

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

世界华人消化杂志®

**WORLD CHINESE
JOURNAL OF DIGESTOLOGY**

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2014 年 1 月 18 日 第 22 卷 第 2 期 (Volume 22 Number 2)



2/2014

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)》和《中文核心期刊要目总览》收录的学术类期刊。《世界华人消化杂志》的英文摘要被《Chemical Abstracts》，《EMBASE/Excerpta Medica》，《Abstracts Journals》和《Digital Object Identifier》收录。

世界华人消化杂志®

编辑委员会

2012-01-01/2014-12-31

wcjd@wjgnet.com www.wjgnet.com

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

总顾问

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

名誉主编

潘伯荣教授

主编

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

编委

消化内科学

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

冯志杰主任医师

傅春彬主任医师

甘华田教授

高凌副教授

戈之铮教授

关玉盘教授

关晓辉主任医师

郭晓钟教授

郝建宇教授

郝丽萍副教授

何继满教授

何松教授

洪天配教授

黄培林教授

黄晓东主任医师

黄颖秋教授

黄缘教授

李国忠教授

江米足教授

姜春萌教授

姜慧卿教授

姜相君主任医师

金瑞教授

蓝宇教授

李淑德教授

李瑜元教授

李玉民教授

廖家智副主任医师

林志辉教授

刘冰熔教授

刘凤斌教授

刘改芳主任医师

刘海峰主任医师

刘海林主任医师

刘亮明副教授

陆伦根教授

马红主任医师

马欣主任医师

毛恩强教授

毛高平教授

孟庆华教授

缪应雷主任医师

倪润洲教授

欧希龙副教授

潘秀珍教授

潘阳林副教授

朴云峰教授

秦成勇教授

任粉玉教授

任建林教授

邵先玉教授

沈琳主任医师

沈薇教授

施瑞华教授

宋军副教授

唐世刚教授

田宇彬教授

度必光教授

宛新建副教授

王邦茂教授

王炳元教授

王承党教授

王江滨教授

王俊平教授

王蔚虹教授

王晓艳副教授

夏冰教授

夏时海副教授

徐灿霞教授

徐可树教授

杨建民教授

张国主任医师

姚树坤教授

张国梁主任医师

张军教授

张庆瑜教授

张小晋主任医师

张筱茵副教授

张志坚教授

郑培永教授

郑鹏远教授

郑素军副主任医师

郑勇教授

周国雄主任医师

周宇教授

邹晓平主任医师

诸琦教授

于珮主任医师

消化外科学

白雪副主任医师

白雪巍副主任医师

白玉作教授

蔡开琳副教授

蔡三军主任医师

曹杰主任医师

陈炳官教授

陈光教授

陈海龙教授

陈积圣教授

陈进宏副主任医师

陈凇教授

陈汝福教授

陈亚军主任医师

陈钟教授

程爱国教授

程树群副教授

崔云甫教授

戴朝六教授

戴冬秋教授

丁义涛教授

杜顺达副教授

房林教授

傅红副教授

傅华群教授

傅思源副教授

傅晓辉副教授

傅志仁主任医师

高毅主任医师

葛海燕教授

巩鹏副教授

谷俊朝主任医师

顾国利副主任医师

顾岩教授

韩天权教授

郝纯毅主任医师

郝立强副教授

何超教授

何向辉教授

何晓顺教授

何裕隆教授

胡安斌副教授

黄志勇教授

季加孚教授

姜卫东教授

姜波健教授

金山主任医师

康春博副主任医师

孔静副教授

黎乐群教授

李革副教授

李国威教授

李华副教授

李华山主任医师

李升平教授

李胜研究员

李涛副主任医师

李文岗教授

李小荣教授

李旭副教授

李永翔教授

李正荣副教授

李志霞教授

李宗芳教授

梁力建教授

刘宝林教授

刘超教授

刘宏鸣副教授

刘建教授

刘亮副主任医师

刘颖斌主任医师

卢军华教授

陆云飞教授

禄韶英副教授

吕凌副教授

吕云福教授

麻勇研究员

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

石毓君研究员

宋新明教授

宋振顺教授

孙诚谊教授

孙文兵教授

孙星副教授

孙学英教授

邵升副教授

谭晓冬教授

汤朝晖副主任医师

汤绍涛教授

唐南洪教授

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

消化感染病学

白浪副教授
陈国凤主任医师
陈红松研究员
陈建杰教授
陈志辉副主任医师

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

消化中医药学

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

邢建峰副教授
徐列明教授
许玲教授
徐庆教授
袁红霞研究员
张声生教授

消化肿瘤学

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

消化影像学

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

消化内镜及介入治疗学

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

吴沛宏教授
余日胜主任医师
袁友红副教授
张火俊副教授

消化中西医结合学

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

消化基础研究

曹洁副教授
曹鹏副研究员
陈敬贤教授
陈志龙教授
崔莲花副教授
段义农教授
樊红教授
高国全教授
高英堂研究员
管冬元副教授
郭长江研究员
郭俊明教授
何红伟副研究员
何敏教授
黄昆教授
黄文林教授
黄园教授
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
宁钧宇副研究员
彭宗根副研究员
任超世研究员
任浩副教授
任晓峰副教授
邵华副主任药师
沈东炎副教授
沈涛副教授
斯坎德尔·白克力教授
台桂香教授
谭学瑞教授

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

消化病理学

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

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

● 目 次 ● 2014 年 1 月 18 日 第 22 卷 第 2 期 (总第442期)

述 评	159 胰腺癌的外科综合治疗 孙诚谊, 朱海涛
基础研究	164 前列腺素E1对肝动脉栓塞后肝纤维化进展的防治 陈宝祥, 曹海利, 郭若涵, 金书强, 白彬 171 麦角甾苷调节HIPK2-P53通路对人大肠癌裸鼠移植瘤的治疗作用 周利红, 胡强, 陈星竹, 刘宣, 隋华, 付晓伶, 任建琳, 李琦
文献综述	179 ChREBP及其靶基因 <i>PNPLA3</i> 在非酒精性脂肪性肝病发病中的作用 季玲, 李昌平 184 诱发电位在功能性肠病研究中的价值 张琼, 倪敏, 周惠芬, 丁曙晴, 樊志敏 190 溃疡性结肠炎组织病理学诊断的研究进展 郭倩, 唐志鹏, 王立娟 197 幽门螺杆菌对左氧氟沙星耐药的研究进展 吴李培, 宣世海
研究快报	203 PTEN/PI3K在小鼠肝缺血再灌注损伤中的调控作用及机制 白丽, 任锋, 郑素军, 张晶, 陈煜, 段钟平 210 复合病因造模法制备功能性消化不良大鼠模型 王煜姣, 凌江红, 张钰琴, 梁纲, 农云凤, 刘培凤, 李东鑫 215 MK-886与塞来昔布小剂量联合对小鼠结肠癌的抑制作用 何龙英, 刘春英, 高杉, 舒敏
临床经验	221 一种光纤压力传感器测量食管曲张静脉压力的方法 余芳芳, 王进广, 何兵兵, 吴艾久, 孙斌, 庄小金, 许建明, 孔德润 227 PKC α 与NF- κ B p50/p65在哈萨克族食管癌中的表达及意义 庞雪莲, 崔晓宾, 李肃, 金静, 梁伟华, 李锋, 陈云昭 233 针灸治疗慢性萎缩性胃炎的Meta分析 廖伟琳, 陈国忠, 胡辉, 夏李明 239 DNA修复蛋白RAD52在胃癌中的表达及意义 刘坤, 杨小丽, 窦东伟, 吕文鑫, 李萍, 吴华, 吕小平, 何敏 244 假性动脉瘤破裂导致胃癌术后上消化道大出血 汪雷, 万圣云, 周连帮, 吴春利, 钱波, 侯辉 249 进展期胃癌应用SOX方案新辅助化疗对肿瘤TNM分期的影响 李涛, 冯道夫, 梁美霞, 袁静, 郭旭, 李婷, 陈凛 253 三种不同方法预防肝硬化食管静脉曲张首次出血的疗效及安全性评价 刘信, 李敏 259 胶囊内镜对于不明原因消化系出血与小肠血管发育不良的诊断价值 许统俭, 王营 263 南宁市大学生功能性消化不良的流行病学调查 左国文, 梁列新, 姚萍, 黄丹, 刘鑫, 何宛蓉, 张法灿 268 上消化道息肉临床诊治332例 陈翀, 张月华, 叶学勇, 章格宁, 倪敏, 吴有香, 汪玲荣 273 VEGF 165b在结直肠癌组织中的差异表达及其意义 赵一军, 梁勇, 石忱长, 韩华中, 朱庆超, 杨俊 279 NF- κ B p65在溃疡性结肠炎与结直肠癌患者肠黏膜中的表达差异与意义 加秀凤, 沈霖, 范恒, 谢纪文, 曾宇阳, 陈曦, 朱锐 286 结直肠癌患者伴发结直肠息肉的临床特点 王玉欣, 路国涛, 肖炜明, 吴健, 陈姚生, 薛艳, 陈海燕, 丁岩冰 291 腹腔镜直肠癌根治术与Dixon直肠癌根治术的临床疗效对比 黄甫达, 杨昌谋, 郭俊宇, 浦润

	296 腹腔镜与开腹直肠癌Dixon术的近期疗效比较 丁伟超, 张蓬波, 张秀忠, 张冲, 任泽强
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	178 《世界华人消化杂志》出版流程 189 《世界华人消化杂志》被评为中国精品科技期刊 196 《世界华人消化杂志》正文要求 202 《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标 214 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0.873 220 《世界华人消化杂志》栏目设置 226 《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 238 《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) 243 《世界华人消化杂志》外文字符标准 262 《世界华人消化杂志》参考文献要求 300 《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费
封面故事	汪雷, 万圣云, 周连帮, 吴春利, 钱波, 侯辉. 假性动脉瘤破裂导致胃癌术后上消化道大出血. 世界华人消化杂志 2014; 22(2): 244-248 http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/244.asp http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i2.244
本期责任人	编务 车新鑫; 送审编辑 闫晋利, 鲁亚静; 组版编辑 闫晋利; 英文编辑 王天奇; 责任编辑 郭鹏; 形式规范 审核编辑部主任 田滢; 最终清样审核总编 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 2014-01-18

原刊名 新消化病学杂志

期刊名称

世界华人消化杂志

国际标准连续出版物号

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

主编

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

编辑部

田滢, 主任

《世界华人消化杂志》编辑部

100025, 北京市朝阳区东四环中路62号,

远洋国际中心D座903室

电话: 010-59080035

传真: 010-85381893

E-mail: wcjd@wjgnet.com

<http://www.wjgnet.com>

出版

百世登出版集团有限公司

Baishideng Publishing Group Co., Limited

Flat C, 23/F., Lucky Plaza, 315-321 Lockhart

Road, Wan Chai, Hong Kong, China

Fax: +852-3177-9906

Telephone: +852-6555-7188

E-mail: bpgoffice@wjgnet.com

<http://www.wjgnet.com>

制作

北京百世登生物医学科技有限公司

100025, 北京市朝阳区东四环中路62号,

远洋国际中心D座903室

电话: 010-85381892

传真: 010-85381893

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

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

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

特别声明

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

定价

每期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

January 2014 Contents in Brief Volume 22 Number 2

EDITORIAL	159 Comprehensive surgical management of pancreatic cancer <i>Sun CY, Zhu HT</i>
BASIC RESEARCH	164 Prostaglandin E1 for prevention and treatment of liver fibrosis progression after hepatic arterial embolization in a rabbit model <i>Chen BX, Cao HL, Guo RH, Jin SQ, Bai B</i> 171 Verbascoside exerts therapeutic effects against colorectal cancer xenografts in nude mice <i>via</i> HIPK2-P53 pathway <i>Zhou LH, Hu Q, Chen XZ, Liu X, Sui H, Fu XL, Ren JL, Li Q</i>
REVIEW	179 Role of ChREBP and its target gene <i>PNPLA3</i> in pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease <i>Ji L, Li CP</i> 184 Value of evoked potential in study of functional bowel disorders <i>Zhang Q, Ni M, Zhou HF, Ding SQ, Fan ZM</i> 190 Progress in histopathological diagnosis of ulcerative colitis <i>Guo Q, Tang ZP, Wang LJ</i> 197 Advances in research of <i>Helicobacter pylori</i> resistance to levofloxacin <i>Wu LP, Xuan SH</i>
RAPID COMMUNICATION	203 Regulatory role of PTEN/PI3K in hepatic ischemia-reperfusion injury in mice <i>Bai L, Ren F, Zheng SJ, Zhang J, Chen Y, Duan ZP</i> 210 Establishment of a rat model of functional dyspepsia by a compound method <i>Wang YJ, Ling JH, Zhang YQ, Liang G, Nong YF, Liu PF, Li DX</i> 215 MK-886 combined with celecoxib inhibits colon cancer in mice <i>He LY, Liu CY, Gao S, Shu M</i>
CLINICAL PRACTICE	221 A fiber-optic pressure sensor for measuring esophageal variceal pressure <i>Yu FF, Wang JG, He BB, Wu AJ, Sun B, Zhuang XJ, Xu JM, Kong DR</i> 227 Clinical significance of expression of PKC α and NF- κ B p50/p65 in esophageal squamous cell carcinoma in Kazakh patients <i>Pang XL, Cui XB, Li S, Jin J, Liang WH, Li F, Chen YZ</i> 233 Acupuncture and moxibustion for treatment of chronic atrophic gastritis: A Meta-analysis <i>Liao WL, Chen GZ, Hu H, Xia LM</i> 239 Clinical significance of expression of RAD52 in gastric cancer <i>Liu K, Yang XL, Dou DW, Lv WX, Li P, Wu H, Lv XP, He M</i> 244 Diagnosis and treatment of upper gastrointestinal bleeding caused by pseudoaneurysm rupture following radical gastrectomy <i>Wang L, Wan SY, Zhou LB, Wu CL, Qian B, Hou H</i> 249 TNM downstaging after SOX neoadjuvant chemotherapy for advanced gastric cancer <i>Li T, Feng DF, Liang MX, Yuan J, Guo X, Li T, Chen L</i> 253 Efficacy and safety of three different methods for primary prophylaxis of variceal bleeding in cirrhosis <i>Liu X, Li M</i> 259 Diagnostic value of capsule endoscopy for obscure gastrointestinal bleeding and intestinal angiodysplasia <i>Xu TJ, Wang Y</i> 263 Prevalence and risk factors for functional dyspepsia in university students in Nanning <i>Zuo GW, Liang LX, Yao P, Huang D, Liu X, He WR, Zhang FC</i> 268 Clinical and endoscopic features and endoscopic therapy of upper gastrointestinal polyps: An analysis of 332 cases <i>Chen C, Zhang YH, Ye XY, Zhang GN, Ni M, Wu YX, Wang LR</i> 273 Clinical significance of differential expression of VEGF 165b between colorectal cancer and normal intestinal mucosa tissues <i>Zhao YJ, Liang Y, Shi CZ, Han HZ, Zhu QC, Yang J</i> 279 Significance of NF- κ B p65 expression in ulcerative colitis and colorectal adenocarcinoma <i>Jia XF, Shen L, Fan H, Xie JW, Zeng YY, Chen X, Zhu R</i> 286 Clinical characteristics of adenomatous polyps in colorectal cancer <i>Wang YX, Lu GT, Xiao WM, Wu J, Chen YS, Xue Y, Chen HY, Ding YB</i> 291 Efficacy of laparoscopic versus Dixon radical resection for rectal cancer <i>Huang FD, Yang CM, Guo JY, Pu J</i>

	296 Short-term efficacy of laparoscopic and open Dixon surgery for rectal cancer <i>Ding WC, Zhang PB, Zhang XZ, Zhang C, Ren ZQ</i>
APPENDIX	I – V Instructions to authors of <i>World Chinese Journal of Digestology</i> I Meeting events calendar in 2014
ACKNOWLEDGMENT	I Acknowledgments to reviewers of <i>World Chinese Journal of Digestology</i>
COVER	<i>Wang L, Wan SY, Zhou LB, Wu CL, Qian B, Hou H.</i> Diagnosis and treatment of upper gastrointestinal bleeding caused by pseudoaneurysm rupture following radical gastrectomy. <i>Shijie Huaren Xiaohua Zazhi</i> 2014; 22(2): 244-248 http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/244.asp http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i2.244
RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE	Assistant Editor: <i>Xin-Xin Che</i> Review Editor: <i>Jin-Li Yan, Ya-Jing Lu</i> Electronic Page Editor: <i>Jin-Li Yan</i> English Language Editor: <i>Tian-Qi Wang</i> Editor-in-Charge: <i>Peng Guo</i> Proof Editor: <i>Ying Tian</i> Layout Editor: <i>Lian-Sheng Ma</i>

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

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

Founded on January 15, 1993

Renamed on January 25, 1998

Publication date January 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, Medical Imaging Center, Shanghai Tenth People's Hospital, Tongji University, Shanghai 200072, China

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

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

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

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

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

Da-Lie Ma, Professor, Department of Pathology,

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

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

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

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

EDITORIAL OFFICE

Ying Tian, Director

World Chinese Journal of Digestology

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

Telephone: +86-10-59080035

Fax: +86-10-85381893

E-mail: wcjd@wjgnet.com

<http://www.wjgnet.com>

PUBLISHER

Baishideng Publishing Group Co., Limited

Flat C, 23/F., Lucky Plaza,

315-321 Lockhart Road, Wan Chai,

Hong Kong, China

Fax: +852-3177-9906

Telephone: +852-6555-7188

E-mail: bpg@baishideng.com

<http://www.wjgnet.com>

PRODUCTION CENTER

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

Telephone: +86-10-85381892

Fax: +86-10-85381893

PRINT SUBSCRIPTION

RMB 90.67 Yuan for each issue

RMB 3264 Yuan for one year

COPYRIGHT

© 2014 Baishideng Publishing Group Co., Limited. All rights reserved. Articles published by this Open Access journal are distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-commercial License, which permits use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non commercial and is otherwise in compliance with the license.

SPECIAL STATEMENT

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

INSTRUCTIONS TO AUTHORS

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

胰腺癌的外科综合治疗

孙诚谊, 朱海涛

孙诚谊, 朱海涛, 贵阳医学院附属医院肝胆外科 贵州省贵阳市 550001

孙诚谊, 教授, 主任医师, 主要从事肝胆胰脾疾病的基础与临床研究.

作者贡献分布: 本文由孙诚谊构思完成; 查阅文献及校对工作由朱海涛完成.

通讯作者: 孙诚谊, 教授, 主任医师, 博士生导师, 550001, 贵州省贵阳市贵医街28号, 贵阳医学院附属医院肝胆外科.

chengyisun@medmail.com.cn

电话: 0851-6771326

收稿日期: 2013-07-04 修回日期: 2013-08-03

接受日期: 2013-12-04 在线出版日期: 2014-01-18

Comprehensive surgical management of pancreatic cancer

Cheng-Yi Sun, Hai-Tao Zhu

Cheng-Yi Sun, Hai-Tao Zhu, Department of Hepatic and Biliary Surgery, Affiliated Hospital of Guiyang Medical University, Guiyang 550001, Guizhou Province, China

Correspondence to: Cheng-Yi Sun, Professor, Chief Physician, Department of Hepatic and Biliary Surgery, Affiliated Hospital of Guiyang Medical University, 28 Guiyi Street, Guiyang 550001, Guizhou Province, China. chengyisun@medmail.com.cn

Received: 2013-07-04 Revised: 2013-08-03

Accepted: 2013-12-04 Published online: 2014-01-18

Abstract

Pancreatic cancer is a malignancy with a very poor prognosis. Currently, surgery-based comprehensive management may be the only treatment able to significantly improve long-term survival. Radical resection is the first choice for pancreatic cancer patients. Unfortunately, less than 20% of patients are found to have resectable tumors at the time of diagnosis. In addition, only few people can acquire long-term survival even after radical resection because of recurrence and metastasis after surgery. Therefore, surgery-based comprehensive management, including iodine-125 seed implantation, sustained release 5-fluorouracil, argon-helium cryosurgery, radiofrequency ablation, immunotherapy, and regional intra-arterial infusion chemotherapy, may improve the survival and life quality of pancreatic cancer patients.

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

Key Words: Pancreatic cancer; Iodine-125 seed implantation; Sustained release 5-fluorouracil; Argon-helium cryosurgery; Radiofrequency ablation; Immunotherapy; Regional intra-arterial infusion chemotherapy

Sun CY, Zhu HT. Comprehensive surgical management of pancreatic cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(2): 159-163 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/159.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i2.159>

摘要

胰腺癌是一种预后很差的恶性肿瘤. 以外科为主的综合治疗是目前可能让胰腺癌患者获得长期生存的唯一手段. 根治性切除是胰腺癌患者的首选治疗方式, 但因为仅不到20%的胰腺癌患者有根治性切除的手术机会, 此外, 由于术后转移复发等因素, 根治术后也仅有少数患者能获得长期生存. 因此, 包括I¹²⁵粒子植入术、术中植入5-氟尿嘧啶缓释剂、氩氦刀超导治疗、射频治疗、免疫治疗、区域性动脉灌注介入治疗等以外科为基础的综合治疗可以延长胰腺癌患者的生存时间, 改善其生存质量.

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 胰腺癌; I¹²⁵粒子植入术; 5-氟尿嘧啶缓释剂; 氩氦刀; 射频治疗; 免疫治疗; 区域性动脉灌注介入治疗

核心提示: 外科手术是目前胰腺癌患者获得长期生存的唯一手段, 但是仅仅依靠手术只有很少的胰腺癌患者能获得长期生存. 而以外科手术为基础的综合治疗则是改善胰腺癌疗效努力的方向.

孙诚谊, 朱海涛. 胰腺癌的外科综合治疗. *世界华人消化杂志* 2014; 22(2): 159-163 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/159.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i2.159>

0 引言

胰腺癌是恶性程度最高的恶性肿瘤之一, 由于其易于发生局部侵犯及远处的转移和对放疗、化疗等不敏感, 所以胰腺癌预后很差, 胰腺癌患

■背景资料

胰腺癌是恶性程度最高的恶性肿瘤之一. 根治性切除是目前胰腺癌患者可能获得长期生存的唯一手段, 但仅不到20%的胰腺癌患者有进行根治性手术的机会, 而且由于肿瘤易于转移复发等, 很多胰腺癌患者即使根治术后也不能获得长期生存. 因此, 以外科手术为基础的综合治疗是目前改善胰腺癌疗效努力的方向.

■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外科(普外二科)

■研发前沿

根治性切除是目前胰腺癌患者可能获得长期生存的唯一手段,但由于胰腺癌切除率低、术后易于出现转移复发等,大多数胰腺癌患者的疗效并不佳。而在术前采用区域性动脉灌注介入治疗等提高肿瘤的切除率,以及在外科手术基础上结合免疫治疗等延缓转移复发的发生会成为改善胰腺癌疗效的重要发展方向。

■相关报道

Davis等通过对1995-2010年的文献回顾发现局部化疗可能通过使不可切除的胰腺癌降期为可切除的胰腺癌从而改善患者的生存。

者的5年生存率低于5%,确诊后的中位生存时间只有6 mo^[1]。以手术为主的综合治疗是目前可能让胰腺癌患者获得长期生存的唯一治疗手段。由于血管侵犯及转移等因素,仅不到20%的胰腺癌患者在确诊后有根治性切除的机会。但是即使是对于根治术后的胰腺癌患者来说,由于术后的复发和转移其5年生存率也很少超过20%^[2]。而患者的生活质量也常常由于难以忍受的疼痛而降低。此外,有很多的胰腺癌患者在术中探查才发现肿瘤无法行根治性切除。因此,采用外科综合治疗应是目前改善胰腺癌患者疗效及提高生存质量的治疗选择。

1 胰腺癌根治术

外科手术切除结合辅助治疗是目前可切除胰腺癌患者的标准治疗模式。而对于处于可切除与不可切除临界状态的胰腺癌患者来说,在辅助治疗后再获得根治术的机会也是不错的治疗选择。已有前瞻性随机试验发现扩大根治术对于胰头癌来说并不比标准的胰十二指肠切除术更能改善患者的生存^[3]。不同的是,胰腺体尾部癌的扩大手术则可以使患者得到更高的R0切除率和更好的生存。而腹腔镜技术在胰腺癌外科中也发展迅速,目前越来越多的胰腺体尾部切除手术在腹腔镜下完成。机器人辅助的胰腺癌外科手术也在很多大的医疗中心逐渐开展,由于该手术方式较传统的腹腔镜手术具有先天的器械等方面的优势,可以预见机器人辅助的胰腺癌外科手术将逐渐成为胰腺癌手术的一个重要选择。而对于腹腔镜手术及机器人辅助的外科手术在胰腺癌外科中的价值则需要进一步的研究来说明。

2 I¹²⁵粒子植入术

通常来说,对于不能切除的恶性实体肿瘤而言,外部的放射治疗是治疗的选择之一,但是由于胰腺周围器官对放射治疗很敏感,而影响了外放疗作用于胰腺肿瘤的剂量^[4],从而使外部的放射治疗在胰腺癌中的应用受到了局限。间质内放射治疗(interstitial brachytherapy, IBT)由于能使局部放射剂量最大化,而对周围正常组织的放射影响很小,已经被用于治疗不能切除的胰腺癌^[5]。I¹²⁵粒子植入术作为间质内放射治疗的一种在胰腺癌治疗中的作用由于具有以下优势而越来越引起人们的重视:(1)一次治疗就能给予有效的放射剂量;(2)对肿瘤外组织的放射影

响小;(3)持续对肿瘤杀伤可达数周或数月;(4)可在B超或CT引导下经皮植入^[6,7]。未予治疗的胰腺癌患者中位生存时间约为4 mo,而Zhongmin等^[7]通过CT引导对31例不能切除的胰腺癌患者行I¹²⁵粒子植入术,其中10例患者同时还用吉西他滨和5-氟尿嘧啶(5-fluorouracil, 5-FU)行化疗,所有31例患者的中位生存时间达10.31 mo。胰腺癌由于生长在腹膜后,且易于侵犯腹腔神经节所以会导致患者出现难以控制的疼痛。将近75%的胰腺癌患者在确诊时有疼痛症状,而超过90%的晚期患者有疼痛症状^[8]。疼痛会严重影响胰腺癌患者的生活质量,到后期疼痛的治疗甚至会成为胰腺癌患者治疗的主要目标。I¹²⁵粒子植入术不仅仅可用于杀伤胰腺癌细胞,他还可以用于缓解由胰腺癌所导致的疼痛。Wang等^[9]通过B超引导将I¹²⁵粒子植于23例不能切除胰腺癌患者腹腔神经节的周围,这些患者在I¹²⁵粒子植入术后1 wk用吉西他滨进行化疗,I¹²⁵粒子植入术后2 wk,患者疼痛缓解明显。我们自2005年以来针对术中探查发现不能切除的胰腺癌患者开展了术中I¹²⁵粒子植入术共计63例,这些患者的中位生存时间为8.7 mo,且并无一例胰瘘发生。另外,在根治性切除肿瘤后我们也在6例病例局部种植了少量的I¹²⁵粒子以延缓其复发,在这些病例中并未出现胰瘘、胆瘘、肠瘘等吻合口瘘并发症。术后随访发现其中位生存时间为19.1 mo。由此可见,对于不能切除的胰腺癌患者,无论采用经CT引导或术中行I¹²⁵粒子植入术,不仅可能缓解患者疼痛,也可能延长其生存时间。而根治性切除肿瘤后局部行I¹²⁵粒子植入可能也是一种可以尝试的治疗方法。

3 5-FU缓释剂

5-FU是对胰腺癌有效的少有化疗药物之一,但化疗药物的全身应用使局部药物浓度很难达到很高的水平,同时不良反应很大。5-FU缓释剂可以使局部达到相对较高的血药浓度,而不良反应也不如静脉给药大。自2008年以来,我们已经开展胰腺癌患者根治术后局部使用5-FU缓释剂延缓其复发(病例共计76例),以及不能切除患者局部使用5-FU缓释剂联合术后吉西他滨静脉给药治疗(病例共计124例)。在术后的随访中发现,前者1年无瘤生存率为53%,中位生存时间为20.4 mo,而后者患者的中位生存时间为7.3 mo。国内亦有研究报道术中在根治术后胰腺癌患者的腹腔内植入5-FU缓释剂可延缓胰腺癌患者术

后肿瘤的复发, 提高患者生活质量, 明显延长其生存时间^[10]. 而对于术中发现不能切除者行局部的5-FU缓释剂植入也有研究认为可以延长患者的生存时间, 提高患者的生活质量, 且无明显的不良反应^[11]. 由此可见, 5-FU缓释剂可能可以作为延缓胰腺癌根治术后复发及对术中发现无法切除胰腺癌的一种治疗.

4 氩氦刀超导治疗

氩氦刀是一种通过微创超低温冷冻消融而杀灭肿瘤细胞的技术. 其治疗肿瘤的机制一般认为包括以下几个方面: (1)溶解效应: 靠近冷冻探头的区域冷冻速度很快, 可迅速在细胞内形成冰晶, 这可引起细胞膜破裂致肿瘤细胞死亡; (2)微血栓形成: 当靶区溶化后微小血管内血小板聚集及血流瘀滞形成冰晶和微血栓, 对于肿瘤及肿瘤周围病灶有明显治疗作用; (3)热池效应: 较粗血管中正常的血液仍在不停地流动, 所以不会损伤血管, 使靠近大血管的肿瘤根治成为可能; (4)凋亡效应: 在冷冻的周边地带, 低温不足以杀死肿瘤细胞, 但肿瘤细胞表达凋亡信号, 引起细胞凋亡; (5)抗肿瘤免疫作用: 冷冻坏死的肿瘤细胞可致敏树突状细胞, 激活T淋巴细胞, 刺激机体产生冷冻免疫抗体, 即超低温诱导的免疫反应, 同时具有增强残存的肿瘤细胞对化疗敏感性的作用. 氩氦刀已被发现在治疗原发性肝癌、非细胞细胞肺癌等多种实体肿瘤中有显著疗效^[12,13]. Chiu等^[14]通过对15例西藏小型猪的胰腺进行氩氦刀治疗实验后发现该治疗是安全有效的治疗方式. Chen等^[15]也通过猪的动物实验证明对胰腺行冷冻治疗是安全的. 近年来, 越来越多的研究发现氩氦刀对于治疗不能切除的胰腺癌有一定的疗效. 易峰涛等报道对8例晚期胰腺癌患者行术中氩氦刀治疗, 结果发现术中氩氦刀治疗尽管不能明显延长晚期胰腺癌患者的平均生存期, 但能明显缓解患者的疼痛^[16]. Tao等^[17]通过回顾文献发现经术中氩氦刀治疗的胰腺癌患者术后最主要的并发症是胃排空延迟, 而胆瘘和胰瘘等并发症的发生率很低, 但所有并发症都是可以治愈的. 此外, 经过冷冻治疗后胰腺癌患者的疼痛缓解率可达66.7%-100%, 中位生存时间为13.4-16.0 mo^[17]. 自2009年以来, 我们也使用八刀控制器的氩氦刀开展了不能切除胰腺癌患者的氩氦刀治疗6例, 术后并未出现胰瘘和胆瘘等并发症, 其中位生存时间为8.9 mo. 由此可见, 对于术中探查发现不能切除的胰腺

癌患者氩氦刀也是治疗的选择之一.

5 射频消融治疗

射频治疗是一种基于热凝固和蛋白质变性的局部消融治疗. 射频治疗已经被广泛地应用于许多包括肝、肺、前列腺、肾脏、骨、乳腺、肾上腺及脾等器官不能切除的和转移的实体肿瘤的治疗中^[18-25]. 因为胰腺癌手术切除率低, 所以术中探查发现肿瘤不能切除时, 射频治疗也可以是治疗的一个选择. 我们自2006年以来开展不能切除胰腺癌患者的术中射频联合术后吉西他滨治疗13例, 术后出现2例胰瘘, 通过引流及保守治疗后痊愈, 其中位生存时间为13.1 mo. 此外, Girelli等^[26]也报道了对100例III期胰腺导管腺癌患者进行射频联合化疗治疗的研究, 结果发现24例患者出现腹部并发症, 其中15例与射频治疗有关. 这15例与射频治疗有关的并发症包括: 3例重症急性胰腺炎, 3例胰瘘, 4例门静脉血栓形成, 2例十二指肠穿透性溃疡, 2例腹腔积液和1例淋巴瘘. 术后30 d内死亡3例, 1例死于肝功能衰竭, 1例死于重症急性胰腺炎, 1例死于十二指肠出血. 经过上述治疗后, 这100例患者自诊断时起其总的中位生存时间为20 mo, 而疾病特异生存时间(disease-specific survival, DSS)为23 mo^[26]. 射频治疗可能是术中探查发现不能切除胰腺癌的一个治疗选择.

6 免疫治疗

目前的治疗手段对于胰腺癌的治疗效果欠佳, 这促使研究者对新的治疗手段进行研究, 这其中包括了免疫治疗. 目前, 免疫治疗已经逐渐成为了恶性肿瘤重要的治疗选择之一, 也可能成为治疗胰腺癌的一种治疗手段^[27-30]. 对于胰腺癌的免疫治疗, 目前仍处于研究阶段, 并未在临床实践中大规模开展. 但仍有临床中应用免疫治疗胰腺癌的文献报道. Li等^[31]报道了1例77岁女性胰腺癌患者, 行胰体尾加脾切除术, 但术后病理提示切缘阳性. 且在术后1 mo的随访中经腹部增强CT检查发现在手术区域出现了低密度结节, CA-199、CA-724及CEA均升高, 其中CA-199升高至1000 U/mL(参考值范围, 0-35 U/mL), 考虑为肿瘤复发. 给予患者CIK细胞治疗4次后该低密度结节几乎消失, CA-199、CA-724及CEA等肿瘤标志物也恢复至正常. 但在术后19 mo的随访中, 腹部增强CT检查发现该低密度结节再次出现, CA-199水平也再次升高至1000 U/mL^[31].

■创新盘点

本文集中回顾了胰腺癌以外科手术为主, 结合区域性动脉灌注介入治疗、¹²⁵I粒子植入等的主要治疗方式, 并结合我们多年来在胰腺癌治疗中所得到的随访数据以及相关文献, 认为以外科手术为基础的综合治疗是目前改善胰腺癌患者预后的努力方向.

■应用要点

胰腺癌手术切除率低,术前的区域性动脉灌注介入治疗有助于提高胰腺癌的切除率,从而可能延长这些患者的生存时间。术中若发现肿瘤不能切除,则可采用 I^{125} 粒子植入、射频消融、氩氦刀超导治疗,而同时根治肿瘤后用5-氟尿嘧啶(5-fluorouracil)缓释剂可能延缓肿瘤的复发。

该研究说明CIK免疫治疗可能对于进展期胰腺癌是一种有效的治疗手段,尤其是老年患者。虽然该研究报道的是免疫治疗晚期不能手术的胰腺癌患者,但由于胰腺癌组织血供并不丰富,所以相信随着免疫治疗的发展,对于根治术后患者免疫治疗抑制转移复发才是更有效的治疗方法。

7 区域性动脉灌注介入治疗

化疗是对胰腺癌有效的治疗手段之一,但是临床实践中发现肿瘤对于全身应用化疗药物有一定的耐药性。区域性动脉灌注介入治疗则能通过动脉灌注在靶器官区域达到化疗药物的高浓度,在提高化疗药物疗效的同时对患者身体其他器官的不良反应较小。目前研究发现对于某些术前评估为不能切除的胰腺癌行区域性动脉灌注介入治疗可使肿瘤降期,并最终达到根治性切除的目的^[32]。此外,区域性动脉灌注介入治疗还可以使肿瘤与周围血管之间产生炎性间隙,利于手术操作。对不能切除的胰腺癌行区域性动脉灌注介入治疗可能可以抑制肿瘤的生长,从而延长患者的生存时间。而根治术后的区域性动脉灌注介入治疗则可能减少术后的复发和转移^[33]。我院自1990年以来开展不能切除胰腺癌的区域性动脉灌注介入治疗共183例,其中3例在区域性动脉灌注介入治疗之后获得了行根治术的机会。区域性动脉灌注介入治疗作为胰腺癌的辅助治疗措施具有能使药物在局部达到高浓度的优势,随着胰腺癌化疗药物研究的进展,区域性动脉灌注介入治疗会在今后胰腺癌的治疗中发挥更重要的作用。

8 结论

胰腺癌是恶性程度最高,治疗效果最差的恶性肿瘤之一。由于其对放疗、化疗等治疗的不敏感,根治性切除是患者可能获得长期生存的唯一手段,但仅不到20%的胰腺癌患者有进行根治性手术的机会,而由于肿瘤易于转移复发等,很多胰腺癌患者即使根治术后也不能获得长期生存。由此可见,仅靠外科手术切除治疗胰腺癌是远远不够的。对于胰腺癌的治疗应是在外科基础之上的综合治疗。根治术是治疗胰腺癌的第一选择,而延缓术后的转移复发则是根治术后的主要治疗目标。目前看来,术中植入5-FU缓释剂、根治术后的区域性动脉灌注介入治疗有可能延缓胰腺癌根治术后的复发,但这些仍需进

一步验证。免疫治疗恶性肿瘤近年来进展很快,相信随着研究的发展,免疫治疗会是抑制胰腺癌根治术后转移复发的重要治疗手段之一。对于不能切除的胰腺癌患者来说,射频治疗、氩氦刀、 I^{125} 粒子植入术、术中植入5-FU缓释剂、区域性动脉灌注介入治疗等都可能是治疗选择。具体治疗方法的选择当然首先受制于客观条件,但这些治疗方法之间疗效的差异尚有待进一步对比研究,这些治疗方法的疗效还需要进一步进行多中心、大样本的随机对照实验进一步明确其疗效。对于不能切除的胰腺癌患者来说,缓解疼痛,提高生活质量和延长患者的寿命一样重要,而外科综合治疗不仅能治疗肿瘤本身,也可以缓解疼痛,所以胰腺癌的外科综合治疗是目前改善胰腺癌疗效的努力方向。

9 参考文献

- 1 Krejs GJ. Pancreatic cancer: epidemiology and risk factors. *Dig Dis* 2010; 28: 355-358 [PMID: 20814212 DOI: 10.1159/000319414]
- 2 Stathis A, Moore MJ. Advanced pancreatic carcinoma: current treatment and future challenges. *Nat Rev Clin Oncol* 2010; 7: 163-172 [PMID: 20101258 DOI: 10.1038/nrclinonc.2009.236]
- 3 Farnell MB, Pearson RK, Sarr MG, DiMagno EP, Burgart LJ, Dahl TR, Foster N, Sargent DJ. A prospective randomized trial comparing standard pancreatoduodenectomy with pancreatoduodenectomy with extended lymphadenectomy in resectable pancreatic head adenocarcinoma. *Surgery* 2005; 138: 618-628; discussion 628-630 [PMID: 16269290 DOI: 10.1016/j.surg.2005.06.044]
- 4 Minsky BD, Hilaris B, Fuks Z. The role of radiation therapy in the control of pain from pancreatic carcinoma. *J Pain Symptom Manage* 1988; 3: 199-205 [PMID: 2461422 DOI: 10.1016/0885-3924(88)90031-0]
- 5 Montemaggi P, Dobelbower R, Crucitti F, Caracciolo F, Morganti AG, Smaniotto D, Luzi S, Cellini N. Interstitial brachytherapy for pancreatic cancer: report of seven cases treated with ^{125}I and a review of the literature. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991; 21: 451-457 [PMID: 2061121 DOI: 10.1016/0360-3016(91)90795-6]
- 6 Wang J, Jiang Y, Li J, Tian S, Ran W, Xiu D. Intraoperative ultrasound-guided iodine-125 seed implantation for unresectable pancreatic carcinoma. *J Exp Clin Cancer Res* 2009; 28: 88 [PMID: 19545454 DOI: 10.1186/1756-9966-28-88]
- 7 Zhongmin W, Yu L, Fenju L, Kemin C, Gang H. Clinical efficacy of CT-guided iodine-125 seed implantation therapy in patients with advanced pancreatic cancer. *Eur Radiol* 2010; 20: 1786-1791 [PMID: 20069424 DOI: 10.1007/s00330-009-1703-0]
- 8 Grahm AL, Andrén-Sandberg A. Prospective evaluation of pain in exocrine pancreatic cancer. *Digestion* 1997; 58: 542-549 [PMID: 9438600 DOI: 10.1159/000201499]
- 9 Wang KX, Jin ZD, Du YQ, Zhan XB, Zou DW, Liu Y, Wang D, Chen J, Xu C, Li ZS. EUS-guided celiac

- ganglion irradiation with iodine-125 seeds for pain control in pancreatic carcinoma: a prospective pilot study. *Gastrointest Endosc* 2012; 76: 945-952 [PMID: 22841501 DOI: 10.1016/j.gie.2012.05.032]
- 10 苑占娜, 盛俊, 李莎莎, 郝继辉. 5-氟尿嘧啶缓释剂在胰腺癌根治性切除术中植入疗效的研究. *山东医药* 2012; 52: 1-3
 - 11 王成锋, 赵平, 单毅, 赵东兵, 田艳涛, 白晓枫, 孙跃民, 车旭, 曲辉. 5-氟尿嘧啶缓释剂植入治疗局部进展期胰腺癌. *中华肿瘤杂志* 2010; 32: 706-708
 - 12 Yang Y, Wang C, Lu Y, Bai W, An L, Qu J, Gao X, Chen Y, Zhou L, Wu Y, Feng Y, Zhang M, Chang X, Lv J. Outcomes of ultrasound-guided percutaneous argon-helium cryoablation of hepatocellular carcinoma. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2012; 19: 674-684 [PMID: 22187145 DOI: 10.1007/s00534-011-0490-6]
 - 13 Hu KW, Li QW, Zuo MH, Sun T, Jiang M. Clinical observation on the combined treatment of 57 cases of non-small cell lung cancer using argon-helium cryosurgery and Chinese herbal medicine. *Chin J Integr Med* 2007; 13: 224-227 [PMID: 17898956]
 - 14 Chiu D, Niu L, Mu F, Peng X, Zhou L, Li H, Li R, Ni J, Jiang N, Hu Y, Hao Z, Xu K. The experimental study for efficacy and safety of pancreatic cryosurgery. *Cryobiology* 2010; 60: 281-286 [PMID: 20152824 DOI: 10.1016/j.cryobiol.2010.01.006]
 - 15 Chen XL, Ma Y, Wan Y, Duan LG. Experimental study of the safety of pancreas cryosurgery: the comparison of 2 different techniques of cryosurgery. *Pancreas* 2010; 39: 92-96 [PMID: 19952969 DOI: 10.1097/MPA.0b013e3181b5dd41a]
 - 16 易峰涛, 宋华志, 李静. 术中氩氦刀治疗晚期胰腺癌. *中华肝胆外科杂志* 2006; 12: 186-187
 - 17 Tao Z, Tang Y, Li B, Yuan Z, Liu FH. Safety and effectiveness of cryosurgery on advanced pancreatic cancer: a systematic review. *Pancreas* 2012; 41: 809-811 [PMID: 22695092 DOI: 10.1097/MPA.0b013e318243a503]
 - 18 Lencioni R, Crocetti L. A critical appraisal of the literature on local ablative therapies for hepatocellular carcinoma. *Clin Liver Dis* 2005; 9: 301-314, viii [PMID: 15831275 DOI: 10.1016/j.cld.2004.12.002]
 - 19 Simon CJ, Dupuy DE. Current role of image-guided ablative therapies in lung cancer. *Expert Rev Anticancer Ther* 2005; 5: 657-666 [PMID: 16111466 DOI: 10.1586/14737140.5.4.657]
 - 20 Boss A, Clasen S, Kuczyk M, Anastasiadis A, Schmidt D, Graf H, Schick F, Claussen CD, Pereira PL. Magnetic resonance-guided percutaneous radiofrequency ablation of renal cell carcinomas: a pilot clinical study. *Invest Radiol* 2005; 40: 583-590 [PMID: 16118551 DOI: 10.1097/01.rli.0000174473.32130.28]
 - 21 Shariat SF, Raptidis G, Masatoschi M, Bergamaschi F, Slawin KM. Pilot study of radiofrequency interstitial tumor ablation (RITA) for the treatment of radio-recurrent prostate cancer. *Prostate* 2005; 65: 260-267 [PMID: 16015591 DOI: 10.1002/pros.20242]
 - 22 Noguchi M. Minimally invasive surgery for small breast cancer. *J Surg Oncol* 2003; 84: 94-101; discussion 102 [PMID: 14502783 DOI: 10.1002/jso.10292]
 - 23 Martel J, Bueno A, Ortiz E. Percutaneous radiofrequency treatment of osteoid osteoma using cool-tip electrodes. *Eur J Radiol* 2005; 56: 403-408 [PMID: 15964164 DOI: 10.1016/j.ejrad.2005.05.014]
 - 24 Gananadha S, Wulf S, Morris DL. Safety and efficacy of radiofrequency ablation of brain: a potentially minimally invasive treatment for brain tumours. *Minim Invasive Neurosurg* 2004; 47: 325-328 [PMID: 15674746 DOI: 10.1055/s-2004-830124]
 - 25 Miličević M, Bulajić P, Zuvella M, Raznatović Z, Obradović V, Lekić N, Palibrk I, Basarić D. [Elective resection of the spleen--overview of resection technics and description of a new technic based on radiofrequency coagulation and dessication]. *Acta Chir Jugosl* 2002; 49: 19-24 [PMID: 12587443]
 - 26 Girelli R, Frigerio I, Giardino A, Regi P, Gobbo S, Malleo G, Salvia R, Bassi C. Results of 100 pancreatic radiofrequency ablations in the context of a multimodal strategy for stage III ductal adenocarcinoma. *Langenbecks Arch Surg* 2013; 398: 63-69 [PMID: 23053459 DOI: 10.1007/s00423-012-1011-z]
 - 27 Dougan M, Dranoff G. Immune therapy for cancer. *Annu Rev Immunol* 2009; 27: 83-117 [PMID: 19007331 DOI: 10.1146/annurev.immunol.021908.132544]
 - 28 Hontscha C, Borck Y, Zhou H, Messmer D, Schmidt-Wolf IG. Clinical trials on CIK cells: first report of the international registry on CIK cells (IRCC). *J Cancer Res Clin Oncol* 2011; 137: 305-310 [PMID: 20407789 DOI: 10.1007/s00432-010-0887-7]
 - 29 Schwaab T, Schwarzer A, Wolf B, Crocenzi TS, Seigne JD, Crosby NA, Cole BF, Fisher JL, Uhlenhake JC, Mellinger D, Foster C, Szczepiorkowski ZM, Webber SM, Schned AR, Harris RD, Barth RJ, Heaney JA, Noelle RJ, Ernstoff MS. Clinical and immunologic effects of intranodal autologous tumor lysate-dendritic cell vaccine with Aldesleukin (Interleukin 2) and IFN- α 2a therapy in metastatic renal cell carcinoma patients. *Clin Cancer Res* 2009; 15: 4986-4992 [PMID: 19622576 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-08-3240]
 - 30 Liu L, Zhang W, Qi X, Li H, Yu J, Wei S, Hao X, Ren X. Randomized study of autologous cytokine-induced killer cell immunotherapy in metastatic renal carcinoma. *Clin Cancer Res* 2012; 18: 1751-1759 [PMID: 22275504 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-11-2442]
 - 31 Li W, Xu LP, Di Zhao L, Wang L, Zhang Y, Gao QL, Mai L. Cytokine-induced killer cell therapy for advanced pancreatic adenocarcinoma: A case report and review of the literature. *Oncol Lett* 2013; 5: 1427-1429 [PMID: 23599807]
 - 32 Davis JL, Pandalai PK, Ripley RT, Langan RC, Avital I. Expanding surgical treatment of pancreatic cancer: the role of regional chemotherapy. *Pancreas* 2012; 41: 678-684 [PMID: 22695088 DOI: 10.1097/MPA.0b013e318249955a]
 - 33 Jin C, Yao L, Long J, Fu DL, Yu XJ, Xu J, Yang F, Ni QX. Effect of multiple-phase regional intra-arterial infusion chemotherapy on patients with resectable pancreatic head adenocarcinoma. *Chin Med J (Engl)* 2009; 122: 284-290 [PMID: 19236805]

同行评价

本文对胰腺癌的临床诊治有一定的指导作用。

编辑 田滢 电编 闫晋利



前列腺素E1对肝动脉栓塞后肝纤维化进展的防治

陈宝祥, 曹海利, 郭若涵, 金书强, 白彬

■背景资料

肝动脉化疗栓塞术(transcatheter arterial chemoembolization, TACE)已经成为治疗中晚期肝癌的重要方法,但是随着介入次数的增加,栓塞剂和化疗药物不可避免的进入非肿瘤区,导致原有的肝纤维化和肝硬化加重,而相关的预防研究措施较少。我们选用家兔作为建立肝纤维化动物模型并模拟TACE术,术中加入前列腺素E1(prostaglandin E1, PGE1)来预防TACE术后肝纤维化和肝硬化的进展,对于介入术后肝损伤的防治研究具有十分重要的意义。

陈宝祥, 曹海利, 金书强, 白彬, 哈尔滨医科大学附属第二医院介入科 黑龙江省哈尔滨市 150086
郭若涵, 大庆市第四医院超声科, 黑龙江省大庆市 163712
陈宝祥, 在读硕士, 主要从事肿瘤及血管介入的研究。
黑龙江省自然科学基金资助项目, No. D201270
作者贡献分布: 此课题由曹海利与白彬设计; 研究过程由曹海利、陈宝祥、郭若涵及金书强操作完成; 研究所用新试剂及分析工具由白彬提供; 数据分析由陈宝祥与曹海利完成; 本论文写作由陈宝祥完成。
通讯作者: 白彬, 教授, 主任医师, 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介入科。baibin1962@163.com
电话: 0451-86297433
收稿日期: 2013-10-20 修回日期: 2013-11-23
接受日期: 2013-11-29 在线出版日期: 2014-01-18

Prostaglandin E1 for prevention and treatment of liver fibrosis progression after hepatic arterial embolization in a rabbit model

Bao-Xiang Chen, Hai-Li Cao, Ruo-Han Guo, Shu-Qiang Jin, Bin Bai

Bao-Xiang Chen, Hai-Li Cao, Shu-Qiang Jin, Bin Bai, Department of Interventional Radiology, the Second Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150086, Heilongjiang Province, China

Ruo-Han Guo, Department of Ultrasound, the Fourth Daqing Municipal Hospital, Daqing 163712, Heilongjiang Province, China

Supported by: the Nature Science Foundation of Heilongjiang Province, No. D201270

Correspondence to: Bin Bai, Professor, Chief Physician, Department of Interventional Radiology, the Second Affiliated Hospital of Harbin Medical University, 246 Xuefu Road, Nangang District, Harbin 150086, Heilongjiang Province, China. baibin1962@163.com

Received: 2013-10-20 Revised: 2013-11-23

Accepted: 2013-11-29 Published online: 2014-01-18

Abstract

AIM: To investigate whether prostaglandin E1 (PGE1) has preventive and therapeutic effects on liver fibrosis progression after transcatheter hepatic arterial embolization in a rabbit model.

METHODS: Thirty rabbits were used to induce liver fibrosis with carbon tetrachloride (CCl₄), and transcatheter right hepatic arterial embolization was performed. The rabbits were divided into three groups randomly (groups A, B and C) and

infused with 1 mL of 0.9% saline, 1 mL of lipiodol and 1 mL of lipiodol plus 0.2 mL of PGE1 via the right hepatic artery, respectively. Serum levels of hyaluronic acid (HA), laminin (LN), procollagen III (PCIII), and collagen IV (IV-C) on postoperative days 2, 4, 6 and 8 were measured, and the animals were killed on postoperative day 8 to detect pathological changes in liver tissues.

RESULTS: Liver fibrosis was successfully induced in rabbits, and addition of PGE1 in hepatic arterial embolization significantly reduced serum levels of HA, LN, PCIII and IV-C, and alleviated hepatic histological abnormalities.

CONCLUSION: PGE1 can prevent liver fibrosis progression in rabbits after transcatheter hepatic arterial embolization with lipiodol.

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

Key Words: Liver fibrosis; Animal model; Hepatic arterial embolization; Prostaglandin E1; Therapeutic

Chen BX, Cao HL, Guo RH, Jin SQ, Bai B. Prostaglandin E1 for prevention and treatment of liver fibrosis progression after hepatic arterial embolization in a rabbit model. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(2): 164-170
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/164.asp>
DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i2.164>

摘要

目的: 探讨前列腺素E1(prostaglandin E1, PGE1)在家兔肝纤维化模型基础上行肝动脉栓塞后肝纤维化进展的防治。

方法: 选取四氯化碳(CCl₄)肝纤维化动物模型家兔30只, 模拟肝癌行肝右动脉碘化油栓塞, 随机分为3组: A组经导管向肝右动脉注入生理盐水1 mL; B组经导管向肝右动脉注入碘化油1 mL; C组经导管向肝右动脉注入碘化油1 mL+PGE1 0.2 mL, 术后第2、4、6、8天抽取静脉血行肝纤维化血清学检测, 术后第8天处死动物行肝组织病理学检测。

结果: 建立家兔肝纤维化模型, 行肝动脉栓

■同行评议者

李涛, 副主任医师, 北京大学人民医院肝胆外科

塞术中加入PGE1显著降低血清学透明质酸(hyaluronic acid, HA)、层粘连蛋白(laminin, LN)、Ⅲ型前胶原(procollagen Ⅲ, PCⅢ)及Ⅳ型胶原(collagen Ⅳ, Ⅳ-C)水平及减轻肝组织病理学损伤。

结论: PGE1对肝纤维化肝动脉碘化油栓塞术后肝纤维化进展具有保护作用。

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 肝纤维化; 动物模型; 肝动脉栓塞; 前列腺素; 治疗性

核心提示: 成功建立CCl₄家兔肝纤维化动物模型并模拟肝癌行肝动脉化疗栓塞术(transcatheter arterial chemoembolization), 术中加用前列腺素E1(prostaglandin E1, PGE1), 根据血清学、病理学结果显示, PGE1能显著降低血清透明质酸、层粘连蛋白Ⅳ型胶原、Ⅲ型前胶原水平及减轻肝组织病理损伤。因此PGE1对肝纤维化肝动脉碘化油栓塞术后肝纤维化进展具有保护作用。

陈宝祥, 曹海利, 郭若涵, 金书强, 白彬. 前列腺素E1对肝动脉栓塞后肝纤维化进展的防治. 世界华人消化杂志 2014; 22(2): 164-170 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/164.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i2.164>

0 引言

肝动脉化疗栓塞术(transcatheter arterial chemoembolization, TACE)已经成为治疗中晚期肝癌的重要治疗方法, 但随着介入治疗次数增加, 不可避免发生栓塞剂和化疗药物进入非肿瘤区, 栓塞正常区血管, 阻断血液供应, 引起或加重肝损伤, 导致肝纤维化和肝硬化进一步发展^[1-3]。而有关TACE术后肝纤维化、肝硬化进展机制及预防措施研究较少。近些年研究发现^[4-8], 肝纤维化是可逆的, 若能得到及时的治疗, 便可以阻止向肝硬化的发展。本课题拟通过建立家兔肝纤维化模型基础上模拟TACE术, 在术中加入前列腺素E1(prostaglandin E1, PGE1)进行干预, 观察血清肝纤维化指标和病理的变化, 探讨肝癌TACE术后预防肝纤维化进展的有效治疗措施。

1 材料和方法

1.1 材料 选取健康新西兰大白兔, 体质量2.5-3.0 kg, 5月龄, 由哈尔滨医科大学附属第二医院动物实验中心提供。CCl₄购自海建信化工有限公司试剂厂; 前列地尔注射液(PGE1, 凯时)(2 mL: 10 μg)(北京泰德制药股份有限公司); 碘比醇注射液

(30 gI/100 mL, 法国GuerI); 超液化碘化油(10 mL/支, 法国加柏公司); 血清学四项指标透明质酸(hyaluronic acid, HA)、层粘连蛋白(laminin, LN)、Ⅲ型前胶原(procollagen Ⅲ, PCⅢ)及Ⅳ型胶原(collagen Ⅳ, Ⅳ-C)ELISA试剂盒(上海沪宇生物科技有限公司); 微导管(2.6 F, 日本ASAJ); 微导丝(日本泰尔茂公司); 血管造影机(digital subtraction angiography, DSA)数字减影机(Siemens Angiostr-100 mA)(德国)。

1.2 方法

1.2.1 手术: 选取肝功能正常家兔, 随机分为对照组10只和模型组40只; 模型组给予背部皮下注射40%CCl₄橄榄油溶液, 对照组注射等量生理盐水。共计16 wk, 剂量从0.2 mL/kg逐渐增加到1.5 mL/kg, 分别于造模前及造模第4、8、12、16周随机处死1只家兔, 留取肝组织行病理学检查。造模结束后模型组家兔存活30只, 造模期处死5只, 死亡5只, 死亡原因主要为急性肝坏死或对药物的耐受性差^[9]; 对照组家兔全部存活。将模型建立成功的30只家兔随机分为A、B、C 3组, 每组各10只。采用速眠新II 0.2 mL/kg, 肌肉注射麻醉, 仰卧位固定于介入DSA上, 腹股沟区备皮, 常规消毒, 铺单, 无菌操作逐层切开, 暴露并分离股动脉长约2-3 cm, 用5 mL注射器针头为穿刺针穿刺股动脉, 见鲜血喷出, 沿穿刺针送入微导丝、2.6 F微导管进入股动脉, 将导管头置于胸12、腰1椎体附近造影。在DSA“路图”下导管经腹主动脉、腹腔动脉、胃肝动脉超选择进入肝右动脉^[10], 再次造影观察肝右动脉位置及其分支走行。在DSA透视下向导管分别推注如下药物: A组生理盐水1 mL; B组碘化油1 mL; C组碘化油1 mL+PGE1 0.2 mL。推注完毕, 重复造影见肝右动脉及其分支未见显影, 退出导管, 局部止血缝合切口, 术后肌注青霉素, 预防感染。

1.2.2 肝纤维化指标检测: 造模期16 wk内每2 wk抽血1次, 介入栓塞术后第2、4、6、8天各抽血1次, 每次抽取耳缘静脉血4 mL, 抽血前家兔禁食6 h、不禁水, 送至哈尔滨医科大学附属第二医院检验科。采集的血液以3500 r/min的速度离心10 min, 将上层血清平均分为2份, 贴上标签, 放入-80 °C冰箱中保存。等所有血标本集齐后检测HA、LN、PCⅢ及Ⅳ-C四项指标血清水平。

1.2.3 动物处死情况、标本病理学检查: 术后第8天末次采血后采用耳缘静脉空气栓塞法处死全部存活的家兔, 剖取肝脏。于肝右叶相同部位取样, 40 g/L甲醛溶液浸泡固定。常规固定24-48 h

■ 研究前沿

随着介入诊疗技术的不断发展, 寻求有效的药物治疗来预防TACE术后纤维化及硬化的进展, 以及选取适合的实验动物肝纤维化模型并在此模型上行TACE术显得尤其重要, 而这方面相关详细的研究报道较少, 不能满足当前实验研究的需要。

■相关报道

家兔与人类肝脏都是脂类代谢,肝纤维化发表机制相似,其肝脏体积和血容量都是行TACE术实验动物模型中最优的选择。经股动脉插管技术较直视下外科手术肝动脉插管容易,国外报道经股动脉引入4 F导管鞘,再经鞘管引入2.5 F微导管能够超选进入肝脏肿瘤供血动脉。而PGE1在介入术后12 h通过调节细胞周期蛋白及基因方面能有效的预防碘化油和化疗药物对肝脏造成的肝衰竭。

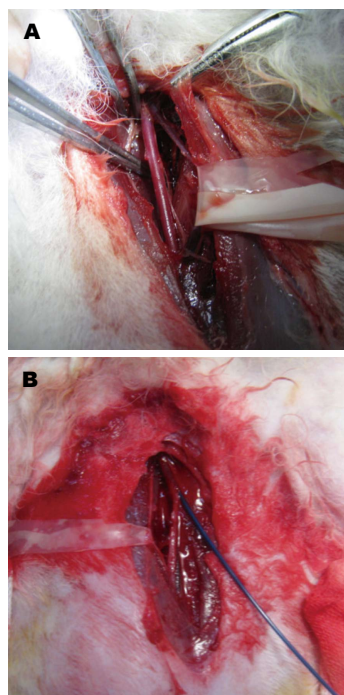


图1 手术图。A: 分离暴露股动脉; B: 穿刺并将导管顺利送入股动脉。

后行病理取材,取材大小约为1.5 cm×1.5 cm×0.5 cm,脱水,石蜡包埋,切片采用苏木精-伊红染色(HE)和胶原纤维染色(Masson)作肝脏病理组织学检查。光镜下观察肝细胞变性、坏死、炎症反应程度以及胶原增生情况。

统计学处理 应用SPSS13.0统计软件包。计量资料采用mean±SD表示,进行单因素方差分析及LSD检验,计数资料组间比较采用 χ^2 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 家兔手术及术后情况 3组家兔均一次性穿刺右侧股动脉成功(图1),均超选择进入肝右动脉(图2);术中因麻醉意外和失血过多B、C组各死亡一只,A组全部存活;术后至第8天采血完毕3组家兔均存活,无死亡。

2.2 血清学结果 在造模期间肝纤维化四项指标血清含量随着肝纤维化程度加重均逐渐上升;行TACE术中加入PGE1后,HA、LN、PCIII、IV-C四项指标血清含量均降低(图3)。

2.3 病理学

2.3.1 大体观察及肝纤维化分期: 对照组肝脏呈鲜红色,质地柔软,有光泽。模型组随着肝纤维化程度逐渐加重,肝脏呈灰褐色、灰白色;质韧;无光泽;体积增大、被膜肿胀;边缘圆钝。各组肝纤维化分期,按照分期评判标准^[1],A组: S2

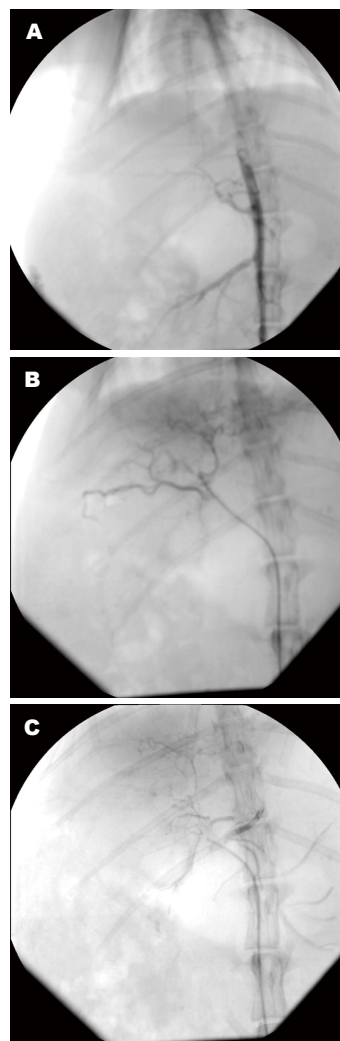


图2 家兔肝右动脉栓塞前、后DSA图像。A: 栓塞前,造影了解腹主动脉、腹腔动脉位置及走行; B: 栓塞前,造影了解胃肝动脉、肝动脉及分支走行; C: 栓塞后,造影证实肝右动脉及其分支未见显影。

期7例,占70.0%, S3期3例,占30.0%; B组: S2期2例,占22.2%, S3期7例,占77.8%; C组: S2期6例,占66.7%, S3期3例,占33.3%; 对照组: S0期9例, S1期1例。C组与B组比较S3期肝纤维化率降低($P<0.05$),与A组比较差异无统计学意义($P>0.05$)。

2.3.2 HE染色: 对照组肝小叶结构形态正常,肝细胞大小一致,围绕中央静脉呈放射状排列(图4A);模型组16 wk时,随给药时间延长、浓度增大,肝细胞脂肪变性、坏死、汇管区炎症细胞浸润逐渐加重,肝小叶结构破坏,周围细胞可见透亮脂滴,肝纤维化形成(图4B)。介入术后, A组肝细胞变性坏死明显,排列紊乱,肝小叶结构破坏,坏死区周围见炎症细胞浸润和纤维组织增生,纤维间隔形成(图4C); B组大片肝细胞变性坏死,坏死区周围见炎症细胞浸润和纤维组织增

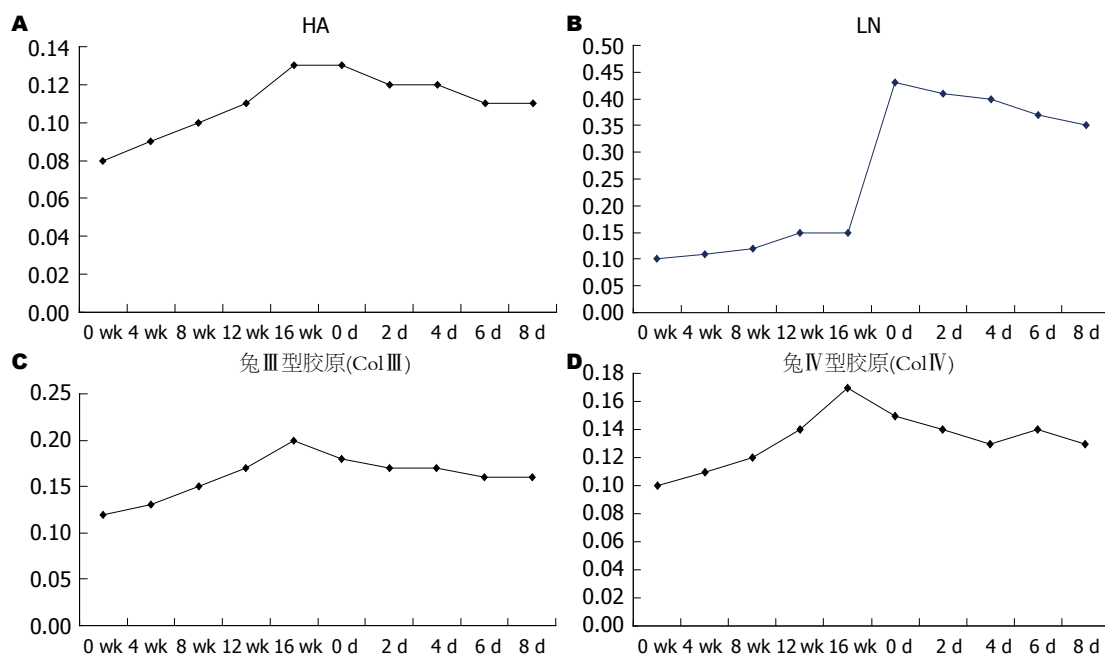


图3 HA、LN、PCⅢ、Ⅳ-C 4项指标血清含量与肝纤维化程度的关系. A: HA; B: LN; C: PCⅢ; D: Ⅳ-C在造模期间血清含量均随肝纤维化程度加重而逐渐上升, 行TACE术中加PGE1后4项指标血清含量均降低. HA: 透明质酸; LN: 层粘连蛋白; PCⅢ: Ⅲ型前胶原; Ⅳ-C: Ⅳ型胶原.

■创新盘点

本实验选择PGE1作为TACE术后抗纤维化进展的药物. 股动脉穿刺方法用5 mL注射器针头为穿刺针, 用2.6 F微导管利用导丝导管配合超选至肝右动脉行碘化油栓塞, 在肝纤维化家兔模型上成功复制TACE术这一过程, 实验证实PGE1能明显发挥TACE术后抗纤维化和硬化的作用. 此实验完成过程中获得的经验本文都做了详细的阐述, 对于在家兔身上进行肝动脉插管及选择药物控制TACE术后纤维化和硬化进展的实验研究人员来说提供了一个有价值的参考.

生进一步加重, 并向小叶内伸展(图4D); C组肝细胞水肿、空泡样变性伴少量点灶状坏死, 汇管区少量炎细胞浸润(图4E).

2.3.3 Masson染色: 对照组汇管区有极少量胶原纤维存在, 肝小叶间未见纤维组织增生(图5A); 模型组16 wk时大量的胶原纤维存在, 纤维组织增生, 形成纤维间隔交织成网分布并包绕肝小叶(图5B). 介入术后, A组汇管区出现大量胶原纤维, 纤维组织增生形成纤维间隔分割包绕肝小叶, 肝小叶结构被破坏(图5C); B组大量纤维增生, 粗大的纤维间隔分布, 并向小叶内伸展, 可见假小叶形成(图5D); C组少量的胶原纤维存在, 纤维组织增生及纤维间隔形成减少, 肝小叶结构破坏程度减轻, 坏死肝细胞及炎性细胞减少(图5E).

3 讨论

选用家兔作为建立肝纤维化动物模型, 因其肝脏代谢方式与人类相同, 都是脂类代谢, 肝纤维化发病机制相似^[12]; 家兔性情温顺、费用低廉, 肝脏体积大小适中、便于操作, 血容量相对较多, 作为中等动物模型能满足一般的化验、影像检查需要^[13], 更适用于介入治疗研究; 而其他动物如小鼠、大鼠存在肝脏体积较小, 血容量少、操作不便等^[14,15], 大型动物如犬、猪、狒狒等存在肝脏体积较大、价格昂贵、手术难以操控等众多缺点.

对于家兔肝脏选择何种DSA血管造影方法显得尤其重要, 兔肝动脉插管主要有两种方法: 一种是经股动脉超选至肝动脉插管法; 另一种是开腹直视下肝动脉插管法. 开腹直视下肝动脉插管法由于家兔肝动脉血管细小, 在插管操作过程中容易造成血管痉挛、闭塞, 甚至离断, 出血量多, 插管成功率低, 对正常肝脏血管的解剖及血运破坏较严重; 而经股动脉插管法在实际操作中相对简单、容易掌握、而且成功率较高, 适用于经肝动脉灌注药物或细胞悬液对肝脏进行研究^[16]. 另外此方法术中血管和肝脏的创伤小, 术后能够保持完整的血管解剖位置及良好的肝脏血运状况, 当一侧股动脉因血管破坏严重不能进行穿刺插管操作时, 可选用对侧股动脉进行手术操作, 故被广泛采用. 江雄鹰等^[17]实验证实肝左动脉插管较肝右动脉容易, 但我们为模拟人类肝癌好发于肝右叶, 并且在家兔模型上成功复制TACE术这一过程, 尽可能将导管插管至肝右动脉. Lee等^[18]报道经股动脉引入4 F导管鞘, 再经鞘管引入2.5 F微导管, 经腹腔动脉能够超选择进入肿瘤供血动脉, 而我们采用2.6 F微导管直接插管至肝右动脉. 用5 mL注射器针头作为穿刺针穿刺暴露的股动脉, 沿针头引入微导丝, 再引入微导管, 利用导丝导管配合超选择至肝右动脉行碘化油栓塞, 操作时要求技术娴熟、尽量做到一次穿刺插管成功,

■应用要点

PGE1能有效的预防TACE术后纤维化和硬化进展,发挥抗纤维化作用.对于临床工作中肝癌介入治疗术后,有效地控制肝纤维化和肝硬化的进展提供一个可行的治疗方法.

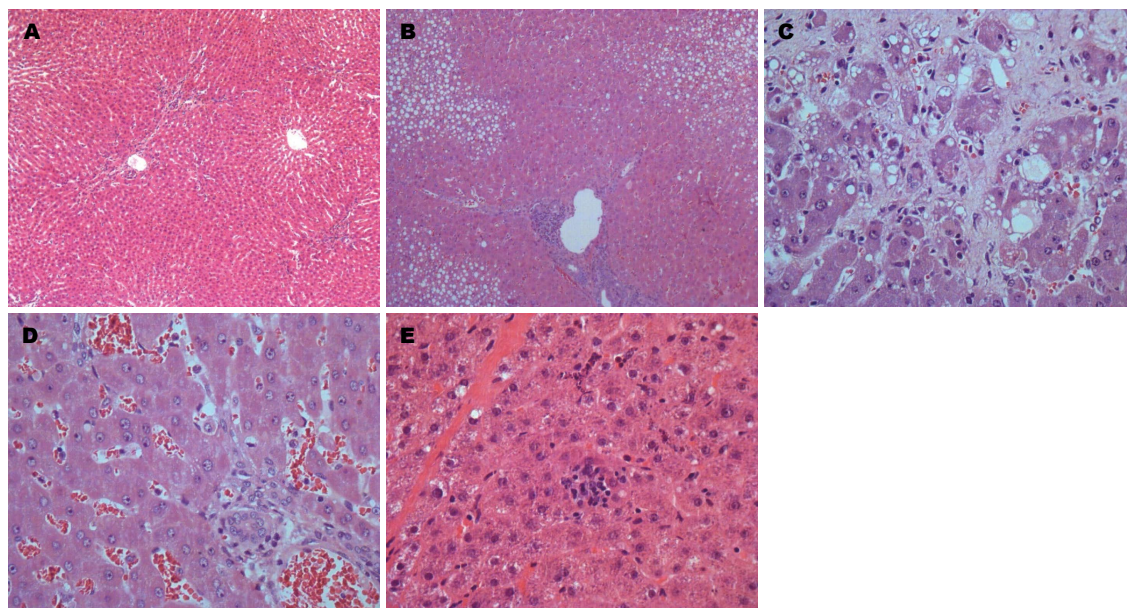


图4 家兔肝组织HE染色. A: 肝小叶结构形态正常, 肝细胞大小一致, 围绕中央静脉呈放射状排列($\times 100$); B: 肝细胞脂肪变性、坏死、汇管区炎症细胞浸润, 肝小叶结构破坏, 周围细胞可见透亮脂滴($\times 100$); C: 肝细胞变性坏死明显, 排列紊乱, 肝小叶结构破坏, 坏死区周围见炎症细胞浸润和纤维组织增生, 纤维间隔形成($\times 400$); D: 肝细胞变性坏死明显, 坏死区周围见炎症细胞浸润和纤维组织增生加重, 向小叶内伸展($\times 400$); E: 肝细胞水肿、空泡样变性伴少量点灶状坏死, 汇管区少量炎症细胞浸润($\times 400$).

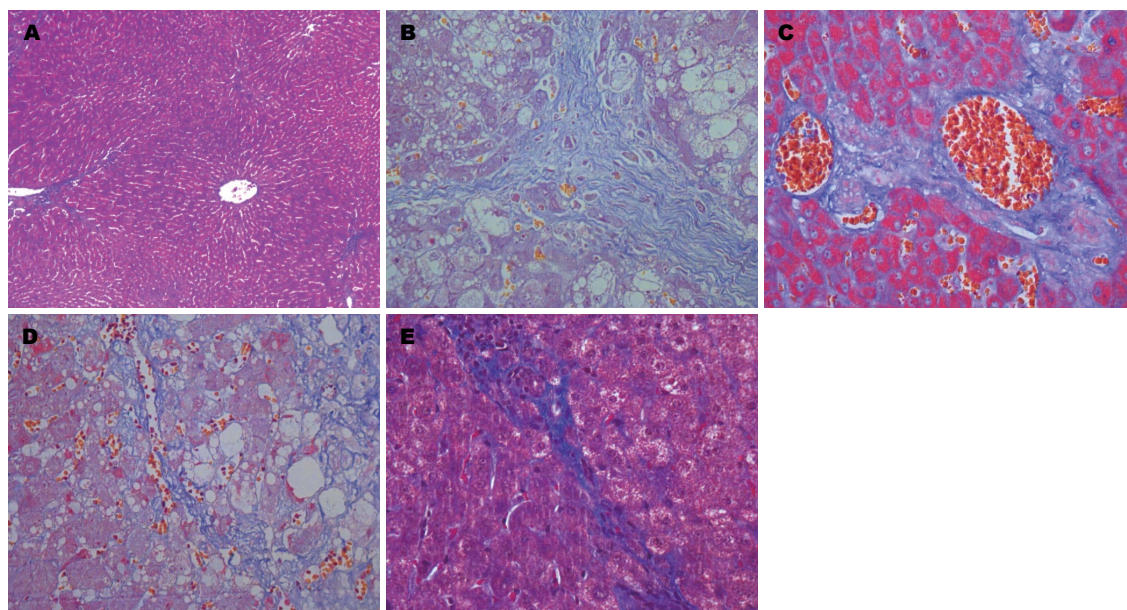


图5 家兔肝组织MASSON染色. A: 汇管区有极少量胶原纤维存在, 肝小叶间未见纤维组织增生($\times 100$); B: 大量的胶原纤维存在, 纤维组织增生, 形成纤维间隔交织成网分布并包绕肝小叶($\times 100$); C: 汇管区出现大量胶原纤维, 纤维组织增生形成纤维间隔分割包绕肝小叶, 肝小叶结构被破坏($\times 400$); D: 大量纤维增生, 粗大的纤维间隔分布, 并向小叶内伸展, 可见假小叶形成($\times 400$); E: 少量的胶原纤维存在, 纤维组织增生及纤维间隔形成减少, 肝小叶结构破坏程度减轻, 坏死肝细胞及炎症细胞减少($\times 400$).

将对血管的损伤程度减少到最低. 超选困难时, 将微导管头端塑形、改变其原始形状等办法, 均成功超选到位进行肝右动脉碘油栓塞, 最终在家兔肝纤维化模型基础上成功复制TACE术这一过程, 本实验采用栓塞肝右动脉, 目的是防

止大面积肝坏死和肝功能衰竭, 降低死亡率.

研究发现PGE1具有抑制免疫反应、防止肝细胞坏死、减少肝细胞变性、促进肝细胞再生、改善肝脏微循环等保肝、抗纤维化作用^[19-24]. 而HA、LN、PCIII、IV-C在肝纤维形成过程中

又是重要的生物标志物^[25,26], 这四项指标在血清中的浓度变化, 直接反应肝纤维化的严重程度, 同时也是检测肝纤维化程度的重要血液学指标。从实验的结果显示来看, 在造模期间肝纤维化四项指标HA、LN、PCIII、IV-C血清含量均随着肝纤维化程度加重而逐渐上升, 行TACE术中加入了PGE1后, HA、LN、PCIII、IV-C四项指标血清含量均随肝纤维化程度减轻而逐渐降低。从病理学HE和MASSON染色结果来看, 行TACE术中加入了PGE1干预后C组与B组比较, 肝细胞水肿和肝细胞坏死减少, 仅有少量空泡样变性及点灶状坏死, 坏死区周围炎症细胞浸润减轻, 少量的胶原纤维存在, 纤维组织增生及纤维间隔形成明显减少, 肝小叶结构破坏程度减轻。并且C组与B组比较S3期肝纤维化率明显降低($P<0.05$)。以上说明PGE1对TACE术后肝纤维化进展起到了抗纤维化的作用。TACE术中碘化油与PGE1的联合应用, 一方面碘化油不仅栓塞肿瘤供血动脉, 还不可避免的栓塞正常的肝组织, 从而加重肝纤维程度, 甚至造成大量肝细胞坏死及急性肝衰竭, 而PGE1在TACE术后12 h通过调节细胞周期蛋白及基因方面有效的预防肝衰竭的发生^[27]; TACE术后少部分残留于瘤周组织和非瘤区的碘化油可达数月之久才能被完全消除, 在此期间内均能造成肝组织缺血、缺氧加重^[28], 同时化疗药物对肝细胞的直接损害^[29], 这些因素都将进一步加重肝纤维化的程度; 另一方面碘化油也作为PGE1药物的一种载体, 增加了PGE1在受损肝脏供血动脉内的药物浓度, 并在栓塞区域内被逐渐缓慢释放, PGE1再通过激活抗氧化应激的防御系统来减少脂质过氧化反应和抗氧化的作用^[30-32], 发挥抗纤维化的作用。因此, PGE1本身抗纤维化的药效作用对于TACE术中、术后碘化油和化疗药物对肝脏造成的肝损伤具有拮抗作用, 阻止肝纤维化的进一步发展, 最终达到治疗肝纤维化进展保护肝脏的作用。

总之, PGE1作为一个单独干预药物, 在预防TACE术后肝纤维化的进展方面有着深远的意义, 我们通过设计这个实验仅仅是从血液学和病理学结果, 直观的观察PGE1的抗纤维化作用。还有微观分子水平的实验研究去观察PGE1的抗纤维化作用, 有待于更多的研究发现。

志谢: 感谢谭妙欣、周德杰、史中兴及徐伟在本试验中给予的大力帮助。

4 参考文献

- 1 Chan AO, Yuen MF, Hui CK, Tso WK, Lai CL. A prospective study regarding the complications of transcatheter intraarterial lipiodol chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma. *Cancer* 2002; 94: 1747-1752 [PMID: 11920537 DOI: 10.1002/cncr.10407]
- 2 Artinyan A, Nelson R, Soriano P, Chung V, Retseck J, Reynolds J, Marx H, Kim J, Wagman L. Treatment response to transcatheter arterial embolization and chemoembolization in primary and metastatic tumors of the liver. *HPB (Oxford)* 2008; 10: 396-404 [PMID: 19088924 DOI: 10.1080/13651820802356564]
- 3 Farinati F, De Maria N, Marafin C, Herszényi L, Del Prato S, Rinaldi M, Perini L, Cardin R, Naccarato R. Unresectable hepatocellular carcinoma in cirrhosis: survival, prognostic factors, and unexpected side effects after transcatheter arterial chemoembolization. *Dig Dis Sci* 1996; 41: 2332-2339 [PMID: 9011438 DOI: 10.1007/BF02100123]
- 4 Friedman SL. Liver fibrosis-from bench to bedside. *J Hepatol* 2003; 38 Suppl 1: S38-S53 [PMID: 12591185]
- 5 Popov Y, Schuppan D. Targeting liver fibrosis: strategies for development and validation of antifibrotic therapies. *Hepatology* 2009; 50: 1294-1306 [PMID: 19711424 DOI: 10.1002/hep.23123]
- 6 Friedman SL. Evolving challenges in hepatic fibrosis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2010; 7: 425-436 [PMID: 20585339 DOI: 10.1038/nrgastro.2010.97]
- 7 Schuppan D, Pinzani M. Anti-fibrotic therapy: lost in translation? *J Hepatol* 2012; 56 Suppl 1: S66-S74 [PMID: 22300467 DOI: 10.1016/S0168-8278(12)60008-7]
- 8 Friedman SL, Sheppard D, Duffield JS, Violette S. Therapy for fibrotic diseases: nearing the starting line. *Sci Transl Med* 2013; 5: 167sr1 [PMID: 23303606 DOI: 10.1126/scitranslmed.3004700]
- 9 Mao YL, Zhang T, Sang XT, Li F, Ba JT, Lu X, Yang ZY, Zhong SX, Huang JF. [Three-dimensional assessment of the remnant hepatic function following surgery using single photon emission computed tomography in an animal model]. *Zhonghua Waike Zazhi* 2007; 45: 609-612 [PMID: 17688795]
- 10 杨安峰. 兔的解剖. 北京: 科学出版社, 1979: 102
- 11 Hepatic Fibrosis Study Group Of Chinese Liver Diseases Association. [Consensus on evaluation of the diagnosis and efficacy of hepatic fibrosis]. *Zhonghua Ganzangbing Zazhi* 2002; 10: 327-328 [PMID: 12392606]
- 12 Hawes BE, O'Neill KA, Yao X, Crona JH, Davis HR, Graziano MP, Altmann SW. In vivo responsiveness to ezetimibe correlates with niemann-pick C1 like-1 (NPC1L1) binding affinity: Comparison of multiple species NPC1L1 orthologs. *Mol Pharmacol* 2007; 71: 19-29 [PMID: 17005902 DOI: 10.1124/mol.106.027896]
- 13 Bravo E, D'Amore E, Ciaffoni F, Mammola CL. Evaluation of the spontaneous reversibility of carbon tetrachloride-induced liver cirrhosis in rabbits. *Lab Anim* 2012; 46: 122-128 [PMID: 22522417 DOI: 10.1258/la.2012.011035]
- 14 Ogawa T, Fujii H, Yoshizato K, Kawada N. A human-type nonalcoholic steatohepatitis model with advanced fibrosis in rabbits. *Am J Pathol* 2010; 177: 153-165 [PMID: 20489159 DOI: 10.2353/ajpath.2010.090895]
- 15 Bailey SA, Zidell RH, Perry RW. Relationships between organ weight and body/brain weight in the rat: what is the best analytical endpoint? *Toxi-*

■同行评价

本文阐述的观点很好, 具有一定的创新性, 研究工作量也比较大, 具有一定指导意义。

- col Pathol* 2004; 32: 448-466 [PMID: 15204968 DOI: 10.1080/01926230490465874]
- 16 许卫国, 谭国胜, 彭秀斌, 王于, 陈伟, 杨建勇. 兔肝动脉插管技术的方法学及DSA表现. *世界华人消化杂志* 2009; 17: 2612-2615
 - 17 江雄鹰, 罗荣光, 黄金华, 苗碧建, 王琰. 兔VX2肝癌模型建立与经兔股动脉微导管超选择性肝左动脉插管技术的探讨. *介入放射学杂志* 2011; 20: 214-217
 - 18 Lee KH, Liapi EA, Cornell C, Reb P, Buijs M, Vossen JA, Ventura VP, Geschwind JF. Doxorubicin-loaded QuadraSphere microspheres: plasma pharmacokinetics and intratumoral drug concentration in an animal model of liver cancer. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2010; 33: 576-582 [PMID: 20087738 DOI: 10.1007/s00270-010-9794-1]
 - 19 Riquet FB, Lai WF, Birkhead JR, Suen LF, Karsenty G, Goldring MB. Suppression of type I collagen gene expression by prostaglandins in fibroblasts is mediated at the transcriptional level. *Mol Med* 2000; 6: 705-719 [PMID: 11055589]
 - 20 Cattaneo MG, Pola S, Dehò V, Sanguini AM, Vicentini LM. Alprostadil suppresses angiogenesis in vitro and in vivo in the murine Matrigel plug assay. *Br J Pharmacol* 2003; 138: 377-385 [PMID: 12540529 DOI: 10.1038/sj.bjp.0705051]
 - 21 Hanazaki K, Kajikawa S, Fujimori Y, Nakata S, Shimozawa N, Koide N, Adachi W, Amano J. Effects of prostaglandin E1 administration during hepatectomy for cirrhotic hepatocellular carcinoma. *Hepato-gastroenterology* 2000; 47: 461-464 [PMID: 10791213]
 - 22 Zou WL, Yang Z, Zang YJ, Li DJ, Liang ZP, Shen ZY. Inhibitory effects of prostaglandin E1 on activation of hepatic stellate cells in rabbits with schistosomiasis. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2007; 6: 176-181 [PMID: 17374578]
 - 23 Kubo S, Tanaka H, Shuto T, Takemura S, Uenishi T, Tanaka S, Hirohashi K. [Hepatic failure after liver resection in patients with cirrhosis]. *Nihon Geka Gak-kai Zasshi* 2004; 105: 669-673 [PMID: 15521384]
 - 24 Hafez T, Moussa M, Nesim I, Baligh N, Davidson B, Abdul-Hadi A. The effect of intraportal prostaglandin E1 on adhesion molecule expression, inflammatory modulator function, and histology in canine hepatic ischemia/reperfusion injury. *J Surg Res* 2007; 138: 88-99 [PMID: 17174338 DOI: 10.1016/j.jss.2006.05.009]
 - 25 Kaneda H, Hashimoto E, Yatsuji S, Tokushige K, Shiratori K. Hyaluronic acid levels can predict severe fibrosis and platelet counts can predict cirrhosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol Hepatol* 2006; 21: 1459-1465 [PMID: 16911693]
 - 26 Li CH, Pan LH, Yang ZW, Li CY, Xu WX. Preventive effect of Qianggan-Rongxian Decoction on rat liver fibrosis. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 3569-3573 [PMID: 18567088 DOI: 10.3748/wjg.14.3569]
 - 27 Ishibe A, Togo S, Kumamoto T, Watanabe K, Takahashi T, Shimizu T, Makino H, Matsuo K, Kubota T, Nagashima Y, Shimada H. Prostaglandin E1 prevents liver failure after excessive hepatectomy in the rat by up-regulating Cyclin C, Cyclin D1, and Bclxl. *Wound Repair Regen* 2009; 17: 62-70 [PMID: 19152652 DOI: 10.1111/j.1524-475X.2008.00442.x]
 - 28 Chung J, Yu JS, Chung JJ, Kim JH, Kim KW. Haemodynamic events and localised parenchymal changes following transcatheter arterial chemoembolisation for hepatic malignancy: interpretation of imaging findings. *Br J Radiol* 2010; 83: 71-81 [PMID: 19581309 DOI: 10.1259/bjr/82377365]
 - 29 Wang Y, Xiong B, Liang B, Zhao H, Li H, Qian J, Liang HM, Feng GS, Zheng CS. Hepatic parenchymal changes following transcatheter embolization and chemoembolization in a rabbit tumor model. *PLoS One* 2013; 8: e70757 [PMID: 23967098 DOI: 10.1371/journal.pone.0070757]
 - 30 房龙, 杜时雨, 赵洪川, 姚树坤. 氧应激在大鼠乙醇及四氯化碳致慢性肝损伤中的作用. *世界华人消化杂志* 2010; 18: 234-239
 - 31 Otogawa K, Kinoshita K, Fujii H, Sakabe M, Shiga R, Nakatani K, Ikeda K, Nakajima Y, Ikura Y, Ueda M, Arakawa T, Hato F, Kawada N. Erythrophagocytosis by liver macrophages (Kupffer cells) promotes oxidative stress, inflammation, and fibrosis in a rabbit model of steatohepatitis: implications for the pathogenesis of human nonalcoholic steatohepatitis. *Am J Pathol* 2007; 170: 967-980 [PMID: 17322381 DOI: 10.2353/ajpath.2007.060441]
 - 32 Jia C, Dai C, Bu X, Peng S, Xu F, Xu Y, Zhao Y. Co-administration of prostaglandin E1 with somatostatin attenuates acute liver damage after massive hepatectomy in rats via inhibition of inflammatory responses, apoptosis and endoplasmic reticulum stress. *Int J Mol Med* 2013; 31: 416-422 [PMID: 23242071 DOI: 10.3892/ijmm.2012.1213]

编辑 田滢 电编 闫晋利



麦角甾苷调节HIPK2-P53通路对人大肠癌裸鼠移植瘤的治疗作用

周利红, 胡强, 陈星竹, 刘宣, 隋华, 付晓伶, 任建琳, 李琦

周利红, 陈星竹, 刘宣, 隋华, 付晓伶, 李琦, 上海中医药大学附属曙光医院肿瘤科 上海市 201203
胡强, 上海市徐汇区大华医院普外科 上海市 200237
任建琳, 上海市中医医院肿瘤科 上海市 200071
周利红, 硕士, 助理研究员, 主要从事中西医结合防治肿瘤的临床及基础研究.

国家自然科学基金资助项目, Nos. 81303103, 81303106
上海市科委基金资助项目, Nos. 13140902500, 13ZR1462200
上海市教委创新基金资助项目, Nos. 12ZZ118, 12YZ058
上海市卫生局基金资助项目, Nos. 2010161, 2011ZJ030, 20124048

上海市徐汇区医学科研基金资助项目, No. SHXH201004
作者贡献分布: 本课题由李琦与周利红设计; 研究过程由周利红、胡强、陈星竹、刘宣、隋华及付晓伶共同完成; 研究所用新试剂及分析工具由李琦提供; 数据分析由任建琳与胡强共同完成; 本论文写作由周利红与陈星竹完成.

通讯作者: 李琦, 主任医师, 博士生导师, 201203, 上海市张衡路528号, 上海中医药大学附属曙光医院肿瘤科.

lzwf@hotmail.com

收稿日期: 2013-10-29 修回日期: 2013-11-18

接受日期: 2013-11-29 在线出版日期: 2014-01-18

Verbascoside exerts therapeutic effects against colorectal cancer xenografts in nude mice *via* HIPK2-P53 pathway

Li-Hong Zhou, Qiang Hu, Xing-Zhu Chen, Xuan Liu, Hua Sui, Xiao-Ling Fu, Jian-Lin Ren, Qi Li

Li-Hong Zhou, Xing-Zhu Chen, Xuan Liu, Hua Sui, Xiao-Ling Fu, Qi Li, Department of Clinical Oncology, Shuguang Hospital, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China

Qiang Hu, Department of Surgery, Dahua Hospital of Xuhui District, Shanghai 200237, China

Jian-Lin Ren, Department of Clinical Oncology, Shanghai Municipal Hospital of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200071, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, Nos. 81303103 and 81303106; the Program of Science and Technology Commission of Shanghai, Nos. 13140902500 and 13ZR1462200; the Foundation of Shanghai Municipal Education Commission, Nos. 12ZZ118 and 12YZ058; the Program of Shanghai Municipal Health Bureau, Nos. 2010161, 2011ZJ030, and 20124048; the Medical Research Program of Shanghai Xuhui District Health Bureau, No. SHXH201004

Correspondence to: Qi Li, Chief Physician, Department of Clinical Oncology, Shuguang Hospital, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, 528 Zhangheng Road, Shanghai 201203, China. lzwf@hotmail.com

Received: 2013-10-29 Revised: 2013-11-18

Accepted: 2013-11-29 Published online: 2014-01-18

Abstract

AIM: To investigate whether verbascoside exerts therapeutic effects against colorectal cancer xenografts in nude mice and the possible role of the HIPK2-P53 pathway in this process.

METHODS: An ectopic nude mice model of colorectal cancer was established by subcutaneously inoculating human colorectal carcinoma HCT-116 cells into the armpit of nude mice. The mice were then randomly divided into 5 groups: a model control group, low- [20 mg/(kg·d)], medium- [40 mg/(kg·d)], high-dose verbascoside groups [80 mg/(kg·d)], and a 5-fluorouracil (5-FU) group [1 mg/(kg·d)]. Drugs were injected intraperitoneally for two weeks. Two weeks later, the mice were sacrificed and the tumors were peeled off to measure tumor size and weight. The expression of apoptosis-related proteins HIPK2, P53, Bax, and Bcl-2 in tumor tissues was tested by immunohistochemistry.

RESULTS: Compared with the model control group, tumor size decreased by 48.41%, 61.04%, 63.75%, and 75.14% in the low-, medium-, high-dose verbascoside groups and the 5-FU group, respectively, and tumor weight decreased by 42.79%, 53.90%, 60.99%, and 66.19%. The relative expression levels of HIPK2 in tumor tissues were 4.83 ± 0.62 , 8.46 ± 0.99 , 11.90 ± 1.21 and 13.50 ± 0.94 , in the low-, medium-, high-dose verbascoside groups and the 5-FU group, respectively. The corresponding values were 14.59 ± 0.90 , 17.60 ± 1.40 , 23.10 ± 2.10 and 22.44 ± 2.05 for P53, 14.41 ± 0.38 , 15.84 ± 0.54 , 26.28 ± 0.55 and 26.34 ± 2.33 for Bax, and 14.08 ± 1.04 , 11.93 ± 0.93 , 7.48 ± 0.86 and 5.46 ± 0.67 for Bcl-2.

CONCLUSION: Verbascoside can inhibit the growth of human colorectal cancer xenografts in mice, up-regulate the expression of HIPK2, P53 and Bax, and down-regulate Bcl-2 expression. The inhibition of colorectal cancer by verbascoside was closely with the promotion of tumor cell apoptosis.

