 ± 0.013 <sup>b</sup>	8.69	0.849 ± 0.107	4.96
	10	1.153 ± 0.123	3.89	0.964 ± 0.059	-
	1	1.229 ± 0.079	-	0.916 ± 0.104	-
六棱菊提取物	100	0.649 ± 0.066 <sup>b</sup>	45.92	0.442 ± 0.057 <sup>a</sup>	50.50
	50	0.709 ± 0.016 <sup>b</sup>	40.89	0.764 ± 0.007	14.48
	25	0.792 ± 0.051	34.03	0.867 ± 0.080	2.95
	10	1.071 ± 0.052 <sup>a</sup>	10.72	0.999 ± 0.066	-
	1	1.306 ± 0.034 <sup>a</sup>	-	0.922 ± 0.143	-

<sup>a</sup>P<0.05, <sup>b</sup>P<0.01 vs 溶剂对照组(DMSO含量<0.1%). 抑制率(%) = (对照组平均A值-实验组平均A值)/(对照组平均A值) × 100%. HBeAg: 乙型肝炎e抗原; HBsAg: 乙型肝炎表面抗原.

## ■应用要点

为六棱菊的现代化学研究及开发利用打下了基础,同时也为其民间应用和中医临床应用提供了部分科学依据.

表 5 六棱菊提取物作用6 d对HBsAg、HBeAg、HBV DNA的影响 (mean ± SD, n = 3)

试验药物	浓度(μg/mL)	HBsAg		HBeAg		log(HBV DNA)
		A <sub>570</sub> 值	抑制率(%)	A <sub>570</sub> 值	抑制率(%)	
溶剂对照	-	2.497 ± 0.009	-	2.360 ± 0.088	-	5.137 ± 0.032
拉米夫定	100	1.728 ± 0.173 <sup>b</sup>	30.60	1.921 ± 0.145 <sup>a</sup>	18.24	4.923 ± 0.127 <sup>a</sup>
	50	1.905 ± 0.095 <sup>b</sup>	23.48	2.002 ± 0.175 <sup>a</sup>	14.79	5.078 ± 0.048
	25	2.150 ± 0.091 <sup>b</sup>	13.67	2.084 ± 0.126 <sup>a</sup>	11.32	5.081 ± 0.036
	10	2.175 ± 0.142 <sup>a</sup>	12.66	2.244 ± 0.102	4.52	5.228 ± 0.024
	1	2.475 ± 0.142	0.61	2.387 ± 0.169	-	5.281 ± 0.149
六棱菊提取物	100	0.391 ± 0.018 <sup>b</sup>	84.31	0.271 ± 0.054 <sup>b</sup>	88.45	4.951 ± 0.106 <sup>a</sup>
	50	0.710 ± 0.021 <sup>b</sup>	71.49	0.767 ± 0.094 <sup>b</sup>	67.38	5.070 ± 0.037
	25	1.021 ± 0.071 <sup>b</sup>	58.98	1.133 ± 0.123 <sup>b</sup>	51.76	5.140 ± 0.050
	10	2.181 ± 0.073 <sup>a</sup>	12.41	2.261 ± 0.049	3.81	5.412 ± 0.123
	1	2.478 ± 0.029	0.48	2.345 ± 0.025	0.21	5.388 ± 0.108

<sup>a</sup>P<0.05, <sup>b</sup>P<0.01 vs 溶剂对照组(DMSO含量<0.1%). 抑制率(%) = (对照组平均A值-实验组平均A值)/(对照组平均A值) × 100%. HBeAg: 乙型肝炎e抗原; HBsAg: 乙型肝炎表面抗原.

型<sup>[17]</sup>. 本文通过运用HepG2.2.15细胞研究六棱菊提取物对HBV基因表达(HBV DNA、HBV抗原表达)的影响,从而评价其抗HBV作用. 结果表明:六棱菊提取物具有较强的体外抗HBV作用.

在肝炎治疗中,抗病毒药、免疫增强剂及保肝药都很重要,除了抗病毒治疗外,保肝药物对减少肝细胞破坏、延缓慢性肝病的发展具有十分重要的意义. Keppler等<sup>[18]</sup>于1968年首次应用D-GalN制备大鼠肝损伤模型,认为其肝脏病理和生理改变与人类病毒性肝炎相似,经反复多次给药, D-GalN还能够诱发动植物产生慢性肝损伤甚至癌变. 对于D-GalN的损伤作用机制,过去

大都认为D-GalN是一种肝细胞磷酸尿嘧啶核苷干扰剂,能竞争性捕捉UTP生成二磷酸尿苷半乳糖(UTP-galactose),使磷酸尿苷耗竭,导致物质代谢障碍,引起肝细胞变性、花丝<sup>[19]</sup>. 随着研究的深入,人们发现自由基和脂质过氧化反应在D-GalN引起的肝损伤中起着十分重要的作用<sup>[20]</sup>. 鉴于D-GalN诱发的肝损伤与人类乙型肝炎等病毒性肝炎引起肝损伤非常相似,且D-GalN诱发的肝损伤模型已成为目前最常用的保肝药物评价模型之一. 因此,本研究采用D-GalN引起正常人源HL-7702肝细胞损伤模型探讨了六棱菊提取物的体外抗肝细胞损伤作用,结果表明六棱

### ■同行评价

本文设计合理,方法可靠,具有一定创新性,对六棱菊的开发应用具有重要意义。

菊提取物具有较强的抗D-GalN损伤肝细胞的作用,其作用强于阳性对照水飞蓟宾。

菊科六棱菊属(*Laggera genus*)约有20余种,主要分布在非洲热带及亚洲东南部。国内仅有六棱菊(*L. alata*)和齿翼六棱菊(*L. pterodonta*)两个种药用,别名臭灵丹,主产长江流域以南地区,资源丰富。六棱菊和齿翼六棱菊民间广泛应用于炎症性疾病的治疗,取得了显著疗效<sup>[1]</sup>。在前期研究中,通过活性跟踪分离纯化了六棱菊提取物,并对其主要成分类型进行了量化分析;抗炎药理研究证明了该提取物的药效物质基础主要是酚酸类尤其是咖啡酰奎宁酸类成分<sup>[8-10]</sup>。在此基础上<sup>[1-4]</sup>。本研究采用HBV基因转染的HepG2.2.15细胞模型和D-GalN致人源HL-7702肝细胞损伤模型,进一步探讨并证明了六棱菊提取物具有较强的抗乙型肝炎作用,提示六棱菊提取物的抗乙型肝炎作用可能与咖啡酰奎宁酸类成分有关<sup>[11]</sup>。总之,该研究为六棱菊的现代化研究及开发利用打下了基础。

### 4 参考文献

- 1 江苏新医学院. 中药大辞典(下册). 上海: 上海科技出版社, 2009: 1889-1890, 2238-2239
- 2 Bohlmann F, Wallmeyer M, Jakupovic J, Gerke T, King RM, Robinson H. Cuauthemone sesquiterpenoids from *Blumea alata*. *Phytochemistry* 1985; 24: 505-509 [DOI: 10.1016/S0031-9422(00)80757-8]
- 3 Raharivelomanana P, Bianchini JP, Ramanelina ARP, Rasoarhona JRE, Faure R, Cambon A. Eudesmane sesquiterpenes from *Laggera alata*. *Phytochemistry* 1998; 47: 1085-1088 [DOI: 10.1016/S0031-9422(97)00692-4]
- 4 Zheng QX, Xu ZJ, Sun XF, Gueritte Françoise, Cesario Michele, Cheng Christopher HK, Sun HD, Zhao Y. New eudesmane and eremophilane derivatives from *Laggera alata*. *Chin Chem Lett* 2003; 14: 393-396
- 5 Zheng QX, Xu ZJ, Sun XF, Guéritte F, Cesario M, Sun HD, Cheng CH, Hao XJ, Zhao Y. Eudesmane derivatives and other sesquiterpenes from *Laggera alata*. *J Nat Prod* 2003; 66: 1078-1081 [PMID: 12932128 DOI: 10.1021/np0205856]
- 6 Zheng Q, Xu Z, Sun X, Yao W, Sun H, Cheng CH, Zhao Y. Eudesmane and megastigmane glucosides from *Laggera alata*. *Phytochemistry* 2003; 63: 835-839 [PMID: 12877925 DOI: 10.1016/S0031-9422(03)00370-4]

- 7 Ekundayo O, Oguntimein B, Laakso I, Hiltunen R. Composition of the Essential Oil of *Laggera alata*. *Planta Med* 1989; 55: 573-574 [PMID: 17262484 DOI: 10.1055/s-2006-962103]
- 8 Wu Y, Zhou C, Song L, Li X, Shi S, Mo J, Chen H, Bai H, Wu X, Zhao J, Zhang R, Hao X, Sun H, Zhao Y. Effect of total phenolics from *Laggera alata* on acute and chronic inflammation models. *J Ethnopharmacol* 2006; 108: 243-250 [PMID: 16814499 DOI: 10.1016/j.jep.2006.05.017]
- 9 Wu YH, Zhang XM, Hu MH, Wu XM, Zhao Y. Effect of *Laggera alata* on hepatocyte damage induced by carbon tetrachloride in vitro and in vivo. *J Ethnopharmacol* 2009; 126: 50-56 [PMID: 19703545 DOI: 10.1016/j.jep.2009.08.030]
- 10 伍义行, 郝冰洁, 胡少青, 施树云, 王建国, 杨雷香, 赵昱. 六棱菊提取物对醋氨酚致小鼠肝损伤的影响. *世界华人消化杂志* 2010; 18: 711-715
- 11 Hao BJ, Wu YH, Wang JG, Hu SQ, Keil DJ, Hu HJ, Lou JD, Zhao Y. Hepatoprotective and antiviral properties of isochlorogenic acid A from *Laggera alata* against hepatitis B virus infection. *J Ethnopharmacol* 2012; 144: 190-194 [PMID: 22982394 DOI: 10.1016/j.jep.2012.09.003]
- 12 张顺财, 石碧坚, 王伟岸. 慢性肝病. 北京: 科学技术文献出版社, 2005: 55-88
- 13 Liu J, Fan D. Hepatitis B in China. *Lancet* 2007; 369: 1582-1583 [PMID: 17499584 DOI: 10.1016/S0140-6736(07)60723-5]
- 14 陈鸿珊, 张兴权. 抗病毒药物及其研究方法. 北京: 化学工业出版社, 2006: 386-392
- 15 Sureau C, Romet-Lemonne JL, Mullins JI, Essex M. Production of hepatitis B virus by a differentiated human hepatoma cell line after transfection with cloned circular HBV DNA. *Cell* 1986; 47: 37-47 [PMID: 3019565 DOI: 10.1016/0092-8674(86)90364-8]
- 16 Acs G, Sells MA, Purcell RH, Price P, Engle R, Shapiro M, Popper H. Hepatitis B virus produced by transfected Hep G2 cells causes hepatitis in chimpanzees. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1987; 84: 4641-4644 [PMID: 2885842 DOI: 10.1073/pnas.84.13.4641]
- 17 Korba BE, Milman G. A cell culture assay for compounds which inhibit hepatitis B virus replication. *Antiviral Res* 1991; 15: 217-228 [PMID: 1716089 DOI: 10.1016/0166-3542(91)90068-3]
- 18 Keppler D, Lesch R, Reutter W, Decker K. Experimental hepatitis induced by D-galactosamine. *Exp Mol Pathol* 1968; 9: 279-290 [PMID: 4952077 DOI: 10.1016/0014-4800(68)90042-7]
- 19 Decker K, Keppler D. Galactosamine induced liver injury. *Prog Liver Dis* 1972; 4: 183-199 [PMID: 4631501]
- 20 Hu HL, Chen RD. Changes in free radicals, trace elements, and neurophysiological function in rats with liver damage induced by D-galactosamine. *Biol Trace Elem Res* 1992; 34: 19-25 [PMID: 1382518 DOI: 10.1007/BF02783894]

编辑 郭鹏 电编 鲁亚静



# 糖基化终末产物影响结肠平滑肌肌球蛋白轻链激酶表达在糖尿病大鼠结肠动力障碍中的作用

王庆娥, 王云, 朱滢, 孙晓萌, 林琳

王庆娥, 王云, 朱滢, 孙晓萌, 林琳, 南京医科大学第一附属医院消化科 江苏省南京市 210029

王庆娥, 在读硕士, 主要从事胃肠动力性疾病的研究。

国家自然科学基金资助项目, No. 81270462

江苏省国际合作基金资助项目, No. BZ2011044

作者贡献分布: 该课题由王云、王庆娥及林琳共同设计; 研究过程由王庆娥与朱滢操作完成; 研究所用试剂与分析工具由王庆娥与王云提供; 数据分析由王庆娥完成; 论文撰写由王庆娥完成; 林琳与王云协助课题设计并修改论文, 孙晓萌参与。

通讯作者: 林琳, 教授, 210029, 江苏省南京市广州路300号, 南京医科大学第一附属医院消化科. llin9100@126.com

电话: 025-68136920

收稿日期: 2014-03-16 修回日期: 2014-04-04

接受日期: 2014-04-20 在线出版日期: 2014-06-18

## Effect of advanced glycation end products on myosin light chain kinase expression in smooth muscle cells and colonic motility dysfunction in diabetic rats

Qing-E Wang, Yun Wang, Ying Zhu, Xiao-Meng Sun, Lin Lin

Qing-E Wang, Yun Wang, Ying Zhu, Xiao-Meng Sun, Lin Lin, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210029, Jiangsu Province, China

Supported by: National Nature Science Foundation of China, No. 81270462; the International Science and Technology Cooperation Program of Jiangsu Province, No. BZ2011044

Correspondence to: Lin Lin, Professor, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, 300 Guangzhou Road, Nanjing 210029, Jiangsu Province, China. llin9100@126.com

Received: 2014-03-16 Revised: 2014-04-04

Accepted: 2014-04-20 Published online: 2014-06-18

### Abstract

**AIM:** To investigate whether advanced glycation end products (AGEs) affect colonic motility and the expression of myosin light chain kinase in diabetic rats.

**METHODS:** Forty-eight SD rats were evenly and randomly divided into four groups: normal controls, normal rats treated with aminoguanidine

(AG, an inhibitor of AGEs), diabetic rats, and diabetic rats treated with AG. Diabetes mellitus (DM) was induced by a single intraperitoneal injection of streptozotocin (STZ) (60 mg/kg). AG was given in drinking water at a dose of 1 g/L after DM was induced. ELISA and Western blot were used to measure levels of AGEs in serum and the colonic muscle layer, respectively. Colon transit time was measured by plastic bead expulsion test, and the contractility of circular smooth muscle strips was tested using the MPA analysis system. The protein expression level of myosin light chain kinase (MLCK) was determined by Western blot.

**RESULTS:** Compared with the normal control group, the expression levels of AGEs in the colonic muscle layer and serum ( $3.00 \mu\text{g}/\text{mL} \pm 0.34 \mu\text{g}/\text{mL}$  vs  $4.31 \mu\text{g}/\text{mL} \pm 0.73 \mu\text{g}/\text{mL}$ ,  $P < 0.01$ ) were increased, colon transit time was delayed ( $209.50 \text{ min} \pm 48.88 \text{ min}$  vs  $297.00 \text{ min} \pm 35.71 \text{ min}$ ,  $P < 0.01$ ), the contractility of circular smooth muscle strips was weakened ( $2.17 \text{ g} \pm 0.57 \text{ g}$  vs  $0.80 \text{ g} \pm 0.34 \text{ g}$ ,  $P < 0.01$ ), and the expression of MLCK in the colonic muscle layer was lower ( $1.46 \pm 0.11$  vs  $1.01 \pm 0.08$ ,  $P < 0.01$ ) in the diabetic group. There was no significant change in blood glucose levels in rats treated with AG. Compared with the diabetic group, DM rats treated with AG showed decreased levels of AGEs in the colon muscle layer and serum ( $4.31 \mu\text{g}/\text{mL} \pm 0.73 \mu\text{g}/\text{mL}$  vs  $3.35 \mu\text{g}/\text{mL} \pm 0.58 \mu\text{g}/\text{mL}$ ,  $P < 0.05$ ), shortened colon transit time ( $297.00 \text{ min} \pm 35.71 \text{ min}$  vs  $212.13 \text{ min} \pm 42.95 \text{ min}$ ,  $P < 0.01$ ), enhanced contractility of circular smooth muscle strips ( $0.80 \text{ g} \pm 0.34 \text{ g}$  vs  $1.49 \text{ g} \pm 0.44 \text{ g}$ ,  $P < 0.01$ ), and higher expression of MLCK in the colonic muscle layer ( $1.01 \pm 0.08$  vs  $1.40 \pm 0.09$ ,  $P < 0.01$ ).

**CONCLUSION:** AGEs might be involved in the pathogenesis of colonic motility dysfunction in diabetic rats via decreasing the expression of MLCK.

© 2014 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

### 背景资料

糖尿病(diabetes mellitus, DM)胃肠动力障碍主要表现为胃肠排空延迟, 胃肠自主神经病变、Cajal间质细胞丢失、平滑肌病变等与之相关。平滑肌细胞保持正常收缩功能是胃肠运动的基础, 肌球蛋白轻链激酶(myosin light chain kinase, MLCK)与平滑肌收缩密切相关, 其表达减少是本病的病理基础之一。

### 同行评议者

宁钧宇, 副研究员, 北京市疾病预防控制中心卫生毒理所



## ■ 研发前沿

糖基化终末产物(advanced glycation end products, AGEs)在DM患者血清及多种组织中含量均显著升高, AGEs在DM肾病、DM血管病变中的研究颇多。但在DM结肠平滑肌病变中的作用鲜有报道。

**Key Words:** Advanced glycation end products; Colonic motility; Myosin light chain kinase; Diabetes; Rat

Wang QE, Wang Y, Zhu Y, Sun XM, Lin L. Effect of advanced glycation end products on myosin light chain kinase expression in smooth muscle cells and colonic motility dysfunction in diabetic rats. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(17): 2427-2433 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/2427.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i17.2427>

## 摘要

**目的:** 探讨糖基化终末产物(advanced glycation end products, AGEs)对糖尿病(diabetes mellitus, DM)大鼠结肠动力及肌球蛋白轻链激酶(myosin light chain kinase, MLCK)表达的影响。

**方法:** SD大鼠48只, 随机均分为4组, 即正常对照组、正常+AGEs抑制剂氨基胍(aminoguanidine, AG)干预组、DM组、DM+AG干预组。单次腹腔注射链脲佐菌素(streptozotocin, STZ)(60 mg/kg)构建DM大鼠模型, 造模成功后, AG干预按1 g/L饮用水给药, 持续至实验结束。ELISA、Western blot检测大鼠血清及结肠肌层AGEs水平, 玻璃珠排出法检测结肠转运功能, MPA分析系统检测结肠环肌肌条收缩力, Western blot检测结肠肌层肌球蛋白轻链激酶(myosin light chain kinase, MLCK)的表达。各组间比较采用单因素方差分析和成组t检验。

**结果:** 与正常对照组相比, DM大鼠结肠肌层AGEs表达增多, 血清AGEs水平升高( $3.00 \mu\text{g/mL} \pm 0.34 \mu\text{g/mL}$  vs  $4.31 \mu\text{g/mL} \pm 0.73 \mu\text{g/mL}$ ,  $P < 0.01$ ), 结肠转运时间延长( $209.50 \text{ min} \pm 48.88 \text{ min}$  vs  $297.00 \text{ min} \pm 35.71 \text{ min}$ ,  $P < 0.01$ ), 环肌肌条收缩力减弱( $2.17 \text{ g} \pm 0.57 \text{ g}$  vs  $0.80 \text{ g} \pm 0.34 \text{ g}$ ,  $P < 0.01$ ), 结肠肌层MLCK蛋白表达减少( $1.46 \pm 0.11$  vs  $1.01 \pm 0.08$ ,  $P < 0.01$ )。AG干预不影响大鼠血糖水平, 但与DM组相比, DM+AG组大鼠结肠AGEs表达减少, 血清AGEs水平降低( $4.31 \mu\text{g/mL} \pm 0.73 \mu\text{g/mL}$  vs  $3.35 \mu\text{g/mL} \pm 0.58 \mu\text{g/mL}$ ,  $P < 0.05$ ), 结肠转运时间缩短( $297.00 \text{ min} \pm 35.71 \text{ min}$  vs  $212.13 \text{ min} \pm 42.95 \text{ min}$ ,  $P < 0.01$ )、肌条收缩力增强( $0.80 \text{ g} \pm 0.34 \text{ g}$  vs  $1.49 \text{ g} \pm 0.44 \text{ g}$ ,  $P < 0.01$ ), 结肠肌层MLCK蛋白表达升高( $1.01 \pm 0.08$  vs  $1.40 \pm 0.09$ ,  $P < 0.01$ )。

**结论:** AGEs可能通过减少结肠肌层MLCK蛋白表达参与DM大鼠结肠动力障碍的发生。

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有。

**关键词:** 糖基化终末产物; 结肠动力; 肌球蛋白轻链激酶; 糖尿病; 大鼠

**核心提示:** 本研究提示糖尿病(diabetes mellitus, DM)大鼠血清及结肠肌层糖基化终末产物(advanced glycation end products)的含量均上升, 他可能是通过减少DM大鼠结肠肌层肌球蛋白轻链激酶(myosin light chain kinase)表达参与其结肠动力障碍的发生。

王庆娥, 王云, 朱滢, 孙晓萌, 林琳. 糖基化终末产物影响结肠平滑肌肌球蛋白轻链激酶表达在糖尿病大鼠结肠动力障碍中的作用. *世界华人消化杂志* 2014; 22(17): 2427-2433 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/2427.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i17.2427>

## 0 引言

结肠动力障碍是糖尿病(diabetic metabolism, DM)患者常见的消化系统并发症, 发病率约45%, 便秘和腹泻为常见症状<sup>[1,2]</sup>。发病机制尚不明确。研究认为高水平氧化应激、胃肠神经病变、Cajal间质细胞丢失、平滑肌病变等与之相关<sup>[3-5]</sup>。糖基化终末产物(advanced glycation end products, AGEs)是由蛋白质、脂质或核酸等物质通过非酶糖基化反应, 自发与葡萄糖或其他还原单糖反应生成的稳定共价化合物<sup>[6]</sup>, N<sup>ε</sup>-羧甲基赖氨酸(N<sup>ε</sup>-carboxymethyllysine, CML)是AGEs重要组成成分, 可用于反映体内AGEs的含量<sup>[6,7]</sup>。氨基胍(aminoguanidine, AG)是AGEs抑制剂, 用于DM慢性并发症的许多研究中<sup>[8-10]</sup>。本文探讨AGEs是否影响DM大鼠结肠动力, 为DM胃肠动力障碍的研究提供依据。

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 健康8周龄♂SD大鼠(北京维通利华实验动物技术有限公司)48只, 饲养于南京医科大学动物中心(清洁级), 所有动物实验均遵循南京医科大学动物伦理条例。乙酰胆碱(Sigma-Aldrich, 美国), 链脲佐菌素(Sigma-Aldrich, 美国), 氨基胍(Sigma-Aldrich, 美国), CML ELISA试剂盒(CircuLex公司, 日本), 肌球蛋白轻链激酶(myosin light chain kinase, MLCK)抗体(Abcam, 美国), RIPA裂解液(碧云天生物技术研究所, 中国上海), MPA分析系统(上海奥尔科特生物技术有限公司, 可用于记录分析胃电图、肠电图、胃肠张力、活动节律等), 血糖仪(Roche, 瑞士),

余试剂均为市售分析纯。

## 1.2 方法

1.2.1 建立DM大鼠模型及AG给药干预: 48只SD大鼠随机均分为4组, 分别为正常对照组、正常+AGEs抑制剂氨基胍(aminoguanidine, AG)干预组、DM组、DM+AG干预组。所有大鼠禁食12 h后, DM组给予单次腹腔注射链脲佐菌素(streptozotocin, STZ)60 mg/kg造模, 对照组则给予等体积柠檬酸溶剂腹腔注射。3 d后尾静脉取血, 罗氏血糖仪检测血糖, 血糖 $\geq 16.7$  mmol/L且持续1 wk, 认为DM模型建立成功。造模成功后, 正常+AG组及DM+AG组开始给予AG(1 g/L饮用水)干预, 正常对照组及DM组则给予正常饮用水。

1.2.2 ELISA检测大鼠血清中CML含量: 各组大鼠于第16周时眼眶取血, 离心取血清, 按照CML ELISA试剂盒说明书, 将1:4稀释的待检样品加入已包被的反应孔中, 每个样本做双复孔, 室温震荡孵育1 h; 洗涤4次, 加入二抗, 室温震荡孵育1 h; 洗涤4次, 加入底物反应液, 避光、室温震荡孵育20 min; 加入反应中止液, 将板置入酶标仪内, 在450 nm波长下读板。

1.2.3 玻璃珠排出法检测结肠转运功能<sup>[11,12]</sup>: 各组大鼠饲养至第15周进行, 实验前禁食12 h, 乙醚吸入短暂麻醉后, 用8号导尿管将直径5 mm的玻璃珠自肛门推入3 cm深处, 缓慢退出导尿管, 使玻璃珠滞留于结肠内。置入玻璃珠的大鼠单独饲养于一个笼子, 进食及饮水如常, 记录各实验大鼠排出玻璃珠所需的时间, 即为结肠转运时间。饲养过程中DM组死亡4只大鼠, 因此其余各组均随机选取8只大鼠进行实验。

1.2.4 MPA分析系统检测肌条收缩功能: 各组大鼠饲养至第16周时, 断颈处死, 取出距肛门5 cm处结肠, 剪取约2 cm长结肠组织, 放入用95%O<sub>2</sub>、5%CO<sub>2</sub>饱和过的Kreb's液中, 沿肠管横轴剪取约2 mm $\times$ 8 mm的肌条, 即为环肌肌条, 丝线结扎肌条两端, 一端固定于组织固定器, 另一端与传感器力臂相连, 记录肌肉收缩张力变化。待记录线稳定后, 予不同浓度的乙酰胆碱(acetylcholine, Ach)促发肌条收缩, 观察肌条收缩张力变化情况。

1.2.5 Western blot检测结肠肌层CML及MLCK表达: 结肠组织均于第16周时取自各组大鼠, 玻片刮去黏膜层及浆膜, 加入液氮研钵中磨成粉状, RIPA裂解液提取肌层组织蛋白, BCA法测定蛋白浓度, 十二烷基硫酸钠(SDS)-聚丙烯酰胺凝胶恒流30 mA电泳, 恒压80 V转膜, 5%脱脂奶粉室

温封闭1.5 h, 加入稀释的CML一抗、MLCK一抗或GAPDH一抗。4 °C过夜, TBST洗膜3次, 加入二抗, 37 °C温育2 h, 再用TBST洗膜3次, 加显色液, 曝光显影, 以GAPDH为内参, 凝胶成像分析系统处理数据。

**统计学处理** 应用SPSS17.0统计软件进行分析, 所有数据以mean $\pm$ SD表示, 各组间比较采用单因素方差分析和成组 $t$ 检验。P<0.05为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 DM大鼠模型建立 在第0(造模前)、1、4、8、16周时分别检测大鼠血糖、体质量, 结果显示, 与正常对照组相比, DM大鼠血糖显著升高、体质量逐渐下降, 持续至第16周(6.83 mmol/L $\pm$ 0.87 mmol/L vs 29.35 mmol/L $\pm$ 1.97 mmol/L; 484.20 g $\pm$ 43.63 g vs 261.30 g $\pm$ 18.26 g; 均P<0.01)。给予AG干预后, DM大鼠仍保持较高血糖水平, 亦持续至第16周(6.67 mmol/L $\pm$ 0.63 mmol/L vs 29.52 mmol/L $\pm$ 2.87 mmol/L, P<0.01), 且体质量并未上升(476.00 g $\pm$ 48.40 g vs 265.10 g $\pm$ 14.91 g, P<0.01)。此结果说明, DM大鼠模型构建成功, AG干预不影响大鼠血糖及体质量(图1)。

2.2 各组大鼠血清及结肠肌层CML含量的比较 检测结果为, DM大鼠血清CML水平显著高于正常对照组(3.00  $\mu$ g/mL $\pm$ 0.34  $\mu$ g/mL vs 4.31  $\mu$ g/mL $\pm$ 0.73  $\mu$ g/mL, P<0.01)。AG干预后, DM大鼠血清中CML水平降低(4.31  $\mu$ g/mL $\pm$ 0.73  $\mu$ g/mL vs 3.35  $\mu$ g/mL $\pm$ 0.58  $\mu$ g/mL, P<0.05)(图2A)。Western blot检测各组大鼠结肠肌层CML的表达, 其结果与血清CML水平一致(图2B)。所以, AG干预可有效抑制DM大鼠血清及结肠组织中AGEs的合成。

2.3 各组大鼠结肠转运功能的检测 与正常对照组相比, DM大鼠结肠转运时间明显延长(209.50 min $\pm$ 48.88 min vs 297.00 min $\pm$ 35.71 min, P<0.01)。而DM+AG组结肠转运时间短于DM组(212.13 min $\pm$ 42.95 min vs 297.00 min $\pm$ 35.71 min, P<0.01)(图3)。

2.4 各组大鼠结肠环肌肌条收缩力比较 在10<sup>-1</sup>  $\mu$ mol/L及1  $\mu$ mol/L浓度Ach的作用下, DM大鼠肌条均表现为收缩能力减弱, AG干预后其收缩能力有所提高(图4A)。在1  $\mu$ mol/L Ach作用时, DM大鼠肌条的最大收缩张力较对照组明显降低(2.17 g $\pm$ 0.57 g vs 0.80 g $\pm$ 0.34 g, P<0.01)。AG

## ■ 相关报道

Pengmin Chen等学者报道AGEs或其受体存在于DM大鼠空肠、回肠及结肠。Wenchao等研究发现, DM大鼠幽门、回肠肌球蛋白轻链激酶(myosin light chain kinase, MLCK)表达下降参与DM胃肠动力障碍的发生。

### ■创新盘点

本文首次报道了糖基化终末产物(advanced glycation end products, AGEs)影响DM大鼠结肠平滑肌myosin light chain kinase, MLCK表达在DM结肠动力障碍中的作用,为DM胃肠动力障碍的研究提供依据。

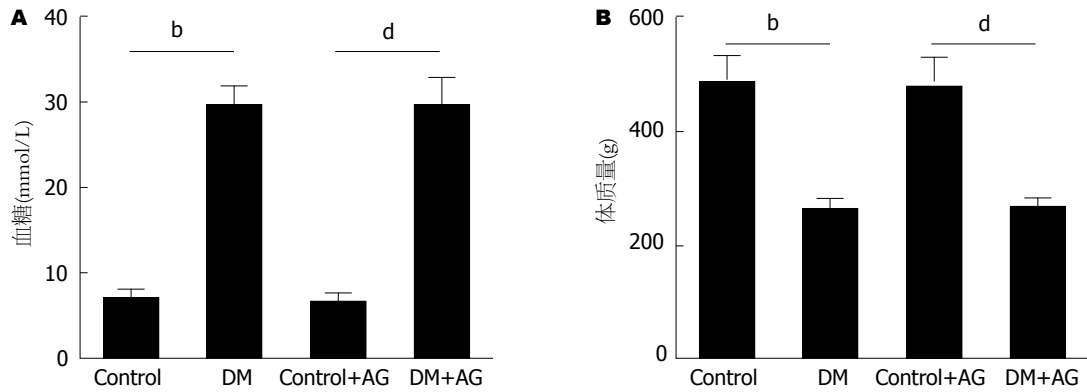


图1 各组大鼠第16周时血糖、体质量比较. A: 各组大鼠血糖水平的比较; B: 各组大鼠体质量的比较. <sup>b</sup> $P<0.01$ , <sup>d</sup> $P<0.01$ . DM: 糖尿病; AG: 氨基胍.

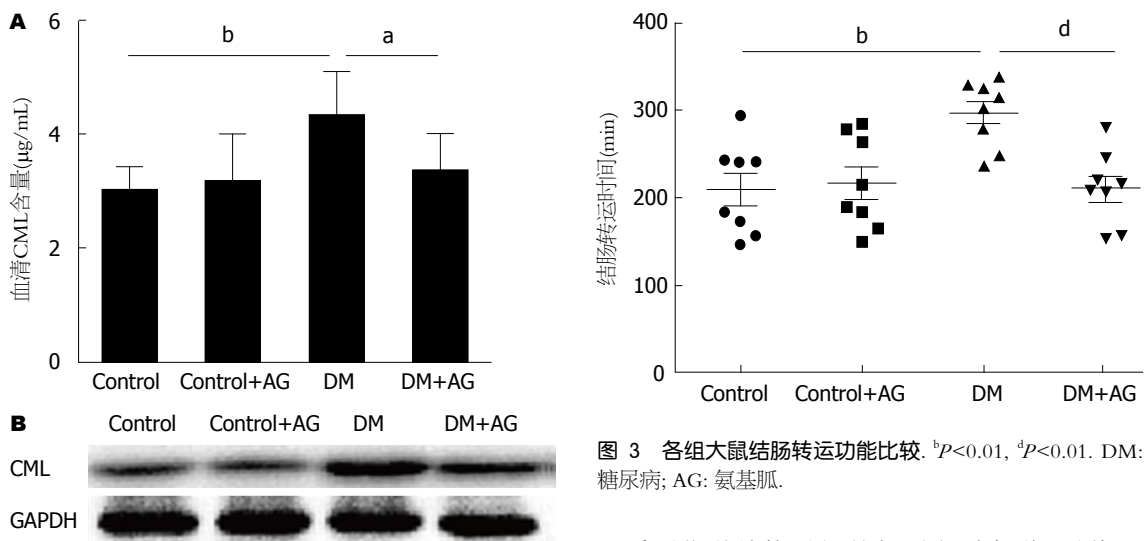


图2 各组大鼠血清及结肠肌层CML含量比较. A: 各组大鼠血清CML含量ELISA结果; B: 各组大鼠结肠肌层CML表达比较. <sup>a</sup> $P<0.05$ , <sup>b</sup> $P<0.01$ . DM: 糖尿病; AG: 氨基胍; CML: N<sup>ε</sup>-羧甲基赖氨酸.

干预的DM大鼠肌条收缩能力较DM大鼠增强( $0.80 \text{ g} \pm 0.34 \text{ g}$  vs  $1.49 \text{ g} \pm 0.44 \text{ g}$ ,  $P<0.01$ )(图4B). 2.5 各组大鼠结肠肌层MLCK的表达情况与对照组相比, DM大鼠结肠肌层MLCK表达下降, AG干预后其表达升高( $1.46 \pm 0.11$ 、 $1.01 \pm 0.08$  vs  $1.40 \pm 0.09$ , 均 $P<0.01$ )(图5).

### 3 讨论

AGEs是葡萄糖与蛋白质、脂质、核酸等物质经非酶糖基化反应形成的一类复合物,其生成过程复杂,主要包括3个步骤:首先,葡萄糖与上述物质的氨基酸残基结合,形成Schiff碱基,若此反应过程中葡萄糖浓度下降,则该反应可逆;然后, Schiff碱基发生化学结构重组,形成Amadori产物;第3阶段即Amadori产物持续堆积、经过

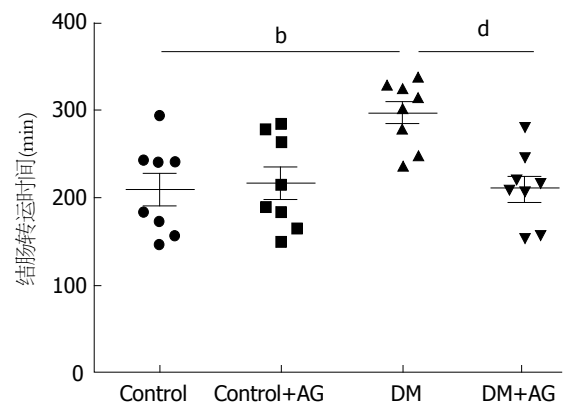


图3 各组大鼠结肠转运功能比较. <sup>b</sup> $P<0.01$ , <sup>d</sup> $P<0.01$ . DM: 糖尿病; AG: 氨基胍.

一系列化学结构重组并与蛋白质交联,最终形成稳定的AGEs,该过程一般需数周. CML则是AGEs的主要成分,可反映AGEs含量,其分子量约10-12 kDa<sup>[13,14]</sup>. AG通过清除上述反应过程中生成的羰基产物,抑制AGEs合成<sup>[15]</sup>. 本研究中DM大鼠高血糖持续16 wk,足以形成不可逆的AGEs. 研究结果也显示, DM大鼠血清、结肠肌层AGEs水平均显著高于对照组,但给予AG干预后, AGEs水平明显降低,提示本实验所采用的AG剂量可有效抑制AGEs的形成.

AGEs在组织和器官中的蓄积参与DM慢性并发症的发生,包括视网膜病变、肾脏病变、动脉粥样硬化等<sup>[16-18]</sup>. 但其在DM胃肠病变中的作用仅有部分报道. DM过程中, AGEs可引起小肠刷状缘理化特征改变<sup>[19]</sup>,抑制肠神经元一氧化氮合酶表达<sup>[20,21]</sup>. 亦有研究指出, AGEs或其受体存在于DM大鼠(Wistar大鼠)空肠、回肠及结肠<sup>[22]</sup>. 但AGEs对DM结肠动力的影响尚未见报道. 本研究发现, DM大鼠结肠转运时间较正常组明显延长,结肠环肌肌条收缩力降低,提示DM大鼠存

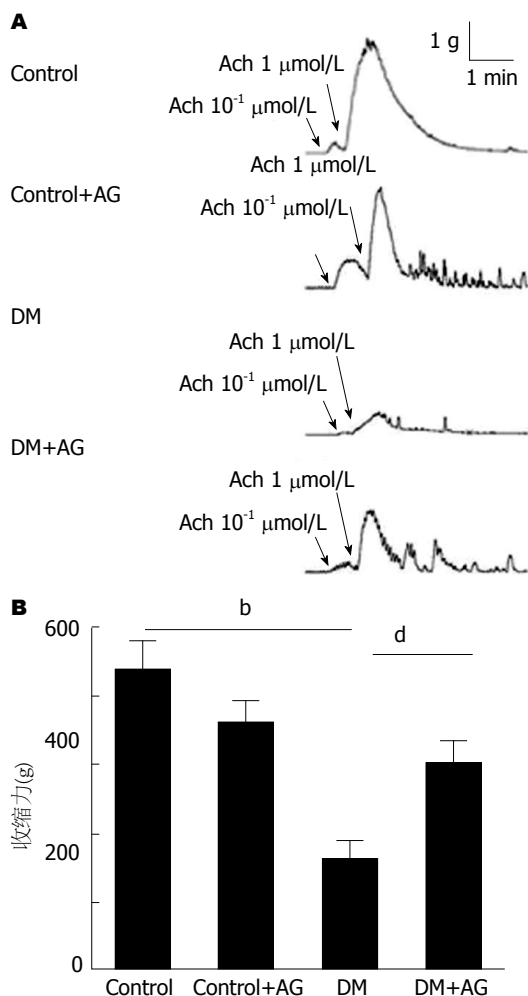


图 4 各组大鼠结肠环肌肌条收缩力比较. A:  $10^{-1}$   $\mu\text{mol/L}$  及  $1 \mu\text{mol/L}$  浓度 ACh 的作用下, 各组大鼠环肌肌条收缩曲线图; B:  $1 \mu\text{mol/L}$  浓度 ACh 作用下, 各组大鼠环肌肌条最大收缩张力比较. <sup>b</sup> $P < 0.01$ , <sup>d</sup> $P < 0.01$ . ACh: 乙酰胆碱; DM: 糖尿病; AG: 氨基胍.

在结肠动力障碍. 这些现象伴随着血清、结肠肌层组织中 AGEs 水平的升高, 且给予 AGEs 抑制剂 AG 后, 上述病变均得到有效改善. 提示 AGEs 可能参与 DM 结肠动力障碍的发生.

本研究还显示, DM 大鼠结肠肌层 MLCK 表达下降. MLCK 是平滑肌收缩过程中的重要信号分子<sup>[23]</sup>. 平滑肌细胞受到相应刺激(如细胞因子、神经递质、胃肠激素等)后, 引起胞内钙离子浓度升高, 钙离子和钙调蛋白结合, 此复合物结合并活化 MLCK, 继而磷酸化肌球蛋白轻链(myosin light chain, MLC), 促进肌球蛋白与肌动蛋白结合, 产生横桥周期, 引起平滑肌收缩<sup>[24]</sup>. 所以, MLCK 表达下降可降低 MLC 磷酸化水平, 使平滑肌收缩功能受损, 最终引起胃肠动力障碍. Hu 等<sup>[25]</sup> 亦指出, DM 大鼠幽门、回肠 MLCK 表达下降参与 DM 胃肠动力障碍的发生. 本研究对 DM 大鼠给

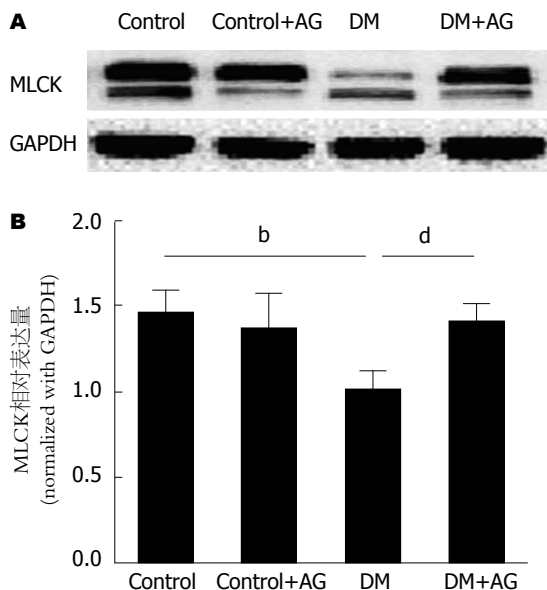


图 5 Western blot 检测各组大鼠结肠肌层 MLCK 表达. A: 各组大鼠结肠肌层 MLCK 表达 WB 条带图; B: MLCK 表达灰度分析结果. <sup>b</sup> $P < 0.01$ , <sup>d</sup> $P < 0.01$ . MLCK: 肌球蛋白轻链激酶; DM: 糖尿病; AG: 氨基胍.

予 AG 干预后, 其结肠动力有所恢复, MLCK 表达亦升高. 因此推测, AGEs 可能下调 MLCK 表达而影响 DM 结肠动力.

总之, AGEs 参与 DM 大鼠结肠动力障碍的发生, MLCK 表达下降是可能的机制之一. 研究报道, AGEs 可通过受体依赖型和非受体依赖型两条通路参与 DM 合并症<sup>[26,27]</sup>, 前者通过与细胞外特异性受体结合激活胞内信号通路而改变细胞功能, 后者通过非酶糖化反应、形成蛋白质交义连接改变细胞外基质的结构, 促进合并症的发生<sup>[28,29]</sup>. 本研究未对 SD 大鼠结肠是否表达 AGEs 受体进行探讨, 现有研究结果亦不能说明 AGEs 通过何种途径影响 DM 大鼠的结肠动力. 因此, AGEs 发挥作用的具体机制如何、AGEs 对影响平滑肌收缩的其他因素有何作用, 仍待研究.

#### 4 参考文献

- Forrest A, Parsons M. The enhanced spontaneous activity of the diabetic colon is not the consequence of impaired inhibitory control mechanisms. *Auton Autacoid Pharmacol* 2003; 23: 149-158 [PMID: 14690489 DOI: 10.1046/j.1474-8673.2003.00290.x]
- Talley NJ, Young L, Bytzer P, Hammer J, Leemon M, Jones M, Horowitz M. Impact of chronic gastrointestinal symptoms in diabetes mellitus on health-related quality of life. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 71-76 [PMID: 11197290]
- Chandrasekharan B, Anitha M, Blatt R, Shahnavaz N, Kooby D, Staley C, Mwangi S, Jones DP, Sitaraman SV, Srinivasan S. Colonic motor dysfunction in human diabetes is associated with enteric neuronal

**应用要点**  
本研究显示, AGEs 可能通过减少结肠肌层 MLCK 表达参与 DM 大鼠结肠动力障碍的发生, 为 DM 胃肠动力障碍发病机制的研究提供新思路.

### ■同行评价

本文采用动物模型研究AGEs在DM结肠动力障碍中的作用及可能机制,创新性较好,具有一定的理论及应用价值。

- 4 Nakahara M, Isozaki K, Hirota S, Vanderwinden JM, Takakura R, Kinoshita K, Miyagawa J, Chen H, Miyazaki Y, Kiyohara T, Shinomura Y, Matsuzawa Y. Deficiency of KIT-positive cells in the colon of patients with diabetes mellitus. *J Gastroenterol Hepatol* 2002; 17: 666-670 [PMID: 12100611 DOI: 10.1046/j.1440-1746.2002.02756.x]
- 5 Forrest A, Huizinga JD, Wang XY, Liu LW, Parsons M. Increase in stretch-induced rhythmic motor activity in the diabetic rat colon is associated with loss of ICC of the submuscular plexus. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2008; 294: G315-G326 [PMID: 18006604 DOI: 10.1152/ajpgi.00196.2007]
- 6 Singh R, Barden A, Mori T, Beilin L. Advanced glycation end-products: a review. *Diabetologia* 2001; 44: 129-146 [PMID: 11270668]
- 7 Kilhovd BK, Juutilainen A, Lehto S, Rönnemaa T, Torjesen PA, Hanssen KF, Laakso M. Increased serum levels of advanced glycation endproducts predict total, cardiovascular and coronary mortality in women with type 2 diabetes: a population-based 18 year follow-up study. *Diabetologia* 2007; 50: 1409-1417 [PMID: 17479244]
- 8 Thornalley PJ. Use of aminoguanidine (Pimagedine) to prevent the formation of advanced glycation endproducts. *Arch Biochem Biophys* 2003; 419: 31-40 [PMID: 14568006 DOI: 10.1016/j.abb.2003.08.013]
- 9 Hughes JM, Kuiper EJ, Klaassen I, Canning P, Stitt AW, Van Bezu J, Schalkwijk CG, Van Noorden CJ, Schlingemann RO. Advanced glycation end products cause increased CCN family and extracellular matrix gene expression in the diabetic rodent retina. *Diabetologia* 2007; 50: 1089-1098 [PMID: 17333105]
- 10 Sugimoto H, Grahovac G, Zeisberg M, Kalluri R. Renal fibrosis and glomerulosclerosis in a new mouse model of diabetic nephropathy and its regression by bone morphogenic protein-7 and advanced glycation end product inhibitors. *Diabetes* 2007; 56: 1825-1833 [PMID: 17456853 DOI: 10.2337/db06-1226]
- 11 Million M, Maillot C, Saunders P, Rivier J, Vale W, Taché Y. Human urocortin II, a new CRF-related peptide, displays selective CRF(2)-mediated action on gastric transit in rats. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2002; 282: G34-G40 [PMID: 11751155]
- 12 Poole DP, Pelayo JC, Cattaruzza F, Kuo YM, Gai G, Chiu JV, Bron R, Furness JB, Grady EF, Bunnett NW. Transient receptor potential ankyrin 1 is expressed by inhibitory motoneurons of the mouse intestine. *Gastroenterology* 2011; 141: 565-575, 575.e1-e4 [PMID: 21689654 DOI: 10.1053/j.gastro.2011.04.049]
- 13 Luevano-Contreras C, Chapman-Novakofski K. Dietary advanced glycation end products and aging. *Nutrients* 2010; 2: 1247-1265 [PMID: 22254007 DOI: 10.3390/nu2121247]
- 14 Vlassara H, Striker GE. AGE restriction in diabetes mellitus: a paradigm shift. *Nat Rev Endocrinol* 2011; 7: 526-539 [PMID: 21610689 DOI: 10.1038/nrendo.2011.74]
- 15 Nagai R, Shirakawa J, Ohno R, Moroishi N, Nagai M. Inhibition of AGEs formation by natural products. *Amino Acids* 2014; 46: 261-266 [PMID: 23504149 DOI: 10.1007/s00726-013-1487-z]
- 16 Sugiyama T, Okuno T, Fukuhara M, Oku H, Ikeda T, Obayashi H, Ohta M, Fukui M, Hasegawa G, Nakamura N. Angiotensin II receptor blocker inhibits abnormal accumulation of advanced glycation end products and retinal damage in a rat model of type 2 diabetes. *Exp Eye Res* 2007; 85: 406-412 [PMID: 17678894 DOI: 10.1016/j.exer.2007.06.008]
- 17 Fukami K, Yamagishi S, Ueda S, Okuda S. Role of AGEs in diabetic nephropathy. *Curr Pharm Des* 2008; 14: 946-952 [PMID: 18473844 DOI: 10.2174/138161208784139710]
- 18 Prasad A, Bekker P, Tsimikas S. Advanced glycation end products and diabetic cardiovascular disease. *Cardiol Rev* 2012; 20: 177-183 [PMID: 22314141 DOI: 10.1097/CRD.0b013e318244e57c]
- 19 Bhor VM, Sivakami S. Regional variations in intestinal brush border membrane fluidity and function during diabetes and the role of oxidative stress and non-enzymatic glycation. *Mol Cell Biochem* 2003; 252: 125-132 [PMID: 14577585]
- 20 Korenaga K, Micci MA, Tagliatela G, Pasricha PJ. Suppression of nNOS expression in rat enteric neurons by the receptor for advanced glycation end-products. *Neurogastroenterol Motil* 2006; 18: 392-400 [PMID: 16629867 DOI: 10.1111/j.1365-2982.2006.00774.x]
- 21 Jeyabal PV, Kumar R, Gangula PR, Micci MA, Pasricha PJ. Inhibitors of advanced glycation end-products prevent loss of enteric neuronal nitric oxide synthase in diabetic rats. *Neurogastroenterol Motil* 2008; 20: 253-261 [PMID: 17971026]
- 22 Chen P, Zhao J, Gregersen H. Up-regulated expression of advanced glycation end-products and their receptor in the small intestine and colon of diabetic rats. *Dig Dis Sci* 2012; 57: 48-57 [PMID: 22057282 DOI: 10.1007/s10620-011-1951-0]
- 23 Sanders KM. Regulation of smooth muscle excitation and contraction. *Neurogastroenterol Motil* 2008; 20 Suppl 1: 39-53 [PMID: 18402641]
- 24 Sanders KM, Koh SD, Ro S, Ward SM. Regulation of gastrointestinal motility--insights from smooth muscle biology. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2012; 9: 633-645 [PMID: 22965426 DOI: 10.1038/nrgastro.2012.168]
- 25 Hu W, Feng P. Myosin light chain kinase is involved in the mechanism of gastrointestinal dysfunction in diabetic rats. *Dig Dis Sci* 2012; 57: 1197-1202 [PMID: 22302242 DOI: 10.1007/s10620-012-2041-7]
- 26 Schmidt AM, Hori O, Brett J, Yan SD, Wautier JL, Stern D. Cellular receptors for advanced glycation end products. Implications for induction of oxidant stress and cellular dysfunction in the pathogenesis of vascular lesions. *Arterioscler Thromb* 1994; 14: 1521-1528 [PMID: 7918300 DOI: 10.1161/01.ATV.14.10.1521]
- 27 Vlassara H. Receptor-mediated interactions of advanced glycosylation end products with cellular components within diabetic tissues. *Diabetes* 1992; 41 Suppl 2: 52-56 [PMID: 1326453 DOI: 10.2337/diab.41.2.S52]
- 28 Bierhaus A, Humpert PM, Morcos M, Wendt T, Chavakis T, Arnold B, Stern DM, Nawroth PP. Understanding RAGE, the receptor for advanced glycation end products. *J Mol Med (Berl)* 2005; 83: 876-886 [PMID: 16133426 DOI: 10.1007/s00109-005-0688-7]

29 Stern DM, Yan SD, Yan SF, Schmidt AM. Receptor for advanced glycation endproducts (RAGE) and

the complications of diabetes. *Ageing Res Rev* 2002; 1: 1-15 [PMID: 12039445]

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 •

### 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。

## 草酸铂腹腔化疗时机的选择

刘勇, 杨阳, 刘辉, 宋云骏

### ■背景资料

中晚期结直肠癌根治术后腹膜种植转移率达4%-19%, 发展至腹膜转移癌时患者中位生存时间仅为5.2-12.6 mo, 术后早期腹腔化疗可有效解决这一潜在威胁。研究证实腹腔注射草酸铂显著抑制腹膜种植瘤的形成, 但草酸铂腹腔化疗损害肠管吻合口愈合已经受到学者关注。

刘勇, 保定市第一中心医院肿瘤内科 河北省保定市 071000  
杨阳, 河北大学医学部河北省医学教育研究室 河北省保定市 071000

刘辉, 中国医学科学院&北京协和医学院基础医学研究所 北京市 100730

宋云骏, 承德市肿瘤医院肿瘤外科 河北省承德市 067000

刘勇, 主治医师, 主要从事消化系统恶性肿瘤的基础与临床研究。

保定市科学技术研究与发展基金资助项目, No. 13ZF030

作者贡献分布: 此课题由刘勇与杨阳设计; 动物模型制作、腹腔黏连分级、吻合口破裂压测定及病理取材由宋云骏、刘勇及杨阳操作完成; 统计分析由刘辉完成; 论文写作由刘勇与杨阳完成。

通讯作者: 杨阳, 讲师, 071000, 河北省保定市裕华东路342号, 河北大学医学部河北省医学教育研究室. liuzerang@163.com

收稿日期: 2014-02-15 修回日期: 2014-04-18

接受日期: 2014-04-28 在线出版日期: 2014-06-18

### Optimal timing of intraperitoneal chemotherapy with oxaliplatin in rats after colonic anastomosis

Yong Liu, Yang Yang, Hui Liu, Yun-Jun Song

Yong Liu, Department of Medical Oncology, No. 1 Central Hospital, Baoding 071000, Hebei Province, China

Yang Yang, Laboratory of Hebei Medical Education Research, Hebei University Health Science Center, Baoding 071000, Hebei Province, China

Hui Liu, Institute of Basic Medical Sciences, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Beijing 100730, China

Yun-Jun Song, Department of Surgical Oncology, Tumor Hospital, Chengde 067000, Hebei Province, China

Supported by: Science & Technology Research and Development Project of Baoding, No. 13ZF030

Correspondence to: Yang Yang, Lecturer, Laboratory of Hebei Medical Education Research, Hebei University Health Science Center, 342 Yuhua East Road, Baoding 071000, Hebei Province, China. liuzerang@163.com

Received: 2014-02-15 Revised: 2014-04-18

Accepted: 2014-04-28 Published online: 2014-06-18

### Abstract

**AIM:** To investigate the effect of intraperitoneal oxaliplatin administration at different times postoperatively on colonic wound healing in rats.

**METHODS:** Forty male Wistar rats underwent end-to-end anastomosis after colonic transection and then were randomly assigned to receive intraperitoneal administration of oxaliplatin or not as follows: group A ( $n = 30$ ), 25 mg/kg oxaliplat-

in; control group ( $n = 10$ ). The former group was sub-divided into three equal subgroups (A1-3) and oxaliplatin was intra-abdominally injected postoperatively as follows: day 3 (A1), day 5 (A2) and day 7 (A3). Abdominal adhesion, anastomotic bursting pressure and histomorphometric parameters were assessed on the postoperative day 10.

**RESULTS:** All the rats survived throughout the experimental period. Group A1 presented a significantly higher extent of intra-abdominal adhesions than the other groups ( $P < 0.05$ ). The bursting pressure was significantly lower in group A1 than in groups A2, A3 and control group ( $103.90 \text{ mmHg} \pm 7.97 \text{ mmHg}$  vs  $167.10 \text{ mmHg} \pm 19.84 \text{ mmHg}$ ,  $178.20 \text{ mmHg} \pm 26.67 \text{ mmHg}$ ,  $184.10 \text{ mmHg} \pm 23.77 \text{ mmHg}$ ;  $\chi^2 = 18.64$ ,  $P = 0.0001$ ). The submucosal thickness in groups A1, A2, A3 and control group were  $82.40 \mu\text{m} \pm 9.66 \mu\text{m}$ ,  $91.50 \mu\text{m} \pm 8.74 \mu\text{m}$ ,  $96.00 \mu\text{m} \pm 7.85 \mu\text{m}$  and  $95.40 \mu\text{m} \pm 8.95 \mu\text{m}$ , respectively. The myenteron thickness in groups A1, A2, A3 and control group were  $487.20 \mu\text{m} \pm 26.28 \mu\text{m}$ ,  $539.30 \mu\text{m} \pm 39.46 \mu\text{m}$ ,  $521.00 \mu\text{m} \pm 35.35 \mu\text{m}$  and  $539.60 \mu\text{m} \pm 45.61 \mu\text{m}$ , respectively. The alterations in submucosal thickness and myenteron thickness were most pronounced in group A1, which were significantly decreased compared to the control group and groups A2 and A3 ( $F = 5.05$ ,  $P = 0.0051$ ;  $F = 4.35$ ,  $P = 0.0103$ ). There was no significant difference regarding mucosal thickness among the groups ( $P = 0.0623$ ).

**CONCLUSION:** Intraperitoneal oxaliplatin administration is safe and feasible on postoperative day 5 after colonic resection, which may be an optimal time point for patients with colorectal carcinoma with unfavorable prognosis to accept early postoperative intraperitoneal chemotherapy.

© 2014 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

**Key Words:** Organoplatinum compounds; Intraperitoneal injection; Drug therapy; Colorectal neoplasms

### ■同行评议者

高英堂, 研究员, 天津市第三中心医院

Liu Y, Yang Y, Liu H, Song YJ. Optimal timing of intraperitoneal chemotherapy with oxaliplatin in rats after colonic anastomosis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(17): 2434-2438 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/2434.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v22.i17.2434>

## 摘要

**目的:** 观察草酸铂不同时间腹腔化疗对大鼠结肠吻合口愈合的影响, 探讨最佳给药时机。

**方法:** 40只♂Wistar大鼠实施结肠切除+端端吻合, 术后随机分为Control组( $n = 10$ )与A组( $n = 30$ )。A组接受草酸铂25 mg/kg腹腔化疗, 依据给药时间随机等分为3个亚组, 即: A1组(3 d)、A2组(5 d)和A3组(7 d)。术后10 d通过腹腔黏连分级、吻合口破裂压、计算机图像软件测量组织形态参数等, 评估各组大鼠肠管愈合质量。

**结果:** 40只大鼠均进入结果分析, 无脱落。A1组大鼠腹腔黏连程度最严重, 同A2组、A3组和Control组比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。A1组大鼠吻合口破裂压为 $103.90 \text{ mmHg} \pm 7.97 \text{ mmHg}$ , 而A2组、A3组和Control组吻合口强度显著提高, 分别为 $167.10 \text{ mmHg} \pm 19.84 \text{ mmHg}$ 、 $178.20 \text{ mmHg} \pm 26.67 \text{ mmHg}$ 、 $184.10 \text{ mmHg} \pm 23.77 \text{ mmHg}$ , 差异有显著性意义( $\chi^2 = 18.64$ ,  $P = 0.0001$ )。组织形态测量结果显示: A1-3组与Control组黏膜下层厚度分别为 $82.40 \mu\text{m} \pm 9.66 \mu\text{m}$ 、 $91.50 \mu\text{m} \pm 8.74 \mu\text{m}$ 、 $96.00 \mu\text{m} \pm 7.85 \mu\text{m}$ 、 $95.40 \mu\text{m} \pm 8.95 \mu\text{m}$ , 肠肌层厚度分别为 $487.20 \mu\text{m} \pm 26.28 \mu\text{m}$ 、 $539.30 \mu\text{m} \pm 39.46 \mu\text{m}$ 、 $521.00 \mu\text{m} \pm 35.35 \mu\text{m}$ 、 $539.60 \mu\text{m} \pm 45.61 \mu\text{m}$ 。A2组、A3组和Control组在黏膜下层及肠肌层厚度方面优于A1组( $F = 5.05$ ,  $P = 0.0051$ ;  $F = 4.35$ ,  $P = 0.0103$ )。Control组与A组的黏膜层厚度差别无显著性( $\chi^2 = 7.324$ ,  $P = 0.0623$ )。

**结论:** 结肠术后5 d草酸铂腹腔化疗安全、可行, 对伴高危因素的结直肠癌患者术后早期腹腔化疗或许是最佳时机。

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有。

**关键词:** 有机铂类化合物; 腹腔内注射; 药物疗法; 结肠肿瘤

**核心提示:** 草酸铂腹腔药代动力学及药效学的优势显著, 本研究发现结肠术后5 d草酸铂腹腔化疗, 即保证结肠吻合口的愈合, 又避免严重的腹腔黏连所致药物在腹腔中分布不均, 对临床中伴高

危因素的结直肠癌患者术后早期实施腹腔化疗具有一定的参考意义。

刘勇, 杨阳, 刘辉, 宋云骏. 草酸铂腹腔化疗时机的选择. *世界华人消化杂志* 2014; 22(17): 2434-2438 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/2434.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v22.i17.2434>

## ■ 研究前沿

目前国内外学者着重研究不同因素(包括化疗药物)对肠管吻合口愈合的影响, 而较少关注术后早期细胞毒药物腹腔化疗的合理时间窗。

## 0 引言

以往的研究<sup>[1-3]</sup>着重探索草酸铂腹腔化疗是否损害肠吻合口愈合及其预防措施, 而对草酸铂腹腔给药时机的选择很少关注。

肠吻合口愈合是肠管断端的炎性反应、组织修复及重塑的动态过程, 涉及与邻近组织的黏连。因此选择合适的时间窗腹腔注射草酸铂, 既保证肠吻合的愈合质量, 又避免严重的腹腔黏连所致药物分布不均匀, 就显得尤为重要。本实验以此为目的, 探讨最佳的草酸铂腹腔化疗时机以期为临床实践提供实验依据。

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 3月龄清洁级♂Wistar大鼠40只, 体质量 $225 \text{ g} \pm 18 \text{ g}$ , 购自河北医科大学实验动物中心; 注射用草酸铂50 mg/瓶(江苏恒瑞医药有限公司, 中国), 戊巴比妥钠粉剂10g/瓶(Sigma公司, 美国)。

### 1.2 方法

**1.2.1 手术流程:** 所有Wistar大鼠适应实验室环境1 wk, 饲养标准: 室温保持 $23 \text{ }^\circ\text{C} \pm 2 \text{ }^\circ\text{C}$ , 12 h定时昼夜循环, 50%相对湿度, 自由食标准鼠料与水。大鼠术前12 h禁食, 戊巴比妥钠(40 mg/kg)腹腔麻醉成功后仰卧位固定四肢, 腹部备皮, 常规消毒, 腹壁正中切口约4 cm, 暴露结肠, 距腹膜反折以上2 cm切除长约0.5 cm肠管, 避免损伤系膜缘血管, 行结肠端端吻合, 5-0聚丙烯缝线单层间断缝合, 4-0聚丙烯缝线关腹。术后大鼠禁食24 h, 不限制饮水。手术由同一外科医师在无菌环境里完成。

**1.2.2 实验分组:** 按随机数字表法将大鼠随机分为对照组(Control组,  $n = 10$ )与实验组(A组,  $n = 30$ )。A组随机等分为3个亚组, 即A1组、A2组、A3组, 分别于手术完成后3、5、7 d腹腔注射10 mL含草酸铂(25 mg/kg)的5%葡萄糖溶液。

**1.2.3 观察指标:** 术后10 d各组大鼠再次腹腔麻醉, 腹壁U型切口暴露腹腔。

**1.2.4 腹腔黏连评分:** 根据Blauer<sup>[4]</sup>评分系统, 将腹



### ■ 相关报道

在国内,我们的研究团队较早的开展草酸铂腹腔化疗对肠管吻合口愈合影响的研究,率先描述了术后早期草酸铂腹腔化疗时肠管吻合口的病理学变化,并探讨相关预防机制.关于草酸铂腹腔化疗时间窗的选择未见报导.

