

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 9 月 28 日 第 22 卷 第 27 期 (Volume 22 Number 27)



27/2014

ISSN 1009-3079



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

世界华人消化杂志®

编辑委员会

2012-01-01/2014-12-31

wcjd@wjgnet.com www.wjgnet.com

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

总顾问

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

名誉主编

潘伯荣教授

主编

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

编委

消化内科学

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

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

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

消化外科学

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

陈炳官教授
陈光教授
陈海龙教授
陈积圣教授
陈进宏副主任医师
陈凇教授
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
崔云南教授
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
英卫东教授
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
李小红教授
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
陆韶英副教授
吕凌副教授
吕云福教授
麻勇副研究员
齐清会教授
秦春宏副主任医师
秦华东教授
秦环龙教授
秦建民主任医师
邱伟华主任医师
仇毓东教授
崔清波副教授
单云峰副主任医师
沈柏用副教授
施宝民教授
施诚仁教授
施晓雷副主任医师
石毓君副研究员
宋新明教授
宋振顺教授
孙诚谊教授
孙文兵教授
孙星副教授
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
刘小鹏教授
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
刘淼副教授
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
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
吴江锋教授
吴军研究员
吴俊华副教授
吴志强副教授
夏敏教授
徐健副主任医师
徐宁志研究员
许文燮教授
杨晓明教授
阴赅宏研究员
郁卫东副研究员
喻荣彬教授
曾柱教授
张红教授
张淑坤副研究员
赵平教授
赵铁建教授
周南进研究员
周素芳教授
周晓武副主任医师
朱益民教授
竺亚斌研究员

消化病理学

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

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

● 目 次 ● 2014 年 9 月 28 日 第 22 卷 第 27 期 (总第467期)

述 评

4053 中医病证结合肝纤维化动物模型的研究概况

彭岳, 苗维纳, 赵铁建, 段雪琳

基 础 研 究

4060 化瘀通络中药鳖甲煎丸对肝纤维化大鼠PDGF及Ras信号转导通路的影响

张艺凡, 王飞, 李风华, 孙玉凤, 张岩, 郭沛然, 何莉莉, 朱雅娜

4068 雨蛙素及脂多糖在小鼠急性胰腺炎建模中的应用

郑英强, 黄娟, 曾凡才, 周翔宇

文 献 综 述

4075 胃癌手术无胃肠减压的安全性及意义

韩毓, 曲兴龙, 傅红

4081 乙型肝炎病毒和淋巴瘤关系的研究进展

韦花媚, 罗春英

4087 自身免疫性肝病药物治疗的研究进展

高璠, 琚坚, 胡敏敏, 闫福媛, 王晓青

4094 肠道准备用药的研究进展

王龙, 郭志国, 辛毅

4100 黏蛋白与炎症性肠病关系的研究进展

赵美华, 龚陈, 楼江明, 冯百岁

4107 幽门螺杆菌感染对胃食管反流病的影响

张元森, 张海蓉

研 究 快 报

4113 ConA与S-100分别诱导的自身免疫性肝炎动物模型的建立

伍银银, 许瑞蕊, 张洁, 周璐, 王邦茂

临 床 经 验

4119 咽部异物感为主要临床表现的反流性食管炎75例

胡志红

4124 螺旋CT及磁共振诊断检测对食管癌分期的诊断价值

李雪萍, 刘彪, 黄波, 毛健强, 梁岳杰, 黄伟兰, 莫家强

4129 经口内镜下肌切开术治疗贲门失弛缓症: 单纯纵形切口与改良纵形切口的临床比较

谭玉勇, 刘德良, 张洁, 李陈婕, 段天英, 周峻锋, 王学红, 霍继荣

- 4135 II A分泌型磷脂酶A2与胃癌病理特征及预后的关系
陈晖, 王承党, 庄则豪, 吴婷, 陈玉丽
- 4140 DUR和DUE法评价肝炎患者保肝药的使用情况129例
龙丽辉, 曾仲丽, 牛春燕, 石俊峰, 毛俊俊, 严靓
- 4146 卡维地洛与普萘洛尔降低肝硬化门静脉高压患者肝静脉压力梯度的近期疗效比较
莫翠毅, 李世立
- 4151 肝癌患者血清胰岛素样生长因子II mRNA结合蛋白3的表达水平及其意义
武正山, 黄新立, 高园园, 吴金道, 邵文雨, 韩国勇, 丁文周
- 4156 肝穿诊断不明原因黄疸的病因及病理
潘晓莉, 周莹乔, 郭晖, 叶进
- 4162 腹腔镜胆囊切除术后是否腹腔引流随机对照试验的Meta分析
李永杰, 刘莉, 周耿, 方孟园
- 4168 以急性胰腺炎为首发症状的胰腺肿物临床诊治12例
刘哲, 龙锦, 郭克建, 许元鸿
- 4172 不同发病原因急性胰腺炎严重程度及并发症、死亡率的比较
黄晓丽, 王国品, 王平, 于成功
- 4177 肠内应用抑酸药物治疗脑卒中患者40例
张雪海, 周少琰, 蔡奕秋, 肖林婷, 周辉
- 4181 埃索美拉唑镁肠溶片+阿莫西林胶囊+克拉霉素胶囊联合中药汤剂治疗消化性溃疡并出血的临床效果
潘秀霞, 孙琳
- 4186 康胃愈溃汤II号治疗老年消化性溃疡的临床疗效
谢东, 李国政
- 4191 消化系统肿瘤患者的自我管理效能感、社会支持与生活质量调查
赵成茂, 尚春香
- 4195 2008-2013年分段开窗旷置+切扩挂线置管治疗疑难性肛瘘患者的回顾性分析128例
王东宏, 何永恒, 胡响当, 赵鹏飞
- 4200 儿童过敏性紫癜与幽门螺旋杆菌感染的相关性及临床治疗
星学花
- 4205 胰岛素、C肽、血糖对糖尿病合并肝脏损害中的早期预测价值
周荣佼, 王金燕
- 4210 甘精胰岛素对肝源性糖尿病血糖控制的疗效
骆成林, 王少峰, 马春涛

病例报告

- 4214 直肠癌来源脐转移1例
韩曲, 胡谦, 廖勃, 欧阳柳生, 胡小云

附 录	- 《世界华人消化杂志》投稿须知 2014年国内国际会议预告
志 谢	志谢世界华人消化杂志编委
消 息	4067 《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 4074 《世界华人消化杂志》参考文献要求 4080 《世界华人消化杂志》被评为中国精品科技期刊 4093 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 4123 《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费 4139 <i>WJG</i> 成功通过评审被PMC收录 4155 <i>WJG</i> 总被引频次排名位于第174名 4161 《世界华人消化杂志》外文字符标准 4167 《世界华人消化杂志》正文要求 4190 《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标 4213 《世界华人消化杂志》栏目设置
封面故事	《世界华人消化杂志》编委, 赵铁建, 教授, 530200, 广西壮族自治区南宁市五合大道13号, 广西中医药大学基础医学院生理学教研室
本期责任人	编务 李香; 送审编辑 都珍珍, 闫晋利; 组版编辑 都珍珍; 英文编辑 王天奇; 责任编辑 韦元涛; 形式规范 审核编辑部主任 郭鹏; 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 2014-09-28

原刊名 新消化病学杂志

期刊名称

世界华人消化杂志

国际标准连续出版物号

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

主编

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

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

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

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

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

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

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

王俊平, 教授, 030001, 山西省太原市, 山西省人民医院消化科

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

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

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

编辑部

郭鹏, 主任

《世界华人消化杂志》编辑部

100025, 北京市朝阳区东四环中路62号,

远洋国际中心D座903室

电话: 010-59080035 手机: 18311378628

传真: 010-85381893

E-mail: wcjd@wjgnet.com

http://www.wjgnet.com

出版

百世登出版集团有限公司

Baishideng Publishing Group Inc
8226 Regency Drive, Pleasanton,
CA 94588, USA

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: bpgoffice@wjgnet.com

http://www.wjgnet.com

制作

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

电话: 010-85381892

传真: 010-85381893

《世界华人消化杂志》被《中国科技论文统计源期刊(中国科技核心期刊 2012年版)》, 《中文核心期刊要目总览(2011年版)》, 《Chemical Abstracts》, 《EMBASE/Excerpta Medica》, 《Abstracts Journals》和《Digital Object Identifier》收录。

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

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

特别声明

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

定价

每期90.67元 全年36期3264.00元

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有

World Chinese Journal of Digestology

September 2014 Contents in Brief Volume 22 Number 27

EDITORIAL	4053 Animal model of hepatic fibrosis showing combination of disease and syndrome <i>Peng Y, Miao WN, Zhao TJ, Duan XL</i>
BASIC RESEARCH	4060 Influence of Biejiajian pill on PDGF and Ras signaling pathways in hepatic fibrosis in rats <i>Zhang YF, Wang F, Li FH, Sun YF, Zhang Y, Guo PR, He LL, Zhu YN</i> 4068 Application of caerulein and lipopolysaccharides in creating mouse models of mild or severe acute pancreatitis <i>Zheng YQ, Huang J, Zeng FC, Zhou XY</i>
REVIEW	4075 Gastric cancer surgery without nasogastric decompression <i>Han Y, Qu XL, Fu H</i> 4081 Relationship between hepatitis B virus and lymphoma <i>Wei HM, Luo CY</i> 4087 Progress in pharmaceutical therapy of autoimmune liver diseases <i>Gao F, Ju J, Hu MM, Yan FY, Wang XQ</i> 4094 Bowel preparation medication: Recent developments in theory and applications <i>Wang L, Guo ZG, Xin Y</i> 4100 Relationship between mucins and inflammatory bowel disease <i>Zhao MH, Gong C, Lou JM, Feng BS</i> 4107 Effect of <i>Helicobacter pylori</i> infection on gastroesophageal reflux disease <i>Zhang YS, Zhang HR</i>
RAPID COMMUNICATION	4113 Establishment of two mouse models of autoimmune hepatitis induced by concanavalin A and S-100 <i>Wu YY, Xu RR, Zhang J, Zhou L, Wang BM</i>
CLINICAL PRACTICE	4119 Foreign body sensation in the throat as main clinical manifestation of reflux esophagitis: Analysis of 75 cases <i>Hu ZH</i> 4124 Spiral CT and magnetic resonance imaging for staging of esophageal cancer <i>Li XP, Liu B, Huang B, Mao JQ, Liang YJ, Huang WL, Mo JQ</i> 4129 Peroral endoscopic myotomy for achalasia: A comparative study of simple longitudinal mucosal incision and modified incision <i>Tan YY, Liu DL, Zhang J, Li CJ, Duan TY, Zhou JF, Wang XH, Huo JR</i> 4135 Relationship between expression of secretory phospholipase A2 group II A and clinicopathologic characteristics and prognosis in gastric carcinoma <i>Chen H, Wang CD, Zhuang ZH, Wu T, Chen YL</i>

- 4140 Drug utilization review and drug utilization evaluation for evaluation of usage of hepatoprotective drugs in patients with hepatitis: Analysis of 129 cases
Long LH, Zeng ZL, Niu CY, Shi JF, Mao JJ, Yan J
- 4146 Short-term effect of carvedilol vs propranolol in reduction of hepatic venous pressure gradient in patients with cirrhotic portal hypertension
Mo CY, Li SL
- 4151 Significance of serum insulin-like growth factor II mRNA binding protein 3 level in patients with hepatocellular carcinoma
Wu ZS, Huang XL, Gao YY, Wu JD, Shao WY, Han GY, Ding WZ
- 4156 Unexplained jaundice: Etiology, pathological features and diagnosis by liver biopsy
Pan XL, Zhou YQ, Guo H, Ye J
- 4162 A meta-analysis of abdominal drainage or not after uncomplicated laparoscopic cholecystectomy
Li YJ, Liu L, Zhou G, Fang MY
- 4168 Diagnosis and treatment of pancreatic neoplasms with acute pancreatitis as first symptom: An analysis of 12 cases
Liu Z, Long J, Guo KJ, Xu YH
- 4172 Severity, complications and mortality of acute pancreatitis of different etiology: A comparative analysis
Huang XL, Wang GP, Wang P, Yu CG
- 4177 Intestinal application of acid suppression drugs in patients with cerebral apoplexy: An analysis of 40 cases
Zhang XH, Zhou SL, Cai YQ, Xiao LT, Zhou H
- 4181 Clinical effects of esomeprazole, amoxicillin and clarithromycin combined with traditional Chinese medicine decoction in treatment of peptic ulcer bleeding
Pan XX, Sun L
- 4186 Efficacy of Kangwei Yukui decoction II in treatment of peptic ulcer in elderly patients
Xie D, Li GZ
- 4191 Investigation of quality of life, social support and self-care self-efficacy in patients with digestive system tumors
Zhao CM, Shang CX
- 4195 Segment window exclusion plus cutting seton catheterization for treatment of complex anal fistula: Analysis of 128 cases
Wang DH, He YH, Hu XD, Zhao PF
- 4200 Henoch-Schonlein purpura in children: Correlation with *Helicobacter pylori* infection and therapeutic effects of low molecular weight heparin
Xing XH
- 4205 Value of insulin, C-peptide and blood glucose detection in early diagnosis of diabetes with liver injury
Zhou RJ, Wang JY
- 4210 Efficacy of glargine in management of hepatogenic diabetes
Luo CL, Wang SF, Ma CT

CASE REPORT

- 4214 Sister Mary Joseph's nodule from rectal cancer: A case report
Han Q, Hu Q, Liao B, Ou-Yang LS, Hu XY

APPENDIX	- Instructions to authors of <i>World Chinese Journal of Digestology</i> Meeting events calendar in 2014
ACKNOWLEDGMENT	Acknowledgments to reviewers of <i>World Chinese Journal of Digestology</i>
COVER	Editorial Board Member of <i>World Chinese Journal of Digestology</i> , Tie-Jian Zhao, Professor, Department of Physiology, School of Basic Medicine, Guangxi University of Traditional Chinese Medicine, 13 Wuhe Avenue, Nanning 530200, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China
RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE	Assistant Editor: <i>Xiang Li</i> Review Editor: <i>Zhen-Zhen Du, Jin-Li Yan</i> Electronic Page Editor: <i>Zhen-Zhen Du</i> English Language Editor: <i>Tian-Qi Wang</i> Editor-in-Charge: <i>Yuan-Tao Wei</i> Proof Editor: <i>Peng Guo</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 September 28, 2014

NAME OF JOURNAL

World Chinese Journal of Digestology

ISSN

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

EDITOR-IN-CHIEF

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

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

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

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

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

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

Da-Lie Ma, Professor, Department of Pathol

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

Jun-Ping Wang, Professor, Department of Gastroenterology, People's Hospital of Shanxi, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China

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

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

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

EDITORIAL OFFICE

Peng Guo, 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 18311378628

Fax: +86-10-85381893

E-mail: wjcd@wjgnet.com

<http://www.wjgnet.com>

PUBLISHER

Baishideng Publishing Group Inc

8226 Regency Drive, Pleasanton,

CA 94588, USA

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: bpgoffice@wjgnet.com

<http://www.wjgnet.com>

PRODUCTION CENTER

Beijing Baishideng BioMed Scientific Co., Limited Room 903, Building D,

Ocean International Center,

No. 62 Dongsihuan Zhonglu,

Chaoyang District, Beijing 100025, China

Telephone: +86-10-85381892

Fax: +86-10-85381893

PRINT SUBSCRIPTION

RMB 90.67 Yuan for each issue

RMB 3264 Yuan for one year

COPYRIGHT

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

SPECIAL STATEMENT

All articles published in journals owned by the Baishideng Publishing Group (BPG) represent the views and opinions of their authors, and not the views, opinions or policies of the BPG, except where otherwise explicitly indicated.

INSTRUCTIONS TO AUTHORS

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

中医病证结合肝纤维化动物模型的研究概况

彭岳, 苗维纳, 赵铁建, 段雪琳

彭岳, 苗维纳, 成都中医药大学基础医学院生理学教研室 四川成都市 610075

彭岳, 赵铁建, 段雪琳, 广西中医药大学基础医学院生理学教研室 广西壮族自治区南宁市 530200

赵铁建, 教授, 主要从事中医药、民族药对肝纤维化逆转机制及应用的研究; 实验动物模型的研究。

国家自然科学基金资助项目, No. 81160553

广西科学研究与技术开发计划基金资助项目, No. 桂科攻13349005

广西研究生教育创新计划基金资助项目, No. JGY2014082

作者贡献分布: 本文由彭岳综述与论文写作; 赵铁建、苗维纳及段雪琳收集、整理文献并论文审校。

通讯作者: 赵铁建, 教授, 530200, 广西壮族自治区南宁市五合大道13号, 广西中医药大学基础医学院生理学教研室。

ztj-nanning@163.com

电话: 0771-2214279

收稿日期: 2014-07-03 修回日期: 2014-07-18

接受日期: 2014-08-17 在线出版日期: 2014-09-28

Animal model of hepatic fibrosis showing combination of disease and syndrome

Yue Peng, Wei-Na Miao, Tie-Jian Zhao, Xue-Lin Duan

Yue Peng, Wei-Na Miao, Department of Physiology, School of Basic Medicine, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 610075, Sichuan Province, China

Yue Peng, Tie-Jian Zhao, Xue-Lin Duan, Department of Physiology, School of Basic Medicine, Guangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanning 530200, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81160553; Guangxi Scientific and Technological Development Projects, No. 13349005; Innovation Project of Guangxi Graduate Education, No. JGY2014082

Correspondence to: Tie-Jian Zhao, Professor, Department of Physiology, School of Basic Medicine, Guangxi University of Traditional Chinese Medicine, 13 Wuhe Avenue, Nanning 530200, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China. ztj-nanning@163.com

Received: 2014-07-03 Revised: 2014-07-18

Accepted: 2014-08-17 Published online: 2014-09-28

Abstract

Current animal models of liver fibrosis are often developed using a single factor, and they have no traditional Chinese medicine (TCM) characteristics such as Qi stagnation, Qi deficiency, liver depression, phlegm, dampness and blood stasis, although they can show the pathological changes of hepatic fibrosis.

In this paper, we initially give an overview of conventional animal models of hepatic fibrosis, and then discuss new animal models of hepatic fibrosis showing combination of disease and syndrome that are developed using multiple factors under the guidance of the etiology theory of TCM. These animal models have the double characteristics of the disease and syndrome and possess not only the basic characteristics in TCM but also the pathologic characteristics in Western medicine. They simulate the pathogenesis of clinical disease and syndrome more accurately, providing a new tool for studying liver fibrosis.

© 2014 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Traditional Chinese medicine; Combination of disease and syndrome; Hepatic fibrosis; Animal models

Peng Y, Miao WN, Zhao TJ, Duan XL. Animal model of hepatic fibrosis showing combination of disease and syndrome. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(27): 4053-4059 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/4053.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i27.4053>

摘要

目前研究者制作的肝纤维化动物模型往往使用单一因素造模, 模型虽然具备肝纤维化病理变化, 却无气滞、气虚、肝郁、痰湿、血瘀等重要的中医证的特征。本文在总结了肝纤维化动物模型与病证结合动物模型研究概况后, 评述了几种在中医病因学理论的指导下, 运用复合多因素的造模方法建立的新型的病证结合疾病动物模型。这类肝纤维化模型动物同时具备疾病与证候双重特征, 既复制出了符合中医证的基本特点, 又与西医肝纤维化病理特征相一致。从而更准确地模拟了临床疾病与证候形成的病理机制及病变过程, 为中西医结合研究肝纤维化疾病提供了新的研究平台及途径。

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有。

背景资料

病证结合模型是中医证候模型在西医疾病上的具体化, 又是西医疾病模型的中医证候化; 他能提供出比单纯的疾病模型或单纯的证候模型更多的信息, 更符合临床实践的具体要求, 能更准确地阐明并论证中医学的诊疗理论。

同行评议者

鲁玉辉, 副教授, 福建中医药大学中医学院

研究前沿

以往研究使用的动物模型往往是单一因素造模而成,模型具备了肝纤维化病理变化,而无中医的证候特征。目前有研究者将肝纤维化疾病与中医证候各因素进行有机地结合,可以复制出既与西医肝纤维化病理特征相一致,又能体现中医证候特点的病证结合动物模型,为中西医结合研究肝纤维化提供了新的研究平台。

关键词: 中医; 病证结合; 肝纤维化; 动物模型

核心提示: 以往肝纤维化动物模型往往采用单一因素进行造模。本文评述的几种病证结合模型具备疾病与证候双重特征,既符合中医证的基本特点,又与肝纤维化病理特征一致,为中西医结合研究肝纤维化提供了新的平台及途径。

彭岳, 苗维纳, 赵铁建, 段雪琳. 中医病证结合肝纤维化动物模型的研究概况. 世界华人消化杂志 2014; 22(27): 4053-4059
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/4053.asp>
DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i27.4053>

0 引言

病证结合是中医学诊疗理论的精髓部分^[1]。中医学强调辨证论治,同时也重视辨病论治;辨病论治与辨证论治相结合,才能诊断准确并取得满意的治疗效果^[2]。病证结合模型是中医证候模型在西医疾病上的具体化,又是西医疾病模型的中医证候化^[3];他能提供出比单纯的疾病模型或单纯的证候模型更多的信息,更符合临床实践的具体要求,能更准确地阐明并论证中医学的诊疗理论^[4]。具体到肝纤维化疾病研究,由于病证结合模型可以较贴切地模拟中医证候与西医病理的对应关系,因此对肝纤维化临床病变研究与证候本质研究具有较好参考价值^[5]。更广阔的开发意义是,可以为中医药防治肝纤维化(尤其是准确到某证候所在的肝病发展阶段或肝纤维化疾病目前所处的证阶段)提供客观的疗效判定,以及进一步的抗肝纤维化药理学机制探讨^[6]。以往研究使用的动物模型往往是单一因素造模而成,模型具备了肝纤维化病理变化,而无中医的证候特征。目前有研究者将肝纤维化疾病与中医证候各因素进行有机地结合,可以复制出既与西医肝纤维化病理特征相一致,又能体现中医证候特点的病证结合动物模型^[7],为中西医结合研究肝纤维化提供了新的研究平台。

1 肝纤维化动物模型与病证结合动物模型的研究

1.1 关于肝纤维化动物模型的思考 肝纤维化是指肝脏受到慢性炎症等损伤因素的持续刺激后,引起肝细胞发生脂肪变性、炎症浸润及坏死,肝脏中胶原蛋白等细胞外基质(extracellular matrix, ECM)的增生与降解失去平衡,导致肝脏内纤维结缔组织在肝细胞坏死区发生异常沉积的病理过程^[8];是一种以肝组织弥漫性纤维化、

假小叶和再生结节形成病理学特征的慢性肝病。由肝纤维化发展到肝硬化是一个连续的病理变化过程,而肝纤维化是病变过程中的必经阶段^[9]。多数慢性肝病患者都有不同程度的肝纤维化,其中25%-40%的患者最终可发展成肝硬化甚至肝癌而死亡。研究者提出^[10],阻断并逆转肝纤维化病变,已成为慢性肝病治疗中的关键问题。因此寻找合适的、贴切的、能够反映肝纤维化到肝硬化各阶段发生发展变化的动物模型实属必要。建立合适的肝纤维化动物模型是研究肝纤维化发生机制、筛选护肝药物的前提^[11]。尽管肝纤维化造模方法很多,但不同物质诱导肝纤维化的机制不同,可以产生多种不同的病理和生化改变,有各自的优、缺点。理想的肝纤维化模型应具有如下特征^[12]:(1)与人类疾病相似,可复制人类肝纤维化病变的形态特征;(2)病变有一定发展过程,病理改变呈阶段性出现,即有明显分期;(3)造模方法简单易行,可重复;(4)病变形成率高,死亡率低;(5)所用方法对人类无害或危害较小,环境污染少。而以往制造肝纤维化动物模型的方法往往是单一因素造模,模型仅具备肝纤维化的病理特征,而缺乏中医应有的证候表现,使中医药治疗肝纤维化的基础研究和药物验证实验在一定程度上缺乏准确性可信度。

1.2 病证结合动物模型的研究 目前,实验动物模型对中医药研究的发展也做出了巨大贡献。中医无论是学术进步、临床发展和中药开发研制过程都离不开动物实验,动物模型在中医药科研中的重要作用已经被整个中医界承认^[13]。而动物实验成败的关键在于是否复制出与临床疾病、证候相一致的动物模型^[14]。中医独特的理论体系已经决定了中医动物模型的独特性。为了使动物模型更能体现中医学“证”的特色,近年来许多学者在单纯疾病动物模型的基础上,把西医的病和中医的证相结合,创建了“病证结合”的新动物模型^[15]。病证结合动物模型的概念是指,通过临床调查研究、选择出有密切联系的疾病和证候,即寻找两者在临床的结合点,分别或同时对两者的特征进行复制,用于观察研究的模型动物^[16]。其特点体现如下:(1)模型在“病”和“证”两方面均体现出良好的可靠性和稳定性;(2)将时间观念引入,使模型能较好地表达出中医“证”的动态性与阶段性特征,从而体现出中医对疾病发展规律的

认识; (3)疾病与证候结合, 宏观与微观结合, 使研究既能以中医学理论为指导, 又能用实验方法加以证实, 实用性和操作性均较强^[17]; (4)病证结合动物模型可以使很多“证”的不确定因素由于“病”的限制而变得更加清晰, 更符合临床实际, 更能准确地阐明中医证候的本质^[18]. 研制此类动物模型的基本思路是^[19], 以遵循中医理论为基础, 在制作出现代医学疾病模型的基础上, 恰当地施予中医病因病机, 可建立起具有中医特色的病证结合的中医实验动物模型. 该动物模型建立后, 能够成为探究疾病发生机制以及筛选有效治疗中药的关键途径和手段.

中西医结合研究指出, 一种西医疾病大多会被确定为中医的3-5证. 例如冠心病、心绞痛被规定了8证, 而将肝纤维化也确定为6证^[20]. 若按照这样的临床辨证标准, 病证结合模型的研制就应该为某病所辖的各证均建立起准确的动物模型^[21]. 病证结合是中西医结合的关键环节, 既重视辨证又强调辨病, 各取中西医之长处, 对临床及科研具有很大的指导意义^[22]. 目前在中医各类动物模型中, 病证结合动物模型数量最多, 研究开发力度最大, 涉及面最广, 是973重大理论专项研究和中药新药开发研究中经常使用的实验模型^[23]. 目前常用的病证结合模型有3种基本造模方法^[24]: (1)先建立西医疾病模型, 再施以中医病因造成中医相应的证候; (2)先施以中医病因造成中医相应的证候, 再进一步制造西医疾病模型. 这两种模型的特点为同属于疾病模型再加上中医的复合病因造模法; (3)在动物疾病与人类疾病具有相同的病理生理和解剖结构的理论基础上, 直接采用符合临床实际的西医疾病模型, 不再另外施加任何中医病因影响; 先对该模型进行疾病的诊断, 再直接动态观察该模型在疾病的发生、发展和转归过程中中医证候的演变情况; 即用具体疾病阐明中医和研究中医^[25].

2 常见中医肝纤维化病证结合的动物模型

2.1 中医对肝纤维化疾病证的分型 据肝纤维化临床研究文献报道, 肝纤维化的常见证型可归纳为肝郁脾虚、气滞血瘀、瘀血阻络、肝肾阴虚、脾肾阳虚和湿热中阻6型^[26]. 目前, 国内构建较为成功的病证结合肝纤维化动物模型主要有肝郁脾虚证、气虚血瘀证和血瘀证肝纤维化动

物模型3类^[27].

2.2 肝郁脾虚型肝纤维化模型的研究 正气不足是肝纤维化发生和发展的内因. 中医理论认为“正气内存, 邪不可干. 邪之所凑, 其气必虚”, “精气夺则虚”. 肝纤维化是各种慢性肝病发展的共同病理阶段^[28], 该病在中医观点属于“胁痛”、“痞积”、“积聚”、“臌胀”和“肝积”等证候的范畴^[29]. 慢性肝病的病程一般历时较长, 久病必耗伤人体正气, 人体免疫功能日渐低下, 正不胜邪而无法驱邪外出^[30]. 病邪由此长期内伏于肝, 此时若劳累过度, 脏腑气机失调更甚, 再遇忧思恼怒, 情志郁抑, 则肝气更损. 故正虚列为“正气虚弱、湿热邪毒、气血瘀阻”这3大肝纤维化致病病机之首. 本虚标实是肝纤维化发病的中医病机特点, 而正虚还是湿聚、血瘀、癥积形成的重要病因^[31]. 徐珊等^[32]、包剑锋等^[33]研究者建立肝郁脾虚肝纤维化模型的具体方法是: (1)将CCl₄与橄榄油配成40%浓度油剂, 按0.3 mL/100 g剂量给予皮下注射, 2次/wk; 肝纤维化病变约在造模6 wk后形成, 形成后仍每周2次持续给予微剂量(0.03 mL/100 g)CCl₄溶液注射刺激; (2)在造模第4周开始, 用止血钳夹住1-2只鼠的尾巴(攻击鼠), 3次/d, 每次刺激30 min, 诱其发狂与其他鼠撕打进而激怒全笼大鼠. 夹尾3 d后, 开始给予2次/d大黄灌胃, 水煎液浓度为2 g/mL, 剂量为1 mL/100 g; 同时将夹尾改为2次/d, 每次刺激15 min. 夹尾与灌胃同时参与造模时间共计2 wk; (3)造模结束, 治疗组加用逍遥丸治疗进行反证性论证.

该方法是一种在CCl₄肝纤维化造模的基础上联合夹尾激怒加大黄液水煎液灌胃法制作的一种复合多因素构建病证结合动物模型方法. 其特点为: (1)造模首先运用了CCl₄进行经典的肝毒性纤维化模型的制备; 而CCl₄造模的缺点是纤维化病变有自愈的倾向^[34], 故该实验在肝纤维化模型形成后(6 wk)定期给予大鼠微量CCl₄持续刺激(刺激时间间隔和持续刺激剂量的把握是技术关键; 维持量过大或间隔时间过短, 会导致纤维化程度加重, 甚至形成肝硬化; 反之自愈现象明显), 较好地维持了肝纤维化病变; (2)再运用中医机制“怒伤肝, 久则郁”对郁证进行复制, 使气机失调, 引致肝气郁结. 夹尾造成疼痛的刺激, 使大鼠恼怒非常, 出现相互撕咬, 精神紧张, 易激惹, 长时间对峙. 而随着刺激

相关报道

目前, 国内构建较为成功的肝纤维化病证结合动物模型主要有徐珊等的肝郁脾虚证、包剑锋等的气虚血瘀证和张斌等的血瘀证肝纤维化动物模型3类.

创新盘点

本文总结并评述了几种在中医理论的指导下,依据中医学病因,运用理化、中医病因等复合多因素的造模方法,建立起的新型的病证结合疾病动物模型。这些肝纤维化模型动物同时具备疾病与证候双重特征,为中西医结合研究肝纤维化疾病提供了新的研究平台及途径。

的一再进行,其撕咬的剧烈程度逐渐减弱,纳水和纳食也明显减少;精神多呈困倦状态,毛色发暗、枯黄,体质量逐渐下降。可见夹尾虽然是人为外因施予的肉体刺激,但亦严重影响精神情志活动的变化,可渐渐造成郁证的发生;(3)制作脾虚证的方法是高浓度生大黄水煎液大鼠灌胃法,其原理来自于中医理论的“吐下之余,定无完气”,泻下易导致脾气虚证的产生和发展^[35]。以上两种因素联合影响可较为准确地复制出肝郁脾虚证;(4)造模结束后,模型大鼠肝脏大体病理检查可见形态异常,颜色呈黄白,表面有明显颗粒,切面呈沙粒物;肝组织病理HE染色法可见肝细胞脂肪变性明显,汇管区和小叶内显著碎屑坏死,桥接坏死偶见;苦味酸-天狼红染色结果显示汇管区和小叶内有明显胶原纤维增生,并连接成纤维间隔,局部有假小叶形成。以上结果均符合肝纤维化的病理变化诊断标准。综上所述,通过给予致肝纤维化理化因素,再恰当加入中医病因干预的复合造模法,可以成功复制肝郁脾虚病证结合肝纤维化模型。为进一步验证疾病的宏观表现及中医病因干预因素的准确关系,实验中还应用了逍遥丸治疗进行反证性论证,结果为治疗组大鼠精神、食欲、活动及毛发等状况均明显改善。总结评价,该肝郁脾虚型肝纤维化病证结合动物模型,既具备了肝纤维化的病理特征,又符合中医肝郁脾虚证的证候表现。

2.3 气虚血瘀型肝纤维化模型的研究 徐珊等^[32]与包剑锋等^[33]研究者制作气虚血瘀肝纤维化模型的具体方法是:CCl₄致肝纤维化造模方法与上述相同;于造模第4周开始加予游泳疲劳运动实验,将大鼠置入一个盛满清水、四壁光滑的大容器中,迫使其连续游泳,直至其力竭沉下为止,2次/d,游泳共进行2 wk。造模结束观察模型大鼠肝脏的病理学变化及其中医证候表现,结果显示:(1)病理学改变与肝郁脾虚肝纤维化模型模型相似,大体观、切片染色观察均可见典型的肝纤维化病理改变;(2)模型大鼠出现气虚血瘀证候群:造模初始大鼠十分恐惧,竭力游泳;随着强迫游泳次数的增加,大鼠由于耗气而逐渐显现摄食减少、生长迟缓、消瘦、精神不振、行走不稳、爱蜷缩、游泳时间进行性缩短、毛发黯淡、大便稀溏等气虚证的证候。造模结束时,大鼠还进一步出现了眼球颜色变暗、舌下静脉曲张、舌质青紫瘀斑、尾部不同

程度瘀斑等血瘀证的证候。游泳疲劳法刺激耗气,是目前较成熟的气虚血瘀证造模方法。中医理论认为“气为血之帅,气行则血行,气止则血止”,“过劳则气耗”,“气虚气滞而血瘀”。气和血关系密切,气虚则推动和温煦血液功能减弱,血行不畅发生凝滞,引致血瘀^[36]。该实验以此为理论依据进行了气虚血瘀模型的复制。实验中采用强迫游泳法让大鼠游泳求生14 d,使其长时间处于高度应激状态,可迅速削弱其体力,因极度劳倦伤气引致气虚的发生,大鼠气虚血瘀证形成。实验中还加入了扶正化瘀胶囊治疗进行反证性论证,结果为治疗组大鼠的气虚证、血瘀证的证候得到明显改善。总之,此多因素联合造模方法成功地复制了气虚血瘀型肝纤维化大鼠病证结合动物模型。从模型大鼠的中医病因干预、一般情况、宏观证候、病理改变及药物反证等几方面的结果综合分析,该模型具备了现代医学肝纤维化的病理特征,同时又具有中医气虚证及血瘀证的特征,为中西医结合研究肝纤维化提供了新的研究模型。从本实验病证结合造模方法上看,遵循中医基础理论,遵循临床疾病发生发展的实际情况,准确地运用各种中医病机因素进行相互作用,相互影响,共同干预,是该模型成功构建的关键。

2.4 血瘀证肝纤维化模型的研究 中医认为,气滞血瘀贯穿肝纤维化发病的全过程,成为最重要的病因之一^[37]。《金匱要略》中提到“见肝之病,知肝传脾,当先实脾”。肝主疏泄,调畅全身气机,与脾之运化功能关系很密切,故谓之肝疏则脾健。且肝主藏血,调理全身血运,若湿热入侵,阻滞肝经,引致肝气郁结,病久入络,气滞血瘀,造成肝血瘀阻。而脾主运化水湿,为生痰之源。肝胆湿热,久蕴造成湿浊困脾,脾失健运,水湿内停,痰浊丛生,湿郁化热,热灼津液,形成痰瘀。湿热、痰浊、瘀血交而结于肝络,最终形成痞块,谓之肝纤维化。病理学研究显示^[38],肝细胞及血窦内上皮细胞发生变性坏死,可引起肝组织的微循环障碍进而出现血瘀证;而且发生纤维化的肝组织分泌大量胶原蛋白形成条束,也参与了瘀血证的形成。另一方面,瘀血在肝纤维化病变中主要表现在肝脏微循环障碍及纤维结缔组织的增生,该现象证明了中医的肝郁脾虚,气滞血瘀是形成肝纤维化最常见的病机^[39]。据此为理论基础进行造模的肝纤维化病证结合模型

主要有如下几种。

2.4.1 传统血瘀证肝纤维化模型构建研究: 张斌等^[40]研究者采用联合多因素的造模方法构建血瘀证肝纤维化模型, 其具体方法为: (1)使用二甲基亚硝胺(dimethyl nitrosamine, DMN)制作大鼠肝纤维化模型, 每天1次以1 mg/100 g的剂量腹腔注射0.5%DMN, 每周内连续用药3 d, 共给予3 wk; (2)从第2周开始, 给造模大鼠尾静脉注射去甲肾上腺素(norepinephrine, NE), 1次/d, 用生理盐水配制成0.1 g/L浓度的注射液, 给药剂量为0.01 mg/100 g, 共给予3 wk; (3)造模开始的第1天及第10天, 分别给予大鼠尾静脉注射小牛血清白蛋白(bovine serum albumin, BSA), 用生理盐水配制成50 g/L浓度的注射液, 给药剂量为0.025 mL/100 g。4 wk造模结束, 对模型大鼠进行肝脏病理学检查、中医血瘀证的证候观察及肠系膜微循环检测: (1)肝脏病理结果显示, 血瘀组大鼠的肝细胞变性坏死、纤维组织增生及假小叶形成的程度比单一因素DMN造模组和正常组明显更为严重, 肝窦内还可看到扩张瘀血变化; (2)中医证候观察发现该组大鼠有明显的血瘀表现: 眼球颜色变暗、舌下静脉曲张、舌体出现青紫色瘀斑, 尾部瘀斑; 此外还有易激惹、常抑郁等精神情志异常的改变; 其血瘀证体征分值显著高于单一因素DMN造模组和正常组; (3)多部位微循环显微镜肠系膜微循环检测结果, 血瘀证大鼠肠系膜血管出现明显的颜色暗红、管襻迂曲、动脉狭窄、静脉曲张、血流缓慢、红细胞聚集及血液流态呈粒流式等微循环障碍的变化。

该造模法的原理及特点在于: (1)用DMN取代肝脏毒性药物CCl₄来诱导大鼠肝纤维化, 主要是利用DMN更为全面的肝脏损伤特性^[41], 如肝毒性、免疫毒性和基因毒性等, 使肝脏的纤维化改变更稳定, 能较好地克服CCl₄造模时肝纤维化病变自愈的倾向; (2)气滞血瘀的原因之一为内感忧怒, 生理学研究发现情绪剧烈变化(如应激、暴怒)时机体会分泌大量的以肾上腺素为主的激素; 所以该实验中运用多次反复注射肾上腺素的方法引发血管内皮慢性损伤, 并诱导红细胞和血小板聚集, 以此模拟中医“气滞”, 引发模型大鼠的急性血瘀证候; (3)小牛血清白蛋白^[42]作为异种抗原, 多次注射可诱发Ⅲ型变态反应, 形成沉积于血管内皮的免疫复合物, 联合肾上腺素损伤血管内皮细胞; 同时该免疫复合

物还通过诱导红细胞和血小板发生聚集, 进一步促进血瘀证的形成。研究者总结, 将NE与BSA联合应用, 可较快地使造模动物产生高黏、高聚、高浓、高凝的瘀血类病理变化; 这指导理论与血瘀证的中医病理机制较为符合, 证候表现也与血瘀证很相似。

2.4.2 改良法血瘀证肝纤维化模型构建的研究: 中医认为肝郁脾虚和湿邪困阻是肝纤维化发病的两大重要病因。由于湿邪困阻, 久郁生热, 致湿热毒邪在体内持续作用, 使部分患者转为慢性肝病。肝病急性期湿邪及热毒在体内残留难尽, 迁延反复, 可对肝细胞造成直接的损伤。医学研究证明^[43], 慢性肝炎的形成, 与湿热毒邪长期在体内困阻中焦, 进而交蒸于肝胆是分不开的。湿毒之邪困阻脾胃, 使肝失疏泄, 而致肝病犯脾, 久而脾失健运, 影响气血化生, 致肝失所养造成肝纤维化。另一方面由于饮食失节, 暗伤脾胃, 导致脾胃功能失调, 失其纳运, 导致湿浊内生, 湿困化热, 热蒸肝胆, 形成肝病。以此中医理论为依据, 彭岳等^[44]研究者参考并改良了张斌的造模方法, 使用“二甲基亚硝胺、小牛血清白蛋白和去甲肾上腺素联合注射, 外加乙醇灌胃及高脂低蛋白饲养法”, 多因素联合建立出更为完善和贴切的气滞血瘀模型。此法是一种制作病证结合血证肝纤维化动物模型的新方法。具体方法为: 在前述张斌造模法的基础上, 给予大鼠20%乙醇灌胃(用量0.1 mL/100 g, 2次/d)及高脂低蛋白饲养(低蛋白饲料配方, 混合以20%的猪油)。此造模法改良是为了进一步模仿中医痰湿和血瘀的病机, 使大鼠饮食失节而达到减少其生气之源、引发其气滞, 后致痰湿血瘀的目的。酒性湿且热, 常饮可致使湿热长期困阻中焦, 进而湿热毒邪可交蒸于肝胆。中医理论还认为“肥甘厚味易致膏粱之疾”, 滋腻碍胃而伤脾, 使后天气血生化乏源, 又可助生痰湿导致气滞瘀血的发生和加剧。实验结果显示, 采用此法造模周期可缩短1-2 wk, 而“病”和“证”的出现更为稳定和贴切, 脂肪肝的形成率较高(纤维化大鼠中约20%出现); 且造模大鼠易激惹、抑郁等情绪异常表现更为明显, 更好地模拟了临床上肝病患者肝郁的特征。

2.4.3 热毒血瘀证与血栓合并肝纤维化模型研究: 梁爱华等^[45]研究者以细菌内毒素(lipopolysaccharide, LPS)与角叉菜胶(carrageenin, Ca)两

应用要点
本文总结并评述的几种肝纤维化病证结合模型动物, 更准确地模拟了临床疾病与证候形成的病理机制及病变过程, 既符合中医证候的基本特点, 又与西医肝纤维化病理特征相一致, 可以为中西医结合研究肝纤维化疾病提供新的研究平台及途径。

名词解释
病证结合动物模型: 通过临床调查研究、选择出有密切联系的疾病和证候, 即寻找两者在临床的结合点, 分别或同时对两者的特征进行复制, 用于观察研究的模型动物。

因素联合造模法, 制备出一种血瘀证和血栓、肝损害联合表现的病证结合动物模型。造模结束后检测, 该模型表现出了明显的血流缓慢、全血黏度增高、血小板聚集率异常等血液流变学指标改变, 显示微循环障碍; 该模型上述明显的血瘀证指标改变结合造模采用的中医病因进行分析, 符合炎症诱导的热毒血瘀证特点; 而肝脏病理学观察还表明该血瘀证大鼠还出现了肝纤维化的表现如纤维组织增生, 纤维间隔加宽, 部分肝窦可见扩张瘀血等。总结并认为LPS/Ca联合造模可建立一种操作简便的、病变形成较为稳定的热毒血瘀证与血栓合并肝纤维化的病证结合动物模型。

3 结论

病证结合是中西医结合过程的重要环节, 要求做到既辨病又辨证。一个贴切的病证结合的中西医结合动物模型, 对临床病理研究与中医证候本质研究将具有较大参考价值。他能对中医药防治疾病的研究提供客观的疗效判定, 并可以进一步用于探讨其药理学作用^[46]。研究者可运用现有的单因素方法来制备疾病动物模型, 还可以恰当地叠加与中医病因、病机相关的因素, 联合进行复合病证结合动物模型的制备, 以使得基于动物实验的研究能够达到病证结合、方证相应^[47]。病证结合动物模型由于融合了现代医学病理学模型和中医证候模型两方面共同的特点及长处, 使模型动物可以同时具备西医疾病和中医证候双重特征。他们的优势在于可以使很多证的不确定因素由于病的限制而变得更加规范而清晰, 更贴近临床实际, 研究时更能准确地对中医证候的本质进行阐述^[48]。而另一方面, 基于病证结合动物模型的药效学研究可以更为全面准确地反映中药药效作用情况。研制出这类动物模型, 并将其运用于中药非临床有效性的评价, 可以有效地克服单纯用中医证模型或现代医学病理模型进行评价中药药效的不足^[49]。

具体到肝纤维化动物模型, 前研究者往往使用单一因素造模, 模型具备肝纤维化病理变化, 却无中医的气滞、气虚、肝郁、痰湿、血瘀等重要的证候特征^[50]。故本文总结并评述了几种在中医理论的指导下, 依据中医学病因, 运用理化、中医病因等复合多因素的造模方法, 建立起的新型的病证结合疾病动物模型。这些肝

纤维化模型动物同时具备疾病与证候双重特征, 更准确地模拟了临床疾病与证候形成的病理机制及病变过程, 既符合中医证候的基本特点, 又与西医肝纤维化病理特征相一致, 可以为中西医结合研究肝纤维化疾病提供新的研究平台及途径。

4 参考文献

- 1 黄烨, 殷惠军, 陈可冀. 病证结合的基础研究. 中国中西医结合杂志 2012; 32: 299-303
- 2 陈可冀. 病证结合治疗观与临床实践. 中国中西医结合杂志 2011; 31: 1016-1017
- 3 吴晏, 韩静, 郭淑贞. 2型糖尿病病证结合动物模型的研究. 中华中医药杂志 2011; 26: 1558-1560
- 4 何小娟, 李健, 陈旻. 基于病证结合的中药网络药理学研究与新药研发策略. 中国中医基础医学杂志 2011; 17: 1271-1273
- 5 郑旭锐, 张航, 李小苗, 高毅, 孙守才. 肝郁脾虚证肝纤维化大鼠模型研究. 陕西中医学院学报 2008; 31: 54-57
- 6 林志健, 张冰, 刘小清, 朱文静. 中医证候动物模型评价研究. 中国中医药杂志 2013; 28: 2217-2221
- 7 颜琳琳, 周利红, 李琦. 中医血瘀证动物模型研究概况. 中医杂志 2014; 55: 255-258
- 8 李满容. 中医活血化瘀法治疗肝纤维化、肝硬化临床思路探讨. 中国药物经济学 2013; 35: 298-303
- 9 Weber SN, Wasmuth HE. Liver fibrosis: from animal models to mapping of human risk variants. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2010; 24: 635-646 [PMID: 20955966]
- 10 Jiao J, Sastre D, Fiel MI, Lee UE, Ghiassi-Nejad Z, Ginhoux F, Vivier E, Friedman SL, Merad M, Aloman C. Dendritic cell regulation of carbon tetrachloride-induced murine liver fibrosis regression. *Hepatology* 2012; 55: 244-255 [PMID: 21898476]
- 11 Pinzani M. Foreword to liver fibrosis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2011; 25: 193-194 [PMID: 21497737]
- 12 王晓丽. 肝纤维化的动物模型制备研究. 山西职工医学院学报 2013; 23: 62-64
- 13 王郁金, 苏衍进. 对中医病证结合实验动物模型的思考. 云南中医中药杂志 2013; 34: 15-16
- 14 王婷婷, 贾乘, 陈宇. 大鼠气滞血瘀证模型的建立及影响因素分析. 中国中药杂志 2012; 37: 1629-1632
- 15 徐璿, 许朝霞, 王义闻, 燕海霞, 许文杰, 王亿勤. 基于病证结合的中医证候规范化研究进展. 中华中医药杂志 2014; 29: 14-16
- 16 刘志刚, 柴程芝, 黄煌, 余伯阳. 病证结合方证动物模型构建思路的探索. 中华中医药杂志 2012; 27: 2123-2125
- 17 赵辉, 王健. 试论多因素复合作病证结合动物模型思路. 安徽中医学院学报 2001; 20: 57-59
- 18 白云静, 申洪波, 孟庆刚, 王永炎. 基于复杂性科学的中医学发展取向与方略. 中国中医药信息杂志 2005; 12: 2-5
- 19 徐浩. 病证结合临床研究的关键问题. 中国中西医结合杂志 2011; 31: 1020-1021
- 20 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则. 北京: 中国医药科技出版社, 2002
- 21 杜武勋, 朱明丹, 袁宏伟, 冯利民, 朱林平, 刘岩, 周营, 魏聪聪, 张少强. 病证结合, 方证相应的系统—系统的方证相应动态研究. 中国中西医结合杂志 2012; 32: 839-842
- 22 李建生, 余学庆. 病证结合模式下疗效评价指标体系

- 建立的思考. 中华中医药杂志 2011; 16: 1666-1670
- 23 殷惠军, 黄烨. 病证结合动物模型的研究进展. 中国中西医结合杂志 2013; 33: 8-10
- 24 吴同玉, 高碧珍, 林山, 李宇涛, 李旻, 俞洁, 林晴. 病证结合动物模型的模式探讨. 中国中医药信息杂志 2009; 16: 6-8
- 25 柴剑波, 李冀, 李胜志, 胡晓阳, 赵雪莹, 高彦宇. “方证相应”理论在“病证结合”研究中的应用. 世界中西医结合杂志 2011; 6: 711-713
- 26 郑其进, 李保桥. 肝纤维化中医药治疗临床探讨. 中医学报 2010; 25: 432-433
- 27 周玉平. 肝纤维化病证结合动物模型评析. 时珍国医国药 2011; 22: 1504-1505
- 28 胡军勇, 陈金亮. 肝纤维化的中医病机和治法探讨. 时珍国医国药 2008; 19: 1492-1493
- 29 张国梁. 中医药防治肝纤维化研究进展. 中医药临床杂志 2011; 23: 181-184
- 30 李生财. 论肝纤维化中医病机的演变规律. 新中医 2008; 40: 1-2
- 31 付艳霞. 甲虎芪金汤抗肝纤维化临床疗效初步观察. 中医学报 2009; 24: 55-56
- 32 徐珊, 包剑锋, 周敏, 张永生. 肝纤维化病证结合模型的研制. 中国中医药科技 2009; 16: 81
- 33 包剑锋, 黄劲松, 张永生, 徐珊. 肝纤维化病证结合模型的研究思路. 中华中医药学刊 2012; 30: 830-832
- 34 冯英巧, 杨元生, 崔淑兰, 陈垦, 王晖. 肝纤维化实验动物模型造模方法及应用研究进展. 广东药学院学报 2013; 29: 1-4
- 35 张绪富, 蔡红兵. 吕志平教授辨治慢性肝纤维化经验. 新中医 2005; 37: 30
- 36 彭勃. 从瘀论治肝纤维化体会. 江苏中医药 2007; 39: 4-5
- 37 刘成海, 刘平, 胡义扬, 徐列明, 刘成. 中医药抗肝纤维化临床与基础研究进展. 世界科学技术-中医药现代化 2007; 9: 112-119
- 38 Poynard T, Munteanu M, Deckmyn O, Ngo Y, Drane F, Castille JM, Housset C, Ratzu V, Imbert-Bismut F. Validation of liver fibrosis biomarker (FibroTest) for assessing liver fibrosis progression: proof of concept and first application in a large population. *J Hepatol* 2012; 57: 541-548 [PMID: 22612998]
- 39 谢体学, 史丰波, 谢艳华. 软肝缩脾胶囊联合阿德福韦酯治疗慢性乙型肝炎肝纤维化40例. 河南中医 2010; 30: 565-566
- 40 张斌, 王中华, 王江蓉, 王灵台, 陈建杰, 赵钢. 血瘀型肝纤维化大鼠模型的建立与评价. 中国中医基础医学杂志 2006; 12: 836-838
- 41 梁晋川, 谭正怀. 二甲基亚硝胺致肝纤维化动物模型研究进展. 山东医药 2013; 53: 80-83
- 42 武继彪, 随在云, 许复郁. 慢性血瘀证动物模型的建立及其血液流变学的变化. 中药药理与临床 2001; 17: 45-46
- 43 黄维良, 许爱婷. 肝纤维化中医病机及证治探讨. 河南中医 2012; 32: 45-46
- 44 彭岳, 吴光, 苏傲蕾, 赵铁建. 肝纤维化血瘀证研究及动物模型构建的思考. 辽宁中医杂志 2010; 37: 2261-2264
- 45 梁爱华, 丁晓霜, 李文, 薛宝云, 王金华, 杨洪军. 血瘀证与血栓形成病证结合动物模型的研究. 中国中药杂志 2005; 30: 1613-1616
- 46 黄碧燕. 关于病证结合动物模型研究现状的思考. 中国中医药信息杂志 2010; 17: 4-8
- 47 马捷, 李峰, 宋月晗, 刘晶, 刘晓萌, 吴凤芝. 病证结合理论的研究与思考. 河北中医 2013; 35: 112-114
- 48 吕爱萍. 病证结合动物模型研究: 从理论创新到技术挑战. 中国中西医结合杂志 2013; 33: 6-7
- 49 刘丽梅, 王瑞海, 陈琳, 刘治中. 病证结合方证相应证候动物模型研究中的应用. 中国中医基础医学杂志 2010; 16: 88-90
- 50 夏小芳, 徐珊. 肝纤维化大鼠病证结合模型肝脏病理学观察. 浙江中医杂志 2010; 45: 101-102

同行评价

本文综述了复合多因素造模方法建立的肝郁脾虚型、气虚血瘀型、血瘀证等新型的病证结合疾病动物模型, 认为其可以有效地克服单纯用中医证模型或现代医学病理模型进行中药药效评价的不足, 并且更加贴近中医临床实际, 研究时更能准确地对中医证候的本质进行阐述。

编辑 郭鹏 电编 都珍珍



化瘀通络中药鳖甲煎丸对肝纤维化大鼠PDGF及Ras信号转导通路的影响

张艺凡, 王飞, 李风华, 孙玉凤, 张岩, 郭沛然, 何莉莉, 朱雅娜

背景资料
肝纤维化(hepatic fibrosis, HF)是多种原因引起的慢性肝损伤所至的病理改变, 是由于各种病原侵袭, 引起肝脏的损害和炎症反应, 同时激活免疫系统, 诱导纤维组织增生所致, 是慢性肝病向肝硬化发展的共同病理过程。

张艺凡, 河北省石家庄市第一医院中西医结合科 河北省石家庄市 050011
王飞, 河北省沧州市中西医结合医院消化内科 河北省沧州市 061001
李风华, 孙玉凤, 郭沛然, 何莉莉, 朱雅娜, 河北医科大学第二医院消化内科 河北省石家庄市 050000
张岩, 河北省石家庄市第三医院保健科 河北省石家庄市 050011
张艺凡, 主要从事消化系统疾病的研究。
河北省自然科学基金资助项目, No. C2009001143
作者贡献分布: 课题由孙玉凤与张艺凡设计; 研究过程由张艺凡、李风华、王飞及郭沛然操作完成; 课题资料查找与数据统计由张艺凡、张岩、何莉莉及朱雅娜共同完成; 论文写作由张艺凡与王飞完成; 孙玉凤审校。
通讯作者: 孙玉凤, 教授, 主任医师, 050000, 河北省石家庄市和平西路215号, 河北医科大学第二医院消化内科。
sunyefey@163.com
电话: 0311-66002951
收稿日期: 2014-05-10 修回日期: 2014-06-06
接受日期: 2014-07-05 在线出版日期: 2014-09-28

Influence of Biejiajian pill on PDGF and Ras signaling pathways in hepatic fibrosis in rats

Yi-Fan Zhang, Fei Wang, Feng-Hua Li, Yu-Feng Sun, Yan Zhang, Pei-Ran Guo, Li-Li He, Ya-Na Zhu

Yi-Fan Zhang, Department of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, the First Hospital of Shijiazhuang, Shijiazhuang 050011, Hebei Province, China
Fei Wang, Department of Gastroenterology, Cangzhou Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Cangzhou 061001, Hebei Province, China
Feng-Hua Li, Yu-Feng Sun, Pei-Ran Guo, Li-Li He, Ya-Na Zhu, Department of Gastroenterology, the Second Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050000, Hebei Province, China
Yan Zhang, Department of Health, the Third Hospital of Shijiazhuang, Shijiazhuang 050011, Hebei Province, China
Supported by: Hebei Provincial Natural Science Foundation, No. C2009001143
Correspondence to: Yu-Feng Sun, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, the Second Hospital of Hebei Medical University, 215 Heping West Road, Shijiazhuang 050000, Hebei Province, China. sunyefey@163.com
Received: 2014-05-10 Revised: 2014-06-06
Accepted: 2014-07-05 Published online: 2014-09-28

Abstract

AIM: To explore the anti-fibrotic mechanism of

Biejiajian pill, a traditional Chinese medicine for activating blood circulation and eliminating stasis, in rats with hepatic fibrosis.

METHODS: Hepatic fibrosis was induced in rats by subcutaneous injection of CCl_4 . SD rats were randomly divided into five groups: a control group, a model group, low-, medium- and high-dose Biejiajian pill treatment groups. The three treatment groups were given Biejiajian pill 0.55, 1.10, and 2.20 g/(kg·d), respectively, while the normal control group and model group were treated with equal volume of normal saline by gavage. At the 11th week, hepatic pathological changes were observed. The immunohistochemical technique was applied to analyze the expression of extracellular signal regulated kinase 1 (ERK1) in hepatic tissue. RT-PCR was applied to analyze the expression of platelet derivative growth factor (PDGF) and Ras mRNAs in hepatic tissue.

RESULTS: Compared with the control group, the expression levels of ERK1 protein and PDGF and Ras mRNAs increased significantly in the model group (0.19 ± 0.001 vs 0.71 ± 0.018 , 0.12 ± 0.000 vs 0.42 ± 0.006 , 0.12 ± 0.000 vs 0.44 ± 0.017 , $P < 0.05$). Compared with the model group, Biejiajian pill significantly improved hepatic pathological changes and decreased the expression of ERK1 protein and PDGF and Ras mRNAs, and the efficacy of high-dose Biejiajian pill was the best.

CONCLUSION: Biejiajian pill can improve hepatic pathological changes in rats with hepatic fibrosis possibly *via* mechanisms associated with activating the Ras/ERK signaling pathway.

© 2014 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Hepatic fibrosis; Chinese traditional medicine for promoting blood circulation and removing stasis; Biejiajian pill; Platelet derivative growth

同行评议者
赵铁建, 教授, 广西中医药大学基础医学院生理学教研室

factor; Ras; Extracellular signal regulated kinase

Zhang YF, Wang F, Li FH, Sun YF, Zhang Y, Guo PR, He LL, Zhu YN. Influence of Biejiajian pill on PDGF and Ras signaling pathways in hepatic fibrosis in rats. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(27): 4060-4067 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/4060.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i27.4060>

摘要

目的: 探讨化瘀通络中药对肝纤维化(hepatic fibrosis, HF)的可能作用机制。

方法: 四氯化碳(carbon tetrachloride, CCl₄)皮下注射的方法建立HF大鼠模型, 将其随机分为对照组、模型组、中药低、中、高剂量组。造模开始时中药低、中、高剂量组大鼠分别给予化瘀通络中药鳖甲煎丸0.55、1.10、2.20 g/(kg·d)灌胃, 正常对照组及模型组给予等体积的生理盐水灌胃, 共6 wk。成模后继续灌胃5 wk。于第11周末, 观察各组大鼠肝脏病理形态学变化; RT-PCR法检测肝组织中血小板衍生生长因子(platelet derivative growth factor, PDGF)、Ras基因表达水平; 免疫组织化学方法检测肝组织细胞外信号调节激酶(extracellular signal regulated kinase, ERK1)蛋白表达。

结果: 与对照组相比, 模型组大鼠肝组织PDGF、Ras、ERK1蛋白表达明显升高(0.190 ± 0.001 vs 0.710 ± 0.018 , 0.120 ± 0.000 vs 0.420 ± 0.006 , 0.120 ± 0.000 vs 0.440 ± 0.017 , $P < 0.05$); 与模型组相比, 化瘀通络中药鳖甲煎丸能够显著减轻HF大鼠肝脏组织病理损害, 下调PDGF、Ras、ERK1蛋白的表达, 其中以高剂量组效果最为显著。

结论: 鳖甲煎丸可明显减轻HF的病理损害, 这一作用的实现可能是通过PDGF介导的Ras/ERK信号转导通路实现的。

© 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; 化瘀通络中药; 鳖甲煎丸; 血小板衍生生长因子; Ras; 细胞外信号调节激酶

核心提示: 本研究选用化瘀通络中成药鳖甲煎丸对肝纤维化(hepatic fibrosis, HF)大鼠进行干预, 通过分析各组大鼠肝脏病理形态学变化, 肝组织血小板衍生生长因子(platelet derivative growth factor)、Ras基因表达水平及细胞外信号调节激酶(extracellular signal regulated kinase)蛋白含量

的变化, 探讨化瘀通络中成药鳖甲煎丸对HF的治疗作用及其可能作用机制, 为临床治疗以气阴两虚、瘀血阻络为基本病因病机的HF提供实验依据。

张艺凡, 王飞, 李风华, 孙玉凤, 张岩, 郭沛然, 何莉莉, 朱雅娜. 化瘀通络中药鳖甲煎丸对肝纤维化大鼠PDGF及Ras信号转导通路的影响. *世界华人消化杂志* 2014; 22(27): 4060-4067 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/4060.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i27.4060>

0 引言

近年来, 随着肝病的发生率逐年上升, 我国已成为全球晚期肝病发病率最高的国家, 这对国民经济的发展和人民健康造成了严重影响。肝纤维化(hepatic fibrosis, HF)是各种慢性肝病发展成肝硬化的一个动态过程, 是肝脏纤维结缔组织过度沉积的结果^[1,2]。因此, 寻找防治和延缓HF发生的有效途径和方法具有重要意义。近几十年来, 开展的中医药抗HF的大量研究, 显示了中医药抗HF的多途径、多层次、多靶点的综合优势, 可见其具有较大的潜力和广阔前景^[3-6], 众多研究^[7-11]证实鳖甲煎丸治疗HF可取的良好疗效。本实验通过观察化瘀通络中药鳖甲煎丸对HF大鼠血清学指标的影响, 对肝组织血小板衍生生长因子(platelet derivative growth factor, PDGF)介导的Ras/磷酸化细胞外信号调节激酶(extracellular signal regulated kinase, ERK)信号转导通路的影响, 探讨其对HF的可能作用机制, 为该药的临床应用提供实验依据。

1 材料和方法

1.1 材料 清洁级健康♂SD大鼠48只, 体质量280-320 g, 由河北医科大学实验动物中心提供(证书号: 1104167)。鳖甲煎丸由鳖甲胶、阿胶、桃仁、蜂房、鼠妇虫、土鳖虫、党参、射干、硝石、柴胡、黄芩等药物组成, 由武汉中联药业集团股份有限公司提供, 药物批准文号: 国药准字: Z42020772。DNA Marker、反转录及PT-PCR扩增试剂盒(TaKaRa宝生物公司); PCR引物(上海捷瑞生物工程有限公司鉴定并合成); 免疫组织化学染色试剂盒(北京中杉金桥生物技术有限公司); 抗ERK1抗体(武汉博士德公司); HPIAS-1000型全自动彩色病理图像分析系统(武汉千屏)等。

1.2 方法

1.2.1 动物分组及造模: 清洁级健康♂SD大鼠48

研究前沿
治疗HF的关键就是减少肝星状细胞的活化和促进其凋亡, 对这些细胞因子和传导通路的研究便成为治疗HF的靶点。

相关报道
中医药抗HF具
有多途径、多层
次、多靶点的综
合优势,具有较大
的潜力和广阔前
景。众多动物实验
及临床研究证实
鳖甲煎丸治疗HF
可取的良好疗效。

只,体质量280-320 g,适应性饲养1 wk后,按体质量随机分为对照组(Control)、模型组(Model)、中药鳖甲煎丸低剂量组,简称ZY(L)、中剂量组,简称ZY(M)、高剂量组,简称ZY(G)。模型组、中药各组每只大鼠均于实验第1天皮下注射40%四氯化碳(carbon tetrachloride, CCl_4)^[12-14]花生油5 mL/kg,以后每3天注射3 mL/kg,同时,中药低、中、高剂量组大鼠分别给予鳖甲煎丸0.55、1.10、2.20 g/(kg·d)灌胃,1次/d。于实验第4周末开始,随机处死模型组大鼠观察肝脏病理学改变,实验第6周末造模成功。造模成功后给予中药各组大鼠继续灌胃5 wk,1次/d。整个实验过程中,模型组大鼠给予蒸馏水灌胃共1 wk。正常组大鼠皮下注射等量花生油,并给予蒸馏水灌胃,1次/d,共6 wk,6 wk停止皮下注射花生油继续给予蒸馏水灌胃5 wk。

1.2.2 标本收集:于实验第11周末,禁食12 h,麻醉,摘取肝脏,留取肝组织置于4%多聚甲醛固定液,应用HE染色观察各组大鼠肝脏病理形态学变化;留取肝组织液氮速冻后置-80℃低温冰箱保存,免疫组织化学方法检测肝组织ERK1蛋白的表达;RT-PCR法检测肝组织中PDGF、Ras基因表达。

1.2.3 病理形态学观察:4%多聚甲醛固定肝组织24 h,不同梯度乙醇逐级脱水,二甲苯透明,浸蜡,石蜡包埋,常规病理切片,进行HE染色,观察大鼠肝脏病理学改变。

1.2.4 免疫组织化学检测ERK1蛋白表达:石蜡切片,常规脱蜡,抗原修复,滴加一抗、二抗,DAB显色,用HPIAS-1000型全自动医学图像分析系统进行分析,每张切片随机选取5个视野,测定肝组织中ERK1的棕黄色阳性表达颗粒的平均吸光度(A)值。

1.2.5 RT-PCR测定肝组织中PDGF、Ras基因表达:按照TRIzol试剂说明书提取肝组织总RNA,检测纯度与含量。以GAPDH为内参,引物序列及PCR产物片段大小为: Ras上游引物: 5'-TGCCTGGACGACATGCTCTATG-3',下游引物: 5'-GGCAGGATACTCATTGTCTGGT-3',扩增片段为386 bp; PDGF上游引物: 5'-GTCCAGGTGAGGTTAGAGG-3',下游引物: 5'-CACGGAGGAGAACAAGAC-3',扩增片段为209 bp; GAPDH上游引物: 5'-CCTTCATTGACCTCAACTAC-3',下游引物: 5'-GGAAGGCCATGCCAGTGAGC-3',扩增片段为594 bp。取每个

标本的扩增产物6 μL于1%的含GV核酸染料的琼脂糖凝胶电泳,应用Quantity One凝胶图象分析软件对目的电泳条带进行分析,以相应的内参电泳条带作为参照,结果以两者之积分A的比值表示。

统计学处理 应用SPSS13.0统计分析软件进行统计分析,所有计量资料正态分布者用mean±SD表示,采用单因素方差分析, $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 实验大鼠的一般情况 正常组大鼠体质量呈进行性增长,饮食正常、反应敏捷、眼光有神、毛发有光泽、粪便麦粒状、尿量正常。其余各组大鼠一般状况较差,反应迟钝、皮毛松弛、毛色暗淡、潮湿成缕,其中模型组个别大鼠出现双目失明,且脾气急躁易怒、易激惹、形体消瘦、粪便时而不成形。实验过程中,除正常组外,其余各组均有死亡情况,其中模型组死亡3只,中药高剂量组死亡1只,低、中剂量组各死亡2只。死亡原因可能与皮下注射 CCl_4 部位不当、药物注射过深,引起肌肉坏死、皮肤破溃导致全身感染等因素有关。

2.2 病理形态学观察 肉眼观察正常组大鼠肝脏呈淡红色,光滑、柔软、有光泽,包膜完整,切面整齐。余组大鼠肝脏呈深红色,颜色暗红,体积较小,或肝脏颜色发白,表面略呈细小颗粒状,毛糙质脆,切面有沙粒感。

HE染色示: 正常组大鼠肝脏肝小叶结构完整,肝板呈条索状,肝细胞围绕中央静脉呈放射状排列,肝细胞多为单核,无炎细胞浸润;模型组大鼠肝细胞肿胀变大,胞浆疏松出现颗粒,肝细胞广泛坏死,可见大量脂肪变性,肝脏汇管区扩大及炎细胞浸润,肝小叶结构破坏,汇管区纤维结缔组织增生明显,将肝小叶包绕成大小不等的肝细胞团,部分形成假小叶。中药各剂量组肝小叶结构较清晰,肝窦轻度扩张,结构较正常,肝细胞中度坏死,部分脂肪变性,汇管区纤维结缔组织中度增生,假小叶形成明显较少,其中以中药高剂量组效果最明显(图1)。

2.3 各组大鼠肝组织ERK1蛋白表达的比较 正常组大鼠肝组织中ERK1呈棕黄色弱阳性表达,主要可见于小叶中央静脉周围、汇管区及肝索Disse腔间隙中,高倍镜下观察可见ERK1位于Disse间隙的肝星状细胞胞质中,肝细胞未见表

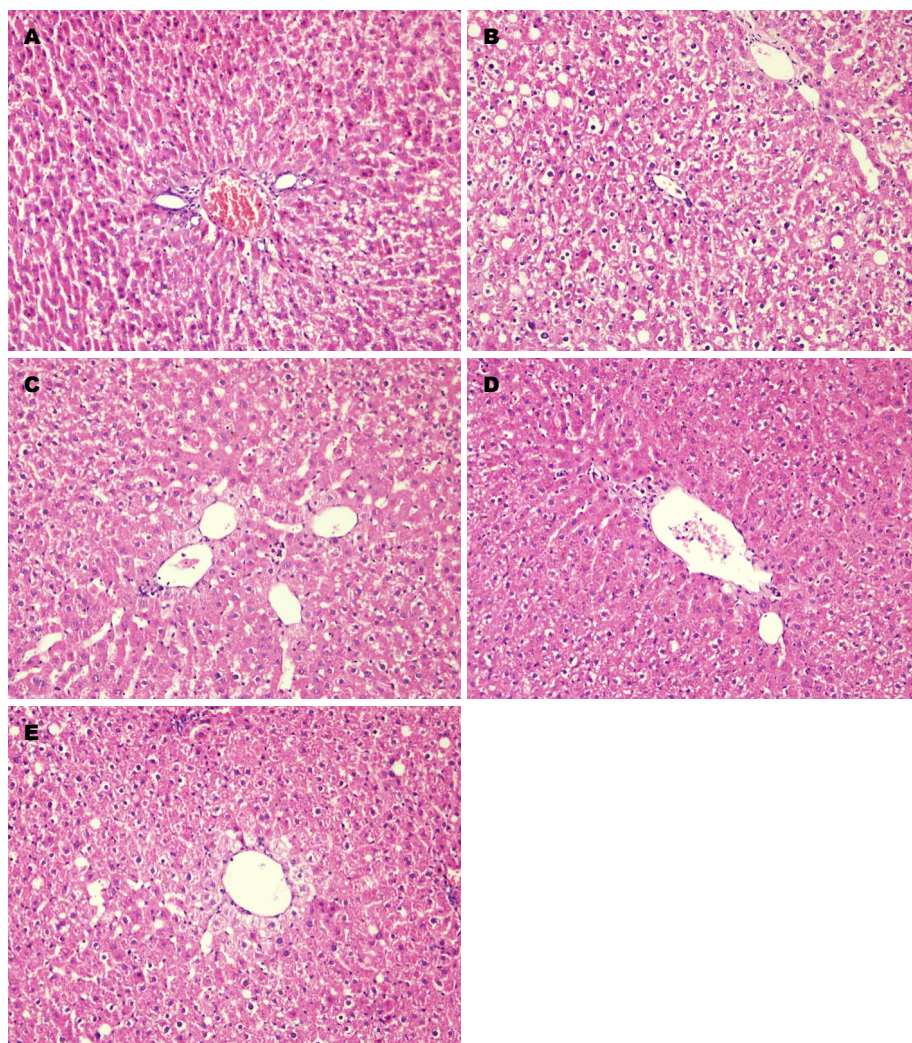


图 1 各组大鼠肝脏HE染色($\times 200$). A: 对照组; B: 模型组; C: 低剂量组; D: 中剂量组; E: 高剂量组.

表 1 各组大鼠肝组织ERK1蛋白含量的比较 (mean \pm SD)

分组	<i>n</i>	ERK1
对照组	6	0.19 \pm 0.001
模型组	6	0.71 \pm 0.018 ^a
低剂量组	7	0.53 \pm 0.007 ^{ac}
中剂量组	6	0.49 \pm 0.019 ^{ac}
高剂量组	6	0.31 \pm 0.008 ^{acdeg}

^a $P < 0.05$ vs 对照组; ^c $P < 0.05$ vs 模型组; ^e $P < 0.05$ vs 低剂量组;

^g $P < 0.05$ vs 中剂量组. ERK1: 细胞外信号调节激酶1.

达; 模型组肝组织中ERK1表达明显增多、增强, 汇管区、小叶中央静脉周围及肝小叶内均可见大量星芒状、条索状ERK1阳性表达, 高倍镜下可见肝星状细胞胞质、胞核为ERK1阳性表达的分布区域; 其余中药各剂量组阳性染色程度较模型组明显减轻, 纤维隔内间质细胞及炎细

创新盘点

本研究选用化瘀通络中成药鳖甲煎丸对肝纤维化大鼠进行干预, 发现鳖甲煎丸可明显降低肝组织中血小板衍生生长因子(platelet derivative growth factor, PDGF)及Ras蛋白基因的表达水平, 明显减少大鼠肝组织细胞外信号调节激酶(extracellular signal regulated kinase, ERK1)的表达, 显著改善大鼠抗肝纤维化能力, 这可能是通过PDGF介导的Ras/ERK1/2信号途径实现的, 此可能为其治疗肝纤维化的作用机制之一.

胞阳性染色程度减轻, ERK1阳性细胞数目减少, 其中中药高剂量组ERK1阳性程度最低, 中药低剂量组ERK1阳性程度较高、中剂量组稍高, 但较模型组较低($P < 0.05$)(表1, 图2).

2.4 各组大鼠肝组织PDGF、Ras基因表达的比较 与正常组相比, 其余各组PDGF mRNA、Ras mRNA表达均升高($P < 0.05$), 其中模型组表达最高, 中药低剂量组次之, 中药中剂量组再次之, 中药高剂量组表达最低($P < 0.05$); 与模型组相比, 余各组肝组织PDGF mRNA、Ras mRNA表达均较低; 中药各剂量组之间比较均有统计学意义($P < 0.05$), 其中, 中药低剂量组表达较高, 中药中剂量组次之, 中药高剂量组肝组织PDGF mRNA、Ras mRNA表达最低(表2, 图3, 4).

3 讨论

我国约有3000万以上慢性肝病患者, 其中

应用要点

本研究采用四氯化碳皮下注射的经典方法复制肝纤维化大鼠模型,应用化瘀通络中成药鳖甲煎丸对其进行干预,探讨化瘀通络中成药鳖甲煎丸对肝纤维化的治疗作用及其可能作用机制,为临床治疗以气阴两虚、瘀血阻络为基本病因病机的肝纤维化提供实验依据。

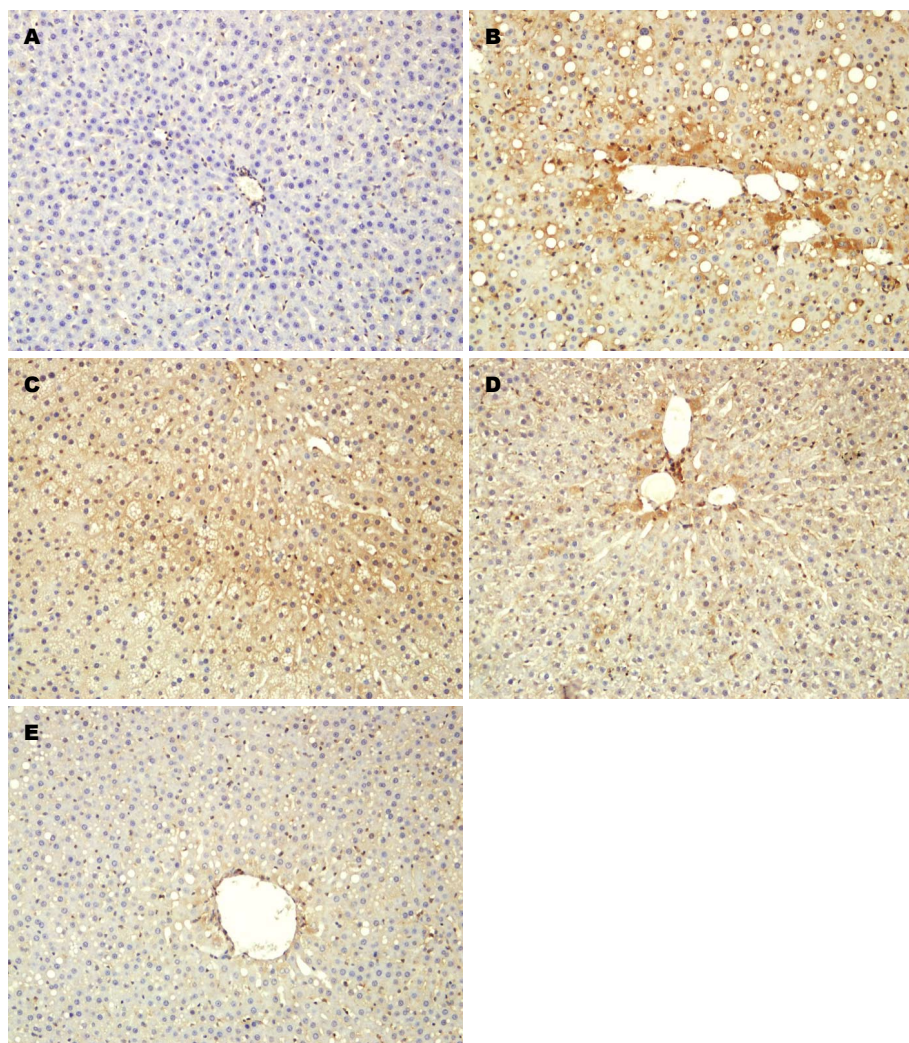


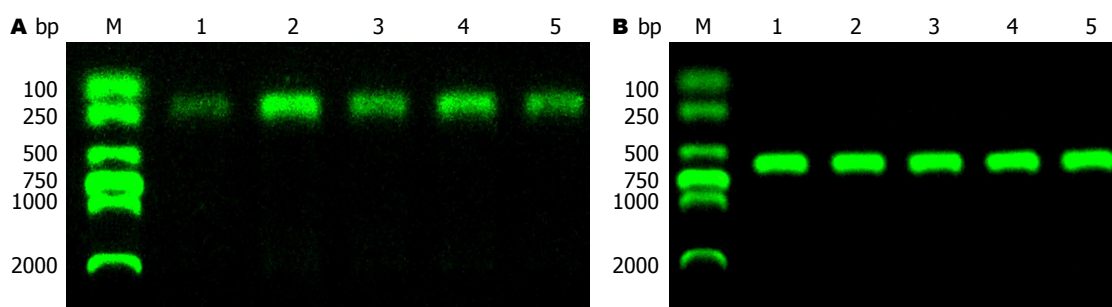
图2 各组大鼠肝组织ERK1蛋白表达($\times 200$)。A: 对照组; B: 模型组; C: 低剂量组; D: 中剂量组; E: 高剂量组。

25%-40%最终发展为肝硬化乃至肝癌, 每年死于晚期肝硬化和肝癌的患者可高达50多万例, 我国已成为全球晚期肝病发病率最高的国家, 这对国民经济的发展和人民健康造成了严重影响。任何病因导致的慢性肝病都存在HF, 如: 肝炎病毒、酒精、药物与毒物、代谢和遗传、自身免疫性肝病等各种损伤因素^[15]长期刺激, HF是各种慢性肝病发展为肝硬化的共同必经途径。肝硬化的治疗效果不甚理想, 代偿期肝硬化10年生存率为68%, 失代偿期肝硬化5年生存率仅为14%, 早期诊断并阻抑甚至逆转HF, 能明显改善慢性肝病的预后, 防止及延缓肝硬化及肝癌的发生, 目前已成为肝病学界关注的重大课题。

中医学并无HF病名, 常将本病归属于“胁痛”“癥积”“鼓胀”等范畴。大多数学者认为, 感受湿热疫毒是形成HF的常见病因, 其基

本病理因素有湿、热、瘀、毒、虚等, 以气阴两虚、瘀血阻络为基本病机。依据其病机特点, 结合多年临床用药经验, 运用活血化瘀通络、软坚散结中成药鳖甲煎丸治疗HF, 方中鳖甲胶为君药, 化瘀通络、软坚消癥之力强; 硝石、大黄、土鳖虫、蜣螂、鼠妇为攻逐之品, 以助破血消癥之力; 柴胡、黄芩、白芍三药和少阳而条肝气; 厚朴、射干、葶苈子、半夏行郁气而消痰癖; 干姜、桂枝温中, 与黄芩相伍, 辛开苦降而调解寒热; 人参、阿胶补气养血而扶正气; 桃仁、牡丹、凌霄花、蜂房化瘀通络而去肝血, 以瞿麦、石韦利水祛湿。综合诸药, 乃攻补兼施、寒温并用之剂, 对于痞母内结, 症瘕积聚, 有攻邪不伤正、气畅血行, 癥积内消之功。

PDGF是重要的促HF因子^[16-18], 他对肝星状细胞的活化、增殖及趋化均有明显作用。PDGF是一种多肽类调节因子。他的合成主要是体内



同行评价
本研究有一定的
临床意义, 设计合
理, 统计学方法应
用得当, 结论可
信, 讨论全面。

图3 各组大鼠PDGF基因表达的比较. A: 各组大鼠PDGF基因表达; B: 各组大鼠内参基因表达. M: Marker; 1: 对照组; 2: 模型组; 3: 低剂量组; 4: 中剂量组; 5: 高剂量组. PDGF: 血小板衍生生长因子.

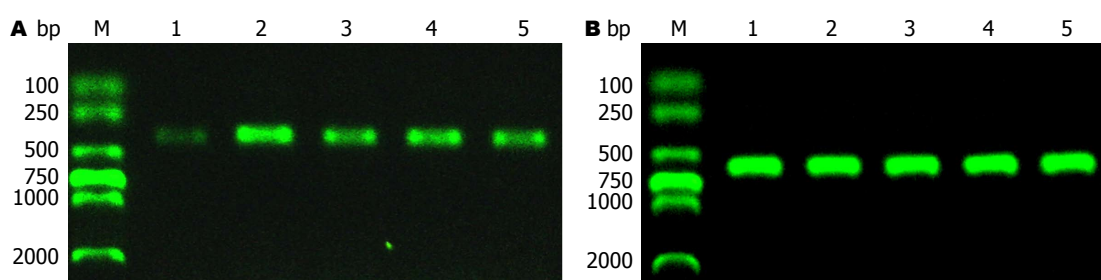


图4 各组大鼠Ras基因表达的比较. A: 各组大鼠Ras基因表达; B: 各组大鼠内参基因表达. M: Marker; 1: 对照组; 2: 模型组; 3: 低剂量组; 4: 中剂量组; 5: 高剂量组.

表2 各组大鼠肝组织PDGF、Ras基因表达的比较 (mean \pm SD)

分组	n	PDGF	Ras
对照组	6	0.12 \pm 0.000	0.12 \pm 0.000
模型组	6	0.42 \pm 0.006 ^a	0.44 \pm 0.017 ^a
低剂量组	7	0.27 \pm 0.014 ^{ac}	0.32 \pm 0.008 ^{ac}
中剂量组	6	0.22 \pm 0.012 ^{ace}	0.25 \pm 0.005 ^{ace}
高剂量组	6	0.18 \pm 0.003 ^{aceg}	0.19 \pm 0.152 ^{aceg}

^a $P < 0.05$ vs 对照组; ^c $P < 0.05$ vs 模型组; ^e $P < 0.05$ vs 低剂量组;
^g $P < 0.05$ vs 中剂量组. PDGF: 血小板衍生生长因子.

单核/巨噬细胞. 生理状态下, 他贮存于血小板 α 颗粒中, 肝脏受损时, 激活的肝星状细胞、血小板浸润的炎细胞等均可分泌PDGF. PDGF-A、PDGF-B可通过二硫键形成二聚体: PDGF-AA、PDGF-AB、PDGF-BB 3种形式, 其中最强的促肝星状细胞分裂增殖的因子是PDGF-BB^[19]. PDGF受体(PDGFR)是一种跨膜糖蛋白, 属于受体蛋白酪氨酸激酶家族, HF时, PDGF与细胞膜上相应受体结合后引起构象变化, 促使两个受体分子形成二聚体, 使细胞内结构域酪氨酸残基酶磷酸化, 进而对其蛋白质底物进行磷酸化等多种细胞内效应, 从而将信号传入细胞内, 经级联式放大效应调控细胞的生命活

动, 包括靶细胞的分裂增殖^[20]. PDGFR与具有“SH02结构域”形似结构的不同底物结合后使其活化, 启动下游蛋白质级联磷酸化反应信号转到通路.

Ras蛋白是一类分子量为21 kDa的三磷酸鸟苷(GTP)酶蛋白, 与Rho、Rab等亚型均属于Ras蛋白超家族成员^[21]是多信号通路汇合点之一. ERK是一种丝氨酸/苏氨酸激酶, 有ERK1/2亚型^[22], 属于MAPK家族, PDGF可增加ERK活性^[23-29]. 蛋白酪氨酸激酶受体如血管内皮生长因子受体可激活Ras/ERK信号转导通路, 当生长因子与相应受体结合后, 受体磷酸化, 招募Grb2, Grb2与鸟嘌呤核苷酸交换因子通过SH2结构域形成复合物. Ras-GTP募集Raf激酶, Raf激酶被磷酸化后激活, Raf蛋白激活-催化MEK1、MEK2-MEK蛋白激活催化磷酸化ERK蛋白酪氨酸及苏氨酸残基-ERK1/2激活^[30]. 磷酸化Ets-1、C-jun、C-myc及C-fos的转录因子及一些调控细胞周期的蛋白, 阻止细胞凋亡, 刺激细胞生长.