■背景资料

大肠癌是临床常见的恶性肿瘤, 发病率男性居于第3位, 女性居于第2位, 2011年死亡人数占所有癌症死亡人数的8%。中国大肠癌的发病率呈逐年上升趋势, 其上升速度远高于国际水平, 上海等沿海发达地区的发病率高居所有恶性肿瘤的第2位, 远高于内地其他城市, 且呈现逐年上升的趋势。

■同行评议者

侯凤刚, 副教授, 副主任医师, 上海中医药大学附属市中医院肿瘤科

■ 研发前沿

肉苁蓉提取物麦角甾苷具有调节免疫功能及抑制端粒酶活性,对肝癌、胃癌、肠癌、骨肉瘤等肿瘤生长有明显的抑制作用,可以通过促进淋巴细胞增殖,提高和调节机体的非特异性细胞免疫,进而增强机体的免疫功能。

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

Key Words: Verbascoside; Colorectal cancer; Nude mice; Cell apoptosis; Homeodomain-interacting protein kinase 2

Zhou LH, Hu Q, Chen XZ, Liu X, Sui H, Fu XL, Ren JL, Li Q. Verbascoside exerts therapeutic effects against colorectal cancer xenografts in nude mice *via* HIPK2-P53 pathway. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(2): 171-178 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/171.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i2.171>

摘要

目的: 研究肉苁蓉提取物麦角甾苷对人大肠癌裸鼠移植瘤模型肿瘤生长的作用, 及对人大肠癌细胞HIPK2-P53通路的影响, 探讨麦角甾苷抑制人大肠癌的作用机制。

方法: 通过腋下接种人结肠癌HCT-116细胞, 建立人大肠癌裸鼠移植瘤模型, 随机分为: 模型组(生理盐水)、麦角甾苷低[20 mg/(kg·d)]、中[40 mg/(kg·d)]、高[80 mg/(kg·d)]剂量组和5-氟尿嘧啶(5-fluorouracil, 5-FU)组[1 mg/(kg·d)], 经腹腔分别给药0.2 mL, 连续给药2 wk。2 wk后处死裸鼠, 分别检测裸鼠瘤体体积、瘤质量, 采用免疫组织化学法检测瘤组织中凋亡相关蛋白同源结构域相互作用蛋白激酶2(homeodomain-interacting protein kinase 2, HIPK2)、P53、Bax和Bcl-2的表达情况。

结果: 麦角甾苷低、中、高剂量及5-FU对裸鼠瘤体大小抑制率分别为: 48.41%、61.04%、63.75%和75.14%, 瘤体质量抑制率分别为: 42.79%、53.90%、60.99%、66.19%。免疫组织化学结果显示, 裸鼠大肠癌肿瘤组织中麦角甾苷低、中、高剂量及5-FU组HIPK2的表达量分别为: 4.83 ± 0.62 、 8.46 ± 0.99 、 11.90 ± 1.21 、 13.50 ± 0.94 ; P53的表达量分别为: 14.59 ± 0.90 、 17.60 ± 1.40 、 23.10 ± 2.10 、 22.44 ± 2.05 ; Bax表达量分别为 14.41 ± 0.38 、 15.84 ± 0.54 、 26.28 ± 0.55 、 26.34 ± 2.33 ; Bcl-2的表达量分别为 14.08 ± 1.04 、 11.93 ± 0.93 、 7.48 ± 0.86 、 5.46 ± 0.67 。

结论: 麦角甾苷能够抑制人大肠癌裸鼠移植瘤生长, 上调凋亡相关蛋白HIPK2、P53、Bax的表达, 下调Bcl-2表达, 其抑制大肠癌的作用与促进肿瘤细胞凋亡密切相关。

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 麦角甾苷; 大肠癌; 裸鼠; 细胞凋亡; 同源结构域相互作用蛋白激酶2

核心提示: 肉苁蓉提取物麦角甾苷能够抑制人大肠癌裸鼠移植瘤生长, 上调凋亡相关蛋白同源结构域相互作用蛋白激酶2(homeodomain-interacting protein kinase 2)、P53、Bax的表达, 下调Bcl-2表达, 其抑制大肠癌的作用与促进肿瘤细胞凋亡密切相关。

周利红, 胡强, 陈星竹, 刘宣, 隋华, 付晓伶, 任建琳, 李琦. 麦角甾苷调节HIPK2-P53通路对人大肠癌裸鼠移植瘤的治疗作用. *世界华人消化杂志* 2014; 22(2): 171-178 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/171.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i2.171>

0 引言

大肠癌(colorectal cancer)是全球范围内常见的恶性肿瘤之一, 根据Global Cancer Statistics 2011最新数据显示, 大肠癌发病率居于男性癌症患者的第3位, 女性位于第2位, 2011年死亡人数占有所有癌症死亡人数的8%, 为癌症中第4大常见致死恶性肿瘤^[1]。在我国, 大肠癌的发病率呈逐年上升趋势, 其上升速度远高于国际水平^[2], 平均发病率居于所有恶性肿瘤第5位, 上海等沿海发达地区的发病率高居所有恶性肿瘤的第2位^[3], 远高于内地其他城市, 且呈现逐年上升的趋势。

近年研究发现, 扶正中药肉苁蓉具有明显的抗肿瘤作用, 其主要活性成分麦角甾苷(verbascoside, Verb)具有调节免疫功能及抑制端粒酶活性^[4-6], 对肿瘤生长有明显的抑制作用, 但其作用机制尚不清楚。本研究通过裸鼠动物实验, 研究肉苁蓉活性成分麦角甾苷对人大肠癌裸鼠移植瘤体生长及凋亡相关蛋白同源结构域相互作用蛋白激酶2(homeodomain-interacting protein kinase 2, HIPK2)、P53、Bax和Bcl-2表达的影响, 并探讨其抗大肠癌的作用机制, 为扶正中药用于临床肿瘤治疗提供理论指导和实验依据。

1 材料和方法

1.1 材料 ♂ Balb/c裸小鼠30只, 4-6周龄, 体重 18 ± 2 g, 购自上海西普尔-必凯实验有限公司[生产许可证号码: SCXK(沪)2008-0016], 饲养于上海中医药大学附属普陀医院SPF级动物实验室[动物实验室许可证号码: SYXK(沪)2005-0008]。饲养条件为自由摄食饮水、通风、相对湿度50%-65%、22℃-24℃、12 h光照条件的SPF级动物室内常规饲养。动物

饲养符合动物伦理委员会相关规定。人结肠癌HCT-116细胞(购自中国科学院上海细胞库), 细胞培养于含10%胎牛血清的RPMI 1640培养基, 置于5%CO₂、37℃及饱和湿度的培养箱中培养。Verb, 成都瑞芬思生物科技有限公司; 5-氟尿嘧啶(5-fluorouracil, 5-FU), 上海旭东海普药业有限公司; 即用型快捷免疫组织化学MaxVision试剂盒、柠檬酸抗原修复缓冲液、3,3'-二氨基联苯胺四盐酸盐(DAB)(福州迈新生物科技有限公司); 2.5%戊巴比妥钠(上海菲达工贸有限公司); RPMI 1640培养基干粉、胎牛血清(Gibco公司); 苏木素精、冰乙酸(上海凌峰化学试剂有限公司); CO₂培养箱(英国RS Biotech公司, GAL-AXYS); 相差倒置显微镜(日本OLMYPUS公司, CKX41/U-RFLT50); 动物造模手术器材(苏州六六视觉科技公司); 转轮式病理切片机(德国LEICA公司, UC6); 病理组织包埋机、包埋冷冻台(常州中威电子仪器厂); 病理染色机(德国LEICA公司, ST5010); 高清晰度彩色医学图文分析系统(武汉千屏影像技术有限公司)电热恒温鼓风干燥箱、隔水式恒温培养箱(上海精宏实验设备有限公司)。

1.2 方法

1.2.1 人结肠癌HCT-116细胞培养: 人结肠癌HCT-116细胞培养于10%胎牛血清的RPMI 1640培养基中, 放置于5%CO₂、37℃及饱和湿度的培养箱培养, 待细胞处于对数生长期时, 用于后续实验。

1.2.2 人大肠癌裸鼠移植瘤模型的建立: 取对数生长期的人肠癌HCT-116细胞, 0.25%的胰蛋白酶消化, 以0.01 mol/L PBS稀释成 1×10^7 cell/mL单细胞悬液。取4-6周龄、18-20 g Balb/c裸鼠3只。常规消毒裸鼠近右腋侧背部皮肤, 用1 mL注射器吸取人肠癌HCT-116单细胞悬液, 按0.2 mL/只(2×10^6 cell), 接种到裸鼠右前肢腋部皮下后, 用乙醇棉球压迫针孔以防细胞流出, SPF条件下常规饲养。2 wk左右, 当裸鼠皮下肿瘤长至50-100 mm³时, 选取生长状态佳瘤体无溃破的裸鼠作为供瘤鼠, 脱颈处死, 无菌条件下剥离瘤体。以生理盐水洗净血污, 去除坏死组织和纤维组织, 取肿瘤边缘新鲜组织切成1 mm³大小, 将瘤块接种于裸鼠右前肢腋部皮下, 以此法传代3次。3代后, 取4-6周龄、18-20 g Balb/c裸鼠30只。选取生长状态佳、无溃破的瘤体, 接种于裸鼠右前肢腋部皮下, 常规饲养, 待裸鼠皮下肿瘤生长到50-100 mm³时, 随机分组并给药。

1.2.3 裸鼠分组及给药: 裸鼠接种皮下瘤后, 当肿瘤生长到50-100 mm³时, 随机分为5组: 模型组、麦角甾苷低、中、高剂量组、5-FU组, 每组6只。各组裸鼠分别经腹腔给予0.2 mL/d生理盐水, 20、40、80 mg/(kg·d)麦角甾苷各0.2 mL/d, 1 mg/(kg·d) 5-FU 0.2 mL, 连续给药2 wk。

1.2.4 肿瘤抑制率的计算: 分别在给药的第1、4、7、10、14天测量肿瘤长、短径(分别用a、b表示), 计算肿瘤体积(TV = tumor volume) = $1/2 \times a \times b^2$, 描绘肿瘤生长曲线, 计算肿瘤体积抑制率: 肿瘤体积抑制率% = $(1 - \text{实验组平均肿瘤体积} / \text{模型组平均肿瘤体积}) \times 100\%$ 。在末次给药后脱颈处死裸鼠, 剥离瘤体, 剔除结缔组织, 称瘤体质量, 计算瘤质量抑制率: 瘤质量抑制率% = $(1 - \text{实验组肿瘤平均质量} / \text{模型组肿瘤平均质量}) \times 100\%$ 。

1.2.5 SP免疫组织化学染色: 将上述取出的瘤体用40 g/L的甲醛溶液固定, 石蜡包埋, 4 μm厚连续切片, 二甲苯脱蜡, 梯度乙醇脱水。将切片依次经内源性过氧化物酶清除、抗原修复、正常血清封闭、抗体结合、DAB染色、蒸馏水洗涤, 再经苏木素衬染, 烟酸乙醇分化, 稀氨水蓝化。递增梯度乙醇脱水, 二甲苯透明, 常规树脂封片。所用一抗为1:200稀释的小鼠抗人HIPK2、P53、Bax、Bcl-2, 二抗为1:200生物素标记二抗, 显色时加入1:200辣根酶标记链霉卵白素, 3种试剂均以磷酸盐缓冲液稀释。

1.2.6 阳性表达率结果判读: 光镜下观察切片, HIPK2、P53、Bax、Bcl-2四种蛋白的阳性反应均为棕黄色颗粒染色, 表达强时为深棕色染色。其中HIPK2、P53阳性表达定位于细胞核, Bax、Bcl-2阳性表达定位于细胞浆, 少数同时可有胞核表达。运用高清晰度彩色病理图文分析系统对免疫组织化学结果进行判定, 每张切片在400倍下随机选取5个视野, 对测定视野内棕黄色阳性信号进行图像分析, 计算平均阳性表达率, 取其均值作为该切片测量结果。

统计学处理 所有数据整理后, 应用SPSS18.0统计软件进行统计学处理。计量资料用mean±SD表示, 若服从正态性和方差齐性分布, 采用单因素方差分析(One-Way ANOVA)进行统计推断, 组间多重性比较用LSD检验, 不服从正态性和方差齐性分布, 采用Welch检验, 组间多重性比较用Dunnett's T3检验。等级资料用非参数检验(Wilcoxon秩和检验)。检验标准 $\alpha = 0.05$, $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

■ 相关报道

意大利里贾纳埃伦娜癌症研究所D'Orazi研究发现, HIPK2与p53、PML3共同定位于核小体内, 并磷酸化p53的46位丝氨酸(Ser46)而促进肿瘤细胞凋亡。Hofmann等进一步利用紫外线(UV)照射活化HIPK2, 使p53的Ser46磷酸化, 促进CREB结合蛋白导致的p53的382位赖氨酸(Lys382)乙酰化, 加强p53促进肿瘤细胞凋亡的功能活性。

■ 创新盘点

本研究通过建立裸鼠人大肠癌移植瘤模型,采用扶正中药肉苁蓉的有效活性成分麦角甾苷进行治疗,从体内观察麦角甾苷对人大肠癌的抑制作用及其对凋亡相关蛋白表达的影响。根据裸鼠瘤体生长曲线,说明麦角甾苷对动物瘤体的抑制作用比较明显,并且呈现剂量依赖性,证实麦角甾苷在体内能够抑制大肠癌肿瘤的生长。

表 1 各组肿瘤生长曲线及瘤体抑制率($n = 6$, mean \pm SD)

分组	治疗后肿瘤体积 (mm ³)	抑制率 (%)
模型组	353.44 \pm 124.75	—
20 mg/(kg · d) 麦角甾苷组	182.37 \pm 54.50	48.41
40 mg/(kg · d) 麦角甾苷组	137.72 \pm 37.51 ^a	61.04
80 mg/(kg · d) 麦角甾苷组	128.14 \pm 40.16 ^a	63.75
1 mg/(kg · d) 5-FU组	87.90 \pm 62.04 ^b	75.14

^a $P < 0.05$, ^b $P < 0.01$ vs 模型组。5-FU: 5-氟尿嘧啶。

2 结果

2.1 麦角甾苷对人大肠癌裸鼠移植瘤模型肿瘤体积的影响 分别在给药第1、4、7、10、14天测量瘤体长径(a)、短径(b), 计算瘤体体积TV, 描绘瘤体生长曲线, 计算瘤体抑制率。治疗前模型组、麦角甾苷低[20 mg/(kg · d)]、中[40 mg/(kg · d)]、高[80 mg/(kg · d)]剂量组、5-FU[1 mg/(kg · d)]组, 各组瘤体体积无统计学差异($P > 0.05$), 随着给药时间的延长, 麦角甾苷低、中、高剂量组及5-FU组均表现出不同的抑瘤效果, 肿瘤体积分别为353.44 mm³ \pm 124.75 mm³、182.37 mm³ \pm 54.50 mm³、137.72 mm³ \pm 37.51 mm³、128.14 mm³ \pm 40.16 mm³、87.90 mm³ \pm 62.04 mm³, 且除麦角甾苷低剂量组外, 中、高剂量组及5-FU组相对于模型组均有统计学意义($P < 0.05$)。结果显示, 治疗后麦角甾苷低、中、高剂量组及5-FU组的瘤体大小(体积)抑制率分别为48.41%、61.04%、63.75%、75.14%(表1, 图1, 2), 说明麦角甾苷在体内能够抑制人大肠癌裸鼠移植瘤的生长, 并且呈现剂量的依赖性。

2.2 麦角甾苷对人大肠癌裸鼠移植瘤模型瘤重的影响 给药2 wk后, 剥离瘤体, 称质量, 计算瘤质量抑制率, 结果如表2所示。经过麦角甾苷或5-FU治疗2 wk后, 各组瘤重相对于模型组瘤体质量明显较小, 模型组、麦角甾苷低、中、高剂量组、5-FU组的瘤体质量分别是0.423 g \pm 0.150 g、0.242 g \pm 0.135 g、0.195 g \pm 0.057 g、0.165 g \pm 0.065 g、0.143 g \pm 0.067 g, 与模型组比较, 麦角甾苷低、中剂量虽有抑瘤作用, 但差异无统计学意义($P > 0.05$), 而麦角甾苷高剂量组及5-FU组与模型组比较差异明显($P < 0.05$)。各组瘤质量抑制率分别是42.79%、53.90%、60.99%、66.19%(表2, 图3, 4)。说明麦角甾苷对裸鼠肿瘤质量有明显的抑制作用。

2.3 麦角甾苷对人大肠癌裸鼠移植瘤模型肿瘤

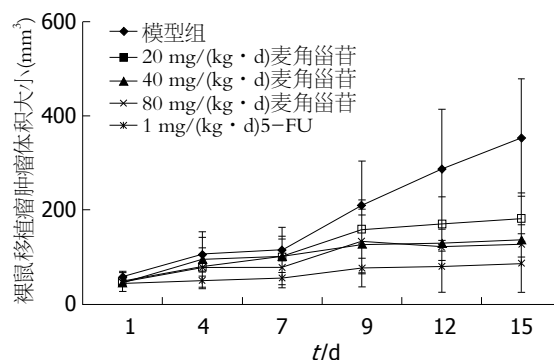
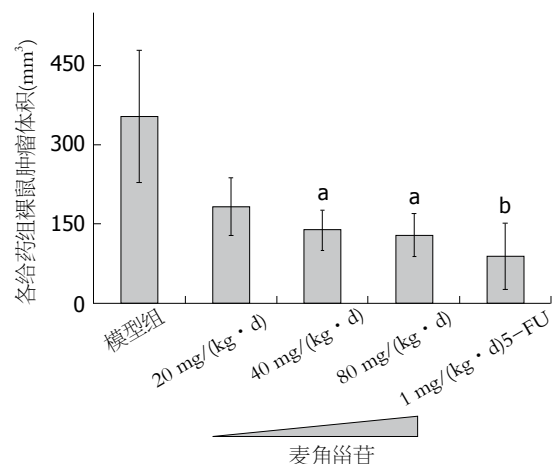


图 1 麦角甾苷治疗前后各组裸鼠瘤体生长曲线。5-FU: 5-氟尿嘧啶。

图 2 麦角甾苷治疗前后各组裸鼠瘤体的大小。* $P < 0.05$, ^b $P < 0.01$ vs 模型组。5-FU: 5-氟尿嘧啶。

组织中凋亡相关蛋白HIPK2、P53、Bax、Bcl-2表达的影响 免疫组织化学结果显示, 模型组、麦角甾苷低、中、高剂量组、5-FU组HIPK2表达为3.23 \pm 0.61、4.83 \pm 0.62、8.46 \pm 0.99、11.90 \pm 1.21、13.50 \pm 0.94, 麦角甾苷中、高剂量及5-FU组表达与模型组相比表达上调, 且有统计学意义($P < 0.05$), 而麦角甾苷低剂量组与模型组相比表达略有上调, 但差异无统计学意义($P = 0.126$)。在各组瘤体组织中P53表达分别为11.70 \pm 2.08、14.59 \pm 0.90、17.60 \pm 1.40、23.10 \pm 2.10、22.44 \pm 2.05, 麦角甾苷高剂量及5-FU组表达与模型组相比表达上调, 且差异有统计学意义($P < 0.05$), 低、中剂量组虽表达也略有上调, 但差异无统计学意义($P > 0.05$)。Bax表达在模型组、麦角甾苷低、中、高剂量组、5-FU组分别为9.82 \pm 0.55、14.41 \pm 0.38、15.84 \pm 0.54、26.28 \pm 0.55、26.34 \pm 2.33, 与模型组相比, 麦角甾苷低、中、高剂量及5-FU表达明显上调, 且差异有统计学意义($P < 0.05$)。Bcl-2表达在模型组、麦角甾苷低、中、高剂量组、5-FU组分

表 2 给药后各组裸鼠瘤重及肿瘤抑制率($n=6$, mean \pm SD)

分组	瘤质量(g)	抑制率(%)
模型组	0.423 \pm 0.150	—
20 mg/(kg \cdot d)麦角甾苷组	0.242 \pm 0.135	42.79
40 mg/(kg \cdot d)麦角甾苷组	0.195 \pm 0.057	53.90
80 mg/(kg \cdot d)麦角甾苷组	0.165 \pm 0.065 ^a	60.99
1 mg/(kg \cdot d) 5-FU组	0.143 \pm 0.067 ^a	66.19

^a $P<0.05$ vs 模型组. 5-FU: 5-氟尿嘧啶.

别为 17.43 ± 1.50 、 14.08 ± 1.04 、 11.93 ± 0.93 、 7.48 ± 0.86 、 5.46 ± 0.67 , 与模型组相比麦角甾苷高剂量及5-FU表达明显下调, 且差异有统计学意义($P<0.05$), 低、中剂量组虽表达也略有下调, 但差异无统计学意义($P>0.05$)(表3, 图5).

3 讨论

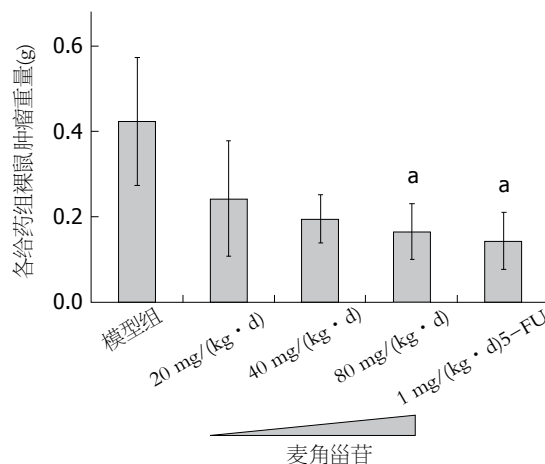
随着城镇化进程的发展, 人民生活水平得到很大的提高, 饮食结构也随之发生改变, 大肠癌, 已经成为严重威胁居民身体健康的重大疾病^[7-9]. 目前大肠癌治疗的主要手段是手术切除, 及手术后的放化疗, 但手术后五年生存还相当低, 不能从根本上提高肠癌患者的术后生存率^[10,11]. 大肠癌在体内的生长过程本身就是人体正气被癌毒不断耗损的过程. 临床上常用扶正培本的中药^[12-14], 可以提高患者机体的免疫能力^[15], 通过多靶点、多环节不同程度地抑制肿瘤的发生、发展与转移.

肉苁蓉是临床上常用的扶正固本类中药之一, 其味甘、咸而性温, 入肾、大肠经, 具滋肾肝精血, 润肠胃结燥之效. 《本草正义》记载其“主症瘕者, 咸能软坚, 而入血分, 且补益阴精, 温养阳气, 斯气血流利而否塞通矣”. 中医典籍指出, 肉苁蓉以其甘温入肾, 补养精血; 滋阴以通阳, 阴阳双补; 咸而能软能下, 软坚散结, 润肠通便. 临床应用肉苁蓉, 一般取其双补阴阳和润肠通便, 且以咸能软坚散结. 近年来, 随着扶正固本类中药在肿瘤治疗中的应用越来越多, 肉苁蓉以“补肾精血”、“归经大肠”及“味咸软坚”, 成为中医药“扶正抗癌”的重要药物. 麦角甾苷是肉苁蓉最主要的活性成分之一. 研究表明, 麦角甾苷可以通过促进淋巴细胞增殖, 提高和调节机体的非特异性细胞免疫, 进而增强机体的免疫功能^[4], 在抗炎症特别是肠炎方面具有较好的作用^[16,17], 但其在抗肿瘤乃至大肠癌方面的研究未见报道.

模型组

20 mg/(kg \cdot d)麦角甾苷40 mg/(kg \cdot d)麦角甾苷80 mg/(kg \cdot d)麦角甾苷1 mg/(kg \cdot d)5-FU

图 3 给药后各组裸鼠瘤体大小. 5-FU: 5-氟尿嘧啶.

图 4 麦角甾苷治疗前后各组裸鼠瘤体的质量情况. ^a $P<0.05$ vs 模型组. 5-FU: 5-氟尿嘧啶.

细胞凋亡是机体受到体内外生理或某些病理信号刺激时, 在多种基因调控下细胞自我毁灭的过程^[18]. 研究表明, HIPK2可以通过多种途径参与细胞凋亡^[19-21]. 2002年, 意大利里贾纳埃伦娜癌症研究所D'Orazi等^[22]研究发现, HIPK2与p53、PML3共同定位于核小体内, 并磷酸化p53的46位丝氨酸(Ser46)而促进肿瘤细胞凋亡. Hofmann等^[23]进一步利用紫外线(UV)照射活化HIPK2, 使p53的Ser46磷酸化, 促进cAMP应答元件结合蛋白导致的p53的382位赖氨酸(Lys382)乙酰化, 加强p53促进肿瘤细胞凋亡的功能活性, 而反义寡核苷酸阻断HIPK2时可以削弱UV诱发的凋亡. Wang等^[24]研究发现, HIPK2可通过对p53抑制蛋白MDM2的修饰或胞内移位而降低MDM2蛋白水平, 增加p53转录活性. Di Stefano等^[25]研究发现, HIPK2能阻断MDM2对p53的抑制作用而使p53的活性恢复.

细胞内 β -catenin表达水平是Wnt/ β -catenin信号级联和Wnt靶基因激活的中心环节, 细胞浆内 β -catenin的积聚则有助于肿瘤的发生发展. Wnt/ β -catenin信号通路的激活是由该途径

■应用要点

通过研究肉苁蓉提取物麦角甾苷对人大肠癌裸鼠移植瘤瘤体生长及凋亡相关蛋白HIPK2、P53、Bax和Bcl-2表达的影响, 探讨麦角甾苷抗大肠癌的作用机制, 为扶正中药在临床上用于大肠癌治疗提供理论指导和实验依据.

■同行评价

本文具有有较好的科学性、创新性和可读性。

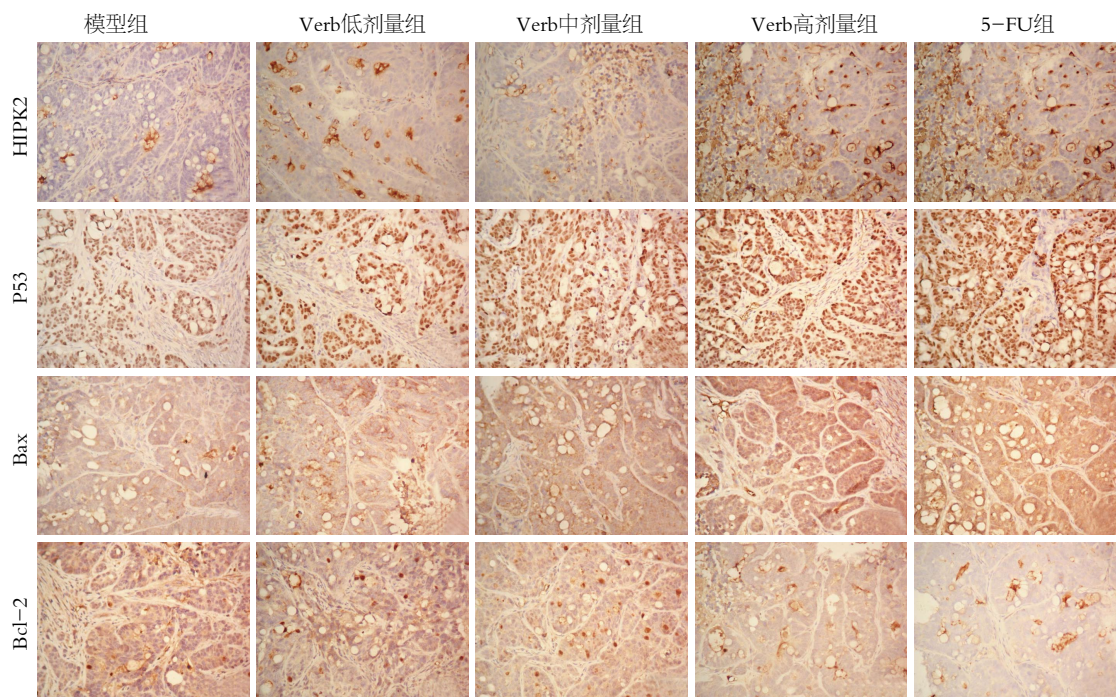


图5 麦角甾苷对人结肠癌裸鼠移植瘤模型组织中HIPK2、P53、Bax、Bcl-2表达的影响($\times 200$)。5-FU: 5-氟尿嘧啶。

表3 麦角甾苷对人结肠癌裸鼠移植瘤模型组织中HIPK2、P53、Bax、Bcl-2表达的影响($n = 6$, mean \pm SD)

分组	裸鼠肿瘤组织蛋白相对表达量			
	HIPK2	P53	Bax	Bcl-2
模型组	3.23 \pm 0.61	11.70 \pm 2.08	9.82 \pm 0.55	17.43 \pm 1.50
低剂量组	4.83 \pm 0.62	14.59 \pm 0.90	14.41 \pm 0.38 ^a	14.08 \pm 1.04
中剂量组	8.46 \pm 0.99 ^a	17.60 \pm 1.40	15.84 \pm 0.54 ^a	11.93 \pm 0.93
高剂量组	11.90 \pm 1.21 ^b	23.10 \pm 2.10 ^a	26.28 \pm 0.55 ^b	7.48 \pm 0.86 ^a
5-FU组	13.50 \pm 0.94 ^b	22.44 \pm 2.05 ^a	26.34 \pm 2.33 ^b	5.46 \pm 0.67 ^b

^a $P < 0.05$, ^b $P < 0.01$ vs 模型组。5-FU: 5-氟尿嘧啶。

任何一个信号分子异常而致 β -catenin在胞质中累积, 继而进入核内激活T细胞因子4(T cell factor 4, TCF-4)/LEF转录因子, 启动下游靶基因(如cyclinD1、成纤维细胞生长因子18、表皮生长因子受体等)转录^[26-28]。Kim等^[29]发现抑制HIPK2能明显增加 β -catenin的稳定性和导致细胞核内 β -catenin的积聚, 但是Lee等^[30]在果蝇的研究中发现, HIPK家族特别是HIPK2是Wnt信号通路的正调节因子, HIPK以激酶依赖的方式增强TCF/Arm介导的基因表达, 通过 β -catenin/Arm的稳定作用和靶基因表达的刺激作用激活Wnt信号。激活转录因子TCF-4/LEF是细胞核内重要的转录因子, Wei等^[31]研究结果显示, HIPK2过表达能够抑制LEF1/ β -catenin介导的Cyclin D1的转录表达, 但其抑制作用与其羧基端的YH域的功能

密切相关。Puca等^[32]利用HIPK2可抑制 β -catenin转录活性, 采用荧光素酶活性检测VEGF报告构件, 研究了HIPK2的过表达能否下调VEGF的水平(β -catenin的一种靶基因)以及 β -catenin在这种调节中的作用。

本研究通过建立裸鼠人大肠癌移植瘤模型, 采用扶正中药肉苁蓉的有效活性成分麦角甾苷进行治疗, 从体内观察麦角甾苷对人大肠癌的抑制作用及其对凋亡相关蛋白表达的影响。根据裸鼠瘤体生长曲线, 说明麦角甾苷对动物瘤体的抑制作用比较明显, 并且呈现剂量依赖性, 证实麦角甾苷在体内能够抑制大肠癌肿瘤的生长。同时, 我们对瘤体组织进行免疫组织化学法检测各组裸鼠瘤体组织中HIPK2、P53及凋亡相关因子Bax、Bcl-2的蛋白表达。结果显示, 随

着麦角甾苷浓度的增加, 瘤组织中促凋亡基因 *HIPK2*、*p53*、*Bax* 的表达明显增加, 而抑制凋亡基因 *Bcl-2* 的表达降低, 说明麦角甾苷能够提高裸鼠体内凋亡相关基因的蛋白表达, 促进大肠癌细胞凋亡, 从而发挥其抗肿瘤的作用。

4 参考文献

- Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011; 61: 69-90 [PMID: 21296855 DOI: 10.3322/caac.20107]
- 刘国伟, 蔡全才. 大肠癌筛查现状及早期诊断进展. *现代肿瘤医学* 2009; 17: 770-774
- 上海市疾病预防控制中心. 2009年上海市恶性肿瘤发病率. *上海预防医学* 2013; 25: 2
- 张洪泉, 翁晓静, 陈莉莉, 李心. 管花肉苁蓉麦角甾苷对衰老小鼠端粒酶活性和免疫功能的影响. *中国药理学与毒理学杂志* 2008; 22: 270-273
- 张炜煜, 朴熙绪, 金海燕, 李成浩, 金爱花, 韩红梅. 草苁蓉乙醇提取物对大鼠非酒精性脂肪性肝病的保护作用及机制. *世界华人消化杂志* 2012; 20: 3087-3094
- 朴熙绪, 黄红果, 朴东明. 草苁蓉乙醇提取物对二甲亚硝胺诱导大鼠肝纤维化的治疗作用. *世界华人消化杂志* 2005; 13: 2205-2209
- Siegel R, Ward E, Brawley O, Jemal A. Cancer statistics, 2011: the impact of eliminating socioeconomic and racial disparities on premature cancer deaths. *CA Cancer J Clin* 2011; 61: 212-236 [PMID: 21685461 DOI: 10.3322/caac.20121]
- 郑荣寿, 张思维, 吴良有, 李光琳, 赵平, 赫捷, 陈万青. 中国肿瘤登记地区2008年恶性肿瘤发病和死亡分析. *中国肿瘤* 2012; 21: 1-12
- Mäkelä JT, Kiviniemi H. Surgical treatment of colorectal cancer in patients aged over 80 years. *Int J Colorectal Dis* 2012; 27: 1055-1060 [PMID: 22322532 DOI: 10.1007/s00384-012-1427-5]
- Yiu HY, Whittemore AS, Shibata A. Increasing colorectal cancer incidence rates in Japan. *Int J Cancer* 2004; 109: 777-781 [PMID: 14999789]
- Hagggar FA, Boushey RP. Colorectal cancer epidemiology: incidence, mortality, survival, and risk factors. *Clin Colon Rectal Surg* 2009; 22: 191-197 [PMID: 21037809 DOI: 10.1055/s-0029-1242458]
- 吴皓, 林洪生, 裴迎霞, 祁鑫, 吕诚, 赵林华, 肖诚, 吕爱平. 人参皂甙Rg3对荷瘤及环磷酰胺化疗小鼠黏膜免疫力影响. *中国肿瘤* 2006; 15: 369-371
- 曹月娇, 包素珍, 翟海龙. 扶正固本类药物抗肿瘤转移作用机制的研究进展. *浙江中医杂志* 2010; 45: 150-151
- 曹敏, 余世锋. 扶正法治疗肿瘤思维辨析. *长春中医药大学学报* 2011; 27: 557-558
- 张剑军, 刘鲁明. 扶正中药治疗恶性肿瘤患者正气虚弱的免疫学机理. *中医药临床杂志* 2006; 18: 417-419
- Speranza L, Franceschelli S, Pesce M, Reale M, Menghini L, Vinciguerra I, De Lutiis MA, Felaco M, Grilli A. Antiinflammatory effects in THP-1 cells treated with verbascoside. *Phytother Res* 2010; 24: 1398-1404 [PMID: 20812283 DOI: 10.1002/ptr.3173]
- Mazzon E, Esposito E, Di Paola R, Riccardi L, Caminiti R, Dal Toso R, Pressi G, Cuzzocrea S. Effects of verbascoside biotechnologically produced by *Syringa vulgaris* plant cell cultures in a rodent model of colitis. *Naunyn Schmiedeberg Arch Pharmacol* 2009; 380: 79-94 [PMID: 19242677 DOI: 10.1007/s00210-009-0400-5]
- Schultz DR, Harrington WJ. Apoptosis: programmed cell death at a molecular level. *Semin Arthritis Rheum* 2003; 32: 345-369 [PMID: 12833244]
- Puca R, Nardinocchi L, Sacchi A, Rechavi G, Givol D, D'Orazi G. HIPK2 modulates p53 activity towards pro-apoptotic transcription. *Mol Cancer* 2009; 8: 85 [PMID: 19828042 DOI: 10.1186/1476-4598-8-85]
- Nardinocchi L, Puca R, Givol D, D'Orazi G. Counteracting MDM2-induced HIPK2 downregulation restores HIPK2/p53 apoptotic signaling in cancer cells. *FEBS Lett* 2010; 584: 4253-4258 [PMID: 20849851 DOI: 10.1016/j.febslet.2010.09.018]
- Crone J, Glas C, Schultheiss K, Moehlenbrink J, Kriehoff-Henning E, Hofmann TG. Zyxin is a critical regulator of the apoptotic HIPK2-p53 signaling axis. *Cancer Res* 2011; 71: 2350-2359 [PMID: 21248071 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-10-3486]
- D'Orazi G, Cecchinelli B, Bruno T, Manni I, Higashimoto Y, Saito S, Gostissa M, Coen S, Marchetti A, Del Sal G, Piaggio G, Fanciulli M, Appella E, Soddu S. Homeodomain-interacting protein kinase-2 phosphorylates p53 at Ser 46 and mediates apoptosis. *Nat Cell Biol* 2002; 4: 11-19 [PMID: 11780126]
- Hofmann TG, Möller A, Sirma H, Zentgraf H, Taya Y, Dröge W, Will H, Schmitz ML. Regulation of p53 activity by its interaction with homeodomain-interacting protein kinase-2. *Nat Cell Biol* 2002; 4: 1-10 [PMID: 11740489]
- Wang Y, Hofmann TG, Runkel L, Haaf T, Schaller H, Debatin K, Hug H. Isolation and characterization of cDNAs for the protein kinase HIPK2. *Biochim Biophys Acta* 2001; 1518: 168-172 [PMID: 11267674]
- Di Stefano V, Blandino G, Sacchi A, Soddu S, D'Orazi G. HIPK2 neutralizes MDM2 inhibition rescuing p53 transcriptional activity and apoptotic function. *Oncogene* 2004; 23: 5185-5192 [PMID: 15122315]
- Tetsu O, McCormick F. Beta-catenin regulates expression of cyclin D1 in colon carcinoma cells. *Nature* 1999; 398: 422-426 [PMID: 10201372]
- Shimokawa T, Furukawa Y, Sakai M, Li M, Miwa N, Lin YM, Nakamura Y. Involvement of the FGF18 gene in colorectal carcinogenesis, as a novel downstream target of the beta-catenin/T-cell factor complex. *Cancer Res* 2003; 63: 6116-6120 [PMID: 14559787]
- Tan X, Apte U, Micsenyi A, Kotsagrelis E, Luo JH, Ranganathan S, Monga DK, Bell A, Michalopoulos GK, Monga SP. Epidermal growth factor receptor: a novel target of the Wnt/beta-catenin pathway in liver. *Gastroenterology* 2005; 129: 285-302 [PMID: 16012954]
- Kim EA, Kim JE, Sung KS, Choi DW, Lee BJ, Choi CY. Homeodomain-interacting protein kinase 2 (HIPK2) targets beta-catenin for phosphorylation and proteasomal degradation. *Biochem Biophys Res Commun* 2010; 394: 966-971 [PMID: 20307497 DOI: 10.1016/j.bbrc.2010.03.099]
- Lee W, Swarup S, Chen J, Ishitani T, Verheyen EM. Homeodomain-interacting protein kinases (Hipks) promote Wnt/Wg signaling through stabilization of beta-catenin/Arm and stimulation of target gene expression. *Development* 2009; 136: 241-251 [PMID: 19088090 DOI: 10.1242/dev.025460]
- Wei G, Ku S, Ma GK, Saito S, Tang AA, Zhang J, Mao JH, Appella E, Balmain A, Huang EJ. HIPK2 represses beta-catenin-mediated transcription,

■同行评价

本文具有有较好的科学性、创新性和可读性。

epidermal stem cell expansion, and skin tumorigenesis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007; 104: 13040-13045 [PMID: 17666529]
32 Puca R, Nardinocchi L, D'Orazi G. Regulation of

vascular endothelial growth factor expression by homeodomain-interacting protein kinase-2. *J Exp Clin Cancer Res* 2008; 27: 22 [PMID: 18644116 DOI: 10.1186/1756-9966-27-22]

编辑 田滢 电编 闫晋利



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》出版流程

本刊讯 《世界华人消化杂志》[ISSN 1009-3079 (print), ISSN 2219-2859 (online), DOI: 10.11569]是一份同行评议性和开放获取(open access, OA)的旬刊, 每月8、18、28号按时出版. 具体出版流程介绍如下:

第一步 作者提交稿件: 作者在线提交稿件(<http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx>), 提交稿件中出现问题可以发送E-mail至submission@wjgnet.com咨询, 编务将在1个工作日内回复.

第二步 审稿: 送审编辑对所有来稿进行课题查新, 并进行学术不端检测, 对不能通过预审的稿件直接退稿, 通过预审的稿件送交同行评议专家进行评议. 编辑部主任每周一组织定稿会, 评估审稿人意见, 对评审意见较高, 文章达到本刊发表要求的稿件送交总编辑签发拟接受, 对不能达到本刊发表要求的稿件退稿.

第三步 编辑、修改稿件: 科学编辑严格根据编辑规范要求编辑文章, 包括全文格式、题目、摘要、图表科学性和参考文献; 同时给出退修意见送作者修改. 作者修改稿件中遇到问题可以发送E-mail至责任科学编辑, 责任科学编辑在1个工作日内回复. 为保证文章审稿意见公平公正, 本刊对每一篇文章均增加该篇文章的同行评议者和同行评论, 同时配有背景资料、研发前沿、相关报道、创新盘点、应用要点和名词解释, 供非专业人士阅读了解该领域的最新科研成果.

第四步 录用稿件: 作者将稿件修回后, 编辑部主任组织第2次定稿会, 评估作者修回稿件质量. 对修改不合格的稿件通知作者重修或退稿, 对修改合格的稿件送总编辑终审, 合格后发正式录用通知. 稿件正式录用后, 编务通知作者缴纳出版费, 出版费缴纳后编辑部安排生产, 并挂号将缴费发票寄出.

第五步 排版制作: 电子编辑对稿件基本情况进行审核, 核对无误后, 进行稿件排版及校对、图片制作及参考文献核对. 彩色图片保证放大400%依然清晰; 中文参考文献查找全文, 核对作者、题目、期刊名、卷期及页码, 英文参考文献根据本杂志社自主研发的“参考文献检测系统”进行检测, 确保作者、题目、期刊名、卷期及页码准确无误. 排版完成后, 电子编辑进行黑马校对, 消灭错别字及语句错误.

第六步 组版: 本期责任电子编辑负责组版, 对每篇稿件图片校对及进行质量控制, 校对封面、目次、正文页码和书眉, 修改作者的意见, 电子编辑进行三校. 责任科学编辑制作整期中英文摘要, 并将英文摘要送交英文编辑进一步润色. 责任电子编辑再将整期进行二次黑马校对. 责任科学编辑审读本期的内容包括封面、目次、正文、表格和图片, 并负责核对作者、语言编辑和语言审校编辑的清样, 负责本期科学新闻稿的编辑.

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

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

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

ChREBP及其靶基因*PNPLA3*在非酒精性脂肪性肝病发病中的作用

季玲, 李昌平

季玲, 李昌平, 四川省泸州医学院附属医院消化内科 四川省泸州市 646000

季玲, 主要从事消化系统疾病的研究。

作者贡献分布: 本文由季玲综述; 李昌平选题和审校。

通讯作者: 李昌平, 教授, 646000, 四川省泸州市太平街25号, 泸州医学院附属医院消化内科. 506854209@qq.com

电话: 0830-3161276

收稿日期: 2013-11-05 修回日期: 2013-11-19

接受日期: 2013-11-29 在线出版日期: 2014-01-18

Role of ChREBP and its target gene *PNPLA3* in pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease

Ling Ji, Chang-Ping Li

Ling Ji, Chang-Ping Li, Department of Gastroenterology, the Affiliated Hospital of Luzhou Medical College, Luzhou 646000, Sichuan Province, China

Correspondence to: Chang-Ping Li, Professor, Department of Gastroenterology, the Affiliated Hospital of Luzhou Medical College, 25 Taiping Street, Luzhou 646000, Sichuan Province, China. 506854209@qq.com

Received: 2013-11-05 Revised: 2013-11-19

Accepted: 2013-11-29 Published online: 2014-01-18

Abstract

Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) is a clinical and pathological syndrome caused by excessive triglyceride accumulation in liver cells. Its hepatic histological changes are similar to those of alcoholic liver disease (ALD), but the patients do not have a history of heavy alcohol drinking. NAFLD includes nonalcoholic simple fatty liver (NASFL), nonalcoholic steatohepatitis (NASH) and nonalcoholic fatty hepatitis related to liver fibrosis and cirrhosis. At present, the detailed pathogenesis of NAFLD is unclear. Many studies have reported the relationship between ChREBP and its target gene *PNPLA3* and NAFLD occurrence. ChREBP and *PNPLA3* are associated with liver fat content and inflammation. This article reviews the role of ChREBP and its target gene *PNPLA3* in the pathogenesis of NAFLD, in order to provide a theoretical basis for further research of the occurrence and treatment of NAFLD.

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

Key Words: Nonalcoholic fatty liver disease; *ChREBP* gene; *PNPLA3* gene; Insulin resistance

Ji L, Li CP. Role of ChREBP and its target gene *PNPLA3* in pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(2): 179-183 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/179.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v22.i2.179>

摘要

非酒精性脂肪性肝病(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)是肝细胞内大量甘油三酯聚集而引起的临床病理综合征, 肝的组织学改变与酒精性肝病(alcoholic liver disease, ALD)相似, 但无过量饮酒史. NAFLD包括非酒精性单纯性脂肪肝、非酒精性脂肪性肝炎(nonalcoholic steatohepatitis, NASH)、NASH相关肝纤维化和肝硬化. 目前其详细发病机制尚不清楚, 但国内外已有较多关于ChREBP及其靶基因*PNPLA3*与NAFLD发病关系的研究, 证实了ChREBP和*PNPLA3*与肝内脂肪含量及炎症相关. 本文主要综述了ChREBP及其靶基因*PNPLA3*在NAFLD发病过程中的作用, 为脂肪肝的发生和治疗提供更多的理论基础.

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 非酒精性肝病; *ChREBP*基因; *PNPLA3*基因; 胰岛素抵抗

核心提示: 对ChREBP和*PNPLA3*在非酒精性肝病中的作用机制的深入研究, 将有利于对非酒精性脂肪性肝病(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)等疾病的治疗提供新理论依据, 成为解决这系列健康问题的新途径. 对于消除人们对于NAFLD所带来的潜在的恐惧将具有极大的现实效果.

季玲, 李昌平. ChREBP及其靶基因*PNPLA3*在非酒精性脂肪性肝病发病中的作用. 世界华人消化杂志 2014; 22(2): 179-183 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/179.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v22.i2.179>

■背景资料

随着生活水平、饮食习惯的改变和代谢综合征等患病率的上升, 非酒精性脂肪性肝病(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)的发病率也在不断上升, 且有低龄化趋势. 影响范围甚广, 严重危害着人民的身心健康, 国内外已有较多关于ChREBP及其靶基因*PNPLA3*与NAFLD发病关系的研究, 但其发病机制仍不明确.

■同行评议者

孙学英, 教授, 哈尔滨医科大学第一附属医院

■研发前沿

NAFLD的发病可能是遗传-环境-代谢-应激等因素所致,但越来越多研究认为ChREBP、PNPLA3基因在NAFLD的发病中起着相当重要的作用。ChREBP、PNPLA3基因与NAFLD的关系日益成为现阶段的研究热点。

0 引言

非酒精性脂肪性肝病(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)是无过量饮酒史但肝病理学改变与酒精性肝病相似的临床病理综合征。按严重程度分为脂肪变性、脂肪肝、肝纤维化和坏死^[1],最终可发展成肝硬化、肝癌^[2-6]。近年NAFLD成日益上升趋势,成为我国发达地区和富裕人群的常见病^[7,8]。据统计全世界成人约10%-30%有NAFLD, 70%以上肥胖、糖尿病患者患有NAFLD, 肥胖儿童10%-50%患有NAFLD^[9],在我国上海地区NAFLD的发病率为15%^[9]。目前其发病机制尚不完全清楚,可能是遗传环境、代谢应激等所致,常与肥胖、高脂血症、胰岛素抵抗等代谢综合征相关^[10,11]。本文主要综述ChREBP(碳水化合物反应元件结合蛋白)及其靶基因PNPLA3基因(脂肪滋养蛋白或者含patatin样磷脂酶域3)在NAFLD发病中的作用。

1 碳水化合物反应元件结合蛋白

2001年Yamashita等^[12]发现碳水化合物反应元件结合蛋白(carbohydrate response element binding protein, ChREBP),是一种与肝丙酮酸激酶(liver pyruvate kinase, LPK)基因启动子区的碳水化合物反应元件(carbohydrate response element, ChRE)相结合的蛋白。目前大量研究示ChREBP的靶基因主要是控制如肝型丙酮酸激酶(liver pyruvate kinase, LPK)、脂肪酸合酶(fatty acid synthase, FAS)、乙酰辅酶A羧化酶(acetyl-coenzyme A carboxylase, ACC)等糖脂代谢过程中酶类的表达^[13]。在肝的代谢中起重要作用。

1.1 ChREBP的结构与功能 ChREBP属于转录因子Mondo-家族^[14],是由864个氨基酸组成的碱性螺旋-环-螺旋/亮氨酸拉链(bHLH/ZIP)大分子DNA结合蛋白,含聚脯氨酸区(PRO)、核定位信号区(nuclear localization signal, NLS)、亮氨酸拉链区(bHLH/ZIP)和类亮氨酸拉链(ZIP-like)区域(ZIP样区)(图1)^[15]等多个结构域,还含有cAMP依赖蛋白激酶(protein kinase A, PKA)和AMP活化蛋白激酶(AMP-activated protein kinase, AMPK)的磷酸化位点,包括可以被PKA磷酸化的Ser196、Ser626、Thr666以及AMPK的磷酸化位点ser568(图1)。低糖时,ChREBP以不活泼的磷酸化形式存在于胞质中, Ser196和Thr666位点磷酸化。在高糖条件下,葡萄糖激活ChREBP,并去磷酸化进入细胞核变成有活性的ChREBP结合在葡萄糖反应基因的ChRE上,促进其转录。

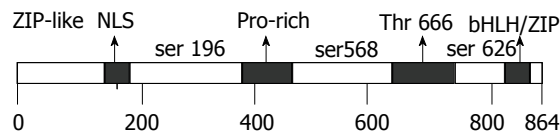


图1 ChREBP上的功能域和PKA及AMPK的磷酸化位点示意图。Ser196、Ser626和Thr666是PKA的3个磷酸化位点, Ser568是AMPK的磷酸化位点。PKA: 蛋白激酶; AMPK: AMP活化蛋白激酶。

1.2 ChREBP的作用机制及其表达的调控与活性调节 ChREBP是葡萄糖过程中的关键转录因子^[16],需异二聚体伴侣才能与ChRE序列结合并调控转录,只有Mlx存在时,ChREBP才能结合到葡萄糖反应基因的ChRE上并激活其转录。ChREBP还可能通过其他因子共同调节。研究发现高浓度葡萄糖激活ChREBP表达,而胰高血糖素、游离脂肪酸(free fatty acid, FFA)、cAMP抑制其表达^[17]。而ChREBP活性的调节通过磷酸化位点的磷酸化和去磷酸化从细胞质到细胞核的转移以及转录活性的激活两个水平上进行调节。除此还有其他调节机制,如cha等报道肝x受体(liver x receptor, LXR)在转录水平上调控其表达; Hashimoto等^[18]也证实了甲状腺激素可以上调其表达水平。Li等^[14]也发现通过葡萄糖敏感组件(glucose-sensing module, GSM)的方式能控制ChREBP对葡萄糖的调节作用。

1.3 ChREBP在NAFLD中的作用 过多脂质堆积会出现肥胖、脂肪肝、胰岛素抵抗等代谢综合征。敲除ChREBP基因的ob/ob小鼠体质量明显下降,代谢综合征也明显改善,且肝细胞内异常表达的糖酵解、脂质合成基因也得到了纠正^[19]。Dentin等^[20]研究示抑制肝ChREBP可以纠正小鼠脂肪肝和葡萄糖耐受情况,缓解小鼠的代谢综合征情况。所以抑制ChREBP活性可削弱高碳水化合物引起的过多脂质沉积、改善肥胖症状,成为解决肥胖、脂肪肝等新途径。ChREBP通过对成脂相关的基因的转录调控在肝脂质合成中起重要的决定因子的作用^[21]。所以ChREBP在NAFLD的进展中起重要作用。

2 脂肪滋养蛋白或者含patatin样磷脂酶域3

目前NAFLD越来越多地被重视,有研究指出接触了相似危险因素的个体间NAFLD的发病率差异较大以及病程亦不同,这提示遗传、基因多态性与NAFLD发病及进程相关,目前磷脂酶家族成员A3(PNPLA3, SNP rs738409, 编码1148M)引起了广泛关注。国外许多报道证明PNPLA3基因多态性与NAFLD发生和发展有相关性^[22,23]。

■相关报道

He等推断PNPLA3变异导致了肝甘油三酯的聚集, Dentin等研究示抑制肝ChREBP可以纠正小鼠脂肪肝和葡萄糖耐受情况,削弱高碳水化合物引起的过多脂质沉积、改善肥胖症状。他们可能成为解决肥胖、脂肪肝等新途径。

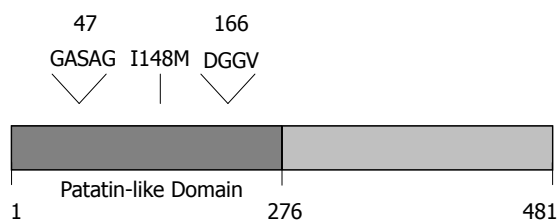


图2 PNPLA3蛋白的patatin样结构域示意图。PNPLA3是含有patatin样结构域蛋白, 由481个氨基酸编码的N端结构域含有两个经典的保守序列, 第148位的异亮氨酸, 位于两端保守序列之间, 蛋氨酸(Met148)替代异亮氨酸(Ile148)之后, 使其失去水解酶的活性, 增加了人体肝脏脂肪聚集的风险。

2.1 PNPLA3概述及调节 PNPLA3(patatin-like phospholipase domain containing family member A3)又称脂肪滋养蛋白, 属patatin类磷酸酯酶结构域蛋白家族, 该家族蛋白在C末端有一个共有的patatin类结构域^[24], 位于22号染色体, 编码一种由481个氨基酸组成的非分泌性蛋白(图2)。PNPLA3主要在肝细胞内表达^[25], 主要定位在细胞膜脂间, 并可能在细胞膜和脂滴之间执行不同功能^[26]。徐静等^[27]发现PNPLA3在肝脂质代谢中起重要作用, 其表达水平的改变与脂肪合成密切相关。而PNPLA3可通过胆固醇应答元件结合蛋白1(sterol regulatory element binding protein-1, SREBP-1)结合到*PNPLA3*启动子区SREs上进行调节, 且*PNPLA3*启动子上游-4931--4915 bp之间的CHRE序列与ChREBP结合后激活PNPLA3转录^[28], 促进脂肪合成并影响糖代谢。PNPLA3还受营养因素、葡萄糖、胰岛素和LXR的激活剂T0901317调节^[29]。

2.2 PNPLA3基因与NAFLD 研究发现*PNPLA3*基因是一易感NAFLD的关键遗传因素^[30-34], 与胰岛素抵抗密切相关^[34-36], Wang等^[37]在最近的研究报道中也有类似的发现。国内外很多研究示PNPLA3多态性与肝脂肪含量、血ALT水平增加有关^[38-41], 还与酒精性肝病、病毒性肝炎甚至肝癌的疾病进展密切相关^[41-43]。其突变可引起普通人群^[44]、肥胖人群^[45]、肝病患者谷丙转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST)增高, 且该基因与肝炎、肝纤维化的发展也有密切联系^[39,40,46]。*PNPLA3*突变是NAFLD疾病单纯性脂肪肝向肝炎进展的危险因子, 可能影响肝纤维化进展过程^[47,48]。He等^[49]推断PNPLA3变异导致了肝甘油三酯的聚集, Basantani等^[50]也推断*PNPLA3*基因是参与了脂肪合成且其突变体能增强其脂肪合成的功能。Romeo等^[32]发现在

11000例欧裔美国人中*PNPLA3*突变后有胆固醇累计现象。Sookoian等^[31]也发现PNPLA3变异与NAFLD密切相关。这些都是以不同种族地区的人为研究对象, 说明在不同种族及地区PNPLA3多态性与肝脂肪含量及肝炎症有关且其变异也可能是不同种族地区间其易感性和肝脂肪含量差异的原因之一, 所以*PNPLA3*基因突变与总胆固醇、低密度脂蛋白明显相关^[51]。因此, PNPLA3在NAFLD的发病中起重要作用。

3 结论

有关非酒精性肝病的防治研究中, 已初步证明ChREBP在糖脂代谢过程中发挥重要作用, 可能具有延缓脂肪肝发生进展的作用, 对治疗糖脂类代谢紊乱、肝疾病等有重大意义。PNPLA3与NAFLD的发生密切相关, 国内外虽有较多研究, 但其具体机制仍未阐明, 未来仍需更多研究来证实其对NAFLD的致病和病变发展的影响。对ChREBP和PNPLA3在非酒精性肝病中的作用机制的深入研究, 将有利于对NAFLD等疾病的治疗提供新的作用靶点及理论依据, 成为解决这系列健康问题的新途径。

4 参考文献

- 1 Brunt EM. Pathology of nonalcoholic fatty liver disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2010; 7: 195-203 [PMID: 20195271 DOI: 10.1038/nrgastro.2010.21]
- 2 Lam B, Younossi ZM. Treatment options for non-alcoholic fatty liver disease. *Therap Adv Gastroenterol* 2010; 3: 121-137 [PMID: 21180596 DOI: 10.1177/1756283X09359964]
- 3 Bellentani S, Scaglioni F, Marino M, Bedogni G. Epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease. *Dig Dis* 2010; 28: 155-161 [PMID: 20460905 DOI: 10.1159/000282080]
- 4 Bellentani S, Marino M. Epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Ann Hepatol* 2009; 8 Suppl 1: S4-S8 [PMID: 19381118]
- 5 Schmoldt A, Benthe HF, Haberland G. Digitoxin metabolism by rat liver microsomes. *Biochem Pharmacol* 1975; 24: 1639-1641 [DOI: 10.1016/0006-2952(75)90094-5]
- 6 Vernon G, Baranova A, Younossi ZM. Systematic review: the epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in adults. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 34: 274-285 [PMID: 21623852 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2011.04724.x]
- 7 Fan JG, Saibara T, Chitturi S, Kim BI, Sung JJ, Chutaputti A. What are the risk factors and settings for non-alcoholic fatty liver disease in Asia-Pacific? *J Gastroenterol Hepatol* 2007; 22: 794-800 [PMID: 17498218 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2007.04952.x]
- 8 Fan JG. [Advances in research on nonalcoholic fatty liver disease]. *Zhonghua Ganzangbing Zazhi* 2008; 16: 801-803 [PMID: 19032857 DOI: 10.1016/j.jhep.2008.10.010]

■创新盘点

ChREBP以及*PNPLA3*基因与胰岛素抵抗、肝炎、肝纤维化的发展程度有着密切的联系, 但目前关于这方面的报道仍较少。本文探讨了ChREBP及其靶基因*PNPLA3*与NAFLD发病关系的研究以及他们对NAFLD的影响。

■应用要点

ChREBP调控糖酵解和脂肪生成途径,在肝脂肪变性、肥胖症、2型糖尿病、胰岛素抵抗等方面起重要作用,PNPLA3与肝炎、肝纤维化的发展程度也有密切的联系,因此他们可以为脂肪肝的发生和治疗提供更多的理论基础。

- 9 Fan JG, Farrell GC. Epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease in China. *J Hepatol* 2009; 50: 204-210 [PMID: 19014878]
- 10 Nannipieri M, Gonzales C, Baldi S, Posadas R, Williams K, Haffner SM, Stern MP, Ferrannini E. Liver enzymes, the metabolic syndrome, and incident diabetes: the Mexico City diabetes study. *Diabetes Care* 2005; 28: 1757-1762 [PMID: 15983331]
- 11 向国卿, 孟宪云, 张浩, 台文霞, 孟晓丹, 王炳元. 脂肪肝相关危险因素的评估. 世界华人消化杂志 2009; 17: 1038-1041
- 12 Yamashita H, Takenoshita M, Sakurai M, Bruick RK, Henzel WJ, Shillinglaw W, Arnot D, Uyeda K. A glucose-responsive transcription factor that regulates carbohydrate metabolism in the liver. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001; 98: 9116-9121 [PMID: 11470916]
- 13 李小山, 何松. ChREBP及其靶基因在高脂大鼠非酒精性脂肪肝中的表达. 重庆医学 2011; 40: 1671-8348
- 14 Li MV, Chang B, Imamura M, Pongvarin N, Chan L. Glucose-dependent transcriptional regulation by an evolutionarily conserved glucose-sensing module. *Diabetes* 2006; 55: 1179-1189 [PMID: 16644671]
- 15 符白英, 王继文, 韩春春. ChREBP和Mix在调控葡萄糖反应基因表达中的作用. 中国生物化学与分子生物学报 2007; 23: 977-980
- 16 卢建雄, 陈粉粉, 杨公社. 调控糖酵解和生脂的重要转录因子: 碳水化合物反应元件结合蛋白. 生理科学进展 2006; 37: 266-269
- 17 刘振山, 李齐发, 李学斌, 谢庄. 糖类应答元件结合蛋白-葡萄糖信号途径中的转录因子. 生命的化学 2006; 26: 302-304
- 18 Hashimoto K, Ishida E, Matsumoto S, Okada S, Yamada M, Satoh T, Monden T, Mori M. Carbohydrate response element binding protein gene expression is positively regulated by thyroid hormone. *Endocrinology* 2009; 150: 3417-3424 [PMID: 19324998 DOI: 10.1210/en.2009-0059]
- 19 郑芳. 碳水化合物反应元件结合蛋白研究进展. 医学研究生学报 2011; 24: 1008-8199
- 20 Dentin R, Benhamed F, Hainault I, Fauveau V, Foufelle F, Dyck JR, Girard J, Postic C. Liver-specific inhibition of ChREBP improves hepatic steatosis and insulin resistance in ob/ob mice. *Diabetes* 2006; 55: 2159-2170 [PMID: 16873678]
- 21 程维肖, 赵和平. 动态观察非酒精性脂肪肝大鼠肝脏ChREBP的表达. 山西医科大学学报 2009; 40: 308-311
- 22 Krawczyk M, Grünhage F, Zimmer V, Lammert F. Variant adiponutrin (PNPLA3) represents a common fibrosis risk gene: non-invasive elastography-based study in chronic liver disease. *J Hepatol* 2011; 55: 299-306 [PMID: 21168459 DOI: 10.1016/j.jhep.2010.10.042]
- 23 Chen W, Chang B, Li L, Chan L. Patatin-like phospholipase domain-containing 3/adiponutrin deficiency in mice is not associated with fatty liver disease. *Hepatology* 2010; 52: 1134-1142 [PMID: 20648554 DOI: 10.1002/hep.23812]
- 24 Kienesberger PC, Oberer M, Lass A, Zechner R. Mammalian patatin domain containing proteins: a family with diverse lipolytic activities involved in multiple biological functions. *J Lipid Res* 2009; 50 Suppl: S63-S68 [PMID: 19029121 DOI: 10.1194/jlr.R800082-JLR200]
- 25 李冬阳, 林连捷, 郑长青. PNPLA3基因在非酒精性脂肪性肝病中的作用. 世界华人消化杂志 2011; 19: 1796-1801
- 26 Soni KG, Mardones GA, Sougrat R, Smirnova E, Jackson CL, Bonifacino JS. Coatamer-dependent protein delivery to lipid droplets. *J Cell Sci* 2009; 122: 1834-1841 [PMID: 19461073 DOI: 10.1242/jcs.045849]
- 27 徐静, 辛永宁, 宣世英. PNPLA3基因多态性与非酒精性脂肪性肝病关系的研究进展. 临床肝胆病杂志 2012; 28: 316-320
- 28 Perttilä J, Huaman-Samanez C, Caron S, Tanhuanpää K, Staels B, Yki-Järvinen H, Olkkonen VM. PNPLA3 is regulated by glucose in human hepatocytes, and its I148M mutant slows down triglyceride hydrolysis. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2012; 302: E1063-E1069 [PMID: 22338072 DOI: 10.1152/ajpendo.00125.2011]
- 29 Huang Y, He S, Li JZ, Seo YK, Osborne TF, Cohen JC, Hobbs HH. A feed-forward loop amplifies nutritional regulation of PNPLA3. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010; 107: 7892-7897 [PMID: 20385813 DOI: 10.1073/pnas.1003585107]
- 30 Valenti L, Alisi A, Galmozzi E, Bartoli A, Del Menico B, Alterio A, Dongiovanni P, Fargion S, Nobili V. I148M patatin-like phospholipase domain-containing 3 gene variant and severity of pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2010; 52: 1274-1280 [PMID: 20648474 DOI: 10.1002/hep.23823]
- 31 Sookoian S, Castaño GO, Burgueño AL, Gianotti TF, Rosselli MS, Pirola CJ. A nonsynonymous gene variant in the adiponutrin gene is associated with nonalcoholic fatty liver disease severity. *J Lipid Res* 2009; 50: 2111-2116 [PMID: 19738004 DOI: 10.1194/jlr.P900013-JLR200]
- 32 Romeo S, Kozlitina J, Xing C, Pertsemlidis A, Cox D, Pennacchio LA, Boerwinkle E, Cohen JC, Hobbs HH. Genetic variation in PNPLA3 confers susceptibility to nonalcoholic fatty liver disease. *Nat Genet* 2008; 40: 1461-1465 [PMID: 18820647 DOI: 10.1038/ng.257]
- 33 Kotronen A, Johansson LE, Johansson LM, Roos C, Westerbacka J, Hamsten A, Bergholm R, Arkkila P, Arola J, Kiviluoto T, Fisher RM, Ehrenborg E, Orholm-Melander M, Ridderstråle M, Groop L, Yki-Järvinen H. A common variant in PNPLA3, which encodes adiponutrin, is associated with liver fat content in humans. *Diabetologia* 2009; 52: 1056-1060 [PMID: 19224197 DOI: 10.1007/s00125-009-1285-z]
- 34 Li X, Zhao Q, Wu K, Fan D. I148M variant of PNPLA3 confer increased risk for nonalcoholic fatty liver disease not only in European population, but also in Chinese population. *Hepatology* 2011; 54: 2275 [PMID: 21793025 DOI: 10.1002/hep.24567]
- 35 Johansson LE, Lindblad U, Larsson CA, Råstam L, Ridderstråle M. Polymorphisms in the adiponutrin gene are associated with increased insulin secretion and obesity. *Eur J Endocrinol* 2008; 159: 577-583 [PMID: 18728122 DOI: 10.1530/EJE-08-0426]
- 36 Palmer CN, Maglio C, Pirazzi C, Burza MA, Adiels M, Burch L, Donnelly LA, Colhoun H, Doney AS, Dillon JF, Pearson ER, McCarthy M, Hattersley AT, Frayling T, Morris AD, Peltonen M, Svensson PA, Jacobson P, Borén J, Sjöström L, Carlsson LM, Romeo S. Paradoxical lower serum triglyceride levels and higher type 2 diabetes mellitus susceptibility in obese individuals with the PNPLA3 148M variant. *PLoS One* 2012; 7: e39362 [PMID: 22724004 DOI: 10.1371/journal.pone.0039362]
- 37 Wang CW, Lin HY, Shin SJ, Yu ML, Lin ZY, Dai CY, Huang JF, Chen SC, Li SS, Chuang WL. The

- PNPLA3 I148M polymorphism is associated with insulin resistance and nonalcoholic fatty liver disease in a normoglycaemic population. *Liver Int* 2011; 31: 1326-1331 [PMID: 21745282 DOI: 10.1111/j.1478-3231.2011.02526.x]
- 38 Speliotes EK, Butler JL, Palmer CD, Voight BF, Hirschhorn JN. PNPLA3 variants specifically confer increased risk for histologic nonalcoholic fatty liver disease but not metabolic disease. *Hepatology* 2010; 52: 904-912 [PMID: 20648472 DOI: 10.1002/hep.23768]
 - 39 Rotman Y, Koh C, Zmuda JM, Kleiner DE, Liang TJ. The association of genetic variability in patatin-like phospholipase domain-containing protein 3 (PNPLA3) with histological severity of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2010; 52: 894-903 [PMID: 20684021 DOI: 10.1002/hep.23759]
 - 40 Kollerits B, Coassin S, Kiechl S, Hunt SC, Paulweber B, Willeit J, Brandstätter A, Lamina C, Adams TD, Kronenberg F. A common variant in the adiponutrin gene influences liver enzyme values. *J Med Genet* 2010; 47: 116-119 [PMID: 19542081 DOI: 10.1136/jmg.2009.066597]
 - 41 Trépo E, Gustot T, Degré D, Lemmers A, Verset L, Demetter P, Ouziel R, Quertinmont E, Vercruysse V, Amininejad L, Deltenre P, Le Moine O, Devière J, Franchimont D, Moreno C. Common polymorphism in the PNPLA3/adiponutrin gene confers higher risk of cirrhosis and liver damage in alcoholic liver disease. *J Hepatol* 2011; 55: 906-912 [PMID: 21334404 DOI: 10.1016/j.jhep.2011.01.028]
 - 42 Trépo E, Pradat P, Potthoff A, Momozawa Y, Quertinmont E, Gustot T, Lemmers A, Berthillon P, Amininejad L, Chevallier M, Schlué J, Kreipe H, Devière J, Manns M, Trépo C, Sninsky J, Wedemeyer H, Franchimont D, Moreno C. Impact of patatin-like phospholipase-3 (rs738409 C > G) polymorphism on fibrosis progression and steatosis in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2011; 54: 60-69 [PMID: 21488075 DOI: 10.1002/hep.24350]
 - 43 Trepo E, Guyot E, Ganne-Carrie N, Degre D, Gustot T, Franchimont D, Sutton A, Nahon P, Moreno C. PNPLA3 (rs738409 C > G) is a common risk variant associated with hepatocellular carcinoma in alcoholic cirrhosis. *Hepatology* 2012; 55: 1307-1308 [PMID: 22162034 DOI: 10.1002/hep.25518]
 - 44 Li Q, Qu HQ, Rentfro AR, Grove ML, Mirza S, Lu Y, Hanis CL, Fallon MB, Boerwinkle E, Fisher-Hoch SP, McCormick JB. PNPLA3 polymorphisms and liver aminotransferase levels in a Mexican American population. *Clin Invest Med* 2012; 35: E237-E245 [PMID: 22863562]
 - 45 Romeo S, Sentinelli F, Cambuli VM, Incani M, Congiu T, Matta V, Pilia S, Huang-Doran I, Cossu E, Loche S, Baroni MG. The 148M allele of the PNPLA3 gene is associated with indices of liver damage early in life. *J Hepatol* 2010; 53: 335-338 [PMID: 20546964 DOI: 10.1016/j.jhep.2010.02.034]
 - 46 Santoro N, Kursawe R, D'Adamo E, Dykas DJ, Zhang CK, Bale AE, Calí AM, Narayan D, Shaw MM, Pierpont B, Savoye M, Lartaud D, Eldrich S, Cushman SW, Zhao H, Shulman GI, Caprio S. A common variant in the patatin-like phospholipase 3 gene (PNPLA3) is associated with fatty liver disease in obese children and adolescents. *Hepatology* 2010; 52: 1281-1290 [PMID: 20803499 DOI: 10.1002/hep.23832]
 - 47 Valenti L, Al-Serri A, Daly AK, Galmozzi E, Rametta R, Dongiovanni P, Nobili V, Mozzi E, Roviario G, Vanni E, Bugianesi E, Maggioni M, Fracanzani AL, Fargion S, Day CP. Homozygosity for the patatin-like phospholipase-3/adiponutrin I148M polymorphism influences liver fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2010; 51: 1209-1217 [PMID: 20373368 DOI: 10.1002/hep.23622]
 - 48 Sookoian S, Pirola CJ. Meta-analysis of the influence of I148M variant of patatin-like phospholipase domain containing 3 gene (PNPLA3) on the susceptibility and histological severity of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2011; 53: 1883-1894 [PMID: 21381068 DOI: 10.1002/hep.24283]
 - 49 He S, McPhaul C, Li JZ, Garuti R, Kinch L, Grishin NV, Cohen JC, Hobbs HH. A sequence variation (I148M) in PNPLA3 associated with nonalcoholic fatty liver disease disrupts triglyceride hydrolysis. *J Biol Chem* 2010; 285: 6706-6715 [PMID: 20034933 DOI: 10.1074/jbc.M109.064501]
 - 50 Basantani MK, Sitnick MT, Cai L, Brenner DS, Gardner NP, Li JZ, Schoiswohl G, Yang K, Kumari M, Gross RW, Zechner R, Kershaw EE. Pnpla3/Adiponutrin deficiency in mice does not contribute to fatty liver disease or metabolic syndrome. *J Lipid Res* 2011; 52: 318-329 [PMID: 21068004 DOI: 10.1194/jlr.M011205]
 - 51 Kollerits B, Coassin S, Beckmann ND, Teumer A, Kiechl S, Döring A, Kavousi M, Hunt SC, Lamina C, Paulweber B, Kutalik Z, Nauck M, van Duijn CM, Heid IM, Willeit J, Brandstätter A, Adams TD, Mooser V, Aulchenko YS, Völzke H, Kronenberg F. Genetic evidence for a role of adiponutrin in the metabolism of apolipoprotein B-containing lipoproteins. *Hum Mol Genet* 2009; 18: 4669-4676 [PMID: 19729411 DOI: 10.1093/hmg/ddp424]

同行评价

本文对ChREBP、PNPLA3两种蛋白的分子结构、功能和在脂肪肝的发生中的作用进行了综述, 有一定的科学意义。

编辑 田滢 电编 闫晋利



诱发电位在功能性肠病研究中的价值

张琼, 倪敏, 周惠芬, 丁曙晴, 樊志敏

■背景资料

近年来随着神经胃肠学的发展, “脑-肠轴”、“脑肠互动”相继被提出, 脑-肠轴在功能性肠病诊治中的作用有待进一步证实和深入。

张琼, 南京中医药大学第一临床医学院 江苏省南京市 210029

倪敏, 周惠芬, 丁曙晴, 樊志敏, 南京中医药大学第三附属医院肛肠科 江苏省南京市 210001

张琼, 在读研究生, 主要从事肛肠疾病方面的学习和研究。

2012江苏省自然科学基金资助项目, No. 2012省-153

2011南京市医学科技发展基金资助项目, No. QYK11134

作者贡献分布: 文献查阅、分析及论文写作由张琼、倪敏、周惠芬及丁曙晴完成; 樊志敏审核。

通讯作者: 樊志敏, 主任中医师, 硕士生导师, 210001, 江苏省南京市秦淮区金陵路1号, 南京中医药大学第三附属医院肛肠科。fanzm711@163.com

电话: 025-52276501

收稿日期: 2013-10-23 修回日期: 2013-11-14

接受日期: 2013-11-27 在线出版日期: 2014-01-18

Value of evoked potential in study of functional bowel disorders

Qiong Zhang, Min Ni, Hui-Fen Zhou, Shu-Qing Ding, Zhi-Min Fan

Qiong Zhang, Department of TCM Surgery, the First School of Clinical Medicine, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210029, Jiangsu Province, China

Min Ni, Hui-Fen Zhou, Shu-Qing Ding, Zhi-Min Fan, National Medical Center for Colorectal Disease, the Third Affiliated Hospital of Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210001, Jiangsu Province, China

Supported by: the Natural Science Foundation of Jiangsu Province, No. 2012-153; and the Nanjing Medical Science and Technology Development Foundation, No. QYK11134

Correspondence to: Zhi-Min Fan, Chief TCM Physician, Department of Anorectal Surgery, Nanjing Hospital of Traditional Chinese Medicine, 1 Jinling Road, Qinhuai District, Nanjing 210001, Jiangsu Province, China. fanzm711@163.com

Received: 2013-10-23 Revised: 2013-11-14

Accepted: 2013-11-27 Published online: 2014-01-18

Abstract

In recent years, the development of neurogastroenterology and the application of neurophysiologic examinations have gradually revealed the association of gastrointestinal activity with cortical activity through the efferent and afferent pathways. The state of nerve conduction pathway between the brain and gastrointestinal tract is closely related with specific functions of the anus and rectum. Scholars have put forward the "brain gut axis" and "brain gut interaction" theories to explain the bidirectional interaction

between the gastrointestinal tract and central nervous system. Evoked potentials have an important role in the diagnosis and research of electrophysiological changes in various parts of the neural system, which provides practical information for the study of the brain-gut pathway, promotes the diagnosis and understanding of diseases related to the brain-gut axis abnormalities, and provides the basis for developing new treatment methods. In this paper, we summarize the roles of various evoked potential techniques in the study of functional bowel disorders.

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

Key Words: Functional bowel disease; Evoked potential; Brain gut axis

Zhang Q, Ni M, Zhou HF, Ding SQ, Fan ZM. Value of evoked potential in study of functional bowel disorders. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(2): 184-189 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/184.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i2.184>

摘要

近年来, 随着神经胃肠病学的发展及神经生理学检查的应用, 逐步揭示了胃肠道活动通过各处的传出和传入通路与大脑皮质活动相关联。大脑中枢和胃肠道之间传出及传入神经通路状态与肛门直肠的具体功能密切联系, 学者们提出“脑肠轴”、“脑肠互动”解释消化系统与中枢神经系统之间的双向作用。诱发电位在诊断及研究神经系统各部位电生理变化方面有重要作用, 并为研究脑-肠传导通路提供了具体信息, 促进了对脑-肠轴异常相关疾病的诊断和理解, 为探索新的治疗方法提供依据。本文在文献研究的基础上, 对各种诱发电位技术在功能性肠病研究中的作用作一综述。

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 功能性肠病; 诱发电位; 脑肠轴

核心提示: 神经胃肠学发现: 大脑和胃肠道之

■同行评议者

齐清会, 教授, 大连医科大学附属第一医院

间的传出和传入神经通路与支配肛门和直肠功能的感知觉和反射作用密切相关, 因此“脑肠轴”、“脑肠互动”被提出用以说明消化系与中枢神经系统之间具有双向作用. 诱发电位为研究脑-肠传出通路提供了具体信息, 促进了对脑-肠轴异常相关疾病的诊断和理解.

张琼, 倪敏, 周惠芬, 丁曙晴, 樊志敏. 诱发电位在功能性肠病研究中的价值. 世界华人消化杂志 2014; 22(2): 184-189 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/184.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v22.i2.184>

0 引言

功能性肠病(functional bowel disorders, FBDs)是一组表现为肠道运动与分泌功能失调而无器质性改变的综合征, 临床表现为腹痛、腹部不适、排便习惯及大便性状异常持续存在或间歇发作的非器质性、非感染性肠道病. 在罗马III标准中被分为肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)、功能性腹胀、功能性便秘、功能性腹泻和非特异性功能性肠病5类^[1-3]. 由于功能性肠病病因的多样性及症状存在的长期性, 使其严重影响着人们的身心健康以及生活质量, 因此对其临床诊治的研究也越来越受到国内外学者们的重视. 有研究发现, 胃肠道总是在与大脑进行着比其他内脏器官更加密切、复杂的“互动”, 随着神经影像学发展和电生理技术的应用, 逐步揭示了胃肠道活动通过各处的传出和传入通路与大脑皮质活动相关并且受到调节, 即“脑肠互动”. “脑-肠轴”、“脑肠互动”在功能性肠病诊治中的作用越来越受到重视. 本文在文献研究的基础上, 对各种诱发电位技术在功能性肠病研究中的作用作一综述.

1 体感诱发电位

体感诱发电位(cerebral evoked potentials, CEP)系指对神经系统某一特定部位给予适宜刺激后, 在该系统和脑的相应部位产生的可检出的与刺激有相对固定时间间隔和特定定位相的生物电反应. 这种刺激特异性的CEP在每个刺激后的固定时间内产生, 而其他的脑电活动无此特点. 因此, 通过将记录到的皮层电活动进行叠加后平均可以把这些刺激特异性的CEP从大脑的背景电活动中分离出来. 直肠刺激CEP是刺激直肠的肠壁感受器, 通过特定的感觉传导通路记录到的脑诱发电位, 可用于判断直肠接受刺激后感觉传导通路的情况. 目前国内外研究应用较多的两

种刺激方法-机械扩张刺激和电刺激, 他们产生的CEP形态相似, 峰间潜伏期无差异, 提示两种刺激激活了相同的皮层神经网络^[4]. 电刺激为电脉冲刺激, 与机械扩张刺激相比, 直肠受电刺激后产生的收缩可以影响刺激电极和肠壁的接触, 所以电刺激后记录的CEP变异度较小. 故电刺激优点明确: 刺激操作简便; 刺激部位准确, 易于定量控制及测量; 刺激得到的诱发电位波幅较高, 潜伏期明确, 可重复性好, 图像清晰^[5-7]. Chan等^[8]与Hobday等^[9]通过对IBS患者和健康志愿者直肠刺激后CEP的比较, 发现IBS患者CEP潜伏期缩短, 振幅增加, 而且IBS患者餐后CEP出现早期峰值(潜伏期100 ms左右)的概率较高, 并且餐前餐后都有类似的短小波型. 这些发现为IBS内脏传入敏感机制提供了依据. IBS主要表现为腹部不适或腹痛伴排便习惯改变, Rössel等^[10,11]通过肠道刺激在相关的内部或外部的牵涉痛区记录到相应的短潜伏期体感诱发电位, 通过对照, 发现IBS患者的中枢应答发生了改变; Drewes等^[12]对伴有内脏痛的肠易激综合征患者给予乙状结肠电刺激后通过脑诱发电位记录到大脑皮质发生变化并涉及到前部扣带回, 这些都说明脑肠相互作用对疼痛的IBS等胃肠道疾病相关机制的理解具有重要作用. Loening-Baucke等^[13]研究便秘和肛门失禁儿童的肛门直肠CEP应答, 发现早期诱发电位的潜伏期延长了. 此外, 最新的研究发现成年盆底失迟缓便秘患者的肛门和直肠感觉诱发电位比正常人群的潜伏期有所延长, 但振幅有所降低^[14]. 这表明盆底失迟缓便秘患者的胃肠道和大脑之间的感觉传入通路可能受损. 动物实验显示电刺激运动神经皮层(邻近大脑镰)的内层表面可以直接引出肛门括约肌收缩反应, 但是以人为研究对象的关于会阴部等区域的肛门直肠肌肉对大脑皮质层刺激的反应应答研究则很少.

目前关于传入神经通路的研究除了CEP, 还有功能性脑成像包括正电子发射断层扫描(positron emission tomography, PET)和功能性磁共振成像(functional magnetic resonance imaging, fMRI). PET和fMRI的共同特征是通过观察局部脑血流或血氧水平依赖性信号变化来显示参与人体活动调节的中枢部位^[7,10]. 而CEP记录的则是脑干或大脑皮质对刺激的应答, 是通过非侵入性头皮电极直接实时检测脑电活动而获得, 这种方法客观、定量的评估了感觉传入通路状态, 涉及整个传入通路(包括脊髓和大脑皮层)^[15].

■研发前沿

诱发电位是一种新颖的检测脑-肠轴神经传导通路的方法, 促进了对脑-肠轴异常相关疾病的诊断和理解, 为探索新的治疗方法提供理论依据. 其技术检测方法需要进一步的完善, 相关参数和标准有待进一步规范.

■相关报道

目前诱发电位在疾病的诊疗中应用较多的是脑部及中枢神经系统方面的疾病, 对于在功能性肠病中的应用相关报道较少, 且偏于实验研究方面.

■创新盘点

在文献研究的基础上总结盆地诱发电位及相关的脑诱发电位在功能性肠病中的应用,未涉及实验研究,展示了一种新颖的检测脑-肠轴神经传导通路的方法,为从脑论治功能性肠病提供了依据。

故CEP的优势是实时显示脑电活动,并且是非侵入和完全无害的。当然这项检查目前主要是在实验室开展,临床推广还需要一段时间。

2 运动诱发电位

运动诱发电位(motor evoked potential, MEP)系指用电或磁刺激大脑皮层,使锥体细胞轴突产生一个去极化的动作电位,在锥体束或骨骼肌上进行记录的一项检查运动神经系统功能的神经电生理学方法。运动诱发电位MEP是检测运动系统传导功能状态的神经电生理技术,能够检测运动神经通路不同部位的传导功能状态^[16-18],其波幅反映放电神经元的数量、潜伏期的长短反映神经传导速度^[19,20]。MEP根据刺激方式不同,分为电或磁刺激MEP;根据刺激部位的不同,又分为经颅刺激MEP、经腰刺激MEP和术中直接刺激MEP。经颅磁刺激运动诱发电位可反映皮层至肛门直肠的运动通路,经腰磁刺激运动诱发电位反映的是腰脊神经根至肛门直肠的运动通路。Barker等^[21]首次报道了这个技术,是一种新的无创的不适感极小的皮质层磁刺激技术。MacDonald等^[22]详细阐述了电刺激的安全问题,认为经颅刺激时大多数电流没有穿透颅骨,每一阶段的刺激在脑内的电流水平比用于脑定位的直接电刺激的电流水平要低,故MEP是一种安全可行神经通路检测技术。

经颅磁刺激运动诱发电位(transcranial magnetic stimulation-motor evoked potential, TMS-MEP)是指经颅的磁刺激激活了皮层运动神经元通路,使得兴奋下行至脊髓运动神经元,激活其支配的效应器-肌肉,并产生复合肌肉动作电位^[21,23]。TMS是无创性评估神经系统传导通路功能、运动皮质兴奋性的重要手段,有完善的应用在神经和精神疾病的神经科学基础,具有广阔的应用前景^[24-28]。Ertekin和Hamdy等学者先后报道了TMS-MEP对正常人肛门括约肌的研究^[29-32],但国内对正常人群的研究目前还没有报道。目前,TMS-MEP已经被广泛地运用于评定中枢运动通路功能,被认为是检测和诊断中枢运动功能障碍的唯一直接而灵敏的方法^[33]。与健康对照组比较,功能性便秘(functional constipation, FC)患者组MEP的波形分化良,变异性大,重复性差,证明FC患者皮质-肛门直肠运动神经通路存在异常,提示功能性便秘的发生可能与脑-肠轴传出通路异常有关^[34]。肛门括约肌对维持肛门功能,控制排便有着重要作用,其受到大脑皮

质及皮质下通路的控制。目前皮质定位图说明直肠和肛门应答的高级运动中枢在第四脑室区^[35],通过磁刺激皮质层第四脑室区,记录肛门外括约肌MEP,故而评估大脑中枢皮质至肛门直肠整个运动通路的状态。另外磁刺激腰骶运动神经根和阴部神经可以评估脊髓到肛门的运动通路状态^[36,37]。Rao等^[38]与Remes-Troche等^[39]研究采用磁刺激腰脊神经根并在肛门括约肌处记录磁刺激,评估外周神经的传导功能。倪敏等^[34]研究发现,FC患者磁刺激腰骶脊神经根运动诱发电位(MS-LMEP)与健康志愿者比较,潜伏期延长,波幅降低,提示脊髓到肛门的周围神经运动通路可能受损。近年来,还有学者尝试联合应用脑功能成像技术与电刺激MEP技术,提高脑功能定位的阳性率^[40-42]。TMS-CMEP研究了大脑皮质-肛门直肠整个传出通路状态,为脑-肠轴传出通路提供了信息,促进了对脑-肠轴异常相关疾病的诊断和理解,并且为探索新的治疗方法提供理论依据。

3 事件相关电位

3.1 事件相关电位 事件相关电位(event-related potentials, ERP)是一种特殊的脑诱发电位,是人对某客观事物进行认知加工(如注意、记忆、思维)时,通过平均叠加从头颅表面记录到的大脑电位,一般在某刺激的出现对被试者来说具有重要意义时出现。研究认为,该电位与“认知过程”密切相关,是“窥视”心理活动的一个“窗口”。ERP包括P300、N400、阴性相减波、失匹配阴性波、运动相关电位及伴随负反应等,与识别、期待、比较、判断、记忆和决断过程有关。目前应用较多的主要是P300,他能反映人心理过程的电位变化。

3.2 ERP在功能性肠病中的应用 脑-肠轴的提出,为进一步认识精神心理因素对胃肠道病理生理的影响提供了理论依据。有关文献^[43]表明精神心理异常可影响消化系激素分泌和对胃肠运动的调节。心理障碍尤其是焦虑可增加盆底肌群的紧张度,从而引起排便时肛门直肠矛盾运动,导致便秘。精神心理因素是引起胃肠道功能紊乱的重要因素,部分学者认为功能性肠病亦是一种典型的心身疾病,是心理障碍的躯体化表现^[44]。张晓敏等^[45]采用Zung焦虑自评量表和抑郁自评量表调查发现功能性肠病患者多伴有焦虑、抑郁倾向。Neal等^[46]通过研究结肠炎后IBS,发现有焦虑和抑郁心理的IBS患者症状难以恢

复, 心理变化是IBS的基础. 严重焦虑的IBS患者表现出前脑部事件相关电位明显增强^[47]. 还有学者认为各种精神心理因素, 特别是长期处于高紧张状态, 可以造成脑肠轴的紊乱, 引起内脏感觉过敏, 进而造成胃肠道功能紊乱^[16]. 近年来众多研究显示, 心理社会因素与IBS, 尤其是与非便秘型IBS的发生、发展和预后密切相关. 普通IBS患者中有40%-90%存在不同程度的焦虑、抑郁等精神心理障碍, 其中难治性IBS患者焦虑障碍高达83.3%, 抑郁障碍高达76.7%, 与健康人群相比, IBS患者中心理障碍的发病率更高^[48]. Dykes等^[49]对28例女性难治性特发性便秘患者进行便秘与心理因素的研究, 采用标准化诊断量表评价患者的既往和近期精神心理状态, 结果表明61%的患者有近期精神心理障碍, 64%患者有精神心理疾病. Chattat等^[50]研究了45例正常传输型及29例慢传输型便秘患者的疾病行为及情感状态. 并与正常人群相比较, 发现便秘患者比正常人群表现出更多的心理压抑, 便秘患者中正常传输型患者的疾病行为指数显著增高. 如何客观有效地研究功能性肠病患者心理和精神异常表现, 以及心理异常如何参与排便功能异常的形成一直困扰着广大学者及临床医生. 使用传统的心理学方法, 如行为观察、各类问卷、量表等只是根据言语反应及个体外部行为的表现或结果去推断或解释心理活动, 得到的结论有很大的局限性.

令人振奋的是, 1965年Satton开创的事件相关电位ERP为解决此难题提供了一个客观又可行的手段. 其与复杂的多层次心理因素(认知过程)有关, 是感觉、知觉、记忆、理解、学习及判断等心理过程的电位变化反映, 是人对客观事物的反应过程, 因而, 现已作为判断大脑高级功能的一个客观指标, 应用于精神及心理研究, 为高级中枢参与功能性肠病患者排便功能异常的形成提供了客观依据.

4 结论

机体可以通过脑肠轴之间的神经内分泌网络的双向环路进行胃肠功能的调节, 为从脑论治功能性肠病提供了依据. 而盆底诱发电位通过记录神经刺激和反应之间的潜伏期和波幅, 来检测相应的神经传导通路是否存在异常, 确定神经损伤在哪一环节, 进一步证明了脑肠轴在功能性肠病诊治中的重要作用.

目前诱发电位关于功能性肠病电生理方面

的研究还有待进一步的完善, 对于脑肠轴在功能性肠病中的作用机制通过诱发电位的研究有望得到进一步的明确. 尽管目前这些诱发电位的研究主要用于盆底中心实验室, 但以后这些检查将得到更广泛的临床应用, 为肛门直肠疾病的诊断提供帮助. 随着国内外学者对功能性肠病研究的不断深入, 相信在不久的将来, 诱发电位技术将日趋完善, 并广泛应用于临床, 为功能性肠病患者摆脱疾病的困扰.

5 参考文献

- 1 秦环龙, 杨俊. 功能性肠病的多学科治疗. 中国实用外科杂志 2011; 31: 50-51
- 2 秦德刚. 功能性肠病的中医辨证治疗. 中国现代药物应用 2013; 7: 91-92
- 3 张学君, 陈采益. 基于脑肠轴学说探讨针灸治疗功能性肠病的思路. 福建中医药大学学报 2011; 21: 55-58
- 4 Hobday DI, Hobson A, Furlong PL, Thompson DG, Aziz Q. Comparison of cortical potentials evoked by mechanical and electrical stimulation of the rectum. *Neurogastroenterol Motil* 2000; 12: 547-554 [PMID: 11123710 DOI: 10.1046/j.1365-2982.2000.00231.x]
- 5 Keszthelyi D, Troost FJ, Masclee AA. Irritable bowel syndrome: methods, mechanisms, and pathophysiology. Methods to assess visceral hypersensitivity in irritable bowel syndrome. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2012; 303: G141-G154 [PMID: 22595988 DOI: 10.1152/ajpgi.00060.2012]
- 6 Drewes AM, Dimcevski G, Sami SA, Funch-Jensen P, Huynh KD, Le Pera D, Arendt-Nielsen L, Valeriani M. The "human visceral homunculus" to pain evoked in the oesophagus, stomach, duodenum and sigmoid colon. *Exp Brain Res* 2006; 174: 443-452 [PMID: 16676165 DOI: 10.1007/s00221-006-0480-0]
- 7 Sinhamahapatra P, Saha SP, Chowdhury A, Chakrabarti SK, Ghosh A, Maiti B. Visceral afferent hypersensitivity in irritable bowel syndrome-evaluation by cerebral evoked potential after rectal stimulation. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 2150-2157 [PMID: 11467647]
- 8 Chan YK, Herkes GK, Badcock C, Evans PR, Bennett E, Kellow JE. Alterations in cerebral potentials evoked by rectal distension in irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 2413-2417 [PMID: 11513183 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2001.04088.x]
- 9 Hobday DI, Hobson AR, Sarkar S, Furlong PL, Thompson DG, Aziz Q. Cortical processing of human gut sensation: an evoked potential study. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2002; 283: G335-G339 [PMID: 12121880]
- 10 Rössel P, Arendt-Nielsen L, Niddam D, Chen AC, Drewes AM. Short latency cerebral response evoked by painful electrical stimulation applied to the human sigmoid colon and to the convergent referred somatic pain area. *Exp Brain Res* 2003; 151: 115-122 [PMID: 12712308 DOI: 10.1007/s00221-003-1484-7]
- 11 Rössel P, Pedersen P, Niddam D, Arendt-Nielsen L, Chen AC, Drewes AM. Cerebral response to electric stimulation of the colon and abdominal skin in healthy subjects and patients with irritable bowel syndrome. *Scand J Gastroenterol* 2001; 36: 1259-1266 [PMID: 11761014 DOI: 10.1080/003

■应用要点

经颅磁刺激运动诱发电位可反映皮层至肛门直肠的运动通路, 经腰磁刺激运动诱发电位反映的是腰脊神经根至肛门直肠的运动通路. 通过诱发电位可记录神经刺激和反应之间的潜伏期和波幅, 来检测相应的神经传导通路是否存在异常, 确定神经损伤在哪一环节, 可进一步证明了脑肠轴在功能性肠病诊治中的重要作用.

■名词解释

功能性肠病: 表现为肠道运动与分泌功能失调而无器质性改变的综合征, 临床表现为腹痛、腹部不适、排便习惯及大便秘结异常持续存在或间歇发作的非器质性、非感染性肠道病。在罗马Ⅲ标准中被分为肠易激综合征、功能性腹胀、功能性便秘、功能性腹泻和非特异性功能性肠病5类;

脑肠轴: 将认知和情感中枢与神经内分泌、肠神经系统、免疫系统相联系的双向交通通路, 他是人体一个巨大的神经内分泌免疫网络系统, 并且是双向通路, 一方面刺激和将内在信息通过肠神经链与高级神经中枢相连接影响胃肠感觉、动力和分泌等; 另一方面内脏作用又反过来作用于中枢的痛感、情绪和行为。

- 655201317097092]
- 12 Drewes AM, Rössel P, Le Pera D, Arendt-Nielsen L, Valeriani M. Cortical neuroplastic changes to painful colon stimulation in patients with irritable bowel syndrome. *Neurosci Lett* 2005; 375: 157-161 [PMID: 15694251 DOI: 10.1016/j.neulet.2004.11.011]
- 13 Loening-Baucke V, Yamada T. Is the afferent pathway from the rectum impaired in children with chronic constipation and encopresis? *Gastroenterology* 1995; 109: 397-403 [PMID: 7615188 DOI: 10.1016/0016-5085(95)90326-7]
- 14 林峰. 功能性胃肠病研究新进展. 中国医药指南 2013; 11: 76-79
- 15 Remes-Troche JM, Tantiphlachiva K, Attaluri A, Valestin J, Yamada T, Hamdy S, Rao SS. A bi-directional assessment of the human brain-anorectal axis. *Neurogastroenterol Motil* 2011; 23: 240-248, e117-e118 [PMID: 20964791 DOI: 10.1111/j.1365-2982.2010.01619.x]
- 16 Yang JH, Suh SW, Modi HN, Ramani ET, Hong JY, Hwang JH, Jung WY. Effects of vertebral column distraction on transcranial electrical stimulation-motor evoked potential and histology of the spinal cord in a porcine model. *J Bone Joint Surg Am* 2013; 95: 835-842, S1-2 [PMID: 23636191 DOI: 10.2106/JBJS.K.00575]
- 17 Lim KB, Kim JA. Activity of daily living and motor evoked potentials in the subacute stroke patients. *Ann Rehabil Med* 2013; 37: 82-87 [PMID: 23525518 DOI: 10.5535/arm.2013.37.1.82]
- 18 Akgün H, Yücel M, Öz O, Demirkaya Ş. Usefulness of somatosensory and motor evoked potentials for lesion localization. *Clin Neurol Neurosurg* 2013; 115: 1917-1918 [PMID: 23481898 DOI: 10.1016/j.clineuro.2013.02.011]
- 19 孙申, 黄绍强, 梁伟民. 电刺激运动诱发电位(MEP)临床研究进展. 复旦学报(医学版) 2013; 40: 112-115
- 20 伍芳, 龚标, 李学智, 黄思琴, 王力, 方毅, 李凤, 吕凯. 电针对局灶性脑梗死大鼠Nogo-A及其受体NgR和运动诱发电位的影响. 第三军医大学学报 2013; 35: 228-232
- 21 Barker AT, Jalinous R, Freeston IL. Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. *Lancet* 1985; 1: 1106-1107 [PMID: 2860322 DOI: 10.1016/S0140-6736(85)92413-4]
- 22 MacDonald DB. Safety of intraoperative transcranial electrical stimulation motor evoked potential monitoring. *J Clin Neurophysiol* 2002; 19: 416-429 [PMID: 12477987 DOI: 10.1097/00004691-200210000-00005]
- 23 Turnbull GK, Hamdy S, Aziz Q, Singh KD, Thompson DG. The cortical topography of human anorectal musculature. *Gastroenterology* 1999; 117: 32-39 [PMID: 10381907 DOI: 10.1016/S0016-5085(99)70547-0]
- 24 Di Lazzaro V, Oliviero A, Tonali PA, Marra C, Daniele A, Profice P, Saturno E, Pilato F, Masullo C, Rothwell JC. Noninvasive in vivo assessment of cholinergic cortical circuits in AD using transcranial magnetic stimulation. *Neurology* 2002; 59: 392-397 [PMID: 12177373 DOI: 10.1212/WNL.59.3.392]
- 25 Pennisi G, Ferri R, Lanza G, Cantone M, Pennisi M, Puglisi V, Malaguarnera G, Bella R. Transcranial magnetic stimulation in Alzheimer's disease: a neurophysiological marker of cortical hyperexcitability. *J Neural Transm* 2011; 118: 587-598 [PMID: 21207079 DOI: 10.1007/s00702-010-0554-9]
- 26 Salinas FS, Narayana S, Zhang W, Fox PT, Szabó C. Repetitive transcranial magnetic stimulation elicits rate-dependent brain network responses in non-human primates. *Brain Stimul* 2013; 6: 777-787 [PMID: 23540281 DOI: 10.1016/j.brs.2013.03.002]
- 27 Salinas FS, Szabó C, Zhang W, Jones L, Leland MM, Wey HY, Duong TQ, Fox PT, Narayana S. Functional neuroimaging of the baboon during concurrent image-guided transcranial magnetic stimulation. *Neuroimage* 2011; 57: 1393-1401 [PMID: 21664276 DOI: 10.1016/j.neuroimage.2011.05.065]
- 28 Tassinari CA, Cincotta M, Zaccara G, Michelucci R. Transcranial magnetic stimulation and epilepsy. *Clin Neurophysiol* 2003; 114: 777-798 [PMID: 12738425]
- 29 Mönnikes H, Tebbe JJ, Hildebrandt M, Arck P, Osmanoglou E, Rose M, Klapp B, Wiedenmann B, Heymann-Mönnikes I. Role of stress in functional gastrointestinal disorders. Evidence for stress-induced alterations in gastrointestinal motility and sensitivity. *Dig Dis* 2001; 19: 201-211 [PMID: 11752838 DOI: 10.1159/000050681]
- 30 Infantino A, Melega E, Negrin P, Masin A, Carnio S, Lise M. Striated anal sphincter electromyography in idiopathic fecal incontinence. *Dis Colon Rectum* 1995; 38: 27-31 [PMID: 7813340 DOI: 10.1007/BF02053853]
- 31 Tetzschner T, Sørensen M, Lose G, Christiansen J. Anal and urinary incontinence in women with obstetric anal sphincter rupture. *Br J Obstet Gynaecol* 1996; 103: 1034-1040 [PMID: 8863705 DOI: 10.1111/j.1471-0528.1996.tb09557.x]
- 32 Bakas P, Liapis A, Karandreas A, Creatsas G. Pudendal nerve terminal motor latency in women with genuine stress incontinence and prolapse. *Gynecol Obstet Invest* 2001; 51: 187-190 [PMID: 11306907 DOI: 10.1159/000052922]
- 33 Agrawal G, Iyer S, All AH. A comparative study of recording procedures for motor evoked potential signals. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc* 2009; 2009: 2086-2089 [PMID: 19964577 DOI: 10.1109/IEMBS.2009.5333953]
- 34 倪敏, 丁义江, 丁曙晴, 金洵, 王静. 功能性便秘患者经颅磁刺激运动诱发电位的研究. 南京医科大学学报(自然科学版) 2011; 31: 1674-1678
- 35 Herdmann J, Bielefeldt K, Enck P. Quantification of motor pathways to the pelvic floor in humans. *Am J Physiol* 1991; 260: G720-G723 [PMID: 2035641]
- 36 Pelliccioni G, Scarpino O, Piloni V. Motor evoked potentials recorded from external anal sphincter by cortical and lumbo-sacral magnetic stimulation: normative data. *J Neurol Sci* 1997; 149: 69-72 [PMID: 9168168 DOI: 10.1016/S0022-510X(97)05388-4]
- 37 Hamdy S, Enck P, Aziz Q, Rothwell JC, Uengoergil S, Hobson A, Thompson DG. Spinal and pudendal nerve modulation of human corticoanal motor pathways. *Am J Physiol* 1998; 274: G419-G423 [PMID: 9486198]
- 38 Rao SS. Advances in diagnostic assessment of fecal incontinence and dyssynergic defecation. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010; 8: 910-919 [PMID: 20601142 DOI: 10.1016/j.cgh.2010.06.004]
- 39 Remes-Troche JM, Rao SS. Neurophysiological testing in anorectal disorders. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2008; 2: 323-335 [PMID: 19072383 DOI: 10.1586/17474124.2.3.323]
- 40 Mikuni N, Okada T, Enatsu R, Miki Y, Hanakawa T, Urayama S, Kikuta K, Takahashi JA, Nozaki K,

- Fukuyama H, Hashimoto N. Clinical impact of integrated functional neuronavigation and subcortical electrical stimulation to preserve motor function during resection of brain tumors. *J Neurosurg* 2007; 106: 593-598 [PMID: 17432708 DOI: 10.3171/jns.2007.106.4.593]
- 41 Kamada K, Todo T, Masutani Y, Aoki S, Ino K, Takano T, Kirino T, Kawahara N, Morita A. Combined use of tractography-integrated functional neuronavigation and direct fiber stimulation. *J Neurosurg* 2005; 102: 664-672 [PMID: 15871509 DOI: 10.3171/jns.2005.102.4.0664]
- 42 Bello L, Gambini A, Castellano A, Carrabba G, Acerbi F, Fava E, Giussani C, Cadioli M, Blasi V, Casarotti A, Papagno C, Gupta AK, Gaini S, Scotti G, Falini A. Motor and language DTI Fiber Tracking combined with intraoperative subcortical mapping for surgical removal of gliomas. *Neuroimage* 2008; 39: 369-382 [PMID: 17911032 DOI: 10.1016/j.neuroimage.2007.08.031]
- 43 尉国勤. 针刺穴位配合心理暗示治疗肠易激综合征25例. *光明中医* 2007; 22: 40-41
- 44 段建华, 赵洪川. 功能性便秘发病机制的研究现状. *国外医学·消化系疾病分册* 2005; 25: 310-313
- 45 张晓敏, 林志辉. 功能性肠病患者的心理评价. *福建医药杂志* 2006; 28: 10-12
- 46 Neal KR, Barker L, Spiller RC. Prognosis in post-infective irritable bowel syndrome: a six year follow up study. *Gut* 2002; 51: 410-413 [PMID: 12171965 DOI: 10.1136/gut.51.3.410]
- 47 杨帅. 电针对IBS模型大鼠内脏敏感性 with 情绪心理调节的机制研究. 北京中医药大学, 2013
- 48 颜君, 朱高莉, 周国华. 肠易激综合征发病机制的研究进展. *医学综述* 2013 19: 1272-1274
- 49 Dykes S, Smilgin-Humphreys S, Bass C. Chronic idiopathic constipation: a psychological enquiry. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001; 13: 39-44 [PMID: 11204807 DOI: 10.1097/00042737-200101000-00007]
- 50 Chattat R, Bazzocchi G, Balloni M, Conti E, Ercolani M, Zaccaroni S, Grilli T, Trombini G. Illness behavior, affective disturbance and intestinal transit time in idiopathic constipation. *J Psychosom Res* 1997; 42: 95-100 [PMID: 9055217 DOI: 10.1016/S0022-3999(96)00217-6]

编辑 郭鹏 电编 闫晋利



■同行评价

目前诱发电位的研究主要用于盆底实验室, 但以后这些检查将得到更广泛的临床应用, 为功能性肠病患者诊断提供帮助. 随着国内外学者对功能性肠病研究的不断深入, 诱发电位技术将日趋完善, 并广泛应用于临床. 该文章有一定的学术价值.