表 1 各组大鼠腹腔粘连分级构成 ( $n = 10$ )

分组	腹腔粘连分级				
	0	I	II	III	IV
Control组	3	6	1	0	0
A1组	0	0	3	5	2
A2组	2	4	3	1	0
A3组	3	4	2	1	0

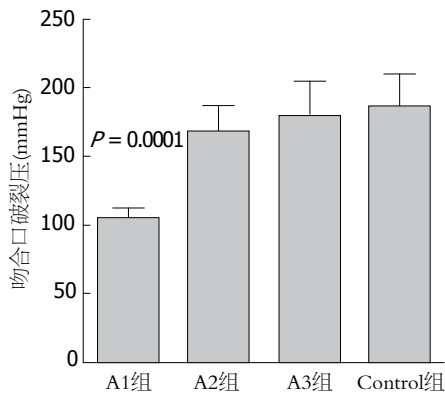


图 1 各组吻合口破裂压比较.

腔黏连程度分为0-4级: 0级, 黏连未形成; 1级, 黏连纤细易分离; 2级, 黏连致密局限; 3级, 黏连致密广泛; 4级, 致密广泛的黏连涉及腹壁或脏器.

1.2.5 吻合口破裂压测定: 若肠管吻合口与周围组织黏着则仔细轻柔的分离, 将肠管内容物推向近端. 18 G聚氨酯导管经直肠达吻合口水平, 其远、近端 2 cm处封闭结扎结肠, 导管体外连接注射泵与压力传感器, 以 120 mL/h速率注入生理盐水, 肠管内压力上升后突然下降时即为破裂压.

1.2.6 组织形态测量: 破裂压测定后颈椎脱臼法处死大鼠, 沿纵轴切开肠管, 以吻合口为中心切取 0.5 cm × 0.5 cm 组织, 4%多聚甲醛磷酸缓冲溶液固定, 石蜡包埋, 5 μm 厚度切片, HE染色, 每个标本连续切片中随机取5张, ImageJ<sup>®</sup> 1.37图像分析处理软件测量肠管吻合口黏膜层、黏膜下层及肠肌层厚度.

**统计学处理** 采用SAS6.12统计软件进行分析, 参数检验选择单因素方差分析及SNK检验; 非参数检验选择Kruskal-Wallis  $H$ 检验及Nemenyi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 一般状况 各组大鼠均存活至实验结束. 所有大鼠术后出现行动迟缓, 进食减少、黑便, 术后

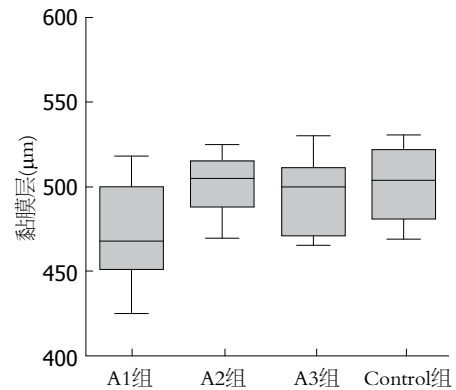


图 2 各组黏膜层厚度比较.

48 h 饮食、二便逐步恢复正常, 腹部切口愈合良好. A1组2只大鼠腹腔注射草酸铂后出现稀水样便, 2 d后恢复正常.

2.2 腹腔黏连程度 A2、A3组与Control组少许纤细黏连带附着在肠管吻合口和周围组织间, 易钝性分离, 未发现肠管的扩张; A1组肠管吻合口与邻近肠管或网膜黏连紧密, 范围较广, 部分肠管扩张, 钝性分离困难. 根据Blauer分级标准, A1组腹腔黏连程度最重, 与A2、A3组及Control组比较差别有显著性 ( $\chi^2 = 18.81, P < 0.005$ ), 而其余三组间比较差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ) (表1).

2.3 破裂压比较 破裂压是反映肠管完整性的机械参数, A1组破裂压水平最低, Kruskal-Wallis  $H$  检验分析显示显著低于其他各组, 差异有统计学意义 ( $\chi^2 = 18.64, P = 0.0001$ ), 而A2、A3组与Control组比较未见显著性差别 ( $P > 0.05$ ) (图1).

2.4 组织形态测量 A1组黏膜完整性尚可, 黏膜下层胶原纤维网络稀疏, A2、A3组与Control组黏膜覆盖较完整, 胶原纤维网络较为致密. ANOVA 方差分析A1组黏膜下层、肠肌层厚度显著低于其他三组 ( $F = 5.05, P = 0.0051$ ;  $F = 4.35, P = 0.0103$ ), 剩余三组间比较差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ). Control组与A组黏膜层厚度比较差异无显著性 ( $\chi^2 = 7.324, P = 0.0623$ ) (图2-4).

## 3 讨论

腹膜复发转移仍然是结直肠癌患者的治疗难点及预后不佳的重要因素, 较内脏器官的转移不同, 腹膜癌病的出现加速机体衰竭, 而现代化疗方案与分子靶向药物的应用未达到预期效果<sup>[5]</sup>. 因此早期预测腹膜亚临床病灶, 及时阻断成为改善预后的关键. Gunduz等<sup>[6]</sup>研究发现术后7 d内残存肿瘤细胞增殖动力学发生改变,  $G_0$ 期细胞比例减少, 对药物较敏感, 且腹腔化疗时细胞毒

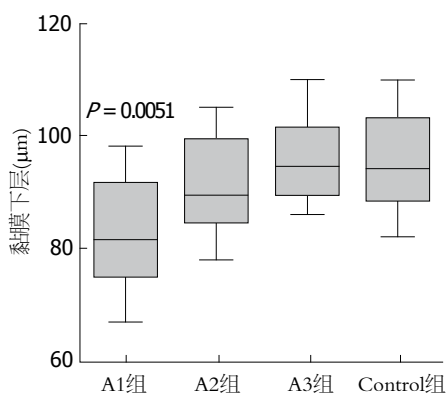


图3 各组黏膜下层厚度比较。

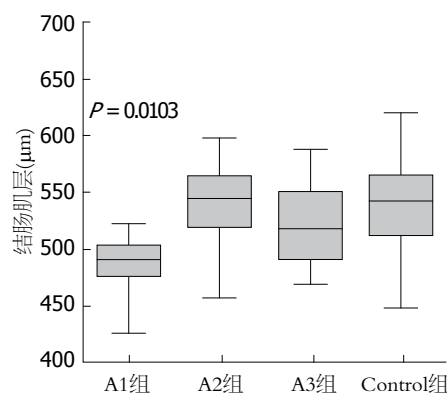


图4 各组肠肌层厚度比较。

#### ■ 创新盘点

本实验采用病理组织形态测量客观比较不同时间窗草酸铂腹腔化疗对肠管吻合口愈合的影响;根据腹腔粘连分级间接评价腹腔中药分布状态。

药物组织穿透能力至多数毫米, 因此肿瘤形态越小疗效越好。目前主要的干预措施是术后早期腹腔化疗, 尤其伴浆膜受侵、区域淋巴结转移、脉管癌栓或腹腔游离癌细胞阳性等高危因素的结直肠癌患者, 但这种给药方式增加肠吻合口破裂的发生风险<sup>[7]</sup>, 延长患者住院时间。故有必要在保证肠吻合愈合质量的前提下, 探索伴高危因素的结直肠癌患者术后腹腔化疗最佳时机。依据我们的前期研究结果及肠管愈合特点<sup>[7,8]</sup>, 将草酸铂腹腔给药设定在结肠吻合术后3、5、7d等时间点。

1986年, 草酸铂被Mathé等<sup>[9]</sup>首次引入临床试验, 逐步成为结直肠癌内科治疗的基石。随着研究的深入, 人们发现改变草酸铂给药途径可提高治疗指数。由于血浆-腹膜屏障的存在及草酸铂分子结构的特性, 其腹腔药代动力学及药效学优势显著, 腹膜腔中保持较长时间的有效高浓度, 而药物全身暴露极少。Hribaschek等<sup>[10]</sup>借助大鼠模型证实草酸铂腹腔化疗有效抑制结肠癌腹膜播散肿瘤的形成。Elias等<sup>[11]</sup>长期随访发现结直肠癌源性腹膜癌病患者接受细胞减量手术联合草酸铂腹腔化疗, 较单纯手术人群中位生存时间及5年生存率得到显著改善。本实验中草酸铂的剂量参照人与实验动物药物剂量转换公式<sup>[12]</sup>设定为25 mg/kg, 其给药频率遵循临床常规处方原则。

评估肠管愈合的参数较多, 多集中于机械强度和组织病理学方面。破裂压反映肠管吻合口破裂时肠腔内瞬时压力, 与其他的机械参数比较, 更接近愈合初期肠管张力的真实状态<sup>[13]</sup>。组织形态维度的差异是不同因素调控组织的修饰或重塑的结果, 故定量测定组织形态维度、甄别差距可以更客观、准确的评估组织器官的功能构造<sup>[14]</sup>。本实验采用此法阐述不同时间草

酸铂腹腔化疗对肠管修复微观结构的影响。从外科视角来看, 肠管黏膜下层极其重要, 其维持大部分肠壁张力, 术后早期肠管良好对合依赖于此层提供的缝合固定能力。本实验发现A1组黏膜下层、肠肌层厚度明显变薄, 这种组织形态的异常必然影响肠管的完整性, 表现为肠吻合口破裂压水平同步降低, 抗张力强度大幅度削弱, 成为肠壁的薄弱环节, 继发穿孔、脓肿等并发症的风险增加。A2、A3组肠管愈合进程与Control组大体相仿, 其黏膜下层、肠肌层的恢复类似正常条件下肠愈合效果, 破裂压水平近似。Control组与A组黏膜层未受到显著影响, 我们推测与草酸铂的组织渗透力逐渐衰减有关。

腹腔黏连是腹膜对外来刺激的保护性措施。腹部手术时, 创伤、缺血、出血、炎症等因素促使富含纤维素的渗出物覆盖脏器的浆膜面, 彼此相互交织形成黏连, 我们采用腹腔黏连评分反映组织黏连、分隔程度, 间接评估腹腔化疗时药物分布状况。肠管离断数小时后炎症细胞开始浸润, 持续约48-72 h, 释放细胞因子触发腹腔的黏连。适度的炎症反应是损伤愈合的重要组成部分, 反之过度的炎症则促进胶原纤维过度降解而延缓愈合<sup>[15]</sup>。研究证实细胞毒药物增加组织中炎症细胞浸润<sup>[1]</sup>。生理状态下, 腹膜腔中渗出的纤维素72-96 h被纤溶系统溶解。本实验中A1组大鼠腹腔黏连程度最严重, 原因可能在于炎症期草酸铂的存在促进炎症细胞的迁移、活化, 纤维素渗出增多或溶解纤维通路受阻。A2、A3组腹腔给药时肠管愈合处于增殖、重塑期, 炎症消退, 化疗药物的负面影响降低, 黏连失代偿反应轻。由此我们推测在愈合进程的炎症期, 若负面因素占据主导的情况下, 纤维素加快了渗出、机化, 黏连程度严重, 此结果可能造成过多的纤维素包裹残存肿瘤细胞, 减少对细胞毒

### ■同行评议

本课题具有很好的研究价值,对临床实践有一定的参考意义,但仍需更多的循证医学研究数据。

药物暴露,同时不均质的黏连阻碍腹腔中药物的均匀分布。

总之,就本实验而言:术后5 d给予草酸铂腹腔化疗,即保证结肠吻合口的愈合,又避免严重的腹腔黏连所致药物分布不均,为临床中伴高危因素的结直肠癌患者选择最佳的时机进行术后早期干预,奠定了基础。但是我们结论仅以动物实验为支撑,缺乏临床实践的证据,未来仍需进一步探索。

### 4 参考文献

- 1 Kanellos D, Pramateftakis MG, Demetriades H, Zacharakis E, Angelopoulos S, Mantzoros I, Kanellos I, Despoudi K, Zaraboukas T, Koliakos G, Galovatsa K, Lazaridis H. Healing of colonic anastomoses after immediate postoperative intraperitoneal administration of oxaliplatin. *Int J Colorectal Dis* 2008; 23: 1185-1191 [PMID: 18677490 DOI: 10.1007/s00384-008-0538-5]
- 2 Blouhos K, Pramateftakis MG, Tsachalis T, Kanellos D, Zaraboukas T, Koliakos G, Betsis D. The integrity of colonic anastomoses following the intraperitoneal administration of oxaliplatin. *Int J Colorectal Dis* 2010; 25: 835-841 [PMID: 20217424 DOI: 10.1007/s00384-010-0912-y]
- 3 刘勇, 杨阳, 刘辉, 李淼, 宋云骏. 草酸铂腹腔化疗对大鼠结肠吻合口愈合影响及粒-巨噬细胞集落刺激因子的干预效应. *中华临床医师杂志(电子版)* 2011; 5: 66-69
- 4 Koçak I, Unlü C, Akçan Y, Yakin K. Reduction of adhesion formation with cross-linked hyaluronic acid after peritoneal surgery in rats. *Fertil Steril* 1999; 72: 873-878 [PMID: 10560992]
- 5 Ceelen WP. Current management of peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer. *Minerva Chir* 2013; 68: 77-86 [PMID: 23584267]
- 6 Gunduz N, Fisher B, Saffer EA. Effect of surgical removal on the growth and kinetics of residual tumor. *Cancer Res* 1979; 39: 3861-3865 [PMID: 476622]
- 7 刘勇, 杨阳, 刘辉, 宋云骏, 贾喜花, 张晓伟, 郭建美. 粒-巨噬细胞集落刺激因子促进草酸铂腹腔化疗下大鼠结肠吻合口愈合机制的初步研究. *中国修复重建外科杂志* 2012; 26: 1232-1236
- 8 Thompson SK, Chang EY, Jobe BA. Clinical review: Healing in gastrointestinal anastomoses, part I. *Microsurgery* 2006; 26: 131-136 [PMID: 16518804 DOI: 10.1002/micr.20197]
- 9 Mathé G, Kidani Y, Triana K, Brienza S, Ribaud P, Goldschmidt E, Ecstein E, Despax R, Musset M, Misset JL. A phase I trial of trans-1-diaminocyclohexane oxalato-platinum (I-OHP). *Biomed Pharmacother* 1986; 40: 372-376 [PMID: 3580505]
- 10 Hribaschek A, Meyer F, Ridwelski K, Kuester D, Lippert H. Oxaliplatin for chemotherapeutic treatment and prevention of experimental peritoneal carcinomatosis in rats comparing the intraperitoneal and intravenous application mode. *Eur Surg Res* 2010; 44: 74-81 [PMID: 20051689 DOI: 10.1159/000269932]
- 11 Elias D, Lefevre JH, Chevalier J, Brouquet A, Marchal F, Classe JM, Ferron G, Guilloit JM, Meeus P, Goéré D, Bonastre J. Complete cytoreductive surgery plus intraperitoneal chemohyperthermia with oxaliplatin for peritoneal carcinomatosis of colorectal origin. *J Clin Oncol* 2009; 27: 681-685 [PMID: 19103728 DOI: 10.1200/JCO.2008.19.7160]
- 12 郝光荣. *实验动物学*. 第2版. 上海: 第二军医大学出版社, 2002: 276
- 13 Munireddy S, Kavalukas SL, Barbul A. Intra-abdominal healing: gastrointestinal tract and adhesions. *Surg Clin North Am* 2010; 90: 1227-1236 [PMID: 21074038 DOI: 10.1016/j.suc.2010.08.002]
- 14 Łętowska-Andrzejewicz K, Torres A, Torres K, Dobrowolski P, Piersiak T, Maciejewski R, Gawron A, Staśkiewicz G, Plewa Z. The use of morphometric and fractal parameters to assess the effects of 5-fluorouracil, interferon and dexamethasone treatment on colonic anastomosis healing: an experimental study in rats. *Folia Histochem Cytobiol* 2011; 49: 80-89 [PMID: 21526493 DOI: 10.5603/FHC.2011.0012]
- 15 Ayten R, Cetinkaya Z, Girgin M, Ozercan I, Ustundag B, Aygen E. The effects of intraperitoneal sildenafil administration on healing of left colonic anastomoses and intra-abdominal adhesion formation in the presence of intra-abdominal infection. *Dis Colon Rectum* 2008; 51: 1837-1841 [PMID: 18607551 DOI: 10.1007/s10350-008-9398-x]

编辑 田滢 电编 鲁亚静



# MicroRNA570通过Wnt/ $\beta$ -catenin通路抑制人结肠癌HT-29细胞的增殖及调控机制

叶玉兰, 周春立, 庞智, 郑家驹

叶玉兰, 周春立, 庞智, 郑家驹, 南京医科大学附属苏州医院  
消化内科 江苏省苏州市 215008  
叶玉兰, 主治医师, 主要从事胃肠肿瘤方面的研究。  
苏州市青年基金资助项目, No. KJXW2012024  
作者贡献分布: 叶玉兰与庞智对此文贡献均等; 实验设计由叶玉兰与庞智完成; 数据获取由叶玉兰完成; 数据统计由周春立与庞智完成; 论文撰写由叶玉兰完成; 实验监督由郑家驹完成。  
通讯作者: 周春立, 主任医师, 215008, 江苏省苏州市广济路242号, 南京医科大学附属苏州医院消化内科。  
pangzhi0273@sina.com  
电话: 0512-62363008  
收稿日期: 2014-02-26 修回日期: 2014-04-06  
接受日期: 2014-04-20 在线出版日期: 2014-06-18

## MicroRNA570 inhibits human colon cancer HT-29 cell proliferation via Wnt/ $\beta$ -catenin pathway

Yu-Lan Ye, Chun-Li Zhou, Zhi Pang, Jia-Ju Zheng

Yu-Lan Ye, Chun-Li Zhou, Zhi Pang, Jia-Ju Zheng, Department of Gastroenterology, Affiliated Suzhou Hospital of Nanjing Medical University, Suzhou 215008, Jiangsu Province, China  
Support by: Youth Foundation of Suzhou City, No. KJXW2012024  
Correspondence to: Chun-Li Zhou, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Affiliated Suzhou Hospital of Nanjing Medical University, 242 Guangji Road, Suzhou 215008, Jiangsu Province, China. pangzhi0273@sina.com  
Received: 2014-02-26 Revised: 2014-04-06  
Accepted: 2014-04-20 Published online: 2014-06-18

### Abstract

**AIM:** To investigate the effect of microRNA570 (miR-570) on the proliferation and biological properties of HT-29 cells and the possible mechanisms involved.

**METHODS:** An miR-570 mimic was transfected into human colon cancer HT-29 cells. Cell proliferation was studied by cell counting kit-8 assay (CCK-8). Total miRNA was extracted and the relative expression of miR-570 was quantified by real-time quantitative PCR. Western blot and real-time quantitative PCR were performed to analyze the expression of  $\beta$ -catenin in the cytoplasm and nucleus. The expression of c-myc,

cyclinD1 and survivin was also detected by real-time quantitative PCR and Western blot.

**RESULTS:** After transfection with the miR-570 mimic, the proliferation ability of HT-29 cells decreased. The inhibitory effect was most significant at 72 h (53.23%  $\pm$  1.22%) ( $P < 0.05$ ). The expression of miR-570 was up-regulated more than 20 times (20.01  $\pm$  0.32) ( $P < 0.05$ ). The mRNA and protein expression of  $\beta$ -catenin, c-myc, cyclinD1 and survivin was decreased in the miR-570 mimic group, compared with blank and negative control groups. Western blot results further confirmed that the protein expression of  $\beta$ -catenin in the nucleus decreased significantly, although its expression in the cytoplasm did not change significantly.

**CONCLUSION:** MiR-570 significantly inhibits the proliferation of HT-29 cells possibly by regulation of the Wnt/ $\beta$ -catenin signal pathway.

© 2014 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: MicroRNA570; HT-29;  $\beta$ -catenin; Wnt

Ye YL, Zhou CL, Pang Z, Zheng JJ. MicroRNA570 inhibits human colon cancer HT-29 cell proliferation via Wnt/ $\beta$ -catenin pathway. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(17): 2439-2444 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/2439.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i17.2439>

### 摘要

**目的:** 探讨microRNA570(miR-570)对人结肠癌细胞株HT-29生物学特性的影响, 并阐明其对Wnt/ $\beta$ -catenin通路的影响机制。

**方法:** 将miR-570 mimics转染人结肠癌细胞株HT-29后, 采用cell counting(CCK-8)法检测细胞增殖变化, 应用实时定量PCR技术检测转染后HT-29细胞中miR-570的表达, Western blot技术及实时定量PCR技术检测各组中胞核及胞浆内 $\beta$ -catenin的变化, 及对Wnt/ $\beta$ -catenin通

### ■背景资料

结肠癌是消化系统常见的恶性肿瘤之一, Wnt信号通路的激活对结肠癌的发生、发展起重要作用, 其中研究最深入的一支为Wnt/ $\beta$ -catenin信号通路, 而90%以上人结肠癌存在Wnt/ $\beta$ -catenin信号通路的激活即细胞内 $\beta$ -catenin的积聚。

### ■同行评议者

卢晓梅, 教授, 研究员, 新疆医科大学第一附属医院临床医学研究院

## ■ 研发前沿

MicroRNA是一类长约21-25个核苷酸的小分子非编码RNA, Wnt通路受到多种基因的共同调节, 并已发现部分miRNA作为癌基因或抑癌基因调节Wnt信号通路的活性。而我们的前期研究显示miR-570靶基因参与的通路中可能性最大的是Wnt/ $\beta$ -catenin通路。

路下游基因*c-myc*、*cyclinD1*和*survivin*表达的影响。

**结果:** HT-29细胞转染miR-570 mimics后, HT-29细胞增殖能力下降, 72 h细胞增殖抑制率最为明显, 约为 $53.23\% \pm 1.22\%$  ( $P < 0.05$ )。实时定量PCR结果显示miR-570表达上调20倍( $20.01 \pm 0.32$ ) ( $P < 0.05$ )。Western blot技术及实时定量PCR技术检测显示,  $\beta$ -catenin、*c-myc*、*cyclinD1*和*survivin*蛋白表达和mRNA表达均下降( $P < 0.05$ ), 而空白对照组与阴性对照差异无统计学意义。Western blot结果进一步证实胞核内 $\beta$ -catenin的蛋白表达量下降明显, 而胞浆内,  $\beta$ -catenin的蛋白表达量无明显变化。

**结论:** miR-570能明显抑制人结肠癌细胞株HT-29的增殖, 并下调Wnt相关基因的表达, 其可能作为抑癌基因参与Wnt/ $\beta$ -catenin信号通路的调节。

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有。

**关键词:** MicroRNA570; HT-29;  $\beta$ -catenin; Wnt

**核心提示:** 结肠癌是危害人类健康的重大疾病之一, 在世界范围内是位居前列的常见肿瘤。Wnt/ $\beta$ -catenin信号通路的激活对结肠癌的发生、发展起重要作用。而miR-570与Wnt/ $\beta$ -catenin信号通路的相关性文献鲜有报道。本研究探讨上调miR-570后在结肠癌细胞株中的作用及其作用机制, 分析针对miR-570的靶向治疗对结肠癌的治疗价值。

叶玉兰, 周春立, 庞智, 郑家驹. MicroRNA570通过Wnt/ $\beta$ -catenin通路抑制人结肠癌HT-29细胞的增殖及调控机制. 世界华人消化杂志 2014; 22(17): 2439-2444 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/2439.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v22.i17.2439>

## 0 引言

结肠癌是消化系常见的恶性肿瘤之一, Wnt信号通路的激活对结肠癌的发生、发展起重要作用<sup>[1]</sup>。Wnt信号通路分为“经典Wnt信号通路”及“非经典Wnt信号通路”, 其中非经典Wnt信号通路是研究最深入的一支, 又称为Wnt/ $\beta$ -catenin信号通路。研究表明, 90%以上人类结肠癌存在Wnt/ $\beta$ -catenin信号通路的激活即胞内 $\beta$ -catenin的积聚<sup>[2]</sup>。MicroRNA(miRNA)是一类长约21-25个核苷酸的小分子非编码RNA, 通过与靶RNA的3'端非翻译区互补结合以降解靶RNA或阻遏其转录和翻译, 由此参与基因的转

录后调控<sup>[3]</sup>。有研究显示Wnt通路受到多种基因的共同调节, 并已发现部分miRNA作为癌基因或抑癌基因调节Wnt信号通路的活性。

我们的前期研究结果显示, 塞来昔布干预结肠癌细胞株HT-29后, 芯片筛选得到差异表达的miRNAs 28种<sup>[4]</sup>。采用文献报道的靶基因与三个靶基因预测软件(miRNAs、RNAHybrid和Targetscan)预测差异表达miRNAs可能作用的靶基因; 并采用Enrichment分析和GenGO Pathway分析探讨了靶基因参与的特异性通路分类, 从而构建了靶基因与其调控miRNAs之间的通路关系。我们的结果进一步显示, miR-570参与的通路中可能性最大的为Wnt/ $\beta$ -catenin信号通路, 其可能的靶基因为*CTNNB1*( $\beta$ -catenin)等。本实验通过将miR-570 mimics瞬时转染人结肠癌HT-29细胞中, 分析结肠癌细胞的增殖活力、miR-570的表达及对Wnt信号通路下游靶基因的影响, 以此探讨miR-570对结肠癌细胞的作用机制。

## 1 材料和方法

**1.1 材料** DMEM细胞培养基、OPTI-MEM细胞转染培养基和胎牛血清购自Gibco; 细胞转染试剂Lipofectamine™ 2000、RNA抽提裂解液TRIzol和SYBR Green实时荧光定量PCR试剂盒均购自Invitrogen公司;  $\beta$ -catenin、*c-myc*、*cyclinD1*、*survivin*、miR-570和内参照的引物由上海吉码公司合成; 多克隆抗体购自CST公司; Western blot相关试剂、全细胞蛋白提取试剂盒、BCA法测蛋白浓度试剂盒、CCK-8试剂盒均购自上海碧云天生物公司; 人结肠癌HT-29细胞(购自苏州大学细胞生物学实验室)采用DMEM培养基和10%FBS培养。

### 1.2 方法

**1.2.1 细胞培养:** 人结肠癌细胞HT-29在含10%胎牛血清的DMEM培养基中, 于37℃、5%的CO<sub>2</sub>条件下培养, 每两天换液1次, 3-4 d传代1次。细胞融合至80%时进行转染。

**1.2.2 细胞转染:** miR-570 mimics和阴性对照组(NC)序列由上海吉码公司设计并合成。实验分为3组: (1)空白对照组(BC组): 给予常规培养液; (2)阴性对照组(NC组): 细胞转染随机合成的miR-570 mimics NC片段; (3)实验组(mimics组): 细胞转染miR-570 mimics组。miR-570 mimics序列为: 正义链: 5'-UAGCACCAUUUGAAAU-CAGUGUU-3', 反义链: 5'-CACUGAUUU-CAAUGGUGCUAUU-3'。miR-570 mimics阴性

对照为随机合成, 正义链: 5'-UUCUCCGAAC-GUGUCACGUTT-3', 反义链: 5'-ACGUGA-CACGUUCGGAGAATT-3'. 具体方法参见Lipofectamine 2000操作手册. 取对数生长的细胞接种于六孔板, 细胞生长至占培养孔80%-85%时进行转染. 制备miRNA/Lipofectamine™ 2000复合物如下: 稀释10  $\mu$ L Lipofectamine™ 2000至100  $\mu$ L无血清培养液OPTI-MEM中; 同时用100  $\mu$ L无血清培养液OPTI-MEM稀释miR-570 mimics和阴性对照; 将两种混合物轻轻混合均匀, 室温放置20 min后即得到miRNA/Lipofectamine™ 2000复合物. 将miRNA/Lipofectamine™ 2000复合物轻滴入6孔培养板中, 37  $^{\circ}$ C培养箱培育18-24 h后, 每孔加入1800  $\mu$ L含10%胎牛血清的RPMI 1640培养液培养细胞, 转染48 h后, 倒置荧光显微镜观察转染率, 转染率为80%, 取细胞进行实验.

**1.2.3 细胞增殖抑制实验(CCK-8实验):** 取对数生长的细胞按每孔 $1 \times 10^4$ 个细胞接种于96孔板, 每组细胞设3个平行孔. 培养24 h后进行转染, 转染后24、48、72 h, 加入浓度为10  $\mu$ L的细胞计数试剂盒8(cell counting kit-8 assay, CCK-8)溶液, 酶标仪测定各孔450 nm处的吸光度(A)值. 细胞增殖抑制率 =  $1 - (\text{实验组}A \text{值} - \text{空白组}A \text{值}) / (\text{对照组平均}A \text{值} - \text{空白组}A \text{值}) \times 100\%$ . 实验重复3次.

**1.2.4 Real-time PCR检测miR-570的表达量:** miR-570 TRIzol一步法提取转染率达80%细胞总RNA, 分光光度计测定总RNA的纯度, 甲醛变性凝胶电泳质检总RNA的质量. 应用miScript Reverse Transcription反转录试剂盒将其反转录为cDNA, 反应条件: 37  $^{\circ}$ C 1 h, 95  $^{\circ}$ C 5 min. 以cDNA为模板, 应用miScript SYBR Green PCR试剂盒进行实时荧光定量PCR, 以U6为内参照, 各个miRNA和U6 snRNA的特异性引物根据miRNA的序列(<http://microrna.sanger.ac.uk/>)及U6 snRNA序列应用Primer Express software v2.0进行设计, 引物序列为分别为U6: TTCGTGAAGC-GTCCATATTT, miRNA570: TCTCCTCTGCT-GGTCTCATAC, 实时荧光定量PCR检测在7300定量PCR仪上进行. PCR反应条件: 95  $^{\circ}$ C 预热20 min 94  $^{\circ}$ C 10 s、60  $^{\circ}$ C 20 s、70  $^{\circ}$ C 10 s, 共40个循环. 以 $2^{-\Delta\Delta C_t}$ 表示每个miRNA的相对表达量,  $\Delta C_t = C_{t_{\text{miRNA}}} - C_{t_{\text{U6}}}$ . 实验重复3次.

**1.2.5 Real-time PCR检测 $\beta$ -catenin, c-myc, cyclinD1, survivin mRNA表达量:** 以cDNA为模板, 实时荧光定量PCR检测在7300定量PCR仪上

进行, 采用管家基因GAPDH为内参照. 引物序列如下:  $\beta$ -catenin的上游引物为5'-GCCAGTG-GATTCCGTACTGT-3', 下游引物为5'-GAGCTT-GCTTTCCTGATTGC-3'; c-myc上游引物为5'-ATCACAGCCCTCACTCAC-3', 下游引物为5'-ACAGATTCCACAAGGTGC-3'; cyclinD1上游引物为5'-CCGTCCATGCGGAAGATC-3', 下游引物为5'-ATGGCCAGCGGGAAGAC-3'; survivin的上游引物为5'-TCAGTGGGGCAGTG-GATG-3', 下游引物为5'-CCTGGCAGCCTTCTCA-3'; PCR反应条件: 95  $^{\circ}$ C 预热20 min, 95  $^{\circ}$ C 15 s, 60  $^{\circ}$ C 60 s, 72  $^{\circ}$ C 15 s, 共40个循环. 实验重复3次.

**1.2.6 免疫印迹实验(Western blot)检测 $\beta$ -catenin, c-myc, cyclinD1, survivin蛋白表达水平:** 胞浆蛋白及胞核蛋白提取如下: 取培养细胞 $5 \times 10^6 - 1 \times 10^7$ 个/mL, 离心, 收集细胞, 弃上清, 估计细胞压积(PCV), 每20  $\mu$ L细胞压积中加入200  $\mu$ L BufferA, 涡旋震荡, 冰浴, 加入11  $\mu$ L BufferB, 继续震荡、冰浴, 离心(16000 g, 5 min), 收集上清即为胞浆蛋白. 在离心沉淀物中加入BufferC, 震荡、冰浴、离心, 再次取得上清即为核蛋白(具体按照试剂盒说明书操作). 常规法提取细胞总蛋白. BCA法测定蛋白浓度. 样本加入10%SDS-PAGE电泳分离, 电转至纤维素膜上. 一抗浓度( $\beta$ -catenin 1 : 1000, c-myc 1 : 1500, cyclinD1 1 : 2000, survivin 1 : 2000)室温孵育过夜, 洗膜3次. 二抗浓度为1 : 10000, 室温孵育2 h, 洗膜. 以 $\beta$ -actin为内参照. 实验重复3次.

**统计学处理** 数据应用SPSS12.0软件进行统计学分析, 计算数据以mean  $\pm$  SD表示, 两样本均属间比较采用独立分组t检验. 多组之间数据分析采用单因素方差分析(one-way ANOVA).  $P < 0.05$ 差异有统计学意义.

## 2 结果

**2.1 miR-570对HT-29细胞增殖的影响** 用CCK-8法分析转染24、48、72 h的细胞增殖活力, 测得mimics组与对照组相比, mimics组在转染miR-570后各时点的细胞增殖抑制率均显著升高( $P < 0.01$ ), 72 h的抑制作用最明显, 细胞增殖抑制率为 $53.23\% \pm 1.22\%$ (表1).

**2.2 转染48 h后不同细胞组间miR-570的表达水平** 与空白对照组( $1.00 \pm 0.05$ )相比, miR-570 mimics组( $20.01 \pm 0.32$ )表达上调20倍( $P < 0.05$ )(图1).

### ■ 相关报道

Li的研究显示, miR-570具有抑癌基因的作用, 他通过靶定B7-H1基因的功能区, 调节B7-H1分子的表达, 从而促进胃癌的进一步发展. 此外miR-570对CD274也有调控作用, 且呈剂量依赖性.

### ■ 创新盘点

本研究结果显示, 通过上调miR-570的表达, 可以明显抑制结肠癌细胞的增殖, 并导致Wnt通路相关因子 $\beta$ -catenin、c-myc、cyclinD1和survivin mRNA表达下降。

表 1 HT29细胞转染后各监测时点细胞增殖抑制率 ( $n = 3$ , mean  $\pm$  SD, %)

分组	24 h	48 h	72 h
BC组	16.63 $\pm$ 2.4	15.62 $\pm$ 0.28	18.53 $\pm$ 1.56
NC组	15.98 $\pm$ 0.45	17.45 $\pm$ 0.95	19.21 $\pm$ 1.42
mimics组	38.47 $\pm$ 0.24 <sup>bd</sup>	45.12 $\pm$ 0.23 <sup>bd</sup>	53.23 $\pm$ 1.22 <sup>bd</sup>

<sup>b</sup> $P < 0.01$  vs BC组; <sup>d</sup> $P < 0.01$  vs NC组. BC组: 空白对照组, 给予常规培养液; NC组: 阴性对照组, 细胞转染随机合成的miR-570 mimics NC片段; mimics组: 实验组, 细胞转染miR-570 mimics组。

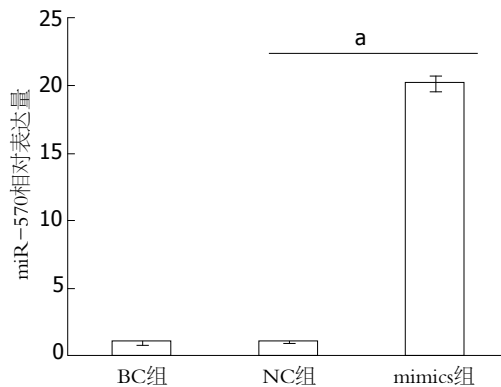


图 1 HT-29细胞转染miR-570 mimics后对miR-570的表达影响。\* $P < 0.05$ . BC组: 空白对照组, 给予常规培养液; NC组: 阴性对照组, 细胞转染随机合成的miR-570 mimics NC片段; mimics组: 实验组, 细胞转染miR-570 mimics组。

### 2.3 外源性miR-570对Wnt通路中 $\beta$ -catenin、c-myc、cyclinD1、survivin的影响

**2.3.1 对 $\beta$ -catenin的影响:**  $\beta$ -catenin进入细胞核是Wnt信号通路关键调节步骤, 本实验运用实时定量PCR及Western blot检测miR-570 mimics转染HT-29细胞后 $\beta$ -catenin表达量的变化。实时定量PCR结果显示, 与对照组相比, miR-570 mimics组 $\beta$ -catenin mRNA下调约36.5% ( $P < 0.05$ )。Western blot结果显示细胞浆内 $\beta$ -catenin表达量无明显增加, 但细胞核内 $\beta$ -catenin的表达量明显下调(图2)。

**2.3.2 对c-myc、cyclinD1、survivin的表达影响:** cmy-c、cyclinD1和survivin是Wnt通路的下游因子。而本实验在转染miR-570 mimics后, cmy-c、cyclinD1和survivin mRNA表达受到抑制 ( $P < 0.05$ )。Western blot结果与其相符, cmy-c、cyclinD1和survivin表达量下降, 空白对照组和阴性对照组差异无统计学意义(图3)。

### 3 讨论

miRNA是一类长约21-25个核苷酸的小分子非编码RNA, 广泛存在于动植物中。大量研究表明,

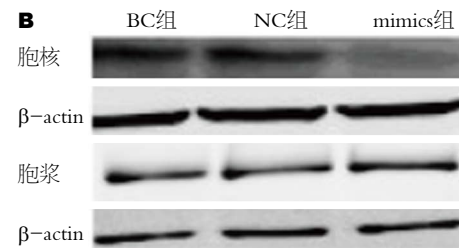
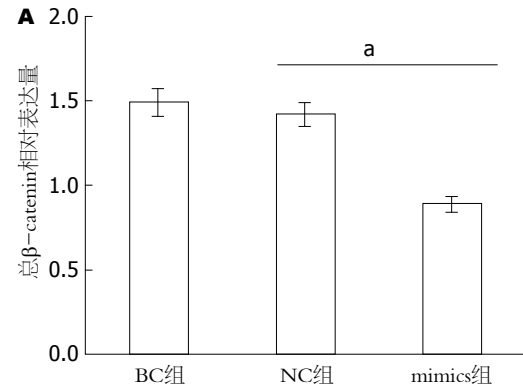


图 2 HT-29细胞转染miR-570 mimics后对 $\beta$ -catenin的影响。\* $P < 0.05$ . A: HT-29细胞总 $\beta$ -catenin mRNA表达水平; B: 细胞浆及细胞核内 $\beta$ -catenin蛋白表达水平. BC组: 空白对照组, 给予常规培养液; NC组: 阴性对照组, 细胞转染随机合成的miR-570 mimics NC片段; mimics组: 实验组, 细胞转染miR-570 mimics组。

miRNA通过调控细胞周期、细胞凋亡、细胞迁移和血管生成等肿瘤相关基因的表达, 参与肿瘤的发生发展和预后。

结肠癌的发生发展是一个多因素参与多基因改变的病变过程, 具有复杂的分子机制, 深入了解结肠癌发病的分子机制对于结肠癌的治疗有重要意义。Wnt/ $\beta$ -catenin通路是Wnt通路中研究最为深入的一条分支。他主要通过激活 $\beta$ -catenin在核内的功能来调节靶基因。

现有研究显示miR-570在人胃癌中低表达<sup>[5]</sup>, 可能具有抑癌基因的作用。而Wang等<sup>[6]</sup>的研究也显示miR-570靶定于B7-H1基因的功能区, 调节B7-H1分子的表达, 从而促进胃癌的进一步发展。此外miR-570对CD274也有调控作用,

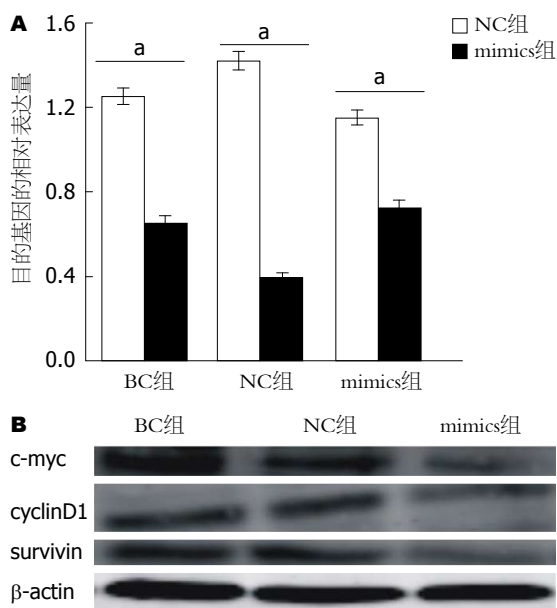


图3 HHT-29细胞转染miR-570 mimics后对c-myc、cyclinD1、survivin表达影响。 $P < 0.05$ 。A: c-myc、cyclinD1、survivin mRNA表达水平; B: c-myc、cyclinD1、survivin蛋白表达水平。BC组: 空白对照组, 给予常规培养液; NC组: 阴性对照组, 细胞转染随机合成的miR-570 mimics NC片段; mimics组: 实验组, 细胞转染miR-570 mimics组。

且呈剂量依赖性<sup>[7]</sup>。

我们的前期工作发现塞来昔布能够诱导结肠癌细胞株HT-29中miR-570高表达, 推测其可能起到抑癌基因的作用, 而对该基因进行Enrichment分析及GeneGo Pathway分析推论, miR-570靶基因参与的通路中可能性最大的是经典Wnt通路, 即Wnt/ $\beta$ -catenin通路<sup>[4]</sup>。为证实这一推测, 我们通过将miR-570 mimics转染至人结肠癌细胞株HT-29中后, 行Real-time PCR显示miR-570表达升高20倍。CCK-8实验显示, miR-570瞬时转染后明显抑制HT-29细胞的增殖能力, 进一步证实miR-570具有抑癌基因的作用。近年来的大量研究显示, miRNA与肿瘤的发生发展密切相关<sup>[8]</sup>, miRNA既可作为抑癌基因下调原癌基因的活性, 也可作为癌基因下调抑癌基因的活性<sup>[9,10]</sup>。而miRNA在肿瘤中的分子机制主要是对信号途径的调控。

为探讨miR-570是否通过Wnt/ $\beta$ -catenin通路发挥抑癌作用, 我们检测了miR-570 mimics转染后对Wnt通路中各因子的影响。结果显示miR-570在HT-29细胞中的过表达可明显下调 $\beta$ -catenin、c-myc、cyclinD1、survivin。已知 $\beta$ -catenin是Wnt信号通路的枢纽分子, 核内 $\beta$ -catenin高表达使癌细胞具备了上皮-间质转化和干细胞形成的能力<sup>[11,12]</sup>。这两种能力可导致肿

瘤干细胞播散, 进而引起肿瘤的侵袭与增殖。而Su等<sup>[13]</sup>研究显示miR-200a主要通过调控 $\beta$ -catenin及下游因子的表达来抑制胃癌细胞上皮-间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)能力, 从而调控WNT通路。c-myc、cyclinD1、survivin是Wnt/ $\beta$ -catenin通路的下游靶基因, 其中c-myc、cyclinD1是促进细胞增殖基因, survivin与抗细胞凋亡基因相关, 研究表明他们在结直肠中表达增高<sup>[14,15]</sup>。而本实验表明, 外源性miR-570能促使HT-29细胞核内 $\beta$ -catenin表达降低, 同时使Wnt下游因子cmy-c、cyclinD1和survivin表达下调。所以我们推测在结肠癌中miR-570通过Wnt/ $\beta$ -catenin信号通路影响结肠癌细胞的增殖。

总之, Wnt通路中的某个信号蛋白可受多个miRNA共同调节, 而某个miRNA可能同时调节Wnt通路中的多个信号蛋白分子, miRNA和Wnt信号途径的相互作用形成精密复杂的调控网络。本实验通过细胞实验初步证miRNA570对HT-29细胞的抑制作用, 这有助于进一步了解结肠癌的发生发展机制, 为分子靶向治疗提供新的作用靶点。

#### 4 参考文献

- 1 Klaus A, Birchmeier W. Wnt signalling and its impact on development and cancer. *Nat Rev Cancer* 2008; 8: 387-398 [PMID: 18432252 DOI: 10.1038/nrc2389]
- 2 Giles RH, van Es JH, Clevers H. Caught up in a Wnt storm: Wnt signaling in cancer. *Biochim Biophys Acta* 2003; 1653: 1-24 [PMID: 12781368 DOI: 10.1016/S0304-419X(03)00005-2]
- 3 Lewis BP, Burge CB, Bartel DP. Conserved seed pairing, often flanked by adenosines, indicates that thousands of human genes are microRNA targets. *Cell* 2005; 120: 15-20 [PMID: 15652477]
- 4 叶玉兰, 陈卫昌, 林茂松. 塞来昔布对人结肠癌细胞系HT-29增殖的抑制及其对miRNA表达谱的影响. *苏州大学学报* 2011; 31: 404-408
- 5 Kunej T, Godnic I, Ferdin J, Horvat S, Dovc P, Calin GA. Epigenetic regulation of microRNAs in cancer: an integrated review of literature. *Mutat Res* 2011; 717: 77-84 [PMID: 21420983]
- 6 Wang W, Li F, Mao Y, Zhou H, Sun J, Li R, Liu C, Chen W, Hua D, Zhang X. A miR-570 binding site polymorphism in the B7-H1 gene is associated with the risk of gastric adenocarcinoma. *Hum Genet* 2013; 132: 641-648 [PMID: 23430453 DOI: 10.1007/s00439-013-1275.6]
- 7 Wang W, Sun J, Li F, Li R, Gu Y, Liu C, Yang P, Zhu M, Chen L, Tian W, Zhou H, Mao Y, Zhang L, Jiang J, Wu C, Hua D, Chen W, Lu B, Ju J, Zhang X. A frequent somatic mutation in CD274 3'-UTR leads to protein over-expression in gastric cancer by disrupting miR-570 binding. *Hum Mutat* 2012; 33: 480-484 [PMID: 22190470 DOI: 10.1002/humu.22014]
- 8 Lu J, Getz G, Miska EA, Alvarez-Saavedra E, Lamb

#### ■应用要点

本实验有助于进一步了解结肠癌的发生发展机制, miR-570是结肠癌中有意义的生物治疗靶点, 为分子靶向治疗提供了新的方向, 而其作用机制与Wnt/ $\beta$ -catenin通路有关。



### ■同行评价

本文选题创新性较好,作者以前期芯片数据的基础上做了更进一步的研究,为结肠癌的发生发展提供了一定的理论基础,有一定的科学意义。

- 9 J, Peck D, Sweet-Cordero A, Ebert BL, Mak RH, Ferrando AA, Downing JR, Jacks T, Horvitz HR, Golub TR. MicroRNA expression profiles classify human cancers. *Nature* 2005; 435: 834-838 [PMID: 15944708 DOI: 10.1038/nature.03702]
- 10 Calin GA, Croce CM. MicroRNA-cancer connection: the beginning of a new tale. *Cancer Res* 2006; 66: 7390-7394 [PMID: 16885332 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-06-0800]
- 11 Cho WC. OncomiRs: the discovery and progress of microRNAs in cancers. *Mol Cancer* 2007; 6: 60 [PMID: 17894887]
- 12 Kikuchi A. Regulation of beta-catenin signaling in the Wnt pathway. *Biochem Biophys Res Commun* 2000; 268: 243-248 [PMID: 10679188 DOI: 10.1006/bbrc.1999.1860]
- 13 Cheng XX, Wang ZC, Chen XY, Sun Y, Kong QY, Liu J, Li H. Correlation of Wnt-2 expression and beta-catenin intracellular accumulation in Chinese gastric cancers: relevance with tumour dissemination. *Cancer Lett* 2005; 223: 339-347 [PMID: 15896469 DOI: 10.1016/j.canlet.2004.11.013]
- 14 Su J, Zhang A, Shi Z, Ma F, Pu P, Wang T, Zhang J, Kang C, Zhang Q. MicroRNA-200a suppresses the Wnt/ $\beta$ -catenin signaling pathway by interacting with  $\beta$ -catenin. *Int J Oncol* 2012; 40: 1162-1170 [PMID: 22211245 DOI: 10.3892/ijo.2011.1322]
- 15 Kim PJ, Plescia J, Clevers H, Fearon ER, Altieri DC. Survivin and molecular pathogenesis of colorectal cancer. *Lancet* 2003; 362: 205-209 [PMID: 12885482 DOI: 10.1016/s0140-6736(03)13910-4]
- 16 D'Orazio D, Muller PY, Heinemann K, Albrecht C, Bendik I, Herzog U, Tondelli P, Bauerfeind P, Müller H, Dobbie Z. Overexpression of Wnt target genes in adenomas of familial adenomatous polyposis patients. *Anticancer Res* 2002; 22: 3409-3414 [PMID: 12530096]

编辑 田滢 电编 鲁亚静



# 黄连素等中草药提取物对多重耐药性大肠杆菌 $gyrA$ 基因的作用

黄衍强, 刘坤友, 莫小强, 黄小凤, 韦连登, 韦红玉, 陈源红, 唐华英

黄衍强, 莫小强, 黄小凤, 韦连登, 韦红玉, 陈源红, 唐华英, 右江民族医学院微生物学与免疫学教研室 广西壮族自治区百色市 533000  
刘坤友, 柳江县人民医院检验科 广西壮族自治区柳州市柳江县 545100  
黄衍强, 副教授, 主要从事病原生物致病性和耐药性的研究。广西教育厅科研立项基金资助项目, No. 桂教科研[2008]27号 2013年校地校企共建创新平台基金资助项目, No. 桂教科研[2013]8号  
作者贡献分布: 黄衍强与刘坤友对此论文的贡献均等, 负责课题的设计、数据分析、论文的撰写及研究资金的提供; 莫小强与黄小凤负责收集标本与抑菌实验; 韦连登与韦红玉负责耐药基因的检测; 陈源红与唐华英负责耐药菌的培养。  
通讯作者: 刘坤友, 545100, 广西壮族自治区柳州市柳江县, 柳江县人民医院检验科。ljrylky@163.com  
收稿日期: 2014-04-20 修回日期: 2013-05-31  
接受日期: 2014-06-08 在线出版日期: 2014-06-18

## Effect of berberine and other herbal extracts on $gyrA$ gene mutations in multidrug resistant *Escherichia coli*

Yan-Qiang Huang, Kun-You Liu, Xiao-Qiang Mo, Xiao-Feng Huang, Lian-Deng Wei, Hong-Yu Wei, Yuan-Hong Chen, Hua-Ying Tang

Yan-Qiang Huang, Xiao-Qiang Mo, Xiao-Feng Huang, Lian-Deng Wei, Hong-Yu Wei, Yuan-Hong Chen, Hua-Ying Tang, Department of Medical Microbiology and Immunology, Youjiang Medical College for Nationalities, Baise 533000, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China  
Kun-You Liu, Clinical Laboratory, Liuzhou River County People's Hospital, Liuzhou 545100, the Guangxi Zhuang Autonomous Region, China  
Supported by: Research Foundation of Guangxi Department of Education, No. [2008]27; 2013 College and Enterprise Innovation Platform Construction Foundation, No. [2013]8  
Correspondence to: Kun-You Liu, Clinical Laboratory, Liuzhou River County People's Hospital, Liuzhou 545100, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China. ljrylky@163.com  
Received: 2014-04-20 Revised: 2014-05-31  
Accepted: 2014-06-08 Published online: 2014-06-18

## Abstract

**AIM:** To investigate if berberine and other herbal extracts have an effect on  $gyrA$  gene mutations in multidrug resistant *Escherichia coli* (*E. coli*).

**METHODS:** The multidrug resistance of *E. coli* to ofloxacin, ciprofloxacin and norfloxacin was

determined by K-B method. Multidrug resistant *E. coli* was cultured in the presence of berberine or other herbal extracts and passaged once every 2 d for a total of 15 times. *E. coli* DNA was extracted to amplify the  $gyrA$  gene by PCR, and  $gyrA$  gene sequence was analyzed to check the mutation status before and after treatment.

**RESULTS:** The multidrug resistant *E. coli* had  $gyrA$  gene mutations, mainly C-T mutation at nt83 and G-A mutation at nt87. After treatment with berberine or other herbal extracts for 30 d, no significant changes were found in the  $gyrA$  gene mutations.

**CONCLUSION:** Multidrug resistant *E. coli* to quinolones carry  $gyrA$  gene mutations, and berberine and other herbal extracts have no significant impact on these mutations.

© 2014 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

**Key Words:** Berberine; Multidrug resistance; *Escherichia coli*;  $GyrA$  gene; Mutation

Huang YQ, Liu KY, Mo XQ, Huang XF, Wei LD, Wei HY, Chen YH, Tang HY. Effect of berberine and other herbal extracts on  $gyrA$  gene mutations in multidrug resistant *Escherichia coli*. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(17): 2445-2448 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/2445.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i17.2445>

## 摘要

**目的:** 探索黄连素等中草药提取物对大肠杆菌耐药基因 $gyrA$ 的回复突变作用。

**方法:** 用纸片扩散法(K-B)法筛选多重耐药大肠杆菌。在含黄连素等中草药提取物的胁迫环境下培养多重耐药性大肠杆菌, 每2 d传代1次, 共传15次, 提取中药提取物作用前后的耐药性大肠杆菌DNA, PCR扩增 $gyrA$ 基因, 并检测基因序列, 对比前后突变情况。

**结果:** 对氧氟沙星、环丙沙星和诺氟沙星等

## ■背景资料

大肠杆菌大多数是正常菌群, 但条件致病菌和致病型的菌株可引起肠道内或肠道外的感染, 严重者可导致死亡, 并且非常容易产生耐药变异, 这给防治带来很大的困难, 因此必须探讨有效方法解决该困难。

## ■同行评议者

沈涛, 副教授, 云南省第一人民医院临床基础医学研究所

## ■ 研发前沿

随着抗生素的广泛使用,微生物耐药日益严重,如何解决微生物耐药问题,是目前微生物领域或药物领域的热点和难点之一。筛选中草药有效成份抑制耐药菌或逆转耐药是解决耐药问题的有效方法之一,但抗耐药的理想中草药及其作用机制有待研究。

耐药的多重耐药性大肠杆菌均出现*gyrA*基因突变,主要是第83和87位点分别出现C-T和G-A的突变;黄连素等中药提取物作用30 d后未发现基因回复突变。

**结论:**对喹诺酮类药物耐药的大肠杆菌有*gyrA*耐药基因突变,黄连素等中药提取物在30 d内尚未能胁迫多重耐药性大肠杆菌*gyrA*耐药基因发生回复突变。

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有。

**关键词:**黄连素;多重耐药性;大肠杆菌;*gyrA*基因;回复突变

**核心提示:**本文在含1/2最小抑菌浓度(minimum inhibitory concentration)中草药提取物的肉汤培养基中传代培养多重耐药性大肠杆菌,对比中药提取物作用前后的耐药性大肠杆菌*gyrA*基因突变情况,以期能发现黄连素等中草药提取物对耐药性大肠杆菌的分子作用机制。

黄衍强, 刘坤友, 莫小强, 黄小凤, 韦连登, 韦红玉, 陈源红, 唐华英. 黄连素等中草药提取物对多重耐药性大肠杆菌*gyrA*基因的作用. 世界华人消化杂志 2014; 22(17): 2445-2448 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/2445.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v22.i17.2445>

## 0 引言

大肠杆菌是常见的肠道杆菌,部分菌株可引起腹泻,甚至死亡,而且容易产生耐药性变异,近年来随着喹诺酮类药物的广泛使用,耐药率逐年升高,这对防治耐药性大肠杆菌带来很大的困难<sup>[1-5]</sup>。因此很多学者都努力寻找理想的防治方法,提高大肠杆菌感染性疾病的治愈率。我们前期研究发现一些中草药提取物对耐药性大肠杆菌有抑制作用,并能降低其他药物的最低抑菌浓度,因此筛选出对多重耐药性大肠杆菌有抑制作用的黄连素等中草药提取物,在小于最低抑菌浓度的环境中胁迫耐药菌株生长,观察提取物对耐药基因的作用,探讨中草药提取物的抑菌作用机制。实验报道如下。

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 于右江民族医学院附属医院腹泻患者分离获得菌株,经AUTOREADER快速细菌自动鉴定仪鉴定是大肠杆菌。标准大肠杆菌敏感菌株ATCC25922购自广东省微生物菌种保藏中心。环氧沙星(批号:120228)、氧氟沙星(批号:

120221)、诺氟沙星(批号:120325)、营养琼脂(批号:12099)、营养肉汤(批号:12099)、M-H培养基(批号:120326)购自杭州天和生物有限公司;97%黄连素(批号:120810)、98%苦参碱(批号:120908)、90%黄芩苷(批号:120908)、98%大黄素(批号:120908)购自陕西鼎盛生物科技有限公司;DNA试剂盒购自广州迪景生物科技有限公司,引物由上海生工生物工程技术有限公司合成,基因序列检测送上海博雅生物工程公司检测。

## 1.2 方法

**1.2.1 药物敏感试验:**采用纸片扩散法(K-B法)<sup>[6]</sup>,检测菌株耐药性。经K-B法检测出大肠杆菌的抑菌环直径,参照2012年CLSI临床微生物标准“对喹诺酮类药物抑菌环直径 $\geq 16$  mm为敏感,抑菌环直径 $\leq 8$  mm为耐药”,同时对3种或3种以上抗生素耐药的判断为多重耐药菌株,以此方法筛选出两株多重耐药性大肠杆菌,命名为菌株1和菌株2。

**1.2.2 中草药提取物胁迫多重耐药菌株生长获得新的菌株:**经对倍稀释法检测大黄素、黄连素、苦参碱对耐药性大肠杆菌的最小抑菌浓度(minimum inhibitory concentration, MIC)分别是32、64、128  $\mu\text{g}/\text{mL}$ <sup>[7]</sup>,在1/2MIC中草药提取物肉汤培养基中传代培养多重耐药性大肠杆菌菌株1和菌株2,每2 d传代1次,连续培养15次,获得两株新的菌株,即菌株3和菌株4。

**1.2.3 提取DNA:**分别提取中草药提取物作用前的菌株1、菌株2和作用后的菌株3、菌株4的DNA,提取方法参照说明书。

**1.2.4 扩增*gyrA*:**使用引物5'-CGATGTCGGT-CATTGTTG-3', 5'-ACTTCGTCAGGTTGTGC-3'。反应体系为50  $\mu\text{L}$ , 10 $\times$ PCR缓冲液5  $\mu\text{L}$ , 2 mmol/L dNTP 5  $\mu\text{L}$ , 0.5  $\mu\text{mol}/\text{L}$ 上、下游引物各1  $\mu\text{L}$ , TaqDNA聚合酶0.4  $\mu\text{L}$ , 25 mmol/L  $\text{MgCl}_2$  3  $\mu\text{L}$ , 无菌双蒸水补至50  $\mu\text{L}$ 。扩增条件为95  $^\circ\text{C}$  3 min; 95  $^\circ\text{C}$  30 s, 51  $^\circ\text{C}$  30 s, 72  $^\circ\text{C}$  1 min。扩增产物用1.7%琼脂糖凝胶电泳,溴化乙啶染色检测。

**1.2.5 *gyrA*基因突变分析:**将PCR扩增*gyrA*基因产物送上海博雅生物工程公司检测碱基序列,确定基因突变。*gyrA*基因序列从核苷酸的160位点和438位点位置双向进行测序,所对应的氨基酸序列是54位点到146位点。

## 2 结果

**2.1 多重耐药检测** 经K-B法检测获得菌株1和菌

表 1 大肠杆菌药物敏感实验结果

菌株	抑菌环直径(mm)		
	氧氟沙星	环氧沙星	诺氟沙星
菌株1	5.5	4.6	6.5
菌株2	6.0	4.2	5.8
ATCC25922	22.5	24.0	23.0

对喹诺酮类药物抑菌环直径 ≥ 16 mm 为敏感, 抑菌环直径 ≤ 8 mm 为耐药.

表 2 黄连素作用前后耐药性大肠杆菌gyrA基因序列和敏感性大肠杆菌相同位置序列

菌株	大肠杆菌部分碱基序列								
	83					87			
氨基酸单字符	G	D	S	A	V	Y	D	T	I
DNA序列数据库	GGT	GAC	TCG	GCG	GTC	TAT	GAC	ACG	ACT
ATCC25922	GGT	GAC	TCG	GCG	GTC	TAT	GAC	ACG	ACT
1	GGT	GAC	TTG	GCG	GTC	TAT	AAC	ACG	ACT
2	GGT	GAC	TTG	GCG	GTC	TAT	AAC	ACG	ACT
3	GGT	GAC	TTG	GCG	GTC	TAT	AAC	ACG	ACT
4	GGT	GAC	TTG	GCG	GTC	TAT	AAC	ACG	ACT

■ 相关报道

郭美丽等在研究中已经阐明大肠杆菌对喹诺酮类药物的耐药主要是gyrA基因突变, 黄干荣等也证明大黄素等中药提取物对耐药性大肠杆菌有明显的抑制作用, 这启发了作者从逆转耐药基因突变角度考虑中草药的作用.

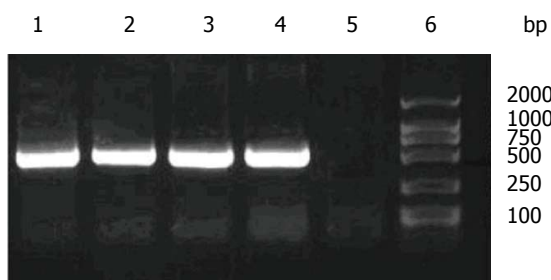


图 1 黄连素作用前后耐药性和敏感性大肠杆菌扩增的gyrA基因. 1, 2: 实验室分离获得的中药诱导前的耐药菌株; 3, 4: 1和2用中药诱导后的耐药菌株; 5: 敏感菌株ATCC25922; 6: Marker.

株2, 均对氧氟沙星、环氧沙星、诺氟沙星均产生耐药性, 属于多重耐药菌株, 并以敏感菌株ATCC25922为对照, 确认敏感菌株(表1).

2.2 gyrA基因PCR产物 对大黄素、黄连素、苦参碱等中草药提取物作用前后的4株多重耐药的大肠杆菌进行扩增, 均获得约500 bp的gyrA基因片段, 而敏感菌株ATCC25922未获得目的基因. 黄连素作用前后耐药性和敏感性大肠杆菌gyrA基因扩增如图1, 大黄素、苦参碱作用前后扩增的目的基因结果与黄连素的相同.

2.3 gyrA基因测序 检测大黄素、黄连素、苦参碱等中草药提取物作用前后耐药性大肠杆菌gyrA基因序列, 均发现第83和87位点分别有C-T

和G-A的变化, 作用前后未发现有回复变化, 而标准敏感菌株ATCC25922无突变. 黄连素作用前后耐药性和敏感性大肠杆菌gyrA基因序列变化如表2, 大黄素、苦参碱作用前后gyrA基因序列变化结果与黄连素的相同.

3 讨论

国内资料显示, 大肠杆菌对氟喹诺酮类药物的耐药率达50%-70%以上<sup>[8,9]</sup>, 如何解决大肠杆菌的耐药性问题已经刻不容缓. 目前普遍认为大肠杆菌对喹诺酮类药物的耐药机制主要是gyrA基因发生突变<sup>[10-12]</sup>. gyrA基因是DNA回旋酶的A亚单位, 在DNA的复制过程中回旋酶结合到双链DNA环上造成缺口, 允许另一DNA环由此穿过, 然后连接DNA链, 再生DNA环. 喹诺酮类药物主要是通过干扰DNA回旋酶阻止DNA环的重新连接, 抑制DNA的合成起作用从而起到抑菌作用. gyrA末端与喹诺酮耐药决定区域有关, 该区发生氨基酸的替代将影响喹诺酮类药物与酶结合, 使耐药性增加. 本研究通过检测对喹诺酮类药物耐药的大肠杆菌, 同样发现有gyrA基因突变, 突变主要是第83、87两个位点分别出现C-T和G-A突变, 使丝氨酸和天冬氨酸分别变为亮氨酸和天冬酰胺.