本研究通过对纤维化大鼠肝脏PDGF、Ras、ERK1含量的检测发现, 化瘀通络中药可明显降低肝组织中PDGF mRNA的含量并减少Ras蛋白mRNA的表达, 明显减少大鼠肝组织ERK1的表达, 显著改善大鼠抗HF能力, 可能是

通过PDGF介导的Ras/ERK1/2信号途径实现的,此可能为其治疗HF的作用机制之一。

4 参考文献

- Qian H, Shi J, Fan TT, Lv J, Chen SW, Song CY, Zheng ZW, Xie WF, Chen YX. Sophocarpine attenuates liver fibrosis by inhibiting the TLR4 signaling pathway in rats. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 1822-1832 [PMID: 24587659 DOI: 10.3748/wjg.v20.i7.1822]
- Liu T, Wang P, Cong M, Xu Y, Jia J, You H. The CYP2E1 inhibitor DDC up-regulates MMP-1 expression in hepatic stellate cells via an ERK1/2- and Akt-dependent mechanism. *Biosci Rep* 2013; 33: e00041 [PMID: 23577625 DOI: 10.1042/BSR20130033]
- Zou YH, Yang Y, Li J, Wu Q, Li WP, Lu JT, Roberts MS. Potential therapeutic effects of a traditional Chinese formulation, BJ-JN, on liver fibrosis induced by carbon tetrachloride in rats. *J Ethnopharmacol* 2008; 120: 452-457 [PMID: 18951966 DOI: 10.1016/j.jep.2008.09.023]
- 倪春艳, 郑仕中, 陆茵, 张雪娇, 马进, 王爱云. 以瘦素为靶点中药单体成分防治肝纤维化研究策略及进展. *中草药* 2011; 42: 1837-1841
- Yuan LP, Chen FH, Ling L, Bo H, Chen ZW, Li F, Zhong MM, Xia LJ. Protective effects of total flavonoids of *Bidens bipinnata* L. against carbon tetrachloride-induced liver fibrosis in rats. *J Pharm Pharmacol* 2008; 60: 1393-1402 [PMID: 18812033 DOI: 10.1211/jpp.60.10.0016]
- 刘兆风, 胡金芳, 马洁, 刘静, 王晶晶, 申秀萍. 丹参滴丸对CCl4诱导的大鼠肝纤维化的影响及其作用机制. *中草药* 2012; 43: 1991-1996
- 孙玉凤, 李媛, 李风华, 张艺凡, 张玉, 任荣. 鳖甲煎丸对肝纤维化大鼠TGFβ1/smad信号通路的影响. *中草药* 2013; 44: 3364-3367
- 陈嘉, 顾丰华, 刘翔, 董文心. 鳖甲煎丸对猪血清所致大鼠免疫性肝纤维化的治疗作用. *上海中医药大学学报* 2013; 27: 69-73
- 缪京翔. 鳖甲煎丸抗乙肝后肝纤维化作用的机制研究. *河南中医* 2010; 30: 457-459
- 王宇涵, 孙玉凤, 王卜, 张艺凡, 王会青. 鳖甲煎丸及罗格列酮药物血清对大鼠肝星状细胞TβR 和Smad-3mRNA表达的影响. *河北中医药学报* 2013; 28: 3-4
- 陈嘉, 顾丰华, 刘翔, 董文心. 鳖甲煎丸对非酒精性脂肪性肝炎大鼠模型肝纤维化的治疗作用. *世界临床药物* 2013; 34: 162-167
- Quillin RC, Wilson GC, Nojima H, Freeman CM, Wang J, Schuster RM, Blanchard JA, Edwards MJ, Gandhi CR, Gulbins E, Lentsch AB. Inhibition of acidic sphingomyelinase reduces established hepatic fibrosis in mice. *Hepatology* 2014 May 4. [Epub ahead of print] [PMID: 24796378 DOI: 10.1111/hepr.12352]
- Kim KY, Choi I, Kim SS. Progression of hepatic stellate cell activation is associated with the level of oxidative stress rather than cytokines during CCl4-induced fibrogenesis. *Mol Cells* 2000; 10: 289-300 [PMID: 10901167]
- Deng YR, Ma HD, Tsuneyama K, Yang W, Wang YH, Lu FT, Liu CH, Liu P, He XS, Diehl AM, Gershwin ME, Lian ZX. STAT3-mediated attenuation of CCl4-induced mouse liver fibrosis by the protein kinase inhibitor sorafenib. *J Autoimmun* 2013; 46: 25-34 [PMID: 23948302 DOI: 10.1016/j.jaut.2013.07.008]
- Friedman SL. Seminars in medicine of the Beth Israel Hospital, Boston. The cellular basis of hepatic fibrosis. Mechanisms and treatment strategies. *N Engl J Med* 1993; 328: 1828-1835 [PMID: 8502273]
- Yoshiji H, Noguchi R, Kuriyama S, Ikenaka Y, Yoshii J, Yanase K, Namisaki T, Kitade M, Masaki T, Fukui H. Imatinib mesylate (STI-571) attenuates liver fibrosis development in rats. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2005; 288: G907-G913 [PMID: 15618280 DOI: 10.1152/ajpgi.00420.2004]
- Tsai TH, Shih SC, Ho TC, Ma HI, Liu MY, Chen SL, Tsao YP. Pigment epithelium-derived factor 34-mer peptide prevents liver fibrosis and hepatic stellate cell activation through down-regulation of the PDGF receptor. *PLoS One* 2014; 9: e95443 [PMID: 24763086 DOI: 10.1371/journal.pone.0095443]
- Liu Y, Wen XM, Lui EL, Friedman SL, Cui W, Ho NP, Li L, Ye T, Fan ST, Zhang H. Therapeutic targeting of the PDGF and TGF-beta-signaling pathways in hepatic stellate cells by PTK787/ZK22258. *Lab Invest* 2009; 89: 1152-1160 [PMID: 19668241 DOI: 10.1038/labinvest.2009.77]
- Seki N, Toh U, Kawaguchi K, Ninomiya M, Koketsu M, Watanabe K, Aoki M, Fujii T, Nakamura A, Akagi Y, Kusukawa J, Kage M, Shirouzu K, Yamana H. Tricin inhibits proliferation of human hepatic stellate cells in vitro by blocking tyrosine phosphorylation of PDGF receptor and its signaling pathways. *J Cell Biochem* 2012; 113: 2346-2355 [PMID: 22359269 DOI: 10.1002/jcb.24107]
- Friedman SL. Closing in on the signals of hepatic fibrosis. *Gastroenterology* 1997; 112: 1406-1409 [PMID: 9098030 DOI: 10.1016/S0016-5085(97)70158-6]
- Goldfinger LE. Choose your own path: specificity in Ras GTPase signaling. *Mol Biosyst* 2008; 4: 293-299 [PMID: 18354782 DOI: 10.1039/b716887j]
- Murata S, Maruyama T, Nowatari T, Takahashi K, Ohkohchi N. Signal transduction of platelet-induced liver regeneration and decrease of liver fibrosis. *Int J Mol Sci* 2014; 15: 5412-5425 [PMID: 24686514 DOI: 10.3390/ijms15045412]
- Pinzani M, Marra F, Caligiuri A, DeFranco R, Gentilini A, Failli P, Gentilini P. Inhibition by pentoxifylline of extracellular signal-regulated kinase activation by platelet-derived growth factor in hepatic stellate cells. *Br J Pharmacol* 1996; 119: 1117-1124 [PMID: 8937713 DOI: 10.1111/j.1476-5381.1996.tb16012.x]
- Gebhard C, Akhmedov A, Mocharla P, Angstenberger J, Sahbai S, Camici GG, Lüscher TF, Tanner FC. PDGF-CC induces tissue factor expression: role of PDGF receptor alpha/beta. *Basic Res Cardiol* 2010; 105: 349-356 [PMID: 19795151 DOI: 10.1007/s00395-009-0060-0]
- Masamune A, Kikuta K, Satoh M, Kume K, Shimosegawa T. Differential roles of signaling pathways for proliferation and migration of rat pancreatic stellate cells. *Tohoku J Exp Med* 2003; 199: 69-84 [PMID: 12705352 DOI: 10.1620/tjem.199.69]
- Novosyadlyy R, Dudas J, Pannem R, Ramadori G, Scharf JG. Crosstalk between PDGF and IGF-I receptors in rat liver myofibroblasts: implication for liver fibrogenesis. *Lab Invest* 2006; 86: 710-723 [PMID: 16619003 DOI: 10.1038/labinvest.3700426]

- 27 Pratsinis H, Kletsas D. PDGF, bFGF and IGF-I stimulate the proliferation of intervertebral disc cells in vitro via the activation of the ERK and Akt signaling pathways. *Eur Spine J* 2007; 16: 1858-1866 [PMID: 17763874 DOI: 10.1007/s00586-007-0408-9]
- 28 Lin J, Chen A. Activation of peroxisome proliferator-activated receptor-gamma by curcumin blocks the signaling pathways for PDGF and EGF in hepatic stellate cells. *Lab Invest* 2008; 88: 529-540 [PMID: 18332871 DOI: 10.1038/labinvest.2008.20]
- 29 Sun WY, Song Y, Hu SS, Wang QT, Wu HX, Chen JY, Wei W. Depletion of β -arrestin2 in hepatic stellate cells reduces cell proliferation via ERK pathway. *J Cell Biochem* 2013; 114: 1153-1162 [PMID: 23192415 DOI: 10.1002/jcb.24458]
- 30 Shaul YD, Seger R. The MEK/ERK cascade: from signaling specificity to diverse functions. *Biochim Biophys Acta* 2007; 1773: 1213-1226 [PMID: 17112607 DOI: 10.1016/j.bbamcr.2006.10.005]

编辑 郭鹏 电编 都珍珍



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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》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%。

雨蛙素及脂多糖在小鼠急性胰腺炎建模中的应用

郑英强, 黄娟, 曾凡才, 周翔宇

背景资料
研究人体急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)存在诸多困难, 目前制备AP模型的方法各异, 找到一种发病机制与人类相似而又方便可靠的模型建立方法, 无疑对AP的研究具有重要的推动作用。

郑英强, 周翔宇, 四川省泸州医学院附属医院血管甲状腺外科 四川省泸州市 646000
黄娟, 四川省泸州医学院病理学教研室 四川省泸州市 646000
曾凡才, 四川省泸州医学院生物化学教研室 四川省泸州市 646000
郑英强, 在读硕士, 主要从事急性胰腺炎的基础与临床研究。
国家自然科学基金资助项目, No. 81100272
四川省科技厅基金资助项目, No. 2014JY0004
作者贡献分布: 此课题由郑英强、周翔宇、黄娟及曾凡才设计; 研究过程由郑英强、黄娟及曾凡才完成; 数据分析与论文写作由郑英强与周翔宇完成。
通讯作者: 周翔宇, 副教授, 646000, 四川省泸州市江阳区太平街25号, 四川省泸州医学院附属医院血管甲状腺外科。
xiangyuzhou971@126.com
电话: 0830-3165480
收稿日期: 2014-06-16 修回日期: 2014-07-22
接受日期: 2014-08-17 在线出版日期: 2014-09-28

Application of caerulein and lipopolysaccharides in creating mouse models of mild or severe acute pancreatitis

Ying-Qiang Zheng, Juan Huang, Fan-Cai Zeng, Xiang-Yu Zhou

Ying-Qiang Zheng, Xiang-Yu Zhou, Department of Vascular and Thyroid Surgery, the Affiliated Hospital of Luzhou Medical College, Luzhou 646000, Sichuan Province, China
Juan Huang, Department of Pathology, Luzhou Medical College, Luzhou 646000, Sichuan Province, China
Fan-Cai Zeng, Department of Biochemistry, Luzhou Medical College, Luzhou 646000, Sichuan Province, China
Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81100272; and the Science Foundation of Sichuan Province, No. 2014JY0004
Correspondence to: Xiang-Yu Zhou, Associate Professor, Department of Vascular and Thyroid Surgery, the Affiliated Hospital of Luzhou Medical College, 25 Taiping Street, Jiayang District, Luzhou 646000, Sichuan Province, China. xiangyuzhou971@126.com
Received: 2014-06-16 Revised: 2014-07-22
Accepted: 2014-08-17 Published online: 2014-09-28

Abstract

AIM: To establish typical mouse models of mild or severe acute pancreatitis induced with caerulein (CAE) and/or lipopolysaccharides (LPS).

METHODS: Fifty healthy adult male C57 mice were randomly divided into five groups (with

10 mice in each group): a control group (CON group), the caerulein 7 group (CAE 7 group), a caerulein 7 plus LPS group (CAE 7 + LPS group), a caerulein 13 group (CAE 13 group), and a caerulein 13 plus LPS group (CAE 13 + LPS group). All the animals were killed three hours after the last intraperitoneal injection. The pancreas was carefully removed for microscopic examination and further observed under a transmission electron microscope (TEM). Serum amylase and lipase concentrations were assayed.

RESULTS: Enzyme levels and pathological score in all the experimental groups were significantly higher than those in the CON group (amylase lowest CAE 7 group: 27020 U/dL \pm 3443 U/dL *vs* CON group: 2696 U/dL \pm 400 U/dL, $P < 0.01$; lipase content lowest CAE 7 group: 1379 U/L \pm 283 U/L *vs* CON group: 33 U/L \pm 13 U/L, $P < 0.01$; pathological score lowest CAE 7 group: 5.8 \pm 0.9 *vs* CON group: 0.1 \pm 0.3, $P < 0.01$). Compared with the CAE 7 group, the enzyme levels and pathological score in the CAE 13 + LPS group increased more significantly (CAE 13 + LPS group amylase: 46969 U/dL \pm 11852 U/dL *vs* CAE 7 group amylase: 27020 U/dL \pm 3443 U/dL, $P < 0.01$; CAE13 + LPS group lipase: 1962 U/dL \pm 496 U/dL *vs* CAE 7 group lipase: 1379 U/dL \pm 283 U/dL, $P < 0.05$; CAE13 + LPS group pathological score: 11.1 \pm 1.1 *vs* CAE 7 group pathological score: 5.8 \pm 0.9, $P < 0.05$). The grade of pathological changes in the CAE 13 + LPS group was significantly higher than that in the CAE 13 group (CAE 13 + LPS group: 11.1 \pm 1.1 *vs* CAE 13 group: 10.1 \pm 0.99, $P < 0.05$). The ultrastructure of acinar cells was damaged in the CAE 7 group, and the rough endoplasmic reticulum and mitochondria were markedly swollen. However, in the CAE 13 + LPS group, the acinar cells were seriously damaged.

CONCLUSION: Caerulein alone by intraperitoneal injection 7 times can be used to prepare a typical model of acute edematous pancreatitis, and caerulein by intraperitoneal injection 13

同行评议者
江建新, 副主任医师, 贵阳医学院附属医院肝胆外科

times plus LPS at the last time can be used to produce typical acute necrotizing pancreatitis.

© 2014 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Caerulein; Lipopolysaccharides; Acute edematous pancreatitis; Acute necrotizing pancreatitis

Zheng YQ, Huang J, Zeng FC, Zhou XY. Application of caerulein and lipopolysaccharides in creating mouse models of mild or severe acute pancreatitis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(27): 4068-4074 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/4068.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i27.4068>

摘要

目的: 利用雨蛙素(caerulein, CAE)及脂多糖(lipopolysaccharides, LPS)复制典型的轻重型急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)模型。

方法: C57小鼠50只, 随机分为5组: 正常对照组(CON组)、CAE 7次组(CAE 7组)、CAE 7次加LPS组(CAE 7+LPS组)、CAE 13次组(CAE 13组)及CAE 13次加LPS组(CAE 13 + LPS组), 检测血淀粉酶、脂肪酶水平, 组织病理学及透射电镜观察。

结果: 各实验组酶学水平及病理评分明显高于对照组(淀粉酶含量最低的CAE 7组: 27020 U/dL \pm 3443 U/dL vs CON组: 2696 U/dL \pm 400 U/dL, $P < 0.01$; 脂肪酶含量最低的CAE 7组: 1379 U/L \pm 283 U/L vs CON组: 33 U/L \pm 13 U/L, $P < 0.01$; 病理评分最低的CAE 7组: 5.8 \pm 0.9 vs CON组: 0.1 \pm 0.3, $P < 0.01$); 与CAE 7组相比, CAE 13+LPS组酶学水平及病理评分升高更明显(CAE 13+LPS组淀粉酶: 46969 U/dL \pm 11852 U/dL vs CAE 7组淀粉酶: 27020 U/dL \pm 3443 U/dL, $P < 0.01$; CAE 13+LPS组脂肪酶: 1962 U/dL \pm 496 U/dL vs CAE 7组脂肪酶: 1379 U/dL \pm 283 U/dL, $P < 0.05$; CAE 13+LPS组病理评分: 11.1 \pm 1.1 vs CAE 7组病理评分: 5.8 \pm 0.9, $P < 0.05$); CAE 13+LPS组较CAE 13组病理评分改变更明显(CAE 13+LPS组: 11.1 \pm 1.1 vs CAE 13组: 10.1 \pm 0.99, $P < 0.05$); 电镜示CAE 7组细胞线粒体和粗面内质网扩张水肿, CAE 13+LPS组细胞坏死、间质结构破坏。

结论: 单纯CAE腹腔注射7次可制典型急性水肿型胰腺炎模型, CAE 13次加末次LPS腹腔注射可制典型急性坏死型胰腺炎模型, 是研究不同程度AP较理想的模型。

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 雨蛙素; 脂多糖; 急性水肿型胰腺炎; 急性坏死型胰腺炎

核心提示: 7次腹腔注射雨蛙素可以成功诱导轻型急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP); 13次腹腔注射雨蛙素加末次脂多糖(lipopolysaccharides)注射更容易诱导典型的重型AP的病理改变。此方法对于研究AP的发病机制和转归提供了良好的动物模型。

郑英强, 黄娟, 曾凡才, 周翔宇. 雨蛙素及脂多糖在小鼠急性胰腺炎建模中的应用. *世界华人消化杂志* 2014; 22(27): 4068-4074 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/4068.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i27.4068>

0 引言

急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)临床常见, 而研究人体AP存在诸多困难^[1], 建立动物模型, 深入研究AP的发病机制, 轻型向重型的转归机制具有重要的意义。过去研究, 不同的种属和不同的动物模型被采用来模拟AP, 有的是针对病因学研究^[2-4], 有的是模拟临床^[5,6], 就发病机制的研究而言, 雨蛙素(caerulein, CAE)或CAE联合脂多糖(lipopolysaccharides, LPS)(LPS是一种内毒素)在CAE诱导的轻型胰腺炎的基础上, 联合腹腔内注射大剂量LPS, 产生内毒素血症, 促使AP向重症急性胰腺炎(severe AP, SAP)进展诱导小鼠AP模型由于具有建模方便、无创伤性等特点被广泛采用^[7]。但是剂量、诱导时间等各个文献还不统一, 本文就我们诱导AP的经验作一交流。

1 材料和方法

1.1 材料 50只♂ C57小鼠(购自重庆腾鑫生物技术有限公司), 10周龄, 体质量22-24 g, 随机分为5组: CAE 7次组(CAE 7组)、CAE 7次+LPS组(CAE 7+LPS组)、CAE 13次组(CAE 13组)、CAE 13次+LPS组(CAE 13+LPS组)及正常对照组(CON组)。

1.2 方法

1.2.1 模型建立和标本收集: 将所有动物于实验前适应性喂养1 wk, 术前禁食12 h, 自由饮水。CAE 7组与CAE 13组小鼠腹腔注射CAE(50 μ g/kg), 分别连续7次与13次, 每次间隔1 h; CAE 7+LPS组与CAE 13+LPS组在最后一次注

研发前沿
胰腺炎模型的建立包括侵入性和非侵入性方法: 侵入性方法操作复杂, 对实验动物损伤大, 部分实验结果不可靠; 非侵入性方法操作简单, 但有时胰腺的病理改变往往过重或过轻, 并不能满足实验需要。在雨蛙素基础上改良胰腺炎模型的建立成为一个获得理想动物模型的良好突破口。

相关报道

常用的诱导小鼠AP模型的方法是用雨蛙素(50 μg/kg)腹腔注射7次,每次间隔1 h,但这往往仅能造成轻型胰腺炎的模型,如果要复制急性坏死型胰腺炎模型,还需加注一次大剂量的脂多糖(lipopolysaccharides, LPS)(10 mg/kg),我们通过实验发现,此方法还存在需改进之处。

表 1 Schmidt's胰腺组织病理学评分标准

病理改变	分值			
	0	1	2	3
间质水肿	无	小叶间	小叶内	腺泡孤岛状
炎细胞浸润	无	<20个	20-50个	>50个
实质坏死	无	<5%	5%-20%	>20%
实质出血	无	1-2处	3-5处	>20%

射CAE时,加注一次LPS(15 mg/kg);对照组腹腔注射相同体积的生理盐水。所有分组于最后一次注射后3 h用3%戊巴比妥钠(0.1 mL/100 g)行腹腔内注射麻醉,麻醉满意后将小鼠平卧固定于手术台,术野备皮,75%乙醇消毒,铺无菌单,取上腹部正中切口进腹,整个手术过程严格无菌操作。开腹后,首先肉眼观察各器官病理改变,然后充分游离出下腔静脉,用1 mL注射器从下腔静脉抽取血液0.5-1.0 mL,以3000 r/min离心10 min分离血浆,用试剂盒(购自南京建成生物制品研究所)测定血清淀粉酶和脂肪酶含量。

1.2.2 组织学检测及病理评分:取胰腺组织(约1 mm³),沁入2.5%戊二醛固定,留作透射电镜观察;再完整切除小鼠胰腺,常规固定,石蜡包埋,连续切片,苏木素-伊红(HE)染色,由3位专业的病理医师双盲阅片,每张切片随机选取10个视野,对每个视野参照Schmidt's组织学病理分级法^[8]进行评分(表1),各项积分总和为最终得分,10个视野的平均分计为每张切片的最后病理评分。

统计学处理 各组数据采用mean±SD表示,用SPSS17.0软件处理数据,采用t检验进行两样本均数比较。 $P<0.05$ 代表差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组肉眼观及病理切片观察

2.1.1 各组肉眼观:CAE 7组胰腺组织呈现轻重不一的水肿,包膜紧张,胰腺轮廓模糊,伴有散在的充血,多数有大量浅红色腹水形成,胰外器官未见异常。CAE 7组+LPS组及CAE 13组与CAE 7组相似。CAE 13+LPS组腹腔有少量血性积液,胰腺轮廓消失,呈暗灰色,体积增大,胰腺可见广泛分布的暗红色点灶状坏死,胰腺、胰周及肠系膜根部均有白色皂化斑形成,胃肠道部分充血、扩张;肾包膜紧张,包膜下偶可见出血点;

肝色变暗,略显肿胀。CON组胰腺组织形态学未见明显改变。

2.1.2 各组病理切片观察:CAE 7组胰腺呈现典型水肿性胰腺炎改变,小叶间隙增宽、水肿、充血、有中性粒细胞和单核细胞浸润,腺泡细胞肿胀,但小叶结构完好,未见明显出血坏死,部分细胞内可见脂质空泡形成。CAE 13+LPS组胰腺组织结构破坏明显,小叶排列紊乱,小叶间有明显的炎症反应、水肿,小叶边缘区大量腺泡细胞坏死,局部有融合性坏死灶,邻近坏死灶的腺泡细胞小且脱颗粒明显,胞内空泡形成,间质内动脉痉挛,静脉扩张淤血,有炎细胞附着管壁,局部血管壁出血、坏死,脂肪组织坏死。CAE 7+LPS组及CAE 13组介于CAE 7组与CAE 13+LPS组之间。CON组病理切片未见明显异常(图1)。

2.2 胰腺组织电镜观察 CAE 7组细胞胞核核质水肿,粗面内质网扩张,酶原颗粒明显减少,胞质内可见少量自噬性空泡形成。CAE 13+LPS组细胞轮廓不清,结构破坏;细胞核内染色质边集,胞质内大量自噬性空泡形成,粗面内质网扩张明显,部分破坏断裂形成絮状结构、酶原颗粒明显减少。CON组胰腺超微结构正常,可见胞核、粗面内质网、线粒体和大量的酶原颗粒(图2)。

2.3 血清淀粉酶及脂肪酶值 与CON组比较,各实验组的酶含量均明显升高,差异有统计学意义($P<0.01$);实验组中酶含量最高的CAE 13+LPS组与含量相对最低的CAE 7组比较,CAE 13+LPS组的升高趋势更明显($P<0.05$)。各组胰腺损伤的病理学评分也有类似的变化趋势(表2)。

3 讨论

AP为胰酶消化自身胰腺及周围组织所引起的化学性炎症^[9],临床症状轻重不一。当前,对于AP的

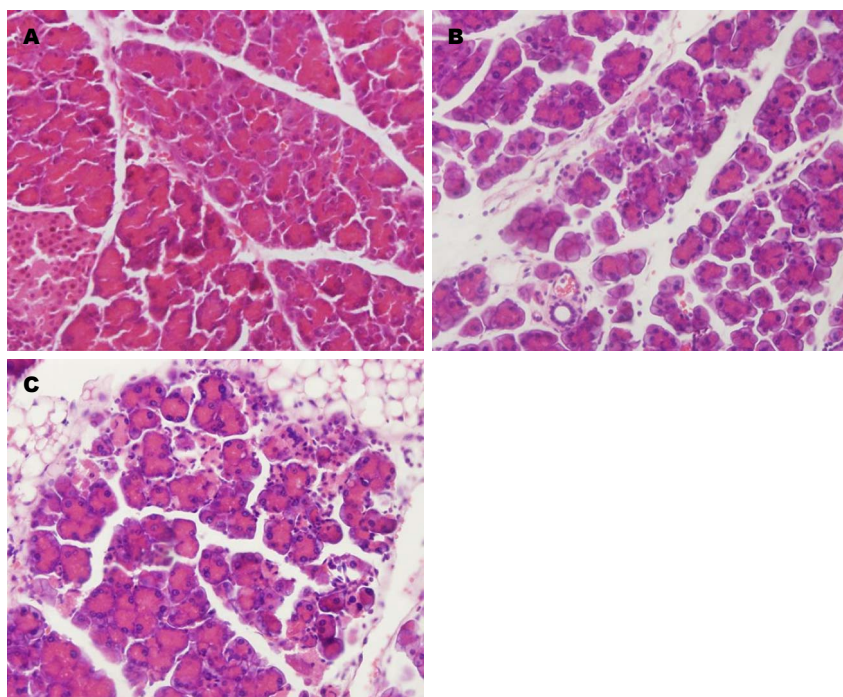


图 1 胰腺典型病理变化(HE × 400). A: CON组, 无明显病理改变; B: CAE 7组, 小叶间隙增宽、水肿、炎细胞浸润, 未见明显坏死; C: CAE 13+LPS组, 小叶排列紊乱、水肿、炎细胞大量浸润, 腺泡细胞呈点状坏死, 局部有融合性坏死灶. CON: 正常对照; CAE: 雨蛙素; LPS: 脂多糖.

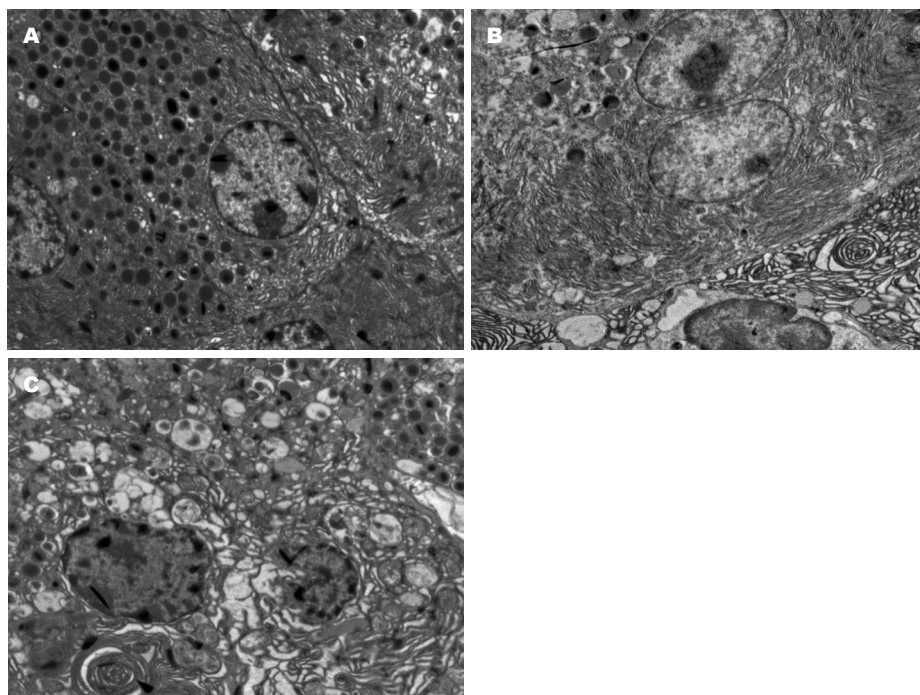


图 2 胰腺典型电镜改变(× 6000). A: CON组, 超微结构正常; B: CAE 7组, 核质水肿, 粗面内质网扩张, 酶原颗粒明显减少; C: CAE 13+LPS组, 细胞轮廓不清, 细胞核内染色质边集, 粗面内质网扩张明显, 酶原颗粒明显减少. CON: 正常对照; CAE: 雨蛙素; LPS: 脂多糖.

创新盘点

通过比较几种常用的雨蛙素诱导AP模型的方法, 在传统雨蛙素注射次数及脂多糖剂量基础上加以改进, 总结出一套较为简便可靠的, 可分别制备不同程度AP的方法.

发病机制仍未完全清楚^[10,11], 缺乏对轻型向重型相互转归的认识, 以及采取有效地干预手段阻止AP向重型的发生发展. 这就需要建立动物模

型来模拟人类AP来进行研究.

尽管很多的动物种属都可以用来诱导AP模型, 包括兔子^[12]、猫、狗、猪等, 最广泛使用的

应用要点

通过对传统雨蛙素诱导AP基础上的改良,获得了更为理想的不同程度的AP模型,此模型的发病及转归与人类疾病相似,借此可以更好的对AP的发生发展机制及相关干预治疗进行研究。

表 2 各组动物血淀粉酶、脂肪酶含量和胰腺病理改变评分 ($n = 10$, mean \pm SD)

分组	淀粉酶(U/dL)	脂肪酶(U/L)	病理评分
CON组	2696 \pm 400	33 \pm 13	0.1 \pm 0.30
CAE 7组	27020 \pm 3443 ^b	1379 \pm 283 ^b	5.8 \pm 0.90 ^b
CAE 7+LPS组	29121 \pm 3233 ^b	1488 \pm 345 ^b	6.8 \pm 0.90 ^{bc}
CAE 13组	44902 \pm 5305 ^b	1952 \pm 319 ^b	10.1 \pm 0.99 ^b
CAE 13+LPS组	46969 \pm 11852 ^{bd}	1962 \pm 496 ^{bc}	11.1 \pm 1.10 ^{bde}

^b $P < 0.01$ vs CON组; ^c $P < 0.05$, ^d $P < 0.01$ vs CAE 7组; ^e $P < 0.05$ vs CAE 13组. CON: 正常对照; CAE: 雨蛙素; LPS: 脂多糖。

动物仍是啮齿类动物^[13,14],尤其是小鼠,因为他更容易标准化和易于获得;更重要的是,更方便对小鼠遗传性状操作来诱导基因敲除和转基因动物,进行更深入的机制探讨^[15]。本课题组正是采用小鼠作为建立模型的对象。

过去150年,许多学者设计了不同的动物模型来研究AP的发病机制^[16]。这些模型有力地推动了对该疾病的细胞生物^[17]、遗传性状^[18,19]和分子机制认识,以及对新的治疗手段的尝试。就探讨发病机制和病因学的角度而言,CAE诱导的AP模型仍然被最广泛使用^[20]。CAE是胆囊收缩素的肽类似物,能强烈刺激胰腺的外分泌,使胰蛋白水解酶大量释放,引起胰腺腺泡的自身消化诱导AP模型^[21,22]。自从1977年Lampel^[23]首先报道成功利用CAE诱导AP动物模型以来,由于具有快速诱导、非侵入性、高重复性、高实用性的特点以及典型的AP组织学改变,CAE诱导的AP模型已经成为最广泛采用的AP模型之一。

早期的用药途径是通过静脉给药,需要插入大鼠尾静脉和颈静脉导管,后来的学者改进为经腹腔注射,还有学者认为腹腔内给药往往能获得更为严重和持久的损害^[24,25]。用药剂量的研究发现,CAE在0-50 $\mu\text{g/kg}$ 的剂量范围内炎症的严重程度是剂量依赖性的,但超过50 $\mu\text{g/kg}$ 后,腺泡的最大损害程度不再随剂量的增加而有显著的加重,因此50 $\mu\text{g/kg}$ 是较为合适的剂量浓度^[6]。

目前,在用小鼠诱导AP模型时,较为公认方法是用CAE (50 $\mu\text{g/kg}$)腹腔注射7次,每次间隔1 h,但这往往仅能诱导轻型胰腺炎^[14,25,26],这在我们的实验中也得到了证实。如果要复制重型AP,需要加大注射次数或者加注LPS^[27,28],但是文献报道不一致:有的文献报道13次注射CAE可以

诱导胰腺发生坏死性的炎症改变^[27];有的学者则认为,7次CAE注射后,需要加注一次大剂量的LPS (10 mg/kg)触发所谓的“二重伤害”,即胰腺的炎症加细菌感染,从而加重炎症反应从局部向全身发展^[29]。

为了建立比较可靠的重型AP模型,本实验组就不同的建模方法进行验证。通过浓度梯度,CAE的浓度采用经典的50 $\mu\text{g/kg}$,而LPS浓度选择15 mg/kg 。结果发现,CAE 7组的淀粉酶及脂肪酶较对照组显著增高,组织学结果显示胰腺组织广泛的水肿,炎细胞浸润,无明显出血坏死,符合轻型胰腺炎的病理特征。CAE 7+LPS组病理改变与CAE 7组相似。CAE 13+LPS组的淀粉酶及脂肪酶升高幅度在CAE 7组的基础上又有所增加,出现明显的坏死、出血、炎症浸润,胰外器官不同程度的损害,符合重型AP的病理特征。CAE 13组胰腺坏死程度介于CAE 7+LPS组与CAE 13+LPS组之间,总体来说坏死程度不典型。

总之,7次腹腔注射CAE可以成功诱导轻型AP,13次腹腔注射CAE加末次LPS注射更容易诱导典型的重型AP。单独使用CAE和CAE联合LPS诱导不同的AP模型,与人类AP的病程及组织学改变相似^[30],对于研究AP的发病机制和转归提供了良好的动物模型。

4 参考文献

- Jung KH, Song SU, Yi T, Jeon MS, Hong SW, Zheng HM, Lee HS, Choi MJ, Lee DH, Hong SS. Human bone marrow-derived clonal mesenchymal stem cells inhibit inflammation and reduce acute pancreatitis in rats. *Gastroenterology* 2011; 140: 998-1008 [PMID: 21130088 DOI: 10.1053/j.gastro.2010.11.047]
- Wan MH, Huang W, Latawiec D, Jiang K, Booth DM, Elliott V, Mukherjee R, Xia Q. Review of experimental animal models of biliary acute pan-

- creatitis and recent advances in basic research. *HPB* (Oxford) 2012; 14: 73-81 [PMID: 22221567 DOI: 10.1111/j.1477-2574.2011.00408.x]
- 3 Bedrosian AS, Nguyen AH, Hackman M, Connolly MK, Malhotra A, Ibrahim J, Cieza-Rubio NE, Henning JR, Barilla R, Rehman A, Pachter HL, Medina-Zea MV, Cohen SM, Frey AB, Acehan D, Miller G. Dendritic cells promote pancreatic viability in mice with acute pancreatitis. *Gastroenterology* 2011; 141: 1915-26.e1-14 [PMID: 21801698 DOI: 10.1053/j.gastro.2011.07.033]
 - 4 Kempuraj D, Twait EC, Williard DE, Yuan Z, Meyerholz DK, Samuel I. The novel cytokine interleukin-33 activates acinar cell proinflammatory pathways and induces acute pancreatic inflammation in mice. *PLoS One* 2013; 8: e56866 [PMID: 23418608 DOI: 10.1371/journal.pone.0056866]
 - 5 Zhao JB, Liao DH, Nissen TD. Animal models of pancreatitis: can it be translated to human pain study? *World J Gastroenterol* 2013; 19: 7222-7230 [PMID: 24259952 DOI: 10.3748/wjg.v19.i42.7222]
 - 6 Niederau C, Ferrell LD, Grendell JH. Caerulein-induced acute necrotizing pancreatitis in mice: protective effects of proglumide, benzotript, and secretin. *Gastroenterology* 1985; 88: 1192-1204 [PMID: 2984080]
 - 7 Ding SP, Li JC, Jin C. A mouse model of severe acute pancreatitis induced with caerulein and lipopolysaccharide. *World J Gastroenterol* 2003; 9: 584-589 [PMID: 12632523]
 - 8 Shimizu T, Shiratori K, Sawada T, Kobayashi M, Hayashi N, Saotome H, Keith JC. Recombinant human interleukin-11 decreases severity of acute necrotizing pancreatitis in mice. *Pancreas* 2000; 21: 134-140 [PMID: 10975706 DOI: 10.1097/00006676-200008000-00005]
 - 9 Saluja A, Saito I, Saluja M, Houlihan MJ, Powers RE, Meldolesi J, Steer M. In vivo rat pancreatic acinar cell function during supramaximal stimulation with caerulein. *Am J Physiol* 1985; 249: G702-G710 [PMID: 2417493]
 - 10 Al Mofleh IA. Severe acute pancreatitis: pathogenetic aspects and prognostic factors. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 675-684 [PMID: 18205255 DOI: 10.3748/wjg.14.675]
 - 11 Wang GJ, Gao CF, Wei D, Wang C, Ding SQ. Acute pancreatitis: etiology and common pathogenesis. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 1427-1430 [PMID: 19322914 DOI: 10.3748/wjg.15.1427]
 - 12 Hirano T, Saluja A, Ramarao P, Lerch MM, Saluja M, Steer ML. Apical secretion of lysosomal enzymes in rabbit pancreas occurs via a secretagogue regulated pathway and is increased after pancreatic duct obstruction. *J Clin Invest* 1991; 87: 865-869 [PMID: 1705567 DOI: 10.1172/JCI115091]
 - 13 Lerch MM, Gorelick FS. Models of acute and chronic pancreatitis. *Gastroenterology* 2013; 144: 1180-1193 [PMID: 23622127 DOI: 10.1053/j.gastro.2012.12.043]
 - 14 Mareninova OA, Hermann K, French SW, O'Konski MS, Pandol SJ, Webster P, Erickson AH, Katunuma N, Gorelick FS, Gukovsky I, Gukovskaya AS. Impaired autophagic flux mediates acinar cell vacuole formation and trypsinogen activation in rodent models of acute pancreatitis. *J Clin Invest* 2009; 119: 3340-3355 [PMID: 19805911 DOI: 10.1172/JCI38674]
 - 15 Lerch MM, Saluja AK, Dawra R, Ramarao P, Saluja M, Steer ML. Acute necrotizing pancreatitis in the opossum: earliest morphological changes involve acinar cells. *Gastroenterology* 1992; 103: 205-213 [PMID: 1612327]
 - 16 Benard C. *Leçon de Physiologie Experimentale*. Paris: Bailliere, 1856
 - 17 van Minnen LP, Blom M, Timmerman HM, Vissers MR, Gooszen HG, Akkermans LM. The use of animal models to study bacterial translocation during acute pancreatitis. *J Gastrointest Surg* 2007; 11: 682-689 [PMID: 17468930 DOI: 10.1007/s11605-007-0088-0]
 - 18 Oz HS, Lu Y, Vera-Portocarrero LP, Ge P, Silos-Santiago A, Westlund KN. Gene expression profiling and endothelin in acute experimental pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 4257-4269 [PMID: 22969188 DOI: 10.3748/wjg.v18.i32.4257]
 - 19 Bluth M, Lin YY, Zhang H, Viterbo D, Zenilman M. Use of gene expression profiles in cells of peripheral blood to identify new molecular markers of acute pancreatitis. *Arch Surg* 2008; 143: 227-233; discussion 233-234 [PMID: 18347268 DOI: 10.1001/archsurg.2007.73]
 - 20 Nathan JD, Romac J, Peng RY, Peyton M, MacDonald RJ, Liddle RA. Transgenic expression of pancreatic secretory trypsin inhibitor-I ameliorates secretagogue-induced pancreatitis in mice. *Gastroenterology* 2005; 128: 717-727 [PMID: 15765407 DOI: 10.1053/j.gastro.2004.11.052]
 - 21 Bhatia M, Brady M, Shokuh S, Christmas S, Neoptolemos JP, Slavin J. Inflammatory mediators in acute pancreatitis. *J Pathol* 2000; 190: 117-125 [PMID: 10657008 DOI: 10.1002/(SICI)1096-9896(200002)190:2<117::AID-PATH494>3.0.CO;2-K]
 - 22 Bhatia M, Wong FL, Cao Y, Lau HY, Huang J, Puneet P, Chevali L. Pathophysiology of acute pancreatitis. *Pancreatol* 2005; 5: 132-144 [PMID: 15849484 DOI: 10.1159/000085265]
 - 23 Lampel M, Kern HF. Acute interstitial pancreatitis in the rat induced by excessive doses of a pancreatic secretagogue. *Virchows Arch A Pathol Anat Histol* 1977; 373: 97-117 [PMID: 139754 DOI: 10.1007/BF00432156]
 - 24 刘兴, 黄兴乐. 蛙皮素致小鼠急性坏死性胰腺炎模型. *南京铁道医学院学报* 1996; 15: 286-286
 - 25 Chen X, Ji B, Han B, Ernst SA, Simeone D, Logsdon CD. NF-kappaB activation in pancreas induces pancreatic and systemic inflammatory response. *Gastroenterology* 2002; 122: 448-457 [PMID: 11832459 DOI: 10.1053/gast.2002.31060]
 - 26 Mareninova OA, Sung KF, Hong P, Lugea A, Pandol SJ, Gukovsky I, Gukovskaya AS. Cell death in pancreatitis: caspases protect from necrotizing pancreatitis. *J Biol Chem* 2006; 281: 3370-3381 [PMID: 16339139 DOI: 10.1074/jbc.M511276200]
 - 27 Su KH, Cuthbertson C, Christophi C. Review of experimental animal models of acute pancreatitis. *HPB* (Oxford) 2006; 8: 264-286 [PMID: 18333137 DOI: 10.1080/13651820500467358]
 - 28 Tan ZH, Yu LH, Wei HL, Liu GT. [Protective ac-

同行评价

文章在先前研究文献的基础上, 进一步探索雨蛙素和LPS联用致不同类型胰腺炎模型, 具有一定的实用性; 文章书写流畅, 具有一定的可读性。

- tion of ulinastatin against lipopolysaccharides-induced acute lung injury in mice and the relation of it to iNOS and c-Jun expressions]. *Yaoxue Xuebao* 2006; 41: 636-640 [PMID: 17007356]
- 29 Jaworek J, Jachimczak B, Tomaszewska R, Konturek PC, Pawlik WW, Sendur R, Hahn EG, Stachura J, Konturek SJ. Protective action of lipopolysaccharides in rat caerulein-induced pancreatitis: role of nitric oxide. *Digestion* 2000; 62: 1-13 [PMID: 10899719 DOI: 10.1159/000007771]
- 30 Helin H, Mero M, Markkula H, Helin M. Pancreatic acinar ultrastructure in human acute pancreatitis. *Virchows Arch A Pathol Anat Histol* 1980; 387: 259-270 [PMID: 7456314]

编辑 郭鹏 电编 都珍珍



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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》参考文献要求

本刊讯 本刊采用“顺序编码制”的著录方法,即以文中出现顺序用阿拉伯数字编号排序。提倡对国内同行近年已发表的相关研究论文给予充分的反映,并在文内引用处右上角加方括号注明角码。文中如列作者姓名,则需在“Pang等”的右上角注角码号;若正文中仅引用某文献中的论述,则在该论述的句末右上角注角码号。如马连生^[1]报告……,潘伯荣等^[2-5]认为……;PCR方法敏感性高^[6-7]。文献序号作正文叙述时,用与正文同角的数字并排,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。

胃癌手术无胃肠减压的安全性及意义

韩毓, 曲兴龙, 傅红

韩毓, 曲兴龙, 复旦大学附属肿瘤医院闵行分院肿瘤外科 上海市 200240

傅红, 复旦大学附属肿瘤医院胃及软组织肿瘤外科 上海市 200032

韩毓, 主治医师, 主要从事胃及软组织肿瘤的临床研究.

作者贡献分布: 本文综述由韩毓、曲兴龙及傅红完成; 傅红负责审核.

通讯作者: 傅红, 教授, 主任医师, 200032, 上海市徐汇区东安路 270号, 复旦大学附属肿瘤医院胃及软组织肿瘤外科.

drfh1805@126.com

电话: 021-64175590

收稿日期: 2014-06-10 修回日期: 2014-08-05

接受日期: 2014-08-17 在线出版日期: 2014-09-28

Gastric cancer surgery without nasogastric decompression

Yu Han, Xing-Long Qu, Hong Fu

Yu Han, Xing-Long Qu, Department of Oncology, Minhang Branch of Cancer Hospital, Fudan University, Shanghai 200240, China

Hong Fu, Department of Gastric and Soft Tissue Surgery, Shanghai Cancer Center, Fudan University, Shanghai 200032, China

Correspondence to: Hong Fu, Professor, Chief Physician, Department of Gastric and Soft Tissue Surgery, Shanghai Cancer Center, Fudan University, 270 Dong'an Road, Xuhui District, Shanghai 200032, China. drfh1805@126.com

Received: 2014-06-10 Revised: 2014-08-05

Accepted: 2014-08-17 Published online: 2014-09-28

Abstract

Nasogastric decompression (ND) has been used worldwide in gastric cancer surgery as a traditional way since Hunter pioneered. Most surgeons believe that using ND in abdominal surgery could relieve the internal pressure of anastomosis and reduce the incidence of anastomotic leakage. However, there has no strict scientific evidence for this obtained from medical studies, especially prospective studies. In recent years, several studies have shown that routine use of ND after surgery could not prevent anastomotic leakage or accelerate the recovery of bowel function, and surgery without ND did not increase the risk of anastomotic leakage. All kinds of gastric cancer surgery could be performed safely without ND, which greatly reduces the suffering of the patients, accelerates postoperative recovery, and reduces

the workload significantly. If patients with pyloric obstruction or bleeding receive ND before surgery, nasogastric tube could be removed after they waked up. Gastric cancer surgery without ND is safe and deserves clinical popularization. This review summarizes the safety and significance of gastric cancer surgery without ND.

© 2014 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Gastric cancer; Surgery; Nasogastric tube; Gastrointestinal decompression

Han Y, Qu XL, Fu H. Gastric cancer surgery without nasogastric decompression. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2014; 22(27): 4075-4080 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/4075.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i27.4075>

摘要

胃癌患者的围手术期常规放置鼻胃肠减压(nasogastric decompression, ND), 作为一种习惯与传统, 却一直延用至今. 一般认为, 对于胃肠道的手术, 放置ND可以降低吻合部位内部压力, 减少吻合口漏概率. 但迄今并没有严格科学的循证医学证据, 特别是前瞻性研究结论. 近年来多项研究表明术后常规ND不能缩短肠道功能恢复的时间及降低吻合口漏发生率, 不行ND并未增加吻合口漏的风险, 各种胃癌手术均可安全地在无ND状态下顺利完成, 极大地减少患者痛苦, 术后恢复加快, 同时医护人员工作量显著降低. 对于术前有幽门梗阻、出血的患者, 如果术前放置ND, 术后患者清醒后即可拔除, 无ND技术对于胃癌手术是安全的, 值得临床推广使用. 故本文针对胃癌手术无胃肠减压的安全性及意义作一综述.

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 胃癌; 手术; 鼻胃管; 胃肠减压

核心提示: 对于各种胃癌的手术, 完全可以不用

背景资料

胃癌患者的围手术期常规放置鼻胃肠减压, 作为一种习惯与传统, 一直延用至今. 但对于当初赋予其能促进胃肠道功能恢复、降低吻合口漏的作用越来越受到胃肠外科的质疑, 而其给患者带来的不适及恐惧感, 越来越明显. 胃肠外科围手术期无鼻胃肠减压(nasogastric decompression, ND)技术成为研究的重点.

同行评议者

王小众, 教授, 福建医科大学附属协和医院消化内科

相关报道

Clevers等研究报道, ND并不能消除肠麻痹。另有相关文献报道, 胃手术无ND不增加吻合口漏, 尽早恢复进食, 不会增加并发症发生率, 对预后无明显影响。

鼻胃肠减压(nasogastric decompression), 不会增加术后并发症。对于每年40万新发胃癌患者的胃癌大国, 有大量手术患者, 减少胃管、鼻饲管等医疗耗材的使用, 对于环保、低碳、降低成本, 减少医护人员劳动量等, 有着积极的作用。

韩毓, 曲兴龙, 傅红. 胃癌手术无胃肠减压的安全性及意义. 世界华人消化杂志 2014; 22(27): 4075-4080 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/4075.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i27.4075>

0 引言

随着医学技术的进步及人们对生活质量要求的提高, 医疗上越来越多传统观点正面临着挑战与改革, 胃肠道手术围手术期是否放置鼻胃肠减压(nasogastric decompression, ND)就是如此。下消化道手术废弃ND^[1]已被医学界广泛接受, 而胃癌手术弃用ND仍备受争议。胃癌手术传统观念为常规放置ND, 以预防麻醉、手术引起的肠麻痹, 而拔除ND的指征是肛门排气、肠鸣音恢复及胃肠引流液逐渐减少。但留置ND可引起剧烈恶心、呕吐及喉头部的异物感等, 常使患者心生恐惧和难以忍受, 长期留置ND更可引起喉头、食管黏膜溃疡等并发症。本文就胃癌手术是否需常规放置ND、放置ND是否会减少吻合口漏的发生等问题进行系统综述, 以便临床医师参考借鉴。

1 胃手术留置ND的历史

目前, 无论是传统的剖腹手术, 还是腹腔镜下手术, 胃癌患者的围手术期是否常规放置ND, 国内外专家仍未达成共识, 很多医院的医生仍沿用传统的围手术期处理方法^[2]。1790年奥地利外科医生Hunter最早在200多年前, 对于腹部手术首先使用ND技术, 当时只是作为一种习惯与传统, 却一直延用至今。ND是临床实践中常用的一种治疗手段, 尤其对胃肠道外科来说更是如此。

2 胃手术患者无需常规留置胃管

胃肠道手术必然损伤胃肠管, 术后肠麻痹是自然短暂的生理过程。研究表明, 胃肠道术后, 仅胃与结肠的蠕动受到抑制, 小肠蠕动一直存在。胃的蠕动在24-48 h内恢复, 结肠需3-5 d恢复^[3]。一般认为, 对于胃肠道的手术, 放置ND可以降低吻合部位内部压力, 减少吻合口漏概率。但

迄今并没有严格科学的循证医学证据, 特别是前瞻性研究结论。自20世纪中叶60-70年代起, 西方外科学界开始怀疑其真正作用价值, 并有胃手术患者中因肺炎死亡和因痰栓窒息死亡与ND有关的报道^[4]。欧美学者前瞻性的研究结果^[5]认为胃切除手术, ND并不是必须的围手术期步骤与环节。早在1963年Gerber^[6]对2000例术后未作ND的患者进行研究后提出, 术后常规ND不仅没有必要, 而且常会由此带来一些并发症。他对胃切除术患者术后留置ND价值的随机性研究, 通过比较术后胃肠道功能恢复、术后恢复过程及并发症发生率, 提出常规术后预防性ND对择期胃切除术患者不是必需的, 患者应用ND难以起到有效降低胃肠道压力的作用。相关的研究证明^[7,8], ND时排出的胃液量远远少于人体消化液分泌量, 表明进行ND无法完全排出肠道内液体, 对缓解手术后患者腹胀效果不是很明显。近年随着快速康复外科(fast-track surgery)理念^[9,10]的推广, 消化系手术废除ND的尝试不断深入^[11-15], 手术后是否常规预防性放置ND并禁食更加备受争议^[16]。传统理念认为使用ND可解除或缓解胃肠道扩张的症状, 术后吸出胃肠内气体和胃内容物可降低压力、减轻腹胀, 促进消化系功能恢复, 被认为是肠道休息的有效手段^[17]。但持续胃肠减压可能导致大量消化液丢失, 导致术后患者水、电解质及酸碱平衡失调^[18,19], 对患者术后康复产生一定的负面影响。同时ND对咽部长期摩擦和刺激会导致声带麻痹^[20]、水肿, 咽、喉部的炎症和溃疡, 且患者不能进食水, 容易感到口咽干燥、咽喉疼痛。这可能与胃管的放置刺激咽喉部导致黏液分泌增多且不敢咳嗽有关, 同时曾有文献报道^[21]因行胃肠减压而致心脏性猝死的病例。多项临床研究显示: 术前未放置ND的患者, 只是术后腹胀、呕吐的发生率稍升高, 而术后发热、肺炎等并发症发生率均显著低于置管者^[22-24]。有研究^[15,25,26]表明未行ND患者肛门排气及进食时间早于常规留置ND患者, 这可能与患者不行ND早期下床活动, 禁食时胃和小肠的蠕动为缓慢、不规律的收缩波, 而进食状态时是有力频繁和有规律的收缩波, 促进胃肠功能恢复有关。此结论也说明了ND并不能缩短肠道功能恢复的时间。同时也有研究表明不行ND并未增加吻合口漏的风险^[26-29], 分析原因, 吻合口缺血是发生漏的关键, 而纵向张力是产生缺血的

主要原因, 因此手术时保持吻合口无纵向张力是避免漏的有力措施. 食糜通过吻合口时只产生一过性的横向张力, 并不影响吻合口的血供, 因此不会增加漏的发生. 注意手术操作技巧应该是预防吻合口漏发生的最佳途径^[13]. Clevers等^[30]研究报道, ND并不能消除肠麻痹. 文献报道^[31-33], 胃肠道手术后不置ND, 尽早恢复进食, 不会增加并发症发生率, 对预后无明显影响. Gralla等^[34]报道, 腹部手术后行ND者肺部感染比不置ND者高10倍, 认为常规应用ND是不合适的, 他只能作为治疗肠麻痹和胃扩张的手段. 因此胃癌手术无需常规ND, 安全可靠, 不仅可以简化术前准备, 而且免除了置ND的不适合恐惧心理^[35], 还可提高患者舒适度, 减轻患者痛苦, 加快胃肠道功能恢复, 有利于患者早期下床活动, 促进胃肠功能恢复, 从而提前进食, 减少了肠外营养的供给, 缩短补液时间, 能提高患者的康复质量, 同时还减少了护理工作量, 快速康复外科理念近年来日益得到外科临床的重视并成功应用^[36]. 因此, 不应常规放置ND^[37], 除非术前有幽门梗阻、出血^[38]. 如果术前放置ND, 术后患者清醒后即可拔除^[39,40], 无ND技术值得临床推广使用.

韩国延世大学医学院国际胃癌协会与韩国胃癌协会主席SNH教授领衔, 在2002年较早报道^[27]胃癌手术的无ND技术, 开始了II期单中心回顾性临床研究, 发表的文章表明不用ND可以安全完成胃癌切除的手术. 之后前瞻性III期随机对照研究近150例, 结果证明除了贫血与伴梗阻的胃癌, 各种胃癌切除手术包括近端、全胃、远端、部分切除术以及短路、探查、活检术等, 均可安全地在无ND状态下顺利完成, 而患者诸多痛苦极大地减少, 患者术后恢复加快, 同时医护人员工作量显著降低. 他们的研究成果, 开始被全球外科界注视与认可, 并频繁地在世界各地交流. 他们迄今已完成超15000例的各种胃癌手术, 不用ND, 早已成为常规操作^[41].

3 无ND是未来胃肠手术的发展趋势所在

本文作者于2010年与2012年在日本观摩了日本兵庫医科大学著名胃癌专家Sasako教授与日本国立癌研究病院胃癌外科Katai教授的2例胃癌手术, 均放1 d ND, 全胃切除术后无出血, 当天拔掉. 患者术后1-2 d下床活动, 排气后口服流质, 3-5 d半流, 12 d左右出院, 他们均主张

尽早恢复患者自主进食^[42]. 在2013年意大利国际胃癌大会期间, 一位秘鲁外科医生介绍他们只用3 h ND, 无特殊即拔除. 意大利罗马大学Pacelli等^[43]报道了意大利16个医院外科远端胃癌无ND技术, 论文发表在2013年11月的国际胃癌杂志上. 期间, 作者专访韩国首尔国立大学医院著名胃癌专家Lee等^[44]介绍他们胃癌手术, 包括腹腔镜、开腹、Robotic机器人胃癌手术除梗阻、贫血等均不使用ND. MSKCC大外科主任, 全球著名肿瘤外科家Murray Brennan教授2012年访问复旦大学肿瘤医院, 作者问他, 同样也不使用ND. 2012年英国Southampton大学外科5位医师来复旦大学附属肿瘤医院观摩胃癌手术, 他们介绍胃癌手术, 也不使用ND. 与会期间, 作者专门请教《日本胃癌诊治规范》总执笔, 日本胃癌协会主席, 东京研有明医院消化器外科部长Takeshi Sano左野武先生, 他介绍日本胃癌手术一般只行1 d ND, 全胃切除不放, 患者消化系功能恢复后, 口服流质, 半流质, 不做鼻饲. 期间, 作者还与我国著名胃癌学者, 北京大学肿瘤医院院长, 中国抗癌协会胃癌专业委员会主任委员季加孚教授讨论, 他认为我国也应该认真研究这个问题, 紧跟国际前沿, 对于胃癌的手术, 完全可以不用ND.

2012-04-19作者应邀参加中韩胃癌学术交流, 韩国胃癌手术患者均不使用ND. 患者术后2 d下床活动, 3 d排气后喝水与流质, 5 d口服稀半流, 7 d口服半流, 10-12 d出院, 1.0-1.5 mo饮食逐渐过渡恢复正常. 韩国的研究结论^[45], 颠覆并改写了现代西方外科学的基本与传统概念^[46]. 复旦大学附属肿瘤医院胃癌外科2012-06开始引进研究这项技术, 发现韩国SHN教授采用的远端胃癌切除后消化系重建术, 毕罗II式无Braun吻合术式, 有些患者在术后9-11 d, 排气进流质、半流质后, 甚至出院后, 还会发生延迟性输入襻滞留、淤积与消化系不全梗阻, 处理非常棘手, 有一定风险, 但与是否术后ND, 并无直接因果关系. 为防止输入襻综合征要加Braun吻合, 因Billroth II式重建时, 由于结肠前吻合输入襻过长易致输入襻综合征, 结肠后则癌残留复发时易产生梗阻^[47]. 因此, 作者对于远端胃癌切除Billroth II式重建, 均加Braun吻合, 上述弊端未再发生. 对于远端胃癌, 欧美多采用Billroth II式重建方法, 韩国也是以Billroth II式为主流^[48,49]. 根据日本胃癌学会的

应用要点
本综述阐述的一些无ND技术可作为胃肠外科医生术后应用该技术的重要参考, 同时为快速康复外科治疗提供新的方向, 具有较好临床应前景.

同行评价
胃癌手术后不再
胃肠减压是今后
的趋势和方向,具
有一定的意义。

统计,其国内应用的消化系重建方式Billroth I式约占57%, Billroth II式约占31%, Roux-Y约占6%^[50]。复旦大学附属肿瘤医院胃外科目前已经完成非对照的II期180例无ND技术的各类胃癌与胃间质瘤的切除手术,初步结论令人鼓舞。作者将前期的工作整理成文,应邀参加2014-05韩国胃癌协会举办的2014 KINGCA国际胃癌大会,向世界介绍我们的经验与技术。作者与日本广岛著名胃癌专家,明年第87回日本胃癌学会总会会长Motoki Ninomiya教授讨论胃癌手术无ND技术及术后吻合口漏的处理问题,日本胃癌外科术后常规放置1 d ND,如发生吻合漏一般作全胃肠外营养(total parenteral nutrition, TPN)即全胃肠外营养,加强引流,大部分患者可以愈合,但若较长时间漏不愈合,唯恐长时间TPN肝肾功能不良,则胃镜下置管进行鼻饲,有助于患者康复^[51]。国际外科学界认为,日本、韩国在胃癌治疗中的积极研究与探索获得的宝贵经验,值得学习与交流。

我国每年40万新发胃癌患者,有大量手术患者,减少胃管、鼻饲管等医疗耗材的使用,对于环保、低碳、降低成本,减少医护人员劳动量等,有着积极的作用。

4 结论

本文通过综述各项研究成果,证明各种胃癌手术,不用ND,已成为胃肠外科常规操作。开始被外科界注视与认可,因此我国胃肿瘤外科要紧跟国际前沿,对于各种胃癌的手术,完全可以不用ND,不会增加术后并发症。对于每年40万新发胃癌患者的胃癌大国,有大量手术患者,减少胃管、鼻饲管等医疗耗材的使用,对于环保、低碳、降低成本,减少医护人员劳动量等,有着积极的作用。

5 参考文献

- 1 庞明辉,罗斌,张伟,王康,李平,郭志义,胡阳,杨春,杨洲,王波. 下消化道手术废除胃肠减压并早期肠内营养治疗的临床研究. 西部医学 2011; 23: 306-307
- 2 赵坤,王刚,江志伟,刘凤涛,潘华锋,李宁,黎介寿. 加速康复外科理念指导腹腔镜胃癌根治术临床价值研究. 中国实用外科杂志 2013; 33: 587-589
- 3 江志伟,李宁,黎介寿. 术后肠麻痹临床表现及病理生理机制. 中国实用外科杂志 2007; 27: 682-683
- 4 龚学东,吴遵元. 胃术后胃肠减压的探讨. 河北医药 1999; 21: 446-447
- 5 Carrère N, Seulin P, Julio CH, Bloom E, Gouzi JL, Pradère B. Is nasogastric or nasojejunal decompression necessary after gastrectomy? A

- prospective randomized trial. *World J Surg* 2007; 31: 122-127 [PMID: 17186430 DOI: 10.1007/s00268-006-0430-9]
- 6 Gerber A. An appraisal of paralytic ileus and the necessity for postoperative gastrointestinal suction. *Surg Gynecol Obstet* 1963; 117: 294-296 [PMID: 14080340]
- 7 侯立朝,王海久,樊海宁,邓勇. 胃肠减压在胃癌根治术后有效性的Meta分析. 中国全科医学 2012; 17: 1962-1964
- 8 Nelson R, Tse B, Edwards S. Systematic review of prophylactic nasogastric decompression after abdominal operations. *Br J Surg* 2005; 92: 673-680 [PMID: 15912492 DOI: 10.1002/bjs.5090]
- 9 江志伟,李宁,黎介寿. 加速康复外科的概念及临床意义. 中国实用外科杂志 2007; 27: 131-133
- 10 Basse L, Raskov HH, Hjort Jakobsen D, Sonne E, Billesbølle P, Hendel HW, Rosenberg J, Kehlet H. Accelerated postoperative recovery programme after colonic resection improves physical performance, pulmonary function and body composition. *Br J Surg* 2002; 89: 446-453 [PMID: 11952586 DOI: 10.1046/j.0007-1323.2001.02044.x]
- 11 Kehlet H, Wilmore DW. Multimodal strategies to improve surgical outcome. *Am J Surg* 2002; 183: 630-641 [PMID: 12095591 DOI: 10.1016/S0002-9610(02)00866-8]
- 12 Soop M, Carlson GL, Hopkinson J, Clarke S, Thorell A, Nygren J, Ljungqvist O. Randomized clinical trial of the effects of immediate enteral nutrition on metabolic responses to major colorectal surgery in an enhanced recovery protocol. *Br J Surg* 2004; 91: 1138-1145 [PMID: 15449264 DOI: 10.1002/bjs.4642]
- 13 王建忠,江志伟,鲍扬,刘磊,王刚,冷强. 胃肠道手术中不常规留置胃肠减压管并早期进食的临床应用研究. 中国实用外科杂志 2009; 29: 331-332
- 14 江志伟,黎介寿,汪志明,李宁,柳欣欣,李伟彦,朱四海,刁艳青,但永军,黄小静. 加速康复外科用于直肠癌前切除病人价值探讨. 中国实用外科杂志 2008; 28: 59-61
- 15 Jiang ZW, Li JS, Wang ZM, Li N, Liu XX, Li WY, Zhu SH, Diao YQ, Nai YJ, Huang XJ. [The safety and efficiency of fast track surgery in gastric cancer patients undergoing D2 gastrectomy]. *Zhonghua Waike Zazhi* 2007; 45: 1314-1317 [PMID: 18241563]
- 16 Tanguy M, Seguin P, Mallédant Y. Bench-to-bedside review: Routine postoperative use of the nasogastric tube - utility or futility? *Crit Care* 2007; 11: 201 [PMID: 17214909 DOI: 10.1186/cc5118]
- 17 黄庭庭. 腹部外科手术并发症. 第一版. 北京: 人民卫生出版社, 2000: 1471
- 18 林春丽,司梦. 胃管胃肠减压病人的护理. 实用护理杂志 2002; 18: 61
- 19 王会英,王燕,邓艳. 不同胃肠减压方式对胃癌根治术后患者胃肠功能恢复的影响. 中华护理杂志 2010; 45: 1012
- 20 Brousseau VJ, Kost KM. A rare but serious entity: nasogastric tube syndrome. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2006; 135: 677-679 [PMID: 17071292 DOI: 10.1016/j.otohns.2006.02.039]
- 21 王素萍. 行胃肠减压插管引起猝死1例. 实用乡村医生杂志 2000; 7: 41-42
- 22 Manning BJ, Winter DC, McGreal G, Kirwan WO, Redmond HP. Nasogastric intubation causes

- gastroesophageal reflux in patients undergoing elective laparotomy. *Surgery* 2001; 130: 788-791 [PMID: 11685187 DOI: 10.1067/msy.2001.116029]
- 23 Akbaba S, Kayaalp C, Savkilioglu M. Nasogastric decompression after total gastrectomy. *Hepatogastroenterology* 2004; 51: 1881-1885 [PMID: 15532849]
 - 24 Chen CJ, Liu TP, Yu JC, Hsua SD, Hsieh TY, Chu HC, Hsieh CB, Chen TW, Chan DC. Roux-en-Y reconstruction does not require gastric decompression after radical distal gastrectomy. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 251-256 [PMID: 22294828 DOI: 10.3748/wjg.v18.i3.251]
 - 25 Wu CC, Hwang CR, Liu TJ. There is no need for nasogastric decompression after partial gastrectomy with extensive lymphadenectomy. *Eur J Surg* 1994; 160: 369-373 [PMID: 7948356]
 - 26 Yoo CH, Son BH, Han WK, Pae WK. Nasogastric decompression is not necessary in operations for gastric cancer: prospective randomised trial. *Eur J Surg* 2002; 168: 379-383 [PMID: 12463426 DOI: 10.1080/110241502320789041]
 - 27 Lee JH, Hyung WJ, Noh SH. Comparison of gastric cancer surgery with versus without nasogastric decompression. *Yonsei Med J* 2002; 43: 451-456 [PMID: 12205733]
 - 28 Doglietto GB, Papa V, Tortorelli AP, Bossola M, Covino M, Pacelli F. Nasojejun tube placement after total gastrectomy: a multicenter prospective randomized trial. *Arch Surg* 2004; 139: 1309-113; discussion 1313 [PMID: 15611456 DOI: 10.1001/archsurg.139.12.1309]
 - 29 Wei ZW, Li JL, Li ZS, Hao YT, He YL, Chen W, Zhang CH. Systematic review of nasogastric or nasojejun decompression after gastrectomy for gastric cancer. *Eur J Surg Oncol* 2014 Jul 3. [Epub ahead of print] [PMID: 25043988 DOI: 10.1016/j.ejso.2014.05.013]
 - 30 Clevers GJ, Smout AJ. The natural course of post-operative ileus following abdominal surgery. *Neth J Surg* 1989; 41: 97-99 [PMID: 2586813]
 - 31 Hoffmann S, Koller M, Plaul U, Stinner B, Gerdes B, Lorenz W, Rothmund M. Nasogastric tube versus gastrostomy tube for gastric decompression in abdominal surgery: a prospective, randomized trial comparing patients' tube-related inconvenience. *Langenbecks Arch Surg* 2001; 386: 402-409 [PMID: 11735012 DOI: 10.1007/s00423-001-0257-7]
 - 32 Gouzi JL, Moran B. [Nasogastric tubes after elective abdominal surgery is not justified]. *J Chir (Paris)* 1998; 135: 273-274 [PMID: 10228916]
 - 33 Yang Z, Zheng Q, Wang Z. Meta-analysis of the need for nasogastric or nasojejun decompression after gastrectomy for gastric cancer. *Br J Surg* 2008; 95: 809-816 [PMID: 18551533 DOI: 10.1002/bjs.6198]
 - 34 Gralla O, Haas F, Knoll N, Hadzidiakos D, Tullmann M, Romer A, Deger S, Ebeling V, Lein M, Wille A, Rehberg B, Loening SA, Roigas J. Fast-track surgery in laparoscopic radical prostatectomy: basic principles. *World J Urol* 2007; 25: 185-191 [PMID: 17171563 DOI: 10.1007/s00345-006-0139-2]
 - 35 桂玲, 孙丽波, 王江滨, 王洪斌. 快速康复外科理念与围手术期护理. *中华护理杂志* 2008; 43: 264-265
 - 36 Nelson R, Edwards S, Tse B. Prophylactic nasogastric decompression after abdominal surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; (1): CD004929 [PMID: 15674971 DOI: 10.1002/14651858.CD004929]
 - 37 Søreide E, Eriksson LI, Hirlekar G, Eriksson H, Henneberg SW, Sandin R, Raeder J. Pre-operative fasting guidelines: an update. *Acta Anaesthesiol Scand* 2005; 49: 1041-1047 [PMID: 16095440 DOI: 10.1111/j.1399-6576.2005.00781.x]
 - 38 吴耀禄, 曹波, 白铁成, 贺爱军, 梅乐园. 快速康复外科在胃癌手术中的应用现状及存在的问题. *医学综述* 2014; 22: 643-645
 - 39 Argov S, Goldstein I, Barzilai A. Is routine use of the nasogastric tube justified in upper abdominal surgery? *Am J Surg* 1980; 139: 849-850 [PMID: 7386740]
 - 40 Zhou T, Wu XT, Zhou YJ, Huang X, Fan W, Li YC. Early removing gastrointestinal decompression and early oral feeding improve patients' rehabilitation after colectostomy. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 2459-2463 [PMID: 16688845]
 - 41 An JY, Cheong JH, Hyung WJ, Noh SH. Recent evolution of surgical treatment for gastric cancer in Korea. *J Gastric Cancer* 2011; 11: 1-6 [PMID: 22076195 DOI: 10.5230/jgc.2011.11.1.1]
 - 42 Katsube T, Konno S, Murayama M, Kuhara K, Sagawa M, Yoshimatsu K, Shiozawa S, Shimakawa T, Naritaka Y, Ogawa K. Changes of nutritional status after distal gastrectomy in patients with gastric cancer. *Hepatogastroenterology* 2008; 55: 1864-1867 [PMID: 19102410]
 - 43 Pacelli F, Rosa F, Marrelli D, Morgagni P, Framarini M, Cristadoro L, Pedrazzani C, Casadei R, Cozzaglio L, Covino M, Donini A, Roviello F, de Manzoni G, Doglietto GB. Naso-gastric or naso-jejunal decompression after partial distal gastrectomy for gastric cancer. Final results of a multicenter prospective randomized trial. *Gastric Cancer* 2013 Nov 30. [Epub ahead of print] [PMID: 24292257]
 - 44 Lee HJ, Yang HK. Laparoscopic gastrectomy for gastric cancer. *Dig Surg* 2013; 30: 132-141 [PMID: 23867590 DOI: 10.1159/000350884]
 - 45 Jo DH, Jeong O, Sun JW, Jeong MR, Ryu SY, Park YK. Feasibility study of early oral intake after gastrectomy for gastric carcinoma. *J Gastric Cancer* 2011; 11: 101-108 [PMID: 22076210 DOI: 10.5230/jgc.2011.11.2.101]
 - 46 Katz P, Kirkland FR. Traditional thought and modern Western surgery. *Soc Sci Med* 1988; 26: 1175-1181 [PMID: 3206242]
 - 47 胡祥. 远端胃切除术后的消化道重建. *中华胃肠外科杂志* 2014; 17: 419-423
 - 48 Seo SH, Kim KH, Kim MC, Choi HJ, Jung GJ. Comparative Study of Hand-Sutured versus Circular Stapled Anastomosis for Gastrojejunostomy in Laparoscopy Assisted Distal Gastrectomy. *J Gastric Cancer* 2012; 12: 120-125 [PMID: 22792525 DOI: 10.5230/jgc.2012.12.2.120]
 - 49 Lee J, Kim D, Kim W. Comparison of laparoscopy-assisted and totally laparoscopic Billroth-II distal gastrectomy for gastric cancer. *J Korean Surg Soc* 2012; 82: 135-142 [PMID: 22403746 DOI: 10.4174/jkss.2012.82.3.135]
 - 50 遠藤和也, 掛地吉弘, 佐伯浩司. 幽門側胃切除術後

- の再建法(特集知っておくべき消化器手術の再建法). 外科 2009; 71: 815-821
- 51 Akashi Y, Hiki N, Nunobe S, Jiang X, Yamaguchi T. Safe management of anastomotic leakage after

gastric cancer surgery with enteral nutrition via a nasointestinal tube. *Langenbecks Arch Surg* 2012; 397: 737-744 [PMID: 22382705 DOI: 10.1007/s00423-012-0935-7]

编辑 郭鹏 电编 都珍珍



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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》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)

乙型肝炎病毒和淋巴瘤关系的研究进展

韦花媚, 罗春英

韦花媚, 暨南大学医学院病理学教研室 广东省广州市 510632

罗春英, 右江民族医学院病理学教研室 广西壮族自治区百色市 533000

韦花媚, 在读硕士, 主要从事诊断病理学的研究.

国家自然科学基金专项基金资助项目, No. 81341122

广西区卫生厅医药卫生计划基金资助项目, No. Z2013769

广西高校科学技术研究基金资助项目, No. YB2014291

作者贡献分布: 本文综述由韦花媚完成; 罗春英审校.

通讯作者: 罗春英, 副教授, 533000, 广西壮族自治区百色市中山二路18号, 右江民族医学院病理学教研室. 86942091@qq.com

电话: 0776-2852592

收稿日期: 2014-05-14 修回日期: 2014-08-05

接受日期: 2014-08-17 在线出版日期: 2014-09-28

Relationship between hepatitis B virus and lymphoma

Hua-Mei Wei, Chun-Ying Luo

Hua-Mei Wei, Department of Pathology, Medical College, Jinan University, Guangzhou 510632, Guangdong Province, China

Chun-Ying Luo, Department of Pathology, Youjiang Medical College for Nationalities, Baise 533000, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81341122; Medicine and Health Program of Guangxi, No. Z2013769; Guangxi University of Science and Technology Research Projects, No. YB2014291

Correspondence to: Chun-Ying Luo, Associate Professor, Department of Pathology, Youjiang Medical College for Nationalities, 18 Zhongshan Er Road, Baise 533000, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China. 86942091@qq.com

Received: 2014-05-14 Revised: 2014-08-05

Accepted: 2014-08-17 Published online: 2014-09-28

Abstract

China is a highly endemic area of hepatitis B virus (HBV) infection, especially in Guangdong and Guangxi, where HBV infection rate is significantly higher than those in other cities. Lymphoma is one of the most common malignant tumors with unknown etiological agents and complex pathogenesis, and its incidence has markedly increased in recent decades. Epidemiological investigations find that the HBV infection rate in patients with lymphoma is significantly higher than that in patients with solid tumors other than primary hepatic carcinoma and in general population. This paper summarizes the recent progress in

understanding the correlation between HBV and lymphoma.

© 2014 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Hepatitis B virus; Lymphoma; Virus re-activation

Wei HM, Luo CY. Relationship between hepatitis B virus and lymphoma. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(27): 4081-4086 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/4081.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v22.i27.4081>

摘要

中国是乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染的高流行区, 特别在广东和广西等地, HBV感染率明显高于其他城市. 而淋巴瘤是最为常见的恶性肿瘤之一, 近几十年来其发病率有明显增加的趋势. 淋巴瘤的发病原因不明确, 发病过程复杂. 通过流行病学调查研究发现, 淋巴瘤患者HBV感染率明显高于其他非原发性肝癌实体肿瘤患者和普通人群. 本文就近年来HBV与淋巴瘤相互关系的研究进展作一综述.

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 乙型肝炎病毒; 淋巴瘤; 病毒再激活

核心提示: 综合大量的文献报道, 可以认为淋巴瘤患者乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)携带率高于其他非原发性肝癌实体肿瘤和普通人群, 淋巴瘤和HBV两者之间有一定的相关性. 同时, HBV感染与淋巴瘤的预后也有着密切关系.

韦花媚, 罗春英. 乙型肝炎病毒和淋巴瘤关系的研究进展. 世界华人消化杂志 2014; 22(27): 4081-4086 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/4081.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v22.i27.4081>

0 引言

淋巴瘤是一种来源于淋巴网状系统的恶性增生性疾病, 是淋巴造血系统最常见的恶性肿瘤之

背景资料

中国是乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染的高流行区, 而淋巴瘤是最为常见的恶性肿瘤之一, 近几十年来其发病率有明显增加的趋势. 通过流行病学调查研究发现, 淋巴瘤患者HBV感染率明显高于其他非原发性肝癌实体肿瘤患者和普通人群.

同行评议者

王凯, 教授, 山东大学齐鲁医院肝病科

研发前沿
大量科学研究和流行病学调查已证实HBV与淋巴瘤有一定的相关性,且研究发现抗病毒治疗可提高淋巴瘤合并乙型肝炎病毒感染患者免疫治疗的效果。然而,肝炎病毒与淋巴瘤相关性的确切发病机制目前还不是很清楚。

一. 淋巴瘤的病因和发病机制还不是很清楚,目前认为其发生可能与免疫应答过程中受损淋巴细胞在修复、增殖和分化过程中产生的细胞恶变有关。近几十年来,随着淋巴瘤发病率的不断升高及淋巴瘤合并乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染患者化疗后HBV再激活问题的高发,引起了人们对淋巴瘤发病机制和治疗措施的广泛关注。而流行病学调查发现,淋巴瘤患者HBV感染率高于其他实体瘤患者和普通人群。Kang等^[1]调查研究发现在HBV高发区的韩国,淋巴瘤患者HBV感染率(12.4%)高于同期其他实体瘤患者HBV感染率(4.1%)。Lim等^[2]报道了556例淋巴瘤患者HBV感染率(10.3%)高于同期4698例普通人群HBV感染率(4.1%),国内外研究HBV与淋巴瘤关系的调查结果均与此相似。因此,HBV在淋巴瘤发生、发展中的作用越来越值得关注,本文就HBV与淋巴瘤关系的研究进展进行综述。

1 HBV及其流行病学

1.1 HBV HBV是嗜肝DNA病毒科中正类嗜肝DNA病毒属的一员。HBV基因组又称HBV DNA,其结构独特而精密,由不完全的环状双链DNA组成,长的为负链,短的为正链。负链约含3200个碱基(bp),正链的长度可变,相当于负链的50%-80%。HBV基因组中有4个开放读码框架均位于负链,分别是S区、C区、P区和X区,其中S区完全位于P区内,C区和X区分别有23%和39%与P区重叠,C区和X区有4%-5%重叠,开放读码区重叠的结果是使HBV基因组利用率高达150%。S区编码乙型肝炎表面抗原(hepatitis B surface antigen, HBsAg);C区编码乙型肝炎e抗原(hepatitis B e antigen, HBeAg)和乙型肝炎核心抗原(hepatitis B core antigen, HBcAg);P区是最长的读码框架,含有多种蛋白功能,包括具有反转录酶活性的DNA聚合酶、RNA酶H等,参与HBV的复制;X基因编码X蛋白,即HBXAg,其具有反式激活作用,可激活HBV本身的、其他病毒的或细胞的多种调控基因,促进HBV或其他病毒的复制^[3]。

1.2 HBV流行病学 HBV感染按流行的严重程度分低、中、高度3种流行地区。低度流行区HBsAg携带率为0.2%-0.5%;中度流行区HBsAg携带率为2%-7%;高度流行区HBsAg携带率为8%-20%。而我国在1992年时HBsAg阳性率约

9.75%,属于高流行区^[3];近年来,据Zhou等^[4]进行的HBV血清流行病学调查显示我国普通人群HBV表面抗原携带率虽有所下降,但仍高达7.2%。我国HBV感染乡村高于城市;南部高于北部;东部高于西部。其中又以广东、广西等地HBV感染率较高。据梁剑等^[5]2006年进行流行病学调查发现广东省1-59岁人群HBV携带率高达11.10%;在广西调查发现普通人群HBV携带率为8.80%^[6]。同时HBV感染有性别差异,男性高于女性。世界卫生组织经过调查统计目前全球约有20亿人曾经感染过HBV,其中有3.5亿人是HBV慢性携带者^[7]。亚洲是HBV的重灾区,其慢性HBV患者占全球2/3以上。但在日本,Tanaka等^[8]进行流行病学调查发现普通人群HBsAg携带率仅为0.71%。

2 淋巴瘤及其流行病学

2.1 淋巴瘤 淋巴瘤是免疫系统的恶性肿瘤,其起源于淋巴结和淋巴组织。目前认为淋巴瘤的发生大多与免疫应答过程中淋巴细胞增殖、分化产生的某种免疫细胞恶变有关^[9]。按组织病理学的不同,淋巴瘤可分为霍奇金淋巴瘤(hodgkin lymphoma, HL)和非霍奇金淋巴瘤(non-hodgkin lymphoma, NHL)。根据Harris等^[10]报道在淋巴瘤中HL发病率占10.9%,NHL占89.1%,2011年Marcucci等^[11]报道NHL占恶性淋巴瘤的89%-92%。霍奇金淋巴瘤的生物学行为和临床治疗与非霍奇金淋巴瘤不同。大多数淋巴瘤(80%-85%)是B淋巴细胞起源的,其余为T淋巴细胞,而NK细胞肿瘤十分少见^[12]。不同的B、T淋巴细胞瘤处于分化过程中的不同阶段。在免疫表型上,CD2、CD3、CD4、CD7和CD8是T细胞及其肿瘤的标志;CD10、CD19、CD20和表面Ig是B细胞及其肿瘤的标志;而CD16和CD56是NK细胞的标志。各种淋巴瘤都由一个细胞恶性转化而来,因此是单克隆性肿瘤。B和T淋巴细胞前体细胞在分化过程中抗原或受体基因发生重排,致使每一种淋巴细胞只带有一种独特的抗原或受体。由于基因重排发生于肿瘤转化之前,因此淋巴瘤细胞均带有相同的抗原或受体基因并合成相应的蛋白,即B细胞免疫球蛋白或T细胞受体。

2.2 淋巴瘤流行病学 淋巴瘤有逐年增多的趋势,全世界有患者450万以上。恶性淋巴瘤在全球的发病率上升速度较快,其上升速度位居恶性肿

相关报道
Kang等调查研究发淋巴瘤患者HBV感染率(12.4%)高于同期其他非原发性肝癌实体瘤患者(4.1%)。Lim等报道淋巴瘤患者HBV感染率(10.3%)高于同期普通人群HBV感染率(4.1%),国内外研究HBV与淋巴瘤关系的调查结果均与此相似。

瘤的第3. 张敏等^[13]报道2003-2007年我国淋巴瘤发病率增长了12.5%, 死亡率增长了14.7%, 中国恶性肿瘤发病与死亡整体水平都呈上升趋势, 城市地区高于农村地区, 男性高于女性. 研究调查显示, 淋巴瘤的发病在人种上有一定的差异, 黄色人种和棕色人种比较少见, 其次为黑色人种, 白色人种最为常见. 就发病的地域性来说, NHL在发达国家比发展中国家更为常见. 就我国淋巴瘤的发病率和死亡率来说, 沿海地区高于内地, 经济较发达地区高于经济不发达地区. 欧美国家NHL所占比例低于我国^[14], 而我国T细胞淋巴瘤比例高于欧美国家, 占NHL的24.3%^[15]. 在广西, NHL中侵袭性占多数, 其中弥漫大B细胞淋巴瘤所占比例最高(49.23%), 滤泡型在1275例NHL患者中所占的比例较低(2.73%)^[16].

3 HBV与淋巴瘤

科学研究已表明, HBV是一种具有亲淋巴细胞特性的嗜肝细胞病毒, HBV在淋巴细胞的恶性增殖和转化过程中可能起了一定的作用^[17]. 近年来, 研究发现淋巴瘤患者中HBV感染率较其他实体肿瘤和普通人群高, Marcucci等^[18]研究了诊断明确为NHL的400例和392例其他疾病的患者作为对照组, 结果发现NHL患者中HBsAg阳性率为8.5%, 而在对照组中, 其阳性率仅为2.8%, NHL组约为对照组的3倍. Ulcickas等^[19]调查发现, HBV感染者患非霍奇金淋巴瘤的风险增加2.8倍. Park等^[20]进行235例淋巴瘤合并HBV感染的配对研究, 也得到相似的结果. Marcucci等^[21]在2012年还报道了NHL患者的HBsAg阳性率比普通人要高2-3倍. Asenjo等^[22]进行调查发现, 在意大利普通人群HBsAg阳性率仅为2.8%, 而NHL为8.5%; 在日本, Takai等^[23]报道普通人群HBsAg阳性率仅为1.2%, 而NHL患者为7.3%; 在韩国, Kim等^[24]调查发现NHL患者的HBV感染率为12.8%; 在我国, Liang等^[25]调查发现普通人群HBsAg阳性率为7.2%, 而刘华等^[26]报道NHL患者HBV携带率高达22.6%. 同时, Engels等^[27]调查发现患淋巴瘤的风险: HBV阳性者(19.4%)高于HBV阴性者(12.3%). 综合大量的文献报道, 可以认为淋巴瘤患者HBV携带率高于其他实体肿瘤和普通人群, 淋巴瘤和HBV两者之间有一定的相关性^[28].

然而, HBV与淋巴瘤之间的相关性如何? 是

因果关系还是相互因果? 这些问题仍然不是很清楚. 有学者认为HBV促使淋巴瘤发生的机制可能如下: HBV进入机体后, 使机体发生细胞免疫和体液免疫等防御反应, 产生致敏淋巴细胞, 而致敏淋巴细胞又产生特异性的抗体, 致敏淋巴细胞、特异性抗体和机体的免疫细胞与持续存在于机体的HBV抗原发生了抗原抗体等免疫反应, 使致敏淋巴细胞、NK细胞和单核巨噬细胞等释放出各种体液因子和炎症因子, 引起细胞坏死和慢性炎症反应, 此过程反复发生, 导致机体的免疫功能紊乱以及造成体内淋巴细胞增生, 引起慢性增生性疾病, 继而导致淋巴细胞的克隆性增生, 最后导致恶性肿瘤^[29,30]; 同时, HBV不但具有亲肝细胞而且还同时具有亲淋巴细胞特性^[31], 也许HBV DNA能逃避免疫监视系统的监视, 从而进入到淋巴细胞核内, 通过某些酶或某些因子的帮助整合到细胞核的基因组中, 又或者HBV能通过某些途径或与某些因子的相互作用激活了原癌基因*Bcl-2*或使原癌基因易位而导致*Bcl-2*被激活^[32]. Wang等^[33]认为HBV感染机体后, 可引起体内免疫细胞激活, 导致机体产生抗原抗体等免疫反应, 而免疫细胞在清除HBV的同时, 也可能攻击被HBV感染的宿主淋巴细胞, 使得淋巴细胞受损, 而受损淋巴细胞可能在修复、转化和增生的过程中产生了恶性增殖, 最后导致恶性淋巴瘤的发生. 也有学者认为类似HBV DNA可以整合到宿主的肝细胞基因组中, 导致长期慢性病理反应, HBV DNA也可以整合到淋巴细胞的基因组中, 通过某些途径抑制抑癌基因, 激活原癌基因或引起原癌基因易位, 导致淋巴细胞的克隆性增生, 最后形成恶性淋巴瘤. Galun等^[34]认为内皮细胞HBV的感染也许能刺激造血系统肿瘤生长因子的表达、生成和释放增多, 而这些因子又可以刺激细胞增生, 从而导致恶性肿瘤的形成. 而Talamo等^[35]则认为, 恶性淋巴瘤的发展可能和HBV感染引起的慢性局部抗原刺激的抗原抗体免疫反应相关. 总而言之, 只有在淋巴瘤组织中找到HBV DNA, 才是证明HBV是导致淋巴瘤的最直接证据.

4 淋巴瘤合并HBV感染的治疗

淋巴瘤合并HBV感染患者在接受化学治疗(化疗)期间, HBV再激活是常见的并发症. 有越来越多的化疗相关HBV再激活报道, 而淋巴

创新盘点
较为全面地回顾了HBV与淋巴瘤发病的相关性, 分析最近几年HBV促进淋巴瘤发病机制及淋巴瘤合并HBV感染治疗的研究进展.