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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》被评为中国精品科技期刊

本刊讯 2011-12-02, 中国科学技术信息研究所在北京发布2010年中国科技论文统计结果, 经过中国精品科技期刊遴选指标体系综合评价, 《世界华人消化杂志》被评为2011年度中国精品科技期刊. 中国精品科技期刊以其整体的高质量示范作用, 带动我国科技期刊学术水平的提高. 精品科技期刊的遴选周期为三年. (《世界华人消化杂志》编辑部)

溃疡性结肠炎组织病理学诊断的研究进展

郭倩, 唐志鹏, 王立娟

■背景资料

溃疡性结肠炎 (ulcerative colitis, UC) 的发病率呈逐年增高趋势, 严重影响了人们的健康和生活。针对 UC 的研究历史已过百年, 但其诊断仍缺乏特异性的指标。UC 的诊断是在排除其他疾病的前提下, 结合临床症状、内镜以及组织活检为依据的, 因此其临床诊断非常困难。

郭倩, 唐志鹏, 王立娟, 上海中医药大学附属龙华医院消化科上海市 200032

郭倩, 硕士, 主要从事中医药防治胃肠疾病的研究。

2012年上海市科学技术委员会科研计划基金资助项目, No. 12401902100

2011年上海市卫生局科研课题计划基金资助项目, No. 20114033

作者贡献分布: 本文由唐志鹏指导完成; 资料搜集和分析由郭倩完成; 资料筛选由王立娟与郭倩完成; 综述由郭倩完成。

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

zhipengtang@sohu.com

电话: 18917763091

收稿日期: 2013-10-24 修回日期: 2013-11-15

接受日期: 2013-11-27 在线出版日期: 2014-01-18

Progress in histopathological diagnosis of ulcerative colitis

Qian Guo, Zhi-Peng Tang, Li-Juan Wang

Qian Guo, Zhi-Peng Tang, Li-Juan Wang, Digestive Disease Institute Affiliated to Shanghai University of TCM, Shanghai 200032, China

Supported by: the Foundation of Shanghai Municipal Science and Technology Commission, No. 12401902100; the Scientific Research Program of Shanghai City Health Bureau, No. 20114033

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

Received: 2013-10-24 Revised: 2013-11-15

Accepted: 2013-11-27 Published online: 2014-01-18

Abstract

In recent years, the incidence of ulcerative colitis (UC) has been increasing year by year, which affect people's health and life seriously. Although UC is known as a clinical disease for more than a century, there is still a lack of specific diagnostic index for this disease. UC diagnosis is mainly based on clinical features, endoscopic findings and biopsy pathology as well as the exclusion of other diseases. Currently, histopathological diagnosis has become a research hot spot. Scholars around the world have attached great importance to the role of biopsy in the diagnosis of UC. This article will review recent progress in histopathological diagnosis of UC.

■同行评议者

刘杰民, 副主任医师, 贵州省人民医院消化内镜科

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

Key Words: Ulcerative colitis; Histopathology; Diagnosis

Guo Q, Tang ZP, Wang LJ. Progress in histopathological diagnosis of ulcerative colitis. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2014; 22(2): 190-196 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/190.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i2.190>

摘要

近年来, 溃疡性结肠炎 (ulcerative colitis, UC) 的发病率呈逐年增高趋势, 严重影响了人们的健康和生活。针对 UC 的研究历史已过百年, 但其诊断仍缺乏特异性的指标。UC 的诊断是在排除其他疾病的前提下, 结合临床症状、内镜以及组织活检为依据的, 因此其临床诊断非常困难。目前, UC 的病理学诊断标准成为研究热点, 国内外学者非常重视组织活检对诊断 UC 的作用, 并在 UC 的病理诊断方面作了许多研究。现根据相关文献报道对 UC 的病理诊断作一综述。

© 2014 版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 溃疡性结肠炎; 组织病理学; 诊断

核心提示: 溃疡性结肠炎 (ulcerative colitis, UC) 的诊断多以排除其他肠道疾病基础上结合临床症状、镜下及组织活检特点为诊断依据综合分析进行诊断, 其诊断十分困难。组织病理学诊断的精确性和权威性虽然尚未十分肯定, 但仍是现阶段 UC 诊断的重要手段。

郭倩, 唐志鹏, 王立娟. 溃疡性结肠炎组织病理学诊断的研究进展. 世界华人消化杂志 2014; 22(2): 190-196 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/190.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i2.190>

0 引言

溃疡性结肠炎 (ulcerative colitis, UC) 是一种以侵犯直肠和结肠黏膜与黏膜下层为主的病因尚

不明确的肠道慢性非特异性炎症, 属于炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)的一种。其以腹痛、腹泻、黏液脓血便, 里急后重等为主要临床表现。近年来, 由于结肠镜的普遍应用及对其认识的深入, UC的发病率呈现逐年升高的趋势^[1]。而UC自1859年被临床医生所认识, 其诊断多依赖患者的症状、镜下及组织学特点综合分析进行诊断, 迄今为止仍缺乏特异性的诊断标准, 而其组织病理学诊断一直以来都是研究的热点及难点, 也是其诊断中尤为重要的依据。

1 组织病理的意义

依赖活检而得到的组织病理学诊断的精确性和权威性虽然目前仍不十分肯定, 但据最新的指南镜下观察结合病理诊断仍是现阶段诊断UC的重要手段^[2]。

内镜下的诊断是以专业的内镜医师的肉眼观察以及主观经验为依据的, 因此内镜下“正常”的肠黏膜仍然可能存在隐藏的炎症, 此时依赖活检而出的组织病理诊断就显得尤为重要, 否则可误诊为功能性疾病^[3]。

此外, UC活动度的判断不单单是依据镜下表现, 而是结合病史、症状以及组织学黏膜的计分来判断的^[4,5], 且据研究病理诊断较镜下表现对UC的诊断有更好的预见性^[6]。通过组织活检可帮助医师看到一些不易察觉的微小病变, 同时通过病理诊断可与其他原因导致的结肠炎症相鉴别^[6,7], 从而还可进一步提高相关性不典型增生检出率。

2 UC病理组织取材

2.1 活检组织与外科手术组织 外科手术组织的病理标本和肠镜黏膜活检均是诊断IBD的有效依据。但两者并不相同, 外科手术所得的标本较后者具有良好的完整性, 可以了解到结肠各层的炎症以及组织结构情况。而黏膜活检所取得的组织表浅, 对深层病变的评价有限^[8]。但是其操作步骤繁琐复杂且患者需要承受很大的痛苦; 黏膜活检大多是取自黏膜和黏膜下层的组织, 肌层组织很少可以取到, 虽其对“全壁炎”或“黏膜下淋巴聚集”等克罗恩病(Crohn's disease, CD)所特有的组织学特征及肠黏膜深部的组织病变的诊断尚不能提供明确帮助, 但因其检查手段操作简便, 且大大降低了患者的损伤和痛苦^[9]。因此, 目前临床UC

的组织病理学诊断仍主要来源于镜下的活检组织。

2.2 活检取材的数目 在全球范围内关于活检取材的数目在实践中有很大的差异, 有些国家和地区使用多重样本活检^[10], 有的则进行单一样本的活检^[11]。而研究表明单一样本的活检在诊断全结肠或广泛结肠的UC中是不够的, 多重样本的活检比单纯直乙结肠活检对UC的组织病理学诊断更有价值^[3,12]。然而, 目前仍缺乏关于多重样本活检与单一活检的精确性、标准性及重复性的研究。据Bentley等^[13]对判断单一活检和多重活检的诊断效果的研究显示: 单一样本和多重活检对UC的确诊率分别为64%和74%, 可见多重活检的诊断更为精确, 且可以帮助减少漏诊的发生。

2.3 活检取材的部位 UC的活检取材主要在直肠及其他存在病变的部位进行多重活检, 有目的的靶向活检可以提供有诊断价值的信息, 活检部位多包括炎症与非炎症区域, 以明确其是否有弥漫性改变; 针对可疑病变部位进行靶向活检, 不仅可以提高不典型增生的检出率同时还可以提高鉴别黏膜炎症和散发性腺瘤的准确率^[14]。

3 UC的病理学特征

UC的主要原因为炎症所致的肠黏膜上皮的破坏^[15], 其多呈缓解与复发交替出现。黏膜炎症的弥漫性分布多被认为是诊断UC的特征性表现。弥漫性即指从同一患者的结肠所取得的活检组织都存在炎症细胞的浸润。但有报道发现被确诊为UC的患者中存在非弥漫性的炎症和无直肠受累, 因此炎症是否为弥漫性分布并不能作为鉴别诊断UC的必要条件^[3]。UC的显微镜下特征可以概括为: 隐窝结构异常, 上皮细胞异常, 炎症浸润。隐窝异常包括: 隐窝分支增多, 肠隐窝扭曲, 隐窝萎缩以及表面不规则。上皮异常主要包括黏蛋白耗损和潘氏细胞化生。炎症浸润主要指基底层浆细胞和淋巴细胞数目的增多, 固有层中性粒细胞以及嗜酸性粒细胞数量的增多^[1]。活动期和缓解期的UC组织表现不尽相同, 具体如下。

3.1 UC活动期组织改变 UC活动期的组织学征象以炎症细胞浸润, 血管及上皮变化为主要特征。活动期的基本病变表现为固有膜内中性粒细胞、慢性炎症细胞和嗜酸性粒细胞的弥漫性浸润; 隐窝内尤其是上皮细胞间出现急性炎症

■ 研发前沿
炎症性肠病的鉴别诊断依赖于组织病理学的诊断, 明确UC的组织病理学诊断标准对于指导临床治疗具有重要意义。

■相关报道

炎症的弥漫性目前被认为是溃疡性结肠的诊断的重要依据,但Kleer等报道发现被确诊为UC的患者中存在非弥漫性的炎症和无直肠受累,因此炎症是否为弥漫性分布并不能作为鉴别诊断UC的必要条件。

细胞,形成隐窝炎,严重者可见隐窝脓肿,脓肿可溃破入固有膜内,隐窝脓肿被视为活动期的主要标志;上皮细胞的损伤和中性粒细胞、基底层浆细胞增多已经被部分学者建议作为疾病活动期的标志^[16-18]。若隐窝脓肿出现融合溃破,肠黏膜可见广泛的小溃疡分布,日久细小溃疡可融合为大片溃疡,肉眼观察可见黏膜表层出现糜烂、溃疡和肉芽组织增生,肌层很少出现糜烂和溃疡的形成。研究显示,活动期还会出现隐窝上皮增生,杯状细胞减少^[19-21]。固有膜内慢性炎症细胞数目增多,并且可以穿入黏膜下层的表浅部分。黏液层厚度和杯状细胞密度明显降低^[22]。血管的变化主要表现为血管扩张,增生,可见微小血栓的形成^[23]。

3.2 UC缓解期组织改变 UC缓解期(静止型UC)的主要特征是黏膜萎缩和结构的异常^[19]。主要特征包括隐窝形态大小变的不规则,排列没有规律;急性炎症细胞浸润消失,慢性炎症细胞数量减少;潘氏细胞化生;腺腔面不规则,肠腺数目减少,腺上皮与黏膜肌层的间隙增宽,剩余的肠腺变短(即他们不与黏膜肌层接触),失去了平行排列,并出现分支。基底部浆细胞通常得以保留;肠黏膜肌层趋于肥大。这些表现虽然符合慢性UC的诊断,但必须结合临床症状和内镜所见进行判断。因为其他慢性结肠炎的愈合区域也可见相同的表现,诸如CD、缺血性肠病(包括慢性放射性损伤)、肠结核及血吸虫性肠病,在临床中需加以鉴别。

3.3 UC的病理分级 目前,国内主要以结肠黏膜的组织病理学变化来评估活动期UC的临床和内镜表现,进而评估UC患者的整体病情。因此,在诊断UC和对其近期疗效的评估时除外临床症状和内镜下观察,还应当结合组织病理学检查,从而更加准确地评估病情、指导治疗、防治疾病的复发^[16]。

研究显示,在对UC进行疗效评价时,组织学分级优于肠镜分级,肠镜分级优于临床症状分级^[24]。如何评价UC的活动度和严重程度,目前国内尚无统一标准。

UC组织学严重程度的评估是根据细胞浸润情况和组织结构改变来评价的,Truelove等^[25]制定的简单分级法将结肠炎症程度分级为:0级正常组织;1级慢性炎症;2、3、4级分别为轻、中、重度活动期炎症。此种分类方法过于粗略笼统,没有客观的评价指数,不利于临床

使用。部分病理学家则将炎症程度分为5级:0级正常;1级慢性炎症细胞浸润轻度增加,没有组织破坏;2级慢性炎症细胞浸润中度增加,没有组织破坏;3级慢性炎症细胞浸润显著增加,轻度组织破坏;4级慢性炎症细胞浸润显著增加,存在明显组织破坏^[26]。此分类法较前进一步细化,但仍缺乏特异性。根据黏膜固有层内中性粒细胞浸润程度和隐窝破坏程度Pullan将UC分为6级,0级:黏膜固有层无中性粒细胞浸润;I级:黏膜固有层有少量中性粒细胞<10个/最高可用频率(highest possible frequency, HPF)浸润,累及少量隐窝;II级:黏膜固有层有明显中性粒细胞10-50个/HPF浸润,累及50%以上隐窝;III级:黏膜固有层有大量中性粒细胞>50个/HPF浸润,伴隐窝脓肿;IV级:固有层存在明显急性炎症伴溃疡形成^[27]。而目前使用较多的是Geboes指数,根据组织病理学评分方法将UC分为6级,即:0:仅有结构的改变;1:慢性炎症细胞浸润;2:固有层中性和酸性粒细胞浸润;3:上皮中性粒细胞浸润;4:隐窝破坏;5:糜烂或溃疡形成^[28]。根据HE染色,Berg在组织学严重程度表现的基础上分为0-4级,0级:正常组织;1级:黏膜轻度炎症,以单核细胞为主,上皮破坏少;2级:比1级严重的多发性炎症,包括单核细胞和少量中性粒细胞,隐窝腺体远离基底膜,杯状细胞黏蛋白减少;3级:比2级更严重的多发性炎症,包括黏膜下层单核细胞和中性粒细胞浸润,隐窝脓肿和黏蛋白消耗,上皮破坏和一些溃疡的形成;4级:隐窝消失,以中性粒细胞为主的严重的黏膜炎症。此类分类方法更为详细,能更好地指导临床治疗,评价疾病活动度和疗效^[29]。

4 UC的病理鉴别诊断

IBD包括UC、克罗恩病和未定型结肠炎(indeterminate colitis, IC)。内镜下活检区别IBD和正常组织灵敏度和特异性均较高,但区分UC和CD的特异性欠佳^[30]。研究表明,多样本活检结合内镜检查和临床表现,最终对IBD的诊断率可达90%以上^[31]。如前所述,炎症是否呈弥漫性分布不能作为区别UC和CD的必要表现。有学者^[32]推出鉴别UC和CD时采用系统化标准化的诊断步骤,主要依靠结构的改变、上皮细胞的改变及黏膜固有层的变化为评价参数。若在组织标本中查见上皮样肉芽肿,多强烈提示CD,但仅有

15%-36%的活检组织可查见典型上皮样肉芽肿^[33], 黏膜上皮肉芽肿在炎症性肠病和急性自限性结肠炎中都可发现, 因此黏膜上皮肉芽肿不是CD所特有的特征. 非干酪样上皮样肉芽肿对于CD相对较特异, 但检出率较低, Pierik等^[34]研究发现CD组的肉芽肿检出率仅为55.1%. UC和CD都可出现淋巴细胞增多, 上皮内淋巴细胞浸润和基底组织细胞增多^[30], 因此鉴别需多方面综合判断.

总之, UC和CD的组织学鉴别要分析肠黏膜不同部位的多个活检标本. 活检标本特征性分布和异常的严重程度对鉴别诊断具有重要意义. 同样其他特征, 如是否有黏蛋白缺失、潘氏细胞化生和裂隙状溃疡也是重要的鉴别要点. 其中裂隙状溃疡多被认为是支持CD诊断成立的重要特征, 但也有学者认为其只是炎症较为严重的一类病变^[35].

IC是一种原因不明的结肠炎, IBD患者中约有5%的患者被诊断为IC^[36], 其可能是IBD一个亚型, 尚无特征性表现, 是一个临时诊断^[37]. 1979年, Lee等^[38]强调IC是一个组织病理学诊断, 1985年, Whitehead^[39]提出IC可能是一种独立病变. 1997年“英国胃肠病学会”提出了可疑IBD初步活检诊断指南, 不能明确分为UC还是CD者可划分为IC^[40]. 以黏膜固有层内单核粒细胞(包括淋巴细胞)为主的炎症细胞浸润为其要组织学表现, 伴或不伴隐窝上皮受累, 现普遍认为IC多无隐窝脓肿的形成^[41].

5 组织病理检查在监测UC相关癌中的作用

1928年Crohn等首次报道了UC相关结直肠癌, UC背景下发生的大肠癌被称为溃疡性结肠炎相关癌(ulcerative colitis-associated cancer, CAC). 炎症是机体修复创伤和解决感染的必要过程. 然而, 如果机体的免疫反应失控或者异常将会出现持续或过度的炎症反应, 并进而促发肿瘤形成. CAC即为“从炎症到癌症”的典型范例^[42]. IBD都有癌变的可能, 一般90%以上伴有癌变的IBD患者存在异型增生^[43]. 内镜下活检是检测异型增生的主要方法^[44].

在最近的一项临床对照研究中发现, 炎症在疾病过程中侵犯的严重程度也是危险因素之一^[45]. 有报道认为CAC的发生率随IBD病程的延长而增加, 病程10、20、30年的CAC分别为2%、8%、18%^[46]. 但是, 由于UC再生黏膜的腺

体开口形态在慢性炎症的影响下呈现出多样性, 使得与肿瘤黏膜的鉴别比较困难^[47].

5.1 监测UC异型增生的意义 异型增生是UC重要的癌前病变. 不典型增生和肠癌的发生率与有UC病史的患者的发生率非常接近^[48]. 因此, 监测中关键的步骤是活检组织中是否存在不典型增生. 在色素内镜和放大内镜的指导下采取的靶向活检, 使得异型增生的检出率和炎性黏膜和散发性腺瘤鉴别的准确率均有提高, 从而有助于CAC的早期诊断.

5.2 活检取材 广泛性UC患者每年进行一次全结肠镜检查, 多处双重活检检测不典型增生和恶变率. 欧美目前实施的监测指南要求每1-3年进行一次全结肠镜检查, 每间隔10 cm取2-4处随机活检. 2002年的炎症性肠病相关无症状结直肠癌筛查和监测指南中: 为提高异型增生检出率, 针对可疑的结肠病变区域采取每10 cm随机取2-4块活检组织; 此外, 怀疑存在肿瘤性病变的区域追加活检数目.

5.3 异型增生分类 异型增生主要表现为细胞异型、结构紊乱和分化异常3个方面. 目前多根据黏膜结构和上皮细胞的异型性分轻、中、重度3级. 1983年“IBD异型增生形态学研究组”曾将之分为3种独特类型: 异型增生阴性型(指正常黏膜或黏膜伴再生改变)、异型增生不确定型和异型增生阳性型(低或高度)^[49]. 1988年欧洲、美国和日本病理学家共同制定了“维也纳分类系统”^[50], 大多数西方病理学家仅在有细胞侵至固有层的确凿证据时才诊断为癌, 而许多日本学者仅仅凭核异型程度则诊断为癌, 不一定需要形态学证据^[49]的支持. UC相关异型增生又分为两型: 平坦型异型增生和异型增生相关性病变(或)肿块.

5.3.1 平坦型异型增生组织病理特征: 存在于平坦炎症黏膜中, 无肿块形成, 其高度异型增生者42%-67%手术发现存在大肠癌, 内镜所见特征多呈平坦病变或边界不明的病变, 病理组织学上则多属低分化腺癌和黏液癌且以生物学恶性程度高为特点. 结构特征^[49]方面包括是否存在上皮绒毛结构的改变以及腺窝芽生、分枝与拥挤及其程度. 此外, 腺窝的轮廓, 规则程度以及腺腔桥(“筛网”)是否存在, 均是用于评价IBD异型增生的重要结构特征.

5.3.2 异型增生相关性病变或肿块组织病理特征: 隆起型异型增生是指“异型增生相关的病

■创新盘点

本文重点阐述了UC的组织病理学诊断特点, 并对其在临床治疗及监测UC相关癌方面的重要指导意义进行了阐述, 全面反映了UC组织病理学诊断的研究现状, 这类综述报告极少.

■应用要点

UC的诊断一直以来都是研究的热点及难点,如果能在组织病理学的角度为明确UC的诊断提供依据,将会对临床治疗具有重大意义。

变或肿块”(dysplasia associated lesion or mass, DALM)。最近的研究提示, DALMs也许可大致分为两类-“腺瘤样”与“非腺瘤样”,两者在自然史、恶变风险及治疗方法方面均存在不同。其中腺瘤样DALMs与IBD非相关性散发性腺瘤很难鉴别,因二者在镜下特征极其类似。尤为重要的一点是,需在靠近或者远离隆起性病变的平坦黏膜处取活检,因此处多存在有平坦型异型增生。

6 结论

UC的病理组织学改变是诊断的关键依据。随着研究的进一步深入, UC的病理诊断逐步明确。国际上胃肠病方面的专家提出了内镜活检的标准,显微镜下病理表现、特点及分级和异型增生的相关概念表现。目前,我国对于UC的诊断也应该以国际上的标准为基础,提高诊断率。深化对UC病理诊断的认识和理解,结合我国病例特点进行研究,可能是一个新的探索途径。

7 参考文献

- Loftus EV. Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: Incidence, prevalence, and environmental influences. *Gastroenterology* 2004; 126: 1504-1517 [PMID: 15168363 DOI: 10.1053/j.gastro.2004.01.063]
- Dignass A, Lindsay JO, Sturm A, Windsor A, Colombel JF, Allez M, D'Haens G, D'Hoore A, Mantzaris G, Novacek G, Oresland T, Reinisch W, Sans M, Stange E, Vermeire S, Travis S, Van Assche G. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis part 2: current management. *J Crohns Colitis* 2012; 6: 991-1030 [PMID: 23040451 DOI: 10.1016/j.crohns.2012.09.002]
- Kleer CG, Appelman HD. Ulcerative colitis: patterns of involvement in colorectal biopsies and changes with time. *Am J Surg Pathol* 1998; 22: 983-989 [PMID: 9706978 DOI: 10.1097/00000478-199808000-00008]
- Walmsley RS, Ayres RC, Pounder RE, Allan RN. A simple clinical colitis activity index. *Gut* 1998; 43: 29-32 [PMID: 9771402 DOI: 10.1136/gut.43.1.29]
- Rutegård L, Ahlgren L, Stenling R, Nilsson T. A simple index for assessment of disease activity in patients with ulcerative colitis. *Hepatogastroenterology* 1990; 37 Suppl 2: 110-112 [PMID: 2083921]
- Moum B, Ekbom A, Vatn MH, Elgjo K. Change in the extent of colonoscopic and histological involvement in ulcerative colitis over time. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 1564-1569 [PMID: 10364026 DOI: 10.1111/j.1572-0241.1999.01145.x]
- Jenkins D, Goodall A, Drew K, Scott BB. What is colitis? Statistical approach to distinguishing clinically important inflammatory change in rectal biopsy specimens. *J Clin Pathol* 1988; 41: 72-79 [PMID: 3343381 DOI: 10.1136/jcp.41.1.72]
- Zhang YL, Zhang ZS, Wu BP, Zhou DY. Early diagnosis for colorectal cancer in China. *World J Gastroenterol* 2002; 8: 21-25 [PMID: 11833064]
- Geboes K. What histologic features best differentiate Crohn's disease from ulcerative colitis? *Inflamm Bowel Dis* 2008; 14 Suppl 2: S168-S169 [PMID: 18816725 DOI: 10.1002/ibd.20598]
- Geboes K, Ectors N, D'Haens G, Rutgeerts P. Is ileoscopy with biopsy worthwhile in patients presenting with symptoms of inflammatory bowel disease? *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 201-206 [PMID: 9468242 DOI: 10.1111/j.1527-0241.1998.00201.X]
- Dundas SA, Dutton J, Skipworth P. Reliability of rectal biopsy in distinguishing between chronic inflammatory bowel disease and acute self-limiting colitis. *Histopathology* 1997; 31: 60-66 [PMID: 9253626 DOI: 10.1046/j.1365-2559.1997.5810818.x]
- Escher JC, ten KF, Lichtenbelt K, Schornagel I, Büller H, Derkx B, Taminiau J. Value of rectosigmoidoscopy with biopsies for diagnosis of inflammatory bowel disease in children. *Inflamm Bowel Dis* 2002; 8: 16-22 [PMID: 11837934 DOI: 10.1097/00054725-200201000-00003]
- Bentley E, Jenkins D, Campbell F, Warren B. How could pathologists improve the initial diagnosis of colitis? Evidence from an international workshop. *J Clin Pathol* 2002; 55: 955-960 [PMID: 12461067 DOI: 10.1136/jcp.55.12.955]
- 汪芳裕, 平田一郎. 日本大肠疾病诊断技术研究进展. *东南国防医药* 2008; 10: 200-203
- Risques RA, Lai LA, Brentnall TA, Li L, Feng Z, Gallaher J, Mandelson MT, Potter JD, Bronner MP, Rabinovitch PS. Ulcerative colitis is a disease of accelerated colon aging: evidence from telomere attrition and DNA damage. *Gastroenterology* 2008; 135: 410-418 [PMID: 18519043 DOI: 10.1053/j.gastro.2008.04.008]
- Bitton A, Peppercorn MA, Antonioli DA, Niles JL, Shah S, Bousvaros A, Ransil B, Wild G, Cohen A, Edwardes MD, Stevens AC. Clinical, biological, and histologic parameters as predictors of relapse in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2001; 120: 13-20 [PMID: 11208709 DOI: 10.1053/gast.2001.20912]
- Yantiss RK, Sapp HL, Farraye FA, El-Zammar O, O'Brien MJ, Fruin AB, Stucchi AF, Brien TP, Becker JM, Odze RD. Histologic predictors of pouchitis in patients with chronic ulcerative colitis. *Am J Surg Pathol* 2004; 28: 999-1006 [PMID: 15252305 DOI: 10.1097/01.pas.0000126758.35603.8d]
- Langholz E, Munkholm P, Davidsen M, Binder V. Course of ulcerative colitis: analysis of changes in disease activity over years. *Gastroenterology* 1994; 107: 3-11 [PMID: 8020674]
- Seldenrijk CA, Morson BC, Meuwissen SG, Schipper NW, Lindeman J, Meijer CJ. Histopathological evaluation of colonic mucosal biopsy specimens in chronic inflammatory bowel disease: diagnostic implications. *Gut* 1991; 32: 1514-1520 [PMID: 1773958 DOI: 10.1136/gut.32.12.1514]
- Schumacher G. First attack of inflammatory bowel disease and infectious colitis. A clinical, histological and microbiological study with special reference to early diagnosis. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1993; 198: 1-24 [PMID: 8115839]
- Le Berre N, Heresbach D, Kerbaol M, Caulet S, Bretagne JF, Chaperon J, Gosselin M, Ramée MP. Histological discrimination of idiopathic inflammatory bowel disease from other types of colitis. *J*

- Clin Pathol* 1995; 48: 749-753 [PMID: 7560203 DOI: 10.1136/jcp.48.8.749]
- 22 Strugala V, Dettmar PW, Pearson JP. Thickness and continuity of the adherent colonic mucus barrier in active and quiescent ulcerative colitis and Crohn's disease. *Int J Clin Pract* 2008; 62: 762-769 [PMID: 18194279 DOI: 10.1111/j.1742-1241]
 - 23 He G, Ouyang Q, Chen D, Li F, Zhou J. The micro-vascular thrombi of colonic tissue in ulcerative colitis. *Dig Dis Sci* 2007; 52: 2236-2240 [PMID: 17429731 DOI: 10.1007/s10620-006-9158-5]
 - 24 黄红丽, 聂玉强, 李瑜元. 溃疡性结肠炎临床严重程度分型与内镜、病理分级的关系. 现代消化及介入诊疗 2008; 13: 79-81
 - 25 Truelove SC, Richards WC. Biopsy studies in ulcerative colitis. *Br Med J* 1956; 1: 1315-1318 [PMID: 13316140 DOI: 10.1136/bmj.1.4979.1315]
 - 26 Kusugami K, Fukatsu A, Tanimoto M, Shinoda M, Haruta J, Kuroiwa A, Ina K, Kanayama K, Ando T, Matsuura T. Elevation of interleukin-6 in inflammatory bowel disease is macrophage- and epithelial cell-dependent. *Dig Dis Sci* 1995; 40: 949-959 [PMID: 7729284 DOI: 10.1007/BF02064182]
 - 27 Pullan RD, Rhodes J, Ganesh S, Mani V, Morris JS, Williams GT, Newcombe RG, Russell MA, Feyerabend C, Thomas GA. Transdermal nicotine for active ulcerative colitis. *N Engl J Med* 1994; 330: 811-815 [PMID: 8114833 DOI: 10.1056/NEJM199403243301202]
 - 28 Geboes K, Riddell R, Ost A, Jensfelt B, Persson T, Löfberg R. A reproducible grading scale for histological assessment of inflammation in ulcerative colitis. *Gut* 2000; 47: 404-409 [PMID: 10940279 DOI: 10.1136/gut.47.3.404]
 - 29 Berg DJ, Davidson N, Kühn R, Müller W, Menon S, Holland G, Thompson-Snipes L, Leach MW, Rennick D. Enterocolitis and colon cancer in interleukin-10-deficient mice are associated with aberrant cytokine production and CD4(+) TH1-like responses. *J Clin Invest* 1996; 98: 1010-1020 [PMID: 8770874 DOI: 10.1172/JCI118861]
 - 30 Cross SS, Harrison RF. Discriminant histological features in the diagnosis of chronic idiopathic inflammatory bowel disease: analysis of a large dataset by a novel data visualisation technique. *J Clin Pathol* 2002; 55: 51-57 [PMID: 11825925 DOI: 10.1136/jcp.55.1.51]
 - 31 Geboes K, Van Eyken P. Inflammatory bowel disease unclassified and indeterminate colitis: the role of the pathologist. *J Clin Pathol* 2009; 62: 201-205 [PMID: 18952692 DOI: 10.1136/jcp.2008.059311]
 - 32 Cecilia M, Amy E, Crant N. 胃肠病理学. 回允中, 主译. 第3版. 北京: 北京大学医学出版社, 2010: 650-651
 - 33 Loddenkemper C. Diagnostic standards in the pathology of inflammatory bowel disease. *Dig Dis* 2009; 27: 576-583 [PMID: 19897978 DOI: 10.1159/000233301]
 - 34 Pierik M, De Hertogh G, Vermeire S, Van Assche G, Van Eyken P, Joossens S, Claessens G, Vlietinck R, Rutgeerts P, Geboes K. Epithelioid granulomas, pattern recognition receptors, and phenotypes of Crohn's disease. *Gut* 2005; 54: 223-227 [PMID: 15647186 DOI: 10.1136/gut.2004.042572]
 - 35 Odze R. Diagnostic problems and advances in inflammatory bowel disease. *Mod Pathol* 2003; 16: 347-358 [PMID: 12692200 DOI: 10.1097/01.MP.0000064746.82024.D1]
 - 36 Farmer M, Petras RE, Hunt LE, Janosky JE, Galandiuk S. The importance of diagnostic accuracy in colonic inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 3184-3188 [PMID: 11095339 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2000.03199.x]
 - 37 Guindi M, Riddell RH. Indeterminate colitis. *J Clin Pathol* 2004; 57: 1233-1244 [PMID: 15563659 DOI: 10.1136/jcp.2003.015214]
 - 38 Lee KS, Medline A, Shockey S. Indeterminate colitis in the spectrum of inflammatory bowel disease. *Arch Pathol Lab Med* 1979; 103: 173-176 [PMID: 581845]
 - 39 Whitehead R. Forms of colitis--a review of recent developments. *Pathology* 1985; 17: 204-208 [PMID: 4047724 DOI: 10.3109/00313028509063756]
 - 40 Jenkins D, Balsitis M, Gallivan S, Dixon MF, Gilmour HM, Shepherd NA, Theodossi A, Williams GT. Guidelines for the initial biopsy diagnosis of suspected chronic idiopathic inflammatory bowel disease. The British Society of Gastroenterology Initiative. *J Clin Pathol* 1997; 50: 93-105 [PMID: 9155688 DOI: 10.1136/jcp.50.2.93]
 - 41 江学良. 未确定型结肠炎的诊断与治疗. 世界华人消化杂志 2006; 14: 114-115
 - 42 Moss SF, Blaser MJ. Mechanisms of disease: Inflammation and the origins of cancer. *Nat Clin Pract Oncol* 2005; 2: 90-97; quiz 1 p following 113 [PMID: 16264881]
 - 43 Cola B. Inflammatory bowel disease and cancer. *Int J Colorectal Dis* 1989; 4: 128-133 [PMID: 2664058 DOI: 10.1007/BF01646873]
 - 44 Lindberg B, Persson B, Veress B, Ingelman-Sundberg H, Granqvist S. Twenty years' colonoscopic surveillance of patients with ulcerative colitis. Detection of dysplastic and malignant transformation. *Scand J Gastroenterol* 1996; 31: 1195-1204 [PMID: 8976012 DOI: 10.3109/00365529609036910]
 - 45 Rutter M, Saunders B, Wilkinson K, Rumbles S, Schofield G, Kamm M, Williams C, Price A, Talbot I, Forbes A. Severity of inflammation is a risk factor for colorectal neoplasia in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2004; 126: 451-459 [PMID: 14762782 DOI: 10.1053/j.gastro.2003.11.010]
 - 46 Eaden JA, Mayberry JF. Guidelines for screening and surveillance of asymptomatic colorectal cancer in patients with inflammatory bowel disease. *Gut* 2002; 51 Suppl 5: V10-V12 [PMID: 12221032 DOI: 10.1136/gut.51.suppl_5.v10]
 - 47 Rutter MD, Saunders BP, Schofield G, Forbes A, Price AB, Talbot IC. Pancolonic indigo carmine dye spraying for the detection of dysplasia in ulcerative colitis. *Gut* 2004; 53: 256-260 [PMID: 14724160 DOI: 10.1136/gut.2003.016386]
 - 48 Friedman S, Rubin PH, Bodian C, Goldstein E, Harpaz N, Present DH. Screening and surveillance colonoscopy in chronic Crohn's colitis. *Gastroenterology* 2001; 120: 820-826 [PMID: 11231935 DOI: 10.1053/gast.2001.22449]
 - 49 Odze RD. Pathology of dysplasia and cancer in inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Clin North Am* 2006; 35: 533-552 [PMID: 16952739 DOI: 10.1016/j.gtc.2006.07.007]
 - 50 Schlemper RJ, Riddell RH, Kato Y, Borchard F, Cooper HS, Dawsey SM, Dixon MF, Fenoglio-Preiser CM, Fléjou JF, Geboes K, Hattori T, Hirota

■名词解释

轻度异型增生: 黏膜结构和上皮细胞的异型性呈轻微异型增生; 中度异型增生是结构异型和细胞的异型性较明显; 重度异型增生是指结构异型及细胞异型非常明显或判定良性与恶性困难者。

■同行评价

UC的病理组织学改变是临床诊断的关键。该学者综述目前国内外UC病理组织学诊断进展,对于临床UC的诊断有指导作用。并提出通过深化对UC病理诊断的认识和理解,结合我国病例特点进行研究,是一个值得探索的新途径。

T, Itabashi M, Iwafuchi M, Iwashita A, Kim YI, Kirchner T, Klimpfinger M, Koike M, Lauwers GY, Lewin KJ, Oberhuber G, Offner F, Price AB, Rubio CA, Shimizu M, Shimoda T, Sipponen P, Solcia

E, Stolte M, Watanabe H, Yamabe H. The Vienna classification of gastrointestinal epithelial neoplasia. *Gut* 2000; 47: 251-255 [PMID: 10896917 DOI: 10.1136/gut.47.2.251]

编辑 郭鹏 电编 闫晋利



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》正文要求

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

幽门螺杆菌对左氧氟沙星耐药的研究进展

吴李培, 宣世海

吴李培, 宣世海, 南通大学附属东台医院检验科 江苏省东台市 224200

吴李培, 在读研究生, 主要从事细菌耐药基因分子检测的研究.

作者贡献分布: 本文由吴李培综述; 宣世海审校.

通讯作者: 宣世海, 副主任检验师, 224200, 江苏省东台市康复西路2号, 南通大学附属东台医院检验科. xsh.jyk@163.com

电话: 0515-85253948

收稿日期: 2013-09-12 修回日期: 2013-10-24

接受日期: 2013-11-06 在线出版日期: 2014-01-18

Advances in research of *Helicobacter pylori* resistance to levofloxacin

Li-Pei Wu, Shi-Hai Xuan

Li-Pei Wu, Shi-Hai Xuan, Department of Detection Laboratory, Affiliated Dongtai Hospital of Nantong University, Dongtai 224200, Jiangsu Province, China

Correspondence to: Shi-Hai Xuan, Associate Chief Technician, Department of Detection Laboratory, Affiliated Dongtai Hospital of Nantong University, 2 Kangfu Road, Dongtai 224200, Jiangsu Province, China. xsh.jyk@163.com

Received: 2013-09-12 Revised: 2013-10-24

Accepted: 2013-11-06 Published online: 2014-01-18

Abstract

Helicobacter pylori (*H. pylori*) has been identified as the most important risk factor for chronic active gastritis and peptic ulcer disease. Resistance to antibiotics is increasing in *H. pylori* and is the main reason for failure of *H. pylori* eradication therapy. It is now widely accepted that resistance to fluoroquinolones (levofloxacin) is related with mutations of *H. pylori gyrA* gene. Molecular mechanisms of and detection methods for *H. pylori* resistance to levofloxacin have become the focus of current research. Therefore, study on *H. pylori* resistance to antibiotics is of great significance for eradication therapy of *H. pylori* infection.

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

Key Words: *Helicobacter pylori*; Resistance; Levofloxacin; Genetic mutations

Wu LP, Xuan SH. Advances in research of *Helicobacter pylori* resistance to levofloxacin. *Shijie Huaren Xiaohua*

Zazhi 2014; 22(2): 197-202 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/197.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i2.197>

摘要

幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)是慢性胃炎、消化性溃疡的主要致病因子. 随着抗生素广泛使用, *H. pylori*对抗生素耐药日渐严重, 而耐药是导致其根治和清除失败的主要原因. 现已证实*H. pylori*耐氟喹诺酮类药物(左氧氟沙星)的机制与*gyrA*基因的点突变有关. 随着*H. pylori*耐药率的逐年升高, 有关*H. pylori*的耐药分子机制和检测技术成为研究热点. 因此, 开展*H. pylori*耐药的相关研究对*H. pylori*的治疗有重大意义.

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 幽门螺杆菌; 耐药; 左氧氟沙星; 基因突变

核心提示: 高分辨率溶解曲线(high-resolution melting, HRM)分析幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)耐药基因, 无需特殊仪器, 可快速、准确分析*H. pylori gyrA*基因突变, 有着较高的应用价值及推广前景.

吴李培, 宣世海. 幽门螺杆菌对左氧氟沙星耐药的研究进展. 世界华人消化杂志 2014; 22(2): 197-202 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/197.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i2.197>

0 引言

幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)是慢性胃炎、消化性溃疡的主要致病因子, 与胃癌、胃黏膜相关淋巴组织淋巴瘤(mucosa associated lymphoid tissue, MALT)及一些胃外疾病关系密切, 已被世界卫生组织列入 I 类致癌原^[1-6]. 近年来国内外学者推荐左氧氟沙星(levofloxacin)作为根除*H. pylori*的一线或序贯治疗药物^[7-10], 然而随着左氧氟沙星广泛使用, *H. pylori*的耐药菌株也日益增加^[11]. 因此, 研究*H. pylori*对左氧氟沙星耐药情况、耐药机制和检测方法对指导临

■背景资料

幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)*gyrA*基因突变是*H. pylori*对左氧氟沙星耐药的重要机制. 基因突变可导致氨基酸替代造成*gyrA*蛋白空间构象改变, 使左氧氟沙星不能与*gyrA*基因结合, 进而不能抑制*H. pylori*基因组复制, 最终导致左氧氟沙星耐药.

■同行评议者

王蔚虹, 教授, 主任医师, 北京大学第一医院消化内科

■ 研发前沿

细菌的耐药基因的检测已成为研究热点, 如何通过快速、准确的分子生物学技术检测耐药基因是研究关键。

床用药显得尤为重要。本文就*H. pylori*对左氧氟沙星耐药情况作一综述。

1 *H. pylori*对左氧氟沙星耐药的流行病学调查

左氧氟沙星是一种新型的氟喹诺酮类抗生素, 其抗菌谱广、疗效高、不良反应少^[9]。有研究结果^[12]显示标准三联方案[质子泵抑制剂(proton pump inhibitor, PPI)+克拉霉素+阿莫西林/甲硝唑]对*H. pylori*的根除率接近80%, 而含有左氧氟沙星的新三联疗法(PPI+左氧氟沙星+克拉霉素)对*H. pylori*根除率高达90.6%, 且新三联疗法具有不良发生率低、费用相对便宜等优势^[13-16]。*H. pylori*对左氧氟沙星的耐药率在不同的国家和地区不尽一致。在欧美地区, 法国学者Cattoir等^[17]报道2004-2005年巴黎128株*H. pylori*菌株对左氧氟沙星的耐药率为17.2%。Bogaerts等^[18]2006年调查了比利时地区*H. pylori*对氟喹诺酮药物的耐药率, 488株分离菌株对左氧氟沙星的耐药率为16.8%。爱尔兰学者O'Connor等^[19]采用E-test分析了2008-2009年85例*H. pylori*分离株对左氧氟沙星的耐药率, 其结果显示45岁以下年龄组的左氧氟沙星耐药率为2.6%, 而45岁以上年龄组则为19.1%。意大利Marzio等^[20]2006年研究结果显示83株*H. pylori*菌株中, 对左氧氟沙星的原发性耐药率为9.7%, 而继发性耐药率为12.2%。2012年, 意大利另一学者^[21]报道左氧氟沙星为22.1%, 女性成为耐药的高风险群体。美国学者Carothers等^[22]研究结果显示125例*H. pylori*感染者中对左氧氟沙星的耐药率为8.8%, 左氧氟沙星耐药和患者在过去的10年超量使用氟喹诺酮药物有关。在亚洲地区, Binh等^[23]在2008年对越南Vietnam地区103株*H. pylori*菌株对左氧氟沙星耐药情况进行了分析, 左氧氟沙星的耐药率为18.4%, 菌株耐药和*H. pylori*感染者的性别、年龄并无关联。伊朗学者^[24]报道伊朗2009-2010年*H. pylori*对左氧氟沙星的耐药率为5.3%。然而, 在马来西亚, 有文献^[25]报道*H. pylori*菌株对左氧氟沙星的耐药率为0。香港学者^[26]报道香港地区2004-2005年*H. pylori*对左氧氟沙星的耐药率为11.5%。Hung等^[27]分析了台湾南部地区1998-2007年*H. pylori*对左氧氟沙星的耐药率及耐药趋势, 结果显示耐药率从2.8%(1998年-2003年)上升至11.8%(2004年-2007年)。Su等^[28]对中国东部沿海两省八个地区的7731例*H. pylori*分离株进行抗生素敏感性试验, 结果表明左氧氟沙星的耐药率为20.6%。施莉等^[29]报道浙

江金华地区*H. pylori*对左氧氟沙星的耐药率高达31.58%。Gao等^[30]分析了2000-2009年北京地区374株*H. pylori*菌株对左氧氟沙星的耐药趋势, 发现*H. pylori*分离株平均耐药率高达50.3%, 其耐药呈逐年上升趋势(27.1%-63.5%), 继发性耐药率明显高于原发性。

总之, (1)各国家或地区的*H. pylori*菌株对左氧氟沙星耐药率差别较大, 耐药率为0%-50.3%, 存在明显的地域差异, 中国属于耐药率较高的国家, 且耐药呈上升态势; (2)尽管有报道高年龄组、女性耐药率显著高于低年龄组及男性, 但年龄、性别和耐药的关联还有待进一步确证; (3)左氧氟沙星继发耐药率明显高于原发耐药率, 氟喹诺酮的用药史与*H. pylori*继发性耐药率的上升有一定的相关性。

2 *H. pylori*对左氧氟沙星的耐药分子机制

氟喹诺酮类药物的抗菌机制是通过抑制细菌DNA旋转酶和拓扑异构酶, 从而干扰细菌DNA复制。就普通细菌而言, 氟喹诺酮类药物的耐药主要是由其DNA旋转酶上的*gyrA*基因或拓扑异构酶IV上的*parC*基因的喹诺酮类药物耐药决定区(quinolone resistance determining region, QRDR)发生突变所致, 然而, *H. pylori*缺乏拓扑异构酶IV, 所以*H. pylori*对左氧氟沙星的耐药主要是由DNA旋转酶上*gyrA*基因的QRDR发生点突变引起^[31-33]。*gyrA*基因位于细菌染色体第38分位, 编码DNA解旋酶A亚基, 该基因核苷酸存在一定的保守区, 尤其是编码122位氨基酸周围的区域。*gyrA*基因耐药突变区域主要集中在67-106位氨基酸, 该区域的核苷酸变化在细菌对氟喹诺酮类药物方面具有十分重要的作用。Wang等^[34]研究显示: 在45株*H. pylori*菌株中, 27株耐药菌株发生*gyrA*基因突变, 其中16株发生Asn-87突变, 11株发生Asp-91突变。Miyachi等^[35]也报道在原发性耐药菌株中, *gyrA*基因Asn-87突变几率高于Asp-91突变, 且Asp-91突变菌株呈低浓度耐药趋势, 仅有4.4%的耐药菌株发生*gyrB*基因突变。香港学者^[26]则报道耐药菌株*gyrA*基因在87、91及130发生氨基酸改变, 而突变频率最高的为91, 日本学者Murakami等^[36]也发现在105株*H. pylori*菌株中, 44株发生*gyrA*基因突变, 其中14株Asn-87突变, 25株Asp-91突变, 剩余5株在其他基因区突变。施莉等^[29]研究结果显示: 在10例耐药菌株中, 2例C261A突变, 1例C261G突变, 2例G271A突变, 2例A272G突变, C261A与G271A、

A272G双突变2例, G271A与A272G双突变1例而在26株敏感菌株中未发现突变. Fujimura等^[37]对左氧氟沙星耐药菌株的*gyrA*基因进行序列分析发现了G271A、G271T和A272G突变, 证实了DNA旋转酶上A亚基Asn-91密码子发生了突变. Rimbara等^[38]则报道高浓度左氧氟沙星耐药菌株*gyrA*出现Asn-87突变, 并发现*gyrB*氨基酸361位置突变可视为一个和氟喹诺酮类药物耐药相关的新位点.

总之, *H. pylori*的*gyrA*基因发生点突变是耐左氧氟沙星的主要机制, 点突变主要以Asn87、Asp91为主, 突变形式存在地区差异, *gyrB*基因突变及一些新的点突变需进一步研究证实.

3 *H. pylori*对左氧氟沙星耐药生物学的检测方法

*H. pylori*耐药的生物学检测方法是取胃黏膜或组织, 细菌增殖培养后, 进行E-test、琼脂稀释法、纸片扩散法等体外药敏试验. E-test操作简便, 但试纸价格昂贵; 琼脂稀释法技术要求较高; 纸片扩散法简便易行, 但结果受诸多因素的影响, 不够准确^[39]. 随着分子生物学技术的发展, 越来越多基于PCR技术的分子诊断技术被应用于检测*H. pylori*的耐药性, 这些技术都是建立在检测和*H. pylori*耐药相关的基因突变的基础上. Hung等^[27]、Wang等^[34]、Fujimura等^[37]、Garcia^[40]采用PCR技术扩增出*gyrA*和*gyrB*基因的特定片段, 随后对扩增产物进行测序, 该法能准确检测*gyrA*和*gyrB*基因QRDR发生的突变. Nishizawa等^[41]建立了等位基因特异性PCR快速准确检测*H. pylori*左氧氟沙星耐药基因, 该法将突变碱基设计于突变引物的3'端, 利用Taq酶缺乏3'→5'外切酶活性, 延伸反应因磷酸酯键形成困难而受阻, 扩增反应后, 根据电泳谱即可确定样品的基因型. Rajper等^[42]应用PCR结合反向线性探针杂交技术快速、准确检测耐左氧氟沙星*H. pylori*菌株*gyrA*基因发生的突变. 施莉等^[31]根据*H. pylori gyrA*出现的和左氧氟沙星耐药相关的点突变, 设计特异性探针构建了荧光基因芯片, 该芯片检测体系可以对临床分离的*H. pylori*菌株进行准确耐药性分型.

总之, 大多数学者采用PCR结合DNA测序分析*H. pylori*的耐药基因, 但DNA测序一般实验室不能开展. 基因芯片技术以其快速、准确、高通量等优点广泛应用与分子检测领域^[43-48], 但其需要特殊设备如: 芯片点样仪、荧光扫描仪等, 其普及条件尚不成熟. 高分辨率溶解曲线分

析技术是近几年来在国外兴起的一种用于突变和基因分型的最新遗传学分析方法. 他不受突变碱基位点与类型局限, 无需序列特异性探针, 在PCR结束后直接运行高分辨溶解, 实现了真正的闭管操作, 可完成对样品突变、单核苷酸多态性-SNP、甲基化、配型等的分析. 因操作简便快速, 使用成本低、结果准确, 而受到学者普遍关注^[49-53].

4 结论

随着喹诺酮类抗生素广泛使用, *H. pylori*对左氧氟沙星的耐药率有逐年上升的趋势. 因此, 建立一种快速、准确、方便及实用的检测手段对分析左氧氟沙星的耐药率, 以及指导临床规范用药都有着重要的临床意义. 高分辨率溶解曲线是近年来发展起来的一种突变和基因分型的最新遗传学分型方法, 操作简便、成本低廉、结果准确, 有着较高的应用价值及推广前景.

5 参考文献

- 1 Zhou L, Sung JJ, Lin S, Jin Z, Ding S, Huang X, Xia Z, Guo H, Liu J, Chao W. A five-year follow-up study on the pathological changes of gastric mucosa after *H. pylori* eradication. *Chin Med J (Engl)* 2003; 116: 11-14 [PMID: 12667379]
- 2 Miwa H, Sakaki N, Sugano K, Sekine H, Higuchi K, Uemura N, Kato M, Murakami K, Kato C, Shiotani A, Ohkusa T, Takagi A, Aoyama N, Haruma K, Okazaki K, Kusugami K, Suzuki M, Joh T, Azuma T, Yanaka A, Suzuki H, Hashimoto H, Kawai T, Sugiyama T. Recurrent peptic ulcers in patients following successful *Helicobacter pylori* eradication: a multicenter study of 4940 patients. *Helicobacter* 2004; 9: 9-16 [PMID: 15156899 DOI: 10.1111/j.1083-4389.2004.00194.x]
- 3 Fischbach W, Goebeler-Kolve ME, Dragosics B, Greiner A, Stolte M. Long term outcome of patients with gastric marginal zone B cell lymphoma of mucosa associated lymphoid tissue (MALT) following exclusive *Helicobacter pylori* eradication therapy: experience from a large prospective series. *Gut* 2004; 53: 34-37 [PMID: 14684573 DOI: 10.1136/gut.53.1.34]
- 4 Wong BC, Lam SK, Wong WM, Chen JS, Zheng TT, Feng RE, Lai KC, Hu WH, Yuen ST, Leung SY, Fong DY, Ho J, Ching CK, Chen JS. *Helicobacter pylori* eradication to prevent gastric cancer in a high-risk region of China: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291: 187-194 [PMID: 14722144 DOI: 10.1001/jama.291.2.187]
- 5 Nervi G, Liatopoulou S, Cavallaro LG, Gnocchi A, Dal-Bo N, Rugge M, Iori V, Cavestro GM, Maino M, Colla G, Franze A, Di Mario F. Does *Helicobacter pylori* infection eradication modify peptic ulcer prevalence? A 10 years' endoscopic survey. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 2398-2401 [PMID: 16688832]
- 6 Chey WD, Wong BC. American College of Gastroenterology guideline on the management of *Helicobacter pylori* infection. *Am J Gastroenterol* 2007;

■ 相关报道

目前, 已有许多基于PCR技术的分子检测手段应用于检测*H. pylori-gyrA*基因突变. 施莉等在《芯片检测幽门螺杆菌左氧氟沙星耐药*gyrA*基因突变的应用》报道了荧光基因芯片可以快速检测*gyrA*基因突变, 具有高灵敏度及高特异性.

■创新盘点

本文分析了近年来国内外*H. pylori*对左氧氟沙星的耐药率、耐药机制及分子检测手段,可供科研及临床工作者参考。

- 102: 1808-1825 [PMID: 17608775 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2007.01393.x]
- 7 Molina-Infante J, Gisbert JP. Levofloxacin in first-line eradication regimens for *Helicobacter pylori*: better test antibiotic susceptibility before treating. *Gut* 2011; 60: 1605; author reply 1605-1606 [PMID: 21193443 DOI: 10.1136/gut.2010.233015]
- 8 Qian J, Ye F, Zhang J, Yang YM, Tu HM, Jiang Q, Shang L, Pan XL, Shi RH, Zhang GX. Levofloxacin-containing triple and sequential therapy or standard sequential therapy as the first line treatment for *Helicobacter pylori* eradication in China. *Helicobacter* 2012; 17: 478-485 [PMID: 23067317 DOI: 10.1111/j.1523-5378.2012.00993.x]
- 9 Shah A, Javid G, Zargar SA, Teli F, Khan BA, Yattoo GN, Gulzar GM, Sodhi JS, Khan MA, Shoukat A, Saif R. Safety and efficacy of 1-week levofloxacin-based triple therapy in first-line treatment for *Helicobacter pylori*-related peptic ulcer disease in Kashmir, India. *Indian J Gastroenterol* 2013; 32: 32-36 [PMID: 23224792 DOI: 10.1007/s12664-012-0285-y]
- 10 成虹, 胡伏莲, 张国新, 施瑞华, 杜奕奇, 李兆申, 韩伟, 李延青, 吴勤动, 钱可大. 含左氧氟沙星三联疗法一线治疗幽门螺杆菌感染: 多中心随机对照临床研究. *中华医学杂志* 2010; 90: 79-82
- 11 Yoon H, Kim N, Lee BH, Hwang TJ, Lee DH, Park YS, Nam RH, Jung HC, Song IS. Moxifloxacin-containing triple therapy as second-line treatment for *Helicobacter pylori* infection: effect of treatment duration and antibiotic resistance on the eradication rate. *Helicobacter* 2009; 14: 77-85 [PMID: 19751431 DOI: 10.1111/j.1523-5378.2009.00709.x]
- 12 Nista EC, Candelli M, Zocco MA, Cremonini F, Ojetti V, Finizio R, Spada C, Cammarota G, Gasbarrini G, Gasbarrini A. Levofloxacin-based triple therapy in first-line treatment for *Helicobacter pylori* eradication. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 1985-1990 [PMID: 16968503 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2006.00716.x]
- 13 Giannini EG, Bilardi C, Dulbecco P, Mamone M, Santi ML, Testa R, Mansi C, Savarino V. Can *Helicobacter pylori* eradication regimens be shortened in clinical practice? An open-label, randomized, pilot study of 4 and 7-day triple therapy with rabeprazole, high-dose levofloxacin, and tinidazole. *J Clin Gastroenterol* 2006; 40: 515-520 [PMID: 16825934 DOI: 10.1097/00004836-200607000-00010]
- 14 Gopal R, Elamurugan TP, Kate V, Jagdish S, Basu D. Standard triple versus levofloxacin based regimen for eradication of *Helicobacter pylori*. *World J Gastrointest Pharmacol Ther* 2013; 4: 23-27 [PMID: 23667770 DOI: 10.4292/wjgpt.v4.i2.23.PubMed]
- 15 邹健, 董洁, 于晓峰. 左氧氟沙星三联方案与常规四联补救方案治疗幽门螺杆菌感染的荟萃分析. *世界华人消化杂志* 2009; 17: 1160-1165
- 16 张喜梅, 张振玉. 左氧氟沙星联合雷贝拉唑及果胶铋治疗幽门螺杆菌的疗效. *世界华人消化杂志* 2010; 18: 1951-1953
- 17 Cattoir V, Nectoux J, Lascols C, Deforges L, Delchier JC, Megraud F, Soussy CJ, Cambau E. Update on fluoroquinolone resistance in *Helicobacter pylori*: new mutations leading to resistance and first description of a *gyrA* polymorphism associated with hypersusceptibility. *Int J Antimicrob Agents* 2007; 29: 389-396 [PMID: 17303392 DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2006.11.007]
- 18 Bogaerts P, Berhin C, Nizet H, Glupczynski Y. Prevalence and mechanisms of resistance to fluoroquinolones in *Helicobacter pylori* strains from patients living in Belgium. *Helicobacter* 2006; 11: 441-445 [PMID: 16961806 DOI: 10.1111/j.1523-5378.2006.00436.x]
- 19 O'Connor A, Taneike I, Nami A, Fitzgerald N, Ryan B, Breslin N, O'Connor H, McNamara D, Murphy P, O'Morain C. *Helicobacter pylori* resistance rates for levofloxacin, tetracycline and rifabutin among Irish isolates at a reference centre. *Ir J Med Sci* 2013; 182: 693-695 [PMID: 23625165 DOI: 10.1007/s11845-013-0957-3]
- 20 Marzio L, Coraggio D, Capodicasa S, Grossi L, Cappello G. Role of the preliminary susceptibility testing for initial and after failed therapy of *Helicobacter pylori* infection with levofloxacin, amoxicillin, and esomeprazole. *Helicobacter* 2006; 11: 237-242 [PMID: 16882326 DOI: 10.1111/j.1523-5378.2006.00407.x]
- 21 Saracino IM, Zullo A, Holton J, Castelli V, Fiorini G, Zaccaro C, Ridola L, Ricci C, Gatta L, Vaira D. High prevalence of primary antibiotic resistance in *Helicobacter pylori* isolates in Italy. *J Gastrointest Liver Dis* 2012; 21: 363-365 [PMID: 23256118]
- 22 Carothers JJ, Bruce MG, Hennessy TW, Bensler M, Morris JM, Reasonover AL, Hurlburt DA, Parkinson AJ, Coleman JM, McMahon BJ. The relationship between previous fluoroquinolone use and levofloxacin resistance in *Helicobacter pylori* infection. *Clin Infect Dis* 2007; 44: e5-e8 [PMID: 17173210 DOI: 10.1086/510074]
- 23 Binh TT, Shiota S, Nguyen LT, Ho DD, Hoang HH, Ta L, Trinh DT, Fujioka T, Yamaoka Y. The incidence of primary antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* in Vietnam. *J Clin Gastroenterol* 2013; 47: 233-238 [PMID: 23090037 DOI: 10.1097/MCG.0b013e318267e2b]
- 24 Talebi Bezin Abadi A, Ghasemzadeh A, Taghvaei T, Mobarez AM. Primary resistance of *Helicobacter pylori* to levofloxacin and moxifloxacin in Iran. *Intern Emerg Med* 2012; 7: 447-452 [PMID: 21437583 DOI: 10.1007/s11739-011-0563-1]
- 25 Goh KL, Navaratnam P. High *Helicobacter pylori* resistance to metronidazole but zero or low resistance to clarithromycin, levofloxacin, and other antibiotics in Malaysia. *Helicobacter* 2011; 16: 241-245 [PMID: 21585611 DOI: 10.1111/j.1523-5378.2011.00841.x]
- 26 Lee CC, Lee VW, Chan FK, Ling TK. Levofloxacin-resistant *Helicobacter pylori* in Hong Kong. *Chemotherapy* 2008; 54: 50-53 [PMID: 18073471 DOI: 10.1159/000112416]
- 27 Hung KH, Sheu BS, Chang WL, Wu HM, Liu CC, Wu JJ. Prevalence of primary fluoroquinolone resistance among clinical isolates of *Helicobacter pylori* at a University Hospital in Southern Taiwan. *Helicobacter* 2009; 14: 61-65 [PMID: 19191898 DOI: 10.1111/j.1523-5378.2009.00655.x]
- 28 Su P, Li Y, Li H, Zhang J, Lin L, Wang Q, Guo F, Ji Z, Mao J, Tang W, Shi Z, Shao W, Mao J, Zhu X, Zhang X, Tong Y, Tu H, Jiang M, Wang Z, Jin F, Yang N, Zhang J. Antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* isolated in the Southeast Coastal Region of China. *Helicobacter* 2013; 18: 274-279 [PMID: 23418857 DOI: 10.1111/hel.12046]
- 29 施莉, 陈燕萍, 黄伟, 杨宁敏. 浙江地区幽门螺杆菌左

- 氧氟沙星耐药与gyrA基因突变研究. 中华消化杂志 2010; 11: 832-835
- 30 Gao W, Cheng H, Hu F, Li J, Wang L, Yang G, Xu L, Zheng X. The evolution of *Helicobacter pylori* antibiotics resistance over 10 years in Beijing, China. *Helicobacter* 2010; 15: 460-466 [PMID: 21083752 DOI: 10.1111/j.1523-5378.2010.00788.x]
 - 31 施莉, 陈燕萍, 黄伟. 芯片检测幽门螺杆菌左氧氟沙星耐药gyrA基因突变的应用. 中华医学检验杂志 2011; 34: 1100-1102
 - 32 Von Groll A, Martin A, Jureen P, Hoffner S, Vandamme P, Portaels F, Palomino JC, da Silva PA. Fluoroquinolone resistance in *Mycobacterium tuberculosis* and mutations in gyrA and gyrB. *Antimicrob Agents Chemother* 2009; 53: 4498-4500 [PMID: 19687244 DOI: 10.1128/AAC.00287-09]
 - 33 Shah SQ, Nilsen H, Bottolfsen K, Colquhoun DJ, Sørum H. DNA gyrase and topoisomerase IV mutations in quinolone-resistant *Flavobacterium psychrophilum* isolated from diseased salmonids in Norway. *Microb Drug Resist* 2012; 18: 207-214 [PMID: 22283604 DOI: 10.1089/mdr.2011.0142]
 - 34 Wang LH, Cheng H, Hu FL, Li J. Distribution of gyrA mutations in fluoroquinolone-resistant *Helicobacter pylori* strains. *World J Gastroenterol* 2010; 16: 2272-2277 [PMID: 20458765 DOI: 10.3748/wjg.v16.i18.2272]
 - 35 Miyachi H, Miki I, Aoyama N, Shirasaka D, Matsumoto Y, Toyoda M, Mitani T, Morita Y, Tamura T, Kinoshita S, Okano Y, Kumagai S, Kasuga M. Primary levofloxacin resistance and gyrA/B mutations among *Helicobacter pylori* in Japan. *Helicobacter* 2006; 11: 243-249 [PMID: 16882327 DOI: 10.1111/j.1523-5378.2006.00415.x]
 - 36 Murakami K, Okimoto T, Kodama M, Tanahashi J, Fujioka T, Ikeda F, Muraoka H, Takigawa M, Saika T, Hasegawa M, Kobayashi I. Sitafloxacin activity against *Helicobacter pylori* isolates, including those with gyrA mutations. *Antimicrob Agents Chemother* 2009; 53: 3097-3099 [PMID: 19380599 DOI: 10.1128/AAC.01552-08]
 - 37 Fujimura S, Kato S, Iinuma K, Watanabe A. In vitro activity of fluoroquinolone and the gyrA gene mutation in *Helicobacter pylori* strains isolated from children. *J Med Microbiol* 2004; 53: 1019-1022 [PMID: 15358825 DOI: 10.1099/jmm.0.45642-0]
 - 38 Rimbara E, Noguchi N, Kawai T, Sasatsu M. Fluoroquinolone resistance in *Helicobacter pylori*: role of mutations at position 87 and 91 of GyrA on the level of resistance and identification of a resistance conferring mutation in GyrB. *Helicobacter* 2012; 17: 36-42 [PMID: 2221614 DOI: 10.1111/j.1523-5378.2011.00912.x]
 - 39 宣世海, 周玉贵, 王惠明. 幽门螺杆菌对克拉霉素耐药的研究进展. 世界华人消化杂志 2008; 16: 3060-3064
 - 40 Garcia M, Raymond J, Garnier M, Cremniter J, Buruco C. Distribution of spontaneous gyrA mutations in 97 fluoroquinolone-resistant *Helicobacter pylori* isolates collected in France. *Antimicrob Agents Chemother* 2012; 56: 550-551 [PMID: 22064536 DOI: 10.1128/AAC.05243-11]
 - 41 Nishizawa T, Suzuki H, Umezawa A, Muraoka H, Iwasaki E, Masaoka T, Kobayashi I, Hibi T. Rapid detection of point mutations conferring resistance to fluoroquinolone in gyrA of *Helicobacter pylori* by allele-specific PCR. *J Clin Microbiol* 2007; 45: 303-305 [PMID: 17122023 DOI: 10.1128/JCM.01997-06]
 - 42 Rajper S, Khan E, Ahmad Z, Alam SM, Akbar A, Hasan R. Macrolide and fluoroquinolone resistance in *Helicobacter pylori* isolates: an experience at a tertiary care centre in Pakistan. *J Pak Med Assoc* 2012; 62: 1140-1144 [PMID: 23866399]
 - 43 Xuan SH, Zhou YG, Shao B, Cui YL, Li J, Yin HB, Song XP, Cong H, Jing FX, Jin QH, Wang HM, Zhou J. Enzymic colorimetry-based DNA chip: a rapid and accurate assay for detecting mutations for clarithromycin resistance in the 23S rRNA gene of *Helicobacter pylori*. *J Med Microbiol* 2009; 58: 1443-1448 [PMID: 19628643 DOI: 10.1099/jmm.0.010785-0. Epub]
 - 44 Koizumi G, Kumai T, Egawa S, Yatomi K, Hayashi T, Oda G, Ohba K, Iwai S, Watanabe M, Matsumoto N, Oguchi K. Gene expression in the vascular wall of the aortic arch in spontaneously hypertensive hyperlipidemic model rats using DNA microarray analysis. *Life Sci* 2013; 93: 495-502 [PMID: 23994198 DOI: 10.1016/j.lfs.2013.08.010]
 - 45 Loeser RF, Olex AL, McNulty MA, Carlson CS, Callahan MF, Ferguson CM, Chou J, Leng X, Fretow JS. Microarray analysis reveals age-related differences in gene expression during the development of osteoarthritis in mice. *Arthritis Rheum* 2012; 64: 705-717 [PMID: 21972019 DOI: 10.1002/art.33388]
 - 46 Balow JE, Ryan JG, Chae JJ, Booty MG, Bulua A, Stone D, Sun HW, Greene J, Barham B, Goldbach-Mansky R, Kastner DL, Aksentijevich I. Microarray-based gene expression profiling in patients with cryopyrin-associated periodic syndromes defines a disease-related signature and IL-1-responsive transcripts. *Ann Rheum Dis* 2013; 72: 1064-1070 [PMID: 23223423 DOI: 10.1136/annrheumdis-2012-202082]
 - 47 Grubaugh ND, McMenamy SS, Turell MJ, Lee JS. Multi-gene detection and identification of mosquito-borne RNA viruses using an oligonucleotide microarray. *PLoS Negl Trop Dis* 2013; 7: e2349 [PMID: 23967358 DOI: 10.1371/journal.pntd.0002349]
 - 48 Qin J, Li MJ, Wang P, Zhang MQ, Wang J. ChIP-Array: combinatory analysis of ChIP-seq/chip and microarray gene expression data to discover direct/indirect targets of a transcription factor. *Nucleic Acids Res* 2011; 39: W430-W436 [PMID: 21586587 DOI: 10.1093/nar/gkr332]
 - 49 Yin X, Zheng L, Liu Q, Lin L, Hu X, Hu Y, Wang Q. High-resolution melting curve analysis for rapid detection of rifampin resistance in *Mycobacterium tuberculosis*: a meta-analysis. *J Clin Microbiol* 2013; 51: 3294-3299 [PMID: 23885006 DOI: 10.1128/JCM.01264-13]
 - 50 Nagai Y, Iwade Y, Hayakawa E, Nakano M, Sakai T, Mitarai S, Katayama M, Nosaka T, Yamaguchi T. High resolution melting curve assay for rapid detection of drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis*. *J Infect Chemother* 2013 Jun 23. [Epub ahead of print] [PMID: 23793795 DOI: 10.1007/s10156-013-0636-3]
 - 51 Reed GH, Kent JO, Wittwer CT. High-resolution DNA melting analysis for simple and efficient molecular diagnostics. *Pharmacogenomics* 2007; 8: 597-608 [PMID: 17559349 DOI: 10.2217/14622416.8.6.597]
 - 52 Guillard T, de Champs C, Moret H, Bertrand X, Schefel JM, Cambau E. High-resolution melting analysis for rapid characterization of qnr alleles in clinical

同行评价

本文较全面地综述了喹诺酮类药物对*H. pylori*的耐药机制, 有一定参考价值。

isolates and detection of two novel alleles, qnrB25 and qnrB42. *J Antimicrob Chemother* 2012; 67: 2635-2639 [PMID: 22850691 DOI: 10.1093/jac/dks292]

53 Salim B, Bakheit MA, Sugimoto C. Rapid detection

and identification of *Theileria equi* and *Babesia caballi* by high-resolution melting (HRM) analysis. *Parasitol Res* 2013; 112: 3883-3886 [PMID: 23990047 DOI: 10.1007/s00436-013-3581-2]

编辑 田滢 电编 闫晋利



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》性质、刊登内容及目标

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

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

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

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

PTEN/PI3K在小鼠肝缺血再灌注损伤中的调控作用及机制

白丽, 任锋, 郑素军, 张晶, 陈煜, 段钟平

白丽, 郑素军, 张晶, 陈煜, 段钟平, 首都医科大学附属北京佑安医院人工肝中心 北京市 100069

任锋, 北京市肝病研究所 北京市 100069

白丽, 主要从事肝病相关的临床和基础研究.

国家“十二五”科技重大专项基金资助项目, Nos.

2012ZX10002004-006, 2012ZX10004904-003-001,

2013ZX10002002-006-001

北京市卫生系统高层次卫生技术人才基金资助项目, No.

2011-3-083

作者贡献分布: 此课题由白丽、任锋及段钟平设计; 研究过程由白丽、任锋及郑素军完成; 数据分析由张晶与陈煜完成; 本文由白丽完成写作.

通讯作者: 段钟平, 教授, 主任医师, 100069, 北京市丰台区右外西头条8号, 首都医科大学附属北京佑安医院.

duan2517@163.com

电话: 010-63291621

收稿日期: 2013-11-07 修回日期: 2013-11-27

接受日期: 2013-11-29 在线出版日期: 2014-01-18

Regulatory role of PTEN/PI3K in hepatic ischemia-reperfusion injury in mice

Li Bai, Feng Ren, Su-Jun Zheng, Jing Zhang, Yu Chen, Zhong-Ping Duan

Li Bai, Su-Jun Zheng, Jing Zhang, Yu Chen, Zhong-Ping Duan, Beijing YouAn Hospital Affiliated to Capital Medical University, Beijing 100069, China

Feng Ren, Beijing Municipal Institute of Liver Disease, Beijing 100069, China

Supported by: the National Major Science and Technology Project during the “Twelfth Five-year Plan” Period, Nos. 2012ZX10002004-006, 2012ZX10004904-003-001, and 2013ZX10002002-006-001; the Beijing Municipal Health System High-level Health Technical Personnel Program, No. 2011-3-083

Correspondence to: Zhong-Ping Duan, Professor, Chief Physician, Artificial Liver Center, Beijing YouAn Hospital Affiliated to Capital Medical University, 8 Youwai Xitoutiao, Fengtai District, Beijing 100069, China. duan2517@163.com

Received: 2013-11-07 Revised: 2013-11-27

Accepted: 2013-11-29 Published online: 2014-01-18

Abstract

AIM: To investigate the regulatory role of phosphatase and tensin homologue deleted on chromosome ten (PTEN)/phosphoinositide 3-kinase (PI3K) in hepatic ischemia-reperfusion injury (IRI) and the possible mechanism involved.

METHODS: C57BL6/J mice were subjected to 90 minutes of ischemia in the left/middle liver

lobe followed by 6 hours of reperfusion. To investigate the role of PTEN/PI3K in hepatic ischemia-reperfusion injury in mice, specific PTEN inhibitor BPV (HOPIc) and PI3K inhibitor wortmannin (WM) were injected intraperitoneally prior to the ischemia insult. Serum alanine aminotransferase (sALT) levels and histological changes of the liver were used to assess the liver damage. To explore the regulatory mechanism of PTEN/PI3K, we analyzed the phosphorylation of AKT and GSK3 β , the key downstream effector molecules of PTEN/PI3K, by Western blot. In light of the importance of TLR4-triggered inflammatory response in IRI, we compared the gene expression of inflammatory cytokines IL-12p40, TNF- α and IL-10 before and after pretreatment.

RESULTS: Inhibition of PTEN protected the liver against ischemia-reperfusion injury, whereas liver damage was aggravated markedly by the administration of PI3K inhibitor, which were evidenced by sALT and liver histology [Salt IR: 7673 U/L \pm 738.2 U/L, BPV+IR: 2682 U/L \pm 367.0 U/L, WM+IR: 12670 U/L \pm 1027.0 U/L, $P < 0.01$]. The dephosphorylated AKT/GSK3 β by ischemia itself restored their phosphorylation activity during the reperfusion phase. Loss of PTEN enhanced the phosphorylation of AKT/GSK3 β triggered by reperfusion, which was quite opposite to the effects induced by PI3K inhibition (p-AKT/Actin: IR, 0.52 \pm 0.02; BPV+IR, 0.89 \pm 0.05; WM+IR, 0.19 \pm 0.01; p-GSK3 β /GSK3 β : IR, 0.61 \pm 0.01; BPV+IR, 0.90 \pm 0.03; WM+IR, 0.32 \pm 0.03). PTEN blockade suppressed the gene expression of pro-inflammatory cytokines IL-12p40 and TNF- α , and the IL-12 p40/IL-10 ratio was reduced significantly. Conversely, PI3K inhibition boosted pro-inflammatory response strikingly.

CONCLUSION: PTEN inhibition and/or PI3K activation protect the liver against IRI via the up-regulation of AKT/GSK3 β phosphorylation and the inhibition of the inflammatory response, which provides a new strategy for the treatment of liver IRI.

■背景资料

磷脂酰肌醇3-激酶(phosphoinositide 3-kinase, PI3K)/AKT是细胞内重要的生存信号转导通路, 第10号染色体缺失的磷酸酶张力蛋白同源物基因(phosphatase and tensin homologue deleted on chromosome ten, PTEN)为该通路的关键负反馈调节子. 近年来的研究表明, PTEN/PI3K与肝缺血再灌注损伤(hepatic ischemia reperfusion injury, HIRI)的发生密切相关. 然而, PTEN/PI3K在肝脏IRI中的调控作用及其可能的机制尚未明确.

■同行评议者

门秀丽, 教授, 河北联合大学(原华北煤炭医学院)病理生理学教研室

■研究前沿

肝缺血再灌注损伤包括缺血和再灌注两个时相,发病机制非常复杂,且缺乏特异、有效的治疗手段。因此,深入探讨肝脏IRI发生的细胞和分子机制,以期寻求有效治疗策略成为该领域研究的重心及热点。

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

Key Words: Phosphatase and tensin homologue deleted on chromosome ten; Phosphoinositide 3-kinase; Ischemia-reperfusion injury; Liver; Regulatory mechanism

Bai L, Ren F, Zheng SJ, Zhang J, Chen Y, Duan ZP. Regulatory role of PTEN/PI3K in hepatic ischemia-reperfusion injury in mice. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(2): 203-209 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/203.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i2.203>

摘要

目的: 研究第10号染色体缺失的磷酸酶张力蛋白同源物基因(phosphatase and tensin homologue deleted on chromosome ten, PTEN)/磷脂酰肌醇3-激酶(phosphoinositide 3-kinase, PI3K)在肝缺血再灌注损伤中的调控作用及可能的机制。

方法: 夹闭C57BL/6J小鼠的肝动脉和门静脉以阻断肝脏向头侧肝叶血供90 min,随后取下血管夹恢复血供,建立肝缺血再灌注损伤模型。实验分为四组:正常对照组(sham)、缺血再灌注模型组(IR)、PTEN抑制剂bpv(HOpic)干预组(BPV+IR)、PI3K抑制剂wortmannin干预组(WM+IR)。检测小鼠血清ALT水平,行肝组织病理检查,以评估抑制PTEN/PI3K对肝脏IRI的影响。采用Western blot法检测p-AKT、p-GSK3 β 的表达,分析抑制PTEN/PI3K对其下游关键效应分子AKT/GSK3 β 磷酸化的调控。采用定量PCR法检测炎症因子IL-12p40、IL-10及TNF- α 的基因表达,分析抑制PTEN/PI3K对TLR4介导的炎症反应的影响。

结果: 血清ALT及肝组织学改变均提示,抑制PTEN使IR诱导的肝损害明显减轻,相反,抑制PI3K则使IRI加剧。随着再灌注的发生,缺血期去磷酸化的AKT/GSK3 β 逐渐恢复其磷酸化活性。抑制PTEN增强了再灌注触发的AKT/GSK3 β 磷酸化,而阻断PI3K则使其明显削弱。阻断PTEN抑制了促炎基因IL-12p40、TNF- α 的表达,并使IL-12/IL-10比值下调,该结果与抑制PI3K产生的效应完全相反。

结论: PTEN/PI3K在肝缺血再灌注损伤中发挥重要的调控作用,PTEN抑制和/或PI3K活化可能通过上调p-AKT/p-GSK3 β 以及抑制炎症反应明显减轻肝缺血再灌注损伤。

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 第10号染色体缺失的磷酸酶张力蛋白同源物基因; 磷脂酰肌醇-3激酶; 肝缺血再灌注损伤; 调控机制

核心提示: 第10号染色体缺失的磷酸酶张力蛋白同源物基因(phosphatase and tensin homologue deleted on chromosome ten, PTEN)/磷脂酰肌醇3-激酶(phosphoinositide 3-kinase, PI3K)通过对再灌注触发的保护性自我调节的削弱或加强在肝缺血再灌注损伤中发挥关键的调控作用。抑制PTEN和/或上调PI3K活性可显著增强AKT/GSK3生存信号,抑制炎症反应,减轻肝缺血再灌注损伤(hepatic ischemia reperfusion injury)。

白丽, 任锋, 郑素军, 张晶, 陈煜, 段钟平. PTEN/PI3K在小鼠肝缺血再灌注损伤中的调控作用及机制. *世界华人消化杂志* 2014; 22(2): 203-209 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/203.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i2.203>

0 引言

肝缺血再灌注损伤(hepatic ischemia reperfusion injury, HIRI)多见于休克、需要阻断肝脏血流的外科手术以及肝移植术等过程中,是肝脏外科手术中常见的病理生理过程。肝脏IRI包括缺血和再灌注两个时相,涉及到肝实质细胞的凋亡/坏死、枯否细胞和中性粒细胞的活化、细胞因子和趋化因子的产生、活性氧(reactive oxygen species, ROS)的生成等,其发生机制复杂,迄今尚无明确认识^[1-4]。第10号染色体缺失的磷酸酶张力蛋白同源物基因(phosphatase and tensin homologue deleted on chromosome ten, PTEN)是迄今发现的第一个具有双重磷酸酶活性的抑癌基因,是磷脂酰肌醇3激酶(phosphoinositide 3-kinase, PI3K)介导的信号转导通路的关键负反馈调节子。PTEN与PI3K协调作用,影响着细胞的生长、分化、增殖、凋亡^[5-10]。近年来的研究表明,PTEN/PI3K与心、脑、肺等多种器官缺血再灌注损伤的发生有着广泛而密切的关系^[11-15]。然而,PTEN/PI3K在肝脏IRI中是否发挥关键作用及其可能通过何种途径调节着IRI还尚未明确。本研究分别应用特异性PTEN抑制剂bpv(HOpic)和PI3K抑制剂wortmannin进行干预,观察抑制PTEN/PI3K对IR诱导的肝损害的影响;并分析了抑制PTEN/PI3K对其下游关键信号分子AKT、糖原合成酶3 β (glycogen synthase kinase-3 β , GSK3 β)的磷酸化以及对Toll样

受体-4(Toll-like receptor-4, TLR- 4)介导的炎症反应的调节作用。

1 材料和方法

1.1 材料 健康♂ C57BL/6J小鼠, 8-12周龄, 购自军事医学科学院实验动物中心。普通饲养, 实验前12 h和实验期间禁食, 自由饮水。PTEN抑制剂bpv(HOpic)购自美国EMD Chemicals公司; PI3K抑制剂wortmannin购自Sigma公司; LPS购自Sigma公司; p-AKT、p-GSK3 β 、GSK3 β 、 β -actin等兔抗鼠单克隆抗体以及辣根过氧化物酶(horseradish peroxidase, HPR)偶联的羊抗兔多克隆抗体均购自美国Cell Signaling公司; ECL发光试剂盒购自美国Thermo Fisher Scientific公司; TRIzol、SuperScript™ III First-Strand Synthesis System、SYBR Green qPCR试剂盒均购自美国Invitrogen公司, 蛋白定量试剂盒购自美国Bio-Rad公司。

1.2 方法

1.2.1 小鼠肝缺血再灌注损伤模型的建立: 参照文献[16]建立小鼠肝脏缺血再灌注损伤模型。C57BL/6J小鼠经异氟烷麻醉后, 注射肝素。打开腹腔, 用无创性微血管夹夹闭肝动脉和门静脉以阻断肝脏左/中肝叶的血供。缺血90 min后, 取下血管夹恢复血供。于再灌注不同时间点处死小鼠, 收集肝组织标本以供分析。

1.2.2 实验分组: C57BL/6J小鼠随机分为假手术组(Sham)(6只)、IRI模型组(IR)(8只)、PTEN抑制剂bpv(HOpic)干预组(BPV+IR)(10只)以及PI3K抑制剂wortmannin干预组(WM+IR)(10只)。PTEN抑制剂bpv(HOpic)溶于生理盐水中, 给药剂量为1 mg/kg, 于缺血前2 h腹腔注射。Wortmannin溶于DMSO/PBS中, 给药剂量为1 mg/kg, 于缺血前1 h腹腔注射。于再灌注6 h处死小鼠, 收集血液和肝组织标本以供分析。

1.2.3 Western blot检测: 将约100 mg肝组织置于1 mL预冷的组织裂解液中, 立即利用电动组织匀浆器彻底匀浆, 然后于冰上静置30 min, 4℃、12000 r/min离心20 min, 收集上清液。采用Bio-Rad Dc蛋白定量试剂盒测定上清液中的蛋白浓度, 按说明书进行操作。取20 μ g蛋白裂解液上样, 于12%的SDS-PAGE胶中分离蛋白。转PVDF膜, 于一抗稀释液(1:1000稀释)中4℃孵育过夜。TBST洗膜3次, 每次10 min, 然后于二抗稀释液(1:2000稀释)中室温孵育1 h。TBST洗膜3次, ECL显影, 压片曝光。利用Image J软件对Western blot条带进行量化处理。

表 1 用于实时荧光定量PCR检测的炎症基因引物序列

基因	方向	引物序列
HPRT	正向	5'-TCAACGGGGGACATAAAAGT-3'
	反向	5'-TGCATTGTTTTACCAGTGTCAG-3'
IL-12p40	正向	5'-CAGCTTCTTCATCAGGGACAT-3'
	反向	5'-CTTGAGGGAGAAGTAGGAATGG-3'
IL-10	正向	5'-ACTGCACCCACTTCCCAGT-3'
	反向	5'-TGTCCAGCTGGTCCTTTGTT-3'
TNF- α	正向	5'-GCCTCTTCTCATTCTGCTTGT-3'
	反向	5'-TTGAGATCCATGCCGTTG-3'

1.2.4 实时荧光定量PCR检测: 采用TRIzol试剂提取肝组织总RNA, 利用分光光度计测定其浓度并定量。利用SuperScript™ III First-Strand Synthesis System将2.5 μ g总RNA逆转录为cDNA, 随后进行SYBR Green实时荧光定量PCR检测。具体操作步骤按照试剂说明书进行。所应用的引物序列见表1。

1.2.5 肝细胞损害检测: 采用全自动生化分析仪检测反映肝细胞损害程度的指标血清转氨酶水平。

统计学处理 所有数据以mean \pm SD表示, 采用One-way ANOVA或者Student *t*检验进行分析, 利用Graphpad Prism5.0软件包处理数据。P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 抑制PTEN/PI3K对肝缺血再灌注损伤的影响 缺血再灌注可引起明显的肝损害, 使IR模型组小鼠的血清转氨酶水平升高至7673 U/L \pm 738.2 U/L; 采用PTEN抑制剂bpv(HOpic)进行干预后, 小鼠的sALT水平较模型组出现明显回落, 可降至2682 U/L \pm 367.0 U/L; 而PI3K抑制剂的应用则使小鼠的sALT水平较IR模型组显著升高, 达12670 U/L \pm 1027.0 U/L; 各组差异均具有统计学意义(P<0.01)(表2)。从肝组织学改变也可以看出, 抑制PTEN后缺血再灌注诱导的肝损害明显减轻, 而抑制PI3K则使肝损害明显加剧(图1)。

2.2 PTEN/PI3K对AKT/GSK3 β 信号的调控作用 为探讨PTEN/PI3K调控肝缺血再灌注损伤的机制, 我们对其下游的关键效应分子AKT/GSK3 β 的磷酸化进行了分析。将IRI模型组小鼠按照再灌注时间点分为0(即缺血期)、1、4、6、12、24 h六个亚组。如图2中Western blot结果所示, 与假手术组相比, 缺血本身可致p-AKT表达显著降低, 但随着再灌注的发生, p-AKT表达逐渐增强, 至再灌注24 h时, p-AKT表达水平基本恢复

■ 相关报道

Kamo等报道, 利用小干扰RNA抑制PTEN可上调AKT介导的生存信号, 减轻肝脏IRI。而PI3K抑制剂LY294002与PTEN siRNA联合应用则废除了后者引发的肝脏保护作用。

■创新盘点

本文从维持细胞生理平衡的角度研究PTEN/PI3K在肝缺血再灌注损伤中的调控作用及可能的机制. 研究结果为肝脏IRI发病机制和治疗研究提供了新的方向.

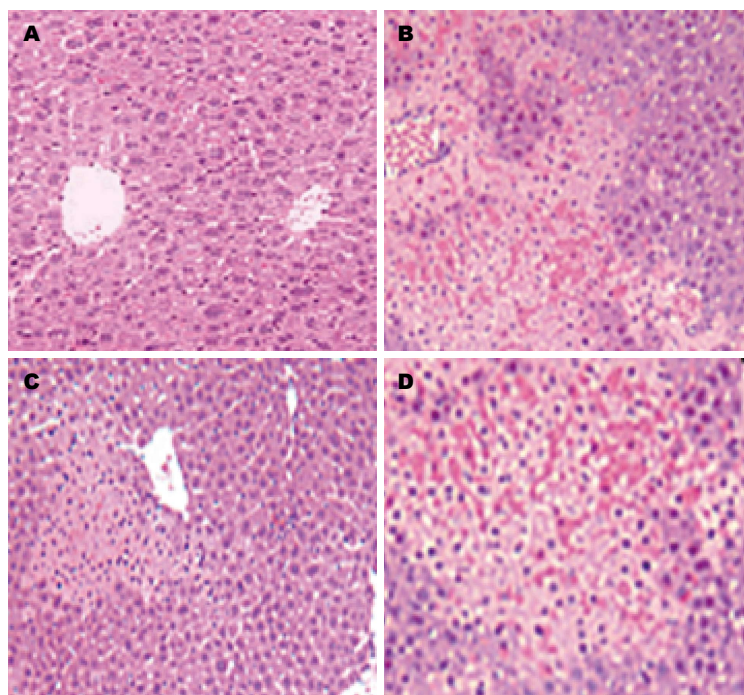


图 1 抑制PTEN/PI3K对IR诱导的肝损害的影响(H&E × 100). A: Sham; B: IR; C: BPV+IR; D: WM+IR.

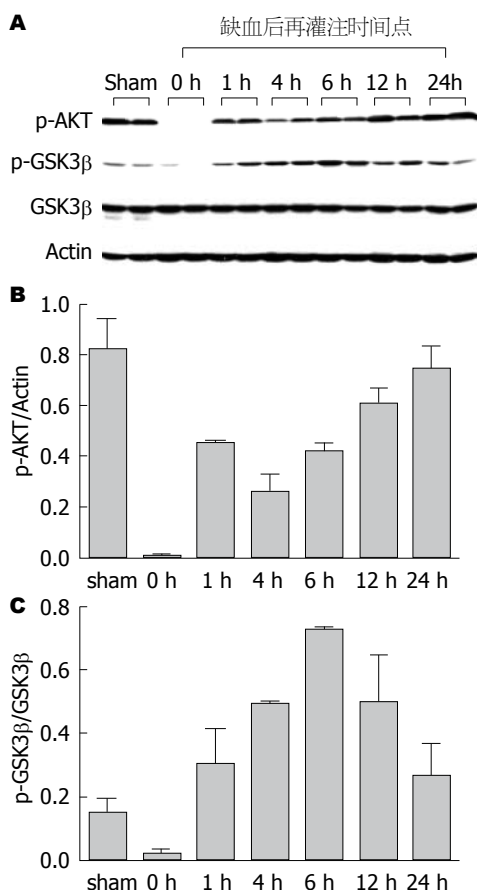


图 2 肝缺血再灌注损伤过程中AKT/GSK3β磷酸化活性的动态变化. A: Western blot检测肝组织中p-AKT、p-GSK3β的表达; B, C: 利用Image J软件半定量p-AKT、p-GSK3β的表达.

到正常. 与p-AKT的表达类似, p-GSK3β水平也于缺血期降低, 于再灌注期逐渐升高, 其表达

表 2 各组小鼠血清转氨酶水平的比较(mean ± SD, U/L)

分组	n	ALT
假手术组	6	32.8 ± 6.5
IR	8	7673 ± 738.2
WM+IR	10	12670 ± 1027.0 ^b
BPV+IR	10	2682 ± 367.0 ^b

^bP < 0.01 vs IR. ALT: 丙氨酸氨基转移酶.

高峰在再灌注后6 h, 之后略有降低. 该结果表明, 肝缺血损伤可致AKT失活, GSK3β去磷酸化活化, 而在再灌注期, AKT活性呈逐渐恢复趋势, 而GSK3β则维持磷酸化失活状态. 分别应用PTEN抑制剂bpv(Hopic)以及PI3K抑制剂wortmannin进行体内干预后, 我们发现, BPV+IR干预组p-AKT和p-GSK3β的蛋白表达水平明显高于IR模型组, 与之相反, WM+IR干预组的p-AKT和p-GSK3β表达则明显低于IR模型组 (IR、BPV+IR、WM+IR三组的p-AKT/Actin分别为: 0.52 ± 0.02 、 0.89 ± 0.05 、 0.19 ± 0.01 ; p-GSK3β/GSK3β: 0.61 ± 0.01 、 0.90 ± 0.03 、 0.32 ± 0.03)(图3). 这就表明, 抑制PTEN后AKT及其下游的GSK3β磷酸化均明显增强, 而抑制PI3K则对两个信号分子的磷酸化产生相反的影响. 因此, PTEN和PI3K很可能通过对磷酸化的控制对其下游关键信号分子AKT/GSK3β的活性产生相反的调控作用.

2.3 PTEN/PI3K对TLR4介导的炎症反应的调控

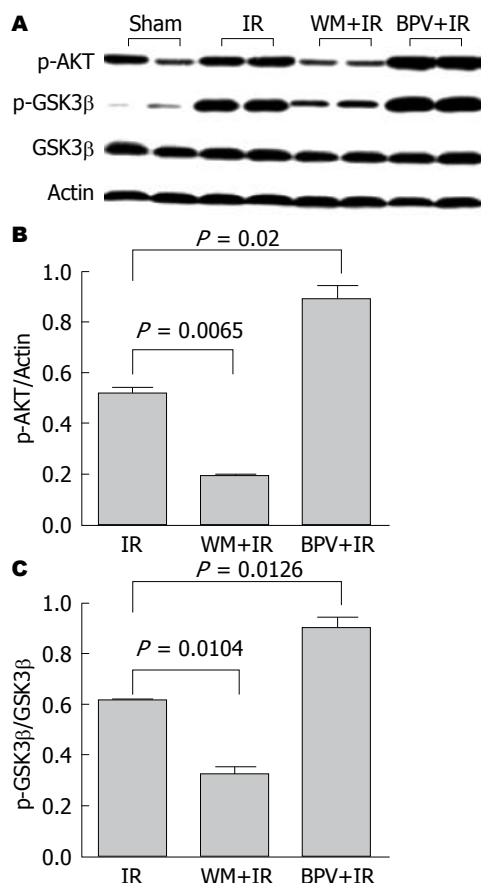


图3 抑制PTEN/PI3K对AKT/GSK3 β 信号的调控. A: Western blot检测肝组织中p-AKT、p-GSK3 β 的表达; B, C: 利用Image J软件半定量p-AKT、p-GSK3 β 的表达.

鉴于TLR4介导的炎症信号在肝缺血再灌注损伤中的重要作用, 我们还分析了PTEN/PI3K对肝组织炎症反应的影响. 定量PCR结果显示, 与IR组相比, 抑制PTEN可使肝组织中促炎基因IL-12p40、TNF- α 的表达明显下调, IL-12p40/IL-10比值显著降低, 说明抑制PTEN后肝组织中的炎症反应向抗炎方向倾斜. 与之相反, 给予PI3K抑制剂wortmannin后, IL-12p40和TNF- α 表达较干预前急剧升高, IL-12p40/IL-10比值明显上升, 说明抑制PI3K加强了炎症反应. 以上各组差异均有统计学意义($P < 0.05$)(图4).

3 讨论

肝脏IRI属于一个动态的发展进程, 主要包括两个阶段, 即局部缺血性攻击以及炎症介导的再灌注损伤. IRI的两个不同阶段具有独特的肝损害机制: 缺血性损伤是由糖原消耗、氧供缺乏及ATP耗竭引起的一种局灶性细胞代谢障碍过程, 可致实质细胞死亡; 而再灌注损伤中不仅存在代谢障碍, 还存在显著的炎症免疫反应, 涉及到直接及间接细胞毒性损伤^[1,2]. 无论是缺血引

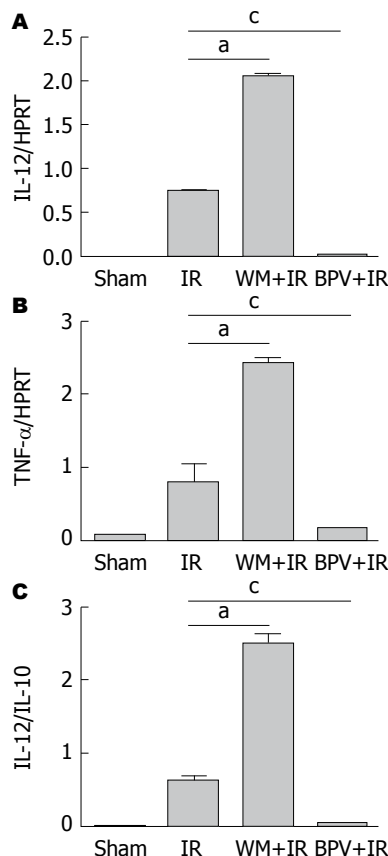


图4 抑制PTEN/PI3K对TLR4介导的炎症反应的调控. A: IL-12p40; B: TNF- α ; C: IL-12p40/IL-10. ^a $P < 0.05$, ^c $P < 0.05$. IL: 白介素; TNF- α : 肿瘤坏死因子- α .

起的细胞死亡还是再灌注诱导的细胞损伤均涉及到细胞生理平衡的破坏及功能的紊乱, 致使细胞的生长、增殖功能受抑, 而凋亡/坏死急剧增加. 因此, 促使功能失衡的细胞尽可能恢复生理平衡对于延缓或阻止肝脏IRI的发生具有重要的意义及临床应用价值.