大黄素、黄连素、苦参碱对耐药性大肠杆

### ■同行评价

本文为探讨中草药对耐药菌的作用机制提供了参考,具有一定临床意义。

菌有抑制作用<sup>[7,13-15]</sup>,其作用原理是否与*gyrA*基因回复突变有关,这一直是我们关注的问题。我们通过在较低的中药提取物浓度下胁迫耐药菌株生长,提取作用前和作用后的耐药性大肠杆菌,扩增*gyrA*基因并测序,比对各种中草药提取物作用前后耐药菌株的突变,未发现*gyrA*基因第83和87位点有回复突变。因此,研究结果表明黄连素、大黄素、苦参碱等中药提取物在30天内尚未能胁迫多重耐药性大肠杆菌*gyrA*基因发生回复突变,初步判断黄连素、大黄素、苦参碱等对耐药性大肠杆菌抑制作用与*gyrA*基因回复突变无关,可能与耐药性大肠杆菌的生物膜被抑制或外排泵被调控有关,改变了细胞膜、细胞壁的通透性,这需要我们进一步探索。

### 4 参考文献

- 刘洋,任晓峰,吴金花,布日额,薛晓阳. 鹅大肠杆菌性腹泻的研究进展. 世界华人消化杂志 2013; 21: 1-5
- 朱静,蒋伟,常东,于勇. 北京市某三甲医院病原菌结构及耐药性变迁. 国际检验医学杂志 2011; 32: 763-765
- 董懿珍. 我院2009-2010年抗菌药物使用与细菌耐药性分析. 中国药房 2012; 23: 905-907
- 张婴元,朱德妹,胡付品,吴滢,汪复. 1990-2004年上海地区临床分离大肠埃希菌耐药性变迁. 中华医学杂志 2006; 86: 12-16
- 李景云,马越,张力,胡昌勤,金少鸿. 临床52家医院常见分离菌株的药物敏感性监测. 中华检验医学杂志 2006; 29: 452-457
- 赵丽娟,黄衍强. 医学微生物学实验指导与考试指南. 广西科学技术出版社出版, 2008
- 黄干荣,李晓华,黄衍强,黄小凤,韦连登,韦红玉,陈源红,唐华英,杨珊,覃艳春. 大黄素等提取物对耐药性大肠杆菌生物膜形成的影响. 中成药杂志 2013; 35: 2602-2605
- 吕卫东. 260株大肠埃希菌的耐药分析. 中华医院感染学杂志 2011; 21: 568-569
- Petersen A, Christensen JP, Kuhnert P, Bisgaard M, Olsen JE. Vertical transmission of a fluoroquinolone-resistant *Escherichia coli* within an integrated broiler operation. *Vet Microbiol* 2006; 116: 120-128 [PMID: 16650662 DOI: 10.1016/j.vetmic.2006.03.015]
- 郭美丽,潘孝勇,曾松芳. 大肠埃希菌中质粒介导喹诺酮类耐药基因的检测及其耐药性分析. 中华医院感染学杂志 2012; 22: 1765-1768
- 张昭勇,张吉才,杜毅. 尿道感染大肠埃希菌对喹诺酮耐药性及相关因素分析. 临床误诊误治 2013; 26: 90-93
- 梁海军,崔艳慧,杨道坤. 产ESBLs大肠埃希菌耐药性分析及*qnr*、*gyrA*、*parC*基因变异的检测. 中华医院感染学杂志 2011; 21: 1068-1071
- 常明向,章晶,陈科力. 黄连、赤芍及大黄对大肠杆菌内毒素释放的影响. 中成药 2007; 29: 752-753
- 胡文举,宋艳画,吴伶俐. 黄连素和黄芪多糖对鸡源大肠杆菌的体外联合抑菌作用. 中兽医学杂志 2013; 6: 8-10
- 沈先荣,李水军,蒋定文,贾福星,周菊珍,储智勇,祝晓辉,郑高利. 前摄宁颗粒对SD大鼠前列腺炎的抗炎作用. 中成药杂志 2008; 30: 808-812

编辑 田滢 电编 鲁亚静



## 组织胶联合聚桂醇治疗胃底静脉曲张的疗效

侯运萌, 向慧玲, 王凤梅, 吕洪敏, 李庭红, 李岩, 李隽, 高艳颖, 王芳, 田念念

侯运萌, 田念念, 天津医科大学第三中心临床学院 天津市 300170  
向慧玲, 王凤梅, 吕洪敏, 李庭红, 李岩, 李隽, 高艳颖, 王芳, 天津市第三中心医院消化内科 天津市 300170  
侯运萌, 在读硕士, 主要从事肝脏相关疾病的研究。  
作者贡献分布: 侯运萌与向慧玲对此文所作贡献均等; 此课题的设计由向慧玲、王凤梅、吕洪敏、李庭红、李岩、李隽、高艳颖及王芳完成; 病例采集由侯运萌与田念念完成; 数据分析与文章起草由侯运萌完成; 本论文写作由侯运萌与向慧玲完成。  
通讯作者: 向慧玲, 教授, 主任医师, 300170, 天津市河东区津塘路83号, 天津市第三中心医院消化内科。  
hui lingxiang@163.com  
电话: 022-84112324 传真: 022-24382234  
收稿日期: 2014-03-11 修回日期: 2014-04-01  
接受日期: 2014-04-28 在线出版日期: 2014-06-18

### Efficacy of tissue adhesive combined with lauromacrogol in treatment of gastric varices

Yun-Meng Hou, Hui-Ling Xiang, Feng-Mei Wang, Hong-Min Lv, Ting-Hong Li, Yan Li, Jun Li, Yan-Ying Gao, Fang Wang, Nian-Nian Tian

Yun-Meng Hou, Nian-Nian Tian, the Third Central Clinical College of Tianjin Medical University, Tianjin 300170, China  
Hui-Ling Xiang, Feng-Mei Wang, Hong-Min Lv, Ting-Hong Li, Yan Li, Jun Li, Yan-Ying Gao, Fang Wang, Department of Gastroenterology, the Third Central Hospital of Tianjin, Tianjin 300170, China  
Correspondence to: Hui-Ling Xiang, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, the Third Central Hospital of Tianjin, 83 Jintang Road, Hedong District, Tianjin 300170, China. hui lingxiang@163.com  
Received: 2014-03-11 Revised: 2014-04-01  
Accepted: 2014-04-28 Published online: 2014-06-18

### Abstract

**AIM:** To assess the clinical effect of tissue adhesive combined with lauromacrogol on gastric varices.

**METHODS:** The clinical data of patients who had a history of gastric variceal bleeding due to liver cirrhosis and underwent endoscopic treatment from August 2010 to February 2014 were analyzed retrospectively. Tissue adhesive combined with lauromacrogol (GIS group) was performed in 101 cases, and tissue adhesive only (Histoacryl group) was used in 70 cases. The hemostatic effects, improvement of gastric varices,

conditions of rebleeding and adverse reactions were compared between the two groups.

**RESULTS:** The hemostatic rate in both groups was 100%. The follow-up period was 1-24 mo (7.47 mo  $\pm$  6.04 mo) for the GIS group. The remission rate of gastric varices was 45.54%, the eradication rate of gastric varices was 27.72%, and the total effective rate was 73.26% in the GIS group. The follow-up period was 1-26 mo (12.17 mo  $\pm$  8.01 mo) in the Histoacryl group. The remission rate of gastric varices was 28.57%, the eradication rate of gastric varices was 24.29% and the total effective rate was 52.86% in the Histoacryl group. The efficacy was significantly better in the GIS group than in the Histoacryl group ( $P < 0.01$ ). The mean time to remission in the GIS group (3.67 mo  $\pm$  4.24 mo) was significantly shorter than that in the Histoacryl group (7.22 mo  $\pm$  7.11 mo) ( $P < 0.05$ ). The rebleeding rate had no statistical difference between the GIS group (22.77%) and Histoacryl group (34.29%) ( $P > 0.05$ ). The mean time to rebleeding in the GIS group (2.50 mo  $\pm$  2.69 mo) was significantly shorter than that in the Histoacryl group (5.56 mo  $\pm$  5.26 mo) ( $P < 0.05$ ).

**CONCLUSION:** Tissue adhesive combined with lauromacrogol is more effective than Histoacryl in improving gastric varices. Although the combination therapy did not increase the rebleeding rate, the mean time to rebleeding was earlier.

© 2014 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

**Key Words:** Gastric varices; Tissue adhesive; Lauromacrogol; Endoscopic therapy

Hou YM, Xiang HL, Wang FM, Lv HM, Li TH, Li Y, Li J, Gao YY, Wang F, Tian NN. Efficacy of tissue adhesive combined with lauromacrogol in treatment of gastric varices. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(17): 2449-2455 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/2449.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i17.2449>

### 摘要

**目的:** 探讨组织胶联合聚桂醇治疗对胃底静

### ■背景资料

胃底静脉曲张破裂出血(gastric variceal bleeding)是危及患者生命的常见急症。目前,组织黏合剂注射治疗已被认为是治疗的首选方法,止血疗效确切,但术后胃底静脉曲张(gastric variceal, GV)改善效果不佳,复发出血的风险较高,因此,研究新的治疗方案改善术后GV复发出血,进一步指导临床治疗是有必要的。

### ■同行评议者

孙星, 副教授, 副主任医师, 上海交通大学附属第一人民医院普外科

## ■ 研发前沿

硬化剂治疗可引起静脉曲张的机化和消失,能有效根除曲张静脉,黏合剂联合硬化剂治疗可有效改善胃静脉曲张。本文旨在研究组织胶联合聚桂醇治疗GV术后胃镜随访情况,以观察其改善GV、控制GV复发出血方面疗效。

静脉曲张(gastric variceal, GV)的临床疗效。

**方法:** 回顾性分析我院2010-08/2014-02间因肝硬化伴胃底静脉曲张破裂出血行内镜下治疗的患者临床资料。行组织胶联合聚桂醇注射治疗(GIS组)的患者101例,行单纯组织胶治疗(Histoacryl组)的患者70例,比较两组患者的临床止血疗效、GV改善情况、再出血情况及临床不良反应。

**结果:** 两组止血成功率均为100%。GIS组术后随访1-24 mo(7.47 mo±6.04 mo),GV缓解率为45.54%,消失率为27.72%,总体有效率为73.26%;Histoacryl组术后随访1-26 mo(12.17 mo±8.01 mo),GV缓解率为28.57%,消失率为24.29%,总体有效率为52.86%,GIS组GV有效率高于Histoacryl组,有统计学意义( $P<0.01$ )。GIS组平均缓解时间(3.67 mo±4.24 mo)早于Histoacryl组(7.22 mo±7.11 mo),有统计学意义( $P<0.05$ )。GIS组、Histoacryl组术后总体再出血率分别为22.77%、34.29%,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。GIS组平均再出血时间(2.50 mo±2.69 mo)早于Histoacryl组(5.56 mo±5.26 mo),有统计学意义( $P<0.05$ )。

**结论:** 组织胶联合聚桂醇治疗在改善GV方面疗效优于单纯组织胶。联合治疗并不增加术后再出血率,但可使术后再出血时间提前。

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有。

**关键词:** 胃底静脉曲张; 组织胶; 聚桂醇; 内镜治疗

**核心提示:** 组织胶联合聚桂醇治疗胃底静脉曲张(gastric variceal, GV),在止血成功、改善GV、控制GV复发出血方面疗效确切。

侯运萌, 向慧玲, 王凤梅, 吕洪敏, 李庭红, 李岩, 李隽, 高艳颖, 王芳, 田念念. 组织胶联合聚桂醇治疗胃底静脉曲张的疗效. 世界华人消化杂志 2014; 22(17): 2449-2455 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/2449.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v22.i17.2449>

## 0 引言

胃底静脉曲张破裂出血(gastric variceal bleeding, GVB)是肝硬化失代偿期的常见病发症,出血病死率高,是危及患者生命的常见急症<sup>[1]</sup>。目前内镜下使用组织胶治疗GVB疗效及安全性已得到肯定。本研究将进一步探讨组织胶联合聚桂醇治疗GVB的近期及远期疗效及安全性问题,并与单纯组织胶疗法进行比较,为临床选择治疗

方案提供依据,现就我院171例行GV治疗的静脉曲张患者进行疗效比较。

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 收集2010-08/2014-02我院因GVB行胃底治疗的肝硬化患者,所有入选患者肝硬化诊断依据《2011肝硬化腹水的中西医结合诊疗共识意见》,GV诊断依据《食管胃静脉曲张及出血的内镜下诊断和治疗规范试行方案(2011年)》<sup>[2]</sup>。患者均在签署知情同意后行胃镜检查明确诊断GVB,进行内镜下硬化治疗。分组方法:经胃镜检查,共171例患者存在GVB(临床表现为呕血、黑便或血便症状)。收集我院自2011-12行内镜下组织胶联合聚桂醇治疗(GIS组)的患者101例,同前期应用单纯组织胶治疗(Histoacryl组)的70例患者进行比较。

食管胃静脉曲张(gastroesophageal varices, GOV)是食管静脉曲张的延伸,可分为3型:GOV1型:静脉曲张沿胃小弯延伸至胃食管交界处以下2-5 cm,这种静脉曲张较直,被认为是食管静脉的延伸。GOV2型:静脉曲张沿胃底大弯延伸,超过胃食管结合部,通常更长、更迂曲或呈贲门部结节样隆起。GOV3型:静脉曲张既向小弯侧延伸,又向胃底延伸。孤立的胃静脉曲张(isolated gastric varices, IGV)不伴食管静脉曲张,分为2型:IGV1型:位于胃底,迂曲交织,呈串珠样、瘤样、结节样等。IGV2型:位于胃底、胃窦或幽门周围。出现IGV1型GV时,需除外腹腔、脾静脉栓塞。胃镜型号为Olympus GIF-Q150,注射针为奥林巴斯内镜专用注射针。康派特组织胶黏合剂( $\alpha$ -cyanoacrylate,  $\alpha$ -氰基丙烯酸酯正丁酯,北京瞬康医用胶有限公司),0.5 mL/支,法国产碘化油(lipiodol),10 mL/支,聚桂醇为国产聚桂醇注射液(陕西天宇制药有限公司)。

## 1.2 方法

**1.2.1 手术:** (1)术前准备:术前告知患者及家属可能的手术风险及术后并发症,取得患者家属知情同意,待患者生命体征稳定后嘱患者禁食、水,必备三腔两囊管,心肺复苏相关设备,备血充足,常规建立静脉通路;(2)操作:胃镜前口服二甲硅油以消除胃内气泡,提高视野清晰度,盐酸丁卡因胶浆局麻咽部,减轻进镜时咽部反应。一般患者采用左侧卧位,弯曲腿部。患者含上牙垫,轻轻咬住,嘱患者以鼻深呼吸,头不能动,全身放松,胃镜在直视下从口腔开始循腔进镜,依

次经咽部、食管、贲门、胃体、胃窦、经幽门进入十二指肠。在退镜时依反方向全面观察有无GVB征象, 检查发现GV, 根据我国GOV分类方法进行分型。

联合治疗注射方法采用“改良三明治夹心法”静脉内注射, 进镜前于内镜活检通道内注射碘化油1-2 mL以防止组织胶在钳道内凝固, 注射针预充碘油1 mL; 于内镜下选取静脉曲张最隆起点或有明显红色征或白色血栓或活动出血点附近作为注射点, 提前出针, 快速刺入静脉内, 确保穿刺针进入血管内后快速依次注入聚桂醇、组织胶、碘油, 根据曲张静脉瘤体大小决定聚桂醇的用量, 一般每点注射硬化剂10-20 mL为宜, 每次1-3点, 每次硬化剂使用总量<40 mL; 每点注入组织胶0.5-3.0 mL封堵注射部位, 进而推注碘化油2 mL, 将注射针管内的混合液推入, 然后由助手退针, 最后10%葡萄糖液冲洗管道, 预防注射针堵塞, 注射完成后用注射针前段钝部检查注射部位血管是否变硬, 如果仍有血管没有完全变硬, 选择合适部位, 重复第2次注射, 直到目标血管完全变硬为止。

组织胶注射方法基本同前, 只是采用经典三明治夹心法依次注射注入碘油、组织胶、碘油。每次注入医用组织胶0.5-3.0 mL/点(根据曲张静脉的容积选择组织胶注射量), 根据注射后血管的硬度可以重复上述步骤行第2点注射, 每次注射1-3点; (3)术后处理: 术后卧床、禁食水1 d, 床头抬高45度。术后予抑酸及降低门脉压的药物持续静滴2-3, 并根据个体病情充分补充液体入量; (4)术后随访: 术后1 wk、2 wk、1 mo、3 mo进行随访, 以后每隔3 mo随访1次。比较治疗后两组内镜下胃静脉曲张改善情况、再出血情况、术后不良反应。

1.2.2 疗效判定: (1)止血成功标准: 治疗72 h内无活动性出血; (2)GV改善标准: 无效: GV较治疗前未见明显改善; 有效: GV较治疗前明显缓解(肉眼可见胃底静脉曲张明显缩小, 无红色征)或胃底静脉曲张消失; (3)术后再出血: 首次治疗血止后, 患者再次以呕血和/或黑便入院。再次出血的征象: 出血控制后再次有活动性出血的表现(呕血或黑便; 收缩压降低>20 mmHg或心率增加>20次/min; 在没有输血的情况下血红蛋白含量下降>30 g/L); (4)再出血原因判断: 排胶出血: 复查胃镜, 可见原注射部位排胶改变或排胶部位残留鲜血、咖啡样液体或血痂。胃底静脉

曲张破裂再出血: 复查胃镜, 可见GV仍然存在, RC(+)或胃底残留鲜血或咖啡样液体, 但无明显排胶改变。

**统计学处理** 采用SPSS19.0软件包, 计量资料采用mean±SD表示, 计数资料分析采用 $\chi^2$ 检验或t检验, 等级资料采用Mann-Whitney U秩和检验、或Fisher确切概率法。P<0.05为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 病例资料 GIS组101例, Histoacryl组70例。组间一般资料、病因、合并症、Child-pugh分级等比较, 差异无统计学意义(表1)。组间GV分型比较, 差异无统计学意义(表2)。

2.2 GV内镜下治疗情况 GIS组101例患者, 每例患者注射1-3次, 平均1.23次±0.55次, 每次注射1-3点, 平均1.24点±0.53点。每例患者组织胶总用量1-5 mL, 平均2.51 mL±1.05 mL, 每点注射1-5 mL, 平均2.02 mL±0.71 mL, 聚桂醇总用量5-40 mL, 平均12.17 mL±6.63 mL, 每点注射5-20 mL, 平均9.29 mL±2.51 mL。GV合并EV者76例, 同时行食道静脉曲张套扎者41例, 同时行食道静脉曲张硬化治疗者6例。

Histoacryl组70例患者, 每例患者注射1-3次, 平均1.19次±0.43次, 每次注射1-3点, 平均1.19点±0.43点, 每例患者组织胶总用量1-6 mL, 平均2.34 mL±1.18 mL, 每点注射1.0-5.5 mL, 平均1.92 mL±0.90 mL, GV合并EV共54例, 同时行食道静脉曲张套扎者18例, 无1例行食道静脉曲张硬化治疗。

两组患者平均组织胶总量、平均治疗点数、每点组织胶平均用量、同时行食道静脉曲张治疗情况比较, 结果均无明显差异。

2.3 止血成功率 两组患者均于出血停止后72 h内行内镜下注射治疗, 术后72 h内均无活动性出血, 止血成功率100%。

2.4 治疗术后GV改善情况

2.4.1 术后GV总体有效率比较: GIS组101例患者, 随访1-24 mo, 平均7.47 mo±6.04 mo, GV缓解46例(45.54%), 消失28例(27.72%), 总体有效率为73.26%。Histoacryl组70例患者, 随访1-26 mo, 平均12.17 mo±8.01 mo, GV缓解20例(28.57%), 消失17例(24.29%), 总体有效率为52.86%。经秩和检验, 两组在缓解及消除GV瘤体方面存在明显差异(P<0.01), GIS组优于Histo-

### ■ 相关报道

史琪等研究表明, 黏合剂联合硬化剂治疗瘤状孤立性I型胃静脉曲张取得了紧急止血、消除和缩小曲张静脉瘤体的疗效, 有望减少再出血概率。



### ■创新盘点

本研究通过术后胃镜随访,观察比较GIS组、Histoacryl组,发现联合治疗可有效改善GV,且改善时间较早。但术后再出血时间提前,考虑为应用硬化剂导致排胶时间提前所致,为术后随访时间提供依据。

表 1 两治疗组胃底静脉曲张患者临床资料比较

项目	分组		P值
	GIS组	Histoacryl组	
性别			0.614
男	67	49	
女	34	21	
平均年龄(岁)	56.54 ± 12.29	56.75 ± 11.98	0.615
年龄范围(岁)	18-80	29-82	
肝硬化原因			0.813
肝炎性	52	41	
酒精性	18	11	
原发性胆汁性	10	5	
其他	21	13	
合并其他疾病			
合并肝癌	10	14	0.062
合并门静脉血栓	23	13	0.508
Child-pugh分级			0.707
A级	45	30	
B级	49	37	
C级	7	3	
Child-pugh评分(分)	6.81 ± 1.53	7.04 ± 1.55	0.336

表 2 内镜下胃底静脉曲张分型比较

项目	分组		P值
	GIS组	Histoacryl组	
GV分型			0.909
GOV-1	28	23	
GOV-2	38	25	
GOV3	10	6	
IGV-1	25	16	
伴食道静脉曲张(EV)情况			0.414
不伴EV	25	16	
伴EV轻度	23	24	
伴EV中度	10	6	
伴EV重度	43	24	

GV: 胃底静脉曲张。

acryl组(表3)。

2.4.2 术后GV缓解时间比较: GIS组GV缓解时间0.5-18.0 mo, 平均3.67 mo ± 4.24 mo, GV消失时间2-16 mo, 平均8.54 mo ± 4.39 mo。Histoacryl组GV缓解时间0.5-24.0 mo, 平均7.22 mo ± 7.11 mo, GV消失时间1-12 mo, 平均9.94 mo ± 5.93 mo。组间GV缓解时间比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ ), 联合治疗能更快使GV得到缓解。组间消失时间比较, 结果无明显差异。

2.4.3 术后各型GV有效率比较: GIS组GOV1型28

例(27.7%), GOV2型38例(37.6%), GOV3型10例(9.9%), IGV1型25例(24.8%), Histoacryl组GOV1型23例(32.9%), GOV2型25例(35.7%), GOV3型6例(8.6%), IGV1型16(22.9%)。分别对组间各型GV改善情况比较, 经秩和检验, GIS组GOV2及GOV3型胃底静脉曲张改善总体有效率高于Histoacryl组( $P < 0.05$ )。其余两型GV改善情况比较, 差异不明显。

### 2.5 两组治疗后再出血情况

2.5.1 治疗后再出血率比较: GIS组术后再出血23例, 再出血率22.77%(23/101), Histoacryl组再出血24例, 总体再出血率34.29%(24/70), 组间总体再出血率比较, 结果无明显差异。

2.5.2 治疗后再出血时间比较: GIS组再出血时间0.5-9.0 mo, 平均2.50 mo ± 2.69 mo, Histoacryl组再出血时间0.5-19.0 mo, 平均5.56 mo ± 5.26 mo。组间总体再出血时间比较, 差异明显( $P < 0.05$ ), GIS组患者发生再出血的时间早于Histoacryl组。

2.5.3 治疗后再出血原因: 再出血患者在生命体征稳定后行胃镜检查明确再出血原因, 排除食道静脉曲张对术后再出血原因及部位的影响。GIS组23例再出血患者中排胶出血9例(8.91%), 胃底静脉曲张破裂再出血6例(5.96%), 其他8例未行胃镜检查, 出血原因不明。23例

表 3 两组胃底静脉曲张治疗后有效率比较  $n(\%)$ 

GV消退情况	GIS组	Histoacryl组	P值
消失	28(27.72)	17(24.29)	
缓解	46(45.54)	20(28.57)	
无效	27(26.73)	33(47.14)	
秩和	7360	7346	<0.01

GV: 胃底静脉曲张.

患者中大出血死亡4例, 再出血死亡率3.96% (4/101), 4例死亡患者再出血分别发生于首次治疗后14、28、42、68 d. Histoacryl组24例再出血患者中排胶出血5例(7.14%), 胃底静脉曲张破裂再出血12例(17.14%), 其他7例未行胃镜检查, 出血原因不明. 24例患者中大出血死亡1例, 再出血死亡率1.42%(1/70), 死亡患者再出血发生于首次治疗后32 d. 组间胃底静脉曲张破裂再出血率比较, GIS组低于Histoacryl组, 差异有统计学意义( $P<0.05$ ), 两组间总体再出血率、再出血死亡率、排胶出血率比较, 结果无明显差异.

GIS组再出血时间0.5-9.0 mo, 平均2.50 mo  $\pm$  2.69 mo. Histoacryl组再出血时间1-19 mo, 平均5.56 mo  $\pm$  5.26 mo. 组间总体再出血时间比较, GIS组患者发生再出血的时间早于Histoacryl组, 差异有统计学意义( $P<0.05$ ). GIS组9例排胶出血分别发生在治疗后14、21、24、26、30、52、56、63、84 d, 平均41.11 d  $\pm$  23.57 d. Histoacryl组排胶出血时间分别发生在治疗后54、56、59、98、98 d, 平均69.80 d  $\pm$  26.67 d. 组间排胶出血时间比较有统计学差异( $P<0.05$ ), GIS组早于Histoacryl组.

2.6 治疗相关不良反应 GIS组术后随访期间出现发热3例, 胃镜下发现胃底注射部位溃疡43例, 巨大溃疡1例, Histoacryl组术后随访发热2例, 胃镜下观察发现注射部位溃疡22例. 两治疗组均无严重过敏反应、异位栓塞及肝肾功能恶化情况, 两组并发症发生率比较, 结果无明显差异.

### 3 讨论

GV是肝硬化伴门脉高压症的严重并发症, 其多见于5%-33%的门脉高压症的患者, GVB的发生率较食道静脉曲张破裂出血的发生率低, 但其出血量往往比较大, 病情比较严重, 病死率

高达45%. 目前, 套扎、硬化剂和组织黏合剂治疗均是治疗食管静脉曲张出血的一线疗法<sup>[3-5]</sup>. 内镜下使用组织胶急诊治疗胃底曲张静脉出血成为首选方案, 与内镜下套扎及硬化剂相比, 组织胶能更好控制GVB. 胃底腔是一含有气体的空腔, 曲张静脉直径可能很粗、单腔, 局部不存在胃腔本身的压迫止血作用, 组织胶能够迅速堵塞血管腔, 阻断血流, 达到快速止血的目的. 在许多国家组织胶已被用于治疗GV, 有效止血率达88%-100%<sup>[6-8]</sup>. 我们的资料显示, 内镜下行组织胶联合聚桂醇治疗的101例患者及单纯组织胶治疗的70例患者均获得成功止血, 止血成功率100%. 本研究表明, 组织胶联合聚桂醇能迅速有效控制GVB.

组织胶治疗GV主要起到闭塞GV的作用, 目前常用的组织胶是氰基丙烯酸酯, 注射到血管里接触到血液时会在数秒内发生聚合反应, 形成固体, 并在固体的黏合剂外面形成一层膜, 使黏合剂与血管完全隔离开, 从而闭塞血管. 内镜诊疗规范推荐GV组织胶注射治疗一般进行1次, 在疗效不满意时可以重复治疗. 组织胶本身也存在缺点, 其不引起局部炎症及血管纤维化, GV不易消失, 不能阻止产生新的曲张静脉, 仍有胃底静脉曲张出血的风险. 组织黏合剂治疗术后胃底静脉曲张再出血率8%-37%<sup>[9,10]</sup>. 我院既往研究<sup>[11]</sup>表明, 应用组织胶治疗术后胃底静脉曲张再出血率为34.6%. 同时, 组织胶治疗术后易出现排胶出血及局部黏膜坏死、异位栓塞. 已有研究表明, 86.1%的患者在术后1 mo内排胶, 排胶出血率为6.2%<sup>[12]</sup>. 本研究中, 两组排胶出血率为8.91%、7.14%, 与文献报道接近. GV血管直径增大、血流速度加快均会导致组织胶闭合血管的效应下降<sup>[13]</sup>.

硬化剂是一类在静脉注射后损伤血管内皮, 引起静脉内膜炎并导致内膜肿胀、血栓形成, 最终引起静脉的机化和消失<sup>[14]</sup>. 临床常用的硬化剂包括1%乙氧硬化醇、5%鱼肝油酸钠、5%油酸氨基乙酸等. 重复硬化剂治疗能有效根除曲张静脉, 从而明显减少致命性大出血的发生. 硬化剂的优点在于能被机体吸收, 不会像组织胶作为异物进入人体(组织胶排胶出血, 是其常见并发症). Cheng等<sup>[5]</sup>应用硬化剂治疗食道静脉曲张, 平均注射3.2次  $\pm$  1.1次, 曲张静脉完全消失率、基本消失率达84.1%. 由于GV直径较大, 出血量大, 出血速度快, 局部不

### ■应用要点

本研究应用组织胶联合聚桂醇治疗GV的方法, 在止血成功、改善GV、控制GV复发出血方面疗效确切, 为临床提供治疗依据.

### ■同行评价

本文写作思路清晰, 样本量较大, 具有一定临床指导意义。

存在胃腔本身的压迫止血作用, 单独应用硬化剂不能很好地闭塞胃静脉曲张血管, 拔针后穿刺点有出血现象。因此, GV很少单独应用硬化剂治疗。当加用组织胶后, 可见曲张静脉向注射部位两侧增粗、发白, 拔针后组织胶封堵穿刺点而无渗血。在组织胶治疗GV的同时加用硬化剂, 可有效增加GV内镜下治疗疗效, 减少术后再出血发生率。

本研究联合应用组织胶、聚桂醇治疗GV, 曲张静脉内先注入的硬化剂对血管产生局部炎症、纤维化乃至完全固化作用; 注入的黏合剂快速形成固体聚合物, 有效封堵瘤体及注射针孔, 可避免和减少即时注射针孔出血概率。两者联用可起到闭塞和消退静脉曲张的作用<sup>[15]</sup>。本研究结果显示, GIS组、Histoacryl组治疗胃底静脉曲张的总体有效率分别为73.26%、52.86%, 平均缓解时间分别为3.67 mo±4.24 mo、7.22 mo±7.11 mo, GIS组在改善GV方面疗效优于Histoacryl组, 且GV更快发生缓解。两组在改善GOV2型GV方面比较, GIS组疗效优于Histoacryl组。GOV2型GV以胃底大弯侧为主, 曲张静脉多有迂曲分支, 分流静脉广泛, 说明在治疗广泛型GV方面, 联合治疗疗效更优。这主要取决于硬化剂的血管内皮损伤作用, 使静脉内膜炎形成, 最终导致血管机化及消退, 根据瘤体大小注入合适剂量硬化剂, 保证静脉曲张血管完全变硬是治疗的关键。

本研究中, GIS组、Histoacryl组总体再出血率分别为22.77%、34.29%, 再出血死亡率为3.96%、1.42%, 比较均无明显差异。组间胃底静脉曲张复发破裂再出血率比较, GIS组低于Histoacryl组, 说明组织胶联合聚桂醇可有效缓解GV, 从而降低静脉曲张再出血的风险。联合治疗在减少复发出血方面优于单纯应用组织胶治疗组。GIS组、Histoacryl组排胶出血时间平均为41.11 d±23.57 d、69.80 d±26.67 d, GIS组排胶出血时间早于Histoacryl组。人体不吸收黏合剂, 内镜下黏合剂注射后脱胶发生在术后2 wk-1 mo, 可引起曲张静脉表面溃疡。此外, 硬化剂治疗在局部发生炎症反应, 亦可导致黏膜溃疡。组织胶联合聚桂醇局部注射使治疗后溃疡发生率大大提高。本研究中GIS组再出血时间及排胶出血时间较早考虑与应用硬化剂导致GV注射部位出现溃疡有关, 术后应加强应用质子泵抑制剂抑制胃酸并保护胃黏膜治疗达3 mo以上, 并保

持右侧卧位, 尽量减少胃酸对黏膜面的腐蚀, 减少溃疡出血。

本研究应用组织胶联合聚桂醇治疗GV的方法, 在急诊止血、改善GV、控制GV复发出血方面疗效确切。两组GV患者治疗后, 随访期间均未发生过敏反应及异位栓塞, 未发生肝肾功能恶化情况, 联合治疗并未增加治疗危险性。但是目前随访时间较短, 联合治疗是否可提高患者生存率方面尚不明确, 仍需对接受联合治疗的患者进行跟踪随访, 获得更大量的样本资料, 以此开展进一步研究。

## 4 参考文献

- 1 中华医学会消化病学分会, 中华医学会肝病学会, 中华医学会内镜学分会. 肝硬化门静脉高压食管胃静脉曲张出血的防治共识(2008, 杭州). 中华保健医学杂志 2008; 10: 241-248
- 2 中华医学会消化内镜学分会食管胃静脉曲张学组. 消化道静脉曲张及出血的内镜诊断和治疗规范试行方案(2009年). 中华消化内镜杂志 2010; 27: 1-4
- 3 Li L, Yu C, Li Y. Endoscopic band ligation versus pharmacological therapy for variceal bleeding in cirrhosis: a meta-analysis. *Can J Gastroenterol* 2011; 25: 147-155 [PMID: 21499579]
- 4 Triantos CK, Goulis J, Patch D, Papatheodoridis GV, Leandro G, Samonakis D, Cholongitas E, Burroughs AK. An evaluation of emergency sclerotherapy of varices in randomized trials: looking the needle in the eye. *Endoscopy* 2006; 38: 797-807 [PMID: 17001564 DOI: 10.1055/s-2006-944566]
- 5 Cheng L, Wang Z, Li C, Cai F, Linghu E, Mao Y, Huang Q. Experience in sclerotherapy for esophago-gastric variceal bleeding. *Chin Med J (Engl)* 2002; 115: 919-922 [PMID: 12123566]
- 6 Al-Ali J, Pawlowska M, Coss A, Svarta S, Byrne M, Enns R. Endoscopic management of gastric variceal bleeding with cyanoacrylate glue injection: safety and efficacy in a Canadian population. *Can J Gastroenterol* 2010; 24: 593-596 [PMID: 21037987]
- 7 Rajoriya N, Forrest EH, Gray J, Stuart RC, Carter RC, McKay CJ, Gaya DR, Morris AJ, Stanley AJ. Long-term follow-up of endoscopic Histoacryl glue injection for the management of gastric variceal bleeding. *QJM* 2011; 104: 41-47 [PMID: 20871126]
- 8 Kang EJ, Jeong SW, Jang JY, Cho JY, Lee SH, Kim HG, Kim SG, Kim YS, Cheon YK, Cho YD, Kim HS, Kim BS. Long-term result of endoscopic Histoacryl (N-butyl-2-cyanoacrylate) injection for treatment of gastric varices. *World J Gastroenterol* 2011; 17: 1494-1500 [PMID: 21472110]
- 9 Chang YJ, Park JJ, Joo MK, Lee BJ, Yun JW, Yoon DW, Kim JH, Yeon JE, Kim JS, Byun KS, Bak YT. Long-term outcomes of prophylactic endoscopic histoacryl injection for gastric varices with a high risk of bleeding. *Dig Dis Sci* 2010; 55: 2391-2397 [PMID: 19911276]
- 10 Mosca I, Ligorria R, Tufare F, Villaverde A, Baldoni F, Martínez H, Chopita N. [N-butyl-2-cyanoacrylate for the treatment of gastric varices]. *Acta Gastroenterol Latinoam* 2012; 42: 27-32 [PMID: 22616494]

- 11 田念念, 向慧玲, 吕洪敏, 王芳, 聂新华. 组织黏合剂治疗胃底静脉曲张术后再出血的相关因素. 世界华人消化杂志 2013; 21: 908-914
- 12 王艳梅, 程留芳, 李楠, 吴凯, 翟俊山, 王雅文. 内镜下注射组织粘合剂治疗胃静脉曲张出血的排胶规律研究. 中国内镜杂志 2010; 16: 9-13
- 13 王艳梅, 程留芳, 李楠. 组织黏合剂闭合血管影响因素的血液流变学研究. 中华消化内镜杂志 2006; 23: 263-266
- 14 罗红彬, 胡中伟, 郭家伟. 胃底静脉曲张破裂出血急诊内镜下治疗97例. 世界华人消化杂志 2009; 17: 508-511
- 15 史瑛, 吴云林, 吕婵, 朱晖. 粘合剂联合硬化剂治疗瘤状孤立性1型胃静脉曲张. 肝脏 2008; 13: 287-291

编辑 田滢 电编 都珍珍



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)。

# 紫杉醇联合卡培他滨一线治疗晚期胃癌后卡培他滨维持治疗的疗效和安全性

周然, 王峰, 曹蕾, 庞丽娜, 樊青霞

## ■背景资料

胃癌是全球第4大常见恶性肿瘤及第2位肿瘤相关死亡原因, 早期症状不典型, 大多数患者已处于进展期, 以联合化疗为主的综合治疗被视为标准治疗, 但进展期胃癌的化疗至今缺少世界公认的一线化疗“金方案”。

周然, 王峰, 曹蕾, 庞丽娜, 樊青霞, 郑州大学第一附属医院肿瘤科 河南省郑州市 450052

周然, 在读硕士, 主要从事恶性肿瘤的综合治疗。

作者贡献分布: 该课题由樊青霞负责; 研究过程由周然、曹蕾及庞丽娜完成; 数据整理由周然完成; 数据分析由王峰完成; 论文的写作由樊青霞与周然完成。

通讯作者: 樊青霞, 教授, 主任医师, 博士生导师, 450052, 河南省郑州市二七区, 郑州大学第一附属医院肿瘤科。

fqx2243@126.com

收稿日期: 2014-03-14 修回日期: 2014-04-08

接受日期: 2014-04-20 在线出版日期: 2014-06-18

## Efficacy and safety of capecitabine maintenance therapy after first-line paclitaxel/capecitabine chemotherapy in patients with advanced gastric cancer

Ran Zhou, Feng Wang, Lei Cao, Li-Na Pang, Qing-Xia Fan

Ran Zhou, Feng Wang, Lei Cao, Li-Na Pang, Qing-Xia Fan, Department of Oncology, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, He'nan Province, China

Correspondence to: Qing-Xia Fan, Professor, Chief Physician, Department of Medical Oncology, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Erqi District, Zhengzhou 450052, He'nan Province, China. fqx2243@126.com

Received: 2014-03-14 Revised: 2014-04-08

Accepted: 2014-04-20 Published online: 2014-06-18

## Abstract

**AIM:** To evaluate the efficacy and safety of paclitaxel plus capecitabine (PACX) with subsequent capecitabine maintenance as first-line chemotherapy for patients with advanced gastric cancer.

**METHODS:** Seventy-six eligible patients were randomly assigned to either group A or group B. In group A, 36 patient were treated with the paclitaxel/capecitabine (PACX) regimen, with 21 days as a cycle. Patients who responded to the therapy after 4 cycles were given capecitabine maintenance (1000 mg/m<sup>2</sup>, bid, d1-14, q3w) therapy until disease progression or intolerable toxicity. In group B, 40 patients were treated

with the cisplatin/capecitabine (XP) regimen. A maximum of six cycles was given.

**RESULTS:** There was no significant difference in remission rate (RR) or disease control rate (DCR) between groups A and B (52.78% vs 45.00%, 80.56% vs 75.00%,  $P = 0.42$ ). The RR and DCR were 17.24% and 72.4% in the maintenance group, and 0.00% and 46.67% in the follow-up group ( $P = 0.024, 0.043$ ). The median progression free survival time (mPFS) in the maintenance group was 1.3 mo longer than that in the follow-up group (8.10 mo vs 6.86 mo,  $P = 0.021$ ). The median overall survival time (mOS) and one-year survival rate were 2.41 mo longer (14.74 mo vs 12.33 mo) and 21.08% higher (69.23% vs 48.15%) than those in the follow-up group, but the differences were not statistically significant ( $P = 0.081, 0.118$ ). Compared with the XP regimen, the incidence rates of alopecia and peripheral neurotoxicity associated with the PACX regimen were significantly higher, although most of them were mild (grade I/II). The incidence rate of nausea and vomiting was lower in patients receiving the PACX regimen. In the maintenance group, only the incidence rate of hand-foot syndrome was raised, and the other toxicities were reduced obviously. No treatment-related death was found.

**CONCLUSION:** Paclitaxel plus capecitabine with subsequent capecitabine maintenance therapy can increase the RR and DCR, prolong the PFS and OS and improve one-year survival rate, with good tolerance and safety.

© 2014 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Paclitaxel; Capecitabine; Gastric cancer

Zhou R, Wang F, Cao L, Pang LN, Fan QX. Efficacy and safety of capecitabine maintenance therapy after first-line paclitaxel/capecitabine chemotherapy in patients with advanced gastric cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(17): 2456-2462 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/2456.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i17.2456>

## ■同行评议者

潘阳林, 副教授, 副主任医师, 第四军医大学西京医院消化病医院消化六科

## 摘要

**目的:** 评价紫杉醇联合卡培他滨一线治疗晚期胃癌后卡培他滨维持治疗的疗效及安全性。

**方法:** 将76例符合标准的晚期胃癌患者随机分为A、B两组。A组36例给予紫杉醇联合卡培他滨(paclitaxel/xeloda, PACX)化疗, 21 d为1周期, 4周期后无进展者行卡培他滨维持治疗(1000 mg/m<sup>2</sup>, bid, d1-14, q3w)直至疾病进展或出现不能耐受的不良反应; B组40例给予卡培他滨联合顺铂(xeloda/cisplatin, XP)化疗, 21 d为1周期, 最多6周期后单纯观察。

**结果:** PACX方案和XP方案的缓解率(remission rate, RR)分别为52.78%(19/36)和45.00%(18/40), 疾病控制率(disease control rate, DCR)分别为80.56%(29/36)和75.00%(30/40), 两者比较差异无统计学意义( $P = 0.42$ ); 维持组和随访组的缓解率(RR)分别为17.24%(5/29)和0.00%(0/30), DCR分别为72.4%(21/29)和46.67%(14/30), 两者比较有明显差异( $P = 0.024$ ,  $P = 0.043$ )。维持组中位无疾病进展时间(median progression free survival time, mPFS)比随访组提高了1.23 mo(8.10 mo vs 6.86 mo,  $P = 0.021$ ), 中位总生存时间(median overall survival time, mOS)和1年生存率分别提高了2.41 mo(14.74 mo vs 12.33 mo)和21.08%(69.23% vs 48.15%), 但无统计学意义( $P = 0.081$ ,  $P = 0.118$ )。PACX方案脱发及周围神经毒性的发生率较XP方案明显增高, 但多为I/II度, 而恶心呕吐的发生率则显著降低; 维持组除手足综合症的发生率增高之外, 余不良反应的发生率明显减少, 无治疗相关性死亡。

**结论:** 紫杉醇联合卡培他滨一线治疗晚期胃癌后卡培他滨维持治疗的方案能增加缓解率和疾病控制率, 延长无疾病进展时间, 总生存时间和1年生存率有提高趋势, 耐受性良好, 较为经济和安全, 值得进一步研究和临床应用。

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有。

**关键词:** 紫杉醇; 卡培他滨; 胃癌

**核心提示:** 紫杉醇/卡培他滨联合化疗4周期后卡培他滨维持的化疗方案一线治疗进展期胃癌, 近期疗效和远期无疾病进展时间(progression free survival time)得到显著性提高、生存时间(overall survival time)和1年生存率有提高趋势, 不良反应轻, 经济方便, 是治疗进展期胃癌的新选择, 值得更深入的临床研究。

周然, 王峰, 曹蕾, 庞丽娜, 樊青霞. 紫杉醇联合卡培他滨一线治疗晚期胃癌后卡培他滨维持治疗的疗效和安全性. 世界华人消化杂志 2014; 22(17): 2456-2462 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/2456.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v22.i17.2456>

## 0 引言

胃癌是全球排名第4位的常见恶性肿瘤及第2位肿瘤相关死亡原因<sup>[1]</sup>, 其发病率居我国恶性肿瘤第2位, 同期死亡率居恶性肿瘤死因第3位<sup>[2]</sup>。因早期症状不典型, 确诊时60%以上的患者失去手术根治的机会, 或者部分患者术后复发、转移。分析研究表明, 化疗与最佳支持治疗相比, 能提高晚期胃癌患者的中位生存期(HR = 0.37)和生活质量, 且联合方案较单药方案更具有生存优势(HR = 0.82)<sup>[3]</sup>, 因此对于这些患者以联合化疗为主的综合治疗被视为标准治疗。几十年来, 胃癌的化疗方案经过FAM、FAMTX、EAP、ELF、ECF、DCF等一系列的演变, 21世纪新药出现后又又有EOX、XP、S-1/CDDP、IF、FOLF-OX、XELOX等化疗方案的提出, 使晚期胃癌的治疗效果有了进一步的提高, 化疗的总有效率在20%-58%, 但仍未得到有明显生存优势的治疗方案。如何合理的选用并联合应用化疗药物从而找出高效低毒的治疗方法, 一直是目前研究的热点。本篇报道为紫杉醇联合卡培他滨后序贯卡培他滨维持治疗对比卡培他滨联合顺铂一线治疗晚期胃癌的III期临床研究(ML22697)的分中心结果, 现报到如下。

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 选取2009-11/2012-06郑州大学第一附属医院收治的晚期胃癌患者。入组标准: 均经病理学或组织学证实为胃癌; 评估为不能手术的局部进展期、复发或转移的初治晚期胃癌患者; 至少有一个可测量病灶; 未接受过放疗或放疗结束>4 wk(放疗部位位于本实验评估部位之外); 预计寿命≥3 mo; ECOG评分为0-2分; 入组前血常规及生化指标无化疗禁忌; 心肺功能基本正常; 年龄≥18岁; 签署书面知情同意书。排除标准: 孕妇及哺乳期妇女; 对氟尿嘧啶类、顺铂或紫杉类药物过敏, 或代谢障碍; 曾长期接受全身类固醇治疗; 存在外周神经系统或中枢神经系统障碍或明显精神障碍; 伴有吞咽困难、完全或不完全消化道梗阻、消化系活动性出血或穿孔等至口服卡培他滨有困难者; 患有其他恶性肿

## ■ 研发前沿

紫杉醇和卡培他滨为新一代胃癌化疗药物, 维持治疗是近几年新提出的治疗模式, 本研究将新药与新的治疗模式相结合, 以寻求进展期胃癌更佳的一线化疗方案。

## ■ 相关报道

潘战和、Qiu等肯定了奥沙利铂与卡培他滨联合一线治疗进展期胃癌后卡培他滨维持治疗的效果和安全性, Gong等确定了紫杉醇/卡培他滨一线化疗6周期后卡培他滨维持治疗的可行性。

表 1 76例晚期胃腺癌患者临床资料  $n(\%)$ 

临床资料	A组	B组	P值
<i>n</i>	36	40	
性别			0.241
男	25	22	
女	11	18	
分期			0.316
IIIb期	12	9	
IV期	24	31	
ECOG(分)			0.499
0	11	13	
1	18	23	
2	7	4	
年龄(岁)			0.092
< 65	22	24	
≥ 65	14	16	
肿瘤位置			0.590
胃食管结合部	10	8	
非胃食管结合部	26	32	
病理类型			0.454
高分化腺	1	3	
中低分化腺	29	27	
黏液腺	3	5	
印戒	1	0	
其他	2	5	
体质量减轻			0.342
是	21	28	
否	15	12	
原发病灶切除			0.324
是	9	15	
否	27	25	
受累器官数(个)			0.423
≤ 2	27	33	
> 2	9	7	

瘤。共入组76例患者, 其中男47例、女29例, 年龄为37-77岁, 平均年龄为62.5岁±10.7岁, 中位年龄为61岁。随机分为A、B两组, 其中A组36例, B组40例, 两组患者的一般资料无明显差异, 具有可比性( $P>0.05$ )(表1)。紫杉醇(paclitaxel, PTX, 海南海药股份有限公司, 批号: H10980170); 卡培他滨(希罗达, capecitabine/xeloda, 上海罗氏公司, 批号: H20073024); 顺铂(cisplatin, DDP, 江苏豪森药业股份有限公司, 批号: H20010743);

## 1.2 方法

1.2.1 给药: A组患者接受PACX方案治疗: 紫杉醇80 mg/m<sup>2</sup>, 加入250 mL NS中静滴3 h, d1、8, q3w; 卡培他滨, 1000 mg/m<sup>2</sup>, bid, 餐后30 min口服, d1-14, q3w; B组患者接受XP方案治疗: 顺

铂80 mg/m<sup>2</sup>, 加入500 mL的NS中静滴2 h, d1, q3w; 卡培他滨1000 mg/m<sup>2</sup>, bid, 餐后30 min口服, d1-14, q3w。所用方案至少连续应用2周期, 可根据血液学及非血液学的不良反应进行剂量的调整。A组应用PACX方案4周期治疗未进展者, 继续卡培他滨1000 mg/m<sup>2</sup>, bid, d1-14, q3w的维持治疗至疾病进展或不能耐受的不良反应; B组接受XP方案治疗最多6周期, 若未进展则定期随访观察。

1.2.2 合并用药: 注射紫杉醇12 h前给予地塞米松10 mg肌注, 30 min前给予地塞米松10 mg肌注、西咪替丁400 mg静滴; 注射顺铂前给予生理盐水或葡萄糖盐水1000 mL滴注, 顺铂给药后一次给予20%甘露醇250 mL, 一般每日液体总量3000 mL左右, 输液中根据尿量每次给速尿20-40 mg静脉冲入; 所有患者化疗前常规给予托烷司琼5 mg静推、苯海拉明20 mg肌注、泮托拉唑80 mg静滴, 化疗后常规给予托烷司琼5 mg静推。化疗周期中如需服用氢氧化铝或氢氧化镁制剂, 需在卡培他滨2 h之后, 出现骨髓抑制给予相应的升血药物, 恶心、呕吐、腹泻可对症治疗, 出现手足综合症者给予维生素B<sub>6</sub>口服, 禁冷食、冷水并注意手脚保暖。

1.2.3 观察指标: (1)近期疗效: 按实体瘤疗效评价标准(response evaluation criteria in solid tumors 1.0, RECIST 1.0), 每2周期进行一次影像学(病灶部位的增强CT、浅表淋巴结彩超、胸片、视情况行骨扫描等)肿瘤评估, 分为完全缓解(complete remission, CR)、部分缓解(partial remission, PR)、稳定(stable disease, SD)和进展(progressive disease, PD), 缓解率(remission rate RR)为(CR+PR)/总例数×100%, 疾病控制率(disease control rate, DCR)为(RR+SD)/总例数×100%; (2)远期疗效: 远期疗效的主要研究终点为无疾病进展时间(progression free survival time, PFS), 次要研究终点为生存时间(overall survival time, OS)。PFS指从化疗开始至疾病进展的时间, OS指从化疗开始至死亡或末次随访时间; (3)不良反应: 化疗前后复查血常规、生化(肝肾功、血脂、电解质)、血凝、心电图, 每天观察患者的症状、体征, 及时记录并判断与研究用药的关系, 按抗肿瘤药物毒性反应分级标准分级(National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria 3.0, NCI-CTC3.0)。手足综合症分为 I-III度; I度为麻木、瘙痒、无痛性红肿和肿胀, 但不影

表 2 每次复查间期内各组患者疾病进展人数 (n)

疗效评价	第1次	第2次	第3次
C组	0	3	5
D组	0	6	10

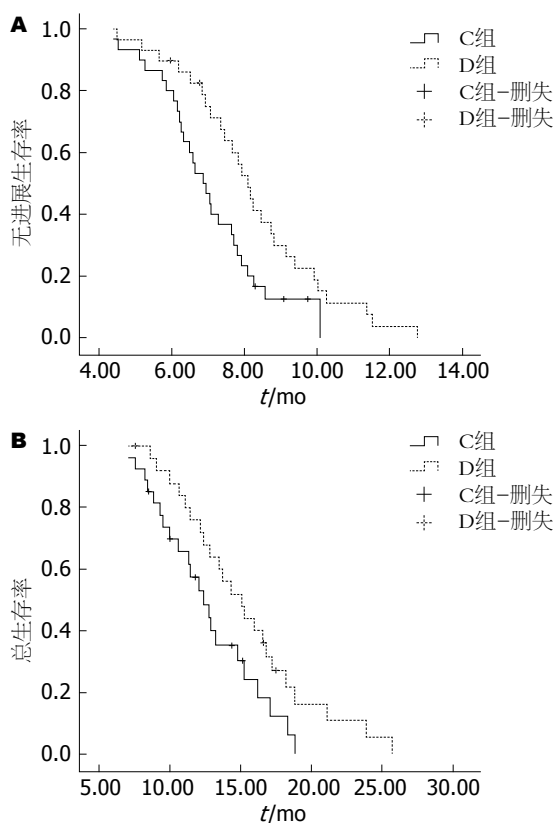


图 1 两组无进展生存曲线和总生存曲线比较 A: 无进展生存率; B: 总生存率。

响正常生活; II度为疼痛性红斑和肿胀, 影响患者的日常生活; III度为潮湿性蜕皮、溃疡、水泡和重度疼痛, 致患者不能工作和日常生活严重不适。

**统计学处理** 采用SPSS16.0统计软件进行分析。无序分类资料采用 $\chi^2$ 检验和Fisher精确概率检验、分级资料采用Kruskal Wallis  $H$ 检验、生存资料分析采用Kaplan-Meier法(Log-rank检验),  $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 联合化疗近期疗效** 76例患者均完成了4周期化疗。A组CR 5.56%(2/36)、PR 47.22%(17/36)、SD 27.78%(10/36)、PD 19.44%(7/36), B组CR 2.50%(1/40)、PR 42.50%(17/40)、SD 30.00%(12/40)、PD 25.00%(10/40), 两组比较差异无统计学意义( $\chi^2 = 0.65, P = 0.42$ )。

**2.2 维持化疗近期疗效** 将A组中完成了4周期PACX方案未进展的患者定义为C亚组, 共29例; B组中完成了4周期XP方案化疗的患者定义为D亚组, 共30例。C、D组患者最长每隔2周期复查(表2)。C组接受单药卡培他滨化疗, 进展8例, DCR为72.4%, 其中5例缓解, RR为17.24%; D组接受2周期XP方案化疗后定期复查, 进展22例, DCR为46.67%, 无1例缓解。两组的RR和DCR比较均有统计学差异( $P = 0.024, P = 0.043$ )。

**2.3 远期疗效** 末次随访时间为2014-01-21, 仅评价进入卡培他滨维持治疗患者(C组)29例和进入随访观察患者(D组)30例患者的远期疗效。C组中位无进展生存时间(median PFS, mPFS)为8.10 mo(95%CI: 7.51-8.68), 中位总生存时间(median OS, mOS)为14.74 mo(95%CI: 12.14-17.33), 1年总生存率为69.23%; D组mPFS为6.87 mo(95%CI: 6.23-7.51), mOS为12.33 mo(95%CI: 10.31-14.34), 1年总生存率为48.15%。两组比较, mPFS有明显差异( $P = 0.021$ ), 而mOS和1年总生存率差异无统计学意义,  $P$ 值分别为0.081和0.118。生存曲线如图1。

**2.3 不良反应** 76例患者均可评价不良反应, 主要为恶心、呕吐、手足综合症、脱发、腹泻、骨髓抑制等, 多为轻中度且经对症处理后均好转, 未发生化疗相关性死亡。PACX组患者脱发的发生率高达97.22%, 明显高于XP组(5.00%), 但均为I/II度, 停用紫杉醇后头发均可再生; 周围神经毒性的发生率为75.00%, 其中有1例为III度, 表现为感觉异常、肢端麻木、疼痛, 给予止痛、营养神经及紫杉醇减量治疗后好转; 恶心呕吐的发生率明显低于XP组(36.11% vs 70%), 且无III/IV度不良反应发生; 余常见不良反应两组发生率无明显差异( $P > 0.05$ )(表3)。接受卡培他滨单药维持治疗(29例)或是随访观察(30例)的患者I/II度不良反应的发生率明显减少, 其中维持组骨髓抑制共4例(3例白细胞I度降低、4例血红蛋白I度降低)、恶心呕吐5例(17.24%)、腹泻3例(10.34%)、口腔炎2例(6.90%)、神经症状10例(34.48%)。维持组仅手足综合症的发生率增高(62.09%), 其中发生III/IV度不良反应者10例(34.48%), 在适当减少卡培他滨用量及对症治疗后改善, 未影响后续的治疗。

## 3 讨论

卡培他滨是一种新型口服氟尿嘧啶甲酸酯类抗肿瘤药, 口服后完整地通过胃肠壁, 经肝脏羧

### ■ 创新盘点

本研究实验组的两药不良反应谱无交叉, 而且紫杉醇对卡培他滨有增敏作用; 在给予4周期的联合化疗后即行维持治疗, 联合化疗周期数减少。



### 应用要点

该研究方案减少了多周期化疗带来的较高的不良反应发生率,紫杉醇的价格相对较低,而卡培他滨口服给药方便、可随时调整剂量、维持治疗时不良反应发生率,不仅降低了静脉穿刺的风险及并发症,同时减少住院的天数及次数,临床上值得应用。

表 3 PACX组与XP组常见不良反应比较  $n(\%)$

分组	<i>n</i>	中性粒细胞降低	血红蛋白降低	血小板降低	恶心呕吐	腹泻	口腔炎	手足综合征	周围神经毒性	脱发
PACX组	36									
I/II度		11(30.56)	30(83.33)	3(19.44)	13(36.11)	12(33.33)	10(27.78)	15(41.67)	26(72.22)	35(97.22)
III/IV度		7(19.44)	1(2.78)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	3(8.33)	1(2.78)	0(0.00)
XP组	40									
I/II度		13(32.5)	26(65.00)	10(25.00)	25(62.50)	15(37.50)	8(20.00)	17(42.50)	2(5.00)	2(5.00)
III/IV度		3(7.50)	1(2.50)	0(0.00)	3(7.50)	4(10.00)	2(5.00)	1(2.50)	0(0.00)	0(0.00)
$\chi^2$ 值		1.384	3.214	3.660	9.670	2.298	0.018	0.405	38.678	63.654
<i>P</i> 值		0.239	0.073	0.056	0.002	0.13	0.892	0.525	0.00	0.00

酸酯酶催化为5-脱氧-5-氟胞苷,再经肝脏和肿瘤细胞中的胞苷脱氨酶催化为5-脱氧-氟尿嘧啶,后经胸苷酸磷酸化酶(TP,在肿瘤组织中浓度较高)催化为有活性的5-Fu而发挥抗肿瘤作用,主要作用于S期细胞,但对其他期的肿瘤细胞也有抑制作用,具有明显的细胞靶向性且能模拟5-Fu持续静脉滴注的效果,单药用于胃癌治疗的客观缓解率(objective response rate, ORR)为19%-34%,联合应用时达30%-50%,mOS为9.0-11.0 mo<sup>[4-6]</sup>。Okines等<sup>[7]</sup>对著名的REAL-2研究和ML17032研究进行了多因素分析,结果显示卡培他滨组的ORR明显高于5-Fu(45.6% vs 38.4%)、mOS也显著延长(322 d vs 285 d)、死亡风险下降了13%,而且卡培他滨显示出的明显生存优势( $P = 0.02$ )与年龄大小、体力状况、病变范围无关。多亚组分析显示,卡培他滨为基础的联合化疗,无论两药或是三药,在ORR和生存期方面都有明显优势;而不良反应方面,除了手足综合征以外其他均优于5-Fu。Kang等<sup>[8]</sup>将316例首次治疗的进展期或复发性胃癌患者随机分为XP(卡培他滨/顺铂)和FP(氟尿嘧啶/顺铂)组,结果XP组的ORR、mPFS、mOS分别为46%、5.6、10.5 mo,均高于FP组。Yamaguchi等<sup>[9]</sup>对AVAGAST研究和ToGA研究进行了亚组分析,两研究中日本人群应用XP方案的有效率分别为58.5%和49.2%,mPFS和mOS分别为5.7、14.2和5.6、17.7 mo,且耐受性良好。因此,卡培他滨替代5-Fu的XP方案被推荐为晚期胃癌的一线治疗方案。

Van Cutsem等<sup>[10]</sup>研究确立了多西他赛在治疗转移或局部进展期胃癌中的疗效,但其较高的治疗相关不良反应,尤其是血液毒性,限制了他的应用。紫杉醇与多西他赛同属于紫杉类,他

通过促进微管蛋白聚集使纺锤体失去正常功能、诱导细胞的凋亡、诱导肿瘤坏死因子- $\alpha$ 基因的表达<sup>[11]</sup>而导致胃癌细胞死亡,是细胞周期特异性药物,主要作用于G期和M期,与多西他赛不良反应谱及疗效不完全相同。Chon等<sup>[12]</sup>对126例进展期胃癌患者中进行了DFL方案和PFL方案的临床比较,结果显示紫杉醇组RR、PFS均较多西他赛组有轻微优势且其血液学毒性低于多西他赛(62% vs 71%),国内刘丽琴等<sup>[13]</sup>也有相似的报告。另外,紫杉醇能够上调肿瘤组织内的TP酶表达,与卡培他滨联合治疗胃癌有协同作用且不良反应无交叉,英国的一项II期临床研究结果显示紫杉醇与卡培他滨联合一线治疗晚期胃癌的有效率为48.9%,其中2例获得CR,mPFS为5.6 mo,mOS为11.3 mo,耐受性良好<sup>[14]</sup>。一系列证据表明紫杉醇可代替多西他赛与氟尿嘧啶类联合作为晚期胃癌一线化疗的新选择。

尽管晚期胃癌的治疗效果通过不同药物间的联合稍有提高,但临床意义不显著。近年来“维持治疗”概念的提出,给晚期胃癌的治疗带来了新的希望。这一治疗模式是基于Goldie等<sup>[15]</sup>假说及Jacobs等<sup>[16]</sup>模型,目前已应用于结直肠癌、非小细胞肺癌等疾病的治疗,并取得了较好的效果,但关于胃癌维持治疗的研究较少。潘战和等<sup>[17]</sup>和Qiu等<sup>[18]</sup>均对奥沙利铂联合卡培他滨6周期化疗后卡培他滨维持治疗进展期胃癌进行了研究。Qiu报道了64例进入维持化疗的患者血液学毒性发生率低于5%且程度轻、余III/IV度不良反应不常见,维持治疗的mPFS比对照组提高了4.3 mo(11.4 mo vs 7.1 mo),且多因素分析表明维持治疗是进展期胃癌预后的独立因素;潘报道了32例进入维持化疗,其RR和DCR均好于随访观察组、mPFS提高了2.2 mo(7.9 mo vs

5.7 mo), 两个研究都初步肯定了卡培他滨维持治疗的效果及安全性. 关于紫杉醇联合卡培他滨一线治疗进展期胃癌后卡培他滨维持治疗的化疗模式, 有一项前瞻性的II期临床研究<sup>[19]</sup>. 共入组175例患者, 均接受紫杉醇/卡培他滨方案化疗, 其中45例在6周期后进入卡培他滨维持治疗, 结果维持治疗组的mOS比未接受组延长了531 d, 但多因素COX回归分析却并未得到维持治疗是OS的独立预测因素. 因此在此基础上, 我们进行了该化疗模式与经典XP方案对比的III期临床研究, 为确保疗效并降低多周期的联合化疗所带来的较高的不良反应, 实验组给予紫杉醇联合卡培他滨治疗4周期后即序贯卡培他滨维持治疗, 与对照组经典的XP方案对比, 近期的RR和DCR无显著差异(52.78% vs 45.00%, 80.56% vs 75.00%), 而后期维持治疗的RR和DCR明显高于单纯观察治疗(17.24% vs 0.00%, 72.4% vs 46.67%). 实验组mPFS为8.10 mo, 较对照组6.87 mo提高了1.23 mo; 虽然两组mOS和1年总生存率的差异无统计学意义, 但都有提高趋势(14.74 mo vs 12.33 mo, 69.23% vs 48.15%). 不良反应方面, PACX方案脱发及周围神经毒性的发生率较XP方案明显增高, 但多为I/II度, 而恶心呕吐的发生率则显著降低; 后续的维持治疗中除手足综合征的发生率(62.09%)增高之外, 余不良反应的发生率则明显减少. 该试验将实验组的联合化疗减至4周期, 仍得到有统计学差异的治疗效果, 提示可能4周期后即给予单药的维持治疗是个更好的化疗模式. 在生存时间的分析时维持治疗组因医保、经济、依从性等原因共失访了8例患者, 失访率相对较高(27.59% vs 16.67%), 可能会使得到的mOS和1年生存率的值比实际偏小, 从而影响统计结果, 但本试验提示两者有提高的趋势.