应用要点
详实地阐明了HBV与淋巴瘤发病的相关性、HBV促进淋巴瘤发病机制及淋巴瘤合并HBV感染治疗的研究进展,有可能是未来科研与实践的重点方向。

瘤合并HBV感染化疗相关HBV再激活率更是高达49%^[36,37]。HBV感染与淋巴瘤的预后也有着密切关系。有研究表明,NHL合并HBV感染的5年生存率(66.9%)低于没有合并HBV感染的NHL患者(91.3%)^[38];同时,HBV阳性淋巴瘤患者的化疗效果低于HBV阴性者^[39]。近几年来,利妥昔单抗(rituximab)-CD20单克隆抗体的使用,导致淋巴瘤合并HBV感染的患者HBV再激活的发生率上升,病死率高达13%^[40-42],其原因为利妥昔单抗能抑制B细胞的免疫功能,引起B细胞不断消耗,导致B细胞减少。目前,有关利妥昔单抗联合化疗会引起HBV再激活的警示,已经在利妥昔单抗药物说明书中做出了相应的补充。美国国立综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)非霍奇金淋巴瘤临床实践指南从2010年的版本开始,增加了利妥昔单抗的应用、预防和治疗HBV病毒再激活的章节,提议对HBsAg阳性和乙型肝炎核心抗体阳性的患者,在接受利妥昔单抗化疗时,预防性的应用抗病毒药物进行抗病毒治疗,降低因HBV再激活导致肝损害所引发的死亡,提高化疗效果,获得临床上的治愈,延长患者的生存期限^[43]。Huang等^[44]研究发现淋巴瘤合并HBV感染的患者进行预防性抗病毒能够阻止大部分利妥昔单抗联合化疗引起的HBV再激活。Wang等^[45]研究发现预防性应用拉米夫定能阻止接受利妥昔单抗联合化疗淋巴瘤合并HBV感染患者的HBV再激活。越来越多的研究表明,预防性抗病毒治疗能够有效地防止HBV再激活^[46-52],提高化疗的效果,延长病患的生存期限。同时,早期的预防性抗病毒治疗效果明显优于HBV再激活出现后的干预治疗^[53]。

5 结论

大量的科学研究和流行病学调查,已证实HBV与淋巴瘤有一定的相关性。那么,肝炎病毒是如何导致淋巴瘤的?其致瘤作用是通过直接机制还是其他间接途径?其确切的发病机制目前还不是很清楚。同时,HBV再激活问题在NHL合并HBV感染患者的免疫治疗过程中表现突出,且研究发现抗病毒治疗可提高免疫治疗的效果。因此,在未来的科研与实践中,还需要继续努力,应用细胞生物学、分子生物学和免疫组织化学等技术来积极开展大量科学研究,以阐明其发

病机制和致病机制,为今后临床上诊断和治疗淋巴瘤合并HBV感染患者提供理论依据。

6 参考文献

- 1 Kang J, Cho JH, Suh CW, Lee DH, Oh HB, Sohn YH, Chi HS, Park CJ, Jang SS, Lee KH, Lee JH, Lee JH, Lee SW, Chung YH, Kim TH, Shin HR, Huh J. High prevalence of hepatitis B and hepatitis C virus infections in Korean patients with hematopoietic malignancies. *Ann Hematol* 2011; 90: 159-164 [PMID: 20821327 DOI: 10.1007/s00277-010-1055-5]
- 2 Lim ST, Fei G, Quek R, Lim LC, Lee LH, Yap SP, Loong S, Tao M. The relationship of hepatitis B virus infection and non-Hodgkin's lymphoma and its impact on clinical characteristics and prognosis. *Eur J Haematol* 2007; 79: 132-137 [PMID: 17635237 DOI: 10.1111/j.1600-0609.2007.00878.x]
- 3 彭文伟. 传染病学. 第6版. 北京: 人民卫生出版社, 2003: 22-23; 29
- 4 Zhou YH, Wu C, Zhuang H. Vaccination against hepatitis B: the Chinese experience. *Chin Med J (Engl)* 2009; 122: 98-102 [PMID: 19187625]
- 5 梁剑, 邵晓萍, 吴承刚, 赵占杰, 张吉凯, 刘宇. 广东省乙型肝炎表面抗原携带率的变化分析. *华南预防医学* 2011; 37: 40-45
- 6 陈钦艳, 杨进业, 方钟燎, 杨益超, 蒙晓宇, 杨庆利, 黎军, 林康明. 广西农村乙型肝炎病毒血清流行病学调查. *现代预防医学* 2013; 40: 3280-3283
- 7 WHO and CDC fact sheets. Available from URL: <http://www.who.int> and <http://www.cdc.gov>
- 8 Tanaka J, Koyama T, Mizui M, Uchida S, Katayama K, Matsuo J, Akita T, Nakashima A, Miyakawa Y, Yoshizawa H. Total numbers of undiagnosed carriers of hepatitis C and B viruses in Japan estimated by age- and area-specific prevalence on the national scale. *Intervirology* 2011; 54: 185-195 [PMID: 21454956 DOI: 10.1159/000324525]
- 9 叶任高, 陆再英. 内科学. 第6版. 北京: 人民卫生出版社, 2004: 619
- 10 Harris NL, Jaffe ES, Stein H, Banks PM, Chan JK, Cleary ML, Delsol G, De Wolf-Peters C, Falini B, Gatter KC. A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: a proposal from the International Lymphoma Study Group. *Blood* 1994; 84: 1361-1392 [PMID: 8068936]
- 11 Marcucci F, Mele A. Hepatitis viruses and non-Hodgkin lymphoma: epidemiology, mechanisms of tumorigenesis, and therapeutic opportunities. *Blood* 2011; 117: 1792-1798 [PMID: 20959600 DOI: 10.1182/blood-2010-06-275818]
- 12 李玉林. 病理学. 第6版. 北京: 人民卫生出版社, 2003: 227-228
- 13 张敏, 李广灿, 张玉玲, 张思维, 杨念念. 2003-2007年中国恶性肿瘤发病与死亡分析. *中国肿瘤* 2012; 21: 190-196
- 14 Alexander DD, Mink PJ, Adami HO, Chang ET, Cole P, Mandel JS, Trichopoulos D. The non-Hodgkin lymphomas: a review of the epidemiologic literature. *Int J Cancer* 2007; 120 Suppl 12: 1-39 [PMID: 17405121 DOI: 10.1002/ijc.22719]
- 15 许良中. 恶性淋巴瘤分类研究进展. *实用肿瘤杂志* 2004; 19: 453-457
- 16 余谦, 刘汉锋. 1371例淋巴瘤临床特点及临床病例分析. *内科* 2011; 6: 104-107

- 17 Heimann R, Lespagnard L, Desmet V. Pathogenic role of hepatitis B virus (HBV). *Am J Pathol* 1995; 147: 223 [PMID: 7604882]
- 18 Marcucci F, Mele A, Spada E, Candido A, Bianco E, Pulsoni A, Chionne P, Madonna E, Cotichini R, Barbui A, De Renzo A, Dore F, Iannitto E, Liso V, Martino B, Montanaro M, Pagano L, Musto P, Rapicetta M. High prevalence of hepatitis B virus infection in B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *Haematologica* 2006; 91: 554-557 [PMID: 16585021]
- 19 Ulcickas Yood M, Quesenberry CP, Guo D, Caldwell C, Wells K, Shan J, Sanders L, Skovron ML, Iloeje U, Manos MM. Incidence of non-Hodgkin's lymphoma among individuals with chronic hepatitis B virus infection. *Hepatology* 2007; 46: 107-112 [PMID: 17526021 DOI: 10.1002/hep.21642]
- 20 Park SC, Jeong SH, Kim J, Han CJ, Kim YC, Choi KS, Cho JH, Lee M, Jung HH, Ki SS, Chang YH, Lee SS, Park YH, Lee KH. High prevalence of hepatitis B virus infection in patients with B-cell non-Hodgkin's lymphoma in Korea. *J Med Virol* 2008; 80: 960-966 [PMID: 18428141 DOI: 10.1002/jmv.21168]
- 21 Marcucci F, Spada E, Mele A, Caserta CA, Pulsoni A. The association of hepatitis B virus infection with B-cell non-Hodgkin lymphoma - a review. *Am J Blood Res* 2012; 2: 18-28 [PMID: 22432084]
- 22 Asenjo LM, Gisbert JP. [Prevalence of Helicobacter pylori infection in gastric MALT lymphoma: a systematic review]. *Rev Esp Enferm Dig* 2007; 99: 398-404 [PMID: 17973584]
- 23 Takai S, Tsurumi H, Ando K, Kasahara S, Sawada M, Yamada T, Hara T, Fukuno K, Takahashi T, Oyama M, Onishi H, Tomita E, Takami T, Imawari M, Moriwaki H. Prevalence of hepatitis B and C virus infection in haematological malignancies and liver injury following chemotherapy. *Eur J Haematol* 2005; 74: 158-165 [PMID: 15654908 DOI: 10.1111/j.1600-0609.2004.00376.x]
- 24 Kim YM, Jeong SH, Kim JW, Lee SH, Hwang JH, Park YS, Kim N, Lee JS, Kim HY, Lee DH. Chronic hepatitis B, non-Hodgkin's lymphoma, and effect of prophylactic antiviral therapy. *J Clin Virol* 2011; 51: 241-245 [PMID: 21628103 DOI: 10.1016/j.jcv.2011.05.004]
- 25 Liang X, Bi S, Yang W, Wang L, Cui G, Cui F, Zhang Y, Liu J, Gong X, Chen Y, Wang F, Zheng H, Wang F, Guo J, Jia Z, Ma J, Wang H, Luo H, Li L, Jin S, Hadler SC, Wang Y. Epidemiological serosurvey of hepatitis B in China--declining HBV prevalence due to hepatitis B vaccination. *Vaccine* 2009; 27: 6550-6557 [PMID: 19729084 DOI: 10.1016/j.vaccine.2009.08.048]
- 26 刘华, 王蔚, 陈俊民, 郑垂志. 乙型肝炎病毒感染与非霍奇金淋巴瘤关系的探讨. *白血病·淋巴瘤* 2005; 14: 27-28
- 27 Engels EA, Cho ER, Jee SH. Hepatitis B virus infection and risk of non-Hodgkin lymphoma in South Korea: a cohort study. *Lancet Oncol* 2010; 11: 827-834 [PMID: 20688564 DOI: 10.1016/S1470-2045(10)70167-4]
- 28 Nath A, Agarwal R, Malhotra P, Varma S. Prevalence of hepatitis B virus infection in non-Hodgkin lymphoma: a systematic review and meta-analysis. *Intern Med J* 2010; 40: 633-641 [PMID: 19811561 DOI: 10.1111/j.1445-5994.2009.02060.x]
- 29 陈灏珠. 实用内科学. 第10版. 北京: 人民卫生出版社, 2001: 315
- 30 Cucuianu A, Patiu M, Duma M, Basarab C, Soritau O, Bojan A, Vasilache A, Mates M, Petrov L. Hepatitis B and C virus infection in Romanian non-Hodgkin's lymphoma patients. *Br J Haematol* 1999; 107: 353-356 [PMID: 10583224]
- 31 Ferri C, Caracciolo F, Zignego AL, La Civita L, Monti M, Longombardo G, Lombardini F, Greco F, Capochiani E, Mazzoni A. Hepatitis C virus infection in patients with non-Hodgkin's lymphoma. *Br J Haematol* 1994; 88: 392-394 [PMID: 7803287]
- 32 李如琳, 徐德忠, 聂青和, 闫永平, 张景霞. 肝炎病毒感染在非何杰金淋巴瘤发病中的作用. *世界华人消化杂志* 2002; 10: 406-410
- 33 Wang F, Xu RH, Han B, Shi YX, Luo HY, Jiang WQ, Lin TY, Huang HQ, Xia ZJ, Guan ZZ. High incidence of hepatitis B virus infection in B-cell subtype non-Hodgkin lymphoma compared with other cancers. *Cancer* 2007; 109: 1360-1364 [PMID: 17326056 DOI: 10.1002/cncr.22549]
- 34 Galun E, Ilan Y, Livni N, Ketzinel M, Nahor O, Pizov G, Nagler A, Eid A, Rivkind A, Laster M. Hepatitis B virus infection associated with hematopoietic tumors. *Am J Pathol* 1994; 145: 1001-1007 [PMID: 7977632]
- 35 Talamo TS, Dekker A, Gurecki J, Singh G. Primary hepatic malignant lymphoma: its occurrence in a patient with chronic active hepatitis, cirrhosis, and hepatocellular carcinoma associated with hepatitis B viral infection. *Cancer* 1980; 46: 336-339 [PMID: 6248191]
- 36 Cheng AL, Hsiung CA, Su IJ, Chen PJ, Chang MC, Tsao CJ, Kao WY, Uen WC, Hsu CH, Tien HF, Chao TY, Chen LT, Whang-Peng J. Steroid-free chemotherapy decreases risk of hepatitis B virus (HBV) reactivation in HBV-carriers with lymphoma. *Hepatology* 2003; 37: 1320-1328 [PMID: 12774010 DOI: 10.1053/jhep.2003.50220]
- 37 Liang R, Lau GK, Kwong YL. Chemotherapy and bone marrow transplantation for cancer patients who are also chronic hepatitis B carriers: a review of the problem. *J Clin Oncol* 1999; 17: 394-398 [PMID: 10458258]
- 38 Qiu MZ, Ruan DY, Wang ZQ, Luo HY, Teng KY, Xia ZJ, Lu Y, Huang HQ, Jiang WQ, Xu RH. The expression of hepatitis B virus surface antigen in 120 Hodgkin's lymphoma patients. *Chin J Cancer* 2010; 29: 735-740 [PMID: 20663320]
- 39 Chen J, Wang J, Yang J, Zhang W, Song X, Chen L. Concurrent infection of hepatitis B virus negatively affects the clinical outcome and prognosis of patients with non-Hodgkin's lymphoma after chemotherapy. *PLoS One* 2013; 8: e69400 [PMID: 23861969 DOI: 10.1371/journal.pone.0069400]
- 40 Pei SN, Chen CH, Lee CM, Wang MC, Ma MC, Hu TH, Kuo CY. Reactivation of hepatitis B virus following rituximab-based regimens: a serious complication in both HBsAg-positive and HBsAg-negative patients. *Ann Hematol* 2010; 89: 255-262 [PMID: 19697028 DOI: 10.1007/s00277-009-0806-7]
- 41 Tsutsumi Y, Ogasawara R, Miyashita N, Tanaka J, Asaka M, Imamura M. HBV reactivation in malignant lymphoma patients treated with ritux-

名词解释

开放读码框 (open reading frame, ORF): 是指一个由能翻译成氨基酸序列的三联体碱基构成的读框。一段翻译成蛋白质的序列有一个读框, 他有一个特殊的起始密码子(AUG), 延伸出一系列代表氨基酸的三联体, 一直到终止密码子上结束。

同行评价

本综述中作者较为全面地回顾了HBV感染与淋巴瘤发病的相关性、HBV促进淋巴瘤发病机制及淋巴瘤合并HBV感染治疗的研究进展,文章结构清晰,引用较为合理,具有一定的参考价值。

- 42 Zhang B, Wang J, Xu W, Wang L, Ni W. Fatal reactivation of occult hepatitis B virus infection after rituximab and chemotherapy in lymphoma: necessity of antiviral prophylaxis. *Onkologie* 2010; 33: 537-539 [PMID: 20926902 DOI: 10.1159/000319696]
- 43 Zelenetz AD, Wierda WG, Abramson JS, Advani RH, Andreadis CB, Bartlett N, Bellam N, Byrd JC, Czuczman MS, Fayad LE, Glenn MJ, Gockerman JP, Gordon LI, Harris NL, Hoppe RT, Horwitz SM, Kelsey CR, Kim YH, Krivacic S, LaCasce AS, Nademanee A, Porcu P, Press O, Pro B, Reddy N, Sokol L, Swinnen L, Tsien C, Vose JM, Yahalom J, Zafar N, Dwyer MA, Naganuma M. Non-Hodgkin's lymphomas, version 1.2013. *J Natl Compr Canc Netw* 2013; 11: 257-272; quiz 273 [PMID: 23486452]
- 44 Huang YH, Hsiao LT, Hong YC, Chiou TJ, Yu YB, Gau JP, Liu CY, Yang MH, Tzeng CH, Lee PC, Lin HC, Lee SD. Randomized controlled trial of entecavir prophylaxis for rituximab-associated hepatitis B virus reactivation in patients with lymphoma and resolved hepatitis B. *J Clin Oncol* 2013; 31: 2765-2772 [PMID: 23775967 DOI: 10.1200/JCO.2012.48.5938]
- 45 Wang YH, Fan L, Wang L, Zhang R, Xu J, Fang C, Li JY, Xu W. Efficacy of prophylactic lamivudine to prevent hepatitis B virus reactivation in B-cell lymphoma treated with rituximab-containing chemotherapy. *Support Care Cancer* 2013; 21: 1265-1271 [PMID: 23151650 DOI: 10.1007/s00520-012-1656-8]
- 46 Yeo W, Chan TC, Leung NW, Lam WY, Mo FK, Chu MT, Chan HL, Hui EP, Lei KI, Mok TS, Chan PK. Hepatitis B virus reactivation in lymphoma patients with prior resolved hepatitis B undergoing anticancer therapy with or without rituximab. *J Clin Oncol* 2009; 27: 605-611 [PMID: 19075267 DOI: 10.1200/JCO.2008.18.0182]
- 47 Shibolet O, Ilan Y, Gillis S, Hubert A, Shouval D, Safadi R. Lamivudine therapy for prevention of immunosuppressive-induced hepatitis B virus reactivation in hepatitis B surface antigen carriers. *Blood* 2002; 100: 391-396 [PMID: 12091327]
- 48 He YF, Li YH, Wang FH, Jiang WQ, Xu RH, Sun XF, Xia ZJ, Huang HQ, Lin TY, Zhang L, Bao SP, He YJ, Guan ZZ. The effectiveness of lamivudine in preventing hepatitis B viral reactivation in rituximab-containing regimen for lymphoma. *Ann Hematol* 2008; 87: 481-485 [PMID: 18299831 DOI: 10.1007/s00277-008-0454-3]
- 49 Tsutsumi Y, Tanaka J, Kawamura T, Miura T, Kanamori H, Obara S, Asaka M, Imamura M, Masauzi N. Possible efficacy of lamivudine treatment to prevent hepatitis B virus reactivation due to rituximab therapy in a patient with non-Hodgkin's lymphoma. *Ann Hematol* 2004; 83: 58-60 [PMID: 14513286 DOI: 10.1007/s00277-003-0748-4]
- 50 Stroffolini T, Andriani A, Bibas M, Barlattani A. Successful treatment with lamivudine for reactivated hepatitis B infection following chemotherapy for non-Hodgkin's lymphoma. *Ann Hematol* 2002; 81: 48-49 [PMID: 11807636 DOI: 10.1007/s00277-001-0393-8]
- 51 Idilman R, Arat M, Soydan E, Törüner M, Soykan I, Akbulut H, Arslan O, Özcan M, Türkyilmaz AR, Bozdayi M, Karayalçın S, Van Thiel DH, Özden A, Beksaç M, Akan H. Lamivudine prophylaxis for prevention of chemotherapy-induced hepatitis B virus reactivation in hepatitis B virus carriers with malignancies. *J Viral Hepat* 2004; 11: 141-147 [PMID: 14996349]
- 52 Endo T, Sakai T, Fujimoto K, Yamamoto S, Takashima H, Haseyama Y, Nishio M, Koizumi K, Koike T, Sawada K. A possible role for lamivudine as prophylaxis against hepatitis B reactivation in carriers of hepatitis B who undergo chemotherapy and autologous peripheral blood stem cell transplantation for non-Hodgkin's lymphoma. *Bone Marrow Transplant* 2001; 27: 433-436 [PMID: 11313673 DOI: 10.1038/sj.bmt.1702804]
- 53 中国临床肿瘤学会, 中华医学会血液学分会, 中国医师协会肿瘤医师考核委员会, 中国抗淋巴瘤联盟, 马军, 秦叔逵, 缪晓辉, 沈志祥, 朱军, 曹军宁, 张明智, 苏丽萍, 克晓燕, 林桐榆, 汪茂荣, 华海清. 淋巴瘤免疫化疗乙型肝炎病毒再激活预防和治疗中国专家共识. *中国实用内科杂志* 2004; 34: 32-38

编辑 郭鹏 电编 都珍珍



自身免疫性肝病药物治疗的研究进展

高 璠, 琚 坚, 胡敏敏, 闫福媛, 王晓青

高璠, 琚坚, 胡敏敏, 闫福媛, 王晓青, 昆明医科大学第二附属医院特需病房科 云南省昆明市 650101

高璠, 主要从事消化系统疾病的研究。

作者贡献分布: 高璠负责查找文献与撰写文章; 胡敏敏、闫福媛及王晓青负责查找文献; 琚坚审校。

通讯作者: 琚坚, 主任医师, 650101, 云南省昆明市五华区滇缅大道麻园1号, 昆明医科大学第二附属医院特需病房科。

jujianyn@163.com

电话: 0871-65351281

收稿日期: 2014-06-24 修回日期: 2014-08-01

接受日期: 2014-08-07 在线出版日期: 2014-09-28

Progress in pharmaceutical therapy of autoimmune liver diseases

Fan Gao, Jian Ju, Min-Min Hu, Fu-Yuan Yan, Xiao-Qing Wang

Fan Gao, Jian Ju, Min-Min Hu, Fu-Yuan Yan, Xiao-Qing Wang, Department of Gastroenterology for VIP, the Second Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming 650101, Yunnan Province, China

Correspondence to: Jian Ju, Chief Physician, Department of Gastroenterology for VIP, the Second Affiliated Hospital of Kunming Medical University, 1 Mayuan, Dianmian Road, Wuhua District, Kunming 650101, Yunnan Province, China. jujianyn@163.com

Received: 2014-06-24 Revised: 2014-08-01

Accepted: 2014-08-07 Published online: 2014-09-28

Abstract

Autoimmune liver diseases (AILDs) include autoimmune hepatitis (AIH), primary biliary cirrhosis (PBC), primary sclerosing cholangitis (PSC) and overlap syndrome (OS). AILDs are the new research hotspot in the field of liver diseases nowadays. The advances in research of AILDs have led to a new understanding of pharmaceutical treatment of this disease. This article reviews the progress in the pharmaceutical therapy of AILDs.

© 2014 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Autoimmune liver diseases; Pharmaceutical therapy

Gao F, Ju J, Hu MM, Yan FY, Wang XQ. Progress in

pharmaceutical therapy of autoimmune liver diseases. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2014; 22(27): 4087-4093
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/4087.asp>
DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i27.4087>

摘要

自身免疫性肝病(autoimmune liver disease, AILD)包括自身免疫性肝炎(autoimmune hepatitis, AIH)、原发性胆汁性肝硬化(primary biliary cirrhosis, PBC)、原发性硬化性胆管炎(primary sclerosing cholangitis, PSC)以及重叠综合征(overlap syndrome, OS)。AILD是目前肝病领域研究的新热点, 随着对AILD临床病例研究的不断深入和丰富, 人们对此病的药物治疗有了新的认识。本文就近年来对该疾病的药物治疗的情况作一综述。

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 自身免疫性肝病; 药物治疗

核心提示: 自身免疫性肝病(autoimmune liver disease, AILD)是以肝脏为相对特异性免疫病理损伤器官的一类自身免疫性疾病, 常同时合并肝外免疫性疾病。当前的治疗综合了已有的干预和有潜在疗效的药物的治疗, 在传统的方案基础上, 其他高效、不良反应小的药物被应用到AILD的治疗中。

高璠, 琚坚, 胡敏敏, 闫福媛, 王晓青. 自身免疫性肝病药物治疗的研究进展. 世界华人消化杂志 2014; 22(27): 4087-4093
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/4087.asp>
DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i27.4087>

0 引言

自身免疫性肝病(autoimmune liver disease, AILD)是以肝脏为相对特异性免疫病理损伤器官的一类自身免疫性疾病, 主要包括自身免疫性肝炎(autoimmune hepatitis, AIH)、原发性胆汁性肝硬化(primary biliary cirrhosis, PBC)和原发性硬化性胆管炎(primary sclerosing cholangitis,

背景资料

随着认识及诊断水平的提高, 国内外研究报道自身免疫性肝病(autoimmune liver disease, AILD)患病率逐年升高, 因而越来越受到重视和关注。但由于其发病机制尚不明确, 临床表现多样, 给临床的治疗带来很大的挑战。此文综述的一些前沿资料以期给此病未来的治疗提供一些参考。

同行评议者

胡国信, 主任医师, 副教授, 北京大学深圳医院

研究前沿
虽然自身免疫性肝病是一组临床上难以治愈的慢性肝脏疾病,本文在延续传统治疗方案的基础上,努力搜集出其他高效、细胞毒性作用小的治疗措施以及一些新药的应用。如生物制剂逐渐成为AIH药物治疗的重要研究方向。

PSC)以及这3种疾病中任何两者之间的重叠综合征(overlap syndrome, OS),常同时合并肝外免疫性疾病。目前AIH的治疗主要采用糖皮质激素、硫唑嘌呤等免疫抑制剂,PBC多采用熊去氧胆酸进行治疗^[1,2],而对于PSC的治疗尚无明确特效的药物。AILD目前仍没有根治性的治疗方法,相当多的患者最终发展到终末期,施行肝脏移植可提高存活率^[3]。

1 AIH的治疗

AIH是一种病因不明的肝脏慢性炎症,以高免疫球蛋白血症、循环自身抗体和组织学上有界面性肝炎及汇管区浆细胞浸润为特征。AIH的发病机制尚未明确,目前认为机体受环境、药物或感染因子等诱导,在易感基因的作用下,产生肝细胞膜自身靶抗原,使机体免疫功能失调,以及肝脏本身免疫耐受性减退,通过细胞免疫与体液免疫反应,导致自身免疫性肝损伤。常同时合并肝外自身免疫性疾病。AIH对免疫抑制剂的依从性较好,采用标准化的免疫抑制剂治疗可阻断AIH进展,诱导缓解并提高长期生存率^[4],少数对激素无应答者可至肝硬化或肝衰竭而需肝移植治疗^[5],临床上还可根据情况酌情使用抗炎保肝药物及中药等辅助用药。

1.1 免疫抑制剂 AIH对免疫抑制剂治疗应答良好^[4],2010年美国肝病研究学会(American Association for the Study of Liver Diseases, AASLD)指南对AIH的治疗指征、治疗方案等提出了具体标准及指导意见^[6]。根据指南,对AIH患者予免疫抑制剂治疗的绝对适应证为:转氨酶明显升高,即血清天门冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST)或丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)大于正常上限10倍;转氨酶中度升高,即AST或ALT大于正常上限5倍伴血清球蛋白明显升高,大于正常上限2倍;和/或肝活检组织学表现为桥状坏死或多小叶坏死。免疫抑制剂的相对适应证为:患者出现乏力、关节痛、黄疸;血清AST和/或IgG低于绝对适应证标准;组织学显示界面性肝炎;骨质缺乏、精神异常、高血压、糖尿病、严重血细胞减少症的患者(如白细胞低于 $2.5 \times 10^9/L$ 或血小板低于 $50 \times 10^9/L$)。免疫抑制剂治疗的禁忌证为:血清AST和IgG正常或接近正常的无症状患者,静止期肝硬化,有椎体压缩、精神病、脆性糖尿病、未控制的高血压患者及已知不能耐受

泼尼松或硫唑嘌呤治疗的患者,不适于免疫抑制剂治疗。

1.1.1 标准治疗:免疫抑制剂单独或联合硫唑嘌呤(azathioprine, AZA)是治疗AIH的标准方案,80%采用标准化治疗的AIH患者获得完全缓解^[4]。目前美国肝病研究协会推荐治疗方案^[6]为:(1)单用泼尼松疗法:第1周泼尼松60 mg/d,第2周40 mg/d,第3、4周30 mg/d,第5周及以后20 mg/d维持治疗;(2)泼尼松和硫唑嘌呤联合疗法:开始时用泼尼松30 mg/d和硫唑嘌呤50 mg/d,病情改善后逐渐减量至维持量泼尼松10 mg/d和硫唑嘌呤50 mg/d。

单用糖皮质激素方案适用于存在严重血细胞减少、硫代嘌呤甲基转移酶缺乏、妊娠、恶性肿瘤、或计划疗程 <6 mo的患者。联合疗法可以减少糖皮质激素用量,从而降低糖皮质激素的不良反应。最近的一项研究^[7]也表明,在控制病情后以最小有效剂量维持治疗时,联合疗法或单用硫唑嘌呤疗法的疗效优于单用泼尼松疗法。

应注意的是,长期应用糖皮质激素及硫唑嘌呤可发生药物毒性反应,使用期间应予以监测及防治。长期应用糖皮质激素可致库欣综合征、感染、继发性糖尿病、高血压、骨质疏松、股骨头坏死、精神症状、白内障等并发症。若出现不良反应,应积极采取预防和治疗对策^[8],对于严重感染的患者,可同时给予足量的抗菌药物,至感染控制后,先停激素,再停用抗菌药物;及时补充钙剂、维生素D及双磷酸盐预防骨质疏松;如发现血糖升高后应尽可能减少激素用量、控制饮食,必要时加用胰岛素治疗;如有精神病表现时90%的患者随着激素剂量的减少可以逆转,另10%需用抗精神病药物(碳酸锂)治疗;库欣综合征在停药后可自行消退,必要时采取对症治疗,同时低盐、低糖、高蛋白饮食等。硫唑嘌呤的不良反应包括骨髓抑制、发热、腹部不适、肝炎、肌肉痛及关节痛等^[9],用药期间应注意其不良反应。

1.1.2 布地奈德:有小样本研究^[10]显示布地奈德的有效性和较少的不良反应,但肝纤维化的存在可能会增加治疗失败的可能性以及发生不良反应的风险,表明布地奈德可能对一些特定的AIH患者有效。对于儿童和非硬化性AIH患者,布地奈德和硫唑嘌呤的联合疗法的疗效显著^[11,12]。最近一项研究^[13]表明,对于儿童患者,采

用口服布地奈德和硫唑嘌呤联合疗法可以起到诱导和维持缓解作用, 并且可以考虑作为泼尼松的替代治疗, 并且, 布地奈德组的糖皮质激素相关不良反应较泼尼松组发生率更低, 但布地奈德的诱导缓解作用弱于泼尼松. 但尚未有证据证明布地奈德可用于儿童患者的一线治疗^[14]. 对于非肝硬化性AIH患者, 布地奈德可以用于一线诱导治疗^[15].

1.1.3 环孢霉素A(cyclosporine A): 属于强效免疫抑制剂. 一项回顾性研究^[16]表明, 环孢霉素A能有效缓解儿童的自身免疫性肝炎, 但仍要严密监测环孢霉素A的不良反应. 环孢霉素A的不良反应主要有肾功能不全、高血压、高血脂、多毛症、感染等. 在未来的研究中, 可用随机对照实验来对环孢霉素A和传统泼尼松、硫唑嘌呤联合疗法进行疗效比较.

1.1.4 他克莫司: AASLD、英国胃肠病学会(British Society of Gastroenterology, BSG)^[17]的指南均已将他克莫司列入类固醇治疗失败的AIH患者的推荐用药, 但由于缺乏足够的临床证据, 其具体应用剂量、适用范围以及能否替代类固醇作为一线用药等尚待大样本研究证实.

1.1.5 吗替麦考酚酯: 为嘌呤拮抗剂, 选择性抑制活化淋巴细胞的增殖, 其代谢不依赖硫唑嘌呤甲基转移酶, 常见不良反应有头痛、腹泻、恶心呕吐、眩晕、头发稀疏、白细胞减少等^[18]. 可作为治疗不能耐受硫唑嘌呤患者的首选药物^[19].

1.1.6 生物制剂: 生物制剂具有抗肿瘤、抗病毒和免疫调节活性, 逐渐成为AIH药物治疗的重要研究方向. 对于难治性AIH, 利妥昔单抗的确安全有效^[20,21]. Weiler-Normann等^[22]研究显示, 英夫利昔单抗治疗难治性AIH效果较好, 但有并发感染的风险.

1.2 抗炎保肝药 抗炎保肝药物是一类具有抑制肝脏组织炎症反应、调节免疫等作用的保肝药物, 临床可用于多种原因引起的慢性肝损伤.

1.2.1 甘草酸制剂: 甘草酸类药物是临床上常用的抗炎保肝药物, 除具有一般保肝药的作用外, 更重要的是具有糖皮质激素样作用及免疫调节作用^[23]. 甘草酸制剂又有 α 体甘草酸(α -glycyrrhizic acid, α -GL)制剂和 β 体甘草酸制剂(β -glycyrrhizic acid, β -GL)两种, 司常云等^[24]做的一项临床实验证明, α -GL制剂、 β -GL制剂均可通过抗炎、免疫调节等类激素作用有效改善早期AIH的肝功能、免疫学指标, 有效控制其肝

脏炎症活动, 延缓病情进展, 并且 α -GL制剂在改善早期AIH的肝功能、免疫学指标方面优于 β -GL制剂, 总体疗效及安全性均高于 β -GL制剂, 更能有效控制早期AIH肝脏炎症活动, 且无激素的多种不良反应.

1.2.2 水飞蓟宾: 具有保护肝细胞的功能, 是通过维持肝细胞膜的稳态、保护肝细胞内酶的系统、提高肝脏解毒能力、改善肝功能. 但其对AIH的确切疗效还有待进一步证实.

1.3 中医中药的治疗 范永升教授认为AIH多因肝经湿热瘀毒所致, 其基本病机为肝气郁结, 气滞血瘀; 脾胃失调, 湿热内壅; 热毒伤阴, 肝肾阴亏^[25]. 本病属本虚标实, 病机关键为肝络郁滞, 即湿、热、瘀、毒是本病之原, 阴阳气血虚弱是本病之本, 肝络郁滞是病机的中间环节. 病位在肝胆脾胃, 治法重在疏利肝经湿热, 活血祛瘀解毒. 临证时范教授善用赤芍、虎杖、白芍、炒枳壳、淮小麦, 取效明显. 周仲瑛教授认为, 根据AIH的自身发病特点, 当参照中医的"痹证"、"燥证"、"阴阳毒"等来治疗, 当参入祛风利湿、滋阴润燥、凉血解毒之类的药物^[26]. 傅红卫等^[27]做的一项临床实验证明, 疏肝补肾化瘀法治疗AIH临床观察取得了良好的效果, 值得临床推广应用.

2 PBC的治疗

PBC是一种病因未明的慢性进行性胆汁淤积性肝脏疾病. 其病理改变主要以肝内细小胆管的慢性非化脓性破坏、汇管区炎症、慢性胆汁淤积、肝纤维化为特征, 最终发展为肝硬化和肝衰竭^[28]. 确切病因尚不清楚, 一般认为本病是一种自身免疫性疾病, 细胞免疫和体液免疫均发生异常. 熊去氧胆酸(ursodeoxycholic acid, UDCA)对本病的疗效已得到肯定, 其他用于PBC治疗的药物还包括免疫抑制剂、抗纤维化药物和对症治疗药物等. 晚期PBC患者唯一且有效的方法是进行肝移植^[28].

2.1 熊去氧胆酸 目前, UDCA仍是被批准用于治疗PBC的唯一有效药物^[29,30]. UDCA是一种亲水性天然胆汁酸, 具有扩张亲水性胆汁酸池、直接促进胆汁酸分泌、抗炎以及抑制肝细胞凋亡等功能^[31], 其机制还可能涉及趋化因子CXCR3轴对PBC的介导作用^[32]. AASLD指南和EASL指南建议, 不管组织学分期如何, 对于有肝酶[主要是碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)及

创新盘点
本文引用大量新近的国内外的研究结果, 详细、全面阐述了AILD在药物治疗领域的最新进展.

应用要点
本文引用多篇权威性的文章,就AILD药物治疗的最新进展进行了详尽阐述,提供了大量有价值的信息,对AILD的临床治疗研究有一定的应用价值。

GGT]升高的PBC患者,包括无症状患者,应给予推荐剂量13-15 mg/(kg·d)长期口服治疗^[29,30]。UDCA不仅可显著改善PBC的生化、免疫指标(包括有效降低血清ALT、ALP、IgG及IgM水平),同时也可以改善肝脏的组织学特征,从而延缓和阻止肝纤维化及肝硬化的进展,还可部分缓解PBC的皮肤瘙痒和黄疸,提高生存质量,降低死亡率和肝移植率^[31]。尽管UDCA能减缓PBC的进展,但大多数患者对UDCA没有完全应答,即便完全应答者,UDCA也不能治愈PBC^[34]。

2.2 其他药物

2.2.1 贝特类药物: 贝特类药物是一种降脂药物,最初主要用来治疗高脂血症,近期研究中发现也可用于PBC的治疗。苯扎贝特可以抑制肝脏合成及摄取胆汁酸,调节过氧化物酶体增殖物激活受体- α (peroxisome proliferator activated receptor- α , PPAR- α)及孕烷X受体(pregnane X receptor, PXR)的靶基因,是PPAR α 及PXR的双重激动剂^[35]。Honda等^[35]将苯扎贝特联合UDCA治疗应用于19例对UDCA不应答的早期PBC患者,发现联合治疗不仅改善了患者的生化及血脂水平,胆汁酸合成的相关指标也有所下降,他们认为贝特类治疗PBC的机制可能是减少了胆汁酸的毒性作用。Cuperus等^[36]认为,对UDCA应答不明显的PBC患者,单用贝特类药物或贝特类药物联合UDCA治疗可有效改善患者肝脏生化指标。在最近的一项研究中, Lens等^[37]发现苯扎贝特联合UDCA治疗可以显著降低PBC患者血清ALP、ALT、 γ -GT、胆固醇和血脂水平,还可以明显缓解患者的瘙痒症状,他们还发现,联合治疗的疗效与PBC的病理分期明显相关: PBC早期应用联合治疗的效果好。

2.2.2 利妥昔单抗(rituximab): 利妥昔单抗是一种嵌合鼠/人的单克隆抗体,该抗体与B淋巴细胞膜上的CD20抗原特异性结合,并引发B细胞溶解的免疫反应^[38]。Tsuda等^[39]研究表明, B细胞耗竭与利妥昔单抗显著降低了抗线粒体抗体(anti-mitochondrial antibody, AMA)的滴度,降低血浆免疫球蛋白(IgA、IgM和IgG)以及血清ALP水平,且耐受性良好,所有治疗的患者无严重不良反应,在难治性PBC患者中可能是一个潜在的治疗靶点。对UDCA疗效不佳的PBC患者, B细胞耗竭与利妥昔单抗是一种有前途的治疗方案^[28,38],但其长期疗效和安全性需要进一步大量随机对照实验证实。

2.2.3 布地奈德: 布地奈德是一种糖皮质激素受体/PXR激动剂,涉及胆汁酸的合成、代谢及转运,对于早期PBC患者,布地奈德与UDCA短期联合治疗效果显著^[40]。布地奈德的肝脏首过效应高(>90%),理论上其疗效更好,全身不良反应更小^[41]。

2.2.4 法尼酯X受体激动剂: 6- α 乙基鹅去氧胆酸(obeticholic acid, OCA)是一种法尼酯X受体激动剂,是半合成的鹅去氧胆酸的衍生物,可激活法尼酯X受体,具有抗淤胆、抗纤维化作用,在胆汁酸的肠肝循环中起重要作用^[42],OCA单独或联合UDCA治疗可显著改善PBC的生化指标^[28,42]。

2.2.5 环孢霉素A: 环孢霉素A可抑制机体的某些免疫反应、改善瘙痒症状、降低肝功酶学指标,还可有效预防PBC的肝移植术后复发^[43]。

2.3 对症和支持治疗 (1)瘙痒: 皮肤瘙痒是影响患者生活质量的突出症状,严重的瘙痒是肝移植的指征^[44]。考来烯胺(消胆胺)可以与肠内胆汁酸结合,阻碍胆汁酸重吸收,从而减轻PBC患者的瘙痒症状。有研究证明,贝特类药物可显著改善患者的瘙痒症状^[37]。Trivedi等^[44]认为,中波紫外线光疗法可以成功控制严重的瘙痒症状,并且还可以促进由抓挠引起的皮肤破损的愈合,但其确切疗法有待进一步大量随机对照实验证实; (2)乏力: 目前针对乏力可能的治疗药物有抗氧化剂、选择性5-HT₃受体拮抗剂如昂丹司琼、阿片受体拮抗剂和中枢神经兴奋药莫达非尼等,但疗效还有待于进一步研究证实; (3)骨质疏松: 定期进行骨矿物质密度测定,重视生活方式的健康宣教(如规律锻炼、戒烟)以及补充维生素D和钙。若症状明显,用双磷酸盐治疗; (4)脂溶性维生素缺乏: 补充维生素A、D₃、E、K,用量根据实际情况而定。

3 PSC的治疗

PSC是一种以肝内外胆管系统的进行性炎症性、纤维变性损害和节段性狭窄为特征的慢性胆汁淤积性肝病。其病因及发病机制不明,常合并炎症性肠病和抗中性粒细胞胞浆抗体阳性,多数最终发展为肝硬化、门静脉高压和肝功能失代偿,部分患者发展为胆管癌。目前尚无有效药物能治疗PSC^[34],肝移植仍是终末期PSC患者唯一有效方法。

AASLD主张对PSC患者采用个性化治疗方

案^[45], 不推荐PSC成人患者使用UDCA治疗, 也不推荐应用糖皮质激素和其他免疫抑制剂, 除非为PSC-AIH重叠综合征患者^[46]. 有研究学者^[47]表明, 低剂量[8-15 mg/(kg·d)] UDCA治疗可以阻止合并IBD的PSC患者罹患结直肠癌的风险, 而高剂量[15-30 mg/(kg·d)] UDCA治疗则会增加合并IBD的PSC患者罹患结直肠癌的风险. 有研究学者认为, 对PSC患者不采取UDCA治疗是合理的^[48]. 此外, 对其他药物的研究也取得了进展. 有学者认为, 万古霉素和甲硝唑或许对PSC有一定治疗作用^[49,50].

4 OS的治疗

OS是指有些AILD患者既具有AIH的特征, 同时又符合PBC或PSC的临床和病理特征的一种罕见疾病状态^[51,52]. AILD OS主要分为AIH-PBC OS和AIH-PSC OS^[53]. OS若不及时治疗, 最终可致肝硬化或肝衰竭. 熊去氧胆酸与免疫抑制剂类固醇和/或硫唑嘌呤联合使用通常被用于治疗AIH-PBC OS和AIH-PSC OS^[54], 肝移植仍是治疗终末期OS患者的唯一有效方法.

有关AIH-PBC OS的药物治疗, 由于缺乏大规模随机双盲对照临床试验和前瞻性研究, 除UDCA外, 是否还需要免疫抑制剂治疗仍存争议, 所以很难判断哪种药物治疗AIH-PBC OS的效果最好^[55]. 在最近的一项研究中, 激素联合血液灌流(树脂吸附)的血液净化治疗被成功地用于一例中重度黄疸, 明显瘙痒的AIH-PBC OS患者^[56]. AIH-PSC OS的药物治疗一般采用免疫抑制剂、类固醇激素、UDCA或联合应用, 但疗效仍有争议^[44].

5 结论

尽管对AILD的研究已取得不少进展, 但由于其发病机制尚不明确, 临床表现多样, 给临床的治疗带来很大的挑战. 当前的治疗综合了已有的干预和有潜在疗效的药物的治疗, 但对于重叠综合征、难治性病例的药物选择、药物不良反应及肝移植术后高复发率等问题, 仍有待进一步研究解决. AILD的研究范围十分广泛, 前景值得期待.

6 参考文献

- 1 Fallatah HI, Akbar HO. Autoimmune liver disease - are there spectra that we do not know? *Comp Hepatol* 2011; 10: 9 [PMID: 21910861 DOI: 10.1186/1476-5926-10-9]

- 2 Wasilenko ST, Montano-Loza AJ, Mason AL. Is there a role for cyclophilin inhibitors in the management of primary biliary cirrhosis? *Viruses* 2013; 5: 423-438 [PMID: 23348060 DOI: 10.3390/v5020423]
- 3 Carbone M, Neuberger JM. Autoimmune liver disease, autoimmunity and liver transplantation. *J Hepatol* 2014; 60: 210-223 [PMID: 24084655 DOI: 10.1016/j.jhep.2013.09.020]
- 4 Liberal R, Grant CR, Mieli-Vergani G, Vergani D. Autoimmune hepatitis: a comprehensive review. *J Autoimmun* 2013; 41: 126-139 [PMID: 23218932 DOI: 10.1016/j.jaut.2012.11.002]
- 5 Heneghan MA, Yeoman AD, Verma S, Smith AD, Longhi MS. Autoimmune hepatitis. *Lancet* 2013; 382: 1433-1444 [PMID: 23768844 DOI: 10.1016/S0140-6736(12)62163-1]
- 6 Manns MP, Czaja AJ, Gorham JD, Krawitt EL, Mieli-Vergani G, Vergani D, Vierling JM. Diagnosis and management of autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2010; 51: 2193-2213 [PMID: 20513004 DOI: 10.1002/hep.23584]
- 7 Lamers MM, van Oijen MG, Pronk M, Drenth JP. Treatment options for autoimmune hepatitis: a systematic review of randomized controlled trials. *J Hepatol* 2010; 53: 191-198 [PMID: 20400196 DOI: 10.1016/j.jhep.2010.01.037]
- 8 喻志勇, 李英, 邹美云. 自身免疫性肝病患者激素治疗的药学监护. *中国实用医药* 2012; 7: 150-151
- 9 Khoury T, Ollech JE, Chen S, Mizrahi M, Shalit M. Azathioprine-induced fever in autoimmune hepatitis. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 4083-4086 [PMID: 23840156 DOI: 10.3748/wjg.v19.i25.4083]
- 10 Efe C, Ozaslan E, Kav T, Purnak T, Shorbagi A, Ozkayar O, Berlot AH, Sökmensuer C, Muratori P. Liver fibrosis may reduce the efficacy of budesonide in the treatment of autoimmune hepatitis and overlap syndrome. *Autoimmun Rev* 2012; 11: 330-334 [PMID: 22001521 DOI: 10.1016/j.autrev.2011.09.006]
- 11 Czaja AJ. Advances in the current treatment of autoimmune hepatitis. *Dig Dis Sci* 2012; 57: 1996-2010 [PMID: 22476586 DOI: 10.1007/s10620-012-2151-2]
- 12 Czaja AJ. Drug choices in autoimmune hepatitis: part A--Steroids. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2012; 6: 603-615 [PMID: 23061711 DOI: 10.1586/egh.12.40]
- 13 Woynarowski M, Nemeth A, Baruch Y, Koletzko S, Melter M, Rodeck B, Strassburg CP, Pröls M, Woźniak M, Manns MP. Budesonide versus prednisone with azathioprine for the treatment of autoimmune hepatitis in children and adolescents. *J Pediatr* 2013; 163: 1347-53.e1 [PMID: 23810723 DOI: 10.1016/j.jpeds.2013.05.042]
- 14 Mieli-Vergani G, Vergani D. Budesonide for juvenile autoimmune hepatitis? Not yet. *J Pediatr* 2013; 163: 1246-1248 [PMID: 23932214 DOI: 10.1016/j.jpeds.2013.06.064]
- 15 Färkkilä M. [Autoimmune hepatitis]. *Duodecim* 2013; 129: 1764-1772 [PMID: 24159709]
- 16 Franulović OZ, Rajčić N, Lesar T, Kuna AT, Morić BV. Cyclosporine induced biochemical remission in childhood autoimmune hepatitis. *Coll Antropol* 2012; 36: 973-979 [PMID: 23213960]
- 17 王绮夏, 邱德凯, 马雄. 英国胃肠病学会2011年自身免疫性肝炎指南解读. *肝脏* 2012; 17: 512-516

同行评价
本文详尽阐述了AILD在药物治疗领域的最新研究进展, 内容具有重要的学术价值和临床指导意义.

- 18 Vergani D, Mieli-Vergani G. Pharmacological management of autoimmune hepatitis. *Expert Opin Pharmacother* 2011; 12: 607-613 [PMID: 21235284 DOI: 10.1517/14656566.2011.524206]
- 19 Weiler-Normann C, Sebode M, Lohse AW. Autoimmune hepatitis 2013 and beyond. *Minerva Gastroenterol Dietol* 2013; 59: 133-141 [PMID: 23831905]
- 20 Burak KW, Swain MG, Santodomingo-Garzon T, Lee SS, Urbanski SJ, Aspinall AL, Coffin CS, Myers RP. Rituximab for the treatment of patients with autoimmune hepatitis who are refractory or intolerant to standard therapy. *Can J Gastroenterol* 2013; 27: 273-280 [PMID: 23712302]
- 21 D'Agostino D, Costaguta A, Álvarez F. Successful treatment of refractory autoimmune hepatitis with rituximab. *Pediatrics* 2013; 132: e526-e530 [PMID: 23821693 DOI: 10.1542/peds.2011-1900]
- 22 Weiler-Normann C, Schramm C, Quaas A, Wiegand C, Glaubke C, Pannicke N, Möller S, Lohse AW. Infliximab as a rescue treatment in difficult-to-treat autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 2013; 58: 529-534 [PMID: 23178709 DOI: 10.1016/j.jhep.2012.11.010]
- 23 张明发, 沈雅琴. 甘草酸及其苷元甘草次酸的糖皮质激素样作用. *现代药物与临床* 2011; 26: 33-34
- 24 司常云, 徐芸, 保洁. α 体甘草酸制剂对早期自身免疫性肝炎炎症活动的控制作用. *世界华人消化杂志* 2014; 22: 568-572
- 25 叶春华, 黄静, 范永升. 范永升教授诊治自身免疫性肝炎心得. *中华中医药杂志* 2013; 28: 1749-1751
- 26 陈四清. 周仲瑛教授清热化湿治疗免疫性肝炎. *实用中医内科杂志* 2013; 27: 16-16
- 27 傅红卫, 金毓莉. 疏肝补肾化痰法治疗自身免疫性肝炎34例临床观察. *河北中医* 2012; 34: 198-199
- 28 Czul F, Peyton A, Levy C. Primary biliary cirrhosis: therapeutic advances. *Clin Liver Dis* 2013; 17: 229-242 [PMID: 23540499 DOI: 10.1016/j.cld.2012.12.003]
- 29 European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of cholestatic liver diseases. *J Hepatol* 2009; 51: 237-267 [PMID: 19501929 DOI: 10.1016/j.jhep.2009.04.009]
- 30 Lindor KD, Gershwin ME, Poupon R, Kaplan M, Bergasa NV, Heathcote EJ. Primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2009; 50: 291-308 [PMID: 19554543 DOI: 10.1002/hep.22906]
- 31 Al-Harthy N, Kumagi T. Natural history and management of primary biliary cirrhosis. *Hepat Med* 2012; 4: 61-71 [PMID: 24367233 DOI: 10.2147/HMER.S25998]
- 32 Manousou P, Kolios G, Drygiannakis I, Koulentaki M, Pyrovolaki K, Voumvouraki A, Notas G, Bourikas L, Papadaki HA, Kouroumalis E. CXCR3 axis in patients with primary biliary cirrhosis: a possible novel mechanism of the effect of ursodeoxycholic acid. *Clin Exp Immunol* 2013; 172: 9-15 [PMID: 23480180 DOI: 10.1111/cei.12032]
- 33 Zhang Y, Lu J, Dai W, Wang F, Shen M, Yang J, Zhu R, Zhang H, Chen K, Cheng P, He L, Wang C, Xu L, Zhou Y, Guo C. Combination therapy of ursodeoxycholic Acid and corticosteroids for primary biliary cirrhosis with features of autoimmune hepatitis: a meta-analysis. *Gastroenterol Res Pract* 2013; 2013: 490731 [PMID: 24369456 DOI: 10.1155/2013/490731]
- 34 Carey EJ, Lindor KD. Current pharmacotherapy for cholestatic liver disease. *Expert Opin Pharmacother* 2012; 13: 2473-2484 [PMID: 23094715 DOI: 10.1517/14656566.2012.736491]
- 35 Honda A, Ikegami T, Nakamuta M, Miyazaki T, Iwamoto J, Hirayama T, Saito Y, Takikawa H, Imawari M, Matsuzaki Y. Anticholestatic effects of bezafibrate in patients with primary biliary cirrhosis treated with ursodeoxycholic acid. *Hepatology* 2013; 57: 1931-1941 [PMID: 22911624 DOI: 10.1002/hep.26018]
- 36 Cuperus FJ, Halilbasic E, Trauner M. Fibrate treatment for primary biliary cirrhosis. *Curr Opin Gastroenterol* 2014; 30: 279-286 [PMID: 24625898 DOI: 10.1097/MOG.000000000000056]
- 37 Lens S, Leoz M, Nazal L, Bruguera M, Parés A. Bezafibrate normalizes alkaline phosphatase in primary biliary cirrhosis patients with incomplete response to ursodeoxycholic acid. *Liver Int* 2014; 34: 197-203 [PMID: 23998489 DOI: 10.1111/liv.12290]
- 38 Myers RP, Swain MG, Lee SS, Shaheen AA, Burak KW. B-cell depletion with rituximab in patients with primary biliary cirrhosis refractory to ursodeoxycholic acid. *Am J Gastroenterol* 2013; 108: 933-941 [PMID: 23649186 DOI: 10.1038/ajg.2013.51]
- 39 Tsuda M, Moritoki Y, Lian ZX, Zhang W, Yoshida K, Wakabayashi K, Yang GX, Nakatani T, Vierling J, Lindor K, Gershwin ME, Bowlus CL. Biochemical and immunologic effects of rituximab in patients with primary biliary cirrhosis and an incomplete response to ursodeoxycholic acid. *Hepatology* 2012; 55: 512-521 [PMID: 22006563 DOI: 10.1002/hep.24748]
- 40 Silveira MG, Lindor KD. Obeticholic acid and budesonide for the treatment of primary biliary cirrhosis. *Expert Opin Pharmacother* 2014; 15: 365-372 [PMID: 24382005 DOI: 10.1517/14656566.2014.873404]
- 41 Hadzic N, Hierro L. Autoimmune liver disease: novelties in management. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2014; 38: 273-276 [PMID: 24767608 DOI: 10.1016/j.clinre.2014.03.015]
- 42 Shiba H, Wakiyama S, Futagawa Y, Gocho T, Ito R, Furukawa K, Ishida Y, Misawa T, Yanaga K. Switching from tacrolimus to cyclosporine A to prevent primary biliary cirrhosis recurrence after living-donor liver transplantation. *Int Surg* 2013; 98: 156-159 [PMID: 23701152 DOI: 10.9738/CC188]
- 43 Pinheiro NC, Marinho RT, Ramalho F, Velosa J. Refractory pruritus in primary biliary cirrhosis. *BMJ Case Rep* 2013; 2013: bcr2013200634 [PMID: 24234429 DOI: 10.1136/bcr-2013-200634]
- 44 Trivedi PJ, Hirschfield GM. Review article: overlap syndromes and autoimmune liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 36: 517-533 [PMID: 22817525 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2012.05223.x]
- 45 Chapman R, Fevery J, Kalloo A, Nagorney DM, Boberg KM, Shneider B, Gores GJ. Diagnosis and management of primary sclerosing cholangitis. *Hepatology* 2010; 51: 660-678 [PMID: 20101749 DOI: 10.1002/hep.23294]

- 46 Tsaitas C, Semertzidou A, Sinakos E. Update on inflammatory bowel disease in patients with primary sclerosing cholangitis. *World J Hepatol* 2014; 6: 178-187 [PMID: 24799986 DOI: 10.4254/wjh.v6.i4.178]
- 47 Trivedi PJ, Hirschfield GM. Treatment of autoimmune liver disease: current and future therapeutic options. *Ther Adv Chronic Dis* 2013; 4: 119-141 [PMID: 23634279 DOI: 10.1177/2040622313478646]
- 48 Hirschfield GM, Karlsen TH, Lindor KD, Adams DH. Primary sclerosing cholangitis. *Lancet* 2013; 382: 1587-1599 [PMID: 23810223 DOI: 10.1016/S0140-6736(13)60096-3]
- 49 Tabibian JH, Weeding E, Jorgensen RA, Petz JL, Keach JC, Talwalkar JA, Lindor KD. Randomised clinical trial: vancomycin or metronidazole in patients with primary sclerosing cholangitis - a pilot study. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 37: 604-612 [PMID: 23384404 DOI: 10.1111/apt.12232]
- 50 Czaja AJ. The overlap syndromes of autoimmune hepatitis. *Dig Dis Sci* 2013; 58: 326-343 [PMID: 22918690 DOI: 10.1007/s10620-012-2367-1]
- 51 Durazzo M, Premoli A, Paschetta E, Belci P, Spandre M, Bo S. Overlap syndromes of autoimmune hepatitis: an open question. *Dig Dis Sci* 2013; 58: 344-348 [PMID: 23086110 DOI: 10.1007/s10620-012-2378-y]
- 52 黄颖秋. 自身免疫性肝病重叠综合征的现状. *世界华人消化杂志* 2014; 22: 301-309
- 53 Hagymási K, Tulassay Z. [Review of overlap syndromes in autoimmune liver diseases. Diagnostic and therapeutic difficulties]. *Orv Hetil* 2013; 154: 923-929 [PMID: 23752047 DOI: 10.1556/OH.2013.29640]
- 54 Rust C, Beuers U. Overlap syndromes among autoimmune liver diseases. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 3368-3373 [PMID: 18528934]
- 55 何志云, 蒋莉. 激素联合血液净化治疗自身免疫性肝病重叠综合征1例. *实用医学杂志* 2014; 30: 336

编辑 田滢 电编 都珍珍



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

• 消息 •

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。

肠道准备用药的研究进展

王 龙, 郭志国, 辛 毅

背景资料
肠道准备是临床进行内镜检查、X线摄片及多种外科手术前准备的必要环节和成功关键之一。肠道准备方法多种多样, 采用任何一种单一的肠道准备方法, 均不能提供完美的肠道清洁效果和避免所有的副反应。

王龙, 郭志国, 辛毅, 宿州市立医院消化内科 安徽省宿州市 234000

王龙, 主治医师, 主要从事胃肠疾病的研究。

作者贡献分布: 王龙负责收集资料与撰写综述; 郭志国负责文献的检索; 辛毅审校。

通讯作者: 辛毅, 主任医师, 234000, 安徽省宿州市汴河中路299号, 宿州市立医院消化内科. xinyi0215@sina.com

收稿日期: 2014-06-27 修回日期: 2014-07-26

接受日期: 2014-08-07 在线出版日期: 2014-09-28

Bowel preparation medication: Recent developments in theory and applications

Long Wang, Zhi-Guo Guo, Yi Xin

Long Wang, Zhi-Guo Guo, Yi Xin, Department of Gastroenterology, Suzhou Municipal Hospital, Suzhou 234000, Anhui Province, China

Correspondence to: Yi Xin, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Suzhou Municipal Hospital, 299 Bianhe Middle Road, Suzhou 234000, Anhui Province, China. xinyi0215@sina.com

Received: 2014-06-27 Revised: 2014-07-26

Accepted: 2014-08-07 Published online: 2014-09-28

Abstract

Adequate bowel preparation is crucial for effective colonoscopy, X-ray radiography and a variety of surgical procedures. Clinicians have carried on many explorations to improve bowel preparation methods. It is not possible to well achieve optimal bowel cleansing and avoid all side effects by any single bowel preparation method. Depending on the specific purpose of bowel preparation, the most appropriate method or the combination of multiple methods if necessary, should be selected to foster strengths and circumvent weaknesses. The use of antiemetic drugs, prokinetic drugs, antifoaming agents and parenteral/enteral nutrition support, appropriate drug dosing and timing, and psychological counseling can help achieve better effects.

© 2014 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Bowel preparation; Medication

Wang L, Guo ZG, Xin Y. Bowel preparation medication:

Recent developments in theory and applications. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2014; 22(27): 4094-4099 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/4094.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i27.4094>

摘要

肠道准备是临床进行内镜检查、X线摄片及多种外科手术前准备的必要环节和成功关键之一, 国内外医护人员为改进肠道准备方法进行了很多探索, 采用任何一种单一的肠道准备方法, 均不能提供完美的肠道清洁效果和避免所有的不良反应, 而根据具体肠道准备的目的, 正确的选择适当的肠道准备方案, 必要时可联合多种方案, 扬长避短, 并应用镇吐、促胃肠动力、祛泡剂以及肠内外营养支持等药物, 并在应用药物剂量、时间上进行调整, 结合心理疏导方法的应用, 往往可以达到更为良好的效果。

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 肠道准备; 药物

核心提示: 根据具体肠道准备的目的, 正确的选择适当的肠道准备方案, 必要时可联合多种方案, 扬长避短, 并应用镇吐、促胃肠动力、祛泡剂以及肠内外营养支持等药物, 并在应用药物剂量、时间上进行调整, 结合心理疏导方法的应用, 往往可以达到更为良好的肠道清洁效果。

王龙, 郭志国, 辛毅. 肠道准备用药的研究进展. 世界华人消化杂志 2014; 22(27): 4094-4099 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/4094.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i27.4094>

0 引言

肠道准备是电子肠镜、胶囊内镜检查、钡剂X线摄片及结直肠外科、妇科、泌尿科等手术前准备的必要环节和成功的关键之一。国内外医护人员为改进肠道准备方法进行了很多探索, 而采用任何一种单一肠道准备方法, 均不能既提供完美的清洁肠道效果而又避免所有的不良

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

反应,特别是对于老人、儿童以及严重便秘、合并有严重基础疾病患者,而试行联合应用多种肠道准备方法,应用镇吐、促胃肠动力、肠内外营养支持等药物,并在应用药物剂量、时间上进行调整,结合心理疏导方法的应用往往可以达到更为良好的效果.本文重点对肠道准备用药研究进行系统回顾和探索.

1 肠道准备的应用范围

肠道准备主要应用于电子肠镜、胶囊内镜以及各种腹腔X线、造影检查等,要求^[1]: (1)能短时间内排空结肠的粪便; (2)不引起结肠黏膜的改变; (3)不会引起患者不适,依从性好; (4)不导致水电解质的紊乱; (5)价格适中.而对于多种外科手术,其目的是便于术中操作和减少术后并发症,诸如吻合口裂开、腹腔内及切口感染^[2],除需清除肠腔内的食物残渣外,还要抑制肠腔内细菌数量,并避免影响水电解质平衡、肠道水肿以及维持良好的机体营养条件,以利于术后创面的愈合和机体的康复.近来一些文献认为大肠择期手术前机械肠道准备并无益处, Pineda等^[3]进行的一项荟萃分析,共纳入了4601例患者(13个试验)择期结直肠手术患者,进行吻合口漏及伤口感染率统计,结果显示差异无统计学意义,常规机械肠道准备并未出明显益处,但McCoubrey^[4]认为这些研究仍缺乏有力的依据,且在某些特殊情况下,如术中需要做肠镜检查小肿瘤等,择期大肠手术前肠道准备还是有必要的.

2 肠道准备方法

2.1 常规准备及营养支持 清洁肠道前的常规准备包括包括心理护理、饮食干预、运动干预、营养支持等,规范、正确的护理干预对肠道准备起协同作用,能有效地提高肠道清洁率、患者依从性、病变检出率^[5].而传统的饮食干预(检查前3 d进无渣或半流少渣饮食,检查前1 d晚餐进流质饮食,检查当天禁食)对于肿瘤患者、糖尿病患者及本身伴有消化道营养障碍、营养不良患者,可加重负氮平衡、代谢紊乱、血糖异常、主观耐受下降等不利影响,有学者做过饮食控制与肠道清洁度关系的调查研究,认为饮食控制对于肠道准备中的作用是值得怀疑的,而无需过多的控制饮食,但需服足量泻剂^[6,7];营养不良会影响机体耐受状态及术后组织修复、创口愈合;饥饿状态会导致肠黏膜萎

缩,屏障功能损害,增加了肠道细菌移位的发生率,易造成腹腔内感染等严重并发症^[8].对于必须行饮食控制的患者在肠道准备期应用肠外营养支持,对于患者营养状态的改善及对内镜检查、手术耐受能力具有肯定效果.但肠外营养时,肠腔内无营养底物提供,肠黏膜易出现萎缩,黏膜屏障功能受损.一项肠内营养与肠外营养对比研究结果显示营养支持后两组患者间的体质量、纤维结合蛋白、前白蛋白、淋巴细胞总数、内毒素、结肠腺体高度和宽度及腺体数目无显著改变,且两组患者肠道清洁度均较好^[9].研究表明,直肠癌患者术前服用肠内营养制剂以代替术前机械肠道准备,其清肠效果并不劣于传统方法,亦不增加手术风险,并能有效促进术后肠道功能恢复,改善患者术后营养状况^[10].肠道准备期间,额外的给予肠内营养并不影响肠道准备的效果,并能显著降低(老年患者)不良反应发生率^[11].

2.2 顺行肠道清洁法 顺行肠道清洁法指口服泻药或应用胃管进行全胃肠清洁的方法.临床肠道准备常用的口服药物有复方聚乙二醇电解质散、硫酸镁、番泻叶、甘露醇、磷酸钠盐口服液、蓖麻油及中药制剂如大承气汤等.

2.2.1 一般电解质溶液法: 起于20世纪70年代,用氯化钠18.0 g,碳酸氢钠8.8 g,氯化钾2.2 g加温开水3000 mL.于肠镜检查时,检查前4-6 h开始口服,1 h内口服约3000 mL.根据病情,能进食者,于检查前1 h进食干饭,以防患者虚脱;用于肠道手术时,于手术前12-14 h开始口服^[12].电解质溶液法因其饮水量大、部分吸收的电解质溶液会增加心脏前负荷或引起水钠潴留,心肾功能不全,有肠梗阻迹象者不宜采用此法^[2].

2.2.2 容积性泻药: (1)硫酸镁,在肠道难以吸收,使肠内渗透压升高,扩张肠道,刺激肠壁,促进肠液分泌和肠道蠕动.一般要求在检查前4-6 h,将硫酸镁50 g稀释后1次服用,并饮水2000 mL^[1],或者空腹服用25%硫酸镁120-200 mL或33%硫酸镁90-200 mL或50%硫酸镁40-100 mL,并大量饮水,1-3 h发生下泻作用,持续3 h左右^[13].硫酸镁价格便宜,但导泻作用剧烈,有报道其肠道准备期间导致肠穿孔^[14],甚至导致心血管系统并发症的发生.镁盐有引起肠黏膜炎性反应、溃疡的风险,造成黏膜形态改变的可能性,所以不推荐确诊及可疑的炎症性肠病患者服用,慢性肾脏疾病的患者也不宜使用^[1];

研发前沿
因逆行灌肠法存在太多诸如操作繁琐费时、清洁效果差等局限性,本文主要对应用药物的顺行肠道清洁方法,其方案的选择、联合多种方案的应用,在肠道清洁效果、患者依从性及减少不良反应等方面进行探索.

相关报道

通过查阅分析近年发表的各种文献,发现单一的肠道准备方法均未显示出明显的肠道清洁优势和避免不良反应,更多的研究趋向于根据肠道准备目的进行方案选择和联合多种方法提高肠道清洁效果和减少不良反应的发生。

(2)乳果糖,他在小肠内不被消化吸收,未被吸收部分进入结肠后被细菌代谢成乳酸等,进一步提高肠内渗透压而导致腹泻。具体方法:成年人可在术前3-4 d依排便情况给予乳果糖10-30 mL口服,3次/d,术前6 h乳果糖200-300 mL口服,饮温开水2000-3000 mL^[15];儿童可口服乳果糖口服液每次1 mL/kg,最多不超过30 mL/次,于术前1 d中午12点和术日早上6点各服1次,服药后口服温开水300-500 mL^[16]。乳果糖口感较好,其导致的腹泻反应安全有效,患者耐受性好,易于接受^[15],可应用于便秘患者、老年、儿童患者的肠道准备,不利因素是肠道准备时间较长;(3)复方聚乙二醇电解质散:在内镜检查前4-6 h,服用聚乙二醇等渗溶液2-3 L,每10 min服用250 mL,2 h内服完。对于无法耐受一次性大剂量聚乙二醇清肠的患者,可考虑分次服用方法,即一半剂量在肠道检查前一日晚上服用,另一半剂量在肠道检查当天提前4-6 h服用。其肠道清洁效果、不良反应优于硫酸镁^[17]。另有研究聚乙二醇对于术后肠道蠕动的恢复有一定的积极影响^[18]。特殊人群(如电解质紊乱、晚期肝病、充血性心力衰竭和肾功能衰竭患者)服用该溶液是安全的,也是孕妇和婴幼儿肠道准备的首选用药^[1]。其缺点是也需要大量服用液体,而产生腹胀、恶心等不良反应及依从性下降。有研究^[7]表明小剂量服用和分时段服用可以达到同样的效果,但还需要更大范围的研究来验证;(4)磷酸钠盐,建议分2次服用,每次间隔12 h,可在内镜检查前一日晚上6点和内镜检查当天早上6点各服1次。每次标准的剂量为45 mL,用750 mL水稀释,建议在可耐受的情况下多喝水,直至出现清洁水样大便^[1]。一项系统评价显示磷酸钠法与聚乙二醇电解质液法相比在全结肠质量优良率方面,磷酸钠片剂优于聚乙二醇电解质液,与聚乙二醇电解质液相比,磷酸钠溶液的右半结肠清洁质量优良率较低,磷酸钠组的腹痛、腹胀、恶心发生率、洗肠液未饮完率及肠道准备容易接受率优于聚乙二醇电解质液组^[19]。磷酸钠盐口服液口服耐受性较好,但可引起高磷血症(急性或慢性的肾功能损伤)、低钠血症(如腹痛、呕吐、肌肉痉挛、头晕、嗜睡、神志不清、抽搐、手足搐搦症、心血管功能衰竭)、低钙血症、低钾血症、低镁血症,对于大多数患者这种损伤是可逆的,肾功能损伤多于1 mo之内恢复,但也

有慢性肾功能衰竭及死亡病历的报道^[20];(5)甘露醇,是一种低聚糖,口服后,肠道不吸收,其高渗液有导泻作用,可于30 min内口服10%甘露醇溶液1000 mL^[1],也是目前国内临床上普遍采用的肠道准备方式;但与葡萄糖盐水混合后口味较差,有引起患者脱水的风险,而且该药对肠道刺激明显,肠蠕动频繁,腹泻次数多,对于体弱多病的患者容易发生虚脱;另外,甘露醇在肠道内经细菌分解,可产生爆炸性气体,不能用于行高频电切术患者,以免引起场内火花及爆炸的危险,气泡的生成影响肠道观察及诊断,增加了漏诊率。甘露醇本身含糖成分高,口服甘露醇后17%被吸收而产生利尿和升高血糖作用,加重机体脱水 and 血钾离子下降^[21]。国外亦有报道指出甘露醇进行肠道准备更易导致高钠血症、低钾血症、白细胞升高^[22],并可导致结肠术后伤口感染的并发症发生率升高^[23]。

2.2.3 接触性泻药:蒽醌类大黄、番泻叶等植物,含有蒽醌甙类,口服后被大肠内细菌分解为蒽醌,能增加结肠推进性蠕动,多于用药后6-8 h排便。

番泻叶,可于结肠镜检查前晚用番泻叶20 g+400 mL开水浸泡30 min饮服^[1],其直接刺激肠壁神经丛,作用程度强,时间长^[24]。番泻叶药液呈棕黄色,影响肠道清洁效果的观察,且药量过大,可引起诸多不良反应,如上消化系出血、癫痫发作、神经系统中毒等不良反应。有报道^[25]称番泻叶对肠道准备无促进作用,相反明显增加了肠黏膜单核细胞浸润,建议舍弃。而国外另一项研究提示番泻叶与聚乙二醇相比在耐受性及肠道清洁质量上无明显差别,不良反应上番泻叶组腹痛明显高于聚乙二醇组,而聚乙二醇组在腹胀、呕吐等不良反应较为明显,番泻叶方案可作为聚乙二醇方案的替代^[26]。我国一项研究也显示口服番泻叶较甘露醇胃肠道反应轻,同时术后胃肠道功能恢复快^[27]。

2.2.4 增液承气汤:增液承气汤由药煎成汤剂约500 mL,在30 min内喝完,后加喝1 L林格氏液。按约1 L/h的速度服药,排泄液近乎透明的进行结肠镜检查。增液承气汤作为肠道准备用药,玄参、麦冬、生地滋阴生津;大黄、芒硝软坚润燥,泻热通便。五药共用既能增加肠道蠕动,快速通便,又能弥补老年患者津液不足的缺点,使泻后身体不适症状减少。令人不满之处在于有

一过性腹胀, 偶见腹痛^[28].

2.2.5 滑润性泻药: (1)液体石蜡为矿物油, 不被肠道消化吸收, 产生滑润肠壁和软化粪便的作用, 使粪便易于排出. 肠道准备效果差、时间长, 多用于联合辅助用药; (2)甘油(glycerin)以50%浓度的液体注入肛门, 由于高渗透刺激肠壁引起排便反应, 并有局部润滑作用, 数分钟内引起排便. 适用于儿童及老人.

3 多种方法联合进行肠道准备的体会

近年临床上出现应用多种方法联合进行肠道准备的研究, 如便秘患者应用番泻叶联合磷酸钠或甘露醇等, 其效果明显优于单药口服^[29], 以及胶囊内镜中的甘露醇联合二甲硅油^[30]、聚乙二醇联合二甲硅油散^[31]、单倍剂量磷酸钠盐口服溶液联合西甲硅油乳剂^[32]以及各种口服泻药方法联合清洁灌肠等, 在提高清洁肠道效果、减少不良反应的发生、降低肠道清洁费用等方面取得了良好的效果, 其原因及机制归纳如下.

3.1 降低泻药用量、减少药物不良反应 如莫沙比利联合聚乙二醇^[33]、低剂量聚乙二醇联合硫酸镁^[34]、低剂量聚乙二醇联合维生素C^[35]、半剂量的聚乙二醇联合番泻叶^[36]、低剂量复方聚乙二醇电解质散联合蓖麻油^[37]等方案, 聚乙二醇的清洁效果和安全性较为肯定, 但需要口服大量溶液且口感较差, 可导致腹胀、腹痛、恶心等不良反应, 通过加用胃肠动力药物(莫沙必利)、高渗溶液(硫酸镁, 增加肠腔内液体量、刺激肠蠕动)、润滑剂(蓖麻油, 润滑肠道促排空)、维生素C(改善口感)、刺激肠蠕动药物(番泻叶)等辅助用药, 即使应用低剂量聚乙二醇仍可达到较好的肠道清洁效果, 并避免了大剂量用药及大量口服液体的不良反应发生.

3.2 协同作用, 提高清洁效果 如在胶囊内镜、电子肠镜等检查中, 即使增加药物剂量, 仍无法消除消化道内气泡的干扰, 而联合应用二甲硅油、西甲硅油等消泡剂, 可明显提高肠道清洁效果和疾病诊断率; 又如硫酸镁联合酚酞片及口服补液盐^[38]、硫酸镁联和大承气汤合^[39], 提示渗透性泻药与刺激性泻药联合具有一定的协同效应, 从而增加清洁效果. 大承气汤等中成药制剂除了能增加肠道蠕动、快速通便、弥补老年患者津液不足等优势外, 另一项研究表明其具有调整肠道菌群, 恢复肠道微生态平衡, 增加机体定植抗力, 防治细菌易位和内毒素血

症等效果^[40].

3.3 改善胃肠功能、提高机体耐受性 长期便秘患者肠腔内存在大量干硬粪便, 应用泻药及口服大量液体后易出现急性肠扩张、肠梗阻等并发症, 而对于老幼体弱及合并有基础疾病患者, 不能耐受大量液体和急性腹泻. 联合应用缓泻剂(酚酞片、乳果糖)、润滑剂(石蜡油、甘油)、胃肠动力(莫沙必利)药物可达到更好的肠道清洁效果. 同样联合应用肠内营养液亦可明显改善患者机体和肠道营养状况, 能降低不良事件的发生且不影响肠道清洁度^[41].

3.4 联合应用抗生素 国内多采用口服不吸收性药物: 如庆大霉素、甲硝唑、链霉素、丁安卡拉霉素、氨苄青霉素等抗生素. 主要目的是为外科肠道手术减少肠道细菌或内毒素易位风险, 控制肠源性感染, 有研究^[42]表明, 大肠癌术前联合应用非口服肠道抗生素对患者的术后的肠道菌群影响小且对肠道功能恢复有一定的促进作用. 而一项研究表明结直肠癌术前免抗生素肠道准备并不增加患者术后感染性并发症的发生^[43]; 对于肠道手术前的肠道准备是否联合使用抗生素进行干预及应用抗生素的方法目前仍有争议.

4 结论

传统逆行灌肠法需与长时间的饮食控制相结合、反复清洁效果不满意、操作繁琐、需长时间暴露患者以及有反复刺激肿瘤增加其脱落细胞转移种植的风险^[44]. 传统肠道准备药物如硫酸镁、番泻叶、甘露醇, 因价格便宜, 单独应用在肠道清洁效果上无明显差异, 临床应用较广泛^[45], 而磷酸钠盐、聚乙二醇在肠道清洁、不良反应及患者耐受及依从性均优于以上药物^[46]. 但是传统的肠道准备饮食干预会对糖尿病、肿瘤及老年体弱患者带来代谢紊乱、耐受力下降等并发症, 因此选择适当的肠内营养、肠外营养支持是必要的. 对于有慢性便秘、肠道狭窄可能及体质虚弱的老弱病患, 则应注意预防严重不良反应, 并提高肠道准备的依从性; 进行全结肠镜检或全消化道镜检者, 需要口服泻药的顺行肠道清洁法; 为达到良好的肠道准备效果, 具体方案的选择要根据患者肠道准备的目的、相关检查治疗的要求以及患者自身体质状况而综合考虑. 除了方案的选择以外, 运动干预、营养支持以及心理护理等方法的应用

创新盘点

本文重点对各种肠道准备药物的特点、优势、不良反应反应以及各种肠道准备方法的要求、目的、具体使用方法进行描述, 按需选择肠道准备方法, 并归纳联合应用多种方案在提高肠道清洁效果、增加患者依从性及减少不良反应方面的优势.

应用要点
肠道准备方法广泛应用于临床,方法的选择和改进可显著的提高肠道疾病的诊断率和疾病治疗效果。

也极大提高了患者的依从性,并减少不良反应,是各种肠道清洁方案的有效辅助。联合多种清洁肠道方案,可扬长避短,发挥各个方案的优势及协同作用,达到更为良好的清洁效果,同时避免了各种不良反应,个别方案可明显减少肠道准备时间、费用,并提高患者依从性、耐受性。最近Cristina等^[47]的一项荟萃分析显示分割剂量(即分次口服)方案亦显示了明显的优势。另一方面,对于结肠镜检查前肠道准备失败者,多与呕吐、不完整的摄入量、便秘、应用安定及抗抑郁药物等密切相关,因此要加强对以上因素的监控^[48]。总之,是否充分的完成肠道准备,可通过服用泻药时间、大便的次数、水样便中是否含有物质等进行预测^[49]。而对于各种肠道准备的方案选择、具体方案持续时间的分配、小剂量与大剂量泻药的对比以及多种方案的联合应用等正在积极的研究之中^[50],其核心要求均以减少不良反应、易于操作和患者接受为目的。

5 参考文献

- 杜奕奇, 汪鹏, 王邦茂, 智发朝. 中国消化内镜诊疗相关肠道准备指南(草案). 中国实用内科杂志 2013; 9: 705-707
- 李敏, 郑丽娟, 张玲娟, 傅传刚. 结直肠外科手术前肠道准备的研究进展. 中华护理杂志 2010; 7: 670-672
- Pineda CE, Shelton AA, Hernandez-Boussard T, Morton JM, Welton ML. Mechanical bowel preparation in intestinal surgery: a meta-analysis and review of the literature. *J Gastrointest Surg* 2008; 12: 2037-2044 [PMID: 18622653]
- McCoubrey AS. The use of mechanical bowel preparation in elective colorectal surgery. *Ulster Med J* 2007; 76: 127-130 [PMID: 17853636]
- 叶瑞香, 吴建维, 罗灵敏, 曾小梅. 护理干预对胶囊内镜检查前肠道准备影响的研究. 航空航天医学杂志 2014; 2: 251-252
- 刘玉杰, 李智, 卫金歧, 陈雪梅, 杨巧玲, 周吉民. 饮食对肠镜检查肠道准备的影响. 中华消化内镜杂志 2002; 5: 21
- Singhal S, Nigar S, Paleti V, Lane D, Duddempudi S. Bowel preparation regimens for colon capsule endoscopy: a review. *Therap Adv Gastroenterol* 2014; 7: 115-122 [PMID: 24790642]
- 李颖颖, 郑文雅. 普外科手术前肠道准备的现状与进展. 上海护理 2011; 1: 71-74
- 王康里, 刘军. 结直肠癌患者术前肠道准备中肠内营养的应用. 中国临床营养杂志 2005; 5: 294-297
- 陈剑辉, 叶锦宁, 宋武, 何裕隆. 肠内营养制剂在直肠癌根治术前肠道准备中的应用. 中华胃肠外科杂志 2013; 16: 1059-1062
- Yao J, Zhang W, Chen J, Zhang G, Zheng S. Enteral nutrition before bowel preparation improves the safety of colonoscopy in the elderly. *Turk J Gastroenterol* 2013; 24: 400-405 [PMID: 24557963]
- 张丽君, 吴世凤, 黄海清. 口服药法肠道准备的研究进展. 内科 2010; 6: 626-628
- 林嘉旋, 靳凤霞, 林捷新, 潘伟平, 廖冬梅. 口服硫酸镁行肠道准备的临床应用进展. 护理研究(上旬版) 2006; 20: 12-14
- Ji D. Oral magnesium sulfate causes perforation during bowel preparation for fiberoptic colonoscopy in patients with colorectal cancer. *J Emerg Med* 2012; 43: 716-717 [PMID: 22575352]
- 白璐, 白芮萌. 乳糖在老年患者结肠镜特殊治疗术前肠道准备中的应用效果研究. 中国全科医学 2013; 10: 927-929
- 王晓冬, 李立钦. 乳糖口服液用于小儿结肠镜术前肠道准备. 中国实用医药 2013; 22: 161-163
- 陈怀玉, 胡丽君, 王丽. 复方聚乙二醇和硫酸镁行肠道准备的有效性和安全性Meta分析. 中国全科医学 2010; 11: 1197-1201
- Yamada T, Kan H, Matsumoto S, Koizumi M, Matsuda A, Shinji S, Sasaki J, Uchida E. Dysmotility by mechanical bowel preparation using polyethylene glycol. *J Surg Res* 2014 Mar 11. [Epub ahead of print] [PMID: 24857541 DOI: 10.1016/j.jss.2014.03.001]
- 李耀东, 王一平, 潘涛, 田玲. 磷酸钠法与聚乙二醇电解质法在结肠镜检查前肠道准备中应用效果的系统评价. 中国循证医学杂志 2005; 7: 555-561
- Florentin M, Liamis G, Elisaf MS. Colonoscopy preparation-induced disorders in renal function and electrolytes. *World J Gastrointest Pharmacol Ther* 2014; 5: 50-54 [PMID: 24868484 DOI: 10.4292/wjgpt.v5.i2.50]
- 谷光霞. 3种肠道准备方法临床效果观察及分析. 南方护理学报 2000; 6: 12-14
- Askarpour S, Peyvaste M, Dastyar AA, Javaherizadeh H. Bowel preparation for colorectal surgery: with and without mannitol. *Prz Gastroenterol* 2013; 8: 305-307 [PMID: 24868274 DOI: 10.5114/pg.2013.38733]
- Todorov AT, Mantchev ID, Atanasov TB. Traditional bowel preparation versus osmotic agent mannitol for preoperative colonic cleansing in elective colorectal surgery. *Folia Med (Plovdiv)* 2002; 44: 36-39 [PMID: 12422625]
- 陈敏珍, 楼瑞桃. 番泻叶联合甘露醇结肠镜检查肠道准备的效果观察. 护理学杂志 2001; 4: 231-232
- 宋燕, 汪景丽. 结肠镜检查前肠道准备的研究现状和进展. 护士进修杂志 2011; 24: 2248-2250
- Shavakhi A, Kianinia M, Torabi G, Nemati A, Saeidian B, Hoseinzadeh M, Madjlesi F, Navaei P, Rashidinejad F, Minakari M. High dose Senna or Poly Ethylene Glycol (PEG) for elective colonoscopy preparation: a prospective randomized investigator-blinded clinical trial. *J Res Med Sci* 2011; 16: 149-155 [PMID: 22091224]
- 王伊光, 吴伟, 腾占庆, 王尧华. 番泻叶与甘露醇在术前肠道准备的应用比较. 北京中医药大学学报 2000; 4: 64-65
- 孔令煜, 曹守冬, 顾俊芳, 王兆霞. 结肠镜检查前肠道准备的研究进展. 中华现代护理杂志 2011; 17: 2104-2106
- 崔海山. 慢性便秘患者结肠镜检查前两种肠道准备方法的效果观察. 中外健康文摘 2013; 1: 212-213
- Chen HB, Huang Y, Chen SY, Song HW, Li XL, Dai DL, Xie JT, He S, Zhao YY, Huang C, Zhang SJ, Yang LN. Small bowel preparations for capsule endoscopy with mannitol and simethicone: a prospective, randomized, clinical trial. *J Clin Gastroenterol*

- 2011; 45: 337-341 [PMID: 20871410]
- 31 朱彦蓉, 王海红, 李娜, 金鹏, 陆晓娟, 王晓伟. 二甲硅油散联合聚乙二醇在结肠镜检查肠道准备中的应用. *中华消化内镜杂志* 2012; 10: 589-590
 - 32 杨叶, 刘央央. 单倍剂量磷酸钠盐口服溶液联合西甲硅油乳剂在结肠镜检查肠道准备中的应用. *胃肠病学* 2013; 4: 237-240
 - 33 刘超, 李延青. 莫沙比利和聚乙二醇在肠镜检查前肠道准备中的联合应用价值研究. *中华消化内镜杂志* 2012; 29: 32-35
 - 34 林炜炜, 顾立扬, 任玲, 宋燕, 戈之铮, 李晓波. 低剂量聚乙二醇联合硫酸镁用于肠道准备的效果评价. *胃肠病学* 2012; 17: 10-13
 - 35 Xie Q, Chen L, Zhao F, Zhou X, Huang P, Zhang L, Zhou D, Wei J, Wang W, Zheng S. A meta-analysis of randomized controlled trials of low-volume polyethylene glycol plus ascorbic acid versus standard-volume polyethylene glycol solution as bowel preparations for colonoscopy. *PLoS One* 2014; 9: e99092 [PMID: 24902028]
 - 36 Amato A, Radaelli F, Paggi S, Terruzzi V. Half doses of PEG-ES and senna vs. high-dose senna for bowel cleansing before colonoscopy: a randomized, investigator-blinded trial. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 675-681 [PMID: 19844199]
 - 37 李海燕. 低剂量复方聚乙二醇电解质散联合蓖麻油清洁肠道的效果观察. *中国实用医药* 2014; 1: 173-175
 - 38 曾旭燕, 曹海军, 李善高, 王根琴, 吕宾. 硫酸镁联合酚酞片及口服补液盐的肠道准备效果观察. *中华消化内镜杂志* 2013; 8: 464-465
 - 39 宗巍. 大承气汤和硫酸镁联合肠道准备对内镜检查的应用价值. *医学信息* 2014; 2: 147-147
 - 40 韩恩昆, 吴咸中. 大承气汤和活血清胰汤对重型急性胰腺炎大鼠早期炎症过程的影响. *中国中西医结合外科杂志* 2004; 4: 281-284
 - 41 姚丽琴, 苏冰莲, 谢月霞. 肠内营养液在老年患者行结肠镜前肠道准备中的效果. *中国临床护理* 2014; 3: 195-197
 - 42 陈悦, 张晓梅, 王永鹏, 宋纯, 刘放, 马思平, 张睿. 大肠癌术前肠道准备对术后肠道菌群变化的影响. *中国现代普通外科进展* 2013; 4: 332-334
 - 43 郭朝阳, 徐辉, 秦章禄. 免抗生素肠道准备对结肠癌术后感染的影响. *中国现代医学杂志* 2012; 29: 102-104
 - 44 胡美蓉, 杨桂梅. 不同方法的直肠癌术前肠道准备比较. *江西医药* 2007; 8: 765-766
 - 45 张弘炎, 李克学, 古丽巴哈尔·司马义. 三种泻药在肠道准备中效果的对比研究. *中华现代护理杂志* 2014; 20: 467-470
 - 46 Vieira MC, Hashimoto CL, Carrilho FJ. Bowel preparation for performing a colonoscopy: prospective randomized comparison study between a low-volume solution of polyethylene glycol and bisacodyl versus bisacodyl and a mannitol solution. *Arq Gastroenterol* 2012; 49: 162-168 [PMID: 22767005]
 - 47 Cristina B, Rotondano G, Hassan C, Rea M, Bianco MA, Cipolletta L, Ciacci C, Marmo R. Optimal bowel cleansing for colonoscopy: split the dose! A series of meta-analyses of controlled studies. *Gastrointest Endosc* 2014 Jul 19. [Epub ahead of print] [PMID: 25053529 DOI: 10.1016/j.gie.2014.05.320]
 - 48 Hautefeuille G, Lapuelle J, Chaussade S, Ponchon T, Molard BR, Coulom P, Laugier R, Henri F, Cadiot G. Factors related to bowel cleansing failure before colonoscopy: Results of the PACOME study. *United European Gastroenterol J* 2014; 2: 22-29 [PMID: 24918005]
 - 49 Kim HG, Jeon SR, Kim MY, Lee TH, Cho JH, Ko BM, Kim JO, Cho JY, Lee JS. How to predict adequate bowel preparation before colonoscopy using conventional polyethylene glycol: Prospective observational study based on survey. *Dig Endosc* 2014 May 16. [Epub ahead of print] [PMID: 24833415]
 - 50 Bechtold ML, Choudhary A. Bowel preparation prior to colonoscopy: a continual search for excellence. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 155-157 [PMID: 23345936]

同行评价
本文紧密结合临床, 有较强的临床指导意义。

编辑 田滢 电编 都珍珠



黏蛋白与炎症性肠病关系的研究进展

赵美华, 龚陈, 楼江明, 冯百岁

背景资料
炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)是一组反复发作的慢性炎症性肠道疾病, 其发病机制目前尚不十分清楚。近年来, 肠黏膜屏障损伤被认为是IBD的主要病因, 越来越多的证据表明黏蛋白作为肠黏膜屏障的重要组成部分参与了该病的发生及发展。

赵美华, 龚陈, 楼江明, 冯百岁, 郑州大学第一附属医院消化内科 河南省郑州市 450052

赵美华, 在读硕士, 主要从事炎症性肠病的基础与临床研究。
作者贡献分布: 本文综述由赵美华、龚陈及楼江明完成; 冯百岁审校。

通讯作者: 冯百岁, 教授, 主任医师, 450052, 河南省郑州市二七区建设东路1号, 郑州大学第一附属医院消化内科。

fbs163@163.com

电话: 0371-66916927

收稿日期: 2014-06-09 修回日期: 2014-08-01

接受日期: 2014-08-07 在线出版日期: 2014-09-28

Relationship between mucins and inflammatory bowel disease

Mei-Hua Zhao, Chen Gong, Jiang-Ming Lou, Bai-Sui Feng

Mei-Hua Zhao, Chen Gong, Jiang-Ming Lou, Bai-Sui Feng, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, Henan Province, China

Correspondence to: Bai-Sui Feng, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, 1 Jianshe East Road, Erqi District, Zhengzhou 450052, Henan Province, China. fbs163@163.com

Received: 2014-06-09 Revised: 2014-08-01

Accepted: 2014-08-07 Published online: 2014-09-28

Abstract

Inflammatory bowel disease (IBD), which is characterized by chronic or recurrent relapsing gastrointestinal inflammation, includes ulcerative colitis (UC) and Crohn's disease (CD). The precise etiology of IBD remains unclear. In recent years, intestinal mucosal injury is considered the leading cause of IBD, and a large body of evidence suggests that mucins are an important component of the intestinal mucosa barrier and participate in the occurrence and development of IBD. Understanding the relationship between mucins and IBD can provide new avenues for the development of new treatments for this disease.