磷酸化和脱磷酸化是调节细胞生长和增殖的主要机制, 保持这一过程正常的关键是维持激酶的平衡. PI3K是一种进化上保守的脂质磷酸激酶, 活化的PI3K可催化PIP2磷酸化为PIP3, 进而激活AKT. 磷酸化活化的p-AKT通过激活或抑制其下游多种靶蛋白, 如GSK3、NF- κ B、mTOR等促进细胞生存、增殖, 因此, PI3K/AKT介导的信号通路被认为是重要的生存信号转导通路^[8-10,17,18]. PI3K/AKT/GSK3信号转导通路受多种因子的调节, 其中PTEN为一个至关重要的负性调节因子^[5-7]. PTEN的脂质磷酸酶活性可使PIP3去磷酸化转变为PIP2而失活, 继而降低AKT的磷酸化, 从而逆转并拮抗PI3K的作用. 因此, PTEN/PI3K之间的平衡在很大程度上决定着PIP3的水平以及对细胞生长、增殖的调控走向. PTEN抑制和/或PI3K活化使细胞内PIP3积聚, AKT持续活化, 从而促进

应用要点

除肝移植外, 目前尚无针对肝缺血再灌注损伤的确切有效的干预措施. 通过干预PTEN/PI3K信号(抑制PTEN和/或上调PI3K活性)可促进细胞生存、增殖, 抑制炎症反应, 减轻肝缺血再灌注损伤. 重新使失衡的PTEN/PI3K恢复平衡为肝脏IRI的治疗开辟了新的方向.

■同行评价

本文内容较新颖, 实验证据较充足, 结论准确, 可为临床防治肝脏缺血再灌注损伤提供一定的实验依据。

细胞生存、增殖, 反之亦然^[5-10,19-21]。

鉴于PTEN/PI3K在维持细胞功能稳态方面的重要作用, 本研究分别采用PTEN抑制剂bpv(HOPic)和PI3K抑制剂wortmannin进行干预, 观察阻断PTEN/PI3K对肝缺血再灌注损伤的影响。血清ALT和肝组织病理改变均提示, 抑制PTEN可使IR诱导的肝损伤明显缓解, 而抑制PI3K则产生与之截然相反的效应。目前国内外关于PTEN在肝脏IRI中的作用及机制的报道还很少见。我们的研究结果与国外Kamo等^[22]的报道类似。该研究发现, 利用小干扰RNA抑制PTEN可增强AKT/ β -catenin/Foxo1信号, 促进细胞生存, 减轻肝脏IRI。而PI3K抑制剂LY294002与PTEN siRNA联合应用则废除了后者引发的肝脏保护效应。因此, 抑制PTEN和/或激活PI3K对于减轻或防止缺血再灌注诱导的肝损伤具有重要的意义。

为进一步分析PTEN/PI3K在肝脏IRI中的调控作用以及可能的机制, 我们对PTEN/PI3K的关键下游信号分子AKT及GSK3 β 的磷酸化活性变化进行了分析。在我们的缺血再灌注肝损伤小鼠模型中, 缺血期去磷酸化的AKT于再灌注过程中逐渐恢复其磷酸化活性, 这就说明, 再灌注触发了一种“自我调控”机制, 这种保护性自身反应的功能是尽可能维持细胞的生理平衡, 从而缓解或抑制肝损伤。近年来的研究已经证实了抑制GSK3 β (使其磷酸化失活)所具有的肝脏保护效应^[16,23,24]。本研究中, AKT下游的关键效应分子GSK3 β 的磷酸化水平于再灌注过程中显著增强, 进一步证明了PI3K/AKT介导的生存信号所具有的肝脏保护作用。

应用PTEN抑制剂bpv(HOPic)后, AKT及其下游的GSK3 β 的磷酸化较IR组显著增强, 而给予PI3K抑制剂wortmannin后, AKT/GSK3 β 的磷酸化活性则明显减弱, 表明抑制PTEN可通过促使下游关键效应分子AKT及GSK3 β 磷酸化而大大加强再灌注触发的保护性自我调控机制。与之相反, 抑制PI3K后阻断了AKT/GSK3 β 的磷酸化, 进而破坏了肝脏的自我调控功能, 加重了缺血再灌注诱导的肝损伤。该结果对于肝脏IRI的预防及治疗具有重要的价值, 因为虽然IR过程中可以触发保护性的自我调控机制, 但这种代偿性的PI3K/AKT/GSK3信号较弱, 当损伤程度超过其可以代偿的范围时, 则无法抵御再灌注所引起的肝损害。

肝脏IRI, 尤其是再灌注损伤过程与炎症免

疫反应密切相关。TLR4活化是触发肝脏IR免疫反应的关键事件^[1,2,25,26]。而抑制PTEN活性, 从而促使PI3K/AKT信号上调, 可提供一种负性TLR4调节反馈, 以抑制NF- κ B/IRF3活性, 最终抑制肝脏促炎基因表达^[27,28]。本研究中, 我们发现, 抑制PTEN后, 促炎基因IL-12p40、TNF- α 的表达较IR组明显降低, 并且IL-12p40/IL-10的平衡向抗炎方向倾斜; 反之, 抑制PI3K则使促炎基因的表达急剧升高, IL-12p40/IL-10的平衡明显倾向于促炎方向。因此, 利用药物或者其他干预措施下调PTEN或者上调PI3K/AKT活性, 可致TLR4/NF- κ B的表达受阻、巨噬细胞介导的促炎反应减轻。

总之, PTEN/PI3K在肝缺血再灌注损伤中发挥关键的调控作用, 抑制PTEN可能通过上调促生存信号PI3K/AKT/GSK3的活性以及抑制炎症反应而减轻缺血再灌注损伤。虽然再灌注可触发挽救性生存信号PI3K/AKT/GSK3的活化, 然而如无药物调控, 较弱的保护性自我调控功能并不足以抵抗再灌注损伤。因此, 通过抑制PTEN和/或上调PI3K活性使失衡的PTEN/PI3K重新恢复平衡为肝脏IRI的治疗开辟了新的方向。随着对PTEN/PI3K上游调控信号和下游底物分子的进一步阐明, PTEN/PI3K信号转导通路与肝脏IRI的关系也将更加明朗化, 将有助于我们更深入地理解肝脏IRI发生发展的本质, 为其治疗提供新的策略。

4 参考文献

- 1 Zhai Y, Busuttil RW, Kupiec-Weglinski JW. Liver ischemia and reperfusion injury: new insights into mechanisms of innate-adaptive immune-mediated tissue inflammation. *Am J Transplant* 2011; 11: 1563-1569 [PMID: 21668640 DOI: 10.1111/j.1600-6143.2011.03579.x]
- 2 Zhai Y, Petrowsky H, Hong JC, Busuttil RW, Kupiec-Weglinski JW. Ischaemia-reperfusion injury in liver transplantation--from bench to bedside. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2013; 10: 79-89 [PMID: 23229329 DOI: 10.1038/nrgastro.2012.225]
- 3 Tsung A, Klune JR, Zhang X, Jayabalan G, Cao Z, Peng X, Stolz DB, Geller DA, Rosengart MR, Billiar TR. HMGB1 release induced by liver ischemia involves Toll-like receptor 4 dependent reactive oxygen species production and calcium-mediated signaling. *J Exp Med* 2007; 204: 2913-2923 [PMID: 17984303]
- 4 Lentsch AB, Kato A, Yoshidome H, McMasters KM, Edwards MJ. Inflammatory mechanisms and therapeutic strategies for warm hepatic ischemia/reperfusion injury. *Hepatology* 2000; 32: 169-173 [PMID: 10915720]
- 5 Chung JH, Eng C. Nuclear-cytoplasmic partitioning of phosphatase and tensin homologue deleted

- on chromosome 10 (PTEN) differentially regulates the cell cycle and apoptosis. *Cancer Res* 2005; 65: 8096-8100 [PMID: 16166282]
- 6 Mocanu MM, Yellon DM. PTEN, the Achilles' heel of myocardial ischaemia/reperfusion injury? *Br J Pharmacol* 2007; 150: 833-838 [PMID: 17293884]
 - 7 Piguet AC, Dufour JF. PI(3)K/PTEN/AKT pathway. *J Hepatol* 2011; 54: 1317-1319 [PMID: 21168457 DOI: 10.1016/j.jhep.2010.12.013]
 - 8 Vivanco L, Sawyers CL. The phosphatidylinositol 3-Kinase AKT pathway in human cancer. *Nat Rev Cancer* 2002; 2: 489-501 [PMID: 12094235]
 - 9 Song G, Ouyang G, Bao S. The activation of Akt/PKB signaling pathway and cell survival. *J Cell Mol Med* 2005; 9: 59-71 [PMID: 15784165]
 - 10 Carracedo A, Pandolfi PP. The PTEN-PI3K pathway: of feedbacks and cross-talks. *Oncogene* 2008; 27: 5527-5541 [PMID: 18794886 DOI: 10.1038/onc.2008.247]
 - 11 Keyes KT, Xu J, Long B, Zhang C, Hu Z, Ye Y. Pharmacological inhibition of PTEN limits myocardial infarct size and improves left ventricular function postinfarction. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2010; 298: H1198-H1208 [PMID: 20097771 DOI: 10.1152/ajpheart.00915.2009]
 - 12 Ruan H, Li J, Ren S, Gao J, Li G, Kim R, Wu H, Wang Y. Inducible and cardiac specific PTEN inactivation protects ischemia/reperfusion injury. *J Mol Cell Cardiol* 2009; 46: 193-200 [PMID: 19038262 DOI: 10.1016/j.yjmcc.2008.10.021]
 - 13 Shi GD, OuYang YP, Shi JG, Liu Y, Yuan W, Jia LS. PTEN deletion prevents ischemic brain injury by activating the mTOR signaling pathway. *Biochem Biophys Res Commun* 2011; 404: 941-945 [PMID: 21185267 DOI: 10.1016/j.bbrc.2010.12.085]
 - 14 Lai JP, Bao S, Davis IC, Knoell DL. Inhibition of the phosphatase PTEN protects mice against oleic acid-induced acute lung injury. *Br J Pharmacol* 2009; 156: 189-200 [PMID: 19134000 DOI: 10.1111/j.1476-5381.2008.00020.x]
 - 15 Tu Y, Wan L, Fan Y, Wang K, Bu L, Huang T, Cheng Z, Shen B. Ischemic postconditioning-mediated miRNA-21 protects against cardiac ischemia/reperfusion injury via PTEN/Akt pathway. *PLoS One* 2013; 8: e75872 [PMID: 24098402 DOI: 10.1371/journal.pone.0075872]
 - 16 Ren F, Duan Z, Cheng Q, Shen X, Gao F, Bai L, Liu J, Busuttil RW, Kupiec-Weglinski JW, Zhai Y. Inhibition of glycogen synthase kinase 3 beta ameliorates liver ischemia reperfusion injury by way of an interleukin-10-mediated immune regulatory mechanism. *Hepatology* 2011; 54: 687-696 [PMID: 21567437 DOI: 10.1002/hep.24419]
 - 17 Li B, Desai SA, MacCorkle-Chosnek RA, Fan L, Spencer DM. A novel conditional Akt 'survival switch' reversibly protects cells from apoptosis. *Gene Ther* 2002; 9: 233-244 [PMID: 11896462]
 - 18 François S, El Benna J, Dang PM, Pedruzzi E, Gougérot-Pocidalo MA, Elbim C. Inhibition of neutrophil apoptosis by TLR agonists in whole blood: involvement of the phosphoinositide 3-kinase/Akt and NF-kappaB signaling pathways, leading to increased levels of Mcl-1, A1, and phosphorylated Bad. *J Immunol* 2005; 174: 3633-3642 [PMID: 15749901]
 - 19 Günzl P, Schabbauer G. Recent advances in the genetic analysis of PTEN and PI3K innate immune properties. *Immunobiology* 2008; 213: 759-765 [PMID: 18926291 DOI: 10.1016/j.imbio.2008.07.028]
 - 20 Stocker H, Andjelkovic M, Oldham S, Laffargue M, Wymann MP, Hemmings BA, Hafen E. Living with lethal PIP3 levels: viability of flies lacking PTEN restored by a PH domain mutation in Akt/PKB. *Science* 2002; 295: 2088-2091 [PMID: 11872800]
 - 21 陈培, 张钦宪. PTEN-PI3K/AKT细胞信号转导通路与肿瘤. *癌变畸变突变* 2010; 6: 484-487
 - 22 Kamo N, Ke B, Busuttil RW, Kupiec-Weglinski JW. PTEN-mediated Akt/ β -catenin/Foxo1 signaling regulates innate immune responses in mouse liver ischemia/reperfusion injury. *Hepatology* 2013; 57: 289-298 [PMID: 22807038 DOI: 10.1002/hep.25958]
 - 23 任锋, 张海燕, 朴正福, 郑素军, 陈煜, 武志明, 段钟平. 糖原合成酶激酶-3 β 在肝脏热缺血再灌注损伤中的作用及其干预. *中华肝脏病杂志* 2011; 19: 547-551
 - 24 任锋, 张海燕, 朴正福, 郑素军, 陈煜, 陈德喜, 段钟平. 抑制糖原合成酶激酶3活性对Toll样受体4介导肝脏炎症反应的调节作用. *中华肝脏病杂志* 2012; 20: 693-697
 - 25 Zhai Y, Shen XD, O'Connell R, Gao F, Lassman C, Busuttil RW, Cheng G, Kupiec-Weglinski JW. Cutting edge: TLR4 activation mediates liver ischemia/reperfusion inflammatory response via IFN regulatory factor 3-dependent MyD88-independent pathway. *J Immunol* 2004; 173: 7115-7119 [PMID: 15585830]
 - 26 Tsung A, Sahai R, Tanaka H, Nakao A, Fink MP, Lotze MT, Yang H, Li J, Tracey KJ, Geller DA, Billiar TR. The nuclear factor HMGB1 mediates hepatic injury after murine liver ischemia-reperfusion. *J Exp Med* 2005; 201: 1135-1143 [PMID: 15795240]
 - 27 Fukao T, Koyasu S. PI3K and negative regulation of TLR signaling. *Trends Immunol* 2003; 24: 358-363 [PMID: 12860525]
 - 28 Ke B, Shen XD, Ji H, Kamo N, Gao F, Freitas MC, Busuttil RW, Kupiec-Weglinski JW. HO-1-STAT3 axis in mouse liver ischemia/reperfusion injury: regulation of TLR4 innate responses through PI3K/PTEN signaling. *J Hepatol* 2012; 56: 359-366 [PMID: 21756853 DOI: 10.1016/j.jhep.2011.05.023]

编辑 田滢 电编 闫晋利



复合病因造模法制备功能性消化不良大鼠模型

王煜姣, 凌江红, 张钰琴, 梁纲, 农云凤, 刘培凤, 李东鑫

■背景资料

功能性消化不良 (functional dyspepsia, FD) 是最常见的功能性胃肠病之一。在快节奏、高压力的现代社会中, FD 的发病率呈现逐年增长的趋势, 且具有反复发作、迁延不愈的特点, 不仅严重影响了患者的生活质量而且增加了社会的医疗卫生负担。

王煜姣, 凌江红, 张钰琴, 农云凤, 刘培凤, 李东鑫, 广西医科大学第一附属医院中医科 广西壮族自治区南宁市 530021
梁纲, 广西医科大学病理生理学教研室 广西壮族自治区南宁市 530021

王煜姣, 主要从事中西医结合消化的研究。

广西自然科学基金资助项目, No. 2013GXNSFAA019139

广西中医药民族医药继承创新工程攻关课题基金资助项目, No. GZGG13-04

广西高校科学技术研究重点项目基金资助项目, No. 2013ZD013

作者贡献分布: 此课题由凌江红设计; 实验研究过程由梁纲指导; 王煜姣、张钰琴、农云凤、刘培凤及李东鑫共同操作完成; 研究所用试剂由凌江红提供; 论文写作由王煜姣与凌江红完成。

通讯作者: 凌江红, 主任医师, 530021, 广西壮族自治区南宁市双拥路6号, 广西医科大学第一附属医院中医科。

ling_jianghong@sina.com

电话: 0771-5356515

收稿日期: 2013-10-28 修回日期: 2013-11-16

接受日期: 2013-11-19 在线出版日期: 2014-01-18

Establishment of a rat model of functional dyspepsia by a compound method

Yu-Jiao Wang, Jiang-Hong Ling, Yu-Qin Zhang, Gang Liang, Yun-Feng Nong, Pei-Feng Liu, Dong-Xin Li

Yu-Jiao Wang, Jiang-Hong Ling, Yu-Qin Zhang, Yun-Feng Nong, Pei-Feng Liu, Dong-Xin Li, Department of Traditional Chinese Medicine, the First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nanning 530021, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Gang Liang, Department of Pathophysiology, Guangxi Medical University, Nanning 530021, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Supported by: the Guangxi Natural Science Foundation Program, No. 2013GXNSFAA019139; the Guangxi Research Fund for Inheritance and Innovation Projects of Chinese National Minority Medicine, No. GZGG13-04; the Guangxi Science and Technology Research Project Funding for Colleges and Universities, No. 2013ZD013

Correspondence to: Jiang-Hong Ling, Chief Physician, Department of Traditional Chinese Medicine, the First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, 6 Shuangyong Road, Nanning 530021, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China. ling_jianghong@sina.com

Received: 2013-10-28 Revised: 2013-11-16

Accepted: 2013-11-19 Published online: 2014-01-18

Abstract

AIM: To establish the rat model of functional dyspepsia (FD) by a method combining constantly squeezing the tail with hunger or overeating.

METHODS: Twenty-four rats were randomly divided into a control group and two model groups ($n = 8$ for each group). In one model group, FD was induced by constantly squeezing rat tails. In the other model group, FD was induced by constantly squeezing rat tails plus hunger or overeating. Open-field test was performed weekly. After four weeks, gastric emptying and intestinal transit function were detected.

RESULTS: Rats in the two model groups all showed pad batch, margination, less movement, reduced aggressiveness, easy to rag, withered hair, and loose stools. The rats were sacrificed and laparotomized four weeks later, and gastric mucosa in the control group had no significant flushing, swelling, erosions or other changes, while the model groups had much gastric contents and flushing. The sugar consumption, the scores for horizontal motion in the open-field test, and the rates of gastric emptying and intestinal transit function were all decreased in the model groups compared to the control group (all $P < 0.05$), and the decreases were more significance in the compound model group (all $P < 0.05$). The scores for vertical motion in the open-field test showed no significance difference between the two model groups.

CONCLUSION: FD induced by constantly squeezing rat tails plus hunger or overeating can better reflect disease features of FD such as depression and decreased gastrointestinal motility than that induced by constantly squeezing the tails alone.

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

Key Words: Functional dyspepsia; Rat model; Compound method

Wang YJ, Ling JH, Zhang YQ, Liang G, Nong YF, Liu PF, Li DX. Establishment of a rat model of functional dyspepsia by a compound method. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(2): 210-214 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/210.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i2.210>

■同行评议者

马欣, 主任医师, 甘肃省人民医院消化科

摘要

目的: 采用夹尾刺激+不规则喂养复合法复制功能性消化不良(functional dyspepsia, FD)大鼠模型。

方法: 24只大鼠随机分为正常组、模型1组、模型2组, 每组8只。模型1组进行夹尾刺激, 对后2组大鼠进行夹尾刺激及不规则喂养干预。每周进行敞箱实验(open-field法)、糖水消耗实验的测定, 4 wk后测定胃排空率及小肠推进率。

结果: 4 wk后, 模型1组、模型2组大鼠均出现扎堆、靠边, 不喜活动, 攻击性减少, 易受惊吓, 毛发干枯不顺, 粪便变软等表现。4 wk后剖腹取胃, 正常组胃黏膜无明显潮红、肿胀、糜烂等病变, 模型1组及模型2组胃内残留物较多, 胃黏膜稍潮红。模型1组、模型2组大鼠糖水消耗、敞箱实验水平运动次数、胃排空率及小肠推进率均较正常组显著减低($P<0.05$), 而模型2组大鼠糖水消耗、敞箱实验水平运动次数、胃排空率及小肠推进率均显著低于模型1组($P<0.05$), 模型2组大鼠敞箱实验垂直运动次数低于模型1组, 但无显著性差别。

结论: 用夹尾刺激+不规则喂养复合方法建立FD大鼠模型较单纯夹尾刺激法更能理想的体现出FD患者抑郁、胃肠动力减慢的疾病特点。

© 2014年版权归归世登出版集团有限公司所有。

关键词: 功能性消化不良; 大鼠模型; 复合病因造模

核心提示: 夹尾刺激+不规则喂养复合法制备FD大鼠模型, 不仅充分体现了FD患者发病中精神心理因素的重要性, 而且复制了其饮食不节的致病因素, 即较真实地反映了FD的自然发病过程, 对深入研究FD有重大意义。

王煜姣, 凌江红, 张钰琴, 梁纲, 农云凤, 刘培凤, 李东鑫. 复合病因造模法制备功能性消化不良大鼠模型. 世界华人消化杂志 2014; 22(2): 210-214 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/210.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v22.i2.210>

0 引言

功能性消化不良(functional dyspepsia, FD)是常见的功能性胃肠病之一。国外研究显示, 全球FD的患病率约为10%-30%^[1]; 国内报道称, 在随机抽取的1016名健康人中, 有23.5%存在FD, 9.1%存在不同程度的抑郁或焦虑^[2]。目前关于FD的病

因及发病机制尚无定论, 治疗效果欠佳, 病情易反复, 因此建立较理想的动物模型对FD的深入研究具有重要意义。目前制备FD大鼠模型有夹尾刺激法、不规则喂养+饮用酸化水法、甘草颗粒剂混悬液灌胃法、0.1%碘乙酰胺蔗糖溶液喂养法等, 上述方法均有不同程度的局限性, 尤其是不能理想地模拟临床FD发病的病因及发病过程。我们前期采用夹尾刺激大鼠^[3], 发现部分大鼠胃黏膜出现不同程度的糜烂和溃疡与FD临床诊断不符, 考虑与刺激强度有关, 为此, 我们通过改良夹尾刺激结合不规则喂养的方法复制FD大鼠模型, 以期为研究FD提供一种更好的动物模型。

1 材料和方法

1.1 材料 清洁级Wistar大鼠50只, 雌雄各半, 体重200-220 g(广西医科大学实验动物中心提供)。用open-field法做行为学评分选择得分相近的24只大鼠, 将其随机分为正常组、模型1组、模型2组, 每组8只。

1.2 方法

1.2.1 造模: 除正常组外, 模型1组按照参考文献^[3]稍加改良, 即用纱布包裹止血钳轻度钳夹鼠尾后1/3处, 立即放开, 每次30 min, 2次/d; 模型2组采用夹尾刺激+不规则喂养法, 即除采用模型1组的夹尾刺激外, 予每周二、四、六禁食, 余日给足量饲料, 持续4 wk。

1.2.2 行为学观察: (1)一般情况: 通过动物的皮毛、毛发、情绪反应、行为状态、活跃状况等进行一般情况的观察; (2)糖水消耗实验: 大鼠禁食禁水24 h后, 给予每组大鼠一瓶1%糖水(已称质量), 1 h后取走水瓶再次称量质量, 两次称质量的差值即为1%糖水摄入量, 于实验第7、14、21、28天各称量1次; (3)敞箱实验(open-field法): 参考文献^[4]加以修改, 本实验使用的敞箱为自制70 cm×70 cm×40 cm的纸箱, 敞箱的四壁及底面均涂成黑色, 底面用粉笔划分成等面积的25个方块。实验时将大鼠置于敞箱底面正中的方格内, 以大鼠穿越底面的格数(三爪均踏入方格内可计数)为水平运动的次数; 以前肢离地次数(前肢腾空或攀附箱壁)为垂直运动次数, 每只大鼠在实验第7、14、21、28天各测定1次, 3 min/次。每只大鼠测定完成后需清洁敞箱, 将上次动物余留的信息(如动物的大、小便、毛发)清除后再测定下只大鼠。

1.2.3 胃肠动力测定: (1)胃排空率测定: 实验前

■研究前沿

目前认为FD的发病机制并非单一因素可以完全解释, 而是多种因素相互作用的结果。可能与胃肠动力障碍、内脏敏感性增高、幽门螺旋杆菌感染、脑肠肽含量异常、黏膜炎症免疫及精神心理因素等相关。由于FD的病因及发病机制尚无定论, 治疗效果欠佳, 病情易反复, 因此建立较理想的动物模型对FD的深入研究具有重要意义。

■相关报道

目前制备FD大鼠模型有夹尾刺激法、不规则喂养+饮用酸化水法、甘草颗粒剂混悬液灌胃法、0.1%碘乙酰胺蔗糖溶液喂养法等, 上述方法均有不同程度的局限性。夹尾刺激法是目前较常采用FD模型的方法之一。我们课题组研究该模型发现, 经过短期高强度夹尾刺激的大鼠部分胃黏膜存在糜烂或溃疡等改变, 这与FD非器质性改变是不相符合的。本文通过慢性夹尾刺激使大鼠恼怒、肝气郁结诱发其抑郁, 不规则喂养模拟饮食不节致大鼠脾虚, 使该模型发病过程及特征与患者的临床过程更符合。

■创新盘点

本研究以精神心理障碍和饮食不节是FD的明显促发因素为切入点,利用慢性夹尾刺激使大鼠恼怒,诱发其抑郁,不规则喂养模拟饮食不节的致病因素,即以夹尾刺激复合不规则喂养制备FD大鼠模型。

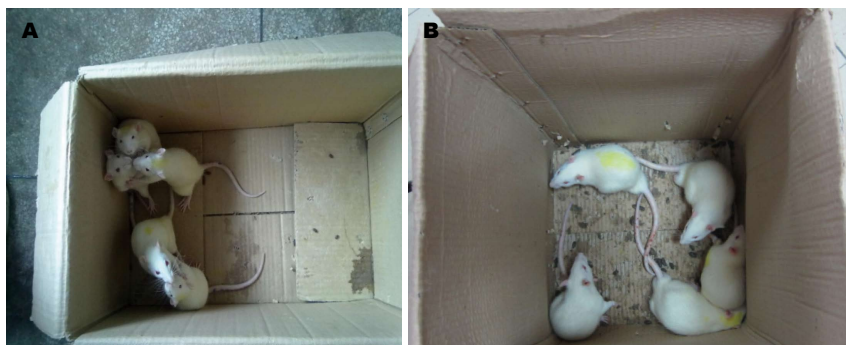


图1 用夹尾+饥饱失常复合法制备FD大鼠的情况。

A: 造模约2.5 wk时大鼠相互打斗; B: 造模约3.5 wk时大鼠靠边、扎堆。FD: 功能性消化不良。

表1 各组大鼠糖水消耗实验比较($n=8$, mean \pm SD, g)

分组	7 d	14 d	21 d	28 d
正常对照组	8.0 \pm 1.5	9.3 \pm 1.6	10.3 \pm 2.9	11.7 \pm 3.5
模型1组	7.3 \pm 1.4	7.4 \pm 1.2 ^a	8.2 \pm 1.8	8.6 \pm 2.1 ^a
模型2组	7.0 \pm 1.3	6.5 \pm 1.7 ^a	7.3 \pm 2.2 ^a	6.6 \pm 2.3 ^{ac}

^a $P<0.05$ vs 正常对照组; ^c $P<0.05$ vs 模型1组。

大鼠禁食不禁水12 h,用碳素墨水灌胃(1 mL/100 g),30 min后用10%水合氯醛麻醉大鼠,剖腹取胃,称取质量为全胃质量,沿胃小弯侧剪开胃壁,冲净胃内容物,滤纸吸干,称取质量为空胃质量,计算胃排空率。胃排空率(%) = (全胃质量-空胃质量)/全胃质量 \times 100%; (2)小肠推进率的测定:分离肠系膜,剪取幽门至回盲部的肠管,置于白纸上,轻轻拉成直线,测量肠管长度为小肠总长度,从幽门至碳墨前沿的距离为碳墨在小肠内推进的距离。小肠推进率(%) = 碳墨在小肠推进的距离/小肠总长度 \times 100%。

统计学处理 实验所有数据用mean \pm SD表示,均用SPSS16.0软件处理,采用单因素方差分析, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 大鼠一般情况 实验初期,模型2组大鼠打斗明显,在0.5 h内始终保持打斗及恼怒状态,2.5 wk的时候打斗最为激烈,轻度刺激即可引起大鼠站立对峙打斗,第3周后大鼠出现扎堆,靠边,对刺激不敏感,打斗减弱,攻击性减少,易受惊吓,毛发干枯不顺,粪便变软等表现,模型1组打斗激烈及减弱的周数较模型2组减慢0.5 wk左右(图1)。

2.2 糖水消耗 从造模的第2周起,模型1组、模型2组大鼠糖水消耗显著低于正常组($P<0.05$);第4周模型2组大鼠糖水消耗显著低于模型1组($P<0.05$)(表1)。

2.3 敞箱实验

2.3.1 敞箱实验水平运动次数:从造模的第1周起,模型1组、模型2组大鼠敞箱实验水平运动次数均显著低于正常组($P<0.05$),第3周模型2组大鼠敞箱实验水平运动次数显著低于模型1组($P<0.05$)(表2)。

2.3.2 敞箱实验垂直运动次数:从造模的第1周起,模型2组大鼠敞箱实验垂直运动次数显著低于正常组($P<0.05$),模型2组大鼠敞箱实验垂直运动次数显著低于模型1组,但无显著性差别(表3)。

2.4 胃肠动力测定 模型1组、模型2组大鼠胃排空率、小肠推进率显著低于正常组($P<0.05$),模型2组大鼠胃排空率、小肠推进率显著低于模型1组($P<0.05$)(表4)。

3 讨论

夹尾刺激法^[5]是目前学者较常采用的复制FD模型的方法之一。我们课题组从2007年开始研究夹尾刺激大鼠模型,观察发现,经过短期高强度夹尾刺激的大鼠部分胃黏膜存在针尖样糜烂或溃疡等肉眼改变,这与FD非器质性改变是不相符合的。为此我们课题组^[3]通过降低每日刺激频率、延长造模周期来降低刺激强度,并采用纱布包裹止血钳减少大鼠尾部机械性损伤等来改良该模型,使其符合FD慢性应激病因及病程较长的临床过程,结果发现模型大鼠出现活动性、兴奋性及食量下降,体质量增长缓慢等改变,其更符合FD的临床发病过程,但该模型未充

表 2 各组大鼠敞箱实验水平运动情况的比较($n = 8$, mean \pm SD, 格数)

分组	7 d	14 d	21 d	28 d
正常对照组	59.8 \pm 5.7	58.6 \pm 7.1	56.3 \pm 7.7	55.0 \pm 7.9
模型1组	42.6 \pm 5.3 ^a	40.5 \pm 5.9 ^a	37.4 \pm 6.8 ^a	35.1 \pm 7.2 ^a
模型2组	38.0 \pm 6.1 ^a	34.1 \pm 7.4 ^a	29.8 \pm 8.1 ^{ac}	27.9 \pm 7.8 ^a

^a $P < 0.05$ vs 正常对照组; ^c $P < 0.05$ vs 模型1组。表 3 各组大鼠敞箱实验垂直运动情况的比较($n = 8$, mean \pm SD, 格数)

分组	7 d	14 d	21 d	28 d
正常对照组	17.7 \pm 2.3	16.6 \pm 2.0	15.9 \pm 2.3	14.8 \pm 3.6
模型1组	16.5 \pm 3.3	15.1 \pm 4.1	13.3 \pm 4.8	12.3 \pm 4.9
模型2组	14.1 \pm 3.1 ^a	11.9 \pm 2.3 ^a	9.7 \pm 3.0 ^a	8.9 \pm 2.5 ^a

^a $P < 0.05$ vs 正常对照组。表 4 各组大鼠胃排空率、小肠推进率的比较($n = 8$, mean \pm SD, %)

分组	胃排空率	小肠推进率
正常对照组	60.7 \pm 1.9	71.5 \pm 1.8
模型1组	54.9 \pm 2.6 ^a	66.5 \pm 1.7 ^a
模型2组	47.0 \pm 2.5 ^{ac}	63.5 \pm 1.8 ^{ac}

^a $P < 0.05$ vs 正常对照组; ^c $P < 0.05$ vs 模型1组。

分考虑FD的病因, 仅复制了单一病因, 未能很好地体现其复杂的致病因素。

近年来研究发现, 精神心理障碍和饮食不节是FD的明显促发因素^[6,7]。焦虑和抑郁是FD精神心理障碍的主要表现形式, 而应激可以引起人类及动物的下丘脑-垂体-肾上腺皮质轴功能亢进, 且出现抑郁状态^[8]。祖国医学认为: “怒伤肝、久则郁”; “饮食自倍, 肠胃乃伤”, 而肝郁脾虚是FD的核心病机^[9,10]。当前模型的建立思路正是基于以上理论。实验中, 我们通过夹尾应激使大鼠恼怒, 肝气郁结诱发其抑郁, 不规则喂养模拟饮食不节致大鼠脾虚, 使该模型发病过程及特征与患者的临床过程类似。

FD患者较正常人更多的伴有焦虑、抑郁或疑病质^[11]。而研究抑郁症模型最常用的两个行为指标分别是糖水消耗实验和敞箱实验^[12,13]。快感缺失是抑郁症的核心症状, 其中糖水消耗量是评价快感缺乏的主要指标; 敞箱实验被用于检测大鼠在陌生空间里的探究行为, 其中水平运动得分与大鼠活动度的相关; 垂直运动得分与大

鼠对环境的好奇程度相关^[14]。而我们实验表明: 夹尾刺激+不规则喂养法复制的FD大鼠较正常对照组大鼠对摄食的愉悦感、运动及探索行为能力下降, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。且胃肠解剖肉眼未见明显溃疡及其他器质性病变, 符合FD的动物模型。从胃肠动力检测的结果来看, 复合造模法组胃排空率及小肠推进率降低与正常对照组有显著差异($P < 0.05$)。这与目前胃肠动力障碍被认为是FD主要的病理生理学基础^[15]是一致的。并且, 本实验结果还表明复合造模法复制的FD大鼠无论在抑郁状态还是胃肠动力降低均较单纯夹尾刺激法更理想($P < 0.05$)。

总之, 夹尾刺激+不规则喂养复合法制备FD大鼠模型较真实地反映了FD的自然发病过程, 遵守了“动物模型是自然疾病的映射”的原则, 可广泛应用于FD的实验研究。

4 参考文献

- Voiosu TA, Giurcan R, Voiosu AM, Voiosu MR. Functional dyspepsia today. *Maedica (Buchar)* 2013; 8: 68-74 [PMID: 24023602]
- 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]
- 凌江红, 张钰琴, 梁纲, 韦连明, 陈业强, 刘耀利, 李勇杰. 疏肝理气法对夹尾应激大鼠行为学及胃组织学的影响. *世界华人消化杂志* 2009; 17: 299-302
- 徐博佳, 郑祖艳, 蒋鹏, 张海芳. 头穴丛刺对慢性抑郁模型大鼠行为学改变的影响. *针灸临床杂志* 2012; 28: 47-49
- 郭海军, 林洁, 李国成, 李亦武, 陶秀良, 罗树星. 功能性消化不良的动物模型研究. *中国中西医结合消化杂志* 2001; 9: 141-142

■应用要点

夹尾刺激+不规则喂养复合法制备FD大鼠模型较真实的反映了FD的自然发病过程, 遵守了“动物模型是自然疾病的映射”的原则, 可广泛应用于FD的实验研究。

■同行评价

本文立意新颖、方法科学,文章结合了国内外许多的最新研究,为临床FD的进一步科学研究提供了较好的模型制造方法。

- 6 Van Oudenhove L, Aziz Q. The role of psychosocial factors and psychiatric disorders in functional dyspepsia. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2013; 10: 158-167 [PMID: 23358396 DOI: 10.1038/nrgastro.2013.10]
- 7 李霞, 张翼宙, 董颖. 基于内容分析法的功能性消化不良中医病因病机探讨. *浙江中医杂志* 2013; 48: 115-116
- 8 王哲, 胡随瑜, 宋炜熙, 张春虎, 陈昌华. 白松片对慢性应激抑郁模型大鼠行为学及血浆CORT、ACTH的影响. *中国临床心理学杂志* 2004; 12: 185-187
- 9 李丰衣, 孙劲晖. 田德禄治疗功能性消化不良的经验. *湖北中医杂志* 2006; 28: 23-25
- 10 徐敏, 卜平, 时乐, 李瑶瑶, 张瑜. 功能性消化不良222例证候病机分析. *实用中医药杂志* 2006; 22: 246-247
- 11 陈荣健, 王垂杰. 功能性消化不良研究进展. *实用中医内科杂志* 2013; 27: 150-152
- 12 董海影, 兴桂华, 张晓杰. 不同年龄组大鼠抑郁症模型评价. *中国老年学杂志* 2011; 31: 1796-1797
- 13 谢正, 李恒芬, 代娟, 刘纪猛. 抑郁症动物模型的建立及评价. *国际精神病学杂志* 2007; 34: 212-215
- 14 崔杰, 郑兴宇, 高晓霞, 秦雪梅. 逍遥散抗抑郁作用最佳剂量筛选. *中国实验方剂学杂志* 2010; 16: 194-1989
- 15 张军. 功能性消化不良研究的新进展. *临床消化病杂志* 2009; 21: 107-109

编辑 田滢 电编 闫晋利



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。

MK-886与塞来昔布小剂量联合对小鼠结肠癌的抑制作用

何龙英, 刘春英, 高杉, 舒敏

何龙英, 刘春英, 高杉, 舒敏, 辽宁省大连市大连大学附属中山医院消化内科 辽宁省大连市 116001

何龙英, 硕士, 医师, 主要从事花生四烯酸对结肠癌相关影响的研究。

辽宁省科技计划基金资助项目, No. 2010225036

作者贡献分布: 此课题由何龙英与刘春英设计; 细胞培养及动物模型建立及后期RT-PCR操作、蛋白Western blot操作及统计分析由何龙英、高杉及舒敏完成; 论文写作由何龙英与刘春英完成。通讯作者: 刘春英, 主任医师, 116001, 辽宁省大连市中山区解放街6号, 大连大学附属中山医院消化内科。

chunying@yahoo.com.cn

电话: 0411-62893080

收稿日期: 2013-10-19 修回日期: 2013-11-12

接受日期: 2013-11-27 在线出版日期: 2014-01-18

MK-886 combined with celecoxib inhibits colon cancer in mice

Long-Ying He, Chun-Ying Liu, Shan Gao, Min Shu

Long-Ying He, Chun-Ying Liu, Shan Gao, Min Shu, Zhongshan Hospital, School of Medicine, Dalian University, Dalian 116001, Liaoning Province, China

Supported by: the Scientific and Technological Program of Liaoning Province, No. 2010225036

Correspondence to: Chun-Ying Liu, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Zhongshan Hospital, School of Medicine, Dalian University, 6 Jiefang Street, Zhongshan District, Dalian 116001, Liaoning Province, China. chunying56@yahoo.com.cn

Received: 2013-10-19 Revised: 2013-11-12

Accepted: 2013-11-27 Published online: 2014-01-18

Abstract

AIM: To study whether selective 5-lipoxygenase activating protein (FLAP) inhibitor MK-886 combined with selective cyclooxygenase 2 inhibitor celecoxib has an inhibitory effect on colon cancer in mice and to determine the optimal ratio.

METHODS: Different concentrations of MK-886 combined with different doses of celecoxib were used to treat Balb/c mice with colon cancer. RT-PCR and Western blot were used to detect the mRNA and protein expression of vascular endothelial growth factor (VEGF) and intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1). The effects of the two drugs on colon cancer growth and metastasis were also assessed.

RESULTS: MK-886 combined with celecoxib

effectively inhibited the growth and metastasis of murine colon carcinoma. MK-886 and celecoxib at the optimal ratio significantly decreased VEGF and ICAM-1 mRNA and protein expression compared to the control group (mRNA: $F = 25.826$, 54.540 , $P = 0.01$, 0.00 ; protein: $F = 0.699$, 22.761 , $P = 0.007$, 0.000).

CONCLUSION: MK-886 and celecoxib at the optimal ratio can effectively inhibit colon cancer growth and metastasis possibly by inhibition of VEGF and ICAM-1 gene and protein expression.

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

Key Words: MK-886; Celecoxib; Colon carcinoma; VEGF; ICAM-1

He LY, Liu CY, Gao S, Shu M. MK-886 combined with celecoxib inhibits colon cancer in mice. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(2): 215-220 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/215.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v22.i2.215>

摘要

目的: 研究选择性5-脂氧合酶活化蛋白(5-lipoxygenase activating protein, FLAP)抑制剂MK-886与选择性环氧合酶-2(cyclooxygenase-2)抑制剂塞来昔布联合及最佳配比剂量对Balb/c小鼠结肠癌基因、蛋白抑制作用的影响。

方法: 分别用不同浓度的MK-886、塞来昔布配比联合对患结肠癌的Balb/c小鼠进行处理, 运用RT-PCR方法、Western blot方法, 观察血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、细胞间黏附因子-1(intercellular adhesion molecule, ICAM-1)的RNA、DNA、蛋白表达强弱, 进一步研究两种药物联合对Balb/c小鼠结肠癌组织的抑制生长、转移的作用。

结果: MK-886与塞来昔布联合能有效的抑制小鼠结肠癌的生长及转移, 其中MK-886与塞来昔布联合应用的最佳配比组(第5组)变化最明显; RT-PCR结果提示两种药物联合最佳配比剂量组VEGF、ICAM-1的mRNA表达最

■背景资料

花生四烯酸(arachidonic acid, AA)是多不饱和脂肪酸的主要成分, 其中主要的代谢途径是两种关键酶类环氧合酶(cyclooxygenase, COX)和脂氧合酶(lipoxygenase, LOX), 代谢产物在胃肠道肿瘤细胞转移过程中起重要作用。AA的上述两个代谢途径可能存在动态交叉平衡, 共同调节肿瘤的生长。

■同行评议者

肖秀英, 副主任医师, 上海交通大学医学院附属仁济医院肿瘤科

■研究前沿

应用选择性COX-2抑制剂或5-LOX抑制剂都可降低下游活性产物,抑制肿瘤细胞增殖,并诱导凋亡。但是关于联合抑制两条通路是否对结肠癌的转移有双重的抑制作用以及两者联合的最佳配比剂量有待进一步研究。

低(第5组 vs 对照组 $F = 25.826, 54.540, P = 0.01, 0.00 < 0.05$); Western blot实验观察到小鼠结肠癌组织内VEGF、ICAM-1蛋白表达减少,两种药物联合的最佳配比剂量应用组VEGF、ICAM-1表达量最低(第5组较其他各组 $F = 9.699, 22.761, P = 0.007, 0.000 < 0.05$)。

结论: MK-886与塞来昔布联合中最佳配比剂量比其他联合应用组更能有效抑制结肠癌。可能与抑制VEGF、ICAM-1基因及蛋白表达有关。

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: MK-88; 塞来昔布; Balb/c小鼠结肠癌组织; VEGF; ICAM-1

核心提示: 联合抑制5-脂氧合酶(lipoxygenase)和环氧合酶-2(cyclooxygenase)途径: 在每种药物不增加剂量的前提下,且机体能耐受的不良反应范围内,探讨其作用机制对小鼠结肠癌的预防,治疗以及控制转移提供了新的实验依据。

何龙英, 刘春英, 高杉, 舒敏. MK-886与塞来昔布小剂量联合应用对小鼠结肠癌的抑制作用. 世界华人消化杂志 2014; 22(2): 215-220 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/215.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i2.215>

0 引言

随着人们生活饮食结构的改变,结肠癌的发生率在我国呈上升趋势;其中高脂肪类膳食,尤其不饱和脂肪酸代谢会促进肠道肿瘤发生。花生四烯酸(arachidonic acid, AA)的环氧合酶(cyclooxygenase, COX)途径和脂氧合酶(lipoxygenase, LOX)途径在人类结肠癌增值及转移中起着重要的生物学效应^[1]。相关文献报道:5-LOX在结肠癌组织中表达率占71.4%,高表达为主;COX-2在结肠癌组织中表达率占69.7%,中等或过度表达为主^[2]。特异性COX-2抑制剂塞来昔布能够抑制结肠癌的增生并促进凋亡^[3];本实验是以Balb/c小鼠为载体,选用小鼠结肠癌细胞皮下种植造模,观察5-LOX活化蛋白(5-lipoxygenase activating protein, FLAP)抑制剂(MK-886)与塞来昔布最小剂量联合作用于小鼠移植瘤,对其血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、细胞间黏附因子-1(intercellular adhesion molecule, ICAM-1)基因及蛋白的抑制作用;从动物实验水平来进一步探讨两者可能产生的协同作用和最佳配比剂量关系。

1 材料和方法

1.1 材料 小鼠结肠癌CT-26细胞由清华大学细胞中心惠赠。Balb/c小鼠,♀,4-5周龄,体质量20-24 g,52只,购自大连医科大学动物实验研究所,实验动物合格证编号:SCXK(辽)2008-0002,于大连大学附属中山医院无特定病原体(SPF)环境中饲养。胰蛋白酶购自美国Gibico公司;RPMI 1640培养基、胎牛血清分别购自美国Hy-Clone公司;塞来昔布(Celecoxib)购自美国辉瑞制药有限公司;MK-886购自Cayman Chemical公司;二甲基亚砜(DMSO)为Sigma公司产品;TRIzol试剂盒、RT-PCR试剂盒,大连宝生物技术有限公司;引物序列合成由生工生物工程(上海)股份有限公司合成;兔抗鼠VEGF、ICAM-1单克隆抗体购自Santa Cruz公司;FITC标记山羊抗兔IgG购自生工生物工程(上海)股份有限公司;Western blot相关化学试剂均购自武汉碧云天生物技术有限公司;ECL发光试剂盒购自Pierce公司。

1.2 方法

1.2.1 细胞培养及传代: 在无菌细胞培养室的超净工作台中完成各项操作步骤;小鼠结肠癌CT-26细胞接种于含100 mL/L的胎牛血清及抗生素的1640培养基中,置于37℃、50 mL/L CO₂、95%湿度孵箱中培养传代。取生长状态良好的指数生长期细胞作为实验组。

1.2.2 收集细胞及小鼠造模: 将处于指数生长期的细胞以胰酶消化后用无血清McCoy, 5A培养液反复洗涤、离心,弃上清,稀释细胞并调整细胞数为 3.0×10^7 /mL,每只Balb/c小鼠右上肢腋下皮肤消毒后,将该细胞悬液0.1 mL注射于皮下。皮下移植瘤模型造模采用文献和以往的方法-组织块套针法^[4-6]。

1.2.3 分组及治疗: 52只Balb/c小鼠,均饲养在SPF条件的层流架中,待移植瘤平均生长出5 mm后,去除瘤体最小的2只,余50只按随机区组设计分5组,每组10只。空白对照组(二甲亚砜0.5 μL/g)、MK-886联合塞来昔布[0 mg/(kg·d)+100 mg/(kg·d)、10 mg/(kg·d)+50 mg/(kg·d)、5 mg/(kg·d)+100 mg/(kg·d)、5 mg/(kg·d)+50 mg/(kg·d)]。每日给一次灌胃,连续治疗28 d后处死动物留取完整肿瘤组织。各组肿瘤组织分别采用RT-PCR、Western blot检测VEGF、ICAM-1的mRNA及蛋白浓度表达。多余部分标记冻存于-80℃冰箱中备用。

1.2.4 逆转录-聚合酶链反应(RT-PCR)法检测肿瘤

■相关报道

有文献报道,COX-2以及5-LOX抑制剂能减少血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)的表达从而减少血管生长和胃腺瘤形成。报道显示MK-866对干扰髓细胞性白血病HL-60细胞和HT-29结肠腺癌细胞有抑制其DNA的合成,而发挥抗增殖的作用。在我们前期基础细胞学实验应用5-LOX抑制剂AA-861(多西苯醌)与塞来昔布对结肠癌HT-29细胞的增殖有较显著的抑制作用的基础上,进一步通过进行动物体内实验应用MK-866与塞来昔布联合对结肠癌的抑制作用。

表 1 RT-PCR法检测小鼠结肠癌裸鼠移植瘤组织中ICAM-1/actin、VEGF/actin r 值 (mean \pm SD)

分组	ICAM-1 mRNA表达(ICAM-1/actin)	VEGF-1 mRNA表达(VEGF/actin)
1 对照组	0.90 \pm 0.049	0.92 \pm 0.083
2 [10 mg/(kg \cdot d)+100 mg/(kg \cdot d)]	0.33 \pm 0.201 ^a	0.48 \pm 0.167 ^a
3 [10 mg/(kg \cdot d)+50 mg/(kg \cdot d)]	0.40 \pm 0.118 ^a	0.54 \pm 0.109 ^a
4 [5 mg/(kg \cdot d)+100 mg/(kg \cdot d)]	0.36 \pm 0.132 ^a	0.43 \pm 0.061 ^a
5 [5 mg/(kg \cdot d)+50 mg/(kg \cdot d)]	0.23 \pm 0.104 ^b	0.34 \pm 0.353 ^b

^a $P < 0.05$, ^b $P < 0.01$ vs 对照组; ICAM-1: 细胞间黏附分子-1; VEGF: 血管内皮生长因子。

组织中VEGF、ICAM-1 mRNA表达: TRIzol法提取移植瘤总RNA, 紫外线分光光度计定量RNA纯度(紫外分光光度法测定 A_{260} 及 A_{280} 值, 通过 $A_{260/280}$ 评价)。将5 μ g RNA逆转录为cDNA后行PCR。引物序列如下: ICAM-1: 上游5'-ACTTTCGATCTTC-CAGCTACCAT-3', 下游5'-GAACTCCT-CAGTCACCTCTACCA-3'; VEGF: 上游5'-GTCCAACTTCTGGGCTCTTCT-3', 下游5'-ACTTCTGCTCTCTTCTGTCGT-3'; actin: 上游5'-GAGACCTTCAACACCCCAGC-3', 下游5'-ATGTCACGCACGATTTCCC-3'; PCR反应条件: 初始变性95 $^{\circ}$ C, 3 min; 变性94 $^{\circ}$ C, 30 s; 低温退火30 s; 延伸72 $^{\circ}$ C, 30 s, 共35个循环; 最终延伸72, 10 min其中actin退火温度为54 $^{\circ}$ C, VEGF退火温度为54 $^{\circ}$ C, ICAM-1退火温度为53.4 $^{\circ}$ C。电泳分析: 取扩增产物进行凝胶琼脂糖(凝胶浓度为1%)电泳, 将凝胶置于凝胶成像分析系统下拍照及计算分析实验结果。

1.2.5 Western blot法检测VEGF、ICAM-1及actin蛋白表达: (1)收集组织总蛋白: 取小鼠移植瘤组织, 加入裂解液裂解, 12000 r/min离心, 5 min, 取上清液至新的离心管中, -20 $^{\circ}$ C或-80 $^{\circ}$ C冰箱中保存; (2)以BCA法蛋白定量, 调整样品质量浓度; (3)SDS-PAGE电泳分离后, 电转模到PVDF膜; (4)5%脱脂奶粉封闭2 h, 用含一抗封闭液置于4 $^{\circ}$ C孵育过夜; TPS-T洗膜; (5)置辣根过氧酶标记的羊抗兔二抗封闭液, 37 $^{\circ}$ C孵育1 h, TPS-T洗膜; (6)ECL显色, X光片曝光。

统计学处理 所有数据使用SPSS19.0统计软件进行分析检验, 数据用mean \pm SD表示, 采用单因素方差分析, 方差具有齐性时用SNK检验, 方差不齐用Tamhane's T2检验各组间数据的比较, $P < 0.05$ 为差异具有统计意义。

2 结果

2.1 RT-PCR检测小鼠结肠癌瘤组织中VEGF、

ICAM-1 mRNA的表达 RT-PCR检测中对照组及各个实验组中基因的表达经电泳分析, 可见216、263、478 bp的扩增条带分别为ICAM-1、actin、VEGF, 并且小鼠结肠癌组织中随着药物浓度的不断增加及配比剂量的变化, 各药组VEGF、ICAM-1基因表达条带亮弱, 灰暗程度存在差异; 根据VEGF、ICAM-1和actin mRNA的表达程度计算条带 r 值, 以相对ICAM-1/actin条带 r 比值、VEGF/actin条带 r 比值来比较mRNA表达强弱, 并行统计学分析(表1, 图1)。

联合用药组较对照组ICAM-1、VEGF mRNA表达减弱, 联合用药各配比组间第5组[MK-886 5 mg/(kg \cdot d)+塞来昔布50 mg/(kg \cdot d)]组比其他3个组VEGF、ICAM-1 mRNA表达率明显降低弱, 有统计学意义($F = 25.826$ 、54.540, $P = 0.01$ 、0.00<0.05)。第5组[MK-886 5 mg/(kg \cdot d)+塞来昔布50 mg/(kg \cdot d)]为最佳配比剂量组。

2.2 Western blot检测VEGF、ICAM-1和actin的蛋白表达水平 ICAM-1、VEGF蛋白分子量分别为60、27 kDa, 经SDS-PAGE电泳、Western杂交、曝光后在60、27 kDa位置上出现了颜色较深的相应条带; 对杂交条带进行半定量分析(Lab Works4.5凝胶成像软件), 以积分光密度值(integrated optical density, I4)表示蛋白含量, 各组之间运用相对I4进行数据分析(actin为内参对照, 相对I4值 = 分别VEGF、ICAM-1的I4值/actin的I4值); 并进行统计学分析(表2, 图2)。

联合用药组较对照组ICAM-1、VEGF蛋白表达减弱, 联合用药各配比组间第5组[MK-886 5 mg/(kg \cdot d)+塞来昔布50 mg/(kg \cdot d)]组比其他3个组VEGF、ICAM-1蛋白表达率明显降低弱, 有统计学意义($F = 9.699$ 、22.761, $P = 0.007$ 、0.000<0.05)。第5组[MK-886 5 mg/(kg \cdot d)+塞来昔布50 mg/(kg \cdot d)]为最佳配比剂量组。

■创新盘点

联合抑制5-LOX和COX-2途径: 在每种药物不增加剂量的前提下, 且机体能耐受的不良反应范围内, 探讨其作用机制对小鼠结肠癌的预防, 治疗以及控制转移提供了新的实验依据。通过实验观察5-LOX及COX-2双通路对结肠癌的生长与转移抑制的影响; 观察5-LOX及COX-2联合的最佳配比对抑制结肠癌的生长与转移的影响。

■应用要点

5-LOX活化蛋白(5-lipoxygenase activating protein, FLAP)抑制剂与COX-2抑制剂联合应用对结肠癌组织的抑制作用可能与抑制VEGF、细胞间黏附因子-1(intercellular adhesion molecule, ICAM-1)有关,也可能作用于一系列信号通路及凋亡因子诱导肿瘤细胞凋亡,进一步阻断5-LOX或COX-2的促癌作用有关,亦可能存在其他抗癌作用,其具体机制有待进一步研究,为临床应用MK-886及塞来昔布二级防治结肠癌提供了理论基础及实验依据。

表 2 Western blot法检测小鼠结肠癌裸鼠移植瘤组织中ICAM-1/actin、VEGF/actin I4值 (mean ± SD)

分组	ICAM-1蛋白表达 ICAM-1/actin I4平均值	VEGF蛋白表达 VEGF/actin I4平均值
1 对照组	0.97 ± 0.147	1.17 ± 0.351
2 [10 mg/(kg · d)+100 mg/(kg · d)]	0.50 ± 0.116 ^a	0.45 ± 0.228 ^a
3 [10 mg/(kg · d)+50 mg/(kg · d)]	0.54 ± 0.181 ^a	0.34 ± 0.451 ^a
4 [5 mg/(kg · d)+100 mg/(kg · d)]	0.59 ± 0.158 ^a	0.49 ± 0.439 ^a
5 [5 mg/(kg · d)+50 mg/(kg · d)]	0.34 ± 0.196 ^b	0.14 ± 0.118 ^b

^aP<0.05, ^bP<0.01 vs 对照组; ICAM-1: 细胞间黏附分子-1; VEGF: 血管内皮生长因子。

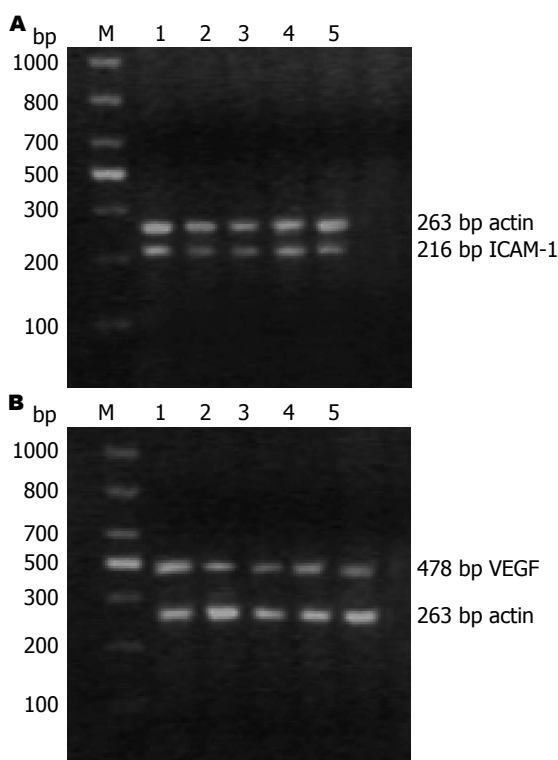


图 1 RT-PCR检测MK-866与塞来昔布单独及联合应用小鼠结肠癌组织内ICAM-1和VEGF的mRNA表达变化趋势情况。A: ICAM-actin; B: VEGF-actin。M: 相对分子质量标准(Marker); 1: 对照组; 2: MK-866 5 mg/(kg · d)+塞来昔布50 mg/(kg · d); 3: MK-866 5 mg/(kg · d)+塞来昔布100 mg/(kg · d); 4: MK-866 10 mg/(kg · d)+塞来昔布50 mg/(kg · d); 5: MK-866 10 mg/(kg · d)+塞来昔布100 mg/(kg · d)。ICAM-1: 细胞间黏附分子-1; VEGF: 血管内皮生长因子。

3 讨论

本实验各组是建立在Balb/c小鼠皮下种植小鼠结肠癌细胞造模的基础上分别应用选择性5-LOX活化蛋白(5-lipoxygenase activating protein, FLAP)抑制剂MK-886、选择性COX-2抑制剂塞来昔布其两者联合用药进行干预; 证明在小鼠体内应用MK-886与塞来昔布联合治疗明显抑制小鼠CT-26结肠癌细胞增值及移植瘤的生长、并明显抑制肿瘤细胞扩散。

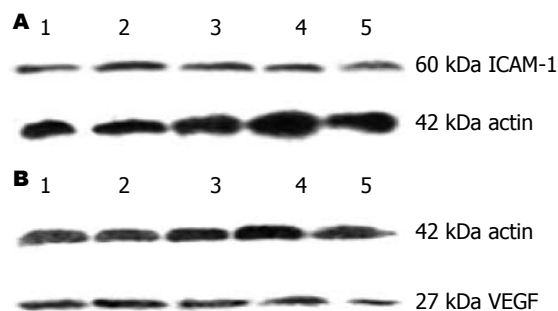


图 2 Western blot法检测MK-866与塞来昔布单独及联合应用小鼠结肠癌组织内ICAM-1和VEGF的蛋白表达变化趋势情况。A: ICAM-actin; B: VEGF-actin。1: 对照组; 2: MK-866 5 mg/(kg · d)+塞来昔布50 mg/(kg · d); 3: MK-866 5 mg/(kg · d)+塞来昔布100 mg/(kg · d); 4: MK-866 10 mg/(kg · d)+塞来昔布50 mg/(kg · d); 5: MK-866 10 mg/(kg · d)+塞来昔布100 mg/(kg · d)。ICAM-1: 细胞间黏附分子-1; VEGF: 血管内皮生长因子。

肿瘤的生长、侵袭和转移与血管的生成关系密切, 而血管的建立依赖于各种促血管生成因子的作用, 而VEGF是最为关键的血管生成因子。当肿瘤细胞分泌的VEGF因子暴露于静止的血管内皮细胞表面时, 该部分的血管内皮细胞就会以生芽儿的方式, 形成新的血管^[7,8]。任晋军等^[9]研究表明COX-2、E-钙黏素、VEGF在甲状腺癌的生长、扩散中起着重要作用, 三者联合检测可对甲状腺恶性程度及预后的判断提供有效证据; 夏光涛等^[10]发现应用5-LOX抑制剂作用于结肠癌HT-29细胞后, 随着药物浓度逐步升高, VEGF mRNA表达逐渐下降, 表明癌细胞血管生成能力下降, 肿瘤细胞转移能力下降; 张家乐等^[2]5-LOX和VEGF表达与结肠癌的转移关系密切。

在恶性肿瘤的发生发展中, 细胞间黏附分子-1(intercellular adhesion molecule, ICAM-1)与其配体LFA-1结合有抑制NK细胞和细胞毒T细胞的细胞杀伤作用, 使肿瘤细胞逃避机体的免

疫监视和攻击, 进一步促进肿瘤细胞的浸润和远处转移, 使机体产生不良影响^[11]. ICAM-1通过介导白细胞与肿瘤细胞黏附, 致原发肿瘤坏死和细胞分离, 增加浸润和转移; 在血液循环中肿瘤细胞/白细胞形成结合体, 而易于在毛细血管床滞留着床. 近年研究发现其黏附因子的异常表达与肿瘤侵袭和转移密切相关. Simianionaki等^[12]的研究中用LPS、TNF- α 和IL-6刺激大肠癌细胞(HT29、HRT18、SW620), 乳腺癌细胞(MCF-7)和黑色素瘤细胞(ST-ML-12)使他们发生炎症反应后6-48 h, ICAM-1基因表达上调. 另外他们认为ICAM-1通过炎症反应参与的肿瘤转移^[13,14].

本实验分别采用RT-PCR法、Western blot法检测MK-886、塞来昔布联合在小鼠CT-26结肠癌裸鼠皮下移植瘤中VEGF、ICAM-1的基因和蛋白表达, 结果MK-886及塞来昔布联合药物组比对照组小鼠移植瘤内VEGF、ICAM-1 mRNA及蛋白表达均显著下调, 其中配比最小剂量联合组呈最显著下调, 有统计学意义($P<0.05$); 李金凤等^[15]研究表明AA-861联合塞来昔布对体外结肠癌细胞株HT-29具有抑制生长及诱导凋亡等协同抗肿瘤作用, 这与本实验研究结果相符, 但ICAM-1通路如何参与MK-886和塞来昔布单独用药及联合用药抑制肿瘤作用机制尚需进一步研究.

总之, AA代谢途径中两条主要通路的关键酶分别是COX和LOX, 有关COX在恶性肿瘤中的研究已经十分深入, 相应的药物现已经进入临床并取得应用, 近几年国内外科技人员致力于5-LOX促癌机制的研究, 已取得一定成果, 相关实验证实了单独应用5-LOX活化蛋白(FLAP)抑制剂MK-866^[16]以及单独应用COX-2抑制剂塞来昔布对小鼠结肠癌均有抑制作用, 本实验对两种药物联合对小鼠结肠癌的抑制作用比单独任何一种药其最大剂量的抑制作用更加明显; 其中联合剂量的配比不同对结肠癌的抑制作用不同, 两者联合最小剂量对结肠癌抑制作用明显强于其他配比剂量; 存在最佳配比剂量关系. 超大剂量的应用单一药物的不良反应是无法避免的, 从多个不同环节考虑发挥抗癌作用, 已是近几年研究抑制肿瘤发生及转移的热点. 结肠癌的药物治疗应采用多种药物的联合治疗, 这样可以在机体耐受每一种药物的不良反应范围内及不增加剂量的前提下, 产生最大的抑制肿瘤的作用. FLAP抑制剂与COX-2抑制剂

联合应用对结肠癌组织的抑制作用可能与抑制VEGF、ICAM-1有关, 也可能作用于一系列信号通路及凋亡因子诱导肿瘤细胞凋亡, 进一步阻断5-LOX或COX-2的促癌作用有关, 亦可能存在于其他抗癌作用, 其具体机制有待进一步研究, 为临床应用MK-886及塞来昔布二级防治结肠癌提供了提论基础及实验依据.

4 参考文献

- 1 Ghosh J. Inhibition of arachidonate 5-lipoxygenase triggers prostate cancer cell death through rapid activation of c-Jun N-terminal kinase. *Biochem Biophys Res Commun* 2003; 307: 342-349 [PMID: 12859962 DOI: 10.1016/S0006-291X(03)01201-4]
- 2 王家乐, 许建明, 梅 俏, 鲍峻峻. 结肠癌组织中5-LOX和COX-2的表达. *安徽医科大学学报* 2006; 41: 58-60
- 3 Patsos HA, Hicks DJ, Dobson RR, Greenhough A, Woodman N, Lane JD, Williams AC, Paraskeva C. The endogenous cannabinoid, anandamide, induces cell death in colorectal carcinoma cells: a possible role for cyclooxygenase 2. *Gut* 2005; 54: 1741-1750 [PMID: 16099783 DOI: 10.1136/gut.2005.073403]
- 4 董青, 李春, 马成杰, 陈信义. 新加良附方对移植性人胃癌抑制效应研究. *北京中医药大学学报(中医临床版)* 2008; 15: 14-16
- 5 董青, 田邵丹, 侯丽, 陈信义. 新加良附方对移植性人胃癌细胞F/FL表达影响. 第三届国际中医、中药结合肿瘤学术交流大会暨第十二届全国中西医结合肿瘤学术大会论文汇编, 2010
- 6 苑伟, 陈彬, 赵爱光, 徐燕, 曹雯, 慕晓艳. 健脾复方对人胃癌细胞株MKN-45裸鼠皮下移植瘤模型非特异性免疫功能的影响. *中华中医药杂志(原中国医药学报)* 2013; 9: 2766-2770
- 7 Sato Y, Abe M, Tanaka K, Iwasaka C, Oda N, Kanno S, Oikawa M, Nakano T, Igarashi T. Signal transduction and transcriptional regulation of angiogenesis. *Adv Exp Med Biol* 2000; 476: 109-115 [PMID: 10949659 DOI: 10.1007/978-1-4615-4221-6_9]
- 8 Wang X, Wang G, Kunte M, Shinde V, Gorbatyuk M. Modulation of angiogenesis by genetic manipulation of ATF4 in a mouse modulation of angiogenesis by genetic manipulation. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013; 54: 5995-6002 [PMID: 23942974 DOI: 10.1167/iovs.13-12117]
- 9 任晋军, 米语录, 孙瑞芳. 环氧合酶-2、血管内皮生长因子及上皮钙黏素在甲状腺癌中的表达及临床意义. *肿瘤研究与临床* 2010; 22: 400-403
- 10 夏光涛, 张源潮, 武森森, 阴丽霞, 张尚忠. 脂氧合酶抑制剂NDGA对HT-29结肠癌细胞诱导凋亡机制研究. *中国现代普通外科进展* 2006; 9: 208-214
- 11 Nasu R, Mizuno M, Kiso T, Shimo K, Uesu T, Nasu J, Tomoda J, Okada H, Tsuji T. Immunohistochemical analysis of intercellular adhesion molecule-1 expression in human gastric adenoma and adenocarcinoma. *Virchows Arch* 1997; 430: 279-283 [PMID: 9134038 DOI: 10.1007/BF01092750]
- 12 Simianionaki N, Jayasinghe C, Kirkpatrick CJ. Effect of pro-inflammatory stimuli on tumor cell-mediated induction of endothelial cell adhesion molecules in vitro. *Exp Mol Pathol* 2002; 73: 46-53 [PMID: 12127053 DOI: 10.1006/exmp.2002.2440]
- 13 Epperly MW, Sikora CA, DeFilippi SJ, Grettton JE, Bar-Sagi D, Archer H, Carlos T, Guo H, Greenberger JS. Pulmonary irradiation-induced expression of

■名词解释

MK-886: 从吡嗪美辛和舒林酸等一系列COX抑制药优化衍生出来的吡嗪化合物, 像钝化剂一样与FLAP结合, 阻止LOX的活化他是第一个被广泛应用于临床研究的FLAP抑制剂; FLAP: 定位于核膜上的膜结合蛋白, 介导LOX转移锚定到核膜上; 同时具有结合底物AA, 并递呈给核膜上LOX的作用.

■同行评价

项目设计合理, 技术路线正确, 具有一定的研究基础, 达到了预期目的.

- VCAM-I and ICAM-I is decreased by manganese superoxide dismutase-plasmid/liposome (MnSOD-PL) gene therapy. *Biol Blood Marrow Transplant* 2002; 8: 175-187 [PMID: 12014807 DOI: 10.1053/bbmt.2002.v8.pm12014807]
- 14 李春辉, 潘理会, 李春雨, 谢红娟. 细胞粘附分子与肿

- 瘤侵袭转移的关系. 承德医学院报 2002; 19: 64-66
- 15 李金凤, 刘春英, 邓卫巍, 刘春晖, 多西苯醌联合塞来昔布对结肠癌细胞转移作用的研究. *肿瘤研究与临床* 2011; 7: 433-437
- 16 朱小朝, 时坤, 周广军. MK-866在人结肠癌裸鼠模型中的抗血管生成作用. *肿瘤防治研究* 2010; 37: 23-25

编辑 郭鹏 电编 闫晋利



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》栏目设置

本刊讯 本刊栏目设置包括述评, 基础研究, 临床研究, 焦点论坛, 文献综述, 研究快报, 临床经验, 病例报告, 会议纪要. 文稿应具科学性、先进性、可读性及实用性, 重点突出, 文字简练, 数据可靠, 写作规范, 表达准确.

一种光纤压力传感器测量食管曲张静脉压力的方法

余芳芳, 王进广, 何兵兵, 吴艾久, 孙斌, 庄小金, 许建明, 孔德润

余芳芳, 王进广, 孙斌, 许建明, 孔德润, 安徽医科大学第一附属医院消化内科 安徽省合肥市 230022
何兵兵, 吴艾久, 合肥优尔电子科技有限公司 安徽省合肥市 230000
庄小金, 江苏常州市久宏医疗器械有限公司 江苏省常州市 213162
国家自然科学基金资助项目, Nos. 81070337, 81271736
安徽省教育厅自然科学基金重点研究基金资助项目, No. KJ2012Z189
安徽省卫生厅医学科研课题基金资助项目, No. 2010B018
作者贡献分布: 余芳芳与王进广对此文所作贡献均等; 此课题由孔德润、许建明及何兵兵设计; 研究过程由余芳芳、王进广、何兵兵、吴艾久、孙斌、庄小金及孔德润操作完成; 研究工具由何兵兵、吴艾久及庄小金提供; 数据分析由余芳芳与王进广完成; 本文写作由余芳芳、王进广及孔德润完成。
通讯作者: 孔德润, 教授, 主任医师, 230022, 安徽省合肥市绩溪路218号, 安徽医科大学第一附属医院消化内科。
kdr168@sohu.com
电话: 0551-62922039
收稿日期: 2013-11-22 修回日期: 2013-11-27
接受日期: 2013-12-05 在线出版日期: 2014-01-18

A fiber-optic pressure sensor for measuring esophageal variceal pressure

Fang-Fang Yu, Jin-Guang Wang, Bing-Bing He, Ai-Jiu Wu, Bin Sun, Xiao-Jin Zhuang, Jian-Ming Xu, De-Run Kong

Fang-Fang Yu, Jin-Guang Wang, Bin Sun, Jian-Ming Xu, De-Run Kong, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 232202, Anhui Province, China
Bing-Bing He, Ai-Jiu Wu, Youo Electronic Technology Co., Ltd, Hefei 230088, Anhui Province, China
Xiao-Jin Zhuang, Changzhou JiuHong Medical Instrument Co., Ltd, Changzhou 213162, Jiangsu Province, China
Supported by: the Natural Science Research Foundation of Education Department of Anhui Province, No. KJ2012Z189; the Medical Research Project of Anhui Provincial Health Department, No. 2010B018; and the National Natural Science Foundation of China, Nos. 81070337 and 81271736
Correspondence to: De-Run Kong, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, 218 Jixi Road, Hefei 232202, Anhui Province, China. kdr168@sohu.com
Received: 2013-11-22 Revised: 2013-11-27
Accepted: 2013-12-05 Published online: 2014-01-18

Abstract

AIM: To test the feasibility and validity of a fiber-optic pressure sensor for measuring esophageal variceal pressure.

METHODS: A fiber-optic pressure sensor was used to measure the pressure of artificial variceal model (5 mm in diameter) with different intraluminal pressures (ranging from 6 to 42 cmH₂O). Pressure measurements were performed by two independent operators, and the results were compared with actual intraluminal pressures. In clinical tests, the technique was used to measure variceal pressure in 25 patients with esophageal varices, and the correlation between variceal pressure and the risk factors for esophageal variceal bleeding was analyzed.

RESULTS: *In vitro* studies demonstrated a good correlation between the pressure measured with the fiber-optic pressure sensor and the actual intravariceal pressure ($r \geq 0.99$ $P < 0.01$), and there were good correlations between the pressures measured by two operators ($r \geq 0.99$). The determination of variceal pressure by this method was technically successful in all 25 patients. The variceal pressure measurements correlated with previous variceal bleeding history, the size of varices, the presence of red colour signs and the Child-Pugh classification ($t = 4.42$, $P < 0.01$).

CONCLUSION: Our preliminary results indicate that the fiber-optic pressure sensor is feasible and accurate in measurement of esophageal variceal pressure *in vivo* and *in vitro*, and warrants further investigation.

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

Key Words: Esophageal varices; Pressure; Fiber-optic pressure sensor

Yu FF, Wang JG, He BB, Wu AJ, Sun B, Zhuang XJ, Xu JM, Kong DR. A fiber-optic pressure sensor for measuring esophageal variceal pressure. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(2): 221-226 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/221.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i2.221>

摘要

目的: 探讨一种光纤压力传感器测量食管曲张静脉压力的可行性及临床应用价值。

■背景资料

食管静脉曲张出血是肝硬化门脉高压症最为致命的并发症。食管曲张静脉压力是直接导致血管破裂出血的关键因素, 测量食管曲张静脉压力, 对于评价出血风险及其防治效果具有重要的临床意义。

■同行评议者

何松, 教授, 重庆医科大学附属第二医院消化内科

■研发前沿

如何建立更为准确、可操作性好的食管曲张静脉压力测量技术,一直是研究新型无创性测压技术的关键问题。基于光纤压力传感器食管曲张静脉测压系统的建立,可望解决曲张静脉压力检测的难题,为出血风险预测及药物疗效评价提供有直接的依据。

方法: 采用光纤传感器食道曲张静脉压力检测技术,对体外模拟血管(直径5 mm)进行压力测量(压力范围6-42 cmH₂O)测量。测压由两名独立操作者完成,比较测压值与模拟血管内实际压力值。临床试验则利用相同技术对25例门脉高压食道曲张静脉进行压力检测,并与曲张静脉出血风险因素进行相关性分析。

结果: 体外实验发现,模拟曲张静脉的测压值与实际压力值具有良好相关性($r \geq 0.99$, $P < 0.01$),两名操作者之间测得压力值相关性高($r \geq 0.99$)。临床研究25例患者食管曲张静脉压力检测均获得成功,可重复性好,变异系数小($r \geq 0.99$)。食管曲张静脉压力与既往出血史、血管直径、红色征、Child-Pugh分级有相关性($t = 4.42$, $P < 0.01$)。

结论: 初步发现光纤压力传感器体内外验证的可靠性、可行性,值得进一步研究。

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 食管静脉曲张; 压力; 光纤压力传感器

核心提示: 本文介绍了一种无创的食道曲张静脉压检测装置,在体内外实验中验证其可靠性、可行性,尤其是技术的可操作性,光纤测压探头可通过胃镜的活检孔进行快速、准确的测压。

余芳芳,王进广,何兵兵,吴艾久,孙斌,庄小金,许建明,孔德润. 一种光纤压力传感器测量食管曲张静脉压力的方法. 世界华人消化杂志 2014; 22(2): 221-226 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/221.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i2.221>

0 引言

食管静脉曲张是肝硬化患者出血的最常见原因之一。肝硬化患者一旦形成了食管曲张静脉,其破裂出血的风险达到25%-35%,而30%以上的首次出血是致命性的,存活者中70%以上的患者会再次发生出血^[1]。决定曲张静脉是否破裂出血的直接因素是血管壁张力。根据流体学Laplace定律^[2]: 血管壁张力 = (血管内压-血管外压) × 血管口径/血管厚度,血管内压力是根本因素,血管内压高,血管扩张而直径增大,管壁厚度随之变薄,于是血管壁张力增大,当张力越过管壁弹性极限时,血管破裂而发生大出血^[3]。研究发现,曲张静脉压力较肝静脉压力梯度(hepatic venous pressure gradient, HVPG)能更直接预测出血风险并判断防治出血效果,因此测量食道曲张静脉

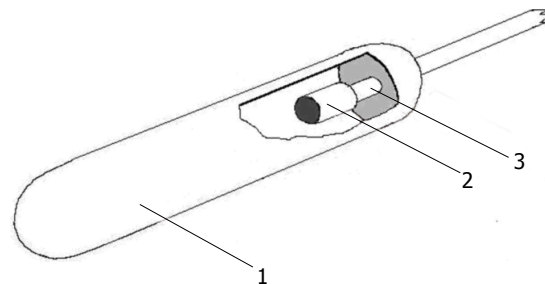


图1 光纤压力敏感探头示意图。1: 弹性膜; 2: 光纤传感器; 3: 光纤。

压显得尤为重要^[4,5]。

血管穿刺测压是检测食道曲张静脉压“金标准”,但因为穿刺测压可引起大出血,穿刺测压已基本弃用^[6]。无创性测压方法是检测技术发展的方向,但由于压力传感器受食管蠕动等影响其稳定性,因此测压结果存在主观误差^[7]。

近年来研究发现,光纤压力传感器具有传统压力传感器所不可比的优点:灵敏度高、动态范围大、响应速度快、稳定性高^[8],并已成功应用于许多领域,如血管内血压、颅内压、心内压、膀胱和尿道压力等检测已替代传统方法^[9-12]。基于此,我们开发“光纤压力传感器的食管曲张静脉测压系统”,初步结果报告如下。

1 材料和方法

1.1 材料 光纤压力传感器由光接收器、光电转换、数模转换光源和电源管理等5个模块组成,设计一个包括压力敏感探头(由加拿大opsens solutions研制,图1)、接收装置和数据处理终端为一体的测量系统,将压力敏感探头过内窥镜的活检通道置于探测部位,再将探头获取的压力应变光信号通过光纤传导至接收装置(图2),在接收装置中设置光电转换模块和模/数(A/D)转换模块,依次将测量数据调并转换为模拟电信号再转换为数字信号。选择一款合适的掌上电脑(personal digital assistant, PDA)作为采样信号的处理终端,通过数据接口与接收装置链接,分析报告并记录存储测量数据。

1.2 方法

1.2.1 体外仿真测压实验: 曲张静脉模型用乳胶片卷制而成,接缝处以胶粘粘牢,长均为5 cm,用游标千分卡尺测得其厚度为0.2 mm,直径为5 mm的曲张静脉,将该仿真曲张静脉连接到玻璃水柱式测压仪,该测压仪充满水(由中国科学技术大学实验仪器厂提供,玻璃管高度50 cm,内径5 cm,玻璃管充水高度即为水的压强,以

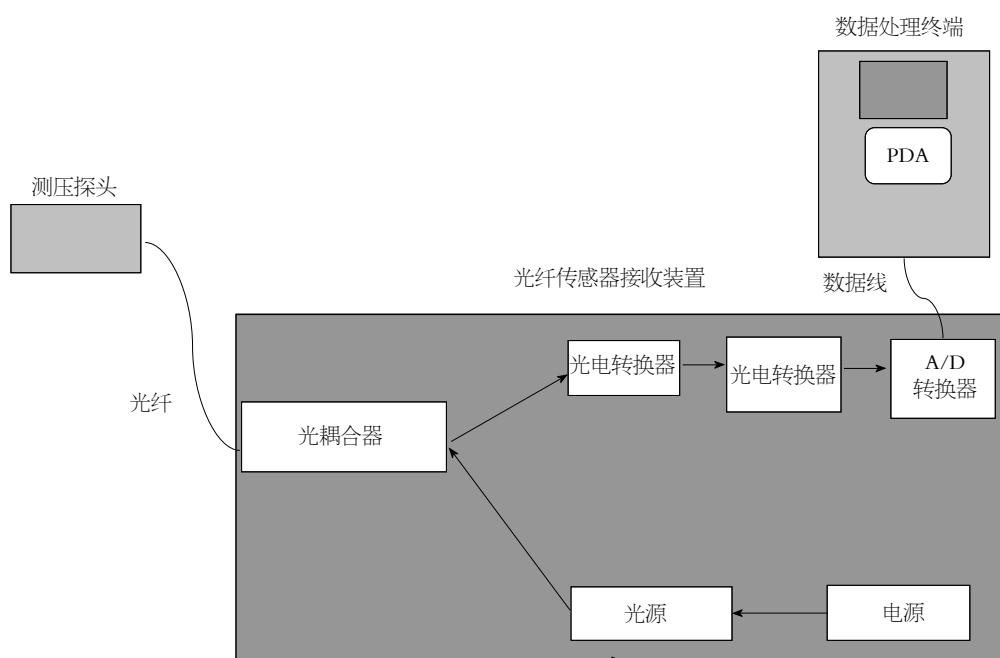


图2 光纤测压系统示意图。

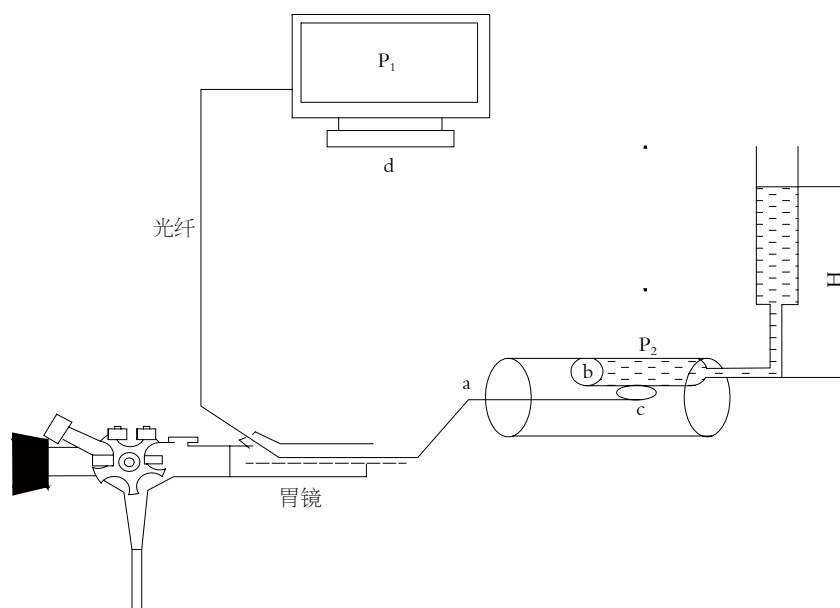


图3 体外模拟测压示意图。a: 食管模型; b: 模拟曲张静脉, 充满水并与水柱相连(H); c: 光纤传感器, 从内镜活检通道伸出, 并贴模拟血管壁测压, 传感器再通过光纤连接测压工作站; d: 测压工作站。光纤传感器检测血管压力(P_1 、 P_2)被测压工作站记录, 模拟曲张静脉内压力(P_0)通过水柱(H)测量。

cmH₂O表示)。水柱的零点置于模拟血管的中部, 通过改变水柱高度(6-42 cmH₂O)调节模拟血管内的压力(P_0)。采用光纤测压仪系统, 两操作者采用光纤传感器探头紧贴模拟血管后读取器显示的压力分别为食道曲张静脉压 P_1 、 P_2 (图3)。 P_0 取值在6-42 cmH₂O范围内, 每次调整2 cmH₂O, 共测19个压力点的模拟曲张静脉压, 每个压力点反复测量5次, 并与 P_1 、 P_2 对比分析。同时将两操作者测得的食道曲张静脉压对比分析, 即 P_1

与 P_2 对比分析。

1.2.2 临床研究: 选择2013-3/2013-07我院消化科与普外科住院的门脉高压患者25例, 经内镜证实食管静脉曲张, 签署知情同意书, 并得到医院伦理委员会批准。男18例, 女7例, 平均年龄55.08岁±11.73岁, 既往出血患者11例, 未出血患者14例, 8例患者曾行内镜下治疗。食道曲张静脉压力检测: 测压操作在患者禁食12 h后进行, 术前肌注杜冷丁50 mg, 山莨菪碱10 mg, 地

■ 相关报道

近年来, 光纤压力传感器对血管内血压、颅内压、心内压、膀胱和尿道压力等检测方面已取得了重大进展。最近, 传感器空腔式探头的设计已成功应用于管壁外测压, Myllylä等报道光纤传感器用于血压非侵入性监测; Arkwright、Dinning等将其应用于胃肠腔内压力及肠壁运动的无创性测量。

■创新盘点

本文探讨一种光纤压力传感器测量食道曲张静脉压力的可行性和临床应用价值,课题结合临床实际,解决曲张静脉压力检测的难题。

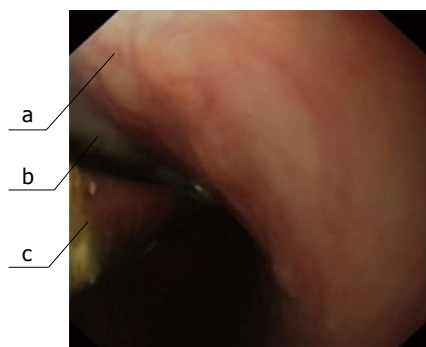


图4 光纤传感器食管曲张静脉贴壁测压图。压力探头通过内镜活检孔直视下放置食道曲张静脉壁进行测压。a: 食管壁; b: 曲张静脉; c: 光纤压力传感器。

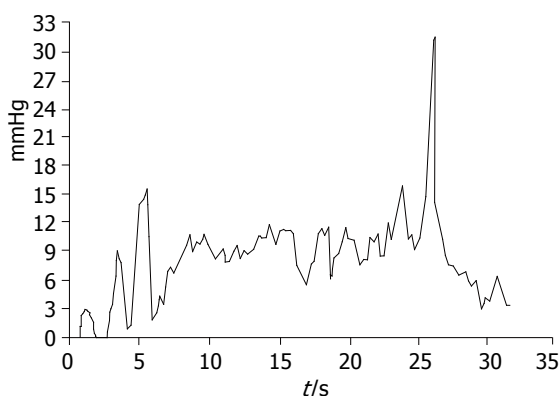


图5 光纤传感器测试压力曲线。横坐标代表时间(s), 纵坐标代表压力(mmHg), 中间较平稳的曲线代表食道曲张静脉压, 前面及后面的曲线波动分别为传感器进入食道及离开曲张静脉所致。

西洋5 mg, 以减少食管蠕动的影响, 患者左侧卧位, 插镜, 检查胃底、体、窦、十二指肠后, 将光纤传感器探头通过活检孔进入食管中, 传感器进入食道前和食道后均进行调零, 在距贲门3-5 cm处调整位置后选择一根最粗的食管曲张静脉进行贴壁测压(图4), 测压值以出现稳定的波形为准(图5)。

统计学处理 采用SPSS17.0进行数据管理与分析, 计量资料以 $\text{mean} \pm \text{SD}$ 表示, 两组间计量资料比较, 满足正态分布和方差齐性时采用 t 检验, 否则采用Mann-Whitney秩和检验。两变量间相关性考察采用Pearson相关分析。以 $\alpha = 0.05$ 为检测标准, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 体外验证 直径5 mm仿真测压血管共190次均成功。 P_0 与 P_1 、 P_2 间具有良好相关性($r \geq 0.99$, $P < 0.01$; $r \geq 0.99$, $P < 0.01$)(表1, 图6)。 P_1 与 P_2 之间的变异性小($r \geq 0.99$, $P < 0.01$)。 P_0 与 P_1 、 P_2 差值结果如表1, 两操作者之间测压结果变异性为5.68%

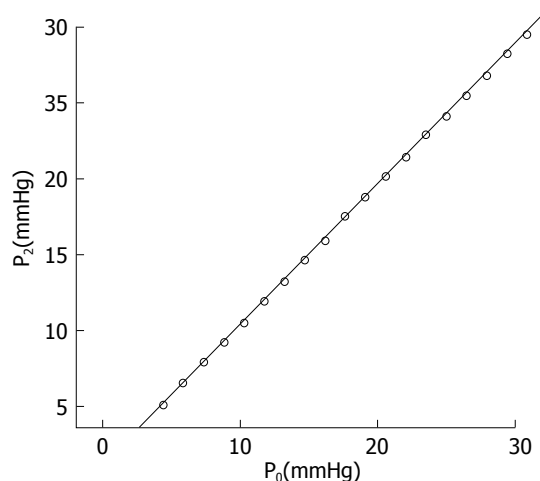


图6 光纤传感器体外测压实验结果(模拟血管直径5 mm)。

表1 不同操作者相同模拟血管内实际压力与光纤传感器测压值相关性分析

操作者	直径回归方程	r	r^2	偏差(mmHg)	95%CI	
					上限	下限
1	$y_1 = 1.04x - 1.32$	1	1	-0.66 ± 0.35	-0.48	-0.83
2	$y_2 = 0.92x - 1.07$	1	1	-0.64 ± 0.30	-0.41	-0.83

$\pm 5.56\%$ (两操作者之间变异系数 $V_r = \text{SD}/\text{mean}$)。

2.2 临床验证

2.2.1 可行性分析: 所有患者在检测食道曲张静脉压力时, 均顺利插镜进入胃腔, 除轻微恶心, 未发现任何不良反应。每名患者在测压时的状况均不相同。平均每名患者5次测压所需的时间为 $6 \text{ min} \pm 1 \text{ min}$ 。两位操作者对曲张静脉压力波形读数的确定基本一致($r \geq 0.99$)。

2.2.2 曲张静脉测压值与出血风险因素相关性分析: 全部25例患者, 其中11例有静脉曲张出血史(出血组), 曲张静脉均为粗大血管; 而无静脉曲张出血史(非出血组)14例患者中, 既有细小血管也有粗大血管(细小血管7例, 粗大血管7例), 出血组较非出血组食管曲张静脉压力明显升高($13.72 \text{ mmHg} \pm 4.08 \text{ mmHg}$ vs $8.14 \text{ mmHg} \pm 3.57 \text{ mmHg}$, $P < 0.01$)。有红色征较无红色征食管曲张静脉压力高($13.85 \text{ mmHg} \pm 3.53 \text{ mmHg}$ vs $7.08 \text{ mmHg} \pm 2.84 \text{ mmHg}$, $P < 0.01$)。曲张静脉压力与血管直径呈正相关, 细小曲张静脉较粗大曲张静脉压力低($5.29 \text{ mmHg} \pm 2.14 \text{ mmHg}$ vs $12.67 \text{ mmHg} \pm 3.61 \text{ mmHg}$, $P < 0.01$)。Child-Pugh分级与食道曲张静脉压力呈正相关性($t = 4.42$, $P < 0.01$)。Child A级(7例)患者平均食管曲张静脉压力为 $8.07 \text{ mmHg} \pm 3.30 \text{ mmHg}$, Child B和C级(18例)

患者平均食管曲张静脉压力为 $14.40 \text{ mmHg} \pm 3.95 \text{ mmHg}$.

3 讨论

食管曲张静脉压力是曲张静脉出血最主要影响因素. Kleber等^[13]与Hou等^[14]研究表明, 曲张静脉压力在评价食管曲张静脉出血中具有重要价值. Nevens等^[5]指出, 曲张静脉压力是预测出血风险最重要指标. 血管穿刺测压是检测食管曲张静脉压“金标准”, 但因为穿刺测压可引起大出血, 穿刺测压已基本弃用^[6]. 无创性测压方法是检测技术发展的方向, 但由于压力传感器受食管蠕动影响其稳定性, 因此测压结果存在主观误差^[7].

本研究采用精度高、性能稳定且应变线性较好的频率调制型光纤压力传感器作为压力敏感探头(由加拿大opsens solutions研制). 这种传感器的显著特点是需要两组辅助光源, 一组是红外激励光源, 另一组是可见光检测光源, 经光耦射向谐振腔, 激励光作用于谐振腔后产生Fabry-perot效应, 即当有外力(压力)作用牵制传压膜时, 谐振频率发生变化, 改变腔的反射系数, 检测光自谐振腔反射到光接收器的信号将根据压力变化被同步调制, 最终可以根据压力与频率的关系模型解析压力的大小. 与其他测压方法相比, 该传感器准确性高、体积小(可通过内镜活检通道)、安全性好、稳定性好, 测压技术适用于普通内镜医师掌握.

体外研究显示, 光纤压力传感器测得的模拟曲张静脉压力与实际的压力相关性良好, 操作者之间测压结果变异性小. 说明该传感器测量食管曲张静脉压力具有可行性及可靠性.

临床研究发现, 有红色征、粗大血管患者曲张静脉压力高于无红色征及细小血管患者曲张静脉压力, 其病理发展过程可以用流体学Laplace定律解释, 血管壁张力 = (血管内压-血管外压) × 血管口径/血管厚度, 血管内压力是根本因素, 血管内压高, 血管扩张而直径增大, 管壁厚度随之变薄^[2]. 本研究发现过去有曲张静脉出血史的患者, 所测得食管曲张静脉压力明显升高, 这一结果反映光纤压力传感器测压具有可行性. 本研究还发现曲张静脉压力与肝功能分级有相关性. 而Hou等^[14]认为食管曲张静脉压力与肝功能分级无相关性. 产生这种不一致的原因, 可能为肝功能分级与出血风险相关, 这与El Atti等^[15]报道的肝功能分级与出血风险相关一致. 另

外, 可能肝功能恶化与门静脉压力增高相平行从而导致食道曲张静脉压力增高, 这与Zoli等^[16]报道肝功能分级恶化可以预测曲张静脉直径的增加相一致. 为了获得稳定的压力曲线, 操作时应必须注意以下几点: (1)检查前肌注杜冷丁、山莨菪碱、地西洋, 以减少食管蠕动的影 响; (2)操作时要固定好传感器, 使传感器膜与食道曲张静脉壁贴紧, 待压力曲线稳定后记录压力值; (3)在食管蠕动期间, 传感器膜可能脱离曲张静脉, 此时应该重新调零将传感器膜与曲张静脉血管壁贴紧后再进行压力测定.

总之, 光纤压力传感器测量食道曲张静脉压力初步研究表明, 光纤压力传感器测压方法具有可行性及可靠性, 可能应用于临床, 食道曲张静脉压与其他出血因素密切相关, 可能为门脉高压症患者检测食道曲张静脉压力提供一种新的更准确的无创测压方法, 值得进一步研究.

志谢: 感谢江苏久宏医疗器械有限公司提供测压仪样机, 谨此感谢!

4 参考文献

- 1 Garcia-Tsao G, Sanyal AJ, Grace ND, Carey W. Prevention and management of gastroesophageal varices and variceal hemorrhage in cirrhosis. *Hepatology* 2007; 46: 922-938 [PMID: 17879356 DOI: 10.1002/hep.21907]
- 2 Polio J, Groszmann RJ. Hemodynamic factors involved in the development and rupture of esophageal varices: a pathophysiologic approach to treatment. *Semin Liver Dis* 1986; 6: 318-331 [PMID: 3544225 DOI: 10.1055/s-2008-1040614]
- 3 Lebrec D, Vinel JP, Dupas JL. Complications of portal hypertension in adults: a French consensus. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005; 17: 403-410 [PMID: 15756092]
- 4 Bosch J, Bordas JM, Rigau J, Viola C, Mastai R, Krazvetz D, Navasa M, Rodés J. Noninvasive measurement of the pressure of esophageal varices using an endoscopic gauge: comparison with measurements by variceal puncture in patients undergoing endoscopic sclerotherapy. *Hepatology* 1986; 6: 667-672 [PMID: 3733001 DOI: 10.1002/hep.1840060421]
- 5 Nevens F, Bustami R, Scheys I, Lesaffre E, Fevery J. Variceal pressure is a factor predicting the risk of a first variceal bleeding: a prospective cohort study in cirrhotic patients. *Hepatology* 1998; 27: 15-19 [PMID: 9425911 DOI: 10.1002/hep.510270104]
- 6 Tandon RK, Saikia N. Measuring intravariceal pressure. *Gastrointest Endosc* 2009; 70: 414-416 [PMID: 19699976 DOI: 10.1016/j.gie.2009.03.038]
- 7 Escorsell A, Bosch J. Endoscopic Assessment of portal hypertension including variceal pressure measurements. In: AJ. Sanyal, VH. Shah (eds). *Clinical gastroenterology: Portal hypertension*. 3rd ed. Humana Press Inc., 2005: 155-164
- 8 蒲晓允, 左世友. 光纤生物传感器技术及其应用. *重庆医学* 2006; 17: 1537-1538

■应用要点

光纤压力传感器测压系统为一种无创测压, 可以解决曲张静脉压力检测的难题, 为出血风险预测及药物治疗评价提供有直接的依据.

■名词解释

传感器: 按照国家标准GB7665-87中对传感器的定义是: 能感受或响应规定的被测量并按照一定规律转换成可用信号输出的器件或装置, 通常由直接响应于被测量的敏感元件和产生可用信号输出的转换元件所组成.

■同行评价

文章探讨一种光纤压力传感器测量食道曲张静脉压力的可行性和临床应用价值,课题结合临床实际,是一种有意义的探索和尝试。在引起肝硬化静脉曲张出血的原因中,血管内压力的高低与血管破裂密切相关。在临床实际中,结合病史,往往通过内镜检查也能预判出血风险。所以,如何用光纤压力传感器测量技术更好地判断出血风险,还有很多工作要做。

- 9 Nesson S, Yu M, Zhang X, Hsieh AH. Miniature fiber optic pressure sensor with composite polymer-metal diaphragm for intradiscal pressure measurements. *J Biomed Opt* 2008; 13: 044040 [PMID: 19021367 DOI: 10.1117/1.2967908]
- 10 Bolander R, Mathie B, Bir C, Ritzel D, VandeVord P. Skull flexure as a contributing factor in the mechanism of injury in the rat when exposed to a shock wave. *Ann Biomed Eng* 2011; 39: 2550-2559 [PMID: 21735320 DOI: 10.1007/s10439-011-0343-0]
- 11 孙素梅, 陈洪耀, 尹国盛. 光纤传感器的基本原理及在医学上的应用. *中国医学物理学杂志* 2008; 5: 846-850
- 12 Nishiyama M, Miyamoto M, Watanabe K. Respiration and body movement analysis during sleep in bed using hetero-core fiber optic pressure sensors without constraint to human activity. *J Biomed Opt* 2011; 16: 017002 [PMID: 21280923 DOI: 10.1117/1.3528008]
- 13 Kleber G, Sauerbruch T, Fischer G, Paumgartner G. Pressure of intraoesophageal varices assessed by fine needle puncture: its relation to endoscopic signs and severity of liver disease in patients with cirrhosis. *Gut* 1989; 30: 228-232 [PMID: 2703144 DOI: 10.1136/gut.30.2.228]
- 14 Hou MC, Lin HC, Kuo BI, Liao TM, Lee FY, Chang FY, Lee SD. Sequential variceal pressure measurement by endoscopic needle puncture during maintenance sclerotherapy: the correlation between variceal pressure and variceal rebleeding. *J Hepatol* 1998; 29: 772-778 [PMID: 9833915 DOI: org/10.1016/S0168-8278(98)80258-4]
- 15 El Atti EA, Nevens F, Bogaerts K, Verbeke G, Fevery J. Variceal pressure is a strong predictor of variceal haemorrhage in patients with cirrhosis as well as in patients with non-cirrhotic portal hypertension. *Gut* 1999; 45: 618-621 [PMID: 10486375 DOI: 10.1136/gut.45.4.618]
- 16 Zoli M, Merkel C, Magalotti D, Gueli C, Grimaldi M, Gatta A, Bernardi M. Natural history of cirrhotic patients with small esophageal varices: a prospective study. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 503-508 [PMID: 10685758 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2000.01775.x]

编辑 郭鹏 电编 闫晋利



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%。

PKC α 与NF- κ B p50/p65在哈萨克族食管癌中的表达及意义

庞雪莲, 崔晓宾, 李肃, 金静, 梁伟华, 李锋, 陈云昭

庞雪莲, 崔晓宾, 李肃, 金静, 梁伟华, 李锋, 陈云昭, 新疆石河子大学医学院病理系/一附院病理科 新疆地方与民族高发疾病教育部重点实验室 新疆维吾尔自治区石河子市 832002
庞雪莲, 在读硕士, 主要从事肿瘤分子生物学方面的研究。
国家自然科学基金资助项目, Nos. 81160301, 81360358
迈新病理基金资助项目, No. m1108
国家高技术研究发展计划(863计划)基金资助项目, No. 2012AA02A503
国际合作基金资助项目, No. 2010DFB34100
作者贡献分布: 此课题由陈云昭、崔晓宾及庞雪莲共同设计完成; 研究过程由庞雪莲、李肃、金静及梁伟华操作完成; 研究所用试剂及分析工具由陈云昭与李锋提供; 数据分析由崔晓宾与庞雪莲完成; 论文写作由庞雪莲完成。
通讯作者: 陈云昭, 副教授, 832002, 新疆维吾尔自治区石河子市北四路, 石河子大学医学院病理系/一附院病理科, 新疆地方与民族高发疾病教育部重点实验室. cyz0515@sina.com
收稿日期: 2013-10-18 修回日期: 2013-11-24
接受日期: 2013-11-29 在线出版日期: 2014-01-18

Clinical significance of expression of PKC α and NF- κ B p50/p65 in esophageal squamous cell carcinoma in Kazakh patients

Xue-Lian Pang, Xiao-Bin Cui, Su Li, Jing Jin, Wei-Hua Liang, Feng Li, Yun-Zhao Chen

Xue-Lian Pang, Xiao-Bin Cui, Su Li, Jing Jin, Wei-Hua Liang, Feng Li, Yun-Zhao Chen, Department of Pathology and Key Laboratory for Xinjiang Endemic and Ethnic Diseases, Shihezi University School of Medicine, Shihezi 832002, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China
Supported by: National Natural Science Foundation of China, Nos. 81160301 and 81360358; the Maixin Pathology Fund, No. m1108; the National High Technology Research and Development Program of China (863 Program), No. 2012AA02A503; the Foundation of Ministry of Science and Technology, No. 2010DFB34100
Correspondence to: Yun-Zhao Chen, Associate Professor, Department of Pathology and Key Laboratory for Xinjiang Endemic and Ethnic Diseases, Shihezi University School of Medicine, Beisi Road, Shihezi 832002, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China. cyz0515@sina.com
Received: 2013-10-18 Revised: 2013-11-24
Accepted: 2013-11-29 Published online: 2014-01-18

Abstract

AIM: To analyze the expression of protein kinase C α (PKC α) and nuclear factor-kappa B (NF- κ B) p50/p65 proteins in esophageal squamous cell carcinoma (ESCC) in Kazakh patients and to analyze their clinical significance.