总之, 紫杉醇联合卡培他滨后序贯卡培他滨维持治疗的方案一线用于晚期胃癌治疗时, 显示出较高的疗效及良好的安全性. 考虑到紫杉醇的价格相对较低, 而卡培他滨口服给药方便、可随时调整剂量、维持治疗时不良反应发生率低, 不仅降低了静脉穿刺的风险及并发症, 同时减少住院的天数及次数, 因此该方案依从性更高、更经济, 临床上值得应用. 有报道紫杉醇在HER-2阳性的患者<sup>[20]</sup>中疗效更高, 而本研究并未对实验组及对照组患者进行HER-2的检测及差异比较, 且本实验的研究例数较少、失访比例较大, 这些因素都会干扰实验结果, 为进一

步确定疗效及安全性尚需样本量更大、分层更细的研究.

#### 4 参考文献

- 1 Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer* 2010; 127: 2893-2917 [PMID: 21351269 DOI: 10.1002/ijc.25516]
- 2 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; 2: 109-114
- 3 Wagner AD, Unverzagt S, Grothe W, Kleber G, Grothey A, Haerting J, Fleig WE. Chemotherapy for advanced gastric cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; (3): CD004064 [PMID: 20238327 DOI: 10.1002/14651858.CD004064]
- 4 Barthel W, Markwardt F. Aggregation of blood platelets by adrenaline and its uptake. *Biochem Pharmacol* 1975; 24: 1903-1904 [PMID: 20 DOI: 10.1159/000305256]
- 5 Lo SS, Khorana AA, Javle M, Simon S, Kiefer G, Rajasenani K, Wang H, Hantel A, Shayne M, Hwang J, Schmotzer A, Ramanathan RK. A phase II study of weekly docetaxel in combination with capecitabine in advanced gastric and gastroesophageal adenocarcinomas. *Oncology* 2010; 78: 125-129 [PMID: 20389134 DOI: 10.1159/000312654]
- 6 Salah-Eldin MA, Ebrahim MA, AL-Ashry MS. Phase II study of capecitabine plus cisplatin in patients with gastric cancer. *Anticancer Drugs* 2009; 20: 191-196 [PMID: 19396018 DOI: 10.1097/CAD.0b013e328325a9ec]
- 7 Okines AF, Norman AR, McCloud P, Kang YK, Cunningham D. Meta-analysis of the REAL-2 and ML17032 trials: evaluating capecitabine-based combination chemotherapy and infused 5-fluorouracil-based combination chemotherapy for the treatment of advanced oesophago-gastric cancer. *Ann Oncol* 2009; 20: 1529-1534 [PMID: 19474114 DOI: 10.1093/annonc/mdp047]
- 8 Kang YK, Kang WK, Shin DB, Chen J, Xiong J, Wang J, Lichinitser M, Guan Z, Khasanov R, Zheng L, Philco-Salas M, Suarez T, Santamaria J, Forster G, McCloud PI. Capecitabine/cisplatin versus 5-fluorouracil/cisplatin as first-line therapy in patients with advanced gastric cancer: a randomised phase III noninferiority trial. *Ann Oncol* 2009; 20: 666-673 [PMID: 19153121 DOI: 10.1093/annonc/mdn717]
- 9 Yamaguchi K, Sawaki A, Doi T, Satoh T, Yamada Y, Omuro Y, Nishina T, Boku N, Chin K, Hamamoto Y, Takiuchi H, Komatsu Y, Saji S, Koizumi W, Miyata Y, Sato A, Baba E, Tamura T, Abe T, Ohtsu A. Efficacy and safety of capecitabine plus cisplatin in Japanese patients with advanced or metastatic gastric cancer: subset analyses of the AVAGAST study and the ToGA study. *Gastric Cancer* 2013; 16: 175-182 [PMID: 22782463 DOI: 10.1007/s10120-012-0167-0]
- 10 Van Cutsem E, Moiseyenko VM, Tjulandin S, Majlis A, Constenla M, Boni C, Rodrigues A, Fodor M, Chao Y, Voznyi E, Risse ML, Ajani JA. Phase III study of docetaxel and cisplatin plus fluorouracil compared with cisplatin and fluorouracil as first-line therapy for advanced gastric cancer: a report of the V325 Study Group. *J Clin Oncol* 2006; 24: 4991-4997 [PMID: 17075117]

■同行评价  
本文具有一定指导意义.

- 11 Emi Y, Yamamoto M, Takahashi I, Orita H, Kakeji Y, Kohnoe S, Maehara Y. Phase II study of weekly paclitaxel by one-hour infusion for advanced gastric cancer. *Surg Today* 2008; 38: 1013-1020 [PMID: 18958560 DOI: 10.1007/s00595-008-3769-8]
- 12 Chon HJ, Rha SY, Im CK, Kim C, Hong MH, Kim HR, An JR, Noh SH, Chung HC, Jeung HC. Docetaxel versus paclitaxel combined with 5-Fu and leucovorin in advanced gastric cancer: combined analysis of two phase II trials. *Cancer Res Treat* 2009; 41: 196-204 [PMID: 20057964 DOI: 10.4143/crt.2009.41]
- 13 刘丽琴, 张西志, 蒋亚齐. 紫杉醇与多西紫杉醇分别联合顺铂及氟脲嘧啶治疗晚期胃癌的疗效比较. *实用癌症杂志* 2010; 25: 621-623
- 14 Kang HJ, Chang HM, Kim TW, Ryu MH, Sohn HJ, Yook JH, Oh ST, Kim BS, Lee JS, Kang YK. A phase II study of paclitaxel and capecitabine as a first-line combination chemotherapy for advanced gastric cancer. *Br J Cancer* 2008; 98: 316-322 [PMID: 18219288 DOI: 10.1038/sj.bjc.6604186]
- 15 Goldie JH, Coldman AJ. A mathematic model for relating the drug sensitivity of tumors to their spontaneous mutation rate. *Cancer Treat Rep* 1979; 63: 1727-1733 [PMID: 526911]
- 16 Jacobs JA, Dellarco AJ, Manfredi RA, Harclerode J. The effects of delta 9-tetrahydrocannabinol, cannabidiol, and shock on plasma corticosterone concentrations in rats. *J Pharm Pharmacol* 1979; 31: 341-342 [PMID: 37310]
- 17 潘战和, 苏安, 王馨, 蔡清清, 高岩, 卜庆, 吕霞. 草酸铂联合卡培他滨一线化疗后卡培他滨维持治疗晚期胃癌. *中国肿瘤临床* 2012; 20: 1552-1555
- 18 Qiu MZ, Wei XL, Zhang DS, Jin Y, Zhou YX, Wang DS, Ren C, Bai L, Luo HY, Wang ZQ, Wang FH, Li YH, Yang DJ, Xu RH. Efficacy and safety of capecitabine as maintenance treatment after first-line chemotherapy using oxaliplatin and capecitabine in advanced gastric adenocarcinoma patients: a prospective observation. *Tumour Biol* 2014; 35: 4369-4375 [PMID: 24515655]
- 19 Gong J, Hu B, Zhang X, Zhang F, Zhang J, Xu N, Fan Q, Bai Y, Jiao S, Wang J, Bai C, Zheng L, Shi Y, Liu Y, Liang J, Hu G, Cheng Y, Xu R, Bai Y, Shen L. The multicenter, phase II prospective study of paclitaxel plus capecitabine as first-line chemotherapy in advanced gastric carcinoma. *Oncologist* 2014; 19: 173-174 [PMID: 24457378 DOI: 10.1634/theoncologist.2013-0137]
- 20 肖莉, 任建林, 王馨, 张秋华, 吕霞. 不同HER-2状态的进展期胃癌行紫杉醇联合希罗达的疗效分析. *中国肿瘤临床* 2012; 15: 1108-1110

编辑 田滢 电编 鲁亚静



# 2009–2013年浙江省常山地区新生儿接种乙型肝炎疫苗的流行病学效果评价

徐祥梅, 毛水仙

徐祥梅, 毛水仙, 浙江省常山县人民医院 浙江省衢州市 324200

徐祥梅, 主治医师, 主要从事新生儿的临床工作与研究.

作者贡献分布: 本研究由徐祥梅与毛水仙共同协作完成.

通讯作者: 徐祥梅, 主治医师, 324200, 浙江省衢州市常山县, 常山县人民医院. xuxiangmei110@163.com

电话: 0570-5016517

收稿日期: 2014-05-05 修回日期: 2014-05-15

接受日期: 2014-05-21 在线出版日期: 2014-06-18

## Epidemiological impact of vaccination against hepatitis B in neonates in Changshan, Zhejiang between 2009 and 2013

Xiang-Mei Xu, Shui-Xian Mao

Xiang-Mei Xu, Shui-Xian Mao, the People's Hospital of Changshan County, Quzhou 324200, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Xiang-Mei Xu, Attending Physician, the People's Hospital of Changshan County, Changshan County, Quzhou 324200, Zhejiang Province, China. xuxiangmei110@163.com

Received: 2014-05-05 Revised: 2014-05-15

Accepted: 2014-05-21 Published online: 2014-06-18

### Abstract

**AIM:** To evaluate the epidemiological impact of vaccination against hepatitis B in neonates in Changshan, Zhejiang between 2009 and 2013.

**METHODS:** The hepatitis B vaccination status, the incidence of hepatitis B and serological monitoring results for newborns at our hospital from January 2009 to December 2013 were analyzed retrospectively.

**RESULTS:** The vaccination rate gradually increased over the period between 2009 and 2013, reaching 97.4% in 2013. The incidence of hepatitis B in 2013 was significantly decreased compared to that in 2009 ( $P < 0.05$ ). No HBsAg carrier was found in the  $\leq 4$  age group, and the percentages of HBsAg carriers in the 5-8 and 9-12 age groups were 0.77% and 1.69%, re-

spectively. In the  $\leq 4$ , 5-8 and 9-12 age groups, anti-HBc positive rates were 2.45%, 7.67% and 17.48%, respectively. The anti-HBc and HBsAg positive rates were significantly higher in the 9-12 age group than in the  $\leq 4$  and 5-8 age groups ( $P < 0.05$ ). The HBsAg positive rate was significantly higher in children vaccinated in 2009 than in those vaccinated in 2013 (2.66% vs 0.24%,  $P < 0.05$ ).

**CONCLUSION:** Vaccination against hepatitis B vaccine in neonates is effective in preventing hepatitis B virus infection.

© 2014 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

**Key Words:** Newborns; Hepatitis; Vaccination; Epidemiology

Xu XM, Mao SX. Epidemiological impact of vaccination against hepatitis B in neonates in Changshan, Zhejiang between 2009 and 2013. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(17): 2463-2466  
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/2463.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i17.2463>

### 摘要

**目的:** 评价临床中新生儿接种乙型肝炎疫苗的流行病学效果.

**方法:** 采取回顾性方法分析我院2009-01/2013-12间新生儿乙型肝炎接种状况、乙型肝炎发病状况、乙型肝炎病毒血清监测状况以及与接种初期新生儿HBsAg.

**结果:** 2009-2013年接种率逐渐的增加, 2013年接种率达到了97.4%. 2013年乙型肝炎发病率明显的较2009年乙型肝炎发病率下降, 且数据的比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ ).  $\leq 4$ 岁组未发现有HBsAg携带, 而5-8岁组和9-12岁组HBsAg携带率为0.77%、1.69%. 而 $\leq 4$ 岁组, 5-8岁组, 9-12岁组, 抗-HBc阳性率分别为2.45%、7.67%、17.48%. 9-12岁组抗-HBc阳性率和HBsAg携带率均明显的高于 $\leq 4$ 岁

### ■背景资料

乙型肝炎是我国常见的疾病之一, 在临床中具有较高的发病率, 如何有效的降低该病的发生率是医生们关注的重点. 疫苗接种是临床中一种有效的控制相关疾病发生的重要方法, 新生儿接种对降低乙型肝炎病毒感染具有重要的意义.

### ■同行评议者

吴君, 主任医师, 贵阳医学院附属医院感染科

## ■研发前沿

疫苗接种是临床中的一个重要方法,对控制疾病的感染具有重要的意义。而临床中乙型肝炎的疫苗接种已经在临床中具有较久的发展,且对控制乙型肝炎病毒的感染具有重要的意义。研究显示,乙型肝炎接种应多数在新生儿,从而提高整体效果。

组和5-8岁组,数据的比较差异有统计学意义( $P<0.05$ )。2009年接种儿童HBsAg携带率为2.66%,2013年接种儿童HBsAg携带率为0.24%,2009年接种儿童HBsAg携带率明显的高于2013年接种儿童HBsAg携带率,数据的比较差异有统计学意义( $P<0.05$ )。

**结论:** 临床中新生儿接种乙型肝炎疫苗能够有效的预防乙型肝炎病毒的感染。

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有。

**关键词:** 新生儿; 乙型肝炎; 接种疫苗; 流行病学

**核心提示:** 新生儿接种乙型肝炎疫苗能够有效的预防乙型肝炎病毒的感染,接种的过程中,应合理的掌握接种方法和种类,从而更好地起到预防的作用。一般在新生儿早期主要是接种乙型肝炎免疫球蛋白,在其儿童期主要是接种乙型肝炎基因疫苗,更好地预防乙型肝炎病毒感染。

徐祥梅,毛水仙. 2009-2013年浙江省常山地区新生儿接种乙型肝炎疫苗的流行病学效果评价. 世界华人消化杂志 2014; 22(17): 2463-2466 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/2463.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v22.i17.2463>

## 0 引言

新生儿接种乙型肝炎疫苗在临床中比较常见,能够有效的预防乙型肝炎的发生,对控制乙型肝炎具有重大意义<sup>[1,2]</sup>。为了进一步的了解新生儿接种乙型肝炎与乙型肝炎病毒的感染之间关系,本研究重点对我院新生儿接种乙型肝炎之后的乙型肝炎发病状况和乙型肝炎表面抗原携带状况进行调查分析,进一步评价其流行病学效果,具体调查如下。

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 本次研究选取我院2009-01/2013-12接种乙型肝炎疫苗的新生儿为研究对象。共调查1759例,其中接种1550例,男性904例,女性646例。

### 1.2 方法

**1.2.1 新生儿乙型肝炎疫苗接种收集:** 新生儿乙型肝炎疫苗接种率主要是通过历年接种的报告进行分析,而儿童乙型肝炎疫苗现场接种率主要是依据WHO推荐多阶段整群抽样法进行调查分析。

**1.2.2 儿童乙型肝炎发病状况:** 主要是依据历年传染病情况进行分析。

**1.2.3 乙型肝炎血清学监测状况:** 主要是采取多阶段随机抽样法进行采集其血清,主要包括抗-HBs与抗-HBc以及HBsAg,并且采取放射免疫法进行测定,抗-HBs $\geq 10.0$  U/L为阳性。

**1.2.4 乙型肝炎疫苗与免疫程序:** 临床中新生儿主要是采取血源乙型肝炎疫苗接种,经过筛查产妇HBsAg和HBeAg双阳性所生的新生儿,按照年龄进行接种,0和1月龄各接种一支乙型肝炎免疫球蛋白( $\geq 100.0$  U/mL),而2、3和5月龄需要各接种一支乙型肝炎免疫球蛋白( $\geq 20.0$  U/mL)。HBsAg单阳性产妇所生的新生儿,按照0、1和6月龄各接种一支乙型肝炎免疫球蛋白(20.0、20.0、20.0 U/mL)。而HBsAg阴性产妇所生的新生儿,按照0、1和6月龄接种一支乙型肝炎免疫球蛋白(30.0、10.0、10.0 U/mL)。儿童主要是在新生儿基础上加强免疫,12岁时接种乙型肝炎基因疫苗(5.0 U/mL),免疫程序为0、1、6 mo。每次注射1支,1 mo及6 mo时注射第2、3针。而对于从未接种的儿童需要按照10.0、5.0、5.0 U/mL的方案进行接种<sup>[3]</sup>。

**统计学处理** 此次研究的数据资料均采用SPSS19.0的统计学软件进行数据分析,计数资料采取百分比(%)进行表示,组间数据比较采取 $\chi^2$ 进行检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 接种状况观察** 通过对近5年接种状况的观察,2009-2013年接种率逐渐的增加,2013年接种率达到了97.4%(表1)。

**2.2 乙型肝炎发病状况观察** 2009年乙型肝炎发病率为0.75%(2/268),而2013年乙型肝炎发病率为0.23%(1/422),2013年乙型肝炎发病率明显的较2009年乙型肝炎发病率下降,差异有统计学意义( $\chi^2 = 5.152, P<0.05$ )。

**2.3 乙型肝炎病毒血清学监测结果** 通过对1-12岁年龄段的儿童进行乙型肝炎病毒血清学监测分析,主要分为 $\leq 4$ 岁组,5-8岁组,9-12岁组,共计652例。 $\leq 4$ 岁组未发现有HBsAg携带,而5-8岁组和9-12岁组HBsAg携带率为0.77%(5/652),1.69%(11/652)。而 $\leq 4$ 岁组,5-8岁组,9-12岁组,抗-HBc阳性率分别为2.45%(16/652)、7.67%(50/652)、17.48%(114/652)。9-12岁组抗-HBc阳性率和HBsAg携带率均明显的高于 $\leq 4$ 岁组和5-8岁组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。

**2.4 与初期接种儿童HBsAg携带率比较** 通过对2013年与2009年接种儿童HBsAg携带率比较,

## ■相关报道

临床研究显示,乙型肝炎病毒能够通过母婴传播,且年龄越小的人群其感染乙型肝炎病毒之后转化为携带者的几率会增加。多数的学者提出,加强对新生儿实施乙型肝炎疫苗接种能够有效地降低HBsAg携带率,并且预防乙型肝炎的发生。

表 1 2009–2013年接种率观察

时间	调查( <i>n</i> )	接种( <i>n</i> )	接种率(%)
2009年	268	188	70.1
2010年	312	250	80.1
2011年	355	321	90.4
2012年	402	380	94.5
2013年	422	411	97.4

2009年接种儿童HBsAg携带率为2.66%(5/188), 2013年接种儿童HBsAg携带率为0.24%(1/411), 2009年接种儿童HBsAg携带率明显高于2013年接种儿童HBsAg携带率, 差异有统计学意义( $\chi^2 = 6.415, P < 0.05$ ).

### 3 讨论

乙型肝炎是我国中比较常见的传染性疾病之一, 在临床中具有较高的发病率, 严重的影响患者的身体健康, 临床中常常采取药物进行控制病情的发展, 提高患者的生活质量<sup>[4,5]</sup>. 但是, 乙型肝炎病毒能够通过母婴传播, 且年龄越小的人群其感染乙型肝炎病毒之后转化为携带者的几率会增加<sup>[6,7]</sup>. 临床中加强对新生儿实施乙型肝炎疫苗接种能够有效地降低HBsAg携带率, 并且预防乙型肝炎的发生<sup>[8-10]</sup>. 临床研究显示, 新生儿和3岁以下的幼儿在感染乙型肝炎病毒之后, 多数的患者逐渐的转变成为慢性HBsAg或者乙型肝炎病毒携带者, 甚至有的逐渐发展为肝硬化和肝癌<sup>[11,12]</sup>. 因此, 在新生儿阶段加强乙型肝炎的接种工作很有必要, 对降低日后乙型肝炎病毒感染具有重要的意义. 同时, 进一步促进接种工作的更好开展.

经过此次的调查研究分析, 发现对新生儿实施乙型肝炎疫苗接种能够有效的降低HBsAg携带率, 对预防乙型肝炎发生具有重要的作用. 数据研究显示, 从2009-2013年乙型肝炎疫苗接种的人数逐渐的增加, 甚至达到97.4%. 可见人们对乙型肝炎的认识和重视, 从而提高新生儿乙型肝炎接种率<sup>[13]</sup>. 数据还显示, 2013年乙型肝炎发病率明显的较2009年乙型肝炎发病率下降, 且数据的比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ ). 主要是由于接种乙型肝炎疫苗能够有效的降低HBsAg携带, 从而更加地降低乙型肝炎的发生. 通过对新生儿病毒血清学的监测, 9-12岁组抗-HBc阳性率和HBsAg携带率均明显的高于≤4岁组和5-8岁组, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ ). 进

一步分析, 乙型肝炎疫苗在预防的乙型肝炎发生的过程中具有重要的作用, 尤其在降低接种儿童HBsAg携带方面具有明显的优势<sup>[14,15]</sup>. 此外, 经过调查的研究分析, 对于新生儿实施乙型肝炎疫苗接种的过程中, 应合理的掌握接种方法和种类, 从而更好地起到预防的作用. 通过对本次的调查分析, 新生儿早期主要是接种乙型肝炎免疫球蛋白, 在其儿童期主要是接种乙型肝炎基因疫苗, 在接种过程中应掌握其接种的方法, 预防乙型肝炎病毒感染.

因此, 新生儿接种乙型肝炎疫苗能够有效的预防乙型肝炎病毒的感染.

### 4 参考文献

- 1 封秀红, 刘倩, 李光伟, 蒋红丽, 郭勇豪, 郭万申. 2010年河南省5岁以下儿童乙型肝炎血清流行病学分析. 河南预防医学杂志 2012; 23: 448-449
- 2 刘灿磊. 玉环县儿童乙肝疫苗加强免疫效果评价. 杭州: 浙江大学, 2011
- 3 薛小妩, 蔡立强. 乙型肝炎疫苗免疫接种率及影响因素调查. 临床合理用药杂志 2014; 7: 102-103
- 4 芦珂, 卢庆乐, 田玫玲, 吴殿水, 蔡德建, 韩其政. 新生儿乙型肝炎疫苗免疫接种效果分析. 中华医院感染学杂志 2013; 23: 4193-4197
- 5 沈立萍, 龚晓红, 王锋, 张爽, 崔富强, 王富珍, 尹文娇, 张勇, 梁晓峰. 乙型肝炎疫苗长期免疫效果评价及免疫持久性研究. 中华微生物学和免疫学杂志 2013; 33: 6-10
- 6 杨玉洁, 王雷. 新生儿乙肝疫苗的研究与发展. 中国医药指南 2013; 11: 445-446
- 7 Chaves SS, Daniels D, Cooper BW, Malo-Schlegel S, Macarthur S, Robbins KC, Kobetitsch JF, McDaniel A, D'Avella JF, Alter MJ. Immunogenicity of hepatitis B vaccine among hemodialysis patients: effect of revaccination of non-responders and duration of protection. *Vaccine* 2011; 29: 9618-9623 [PMID: 22044739 DOI: 10.1016/j.vaccine.2011.10.057]
- 8 邓顺连. 新生儿乙型肝炎疫苗接种后长期免疫效果. 中国医药指南 2013; 7: 139-140
- 9 王平贵, 高丽, 安婧, 王旭霞, 张宁静, 唐宇, 邓琳, 李慧. 甘肃省新生儿乙肝疫苗首针及时接种率试点项目评价. 中国公共卫生 2013; 29: 1199-1202
- 10 Payne BA, Medhi M, Ijaz S, Valappil M, Savage EJ, Gill ON, Tedder R, Schwab U. Hepatitis E virus seroprevalence among men who have sex with men, United Kingdom. *Emerg Infect Dis* 2013; 19: 333-335 [PMID: 23460994 DOI: 10.3201/eid1902.121174]
- 11 罗宏伟, 周玉蕾, 孟光辉. 乙型肝炎疫苗应用20年乙型肝炎病毒感染状况调查分析. 中国儿童保健杂志 2013; 21: 431-433
- 12 Magnarelli LA, Williams SC, Norris SJ, Fikrig E. Serum antibodies to *Borrelia burgdorferi*, *Anaplasma phagocytophilum*, and *Babesia microti* in recaptured white-footed mice. *J Wildl Dis* 2013; 49: 294-302 [PMID: 23568904 DOI: 10.7589/2012-06-172]
- 13 何捷. 探讨乙型肝炎疫苗预防接种的效果分析. 世界最新医学信息文摘(电子版) 2013; 7: 418-418
- 14 Chatfield J, Milleson M, Stoddard R, Bui DM, Galloway R. Serosurvey of leptospirosis in feral hogs (*Sus scrofa*) in Florida. *J Zoo Wildl Med* 2013; 44: 404-407

### ■创新盘点

本次研究重点评估临床中新生儿接种乙型肝炎疫苗的流行病学效果, 通过调查的方式分析新生儿接种乙型肝炎疫苗的情况. 同时, 对后期乙型肝炎病毒感染状况进行分析, 了解新生儿接种乙型肝炎疫苗与预后的相关性, 从而阐述新生儿接种乙型肝炎疫苗的重要性.

### ■应用要点

临床中新生儿接种乙型肝炎疫苗能够有效的预防乙型肝炎病毒的感染, 并且阐述新生儿接种乙型肝炎疫苗的重要性. 随着临床中疫苗的不断发现, 一些新型的疫苗逐渐的得到临床中应用, 并且能够提高临床应用效果. 因此, 在未来的发展中应引入一些新型的疫苗, 提高应用价值.

## ■同行评价

本次研究采取的是调查方法进行分析,整体性强;同时,也是来自基层医院的一篇总结性文章.

[PMID: 23805559]

15 刘幼平, 黄贵彪, 黄仕灿, 赵洪, 李翠芳, 刘叶杏. 广西

梧州市1999-2009年新生儿乙型肝炎免疫效果监测分析. 广西医学 2013; 7: 1078-1079

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》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%.

## 胆囊结石患者结石成分及微生物群落结构的多样性

黄洁, 丁绍晖, 孙敏, 许丁伟, 张捷

黄洁, 孙敏, 许丁伟, 张捷, 昆明医科大学第二附属医院肝胆胰外科三病区 云南省昆明市 650101

丁绍晖, 昆明市西山区环境保护监测站 云南省昆明市 650011

黄洁, 主治医师, 主要从事肝胆胰外科的基础与临床研究。云南省应用基础研究计划重点基金资助项目, No. 2006C008Z

作者贡献分布: 黄洁与张捷对此文所作贡献均等; 此课题由张捷设计; 研究过程由黄洁、孙敏、许丁伟及张捷操作完成; 研究所用新试剂及分析工具由丁绍晖提供; 数据分析由黄洁、丁绍晖及张捷完成; 本论文写作由黄洁、孙敏及张捷完成。

通讯作者: 张捷, 教授, 博士生导师, 650101, 云南省昆明市滇缅大道360号, 昆明医科大学第二附属医院肝胆胰外科三病区。huangjietdg@126.com  
电话: 0871-65351281

收稿日期: 2014-02-25 修回日期: 2014-04-18

接受日期: 2014-04-28 在线出版日期: 2014-06-18

### Gallstone composition and microbial community structure in gallstones

Jie Huang, Shao-Hui Ding, Min Sun, Ding-Wei Xu, Jie Zhang

Jie Huang, Min Sun, Ding-Wei Xu, Jie Zhang, the Third Department of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery, the Second Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming 650101, Yunnan Province, China  
Shao-Hui Ding, the Environmental Monitoring Station of Xishan, Kunming 650011, Yunnan Province, China

Supported by: Key Applied Basic Research Program of Yunnan Province, No. 2006C008Z

Correspondence to: Jie Zhang, Professor, the Third Department of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery, the Second Affiliated Hospital of Kunming Medical University, 360 Dianmian Dadao, Kunming 650101, Yunnan Province, China. huangjietdg@126.com

Received: 2014-02-25 Revised: 2014-04-18

Accepted: 2014-04-28 Published online: 2014-06-18

### Abstract

**AIM:** To analyze the gallstone composition and microbial community structure in gallstones.

**METHODS:** The composition of gallstones and microbial community structure in gallstones from patients with cholecystolithiasis were investigated by terminal restriction fragment length polymorphism and clone library approaches. Small subunit rRNA gene (16S rDNA) was analyzed in 62 patients with cholecystoli-

thiasis and negative bile culture.

**RESULTS:** According to the percentage of cholesterol, the 62 patients with cholecystolithiasis were divided into three groups: 11 in the cholesterol group (cholesterol content  $\geq 90\%$ ), 26 in the pigment group (cholesterol content  $< 70\%$ ) and 25 in the mixed group (cholesterol content between 70% and 89%). The positive rates of 16S rDNA on stone surface in the cholesterol group, pigment group and mixed group were 18.1% (2/11), 42.3% (11/26) and 36.0% (9/25), respectively. The positive rates of 16S rDNA in stone core in the cholesterol group, pigment group and mixed group were 24.3% (3/11), 53.8% (14/26) and 64.0% (16/25), respectively.

**CONCLUSION:** The structure of the bacterial community is different in gallstones with different cholesterol contents.

© 2014 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

**Key Words:** Cholesterol gallstone; 16S rDNA; Enterobacteriaceae; Micrococcaceae; *Salmonella typhi*

Huang J, Ding SH, Sun M, Xu DW, Zhang J. Gallstone composition and microbial community structure in gallstones. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(17): 2467-2472 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/2467.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i17.2467>

### 摘要

**目的:** 探讨不同胆固醇含量结石的微生物群落差异。

**方法:** 应用末端标记限制性片段长度多态性(terminal restriction fragment length polymorphism, T-RFLP)和克隆文库分析, 以微生物群落16S rRNA基因(16S rDNA)为目标, 对62例细菌常规培养为阴性的胆囊结石患者中的结石成分及微生物群落结构进行了解析和比较。

### ■背景资料

自建立Small三角学说以来, 医学界始终认为胆囊结石的发病机制以非生理性胆固醇过饱和、胆汁促抗成核失调以及胆囊局部因素为基础, 但随着近年来大量的研究表明, 在胆囊结石患者的胆汁和结石中发现并确定幽门螺杆菌DNA的存在, 细菌参与结石形成的研究逐步开展起来。研究的关键是首先揭示胆囊结石中细菌的成分和多样性以及它们确切的起源。目前的研究受限于研究的条件和培养的灵敏度, 使培养得到的微生物在种类、数量和功能上都无法反映自然状态下微生物群落的真实情况。所以, 很有必要研究不依赖微生物培养来进行环境微生物群落分析的方法。

### ■同行评议者

陈海龙, 教授, 大连医科大学附属第一医院院办



## ■ 研发前沿

目前,在国外已有学者利用T-RFLP方法对人体阴道的微生物群落进行了分析,但是,尚未见利用分子微生物生态学方法对胆结石患者胆囊微生物群落进行分析的报道.在国内,对于分子微生物生态学的研究刚刚起步.

**结果:** (1)根据结石所含胆固醇的不同,分为胆固醇结石组(胆固醇含量 $\geq 90\%$ )11例、胆色素结石组(胆固醇含量 $< 70\%$ )26例和混合性结石组(胆固醇含量70%-89%)25例; (2)胆固醇组结石表面细菌16S rDNA阳性率为18.1%(2/11),结石核心细菌16S rDNA阳性率为24.3%(3/11).胆色素组结石表面细菌16S rDNA阳性率为42.3%(11/26),结石核心细菌16S rDNA阳性率为53.8%(14/26).混合性结石组结石表面细菌16S rDNA阳性率为36.0%(9/25),结石核心细菌16S rDNA阳性率为64.0%(16/25).

**结论:** 胆固醇含量不同的结石中优势菌有所差别,但以肠杆菌科和微球菌科为主.其中肠杆菌科(*Enterobacteriaceae*)的沙门氏菌属(*Salmonella*)伤寒沙门氏菌可能在结石形成过程中有重要作用.

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有.

**关键词:** 16S rDNA; 胆囊结石; 肠杆菌科; 微球菌科; 伤寒沙门氏菌

**核心提示:** 本研究中在常规细菌培养阴性的胆囊结石患者标本中确有较高的细菌16S rDNA检出率,随着结石中胆固醇含量不同,细菌微生物群落16S rDNA基因的检出率也不同,这些微生物群落在较高的分类学水平(例如科)的群落多样性并不高,而在属水平表现出了不同的多样性以肠杆菌科和微球菌科为主.

黄洁, 丁绍晖, 孙敏, 许丁伟, 张捷. 胆囊结石患者结石成分及微生物群落结构的多样性. 世界华人消化杂志 2014; 22(17): 2467-2472 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/2467.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i17.2467>

## 0 引言

自建立Small三角学说以来,医学界始终认为胆囊结石的发病机制以非生理性胆固醇过饱和、胆汁促抗成核失调以及胆囊局部因素为基础,但随着近年来大量的研究<sup>[1-3]</sup>表明,在胆囊结石患者的胆汁和结石中发现并确定幽门螺杆菌DNA的存在,细菌参与结石形成的研究逐步开展起来.研究的关键是首先揭示胆囊结石中细菌的成分和多样性以及他们确切的起源.目前的研究受限于研究的条件<sup>[4]</sup>和培养的灵敏度<sup>[5,6]</sup>,使培养得到的微生物在种类、数量和功能上都无法反映自然状态下微生物群落的真实情况,所以,很有必要研究不依赖微生物培养来进行环境微生物群

落分析的方法.本研究为探讨胆囊结石成分与细菌微生物群落之间的关系,采用T-RFLP技术对胆囊结石微生物群落16S rDNA基因序列进行分析研究.

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 选取2012-09/2013-03在我科接受择期胆囊切除术的胆囊结石患者,术前3 mo内无急性胆道感染症状,HBsAg阴性.完成腹腔镜胆囊切除术,无菌注射器穿刺取胆囊内胆汁3-5 mL置于无菌试管内,同时收集胆囊结石,记录其大小、数目,用生理盐水冲洗干净.标本放在无菌容器内-20 °C保存.应用红外光谱法分析胆石化学成分(溴化钾压片法),并对其分类. I 纯胆固醇结石(cholesterol stone, CS),胆固醇含量 $\geq 90\%$ ; II 胆色素结石:胆固醇含量 $< 70\%$ ; III混合性结石:胆固醇含量70%-89%.该步骤委托云南省昆明市西山区环境监测站完成.胆汁细菌常规培养和厌氧培养阳性的病例被剔除.

### 1.2 方法

**1.2.1 结石微生物群落DNA提取:** 从每位患者取出的结石(直径 $\geq 1.0$  cm),收集核心部分(核心部分距结石表面 $\geq 0.5$  cm)和结石表面,37 °C烘干至恒重后粉碎取150 mg结石粉末,加入1%SDS 700  $\mu$ L在5 mL聚丙烯试管内,室温培养过夜.依据标准方法<sup>[7]</sup>提取,-20 °C保存.

**1.2.2 结石微生物16S rDNA基因扩增:** 对样品DNA进行适当稀释之后,利用TaKaRa公司的微生物16S rDNA的PCR试剂盒进行扩增.微生物的扩增引物采用8F(5'-AGA GTT TGA TCC TGG CTC AG-3')和1492R(5'-GGT TAC CTT GTT ACG ACT T-3'),在引物8 F的5'端标记荧光物质(6-FAM).用于构建克隆文库的PCR则采用不带荧光标记的引物.PCR产物利用ChargeSwitch纯化试剂盒(Invitrogen, USA)纯化.

**1.2.3 克隆文库的构建、测序和系统发育分析:** 利用非荧光标记的引物对微生物的16S rDNA片段进行PCR扩增,采用pGEM-T easy载体(Promega, USA)和大肠杆菌(*Escherichia coli*, *E. coli*) DH5 $\alpha$ 菌株建立微生物的16S rDNA文库.利用PCR-T-RFLP分析对微生物克隆文库中随机挑选的46个阳性克隆进行分型筛选,挑选代表克隆进行测序(北方诺塞基因公司),获得微生物的16S rDNA部分序列.对这些序列利用Blast分析与GenBank中核酸数据进行序列比对(<http://>

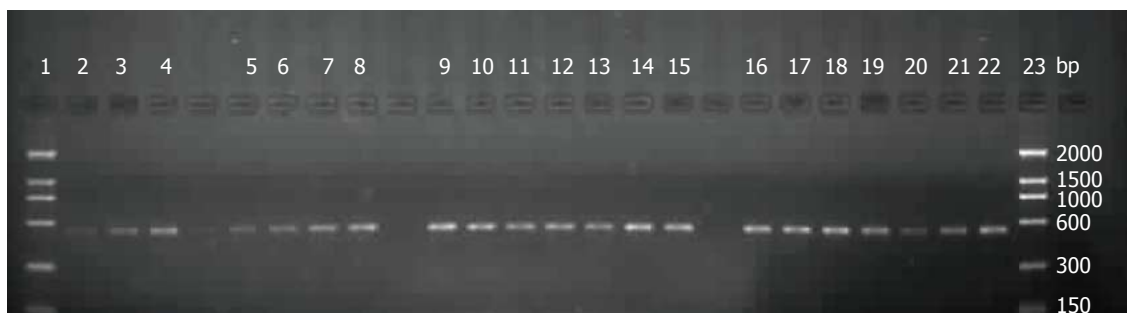


图 1 结石微生物16S rDNA电泳图. 1, 23: DNA marker, 由上至下为2000、1500、1000、600、300和150 bp; 4、8、9、15、16、22: 阳性对照. 目的条带大小约380 bp.

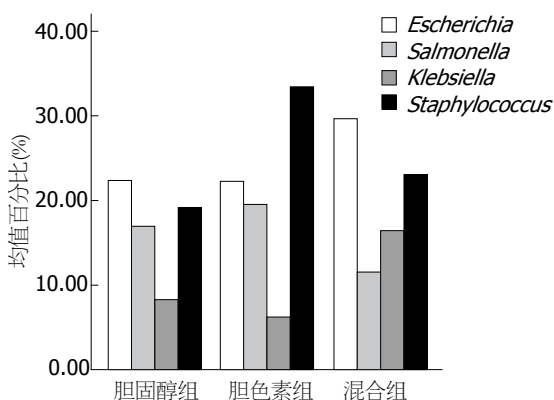


图 2 三组结石优势菌属的比较.

www.ncbi.nlm.nih.gov/blast).

**统计学处理** 应用SPSS17.0软件包分析, 统计学方法采用 $\chi^2$ 和Fisher的精确检验.  $P < 0.05$ 为差异有统计学意义.

## 2 结果

**2.1 结石胆固醇含量** 胆固醇含量 $\geq 90\%$ 者11例, 为胆固醇结石组. 胆固醇含量 $< 70\%$ 者26例, 为胆色素结石组. 胆固醇含量70%-89%者25例, 为混合性结石组.

**2.2 三组结石表面及核心细菌16S rDNA检测** PCR扩增结石微生物16S rDNA的条带灰度均匀一致, 扩增片段长度相等(图1). 胆固醇组结石表面细菌16S rDNA阳性率为18.1%(2/11), 结石核心细菌16S rDNA阳性率为24.3%(3/11); 胆色素组结石表面细菌16S rDNA阳性率为42.3%(11/26), 结石核心细菌16S rDNA阳性率为53.8%(14/26); 混合性结石组结石表面细菌16S rDNA阳性率为36.0%(9/25), 结石核心细菌16S rDNA阳性率为64.0%(16/25)(表1). 胆固醇组结石表面与核心细菌16S rDNA阳性率比较(18.1% vs 24.3%,  $P = 0.500$ )无统计学差异; 胆色素组结

表 1 3组结石表面及核心细菌16S rDNA检测结果 (%)

分组	结石表面细菌16S rDNA检出率	结石核心细菌16S rDNA检出率
胆固醇组	18.1	24.3
胆色素组	42.3	53.8
混合性结石组	36.0	64.0

石表面与核心细菌16S rDNA阳性率比较(42.3% vs 53.8%,  $P = 0.405$ )无统计学差异; 混合性组结石表面与核心细菌16S rDNA阳性率比较(36.0% vs 64.0%,  $P = 0.048$ )差异有统计学意义; 胆固醇组结石表面与胆色素组结石表面细菌16S rDNA阳性率比较(18.1% vs 42.3%,  $P = 0.152$ )无统计学差异; 胆固醇组结石表面与混合性组结石表面细菌16S rDNA阳性率比较(18.1% vs 36.0%,  $P = 0.254$ )无统计学差异; 胆色素组结石表面细菌与混合性组结石表面细菌16S rDNA阳性率比较(42.3% vs 36.0%,  $P = 0.645$ )无统计学差异; 胆固醇组结石核心与胆色素组结石核心细菌16S rDNA阳性率比较(24.3% vs 53.8%,  $P = 0.138$ )无统计学差异; 胆固醇组结石核心与混合性组结石核心细菌16S rDNA阳性率比较(24.3% vs 64.0%,  $P = 0.042$ )差异有统计学意义; 胆色素组结石核心细菌与混合性组结石核心细菌16S rDNA阳性率比较(53.8% vs 64.0%,  $P = 0.461$ )无统计学差异.

**2.3 三组结石微生物克隆测序分析** 利用PCR-T-RFLP分析对微生物克隆文库中随机挑选的27个阳性克隆进行分型筛选, 挑选代表克隆进行测序(北方诺塞基因公司), 获得微生物的16S rDNA部分序列. 对这些序列利用Blast分析与GenBank中核酸数据进行序列比对. 测序结果表明胆固醇结石中细菌主要为Enterobacteriaceae科和Micrococcaceae科的微生物, 分布在Entero-

### ■ 创新盘点

本论文属于微生物生态学、分子生物学技术和医学的新型交叉学科. 以分子微生物生态学的原理和手段分析人体胆囊结石微生物群落, 采用T-RFLP技术进行结石形成的细菌学研究, 与传统的克隆文库构建和Sanger测序法相结合的方法相比, 通量增加2-4个数量级, 成本降低约50-100倍.

### ■应用要点

本研究将首次较为全面地探明胆囊结石的微生物群落特征为更深刻的病因,研发具有自主知识产权的防治胆囊炎、胆囊结石的微生物制剂,制备出具有自主知识产权可快速检测胆囊微生物的一系列产品奠定重要的研究基础。

*bacteriaceae*的*Escherichia*属、*Salmonella*属和*Klebsiella*属, *Mircrococcac*科的*Staphylococcus*属。胆色素结石中细菌分布较胆固醇结石更为广泛,主要为*Enterobacteriaceae*科、*Mircrococcac*科、*Streptococcu*科、*Peptococcaceae*科和*Propinibacteriaceae*科的微生物,分布在*Enterobacteriaceae*的*Proteus*属、*Klebsiella*属、*Escherichia*属和*Salmonella*属; *Peptococcaceae*的*Peptococcus*属和*Peptostreptoroccus*属; *Streptococcu*科的*Streptococcus*属、*Neisseriaceae*的*Acinetobacter*属、*Mircrococcac*科的*Staphylococcus*属和*Propinibacteriaceae*的*Propinibacterium*属。混合性结石中细菌分布与胆色素结石中细菌分布相类似,主要为*Enterobacteriaceae*、*Mircrococcac*、*Streptococcu*、*Spirillaccac*、*Peptococcaceae*、*Corynebacterium*和*Propinibacteriaceae*的微生物。这些微生物群落在较高的分类学水平(例如科)的群落多样性并不很高,而在属水平表现出了不同的多样性如图2。特别指出本研究在三组胆固醇含量不同的结石中均检测到肠杆菌科(*Enterobacteriaceae*)的沙门氏菌属(*Salmonella*)。

### 3 讨论

16S rDNA是编码原核生物核糖体小亚基rRNA (16S rDNA)的基因,长度约为1500 bp,是细菌分类学研究中最常用、最有用的“分子钟”,其序列包含10个可变区(variable region)和与之相间的11个恒定区(constant region),可变区因细菌而异,且变异程度与细菌的系统发育密切相关。因此,16S rDNA可以作为细菌菌落结构分析最常用的系统进化标记分子<sup>[8]</sup>。利用16S rDNA可变区与恒定区的特性,可以进行不同种属细菌的分类和鉴定<sup>[8,9]</sup>。本研究在常规细菌培养阴性的胆囊结石患者标本中确有较高的细菌16S rDNA检出率,特别是在纯胆固醇结石、胆色素结石及混合性结石中均可检测到丰富的细菌16S rDNA,表明无论特异性还是灵敏性,16S rDNA PCR扩增技术均优于细菌培养,并且其耗时仅为几小时。

本研究表明随着结石中胆固醇含量不同,细菌微生物群落16S rDNA基因的检出率也不同,纯胆固醇组细菌16S rDNA阳性率为30.0%(3/10),胆色素组细菌16S rDNA阳性率为

40.0%(4/10),混合性结石组细菌16S rDNA阳性率为70.0%(7/10)。以利用T-RFLP技术对胆囊结石患者的结石细菌微生物群落16S rDNA基因序列进行分析表明,胆囊结石的细菌群落主要为肠杆菌科(*Enterobacteriaceae*)、微球菌科(*Mircrococcac*)、螺菌科(*Spirillaccac*)、链球菌科(*Streptococcus*)、棒状菌群(*Corynebacterium*)、消化球菌科(*Peptococcaceae*)和丙酸杆菌科(*Propinibacteriaceae*)的微生物,这些微生物群落在较高的分类学水平(例如科)的群落多样性并不很高,而在属水平表现出了不同的多样性。各组的优势菌群也有所不同,但以肠杆菌科(*Enterobacteriaceae*)和微球菌科(*Mircrococcaceae*)为主。这与已知的肠道菌群有较高的相似性,由此推断定植于肠道的正常菌群或条件致病菌细菌在某种因素的影响下可以突破机体的防御系统通过Oddi氏括约肌进入胆道到达胆囊定植,通过细菌本身和/或其代谢产物参与胆囊结石的形成。细菌群落随胆固醇变化有较为显著的改变,胆色素结石组和混合性结石组的细菌群落比纯胆固醇结石组中的细菌群落复杂,并且胆色素结石组和混合性结石组的优势菌群与纯胆固醇结石组相比也发生了明显的变化,胆色素结石组和混合性结石组的优势菌群与链球菌科和消化球菌科的细菌同源性最高,而纯胆固醇结石组的优势菌群则是肠杆菌科的细菌同源性最高,但是胆色素结石组和混合性结石组的细菌群落变化却并不显著,能否由此推断由于结石胆固醇含量的不同而导致细菌群落发生多样性的改变这一结论有待进一步证实,而目前唯一能够肯定的是由于胆囊对胆汁的浓缩功能,胆汁中含有一些物质,如胆汁酸盐、胆固醇和微量元素,可作为电子受体或营养物质支持细菌生长代谢,并使结石细菌群落表现出多样性。

特别指出本研究在三组胆固醇含量不同的结石中均检测到肠杆菌科(*Enterobacteriaceae*)的沙门氏菌属(*Salmonella*)。目前在体外研究发现<sup>[10-12]</sup>, *Salmonella*能够形成生物被膜,抵御胆盐的侵袭,通过生物被膜与其他定植于胆囊的细菌相连接,共同构成一个相对稳定的细菌群落,将其生物被膜不断扩展以保护整个群落不受外界物质侵袭,而胆汁恰恰是生物被膜形成的最佳刺激信号。同时发现, *Salmonella*必须首先要在结石表面定植才能形成被膜,而且成膜时间

平均为10-14 d, 而其他能够成膜的细菌平均成膜时间为几秒钟至几小时不等. 本研究在三组实验组中均发现该细菌的16S rDNA片段绝非偶然, 但在体内*Salmonella*能否也能形成生物被膜有待证实, 并且胆囊内环境极为复杂, 胆囊的排空功能在体外难以模拟, 对此结论应审慎.

总之, 对于胆囊结石的形成, 我们可以提出一个综合作用假说. 首先, 必须存在胆固醇的高分泌和胆汁胆固醇过饱和状态. 当机体受到感染时, 细菌可通过胆道逆行扩散或通过门静脉系统侵入胆囊, 若其浓度不足以引起胆囊炎时, 细菌便以低浓度的形式隐伏下来, 一方面产生促成核的代谢产物, 同其他促成核因子一起导致促/抗成核因子失衡<sup>[13-15]</sup>, 并形成一个色素核心, 吸附沉积的钙盐和胆固醇; 另一方面, 细菌感染破坏胆囊功能, 造成胆囊动力减低, 粘液分泌增加, 促进成石, 而胆囊功能受损又利于细菌的侵袭, 上述几方面综合作用的结果导致形成胆囊结石.

本研究表明三组中混合性组的结石表面与结石核心细菌的16S rDNA检出率有统计学差异, 而胆固醇组、胆色素组结石表面与结石核心细菌的16S rDNA检出率无统计学意义, 胆固醇组与混合性结石组的结石核心细菌的16S rDNA检出率有统计学差异, 根据以上结果能否说明由于混合性结石组胆固醇含量为70%-89%, 在这个范围内细菌容易以低浓度的形式隐伏下来形成结石核心, 在结石形成中不断地参与结石的增大尚未肯定, 但能够说明细菌在混合性结石的形成中有重大的意义. 然而本研究由于种种原因, 并未涉及到对细菌代谢产物、胆囊结石患者胆汁、胆囊黏膜以及整个胆道系统细菌群落的同步研究. 推测对可疑致病菌的筛选、研究其生物学行为以及建立细菌的胆结石模型是今后的研究方向. 通过对胆道系统细菌的进一步研究, 深层次地探讨细菌在胆结石的发生、发展所起的作用, 有可能为胆石病的预防和治疗提供新的思路和方法.

#### 4 参考文献

1 Toller IM, Neelsen KJ, Steger M, Hartung ML, Hottiger MO, Stucki M, Kalali B, Gerhard M, Sartori AA, Lopes M, Müller A. Carcinogenic bacterial pathogen *Helicobacter pylori* triggers DNA double-strand breaks and a DNA damage response in its host cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011; 108: 14944-14949 [PMID: 21896770 DOI: 10.1073/

pnas.1100959108]  
 2 Salama NR, Hartung ML, Müller A. Life in the human stomach: persistence strategies of the bacterial pathogen *Helicobacter pylori*. *Nat Rev Microbiol* 2013; 11: 385-399 [PMID: 23652324 DOI: 10.1038/nrmicro3016]  
 3 Polk DB, Peek RM. *Helicobacter pylori*: gastric cancer and beyond. *Nat Rev Cancer* 2010; 10: 403-414 [PMID: 20495574 DOI: 10.1038/nrc2857]  
 4 Masella AP, Bartram AK, Truszkowski JM, Brown DG, Neufeld JD. PANDAsq: paired-end assembler for illumina sequences. *BMC Bioinformatics* 2012; 13: 31 [PMID: 22333067 DOI: 10.1128/AEM.02772-10]  
 5 Cariati A, Cetta F. Re: Kawai et al.--Bacteria are not important in the formation of pure cholesterol stones. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 2921-2922; author reply 2921-2922; [PMID: 12425573]  
 6 Denaro R, D'Auria G, Di Marco G, Genovese M, Troussellier M, Yakimov MM, Giuliano L. Assessing terminal restriction fragment length polymorphism suitability for the description of bacterial community structure and dynamics in hydrocarbon-polluted marine environments. *Environ Microbiol* 2005; 7: 78-87 [PMID: 15643938]  
 7 McGuinness LM, Salganik M, Vega L, Pickering KD, Kerkhof LJ. Replicability of bacterial communities in denitrifying bioreactors as measured by PCR/T-RFLP analysis. *Environ Sci Technol* 2006; 40: 509-515 [PMID: 16468396]  
 8 Hayashi H, Takahashi R, Nishi T, Sakamoto M, Benno Y. Molecular analysis of jejunal, ileal, caecal and rectosigmoidal human colonic microbiota using 16SrRNA gene libraries and terminal restriction fragment length polymorphism. *J Med Microbiol* 2005; 54(Pt 11): 1093-1101 [PMID: 16192442 DOI: 10.1099/jmm.0.45935-0]  
 9 Thies FL, König W, König B. Rapid characterization of the normal and disturbed vaginal microbiota by application of 16S rRNA gene terminal RFLP fingerprinting. *J Med Microbiol* 2007; 56: 755-761 [PMID: 17510259 DOI: 10.1099/jmm.0.46562-0]  
 10 Prouty AM, Schwesinger WH, Gunn JS. Biofilm formation and interaction with the surfaces of gallstones by *Salmonella* spp. *Infect Immun* 2002; 70: 2640-2649 [PMID: 11953406]  
 11 Crawford RW, Gibson DL, Kay WW, Gunn JS. Identification of a bile-induced exopolysaccharide required for *Salmonella* biofilm formation on gallstone surfaces. *Infect Immun* 2008; 76: 5341-5349 [PMID: 18794278 DOI: 10.1128/IAI.00786-08]  
 12 Nordentoft S, Mølbak L, Bjerrum L, De Vylder J, Van Immerseel F, Pedersen K. The influence of the cage system and colonisation of *Salmonella* Enteritidis on the microbial gut flora of laying hens studied by T-RFLP and 454 pyrosequencing. *BMC Microbiol* 2011; 11: 187 [PMID: 21859465 DOI: 10.1128/1471-2180-11-187]  
 13 Safaeian M, Gao YT, Sakoda LC, Quraishi SM, Rashid A, Wang BS, Chen J, Pruckler J, Mintz E, Hsing AW. Chronic typhoid infection and the risk of biliary tract cancer and stones in Shanghai, China. *Infect Agent Cancer* 2011; 6: 6 [PMID: 21535882 DOI: 10.1186/1750-9378-6-6]  
 14 Di Ciaula A, Wang DQ, Bonfrate L, Portincasa P. Current views on genetics and epigenetics of cholesterol gallstone disease. *Cholesterol* 2013; 2013: 298421 [PMID: 23691293 DOI: 10.1155/2013/298421]

#### 同行评价

本研究采用T-RFLP技术对胆囊结石微生物群落16S rDNA基因序列进行分析来探讨胆囊结石成分与细菌微生物群落之间的关系, 探讨细菌在胆结石的发生发展所起的作用, 对胆结石形成机制的研究具有较好的科学意义和实际应用价值.

- 15 Lee JW, Lee DH, Lee JI, Jeong S, Kwon KS, Kim HG, Shin YW, Kim YS, Choi MS, Song SY. Identification of *Helicobacter pylori* in Gallstone, Bile, and Other

Hepatobiliary Tissues of Patients with Cholecystitis. *Gut Liver* 2010; 4: 60-67 [PMID: 20479914 DOI: 10.5009/gnl.2010.4.1.60]

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》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)

# 常规胆道探查术与纤维胆道镜治疗胆道结石的临床效果比较

孙冰强, 沈继荣

孙冰强, 湖州德清县第三人民医院普通外科 浙江省湖州市 313200  
沈继荣, 湖州长兴国泰医院 浙江省湖州市 313100  
孙冰强, 主治医师, 主要从事普通外科的工作。  
作者贡献分布: 本研究由孙冰强与沈继荣共同完成; 孙冰强撰写文章。  
通讯作者: 沈继荣, 副主任医师, 313100, 浙江省湖州市长兴县迎宾大道498号, 湖州长兴国泰医院. 583039381@qq.com  
收稿日期: 2014-05-06 修回日期: 2014-06-02  
接受日期: 2014-06-03 在线出版日期: 2014-06-18

## Clinical effect of conventional choledochotomy vs fiber choledochoscopy in treatment of biliary calculi

Bing-Qiang Sun, Ji-Rong Shen

Bing-Qiang Sun, Department of General Surgery, the Third People's Hospital of Huzhou Deqing County, Huzhou 313200, Zhejiang Province, China  
Ji-Rong Shen, Changxing Guotai Hospital, Huzhou 313100, Zhejiang Province, China  
Correspondence to: Ji-Rong Shen, Associate Chief Physician, Changxing Guotai Hospital, 498 Yingbin Road, Changxing County, Huzhou 313100, Zhejiang Province, China. 583039381@qq.com  
Received: 2014-05-06 Revised: 2014-06-02  
Accepted: 2014-06-03 Published online: 2014-06-18

### Abstract

**AIM:** To compare the clinical efficacy and complications of conventional choledochotomy vs fiber choledochoscopy in the treatment of biliary calculi.

**METHODS:** Ninety patients with biliary calculi treated at our hospital from January 2008 to June 2013 were included in this study, of whom 40 received conventional choledochotomy (control group) and 50 received fiber choledochoscopy (observation group). The clinical efficacy and postoperative complications were compared between the two groups.

**RESULTS:** The surgical procedures were successful in all patients of the two groups. The amount of bleeding, anal exhaust time and

hospital stay time were significantly lower in the observation group than in the control group (123.56 mL ± 9.45 mL vs 210.14 mL ± 10.26 mL, 29.63 h ± 2.35 h vs 46.20 h ± 2.18 h, 9.41 d ± 1.17 d vs 13.93 d ± 1.64 d,  $P < 0.05$  for all). The rates of residual stones and recurrence were also significantly lower in the observation group than in the control group (2.00% vs 17.50%, 2.00% vs 15.00%,  $P < 0.05$  for both).

**CONCLUSION:** Fiber choledochoscopy has advantages over conventional choledochotomy in treating biliary calculi in terms of lower bleeding, postoperative exhaust time, hospitalization time as well as reduced rates of residual stones and recurrence.

© 2014 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

**Key Words:** Conventional choledochotomy; Fiber choledochoscopy; Biliary calculi

Sun BQ, Shen JR. Clinical effect of conventional choledochotomy vs fiber choledochoscopy in treatment of biliary calculi. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(17): 2473-2476 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/2473.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i17.2473>

### 摘要

**目的:** 探讨常规胆道探查术与纤维胆道镜治疗胆道结石的临床治疗效果, 为临床提供参考依据。

**方法:** 选择2008-01/2013-06我院收治的胆道结石患者90例, 其中40例患者接受常规胆道探查术, 为对照组; 50例应用纤维胆道镜, 为观察组。观察两组患者手术基本情况及术后并发症。

**结果:** 两组患者手术均获成功, 观察组出血量、肛门排气时间和住院时间分别为123.56 mL ± 9.45 mL、29.63 h ± 2.35 h和9.41 d ± 1.17 d, 均低于对照组210.14 mL ± 10.26 mL、46.20

### 背景资料

胆道结石是胆道系统中最常见的疾病, 胆道探查术是诊断和治疗肝内外胆道结石的常规手术, 但术后胆管残石和再手术率较高。纤维胆道镜是随着纤维光学的发展而出现的一种诊断胆道疾病的新器械, 可在直视下观察胆管、肝管、处理病变, 对胆道疾病进行诊断, 并可了解病变的部位及性质, 是否有残余结石等, 并在降低手术残余结石发生率和术后处理残余结石方面发挥了很大作用。

### 同行评议者

王刚, 副研究员, 哈尔滨医科大学附属第一医院胰腺胆外科(普外二科)

## ■ 研发前沿

胆管术后残余结石是胆道手术较常见的并发症,纤维胆道镜的出现对胆道结石的诊治开辟了一条新的途径,特别是为治疗胆道手术后残余结石向前迈进了一大步,使患者避免了再次手术带来的痛苦及危险性。

$h \pm 2.18$  h和 $13.93$  d $\pm 1.64$ d,差异具有显著性( $P < 0.05$ );观察组残余结石率和结石复发率为 $2.00\%$ ( $1/50$ )和 $2.00\%$ ( $1/50$ ),均低于对照组 $17.50\%$ ( $7/40$ )和 $15.00\%$ ( $6/50$ ),两组差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。

**结论:**纤维胆道镜治疗胆道结石术中出血少、术后排气时间早、住院时间短等优点,术后胆管残石和复发率较低,疗效可靠。

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有。

**关键词:** 常规胆道探查术;纤维胆道镜;胆道结石

**核心提示:**本次调查结果显示观察组出血量、肛门排气时间和住院时间,且观察组残余结石率和结石复均低于对照组,差异具有显著性( $P < 0.05$ )。提示传统的胆道探查术容易引起胆管、胆道损伤、出血等并发症,术后残石率高。纤维胆道镜的应用可明显降低术后残石率和再手术率。

孙冰强, 沈继荣. 常规胆道探查术与纤维胆道镜治疗胆道结石的临床效果比较. 世界华人消化杂志 2014; 22(17): 2473-2476  
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/2473.asp>  
DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i17.2473>

## 0 引言

胆道结石是胆道系统中最常见的疾病,胆道探查术是诊断和治疗肝内外胆道结石的常规手术,但术后胆管残石和再手术率较高<sup>[1,2]</sup>。纤维胆道镜是随着纤维光学的发展而出现的一种诊断胆道疾病的新器械,可在直视下观察胆管、肝管、处理病变,对胆道疾病进行诊断,并可了解病变的部位及性质,是否有残余结石等,并在降低手术残余结石发生率和术后处理残余结石方面发挥了很大的作用<sup>[3-5]</sup>。为了解常规胆道探查术与纤维胆道镜治疗胆道结石临床效果,对两种治疗胆道结石患者进行观察和分析,为临床合理治疗提供依据和参考。

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 选择2008-01/2013-06我院收治的胆道结石患者90例,男性41例,女性49例,年龄35-69岁,平均年龄 $53.48$ 岁 $\pm 4.61$ 岁,平均病程 $5.92$ 年 $\pm 1.37$ 年。所有患者均经超声、CT或经内镜逆行胆胰管造影(endoscopic retrograde cholangiopancreatography, ERCP)确诊,胆囊结石32例、胆总管结石30例和肝内胆道结石患者26例。结石直径 $0.3-1.5$  cm,平均结石直径 $0.90$  cm $\pm 0.13$

cm。其中单发结石39例,多发结石51例,其中40例患者接受常规胆道探查术,为对照组,其中男性18例,女性22例,平均年龄 $52.93$ 岁 $\pm 6.04$ 岁,50例应用纤维胆道镜,为观察组,男性23例,女性27例,平均年龄 $54.01$ 岁 $\pm 6.22$ 岁,两组患者性别、年龄、结石等方面比较差异无显著性意义( $P > 0.05$ ),具有可比性。

**1.2 方法** 常规胆道探查术:行胆总管切开后,用传统器械探查并取石,依据术中探查情况,行肝总管切开取石或肝叶切除、肝表面切开取石,胆道探查后常规放置T形管引流。常规开腹后先行胆囊切除,解剖胆总管、穿刺确认后,缝支持线,切开胆总管,应用Richard-woif奥林巴斯软性胆道镜经胆总管切口进入,探查肝总管、左右肝管及分支,然后检查胆总管。发现有结石时用取石网篮取石,然后再探查各级胆管腔有无残余结石、扩张及狭窄,发现残石并确定其位置,直视下张开网篮取石,并观察黏膜表面有无充血、出血等,操作过程中,向胆道持续滴注生理盐水,充盈胆管腔保持视野清晰。主要观察指标为两组患者手术基本情况及手术时间、出血量、肛门排气时间和住院时间,并观察两组患者术后并发症<sup>[6-8]</sup>。

**统计学处理** 应用SPSS13.0数据统计软件分析数据,计数资料采用 $\chi^2$ 检验,计量资料采用 $\text{mean} \pm \text{SD}$ 表示,采用 $t$ 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 两组患者基本手术情况** 两组患者手术均获成功,无死亡病例。对照组中19例术中胆总管结石患者经胆道镜取净结石,肝内、外胆道结石10例患者经术中胆道镜取净结石,4例患者结石位于肝左外叶且合并肝内胆管狭窄,行肝左外叶切除术,7例患者于术后6-8 wk经胆道镜T管窦道取净结石。

**2.2 两组患者手术基本情况结果比较** 本次调查结果显示,观察组出血量、肛门排气时间和住院时间分别为 $123.56$  mL $\pm 9.45$  mL、 $29.63$  h $\pm 2.35$  h和 $9.41$  d $\pm 1.17$  d,均低于对照组 $210.14$  mL $\pm 10.26$  mL、 $46.20$  h $\pm 2.18$  h和 $13.93$  d $\pm 1.64$  d,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );两组手术时间结果比较,经统计学检验,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )(表1)。

**2.3 两组患者术后并发症结果比较** 本次调查结果显示,观察组残余结石率和结石复发率

表 1 两组患者手术基本情况结果比较 (mean ± SD)

分组	n	出血量(mL)	手术时间(min)	肛门排气时间(h)	住院时间(d)
对照组	40	210.14 ± 10.26	121.38 ± 11.47	46.20 ± 2.18	13.93 ± 1.64
观察组	50	123.56 ± 9.45 <sup>a</sup>	120.71 ± 10.36	29.63 ± 2.35 <sup>a</sup>	9.41 ± 1.17 <sup>a</sup>

<sup>a</sup>P<0.05 vs 对照组.