© 2014 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Inflammatory bowel disease; Mucins; Intestinal mucosa barrier; Intestinal mucous layer

Zhao MH, Gong C, Lou JM, Feng BS. Relationship between mucins and inflammatory bowel disease. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(27): 4100-4106 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/4100.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i27.4100>

摘要

炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)包括溃疡性结肠炎(ulcerative colitis)和克罗恩病(Crohn's disease), 是一组反复发作的慢性炎症性肠道疾病, 其发病机制目前尚不十分清楚。近年来, 肠黏膜屏障损伤被认为是IBD的主要病因, 越来越多的证据表明黏蛋白(mucin)作为肠黏膜屏障的重要组成部分参与了该病的发生及发展。了解黏蛋白与IBD的关系, 将有利于进一步理解IBD的发病机制并治疗寻找新的方法。

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 炎症性肠病; 黏蛋白; 肠黏膜屏障; 肠道黏液层

核心提示: 黏蛋白是肠道黏液层的主要组成成分, 肠道杯状细胞所分泌的黏蛋白构成了肠道的两层黏液系统, 对肠道起润滑及保护作用。外层黏液为肠道微生物提供适宜的共生环境, 内层黏液通过其紧密超微结构防止微生物渗入至肠道上皮及隐窝, 有效地维持了肠道微生物-宿主动态平衡。

赵美华, 龚陈, 楼江明, 冯百岁. 黏蛋白与炎症性肠病关系的研究进展. *世界华人消化杂志* 2014; 22(27): 4100-4106 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/4100.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i27.4100>

0 引言

炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)包括溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)和克罗恩病(Crohn's disease, CD), 是一组反复发作

同行评议者
万军, 教授, 中国人民解放军总医院南楼老年消化科

的慢性炎症性肠道疾病,其发病机制并不十分清楚。近年来,IBD的发病率在全球和我国均有增加趋势,其发病与环境、感染、遗传、免疫等因素有关^[1]。越来越多的证据表明黏蛋白(mucin)作为肠道黏液层的主要组成成分参与了该病的发生及发展。黏蛋白是肠道黏液层的主要组成成分,肠道杯状细胞所分泌的黏蛋白构成了肠道的两层黏液系统^[2],对肠道起润滑及保护作用。本文仅就黏蛋白与IBD关系的研究进展作一简要综述。

1 黏蛋白的定义、分类及来源

黏蛋白是高度糖基化的糖蛋白,其富含丝氨酸、苏氨酸的蛋白骨架与多种O-型寡聚糖侧链结合,典型的寡聚糖链占成熟黏蛋白干重的70%左右。至今发现有21种黏蛋白基因(黏蛋白1-21),其中有15种表达于胃肠道的不同区域^[1,3]。根据黏蛋白的结构及定位将其分为两类,即分泌型黏蛋白和膜结合型黏蛋白。

分泌型黏蛋白包括5种寡聚体黏蛋白即MUC2、MUC5AC、MUC5B、MUC6、MUC19以及1种非寡聚体黏蛋白MUC7。除MUC19外其余四者均成串定位于染色体11P15.5^[4,5]。分泌型黏蛋白表达于正常人体的整个消化道,MUC7表达在口腔,是唾液的主要组成成分^[6]。MUC5AC和MUC6是主要的胃黏蛋白,MUC5AC表达在上皮细胞表面,MUC6表达在腺体结构^[7,8]。MUC2主要由肠道杯状细胞分泌,在低位胃肠道广泛存在,但在健康结肠中表达最多。MUC5B较少表达于结肠隐窝底部的杯状细胞的少量子集,鼠类则没有^[9]。

膜结合型黏蛋白即细胞表面黏蛋白,依靠跨膜区与细胞膜结合,由9个黏蛋白基因即MUC1、MUC3A、MUC3B、MUC4、MUC12、MUC13、MUC15、MUC16、MUC17编码而成。其中MUC3A、MUC3B、MUC12、MUC17定位于7q22^[1]。不同类型的膜结合型黏蛋白其表达的部位也不同,例如在正常人体,MUC1主要表达于胃,MUC3、MUC4、MUC13、MUC17主要表达于肠道。胃肠道的许多区域有多种膜结合型黏蛋白表达。他们有时各表达于隐窝或绒毛的特异区域,有时则共同表达于某种细胞^[10]。膜结合型黏蛋白高表达于肠上皮细胞,在杯状细胞表达较少。

2 黏蛋白与肠道黏液层及肠黏膜屏障

肠黏膜屏障是指将肠腔内细菌、食物抗原等物

质与肠黏膜固有层免疫细胞隔离以避免固有层内免疫细胞激活的肠黏膜结构,主要由肠黏膜表面的黏液层、上皮细胞层、黏膜基层层构成^[11]。肠道黏液层是抵御外界病原体的第一道防线,是机体固有免疫的重要组成部分,他可以允许肠腔内的小分子物质通过并到达上皮细胞,但阻止肠道细菌并减慢大分子量病毒的通过^[12]。

黏蛋白是肠道黏液层的主要组成成分,由杯状细胞产生,与水结合成黏液(mucus),覆盖在上皮游离面,起润滑和保护上皮的作用。正常情况下,人类的结肠中主要黏蛋白为MUC1、MUC2、MUC3A、MUC3B、MUC4、MUC13和MUC17,其中MUC2是肠道黏液层的主要组成成分。MUC1、MUC3A、MUC3B、MUC4、MUC13和MUC17是膜结合型黏蛋白,参与细胞信号传导、黏附、生长及免疫调节。黏蛋白携带大量复杂的O-型寡聚糖链,这些寡聚糖链紧密围绕着多肽且对黏蛋白丝状结构形成及其生物学功能有关键作用。很大程度上,黏蛋白糖基化的程度决定了黏膜保护程度^[10,13]。结肠黏液层分为两层,内黏液层是一个由杯状细胞分泌的MUC2黏蛋白形成的锚定层以过滤细菌。内黏液层之后可转化为外黏液层,肠道共生菌可进入外黏液层并利用大量黏蛋白的多糖成分进行繁殖^[14]。无菌动物体内拥有相同的系统,相关证据表明机体的内源性蛋白酶水解过程控制着内黏层向外黏液层的转化。

3 黏蛋白与炎症性肠病

3.1 炎症性肠病时黏蛋白的变化

3.1.1 CD时黏蛋白的变化:研究表明CD组的黏液层比对照组更厚,可能与对应的杯状细胞增生有关^[15]。寡聚糖链长度减少了50%,但是唾液酸化作用增加^[16,17]。CD时可检测到的MUC2蛋白增加,并不能说明MUC2的合成增加,而有可能是转录后硫化作用和糖基化反应减少造成的。CD最终表现是黏蛋白凝胶黏弹性改变和屏障功能减弱。

1991年Prindiville等^[18]利用黏蛋白定向单克隆抗体做出的定量差异描述出了CD患者体内杯状细胞的异质性。肉眼看,CD患者正常回肠黏膜表现可能与对照组黏蛋白表型一致^[19]。然而,有些研究组发现CD患者无论是炎症性黏膜还是非炎症性黏膜都有MUC3、MUC4、MUC5B mRNA表达减少(MUC1 mRNA仅在炎症性回肠

研发前沿
黏蛋白是肠道黏液层的主要组成成分,肠道杯状细胞所分泌的黏蛋白构成了肠道的两层黏液系统,对肠道起润滑及保护作用,并有效地维持了肠道微生物-宿主动态平衡。了解黏蛋白与IBD的关系,将有利于进一步理解IBD的发病机制并为治疗寻找新的方法。

相关报道

2013年Meimei Shan等通过相关实验证明肠道黏液层不仅是阻隔共生菌和食物性抗原的物理屏障,还抑制了针对这些物质的炎症反应。这一研究发现可能有潜力改善那些罹患IBD患者的生活,研究论文发表在Science上。

黏膜减少)^[20]。在活动性CD患者的回肠黏膜内有MUC5AC和MUC6表达(正常情况下仅二者均局限于胃黏膜)及显著的MUC2缺乏。这些胃化生细胞被归纳为溃疡相关细胞系谱,他除了表达胃黏蛋白还能表达多肽(如表皮生长因子和三叶肽家族),参与黏膜修复及溃疡愈合。溃疡相关细胞系与肠道特异性转录因子CDX-2表达减少及转录生长因子PDX-1有关,从而调节胃黏膜生长。

CD在同胞及双胞胎之间的患病率高度一致提示遗传病因的存在。全基因组关联研究已经确认CD有71个敏感位点^[21]。Kyo等^[22]已经证明MUC3A细胞质C末端的单核苷酸包括酪氨酸残基在内的多态性,与CD病易感性有关。MUC1和MUC2的等位基因多态性也与CD有关^[23,24]。

3.1.2 UC时黏蛋白的变化:与CD不同,UC时杯状细胞耗竭故缺乏肠道黏蛋白。UC时经常有杯状细胞减少。杯状细胞需要持续产生大量的MUC2蛋白,UC时MUC2合成减少。这种减少与杯状细胞膜缩小及组织学的杯状细胞耗竭有关^[25]。*O*-型聚糖通常占黏蛋白质量的80%,且*O*-聚糖的改变会导致黏液屏障失去功能。有研究最近证明活动性UC的MUC2的上调唾液酸转移酶的剖面的异常糖基化,导致MUC2的唾液酸化syl-GalNAc-S/T增加,及较小聚糖的产生,这与疾病活动性高度相关,恢复期患者与健康对照组有相似的糖基化模式^[26]。An等^[27]设计一种缺乏core 3 *O*-型聚糖合成必须的core 3- β 1,3-*N*-乙酰葡萄糖胺转移酶的鼠模型。这些鼠表现出Muc2蛋白减少,肠道通透性增加,并且易患结肠炎和结直肠癌。同样也证明上皮特异性core 1 *O*-型聚糖缺失鼠能发展为类似UC的自发性结肠炎,提示一个可能的因果相关作用。在一些UC患者体内可检测到缺失core 1 *O*-型聚糖的上皮细胞暴露一个Tn抗原。Core 1 *O*-型聚糖缺失和TN抗原的出现与core 1 *O*-型聚糖合成的分子伴侣Cosmc(core 1 β 3Gal-T-specific molecular chaperone)基因突变有关^[28]。

与正常结肠一样,MUC2是UC的主要分泌型黏蛋白。在活动性UC,MUC2产生及分泌减少,但其在黏液凝胶中的比例不变。重症UC时,MUC1表达减少,但mRNA和蛋白表达增加^[29]。活动性UC时MUC17表达减少^[30],MUC3表达数量不变,MUC13表达增加。MUC4同样表达增加,特别是在UC癌变过程中,增加更为明显^[31]。像CD一样,

MUC5AC异常表达也可以在UC中被观察到^[32]。

基因组连锁分析确认有49个CD的易感基因位点^[33]。MUC3A等位基因的纯合子和杂合子中有51 bp重复单位改变,显著增加了UC风险^[34]。这些突变的MUC3A是未糖基化和未硫酸化的,易被细菌蛋白酶降解。有趣的是,编码MUC3A(同样还有MUC3B、MUC12、MUC17)的7q22号染色体被确认是IBD的易感基因座^[34]。MUC2的等位基因已经使用UC患者的血清进行了研究;但是,等位基因的长度未发现有任何差异。

3.2 炎症性肠病相关因素与黏蛋白的关系

3.2.1 微生物及其产物与黏蛋白:微生物及其产物可通过改变黏蛋白的合成及分泌,或者改变黏蛋白的生化成分或者黏蛋白降解来调节黏蛋白产量。例如,体外实验证明,益生菌如乳酸杆菌,可能通过增加分泌型和膜结合型黏蛋白的产量来限制病原体感染^[35]。Bry等^[36]已经证明共生菌如多型拟杆菌在体外能特异性地诱导 α -1,2-岩藻糖转移酶表达,接种于无菌小鼠,导致岩藻糖化黏蛋白的产生,他们可作为细菌的能量来源。革兰阴性细菌细胞壁成分脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)可以上调人类HT29-MTX结肠肿瘤细胞及鼠衍生胆管上皮细胞分泌型黏蛋白产量^[37-39]。已经证明铜绿假单胞菌来源的LPS可以通过HM3结肠癌细胞内的Src依赖性Ras-MAPK-pp90rsk通路激活NF-KB从而上调人类MUC2基因转录^[38]。溶组织阿米巴可以通过一个蛋白激酶途径触发LS174T结肠细胞系内黏蛋白的释放;大肠埃希菌来源的LPS可以增加黏蛋白性NCIH292上皮细胞的MUC2和MUC5AC的表达。与此相反,艰难梭状芽孢杆菌毒素A加入到HT29结肠细胞内后可抑制黏蛋白释放,幽门螺旋杆菌来源的LPS在体外实验中通过激活cPLA-2同样可以在胃上皮细胞抑制黏蛋白产生^[38]。体外实验幽门螺杆菌感染进程中,MUC5AC和MUC6在胃表达减少,MUC2表达增加^[40,41]。MUC6可显示抗菌活性;因此,黏蛋白的下调提示存在某种机制即病原体可调节黏液屏障从而使其自身生存成为可能。幽门螺杆菌分泌的硫酸酯酶可以降解硫酸化的黏蛋白,从而允许细菌进入黏液凝胶^[42]。幽门螺杆菌根除后,黏液层流变学回复正常。微生物对黏蛋白的调节因此呈现出一个有趣的画面,即在黏膜微环境内同时存在宿主防御与微生物侵袭:微生物产物导致黏蛋白合成和分泌

增加, 最终使黏液屏障增强从而保证微生物与黏膜相隔离。

硫酸化和唾液酸化在黏蛋白抵抗细菌降解方面有重要作用。大约1%的正常结肠细菌分泌能够降解黏蛋白寡聚糖的糖苷酶和硫酸酯酶, 从而允许肠内菌丛利用黏蛋白的碳水化合物作为能量来源。在健康对照组, 黏蛋白降解与其持续合成相平衡。正常情况下, 细菌可出现在外黏液层但是不能进入内黏液层^[14]。在葡聚糖硫酸钠(dextran sulfate sodium, DSS)结肠炎模型中, 细菌可渗入内黏液层并到达结肠上皮。这说明内黏液层的黏蛋白渗透性改变后伴随的细菌定植是结肠炎发展的早期步骤^[43]。

在IBD, 即使没有急性炎症, 黏膜相关的细菌总数也是增加的。Png等^[44]最近确认活泼瘤胃球菌是CD的主要黏液溶解性细菌。IBD时黏液溶解性细菌(如*Akkermansia muciniphila*)较健康对照组减少。这说明这种细菌与保护性或者抗炎作用有关, 但是IBD患者则缺失。与CD和非IBD对照组相比, UC的主要黏液溶解性细菌是瘤胃球菌属^[44]。如上所述, 黏蛋白的硫酸化可以抵制细菌酶分解黏液层。但是一些致命性细菌可分泌硫酸酯酶去除硫酸酯, 从而使黏蛋白分子易于被细菌糖苷酶降解。UC时细菌硫酸酯酶活性增加, 特别是疾病活动期。硫酸酯酶活性反映疾病的活动度^[45]。

3.2.2 细胞因子等与黏蛋白: 许多炎症因子, 包括细胞因子、氧化剂和蛋白酶等, 也能调节黏蛋白的表达。免疫防御反应时, T辅助细胞(TH1、TH2、TH17)产生的细胞因子可通过JAK/信号传导与转录激活因子(signal transducer and activator of transcription, STAT)通路调节黏蛋白产量从而影响杯状细胞, 也能通过诱导转录因子SAM包括Ets转录因子(SAM pointed domain containing Ets transcription factor, SP-DEF)来影响杯状细胞分化。大量炎症细胞因子, 比如白介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)、IL-4、IL-6、TGF- β 、IL-9、IL-13、IFN- γ 和TNF- α , 已经被证明能促进体外培养的上皮细胞内黏蛋白的表达^[37]。在体外, 炎症细胞, 特别是CD4⁺T细胞激活核转录因子 κ B(nuclear factor kappa B, NF- κ B)诱导细胞因子IL-4、IL-13、IL-9和TNF- α 促进黏蛋白合成。NF- κ B因为可提高促炎症性基因(如IL-1 β 、IL-6、IFN- α 和TNF- α)的表达而被认为对炎症有中心性作用, 在IBD

时显著被诱导。NF- κ B依赖性分泌型黏蛋白和膜结合型黏蛋白表达的诱导被认为可加强黏液屏障性和保护上皮层。膜结合型黏蛋白MUC1/Muc1被报道可激活NF- κ B通路, 但是相反数据也有报道。MUC1羧基末端被证明在肿瘤细胞内通过直接结合IKK β 和IKK γ , 最终导致IKB α 的磷酸化和降解^[46]。然而, 其他研究组已经证明Muc1/MUC1通过TLR配体抑制NF- κ B活化^[47], 进一步敲除人类胃腺癌细胞内的MUC1可导致IKB α 的磷酸化, 并增加NF- κ B转录因子的核易位^[48]。这方面目前仍需进一步研究。

3.2.3 免疫因素对黏蛋白的调节: 细胞免疫和体液免疫均在IBD发病机制中有重要作用。IBD患者体内有许多抗体, 有的抗体可直接作用于脱落细胞抗原。UC患者血清内存在抗-S(分泌型黏蛋白)和抗-M(膜结合型黏蛋白)抗体, 但在CD组、感染性结肠炎及健康对照组则没有^[49]。MUC1是第一个被描述的脱落细胞抗原。抗-MUC1抗体主要针对MUC1核心蛋白的串联重复区域, 目前已经在UC患者血清中检测到抗MUC-1抗体^[50]。

Nishida等^[51]最近证明在TH1和TH2结肠炎鼠模型中, MUC1可调节TH17型免疫反应。TH17细胞因子可刺激MUC1的生成, MUC1反过来下调TH17应答从而抑制炎症。这个负反馈调节被打破后将会与MUC/TCR双敲除模型鼠一样产生TH17性结肠炎。

3.2.4 其他环境因素与黏蛋白: 吸烟是UC很重要的流行病学病因。作为烟草的主要成分, 尼古丁主要通过IL-8、IL-1 β 、IL-2、IL-10和TNF- α 介导对黏蛋白产生保护性作用。UC时经注射皮尼古丁不影响黏蛋白基因转录但会增加结肠黏液^[52]。

3.2.5 寄生虫与黏蛋白: 寄生虫对肠道杯状细胞及黏蛋白的影响已经被很好地研究。在急性感染位点, 巴西钩虫和旋毛型线虫可通过TH2免疫反应引起杯状细胞增生并使黏蛋白分泌增加^[53]。在鼠模型中, 鼠鞭毛线虫能引起MUC2产量增加, 但是MUC2缺失鼠线虫驱逐显著延迟^[54]。而且, 鼠鞭虫可引起感染小鼠的MUC5AC在盲肠内的新表达, 并且对线虫驱逐有重要作用^[55]。

4 结论

由肠道杯状细胞所分泌的黏蛋白构成了肠道的两层黏液系统, 对肠道起润滑及保护作用。外层黏液为肠道微生物提供适宜的共生环境, 内层

创新盘点
在介绍黏蛋白基本概念、结构及其与肠黏膜屏障关系的基础上, 重点阐述了IBD时黏蛋白的变化情况及其与IBD发生、发展的关系, 同时指出目前研究的不完善之处。

应用要点

肠道黏液层是抵御外界病原体的第一道防线,是机体固有免疫的重要组成部分,炎症肠病的患者黏液发生了改变,也许可以人为增加IBD患者肠道内的MUC2或类似物以减轻病症。尽管对黏蛋白复杂的关系仍不十分清楚,期望有更多新的发现以为新的治疗方法的研究提供帮助。

黏液通过其紧密超微结构防止微生物渗入至肠道上皮及隐窝,有效地维持了肠道微生物-宿主动态平衡。尽管目前对黏蛋白有了进一步的了解,但其复杂的结构与肠道疾病(如IBD)的具体关系仍不十分清楚,期望有更多新的发现为新的治疗方法的研究提供帮助。

5 参考文献

- Sheng YH, Hasnain SZ, Florin TH, McGuckin MA. Mucins in inflammatory bowel diseases and colorectal cancer. *J Gastroenterol Hepatol* 2012; 27: 28-38 [PMID: 21913981 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2011.06909.x]
- Hansson GC, Johansson ME. The inner of the two Muc2 mucin-dependent mucus layers in colon is devoid of bacteria. *Gut Microbes* 2010; 1: 51-54 [PMID: 21327117 DOI: 10.4161/gmic.1.1.10470]
- Dekker J, Rossen JW, Büller HA, Einerhand AW. The MUC family: an obituary. *Trends Biochem Sci* 2002; 27: 126-131 [PMID: 11893509 DOI: 10.1016/S0968-0004(01)02052-7]
- Hatrup CL, Gendler SJ. Structure and function of the cell surface (tethered) mucins. *Annu Rev Physiol* 2008; 70: 431-457 [PMID: 17850209 DOI: 10.1146/annurev.physiol.70.113006.100659]
- Desseyn JL, Buisine MP, Porchet N, Aubert JP, Degand P, Laine A. Evolutionary history of the 11p15 human mucin gene family. *J Mol Evol* 1998; 46: 102-106 [PMID: 9419229 DOI: 10.1007/PL00006276]
- Mehrotra R, Thornton DJ, Sheehan JK. Isolation and physical characterization of the MUC7 (MG2) mucin from saliva: evidence for self-association. *Biochem J* 1998; 334 (Pt 2): 415-422 [PMID: 9716500]
- Audie JP, Janin A, Porchet N, Copin MC, Gosselin B, Aubert JP. Expression of human mucin genes in respiratory, digestive, and reproductive tracts ascertained by in situ hybridization. *J Histochem Cytochem* 1993; 41: 1479-1485 [PMID: 8245407 DOI: 10.1177/41.10.8245407]
- Bartman AE, Buisine MP, Aubert JP, Niehans GA, Toribara NW, Kim YS, Kelly EJ, Crabtree JE, Ho SB. The MUC6 secretory mucin gene is expressed in a wide variety of epithelial tissues. *J Pathol* 1998; 186: 398-405 [PMID: 10209489 DOI: 10.1002/(SICI)1096-9896(199812)186:4<398::AID-PATH192>3.0.CO;2-X]
- van Klinken BJ, Dekker J, van Gool SA, van Marle J, Büller HA, Einerhand AW. MUC5B is the prominent mucin in human gallbladder and is also expressed in a subset of colonic goblet cells. *Am J Physiol* 1998; 274: G871-G878 [PMID: 9612268]
- McGuckin MA, Linden SK, Sutton P, Florin TH. Mucin dynamics and enteric pathogens. *Nat Rev Microbiol* 2011; 9: 265-278 [PMID: 21407243 DOI: 10.1038/nrmicro2538]
- Arrieta MC, Bistritz L, Meddings JB. Alterations in intestinal permeability. *Gut* 2006; 55: 1512-1520 [PMID: 16966705 DOI: 10.1136/gut.2005.085373]
- Hasnain SZ, Gallagher AL, Grecis RK, Thornton DJ. A new role for mucins in immunity: in-

sights from gastrointestinal nematode infection. *Int J Biochem Cell Biol* 2013; 45: 364-374 [PMID: 23107603 DOI: 10.1016/j.biocel.2012.10.011]

- Linden SK, Sutton P, Karlsson NG, Korolik V, McGuckin MA. Mucins in the mucosal barrier to infection. *Mucosal Immunol* 2008; 1: 183-197 [PMID: 19079178 DOI: 10.1038/mi.2008.5]
- Johansson ME, Phillipson M, Petersson J, Velcich A, Holm L, Hansson GC. The inner of the two Muc2 mucin-dependent mucus layers in colon is devoid of bacteria. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008; 105: 15064-15069 [PMID: 18806221 DOI: 10.1073/pnas.0803124105]
- Pullan RD, Thomas GA, Rhodes M, Newcombe RG, Williams GT, Allen A, Rhodes J. Thickness of adherent mucus gel on colonic mucosa in humans and its relevance to colitis. *Gut* 1994; 35: 353-359 [PMID: 8150346 DOI: 10.1136/gut.35.3.353]
- Raouf AH, Tsai HH, Parker N, Hoffman J, Walker RJ, Rhodes JM. Sulphation of colonic and rectal mucin in inflammatory bowel disease: reduced sulphation of rectal mucus in ulcerative colitis. *Clin Sci (Lond)* 1992; 83: 623-626 [PMID: 1335401]
- Parker N, Tsai HH, Ryder SD, Raouf AH, Rhodes JM. Increased rate of sialylation of colonic mucin by cultured ulcerative colitis mucosal explants. *Digestion* 1995; 56: 52-56 [PMID: 7895933]
- Prindiville T, Cantrell M, Gershwin ME. Characterization and heterogeneity of monoclonal antibodies directed to intestinal mucin derived from Crohn's disease small bowel. *Hybridoma* 1991; 10: 269-280 [PMID: 1874517]
- Buisine MP, Desreumaux P, Leteurtre E, Copin MC, Colombel JF, Porchet N, Aubert JP. Mucin gene expression in intestinal epithelial cells in Crohn's disease. *Gut* 2001; 49: 544-551 [PMID: 11559653 DOI: 10.1136/gut.49.4.544]
- Buisine MP, Desreumaux P, Debailleul V, Gambiez L, Geboes K, Ectors N, Delescaut MP, Degand P, Aubert JP, Colombel JF, Porchet N. Abnormalities in mucin gene expression in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 1999; 5: 24-32 [PMID: 10028446 DOI: 10.1002/ibd.3780050105]
- Franke A, McGovern DP, Barrett JC, Wang K, Radford-Smith GL, Ahmad T, Lees CW, Balschun T, Lee J, Roberts R, Anderson CA, Bis JC, Bumpstead S, Ellinghaus D, Festen EM, Georges M, Green T, Haritunians T, Jostins L, Latiano A, Mathew CG, Montgomery GW, Prescott NJ, Raychaudhuri S, Rotter JI, Schumm P, Sharma Y, Simms LA, Taylor KD, Whiteman D, Wijmenga C, Baldassano RN, Barclay M, Bayless TM, Brand S, Büning C, Cohen A, Colombel JF, Cottone M, Stronati L, Denson T, De Vos M, D'Inca R, Dubinsky M, Edwards C, Florin T, Franchimont D, Gearry R, Glas J, Van Gossom A, Guthery SL, Halfvarson J, Verspaget HW, Hugot JP, Karban A, Laukens D, Lawrance I, Lemann M, Levine A, Libioulle C, Louis E, Mowat C, Newman W, Panés J, Phillips A, Proctor DD, Regueiro M, Russell R, Rutgeerts P, Sanderson J, Sans M, Seibold F, Steinhardt AH, Stokkers PC, Torkvist L, Kullak-Ublick G, Wilson D, Walters T, Targan SR, Brant SR, Rioux JD, D'Amato M, Weersma RK, Kugathasan S, Griffiths AM, Mansfield JC, Vermeire S,

- Duerr RH, Silverberg MS, Satsangi J, Schreiber S, Cho JH, Annese V, Hakonarson H, Daly MJ, Parkes M. Genome-wide meta-analysis increases to 71 the number of confirmed Crohn's disease susceptibility loci. *Nat Genet* 2010; 42: 1118-1125 [PMID: 21102463 DOI: 10.1038/ng.717]
- 22 Kyo K, Muto T, Nagawa H, Lathrop GM, Nakamura Y. Associations of distinct variants of the intestinal mucin gene MUC3A with ulcerative colitis and Crohn's disease. *J Hum Genet* 2001; 46: 5-20 [PMID: 11289722 DOI: 10.1007/s100380170118]
- 23 Moehle C, Ackermann N, Langmann T, Aslanidis C, Kel A, Kel-Margoulis O, Schmitz-Madry A, Zahn A, Stremmel W, Schmitz G. Aberrant intestinal expression and allelic variants of mucin genes associated with inflammatory bowel disease. *J Mol Med (Berl)* 2006; 84: 1055-1066 [PMID: 17058067 DOI: 10.1007/s00109-006-0100-2]
- 24 Sabbah A, Chang TH, Harnack R, Frohlich V, Tominaga K, Dube PH, Xiang Y, Bose S. Activation of innate immune antiviral responses by Nod2. *Nat Immunol* 2009; 10: 1073-1080 [PMID: 19701189 DOI: 10.1038/ni.1782]
- 25 Heazlewood CK, Cook MC, Eri R, Price GR, Tauro SB, Taupin D, Thornton DJ, Png CW, Crockford TL, Cornall RJ, Adams R, Kato M, Nelms KA, Hong NA, Florin TH, Goodnow CC, McGuckin MA. Aberrant mucin assembly in mice causes endoplasmic reticulum stress and spontaneous inflammation resembling ulcerative colitis. *PLoS Med* 2008; 5: e54 [PMID: 18318598 DOI: 10.1371/journal.pmed.0050054]
- 26 Larsson JM, Karlsson H, Crespo JG, Johansson ME, Eklund L, Sjövall H, Hansson GC. Altered O-glycosylation profile of MUC2 mucin occurs in active ulcerative colitis and is associated with increased inflammation. *Inflamm Bowel Dis* 2011; 17: 2299-2307 [PMID: 21290483 DOI: 10.1002/ibd.21625]
- 27 An G, Wei B, Xia B, McDaniel JM, Ju T, Cummings RD, Braun J, Xia L. Increased susceptibility to colitis and colorectal tumors in mice lacking core 3-derived O-glycans. *J Exp Med* 2007; 204: 1417-1429 [PMID: 17517967 DOI: 10.1084/jem.20061929]
- 28 Fu J, Wei B, Wen T, Johansson ME, Liu X, Bradford E, Thomsson KA, McGee S, Mansour L, Tong M, McDaniel JM, Sferra TJ, Turner JR, Chen H, Hansson GC, Braun J, Xia L. Loss of intestinal core 1-derived O-glycans causes spontaneous colitis in mice. *J Clin Invest* 2011; 121: 1657-1666 [PMID: 21383503 DOI: 10.1172/JCI45538]
- 29 Longman RJ, Poulosom R, Corfield AP, Warren BF, Wright NA, Thomas MG. Alterations in the composition of the supramucosal defense barrier in relation to disease severity of ulcerative colitis. *J Histochem Cytochem* 2006; 54: 1335-1348 [PMID: 16924127 DOI: 10.1369/jhc.5A6904.2006]
- 30 Senapati S, Ho SB, Sharma P, Das S, Chakraborty S, Kaur S, Niehans G, Batra SK. Expression of intestinal MUC17 membrane-bound mucin in inflammatory and neoplastic diseases of the colon. *J Clin Pathol* 2010; 63: 702-707 [PMID: 20702471 DOI: 10.1136/jcp.2010.078717]
- 31 Myerscough N, Warren B, Gough M, Corfield A. Expression of mucin genes in ulcerative colitis. *Biochem Soc Trans* 1995; 23: 536S [PMID: 8654721]
- 32 Forgue-Lafitte ME, Fabiani B, Levy PP, Maurin N, Fléjou JF, Bara J. Abnormal expression of M1/MUC5AC mucin in distal colon of patients with diverticulitis, ulcerative colitis and cancer. *Int J Cancer* 2007; 121: 1543-1549 [PMID: 17565737 DOI: 10.1002/ijc.22865]
- 33 McGovern DP, Gardet A, Törkvist L, Goyette P, Essers J, Taylor KD, Neale BM, Ong RT, Lagacé C, Li C, Green T, Stevens CR, Beauchamp C, Fleshner PR, Carlson M, D'Amato M, Halfvarson J, Hibberd ML, Lördal M, Padyukov L, Andriulli A, Colombo E, Latiano A, Palmieri O, Bernard EJ, Deslandres C, Hommes DW, de Jong DJ, Stokkers PC, Weersma RK, Sharma Y, Silverberg MS, Cho JH, Wu J, Roeder K, Brant SR, Schumm LP, Duerr RH, Dubinsky MC, Glazer NL, Haritunians T, Ippoliti A, Melmed GY, Siscovick DS, Vasilias EA, Targan SR, Annese V, Wijmenga C, Pettersson S, Rotter JI, Xavier RJ, Daly MJ, Rioux JD, Seielstad M. Genome-wide association identifies multiple ulcerative colitis susceptibility loci. *Nat Genet* 2010; 42: 332-337 [PMID: 20228799 DOI: 10.1038/ng.549]
- 34 Kyo K, Parkes M, Takei Y, Nishimori H, Vyas P, Satsangi J, Simmons J, Nagawa H, Baba S, Jewell D, Muto T, Lathrop GM, Nakamura Y. Association of ulcerative colitis with rare VNTR alleles of the human intestinal mucin gene, MUC3. *Hum Mol Genet* 1999; 8: 307-311 [PMID: 9931338 DOI: 10.1093/hmg/8.2.307]
- 35 Mack DR, Michail S, Wei S, McDougall L, Hollingsworth MA. Probiotics inhibit enteropathogenic *E. coli* adherence in vitro by inducing intestinal mucin gene expression. *Am J Physiol* 1999; 276: G941-G950 [PMID: 10198338]
- 36 Bry L, Falk PG, Midtvedt T, Gordon JI. A model of host-microbial interactions in an open mammalian ecosystem. *Science* 1996; 273: 1380-1383 [PMID: 8703071]
- 37 Smirnova MG, Guo L, Birchall JP, Pearson JP. LPS up-regulates mucin and cytokine mRNA expression and stimulates mucin and cytokine secretion in goblet cells. *Cell Immunol* 2003; 221: 42-49 [PMID: 12742381 DOI: 10.1016/S0008-8749(03)00059-5]
- 38 Li JD, Feng W, Gallup M, Kim JH, Gum J, Kim Y, Basbaum C. Activation of NF-kappaB via a Src-dependent Ras-MAPK-pp90rsk pathway is required for *Pseudomonas aeruginosa*-induced mucin overproduction in epithelial cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998; 95: 5718-5723 [PMID: 9576950]
- 39 Zen Y, Harada K, Sasaki M, Tsuneyama K, Katayanagi K, Yamamoto Y, Nakanuma Y. Lipopolysaccharide induces overexpression of MUC2 and MUC5AC in cultured biliary epithelial cells: possible key phenomenon of hepatolithiasis. *Am J Pathol* 2002; 161: 1475-1484 [PMID: 12368220 DOI: 10.1016/S0002-9440(10)64423-9]
- 40 Byrd JC, Yunker CK, Xu QS, Sternberg LR, Bresalier RS. Inhibition of gastric mucin synthesis by *Helicobacter pylori*. *Gastroenterology* 2000; 118:

同行评价
本文逻辑性较强, 条理较清晰, 语言较为简洁, 表述内容清楚, 具有一定指导意义。

- 1072-1079 [PMID: 10833482 DOI: 10.1016/S0016-5085(00)70360-X]
- 41 Byrd JC, Yan P, Sternberg L, Yunker CK, Scheiman JM, Bresalier RS. Aberrant expression of gland-type gastric mucin in the surface epithelium of *Helicobacter pylori*-infected patients. *Gastroenterology* 1997; 113: 455-464 [PMID: 9247464 DOI: 10.1053/gast.1997.v113.pm9247464]
- 42 Celli JP, Turner BS, Afdhal NH, Keates S, Ghiran I, Kelly CP, Ewoldt RH, McKinley GH, So P, Erramilli S, Bansil R. *Helicobacter pylori* moves through mucus by reducing mucin viscoelasticity. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009; 106: 14321-14326 [PMID: 19706518 DOI: 10.1073/pnas.0903438106]
- 43 Johansson ME, Gustafsson JK, Sjöberg KE, Petersson J, Holm L, Sjövall H, Hansson GC. Bacteria penetrate the inner mucus layer before inflammation in the dextran sulfate colitis model. *PLoS One* 2010; 5: e12238 [PMID: 20805871 DOI: 10.1371/journal.pone.0012238]
- 44 Png CW, Lindén SK, Gilshenan KS, Zoetendal EG, McSweeney CS, Sly LI, McGuckin MA, Florin TH. Mucolytic bacteria with increased prevalence in IBD mucosa augment in vitro utilization of mucin by other bacteria. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 2420-2428 [PMID: 20648002 DOI: 10.1038/ajg.2010.281]
- 45 Tsai HH, Dwarakanath AD, Hart CA, Milton JD, Rhodes JM. Increased faecal mucin sulphatase activity in ulcerative colitis: a potential target for treatment. *Gut* 1995; 36: 570-576 [PMID: 7737566 DOI: 10.1136/gut.36.4.570]
- 46 Ahmad R, Raina D, Trivedi V, Ren J, Rajabi H, Kharbanda S, Kufe D. MUC1 oncoprotein activates the IkappaB kinase beta complex and constitutive NF-kappaB signalling. *Nat Cell Biol* 2007; 9: 1419-1427 [PMID: 18037881 DOI: 10.1038/ncb1661]
- 47 Ueno K, Koga T, Kato K, Golenbock DT, Gendler SJ, Kai H, Kim KC. MUC1 mucin is a negative regulator of toll-like receptor signaling. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2008; 38: 263-268 [PMID: 18079492 DOI: 10.1165/rcmb.2007-0336RC]
- 48 Guang W, Ding H, Czinn SJ, Kim KC, Blanchard TG, Lillehoj EP. Muc1 cell surface mucin attenuates epithelial inflammation in response to a common mucosal pathogen. *J Biol Chem* 2010; 285: 20547-20557 [PMID: 20430889 DOI: 10.1074/jbc.M110.121319]
- 49 Takaishi H, Ohara S, Hotta K, Yajima T, Kanai T, Inoue N, Iwao Y, Watanabe M, Ishii H, Hibi T. Circulating autoantibodies against purified colonic mucin in ulcerative colitis. *J Gastroenterol* 2000; 35: 20-27 [PMID: 10632536 DOI: 10.1007/PL00009971]
- 50 Hinoda Y, Nakagawa N, Nakamura H, Makiguchi Y, Itoh F, Adachi M, Yabana T, Imai K, Yachi A. Detection of a circulating antibody against a peptide epitope on a mucin core protein, MUC1, in ulcerative colitis. *Immunol Lett* 1993; 35: 163-168 [PMID: 7685318 DOI: 10.1016/0165-2478(93)90086-H]
- 51 Nishida A, Lau CW, Zhang M, Andoh A, Shi HN, Mizoguchi E, Mizoguchi A. The membrane-bound mucin Muc1 regulates T helper 17-cell responses and colitis in mice. *Gastroenterology* 2012; 142: 865-874.e2 [PMID: 22202458 DOI: 10.1053/j.gastro.2011.12.036]
- 52 Louvet B, Buisine MP, Desreumaux P, Tremaine WJ, Aubert JP, Porchet N, Capron M, Cortot A, Colombel JF, Sandborn WJ. Transdermal nicotine decreases mucosal IL-8 expression but has no effect on mucin gene expression in ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 1999; 5: 174-181 [PMID: 10453373 DOI: 10.1097/00054725-199908000-00005]
- 53 Knight PA, Brown JK, Pemberton AD. Innate immune response mechanisms in the intestinal epithelium: potential roles for mast cells and goblet cells in the expulsion of adult *Trichinella spiralis*. *Parasitology* 2008; 135: 655-670 [PMID: 18413001 DOI: 10.1017/S0031182008004319]
- 54 Hasnain SZ, Wang H, Ghia JE, Haq N, Deng Y, Velcich A, Grecis RK, Thornton DJ, Khan WI. Mucin gene deficiency in mice impairs host resistance to an enteric parasitic infection. *Gastroenterology* 2010; 138: 1763-1771 [PMID: 20138044 DOI: 10.1053/j.gastro.2010.01.045]
- 55 Hasnain SZ, Evans CM, Roy M, Gallagher AL, Kindrachuk KN, Barron L, Dickey BF, Wilson MS, Wynn TA, Grecis RK, Thornton DJ. Muc5ac: a critical component mediating the rejection of enteric nematodes. *J Exp Med* 2011; 208: 893-900 [PMID: 21502330 DOI: 10.1084/jem.20102057]

编辑 田滢 电编 都珍珍



幽门螺杆菌感染对胃食管反流病的影响

张元森, 张海蓉

张元森, 张海蓉, 昆明医科大学第一附属医院消化内科 云南省昆明市 650032

张元森, 在读硕士, 主要从事胃食管反流病的研究。

作者贡献分布: 本文综述由张元森完成; 张海蓉审校。

通讯作者: 张海蓉, 教授, 主任医师, 650032, 云南省昆明市西昌路295号, 昆明医科大学第一附属医院消化内科。

zhr919@sina.com

电话: 0871-65316883

收稿日期: 2014-06-17 修回日期: 2014-07-30

接受日期: 2014-08-17 在线出版日期: 2014-09-28

Effect of *Helicobacter pylori* infection on gastroesophageal reflux disease

Yuan-Sen Zhang, Hai-Rong Zhang

Yuan-Sen Zhang, Hai-Rong Zhang, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming 650032, Yunnan Province, China

Correspondence to: Hai-Rong Zhang, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Kunming Medical University, 295 Xichang Road, Kunming 650032, Yunnan Province, China. zhr919@sina.com

Received: 2014-06-17 Revised: 2014-07-30

Accepted: 2014-08-17 Published online: 2014-09-28

Abstract

Gastroesophageal reflux disease (GERD) is a common chronic disease of the digestive system. In recent years, due to the better understanding of *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) and the wide clinical application of proton pump inhibitors, the rate of *H. pylori* infection is declining, while the incidence of GERD is increasing. This phenomenon suggests a possible relationship between *H. pylori* infection and the incidence of GERD. The pathogenesis of GERD is related to the dysfunction of the protective esophageal barrier, esophageal motility, gastric acidity and gastric emptying, and *H. pylori* infection may affect these factors to exert an impact on the incidence of GERD.

© 2014 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Gastroesophageal reflux disease; *Helicobacter pylori*; Atrophic gastritis

cobacter pylori; Atrophic gastritis

Zhang YS, Zhang HR. Effect of *Helicobacter pylori* infection on gastroesophageal reflux disease. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(27): 4107-4112 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/4107.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i27.4107>

摘要

胃食管反流病(gastroesophageal reflux disease, GERD)是消化系统常见的慢性疾病。近些年随着对幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)认识的深入和质子泵抑制剂在临床广泛应用, *H. pylori*感染呈下降趋势, 而同时GERD发生率呈明显上升趋势, 这一现象使得*H. pylori*感染与GERD之间的关系成了消化学界颇具争议的话题。GERD的发生与食管的保护屏障、食管的动力、胃内酸度以及胃的排空有关, *H. pylori*感染可能会作用上述因素对GERD产生影响。

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 胃食管反流病; 幽门螺杆菌; 萎缩性胃炎

核心提示: 幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*)感染可能通过降低胃内酸度、提高食管下括约肌压力、增强质子泵抑制剂的抑酸效果、降低食管黏膜对胃酸的敏感性、延迟胃排空、抑制胃促生长素分泌等机制对胃食管反流病(gastroesophageal reflux disease)产生影响。

张元森, 张海蓉. 幽门螺杆菌感染对胃食管反流病的影响. 世界华人消化杂志 2014; 22(27): 4107-4112 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/4107.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i27.4107>

0 引言

胃、十二指肠内容物反流入食管引起烧心等症状, 称为胃食管反流病(gastroesophageal reflux disease, GERD)^[1,2]. GERD在西方国家比较常见^[3-5], 但有研究^[6]指出, 亚洲地区GERD的发病率成上升趋势. GERD是一种长期、慢

背景资料

幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)虽被世界卫生组织定为第1类致癌因子, 对慢性胃炎、消化性溃疡、胃癌及胃黏膜相关性淋巴瘤的致病作用也已被公认, 但对胃食管反流病(gastroesophageal reflux disease, GERD)的影响仍是消化学界颇具争议的话题. 截止到目前, 许多研究结果仍不一致, 本文收集国内外大量研究, 探讨二者相关性。

同行评议者
沈薇, 教授, 重庆医科大学附属第二医院消化内科

研发前沿

目前国内外的大部分研究提示, *H. pylori*感染对GERD的发生、发展起保护作用,但这种观点并未达成共识,故对感染*H. pylori*的GERD患者而言,是否予以根除*H. pylori*治疗的看法不一,对其深入的研究必将在临床上产生积极的指导作用。

性、易反复、疗效不佳、需要消耗大量医疗资源的难治性疾病,其典型的反流、烧心等症状及相关的诸如胸骨后疼痛等食管外症状,严重影响患者健康状况和生活质量,加重了患者经济负担^[7]。而幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)对慢性胃炎、消化性溃疡、胃癌及胃黏膜相关性淋巴瘤的致病作用已经得到公认^[8-11],但对GERD的影响尚存在争议。截止到目前许多研究结果仍不一致, *H. pylori*感染与GERD究竟存在怎样的相关性。本文就其研究现状作一综述。

1 *H. pylori*感染对GERD的作用机制

GERD是由多种因素造成以食管下括约肌(lower esophageal sphincter, LES)功能障碍为主的食管动力障碍性疾病,直接损伤因素有胃酸、胃蛋白酶及胆汁(非结合胆盐和胰酶)等反流物^[2]。GERD发生与食管的保护屏障、食管的动力、胃内酸度以及胃的排空有关, *H. pylori*感染可能会作用于上述因素对GERD产生影响。

1.1 *H. pylori*感染可降低胃内酸度 GERD发生与胃酸分泌相对或绝对过多有关, *H. pylori*感染可通过一系列途径影响胃酸分泌,以致胃酸分泌成为*H. pylori*感染与GERD之间相互关系的纽带。

1.1.1 *H. pylori*通过产氨减低胃内酸度: 胃内酸度较大,一般细菌难以存活,而*H. pylori*能产生大量尿素酶,使之在胃内定植、生存和致病。*H. pylori*的尿素酶能水解尿素产生氨和氨基甲酸,氨基甲酸随后又自然降解成另一分子氨和碳酸($\text{NH}_2\text{COOH} + \text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{NH}_3 + \text{H}_2\text{CO}_3$),释放碳酸和2分子的氨,氨的电离常数(pKa)值为9.1,是强有力的中和物质($2\text{NH}_3 + 2\text{H}_2\text{O} \rightleftharpoons 2\text{NH}_4^+ + 2\text{OH}^-$),中和周围的胃酸($\text{H}^+ + \text{OH}^- \rightleftharpoons \text{H}_2\text{O}$)^[12],升高胃内pH值,减少对食管黏膜损害。根除*H. pylori*就失去了氨的中和作用,胃内酸度增加,易发生胃食管反流,Hamada等^[13]通过动物实验证实氨可以阻止反流性食管炎的发展,并指出根除*H. pylori*后氨浓度下降可能会促成反流性食管炎。

1.1.2 *H. pylori*通过引起萎缩性胃炎降低胃内酸度: *H. pylori*感染炎症累及胃体(壁细胞),引起胃黏膜萎缩而导致胃酸分泌下降,减少了胃酸对胃蛋白酶原的激活,进而减轻反流物对食管的腐蚀作用,对GERD起到保护作用。Veijola等^[14]发现*H. pylori*感染导致胃体胃炎可使得胃

酸分泌减少。另有Souza等^[15]研究表明*H. pylori*感染导致的萎缩性胃炎,会减轻反流症状。

1.1.3 *H. pylori*通过抑制质子泵活性减少胃酸分泌: Ootsubo等^[16]的动物实验研究发现在大鼠腹腔腔内给予*H. pylori*所含的脂多糖,明显抑制胃酸分泌。*H. pylori*所含的脂多糖及其产生具有抑制壁细胞质子泵活性的脂肪酸,可抑制 H^+/K^+ ATP酶表达,从而降低胃酸分泌。

1.1.4 其他因素与胃酸分泌的关系: *H. pylori*感染可促进一氧化氮合成酶的表达及具有抑制胃酸分泌作用的一氧化氮的释放。另外可产生组胺并诱导产生白介素1 β (interleukin 1 β , IL-1 β)和肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor α , TNF- α),这些物质都具有抑制胃酸分泌作用^[17]。

1.2 *H. pylori*感染可提高食管下括约肌压力 一过性食管括约肌松弛(transit LES relaxation, TLESR)是GERD主要发生机制之一,胃窦部*H. pylori*感染可影响胃底、贲门的迷走神经受体兴奋性,使血清胃泌素增高,胃泌素具有升高LES压力作用^[18],减少胃酸及内容物反流,从而保护食管黏膜。另外, *H. pylori*的感染尚可引起大量炎症介质的释放,如TNF、IL-8等能直接作用于G细胞,促使G细胞分泌大量胃泌素^[19],从而提高LES压力。

1.3 *H. pylori*感染可使质子泵抑制剂的抑酸效果增强 Gill等^[20]发现抑酸剂对壁细胞抑制作用可因*H. pylori*存在而增强。亦有学者^[21,22]支持*H. pylori*感染可增强质子泵抑制剂抑酸效果的观点。另有研究发现^[23],在同等治疗条件下, *H. pylori*阳性的GERD患者比*H. pylori*阴性患者抑酸治疗效果更好。因此,从治疗效果考虑,不应针对*H. pylori*阳性的GERD进行根除治疗。关于*H. pylori*可以提高质子泵抑制剂的抑酸效果机制尚未清楚,有以下几种可能:(1)氨影响了在质子泵抑制剂治疗期间的胃内pH;(2)抑酸治疗导致*H. pylori*在胃内的再分布,伴随着胃窦炎好转而胃体炎恶化,从而泌酸减少,结果是抑酸效果提高;(3)*H. pylori*可能增强质子泵抑制剂对壁细胞及 H^+/K^+ ATP酶抑制作用。

1.4 降低食管黏膜对胃酸的敏感性 *H. pylori*感染后会产生及分泌一些炎症介质,从而影响食管黏膜对胃酸的敏感性^[24]。亦有研究^[25]对感染*H. pylori*的GERD患者标记IL-1 β 及IL-1RN,发现促炎基因能预防严重GERD的病情进展。

1.5 *H. pylori*感染与胃排空延迟 *H. pylori*感染

相关报道

Schutz等在研究*H. pylori*阳性的十二指肠溃疡患者时,发现患者*H. pylori*根除治疗后GERD的发生率与*H. pylori*未根除者相比明显升高,认为二者具有某种潜在联系。

可导致胃炎甚至是萎缩性胃炎, 以及胃十二指肠溃疡等消化性疾病, 这些因素均可使胃内容物滞留而延迟胃排空, 增加反流机会。另外胃排空延迟使胃长时间保持充盈、胃内容物增多、胃内压增加, 易发生GERD。Okumura等^[26]在予以大鼠腹腔内注射提取自*H. pylori*的脂多糖, 发现大鼠的餐液刺激所致胃排空受到明显的抑制。

1.6 *H. pylori*感染与胃促生长素 胃促生长素(又名胃饥饿素)能促进胃酸分泌和胃肠动力, 使得摄食增加和食欲增强^[27], 最终可能导致肥胖, 肥胖即为GERD的危险因素之一^[28-30]。有研究^[31]表明*H. pylori*感染患者中胃促生长素水平较低。Yang等^[32]对感染*H. pylori*的儿童进行*H. pylori*根除治疗后发现, 促生长素分泌增加。基于以上研究资料, *H. pylori*感染可能通过抑制胃促生长素分泌对GERD起到保护作用。

2 *H. pylori*感染存在与GERD的流行病学证据

由于种族、环境和区域分布不同, GERD患者中*H. pylori*感染率存在较大差异。陶堤堤等^[33]综合分析了近20多年间*H. pylori*与GERD关系的病例对照研究, 以GERD组与对照组的*H. pylori*阳性数的OR值为效应指标, GERD组(2160例)感染率为37.64%, 对照组(2728例)感染率为51.91%, 经Meta分析(OR = 0.55, 95%CI: 0.43-0.72), 研究结果表明感染*H. pylori*与GERD的发生有关。Chourasia等^[34]研究显示, 相比感染*H. pylori*的患者, 未感染*H. pylori*更容易发生反流性食管炎。另有多项研究^[35-38]表明*H. pylori*感染与反流性食管炎呈负相关。以致后来有学者^[39,40]认为*H. pylori*在GERD的发生中可能有一定的保护作用, 根除*H. pylori*可能成为GERD的危险因素。

但也有研究报道*H. pylori*感染与GERD无关。Pieramico等^[41]观察了122例GERD患者和健康的志愿者, 发现二者的感染率分别为41%和38%, 二者之间无显著的差异。Scarpa等^[42]对意大利东北部地区的研究结果显示, *H. pylori*感染与GERD的发生无关。

3 *H. pylori*根除治疗后GERD的进展

经检查确定为*H. pylori*阳性的患者是否都需要接受*H. pylori*根除治疗? 2003年我国*H. pylori*科研协作组在安徽桐城召开会议达成共识(表

1)^[43], 认为有些疾病必须根除*H. pylori*, 包括*H. pylori*阳性的消化性溃疡、早期胃癌术后、胃黏膜相关淋巴组织淋巴瘤、明显异常的慢性胃炎者, 并提出支持GERD患者根除*H. pylori*。而后2007年于江西庐山召开了第三次全国*H. pylori*共识会议。全国60多位专家对*H. pylori*感染的若干问题达成了新的共识(表2)。将CERD从根除*H. pylori*的适应证中删除, 认为根除*H. pylori*并不是为了治疗GERD, 故将CERD列入根除*H. pylori*的适应证中不符合逻辑^[43]。2012年江西井冈山第四次全国*H. pylori*感染处理共识报告(表3)^[44]认为, 虽然胃体胃炎患者根除*H. pylori*以致胃酸从低酸状态恢复至正常(胃酸分泌增加), 可能会增加发生GERD的危险性, 但不根除*H. pylori*长期的质子泵抑制剂治疗会增加发生胃癌的风险。二者权衡, 故长期服用质子泵抑制剂者应根除*H. pylori*。至于*H. pylori*感染与GERD的相关性, Ashktorab等^[40]发现二者存在负相关。亦有*H. pylori*根除术后GERD发病率及复发率增加的研究。

3.1 *H. pylori*根除治疗后GERD发病率增加 Nam等^[45]研究发现根治*H. pylori*会促成反流性食管炎的发生。Hirata等^[8]在对感染*H. pylori*的GERD患者予以*H. pylori*根除治疗后, 症状加重。基于以上研究资料, 根除*H. pylori*后GERD的发病率增加以及症状加重, 为感染*H. pylori*对GERD可能起保护作用提供了证据。

3.2 *H. pylori*根除治疗后GERD复发率增加 Wu等^[46]对236例GERD患者根除*H. pylori*的随机对照试验中, 其中实验组113例*H. pylori*阳性患者用奥美拉唑三联治疗, 对照组予以安慰剂, 结果实验组*H. pylori*根除率为98%, 对照组为3.9%; 实验组15例(28.3%)、对照组8例(15.7%)GERD治疗失败; 至12 mo时实验组GERD治疗失败率上升至43.2%, 而对照组为21.1%($P = 0.04$)。结论认为*H. pylori*根除引起较多的GERD复发。

3.3 *H. pylori*根除治疗与GERD无相关 Yaghoobi等^[47]对消化不良患者进行*H. pylori*根除治疗, 结果显示*H. pylori*根除后并没有增加GERD的发病风险。Saad等^[48]的一篇纳入10篇随机对照试验的Meta分析则从症状和内镜诊断等角度支持根治*H. pylori*不会对GERD产生影响。

另外, 东、西方国家的相关研究报道也存在差异。在对东方国家(中国、日本、韩国)的研究

创新盘点
*H. pylori*并不是作为一种“新”的微生物感染人体, 从*H. pylori*的发现至今已有100余年, 长久的感染史表明*H. pylori*可能与人体达成某种共生关系, 而不是单纯的病原体。

应用要点

通过探讨*H. pylori*感染对GERD的影响,以针对感染*H. pylori*的GERD患者是否需要根除治疗问题,为临床医生提供参考,以协助临床采取最佳治疗方案。

表 1 2003年桐城共识*H. pylori*根除适应证^[43]

<i>H. pylori</i> 阳性疾病	必须	支持	不明确
消化性溃疡			
早期胃癌术后			
胃黏膜相关淋巴组织淋巴瘤			
明显异常的慢性胃炎			
计划长期使用非甾体抗炎药			
部分功能消化不良			
胃食管反流病			
胃癌家族史			
个人强烈要求治疗者			
胃肠道外疾病			

H. pylori: 幽门螺杆菌。

表 2 2007年庐山共识*H. pylori*根除适应证^[43]

<i>H. pylori</i> 阳性疾病	必须	支持
消化性溃疡		
早期胃癌术后		
胃黏膜相关淋巴组织淋巴瘤		
慢性胃炎伴胃黏膜萎缩、糜烂		
计划长期使用非甾体抗炎药		
慢性胃炎伴消化不良症状		
不明原因缺铁性贫血		
胃癌家族史		
个人强烈要求治疗者		
其他 <i>H. pylori</i> 相关胃病		
特发性血小板减少性紫癜		

H. pylori: 幽门螺杆菌。

表明,根除*H. pylori*可能会增加GERD发生危险性^[45,49,50],但在西方国家,根除*H. pylori*与GERD发生、发展无关^[48,51]。以上对*H. pylori*根除后GERD的发生报道不一致,可能与GERD的发生机制及病例的选择、药物有关。

4 结论

*H. pylori*感染对GERD的影响可能与降低胃内酸度、提高食管下括约肌压力、增强质子泵抑制剂的抑酸效果、降低食管黏膜对胃酸的敏感性、延迟胃排空、抑制胃促生长素分泌等有关。但亦有部分研究表明*H. pylori*感染对GERD无影响。所以*H. pylori*与GERD的关系,仍需更多研究和实验来说明。另外,*H. pylori*虽被世界卫生组织定为第1类致癌因子,根除*H. pylori*能降低消化性溃疡及胃癌的发生也得到证实,

表 3 2012年井冈山共识*H. pylori*根除适应证^[44]

<i>H. pylori</i> 阳性疾病	强烈推荐	推荐
消化性溃疡		
胃黏膜相关淋巴组织淋巴瘤		
慢性胃炎伴消化不良症状		
慢性胃炎伴胃黏膜萎缩、糜烂		
早期胃癌术后		
长期服用质子泵抑制剂		
胃癌家族史		
计划长期使用非甾体抗炎药		
不明原因缺铁性贫血		
特发性血小板减少性紫癜		
其他 <i>H. pylori</i> 相关胃病		
个人要求治疗		

H. pylori: 幽门螺杆菌。

但根除*H. pylori*后引起GERD的发生率和复发率增加也值得我们引起注意。*H. pylori*并不是作为一种“新”的微生物感染人体。相反,*H. pylori*的感染追溯到100多年前。这样一个长久的感染史表明*H. pylori*可能与人体达成某种共生关系,而不是单纯的病原体。因此在临床工作中,就*H. pylori*根除问题,我们需认真分析评价不同情况,另可参考第四次全国*H. pylori*感染处理共识报告^[44]以及马斯特里赫特IV/佛罗伦萨共识报告^[52],考虑各方面,权衡利弊,以协助临床采取最佳治疗方案。

5 参考文献

- 1 Qian B, Ma S, Shang L, Qian J, Zhang G. Effects of *Helicobacter pylori* eradication on gastroesophageal reflux disease. *Helicobacter* 2011; 16: 255-265 [PMID: 21762264 DOI: 10.1111/j.1523-5378.2011.00846.x]
- 2 葛均波, 徐永健, 梅长林, 唐承薇, 王辰, 周晋. 内科学. 第8版. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 357-359
- 3 Gerson LB, Kahrilas PJ, Fass R. Insights into gastroesophageal reflux disease-associated dyspeptic symptoms. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011; 9: 824-833 [PMID: 21699806 DOI: 10.1016/j.cgh.2011.05.015]
- 4 Vakili N. Disease definition, clinical manifestations, epidemiology and natural history of GERD. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2010; 24: 759-764 [PMID: 21126691 DOI: 10.1016/j.bpg.2010.09.009]
- 5 Jung HK. Epidemiology of gastroesophageal reflux disease in Asia: a systematic review. *J Neurogastroenterol Motil* 2011; 17: 14-27 [PMID: 21369488 DOI: 10.5056/jnm.2011.17.1.14]
- 6 Fock KM, Talley NJ, Fass R, Goh KL, Katelaris P, Hunt R, Hongo M, Ang TL, Holtmann G, Nandurkar S, Lin SR, Wong BC, Chan FK, Rani AA, Bak YT, Sollano J, Ho KY, Manatsathit S. Asia-

- Pacific consensus on the management of gastroesophageal reflux disease: update. *J Gastroenterol Hepatol* 2008; 23: 8-22 [PMID: 18171339 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2007.05249.x]
- 7 瞿国强, 胡宏艳, 李安, 郭金芝, 梁先发, 汤胜君, 龙翔, 钱立康, 程雪霞, 曹彬. 胃食管反流病患者生活质量调查187例. *世界华人消化杂志* 2010; 18: 834-838
 - 8 Hirata K, Suzuki H, Matsuzaki J, Masaoka T, Saito Y, Nishizawa T, Iwasaki E, Fukuhara S, Okada S, Hibi T. Improvement of reflux symptom related quality of life after *Helicobacter pylori* eradication therapy. *J Clin Biochem Nutr* 2013; 52: 172-178 [PMID: 23524980 DOI: 10.3164/jcbn.12-107]
 - 9 Alakkari A, Zullo A, O'Connor HJ. *Helicobacter pylori* and nonmalignant diseases. *Helicobacter* 2011; 16 Suppl 1: 33-37 [PMID: 21896083 DOI: 10.1111/j.1523-5378.2011.00878.x]
 - 10 Fuccio L, Eusebi LH, Bazzoli F. Gastric cancer, *Helicobacter pylori* infection and other risk factors. *World J Gastrointest Oncol* 2010; 2: 342-347 [PMID: 21160805 DOI: 10.4251/wjgo.v2.i9.342]
 - 11 Asaka M, Kato M, Graham DY. Prevention of gastric cancer by *Helicobacter pylori* eradication. *Intern Med* 2010; 49: 633-636 [PMID: 20371951 DOI: 10.2169/internalmedicine.49.3470]
 - 12 池肇春, 元玉琴, 董全江, 司军利. 幽门螺杆菌感染及其相关疾病的诊断与治疗. 北京: 军事医学科学出版社, 2008: 17-25
 - 13 Hamada H, Haruma K, Mihara M, Kamada T, Sumii K, Kajiyama G. Protective effect of ammonia against reflux esophagitis in rats. *Dig Dis Sci* 2001; 46: 976-980 [PMID: 11341667 DOI: 10.1023/A:1010741424062]
 - 14 Veijola LI, Oksanen AM, Sipponen PI, Rautelin HI. Association of autoimmune type atrophic corpus gastritis with *Helicobacter pylori* infection. *World J Gastroenterol* 2010; 16: 83-88 [PMID: 20039453 DOI: 10.3748/wjg.v16.i1.83]
 - 15 Souza RC, Lima JH. *Helicobacter pylori* and gastroesophageal reflux disease: a review of this intriguing relationship. *Dis Esophagus* 2009; 22: 256-263 [PMID: 19425207 DOI: 10.1111/j.1442-2050.2008.00911.x]
 - 16 Ootsubo C, Okumura T, Takahashi N, Wakebe H, Imagawa K, Kikuchi M, Kohgo Y. *Helicobacter pylori* lipopolysaccharide inhibits acid secretion in pylorus-ligated conscious rats. *Biochem Biophys Res Commun* 1997; 236: 532-537 [PMID: 9240475 DOI: 10.1006/bbrc.1997.6999]
 - 17 Slomiany BL, Slomiany A. Role of ghrelin-induced cSrc activation in modulation of gastric mucosal inflammatory responses to *Helicobacter pylori*. *Inflammopharmacology* 2011; 19: 197-204 [PMID: 21516493 DOI: 10.1007/s10787-011-0083-7]
 - 18 詹志刚, 王圻. 幽门螺杆菌感染与胃食管反流病夜间酸突破的相关性探讨. *临床消化病杂志* 2013; 25: 36-38
 - 19 樊慧丽, 陈玉梅. 幽门螺杆菌感染及其相关疾病发病机制的研究进展. *中国全科医学* 2011; 14: 577-579
 - 20 Gill SK, O'Brien L, Einarson TR, Koren G. The safety of proton pump inhibitors (PPIs) in pregnancy: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 1541-1545; quiz 1540, 1546 [PMID: 19491869 DOI: 10.1038/ajg.2009.122]
 - 21 Iwakiri K, Kawami N, Sano H, Tanaka Y, Umezawa M, Kotoyori M, Hoshihara Y, Sakamoto C. Mechanisms of excessive esophageal acid exposure in patients with reflux esophagitis. *Dig Dis Sci* 2009; 54: 1686-1692 [PMID: 19005757 DOI: 10.1007/s10620-008-0542-1]
 - 22 Simpson RJ, Graham SM, Florida-James GD, Connaboy C, Clement R, Jackson AS. Perceived exertion and heart rate models for estimating metabolic workload in elite British soldiers performing a backpack load-carriage task. *Appl Physiol Nutr Metab* 2010; 35: 650-656 [PMID: 20962921 DOI: 10.1139/H10-053]
 - 23 Kirchheiner J, Glatt S, Fuhr U, Meineke I, Seufferlein T, Brockmöller J. Relative potency of proton-pump inhibitors-comparison of effects on intragastric pH. *Eur J Clin Pharmacol* 2009; 65: 19-31 [PMID: 18925391 DOI: 10.1007/s00228-008-0576-5]
 - 24 el-Omar EM, Penman ID, Ardill JE, Chittajallu RS, Howie C, McColl KE. *Helicobacter pylori* infection and abnormalities of acid secretion in patients with duodenal ulcer disease. *Gastroenterology* 1995; 109: 681-691 [PMID: 7657096 DOI: 10.1016/0016-5085(95)90374-7]
 - 25 Ghoshal UC, Chourasia D. Gastroesophageal Reflux Disease and *Helicobacter pylori*: What May Be the Relationship? *J Neurogastroenterol Motil* 2010; 16: 243-250 [PMID: 20680162 DOI: 10.5056/jnm.2010.16.3.243]
 - 26 Okumura T, Shoji E, Takahashi N, Wakebe H, Imagawa K, Kikuchi M, Kohgo Y. Delayed gastric emptying by *Helicobacter pylori* lipopolysaccharide in conscious rats. *Dig Dis Sci* 1998; 43: 90-94 [PMID: 9508541]
 - 27 Wren AM, Bloom SR. Gut hormones and appetite control. *Gastroenterology* 2007; 132: 2116-2130 [PMID: 17498507 DOI: 10.1053/j.gastro.2007.03.048]
 - 28 Emerenziani S, Rescio MP, Guarino MP, Cicala M. Gastro-esophageal reflux disease and obesity, where is the link? *World J Gastroenterol* 2013; 19: 6536-6539 [PMID: 24151378 DOI: 10.3748/wjg.v19.i39.653]
 - 29 Jung HS, Choi MG, Baeg MK, Lim CH, Kim JS, Cho YK, Lee IS, Kim SW, Choi KY. Obesity is associated with increasing esophageal Acid exposure in Korean patients with gastroesophageal reflux disease symptoms. *J Neurogastroenterol Motil* 2013; 19: 338-343 [PMID: 23875101 DOI: 10.5056/jnm.2013.19.3.338]
 - 30 Quitadamo P, Buonavolontà R, Miele E, Masi P, Coccorullo P, Staiano A. Total and abdominal obesity are risk factors for gastroesophageal reflux symptoms in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012; 55: 72-75 [PMID: 22437469 DOI: 10.1097/MPG.0b013e3182549c44]
 - 31 Nweneka CV, Prentice AM. *Helicobacter pylori* infection and circulating ghrelin levels - a systematic review. *BMC Gastroenterol* 2011; 11: 7 [PMID: 21269467 DOI: 10.1186/1471-230X-11-7]
 - 32 Yang YJ, Sheu BS, Yang HB, Lu CC, Chuang CC. Eradication of *Helicobacter pylori* increases childhood growth and serum acylated ghrelin

名词解释

食管下括约肌: 为食管末端长约3-4 cm的环形肌束. 正常人静息时食管下括约肌压力为10-30 mmHg, 比胃内压高, 成为阻止胃内容物逆流回食管的屏障. 如食管下括约肌压力<6 mmHg易导致反流.

同行评价

*H. pylori*感染与GERD的关系一直存争议, 本文重点归纳了*H. pylori*感染对GERD的影响机制, 另外提及根除*H. pylori*对GERD发生的风险, 从争论点出发, 探讨影响机制, 引出临床感染*H. pylori*的GERD患者的根除问题。

- 33 levels. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 2674-2681 [PMID: 22690077 DOI: 10.3748/wjg.v18.i21.2674]
- 34 陶堤堤, 周中银, 罗和生, 胡先平. 幽门螺杆菌与胃食管反流病关系的Meta分析. *职业与健康* 2011; 27: 1747-1749
- 35 Chourasia D, Misra A, Tripathi S, Krishnani N, Ghoshal UC. Patients with *Helicobacter pylori* infection have less severe gastroesophageal reflux disease: a study using endoscopy, 24-hour gastric and esophageal pH metry. *Indian J Gastroenterol* 2011; 30: 12-21 [PMID: 21267690 DOI: 10.1007/s12664-010-0078-0]
- 36 Fujimoto K, Hongo M. Risk factors for relapse of erosive GERD during long-term maintenance treatment with proton pump inhibitor: a prospective multicenter study in Japan. *J Gastroenterol* 2010; 45: 1193-1200 [PMID: 20607308 DOI: 10.1007/s00535-010-0276-7]
- 37 Hongo M, Fujimoto K. Incidence and risk factor of fundic gland polyp and hyperplastic polyp in long-term proton pump inhibitor therapy: a prospective study in Japan. *J Gastroenterol* 2010; 45: 618-624 [PMID: 20177714 DOI: 10.1007/s00535-010-0207-7]
- 38 Rubenstein JH, Inadomi JM, Scheiman J, Schoenfeld P, Appelman H, Zhang M, Metko V, Kao JY. Association between *Helicobacter pylori* and Barrett's esophagus, erosive esophagitis, and gastroesophageal reflux symptoms. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014; 12: 239-245 [PMID: 23988686 DOI: 10.1016/j.cgh.2013.08.029]
- 39 Barreda Costa C, Arcana López R, Salazar Cabrera F, Barriga Calle E, Monge Zapata V, Salazar Muentel F, Barriga Briceño J. [Lower prevalence of *Helicobacter pylori* infection observed in patients with erosive esophagitis]. *Rev Gastroenterol Peru* 2014; 34: 33-37 [PMID: 24721956]
- 40 Xie T, Cui X, Zheng H, Chen D, He L, Jiang B. Meta-analysis: eradication of *Helicobacter pylori* infection is associated with the development of endoscopic gastroesophageal reflux disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2013; 25: 1195-1205 [PMID: 23839160 DOI: 10.1097/MEG.0b013e328363e2c7]
- 41 Ashktorab H, Entezari O, Nouraie M, Dowlati E, Frederick W, Woods A, Lee E, Brim H, Smoot DT, Ghadyari F, Kamangar F, Razjouyan H. *Helicobacter pylori* protection against reflux esophagitis. *Dig Dis Sci* 2012; 57: 2924-2928 [PMID: 23010740 DOI: 10.1007/s10620-012-2349-3]
- 42 Pieramico O, Zanetti MV. Relationship between intestinal metaplasia of the gastro-oesophageal junction, *Helicobacter pylori* infection and gastro-oesophageal reflux disease: a prospective study. *Dig Liver Dis* 2000; 32: 567-572 [PMID: 11142553]
- 43 Scarpa M, Angriman I, Prando D, Polese L, Ruffolo C, Pilon F, Erroi F, Mescoli C, Ninio V, D'Amico DF, Norberto L. *Helicobacter pylori* and gastroesophageal reflux disease: a cross sectional study. *Hepatogastroenterology* 2011; 58: 69-75 [PMID: 21510289]
- 44 胡伏莲, 胡品津, 刘文忠, 王继德, 吕农华, 萧树东, 张万岱, 成虹, 谢勇. 第三次全国幽门螺杆菌感染若干问题共识报告. *中国消化内镜* 2008; 47: 32-38
- 45 刘文忠, 谢勇, 成虹, 吕农华, 胡伏莲, 张万岱, 周丽雅, 陈烨, 曾志荣, 王崇文, 萧树东, 潘国宗, 胡品津. 第四次全国幽门螺杆菌感染处理共识报告. *中华消化杂志* 2012; 32: 655-661
- 46 Nam SY, Choi IJ, Ryu KH, Kim BC, Kim CG, Nam BH. Effect of *Helicobacter pylori* infection and its eradication on reflux esophagitis and reflux symptoms. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 2153-2162 [PMID: 20571493 DOI: 10.1038/ajg.2010.251]
- 47 Wu JC, Chan FK, Ching JY, Leung WK, Hui Y, Leong R, Chung SC, Sung JJ. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on treatment of gastro-oesophageal reflux disease: a double blind, placebo controlled, randomised trial. *Gut* 2004; 53: 174-179 [PMID: 14724146 DOI: 10.1136/gut.2003.012641]
- 48 Yaghoobi M, Farrokhyar F, Yuan Y, Hunt RH. Is there an increased risk of GERD after *Helicobacter pylori* eradication?: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 1007-1013; quiz 1006, 1014 [PMID: 20087334 DOI: 10.1038/ajg.2009.734]
- 49 Saad AM, Choudhary A, Bechtold ML. Effect of *Helicobacter pylori* treatment on gastroesophageal reflux disease (GERD): meta-analysis of randomized controlled trials. *Scand J Gastroenterol* 2012; 47: 129-135 [PMID: 22229305 DOI: 10.3109/00365521]
- 50 Yagi S, Okada H, Takenaka R, Miyoshi M, Suzuki S, Toyokawa T, Kawahara Y, Yamamoto K. Influence of *Helicobacter pylori* eradication on reflux esophagitis in Japanese patients. *Dis Esophagus* 2009; 22: 361-367 [PMID: 19191852 DOI: 10.1111/j.1442-2050]
- 51 崔现敏, 范宝英. 根除幽门螺杆菌对反流性食管炎疗效的影响. *河北医药* 2009; 31: 2236-2237
- 52 Rodrigues Jr L, Faria CM, Geocze S, Chehter L. *Helicobacter pylori* eradication does not influence gastroesophageal reflux disease: a prospective, parallel, randomized, open-label, controlled trial. *Arq Gastroenterol* 2012; 49: 56-63 [PMID: 22481687]
- 53 Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, Atherton J, Axon AT, Bazzoli F, Gensini GF, Gisbert JP, Graham DY, Rokkas T, El-Omar EM, Kuipers EJ. Management of *Helicobacter pylori* infection--the Maastricht IV/ Florence Consensus Report. *Gut* 2012; 61: 646-664 [PMID: 22491499 DOI: 10.1136/gutjnl-2012-302084]

编辑 郭鹏 电编 都珍珠



ConA与S-100分别诱导的自身免疫性肝炎动物模型的建立

伍银银, 许瑞蕊, 张洁, 周璐, 王邦茂

伍银银, 许瑞蕊, 张洁, 周璐, 王邦茂, 天津医科大学总医院
消化内科 天津市 300052

伍银银, 主要从事自身免疫性肝病的研究。

作者贡献分布: 伍银银与许瑞蕊对此文所做贡献均等; 此课题由伍银银、许瑞蕊、张洁、周璐及王邦茂设计; 研究过程由伍银银与许瑞蕊操作完成; 研究所用新试剂与分析工具由王邦茂提供; 数据分析由伍银银、许瑞蕊及周璐完成; 本论文写作由伍银银、许瑞蕊、张洁及周璐完成。

通讯作者: 张洁, 教授, 主任医师, 300052, 天津市和平区鞍山道154号, 天津医科大学总医院消化内科. zhangjiezhj@163.com
电话: 022-60362608

收稿日期: 2014-04-01 修回日期: 2014-08-01

接受日期: 2014-08-17 在线出版日期: 2014-09-28

Establishment of two mouse models of autoimmune hepatitis induced by concanavalin A and S-100

Yin-Yin Wu, Rui-Rui Xu, Jie Zhang, Lu Zhou, Bang-Mao Wang

Yin-Yin Wu, Rui-Rui Xu, Jie Zhang, Lu Zhou, Bang-Mao Wang, Department of Gastroenterology, General Hospital of Tianjin Medical University, Tianjin 300052, China

Correspondence to: Jie Zhang, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, General Hospital of Tianjin Medical University, 154 Anshan Road, Heping District, Tianjin 300052, China. zhangjiezhj@163.com

Received: 2014-04-01 Revised: 2014-08-01

Accepted: 2014-08-17 Published online: 2014-09-28

Abstract

AIM: To establish two autoimmune hepatitis (AIH) mouse models by injection of concanavalin A (ConA) and syngeneic S-100, respectively, and to compare the two models.

METHODS: Female Balb/C mice received injection of ConA (15 mg/kg) through the tail vein, whereas control mice were injected with equal volume of sodium chloride. At 6, 12, 24 and 48 h after injection, blood and liver samples were taken. In addition, female C57BL/6 mice were given syngeneic S-100 emulsified with equal volume of Freund's complete adjuvant (CFA) by peritoneal injection at the 1st and 7th day, and the mixture of sodium

chloride and CFA were given to control mice. Blood and liver samples were taken 4 wk later. Serum levels of alanine transaminase (ALT) and aspartate aminotransferase (AST) were tested using an automatic biochemistry analyzer. Liver pathological changes were observed after hematoxylin and eosin (HE) staining.

RESULTS: Serum levels of ALT and AST increased significantly 6 h after ConA injection and reached the peak at 12 h in comparison with the control group. The peak values of ALT and AST were significantly higher than those in the control group (ALT: 1603.40 U/L \pm 461.24 U/L *vs* 66.25 U/L \pm 18.66 U/L, AST: 1877.20 U/L \pm 623.23 U/L *vs* 159.50 U/L \pm 29.22 U/L, *P* < 0.01). Liver tissue showed mild congestion, infiltration of few inflammatory cells and hepatocyte degeneration 6 h after ConA injection. Degeneration and necrosis of hepatocytes and inflammatory cell infiltration became more significant and part of liver lobules disappeared at 24 h. Serum levels of ALT and AST in mice injected with syngeneic S-100 were significantly higher than those in the controls (ALT: 156.80 U/L \pm 52.86 U/L *vs* 29.90 U/L \pm 8.43 U/L; AST: 317.80 U/L \pm 105.80 U/L *vs* 146.40 U/L \pm 30.61 U/L, *P* < 0.01). The liver cells were arranged irregularly, and local necrosis and massive inflammatory cell infiltration were observed in model mice.

CONCLUSION: Animal models created with S-100 or ConA can be both used as AIH models. ConA model showed an acute course, while S-100 model showed a chronic course. They can be used in different experiments.

© 2014 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: AIH; ConA; S-100; Balb/C mice; C57BL/6 mice

背景资料

因为有人认为现在研究自身免疫性肝炎使用S-100模型不合适, 但国内外并没有明确的文献表示, 因此我们想借此实验证实一下这个模型的实用性。

同行评议者

王蒙, 副教授, 中国人民解放军第二军医大学附属东方肝胆外科医院肝外综合治疗一科; 麻勇, 副研究员, 哈尔滨医科大学附属第一医院肝脏外科

研发前沿
自身免疫性肝炎的发病机制目前的矛头指向了固有免疫, 我们想借此研究做一个抛砖引玉的作用, 后续相关实验将借S-100模型进行。

Wu YY, Xu RR, Zhang J, Zhou L, Wang BM. Establishment of two mouse models of autoimmune hepatitis induced by concanavalin A and S-100. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(27): 4113-4118 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/4113.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v22.i27.4113>

摘要

目的: 分别应用刀豆蛋白A(concanavalin A, ConA)及同种系肝抗原S-100建立自身免疫性肝炎(autoimmune hepatitis, AIH)的动物模型, 并比较分析两种模型之间的异同。

方法: 向♀Balb/C鼠尾静脉注射ConA溶液, 对照组注射生理盐水, 分别于6、12、24及48 h取血及肝脏组织; 向♀C57BL/6小鼠腹腔注射肝抗原S-100与等体积的弗氏完全佐剂(Freund's complete adjuvant, CFA)的乳化液, 对照组注射生理盐水与CFA的混合物, 4 wk后取血及肝脏组织。检测血清丙氨酸氨基转移酶(alanine transaminase, ALT), 天门冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST)水平, 肝脏苏木素-伊红染液(HE)染色观察病理改变。

结果: 注射ConA后6 h ALT、AST水平均较正常对照组升高, 肝脏出现轻度充血, 少量淋巴细胞浸润, 肝细胞轻度变性, 12 h转氨酶升高达峰值(ALT: $1603.40 \text{ U/L} \pm 461.24 \text{ U/L}$ vs $66.25 \text{ U/L} \pm 18.66 \text{ U/L}$, $P = 0.000$, AST: $1877.20 \text{ U/L} \pm 623.23 \text{ U/L}$ vs $159.50 \text{ U/L} \pm 29.22 \text{ U/L}$, $P = 0.000$), 24 h肝细胞变性、坏死增多, 部分肝小叶结构消失, 炎性细胞浸润增加。注射S-100后转氨酶水平较对照组显著增高(ALT: $156.80 \text{ U/L} \pm 50.86 \text{ U/L}$ vs $29.90 \text{ U/L} \pm 8.43 \text{ U/L}$, AST: $317.80 \text{ U/L} \pm 105.80 \text{ U/L}$ vs $146.40 \text{ U/L} \pm 30.61 \text{ U/L}$, $P < 0.01$), 肝脏细胞形态结构紊乱, 局灶性细胞坏死伴肝小叶内大量炎细胞浸润。

结论: 两种模型均可作为AIH的动物模型, ConA模型呈急性病程, S-100模型呈慢性病程, 可根据实验要求选择模型。

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 自身免疫性肝炎; 刀豆蛋白A; S-100; Balb/C小鼠; C57BL/6小鼠

核心提示: S-100与刀豆蛋白A模型均能作为自身免疫性肝炎(autoimmune hepatitis)的动物模型, 前者可应用于目前研究热点即固有免疫系统的研

究, 后者可应用于药物疗效或细胞因子的研究。

伍银银, 许瑞蕊, 张洁, 周璐, 王邦茂. ConA与S-100分别诱导的自身免疫性肝炎动物模型的建立. *世界华人消化杂志* 2014; 22(27): 4113-4118 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/4113.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v22.i27.4113>

0 引言

自身免疫性肝炎(autoimmune hepatitis, AIH)是由免疫介导的慢性进展性肝脏疾病, 其特征是高丙种球蛋白血症、自身抗体阳性、肝组织学界面炎和免疫抑制剂治疗有效, 可进展为肝硬化甚至肝衰竭^[1,2], 免疫抑制剂治疗有效。该病以女性多见, 可以发生于儿童和不同年龄的成人并且影响不同的种族^[1]。尽管AIH的发病机制迄今为止尚未完全阐明, 但是多项研究表明, 遗传易感性、分子模拟学说及调节性T细胞缺陷参与了自身免疫性肝损伤。AIH的预后和诊断也不完善, 为了更好地研究AIH的发病机制和探索更有效的临床治疗方法, 急切需要一个理想的AIH动物模型。本研究将目前广泛应用的刀豆蛋白A(concanavalin A, ConA)模型与较早出现的S-100模型进行对比, 以探讨两种模型的异同。

1 材料和方法

1.1 材料 ♀Balb/C小鼠, 8-10周龄, 体质量16-22 g; ♀C57BL/6小鼠, 4-6周龄, 体质量15-20 g之间, 由天津医科大学中心动物房提供, 清洁级, 正常饮食水。适应性喂养3 d后将Balb/C小鼠随机分为两组, 即模型组($n = 24$)及对照组($n = 6$); C57BL/6小鼠随机分为2组, 即模型组和对照组($n = 10$)。IV型ConA购自美国Sigma公司, ConA事先用NS配成0.15%溶液(0.15 mg ConA溶于100 mL NS中), 微孔滤膜除菌, 现配现用。CFA购自北京中彬金桥公司。普通光学显微镜全自动生化检测仪。

1.2 方法

1.2.1 ConA模型的建立: 模型组小鼠予ConA 15 mg/kg尾静脉注射, 对照组注射等体积的生理盐水; 分别于造模后6、12、24和48 h对模型组及对照组小鼠摘除眼球取血, 并迅速取出肝脏组织。

1.2.2 S-100模型的建立: (1)S-100的提取: 取10只♀4-6周龄C57BL/6小鼠, 经0.2 mL 2%戊巴比妥腹腔注射麻醉, 待小鼠麻倒后用75 mL/L乙醇

表 1 注射刀豆蛋白A后小鼠ALT/AST的变化 ($n = 6$, mean \pm SD, U/L)

时间(h)	实验组		对照组	
	ALT	AST	ALT	AST
6	739.00 \pm 134.95 ^b	748.25 \pm 123.94 ^a	45.84 \pm 8.56	143.68 \pm 9.82
12	1603.40 \pm 461.24 ^b	1877.20 \pm 623.23 ^b	66.25 \pm 18.66	159.50 \pm 29.22
24	519.75 \pm 72.77 ^a	561.25 \pm 98.97	51.36 \pm 13.90	137.73 \pm 26.20
48	381.50 \pm 65.70	481.75 \pm 29.90	60.07 \pm 14.69	160.82 \pm 30.26

^a $P < 0.05$, ^b $P < 0.01$ vs 对照组. ALT: 谷丙转氨酶; AST: 谷草转氨酶.

浸泡消毒5 min; 消毒后将小鼠放在解剖板上, 剥皮、剪掉胸骨, 暴露跳动的心脏和腹腔中的肝脏, 以预冷PBS缓冲液经心室腔灌注(扎入心尖), 直至肝脏颜色由深红变灰白; 分离取出灰白的肝脏, 将其剪成小块状, 以4 °C枸橼酸-PBS液冲洗残留血液后, 加入等量枸橼酸-PBS液于匀浆器内匀浆, 之后放入离心管中; 将匀浆液于-80 °C中反复冻融3次, 以达到破碎细胞的目的; 2000 r/min转速离心10 min, 取上清液100000 g超速离心1 h, 最终得到上清液(称为S-100), 调整S-100浓度, 使其终浓度为0.5-2 mg/mL; (2)建立模型: 将S-100肝抗原或生理盐水与完全氟氏佐剂(CFA)按1:1混合乳化, 分别制成试剂1和试剂2; 两组小鼠分别腹腔注射试剂1(S-100抗原+CFA)或试剂2(生理盐水+CFA) 1 mL/只, 注射试剂1组称为AIH模型组, 注射试剂2组称为对照组. 第1次免疫后第7天给予同等剂量注射; 第4周后, 取血及肝脏组织.

1.2.3 标本的处理: 将全血离心3000 r/min, 10 min, 取上清即为血清, 集齐标本送至天津医科大学总医院检验科行生化检测, 检测指标为谷丙转氨酶(alanine transaminase, ALT)和谷草转氨酶(aspartate aminotransferase, AST); 肝脏标本经HE染色及制片后于普通光学显微镜下行组织学观察.

统计学处理 实验数据采用mean \pm SD表示, 应用SPSS20.0统计软件进行处理. 经正态性和方差齐性检验, 用单因素方差分析进行多组间比较, 两组之间比较采用单样本 t 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 两种模型小鼠的一般情况 ConA模型组的小鼠与对照组的小鼠相比, 皮毛、精神及活动状态无明显改变; S-100模型组小鼠皮毛晦暗、精

神状态不佳、喜蹲卧、明显消瘦、活动欠佳、部分小鼠出现腹水.

2.2 两种模型肝功能指标的变化 ConA模型组6 h后小鼠ALT/AST升高, 12 h达峰值, 明显高于对照组($P = 0.000$); 24 h后ALT较12 h逐渐减低, 但仍高于对照组($P = 0.018$), AST较正常组高, 但差异不明显($P = 0.104$); 48 h后, ALT/AST均减低至与正常对照组比较无明显差异($P > 0.05$)(表1). S-100模型组血清ALT/AST水平平均显著高于对照组(ALT: 156.80 U/L \pm 50.86 U/L vs 29.90 U/L \pm 8.43 U/L, $P = 0.000$; AST: 317.80 U/L \pm 105.80 U/L vs 146.40 U/L \pm 30.61 U/L, $P = 0.004$).

2.3 肝脏组织病理学改变

2.3.1 ConA模型: 对照组小鼠肝小叶结构正常, 肝索排列整齐(图1A); 6 h组小鼠出现轻度充血, 少量淋巴细胞浸润, 肝细胞轻度变性(图1B); 12 h组小鼠出现部分肝细胞变性、坏死, 肝小叶结构存在, 较多炎细胞浸润(图1C); 24 h组小鼠肝细胞变性、坏死增多, 部分肝小叶结构消失, 炎性细胞浸润较前增加(图1D); 48 h组小鼠肝细胞变性、坏死较前恢复, 可见少量炎性细胞浸润(图1E).

2.3.2 S-100模型: 对照组小鼠细胞形态正常, 肝小叶结构规则, 呈正常肝组织形态(图2A); 模型组小鼠肝脏中度损害, 细胞形态结构紊乱, 局灶性肝细胞坏死伴肝小叶内大量炎细胞浸润(图2B).

3 讨论

AIH一被提出, 即引起国内外广大医学研究者的广泛关注, 当然, 研究一种新疾病的前提是有一个理想的动物模型, AIH模型的发展经历了从天然的肝脏同源类似物混合佐剂到如今的基因工程水平的漫长路程^[3,4], 然而, 基因工程技术^[5]

应用要点
我们将应用S-100模型开展固有免疫系统在自身免疫性肝炎当中的作用的研究, 对于更深入了解自身免疫性肝炎的机制有着重大意义.