METHODS: Immunohistochemistry was used to detect the expression of PKC α and NF- κ B p50/p65 in 50 ESCC specimens and matched tumor-adjacent normal tissues.

RESULTS: The positive rates of PKC α and NF- κ B p50/p65 proteins in ESCC were significantly higher than those in adjacent normal tissues (PKC α : 46.0% vs 8.0%; p50: 82.0% vs 48.0%; p65: 56.0% vs 36.0%, $P = 1.9 \times 10^{-5}$, 3.7×10^{-4} and 0.045, respectively). The expression of PKC α protein was closely correlated with ESCC differentiation ($P = 0.030$), p50 expression was correlated with metastasis ($P = 0.042$), and p65 expression was significantly correlated with differentiation and invasion ($P = 0.015$ and 0.042, respectively). PKC α expression had a positive correlation with p50 and p65 expression in ESCC (p50: $r = 0.435$, $P = 4.5 \times 10^{-6}$; p65: $r = 0.626$, $P = 1 \times 10^{-6}$).

CONCLUSION: The interaction of PKC α with NF- κ B signal pathway may be involved in the invasion and metastasis of ESCC in Kazakh patients.

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

Key Words: Esophageal squamous cell carcinoma; Kazakh; Protein kinase C α ; Nuclear factor κ B; Immunohistochemistry

Pang XL, Cui XB, Li S, Jin J, Liang WH, Li F, Chen YZ. Clinical significance of expression of PKC α and NF- κ B p50/p65 in esophageal squamous cell carcinoma in Kazakh patients. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(2): 227-232
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/227.asp>
DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i2.227>

摘要

目的: 探讨蛋白激酶C α (protein kinase C α , PKC α)与核转录因子- κ B(nuclear factor-kappaB, NF- κ B)相关蛋白p50、p65在食管鳞癌(esophageal squamous cell carcinoma, ESCC)组织中的表达、临床意义以及两者之间的相关性。

方法: 应用组织芯片免疫组织化学检测50例食管鳞癌及配对的癌旁正常组织中PKC α 、p50、p65蛋白的表达情况。

■背景资料

新疆哈萨克族是食管癌的高发民族, 食管癌的发生与炎症密切相关。核转录因子- κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)是炎症相关肿瘤的重要调节因子, 通常以非活性形式存在细胞中, 在T淋巴细胞中蛋白激酶C α (protein kinase C, PKC α)能使NF- κ B激活, 随之调节细胞的增殖、转移及血管生成并参与炎症相关肿瘤的发生。

■同行评议者

程英升, 教授, 上海交通大学附属第六人民医院放射科

■ 研发前沿

食管癌的发生机制及其参与的信号通路是近几年的研究热点。NF- κ B是炎症相关肿瘤的重要调节因子, PKC与包括NF- κ B在内的多个信号通路相关, 那么食管癌中是否存在PKC-NF- κ B通路激活促进食管癌的发生发展亟待研究。

结果: 在新疆哈萨克族食管鳞癌组织中PKC α 、NF- κ B p50/p65的高表达率高于癌旁正常组织[PKC α : 23(46.0%) vs 4(8.0%); p50: 41(82.0%) vs 24(48.0%); p65: 28(56.0%) vs 18(36.0%), $P = 1.9 \times 10^{-5}$, 3.7×10^{-4} , 0.045], PKC α 的表达与分化有关($P = 0.030$), p50与淋巴结转移有关($P = 0.042$), p65的表达与食管癌的分化及浸润深度有关($P = 0.015$, 0.042)。进一步分析发现PKC α 与p50、p65在食管鳞癌中的表达呈正相关(p50: $r = 0.435$, $P = 4.5 \times 10^{-6}$; p65: $r = 0.626$, $P = 1 \times 10^{-6}$)。

结论: 在新疆哈萨克族食管癌中PKC α 与NF- κ B的激活及其相互作用并可能通过炎症促进食管癌的浸润和转移。

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 食管鳞状上皮细胞癌; 哈萨克族; 蛋白激酶C α ; 核转录因子- κ B; 免疫组织化学

核心提示: 本研究发现蛋白激酶C α (protein kinase C α , PKC α)、核转录因子- κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)相关蛋白p50、p65在新疆哈萨克族食管癌组织中的表达均明显高于癌旁正常组织。PKC α 蛋白的高表达与中低分化食管癌组织有关; p50蛋白的高表达与食管癌组织淋巴结转移有关; p65与食管癌组织中低分化及深层浸润有关。PKC α 蛋白表达与p50及p65蛋白表达为正相关系。

庞雪莲, 崔晓宾, 李肃, 金静, 梁伟华, 李锋, 陈云昭. PKC α 与NF- κ B p50/p65在哈萨克族食管癌中的表达及意义. 世界华人消化杂志 2014; 22(2): 227-232 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/227.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i2.227>

0 引言

食管癌是一种世界范围内常见的消化系统恶性肿瘤, 我国是食管癌高发国家, 也是死亡率最高的国家。食管癌的发病率及死亡率具有明显的民族差异, 哈萨克族食管癌的检出率明显高于同地区的汉族、维族等其他民族, 食管癌的发生与吸烟、饮酒、饮食习惯及基因多态性密切相关^[1]。因此, 研究哈萨克族食管癌患者的基因表达, 对其发病机制阐明具有重要意义。蛋白激酶C(protein kinase C, PKC)是存在于哺乳动物细胞胞浆内的脂质依赖性丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶, 至少包括12种亚型, PKC α 是经典PKC家族成员, PKC与多个细胞信号通路相关, 对细胞的增殖、分化和生存具有重要调控作用^[2], 并且能被食管癌的易感基因PLCE1^[3]间接激活^[4,5]。另

外, 核转录因子- κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)是一类关键性的核转录因子, 通常以二聚体非活性形式存在于几乎所有类型的细胞中, p50和p65是组成NF- κ B重要的二聚体成员, 当刺激IKK磷酸化之后, 使I κ B降解导致NF- κ B激活, 从而调节细胞的增殖、转移及血管生成^[6,7]。在经过CD3和CD28刺激的T淋巴细胞中PKC α 通过调节PKC θ 使IKK活化, 随之激活NF- κ B^[8]。又有研究报道, 在293T细胞和Hela细胞中抑制PKC δ 表达可抑制NF- κ B的激活^[9]。基于以上的研究, 我们提出: 在新疆哈萨克族食管癌的发生发展中, 是否也存在PKC α 与NF- κ B的相互作用并通过炎症促进食管癌的浸润和转移。因此我们检测PKC α 与NF- κ B相关蛋白p50、p65在新疆哈萨克族食管癌中的表达情况, 并分析三者蛋白表达与食管癌临床病理特征间的关系, 以及PKC α 、p50和p65蛋白表达之间的相关性, 为深入研究食管癌的发生、发展机制提供理论依据。

1 材料和方法

1.1 材料 选择石河子大学医学院第一附属医院、伊犁友谊医院、自治区人民医院1984-2010年50例术前未经任何治疗的食管癌手术标本, 选取距离癌组织边缘 ≥ 5 cm处食管组织切缘标本作为“正常”对照, 由两名资深病理医生确诊。按TNM标准对肿瘤进行病理分型。50例全部为食管鳞癌组织, 其中病理分型高分化14例, 中低分化36例, 有淋巴结转移29例, 肿瘤浸润深度超过深肌层24例(表1)。免疫组织化学SP试剂盒及Envision试剂盒均购自北京中杉金桥公司; DAB显色剂购自Dako公司; PKC α 、NF- κ B p65/p50抗体分别为: 鼠抗人PKC α 单抗(1:50稀释, Santa Cruz公司); 兔抗人p50多抗(1:50稀释, 福州迈新公司); 鼠抗人p65单抗(1:50稀释, Santa Cruz公司)。

1.2 方法 应用免疫组织化学SP法及Envision法进行染色。Minicore组织芯片仪(法国Alphelys公司)制作组织芯片, 4-5 μ m连续切片, 60 $^{\circ}$ C烤箱烤片3 h。切片常规二甲苯脱蜡, 梯度乙醇水化, 3%甲醛H₂O₂溶液消除内源性过氧化物酶活性, Tris-EDTA微波抗原修复, 滴加150 μ L一抗(空白对照组滴加PBS), 放入4 $^{\circ}$ C冰箱过夜。p50实验组滴加Envision工作液, PKC α 及p65实验组滴加SP工作液(各步间隔PBS缓冲液震洗2次 \times 5 min)。DAB(二氨基联苯胺)显色, 苏木素复染, 酸乙醇分化, 脱水、透明、中性树胶封片。阳性细胞为明显可辨的黄色或棕黄色。由两位资深

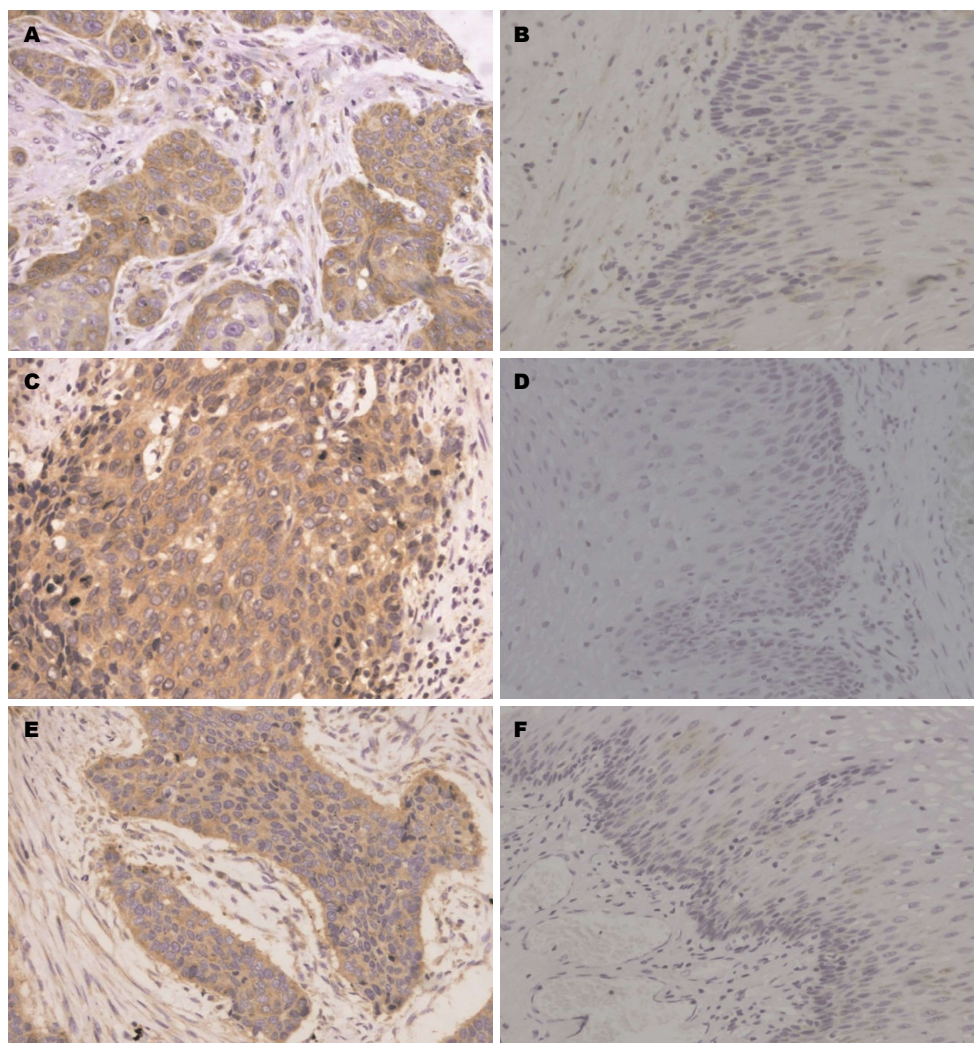


图1 PKC α 、p50和p65蛋白在新疆哈萨克族食管鳞癌及癌旁正常组织中的表达($\times 200$). p50蛋白: Envision法; PKC α 、p65蛋白: SP法. A, C, E: PKC α 、p50和p65在食管鳞癌组织中呈阳性表达; B, D, F: PKC α 、p50和p65在癌旁正常组织中呈阴性表达. PKC α : 蛋白激酶C α .

■ 相关报道

刘曙光等证实,在食管癌细胞中PKC1能够促进食管癌细胞的增殖、侵袭及转移.食管癌的易感基因PLCE1能够间接激活PKC.在经过CD3和CD28刺激的T淋巴细胞中PKC α 通过调节PKC θ 使IKK活化,随之激活NF- κ B.但是在哈萨克族食管癌中尚未见报道PKC α 与NF- κ B信号通路分子相关性的报道.

病理医师采用双盲法分别观察着色范围和染色强度.光学显微镜下全视野观察,按阳性细胞范围在肿瘤细胞内所占比例分为4个分值,染色比例 $<5\%$ 视为0分,5%-25%为1分,26%-50%为2分;50%-75%为3分, $>75\%$ 者为4分.染色强度判定:不显色或显色不清为0分,浅黄色为1分,棕黄色为2分,深棕色为3分.综合积分按公式计算:综合积分 = 染色面积分数 \times 染色强度分数.评分 <4 分为低表达, ≥ 4 分为高表达^[10].

统计学处理 采用SPSS13.0软件对全部数据进行统计处理,阳性率的比较采用 χ^2 检验,相关性分析采用Spearman相关分析. $P < 0.05$ 为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 PKC α 、p50和p65蛋白在食管癌及癌旁正常组织中的表达 PKC α 和p65阳性主要位于胞浆,

p50阳性位于胞浆和/或胞核(图1). PKC α 在癌组织中的高表达率为46.0%,而在癌旁正常组织仅为8%, $P = 1.9 \times 10^{-5}$;同样的, p50在癌组织中高表达率的82.0%,而在癌旁正常组织仅为48.0%, $P = 3.7 \times 10^{-4}$;另外, p65在癌组织的高表达率为56.0%,在癌旁正常组织仅为36.0%, $P = 0.045$.结果表明PKC α 、p65和p50在食管癌组织中高表达率均高于癌旁正常组织(表1).

2.2 PKC α 、p50和p65蛋白表达与食管癌临床病理学特征的关系 利用SPSS13.0软件分析PKC α 、p50和p65的蛋白表达与食管癌临床病理参数之间的关系,结果表明PKC α 高表达与食管癌组织中低分化有关 $P = 0.030$; p50的高表达与食管癌组织淋巴结转移有关 $P = 0.042$; p65的高表达与食管癌组织中低分化及深层浸润有关 $P = 0.015$ 和 0.042 ;提示PKC α 与NF- κ B p50/p65与食管癌的分化转移有密切关系(表2).

■创新盘点

已有研究证明NF- κ B除了能被TNF- α 、白介素1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)及IL-8等炎症相关因子激活,在T细胞中还能被PKC激活。目前关于PKC-NF- κ B在食管癌中的激活机制研究中的尚未见报道。我们的研究首次证明了PKC α 与NF- κ B在新疆哈萨克族食管癌中同时被激活,并且两者蛋白表达存在显著的正相关关系。

表 1 50例新疆哈萨克族食管癌患者的临床资料

临床特征	患者
<i>n</i>	50
性别 <i>n</i> (%)	
男	33(66.0)
女	17(34.0)
年龄(岁) <i>n</i> (%)	
<65	31(62.0)
≥65	19(38.0)
中位年龄(岁)	59
年龄范围(岁)	36-75
分化 <i>n</i> (%)	
高分化	14(28.0)
中低分化	36(72.0)
浸润深度 <i>n</i> (%)	
T1-T2	26(52.0)
T3-T4	24(48.0)
淋巴结转移 <i>n</i> (%)	
无	21(42.0)
有	29(58.0)
TNM分期 <i>n</i> (%)	
I/II	32(64.0)
III/IV	18(36.0)

2.3 食管癌组织中PKC α 、p50和p65蛋白表达的相关性 PKC α 、p50和p65蛋白表达的相关性结果显示,高表达PKC α 的病例中存在p50高表达($r = 0.435, P = 4.5 \times 10^{-6}$)同时p65也高表达($r = 0.626, P = 1 \times 10^{-6}$), PKC α 蛋白表达与p50及p65蛋白表达呈正相关关系,提示食管癌组织中PKC α 与NF- κ B信号通路的激活具有协同作用(表3)。

3 讨论

食管癌的发生涉及多因素、多阶段、多基因变异积累及相互作用的复杂过程。有研究报道,食管接受刺激后首先发生炎症反应,紧接着炎症增生,进一步炎症非典型增生,最终发展为食管癌^[11-13]。NF- κ B是炎症相关肿瘤的重要调节因子,其激活后参与炎症肿瘤的发生;NF- κ B除了能被TNF- α 、IL-1 β 及IL-8等炎症相关因子激活^[14],还能被PKC激活^[15,16],PKC是佛波酯(12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate, TPA)发挥炎症作用的重要靶标之一,从而导致TPA诱导的炎症相关肿瘤^[17];可见PKC与NF- κ B都是参与炎症肿瘤的重要因子,但是目前关于PKC-NF- κ B在食管癌中的激活机制研究中的尚未见报道。我们的实验首次证明了PKC α 与NF- κ B在新疆哈萨克族食管癌中同时被激活,并且PKC α 蛋白表达与

NF- κ B相关蛋白表达存在显著的正相关关系,我们推测食管癌发生中存在PKC α -NF- κ B通路的激活。

我们的实验结果表明PKC α 在食管癌组织中高表达率高于癌旁正常组织,与此蛋白在肺癌细胞中的表达一致^[18]。此外,PKC α 高表达与食管癌组织中、低分化有关,证明PKC α 参与调控食管癌细胞的增殖,与Liu等^[2]的研究结果一致,他们研究发现敲除食管癌细胞PKC表达后促进了细胞凋亡,并抑制了细胞的侵袭和转移能力。在Barrett食管中PKC能激活Na⁺/H⁺(NHE)交换,促进细胞的过度增殖反应^[19]。在膀胱平滑肌细胞中PKC通过缓慢上调c-Jun NH2-terminal kinase(JNK),促进细胞增殖^[20]。表明在食管癌组织及其他组织细胞中PKC对增殖和转移具有促进作用。

本实验中p50和p65蛋白在食管癌组织中的高表达率明显高于癌旁正常组织,并且p50的高表达与有淋巴结转移有关,p65的高表达与中低分化及浸润深度较深的组织有关。Kang等^[21]的研究也表明NF- κ B p50/p150在食管组织中的阳性率高于癌旁正常组织。同样的,在食管癌细胞系Ec109和Ec9706也存在p50及p65在胞质的表达^[22]。这些研究均证明NF- κ B在食管癌中是被激活的。Su等^[10]的研究结果显示NF- κ B在食管癌组织中的高表达与淋巴结转移有关,并且与Notch1的表达呈负相关。在食管癌细胞中下调p65和I κ B的磷酸化水平,会导致Bcl2、MMP9的下调并伴随Bax和Caspase3蛋白的活化,最终导致细胞侵袭能力减弱、增殖受抑制^[23]。NF- κ B p50/65在基底细胞增生、间变、原位癌和鳞状细胞癌均出现不同程度的阳性表达,并随病变进展,阳性表达率明显升高^[24]。以上研究证明NF- κ B在食管癌组织中被激活的并促进食管癌的发展。

我们课题组先前的实验已经证明了PLCE1在哈萨克族食管癌组织中高表达^[25],并且PLCE1是哈萨克族食管癌的易感基因^[3],PLCE1是PLC家族成员之一,其能够水解生成肌醇1,4,5-三磷酸(inositol 1,4,5-trisphosphate, IP3)和甘油二酯(diacylglycerol, DAG)他们共同作用并通过IP3R可以激活PKC^[4,5]。然而,PLCE1也能够促进皮肤及结直肠癌肿瘤中炎症相关因子CXCL1/KC、CXCL1/2、COX-2的激活进一步促进肿瘤的发生^[26,27]。在血管平滑肌细胞中通过激活PKC α -TRAF6(tumor necrosis factor receptor-associated factor-6)-TAK1(tumor growth factor

表 2 食管癌组织中PKC α 、p50和p65的蛋白高表达与临床病理学特征的关系n(%)

	n	高表达		
		PKC α	p50	p65
食管癌组织	50	23(46.0)	41(82.0)	28(56.0)
癌旁正常组织	50	4(8.0) ^b	24(48.0) ^b	18(36.0) ^a
临床病理特征				
性别				
男	33	15(45.5)	28(84.8)	18(54.5)
女	17	8(47.1)	13(76.5)	10(58.8)
年龄(岁)				
< 65	31	12(38.7)	26(83.9)	15(48.4)
≥ 65	19	11(57.9)	15(78.9)	13(68.4)
分化				
高分化	14	3(21.4)	10(71.4)	4(28.6)
中低分化	36	20(55.6) ^c	31(86.1)	24(66.7) ^c
浸润深度				
浅层	26	13(50.0)	20(76.9)	11(42.3)
深层	24	10(41.7)	21(87.5)	17(70.8) ^a
淋巴结转移				
无	21	8(38.1)	14(66.7)	10(47.6)
有	29	15(51.7)	27(93.1) ^e	18(62.1)
TNM分期				
TNMII/III	32	17(53.1)	27(84.4)	18(56.3)
TNMIII/IV	18	6(33.3)	14(77.8)	10(55.6)

^a $P < 0.05$, ^b $P < 0.01$ vs 食管癌组织; ^c $P < 0.05$ vs 高分化; ^d $P < 0.05$ vs 无淋巴结转移; ^e $P < 0.05$ vs 浅层浸润. PKC α : 蛋白激酶C α .

■应用要点

在新疆哈萨克族食管癌中可能存在PKC α 与NF- κ B的共同激活及相互作用并可能通过炎症作用促进食管癌的浸润和转移. 依据本实验的研究结果, 通过多中心大样本验证, PKC、NF- κ B可作为诊断及判断食管癌预后的标志物.

表 3 食管癌组织中PKC α 、p50和p65的蛋白表达之间的关系

	PKC α	p50	P65
PKC α	1		
p50	0.435 ^b	1	
P65	0.626 ^d	0.406 ^f	1

^b $P < 0.01$, ^d $P < 0.01$ vs PKC α ; ^f $P < 0.01$ vs p50. PKC α : 蛋白激酶C α .

β -activating kinase-1)能促进IKK β 快速磷酸化进一步使NF- κ B激活, 促进血管炎症发生^[28]. 然而, NF- κ B是调节炎症及先天性免疫一个关键因子, 已经在许多癌症中观察到存在异常的NF- κ B调节^[29]. 我们推测在食管癌组织中PLCE1通过PKC间接激活了NF- κ B, PKC α 与NF- κ B相互作用并过炎症促进食管癌的浸润和转移.

总之, 在新疆哈萨克族食管癌中存在PKC α 与NF- κ B的激活及相互作用并可能通过炎症促进食管癌的浸润和转移. 在食管癌发生发展过程中可能存PLCE1-PKC α -NF- κ B的激活, 共同促进食管癌的进展. PKC α 、NF- κ B可能成为食管癌预防和治疗的一个靶点.

4 参考文献

- 刘晓燕, 陈卫刚, 郑勇, 齐翠花, 赵强, 韩玉胜, 窦玉勤. 新疆伊犁哈萨克族自治州10年食管癌内镜诊断476例. 世界华人消化杂志 2013; 21: 899-903
- Liu SG, Wang BS, Jiang YY, Zhang TT, Shi ZZ, Yang Y, Yang YL, Wang XC, Lin DC, Zhang Y, Yang H, Cai Y, Zhan QM, Wang MR. Atypical protein kinase C α (PKC α) promotes metastasis of esophageal squamous cell carcinoma by enhancing resistance to Anoikis via PKC α -SKP2-AKT pathway. *Mol Cancer Res* 2011; 9: 390-402 [PMID: 21310827 DOI: 10.1158/1541-7786.mcr-10-0359]
- Cui XB, Chen YZ, Pang XL, Liu W, Hu JM, Li SG, Yang L, Zhang WJ, Liu CX, Cao SY, Jiang JF, Gu WY, Pang J, Yang L, Yuan XL, Yu SW, Li F. Multiple polymorphisms within the PLCE1 are associated with esophageal cancer via promoting the gene expression in a Chinese Kazakh population. *Gene* 2013; 530: 315-322 [PMID: 23981775]
- Kelm MK, Weinberg RJ, Criswell HE, Breese GR. The PLC/IP 3 R/PKC pathway is required for ethanol-enhanced GABA release. *Neuropharmacology* 2010; 58: 1179-1186 [PMID: 20206640 DOI: 10.1016/j.neuropharm.2010.02.018]
- 崔晓宾, 陈云昭, 李锋. 磷脂酶C ϵ 1基因与肿瘤关系研究进展. 中华病理学杂志 2012; 41: 213-216
- Mercurio F, Zhu H, Murray BW, Shevchenko A, Bennett BL, Li J, Young DB, Barbosa M, Mann M, Manning A, Rao A. IKK-1 and IKK-2: cytokine-activated I κ B kinases essential for NF- κ B activation. *Science* 1997; 278: 860-866 [PMID: 9346484]
- Guo JL, Zheng SJ, Li YN, Jie W, Hao XB, Li TF, Xia

■同行评价

本文选题新颖, 统计合理, 方法科学, 结论可靠, 具有一定指导意义。

- LP, Mei WL, Huang FY, Kong YQ, He QY, Yang K, Tan GH, Dai HF. Toxicaricoid A inhibits SGC-7901 proliferation, migration and invasion via NF- κ B/bFGF signaling. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 1602-1609 [PMID: 22529688]
- 8 Trushin SA, Pennington KN, Carmona EM, Asin S, Savoy DN, Billadeau DD, Paya CV. Protein kinase Calpha (PKCalpha) acts upstream of PKCtheta to activate IkappaB kinase and NF-kappaB in T lymphocytes. *Mol Cell Biol* 2003; 23: 7068-7081 [PMID: 12972622 DOI: 10.1128/MCB.23.19.7068-7081.2003]
- 9 Ashida H, Nakano H, Sasakawa C. Shigella IpaH0722 E3 ubiquitin ligase effector targets TRAF2 to inhibit PKC-NF-kB activity in invaded epithelial cells. *PLoS Pathog* 2013; 9: e1003409 [PMID: 23754945 DOI: 10.1371/journal.ppat.1003409]
- 10 Su C, Chen Z, Luo H, Su Y, Liu W, Cai L, Wang T, Lei Y, Zhong B. Different patterns of NF-kB and Notch1 signaling contribute to tumor-induced lymphangiogenesis of esophageal squamous cell carcinoma. *J Exp Clin Cancer Res* 2011; 30: 85 [PMID: 21939555 DOI: 10.1186/1756-9966-30-85]
- 11 Wang LD, Yang HH, Fan ZM, Lü XD, Wang JK, Liu XL, Sun Z, Jiang YN, He X, Zhou Q. Cytological screening and 15 years' follow-up (1986-2001) for early esophageal squamous cell carcinoma and precancerous lesions in a high-risk population in Anyang County, Henan Province, Northern China. *Cancer Detect Prev* 2005; 29: 317-322 [PMID: 16118042]
- 12 Cui X, Chen Y, Liu L, Li L, Hu J, Yang L, Liang W, Li F. Heterozygote of PLCE1 rs2274223 increases susceptibility to human papillomavirus infection in patients with esophageal carcinoma among the Kazakh populations. *J Med Virol* 2013 Oct 11. [Epub ahead of print] [PMID: 24127316 DOI: 10.1002/jmv.23775]
- 13 Wen DG, Wang SJ, Zhang LW, Zhou W, Yu WF, Wang XL. Natural history of esophageal and gastric cardia precursor by repetitive endoscope screening with 425 adults in a high-risk area in China. *Cancer Epidemiol* 2009; 33: 108-112 [PMID: 19679056 DOI: 10.1016/j.canep.2009.06.002]
- 14 Kuno K, Sukegawa K, Ishikawa Y, Orii T, Matsushima K. Acid sphingomyelinase is not essential for the IL-1 and tumor necrosis factor receptor signaling pathway leading to NFkB activation. *Int Immunol* 1994; 6: 1269-1272 [PMID: 7981153]
- 15 Park KA, Byun HS, Won M, Yang KJ, Shin S, Piao L, Kim JM, Yoon WH, Junn E, Park J, Seok JH, Hur GM. Sustained activation of protein kinase C down-regulates nuclear factor-kappaB signaling by dissociation of IKK-gamma and Hsp90 complex in human colonic epithelial cells. *Carcinogenesis* 2007; 28: 71-80 [PMID: 16774932 DOI: 10.1093/carcin/bgl094]
- 16 Karin M. Signal transduction from cell surface to nucleus in development and disease. *FASEB J* 1992; 6: 2581-2590 [PMID: 1317309]
- 17 Ikuta S, Edamatsu H, Li M, Hu L, Kataoka T. Crucial role of phospholipase C epsilon in skin inflammation induced by tumor-promoting phorbol ester. *Cancer Res* 2008; 68: 64-72 [PMID: 18172297]
- 18 何朗, 侯梅, 李光明, 文世民, 杨红, 陈萍, 徐晔. ERCC1和PKCalpha在非小细胞肺癌中的表达及其临床意义. *中国肺癌杂志* 2010; 13: 270-273
- 19 Fitzgerald RC, Omary MB, Triadafilopoulos G. Altered sodium-hydrogen exchange activity is a mechanism for acid-induced hyperproliferation in Barrett's esophagus. *Am J Physiol* 1998; 275: G47-G55 [PMID: 9655683]
- 20 Wazir R, Luo DY, Dai Y, Yue X, Tian Y, Wang KJ. Expression and proliferation profiles of PKC, JNK and p38MAPK in physiologically stretched human bladder smooth muscle cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2013; 438: 479-482 [PMID: 23916702]
- 21 Kang MR, Kim MS, Kim SS, Ahn CH, Yoo NJ, Lee SH. NF-kappaB signalling proteins p50/p105, p52/p100, RelA, and IKKepsilon are over-expressed in oesophageal squamous cell carcinomas. *Pathology* 2009; 41: 622-625 [PMID: 20001340 DOI: 10.3109/00313020903257756]
- 22 Tian F, Zang WD, Hou WH, Liu HT, Xue LX. Nuclear factor-kB signaling pathway constitutively activated in esophageal squamous cell carcinoma cell lines and inhibition of growth of cells by small interfering RNA. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)* 2006; 38: 318-326 [PMID: 16680372]
- 23 Han Y, Guo XH, Zheng QF, Zhu YL, Fan YY, Zhang XY. Down-regulation of platelet-derived growth factor-D expression blockades NF-kB pathway to inhibit cell proliferation and invasion as well as induce apoptosis in esophageal squamous cell carcinoma. *Mol Biol Rep* 2013; 40: 2473-2483 [PMID: 23187740 DOI: 10.1007/s11033-012-2328-y]
- 24 李健, 杜芳, 齐义军, 郭涛, 冯常伟, 秦豫培, 何欣, 范宗民, 高珊珊, 郭花芹, 刘宾, 张延瑞, 李吉林, 焦新英, 王立东. 食管癌及癌前病变中NF-kBp65/p50蛋白的表达. *临床与实验病理学杂志* 2006; 5: 560-562
- 25 Chen YZ, Cui XB, Hu JM, Zhang WJ, Li SG, Yang L, Shen XH, Liu CX, Pan QF, Yu SY, Yuan XL, Yang L, Gu WY, Chen JZ, Wang LD, Li F. Overexpression of PLCE1 in Kazakh esophageal squamous cell carcinoma: implications in cancer metastasis and aggressiveness. *APMIS* 2013; 121: 908-918 [PMID: 23659763 DOI: 10.1111/apm.12095]
- 26 Li M, Edamatsu H, Kitazawa R, Kitazawa S, Kataoka T. Phospholipase Cepsilon promotes intestinal tumorigenesis of Apc(Min/+) mice through augmentation of inflammation and angiogenesis. *Carcinogenesis* 2009; 30: 1424-1432 [PMID: 19458037 DOI: 10.1093/carcin/bgp125]
- 27 Oka M, Edamatsu H, Kunisada M, Hu L, Takenaka N, Sakaguchi M, Kataoka T, Nishigori C. Phospholipase Cε has a crucial role in ultraviolet B-induced neutrophil-associated skin inflammation by regulating the expression of CXCL1/KC. *Lab Invest* 2011; 91: 711-718 [PMID: 21321537]
- 28 Doyon P, Servant MJ. Tumor necrosis factor receptor-associated factor-6 and ribosomal S6 kinase intracellular pathways link the angiotensin II AT1 receptor to the phosphorylation and activation of the IkappaB kinase complex in vascular smooth muscle cells. *J Biol Chem* 2010; 285: 30708-30718 [PMID: 20659889 DOI: 10.1074/jbc.M110.126433]
- 29 Pikarsky E, Porat RM, Stein I, Abramovitch R, Amit S, Kasem S, Gutkovich-Pyest E, Urieli-Shoval S, Galun E, Ben-Neriah Y. NF-kappaB functions as a tumour promoter in inflammation-associated cancer. *Nature* 2004; 431: 461-466 [PMID: 15329734 DOI: 10.1038/nature02924]

编辑 田滢 电编 闫晋利



针灸治疗慢性萎缩性胃炎的Meta分析

廖伟琳, 陈国忠, 胡辉, 夏李明

廖伟琳, 广西中医药大学研究生学院 广西壮族自治区南宁市 530001

陈国忠, 广西中医药大学第一附属医院脾胃病科 广西壮族自治区南宁市 530023

胡辉, 广西南宁市三塘镇卫生院 广西壮族自治区南宁市 530024

夏李明, 广西来宾市中医医院 广西壮族自治区来宾市 546100

廖伟琳, 在读硕士, 主要从事中医药防治脾胃病的研究。

国家自然科学基金资助项目, No.81260529

广西医疗卫生重点科研课题基金资助项目, No. 重201157

作者贡献分布: 廖伟琳与陈国忠对此文所作贡献均等; 陈国忠为课题总负责人; 本课题由廖伟琳、陈国忠、胡辉及夏李明设计; 研究过程、数据分析由廖伟琳、胡辉及夏李明完成; 研究所用的新试剂及分析工具由陈国忠提供; 论文由廖伟琳完成。

通讯作者: 陈国忠, 教授, 主任医师, 530023, 广西壮族自治区南宁市东葛89-9号, 广西中医药大学第一附属医院脾胃病科。

cheninjp@163.com

电话: 0771-5848505

收稿日期: 2013-08-16 修回日期: 2013-12-12

接受日期: 2013-12-19 在线出版日期: 2014-01-18

Acupuncture and moxibustion for treatment of chronic atrophic gastritis: A Meta-analysis

Wei-Lin Liao, Guo-Zhong Chen, Hui Hu, Li-Ming Xia

Wei-Lin Liao, Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530001, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Guo-Zhong Chen, the First Affiliated Hospital of Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530023, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Hui Hu, Health Clinics of Santang Town, Nanning 530024, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Li-Ming Xia, TCM Hospital of Laibin City, Laibin 546100, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81260529; the Key Research Project Foundation of Guangxi Health Department, No. 201157

Correspondence to: Guo-Zhong Chen, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Guangxi Chinese Medical University, 89-9 Dongge Road, Nanning 530023, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China. cheninjp@163.com

Received: 2013-08-16 Revised: 2013-12-12

Accepted: 2013-12-19 Published online: 2014-01-18

Abstract

AIM: To evaluate the efficacy of acupuncture and moxibustion in the treatment of chronic atrophic gastritis (CAG).

METHODS: Electronic searches of relevant randomized controlled trials (RCTs) on acupuncture and moxibustion for chronic atrophic gastritis in PubMed, WanFang Data, WeiPu Data and CNKI were performed. Studies were selected based on strict inclusive and exclusive criteria. All reviewed articles were assessed using Cochrane quality scale. Statistical analyses were performed with RevMan5.0 software.

RESULTS: A total of 11 trials involving 772 patients were included. Meta-analysis showed that compared with the medicine group, the acupuncture and moxibustion group had superiority in many aspects such as the total effective rate as well as improvements in gastroscopic findings, pathological changes, symptoms, hemoglobin and serum gastrin.

CONCLUSION: Acupuncture and moxibustion have advantages over conventional drug treatment in the management of CAG. More high-quality studies are needed to prove our finding.

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

Key Words: Acupuncture and moxibustion; Chronic atrophic gastritis; Meta-analysis

Liao WL, Chen GZ, Hu H, Xia LM. Acupuncture and moxibustion for treatment of chronic atrophic gastritis: A Meta-analysis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(2): 233-238 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/233.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i2.233>

摘要

目的: 评价针灸治疗慢性萎缩性胃炎(chronic atrophic gastritis, CAG)的临床疗效。

方法: 计算机检索PubMed、万方数据库、维普网、中国期刊全文数据库中发表的针灸治疗慢性萎缩性胃炎的临床随机对照试验, 按照Cochrane Handbook5.0.2版推荐使用的偏倚风险评估工具结合《循证针灸临床实践指南》

■背景资料

慢性萎缩性胃炎(chronic atrophic gastritis, CAG)属于中医学的“胃脘痛”、“痞满”等范畴, 是慢性胃炎的一种类型, 以胃黏膜萎缩变薄、腺体减少或消失为特征, 其发病率高, 病程长, 且易癌变, 1978年, 世界卫生组织将其列为胃癌的癌前疾病或癌前状态。因此, 阻断、逆转其癌变成为中西医结合研究的重点课题。

■同行评议者

黄缘, 教授, 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; 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

■ 研发前沿

西医治疗本病多为对症处理,虽有一定疗效但尚不理想,且存在不良反应问题。大量临床研究显示针灸疗法在治疗CAG的临床研究中取得了丰硕的成果,显示出针灸治疗CAG的独特优势,成为近年来的热点。

中描述的RCT质量评价说明对纳入文献进行质量评价,使用Revman5.0统计软件进行Meta分析统计学处理,评价针灸治疗慢性萎缩性胃炎的临床疗效和安全性。

结果:共纳入11个研究,包括772例患者。Meta分析结果显示:针灸与药物比较在临床总有效率、胃镜检查改善情况、降低胃黏膜组织病理评分、症状改善情况、改善血清胃泌素含量方面有优势。

结论:研究表明,针灸治疗慢性萎缩性胃炎与药物比较有一定优势,但还需高质量的随机对照试验进一步验证支持。

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词:慢性萎缩性胃炎; 针灸治疗; Meta分析

核心提示: Meta分析作为循证医学的科研工具发展至今已经较为成熟,通过对大量文献的筛选、整合及分析能够得出较单个小样本临床试验更为可靠的临床依据。本文正是通过这一科学手段,严格遵守规范的报告标准对针灸治疗慢性萎缩性胃炎(chronic atrophic gastritis)的疗效进行评估,为临床有效合理治疗本病提供循证学证据。

廖纬琳, 陈国忠, 胡辉, 夏李明. 针灸治疗慢性萎缩性胃炎的Meta分析. 世界华人消化杂志 2014; 22(2): 233-238 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/233.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i2.233>

0 引言

慢性萎缩性胃炎(chronic atrophic gastritis, CAG)是慢性胃炎的一种类型,其发病率高,病程长,且易癌变,现代医学目前尚无理想的治疗方法。很多临床研究报道针灸治疗CAG的疗效显著、安全系数高。但尚没有出现针灸治疗CAG的系统评价或Meta分析,从而给临床治疗的循证决策带来一定的困难。因此,有必要对针灸治疗CAG的临床研究作一个系统评价。本文拟利用Meta分析对于国内外现有的随机对照试验证据进行检索、筛选、结果合并,通过循证医学的科学研究方法总结分析得出比单独的研究结果更有说服力的综合性证据^[1-3],旨在为临床有效合理治疗本病提供循证学证据。

1 材料和方法

1.1 材料 以国内外医学期刊发表的有关针灸治疗CAG的临床研究文献为研究对象。以胃炎,慢

性胃炎、慢性萎缩性胃炎、针灸、针刺、电针、灸法、穴位为关键词和主题词,检索清华同方中国期刊全文数据库(1985-2013年)、万方数据库(1985-2013年)、重庆维普中文科技期刊全文数据库(1989-2013年)。以gastritis、chronic gastritis、chronic atrophic gastritis、Acupuncture and Moxibustion、needling、acupoint作为关键词和主题词,检索PubMed(1985-2013年)。

1.2 方法

1.2.1 纳入标准: (1)文献类型: 主要干预措施为针灸治疗,采用随机、半随机或仅提随机字样的临床对照试验,包括采用盲法和非盲法; (2)研究对象: CAG患者年龄、性别、病例来源不限,第一诊断为CAG,有明确诊断标准; (3)研究类型: 目的为比较针灸治疗和中药、西药、安慰剂或空白对照治疗CAG的临床研究; (4)报告两组总例数,并采用痊愈、显效、有效、无效等疗效指标。

1.2.2 排除标准: (1)虽然使用针灸治疗进行临床研究,但同时合并使用其他西药或中药而影响治疗效果判断的; (2)虽为随机对照试验但采用自身对照; (3)单纯描述性研究,无对照组; (4)综述、动物实验等非临床研究文献; (5)穴位注射与药物治疗对照研究的比较。

1.2.3 文献提取及质量的评估: (1)由3名研究员共同对查阅所得的文献的质量进行评估,包括科研设计方法、盲法的采用及质量、是否随机及随机质量等; (2)质量评价: 按照Cochrane Handbook 5.0.2版推荐使用的偏倚风险评估工具结合《循证针灸临床实践指南》中描述的RCT质量评价说明进行评价: 不恰当实施及描述随机方法或双盲法计0分; 描述了应用随机方法或双盲法计1分; 正确实施及恰当描述了应用的随机方法或双盲法计2分; 描述了撤除或中止的受试人群的数目和理由计1分,未描述计0分; 结合针灸疗法的特殊性,对正确实施单盲法(数据统计者及疗效评价者盲)的临床研究文献在盲法项目中计2分。总分为5分。A级,评分 ≥ 3 分; B级,评分=2分; C级,评分 ≤ 1 分。

统计学处理 采用Review Manager 5.0软件进行Meta分析。各研究间进行异质性检验,以 $P < 0.1$ 为检验水准,当 $P > 0.1$,表明各研究间无异质性,选择固定效应模型分析,反之则用随机效应模型进行合并分析。计量资料采用权重均数差(weight mean difference, WMD)和标准化均数差(standardized mean difference, SMD)表示,计数资

表 1 纳入文献研究的特点

纳入研究	n	干预措施		结局指标	疗程	方法学特点	评分	失访/退出
		实验组	对照组					
1谷巍	40/40	(6)	(1)+(2)+(4)	A+B+C	8 wk	随机对照	2	未描述
2葛平丽	36/36	(6)	(1)+(2)+(4)	A	6 wk	随机对照	1	未描述
3孙玉霞	30/28	(6)	(2)+(4)	A	8 wk	随机对照	1	未描述
4袁静	30/30	(6)	(5)	A+C+D+E	8 wk	随机对照	1	未描述
5高希言	30/28	(6)	(1)+(3)	A+C+D+E	8 wk	随机对照	2	未描述
6吴耀持	38/38	(6)	(5)	A+B+C	8 wk	随机对照	1	未描述
7张跃	35/30	(6)	(2)+(4)	A	8 wk	随机对照	1	未描述
8金晓飞	40/40	(6)	(2)+(3)	A+B+C	4 wk	随机对照	1	未描述
9陈素华	40/40	(6)	(2)+(4)	A	12 wk	随机对照	1	未描述
10宁晓军	45/45	(6)	(3)+(4)	A	4 wk	随机对照	1	未描述
11赵彤彤	28/25	(6)	(1)+(2)+(3)+(4)	A+B+D	4 wk	随机对照盲法	4	未描述

干预措施: (1)PPI(PPI: 质子泵抑制剂, 包括奥美拉唑、埃索美拉唑、雷贝拉唑、兰索拉唑; PPI可用H2受体拮抗剂替代, 如西咪替丁、雷尼替丁、法莫替丁); (2)抗生素(包括阿莫西林、甲硝唑、呋喃唑酮、四环素等); (3)黏膜剂, 包括枸橼酸铋钾、果胶铋等; (4)对症药物治疗: 促胃动力药、黏膜保护剂、抗酸剂、止吐药、止痛药、维生素类等; (5)中成药(胃复春、胃苏冲剂等); (6)针灸疗法: 针刺(毫针、三棱针、皮内针、火针、芒针等); 灸法(艾炷灸、艾条灸、温针灸、温灸器灸、灯火灸、药线灸等). 结局指标: A: 总有效率; B: 胃镜检查; C: 胃黏膜病理组织变化; D: 症状改善; E: 血清胃泌素含量.

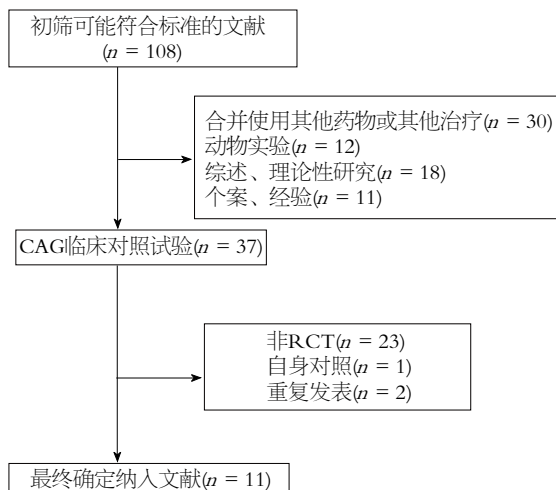


图 1 文献检索流程图. CAG: 慢性萎缩性胃炎.

料采用比值比(odds ratio, OR), 95%CI(confidence interval, CI)表示其可信区间. 检验结果在森林图中列出. 潜在的发表偏倚采用倒漏斗图分析, 以Meta分析结果中的试验组与对照组疗效的OR为横坐标, 以logOR为纵坐标绘出漏斗图, 分析所收集的临床研究资料的分布形态, 判断是否存在发表性偏倚.

2 结果

2.1 检索结果 初检得到108篇相关文献, 排除重复文献、综述、非研究药物对照试验、非随机对照试验、动物试验、非对照研究等, 最终纳

■ 相关报道

王丹等在《Meta分析中的异质性及其处理方法》为如何识别和处理好资料的异质性提出了很指导性意见. 文进和李幼平的《Meta分析中效应尺度指标的选择》对于Meta分析中效应尺度指标的选择及其结果的解释和应用有着极大的指导价值. 杨克虎的《系统评价指导手册》则更为详实地介绍了整个系统评价的过程以及Meta分析的具体实施方法.

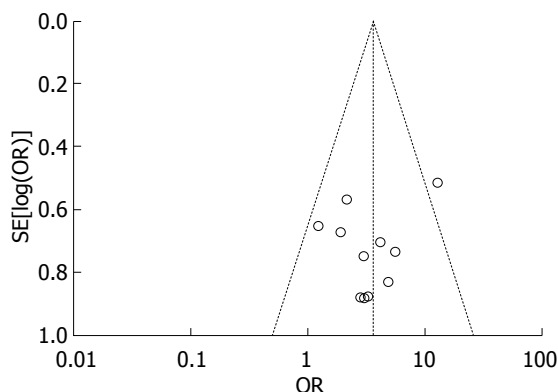


图 2 针灸组 vs 药物治疗CAG总有效率漏斗图.

入11个随机对照试验, 其中中文文献10篇(学位论文1篇、期刊论文9篇)、英文文献1篇(其中A级文献1篇, B级文献2篇, C级文献8篇). 共纳入受试者772例. 各纳入文献基本信息如表1, 检索流程如图1.

2.2 Meta分析结果

2.2.1 总有效率: 由于Meta分析在方法学上对于计数资料仅能进行二值变量分析(如有效、无效), 故本次研究以临床治愈、显效、有效率作为总体临床疗效的指标, 无效率看做无效治疗率(图2, 3). (1)如图3所示, 将11个研究^[4-14]合并进行异质性检验($P = 0.35$, $I^2 = 10\%$), 表明所纳入研究具有临床及统计学上的同质性($OR = 3.60$, 95%CI: 2.41-5.39), 整体效果检验 $Z = 6.23(P < 0.00001)$. 即针灸与药物比较在治疗CAG

■创新盘点

近年来,关于针灸治疗CAG的临床试验增多,但由于试验设计存在样本量小和方法学质量偏低等缺陷,常常使研究结果的准确性受到质疑,故本文希望通过循证医学的Meta分析来获得更为可靠地证据,为临床实践提供有价值的参考。

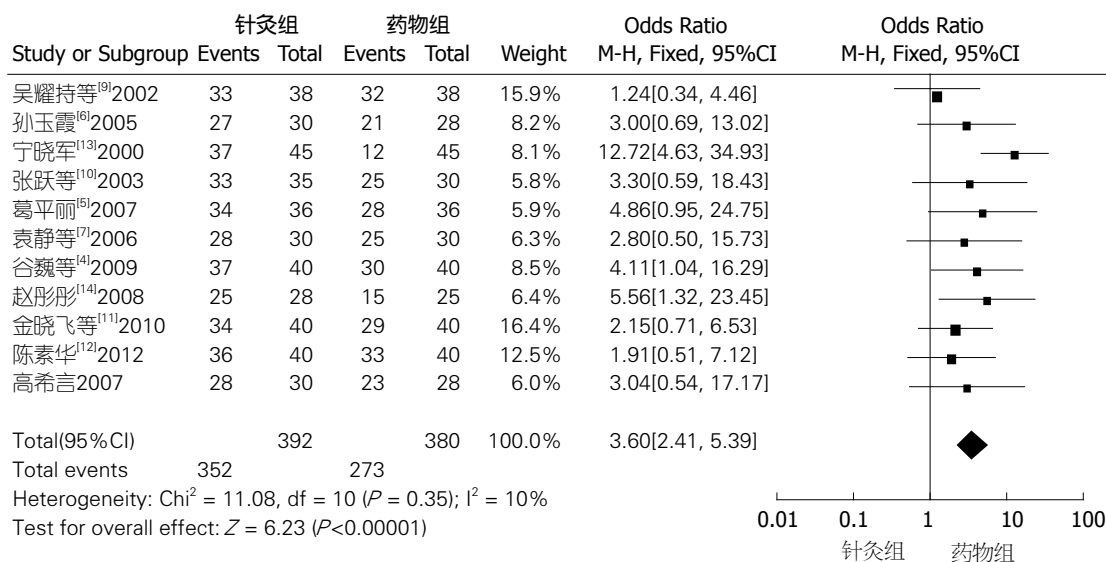


图3 针灸与药物治疗CAG总有效率的比较。

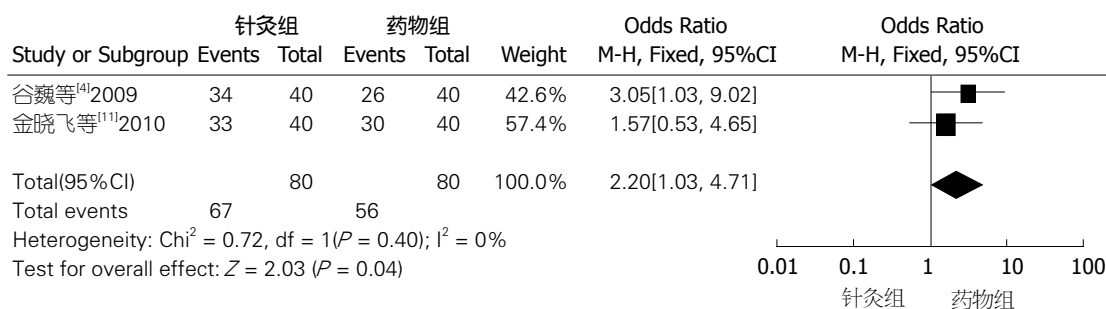


图4 针灸与药物比较治疗CAG在胃镜检查改善情况方面的比较。

临床总有效率方面有优势;(2)漏斗图以及结果分析:对纳入的11篇研究以OR为横坐标,以标准误logOR为纵坐标,绘制漏斗图(图2)。结果显示,以真值为中心,该评价指标倒漏斗图形显示左右不对称,纳入的研究呈偏态分布,考虑纳入的文献可能存在一定的发表偏倚。

2.2.2 胃镜检查改善情况:由于赵彤彤、吴耀持的研究未交代具体的样本例数,故不纳入研究。纳入2个研究^[4,11],异质性检验($P = 0.40$, $I^2 = 0\%$),表明所纳入研究具有临床及统计学上的同质性($OR = 2.20$, 95%CI: 1.03-4.71),整体效果检验 $Z = 2.03$ ($P = 0.04$),治疗前后两组差异有统计学意义(图4)。结果显示,针灸治疗CAG与药物在胃镜检查改善情况方面比较有一定治疗优势。

2.2.3 胃黏膜组织病理评分:由于吴耀持、袁静、高希言的研究未交代具体的样本例数,故不纳入研究。另外有金晓飞虽然报告了针灸治疗前后病理检查胃黏膜萎缩、肠上皮化生和异型增生的具体例数,证实治疗后针灸组较药物组明显改善胃黏膜萎缩、肠上皮化生和异型

增生情况,但缺乏同类数据比较,无法用Meta分析评价及绘制森林图。纳入1个研究^[4],治疗后胃黏膜组织病理评分的WMD = 4.50, 95%CI: 3.72-5.28, $P < 0.00001$;结果显示治疗前后胃黏膜组织病理评分比较有统计学意义,表明针灸治疗CAG在降低胃黏膜组织病理评分上有优势。

2.2.4 症状改善情况:4个研究描述了治疗前后症状改善情况,其中谷巍虽然以图表形式描述了针灸组患者治疗前后胃脘痛、胃胀、反酸和嗳气等症状改善的情况,但缺乏同类数据比较,无法用Meta分析评价及绘制森林图。3个研究^[7,8,14]为症状积分比较,由于三项研究所采用的症状评分量表未统一,故采用SMD效应指标进行分析。结果显示:三项研究治疗后血清胃泌素下降指数的SMD = 2.10, 95%CI: 1.72-2.47, $P < 0.00001$;结果显示治疗前后症状积分变化有统计学意义(图5),证明在改善萎缩性胃炎主要临床症状方面针灸疗效优于药物。

2.2.5 治疗前后血清胃泌素含量改变情况:纳入2个研究^[7,8],如图6所示:两项研究治疗后血

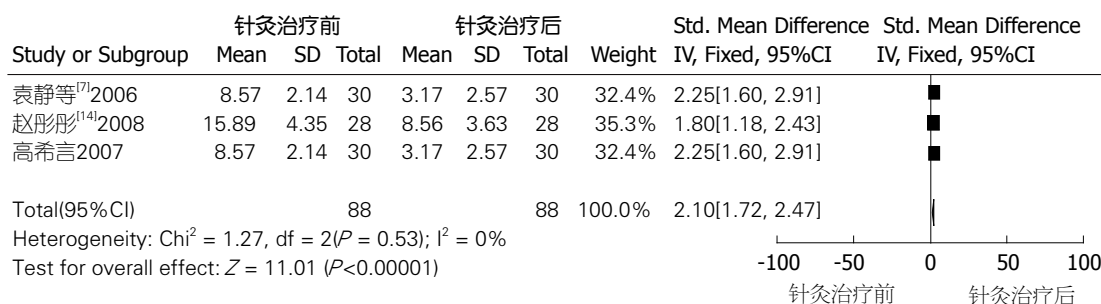


图 5 针灸治疗前后在症状积分变化方面的比较.

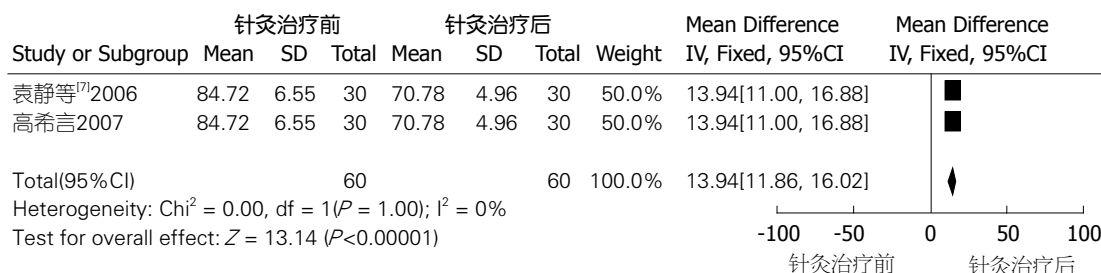


图 6 针灸治疗前后在血清胃泌素含量方面的比较.

清胃泌素下降指数的WMD = 13.94, 95%CI: 11.00-16.88, $P < 0.00001$; 结果显示治疗前后血清胃泌素含量有统计学意义, 表明针灸治疗CAG 8 wk在改善血清胃泌素含量的指标上有优势.

3 讨论

CAG是一种以胃黏膜萎缩变薄、腺体减少或消失为特征的消化系统疾病, 属中医“胃脘痛”、“痞满”、“嘈杂”等范畴. 近年来中医界对针灸治疗慢性萎缩性胃炎的疗效进行了广泛而卓有成效的研究. 针灸治疗CAG具有简便易行、疗效显著等优点, 因此, 积极研究针灸治疗CAG具有十分重要的意义. 针灸治疗CAG方法有许多种, 包括单纯针刺、灸法, 也包括针灸并用等, 每种方法都有其独特的疗效, 其中以针刺较为常用^[15]. 针灸治疗CAG的作用是多方面的, 机制也较复杂, 与免疫、植物神经、胃液分泌、胃功能、胃黏膜等多种因素有关, 但其具体作用途径和方式尚不清楚. 本次系统评价提示, 针灸改善CAG较单纯药物治疗有优势.

本文对针灸治疗慢性萎缩性胃炎的临床疗效进行了系统评价. 本研究共纳入11个研究(772例患者). 纳入文献的方法学质量普遍偏低, 仅有一篇文献使用单盲法, 绝大多数在随机方法的描述上均过于简单, 研究中疗程不一致, 基线可比性、失访/退出、不良反应等也没有完全报道, 所以存在一定的偏倚风险. 对纳入文献的Meta的

分析显示, 针灸与药物比较在临床总有效率、胃镜检查改善情况、降低胃黏膜组织病理评分、症状改善情况、改善血清胃泌素含量方面有优势. 纳入的RCT研究均未报道了不良反应情况, 因此对于针灸治疗CAG的安全性评价尚不能得出肯定的结论. 对纳入研究的倒漏斗图分析显示: 漏斗图呈现偏态分布, 提示本研究可能存在发表性偏倚. 漏斗图不对称除发表偏倚外还有其他原因, 如方法学质量低下等, 故应进一步收集高质量的和未发表的研究资料, 作进一步分析.

总之, 针灸治疗慢性萎缩性胃炎临床有效且疗效明显优于药物治疗. 但这些结论还需要更多设计严格、高质量、大样本、规范化的随机双盲对照试验做进一步验证支持, 呼吁今后临床研究开展遵循CONSORT规程, 提高研究质量, 减小偏倚.

4 参考文献

- 1 王丹, 翟俊霞, 牟振云, 宗红侠, 赵晓东, 王学义, 顾平. Meta分析中的异质性及其处理方法. 中国循证医学杂志 2009; 9: 1115-1118
- 2 文进, 李幼平. Meta分析中效应尺度指标的选择. 中国循证医学杂志 2007; 7: 606-613
- 3 杨克虎. 系统评价指导手册. 第1版. 北京: 人民卫生出版社, 2010: 6-9
- 4 谷巍, 胡起超. 针灸治疗慢性萎缩性胃炎疗效对比观察. 中国针灸 2009; 29: 361-364
- 5 葛平丽. 慢性萎缩性胃炎的针灸治疗与分析. 中医中药 2007; 4: 93
- 6 孙玉霞. 针灸治疗慢性萎缩性胃炎30例. 陕西中医 2005; 26: 955-956

■应用要点

本文通过循证医学的科学研究方法总结分析得出比单独的研究结果更有说服力的综合性证据, 为拓宽临床诊疗思维及临床CAG的治疗提供了一定的参考价值; 针灸治疗CAG或许会成为未来的一种趋势及热点.

■同行评价

本文做了大量收集和总结工作,结果可信,有一定的临床指导意义。

- 7 袁静, 高希言. 针灸治疗慢性萎缩性胃炎的临床研究. 浙江中医杂志 2006; 41: 263-264
- 8 Gao X, Yuan J, Li H, Ren S. Clinical research on acupuncture and moxibustion treatment of chronic atrophic gastritis. *J Tradit Chin Med* 2007; 27: 87-91 [PMID: 17710798]
- 9 吴耀持, 汪崇淼, 费根伟. 阳中隐阴法用于萎缩性胃炎治疗的临床研究. 上海针灸杂志 2002; 21: 6-7
- 10 张跃, 龚峰. 针刺清胃阴法治疗萎缩性胃炎35例. 南京中医药大学学报 2003; 19: 175
- 11 金晓飞, 刘金福. 针刺治疗慢性萎缩性胃炎40例. 中国民间疗 2010; 18: 14-15
- 12 陈素华. 针灸治疗萎缩性胃炎的临床分析. 中国慢性病预防与控制 2012; 20: 598
- 13 宁晓军. 针挑治疗慢性萎缩性胃炎的临床观察. 针灸临床杂志 2000; 16: 35-37
- 14 赵彤彤. 针刺治疗慢性萎缩性胃炎的临床研究. 湖北中医学院, 2008
- 15 胡向林, 查炜. 针灸治疗慢性萎缩性胃炎的临床研究进展. 针灸临床杂志 2009; 5: 51-52

编辑 郭鹏 电编 闫晋利



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)

DNA修复蛋白RAD52在胃癌中的表达及意义

刘坤, 杨小丽, 窦东伟, 吕文鑫, 李萍, 吴华, 吕小平, 何敏

刘坤, 吕小平, 广西医科大学第一附属医院西院消化内科 广西壮族自治区南宁市 530021

杨小丽, 吴华, 何敏, 广西医科大学医学科学实验中心 广西壮族自治区南宁市 530021

窦东伟, 华中科技大学同济医学院附属协和医院急诊外科 湖北省武汉市 430022

吕文鑫, 广西医科大学第四附属医院柳州工人医院泌尿外科 广西壮族自治区柳州市 545005

李萍, 广西医科大学第一附属医院病理科 广西壮族自治区南宁市 530021

刘坤, 在读硕士, 主要从事消化系统疾病的研究。

广西地方性高发疾病防治研究重点实验室开放基金资助项目, No. 0842009-Z6

广西医科大学医学科学实验中心开放基金资助项目, No. KFJJ2010-35

作者贡献分布: 此课题由杨小丽设计主持; 研究过程由刘坤、杨小丽、窦东伟、吕文鑫、李萍、吴华、吕小平及何敏操作完成; 研究所用新试剂及分析工具由杨小丽提供; 数据分析由刘坤完成; 本论文写作由刘坤与杨小丽完成。

通讯作者: 杨小丽, 副研究员, 530021, 广西壮族自治区南宁市双拥路22号, 广西医科大学医学科学实验中心。

cncsyxl@126.com

电话: 0771-5334339

收稿日期: 2013-10-14 修回日期: 2013-11-11

接受日期: 2013-12-04 在线出版日期: 2014-01-18

Clinical significance of expression of RAD52 in gastric cancer

Kun Liu, Xiao-Li Yang, Dong-Wei Dou, Wen-Xin Lv, Ping Li, Hua Wu, Xiao-Ping Lv, Min He

Kun Liu, Xiao-Ping Lv, Department of Gastroenterology, the Western Branch of First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nanning 530021, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Xiao-Li Yang, Hua Wu, Min He, Medical Scientific Research Center, Guangxi Medical University, Nanning 530021, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Dong-Wei Dou, Department of Emergency Surgery, Union Hospital of Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430022, Hubei Province, China

Wen-Xin Lv, Department of Urology Ward, Liuzhou Workers Hospital, the Fourth Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Liuzhou 545005, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Ping Li, Department of Pathology, the First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nanning 530021, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Supported by: the Research Fund of Guangxi Key Laboratory for Prevention & Treatment of Regional High Incidence Diseases, No. 0842009-Z6; and the Open Foundation of Medical Scientific Research Center of Guangxi Medical University, No. KFJJ2010-35

Correspondence to: Xiao-Li Yang, Associate Researcher, Medical Scientific Research Center, Guangxi Medical Uni-

versity, 22 Shuangyong Road, Nanning 530021, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China. cncsyxl@126.com

Received: 2013-10-14 Revised: 2013-11-11

Accepted: 2013-12-04 Published online: 2014-01-18

Abstract

AIM: To investigate the expression of RAD52 in human gastric cancer (GC) and adjacent gastric tissues, and to explore the correlation between expression of RAD52 and clinicopathological characteristics of GC.

METHODS: Immunohistochemistry and Western blot were employed to examine the expression of RAD52 in GC and adjacent non-cancerous tissues obtained from surgical specimens of GC patients who underwent gastric resections at our hospital. The correlation between expression of RAD52 and clinicopathologic features of GC was analyzed.

RESULTS: RAD52 was mainly located in the nucleus, and the positive rate of RAD52 expression was significantly higher in GC tissues than in adjacent non-cancerous tissues (76.67% vs 6.67%, $P < 0.01$). Similar results were obtained in Western blot analysis. RAD52 expression was significantly correlated with clinical stage, but not with gender, age, lymph node metastasis or tumor size ($P > 0.05$ for all). The positive rate of RAD52 expression in stage I-II GC was significantly lower than that in stage III-IV GC (50% vs 85%, $P < 0.05$).

CONCLUSION: RAD52 may play a critical role in tumor genesis of GC. RAD52 may be a potential marker for clinical diagnosis and treatment of GC.

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

Key Words: Gastric cancer; RAD52; DNA repair; Immunohistochemistry; Western blot

Liu K, Yang XL, Dou DW, Lv WX, Li P, Wu H, Lv XP, He M. Clinical significance of expression of RAD52 in gastric cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(2): 239-243
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/239.asp>
DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i2.239>

■背景资料

RAD52蛋白是DNA双链断裂(DNA double-strand breaks, DSBs)修复的一个重要因子, 在维持基因组稳定性、抑制肿瘤发生等方面具有重要作用。RAD52蛋白在人类的许多肿瘤中异常表达, 而在胃癌中的研究, 国内外尚未见文献报道。

■同行评议者

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

■研发前沿

本文通过研究RAD52在胃癌及其对应癌旁组织中的表达水平,寻找RAD52与胃癌发生、发展的关系,为早期胃癌的诊疗提供新思路。

摘要

目的: 探讨DNA修复蛋白RAD52在胃癌及癌旁组织中的表达,以及其表达水平与胃癌临床病理特征的关系。

方法: 应用免疫组织化学法和蛋白免疫印迹法分别检测RAD52蛋白在胃癌组织及其癌旁组织的表达情况,并分析RAD52蛋白的表达与胃癌患者临床资料之间的相关性。

结果: 免疫组织化学结果显示RAD52主要表达于细胞核,胃癌组织中RAD52的表达阳性率明显高于癌旁组织,分别为76.67%(46/60)和6.67%(4/60),差异有显著性($P < 0.01$),蛋白免疫印迹的结果与免疫组织化学的结果一致。此外, RAD52表达与患者的年龄、性别、淋巴结转移及肿瘤大小无关($P > 0.05$);但其表达与临床分期相关,Ⅲ、Ⅳ期患者的阳性率高于Ⅰ、Ⅱ期患者($P < 0.05$)。

结论: RAD52在胃癌的发生、发展中可能起重要作用,他可能成为临床诊断和治疗胃癌的一个潜在靶点。

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 胃癌; RAD52; DNA修复; 免疫组织化学; 免疫印迹

核心提示: RAD52蛋白在维持基因组稳定性、抑制肿瘤发生等方面具有重要作用。本研究从组织水平观察了RAD52在胃癌及其对应癌旁组织中的表达情况,分析其与临床病理特征的关系,初步探讨其临床意义,为胃癌的临床诊断提供新思路。

刘坤, 杨小丽, 冀东伟, 吕文鑫, 李萍, 吴华, 吕小平, 何敏. DNA修复蛋白RAD52在胃癌中的表达及意义. 世界华人消化杂志 2014; 22(2): 239-243 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/239.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i2.239>

0 引言

DNA双链断裂(DNA double-strand breaks, DSBs)是真核生物最严重的DNA损伤之一^[1]。如果DSBs不能及时准确地修复,将导致细胞凋亡、死亡及肿瘤的发生^[2]。RAD52蛋白是DSBs修复的一个重要因子,其在维持基因组稳定性、抑制肿瘤发生等方面具有重要作用^[3]。已有研究表明RAD52在多种肿瘤中异常表达,但胃癌中未见相关报道。本研究从组织水平观察了RAD52在胃癌的表达情况,并初步探讨其临床意义。

1 材料和方法

1.1 材料 收集2008-01/2011-03于广西医科大学胃肠腺体外科进行手术切除的胃癌组织标本60例,所取得标本均通过了广西医科大学第一附属医院伦理委员会的批准,全部患者均知情同意。其中男34例,女26例;年龄45-76岁,平均年龄为55.85岁 \pm 7.24岁。所有患者术前未接受化疗、放疗、免疫治疗以及其他针对肿瘤的治疗。按照国际抗癌联盟2002年TNM分期标准进行肿瘤分期。

1.2 方法

1.2.1 HE染色: 同一个体标本分别于癌及距癌组织边缘5 cm取材,经40 g/L甲醛固定,石蜡包埋,5 μ m连续切片,常规HE染色。

1.2.2 免疫组织化学染色: 采用SP法检测RAD52的表达。鼠RAD52单克隆抗体购自美国Genetex公司(工作浓度1:500),SP即用型试剂盒购自北京中杉生物公司,检测方法按试剂盒说明书进行。每批染色均设已知阳性切片作阳性对照,用磷酸盐缓冲液(phosphatic buffered saline, PBS)代替一抗作阴性对照。

1.2.3 蛋白免疫印迹分析: 分别提取胃癌组织及其对应癌旁组织的总蛋白,定量,聚丙烯酰胺凝胶电泳。蛋白分离后,电转到PVDF膜。5%脱脂奶粉的TBS室温封闭1 h,一抗(1:1000)4 $^{\circ}$ C摇床孵育过夜;TBS洗膜后二抗(1:5000)室温1 h;再次洗膜,化学发光,显影,定影。

1.2.4 结果判定: 每张切片由2名病理医师双盲随机观察。100倍镜头下随意选取10个视野,400倍镜头下在每一视野中连续计数100个癌细胞,记录其中阳性细胞数,计算阳性细胞百分数,取平均数。根据样本阳性细胞百分比和染色强度综合评分,10个随机高倍镜视野下,无阳性细胞计0分, <25%计1分, 25%-50%计2分, 51%-75%计3分, >75%计4分。染色强度计分: 未着色0分, 淡黄色1分, 棕黄色2分, 棕褐色3分。根据样本阳性细胞百分比和染色强度计分之之和的结果分为: 0-3分为阴性, ≥ 4 分为阳性。

统计学处理 采用SPSS19.0统计软件对实验数据进行统计分析。比较组间差异的显著性采用Wilcoxon秩和检验及配对 t 检验;免疫组织化学结果与临床病理特征比较采用四格表 χ^2 检验。统计分析检验水准为 $\alpha = 0.05$, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

■相关报道

有研究报道RAD52在乳腺癌、卵巢癌、白血病及肺癌中异常表达。

表 1 免疫组织化学法检测RAD52在胃癌及其癌旁组织的表达($n=60$, $n(\%)$)

组织类型	阳性	阴性
胃癌组织	46(76.67)	14 (23.33)
胃癌旁组织	4(6.67) ^a	56 (93.33)

^a $P<0.05$ vs 胃癌组织。表 2 免疫组织化学结果分析胃癌RAD52蛋白表达与临床病理特征的关系 $n(\%)$

临床病理特征	RAD52表达		
	n	阳性	P 值
性别			>0.05
男	34	24(70.9)	
女	26	22(84.6)	
年龄(岁)			>0.05
≤60	35	28(80.0)	
>60	25	19 (76.0)	
肿瘤大小(cm)			>0.05
≤5	40	30(75.0)	
>5	20	17(85.0)	
淋巴结转移			>0.05
无	36	20 (55.6)	
有	24	14 (58.3)	
TNM			$<0.05^a$
I、II期	20	10(50.0)	
III、IV期	40	34(85.0)	

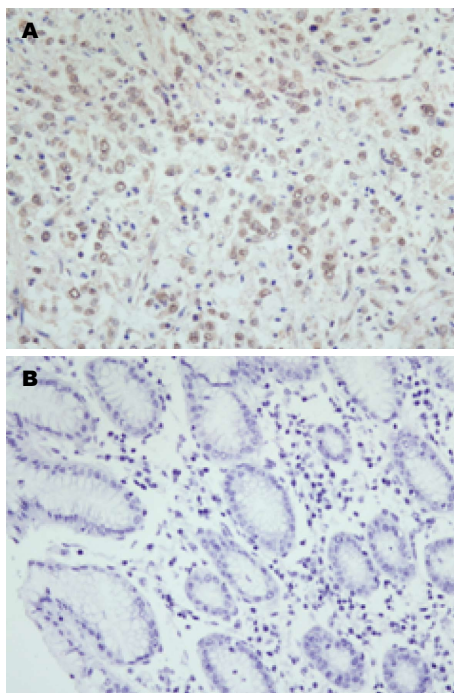
^a $P<0.05$ vs 胃癌 III、IV 患者阳性率。

2 结果

2.1 HE染色 胃癌 I 期2例, II 期18例, II-III期3例, III期37例, 均符合原病理诊断。

2.2 胃癌及癌旁组织中RAD52蛋白的表达 RAD52蛋白主要在胞核中表达, 在60例胃癌中的阳性率为76.67%(46/60), 在其对应的癌旁组织中的阳性率为6.67%(4/60), 表达具有显著差异($P<0.01$)(表1, 图1)。蛋白免疫印迹(图2)的灰度值分析显示, RAD52与 β -actin的比值在胃癌及其癌旁细胞分别为 0.37 ± 0.11 、 0.28 ± 0.06 ($P<0.01$)(图3)。

2.3 RAD52蛋白的表达与胃癌临床病理特征的关系 RAD52表达与患者的年龄、性别、淋巴结转移及肿瘤大小无关($P>0.05$); I、II 期胃癌组织中RAD52蛋白的阳性表达率和表达水平明显低于III、IV期, 差异有统计学意义($P<0.05$)(表2)。

图 1 免疫组织化学法分析RAD52在胃癌及其对应癌旁组织的表达(SP法 $\times 400$)。A: 胃癌组织; B: 胃癌对应的癌旁组织。

3 讨论

胃癌是世界范围内最常见的恶性肿瘤之一, 严重危害人们生命健康。其发生发展是一个多因素、多阶段和多基因变异累及的复杂过程, 发病机制尚不清楚。深入研究胃癌的发生机制, 探索新的药物治疗靶点对胃癌治疗具有重要意义。

DSBs损伤修复失败被认为是发生肿瘤的一个重要原因, 哺乳动物中主要通过同源重组(homologous recombination, HR)和非同源末端连接(non-homologous end joining, NHEJ)修复DSBs^[4,5]。RAD52是同源重组修复途径中的一个关键蛋白, 最初是从对放射线极度敏感的突变酵母菌株分离鉴定的, 包含471个氨基酸^[6]。他在真核细胞中基因序列差别不大; 但在原核细胞中基因序列差别较大^[7]。RAD52在体内通过形成多聚体的环, 既可以连接DNA链末端又可以促进互补链的退火^[8]。酵母的RAD52蛋白形成寡聚体, 结合到ssDNA, 通过RAD51介导的链入侵反应DSBs发挥作用^[9,10]。在这些过程中, 多种蛋白涉及了这一调节过程, 如RAD51、RAD54、RAD55、53BP1和KU70等, 协助其功能的完成^[11,12]。人的RAD52同源物也已经被鉴定, 与酵母的RAD52有30%相同, 58%的同源性; 功能基本与酵母中的相同^[13]。RAD52在多细胞的真核生物中高度保守。目前发现RAD52表达异常与肿瘤相关, 在乳腺癌、卵巢癌、白血病、肺癌等肿瘤中检测

■创新盘点

本研究采用免疫组织化学法及蛋白免疫印迹法检测RAD52在胃癌及其对应癌旁组织中的表达, 分析其与临床病理特征的关系, 以为胃癌的诊断提供参考依据。

■应用要点

通过理解RAD52与胃癌的关系, 未来临床可采用检测RAD52的水平来筛查是否有胃癌的发生。了解其动态水平的变化, 可采取相应的辅助检查手段, 协助疾病的诊断。

■同行评价

本文研究DNA修复蛋白RAD52在胃癌及癌旁组织中的表达,并分析其表达水平与胃癌临床病理特征之间的关系,对胃癌临床诊断和治疗具有一定价值。

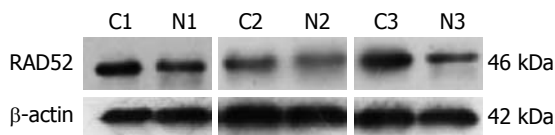


图2 Western blot印迹分析RAD52在胃癌及其对应的癌旁组织中的表达。C: 胃癌组织; N: 胃癌对应的癌旁组织。

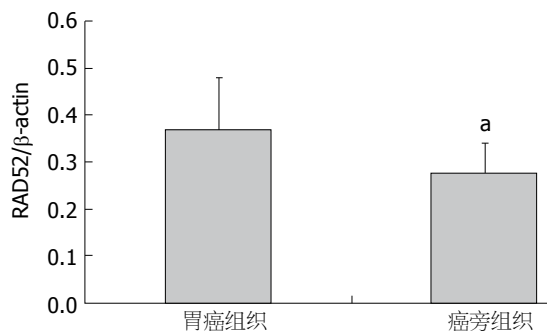


图3 胃癌及其对应的癌旁组织RAD52/β-actin的灰度值比较。* $P < 0.05$ vs 胃癌组织。

到RAD52表达异常^[14-16]。RAD52已成为某些肿瘤潜在的治疗靶点^[3,14]。

本实验结果显示, RAD52在胃癌组织中异常表达, 其阳性表达率高于对应的癌旁组织; 提示胃癌组织中DSBs增加, 与RAD52相关的DNA修复机制活跃。增加的RAD52帮助癌细胞修复更多的DNA损伤, 使本应在正常生理状态下出现的凋亡或者坏死的癌细胞得以保存; 同时, NA修复能力增强后, 使因DNA损伤造成的癌细胞凋亡减少; 同时由于保真性较差的DNA修复方式活跃, 而促使DNA突变产生及保留下来的概率增加。强大的DNA修复能力无疑是癌细胞难以消灭的原因之一。进一步的实验发现, RAD52的阳性率与胃癌的分期成正相关, 即随着癌的进展, RAD52在细胞中的阳性表达率增加。此结果表明, RAD52的高表达与胃癌的发生、发展密切相关, 通过检测胃癌组织中RAD52的表达情况, 可能对肿瘤发生作出预警, 也可能对肿瘤的进展进行判断和预测。

总之, 本研究显示RAD52在胃癌中高表达, 并与胃癌的进展密切相关, 提示RAD52与胃癌发生有关, 可能是胃癌的一个早期诊断的参考指标。但肿瘤的发生、发展过程受多种因素的影响, 是多种蛋白相互协调、相互作用的结果。对于RAD52的具体作用机制, 仍有待于深入研究。

4 参考文献

1 Davis AJ, Chen DJ. DNA double strand break re-

pair via non-homologous end-joining. *Transl Cancer Res* 2013; 2: 130-143 [PMID: 24000320 DOI: 10.3978/j.issn.2218-676X.2013.04.02]

- 2 Goodarzi AA, Jeggo PA. The repair and signaling responses to DNA double-strand breaks. *Adv Genet* 2013; 82: 1-45 [PMID: 23721719 DOI: 10.1016/B978-0-12-407676-1.00001-9]
- 3 Allen C, Ashley AK, Hromas R, Nickoloff JA. More forks on the road to replication stress recovery. *J Mol Cell Biol* 2011; 3: 4-12 [PMID: 21278446 DOI: 10.1093/jmcb/mjq049]
- 4 Metzger MJ, Stoddard BL, Monnat RJ. PARP-mediated repair, homologous recombination, and back-up non-homologous end joining-like repair of single-strand nicks. *DNA Repair (Amst)* 2013; 12: 529-534 [PMID: 23684799 DOI: 10.1016/j.dnarep.2013.04.004]
- 5 Yang X, Zou P, Yao J, Yun D, Bao H, Du R, Long J, Chen X. Proteomic dissection of cell type-specific H2AX-interacting protein complex associated with hepatocellular carcinoma. *J Proteome Res* 2010; 9: 1402-1415 [PMID: 20000738 DOI: 10.1021/pr900932y]
- 6 Mortensen UH, Erdeniz N, Feng Q, Rothstein R. A molecular genetic dissection of the evolutionarily conserved N terminus of yeast Rad52. *Genetics* 2002; 161: 549-562 [PMID: 12072453]
- 7 Spies M. There and back again: new single-molecule insights in the motion of DNA repair proteins. *Curr Opin Struct Biol* 2013; 23: 154-160 [PMID: 23260129 DOI: 10.1016/j.sbi.2012.11.008]
- 8 Eckert-Boulet N, Lisby M. Regulation of rDNA stability by sumoylation. *DNA Repair (Amst)* 2009; 8: 507-516 [PMID: 19261548 DOI: 10.1016/j.dnarep.2009.01.015]
- 9 Lok BH, Powell SN. Molecular pathways: understanding the role of Rad52 in homologous recombination for therapeutic advancement. *Clin Cancer Res* 2012; 18: 6400-6406 [PMID: 23071261 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-11-3150]
- 10 Lok BH, Carley AC, Tchang B, Powell SN. RAD52 inactivation is synthetically lethal with deficiencies in BRCA1 and PALB2 in addition to BRCA2 through RAD51-mediated homologous recombination. *Oncogene* 2013; 32: 3552-3558 [PMID: 22964643 DOI: 10.1038/onc.2012.391]
- 11 Krogh BO, Symington LS. Recombination proteins in yeast. *Annu Rev Genet* 2004; 38: 233-271 [PMID: 15568977 DOI: 10.1146/annurev.genet.38.072902.091500]
- 12 Henrique Barreta M, Garziera Gasperin B, Braga Rissi V, de Cesaro MP, Ferreira R, de Oliveira JF, Gonçalves PB, Bordignon V. Homologous recombination and non-homologous end-joining repair pathways in bovine embryos with different developmental competence. *Exp Cell Res* 2012; 318: 2049-2058 [PMID: 22691445 DOI: 10.1016/j.yexcr.2012.06.003]
- 13 Mortensen UH, Lisby M, Rothstein R. Rad52. *Curr Biol* 2009; 19: R676-R677 [PMID: 19706272 DOI: 10.1016/j.cub.2009.06.001]
- 14 Powell SN, Kachnic LA. Therapeutic exploitation of tumor cell defects in homologous recombination. *Anticancer Agents Med Chem* 2008; 8: 448-460 [PMID: 18473729 DOI: 10.2174/187152008784220267]
- 15 Cramer-Morales K, Nieborowska-Skorska M, Scheibner K, Padgett M, Irvine DA, Sliwinski T, Haas K, Lee J, Geng H, Roy D, Slupianek A, Rassoul

FV, Wasik MA, Childers W, Copland M, Müschen M, Civin CI, Skorski T. Personalized synthetic lethality induced by targeting RAD52 in leukemias identified by gene mutation and expression profile. *Blood* 2013; 122: 1293-1304 [PMID: 23836560 DOI:

10.1182/blood-2013-05-501072]
16 Ghosh S, Krishna M. Role of Rad52 in fractionated irradiation induced signaling in A549 lung adenocarcinoma cells. *Mutat Res* 2012; 729: 61-72 [PMID: 22001234 DOI: 10.1016/j.mrfmmmm.2011.09.007]

编辑 郭鹏 电编 闫晋利



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》外文字符标准

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

假性动脉瘤破裂导致胃癌术后上消化道大出血

汪雷, 万圣云, 周连帮, 吴春利, 钱波, 侯辉

■背景资料

胃癌根治术后腹腔干分支假性动脉瘤破裂入消化系统形成假性动脉瘤消化系瘘引起上消化道大出血是一种发病凶险, 诊治困难, 预后较差的严重并发症。由于术后失访等各种原因, 文献罕见报道。而实际临床工作中可能并不少见。往往因为认识不足而导致治疗效果较差。

汪雷, 万圣云, 周连帮, 吴春利, 钱波, 侯辉, 安徽医科大学第二附属医院普外科 安徽省合肥市 230601

汪雷, 主治医师, 主要从事肝胆外科、微创外科的研究。

作者贡献分布: 本研究由汪雷与万圣云设计; 研究过程由汪雷、万圣云、周连帮、吴春利、钱波及侯辉完成; 本论文写作由汪雷完成。

通讯作者: 汪雷, 主治医师, 230601, 安徽省合肥市芙蓉路678号, 安徽医科大学第二附属医院普外科。wl9252@126.com

收稿日期: 2013-10-17 修回日期: 2013-11-13

接受日期: 2013-12-15 在线出版日期: 2014-01-18

Diagnosis and treatment of upper gastrointestinal bleeding caused by pseudoaneurysm rupture following radical gastrectomy

Lei Wang, Sheng-Yun Wan, Lian-Bang Zhou, Chun-Li Wu, Bo Qian, Hui Hou

Lei Wang, Sheng-Yun Wan, Lian-Bang Zhou, Chun-Li Wu, Bo Qian, Hui Hou, Department of General Surgery, Second Affiliated Hospital, Anhui Medical University, Hefei 230601, Anhui Province, China

Correspondence to: Lei Wang, Attending Physician, Department of General Surgery, Second Affiliated Hospital, Anhui Medical University, 678 Furong Road, Hefei 230601, Anhui Province, China. wl9252@126.com

Received: 2013-10-17 Revised: 2013-11-13

Accepted: 2013-12-15 Published online: 2014-01-18

Abstract

AIM: To explore the clinical features of upper gastrointestinal bleeding caused by rupture of pseudoaneurysms involving celiac axis branches following radical gastrectomy and to discuss its diagnosis, treatment and prognosis.

METHODS: Two cases of upper gastrointestinal bleeding caused by rupture of pseudoaneurysms involving celiac axis branches following radical gastrectomy were treated at our hospital. The clinical features and treatment of this postoperative complication were investigated. A literature review of six such cases was performed to summarize the characteristics of the disease.

RESULTS: All 6 patients were male, and the mean time from surgery to bleeding was 30 d. Main symptoms include upper gastrointestinal

bleeding and abdominal pain. Selective angiography could provide comprehensive diagnostic information. Interventional treatment and/or surgery were performed in all 6 cases, and the mortality rate was 66.7%.

CONCLUSION: The formation of an aortoenteric fistula between a pseudoaneurysm and the gastrointestinal tract may be the etiology of gastrointestinal bleeding. Total prognosis is poor. Selective angiography is the main diagnostic method. Prompt aggressive interventional treatment and surgical intervention are mandatory for survival. Postoperative treatments including reinforced anti-inflammatory and nutritional support are important for improving the cure rate.

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

Key Words: Postoperative aneurysmal rupture; Upper gastrointestinal bleeding; Gastrectomy; Gastric cancer; Postoperative complications

Wang L, Wan SY, Zhou LB, Wu CL, Qian B, Hou H. Diagnosis and treatment of upper gastrointestinal bleeding caused by pseudoaneurysm rupture following radical gastrectomy. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(2): 244-248 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/244.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i2.244>

摘要

目的: 探讨胃癌根治术后一种罕见的术后并发症(腹腔干分支假性动脉瘤破裂入消化系统形成假性动脉瘤消化系瘘引起上消化道大出血)的临床特征、病因、诊断、治疗方法和预后。

方法: 对我院收治的2例胃癌术后腹腔干分支假性动脉瘤破裂导致上消化道大出血患者为对象, 分析其临床表现及诊疗经过, 并进行随访, 结合文献报道综合所有6例患者的临床资料进行分析, 对其诊治要点进行探讨。

结果: 综合所有6例患者临床病史资料, 6例均为男性, 术后上消化道大出血中位时间30 d本

■同行评议者

黄颖秋, 教授, 本溪钢铁(集团)总医院消化内科

病主要临床表现为上消化道大出血、腹痛等。所有病例均通过选择性血管造影明确诊断。6例患者均经历了栓塞治疗和/或手术治疗, 死亡率为66.7%。

结论: 上消化道出血病因是假性动脉瘤消化系瘘, 总体预后较差, 此并发症重在预防, 胃癌规范化手术的要求及对老年、动脉硬化患者术中注意损伤控制原则是重要的预防措施。选择性血管造影为主要诊断方法, 内镜不适合作为其诊疗手段。迅速积极的手术治疗及介入栓塞治疗是提高存活率的关键。

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 假性动脉瘤破裂; 上消化道出血; 胃癌根治术; 术后并发症

核心提示: 本文探讨了一种罕见文献报道, 而实际临床工作中可能并不少见的胃癌术后以上消化道大出血为主要表现的严重并发症。综合目前所有资料, 认为其实质系一种假性动脉瘤消化系瘘, 临床需加以重视。

汪雷, 万圣云, 周连帮, 吴春利, 钱波, 侯辉. 假性动脉瘤破裂导致胃癌术后上消化道大出血. 世界华人消化杂志 2014; 22(2): 244-248 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/244.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v22.i2.244>

0 引言

胃癌根治术后腹腔干分支假性动脉瘤破裂穿入消化道导致上消化道大出血是一种罕见报道但致死率极高的并发症, 确切发病率和发病机制等尚不完全清楚, 尚未有成熟的诊治经验, 需引起临床重视。我院近年来共收治两例胃癌手术术后发生上消化道出血并经数字减影血管造影(digital subtraction angiography, DSA)证实为假性动脉瘤破裂出血病例, 结合文献复习, 探讨其病因、临床表现、诊断、治疗和预后。

1 材料和方法

1.1 材料 2010-12/2013-01安徽医科大学第二附属医院普外科共收治胃癌术后共收治两例胃癌手术术后腹腔干分支假性动脉瘤破裂入消化系形成假性动脉瘤消化道瘘引起上消化道大出血病例, 1例患者死亡, 1例患者介入栓塞治疗后治愈, 第2例患者随访11 mo病情稳定, 未再出现出血, 饮食二便基本正常。总结两例患者临床资料, 并做文献复习, 以求提高对此种并发症的认识及诊疗水平。

1.2 方法 用关键词“胃癌”、“假性动脉瘤”和“上消化道出血”搜索CNKI及PubMed数据库, 胃癌术后发生腹腔干分支动脉假性动脉瘤破裂出血并以上消化道大出血为主要表现, 资料完整的有4例, 加上我院2例, 共6例。6例均为男性, 均行远端胃癌根治术。残胃空肠吻合方式: Billroth(B II)4例, Roux-en-Y1例, 1例文献中未明确说明。术后上消化道大出血中位时间30 d(平均32.3 d, 其中假性动脉瘤位置在胃十二指肠动脉2例, 肝总动脉瘤3例, 肝固有动脉瘤1例。所有病例均经过DSA确诊。最终治疗手段: 栓塞3例, 先栓塞后手术1例, 直接手术2例。死亡率: 66.7%(4/6)(表1)。

2 结果

2.1 典型病例 病例1, 35岁, 男, 主诉剑突下疼痛不适3 mo入院, 既往有慢性乙肝病史10余年。入院后胃镜病理诊断为胃窦部低分化腺癌, 术前常规检查正常。行根治性远端胃切除术+残胃空肠B II吻合术, D2站淋巴结清扫。术后病理提示: 胃窦小弯侧溃疡型黏液细胞癌, 大小5 cm×4 cm×1 cm, 侵及浆膜外。胃周淋巴结均未见癌转移。患者术后恢复顺利。术后45 d因突发呕血3 h急诊入院, 入院后予以止血、输血、扩容等治疗患者症状无缓解, 迅速出现低血容量休克, 呕血量累计约2500 mL, 遂急诊行选择性腹腔动脉造影+肝总动脉假性动脉瘤栓塞术, 术中造影见肝总动脉一假性动脉瘤形成, 并可见造影剂经瘤腔进入十二指肠及胃腔内。术中栓塞胃十二指肠动脉、肝固有动脉及肝总动脉后假性动脉瘤未显示, 未见造影剂进入十二指肠及胃腔内。术后予常规止血、抗炎补液处理, 患者病情迅速好转, 介入术后12 d出院。出院时血红蛋白及白蛋白水平接近正常, 进食半流饮食无不适。第2次出院后16 d患者因腹胀5 d、恶心不适1 d再次入院。入院后第3天开始再次出现频繁呕血症状, 患者及家属要求保守治疗, 予以冰盐水+肾上腺洗胃止血、多巴胺升压、输血补液抗休克治疗等治疗, 病情短暂好转后再次加重, 患者最终出现失血性休克, 自动出院后死亡。

病例2, 75岁, 男, 主诉反复上腹部疼痛7 mo余入院, 既往有房颤、高血压、糖尿病病史。入院后胃镜病理提示: (胃窦)中-低分化腺癌。术前检查未发现肿瘤转移, 经过围手术期治疗后行根治性远端胃切除术+残胃空肠Roux-en-Y吻合术,

■ 研究前沿

随着胃癌根治性手术的广泛开展, 胃癌术后假性动脉瘤的发生越来越受到外科医师关注, 然而由于术后失访等各种原因, 报道较少, 假性动脉瘤破裂入消化系更罕有研究关注, 需进一步加强对此种术后并发症认识及诊疗水平。

■应用要点

胃癌根治术后腹腔干分支假性动脉瘤破裂穿入消化道导致上消化道大出血病因系一种假性动脉瘤消化系瘘。术后上消化道大出血中位时间30 d。此并发症重在预防,胃癌规范化手术的要求及对老年、动脉硬化患者术中注意损伤控制原则是重要的预防措施。选择性血管造影为主要诊断方法,内镜不适合作为其诊疗手段。迅速积极的手术治疗及介入栓塞治疗是提高存活率的关键。

表 1 6例胃癌术后假性动脉瘤破裂所致上消化道出血临床资料

病例	年龄(岁)/性别	胃癌手术方式	临床表现	术后出血时间(d)	假性动脉瘤位置	确诊方式	治疗方式	预后
1 ¹	35/男	DG/B II	呕血、腹胀、休克	46	肝总动脉	DSA	栓塞	死亡
2 ¹	76/男	DG/Roux-en-Y	呕血、休克	37	胃十二指肠动脉	DSA	栓塞	治愈
3 ³	62/男	DG/B II	呕血、腹胀	25	肝总动脉	DSA	栓塞、手术、结扎	死亡
4 ³	56/男	DG/B II	呕血、腹痛	30	肝固有动脉	DSA	手术、结扎	治愈
5 ³	70/男	DG/B II	呕血、腹胀	26	胃十二指肠动脉	DSA	手术、结扎	死亡
6 ²	64/男	DG/?	腹痛、呕血、休克	30	肝总动脉	DSA	栓塞	死亡

¹本文报道2例; ²文献1资料; ³文献2资料; ? : 文献1资料未明确说明吻合术式。DG: 远端胃切除术; B II: II 吻合术。

D2站淋巴结清扫。术后病理: 胃小弯侧溃疡型中分化腺癌, 大小6.0 cm×4.5 cm×1.0 cm, 侵及浅肌层, 胃周检及淋巴结20枚, 其中9枚见癌转移, 另检及肝总动脉周围癌结节3枚。术后恢复情况可, 术后35 d为求术后化疗入院。术后37 d患者突然出现呕血, 有血凝块, 量约1500 mL, 并解褐色大便200 mL。给予急诊置胃管、冰盐水胃管注入、抑酸、扩容、止血、输血5U等抢救处理后患者生命体征暂时稳定。行选择性腹腔血管造影术, 术中分别行腹腔干动脉、肝总动脉、肠系膜上动脉造影, 造影见肝总动脉与胃十二指肠动脉交叉处, 胃十二指肠动脉开口处一假性动脉瘤形成, 并可见少量造影剂经瘤腔外溢入消化系。造影诊断: 胃十二指肠动脉假性动脉瘤伴出血。术中同时行胃十二指肠动脉及肝总动脉栓塞, 复造影假性动脉瘤未显示。患者介入治疗后出现高热, 血培养提示大肠埃希氏菌, 肝功能一过性升高, 并出现双侧胸腔积液、脾梗死等症状, 予以加强抗炎、护肝、营养支持、胸腔积液穿刺引流等对症处理后患者未再出现上消化道出血症状, 复查血常规、肝肾功能逐渐恢复正常。介入后30 d患者要求出院, 出院时胸腔积液明显吸收, 脾梗死液化区域缩小。随访11 mo患者恢复情况可, 未再次出现腹痛、消化系出血等特殊不适。

3 讨论

3.1 概况及病因 结合文献复习, 目前认为胃癌术后腹腔干分支动脉假性动脉瘤主要原因是动脉直接或间接的全层损伤所致。例如: 由于淋巴结清扫对血管骨骼化的过分追求, 导致损伤了脉管系统及血管周围神经丛; 电刀血管外膜外操作损伤外膜导致血管外膜或全层的慢性电灼损

伤穿孔; 局部脓毒症感染、如十二指肠残端漏等消化液侵蚀临近血管壁; 不合适的丝线结扎血管导致血管内膜断裂损伤等^[1-4]。

假性动脉瘤形成与以上诸因素有关, 多数患者表现为假性动脉瘤破裂引起腹腔内大出血^[3], 但表现为上消化道大出血者罕见报道。上述病例均为远端胃手术患者。本统计未发现Billroth I (B I) 术式术后发生假性动脉瘤破裂引起上消化道出血病例, 可能与B I 术式无十二指肠残端或与胃肠道相对远离动脉血管有关。

由于假性动脉瘤形成, 动脉壁的糜烂、破溃、穿破临近消化系, 穿孔后消化液腐蚀瘤壁可能为破裂出血诱因。如果假性动脉瘤与患者临近胃肠壁形成瘘管(图1), 可能仅仅出现上消化道出血而无腹腔出血(本文2例)。本文例1患者血管造影显示了瘘管。因此, 胃癌根治术后腹腔干分支假性动脉瘤破裂穿入消化道导致上消化道大出血病因系一种假性动脉瘤消化系瘘。

3.2 诊断 比较主动脉肠瘘的临床表现, 腹痛、腹部搏动性包块和消化系出血三联征(triad)是主动脉消化系瘘的典型症状。主动脉肠瘘有一种较为特征性的消化系出血(“herald”出血)^[5,6,7], 即在出现灾难性大出血前间歇性出现的多次、较少量出血。由于早期瘘口往往比较小, 瘤体内充满血栓或血块, 肠收缩及血压下降时, 出血会暂时停止。当血栓移动、溶解或被消化液所消融以及主动脉内压力增高时, 出血会再次出现。随着瘘口越来越大, 终可发生难以救治的大出血。这个时间窗可成为迅速手术以挽救生命的重要时机。可能由于持久的腹腔局部感染, 患者可主诉持续的腹痛及触痛^[5,6,8]。本文我院两例患者的消化系出血亦观察到此种“herald”特征。上述5/6例患者发生上消化道大出血前或发生时

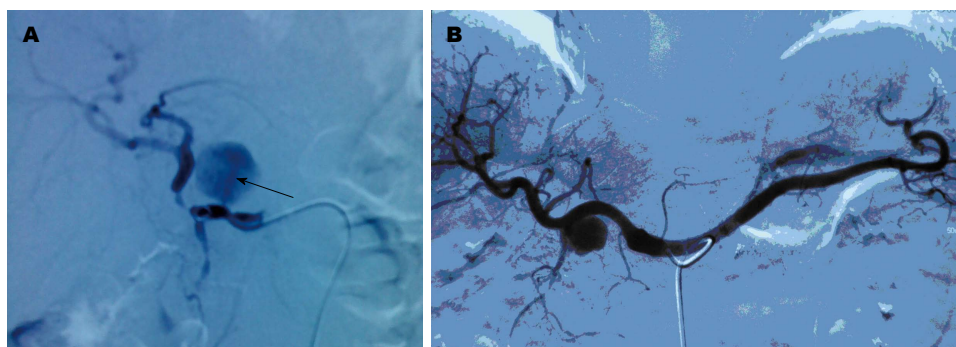


图 1 DSA显示假性动脉瘤及可疑假性动脉瘤消化道瘘管. A: 病例1患者肝总动脉假性动脉瘤形成, 箭头所指为瘘管; B: 病例2患者胃十二指肠动脉瘤形成.