表 2 两组患者术后并发症结果比较 n(%)

分组	n	切口感染	残余结石	胆漏	结石复发
对照组	40	2(5.00)	7(17.50)	3(7.50)	6(15.00)
观察组	50	3(6.00) <sup>a</sup>	1(2.00) <sup>a</sup>	1(2.00)	1(2.00)

<sup>a</sup>P<0.05 vs 对照组.

为2.00%(1/50)和2.00%(1/50), 均低于对照组17.50%(7/40)和15.00%(6/50), 经统计学检验, 两组差异具有显著性(P<0.05); 两组切口感染和胆漏结果比较, 差异无显著性(P>0.05)(表2).

### 3 讨论

胆道结石是外科的常见疾病之一, 近年来胆道结石在临床上愈加常见, 传统的胆道探查术取石根据手术医生手感取石, 存在较大的盲目性和局限性, 可以引起漏诊, 或导致胆总管下端、十二指肠乳头壶腹部损伤或穿孔及结石残留<sup>[9,10]</sup>. 胆管术后残余结石是胆道手术较常见的并发症, 纤维胆道镜的出现对胆道结石的诊治开辟了一条新的途径, 特别是为治疗胆道手术后残余结石向前迈进了一大步, 使患者避免了再次手术带来的痛苦及危险性.

纤维胆道镜在直视下取石, 对胆总管下端或胆道口壶腹较大嵌顿性结石可以用取石钳钳碎后再利用取石网取出, 难取结石可扩张乳头部后用胆道镜将其推入十二指肠. 对小结石合并大量絮状物, 可加压冲洗使胆道净化后再套网取出成形结石<sup>[11,12]</sup>. 纤维胆道镜可选择多种路径置镜, 一般情况下, 进入二级肝内胆管, 使用超细纤维胆道镜可置入三级或以上肝内胆管, 镜下直接观察肝内外胆管病变情况, 了解胆管狭窄的程度和位置, 结石部位和直径, 同时可发现胆道蛔虫和肿瘤等疾病, 避免因盲目探查、取石所带来的漏诊、结石残存、胆道出血等. 纤维胆道镜在取石和碎石同时对狭窄的胆管进行扩张治疗, 降低胆管残余结石率及再手术率, 有文献报道, 术中使用纤维胆道镜残余结石率可

降至2%-4%<sup>[13-15]</sup>.

本次调查结果显示观察组出血量、肛门排气时间和住院时间, 且观察组残余结石率和结石复均低于对照组, 差异具有显著性(P<0.05). 提示传统的胆道探查术容易引起胆管、胆道损伤、出血等并发症, 术后残石率高. 纤维胆道镜的应用可明显降低术后残石率和再手术率. 主要由于纤维胆道镜镜身细软, 弯曲度大, 可直接插入肝内外胆管及其分支, 能够在胆道手术中或胆道术后(“T”管者中)窦道中直视下直接观察, 可明确结石的形态、大小、部位和数量, 胆道内肿瘤或赘生物可直接钳取活检. 因此, 诊断价值居第1位. 因此, 可根据检查结果术中可以最终确定合适的手术方式, 减少手术时间. 并进行冲洗、取石、止血、造影、取活检等, 对发现的残石经网篮等及时处理去除, 清除结石时需要耐心、有序, 较大易取的结石用取石网篮套取, 较小不易套取的结石可用高压冲洗排出, 嵌顿于胆道内的结石用咬石钳碎后用取石网篮取出, 对胆管内壁的损伤小, 从而减少了后期胆管的炎性狭窄. 文献报道纤维胆道镜治疗不仅可降低胆管残石发生率, 又能避免胆总管切开探查、T管引流所引起的并发症<sup>[16]</sup>.

总之, 纤维胆道镜可用于术中及术后肝内胆管取石治疗, 具有患者痛苦小, 并发症少等优点, 取石成功率较高, 能够降低胆道残石率及术后复发率, 是胆道内肿瘤或赘生物早期诊断的一种操作简单、安全、有效的方法.

### 4 参考文献

1 黄健, 王宁, 王彦铭, 唐和平, 王雨龙. 腹腔镜、胆道镜

### ■ 相关报道

纤维胆道镜在取石和碎石同时对狭窄的胆管进行扩张治疗, 降低胆管残余结石率及再手术率. 有文献报道, 术中使用纤维胆道镜残余结石率可降至2%-4%.



### ■同行评价

本研究选题一般, 结论准确, 作为基层医院医师参与研究值得鼓励。

- 联合经胆囊管行胆道探查术的临床研究. 中国医药导报 2011; 8: 163-165
- 2 Koc B, Karahan S, Adas G, Tutal F, Guven H, Ozsoy A. Comparison of laparoscopic common bile duct exploration and endoscopic retrograde cholangiopancreatography plus laparoscopic cholecystectomy for choledocholithiasis: a prospective randomized study. *Am J Surg* 2013; 206: 457-463 [PMID: 23871320 DOI: 10.1016/j.amjsurg.2013.02.004]
  - 3 李其焕, 王群伟. 腹腔镜联合纤维胆道镜治疗胆囊结石合并胆总管结石172例临床分析. 中国现代手术学杂志 2010, 14: 99-100
  - 4 王忠振. 胆道探查术中及术后纤维胆道镜应用的评价. 中国普外基础与临床杂志 2010; 17: 849-850
  - 5 操海舟, 孙振芝, 李少伟, 杨晓波. 腹腔镜辅助胆道镜保胆取石55例临床分析. 中国医药导报 2013; 10: 149-150
  - 6 Stevens T. Role of endoscopic ultrasonography in the diagnosis of acute and chronic pancreatitis. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2013; 23: 735-747 [PMID: 24079787 DOI: 10.1016/j.giec.2013.06.001]
  - 7 陈盛, 郑江华, 区应亮, 陈伟, 江寅, 简志祥, 王卫东. 两种微创方式治疗胆囊结石合并胆总管结石的临床疗效比较. 中国普外基础与临床杂志 2012; 19: 1213-1217
  - 8 Wybourn CA, Kitsis RM, Baker TA, Degner B, Sarker S, Luchette FA. Laparoscopic cholecystectomy for biliary dyskinesia: Which patients have long term benefit? *Surgery* 2013; 154: 761-767; discussion 761-767 [PMID: 24074413 DOI: 10.1016/j.surg.2013.04.044]
  - 9 王行雁, 徐智, 王立新, 侯纯升, 凌晓锋, 修典荣. 胆囊结石合并胆总管结石的外科微创治疗. 中国微创外科杂志 2012; 12: 515-517
  - 10 Nychytaïlo Mlu, Zahriichuk MS, Bulyk II, Masiuk IuI, Homan AV, Kondratiuk VA. [Simultant laparoscopic operations for biliary calculi disease and hernia of the anterior abdominal wall]. *Klin Khir* 2013; (5): 21-23 [PMID: 23888803]
  - 11 曹建华, 苏文智. 胆道术中术后应用纤维胆道镜152例分析. 宁夏医学杂志 2004; 26: 564-565
  - 12 Chen XM, Zhang Y, Cai HH, Sun DL, Liu SY, Duan YF, Yang C, Jiang Y, Wu HR. Transcystic approach with micro-incision of the cystic duct and its confluence part in laparoscopic common bile duct exploration. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2013; 23: 977-981 [PMID: 24138388 DOI: 10.1089/lap.2013.0309]
  - 13 Fujimoto A, Osuga Y, Sakurabashi A, Hisatomi S, Kaneko J, Hasegawa K, Yano T, Kokudo N, Kozuma S. Laparoendoscopic single-site concomitant surgery for gallstones and a giant ovarian teratoma. *Asian J Endosc Surg* 2013; 6: 223-225 [PMID: 23879416 DOI: 10.1111/ases.12019]
  - 14 董剑宏. 纤维胆道镜的临床应用(附96例报告). 中国内镜杂志 2002; 8: 92
  - 15 张海涛. 纤维胆道镜在胆总管探查术中应用127例临床分析. 中国实用医药 2013; 8: 62-63
  - 16 谢金敏, 高毅, 师龙生, 唐增杰. 胆道探查术中及术后纤维胆道镜的应用体会. 肝胆胰外科杂志 2003; 15: 250-251

编辑 田滢 电编 鲁亚静



# CT引导下的经皮穿刺引流术治疗内镜后胰腺炎继发胰周脓肿16例

王帅, 秦鸣放, 郝文立

王帅, 秦鸣放, 天津市南开医院微创外科中心 天津市 300100  
郝文立, 天津中医药研究院附属医院普外科 天津市 300021  
王帅, 住院医师, 主要从事腹部微创外科的研究。  
作者贡献分布: 本研究由王帅搜集资料; 王帅与郝文立负责完成; 秦鸣放指导。  
通讯作者: 秦鸣放, 主任医师, 300100, 天津市南开区长江道6号, 天津市南开医院微创外科中心. tjws08@163.com  
收稿日期: 2014-03-03 修回日期: 2014-04-16  
接受日期: 2014-04-20 在线出版日期: 2014-06-18

## CT-guided percutaneous catheter drainage for treatment of pancreatic abscess after post-ERCP pancreatitis

Shuai Wang, Ming-Fang Qin, Wen-Li Hao

Shuai Wang, Ming-Fang Qin, Department of Minimally Invasive Surgery, Tianjin Nankai Hospital, Tianjin 300100, China  
Wen-Li Hao, Department of General Surgery, Affiliated Hospital of Tianjin Academy of TCM, Tianjin 300021, China  
Correspondence to: Ming-Fang Qin, Chief Physician, Department of Minimally Invasive Surgery, Tianjin Nankai Hospital, 6 Changjiang Road, Nankai District, Tianjin 300100, China. tjws08@163.com  
Received: 2014-03-03 Revised: 2014-04-16  
Accepted: 2014-04-20 Published online: 2014-06-18

### Abstract

**AIM:** To evaluate the feasibility and effectiveness of CT-guided percutaneous catheter drainage for treatment of pancreatic abscess after post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) pancreatitis.

**METHODS:** Sixteen patients underwent CT-guided percutaneous catheter drainage for pancreatic abscess after post-ERCP pancreatitis at our hospital from January 2006 to May 2013. All of them received 24 h continuous irrigation through the catheter.

**RESULTS:** CT-guided percutaneous catheter drainage was successful in all patients, and they all recovered. No death occurred, and no

surgery was required. The average number of punctures was 1.88, and the mean time of catheter placement was 24.12 d.

**CONCLUSION:** CT-guided percutaneous catheter drainage is minimally invasive, safe and highly effective in the treatment of pancreatic abscess after post-ERCP pancreatitis. However, it is just a complementary therapy and cannot replace the surgical treatment completely.

© 2014 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

**Key Words:** Post-ERCP pancreatitis; Pancreatic abscess; CT; Percutaneous catheter drainage

Wang S, Qin MF, Hao WL. CT-guided percutaneous catheter drainage for treatment of pancreatic abscess after post- ERCP pancreatitis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(17): 2477-2480 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/2477.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i17.2477>

### 摘要

**目的:** 评价电子计算机X射线断层扫描技术(electronic computer X-ray tomography technique, CT)引导下的穿刺引流术治疗内镜后胰腺炎(post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis, PEP)继发胰周脓肿的可行性和有效性。

**方法:** 选择2006-01/2013-05我科因胆总管结石行内镜治疗出现术后PEP继发胰周脓肿的16例患者, 在CT引导下的行穿刺引流术并放置引流管, 同时给与24 h持续冲洗治疗。

**结果:** 16例患者愈后良好, 无死亡或外科手术病例。平均穿刺次数为1.88次, 平均带管时间为24.12 d。

**结论:** CT引导下的穿刺引流术治疗PEP继发胰周脓肿是有效和可行的, 可以减少术后并发症的发生率, 提高患者的生活质量。但是不能完

### ■背景资料

内镜下逆行胰胆管造影术(endoscopic retrograde cholangiopancreatography, ERCP)被广泛应用于胆道和胰腺外科多种疾病的诊断和治疗中, 但是内镜后胰腺炎仍是ERCP后的主要并发症, 如果不能早期有效地阻止内镜后胰腺炎(post-ERCP pancreatitis, PEP)的发展, 势必会继发胰腺坏死和胰腺周围感染, 形成胰腺脓肿, 增加患者的死亡率。但是外科手术却存在手术创伤大、清创面积大, 而且不能多次操作的局限, 加之患者往往长期处于感染和慢性消耗状态, 难以承受手术打击, 甚至会导致患者死亡。因此, 影像学指导下的微创治疗观念逐渐被广大外科医生所接受。

### ■同行评议者

薛东波, 教授, 哈尔滨医科大学附属第一医院

### ■应用要点

本文采用电子计算机X射线断层扫描技术(electronic computer X-ray tomography technique, CT)引导下的穿刺引流术治疗因胆总管结石行内镜治疗出现PEP并继发胰周脓肿的16例患者,取得良好的治疗效果,可以减少术后并发症的发生率,同时提高患者的生活质量,并且符合“损伤控制”的理论。

全作为外科手术的替代治疗,手术时机的把握仍然非常重要。

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有。

**关键词:** 内镜后胰腺炎; 胰腺脓肿; CT; 穿刺引流术

**核心提示:** 采用电子计算机X射线断层扫描技术引导下的穿刺引流术治疗内镜后胰腺炎(post-ERCP pancreatitis)继发胰周脓肿的患者具有创伤小,可重复,操作性强,手术风险低,患者术后恢复快,并发症少等优势,能够有效地提高患者的生活质量,同时符合“损伤控制”的理论。

王帅, 秦鸣放, 郝文章. CT引导下的经皮穿刺引流术治疗内镜后胰腺炎继发胰周脓肿16例. 世界华人消化杂志 2014; 22(17): 2477-2480 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/2477.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i17.2477>

## 0 引言

内镜下逆行胰胆管造影术(endoscopic retrograde cholangiopancreatography, ERCP)被广泛应用于胆道和胰腺外科多种疾病的诊断和治疗中. 随着技术的发展,与ERCP相关内容,如内镜下乳头括约肌切开术(endoscopic sphincterotomy)、经内镜胆管内引流术(endoscopic retrograde biliary drainage)、经内镜鼻胆管外引流术(endoscopic retrograde biliary drainage)、经内镜胰管引流术(endoscopic retrograde pancreatodrainage)、经内镜金属支架置入术(endoscopic metal biliary endoprosthesis)、球囊扩张等,也日渐成熟和丰富. 虽然腹部超声、磁共振胰胆管造影术(magnetic resonance cholangiopancreatography)、电子计算机X射线断层扫描技术(electronic computer X-ray tomography technique, CT)、强化CT等无创检查技术可部分替代诊断性ERCP,但是治疗性ERCP在胆汁的收集、胰胆管组织的活检、Oddi括约肌功能测定、胰管造影、支架植入等方面仍有着不可替代的作用. 但无论是诊断性还是治疗性ERCP均为有创性技术,具有一定的并发症发生率. 综合各家报道,目前认为内镜后胰腺炎(post-ERCP pancreatitis, PEP)是内镜术后最常见的并发症<sup>[1]</sup>,部分患者会发展成为重型胰腺炎,甚至需要外科介入或手术的干预. 针对于内镜后急性重型胰腺炎继发胰腺脓肿的患者,由于外科手术创伤大、恢复慢的缺点已逐渐被部分微创治疗所替代,其中包

括超声或者CT引导下的穿刺引流术. 总结我科2006-01/2013-05通过CT引导下穿刺引流术治疗内镜后胰腺炎继发胰周感染的16例病例,取得良好的治疗效果,现报告如下。

## 1 材料和方法

1.1 材料 本组患者16例,男性6例,女性10例. 年龄31-62岁,平均42.1岁,均为PEP伴有胰腺脓肿的患者,诊断标准均符合重症急性胰腺炎诊治指南<sup>[2]</sup>.

### 1.2 方法

1.2.1 手术: 患者术前常规行血常规、凝血功能及生化检查对全身情况进行评估. 穿刺仰卧位或者侧卧位. 常规CT扫描定位,明确腹腔内部情况,确定穿刺引流的部位及周围解剖关系. 可考虑采用薄层扫描(2 mm),以便于选择最佳穿刺层面、进针点、穿刺角度和深度. 常规消毒、铺巾,局麻满意后,避开重要脏器,穿刺进入脓肿,置入导丝后沿导丝用扩张器逐步扩张,最后置入穿刺引流管. 一般根据脓肿的大小或数量放置多根引流管,以便形成冲洗回路。

1.2.2 术后处理: 置管成功后进行24 h连续滴注冲洗,每4 h采用20 mL注射器手动脉冲式抽吸,避免脱落坏死组织堵塞引流管. 每天记录冲洗的出入量,每3 d评价1次血常规和生化指标. 3-7 d复查1次彩超,明确脓腔的变化情况,如发现腹腔残余脓肿,立即在CT引导下再次行穿刺治疗。

1.2.3 拔管标准: (1)体温正常; (2)查体无阳性体征; (3)血常规正常; (4)超声或CT证实脓肿消失; (5)引流量减少且连续3 d小于10 mL,性质为清亮渗出液。

## 2 结果

16例患者共引流28次. 1例引流管出血,考虑为胃十二指肠血管分支出血,行血管栓塞治疗. 1例因脓肿压迫不能进食而放置肠内营养管. 8例穿刺 $\geq 2$ 次,平均1.88次. 带管时间11-47 d,平均24.12 d. 无再次手术或者死亡病例。

## 3 讨论

PEP是ERCP术后常见的并发症<sup>[3]</sup>,一般患者的发生率在1%-10%,但是伴有危险因素的患者,其发生率会超过20%<sup>[4-6]</sup>. Maranki<sup>[7]</sup>将内镜后胰腺炎的危险因素分为3类,分别是: (1)患者相关的危险因素,包括性别、年龄、可能存在的Oddi

括约肌的功能紊乱等; (2)操作相关的危险因素, 包括反复插管、胰管显影、不伴有胆管括约肌切开的胰管括约肌切开; (3)操作者的水平和经验. 其中胰管显影被认为是PEP的重要的独立危险因素<sup>[8,9]</sup>. 如果不能早期有效地阻止PEP的发展, 势必会继发胰腺坏死和胰腺周围感染, 形成胰腺脓肿, 增加患者的死亡率. 针对于胰腺周围脓肿, 过去通常会采用外科开腹手术方法清除感染坏死组织, 其主要目的就是开放引流、减少毒素吸收和清除坏死组织. 但是外科手术却存在手术创伤大、清创面积大, 且不能多次操作的局限, 加之患者往往长期处于感染和慢性消耗状态, 难以承受手术打击, 甚至会导致患者死亡. 因此, 影像学指导下的微创治疗观念逐渐被广大外科医生所接受<sup>[10]</sup>. 目前多项临床研究发现, 微创治疗方式在治愈率、降低死亡率方面均有明显的优势<sup>[11,12]</sup>. 我国的徐东升<sup>[13]</sup>也在2009年提出了微创化的治疗原则, 即采用“创伤递进式”的外科干预方式治疗腹腔脓肿, 取得了良好的治疗效果. 目前常见的影像学引导方法主要包括超声、CT、腹腔镜和内镜(包括超声内镜)等. 后两种技术要求较高, 目前仅限于部分医院开展. 由于CT引导下的经皮穿刺置管引流的方法不会像超声一样存在肠道气体干扰的局限性而逐渐成为脓肿穿刺的首选.

一般情况下, PEP患者如果出现感染征象或者出现胃肠功能障碍, 就要考虑到存在胰腺及周围感染的可能, 此过程一般符合急性胰腺炎的发病规律, 多在PEP发病后的2-4 wk出现, 可考虑行强化CT进一步确诊. 如果胰周脓肿一旦明确, 应及时采取外科介入治疗. 此时包裹局限的感染病灶容易通过一次引流奏效. 我科的16例患者, 穿刺时间均选择在发病后的3-5 wk, 主要考虑到: (1)液体局限, 脓肿壁形成, 易于穿刺和冲洗; (2)经CT证实坏死灶已经液化相对完全, 有利于充分引流; (3)患者度过急性炎症期的打击, 内部稳态建立, 有利于术后恢复.

另外, 选择何种粗细的引流管目前尚没有统一的标准. 早在1998年, Freeny<sup>[14]</sup>就报道了34例采用28 Fr粗细的引流管治疗急性坏死性胰腺炎. van Baal等<sup>[11]</sup>和Fotoohi等<sup>[15]</sup>认为8-28 Fr的引流管径都是可以接受的. 我们选择的管径为10-14 Fr, 主要考虑到较粗的引流管会加重患者术后的疼痛, 不利于固定且增加出血的风险. 另外, 我们一般会同时放置多根, 形成冲洗回路, 术后给予

24 h的持续滴注冲洗, 从而保证坏死组织能够及时的排出体外, 同时减少穿刺管堵塞的机会. 即使如此, 早期大块坏死组织的脱落仍会不断造成引流管的堵塞, 因此需要及时采用导丝通管, 或者采用逐级扩张方法, 更换较粗的引流管.

对于是否在冲洗液中使用抗生素的问题目前尚无定论, 但是我们认为一旦冲洗通路建立, 随着脓性坏死组织的排出, 感染自然能够得到控制, 反而长期使用抗生素会导致耐药菌和真菌感染的出现, 增加治疗的难度. 虽然CT引导下的穿刺引流置管符合“损伤控制”的理论, 即早期先行穿刺引流, 以缓解严重感染症状, 改善全身情况, 为进一步确定性治疗创造条件. 但是如何握好适应证, 正确的应用这项技术, 仍需要进一步探讨. 尽管穿刺引流与传统开腹手术相比具有极大的优越性, 但其仅能作为外科手术的替代治疗, 而不能完全取代外科手术, 就像Prochazka<sup>[12]</sup>所认为, 穿刺引流可避免科干预但并不妨碍后续的必要时外科干预. 因此, 我们认为手术时机的把握仍然非常重要.

#### 4 参考文献

- 1 Kerr SE, Kahaleh M, LeGallo RD, Stelow EB. Death after endoscopic retrograde cholangiopancreatography: findings at autopsy. *Hum Pathol* 2010; 41: 1138-1144 [PMID: 20381117 DOI: 10.1016/j.humpath.2010.01.009]
- 2 Group of Pancreas Surgery, Chinese Society of Surgery, Chinese Medical Association. [The guideline of diagnosis and treatment of severe acute pancreatitis]. *Zhonghua Waikē Zazhi* 2007; 45: 727-729 [PMID: 17825190]
- 3 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 DOI: 10.3748/wjg.v18.i34.4635]
- 4 Fogel EL, Eversman D, Jamidar P, Sherman S, Lehman GA. Sphincter of Oddi dysfunction: pancreaticobiliary sphincterotomy with pancreatic stent placement has a lower rate of pancreatitis than biliary sphincterotomy alone. *Endoscopy* 2002; 34: 280-285 [PMID: 11932782 DOI: 10.1055/s-2002-23629]
- 5 Sotoudehmanesh R, Khatibian M, Kolahdoozan S, Ainechi S, Malboosbaf R, Nouraie M. Indomethacin may reduce the incidence and severity of acute pancreatitis after ERCP. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 978-983 [PMID: 17355281 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2007.01165.x]
- 6 Wagh MS, Sherman S. Indomethacin for post-ERCP pancreatitis prophylaxis: another attempt at the Holy Grail. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 984-986 [PMID: 17489783 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2007.01163.x]
- 7 Maranki J, Yeaton P. Prevention of post-ERCP pancreatitis. *Curr Gastroenterol Rep* 2013; 15: 352 [PMID:

■同行评价  
本文学术价值较高, 对临床具有一定指导意义.

- 24193373 DOI: 10.1007/s11894-013-0352-2]
- 8 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 DOI: 10.1016/j.gie.2006.10.021]
- 9 张春, 王立新, 徐智, 侯纯升, 凌晓峰, 周孝思. 内镜下逆行胰胆管造影后胰腺炎危险因素的多因素分析. *中国内镜杂志* 2010; 16: 564-567
- 10 童智慧, 李维勤, 虞文魁, 王新颖, 叶向红, 聂珪, 柯路, 徐晓帆, 鲁俊, 倪海滨, 孙加奎, 李宁, 黎介寿. 经皮穿刺置管引流与直接开腹手术引流治疗胰腺坏死组织感染的疗效比较. *中华外科杂志* 2010; 48: 1387-1391
- 11 van Baal MC, van Santvoort HC, Bollen TL, Bakker OJ, Besselink MG, Gooszen HG. Systematic review of percutaneous catheter drainage as primary treatment for necrotizing pancreatitis. *Br J Surg* 2011; 98: 18-27 [PMID: 21136562 DOI: 10.1002/bjs.7304]
- 12 Prochazka V, Al-Eryani S, Herman M. Endoscopic treatment of multiple pancreatic abscesses case report and review of the literature. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* 2009; 153: 27-30 [PMID: 19365522 DOI: 10.5507/bp.2009.004]
- 13 徐东升, 孙备, 姜洪池, 张羽, 杨秀华, 李军, 王秀云, 孟庆辉, 刘杰, 武林枫. 超声引导下经皮穿刺置管引流在重症急性胰腺炎治疗中的应用. *中华肝胆外科杂志* 2009; 15: 173-175
- 14 Freeny PC, Hauptmann E, Althaus SJ, Traverso LW, Sinanan M. Percutaneous CT-guided catheter drainage of infected acute necrotizing pancreatitis: techniques and results. *AJR Am J Roentgenol* 1998; 170: 969-975 [PMID: 9530046 DOI: 10.2214/ajr.170.4.9530046]
- 15 Fotoohi M, D'Agostino HB, Wollman B, Chon K, Shahrokni S, vanSonnenberg E. Persistent pancreatic fluid collections: role of cause and severity of pancreatitis. *Radiology* 1999; 213: 573-578 [PMID: 10551244 DOI: 10.1148/radiology.213.2.r99nv19573]

编辑 田滢 电编 都珍珠



# 新生儿胃肠穿孔的主要死亡原因

张艳丽, 汪天英, 胡安丽

张艳丽, 温州医科大学附属第三医院儿科 浙江省瑞安市 325200  
汪天英, 上海中医药大学 上海市浦东新区三林社区卫生服  
务中心全科医学 上海市 200124  
胡安丽, 安徽医科大学第四附属医院统计室 安徽省合肥市  
230000  
张艳丽, 主治医师, 主要从事儿童保健的研究。  
上海市浦东新区卫生系统优秀青年医学人才培养计划基金  
资助项目, No. PWRq2011-37  
上海市青年医师培养基金资助项目, No. 2012-114  
浙江省瑞安市科技局基金资助项目, No. 201204029  
作者贡献分布: 张艳丽负责论文写作; 汪天英负责论文写作与审  
查; 胡安丽负责数据统计。  
通讯作者: 汪天英, 主治医师, 200124, 上海市浦东新区三林路  
375号, 上海中医药大学, 上海市浦东新区三林社区卫生服  
务中心全科医学. yktjw2008@163.com  
收稿日期: 2014-05-14 修回日期: 2014-06-02  
接受日期: 2014-06-03 在线出版日期: 2014-06-18

## Neonatal gastric perforation: Etiology and causes of death

Yan-Li Zhang, Tian-Ying Wang, An-Li Hu

Yan-Li Zhang, Department of Pediatrics, the Third Affiliated  
Hospital of Wenzhou Medical University, Ruian 325200,  
Zhejiang Province, China  
Tian-Ying Wang, Shanghai University of Traditional Chi-  
nese Medicine, Shanghai Pudong New Area Sanlin Com-  
munity Health Service Center Family Medicine, Shanghai  
200124, China  
An-Li Hu, Department of Statistics, the Fourth Affiliated  
Hospital of Medical University of Anhui, Hefei 230000,  
Anhui Province, China  
Supported by: the Training Program for Outstanding  
Young Medical Talents in Pudong New Area, Shanghai, No.  
PWRq2011-37; the Shanghai City Youth Physician Training  
Project, No. 2012-114; the Zhejiang Province Bureau of Ruian  
City Science and Technology Funding, No. 201204029  
Correspondence to: Tian-Ying Wang, Attending Phy-  
sician, Shanghai University of Traditional Chinese  
Medicine, Shanghai Pudong New Area Sanlin Community  
Health Service Center Family Medicine, 375 Sanlin Road,  
Pudong Xinqu, Shanghai 200124,  
China. yktjw2008@163.com  
Received: 2014-05-14 Revised: 2014-06-02  
Accepted: 2014-06-03 Published online: 2014-06-18

## Abstract

**AIM:** To explore the etiology and causes of death in neonatal gastric perforation.

**METHODS:** Clinical data for 104 children with neonatal gastrointestinal perforation treated at our hospital from March 2012 to September 2013

were analyzed retrospectively. The causes of the disease and death, treatment methods and prognostic factors were analyzed.

**RESULTS:** The mean onset age was 7.7 d  $\pm$  1.1 d. The main causes of the disease were necrotizing enterocolitis and gastric muscular wall defect. Compared with full-term infants, the incidence of preterm shock, difficulty breathing, DIC and hypoactive bowel sounds was significantly higher in premature infants ( $P < 0.05$ ). The main causes of the disease were gastric muscular wall defect (65.85%) and necrotizing enterocolitis (19.51%) in premature infants, and gastric muscular wall defect (20.63%), necrotizing enterocolitis (12.70%) and congenital megacolon (12.70%) in full-term infants. There were 25 (24.04%) cases of postoperative death, including 13 (31.71%) cases in the premature group and 12 (19.05%) cases in the full-term group. There was a significant difference in the rate of death between the two groups ( $\chi^2 = 4.232, P = 0.040$ ). The main causes of death were sepsis (11 cases, 10.58%) and infection (7 cases, 6.73%).

**CONCLUSION:** Sepsis and infection are the main causes of death in children with neonatal gastric perforation. Early diagnosis and treatment can significantly improve the prognosis.

© 2014 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

**Key Words:** Gastrointestinal perforation; Newborn; Clinical characteristics; Prognosis

Zhang YL, Wang TY, Hu AL. Neonatal gastric perforation: Etiology and causes of death. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(17): 2481-2485 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/2481.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i17.2481>

## 摘要

**目的:** 探讨新生儿胃肠穿孔的特点以及预后的影响因素。

**方法:** 回顾性分析2012-03/2013-09我院收治的104例新生儿胃肠穿孔病例的临床资料, 对患

## ■背景资料

新生儿胃肠穿孔为小儿外科急腹症, 一般发病于新生儿出生1 wk内。虽然近年来因新生儿外科及麻醉技术的发展, 该病死亡率已有显著下降, 但是依然严重威胁新生儿的生命健康。

## ■同行评议者

崔清波, 副教授, 副主任医师, 哈尔滨医科大学附属第二医院儿外科

### ■ 研究前沿

对于高度怀疑胃肠穿孔的患儿,需要定期对腹部行X线检查,一旦发现腹腔游离气体可以认为是穿孔。

儿的发病原因、死亡原因、治疗方法和预后因素进行分析。

**结果:** 患儿发病日龄  $7.7 \text{ d} \pm 1.1 \text{ d}$ ; 发病原因主要有坏死性小肠结肠炎、胃壁肌层缺损等。与足月儿相比,早产儿休克、呼吸困难、弥散性血管内凝血(disseminated intravascular coagulation, DIC)和肠鸣音减弱发生率更高,两组间相比差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。导致早产儿发病原因主要有胃壁肌层缺损(65.85%)、坏死性小肠结肠炎(19.51%); 导致足月儿发病原因主要有胃壁肌层缺损(20.63%)、坏死性小肠结肠炎(12.70%)和先天性巨结肠(12.70%)等。术后患儿中死亡25例,为24.04%,其中早产组死亡13例,占31.71%,足月组死亡12例,占19.05%,两组相比差异具有统计学意义( $\chi^2 = 4.232, P = 0.040$ ); 死亡原因主要为败血症(11例, 10.58%), 其次为感染(7例, 6.73%)。

**结论:** 败血症和感染是新生儿胃肠穿孔的主要死亡原因,早期诊断治疗可以显著提高患儿的预后。

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有。

**关键词:** 胃肠穿孔; 新生儿; 临床特点; 预后

**核心提示:** 本研究中简单修补缝合35例, I期切除吻合38例, 肠造瘘28例, 腹腔引流3例, 取得较好的疗效。早产组死亡13例, 占31.71%, 足月组死亡12例, 占19.05%, 死亡原因主要为败血症, 其次为感染; 因此在围手术期控制感染时降低死亡率的主要手段。

张艳丽, 汪天英, 胡安丽. 新生儿胃肠穿孔的主要死亡原因. 世界华人消化杂志 2014; 22(17): 2481-2485 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/2481.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i17.2481>

## 0 引言

新生儿胃肠穿孔(neonatal gastric perforation)为小儿外科急腹症,一般发病于新生儿出生1 wk内<sup>[1-3]</sup>。虽然近年来因新生儿外科及麻醉技术的发展,该病死亡率已有显著下降,但是依然严重威胁新生儿的生命健康。大量报道<sup>[4,5]</sup>称术后存活率与患儿的体质量和及时的诊断有直接关系。赵萍等<sup>[6]</sup>报道胃穿孔12 h内进行手术者存活率45%,超过12 h则存活率为25%,提示早期诊断及手术治疗的重要性。为了提高对本病的认识,本

文对我院收治的100余例胃肠穿孔的新生儿临床表现、发病原因以及预后进行分析,以期为临床治疗提供依据,现报道如下。

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 回顾性分析2012-03/2013-09我院收治的104例新生儿胃肠穿孔病例的临床资料,男71例,女33例;胎龄32-43 wk,平均 $37.1 \text{ wk} \pm 4.2 \text{ wk}$ ;出生时体质量1.2-4.7 kg,平均 $2.9 \text{ kg} \pm 1.1 \text{ kg}$ 。按照新生儿胎龄将104例患儿分为早产组(胎龄 $< 37 \text{ wk}$ )41例和足月组63例。

### 1.2 方法

**1.2.1 诊疗:** 所有患儿治疗方法以手术为主,术前行腹部X线常规检查,根据穿孔部位、腹膜炎和肠坏死程度、肠管功能选择具体手术方法。术后给予患儿营养支持治疗,并按照药敏试验选择合理抗生素治疗;术后常规病理检查。

**1.2.2 分析:** 回顾性分析104例患儿的临床资料、治疗和预后,并比较早产组和足月组发病原因、临床表现发生率。

**统计学处理** 采用SPSS17.0统计学软件进行检验,率的比较采用 $\chi^2$ 检验,  $\alpha = 0.05, P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 104例患儿临床表现** 患儿发病日龄 $1-21 \text{ d}$ ,平均 $7.7 \text{ d} \pm 1.1 \text{ d}$ ; 患儿临床表现为腹胀、便血、呕吐和呼吸困难等; 严重时有血小板和白细胞计数异常、心率加快、发热等感染性症状; 经X线检查有86例(82.69%)出现腹腔游离气体; 本组患儿中死亡25例(24.04%)(表1)。

**2.2 早产组和足月组临床表现发生率比较** 所有患儿均有腹胀发生,其中50%以上患儿伴有呕吐症状; 而肠鸣音减弱、腹壁静脉曲张是新生儿胃肠穿孔的主要体征; 与足月儿相比,早产儿休克、呼吸困难、DIC和肠鸣音减弱发生率更高,两组间相比差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )(表2)。

**2.3 早产组和足月组发病原因比较** 导致早产儿发病原因主要有胃壁肌层缺损(65.85%)、坏死性小肠结肠炎(19.51%); 导致足月儿发病原因主要有胃壁肌层缺损(20.63%)、坏死性小肠结肠炎(12.70%)和先天性巨结肠(12.70%)等(表3)。

**2.4 治疗与预后** 所有患儿均行手术治疗,其中简单修补缝合35例, I期切除吻合38例, 肠造瘘28例, 腹腔引流3例。术前所有患儿均禁食、胃肠减压、常规抗生素预防,必要时给予机械通气和气

表 1 104例患儿临床资料  $n(\%)$ 

发病原因	发病率 $n(\%)$	穿孔部位 $n$			死亡 $n(\%)$
		小肠	结肠	胃	
$n$		62	42	21	
坏死性小肠结肠炎	35(33.65)	23	12	0	7(6.74)
胃壁肌层缺损	21(20.19)	0	0	21	4(3.85)
特发性穿孔	11(10.58)	7	4	0	4(3.85)
先天性巨结肠	10(9.62)	4	6	0	3(2.88)
胎粪性腹膜炎	7(6.73)	7	0	0	2(1.92)
Meckel憩室	5(4.81)	5	0	0	2(1.92)
肛门直肠畸形	5(4.81)	0	5	0	2(1.92)
肠壁肌层缺损	4(3.85)	1	3	0	1(0.96)
肠扭转	3(2.88)	2	1	0	0
嵌顿性腹股沟疝	2(1.92)	1	1	0	0
肠闭锁	1(0.96)	1	0	0	0
合计	104(100)	51	32	21	25(24.04)

## ■同行评价

本文选题紧密结合临床, 结果客观, 具有一定临床参考价值。

表 2 早产组和足月组临床表现发生率比较  $n(\%)$ 

临床表现	早产组	足月组	$\chi^2$ 值	$P$ 值
$n$	41	63		
呕吐	22(53.66)	41(65.08)	2.703	0.100
休克	26(63.41)	11(17.46)	43.832	0.000
呼吸困难	15(36.59)	7(11.11)	17.874	0.000
弥散性血管内凝血(DIC)	13(31.71)	4(6.35)	20.869	0.000
肠鸣音减弱	28(68.29)	33(52.38)	5.289	0.021
腹壁静脉曲张	20(48.78)	38(60.31)	2.681	0.102

表 3 早产组和足月组发病原因比较  $n(\%)$ 

发病原因	早产组	足月组	$\chi^2$ 值	$P$ 值
$n$	41	63		
胃壁肌层缺损	27(65.85)	8(12.70)	59.223	0.000
坏死性小肠结肠炎	8(19.51)	13(20.63)	0.039	0.843
特发性穿孔	4(9.76)	7(11.11)	0.098	0.755
先天性巨结肠	2(4.88)	8(12.70)	3.814	0.051
胎粪性腹膜炎	1(2.44)	6(9.52)	4.578	0.035
Meckel憩室	2(4.88)	3(4.76)	0.002	0.968
肛门直肠畸形	1(2.44)	4(6.35)	1.819	0.177
肠壁肌层缺损	1(2.44)	4(6.35)	1.819	0.177
肠扭转	1(2.44)	2(3.17)	0.098	0.755
嵌顿性腹股沟疝	0	2(3.17)	3.221	0.073
肠闭锁	0	1(1.59)	1.603	0.206

管插管等; 若患儿禁食超过3 d则给予肠外营养治疗. 其中早产组存活患儿术后开奶时间 $11.5 \text{ d} \pm 2.1 \text{ d}$ , 术后住院时间 $21.5 \text{ d} \pm 4.1 \text{ d}$ ; 足月组存活患儿术后开奶时间 $10.7 \text{ d} \pm 1.9 \text{ d}$ , 术后住院时间 $22.1 \text{ d} \pm 3.7 \text{ d}$ . 术后有43例(41.35%)患儿发生败血症, 34例(32.69%)出现切口感染; 早产组死亡13

例, 占31.71%, 足月组死亡12例, 占19.05%, 两组相比差异具有统计学意义( $\chi^2 = 4.232, P = 0.040$ ), 死亡原因主要为败血症, 其次为感染(表4).

## 3 讨论

3.1 特点. 导致新生儿胃肠穿孔的原因较多, 如坏



表 4 早产组和足月组死亡原因比较  $n(\%)$ 

分组	$n$	败血症	感染	休克	弥散性血管内凝血
早产组	41	5(12.20)	4(9.76)	1(2.44)	3(7.32)
足月组	64	6(9.52)	3(4.76)	1(1.59)	2(3.17)
$\chi^2$ 值		0.371	1.857	0.183	1.733
$P$ 值		0.542	0.173	0.669	0.188

死性小肠结肠炎、胃壁肌层缺损、先天性巨结肠等。有国外报道<sup>[7]</sup>称在发达国家引起新生儿胃肠穿孔主要原因是坏死性肠炎,而其他相关因素较少。在本研究中本组患儿的发病原因主要为胃壁肌层缺损,其次为坏死性小肠结肠炎,我们推测这可能与并发坏死性肠炎患儿多数放弃治疗或未及时就诊有关,因而相对比例降低。潘征夏等<sup>[8]</sup>报道称87%的新生儿消化系穿孔发生于喂养后,日龄为生后3-18 d,本组患儿平均发病日龄 $7.7 \text{ d} \pm 1.1 \text{ d}$ ;两者结论相近。在本组研究中所有患儿均有进行性腹胀发生,其中50%以上患儿伴有呕吐症状;而肠鸣音减弱、腹壁静脉曲张是新生儿胃肠穿孔的主要体征,这提示一旦新生儿出现上述体征说明患儿存在消化系穿孔的可能。对于高度怀疑胃肠穿孔的患儿,需要定期对腹部行X线检查,一旦发现腹腔游离气体可以认为是穿孔;龙腾河等<sup>[9]</sup>研究也证实腹腔游离气体是胃肠穿孔的最佳诊断标准。本组中早产儿休克、呼吸困难、DIC和肠鸣音减弱发生率较高,我们推测可能与早产儿多数器官发育不完全、机体免疫功能低下等有关<sup>[10]</sup>;因此对于早产儿需要密切观察患儿是否有气腹、腹水或肠梗阻等表现,这些均对早期诊断本病提供了有用的参考信息。对早产儿和足月儿发病原因分析后发现,导致早产儿和足月儿发病原因主要有胃壁肌层缺损和坏死性小肠结肠炎,这是因为新生儿胃肠功能较差、局部免疫应答能力较低,容易发生肠腔压力增加、肠梗阻和肠管腔扩张等<sup>[11,12]</sup>,导致胃粘膜损伤和肠壁血流减少。另外新生儿肠道产物分解不完全,导致大量细菌滋生,容易产生各种毒素,进而破坏肠壁组织的完整性,引起坏死性肠炎和穿孔。

**3.2 治疗** 对于新生儿胃肠穿孔的治疗主要以手术为主,并联合内科综合治疗;刘云峰等<sup>[13]</sup>报道气腹是新生儿胃肠穿孔手术治疗的主要适应症,内科治疗多数无效。而临床上手术方式主要有修补穿孔、坏死性肠断切除;对于患儿炎症反应不明显或病灶较小为累及远端肠管者,可以

在初次手术时同时行肠吻合。在本研究中简单修补缝合35例, I 期切除吻合38例,肠造瘘28例,腹腔引流3例,取得较好的疗效。早产组死亡13例,占31.71%,足月组死亡12例,占19.05%,死亡原因主要为败血症,其次为感染;因此在围手术期控制感染时降低死亡率的主要手段。

**3.3 预后** 在本研究中,影响新生儿胃肠穿孔预后的主要因素有早产、坏死性肠炎、败血症、切口感染等;因此我们认为提高预后的主要方法是早期诊断并给与积极治疗。在发病早期给与患者积极的治疗能够缓解肠管扩张和毒素的吸收<sup>[14]</sup>;患儿最佳手术时机为发病24 h内<sup>[15]</sup>。此外做好产前诊断工作可以使新生儿的治愈率显著提高。

#### 4 参考文献

- 1 Terui K, Iwai J, Yamada S, Takenouchi A, Nakata M, Komatsu S, Yoshida H. Etiology of neonatal gastric perforation: a review of 20 years' experience. *Pediatr Surg Int* 2012; 28: 9-14 [PMID: 22009207 DOI: 10.1007/s00383-011-3003-4]
- 2 Aydin M, Zenciroglu A, Hakan N, Erdogan D, Okumus N, Ipek MS. Gastric perforation in an extremely low birth weight infant recovered with percutaneous peritoneal drainage. *Turk J Pediatr* 2011; 53: 467-470 [PMID: 21980855]
- 3 唐维兵,徐小群,耿其明,张杰,陈焕.新生儿胃肠穿孔的临床特点和预后分析. *中华胃肠外科杂志* 2009; 12: 423-424
- 4 陈快,戴康临,罗鸣,邓庆强,陶强,黄金狮.新生儿胃肠穿孔78例诊治分析. *临床小儿外科杂志* 2010; 9: 209-210
- 5 Tytgat SH, Zwaveling S, Kramer WL, van der Zee DC. Laparoscopic treatment of gastric and duodenal perforation in children after blunt abdominal trauma. *Injury* 2012; 43: 1442-1444 [PMID: 21129741 DOI: 10.1016/j.injury.2010.11.002]
- 6 赵萍,刘翔,左伟,高威,张燕敏,陈晓莉,沈浩.新生儿消化道穿孔55例临床分析. *临床小儿外科杂志* 2011; 10: 470-471
- 7 Yoo JH, Shin SJ, Lee KM, Choi JM, Wi JO, Kim DH, Lim SG, Hwang JC, Cheong JY, Yoo BM, Lee KJ, Kim JH, Cho SW. Risk factors for perforations associated with endoscopic submucosal dissection in gastric lesions: emphasis on perforation type. *Surg Endosc* 2012; 26: 2456-2464 [PMID: 22398962 DOI: 10.1007/s00464-012-2211-x]
- 8 潘征,夏吴春,李洪波,王刚,李勇刚,代江涛,安永,杨杰先.新生儿食管闭锁的外科治疗. *中华小儿外科杂志* 2011; 32: 275-277

- 9 龙腾河, 覃程. CT扫描在显示胃肠穿孔中气体的价值. 重庆医科大学学报 2009; 34: 1771-1772
- 10 Toyokawa T, Inaba T, Omote S, Okamoto A, Miyasaka R, Watanabe K, Izumikawa K, Horii J, Fujita I, Ishikawa S, Morikawa T, Murakami T, Tomoda J. Risk factors for perforation and delayed bleeding associated with endoscopic submucosal dissection for early gastric neoplasms: analysis of 1123 lesions. *J Gastroenterol Hepatol* 2012; 27: 907-912 [PMID: 22142449 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2011.07039.x]
- 11 许志玉. 新生儿消化道穿孔围手术期的护理. 护士进修杂志 2013; 28: 1767-1768
- 12 陈智华, 汪健. 新生儿消化道穿孔的早期诊断与治疗. 中国血液流变学杂志 2009; 19: 456-457, 476
- 13 刘云峰, 李在玲, 刘丽娟, 童笑梅, 朴梅花, 马继东. 早产儿消化道穿孔早期临床诊断的初步探讨. 中国儿童保健杂志 2012; 20: 211-213, 217
- 14 李杨. 特发性结肠坏死穿孔32例. 世界华人消化杂志 2010; 18: 1178-1181
- 15 Sammut SJ, Majid S, Shoab S. Phytobezoar: a rare cause of late upper gastrointestinal perforation following gastric bypass surgery. *Ann R Coll Surg Engl* 2012; 94: e85-e87 [PMID: 22391365 DOI: 10.1308/003588412X13171221588938]

编辑 田滢 电编 鲁亚静



# Nucleobindin-2/nesfatin-1在人胃肠道组织中的表达

杨博瑜, 田字彬, 单信芝, 李晓宇, 魏良洲, 赵清喜, 孙桂荣

## ■背景资料

当今社会肥胖引起广泛关注, 肥胖可以给机体带来生理、病理改变, 严重影响人类健康, 摄食调节肽在调节机体生理稳态上具有重要意义. Nesfatin-1作为一种新发现的摄食调节肽, 在调节摄食和能量稳态中具有生理性作用.

杨博瑜, 田字彬, 单信芝, 李晓宇, 魏良洲, 赵清喜, 青岛大学附属医院消化内科 山东省青岛市 266003  
孙桂荣, 青岛大学附属医院检验科 山东省青岛市 266003  
杨博瑜, 硕士, 主要从事消化系统胃动力方面的研究.  
国家自然科学基金资助项目, Nos. 81070305, 30470642  
山东省自然科学基金资助项目, No. zr2010hm066  
作者贡献分布: 杨博瑜与田字彬对本文所作贡献均等; 此课题由杨博瑜、田字彬、单信芝、李晓宇及魏良洲设计; 研究过程、数据统计分析由杨博瑜完成; 研究所用工具由赵清喜与孙桂荣提供; 论文写作由杨博瑜与田字彬完成.  
通讯作者: 田字彬, 教授, 主任医师, 266003, 山东省青岛市江苏路16号, 青岛大学附属医院消化内科. tianzb@qdumh.qd.sd.cn  
电话: 0532-82911302  
收稿日期: 2014-03-18 修回日期: 2014-04-01  
接受日期: 2014-04-20 在线出版日期: 2014-06-18

## Expression of nucleobindin-2/nesfatin-1 in gastrointestinal tissues of people

Bo-Yu Yang, Zi-Bin Tian, Xin-Zhi Shan, Xiao-Yu Li, Liang-Zhou Wei, Qing-Xi Zhao, Gui-Rong Sun

Bo-Yu Yang, Zi-Bin Tian, Xin-Zhi Shan, Xiao-Yu Li, Liang-Zhou Wei, Qing-Xi Zhao, Department of Gastroenterology, Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao 266003, Shandong Province, China  
Gui-Rong Sun, Department of Laboratory Medicine, Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao 266003, Shandong Province, China  
Supported by: National Natural Science Foundation of China, Nos. 81070305 and 30470642; the Natural Science Foundation of Shandong Province, No. zr2010hm066  
Correspondence to: Zi-Bin Tian, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Affiliated Hospital of Qingdao University, 16 Jiangsu Road, Qingdao 266003, Shandong Province, China. tianzb@qdumh.qd.sd.cn  
Received: 2014-03-18 Revised: 2014-04-01  
Accepted: 2014-04-20 Published online: 2014-06-18

## Abstract

**AIM:** To detect the expression of nucleobindin-2 (NUCB2)/nesfatin-1 protein in gastric fundus, body, antrum and colonic mucosa of simple obese people and normal-weight people, and to analyze the differences in the distribution of nesfatin-1 positive immune cells between different gastric areas and between gastric areas and the colon.

**METHODS:** A total of 191 specimens were obtained from 96 obese people and 95 normal-weight people without chronic diseases, who

received gastroscopy or enteroscopy. The specimens were collected from gastric fundus, body, antrum and colonic mucosa. The expression of NUCB2 mRNA was detected by real-time RT-PCR. The expression of NUCB2/nesfatin-1 protein in the normal mucosa specimens from 48 patients with gastric cancer and 16 with colon cancer after surgical treatment was detected by immunohistochemistry.

**RESULTS:** The expression levels of NUCB2 mRNA in the gastric fundus, body and antrum of simple obese people were 2.04, 2.17, and 1.83 times higher than those in the normal controls ( $P = 0.015, 0.006, 0.009$ ). However, the expression levels of NUCB2 mRNA in the colonic mucosa showed no significant difference between the two groups ( $P = 0.069$ ). The expression levels of NUCB2 mRNA in the gastric fundus, body and antrum mucosa of normal people were 2.64, 2.73, and 1.57 times higher than those in the colonic mucosa ( $P = 0.013, 0.005, 0.018$ ), while the expression levels of NUCB2 mRNA in the gastric fundus, body and antrum mucosa of simple obese people were 2.76, 2.79, and 1.74 times higher than those in the colonic mucosa ( $P = 0.015, 0.009, 0.025$ ). However, the expression level of NUCB2 mRNA in the gastric fundus and body showed no significant differences between simple obese people and normal people. Immunohistochemical analysis revealed the similar distribution pattern of NUCB2/nesfatin-1 in the lower 1/3 to 2/3 of the gastric mucosal glands. The expression levels of NUCB2/nesfatin-1 protein in gastric fundus, body and antrum were significantly increased in simple obese people compared with normal people.

**CONCLUSION:** NUCB2/nesfatin-1 is widely expressed in gastrointestinal tissues of people, and the expression of NUCB2 mRNA and NUCB2/nesfatin-1 protein is up-regulated in simple obese people. The expression of NUCB2 mRNA in the gastric fundus and body is higher than that in the antrum.

© 2014 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

## ■同行评议者

汤华, 研究员, 博士生导师, 重庆医科大学感染性疾病分子生物学重点实验室

**Key Words:** Nesfatin-1; NUCB2; Obesity; Gastrointestinal tract; Endocrine cells

Yang BY, Tian ZB, Shan XZ, Li XY, Wei LZ, Zhao QX, Sun GR. Expression of nucleobindin-2/nesfatin-1 in gastrointestinal tissues of people. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(17): 2486-2492 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/2486.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v22.i17.2486>

## 摘要

**目的:** 检测摄食调节肽nucleobindin-2(NUCB2)/nesfatin-1在正常人与单纯性肥胖人的胃底、胃体、胃窦和结肠黏膜的表达. 分析nesfatin-1免疫细胞在不同胃区和肠区的分布差异及其在胃肠道的作用.

**方法:** 对正常与肥胖(体质量指数>30)志愿者行胃镜或肠镜检查后, 取胃底、胃体、胃窦、结肠四个位置的活检标本共计191个组织标本, 采用RT-PCR方法检测NUCB2 mRNA的表达; 采用免疫组织化学方法检测48例胃癌术后及16例结肠癌术后切除的癌旁正常组织NUCB2/nesfatin-1蛋白的表达.

**结果:** (1)肥胖组人胃底、胃体、胃窦NUCB2 mRNA表达量分别是正常组的2.04, 2.17, 1.83倍, 差异具有统计学意义( $P$ 分别为0.015、0.006和0.009); 两组结肠NUCB2 mRNA表达无统计学意义( $P = 0.069$ ); (2)正常组人胃底、胃体、胃窦NUCB2 mRNA相对表达量分别是结肠的2.64、2.73和1.57倍, 差异具有统计学意义( $P$ 分别为0.013、0.005和0.018). 肥胖组人胃底、胃体、胃窦NUCB2 mRNA表达量分别是结肠的2.76倍、2.79倍、1.74倍, 差异具有统计学意义( $P$ 分别为0.015、0.009和0.025). 正常组胃底、胃体组织之间和肥胖组胃底、胃体组织之间NUCB2 mRNA表达差异均无统计学意义( $P$ 分别为0.091, 0.078); (3)人胃底、胃体、胃窦黏膜下1/3至2/3处内分泌细胞内均可检测到NUCB2/nesfatin-1蛋白的表达, 且在单纯性肥胖组阳性表达明显高于正常组, 差异具有统计学意义( $P$ 分别为0.021、0.011和0.016).

**结论:** NUCB2 mRNA在人胃肠道中都有广泛分布, 肥胖者较正常者胃黏膜组织NUCB2 mRNA及NUCB2/nesfatin-1蛋白表达上调, 且胃底、胃体均较胃窦黏膜组织NUCB2 mRNA相对表达量增多.

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有.

**关键词:** Nesfatin-1; NUCB2; 肥胖; 胃肠道; 分泌细胞

**核心提示:** 本文通过研究单纯性肥胖和非肥胖正常人胃底、胃体、胃窦及结肠中nucleobindin-2(NUCB2) mRNA及NUCB2/nesfatin-1蛋白的分布特点及不同部位的表达差异, 为nesfatin-1与胃黏膜内分泌细胞相关性及其在胃肠道的作用提供理论依据.

杨博瑜, 田宇彬, 单信芝, 李晓宇, 魏良洲, 赵清喜, 孙桂荣. Nucleobindin-2/nesfatin-1在人胃肠道组织中的表达. *世界华人消化杂志* 2014; 22(17): 2486-2492 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/2486.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v22.i17.2486>

## 0 引言

肥胖是食物摄入过多或机体代谢改变而导致体内脂肪尤其是甘油三酯的过多积聚而造成体重过度增长并引起机体生理、病理改变的慢性代谢性疾病, 严重影响人类健康, 引起广泛关注<sup>[1-3]</sup>. 近年来发现的摄食调节肽nesfatin-1, 其前体是NEFA基因编码的420个氨基酸组成的多肽nucleobindin-2(NUCB2)<sup>[4]</sup>, 广泛分布于调节摄食的中枢核团上及参与食物消化的胃肠道系统中<sup>[5,6]</sup>, 特别在胃分泌酸的内分泌细胞上有丰富的表达<sup>[7]</sup>. 实验研究表明在SD大鼠侧脑室中注射nesfatin-1能够减少其摄食和体质量, 禁食24 h后胃黏膜内分泌细胞NUCB2 mRNA表达减少<sup>[8]</sup>. 而NUCB2的氨基酸序列在人、大鼠和小鼠高度同源<sup>[9]</sup>, 因此推测: (1)在肥胖和正常人消化系统中NUCB2 mRNA及NUCB2/nesfatin-1蛋白表达可能存在差异; (2)人胃黏膜中NUCB2 mRNA在不同胃区表达量可能不同. 本实验通过分子生物学及免疫组织化学的方法检测正常及肥胖人胃肠组织中NUCB2 mRNA及NUCB2/nesfatin-1蛋白的表达分布特点及不同部位的表达差异, 探讨nesfatin-1与机体体质量指数(body mass index, BMI)和身体脂肪的相关性及其在胃肠道的作用.

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 选取2012-11/2013-05于青岛大学附属医院行胃镜、结肠镜临床及病理诊断仅为慢性轻度浅表性胃炎、结肠未见明显异常、排除其他慢性疾病(甲状腺疾病、糖尿病、癌症及感染等)及相关基础疾病的体检志愿者191例研究对象, 其中男93例, 女98例, 年龄40岁±10岁, 分为

## ■ 研发前沿

Nesfatin-1在人胃底、胃体、胃窦及肠道表达研究较少, 尤其在在不同胃区的表达差异的原因及其作用机制有待进一步研究.

### ■相关报道

Goebel等的实验显示nesfatin-1水平在人血浆中也与BMI呈正相关; Shimizu实验证实, 在小鼠腹腔内注射nesfatin-1可延缓胃排空。

非肥胖组95例, BMI  $21.58 \text{ kg/m}^2 \pm 2.03 \text{ kg/m}^2$ , 年龄  $36 \text{ 岁} \pm 7 \text{ 岁}$ ; 肥胖组96例, BMI  $32.07 \text{ kg/m}^2 \pm 1.46 \text{ kg/m}^2$ , 年龄  $40 \text{ 岁} \pm 10 \text{ 岁}$ . 通过内镜活检钳取相对固定位置的黏膜组织(胃底、胃体、胃窦及结肠)标本(为避免对志愿者重复损伤, 每位志愿者仅选取一个部位作为样本), 采用Rt-PCR方法检测NUCB2 mRNA的表达. 另选取同期住院的胃癌、结肠癌, 且尚未进行放化疗方案的64例患者, 男35例, 女29例, 年龄:  $50 \text{ 岁} \pm 20 \text{ 岁}$ , 分为非肥胖组32例, BMI:  $21.58 \text{ kg/m}^2 \pm 2.15 \text{ kg/m}^2$ , 年龄  $50 \text{ 岁} \pm 18 \text{ 岁}$ ; 肥胖组32例, BMI:  $32.07 \text{ kg/m}^2 \pm 2.09 \text{ kg/m}^2$ , 年龄  $50 \text{ 岁} \pm 20 \text{ 岁}$ . 选取切除相对正常的黏膜组织(距离肿瘤距离  $\geq 5 \text{ cm}$ ), 采用免疫组织化学方法检测NUCB2/nesfatin-1蛋白的表达. 所有志愿者在实验前均知情所做检查及相关检测, 同意并签署知情同意书, 所进行实验操作遵守赫尔辛基宣传守则, 且通过青岛大学附属医院伦理委员会审批. 逆转录试剂盒(DRR047A)、荧光染料试剂盒(DRR081A)及引物的设计合成(上海生工生物工程股份有限公司); 兔抗人nesfatin-1多克隆抗体(bs-3552R, 北京奥博森生物技术有限公司); 二步法免疫组织化学检测试剂(PV-6000, 北京中杉金桥生物技术有限公司); 实时荧光定量PCR仪(Rotor Gene 3000, 澳大利亚Corbett Research公司); 紫外分光光度计(NanoDrop 2000c, 美国Thermo公司); 显微镜(BX51TPHD-J11型, 日本Olympus公司); 多功能真彩色细胞图象分析系统(Image-Pro Plus, 美国Media Cybernetics公司).

### 1.2 方法

1.2.1 实时荧光定量RT-PCR检测NUCB2 mRNA的表达: 经内镜获取的胃底、胃体、胃窦及结肠黏膜取出后立即置于液氮冻存, 并迅速移至  $-80 \text{ }^\circ\text{C}$  冰箱保存. 采用TRIzol常规方法分别取5 mg提取总RNA, 并于核酸定量仪对RNA进行定量分析, 根据 $A_{260/280}$ 测定所提取RNA的纯度. 取1  $\mu\text{g}$ 总RNA为模版, 按逆转录说明书反转录合成cDNA, 并以cDNA为模版进行实时荧光定量PCR, 内参序列如下: 5'-CACCAGGGCTGCTTTAACTC-3'(上游), 5'-TGGAAGATGGTGATGGGATTT-3'(下游); 引物序列如下: 5'-CTAATCAAAGCGGCAACAAGT-3'(上游), 5'-TCCATCAGTCTCTTCCCATAC-3'(下游). 反应条件为:  $95 \text{ }^\circ\text{C}$  预变性30 s,  $95 \text{ }^\circ\text{C}$  变性5 s,  $60 \text{ }^\circ\text{C}$  退火30 s,  $72 \text{ }^\circ\text{C}$  延伸30 s, 共计40个循环. 反应结束后分析融解曲线, 由扩增曲线得到各产物Ct值, 以 $2^{-\Delta\Delta\text{Ct}}$

表示样本中NUCB2 mRNA的相对表达量.