同行评价
该文章研究的内容和思维还可以,但研究的方法及手段有些简单.

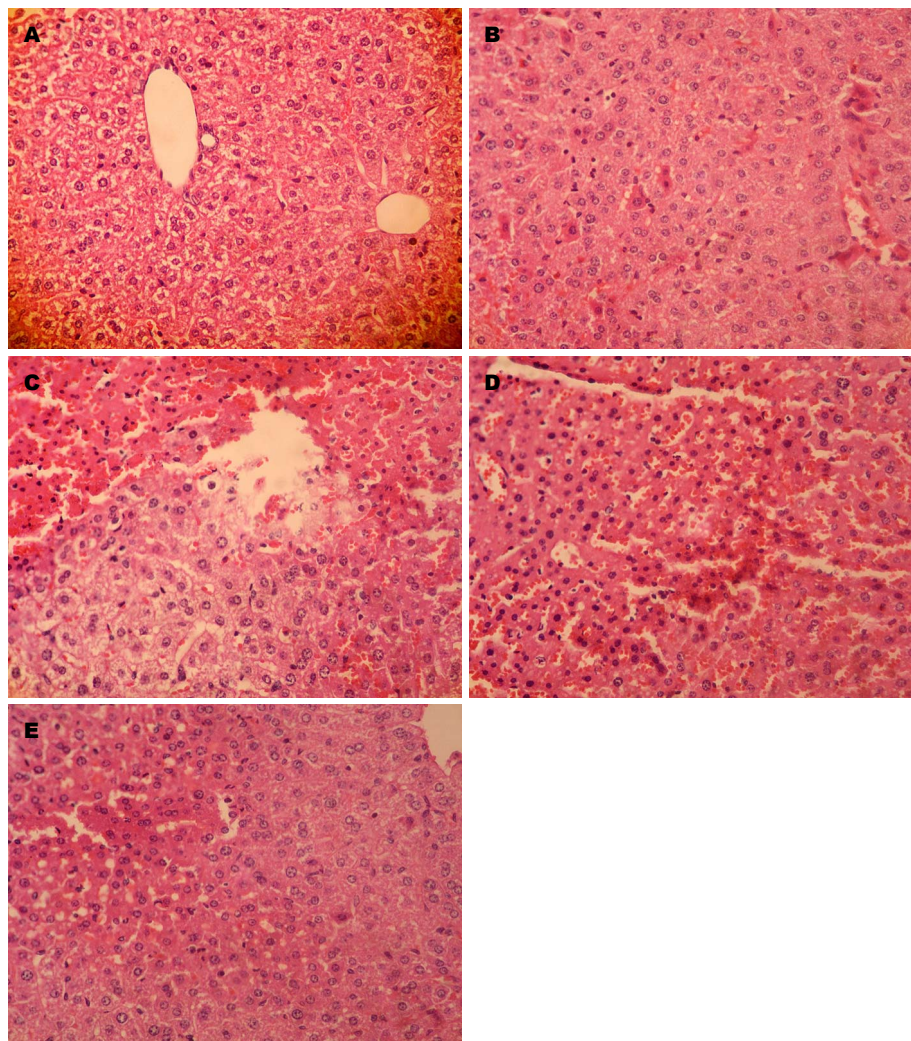


图 1 ConA模型组与对照组的肝脏病理学变化($\times 40$). A: 正常对照组肝小叶结构正常, 肝索排列整齐; B: 注射ConA后6 h出现轻度充血, 少量淋巴细胞浸润, 肝细胞轻度变性; C: 注射ConA后12 h部分肝细胞变性、坏死, 肝小叶结构存在, 较多炎细胞浸润; D: 注射ConA后24 h肝细胞变性、坏死增多, 部分肝小叶结构消失, 炎性细胞浸润较前增加; E: 注射ConA后48 h肝细胞变性、坏死较前恢复, 可见少量炎性细胞浸润. ConA: 刀豆蛋白A.

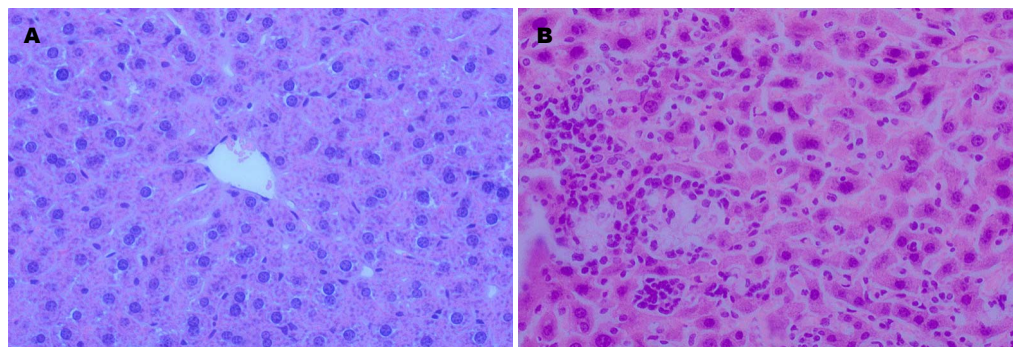


图 2 S-100模型组与对照组的肝脏病理变化($\times 40$). A: 正常对照组. 细胞形态正常, 肝小叶结构规则, 呈正常肝组织形态; B: 实验组. 肝脏中度损害, 细胞形态结构紊乱, 局灶性肝细胞坏死伴肝小叶内大量炎细胞浸润.

虽然先进, 但是价格高昂, 在国内很难普及. 纵观国内外文献报道, 常被提及的AIH动物模型是ConA模型.

ConA是一种从刀豆中提取出来的植物凝

集素^[6], 是典型的T细胞丝裂原, ConA有特异性的糖结合位点, 可以与细胞膜的糖蛋白结合使细胞发生凝集^[7]. 本实验中, 尾静脉注射ConA 6 h后转氨酶ALT、AST即出现升高, 肝脏病理出

现少量淋巴细胞的浸润,提示肝脏出现了损伤,并且这种损伤是由淋巴细胞介导的,这和人类AIH的肝脏病理相吻合.12 h后转氨酶水平达峰值,24 h后开始降低;肝脏的病理学改变24 h最明显,即部分肝小叶结构基本消失,肝细胞变性、坏死,伴大量炎细胞浸润,48 h肝脏组织学改变较前好转,这些变化表明此模型具有时效性,随着时间的延长,当小鼠体内毒素被清除,病理过程即终止,小鼠肝脏损伤即可恢复.在实验过程中,我们发现,一旦ConA的浓度过大,肝脏的损伤即不可逆,小鼠在短期内即会死亡,我们解剖死亡小鼠的肝脏发现与24 h的病理改变相似,但程度更重,由此可见,这种模型是有剂量依赖性的,这与国内报道^[8]相一致,即剂量越大,转氨酶上升越快、越高,对小鼠的肝脏损伤越急、越重.由此可以推断,如果长期小剂量注射ConA,也会导致慢性肝脏损伤.实验发现肝脏的病理学改变较血清转氨酶的变化迟,提示血清转氨酶的变化对于肝脏的损伤较敏感,因此通过转氨酶的检测能初步诊断肝脏的损伤.研究发现,ConA模型的主要机制是以干扰素- γ (interferon- γ , IFN- γ)和肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor α , TNF- α)为主的细胞因子“风暴”作用,主要由CD4⁺ T淋巴细胞和巨噬细胞释放^[9],从而导致肝脏损伤,这与人类AIH的发病机制相似,因此ConA诱导的动物模型可以作为研究AIH的模型.

1967年, Scheiffarth等^[10]使用同种系异基因小鼠的肝脏匀浆与CFA的乳化液连续腹腔注射,首次成功建立AIH模型,1975年,他们用同基因小鼠的肝脏匀浆代替,在门脉周围没有发现淋巴细胞浸润,提示肝脏的免疫耐受很难被打破^[11].1983年, Kuriki等^[12]采用肺炎克雷白菌裂解液与同基因肝脏匀浆的混合物,成功打破了肝脏免疫耐受,导致AIH的发生,证实肝脏免疫耐受的打破需要额外的外部信号.1984年, Mori等^[13]使用肝脏匀浆超速离心的上清(即S-100)与CFA的乳化液免疫不同种系的小鼠,发现近交C57Bl/6J小鼠为易感小鼠,且AIH可能是由T细胞介导的.1990年, Lohse等^[14]应用S-100与CFA的乳化液单次腹腔注射诱导了AIH,证实C57Bl/6J小鼠为易感小鼠,且T细胞介导了肝脏的损伤.之后在2000年,邱德凯等^[15]国内学者以同种系肝抗原两次腹腔注射成功的建立了C57BL/6小鼠的AIH模型,研究发现在首次注射

后2 wk即可见到I-II级组织病变,在汇管区和小叶中央可见多形核细胞(其中多数为淋巴细胞)浸润.肝脏病变较重的小鼠的肌肉、肺脏、心脏、关节和胃肠道等肝外器官中未见明显病变.本研究应用4-6 wk、易感的♀C57BL/6小鼠,以S-100肝抗原与完全弗氏佐剂充分乳化后,分别于第1天和第7天共2次腹腔注射,建立动物模型.造模后观察小鼠的一般状况,与正常组小鼠相比,AIH模型组小鼠一般情况差,即随着造模时间的延长,出现反应迟钝,弓背喜卧,精神萎靡不振,食欲减退,毛色灰暗,蓬松粗乱、脱落等病态表现.取小鼠血清进行ALT、AST水平测定,发现模型组明显高于正常对照组,经统计学分析具有显著差异性($P<0.05$).实验组小鼠的肝脏组织学观察出现大量炎细胞的浸润及局灶性肝细胞坏死,符合人类AIH的肝脏病理特征,表明此模型能应用于AIH的研究.另外,在造模过程中,有部分小鼠出现了腹水,肝脏体积小,质地较硬,而且随时间的延长,出现腹水的小鼠数目逐渐增多,一方面体现了个体的差异,另一方面也提示AIH不经过及时治疗会发展为肝硬化.

由AIH模型的发展史来看,S-100模型出现比ConA模型早,从国内外发表的文献看,ConA模型基本上已经成为AIH的代表,S-100模型却很少被应用了,但国内外没有明确文献解释这一现象的产生.本研究分别建立了这两种模型,在实验过程中,ConA模型的确具有很多优势:(1)时间短:S-100模型需要至少4 wk的时间,相对于ConA模型短短的几个小时,S-100方法建立模型时间偏长而且较长时间造模的过程中,动物的存活不好控制,这应该也是ConA模型被更多应用的原因之一;(2)过程简单:S-100模型需要的抗原制备过程较繁杂,且需要在第1天和第7天分别注射1次,而ConA购买即可,仅需注射1次;(3)转氨酶水平升高明显:注射ConA 6 h转氨酶即升高,12 h达峰值,与对照组相比,ALT升高20倍以上,AST升高10倍以上;S-100模型中,ALT与AST均升高3倍左右,ConA模型转氨酶水平升高更明显. ConA模型用于以后的药物治疗效果的研究及细胞因子的研究,更为方便、快捷.然而,本实验中依然可以看到S-100模型具有的优点:(1)发病过程呈慢性,与人类AIH的发病过程更接近;ConA模型具有剂量依赖性,病程是可控制的;(2)部分小鼠出现

腹水: 先不论腹水的性质, 他的出现无疑是疾病恶化的警钟, 这也提示了如果AIH没有及时治疗的话, 会迅速的进展为肝硬化. 由此可见, S-100模型不仅体现了AIH的病程, 而且预示了AIH不接受治疗的结局. 固有免疫系统在AIH发病机制中扮演着什么样的角色正成为研究热点, 巨噬细胞是固有免疫重要成员之一, 2009年Martynova等^[16]在ConA诱导的鼠肝损伤模型中发现腹腔巨噬细胞的吞噬功能下降, 我们的实验小组分别提取ConA和S-100模型小鼠的腹腔巨噬细胞, 其中S-100模型小鼠形成腹水, 结果发现双方巨噬细胞吞噬功能均降低, 腹水的形成似乎对实验结果未形成明显影响, 但是实验过程中发现S-100模型鼠的腹腔巨噬细胞更易提取, 这与腹水形成有无关联还需进一步的研究, 另外, 腹水对于巨噬细胞功能的影响也值得更深层次的探讨. 总体上来说, 这两种模型体现了AIH的研究历程及取得的进展, 各有优缺点, 我们可以根据不同的实验要求选择合适的模型.

本实验分别使用ConA与S-100建立了动物模型, 两者均能作为AIH模型. ConA模型呈急性病程, 造模时间短, 操作简单, 可重复性强, 可以用于以后的药物治疗效果及细胞因子的研究; S-100模型呈慢性病程, 可用于固有免疫系统

4 参考文献

- Krawitt EL. Autoimmune hepatitis. *N Engl J Med* 2006; 354: 54-66 [PMID: 16394302 DOI: 10.1056/NEJMra050408]
- Alvarez F, Berg PA, Bianchi FB, Bianchi L, Burroughs AK, Cancado EL, Chapman RW, Cooksley WG, Czaja AJ, Desmet VJ, Donaldson PT, Edleston AL, Fainboim L, Heathcote J, Homberg JC, Hoofnagle JH, Kakumu S, Krawitt EL, Mackay IR, MacSween RN, Maddrey WC, Manns MP, McFarlane IG, Meyer zum Büschenfelde KH, Zeniya M. International Autoimmune Hepatitis Group Report: review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 1999; 31: 929-938 [PMID: 10580593 DOI: 10.1016/S0168-8278(99)80297-9]
- Czaja AJ. Animal models of autoimmune hepatitis. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2010; 4: 429-443 [PMID: 20678017 DOI: 10.1586/egh.10.42]
- Büschel KH, Kössling FK, Miescher PA. Experimental chronic active hepatitis in rabbits following immunization with human liver proteins. *Clin Exp Immunol* 1972; 11: 99-108 [PMID: 4338952]
- El Hefnawi MM, El Behaidy WH, Youssif AA, Ghalwash AZ, El Housseiny LA, Zada S. Natural genetic engineering of hepatitis C virus NS5A for immune system counterattack. *Ann N Y Acad Sci* 2009; 1178: 173-185 [PMID: 19845637 DOI: 10.1111/j.1749-6632.2009.05003.x]
- Soares PA, Nascimento CO, Porto TS, Correia MT, Porto AL, Carneiro-da-Cunha MG. Purification of a lectin from *Canavalia ensiformis* using PEG-citrate aqueous two-phase system. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 2011; 879: 457-460 [PMID: 21256095 DOI: 10.1016/j.jchromb.2010.12.030]
- Kanellopoulos PN, Pavlou K, Perrakis A, Agianian B, Vorgias CE, Mavrommatis C, Soufi M, Tucker PA, Hamodrakas SJ. The crystal structure of the complexes of concanavalin A with 4'-nitrophenyl-alpha-D-mannopyranoside and 4'-nitrophenyl-alpha-D-glucopyranoside. *J Struct Biol* 1996; 116: 345-355 [PMID: 8812993 DOI: 10.1006/jsbi.1996.0052]
- 罗裕旋, 何小媚, 邱群芳. 探讨不同浓度刀豆蛋白A对小鼠肝损伤的影响. *国际检验医学杂志* 2012; 33: 1153-1155
- Gantner F, Leist M, Küsters S, Vogt K, Volk HD, Tiegs G. T cell stimulus-induced crosstalk between lymphocytes and liver macrophages results in augmented cytokine release. *Exp Cell Res* 1996; 229: 137-146 [PMID: 8940257 DOI: 10.1006/excr.1996.0351]
- Scheiffarth F, Warnatz H, Mayer K. Studies concerning the importance of mononuclear cells in the development of experimental hepatitis. *J Immunol* 1967; 98: 396-401 [PMID: 6019726]
- Warnatz H, Scheiffarth F, Schmeissner R. Studies on the cytotoxic effect of in vivo and in vitro immunized lymphocytes on liver target cells. *Clin Exp Immunol* 1975; 21: 250-258 [PMID: 1081024]
- Kuriki J, Murakami H, Kakumu S, Sakamoto N, Yokochi T, Nakashima I, Kato N. Experimental autoimmune hepatitis in mice after immunization with syngeneic liver proteins together with the polysaccharide of *Klebsiella pneumoniae*. *Gastroenterology* 1983; 84: 596-603 [PMID: 6218007]
- Mori Y, Mori T, Yoshida H, Ueda S, Iesato K, Wakashin Y, Wakashin M, Okuda K. Study of cellular immunity in experimental autoimmune hepatitis in mice. *Clin Exp Immunol* 1984; 57: 85-92 [PMID: 6430615]
- Lohse AW, Manns M, Dienes HP, Meyer zum Büschenfelde KH, Cohen IR. Experimental autoimmune hepatitis: disease induction, time course and T-cell reactivity. *Hepatology* 1990; 11: 24-30 [PMID: 2271015 DOI: 10.1002/hep.1840110106]
- 邱德凯, 马雄. 自身免疫性肝炎的动物模型研究. *肝脏* 2000; 5: 70-71, 88
- Martynova TV, Aleksieva IM. [Functional activity of peritoneal macrophages in liver immune damage of cellular and antibody genesis in mice]. *Fiziol Zh* 2009; 55: 36-42 [PMID: 19441713]

编辑 郭鹏 电编 都珍珍



咽部异物感为主要临床表现的反流性食管炎75例

胡志红

胡志红, 承德市中心医院耳鼻喉科 河北省承德市 067000
胡志红, 副主任医师, 主要从事鼻息肉与嗜酸性粒细胞的研究。
作者贡献分布: 本文由胡志红独立完成。
通讯作者: 胡志红, 副主任医师, 067000, 河北省承德市西大街路北22号, 承德市中心医院耳鼻喉科。
765330840@qq.com
电话: 0314-2028167
收稿日期: 2014-06-21 修回日期: 2014-07-15
接受日期: 2014-07-24 在线出版日期: 2014-09-28

Foreign body sensation in the throat as main clinical manifestation of reflux esophagitis: Analysis of 75 cases

Zhi-Hong Hu

Zhi-Hong Hu, Department of Otorhinolaryngology, Central Hospital of Chengde, Chengde 067000, Hebei Province, China
Correspondence to: Zhi-Hong Hu, Associate Chief Physician, Department of Otorhinolaryngology, Central Hospital of Chengde, 22 Xidajie, Chengde 067000, Hebei Province, China. 765330840@qq.com
Received: 2014-06-21 Revised: 2014-07-15
Accepted: 2014-07-24 Published online: 2014-09-28

Abstract

AIM: To investigate the therapeutic effects of omeprazole in reflux esophagitis patients with foreign body sensation in the throat as the main clinical manifestation.

METHODS: The patients with reflux esophagitis treated at our hospital from January 2012 to June 2014 were divided into two groups: an observation group and a control group ($n = 172$). The observation group comprised 75 patients with foreign body sensation in the throat as the main clinical manifestation, while the control group comprised 172 patients in whom foreign body sensation in the throat was not as the main clinical manifestation. Both groups accepted omeprazole treatment. The clinical efficacy, endoscopic classification changes, and improvement of clinical symptoms were compared between

before and after treatment and between the two groups.

RESULTS: After treatment, the percentages of patients with pain (87.8% vs 12.2%), regurgitation (62.2% vs 10.5%), bitter taste in the mouth (52.9% vs 6.4%), foreign body sensation in the throat (13.5% vs 1.2%), dysphagia (16.9% vs 2.3%), nausea and vomiting (34.3% vs 4.1%), and chest distress (17.4% vs 1.7%) in the observation group and those in the control group (21.3% vs 4.0%, 38.7% vs 9.3%, 22.7% vs 2.7%, 100% vs 12.0%, 85.3% vs 8.0%, 68.0% vs 6.7%, 18.7% vs 1.3%) were significantly reduced ($P < 0.05$). The total effective rate was 75.6% in the treatment group and 80.0% in the control group, and there was no significant difference between the two groups ($P > 0.05$).

CONCLUSION: Omeprazole can achieve comparable clinical effects between reflux esophagitis patients with pharyngeal foreign body sensation as the main clinical manifestation and those in whom foreign body sensation in the throat is not as the main clinical manifestation.

© 2014 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Reflux esophagitis; Foreign body sensation; Clinical observation

Hu ZH. Foreign body sensation in the throat as main clinical manifestation of reflux esophagitis: Analysis of 75 cases. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(27): 4119-4123 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/4119.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i27.4119>

摘要

目的: 探讨以咽部异物感为主要临床表现的反流性食管炎患者的临床治疗效果。

方法: 将2012-01/2014-06承德市中心医院收治的反流性食管炎患者进行分组治疗, 治疗组患者主要以咽部异物感为主要临床表现, 共

背景资料
反流性食管炎是指胃、十二指肠内容物反流入食管, 从而导致食管炎症性病变, 通过内镜观察, 可看见食管黏膜的破损, 即食管糜烂和/或食管溃疡。本病可发生于任何年龄的人群, 成人发病率随年龄增长而升高。中老年人、肥胖、吸烟、饮酒及精神压力大是反流性食管炎的高发人群。

同行评议者
丁士刚, 教授, 北京大学第三医院消化科

相关报道

近年来的研究已表明胃食管反流与部分反复发作的哮喘、咳嗽、夜间呼吸暂停、心绞痛样胸痛有较强的关联性。王学勤对咽部异物感及慢性咳嗽患者24 h食管pH值监测结果发现该患者与异常胃食管反流有关。

计75例;对照组患者主要临床表现中无咽部异物感,共计172例。两组均给予奥美拉唑治疗,比较两组患者治疗前后临床疗效、内镜分级改变、主要临床症状的改善情况等。

结果:治疗组疼痛(87.8% vs 12.2%)、反流(62.2% vs 10.5%)、口苦(52.9% vs 6.4%)、咽部异物感(13.5% vs 1.2%)、吞咽困难(16.9% vs 2.3%)、恶心呕吐(34.3% vs 4.1%)、胸部憋闷感(17.4% vs 1.7%)和对照组疼痛(21.3% vs 4.0%)、反流(38.7% vs 9.3%)、口苦(22.7% vs 2.7%)、咽部异物感(100% vs 12.0%)、吞咽困难(85.3% vs 8.0%)、恶心呕吐(68.0% vs 6.7%)、胸部憋闷感(18.7% vs 1.3%)临床症状上均有明显减少,治疗后与治疗前比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗组总有效率为75.6%,对照组总有效率为80%,组间差异无统计学意义($P > 0.05$)。

结论:以咽部异物感为主要临床表现的反流性食管炎患者在采取奥美拉唑治疗后有好的临床症状改善,其临床疗效与其他反流性食管炎患者相当。

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词:反流性食管炎;咽部异物感;临床观察

核心提示:本研究针对患者主要临床表现做研究,以奥美拉唑对上述两组患者进行治疗,其结果如下:治疗组和对照组患者例数在疼痛、反流、口苦、咽部异物感、吞咽困难、恶心呕吐、胸部憋闷感等临床症状上均有明显减少,治疗后与治疗前比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗组总有效率为75.6%,对照组总有效率为80.0%。

胡志红. 咽部异物感为主要临床表现的反流性食管炎75例. 世界华人消化杂志 2014; 22(27): 4119-4123 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/4119.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v22.i27.4119>

0 引言

反流性食管炎是指胃、十二指肠内容物反流入食管,从而导致食管炎症性病变,通过内镜观察,可看见食管黏膜的破损,即食管糜烂和/或食管溃疡。本病可发生于任何年龄的人群,成人发病率随年龄增长而升高^[1]。中老年人、肥胖、吸烟、饮酒及精神压力大是反流性食管炎

的高发人群^[2]。本病除可致食管狭窄、出血、溃疡等并发症外,反流的胃液尚可侵袭咽部、声带和气管而引起慢性咽炎、慢性声带炎和气管炎^[3]。近年来的研究已表明胃食管反流(gastroesophageal reflux, GER)与部分反复发作的哮喘、咳嗽、夜间呼吸暂停、心绞痛样胸痛有较强的关联性^[4,5]。王学勤等^[6]对咽部异物感及慢性咳嗽患者24 h食管pH值监测结果发现该患者与异常胃食管反流有关。本研究针对以咽部异物感为主要临床表现的反流性食管炎患者进行研究,现报道如下。

1 材料和方法

1.1 材料 选取2012-01/2014-06承德市中心医院收治的反流性食管炎患者247例,依据患者临床表现是否以咽部异物感为主要临床表现将其分为治疗组和对照组。其中,治疗组患者主要以咽部异物感为主要临床表现,共计75例;对照组患者主要临床表现中无咽部异物感,共计172例。治疗组患者男性44例,女性31例,年龄21-55岁,平均年龄为37.1岁±11.4岁;病程1.2-3.7年,平均病程为1.4年±1.1年。对照组患者男性93例,女性79例,年龄20-57岁,平均年龄为35.2岁±12.1岁;病程1.3-3.7年,平均病程为1.5年±1.3年。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。治疗组患者临床表现主要以咽部似有异物、蚁行、灼热、紧束、闷塞、狭窄等感觉为主,偶见胸骨后烧灼感或疼痛;对照组患者临床表现主要以胸骨后烧灼感或疼痛为主,在餐后1 h左右发生,半卧位、躯体前屈或剧烈运动可诱发。诊断标准:上述患者的诊断标准主要依据中华医学会消化内镜学分会于2003年颁布的《反流性食管炎诊断及治疗指南》^[7]。观察组患者诊断主要依据内镜对其进行诊断;而治疗组患者除内镜诊断以外,还依据患者的主要临床表现。纳入标准:对上述患者进行纳入进行筛选,其详细标准如下^[8]:(1)符合上述诊断标准;(2)患者年龄18-70岁;(3)患者知情同意,并签署《知情同意书》;(4)能按计划坚持治疗者,并配合本研究者。排除标准:如患者中有下列情形之一者,将予以剔除^[8]:(1)不符合或不完全符合纳入标准者;(2)不合作者,包括不能坚持治疗或加用其他治疗,影响资料收集和疗效评定者;(3)哺乳期、妊娠期女性、病情危笃或疾病

表 1 两组患者治疗前后症状改善比较 $n(\%)$

分组	n	治疗时间	主要症状						
			疼痛	反流	口苦	咽部异物感	吞咽困难	恶心呕吐	胸部憋闷感
对照组	172	治疗前	151(87.8)	107(62.2)	91(52.9)	24(13.5)	29(16.9)	59(34.3)	30(17.4)
		治疗后	21(12.2) ^a	18(10.5) ^a	11(6.4) ^a	2(1.2) ^a	4(2.3) ^a	7(4.1) ^a	3(1.7) ^a
治疗组	75	治疗前	16(21.3)	29(38.7)	17(22.7)	75(100.0)	64(85.3)	51(68.0)	14(18.7)
		治疗后	3(4.0) ^a	7(9.3) ^a	2(2.7) ^a	9(12.0) ^a	6(8.0) ^a	5(6.7) ^a	1(1.3) ^a

^a $P<0.05$ vs 治疗前。表 2 两组患者治疗前后食管黏膜病变比较 (n)

分组	n	治疗时间	内镜检测例数			
			0级	I级	II级	III级
对照组	172	治疗前	0	109	48	15
		治疗后	86	63	18	5
治疗组	75	治疗前	0	34	32	9
		治疗后	39	20	13	3

晚期患者; (4)对本试验所用药物过敏或其他禁忌患者。

1.2 方法

1.2.1 治疗: 对上述患者给予质子泵抑制剂类药物进行治疗, 药物选用常州四药制药有限公司生产的奥美拉唑肠溶胶囊(国药准字: H10950086), 一次20-60 mg(1-3粒), 1-2次/d. 晨起吞服或早晚各1次, 疗程通常4-8 wk。

1.2.2 检测指标以及评价方法: 对上述两组患者进行临床疗效评价, 评价方法采用《美国胃肠病学胃食管反流病诊断和治疗的最新指南》^[9], 对症状等指标进行评估。临床疗效主要依据按内镜复查的积分判断疗效: (1)内镜积分为0级者为痊愈; (2)内镜积分减少2级者为显效; (3)内镜积分减少1级者为有效; (4)内镜积分无变化或增加1级者为无效。

统计学处理 本研究统计方法均采用SPSS 19.0进行统计学分析, 计量资料采用两独立样本 t 检验, 计数资料采用 χ^2 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗前后症状改善情况 比较两组患者治疗前后症状情况, 其结果如下: 治疗组和对照组患者例数在临床症状上均有明显减少, 治疗后与治疗前比较, 差异有统计学意义($P<0.05$)(表1)。

2.2 两组患者治疗前后食管黏膜病变情况 两组患者治疗后内镜检测食管黏膜病变情况级别和数量比较均有向愈性改变(表2)。

2.3 两组患者治疗前后食管黏膜病变情况 比较两组患者治疗前后食管黏膜病变情况, 并对其进行比较。其中, 对照组患者无效例数: I级24例、II级13例、III级5例; 治疗组患者无效例数: I级4例、II级8例、III级3例(表3)。

2.4 两组患者治疗前后临床疗效情况 通过内镜检测, 对两组患者治疗前后临床疗效情况比较。对照组总有效率为75.6%, 治疗组总有效率为80%(表4)。

3 讨论

反流性食管炎是因胃内容物(胃酸和胃蛋白酶), 甚至十二指肠液(胆汁和胰液)反流入食管而引起的食管黏膜糜烂、溃疡等炎症。Hamperl(1934)和Winkelstein(1935)首次描述反流性食管炎的病因和临床表现。相关研究认为本病的发病与食管抗反流防御机制减弱相关, 抗反流防御机制包括: 抗反流屏障、食管对反流物的清除和黏膜对反流攻击作用的抵抗力。抗反流屏障: 指食管和胃交界的正常解剖结构^[10-12]。上述结构和功能上的缺陷可造成胃食管反流。而临床上下列因素可影响食管下括约肌压: 贲门失迟缓症手术后、激素、食物、药物等。腹内压增高以及胃内压增高。反流性食管炎的胃

创新盘点

本研究认为反流性食管炎病变位置的偏高是造成咽部异物感的主要原因。对临床上出现咽部异物感为主要症状的患者应注意检查患者食管病变, 以采取有效的治疗措施。

同行评价
本文写作规范, 内容实用, 简单明了, 内容有一定的可读性.

表 3 两组患者治疗前后食管病变比较 (n)

分组	n	有效							无效		
		Ⅲ级转Ⅱ级	Ⅲ级转Ⅰ级	Ⅲ级转0级	Ⅱ级转Ⅰ级	Ⅱ级转0级	Ⅰ级转0级	Ⅲ级	Ⅱ级	Ⅰ级	
对照组	172	5	5	0	24	11	85	5	13	24	
治疗组	75	5	1	0	15	9	30	3	8	4	

表 4 两组患者治疗前后临床疗效比较 (n)

分组	n	痊愈	显效	有效	无效	总有效率(%)
对照组	172	96	5	29	42	75.6
治疗组	75	39	1	20	15	80.0

食管反流病患者, 内镜下表现: 水肿、潮红、糜烂、溃疡、增厚转白、瘢痕狭窄. 反酸、反食、反胃、嗝气等, 餐后明显或加重, 平卧或躯体前屈时出现^[13-15].

反酸反流物多呈酸性, 称反酸, 常伴有烧心; 反食指胃内容物在无恶心和不用力的情况下涌入口腔. 反酸、烧心是胃食管反流病最常见的症状. 本研究中观察组患者皆有咽部异物感, 其症状十分明显. 相反, 胸痛、反酸等症状仅时有出现. 内镜检测发现, 其食管内病变位置偏高, 接近于咽喉部. 而以胸痛、反酸等症状为主的患者病变位置主要在食管中下段^[12]. 因此, 本研究认为反流性食管炎病变位置的偏高是造成咽部异感的主要原因. 对临床上出现咽部异物感为主要症状的患者应注意检查患者食管病变, 以采取有效的治疗措施.

本研究针对患者主要临床表现做研究, 以奥美拉唑对上述两组患者进行治疗, 其结果如下: 治疗组和对照组患者例数在疼痛、反流、口苦、咽部异物感、吞咽困难、恶心呕吐、胸部憋闷感等临床症状上均有明显减少, 治疗后与治疗前比较, 差异有统计学意义($P<0.05$). 对照组总有效率为75.6%, 治疗组总有效率为80.0%. 由此可见, 虽然患者感觉咽部异物感, 但病因却不在咽部, 综合考虑患者其他临床症状, 确定病因为反流性食管炎, 针对病因给予对症治疗. 药物奥美拉唑为质子泵抑制剂, 其主要作用为抑制胃酸分泌, 使反流液对食管黏膜上皮细胞的损害作用减少, 从而减轻症状和增加病变愈合的机会, 这种只有找对病因并给予对症治疗才能达到满意的效果. 此外, 该类患者还应在日常生活中建立良好的饮食等习

惯, 如穿宽松衣服, 肥胖者减肥, 避免搬抬重物, 睡眠时抬高床头10-15度, 减少每餐食量, 睡前2 h不进食, 控制脂肪、酒巧克力等含咖啡因的食物^[16].

总之, 对其他症状不明显的咽部异物感患者需要考虑反流性食管炎的可能性, 确诊后, 以咽部异物感为主要临床表现的反流性食管炎患者在采取奥美拉唑治疗后临床症状改善较好, 其临床疗效与其他反流性食管炎患者相当.

4 参考文献

- 1 Khinchi P, Saha S, Saraf SA, Kaithwas G. Combination therapy of gamma-aminobutyric acid derivative promotes proton pump inhibitor based healing of reflux esophagitis in animal model. *Pharmacol Rep* 2014; 66: 165-168 [PMID: 24905323]
- 2 卢王. 胆囊良性疾病与胆汁反流性胃炎相关性分析及机制探讨. 西安: 第四军医大学, 2012: 1-35
- 3 Khan A, Cho I, Traube M. Patients with throat symptoms on Acid suppressive therapy: do they have reflux? *Dig Dis Sci* 2010; 55: 346-350 [PMID: 19255848]
- 4 李东复, 陈永胜, 马静婷, 丛靓. 艾普拉唑治疗反流性食管炎的临床研究. *中华消化杂志* 2011; 31: 264-265
- 5 Sharifi A, Dowlathshahi S, Moradi Tabriz H, Salamat F, Sanaei O. The Prevalence, Risk Factors, and Clinical Correlates of Erosive Esophagitis and Barrett's Esophagus in Iranian Patients with Reflux Symptoms. *Gastroenterol Res Pract* 2014; 2014: 696294 [PMID: 24778642]
- 6 王学勤, 罗金燕, 宋亚华, 朱有玲, 赵菊辉, 龚均. 胃食管反流病人24 h食管pH值监测结果分析及护理. *护理研究* 2010; 24: 2864-2865
- 7 中华医学会消化内镜学分会. 反流性食管炎诊断及治疗指南(2003年). *中华消化内镜杂志* 2004; 21: 221-222
- 8 谢子英, 赵亚刚. 奥美拉唑联合伊托必利治疗反流性食管炎的疗效分析. *临床军医杂志* 2011; 39: 794-795
- 9 刘文忠. 2013年美国胃肠病学院胃食管反流病诊断和处理指南解读. *胃肠病学* 2013; 18: 193-199

- 10 张殿华. 反流性食管炎老年患者内镜特点及药物治疗. *中国老年学杂志* 2012; 32: 3081-3082
- 11 Kandulski A, Malfertheiner P. Helicobacter pylori and gastroesophageal reflux disease. *Curr Opin Gastroenterol* 2014; 30: 402-407 [PMID: 24848647]
- 12 张灵云, 蓝宇, 王玘. 不同类型胃食管反流病发病机制的差异. *世界华人消化杂志* 2009; 17: 829-833
- 13 Min YW, Lee JH, Min BH, Lee JH, Kim JJ, Rhee PL. Association between gastroesophageal reflux disease after pneumatic balloon dilatation and clinical course in patients with achalasia. *J Neurogastroenterol Motil* 2014; 20: 212-218 [PMID: 24840373]
- 14 Cheng E, Souza RF, Spechler SJ. Eosinophilic esophagitis: interactions with gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterol Clin North Am* 2014; 43: 243-256 [PMID: 24813513]
- 15 Lim CH, Choi MG, Baeg MK, Moon SJ, Kim JS, Cho YK, Park JM, Lee IS, Kim SW, Choi KY. Symptom characteristics and psychosomatic profiles in different spectrum of gastroesophageal reflux disease. *Gut Liver* 2014; 8: 165-169 [PMID: 24672658]
- 16 瞿国强, 胡宏艳, 李安, 郭金芝, 梁先发, 汤胜君, 龙翔, 钱立康, 程雪霞, 曹彬. 胃食管反流病患者生活质量调查187例. *世界华人消化杂志* 2010; 18: 834-838

编辑 田滢 电编 都珍珍



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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》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)

螺旋CT及磁共振成像诊断检测对食管癌分期的诊断价值

李雪萍, 刘彪, 黄波, 毛健强, 梁岳杰, 黄伟兰, 莫家强

背景资料
食管癌是发病率较高的消化系统肿瘤, 近年研究显示, 其发病率已上升至所有肿瘤的第4位。由于食管癌恶性度高, 常发生区域淋巴结转移及邻近器官的浸润, 采取及时合理的治疗方法对改善患者预后十分重要。研究显示, 治疗前对肿瘤进行准确的分期对选择最佳的治疗方案具有重要的指导意义。影像学检查对食管癌定位诊断及分期评价具有一定的辅助价值, 可以无创的显示病变的形态及密度(信号、回声)特征。

李雪萍, 刘彪, 黄波, 毛健强, 梁岳杰, 黄伟兰, 莫家强, 贵港市人民医院放射科 广西壮族自治区贵港市 537100
李雪萍, 主要从事影像诊断的研究。

作者贡献分布: 李雪萍对此文作主要贡献; 此课题由李雪萍设计; 研究过程由李雪萍、刘彪、黄波、毛健强、梁岳杰、黄伟兰及莫家强操作完成; 数据分析与论文写作由李雪萍完成。

通讯作者: 刘彪, 主任医师, 537100, 广西壮族自治区贵港市中山中路1号, 贵港市人民医院放射科, gyfshk@163.com

收稿日期: 2014-06-21 修回日期: 2014-07-10

接受日期: 2014-07-24 在线出版日期: 2014-09-28

Spiral CT and magnetic resonance imaging for staging of esophageal cancer

Xue-Ping Li, Biao Liu, Bo Huang, Jian-Qiang Mao, Yue-Jie Liang, Wei-Lan Huang, Jia-Qiang Mo

Xue-Ping Li, Biao Liu, Bo Huang, Jian-Qiang Mao, Yue-Jie Liang, Wei-Lan Huang, Jia-Qiang Mo, Department of Radiology, Guigang Municipal People's Hospital, Guigang 537100, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China
Correspondence to: Biao Liu, Chief Physician, Department of Radiology, Guigang Municipal People's Hospital, 1 Zhongshan Middle Road, Guigang 537100, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China. gyfshk@163.com
Received: 2014-06-21 Revised: 2014-07-10
Accepted: 2014-07-24 Published online: 2014-09-28

Abstract

AIM: To assess the value of spiral computed tomography (CT) and magnetic resonance imaging (MRI) in esophageal carcinoma tumor-node-metastasis (TNM) staging.

METHODS: One hundred esophageal cancer patients underwent spiral CT and MRI examinations. The imaging features of plain and contrast-enhanced CT and MRI of esophageal carcinoma were observed. Using the pathological result as the standard, the value of spiral CT and MRI in TNM staging of esophageal cancer was analyzed.

RESULTS: Pathological examinations revealed 81 cases of squamous cell carcinoma, 16 cases of adenocarcinoma, and 3 cases of small cell undifferentiated carcinoma. Lesion length ranged from 20 mm to 11 mm, with an average value of 6.4

mm \pm 2.1 mm. Sixty-eight patients had regional lymph node metastasis. Pathological TNM classification included 9 cases of T1 stage, 23 cases of T2 stage, 40 cases of T3 stage, 28 cases of T4 stage, 32 cases of N0 stage, and 68 cases of N1 stage. Spiral CT TNM classification included 6 cases of T1 stage, 13 cases of T2 stage, 47 cases of T3 stage, 34 cases of T4 stage, 52 cases of N0 stage, and 48 cases of N1 stage. MRI TNM classification included 8 cases of T1 stage, 26 cases of T2 stage, 41 cases of T3 stage, 25 cases of T4 stage, 35 cases of N0 stage, and 65 cases of N1 stage. The diagnostic sensitivity and accuracy of MRI for stages T1 and T2 esophageal cancer were significantly higher than those of spiral CT ($P < 0.05$). The specificity of MRI for diagnosis of stage N0 esophageal cancer was significantly higher than that of spiral CT, but the sensitivity was significantly lower than that of spiral CT ($P < 0.05$). In the diagnosis of stage N1 esophageal cancer, the diagnostic sensitivity of MRI was significantly higher than that of spiral CT ($P < 0.05$). The diagnostic accuracy of combined MRI and spiral CT for T stage and N stage was significantly better than that of either of the two modalities ($P < 0.05$).

CONCLUSION: MRI have high value in the diagnosis of stages T1 and T2 esophageal cancer, and combined application of CT and MRI in T staging and N staging is significantly better their single application.

© 2014 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Esophageal carcinoma; CT; Magnetic resonance imaging; Staging; Esophageal cancer

Li XP, Liu B, Huang B, Mao JQ, Liang YJ, Huang WL, Mo JQ. Spiral CT and magnetic resonance imaging for staging of esophageal cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(27): 4124-4128 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/4124.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i27.4124>

摘要

目的: 探讨螺旋计算机断层扫描(computer

同行评议者
姜春萌, 教授, 大连医科大学附属第二医院消化科

tomography, CT)及磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)对食管癌TNM的评价价值。

方法: 100例食管癌患者均接受螺旋CT及MRI检查。观察食管癌螺旋CT及MRI平扫、强化特征。以病理学结果为准, 分析螺旋CT及MRI对食管癌TNM分期的诊断情况。

结果: (1)病理学类型包括鳞癌81例, 腺癌16例, 小细胞未分化癌3例, 病变长度20-11 mm, 平均 $6.4 \text{ mm} \pm 2.1 \text{ mm}$ 。共68例患者存在区域淋巴结转移。TNM分期包括T1期9例, T2期23例, T3期40例, T4期28例, N0期32例, N1期68例; (2)螺旋CT诊断食管癌TNM分期包括T1期6例, T2期13例, T3期47例, T4期34例, N0期52例, N1期48例; (3)MRI诊断食管癌TNM分期包括T1期8例, T2期26例, T3期41例, T4期25例, N0期35例, N1期65例; (4)MRI对T1、T2期食管癌诊断灵敏度和正确率均显著高于螺旋CT, 差异具有统计学意义($P < 0.05$)。MRI对N0期食管癌特异度高于螺旋CT, 但灵敏度低于螺旋CT, 差异具有统计学意义($P < 0.05$)。在N1期食管癌的诊断中, MRI诊断灵敏度显著高于螺旋CT, 差异具有统计学意义($P < 0.05$)。两者联合应用, 在T分期还是N分期的诊断中, 均显著优于单独应用, 差异具有统计学意义($P < 0.05$)。

结论: MRI对T1、T2期食管癌诊断价值较高。CT与MRI联合应用, 在T分期还是N分期的诊断中, 均显著优于单独应用。

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 食管癌; 计算机断层扫描; 磁共振成像; 分期; 食管肿瘤

核心提示: 本文从螺旋计算机断层扫描(computer tomography, CT)及磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)对食管癌分期评价展开, 结果显示MRI对T1、T2期食管癌诊断灵敏度和正确率均显著高于螺旋CT, 但在T3、T4期食管癌的诊断中, 两种检查方法比较差异无统计学意义。说明MRI对早期食管癌病变更加敏感, 与其软组织分辨率高, 多参数成像优势有关。

李雪萍, 刘彪, 黄波, 毛健强, 梁岳杰, 黄伟兰, 莫家强. 螺旋CT及磁共振成像诊断检测对食管癌分期的诊断价值. 世界华人消化杂志 2014; 22(27): 4124-4128 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/4124.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i27.4124>

0 引言

食管癌是发病率较高的消化系肿瘤, 近年研究显示, 其发病率已上升至所有肿瘤的第4位。由于食管癌恶性度高, 常发生区域淋巴结转移及邻近器官的浸润, 采取及时合理的治疗方法对改善患者预后十分重要^[1]。研究显示, 治疗前对肿瘤进行准确的分期对选择最佳的治疗方案具有重要的指导意义。影像学检查对食管癌定位诊断及分期评价具有一定的辅助价值, 可以无创的显示病变的形态及密度(信号、回声)特征^[2]。其中螺旋计算机断层扫描(computer tomography, CT)及磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)是临床应用最广泛的方法, 前者根据病灶的密度差异进行成像, 后者根据病灶内氢质子含量进行成像, 各有优势的同时也存在着各自的不足^[3]。本研究通过对照研究, 探讨螺旋CT及MRI对食管癌TNM诊断的辅助价值, 以期为临床治疗方式的选择提供一些参考。

1 材料和方法

1.1 材料 选取2009-10/2014-02贵港市人民医院诊治的食管癌患者100例为研究对象, 其中男65例, 女35例, 年龄34-74岁, 平均 $58.7 \text{ 岁} \pm 9.7 \text{ 岁}$ 。纳入标准: 年龄30-80岁; 均接受螺旋CT及MRI检查; 经病理检查确诊为食管癌; 术前未接受放化疗; 排除远隔器官转移^[4]。排除标准: 其他部位恶性肿瘤; 急性感染; 严重肝肾功能不全; 血液系统疾患; 6 mo内心肌梗死及脑卒中; 碘造影剂过敏; 幽闭恐惧症; 临床资料不完整; 不能配合研究者^[5]。

1.2 方法 所有患者均于入院后3 d内完成螺旋CT及MRI检查。

1.2.1 螺旋CT检查: CT设备采用Siemens SOMATOM Definition Flash螺旋CT机及飞利浦Brilliance 16螺旋CT机, 患者取仰卧位, 头先进, 双臂上举。扫描范围自会厌部至膈肌脚下缘, 先进行螺旋CT平扫, 参数如下: 管电压120 kV, 电流180 mAs, 层厚1.0 mm, 间距1.0 mm, 螺距1.2: 1, 重建层厚0.625 mm。而后行动态增强扫描, 扫描范围同上。经肘静脉团注造影剂(碘海醇, 剂量80 mL, 速度4.0 mL/s)后, 行动脉期、门脉期及延迟期扫描。

1.2.2 MRI检查: 选择Siemens Avanto 1.5T及Siemens Verio 3.0T超导磁共振成像诊断仪, 患者取仰卧位, 头先进。扫描线圈选择体表面线

研发前沿
螺旋计算机断层扫描(computer tomography, CT)及磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)是临床应用最广泛的方法, 前者根据病灶的密度差异进行成像, 后者根据病灶内氢质子含量进行成像, 各有优势的同时也存在着各自的不足。

相关报道

由于临床表现及实验室检查难以准确的反应食管癌病变特征,所以对食管癌分期的评价有赖于影像学检查方法。

表 1 螺旋CT分期与病理分期比较

CT分期	病理分期						合计
	T1	T2	T3	T4	N0	N1	
T1	2	4	0	0	-	-	6
T2	7	6	0	0	-	-	13
T3	0	10	33	4	-	-	47
T4	0	3	7	24	-	-	34
N0	-	-	-	-	24	28	53
N1	-	-	-	-	8	40	48
合计	9	23	40	28	32	68	-

CT: 计算机断层扫描。

圈,定位中心为胸骨角。扫描过程中采用呼吸门控及呼吸触发技术, MRI平扫参数如下: T1WI: TR 128, TE 4; T2WI: TR 3000, TE 133; ep2d_diff_spair_pet like: TR 5900, TE 86, 扫描方位包括横断位、矢状位及冠状位。动态增强扫描采用T1_Vibe_FS序列,经肘静脉团注造影剂(钆喷酸葡胺,剂量0.1 mmol/kg,速度2.5 mL/s)后行动脉期、门脉期及延迟期扫描。

1.2.3 图像分析:螺旋CT及MRI数据均传输至后处理工作站。于飞利浦EBW、西门子SYNGO后处理工作站,经薄层分析、多平面重组(multi-planar reformation, MPR)、容积再现(volume rendering, VR)及类PET技术等处理。观察食管癌及区域淋巴结的CT及MRI特征,分期其强化方式,对其进行定位、定性诊断。CT及MRI数据均由两位经验丰富的影像学诊断医师分析。

1.2.4 观察指标:观察食管癌螺旋CT及MRI平扫、强化特征以病理学结果为准,分析螺旋CT及MRI对食管癌TNM分期的诊断情况,包括诊断灵敏度、特异度及正确率。

统计学处理 所有数据经SPSS11.5软件进行统计学分析。计数资料以 n 形式表示,统计学方法采用 χ^2 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 病理学 病理学类型包括鳞癌81例,腺癌16例,小细胞未分化癌3例,病变长度20-11 mm,平均 $6.4 \text{ mm} \pm 2.1 \text{ mm}$ 。病变均无邻近器官浸润及远隔器官转移。共68例患者存在区域淋巴结转移。TNM分期包括T1期9例, T2期23例, T3期40例, T4期28例, N0期32例, N1期68例。

2.2 螺旋CT对食管癌诊断情况 螺旋CT显示食管癌病变为上、中或下段食管壁不规则增厚,密度不均,表面不平整,食管管腔变窄。增强扫描,病变呈较明显强化。淋巴结转移表现为淋巴结肿大,横径增大,并可融合成团。其中TNM分期包括T1期6例, T2期13例, T3期47例, T4期34例, N0期52例, N1期48例(表1)。

2.3 MRI对食管癌诊断情况 MRI显示食管癌病变为上、中或下段食管壁不规则增厚,病变呈等或略长T1、略长T2信号,内部可存在长T1、长T2囊变坏死及短T1、长T2出血信号。增强扫描,肿瘤实质部分明显强化。区域淋巴结转移表现为淋巴结体积增大,呈略长T1、略长T2信号,融合成团者呈中等信号,内可见囊变坏死区。其中TNM分期包括T1期8例, T2期26例, T3期41例, T4期25例, N0期35例, N1期65例(表2)。

2.4 螺旋CT、MRI单独应用及联合应用对食管癌TNM分期的比较 MRI对T1、T2期食管癌诊断灵敏度和正确率均显著高于螺旋CT,差异具有统计学意义($P<0.05$)。在T3、T4期食管癌的诊断中,两种检查方法比较差异无统计学意义($P>0.05$)。MRI对N0期食管癌特异度高于螺旋CT,但灵敏度低于螺旋CT,差异具有统计学意义($P<0.05$)。在N1期食管癌的诊断中, MRI诊断灵敏度显著高于螺旋CT,差异具有统计学意义($P<0.05$)。两者联合应用,在T分期还是N分期的诊断中,均显著优于单独应用,差异具有统计学意义($P<0.05$)(表3, 4)。

3 讨论

我国食管癌发生率高,病变以胸段多见,病理类型以鳞癌为主,其他类型包括鳞癌及未分化癌

表 2 MRI分期与病理分期比较

MRI分期	病理分期						合计
	T1	T2	T3	T4	N0	N1	
T1	7	1	0	0	-	-	8
T2	2	20	4	0	-	-	26
T3	0	2	32	7	-	-	41
T4	0	0	4	21	-	-	25
N0	-	-	-	-	20	15	35
N1	-	-	-	-	12	53	65
合计	9	23	40	28	32	68	-

MRI: 磁共振成像.

表 3 螺旋CT、MRI单独应用及联合应用对食管癌T分期的比较 (%)

T分期	CT			MRI			联合应用		
	灵敏度	特异度	正确率	灵敏度	特异度	正确率	灵敏度	特异度	正确率
T1	22.2	95.6	33.3	77.8	98.9	87.5	77.8	98.9	87.5
T2	26.1	90.9	46.2	86.9	92.2	76.9	91.3	92.0	77.8
T3	82.5	76.7	89.2	80.0	85.0	78.1	82.5	94.3	89.2
T4	85.7	86.1	79.4	75.0	94.4	84.0	89.3	95.8	89.3

CT: 计算机断层扫描; MRI: 磁共振成像.

表 4 螺旋CT、MRI单独应用及联合应用对食管癌N分期的比较 (%)

N分期	CT			MRI			联合应用		
	灵敏度	特异度	正确率	灵敏度	特异度	正确率	灵敏度	特异度	正确率
N0	75.0	58.8	46.2	62.5	77.9	57.1	75.0	85.3	70.6
N1	58.8	75.0	83.3	77.9	62.5	81.5	85.3	75.0	87.9

CT: 计算机断层扫描; MRI: 磁共振成像.

等. 由于食管癌预后较差, 进展期病变常伴有区域淋巴结及其他器官转移、浸润, 早期的诊断及准确的分期对其治疗至关重要^[6,7]. 由于临床表现及实验室检查难以准确的反应食管癌病变特征, 所以对食管癌分期的评价有赖于影像学检查方法^[8].

CT、MRI、超声内镜、PET/CT均是临床常用的评价食管癌分期的影像学检查方法. 其中CT及MRI应用较为成熟, 螺旋CT根据组织对X线吸收率不同而成像, 图像对比与组织的密度及厚度有关^[9]. 随着设备的进步, 图像更加清晰, 病变对比更明显. 而且各向同性扫描使螺旋CT可以进行各个方位重建, 多方位、多角度观察病变, 提供准确的定位、定量信息, 提高定性诊

断准确率^[10]. MRI具有很高的组织分辨率, 成像序列多, 参数复杂, 其信号特点与病灶内成分的不同而异. T1WI用于观察解剖结构, T2WI则用于观察病灶特点, 通过脂肪抑制序列及类PET成像可以更清晰的显示病灶特点^[11].

在CT图像中, 食管癌表现为等或略低密度, 食管壁不规则增厚是其特征. MRI图像则可以更准确的反应食管癌特征, 表现为食管壁不规则增厚, 病变呈等或略长T1、略长T2信号, 病变内囊变、坏死表现为相应的信号特征. 增强扫描, 均可显示明显强化. 两种检查方法均可以显示淋巴结转移的部位、数量及特征^[12,13]. 本研究中, 作者从螺旋CT及MRI对食管癌分期评价展开, 结果显示MRI对T1、T2期食管癌诊断灵敏度和

创新盘点
本研究还显示MRI对N0期食管癌特异度高于螺旋CT, 但灵敏度低于螺旋CT, 差异有统计学意义.

同行评价
本文设计合理, 结果可靠, 结论可信, 有一定的学术价值。

正确率均显著高于螺旋CT, 但在T3、T4期食管癌的诊断中, 两种检查方法比较差异无统计学意义。说明MRI对早期食管癌病变更加敏感, 与其软组织分辨率高, 多参数成像优势有关。早期食管癌仅累及黏膜层或黏膜下层, 食管壁增厚不明显, 螺旋CT常无法准确显示病变, 而MRI则可以敏感的捕捉到其信号的变化, 在脂肪抑制序列及扩散加权序列更加明显^[14,15]。本研究还显示MRI对N0期食管癌特异度高于螺旋CT, 但灵敏度低于螺旋CT, 差异具有统计学意义。说明虽然螺旋CT对N0期食管癌敏感性高, 但其特异性较低。而在在N1期食管癌的诊断中, MRI诊断灵敏度显著高于螺旋CT, 两者特异度及正确率相当, 提示在N1期食管癌的诊断中, MRI具有一定优势。通过两者联合应用, 结果显示无论在T分期还是N分期的诊断中, 均显著优于单独应用。说明两者联合应用可以取长补短, 提高诊断准确度。

总之, 螺旋CT及MRI均可以显示食管癌的形态学特征, 在其诊断中具有一定的辅助价值。其中对于T1、T2期及N1期食管癌, MRI敏感性更高。而对N0期食管癌, 螺旋CT敏感性更高。螺旋CT及MRI联合应用, 可以显著提高食管癌诊断准确率。

4 参考文献

- 陈超伍, 马洪升. 基质金属蛋白酶在食管癌组织中的表达及与微量元素含量之间的关系. 世界华人消化杂志 2010; 18: 1995-2000
- 柳硕岩, 王枫, 郑庆丰, 陈啸风. 腔镜食管癌根治术在食管癌治疗中的临床应用. 中华胃肠外科杂志 2012; 15: 947-949
- 李林蔚, 余茜颖, 李晓燕, 郭黎平, 周云, 陆士新. 人食管癌相关基因4在食管癌细胞系EC9706中表达缺失的机制. 中华肿瘤杂志 2011; 33: 570-573
- Al-Taani OS, Eltweri A, Sharpe D, Rodgers PM, Ubhi SS, Bowrey DJ. Prognostic value of baseline FDG uptake on PET-CT in esophageal carcinoma. *World J Gastrointest Oncol* 2014; 6: 139-144 [PMID: 24834144]
- 党丽峰, 赵松. 超声内镜引导下的弹性成像在食管癌良恶性淋巴结鉴别中的价值. 中华实验外科杂志 2013; 30: 2425-2426
- 刘飞, 刘芳, 孙玉琳, 赵晓航. 微管不稳定蛋白在食管癌细胞和组织中的表达及意义. 世界华人消化杂志 2010; 18: 1306-1312
- Djuric-Stefanovic A, Saranovic D, Micev M, Stankovic V, Plesinac-Karapandzic V, Pesko P, Stojakov D, Sabljak P, Bjelovic M. Does the computed tomography perfusion imaging improve the diagnostic accuracy in the response evaluation of esophageal carcinoma to the neoadjuvant chemoradiotherapy? Preliminary study. *J BUON* 2014; 19: 237-244 [PMID: 24659670]
- 吴煜良, 陈龙华, 钱剑扬, 张纯. 颈段食管癌三维适形与调强放疗的剂量学比较. 广东医学 2013; 34: 3463-3465
- Motoori M, Yano M, Yasuda T, Miyata H, Peng Y, Yamasaki M, Shiraishi O, Tanaka K, Ishikawa O, Shiozaki H, Doki Y. Early response to neoadjuvant chemotherapy in advanced esophageal cancer evaluated by computed tomography predicts the utility of a second cycle of chemotherapy. *Mol Clin Oncol* 2013; 1: 521-526 [PMID: 24649204]
- 张永侠, 翟福山, 刘明, 李楠, 包超恩, 周庆祥, 闫云宇. 胸上段食管癌调强放疗摆位误差及靶区外扩距离研究. 中华放射肿瘤学杂志 2013; 22: 489-492
- van Rossum PS, van Hillegersberg R, Lever FM, Lips IM, van Lier AL, Meijer GJ, van Leeuwen MS, van Vulpen M, Ruurda JP. Imaging strategies in the management of oesophageal cancer: what's the role of MRI? *Eur Radiol* 2013; 23: 1753-1765 [PMID: 23404138 DOI: 10.1007/s00330-013-2773-6]
- 张倩倩, 徐亮, 申洪明, 李文武, 黄勇. CT及DWI评价食管癌术前淋巴结转移及N分期对比研究. 实用放射学杂志 2013; 29: 1075-1078
- Lever FM, Lips IM, Crijns SP, Reerink O, van Lier AL, Moerland MA, van Vulpen M, Meijer GJ. Quantification of esophageal tumor motion on cine-magnetic resonance imaging. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014; 88: 419-424 [PMID: 24321785 DOI: 10.1016/j.ijrobp.2013.10.036]
- Imanishi S, Shuto K, Aoyagi T, Kono T, Saito H, Matsubara H. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging for predicting and detecting the early response to chemoradiotherapy of advanced esophageal squamous cell carcinoma. *Dig Surg* 2013; 30: 240-248 [PMID: 23880636 DOI: 10.1159/000351435]
- Kajiwara T, Hiasa Y, Nishina T, Matsumoto T, Hori S, Nadano S, Iguchi H, Takeji S, Tsubouchi E, Ikeda Y, Onji M. Maximum standardized uptake value in (18)F-fluoro-2-deoxyglucose positron emission tomography is associated with advanced tumor factors in esophageal cancer. *Mol Clin Oncol* 2014; 2: 313-321 [PMID: 24649354]

编辑 田滢 电编 都珍珠



经口内镜下肌切开术治疗贲门失弛缓症: 单纯纵形切口与改良纵形切口的临床比较

谭玉勇, 刘德良, 张洁, 李陈婕, 段天英, 周峻峰, 王学红, 霍继荣

谭玉勇, 刘德良, 张洁, 李陈婕, 段天英, 周峻峰, 王学红, 霍继荣, 中南大学湘雅二医院消化内科 湖南省长沙市 410011
谭玉勇, 在读硕士, 主要从事消化系统疾病的内镜下诊断与治疗研究。

2012年国家临床重点专科建设基金资助项目, No. 卫办医政函(2012)650号

作者贡献分布: 文章起草与数据分析由谭玉勇、张洁及李陈婕完成; 病例选择、随访及临床资料整理由谭玉勇、段天英、周峻峰、王学红及霍继荣完成; 课题设计、文章修改及审阅由刘德良完成。

通讯作者: 刘德良, 教授, 410011, 湖南省长沙市人民中路139号, 中南大学湘雅二医院消化内科。

liudeliang@medmail.com.cn

电话: 0735-85295035 传真: 0731-85295888

收稿日期: 2014-06-29 修回日期: 2014-07-20

接受日期: 2014-07-31 在线出版日期: 2014-09-28

Peroral endoscopic myotomy for achalasia: A comparative study of simple longitudinal mucosal incision and modified incision

Yu-Yong Tan, De-Liang Liu, Jie Zhang, Chen-Jie Li, Tian-Ying Duan, Jun-Feng Zhou, Xue-Hong Wang, Ji-Rong Huo

Yu-Yong Tan, De-Liang Liu, Jie Zhang, Chen-Jie Li, Tian-Ying Duan, Jun-Feng Zhou, Xue-Hong Wang, Ji-Rong Huo, Department of Gastroenterology, the Second Xiangya Hospital of Central South University, Changsha 410011, Hunan Province, China

Supported by: 2012 National Key Construction Project for Clinical Specialties, No. (2012)650

Correspondence to: De-Liang Liu, Professor, Department of Gastroenterology, the Second Xiangya Hospital of Central South University, 139 Renmin Central Road, Changsha 410011, Hunan Province, China. liudeliang@medmail.com.cn

Received: 2014-06-29 Revised: 2014-07-20

Accepted: 2014-07-31 Published online: 2014-09-28

Abstract

AIM: To compare the safety and efficacy of simple longitudinal mucosal incision with modified incision during peroral endoscopic myotomy (POEM) for achalasia (AC).

METHODS: A total of 75 patients with AC were treated by POEM between January 2013

and April 2014 at our hospital. According to the method of mucosal incision, patients were assigned to two groups, namely, a modified incision group and a simple longitudinal mucosal incision group. Symptom relief, procedure-related parameters, manometry outcome, complications and follow-up data were collected and compared between the two groups.

RESULTS: POEM was successful in all the 75 patients, of whom 26 received a simple longitudinal mucosal incision and 49 received a modified incision. Eckardt score and lower esophageal sphincter pressure (LESP) decreased significantly during a median follow-up of eight months (preoperative *vs* postoperative: 6.4 *vs* 0.5, 31.3 mmHg *vs* 6.49 mmHg, $P < 0.01$). Treatment success was achieved in 96.2% (25/26) of patients in the simple longitudinal mucosal incision group and in 98.0% (48/49) of patients in the modified incision group. No recurrence was noted. There was no significant difference in mean operative time, pre and post-treatment Eckardt's score, lower esophageal sphincter pressure, esophageal diameter, or recurrence rate between the two groups. However, patients in the modified incision group were less likely to develop gas-related complications ($P < 0.05$).

CONCLUSION: Short-term efficacy is comparable between the two groups, and modified incision can reduce the rate of gas-related complications.

© 2014 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Achalasia; Peroral endoscopic myotomy; Mucosal incision

Tan YY, Liu DL, Zhang J, Li CJ, Duan TY, Zhou JF, Wang XH, Huo JR. Peroral endoscopic myotomy for achalasia: A comparative study of simple longitudinal mucosal incision and modified incision. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(27): 4129-4134 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/4129.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.1155/2014/4129>

背景资料
经口内镜下肌切开术(peroral endoscopic myotomy, POEM)是治疗贲门失弛缓症(achalasia, AC)安全有效的方法, 目前国内外已有较多文献报道。气体相关并发症是POEM术中最常见的并发症, 有研究显示横行切口法可减少该并发症的发生率, 但横行切口相对闭合困难, 可能会引起术后隧道内感染及消化系瘘形成。

同行评议者
黄颖秋, 教授, 本溪钢铁(集团)总医院消化内科

研究前沿

目前已有较多关于POEM术治疗AC的临床报道,但仍有许多操作细节存在争议,如隧道入口采用纵形切口还是横行切口,肌切开选择环形肌切开还是纵行肌切开等。

org/10.11569/wcjd.v22.i27.4129

摘要

目的: 比较单纯纵形切口法和改良纵形切口法经口内镜下肌切开术(peroral endoscopic myotomy, POEM)治疗贲门失弛缓症(achalasia, AC)的疗效和安全性。

方法: 回顾性分析中南大学湘雅二医院2013-01/2014-04共75例行POEM术治疗的AC患者的临床资料。根据纵形切口的类型将患者分为两组,即单纯纵形切口组和改良纵形切口组,比较两组在症状评分、手术时间、食管测压结果、并发症、随访等指标的差异。

结果: 75例患者均成功完成POEM术,其中采用单纯纵形切口法者26例,改良纵形切口法者49例,两组间操作时间差异无统计学意义。改良纵形切口法组气体相关并发症发生率低于单纯纵形切口组($P<0.05$),其他并发症两组间无统计学差异。术后平均随访8 mo,术后Eckardt评分、食管下括约肌压力(lower esophageal sphincter pressure, LES)均较术前均明显下降(6.4 vs 0.5 , 31.3 mmHg vs 6.49 mmHg, $P<0.01$),有效率分别为96.2%(25/26), 98.0%(48/49), 均无复发, Eckardt评分及LES下降情况、有效率、复发率两组间差异均无统计学意义。

结论: 单纯纵形切口法与改良纵形切口法POEM术治疗AC的短期疗效无显著差异,但改良纵形切口法可减少气体相关并发症发生率。

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 贲门失弛缓症; 经口内镜下肌切开术; 隧道入口

核心提示: 本研究对经口内镜下肌切开术中的纵形切口进行了改良,并就两种切口方式进行比较研究,结果显示改良纵形切口可减少气体相关并发症的发生。

谭玉勇, 刘德良, 张洁, 李陈婕, 段天英, 周峻峰, 王学红, 霍继荣. 经口内镜下肌切开术治疗贲门失弛缓症: 单纯纵形切口与改良纵形切口的临床比较. 世界华人消化杂志 2014; 22(27): 4129-4134 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/4129.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i27.4129>

0 引言

贲门失弛缓症(achalasia, AC)是一种以食管体部蠕动减弱和食管下括约肌(lower esophageal sphincter, LES)松弛障碍为特征的原发性食管动力障碍性疾病,临床表现为吞咽困难、胸骨后疼痛、食物反流及因食物反流所致的呛咳、肺部感染等,严重影响患者生活质量^[1]。其治疗方法主要包括外科手术和内镜治疗(肉毒素注射、球囊扩张、支架置入术)^[2]。但上述方法均有一定的局限性,外科手术创伤大,恢复慢,术后反流率高,患者接受度低,传统的内镜治疗长期疗效欠佳,复发率高。经口内镜下肌切开术(peroral endoscopic myotomy, POEM)是一种治疗AC的新技术,2010年由Inoue等^[3]首次报道,随后国内外陆续有文献报道其短期疗效令人满意^[4-9]。但POEM术也存在一些并发症如气体相关并发症、感染、胸腔积液、出血、黏膜穿孔等,其中最常见的是气体相关并发症(如皮下气肿、纵隔气肿、气胸、气腹等),发生率最高达100%^[7,10]。虽然多数患者通过保守治疗可获得缓解,但该并发症可引起患者不适,延长手术时间,严重时可引起肺不张、呼吸衰竭等。发生该并发症的关键因素是隧道内高压的形成。为了降低隧道内压力,减少该并发症的发生,我们对POEM术中纵形切口法进行改良,即在单纯纵形切口基础上沿黏膜下层向两侧横向分离至少0.5 cm。本文旨在比较单纯纵形切口法与改良纵形切口法POEM术治疗AC的疗效及安全性。

1 材料和方法

1.1 材料 分析2013-01/2014-04共75例在中南大学湘雅二医院接受POEM术的AC患者临床资料,包括患者一般资料、术前评估资料、手术时间、并发症、随访等情况。入选标准: (1)经临床表现、食管钡餐、胃镜、食管测压检查确诊AC; (2)非S形食管; (3)POEM术中采用全层肌切开术,隧道宽度 ≥ 3 cm; (4)无严重心肺功能障碍、凝血功能障碍等POEM禁忌症。本研究获中南大学湘雅二医院伦理委员会批准,所有患者术前均签署知情同意书。共75例患者入选,其中男性34例,女性41例,中位年龄41岁(14-67岁),中位病程5年(0.5-20年)。根据纵形切口类型将患者分为两组,其中单纯纵形切口组26例,改良纵形切口组49例。两组间临床资料及其比较如表1,两

相关报道

目前多数学者行POEM术均采用纵形切口,但气体相关并发症发生率较高,有研究显示横行切口法可减少该并发症的发生率。

表 1 两组患者的一般资料比较

一般资料	总计	单纯纵形切口组	改良纵形切口组	P值
<i>n</i>	75	26	49	
性别(男/女)	34/41	9/17	25/24	0.225
中位年龄(岁, 范围)	41(15-67)	42(16-59)	41(15-67)	0.751
中位病程(年, 范围)	5.0(0.5-20.0)	5.0(1.0-12.0)	5.0(0.5-20.0)	0.221
术前Eckardt评分	6.4 ± 1.5	6.2 ± 1.5	6.5 ± 1.5	0.358
术前食管宽度(cm)	5.27 ± 0.76	5.22 ± 0.58	5.29 ± 0.84	0.695
有既往治疗史	20	7	13	1.000
食管测压(mmHg)	31.3 ± 4.5	32.7 ± 2.7	30.9 ± 4.9	0.520

创新盘点

本研究提出了改良纵形切口的概念, 并进行了两种切口方式POEM术治疗AC的临床比较, 得出的结果有较高的临床价值。

组在性别、年龄、病程、术前评估(症状评分、食管宽度、既往治疗史、食管测压)等方面均无统计学差异。器械: Olympus公司CV-260主机、GIF-Q260内镜、NM-4L-1内镜下注射针、FD-410LR电凝钳、KD-650L Dual刀、D-201-11802透明帽、UCR CO₂气泵、HX610-135止血夹; ERBE ICC 200主机, ERBE海博刀等。

1.2 方法

1.2.1 手术: (1)所有患者均行气管插管全身麻醉, 麻醉前内镜下冲洗清洁食管(图1A), 左侧卧位, 术前预防性静脉应用抗生素; (2)胃镜前端附加透明帽, 一般于EGJ上方10 cm处, 行食管右后壁黏膜下注射, 单纯纵行切口组仅纵形切开黏膜层及黏膜下层约2 cm, 而改良纵形切口组则在纵行切口的基础上沿黏膜下层向两侧横向分离至少0.5 cm, 以建立黏膜下隧道入口(图1B); (3)从隧道入口沿食管黏膜下层自上而下分离, 建立黏膜下隧道至EGJ下方3 cm(图1C); (4)从隧道入口下方2-3 cm处开始, 从上至下、由浅而深纵形切开肌束至EGJ下至少3 cm(图1D), 在EGJ上下6 cm范围行全层肌切开(图1E); (5)隧道内彻底止血, 冲洗隧道, 多枚金属夹对缝黏膜层切口(图1F)。

1.2.2 术后处理及随访: 禁食24 h, 流质饮食3 d, 2 wk内逐步过渡到普食, 静脉应用质子泵抑制剂(proton pump inhibitor, PPI)及抗生素3 d。术后常规吸氧、心电监护, 密切观察患者生命体征, 第2天常规胸腹平片或胸部计算机断层扫描(computed tomography, CT)检查及B超检查, 了解有无气肿、气胸、气腹和胸腔积液等。术后定期门诊随访行胃镜、钡餐及食管测压检查, 进行症状评分。

1.2.3 疗效判断标准^[11]: 有效: 术后Eckardt评分(表2)≤3分; 失败: 术后6 mo内、Eckardt评分≥4分; 复发: 术后6 mo以上、Eckardt评分≥4分。

统计学处理 运用SPSS17.0软件, 定量数据运用mean ± SD表示。定量资料采用 t 检验, 定性资料采用 χ^2 检验或Fisher精确检验进行统计学分析。 $P < 0.05$ 表示有统计学意义。

2 结果

2.1 临床疗效 所有患者均成功完成手术, 其中采用单纯纵形切口法者26例, 改良纵形切口法者49例, 两组在隧道长度、肌切开长度、操作时间的差异无统计学意义。术后Eckardt评分, 食管下括约肌压力(lower esophageal sphincter pressure, LESP)均较术前明显下降, 平均随访8 mo, 73例患者有效, 无1例复发, 两组手术治疗有效率无显著差异(表3), 两组各有1例患者治疗失败, 接受球囊扩张补充治疗后缓解。

2.2 食管直径 所有患者术前、术后1 mo均完成了钡餐检查。钡餐检查结果显示, 单纯纵形切口组术前、术后1 mo食管平均直径分别为5.22 cm ± 0.58 cm、2.99 cm ± 0.26 cm, 改良纵形切口组术前、术后1 mo食管平均直径分别为5.29 cm ± 0.84 cm、3.04 cm ± 0.49 cm, 两组治疗后食管平均直径较治疗前显著缩小, 两组间术后食管直径无统计学差异($P < 0.05$)。

2.3 并发症 共有8例患者发生并发症, 发生率为10.7%, 其中单纯纵切口法5例, 分别为皮下气肿4例, 反流性食管炎1例, 改良切口法3例, 分别为皮下气肿1例, 反流性食管炎2例。5例皮下气肿均在3-5 d内自动吸收, 3例反流性食管炎患者经口服PPI治疗后缓解。两组间术后反流发生率无统计学差异, 但气体相关并发症改良切口组少于单纯纵形切口组($P < 0.05$)(表3)。

3 讨论

目前AC的治疗主要是通过降低LES压力而达

应用要点
本研究为减少POEM术中气体相关并发症的发生提供了一种新的方法,并可在其他隧道内镜技术中推广。

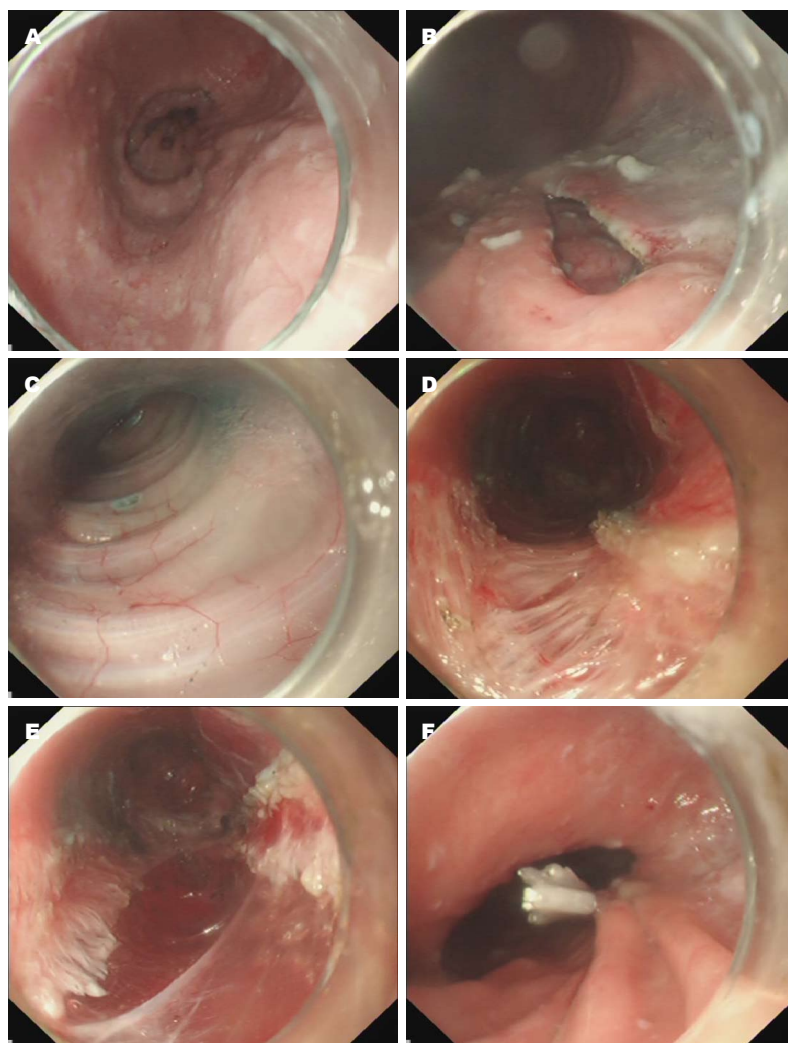


图1 经口内镜下肌切开术操作过程. A: 术前可见食管扩张; B: 隧道入口, 纵行切开黏膜后沿黏膜下层向两侧横向分离0.5 cm; C: 隧道内可见纵行肌层轮廓; D: 环形肌切开; E: 在EGJ上下6 cm范围内行全层肌切开; F: 金属夹闭合隧道入口。

到缓解症状、改善食管蠕动功能和防止相关并发症的目的^[1]。常用内科治疗方法如药物、内镜(球囊扩张、支架置入、肉毒毒素注射)等长期疗效均不佳, 复发率高^[2]。Heller肌切开术(Heller myotomy, HM)虽疗效肯定, 但手术创伤大, 恢复慢, 术后反流发生率高, 患者接受度低。POEM术2010年由Inoue等^[3]首次报道用于治疗AC患者, 随后国内外陆续有动物实验及临床研究证实其在AC治疗中的可行性、安全性及有效性, 并通过前瞻性、国际多中心临床研究得到证实^[4-9,12]。POEM与HM相比, 虽短期疗效相近, 但POEM可减少手术时间、住院时间及并发症发生率^[13]。

然而POEM术也存在一些并发症, 包括气体相关并发症(皮下、纵膈气肿、气胸、气腹等)、感染、出血、黏膜穿孔等, 发生率各家报道不一, 其中气体相关并发症最常见, 发生率最

高达100%^[3-10]。气体相关并发症常见的有皮下气肿、纵膈气肿、气胸、气腹等, 轻者仅表现为单纯少量皮下气肿, 临床上常无需特别处理, 但严重的胸腔、腹腔、纵膈、皮下气肿, 可导致急性呼吸循环衰竭, 甚至有危及患者生命的风险, 此时需紧急进行皮下穿刺放气、胸腔闭式引流等侵入性治疗手段来缓解患者病情^[10], 此外较为严重气肿除了增加患者痛苦之外, 还会相应地增加手术操作时间及住院时间, 增加患者经济负担, 因此如何预防该并发症的发生就显得特别重要。研究显示该并发症发生的一个关键因素是由于气体在隧道内积聚导致隧道内高压的形成, 隧道入口是POEM术中气体排出的主要通道, 因此针对隧道入口的改良可能有助于减少该并发症发生。

目前POEM术中隧道入口有两种建立方式, 即横形切口法和纵形切口法, 横行切口法

表 2 贲门失弛缓症Eckardt评分标准

评分	症状			
	体质量减轻(kg)	吞咽困难	胸骨后疼痛	反流
0	无	无	无	无
1	<5	偶尔	偶尔	偶尔
2	5-10	每天	每天	每天
3	>10	每餐	每餐	每餐

名词解释

改良纵形切口: 指在POEM术中建立隧道入口时, 纵行切开黏膜层及黏膜下层后, 再沿黏膜下层向两侧横向分离至少0.5 cm.

表 3 两组间治疗结果的比较

项目	总计	单纯纵形切口组	改良纵形切口组	P值
<i>n</i>	75	26	49	
隧道长度(cm)	13.1 ± 0.7	13.2 ± 0.8	13.1 ± 0.7	0.447
肌切开长度(cm)	10.0 ± 0.6	10.1 ± 0.7	10.0 ± 0.5	0.596
操作时间(min)	58.6 ± 8.6	58.5 ± 7.2	58.7 ± 9.3	0.897
并发症	8/75			
气体相关并发症	5/75	4/26	1/49	0.046
反流	3/75	1/26	2/49	1.000
术后Eckardt评分	0.5 ± 0.6	0.5 ± 0.6	0.5 ± 0.5	0.835
术后食管宽度(cm)	3.02 ± 0.42	2.99 ± 0.26	3.04 ± 0.49	0.624
术后测压(mmHg)	6.49 ± 1.42	6.85 ± 0.96	6.39 ± 1.54	0.580
有效率(%)	97.3(73/75)	96.2(25/26)	98.0(48/49)	1.000

不会引起镜身与隧道入口黏膜间的紧密接触, 避免了气体在隧道内的积聚, 可减少气体相关并发症的发生^[14,15], 但金属夹闭合隧道入口的难度相对较大, 可能会引起术后隧道内感染及消化系瘘形成^[16]. 纵形开口法虽然容易闭合隧道入口, 但其最大的缺点在于内镜进入隧道后, 镜身与隧道入口黏膜易形成密切接触, 气体难以及时排出, 引起隧道内高压, 从而增加气体相关并发症的风险. 为了有效解决上述矛盾, 我们在纵形切开黏膜层及黏膜下层后, 再沿黏膜下层向两侧横向分离至少0.5 cm. 本研究通过回顾性分析, 发现采用单纯纵形切口法的患者中, 气体相关并发症发生率为15.4%(4/26), 而改良纵形切口法组气体相关并发症发生率显著减低, 仅为2.04%(1/49), 而操作时间及其他并发症发生率两组间差异无统计学意义, 提示建立隧道入口时, 在纵形切口的基础上向两侧横向分离可有效降低POEM术气体相关并发症发生的风险.

此外, 我们认为, 在POEM术中还应注意以下几点, 可能有助于减少气体相关并发症的发生: (1)建议气管插管、全麻. 全麻状态下特别是在应用肌松药时可使食管肌肉松弛, 有助于减

轻隧道内及食管上段阻力, 有利于气体从隧道排向食管腔, 并自食管腔向口腔排出体外; (2)隧道应有足够的宽度. 因内镜本身占有一定空间, 足够的隧道宽度可保证内镜与隧道之间有充分的空间, 这不仅可降低内镜在隧道内的操作难度, 减少内镜对隧道黏膜、血管的损伤, 降低肌切开时损伤食管外膜或胃浆膜层的风险, 更有利于隧道内气体排出, 防止隧道内高压形成. Inoue等^[17]建议POEM术中隧道宽度应≥食管周径的1/3, 我们也认为, 为了有效降低POEM术中气体相关并发症发生的风险, 在食管无明显扭曲的情况下, 隧道宽度应≥3 cm; (3)操作时应动作轻柔, 合理注气. 同时密切观察患者生命体征及有无气肿体征, 要特别留意在隧道内操作注气时是否能听到患者发出嗝气样的响声, 这可作为隧道通畅与否的一个参考标准; (4)因CO₂气体在水和血液溶解度高, 可快速被人体吸收, 并通过肺排出体外, 因此POEM术中使用CO₂气泵注气可减少或减轻该并发症的发生或危害性.

总之, 本研究显示单纯纵形切口法与改良纵形切口法POEM术治疗AC的短期疗效无显著差异, 但改良纵形切口法可减少气体相关并发症发生率.

同行评价
本文采用改良纵形切口法POEM术治疗AC, 对减少术后气体相关并发症进行了有益的尝试, 对临床工作有一定的参考价值。

4 参考文献

- 王爽, 刘冰熔. 贲门失弛缓症的研究进展. 世界华人消化杂志 2013; 21: 75-81
- Chuah SK, Chiu CH, Tai WC, Lee JH, Lu HI, Changchien CS, Tseng PH, Wu KL. Current status in the treatment options for esophageal achalasia. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 5421-5429 [PMID: 24023484 DOI: 10.3748/wjg.v19.i33]
- Inoue H, Minami H, Kobayashi Y, Sato Y, Kaga M, Suzuki M, Satodate H, Odaka N, Itoh H, Kudo S. Peroral endoscopic myotomy (POEM) for esophageal achalasia. *Endoscopy* 2010; 42: 265-271 [PMID: 20354937 DOI: 10.1055/s-0029-1244080]
- 谭玉勇, 刘德良, 霍继荣, 刘小娟, 张洁, 周芝元. 经口内镜全层肌切开术治疗重症贲门失弛缓症的临床应用. 中华消化内镜杂志 2014; 34: 253-256
- 刘琳, 段树全, 孟宪梅, 党彤, 徐美东. POEM治疗贲门失弛缓7例. 世界华人消化杂志 2013; 21: 2994-2998
- Von Renteln D, Fuchs KH, Fockens P, Bauerfeind P, Vassiliou MC, Werner YB, Fried G, Breithaupt W, Heinrich H, Bredenoord AJ, Kersten JF, Verlaan T, Trevisonno M, Rösch T. Peroral endoscopic myotomy for the treatment of achalasia: an international prospective multicenter study. *Gastroenterology* 2013; 145: 309-311.e1-3 [PMID: 23665071 DOI: 10.1053/j.gastro.2013.04.057]
- von Renteln D, Inoue H, Minami H, Werner YB, Pace A, Kersten JF, Much CC, Schachschal G, Mann O, Keller J, Fuchs KH, Rösch T. Peroral endoscopic myotomy for the treatment of achalasia: a prospective single center study. *Am J Gastroenterol* 2012; 107: 411-417 [PMID: 22068665 DOI: 10.1038/ajg.2011.388]
- Friedel D, Modayil R, Iqbal S, Grendell JH, Stavropoulos SN. Per-oral endoscopic myotomy for achalasia: An American perspective. *World J Gastrointest Endosc* 2013; 5: 420-427 [PMID: 24044040 DOI: 10.4253/wjge.v5.i9.420]
- Chiu PW, Wu JC, Teoh AY, Chan Y, Wong SK, Liu SY, Yung MY, Lam CC, Sung JJ, Chan FK, Lau JY, Ng EK. Peroral endoscopic myotomy for treatment of achalasia: from bench to bedside (with video). *Gastrointest Endosc* 2013; 77: 29-38 [PMID: 23043852 DOI: 10.1016/j.gie.2012.08.018]
- 任重, 钟芸诗, 周平红, 徐美东, 蔡明琰, 李亮, 时强, 姚礼庆. 经口内镜肌切开术治疗贲门失弛缓症并发症及其防治探讨. 中华消化内镜杂志 2011; 28: 615-618
- 内镜治疗专家协作组. 经口内镜下肌切开术治疗贲门失弛缓症专家共识. 中华胃肠外科杂志 2012; 15: 1197-1200
- Bang BW, Choi YC, Kim HG, Kwon KS, Shin YW, Lee DH, Kim JM. Peroral endoscopic myotomy for treating achalasia in an animal model: a feasibility study. *Clin Endosc* 2013; 46: 54-58 [PMID: 23423311 DOI: 10.5946/ce.2013.46.1.54]
- Bhayani NH, Kurian AA, Dunst CM, Sharata AM, Rieder E, Swanson LL. A comparative study on comprehensive, objective outcomes of laparoscopic Heller myotomy with per-oral endoscopic myotomy (POEM) for achalasia. *Ann Surg* 2014; 259: 1098-1103 [PMID: 24169175]
- 令狐恩强, 李惠凯, 冯秀雪. 横开口法经口内镜下肌切开术(POEM)治疗贲门失弛缓症31例. 中华消化内镜杂志 2012; 29: 483-486
- 翟亚奇, 令狐恩强, 李惠凯, 秦治初, 王向东, 杜红, 孟江云. 横开口法与纵开口法经口内镜下肌切开术治疗贲门失弛缓症的比较研究. 南方医科大学学报 2013; 33: 1399-1402
- Ramchandani M, Nageshwar Reddy D. Peroral endoscopic myotomy: technique of mucosal incision. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014; 12: 900-901 [PMID: 23962549 DOI: 10.1016/j.cgh.2013.08.012]
- Inoue H, Tianle KM, Ikeda H, Hosoya T, Onimaru M, Yoshida A, Minami H, Kudo SE. Peroral endoscopic myotomy for esophageal achalasia: technique, indication, and outcomes. *Thorac Surg Clin* 2011; 21: 519-525 [PMID: 22040634 DOI: 10.1016/j.thorsurg.2011.08.005]

编辑 郭鹏 电编 都珍珍



II A分泌型磷脂酶A2与胃癌病理特征及预后的关系

陈 晖, 王承党, 庄则豪, 吴 婷, 陈玉丽

陈晖, 王承党, 庄则豪, 吴婷, 陈玉丽, 福建医科大学附属第一医院消化内科 福建省福州市 350004
陈晖, 主治医师, 主要从事消化系统肿瘤及炎症性疾病的临床和基础研究.

福建省卫生计生厅青年科研课题基金资助项目, No. 2009-2-20
作者贡献分布: 此课题由陈晖与王承党设计; 研究过程由陈晖、王承党、庄则豪、吴婷及陈玉丽完成; 数据分析与本论文写作由陈晖完成.