同行评价

本文为少见病例报告, 对临床工作有一定参考价值.

有腹痛、腹胀症状, 例2患者仅有恶心不适症状. 腹部搏动性肿块上述病例均未见.

彩色多普勒超声及增强CT检查对于假性动脉瘤的诊断可能有益, 对提示进一步需行DSA检查有帮助^[9], 但此2种方法无法确诊及行必要的处理. 因此对于上消化道大出血的患者, 医生常忙于止血、输血或抗休克治疗同时往往首先考虑内镜或DSA检查. 内镜在胃肠道内大量积血状态下存在视野不清的局限, 即使能定位亦难以处理, 甚至会误认为是溃疡样病灶^[10], 结果必然延误血流动力学不稳定的治疗, 加重假性动脉瘤出血甚至诱发假性动脉瘤破裂. 因此, 对高度怀疑假性动脉瘤破裂入消化系引起的上消化道出血患者, 内镜检查需谨慎考虑.

DSA可以直接显示、定位假性动脉瘤并可进行进一步的栓塞治疗. 上述病例均经过DSA明确诊断. 栓塞治疗有助于使患者病情稳定, 使急诊状态转为一个择期状态^[11]. 因此, 对于胃癌术后1 mo左右的患者出现类似“herald”出血, 或出血前有持续腹痛症状, 需考虑有假性动脉瘤破裂入消化系可能性. 彩超及增强CT检查对疾病诊断有提示意义, 尽早行DSA检查为正确的选择. 并有助于制定手术方案.

3.3 治疗 胃癌术后假性动脉瘤破裂死亡率文献报道在50%以上^[3], 形成消化系瘘, 以上消化道大出血为主要表现者可能死亡率更高(本文统计为66.7%). 无论是介入治疗或手术治疗, 总体效果均较差. 现实的问题是, 患者多为晚期肿瘤患者, 老年患者居多, 上消化道大出血导致全身状态极差, 再次手术、后续的花费及预后的不肯定, 患者及家属的态度, 医生本身心理上的压力均为影响患者最终治疗及预后的重要因素.

对于上消化道大出血患者行DSA确诊后往往即时行动脉栓塞治疗. 本组栓塞近期抢救成

功率1/4, 例2随访11 mo, 远期效果仍待进一步随访. DSA同时行栓塞治疗有助于使患者病情稳定, 使急诊状态转为一个择期状态^[11]. 但如果栓塞治疗不成功, 长时间的低血压可能影响手术治疗效果. 病例3因为栓塞不成功然后施行紧急手术, 但由于低血压时间长, 抢救失败. 部分DSA栓塞远期效果可能并不理想, 本例1患者栓塞病情稳定后1 mo再次出现上消化道大出血导致患者死亡. 例6患者由于同时有胆道的感染, 介入栓塞后第2天死于肝衰竭.

基于主动脉肠瘘的研究结果, 理论上行假性动脉瘤的切除, 动脉结扎, 并于术中封闭瘘口, 清除病灶为最彻底治疗方式^[12]. 术中尽可能清除局部感染和坏死组织, 用健康组织如网膜隔开血管与肠管破口以防止继发瘘的形成. 取术中污染物常规细菌培养和药敏试验^[12-15]. 另外, 由于患者术前、术中多发生休克, 各器官功能受损, 术后可能出现各种器官功能衰竭, 以及水电解质、酸碱平衡紊乱, 术后需加强监护, 针对各种并发症的积极治疗, 保持内环境的稳定, 术后加强抗炎(足量、足疗程. 早期可经验性使用肠道菌群敏感抗生素, 及时根据细菌培养结果调整抗生素使用)、营养支持. 对于提高总体存活率是非常重要的. 病例5经过手术治疗仍于术后16 d死于肺部感染. 病例3患者术后住院105 d出院. 病例2术后经历了严重全身感染, 血培养出大肠埃希氏菌, 术后发生大量胸腔积液, 脾梗死等, 通过加强抗炎、营养支持对症处理后好转出院.

总之, 对于年轻患者, 积极的手术, 或栓塞后再次择期手术治疗是最佳选择, 对于老年患者, 介入治疗亦不失为一种有效治疗手段. 但无论何种处理方法, 术后均需严密监护, 辅以强有力的抗炎、营养支持对症治疗, 以提高总体抢救

成功率。胃癌规范化手术的要求, 注意损伤控制原则, 避免盲目过大手术以及对于血管脉络化而不是过分骨骼化的提倡可能是预防该类型并发病的重要因素^[16]。

4 参考文献

- 1 Satoh H, Morisaki T, Kishikawa H. A case of a post-operative aneurysm of the common hepatic artery which ruptured into the remnant stomach after a radical gastrectomy. *Jpn J Surg* 1989; 19: 241-245 [PMID: 2724725 DOI: 10.1007/BF02471594]
- 2 Li Z, Jie Z, Liu Y, Xie X. Management of delayed hemorrhage following radical gastrectomy for gastric carcinoma patients. *Hepatogastroenterology* 2012; 59: 2016-2019 [PMID: 22282039]
- 3 Kim DY, Joo JK, Ryu SY, Kim YJ, Kim SK, Jung YY. Pseudoaneurysm of gastroduodenal artery following radical gastrectomy for gastric carcinoma patients. *World J Gastroenterol* 2003; 9: 2878-2879 [PMID: 14669359]
- 4 Sugimoto H, Kaneko T, Ishiguchi T, Takai K, Ohta T, Yagi Y, Inoue S, Takeda S, Nakao A. Delayed rupture of a pseudoaneurysm following pancreatoduodenectomy: report of a case. *Surg Today* 2001; 31: 932-935 [PMID: 11759894 DOI: 10.1007/s005950170039]
- 5 James AN, Clark DA, Colman PD. Primary aortoduodenal fistulas with nine 'herald' bleeds. *Aust N Z J Surg* 1998; 68: 245-246 [PMID: 9563462 DOI: 10.1111/j.1445-2197.1998.tb04758.x]
- 6 Sweeney MS, Gadacz TR. Primary aortoduodenal fistula: manifestation, diagnosis, and treatment. *Surgery* 1984; 96: 492-497 [PMID: 6236571]
- 7 Napoli PJ, Meade PC, Adams CW. Primary aortoenteric fistula from a posttraumatic pseudoaneurysm. *J Trauma* 1996; 41: 149-152 [PMID: 8676410]
- 8 Lawlor DK, DeRose G, Harris KA, Forbes TL. Primary aorto/iliac-enteric fistula-report of 6 new cases. *Vasc Endovascular Surg* 2004; 38: 281-286 [PMID: 15181513 DOI: 10.1177/153857440403800315]
- 9 Hügél HE, Oser W, Bodner E. Aneurysm of the proper hepatic artery as a rare source of upper gastrointestinal bleeding. *Gastrointest Radiol* 1986; 11: 158-160 [PMID: 3514356 DOI: 10.1007/BF02035059]
- 10 Takeda K, Tanaka K, Endo I, Togo S, Shimada H. Two-stage treatment of an unusual haemobilia caused by intrahepatic pseudoaneurysm. *World J Hepatol* 2010; 2: 52-54 [PMID: 21160957 DOI: 10.4254/wjh.v2.i1.52]
- 11 王深明, 陈国锐, 林勇杰. 原发性主动脉消化道瘘九例临床分析. *中华普通外科杂志* 1999; 14: 411-414
- 12 Voorhoeve R, Moll FL, de Letter JA, Bast TJ, Wester JP, Slee PH. Primary aortoenteric fistula: report of eight new cases and review of the literature. *Ann Vasc Surg* 1996; 10: 40-48 [PMID: 8688296 DOI: 10.1007/BF02002340]
- 13 Madan K, Aggarwal AK, Tyagi P, Nayeem MA, Gupta M, Soni R, Sarin SK. Endoscopically diagnosed fistula between hepatic artery and first part of duodenum as a cause of massive upper gastrointestinal hemorrhage. *Trop Gastroenterol* 2012; 33: 150-151 [PMID: 23025066 DOI: 10.7869/tg.2012.36]
- 14 Guner A, Mentese U, Kece C, Kucuktulu U. A rare and forgotten diagnosis of gastrointestinal bleeding: primary aortoduodenal fistula. *BMJ Case Rep* 2013; 2013: pii: bcr2013008712 [PMID: 23492879 DOI: 10.1136/bcr-2013-008712]
- 15 Genovés-Gascó B, Torres-Blanco Á, Plaza-Martínez Á, Olmos-Sánchez D, Gómez-Palónés F, Ortiz-Monzón E. Primary aortoduodenal fistula in a patient with pararenal abdominal aortic aneurysm. *Ann Vasc Surg* 2012; 26: 730.e1-730.e5 [PMID: 22503432 DOI: 10.1016/j.avsg.2011.11.030]
- 16 何裕隆. 胃癌规范化淋巴清扫治疗的价值. *中华普外科手术学杂志(电子版)* 2008; 2: 24-28

编辑 田滢 电编 闫晋利



进展期胃癌应用SOX方案新辅助化疗对肿瘤TNM分期的影响

李涛, 冯道夫, 梁美霞, 袁静, 郭旭, 李婷, 陈凛

李涛, 冯道夫, 梁美霞, 李婷, 陈凛, 中国人民解放军总医院普通外科 北京市 100853

袁静, 中国人民解放军总医院病理科 北京市 100853

郭旭, 中国人民解放军总医院消化内科 北京市 100853

李涛, 主治医师, 主要从事胃癌的临床与基础研究。

作者贡献分布: 课题设计由李涛完成; 课题执行由梁美霞完成; 数据分析由冯道夫与李婷完成; 病理学分析由袁静完成; 郭旭参与内镜评估; 本课题由陈凛指导。

通讯作者: 陈凛, 教授, 主任医师, 100853, 北京市复兴路28号, 中国人民解放军总医院普通外科, chenlinbj@vip.sina.com

收稿日期: 2013-10-24 修回日期: 2013-11-23

接受日期: 2013-11-29 在线出版日期: 2014-01-18

TNM downstaging after SOX neoadjuvant chemotherapy for advanced gastric cancer

Tao Li, Dao-Fu Feng, Mei-Xia Liang, Jing Yuan, Xu Guo, Ting Li, Lin Chen

Tao Li, Dao-Fu Feng, Mei-Xia Liang, Ting Li, Lin Chen, Department of General Surgery, General Hospital of Chinese PLA, Beijing 100853, China

Jing Yuan, Department of Pathology, General Hospital of Chinese PLA, Beijing 100853, China

Xu Guo, Department of Gastroenterology, General Hospital of Chinese PLA, Beijing 100853, China

Correspondence to: Lin Chen, Department of General Surgery, General Hospital of Chinese PLA, 28 Fuxing Road, Beijing 100853, China. chenlinbj@vip.sina.com

Received: 2013-10-24 Revised: 2013-11-23

Accepted: 2013-11-29 Published online: 2014-01-18

Abstract

AIM: To evaluate the efficacy of S-1 combined with oxaliplatin (SOX regimen) as neoadjuvant chemotherapy in the treatment of advanced gastric cancer.

METHODS: We retrospectively analyzed 80 patients with advanced gastric cancer who underwent neoadjuvant chemotherapy from February 2012 to September 2013. These patients received 2-4 cycles of SOX chemotherapy and then underwent gastrectomy with D1/D2 lymphadenectomy. Clinical and histological tumor downstaging was statistically analyzed.

RESULTS: Fifty-six patients (70%) had tumor

downstaging and ten patients (12.5%) had pathological complete response (pCR) after neoadjuvant chemotherapy.

CONCLUSION: SOX regimen as neoadjuvant chemotherapy has high efficacy for advanced gastric cancer.

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

Key Words: Gastric cancer; Neoadjuvant chemotherapy; Tumor staging

Li T, Feng DF, Liang MX, Yuan J, Guo X, Li T, Chen L. TNM downstaging after SOX neoadjuvant chemotherapy for advanced gastric cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(2): 249-252 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/249.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i2.249>

摘要

目的: 探讨替吉奥胶囊联合奥沙利铂注射液(SOX方案)新辅助化疗对进展期胃癌患者肿瘤TNM分期的影响。

方法: 回顾性分析2012-02/2013-09解放军总医院普通外科收治入组的80例进展期胃癌新辅助化疗患者临床病例资料。所有患者术前化疗行2-4个周期SOX方案化疗后行外科手术,并对术前和术后肿瘤TNM分期进行比较和统计分析。

结果: 入组80例患者中, 56例患者经新辅助化疗后出现明显TNM降期, 降期比例为70%, 其中10例患者为病理学完全缓解, 比例为12.5%。分组进行临床和病理学TNM比较, 发现肿瘤降期具有统计学意义($P < 0.05$)。

结论: 进展期胃癌经SOX方案新辅助化疗后有效率高, 肿瘤降期明显, 值得临床推广。

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 胃癌; 新辅助化疗; 分期

■背景资料

胃癌新辅助化疗是较新的综合治疗模式, 其临床应用尚在探索之中, 但可以预测其前景较好。本研究选用较新的化疗方案(SOX)应用于我国进展期胃癌患者, 有效率高, 肿瘤降期明显, 值得临床推广。

■同行评议者

邹小明, 教授, 哈尔滨医科大学附属第二医院普外科

■研究前沿

本文研究的重点是针对II-III期胃癌患者应用SOX方案新辅助化疗,观察其有效性,重点是病理学疗效。待研究的问题是生存时间。

核心提示: 本文采用新的化疗方案,入组患者为可手术切除的胃癌患者,通过较为准确的肿瘤TNM分期进行疗效评价。

李涛, 冯道夫, 梁美霞, 袁静, 郭旭, 李婷, 陈凛. 进展期胃癌应用SOX方案新辅助化疗对肿瘤TNM分期的影响. 世界华人消化杂志 2014; 22(2): 249-252 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/249.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v22.i2.249>

0 引言

胃癌是全世界最严重的消化系恶性肿瘤之一。据统计,诊断出新发胃癌的比例占有所有新发癌症的9.9%,患胃癌致死数占有因癌症死亡人数的12.1%^[1]。尽管全球的胃癌发病率呈下降趋势,但其病死率仍高居世界第2位^[2]。对于进展期胃癌而言,D2根治术在国际上被认为是标准术式^[3,4]。尽管肿瘤能够完整切除,但胃癌术后复发的可能性很高^[5]。因此,术前和术后化疗成为清除胃癌根治术后微小癌灶的主要方法,从而提高患者的生存率。可是,大量III期临床试验表明:术后辅助化疗仅能在一定程度提高生存率^[6]。2006年,英国MAGIC III期临床试验进行了新辅助化疗的效果评估^[7],其结果表明:新辅助组患者5年生存率得以显著提高,并且术后复发率明显下降。同时,美国国家综合癌症网(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)指南将其列为A类证据。许多新辅助化疗方案可以诱导肿瘤缩小^[8],但联合应用哪类化疗药物对进展期胃癌的有效性最高备受外科医师重视。本研究针对进展期胃癌患者予以替吉奥胶囊联合奥沙利铂注射液(SOX方案)进行新辅助化疗,观察新辅助化疗对患者肿瘤TNM分期的影响,以评估SOX方案化疗的有效性。

1 材料和方法

1.1 材料 研究对象为按照第7版分期评估为AJCC II-III期胃腺癌患者。所有患者入组条件为:(1)胃镜活检穿刺病理学证实为胃癌;(2)超声胃镜(ultrasonography, EUS)、腹部增强CT扫描及腹腔镜探查术与脱落细胞学检查综合评估为AJCC II-III期;(3)年龄20-75岁;(4)评估可行外科切除手术;(5)既往未曾行化疗;(6)血液检测和身体状况能够耐受化疗药物;(7)签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 SOX新辅助化疗方案: 替吉奥胶囊(S-1)80 mg/m², d1-14, 口服;奥沙利铂130 mg/m², d1, 静

滴,每3 wk重复。同时常规口服保肝药物和升白药物,以减少化疗药物所致的不良反应。若出现较明显不良反应,则需减少化疗药物剂量^[9]。2个周期后,行胃镜、CT检查并依据RECIST 1.1标准判断肿瘤疗效,如评估结果为有效或稳定,应继续行此化疗方案,一般可进行4个周期;若出现肿瘤进展,则立即终止化疗并行手术治疗。化疗后至少4 wk再行外科手术。D2淋巴结清扫术是以日本胃癌研究学会指南作为标准^[10]。

1.2.2 新辅助化疗有效性评价: 按照美国癌症联合学会(American Joint Committee on Cancer, AJCC),术前依据超声胃镜、腹部增强CT及腹腔镜探查术加脱落细胞学检查进行cTNM分期,术后病理送检肿瘤组织标本和淋巴结确定pTNM分期^[11]。比较入组患者进行新辅助化疗后治疗前临床分期和病理分期,确定是否达到降期目的,并进一步阐述新辅助化疗降期效果。

2 结果

2.1 患者基线特点 从2012-02/2013-09共入组80例AJCC分期评估为II-III期进展期胃癌患者,男63例,女17例,平均年龄58.4岁;化疗前肿瘤分期为II期12例,III期68例。依据美国东部肿瘤协作组(Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG)制定的评分标准^[12],所有患者的术前评分均为0或1分(表1)。

2.2 新辅助化疗有效性的评估 所有入组患者均通过超声胃镜、CT增强扫描以及腹腔镜检查诊断为AJCC II-III进展期胃癌。经2-4周期SOX方案新辅助化疗后,56例(70%)患者出现明显降期,其中10例患者出现病理学完全缓解(pCR)。比较所有入组患者临床与病理TNM分期,均具有统计学意义($P<0.05$)(表2)。对T分期进行分析结果显示,病理分期为无瘤、T2、T4组患者病理学分期具有统计学意义($P<0.05$)(表3)。该结果进一步证实了SOX新辅助化疗方案的高效性。

统计学处理 采用SPSS16.0统计软件包进行数据分析。所有计量资料以mean±SD表示,采用配对t检验比较治疗前后差异。对于比例资料采用行×列 χ^2 检验分析。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

3 讨论

胃癌根治术的意义是将癌肿以及受累区域淋巴结进行清除,并且在肉眼下不可见癌灶残存。新辅助化疗的目标则是将肿瘤降期,从而提高进展期胃癌的R0切除,最终能够延长患者的寿命。

■相关报道

其他相关研究包括MAGIC、FFCD等研究,在研究设计方面具有一定类似性,都是探讨术前化疗在胃癌综合治疗中的应用。

表 1 患者基线特点 ($n = 80$)

	新辅助化疗患者	百分比(%)
年龄	58.4 ± 11.0	
性别 n (%)		
男	63(78.8)	
女	17(21.2)	
体质量指数>25 kg/m ²	26(32.5%)	
白细胞	4.73 ± 0.74	
血小板	156.7 ± 52.1	
血红蛋白	125.1 ± 17.7	
血清白蛋白	39.4 ± 3.4	
癌胚抗原>5 μg/L	17	21.2
CA19-9>37 U/mL	13	16.7
合并疾病	43	53.8
心血管疾病	31	38.8
肺部疾病	3	3.8
糖尿病	2	2.5
胃肠道疾病	7	8.8
肾脏疾病	4	5.0
肝脏疾病	4	5.0
手术史	22	27.5
其他疾病	12	15.0

表 2 TNM分期对比(n)

	化疗前TNM分期	术后TNM分期	P 值
0	0	10	0.001
I	0	32	0.000
II	4	13	0.020
III	76	25	0.000
IV	0	0	-

同时,与术后辅助化疗相比,新辅助化疗具有较高的顺应性。一般而言,术后的患者进食量减少、食欲下降并且体质量下降,营养状态较差会使得患者无法耐受术后辅助化疗。而行新辅助化疗的患者则对化疗药物耐受性增强,不会影响术后化疗的应用^[13]。MAGIC试验使得新辅助化疗为进展期胃癌的治疗开辟了更加有利的方法和思路。大量的胃癌新辅助化疗方案得以开展,并且达到降期的目标^[14]。因此,制定更好的化疗方案来进行治疗成为胃癌新辅助化疗的焦点。

2007年,新英格兰杂志刊登了S-1单药对进展期胃癌术后化疗的应用疗效,三年总体生存率达80.1%,术后无复发生存率达72.2%^[13]。此后,日本学者Koizumi等^[14]在美国临床肿瘤学会会议上报道了51例IV期胃癌患者应用SOX方案化疗

表 3 T分期对比(n (%))

	治疗前临床T分期	术后T分期	P 值
无瘤(T0)	0(0)	13(16.3)	0.000
T1	4(5.0)	9(11.3)	0.247
T2	7(8.8)	23(28.8)	0.002
T3	16(20.0)	15(18.8)	1.000
T4	53(66.3)	20(25.0)	0.000

后的结果,总体有效率接近60%,且不良反应小。很少有文献报道该方案应用于新辅助化疗来评估胃癌根治术后疗效的情况^[15]。如果想把SOX方案作为一种标准治疗方案,评估其新辅助化疗对肿瘤TNM分期的影响是必不可少的。

相关研究结果显示胃癌患者经过新辅助化疗后可以出现肿瘤降期。但是对于如何定量分析肿瘤降期与化疗有效性之间的关系尚缺乏研究结果证实。本研究80例胃癌新辅助化疗患者,有56例患者出现肿瘤明显降期,降期率达到70%,其中10例患者达到病理学完全缓解。降期比例最高的是29例(36.%)患者由III期降为早期胃癌(I期),显示出新辅助化疗治疗效果。具体到T分期而言,大部分T4期患者经过SOX新辅助化疗方案后得到明显降期,新辅助化疗前后T0、T2期出现显著性差异,这也能够进一步说明该方案的有效性。

总之,对于进展期胃癌患者而言,初步结果显示SOX新辅助化疗方案具有较高的有效性,肿瘤降期明显。然而,该回顾性研究的结果与证据尚未完美,为了更充分地评估SOX新辅助化疗方案对进展期胃癌的疗效,由我们发起的胃癌新辅助化疗多中心随机对照大型临床试验(RESONANCE研究, NCT01583361)的研究正在进行中。更进一步的研究结果将证实SOX新辅助化疗方案能否提高胃癌患者的5年生存率,对于提高胃癌综合治疗效果具有重要临床意义。

4 参考文献

- Parkin DM, Pisani P, Ferlay J. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 1999; 49: 33-64, 1 [PMID: 10200776]
- Pisani P, Parkin DM, Bray F, Ferlay J. Erratum: Estimates of the worldwide mortality from 25 cancers in 1990. *Int. J. Cancer*, 83, 18-29 (1999). *Int J Cancer* 1999; 83: 870-873 [PMID: 10602059]
- Sasako M. Principles of surgical treatment for curable gastric cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21: 274s-275s [PMID: 14645409]
- Songun I, Putter H, Kranenbarg EM, Sasako M, van de Velde CJ. Surgical treatment of gastric can-

■应用要点

本文临床和科研价值大,一方面体现了应用新的治疗模式提高治疗效果;另一方面对于疗效的评价采用病理学评价,更客观、准确。

■同行评价

本研究临床治疗效果较好, 值得临床推广。

- cer: 15-year follow-up results of the randomised nationwide Dutch D1D2 trial. *Lancet Oncol* 2010; 11: 439-449 [PMID: 20409751 DOI: 10.1016/S1470-2045(10)70070-X]
- 5 Cardoso R, Coburn NG, Seevaratnam R, Mahar A, Helyer L, Law C, Singh S. A systematic review of patient surveillance after curative gastrectomy for gastric cancer: a brief review. *Gastric Cancer* 2012; 15 Suppl 1: S164-S167 [PMID: 22382929]
- 6 Yoshikawa T, Rino Y, Yukawa N, Oshima T, Tsuburaya A, Masuda M. Neoadjuvant chemotherapy for gastric cancer in Japan: a standing position by comparing with adjuvant chemotherapy. *Surg Today* 2014; 44: 11-21 [PMID: 23508452]
- 7 Cunningham D, Okines AF, Ashley S. Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer. *N Engl J Med* 2010; 362: 858-859 [PMID: 20200397 DOI: 10.1056/NEJMc0911925]
- 8 Mezhir JJ, Tang LH, Coit DG. Neoadjuvant therapy of locally advanced gastric cancer. *J Surg Oncol* 2010; 101: 305-314 [PMID: 20187070 DOI: 10.1002/jso.21483]
- 9 Li T, Chen L. [Efficacy and safety of SOX regimen as neoadjuvant chemotherapy for advanced gastric cancer]. *Zhonghua Weichang Waike Zazhi* 2011; 14: 104-106 [PMID: 21365500]
- 10 Kajitani T. The general rules for the gastric cancer study in surgery and pathology. Part I. Clinical classification. *Jpn J Surg* 1981; 11: 127-139 [PMID: 7300058]
- 11 Edge S, Byrd DR, Compton CC, Fritz, AG, Greene FL, Trotti A. AJCC Cancer staging handbook: TNM classification of malignant tumors. 7th ed. New York: Springer, 2010
- 12 Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, Carbone PP. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol* 1982; 5: 649-655 [PMID: 7165009]
- 13 Sakuramoto S, Sasako M, Yamaguchi T, Kinoshita T, Fujii M, Nashimoto A, Furukawa H, Nakajima T, Ohashi Y, Imamura H, Higashino M, Yamamura Y, Kurita A, Arai K. Adjuvant chemotherapy for gastric cancer with S-1, an oral fluoropyrimidine. *N Engl J Med* 2007; 357: 1810-1820 [PMID: 17978289]
- 14 Koizumi W, Takiuchi H, Yamada Y, Boku N, Fuse N, Muro K, Komatsu Y, Tsuburaya A. Phase II study of oxaliplatin plus S-1 as first-line treatment for advanced gastric cancer (G-SOX study). *Ann Oncol* 2010; 21: 1001-1005 [PMID: 19875759 DOI: 10.1093/annonc/mdp464]
- 15 Bittner R, Butters M, Ulrich M, Uppenbrink S, Beger HG. Total gastrectomy. Updated operative mortality and long-term survival with particular reference to patients older than 70 years of age. *Ann Surg* 1996; 224: 37-42 [PMID: 8678615]

编辑 田滢 电编 闫晋利



三种不同方法预防肝硬化食管静脉曲张首次出血的疗效及安全性评价

刘信, 李敏

刘信, 李敏, 安徽医科大学附属安庆医院消化内科 安徽省安庆市 246003

刘信, 硕士, 主要从事慢性肝病和肝硬化的研究.

作者贡献分布: 此研究由李敏指导设计; 在李敏指导下由刘信完成病例收集、数据处理及论文写作.

通讯作者: 李敏, 主任医师, 246003, 安徽省安庆市迎江区人民路352号, 安徽医科大学附属安庆医院消化内科.

lmin0556@163.com

收稿日期: 2013-09-18 修回日期: 2013-10-28

接受日期: 2013-11-06 在线出版日期: 2014-01-18

Efficacy and safety of three different methods for primary prophylaxis of variceal bleeding in cirrhosis

Xin Liu, Min Li

Xin Liu, Min Li, Department of Gastroenterology, Affiliated Anqing Hospital of Anhui Medical University, Anqing 246003, Anhui Province, China

Correspondence to: Min Li, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Affiliated Anqing Hospital of Anhui Medical University, 352 Renmin Road, Yingjiang District, Anqing 246003, Anhui Province, China. lmin0556@163.com
Received: 2013-09-18 Revised: 2013-10-28
Accepted: 2013-11-06 Published online: 2014-01-18

Abstract

AIM: To compare the efficacy and safety of endoscopic variceal ligation (EVL), propranolol and EVL plus propranolol for the primary prophylaxis of first variceal bleeding in cirrhosis.

METHODS: We chose 90 patients with cirrhosis and esophageal varices at a high risk of bleeding and divided them into EVL ($n = 30$), propranolol ($n = 30$) and combination ($n = 30$) groups. Treatment effectiveness and side effects in the 3 groups were compared.

RESULTS: The three groups of patients had comparable baseline characteristics and follow-up time (EVL: $19.9 \text{ mo} \pm 7.2 \text{ mo}$; propranolol: $19.3 \text{ mo} \pm 6.7 \text{ mo}$; combination: $21.4 \text{ mo} \pm 5.3 \text{ mo}$). There were no significant differences in average ligation times between the EVL group and combination group ($2.2 \pm 1.2 \text{ vs } 2.0 \pm 0.9$, $P > 0.05$),

mean daily propranolol dose between the propranolol group and combination group ($75.6 \text{ mg} \pm 23.4 \text{ mg vs } 68.8 \text{ mg} \pm 30.5 \text{ mg}$, $P > 0.05$), rate of first variceal bleeding and bleeding-related mortality (10.0% , $16.7\% \text{ vs } 6.6\%$, both $P > 0.05$) or incidence of portal hypertensive gastropathy between the three groups (16.7% , $6.6\% \text{ vs } 10.0\%$, both $P > 0.05$). The incidence of complications and adverse reactions was significantly different between the three groups (50.0% , $26.7\% \text{ vs } 56.7\%$, both $P < 0.05$), but no serious complications or adverse reactions occurred. The difference in variceal recurrence rate was significant between the EVL group and combination group ($26.7\% \text{ vs } 6.6\%$, $P = 0.04$).

CONCLUSION: EVL, propranolol and EVL plus propranolol are effective and safe in primary prophylaxis of bleeding due to high-risk varices. The adverse effects caused by propranolol are minimal. The recurrence of varices is lower if propranolol is added to EVL, but without much more adverse reactions.

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

Key Words: Cirrhosis; Propranolol; Primary prophylaxis; Esophageal varices; Endoscopic variceal ligation; Esophageal variceal bleeding

Liu X, Li M. Efficacy and safety of three different methods for primary prophylaxis of variceal bleeding in cirrhosis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(2): 253-258 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/253.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i2.253>

摘要

目的: 比较内镜下食管曲张静脉套扎术(endoscopic variceal ligation, EVL)、非选择性 β 受体阻滞剂普萘洛尔及两者联合应用预防肝硬化食管静脉曲张首次出血的疗效及其安全性.

方法: 选取食管静脉曲张有出血高危因素的

■背景资料

食管静脉曲张出血(esophageal variceal bleeding, EVB)是肝硬化门脉高压常见和严重的并发症,病情凶险,病死率高.因此,早期进行干预,有效预防出血不但可以改善其生活质量,还可以提高肝硬化患者的生存率.普萘洛尔和内镜下食管曲张静脉套扎术(endoscopic variceal ligation, EVL)都推荐作为预防首次EVB的有效方法,但各自有优缺点,另外两者联合行一级预防尚存争议.

■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

如何有效的预防首次出血,同时不带来更多并发症,而又能被更多患者所接受,是目前研究的热点。

肝硬化患者90例,随机分成EVL组($n = 30$)、药物组($n = 30$)和联合组($n = 30$),分别接受EVL、普萘洛尔及EVL+普萘洛尔治疗,观察各组患者的疗效及不良反应发生情况。

结果: 3组患者治疗前各指标具有可比性;平均随访时间3组无明显差异分别为19.9 mo \pm 7.2 mo、19.3 mo \pm 6.7 mo、21.4 mo \pm 5.3 mo ($P = 0.832$); EVL平均套扎2.2次 \pm 1.2次,联合组平均套扎2.0次 \pm 0.9次 ($P > 0.05$); 药物组普萘洛尔平均剂量75.6 mg \pm 23.4 mg,联合组平均剂量68.8 mg \pm 30.5 mg ($P > 0.05$); 3组首次静脉曲张出血率及出血相关死亡率无明显差异(10.0%, 16.7% vs 6.6%, $P = 0.455$); 门脉高压性胃病发生率3组无显著差异(16.7%, 6.6% vs 10.0%, $P > 0.05$); 并发症及不良反应发生率差异有统计学意义(50.0%, 26.7% vs 56.7%, $P < 0.05$), 均未见明显严重并发症及不良反应; 静脉曲张复发率(EVL组26.7% vs 联合组6.6%, $P = 0.04$), 两者差异有显著性。

结论: EVL、普萘洛尔及两者联合预防食管中-重度静脉曲张首次出血均有效、安全,但普萘洛尔引起的不良反应最少; EVL联合普萘洛尔在静脉曲张复发率低于单纯EVL,且不良反应不增多,但需要更大的样本量和长期的跟踪随访来进一步证实。

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 肝硬化; 普萘洛尔; 一级预防; 食管静脉曲张; 食管曲张静脉套扎术; 食管曲张静脉出血

核心提示: 本文对普萘洛尔、内镜下食管曲张静脉套扎术(endoscopic variceal ligation, EVL)及两者联合在肝硬化食管静脉曲张一级预防中的疗效及安全性进行了前瞻性研究。疗效上3组无明显差异,但较单纯EVL联合治疗食管静脉曲张(esophageal varices, EV)复发率更低; 不良反应上,3组比较普萘洛尔组发生最少,联合组和EVL组相当。该结果表明:就减少EV复发而言,联合治疗更为理想,而且不增加不良反应。

刘信, 李敏. 三种不同方法预防肝硬化食管静脉曲张首次出血的疗效及安全性评价. 世界华人消化杂志 2014; 22(2): 253-258
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/253.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v22.i2.253>

0 引言

食管静脉曲张出血(esophageal variceal bleeding, EVB)是肝硬化门脉高压常见和严重的并发症,病情凶险,病死率高。肝硬化患者每年约有5%

形成食管静脉曲张,2年内发生破裂出血危险性为20%-30%,首次出血1 wk内的死亡率高达25%-50%^[1-3]。尽管目前治疗水平的提高和新型血管活性药物的应用,静脉曲张破裂出血的死亡率仍高达25%-45%^[4]。因此,降低食管静脉曲张出血风险的安全、有效、经济的预防性治疗是广大临床工作者共同追求的目标。

非选择性 β 受体阻滞剂和内镜下食管曲张静脉套扎术(endoscopic variceal ligation, EVL)都推荐作为预防食管曲张静脉首次出血的有效方法^[5]。非选择性 β 受体阻滞剂作为无创的治疗手段可以有效降低门静脉压力、曲张静脉内血液流速,其中普萘洛尔近年来研究较多,研究证实^[6],普萘洛尔能减少出血的风险及死亡率,但需长期服药治疗,另外30%-40%的患者治疗后门静脉压力下降不明显,25%-30%的患者出现药物不良反应^[7,8]; 而EVL通过物理方法使曲张静脉管腔闭塞、消失达到预防出血的目的,有报道^[9],EVL可有效降低食管静脉曲张首次出血率,但其需多次反复进行,造成门静脉压力上升,复发曲张静脉的概率增加^[10]。普萘洛尔与EVL在肝硬化EV一级预防中具有各自优缺点,两者联合能否增加疗效,减少不良反应。就此,我们在临床中对三种方法的疗效和不良反应进行对比,评价三者的疗效及安全性。

1 材料和方法

1.1 材料 共纳入患者90例,其中男51例,女39例,均为本院2009-05/2011-05收治的食管静脉曲张的肝硬化患者。入选和排除标准如下,入选标准: (1)患者确诊为肝硬化导致的门静脉高压(病理学检查或典型临床症状、生化检查、影像学检查); (2)根据中华消化内镜分会2003年修订的食管胃底曲张静脉内镜下诊断和治疗规范试行方案,内镜下食管静脉曲张程度分级达到中度或重度; (3)既往无食管曲张静脉出血史和其他上消化道损伤; (4)未曾接受过 β 受体阻滞剂及内镜下治疗; (5)被告知药物治疗或内镜下治疗相关风险及并发症后,同意预防性治疗并签署相关知情同意书。排除标准: (1)年龄 >75 岁或者 <18 岁; (2)患有肝癌或其他恶性肿瘤或严重心肺肾疾病; (3)窦性心动过缓、完全性房室传导阻滞; (4)既往接受过外科治疗或者内镜治疗; (5) β 受体阻滞剂应用禁忌,如:哮喘、糖尿病、心衰、周围血管疾病、前列腺增生、低血压(收缩压 <100 mmHg); (6)被告知药物治疗或内镜下治疗

表 1 食管静脉曲张内镜分级标准

分级(度)	EV形态(F)	EV红色征(RC)
轻度(GI)	EV呈直线形或略有迂曲(F1)	无
中度(GII)	EV呈F1	有
	EV呈蛇形迂曲隆起(F2)	无
重度(GIII)	EV呈F2	有
	EV呈串珠状、结节状或瘤状	有或无

EV: 食管静脉曲张.

相关风险及并发症后, 不同意预防性治疗或拒绝签署相关知情同意书. 本院伦理委员会批准该项研究提议, 参与研究的所有患者均自愿签署知情同意书.

1.2 方法

1.2.1 治疗: (1)EVL组: 接受EVL治疗, 根据静脉曲张曲张情况, 每次套扎7个或10个点, 间隔2 wk, 直到曲张静脉消失或变为轻度静脉曲张. 曲张静脉消失后, 前3 mo每间隔1 mo复查胃镜, 之后每间隔6 mo复查胃镜, 如复发, 再行EVL, 至其消失或变为轻度静脉曲张; (2)药物组: 患者使用普萘洛尔的起始剂量为10 mg tid, 根据心率监测结果, 每周逐渐增加用量, 直到最大耐受量, 最高用量不超过160 mg/d. 如果心率较基础心率下降25%或<55次/min或收缩压低于90 mmHg, 则调整用量; (3)联合组: 患者先接受EVL治疗, 第1次EVL后自进食之日起即接受普萘洛尔治疗(方法同药物组)并维持最大耐受剂量, 间隔2 wk接受EVL治疗直到曲张静脉消失或仅为轻度静脉曲张, 曲张静脉消失后, 随访复查同EVL组.

1.2.2 随访: 随访2年, 并将出现消化系出血、死亡、严重的不良反应需停止治疗作为临床研究终点; 随访内容包括有无上消化道出血、有无并发症及不良反应、门脉高压性胃病发生、静脉曲张复发以及生存情况; 随访期间怀疑患者有消化道出血, 需立即收住入院并行急诊胃镜检查明确出血原因.

1.2.3 定义和分级标准: (1)食管静脉曲张分级标准: 依据中华消化内镜学会食管胃底静脉曲张内镜下诊断和治疗规范试行方案^[11], 按照食管静脉曲张形态和出血危险程度分为轻、中、重3级(表1); (2)食管静脉曲张破裂出血诊断标准: 依据国内共识意见^[12], 临床症状(呕血, 黑便)结合胃镜检查证实有食管静脉曲张. 胃镜下诊断标准为: 当发现下列表现之一, 静脉曲张破裂出血诊断成立: 曲张静脉活动性出血; 曲张静脉表面

有“白色血栓头”; 曲张血管表面覆盖血凝块; 发现曲张静脉而无其他潜在出血来源; (3)静脉曲张复发定义: 作者将内镜下表现为中度、重度静脉曲张经EVL或硬化剂(或组织胶)注射治疗后静脉曲张消失或基本消失定义为治疗有效, 经有效治疗后, 复查胃镜又见中度、重度静脉曲张形成定义为静脉曲张复发.

统计学处理 采用SPSS13.0统计软件进行统计分析, 计量资料采用mean±SD表示, 3组比较采用单因素方差分析(ANOVA), 进一步两两比较采用SNK法; 定性资料采用百分率(%)表示, 采用 χ^2 检验, 选择 $\alpha = 0.05$ 作为检验水准, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 临床一般资料比较 最终入选病例共90例, 其中男51例, 女39例. 平均年龄54.1岁±9.2岁. 肝硬化病因病毒性(包括乙型肝炎、丙型肝炎及混合性)71例, 其他原因(包括酒精性、血吸虫性、自身免疫性肝病及隐源性)21例, 肝功能Child-Pugh分级A级51例, B级38例, C级1例, 曲张静脉分级中度40例, 重度50例, 合并胃底静脉曲张者7例, 合并门脉高压性胃病者14例. 3组之间比较差异均无统计学意义($P > 0.05$). 随访2年, 90例患者共失访1例, 为药物组. EVL组套扎次数(2.2次±1.2次), 联合组套扎次数2.1次±0.9次, 两组比较无显著差异($P > 0.05$); 药物组普萘洛尔使用剂量75.6 mg±23.4 mg与联合组普萘洛尔口服剂量68.8 mg±30.5 mg相比, 两组比较无显著差异($P > 0.05$)(表2).

2.2 疗效比较 随访期内, 首次出血率及EV破裂出血率EVL组16.7%、10.0%, 药物组16.7%、16.7%, 联合组20.0%、6.6%, 三者无显著差异($P > 0.05$); EVL组26.7%的患者EV复发、联合组为6.6%, 两者有显著差异($P < 0.05$); 3组患者门脉高压性胃病发生率(分别为16.7%、

■ 相关报道

普萘洛尔联合EVL较单纯EVL, 增加了不良反应而对出血率无影响, 限制了联合治疗在一级预防中广泛开展, 另有报道称联合治疗减少了静脉曲张的复发率, 从而减少出血风险.

■创新盘点

本研究从疗效及不良反应2个方面比较EVL、普萘洛尔及两者联合三种不同方法在肝硬化食管静脉曲张一级预防中作用。

表 2 3组患者的临床特点 ($n = 30$)

项 目	EVL组	药物组	联合组	<i>P</i> 值
年龄(岁)	54.5 ± 9.3	54.5 ± 9.9	53.0 ± 8.4	0.317
性别				0.387
男	18	14	19	
女	12	16	11	
病因				0.883
乙型肝炎	23	21	24	
丙型肝炎	2 ¹	0	1	
血吸虫性	5	6	6 ²	
酒精性	1	2	1	
其他	0	1	1	
血红蛋白浓度(g/dL)	8.7 ± 2.8	8.6 ± 2.7	8.9 ± 2.7	0.150
血清白蛋白	29.9 ± 9.7	31.1 ± 9.9	31.7 ± 9.4	0.270
总胆红素(mg/dL)	29.5 ± 20.9	32.6 ± 22.0	32.3 ± 19.2	0.204
谷丙转氨酶(U/L)	76.9 ± 50.9	63.0 ± 43.5	68.0 ± 45.3	0.685
Child-Pugh分级				0.538
A	16	20	15	
B	13	10	15	
C	1	0	0	
食管静脉曲张程度				0.730
GII	13	15	12	
GIII	17	15	18	
门脉高压性胃病	6	4	4	0.807
胃底静脉曲张	2	3	2	0.856
随访时间(mo)	19.9 ± 7.2	19.3 ± 6.7	21.4 ± 5.3	0.832

¹其中包括丙型肝炎合并乙型肝炎1例; ²其中包括血吸虫合并乙型肝炎3例。EVL: 内镜下食管曲张静脉套扎术。

表 3 3组患者的疗效比较 $n(\%)$

分组	总出血		出血原因	EV复发	PHG发生	出血相关死亡
	EV	其他 ¹				
EVL组	6(20.0)	3(10.0)	3(10.0)	8(26.7)	5(16.7)	3(10.0)
药物组	7(23.3)	5(16.7)	2(6.6)	—	2(6.6)	5(16.7)
联合组	5(16.7)	2(6.6)	3(10.0)	2(6.6)	3(10.0)	2(6.6)
<i>P</i> 值	0.812	0.455	—	0.04	0.455	0.455

¹其他原因包括门脉高压性胃病、胃底静脉曲张破裂出血、消化性溃疡、糜烂出血性胃炎、并发食管胃肿瘤并出血。EV: 食管静脉曲张; EVL: 内镜下食管曲张静脉套扎术。

6.6%、10.0%)及出血相关死亡率(分别为10.0%、16.7%、6.6%)差异均无统计学意义($P > 0.05$)(表3)。

2.3 不良反应发生情况比较 EVL组不良反应总发生率为50.0%, 主要表现为发热、吞咽困难和胸骨后疼痛, 无套扎相关的溃疡出血等严重并发症发生。药物组不良反应总发生率为26.7%, 主要表现为头晕、心动过缓, 其中1例出现低血压, 被迫停药。联合组不良反应发生率为56.7%,

表现有发热、心动过缓、吞咽困难和胸骨后不适, 3组比较差异有统计学意义($P < 0.05$), 均无严重并发症及不良反应发生(表4)。

3 讨论

EV B是肝硬化门脉高压最常见、最严重的并发症。约一半的患者在肝硬化确诊时已经存在EV, 且Child-Pugh B级和C级患者的比例更高^[13], EV患者中每年有10%-30%的发生出血, 大约

表 4 3组不良反应(或并发症)发生情况 (n)

项目	合计(%)	内镜下治疗相关			药物相关		
		胸痛	吞咽困难	发热	头晕	心动过缓	低血压
EVL组	15(50)	13 ¹	10	5	—	—	—
药物组	8(26.7)	—	—	—	5	3	1
联合组	17(56.7)	15 ²	9	6	4	3	0

¹13例胸痛患者中包括胸痛并吞咽困难10例、胸痛并发热5例; ²15例胸痛患者中包括胸痛并吞咽困难5例, 胸痛并发热5例, 胸痛并吞咽困难、头晕4例, 胸痛并发热、头晕1例及胸痛并心动过缓1例。

■应用要点

EVL、普萘洛尔及两者联合在肝硬化食管胃底静脉曲张(esophageal varices, EV)一级预防中均有效, 且无严重并发症发生, 但普萘洛尔不良反应最少, 联合治疗EV复发率较单纯EVL低。

20%-35%的患者因首次出血死亡^[14]。如果未经治疗, 首次出血后幸存患者中约60%会发生再出血, 1年内因出血致死的几率可达70%^[15,16]。因此, 早期进行干预, 有效预防出血不但可以改善其生活质量, 还可以提高肝硬化患者的生存率, 目前其主要的治疗手段和措施有: 药物治疗、内镜治疗、介入治疗和外科手术治疗等, 共识^[12]推荐作为一级预防手段的是β受体阻滞剂和内镜下套扎治疗。相比而言, 药物治疗为无创治疗手段, 对患者的伤害最小; 但至少要有1/3以上患者接受β受体阻滞剂治疗患者的门静脉压力下降并不明显, 并且出血率仍然13%-43%^[17-19], 因此有学者认为β受体阻滞剂不能有效预防食管静脉曲张的发生并且会引起不良事件, 不建议其在临床大量使用^[20]; 而内镜具有定位准的优点, 可以对曲张静脉直接进行套扎, 从而达到预防出血的目的, 随着内镜技术和设备的不断发展, 内镜下治疗已成为食管静脉曲张的主要治疗措施。但是随着研究的不断深入, 临床发现患者进行EVL后, 发生出血的例数仍较高; 因EVL和β受体阻滞剂联合应用在二级预防中突出疗效, 国内外有学者主张二者联合也可作为预防食管静脉曲张首次出血的有效手段, 但在三种方法的使用上存在着差异^[21-23]。为此, 本研究对三种方法预防肝硬化EV首次出血的疗效及不良反应行进一步探讨。

本研究中通过观察首次出血、首次EV出血、静脉曲张复发、PHG发生及出血相关死亡率来比较3种不同方法的疗效, 结果显示, 普萘洛尔预防性治疗首次出血和EV出血发生率均为16.7%, EVL组为16.7%、10.0%, 联合组为20.0%、6.6%, 3组之间比较无统计学意义, 该结果表明就预防出血和EV出血而言, 三种方法无明显差异。有研究表明普萘洛尔还可以缓解或预防PHG的发生, 降低肝硬化相关并发症如腹膜炎、肝肾综合征的发生率^[24]。本研究随访期

内, 药物组及联合组新出现的PHG分别为2例、3例较单纯EVL组5例要少, 但3组差异无统计学意义。3组出血相关死亡率EVL组10%、药物组16.7%、联合组2%, 差异无统计学意义。上述观察指标, 3组间差异无统计学意义, 说明在疗效上三种方法治疗效果较为接近, 对肝硬化EV一级预防均有较好的作用。另外本研究发现, 联合组中EV复发率为6.6%, 而EVL组为26.7%, 两者比较差异有统计学意义, 这与Sarin等^[25]研究结果相一致, 这说明就预防EV复发而言EVL联合普萘洛尔要优于单独EVL。

同时, 本研究还对3组患者进行了不良反应的随访, 结果显示, EVL及联合组不良反应发生较多(分别为50.0%和56.7%), 两者之间比较接近, 临床主要表现为发热、吞咽困难及胸痛, 少数表现为恶心、呕吐, 而普萘洛尔组, 仅有26.7%的患者发生不良反应, 主要表现为头晕、心动过缓, 一般不需干预, 3组均无严重并发症及不良反应发生。该结果显示普萘洛尔治疗期间不良反应明显低于EVL和普萘洛尔联合EVL, 三种方法预防肝硬化食管胃底静脉曲张(esophageal varices, EV)首次出血均安全, EVL与普萘洛尔联合EVL不良反应发生较为接近, 而口服普萘洛尔不良反应最少。

总之, EVL、普萘洛尔及两者联合预防中-重度EV首次出血均有效、安全, 普萘洛尔引起的不良反应最少。联合治疗在静脉曲张复发率低于单纯EVL, 且不良反应不增多, 但需要更大的样本量和长期的跟踪随访来进一步证实。

4 参考文献

- Lee SW, Lee TY, Chang CS. Independent factors associated with recurrent bleeding in cirrhotic patients with esophageal variceal hemorrhage. *Dig Dis Sci* 2009; 54: 1128-1134 [PMID: 19051032]
- Merli M, Nicolini G, Angeloni S, Rinaldi V, De Santis A, Merkel C, Attili AF, Riggio O. Incidence and natural history of small esophageal varices in

■同行评价

文章有一定的临床指导意义和实用价值。

- 3 曹海龙, 张磊, 梅俏, 许建明. 肝硬化食管静脉曲张破裂出血风险的分析. 安徽医科大学学报 2006; 41: 682-684
- 4 何学敏. 肝硬化引发食管静脉曲张出血的治疗方案探讨. 中国医药 2012; 7: 722-723
- 5 de Franchis R. Revising consensus in portal hypertension: report of the Baveno V consensus workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension. *J Hepatol* 2010; 53: 762-768 [PMID: 20638742 DOI: 10.1016/j.jhep.2010.06.004]
- 6 石胜利, 戴小华, 袁帅, 沈洁. 预防性套扎联合普萘洛尔治疗肝硬化重度食管静脉曲张的临床研究. 中国医师进修杂志 2010; 33: 57-59
- 7 Lui HF, Stanley AJ, Forrest EH, Jalan R, Hislop WS, Mills PR, Finlayson ND, Macgilchrist AJ, Hayes PC. Primary prophylaxis of variceal hemorrhage: a randomized controlled trial comparing band ligation, propranolol, and isosorbide mononitrate. *Gastroenterology* 2002; 123: 735-744 [PMID: 12198700]
- 8 Abraczinskas DR, Ookubo R, Grace ND, Groszmann RJ, Bosch J, Garcia-Tsao G, Richardson CR, Matloff DS, Rodés J, Conn HO. Propranolol for the prevention of first esophageal variceal hemorrhage: a lifetime commitment? *Hepatology* 2001; 34: 1096-1102 [PMID: 11731997]
- 9 Imperiale T, Chalasani N. A meta-analysis of endoscopic variceal ligation for primary prophylaxis of esophageal variceal bleeding. *Hepatology* 2001; 33: 802-807 [PMID: 11283842 DOI: 10.1053/jhep.2001.23054]
- 10 黎晓武, 崔进, 陈杨志, 李金强. 食管静脉曲张套扎术加普萘洛尔预防肝硬化食管静脉曲张破裂出血的临床研究. 中国医药导刊 2010; 12: 537-539
- 11 陆星华. 食管胃静脉曲张内镜下诊断和治疗规范试行方案(2003年). 中华消化内镜杂志 2004; 21: 149-151
- 12 中华医学会消化病学分会, 中华医学会肝病学分会, 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). 内科理论与实践 2009; 4: 152-158
- 13 Kovalak M, Lake J, Mattek N, Eisen G, Lieberman D, Zaman A. Endoscopic screening for varices in cirrhotic patients: data from a national endoscopic database. *Gastrointest Endosc* 2007; 65: 82-88 [PMID: 17185084]
- 14 Sarin SK, Lamba GS, Kumar M, Misra A, Murthy NS. Comparison of endoscopic ligation and propranolol for the primary prevention of variceal bleeding. *N Engl J Med* 1999; 340: 988-993 [PMID: 10099140]
- 15 令狐恩强. 食管胃底静脉曲张致上消化道出血的内镜下诊治. 中国实用内科杂志 2005; 25: 200-201
- 16 Escorsell A, Bañares R, García-Pagán JC, Gilabert R, Moitinho E, Piqueras B, Bru C, Echenagusia A, Granados A, Bosch J. TIPS versus drug therapy in preventing variceal rebleeding in advanced cirrhosis: a randomized controlled trial. *Hepatology* 2002; 35: 385-392 [PMID: 11826413 DOI: 10.1053/jhep.2002.30418]
- 17 Bosch J, Abraldes JG, Groszmann R. Current management of portal hypertension. *J Hepatol* 2003; 38: 54-68 [DOI: 10.1016/S0168-8278(02)00430-0]
- 18 Toda N. [Pharmacological studies of calcium blockers]. *Nihon Rinsho* 1977; 35: 53-58 [PMID: 15144]
- 19 Kamath PS. Esophageal variceal bleeding: primary prophylaxis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005; 3: 90-93 [PMID: 15645410]
- 20 Garcia-Tsao G. Preventing the development of varices in cirrhosis. *J Clin Gastroenterol* 2007; 41 Suppl 3: S300-S304 [PMID: 17975480 DOI: 10.1097/MCG.0b]
- 21 Psilopoulos D, Galanis P, Goulas S, Papanikolaou IS, Elefsiniotis I, Liatsos C, Sparos L, Mavrogiannis C. Endoscopic variceal ligation vs. propranolol for prevention of first variceal bleeding: a randomized controlled trial. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005; 17: 1111-1117 [PMID: 16148558]
- 22 Drastich P, Lata J, Petrtyl J, Bruha R, Prochazka V, Vanasek T, Zdenek P, Skibova J, Hucl T, Spicak J. Endoscopic variceal band ligation compared with propranolol for prophylaxis of first variceal bleeding. *Ann Hepatol* 2011; 10: 142-149 [PMID: 21502675]
- 23 Pérez-Ayuso RM, Valderrama S, Espinoza M, Rolán A, Sánchez R, Otarola F, Medina B, Riquelme A. Endoscopic band ligation versus propranolol for the primary prophylaxis of variceal bleeding in cirrhotic patients with high risk esophageal varices. *Ann Hepatol* 2010; 9: 15-22 [PMID: 20308718]
- 24 Pérez-Ayuso RM, Piqué JM, Bosch J, Panés J, González A, Pérez R, Rigau J, Quintero E, Valderrama R, Viver J. Propranolol in prevention of recurrent bleeding from severe portal hypertensive gastropathy in cirrhosis. *Lancet* 1991; 337: 1431-1434 [PMID: 1675316]
- 25 Sarin SK, Wadhawan M, Agarwal SR, Tyagi P, Sharma BC. Endoscopic variceal ligation plus propranolol versus endoscopic variceal ligation alone in primary prophylaxis of variceal bleeding. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 797-804 [PMID: 15784021]

编辑 田滢 电编 闫晋利



胶囊内镜对于不明原因消化系出血与小肠血管发育不良的诊断价值

许统俭, 王 营

许统俭, 王营, 徐州医学院附属医院消化科 江苏省徐州市 221006

许统俭, 副主任医师, 主要从事重症胰腺炎、肝硬化及肝性脑病的诊治。

作者贡献分布: 许统俭负责论文研究的设计、资料收集和撰写; 王营负责文章的审核、校对以及论文写作指导。

通讯作者: 王营, 副教授, 主任医师, 221006, 江苏省徐州市淮海西路99号, 徐州医学院附属医院消化科。471840555@qq.com

收稿日期: 2013-10-29 修回日期: 2013-11-20

接受日期: 2013-11-29 在线出版日期: 2014-01-18

Diagnostic value of capsule endoscopy for obscure gastrointestinal bleeding and intestinal angiodysplasia

Tong-Jian Xu, Ying Wang

Tong-Jian Xu, Ying Wang, Department of Digestive Surgery, the Affiliated Hospital of Xuzhou Medical College, Xuzhou 221006, Jiangsu Province, China

Correspondence to: Ying Wang, Associate Professor, Chief Physician, Department of Digestive Surgery, the Affiliated Hospital of Xuzhou Medical College, 99 Huaihai West Road, Xuzhou 221006, Jiangsu Province, China. 471840555@qq.com

Received: 2013-10-29 Revised: 2013-11-20

Accepted: 2013-11-29 Published online: 2014-01-18

Abstract

AIM: To explore the clinical value of capsule endoscopy for the diagnosis of obscure gastrointestinal bleeding (OGIB) and intestinal angiodysplasia.

METHODS: One hundred and eighty patients with OGIB treated at our hospital from February 2008 to November 2013 were included in the study. Causes of bleeding were analyzed by capsule endoscopy. The patients with intestinal angiodysplasia underwent single balloon enteroscopy to verify the accuracy of capsule endoscopy for the diagnosis of intestinal angiodysplasia.

RESULTS: Causes of bleeding were small bowel angiodysplasia, Crohn's disease, and gastrointestinal stromal tumors. A total of 38 cases of intestinal angiodysplasia were diagnosed by capsule endoscopy. The concordance rate of diagnosis of intestinal angiodysplasia by capsule endoscopy and single balloon enteroscopy was 97.37%.

tinal angiodysplasia were diagnosed by capsule endoscopy. The concordance rate of diagnosis of intestinal angiodysplasia by capsule endoscopy and single balloon enteroscopy was 97.37%.

CONCLUSION: Capsule endoscopy can effectively diagnose OGIB and has a highly diagnostic value for intestinal angiodysplasia, which is comparable to single balloon endoscopy.

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

Key Words: Obscure gastrointestinal bleeding; Capsule endoscopy; Intestinal angiodysplasia; Single balloon enteroscopy

Xu TJ, Wang Y. Diagnostic value of capsule endoscopy for obscure gastrointestinal bleeding and intestinal angiodysplasia. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(2): 259-262 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/259.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i2.259>

摘要

目的: 探讨胶囊内镜对小肠血管发育不良的临床诊断价值, 为该类小肠血管病变的临床诊断提供参考手段。

方法: 选择2008-02/2013-11我院收治的不明原因消化系出血患者180例为研究对象, 经胶囊内镜对其出血原因进行检查。对检出的血管发育不良患者进行单气囊小肠镜复检, 以小肠血管发育不良进一步确诊, 并验证胶囊内镜对小肠血管发育不良的诊断率。

结果: 经胶囊内镜检查, 180例患者的出现原因主要为小肠血管发育不良、克罗恩病、胃肠间质瘤等, 检出小肠血管发育不良38例。小肠血管发育不良患者的单气囊复检结果与胶囊内镜结果一致, 小肠血管发育不良的阳性检出一致率为97.37%。

结论: 胶囊内镜可有效查明不明消化系出血患者的病因, 且对小肠血管发育不良具有较高

■背景资料

由于造成不明原因消化系出血的病变常具有隐匿性的特点, 一般的检查手段很难发现, 需借助胶囊内镜或小肠镜等设备进行诊断。随着临床研究的不断深入, 发现小肠血管发育不良是导致不明原因消化系出血的一类重要病变, 并且发生率有逐渐升高的趋势。目前, 关于胶囊内镜在胃肠道疾病诊断中的应用, 国内外已开展了广泛的临床研究, 并取得了较为理想的临床效果。因此, 使用胶囊内镜对不明原因消化系出血和小肠血管发育不良进行诊断是一种较为科学、高效的诊断途径。

■同行评议者

许玲, 教授, 主任医师, 上海中医药大学附属龙华医院肿瘤科

■研发前沿

通过评价胶囊内镜对不明原因消化道系出血和小肠血管发育不良的诊断价值,将能够为上述病变的诊断提供临床参考,寻求高效、安全的诊断方法,将能够有效降低不明原因消化道系出血和小肠血管发育不良患者的诊断费用,且可大大提高其确诊率。

的临床诊断价值,可与单气囊内镜相比拟。

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 不明原因消化系出血; 胶囊内镜; 小肠血管发育不良; 单气囊小肠镜

核心提示: 胶囊内镜对不明原因消化系出血的病因如: 克罗恩病、小肠间质瘤特别是对小肠血管发育不良均有较为优越的诊断效果, 且临床诊断价值在某些病变的诊断方面可与小肠镜相当。

许统俭, 王莹. 胶囊内镜对于不明原因消化系出血与小肠血管发育不良的诊断价值. 世界华人消化杂志 2014; 22(2): 259-262
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/259.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i2.259>

0 引言

随着社会的发展和生活节奏的加快, 胃肠类疾病的发病率逐年上升, 其中肠道不明原因出血 (obscure gastrointestinal bleeding, OGIB) 性疾病的发病比例也在逐渐增加。关于小肠出血性疾病, 国内外研究分别指出约有22%-60%^[1]和70%-80%^[2]的小肠出血事件是由小肠血管发育不良所致。小肠血管发育不良主要表现为小肠静脉畸形、血管瘤以及小肠毛细血管异常扩充等, 出血事件在病理机制上与病灶覆盖部位的黏膜变薄和溃疡的发生有关^[3]。胶囊内镜, 作为新型的小肠疾病检查手段, 目前已被广泛应用于小肠出血性疾病的诊断之中^[4]。在本研究中, 对180例小肠出血患者进行了胶囊内镜检查, 诊断出小肠血管发育不良患者38例, 并经单气囊小肠镜进行了验证。考虑胶囊内镜对于小肠血管发育不良有较高的诊断价值, 现在报告如下。

1 材料和方法

1.1 材料 选择2008-02/2013-11我院收治的不明原因消化系出血患者180例为研究对象。男103例, 平均年龄42.4岁±18.1岁; 女77例, 平均年龄53.6岁±23.5岁。所有患者的临床特征以间歇性、持续性黑便(108例, 60.0%)、不同程度的上消化道出血(72例, 40.0%)为主。有31例患者就诊前接受过胃镜检查, 未发现明显异常。34例患者接受过消化系钡餐和X射线检查, 未见异常。15例患者接受过探针式小肠镜检查, 仅3例发现明显异常。17例经腹部血管造影检查, 5例发现明显血管异常。经初步诊断, 所有患者均无出血性疾病或出血性家族病史。此外, 180例患者中冠

心病患者4例、心脏内装有心脏起搏器的患者1例、有胃溃疡病史患者14例、有消化不良症状患者16例, 但这些疾病并不影响对患者进行胶囊内镜检查, 检查结果依然可靠。

1.2 方法

1.2.1 胶囊内镜检查: 180例患者在接受胶囊内镜 (重庆金山, OMOM) 检查前, 禁食7-10 h并饮用适量的清肠液, 尽量提高肠内清洁度。对16例有消化不良症状的患者进行肌注甲氧鲁普胺或口服适量的多潘立酮, 增加其胃肠蠕动, 防止胶囊内镜体内滞留的发生。患者吞服胶囊并系好记录背心后5-7 h允许进食适量固体食物, 可适当运动但7 h内不应远离医院, 防止发生意外事件。

1.2.2 单气囊小肠镜检查: 因有文献证实, 单气囊小肠镜对血管发育不良的阳性检出率与胶囊内镜有很好的致性^[5], 且肠镜检查结果被认为是肠内病变诊断的金标准。为验证胶囊内镜对小肠血管发育不良的确诊率以实现对血管发育不良患者的确诊, 建议经胶囊内镜检查显示小肠血管发育不良的患者进行了单气囊小肠镜复检 (患者于徐州市中心医院进行检查, 仪器型号: 日本奥林巴斯、SIF Q260)。检查方法为: 检查前, 对患者进行麻醉处理、肠内清洁和禁食。患者进镜方式因患者状况的不同而有所差异: 对有消化不良症状和有胃溃疡病史患者进行由口入镜、其他患者采取由肛门入镜。口腔入镜深度以回肠中段为界点, 肛门入镜以空回肠交界区域为分界点, 并于分界点处注射0.5 mL美蓝进行标记, 以方便下次进镜时作为参考。

2 结果

2.1 内镜检查的一般情况 所有患者均顺利吞服胶囊, 检查过程中除5例患者感觉有轻微腹痛以外, 其他患者均无异常感觉。胶囊内镜在患者体内的最短时间为7 h 42 min, 最长8 h 21 min。180例患者中有顺利完成了胶囊内镜的检查, 到达回肠末端的胶囊内镜87例, 到达回肠中段的胶囊内镜7例, 到达盲肠的胶囊内镜86例, 所有患者均于1 wk内将胶囊内镜排除体外。

患者复检后来我院复诊。所有受检患者均顺利完成了检查, 5例患者出现了小肠内镜侵入所致的肠黏膜出血, 其他患者除部分出现不同程度的主观耐受不良以外, 未出现其他明显不良反应。

2.2 小肠出血原因的检出情况 对胶囊内镜的病变检出情况进行的统计结果显示, 共计检出236

■相关报道

目前, 国内外关于胶囊内镜在胃肠道疾病中的诊断价值已有大量报道, 均充分肯定了胶囊内镜的安全性和有效性。胶囊内镜在不明原因消化道系出血和小肠血管发育不良的临床诊断方面具有较高的临床价值。

个与不明原因消化系出血相关的病变. 180例不明原因小肠出血患者的主要病理分布情况如下($n/236$): 血管发育不良患者38例(16.10%)、克罗恩病34例(14.40%)、胃肠间质瘤25例(10.59%)、钩虫病16例(6.78%)、管状腺瘤28例(11.86%)、动静脉瘘18例(7.63%)、血管扩张19例(8.05%)、小肠黏膜糜烂17例(7.20%)、非特异性肠炎31例(13.14%)、小肠憩室10例(4.24%). 以上病变有交叉存在同时现象.

2.3 血管发育不良的检出情况 经胶囊内镜检查, 共发现38例血管发育不良患者. 38例血管发育不良患者经单气囊小肠镜复检后, 确诊37例, 与胶囊内镜的阳性检出一致性为97.37%, 另外1例患者因对单气囊小肠镜耐受性较差, 未顺利完成复检. 其中多发性血管发育不良25例(65.79%), 单发性血管发育不良13例(34.21%). 此外, 本次检出的血管发育不良患者中, 合并克罗恩病的患者6例、合并非特异性肠炎、小肠憩室或十二指肠溃疡患者各13例、合并胃肠间质瘤7例、合并小肠血管扩张4例, 其他患者为单纯血管发育不良. 单气囊复检结果表明, 胶囊内镜在小肠血管发育不良的诊断方面具有很高的临床诊断价值, 与单气囊小肠镜的检出效果接近.

3 讨论

3.1 胶囊内镜的优势 小肠血管发育不良作为小肠出血的重要诱因, 其诊断一直是困扰医学界的一个难题. 胶囊内镜的出现, 不仅提高了小肠血管发育不良的检出率, 而且开创了无创伤胃肠检查的新时代. Zuckerman等^[6]使用胶囊内镜对100例不明原因小肠出血患者进行检查, 其结果显示阳性检出率约为95%, 阴性预测值可达83%-100%, 对小肠血管发育不良的阳性检出率与双气囊小肠镜具有很好的一致性. 关于胶囊内镜在国内的应用状况的报道也显示^[7,8], 胶囊内镜对于不明原因小肠出血的诊断率可达83%左右, 对小肠血管发育不良的阳性检出率为91.3%, 与国外的报道基本一致^[9]. 此外, 胶囊内镜作为无创检查技术, 临床应用较为安全, 关于胶囊内镜全世界范围应用的研究表明^[10], 至今未发现胶囊内镜导致死亡或严重不良反应的事件发生. 与传统的灌肠造影、小肠钡餐及钡灌造影相比, 胶囊内镜具有高阳性检出率、安全、无痛苦、患者可耐受、操作简便的优点. 目前, 在小肠疾病的诊断方面, 其金标准为小肠镜的

检测结果^[11]. Costamagna等^[12]分别使用胶囊内镜和双气囊小肠镜对48例不明原因的小肠出血患者进行了检查, 结果显示胶囊内镜的检出效果与小肠镜之间并无明显差异, 并且避免了小肠镜导致的肠道出血或穿孔的危险. 因此, 在肠内病变的检出方面, 胶囊内镜相对于单气囊小肠镜或双气囊小肠镜具有较好的临床优势, 可大大降低患者受检时的痛苦, 且适应人群较广.

在本次研究中, 使用胶囊内镜对180例不明原因消化系出血的患者进行了诊断, 且检出38例患者为小肠血管发育不良, 证实胶囊内镜在检出小肠血管发育不良方面具有较高的临床价值. 虽然胶囊内镜在检出胃肠病变方面具有很高的阳性检出率, 但由于其偶尔可受患者肠内气体或污物的影响, 在小肠血管发育不良的确诊方面, 仍有必要进行血管造影或单/双气囊小肠镜的复检. 此外, 大量临床报道指出^[13,14], 胶囊内镜相对于单或双气囊小肠镜而言, 其可操作性较差, 其视角有限, 无法实现360度的旋转或回撤. 因此, 胶囊内镜在对于一些褶皱处或肠道转角处的小肠血管病变检出能力较差. 由于胶囊内镜的运动动力是胃肠道蠕动, 对于胃肠道蠕动过快的患者而言, 常可能会遗漏一些病变, 针对该类患者对胶囊内镜的图片采集频率进行调整是很有必要的^[15]. 为验证胶囊内镜对小肠血管发育不良的诊断精度, 本次研究中的38例小肠血管发育不良患者同样也进行了单气囊小肠镜的复检. 结果显示, 两组镜检方法对小肠血管发育不良的阳性检出一致率为97.37%, 即表明胶囊内镜对小肠血管发育不良的临床诊断价值值得肯定. 需要指出的是, 本次研究由于小肠血管发育不良患者人数少, 无法实现对胶囊内镜检出不同类型、不同位置的血管病变的检出能力的全面评价, 关于该研究的欠缺之处, 将在以后的临床工作中不断对其进行完善. 但就目前的研究结果而言, 胶囊内镜对不明原因的消化系出血特别是小肠血管发育不良均具有较高的临床诊断价值, 其检出能力可与单气囊内镜相比拟, 其临床性价比较高, 值得推广.

4 参考文献

- 1 杨云生, 孙刚, 李闻, 令狐恩强, 程留芳, 王志强. 双气囊电子小肠镜临床应用初探. 中华消化内镜杂志 2004; 21: 17-19
- 2 张洁, 王邦茂, 曹晓仓, 刘文天. 胶囊内镜在老年人不明原因的消化道出血诊断中的应用. 中华老年医学杂志 2006; 25: 729-731
- 3 Cao XC, Wang BM, Han ZC. Wireless capsule endo-

■创新盘点

使用胶囊内镜对小肠血管发育不良和不明原因消化系出血进行临床诊断, 并将其对小肠血管发育不良的临床诊断效果与单气囊小肠镜进行对比. 以更加科学、合理的角度评价胶囊内镜的临床应用优势. 对不明原因消化系出血特别是小肠血管发育不良的临床诊断均有较高的临床意义.

■应用要点

以胶囊内镜为主要检查手段, 对不明原因消化系出血的致病原因进行诊断. 并着重分析胶囊内镜对小肠血管发育不良的临床诊断价值, 将其与单气囊小肠镜进行对比.

■同行评价

胶囊内镜在胃肠道病变中的诊断价值已得到了临床的广泛肯定,但由于胃肠道疾病繁多,且由于胃肠道的解剖学结构复杂,对胶囊内镜在小肠血管发育不良以及不明原因消化道出血方面的临床诊断价值进行系统性评价很有必要。

- 4 戈之铮, 胡运彪, 萧树东. 胶囊内镜与推进式小肠镜诊断不明原因消化道出血的评价. 中华消化内镜杂志 2003; 20: 223-226
- 5 谢宏民, 李佳璇, 杨新魁. 胶囊内镜下小肠黏膜特征分析53例. 世界华人消化杂志 2012; 20: 430-433
- 6 Zuckerman GR, Prakash C, Askin MP, Lewis BS. AGA technical review on the evaluation and management of occult and obscure gastrointestinal bleeding. *Gastroenterology* 2000; 118: 201-221 [PMID: 10611170]
- 7 戈之铮, 胡运彪, 高云杰, 萧树东. 胶囊内镜的临床应用. 中华消化杂志 2003; 23: 7-10
- 8 熊观瀛, 王敏, 杨丽华, 游思洪, 王敏. 胶囊内镜胃通过时间与全小肠镜检查完成率的关系. 世界华人消化杂志 2012; 20: 401-402
- 9 胡耿诚, 刘俊, 谢小平, 侯晓华. 胶囊内镜在不明原因消化道出血患者诊断中的应用价值. 中华消化内镜杂志 2011; 28: 511-513
- 10 李荣香, 周勤, 朱秀琴. 胶囊内镜检查质量的影响因素分析与护理对策. 护理学杂志 2013; 28: 364-366
- 11 陈飞, 刘文天, 张洁, 郑忠青, 王邦茂, 吕宗舜. 胶囊内镜和双气囊内镜诊断小肠肿瘤及克罗恩病316例. 世界华人消化杂志 2011; 19: 391-393
- 12 Costamagna G, Shah SK, Riccioni ME, Foschia F, Mutignani M, Perri V, Vecchioli A, Brizi MG, Piccicocchi A, Marano P. A prospective trial comparing small bowel radiographs and video capsule endoscopy for suspected small bowel disease. *Gastroenterology* 2002; 123: 999-1005 [PMID: 12360460]
- 13 李运红, 徐肇敏, 陈隆典, 韩树堂, 于成功. 胶囊内镜对胃肠道疾病的诊断意义. 中华消化内镜杂志 2009; 20: 234-236
- 14 谭伟, 戈之铮, 高云杰, 戴军, 李晓波. 胶囊内镜对不明原因消化道出血诊断及其预后的影响. 中华消化内镜杂志 2012; 31: 296-298
- 15 周环, 张惠晶, 汪旭, 王铁淳, 孙明军. 70例胶囊内镜检查的临床应用分析. 中国内镜杂志 2011; 17: 49-53

编辑 田滢 电编 闫晋利



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》参考文献要求

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

南宁市大学生功能性消化不良的流行病学调查

左国文, 梁列新, 姚萍, 黄丹, 刘鑫, 何宛蓉, 张法灿

左国文, 梁列新, 姚萍, 黄丹, 刘鑫, 何宛蓉, 张法灿, 广西壮族自治区人民医院 广西壮族自治区南宁市 530021

左国文, 主要从事功能性胃肠病的临床研究.

广西自然科学基金资助项目, No. 2010GXNSFA013230

广西壮族自治区卫生厅自筹科研课题基金资助项目, No. Z2010253

作者贡献分布: 此课题在梁列新的具体指导下, 由左国文设计; 研究由左国文、何宛蓉、刘鑫、黄丹及张法灿具体实施完成; 数据分析由左国文与黄丹完成; 论文写作由左国文与姚萍完成.

通讯作者: 梁列新, 主任医师, 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.

mdlianglx@126.com

电话: 0771-2186184

收稿日期: 2013-11-14 修回日期: 2013-11-30

接受日期: 2013-12-04 在线出版日期: 2014-01-18

Prevalence and risk factors for functional dyspepsia in university students in Nanning

Guo-Wen Zuo, Lie-Xin Liang, Ping Yao, Dan Huang, Xin Liu, Wan-Rong He, Fa-Can Zhang

Guo-Wen Zuo, Lie-Xin Liang, Ping Yao, Dan Huang, Xin Liu, Wan-Rong He, Fa-Can Zhang, the People's Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region, Nanning 530021, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Supported by: the Guangxi Provincial Natural Science Foundation, No. 2010GXNSFA013230; and the Program of Guangxi Provincial Department of Public Health; No. Z2010253

Correspondence to: Lie-Xin Liang, Chief Physician, the People's Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region, 6 Taoyuan Road, Nanning 530021, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China. mdlianglx@126.com

Received: 2013-11-14 Revised: 2013-11-30

Accepted: 2013-12-04 Published online: 2014-01-18

Abstract

AIM: To find the risk factors for functional dyspepsia (FD) in different populations.

METHODS: Cluster random sampling method was used to select university students in Nanning, and data were collected by face-to-face interview according to Rome III Diagnostic Questionnaire for Adult FGID. FD was diagnosed according to the scoring algorithm for the Rome III Diagnostic Questionnaire for Adult FGIDs. The prevalence of FD was accessed and the risk factors for FD were analyzed.

RESULTS: A total of 2580 questionnaires were

administered and 2520 were returned with a response rate of 97.7%. The overall prevalence of FD among university students in Nanning was 5.4%. The prevalence of FD differed by gender, with a higher prevalence in females than in males (5.91% vs 3.84%). No midnight snack, less exercise time and sleeping time were found to be correlated with FD by multiple logistic regression analysis ($P < 0.05$ for all).

CONCLUSION: FD was a common disease in university students in Nanning, with an overall prevalence of 5.4%. The factors that affect this disease mainly included gender, midnight snack, exercise time and sleeping time.

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

Key Words: Functional dyspepsia; Epidemiology; Prevalence; Risk factor

Zuo GW, Liang LX, Yao P, Huang D, Liu X, He WR, Zhang FC. Prevalence and risk factors for functional dyspepsia in university students in Nanning. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(2): 263-267 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/263.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i2.263>

摘要

目的: 了解不同人群功能性消化不良(functional dyspepsia, FD)相关危险因素, 以进一步提高本地区功能性消化不良的防治水平.

方法: 以南宁市大学生为调查对象, 采用成人功能性胃肠病罗马Ⅲ诊断性问卷进行面访式调查, 按照成人功能性胃肠病罗马Ⅲ诊断性问卷的评分方法诊断功能性消化不良, 计算FD的人群患病率, 并分析FD患病的影响因素.

结果: (1)共调查2580例, 回收有效问卷2520份(97.7%). 南宁市大学生功能性消化不良的总体患病率为5.4%; (2)不同性别FD的患病率不同, 女性患病率明显高于男性(5.91% vs 3.84%); (3)多因素回归分析结果: FD患病不吃宵夜、运动时间和睡眠时间少有关($P < 0.05$).

■背景资料

功能性胃肠病是一组以消化系统症状为主要表现的常见病、多发病, 其中以功能性消化不良(functional dyspepsia, FD)最为常见. 据统计, 人群中每年约20%-30%的人有慢性或复发性消化不良症状, FD的患病率为20%左右. 我国以消化不良为主诉的患者占普通内科门诊的11.05%、占消化专科门诊的52.85%. 在美国, 消化不良患者在随访的一年中, 仍有症状的患者中有61%需要药物治疗, 43%的患者接受了胃肠道检查, 提示消化不良消耗大量的医疗资源. 因此, 功能性胃肠病严重地影响人们的工作和生活, 并造成医疗卫生资源的巨大花费, 给社会带来了沉重的负担.

■同行评议者

黄缘, 教授, 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

■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.

结论: 南宁市大学生FD的总体患病率为5.4%,是大学生人群的常见病和多发病,影响疾病的因素主要有性别、不吃宵夜、运动时间和睡眠时间等.

© 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; 流行病学; 患病率; 影响因素

核心提示: 不同人群功能性消化不良的患病情况不同,可能与不同人群具有不同的疾病危险因素有关.我国幅员辽阔,不同地区、不同人群的功能性消化不良的流行病学特征亟待研究.

左国文, 梁列新, 姚萍, 黄丹, 刘鑫, 何宛容, 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(2): 263-267 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/263.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i2.263>

0 引言

功能性消化不良(functional dyspepsia, FD)是指存在一种或多种起源于胃十二指肠区域的消化不良症状,并且缺乏能解释这些症状的任何器质性、系统性或代谢性疾病的一组临床综合征. FD是一常见病,多发病,一项系统评价^[1]显示FD的人群患病率为11.5%-14.5%,但其病因和发病机制尚未完全明确.目前,国外开展了较为广泛的FD流行病学研究,不同人群FD的患病率和疾病影响因素不尽相同.有关大学生FD患病的研究不多,结果也存在较大差异.本研究采用随机整群抽样方法,应用标准的成人功能性胃肠病罗马III诊断性问卷,对南宁市大学生进行面访式调查,旨在了解西部少数民族地区大学生功能性消化不良的患病情况及其影响因素,为特定人群FD的防治提供一定的理论依据.

1 材料和方法

1.1 材料 (1)样本量估计: 国内报道20-29岁人群FD的患病率为11.06%, 取容许误差0.15P, 估计样本量约1600例, 增加样本量至2500例, 发放问卷2580份, 回收有效问卷2520份, 有效率达97.7%; (2)抽样方法及调查对象: 采用随机、分层、整群抽样的方法, 抽取南宁市区内广西师范学院在校全日制本科二年级学生2580例, 年龄18-22岁.

1.2 方法

1.2.1 调查问卷: 采用成人功能性胃肠病罗马III诊断性问卷功能性消化不良模块进行面访式调

查, 同时记录被调查者的人口学资料、饮食习惯、学习生活情况及既往健康状况.

1.2.2 调查员: 均为经过培训的高年级医学生和研究生, 在1 mo内完成调查问卷.

1.2.3 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、可疑虚假问卷, 问卷由2人统一编号, 1人编写, 1人复核, 以保证编号是唯一的.

1.2.4 评分: 应用成人功能性胃肠病罗马III诊断性问卷的评分方法, 症状的频率分为“无或很少、有时、经常、很常见、几乎总是”, 分别记为“1、2、3、4分”, 以 ≥ 3 分判断消化不良症状的程度.

1.2.5 诊断标准: 按照罗马委员会统一制定的有关功能性消化不良问卷的国际评分方法诊断功能性消化不良, (1)符合以下1条或多条: 餐后饱胀不适; 早饱; 上腹痛; 上腹烧灼感; (2)没有可解释症状的器质性疾病. 诊断之前症状存在6 mo, 近3 mo症状符合诊断标准.

1.2.6 排除标准: 过去3 mo有与心脏无关的胸痛、烧心症状, 既往有胃溃疡、胃黏膜糜烂等消化系统器质性疾病, 既往有甲亢等全身代谢性疾病, 既往有腹部手术史, 近期服用非甾体类抗炎药等.

1.2.7 评价指标: 以百分数表示FD的患病率、以相对危险度表示各变量对FD患病的影响.

统计学处理 采用SPSS11.0软件进行统计分析, 患病率以百分率表示, 分类资料采用 χ^2 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 FD的患病率 调查学生2580例, 剔除不完整问卷60份, 回收有效问卷2520份, 年龄18-22岁, 平均年龄20.64岁 ± 1.035 岁, 其中男677例, 女1843例. FD的总患者数为135例, FD的总患病率为5.4%, 其中男26例(患病率为3.84%), 女109例(患病率为5.91%), 男女患病率之间有显著性差异($\chi^2 = 4.199, P < 0.05$).

2.2 FD与性别和生活习性的关系 在调查FD与性别、生活习性的关系中, FD患病与女性、喜食酸制品食物、进食不规律、不吃宵夜等因素密切相关; 而与饮酒、吸烟、喝茶、进食生冷食物、进食辛辣食物、进食早餐等因素无关(表1).

2.3 FD与学习、运动和睡眠的关系 FD患病与运动时间和睡眠时间过少密切相关, 与学习时间

■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, 而且FD的患病情况存在地区、职业、性别、年龄、种族、经济状况、文化背景等方面的差异, 进一步的研究提示, 其影响因素包括遗传、环境、生活习惯等, 饮食习惯、生活方式、学习工作压力、应激等因素. 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.

表 1 FD组与对照组男女比率及生活习性的特点 $n(\%)$

因素	FD组	非FD组	χ^2 值	P 值
性别			4.199	0.04
男	26(3.84)	651(95.16)		
女	109(5.91)	1734(94.06)		
吸烟			0.48	0.49
是	6(4.11)	140(95.89)		
否	129(5.43)	2245(94.57)		
饮酒			2.53	0.11
是	35(4.32)	775(95.68)		
否	100(5.85)	1610(94.15)		
喝茶			1.322	0.25
是	113(5.62)	1899(94.38)		
否	22(4.33)	486(95.67)		
酸制品			6.071	0.013
较多或一般	115(5.97)	1811(94.03)		
较少或无	20(3.37)	57(96.63)		
辛辣食品			1.356	0.244
较多或一般	107(5.65)	1784(94.34)		
较少或无	28(4.45)	601(95.55)		
生冷食品			2.611	0.106
较多或一般	101(5.85)	1626(94.15)		
较少或无	34(4.29)	759(95.71)		
进餐准时			6.146	0.013
较多或一般	78(4.59)	1623(95.41)		
较少或无	57(6.96)	762(93.04)		
进食早餐			0.238	0.626
较多或一般	110(5.26)	1982(94.74)		
较少或无	25(5.84)	403(96.16)		
进食宵夜			6.782	0.009
较多或一般	87(4.66)	1778(95.34)		
较少或无	48(7.33)	607(92.67)		

FD: 功能性消化不良.

无密切关系(表2).

2.4 FD患病影响因素的Logistic回归分析 将FD患者与非FD患者在生活方式及习性上有差异的因素喜酸、进餐不按时、进食宵夜、运动时间及睡眠时间引入Logistic回归分析模型, 结果显示, FD患病与不吃宵夜、运动时间和睡眠时间少有关, P 值分别为0.002、0.013、0.015; 而与喜食酸性食品、进餐不按时等因素无关($P>0.05$).

3 讨论

功能性胃肠病的诊断经历了Manning标准、罗马 I、罗马 II, 直至目前的罗马III标准, 选用不同的诊断标准FD的患病率不同. 一项全球性的研究^[2]统计, 以上消化道症状为诊断标准的消化不良患病率为23%-45%, 以罗马 I 标准调查的

患病率为18%-38%, 以罗马 II 标准调查的患病率为24%左右, 目前, 使用罗马III标准的患病率调查很少, 在中国, 广东、香港^[3,4]的调查显示消化不良的患病率均为18%左右. 然而, 对同一对象分别使用不同的诊断标准, 患病率也存在差异, 台湾的研究^[5]报道, 对同一对象使用罗马 I 和罗马 II 标准, 患病率分别为23.8%、11.8%. 以上的研究说明, 使用不同的诊断标准, FD患病率不同, 并且存在地域差异.

国内有关大学生FD的流行病学资料不多, 国内仅有的合肥、北京^[6,7]两个有关大学生的调查显示: 消化不良的患病率分别8.3%、1.59%, 结果的差异与使用的诊断标准、研究方法不一有关. 我们使用成人罗马III标准的研究结果显示FD患病率为5.4%, 高于使用同一诊断标准的

■创新盘点

本研究表明, FD是南宁市大学生人群的常见病和多发病, 影响疾病的因素主要有性别、生活习惯、运动和睡眠等.

■应用要点

广泛开展不同自然人群的FD流行病学调查, 对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 2 FD与学习、运动、睡眠时间的关系(h/d)

	总体	FD组	非FD组	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
<i>n</i>	2520	135	2385		
学习时间	7.34 ± 1.80	7.29 ± 1.99	7.34 ± 1.79	0.25	0.62
运动时间	4.54 ± 4.68	3.33 ± 2.49	4.61 ± 4.77	10.05	0.002
睡眠时间	7.63 ± 0.95	7.41 ± 1.11	7.64 ± 0.94	9.61	0.002

FD: 功能性消化不良。

北京在校大学生, 而低于使用自制量表的合肥地区大学生, 可能与采用的诊断标准、调查方法、研究对象等不同有关, 是否与存在地区经济差异、民族、生活方式等不同有关, 仍需进一步的研究。

本研究发现女性患病率明显高于男性 (5.91% vs 3.84%)。王巧民等^[6]的研究报道合肥地区大学生FD的患病率在性别上无差异, 而胡景等^[7]对北京地区大学生FD的流行病学调查研究显示女性患病率高于男性, 本研究的结果与之一致。多数来自普通人群的研究表明, FD患病率与性别无明显关系, 但也有研究^[8-12]表明女性患病率明显高于男性, 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^[13], 但几乎没有证据显示FD的症状受月经周期的影响。也有研究^[14]表明女性患病率高的原因可能与女性容易出现抑郁情绪有关。然而, 目前国内外的相关研究资料均较少, 大学生FD患病率与性别的关系仍需更深入的研究。

本研究结果显示某些饮食习惯、生活方式与FD的患病率有关, 经单因素分析后发现喜食酸制品、进餐不准时、不吃宵夜、运动时间及睡眠时间少与FD的患病率有一定的关系, 而与是否饮酒、吸烟等无关。进一步Logistic回归分析发现: 不吃宵夜、运动时间及睡眠时间少与FD的患病率有关。吸烟、饮酒以及某些不良的饮食习惯和生活方式是否为FD的影响因素, 各项研究报道均不一致^[15-22]。王巧民等^[6]的研究显示大学生FD发病与生活习惯和生活方式(饮酒、吸烟、咸辣饮食、冷食、三餐不定时和运动少等)无明显关系。而胡景等^[7]的研究显示有不良饮食习惯及生活方式的人群患FD的概率明显高于对照组, 其研究报道造成此差异考虑可能与内脏敏感性及进食异常有关, 与本研究结果一致。左秀丽等^[23]对进食某些食物后症状加重的FD患者进行研究发现IgG介导的食物过敏可能是其潜在的发病机制之一。目前关于饮食

习惯及生活方式与FD患病率之间的关系报道不一, 提示大学生的FD发病与其他人群不同, 有其特殊性, 但是也不能排除年龄分布、研究人群单一而产生的偏倚。不同的饮食习惯及生活方式是否影响胃肠动力、内脏高敏感有关或与个体差异有关仍有待深入研究。

我们的研究显示, FD患者存在睡眠障碍, 主要表现在睡眠不足及失眠, 睡眠时间减少是本地区大学生FD的影响因素之一。曼谷新分类明确了FD为一种神经支配调节障碍导致的胃肠运动和/或内脏感知异常的疾病, 即从包括精神心理因素在内的神经胃肠病学方面来揭示和解释其发病机制^[24], 大量的研究表明^[25,26]FD患者与精神心理障碍性疾病重叠, 主要为焦虑、抑郁及躯体化, 而睡眠障碍是这类疾病最常见的临床表现之一。一些研究^[25]使用匹茨堡睡眠质量指数量表对FD及伴有焦虑抑郁的FD进行睡眠质量的研究显示睡眠障碍与FD相关, 并且睡眠障碍的FD患者伴有焦虑抑郁。因此, 睡眠障碍与FD的患病密切相关, 并且可能与合并的精神心理障碍有关。

总之, 功能性消化不良是大学生人群中的常见病和多发病, 影响疾病的因素有性别、饮食习惯及生活方式。在疾病的防治上, 应结合大学生群体的疾病特点, 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

- 1 El-Serag HB, Talley NJ. Systemic review: the prevalence and clinical course of functional dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 19: 643-654 [PMID: 15023166 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2004.01897.x]
- 2 Mahadeva S, Goh KL. Epidemiology of functional dyspepsia: a global perspective. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 2661-2666 [PMID: 16718749]
- 3 陈旻湖, 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: 312-314
- 4 Hu WH, Wong WM, Lam CL, Lam KF, Hui WM, Lai KC, Xia HX, Lam SK, Wong BC. Anxiety but not depression determines health care-seeking be-

- haviour in Chinese patients with dyspepsia and irritable bowel syndrome: a population-based study. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 2081-2088 [PMID: 12452941]
- 5 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]
 - 6 王巧民, 吴正祥, 殷保书, 郑邦海, 张开光, 丁西平, 张明黎. 合肥地区大学生功能性消化不良流行病学调查. *中国临床保健杂志* 2005; 8: 205-207
 - 7 胡景, 杨云生, 彭丽华, 孙刚, 郭旭, 王巍峰. 北京在校大学生功能性消化不良相关危险因素的调查. *第三军医大学学报* 2009; 31: 1498-1501
 - 8 Koloski NA, Talley NJ, Boyce PM. Epidemiology and health care seeking in the functional GI disorders: a population-based study. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 2290-2299 [PMID: 12358247 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2002.05783.x]
 - 9 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]
 - 10 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]
 - 11 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]
 - 12 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
 - 13 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]
 - 14 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 DOI: 10.4065/75.9.907]
 - 15 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]
 - 16 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]
 - 17 Koloski NA, Talley NJ, Boyce PM. Epidemiology and health care seeking in the functional GI disorders: a population-based study. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 2290-2299 [PMID: 12358247 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2002.05783.x]
 - 18 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]
 - 19 Jones RH, Lydeard SE, Hobbs FD, Kenkre JE, Williams EI, Jones SJ, Repper JA, Caldow JL, Dunwoodie WM, Bottomley JM. Dyspepsia in England and Scotland. *Gut* 1990; 31: 401-405 [PMID: 2338264]
 - 20 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]
 - 21 Shah SS, Bhatia SJ, Mistry FP. Epidemiology of dyspepsia in the general population in Mumbai. *Indian J Gastroenterol* 2001; 20: 103-106 [PMID: 11400800]
 - 22 Leung FW. Endoscopic reflectance spectrophotometry and visible light spectroscopy in clinical gastrointestinal studies. *Dig Dis Sci* 2008; 53: 1669-1677 [PMID: 17932761 DOI: 10.1007/s10620-007-0026-8]
 - 23 左秀丽, 李延清, 李文捷, 郭玉婷, 曾娟. 食物抗原特异性IgG和IgE在功能性胃肠病发病中的作用. *胃肠病学* 2008; 13: 95-99
 - 24 Wingate D, Hongo M, Kellow J, Lindberg G, Smout A. Disorders of gastrointestinal motility: towards a new classification. *J Gastroenterol Hepatol* 2002; 17 Suppl: S1-14 [PMID: 12000590]
 - 25 郭晓鹤, 李贞娟, 朱艳丽, 张彩凤, 韩宇. 功能性消化不良与睡眠障碍的相关分析. *胃肠病学和肝病学杂志* 2011; 9: 836-838
 - 26 孙晓娜, 赵长普, 陈玉龙. 功能性消化不良患者的睡眠行为及睡眠生理学特征分析. *中国全科医学* 2007; 10: 1955-1957

同行评价

本文选题好, 设计合理, 具有一定指导意义。

编辑 田滢 电编 闫晋利



上消化道息肉临床诊治332例

陈 翀, 张月华, 叶学勇, 章格宁, 倪 敏, 吴有香, 汪玲荣

■背景资料

上消化道息肉是临床常见病, 有一定的恶变倾向, 其早诊断、早治疗是消化科医师必须面对的课题。基层医院技术有限、条件简陋, 积极而有效地诊治上消化道息肉具有重要意义。

陈翀, 张月华, 叶学勇, 安徽省祁门县人民医院消化内科 安徽省黄山市 245600

章格宁, 汪玲荣, 安徽省祁门县人民医院病理科 安徽省黄山市 245600

倪敏, 吴有香, 安徽省祁门县人民医院胃镜室 安徽省黄山市 245600

陈翀, 副主任医师, 主要从事消化系统疾病及消化内镜临床诊治研究。
作者贡献分布: 此课题由陈翀设计; 数据分析及论文写作由陈翀完成; 陈翀、张月华及叶学勇共同完成内镜的检查及治疗; 章格宁与汪玲荣共同完成组织病理诊断; 倪敏与吴有香协助完成资料收集与整理及内镜诊治中护理。

通讯作者: 陈翀, 副主任医师, 245600, 安徽省祁门县中心南路16号, 安徽省祁门县人民医院消化内科。541084216@qq.com

收稿日期: 2013-10-23 修回日期: 2013-12-05

接受日期: 2013-12-15 在线出版日期: 2014-01-18

Clinical and endoscopic features and endoscopic therapy of upper gastrointestinal polyps: An analysis of 332 cases

Chong Chen, Yue-Hua Zhang, Xue-Yong Ye, Ge-Ning Zhang, Min Ni, You-Xiang Wu, Ling-Rong Wang

Chong Chen, Yue-Hua Zhang, Xue-Yong Ye, Department of Gastroenterology, the People's Hospital of Qimen County, Huangshan 245600, Anhui Province, China

Ge-Ning Zhang, Ling-Rong Wang, Department of Pathology, the People's Hospital of Qimen County, Huangshan 245600, Anhui Province, China

Min Ni, You-Xiang Wu, Gastroscopy Room, the People's Hospital of Qimen County, Huangshan 245600, Anhui Province, China

Correspondence to: Chong Chen, Associate Chief Physician, Department of Gastroenterology, the People's Hospital of Qimen County, 16 Zhongxin South Road, Qimen 245600, Anhui Province, China. 541084216@qq.com

Received: 2013-10-23 Revised: 2013-12-05

Accepted: 2013-12-15 Published online: 2014-01-18

Abstract

AIM: To analyze the clinical and endoscopic characteristics of upper gastrointestinal polyps in Qimen county, and to evaluate the efficacy of endoscopic therapy for upper gastrointestinal polyps.

METHODS: A total of 5037 cases who underwent gastroscopy at our hospital from April 2009 to April 2013 were retrospectively analyzed. Upper gastrointestinal polyps were observed gastroscopically. Part of upper gastrointestinal polyps was removed gastroscopically, and the specimens were

subjected to pathological examination. Forty-four patients were followed for 3 to 36 mo.