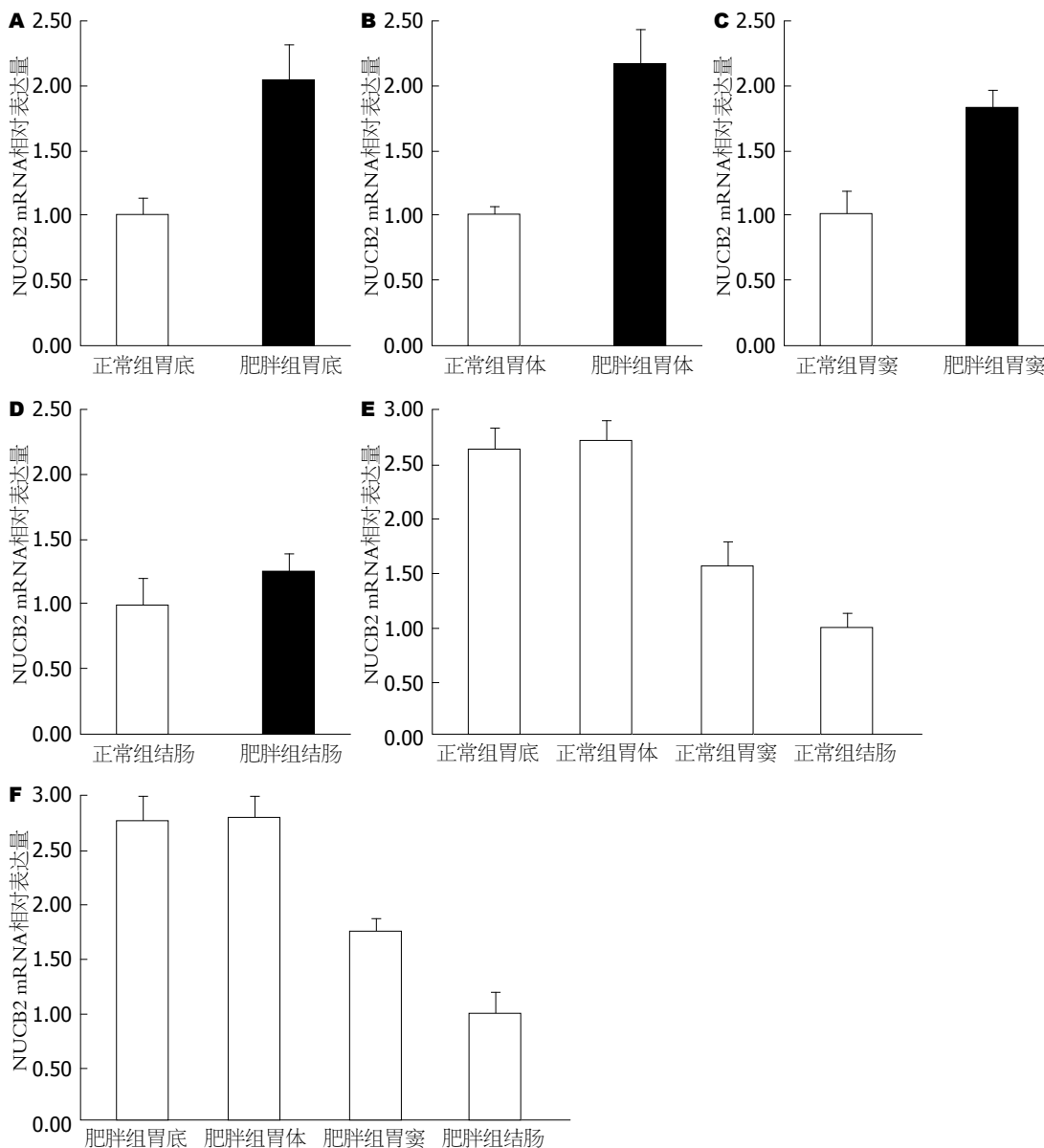
1.2.2 免疫组织化学检测NUCB2/nesfatin-1蛋白的表达: 术后迅速取病变远端正常组织经常规固定、包埋、切片、脱蜡、水化后, 用枸橼酸盐缓冲液(pH = 6.0)加热修复后, 经3%过氧化氢去离子水孵育5 min, 滴加一抗为兔抗人nesfatin-1多克隆抗体,  $4 \text{ }^\circ\text{C}$  孵育过夜, 滴加山羊抗兔二抗 $37 \text{ }^\circ\text{C}$  孵育15 min, 并用PBS代替一抗做阴性对照试验, DAB显色后经蒸馏水冲洗、复染、脱水、透明封片后, 于显微镜下观察. 在组织切片中, NUCB2/nesfatin-1阳性细胞表现为染色为棕黄色. 按(1)按Image-Pro Plus图象分析系统计数阳性细胞的百分比记分: 阳性细胞数 $<5\%$ 计0分,  $6\%-24\%$ 计1分,  $25\%-49\%$ 计2分,  $50\%-74\%$ 计3分,  $\geq 75\%$ 计4分; (2)按染色强度记分: 未染色或染色不清为0分, 淡黄色为1分, 棕黄色为2分, 深棕色或褐色为3分. 每张切片记分等于以上两项记分的乘积: 0分为阴性(-), 1-3分为弱阳性(+), 4-7分为阳性(++), 8-12分为强阳性(+++).

**统计学处理** 采用SPSS19.0统计学软件进行数据分析. 计量资料经正态性及方差齐性检验, 采用非配对 $t$ 检验分析各组间差异; 计数资料采用等级秩和检验(Mann-Whitney法);  $P < 0.05$ 为差异有统计学意义.

## 2 结果

2.1 NUCB2 mRNA在人胃肠组织中检测 单纯性肥胖组人胃底、胃体及胃窦NUCB2 mRNA相对表达量增多, 均高于非肥胖正常组, 分别是正常组的2.04(0.86-3.87)倍、2.17(0.97-3.90)倍及1.83(0.87-3.10)倍, 差异具有统计学意义( $P$ 分别为0.015、0.006、0.009), 两组结肠NUCB2 mRNA表达无统计学意义( $P = 0.069$ )(图1A-D).

两组胃底、胃体都较同组胃窦NUCB2 mRNA相对表达量增多, 结肠NUCB2 mRNA相对表达量最少. 非肥胖正常组人胃底、胃体及胃窦NUCB2 mRNA相对表达量分别是结肠的2.64(1.24-4.42)倍、2.73(1.40-4.41)倍及1.57(0.82-2.77)倍, 差异具有统计学意义( $P$ 分别为0.013、0.005、0.018). 肥胖组人胃底、胃体及胃窦NUCB2 mRNA表达量分别是结肠的2.76(1.51-4.42)倍、2.79(1.54-4.47)倍及1.74(0.85-2.86)倍, 差异具有统计学意义( $P$ 分别为0.015、0.009、0.025). 非肥胖正常组胃底、胃体组织之间NUCB2 mRNA表达差异与肥胖组胃底、胃体组织之间NUCB2 mRNA表达差异都无



**■创新盘点**  
 本文首次从胃底、胃体及胃窦三个胃区研究nesfatin-1的表达差异,提示nesfatin-1的表达量与胃内分泌细胞在胃黏膜的分布差异有关,提示可能在外周组织中直接通过胃肠道参与摄食行为、胃肠动力及胃酸分泌的调节。

图 1 NUCB2 mRNA在正常组及肥胖组胃肠道组织中的表达。A-C: 分别为NUCB2 mRNA在单纯性肥胖组人与非肥胖正常组的胃底、胃体及胃窦的相对表达量; D: 单纯性肥胖组人与非肥胖正常组的结肠NUCB2 mRNA相对表达量; E: NUCB2 mRNA在正常组人胃底、胃体、胃窦、结肠的相对表达量; F: NUCB2 mRNA在肥胖组人胃底、胃体、胃窦、结肠的相对表达量。

统计学意义( $P$ 分别为0.091、0.078)(图1E, F)。

### 2.2 NUCB2/nesfatin-1蛋白在人胃肠组织的表达

NUCB2/nesfatin-1免疫阳性物质为暗棕色颗粒,在正常组和单纯性肥胖组人胃黏膜下1/3至2/3处内分泌细胞内均可检测到NUCB2/nesfatin-1蛋白的表达,其在肥胖组阳性表达明显高于正常组,且在胃底、胃体、胃窦中阳性表达有统计学意义( $P$ 分别为0.021、0.011和0.016)。而在结肠中未检测到其分布(图2)。

### 3 讨论

NUCB2是NEFA基因编码的420个氨基酸组成

的多肽(nucleobindin II), NUCB2上有与DNA和 $Ca^{2+}$ 结合的位点,在激素原转换酶的作用下,NUCB2裂解为N-末端的82个氨基酸称之为nesfatin-1(除信号肽以外的第1-82位氨基酸),nesfatin-2(由79个氨基酸组成:第85-163位氨基酸)和nesfatin-3(由231个氨基酸组成:第166-396位氨基酸)三个片断<sup>[10]</sup>,在大鼠侧脑室中注入此三个片段,结果显示只有nesfatin-1使大鼠摄食呈剂量依赖性减少并持续6 h,而nesfatin-2和nesfatin-3均未见明显效应<sup>[4]</sup>。另一项实验研究将nesfatin-1的特异性抗体Ab-24注入侧脑室后大鼠摄食量明显增多,而注射nesfatin-3的特异

### 应用要点

本研究研究nesfatin-1在单纯性肥胖与非肥胖正常人胃肠道表达差异,使nesfatin-1成为与肥胖相关的疾病在临床诊治提供理论依据。

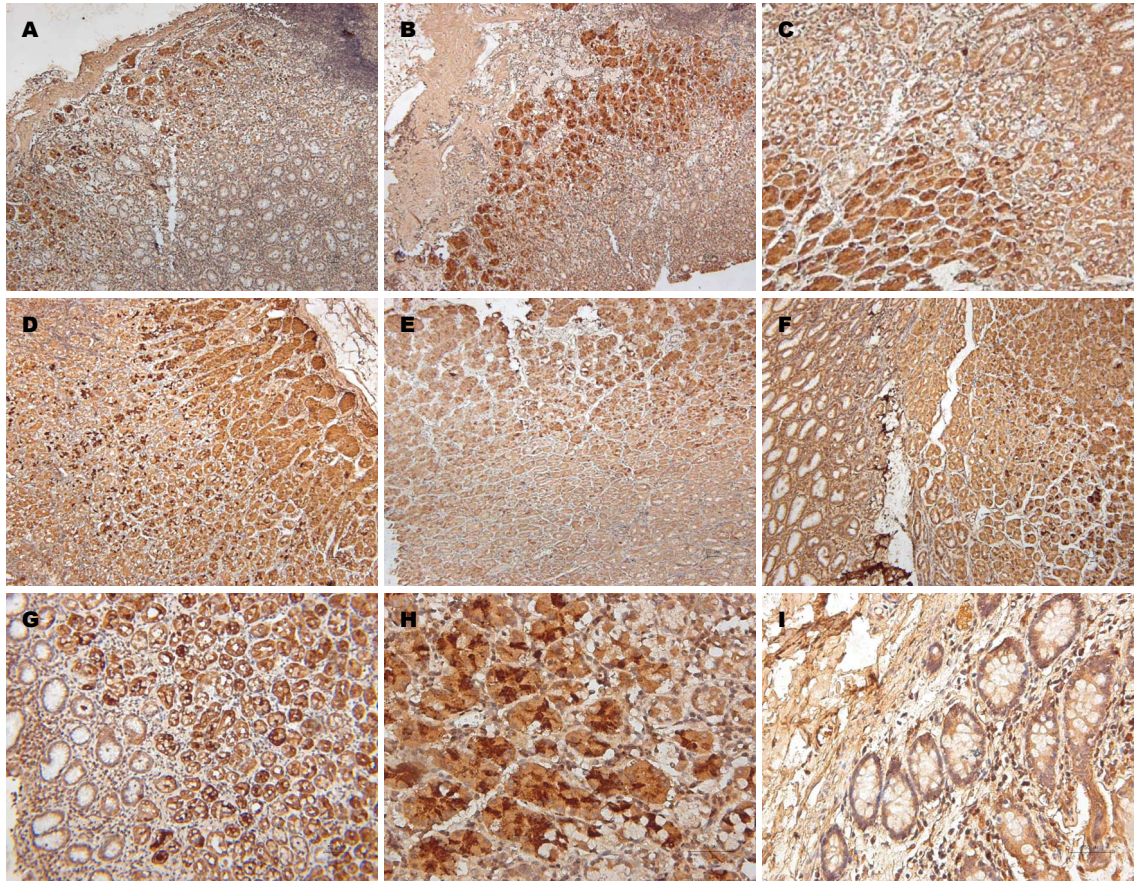


图 2 NUCB2/nesfatin-1蛋白在人胃肠道的表达。A, B: 正常组和肥胖组NUCB2/nesfatin-1蛋白在胃底组织中的表达( $\times 100$ ); C, D: 正常组和肥胖组NUCB2/nesfatin-1蛋白在胃体组织中的表达( $\times 100$ ); E, F: 正常组和肥胖组NUCB2/nesfatin-1蛋白在胃窦组织中的表达( $\times 100$ ); G: 为NUCB2/nesfatin-1蛋白在人的胃黏膜下1/3至2/3处内分泌细胞内表达( $\times 200$ ); H: NUCB2/nesfatin-1蛋白在人的胃黏膜下1/3至2/3处内分泌细胞内表达( $\times 400$ ); I: 为NUCB2/nesfatin-1蛋白在人的结肠阴性对照( $\times 400$ )。

性抗体Ab-301后大鼠摄食量未见明显改变。另外, nesfatin-1分子量约为9.7 kDa。比较人和大鼠的nesfatin-1只有11个氨基酸不相同。由此可见, nesfatin-1是一种抑制食欲的多肽, 并且他的氨基酸序列在人类和鼠类之间有高度的保守性。

众所周知, 下丘脑室旁核、弓状核和下丘脑外侧区均是摄食调节中枢。大多数摄食调节分子不仅存在于中枢也常分布于外周, 特别是消化系统<sup>[1]</sup>。最新研究显示, nesfatin-1的神经元主要分布于下丘脑室旁核(paraventricular nucleus of hypothalamus, PVN)、视上核(supraoptic nucleus, SON)、下丘脑外侧区(lateral hypothalamic area, LHA)、弓状核(arcuatenucleus, ARC)和孤束核(nucleus of solitary tract, NTS), 动眼神经副交感核、迷走神经背核、大鼠的尾脊核等, 而以室旁核NUCB2 mRNA表达最高, 其他位置的分布较少<sup>[7,12-14]</sup>。由于nesfatin-1是可以自由通过血脑屏障的<sup>[15,16]</sup>, 提示nesfatin-1在外周可能也有分布。Stengel等<sup>[6]</sup>研究发现, 大鼠胃黏膜NUCB2

mRNA含量较脑组织和心脏约高10倍, 主要分布于胃黏膜分泌腺下1/3至中1/2的内分泌细胞, 胃窦部分布较少, 壁细胞基本不表达nesfatin-1, 且大部分存在于X/A细胞的囊泡中, 少部分与生长抑素或组氨酸脱羧酶共存, 而且胃黏膜NUCB2 mRNA的表达比脑组织高十几倍。相关动物实验研究显示, 大鼠禁食24 h后, 胃内NUCB2 mRNA含量明显下降, 提示NUCB2及其相关肽可能参与胃肠功能的生理调节, 且NUCB2基因表达可能受营养状态的调控。这些结果提示nesfatin-1不仅仅在下丘脑进行调节, 而且在食物抵达胃之后, 胃黏膜的nesfatin-1在调节摄食和能量稳态中可能具有生理性作用。

本实验证实人胃体、胃底、胃窦黏膜组织中NUCB2 mRNA及NUCB2/nesfatin-1蛋白均有表达, 且肥胖人群中上述部位中NUCB2 mRNA及NUCB2/nesfatin-1蛋白表达均增多, 推测nesfatin-1在人胃组织的表达与人营养状态关系密切。当人摄食过多和营养过度时, 由于负反馈机

制,使饱食分子nesfatin-1反馈性的表达上调,从而表现出抑制摄食和减轻体质量的作用。但摄食这种复杂的生理活动涉及中枢核团、神经通路、外周胃肠道、多种内分泌因子、运动及周围环境的改变等因素的共同调节。因此,nesfatin-1在人消化系组织中的表达量是否呈剂量依赖性抑制摄食活动影响食欲,还需进一步研究NUCB2/nesfatin-1在中枢及外周的分布特点,从而明确nesfatin-1影响摄食调节的作用通路及具体机制。另有研究显示,中枢注射 $\alpha$ -促黑素细胞激素能提高下丘脑室旁核NUCB2/nesfatin-1的基因表达<sup>[8]</sup>,考虑nesfatin-1信号作用通路可能与下丘脑黑皮激素信号通路有相关联系。已有研究证实,NUCB2/nesfatin-1及NUCB2 mRNA在肥胖大鼠胃组织表达增加,并与大鼠Lee's指数呈正相关<sup>[17]</sup>,同时nesfatin-1水平在人血浆中也与BMI呈正相关<sup>[18-20]</sup>,这和单纯性肥胖人胃黏膜组织中表达增多基本一致,从而可以进一步证实血浆中nesfatin-1来源于胃组织内分泌细胞。而NUCB2/nesfatin-1可以通过血脑屏障,可以考虑在中枢及外周产生的NUCB2/nesfatin-1同时对机体的摄食活动及食欲产生抑制作用从而调节机体体质量。

本次实验我们发现,NUCB2/nesfatin-1在正常及肥胖人的胃黏膜下1/3至2/3处内分泌细胞内,而Wistar大鼠NUCB2/nesfatin-1表达于胃黏膜下2/3<sup>[20]</sup>,ICR小鼠NUCB2/nesfatin-1表达于胃黏膜下1/3<sup>[5]</sup>,这种NUCB2/nesfatin-1在人、Wistar大鼠及ICR小鼠胃黏膜中的表达分布的细微差别,提示其在胃的分布存在种属差异。实验结果还发现NUCB2/nesfatin-1在人胃体、胃底的表达均多于胃窦,考虑可能与内分泌细胞在胃黏膜的分布差异有关。众所周知,胃黏膜上皮、肠上皮及腺上皮弥散分布多种内分泌细胞,协调胃肠运动及分泌功能,但不同部位内分泌细胞的种类与数量也存在较为明显的区别,胃酸区(体底)黏膜可见ECL细胞, P细胞, EC细胞, X细胞, 偶见D细胞;胃窦黏膜可见G细胞, D细胞, EC细胞。这些细胞的活动绝大多数细胞(开放型)受胃腔内的食物和pH的刺激而分泌激素,少数细胞(闭合性)受胃肠运动的机械刺激或其他激素调节而改变其内分泌活动<sup>[21]</sup>。这也进一步证实了胃组织内分泌细胞中大量存在NUCB2/nesfatin-1的推论。尽管在人结肠组织中检测到NUCB2 mRNA的表达,但免疫组织化学方法并未检测到结肠组织NUCB2/nesfatin-1蛋

白的表达,这可能与结肠组织中NUCB2/nesfatin-1蛋白含量较低有关。Shimizu实验证实,腹腔内注射nesfatin-1可延缓胃排空<sup>[22]</sup>,同时nesfatin-1可以抑制正常及肥胖大鼠在体及离体平滑肌的收缩<sup>[23,24]</sup>。根据报道胃黏膜有大量的激素原转换酶(PC-1/3、PC-2)的mRNA<sup>[17]</sup>,提示存在NUCB2/nesfatin-1在胃组织中被进一步加工剪切处理形成nesfatin-1的可能性,进而在外周组织中nesfatin-1可以直接通过胃肠道参与摄食行为、胃肠动力及胃酸分泌的调节。

此外,本次实验采用实时荧光定量RT-PCR检测NUCB2 mRNA在胃底、胃体、胃窦及结肠的表达量中所取的样本是在内镜下活检钳取出的相对健康志愿者黏膜表面组织,而免疫组织化学检测NUCB2/nesfatin-1蛋白在胃底、胃体、胃窦及结肠表达所取样本是有消化系肿瘤状态下无明显恶病质及代谢性疾病(糖尿病、甲亢)的志愿者手术切除后癌旁相对正常的全黏膜组织,虽然有实验检测出禁食12 h下的正常人、消化系肿瘤患者血浆中nesfatin-1水平并无明显差异<sup>[25]</sup>,但NUCB2/nesfatin-1在相对健康的人与患有消化系统肿瘤患者的胃肠道组织中的表达差异有待进一步完善研究。

总之,本实验研究显示NUCB2/nesfatin-1这种功能复杂的内分泌因子广泛分布在人消化系统,其为摄食行为、能量平衡、糖脂代谢及胃肠动力的调节起到了重要作用,并为其通过外周组织参与生理活动的调节提供了理论依据。所以,NUCB2/nesfatin-1与人类某些疾病关系密切,有待于进一步积极探索和研究。

#### 4 参考文献

- 1 Djärv T, Wikman A, Nordenstedt H, Johar A, Lagergren J, Lagergren P. Physical activity, obesity and gastroesophageal reflux disease in the general population. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 3710-3714 [PMID: 22851863 DOI: 10.3748/wjg.v18.i28.371]
- 2 Kim MC, Kim CS, Chung TH, Park HO, Yoo CI. Metabolic syndrome, lifestyle risk factors, and distal colon adenoma: a retrospective cohort study. *World J Gastroenterol* 2011; 17: 4031-4037 [PMID: 22046093 DOI: 10.3748/wjg.v17.i35.4031]
- 3 Pałasz A, Krzystanek M, Worthington J, Czajkowska B, Kostro K, Wiaderekiewicz R, Bajor G. Nesfatin-1, a unique regulatory neuropeptide of the brain. *Neuropeptides* 2012; 46: 105-112 [PMID: 22225987 DOI: 10.1016/j.npep.2011.12.002]
- 4 Oh-I S, Shimizu H, Satoh T, Okada S, Adachi S, Inoue K, Eguchi H, Yamamoto M, Imaki T, Hashimoto K, Tsuchiya T, Monden T, Horiguchi K, Yamada M, Mori M. Identification of nesfatin-1 as a satiety molecule in the hypothalamus. *Nature* 2006;

■同行评价  
本文具有一定临床指导意义。



- 443: 709-712 [PMID: 17036007 DOI: 10.1038/nature05162]
- 5 Zhang AQ, Li XL, Jiang CY, Lin L, Shi RH, Chen JD, Oomura Y. Expression of nesfatin-1/NUCB2 in rodent digestive system. *World J Gastroenterol* 2010; 16: 1735-1741 [PMID: 20380005 DOI: 10.3748/wjg.v16.i14.1735]
  - 6 Stengel A, Goebel M, Yakubov I, Wang L, Witcher D, Coskun T, Taché Y, Sachs G, Lambrecht NW. Identification and characterization of nesfatin-1 immunoreactivity in endocrine cell types of the rat gastric oxyntic mucosa. *Endocrinology* 2009; 150: 232-238 [PMID: 18818289 DOI: 10.1210/en.2008-0747]
  - 7 Kohno D, Nakata M, Maejima Y, Shimizu H, Sed-bazar U, Yoshida N, Dezaki K, Onaka T, Mori M, Yada T. Nesfatin-1 neurons in paraventricular and supraoptic nuclei of the rat hypothalamus co-express oxytocin and vasopressin and are activated by refeeding. *Endocrinology* 2008; 149: 1295-1301 [PMID: 18048495 DOI: 10.1210/en.2007-1276]
  - 8 Shimizu H, Oh-I S, Hashimoto K, Nakata M, Yamamoto S, Yoshida N, Eguchi H, Kato I, Inoue K, Satoh T, Okada S, Yamada M, Yada T, Mori M. Peripheral administration of nesfatin-1 reduces food intake in mice: the leptin-independent mechanism. *Endocrinology* 2009; 150: 662-671 [PMID: 19176321 DOI: 10.1210/en.2008-0598]
  - 9 Fort P, Salvart D, Hanriot L, Jegou S, Shimizu H, Hashimoto K, Mori M, Luppi PH. The satiety molecule nesfatin-1 is co-expressed with melanin concentrating hormone in tuberal hypothalamic neurons of the rat. *Neuroscience* 2008; 155: 174-181 [PMID: 18573315 DOI: 10.1016/j.neuroscience.2008.05.035]
  - 10 Stengel A, Taché Y. Nesfatin-1--role as possible new potent regulator of food intake. *Regul Pept* 2010; 163: 18-23 [PMID: 20580651 DOI: 10.1016/j.regpep.2010.05.002]
  - 11 Skibicka KP, Dickson SL. Enteroendocrine hormones - central effects on behavior. *Curr Opin Pharmacol* 2013; 13: 977-982 [PMID: 24091195 DOI: 10.1016/j.coph.2013.09.004]
  - 12 Saper CB, Chou TC, Elmquist JK. The need to feed: homeostatic and hedonic control of eating. *Neuron* 2002; 36: 199-211 [PMID: 12383777]
  - 13 Inhoff T, Stengel A, Peter L, Goebel M, Taché Y, Bannert N, Wiedenmann B, Klapp BF, Mönnikes H, Kobelt P. Novel insight in distribution of nesfatin-1 and phospho-mTOR in the arcuate nucleus of the hypothalamus of rats. *Peptides* 2010; 31: 257-262 [PMID: 19961888 DOI: 10.1016/j.peptides.2009.11.024]
  - 14 Brailoiu GC, Dun SL, Brailoiu E, Inan S, Yang J, Chang JK, Dun NJ. Nesfatin-1: distribution and interaction with a G protein-coupled receptor in the rat brain. *Endocrinology* 2007; 148: 5088-5094 [PMID: 17627999]
  - 15 Pan W, Hsueh H, Kastin AJ. Nesfatin-1 crosses the blood-brain barrier without saturation. *Peptides* 2007; 28: 2223-2228 [PMID: 17950952]
  - 16 Price TO, Samson WK, Niehoff ML, Banks WA. Permeability of the blood-brain barrier to a novel satiety molecule nesfatin-1. *Peptides* 2007; 28: 2372-2381 [PMID: 18006117 DOI: 10.1016/j.peptides.2007.10.008]
  - 17 李伟娜, 田字彬, 魏良洲, 孙桂荣, 张翠萍, 葛银林, 徐璐. Nesfatin-1/NUCB2在肥胖大鼠胃肠道组织中的表达. *世界华人消化杂志* 2013; 21: 320-326
  - 18 Atsuchi K, Asakawa A, Ushikai M, Ataka K, Tsai M, Koyama K, Sato Y, Kato I, Fujimiya M, Inui A. Centrally administered nesfatin-1 inhibits feeding behaviour and gastroduodenal motility in mice. *Neuroreport* 2010; 21: 1008-1011 [PMID: 20827224 DOI: 10.1097/WNR.0b013e32833f7b96]
  - 19 Gonzalez R, Kerbel B, Chun A, Unniappan S. Molecular, cellular and physiological evidences for the anorexigenic actions of nesfatin-1 in goldfish. *PLoS One* 2010; 5: e15201 [PMID: 21151928 DOI: 10.1371/journal.pone.0015201]
  - 20 Goebel M, Stengel A, Wang L, Lambrecht NW, Taché Y. Nesfatin-1 immunoreactivity in rat brain and spinal cord autonomic nuclei. *Neurosci Lett* 2009; 452: 241-246 [PMID: 19348732 DOI: 10.1016/j.neulet.2009.01.064]
  - 21 邹仲之, 李继承, 曾园山, 周莉. 组织学与胚胎学. 第8版. 北京: 人民卫生出版社, 2013, 145-148
  - 22 Shimizu H, Oh-I S, Okada S, Mori M. Nesfatin-1: an overview and future clinical application. *Endocr J* 2009; 56: 537-543 [PMID: 19461159]
  - 23 王百惠, 田字彬, 孙桂荣, 徐璐, 李娜, 魏良洲, 孔心涓. Nesfatin-1对大鼠胃平滑肌收缩活动及胃排空的影响. *中华消化杂志* 2012; 32: 417-419
  - 24 李娜, 田字彬, 孙桂荣, 魏良洲, 徐璐, 王百惠, 孔心涓, 丁雪丽, 崔铭娟. Nesfatin-1对肥胖大鼠胃排空及胃平滑肌条收缩性的影响. *世界华人消化杂志* 2012; 20: 631-637
  - 25 Macro JA, Dimaline R, Dockray GJ. Identification and expression of prohormone-converting enzymes in the rat stomach. *Am J Physiol* 1996; 270: G87-G93 [PMID: 8772505]

编辑 田滢 电编 鲁亚静



# 序贯肠内营养对高血压脑室出血患者营养指标和预后的影响

刘晓峰, 周子伟, 张建新

刘晓峰, 周子伟, 张建新, 天津医科大学总医院神经外科 天津市 300052

刘晓峰, 主要从事神经外科疾病的相关研究。

**作者贡献分布:** 此课题由刘晓峰、周子伟及张建新设计; 研究过程由刘晓峰与周子伟操作完成; 研究所用试剂由张建新提供; 本论文写作与数据分析由刘晓峰完成。

**通讯作者:** 张建新, 教授, 主任医师, 300052, 天津市和平区鞍山道154号, 天津医科大学总医院神经外科。

fengneurosurgery@gmail.com

收稿日期: 2014-04-06 修回日期: 2014-05-04

接受日期: 2014-05-06 在线出版日期: 2014-06-18

## Effect of sequential enteral nutrition on nutritional status and prognosis in patients with hypertensive intraventricular hemorrhage

Xiao-Feng Liu, Zi-Wei Zhou, Jian-Ning Zhang

Xiao-Feng Liu, Zi-Wei Zhou, Jian-Ning Zhang, Department of Neurosurgery, Tianjin Medical University General Hospital, Tianjin 300052, China

Correspondence to: Jian-Ning Zhang, Professor, Chief Physician, Department of Neurosurgery, Tianjin Medical University General Hospital, 154 Anshan Road, Heping District, Tianjin 300052, China. fengneurosurgery@gmail.com

Received: 2014-04-06 Revised: 2014-05-04

Accepted: 2014-05-06 Published online: 2014-06-18

### Abstract

**AIM:** To investigate the effect of sequential enteral nutrition on nutritional status and prognosis in patients with hypertensive intraventricular hemorrhage.

**METHODS:** A retrospective analysis of 54 patients with hypertensive intraventricular hemorrhage treated at our hospital from September 2011 to September 2013 was performed. Depending on the mode of nutrition, the patients were divided into either an experimental group ( $n = 29$ ) or a control group ( $n = 25$ ). The experimental group received sequential enteral nutrition from the third day after admission, while the control group received isocaloric amount of liquid diet and parenteral nutrition. On the 2<sup>nd</sup> and 16<sup>th</sup> d

after admission, neurological scores were tested using the National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS), and hemoglobin, albumin, transferrin and lymphocyte count were recorded. The incidences of diarrhea, gastric retention, stress-induced gastrointestinal bleeding and pulmonary infection were observed. The hospitalization time of each patient was counted.

**RESULTS:** On the 2<sup>nd</sup> d after admission, there were no significant differences in hemoglobin, albumin, transferrin or lymphocyte count between the experimental group and the control group. On the 16<sup>th</sup> d, hemoglobin, albumin, transferrin and lymphocyte count in the experimental group were significantly higher than those in the control group ( $132.15 \text{ g/L} \pm 14.39 \text{ g/L}$  vs  $117.69 \text{ g/L} \pm 10.73 \text{ g/L}$ ,  $39.65 \text{ g/L} \pm 7.88 \text{ g/L}$  vs  $32.15 \text{ g/L} \pm 5.48 \text{ g/L}$ ,  $2.14 \text{ g/L} \pm 0.21 \text{ g/L}$  vs  $1.80 \text{ g/L} \pm 0.45 \text{ g/L}$ ,  $2.13 \times 10^9 \pm 0.39 \times 10^9$  vs  $1.79 \times 10^9 \pm 0.33 \times 10^9$ ,  $P < 0.05$  for all). The incidences of diarrhea and gastric retention showed no significant differences between the experimental group and the control group. The incidences of stress-induced gastrointestinal bleeding and pulmonary infection in the experimental group were significantly lower than those in the control group ( $3.45\%$  vs  $24.00\%$ ,  $6.90\%$  vs  $32.00\%$ ,  $P < 0.05$  for all). The hospitalization time in the experimental group was significantly less than that in the control group ( $23.92 \text{ d} \pm 3.76 \text{ d}$  vs  $26.96 \text{ d} \pm 5.53 \text{ d}$ ,  $P < 0.05$ ).

**CONCLUSION:** Sequential enteral nutrition can effectively improve nutritional status, reduce the incidences of stress-induced gastrointestinal bleeding and pulmonary infection, promote neural function recovery, and reduce hospitalization in patients with hypertensive intraventricular hemorrhage.

© 2014 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Intraventricular hemorrhage; Sequen-

### ■背景资料

高血压脑室出血易发生全身性代谢紊乱, 37%-78%的患者合并吞咽困难, 极易发生营养不良和应激性胃肠道出血。故在治疗过程中选择合适和营养支持治疗, 可能有利于患者的康复。

### ■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

## ■ 研发前沿

营养支持治疗是危重患者不可缺少的治疗措施。序贯肠内营养由于更接近生理、更安全,可有效改善营养状态,保护胃肠道屏障,增强机体免疫功能。在危重症患者的治疗中越来越受重视。目前,针对序贯肠内营养的研究较少,值得广大临床医生关注和研究。

tial enteral nutrition; Stress-induced gastrointestinal bleeding; Pulmonary infection

Liu XF, Zhou ZW, Zhang JN. Effect of sequential enteral nutrition on nutritional status and prognosis in patients with hypertensive intraventricular hemorrhage. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(17): 2493-2497 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/2493.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v22.i17.2493>

## 摘要

**目的:** 探讨序贯肠内营养(sequential enteral nutrition, SEN)支持对高血压脑室出血患者营养指标和预后的影响。

**方法:** 回顾性分析我院2011-09/2013-09收治的高血压脑室出血患者54例,根据治疗方法不同分为两组。试验组( $n = 29$ )入院第3天通过鼻胃管开始予以肠内营养(enteral nutrition, EN)制剂百普力,2-3 d后予以EN制剂能全力,共计14 d。对照组( $n = 25$ )予以等热卡量鼻饲流质及肠外营养支持。入院后2和16 d的进行美国国立卫生研究院卒中量表评分,进行血红蛋白(hemoglobin, Hb)、血清白蛋白(albumin, ALB)、转铁蛋白(transferrin, TF)含量测定和含量,进行淋巴细胞计数(total lymphocyte count, TLC)。统计腹泻、胃潴留、应激性胃肠道出血、肺感染发生率以及住院时间。

**结果:** 试验组入院第2天Hb、ALB、TF含量测定和TLC与对照组无统计学差异。试验组第16天Hb、ALB、TF含量测定和TLC均高于对照组( $132.15 \text{ g/L} \pm 14.39 \text{ g/L}$  vs  $117.69 \text{ g/L} \pm 10.73 \text{ g/L}$ ,  $39.65 \text{ g/L} \pm 7.88 \text{ g/L}$  vs  $32.15 \text{ g/L} \pm 5.48 \text{ g/L}$ ,  $2.14 \text{ g/L} \pm 0.21 \text{ g/L}$  vs  $1.80 \text{ g/L} \pm 0.45 \text{ g/L}$ ,  $2.13 \times 10^9 \pm 0.39 \times 10^9$  vs  $1.79 \times 10^9 \pm 0.33 \times 10^9$ , 均 $P < 0.05$ )。试验组腹泻和胃潴留发生率和对照组无统计学差异。试验组应激性胃肠道出血、肺感染发生率显著低于对照组( $3.45\%$  vs  $24.00\%$ ,  $6.90\%$  vs  $32.00\%$ , 均 $P < 0.05$ ),住院时间明显低于对照组( $23.92 \text{ d} \pm 3.76 \text{ d}$  vs  $26.96 \text{ d} \pm 5.53 \text{ d}$ ,  $P < 0.05$ )。

**结论:** SEN能有效改善高血压脑室出血患者的营养状况,降低应激性胃肠道出血和肺感染的发生率,促进神经功能的恢复,减少住院时间。

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有。

**关键词:** 脑室出血; 序贯肠内营养; 应激性胃肠道出血; 肺感染

**核心提示:** 对高血压脑室出血患者采用序贯肠内

营养(sequential enteral nutrition)治疗,能够改善患者的营养状况,降低肠内营养并发症发生率,预防应激性胃肠道出血,降低肺部感染发生率,改善神经功能,缩短住院时间。

刘晓峰, 周子伟, 张建新. 序贯肠内营养对高血压脑室出血患者营养指标和预后的影响. *世界华人消化杂志* 2014; 22(17): 2493-2497 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/2493.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v22.i17.2493>

## 0 引言

脑室出血是临床常见的危重症,最常见的原因是高血压性脑室出血<sup>[1]</sup>,高血压性脑室出血由高血压脑出血破入脑室引起,其出血量大,脑损伤重,往往合并严重的意识障碍、吞咽功能障碍和神经内分泌紊乱,患者发生营养不良和应激性胃肠道出血的发生率远高于其他脑出血患者。2007年我国颁布的《中国卒中患者营养管理专家共识》<sup>[2]</sup>,推荐卒中患者使用“序贯肠内营养(sequential enteral nutrition, SEN)”方式。近些年来,SEN在脑出血患者中的应用受到越来越多的重视<sup>[3]</sup>。然而,对病情更重的高血压脑室出血患者的营养支持治疗,国内研究甚少。我们对54例高血压脑出血破入脑室患者进行SEN支持治疗,分析SEN支持对患者营养指标和预后的影响,为高血压脑室出血的治疗提供参考。现报告如下。

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 选取2011-09/2013-09天津医科大学总医院神经外科、ICU病房治疗的高血压脑室出血患者54例。入组标准:(1)所有病例均符合1995年第4届全国脑血管学术会议制订的脑出血诊断标准,并经头颅CT证实;(2)患者均发病12 h内入院,均为自发性基底节脑出血破入脑室,出血量为中度出血(30-60 mL);(3)所有病例发病前均无消化性溃疡、慢性肝病、出血性疾病史;(4)观察期间无死亡和自动出院,终止研究者。排除标准:(1)脑疝晚期(双瞳孔散大)、小脑出血、脑干出血及脑干功能衰竭,明确的脑动脉瘤、脑血管畸形、动静脉畸形、外伤、肿瘤卒中所致的出血;(2)已知服用肾上腺皮质激素、非甾体抗炎药史。根据治疗方法不同,患者分为两组:试验组( $n = 29$ )和对照组( $n = 25$ )。两组患者除营养支持外均采用相似药物治疗。本研究遵守医院伦理委员会的相关规定。

### 1.2 方法

**1.2.1 常规治疗:** 患者均于入院后均常规脱水、

## ■ 相关报道

目前针对脑出血后营养支持的相关文章多集中于早期肠内营养,而对肠内营养时机和方式的研究较少。故本文把研究点放在序贯肠内营养上,着重探讨序贯肠内营养对患者营养状况改善以及并发症的影响。

■创新盘点  
首次关注序贯肠内营养支持对高血压脑室出血患者营养指标和预后的影响。

表 1 两组患者基本资料比较

分组	n	性别		平均年龄(岁)	出血量(ml)	GCS昏迷评分
		男	女			
试验组	29	21	8	57.08 ± 13.14	38.77 ± 5.67	7.76 ± 1.92
对照组	25	18	7	56.84 ± 11.76	39.04 ± 5.80	7.65 ± 1.90
统计量		$\chi^2 = 0.001$ $P = 0.973$		$t = 0.0702$ $P = 0.9443$	$t = 0.1726$ $P = 0.8636$	$t = 0.2109$ $P = 0.8338$

表 2 两组患者血清营养变化指标比较 (mean ± SD)

分组	n	血红蛋白(g/L)		血清白蛋白(g/L)		转铁蛋白(g/L)		淋巴细胞计数( $\times 10^9$ )	
		2 d	16 d	2 d	16 d	2 d	16 d	2 d	16 d
试验组	29	131.85 ± 10.54	132.15 ± 14.39 <sup>a</sup>	40.15 ± 5.86	39.65 ± 7.88 <sup>a</sup>	2.21 ± 0.36	2.14 ± 0.21 <sup>a</sup>	1.74 ± 0.34	2.13 ± 0.39 <sup>a</sup>
对照组	25	132.04 ± 8.52	117.69 ± 10.73	39.42 ± 4.39	32.15 ± 5.48	2.22 ± 0.37	1.80 ± 0.45	1.73 ± 0.57	1.79 ± 0.33
t值		0.0721	4.129	0.5111	3.996	0.1005	3.639	0.0795	3.427
P值		0.9428	0.0001	0.6114	0.0002	0.9203	0.0006	0.9369	0.0012

<sup>a</sup> $P < 0.05$  vs 对照组。

控制血压、抗感染及应用神经营养药物。留置鼻胃管行胃肠减压, 并应用抑酸药物奥美拉唑预防应激性胃肠道出血的发生。

1.2.2 营养支持: SEN支持选用百普力和能全力两种肠内营养(enteral nutrition, EN)制剂(荷兰纽迪希亚公司生产)。百普力为低脂, 短肽类EN制剂, 每500 mL总热量2090 kJ, 其中蛋白质、脂肪、碳水化合物的比例分别为16%、9%、75%。能全力为含多种膳食纤维的整蛋白型EN剂, 每500 mL总热量2090 kJ, 含纤维素7.5 g, 不含乳糖, 渗透压为250 mmol/L, 其中蛋白质、脂肪、碳水化合物的比例分别为16%、35%和49%。治疗组患者于入院后第3天开始先给予即用型液体EN制剂百普力, 2-3 d后逐渐过渡为能全力。EN经鼻胃管通过输液泵给予, 先从低浓度、低热量开始, 逐渐加致全量至35 kcal/(kg·d), 即104.6 kJ/(kg·d), 14 d为一个疗程。对照组患者入院后第3天给予等热卡的能量支持, 鼻饲普通流质饮食, 能量不足部分由肠外营养静脉补充。

1.2.3 观察指标: 两组患者分别于入院后第2和16天(治疗2 wk后)采用美国国立卫生研究院卒中量表(NIH stroke scale, NIHSS)进行神经功能评分; 抽取肘静脉血检测血红蛋白(hemoglobin, Hb)、血清白蛋白(albumin, ALB)、转铁蛋白(transferrin, TF)含量, 进行淋巴细胞计数(total

lymphocyte count, TLC)。营养支持期间密切观察不良反应, 统计腹泻、胃潴留、应激性胃肠道出血、肺部感染发生率和患者住院时间。应激性胃肠道出血判断标准: 出现呕血、便血或胃内可抽取出新鲜血液或咖啡样物, 胃内抽取物或大便潜血试验结果为阳性<sup>[4]</sup>。

统计学处理 运用统计学原理, 采用SPSS18.0统计软件进行数据计算与分析。计量资料以mean ± SD表示, 采用独立样本间均数差异的t检验, 计数资料组间采用 $\chi^2$ 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 基本资料 两组患者的年龄、性别、出血量、意识状态(GCS昏迷评分)比较均无显著性差异, 具有可比性(表1)。

2.2 两组患者入院2 d和16 d血清营养指标 入院后2 d, 两组患者Hb、ALB、TF、TLC等营养指标无显著性差异(均 $P > 0.05$ )。入院后16 d, 治疗组患者Hb、ALB、TF、TLC均明显高于对照组(均 $P < 0.05$ )。入院后第16天, 治疗组患者Hb、ALB、TF较第2天变化不显著。淋巴细胞计数较第2天明显升高( $P = 0.0002$ ), 对照组患者Hb、ALB、TF、TLC较入院第2天明显下降( $P < 0.05$ )(表2)。

2.3 两组患者神经功能评分 入院第2天, 两组

### 应用要点

高血压脑室出血患者宜在发病24-48 h后,进行肠内营养治疗。早期宜提供短肽型肠内营养制剂,逐步过渡到提供含多种膳食纤维的整蛋白型肠内营养制剂,能降低肠内营养并发症,降低应激性胃肠出血和肺感染发生率,缩短住院时间。

表 3 两组患者入院后NIHSS评分的比较 (mean ± SD)

分组	n	第2天	第16天
试验组	29	29.46 ± 4.68	23.65 ± 3.89
对照组	25	28.65 ± 3.89	25.31 ± 4.25
t值		0.6849	2.401
P值		0.4964	0.0200

表 4 两组患者并发症比较

项目	实验组		对照组		$\chi^2$ 值	P值
	n	发生率(%)	n	发生率(%)		
腹泻	4	13.79	3	12.00	0.309	0.578
胃潴留	3	10.34	2	8.00	0.260	0.610
应激性胃	1	3.45	6	24.00	5.927	0.015
肠道出血						
肺感染	2	6.90	8	32.00	5.242	0.022

患者NIHSS评分无显著性差异( $P>0.05$ )。入院后第16天,两组患者NIHSS评分均低于第2天(均 $P<0.05$ )。第16天治疗组患者NIHSS评分明显低于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )(表3)。

2.4 并发症与住院时间 治疗组患者的腹泻、胃潴留发生率与对照组无显著性差异( $P>0.05$ )。对照组患者应激性溃疡发生率均高于治疗组( $P<0.05$ )。治疗组患者的肺部感染发生率低于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。治疗组患者平均住院时间为23.92 d ± 3.76 d,对照组为26.96 d ± 5.53 d,治疗组明显低于对照组,差异有统计学意义( $t = 2.390, P = 0.0205$ )(表4)。

### 3 讨论

脑出血破入脑室是神经外科常见的危重症,其起病急,病情重,死亡率和致残率高。脑出血发生后,机体产生应激反应,胰高血糖素、糖皮质激素、儿茶酚胺以及生长激素分泌增加,脂肪和蛋白分解增强,机体负氮平衡。同时导致体内的乳酸、丙酮酸和甘油大量增加,脂蛋白代谢障碍,造成严重的电解质紊乱和营养不良<sup>[5]</sup>。脑出血急性期的患者吞咽障碍发生率可达37%-78%<sup>[6]</sup>,导致误吸和摄入减少。高分解代谢和严重的摄入不足引发严重的机体组织消耗,造成免疫力低下。长时间的禁食会导致肠道运动功能的衰竭,影响肠黏膜的屏障功能,导致细菌、毒素的侵入和易位,加剧病情的恶化。机体发生应激反应,交感神经兴奋性增强,造成胃黏膜缺血,导致胃黏膜屏障功能受损<sup>[7]</sup>。与此同时,血液破入脑室

系统流入第四脑室,可兴奋迷走神经而使胃酸分泌增加。这些因素造成脑出血破入脑室发生应激性溃疡和消化系出血的几率远高于普通脑出血<sup>[8]</sup>。有数据显示,脑室出血是脑出血预后不良的独立危险因子<sup>[9]</sup>。

随着人们对营养支持理念的深入研究,发现EN能够改善患者营养状况,减少危重症患者的能量储备和组织的消耗<sup>[10]</sup>,维护肠道结构和功能的完整性,可有效促进胃肠功能的恢复,减轻继发性损害<sup>[11,12]</sup>。2007年我国颁布的《中国卒中患者营养管理专家共识》,推荐使用“序贯肠内营养”方式<sup>[2]</sup>,即首先提供短肽型EN制剂,逐步过渡到提供含多种膳食纤维的整蛋白型EN制剂。这种科学的EN方式支持能够使患者的肠道功能尽快得到回复,改善营养状况,提高高血压脑出血患者的预后<sup>[13]</sup>。

本研究中,经过SEN支持治疗,患者在入院第16天的Hb、ALB、TF、TLC明显高于对照组,治疗组第16天的HB、ALB、TF与第2天相比,差异无统计学意义,而对照组第14天HB、ALB、TF水平,明显低于第2天。说明传统鼻饲流质饮食的能量无法满足脑出血破入脑室患者患者高代谢的需求,而早期EN治疗能够显著改善脑出血破入脑室患者的营养状态,稳定ALB水平,有利于减少内脏蛋白的消耗,增强机体的免疫功能,促进神经功能的恢复,改善患者的预后。

腹泻和胃潴留是肠内营养常见的并发症。在脑出血破入脑室发病早期,血流动力学不稳定,胃肠道功能尚未脱离应激状态,胃肠动力尚未恢复,此时进行过早的EN支持会增加肠道负担,极易出现腹泻、胃潴留等不耐受的表现。刘晓林等证实<sup>[14]</sup>,脑出血后24-48 h后,患者的呼吸、循环、水电解质、酸碱平衡趋于稳定,此时进行肠内营养治疗,并发症发生率最低。本研究中采用百普力+能全力SEN支持治疗,EN组患者腹胀和胃潴留的发生率和鼻饲流质+肠外营养组相比,差异无统计学意义(分别 $P = 0.578, 0.610$ )。这说明在脑室出血患者中,相对于鼻饲流质+肠外营养支持患者,SEN并不增加腹泻和胃潴留不良反应的发生率。

本研究中,肠内营养组患者的应激性胃肠道出血发生率低于对照组,表明肠内序贯营养支持能够有效地防止应激性溃疡的发生。一方面,适量的胃内容可以刺激胃肠蠕动的形成和加强,从而胃黏膜血流,增加了对黏膜的保护

和修复, 亦增加了胃黏膜的防御作用. 另一方面, 肠内营养提高了血清白蛋白的水平, 于防止低蛋白血症的发生, 减轻胃黏膜水肿, 维持胃肠黏膜的完整性<sup>[15]</sup>. 此外, 肠内营养的应用尚可以中和兴奋迷走神经引起的胃酸分泌, 升高胃液的pH, 促进溃疡愈合, 预防应激性胃肠道出血发生.

脑室出血患者由于长期卧床, 肺感染发生率高, 是引起住院时间延长的重要原因. 试验组的肺感染发生率明显低于对照组, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ ). 这说明, SEN能够降低降低肺感染发生率, 缩短住院时间. 其可能的机制是: (1)改善机体营养状况, 提高淋巴细胞水平, 提高免疫力; (2)科学的序贯式肠内营养降低了胃潴留的发生率, 减少了误吸性肺炎的发生; (3)能全力中含有的膳食纤维能够有利于肠道功能的恢复促进胃肠功能的恢复, 维护肠道的屏障功能, 减少细菌和内毒素的易位, 降低肠源性感染的发生率<sup>[16]</sup>; (4)肠内营养液中的谷氨酰胺(Gln)能够维持和增强肠道相关淋巴组织的功能, 有利于肠道免疫功能及全身免疫功能的改善. 提高患者外周T淋巴细胞亚群和白介素-2水平, 增强其免疫功能, 降低肺感染率<sup>[17,18]</sup>.

总之, 对高血压脑室出血患者采用SEN治疗, 能够改善患者的营养状况, 增强机体的营养贮备, 同时让胃肠功能逐渐适应并恢复正常功能, 维护肠黏膜的屏障功能, 预防应激性胃肠道出血和肠源性感染的发生. 降低肺部感染发生率, 改善神经功能, 缩短住院时间.

#### 4 参考文献

- 1 Andrews CO, Engelhard HH. Fibrinolytic therapy in intraventricular hemorrhage. *Ann Pharmacother* 2001; 35: 1435-1448 [PMID: 11724097 DOI: 10.1111/j.1468-1331.2008.02070.x]
- 2 中国卒中患者营养管理专家共识组. 中国卒中患者营养管理专家共识. *中华内科杂志* 2007; 46: 428-429
- 3 陈艳鸿, 黎婉明, 陈丽珠. 序贯肠内营养治疗对老年危重症患者的营养支持效果. *肠外与肠内营养* 2013; 20: 341-344
- 4 方学文, 常顺, 赵建华, 钱希颖. 重型颅脑损伤后应激

- 性胃肠道出血的预防及临床治疗效果评价. *世界华人消化杂志* 2014; 22: 404-408
- 5 Martino R, Foley N, Bhogal S, Diamant N, Speechley M, Teasell R. Dysphagia after stroke: incidence, diagnosis, and pulmonary complications. *Stroke* 2005; 36: 2756-2763 [PMID: 16269630 DOI: 10.1161/01.STR.0000190056.76543.eb]
- 6 卒中患者吞咽障碍和营养管理中国专家组. 卒中患者吞咽障碍和营养管理的中国专家共识(2013版). *中国卒中杂志* 2013; 8: 973-983
- 7 张爽, 刘海峰, 张成岗. 应激性胃黏膜损伤发病机制的研究进展. *世界华人消化杂志* 2009; 17: 1697-1701
- 8 毛伯镛, 刘艳辉, 蔡晓东. 高血压脑出血并发消化道出血高危因素分析. *中国神经精神疾病杂志* 1997; 23: 324-326
- 9 Togha M, Bakhtavar K. Factors associated with in-hospital mortality following intracerebral hemorrhage: a three-year study in Tehran, Iran. *BMC Neurol* 2004; 4: 9 [PMID: 15193159 DOI: 10.1186/1471-2377-4-9]
- 10 孙晋洁, 徐旭娟. 肠内营养的研究进展. *世界华人消化杂志* 2014; 22: 1525-1530
- 11 Rincon F, Mayer SA. Clinical review: Critical care management of spontaneous intracerebral hemorrhage. *Crit Care* 2008; 12: 237 [PMID: 19108704 DOI: 10.1186/cc7092]
- 12 仲桂英, 李源化, 马丽萍, 黄成萍. 早期肠内营养及护理支持对危重症脑血管疾病并发症的治疗作用. *世界华人消化杂志* 2014; 22: 1612-1615
- 13 Lee JS, Jwa CS, Yi HJ, Chun HJ. Impact of early enteral nutrition on in-hospital mortality in patients with hypertensive intracerebral hemorrhage. *J Korean Neurosurg Soc* 2010; 48: 99-104 [PMID: 20856655 DOI: 10.3340/jkns.2010.48.2.99]
- 14 刘晓林, 陈侣林, 宋俊梅, 李卉, 朱俊臣, 尧娟. 关于高血压脑出血患者建立肠内营养最佳时机的临床研究. *华西医学* 2013; 28: 664-668
- 15 黄恩伟. 早期肠道营养联合奥美拉唑预防重型颅脑损伤并发应激性溃疡出血的效果. *实用心脑血管病杂志* 2013; 21: 102-103
- 16 Braga M, Gianotti L, Gentilini O, Parisi V, Salis C, Di Carlo V. Early postoperative enteral nutrition improves gut oxygenation and reduces costs compared with total parenteral nutrition. *Crit Care Med* 2001; 29: 242-248 [PMID: 11246300 DOI: 10.1097/00003246-200102000-00003]
- 17 Yu G, Chen G, Huang B, Shao W, Zeng G. Effect of early enteral nutrition on postoperative nutritional status and immune function in elderly patients with esophageal cancer or cardiac cancer. *Chin J Cancer Res* 2013; 25: 299-305 [PMID: 23825906 DOI: 10.3978/j.issn.1000-9604.2013.06.01]
- 18 周志刚. 早期肠内营养对患者免疫与营养状态及术后感染的影响观察. *中华医院感染学杂志* 2013; 23: 2638-2640

**同行评价**  
本课题研究序贯肠内营养对高血压脑室出血患者营养指标和预后的影响, 对于临床上此类疾病患者的治疗具有一定指导意义.

编辑 田滢 电编 都珍珍



# 香砂六君子汤对多器官功能障碍综合征之胃肠功能障碍的疗效

祝未名, 祝建斌

## ■背景资料

多器官功能障碍综合征又称为多系统器官功能衰竭或称多器官衰竭,是指患者在严重感染、创伤或大手术等急性疾病过程中,同时或相继并发一个或一个以上系统或/和器官的急性功能障碍或衰竭的综合征。临床上,在器官功能障碍综合征中的胃肠功能紊乱是极易发生的。在危重病发展过程中,患者常以腹胀不能进食以至并发应激性溃疡出血为主要临床表现。

祝未名, 临海市中医院药剂科 浙江省临海市 317000

祝建斌, 温岭东方医院内科 浙江省温岭市 317525

祝未名, 主管中药师, 主要从事中药的相关研究。

作者贡献分布: 本研究设计由祝未名完成; 研究过程由祝未名与祝建斌完成; 文章撰写由祝未名完成。

通讯作者: 祝未名, 主管中药师, 317000, 浙江省临海市回浦路61号, 临海市中医院药剂科. wujianli\_120848868@sina.com

收稿日期: 2014-05-17 修回日期: 2014-06-01

接受日期: 2014-06-02 在线出版日期: 2014-06-18

## Effect of Xiangsha Liujunzi decoction on gastrointestinal dysfunction in patients with multiple organ dysfunction syndrome

Wei-Ming Zhu, Jian-Bin Zhu

Wei-Ming Zhu, Department of Pharmacy, Linhai Traditional Chinese Medicine Hospital, Linhai 317000, Zhejiang Province, China

Jian-Bin Zhu, Department of Internal Medicine, Oriental Hospital of Zhejiang Province, Wenling 317525, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Wei-Ming Zhu, Department of Pharmacy, Linhai Traditional Chinese Medicine Hospital, 61 HuiPu Road, Linhai 317000, Zhejiang Province, China. wujianli\_120848868@sina.com

Received: 2014-05-17 Revised: 2014-06-01

Accepted: 2014-06-02 Published online: 2014-06-18

## Abstract

**AIM:** To assess the effect of Xiangsha Liujunzi decoction on gastrointestinal dysfunction in patients with multiple organ dysfunction syndrome.

**METHODS:** Patients with multiple organ dysfunction syndrome who had gastrointestinal dysfunction and were treated at our hospital in the past three years were divided into either a control group ( $n = 52$ ) or an observation group ( $n = 52$ ) based on clinical treatment received. All patients received conventional Western medicine treatment, while the observation group was additionally given Xiangsha Liujunzi on the basis of conventional Western medicine treatment. Improvement of gastric pH, motilin, inter-

leukin-6 (IL-6) and other indicators and clinical symptoms were observed and compared.

**RESULTS:** Before treatment, the differences in symptom score, gastric pH, motilin, IL-6 and other indicators between the two groups were not statistically significant ( $P > 0.05$ ). On the 3<sup>rd</sup> day of the treatment, gastric pH, motilin, IL-6 and other indicators were improved significantly ( $P < 0.05$ ). On day 7, the symptom score, gastric pH, motilin, IL-6 and other indicators were significantly better than those before treatment and on day 3 ( $P < 0.05$ ). On day 3, the indicators showed no significant differences between the two groups ( $P < 0.05$ ), although a better positive trend could be seen for each indicator in the observation group than in the control group. On day 7, all indicators in the observation group were significantly better than those in the control group ( $10.8 \pm 0.8$  vs  $13.0 \pm 1.0$ ,  $49.8$  pg/mL  $\pm 6.7$  pg/mL vs  $61.4$  pg/mL  $\pm 8.8$  pg/mL,  $333.9$  pg/mL  $\pm 12.9$  pg/mL vs  $277.1$  pg/mL  $\pm 13.1$  pg/mL,  $7.37 \pm 0.02$  vs  $7.32 \pm 0.03$ ,  $P < 0.05$ ).

**CONCLUSION:** Xiangsha Liujunzi decoction can effectively improve gastric pH, motilin, IL-6 and other indicators as well as clinical symptoms of gastrointestinal dysfunction in patients with multiple organ dysfunction syndrome.

© 2014 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

**Key Words:** Xiangsha Liujunzi decoction; Multiple organ dysfunction syndrome; Gastrointestinal dysfunction; Clinical efficacy

Zhu WM, Zhu JB. Effect of Xiangsha Liujunzi decoction on gastrointestinal dysfunction in patients with multiple organ dysfunction syndrome. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(17): 2498-2502 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/2498.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i17.2498>

## 摘要

**目的:** 探索香砂六君子汤对多器官功能障碍

## ■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

综合征之胃肠功能障碍的影响和临床疗效.

**方法:** 对我院近3年来所治疗多器官功能障碍综合征之胃肠功能障碍患者进行研究, 依据临床治疗方法分为常规治疗组(52例)和观察组(52例). 两组患者均给予常规西医治疗, 观察组在常规治疗的方法基础上加用香砂六君子汤治疗, 观察两组患者胃黏膜pH、胃动素、白介素-6(interleukin-6, IL-6)等指标和临床症状的改善情况.

**结果:** 两组治疗前症状积分、胃黏膜pH、胃动素、IL-6等指标比较, 差异无统计学意义( $P>0.05$ ). 组内比较, 治疗3 d与治疗前比较症状积分、胃黏膜pH、胃动素、IL-6明显改善, 差异有统计学意义( $P<0.05$ ); 治疗7 d后症状积分、胃黏膜pH、胃动素、IL-6等指标明显优于治疗前和治疗3 d, 差异有统计学意义( $P<0.05$ ). 组间比较, 治疗3 d时各指标组间差异无统计学意义( $P<0.05$ ), 但观察组较常规治疗组有一定程度改善; 治疗7 d时观察组症状积分、IL-6、胃动素、胃黏膜pH明显优于常规治疗组, 且组间比较差异有统计学意义( $10.8\pm 0.8$  vs  $13.0\pm 1.0$ ,  $49.8$  pg/mL  $\pm$   $6.7$  pg/mL vs  $61.4$  pg/mL  $\pm$   $8.8$  pg/mL,  $333.9$  pg/mL  $\pm$   $12.9$  vs  $277.1$  pg/mL  $\pm$   $13.1$  pg/mL,  $7.37\pm 0.02$  vs  $7.32\pm 0.03$ ,  $P<0.05$ ).

**结论:** 香砂六君子汤能有效改善多器官功能障碍综合征之胃肠功能障碍患者胃黏膜pH、胃动素、IL-6等指标和临床症状, 值得临床上广泛应用.

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有.

**关键词:** 香砂六君子汤; 多器官功能障碍综合征; 胃肠功能障碍; 临床疗效

**核心提示:** 本研究针对胃肠功能障碍患者给予香砂六君子汤治疗, 其结果十分明显. 因此, 在香砂六君子汤治疗3 d与治疗前比较积分、胃黏膜pH、胃动素、白介素-6(interleukin-6, IL-6)等指标明显改善, 治疗7 d后, 胃肠功能障碍患者症状积分、胃黏膜pH、胃动素、IL-6等指标明显优于治疗前和治疗3 d. 说明香砂六君子汤改善多器官功能障碍综合征之胃肠功能障碍的机制可能与改善患者、胃黏膜pH、胃动素、IL-6有关.

祝未名, 祝建斌. 香砂六君子汤对多器官功能障碍综合征之胃肠功能障碍的疗效. 世界华人消化杂志. 2014; 22(17): 2498-2502  
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/2498.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v22.i17.2498>

## 0 引言

多器官功能障碍综合征又称为多系统器官功能衰竭或称多器官衰竭, 是指患者在严重感染、创伤或大手术等急性疾病过程中, 同时或相继并发一个或一个以上系统或/和器官的急性功能障碍或衰竭的综合征<sup>[1]</sup>. 临床上, 在器官功能障碍综合征中的胃肠功能紊乱是极易发生的. 在危重病发展过程中, 患者常以腹胀不能进食以至以并发应激性溃疡出血为主要临床表现<sup>[2-4]</sup>. 因此, 本研究针对患者出现胃肠功能障碍的多器官功能障碍综合征患者进行研究, 采用西医改善患者急性器官功能障碍症状, 并应用中药方剂香砂六君子汤对患者胃肠功能进行治疗, 有很好的临床疗效, 现将治疗结果报道如下.

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 选择2011-12/2014-04我院收治并确诊的多器官功能障碍综合征之胃肠功能障碍患者106例. 其中, 常规治疗组患者54例, 男性患者29例, 女性患者25例; 年龄62-78岁, 平均年龄67.9岁 $\pm$ 9.5岁; 观察组患者52例, 男性患者28例, 女性患者24例; 年龄为61-79岁, 平均年龄69.3岁 $\pm$ 8.7岁. 两组患者一般资料比较, 差异无统计学意义( $P>0.05$ ), 具有可比性. 诊断标准: 上述患者均采用相关文献中对中医诊断标准和西医诊断标准相结合的方式对患者进行诊断<sup>[5]</sup>. 其中, 中医诊断标准采用《中药新药临床研究指导原则》中关于胃肠功能障碍性疾病进行诊断, 西医诊断标准采用20世纪修订的Fry-mods的诊断标准进行诊断. 满足上述两种诊断标准患者为本研究的诊断标准.

### 1.2 方法

**1.2.1 治疗:** 上述患者均给与常规西医治疗, 常规西医治疗方法主要依据患者病情采用相应的治疗措施, 包括脏器支持、化痰、抗感染、原发病等的常规治疗. 如: 患者以感染性疾病为主导的功能障碍者以抗感染治疗为主; 患者以肺部功能障碍为主者以祛痰、豁痰治疗为主; 兼有血糖高者以控制血糖为主等等. 常规治疗组兼以营养支持、维持水、电解质以及酸碱平衡等治疗方法予以辅助治疗. 观察组在常规治疗的方法基础上加用香砂六君子汤治疗. 香砂六君子汤: 人参3 g、白术6 g、茯苓6 g、甘草2 g、陈皮2.5 g、半夏3 g、砂仁2.5 g、木香2 g, 水煎服. 两组患者治疗7 d对上述患者进行临床

## ■ 相关报道

白介素-6(interleukin-6, IL-6)是体内主要的炎症因子之一, 对于患者体内炎症感染引起的相应疾病有着十分敏感的反应, 是诊断疾病和疾病恶化、向愈的重要检测指标之一. 相关研究认为IL-6水平的升高能够有效抑制细菌感染, 有效地保护机体.