通讯作者: 陈晖, 主治医师, 350004, 福建省福州市台江区茶中
路20号, 福建医科大学附属第一医院消化内科.

drchenhui123@126.com

收稿日期: 2014-06-29 修回日期: 2014-08-02

接受日期: 2014-08-07 在线出版日期: 2014-09-28

Relationship between expression of secretory phospholipase A2 group II A and clinicopathologic characteristics and prognosis in gastric carcinoma

Hui Chen, Cheng-Dang Wang, Ze-Hao Zhuang, Ting Wu, Yu-Li Chen

Hui Chen, Cheng-Dang Wang, Ze-Hao Zhuang, Ting Wu, Yu-Li Chen, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Fujian Medical University, Fuzhou 350004, Fujian Province, China

Supported by: Youth Scientific Research Foundation of Health Department of Fujian Province, No. 2009-2-20.

Correspondence to: Hui Chen, Attending Physician, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Fujian Medical University, 20 Chazhong Road, Taijiang District, Fuzhou 350004, Fujian Province, China. drchenhui123@126.com

Received: 2014-06-29 Revised: 2014-08-02

Accepted: 2014-08-07 Published online: 2014-09-28

Abstract

AIM: To detect the expression of secretory phospholipase A2 group II A (II A sPLA2) in gastric carcinoma, and to analyze its correlation with clinicopathologic characteristics and prognosis in patients with gastric carcinoma.

METHODS: One hundred gastric carcinoma specimens were collected from patients who underwent surgery at the First Affiliated Hospital of Fujian Provincial University from January 2004 to January 2005. The expression of II A

sPLA2 protein in these specimens was detected by immunohistochemistry. The prognosis of patients with gastric cancer was analyzed using the Kaplan-Meier curve. The risk factors influencing prognosis were evaluated by Cox regression analysis.

RESULTS: The positive rate of II A sPLA2 expression decreased remarkably in gastric carcinoma with pelvic lymph node metastasis or serosal invasion ($P < 0.05$). The expression of II A sPLA2 in gastric carcinoma was not correlated with age, gender, tumor location or histological grade ($P > 0.05$). Patients with higher levels of II A sPLA2 expression had significantly extended survival ($P < 0.05$). Serosal invasion, gender and lower II A sPLA2 expression were independent prognostic factors for patients with gastric cancer.

CONCLUSION: II A sPLA2 expression level is related with clinicopathologic characteristics and survival in patients with gastric cancer, and II A sPLA2 may be an ideal marker for prognosis evaluation in patients with gastric cancer.

© 2014 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Gastric cancer; Phospholipase; Pathology; Prognosis; Risk factors

Chen H, Wang CD, Zhuang ZH, Wu T, Chen YL. Relationship between expression of secretory phospholipase A2 group II A and clinicopathologic characteristics and prognosis in gastric carcinoma. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(27): 4135-4139 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/4135.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i27.4135>

摘要

目的: 分析 II A分泌型磷脂酶A2(secretory phospholipase A2 group II A, II A sPLA2)在胃癌组织中的表达, 研究 II A sPLA2表达与胃癌临床病理特征以及预后间的相关性.

背景资料
胃癌是我国最常见的消化系统肿瘤, 占恶性肿瘤死亡率的第1位. II A分泌型磷脂酶A2(secretory phospholipase A2 group II A, II A sPLA2)是体内1种重要的磷脂代谢酶, 在机体代谢、免疫防御以及炎症反应等多种病理生理过程中发挥着重要的作用. 近年来研究发现 II A sPLA2与消化系统肿瘤的关系十分密切.

同行评议者
陈光, 教授, 吉林大学第一医院消化器官外科

研究前沿

研究显示 II A sPLA2与消化系统肿瘤的发生及演化的密切相关。然而,研究亦显示对于不同类型的消化系统肿瘤,II A sPLA2对肿瘤所发挥出的作用还存在着一定的差异。

方法: 收集因进展期胃癌(advanced gastric cancer, AGC)于2004-01/2005-01在福建医科大学附属第一医院行胃癌根治术的病理组织标本100例;采用MaxVision免疫组织化学法检测标本中 II A sPLA2的表达情况。Kaplan-Meier法分析胃癌患者的生存率,并通过Cox风险模型进行预后危险因素分析。

结果: II A sPLA2的表达水平与AGC的浸润深度、淋巴结转移有关($P<0.05$),而与AGC患者的年龄、性别比例、发生部位、分化程度无关($P>0.05$)。II A sPLA2高表达的患者术后生存率明显高于低表达的患者($P<0.05$)。性别、肿瘤浸润深度以及 II A sPLA2低表达是影响AGC患者术后生存率的独立危险因素。

结论: II A sPLA2表达水平下调与胃癌的临床病理特征以及胃癌患者的预后生存情况相关,II A sPLA2低表达是胃癌预后评估的一个潜在的有效指标。

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 胃癌; 磷脂酶; 病理; 预后; 危险因素

核心提示: 本研究结果显示, II A分泌型磷脂酶A2(secretory phospholipase A2 group II A, II A sPLA2)的表达水平与胃癌的浸润深度、淋巴结转移有关,而与胃癌患者的年龄、性别比例、发生部位、分化程度无关。II A sPLA2高表达的患者术后生存率明显高于低表达的患者。性别、肿瘤浸润深度以及 II A sPLA2低表达是影响胃癌患者术后生存率的独立危险因素。

陈晖, 王承党, 庄则豪, 吴婷, 陈玉丽. II A分泌型磷脂酶A2与胃癌病理特征及预后的关系. 世界华人消化杂志 2014; 22(27): 4135-4139 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/4135.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v22.i27.4135>

相关报道

Yanaru-Fujisawa等研究发现 II A sPLA2多态性与家族性腺瘤样息肉有关,而家族性腺瘤样息肉是一种重要的结肠癌前病变。Fijneman等研究发现, II A sPLA2表达可以降低家族性腺瘤样息肉基因突变诱发的Muc2缺陷小鼠肠道肿瘤的发生率。

sPLA2的表达与胃癌侵袭、转移等病理特征以及预后间的关系。

1 材料和方法

1.1 材料 选择2004-01/2005-01在福建医科大学附属第一医院行手术治疗的进展期胃癌(advanced gastric cancer, AGC)患者100例,纳入标准: (1)术前均未行放疗和化疗; (2)均接受标准的D1/D2胃癌根治术; (3)术后均接受1-6个周期的包含氟尿嘧啶类和/或铂类的辅助化疗,且均未接受放疗。所取病理蜡块标本均经4 μ m连续切片、修复备用。所有病理组织切片标本均经4 μ m连续切片、修复,且经苏木素-依红染色及两位病理学专家确认。全部胃癌患者均从手术当日起到2010-01-31止,进行追踪随访。浓缩型鼠抗人 II A sPLA2单克隆抗体(克隆号160500)购自美国Cayman公司;即用型快速免疫组织化学MaxVision试剂盒购自福州迈新生物技术开发有限公司。

1.2 方法

1.2.1 II A sPLA2的免疫组织化学检测: 采用免疫组织化学MaxVision法检测胃癌组织中的 II A sPLA2蛋白,主要步骤按MaxVision试剂盒说明进行,一抗工作浓度为1:200。阳性判断标准综合染色强度及阳性细胞数对结果进行分析: II A sPLA2蛋白以细胞胞浆中呈现棕黄色为阳性,染色强度(A)分为不着色(0分)、淡黄色(1分)、黄色(2分)和棕黄色(3分);并以阳性细胞百分比计分(B),每片随机观察5个视野,计数500个细胞中染色阳性细胞数 $\leq 5\%$ 、6%-25%、26%-50%、51%-75%和 $>75\%$ 分别计0、1、2、3和4分。A和B相乘0分为阴性(-),1-4分为弱阳性(+),5-8分为中等阳性(++),9-12分为强阳性(+++),同时将阴性及弱阳性定义为低表达,中等阳性及强阳性定义为高表达。

统计学处理 用SPSS14.0软件包进行数据分析,计数资料采用 χ^2 检验,生存情况采用Kaplan-Meier曲线表示,并进行Log rank检验,预后危险因素采用Cox风险比例模型进行单因素和多因素生存分析, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 II A sPLA2表达水平和胃癌临床病理特征的关系 II A sPLA2的表达水平与AGC浸润深度、有无伴有淋巴结转移有关($P<0.05$),而与AGC患者的年龄、性别比例、肿瘤发生部位及分化程

0 引言

胃癌是我国最常见的消化系统肿瘤,占恶性肿瘤死亡率的第1位^[1]。II A分泌型磷脂酶A2(secretory phospholipase A2 group II A, II A sPLA2)是体内一种重要的磷脂代谢酶,在脂质代谢、炎症反应以及免疫防御等多种病理生理过程中发挥着重要的作用,研究发现 II A sPLA2与消化系统肿瘤的发生及演化密切相关^[2-4]。本研究通过免疫组织化学法分析胃癌组织中 II A sPLA2蛋白的表达情况,研究胃癌组织中 II A

表 1 II A sPLA2表达水平与胃癌临床病理特征间的关系

病理因素	n	II A sPLA2高表达n(%)	P值
年龄(岁)			0.847
50	21	4(19.0)	
51	79	19(24.1)	
性别			0.595
男	74	18(24.3)	
女	26	5(19.2)	
分化程度			0.297
高、中分化	47	13(27.7)	
低、未分化	53	10(18.9)	
淋巴结转移			0.019
无	36	13(36.1)	
有	64	10(15.6)	
浸润深度			0.043
无伴浆膜浸润	27	10(37.0)	
伴有浆膜浸润	73	13(17.8)	
发生部位			0.772
贲门	25	7(28.0)	
胃体	31	7(22.6)	
胃窦	44	9(20.5)	

II A sPLA2: II A分泌型磷脂酶A2.

度等因素无明显关系($P>0.05$)(表1).

2.2 II A sPLA2表达与胃癌患者预后间的关系 100例胃癌患者中失访10例, 共随访到90例, 随访率90.00%, 随访时间2-72 mo, 平均50.41 mo \pm 23.04 mo. 在随访到的90例中死亡33例, 中位生存时间为54 mo \pm 3 mo, 3年生存率为72.2%(65/90), 5年生存率为63.3%(57/90). 将胃癌患者按照II A sPLA2表达高低分为高表达组和低表达组, 两组Kaplan-Meier生存曲线存在差异(图1).

2.3 Cox风险比例模型生存因素分析 Cox风险比例模型的单因素生存分析, 结果显示患者性别、肿瘤浸润深度及II A sPLA2低表达是影响胃癌患者术后生存率的独立危险因素(表2). 而Cox风险比例模型的多因素生存分析, 结果显示浸润深度、性别仍然是影响胃癌患者术后生存率的独立危险因素($P<0.05$), 而II A sPLA2低表达不是影响胃癌患者术后生存率的独立危险因素($P>0.05$).

3 讨论

3.1 II A sPLA2表达与胃癌临床病理特征间的关系 PLA2在生物界中分布广泛, 是一类能催化水解甘油磷脂的立体定向编码二位(stereo-

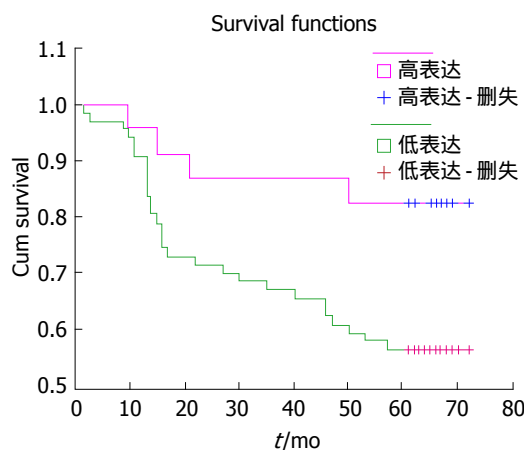


图 1 II A分泌型磷脂酶A2高表达及低表达患者的生存曲线.

specific numbering, sn-2)的酰基酯键形成自由脂肪酸和溶血磷脂的酶族^[5]. II A sPLA2是sPLA2家族中的一员, 在哺乳动物天然免疫中扮演着重要角色, 近年来越来越多的研究显示II A sPLA2与消化系肿瘤间的关系密切^[2,6,7]. 目前的研究认为sPLA2 II A抗消化系肿瘤的机制主要包括以下3种方面. 首先, 保护胃肠道黏膜免受细菌伤害, 抑制黏膜的慢性炎症反应^[8]. 其次, sPLA2 II A可以促进胃肠道肿瘤细胞的凋亡, 花生四烯酸是sPLA2 II A的主要水解产物, 而花生四烯酸可以诱导肿瘤细胞凋亡, 在这一过程中, 神经磷脂酶及其产物神经酰胺可能发挥了重要作用^[9,10]; 最后, sPLA2 II A能够通过Wnt、Notch等信号通路的调节, 维持胃肠道黏膜代谢的动态平衡^[10-13].

II A sPLA2与消化系肿瘤的侵袭及转移密切相关. Ganesan等^[14]通过胃癌细胞株模型及大体标本研究II A sPLA2对胃癌侵袭及转移的影响, 他们注意到通过静默II A sPLA2的表达, 可以提高II A sPLA2表达阳性的胃癌细胞AGS的侵袭力; 而通过基因转染技术高表达II A sPLA2, 可以抑制II A sPLA2表达阴性的胃癌细胞N87的迁移, 这种转移调节作用可能与II A sPLA2下调包括*S100A4*在内的多种转移调节基因有关. 而Fijne-man等^[6]和Chen等^[15]通过基因芯片技术, 比较存在血管浸润和非血管浸润的肝细胞癌的mRNA表达谱差异, 发现包括II A sPLA2在内的91种基因在血管浸润和非血管浸润的肝细胞癌中表达差异具有显著性, 提示II A sPLA2可能与肝细胞癌的血管浸润有关.

本研究结果显示伴有浆膜层浸润的AGC标本中II A sPLA2的阳性表达水平明显低于仅有

创新盘点

本研究应用免疫组织化学方法分析II A sPLA2在胃癌组织中的表达情况, 探讨II A sPLA2表达变化与胃癌侵袭、转移等病理特征以及预后间的关系. 研究结果显示II A sPLA2表达下调与胃癌的侵袭以及转移间存在着一定的关系, 且II A sPLA2的表达水平与胃癌患者的预后生存情况显著相关, II A sPLA2低表达是胃癌预后评估的一个潜在的有效指标.

应用要点

本研究结果为IIA sPLA2应用于胃癌的临床诊治及预后监测提供了客观依据,有望丰富胃癌的临床诊治策略。

表 2 胃癌预后影响因素的Cox风险比例模型的单因素分析

影响因素	回归系数(B)	标准误(SE)	OR	P值
年龄	0.126	0.426	1.134	0.768
性别	0.783	0.354	2.188	0.027
浸润深度	1.224	0.534	3.399	0.022
分化程度	0.642	0.362	1.901	0.076
淋巴结转移	0.232	0.369	1.261	0.530
发生部位	-0.160	0.217	0.852	0.461
A sPLA2	-1.075	0.534	0.341	0.044

IIA sPLA2: IIA分泌型磷脂酶A2。

黏膜层或肌层浸润的AGC标本,而伴有淋巴结转移的AGC标本中IIA sPLA2的阳性表达水平亦明显低于不伴有淋巴结转移的AGC标本,研究结果提示IIA sPLA2的表达水平下调可能与胃癌的侵袭以及转移间存在有一定的关系。

3.2 IIA sPLA2表达与胃癌患者预后间的关系 肿瘤复发及预后评估指标的研究一直受到人们的重视。Leung等^[16]应用cDNA微阵列对人胃癌的基因表达谱进行分析,发现IIA sPLA2 mRNA的表达与患者的预后生存情况显著相关,IIA sPLA2 mRNA高表达的患者,其5年生存率约为低表达患者的3倍,分析结果显示IIA sPLA2是胃癌预后评估的一个潜在有效监测指标。

本研究对全部100例胃癌患者进行术后追踪随访,并对随访到的90例患者进行生存分析,Kaplan-Meier曲线显示IIA sPLA2的表达水平与患者的预后生存情况显著相关,IIA sPLA2高表达的胃癌患者术后肿瘤特异性生存时间明显优于IIA sPLA2低表达的胃癌患者。而通过Cox风险比例模型进行预后生存的影响因素分析,单因素分析结果显示性别、肿瘤浸润深度、IIA sPLA2低表达是影响AGC患者术后生存率的独立危险因素。但是Cox风险比例模型多因素生存分析的结果显示,仅有性别及肿瘤浸润深度是影响胃癌患者预后生存率的独立危险因素,而IIA sPLA2低表达不是影响胃癌患者预后生存率的独立危险因素。我们分析这可能是IIA sPLA2与胃癌肿瘤浸润间存在着一定关系有关,我们的研究结果显示伴有浆膜层浸润的胃癌中IIA sPLA2的表达水平明显低于不伴有浆膜层浸润的胃癌标本,提示IIA sPLA2的表达水平有胃癌浸润有关。Cox风险比例模型多因素生存分析结果显示肿瘤浸润深度是

影响胃癌预后的最重要危险因素之一,而IIA sPLA2的表达水平又与胃癌肿瘤浸润有关,这可能部分抵消了IIA sPLA2表达水平对胃癌患者预后的影响。

总之,本研究显示IIA sPLA2的表达下调可能对胃癌的侵袭、转移以及预后有一定的影响,IIA sPLA2低表达是胃癌预后评估的一个潜在的有效指标。

4 参考文献

- 1 李诚,周健,袁炯良. 胃癌流行病学与分子生物学病因的研究进展. 肿瘤防治研究 2004; 31: 115-118
- 2 陈晖,王承党. A分泌型磷脂酶A2与消化道肿瘤关系的研究进展. 肿瘤 2010; 30: 802-805
- 3 Yanaru-Fujisawa R, Matsumoto T, Kukita Y, Nakamura S, Yao T, Hayashi K, Iida M. Impact of Phospholipase A2 group IIa gene polymorphism on phenotypic features of patients with familial adenomatous polyposis. *Dis Colon Rectum* 2007; 50: 223-231 [PMID: 17164967]
- 4 赵久达,贺菊香,耿排力. PLA2G2A基因在胃癌组织中的表达及意义. 山东医药 2006; 46: 24-25
- 5 Six DA, Dennis EA. The expanding superfamily of phospholipase A(2) enzymes: classification and characterization. *Biochim Biophys Acta* 2000; 1488: 1-19 [PMID: 11080672]
- 6 Fijneman RJ, Peham JR, van de Wiel MA, Meijer GA, Matise I, Velcich A, Cormier RT. Expression of Pla2g2a prevents carcinogenesis in Muc2-deficient mice. *Cancer Sci* 2008; 99: 2113-2119 [PMID: 19037975 DOI: 10.1111/j.1349-7006]
- 7 Tribler L, Jensen LT, Jørgensen K, Brünner N, Gelb MH, Nielsen HJ, Jensen SS. Increased expression and activity of group IIA and X secretory phospholipase A2 in peritumoral versus central colon carcinoma tissue. *Anticancer Res* 2007; 27: 3179-3185 [PMID: 17970059]
- 8 Murakami M, Taketomi Y, Miki Y, Sato H, Hirabayashi T, Yamamoto K. Recent progress in phospholipase A₂ research: from cells to animals to humans. *Prog Lipid Res* 2011; 50: 152-192 [PMID: 21185866 DOI: 10.1016/j.plipres.2010.12.001]
- 9 Monjazebe AM, High KP, Connoy A, Hart LS, Koumenis C, Chilton FH. Arachidonic acid-induced

- gene expression in colon cancer cells. *Carcinogenesis* 2006; 27: 1950-1960 [PMID: 16704987]
- 10 Fijneman RJ, Cormier RT. The roles of sPLA2-IIA (Pla2g2a) in cancer of the small and large intestine. *Front Biosci* 2008; 13: 4144-4174 [PMID: 18508504]
- 11 van Es JH, Clevers H. Notch and Wnt inhibitors as potential new drugs for intestinal neoplastic disease. *Trends Mol Med* 2005; 11: 496-502 [PMID: 16214417]
- 12 Guezguez A, Paré F, Benoit YD, Basora N, Beaulieu JF. Modulation of stemness in a human normal intestinal epithelial crypt cell line by activation of the WNT signaling pathway. *Exp Cell Res* 2014; 322: 355-364 [PMID: 24534551 DOI: 10.1016/j.yexcr.2014.02.009]
- 13 de Lau W, Barker N, Clevers H. WNT signaling in the normal intestine and colorectal cancer. *Front Biosci* 2007; 12: 471-491 [PMID: 17127311]
- 14 Ganesan K, Ivanova T, Wu Y, Rajasegaran V, Wu J, Lee MH, Yu K, Rha SY, Chung HC, Ylstra B, Meijer G, Lian KO, Grabsch H, Tan P. Inhibition of gastric cancer invasion and metastasis by PLA2G2A, a novel beta-catenin/TCF target gene. *Cancer Res* 2008; 68: 4277-4286 [PMID: 18519687 DOI: 10.1158/0008-5472]
- 15 Chen X, Cheung ST, So S, Fan ST, Barry C, Higgins J, Lai KM, Ji J, Dudoit S, Ng IO, Van De Rijn M, Botstein D, Brown PO. Gene expression patterns in human liver cancers. *Mol Biol Cell* 2002; 13: 1929-1939 [PMID: 12058060]
- 16 Leung SY, Chen X, Chu KM, Yuen ST, Mathy J, Ji J, Chan AS, Li R, Law S, Troyanskaya OG, Tu IP, Wong J, So S, Botstein D, Brown PO. Phospholipase A2 group IIA expression in gastric adenocarcinoma is associated with prolonged survival and less frequent metastasis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002; 99: 16203-16208 [PMID: 12456890]

同行评价
本文创新性明显,
实验方法科学合理,
结果可靠,学术
价值较高。

编辑 田滢 电编 都珍珍



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

• 消息 •

WJG 成功通过评审被 PMC 收录

本刊讯 PubMed Central(PMC)是由美国国家医学图书馆(NLM)下属国家生物技术信息中心(NCBI)创立的开放存取(Open Access)的生物医学和生命科学全文数据库。此数据库只收录采取国际同行评审制度评议的期刊,并对收录期刊有较高的科学、编辑及数据文件质量要求。

截至目前,我国只有两本期刊被PMC收录。《浙江大学学报B》(英文版)(*Journal of Zhejiang University Science B*)是我国第一本通过PMC评审并于2006-03-15被收录的期刊。《世界胃肠病学杂志》(英文版)(*World Journal of Gastroenterology, WJG*)是第二本通过PMC评审并于2009-03-26被收录,全文免费向公众开放,见: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/tocrender.fcgi?journal=818&action=archive> (WJG编辑部主任:程剑侠 2009-03-26)

DUR和DUE法评价肝炎患者保肝药的使用情况129例

龙丽辉, 曾仲丽, 牛春燕, 石俊峰, 毛俊俊, 严靓

背景资料
肝炎是严重危害人类健康的常见病, 对肝炎患者应采用有效的治疗方案, 以促进肝功能的恢复。临床患者使用的保肝治疗药物种类多, 联用方式多, 在保肝的同时, 是否会因药物滥用, 出现物极必反的现象, 是我们的疑问, 本文采用药物利用评价(drug utilization review, DUR)和药物利用评估(drug utilization evaluation, DUE)法, 对肝炎患者的用药相关情况进行综合分析, 为合理用药提供依据。

龙丽辉, 曾仲丽, 牛春燕, 石俊峰, 毛俊俊, 严靓, 西安医学院附属医院药剂科 陕西省西安市 710077
龙丽辉, 副主任药师, 主要从事消化内科临床药学方面的研究。
作者贡献分布: 此课题由龙丽辉与牛春燕设计; 龙丽辉负责论文的审阅与修改; 曾仲丽与严靓负责提取资料与论文撰写; 石俊峰与毛俊俊负责论文的数据分析与文献审核。
通讯作者: 牛春燕, 主任医师, 710077, 陕西省西安市莲湖区沣镐西路48号, 西安医学院附属医院药剂科. nchy69@163.com
收稿日期: 2014-06-06 修回日期: 2014-07-25
接受日期: 2014-08-18 在线出版日期: 2014-09-28

Drug utilization review and drug utilization evaluation for evaluation of usage of hepatoprotective drugs in patients with hepatitis: Analysis of 129 cases

Li-Hui Long, Zhong-Li Zeng, Chun-Yan Niu, Jun-Feng Shi, Jun-Jun Mao, Jing Yan

Li-Hui Long, Zhong-Li Zeng, Chun-Yan Niu, Jun-Feng Shi, Jun-Jun Mao, Jing Yan, Department of Pharmacy, Affiliated Hospital of Xi'an Medical College, Xi'an 710077, Shaanxi Province, China
Correspondence to: Chun-Yan Niu, Chief Physician, Department of Pharmacy, Affiliated Hospital of Xi'an Medical College, 48 Fenghao West Road, Lianhu District, Xi'an 710077, Shaanxi Province, China. nchy69@163.com
Received: 2014-06-06 Revised: 2014-07-25
Accepted: 2014-08-18 Published online: 2014-09-28

Abstract

AIM: To assess the value of drug utilization review (DUR) and drug utilization evaluation (DUE) in the evaluation of the rationality of usage of hepatoprotective drugs at our hospital.

METHODS: DUR and DUE methods were used to analyze drug use index (DUI), medication, treatment monitoring and treatment results in hospitalized patients with hepatitis at our hospital.

RESULTS: Of the hepatoprotective drugs used in 129 hepatitis patients, two had a DUI > 1, two had a DUI < 1 and five had a DUI = 1, which accounted for 22.2%, 22.2% and 55.6% of all surveyed hepatoprotective drug varieties, respectively. The frequen-

cies of usage of the top three drugs were Silibinin Capsules (52.78%), Reduced Glutathione Injection (21.23%) and Polyene Phosphatidylcholine Injection (21.04%), respectively. The frequencies of single, double, triple and quadruple therapies were 15.5%, 48.1%, 34.9% and 1.6%, respectively. Liver function returned to normal or showed improvement in 55%, 96.8%, 86.7% and 50% of patient receiving single, double, triple and quadruple therapies, respectively, which showed a significant difference ($P < 0.01$). Double therapy had the best therapeutic effect, followed by triple, single and quadruple therapies.

CONCLUSION: The usage of hepatoprotective drugs in hepatitis patients at our hospital was basically reasonable, and double therapy had the best therapeutic effect.

© 2014 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Hepatoprotective drugs; Drug utilization evaluation; Drug use evaluation; Drug combination; Analysis of drug usage

Long LH, Zeng ZL, Niu CY, Shi JF, Mao JJ, Yan J. Drug utilization review and drug utilization evaluation for evaluation of usage of hepatoprotective drugs in patients with hepatitis: Analysis of 129 cases. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(27): 4140-4145 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/4140.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i27.4140>

摘要

目的: 通过对西安医学院附属医院肝炎患者保肝药使用的调查和分析, 探讨西安医学院附属医院保肝药在临床的使用情况及其合理性。

方法: 采用药物利用评价(drug utilization review, DUR)和药物利用评估(drug utilization evaluation, DUE)法, 对西安医学院附属医院肝炎住院患者的药物利用指数(drug use index, DUI)、用药情况、治疗过程监测和治疗结果进行统计分析。

结果: 129例肝炎患者中, DUI>1的药物为2

同行评议者
汤静, 主管药师, 上海交通大学附属第一人民医院药学部

种, $DUI < 1$ 的药物为2种, $DUI = 1$ 的药物为5种, 分别占保肝药调查品种的22.2%、22.2%和55.6%; 用药频度占前3位的药物分别为水飞蓟宾胶囊、注射用还原型谷胱甘肽、多烯磷脂酰胆碱注射液, 其频度分别为52.78%、21.23%和21.04%; 一联、二联、三联和四联联合用药患者的构成比分别为15.5%、48.1%、34.9%和1.6%; 肝功恢复正常或好转的患者中, 分别属于一联、二联、三联和四联用药的患者比例为55%、96.8%、86.7%和50%。经四格表资料的Fisher确切概率法检验, 四种联用方式有显著性差异($P < 0.01$), 疗效强弱依次为二联、三联、一联和四联。

结论: 西安医学院附属医院肝炎患者的用药基本合理, 二联用药的保肝治疗效果最好。

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 保肝药; 药物利用评价; 药物利用评估; 联合用药; 用药分析

核心提示: 肝脏是人体重要的代谢和解毒器官, 由于不良的生活习惯、疾病的发生和药物滥用等原因造成了多种肝病, 且肝病的发生率一直居高不下, 因而愈来愈多的保肝药在临床上被使用。保肝药的合理应用对于肝脏功能的恢复有十分重要的意义, 我们的研究表明二联用药的保肝治疗效果较好。

龙丽辉, 曾仲丽, 牛春燕, 石俊峰, 毛俊俊, 严靓. DUR和DUE法评价肝炎患者保肝药的使用情况129例. 世界华人消化杂志 2014; 22(27): 4140-4145 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/4140.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v22.i27.4140>

0 引言

肝炎是严重危害人类健康的常见病、多发病, 其危害日益突出, 不但影响人类健康, 也会对患者及其家庭造成巨大的心理压力和沉重的经济负担。该病是消化内科常见的疾病之一, 他的致病因素有多种, 如病菌、细菌、寄生虫、药物、毒物和酒精等, 这些物质入侵肝脏, 破坏肝细胞, 损害其功能, 进而引起一系列不适症状以及肝功能指标的异常现象。针对这类患者应采用有效的治疗方案, 以促进肝功能的恢复。据指南, 推荐从抗病毒、免疫调节、抗炎保肝与降酶和抗纤维化合对症方面进行治疗^[1]。本文采用药物利用评价(drug utilization review, DUR)和

药物利用评估(drug utilization evaluation, DUE)法, 对肝炎患者的药物利用指数(drug use index, DUI)、药物应用情况、治疗过程监测、治疗效果及不良反应进行综合分析^[2], 进一步了解西安医学院附属医院消化内科对肝炎患者的用药情况, 为合理用药提供依据。

1 材料和方法

1.1 材料 选取2012-01/2012-12在西安医学院第一附属医院住院的129例肝炎患者。

1.2 方法 根据肝病者病历, 设计Word文档和Excel表格, 对患者的一般情况(年龄、性别)、住院天数、疾病诊断、所使用的保肝药物品种数、药物联用、用药天数、用药剂量、ADR和治疗效果监测等相关信息的统计, 研究肝炎住院患者保肝DUR和DUE。采用世界卫生组织(World Health Organization, WHO)推荐的药物分类系统, 利用限定日剂量(defined daily dose, DDD)、用药频度(defined daily dose system, DDDs)和DUI为指标评价肝炎患者的药物利用合理性。DDD = 总用量/该药的DDD值; $DUI = DDDs/\text{实际总用药天数}$, $DUI > 1$ 表明医师日处方量超过常规用量, $DUI < 1$ 表明医师日处方量低于常规用量。DUE采用回顾性方法开展。从诊断、治疗和临床结果等方面进行评价。诊断包括肝肾功。临床治疗结果包括: 丙氨酸氨基转移酶(alanine transaminase, ALT)、谷草转氨酶(aspartate aminotransferase, AST)、碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)、白蛋白(albumin, ALB)、白球比(albumin/globulin, A/G)、总胆红素(total bilirubin, TBIL)、肌酐(creatinine, Cr)和尿素(blood urea nitrogen, BUN)等结果趋于正常。

统计学处理 对保肝药物的四种联用方式的比较, 采用四格表资料的Fisher确切概率法检验, 若 $P < 0.01$, 表明多个总体率之间不等或不全等。

2 结果

2.1 患者性别构成 在129例肝炎患者中, 男性患者为75例, 构成比为58.14%; 女性患者为54例, 构成比为41.86%。男女比例为1.39:1, 男性患者多于女性患者。

2.2 患者的年龄构成比 表1可见, 129例患者中, 20-50岁的患者为27例, 构成比为20.93%; 51-70岁患者为91例, 构成比为70.54%; >70岁的患者

研发前沿
多数保肝药同样要通过肝脏代谢, 使用不当会增加肝脏负担。合理使用保肝药的原则是针对患者病情、因人而异, 简练精简、恰到好处。临床上保肝药联用方式较多, 四、五种保肝药同时使用的情况较为常见, 服用保肝药不应该超过几种, 或者几种联用最好, 意见不一。本研究针对实际调查的资料, 分析几种保肝药联用治疗效果、不良反应小。

相关报道

刘蔚等对1563例住院患者保肝药的使用情况进行了调查和分析,其中单用、二联、三联、四联和五联使用率分别为58.07%、28.15%、9.06%、4.33%和0.39%。药物利用指数>1的药品有6种,占保肝药调查品种的28.60%。

表 1 129例肝炎患者的年龄构成比

患者年龄(岁)	<i>n</i>	构成比(%)
20-50	27	20.93
51-70	91	70.54
>70	11	8.53

为11例,构成比为8.53%。结果表明,51-70岁之间的肝炎住院患者最多,其次是20-50岁组,>70岁组的患者病例数最少。129例患者中,年龄最大的为82岁,年龄最小的为24岁。

2.3 肝炎患者用药情况统计 表2可见,西安医学院附属医院保肝药使用频次前3位依次为水飞蓟宾胶囊(52.78%)、注射用还原型谷胱甘肽(21.23%)和多烯磷脂酰胆碱注射液(21.04%)。治疗肝炎时利胆药使用频次最高的为熊去氧胆酸片,其构成比为1.39%。表明西安医学院附属医院肝炎患者保肝时主要使用水飞蓟宾、还原性谷胱甘肽及多烯磷脂酰胆碱3种药物。

2.4 药物治疗方案及保肝药的联用

2.4.1 药物治疗方案: 表3可见,129例肝炎患者中采用单纯保肝药物(含肝炎辅助治疗药物)治疗方法为110例,采用保肝与利胆联合治疗方法的为12例,采用保肝和抗病毒联合治疗方法的为7例,其构成比分别为85.27%、9.30%和5.43%。7例患者是病毒性肝炎,医师采取抗病毒为主的治疗方法;12例患者为酒精性脂肪肝,非酒精性脂肪肝,肝硬化等疾病,因胆汁淤积造成患者不适,医师采取利胆药和保肝药治疗方法。

2.4.2 保肝药物的联用情况: 表4可见,所筛选的129个病例中,一联、二联、三联和四联用药的构成比依次为15.50%、48.06%、34.88%和1.56%。结果表明采用二联的患者数最多,其次是三联和一联用药,采用四联用药的患者数最少。采用一联、二联、三联、四联治疗方法的患者肝功能恢复或好转构成比依次为55%、96.8%、86.7%、50%。

χ^2 检验中,自由度 $df = 3$,查 χ^2 界值表得 $P < 0.005$ 。可认为4种保肝药的联用方式治疗肝炎有效率有差别。按疗效由高到低排列分别为二联、三联、一联和四联,即二联最为有效。

2.4.3 肝炎患者的治疗药物DUI统计: 表5可见,对9种药物进行了DUI分析。根据WHO药物研究小组提出的DDD和DUI理论以及参考DDD值,

经统计有两种药的DUI<1,表明医师的处方日剂量低于参考DDD值;有2种药的DDD>1,表明医师的处方日剂量高于参考DDD值;有5种药物的DDD=1,表明医师的处方日剂量等于参考DDD值。表明西安医学院附属医院的保肝药、利胆药使用基本合格。

2.4.4 肝炎患者DUE: (1)评价指标和诊断: 由表6可见,129例患者均符合临床分期及病原型分型,但仅有2例(1.55%)符合病理学分型,绝大多数患者没有确定病理学分型。拟定ALT、AST、TBIL和ALP等为肝功能监测的指标^[3,4]。所有患者均有肝功能异常现象,肝功能异常的指标中位于前3位的分别为ALT、TBIL和AST,其构成比分别是92.2%、85.3%和83.7%。肾功能监测指标有肌酐、尿素和尿酸,符合标准的构成比分别为14.7%、10.9%和3.1%; (2)药物不良反应: 表6可见,接受治疗的129例患者中出现的ADR主要有胃肠道反应(1.55%),发热(2.33%)、乏力(0.78%)和头痛(0.78%)等。结果表明患者的ADR属于常见和不常见不良反应,停药后很快好转,无需治疗^[5]。上述患者出现的ADR属于用药的正常情况; (3)临床治疗效果: 表6可见,经过治疗的129例肝炎患者临床症状得到了改善或缓解。其中肝功能恢复正常的为113例,占总例数的87.60%,肾功能恢复正常为92例,占总例数的71.32%。说明患者用保肝药治疗后,效果明显。但部分患者肝功能未恢复正常,可能与同服药物有关^[6]。

3 讨论

3.1 肝炎患者的性别和年龄构成分析 在129例肝炎患者中,男性患者与女性患者的比例为1.39:1。男性患者比例为58.16%,高于女性。患者年龄主要集中在50-70岁,占总例数的70.54%。Thibault等^[7]对19个医院的HBV-HIV感染的患者进行了为期1年的调查,发现患者多为男性(占82%),平均年龄42岁; Moura等^[8]对HBV患者研究表明,男性占65%,所有患者平均年龄为50岁。肝炎患者性别差异性的原因较多,如男性饮酒多于女性,酒精对肝脏有明显的毒性作用,而且对肝脏损害的程度与其酒精含量高低成正比,无肝病的人长期饮酒也会导致肝病发生。因此,饮酒可能是男性肝炎较多的原因之一。女性患者的危险因素可能是: 悲观烦躁,劳累过度等。患者年龄多为50岁以上的原因可

表 2 129例肝炎患者的用药情况统计

药品种类与名称	剂型	用药频次	构成比(%)
保肝药		5377	98.34
水飞蓟宾	胶囊	2886	52.78
还原型谷胱甘肽	注射剂	1161	21.23
多烯磷脂酰胆碱	注射剂	1150	21.04
门冬氨酸鸟氨酸	注射剂	121	2.21
肌苷	注射剂	43	0.79
三磷酸腺苷二钠	注射剂	16	0.29
利胆药		91	1.66
熊去氧胆酸	片剂	76	1.39
复方阿嗟米特	片剂	9	0.16
茵栀黄	胶囊	6	0.11

表 3 129例肝炎患者药物治疗方案统计

治疗方案	n	构成比(%)
保肝	110	85.27
保肝+利胆	12	9.30
保肝+抗病毒	7	5.43

能为, 随年龄增长, 人体免疫力降低, 增加了病毒型肝炎的发病率. 提示50岁及以上人群应提高健康意识, 定期体检, 以及时发现肝病, 积极治疗、适当休息和补充营养, 这样才有可能在较短时间内恢复健康.

3.2 肝炎患者用药情况分析 西安医学院附属医院医师常用的保肝药为水飞蓟宾胶囊52.78%, 注射用还原型谷胱甘肽21.23%, 多烯磷脂酰胆碱注射液21.04%. Blaising等^[9]对于水飞蓟宾通过抑制网格蛋白的内吞途径而抑制HCV进入肝细胞的机制研究中发现, 该药是一个潜在的广谱抗病毒治疗药物. 据报道, 水飞蓟宾还具有保护非酒精性脂肪肝细胞损伤、多靶点抗肝癌细胞转移和抗肺癌细胞生长等作用^[10-12]. 从西安医学院附属医院患者的使用情况看, 129例肝炎患者有一半以上均使用了水飞蓟宾, 表明该药应用范围较广. 另外, 可能也由于该药为保肝口服制剂, 使用方便, 因而消耗优于其他5种注射用保肝药. 由于还原型谷胱甘肽含有巯基, 可激活多种酶, 参与细胞代谢, 促进肝细胞合成、解毒, 与体内自由基结合发挥抗氧化作用等作用, 在临床上也被广泛应用. 多烯磷脂酰胆碱在化学结构上与内源性磷脂一致, 可以进入肝细胞内部, 主要发挥修复受损肝细胞和促使肝组

织再生的功能. 以上3种药物从不同作用机制上发挥互补治疗作用. 当然, 保肝药物临床常用的还有甘草酸制剂和苦参碱制剂等^[13], 但均不在西安医学院附属医院药物目录中, 故未包括于统计中.

西安医学院附属医院129例肝炎患者中, 二联用药的患者数最多, 4种保肝药联用患者数最少, 二联用药主要为两种保肝药联用, 占两药联用总数的85.27%. 该结果与穆晓攀等^[14]所报道的两种保肝药联合应用已成为普遍现象的结果一致. 病情一般的患者多采用单一用药或者两种保肝药联用的方案进行治疗, 病情较重的患者采用3种或者4种保肝药物联用的方案治疗, 但根据转氨酶和胆红素等主要指标的复常变化判断, 其疗效没有二联用药高. 提示使用保肝药时, 过多种类的保肝药联合使用会加重肝脏负担, 不利于保肝.

3.3 DUR分析 注射用还原型谷胱甘肽DUI = 1.37, 多烯磷脂酰胆碱注射液DUI = 1.12, 两种常用药物的日处方剂量均高于DDD值, 即使用剂量偏大. 比如, 还原型谷胱甘肽药品说明书规定对于病毒性肝炎用法为1.2 g, 1次/d, 而对于脂肪肝、酒精性肝炎和脂肪肝等用法可为1.8 g, 1次/d, 而医师对于肝病患者的保肝药用法基本为1.8 g, 1次/d. 水飞蓟宾胶囊DUI = 0.92, 熊去氧胆酸片DUI = 0.99, 这两种药物日处方剂量低于DDD值, 即使用剂量偏小. 如水飞蓟宾胶囊, 说明书规定一次用量可为70-140 mg, 但临床医师通常会开具70 mg的单次剂量. 总之, 可以说明以上4种药物未完全遵循说明书的推荐剂量. 从一定程度上反映西安医学院附属医院

创新盘点
本文对129例肝炎患者涉及的9种保肝药物的使用进行了调查分析, DUI>1的药物为2种, DUI<1的药物为2种, DUI=1的药物为5种, 分别占保肝药调查品种的22.2%、22.2%和55.6%; 用药频度占前3位的药物分别为水飞蓟宾胶囊、注射用还原型谷胱甘肽、多烯磷脂酰胆碱注射液. 魏润新等采用DUR和DUE法评价了78例慢性乙型肝炎患者的用药情况, 涵盖了抗病毒药物和保肝药共25种, 研究发现11种药物的DUI>1, 即出现了过度治疗.

应用要点

目前,随着人们生活水平的提高,肝病患者的数量逐渐上升,保肝药物的种类也愈来愈多,临床对患者保肝药物的联合使用也呈上升趋势,但还未见专门对保肝药物的DUR和DUE法评价研究报道。本研究组对这方面的研究结果,可以指导临床根据DUI的偏离结果,及时调整剂量,并根据患者病情,使用2-3种保肝药物联合使用的方法,能更好地促进合理用药。

表 4 保肝药联合使用情况 ($n = 129$)

项目	使用人数	人员构成比(%)	肝功能恢复正常/好转例数	肝功能恢复正常/好转构成比(%)
一联	20	15.50	11	55.0
二联	62	48.06	60	96.8
三联	45	34.88	39	86.7
四联	2	1.56	1	50.0

表 5 129例肝炎患者的治疗药物药物利用指数统计

药品名称	药品总用量	应用时间(d)	限定日剂量	用药频度(d)	药物利用指数
多烯磷脂酰胆碱	51520 mL	1150	40 mL	1288.00	1.12
还原型谷胱甘肽	1907.4 mg	1161	1.2 g	1589.50	1.37
肌苷	17.2 g	43	0.4 g	43.00	1.00
门冬氨酸鸟氨酸	2420.0 g	121	20.0 g	121.00	1.00
三磷酸腺苷二钠	320.0 mg	16	20 mg	16.00	1.00
水飞蓟宾	108080.0 mg	558	210 mg	514.67	0.92
熊去氧胆酸	9450.0 mg	38	250 mg	37.62	0.99
复方阿嗪米特	320.0 mg	16	20 mg	16.00	1.00
茵栀黄口服液	160 mL	10	16 mL	10.00	1.00

表 6 129例肝炎患者药物利用评估法研究结果统计

评价项目	符合标准的患者与比例(n)(%)
评价指标	
符合病原学分型	129(100.00)
符合临床分期	129(100.00)
符合病理学分期标准	2(1.55)
肝功能异常	
谷丙转氨酶	119(92.20)
谷草转氨酶	108(83.70)
血浆总胆红素	110(85.30)
碱性磷酸酶	97(75.20)
γ -谷氨酰转肽酶	33(25.90)
白蛋白	67(51.90)
白球比	71(55.00)
肾功能异常	
肌酐	19(14.70)
尿素	14(10.90)
尿酸	4(3.10)
药物不良反应	
胃肠道反应	2(1.55)
乏力	1(0.78)
发热	3(2.33)
头痛	1(0.78)
药物毒性	0(0.00)
临床治疗效果	
临床症状改善	129(100.00)
肝功能正常	113(87.60)
肾功能正常	92(71.32)

也存在不合理应用保肝药的现象。魏润新等^[2]采用DUR和DUE法评价了78例慢性乙型肝炎患者的用药情况,涵盖了抗病毒药物和保肝药共25种,研究发现11种药物的DUI>1,也出现了过度治疗。但是,除了根据DDD值判断外,还应考虑患者疾病的进行情况、治疗进展、患者对药物的耐受性以及经济方面的因素,以使保肝药物的应用更加合理化。

3.4 DUE分析 经过治疗的129例肝炎患者临床症状得到了改善或缓解。其中肝功能恢复正常的为113例,占总例数的87.60%,肾功能恢复正常的为92例,占总例数的71.32%。说明患者用保肝药治疗后,效果明显。129例患者中,有7例患者出现了ADR,应加强其用药监护。129例患者临床症状均得到改善,但疗效监测频度仍然存在不足。

3.5 DUR和DUE合并的意义 采用DUR和DUE法,不仅可了解西安医学院附属医院肝炎患者的用药特点和规律,还可发现药物在临床应用的合理性、有效性和安全性^[15]。临床医师注重药物的疗效,可能忽略药物的用药剂量,导致药物使用方法欠合理,应加以重视和改进,如水飞蓟宾、还原型谷胱甘肽等药的使用。综合分析DUR和DUE,可用于更多疾病的用药情况分析,可将治疗中存在的问题反馈于临床,从而规范医师用

药行为, 确保治疗的安全、有效。

4 参考文献

- 王慧芬, 李进. 肝病诊疗指南. 北京: 军事医学科学出版社, 2012: 82-125
- 魏润新, 江璇. 采用DUR和DUE法评价78例慢性乙型肝炎患者的用药情况. 中国药房 2009; 20: 2731-2734
- 宋育林, 许建明. 常用保肝药的临床疗效评价和合理应用. 胃肠病学 2007; 12: 766-769
- Sancheti S, Sancheti S, Seo SY. Ameliorative effects of 7-methylcoumarin and 7-methoxycoumarin against CCl₄-induced hepatotoxicity in rats. *Drug Chem Toxicol* 2013; 36: 42-47 [PMID: 23126493 DOI: 10.3109/01480545.2011.648329]
- Tan J, Zhou J, Zhao P, Wei J. Prospective study of HBV reactivation risk in rheumatoid arthritis patients who received conventional disease-modifying antirheumatic drugs. *Clin Rheumatol* 2012; 31: 1169-1175 [PMID: 22544263 DOI: 10.1007/s10067-012-1988-2]
- Chang JH, Lee IS, Chun HJ, Choi JY, Yoon SK, Kim DG, You YK, Choi MG, Han SW. Comparative study of rendezvous techniques in post-liver transplant biliary stricture. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 5957-5964 [PMID: 23139613 DOI: 10.3748/wjg.v18.i41.5972]
- Thibault V, Gaudy-Graffin C, Colson P, Gozlan J, Schnepf N, Trimoulet P, Pallier C, Saune K, Branger M, Coste M, Thoraval FR. Epidemiological, virological and clinical characteristics of HBV infection in 223 HIV co-infected patients: a French multi-centre collaborative study. *Virology* 2013; 10: 87 [PMID: 23497042 DOI: 1743-422X-10-87]
- Moura IF, Lopes EP, Alvarado-Mora MV, Pinho JR, Carrilho FJ. Phylogenetic analysis and subgenotypic distribution of the hepatitis B virus in Recife, Brazil. *Infect Genet Evol* 2013; 14: 195-199 [PMID: 23268113 DOI: S1567-1348(12)00375-9]
- Blaising J, Lévy PL, Gondeau C, Phelip C, Varbanov M, Teissier E, Ruggiero F, Polyak SJ, Oberlies NH, Ivanovic T, Boulant S, Pêcheur EI. Silibinin inhibits hepatitis C virus entry into hepatocytes by hindering clathrin-dependent trafficking. *Cell Microbiol* 2013; 15: 1866-1882 [PMID: 23701235 DOI: 10.1111/cmi.12155]
- Ghasemi R, Ghaffari SH, Momeny M, Pirouzpanah S, Yousefi M, Malehmir M, Alimoghaddam K, Ghavamzadeh A. Multitargeting and antimetastatic potentials of silibinin in human HepG-2 and PLC/PRF/5 hepatoma cells. *Nutr Cancer* 2013; 65: 590-599 [PMID: 23659451 DOI: 10.1080/01635581.2013.770043]
- Mateen S, Raina K, Agarwal R. Chemopreventive and anti-cancer efficacy of silibinin against growth and progression of lung cancer. *Nutr Cancer* 2013; 65 Suppl 1: 3-11 [PMID: 23682778 DOI: 10.1080/01635581.2013.785004]
- Loguercio C, Andreone P, Brisc C, Brisc MC, Bugianesi E, Chiaramonte M, Cursaro C, Danila M, de Sio I, Floreani A, Freni MA, Grieco A, Groppo M, Lazzari R, Lobello S, Loreface E, Margotti M, Miele L, Milani S, Okolicsanyi L, Palasciano G, Portincasa P, Saltarelli P, Smedile A, Somalvico F, Spadaro A, Sporea I, Sorrentino P, Vecchione R, Tuccillo C, Del Vecchio Blanco C, Federico A. Silybin combined with phosphatidylcholine and vitamin E in patients with nonalcoholic fatty liver disease: a randomized controlled trial. *Free Radic Biol Med* 2012; 52: 1658-1665 [PMID: 22343419 DOI: S0891-5849(12)00085-8]
- Wan XY, Luo M, Li XD, He P. Hepatoprotective and anti-hepatocarcinogenic effects of glycyrrhizin and matrine. *Chem Biol Interact* 2009; 181: 15-19 [PMID: 19426721 DOI: 10.1016/j.cbi.2009.04.013]
- 穆晓攀, 杜晓明, 靳海龙. 我院2006~2010年门诊患者保肝药应用分析. 中国药师 2012; 15: 253-256
- Lee R, Britz-McKibbin P. Differential rates of glutathione oxidation for assessment of cellular redox status and antioxidant capacity by capillary electrophoresis-mass spectrometry: an elusive biomarker of oxidative stress. *Anal Chem* 2009; 81: 7047-7056 [PMID: 19610656 DOI: 10.1021/ac901174g]

同行评价
本研究使用国际通用的DUR和DUE方法, 分析了临床对129例肝病或肝炎患者常用的保肝药物的应用合理性情况, 立意新颖, 具有一定的临床指导价值, 也为保肝治疗提供了论证医学数据。

编辑 田滢 电编 都珍珍



卡维地洛与普萘洛尔降低肝硬化门静脉高压患者肝静脉压力梯度的近期疗效比较

莫翠毅, 李世立

背景资料
门静脉高压是肝硬化常见并发症之一, 其发病机制主要为门静脉血流阻力升高导致门静脉血流量增加, 门静脉血流量增加加重了门静脉高压, 最终引发食管胃静脉曲张出血等一系列严重并发症, 甚至导致患者死亡。肝静脉压力梯度(hepatic venous pressure gradient, HVP)是肝静脉楔入压(wedged hepatic venous pressure)减去肝静脉游离压(free hepatic venous pressure)的差值, 是反映门静脉压力的金标准。

莫翠毅, 李世立, 琼海市人民医院消化内科 海南省琼海市 571400
莫翠毅, 副主任医师, 主要从事消化内科的研究。
作者贡献分布: 本文是由莫翠毅与李世立共同写作完成。
通讯作者: 莫翠毅, 副主任医师, 571400, 海南省琼海市嘉积镇富海路33号, 琼海市人民医院消化内科。mocuiyi@126.com
电话: 0898-62829422
收稿日期: 2014-07-02 修回日期: 2014-08-03
接受日期: 2014-08-17 在线出版日期: 2014-09-28

Short-term effect of carvedilol vs propranolol in reduction of hepatic venous pressure gradient in patients with cirrhotic portal hypertension

Cui-Yi Mo, Shi-Li Li

Cui-Yi Mo, Shi-Li Li, Department of Gastroenterology, the People's Hospital of Qionghai, Qionghai 571400, Hainan Province, China
Correspondence to: Cui-Yi Mo, Associate Chief Physician, Department of Gastroenterology, the People's Hospital of Qionghai, 33 Fuhai Road, Jiaji Town, Qionghai 571400, Hainan Province, China. mocuiyi@126.com
Received: 2014-07-02 Revised: 2014-08-03
Accepted: 2014-08-17 Published online: 2014-09-28

Abstract

AIM: To compare the short-term effect of carvedilol and propranolol in the reduction of hepatic venous pressure gradient (HVP) in patients with cirrhotic portal hypertension.

METHODS: Ninety-six patients with cirrhotic portal hypertension were randomly divided into either an experiment group or a control group. The experiment group was treated with carvedilol, and the control group was treated with propranolol. The levels of wedged hepatic venous pressure (WHVP), free hepatic venous pressure (FHVP), HVP, mean arterial pressure (MAP), heart rate (HR), alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), total bilirubin (TBIL), serum creatinine (SCr), blood urea nitrogen (BUN) and adverse drug reactions were com-

pared between the two groups.

RESULTS: The levels of WHVP, HVP, MAP and HR in the experiment group were significantly lower after treatment than prior treatment ($16.26 \text{ mmHg} \pm 5.28 \text{ mmHg}$ vs $18.42 \text{ mmHg} \pm 6.83 \text{ mmHg}$, $10.01 \text{ mmHg} \pm 3.77 \text{ mmHg}$ vs $13.42 \text{ mmHg} \pm 5.68 \text{ mmHg}$, $85.58 \text{ mmHg} \pm 10.42 \text{ mmHg}$ vs $95.16 \text{ mmHg} \pm 12.03 \text{ mmHg}$, $62.99/\text{min} \pm 5.24/\text{min}$ vs $75.39/\text{min} \pm 7.78/\text{min}$, $P < 0.05$). The levels of HVP, MAP and HR in the control group were significantly lower after treatment than prior treatment ($12.03 \text{ mmHg} \pm 4.63 \text{ mmHg}$ vs $13.54 \text{ mmHg} \pm 5.78 \text{ mmHg}$, $89.52 \text{ mmHg} \pm 12.55 \text{ mmHg}$ vs $95.29 \text{ mmHg} \pm 13.25 \text{ mmHg}$, $61.08/\text{min} \pm 7.66/\text{min}$ vs $73.98/\text{min} \pm 6.46/\text{min}$, $P < 0.05$). There was no significant difference in the percentage of HVP responders between the two groups (56.25% vs 41.67% , $P > 0.05$). The decreases in HVP and MAP in the experiment group were more significant than those in the control group ($28.30\% \pm 22.19\%$ vs $12.38\% \pm 24.09\%$, $10.67\% \pm 6.77\%$ vs $6.06\% \pm 5.79\%$, $P < 0.05$). The levels of SCr in the control group were significantly lower post treatment than prior treatment ($70.82 \text{ mg/d} \pm 11.60 \text{ mg/d}$ vs $76.57 \text{ mg/d} \pm 15.22 \text{ mg/d}$, $P < 0.05$). There were no significant differences for the experiment group in the levels of liver and kidney function indicators ($36.79 \text{ IU/L} \pm 19.62 \text{ IU/L}$ vs $48.84 \text{ IU/L} \pm 31.66 \text{ IU/L}$, $44.55 \text{ IU/L} \pm 21.41 \text{ IU/L}$ vs $46.42 \text{ IU/L} \pm 24.81 \text{ IU/L}$, $26.56 \text{ } \mu\text{mol/L} \pm 16.43 \text{ } \mu\text{mol/L}$ vs $25.94 \text{ } \mu\text{mol/L} \pm 18.30 \text{ } \mu\text{mol/L}$, $74.97 \text{ mg/d} \pm 15.33 \text{ mg/d}$ vs $75.71 \text{ mg/d} \pm 12.33 \text{ mg/d}$, $5.02 \text{ mg/d} \pm 2.47 \text{ mg/d}$ vs $5.26 \text{ mg/d} \pm 1.69 \text{ mg/d}$, $P > 0.05$). No obvious adverse reactions or exacerbation occurred.

CONCLUSION: Both carvedilol and propranolol have good clinical effects in patients with cirrhotic portal hypertension in terms of reduction of HVP, reducing the risk of esophagogastric varices bleeding, no obvious

同行评议者
姚登福, 教授, 南通大学附属医院

effects on liver and kidney function, and no adverse reactions, and carvedilol has better clinical effects.

© 2014 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Carvedilol; Propranolol; Cirrhotic portal hypertension; HVP

Mo CY, Li SL. Short-term effect of carvedilol vs propranolol in reduction of hepatic venous pressure gradient in patients with cirrhotic portal hypertension. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(27): 4146-4150 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/4146.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v22.i27.4146>

摘要

目的: 比较卡维地洛与普萘洛尔降低肝硬化门静脉高压患者肝静脉压力梯度(hepatic venous pressure gradient, HVP)的近期疗效。

方法: 按照随机数字表法将海南省琼海市人民医院收治的96例肝硬化门静脉高压患者均分为实验组和对照组, 实验组患者给予卡维地洛治疗, 对照组患者给予普萘洛尔治疗, 比较两组患者治疗前后血流动力学指标: 肝静脉楔入压(wedged hepatic venous pressure, WHVP)、肝静脉游离压(free hepatic venous pressure, FHVP)、HVP、平均动脉压(mean arterial pressure, MAP)、心率(heart rate, HR); 肝肾功指标: 丙氨酸氨基转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)、天门冬氨酸氨基转氨酶(aspartate aminotransferase, AST)、总胆红素(total bilirubin, TBIL)、血清肌酐(serum creatinine, SCr)、血尿素氮(blood urea nitrogen, BUN)变化情况以及不良反应发生情况。

结果: 实验组患者治疗后WHVP、HVP、MAP、HR水平均显著下降($16.26 \text{ mmHg} \pm 5.28 \text{ mmHg}$ vs $18.42 \text{ mmHg} \pm 6.83 \text{ mmHg}$, $10.01 \text{ mmHg} \pm 3.77 \text{ mmHg}$ vs $13.42 \text{ mmHg} \pm 5.68 \text{ mmHg}$, $85.58 \text{ mmHg} \pm 10.42 \text{ mmHg}$ vs $95.16 \text{ mmHg} \pm 12.03 \text{ mmHg}$, $62.99 \text{ 次/min} \pm 5.24 \text{ 次/min}$ vs $75.39 \text{ 次/min} \pm 7.78 \text{ 次/min}$, 与治疗前比较, 差异具有统计学意义($P < 0.05$); 对照组患者治疗后HVP、MAP、HR水平均显著下降($12.03 \text{ mmHg} \pm 4.63 \text{ mmHg}$ vs $13.54 \text{ mmHg} \pm 5.78 \text{ mmHg}$, $89.52 \text{ mmHg} \pm 12.55 \text{ mmHg}$ vs $95.29 \text{ mmHg} \pm 13.25 \text{ mmHg}$, $61.08 \text{ 次/min} \pm 7.66 \text{ 次/min}$ vs $73.98 \text{ 次/min} \pm 6.46 \text{ 次/min}$), 与治疗前比较, 差异具有统计

学意义($P < 0.05$); 实验组患者HVP应答者27例, 应答率为56.25%, 对照组患者HVP应答者20例, 应答率为41.67%, 两组患者应答率比较(56.25% vs 41.67%), 差异无统计学意义($P > 0.05$); 实验组患者治疗后HVP和MAP下降幅度均显著高于对照组($28.30\% \pm 22.19\%$ vs $12.38\% \pm 24.09\%$, $10.67\% \pm 6.77\%$ vs $6.06\% \pm 5.79\%$), 差异具有统计学意义($P < 0.05$); 对照组患者治疗后SCr水平显著下降($70.82 \text{ mg/d} \pm 11.60 \text{ mg/d}$ vs $76.57 \text{ mg/d} \pm 15.22 \text{ mg/d}$), 与治疗前比较, 差异具有统计学意义($P < 0.05$); 实验组患者肝肾功指标各项指标均未发现明显变化($36.79 \text{ IU/L} \pm 19.62 \text{ IU/L}$ vs $48.84 \text{ IU/L} \pm 31.66 \text{ IU/L}$, $44.55 \text{ IU/L} \pm 21.41 \text{ IU/L}$ vs $46.42 \text{ IU/L} \pm 24.81 \text{ IU/L}$, $26.56 \text{ } \mu\text{mol/L} \pm 16.43 \text{ } \mu\text{mol/L}$ vs $25.94 \text{ } \mu\text{mol/L} \pm 18.30 \text{ } \mu\text{mol/L}$, $74.97 \text{ mg/d} \pm 15.33 \text{ mg/d}$ vs $75.71 \text{ mg/d} \pm 12.33 \text{ mg/d}$, $5.02 \text{ mg/d} \pm 2.47 \text{ mg/d}$ vs $5.26 \text{ mg/d} \pm 1.69 \text{ mg/d}$), 与治疗前比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$); 两组患者均未发生明显不良反应, 治疗前伴腹水者用药期间未见腹水加重, 治疗前不伴腹水者用药期间未见有腹水形成趋势。

结论: 卡维地洛与普萘洛尔均可有效降低肝硬化门静脉高压患者HVP, 降低食管胃静脉曲张出血的发生风险, 且两药均对肾功能无明显影响、无用药不良反应, 其中卡维地洛疗效更佳。

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 卡维地洛; 普萘洛尔; 肝硬化门静脉高压; 肝静脉压力梯度

核心提示: 本研究中, 两组患者分别采用卡维地洛与普萘洛尔降低门静脉压力, 主要通过经皮穿刺肝静脉压力梯度(hepatic venous pressure gradient, HVP)测定来反映门静脉降压效果。本研究结果显示, 两组患者治疗后HVP均显著下降, 而卡维地洛组下降幅度显著高于普萘洛尔组, 提示两药均有确切降低门静脉压力的效果, 但卡维地洛效果更佳。而在应答率方面, 卡维地洛组患者应答率略高于普萘洛尔组, 虽然无统计学差异, 但也证实了卡维地洛作为同时具有 α_1 肾上腺素能受体拮抗作用的非选择性 β 受体阻滞剂, 临床效果优于普萘洛尔。

莫翠毅, 李世立. 卡维地洛与普萘洛尔降低肝硬化门静脉高压患者肝静脉压力梯度的近期疗效比较. *世界华人消化杂志* 2014; 22(27): 4146-4150 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/4146.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v22.i27.4146>

研究前沿
本研究中两组患者治疗期间均未发生明显不良反应, 提示两药安全性较高, 当然也可能与本研究患者用药剂量较小有关。

相关报道
临床研究表明, 非选择性 β 受体阻滞剂能够有效降低肝硬化门静脉高压患者HVPG.

org/10.11569/wcjd.v22.i27.4146

0 引言

肝硬化是临床常见慢性肝病, 门静脉高压是其常见并发症. 肝硬化门静脉高压患者晚期可引发胃食管静脉曲张破裂出血、肝性脑病、顽固性腹水等严重并发症, 其中胃食管静脉曲张破裂出血发生率和死亡率最高^[1]. 肝静脉压力梯度(hepatic venous pressure gradient, HVPG)是肝静脉楔入压(wedged hepatic venous pressure, WHVP)减去肝静脉游离压(free hepatic venous pressure, FHVP)的差值, 是反映门静脉压力的金标准^[2]. 临床研究表明, 非选择性 β 受体阻滞剂能够有效降低肝硬化门静脉高压患者HVPG^[3]. 我们通过比较卡维地洛与普萘洛尔对肝硬化门静脉高压血流动力学和肝肾功能指标的影响, 分析二者在降低患者HVPG的近期疗效和安全性, 报道如下.

1 材料和方法

1.1 材料 选取2013-03/2014-03海南省琼海市人民医院收治的96例肝硬化门静脉高压患者作为研究对象, 患者年龄为24-74岁, 均经常规计算机断层扫描(computed tomography, CT)或胃镜检查证实存在食管胃底静脉曲张^[4], 经实验室检查证实为肝硬化门静脉高压症, HVPG值 >5 mmHg. 排除有脾切除手术史、脾动脉栓塞术(partial splenic embolization, PSE)或内镜静脉曲张结扎术(endoscopic variceal ligation, EVL)史者; 合并肝性脑病、肝癌、肝肾综合征等并发症以及严重肝衰竭者; 存在非选择性 β 受体阻滞剂禁忌症者; 存在其他重要脏器功能障碍者以及存在精神系统疾病者. 按照随机数字表法将96例患者均分为实验组和对照组, 所有患者均对本研究详细了解, 签署知情同意书. 卡维地洛(商品名: 金络, 齐鲁天和惠世制药有限公司, 国药准字: H20020535, 12.5 mg \times 24片), 普萘洛尔(商品名: 盐酸普萘洛尔片, 汕头金石制药总厂, 国药准字: H44023353, 10 mg \times 100片).

1.2 方法

1.2.1 治疗: 实验组患者给予卡维地洛治疗, 起始剂量为12.5 mg/次, 1次/d, 口服; 对照组患者给予普萘洛尔治疗, 起始剂量为10 mg/次, 3次/d, 口服, 两组患者均连续治疗1 wk^[5]. 服药期间3次/d 监控两组患者心率(heart rate, HR)和血压, 视患

者平均动脉压(mean arterial pressure, MAP)和HR变化情况在3 d内调整用药剂量, 保证心率水平下降20%-25%, 且不低于55次/min, 血压不低于90/60 mmHg^[6]. 若发生MAP和HR过低, 需减少用药剂量或立即停药. 两组患者治疗期间辅助常规保肝、抑酸和营养支持, 存在腹水者给予利尿剂治疗, 禁止应用含其他血管活性成分的药物.

1.2.2 实验室检测: 两组患者入院后和疗程结束时抽取清晨空腹静脉血检查血常规、凝血功能指标及肝肾功能指标, 记录WHVP、FHVP、HVPG、MAP、HR以及丙氨酸氨基转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)、天门冬氨酸氨基转氨酶(aspartate aminotransferase, AST)、总胆红素(total bilirubin, TBIL)、血清肌酐(serum creatinine, SCr)、血尿素氮(blood urea nitrogen, BUN)水平, 同时记录两组患者用药期间的不良反应(如头晕、气促、胸闷、腹水等).

1.2.3 观察指标: 比较两组患者治疗前后血流动力学指标(WHVP、FHVP、HVPG、MAP、HR)、肝肾功能指标(ALT、AST、TBIL、SCr、BUN)变化情况以及不良反应发生情况. HVPG应答者即HVPG降低至12 mmHg以下或者HVPG降低 \geq 治疗前的20%^[7].

统计学处理 使用SPSS17.0统计分析, 用mean \pm SD表示计量资料, 采用 t 检验, 用百分比表示计数资料, 采用 χ^2 检验, $P<0.05$ 表示差异有统计学意义.

2 结果

2.1 两组患者临床资料比较 两组患者在性别、年龄、肝功能Child-Pugh分级、上消化道出血史以及发生腹水等上差异无统计学意义($P>0.05$)(表1), 具有可比性.

2.2 两组患者治疗前后血流动力学指标水平变化情况比较 实验组患者治疗后WHVP、HVPG、MAP、HR水平均显著下降, 与治疗前比较, 差异具有统计学意义($P<0.05$); 对照组患者治疗后HVPG、MAP、HR水平均显著下降, 与治疗前比较, 差异具有统计学意义($P<0.05$); 实验组患者HVPG应答者27例, 应答率为56.25%, 对照组患者HVPG应答者20例, 应答率为41.67%, 两组患者应答率比较, 差异无统计学意义($P>0.05$); 实验组患者治疗后HVPG和MAP下降幅度均显著高于对照组, 差异具有统计学意义($P<0.05$)(表2).

表 1 两组患者临床资料比较 ($n = 48$)

分组	性别 $n(\%)$		平均年龄 (岁)	肝功能Child-Pugh分级 $n(\%)$			上消化道出血史 $n(\%)$	腹水 $n(\%)$
	男	女		A	B	C		
实验组	36(75.00)	12(25.00)	51.57 ± 9.76	31(64.58)	13(27.08)	4(8.33)	23(47.92)	21(43.75)
对照组	33(68.75)	15(31.25)	52.82 ± 9.83	34(70.83)	11(22.92)	3(6.25)	27(56.25)	16(33.33)

表 2 两组患者治疗前后血流动力学指标水平变化情况比较 ($n = 48$, mean ± SD)

分组	时间	WHVP(mmHg)	FHVP(mmHg)	HVPG(mmHg)	MAP(mmHg)	HR(次/min)
实验组	治疗前	18.42 ± 6.83	6.70 ± 2.99	13.42 ± 5.68	95.16 ± 12.03	75.39 ± 7.78
	治疗后	16.26 ± 5.28 ^a	7.01 ± 3.16	10.01 ± 3.77 ^{ac}	85.58 ± 10.42 ^{ac}	62.99 ± 5.24 ^a
对照组	治疗前	18.39 ± 6.96	6.68 ± 3.06	13.54 ± 5.78	95.29 ± 13.25	73.98 ± 6.46
	治疗后	16.86 ± 6.11	6.67 ± 3.81	12.03 ± 4.63 ^a	89.52 ± 12.55 ^a	61.08 ± 7.66 ^a

^a $P < 0.05$ vs 同组治疗前; ^c $P < 0.05$ vs 对照组. WHVP: 肝静脉楔入压; FHVP: 肝静脉游离压; HVPG: 肝静脉压力梯度; MAP: 平均动脉压; HR: 心率.

表 3 两组患者治疗前后肝肾功能指标变化情况比较 ($n = 48$, mean ± SD)

分组	时间	ALT(IU/L)	AST(IU/L)	TBIL(μ mol/L)	SCr(mg/d)	BUN(mg/d)
实验组	治疗前	48.84 ± 31.66	46.42 ± 24.81	25.94 ± 18.30	75.71 ± 12.33	5.26 ± 1.69
	治疗后	36.79 ± 19.62	44.55 ± 21.41	26.56 ± 16.43	74.97 ± 15.33	5.02 ± 2.47
对照组	治疗前	46.70 ± 33.54	46.35 ± 27.21	25.46 ± 14.22	76.57 ± 15.22	5.23 ± 2.85
	治疗后	38.98 ± 19.26	52.44 ± 27.11	23.86 ± 9.52	70.82 ± 11.60 ^a	4.51 ± 1.67

^a $P < 0.05$ vs 同组治疗前. ALT: 丙氨酸氨基转氨酶; AST: 天门冬氨酸氨基转氨酶; TBIL: 总胆红素; SCr: 血清肌酐; BUN: 血尿素氮.

2.3 两组患者治疗前后肝肾功能指标变化情况比较 对照组患者治疗后SCr水平显著下降, 与治疗前比较, 差异具有统计学意义($P < 0.05$); 实验组患者肝肾功能各项指标均未发现明显变化, 与治疗前比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)(表3).

2.4 两组患者治疗期间不良反应发生情况 两组患者均未发生明显不良反应, 治疗前伴腹水者用药期间未见腹水加重, 治疗前不伴腹水者用药期间未见有腹水形成趋势.

3 讨论

门静脉高压是肝硬化常见并发症之一, 其发病机制主要为门静脉血流阻力升高导致门静脉血流量增加, 门静脉血流量增加加重了门静脉高压, 最终引发食管胃静脉曲张出血等一系列严重并发症, 甚至导致患者死亡^[8]. 临床研究表明, 非选择性 β 受体阻滞剂可对心脏 β_1 受体产生抑制作用, 从而减慢HR, 减弱心肌收缩力, 降低全

身循环血量^[9]; 也可对 β_2 受体产生抑制, 促使内脏血管收缩, 降低门静脉血流量^[10]. 目前, 普萘洛尔是临床上应用较为成熟和广泛的非选择性 β 受体阻滞剂. 临床研究指出, 应用普萘洛尔治疗肝硬化门静脉高压能够有效促使内脏血管收缩, 降低门静脉压力, 但也增加了门静脉侧枝循环的阻力, 导致部分患者门静脉压力下降效果不佳^[11]. 卡维地洛为第三代非选择性 β 受体阻滞剂, 不仅具有强效非选择性 β 受体阻滞作用, 还对 α_1 肾上腺素能受体有拮抗作用^[12]. 因此, 卡维地洛在促使内脏血管收缩的基础上还可扩张肝静脉及肝内血管, 提高降低门静脉压力的效果^[13].

本研究中, 两组患者分别采用卡维地洛与普萘洛尔降低门静脉压力, 主要通过经皮穿刺HVPG测定来反映门静脉降压效果. 本研究结果显示, 两组患者治疗后HVPG均显著下降, 而卡维地洛组下降幅度显著高于普萘洛尔组, 提示两药均有确切降低门静脉压力的效果, 但卡维

应用要点
卡维地洛与普萘洛尔均可有效降低肝硬化门静脉高压患者HVPG, 降低食管胃静脉曲张出血的发生风险, 且两药均对肝肾功能无明显影响、无用药不良反应, 其中卡维地洛疗效更佳.

同行评价
本研究设计合理,
结果可靠,对临床
医师有一定的参
考价值。

地洛效果更佳。而在应答率方面,卡维地洛组患者应答率略高于普萘洛尔组,虽然无统计学差异,但也证实了卡维地洛作为同时具有 α_1 肾上腺素能受体拮抗作用的非选择性 β 受体阻滞剂,临床效果优于普萘洛尔。本研究结果还显示,两组患者治疗后WHVP均下降(卡维地洛组显著,普萘洛尔组不显著),而FHVP无明显改变。提示非选择性 β 受体阻滞剂主要通过降低WHVP来达到控制HVPG下降的效果^[14]。

本研究中,两组患者MAP、HR水平均显著下降,与非选择性 β 受体阻滞剂的强效降压效果有关,与相关文献报道相符^[15]。而卡维地洛组患者MAP下降幅度更大可能与卡维地洛同时具有 α_1 肾上腺素能受体拮抗作用有关。但两组患者HR下降幅度基本相同,可能与卡维地洛对 β_2 受体阻滞剂效果低于普萘洛尔有关^[16]。另外,本研究中两组患者治疗期间均未发生明显不良反应,提示两药安全性较高,当然也可能与本研究患者用药剂量较小有关。

总之,卡维地洛与普萘洛尔均可有效降低肝硬化门静脉高压患者HVP,降低食管胃静脉曲张出血的发生风险,且两药均对肝肾功能无明显影响、无用药不良反应,其中卡维地洛疗效更佳。

4 参考文献

- Hong WK, Kim MY, Baik SK, Shin SY, Kim JM, Kang YS, Lim YL, Kim YJ, Cho YZ, Hwang HW, Lee JH, Chae MH, Kim HA, Kang HW, Kwon SO. The usefulness of non-invasive liver stiffness measurements in predicting clinically significant portal hypertension in cirrhotic patients: Korean data. *Clin Mol Hepatol* 2013; 19: 370-375 [PMID: 24459641 DOI: 10.3350/cmh.2013.19.4.370]
- Liu S. Management of upper gastrointestinal bleeding from portal hypertension: Elective or emergency operation? *Pak J Med Sci* 2014; 30: 574-577 [PMID: 24948982 DOI: 10.12669/pjms.30.4.520]
- 曾阿娟, 范春蕾, 丁惠国. 非选择性 β 受体阻断剂与肝硬化门脉高压症. *实用肝脏病杂志* 2013; 16: 201-203
- Rana SS, Bhasin DK, Sharma V, Chaudhary V, Sharma R, Singh K. Clinical, endoscopic and endoscopic ultrasound features of duodenal varices: A report of 10 cases. *Endosc Ultrasound* 2014; 3: 54-57 [PMID: 24949411 DOI: 10.4103/2303-9027.121243]
- 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: 253-258
- Hsieh YC, Lee KC, Yang YY, Huo TI, Huang YH, Lin HC. Interleukin-1 receptor antagonist correlates with hepatic venous pressure gradient and predicts occurrence of overall complications and bacterial infections in patients with cirrhosis. *Hepatol Res* 2014 May 14. [Epub ahead of print] [PMID: 24826996 DOI: 10.1111/hepr.12355]
- Jeong SW. Liver stiffness measurement: is it a non-invasive substitution for HVP? *Clin Mol Hepatol* 2013; 19: 367-369 [PMID: 24459640 DOI: 10.3350/cmh.2013.19.4.367]
- Sarin SK, Khanna R. Non-cirrhotic portal hypertension. *Clin Liver Dis* 2014; 18: 451-476 [PMID: 24679506 DOI: 10.1016/j.cld.2014.01.009]
- 肖华鑫, 王敏, 李健, 田川. 普萘洛尔联合5-单硝酸异山梨酯对肝硬化门静脉高压血流动力学参数的影响. *中国病原生物学杂志* 2012; 7: 220-221, 227
- Aguilar-Olivos N, Motola-Kuba M, Candia R, Arrese M, Méndez-Sánchez N, Uribe M, Chávez-Tapia NC. Hemodynamic effect of carvedilol vs. propranolol in cirrhotic patients: Systematic review and meta-analysis. *Ann Hepatol* 2014; 13: 420-428 [PMID: 24927613]
- Suk KT. Hepatic venous pressure gradient: clinical use in chronic liver disease. *Clin Mol Hepatol* 2014; 20: 6-14 [PMID: 24757653 DOI: 10.3350/cmh.2014.20.1.6]
- Franco MC, Gomes GF, Nakao FS, de Paulo GA, Ferrari AP, Libera ED. Efficacy and safety of endoscopic prophylactic treatment with undiluted cyanoacrylate for gastric varices. *World J Gastrointest Endosc* 2014; 6: 254-259 [PMID: 24932378 DOI: 10.4253/wjge.v6.i6.254]
- 芦永福, 郜茜, 王韵, 蒋汉梅. 食管静脉曲张套扎术和口服普萘洛尔治疗肝硬化食管静脉曲张的疗效对比. *世界华人消化杂志* 2013; 21: 2694-2697
- Burroughs AK, Thalheimer U. Hepatic venous pressure gradient in 2010: optimal measurement is key. *Hepatology* 2010; 51: 1894-1896 [PMID: 20512984 DOI: 10.1002/hep.23710]
- Fortune B, Garcia-Tsao G. Current Management Strategies for Acute Esophageal Variceal Hemorrhage. *Curr Hepatol Rep* 2014; 13: 35-42 [PMID: 24955303]
- Pérez-Latorre L, Sánchez-Conde M, Rincón D, Miralles P, Aldámiz-Echevarría T, Carrero A, Tejerina F, Díez C, Bellón JM, Bañares R, Berenguer J. Prediction of liver complications in patients with hepatitis C virus-related cirrhosis with and without HIV coinfection: comparison of hepatic venous pressure gradient and transient elastography. *Clin Infect Dis* 2014; 58: 713-718 [PMID: 24265358 DOI: 10.1093/cid/cit768]

编辑 郭鹏 电编 都珍珠



肝癌患者血清胰岛素样生长因子 II mRNA结合蛋白3的表达水平及其意义

武正山, 黄新立, 高园园, 吴金道, 邵文雨, 韩国勇, 丁文周

武正山, 黄新立, 吴金道, 邵文雨, 南京医科大学第一附属医院肝脏外科 江苏省南京市 210029

高园园, 江苏省常州市第二人民医院普通外科 江苏省常州市 213000

韩国勇, 蚌埠医学院 安徽省蚌埠市 233000

丁文周, 南京医科大学 江苏省南京市 210029

武正山, 医师, 主要从事肝脏肿瘤的研究。

国家自然科学基金资助项目, No. 81300363

作者贡献分布: 本研究由武正山设计; 研究过程由黄新立、高园园、吴金道、邵文雨、韩国勇及丁文周共同参与完成; 文章撰写由武正山完成。

通讯作者: 黄新立, 副主任医师, 210029, 江苏省南京市广州路300号, 南京医科大学第一附属医院肝脏外科。

huangxinli@njmu.edu.cn

收稿日期: 2014-06-21 修回日期: 2014-08-01

接受日期: 2014-08-07 在线出版日期: 2014-09-28

Significance of serum insulin-like growth factor II mRNA binding protein 3 level in patients with hepatocellular carcinoma

Zheng-Shan Wu, Xin-Li Huang, Yuan-Yuan Gao, Jin-Dao Wu, Wen-Yu Shao, Guo-Yong Han, Wen-Zhou Ding

Zheng-Shan Wu, Xin-Li Huang, Jin-Dao Wu, Wen-Yu Shao, Department of Liver Surgery, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210029, Jiangsu Province, China

Yuan-Yuan Gao, Department of General Surgery, Changzhou No. 2 People's Hospital, Changzhou 213000, Jiangsu Province, China

Guo-Yong Han, Bengbu Medical College, Bengbu 233000, Anhui Province, China

Wen-Zhou Ding, Nanjing Medical University, Nanjing 210029, Jiangsu Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81300363

Correspondence to: Xin-Li Huang, Associate Chief Physician, Department of Liver Surgery, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, 300 Guangzhou Road, Nanjing 210029, Jiangsu Province, China. huangxinli@njmu.edu.cn

Received: 2014-06-21 Revised: 2014-08-01

Accepted: 2014-08-07 Published online: 2014-09-28

Abstract

AIM: To determine serum insulin-like growth factor II mRNA binding protein 3 (IMP3) lev-

el in patients with hepatocellular carcinoma, and to assess its value in early diagnosis and evaluation of progression of hepatocellular carcinoma.

METHODS: One hundred and twenty patients who were diagnosed with hepatocellular carcinoma from December 2011 to November 2013 were selected and served as an observation group, and 30 healthy volunteers were used as a control group. According to the severity of the disease, the observation group was further divided into three subgroups: I, II and III. RT-PCR was performed to detect IMP3 mRNA levels, and ELISA assays were used to measure serum IMP3 concentrations.

RESULTS: IMP3 mRNA level was significantly higher in subgroup I than in the control group ($t = 19.72, P = 0.000$), in subgroup II than in subgroup I ($t = 9.67, P = 0.000$), and in subgroup III than in subgroup II ($t = 23.34, P = 0.000$). Mean serum IMP3 concentration was significantly higher in the observation group than in the control group ($134.25 \text{ ng/mL} \pm 19.33 \text{ ng/mL}$ vs $9.37 \text{ ng/mL} \pm 1.23 \text{ ng/mL}$, $t = 70.22, P = 0.000$), in subgroup I ($48.35 \text{ ng/mL} \pm 12.03 \text{ ng/mL}$) than in the control group ($t = 19.84, P = 0.000$), in subgroup II ($95.36 \text{ ng/mL} \pm 9.25 \text{ ng/mL}$) than in subgroup I ($t = 19.67, P = 0.000$), and in subgroup III ($214.23 \text{ ng/mL} \pm 23.64 \text{ ng/mL}$) than in subgroup II ($t = 28.83, P = 0.000$).

CONCLUSION: With the progression of hepatocellular carcinoma, serum IMP3 concentration increases significantly. Serum IMP3 detection has potential value in early diagnosis and evaluation of progression of hepatocellular carcinoma.

© 2014 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Liver cancer; Insulin-like growth factor;

背景资料

目前原发性肝癌的确诊有赖于病理检查和影像学检查。近年来学者们将重点集中于血清学检测, 即肿瘤标志物的检测。相比病理和影像学等检查手段, 肿瘤标志物具有简便、快速、非介入性、便于动态检测等优点。而随着分子生物学技术的不断发展, 肿瘤标志物种类日益繁多。胰岛素样生长因子 II (insulin-like growth factor II, IGF II) 是一种调控细胞增殖的因子, 可促进细胞分化、增殖、胚胎生长发育, 特别可促进肿瘤细胞的增殖。人U3小核糖核蛋白IMP3是一类可结合血清IGF II mRNA的蛋白, 主要参与了血清IGF II转录以及表达, 从而间接影响血清IGF II的细胞增殖, 也可能成为控制肿瘤细胞增殖的潜在靶点。

同行评议者
英卫东, 教授, 安徽省立医院肝脏外科

研究前沿

肝癌的早期诊断和进展评价缺乏特异性指标, 甲胎蛋白可用于诊断肝癌, 但在早期诊断和进展评价中应用性较差。所以有关肝癌早期诊断和进展评价一直是我们的研究重点。

Human U3 small nuclear ribonucleoprotein; Insulin-like growth factor II mRNA binding protein 3

Wu ZS, Huang XL, Gao YY, Wu JD, Shao WY, Han GY, Ding WZ. Significance of serum insulin-like growth factor II mRNA binding protein 3 level in patients with hepatocellular carcinoma. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(27): 4151-4155 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/4151.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i27.4151>

摘要

目的: 分析肝癌患者血清胰岛素样生长因子 II mRNA结合蛋白3(insulin-like growth factor II mRNA binding protein 3, IMP3)水平, 并揭示其用于肝癌早期诊断和评价肝癌进展的临床价值。

方法: 选择2011-12/2013-11确诊为肝癌的患者120例为观察组, 同时纳入30例健康志愿者作为对照组。按照肝癌的严重程度将观察组分成 I 期、II 期和III期。采用RT-PCR检测观察组、对照组、I 期、II 期和III期组IMP3的mRNA转录量, 使用ELISA检测方法检测观察组、对照组、I 期、II 期和III期组患者血清IMP3浓度。

结果: I 期组IMP3 mRNA转录量显著高于对照组($t = 19.72, P = 0.000$), II 期组IMP3 mRNA转录量显著高于 I 期组($t = 9.67, P = 0.000$), III期组IMP3 mRNA转录量显著高于 II 期组($t = 23.34, P = 0.000$)。观察组血清IMP3平均浓度为 $134.25 \text{ ng/mL} \pm 19.33 \text{ ng/mL}$, 显著高于对照组($9.37 \text{ ng/mL} \pm 1.23 \text{ ng/mL}$)($t = 70.22, P = 0.000$)。I 期组血清IMP3平均浓度为 $48.35 \text{ ng/mL} \pm 12.03 \text{ ng/mL}$, 显著高于对照组($t = 19.84, P = 0.000$)。II 期组血清IMP3平均浓度为 $95.36 \text{ ng/mL} \pm 9.25 \text{ ng/mL}$, 显著高于 I 期组($t = 19.67, P = 0.000$)。III期组血清IMP3平均浓度为 $214.23 \text{ ng/mL} \pm 23.64 \text{ ng/mL}$, 显著高于 II 期组($t = 28.83, P = 0.000$)。

结论: 随着肝癌的进展血清IMP3浓度显著上升, 血清IMP3检测具有肝癌早期诊断和肝癌进展评价的潜在价值。

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 肝癌; 胰岛素样生长因子; 人U3小核糖核蛋白; IMP3

核心提示: 本研究从2011-12/2013-11来南京医

科大学第一附属医院进行肝癌诊断且确诊为肝癌的患者中按照纳入和排除原则纳入了120例患者, 并且根据肝癌严重程度分成 I 期、II 期和III期组。首先抽取所有患者血液中所有细胞的总RNA, 反转录成cDNA, 然后用PCR方法检测不同组胰岛素样生长因子 II mRNA结合蛋白3(insulin-like growth factor II mRNA binding protein 3, IMP3) mRNA相对于GAPDH mRNA的转录量, 结果发现疾病严重程度增加血清中IMP3 mRNA转录量逐渐增加。同时使用ELISA试剂盒检测所有患者血清IMP3的浓度, 结果得出, 观察组120例患者血清IMP3浓度显著高于对照组的健康人群, 说明IMP3可能与肝癌的发生相关。

武正山, 黄新立, 高园园, 吴金道, 邵文雨, 韩国勇, 丁文周. 肝癌患者血清胰岛素样生长因子 II mRNA结合蛋白3的表达水平及其意义. *世界华人消化杂志* 2014; 22(27): 4151-4155 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/4151.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i27.4151>

0 引言

原发性肝癌是对人类构成严重威胁的疾病之一, 其全球发病率逐年增长, 在肿瘤相关死亡中位居第2位。目前原发性肝癌的确诊有赖于病理检查和影像学检查, 近年来学者们将重点集中于血清学检测, 即肿瘤标志物的检测。相比病理和影像学等检查手段, 肿瘤标志物具有简便、快速、非介入性、便于动态检测等优点。而随着分子生物学技术的不断发展, 肿瘤标志物种类日益繁多。

胰岛素样生长因子 II (insulin-like growth factor II, IGF II) 是一种调控细胞增殖的因子, 可促进细胞分化、增殖、胚胎生长发育, 特别是肿瘤细胞的增殖^[1]。人U3小核糖核蛋白胰岛素样生长因子 II mRNA结合蛋白3(insulin-like growth factor II mRNA binding protein 3, IMP3)是一类可结合血清IGF II mRNA的蛋白, 主要参与了血清IGF II 转录以及表达, 从而间接影响血清IGF II 的细胞增殖, 也可能会成为控制肿瘤细胞增殖的潜在靶点^[2,3]。肝癌的早期诊断和进展评价缺乏特异性指标, 甲胎蛋白可用于诊断肝癌, 但在早期诊断和进展评价中应用性较差^[4]。所以有关肝癌早期诊断和进展评价一直是我们的研究重点。我们在研究中发现肝癌患者血清IMP3水平显著高于健康患者, 且不同期的肝癌患者血清IMP3浓度也有显著差

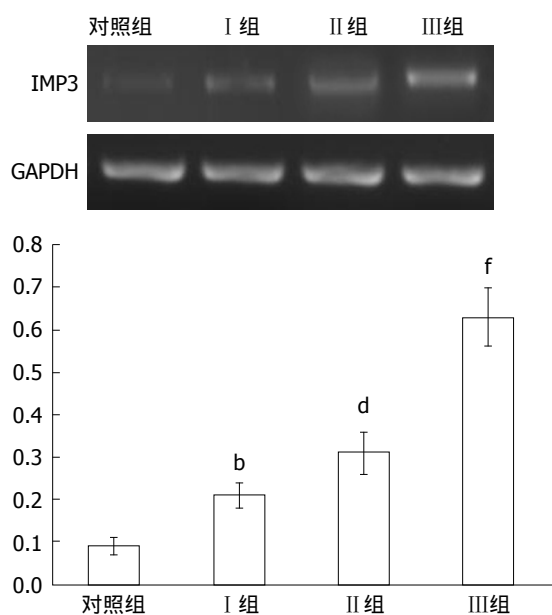


图 1 各组IMP3相对于GAPDH mRNA转录量. $t = 19.72$, $^bP < 0.01$ vs 对照组; $t = 9.67$, $^dP < 0.01$ vs I 期组; $t = 23.34$, $^fP < 0.01$ vs II 期组. IMP3: 胰岛素样生长因子 II mRNA结合蛋白3.