RESULTS: A total of 332 patients with polyps were enrolled, including 146 (43.98%) males and 186 (56.02%) females. Approximately 64.46% of patients ranged in age between 40 and 60 years old. Of all patients enrolled, 88.5% had Yamata type I-II disease; 93.98% had polyps with a diameter < 1.5 cm; 75.9% (252) had single polyp, and 24.1% (80) had multiple polyps. The polyps were mainly located in the corpus and body (38.6%), antrum (32.8%), and duodenum (15.1%). Of 107 patients who underwent endoscopic therapy, all polyps were excised successfully once. During the follow-up period, 5 of 44 patients developed recurrent polyps, among whom 4 had multiple polyps.

CONCLUSION: Upper gastrointestinal polyps tend to occur in female patients between 40 and 60 years old. Single polyp, mainly found in the gastric antrum and fundus, occurs more often than multiple ones. Multiple polyps have a higher recurrence rate than single polyp. Endoscopic treatment is convenient, effective and safe for upper gastrointestinal polyps.

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

Key Words: Qimen county; Upper gastrointestinal polyp; Endoscopy; Therapy

Chen C, Zhang YH, Ye XY, Zhang GN, Ni M, Wu YX, Wang LR. Clinical and endoscopic features and endoscopic therapy of upper gastrointestinal polyps: An analysis of 332 cases. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(2): 268-272 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/268.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i2.268>

摘要

目的: 回顾性分析我院上消化道息肉临床、内镜特点及进行内镜疗效观察。

方法: 选择2009-04/2013-04于我院行胃镜检查的5037例进行回顾性分析, 对所发现的上消化道息肉患者进行内镜下观察, 部分予以内镜下切除, 并行病理检查, 对其中44例进行随访观

■同行评议者

李勇, 副教授, 上海中医药大学附属市中医院消化科

察, 随访时间为3-36 mo.

结果: 共收集332例上消化道息肉患者, 检出率为6.59%. 男146例(43.98%), 女186例(56.02%). 64.46%的上消化道息肉患者年龄40-60岁. 88.5%为山田 I - II 型; 93.98%为直径<1.5 cm; 单发息肉252例(75.9%), 多发息肉80例(24.1%); 所有上消化道息肉发生部位为食道15例(4.5%)、贲门21例(6.3%)、胃底体128例(38.6%)、胃窦109例(32.8%)、十二指肠50例(15.1%). 107例患者给予内镜下治疗, 107例患者共163枚息肉, 经高频电切联合电凝55例(A组, 83枚), 经高频电切联合氩离子凝固术52例(B组, 80枚), 均一次性顺利切除, B组治疗止血效果优于A组($P<0.05$). 44例随访患者, 5例复发, 其中4例为多发息肉.

结论: 上消化道息肉多见于40-60岁的患者, 女性多见; 上消化道息肉单发多见, 多位于胃窦、胃底、胃体部, 多发息肉治疗后易复发; 上消化道息肉是常见病, 需积极治疗, 内镜下治疗操作简便、有效、安全. 氩离子凝固术止血效果更好.

© 2014年版权归归世登出版集团有限公司所有.

关键词: 祁门县; 上消化道息肉; 内镜; 治疗

核心提示: 本研究回顾了祁门县医院4年内5037例行胃镜检查者, 并对其中332例上消化道息肉患者进行了临床、内镜特点及病理分析, 对107例患者的内镜治疗效果进行分析并随访. 从中了解到本地区上消化道息肉的临床、内镜特点及病理分型, 并选择了适合基层医院的上消化道息肉内镜下的治疗方法.

陈翀, 张月华, 叶学勇, 章格宁, 倪敏, 吴有香, 汪玲荣. 上消化道息肉临床诊治332例. 世界华人消化杂志 2014; 22(2): 268-272 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/268.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i2.268>

0 引言

祁门县地处皖南山区, 全县总人口不足20万. 祁门县人民医院是卫生部批准的二级甲等医院, 我院的诊治水平基本反映了祁门县的诊治水平. 消化系息肉是消化系统的常见病和多发病, 因其发展具有潜在恶性倾向^[1], 明确消化系息肉的临床特征及诊治手段具有重要意义. 为进一步了解祁门县上消化道息肉的临床特征及其治疗方法的有效性、安全性, 本文对2009-04/2013-04我院内镜下诊断的上消化道息肉332例患者的临床资料进行回顾

性分析, 对其中107例患者进行内镜下治疗, 并随访观察了内镜下治疗的44例患者. 现报告如下.

1 材料与方法

1.1 材料 收集2009-04/2013-04于我院行胃镜检查的患者5037例, 排除了癌变患者以及巨大的肿瘤患者, 发现上消化道息肉患者332例, 其中269例患者进行了病理组织学检查, 有107例患者进行了内镜下治疗. 对以上患者临床资料进行回顾性分析, 以探讨我县上消化道息肉的临床特征及治疗方法, 以便我们今后更好地诊治上消化道息肉.

1.2 方法

1.2.1 诊断: 采用Olympus GIF V70胃镜检查诊断, 对内镜下发现息肉如有可能行病理组织学检查, 待病理回报后进行治疗. 治疗术前常规检查血常规、凝血四项、胸透或胸片、心电图等检查, 内镜医生根据息肉具体情况实行活检钳钳除、氩离子灼除、圈套器套扎电切或高频电凝电切等治疗方法. 仪器为YHA300型氩气高频电刀并附氩离子束凝固导管(山东玉华电器有限公司提供), 圈套器为WILSON WF-2323DT圈套器.

1.2.2 幽门螺杆菌检测: 检查前2 wk均未使用抗生素及其他对检测有影响的药物, 在胃镜下于胃窦距幽门2-5 cm取黏膜行快速尿素酶实验, 阳性者即为幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染, 阴性者即为非*H. pylori*感染者.

1.2.3 病理组织学检查: 将通过钳夹或息肉切除所取得的组织标本固定于4%中性甲醛溶液, 常规石蜡包埋, 3 μ m切片. 由我院病理科医生阅片并参考《诊断病理学》对息肉进行组织学评价.

统计学处理 利用Excel软件建立数据库, 采用SPSS17.0软件对数据进行分析, 计量资料以 $\text{mean} \pm \text{SD}$ 表示, 应用 t 检验; 计数资料以率表示, 采用 χ^2 检验, 计数资料在总样本量 $n<40$ 或者任何一项理论值 $T<1$ 时使用Fisher's精确概率法检验. $P<0.05$ 为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 一般资料 5037例接受胃镜检查的患者, 332例患者存在上消化道息肉, 息肉检出率为6.59%. 其中男146例(43.98%), 女186例(56.02%), 男:女=1:1.27. 年龄15-79岁, 平均年龄为50.38岁 \pm 12.01岁. 各年龄段发病情况如图1, 从图1可知上消化道息肉多见于40-60岁(≥ 40 及 <60 岁)中年患者, 有214例占64.46%, 而40岁以下的患者仅有44例, 占13.25%, 40岁以上的患者共有288例, 占86.75%.

2.2 内镜检查一般情况 332例上消化道息肉患

■ 研发前沿

上消化道息肉在临床上已有较多报道, 祁门县地处皖南山区, 祁门县医院是二级甲等医院, 进一步了解到皖南山区上消化道息肉的发病情况, 以及基层医院对上消化道息肉的诊治现状十分必要.

■相关报道

黄骏等认为经内镜高频电切联合氩离子凝固术治疗胃息肉疗效确切,操作简单、安全性好、不良反应少,耗时少,优于高频电切联合电凝治疗,具有较高的临床推广价值。

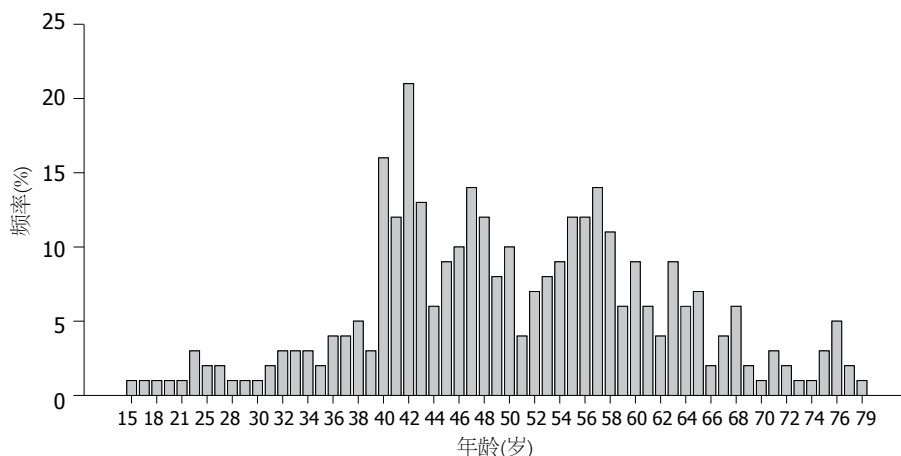


图1 各年龄段发病情况条形图。

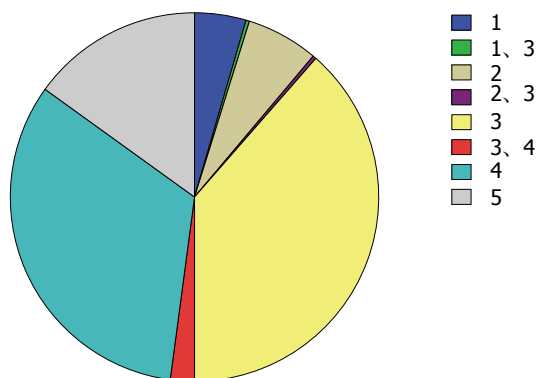


图2 上消化道息肉发生部位饼形图。部位: 1: 食道; 2: 贲门; 3: 胃底体; 4: 胃窦; 5: 十二指肠。

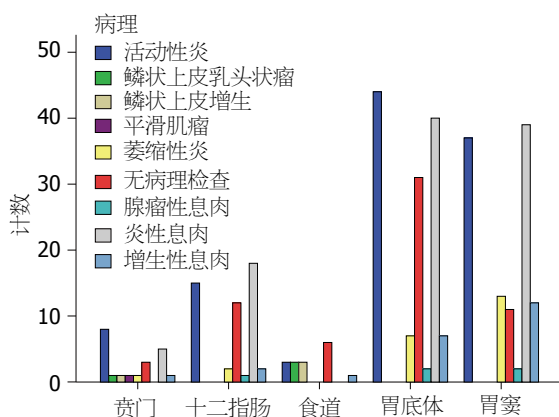


图3 上消化道息肉部位与病理组织学类型条形图。

者以息肉单发多见,有252例,占75.9%,息肉多发80例,占24.1%;山田分型以I、II型为主,其中,I:172例,占51.8%;II:122例,占36.7%;III:26例,占7.8%;IV:12例,占3.6%。息肉大小:直径 ≤ 0.5 cm有175例(52.7%),0.5-1.5 cm有137例(41.3%), ≥ 1.5 cm有20例(6.0%)。发生部位如下:食道15例(4.5%)、贲门21例(6.3%)、胃底体128例(38.6%)、胃窦109例(32.8%)、十二指肠50例(15.1%)、同时发生于多部位9例(2.7%)(图2)。

332例患者中有308例患者有*H. pylori*检测结果,308例中*H. pylori*感染者64例,*H. pylori*感染率为20.78%。息肉发生部位与*H. pylori*感染间无明显相关性,其 $\chi^2 = 10.92$, $P = 0.207$ 。

2.3 上消化道息肉病理检查 332例患者中有269例患者进行了病理检查,病理检查率为81.0%,有19.0%(63例)患者因患者拒绝行病理检查或内镜医师内镜检查时发现息肉小、肉眼观察恶变可能性小以及取材困难而未取材病理检查。从我院检查中发现,在胃镜下诊断为上消化道息肉的患者中而病理诊断为炎性增生的有130例,占有病理检查患者的48.33%(130/269),上消化道息肉以炎性息肉为主,占37.92%(102/269),增生性息肉占8.55%(23/269),而腺瘤性息肉在上消化道息肉中少见,仅占1.86%(5/269)(表1)。从图3可知,胃底体及胃窦息肉以活动性炎以及炎性息肉为主。

2.4 治疗

2.4.1 内镜下治疗: 332例患者中有107例患者进行了内镜下治疗,107例患者共切除息肉163枚。随机方法分成A、B两组,A组经高频电切联合电凝治疗55例(83枚息肉),B组经高频电切联合氩离子凝固术治疗52例(80枚息肉)。所有患者均一次性顺利切除,两组临床资料及并发症具体如表2。从表2可知,两组不同切除术患者在临床资料,如性别、年龄、息肉大小、息肉山田分型以及息肉是否多发等无统计学差异($P > 0.05$)。两组患者术后并发症比较,术中、术后两组未见明显活动性出血及消化道穿孔,但两组在术后3 d行大便潜血实验发现,A组潜血试验阳性发生率为30.91%(17/55),而B组潜血试验阳性率为11.54%(6/52),两组比较有统计学意义($P < 0.05$),说明高频电切联合电凝组少量出血的发生率高于高频电切联合氩离子凝固术组。

2.4.2 随访情况: 嘱所有上消化道息肉患者行内

表 1 上消化道息肉部位与病理组织学类型 (n)

部位	活动性炎	鳞状上皮乳头状瘤	鳞状上皮增生	平滑肌瘤	萎缩性炎	腺瘤性息肉	炎性息肉	增生性息肉	无病理检查	总计
贲门	8	1	1	1	1	0	5	1	3	21
十二指肠	15	0	0	0	2	1	18	2	12	50
食道	3	3	3	0	0	0	0	1	6	16
胃底体	44	0	0	0	7	2	40	7	31	131
胃窦	37	0	0	0	13	2	39	12	11	114
总计	107	4	4	1	23	5	102	23	63	332

表 2 两治疗组患者临床资料及并发症比较

分组	n	息肉数目	男/女	年龄(岁)	山田分型(n) (I/II/III/IV)	单发或多发 (单发/多发)	息肉大小(n) (<0.5/0.5-1.5/>1.5 cm)	大便潜血 (阳性/阴性)
A组	55	83	20/35	48.62 ± 11.70	25/23/6/1	44/11	22/32/1	17/38
B组	52	80	22/30	49.04 ± 11.69	18/27/5/2	40/12	17/33/2	6/46
P值			0.529	0.853	0.615	0.699	0.636	0.015

表 3 44例息肉复查患者是否复发与治疗及息肉特征比较

分组	n	单发或多发 (单发/多发)	治疗方法 (电凝组/氩气组)
未复发	39	32/7	19/20
复发	5	1/4	1/4
P值		0.003	0.225

镜下治疗术后3-12 mo复查胃镜, 107例行内镜下治疗患者有44例患者术后有随访资料, 随访率为41.1%, 随访时间为3-36 mo. 44例随访患者复查后发现息肉复发5例的患者中4例为多发性息肉, 多发性息肉患者复发率为36.36%(4/11); 1例复发患者为单发性息肉, 单发性息肉患者复发率为3.03%(1/33). 可见息肉复发与是否为多发性息肉有关($P<0.05$), 多发性息肉易复发, 复发后继续内镜下治疗或随访. 5例复发患者中1例为高频电切联合电凝治疗组, 电凝治疗组复发率为5.00%(1/20); 而4例为高频电切联合氩离子凝固术组, 氩气组复发率为16.67%(4/24). 息肉复发与两种治疗方法相比无统计学差异($P>0.05$), 说明息肉复发与两种治疗方法无关(表3).

3 讨论

为了解皖南山区祁门县上消化道息肉的发生、临床特征以及基层医院对上消化道息肉的诊治水准, 笔者收集了祁门县人民医院近4年来的上消化道息肉患者, 对上消化道息肉的临床特征及诊治情况进行相关分析.

■创新盘点

本研究为了解上消化道息肉内镜下切除术后出血并发症的发生率, 选用最简单的大便潜血实验来评估术后少量出血并发症, 这是适合基层医院的、经济、简单、易行的方法.

3.1 发病情况 上消化道息肉已有较多报道, 其发病率报导也不尽相同, 本文为6.59%, 较国内的冯丽英等^[2]与杜文礼等^[3]报导的低, 而较刘婉薇等^[4]与王晨等^[5]报导的高, 说明上消化道息肉是消化系常见病. 发病率以女性多见, 男: 女为1: 1.27, 与刘婉薇等^[4]报导相似. 发病年龄为15-79岁, 平均年龄为50.38岁±12.01岁, 发病年龄以40岁以上为主, 这与刘婉薇等^[4]报导类似, 占86.75%; 主要集中于40-60岁(≥40及<60岁)的中年患者, 共有214例占64.46%, 所以中年患者更需重视上消化道息肉的诊治.

3.2 内镜特征 内镜下单发息肉多见, 占75.9%; 山田分型以 I、II 型为主, 两者共占88.5%; 息肉大小以直径<1.5 cm为主, 共有312例, 占93.98%. 息肉好发于胃窦部及胃底部, 共占71.4%. 从以上分析可见, 上消化道息肉以单发、山田 I 及 II 型多见, 息肉大小上以直径<1.5 cm为主, 好发部位是胃窦、胃底、胃体部, 这与国内多家报道相似^[2,4,6,7]. 上消化道息肉患者 *H. pylori* 感染率为20.78%, 这与刘婉薇^[4]报导的相似, 但本研究中发现息肉发生部位与 *H. pylori* 感染间无明显相关性, 与刘婉薇^[4]报导不同, 考虑可能系本地区上消化道息肉的成因与生活、饮食等多方面引起, 而 *H. pylori* 感染不是主要原因.

3.3 病理分型 消化系息肉分为肿瘤性(腺瘤)和非肿瘤性两大类. 据报道, 炎症性息肉、幼年性息肉及增生性息肉属于非肿瘤性息肉, 一般不发生恶变^[8], 且一般认为, 炎症性和增生性息肉癌变要经过腺瘤期, 故以往仅对于腺瘤性息肉提倡积极治疗^[9], 但亦有许多研究发现^[10,11], 炎症性及增生性息肉可直接发生不典型增生而导致癌变, 故

■应用要点

本研究为了解皖南山区上消化道息肉临床、内镜特点以及基层医院上消化道息肉的诊治现状, 有助于本地区上消化道息肉的临床诊治.

■同行评价

本文病例多, 工作量大, 具有比较高的临床实际意义。

提倡炎性及增生性息肉也应该积极治疗与随访。332例患者中有269例患者进行了病理检查, 病理检查率为81.0%, 有19.0%(63例)患者因患者经济原因拒绝行病理检查或内镜医师内镜检查时发现息肉小、肉眼观察恶变可能性小以及取材困难而未取材病理检查。本文中上消化道息肉以炎性息肉为主, 虽其癌变的几率较小, 但仍有可能癌变, 故早诊断、早治疗, 对患者还是有较大的获益; 同时内镜医师需不断提高内镜的诊治水平, 对发现息肉的患者尽可能行病理组织学检查。

3.4 治疗 上消化道息肉的数量、形态、大小, 在不同的患者中各异, 所以采用的治疗方法也不相同。山田I、II型息肉由于无蒂故不利于圈套器圈套, 一般不用电切, 而采用电凝或氩离子束灼除; 山田III、IV型息肉有蒂, 利于圈套器圈套行电切治疗, 而术后残端渗血又需电凝或氩离子束止血。这样, 就可选择高频电切联合氩离子凝固术或高频电切联合高频电凝术。本文将内镜下行息肉切除术的患者随机分成两组, 两组在临床资料, 如年龄、性别、息肉大小、息肉山田分型以及息肉是否多发等方面比较无统计学差异($P>0.05$), 两组患者均能一次性顺利切除, 而术后亦无活动性出血、穿孔等并发症发生, 但在术后大便潜血实验阳性率检查发现, 高频电凝组潜血阳性率(30.91%)明显高于氩离子凝固术组术后潜血试验阳性率(11.54%), 两组比较有统计学意义($P<0.05$), 说明氩离子凝固术对局部渗血止血效果更彻底、有效, 这与黄骏等^[12]的报道相似。氩离子凝固术(argon plasma coagulation, APC)是一种非接触式电凝固技术。因其具有凝固深度均匀、无碳化等特性, APC已成为目前最富有创造精神的治疗手段之一^[13,14]。APC对息肉的处理非常自如、简便, 有独特的优势^[15,16]。从治疗后胃镜复查随访情况可见, 多发性息肉易复发($P<0.05$)。息肉复发与两种治疗方法无关($P>0.05$)。

高频电切联合电凝以及高频电切联合氩离子凝固术是治疗上消化道息肉的有效方法, 但氩离子凝固术对电切后的止血更彻底、更有效, 操作方面更简单、易行, 值得在临床特别在基层医院进一步推广。

总之, 上消化道息肉是消化系统常见病, 本地以女性多见, 男:女为1:1.27, 多见于40-60岁的中年患者; 内镜上以单发息肉、山田I-II型、直径<1.5 cm大小的息肉多见, 主要发病部位是胃窦、胃底和胃体; 病理组织学上以炎性增生性息肉多见,

腺瘤性息肉少见。早诊断、早治疗能减少息肉的癌变几率, 而且多发性息肉易复发, 需加强随访观察。

内镜下治疗是上消化道息肉的主要治疗方法, 高频电切联合电凝以及高频电切联合氩离子凝固术是治疗上消化道息肉的有效方法, 但氩离子凝固术对电切后的止血更彻底、更有效, 操作方面更简单、易行, 值得在临床特别在基层医院进一步推广。

4 参考文献

- 1 Weiss MM, Kuipers EJ, Postma C, Snijders AM, Stolte M, Vieth M, Pinkel D, Meuwissen SG, Albertson D, Meijer GA. Genome wide array comparative genomic hybridisation analysis of premalignant lesions of the stomach. *Mol Pathol* 2003; 56: 293-298 [PMID: 14514924 DOI: 10.1136/mp.56.5.293]
- 2 冯丽英. 633例消化道息肉的诊治分析. *中原医刊* 2005; 32: 51-52
- 3 杜文礼, 张亚历, 赖卓胜. 胃息肉与HP感染、黏膜炎症及黏膜萎缩相关性的研究. *现代消化及介入诊疗杂志* 2000; 5: 8-11
- 4 刘婉薇, 马娟, 余蓬英, 沙卫红, 王启仪. 上消化道息肉临床特征分析2376例. *世界华人消化杂志* 2013; 21: 709-713
- 5 王晨, 文军宝, 姚小军, 刘宏生, 王基伟, 白冬梅. 高原地区上消化道疾病胃镜分析13944例. *世界华人消化杂志* 2012; 20: 2506-2510
- 6 朱鸣, 唐杰, 杨春敏, 曹传平. 老年常见胃息肉病理分析、内镜观察及治疗. *世界华人消化杂志* 2010; 18: 179-183
- 7 张莉, 李元平, 王爱民, 付晓霞. 消化道息肉3314例临床、病理特点及内镜下治疗分析. *华北国防医药* 2009; 21: 36-37
- 8 Rubio CA, Jaramillo E, Lindblom A, Fogt F. Classification of colorectal polyps: guidelines for the endoscopist. *Endoscopy* 2002; 34: 226-236
- 9 常艳, 于晓红, 路聪哲. 大肠息肉90例临床及病理分析. *实用医学杂志* 2009; 25: 2045-2046
- 10 欧阳玉洁, 龙泽民. 483例内镜下治疗上消化道息肉临床分析. *海南医学院学报* 2011; 17: 951-953, 956
- 11 Yao T, Kajiwarra M, Kuroiwa S, Iwashita A, Oya M, Kabashima A, Tsuneyoshi M. Malignant transformation of gastric hyperplastic polyps: alteration of phenotypes, proliferative activity, and p53 expression. *Hum Pathol* 2002; 33: 1016-1022 [PMID: 12395375 DOI: 10.1053/hupa.2002.126874]
- 12 黄骏, 吴小微, 曾勇, 于皆平. 高频电切联合氩离子凝固术在治疗胃多发性息肉中的应用. *世界华人消化杂志* 2009; 17: 414-416
- 13 陈东风, 刘重阳, 周世亮, 彭安国, 闫庆军, 李平, 张晓荣. 内镜下氩离子凝固术治疗消化道息肉的临床价值. *第三军医大学学报* 2003; 25: 531-533
- 14 张芸, 张晓荣. 氩离子凝固术治疗消化道出血及息肉的疗效观察. *现代医药卫生* 2003; 19: 1396
- 15 吴云林, 冯莉, 孙波, 季圣昉, 季雁浩, 方文莉, 诸琦, 钟捷. 氩离子血浆凝固术治疗胃肠广基息肉与出血. *中华消化内镜杂志* 2001; 18: 325-327
- 16 赵曙光, 王旭霞, 黄裕新, 闻勤生, 赵保民, 张少玲, 姜惠玲. 氩离子凝固术治疗消化道息肉和疣状胃炎的疗效观察. *中国内镜杂志* 2004; 10: 20-21, 25

编辑 田滢 电编 闫晋利



VEGF 165b在结直肠癌组织中的差异表达及其意义

赵一军, 梁勇, 石忱长, 韩华中, 朱庆超, 杨俊

赵一军, 石忱长, 韩华中, 朱庆超, 杨俊, 上海交通大学附属上海市第六人民医院普外科 上海市 200233

梁勇, 徐州医学院附属医院普外科 江苏省徐州市 221002

赵一军, 硕士, 主要从事胃肠外科及外科营养的临床与基础研究。作者贡献分布: 此课题由杨俊与梁勇设计; 研究过程由赵一军与韩华中操作完成; 数据分析及本论文写作由赵一军完成; 论文由杨俊、石忱长及朱庆超审阅。

通讯作者: 杨俊, 副主任医师, 硕士生导师, 200233, 上海市宜山路600号, 上海第六人民医院普外科。yangjuns@foxmail.com

收稿日期: 2013-10-25 修回日期: 2013-11-13

接受日期: 2013-11-19 在线出版日期: 2014-01-18

Clinical significance of differential expression of VEGF 165b between colorectal cancer and normal intestinal mucosa tissues

Yi-Jun Zhao, Yong Liang, Chen-Zhang Shi, Hua-Zhong Han, Qing-Chao Zhu, Jun Yang

Yi-Jun Zhao, Chen-Zhang Shi, Hua-Zhong Han, Qing-Chao Zhu, Jun Yang, Department of Surgery, Shanghai Jiao Tong University Affiliated Sixth People's Hospital, Shanghai 200233, China

Yong Liang, Department of Surgery, Xuzhou Medical College Affiliated Hospital, Xuzhou 221002, Jiangsu Province, China

Correspondence to: Jun Yang, Associate Chief Physician, Department of Surgery, Shanghai Jiao Tong University Affiliated Sixth People's Hospital, 600 Yishan Road, Shanghai 200233, China. yangjuns@foxmail.com

Received: 2013-10-25 Revised: 2013-11-13

Accepted: 2013-11-19 Published online: 2014-01-18

Abstract

AIM: To investigate the differential expression of vascular endothelial growth factor (VEGF) 165b between colorectal cancer (CRC) and normal intestinal mucosa tissues and its role in the development of CRC.

METHODS: Real-time qRT-PCR was performed to detect the expression of VEGF 165b mRNA in 20 fresh CRC tissues and 20 matched normal intestinal mucosa tissues. Statistical methods were used to compare the expression of VEGF 165b in CRC tissues and normal intestinal mucosa tissues; tissues inside and outside the serosal layer; tissues with and without lymph node metastasis; tissues of TNM stages II and III tumors.

RESULTS: The positive expression rate of VEGF 165b mRNA in normal intestinal mucosa tissues was significantly higher than that in CRC tissues ($P = 0.006$). The expression of VEGF 165b was not statistically significant between CRC tissues and normal intestinal mucosa tissues, between tissues inside and outside the serosal layer, between tissues with and without lymph node metastasis, or tissues between TNM stages II and III tumors.

CONCLUSION: VEGF 165b might play a role in inhibiting the development of CRC and provide a new target for the diagnosis, prognosis and treatment of this malignancy.

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

Key Words: Colorectal Cancer; Alternative splicing; VEGF 165b; Real-time quantitative reverse transcriptase polymerase chain reaction

Zhao YJ, Liang Y, Shi CZ, Han HZ, Zhu QC, Yang J. Clinical significance of differential expression of VEGF 165b between colorectal cancer and normal intestinal mucosa tissues. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(2): 273-278
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/273.asp>
DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i2.273>

摘要

目的: 研究血管内皮生长因子165b(vascular endothelial growth factor 165b, VEGF 165b)在结直肠癌(colorectal cancer, CRC)组织及其配对的正常黏膜组织中的表达情况, 探讨其与结直肠癌发生与发展的关系。

方法: 用实时荧光定量逆转录聚合酶链反应(real-time quantitative reverse transcriptase polymerase chain reaction, real-time qRT-PCR)分别检测20对结直肠癌组织及其配对的正常肠黏膜组织中VEGF 165b mRNA的表达情况; 运用统计学方法对结直肠癌组织与正常黏膜组织、浆膜内侧与浆膜外侧组织、无淋巴结转移与有淋巴结转移组织以及TNM分期II期与III期组织中的VEGF 165b mRNA的表达情

■背景资料

血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF) 165b是VEGFA最重要的选择性剪接变体之一, 具有拮抗血管生长、抑制肿瘤生长的作用。以往的研究显示VEGF 165b在肾细胞癌、前列腺癌、膀胱癌、结直肠癌、恶性黑色素瘤、尤文氏肉瘤、糖尿病视网膜膜、Denys-Drash综合征、系统性硬化症等疾病密切相关。本实验进一步探讨VEGF 165b与结直肠癌发生与发展的关系。

■同行评议者

卢宁, 副主任医师, 兰州军区乌鲁木齐总医院肿瘤科

■研究前沿

选择性剪接是一种重要的转录后调控机制,具有促进基因组复杂性和蛋白质组多样性的作用,其过程受多种顺式作用元件和反式作用因子的调控。选择性剪接及其调控机制的异常与包括癌症在内的多种疾病密切相关。

况统计与分析。

结果: VEGF 165b在结直肠癌组织中的表达明显低于正常黏膜组织的表达,统计具有显著性差异($P = 0.006$);在浆膜内侧与浆膜外侧组织、无淋巴结转移与有淋巴结转移组织以及TNM分期Ⅱ期与Ⅲ期组织中的VEGF 165b mRNA的表达无明显差别,统计无显著性差异($P > 0.05$)。

结论: VEGF 165b在结直肠癌组织中的表达明显低于正常黏膜组织的表达,提示VEGF 165b可能具有抗血管生成、抑制肿瘤生长的作用,为结直肠癌的诊断、治疗和预后提供新的靶点。

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 结直肠癌; 选择性剪接; VEGF 165b; 实时荧光定量逆转录聚合酶链反应

核心提示: 本文通过检测血管内皮生长因子165b在结直肠癌组织及其配对的正常黏膜组织中的表达情况,表明VEGF 165b在结直肠癌组织中的表达明显低于正常黏膜组织的表达,提示VEGF 165b可能具有抗血管生成、抑制肿瘤生长的作用。

赵一军, 梁勇, 石忱长, 韩华中, 朱庆超, 杨俊. VEGF 165b在结直肠癌组织中的差异表达及其意义. 世界华人消化杂志 2014; 22(2): 273-278 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/273.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v22.i2.273>

0 引言

结直肠癌是最常见的消化系恶性实体肿瘤之一,其发生与发展都依赖于血管生成,而血管的生成主要由促血管生成因子和抑血管生成因子调控失衡,促血管生成因子增多所致。血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)在调控血管生成方面具有重要意义,其家族成员包括VEGFA、PIGF、VEGFB、VEGFC和VEGFD(FIGF),而VEGFE和VEGFF分别存在于病毒和蛇类毒液中。VEGFA作为VEGF基因家族最重要的成员之一,由8个外显子和7个内含子构成,其中外显子6、7、8可选择性剪接,至少产生25种选择性剪接变异体。VEGFA mRNA外显子8的C末端的剪接方式不同可产生两大亚家族剪接体,即VEGFAxxx和VEGFAxxx_b, xxx代表氨基酸的数目。VEGFAxxx是通过临近剪接位点(8a)方式产生,具有促血管生成作用,而VEGFAxxx_b是通过远端剪接位点(8b)方式产生,具有

抗血管生成作用。VEGF 165b由7个外显子构成,缺乏外显子6,由Bates等^[1]于2002年首次从肾小球上皮细胞分离得到,具有抑制血管生成的作用,在结构上与VEGF 165仅表现末端6个氨基酸的不同。研究发现VEGF 165b在肾细胞癌、前列腺癌、膀胱癌、结直肠癌、恶性黑色素瘤、尤文氏肉瘤、糖尿病视网膜、Denys-Drash综合征等组织中表达下降^[2-8],在系统性硬化症等组织中表达上调^[9-11],具有拮抗血管生长、抑制肿瘤生长的作用。本研究采用实时定量聚合酶链反应检测VEGF 165b在结直肠癌组织和正常黏膜组织中的表达情况,初步探讨其与结直肠癌发生发展的关系。

1 材料和方法

1.1 材料 选取2012-01/2013-01在上海交通大学附属第六人民医院普外科进行手术的结直肠癌患者20例(病理证实),于术中切除肿瘤标本后剪取肿瘤处黏膜组织和距肿瘤10 cm以上正常大肠黏膜组织(病理证实无肿瘤浸润转移)作为肿瘤组和正常黏膜组。全部病例术前均未行放射治疗、化学治疗;其中男11例,女9例。年龄39-81岁,平均65岁。并对临床资料按照浆膜内侧与浆膜外侧、无淋巴结转移与有淋巴结转移以及TNM分期Ⅱ期与Ⅲ期(Ⅰ期与Ⅳ期例数少,无统计意义)进行分组(表1)。每例取肿瘤组和正常黏膜组新鲜标本各3块,离体后立即放入液氮速冻待检。实时定量聚合酶链反应(qRT-PCR)方法检测20例结直肠癌组织中VEGF 165b的表达、20例正常黏膜组织中VEGF 165b的表达。本研究所有临床标本均事先得到家属知情同意和伦理委员会批准。TOYOBO Re-verTra Ace[®] qPCR RT Kit Code No.FSQ-101、TOYOBO SYBR Green Realtime PCR Master Mix Code No. QPK-201(日本TOYOBO公司);Thermo nanodrop 2000微量浓度测试仪(美国赛默飞),Funglyn FTC-3000实时荧光定量PCR仪(加拿大枫岭生物),Ultra Pure UF除热源型超纯水机(上海和泰仪器有限公司),XIANG YI H1650-W台式微量高速离心机(湖南湘仪离心机仪器有限公司);BIO-RAD Powerpac Basic电泳仪系统(美国伯乐公司)。

1.2 方法

1.2.1 引物设计与合成: 引物设计参照文献[6,12]。VEGF 165b上游引物: 5'-TCAGAGCGGAGA-AAGCATTTGT-3',下游引物: 5'-TCCTGGT-

表 1 临床入组患者标本基本资料

	<i>n</i>	百分比(%)
性别		
男	11	55
女	9	45
原发肿瘤位置		
升结肠	2	10
横结肠	2	10
乙状结肠	8	40
直肠	8	40
TNM分期		
I	4	20
II	7	35
III	7	35
IV	2	10
浸润深度		
T1	1	5
T2	3	15
T3	4	20
T4	12	60
淋巴结转移		
N0	11	55
N1	4	20
N2	5	25
远处转移		
M0	18	90
M1	2	10

GAGAGATCTGCAAGT-3', 130 bp; GAPDH上游引物: 5'-TGAAGGTCGGAGTCAACGGA-3', 下游引物: 5'-CCTGGAAGATGGTGATGGGAT-3', 225 bp. 引物由上海捷瑞生物工程有限公司合成.

1.2.2 组织总RNA提取与检测: 按试剂说明书操作步骤提取组织总RNA. 所提取总RNA完整性经1.5%琼脂糖凝胶电泳检测. 用nanodrop微量分析仪定量并检测其纯度, 检测 A_{260} 、 A_{279} 、 A_{230} 的吸收峰已经核算浓度. 并计算 $A_{260/279}$ 以及 $A_{260/230}$ 的值验证RNA纯度. $A_{260/279}$ 比值为1.8-2.0者可用于逆转录反应, -80 °C保存备用.

1.2.3 实时荧光定量PCR检测: 逆转录(RT)采用TOYOBO ReverTra Ace qPCR RT Kit(20 μ L体系), 8 μ L RNase-free H₂O与6 μ L总RNA混匀, 冰上冷却; 将预先配好的RT组份(5 \times RT buffer 4 μ L、Enzyme mix 1 μ L、RT primer 1 μ L)取6 μ L加入到上述体系(冰上加样), 组成逆转录完成的20 μ L体系. RT反应条件为: 65 °C变性5 min, 42 °C逆转录18 min, 98 °C灭活5 min, 1个循环. PCR反应体系为: RNase-free H₂O 7.2 μ L、2 \times real-time PCR Master Mix 10 μ L、上游引物

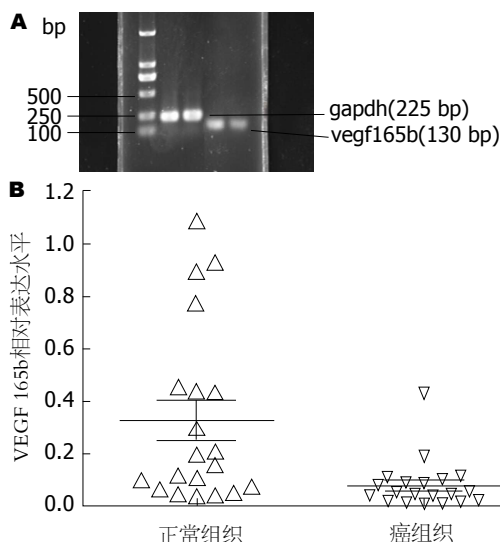


图 1 VEGF 165b在结直肠癌组织与正常黏膜组织中的表达. A: 电泳图; B: 统计图. VEGF: 血管内皮生长因子.

F1(10 μ mol/L) 0.4 μ L、下游引物R1(10 μ mol/L) 0.4 μ L、cDNA 2 μ L. PCR反应条件为: 94 °C 30 s; 94 °C 20 s, 61 °C 30 s, 72 °C 30 s, 40个循环; 72 °C 1 min, 降温至4 °C-10 °C. 1.5%琼脂糖凝胶电泳, 50 \times TAE缓冲液, PCR产物及Marker均上样5 μ L, 于140 V下电泳25 min, EB染色10 min, 紫外灯下观察.

统计学处理 计数资料数据以mean \pm SD表示. 两组计数资料的比较采用成组设计的 t 检验; 组间比较采用SNK(Student-Newman-Keuls)法; 运用GraphPad Prism统计分析软件对资料进行统计学分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 VEGF 165b在结直肠癌组织中的表达明显下调 与正常黏膜组织相比, VEGF 165b在结直肠癌组织中的表达明显下调, 统计具有显著性差异($P = 0.006$, 图1), 提示VEGF 165b可能具有抗血管生成、抑制肿瘤生长的作用.

2.2 VEGF 165b在浆膜内侧与浆膜外侧组织中的表达无显著性差异 VEGF 165b在浆膜内侧与浆膜外侧组织中的表达无明显差异, 统计具有无显著性差异($P > 0.05$, 图2A), 提示VEGF 165b在结直肠癌组织中持续低表达, 与结直肠癌的浸润相关性较低.

2.3 VEGF 165b在无淋巴结转移与有淋巴结转移组织中的表达无显著性差异 VEGF 165b在无淋巴结转移与有淋巴结转移组织中的表达无明显差异, 统计具有无显著性差异($P > 0.05$, 图2B), 提示VEGF 165b与结直肠癌的淋巴结转移无明显关联.

■ 相关报道

Woolard等研究证实, VEGF 165b在恶性前列腺组织中较良性前列腺组织中明显下降, 提示VEGF 165b具有抑制前列腺癌增殖和转移的作用. 姜翠苹等研究证实VEGF 165b在膀胱移行细胞癌和肾细胞癌中均表达下调, 提示VEGF 165b具有抑制膀胱移行细胞癌和肾细胞癌发生和发展的作用.

■ 创新盘点

本研究国内首次运用RT-PCR方法证实VEGF 165b在结直肠癌组织中的表达明显下调,提示多种相关基因的选择性剪接与结直肠癌发生发展可能存在密切联系,为结直肠癌的研究提供了新的思路与方向。

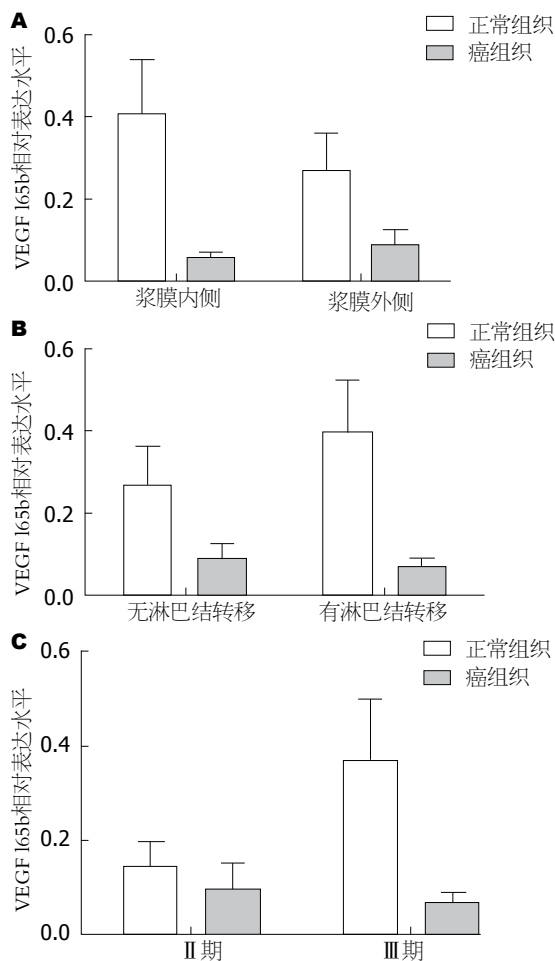


图2 VEGF 165b在组织中的表达. A: VEGF 165b在浆膜内侧与浆膜外侧组织中的表达; B: VEGF 165b在无淋巴结转移与有淋巴结转移组织中的表达; C: VEGF 165b在Ⅱ期与Ⅲ期组织中的表达. VEGF: 血管内皮生长因子.

2.4 VEGF 165b在Ⅱ期与Ⅲ期组织中的表达无显著性差异 VEGF 165b在Ⅱ期与Ⅲ期组织中的表达无明显差异,统计具有无显著性差异($P>0.05$,图2C),提示VEGF 165b与结直肠癌的淋巴结浸润和转移无明显联系。

3 讨论

VEGF 165b是VEGFA最重要的选择性剪接变体,为研究最为深入的VEGFA之一,其末端6个氨基酸由外显子8b编码,依次为半胱氨酸-天冬氨酸-苏氨酸-精氨酸-赖氨酸-天冬氨酸,而VEGF 165末端6个氨基酸由外显子8a编码,依次为半胱氨酸-天冬氨酸-赖氨酸-脯氨酸-精氨酸-精氨酸。由于VEGF 165b末端2个精氨酸,被赖氨酸和天冬氨酸取代,丢失1个二硫键,导致其结合VEGFR2和神经菌毛素1(neuropilin1, NRP1)能力下降,引起下游信号通路一系列的变化。研究显示,VEGF 165b除存在于肿瘤组织等外,也存在于

正常的人体组织且占据所有VEGFA相当大的比例,如玻璃体液、血浆、尿液、肾皮质、肾小球、结肠上皮细胞、膀胱、平滑肌、肺、胰岛组织等^[13-15],具有拮抗血管生成、抑制内皮细胞生长、细胞保护、增加血管渗透性和舒张血管等作用。VEGF 165b在视网膜色素上皮细胞、足细胞和微血管内皮细胞的表达主要受生长因子的调节,如胰岛素样生长因子-1(insulin-like growth factor-1, IGF-1)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、转化生长因子 β (transforming growth factor- β , TGF- β)等; IGF-1刺激蛋白激酶C(protein kinase C, PKC)激活丝氨酸/精氨酸蛋白激酶1(serine/arginine protein kinase 1, SRPK1), SRPK1磷酸化激活富含丝氨酸/精氨酸剪接因子1(serine/arginine-rich splicing factor 1, SPSF1, ASF/SF2),结合于VEGF mRNA前体的临近剪接位点(8a),促使VEGF_{Axxx}的表达^[16,17], WT1亦可结合SPSF1,产生相同效应^[18]; TGF- β 刺激p38丝裂原活化蛋白激酶信号通路,激活下游Cdk/sty蛋白激酶,引起富含丝氨酸/精氨酸剪接因子6(serine/arginine-rich splicing factor 6, SPSF6, SRp55)磷酸化,结合于VEGF mRNA前体的远端剪接位点(8b),促使VEGF_{Axxxb}的表达^[11,17];另外,转录因子1(E2F1)通过上调富含丝氨酸/精氨酸剪接因子2(serine/arginine-rich splicing factor 2, SPSF2, SC35),促使VEGF 165b的表达^[19]。

研究表明,VEGF 165b在肾细胞癌、前列腺癌、膀胱癌、结直肠癌、恶性黑色素瘤等多种肿瘤组织中表达下调,具有拮抗血管生成和生长、抑制肿瘤组织生成和发展的作用。Cui等^[20]对肾小球足突细胞的研究中发现,分化良好的足突细胞VEGF 165b高水平表达,而未分化的足突细胞VEGF 165b表达下降。Rennel等^[5]研究证实,VEGF 165b过量表达可以抑制小鼠肿瘤模型中前列腺癌、肾细胞癌和尤文氏肉瘤的生长。Woolard等运用酶联免疫吸附试验(ELISA)和RT-PCR证实,VEGF 165b在恶性前列腺组织中较良性前列腺组织中明显下降,提示VEGF 165b具有抑制前列腺癌增殖和转移的作用。姜翠苹等^[7,8]运用SP免疫组织化学和RT-PCR方法证实,VEGF 165b在膀胱移行细胞癌和肾细胞癌中均表达下调,提示VEGF 165b具有抑制膀胱移行细胞癌和肾细胞癌发生和发展的作用。上述研究结果进一步证实VEGF 165b可能具有拮抗血管生成从而抑制肿瘤生长的作用,成为判断肿瘤预后的指标。

本研究为进一步探讨VEGF 165b在结直肠癌发生、发展、浸润与转移中的作用, 采用RT-PCR方法, 从mRNA水平检测结直肠癌组织与正常黏膜组织中VEGF 165b的表达情况. 并运用统计学方法对结直肠癌组织与正常黏膜组织、浆膜内侧与浆膜外侧组织、无淋巴结转移与有淋巴结转移组织以及TNM分期Ⅱ期与Ⅲ期组织中的VEGF 165b mRNA的表达情况统计与分析. VEGF 165b在结直肠癌组织中的表达明显低于正常黏膜组织的表达, 统计具有显著性差异($P = 0.006$), 与Varey等^[21]研究结果相同; 在浆膜内侧与浆膜外侧组织、无淋巴结转移与有淋巴结转移组织以及TNM分期Ⅱ期与Ⅲ期组织中的VEGF 165b mRNA的表达无明显差别, 无统计学意义($P > 0.05$). 上述结果提示, VEGF 165b可能与结直肠癌的发生和发展密切相关, 而与肿瘤的浸润和转移无明显关联.

总之, VEGF 165b在结直肠癌中表达明显下调, 可能具有抑制肿瘤发生和发展的作用. 进一步阐明VEGF 165b肿瘤发生和发展的确切机制以及VEGF 165b表达调控机制, 将为结直肠癌诊断、治疗和预后提供重要靶点.

4 参考文献

- Bates DO, Cui TG, Doughty JM, Winkler M, Sugiono M, Shields JD, Peat D, Gillatt D, Harper SJ. VEGF165b, an inhibitory splice variant of vascular endothelial growth factor, is down-regulated in renal cell carcinoma. *Cancer Res* 2002; 62: 4123-4131 [PMID: 12124351]
- Konopatskaya O, Churchill AJ, Harper SJ, Bates DO, Gardiner TA. VEGF165b, an endogenous C-terminal splice variant of VEGF, inhibits retinal neovascularization in mice. *Mol Vis* 2006; 12: 626-632 [PMID: 16735996]
- Schumacher VA, Jeruschke S, Eitner F, Becker JU, Pitschke G, Ince Y, Miner JH, Leuschner I, Engers R, Everding AS, Bulla M, Royer-Pokora B. Impaired glomerular maturation and lack of VEGF165b in Denys-Drash syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 719-729 [PMID: 17267748 DOI: 10.1681/asn.2006020124]
- Díaz R, Peña C, Silva J, Lorenzo Y, García V, García JM, Sánchez A, Espinosa P, Yuste R, Bonilla F, Domínguez G. p73 Isoforms affect VEGF, VEGF165b and PEDF expression in human colorectal tumors: VEGF165b downregulation as a marker of poor prognosis. *Int J Cancer* 2008; 123: 1060-1067 [PMID: 18546269 DOI: 10.1002/ijc.23619]
- Rennel E, Waine E, Guan H, Schüller Y, Leenders W, Woolard J, Sugiono M, Gillatt D, Kleinerman E, Bates D, Harper S. The endogenous anti-angiogenic VEGF isoform, VEGF165b inhibits human tumour growth in mice. *Br J Cancer* 2008; 98: 1250-1257 [PMID: 18349828 DOI: 10.1038/sj.bjc.6604309]
- Tayama M, Furuhashi T, Inafuku Y, Okita K, Nishide T, Mizuguchi T, Kimura Y, Hirata K. Vascular endothelial growth factor 165b expression in stromal cells and colorectal cancer. *World J Gastroenterol* 2011; 17: 4867-4874
- 姜翠苹, 王德林. 膀胱移行细胞癌组织与正常组织中VEGF165b的差异表达及其意义. *重庆医科大学学报* 2009; 34: 1137-1140
- 姜翠苹, 王德林, 彭波. 肾细胞癌组织与正常组织中VEGF165b的差异表达及其意义. *重庆医科大学学报* 2009; 34: 281-284
- Manetti M, Guiducci S, Ibba-Manneschi L, Matucci-Cerinic M. Mechanisms in the loss of capillaries in systemic sclerosis: angiogenesis versus vasculogenesis. *J Cell Mol Med* 2010; 14: 1241-1254 [PMID: 20132409 DOI: 10.1111/j.1582-4934.2010.01027.x]
- Manetti M, Guiducci S, Romano E, Bellando-Randone S, Lepri G, Bruni C, Conforti ML, Ibba-Manneschi L, Matucci-Cerinic M. Increased plasma levels of the VEGF165b splice variant are associated with the severity of nailfold capillary loss in systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2013; 72: 1425-1427 [PMID: 23572336 DOI: 10.1136/annrheumdis-2012-203183]
- Manetti M, Guiducci S, Romano E, Ceccarelli C, Bellando-Randone S, Conforti ML, Ibba-Manneschi L, Matucci-Cerinic M. Overexpression of VEGF165b, an inhibitory splice variant of vascular endothelial growth factor, leads to insufficient angiogenesis in patients with systemic sclerosis. *Circ Res* 2011; 109: e14-e26 [PMID: 21636803 DOI: 10.1161/circresaha.111.242057]
- Delcombel R, Janssen L, Vassy R, Gammons M, Haddad O, Richard B, Letourneur D, Bates D, Hendricks C, Waltenberger J, Starzec A, Sounni NE, Noël A, Deroanne C, Lambert C, Colige A. New prospects in the roles of the C-terminal domains of VEGF-A and their cooperation for ligand binding, cellular signaling and vessels formation. *Angiogenesis* 2013; 16: 353-371 [PMID: 23254820 DOI: 10.1007/s10456-012-9320-y]
- Perrin RM, Konopatskaya O, Qiu Y, Harper S, Bates DO, Churchill AJ. Diabetic retinopathy is associated with a switch in splicing from anti- to pro-angiogenic isoforms of vascular endothelial growth factor. *Diabetologia* 2005; 48: 2422-2427 [PMID: 16193288 DOI: 10.1007/s00125-005-1951-8]
- Bevan HS, van den Akker NM, Qiu Y, Polman JA, Foster RR, Yem J, Nishikawa A, Satchell SC, Harper SJ, Gittenberger-de Groot AC, Bates DO. The alternatively spliced anti-angiogenic family of VEGF isoforms VEGFxxx in human kidney development. *Nephron Physiol* 2008; 110: p57-p67 [PMID: 19039247 DOI: 10.1159/000177614]
- Woolard J, Bevan HS, Harper SJ, Bates DO. Molecular diversity of VEGF-A as a regulator of its biological activity. *Microcirculation* 2009; 16: 572-592 [PMID: 19521900 DOI: 10.1080/10739680902997333]
- Nowak DG, Amin EM, Rennel ES, Hoareau-Aveilla C, Gammons M, Damodaran G, Hagiwara M, Harper SJ, Woolard J, Ladomery MR, Bates DO. Regulation of vascular endothelial growth factor (VEGF) splicing from pro-angiogenic to anti-angiogenic isoforms: a novel therapeutic strategy for angiogenesis. *J Biol Chem* 2010; 285: 5532-5540 [PMID: 19906640 DOI: 10.1074/jbc.M109.074930]
- Nowak DG, Woolard J, Amin EM, Konopatskaya O, Saleem MA, Churchill AJ, Ladomery MR, Harper SJ, Bates DO. Expression of pro- and anti-angiogenic

■应用要点

本研究表明VEGF 165b结直肠癌组织中的表达明显下调, 提示具有抗血管生成、抑制肿瘤生长的作用, 从而为结直肠癌的诊断、治疗和预后提供参考。

■同行评价

本文探讨血管内皮生长因子165b与结直肠癌发生与发展的关系,内容客观,观点新颖,具有一定的科学意义.

- isoforms of VEGF is differentially regulated by splicing and growth factors. *J Cell Sci* 2008; 121: 3487-3495 [PMID: 18843117 DOI: 10.1242/jcs.016410]
- 18 Amin EM, Oltean S, Hua J, Gammons MV, Hamdollah-Zadeh M, Welsh GI, Cheung MK, Ni L, Kase S, Rennel ES, Symonds KE, Nowak DG, Royer-Pokora B, Saleem MA, Hagiwara M, Schumacher VA, Harper SJ, Hinton DR, Bates DO, Lodomery MR. WT1 mutants reveal SRPK1 to be a downstream angiogenesis target by altering VEGF splicing. *Cancer Cell* 2011; 20: 768-780 [PMID: 22172722 DOI: 10.1016/j.ccr.2011.10.016]
- 19 Merdzhanova G, Gout S, Keramidas M, Edmond V, Coll JL, Brambilla C, Brambilla E, Gazzeri S, Eymin B. The transcription factor E2F1 and the SR protein SC35 control the ratio of pro-angiogenic versus antiangiogenic isoforms of vascular endothelial growth factor-A to inhibit neovascularization in vivo. *Oncogene* 2010; 29: 5392-5403 [PMID: 20639906 DOI: 10.1038/onc.2010.281]
- 20 Cui TG, Foster RR, Saleem M, Mathieson PW, Gillatt DA, Bates DO, Harper SJ. Differentiated human podocytes endogenously express an inhibitory isoform of vascular endothelial growth factor (VEGF165b) mRNA and protein. *Am J Physiol Renal Physiol* 2004; 286: F767-F773 [PMID: 14644752 DOI: 10.1152/ajprenal.00337.2003]
- 21 Varey AH, Rennel ES, Qiu Y, Bevan HS, Perrin RM, Raffy S, Dixon AR, Paraskeva C, Zaccheo O, Hassan AB, Harper SJ, Bates DO. VEGF 165 b, an antiangiogenic VEGF-A isoform, binds and inhibits bevacizumab treatment in experimental colorectal carcinoma: balance of pro- and antiangiogenic VEGF-A isoforms has implications for therapy. *Br J Cancer* 2008; 98: 1366-1379 [PMID: 18349829 DOI: 10.1038/sj.bjc.6604308]

编辑 田滢 电编 闫晋利



NF- κ B p65在溃疡性结肠炎与结直肠癌患者肠黏膜中的表达差异与意义

加秀凤, 沈霖, 范恒, 谢纪文, 曾宇阳, 陈曦, 朱锐

加秀凤, 沈霖, 范恒, 谢纪文, 朱锐, 华中科技大学同济医学院附属协和医院中西医结合科 湖北省武汉市 430022
曾宇阳, 陈曦, 华中科技大学同济医学院第一临床医学院 湖北省武汉市 430022

加秀凤, 硕士, 主要从事中西医结合肿瘤方向的研究.

国家自然科学基金资助项目, Nos. 81102692, 81072944, 81072945

作者贡献分布: 此课题由加秀凤与朱锐设计; 研究过程由加秀凤、朱锐、曾宇阳及陈曦操作完成; 数据分析由加秀凤与朱锐完成; 本论文写作由加秀凤与朱锐完成; 整个过程由沈霖、范恒及谢纪文三位教授指导.

通讯作者: 朱锐, 主治医师, 430022, 湖北省武汉市解放大道1227号, 华中科技大学同济医学院附属协和医院中西医结合科. zhurui19830108@163.com

电话: 027-85726395

收稿日期: 2013-11-05 修回日期: 2013-11-17

接受日期: 2013-11-18 在线出版日期: 2014-01-18

Significance of NF- κ B p65 expression in ulcerative colitis and colorectal adenocarcinoma

Xiu-Feng Jia, Lin Shen, Heng Fan, Ji-Wen Xie, Yu-Yang Zeng, Xi Chen, Rui Zhu

Xiu-Feng Jia, Lin Shen, Heng Fan, Ji-Wen Xie, Rui Zhu, Department of Traditional Chinese Medicine, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430022, Hubei Province, China

Yu-Yang Zeng, Xi Chen, the First Clinical Medical College of Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430022, Hubei Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, Nos. 81102692, 81072944 and 81072945

Correspondence to: Rui Zhu, Attending Physician, Department of Traditional Chinese Medicine, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, 1277 Jiefang Dadao, Wuhan 430022, Hubei Province, China. zhurui19830108@163.com

Received: 2013-11-05 Revised: 2013-11-17

Accepted: 2013-11-18 Published online: 2014-01-18

Abstract

AIM: To investigate the expression of nuclear factor κ B (NF- κ B) p65 protein in the colon mucosa of patients with ulcerative colitis (UC) or colorectal adenocarcinoma (CA) and healthy volunteers.

METHODS: Specimens were obtained from 12 healthy volunteers, 16 patients with UC and 18 pa-

tients with CA. Fresh colonic tissues were obtained by endoscopic punch biopsies. The diagnosis was confirmed pathologically. Reverse transcription-polymerase chain reaction and immunohistochemistry were used to examine the expression of NF- κ B p65 at both mRNA and protein levels in the colon mucosa of different groups.

RESULTS: The expression rate of NF- κ B p65 mRNA and protein was $0.10\% \pm 0.03\%$ and $2.06\% \pm 0.70\%$ in the normal colon mucosa, $0.96\% \pm 0.11\%$ and $36.16\% \pm 6.99\%$ in UC, and $0.42\% \pm 0.77\%$ and $9.54\% \pm 2.77\%$ in CA, respectively. The expression of NF- κ B p65 was significantly higher in UC than in CA and normal mucosa (all $P < 0.01$). Although the expression of NF- κ B p65 in CA was higher than that in normal colon mucosa at both mRNA and protein levels, the expression intensity was not as strong as that reported in the literature.

CONCLUSION: Increased expression of NF- κ B p65 may play an important role in the pathogenesis of UC, and anti-NF- κ B therapy should be examined further for use as a potential therapy. NF- κ B p65 may also be involved in the pathogenesis of CA.

Key Words: Colorectal cancer; Ulcerative colitis; NF- κ B p65

Jia XF, Shen L, Fan H, Xie JW, Zeng YY, Chen X, Zhu R. Significance of NF- κ B p65 expression in ulcerative colitis and colorectal adenocarcinoma. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(2): 279-285 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/279.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i2.279>

摘要

目的: 比较溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)患者与结直肠癌患者肠黏膜核因子 κ B(nuclear factor κ B, NF- κ B) p65表达差异, 探讨其临床意义.

方法: 12例无器质性肠道疾病志愿者、16例溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)患者及18

■背景资料

本文观察到结直肠癌患者肠黏膜核因子 κ B(nuclear factor κ B, NF- κ B)的表达较正常人肠黏膜增加, 但其表达强度并非之前文献报道的那么高, 且低于溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)患者, 因此课题组认为抑制NF- κ B p65的表达可能是治疗UC的较好思路, 但不认为抑制NF- κ B p65的表达能从根本上治疗结直肠癌.

■同行评议者

刘杰民, 副主任医师, 贵州省人民医院消化内镜科

■研究前沿

近年因受“西洋化”生活方式的影响, UC发病率与患病率日趋增加, 资料显示UC患者罹患结直肠癌的风险较高. 为降低UC恶变风险, 改善预后, 我们在前人的基础上研究NF- κ B在UC与结直肠癌治疗中的意义.

例结直肠腺癌患者被纳入实验, 电子结肠镜下取活检获得新鲜的结肠黏膜组织. RT-PCR检测各组肠黏膜NF- κ B p65 mRNA的表达, 免疫组织化学法检测各组肠黏膜NF- κ B p65蛋白表达强度, 单因素方差分析三组之间的差异.

结果: 无器质性肠道疾病志愿者肠黏膜NF- κ B p65基因与蛋白表达量分别为0.10% \pm 0.03%、2.06% \pm 0.70%, UC患者肠黏膜NF- κ B p65基因与蛋白表达量分别为0.96% \pm 0.11%、36.16% \pm 6.99%, 结直肠癌患者肠黏膜NF- κ B p65基因与蛋白表达量分别为0.42% \pm 0.77%、9.54% \pm 2.77%, 3组之间差异具有统计学意义($P<0.01$).

结论: 尽管炎症与肿瘤存在某种联系已在学界达成共识, 课题组也观察到结直肠癌患者肠黏膜NF- κ B p65的表达较无器质性肠道疾病患者肠黏膜增加, 但其表达强度并非之前文献报道的那么高, 课题组认为抑制NF- κ B p65的表达可能是治疗UC的较好思路, 但不认为抑制NF- κ B p65的表达能从根本上治疗结直肠癌.

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 结直肠癌; 溃疡性结肠炎; 核因子- κ B p65

核心提示: 尽管前人认为核因子 κ B(nuclear factor κ B, NF- κ B)在结直肠癌的发生发展中起重要作用, 但其表达强度并非之前文献报道的那么高, 也远不如溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)患者肠黏膜表达强度, 认为NF- κ B p65为治疗UC的较好靶点, 但不认为抑制NF- κ B p65的表达能从根本上治疗结直肠癌.

加秀凤, 沈霖, 范恒, 谢纪文, 曾宇阳, 陈曦, 朱锐. NF- κ B p65在溃疡性结肠炎与结直肠癌患者肠黏膜中的表达差异与意义. 世界华人消化杂志 2014; 22(2): 279-285 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/279.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v22.i2.279>

0 引言

溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)主要在北欧和北美国家流行, 近年受“西洋化”生活方式的影响, 亚洲、欧洲南部及大多数发展中国家该类疾病发病率与患病率日趋增加. 在美国, 炎症性肠病困扰大约140万人口, 每年用于治疗该病的医疗费用达20亿美元^[1].

目前的资料认为UC患者罹患结直肠癌(结直肠癌是世界第三大恶性肿瘤疾病, 每年大约

新增病例954000例, 492000例因该病失去生命^[2])的风险较高, UC病程达10、20、30年的患者的罹患结直肠癌的风险分别为2%、8%、18%^[3], 危险因素包括UC病程及病变范围、有无原发性硬化性胆管炎病史、有无大肠癌家族史(患UC 20年以上的患者及有原发性硬化性胆管炎的患者罹患大肠癌的风险分别高达20%与50%), 尽管预防性直肠或/和结肠切除术可从根本上消除此风险, 然而大多数患者和内科大夫都选择定期检查以监控病情^[4].

近年有文献报道核因子 κ B(nuclear factor κ B, NF- κ B)除了作为炎症反应的关键因子外, 人类罹患多种恶性肿瘤(特别是淋巴瘤)与Rel/NF- κ B信号转导途径的活化相关, 于是学者们逐渐把目光转移到NF- κ B与炎症相关性癌症的关系上来^[5-7].

本实验基于此探讨结直肠癌患者肠黏膜NF- κ B p65的表达, 并与UC患者及正常人作比较, 探讨其临床意义.

1 材料和方法

1.1 材料 12例无器质性肠道疾病志愿者(46.13岁 \pm 12.05岁, 男女各半), 16例UC患者(50.42岁 \pm 10.43岁, 男10例, 女6例)及18例结直肠癌患者(59.00岁 \pm 10.07岁, 男10例, 女8例)被纳入试验(UC与结直肠癌诊断标准参照全国高等学校内科学教材), 新鲜的结肠黏膜组织通过电子结肠镜下取活检获得, 患者在病变明显处取材, 无器质性肠道疾病志愿者在乙状结肠处取材, 每例取活检5块, 2块标本置于多聚甲醛固定后石蜡包埋切片, 另外3块-80℃保存作RT-PCR用.

1.2 方法

1.2.1 RT-PCR法检测各组肠黏膜NF- κ B p65 mRNA的表达: 室温状态下, 用高温高压灭菌并经DEPC水处理的匀浆器将100 μ g肠黏膜组织匀浆(匀浆器中加入0.5 mL TRIzol液)→匀浆后液体收集于EP管中→4℃, 12000 r/min离心10 min→取上清200 μ L→加0.1 mL氯仿→快速震荡摇匀15 s→4℃, 12000 r/min离心10 min→取上层水相之上清→加异丙醇100 μ L→颠倒摇匀→-20℃静置30 min→4℃, 12000 r/min离心10 min→去上清→加0.5 mL 75%乙醇→震荡机震荡→4℃, 8000 r/min离心10 min→去上清, 自然凉干→加入15 μ L DEPC水溶解RNA→逆转录总反应体系为20 μ L: 溶解RNA的DEPC水6 μ L, oligdT 1 μ L,

表 1 RT-PCR引物序列、反应条件及产物大小

基因	引物序列	反应条件	大小(bp)
NF- κ B p65	5'-ATGCTTACTGGGTGCCAAAC-3'	94 °C 5min; 94 °C 30 s,	125
	5'-GGCAAGTCACTCAGCCTTTC-3' ^[8]	60 °C 30 s, 72 °C 1 min,	
		35个循环; 72 °C 10 min	
β -actin	5'-GGTCAGAAGGATTCATATGTG-3'	94 °C 5min; 94 °C 30 s,	615
	5'-ATTGCCAATGGTGATGACCTG-3' ^[9]	55 °C 30 s, 72 °C 1 min,	
		35个循环; 72 °C 10 min	

DEPC水5.5 μ L三者混匀短暂离心, 70 °C预变性5 min, 冰浴5 min; 加入MMLV逆转录酶1 μ L, RNasin 0.5 μ L, 10 mm dNTP 2 μ L, 5 \times buffer缓冲液4 μ L, 以上混合液37 °C逆转录60 min, 94 °C灭活逆转录酶5 min. PCR引物系列、反应条件及扩增产物大小如表1, PCR总反应体系为20 μ L: 双蒸水16.6 μ L, 上游引物0.2 μ L, 下游引物0.2 μ L, cDNA 2 μ L, 10 \times buffer缓冲液2.5 μ L, 25 mmol MgCl₂ 2 μ L, 10 mmol dNTP 1 μ L, Taq酶0.5 μ L. 取PCR产物3 μ L于含有溴化乙锭的琼脂糖凝胶(1.2%)中电泳, 运用JS-380自动凝胶图像分析仪记录条带, 用SensiAnsys凝胶图像分析软件分析条带相对灰度值(目标基因灰度值/ β -actin灰度值).

1.2.2 免疫组织化学法检测各组肠黏膜NF- κ B p65的表达: 活检获得的肠组织置于4%的多聚甲醛中固定 \rightarrow 梯度乙醇脱水(750 mL/L无水乙醇浸泡5 min, 950 mL/L无水乙醇浸泡5 min, 无水乙醇浸泡5 min) \rightarrow 二甲苯透明(二甲苯中浸泡2次, 每次15 min) \rightarrow 常规石蜡包埋 \rightarrow 切片(切片前载玻片先用多聚左旋赖氨酸行防脱片处理) \rightarrow 二甲苯脱蜡(3次, 每次15 min) \rightarrow 梯度乙醇水化(无水乙醇浸泡5 min, 950 mL/L无水乙醇浸泡5 min, 750 mL/L无水乙醇浸泡5 min) \rightarrow PBS溶液洗涤玻片(3次, 每次5 min) \rightarrow 微波修复抗原(将玻片放入装有pH值为6.0的0.01 mmol/L枸橼酸钠溶液的抗原修复盒中后置于微波炉中, 高火微波修复3 min后将玻片置于室温自然冷却) \rightarrow PBS溶液洗涤玻片(3次, 每次5 min) \rightarrow 玻片上滴加0.3%过氧化氢甲醇溶液避光反应30 min(过氧化氢甲醇溶液可消除内源性过氧化物酶的影响、使DAB显色及降低非特异性染色) \rightarrow PBS溶液洗涤玻片(3次, 每次5 min) \rightarrow 滴加羊血清封闭液, 孵育30 min(将载有玻片的湿盒置于37度恒温床中, 此步骤可降低非特异性染色), 滴加1:150稀释的兔抗人NF- κ B p65抗体, 4 °C孵育过夜 \rightarrow 复温(将载有玻片的湿盒置

于37 °C恒温床中10 min) \rightarrow PBS溶液洗涤玻片(3次, 每次5 min) \rightarrow 滴加二抗(将载有玻片的湿盒置于37 °C恒温床中40 min) \rightarrow PBS溶液洗涤玻片(3次, 每次5 min) \rightarrow 滴加HRP标记链亲和素(将载有玻片的湿盒置于37 °C恒温床中30 min) \rightarrow PBS溶液洗涤玻片(3次, 每次5 min) \rightarrow 滴加DAB显色液(1 mL蒸馏水中混入DAB显色试剂盒中A、B、C试剂各1滴, 混匀后滴加至玻片, 玻片在镜下可见棕黄色即用蒸馏水充分洗涤) \rightarrow 苏木素复染(5 s) \rightarrow 盐酸酒精分化 \rightarrow PBS溶液洗涤玻片(3次, 每次5 min) \rightarrow 乙醇脱水(750 mL/L无水乙醇浸泡5 min, 950 mL/L无水乙醇浸泡5 min) \rightarrow 透明(二甲苯中浸泡2次, 每次15 min) \rightarrow 中性树胶封片 \rightarrow 显微镜下观察拍照后运用显微图像分析系统分析试验结果(高倍显微镜下每张切片随机选取5个视野, 用MAPIS-500病理彩色分析系统分析各视野下阳性染色面积与总场面积的比值后取均值).

统计学处理 应用SPSS12.0统计软件统计分析, 计量资料以mean \pm SD表示, 单因素方差分析无器质性肠道疾病志愿者、UC患者与结直肠癌患者肠黏膜NF- κ B p65基因与蛋白表达量差异, $P<0.05$ 为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 各组肠黏膜NF- κ B p65 mRNA表达情况 如下图所示, UC组NF- κ B p65 mRNA相对表达量最高, 结直肠癌组次之, 无器质性肠道疾病志愿者表达最少(图1, 表2).

2.2 免疫组织化学染色结果 无器质性肠道疾病志愿者肠黏膜基本未见NF- κ B p65阳性表达, 结直肠癌患者肠黏膜可见NF- κ B p65表达, UC患者肠黏膜NF- κ B p65表达则明显增强, 阳性染色主要位于黏膜上皮细胞及巨噬细胞的细胞核与细胞浆(图2, 表2).

■ 相关报道

Aranha等及Lü等研究显示结直肠癌组织较癌旁组织NF- κ B的表达明显增加, 且其表达高低与病理学恶化程度正相关且与预后相关. NF- κ B对指导结直肠癌治疗有价值.

■ 创新盘点

NF- κ B除了作为炎症反应的关键因子其在结直肠癌治疗中到底有多大的价值值得进一步研究从而指导临床应用。

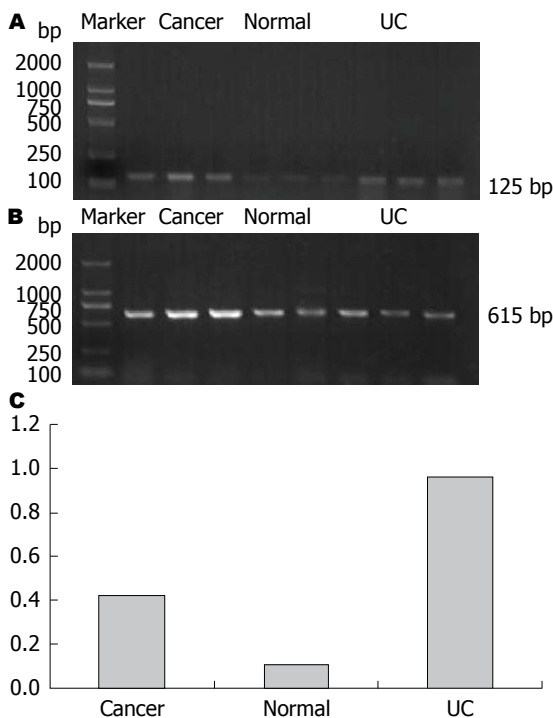


图1 各组肠黏膜NF- κ B p65 mRNA表达情况。A: 各组肠黏膜NF- κ B p65 mRNA RT-PCR扩增产物电泳图; B: 各组肠黏膜 β -actin mRNA RT-PCR扩增产物电泳图; C: NF- κ B p65基因灰度值/ β -actin灰度值。Cancer: 结直肠癌组; Normal: 无器质性肠道疾病组; UC: 溃疡性结肠炎组。

3 讨论

Ekbom等^[10]1986-12-31统计分析1965-1983年瑞典Uppsala地区确诊的2509例UC患者的相对生存率发现: 患者10年生存率达96%, 其中溃疡性直肠炎、左半结肠炎及全结肠炎患者相对生存率分别为98%、96%和93%, 结直肠癌是两类患者主要的死亡原因。

2002年Coussens等^[11]与Karin等^[12]于Nature发文称: 炎症是肿瘤发生发展的关键因素, 许多癌症起源于感染、慢性刺激与炎症反应。肿瘤微环境里的炎性细胞是肿瘤形成、增殖、存活与迁移必不可少的参与者。抗炎治疗可能是肿瘤治疗的新途径。

转录因子NF- κ B是由p50、p52、p65(-RelA)、RelB及c-Rel组成的同源或异源二聚体复合物, p50-p65复合物为其主要组成部分, 他是先天与获得性免疫系统中一个关键的多效转录因子, 可调控多种促炎症因子的表达(如细胞因子、黏附分子等)。其功能主要受I κ B调控(I κ B家族有包括I κ B α 、I κ B β 、I κ B γ 、I κ B ϵ 、Bcl3及前体蛋白p100和p105 7个成员, 可阻止NF- κ B的核聚集, 妨碍NF- κ B与DNA结合), 当细胞受到促炎细胞因子、微生物产物等刺激时,

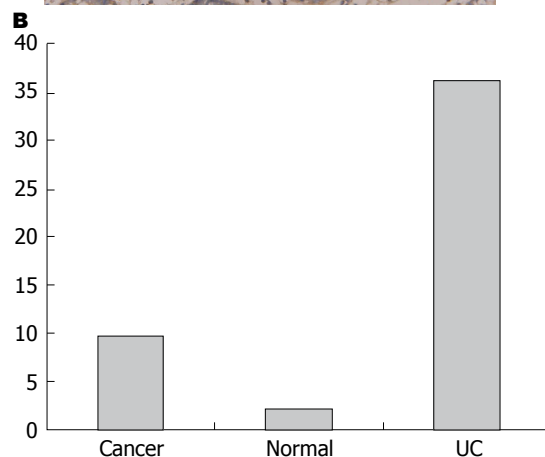
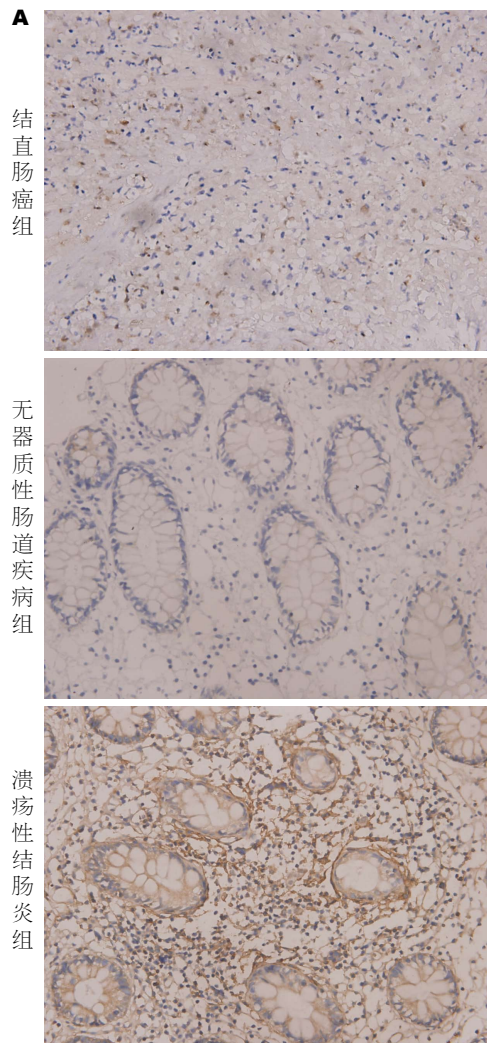


图2 各组肠黏膜NF- κ B p65免疫组织化学染色结果(DAB \times 400)。A: 各组NF- κ B p65免疫组织化学图片; B: 各组阳性染色细胞百分比柱状图。

I κ B便在I κ B激酶的诱导下发生磷酸化而降解, 此时I κ 与NF- κ B解离, NF- κ B转入核内而发挥其生物学效应^[13]。

学者们认为NF- κ B参与肿瘤发生发展可能基于以下原因: (1)Rel/NF- κ B转录因子家族成员之一c-rel最初被鉴定为致癌基因v-rel的同系

表 2 各组肠黏膜NF- κ B p65表达情况

分组	NF- κ B p65 mRNA	NF- κ B p65蛋白
结直肠癌组	0.42 \pm 0.07 ^b	9.54 \pm 2.77 ^b
无器质性肠疾病组	0.10 \pm 0.03	2.06 \pm 0.70
溃疡性结肠炎组	0.96 \pm 0.11 ^{bd}	36.16 \pm 6.99 ^{bd}

^b $P < 0.01$ vs 无器质性肠道疾病志愿者; ^d $P < 0.01$ vs 结直肠癌组。

物, 这提示我们该转录因子家族其他成员也可能是潜在的致癌基因; (2)肿瘤微环境可诱导NF- κ B活化。例如Szlosarek等^[14]学者发现与正常人相比较, 多种癌症患者血清或组织的肿瘤坏死因子 α (tumour necrosis factor- α , TNF- α)表达明显增高; (3)肿瘤细胞中通常可见NF- κ B的表达。例如Wang等^[15]利用免疫组织化学、蛋白质印迹、RNA印迹、电泳迁移率分析和氯霉素乙酰转移酶检测等方法比较胰腺癌与正常胰腺组织的NF- κ B活性发现: 大约67%(16/24)的胰腺癌患者胰脏组织NF- κ B被组成性激活, 在正常组织中则未见此现象; Tai等^[16]用免疫组织化学法比较比较65例肝细胞癌患者与9例正常人肝组织NF- κ B p65及I κ B的表达差异, 发现癌组织中这两个指标明显高于正常组织; Skrzycki等^[17]用免疫印迹法比较胃癌及肝癌患者癌组织与癌旁组织NF- κ B的表达差异, 发现癌组织较癌旁组织NF- κ B的表达明显增高; (4)活化的NF- κ B一方面能促进诸如IAPs等抗凋亡蛋白的表达, 另一方面他能抑制延长JNK的活化从而导致活性氧簇的聚集, 从而阻断细胞凋亡、促进细胞增殖。例如Lindholm等^[18-21]研究发现活化的NF- κ B可增强前列腺癌细胞PC-3的增殖能力; (5)几种参与肿瘤发生发展和转移的基因表达都受NF- κ B的调控。例如作为NF- κ B的重要靶基因*CyclinD1*、*cMyc*在细胞生长和增殖过程中起重要作用的; 一些血管新生的重要因子: 血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、白介素-8(interleukin-8, IL-8)等均直接或间接地受NF- κ B调控^[22,23]; (6)多数治疗肿瘤药物可下调NF- κ B的活性。例如Ban等^[24]实验证实大蒜提取物可通过抑制癌细胞NF- κ B的活性而影响细胞生长, 且能增加癌细胞对化疗药物的敏感性。Kim等^[25]利用人参皂苷Rg3作为干预药物也得到类似的实验结果^[24,25]; (7)提高NF- κ B的活性可诱导癌症的发生。例如Greten等^[26]实验证实敲除肠上皮细胞*I κ B β* 基因可明显降低结肠炎相关性癌症(colitis-associated cancer, CAC)发生率;

Zhang等^[27]发现敲除*Cylindromatosis*基因(NF- κ B活性高)小鼠更容易诱发结肠炎相关性癌症; (8)NF- κ B的活化可致癌并诱导化疗抵抗。例如Wang等^[28]实验证实NF- κ B的活化能保护肿瘤细胞在电离辐射和柔红霉素(一种抗肿瘤抗生素)的干预下免于死亡; Lind等^[29]通过体外实验证实抑制NF- κ B可增强抗肿瘤药物吉西他滨的抗癌活性, 体内实验发现结直肠癌患者癌组织NF- κ B表达较癌旁组织明显增加。所有这些现象都提示NF- κ B可作为癌症治疗的可能靶点^[30-33]。

关于NF- κ B与结直肠癌关系方面, 前人也做了一些研究。Yu等^[34]应用免疫组织化学法比较10例正常人与52例结直肠癌患者NF- κ B/RelA, VEGF与CD34表达差异, 结果显示: 结直肠癌NF- κ B/RelA与VEGF表达明显增加, NF- κ B/RelA与VEGF的表达呈线性关系, 且二者表达量与微血管密度呈正相关, 但这三个指标与患者临床表现无明显相关性。此结果表明NF- κ B/RelA对结直肠癌肿瘤血管新生具有重要意义^[34]。

Aranha等^[35]收集结直肠腺瘤、腺癌及正常肠组织共48例, 用免疫组织化学法检测各组NF- κ B的表达, 结果显示: 癌组织较癌旁组织NF- κ B的表达明显增加, 且其表达高低与病理学恶化程度正相关。

Lü等^[36]课题组采用免疫组织化学法分析359例结直肠癌患者癌组织NF- κ B p65的表达, 发现NF- κ B p65的阳性表达细胞数达67.7%, 分析成功随访的198例患者资料后发现高表达NF- κ B p65的患者术后5年生存率较低。

Lee等^[37]利用免疫组织化学法分析正常肠黏膜(20例)、低分化管状腺瘤(20例)、高分化管状腺瘤(20例)及腺癌(64例)组织NF- κ B p65表达差异, 发现腺癌组织较其他组织NF- κ B p65表达显著增加, 且NF- κ B p65的表达与肿瘤分化程度呈负相关。

Kwon等^[38]采用免疫组织化学法检测148例结直肠癌患者NF- κ B及VEGF的表达发现: NF- κ B表达与VEGF的表达呈正相关, NF- κ B高表达的结直肠癌患者较低表达患者5年生存率低(55.8 mo vs 76.9 mo, $P = 0.012$)。

尽管前人认为NF- κ B在结直肠癌的发生发展中起重要作用, 课题组也观察到结直肠癌患者肠黏膜NF- κ B p65的表达较无器质性肠道疾病患者肠黏膜增加, 但其表达强度并非之前文献报道的那么高, 也远不如UC患者肠黏膜表达强度, 课题组认为NF- κ B p65为治疗UC的较好靶

■应用要点

NF- κ B p65为治疗UC的较好靶点, 但不认为抑制NF- κ B p65的表达能从根本上治疗结直肠癌。

■同行评价

本文为指导临床治疗, 提供了依据, 具有一定指导意义。

点, 但不认为抑制NF- κ B p65的表达能从根本上治疗结直肠癌。

4 参考文献

- Loftus EV. Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: Incidence, prevalence, and environmental influences. *Gastroenterology* 2004; 126: 1504-1517 [PMID: 15168363 DOI: 10.1053/j.gastro.2004.01.063]
- Davies RJ, Miller R, Coleman N. Colorectal cancer screening: prospects for molecular stool analysis. *Nat Rev Cancer* 2005; 5: 199-209 [PMID: 15738983 DOI: 10.1038/nrc1569]
- Itzkowitz SH, Harpaz N. Diagnosis and management of dysplasia in patients with inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology* 2004; 126: 1634-1648 [PMID: 15168373 DOI: 10.1053/j.gastro.2004.03.025]
- Eaden JA, Abrams KR, Mayberry JF. The risk of colorectal cancer in ulcerative colitis: a meta-analysis. *Gut* 2001; 48: 526-535 [PMID: 11247898 DOI: 10.1136/gut.48.4.526]
- Gilmore TD, Kalaitzidis D, Liang MC, Starczynowski DT. The c-Rel transcription factor and B-cell proliferation: a deal with the devil. *Oncogene* 2004; 23: 2275-2286 [PMID: 14755244 DOI: 10.1038/sj.onc.1207410]
- Lee SY, Cho JS, Yuk DY, Moon DC, Jung JK, Yoo HS, Lee YM, Han SB, Oh KW, Hong JT. Obovatol enhances docetaxel-induced prostate and colon cancer cell death through inactivation of nuclear transcription factor-kappaB. *J Pharmacol Sci* 2009; 111: 124-136 [PMID: 19834284 DOI: 10.1254/jphs.09048FP]
- Fantini MC, Pallone F. Cytokines: from gut inflammation to colorectal cancer. *Curr Drug Targets* 2008; 9: 375-380 [PMID: 18473765 DOI: 10.2174/138945008784221206]
- 范虹, 丁峰, 顾勇, 朱秋毓, 林善铤. 高级蛋白氧化产物对人脐静脉内皮细胞ECV-304的作用. *复旦学报(医学版)* 2007; 34: 176-182
- 王全胜, 张晓丽, 王玉梅, 张阿丽, 邓安国, 朱忠华, Florian Lang, 冯玉锡. 高糖通过血清和糖皮质激素诱导的蛋白激酶1通路促进人近端肾小管上皮细胞合成纤连蛋白. *中华肾脏病杂志* 2005; 21: 218-222
- Ekbom A, Helmick CG, Zack M, Holmberg L, Adami HO. Survival and causes of death in patients with inflammatory bowel disease: a population-based study. *Gastroenterology* 1992; 103: 954-960 [PMID: 1499945]
- Coussens LM, Werb Z. Inflammation and cancer. *Nature* 2002; 420: 860-867 [PMID: 12490959 DOI: 10.1038/nature01322]
- Karin M, Cao Y, Greten FR, Li ZW. NF-kappaB in cancer: from innocent bystander to major culprit. *Nat Rev Cancer* 2002; 2: 301-310 [PMID: 12001991 DOI: 10.1038/nrc780]
- Häcker H, Karin M. Regulation and function of IKK and IKK-related kinases. *Sci STKE* 2006; 2006: re13 [PMID: 17047224]
- Szlosarek P, Charles KA, Balkwill FR. Tumour necrosis factor-alpha as a tumour promoter. *Eur J Cancer* 2006; 42: 745-750 [PMID: 16517151 DOI: 10.1016/j.ejca.2006.01.012]
- Wang W, Abbruzzese JL, Evans DB, Larry L, Cleary KR, Chiao PJ. The nuclear factor-kappa B RelA transcription factor is constitutively activated in human pancreatic adenocarcinoma cells. *Clin Cancer Res* 1999; 5: 119-127 [PMID: 9918209]
- Tai DI, Tsai SL, Chang YH, Huang SN, Chen TC, Chang KS, Liaw YF. Constitutive activation of nuclear factor kappaB in hepatocellular carcinoma. *Cancer* 2000; 89: 2274-2281 [PMID: 11147598 DOI: 10.1002/1097-0142(20001201)89:11<2274::AID-CNCR16>3.0.CO;2-2]
- Skrzycki M, Scibior-Bentkowska D, Podsiad M, Czczot H. [Protein level of transcription factors AP-1 and NF-kappaB in selected human gastrointestinal tract tumors]. *Pol Merkuri Lekarski* 2008; 25: 510-515 [PMID: 19205384]
- Kucharczak J, Simmons MJ, Fan Y, Gélinas C. To be, or not to be: NF-kappaB is the answer--role of Rel/NF-kappaB in the regulation of apoptosis. *Oncogene* 2003; 22: 8961-8982 [PMID: 14663476 DOI: 10.1038/sj.onc.1207230]
- Luo JL, Kamata H, Karin M. IKK/NF-kappaB signaling: balancing life and death--a new approach to cancer therapy. *J Clin Invest* 2005; 115: 2625-2632 [PMID: 16200195]
- Skrzycki M, Majewska M, Podsiad M, Czczot H. Expression and activity of superoxide dismutase isoenzymes in colorectal cancer. *Acta Biochim Pol* 2009; 56: 663-670 [PMID: 19902052]
- Lindholm PF, Bub J, Kaul S, Shidham VB, Kajdacsy-Balla A. The role of constitutive NF-kappaB activity in PC-3 human prostate cancer cell invasive behavior. *Clin Exp Metastasis* 2000; 18: 471-479 [PMID: 11592304]
- Wang S, Liu Z, Wang L, Zhang X. NF-kappaB signaling pathway, inflammation and colorectal cancer. *Cell Mol Immunol* 2009; 6: 327-334 [PMID: 19887045]
- Karin M. NF-kappaB and cancer: mechanisms and targets. *Mol Carcinog* 2006; 45: 355-361 [PMID: 16673382]
- Ban JO, Lee HS, Jeong HS, Song S, Hwang BY, Moon DC, Yoon do Y, Han SB, Hong JT. Thiocremone augments chemotherapeutic agent-induced growth inhibition in human colon cancer cells through inactivation of nuclear factor-kappaB. *Mol Cancer Res* 2009; 7: 870-879 [PMID: 19531569 DOI: 10.1158/1541-7786.MCR-08-0580]
- Kim SM, Lee SY, Yuk DY, Moon DC, Choi SS, Kim Y, Han SB, Oh KW, Hong JT. Inhibition of NF-kappaB by ginsenoside Rg3 enhances the susceptibility of colon cancer cells to docetaxel. *Arch Pharm Res* 2009; 32: 755-765 [PMID: 19471891 DOI: 10.1007/s12272-009-1515-4]
- Greten FR, Eckmann L, Greten TF, Park JM, Li ZW, Egan LJ, Kagnoff MF, Karin M. IKKbeta links inflammation and tumorigenesis in a mouse model of colitis-associated cancer. *Cell* 2004; 118: 285-296 [PMID: 15294155 DOI: 10.1016/j.cell.2004.07.013]
- Zhang J, Stirling B, Temmerman ST, Ma CA, Fuss IJ, Derry JM, Jain A. Impaired regulation of NF-kappaB and increased susceptibility to colitis-associated tumorigenesis in CYLD-deficient mice. *J Clin Invest* 2006; 116: 3042-3049 [PMID: 17053834 DOI: 10.1172/JCI28746]
- Wang CY, Mayo MW, Baldwin AS. TNF- and cancer therapy-induced apoptosis: potentiation by inhibition of NF-kappaB. *Science* 1996; 274: 784-787 [PMID: 8864119]
- Lind DS, Hochwald SN, Malaty J, Rekkas S, Hebig P, Mishra G, Moldawer LL, Copeland EM, Mackay S.

- Nuclear factor-kappa B is upregulated in colorectal cancer. *Surgery* 2001; 130: 363-369 [PMID: 11490372 DOI: 10.1067/msy.2001.116672]
- 30 Yoshihara H, De France JF. Deep temporal lobe projections to the nucleus of the diagonal band of Broca. *Experientia* 1976; 32: 55-57 [PMID: 1248589 DOI: 10.1007/BF01932620]
- 31 Rayet B, Gélinas C. Aberrant rel/nfkb genes and activity in human cancer. *Oncogene* 1999; 18: 6938-6947 [PMID: 10602468]
- 32 Wang CY, Cusack JC, Liu R, Baldwin AS. Control of inducible chemoresistance: enhanced anti-tumor therapy through increased apoptosis by inhibition of NF-kappaB. *Nat Med* 1999; 5: 412-417 [PMID: 10202930 DOI: org/10.1038/7410]
- 33 Schottelius AJ, Dinter H. Cytokines, NF-kappaB, microenvironment, intestinal inflammation and cancer. *Cancer Treat Res* 2006; 130: 67-87 [PMID: 16610703 DOI: org/10.1007/0-387-26283-0_3]
- 34 Yu HG, Zhong X, Yang YN, Luo HS, Yu JP, Meier JJ, Schrader H, Bastian A, Schmidt WE, Schmitz F. Increased expression of nuclear factor-kappaB/RelA is correlated with tumor angiogenesis in human colorectal cancer. *Int J Colorectal Dis* 2004; 19: 18-22 [PMID: 12827408]
- 35 Aranha MM, Borralho PM, Ravasco P, Moreira da Silva IB, Correia L, Fernandes A, Camilo ME, Rodrigues CM. NF-kappaB and apoptosis in colorectal tumorigenesis. *Eur J Clin Invest* 2007; 37: 416-424 [PMID: 17461988 DOI: org/10.1111/j.1365-2362.2007.01801.x]
- 36 Lü Y, Liu L, Zhao P. [Expression of nuclear factor-kappa-B/P65 and fragile histidine triad in colorectal carcinoma and clinical significance thereof]. *Zhonghua Yixue Zazhi* 2008; 88: 610-614 [PMID: 18646716]
- 37 Lee SD. [Immunohistochemical analysis of nuclear factor, p38, and cyclin D1 proteins in premalignant lesions and carcinomas of the colorectal mucosa]. *Korean J Gastroenterol* 2008; 52: 359-367 [PMID: 19096253]
- 38 Kwon HC, Kim SH, Oh SY, Lee S, Kwon KA, Lee JH, Choi HJ, Park KJ, Lee HS, Roh MS, Kim HJ. Clinicopathological significance of nuclear factor-kappa B, HIF-1 alpha, and vascular endothelial growth factor expression in stage III colorectal cancer. *Cancer Sci* 2010; 101: 1557-1561 [PMID: 20398057 DOI: 10.1111/j.1349-7006.2010.01553.x]

编辑 田滢 电编 闫晋利



结直肠癌患者伴发结直肠息肉的临床特点

王玉欣, 路国涛, 肖炜明, 吴健, 陈姚生, 薛艳, 陈海燕, 丁岩冰

■背景资料

结直肠腺瘤(colorectal adenoma, CRA)被认为是最重要的癌前病变,与结直肠癌的发生发展有密切关系,及早切除,可降低结直肠癌(colorectal cancer, CRC)的发病率。研究提示,伴癌生存患者罹患第二种肿瘤的比例高于正常患者,结直肠癌术后患者再患结直肠腺瘤要比正常人群高6倍。荟萃分析提示多原发结直肠癌患者结直肠腺瘤的发生率约为3%。且伴结直肠癌生存者再次罹患第二原发结直肠癌亦常见于临床。因此,研究结直肠癌患者伴发CRA的临床特点有其特殊临床意义。

■同行评议者

顾国利, 副主任医师, 中国人民解放军空军总医院普外科

王玉欣, 路国涛, 肖炜明, 吴健, 陈姚生, 薛艳, 陈海燕, 丁岩冰, 扬州市第一人民医院消化内科 江苏省扬州市 225001

王玉欣, 在读硕士, 主要从事肠镜检查质量的相关研究。

作者贡献分布: 此课题由丁岩冰与王玉欣设计; 研究过程由王玉欣、路国涛、薛艳及陈海燕操作完成; 数据分析由王玉欣、肖炜明、吴健及陈姚生完成; 本论文写作由王玉欣与丁岩冰完成。

通讯作者: 丁岩冰, 副教授, 主任医师, 225001, 江苏省扬州市邗江中路368号, 扬州市第一人民医院消化内科。

chinadyb@vip.sina.com

收稿日期: 2013-10-25 修回日期: 2013-11-20

接受日期: 2013-12-04 在线出版日期: 2014-01-18

Clinical characteristics of adenomatous polyps in colorectal cancer

Yu-Xin Wang, Guo-Tao Lu, Wei-Ming Xiao, Jian Wu, Yao-Sheng Chen, Yan Xue, Hai-Yan Chen, Yan-Bing Ding

Yu-Xin Wang, Guo-Tao Lu, Wei-Ming Xiao, Jian Wu, Yao-Sheng Chen, Yan Xue, Hai-Yan Chen, Yan-Bing Ding, Department of Gastroenterology, Yangzhou No. 1 People's Hospital, Yangzhou 225001, Jiangsu Province, China

Correspondence to: Yan-Bing Ding, Associate Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Yangzhou No. 1 People's Hospital, 368 Hanjiang Middle Road, Hanjiang District, Yangzhou 225001, Jiangsu Province, China. chinadyb@vip.sina.com

Received: 2013-10-25 Revised: 2013-11-20

Accepted: 2013-12-04 Published online: 2014-01-18

Abstract

AIM: To evaluate the morphological and pathologic features of polyps in colorectal cancer (CRC) patients.

METHODS: A total of 3166 patients underwent colonoscopy between April 2009 and August 2012 at the First People's Hospital of Yangzhou. These patients were divided into two groups: CRC and non-CRC. Sex, age, characteristics of adenomatous polyps (location, number, size, morphology and pathology), and CRC were recorded. The morphological and pathologic features of polyps in the two groups were analyzed.

RESULTS: Of 3022 cases who underwent total colonoscopy, 142 were diagnosed with CRC (4.7%), and 2880 had non-CRC diseases. CRC patients had higher prevalences of polyps, multiple polyps and high-risk adenomas than non-

CRC patients ($P = 0.017, 0.02, 0.002$). Although CRC patients had a higher frequency of tubular or villous adenomas ($P < 0.05$), no significant differences in size of the lesion or pathological type were observed between the two groups. The frequency of right colonic lesions in CRC patients was significantly higher than that in non-CRC patients (37.4% vs 27.5%, $P = 0.007$).

CONCLUSION: There are high detection rates of colon polyps and high-risk adenomas in CRC patients. The quality of colonoscopy should be stressed in CRC patients.