### 应用要点

香砂六君子汤能有效改善多功能障碍综合征之胃肠功能障碍患者的胃黏膜pH、胃动素、白介素-6等指标和临床症状,值得临床应用。

表 1 两组患者中医症候改善比较 ( $n = 52$ , mean  $\pm$  SD, 分)

分组	治疗前积分	治疗3 d积分	治疗7 d积分
观察组	18.8 $\pm$ 1.2	13.9 $\pm$ 0.9 <sup>a</sup>	10.8 $\pm$ 0.8 <sup>ac</sup>
常规治疗组	18.9 $\pm$ 1.1	15.9 $\pm$ 1.1 <sup>a</sup>	13.0 $\pm$ 1.0 <sup>c</sup>

<sup>a</sup> $P < 0.05$  vs 同组治疗前; <sup>b</sup> $P < 0.05$  vs 同组治疗3 d; <sup>c</sup> $P < 0.05$  vs 同期常规治疗组。

疗效评价,并对相应指标进行检测和评价。

1.2.2 检测指标和评价: 本研究针对患者进行相应的检测和评价,检测指标主要为血IL-6水平、血胃动素水平和血胃肠黏膜pH水平,以及患者临床疗效。检测方法: 分别于治疗的第3和7天对患者进行血液采集,检测血IL-6水平和血胃动素水平;采用胃管法对患者进行血胃肠黏膜pH水平检测<sup>[5]</sup>。临床疗效评价方法主要参考《中药新药临床研究指导原则》和文献对患者临床症状体征进行评价<sup>[5]</sup>,观察患者治疗前、后症候积分改变情况。

**统计学处理** 采用SPSS19.0进行统计分析,定量资料数据采用mean  $\pm$  SD表示,计量资料组间比较采用两独立样本 $t$ 检验,组内不同时间段的比较采用方差分析,两两时间段比较采用LSD- $t$ 检验,计数资料用 $\chi^2$ 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

106例多器官功能障碍综合征之胃功能障碍患者中,有2例患者出现急性病情恶化,而终止观察。最终常规治疗组患者52例,观察组52例完成了本次研究。

2.1 两组患者中医症候改善比较 两组患者经过上述治疗方法治疗3、7 d后,整体积分均有不同程度的改善,其详细结果如表1。其中,两组治疗前积分比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ );组内比较,治疗7 d后症状积分明显低于治疗前和治疗3 d,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );治疗3 d与治疗前比较积分明显改善,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。两组患者组间比较,治疗3 d比较,观察组优于对照组,但是组间比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ );治疗7 d比较,观察组明显优于对照组,组间比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ )(表1)。

2.2 两组患者治疗前后IL-6、胃动素改变比较 两组患者经过上述治疗方法治疗3、7 d后,IL-6、胃动素均有不同程度的改善。其中,两组

患者治疗前IL-6、胃动素比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ );组内比较,治疗3 d与治疗前比较白介素-6、胃动素明显改善,与治疗前比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ );治疗7 d后IL-6、胃动素明显优于治疗前和治疗3 d,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。两组患者组间比较,治疗3 d时观察组优于对照组,但是组间比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ );治疗7 d时察组明显优于对照组,且组间比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ )(表2)。

2.3 两组患者治疗前后胃黏膜pH比较 两组患者治疗前胃黏膜PH水平比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ );两组患者治疗3、7 d后,胃黏膜pH水平有不同程度的改善。组内比较,治疗3 d与治疗前比较胃黏膜pH水平明显改善,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );治疗7 d后胃黏膜pH水平明显高于治疗前和治疗3 d,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。两组患者组间比较,治疗3 d比较,观察组低于对照组,但是组间比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。治疗7 d比较,观察组明显低于对照组,且组间比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ )(表3)。

## 3 讨论

多功能障碍综合征之胃肠功能障碍患者临床主要表现为以腹胀、腹痛、消化道出血、腹膜炎以及肠源性感染等<sup>[6]</sup>。其发病的主要因素以肠蠕动减弱或消失,致肠胀气、肠内容物积聚,肠麻痹使消化吸收功能障碍为主,胃肠黏膜炎症、坏死导致消化道出血<sup>[7]</sup>。此时患者会出现呕血、便血,甚至会出现大量出血性休克和贫血等临床症状。更有甚者患者会因为持续性腹胀导致弥漫性腹膜炎,以急腹症、腹膜刺激征为临床表现为<sup>[8]</sup>。因此,在治疗的过程中,以积极有效地处理原发病,加强对患者出现的休克、创伤、感染等急性症状和表现。在处理过程中,以防机体体内内源性感染,以维持胃肠道内菌群生态平衡。尽量缩短恢复肠内营养时间,并选用相应药物以保护胃、肠黏膜,使其免受损害<sup>[9]</sup>。

本研究采用常规西医治疗,观察组在常规治疗的方法基础上加用香砂六君子汤治疗,观察两组患者胃黏膜pH、胃动素、IL-6等指标和临床症状的改善情况。其中,IL-6是体内主要的炎性因子之一,对于患者体内炎性感染引起的相应疾病有着十分敏感的反应,是诊断疾病和疾病恶化、向愈的重要检测指标之一。相关研究认为IL-6水平的升高能够有效抑制细菌感染,有

**同行评价**  
本文选题实用, 结果有一定的参考价值, 值得鼓励深入研究。

表 2 两组治疗前后白介素-6水平、胃动素改变比较 (n = 52, mean ± SD, pg/mL)

分组	白介素-6水平			胃动素		
	治疗前	治疗3 d	治疗7 d	治疗前	治疗3 d	治疗7 d
观察组	81.2 ± 10.8	61.2 ± 8.3 <sup>a</sup>	49.8 ± 6.7 <sup>abc</sup>	228.9 ± 8.9	329.7 ± 11.2 <sup>a</sup>	333.9 ± 12.9 <sup>abc</sup>
常规治疗组	82.4 ± 10.1	71.2 ± 9.9 <sup>a</sup>	61.4 ± 8.8 <sup>bc</sup>	232.5 ± 9.2	257.8 ± 13.9 <sup>a</sup>	277.1 ± 13.1 <sup>bc</sup>

<sup>a</sup>P<0.05 vs 同组治疗前; <sup>b</sup>P<0.05 vs 同组治疗3 d; <sup>c</sup>P<0.05 vs 同期常规治疗组。

表 3 两组患者治疗前后胃黏膜pH比较 (n = 52, mean ± SD)

分组	治疗前	治疗3 d	治疗7 d
观察组	7.11 ± 0.03	7.27 ± 0.03 <sup>a</sup>	7.37 ± 0.02 <sup>abc</sup>
常规治疗组	7.12 ± 0.02	7.23 ± 0.03 <sup>a</sup>	7.32 ± 0.03 <sup>bc</sup>

<sup>a</sup>P<0.05 vs 同组治疗前; <sup>b</sup>P<0.05 vs 同组治疗3 d; <sup>c</sup>P<0.05 vs 同期常规治疗组。

效地保护机体<sup>[10]</sup>。胃黏膜pH和胃动素对胃肠功能的影响主要体现在水和电解质运输上, 能够促进胃, 给予强力的收缩并给予小肠一定的蠕动功能。此二者在体内具有很强的改善胃肠功能作用<sup>[11-13]</sup>。因此, 本研究针对患者出现的主要中医症状给予香砂六君子汤进行治疗。

香砂六君子汤的主要组成药物有如下几种: 人参、白术、茯苓、甘草、陈皮、半夏、砂仁和木香。其中, 人参、白术、茯苓、甘草为四君子汤主药, 人参甘温, 益气补中为君; 白术健脾燥湿, 合人参以益气健脾为臣; 茯苓渗湿健脾为佐; 炙甘草甘缓和为使<sup>[14]</sup>。四味皆为平和之品, 温而不燥, 补而不峻; 陈皮和半夏二者为临床常用理气化痰药。陈皮为芸香科植物橘及其同属植物的干燥成熟果皮, 性温味辛苦, 具有理气健脾、燥湿化痰之功效; 砂仁和木香主要以理气宽中, 化湿和脾, 通三焦之气, 尤其能善行胃肠之气, 兼有健脾消食之功效<sup>[15]</sup>。上述药物组合在一起, 能有效改善患者胃肠功能。本研究针对胃肠功能障碍患者给予香砂六君子汤治疗, 其结果十分明显。因此, 在香砂六君子汤治疗3天与治疗前比较积分、胃黏膜pH、胃动素、IL-6等指标明显改善, 治疗7天后, 胃肠功能障碍患者症状积分、胃黏膜pH、胃动素、IL-6等指标明显优于治疗前和治疗3 d。说明香砂六君子汤改善多功能障碍综合征之胃肠功能障碍的机制可能与改善患者、胃黏膜pH、胃动素、IL-6有关。

总之, 香砂六君子汤能有效改善多功能障

碍综合征之胃肠功能障碍患者的胃黏膜pH、胃动素、IL-6等指标和临床症状, 值得临床上广泛应用。

#### 4 参考文献

- Schouver ED, Mocerri P, Chiche O, Havet J, Lanfranchi P, Ferrari E. Multiple organ dysfunction syndrome 2weeks after radiofrequency ablation of atrial fibrillation. *Int J Cardiol* 2014 Apr 16. [Epub ahead of print] [PMID: 24767766 DOI: 10.1016/j.ijcard.2014.04.081]
- 蒋冀, 陈羽. 莫沙必利治疗精神病人胃肠功能障碍的疗效观察. *临床消化病杂志* 2013; 25: 212-213
- 邱方, 李志强, 安媛. 卡巴胆碱治疗创伤和感染后胃肠功能障碍78例. *世界华人消化杂志* 2009; 17: 2091-2095
- 付跃峰, 刘清泉, 蔡阳平, 王兰, 赵红芳, 江其敏. AE-COPD呼吸衰竭中医证素、证候的分布及与胃肠功能障碍相关研究. *世界中药* 2014; (3): 265-269, 274
- 童永忠. 香砂六君子汤治疗胃肠功能障碍的临床研究. 南京: 南京中医药大学, 2011
- Akiho H, Tokita Y, Nakamura K, Satoh K, Nishiyama M, Tsuchiya N, Tsuchiya K, Ohbuchi K, Iwakura Y, Ihara E, Takayanagi R, Yamamoto M. Involvement of Interleukin-17A-Induced Hypercontractility of Intestinal Smooth Muscle Cells in Persistent Gut Motor Dysfunction. *PLoS One* 2014; 9: e92960 [PMID: 24796324 DOI: 10.1371/journal]
- 李玉洁, 刘柏炎, 易健, 蔺晓原, 蔡光先. 四磨汤治疗非胃肠术后胃肠功能障碍的Meta分析. *中国实验方剂学杂志* 2012; 18: 255-260
- 苗木, 刘迪, 张艳娜, 范晓艳, 张晓娟, 黄纳纳. 理中汤合六君子汤加减治疗胃癌术后胃肠功能障碍35例. *中国中医急症* 2014; 23: 106
- 杜业勤, 张双燕, 尹双红, 王海江. 降气和胃通腑法对胃癌术后患者生活质量的影响. *世界华人消化杂志* 2010; 18: 1890-1894
- Guimarães da Costa A, do Valle Antonelli LR, Augusto Carvalho Costa P, Paulo Diniz Pimentel J, Garcia NP, Monteiro Tarragó A, Socorro Lopes Dos Santos Mdo P, Nogueira PA, Hekmann MI, Sadahiro A, Teixeira-Carvalho A, Martins-Filho OA, Malheiro A. The Robust and Modulated Biomarker Network Elicited by the Plasmodium vivax Infection Is Mainly Mediated by the IL-6/IL-10 Axis and Is Associated with the Parasite Load. *J Immunol Res* 2014; 2014: 318250 [PMID: 24741587 DOI: 10.1155/2014/318250]
- Xin-Xin C, Yu-Xian C. [Effects of Xingpi Yang'er granule on serum gastrin, plasma motilin, and somatostatin contents in children patients with pneumonia induced diarrhea]. *Zhongguo Zhongxiyi Jiehe Zazhi* 2013; 33: 155-158 [PMID: 23646465]

- 12 Ozturk AS, Guzel M, Askar TK, Aytekin I. Evaluation of the hormones responsible for the gastrointestinal motility in cattle with displacement of the abomasum; ghrelin, motilin and gastrin. *Vet Rec* 2013; 172: 636 [PMID: 23723101 DOI: 10.1136/vr.101322]
- 13 谭康联, 陈志强. 胃动素用于胃肠功能评价的研究进展. *世界华人消化杂志* 2011; 19: 156-160
- 14 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
- 15 邓增. 香砂六君子汤对行机械通气的老年患者胃肠功能障碍防治作用的研究. *中国中医急症* 2012; 21: 1493-1494

编辑 田滢 电编 鲁亚静



# HTR3E基因多态性与中国女性IBS-D的发生及肠道症状的关联

张瑜, 廖月霞, 陶文华, 李瑶瑶, 郝臻凤, 卜平

张瑜, 廖月霞, 陶文华, 李瑶瑶, 郝臻凤, 卜平, 扬州大学医学院中西医结合研究所 江苏省扬州市 2005001  
张瑜, 在读博士, 主要从事功能性胃肠病的研究。  
国家自然科学基金资助项目, No. 81173392  
江苏省研究生创新工程基金资助项目, No. CXZZ12\_0918  
作者贡献分布: 此课题由张瑜与卜平设计; 研究过程由张瑜、廖月霞、陶文华、李瑶瑶及郝臻凤操作完成; 数据分析与本文撰写由张瑜完成; 论文由卜平审阅。  
通讯作者: 卜平, 教授, 博士生导师, 225001, 江苏省扬州市淮海路11号, 扬州大学医学院中西医结合研究所. boping@yzu.edu.cn  
电话: 0514-87978872  
收稿日期: 2014-02-28 修回日期: 2014-04-08  
接受日期: 2014-04-17 在线出版日期: 2014-06-18

## Association between HTR3E gene polymorphism and intestinal symptoms of diarrhea-predominant irritable bowel syndrome in Chinese women

Yu Zhang, Yue-Xia Liao, Wen-Hua Tao, Yao-Yao Li, Zheng-Feng Hao, Ping Bo

Yu Zhang, Yue-Xia Liao, Wen-Hua Tao, Yao-Yao Li, Zheng-Feng Hao, Ping Bo, Department of Traditional Chinese and Western Medicine, Yangzhou University, Yangzhou 225001, Jiangsu Province, China  
Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81173392; Graduate Student Innovation Project in Jiangsu Province, No. CXZZ12\_0918  
Correspondence to: Ping Bo, Professor, Department of Traditional Chinese and Western Medicine, 11 Huaihai Road, Yangzhou 225001, China. boping@yzu.edu.cn  
Received: 2014-02-28 Revised: 2014-04-08  
Accepted: 2014-04-17 Published online: 2014-06-18

### Abstract

**AIM:** To investigate the relationship between 5-hydroxytryptamine-3 E receptor (*HTR3E*) gene polymorphism and intestinal symptoms of diarrhea-predominant irritable bowel syndrome (IBS-D) in Chinese women.

**METHODS:** Polymerase chain reaction (PCR)-restriction fragment length polymorphism (RFLP) technique was used to detect the 3'UTR variant c.\*76G>A of the *HTR3E* gene in 300 healthy female subjects and 294 female IBS-D patients.

**RESULTS:** There were significant differences between the IBS-D patients and controls in the frequencies of the GA genotype ( $\chi^2 = 6.362, P = 0.012$ ) and the A allele ( $\chi^2 = 5.970, P = 0.015$ ). Compared with the GG genotype of *HTR3E*, the patients with GA genotype had a higher frequency of defecation ( $\chi^2 = 7.68, P = 0.021$ ) and more serious stool form ( $\chi^2 = 6.225, P = 0.044$ ).

**CONCLUSION:** The GA genotype of *HTR3E* might be an important predisposing factor for IBS-D in Chinese females and might contribute to the deterioration of the intestinal symptoms.

© 2014 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

**Key Words:** Diarrhea-predominant irritable bowel syndrome; *HTR3E*; Polymorphism; Intestinal symptoms

Zhang Y, Liao YX, Tao WH, Li YY, Hao ZF, Bo P. Association between *HTR3E* gene polymorphism and intestinal symptoms of diarrhea-predominant irritable bowel syndrome in Chinese women. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(17): 2503-2507 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/2503.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i17.2503>

### 摘要

**目的:** 探讨五羟色胺受体3(5-hydroxytryptamine-3 receptor, 5-HTR3)的亚型*HTR3E*基因非翻译区多态性与中国女性IBS-D的发生及肠道症状的关联。

**方法:** 采用聚合酶链反应-限制性片段长度多态性分析(polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism, PCR-RFLP)对294例IBS-D女性患者与300例健康对照者*HTR3E*基因3'端非翻译区c.\*76G>A(rs62625044)进行研究。

**结果:** 女性患者c.\*76G>A多态性位点GA基因型( $\chi^2 = 6.362, P = 0.012$ )和A等位基因( $\chi^2 = 5.970, P = 0.015$ )的频率较正常对照均显著升

### 背景资料

五羟色胺3E受体亚型(5-hydroxytryptamine-3 E receptor, *HTR3E*)作为五羟色胺受体3(5-hydroxytryptamine-3 receptor, 5-HTR3)的亚型之一只在胃肠组织中表达, 英国遗传研究发现*HTR3E*基因的c.\*76G>A(rs62625044)可能与女性腹泻型肠易激综合征(diarrhea-predominant irritable bowel syndrome, IBS-D)的易感性有关, 但其与我国IBS-D的关联尚未见报道。作者主要研究该单核苷酸的多态性(single nucleotide polymorphisms, SNP)与中国女性IBS-D的关联以及对患者肠道症状影响。

### 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

在IBS-D的机制研究中,5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)及其受体是研究的热点.近年5-HT3受体的五种亚型的分布和功能的研究日趋热门.

高( $P < 0.05$ ), GA基因型患者较GG基因型排便频率更高( $\chi^2 = 7.68, P = 0.021$ ), 两组患者排便性状也存在很大差异( $\chi^2 = 6.225, P = 0.044$ ).

**结论:** *HTR3E*的GA基因型和A等位基因可能是中国IBS-D女性患者的易感因素之一; GA基因型的患者较GG基因型肠道症状更加严重.

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有.

**关键词:** 腹泻型肠易激综合征; *HTR3E*; 多态性; 肠道症状

**核心提示:** 5-羟色胺3E受体亚型(5-hydroxytryptamine-3 E receptor)的GA基因型和A等位基因可能是我国腹泻型肠易激综合征(diarrhea-predominant irritable bowel syndrome)女性患者的易感因素之一; GA基因型的患者较GG基因型肠道症状更加严重.可能与等位基因A所引起的与microRNA-510结合障碍而导致的靶基因的蛋白表达增高有关.

张瑜, 廖月霞, 陶文华, 李瑶瑶, 郝臻凤, 卜平. *HTR3E*基因多态性与中国女性IBS-D的发生及肠道症状的关联. 世界华人消化杂志 2014; 22(17): 2503-2507 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/2503.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i17.2503>

## 0 引言

肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)是一种常见的,以慢性腹痛、腹胀和肠道习惯改变为特征的功能性胃肠病<sup>[1]</sup>.文献资料显示欧洲IBS的发病率为2.5%-22%,美国为7%-15%,亚洲和其他发展中国家的发病率也普遍上升<sup>[2,3]</sup>.周小玲等<sup>[4]</sup>报道,中国青少年IBS的发生率约为6.7%.在所有的IBS亚型中,IBS-D为最常见的一种<sup>[5]</sup>.在IBS-D的机制研究中,5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)及其受体是研究的热点,5-HT<sub>3</sub>作为5-HT的受体之一已经被证实肠道感觉功能中发挥重要的作用<sup>[6]</sup>.目前研究表明HTR3E作为5-HT<sub>3</sub>的5种亚型之一只在胃肠组织中表达<sup>[7,8]</sup>,表明HTR3E受体亚型可能在人胃肠道5-HT<sub>3</sub>受体的形成和功能中起特殊作用.英国遗传研究发现*HTR3E*基因的c.\*76G>A(rs62625044)可能与女性IBS-D的易感性有关<sup>[9]</sup>,但HTR3E(rs62625044)与我国IBS-D患者的关联尚未见报道.作者主要研究该SNP与中国女性IBS-D的关联以及对患者肠道症状的影响.

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 收集2010-04/2012-03扬州大学医学院附属苏北人民医院等5家医院门诊女性病例294例,年龄18-71岁.所有患者均常规抽血检测生化未见异常;肠道内镜检查未见异常.健康对照选自上述医院的健康体检女性300例.对照组年龄、性别、体型等一般资料与病例组相匹配,所有入组对象进行问卷调查并且抽血前未服用任何药物. IBS-D诊断标准:采用罗马III标准<sup>[10]</sup>.

### 1.2 方法

**1.2.1 问卷调查:** 根据疾病的特点结合文献资料自制量表,包括一般情况:年龄、民族、职业等.肠道症状特点:通常的排便频率(3-4次/d, 5-6次/d,  $\geq 6$ 次/d)、排便时间( $\leq 10$  min, 10-20 min,  $\geq 20$  min)、通常的排便形式(水样便、片状或糊状、成形软便)、排便急迫感和不完全感(没有或偶尔、经常、总是)以及腹痛程度(没有或偶尔、经常、总是).

**1.2.2 DNA的提取:** 所有参与者入组当天抽取5 mL全血于15 mL的含有EDTA-Na<sub>2</sub>抗凝剂的离心管中混匀,置于-20 °C的冰箱内保存,1 wk内提取基因组DNA,采用的是TIANGEN公司血液基因组DNA提取试剂盒.

**1.2.3 基因分型:** 设计*HTR3E* 3'UTR引物,上游:5'-CGT CATATG CCT CTG GAA CA-3',下游:5'-ATA GGC GTG AAC CAC TGC AC-3',交由上海生工生物工程公司合成,浓度5  $\mu$ mol/L.加2 $\times$ Taq PCR Master Mix 10  $\mu$ L,上下游引物各1  $\mu$ L,取模板DNA 2  $\mu$ L,最后加ddH<sub>2</sub>O至PCR反应总体积为20  $\mu$ L.采用降落PCR,条件为94 °C预变性2 min, (94 °C 30 s, 68 °C 30 s, 72 °C 30 s) $\times$ 5 cycle, (94 °C 30 s, 64 °C 30 s, 72 °C 30 s) $\times$ 5 cycle, (94 °C 30 s, 60 °C 30 s, 72 °C 30 s) $\times$ 25 cycle, 72 °C延伸5 min进入4 °C.产物检测用1.5%琼脂糖凝胶,90 V电压电泳40 min,溴乙锭染色,凝胶成像仪照相,目的基因的片段为397 bp.后用限制性内切酶Hpy188III进行酶切分型,体系20  $\mu$ L,其中10 $\times$ NEB 2  $\mu$ L,酶0.5  $\mu$ L,100 $\times$ BSA 0.2  $\mu$ L,PCR产物3  $\mu$ L,最后加ddH<sub>2</sub>O至20  $\mu$ L,37 °C消化12 h.取10  $\mu$ L酶切产物电泳,用2.5%琼脂糖凝胶,70 V电压,80 min.随机抽取送测序验证.

**统计学处理** 所有数据采用SPSS11.0软件处理.所有研究对象的人口学资料的分析用 $\chi^2$ 检验,Hardy-Weinberg(H-W)平衡检验采用 $\chi^2$ 检验,

表 1 IBS-D患者和健康对照者一般资料分析 [n(%)]

分组	n	年龄(岁)				职业		种族	
		18-30	31-45	46-60	61-71	脑力	体力	汉族	其他
IBS-D	294	115(39.1)	92(31.3)	78(26.5)	9(3.1)	202(68.7)	92(31.3)	287(97.6)	7(2.4)
对照	300	111(37.0)	89(29.7)	88(29.3)	12(4.0)	222(74.0)	78(26.0)	294(98.0)	6(2.0)
$\chi^2$			1.091			2.036		0.101	
P值			0.779			0.154		0.751	

## ■ 相关报道

Kapeller等研究证实5-HT<sub>3</sub>受体亚型HTR3A受体变异型基因c.-42C>T(rs1062613)和HTR3E受体变异型基因c.\*76G>A(rs62625044)可能与英国女性IBS-D的易感性有关。

表 2 女性IBS-D患者*HTR3E*基因c.\*76G>A多态性位点基因型分布和等位基因频率分析 [n(%)]

分组	n	女性基因型			女性等位基因	
		G/G	G/A	A/A	G	A
IBS-D	294	250(85)	44(15)	0(0)	544(93)	44(7)
对照	300	275(93)	25(7)	0(0)	575(96)	25(4)
$\chi^2$			6.362		5.970	
P值			0.012		0.015	

表 3 不同基因型女性IBS-D患者肠道症状分析 [n(%)]

分组/基因型	HTR3E		$\chi^2$	P值
	GA	GG		
n	44	250		
排便频率(次/d)			7.68	0.021
3-4	9(20.5)	97(38.8)		
5-6	25(56.8)	125(50)		
≥6	10(22.7)	28(11.2)		
排便时间(min)			2.481	0.289
≤10	27(61.4)	122(48.8)		
10-20	9(20.5)	74(29.6)		
≥20	8(18.1)	54(21.6)		
排便形状			6.225	0.044
水样便	14(31.8)	70(28)		
片状、糊状便	20(45.5)	76(30.4)		
成形软便	10(22.7)	104(41.6)		
排便急迫感和不尽感			4.623	0.099
没有或偶尔	6(13.6)	51(47.8)		
经常	21(47.7)	140(22.2)		
总是	17(38.6)	59(30)		
腹痛程度			0.644	0.725
没有或偶尔	13(29.5)	79(31.6)		
经常	23(52.3)	13(54.8)		
总是	8(18.2)	34(13.6)		

基因型和等位基因片段频率以%表示, 差异显著性比较用 $\chi^2$ 检验.  $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义.

## 2 结果

## 2.1 IBS-D患者和健康对照者一般资料分析 统

计结果表明在年龄、职业和种族分布等一般资料上IBS-D组和健康对照组无显著性差异( $P > 0.05$ )(表1).

2.2 *HTR3E*基因3'端非翻译区c.\*76G>A多态性分析 经过酶切电泳, *HTR3E*分为GG型(298 bp)

### ■创新盘点

本研究国内首次运用PCR-RFLP方法证实HTR3E的GA基因型和A等位基因可能是我国IBS-D女性患者的易感因素之一; GA基因型的患者较GG基因型肠道症状更加严重, 为IBS-D的机制研究提供了新的思路与方向。

和GA型(344, 298 bp), 经测序验证后对HTR3E基因3'UTR c.\*76G>A多态性位点基因型分布和等位基因频率进行分析如表2. 结果表明, IBS-D组GA基因型频率较对照组显著升高( $P<0.01$ ), IBS-D患者A等位基因的频率较对照组显著升高( $P<0.05$ ).

2.3 H-W平衡分析 应用拟合优度 $\chi^2$ 检验, 病例组和对照组的基因型频率分布均符合H-W遗传平衡( $P>0.05$ ).

2.4 不同基因型女性IBS-D患者肠道症状分析 从统计结果来看, GA组的患者排便频率较GG组更高( $\chi^2 = 7.68, P = 0.021$ ), 79.5%的GA型患者每天排便达5次以上; GA组患者较GG组排便性状也存在很大差异( $\chi^2 = 6.225, P = 0.044$ ), 31.8%和45.5%的GA型患者排便性状都成水样便或糊状便, 而GG型患者大便不成形, 成水样或糊状的分别只占28%和30.4%. 在排便时间的长短, 排便急迫感和不尽感以及腹痛程度上来看, 两者无显著性差异( $P>0.05$ )(表3).

### 3 讨论

IBS是一种常见的功能性胃肠病, 在英国, IBS-D影响了3%的普通人群的正常生活, 并且占据了胃肠病门诊量的20%<sup>[11]</sup>. 虽然IBS-D不会导致像肠癌一样的严重疾病, 但是多数罹患人群必须通过应激的管理、饮食的控制等等来避免腹泻、腹痛的发生, 使得生活质量严重下降, 失业率严重上升, 增加了巨额医疗费用. 但目前病因和发病机制尚未明确, 成为有待解决的问题<sup>[12-14]</sup>.

5-HT<sub>3</sub>受体目前分为5种亚型, HTR3A作为其中的一种亚型在5-HT<sub>3</sub>受体功能的形成中起关键性的作用, 他与HTR3B、HTR3C一样广泛表达于外周和中枢神经系统, 而HTR3D少量表达于中枢, 主要在胃肠道表达<sup>[15]</sup>, 只有HTR3E只在胃肠道中表达<sup>[7,8]</sup>, 这表明HTR3E受体亚型可能在人胃肠道5-HT<sub>3</sub>受体的形成和功能中起着特殊的作用. 英国遗传研究发现, 5-HT<sub>3</sub>受体亚型HTR3A受体变异型基因c.-42C>T (rs1062613)和HTR3E受体变异型基因c.\*76G>A(rs62625044)可能与女性IBS-D的易感性有关<sup>[9]</sup>, 但在德国人群中HTR3A(rs1062613)与IBS-D易感性的关联没有得到证实, 可能与种族和遗传特性不同有关. 在中国女性人群中, 这种受体变异型基因与IBS及其亚型是否存在关联目前尚未见报道. 我们的研究与Kapeller等<sup>[9]</sup>对

英国人群的研究结果相似, 与英国人群相比, 我国IBS-D女性患者GA基因型与IBS-D的相关性更加密切, 说明我国女性IBS-D的发生和流行可能与HTR3E的3'UTR(rs62625044)多态性位点等位基因A所决定的遗传易感素质密切相关.

从不同基因型女性IBS-D患者肠道症状的分析结果来看, GA基因型的患者排便频率较GG组更高, 两组人群排便性状也存在很大差异, 但在排便时间的长短, 排便急迫感和不尽感以及腹痛程度上来看, 两组人群无显著性差异. 也就是说GA基因型患者较GG基因型患者可能有更加严重的肠道症状, 但仍然需要大样本的统计数据来验证, 而GA基因型的这种肠道现象可能与GA基因型患者的等位基因A所引起的与microRNA-510结合障碍而导致的靶基因的蛋白表达增高有关<sup>[9]</sup>, 但具体的机制还需要进一步的实验验证.

### 4 参考文献

- 1 Agrawal A, Whorwell PJ. Irritable bowel syndrome: diagnosis and management. *BMJ* 2006; 332: 280-283 [PMID: 16455728 DOI: 10.1136/bmj.332.7536.280]
- 2 Scanu AM, Bull TJ, Cannas S, Sanderson JD, Sechi LA, Dettori G, Zanetti S, Hermon-Taylor J. Mycobacterium avium subspecies paratuberculosis infection in cases of irritable bowel syndrome and comparison with Crohn's disease and Johne's disease: common neural and immune pathogenicities. *J Clin Microbiol* 2007; 45: 3883-3890 [PMID: 17913930 DOI: 10.1128/JCM.01371-07]
- 3 Lee OY. Prevalence and risk factors of irritable bowel syndrome in Asia. *J Neurogastroenterol Motil* 2010; 16: 5-7 [PMID: 20535320 DOI: 10.5056/jnm.2010.16.1.5]
- 4 周小玲, 周立平, 蔡文智. 肠易激综合征的流行病学调查. *中医药导报* 2010; 16: 98-100
- 5 Olden KW. Targeted therapies for diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *Clin Exp Gastroenterol* 2012; 5: 69-100 [PMID: 22754282 DOI: 10.2147/CEG.S290]
- 6 Gershon MD. Nerves, reflexes, and the enteric nervous system: pathogenesis of the irritable bowel syndrome. *J Clin Gastroenterol* 2005; 39: S184-S193 [PMID: 15798484 DOI: 10.1097/01.mcg.0000156403.37240.30]
- 7 Niesler B, Frank B, Kapeller J, Rappold GA. Cloning, physical mapping and expression analysis of the human 5-HT<sub>3</sub> serotonin receptor-like genes HTR3C, HTR3D and HTR3E. *Gene* 2003; 310: 101-111 [PMID: 12801637]
- 8 Karnovsky AM, Gotow LF, McKinley DD, Piechan JL, Ruble CL, Mills CJ, Schellin KA, Slightom JL, Fitzgerald LR, Benjamin CW, Roberds SL. A cluster of novel serotonin receptor 3-like genes on human chromosome 3. *Gene* 2003; 319: 137-148 [PMID: 14597179 DOI: 10.1016/S0378-1119(03)00803-5]
- 9 Kapeller J, Houghton LA, Mönnikes H, Walstab J, Möller D, Bönisch H, Burwinkel B, Autschbach F, Funke B, Lasitschka F, Gassler N, Fischer C, Whor-

- well PJ, Atkinson W, Fell C, Büchner KJ, Schmidt-mann M, van der Voort I, Wisser AS, Berg T, Rappold G, Niesler B. First evidence for an association of a functional variant in the microRNA-510 target site of the serotonin receptor-type 3E gene with diarrhea predominant irritable bowel syndrome. *Hum Mol Genet* 2008; 17: 2967-2977 [PMID: 18614545 DOI: 10.1093/hmg/ddn195]
- 10 Drossman DA. The functional gastrointestinal disorders and the Rome III process. *Gastroenterology* 2006; 130: 1377-1390 [PMID: 16678553 DOI: 10.1053/j.gastro.2006]
- 11 Tillisch K, Labus JS, Naliboff BD, Bolus R, Shetzline M, Mayer EA, Chang L. Characterization of the alternating bowel habit subtype in patients with irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 896-904 [PMID: 15784038 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2005.41211.x]
- 12 Camilleri M, Williams DE. Economic burden of irritable bowel syndrome. Proposed strategies to control expenditures. *Pharmacoeconomics* 2000; 17: 331-338 [PMID: 10947488 DOI: 10.2165/00019053-200017040-00003]
- 13 De Giorgio R, Barbara G, Stanghellini V, Cremon C, Salvioli B, De Ponti F, Corinaldesi R. Diagnosis and therapy of irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20 Suppl 2: 10-22 [PMID: 15335409 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2004.020]
- 14 Garsed K, Chernova J, Hastings M, Lam C, Marciani L, Singh G, Henry A, Hall I, Whorwell P, Spiller R. A randomised trial of ondansetron for the treatment of irritable bowel syndrome with diarrhoea. *Gut* 2013 Dec 12. [Epub ahead of print] [PMID: 24334242 DOI: 10.1136/gutjnl-2013-305989]
- 15 Niesler B, Walstab J, Combrink S, Möller D, Kapeller J, Rietdorf J, Bönisch H, Göthert M, Rappold G, Brüß M. Characterization of the novel human serotonin receptor subunits 5-HT3C, 5-HT3D, and 5-HT3E. *Mol Pharmacol* 2007; 72: 8-17 [PMID: 17392525 DOI: 10.1124/mol.106.032144]

■同行评价  
先前未见关于中国女性 *HTR3E* c.\*76G>A(rs62625044)基因多态性与IBS-D关系的文献报道,本研究进行了有益的探索.

编辑 郭鹏 电编 鲁亚静





# 广西籍炎症性肠病的临床流行病学特点分析325例

周晓雪, 农辉, 黄婧渝, 黄雪, 梁志海, 覃蒙斌

## ■背景资料

炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)是消化系常见病多发病, 近年我国IBD发病率有增高趋势, 本文回顾性统计资料提供了广西地区IBD的流行病学和临床特征, 有利于IBD的临床诊治和深入研究。

周晓雪, 农辉, 黄婧渝, 黄雪, 梁志海, 覃蒙斌, 广西医科大学第一附属医院消化内科 广西壮族自治区南宁市 530021

周晓雪, 在读硕士, 主要从事炎症性肠病的研究。

作者贡献分布: 本文主要数据分析与文章起草由周晓雪完成; 病例选择、临床资料整理、由农辉与黄婧渝完成; 课题设计、文章修改和审阅由黄雪、梁志海及覃蒙斌完成。

通讯作者: 黄雪, 主任医师, 硕士生导师, 530021, 广西壮族自治区南宁市青秀区双拥路6号, 广西医科大学第一附属医院消化内科, hb960305@163.com

电话: 0771-53566501

收稿日期: 2014-05-03 修回日期: 2014-05-19

接受日期: 2014-05-29 在线出版日期: 2014-06-18

## Clinical and epidemiological characteristics of inflammatory bowel disease in Guangxi: Analysis of 325 cases

Xiao-Xue Zhou, Hui Nong, Jing-Yu Huang, Xue Huang, Zhi-Hai Liang, Meng-Bin Qin

Xiao-Xue Zhou, Hui Nong, Jing-Yu Huang, Xue Huang, Zhi-Hai Liang, Meng-Bin Qin, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nanning 530021, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Correspondence to: Xue Huang, Chief Physician, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, 6 Shuangyong Road, Qingxiu District, Nanning 530021, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China. hb960305@163.com

Received: 2014-05-03 Revised: 2014-05-19

Accepted: 2014-05-29 Published online: 2014-06-18

## Abstract

**AIM:** To explore the clinical and epidemiological characteristics of inflammatory bowel disease (IBD) in Guangxi.

**METHODS:** A total of 325 patients with IBD treated at the First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University from May 2003 to May 2013 were analyzed retrospectively.

**RESULTS:** Among the 325 patients, 266 had ulcerative colitis (UC) and 59 had Crohn's disease (CD). The sex ratio of the entire group was 1.3:1. The high-risk age ranged from 30 to 39 years, and the average age was 39.62 years  $\pm$  18.09 years. Patients with IBD were diagnosed mainly in brain workers (64.9%). The incidence of smok-

ing habit, alcohol abuse, or appendix operation was higher in CD patients than in UC patients ( $P < 0.05$ ). The extensive colon was the most common site affected by UC, while the terminal ileum was the most commonly affected site in CD. According to the severity of disease activity, severe activity (53.1%) was the most common in UC, while moderate activity (54.2%) was predominant in CD. The incidence of CD disease was significantly higher ( $P < 0.05$ ) in the last 5 years, especially in male patients.

**CONCLUSION:** The number of IBD patients in Guangxi Zhuang Autonomous region is on a rise, especially CD patients. Males have a higher incidence than females, and during the recent 5 years, the number of male CD patients has increased significantly. The IBD patients in Guangxi are mainly brain workers. Patients with smoking habit, alcohol abuse or appendix operation may be more susceptible to CD.

© 2014 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

**Key Words:** Inflammatory bowel disease; Ulcerative colitis; Crohn's disease; Epidemiological characteristics

Zhou XX, Nong H, Huang JY, Huang X, Liang ZH, Qin MB. Clinical and epidemiological characteristics of inflammatory bowel disease in Guangxi: Analysis of 325 cases. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(17): 2508-2512 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/2508.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i17.2508>

## 摘要

**目的:** 探讨广西籍炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)患者的流行病学特征、临床特点。

**方法:** 回顾性分析2003-05/2013-05广西医科大学第一附属医院广西籍IBD住院患者325例的流行病学及临床资料。

**结果:** (1)325例IBD患者中, 溃疡性结肠炎

## ■同行评议者

潘秀珍, 教授, 主任医师, 福建省立医院消化科

(ulcerative colitis, UC)266例, 克罗恩病(Crohn's disease, CD)59例; IBD患者男女比为1.3:1, 高峰年龄段为30-39岁(20.92%), 平均发病年龄39.62岁±18.09岁. IBD患者职业构成以脑力工作者(64.9%)为主. CD患者中吸烟(52.5%)、饮酒(32.2%)、阑尾手术(10.2%)的比例均高于UC( $P<0.05$ ); (2)发病部位: UC以广泛结肠(E3)(46.2%)发生例数最多; CD以回肠末段(L1)(37.5%)最为常见; (3)疾病活动性严重程度: UC以重度活动期患者(53.1%)为主; CD以中度活动期患者(54.2%)为主; (4)前、后5年患病组比较, CD后5年在IBD中所占的比例增加( $P<0.05$ ), 前5年11例(8.8%), 后5年48例(24.0%). 后5年CD男性患者比例增多( $P<0.05$ ), 前5年5例(45.5%), 后5年37例(77.1%).

**结论:** (1)IBD患者的发病人数呈上升趋势, CD的增幅较UC明显, 男性发病多于女性, 且以近5年CD男性患者增多的特征较为明显; (2)IBD患者以脑力工作者高发, 吸烟、饮酒、阑尾手术可能会增加患CD的风险.

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有.

**关键词:** 炎症性肠病; 溃疡性结肠炎; 克罗恩病; 临床流行病学特点

**核心提示:** 近年我国炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)发病率有增高趋势, 已经成为主要的肠道疾病, 是慢性腹泻、血便的重要病因之一. 本文回顾性统计资料提供了广西地区IBD的流行病学和临床特征, 有利于IBD的临床诊治和深入研究, 国内关于IBD临床流行病学特点的文章较少.

周晓雪, 农辉, 黄婧渝, 黄雪, 梁志海, 覃蒙斌. 广西籍炎症性肠病的临床流行病学特点分析325例. 世界华人消化杂志 2014; 22(17): 2508-2512 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/2508.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v22.i17.2508>

## 0 引言

炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)是一组病因尚不明确、难以治愈的慢性非特异性肠道炎症性疾病, 具有终身复发倾向, 包括溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)和克罗恩病(Crohn's disease, CD).

IBD的病因和发病机制复杂, 受遗传、环境、免疫、感染、精神压力等诸多因素影响; 临床表现多种多样, 缺乏特异性; 诊断需结合临床表现、影像学、内镜及组织病理等综合分析;

且该病具有难以治愈、反复发作的特点, 严重影响患者的生活质量. 因此重视IBD不断变化的人口学及临床特征, 对及时发现IBD高危个体、早期诊断和治疗, 改善其预后、提高生活质量有着重要作用. 本文回顾性分析了广西医科大学第一附属医院2003-05/2013-05广西籍IBD住院患者的流行病学及临床资料, 目的在于探讨炎症性肠病的流行病学特征、临床特点, 从而为IBD的预防和早期诊断提供帮助.

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 收集2003-05/2013-05在广西医科大学第一附属医院住院的325例广西籍IBD患者的流行病学及临床资料. 诊断标准、临床类型、病变范围、病情分期均依据2012年中华医学学会消化病学分会炎症性肠病学组提出的“炎症性肠病诊断与治疗的共识意见<sup>[1]</sup>”.

**1.2 方法** 将266例UC患者及59例CD患者的性别、发病年龄、吸烟、饮酒及阑尾手术情况、病变范围、病情分期进行统计分析, 比较UC及CD患者上述内容的异同, 同时将UC及CD患者上述内容进行前后5年的比较, 以总结广西籍IBD患者的临床流行病学特点.

**统计学处理** 使用SPSS13.0软件, 采用 $\chi^2$ 检验.  $P<0.05$ 为差异有统计学意义.

## 2 结果

### 2.1 一般资料

**2.1.1 性别分布:** 325例广西籍IBD患者(以下简称IBD患者), 广西籍UC患者(以下简称UC患者)266例(81.8%)广西籍CD患者(以下简称CD患者)59例(18.2%). IBD患者男女比为1.3:1, 其中男性184例(56.6%), 女性141例(43.4%). 266例UC患者男女比为1.15:1, 其中, 男性142例(53.4%), 女性124例(46.6%); 59例CD患者男女比为2.47:1, 其中男性42例(71.2%), 女性17例(28.8%). 经 $\chi^2$ 检验, UC组与CD组的性别分布, 差异有统计学意义( $P<0.05$ ).

**2.1.2 年龄分布:** IBD患者中发病年龄最大为89岁, 最小为1岁7个月. IBD高发年龄为30-39岁, 平均发病年龄39.62岁±18.09岁. UC高发年龄为32-44岁, 平均发病年龄41.20岁±18.11岁. CD高发年龄为20-34岁, 平均发病年龄32.54岁±16.30岁. 266例UC患者, 脑力工作者169例(63.5%), 非脑力工作者97例(36.5%); 59例CD患者脑力工作

### ■ 研究前沿

IBD的病因和发病机制复杂. 临床表现多种多样, 缺乏特异性. 诊断需结合临床表现、影像学、内镜及组织病理等综合分析. 且该病具有难以治愈、反复发作的特点, 严重影响患者的生活质量. 因此重视IBD不断变化的人口学及临床特征, 对及时发现IBD高危个体、早期诊断和治疗, 改善其预后、提高生活质量有着重要作用.

### ■创新盘点

IBD是消化系统常见病多发病,近年我国IBD发病率有增高趋势,本文回顾性统计资料提供了广西地区IBD的流行病学和临床特征,有利于IBD的临床诊治和深入研究,国内类似文章不多。

者42例(71.2%),非脑力工作者17例(28.8%)。经卡方检验,UC组与CD组的职业分布,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。

2.1.3 吸烟、饮酒史及阑尾手术史: 266例UC患者有吸烟史34例(12.8%),有饮酒史25例(9.4%),有阑尾手术切除史3例(1.1%); 59例CD患者有吸烟史31例(52.5%),有饮酒史19例(32.2%),有阑尾手术切除史6例(10.2%)。经卡方检验,UC组与CD组比较,吸烟、饮酒、阑尾手术,差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。

2.1.4 病变范围、病情分期: UC病变范围: 除外43例未行内镜检查者(院外/既往已确诊,此次入院未行肠镜检查), 223例UC患者,病变累及最大范围: 直肠(E1)者21例(9.4%),左半结肠(E2)99例(44.4%),广泛结肠(E3)103例(46.2%)。266例UC患者,病情分期: 缓解期10例(3.8%),活动期256例(96.2%); 256例活动期UC患者按疾病严重程度分为: 轻度78例(30.5%),中度42例(16.4%),重度136例(53.1%)。CD患者按疾病活动性严重程度: 缓解期24例(40.7%),中度活动期32例(54.2%),重度活动期3例(5.1%); 除外3例未行肠镜检查者(院外/既往已确诊,此次入院未行肠镜检查), 56例CD患者,按病变部位(L)分为: 回肠末段(L1)21例(37.5%),结肠(L2)12例(21.4%),回结肠(L3)15例(26.8%),上消化道(L4)2例(3.6%),回肠末段+上消化道(L1+L4)5例(8.9%),结肠+上消化道(L2+L4)1例(1.8%)。

## 2.2 IBD前后5年临床流行病学变化特点

2.2.1 IBD患病人数: 将325例IBD患者按住院时间分为两组, 2003-05/2008-04为前5年患病组, 2008-05/2013-05为后5年患病组。前5年患病组共125例,其中UC患者114例(91.2%),CD患者11例(8.8%); 后5年患病组200例,其中UC患者152例(76.0%),CD患者48例(24.0%)。经卡方检验,前后5年IBD患者的患病人数,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。

2.2.2 IBD前后5年临床流行病学变化特征: (1)性别分布: 前5年患病的114例UC患者中,男性58例(50.9%),女性56例(49.1%); 后5年患病的152例UC患者中,男性84例(55.3%),女性68例(44.7%)。经卡方检验,前后5年UC的性别分布,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。前5年患病的11例CD患者中,男性5例(45.5%),女性6例(54.5%); 后5年患病的48例CD患者中,男性37例(77.1%),女性11例(22.9%)。经卡方检验,前后5年CD的性别分布,差异有统计学意义( $P<0.05$ ); (2)职业分

布: 前5年患病的114例UC患者中,脑力工作者76例(66.7%),非脑力工作者38例(33.3%); 后5年患病的152例UC患者中,脑力工作者93例(61.2%),非脑力工作者59例(38.8%)。经卡方检验,前后5年UC的职业分布,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。前5年患病的11例CD患者中,脑力工作者10例(90.9%),非脑力工作者1例(9.1%); 后5年患病的48例CD患者中,脑力工作者32例(66.7%),非脑力工作者16例(33.3%)。经卡方检验,前后5年CD的职业分布,差异无统计学意义( $P>0.05$ ); (3)发病部位: 前5年患病的96例UC患者(已除外18例未行内镜检查者),病变累及最大范围: 直肠(E1)者5例(5.2%),左半结肠(E2) 50例(52.1%),广泛结肠(E3)41例(42.7%); 后5年患病的127例UC患者(已除外25例未行内镜检查者),病变累及最大范围: 直肠(E1)者16例(12.6%),左半结肠(E2)49例(38.6%),广泛结肠(E3)62例(48.8%)。经卡方检验,前后5年UC的发病部位,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。前5年患病的11例CD患者中,回肠末段(L1)3例(27.3%),结肠(L2)2例(18.2%),回结肠(L3)3例(27.3%),回肠末段+上消化道(L1+L4)2例(18.2%),结肠+上消化道(L2+L4) 1例(9%); 后5年患病的45例CD患者(已除外3例未行内镜检查者),回肠末段(L1)18例(40.0%),结肠(L2)10例(22.2%),回结肠(L3)12例(26.7%),上消化道(L4)2例(4.4%); 回肠末段+上消化道(L1+L4)3例(6.7%)。经卡方检验,前后5年CD的发病部位,差异无统计学意义( $P>0.05$ ); (4)病情分期: 前5年患病的114例UC患者中,缓解期4例(3.5%),轻度活动期41例(36.0%),中度活动期18例(15.8%),重度活动期51例(44.7%); 后5年患病的152例UC患者中,缓解期6例(3.9%),轻度活动期37例(24.4%),中度活动期24例(15.8%),重度活动期85例(55.9%)。经卡方检验,前后5年UC的疾病分期,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。前5年患病的11例CD患者中,缓解期6例(54.5%),中度活动期5例(45.5%); 后5年患病的48例CD患者中,缓解期18例(37.5%),中度活动期27例(56.3%),重度活动期3例(6.2%)。经卡方检验,前后5年CD的病情分期,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。

## 3 讨论

IBD包括UC和CD。近年来IBD,尤其是UC已经成为我国主要的肠道疾病,是慢性腹泻、血便的重要病因之一。

3.1 患病人数 IBD在工业较发达的地区如欧洲、

北美发病率偏高, 而非洲、亚洲发病率偏低, 这可能与诊断意识低、感染性腹泻的发病率高与IBD重叠发病有关。有报道目前欧洲、北美洲的发病率分别为24.3/10万和19.2/10万, 亚洲发病率为6.3/10万<sup>[2]</sup>。目前国内尚缺乏大规模的流行病学调查, 有研究推测国内UC的患病率为11.6/10万<sup>[3]</sup>, CD的患病率为2.29/10万<sup>[4]</sup>。国内有报道上海地区2002-2011年IBD的新发病例数呈明显上升趋势, 且CD的增幅明显大于UC<sup>[5]</sup>。一项关于广东中山市IBD发病率的前瞻性研究发现, 中山市UC发病率为2.05/10万, CD发病率为1.09/10万<sup>[6]</sup>。另有研究昆明市1998-2007年IBD的发病状况发现, 昆明市近10年间IBD住院患者呈逐年增加趋势, 以UC升高为主<sup>[7]</sup>。本研究发现, 广西籍UC的患病人数明显高于CD, 与国内外报道一致; 近5年IBD的患病人数升高, 且CD所占IBD的比例较前增加, 这可能与工业化进程的发展、人民生活水平的西化、医疗卫生条件的改善及临床医师对IBD认识的不断提高有关。

**3.2 性别、年龄** 西方国家UC男女比为1:1, CD男女比为1:1.46-1:1.6<sup>[8,9]</sup>。国内UC男女比为1.34:1, CD男女比为1.67:1<sup>[3,10]</sup>。本研究中, 广西籍UC患者男女比相似, CD患者男性明显多于女性, 经比较发现CD男性患病率比UC高, 以近5年升高明显, 提示IBD患者男性多于女性, 尤以近5年CD男性患者增多的特征较为明显。吸烟在CD男性中的比例明显高于女性, 本研究中有30例(71.4%)男性患者吸烟, 而仅有1例女性患者吸烟, 这个危险因素可能是导致CD患者男女性别差异的原因之一。

西方国家IBD的高发年龄呈双峰分布, 分别为20-40岁和60-79岁, UC以中年患者常见(30-40岁), CD以中青年患者常见(20-30岁)<sup>[11-13]</sup>。我国UC多发于青壮年期, 发病高峰年龄为20-49岁, CD多发于青年期, 发病高峰年龄为18-35岁<sup>[14,15]</sup>。本研究中, 广西籍IBD高峰年龄为30-39岁, 未呈现明显的双峰分布, UC高峰年龄为32-44岁, CD高峰年龄为20-34岁, CD的高发年龄较UC提前约10年, 基本与国内外报道相符。

**3.3 职业** 西方国家IBD患者的职业构成中, 以脑力工作者为主, 我国也有相似报道<sup>[15]</sup>。本研究中发现, 广西籍IBD患者职业构成中以脑力工作者为主, UC及CD职业构成比无差异。脑力工作者为IBD的高发人群, 可能与其所处环境污染、生活压力、饮食结构改变及脑力工作者多处于较高的社会经济地位, 从而拥有更多获得诊治

的机会有关。

**3.4 吸烟、饮酒、阑尾手术史** 国外的一篇系统评价指出吸烟为CD的危险因素, 且与加重病情进展、增加手术机会、增加疾病复发率有关; 但对UC而言, 吸烟却为保护因素, 能降低复发率, 减少结肠切除的风险<sup>[16]</sup>。这是因为在CD患者中, 慢性尼古丁刺激T细胞表面的烟碱受体产生辅助性T细胞因子(如:  $\gamma$ -干扰素等)从而参与疾病的发生、发展, 而在UC患者中, 尼古丁增加肠黏膜血流量、减少肠黏膜通透性起到对黏膜的保护作用, 至于尼古丁在CD和UC中作用不同的原因尚不明确<sup>[17]</sup>。普遍认为阑尾炎手术将降低UC风险, 增加CD风险。这可能与阑尾切除影响肠道黏膜免疫系统功能有关, 但具体机制尚不明确。而目前关于饮酒对IBD的影响尚无定论。本研究中发现广西籍CD患者中吸烟、饮酒、阑尾手术者的比例均明显高于UC组, 提示吸烟、饮酒及阑尾手术可能会增加患CD的风险。

**3.5 病变范围、病情分期** 我国与西方国家关于IBD病变范围的分型方法基本一致, 均为依据蒙特利尔分型, 将UC分为直肠型(E1)、左半结肠型(E2)和广泛结肠型(E3), CD分为回肠末段型(L1)、结肠型(L2)、回结肠型(L3)、上消化道型(L4)、回肠末段+上消化道型(L1+L4)、结肠+上消化道型(L2+L4)、回结肠+上消化道型(L3+L4)。我国及西方国家IBD发病部位相似, UC病变位于直肠、左半结肠、广泛结肠约各占1/3。本研究发现, 广西籍UC患者, 发病部位以广泛结肠103例(38.7%)为多, 较亚洲其他地区如丹麦、韩国等发生率高<sup>[18,19]</sup>。广西籍CD患者以回肠末段发生率最高, 共21例(37.5%), 与国内报道相似<sup>[20]</sup>。因此, 当临床疑诊CD时, 结肠镜检查应做到回肠末段, 可减少漏诊, 做到早期诊断、早期治疗, 从而提高治疗的效果、改善疾病的预后。

按改良Truelove和Witts分度标准, 活动期UC可分为轻度、中度、重度。国内研究显示, UC轻度约占35.4%, 中度约占42.9%, 重度约占21.7%<sup>[3]</sup>。本研究中发现, 相比于国内平均水平, 广西籍UC住院患者中处于重度活动期的例数偏多, 共136例(53.1%)。根据简化CD活动指数分度, CD分为缓解期、中度活动期、重度活动期。本研究中发现, 广西籍CD患者以中度为主, 共32例(54.2%), 因病例数较少, 尚需大样本的临床回顾分析进一步证实。

本研究发现广西籍UC住院患者病变范围

#### ■应用要点

本文旨在探讨炎症性肠病的流行病学特征、临床特点、治疗及预后变迁, 从而为IBD的预防和早期诊断提供帮助。

### ■同行评价

本文立题目的明确, 纳入研究病例依据充分诊断明确, 观察规范, 分析科学, 结果可信. 研究结果对IBD的临床诊疗有一定参考意义.

大、疾病活动度重, 可能与患者健康意识差、耐受性较强, 未及时就诊, 致病情迁延、病变范围扩大、病情加重, 复发后未能及时就诊, 或与本研究均为住院患者相对病情较重、病变范围较大有关. 因此, 如何早期发现UC的高危人群和高危因素, 做好预防宣教及普及本病知识, 做出早期诊断和及时治疗, 仍需要做很多研究工作.

### 4 参考文献

- 中华医学会消化病学分会炎症性肠病学组. 炎症性肠病诊断与治疗的共识意见(2012年, 广州). 中华消化杂志 2012; 32: 796-813
- 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]
- Wang Y, Ouyang Q. Ulcerative colitis in China: retrospective analysis of 3100 hospitalized patients. *J Gastroenterol Hepatol* 2007; 22: 1450-1455 [PMID: 17716349 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2007.04873.x]
- Zheng JJ, Zhu XS, Huangfu Z, Shi XH, Guo ZR. Prevalence and incidence rates of Crohn's disease in mainland China: a meta-analysis of 55 years of research. *J Dig Dis* 2010; 11: 161-166 [PMID: 20579219 DOI: 10.1111/j.1751-2980.2010.00431.x]
- 朱水津, 江石湖, 马天乐, 刘菲. 766例IBD住院患者的人口资料分析. 胃肠病学 2013; 18: 425-427
- 朱振华, 曾志荣, 彭侠彪, 彭林, 郝元涛, 黄秀娟, 陈晏湖, 胡品津. 广东省中山市炎症性肠病的发病率及临床特点. 中华消化杂志 2013; 33: 390-393
- 廖应雷, 黄华丽, 王光耀, 杜艳, 段丽平. 昆明市炎症性肠病多中心临床资料分析. 中华消化杂志 2009; 29: 90-92
- Button LA, Roberts SE, Goldacre MJ, Akbari A, Rodgers SE, Williams JG. Hospitalized prevalence and 5-year mortality for IBD: record linkage study. *World J Gastroenterol* 2010; 16: 431-438 [PMID: 20101767 DOI: 10.3748/wjg.v16.i4.431]
- Gunesh S, Thomas GA, Williams GT, Roberts A, Hawthorne AB. The incidence of Crohn's disease in Cardiff over the last 75 years: an update for 1996-2005. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 27: 211-219 [PMID: 18005244 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2007.03576.x]
- APDW2004 Chinese IBD Working Group. Retrospective analysis of 515 cases of Crohn's disease hospitalization in China: nationwide study from 1990 to 2003. *J Gastroenterol Hepatol* 2006; 21: 1009-1015 [PMID: 16724987 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2006.04140.x]
- Sonnenberg A. Age distribution of IBD hospitalization. *Inflamm Bowel Dis* 2010; 16: 452-457 [PMID: 19714765 DOI: 10.1002/ibd.21058]
- Loftus EV. Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: Incidence, prevalence, and environmental influences. *Gastroenterology* 2004; 126: 1504-1517 [PMID: 15168363]
- Cosnes J, Gower-Rousseau C, Seksik P, Cortot A. Epidemiology and natural history of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology* 2011; 140: 1785-1794 [PMID: 21530745 DOI: 10.1053/j.gastro.2011.01.055]
- Chow DK, Leong RW, Tsoi KK, Ng SS, Leung WK, Wu JC, Wong VW, Chan FK, Sung JJ. Long-term follow-up of ulcerative colitis in the Chinese population. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 647-654 [PMID: 19262521 DOI: 10.1038/ajg.2008.74]
- Jiang L, Xia B, Li J, Ye M, Yan W, Deng C, Ding Y, Luo H, Hou W, Zhao Q, Liu N, Ren H, Hou X, Xu H. Retrospective survey of 452 patients with inflammatory bowel disease in Wuhan city, central China. *Inflamm Bowel Dis* 2006; 12: 212-217 [PMID: 16534423 DOI: 10.1097/01.MIB.0000201098.26450.ae]
- Mahid SS, Minor KS, Soto RE, Hornung CA, Galandiuk S. Smoking and inflammatory bowel disease: a meta-analysis. *Mayo Clin Proc* 2006; 81: 1462-1471 [PMID: 17120402 DOI: 10.4065/81.11.1462]
- Kikuchi H, Itoh J, Fukuda S. Chronic nicotine stimulation modulates the immune response of mucosal T cells to Th1-dominant pattern via nAChR by upregulation of Th1-specific transcriptional factor. *Neurosci Lett* 2008; 432: 217-221 [PMID: 18248893 DOI: 10.1016/j.neulet.2007.12.027]
- Jess T, Riis L, Vind I, Winther KV, Borg S, Binder V, Langholz E, Thomsen O, Munkholm P. Changes in clinical characteristics, course, and prognosis of inflammatory bowel disease during the last 5 decades: a population-based study from Copenhagen, Denmark. *Inflamm Bowel Dis* 2007; 13: 481-489 [PMID: 17206705 DOI: 10.1002/ibd.20036]
- Yang SK, Yun S, Kim JH, Park JY, Kim HY, Kim YH, Chang DK, Kim JS, Song IS, Park JB, Park ER, Kim KJ, Moon G, Yang SH. Epidemiology of inflammatory bowel disease in the Songpa-Kangdong district, Seoul, Korea, 1986-2005: a KASID study. *Inflamm Bowel Dis* 2008; 14: 542-549 [PMID: 17941073 DOI: 10.1002/ibd.20310]
- Chow DK, Leong RW, Lai LH, Wong GL, Leung WK, Chan FK, Sung JJ. Changes in Crohn's disease phenotype over time in the Chinese population: validation of the Montreal classification system. *Inflamm Bowel Dis* 2008; 14: 536-541 [PMID: 18058793 DOI: 10.1002/ibd.20335]

编辑 田滢 电编 鲁亚静



# 结直肠癌肺转移患者的临床特点、转移灶表现、治疗方式及预后情况

王振贤, 郑友峰, 梁勇, 许俊旭

王振贤, 郑友峰, 梁勇, 许俊旭, 海口市中医医院 海南省海口市 570216

王振贤, 副主任医师, 主要从事危重症的研究。

作者贡献分布: 本文由王振贤、郑友峰、梁勇及许俊旭共同完成。

通讯作者: 王振贤, 副主任医师, 570216, 海南省海口市金盘路45号, 海口市中医医院. wangzx1303490@163.com

电话: 0898-65887381

收稿日期: 2014-02-27 修回日期: 2014-04-12

接受日期: 2014-04-20 在线出版日期: 2014-06-18

## Pulmonary metastases of colorectal carcinoma: Clinical characteristics, metastatic features, therapeutic methods and prognosis

Zhen-Xian Wang, You-Feng Zheng, Yong Liang, Jun-Xu Xu

Zhen-Xian Wang, You-Feng Zheng, Yong Liang, Jun-Xu Xu, Haikou City Hospital of Traditional Chinese Medicine, Haikou 570216, Hainan Province, China

Correspondence to: Zhen-Xian Wang, Associate Chief Physician, Haikou City Hospital of Traditional Chinese Medicine, 45 Jinpan Road, Haikou 570216, Hainan Province, China. wangzx1303490@163.com

Received: 2014-02-27 Revised: 2014-04-12

Accepted: 2014-04-20 Published online: 2014-06-18

### Abstract

**AIM:** To explore the clinical characteristics, metastatic features, therapeutic methods and prognosis in patients with pulmonary metastases of colorectal carcinoma.

**METHODS:** The clinical data of 120 patients with pulmonary metastases of colorectal cancer were retrospectively analyzed. The clinical parameters of the patients, treatment methods and the factors affecting prognosis were analyzed.

**RESULTS:** In patients with pulmonary metastases of colorectal carcinoma, the 6-mo, 1-, 2-, 3-, and 5-year survival rates were 78%, 44%, 26%, 19% and 16%, respectively, with an overall median overall survival (OS) period of 18.0 mo. Pulmonary symptoms, sex, age, single or

multiple pulmonary metastases, the presence or absence of liver metastases, mediastinal and/or hilar lymph node involvement were not significant prognostic factors of OS ( $P > 0.05$ ). Univariate analysis showed that factors significantly predicting a poor prognosis included primary tumor site ( $P = 0.017$ ), vessel invasion ( $P = 0.024$ ) and high T stage ( $P = 0.008$ ). However, none of these were prognostic factors on multivariate analysis. There was a trend of better survival in patients submitted to metastasectomy compared with those submitted to chemotherapy alone, although there was no statistical difference (median OS: 33.0 mo vs 18.0 mo,  $P = 0.128$ ). Among 153 patients who underwent radical colorectal resection, 82 had pulmonary metastases in two years after surgery, with a median disease free interval (DFI) of 20.0 mo. The factors that affected DFI included primary tumor site, morphotype, differentiation degree, T stage and N stage ( $P < 0.05$ ). T stage was an independent predictive factor of DFI ( $P = 0.019$ ).

**CONCLUSION:** T stage is an independent predictor of DFI, showing that the tumor with strong ability of invasion tend to cause lung metastasis more commonly.