异, 因此IMP3与肝癌的关系成为我们关注的焦点. 现报道如下.

1 材料和方法

1.1 材料 选择2011-12/2013-11确诊为肝癌的患者120例为观察组, 男性65例, 女性55例, 平均年龄为 37.8 ± 11.3 岁; 同时纳入30例健康志愿者作为对照组, 男性20例, 女性10例, 平均年龄为 36.5 ± 12.1 岁. 同时按照肝癌的严重程度将肝癌分成I期($n = 38$)、II期($n = 45$)和III期($n = 37$). I期组男性21例, 女性17例, 平均年龄 36.2 ± 12.2 岁; II期组男性25例, 女性20例, 平均年龄 34.9 ± 15.3 岁; III期组男性21例, 女性16例, 平均年龄 38.6 ± 11.7 岁. 纳入和排除标准: (1)年龄在25-50岁之间; (2)经肝功能试验、酶学检查等和活组织检查确诊为原发性肝癌; (3)甲胎蛋白(α -fetoprotein, AFP)浓度 $>25 \mu\text{g/L}$, 并且持续增高; (4)伴发其他器官的癌变疾病的患者除外; (5)传染病、糖尿病、消化系统疾病患者除外.

1.2 方法

1.2.1 荧光定量PCR: 取患者1 mL血清样品离心取细胞, 加入1 mL的TRIzol后反复混匀, 然后用氯仿抽提蛋白, 异丙醇沉淀总RNA. 使用Fermentas的RevertAid First Strand cDNA Synthesis Kit合成第一条cDNA链. 然后加入等体积的cDNA进行PCR, IMP3上游引物: 5'-ccacgag-

cagaagctgctgaagcagg-3', IMP3下游引物: 5'-cata-cagctgttccagcagcagcgcg-3', GAPDH上游引物: 5'-agaaggtctgggctcatttg-3', GAPDH下游引物: 5'-aggggccatccacagtcttc-3'进行扩增, 扩增参数如下: 94°C 4 min; 94°C 30 s, 55°C 30 s, 72°C 30 s, 30个循环. 然后取5 μL 的PCR产物, 混入1 μL 的6 \times Loading Buffer, 用1%的琼脂糖电泳, 然后用Bio-rad的凝胶成像仪拍照, 用Image J软件进行分析, 比较每个样品中目的基因IMP3相对于GAPDH的表达情况.

1.2.2 ELISA检测: 取所有患者血液500 μL , 加入EP管中(不加抗凝试剂), 37°C 孵育至血液最大化凝血, 然后经2500 r/min, 离心20 min, 取上清液进行保存. 使用人U3小核糖核蛋白IMP3 ELISA kit (Cat No. CSB-EL011692HU)进行检测, 按照操作说明书进行检测. 记录每个样品的血清中IMP3的浓度, 结果用ng/mL表示.

统计学处理 采用SPSS17.0软件进行统计学分析. 所有计量资料均采用 t 检验, 数据用 $\text{mean} \pm \text{SD}$ 表示, 结果用 t 值和 P 值表示; 所有计数资料均采用 χ^2 检验, 结果用 χ^2 和 P 值表示. $P < 0.05$ 为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 血清中IMP3 mRNA的转录水平 各组患者血清IMP3 mRNA的转录水平比较结果如图1, 从结果可知, I期组IMP3 mRNA转录量显著高于对照组($t = 19.72$, $P = 0.000$), II期组IMP3 mRNA转录量显著高于I期组($t = 9.67$, $P = 0.000$), III期组IMP3 mRNA转录量显著高于II期组($t = 23.34$, $P = 0.000$).

2.2 血清中IMP3的浓度 ELISA检测结果得出, 观察组血清IMP3平均浓度为 $134.25 \text{ ng/mL} \pm 19.33 \text{ ng/mL}$, 显著高于对照组($9.37 \text{ ng/mL} \pm 1.23 \text{ ng/mL}$)($t = 70.22$, $P = 0.000$). I期组血清IMP3平均浓度为 $48.35 \text{ ng/mL} \pm 12.03 \text{ ng/mL}$, 显著高于对照组($t = 19.84$, $P = 0.000$). II期组血清IMP3平均浓度为 $95.36 \text{ ng/mL} \pm 9.25 \text{ ng/mL}$, 显著高于I期组($t = 19.67$, $P = 0.000$). III期组血清IMP3平均浓度为 $214.23 \text{ ng/mL} \pm 23.64 \text{ ng/mL}$, 显著高于II期组($t = 28.83$, $P = 0.000$).

3 讨论

本文从2011-12/2013-11来南京医科大学第一附属医院进行肝癌诊断且确诊为肝癌的患者中按照纳入和排除原则纳入了120例患者, 并且根据

相关报道
Wachter等52.5%的肝癌患者的IMP3阳性. IMP3表达检测具有潜在的诊断肝癌的临床价值. Hu等在原发性肝细胞癌患者上IMP3与原发性肝细胞上的CD44呈正相关性, IMP3和CD44的联合检测可应用于肝癌细胞癌.

应用要点
为了提高肝癌的临床治疗效果,减少其给身体所带来的伤害,早期诊断就显得尤为重要。肝癌的不同发病阶段可以分为I期、II期和III期3个阶段,不同期的临床症状不同。

肝癌严重程度分成I期、II期和III期组。首先抽取所有患者血液中所有细胞的总RNA,反转录成cDNA,然后用PCR方法检测不同组IMP3 mRNA相对于GAPDH mRNA的转录量,结果发现疾病严重程度增加血清中IMP3 mRNA转录量逐渐增加。同时使用ELISA试剂盒检测所有患者血清IMP3的浓度,结果得出,观察组120例患者血清IMP3浓度显著高于对照组的健康人群,说明IMP3可能与肝癌的发生相关。另外对不同严重程度的肝癌患者血清IMP3检测结果发现随着疾病严重程度增加血清IMP3浓度显著增加,说明血清IMP3检测具有肝癌严重程度评价的潜在价值。并且I期的IMP3浓度显著高于健康人群,说明血清IMP3检测具有潜在的肝癌早期诊断价值。

为了提高肝癌的临床治疗效果,减少其给身体所带来的伤害,早期诊断就显得尤为重要。肝癌的不同发病阶段可以分为I期、II期和III期3个阶段,不同期的临床症状不同^[5]。I期临床表现不明显,主要是表现为食欲不振、腹痛、乏力等,往往会与其他疾病例如消化系统疾病、炎症等混淆,因此不被人重视。II期临床会明显,持续性发热、消瘦明显、全身衰弱明显等,而也会与其他疾病混淆,例如感冒等。III期临床会表现为转移至肺可引起咳嗽、咯血;胸膜转移可引起胸痛和血性胸水;癌栓阻塞肺动脉或发枝可引发肺梗塞,使患者出现严重的呼吸困难和胸痛;癌栓阻塞下腔静脉可引发下肢严重水肿。往往达到III期才会引起重视,但已经属于肝癌晚期。此时再采取治疗措施,治疗痊愈的几率大大降低。因此对于肝癌进展的快速评价方法显得更加重要。

血清检测是肝癌诊断的重要方向。有关肝癌的早期诊断和进展评价血清检测方法报道很多。肝癌的常见的血清检测指标有:同工铁蛋白(acidic isoferritin, AIF)、AFP、醛缩酶同工酶A(aldehyde A, ALD-A)、血清岩藻糖苷酶(α -L-fucosidase, AFU)等,通常这些项目检测还要结合其他诊断方法例如影像学、病理学检测。为了丰富肝癌血清诊断的检测指标,本文我们重点研究了IMP3与肝癌发生和进展的关系。近几年IMP3与癌症的关系成为研究的热点, Wachter等^[6]发现52.5%的肝癌患者的IMP3阳性,说明IMP3表达检测具有潜在的诊断肝癌的临床价值。Hu等^[7]在原发性肝细胞癌患者中发现IMP3与原发性肝细胞

上的CD44呈正相关性,IMP3和CD44的联合检测可应用于肝细胞癌。可见IMP3可能与肝癌的发生的相关。不仅如此,IMP3与还与前列腺癌^[8]、肺癌^[9]、喉癌^[2]、肝内胆管细胞^[10]、宫颈鳞癌^[11]、Barrett食管炎^[12]等发生相关,且具有诊断上述疾病的潜在价值。本文检测了肝癌患者血清IMP3浓度,结果发现其与肝癌的发生相关。刘纪昀^[13]在综述中明确指出,近几年的研究报道都表明IMP3参与了癌症的进展,说明IMP3与癌症进展相关,与本文的研究结果一致。

IGF II 基因是最早发现的内分泌性印迹基因,其表达、调控不遵循孟德尔遗传规律。*IGF II* 是一种多功能细胞增殖调控因子,在细胞的分化、增殖、胚胎的生长发育以及肿瘤细胞增殖中具有重要的促进作用^[14]。IMP3作为*IGF II* mRNA结合蛋白,参与促进*IGF II* mRNA的翻译调控。因此作为可促进与细胞增殖相关的*IGF II* 基因mRNA翻译调控的蛋白,也参与调控细胞增殖,特别是肿瘤细胞增殖。因此下一步研究的重点将是在细胞水平揭示IMP3是通过何种机制参与肝癌细胞的增殖,以明确IMP3与肝癌发生和进展的关系。

4 参考文献

- 1 Conover CA, Khosla S. Role of extracellular matrix in insulin-like growth factor (IGF) binding protein-2 regulation of IGF-II action in normal human osteoblasts. *Growth Horm IGF Res* 2003; 13: 328-335 [PMID: 14624766 DOI: 10.1016/S1096-6374(03)00092-3]
- 2 Chen K, Cornejo KM, Ye W, Wu Q, Liang J, Jiang Z. Oncofetal protein IMP3: a new diagnostic biomarker for laryngeal carcinoma. *Hum Pathol* 2013; 44: 2126-2131 [PMID: 23806529 DOI: 10.1016/j.humpath.2013.04.002]
- 3 Lu D, Yang X, Jiang NY, Woda BA, Liu Q, Dresser K, Mercurio AM, Rock KL, Jiang Z. IMP3, a new biomarker to predict progression of cervical intraepithelial neoplasia into invasive cancer. *Am J Surg Pathol* 2011; 35: 1638-1645 [PMID: 21997684 DOI: 10.1097/PAS.0b013e31823272d4]
- 4 El-Serag HB, Marrero JA, Rudolph L, Reddy KR. Diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2008; 134: 1752-1763 [PMID: 18471552 DOI: 10.1053/j.gastro.2008.02.090]
- 5 Roncalli M, Park YN, Di Tommaso L. Histopathological classification of hepatocellular carcinoma. *Dig Liver Dis* 2010; 42 Suppl 3: S228-S234 [PMID: 20547308 DOI: 10.1016/S1590-8658(10)60510-5]
- 6 Wachter DL, Kristiansen G, Soll C, Hellerbrand C, Breuhahn K, Fritzsche F, Agaimy A, Hartmann A, Riener MO. Insulin-like growth factor II mRNA-binding protein 3 (IMP3) expression in hepatocellular carcinoma. A clinicopathological analysis

- with emphasis on diagnostic value. *Histopathology* 2012; 60: 278-286 [PMID: 22211286 DOI: 10.1111/j.1365-2559.2011.04091.x]
- 7 Hu S, Wu X, Zhou B, Xu Z, Qin J, Lu H, Lv L, Gao Y, Deng L, Yin J, Li G. IMP3 combined with CD44s, a novel predictor for prognosis of patients with hepatocellular carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol* 2014; 140: 883-893 [PMID: 24647926 DOI: 10.1007/s00432-014-1639-x]
- 8 Tosun Yildirim H, Sentürk N. Analysis of IMP3 expression in prostate adenocarcinomas. *Türk Patoloji Derg* 2012; 28: 128-133 [PMID: 22627630 DOI: 10.5146/tjpath.2012.01111]
- 9 Beljan Perak R, Durdov MG, Capkun V, Ivcevic V, Pavlovic A, Soljic V, Peric M. IMP3 can predict aggressive behaviour of lung adenocarcinoma. *Diagn Pathol* 2012; 7: 165 [PMID: 23190601 DOI: 10.1186/1746-1596-7-165]
- 10 Gao Y, Yang M, Jiang Z, Woda BA, Mercurio AM, Qin J, Huang X, Zhang F. IMP3 expression is associated with poor outcome and epigenetic deregulation in intrahepatic cholangiocarcinoma. *Hum Pathol* 2014; 45: 1184-1191 [PMID: 24745619 DOI: 10.1016/j.humpath.2014.01.016]
- 11 李瑶, 钟正福, 黄蜀康. 胰岛素样生长因子 mRNA结合蛋白3在宫颈上皮内瘤变及宫颈鳞癌中的表达水平及其意义. *重庆医学* 2013; 42: 2083-2085
- 12 丁光荣, 张俊文. Barrett食管组织HIF-1 α 、mtP53、IMP3蛋白表达及意义. *重庆医学* 2012; 41: 3289-3290
- 13 刘纪昀. IMP3及其研究进展. *贵州医药* 2013; 37: 277-281
- 14 Tada Y, Yamaguchi Y, Kinjo T, Song X, Akagi T, Takamura H, Ohta T, Yokota T, Koide H. The stem cell transcription factor ZFP57 induces IGF2 expression to promote anchorage-independent growth in cancer cells. *Oncogene* 2014 Jan 27. [Epub ahead of print] [PMID: 24469060 DOI: 10.1038/onc.2013.599]

同行评价
本研究设计合理,
结果可靠, 有一定的
学术价值.

编辑 田滢 电编 都珍珍



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

• 消息 •

WJG 总被引频次排名位于第 174 名

本刊讯 *World Journal of Gastroenterology* (WJG)被Science Citation Index Expanded (SCIE)和MEDLINE等国际重要检索系统收录, 在国际上享有较高声誉和影响力. WJG在PubMed Central (PMC)统计, 单月独立IP地址访问58 257次, 全文网络版(HTML Full Text)下载94 888次, 全文PDF下载59 694次. 另外根据基本科学指标库(essential science indicators)统计, 2000-01-01/2010-12-31, SCIE检索的临床医学(clinical medicine)期刊有1 105种, 总被引频次排名, WJG位于第174名. (2011-05-14 马连生 董事长/总编辑)

肝穿刺诊断不明原因黄疸的病因及病理

潘晓莉, 周莹乔, 郭晖, 叶进

背景资料
黄疸为常见临床表现, 是多种疾病的一种症状和体征, 常见于肝胆胰腺及血液系统的某些疾病, 其他系统疾病也可出现。

潘晓莉, 周莹乔, 叶进, 华中科技大学同济医学院附属协和医院消化内科 湖北省武汉市 430020
郭晖, 华中科技大学同济医学院附属同济医院器官移植研究所病理室 湖北省武汉市 430030

潘晓莉, 博士研究生, 主要从事肝脏疾病的临床和病理研究。
作者贡献分布: 潘晓莉与周莹乔对本文所作贡献均等; 此课题由潘晓莉、周莹乔、郭晖及叶进设计; 研究过程与数据统计分析由潘晓莉与周莹乔完成; 研究所用工具由郭晖与叶进提供; 论文写作由潘晓莉与周莹乔完成。

通讯作者: 叶进, 教授, 430020, 湖北省武汉市解放大道1277号, 华中科技大学同济医学院附属协和医院消化内科。

yejin8688@sina.com

电话: 027-85726381

收稿日期: 2014-06-25 修回日期: 2014-07-29

接受日期: 2014-08-18 在线出版日期: 2014-09-28

Unexplained jaundice: Etiology, pathological features and diagnosis by liver biopsy

Xiao-Li Pan, Ying-Qiao Zhou, Hui Guo, Jin Ye

Xiao-Li Pan, Ying-Qiao Zhou, Jin Ye, Department of Gastroenterology, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430020, Hubei Province, China

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

Correspondence to: Jin Ye, Professor, Department of Gastroenterology, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, 1277 Jiefang Avenue, Wuhan 430020, Hubei Province, China. yejin8688@sina.com

Received: 2014-06-25 Revised: 2014-07-29

Accepted: 2014-08-18 Published online: 2014-09-28

Abstract

AIM: To analyze the etiology and pathological features of unexplained jaundice, and to evaluate the diagnostic value of liver biopsy for unexplained jaundice.

METHODS: We retrospectively analyzed the clinical symptoms and signs, biochemical and immunologic parameters, pathology and diagnosis in patients with unexplained jaundice who underwent percutaneous liver biopsy at our hospital in recent years.

RESULTS: A total of 53 patients with un-

explained jaundice were included, of whom 24 had autoimmune liver disease (45.3%), 12 cases had Gilbert's syndrome (22.6%), 10 had drug-induced liver injury (18.9%), 5 had non-alcoholic fatty liver disease (9.4%), 1 had scleroderma (1.9%), and 1 had hepatic lymphoma (1.9%). The prevalence rates of autoimmune liver disease and Gilbert's syndrome had significant gender differences. Each disease had its own specific feature in pathology, and final diagnosis relied on comprehensive assessment of clinical and laboratory findings.

CONCLUSION: For patients with unexplained non-viral jaundice, autoimmune liver disease should be first considered, followed by Gilbert's syndrome and drug-induced liver injury. Ultrasound-guided percutaneous liver biopsy is an important tool for establishing a diagnosis.

© 2014 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Jaundice; Etiology; Liver biopsy; Diagnosis

Pan XL, Zhou YQ, Guo H, Ye J. Unexplained jaundice: Etiology, pathological features and diagnosis by liver biopsy. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(27): 4156-4161 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/4156.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i27.4156>

摘要

目的: 分析总结近年来华中科技大学同济医学院附属协和医院消化内科收治的不明原因黄疸的病因及病理特点, 探讨肝穿刺活检对临床诊断的参考意义。

方法: 回顾性收集并分析了武汉协和医院消化内科近年来因不明原因黄疸行经皮肝穿刺患者的临床症状体征、生化免疫学指标、病理结果及患者的诊断情况。

结果: 53例不明原因黄疸患者中, 自身免疫性

同行评议者
许戈良, 教授, 安徽省立医院

肝病24例, 占45.3%, 居第1位, 体质性黄疸12例(22.6%), 药物性肝损伤10例(18.9%), 非酒精性脂肪肝5例(9.4%), 硬皮病1例(1.9%), 肝淋巴瘤1例(1.9%)。其中自身免疫性肝病和体质性黄疸的患病率均有明显性别差异。各个疾病的病理表现有其部分的特异性, 但仍需结合临床和实验室检查综合诊断。

结论: 对于非病毒因素所致的不明原因黄疸的诊断首先要考虑到自身免疫性肝病, 其次为体质性黄疸和药物性肝损伤, 超声引导下经皮肝脏穿刺活检是确定诊断的重要辅助方法, 对明确诊断和指导后续治疗具有重要的意义。

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 黄疸; 病因; 肝穿刺活检; 诊断

核心提示: 对于非病毒因素所致的不明原因黄疸的诊断首先要考虑到自身免疫性肝病, 其次为体质性黄疸和药物性肝损伤, 超声引导下经皮肝脏穿刺活检是确定诊断的重要辅助方法, 对明确诊断和指导后续治疗有重要意义。

潘晓莉, 周莹乔, 郭晖, 叶进. 肝穿刺诊断不明原因黄疸的病因及病理. 世界华人消化杂志 2014; 22(27): 4156-4161 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/4156.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v22.i27.4156>

0 引言

黄疸是指血中胆红素增高而使巩膜、皮肤、黏膜以及其他组织和体液发生黄染的现象。黄疸为常见临床表现, 黄疸不是一个独立疾病, 而是多种疾病的一种症状和体征, 常见于肝胆胰腺及血液系统的某些疾病, 其他系统疾病也可出现, 可分为非结合型胆红素增高为主型和结合型胆红素增高为主型^[1]。黄疸原因复杂, 诊断有一定困难, 而超声引导下经皮肝脏穿刺活检抽取少量肝脏组织进行组织病理学、免疫组织化学检查, 具有损伤小、操作简便和检查可靠的特点。肝脏组织病理学检查在肝脏疾病的诊断、分类及预后的评估具有重要的意义, 是明确诊断、判定炎症活动度、纤维化程度以及药物疗效的金标准。本文就华中科技大学同济医学院附属协和医院消化内科近年来收治的53例不明原因黄疸并且经肝穿刺活检病理诊断的患者进行回顾性分析, 了解不明原因黄疸患者的致病因素及其病理特点, 为临床不明原因黄

疸的诊治提供帮助。

1 材料和方法

1.1 材料 收集2007-11/2012-11以“黄疸待查”收入华中科技大学同济医学院附属协和医院, 经肝功能检查以胆红素异常为主伴或不伴其他肝脏生化学异常, 并且最终经肝脏穿刺病检明确诊断的患者53例为研究对象。53例患者中男20例(37.7%), 女33例(62.3%)。患者年龄15-66岁, 40.5岁±15.5岁, 其中男性患者年龄15-54岁, 30.8岁±12.7岁, 其中女性患者年龄18-66岁, 46.8岁±13.9岁。

1.2 方法 标本采集全部患者于入院翌晨空腹抽取静脉血送检, 分别检测肝功能、血常规、尿常规、肝炎病毒(甲、乙、丙、丁、戊)血清学标志物、ENA全套、肝病相关抗体全套(抗核抗体、平滑肌抗体、线粒体M2抗体、肝肾微粒体1抗体、LC-1抗体、SLA/LP抗体)、免疫球蛋白, 肝脏超声检查, 必要时行计算机断层扫描(computed tomography, CT)或磁共振胰胆管成像(magnetic resonance cholangiopancreatography, MRCP)检查; 与遗传代谢疾病有关的指标, 如网织红细胞、溶贫全套、Coomb's 试验、铜蓝蛋白、角膜色素环(K-F环)、血清铁、总铁结合力等。肝穿刺活检采用超声引导下穿刺法, 取完整肝组织1-2条, 长度1-2 cm, 40 g/L甲醛固定, 常规脱水、石蜡包埋、切片, HE染色, 并行免疫组织化学病毒抗体的检测乙型肝炎表面抗原(hepatitis B surface antigen, HBsAg)、乙型肝炎核心抗原(hepatitis B core antigen, HBcAg)、丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)、巨细胞病毒(cytomegalovirus, CMV)、EB病毒(Epstein-Barr virus, EBV)。全部患者入院时及住院期间出现过的症状与体征不论后来是否消失均记为阳性。

统计学处理 采用SPSS17.0软件进行数据分析。计量资料以中位数及四分位数间距表示, 计数资料以率或构成比表示, 采用 χ^2 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 病因诊断及基线特点 本研究纳入的53例患者中, 自身免疫性肝病24例, 占45.3%, 居第1位, 体质性黄疸12例(22.6%), 药物性肝损伤10例(18.9%), 非酒精性脂肪肝5例(9.4%), 硬皮病

研发前沿
黄疸不是一个独立疾病, 其原因复杂, 临床诊断有一定困难。

相关报道

国内外研究显示肝脏组织病理学检查在肝脏疾病的诊断、分类及预后的评估具有重要的意义,是明确诊断、判定炎症活动度、纤维化程度以及药物疗效的金标准。

表 1 不明原因黄疸患者病因分析 $n(\%)$

病因	男性	女性	合计
自身免疫性肝病	2(10) ^b	22(66.7)	24(45.3)
体质性黄疸	11(55) ^b	1(3.0)	12(22.6)
药物性肝损伤	3(15)	7(21.2)	10(18.9)
非酒精性脂肪性肝病	4(20)	1(3.0)	5(9.4)
硬皮病	0(0)	1(3.0)	1(1.9)
肝淋巴瘤	0(0)	1(3.0)	1(1.9)

^b $P<0.01$ vs 女性。

1例(1.9%), 肝淋巴瘤1例(1.9%)(表1)。

自身免疫性肝病患者以女性患者明显居多($P<0.01$)。其中, 自身免疫性肝炎(autoimmune hepatitis, AIH)患者共11例, 女性10例, 男性1例。原发性胆汁性肝硬化(primary biliary cirrhosis, PBC)共7例, 均为女性。而PBC和AIH重叠综合征的患者共6例, 女性5例, 男性1例。体质性黄疸患者则以男性患者明显居多($P<0.01$), 男性11例, 女性1例。药物性肝损伤(drug induced liver injury, DILI)患者女性多于男性, 其中服用中草药5例, 化疗药物2例, I131治疗1例, 灵芝孢子粉1例, 其他药物(不详)1例。非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)患者男性多于女性, 男性4例, 女性1例。硬皮病和肝淋巴瘤均为女性患者患病。

2.2 症状与体征 根据本组所有患者入院时及住院期间的情况统计所得。除黄疸(100%)症状外, 乏力(60.4%)、腹痛腹胀(47.2%)、食欲下降(39.6%)、体质量下降(39.6%)、皮肤瘙痒(34%)和恶心呕吐(20.8%)是不明原因黄疸患者最常见的临床表现。另外, 部分患者出现发热(13%)和肝脾大(5.7%)。

2.3 肝功能及免疫学异常 本组病例肝功能检测无明显特异性, 肝功能结果谷丙转氨酶(alanine transaminase, ALT)74 U/L(25.5-150.5 U/L), 谷草转氨酶(aspartate transaminase, AST)90.5 U/L(50-176 U/L), 碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)131.5 U/L(56.3-429 U/L), γ -谷氨酰转肽酶(gamma glutamyltransferase, γ -GT)73.5 U/L(20-277.5 U/L), 白蛋白(albumin, ALB)32.5 g/L(28.9-40.8 g/L), 总胆红素(total bilirubin, TBIL)61 μ mol/L(38.3-111.4 μ mol/L), 直接胆红素(direct bilirubin, DBIL)34.4 μ mol/L(11.1-73.4 μ mol/L)。病例全部行肝炎病毒标志物检查。其

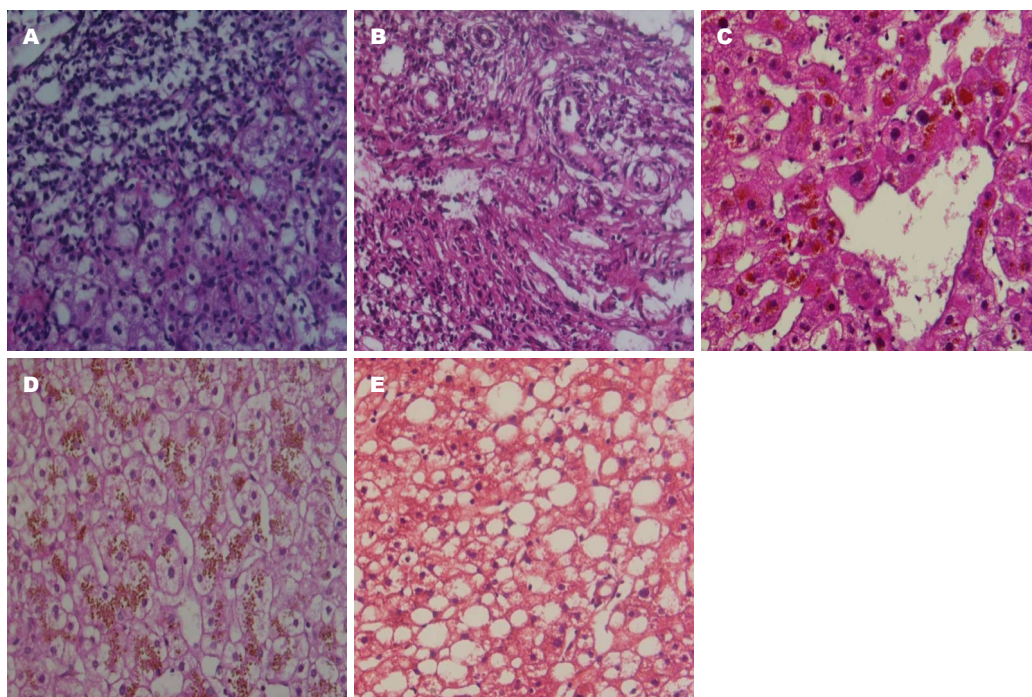
中1例HBsAg和乙型肝炎e抗原(hepatitis B e antigen, HBeAg)阳性, 但乙型肝炎病毒DNA<500/copies, 肝功能仅胆红素升高, 诊断为体质性黄疸合并慢性乙型肝炎。其余病例检查肝炎病毒标志物均为阴性。肝病相关抗体全套有23例阳性结果, 其中20例自身免疫性肝病患者, 1例硬皮病患者, 2例药物性肝病患者。ENA全套有24例阳性结果, 其中20例自身免疫性肝病患者, 1例硬皮病患者, 3例药物性肝病患者。

2.4 病理组织学特点 自身免疫性肝病的24例患者中, AIH患者的典型病理改变为肝汇管区呈水肿和淋巴细胞浸润, 汇管区周围界面炎, 伴肝小叶内片状和灶状密集淋巴细胞浸润和灶状肝细胞坏死, 肝细胞玫瑰花节样改变(图1A)。PBC患者的主要病理改变为汇管区范围明显扩大, 汇管区内见大量淋巴细胞密集浸润, 汇管区内小叶间胆管上皮有明显淋巴细胞浸润呈胆管上皮基膜断裂、胆管上皮空泡变和坏死崩解; 或者小叶间胆管结构不清或假胆管增生, 汇管区内可见大量的纤维组织增生和增生纤维组织向邻近汇管区和肝小叶内延伸(图1B)。重叠综合征兼具胆管损伤和界面性肝炎的表现。

体质性黄疸患者的肝小叶结构完整, 中央静脉周围肝细胞内脂褐素沉积, 少部分肝细胞气球样变或肝细胞轻度水肿(图1C)。

DILI的主要病理表现为肝小叶内绝大多数肝细胞明显肿胀和水变性改变, 部分肝细胞内明显胆汁淤积(图1D), 部分肝细胞为灶状坏死和淋巴细胞浸润。汇管区伴嗜酸性粒细胞浸润。I131治疗所致肝损伤除上述病理改变外, 还出现部分肝窦轻度扩张和部分肝细胞肝索受压呈扁条索状, 肝细胞核固缩呈类似凋亡状肝细胞核改变。

NAFLD主要表现为肝小叶结构规则, 肝小



创新盘点
本研究通过回顾性分析黄疸患者的临床和病理资料,旨在对临床上非病毒因素所致的不明原因黄疸的诊断提供帮助。

图1 各组患者的病理组织学特点($\times 400$)。A: 自身免疫性肝炎患者界面炎+玫瑰花结形成; B: 原发性胆汁性肝硬化患者胆管损伤; C: 体质性黄疸; D: 药物性肝损伤,肝小叶内绝大多数肝细胞明显肿胀和水变性改变,多数肝细胞内明显胆汁淤积; E: 非酒精性脂肪性肝病,肝小叶内多数肝细胞明显脂肪变,其中多数肝细胞呈大泡性脂肪变性改变。

叶内较多数肝细胞呈明显大泡性脂肪变性和少数中、小脂肪变性,余部分肝细胞水变性。肝细胞有不同程度的炎性细胞浸润,主要为中性粒细胞和淋巴细胞(图1E)。

1例硬皮病的肝脏改变为肝细胞内淤胆及间质纤维结缔组织增生呈条索样分割肝组织。1例肝淋巴瘤患者肝脏病理表现不典型,主要表现为肝小叶内多个微小灶状肝细胞坏死及坏死肝细胞周边毛细胆管内胆栓瘀滞,其最终因发现颈部淋巴结肿大而病检确诊为霍奇金淋巴瘤。

3 讨论

以黄疸为首发症状的疾病在临床中经常见到,在排除了大多数因病毒性肝炎所致的黄疸外,近年来非病毒因素日益增多,病因多涉及免疫、药物、酒精、遗传代谢异常等多种因素,如对其病因不加以分类,笼统使用保肝退黄药物,可能延误最佳治疗时机。

本研究中53例患者共涉及4种疾病,按人数比例从多到少依次为自身免疫性肝病、体质性黄疸、药物性肝损伤和非酒精性脂肪性肝病。这4种疾病的男女患病率有很大的差异,自身免疫性肝病主要累及女性,而体质性黄疸则主

要累及男性,男女患病率与国外报道相似^[2,3]。

自身免疫性肝病在我国的发病率虽然不高,但是随着对该病认识的深入和诊疗水平的提高,其确诊率逐年升高^[4]。本组病例中24例自身免疫性肝病患者,其中20例ENA与肝病抗体全套结果均为阳性,部分患者免疫球蛋白结果异常。对于血清免疫学检测阴性的患者,肝脏穿刺活检对确诊的意义重大^[5]。但是,由于该病的表现与其他慢性肝病十分相似,早期区别有一定困难,需要在肝脏组织病理学的基础上结合病原学、免疫学和肝脏生化学等结果综合诊断。另外,相关研究显示肝脏病理检查结果有助于鉴别自身免疫性肝病与药物性肝损害,并有助于确定疾病的进展程度和评价治疗效果^[6]。

体质性黄疸又称为Gilbert综合征,是一种常见的常染色体遗传的不完全外显的疾病,由葡萄糖醛酸转移酶活性下降引起,其特点是在没有肝细胞疾病或溶血的情况下出现间歇性的非结合性高胆红素血症^[7]。Gilbert综合征是一种良性疾病,确诊后一般不需要特殊的治疗。Gilbert综合征的诊断是排他性的,当诊断出现困难时,可以通过肝活检帮助诊断,但由于活检是有创的检查,存在一定的风险,临床中

应用要点
对于临床上原因不明的黄疸, 常规临床生化、免疫和影像等检测不能确诊的患者, 只要没有肝穿禁忌症, 原则上都应行早期肝穿活检, 用以明确诊断并指导治疗。

也可以结合饥饿实验以及基因检测确诊^[8]。在本组12例患者中我们进行了饥饿实验以及肝穿刺活检的方式确诊该病, 并且发现本病男性患者居多。在既往研究中, 我们也通过为检测UGT 1 A1*6和UGT 1 A1*28在GS患者和健康对照的多态性, 证明在中国人群中利用基因测序作为Gilbert综合征辅助诊断是可行的^[9]。另外, 国内学者也报道了Gilbert综合征合并病毒性肝炎或酒精性肝病^[10], 因此对于急、慢性肝炎后出现的间断性非结合胆红素血症的患者, 需要考虑该病, 从而避免不必要的治疗。

药物致肝脏损伤取决于药物和机体两方面, 发病机制与药物及其代谢产物直接造成细胞损伤, 促发特异性免疫反应, 或直接损伤线粒体功能有关^[11,12]。近年来, 由于大量新药的涌现和中草药的应用, DILI发生率呈上升趋势。在本组不明原因黄疸患者中占第3位, 以中草药损害为多, 此外还有化疗药与保健品等。此外本研究发现, DILI以ALT、AST、TBIL、DBIL增高为特点, 且有ANA阳性、IgG增高与AIH相似的表现, 且女性患者居多。临床医师应注意与自身免疫性肝病鉴别。肝脏病理组织检查通常没有特征性改变, 可见汇管区炎症, 并有大量嗜酸粒细胞浸润及淤胆时有利于DILI的诊断, 病理诊断可参考DILI评分系统^[13], 并且特别需要明确近3 mo的用药史。

本组病例中有5例NAFLD患者, NAFLD的诊断需要排除饮酒史, 排除病毒性肝炎、药物性肝病、全胃肠外营养、肝豆状核变性、自身免疫性肝病等可导致脂肪肝的特定疾病^[14]。临床上NAFLD的诊断主要依靠超声, 然而利用超声诊断有一定的误诊率, 特别是对于腹壁皮下脂肪肥厚的患者, 声像图可能减弱, 从而导致假阳性的结果, 肝脏病理检查诊断准确性高于超声^[15]。本研究发现, NAFLD患者以ALT、AST和TBIL增高为特点, TBIL升高程度较轻, 多伴有血脂异常, 且男性患者居多。

在不明原因黄疸的诊断中, 除了考虑常见的肝脏疾病, 还要想到一些罕见疾病, 如遗传代谢性肝病、肝血管性疾病、其他系统疾病所致肝损害等。本组病例中就发现硬皮病和肝淋巴瘤各1例, 全身性疾病和副癌综合征均可累及肝脏, 以黄疸或肝功能不良的首发表现出现^[16]。

本文对不明原因黄疸的53例病例进行了

分析, 这些病例均是在结合了临床、实验室检查和肝穿刺病理结果从而明确诊断, 体现了肝穿刺活检在诊断疑难性肝病中的重要辅助作用。因此认为, 对于临床上原因不明的黄疸, 常规临床生化、免疫和影像等检测不能确诊的患者, 只要没有肝穿刺禁忌症, 原则上都应行早期肝穿刺活检, 用以明确诊断并指导治疗。

4 参考文献

- 1 欧阳钦. 临床诊断学. 第1版. 北京: 人民卫生出版社, 2005: 49-54
- 2 Ngu JH, Gearry RB, Frampton CM, Stedman CA. Mortality and the risk of malignancy in autoimmune liver diseases: a population-based study in Canterbury, New Zealand. *Hepatology* 2012; 55: 522-529 [PMID: 21994151 DOI: 10.1002/hep.24743]
- 3 Méndez L, Lagoa M, Quiroga T, Margozzini P, Azócar L, Molina HR, Vera A, Villarroel L, Arrese M, Hampe J, Buch S, Miquel JF. [Prevalence of Gilbert syndrome and its genetic determinants in Chile]. *Rev Med Chil* 2013; 141: 1266-1274 [PMID: 24522354 DOI: 10.4067/S0034-98872013001000005]
- 4 Qiu D, Wang Q, Wang H, Xie Q, Zang G, Jiang H, Tu C, Guo J, Zhang S, Wang J, Lu Y, Han Y, Shen L, Chen X, Hu X, Wang X, Chen C, Fu Q, Ma X. Validation of the simplified criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis in Chinese patients. *J Hepatol* 2011; 54: 340-347 [PMID: 21056494 DOI: 10.1016/j.jhep.2010.06.032]
- 5 Hennes EM, Zeniya M, Czaja AJ, Parés A, Dalekos GN, Krawitt EL, Bittencourt PL, Porta G, Boberg KM, Hofer H, Bianchi FB, Shibata M, Schramm C, Eisenmann de Torres B, Galle PR, McFarlane I, Dienes HP, Lohse AW. Simplified criteria for the diagnosis of autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2008; 48: 169-176 [PMID: 18537184 DOI: 10.1002/hep.22322]
- 6 苗琪, 马雄. 自身免疫性肝炎与药物性肝损伤: 鉴别诊断和处理. *中华肝脏病杂志* 2012; 20: 327-329
- 7 Claridge LC, Armstrong MJ, Booth C, Gill PS. Gilbert's syndrome. *BMJ* 2011; 342: d2293 [PMID: 21508045 DOI: 10.1136/bmj.d2293]
- 8 沈四新, 王军, 沈思云, 夏丹丹. Gilbert综合征16例分析. *人民军医* 2014; 57: 354
- 9 吴创炎, 罗金卓, 蔺蓉, 潘晓莉, 杜凡, 叶进, 侯晓华. 26例Gilbert综合征患者UGT1A1*6与UGT1A1*28基因突变结果分析. *中华消化杂志* 2014; 2: 127-128
- 10 邵鸣, 肖玉珍. 慢性乙型肝炎合并Gilbert综合征1例. *肝脏* 2011; 16: 470-471
- 11 胡晓娜, 保志军. 药物性肝损害的流行病学. *中华肝脏病杂志* 2011; 19: 78-80
- 12 Russmann S, Jetter A, Kullak-Ublick GA. Pharmacogenetics of drug-induced liver injury. *Hepatology* 2010; 52: 748-761 [PMID: 20607838 DOI: 10.1002/hep.23720]
- 13 胡锡琪. 药物性肝损伤组织病理学评分探讨. *中华肝脏病杂志* 2012; 20: 176-177
- 14 李瑜元. 非酒精性脂肪性肝病的研究进展. *世界华人消化杂志* 2013; 21: 109-115

- 15 雷衡阳, 郭龙, 马小明, 李旭. 腹腔镜下肝穿刺活检与超声诊断脂肪肝的临床对比分析. 卫生职业教育 2009; 27: 139

- 16 胆汁淤积性肝病诊断治疗专家委员会. 胆汁淤积性肝病诊断治疗专家共识2013. 中华肝脏病杂志(电子版) 2013; 5: 53-64

同行评价
本文方法可靠, 结果可信, 具有一定临床指导意义.

编辑 田滢 电编 都珍珍



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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》外文字符标准

本刊讯 本刊论文出现的外文字符应注意大小写、正斜体与上下角标. 静脉注射iv, 肌肉注射im, 腹腔注射ip, 皮下注射sc, 脑室注射icv, 动脉注射ia, 口服po, 灌胃ig. s(秒)不能写成S, kg不能写成Kg, mL不能写成ML, lcpm(应写为1/min)÷E%(仪器效率)÷60=Bq, pH不能写PH或P^H, *H. pylori*不能写成HP, T_{1/2}不能写成tl/2或T, V_{max}不能V_{max}, μ不写为英文u. 需排斜体的外文字, 用斜体表示. 如生物学中拉丁学名的属名与种名, 包括亚属、亚种、变种. 如幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*), *Ilex pubescens* Hook, et Arn. var. *glaber* Chang(命名者勿划横线); 常数*K*; 一些统计学符号(如样本数*n*, 均数mean, 标准差SD, *F*检验, *t*检验和概率*P*, 相关系数*r*); 化学名中标明取代位的元素、旋光性和构型符号(如*N*, *O*, *P*, *S*, *d*, *l*)如*n*-(normal, 正), *N*-(nitrogen, 氮), *o*-(ortho, 邻), *O*-(oxygen, 氧, 习惯不译), *d*-(dextro, 右旋), *p*-(para, 对), 例如*n*-butyl acetate(醋酸正丁酯), *N*-methylacetanilide(*N*-甲基乙酰苯胺), *o*-cresol(邻甲酚), 3-*O*-methyl-adrenaline(3-*O*-甲基肾上腺素), *d*-amphetamine(右旋苯丙胺), *l*-dopa(左旋多巴), *p*-aminosalicylic acid(对氨基水杨酸). 拉丁字及缩写*in vitro*, *in vivo*, *in situ*; Ibid, et al, po, vs; 用外文字母代表的物理量, 如*m*(质量), *V*(体积), *F*(力), *p*(压力), *W*(功), *v*(速度), *Q*(热量), *E*(电场强度), *S*(面积), *t*(时间), *z*(酶活性, kat), *t*(摄氏温度, °C), *D*(吸收剂量, Gy), *A*(放射性活度, Bq), *ρ*(密度, 体积质量, g/L), *c*(浓度, mol/L), *φ*(体积分数, mL/L), *w*(质量分数, mg/g), *b*(质量摩尔浓度, mol/g), *l*(长度), *b*(宽度), *h*(高度), *d*(厚度), *R*(半径), *D*(直径), *T*_{max}, *C*_{max}, *V*_d, *T*_{1/2} *CI*等. 基因符号通常用小写斜体, 如*ras*, *c-myc*; 基因产物用大写正体, 如P16蛋白.

腹腔镜胆囊切除术后是否腹腔引流随机对照试验的Meta分析

李永杰, 刘莉, 周耿, 方孟园

背景资料
1986年德国外科医生Muhe完成了世界上首例腹腔镜胆囊切除术。作为微创外科手术之一, 腹腔镜胆囊切除术已经广泛运用于临床甚至业已成为治疗胆囊良性疾病的金标准。

李永杰, 刘莉, 周耿, 方孟园, 遵义医学院附属医院肝胆外科贵州省遵义市 563000
李永杰, 主要从事胆道损伤的研究。
作者贡献分布: 此课题由李永杰设计; 文献资料由周耿与方孟园搜集; 数据统计与写作由李永杰完成; 刘莉审核。
通讯作者: 刘莉, 主任医师, 563000, 贵州省遵义市汇川区大连路201号, 遵义医学院附属医院肝胆外科. li88li@yeah.net
电话: 0852-8608244
收稿日期: 2014-06-12 修回日期: 2014-08-01
接受日期: 2014-08-17 在线出版日期: 2014-09-28

A meta-analysis of abdominal drainage or not after uncomplicated laparoscopic cholecystectomy

Yong-Jie Li, Li Liu, Geng Zhou, Meng-Yuan Fang

Yong-Jie Li, Li Liu, Geng Zhou, Meng-Yuan Fang, Department of Hepatobiliary Surgery, Affiliated Hospital of Zunyi Medical College, Zunyi 563000, Guizhou Province, China
Correspondence to: Li Liu, Chief Physician, Department of Hepatobiliary Surgery, Affiliated Hospital of Zunyi Medical College, 201 Dalian Road, Huichuan District, Zunyi 563000, Guizhou Province, China. li88li@yeah.net
Received: 2014-06-12 Revised: 2014-08-01
Accepted: 2014-08-17 Published online: 2014-09-28

Abstract

AIM: To assess the efficacy and safety of non-abdominal drainage *vs* abdominal drainage after laparoscopic cholecystectomy (LC).

METHODS: Randomized controlled trials (RCTs) comparing the efficacy of preoperative non-abdominal drainage *vs* abdominal drain in LC were searched in China National Knowledge Infrastructure (CNKI), China Biology Medicine disc (CBMdisc), Wanfang Database, Foreign Medical Journal Full-Text Service (FMJS), PubMed and Cochrane Library. The RevMan 5.1 software was used for meta-analysis.

RESULTS: This study included 5 RCTs involving 1226 patients. Meta-analysis showed

that compared with abdominal drainage, non-abdominal drainage was associated with significantly shorter operative time (WMD = -9.93, 95%CI: -19.41--0.45, $P < 0.05$), less complications (RR = 0.81, 95%CI: 0.66-0.98, $P < 0.05$), and shorter duration of hospital stay (WMD = -0.67, 95%CI: -0.97--0.37, $P < 0.0001$).

CONCLUSION: Compared with abdominal drainage, non-abdominal drainage can significantly reduce the incidence of complications and shorten the duration of hospital stay and operative time. However, our findings need further confirmation by high-quality, large scale, double-blind randomized controlled trials.

© 2014 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Laparoscopic cholecystectomy; Non-abdominal drainage; Abdominal drainage; Meta-analysis

Li YJ, Liu L, Zhou G, Fang MY. A meta-analysis of abdominal drainage or not after uncomplicated laparoscopic cholecystectomy. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(27): 4162-4167 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/4162.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i27.4162>

摘要

目的: 系统评价腹腔镜胆囊切除术(laparoscopic cholecystectomy, LC)后非腹腔引流临床疗效和安全。

方法: 计算机检索中国知识资源总库、中国生物医学文献数据库、万方数据库、西文生物医学期刊文献数据库、PubMed、Cochrane图书馆等数据库, 查找自建库以来至2014-05国内外关于LC治疗胆囊结石或胆囊息肉后放置腹腔引流与否的临床疗效分析的随机对照研究(randomized controlled trials, RCTs)。按照纳入与排除标

同行评议者
智绪亭, 教授, 山东大学齐鲁医院普外科

准选择文献、提取资料、评价质量后, 采用RevMan5.1软件进行Meta分析。

结果: 共纳入5个RCT研究, 1226例患者, 其中术后非腹腔引流614例, 腹腔引流612例。Meta分析结果显示: 非引流组手术时间短于引流组, 两组差异有统计学意义(WMD = -9.93, 95%CI: -19.41--0.45, $P < 0.05$); 非腹腔引流组术后并发症发生率低于引流组, 两组差异有统计学意义(RR = 0.81, 95%CI: 0.66-0.98, $P < 0.05$); 非腹腔引流组住院时间明显短于引流组, 两组差异有统计学意义(WMD = -0.67, 95%CI: -0.97--0.37, $P < 0.0001$)。

结论: 与腹腔引流相比, 非腹腔引流能减少LC术后的并发症, 减少手术时间, 且明显减少住院天数。由于纳入研究样本量小且质量较低, 上述结论尚需要高质量、大样本的随机双盲对照试验加以证实。

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 腹腔镜胆囊切除术; 非腹腔引流; 腹腔引流; Meta分析

核心提示: 运用系统评价的方法, 纳入高质量的临床随机对照试验进行Meta分析发现, 腹腔镜胆囊切除术后, 严格掌握适应症的情况下, 常规不放置腹腔引流具有一定的安全性和有效性。

李永杰, 刘莉, 周耿, 方孟园. 腹腔镜胆囊切除术后是否腹腔引流随机对照试验的Meta分析. 世界华人消化杂志 2014; 22(27): 4162-4167 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/4162.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i27.4162>

0 引言

腹腔镜胆囊切除术(laparoscopic cholecystectomy, LC)因具有创伤小、术后恢复快、平均住院时间短等明显优势已成为外科治疗胆囊良性病的标准方式^[1]。但术后是否放置腹腔内引流管, 迄今为止尚未达成共识, 为了进一步明确腹腔引流的临床疗效和安全性, 本研究利用Cochrane系统评价的方法对所纳入的临床随机对照试验(randomized controlled trials, RCTs)进行Meta分析, 以期临床实践提供最佳证据。

1 材料和方法

1.1 材料 计算机检索中国知识资源总库、中国生物医学文献数据库、万方数据库、西文生物

医学期刊文献数据库、PubMed、Cochrane 图书馆、维普数据库。检索时间为建库至2014-05。中文数据库检索词为“胆囊结石、腹腔镜胆囊切除术、腹腔引流”, 英文数据库检索词为“cholecystitis, laparoscopic cholecystectomy, abdominal drainage”。按确定的纳入、排除标准进行筛选。

1.2 方法

1.2.1 纳入与排除标准: 纳入标准: 研究类型: 随机对照试验, 发表文种及时间不限; 研究对象: 胆囊良性疾病(结石和或息肉)经LC治疗的患者; 干预措施: 非腹腔引流和腹腔引流; 结局指标: (1)并发症发生率; (2)手术时间; (3)住院时间。排除标准: (1)研究类型、研究对象、干预措施不符合纳入标准; (2)文献数据资料不完整、重复发表的文献、非临床研究的文献、无对照研究的文献。

1.2.2 数据提取: 提取研究作者、发表时间、患者人数、年龄、性别、手术时间、术后并发症、平均住院天数等信息。

1.2.3 文献质量评价: 由2名研究者独立进行文献选择、质量评价和资料提取, 若遇分歧讨论解决。纳入随机对照试验采用改良后的Jadad^[2]评分标准来进行评价, 其项目包括: (1)随机方法是否正确; (2)是否采用盲法; (3)是否做到分配隐藏; (4)有无失访或退出。总积分为1-7分, 1-3分为低质量研究, 4-7分为高质量研究。

统计学处理 采用Cochrane协作网RevMan5.1^[3]软件进行Meta分析。异质性分析采用 χ^2 检验。当各研究间无统计学异质性时($P \geq 0.1$, $I^2 \leq 50\%$), 采用固定效应模型进行分析; 若存在统计学异质性($P < 0.1$, $I^2 > 50\%$), 则采用随机效应模型进行分析。计数资料变量采用相对危险度(relative risk, RR), 连续性变量采用加权均数差值(weighted mean difference, WMD), 各效应量均以95%CI表示。漏斗图法粗略判断是否存在发表偏倚, 进而采用Stata12.0^[4]软件Egger检验进行发表偏倚分析。当 $P \leq 0.05$ 时, 表示存在统计学意义; 当 $P \leq 0.01$ 时, 表示存在显著差异。

2 结果

2.1 文献检索结果 最初共检索出1822篇文献, 经逐篇查阅、分析、评价后, 初步纳入15篇文献, 进一步排除2篇系统评价^[5,6]和8篇病例对照试验后, 最终纳入RCT 5篇^[7-11], 其中4篇英文, 1

研究前沿
腹腔镜胆囊切除术后是否腹腔引流仍然存在争论, 争论的焦点是常规放置腹腔引流管对并发症所起到的预防性作用与因腹腔引流而所增加的相关风险(手术时间、住院时间以及疼痛焦虑)之间孰重孰轻的问题。

相关报道
当前针对腹腔镜胆囊切除术后是否预防性放置腹腔引流, 国内大多数学者认为常规腹腔引流是有必要的, 甚至主张放宽相应指针, 但国外则通过病例对照试验研究发现是否放置腹腔引流无显著差异。

创新盘点

本文运用循证学手段分析腹腔镜胆囊切除术后放置腹腔引流与否的作用和意义,综合国内外迄今为止的相关研究,最终得出相应统计学结果对临床运用具有一定的参考价值。

表 1 纳入研究的基本特征及质量评价

纳入研究	发表时间	<i>n</i>		年龄(岁)		性别(M/F, <i>n</i>)		Jadad评分(分)	质量
		T	C	T	C	T	C		
Hawasli等 ^[7]	1994	50	50	52.8	51.4	14/36	7/43	5	高
Tzovaras等 ^[8]	2009	284	281	56(15-86)	55(17-83)	91/194	82/199	4	高
El-Labban等 ^[9]	2012	80	80	20-60	20-60	24/56	20/60	4	高
Picchio等 ^[10]	2012	53	53	48.6(44.7-52.5)	47.1(42.4-51.8)	11/42	13/40	5	高
梁宗潮 ^[11]	2013	145	150	45 ± 6.25(36-62)		178/117		3	低

T: 腹腔引流组; C: 非腹腔引流组. M: 男性; F: 女性.

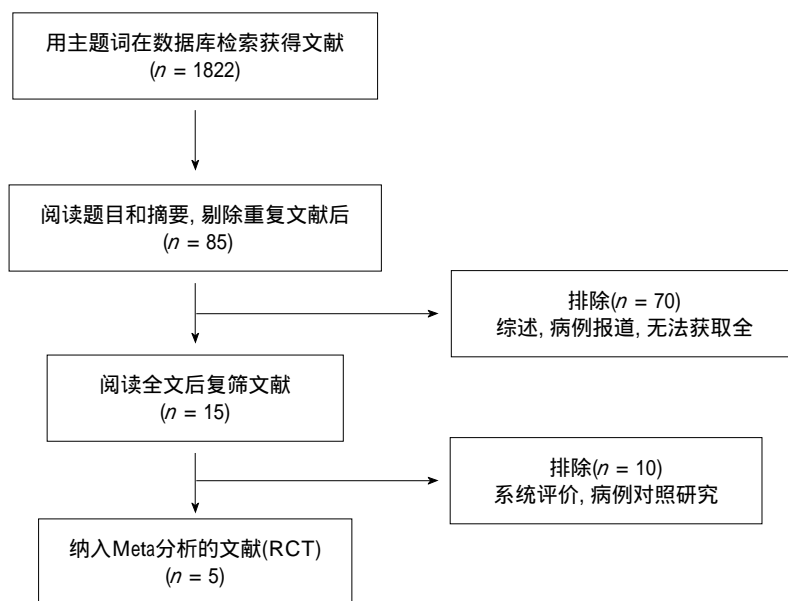


图 1 文献筛选流程. RCT: 随机对照研究.

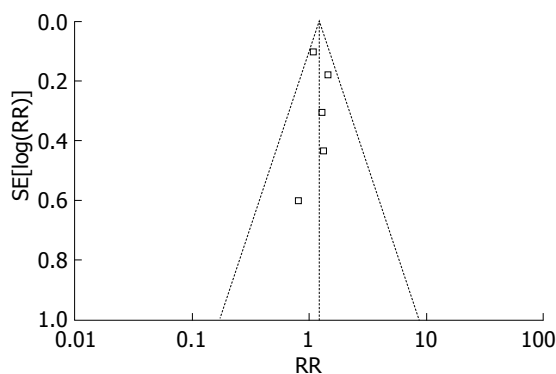


图 2 发表偏倚的漏斗图.

篇中文, 共1226例患者, 其中非腹腔引流组614例, 腹腔引流组612例. 文献筛选流程及结果如图1.

2.2 纳入研究的基本特征及方法学质量评价 对纳入的5篇文献进行质量评价, 具体评价结果如表1.

2.3 发表偏倚评估 以并发症发生率结果做倒漏

斗图分析如图2, 结果显示大致对称, 但由于纳入研究文献数量偏少, 随机因素对漏斗图的影响可能较大. 进一步行Egger法检验发表偏倚如表2, Egger法是采用线性回归, 根据比值比的自然对数值来测量漏斗图的对称性. 结果显示, 线性回归中bias的 $t = -0.54$, $P = 0.629$, 其bias的95%置信区间为-698.2371-496.8755, 其中包含0, 表明本研究中无明显发表偏倚.

2.4 疗效评价

2.4.1 手术时间: 所纳入的5个研究^[7-11]($n = 1226$)均报道了手术时间. 异质性检验发现研究之间存在异质性($P < 0.00001$, $I^2 = 89\%$). 分析异质性来源为纳入研究的时间和地域跨度较大, 不同时期、不同国家的手术技术差别较大, 故采用随机效应模型进行Meta分析. 结果显示: $WMD = -9.93$, $95\%CI: -19.41-0.45$, $P = 0.04$, 两组间差异有统计学意义, 非腹腔引流组的手术时间短(图3).

2.4.2 术后并发症: 所纳入的5个研究^[7-11]($n =$

表 2 发表偏倚Egger检验结果

Std Eff	Coef.	Std. Err.	t值	P> t	95%CI
Slope	19.00562	77.7719	0.24	0.823	-228.4993 - 266.5105
Bias	-100.68080	187.7663	-0.54	0.629	-698.2371 - 496.8755

应用要点

本文通过系统评价得出如下结论: 腹腔镜胆囊切除术后常规不放置腹腔引流具有一定的临床价值, 但临床应用按照其适应症的同时按照个体化原则进行。

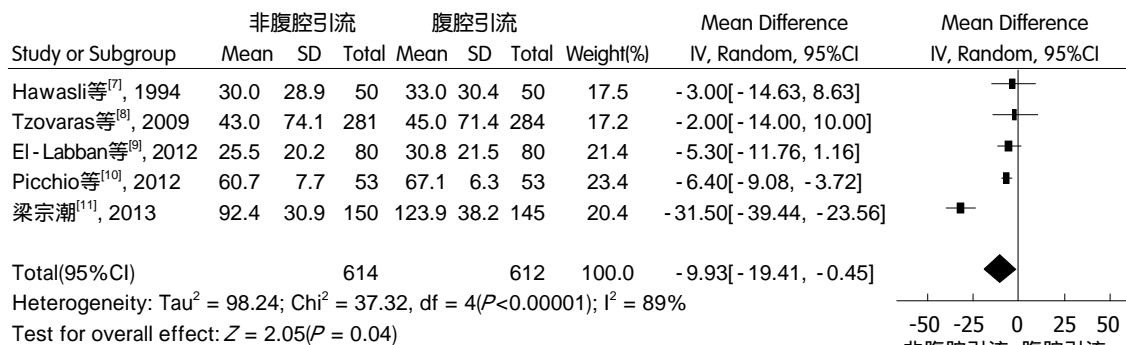


图 3 手术时间的森林图。

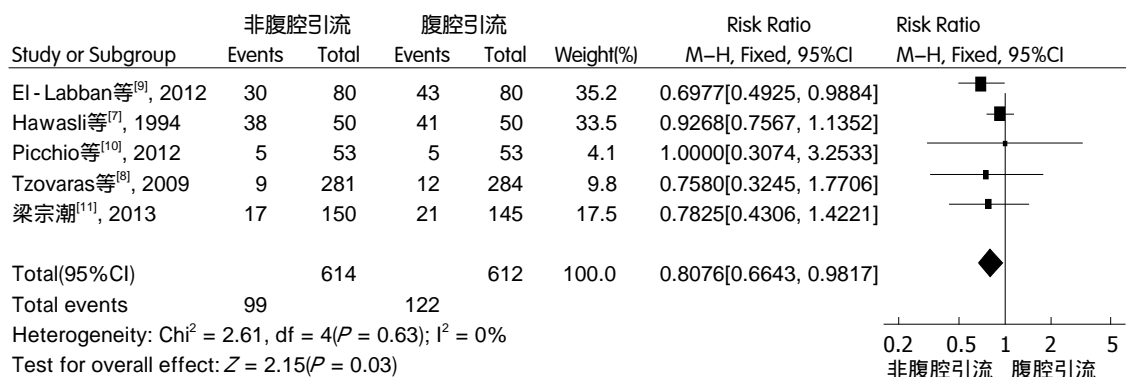


图 4 并发症发生率的森林图。

1226)均报道了术后并发症。异质性检验发现研究之间无异质性($P = 0.63$, $I^2 = 0\%$), 故采用固定效应模型进行Meta分析。结果显示: $RR = 0.81$, $95\%CI: 0.66-0.98$, $P = 0.03$, 两组间差异有统计学意义, 非腹腔镜引流组的术后并发症低(图4)。

2.4.3 住院时间: 所纳入的5个研究^[7-11]($n = 1226$)均报道了住院时间。异质性检验发现研究之间无异质性($P = 0.29$, $I^2 = 20\%$), 故采用固定效应模型进行Meta分析。结果显示: $WMD = -0.67$, $95\%CI: -0.97--0.37$, $P < 0.0001$, 两组间差异具有显著统计学意义, 非腹腔镜引流组的住院天数少(图5)。

3 讨论

腹腔镜引流术是应用最广且争议最多的外科技术

之一^[12], 自Hermann^[13]于1882年报告胆囊切除术后胆囊床常规放置引流以来, 在腹部外科手术中广泛采用引流, LC术后腹腔引流的放置可以防止腹腔积液, 同时也可以对诸如术后出血、胆漏等术后并发症进行早期监测^[14]。尽管LC术后少量的血性(胆汁)渗出较常见, 但并不引起明显的不良反应, 且可完全为腹膜所吸收。Ishikawa等^[15]进行的回顾性分析显示, LC术后常规腹腔引流安全有效。本研究对5篇RCT行Meta分析, 结果显示: 与腹腔镜引流相比, 非腹腔镜引流能减少LC术后的并发症、减少手术时间、且明显减少住院天数。分析其原因有: 引流管对机体是一种异物, 刺激机体产生组织反应, 增加局部渗出, 导致肝下积液, 可能将细菌引入腹腔, 造成感染形成脓肿; 引流管本身可能发生移动、断裂, 引流部位出血, 小肠穿孔, 引流处切口病等。

名词解释

系统评价: Sackett等在2000年将其定义为,应用明确的方法,查寻、选择和严格评价相关研究,从中提取数据并采用适当的统计学方法合并数据,得出综合结论的过程,以期得到某一具体临床问题提供依据;随机对照实验:指通过随机化分配,把试验对象分成试验组与对照组,使非试验因素在组间尽可能保持平衡,以科学地评价某种措施效果的临床试验。

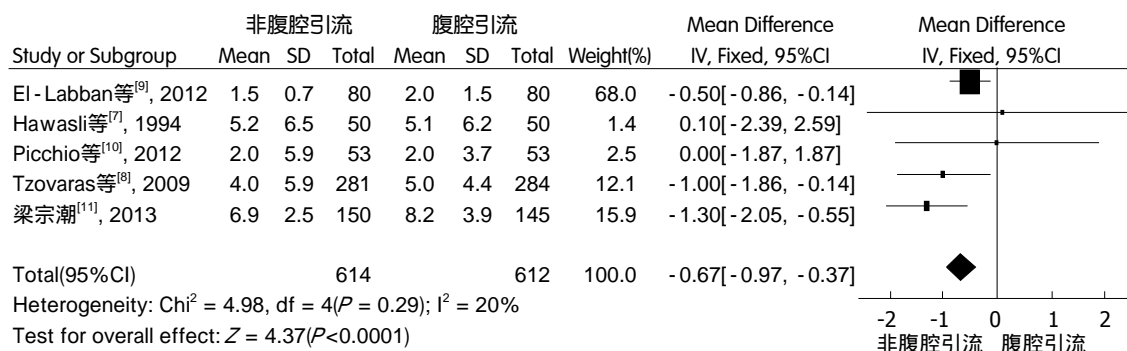


图5 住院时间的森林图。

这些因素均增加因腹腔引流导致的LC术后相应并发症。另外,术中引流管的放置无疑增加了手术时间;术后引流管刺激引起的疼痛会影响患者呼吸活动,妨碍患者的早期活动,延长住院时间,增加了经济负担。故不必要的引流不仅无益反而有害^[16]。

临床上LC术后是否放置引流不能绝对化,应根据实际情况决定。术中如肝外胆管解剖结构清晰、胆囊管及胆囊动脉夹闭牢固可靠,一般不需要放置腹腔引流管;应在萎缩性胆囊炎、急性化脓性或坏疽性胆囊炎、胆囊积脓或术中胆囊穿孔、三角区黏连解剖不清、手术中出血或胆囊床渗血多、或怀疑有内脏损伤的病例放置引流,尽可能减少各种术后并发症的发生^[17]。

本研究的局限性:本研究纳入的4篇^[7-10]英文质量相对较高,1篇^[11]中文质量较低,所纳入的5个研究质量参差不齐,存在一定的局限性,仅3个研究^[7,8,10]说明了具体的随机方法,所有研究均未提及是否采用具体分配隐藏方案,因此不排除其存在选择性偏倚的可能性;2个研究^[8,11]未提及采用盲法,因而可能存在实施和结果测量偏倚,从而影响结果的论证强度。在临床工作中,由于每个患者的具体病情不同和术者腹腔镜操作及手术技巧熟练程度不同,两组术中情况缺乏基线一致性,可能造成两组结果的差异性。建议今后的对照研究在方法学上应采用随机、充分实施分配隐藏、实施双盲尤其是测量者盲,以提高研究报告的质量;研究结果的报告应符合CONSORT声明^[18],提供详尽、透明的研究信息以判断研究结果的真实性。

总之,当前研究显示:非腹腔引流能减少LC术后患者的手术时间、降低术后并发症、减少住院天数,故可以考虑LC术后常规不放置引流,

以期获得较好的临床疗效。鉴于纳入RCT研究较少、研究质量较低,使论证强度受到一定限制,有必要进一步开展大样本、高质量随机临床对照试验评价其疗效和安全性。

4 参考文献

- 1 郑民华. 腹腔镜手术在普外科的应用与发展趋势. 中国微创外科杂志 2010; 10: 1057-1059
- 2 Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, McQuay HJ. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials* 1996; 17: 1-12 [PMID: 8721797]
- 3 曾宪涛, Joey S.W. Kwong, 田国祥, 董圣杰. Meta分析系列之二: Meta分析的软件. 中国循证心血管医学杂志 2012; 4: 89-91
- 4 Egger M, Davey Smith G, Schneider M, Minder C. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *BMJ* 1997; 315: 629-634 [PMID: 9310563]
- 5 Gurusamy KS, Koti R, Davidson BR. Routine abdominal drainage versus no abdominal drainage for uncomplicated laparoscopic cholecystectomy. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 9: CD006004 [PMID: 24000011 DOI: 10.1002/14651858]
- 6 Gurusamy KS, Samraj K. Routine abdominal drainage for uncomplicated open cholecystectomy. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; 4: CD006003 [PMID: 17443609]
- 7 Hawasli A, Brown E. The effect of drains in laparoscopic cholecystectomy. *J Laparoendosc Surg* 1994; 4: 393-398 [PMID: 7881142]
- 8 Tzovaras G, Liakou P, Fafoulakis F, Baloyiannis I, Zacharoulis D, Hatzitheofilou C. Is there a role for drain use in elective laparoscopic cholecystectomy? A controlled randomized trial. *Am J Surg* 2009; 197: 759-763 [PMID: 18926516]
- 9 El-Labban G, Hokkam E, El-Labban M, Saber A, Heissam K, El-Kammash S. Laparoscopic elective cholecystectomy with and without drain: A controlled randomised trial. *J Minim Access Surg* 2012; 8: 90-92 [PMID: 22837596]
- 10 Picchio M, De Angelis F, Zazza S, Di Filippo A, Mancini R, Pattaro G, Stipa F, Adisa AO, Marino G, Spaziani E. Drain after elective laparoscopic cholecystectomy. A randomized multicentre controlled trial. *Surg Endosc* 2012; 26: 2817-2822 [PMID: 22538671]

- 11 梁宗潮. 腹腔镜胆囊切除术后腹腔引流的效果评价. 临床肝胆病杂志 2013; 29: 196-198
- 12 Schein M. To drain or not to drain? The role of drainage in the contaminated and infected abdomen: an international and personal perspective. *World J Surg* 2008; 32: 312-321 [PMID: 18080709]
- 13 Hermann G. Intraperitoneal drainage. *Surg Clin North Am* 1969; 49: 1279-1288 [PMID: 4982687]
- 14 余少鸿, 徐来喜, 陈先锋, 周亚东. 急性胆囊炎患者腹腔镜胆囊切除术中腹腔引流方法改进的作用. 中国内镜杂志 2009; 15: 46-50
- 15 Ishikawa K, Matsumata T, Kishihara F, Fukuyama Y, Masuda H, Kitano S. Laparoscopic cholecystectomy with and without abdominal prophylactic drainage. *Dig Endosc* 2011; 23: 153-156 [PMID: 21429021 DOI: 10.1111/j.1443-1661.2010.01068.x]
- 16 李祥, 朱耀明, 邱红根. 腹腔镜引流在腹腔镜胆囊切除术的应用体会. 中国内镜杂志 2009; 15: 1277-1279
- 17 陈明福. 腹腔镜引流在腹腔镜胆囊切除术中的作用及指征. 中国普通外科杂志 2008; 17: 623-624
- 18 Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *Int J Surg* 2011; 9: 672-677 [PMID: 22019563 DOI: 10.1016/j.ijsu.2011.09.004]

同行评价
关于腹腔镜胆囊切除术后是否放置腹腔引流, 一直以来都在争议, 故本文选题很好, 有代表性和实用性. 引用国内外相关临床随机对照试验, 引文正确, 质量较高, 论证合理, 结论可靠可信, 具有一定的临床参考价值.

编辑 郭鹏 电编 都珍珍



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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》正文要求

本刊讯 本刊正文标题层次为 0 引言; 1 材料和方法, 1.1 材料, 1.2 方法; 2 结果; 3 讨论; 4 参考文献. 序号一律左顶格写, 后空 1 格写标题; 2 级标题后空 1 格接正文. 以下逐条陈述: (1) 引言 应包括该研究的目的和该研究与其他相关研究的关系. (2) 材料和方法 应尽量简短, 但应让其他有经验的研究者能够重复该实验. 对新的方法应该详细描述, 以前发表过的方法引用参考文献即可, 有关文献中或试剂手册中的方法的改进仅描述改进之处即可. (3) 结果 实验结果应合理采用图表和文字表示, 在结果中应避免讨论. (4) 讨论 要简明, 应集中对所得的结果做出解释而不是重复叙述, 也不应是大量文献的回顾. 图表的数量要精选. 表应有表序和表题, 并有足够具有自明性的信息, 使读者不查阅正文即可理解该表的内容. 表内每一栏均应有表头, 表内非公知通用缩写应在表注中说明, 表格一律使用三线表(不用竖线), 在正文中该出现的地方应注出. 图应有图序、图题和图注, 以使其容易被读者理解, 所有的图应在正文中该出现的地方注出. 同一个主题内容的彩色图、黑白图、线条图, 统一用一个注解分别叙述. 如: 图 1 萎缩性胃炎治疗前后病理变化. A: ...; B: ...; C: ...; D: ...; E: ...; F: ...; G: ... 曲线图可按 ●、○、■、□、▲、△ 顺序使用标准的符号. 统计学显著性用: ^a $P < 0.05$, ^b $P < 0.01$ ($P > 0.05$ 不注). 如同一表中另有一套 P 值, 则 ^c $P < 0.05$, ^d $P < 0.01$; 第 3 套为 ^e $P < 0.05$, ^f $P < 0.01$. P 值后注明何种检验及其具体数字, 如 $P < 0.01$, $t = 4.56$ vs 对照组等, 注在表的左下方. 表内采用阿拉伯数字, 共同的计量单位符号应注在表的右上方, 表内个数、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) 致谢 后加冒号, 排在讨论后及参考文献前, 左齐.

以急性胰腺炎为首发症状的胰腺肿物临床诊治12例

刘哲, 龙锦, 郭克建, 许元鸿

背景资料
胰腺癌, 较为常见的胰腺恶性肿瘤, 胰腺导管内乳头状黏液肿瘤, 较为少见的胰腺肿瘤, 这两种胰腺肿瘤早期临床诊断较为困难, 尤其是以急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)为首发症状的上述两种肿瘤, 临床常常因为满足胰腺炎的诊治而延误手术时机, 因此对于诊断AP的患者时刻保持不除外胰腺肿物诊断的警惕性就显得尤为重要。

刘哲, 龙锦, 郭克建, 许元鸿, 中国医科大学附属第一医院胰腺外科 辽宁省沈阳市 110001
刘哲, 主治医师, 主要从事胰腺疾病的临床及基础研究。
辽宁省教育厅科学研究基金资助项目, No. L2010693
辽宁省科学技术计划基金资助项目, No. 2011404013-4
作者贡献分布: 刘哲、许元鸿及龙锦对此文贡献均等; 刘哲与龙锦负责论文的设计与修改; 许元鸿与郭克建负责数据统计与论文的撰写。
通讯作者: 许元鸿, 教授, 110001, 辽宁省沈阳市和平区南京北街155号, 中国医科大学附属第一医院胰腺外科。
xuyuanhongcmu@126.com
电话: 024-83283330
收稿日期: 2014-06-03 修回日期: 2014-07-21
接受日期: 2014-08-17 在线出版日期: 2014-09-28

Diagnosis and treatment of pancreatic neoplasms with acute pancreatitis as first symptom: An analysis of 12 cases

Zhe Liu, Jin Long, Ke-Jian Guo, Yuan-Hong Xu

Zhe Liu, Jin Long, Ke-Jian Guo, Yuan-Hong Xu, Department of Pancreatic Surgery, the First Affiliated Hospital of China Medical University, Shenyang 110001, Liaoning Province, China

Supported by: the Scientific Research Foundation of Department of Education of Liaoning Province, No. L2010693; Liaoning Province Science and Technology Program, No. 2011404013-4

Correspondence to: Yuan-Hong Xu, Chief Physician, Department of Pancreatic Surgery, the First Affiliated Hospital of China Medical University, 155 Nanjing North Street, Heping District, Shenyang 110001, Liaoning Province, China. xuyuanhongcmu@126.com

Received: 2014-06-03 Revised: 2014-07-21

Accepted: 2014-08-17 Published online: 2014-09-28

Abstract

AIM: To explore the clinical manifestations, early diagnosis and treatment of pancreatic neoplasms with acute pancreatitis as first symptom.

METHODS: Twelve pancreatic neoplasm patients with acute pancreatitis as the first symptom treated at our hospital from July 2006 to February 2014 were analyzed to explore the etiology, clinical manifestations, diagnosis and treatment of this condition.

RESULTS: After blood amylase and lipase detection, physical examination and CT scans, all the 12 cases were initially diagnosed as acute pancreatitis, with or without the increase of CA19-9. Two cases had gallbladder stones and cholecystitis, and two cases had a history of alcohol drinking. All patients underwent surgery or biopsy cytology, with 5 cases finally diagnosed as pancreatic head carcinoma, 2 as pancreatic body carcinoma, 5 as IPMN, and 2 as severe acute pancreatitis. Only 7 cases received radical surgery.

CONCLUSION: Pancreatic neoplasms with pancreatitis as the first symptom has a lower morbidity. Early diagnosis is difficult, and the initial diagnosis of acute pancreatitis often results in delayed surgery. A comprehensive analysis of clinical manifestations, CT findings and CA19-9 level should be conducted to make a correct diagnosis.

© 2014 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Pancreatic neoplasms; Acute pancreatitis; Diagnosis; IPMN

Liu Z, Long J, Guo KJ, Xu YH. Diagnosis and treatment of pancreatic neoplasms with acute pancreatitis as first symptom: An analysis of 12 cases. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(27): 4168-4171 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/4168.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i27.4168>

摘要

目的: 探讨以急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)为首发症状的胰腺肿物患者临床表现及早期诊断、治疗方法。

方法: 分析自2006-07/2014-02中国医科大学附属第一医院胰腺外科收治的以AP为首发症状的胰腺肿物患者12例, 对其病因、临床表现、诊断及治疗等方面进行回顾性分析。

结果: 综合血淀粉酶及脂肪酶检查、查体、计算机断层扫描(computed tomography, CT)检查, 12例患者入院时均诊断为AP, 伴有或不伴有糖类抗原19-9(carbohydrate antigen

同行评议者
巩鹏, 教授, 大连医科大学附属第一医院普外二科;
谭晓冬, 教授, 中国医科大学附属盛京医院

19-9, CA19-9)的升高, 2例发现胆囊结石、胆囊炎, 2例有明确的饮酒病史, 均经手术病理或穿刺细胞学证实, 5例为胰头癌, 2例胰体癌, 4例为胰腺导管内乳头状黏液瘤, 1例为胰腺导管内乳头状黏液癌, 其中重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis)2例, 7例获得根治手术的机会, 但胰头癌患者均未能行根治性手术。

结论: 以胰腺炎为首发症状的胰腺肿物, 发病率较低, 早期诊断困难, 其中大部分胰腺炎为轻型胰腺炎, 临床上习惯于满足胰腺炎的诊治而延误了胰腺肿瘤的手术时机, 只有将临床表现、CT、CA19-9水平等综合考虑才可能作出正确的诊断。

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 胰腺肿瘤; 急性胰腺炎; 诊断; 胰腺导管内乳头状黏液瘤

核心提示: 本文重点研究了以急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)为首发症状的胰腺肿物的诊断和治疗, 这类胰腺肿物因为AP的诊断在临床常常被忽视或延误诊治, 这让一部分本可以实施根治手术的患者失去了手术的时机, 早期发现并实施手术成为临床工作的重中之重。

刘哲, 龙锦, 郭克建, 许元鸿. 以急性胰腺炎为首发症状的胰腺肿物临床诊治12例. 世界华人消化杂志 2014; 22(27): 4168-4171
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/4168.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v22.i27.4168>

0 引言

以急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)为首发症状的胰腺癌少见, 回顾性研究发现首发症状为胰腺炎的胰腺恶性肿瘤<3%^[1], 而且大部分患者均为轻型胰腺炎; 同时, 胰腺导管内乳头状黏液肿瘤(intraductal papillary mucinous neoplasm, IPMN)也是临床少见的疾病, IPMN起源于主胰管或分支胰管, 能够产生黏液, 呈乳头状生长, 临床上将IPMN划分为主胰管型IPMN(main ductal-IPMN, MD-IPMN)、分支胰管型IPMN(branch ductal-IPMN, BD-IPMN)和混合胰管型IPMN(mix-IPMN)^[2]. 近年随着对该病认识的不断加深, 其发病率也相对升高^[3], 而以AP为首发症状的IPMN在临床则更加少见^[4]. 本研究回顾性研究中国医科大学附属第一医院胰腺外科2006-07/2014-02收治的包含胰腺癌及

IPMN在内的首发症状为AP的12例患者. 大部分患者均因满足诊断为AP而忽略了胰腺肿物, 对其病史、症状、体征、实验室检查、影像学表现、治疗及预后等情况进行总结和回顾性分析, 现报道如下。

1 材料和方法

1.1 材料 选择2006-06/2014-01中国医科大学附属第一医院收治的以AP为首发症状的胰腺肿物患者12例. 其中男8例, 女4例, 年龄25-80岁, 平均年龄58.3岁±7.88岁. 病程从出现初发症状到确诊时间为1.0-6.5 mo.

1.2 方法 应用回顾性分析的方法, 经超声、胰腺增强计算机断层扫描(computed tomography, CT)、磁共振胰胆管成像(magnetic resonance cholangio paneretography, MRCP)检查, 并抽血化验癌胚抗原(carcino embryonic antigen, CEA)、糖链抗原19-9(carbohydrate antigen CA-199, CA-199)、甲胎蛋白(alpha fetal protein, AFP)、糖类抗原12-5(carbohydrate antigen 12-5, CA12-5)、糖类抗原15-3(carbohydrate antigen 15-3, CA15-3)以及血淀粉酶、脂肪酶. 所有患者均经手术治疗, 并有病理学诊断, 综合患者的临床表现、实验室检查、影像学检查、治疗手段及预后等进行综合性的分析。

2 结果

2.1 临床表现 所有患者均有急性腹痛发作(占100%); 8例出现恶心、呕吐(占66.7%); 6例出现停止排便、排气症状(占50.0%). 其中SAP 2例, 1例为胰头癌患者, 在临床治疗45 d后手术探查经细胞穿刺学诊断; 1例为青年胰腺癌患者, 年仅25岁, 以重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)收入院前1年手术探查, 术中细胞学穿刺诊断为胰腺癌, 行胆管空肠吻合术, 术后1年以SAP入院。

2.2 实验室检查 血淀粉酶升高3倍以上10例(83.3%), 升高1-3倍的2例(占16.7%); 白细胞计数正常4例(占33.3%), $10 \times 10^9/L$ - $20 \times 10^9/L$ 6例(占50.0%), $>20 \times 10^9/L$ 2例(占16.7%), 血清CA19-9升高6例(占50.0%), CEA升高3例(占25.0%)。

2.3 影像学检查 12例患者均进行了胰腺增强CT, 3例行PET-CT, 8例行MRCP, 10例行超声检查. 其中胰头占位9例(占75.0%), 胰体尾占位2例(占16.6%), 胰颈部占位1例(占8.4%), 胆总管扩张5

相关报道
目前研究表明, 以AP为首发症状的胰腺癌绝大部分是轻型胰腺炎而且容易复发; 胰腺导管内乳头状黏液肿瘤(intraductal papillary mucinous neoplasm, IPMN)则经常因为急、慢性胰腺炎的诊断而被延误诊断。

创新盘点
以AP为首发症状的胰腺肿物在临床少见同时诊断困难, 大部分外科医生不认识该病或者常常忽略该病的诊断, 这延误了部分可早期诊断并可能实施手术患者的治疗, 本文重点讨论了该病的特点及临床诊治方法, 为该病的早期诊断治疗提供了新的思路。

应用要点
对于AP的患者,尤其是不明原因的、反复发作的AP患者,应特别注意胰腺炎的发病原因是否是胰腺肿瘤所致。

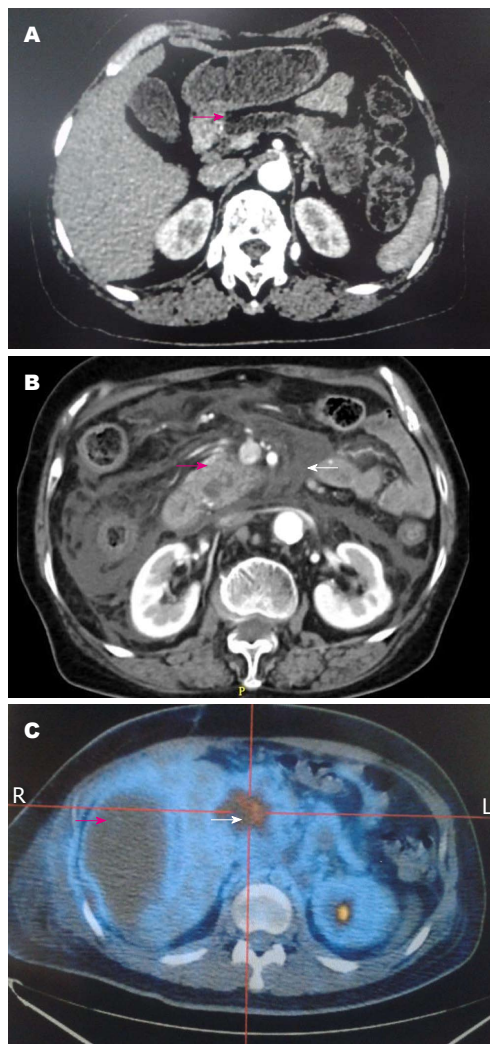


图1 以急性胰腺炎为首发症状的胰腺癌患者3例。A: CT示以急性胰腺炎为首发症状的胰管内乳头状黏液瘤患者(红色箭头示高度扩张的胰管,白色箭头示胰体尾及胃周积液); B: CT示以重症急性胰腺炎为首发症状的胰头癌患者(红色箭头示胰头癌,白色箭头示胰周大量渗出); C: PET-CT示青年胰头癌胆肠吻合术后一年全身多发转移合并重症急性胰腺炎患者(红色箭头示术后一年肝脏巨大肿物,白色箭头示胰头肿物)。CT: 计算机断层扫描。

例(占41.7%); 胰管扩张6例(占50.0%)。典型表现的有3例患者(图1)。

2.4 手术方式及病理情况 综合术中及术后病理, 5例为术中细胞学穿刺诊断(均为胰头癌患者)。7例为术后石蜡病理诊断: 其中5例诊断为IPMN, 主胰管型4例(恶变1例), 分支胰管型1例, 2例胰体癌, 均为轻型胰腺炎, 1例行保留十二指肠的胰头切除术, 3例行胰十二指肠切除术, 2例行保留脾的胰体尾切除术, 1例行胰腺中段切除术; 5例诊断为胰头癌中2例合并SAP, 1例为治疗胰腺炎后45 d行开腹探查术, 1例为青年胰腺癌患者, 发病时年仅24岁, 因梗阻性黄疸、门静脉侵袭

而行胆管空肠吻合术, 术后1年出现SAP, 再次行CT、PET-CT检查可见全身多处转移。其余3例胰头癌因梗阻性黄疸行胆肠吻合术2例, 另1例仅行开腹探查术。

3 讨论

胰腺癌在临床可以导致AP, 发生率比较低, 众多报道的发生率均在3%以下^[5,6]。我们在临床观察中发现, 其实际的发生率要高于我们报道的病例, 但受到众多因素的制约。比如许多患者胰腺癌晚期, 通过术前CT评估已经无法切除的患者, 因无法获得病理诊断而未能入组, 很多患者反复发作胰腺炎仅仅满足于胰腺炎的治疗而延误了手术时机。IPMN导致的胰腺炎在临床同样少见^[7,8]。二者诱发的AP目前究其病因主要为: (1)胰管阻塞导致胰液排出受阻; (2)肿瘤生长引起局部胰腺坏死; (3)合并高脂血症及胆囊结石、饮酒等。正因为诱发因素基本一致, 同时两种疾病合并AP临床少见, 经常因为满足AP的诊断而延误手术时机, 术前鉴别诊断不易等原因, 我们将胰腺癌及IPMN导致的AP综合在一起进行分析, 从而综合患者的临床表现、实验室检查、影像学检查治疗手段及预后等进行综合性的分析。

因为有的患者同时合并胆囊结石而有的患者同时存在饮酒因素, 因此Tummala等^[9]将此类胰腺炎之外的称为合并胰腺肿物的非酒精及胆源性的胰腺炎。本组患者中胆囊结石2例, 明确饮酒史2例, 余均为合并胰腺肿物的非酒精及胆源性的胰腺炎。而以上4例以AP为首发症状的胰腺肿物患者1例胰头癌, 1例胰体尾癌, 2例IPMN。在存在慢性胰腺炎而同时考虑可能存在胰腺癌的患者中, 实施胰十二指肠切除术后, 有近一半病理诊断为非胰腺癌^[10], 这从侧面证明胰腺癌合并胰腺炎在临床诊治的不易。最新研究表明, 炎症及细胞自噬等是急、慢性胰腺炎和胰腺癌的共同诱发因素^[11]。胰腺炎-糖尿病-胰腺癌则被Andersen等^[12]定义为互为作用的相互因素。IPMN与慢性胰腺炎及与ERCP相关的AP以及反复发作的AP均有密切关系^[13-15]。

总之, 我们可以看出, 在临床上, 因为往往满足于AP的诊断而使得部分同时存在胰腺肿物的患者丧失了最佳治疗时机, 尤其是同时存在胆源性或者饮酒因素的患者, 使得对于胰腺肿物的早期诊断更加困难。因此我们临床医生应在

遇到AP患者时保持高度的警惕性, 不能仅仅满足于AP的诊断, 这样才有可能使一部分患者获得根治性手术的机会。

4 参考文献

- 1 Imamura M, Asahi S, Yamauchi H, Tadokoro K, Suzuki H. Minute pancreatic carcinoma with initial symptom of acute pancreatitis. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2002; 9: 632-636 [PMID: 12541052]
- 2 Tanaka M, Chari S, Adsay V, Fernandez-del Castillo C, Falconi M, Shimizu M, Yamaguchi K, Yamao K, Matsuno S. International consensus guidelines for management of intraductal papillary mucinous neoplasms and mucinous cystic neoplasms of the pancreas. *Pancreatol* 2006; 6: 17-32 [PMID: 16327281 DOI: 10.1159/000090023]
- 3 Jang JW, Kim MH, Jeong SU, Kim J, Park do H, Lee SS, Seo DW, Lee SK, Kim JH. Clinical characteristics of intraductal papillary mucinous neoplasm manifesting as acute pancreatitis or acute recurrent pancreatitis. *J Gastroenterol Hepatol* 2013; 28: 731-738 [PMID: 23301513 DOI: 10.1111/jgh.12121]
- 4 Pelletier AL, Hammel P, Rebours V, Couvelard A, Vullierme MP, Maire F, Hentic O, Aubert A, Sauvanet A, Lévy P, Ruszniewski P. Acute pancreatitis in patients operated on for intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: frequency, severity, and clinicopathologic correlations. *Pancreas* 2010; 39: 658-661 [PMID: 20173669 DOI: 10.1097/MPA.0b013e3181c81b74]
- 5 Minato Y, Kamisawa T, Tabata T, Hara S, Kuruma S, Chiba K, Kuwata G, Fujiwara T, Egashira H, Koizumi K, Saito I, Endo Y, Koizumi S, Fujiwara J, Arakawa T, Momma K, Kurata M, Honda G. Pancreatic cancer causing acute pancreatitis: a comparative study with cancer patients without pancreatitis and pancreatitis patients without cancer. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2013 Mar 14. [Epub ahead of print] [PMID: 23494612]
- 6 Munigala S, Kanwal F, Xian H, Scherrer JF, Agarwal B. Increased risk of pancreatic adenocarcinoma after acute pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014; 12: 1143-1150.e1 [PMID: 24440214 DOI: 10.1016/j.cgh.2013.12.033]
- 7 Petrou A, Papalambros A, Brennan N, Prassas E, Margariti T, Bramis K, Rozemberg T, Papalambros E. Intraductal papillary mucinous neoplasm (IPMN) and chronic pancreatitis: overlapping pathological entities? Two case reports. *JOP* 2011; 12: 50-54 [PMID: 21206103]
- 8 Gálvez E, Gálvez G, Barboza A, Barboza E, Combe JM, Combe MR, Combe J, Arias Stella C J, Arias Stella J. [Intraductal papillary mucinous neoplasm and recurrent pancreatitis]. *Rev Gastroenterol Peru* 2013; 33: 66-74 [PMID: 23539059]
- 9 Tummala P, Tariq SH, Chibnall JT, Agarwal B. Clinical predictors of pancreatic carcinoma causing acute pancreatitis. *Pancreas* 2013; 42: 108-113 [PMID: 22722258 DOI: 10.1097/MPA.0b013e318254f473]
- 10 Merdrignac A, Sulpice L, Rayar M, Rohou T, Quehen E, Zamreek A, Boudjema K, Meunier B. Pancreatic head cancer in patients with chronic pancreatitis. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2014; 13: 192-197 [PMID: 24686547]
- 11 Gukovsky I, Li N, Todoric J, Gukovskaya A, Karin M. Inflammation, autophagy, and obesity: common features in the pathogenesis of pancreatitis and pancreatic cancer. *Gastroenterology* 2013; 144: 1199-1209.e4 [PMID: 23622129 DOI: 10.1053/j.gastro.2013.02.007]
- 12 Andersen DK, Andren-Sandberg Å, Duell EJ, Goggins M, Korc M, Petersen GM, Smith JP, Whitcomb DC. Pancreatitis-diabetes-pancreatic cancer: summary of an NIDDK-NCI workshop. *Pancreas* 2013; 42: 1227-1237 [PMID: 24152948 DOI: 10.1097/MPA.0b013e3182a9ad9d]
- 13 Jung MK, Jang YJ, Cho CM, Kim GC, Cho SH, Lee D, Ryeom HK, Shin KM. Iatrogenic pancreatitis in patients with IPMN after ERCP: incidence and predictive signs. *Abdom Imaging* 2014 Apr 6. [Epub ahead of print] [PMID: 24705667 DOI: 10.1007/s00261-014-0122]
- 14 Lee TC, Liu KL, Lin JT, Tien YW, Mao TL, Wang HP. An unusual cause of pancreatitis--patient with dominant dorsal pancreatic duct syndrome and intraductal papillary mucinous neoplasm (IPMN) in the ventral pancreatic duct. *Gut* 2006; 55: 164, 171 [PMID: 16407382 DOI: 10.1136/gut.2005.073247]
- 15 Suzuki R, Thosani N, Annangi S, Komaraju A, Irisawa A, Ohira H, Obara K, Fleming JB, Guha S, Bhutani MS. Diagnostic yield of endoscopic retrograde cholangiopancreatography-based cytology for distinguishing malignant and benign intraductal papillary mucinous neoplasm: systematic review and meta-analysis. *Dig Endosc* 2014; 26: 586-593 [PMID: 24450356 DOI: 10.1111/den.12230]

同行评价
作者回顾性分析以急性胰腺炎为首发症状的胰腺肿瘤12例, 对病因、临床表现、诊断及治疗等方面进行分析, 因这一类胰腺肿瘤容易忽视其隐含的病因, 所以应引起临床重视, 具有重要的临床意义。

编辑 郭鹏 电编 都珍珍



不同发病原因急性胰腺炎严重程度及并发症、死亡率的比较

黄晓丽, 王国品, 王平, 于成功

背景资料
虽然目前胆石症和饮酒仍是急性胰腺炎的主要病因,但随着我国人民生活水平的提高和饮食结构的改变,由血脂血症[血清甘油三酯(triglyceride, TG) ≥ 11.3 mmol/L或TG为5.65-11.3 mmol/L],但血清乳糜样诱发的急性胰腺炎即急性血脂血症性胰腺炎(hyperlipidemic acute pancreatitis, H LAP)发病率逐渐增多,其病情凶险,但临床对其认识不够。本文遵循2013新的急性胰腺炎评估指南,将其与急性胆源性胰腺炎严重程度进行对照,旨在加深人们对H LAP病情严重度的认识,引起临床足够重视。

同行评议者
李国威,教授,西安交通大学医学院第二附属医院普外科

黄晓丽, 王国品, 王平, 东南大学附属南京江北人民医院消化内科 江苏省南京市 210048
于成功, 南京医科大学附属鼓楼医院消化内科 江苏省南京市 210008
黄晓丽, 主要从事急性胰腺炎的诊治和炎症性肠病的研究。
作者贡献分布: 此课题由于成功与黄晓丽设计; 资料查阅、数据提取过程由黄晓丽与王平完成; 研究数据分析由黄晓丽、王国品及王平完成; 论文写作由黄晓丽与王国品完成。
通讯作者: 于成功, 主任医师, 210008, 江苏省南京市中山路321号, 南京医科大学附属鼓楼医院消化内科。
chenggong.yu@gmail.com
电话025-83106666
收稿日期: 2014-06-25 修回日期: 2014-07-22
接受日期: 2014-08-07 在线出版日期: 2014-09-28

Severity, complications and mortality of acute pancreatitis of different etiology: A comparative analysis

Xiao-Li Huang, Guo-Pin Wang, Ping Wang, Cheng-Gong Yu

Xiao-Li Huang, Guo-Pin Wang, Ping Wang, Department of Gastroenterology, the Affiliated Nanjing Jiang-bei People's Hospital of Southeast University, Nanjing 210048, Jiangsu Province, China
Cheng-Gong Yu, Department of Gastroenterology, the Affiliated Gulou Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210008, Jiangsu Province, China
Correspondence to: Cheng-Gong Yu, Chief Physician, Department of Gastroenterology, the Affiliated Gulou Hospital of Nanjing Medical University, 321 Zhongshan Road, Nanjing 210008, Jiangsu Province, China. chenggong.yu@gmail.com
Received: 2014-06-25 Revised: 2014-07-22
Accepted: 2014-08-07 Published online: 2014-09-28

Abstract

AIM: To compare the severity and clinical characteristics of hyperlipidemic acute pancreatitis (H LAP) and biliary acute pancreatitis (ABP).