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

Key Words: Colonoscopy; Colorectal cancer; Colorectal polyps

Wang YX, Lu GT, Xiao WM, Wu J, Chen YS, Xue Y, Chen HY, Ding YB. Clinical characteristics of adenomatous polyps in colorectal cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(2): 286-290 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/286.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i2.286>

摘要

目的: 探讨结直肠癌(colorectal cancer, CRC)患者结直肠息肉的形态学及病理学特点。

方法: 对2009-04/2012-08于扬州市第一人民医院西区行结肠镜检查的患者进行回顾性分析。将患者分为两组: CRC组与非CRC组。统计患者的性别、年龄、息肉检出情况(部位、数量、大小及病理学特点)以及CRC检出情况, 对比分析两组患者息肉形态学及病理学特点。

结果: 共纳入3022例患者, CRC组142例(4.7%), 非CRC组2880例。CRC组息肉、多发性息肉及高危腺瘤检出率较非CRC组均显著增加($P = 0.017, 0.02, 0.002$); CRC组患者管状腺瘤和绒毛状腺瘤检出率均高于非CRC组($P < 0.05$), 但两组在病变的大小、病理类型等方面差异无统计学意义($P > 0.05$); CRC组右半结肠病变比例较非CRC组高(37.4% vs 27.5%, $P =$

0.007), 有统计学意义。

结论: CRC患者息肉及高危腺瘤检出率明显高于非CRC患者, 临床工作中应重视并提高CRC患者及CRC术后患者全结肠镜检查质量。

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 结肠镜; 结直肠癌; 息肉

核心提示: 结直肠癌(colorectal cancer, CRC)是一种常见的恶性肿瘤, 我国CRC的发病率和死亡率呈逐年上升趋势。CRC术后如何进行内镜下随访是此类患者的临床关注点之一。本研究提示CRC患者较非CRC患者息肉、多发性息肉及高危腺瘤检出率增加, 同时CRC患者结直肠病变显著右移。因此, 临床工作中应加强结直肠癌患者以及结直肠癌术后患者全结肠镜检查, 尤需警惕右半结肠病变。

王玉欣, 路国涛, 肖炜明, 吴健, 陈姚生, 薛艳, 陈海燕, 丁岩冰. 结直肠癌患者伴发结直肠息肉的临床特点. 世界华人消化杂志 2014; 22(2): 286-290 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/286.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v22.i2.286>

0 引言

结直肠癌(colorectal cancer, CRC)是一种常见的恶性肿瘤, 我国CRC的发病率和死亡率呈逐年上升趋势。结直肠腺瘤(colorectal adenoma, CRA)被认为是最重要的癌前病变^[1,2], 与结直肠癌的发生发展有密切关系, 及早切除可降低CRC的发病率^[3,4]。

研究^[5]提示, 伴癌生存患者罹患第二种肿瘤的比例高于正常患者, 结直肠癌术后患者再患结直肠腺瘤要比正常人群高6倍。荟萃分析^[6]提示多原发结直肠癌患者结直肠腺瘤的发生率约为3%。且伴结直肠癌生存者再次罹患第二原发结直肠癌亦常见于临床^[7]。鉴于此, 临床工作中应关注CRC患者所伴发的息肉、腺瘤临床特点, 本研究从此方面着手进行回顾性研究, 以期望对临床实践有所帮助。

1 材料和方法

1.1 材料 选择2009-04/2012-08于扬州市第一人民医院消化内镜中心(西区)进行结肠镜检查的患者为研究对象。排除标准: (1)既往有CRC及结肠手术史; (2)既往有肠息肉病史; (3)结肠镜检查未能成功到达回盲瓣者。共3022例纳入此研

表 1 两组患者基本资料

	CRC组	非CRC组	P值
年龄(mean ± SD, 岁)	61.6 ± 11.5	58.0 ± 13.7	0.716
性别(男/女)	89/53	1626/1254	0.144
麻醉(是/否)	100/42	2109/771	0.261
肠道准备质量			0.333
优	16	533	
良	74	1692	
中	28	355	
差	24	300	

CRC: 结直肠癌。

究, 将患者分为CRC组及非CRC组。

1.2 方法

1.2.1 记录内容: 患者性别、年龄、息肉腺瘤特点(部位、大小、数量、病理学特点)、CRC等。将盲肠、升结肠、肝曲、横结肠、脾曲定义为近端结肠, 降结肠、乙状结肠、直肠则定义为远端结肠。

1.2.2 结肠镜检查: 所有检查者均使用复方聚乙二醇电解质散(恒康正清)、聚乙二醇(福松)或复方甘露醇+口服补液盐(ORS)进行肠道准备。根据波士顿肠道准备量表(the Boston bowel preparation scale, BBPS)将患者肠道准备质量分为4级: 优、良、中、差^[8]。

1.2.3 进展性腺瘤定义: 进展性腺瘤即高危腺瘤, 具备以下三项之一者即可诊断为高危腺瘤^[3,9]: (1)息肉或病变直径≥1.0 cm; (2)绒毛状腺瘤或混合性腺瘤中绒毛样结构>25%; (3)伴高级别上皮内瘤变者。

统计学处理 所有统计分析均通过SPSS17.0软件分析完成, 计量资料以mean ± SD表示; 计数资料统计分析采用 χ^2 检验。P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基本资料 共纳入3022例患者, 男1715例(56.8%)、女1307例(43.2%); 中位年龄为53岁; 结直肠息肉者1079例(35.7%), 共检出息肉数4209枚, 其中腺瘤性息肉344例(11.4%), 共510枚; 高危腺瘤315例。CRC组142例(4.7%), 非CRC组2880例(95.3%), 两组患者在性别、年龄、是否麻醉以及肠道准备质量方面差异无统计学意义(表1)。

2.2 息肉及高危腺瘤检出率 142例CRC组中伴发息肉者64例(45.1%), 而非CRC组患者伴发息

■研究前沿

结直肠癌的预防是目前临床的研究热点、重点之一。国内目前已有结直肠癌所伴发结直肠腺瘤患病率等研究报道, 但对结直肠癌所伴发结直肠腺瘤的病理特点、部位等报道较少。本人对结直肠癌所伴发结直肠腺瘤的病理特点、病变部位、病变大小等临床特点进行了详细的描述, 并对并发症发生情况进行分析研究, 值得临床借鉴。

■相关报道

目前关于结直肠癌所伴发结直肠腺瘤国内外均有相关报导, Hong等研究发现结直肠癌患者息肉及高危腺瘤检出率较非结直肠癌患者增加; 研究提示, 伴癌生存患者罹患第二种肿瘤的比例高于正常患者; 荟萃分析提示多原发结直肠癌患者结直肠腺瘤的发生率约为3%; Chu等对1202例结直肠癌术后患者定期结肠镜检查, 发现36%有腺瘤存在; 另有研究表明, 结直肠癌术后患者再患结直肠腺瘤要比正常人群高6倍。

■创新盘点

本研究将患者分为CRC组和非CRC组,对比两组患者结直肠息肉的临床特点,并重点分析了两组患者病变的数量、大小、部位、病理等方面的差异。结果提示CRC患者息肉及高危腺瘤检出率明显高于非CRC患者,因此临床工作中应重视并提高CRC患者及CRC术后患者全结肠镜检查质量。

表 2 两组息肉检出率情况对比

	CRC组		非CRC组		P值
	n	百分比(%)	n	百分比(%)	
息肉					
无	78	54.9	1865	64.8	0.017
有	64	45.1	1015	35.2	
合计	142		2880		
息肉数量					0.02
1	454	44.7	25	39.1	
2	177	17.4	20	31.3	
≥3	384	37.8	19	29.7	
合计	1015		64		
高危腺瘤	26	18.3	289	10	0.002

CRC: 结直肠癌。

表 3 两组患者病变部位、大小分布情况对比 n(%)

	CRC组	非CRC组	P值
息肉长径(cm)			0.466
≤0.5	24(52.2)	410(49.8)	
0.6-0.9	17(37.0)	301(36.5)	
≥1.0	5(10.9)	113(13.7)	
腺瘤长径(cm)			0.141
<1.0	4(16.7)	98(30.6)	
≥1.0	20(83.3)	222(69.4)	
息肉部位			0.007
近端结肠	9(14.0)	142(14.0)	
远端结肠	40(62.5)	736(72.5)	
近端结肠+远端结肠	15(23.4)	137(13.5)	

CRC: 结直肠癌。

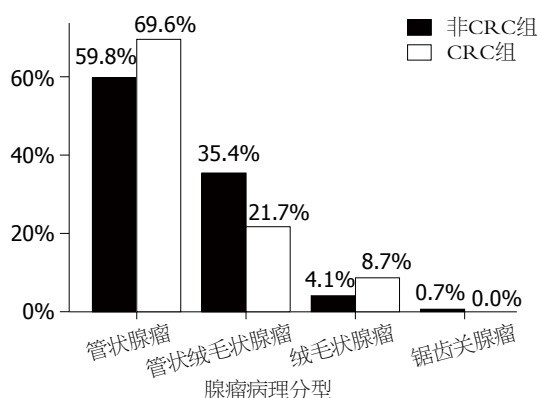


图 1 两组患者腺瘤病理类型对比。CRC: 结直肠癌。

肉者1015例(35.2%), 两组患者息肉检出率差异有统计学意义($P<0.05$)。同时, CRC组高危腺瘤所占比例显著高于非CRC组(18.3% vs 10.0%, $P<0.05$)(表2)。

2.3 腺瘤性息肉形态学及病理学特点 3022例患者共检出腺瘤性息肉344例, 其中管状腺瘤190例, 管状绒毛状腺瘤108例, 绒毛状腺瘤14例, 锯齿状腺瘤2例。结直肠癌伴发的息肉以≤0.5 cm居多(52.2%), 而腺瘤性息肉则以长径≥1.0 cm居多(83.3%)。

与非CRC组患者相比, CRC组管状腺瘤和绒毛状腺瘤所占比例略高, 管状绒毛状腺瘤比例较低, 但组间差异无统计学意义($P>0.05$)。两组在病变的大小、病理类型等方面差异无统计学意义($P>0.05$)。而CRC组右半结肠病变比例显著高于非CRC组(37.4% vs 27.5%, $P=0.007$)(表3, 图1)。

3 讨论

我国CRC的发病率逐年升高。通常认为结直肠肿瘤主要包括CRC和CRA^[9]。病变直径≥1.0 cm、

病变数量多于3个、病理为绒毛状或重度不典型增生者视为致癌的独立危险因素^[10,11]。“腺瘤-癌顺序”是一个著名的假说,解释了CRC的形成机制,研究^[12,13]报道约85%的CRC由腺瘤演变而来。有研究^[14]提示腺瘤演变为癌的几率每年近为0.25%;若息肉未予处理,则演变为癌的几率:5年为4%,10年为14%^[10]。随着结肠镜筛查的开展,CRC的发病率和死亡率呈明显下降趋势^[15,16]。Das等^[7]对1202例结直肠癌术后患者定期结肠镜检查,发现36%有腺瘤存在。另有研究表明^[17],结直肠癌术后患者再患结直肠腺瘤要比正常人群高6倍。沈俊等^[18]从术后无症状定期结肠镜随访与有症状后再行肠镜检查的对照研究发现,前者异时多原发癌明显低于有症状者,但发现的同时原发结直肠癌、早期结直肠癌和腺瘤比率高。因此,应加强对无症状CRC患者及CRC术后患者全结肠镜检查,并提高肠镜检查的质量。

本研究结果显示,CRC患者共142例(4.7%),其中伴发息肉者64例,与非CRC者比较,息肉检出率较高(45.1% vs 35.2%, $P < 0.05$),与前人^[19,20]研究结果一致。同时,本研究提示CRC患者中高危腺瘤及多发性息肉(≥ 3 个)检出率均较普通人群高,提示CRC患者再次罹患第二原发结直肠癌的风险高于正常人群,需在随访过程中重点关注。此外,本研究提示,CRC患者腺瘤性息肉中管状腺瘤和绒毛状腺瘤所占的比例较非CRC者高,与Hong等^[12]结果相似,但本研究中结果差异无统计学意义,可能与本研究样本量较小有关,尚待进一步扩大样本量观察。

目前认为,结直肠息肉发病部位多以左侧结肠为著,Yamaji等^[21]研究发现随着年龄增长,息肉的发病部位显著右移,其原因尚不明确。研究^[22]报道在老年CRC患者中常可检测到微卫星不稳定、TGF β -II(transforming growth factor- β , TGF- β)受体的异常表达或是抑癌基因过度甲基化,这些异常变化更易出现在近端结肠肿瘤中。Sung等与Heresbach等^[23,24]研究说明右半结肠高级别瘤变、腺瘤以及腺癌等病变较左半结肠显著减小,且右半结肠以扁平样息肉较多见,故在临床工作中全结肠镜较难发现右侧病变。本研究发现CRC患者较非CRC患者右半结肠病变发生率高(37.4% vs 27.5%, $P = 0.007$)。同样提示,在临床工作中,需强调全结肠镜在CRC筛查中的重要性,尤须注意右半结肠病变的特殊性,警惕右半结肠病变的漏诊。

本研究存在一定的缺陷,其一,样本量较少,

期待大样本量研究进一步证实;其二,本研究是单中心的回顾性研究,有待前瞻性或多中心研究证实本文论点。

总之,CRC患者较非CRC患者息肉、多发性息肉及高危腺瘤检出率增加,同时CRC患者结直肠病变显著右移。因此,临床工作中应加强结直肠癌患者以及结直肠癌术后患者全结肠镜检查,尤需警惕右半结肠病变。

4 参考文献

- 1 Winawer SJ, Zauber AG, Ho MN, O'Brien MJ, Gottlieb LS, Sternberg SS, Wayne JD, Schapiro M, Bond JH, Panish JF. Prevention of colorectal cancer by colonoscopic polypectomy. The National Polyp Study Workgroup. *N Engl J Med* 1993; 329: 1977-1981 [PMID: 8247072 DOI: 10.1056/NEJM199312303292701]
- 2 Cotton S, Sharp L, Little J. The adenoma-carcinoma sequence and prospects for the prevention of colorectal neoplasia. *Crit Rev Oncog* 1996; 7: 293-342 [PMID: 9467664]
- 3 Levin B, Lieberman DA, McFarland B, Andrews KS, Brooks D, Bond J, Dash C, Giardiello FM, Glick S, Johnson D, Johnson CD, Levin TR, Pickhardt PJ, Rex DK, Smith RA, Thorson A, Winawer SJ. Screening and surveillance for the early detection of colorectal cancer and adenomatous polyps, 2008: a joint guideline from the American Cancer Society, the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer, and the American College of Radiology. *Gastroenterology* 2008; 134: 1570-1595 [PMID: 18384785 DOI: 10.1053/j.gastro.2008.02.002]
- 4 Erichsen R, Baron JA, Stoffel EM, Laurberg S, Sandler RS, Sørensen HT. Characteristics and survival of interval and sporadic colorectal cancer patients: a nationwide population-based cohort study. *Am J Gastroenterol* 2013; 108: 1332-1340 [PMID: 23774154 DOI: 10.1038/ajg.2013.175]
- 5 Chu DZ, Giacco G, Martin RG, Guinee VF. The significance of synchronous carcinoma and polyps in the colon and rectum. *Cancer* 1986; 57: 445-450 [PMID: 3942978]
- 6 何建军. 中国人2025例多原发结直肠癌荟萃分析. 中华胃肠外科杂志 2006; (3): 225-229
- 7 Das A, Chak A, Cooper GS. Temporal trend in relative risk of second primary colorectal cancer. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 1342-1347 [PMID: 16771959 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2006.00580.x]
- 8 Tae JW, Lee JC, Hong SJ, Han JP, Lee YH, Chung JH, Yoon HG, Ko BM, Cho JY, Lee JS, Lee MS. Impact of patient education with cartoon visual aids on the quality of bowel preparation for colonoscopy. *Gastrointest Endosc* 2012; 76: 804-811 [PMID: 22840295 DOI: 10.1016/j.gie.2012.05.026]
- 9 中华医学会消化病学分会. 中国直肠肿瘤筛查、早诊早治和综合预防共识意见. 胃肠病学 2011; 16: 666-744
- 10 Wasif N, Etzioni D, Maggard MA, Tomlinson JS, Ko CY. Trends, patterns, and outcomes in the management of malignant colonic polyps in the general population of the United States. *Cancer* 2011; 117: 931-937 [PMID: 20960490 DOI: 10.1002/cncr.25657]
- 11 Levine JS, Ahnen DJ. Clinical practice. Adenoma-

■应用要点

本研究提示,CRC患者息肉及高危腺瘤检出率明显高于非CRC患者。在临床工作中应加强对无症状CRC患者及CRC术后患者全结肠镜检查,尤须注意右半结肠病变的特殊性,警惕右半结肠病变的漏诊,提高肠镜检查的质量,有一定的临床参考价值。

■同行评价

本文资料可靠, 具有一定的临床指导价值.

- tous polyps of the colon. *N Engl J Med* 2006; 355: 2551-2557 [PMID: 17167138 DOI: 10.1056/NEJMc063038]
- 12 Hong YS, Jung EJ, Ryu CG, Kim GM, Kim SR, Hong SN, Hwang DY. Incidence and Multiplicities of Adenomatous Polyps in TNM Stage I Colorectal Cancer in Korea. *J Korean Soc Coloproctol* 2012; 28: 213-218 [PMID: 22993708 DOI: 10.3393/jksc.2012.28.4.213]
- 13 Park YJ. Synchronous lesions in colorectal cancer. *J Korean Soc Coloproctol* 2005; 21: 413-418
- 14 Gordon PH, Nivatvongs S. Principles and practice of surgery for the colon, rectum, and anus. 3rd ed. London: Informa Healthcare, 2007
- 15 Rembacken B, Hassan C, Riemann JF, Chilton A, Rutter M, Dumonceau JM, Omar M, Ponchon T. Quality in screening colonoscopy: position statement of the European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE). *Endoscopy* 2012; 44: 957-968 [PMID: 22987217 DOI: 10.1055/s-0032-1325686]
- 16 Singh R, Bourke MJ, Jayanna M, Nind G. Colon tumors and colonoscopy. *Gastrointest Endosc* 2012; 76: 525-530 [PMID: 22898412 DOI: 10.1016/j.gie.2012.06.028]
- 17 沈俊. 结直肠癌高危人群结肠镜追踪随访的研究. *中华消化内镜杂志* 1996; 12: 279-281
- 18 沈俊, 莫善兢, 蔡三军, 赵伟民, 顾伟力, 管祖庆, 张绍珍, 陈洁. 结直肠癌术后患者结肠镜随访检查的意义. *中华消化内镜杂志* 2008; 9: 466-468
- 19 Regula J, Rupinski M, Kraszewska E, Polkowski M, Pachlewski J, Orlowska J, Nowacki MP, Butruk E. Colonoscopy in colorectal-cancer screening for detection of advanced neoplasia. *N Engl J Med* 2006; 355: 1863-1872 [PMID: 17079760 DOI: 10.1056/NEJMoa054967]
- 20 Winawer SJ, Zauber AG, Fletcher RH, Stillman JS, O'Brien MJ, Levin B, Smith RA, Lieberman DA, Burt RW, Levin TR, Bond JH, Brooks D, Byers T, Hyman N, Kirk L, Thorson A, Simmang C, Johnson D, Rex DK. Guidelines for colonoscopy surveillance after polypectomy: a consensus update by the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer and the American Cancer Society. *Gastroenterology* 2006; 130: 1872-1885 [PMID: 16697750 DOI: 10.1053/j.gastro.2006.03.012]
- 21 Yamaji Y, Mitsushima T, Ikuma H, Watabe H, Okamoto M, Yoshida H, Kawabe T, Wada R, Omata M. Right-side shift of colorectal adenomas with aging. *Gastrointest Endosc* 2006; 63: 453-448; quiz 464 [PMID: 16500395 DOI: 10.1016/j.gie.2005.09.014]
- 22 Burnett-Hartman AN, Newcomb PA, Phipps AI, Passarelli MN, Grady WM, Upton MP, Zhu LC, Potter JD. Colorectal endoscopy, advanced adenomas, and sessile serrated polyps: implications for proximal colon cancer. *Am J Gastroenterol* 2012; 107: 1213-1219 [PMID: 22688851 DOI: 10.1038/ajg.2012.167]
- 23 Sung JJ, Lau JY, Goh KL, Leung WK. Increasing incidence of colorectal cancer in Asia: implications for screening. *Lancet Oncol* 2005; 6: 871-876 [PMID: 16257795 DOI: 10.1016/31470-2045(05)70422-8]
- 24 Heresbach D, Barrioz T, Lapalus MG, Coumaros D, Bauret P, Potier P, Sautereau D, Boustière C, Grimaud JC, Barthélémy C, Sée J, Serraj I, D'Halluin PN, Branger B, Ponchon T. Miss rate for colorectal neoplastic polyps: a prospective multicenter study of back-to-back video colonoscopies. *Endoscopy* 2008; 40: 284-290 [PMID: 18389446 DOI: 10.1055/s-2007-995618]

编辑 田滢 电编 闫晋利



腹腔镜直肠癌根治术与Dixon直肠癌根治术的临床疗效对比

黄甫达, 杨昌谋, 郭俊宇, 浦 润

黄甫达, 杨昌谋, 郭俊宇, 浦润, 右江民族医学院附属医院肛肠科 广西壮族自治区百色市 533000

黄甫达, 主治医师, 主要从事结肠与肛管疾病的研究.

作者贡献分布: 本课题由黄甫达与浦润共同设计; 研究过程黄甫达、浦润、杨昌谋及郭俊宇完成; 数据分析由杨昌谋与郭俊宇完成; 论文写作由黄甫达完成; 浦润审校.

通讯作者: 浦润, 主任医师, 533000, 广西壮族自治区百色市中山二路18号, 右江民族医学院附属医院肝胆外科.

448445226@qq.com

收稿日期: 2013-10-18 修回日期: 2013-11-20

接受日期: 2013-11-29 在线出版日期: 2014-01-18

Efficacy of laparoscopic versus Dixon radical resection for rectal cancer

Fu-Da Huang, Chang-Mou Yang, Jun-Yu Guo, Jian Pu

Fu-Da Huang, Chang-Mou Yang, Jun-Yu Guo, Jian Pu, Department of Anorectal Medicine, the Affiliated Hospital of Youjiang Medical University for Nationalities, Baise 533000, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Correspondence to: Jian Pu, Chief Physician, Department of Hepatobiliary Surgery, the Affiliated Hospital of Youjiang Medical University for Nationalities, 18 Zhongshan Road II, Baise 533000, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China. 448445226@qq.com

Received: 2013-10-18 Revised: 2013-11-20

Accepted: 2013-11-29 Published online: 2014-01-18

Abstract

AIM: To compare the clinical effects of laparoscopic versus Dixon radical operation for rectal cancer.

METHODS: Fifty-three patients who underwent laparoscopic operation and sixty-nine cases who underwent Dixon operation from January 2006 to January 2013 at our hospital were included in this study. The operative time, intraoperative bleeding, postoperative anal exhaust time, and postoperative complications as well as short-term and long-term curative effects were compared between the two groups.

RESULTS: Compared with the Dixon operation group, laparoscopic surgery had significantly shorter operative time ($165.18 \text{ min} \pm 25.45 \text{ min}$ vs $177.19 \text{ min} \pm 12.28 \text{ min}$, $P = 0.014$), less intraoperative bleeding volume ($589.85 \text{ mL} \pm 127.45 \text{ mL}$ vs $682.30 \text{ mL} \pm 122.76 \text{ mL}$, $P = 0.004$), and shorter

postoperative anal exhaust time ($3.94 \text{ d} \pm 1.0 \text{ d}$ vs $4.62 \text{ d} \pm 1.3 \text{ d}$, $P = 0.01$), while the number of intraoperatively removed lymph nodes (3.8 ± 1.6 vs 3.7 ± 1.2 , $P = 0.756$) did not significantly between the two groups. In addition, the satisfaction to low incidence of postoperative complications, such as anastomotic leakage, wound infection and adhesion obstruction, as well as urinary and sexual functions was significantly higher in the laparoscopic operation group ($P = 0.033$, 0.049 , 0.000), although there were no statistical differences in local tumor recurrence or distant metastasis and 5-year survival rate between the two groups ($P = 0.701$, 0.583).

CONCLUSION: Compared with Dixon operation for rectal cancer, laparoscopic surgery was associated with minimal invasion, quicker recovery, fewer postoperative complications and higher satisfaction to sexual and urinary functions, although the 5-year survival rate, local tumor recurrence and distant metastasis showed no significant differences between the two groups.

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

Key Words: Rectal cancer; Laparoscopy; Dixon; Clinical efficacy

Huang FD, Yang CM, Guo JY, Pu J. Efficacy of laparoscopic versus Dixon radical resection for rectal cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(2): 291-295
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/291.asp>
DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v22.i2.291>

摘要

目的: 比较腹腔镜与Dixon直肠癌根治术的临床疗效.

方法: 回顾分析2006-01/2013-01在我院完成腹腔镜直肠癌根治术53例及Dixon直肠癌根治术69例, 分析比较两组患者的手术时间、术中出血和术后肛门排气时间、术后并发症及近、远期疗效.

结果: 与Dixon手术组相比, 腹腔镜组直肠癌

■背景资料

直肠癌发病率呈逐渐上升的趋势, 手术治疗是直肠癌的主要治疗方式, 其中Dixon手术仍是目前应用最多的直肠癌根治术, 现腹腔镜逐渐应用于治疗直肠癌手术中, 但关于其可行性和临床疗效仍有争议.

■同行评议者

许剑民, 教授, 上海市复旦大学附属中山医院普外科

■研发前沿

在根治直肠癌的前提下, 对手术创伤、临床疗效、生活质量的要求越来越高, 因此, 在达到肿瘤学安全的基础上采取多渠道手术方式提高患者生活质量尤为重要。

根治术组手术时间($165.18 \text{ min} \pm 25.45 \text{ min}$ vs $177.19 \text{ min} \pm 12.28 \text{ min}$, $P = 0.014$)、术中出血量($589.85 \text{ mL} \pm 127.45 \text{ mL}$ vs $682.30 \text{ mL} \pm 122.76 \text{ mL}$, $P = 0.004$)、术后肛门排气时间($3.94 \text{ d} \pm 1.0 \text{ d}$ vs $4.62 \text{ d} \pm 1.3 \text{ d}$, $P = 0.01$), 具有统计学差异, 术中摘除淋巴结(3.8 ± 1.6 vs 3.7 ± 1.2 , $P = 0.756$)无统计学差异。术后并发症吻合口漏、切口感染、黏连性梗阻发生率低以及性功能和排尿功能满意度高, 均有统计学差异($P = 0.033, 0.049, 0.000$); 但两组肿瘤局部复发远处转移、5年生存率无统计学意义($P = 0.701, 0.583$)。

结论: 腹腔镜直肠癌根治术相比Dixon手术, 其手术创伤性小、康复快、术后并发症少及性功能和排尿功能满意度高等优点。但在5年生存率、肿瘤局部复发和远处转移二者无明显差异。

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 直肠癌; 腹腔镜; Dixon; 临床疗效

核心提示: 腹腔镜直肠癌根治术相比Dixon手术, 其手术创伤性小、康复快、术后并发症少及性功能和排尿功能满意度高等优点。但在5年生存率、肿瘤局部复发和远处转移二者无明显差异。

黄甫达, 杨昌谋, 郭俊宇, 浦润. 腹腔镜直肠癌根治术与Dixon直肠癌根治术的临床疗效对比. 世界华人消化杂志 2014; 22(2): 291-295 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/291.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i2.291>

0 引言

直肠癌(carcinoma of rectum)是消化系最常见的恶性肿瘤之一, 发病率有逐渐上升的趋势, 好发于50岁以后中老年人^[1]。手术治疗是直肠癌的主要治疗方式, 根治性切除术后5年生存率在60%左右, 早期直肠癌术后5年的生存率在80%-90%左右。Dixon手术是目前应用最多的直肠癌根治术, 能保留原有肛门, 改善患者生活质量, 但由于吻合口位于齿状线附近, 在术后的一段时期内患者出现便秘增多, 排便控制功能较差, 特别是对于吻合口距离齿状线 $<1 \text{ cm}$ 者, 长期生存的生活质量明显下降^[2], 而对于超低位直肠癌如何做到根治性切除并保存肛门功能仍是直肠癌治疗中的难点^[3-5]。随着医学科学的发展, 低位直肠癌保肛率明显提高^[6]。大规模随机对照试验的结果均支持将此微创手术用于治疗直肠癌, 但是其可行性和有效性仍有争议^[7-10]。本研究的目的

是比较腹腔镜直肠癌根治术(laparoscopic rectectomy, LAR)与传统开腹手术(Dixon)的临床疗效, 现总结如下。

1 材料和方法

1.1 材料 回顾性分析于2006-01/2013-01在我院行直肠癌根治术患者122例, 其中行腹腔镜组直肠癌根治术(LAR组)患者53例, 男性患者45例, 女性患者8例, 年龄42-77岁, 平均53.7岁。经腹直肠癌切除术(Dixon组)患者69例, 其中男性患者58例, 女性患者11例, 年龄41-76岁, 平均54.4岁, 两组患者的性别、年龄及临床分型等比较差别无统计学意义(表1)。所有患者术前经结肠镜及病理检查, 诊断为直肠癌, 行CT及MRI检未发现远处器官转移。均做充分的术前准备, 将患者机体调整到最佳生理状态, 无手术禁忌证, 采取全身麻醉、截石位。

1.2 方法

1.2.1 手术: 采用5孔穿刺法, 截石位。遵照直肠全系膜切除原则。先行腹腔探查和淋巴结清扫, 并确定直肠肿瘤位置及切除范围。分离直肠上段至腹膜反折处, 在直肠后间隙沿骶前筋膜前方锐性分离至耻骨尖, 沿直肠系膜侧壁与盆丛之间用超声刀锐性分离达肛提肌筋膜表面, 分离切断直肠悬韧带, 再沿直肠前方的腹会阴筋膜向下游离前壁至尾骨水平。用超声刀游离乙状结肠及降结肠, 显露左右输尿管; 提起直肠, 直视下沿盆筋膜脏、壁层之间的疏松结缔组织用超声刀锐性分离, 女性悬吊子宫及附件, 采用可吸收夹或钛夹高位结扎肠系膜下动脉, 于肿瘤下方2-5 cm处用线形切割吻合器切断肠管。延长左麦氏点切口至4 cm, 用保护套保护切口, 牵出乙状结肠, 在腹壁外于肿瘤近端8-10 cm处离断。近端置入抵钉座, 荷包缝合后回纳入腹, 肛门置入吻合器吻合, 小心拉出吻合器, 仔细检查吻合圈的完整满意度。探查腹腔, 放置引流管。Dixon组行Dixon手术。

1.2.2 观察指标: (1)比较两组患者的手术时间, 术中出血、术中摘除淋巴结个数和术后肛门首次排气时间; (2)比较两组患者术后并发症: 包括吻合口瘘、切口感染、黏连性梗阻发生率; (3)比较两组患者近、远期疗效包括性功能和排尿功能^[11]及5年生存率及肿瘤的局部复发和转移。

统计学处理 应用统计学软件SPSS16.0进行数据分析, 分类变量用 χ^2 检验, 数值型的变量用 t

■相关报道

侯雷等报道在腹腔镜下中低位直肠癌手术中保留盆腔自主神经对患者排尿功能影响较小, 提高患者的生活质量。

表 1 腹腔镜组直肠癌根治术(LAR组)与经腹直肠癌切除术(Dixon组)临床资料

分组	年龄 (岁)	性别		肿瘤大小 (cm)	肠镜大体病理分型			改良Dukes分期				组织学分类			临床分型		
		男	女		溃疡 型	肿块 型	浸润 型	A	B	C		腺 癌	腺鳞 癌	未分 化癌	低 位	中 位	高 位
LAR组	53.7±9.3	45	8	3.8±0.8	31	14	8	17	24	7	5	45	2	6	5	25	23
Dixon组	54.4±8.7	58	11	4.0±1.0	41	18	10	21	32	9	7	57	3	9	3	35	31
检验统计量	$t = -0.401$	$\chi^2 = 0.016$		$t = -1.563$	$\chi^2 = 0.090$			$\chi^2 = 0.050$				$\chi^2 = 0.115$			$\chi^2 = 1.275$		
P值	0.689	0.898		0.121	0.956			0.997				0.944			0.528		

■创新盘点

本文对腹腔镜直肠癌根治术的临床疗效进行归纳,并与Dixon手术相比较,腹腔镜直肠癌根治术手术创伤性小、康复快、术后并发症少及性功能和排尿功能满意度高等优点。

表 2 LAR组与Dixon组手术时间、术中出血、摘除淋巴结个数及术后排气比较

分组	手术时间(min)	术中出血(mL)	术中摘除淋巴结(个)	肛门排气时间(d)	n
LAR组	165.2±25.5	589.9±127.5	3.8±1.6	3.94±1.0	53
Dixon组	177.2±12.3	682.3±122.8	3.7±1.2	4.62±1.3	69
t值	-2.563	-3.001	0.314	2.65	
P值	0.014	0.004	0.756	0.010	

表 3 LAR组与Dixon组术后并发症及疗效比较 (n)

分组	术后并发症		近、远期疗效	
	吻合口漏、伤口感染	黏连性梗阻	性功能和排尿功能	局部复发或转移
LAR组	3	4	48	5
Dixon组	13	14	29	8
χ^2 值	4.57	3.87	30.334	0.147
P值	0.033	0.049	0	0.701

检验。计量资料以mean±SD表示。P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

术后所有患者均获得随访,时间6 mo-6年。两种方式的手术均顺利完成,无术中转换手术方式。与Dixon手术相比,腹腔镜组直肠癌根治术的手术时间短、术中出血量少、术后肛门首次排气时间早,具有统计学意义(P<0.05),术中摘除淋巴结个数无统计学差异(表2);术后并发症:LAR组有2例出现吻合口漏,发生率为3.8%,1例切口感染,发生率1.9%;Dixon组有4例出现吻合口漏,发生率5.8%和3例切口感染,发生率4.3%,两组比较吻合口瘘发生率、切口感染率具有统计学意义(P<0.05)。LAR组术后有2例发生黏连性梗阻,发生率3.8%,Dixon组术后有6例发生黏连性梗阻,发生率8.7%,两组比较有统计学意义(P<0.05);性功能和排尿功能随访,LAR组满意度90.1%,Dixon组满意度42.0%,两组比较具有统计学意义;术后LAR组肿瘤局部复发1例,复

发率为1.9%,远处转移4例,远处转移率为7.5%,Dixon组肿瘤局部复发2例,复发率为2.9%,远处转移6例,远处转移率为8.7%,两组比较无统计学差异(表3)。两组5年随访患者分别为25例和31例,生存率分别为84.7%与77.4%,两组比较无统计学差异(表4,图1)。

3 讨论

随着腹腔镜设备得到不断更新、完善,腹腔镜技术在腹部手术应用的日趋成熟,腹腔镜直肠癌手术已逐步在国内开展,腹腔镜具有着清晰、多倍放大视野,使得腹腔组织结构更易辨认,能够清楚识别和发现腹腔淋巴结转移病灶,并遵循肿瘤根治原则,可彻底行淋巴结清扫,而且腹腔镜直肠癌根治术治疗直肠癌A期、B期、C期,获得与开腹手术同样的淋巴结清扫范围^[12]。

良好的操控性的镜头可以从不同的角度进行观察,使手术能更准确地地在直肠特定的间隙进行直视锐性分离,可精确地在系膜根部高位结扎血管,使用超声刀进行解剖能有效减少

■应用要点

从研究中可以看出腹腔镜直肠癌根治术同样可保证足够的肿瘤学安全性,而且较Dixon手术其临床疗效具有优势,因此在条件许可下可采用腹腔镜直肠癌根治术。

表 4 LAR组与Dixon组5年生存率比较

	LAR组	Dixon组
5年随访(<i>n</i>)	25	31
存活(<i>n</i>)	21	24
5年生存率(%)	84.0	77.4
χ^2 值	0.389	
<i>P</i> 值	0.533	

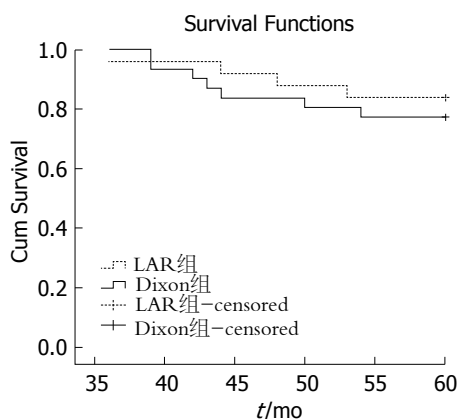


图 1 LAR组与Dixon组生存曲线。

术中出血,统计结果表明LAR组手术出血量较Dixon组明显减少,与邢岩伟等^[13]报道一致。

腹腔镜直肠癌手术通过改变患者体位以及气腹的帮助,充分显露术野,减少了术中手术器械对小肠的机械损伤,同时操作处在相对密闭的空间内,能更好地维持腹腔内环境,减轻炎症介质的释放,相对于开腹手术,其更具有免疫保护的优势^[14],腹腔镜切口小以及套筒的保护作用,减少组织损伤和伤口感染的机会,降低患者术后切口感染发生率^[15]。术后疼痛较轻,可促进患者早日下床活动,均利于术后胃肠道功能的恢复,减少肠粘连肠梗阻等并发症的发生率^[16]。数据结果统计显示LAR组较Dixon组肛门排气时间提前1.3 d,与Gouvas等^[17]报道结果一致。比较LAR和Dixon组,发生黏连性梗阻分别是3.8%和8.7%,有统计学差异,与Rosin等^[18]报道一致。

对于女性患者,锐性分离骶前间隙直达肛尾韧带并向两侧盆壁分离,在denonvilliers筋膜的两叶之间游离直肠前壁,完全显露阴道后壁并保持阴道后壁穹窿的完整性,沿尾部内切切断直肠侧韧带。对于男性患者,分别向外侧和盆腔方向沿Toldt筋膜后间隙分离直肠,显露并保护左侧输尿管和性腺血管,从两侧髂总动脉内侧直肠系膜边缘锐性分离至进入盆壁,然后进入骶前间隙进行锐性分离,完整分离直肠系膜,靠近直肠离断

侧韧带以保留膀胱支和性腺支的神经。有文献报道,与开腹盆腔自主神经保留术相比,腹腔镜手术突破了开腹手术的盲区,能更准确地识别并保护盆腔自主神经丛,有效地减少盲目止血导致的神经损伤^[19],减少术后排尿和性功能障碍的发生^[20],且患者心理压力小,全身免疫反应和局部炎症反应小,利于邻近器官功能的恢复,对保护患者术后排尿及性功能起重要作用^[21]。在所有的随访患者中比较,LAR组对术后的排尿功能和性功能满意度明显高于Dixon组患者^[22,23]。

直肠癌向远侧扩散的只占7.4%,且都在0.6 cm以内,只有3.6%直肠远端侵犯会超过1 cm,很少达到2 cm,众多学者认为切除距肿瘤下方2 cm直肠已足够安全^[24-26],保留肛门的后盆脏器切除术可以达到与低前切除术相同的生活质量,而且其局部复发率及生存率与不保留肛门的后盆脏器切除术没有区别^[27]。腹腔镜具有着清晰、多倍放大视野良好的操作性能,能够准确把握切除的范围。术后LAR组肿瘤局部复发率为1.9%,远处转移率为7.5%,Dixon组肿瘤局部复发率为2.9%,远处转移率为8.7%,两组5年随访患者生存率分别为84%和77.4%,两组在肿瘤局部复发、转移及生存率上无统计学意义,与Laurent等^[28-31]报道一致,但LAR组术中出血量少、术后恢复快、近远期并发症发生率低^[32],并获得与开腹直肠癌根治术相似的近期疗效及远期疗效^[33]。也有学者认为腹腔镜在治疗直肠癌方面优于开腹手术^[32],但对淋巴结清扫及周围被侵犯脏器的处理仍有争议。对于低位直肠癌,严格执行肿瘤手术的原则,我们采取腹腔镜与直肠吻合器的配合,取得良好的效果,术后未出现吻合口漏及大小便失禁,取得与开腹手术相当或更好的根治效果^[34]。

总之,腹腔镜直肠癌根治术与Dixon手术相比同样安全、切实可行。虽在5年生存率、肿瘤局部复发和远处转移无明显差异,但腹腔镜直肠癌根治术具有手术时间短,出血少,术后肠功能恢复快,吻合口漏、伤口感染、黏连性肠梗阻发生率低,并取得患者满意性功能和排尿功能,提高了患者的生活质量,达到直肠癌根治术的目的要求,值得临床推广。

4 参考文献

- 董秋美, 郑伟华, 黄赛花, 何友兼. 青年结直肠癌患者临床病理特征分析. 广西医学 2009; 31: 621-623
- 马骏, 冯勇, 丛进春, 刘恩卿. 低位直肠癌保肛术后的吻合口水平对排便功能及生活质量的影响. 世界华人

- 消化杂志 2009; 17: 221-224
- 3 彭开勤, 邵永胜, 张应天, 吴文良, 刘文. 结直肠癌淋巴结的分期. 世界华人消化杂志 2008; 16: 112-115
 - 4 陈双. 直肠癌直肠系膜全切除技术的再思考. 岭南现代临床外科 2009; 9: 405-406
 - 5 王存, 周总光, 徐丹, 于永扬, 程中, 李立. 直肠癌系膜切缘和盆腔侧方转移规律的研究及生存分析. 中华胃肠外科杂志 2006; 9: 474-476
 - 6 王冬冬, 曹秀峰, 吕进, 朱斌, 李苏卿. 直肠拖出双吻合治疗低位直肠癌的前瞻性研究. 中华临床医师杂志(电子版) 2011; 5: 702-704
 - 7 任镜清, 刘建伟, 刘少杰, 黄时杰, 陈志棠, 洪劲松. 腹腔镜结直肠癌根治术与开腹手术远期疗效比较. 广东医学 2012; 33: 376-379
 - 8 Lezoche G, Baldarelli M, Campagnacci R, Rimini M, Organetti L, Guerrieri M. [Laparoscopic surgery of rectal cancer: state of art and long-term results]. *Ann Ital Chir* 2010; 81: 265-268; discussion 283 [PMID: 21322271]
 - 9 Wasserberg N. Laparoscopic colectomy for colorectal cancer. *Isr Med Assoc J* 2010; 12: 572-576 [PMID: 21287804]
 - 10 Rîșnoveanu N, Dima AC, Ciurea M. The use of laparoscopic surgery in the treatment of rectal cancer. *J Med Life* 2010; 3: 402-406 [PMID: 21254738]
 - 11 林鸿悦, 池畔. 腹腔镜与开腹直肠癌根治术后排尿功能和性功能的比较. 中华胃肠外科杂志 2011; 14: 289-290
 - 12 Martinek L, Dostalík J, Gunka I, Gunková P, Vávra P. [Laparoscopic surgery for rectal carcinoma--long-term outcomes]. *Rozhl Chir* 2009; 88: 675-680 [PMID: 20662450]
 - 13 邢岩伟, 赵龙, 朱安龙, 朱跃坤. 腹腔镜技术在开腹直肠癌手术流程中的应用. 广东医学 2012; 33: 982-984
 - 14 甘涛, 李威, 夏涛, 罗运生, 陈远健, 杨颢. 腹腔镜手术与开腹结直肠癌根治术对免疫系统影响的比较. 广东医学 2012; 33: 3125-3127
 - 15 杨钰, 姜春玉. 腹腔镜手术与开腹手术在结直肠癌根治术中临床疗效的对比研究. 中国全科医学 2013; 16: 1990-1993
 - 16 沙洪存, 洪晓明, 倪开元. 腹腔镜与开腹直肠癌全系膜切除术的对照研究. 中华普通外科杂志 2010; 25: 287-290
 - 17 Gouvas N, Tsiaoussis J, Pechlivanides G, Zervakis N, Tzortzinis A, Avgerinos C, Dervenis C, Xynos E. Laparoscopic or open surgery for the cancer of the middle and lower rectum short-term outcomes of a comparative non-randomised study. *Int J Colorectal Dis* 2009; 24: 761-769 [PMID: 19221764 DOI: 10.1007/s00384-009-0671-9]
 - 18 Rosin D, Zmora O, Hoffman A, Khaikin M, Munz Y, Zakai BB, Goldes Y, Shabtai EL, Shabtai M, Ayalon A. [Laparoscopic colon and rectal surgery--after ten years and 350 operations]. *Harefuah* 2007; 146: 176-180, 247-248 [PMID: 17460920]
 - 19 侯雷, 刘志满, 张学敏, 赵明明. 腹腔镜下低位直肠癌手术中保留盆腔自主神经的临床价值. 世界华人消化杂志 2013; 21: 2113-2116
 - 20 吕钦国, 李英俊. 腹腔镜直肠癌根治术中保护盆腔植物神经的体会. 腹腔镜外科杂志 2009; 14: 119-121
 - 21 杨硕, 张建立. 腹腔镜与开腹结直肠癌根治术对机体免疫系统影响的比较研究. 腹腔镜外科杂志 2008; 13: 22-24
 - 22 姚寒晖, 朱志强, 宁忠良, 梁伟, 张善家. 腹腔镜自主神经保护的直肠癌根治术对女性性功能的影响. 安徽医科大学学报 2012; 47: 157-160
 - 23 郭伟, 王昭顺, 郭澎, 孙军席, 刘铁. 腹腔镜与开腹直肠癌根治术保留盆腔自主神经对男性排尿及性功能影响的对比研究. 腹腔镜外科杂志 2011; 16: 436-438
 - 24 李德川, 冯海洋, 刘勇, 陈贤贵, 楼荣灿, 曹浩明. 超低位直肠癌保肛手术的可行性研究. 肿瘤研究与临床 2003; 15: 242-244
 - 25 何美文, 刘铮, 白植军, 于鼎. 双吻合器在超低位直肠癌保肛术中的应用. 华西医学 2010; 25: 150-152
 - 26 吴在德, 吴肇汉, 郑树, 安洪, 汪建平. 外科学. 第7版. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 493
 - 27 马明星, 陈春生, 丛进春. 保留肛门的后盆腔脏器切除患者术后生活质量及局部复发. 世界华人消化杂志 2009; 17: 1156-1159
 - 28 Laurent C, Leblanc F, Wütrich P, Scheffler M, Rullier E. Laparoscopic versus open surgery for rectal cancer: long-term oncologic results. *Ann Surg* 2009; 250: 54-61 [PMID: 19561481 DOI: 10.1097/SLA.0b013e3181ad6511]
 - 29 应晓江, 李振军, 沈毅, 叶平江, 陈洪亮, 潘伟火. 腹腔镜与开腹直肠癌根治术临床疗效的对比研究. 中华普通外科杂志 2011; 26: 823-825
 - 30 张成余. 老年直肠癌患者行腹腔镜与开腹直肠癌根治术的远期疗效对比. 山东医药 2011; 51: 92-93
 - 31 Yamamoto S, Fujita S, Akasu T, Yamaguchi T, Moriya Y. Laparoscopic surgery for transverse and descending colon carcinomas has comparable safety to laparoscopic surgery for colon carcinomas at other sites. *Dig Surg* 2009; 26: 487-492 [PMID: 20068322 DOI: 10.1159/000253875]
 - 32 Lacy AM, Delgado S, Castells A, Prins HA, Arroyo V, Ibarzabal A, Pique JM. The long-term results of a randomized clinical trial of laparoscopy-assisted versus open surgery for colon cancer. *Ann Surg* 2008; 248: 1-7 [PMID: 18580199 DOI: 10.1097/SLA.0b013e31816a9d65]
 - 33 谢镔, 王小忠. 腹腔镜与开腹直肠癌根治术早期疗效比较. 广东医学 2012; 33: 3457-3459
 - 34 贺长林, 杨康, 李鸿, 秦凯, 周晏林, 黎秋羲, 刘锋, 杨向, 张华茂. 腹腔镜下直肠癌根治术的临床应用. 中国普外基础与临床杂志 2012; 19: 107-109

同行评价

本文具有一定的创新性, 对临床具有一定指导作用.

编辑 田滢 电编 闫晋利



腹腔镜与开腹直肠癌Dixon术的近期疗效比较

丁伟超, 张蓬波, 张秀忠, 张冲, 任泽强

■背景资料

1991年Jacobs等首次开展腹腔镜结肠癌切除术。多年来,随着腹腔镜技术的发展,腹腔镜结肠癌根治术已逐渐成熟。目前,直肠癌的治疗方法仍是以手术切除为主的综合治疗,全直肠系膜切除(total mesorectal excision, TME)为手术“金标准”。无论开腹或腹腔镜手术,都应遵循TME原则。因此,理论上,两者能达到同样的根治效果。文献报道,腹腔镜手术的肿瘤根治性与开腹手术基本相同。

丁伟超, 徐州医学院研究生学院 江苏省徐州市 221000
张蓬波, 张秀忠, 张冲, 任泽强, 徐州医学院附属医院普外科 江苏省徐州市 221002

丁伟超, 在读硕士, 主要从事肝胆胰外科的研究。

作者贡献分布: 此课题由丁伟超与任泽强设计; 临床操作由张秀忠、张蓬波及张冲完成; 资料收集由丁伟超与张蓬波完成; 论文由丁伟超与任泽强完成。

通讯作者: 任泽强, 主任医师, 硕士生导师, 221002, 江苏省徐州市淮海西路99号, 徐州医学院附属医院普外科。rzq0805@189.cn
收稿日期: 2013-10-31 修回日期: 2013-11-19

接受日期: 2013-11-29 在线出版日期: 2014-01-18

Short-term efficacy of laparoscopic and open Dixon surgery for rectal cancer

Wei-Chao Ding, Peng-Bo Zhang, Xiu-Zhong Zhang, Chong Zhang, Ze-Qiang Ren

Wei-Chao Ding, Graduate School of Xuzhou Medical College, Xuzhou 221000, Jiangsu Province, China
Peng-Bo Zhang, Xiu-Zhong Zhang, Chong Zhang, Ze-Qiang Ren, Department of General Surgery, the Affiliated Hospital of Xuzhou Medical College, Xuzhou 221002, Jiangsu Province, China

Correspondence to: Ze-Qiang Ren, Chief Physician, Department of General Surgery, the Affiliated Hospital of Xuzhou Medical College, 99 Huaihai West Road, Xuzhou 221002, Jiangsu Province, China. rzq0805@189.cn

Received: 2013-10-31 Revised: 2013-11-19

Accepted: 2013-11-29 Published online: 2014-01-18

Abstract

AIM: To compare the short-term efficacy of laparoscopic and open Dixon surgery for rectal cancer.

METHODS: The clinical data for 109 patients who received Dixon surgery for rectal cancer at our hospital between June 2011 and June 2013 were reviewed retrospectively and perioperative results were compared. The patients were divided into two groups, a laparoscopy group ($n = 48$) and an open surgery group ($n = 61$).

RESULTS: The operation was successfully performed on all patients. The mean operation time for the laparoscopy group was significantly longer than that for the open surgery group ($231.0 \text{ min} \pm 60.3 \text{ min}$ vs $201.7 \text{ min} \pm 46.9 \text{ min}$, $P < 0.05$). The length of operative incision ($5.9 \text{ cm} \pm 0.7 \text{ cm}$ vs $15.1 \text{ cm} \pm 2.6 \text{ cm}$), blood loss ($96.2 \text{ mL} \pm 20.0$

mL vs $181.2 \text{ mL} \pm 117.7 \text{ mL}$), postoperative administration of anodyne (0.5 ± 0.6 vs 0.9 ± 0.8), time to anal exhaust ($2.1 \text{ d} \pm 0.8 \text{ d}$ vs $3.0 \text{ d} \pm 0.7 \text{ d}$), time of liquid food intake ($3.3 \text{ d} \pm 0.5 \text{ d}$ vs $4.3 \text{ d} \pm 0.4 \text{ d}$), urinary catheterization time ($4.5 \text{ d} \pm 0.5 \text{ d}$ vs $6.2 \text{ d} \pm 0.4 \text{ d}$), pelvic cavity drainage tube placement time ($7.5 \text{ d} \pm 0.6 \text{ d}$ vs $8.2 \text{ d} \pm 0.4 \text{ d}$), and postoperative hospitalization time ($11.7 \text{ d} \pm 2.1 \text{ d}$ vs $13.8 \text{ d} \pm 2.8 \text{ d}$) were significantly less in the laparoscopy group than in the open surgery group (all $P < 0.05$). The postoperative complication, mass maximal diameter, the distance between the distal and proximal margin and the mass in rectum specimens, resected lymph node number and positive lymph node number were not significantly different between the two groups (all $P > 0.05$).

CONCLUSION: The laparoscopic Dixon surgery for rectal cancer is safe and feasible in terms of favorable short-term outcomes and minimal invasiveness.

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

Key Words: Rectal cancer; Laparoscopy; Open surgery; Dixon surgery

Ding WC, Zhang PB, Zhang XZ, Zhang C, Ren ZQ. Short-term efficacy of laparoscopic and open Dixon surgery for rectal cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(2): 296-300 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/296.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i2.296>

摘要

目的: 比较腹腔镜与开腹Dixon术的近期临床疗效。

方法: 选择2011-06/2013-06于我院行Dixon术的109例患者进行回顾性分析, 对比两组患者的围手术期情况。其中, 腹腔镜组48例、开腹组61例。

结果: 两组手术均顺利实施。腹腔镜组手术时间明显长于开腹组($231.0 \text{ min} \pm 60.3 \text{ min}$ vs

■同行评议者

智绪亭, 教授, 山东大学齐鲁医院普外科

201.7 min \pm 46.9 min, $P<0.05$); 切口长度(5.9 cm \pm 0.7 cm vs 15.1 cm \pm 2.6 cm)、术中出血量(96.2 mL \pm 20.0 mL vs 181.2 mL \pm 117.7 mL)、术后镇痛药使用次数(0.5次 \pm 0.6次 vs 0.9次 \pm 0.8次)、术后排气时间(2.1 d \pm 0.8 d vs 3.0 d \pm 0.7 d)、术后进流质时间(3.3 d \pm 0.5 d vs 4.3 d \pm 0.4 d)、尿管留置时间(4.5 d \pm 0.5 d vs 6.2 d \pm 0.4 d)、盆腔引流管留置时间(7.5 d \pm 0.6 d vs 8.2 d \pm 0.4 d)、术后住院时间(11.7 d \pm 2.1 d vs 13.8 d \pm 2.8 d)均小于开腹组($P>0.05$); 术后并发症、肿瘤大小、肿瘤近切缘距离、肿瘤远切缘距离、清扫淋巴结数目及阳性淋巴结数目的差异均无统计学意义($P>0.05$)。

结论: 腹腔镜Dixon术安全可行, 近期临床疗效满意, 且较开腹手术具有创伤小、恢复快等优点。

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 直肠癌; 腹腔镜; 开腹; Dixon术

核心提示: 目前, 外科手术仍是直肠癌的首选治疗方法。传统开腹手术具有创伤大、恢复慢、并发症多等缺点。随着微创技术的发展, 腹腔镜直肠癌Dixon术已逐渐成熟, 其疗效与传统手术并无明显差别, 且更具优点。尤其对于中低位直肠癌, 腹腔镜Dixon术的保肛优势是开腹手术所无法比拟的。

丁伟超, 张蓬波, 张秀忠, 张冲, 任泽强. 腹腔镜与开腹直肠癌Dixon术的近期疗效比较. 世界华人消化杂志 2014; 22(2): 296-300 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/296.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v22.i2.296>

0 引言

随着腹腔镜技术的发展, 要求行微创治疗和术后保肛的直肠癌患者逐渐增多。现将我院2011-6/2013-06行Dixon术的109例患者, 腹腔镜组48例, 开腹组61例, 资料进行回顾性分析, 比较两组的近期临床疗效, 探讨腹腔镜Dixon术的临床应用价值。

1 材料和方法

1.1 材料 本研究共计109例患者, 术前均经直肠镜及活检病理确诊, 且行影像学检查明确肿瘤局部情况并排除肝脏、肺部等重要脏器转移。随机分为腹腔镜组(48例)和开腹组(61例)。两组患者在性别、年龄、TNM分期、术后病理类型等方面无显著性差异($P>0.05$)(表1)。

1.2 方法 (1)腹腔镜Dixon术: 手术遵循全直肠系膜切除(total mesorectal excision, TME)原则。全身麻醉, 气管插管, 患者取截石位。采用五孔法手术, 气腹压力维持在1.596-1.995 kPa(12-15 mmHg)。于肠系膜根部切开系膜, 沿肠系膜下血管走行清扫其周围脂肪组织及淋巴结, 裸化肠系膜下血管, 钛夹夹闭后高位离断。沿骶前间隙分离至直肠骶骨筋膜, 充分骶前分离, 低位直肠癌分离过尾骨尖。注意保护自主神经丛, 勿损伤骶前静脉丛。离断直肠侧方韧带, 切开直肠前方的腹会阴筋膜, 向下游离直肠前壁。用Endo-GIA腔内直线切割闭合器于肿瘤远端2-3 cm处离断肠管。左下腹取4-6 cm切口, 保护圈保护切口后取出肿瘤, 并于肿瘤近端10 cm处切断肠管。吻合器钉座置于近端肠管, 重建气腹后, 于肛门置入吻合器于腹腔镜下完成结-直肠端端吻合; (2)开腹Dixon术: 无特殊情况, 程序基本相同。

统计学处理 应用SPSS16.0进行统计分析, 其中, 定性资料采用 χ^2 检验, 定量资料采用 t 检验, 结果以mean \pm SD表示, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 围手术期情况比较 两组Dixon直肠癌根治术均顺利实施, 腹腔镜组无中转开腹。腹腔镜组切口长度明显短于开腹组($P<0.05$); 手术时间长于开腹组($P<0.05$); 术中出血量、术后镇痛药使用次数、术后排气时间、术后进流质时间、尿管留置时间、盆腔引流管留置时间、术后住院时间均显著少于开腹组($P<0.05$)(表2)。腹腔镜组5例术后出现并发症, 少于开腹组9例, 但差异无统计学意义($P>0.05$)(表3)。两组患者均无围手术期死亡。

2.2 肿瘤根治性比较 腹腔镜与开腹组患者的肿瘤大小、肿瘤近切缘距离、肿瘤远切缘距离、清扫淋巴结数目及阳性淋巴结数目的差异均无统计学意义($P>0.05$)(表4)。

3 讨论

1991年Jacobs等^[1]首次开展腹腔镜结肠癌切除术。多年来, 随着腹腔镜技术的发展, 腹腔镜结直肠癌根治术已逐渐成熟。目前, 直肠癌的治疗方法仍是以手术切除为主的综合治疗, TME为手术“金标准”^[2,3]。无论开腹或腹腔镜手术, 都应遵循TME原则。因此, 理论上, 两者能达到同样的根治效果^[4,5]。文献报道^[6,7], 腹腔镜手术的肿

■应用要点

腹腔镜Dixon术较开腹手术具有创伤小、恢复快等优点, 且安全可行, 疗效满意。因此, 只要我们严格把握其手术指征, 定能取得与开腹手术相同的根治效果。

■同行评价

本文具有一定的
临床参考和借鉴
意义。

表 1 两组患者一般资料 (mean ± SD)

	腹腔镜组	开腹组	P值
<i>n</i>	48	61	
性别(<i>n</i>)			0.531
男	28	32	
女	20	29	
年龄(岁)	58.7 ± 10.9	61.1 ± 12.6	0.338
TNM分期(<i>n</i>)			0.602
I 期	10	14	
II 期	17	26	
III 期	21	21	
病理类型(<i>n</i>)			0.151
腺癌(低分化)	3	3	
腺癌(中分化)	31	44	
腺癌(高分化)	4	10	
黏液腺癌	9	4	
印戒细胞癌	1	0	

表 2 两组患者术中及术后情况 (mean ± SD)

	腹腔镜组	开腹组	P值
<i>n</i>	48	61	
切口长度(cm)	5.9 ± 0.7	15.1 ± 2.6	<0.001
手术时间(min)	231.0 ± 60.3	201.7 ± 46.9	0.009
术中出血量(mL)	96.2 ± 20.0	181.2 ± 117.7	<0.001
术后镇痛药使用次数	0.5 ± 0.6	0.9 ± 0.8	0.017
术后排气时间(d)	2.1 ± 0.8	3.0 ± 0.7	<0.001
术后进流质时间(d)	3.3 ± 0.5	4.3 ± 0.4	<0.001
尿管留置时间(d)	4.5 ± 0.5	6.2 ± 0.4	<0.001
盆腔引流管留置时间(d)	7.5 ± 0.6	8.2 ± 0.4	<0.001
术后住院时间(d)	11.7 ± 2.1	13.8 ± 2.8	<0.001

表 3 两组患者术后并发症 (mean ± SD)

	<i>n</i>	吻合 口瘘	膀胱瘘	直肠阴 道瘘	肠梗阻	乳糜瘘	切口 感染	尿路 感染	下肢深静 脉血栓
腹腔镜组	48	2	0	0	1	0	1	1	0
开腹组	61	4	1	1	0	1	1	0	1
P值						0.347			

表 4 两组患者肿瘤根治性比较 (mean ± SD)

	腹腔镜组	开腹组	P值
<i>n</i>	76	142	
肿瘤大小(cm)	4.2 ± 0.9	4.6 ± 1.5	0.123
肿瘤近切缘距离(cm)	11.4 ± 0.4	11.3 ± 0.5	0.793
肿瘤远切缘距离(cm)	3.4 ± 0.4	3.3 ± 0.3	0.221
清扫淋巴结数目(枚)	10.4 ± 2.8	11.4 ± 4.9	0.184
阳性淋巴结数目(枚)	1.0 ± 1.6	1.3 ± 2.7	0.658

瘤根治性与开腹手术基本相同. 本研究中, 腹腔镜与开腹组患者的肿瘤大小($4.2\text{ cm} \pm 0.9\text{ cm}$ vs $4.6\text{ cm} \pm 1.5\text{ cm}$)、肿瘤近切缘距离($11.4\text{ cm} \pm 0.4\text{ cm}$ vs $11.3\text{ cm} \pm 0.5\text{ cm}$)、肿瘤远切缘距离($3.4\text{ cm} \pm 0.4\text{ cm}$ vs $3.3\text{ cm} \pm 0.3\text{ cm}$)、清扫淋巴结数目($10.4\text{ 枚} \pm 2.8\text{ 枚}$ vs $11.4\text{ 枚} \pm 4.9\text{ 枚}$)及阳性淋巴结数目($1.0\text{ 枚} \pm 1.6\text{ 枚}$ vs $1.3\text{ 枚} \pm 2.7\text{ 枚}$)的差异均无统计学意义($P>0.05$).

与开腹手术相比, 腹腔镜Dixon术的术中操作更具优势. 首先, 腹腔镜的放大作用能够提供清晰的视野, 腹腔镜直视下能够更为准确地锐性分离盆筋膜间隙, 更完整的切除直肠系膜; 其次, 超声刀良好的止血作用有助于保持术野清晰, 且其具有精细解剖的优越性, 腹腔镜下使用超声刀不仅可“骨骼化”肠系膜根部血管, 亦可对一些难于显露的淋巴结、血管等行更准确的手术操作; 最后, 腹腔镜下可清晰显示并放大狭窄的小骨盆, 更好地识别、保护盆腔自主神经丛, 以减少尿潴留、排便功能障碍等并发症的发生^[8]. 对于中低位直肠癌, 腹腔镜Dixon术的保肛优势更是开腹手术所无法比拟的^[9]. 开腹时, 因盆腔狭小, 术野暴露不好, 有时为了肿瘤的完整切除, 而不得已放弃保肛; 行腹腔镜Dixon术时, 在狭窄的盆腔中, 借助各种腔镜器械, 除了能够切除更低位的肿瘤, 还可以达到保肛的效果. 另外, 如腹腔镜下发现无法行根治性手术, 可行姑息性切除或单纯造瘘等缓解患者症状, 从而避免剖腹探查造成的创伤.

本研究结果显示, 腹腔镜组切口长度、术中出血量、术后镇痛药使用次数、术后排气时间、术后进流质时间、尿管留置时间、盆腔引流管留置时间、术后住院时间均显著小于开腹组($P<0.05$). 由此可见, 腹腔镜Dixon术具有创伤小、疼痛轻、恢复快、住院时间短等优点. 有学者认为^[10,11], 腹腔镜直肠癌根治术的术后并发症发生率少于开腹手术. 本研究中, 腹腔镜组5例术出现后并发症, 少于开腹组9例, 但差异无统计学意义($P>0.05$). 其中, Dixon术后比较常见的并发症是吻合口瘘. 本研究中, 腹腔镜组2例患者出现吻合口瘘, 少于开腹组4例. 避免吻合口漏主要是做到减少吻合口张力且保证吻合口血供. 因此, 要充分游离结肠, 以减少吻合口张力; 但是不可过多游离远端直肠、肛管, 以免影响吻合口血供. 对于腹腔镜低位直肠癌Dixon术, 当存在吻合口瘘的高危因素或者对吻合不满意时, 可考虑行预防性造瘘^[12,13]. 与大多数报

道一致, 本研究中腹腔镜组手术时间明显长于开腹组($231.0\text{ min} \pm 60.3\text{ min}$ vs $201.7\text{ min} \pm 46.9\text{ min}$)($P<0.05$), 我们相信, 随着腹腔镜技术的成熟和术者操作的熟练, 手术时间将逐渐缩短, 接近甚至短于开腹手术. 文献报道, 腹腔镜与开腹手术的远期疗效亦无明显差异^[14-16]. 本研究腹腔镜组患者近期疗效满意, 远期疗效尚需术后密切随访.

总之, 腹腔镜Dixon术较开腹手术具有创伤小、恢复快等优点, 且安全可行, 疗效满意. 因此, 只要我们严格把握其手术指征, 定能取得与开腹手术相同的根治效果.

4 参考文献

- 1 Jacobs M, Verdeja JC, Goldstein HS. Minimally invasive colon resection (laparoscopic colectomy). *Surg Laparosc Endosc* 1991; 1: 144-150 [PMID: 1688289]
- 2 池畔. 腹腔镜直肠癌全直肠系膜切除手术技巧. *中华胃肠外科杂志* 2010; 13: 397
- 3 李伟, 魏晰, 刘宁. 全直肠系膜切除治疗直肠癌70例临床分析. *徐州医学院学报* 2007; 27: 739-741
- 4 Poon JT, Law WL. Laparoscopic resection for rectal cancer: a review. *Ann Surg Oncol* 2009; 16: 3038-3047 [PMID: 19641971 DOI: 10.1245/s10434-009-0603-5]
- 5 李军, 丁克峰, 张苏展. 结直肠癌患者经腹腔镜手术后短期疗效和安全性的荟萃分析. *中华医学杂志* 2006; 86: 2485-2490
- 6 Staudacher C, Vignali A. Laparoscopic surgery for rectal cancer: The state of the art. *World J Gastrointest Surg* 2010; 2: 275-282 [PMID: 21160896 DOI: 10.4240/wjgs.v2.i9.275]
- 7 李俊韬, 洪楚原, 邹湘才, 邓一文, 梁国健, 林健生, 张继民. 腹腔镜下直肠癌根治术与开腹手术围手术期疗效分析. *国际外科学杂志* 2011; 38: 666-671
- 8 季新威, 张建立, 孙振青, 王政坤, 邱志刚. 开腹与腹腔镜结直肠癌根治术后并发症的分级与评估. *腹腔镜外科杂志* 2012; 17: 356-360
- 9 徐宗斌, 池畔. 腹腔镜与开腹低位直肠癌保肛手术预后对比分析. *中国普外基础与临床杂志* 2012; 19: 600-603
- 10 梁小波, 侯生槐, 李国栋, 刘海义, 李耀平, 江波, 白文启, 王文渊. 腹腔镜直肠癌手术的疗效分析. *中华消化外科杂志* 2010; 9: 411-414
- 11 McKay GD, Morgan MJ, Wong SK, Gatenby AH, Fulham SB, Ahmed KW, Toh JW, Hanna M, Hitos K. Improved short-term outcomes of laparoscopic versus open resection for colon and rectal cancer in an area health service: a multicenter study. *Dis Colon Rectum* 2012; 55: 42-50 [PMID: 22156866 DOI: 10.1097/DCR.0b013e318239341f]
- 12 Karahasanoglu T, Hamzaoglu I, Baca B, Aytac E, Erenler I, Erdamar S. Evaluation of diverting ileostomy in laparoscopic low anterior resection for rectal cancer. *Asian J Surg* 2011; 34: 63-68 [PMID: 21723468 DOI: 10.1016/S1015-9584(11)60021-3]
- 13 王道荣, 陈杰. 腹腔镜超低位直肠癌保肛术后吻合口瘘的预防策略. *国际外科学杂志* 2013; 40: 437-439
- 14 Laurent C, Leblanc F, Wütrich P, Scheffler M, Rullier E. Laparoscopic versus open surgery for rectal cancer: long-term oncologic results. *Ann Surg*

- 2009; 250: 54-61 [PMID: 19561481 DOI: 10.1097/SLA.0b013e3181ad6511]
- 15 Jayne DG, Thorpe HC, Copeland J, Quirke P, Brown JM, Guillou PJ. Five-year follow-up of the Medical Research Council CLASICC trial of laparoscopically assisted versus open surgery for colorectal cancer. *Br J Surg* 2010; 97: 1638-1645 [PMID: 20629110 DOI: 10.1002/bjs.7160]
- 16 Jayne DG, Guillou PJ, Thorpe H, Quirke P, Copeland J, Smith AM, Heath RM, Brown JM. Randomized trial of laparoscopic-assisted resection of colorectal carcinoma: 3-year results of the UK MRC CLASICC Trial Group. *J Clin Oncol* 2007; 25: 3061-3068 [PMID: 17634484]

编辑 田滢 电编 闫晋利



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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费

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

《世界华人消化杂志》投稿须知

1 投稿总则

1.1 性质 《世界华人消化杂志》(*World Chinese Journal of Digestology*, *WCJD*, ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online), DOI: 10.11569) 是一份同行评议和开放获取期刊(*Open Access Journal*, *OAJ*), 创始于1993-01-15, 旬刊, 每月8、18和28号出版。《世界华人消化杂志》编辑委员会成员, 由483位专家组成, 分布在30个省市、自治区和特别行政区。

《世界华人消化杂志》的首要任务是出版胃肠病学, 肝病, 消化系内镜学, 消化系外科学, 消化系肿瘤学, 消化系影像学, 消化系介入治疗, 消化系病理学, 消化系感染学, 消化系药理学, 消化系病理生理学, 消化系病理学, 消化系循证医学, 消化系管理学, 胰腺病学, 消化系检验医学, 消化系分子生物学, 消化系免疫学, 消化系微生物学, 消化系遗传学, 消化系转化医学, 消化系诊断学, 消化系治疗学和糖尿病等领域的原始创新性文章, 综述文章和评论性的文章。最终目的是出版高质量的文章, 提高期刊的学术质量, 使之成为指导本领域胃肠病学和肝病实践的重要学术性期刊, 提高消化系疾病的诊断和治疗水平。

《世界华人消化杂志》由百世登出版集团有限公司(*Baishideng Publishing Group*, *BPG*)主办和出版的一份印刷版, 电子版和网络版三种版本的学术类核心期刊, 由北京百世登生物医学科技有限公司生产制作, 所刊载的全部文章存储在《世界华人消化杂志》网站上。OAJ最大的优点是出版快捷, 一次性缴纳出版费, 不受版面和彩色图片限制, 作者文章在更大的空间内得到传播, 全球读者免费获取全文PDF版本, 网络版本和电子期刊。论文出版后, 作者可获得高质量PDF, 包括封面、编委会成员名单、目次、正文和封底, 作为稿酬, 样刊两本。BPG拥有专业的编辑团队, 涵盖科学编辑、语言编辑和电子编辑。目前编辑和出版42种临床医学OAJ期刊, 其中英文版41种, 具备国际一流的编辑与出版水平。

《世界华人消化杂志》被《中国科技论文统计源期刊(中国科技核心期刊)》, 《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, 分别位居内科学领域类52种期刊第5位、第7位和第5位, 并荣获2011年度中国精品科技期刊。

1.2 栏目 述评, 基础研究, 临床研究, 焦点论坛, 文献综述, 研究快报, 临床经验, 循证医学, 病例报告, 会议纪要。文稿应具科学性、先进性、可读性及实用性, 重点突出, 文字简练, 数据可靠, 写作规范, 表达准确。

2 撰稿要求

2.1 总体标准 文稿撰写应遵照国家标准GB7713科学技术报告、学位论文和学术论文的编写格式, GB6447文摘编写规则, GB7714文后参考文献著录规则, GB/T 3179科学技术期刊编排格式等要求; 同时遵照国际医学期刊编辑委员会(*International Committee of Medical Journal Editors*)制定的《生物医学期刊投稿的统一要求(第5版)》(*Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals*)。见: *Ann Intern Med* 1997; 126: 36-47。

2.2 名词术语 应标准化, 前后统一, 如原词过长且多次出现者, 可于首次出现时写出全称加括号内注简称, 以后直接用简称。医学名词以全国自然科学名词审定委员会公布的《生理学名词》、《生物化学名词与生物物理学名词》、《化学名词》、《植物学名词》、《人体解剖学名词》、《细胞生物学名词》及《医学名词》系列为准, 药名以《中华人民共和国药典》和卫生部药典委员会编的《药名词汇》为准, 国家食品药品监督管理局批准的新药, 采用批准的药名; 创新性新药, 请参照我国药典委员会的“命名原则”, 新译名词应附外文。公认习用缩略语可直接应用(建议第一次也写出全称), 如ALT, AST, mAb, WBC, RBC, Hb, T, P, R, BP, PU, GU, DU, ACTH, DNA, LD50, HBsAg, HCV

《世界华人消化杂志》为保证期刊的学术质量, 对所有来稿均进行同行评议, 是一份被《中国科技论文统计源期刊(中国科技核心期刊)》, 《中文核心期刊要目总览(2011年版)》收录的学术期刊。

《世界华人消化杂志》英文摘要被《Chemical Abstracts》,《EMBASE/Excerpta Medica》,《Abstracts Journals》和《Digital Object Identifier》收录。

RNA, AFP, CEA, ECG, IgG, IgA, IgM, TCM, RIA, ELISA, PCR, CT, MRI等。为减少排印错误, 外文、阿拉伯数字、标点符号必须正确打印在A4纸上。中医药名词英译要遵循以下原则: (1)有对等词者, 直接采用原有英语词, 如中风stroke, 发热fever; (2)有对应词者应根据上下文合理选用原英语词, 如八法eight principal methods; (3)英语中没有对等词或相应词者, 宜用汉语拼音, 如阴yin, 阳yang, 阴阳学说yinyangology, 人中renzhong, 气功qigong; 汉语拼音要以词为单位分写, 如weixibao nizhuanwan(胃细胞逆转丸), guizhitang(桂枝汤)。通常应小写。

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

2.4 计量单位 采用国际单位制并遵照有关国家标准, GB3100-3102-93量和单位。原来的“分子

量”应改为物质的相对分子质量。如30 kD改为*M_r* 30 000或30 kDa(*M*大写斜体, *r*小写正体, 下角标); “原子量”应改为相对原子质量, 即*A_r*(*A*大写斜体, *r*小写正体, 下角标); 也可采用原子质量, 其单位是u(小写正体)。计量单位在+、-及-后列出。在±前后均要列出, 如37.6 °C ± 1.2 °C, 45.6岁 ± 24岁, 56.4 d ± 0.5 d, 3.56 ± 0.27 pg/mL应改为3.56 ng/L ± 0.27 ng/L。BP用kPa(mmHg), RBC数用1 × 10¹²/L, WBC数用1 × 10⁹/L, WBC构成比用0.00表示, Hb用g/L。明确的体内物质以nmol/L或mmol/L表示, 不明确者用g/L表示。1 M硫酸, 改为1 mol/L硫酸, 1 N硫酸, 改为0.5 mol/L硫酸。长10 cm, 宽6 cm, 高4 cm, 应写成10 cm × 6 cm × 4 cm。生化指标一律采用法定计量单位表示, 例如, 血液中的总蛋白、清蛋白、球蛋白、脂蛋白、血红蛋白、总脂用g/L, 免疫球蛋白用mg/L; 葡萄糖、钾、尿素、尿素氮、CO₂结合力、乳酸、磷酸、胆固醇、胆固醇酯、三酰甘油、钠、钙、镁、非蛋白氮、氯化物; 胆红素、蛋白结合碘、肌酸、肌酐、铁、铅、抗坏血酸、尿胆元、氨、维生素A、维生素E、维生素B1、维生素B2、维生素B6、尿酸; 氢化可的松(皮质醇)、肾上腺素、汞、孕酮、甲状腺素、睾酮、叶酸用nmol/L; 胰岛素、雌二醇、促肾上腺皮质激素、维生素B12用pmol/L。年龄的单位有日龄、周龄、月龄和岁。例如, 1秒, 1 s; 2分钟, 2 min; 3小时, 3 h; 4天, 4 d; 5周, 5 wk; 6月, 6 mo; 雌性♀, 雄性♂, 酶活性国际单位IU = 16.67 nkat, 对数log, 紫外uv, 百分比%, 升L, 尽量把1 × 10⁻³ g与5 × 10⁻⁷ g之类改成1 mg与0.5 mg, hr改成h, 重量γ改成mg, 长度m改成mm。国际代号不用于无数值的文句中, 例如每天不写每d, 但每天8 mg可写8 mg/d。在一个组合单位符号内不得有1条以上的斜线, 例如不能写成mg/kg/d, 而应写成mg/(kg·d), 且在整篇文章内应统一。单位符号没有单、复数的区分, 例如, 2 min不是2 mins, 3 h不是3 hs, 4 d不是4 ds, 8 mg不是8 mgs。半个月, 15 d; 15克, 15 g; 10%福尔马林, 40 g/L甲醛; 95%酒精, 950 mL/L乙醇; 5% CO₂, 50 mL/L CO₂; 1 : 1 000肾上腺素, 1 g/L肾上腺素; 胃黏膜含促胃液素36.8 pg/mg, 改为胃黏膜蛋白含促胃液素36.8 ng/g; 10%葡萄糖改为560 mmol/L或100 g/L葡萄糖; 45 ppm = 45 × 10⁻⁶; 离心的旋转频率(原称转速)用r/min, 超速者用g; 药物剂量若按体质量计算, 一律以“/kg”表示。

2.5 统计学符号 (1)*t*检验用小写*t*; (2)*F*检验用英文大写*F*; (3)卡方检验用希文小写χ²; (4)样本的

相关系数用英文小写 r ; (5)自由度用希文小写 ν ; (6)样本数用英文小写 n ; (7)概率用英文斜体大写 P . 在统计学处理中在文字叙述时平均数 \pm 标准差表示为 $\text{mean} \pm \text{SD}$, 平均数 \pm 标准误为 $\text{mean} \pm \text{SE}$. 统计学显著性用 $^aP < 0.05$, $^bP < 0.01$ ($P > 0.05$ 不注). 如同一表中另有一套 P 值, 则 $^cP < 0.05$, $^dP < 0.01$; 第三套为 $^eP < 0.05$, $^fP < 0.01$ 等.

2.6 数字用法 遵照国家标准GB/T 15835-1995出版物上数字用法的规定, 作为汉语词素者采用汉字数字, 如二氧化碳、十二指肠、三倍体、四联球菌、五四运动、星期六等. 统计学数字采用阿拉伯数字, 如1 000-1 500 kg, 3.5 mmol/L \pm 0.5 mmol/L等. 测量的数据不能超过其测量仪器的精密度, 例如6347意指6 000分之一的精密度. 任何一个数字, 只允许最后一位有误差, 前面的位数不应有误差. 在一组数字中的 $\text{mean} \pm \text{SD}$ 应考虑到个体的变差, 一般以SD的1/3来定位数, 例如3 614.5 g \pm 420.8 g, SD的1/3达一百多g, 平均数波动在百位数, 故应写成3.6 kg \pm 0.4 kg, 过多的位数并无意义. 又如8.4 cm \pm 0.27 cm, 其SD/3 = 0.09 cm, 达小数点后第2位, 故平均数也应补到小数点后第2位. 有效位数以后的数字是无效的, 应该舍. 末尾数字, 小于5则舍, 大于5则进, 如恰等于5, 则前一位数逢奇则进, 逢偶(包括“0”)且5之后全为0则舍. 末尾时只可1次完成, 不得多次完成. 例如23.48, 若不要小数点, 则应成23, 而不应该23.48 \rightarrow 23.5 \rightarrow 24. 年月日采用全数字表达法, 请按国家标准GB/T 7408-94书写. 如1985年4月12日, 可写作1985-04-12; 1985年4月, 写作1985-04; 从1985年4月12日23时20分50秒起至1985年6月25日10时30分止, 写作1985-04-12 T23:20:50/1985-06-25 T10:30:00; 从1985年4月12日起至1985年6月15日止, 写作1985-04-12/06-16, 上午8时写作08:00, 下午4时半写作16:30. 百分数的有效位数根据分母来定: 分母 ≤ 100 , 百分数到个位; $101 \leq$ 分母 $\leq 1\,000$, 百分数到小数点后1位; 余类推. 小数点前后的阿拉伯数字, 每3位间空1/4阿拉伯数字距离, 如1 486 800.475 65. 完整的阿拉伯数字不移行!

2.7 标点符号 遵照国家标准GB/T 15834-1995标点符号用法的要求, 本刊论文中的句号都采用黑圆点; 数字间的起止号采用“-”字线, 并列的汉语词间用顿号分开, 而并列的外文词、阿拉伯数字、外文缩略词及汉语拼音字母拼写词间改用逗号分开, 参考文献中作者间一律用逗号分开; 表示终了的标点符号, 如句号、逗号、顿号、分号、括号及书名号的后一半, 通常不用

于一行之首; 而表示开头的标点符号, 如括号及书名号的前一半, 不宜用于一行之末. 标点符号通常占一格, 如顿号、逗号、分号、句号等; 破折号应占两格; 英文连字符只占一个英文字符的宽度, 不宜过长, 如5-FU. 外文字符下划一横线表示用斜体, 两横线表示用小写, 三横线表示用大写, 波纹线表示用黑体.

3 稿件格式

3.1 题名 简明确切地反映论文的特定内容, 鲜明而有特色, 阿拉伯数字不宜开头, 不用副题名, 一般20个字. 避免用“的研究”或“的观察”等非特定词.

3.2 作者 论文作者的署名, 按照国际医学杂志编辑委员会(ICMJE, International Committee of Medical Journal Editors)作者资格标准执行. 作者标准为: (1)对研究的理念和设计、数据的获得、分析和解读做出重大贡献; (2)起草文章, 并对文章的重要的知识内容进行批评性修改; (3)接受对准备发表文章的最后一稿. 作者应符合条件1, 2, 3, 对研究工作有贡献的其他人可放入志谢中. 作者署名的次序按贡献大小排列, 多作者时姓名间用逗号, 如是单名, 则在姓与名之间空1格(正文和参考文献中不空格). 《世界华人消化杂志》要求所有署名人写清楚自己对文章的贡献. 世界华人消化杂志不设置共同第一作者和共同通信作者.

3.3 单位 作者后写单位的全称空1格后再写省市及邮政编码. 格式如: 张旭晨, 梅立新, 承德医学院病理教研室 河北省承德市 067000

3.4 第一作者简介 格式如: 张旭晨, 1994年北京中医药大学硕士, 讲师. 主要从事消化系统疾病的病理研究.

3.5 作者贡献分布 格式如: 陈湘川与庞丽娟对此文所作贡献两均等; 此课题由陈湘川、庞丽娟、陈玲、杨兰、张金芳、齐妍及李洪安设计; 研究过程由陈玲、杨兰、张金芳、蒋金芳、杨磊、李锋及曹秀峰操作完成; 研究所用新试剂及分析工具由曹秀峰提供; 数据分析由陈湘川、杨兰及庞丽娟完成; 本论文写作由陈湘川、庞丽娟及李洪安完成.

3.6 同行评议者 为了确保刊出文章的质量, 本刊即将开始实行接受稿件的同行评议公开策略, 将同行评议者姓名, 职称, 机构的名称与文章一同在脚注出版. 格式如: 房静远, 教授, 上海交通大学医学院附属医院仁济医院, 上海市消化疾病研究所.

《世界华人消化杂志》编辑部, 100025, 北京市朝阳区, 东四环中路62号, 远洋国际中心D座903室, 电话: 010-8538-1892, 传真: 010-8538-1893, Email: wjcd@wjgnet.com; http://www.wjgnet.com

《世界华人消化杂志》自2006-01-01起改为旬刊发行, 每月8、18、28日出版。

3.7 基金资助项目 格式如: 国家自然科学基金资助项目, No. 30224801

3.8 通讯作者 格式如: 通讯作者: 黄缘, 教授, 330006, 江西省南昌市民德路1号, 南昌大学第二附属医院消化内科, 江西省分子医学重点实验室. huang9815@yahoo.com

电话: 0351-4078656 传真: 0351-4086337

收稿日期: 修回日期:

3.9 英文摘要

题名 文章的题名应言简意赅, 方便检索, 英文题名以不超过10个实词为宜, 应与中文题名一致。

作者 作者姓名汉语拼音拼写法规定为: 先名, 后姓; 首字母大写, 双名之间用半字线“-”分开, 多作者时姓名间加逗号。格式如: “潘伯荣”的汉语拼写法为“Bo-Rong Pan”。

单位 先写作者, 后写单位的全称及省市邮政编码。例如: Xu-Chen Zhang, Li-Xin Mei, Department of Pathology, Chengde Medical College, Chengde 067000, Hebei Province, China

基金资助项目 格式如: Supported by National Natural Science Foundation of China, No.30224801

通讯作者 格式如: Correspondence to: Dr. Lian-Sheng Ma, Taiyuan Research and Treatment Center for Digestive Diseases, 77 Shuangta Xijie, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China. wcjd@wjgnet.com

收稿及修回日期 格式如: Received: Revised:

摘要 包括目的、方法、结果、结论, 书写要求与中文摘要一致。

3.10 中文摘要 必须在300字左右, 内容应包括目的(应阐明研究的背景和设想、目的), 方法(必须包括材料或对象, 应描述课题的基本设计, 双盲、单盲还是开放性, 使用什么方法, 如何进行分组和对照, 数据的精确程度, 研究对象选择条件与标准是否遵循随机化、齐同化的原则, 对照组匹配的特征。如研究对象是患者, 应阐明其临床表现, 诊断标准, 如何筛选分组, 有多少例进行过随访, 有多少例因出现不良反应而中途停止研究), 结果(应列出主要结果, 包括主要数据, 有什么新发现, 说明其价值和局限, 叙述要真实、准确、具体, 所列数据经用何种统计学方法处理; 应给出结果的置信区间和统计学显著性检验的确切值; 概率写 P , 后应写出相应显著性检验值), 结论(全文总结, 准确无误的观点及价值)。

3.11 正文标题层次 0 引言; 1 材料和方法, 1.1 材料, 1.2 方法; 2 结果; 3 讨论; 4 参

考文献。序号一律左顶格写, 后空1格写标题; 2级标题后空1格接正文。正文内序号连排用(1), (2), (3)。以下逐条陈述。

0 引言 应包括该研究的目的和该研究与其他相关研究的关系。

1 材料和方法 应尽量简短, 但应让其他有经验的研究者能够重复该实验。对新的方法应该详细描述, 以前发表过的方法引用参考文献即可, 有关文献中或试剂手册中的方法的改进仅描述改进之处即可。

2 结果 实验结果应合理采用图表和文字表示, 在结果中应避免讨论。

3 讨论 要简明, 应集中对所得的结果做出解释而不是重复叙述, 也不应是大量文献的回顾。

图表的数量要精选。表应有表序和表题, 并有足够具有自明性的信息, 使读者不查阅正文即可理解该表的内容。表内每一栏均应有表头, 表内非公知通用缩写应在表注中说明, 表格一律使用三线表(不用竖线), 在正文中该出现的地方应注出。图应有图序、图题和图注, 以使其容易被读者理解, 所有的图应在正文中该出现的地方注出。同一个主题内容的彩色图、黑白图、线条图, 统一用一个注解分别叙述。如: 图1 萎缩性胃炎治疗前后病理变化。A: ...; B: ...; C: ...; D: ...; E: ...; F: ...; G: ...。曲线图可按●、○、■、□、▲、△顺序使用标准的符号。统计学显著性用: $^aP<0.05$, $^bP<0.01$ ($P>0.05$ 不注)。如同一表中另有一套 P 值, 则 $^cP<0.05$, $^dP<0.01$; 第3套为 $^eP<0.05$, $^fP<0.01$ 。 P 值后注明何种检验及其具体数字, 如 $P<0.01$, $t = 4.56$ vs 对照组等, 注在表的左下方。表内采用阿拉伯数字, 共同的计量单位符号应注在表的右上方, 表内个位数、小数点、±、-应上下对齐。“空白”表示无此项或未测, “-”代表阴性未发现, 不能用同左、同上等。表图勿与正文内容重复。表图的标目尽量用 t/min , $c/(\text{mol/L})$, p/kPa , V/mL , $t/^\circ\text{C}$ 表达。

志谢 后加冒号, 排在讨论后及参考文献前, 左齐。

4 参考文献 本刊采用“顺序编码制”的著录方法, 即以文中出现顺序用阿拉伯数字编号排序。提倡对国内同行近年已发表的相关研究论文给予充分的反映, 并在文内引用处右上角加方括号注明角码。文中如列作者姓名, 则需在“Pang等”的右上角注角码号; 若正文中仅引用某文献中的论述, 则在该论述的句末右上

角注码号. 如马连生^[1]报告……, 潘伯荣等^[2-5]认为……; PCR方法敏感性高^[6-7]. 文献序号作正文叙述时, 用与正文同号的数字并排, 如本实验方法见文献[8]. 所引参考文献必须以近2-3年SCIE, PubMed, 《中国科技论文统计源期刊》和《中文核心期刊要目总览》收录的学术类期刊为准, 通常应只引用与其观点或数据密切相关的国内外期刊中的最新文献. 期刊: 序号, 作者(列出全体作者). 文题, 刊名, 年, 卷, 起页-止页, PMID和DOI编号; 书籍: 序号, 作者(列出全部), 书名, 卷次, 版次, 出版地, 出版社, 年, 起页-止页.

5 网络版的发表前链接 本刊即将开始实行网络版的每篇文章上都有该文发表前纪录的链接, 包括首次提交的稿件, 同行评议人报告, 作者给审稿人回信和作者修回稿, 以PDF格式上传. 读者可以针对论文、审稿意见和作者的修改情况发表意见, 指出问题与不足; 作者也可以随时修改完善自己发表的论文, 使文章的发表成为一个编者、同行评议者、读者、作者互动的动态过程.

4 写作格式实例

4.1 述评写作格式实例

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/sp.asp>

4.2 研究原著写作格式实例

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/yjyz.asp>

4.3 焦点论坛写作格式实例

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/jdlt.asp>

4.4 文献综述写作格式实例

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/wxzs.asp>

4.5 研究快报写作格式实例

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/yjkb.asp>

4.6 临床经验写作格式实例

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/lcyj.asp>

4.7 病例报告写作格式实例

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/blbg.asp>

5 投稿方式

接受在线投稿, 不接受其他方式的投稿, 如E-mail、打印稿. 在线投稿网址: <http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx>. 无法在线提交的通过submission@wjgnet.com, 电话: 010-8538-1892, 传真: 010-8538-1893寻求帮助. 投

稿须知下载网址<http://www.wjgnet.com/1009-3079/tgxz.pdf>. 审稿过程平均时间需要14-28天. 所有的来稿均经2-3位同行专家严格评审, 2位或以上通过为录用, 否则将退稿或修改后再审.

6 修回稿须知

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

6.2 稿件修改 来稿经同行专家审查后, 认为内容需要修改、补充或删除时, 本刊编辑部将把退修稿连同审稿意见、编辑意见发给作者修改, 而作者必须于15天内将单位介绍信、作者符合要点承诺书、版权转让信等书面材料电子版发回编辑部, 同时将修改后的电子稿件上传至在线办公系统; 逾期寄回, 所造成的问题由作者承担责任.

6.3 版权 本论文发表后作者享有非专有权, 文责由作者自负. 作者可在本单位或本人著作集中汇编出版以及用于宣讲和交流, 但应注明发表于《世界华人消化杂志》××年; 卷(期): 起止页码. 如有国内外其他单位和个人复制、翻译出版等商业活动, 须征得《世界华人消化杂志》编辑部书面同意, 其编辑版权属本刊所有.

《世界华人消化杂志》编辑部

北京百世登生物医学科技有限公司
100025, 北京市朝阳区东四环中路62号
远洋国际中心D座903室
电话: 010-5908-0035
传真: 010-8538-1893
E-mail: wcjd@wjgnet.com
<http://www.wjgnet.com>

《世界华人消化杂志》坚持开放获取(open access, OA)的出版模式, 编辑出版高质量文章, 努力实现编委、作者和读者利益的最大化, 努力推进本学科的繁荣和发展, 向专业化、特色化和品牌化方向迈进.

2013年国内国际会议预告

2014-03-12/15

2014年亚太肝病研究协会肝病周(APASL)

会议地点: 澳大利亚

联系方式: <http://apasl2014.com/>

2014-04-05/09

2014年美国癌症研究协会大会(AACR)

会议地点: 美国

联系方式: <http://www.aacr.org/home/scientists/meetings--workshops/meetings--workshops-calendar.aspx>

2014-04-09/13

2014年第49届欧洲肝病研究协年会(EASL)

会议地点: 英国

联系方式: http://www.easl.eu/_the-international-liver-congress/general-information

2014-04-18/05-20

2014中国超声医学学术大会

会议地点: 北京市

联系方式: <http://www.cuda.org.cn/new/meeting>

2014-04-26/27

中华医学会临床药学会2014年全国学术会议

会议地点: 成都市

联系方式: <http://www.cncscp.org/>

2014-05-04/06

2014年美国消化疾病周(DDW)

会议地点: 美国

联系方式: <http://www.ddw.org/attendees/faqs>

2014-05-16/18

2014第七届世界癌症大会

会议地点: 南京市

联系方式: <http://www.bitlifesciences.com/cancer2014/cn/meeting.asp>

2014-05-23/24

第六届药源性疾病与安全用药中国论坛-消化系统与肝病药物专题研讨会

会议地点: 北京市

联系方式: adrhuiyi@126.com

2014-05-30/06-03

2014年美国临床肿瘤协会年会(ASCO)

会议地点: 美国

联系方式: <http://www.asco.org/meetings/calendar-events>

2014-06-04/07

2014年第20届国际肝移植协会年会(ILTS)

会议地点: 英国

联系方式: <http://www.ilts.org/meetings/>

2014-06-09/12

2014年第47届欧洲儿科胃肠病、肝病和营养学协会大会(ESPGHAN)

会议地点: 以色列

联系方式: <http://www.espghan2014.org/>

2014-06-18/21

2014年欧洲胃肠与腹部放射学协会肝部成像研讨会(ESGAR)

会议地点: 奥地利

联系方式: <http://www.esgar.org/files/File/ESGAR14>

2014-06-25/28

2014年世界胃肠癌大会(WGIC)

会议地点: 西班牙

联系方式: <http://worldgicancer.com/WCGI>

2014-06-25/28

2014年第14届欧洲内窥镜手术协会国际大会(EAES)

会议地点: 法国

联系方式: hdimcs@163.com

2014-06-27/28

2014中华医学会肝病与代谢学术研讨会

会议地点: 上海市

联系方式: lilyjia@163.com

2014-07-26/31

2014年世界移植大会

会议地点: 美国

联系方式: <http://www.wtc2014.org/>

2014-07-28/30

第3届国际肠胃病学与泌尿学大会

会议地点: 美国

联系方式: <http://www.omicsgroup.com/gastroenterology-urology-conference-2014/registration.php>

2014-09-05/07

2014年第8届国际肝癌协会大会(ILCA)

会议地点: 日本

联系方式: <http://www.ilca2014.org/>

2014-09-26/30

2014年欧洲临床肿瘤协会年会(ESMO)

会议地点: 西班牙

联系方式: <http://www.esmo.org/>

2014-10-18/22

2014年第22届欧洲联合胃肠病学周(UEG)

会议地点: 奥地利

联系方式: <http://www.ueg.eu/week/past-future/future-ueg-week/>

志谢世界华人消化杂志编委

本期文章审稿中(包括退稿), 我刊编委付出了宝贵的时间和大量的精力, 提高了《世界华人消化杂志》的学术质量, 在此表示衷心感谢!

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

石毓君 副研究员
四川大学华西医院

杜奕奇 副教授
中国人民解放军第二军医大学长海医院

汤华 研究员
重庆医科大学感染性疾病分子生物学教育部重点实验室

冯志杰 主任医师
河北医科大学第二医院消化内科

齐清会 教授
大连医科大学附属第一医院

傅华群 教授
南昌大学第二附属医院

邱伟华 主任医师
上海交通大学医学院附属瑞金医院普外科

官泳松 教授
四川大学华西医院放射科

王德盛 副主任医师
中国人民解放军第四军医大学西京医院肝胆外科

何敏 教授
广西医科大学医学科学实验中心

王刚 副研究员
哈尔滨医科大学附属第一医院

江建新 副主任医师
贵阳医学院附属医院肝胆胰脾外科

王阁 教授
中国人民解放军第三军医大学第三附属医院

李炎 副研究员
中山大学肿瘤防治中心, 华南肿瘤学国家重点实验室

魏睦新 教授
南京医科大学第一附属医院

刘杰民 副主任医师
贵州省人民医院消化内镜科

吴建兵 教授
南昌大学第二附属医院

刘连新 教授
哈尔滨医科大学第一临床医学院

肖秀英 主治医师
上海市徐汇区中心医院

林潮双 主任医师
中山大学附属第三医院

薛东波 教授
哈尔滨医科大学附属第一医院

吕凌 副教授
江苏省人民医院肝脏外科

殷正丰 教授
中国人民解放军第二军医大学东方肝胆外科医院

彭亮 副主任医师
中山大学附属第三医院感染科

袁建业 副研究员
上海中医药大学附属龙华医院/脾胃病研究所

倪润洲 教授
南通大学附属医院消化内科

张明辉 副主任医师
河北医科大学第一医院

任粉玉 教授
吉林省延边大学附属医院消化内科

张占卿 主任医师
上海市复旦大学公共卫生中心肝脏病学、传染病学

《中文核心期刊要目总览》收录证书

《中文核心期刊要目总览》入编通知

尊敬的主编先生/女士：

我们谨此郑重通知：依据文献计量学的原理和方法，经研究人员对相关文献的检索、统计和分析，以及学科专家评审，贵刊《世界华人消化杂志》入编《中文核心期刊要目总览》2011年版（即第六版）之临床医学/特种医学类的核心期刊。该书由北京大学出版社出版。书中按《中国图书馆分类法》的学科体系，列出了73个学科的核心期刊表，并逐一对核心期刊进行了著录。著录项目包括：题名、并列题名、主办单位、创刊时间、出版周期、学科分类号、ISSN号、CN号、邮发代号、编辑部地址、邮政编码、电话、网址、电子邮箱、内容简介等。

评选核心期刊的工作，是运用科学方法对各种刊物在一定时期内所刊载论文的学术水平和学术影响力进行综合评价的一种科研活动，研究工作量浩大。北京地区十几所高校图书馆、中国科学院国家科学图书馆、中国社会科学院文献信息中心、中国人民大学书报资料中心、中国学术期刊（光盘版）电子杂志社、中国科学技术信息研究所、北京万方数据股份有限公司、国家图书馆等相关单位的百余名专家和期刊工作者参加了研究。

课题组对核心期刊的评价理论、评价方法等问题进行了深入研究，进一步改进了核心期刊评价方法，使之更趋科学合理，力求使评价结果符合客观实际。对于核心期刊的评价仍采用定量评价和定性评审相结合的方法。定量评价指标体系采用了被引量、被摘量、被引量、他引量、被摘率、影响因子、被国内外重要检索工具收录、基金论文比、Web下载量等9个评价指标，选作评价指标统计源的数据库及文摘刊物达到60余种，统计到的文献数量共计221177余万篇次，涉及期刊14400余种。参加核心期刊评审的学科专家达8200多位。经过定量筛选和专家定性评审，从我国正在出版的中文期刊中评选出1982种核心期刊。

需要特别指出的是，该研究成果只是一种参考工具书，主要是为图书情报界、出版界等需要对期刊进行评价的用户提供参考，例如为各图书情报部门的中文期刊采购和读者导读服务提供参考帮助等，不应作为评价标准。谨此说明。

顺颂
撰安

《中文核心期刊要目总览》2011年版编委会
代章：





Published by **Baishideng Publishing Group Co., Limited**
Flat C, 23/F., Lucky Plaza,
315-321 Lockhart Road, Wan Chai, Hong Kong, China
Fax: +852-3177-9906
Telephone: +852-6555-7188
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
<http://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