© 2014 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

**Key Words:** Colorectal neoplasms; Pulmonary metastasis; Prognosis

Wang ZX, Zheng YF, Liang Y, Xu JX. Pulmonary metastases of colorectal carcinoma: Clinical characteristics, metastatic features, therapeutic methods and prognosis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(17): 2513-2517  
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/2513.asp>  
DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i17.2513>

### 摘要

**目的:** 探讨结直肠癌肺转移患者的临床特点、转移灶表现、治疗方式及预后情况。

**方法:** 回顾120例结直肠癌肺转移患者的临床

### 背景资料

结直肠癌已成为临床最常见的恶性肿瘤, 在世界范围内其发病率逐年上升。我国每年有大量患者罹患结直肠癌。由于结直肠癌发病后易在体内发生肿瘤的转移, 给临床治疗和控制其恶化造成了极大的困难。研究发现, 肺是结直肠癌最易转移的部位之一, 仅次于肝脏, 转移率达到了10%以上。在结直肠癌肝转移中, 大量研究表明通过对肝脏病灶进行手术切除可获得治愈机会, 但在结直肠癌肺转移中, 采用何种治疗手段以及有哪些因素影响预后还不明确。

### 同行评议者

姜相君, 主任医师, 青岛市市立医院消化科

### ■ 研发前沿

结直肠癌患者最常发生转移的部位是肝和肺,目前针对结直肠癌肝转移已有大量研究,而针对肺转移的研究也逐渐成为热点。

资料,对患者的临床参数、治疗方法和影响预后后的相关因素进行分析。

**结果:** 结直肠癌肺转移患者6 mo、1、2、3和5年的累积生存率分别为78%、44%、26%、19%和16%,中位生存时间(overall survival, OS)为18 mo。有或无特异性肺部症状、性别、年龄、伴或不伴肝转移、肺转移灶单发或多发、是否存在纵隔和/或肺门淋巴结转移均与OS无关(均 $P>0.05$ )。单因素分析发现结直肠癌原发部位( $P=0.017$ )、脉管浸润( $P=0.024$ )和T分期( $P=0.008$ )是影响肺转移患者中位OS的因素,但多因素分析未发现独立预后因子。接受肺转移灶切除术者相比单纯化学治疗者中位OS更长(分别为33和18 mo),但因例数较少,差异无统计学意义( $P=0.128$ )。153例接受结直肠癌根治术者中,术后两年内有82例患者出现肺转移,中位无病间期(disease-free interval, DFI)为20 mo。中位DFI与结直肠癌原发部位、形态类型、分化程度、T分期和N分期相关(均 $P<0.05$ ),其中肿瘤浸润程度(T分期)是DFI的独立预测因子( $P=0.019$ )。

**结论:** T分期是影响DFI的独立预测因子,表明侵袭能力强的肿瘤更易发生肺转移,在临床早期诊断时应关注肿瘤浸润程度对预后的影响。

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有。

**关键词:** 结直肠肿瘤; 肺转移; 预后

**核心提示:** 本研究通过回顾性分析结直肠癌肺转移患者的临床特点、转移灶表现、治疗方式及预后情况,明确了肿瘤浸润程度是影响中位无病间期(disease-free interval)的独立预测因子,为临床尽早诊断结直肠癌肺转移提供依据。

王振贤, 郑友峰, 梁勇, 许俊旭. 结直肠癌肺转移患者的临床特点、转移灶表现、治疗方式及预后情况. 世界华人消化杂志 2014; 22(17): 2513-2517 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/2513.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v22.i17.2513>

## 0 引言

结直肠癌已成为临床最常见的恶性肿瘤,在世界范围内其发病率逐年上升,我国每年也有大量患者罹患结直肠癌<sup>[1-3]</sup>。由于结直肠癌发病后易在体内发生肿瘤的转移,给临床治疗和控制其恶化造成了极大的困难<sup>[4,5]</sup>。研究发现,肺是结直肠癌最易转移的部位之一,仅次于肝脏,转移率达到了10%以上<sup>[6]</sup>。在结直肠癌肝转移中,大

量研究表明通过对肝脏病灶进行手术切除可获得治愈机会<sup>[7]</sup>,但在结直肠癌肺转移中,采用何种治疗手段以及有哪些因素影响预后还不明确。本研究通过回顾性分析结直肠癌肺转移患者的临床资料,为临床诊疗结直肠癌肺转移及其预防提供依据。

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 选取2002-01/2012-12在我院进行诊疗的结直肠癌肺患者200例。其中男性113例,女性87例,平均年龄58.7岁±15.7岁。入选标准:(1)经纤维结肠镜活检病理检查或手术病理检查证实为结直肠癌;(2)以X线检查、CT检查或者其他影像学检查证实肺部存在病灶;(3)肺部病灶呈球形,表现为边缘光滑、密度均匀或呈弥漫性结节状;(4)诊断确定是肺转移性肿瘤,排除原发性肺癌。排除标准:(1)合并有其他部位原发性肿瘤者;(2)心、肝功能严重不全者;(3)肺部有严重疾病或肺功能不全者。200例患者中,原发肿瘤部位位于结肠者68例,位于直肠者129例,另3例无法明确病灶部位。根据美国癌症联合会(American Joint Committee on Cancer, AJCC)结直肠癌TNM分期标准<sup>[8]</sup>对患者重新分期。

**1.2 方法** 回顾性分析患者门诊或住院病史登记资料,记录原发灶手术情况、肺转移的基本情况(包括时间、部位、数目等)、治疗方法等。采用的随访方式包括电话、门诊和电子邮件,末次随访时间为2013-04-30。将发现肺转移至患者死亡或末次随访结束时定义为生存时间(overall survival, OS);自结直肠癌原发肿瘤根治术后至发现肺转移时定义为无病间期(disease-free interval, DFI)。

**统计学处理** 采用SPSS19.0软件进行数据分析。OS和DFI的计算采用Kaplan-Meier法,并用Logistic回归分析确定其差异性。采用寿命表法计算累积生存率,以COX比例风险模型进行多因素分析确定影响OS或DFI的相关因素。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 结直肠癌肺转移的典型特征** 结直肠癌肺转移患者经X线检查,肺部病灶多呈球形,表现为边缘光滑、密度均匀或呈弥漫性结节状(图1)。

**2.2 总体生存情况** 200例患者中有4例失访,剩余196例中死亡者88例。6 mo、1、2、3和5年的累积生存率分别为78%、44%、26%、19%和16%。

表 1 脉管浸润、T分期、肿瘤原发部位与患者中位生存时间的关系

项目	n	中位生存时间(mo)	95%可信区间(mo)	P值
脉管浸润				0.024
有	39	11	3.4-17.1	
无	13	8	4.1-10.3	
T分期				0.008
T1	12	12	0.9-22.4	
T2	25	6	4.9-9.9	
T3	52	15	10.3-18.7	
T4	59	20	16.3-23.3	
肿瘤原发部位				0.017
直肠	129	17	9.9-21.8	
升结肠	22	28	10.1-47.5	
横结肠	3	8	5.4-12.3	
降结肠	13	12	3.4-18.4	
乙状结肠	25	14	7.3-18.5	
回盲部	4	15	8.7-19.9	

表 2 无病间期与结直肠癌病理特征的关系

项目	n	无病间期(mo)	95%可信区间(mo)	P值
肿瘤部位				0.022
直肠	108	20	16.8-24.8	
结肠	50	14	11.2-17.3	
形态类型				0.017
隆起型	12	45	25.9-68.7	
溃疡型	46	16	8.8-24.5	
浸润型	10	14	10.3-16.2	
分化程度				0.002
高	16	29	15.7-35.8	
中	62	16	12.4-20.9	
低	12	9	3.1-17.4	
肿瘤浸润程度				0.000
T1	13	60	38.7-80.1	
T2	26	21	17.0-27.3	
T3	48	16	11.2-18.8	
T4	33	13	8.1-18.1	
局部淋巴结转移				0.015
N0	41	23	14.6-29.2	
N1	60	17	12.3-20.0	
N2	17	15	13.8-18.7	

中位生存时间为18 mo, 95%CI: 11.8-20.1 mo.

2.3 患者临床表现与生存时间的关系 200例患者中男性113例, 女性87例, 年龄>60岁者75例, 经Logistic回归分析, 性别和年龄均不是影响生存时间的因素( $P$ 值分别为0.764、0.923). 观察结直



图 1 肺部弥漫性结节状病灶.

肠癌肺转移患者的肺部症状, 仅有15例有特异性表现, 其中咳痰者13例, 咳血者2例, 发热者1例. 出现肺部症状者的OS为14 mo, 未出现肺部症状者的OS为16 mo, 两者相比无显著差异( $P = 0.988$ ). 200例患者中, 发现伴有肝转移者137例, OS为13 mo, 相比未出现肝转移者(OS = 19 mo)较低, 但两者相比无显著差异( $P = 0.118$ ).

2.4 脉管浸润、T分期、肿瘤原发部位与患者中位生存时间的关系 肿瘤原发于直肠者为129例, 原发于结肠者为67例, 两者相比有显著差异( $P < 0.05$ ). 肿瘤原发部位与中位生存时间有关( $P < 0.05$ ). 回盲部癌、升结肠癌和直肠癌的中位OS长于降结肠癌, 横结肠癌的中位OS长于直肠癌, 差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$ ). 单因素分析结果表明, 结直肠癌肺转移患者脉管浸润、T分期与中位生存时间有关(均 $P < 0.05$ )(表1). 但对以上项目进行多因素分析发现, 并无任何因素是中位生存时间的独立预测因素. 另外, 200例中153例(76.5%)患者接受了结直肠癌根治术, 另有37例(18.5%)行姑息性手术.

2.5 肿瘤肺转移病灶情况 200例肿瘤肺转移患者中128例为多发病灶, OS为14 mo; 单发病灶者为72例, OS为18 mo, 两者相比无显著差异( $P = 0.834$ ). 单发病灶者中, 绝大部分的病灶部位为右肺下叶(37例/51.4%). 仅25例存在肺门淋巴结或纵膈淋巴结肿大, OS为13 mo; 淋巴结无转移者OS为18 mo, 两者相比无显著差异( $P = 0.334$ ).

2.6 肿瘤肺转移的治疗情况 在对结直肠癌肺转移患者进行的治疗中, 化疗为主要方式. 有139例患者采取单纯化疗方式进行治疗, 20例单纯肺转移患者进行了切除肺转移灶的手术治疗, 5例进行了放疗结合化疗的方式, 剩余所有患者仅采取了支持治疗. 接受肺转移灶切除术者的中位OS(33 mo)长于单纯接受化学治疗者(18 mo), 但因例数较少, 差异无统计学意义( $P =$

#### ■ 相关报道

有大量研究表明, 切除转移病灶可明显提高病患的生存机会. 因此在结肠癌肺转移的治疗中, 针对肺转移灶进行治疗就成为常规的治疗手段.



### 同行评价

本研究结果详细, 结论有一定的参考价值.

表 3 多因素分析无病间期的独立预测因素

项目	$\beta$	SE	Wald值	OR	95%CI	P值
肿瘤原发部位	-0.417	0.392	1.159	0.659	0.3-1.4	0.287
病理类型	0.421	0.317	1.714	1.523	0.8-2.8	0.186
分化程度	0.468	0.273	2.826	1.597	0.9-2.7	0.090
肿瘤浸润程度	0.395	0.169	5.168	1.485	1.1-2.1	0.019
局部淋巴结转移	0.417	0.268	2.464	1.518	0.9-2.6	0.121

0.128)。行手术治疗的患者有4例在术后再次肺转移, 其中2例再次进行了手术治疗联合化疗, 另2例未再次手术治疗的患者1年后死亡。

2.7 DFI及其影响因素 进行结肠癌根治术的153例患者中, 术后第1年出现37例肺转移, 第2年出现45例, 中位DFI为19 mo。DFI<12 mo、DFI = 12-35 mo、DFI>35 mo的三组患者其DFI与OS无相关性( $P = 0.589$ )。以单因素分析统计无病间期及其影响因素, 发现肿瘤位于直肠的患者DFI高于位于结肠部位的患者, 肿瘤为隆起型形态、分化程度高、浸润程度为T1期以及无局部淋巴结转移的患者的DFI相比其他患者均较高(表2)。将上述影响因素进行多因素分析发现, 仅肿瘤浸润程度(T分期)是DFI的独立预测因素(表3)。

### 3 讨论

结直肠癌患者最常发生转移的部位是肝和肺, 目前针对结直肠癌肝转移已有大量研究, 而针对肺转移的研究也逐渐成为热点<sup>[9,10]</sup>。有大量研究表明, 切除转移病灶可明显提高病患的生存机会<sup>[11,12]</sup>。因此在结肠癌肺转移的治疗中, 针对肺转移灶进行治疗就成为常规治疗手段。本研究回顾了结直肠癌肺转移患者的临床资料, 为其临床诊断和早期预防提供依据。

肺转移肿瘤可能发于单侧, 也可能双侧都有, 本研究中直肠癌肺转移患者占绝大多数, 这可能是由于其转移途径是经直肠静脉通过椎骨从而流入下腔静脉, 从而到达肺<sup>[13]</sup>, 因此直肠癌发生肺转移的概率较结肠癌大。在临床表现上, 结直肠癌肺转移患者大部分不会出现明显症状, 极少数会出现咳嗽、发热甚至咯血, 只有到晚期才会出现与原发肺癌相似的情况<sup>[14]</sup>。本研究中只有15例患者出现类似的特异性表现, 与上述特点一致。本研究发现, 回盲部癌、升结肠癌和直肠癌肺转移后中位OS长于降结肠癌, 国内外均无相关报道, 产生该结果的原因尚待继续研究。此外, 影响肺转移患者生存时间的相关因素

包括脉管浸润和T分期, 但二者均不是生存时间的独立预测因素。

结直肠癌肺转移的治疗包括手术治疗、放疗、化疗及支持辅助治疗<sup>[15]</sup>。随着技术的发展和进步, 外科手术治疗成为主要的治疗方式<sup>[16,17]</sup>。王锡山等<sup>[18]</sup>研究显示, 采用手术切除肺转移病灶部位, 可显著提升患者的生存率。本研究大部分患者采用化疗方式进行肺转移的治疗, 这可能是由于大部分病患为多发病灶, 手术治疗有所不便, 仅有20例单纯肺转移患者则采用了手术治疗。可能正因为多数患者并未行手术治疗, 化学治疗减弱了脏器转移部位对生存时间的影响, 故伴肝转移者与不伴肝转移者的OS无统计学差异。手术切除病灶治疗的患者数量过少也导致多发病灶与单发病灶者的OS无统计学差异。有研究表明<sup>[19]</sup>, 在进行肺癌根治术时对纵膈淋巴结进行清扫的患者中, 肿瘤侵犯肺门淋巴结或纵膈淋巴结标志着不良预后。本研究中, 25例存在肺门淋巴结或纵膈淋巴结肿大, 淋巴结转移和无转移者的OS相比并无显著差异, 这可能是由于例数较少引起的。

DFI是指接受结直肠癌根治术后到诊断出肺转移的阶段。有研究表明<sup>[20]</sup>, DFI的长短可影响肺转移患者的预后, DFI越长, 生存时间越长。本研究中, 采用结直肠癌根治术治疗的患者, 共有82例出现了肺转移, 其中位DFI为19 mo, DFI与OS没有相关性。Olmez等<sup>[21]</sup>的研究也有类似结果。此外, 多因素分析结果显示, 肿瘤浸润程度(T分期)是DFI的独立预测因素, 这表明, 侵袭能力较强的肿瘤更可能出现肺转移, 明确该点有助于肺转移的早期诊断。

总之, 本研究通过回顾性分析结直肠癌肺转移患者的临床特点、转移灶表现、治疗方式及预后情况, 明确了肿瘤浸润程度是影响DFI的独立预测因子, 为临床尽早诊断结直肠癌肺转移提供依据。

## 4 参考文献

- 1 万德森. 结直肠癌流行病学与预防. 中国中西医结合外科杂志 2011; 17: 3-7
- 2 Homan SG, Steward BR, Armer JM. Public health and cooperative group partnership: a colorectal cancer intervention. *Semin Oncol Nurs* 2014; 30: 61-73 [PMID: 24559782 DOI: 10.1016/j.soncn.2013.12.010]
- 3 Bettington M, Walker N, Clouston A, Brown I, Leggett B, Whitehall V. The serrated pathway to colorectal carcinoma: current concepts and challenges. *Histopathology* 2013; 62: 367-386 [PMID: 23339363 DOI: 10.1111/his.12055]
- 4 刘俊宝, 张育荣, 屈涛, 史书萍, 邵竹筠, 杨婷婷, 汤海舰, 王楠, 刘伟, 高春会, 崔成旭. 奥沙利铂和伊立替康治疗失败后转移性结直肠癌的化疗选择. 中国肿瘤临床 2013; 40: 1464-1467
- 5 Kye BH, Jung JH, Kim HJ, Kang SG, Cho HM, Kim JG. Tumor budding as a risk factor of lymph node metastasis in submucosal invasive T1 colorectal carcinoma: a retrospective study. *BMC Surg* 2012; 12: 16 [PMID: 22866826 DOI: 10.1186/1471-2482-12-16]
- 6 刘长江, 李龙. 帕尼单抗在治疗转移性结直肠癌中的应用. 国际免疫学杂志 2011; 34: 106-110
- 7 姚宏伟, 修典荣. 从循证医学角度看结直肠癌肝转移的规范化诊治. 中华胃肠外科杂志 2013; 16: 710-713
- 8 易呈浩, 葛维挺, 黄彦钦, 周伦, 郑树. 1368例结直肠癌TNM分期及预后分析. 中国肿瘤临床 2012; 39: 597-601
- 9 Kawano D, Takeo S, Tsukamoto S, Katsura M, Masuyama E, Nakaji Y. Prediction of the prognosis and surgical indications for pulmonary metastectomy from colorectal carcinoma in patients with combined hepatic metastases. *Lung Cancer* 2012; 75: 209-212 [PMID: 21821306 DOI: 10.1016/j.lungcan.2011.07.010]
- 10 刘斌, 皇婷, 宫爱民. 结直肠癌肺转移多学科综合治疗进展. 中国医药指南 2012; 10: 90-91
- 11 Inoue M, Ohta M, Iuchi K, Matsumura A, Ideguchi K, Yasumitsu T, Nakagawa K, Fukuhara K, Maeda H, Takeda S, Minami M, Ohno Y, Matsuda H. Benefits of surgery for patients with pulmonary metastases from colorectal carcinoma. *Ann Thorac Surg* 2004; 78: 238-244 [PMID: 15223436 DOI: 10.1016/j.athoracsur.2004.02.017]
- 12 梁立, 吕世旭, 许剑民, 王群, 钟芸诗, 任黎, 韦焯, 秦新裕. 结直肠癌肺转移外科手术疗效评价. 中华胃肠外科杂志 2010; 13: 333-336
- 13 张成海, 陈蕾, 崔明. 结直肠癌根治术后肺转移的危险因素分析. 中华胃肠外科杂志 2013; 16: 463-466
- 14 Sourrouille I, Mordant P, Maggiori L, Dokmak S, Lesèche G, Panis Y, Belghiti J, Castier Y. Long-term survival after hepatic and pulmonary resection of colorectal cancer metastases. *J Surg Oncol* 2013; 108: 220-224 [PMID: 23893480 DOI: 10.1002/jso.23385]
- 15 张能冲, 赵任. 结直肠癌肺转移的外科诊疗路径. 中国肿瘤外科杂志 2012; 4: 169-170
- 16 周逸鸣, 姜格宁, 朱余明. 结直肠癌肺转移瘤的外科治疗进展. 中华外科杂志 2013; 51: 930-932
- 17 梁建伟, 周志祥, 刘骞, 毕建军, 王征, 张兴茂, 赵平. 可切除结直肠癌肺转移的预后因素分析. 中华肿瘤杂志 2010; 32: 694-697
- 18 王锡山, 郝云鹤. 结直肠癌肺转移预后因素及治疗策略. 中华胃肠外科杂志 2012; 15: 1017-1019
- 19 Hornbech K, Ravn J, Steinbrüchel DA. Current status of pulmonary metastectomy. *Eur J Cardiothorac Surg* 2011; 39: 955-962 [PMID: 21115259 DOI: 10.1016/j.ejcts.2010.10.001]
- 20 Nozawa H, Sunami E, Nakajima J, Nagawa H, Kitayama J. Synchronous and metachronous lung metastases in patients with colorectal cancer: A 20-year monocentric experience. *Exp Ther Med* 2012; 3: 449-456 [PMID: 22969910 DOI: 10.3892/etm.2011.443]
- 21 Olmez OF, Cubukcu E, Bayram AS, Akcali U, Evrensel T, Gebitekin C. Clinical outcomes of lung metastectomy in patients with colorectal cancer. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 662-665 [PMID: 22363137 DOI: 10.3748/wjg.v18.i7.662]

编辑 田滢 电编 鲁亚静



# 不同护理方式对经腹会阴直肠切除术患者术后恢复的影响

俞冬丽, 叶建虹, 胡芝萍

## ■背景资料

直肠癌是我国消化系统常见的恶性肿瘤之一,且随着人们饮食结构的改变及生活质量的提升,其发病率仍呈现上升趋势,因此如何合理的诊疗及护理此部分患者亟需得到临床工作者的重视。目前治疗直肠癌主要手术方式为保肛手术(Dixon术)及不保肛手术(Miles术)两类,其中Miles术需要行结肠造口,对患者术后生活质量的影响较大。既往研究显示术后予以合理的护理干预可在一定程度上减少术后并发症,有助于改善患者的生活治疗,但目前我国对于Miles术后如何予以护理干预仍无统一的规范。

## ■同行评议者

白雪, 副主任医师, 中国人民解放军北京军区总医院普通外科

俞冬丽, 叶建虹, 胡芝萍, 浙江医院普外科 浙江省杭州市 310012

俞冬丽, 护士, 主要从事外科疾病的护理。

作者贡献分析: 本课题的设计及论文写作由俞冬丽完成; 研究过程, 数据分析由叶建虹与胡芝萍完成。

通讯作者: 俞冬丽, 护士, 310012, 浙江省杭州市西湖区灵隐路12号, 浙江医院普外科, yudongli81b@163.com

收稿日期: 2014-05-10 修回日期: 2014-05-19

接受日期: 2014-05-21 在线出版日期: 2014-06-18

## Comprehensive nursing intervention in patients with rectal cancer after colostomy

Dong-Li Yu, Jian-Hong Ye, Zhi-Ping Hu

Dong-Li Yu, Jian-Hong Ye, Zhi-Ping Hu, Department of General Surgery, Zhejiang Hospital, Hangzhou 310012, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Dong-Li Yu, Nurse, Department of General Surgery, Zhejiang Hospital, 12 Lingyin Road, Hangzhou 310012, Zhejiang Province, China. yudongli81b@163.com

Received: 2014-05-10 Revised: 2014-05-19

Accepted: 2014-05-21 Published online: 2014-06-18

## Abstract

**AIM:** To explore the impact of comprehensive nursing intervention on quality of life in patients with rectal cancer after colostomy.

**METHODS:** The clinical data for 68 patients who underwent rectal colostomy for rectal cancer from April 2010 to May 2013 at our hospital were analyzed retrospectively. The patients were divided into either a conventional nursing intervention group ( $n = 34$ ) or a comprehensive nursing intervention group ( $n = 34$ ). The clinical efficacy was compared between the two groups.

**RESULTS:** The scores for knowledge and attitude regarding ostomy, ostomy environment, and post-operative recovery confidence were significantly better in the comprehensive nursing intervention group than in the conventional nursing intervention group. The incidences of anastomotic stricture, fecal impaction, and anastomotic infection were significantly lower in the comprehensive nursing intervention group (2.9% vs 11.8%, 5.8% vs 5.8%, 2.9% vs 8.8%,  $P < 0.05$  for all).

**CONCLUSION:** Comprehensive nursing intervention can improve the cognitive degree of rectal cancer patients after colostomy, reduce postoperative complications, and improve the quality of nursing.

© 2014 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

**Key Words:** Comprehensive nursing intervention; Rectal colostomy; Quality of life

Yu DL, Ye JH, Hu ZP. Comprehensive nursing intervention in patients with rectal cancer after colostomy. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(17): 2518-2521  
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/2518.asp>  
DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i17.2518>

## 摘要

**目的:** 探讨综合护理干预对直肠癌结肠造口术患者的临床意义。

**方法:** 选择2010-04/2013-05于我院行Miles术的患者68例,依据术后护理方式不同分为传统护理组(34例)和综合护理组(34例),观察两种护理方式临床疗效的差异。

**结果:** 综合护理组造口术治疗知识、对造口术态度、对造口术环境、对造口术后恢复信心评分均优于传统护理组患者,综合护理组在吻合口狭窄发生率、粪嵌顿发生率以及吻合口感染发生率方面低于传统护理组患者,差异有统计学意义(2.9% vs 11.8%, 5.8% vs 5.8%, 2.9% vs 8.8%, 均 $P < 0.05$ )。

**结论:** 综合护理可应用于直肠癌结肠造口术术后的护理,可有效降低术后并发症,提高护理质量。

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有。

**关键词:** 综合护理干预; 直肠癌结肠造口术; 生存质量

**核心提示:** 本研究结果显示采用综合护理组的患

者术后结肠造口并发症的发生率低于传统护理组患者, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ ). 提示着采用综合护理有助于减少结肠造口并发症的发生. 本研究显示对直肠癌结肠造口术后患者予以综合护理, 可提升患者的自我认知能力, 有助于建立患者对生活信心, 同时可有效减少结肠造口并发症出现的机率, 值得临床合理选择运用.

俞冬丽, 叶建虹, 胡芝萍. 不同护理方式对经腹会阴直肠切除术患者术后恢复的影响. 世界华人消化杂志 2014; 22(17): 2518-2521  
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/2518.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i17.2518>

## 0 引言

直肠癌是我国消化系常见的恶性肿瘤之一, 且随着人们饮食结构的改变及生活质量的提升, 其发病率仍呈现上升趋势, 因此如何合理的诊疗及护理此部分患者亟需得到临床工作者的重视<sup>[1-4]</sup>. 目前治疗直肠癌主要手术方式为保肛手术(Dixon术)及不保肛手术(Miles术)两类, 其中Miles术需要行结肠造口, 对患者术后生活质量的影响较大<sup>[5-7]</sup>. 既往研究显示术后予以合理的护理干预可在一定程度上减少术后并发症, 有助于改善患者的生活治疗, 但目前我国对于Miles术后如何予以护理干预仍无统一的规范<sup>[8]</sup>, 因此本文选择2010-04/2013-05于我院行Miles术的患者68例, 术后予以传统护理或综合护理, 探讨不同护理方式对患者术后恢复的影响, 旨以为临床合理的选择护理方式提供参考.

## 1 材料和方法

1.1 材料 选择2010-04/2013-05于我院行Miles术的患者68例, 其中男49例, 女19例, 平均72.9岁 $\pm$ 7.1岁. 主要临床表现为血便、便秘以及下腹部疼痛, 分别为55例、48例以及46例. 术前均行影像学检查排除远处转移可能. 临床I期占27.9%, II期占50.0%, III期占22.1%. 术后病理结果均为腺癌. 依据术后护理策略不同分为两组: 传统护理组及综合护理组, 各34例. 两组在年龄、性别构成比、临床分期等临床资料方面相比, 差异无统计学意义( $P > 0.05$ ).

### 1.2 方法

1.2.1 护理策略: 常规护理组采用直肠癌结肠造口术后常规护理策略. 综合护理组: 除常规护理策略外, 予以补充护理策略: (1)术前心理辅导, 解除患者焦虑、恐惧心理; 术后注意观察患者心理变化, 帮其树立起战胜疾病的信心; 同时可

适当安排与类似疾病的患者进行相互交流和沟通, 以助其排除孤独、无助感; (2)做好患者家属心理工作, 逐步培养患者自我护理能力; (3)饮食宣教, 嘱患者多下床活动, 同时定期扩张造瘘口; (4)注意观察造瘘口血运情况, 定期采用生理盐水清洗, 保持造瘘口处清洁; (5)定期予以腹部按摩, 促进胃肠蠕动.

1.2.2 观察指标: (1)患者认知程度情况: 包括对造口术态度、对造口术环境、对造口术后恢复信心等进行评价, 每项100分制, 分数越高, 提示认知能力越好; (2)造瘘口术后并发症发生情况(吻合口狭窄、粪嵌顿以及吻合口感染).

**统计学处理** 采用统计学软件SPSS12.0处理数据. 直肠癌结肠造口术患者临床资料分别通过 $t$ 检验和 $\chi^2$ 检验分析.  $P < 0.05$ 为差异有统计学意义.

## 2 结果

2.1 两组患者认知程度比较 两组患者术前对造口术治疗知识、对造口术态度、对造口术环境、对造口术后恢复信心等方面差异无统计学意义( $P > 0.05$ ). 术后在以上方面的认识程度差异有统计学意义, 综合护理组患者的评分明显高于传统护理组患者( $P < 0.05$ )(表1).

2.2 两组患者术后并发症发生情况比较 采用综合护理的患者在术后吻合口狭窄、粪嵌顿以及吻合口感染的发生率方面少于单纯采用传统护理的患者, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ )(表2).

## 3 讨论

直肠癌为我国常见的恶性肿瘤之一, 多见于老年男性, 男女发病比例约为7:1<sup>[6-9]</sup>. 目前发病机制仍不明确, 考虑可能与高脂饮食、吸烟以及存在肠道基础疾病等多种因素相关, 且具有家族遗传倾向<sup>[10-12]</sup>. 目前主要治疗方式为手术治疗, 且随着医疗技术的进步, 直肠癌的检出率及手术成功率较前明显提升. 但不容忽视的是手术治疗仅为整个直肠癌治疗过程一个部分, 术前以及术后护理策略的不同亦可能影响整个治疗效果<sup>[12]</sup>. 可见如何选择合理的护理策略对整个治疗过程亦比较重要. 但由于我国人口基数大, 医疗资源相对匮乏, 因此目前对于直肠癌患者术前以及术后如何采取合理的护理策略仍无统一的规范<sup>[13-15]</sup>, 基于以上原因本文选择于我院行Miles术的患者68例, 分别予以不同的护理方式, 观察两种护理方式对患者术前、术后各观察指标的影响, 旨以为临床合理的选择护理方式提

### ■ 研发前沿

直肠癌为我国常见的恶性肿瘤之一. 多见于老年男性, 男女发病比例约为7:1. 目前发病机制仍不明确, 考虑可能与高脂饮食、吸烟以及存在肠道基础疾病等多种因素相关, 且具有家族遗传倾向.

### ■ 相关报道

目前认为生活质量为全面评估患者总体健康状况的一个综合指标, 主要反映患者的生活、生理变化情况.

### 应用要点

目前主要治疗方式为手术治疗,且随着医疗技术的进步,直肠癌的检出率及手术成功率较前明显提升,但不容忽视的是手术治疗仅为整个直肠癌治疗过程一个部分,术前以及术后护理策略的不同亦可能影响整个治疗的效果。

表 1 两组患者认知程度比较 ( $n = 34$ , mean  $\pm$  SD, 分)

分组	造口术治疗知识	对造口术态度	对造口术的接受情况	对造口术后恢复信心
传统护理组				
术前	60.9 $\pm$ 9.9	61.2 $\pm$ 8.8	61.7 $\pm$ 9.9	62.2 $\pm$ 8.7
术后	81.2 $\pm$ 10.9	71.1 $\pm$ 10.5	73.3 $\pm$ 9.2	70.1 $\pm$ 7.9
综合护理组				
术前	60.1 $\pm$ 8.8	61.5 $\pm$ 9.2	61.2 $\pm$ 9.7	61.9 $\pm$ 9.2
术后	92.3 $\pm$ 11.2 <sup>a</sup>	84.2 $\pm$ 9.6 <sup>a</sup>	84.4 $\pm$ 8.7 <sup>a</sup>	86.6 $\pm$ 8.8 <sup>a</sup>

<sup>a</sup> $P < 0.05$  vs 传统护理组术后。

表 2 两组患者术后并发症发生情况比较 ( $n = 34$ , mean  $\pm$  SD, %)

分组	吻合口狭窄发生率	粪嵌顿发生率	吻合口感染发生率
传统护理组	11.8	11.8	8.8
综合护理组	2.9	5.8	2.9
$\chi^2$ 值	6.78	5.71	6.12
$P$ 值	0.032	0.045	0.036

供参考。

一般直肠癌患者术后常会存在自卑、消极、厌世等不良心理,不利于患者恢复<sup>[16]</sup>。本研究显示予以术前宣教的患者(综合护理组)对于术后结肠造口的认知程度明显高于传统护理组的患者,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),依据两组患者认知程度评分高低的不同提示着予以综合护理的患者能够更为积极的面对疾病,且更为乐观,可提高患者对生活的信心,进而在一定程度上有助于患者生活质量的提升。目前认为生活质量为全面评估患者总体健康状况的一个综合指标,主要反映患者的生活、生理变化情况<sup>[17,18]</sup>,暗示着心理辅导对患者预后的重要性,这完全不同于传统的仅靠手术治疗的治疗模式。而本研究亦特别关注对患者的心理疏导,并取得了较好的效果,有助于患者获得心理上的满足,进一步突显了心理辅导在整个治疗过程中的重要性。同时本研究综合护理组亦特别关注对患者自我护理能力提升,通过与患者家属的合作及我们的悉心指导,有助于患者正规的掌握自我护理技巧,不仅提升了患者对生活热情,亦在一定程度上减轻了患者家庭其他成员的护理压力。

本研究结果显示采用综合护理组的患者术后结肠造口并发症的发生率低于传统护理组患者,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。提示着采用综

合护理有助于减少结肠造口并发症的发生,总结原因主要有:(1)定期观察结肠造口的血供情况,有助于早期发现造口血运存在的问题,及时发现后告知临床医师,可及时的分析原因,及早诊治;(2)术后患者胃肠功能活动不协调,若肠内压差较大,甚至可导致吻合口裂开,而综合护理组采用定期扩张造口,可有效降低肠内压,有助于吻合口的愈合;而且造口扩张可防止造口狭窄的发生<sup>[19,20]</sup>,但需注意扩张时需轻柔,谨防出现副损伤;(3)综合护理嘱患者多饮水及主食蔬菜及高纤维食物,同时予以腹部按摩,有助软化大便及胃肠蠕动,可减少粪嵌顿发生率<sup>[21]</sup>;(4)定期采用生理盐水清洗,可保持造瘘口处清洁,而生理盐水对黏膜刺激小同时可有效防止细菌滋生,因此可减少术后吻合口感染出现的机率;且清洗有助于改善吻合后的血运情况,有助于切口愈合<sup>[22]</sup>。但不容忽视的是本研究没有对患者的院外生活情况进行进一步随访,因此其远期临床意义有待于进一步研究。

总之,本研究显示对直肠癌结肠造口术后患者予以综合护理,可提升患者的自我认知能力,有助于建立患者对生活信心,同时可有效减少结肠造口并发症出现的机率,值得临床合理选择运用。

### 4 参考文献

- 1 梁秀琼. 肠造口术的护理进展. 护理学杂志 2005; 20: 79-81
- 2 Breslau N, Koenen KC, Luo Z, Agnew-Blais J, Swanson S, Houts RM, Poulton R, Moffitt TE. Childhood maltreatment, juvenile disorders and adult post-traumatic stress disorder: a prospective investigation. *Psychol Med* 2013; 1-9 [PMID: 24168779]
- 3 齐玲, 刘洋. 结肠造口术后护理30例分析. 中国误诊学杂志 2012; 12: 1178-1178
- 4 陈美琴. 低位直肠癌病人造口心理反应与对策及护理. 国际护理学杂志 2006; 25: 282
- 5 季艳平, 黄歆, 周立. 永久性肠造口患者术后心理体验的质性研究. 解放军护理杂志 2013; 29: 15-17

- 6 段凤艳, 赵荣霞, 胡佩敏. 直肠癌结肠造口术的术后护理. 淮海医药 2012; 30: 271-272
- 7 Lurie P, Wolfe SM. Unethical trials of interventions to reduce perinatal transmission of the human immunodeficiency virus in developing countries. *N Engl J Med* 1997; 337: 853-856 [PMID: 9295246 DOI: 10.1056/NEJM199709183371212]
- 8 张艳莉. 护理干预对直肠癌结肠造口患者术后生活质量的影响. 中国当代医药 2013; 20: 121-122
- 9 宋新明, 李欣欣. 从生存质量角度评估永久性结肠造口对直肠癌患者的影响. 世界华人消化杂志 2013; 21: 2627-2632
- 10 黄廷芬. 护理干预对直肠癌结肠造口患者生活质量的影响. 齐鲁护理杂志 2013; 19: 19-20
- 11 王伦英, 王晓恒, 袁小芬, 高丽超, 陈丽. 老年直肠癌患者结肠造口患者生活质量影响因素调查研究. 国际护理学杂志 2013; 32: 704-705
- 12 Coburn KD, Marcantonio S, Lazansky R, Keller M, Davis N. Effect of a community-based nursing intervention on mortality in chronically ill older adults: a randomized controlled trial. *PLoS Med* 2012; 9: e1001265 [PMID: 22815653 DOI: 10.1371/journal.pmed.1001265]
- 13 贾伟, 王利锋. 造瘘口扩张训练对减少Miles手术后人工肛门并发症的作用观察. 中国普通外科杂志 2014; 23: 136-138
- 14 刘丹东. 系统护理干预运用于改善直肠癌造口患者生活质量的价值分析. 现代中西医结合杂志 2013; 22: 2486-2487
- 15 Goedendorp MM, Peters ME, Gielissen MF, Witjes JA, Leer JW, Verhagen CA, Bleijenberg G. Is increasing physical activity necessary to diminish fatigue during cancer treatment? Comparing cognitive behavior therapy and a brief nursing intervention with usual care in a multicenter randomized controlled trial. *Oncologist* 2010; 15: 1122-1132 [PMID: 20930100]
- 16 刘贤团, 李连娣, 陈繁花, 吴美婷. 探讨循证护理干预对结肠癌患者生活质量的影响. 当代医学 2013; 19: 119-121
- 17 李晶. 护理干预对肠造口术患者生活质量的影响. 西南军医 2011; 13: 1117-1118
- 18 吴珍金. 直肠癌造口患者的心理分析与术后指导. 实用临床医学(江西) 2008; 9: 120-121
- 19 陈芳. 护理干预对直肠癌造口患者压力应对与社会支持的影响. 湖北民族学院学报(医学版) 2013; (3): 42-45
- 20 Lee L, Saleem A, Landry T, Latimer E, Chaudhury P, Feldman LS. Cost effectiveness of mesh prophylaxis to prevent parastomal hernia in patients undergoing permanent colostomy for rectal cancer. *J Am Coll Surg* 2014; 218: 82-91 [PMID: 24210147 DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2013.09.015]
- 21 刘玉花, 梅元珍. 结肠癌病人术后的护理. 医学理论与实践 2008; 21: 1091-1092
- 22 李菊芳, 李红, 李红英. 直肠癌患者肠造口术后康复期护理指导. 中华现代临床医学杂志 2003; 1: 560-561

#### ■同行评价

本文选题尚可, 方法合理, 结果可靠, 有一定的参考价值.

编辑 田滢 电编 鲁亚静



# 超声造影诊断“团块型”肝内胆管局限性发育异常1例

张明智, 凌文武, 罗燕

## ■背景资料

肝内胆管发育异常的常见原因Caroli's病, 临床及超声医生并不陌生, 但成人无症状的、表现为肝脏团块的局限性肝内胆管发育异常, 临床很少见, 仅影像学检查能发现, 其病因及预后不明确, 与肝脏其他占位性病变的鉴别因关系到患者的诊断和治疗而显得尤为重要。

张明智, 凌文武, 罗燕, 四川大学华西医院超声科 四川省成都市 610041

作者贡献分布: 本文的病例资料由罗燕提供, 并指导本文的写作; 本文的资料搜集与写作由张明智完成; 超声检查由罗燕与凌文武完成。

通讯作者: 罗燕, 教授, 主任医师, 610041, 四川省成都市国学巷37号, 四川大学华西医院超声科. luoyand@hotmail.com  
电话: 028-85423325

收稿日期: 2014-03-24 修回日期: 2014-04-21

接受日期: 2014-04-28 在线出版日期: 2014-06-18

## Focal dysplasia of intrahepatic bile ducts diagnosed by contrast-enhanced ultrasound: A case report

Ming-Zhi Zhang, Wen-Wu Ling, Yan Luo

Ming-Zhi Zhang, Wen-Wu Ling, Yan Luo, Department of Ultrasound, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, Sichuan Province, China

Correspondence to: Yan Luo, Professor, Chief Physician, Department of Ultrasound, West China Hospital, Sichuan University, 37 Guoxuexiang, Chengdu 610041, Sichuan Province, China. luoyand@hotmail.com

Received: 2014-03-24 Revised: 2014-04-21

Accepted: 2014-04-28 Published online: 2014-06-18

## Abstract

Focal dysplasia, mimicking a mass, confined to intrahepatic bile ducts of a liver segment, is rare clinically. Since there are no specific symptoms, signs and laboratory findings, this disease is difficult to diagnose. It can be found only by imaging examinations. Especially, it shows some characteristics different from other liver space-occupying lesions on contrast-enhanced ultrasound.

© 2014 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Ultrasound; Contrast-enhanced ultrasound; Intrahepatic bile ducts; Focal dysplasia

## ■同行评议者

陈积圣, 教授, 中山大学孙逸仙纪念医院肝胆外科; 刘杰民, 副主任医师, 贵州省人民医院消化内科

Zhang MZ, Ling WW, Luo Y. Focal dysplasia of intrahepatic bile ducts diagnosed by contrast-enhanced ultrasound: A case report. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(17): 2522-2524 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/2522.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i17.2522>

## 摘要

局限于某一肝段、且表现为肝脏团块的肝内胆管的发育异常, 临床少见, 无特异性症状、体征及实验室检查结果, 仅影像学检查能发现, 超声检查尤其超声造影有一定的特征性表现, 能很好地与肝脏其他占位性病变鉴别, 但其诊断须更多地病例积累, 其治疗和预后须更多病例的观察和总结。

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 超声; 超声造影; 肝内胆管; 发育异常

**核心提示:** 无症状的局限性肝内胆管发育异常, 发现和诊断依赖影像学检查, 超声造影有一定特征性表现, 对于三期等增强的肝脏非占位性局限性病变内观察到不增强的胆管, 要考虑“局限性肝内胆管扩张伴肝脏不均匀改变”的可能。

张明智, 凌文武, 罗燕. 超声造影诊断“团块型”肝内胆管局限性发育异常1例. *世界华人消化杂志* 2014; 22(17): 2522-2524  
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/2522.asp>  
DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i17.2522>

## 0 引言

肝内胆管发育异常常见于先天性的肝内胆管囊状扩张症, 即Caroli's病, 但表现为肝脏团块的局限于某一肝段的肝内胆管的发育异常, 文献罕有报道. 本例患者超声造影诊断局限性肝内胆管异常并经手术及病理证实, 但病因未明, 报道如下。

## 1 病例报告

患者女性, 33岁. 因发现肝占位2 mo入院, 症状及体征无阳性, 否认乙型肝炎及多囊肝肾病史, 5岁时患“急性黄疸型肝炎”. 2 mo前院外电子计算机X射线断层扫描技术(electronic computer X-ray tomography technique, CT)诊断为“肝血管瘤”, 大小约4.5 cm×2.6 cm. 入院后实验室检查均未见异常; 肝脏超声检查发现: 肝脏形态大小未见异常, 实质回声均匀, 右前叶下段查见范

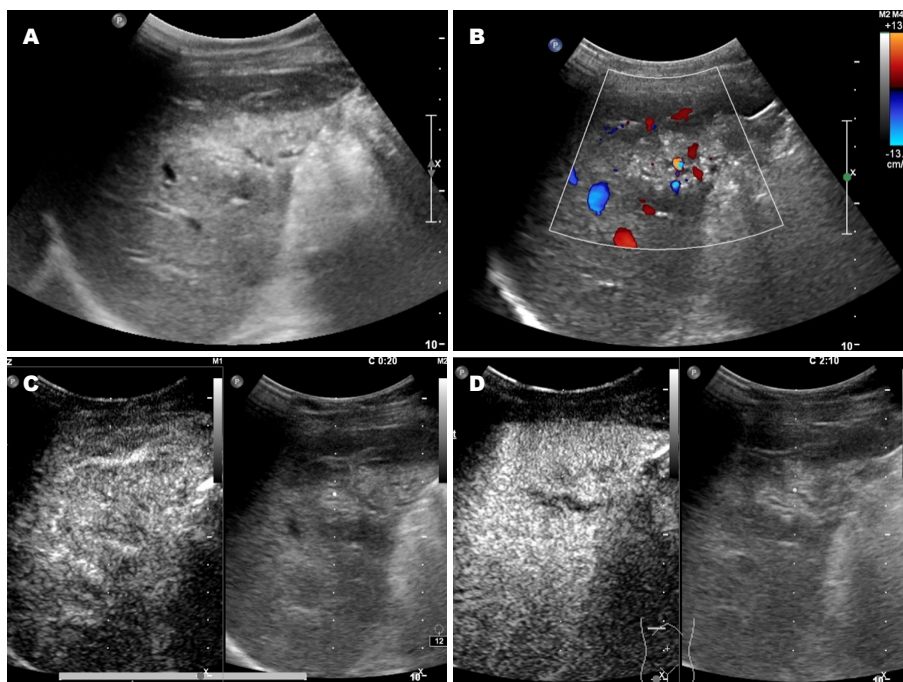


图1 肝内胆管局限性发育异常的声像图表现. A: 灰阶超声显示肝右前叶下段杂乱回声区, 边界不清、形态不规则的稍强回声区内数支条状无回声; B: CDFI显示肝右前叶下段病变区的血流; C: 超声造影动脉期病变呈等增强; D: 超声造影病变区内条状无回声未见强化.

#### ■ 相关报道

肝内胆管发育异常常见于Caroli's病, 但成人发生于单独肝段的Caroli's病罕见, 仅表现为肝内胆管非梗阻性的节段性扩张, 临床可无症状, 表现为肝脏肿块的肝脏局灶性肝胆管纤维多囊病的病例也可无症状, 病理有增生的纤维组织背景, 电子计算机X射线断层扫描技术及MR有特征性表现, 但缺乏超声在鉴别诊断上的特点.

围约5.0 cm×3.5 cm的稍强杂乱回声团, 边界不清楚, 形态不规则, 内部回声不均匀, 内可见结节样及条状无回声区, 条状无回声区内似可见点片状强回声(图1A), 彩色多普勒显示局部可见点条状的血流信号(图1B); 超声造影杂乱回声团三期均呈等增强(图1C), 内条状及结节样无回声区未见强化(图1D); 超声提示: 右肝混合回声团伴条状无回声及强回声, 结合超声造影考虑多为局限性肝内胆管扩张伴小结石及肝脏局限性不均匀改变(胆管炎所致).

全麻下行“肝占位切除术及胆囊切除术”. 术中发现肝脏大小、质地、颜色未见明显异常, 肝脏V段见一大约5 cm占位性病变, 剖开切除肝脏见其内胆管扩张, 增生灶. 病理诊断: 胆管局灶结构发育异常, 数量增多, 广泛扩张, 小胆管增生. 周围肝组织广泛水肿, 多灶肝细胞淤胆, 血窦内少量中性粒细胞浸润.

## 2 讨论

肝内胆管局灶性结构发育异常临床不多见, 文献亦罕有报道. 肝内胆管发育异常常见于先天性的肝内胆管囊状扩张症, 即Caroli's病, 是一种少见的儿童或年轻人常染色体隐性遗传性疾病, 约75%的患者为男性<sup>[1]</sup>, 其确切的发病机制至今仍未阐明, 但先天性的胆管壁发育异常与胆道继发梗阻是形成本病的两个重要因素; 病变可累及段、叶或整个肝脏, 常与先天肝纤维化和先天性多囊性肾病伴发. Caroli's病分为2型: I

型即单纯型, 表现为肝内多数节段性囊状扩张或形状不规则扩张的胆管, 无肝纤维化、肝硬化及门脉高压; II型即合并肝纤维化型, 常伴有门脉高压、脾大等. Caroli's病临床表现多样无特异性, 典型者表现为腹痛、黄疸及腹部肿块. 成人的先天性肝内胆管囊性扩张症病变部位多位于左肝/右肝/左右全肝胆管<sup>[2]</sup>, 发生于单独肝段的Caroli's病罕见, 仅表现为肝内胆管非梗阻性的节段性扩张<sup>[3]</sup>, 临床可表现为无症状, 或引发许多症状和体征. 结合该病例的病史, 年青女性, 无明显症状、体征及遗传家族史, 幼时有“急性黄疸型肝炎”史, 无实验室检查的异常发现, 仅影像学有肝脏局灶性病变的发现, 类似发生于单独肝段的Caroli's病, 但本例的影像学表现及病理发现又有所不同: 病灶区的胆管未见与胆道系统相通, 扩张的胆管直径<1 cm, 以小胆管扩张、增生为主, 未见纤维组织增生; 故该病例病因诊断系罕见的单独肝段的Caroli's病、或继发于幼年时肝炎的局灶性肝内胆管发育异常, 均没有更多的证据支持.

对照病理考虑, 本例肝脏呈“团块型”局灶性回声增强的实性区, 可能系局部广泛增生扩张的微小胆管所致大量的微囊性病变更产生大量的回声界面所致, 类似于肝脏占位, 而增强超声三期均呈等增强则提示该区域非占位性病变, 该区域内三期均不增强的条管状结构则进一步提示病变多系局限性胆管异常所致. 因此对于肝脏局灶性病变, 是占位性病变或局限性不均

#### ■ 应用要点

超声造影在肝脏占位性病变的诊断及其在良恶性鉴别上具有独特的优势, 也有助于确定肝内胆管的局限性扩张, 在这类肝脏良性病变的诊断及随访中有较广阔的应用前景.



### ■同行评价

局限于某一肝段的“团块型”肝内胆管的发育异常,临床少见,无特异性症状、体征及实验室检查结果,超声检查尤其超声造影有一定的特征性表现,对指导临床诊断有一定指导意义。

匀的改变,超声造影能提供很好的鉴别。发现无症状性的肝脏局限性病变伴囊状或条管状无回声,要考虑到局部胆管病变所致的改变,如胆管局灶结构发育异常的可能。Kwon等<sup>[4]</sup>报道的表现为肝脏肿块的肝脏局灶性肝胆管纤维多囊病的病例在病史方面与本例有类似之处,其CT及MR的特征性表现为含多个大小不等的无对比增强的囊性成分的团块,而超声表现则与本例不完全相同,表现为含有多个大小不等的囊性成分的等回声或高回声团块。

因胆管炎、肝硬化和胆管癌是Caroli's病的潜在的并发症,故在临床治疗方面主张积极彻底的切除病灶<sup>[5]</sup>。但在Kwon等<sup>[4]</sup>报道的病例中有两例分别在4年及18 mo的随访中,肝脏肿块的大小及形态未见明显变化。故局灶性肝内胆管发育异常的病变发展、治疗及预后有待更多的病例观察和总结。

超声造影因其在肝脏占位性病变的诊断及其在良恶性鉴别上的独特的优势,而较多应用于肝脏疾病的诊断。局限性的肝内胆管的发育

异常,因无特异性症状、体征,发现和诊断依赖影像学检查,超声检查尤其超声造影有一定的特征性表现,对于三期等增强的肝脏非占位性局限性病变,如果在其内部观察到相互通连的不增强的胆管,应该要考虑到“局限性肝内胆管扩张伴肝脏局限性不均匀改变”的可能。

### 3 参考文献

- 1 石怀银, 韦立新. 肝内胆管病变的诊断与鉴别诊断. 中华病理学杂志 2011; 40: 56-59
- 2 欧阳杰, 汤地, 李勋, 何强, 彭宝岗, 梁力建. 成人先天性肝内胆管囊性扩张症的诊断与治疗. 中华临床医师杂志(电子版) 2013; 7: 3590-3592
- 3 Levy AD, Rohrmann CA, Murakata LA, Lonergan GJ. Caroli's disease: radiologic spectrum with pathologic correlation. *AJR Am J Roentgenol* 2002; 179: 1053-1057 [PMID: 12239064 DOI: 10.2214/ajr.179.4.1791053]
- 4 Kwon JH, Kim MJ, Kim YH, Kang KJ, Kang YN, Kwon SY. Monosegmental hepatobiliary fibropoly-cystic disease mimicking a mass: report of three cases. *Korean J Radiol* 2014; 15: 54-60 [PMID: 24497792 DOI: 10.3348/kjr.2014.15.1.54]
- 5 王鸿慧, 孔瑞, 孙备. Caroli's病的研究进展. 哈尔滨医科大学学报 2006; 40: 518-519

编辑 田滢 电编 都珍珍



# 《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(核心版)》统计显示, 总被引频次3871次(他引率0.82), 影响因子0.775, 综合评价总分65.5分, 分别位居内科学研究领域类52种期刊第5位、第7位和第5位, 并荣获2011年度中国精品科技期刊。

1.2 栏目 述评, 基础研究, 临床研究, 焦点论坛, 文献综述, 研究快报, 临床经验, 循证医学, 病例报告, 会议纪要。文稿应具科学性、先进性、可读性及实用性, 重点突出, 文字简练, 数据可靠, 写作规范, 表达准确。

## 2 撰稿要求

2.1 总体标准 文稿撰写应遵照国家标准GB7713科学技术报告、学位论文和学术论文的编写格式, GB6447文摘编写规则, GB7714文后参考文献著录规则, GB/T 3179科学技术期刊编排格式等要求; 同时遵照国际医学期刊编辑委员会(*International Committee of Medical Journal Editors*)制定的《生物医学期刊投稿的统一要求(第5版)》(*Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals*)。见: *Ann Intern Med* 1997; 126: 36-47。

2.2 名词术语 应标准化, 前后统一, 如原词过长且多次出现者, 可于首次出现时写出全称加括号内注简称, 以后直接用简称。医学名词以全国自然科学名词审定委员会公布的《生理学名词》、《生物化学名词与生物物理学名词》、《化学名词》、《植物学名词》、《人体解剖学名词》、《细胞生物学名词》及《医学名词》系列为准, 药名以《中华人民共和国药典》和卫生部药典委员会编的《药名词汇》为准, 国家食品药品监督管理局批准的新药, 采用批准的药名; 创新性新药, 请参照我国药典委员会的“命名原则”, 新译名词应附外文。公认习用缩略语可直接应用(建议第一次也写出全称), 如ALT, AST, mAb, WBC, RBC, Hb, T, P, R, BP, PU, GU, DU, ACTH, DNA, LD50, HBsAg, HCV

《世界华人消化杂志》为保证期刊的学术质量, 对所有来稿均进行同行评议, 是一份被《中国科技论文统计源期刊(中国科技核心期刊 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<sup>H</sup>, *H. pylori*不能写成HP,  $T_{1/2}$ 不能写成tl/2或T,  $V_{max}$ 不能Vmax,  $\mu$ 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),  $\rho$ (密度, 体积质量, g/L), c(浓度, mol/L),  $\phi$ (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、CO<sub>2</sub>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 $\gamma$ 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, 950 mL/L乙醇; 5% CO<sub>2</sub>, 50 mL/L CO<sub>2</sub>; 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 =  $45 \times 10^{-6}$ ; 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 $\chi^2$ ; (4)样本的

相关系数用英文小写 $r$ ; (5)自由度用希文小写 $\nu$ ; (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<sup>a</sup> $P < 0.05$ , <sup>b</sup> $P < 0.01$  ( $P > 0.05$  不注). 如同一表中另有一套 $P$ 值, 则<sup>c</sup> $P < 0.05$ , <sup>d</sup> $P < 0.01$ ; 第三套为<sup>e</sup> $P < 0.05$ , <sup>f</sup> $P < 0.01$ 等.

2.6 数字用法 遵照国家标准GB/T 15835-1995出版物上数字用法的规定, 作为汉语词素者采用汉字数字, 如二氧化碳、十二指肠、三倍体、四联球菌、五四运动、星期六等. 统计学数字采用阿拉伯数字, 如1 000-1 500 kg, 3.5 mmol/L ± 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6 347意指6 000分之一的精密度. 任何一个数字, 只允许最后一位有误差, 前面的位数不应有误差. 在一组数字中的 $\text{mean} \pm \text{SD}$ 应考虑到个体的变差, 一般以SD的1/3来定位数, 例如3 614.5 g ± 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 ≤ 1000, 百分数到小数点后1位; 余类推. 小数点前后的阿拉伯数字, 每3位间空1/4阿拉伯数字距离, 如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致谢中. 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. wjcd@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: <sup>a</sup> $P<0.05$ , <sup>b</sup> $P<0.01$ ( $P>0.05$ 不注)。如同一表中另有一套 $P$ 值, 则<sup>c</sup> $P<0.05$ , <sup>d</sup> $P<0.01$ ; 第3套为<sup>e</sup> $P<0.05$ , <sup>f</sup> $P<0.01$ 。 $P$ 值后注明何种检验及其具体数字, 如 $P<0.01$ ,  $t = 4.56$  vs 对照组等, 注在表的左下方。表内采用阿拉伯数字, 共同的计量单位符号应注在表的右上方, 表内个数、小数点、±、-应上下对齐。“空白”表示无此项或未测, “-”代表阴性未发现, 不能用同左、同上等。表图勿与正文内容重复。表图的标目尽量用 $t/\text{min}$ ,  $c/(\text{mol/L})$ ,  $p/\text{kPa}$ ,  $V/\text{mL}$ ,  $t/^\circ\text{C}$ 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<sup>[1]</sup>报告……, 潘伯荣等<sup>[2-5]</sup>认为……;

PCR方法敏感性高<sup>[6-7]</sup>。文献序号作正文叙述时, 用与正文同号的数字并排, 如本实验方法见文献[8]。所引参考文献必须以近2-3年SCIE, PubMed, 《中国科技论文统计源期刊》和《中文核心期刊要目总览》收录的学术类期刊为准, 通常应只引用与其观点或数据密切相关的国内外期刊中的最新文献。期刊: 序号, 作者(列出全体作者), 文题, 刊名, 年, 卷, 起页-止页, PMID和DOI编号; 书籍: 序号, 作者(列出全部), 书名, 卷次, 版次, 出版地, 出版社, 年, 起页-止页。

5 网络版的发表前链接 本刊即将开始实行网络版的每篇文章上都有该文发表前纪录的链接, 包括首次提交的稿件, 同行评议人报告, 作者给审稿人回信和作者修回稿, 以PDF格式上传。读者可以针对论文、审稿意见和作者的修改情况发表意见, 指出问题与不足; 作者也可以随时修改完善自己发表的论文, 使文章的发表成为一个编者、同行评议者、读者、作者互动的动态过程。

## 4 写作格式实例

### 4.1 述评写作格式实例

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/sp.asp>

### 4.2 研究原著写作格式实例

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/yjyz.asp>

### 4.3 焦点论坛写作格式实例

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/jdlt.asp>

### 4.4 文献综述写作格式实例

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/wxzs.asp>

### 4.5 研究快报写作格式实例

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/yjkb.asp>

### 4.6 临床经验写作格式实例

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/lcyj.asp>

### 4.7 病例报告写作格式实例

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/blbg.asp>

## 5 投稿方式

接受在线投稿, 不接受其他方式的投稿, 如E-mail、打印稿。在线投稿网址: <http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx>。无法在线提交的通过[submission@wjgnet.com](mailto: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](mailto: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](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](mailto: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](mailto: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](mailto: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!

白爱平 副教授  
江西省南昌大学第一附属医院消化病研究所

崔清波 副主任医师  
哈尔滨医科大学附属第二医院儿外科

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

段义农 教授  
南通大学医学院病原生物学系

樊晓明 教授  
复旦大学附属金山医院消化科

葛海燕 教授  
同济大学附属第十人民医院普通外科

郭永红 副主任医师  
西安交通大学医学院第二附属医院感染科

何敏 教授  
广西医科大学医学科学实验中心

侯凤刚 副主任医师  
上海中医药大学附属市中医医院肿瘤科

金瑞 教授  
首都医科大学附属北京佑安医院消化科

李孟森 教授  
海南医学院/海南省肿瘤发生和干预重点实验室

李苏宜 教授  
东南大学附属中大医院肿瘤科

李瑜元 教授  
广州市第一人民医院内科

吕云福 教授  
海南省人民医院外一科

麻勇 副研究员  
哈尔滨医科大学附属第一医院肝脏外科

马大烈 教授  
长海医院病理科

宋振顺 教授  
西京医院肝胆外科

谭学瑞 教授  
汕头大学医学院第一附属医院内科

汤华 研究员  
重庆医科大学感染性疾病分子生物学重点实验室

王道荣 主任医师  
江苏省苏北人民医院胃肠外科

吴军 研究员  
军事医学科学院生物工程研究所

肖恩华 教授  
中南大学湘雅二医院放射教研室

许剑民 教授  
上海市复旦大学附属中山医院普外科

许玲 主任医师  
上海中医药大学附属龙华医院肿瘤科

宣世英 教授  
市立医院肝病内科

杨柏霖 副主任医师  
南京中医药大学附属医院

袁红霞 研究员  
天津中医药大学

袁建业 副研究员  
上海中医药大学附属龙华医院/脾胃病研究所

张凤春 教授  
上海交通大学医学院附属仁济医院

张小晋 主任医师  
北京积水潭医院

赵春玲 副教授  
潍坊医学院细胞生物学教研室

郑培永 副教授  
上海中医药大学附属龙华医院消化内科



## 《中文核心期刊要目总览》收录证书

### 《中文核心期刊要目总览》入编通知

尊敬的主编先生/女士：

我们谨此郑重通知：依据文献计量学的原理和方法，经研究人员对相关文献的检索、统计和分析，以及学科专家评审，贵刊《世界华人消化杂志》入编《中文核心期刊要目总览》2011年版（即第六版）之临床医学/特种医学类的核心期刊。该书由北京大学出版社出版。书中按《中国图书馆分类法》的学科体系，列出了73个学科的核心期刊表，并逐一对核心期刊进行了著录。著录项目包括：题名、并列题名、主办单位、创刊时间、出版周期、学科分类号、ISSN号、CN号、邮发代号、编辑部地址、邮政编码、电话、网址、电子邮箱、内容简介等。

评选核心期刊的工作，是运用科学方法对各种刊物在一定时期内所刊载论文的学术水平和学术影响力进行综合评价的一种科研活动，研究工作量大。北京地区十几所高校图书馆、中国科学院国家科学图书馆、中国社会科学院文献信息中心、中国人民大学书报资料中心、中国学术期刊（光盘版）电子杂志社、中国科学技术信息研究所、北京万方数据股份有限公司、国家图书馆等相关单位的百余名专家和期刊工作者参加了研究。

课题组对核心期刊的评价理论、评价方法等问题进行了深入研究，进一步改进了核心期刊评价方法，使之更趋科学合理，力求使评价结果符合客观实际。对于核心期刊的评价仍采用定量评价和定性评审相结合的方法。定量评价指标体系采用了被引量、被摘量、被引量、他引量、被摘率、影响因子、被国内外重要检索工具收录、基金论文比、Web下载量等9个评价指标，选作评价指标统计源的数据库及文摘刊物达到60余种，统计到的文献数量共计221177余万篇次，涉及期刊14400余种。参加核心期刊评审的学科专家达8200多位。经过定量筛选和专家定性评审，从我国正在出版的中文期刊中评选出1982种核心期刊。

需要特别指出的是，该研究成果只是一种参考工具书，主要是为图书情报界、出版界等需要对期刊进行评价的用户提供参考，例如为各图书情报部门的中文期刊采购和读者导读服务提供参考帮助等，不应作为评价标准。谨此说明。

顺颂  
撰安

《中文核心期刊要目总览》2011年版编委会  
代章：





Published by **Baishideng Publishing Group Inc**  
8226 Regency Drive, Pleasanton,  
CA 94588, USA  
Fax: +1-925-223-8242  
Telephone: +1-925-223-8243  
E-mail: [bpgoffice@wjgnet.com](mailto:bpgoffice@wjgnet.com)  
<http://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