METHODS: Clinical data for 23 patients with H LAP (H LAP group) and 84 patients with ABP (ABP group) treated at our hospital from January 2012 to December 2013 were retrospectively analyzed, and the general data, severity, complications and mortality were compared.

RESULTS: Body mass index (BMI) and time of hospitalization in the H LAP group were significantly higher than those in the ABP group ($24.3 \text{ kg/m}^2 \pm 2.15 \text{ kg/m}^2$ vs $22 \text{ kg/m}^2 \pm 2.84 \text{ kg/m}^2$, $14.30 \text{ d} \pm 5.77 \text{ d}$ vs $10.32 \text{ d} \pm 3.91 \text{ d}$, $P < 0.01$). Serum AMS levels were significantly lower in the H LAP group than in the ABP group ($598.04 \text{ U/L} \pm 857.40 \text{ U/L}$ vs $1200.86 \text{ U/L} \pm 833.64 \text{ U/L}$, $P < 0.05$). C-reactive protein (CRP) values, acute physiology and chronic health evaluation scoring system (APACHE II) scores, and bedside index for severity in acute pancreatitis (BISAP) scores at admission and 48 h after admission were significantly higher in the H LAP group than in the ABP group ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). The modified CT severity index (MCTSI) score had no significant difference between the two groups at admission, but was significantly higher 48 h after admission in the H LAP group (5.91 ± 1.41 vs 4.98 ± 1.77 , $P < 0.01$). The incidence of intestinal paralysis and acute respiratory distress syndrome (ARDS) in the two groups had no significant difference, but that of diabetes and pancreatic cysts was significantly higher in the H LAP group (13% vs 2.4% , 21.7% vs 6% , $P < 0.05$). There were 1 case of pancreatic encephalopathy and 2 deaths in the H LAP group, while there was no death in the ABP group.

CONCLUSION: H LAP is characterized by serious illness and high incidence of complications and mortality, and attention should be paid to this condition.

© 2014 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Acute pancreatitis; Hyperlipidemic acute pancreatitis; Condition assessment; Clinical characteristics

Huang XL, Wang GP, Wang P, Yu CG. Severity, complications and mortality of acute pancreatitis of different etiology: A comparative analysis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(27): 4172-4176 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/4172.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i27.4172>

摘要

目的: 比较不同发病原因(高脂血症性与胆源性)急性胰腺炎病情严重程度, 探讨高脂血症性急性胰腺炎(hyperlipidemic acute pancreatitis, HLAP)的临床特点。

方法: 回顾性分析东南大学附属南京江北人民医院2012-01/2013-12收治的HLAP患者23例与胆源性急性胰腺炎(acute biliary pancreatitis, ABP)患者84例的临床资料, 进行一般情况、病情严重程度评估、并发症和死亡率的比较。

结果: HLAP组的体质指数(body mass index, BMI)、住院时间明显高于ABP组($24.3 \text{ kg/m}^2 \pm 2.15 \text{ kg/m}^2$ vs $22.00 \text{ kg/m}^2 \pm 2.84 \text{ kg/m}^2$, $14.30 \text{ d} \pm 5.77 \text{ d}$ vs $10.32 \text{ d} \pm 3.91 \text{ d}$, $P < 0.01$), 平均年龄、血清淀粉酶(serum amylase, AMS)水平明显低于ABP组(41.91 ± 8.88 vs 63.88 ± 13.83 , $598.04 \text{ U/L} \pm 857.40 \text{ U/L}$ vs $1200.86 \text{ U/L} \pm 833.64 \text{ U/L}$, $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。HLAP组C反应蛋白(C-reactive peptide, CRP)值、急性生理学及慢性健康状况评分系统(Acute Physiology And Chronic Health Evaluation Scoring System, APACHE II)评分、急性胰腺炎严重程度床边指数(bedside index for severity in acute pancreatitis, BISAP)评分在入院时及入院48 h均明显高于ABP组($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$); 改良CT严重指数(modified CT severity index, MCTSI)评分在入院时两者无明显差异, 但在入院48 h HLAP组明显高于ABP组(5.91 ± 1.41 vs 4.98 ± 1.77 , $P < 0.01$)。两组并发肠麻痹及急性呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress syndrome, ARDS)无明显差异, 但HLAP组并发糖尿病及胰腺囊肿率较ABP组增高(13% vs 2.4% , 21.7% vs 6.0% , $P < 0.05$), HLAP组并发胰性脑病1例, 死亡2例, ABP组无1例死亡。

结论: HLAP具有病情重、并发症及死亡率高等特点, 故临床应引起足够重视。

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 急性胰腺炎; 高脂血症; 病情评估; 临床特征

核心提示: 本文通过比较不同发病原因(高脂血症性与胆源性)急性胰腺炎发病时及发病48 h C反应蛋白值、急性生理学及慢性健康状况评分系统 II 评分、急性胰腺炎严重程度床边

指数评分和改良CT严重指数评分, 及两者并发症和死亡率情况, 探讨高脂血症性急性胰腺炎(hyperlipidemic acute pancreatitis, HLAP)与胆源性急性胰腺炎(acute biliary pancreatitis, ABP)病情严重程度差异。结果发现各项评分在入院48 h时HLAP组均高于ABP组且HLAP并发胰腺囊肿、2型糖尿病的几率高于ABP组, 死亡率也高于ABP组, 提示HLAP发病严重程度明显高于ABP, 临床应引起足够重视。

黄晓丽, 王国品, 王平, 于成功. 不同发病原因急性胰腺炎严重程度及并发症、死亡率的比较. 世界华人消化杂志 2014; 22(27): 4172-4176 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/4172.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i27.4172>

0 引言

随着人们生活水平的增高, 高脂血症人群的增多, 高脂血症已成为继胆源性和酒精性胰腺炎之后的一大发病原因。由于人们对高脂血症性急性胰腺炎(hyperlipidemic acute pancreatitis, HLAP)的认识和重视不足, 临床存在着一定的漏诊率, 为了更好地认识HLAP, 引起临床重视, 现将东南大学附属南京江北人民医院2012-01/2013-12收治的HLAP患者23例与同期84例急性胆源性胰腺炎(acute biliary pancreatitis, ABP)患者资料, 按照2013年中国急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)诊治指南中的评估标准, 将两者严重程度及并发症、死亡率进行比较, 探讨HLAP的临床特点。

1 材料和方法

1.1 材料 收集东南大学附属南京江北人民医院2012-01/2013-12住院的AP患者共156例, 将其中23例HLAP作为研究组(HLAP组), 84例ABP作为对照组(ABP组), 进行比较研究。诊断标准: 所有患者均符合《中国急性胰腺炎的诊治指南(2013, 上海)》^[1]急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)诊断标准。HLAP在符合上述标准基础上且满足血清甘油三酯(triglyceride, TG) $\geq 11.3 \text{ mmol/L}$ 或TG为 $5.65\text{--}11.3 \text{ mmol/L}$, 但血清乳糜样, 并排除引起AP的其他因素(如胆道结石、药物、感染等)^[2]。ABP符合AP诊断标准, 并通过影像学检查[包括超声、计算机体层成像(computed tomography, CT)、磁共振胰胆管造影(magnetic resonance cholangiopancreatography,

研究前沿

HLAP的发病日益增多, 对其发病机制、临床特点、治疗方法等均为目前研究的热点问题。本文主要利用多种评分方法在入院时和48 h进行病情评估, 并比较了并发症、死亡率差异, 更加系统全面地分析了HLAP与胆源性急性胰腺炎(acute biliary pancreatitis, ABP)的病情严重程度。

相关报道

既往有报道其与HLAP、酒精性胰腺炎进行比较, 也有与ABP急性比较, 但多为临床特点的比较, 本文主要从生化指标、影像评分、器官功能衰竭指标、并发症和死亡率方面着重系统比较了与ABP的病情严重程度的差异。

创新盘点

本文采用入院时及入院48 h两个时间点进行评估,主要考虑急性胰腺炎病情呈动态变化,而本研究也观察到入院时的改良CT严重指数评分与C反应蛋白值、急性生理学及慢性健康状况评分系统II、急性胰腺炎严重程度床边指数评分存在不一致,主要考虑为影像诊断的滞后性所致。

表 1 两组患者的一般情况比较 (mean ± SD)

分组	n	性别(男/女)	年龄(岁)	BMI(kg/m ²)	病史(d)	住院时间(d)
HLAP组	23	8/15	48.91 ± 8.88	24.3 ± 2.15	10.73 ± 6.40	14.30 ± 5.77
ABP组	84	32/42	53.88 ± 13.83	22.00 ± 2.84 ^b	11.23 ± 4.72	10.32 ± 3.91 ^b

^bP<0.01 vs HLAP组。BMI: 体质指数; HLAP组: 高脂血症性急性胰腺炎组; ABP组: 胆源性急性胰腺炎组。

表 2 两组患者的生化指标比较 (mean ± SD)

分组	n	血AMS(U/L)	血TG(mmol/L)	血ALT(U/L)	血TB(mmol/L)
HLAP组	23	598.04 ± 857.40	12.57 ± 5.35	35.99 ± 13.75	10.73 ± 6.40
ABP组	84	1200.86 ± 833.64 ^a	1.66 ± 0.81 ^b	211.80 ± 149.90 ^b	85.23 ± 4.72 ^b

^aP<0.05, ^bP<0.01 vs HLAP组。HLAP组: 高脂血症性急性胰腺炎组; ABP组: 胆源性急性胰腺炎组; 血AMS: 血清淀粉酶; 血TG: 血清甘油三酯; TB: 总胆红素; ALT: 谷丙转氨酶。

MRCP)、经内镜逆行胰胆管造影(endoscopic retrograde cholangio-pancreatography, ERCP)、内镜超声检查(endoscopic ultrasonography, EUS)等]证实胆总管下段结石的AP。

1.2 方法 比较两组患者的一般情况如年龄、性别、体质指数(body mass index, BMI)、病史、住院时间、血清淀粉酶(amylase, AMS)、TG、总胆红素(total bilirubin, TB)及谷丙转氨酶(glutamic-pyruvic transaminase, ALT)水平的情况、并发症及死亡率;采用2013年中国胰腺炎指南推荐的改良CT严重指数(modified CT severity index, MCTSI)^[3]、急性胰腺炎严重程度床边指数(bedside index for severity in acute pancreatitis, BISAP)评分^[4]、急性生理学及慢性健康状况评分系统(Acute Physiology And Chronic Health Evaluation Scoring System, APACHE II)评分及C反应蛋白(C reactive peptide, CRP)来评估各组胰腺炎严重程度。入院时及入院48 h各进行一次评分,比较两组之间的差异。

统计学处理 采用SPSS17.0统计软件进行统计学处理,计量资料符合正态分布,组间比较采用独立样本t检验,不符合正态分布采用Wilxon之秩和检验,以中位数表示;计数资料用率表示,采用 χ^2 检验,参数<5用精准概率法。P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况比较 HLAP组BMI和住院天数明显

大于ABP组(P<0.01)。但性别、年龄、病史(即发病至入院时间)之间无统计学差异(P>0.05)(表1)。

2.2 生化指标比较 HLAP患者入院时血清AMS明显低于ABP组(P<0.05),其血清ALT、TB也明显低于ABP组(P<0.01),而血TG明显高于ABP组(P<0.01)(表2)。

2.3 病情评估比较 HLAP组与ABP组在入院时的CRP(P<0.05)、APACHE II评分(P<0.01)、BISAP评分(P<0.05)之间有显著性差异,而MCTSI评分无明显差异;入院48 h两组CRP(P<0.01)、APACHE II评分(P<0.01)、MCTSI评分(P<0.01)、BISAP评分(P<0.05)均有明显差异,HLAP组各项指标均明显高于ABP组。CRP值及MCTSI评分两组入院48 h均明显高于入院时(P<0.01),而APACHE II及BISAP评分两组入院时与入院48 h均未见明显差异(表3)。

2.4 并发症和死亡率比较 HLAP组并发胰腺囊肿3/23(13.0%)、糖尿病5/23(21.7%),分别高于ABP组2/84(2.4%)、5/84(6.0%),差异有统计学意义(P<0.05);HLAP组出现1例胰性脑病,行血液透析治疗,症状改善出院;HLAP组出现2例死亡,ABP组未见死亡患者(表4)。

3 讨论

我国急性胰腺炎发病原因最多见为胆源性,但随着人们生活水平的提高,HLAP发病率呈上升趋势,2006年国内多中心调查报道HLAP发病率为12.6%^[5],近期广州的一项调查显示近20年来

表 3 两组患者病情评估指标 (mean ± SD)

分组	n	CRP(mmol/L)		APACHE II 评分		MCTSI评分		BISAP评分	
		入院时	入院48 h	入院时	入院48 h	入院时	入院48 h	入院时	入院48 h
HLAP组	23	77.65 ± 32.05	141.04 ± 45.69 ^d	7.74 ± 2.51	8.61 ± 2.97	2.95 ± 1.33	5.91 ± 1.41 ^d	1.13 ± 0.46	1.22 ± 0.42
ABP组	84	59.77 ± 29.33 ^a	86.54 ± 49.81 ^{bd}	5.62 ± 1.65 ^a	6.41 ± 2.33 ^b	2.76 ± 1.03	4.98 ± 1.77 ^{bd}	0.81 ± 0.65 ^a	0.93 ± 0.62 ^a

^aP<0.05, ^bP<0.01 vs HLAP组; ^cP<0.01 vs 入院时. HLAP组: 高脂血症性急性胰腺炎组; ABP组: 胆源性急性胰腺炎组; MCTSI: 改良CT严重指数; BISAP: 急性胰腺炎严重程度床边指数评分; APACHE II: 急性生理学及慢性健康状况评分系统; CRP: C反应蛋白.

表 4 两组患者的并发症和死亡率 n(%)

分组	n	肠麻痹	急性呼吸窘迫综合征	胰腺囊肿	糖尿病	胰性脑病	死亡
HLAP组	23	6(26.1)	2(8.7)	3(13.0)	5(21.7)	1(4.2)	2(8.7)
ABP组	84	14(16.7)	3(3.6)	2(2.4) ^a	5(6.0) ^a	0(0.0)	0(0.0)

^aP<0.05 vs HLAP组. HLAP组: 高脂血症性急性胰腺炎组; ABP组: 胆源性急性胰腺炎组.

HLAP的发病呈逐渐上升趋势^[6], 东南大学附属南京江北人民医院近两年HLAP的发病例数占急性胰腺炎总发病例数的14.7%, 略高于多中心研究结果.

急性的病情评估方法有多种, 本组资料主要采用CRP值、APACHE II、MCTSI、BISAP评分来评估两组胰腺炎的严重程度. CRP是一种急性时相反应蛋白, 应激时主要由肝脏产生, 急性炎症6-12 h后开始升高, 可以反映胰腺细胞损伤和坏死程度, 独立反映急性胰腺炎严重程度, 且不受治疗的影响. APACHE II为传统评分方法, 是由急性生理评分、年龄指数和慢性健康指数三者组成, 可反映全身情况及器官受累程度, 但对胰腺局部病变严重程度的反映不充分, 且计算费时, 实际应用受限. BISAP是2008年由Wu等^[4]提出的新的评分系统, 2013年急诊急性胰腺炎临床实践指南推荐其为用于评估急性胰腺炎严重程度的一种方法^[7]. 他包括尿素氮、意识障碍、全身炎症反应综合征(systemic inflammatory response syndrome, SIRS)、年龄和胸膜渗出五项内容, 简便易行, 其在发病24 h内即可预测死亡风险和病情严重程度, 其灵敏性和特异度都较高^[8,9]; CTSI评分可比较直观量化地评估胰腺坏死及胰周炎症严重程度, 改良CTSI评分增加了胰外并发症评估, 较CTSI评分能更好地发现胰腺严重程度与器官衰竭发展的相关性, 较好地预测死亡率^[10].

本研究采用多种评估系统进行评估, 能更加客观评估胰腺炎病情严重程度.

本研究采用入院时及入院48 h两个时间点进行评估, 主要基于以下两点: (1)急性胰腺炎病情呈动态变化, 脏器功能衰竭多在早期出现, 但部分患者在入院48 h可自行恢复, 故单纯对入院时病情进行评估, 不能真实反映病情; (2)影像诊断有滞后性, 虽然大多数重症胰腺炎患者的胰腺坏死发生于出现临床症状的24 h内, 但仍有相当部分患者在发病的24 h内胰腺坏死在CT扫描上不能完全反映出来, 故动态增强CT检查对胰腺坏死程度的判断会更加准确.

本研究结果显示HLAP组入院时及入院48 h CRP值、APACHE II、BISAP评分均明显高于ABP组, 入院48 h的MCTSI评分也明显高于ABP组, 且其住院时间、死亡率、胰腺囊肿和糖尿病并发症发生率均高于ABP组, 提示HLAP组病情严重程度高于ABP组, 这与Chang等^[11]报道相一致. 其可能的机制为: (1)高脂血症可使胰腺血液处于高凝状态, 使胰腺微循环障碍, 加重胰腺损伤; (2)TG被脂肪酶分解为游离脂肪酸, 过多的游离脂肪酸可激活胰蛋白酶、损伤胰腺细胞膜, 对胰腺腺泡造成损伤^[12]; (3)高TG与胰腺组织氧化产物蓄积、清除氧自由基能力下降^[13]、胰腺细胞钙离子超载^[14], 加重胰腺损伤有关. HLAP目前尚无统一有效的治疗方法, 及早治疗控制胰腺及全身炎症、有效的降脂治疗是关键.

应用要点
临床评估急性胰腺炎严重程度时C反应蛋白值、急性生理学及慢性健康状况评分系统II、急性胰腺炎严重程度床边指数评分在入院时评估, 而改良CT严重指数在入院48 h评估更加准确.

同行评价
本文设计合理, 结果可靠, 结论有一定的参考价值.

轻症患者通过禁食、服用降脂药物可降低血脂, 但对于重症此方法降脂效果不明显, 血液净化能迅速降低血液中TG和炎症递质, 有助于HLAP的恢复^[15].

总之, HLAP发病机制复杂, 其总体发病严重程度及并发症发生率、死亡率均较ABP高, 故临床应引起足够重视, 做到早诊早治, 降低并发症和死亡率. 由于本研究涉及的病例数较少, 还需扩大样本进一步探讨.

4 参考文献

- 中华医学会消化病学分会胰腺疾病学组, 中华胰腺病杂志编辑委员会, 中华消化杂志编辑委员会. 中国急性胰腺炎诊治指南(2013, 上海). 中华消化杂志 2013; 33: 217-222
- Yadav D, Pitchumoni CS. Issues in hyperlipidemic pancreatitis. *J Clin Gastroenterol* 2003; 36: 54-62 [PMID: 12488710]
- Bollen TL, Singh VK, Maurer R, Repas K, van Es HW, Banks PA, Morteale KJ. Comparative evaluation of the modified CT severity index and CT severity index in assessing severity of acute pancreatitis. *AJR Am J Roentgenol* 2011; 197: 386-392 [PMID: 21785084 DOI: 10.2214/AJR.09.4025]
- Wu BU, Johannes RS, Sun X, Tabak Y, Conwell DL, Banks PA. The early prediction of mortality in acute pancreatitis: a large population-based study. *Gut* 2008; 57: 1698-1703 [PMID: 18519429 DOI: 10.1136/gut.2008.152702]
- 急性胰腺炎协作组. 中国6223例急性胰腺炎病因及病死率分析. 胰腺病学 2006; 6: 321-325
- Huang YX, Jia L, Jiang SM, Wang SB, Li MX, Yang BH. Incidence and clinical features of hyperlipidemic acute pancreatitis from Guangdong, China: a retrospective multicenter study. *Pancreas* 2014; 43: 548-552 [PMID: 24717803 DOI: 10.1097/MPA.0000000000000069]
- 中国医师学会急诊医师分会. 2013中国急诊急性胰腺炎临床实践指南. 中国急救医学 2013; 33: 1-16
- 陈丽芬, 陆国民, 周群燕, 占强. BISAP评分对急性胰腺炎严重程度及预后评估的临床价值. 中华胰腺病杂志 2012; 12: 219-222
- Singh VK, Wu BU, Bollen TL, Repas K, Maurer R, Johannes RS, Morteale KJ, Conwell DL, Banks PA. A prospective evaluation of the bedside index for severity in acute pancreatitis score in assessing mortality and intermediate markers of severity in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 966-971 [PMID: 19293787 DOI: 10.1038/ajg.2009.28]
- Cardoso FS, Ricardo LB, Oliveira AM, Canena JM, Horta DV, Papoila AL, Deus JR. C-reactive protein prognostic accuracy in acute pancreatitis: timing of measurement and cutoff points. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2013; 25: 784-789 [PMID: 23492986 DOI: 10.1097/MEG.0b013e32835fd3f0]
- Chang YT, Chang MC, Su TC, Liang PC, Su YN, Kuo CH, Wei SC, Wong JM. Association of cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) mutation/variant/haplotype and tumor necrosis factor (TNF) promoter polymorphism in hyperlipidemic pancreatitis. *Clin Chem* 2008; 54: 131-138 [PMID: 17981921 DOI: 10.1373/clinchem.2007.093492]
- 孙诚谊, 潘耀振. 高脂血症性急性胰腺炎的发病机制及诊疗进展. 世界华人消化杂志 2008; 16: 343-349
- Pereda J, Pérez S, Escobar J, Arduini A, Asensi M, Serviddio G, Sabater L, Aparisi L, Sastre J. Obese rats exhibit high levels of fat necrosis and isoprostanines in taurocholate-induced acute pancreatitis. *PLoS One* 2012; 7: e44383 [PMID: 23028532 DOI: 10.1371/journal.pone.0044383]
- Yang F, Wang Y, Sternfeld L, Rodriguez JA, Ross C, Hayden MR, Carriere F, Liu G, Schulz I. The role of free fatty acids, pancreatic lipase and Ca²⁺ signaling in injury of isolated acinar cells and pancreatitis model in lipoprotein lipase-deficient mice. *Acta Physiol (Oxf)* 2009; 195: 13-28 [PMID: 18983441 DOI: 10.1111/j.1748-1716.2008.01933.x]
- Ramírez-Bueno A, Salazar-Ramírez C, Cota-Delgado F, de la Torre-Prados MV, Valdivielso P. Plasmapheresis as treatment for hyperlipidemic pancreatitis. *Eur J Intern Med* 2014; 25: 160-163 [PMID: 24012324]

编辑 田滢 电编 都珍珍



肠内应用抑酸药物治疗脑卒中患者40例

张雪海, 周少琰, 蔡奕秋, 肖林婷, 周 辉

张雪海, 周少琰, 蔡奕秋, 肖林婷, 周辉, 海南省三亚市人民医院神经内科 海南省三亚市 572000
张雪海, 主治医师, 主要从事脑血管病、神经系统退行性病变的研究。

作者贡献分布: 此课题由周少琰与张雪海共同设计; 蔡奕秋、肖林婷及周辉负责病例的收集; 张雪海完成数据整理、统计分析 & 文章的撰写。

通讯作者: 张雪海, 主治医师, 572000, 海南省三亚市解放路558号, 海南省三亚市人民医院神经内科。179918078@qq.com

收稿日期: 2014-07-29 修回日期: 2014-08-22

接受日期: 2014-09-02 在线出版日期: 2014-09-28

Intestinal application of acid suppression drugs in patients with cerebral apoplexy: An analysis of 40 cases

Xue-Hai Zhang, Shao-Long Zhou, Yi-Qiu Cai, Lin-Ting Xiao, Hui Zhou

Xue-Hai Zhang, Shao-Long Zhou, Yi-Qiu Cai, Lin-Ting Xiao, Hui Zhou, Department of Internal Neurology, Sanya People's Hospital, Sanya 572000, Hainan Province, China
Correspondence to: Xue-Hai Zhang, Attending Physician, Department of Internal Neurology, Sanya People's Hospital, 558 Jiefang Road, Sanya 572000, Hainan Province, China. 179918078@qq.com

Received: 2014-07-29 Revised: 2014-08-22

Accepted: 2014-09-02 Published online: 2014-09-28

Abstract

AIM: To assess the clinical effects of intestinal application of acid suppression drugs in patients with cerebral apoplexy.

METHODS: Eighty patients with cerebral apoplexy were randomly divided into either an observation group or a control group. Patients in the observation group were given rabeprazole by intestinal application, and patients in the control group were given omeprazole by intravenous drip. The gastric mucosal pH, serum prostaglandin E2 (PGE2) and epidermal growth factor (EGF) levels were tested and compared between the two groups.

RESULTS: Gastric mucosal pH values were increased 2 and 3 d after treatment, which were significantly higher in the observation group than in the control group (7.35 ± 0.09 vs $7.25 \pm$

0.08 , 7.38 ± 0.06 vs 7.34 ± 0.08 , $P < 0.05$). Gastric mucosal pH became normal 4 d after treatment. Serum PGE2 and EGF levels after treatment were significantly higher than those before treatment ($P < 0.05$). Serum PGE2 and EGF levels after treatment in the observation group were significantly higher than those in the control group (0.41 pg/mL \pm 0.07 pg/mL vs 0.30 pg/mL \pm 0.05 pg/mL, 79.5 pg/mL \pm 10.83 pg/mL vs 60.53 pg/mL \pm 9.93 pg/mL, $P < 0.05$).

CONCLUSION: Intestinal and intravenous application of acid suppression drugs can effectively prevent the occurrence of stress ulcer in patients with cerebral apoplexy, but intestinal application can inhibit gastric acid secretion earlier to promote the recovery of the gastric mucosa.

© 2014 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Intestinal; Rabeprazole; Acid suppression drugs; Stroke

Zhang XH, Zhou SL, Cai YQ, Xiao LT, Zhou H. Intestinal application of acid suppression drugs in patients with cerebral apoplexy: An analysis of 40 cases. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(27): 4177-4180 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/4177.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v22.i27.4177>

摘要

目的: 探讨肠内应用抑酸药物治疗脑卒中患者的临床效果, 为其研究提供参考依据。

方法: 2011-01/2013-12三亚市人民医院神经内科诊断为脑卒中的80例患者作为研究对象, 采用随机数字法平均分为观察组与对照组两组, 分别给予肠内抑酸药雷贝拉唑治疗和奥美拉唑静脉点滴治疗。对所有患者的胃黏膜pH值进行测定, 同时清晨空腹抽血检测血清前列腺素E2(prostaglandin E2, PGE2)及表皮生长因子(epidermal growth factor, EGF)水平。

结果: 治疗后2、3 d观察组胃黏膜pH值明显上

背景资料

目前, 脑卒中是危害中老年健康的主要疾病之一, 也是导致人类死亡的第1位原因, 给患者家庭及社会均造成沉重的负担。病情较重的脑卒中患者极易并发应激性溃疡, 不仅不利于患者康复, 甚至危及患者生命。一般而言抑酸药是预防及治疗应激性溃疡的主要方案, 但对危重患者静脉用药还是肠内用药更有效尚不明确。

同行评议者

姜相君, 主任医师, 青岛市市立医院消化科

研发前沿
目前,应激性溃疡的治疗主要是抑酸治疗,针对胃酸分泌增加这一溃疡发生的主要原因进行治疗,此为最早应用的治疗方法,迄今证明有效。

升,且高于对照组,差异均有统计学意义(7.35 ± 0.09 vs 7.25 ± 0.08 , 7.38 ± 0.06 vs 7.34 ± 0.08 , $P < 0.05$);治疗后4 d两组胃黏膜pH值恢复正常。治疗后两组患者血清PGE2及EGF水平均有明显升高,与治疗前相比差异有统计学意义($P < 0.05$);且观察组患者血清PGE2及EGF水平升高更明显,差异比较有统计学意义($0.41 \text{ pg/mL} \pm 0.07 \text{ pg/mL}$ vs $0.30 \text{ pg/mL} \pm 0.05 \text{ pg/mL}$, $79.5 \text{ pg/mL} \pm 10.83 \text{ pg/mL}$ vs $60.53 \text{ pg/mL} \pm 9.93 \text{ pg/mL}$, $P < 0.05$)。

结论: 肠内与静脉给予抑酸药治疗均可以有效预防脑卒中患者应激性溃疡的发生,但肠内给予可以更早抑制胃酸分泌,进而促进胃黏膜恢复正常。

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 肠内; 雷贝拉唑; 抑酸药; 脑卒中

核心提示: 本研究即探讨肠内应用抑酸药物在脑卒中患者中的临床效果,为其研究提供可参考依据。目前抑酸药的给药途径有口服、静脉、肠内,对于危重患者而言,由于不能进行口服给药,因此静脉点滴与肠内给药成为其主要给药方式。本研究显示,肠内与静脉给予抑酸药治疗均可以有效预防脑卒中患者应激性溃疡的发生,但肠内给予可以更早抑制胃酸分泌,进而促进胃黏膜恢复正常,值得临床推广应用。

张雪海,周少琰,蔡奕秋,肖林婷,周辉. 肠内应用抑酸药物治疗脑卒中患者40例. 世界华人消化杂志 2014; 22(27): 4177-4180
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/4177.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i27.4177>

0 引言

目前,脑卒中是危害中老年健康的主要疾病之一,也是导致人类死亡的第1位原因。我国脑卒中发病率120/10万-180/10万,死亡例数>150万/年,治疗后存活患者约2/3存在不同程度的残疾,给患者家庭及社会均造成沉重负担^[1]。临床上较重脑卒中患者极易并发应激性溃疡,对患者康复不利,甚至危及患者生命。抑酸药是预防及治疗应激性溃疡的主要方案,但对危重患者静脉用药还是肠内用药更有效尚不明确。因此,本研究探讨肠内应用抑酸药物在脑卒中患者中的临床效果,为其研究提供参考依据。

1 材料和方法

1.1 材料 收集2011-01/2013-12于三亚市人民医

院神经内科诊断为脑卒中的患者80例,均为发病3 d内入院。所有患者均行头颅核磁共振成像或计算机断层扫描(computed tomography, CT)诊断确诊,诊断符合中华医学会儿科神经病学分会诊断标准^[2]。根据患者病情均留置胃管行鼻饲管饮食与给药。其中男性43例,女性37例,年龄48-75岁,平均年龄 $58.3 \text{岁} \pm 5.1 \text{岁}$ 。采用随机数字法平均分为观察组和对照组,两组患者基本资料比较差异无统计学意义($P > 0.05$),具有临床可比性。排除标准:严重肝肾功能不全、外伤性出血、结缔组织病、恶性肿瘤、凝血异常等。所有患者均签署知情同意书。雷贝拉唑,江苏豪森药业股份有限公司,国药准字: H20020330,规格: 10 mg; 奥美拉唑,丽珠集团丽珠制药厂,国药准字: H20041867,规格: 40 mg; 前列腺素E2(prostaglandin E2, PGE2)与表皮生长因子(epidermal growth factor, EGF)试剂盒均购自上海劲马实验设备有限公司。

1.2 方法 患者入院后积极完善影像学、生化检查,及时给予患者改善循环、保护脑细胞、营养神经、脱水降颅压及对症支持治疗措施。观察组给予肠内抑酸药雷贝拉唑20 mg治疗,对照组给予奥美拉唑40 mg静脉点滴治疗。用药后记录5 d患者的胃黏膜pH值,同时清晨空腹抽血检测血清PGE2及EGF水平。采用采用Datex-Ohmeda S/5™监护仪进行测定胃黏膜PCO₂(PgCO₂); 采用ABL700系列血气分析仪监测PaCO₂等; 胃黏膜pH值 = $\text{pH}_a - \text{Log}_{10} \text{PgCO}_2 / \text{PaCO}_2$ 。胃黏膜正常pH值 ≥ 7.32 。所有患者于治疗后5 d清晨空腹抽肘正中静脉血2 mL, 3000 r/min离心5 min,采用荧光免疫分析法检测血清PGE2及EGF水平。

统计学处理 采用SPSS17.0软件包进行数据处理。采用 $\text{mean} \pm \text{SD}$ 表示计量资料,行 t 检验; 采用百分数表示计数资料,行 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者不同时间段胃黏膜pH值比较 治疗1 d后2组患者胃黏膜pH值比较差异无统计学意义($P > 0.05$); 治疗2、3 d后观察组患者胃黏膜pH值明显上升,且高于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$); 治疗4 d后2组胃黏膜pH值恢复正常,差异无统计学意义($P > 0.05$)(表1)。

2.2 患者血清PGE2及EGF水平影响 治疗前2组患者血清PGE2及EGF水平比较差异不明显

相关报道
研究表明,脑卒中早期由于应激反应,极易引起胃黏膜缺血缺氧,进而可能并发消化系统溃疡的发生。

表 1 两组患者不同时间段胃黏膜pH值比较 ($n = 40$, mean \pm SD)

分组	治疗后1 d	治疗后2 d	治疗后3 d	治疗后4 d	治疗后5 d
观察组	7.23 \pm 0.06	7.35 \pm 0.09	7.38 \pm 0.06	7.38 \pm 0.06	7.38 \pm 0.04
对照组	7.23 \pm 0.07	7.25 \pm 0.08	7.34 \pm 0.08	7.37 \pm 0.05	7.37 \pm 0.05
t 值	0.053	4.353	3.843	0.392	0.114
P 值	0.817	0.037	0.049	0.535	0.740

表 2 两组患者血清PGE2与EGF水平分析 ($n = 40$, mean \pm SD, pg/mL)

分组	时间	PGE2	EGF
观察组	治疗前	0.24 \pm 0.05	22.43 \pm 6.34
	治疗后	0.41 \pm 0.07 ^{ac}	79.50 \pm 10.83 ^{ac}
对照组	治疗前	0.25 \pm 0.06	22.53 \pm 6.34
	治疗后	0.30 \pm 0.05 ^a	60.53 \pm 9.93 ^a

^a $P < 0.05$ vs 同组治疗前; ^c $P < 0.05$ vs 对照组治疗后. PGE2: 前列腺素E2; EGF: 表皮生长因子.

($P > 0.05$); 治疗后2组患者血清PGE2及EGF水平均有明显升高, 与治疗前相比差异有统计学意义($P < 0.05$); 且观察组患者血清PGE2及EGF水平升高更明显, 差异有统计学意义($P < 0.05$)(表2).

2.3 患者应激性溃疡发生情况分析 观察组1例患者胃液中有咖啡色物质, 应激性溃疡发生率是2.5%, 对照组黑便2例, 胃液中有咖啡色物质1例, 应激性溃疡发生率为7.5%, 两组比较差异无统计学意义($\chi^2 = 1.053$, $P = 0.304$).

3 讨论

脑卒中后应激性溃疡是临床较为常见的并发症之一, 病情较重患者, 其发生率达21.5%^[3]. 正常情况, 胃肠道组织代谢率较高, 对氧的需求大, 当脑卒中发生后, 为保证脑部供血而血液循环发生改变, 易引起胃肠道缺血缺氧^[4]. 目前通过测定胃黏膜pH值可对胃肠道缺血缺氧进行预测, 及时给予相应处理措施. 研究^[5,6]表明, 脑卒中早期由于应激反应, 极易引起胃黏膜缺血缺氧, 进而可能并发胃肠道溃疡.

目前, 应激性溃疡主要是抑酸治疗, 针对胃酸分泌的增加进行治疗, 为最早应用的治疗方法, 迄今证明有效. 雷贝拉唑是一种新型质子泵抑制剂, 属抑制分泌的药物, 是苯并咪唑的替代品, 无抗胆碱能及抗H2组胺特性, 但可附着在胃壁细胞表面通过抑制H⁺/K⁺-ATP酶来抑制胃酸的分泌^[7,8]. 研究^[9]认为, 虽然雷贝拉唑与奥美拉

唑的作用机制相同, 但临床实践中雷贝拉唑可以更加有效地降低患者对酸度的依赖, 进而起到抑酸的作用.

目前抑酸药的给药途径有口服、静脉、肠内, 对危重患者, 由于不可进行口服给药, 因此静脉点滴与肠内给药成为其主要给药方式. 本研究分析静脉点滴与肠内给予雷贝拉唑对胃黏膜pH值影响, 发现治疗1 d后2组患者胃黏膜pH值差异无统计学意义; 治疗2、3 d后观察组患者胃黏膜pH值明显上升, 且高于对照组; 治疗4 d后2组患者胃黏膜pH值恢复正常. 杜国平等^[10]对2组颅脑损伤患者胃液pH值比较发现, 肠内给药组与静脉点滴组比较, 除第2天平均胃液pH值差异有统计学意义($t = 2.214$, $P = 0.033$), 其余各天及5 d平均胃液pH值差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$), 与本研究结果相似. 分析认为应激性溃疡发生的病理生理为氧自由基、血栓素B2的增加, 同时交感神经兴奋, 儿茶酚胺分泌增加, 进而胃壁血流降低, 使胃壁G细胞分泌胃泌素增加, 最终引起胃酸分泌增加. 通过肠内给予抑酸药可以使雷贝拉唑胃内浓度增加, 吸收更充分^[11]. 亦有研究^[12]认为, 肠内给予抑酸药可以刺激胃肠蠕动, 促进胃肠黏膜血流的增加, 进而可以有效降低应激性溃疡的发生风险.

本研究进一步分析两组患者血清PGE2及EGF水平, 发现治疗后2组患者血清PGE2及EGF水平均有明显升高, 且观察组患者血清PGE2及EGF水平升高更明显. 分析认为PGE2是一种重要的细胞生长和调节因子, 其可以扩张血管, 增加器官血流量, 降低血管外周阻力, 降低血压, 同时具有免疫抑制和抗炎作用^[13]. EGF是人体内的一种活性物质, 通过刺激表皮细胞生长因子受体之酪氨酸磷酸化, 对受伤、受损之表皮拥有较好的恢复作用. EGF最大特点是能够促进细胞的增殖分化, 从而以新生的细胞代替衰老和死亡的细胞, 并具有加速皮肤和黏膜创伤愈合^[14,15]. 研究^[16]发现, PGE2不仅可以有保护胃

应用要点
目前抑酸药的给药途径有口服、静脉、肠内, 对于危重患者而言, 由于不能口服给药, 静脉点滴与肠内给药成为其主要给药方式.

同行评价
本研究内容实用,
对临床医师有一
定的参考价值.

黏膜及抗炎作用,且可以提高EGF水平,进一步促进溃疡的愈合过程.

总之,本研究显示,肠内与静脉给予抑酸药治疗均可以有效预防脑卒中患者应激性溃疡的发生,但肠内给予可以更早抑制胃酸分泌,进而促进胃黏膜恢复正常,值得临床推广应用.

4 参考文献

- 1 Belhocine K, Vavasseur F, Volteau C, Flet L, Touchefeu Y, Bruley des Varannes S. Controlling on-demand gastric acidity in obese subjects: a randomized, controlled trial comparing a single dose of 20 mg rabeprazole and 20 mg omeprazole. *BMC Gastroenterol* 2014; 14: 128 [PMID: 25027286 DOI: 10.1186/1471-230X-14-128]
- 2 Lo YH, Torii K, Saito C, Furuhashi T, Maeda A, Morita A. Serum IL-22 correlates with psoriatic severity and serum IL-6 correlates with susceptibility to phototherapy. *J Dermatol Sci* 2010; 58: 225-227 [PMID: 20418068 DOI: 10.1016/j.jdermsci.2010.03.018]
- 3 Khan R, Ashraf MS, Afzal M, Kazmi I, Jahangir MA, Singh R, Chandra R, Anwar F. Formulation and evaluation of sustained release matrix tablet of rabeprazole using wet granulation technique. *J Pharm Bioallied Sci* 2014; 6: 180-184 [PMID: 25035637 DOI: 10.4103/0975-7406.130961]
- 4 King RN, Lager SL. Incidence of Clostridium difficile infections in patients receiving antimicrobial and acid-suppression therapy. *Pharmacotherapy* 2011; 31: 642-648 [PMID: 21923450 DOI: 10.1592/phco.31.7.642]
- 5 Dierksen GA, Skehan ME, Khan MA, Jeng J, Nandigam RN, Becker JA, Kumar A, Neal KL, Betensky RA, Frosch MP, Rosand J, Johnson KA, Viswanathan A, Salat DH, Greenberg SM. Spatial relation between microbleeds and amyloid deposits in amyloid angiopathy. *Ann Neurol* 2010; 68: 545-548 [PMID: 20865701 DOI: 10.1002/ana.22099]
- 6 王超,袁卫新,祝闻辉,陈健康,赵玉峰.酸奶对胃溃疡模型大鼠胃黏膜损伤的抑制作用. *世界华人消化杂志* 2010; 18: 1964-1968
- 7 尚云青,曹军,俞捷,杨敏.中医食疗辅助中医药治疗虚寒型胃溃疡疗效观察. *世界中医药* 2013; 8: 156-158
- 8 Okazaki S, Sakaguchi M, Hyun B, Nagano K, Tagaya M, Sakata Y, Sakaguchi T, Kitagawa K. Cerebral microbleeds predict impending intracranial hemorrhage in infective endocarditis. *Cerebrovasc Dis* 2011; 32: 483-488 [PMID: 22057098 DOI: 10.1159/000331475]
- 9 冯建宏,刘文操,逯林欣.奥美拉唑联合康复新液治疗颅脑损伤并应激性溃疡的疗效观察. *畅中西医结合心脑血管病杂志* 2012; 10: 1017-1018
- 10 杜国平,翟英姬,胡亦懿.肠内应用雷贝拉唑对颅脑损伤患者胃液pH的影响. *中华消化杂志* 2013; 33: 54-56
- 11 郑闻,詹丽英,李志晋,朱光彩.荆花胃康胶丸治疗消化性溃疡疗效观察. *世界中医药* 2013; 8: 412-413
- 12 Chourdakis M, Kraus M, Tzellos T, Kouvelas D. Early enteral nutrition positively influences endocrine function in traumatic brain injury patients. *Hippokratia* 2011; 15: 288 [PMID: 22435042]
- 13 程新富,张志强,陈红庆,刘宗霖,谭宗德,程坤.肠内营养改善重型颅脑损伤患者应激性溃疡的临床研究. *西南国防医药* 2013; 23: 595-597
- 14 王志斌,胡立明,韩海啸.巨细胞病毒感染导致非免疫抑制宿主胃溃疡1例. *世界华人消化杂志* 2010; 18: 204-205
- 15 Filaretova L. Glucocorticoids are Gastroprotective under Physiologic Conditions. *Ther Adv Chronic Dis* 2011; 2: 333-342 [PMID: 23251759 DOI: 10.1177/2040622311412420]
- 16 Poels MM, Ikram MA, van der Lugt A, Hofman A, Niessen WJ, Krestin GP, Breteler MM, Vernooij MW. Cerebral microbleeds are associated with worse cognitive function: the Rotterdam Scan Study. *Neurology* 2012; 78: 326-333 [PMID: 22262748 DOI: 10.1212/WNL.0b013e3182452928]

编辑 田滢 电编 都珍珍



埃索美拉唑镁肠溶片+阿莫西林胶囊+克拉霉素胶囊联合中药汤剂治疗消化性溃疡并出血的临床效果

潘秀霞, 孙琳

潘秀霞, 山东省安丘市人民医院药剂科 山东省安丘市 262100

孙琳, 山东省安丘市人民医院风湿免疫科 山东省安丘市 262100

潘秀霞, 主管药剂师, 主要从事药剂的相关研究.

作者贡献分布: 此课题由潘秀霞与孙琳共同设计; 写作由潘秀霞完成.

通讯作者: 潘秀霞, 主管药剂师, 262100, 山东省安丘市健康路246号, 山东省安丘市人民医院药剂科. 2633739906@qq.com
电话: 0536-4264443

收稿日期: 2014-06-21 修回日期: 2014-07-15

接受日期: 2014-07-24 在线出版日期: 2014-09-28

Clinical effects of esomeprazole, amoxicillin and clarithromycin combined with traditional Chinese medicine decoction in treatment of peptic ulcer bleeding

Xiu-Xia Pan, Lin Sun

Xiu-Xia Pan, Department of Pharmacy, the People's Hospital of Anqiu, Anqiu 262100, Shandong Province, China
Lin Sun, Department of Rheumatology and Immunology, the People's Hospital of Anqiu, Anqiu 262100, Shandong Province, China

Correspondence to: Xiu-Xia Pan, Chief Pharmacist, Department of Pharmacy, the People's Hospital of Anqiu, 246 Jiankang Road, Anqiu 262100, Shandong Province, China. 2633739906@qq.com

Received: 2014-06-21 Revised: 2014-07-15

Accepted: 2014-07-24 Published online: 2014-09-28

Abstract

AIM: To assess the clinical effects of esomeprazole magnesium enteric-coated tablets, amoxicillin capsules and clarithromycin capsules combined with traditional Chinese medicine decoction in the treatment of peptic ulcer bleeding (PUB).

METHODS: Ninety-six patients with PUB were divided into either a traditional Chinese medicine plus Western medicine group ($n = 61$) or a Western medicine alone group ($n = 35$) according to the medications. The Western medicine

alone group was treated with esomeprazole magnesium enteric-coated tablets + amoxicillin capsules + clarithromycin capsules, and the combination group was additionally given traditional Chinese medicine decoction on the basis of Western medicine treatment. The hemostasis time, total symptom score, *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) eradication rate and clinical effects were compared for the two groups.

RESULTS: The total symptom scores for the two groups were significantly lower after treatment than prior treatment (10.62 ± 2.53 vs 33.50 ± 2.91 , 17.30 ± 1.98 vs 32.25 ± 2.48 , $P < 0.05$). The hemostasis time and total symptom score in the combination group were significantly lower than those in the Western medicine alone group (3.02 ± 1.48 d vs 4.48 ± 1.72 d, 10.62 ± 2.53 vs 17.30 ± 1.98 , $P < 0.05$). The *H. pylori* eradication rate in the combination group was higher than that in the Western medicine alone group (93.44% vs 80.00% , $P < 0.05$). The cure rate and total effective rate were significantly higher in the combination group than in the Western medicine alone group (59.02% vs 34.29% , 93.44% vs 82.86% , $P < 0.05$).

CONCLUSION: Esomeprazole, amoxicillin and clarithromycin combined with traditional Chinese medicine decoction can improve clinical symptoms, shorten hemostasis time, increase *H. pylori* eradication rate and improve clinical effects in patients with PUB.

© 2014 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Esomeprazole; Amoxicillin; Clarithromycin; Traditional Chinese medicine decoction; Peptic ulcer bleeding

Pan XX, Sun L. Clinical effects of esomeprazole, amoxicillin and clarithromycin combined with traditional Chinese medicine decoction in treatment of peptic ulcer bleeding. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(27): 4181-4185 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/4181.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i27.4181>

背景资料
目前, 治疗消化性溃疡的主要原则是消除病因、缓解症状、愈合溃疡、防止复发和防止并发症, 其中根除幽门螺旋杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)能够提高消化性溃疡的彻底根治率。而对于消化性溃疡出血患者除上述治疗外还必须进行止血或内镜、手术治疗。本研究中入选的患者均为轻、中度消化性溃疡出血患者, 因此并未使用止血药物。

同行评议者
杜群, 副研究员, 广州中医药大学脾胃研究所药理室

研发前沿
埃索美拉唑镁肠溶片为临床常用质子泵抑制剂药物,具有强效抑酸作用,抑酸时间也较持久,对*H. pylori*也有抑制作用,但不能根除*H. pylori*.

摘要

目的: 探讨埃索美拉唑镁肠溶片+阿莫西林胶囊+克拉霉素胶囊联合中药汤剂治疗消化性溃疡出血(peptic ulcer bleeding, PUB)的临床效果.

方法: 按照实际用药情况将山东省安丘市人民医院收治的96例PUB患者分为中西医组61例和西医组35例,西医组患者给予埃索美拉唑镁肠溶片+阿莫西林胶囊+克拉霉素胶囊治疗,中西医组在此基础上加用中药汤剂辨证治疗,比较两组患者止血时间、治疗前后症状总积分变化情况以及疗程结束时幽门螺旋杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)根除情况以及临床疗效.

结果: 两组患者治疗后症状总积分均显著下降,与治疗前比较(10.62分 \pm 2.53分 *vs* 33.50分 \pm 2.91分, 17.30分 \pm 1.98分 *vs* 32.25分 \pm 2.48分),差异具有统计学意义($P<0.05$);中西医组患者平均止血时间和治疗后症状总积分均显著低于西医组(3.02 d \pm 1.48 d *vs* 4.48 d \pm 1.72 d, 10.62分 \pm 2.53分 *vs* 17.30分 \pm 1.98分),差异具有统计学意义($P<0.05$);中西医组患者疗程结束时*H. pylori*根除率显著高于西医组(93.44% *vs* 80.00%),差异具有统计学意义($P<0.05$);中西医组患者治愈率和总有效率显著高于西医组(59.02% *vs* 34.29%, 93.44% *vs* 82.86%),差异具有统计学意义($P<0.05$).

结论: 中西医结合治疗PUB止血快,能够显著改善患者中医证候、提高*H. pylori*根除率和临床疗效,可作为治疗PUB的优选方案.

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 埃索美拉唑镁肠溶片; 阿莫西林胶囊; 克拉霉素胶囊; 中药汤剂; 消化性溃疡出血

核心提示: 本研究中在常规西医治疗基础上加用中药汤剂辨证治疗,泻心汤+十灰散主治胃中积热证,方中黄芩、黄连、生大黄均有苦寒泻火之功效,白芨、乌贼骨可去腐生肌,促进胃黏膜愈合,白茅根、侧柏叶、茜草根则能够清热凉血,棕榈炭可收敛止血.

潘秀霞, 孙琳. 埃索美拉唑镁肠溶片+阿莫西林胶囊+克拉霉素胶囊联合中药汤剂治疗消化性溃疡并出血的临床效果. 世界华人消化杂志 2014; 22(27): 4181-4185 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/4181.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i27.4181>

0 引言

消化性溃疡(peptic ulcer, PU)在临床上较为常见,主要包括胃溃疡(gastric ulcer, GU)和十二指肠溃疡(duodenal ulcer, DU),常见病因为幽门螺旋杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染和长期服用非甾体类抗炎药物^[1]. 消化性溃疡出血(peptic ulcer bleeding, PUB)是PU常见并发症,也是上消化道出血的常见病因^[2]. 单纯西医治疗PUB根治效果不能令人满意,复发率较高. 山东省安丘市人民医院在常规西医治疗基础上加用中药汤剂治疗,以达到标本兼治的效果. 现回顾性分析山东省安丘市人民医院采用中西医结合治疗PUB的临床效果,报道如下.

1 材料和方法

1.1 材料 选取2013-01/2014-01山东省安丘市人民医院收治的96例PUB患者作为研究对象. 所有患者均符合《中药新药临床研究指导原则》^[3]和《实用内科学(第14版)》^[4]中PUB中医和西医诊断标准,且经胃镜检查确诊为活动期溃疡且溃疡周围存在出血,¹³C或¹⁴C尿素呼气试验为阳性,证实存在*H. pylori*感染,大便潜血试验为阳性. 临床主要表现为呕血、黑便、头晕、虚弱、口渴、尿少等症状. 排除入选前4 wk因严重并发症实施手术治疗者,因胃泌素瘤、肝硬化等其他原因引起的PUB,继发性上消化道出血者,合并重要脏器疾病或其他严重原发性疾病者,对本研究所用药物过敏者,不按规定用药导致疗效无法准确判断者. 按照患者实际用药情况将96例患者分为中西医组61例和西医组35例. 所有患者均签署知情同意书.

埃索美拉唑镁肠溶片(商品名: 耐信, 阿斯利康制药有限公司, 国药准字: H20046379, 40 mg/片), 阿莫西林胶囊[石药集团中诺药业(石家庄)有限公司, 国药准字: H13023964, 0.25 g/粒], 克拉霉素胶囊[上海海虹实业(集团)巢湖今辰药业有限公司, 国药准字: H20083584, 0.25 g/粒].

1.2 方法

1.2.1 西医组: 西医组患者基础常规西医综合治疗方案: 埃索美拉唑片40 mg/次, 2次/d, 阿莫西林胶囊1 g/次, 2次/d, 克拉霉素片500 mg/次, 2次/d, 连续治疗2 wk^[5].

1.2.2 中西医组: 中西医组患者在常规西医综合治疗方案基础上加用中药汤剂辨证治疗. 胃中积热证者给予泻心汤+十灰散加减治疗, 基本方:

表 1 两组患者临床资料比较

分组	n	性别n(%)		平均年龄(岁)	溃疡部位n(%)	
		男性	女性		十二指肠溃疡	胃溃疡
中西医组	61	45(73.77)	16(26.23)	45.02 ± 9.13	18(29.51)	43(70.49)
西医组	35	26(74.29)	9(25.71)	46.57 ± 9.56	10(28.57)	25(71.43)

表 2 两组患者平均止血时间及治疗前后症状总积分变化情况比较 (mean ± SD)

分组	平均止血时间(d)	症状总积分(分)	
		治疗前	治疗后
中西医组	3.02 ± 1.48 ^d	33.50 ± 2.91	10.62 ± 2.53 ^{abc}
西医组	4.48 ± 1.72	32.25 ± 2.48	17.30 ± 1.98 ^a

^a $P < 0.05$ vs 同组治疗前; ^b $P < 0.05$, ^c $P < 0.01$ vs 西医组。

乌贼骨15 g, 白芨、棕榈炭各12 g、黄芩、白茅根、侧柏叶、茜草根、竹茹各9 g, 石斛6 g, 黄连5 g, 炙甘草、生大黄各3 g; 气虚不摄证给予归脾汤加减治疗, 基本方: 黄芪20 g, 茯神、乌贼骨、酸枣仁、当归、龙眼肉、人参各15 g, 白芨、白术各12 g, 远志、木香各6 g, 炙甘草3 g, 生姜3片, 大枣6枚。1剂/d, 水煎至300 mL, 分早晚两次口服, 连续治疗2 wk^[6]。

1.2.3 观察指标: 比较两组患者止血时间、治疗前后症状总积分变化情况以及疗程结束时*H. pylori*根除情况以及临床疗效。症状积分评价标准: 对胃脘痞满, 烧心灼热感, 口干、口臭, 喜冷饮, 食欲减退, 泛酸, 便血, 精神疲乏, 四肢无力等主要中医证候进行评分, 无症状: 0分, 轻度: 3分, 中度: 5分, 重度: 7分^[7]。*H. pylori*根除情况: 以¹³C或¹⁴C尿素呼气试验检测结果为依据, 阴性检测结果表示*H. pylori*根除^[8]。

疗效评价以胃镜检查结果为依据: 治愈: 1 wk内呕血或黑便停止, 连续3 d大便潜血试验呈阳性, 溃疡愈合, 周围炎症完全消失; 显效: 1 wk内呕血或黑便停止, 连续3 d大便潜血试验(+), 溃疡愈合, 周围炎症基本消失; 有效: 1 wk内出血减少, 大便潜血试验(++), 溃疡病灶缩小≥50%或溃疡数目减少; 无效: 1 wk内出血不止, 溃疡无变化或缩小<50%^[9]。总有效率 = (治愈+显效+有效)/总病例数×100%。

统计学处理 使用SPSS17.0统计分析, 用mean±SD表示计量资料, 采用*t*检验, 用百分比表示计数资料, 采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床资料比较 两组患者在性别、年龄、溃疡部位以及病情等上差异无统计学意义($P > 0.05$)(表1), 具有可比性。

2.2 两组患者平均止血时间及治疗前后症状总积分变化情况比较 两组患者治疗后症状总积分均显著下降, 与治疗前比较, 差异具有统计学意义($P < 0.05$); 中西医组患者平均止血时间和治疗后症状总积分均显著低于对照组, 差异具有统计学意义($P < 0.05$)(表2)。

2.3 两组患者疗程结束时*H. pylori*根除情况比较 中西医组患者疗程结束时*H. pylori*根除率显著高于西医组, 差异具有统计学意义($P < 0.05$)(表3)。

2.4 两组患者疗程结束时治疗效果比较 中西医组患者治愈率和总有效率显著高于西医组, 差异具有统计学意义($P < 0.05$)(表4)。

3 讨论

PU指的是发生在胃和十二指肠的慢性溃疡, 是一种多发病、常见病。研究表明, 形成溃疡的原因有多方面, 其中以酸性胃液对黏膜的消化作用是最主要的。PU是常见消化系统疾病, 临床发病率高, 目前其发病机制尚无明确研究结果, 但多认为溃疡的形成与酸性胃液/胃蛋白酶对消化道的侵蚀以及胃黏膜防御修复作用平衡失调有关^[10]。目前, 治疗PU的主要原则是消除病因、缓解症状、愈合溃疡、防止复发和防止并发症, 其中根除*H. pylori*能够提高PU的彻底根治率。而对于PUB患者除上述治疗外还须进行

相关报道

传统中医学中对消化性溃疡出血无明确记载, 但根据其上腹灼痛、吞酸、呕血、黑便等症候可归属于“胃痛”“血证”范畴, 因此以健脾和胃、理气止痛为主要治疗原则。

创新盘点

本研究中所选的埃索美拉唑镁肠溶片+阿莫西林胶囊+克拉霉素胶囊治疗方案已经被诸多文献证实为根除*H. pylori*的优选组合。

表 3 两组患者疗程结束时幽门螺旋杆菌根除情况比较 *n*(%)

分组	¹³ C或 ¹⁴ C尿素呼气试验检测阴性	¹³ C或 ¹⁴ C尿素呼气试验检测阳性
中西医结合组	57(93.44) ^a	4(6.56) ^a
西医组	28(80.00)	7(20.00)

^a*P*<0.05 vs 西医组。

表 4 两组患者疗程结束时治疗效果比较 *n*(%)

分组	治愈	显效	有效	无效	总有效
中西医结合组	36(59.02) ^a	13(21.31)	8(13.11) ^a	4(6.56) ^a	57(93.44) ^a
西医组	12(34.29)	7(20.00)	10(28.57)	6(17.14)	29(82.86)

^a*P*<0.05 vs 西医组。

止血或内镜、手术治疗。本研究中入选的患者均为轻、中度PUB患者,因此并未使用止血药物。西药治疗方案也采用标准的三联疗法:质子泵抑制剂(proton pump inhibitor, PPI)+2种抗生素。其中埃索美拉唑镁肠溶片为临床常用PPI药物,具有强效抑酸作用,抑酸时间也较持久,对*H. pylori*也有抑制作用,但不能根除*H. pylori*^[11]。临床研究表明,PPI与抗生素联用能够有效提高*H. pylori*根除效果,同时也改善了*H. pylori*对部分抗生素的耐药性,两种药物具有协同效果。本研究中所选的埃索美拉唑镁肠溶片+阿莫西林胶囊+克拉霉素胶囊治疗方案已经被诸多文献证实为根除*H. pylori*的优选组合^[12]。

传统中医学中对PUB无明确记载,但根据其上腹灼痛、吞酸、呕血、黑便等症候可归属于“胃痛”、“血证”范畴,因此以健脾和胃、理气止痛为主要治疗原则。本研究中在常规西医治疗基础上加用中药汤剂辨证治疗,泻心汤+十灰散主治胃中积热证,方中黄芩、黄连、生大黄均有苦寒泻火之功效,白芨、乌贼骨可去腐生肌,促进胃黏膜愈合,白茅根、侧柏叶、茜草根则能够清热凉血,棕榈炭可收敛止血^[13]。现代药理研究也证实生大黄可改善胃部微循环,增加胃黏膜血流量,促进胃黏膜愈合;丹参能够加速黏膜细胞再生,提高溃疡愈合质量;茜草根能够活血化瘀;黄连、大黄均对*H. pylori*有较高敏感性,抑*H. pylori*效果显著^[14]。归脾汤主治气虚不摄证,方中黄芪、龙眼肉能够补脾益气,茯神、酸枣仁、远志可宁心安神,党参、白术可滋养补气,当归补血,木香则能

理气醒脾,诸药配伍共奏益气养血、补气摄血之功效^[15]。现代药理研究证实黄芪具有广泛抗菌作用,能够提高机体免疫力;白术可调节肠管、防治溃疡;生姜能够促进消化液分泌、保护胃黏膜;炙甘草可抑制胃酸分泌、缓解胃肠平滑肌痉挛,还具有抗炎作用^[16]。该方还对*H. pylori*感染敏感性较高,与西药联用可提高*H. pylori*根除效果。

本研究结果显示,在西药三联疗法治疗基础上加用中药汤剂辨证治疗,患者止血时间显著缩短、治疗后症状总积分下降幅度显著增大、*H. pylori*根除率显著提高、临床疗效显著提升。提示中西医结合治疗PUB具有相辅相成、标本兼治的效果。但本研究并未对两组患者的远期疗效进行比较,下一步将深入进行随访观察。

总之,中西医结合治疗PUB止血快,能够显著改善患者中医证候、提高*H. pylori*根除率和临床疗效,可作为治疗PUB的优选方案。

4 参考文献

- 王莹,王秀英,王敏琴. 幽门螺杆菌感染及非甾体抗炎药致消化性溃疡并出血的相关性研究. 中华医院感染学杂志 2011; 21: 3411-3412
- 周虹,吕农华. 消化性溃疡并出血高危因素的研究进展. 世界华人消化杂志 2010; 18: 3544-3547
- 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 198-202
- 陈灏珠,林果为,王吉耀. 实用内科学. 第14版. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 121-128
- Vaira D, Vakil N, Gatta L, Ricci C, Perna F, Saracino I, Fiorini G, Holton J. Accuracy of a new ultrafast rapid urease test to diagnose *Helicobacter pylori* infection in 1000 consecutive dyspeptic patients.

- Aliment Pharmacol Ther* 2010; 31: 331-338 [PMID: 19891666 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2009.04196.x]
- 6 方广惠. 中医药治疗消化性溃疡的研究进展. *中国中医急症* 2013; 22: 1575-1577
- 7 陈建芝, 于文涛, 杨牧祥, 聂金涛, 张文天. 中药治疗消化性溃疡的临床研究概况. *中国中医急症* 2013; 22: 1568-1570
- 8 杨伶俐, 徐帆, 李全秀. 幽门螺旋杆菌所致消化性溃疡治疗研究进展. *中国医药导报* 2009; 6: 7-9
- 9 Kuo CH, Hu HM, Kuo FC, Hsu PI, Chen A, Yu FJ, Tsai PY, Wu IC, Wang SW, Li CJ, Weng BC, Chang LL, Jan CM, Wang WM, Wu DC. Efficacy of levofloxacin-based rescue therapy for *Helicobacter pylori* infection after standard triple therapy: a randomized controlled trial. *J Antimicrob Chemother* 2009; 63: 1017-1024 [PMID: 19246508 DOI: 10.1093/jac/dkp034]
- 10 孙保华, 卢世云, 陈登登, 潘秀珍. 胃、十二指肠溃疡幽门螺杆菌感染及相关病因回顾性分析204例. *世界华人消化杂志* 2011; 19: 628-630
- 11 周虹, 吕农华. 幽门螺杆菌与消化性溃疡并出血的研究现状. *世界华人消化杂志* 2011; 19: 1063-1066
- 12 Kang JM, Kim N, Lee BH, Park HK, Jo HJ, Shin CM, Lee SH, Park YS, Hwang JH, Kim JW, Jeong SH, Lee DH, Jung HC, Song IS. Risk factors for peptic ulcer bleeding in terms of *Helicobacter pylori*, NSAIDs, and antiplatelet agents. *Scand J Gastroenterol* 2011; 46: 1295-1301 [PMID: 21815866 DOI: 10.3109/00365521.2011.605468]
- 13 张北平, 谢庆平, 赵喜颖. 三黄泻心汤合十灰散治疗消化性溃疡出血的临床疗效分析. *中华中医药学刊* 2012; 30: 1896-1898
- 14 Sacco F, Spezzaferro M, Amitrano M, Grossi L, Manzoli L, Marzio L. Efficacy of four different moxifloxacin-based triple therapies for first-line *H. pylori* treatment. *Dig Liver Dis* 2010; 42: 110-114 [PMID: 19846355 DOI: 10.1016/j.dld.2009.05.013]
- 15 傅佑鼎. 归脾汤泻心汤联合西药治疗消化道溃疡49例. *陕西中医* 2013; 34: 687-689
- 16 Sung JJ. Marshall and Warren Lecture 2009: peptic ulcer bleeding: an expedition of 20 years from 1989-2009. *J Gastroenterol Hepatol* 2010; 25: 229-233 [PMID: 20136987 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2009.06208.x]

同行评价

本文引言指出了研究的背景及意义, 方法描述详细, 结果见解, 结论对临床工作者有一定参考价值。

编辑 田滢 电编 都珍珍



康胃愈溃汤 II 号治疗老年消化性溃疡的临床疗效

谢东, 李国政

背景资料
因老年人胃黏膜抗溃疡力下降、胃蠕动功能减退、肺功能减退、服用多种药物治疗基础慢性疾病等原因导致老年消化性溃疡发生率居高不下, 以症状复杂、并发症多、难治愈、易复发为主要特点。由于老年人的生理病理特点, 虽应用质子泵抑制剂使治愈率大大提高, 但治疗后复发率仍较高, 治疗周期较长, 药物不良反应也较大, 临床效果不能令人满意。

谢东, 李国政, 海口市中医医院内3科 海南省海口市 570203
谢东, 主治医师, 主要从事中医内科研究。
作者贡献分布: 本文由谢东与李国政共同完成。
通讯作者: 谢东, 主治医师, 570203, 海南省海口市文明中路113号, 海口市中医医院内3科. xiedong570203@163.com
收稿日期: 2014-07-02 修回日期: 2014-08-15
接受日期: 2014-08-18 在线出版日期: 2014-09-28

Efficacy of Kangwei Yukui decoction II in treatment of peptic ulcer in elderly patients

Dong Xie, Guo-Zheng Li

Dong Xie, Guo-Zheng Li, the Third Department of Internal Medicine, Haikou Hospital of Traditional Chinese Medicine, Haikou 570203, Hainan Province, China
Correspondence to: Dong Xie, Attending Physician, the Third Department of Internal Medicine, Haikou Hospital of Traditional Chinese Medicine, 113 Wenming Middle Road, Haikou 570203, Hainan Province, China. xiedong570203@163.com
Received: 2014-07-02 Revised: 2014-08-15
Accepted: 2014-08-18 Published online: 2014-09-28

Abstract

AIM: To assess the clinical effects of Kangwei Yukui decoction II in the treatment of peptic ulcer in elderly patients.

METHODS: One hundred and six elderly patients with peptic ulcer were randomly divided into either an experiment group or a control group. The control group was treated using conventional Western medicine, and the experiment group was treated with Kangwei Yukui decoction II. The clinical effects, scores of clinical symptoms, levels of gastrin (GAS) and *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) eradication rate were compared between the two groups.

RESULTS: The total effective rate was significantly higher in the experiment group than in the control group (92.45% vs 79.25%, $P < 0.05$). The scores of abdominal pain, acid regurgitation, belching, poor appetite, loose stool and tiredness were significantly lower after treatment than prior treatment in the experiment group (1.21 ± 0.24 vs 2.12 ± 0.53 , 1.10 ± 0.19 vs 2.21 ± 0.50 , 1.14

± 0.32 vs 2.16 ± 0.45 , 1.12 ± 0.24 vs 1.92 ± 0.38 , 1.35 ± 0.27 vs 2.35 ± 0.52 , 1.03 ± 0.17 vs 1.85 ± 0.38 , $P < 0.05$), and were significantly lower in the experiment group than in the control group after treatment (1.21 ± 0.24 vs 1.90 ± 0.52 , 1.10 ± 0.19 vs 2.09 ± 0.53 , 1.14 ± 0.32 vs 2.06 ± 0.46 , 1.12 ± 0.24 vs 1.85 ± 0.43 , 1.35 ± 0.27 vs 2.28 ± 0.47 , 1.03 ± 0.17 vs 1.86 ± 0.40 , $P < 0.05$). The levels of GAS were significantly lower after treatment than prior treatment in the two groups (32.68 pg/mL ± 4.79 pg/mL vs 40.62 pg/mL ± 6.18 pg/mL, 34.93 pg/mL ± 5.20 pg/mL vs 41.08 pg/mL ± 5.97 pg/mL, $P < 0.05$), and in the experiment group than in the control group after treatment (32.68 pg/mL ± 4.79 pg/mL vs 34.93 pg/mL ± 5.20 pg/mL, $P < 0.05$). There was no significant difference in *H. pylori* eradication rate between the two groups (75.00% vs 73.33%, $P > 0.05$).

CONCLUSION: Kangwei Yukui decoction II has good clinical effects in the treatment of peptic ulcer in elderly patients, and it can improve the clinical symptoms and reduce the levels of GAS.

© 2014 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Kangwei Yukui decoction II; Elderly patients; Peptic ulcer; Clinical effects

Xie D, Li GZ. Efficacy of Kangwei Yukui decoction II in treatment of peptic ulcer in elderly patients. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(27): 4186-4190 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/4186.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i27.4186>

摘要

目的: 探讨康胃愈溃汤 II 号治疗老年消化性溃疡的临床效果。

方法: 按照随机数字表法将海口市中医医院收治的106例老年消化性溃疡患者均分为实验组和对照组, 对照组患者给予常规西药治疗, 实验组患者给予康胃愈溃汤 II 号治疗, 比较两组患者临床疗效、治疗前后主要临床症状评分变化情况、血清胃泌素(gastrin, GAS)

同行评议者
崔立红, 教授, 主任医师, 中国人民解放军海军总医院消化内科

水平变化情况以及幽门螺旋杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)根除情况。

结果: 实验组患者总有效率均显著高于对照组(92.45% vs 79.25%), 差异具有统计学意义($P<0.05$); 实验组患者治疗后腹痛、反酸、嗝气、纳差、便溏及疲倦乏力等症状评分均显著下降, 与治疗前比较(1.21分 \pm 0.24分 vs 2.12分 \pm 0.53分, 1.10分 \pm 0.19分 vs 2.21分 \pm 0.50分, 1.14分 \pm 0.32分 vs 2.16分 \pm 0.45分, 1.12分 \pm 0.24分 vs 1.92分 \pm 0.38分, 1.35分 \pm 0.27分 vs 2.35分 \pm 0.52分, 1.03分 \pm 0.17分 vs 1.85分 \pm 0.38分), 差异具有统计学意义($P<0.05$); 实验组患者治疗后腹痛、反酸、嗝气、纳差、便溏及疲倦乏力等症状评分均显著低于对照组(1.21分 \pm 0.24分 vs 1.90分 \pm 0.52分, 1.10分 \pm 0.19分 vs 2.09分 \pm 0.53分, 1.14分 \pm 0.32分 vs 2.06分 \pm 0.46分, 1.12分 \pm 0.24分 vs 1.85分 \pm 0.43分, 1.35分 \pm 0.27分 vs 2.28分 \pm 0.47分, 1.03分 \pm 0.17分 vs 1.86分 \pm 0.40分), 差异具有统计学意义($P<0.05$); 两组患者治疗后GAS水平均显著下降, 与治疗前比较(32.68 pg/mL \pm 4.79 pg/mL vs 40.62 pg/mL \pm 6.18 pg/mL, 34.93 pg/mL \pm 5.20 pg/mL vs 41.08 pg/mL \pm 5.97 pg/mL), 差异具有统计学意义($P<0.05$); 实验组患者治疗后GAS水平显著低于对照组(32.68 pg/mL \pm 4.79 pg/mL vs 34.93 pg/mL \pm 5.20 pg/mL), 差异具有统计学意义($P<0.05$); 两组患者*H. pylori*根除率比较(75.00% vs 73.33%), 差异无统计学意义($P>0.05$)。

结论: 康胃愈溃汤 II 号治疗老年消化性溃疡能够有效改善患者临床症状, 降低GAS水平, 临床疗效优于常规西药。

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 康胃愈溃汤 II 号; 老年; 消化性溃疡; 疗效

核心提示: 本研究中针对老年患者的病理生理特点, 优化了康胃愈溃汤 II 号方中增加了黄芪和党参的用量, 以提高补脾扶正之功效; 还增加了具有活血化瘀之功效的丹参, 用以改善消化道血运; 柴胡、枳实、丹参疏肝解郁活血化瘀; 诸药配伍共奏健脾扶正、疏肝活血之功效。

谢东, 李国政. 康胃愈溃汤 II 号治疗老年消化性溃疡的临床疗效. 世界华人消化杂志 2014; 22(27): 4186-4190 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/4186.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v22.i27.4186>

0 引言

老年消化性溃疡属于常见老年疾病, 以胃溃疡为主。因老年人胃黏膜抗溃疡力下降、胃蠕动力功能减退、肺功能减退、服用多种药物治疗基础慢性疾病等原因导致老年消化性溃疡发生率居高不下, 以症状复杂、并发症多、难治愈、易复发为主要特点^[1]。由于老年人的生理病理特点, 虽应用质子泵抑制剂使治愈率大大提高, 但治疗后复发率仍较高, 治疗周期较长, 药物不良反应也较大, 临床效果不能令人满意^[2]。海口市中医医院在常规西药治疗基础上加用康胃愈溃汤 II 号进行治疗, 取得了较为满意的临床效果, 现报道如下。

1 材料和方法

1.1 材料 选取2013-01/2014-01海口市中医医院收治的106例老年消化性溃疡患者作为研究对象。所有患者均符合《实用内科学(第14版)》^[3]中胃溃疡(gastric ulcer, GU)西医诊断标准和《中药新药临床研究指导原则》^[4]中GU中医诊断标准, 入院后经纤维胃镜检查证实为溃疡活动期。排除入选前1 mo内因严重并发症行手术治疗者; 合并严重脏器疾病、血液系统疾病及精神疾病者; 其他原因导致的胃溃疡(胃泌素瘤、肝硬变等)。按照随机数字表法将106例患者均分为实验组和对照组, 所有患者均签署知情同意书。

奥美拉唑肠溶胶囊(哈药三精制药诺捷, 国药准字: H20064032, 40 mg \times 14粒)、硫糖铝咀嚼片(湖南力威集团华泽制药, 国药准字 H20058713, 0.25 g/片)、阿莫西林片(四川援健药业, 国药准字: H21023908, 100 mg \times 14片)、甲硝唑片(吉林康乃尔药业, 国药准字: H22020115, 200 mg \times 16片)、克拉霉素片[康田制药(中山), 国药准字: H10960227, 250 mg \times 8片]。

1.2 方法

1.2.1 消化性溃疡治疗: 对照组患者给予常规西药治疗, 奥美拉唑40 mg/次, 1次/d, 口服, 1 wk后剂量减半。硫糖铝0.25 g/次, 4次/d, 口服^[4]。实验组患者给予康胃愈溃汤 II 号治疗, 基本方: 黄芪50 g, 党参、山药各30 g, 柴胡15 g, 枳实12 g, 香橼、丹参各10 g, 甘草8 g^[5]。1剂/d, 水煎至300 mL, 口服。两组患者均连续治疗1疗程(6 wk)后观察疗效。

用药期间所有患者均戒烟戒酒, 忌食辛辣或过冷的刺激性食物以及难以消化的食物。

研究前沿
老年消化性溃疡为虚实夹杂证, 以脘腹胀痛不适、嗝气、反酸等为主要中医症状, 病势迁延难愈或反复发作。

相关报道

现代药理学研究表明, 黄芪能够有效抑制溃疡进展, 用药后可控制溃疡面积减小、降低溃疡损伤程度, 同时还可与抑酸药物共同保护胃黏膜。

表 1 两组患者临床资料比较 [$n = 53, n(\%)$]

分组	性别		平均年龄(岁)	平均病程(年)	溃疡类型			<i>H. pylori</i> 阳性
	男性	女性			胃溃疡	十二指肠溃疡	复合性溃疡	
实验组	31(58.49)	22(41.51)	62.82 ± 6.13	7.26 ± 2.86	33(62.26)	11(20.75)	9(16.98)	32(60.38)
对照组	30(56.60)	23(43.40)	62.57 ± 6.36	7.05 ± 2.77	35(66.04)	10(18.87)	8(15.09)	30(56.60)

H. pylori: 幽门螺旋杆菌。

表 2 两组患者临床疗效比较 $n(\%)$

分组	显效	有效	无效	总有效
实验组	30(56.60)	19(35.85)	4(7.55) ^a	49(92.45) ^a
对照组	21(39.62)	21(39.62)	11(20.75)	42(79.25)

^a $P < 0.05$ vs 对照组。

1.2.2 幽门螺旋杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)根除治疗: *H. pylori*阳性者给予阿莫西林联合甲硝唑进行*H. pylori*根除治疗。阿莫西林1 g/次, 2次/d, 甲硝唑400 mg/次, 2次/d^[6]。对青霉素过敏者将阿莫西林替换为克拉霉素, 250 mg/次, 2次/d。

1.2.3 观察指标: 比较两组患者临床疗效、治疗前后主要临床症状评分变化情况、血清胃泌素(gastrin, GAS)水平变化情况以及*H. pylori*根除情况。

疗效评价标准参照《中药新药临床研究指导原则》: 治愈: 临床症状完全消失, 胃镜检查可见溃疡面消失或瘢痕形成; 有效: 临床症状有所改善, 胃镜检查可见溃疡面缩小一半以上或溃疡进入愈合期; 无效: 临床症状及胃镜检查无改善或加重^[7]。总有效 = 显效 + 有效。

主要临床症状(腹痛、反酸、嗝气、纳差、便秘、疲倦乏力)评分按照无、轻、中、重分别记作0、1、2、3分^[8]。*H. pylori*根除情况采用¹³C或¹⁴C尿素呼气试验检测^[9]。

统计学处理 使用SPSS17.0统计分析, 用mean ± SD表示计量资料, 采用 t 检验, 用百分比表示计数资料, 采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床资料比较 两组患者在性别、年龄、病程、溃疡类型、*H. pylori*阳性率等差异无统计学意义($P > 0.05$)(表1), 具有可比性。

2.2 两组患者临床疗效比较 实验组患者总有效率均显著高于对照组, 差异具有统计学意义($P < 0.05$)(表2)。

2.3 两组患者治疗前后主要临床症状评分变化情况比较 实验组患者治疗后腹痛、反酸、嗝气、纳差、便秘及疲倦乏力等临床症状评分均显著下降, 与治疗前比较, 差异具有统计学意义($P < 0.05$); 实验组患者治疗后腹痛、反酸、嗝气、纳差、便秘及疲倦乏力等临床症状评分均显著低于对照组, 差异具有统计学意义($P < 0.05$)(表3)。

2.4 两组患者治疗前后血清GAS水平及*H. pylori*阳性率比较 两组患者治疗后GAS水平均显著下降, 与治疗前比较, 差异具有统计学意义($P < 0.05$); 实验组患者治疗后GAS水平显著低于对照组, 差异具有统计学意义($P < 0.05$); 两组患者*H. pylori*根除率比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)(表4)。

3 讨论

消化性溃疡属中医“胃脘痛”和“痞证”等范畴, 老年消化性溃疡多由于脾虚气滞血瘀所致, 主要发病机制为老年人群脾胃功能衰退, 正常代谢功能受阻, 加之多存在忧郁、焦虑情绪, 引起肝郁气滞, 久病入络导致血瘀内阻^[10]。老年消化性溃疡为虚实夹杂证, 以脘腹胀痛不适、嗝气、反酸等为主要中医症状, 病势迁延难愈或反复发作^[11]。本研究中针对老年患者的病理生理特点, 优化了康胃愈溃汤, II号方中增加了黄芪和党参的用量, 以提高补脾扶正之功效^[12]; 还

表 3 两组患者治疗前后主要临床症状改善情况比较 (mean ± SD)

分组	时间	腹痛	反酸	暖气	纳差	便秘	疲倦乏力
实验组	治疗前	2.12 ± 0.53	2.21 ± 0.50	2.16 ± 0.45	1.92 ± 0.38	2.35 ± 0.52	1.85 ± 0.38
	治疗后	1.21 ± 0.24 ^{ac}	1.10 ± 0.19 ^{ac}	1.14 ± 0.32 ^{ac}	1.12 ± 0.24 ^{ac}	1.35 ± 0.27 ^{ac}	1.03 ± 0.17 ^{ac}
对照组	治疗前	2.10 ± 0.47	2.24 ± 0.49	2.15 ± 0.48	1.89 ± 0.40	2.32 ± 0.50	1.90 ± 0.52
	治疗后	1.90 ± 0.52	2.09 ± 0.53	2.06 ± 0.46	1.85 ± 0.43	2.28 ± 0.47	1.86 ± 0.40

^a*P* < 0.05 vs 同组治疗前; ^c*P* < 0.05 vs 对照组。

表 4 两组患者治疗前后血清胃泌素水平比较

分组	时间	GAS(pg/mL)	<i>H. pylori</i> 阳性n(%)	<i>H. pylori</i> 根除率(%)
实验组	治疗前	40.62 ± 6.18	32(60.38)	73.33
	治疗后	32.68 ± 4.79 ^{ac}	8(15.09)	
对照组	治疗前	41.08 ± 5.97	30(56.60)	75.00
	治疗后	34.93 ± 5.20 ^a	8(15.09)	

^a*P* < 0.05 vs 同组治疗前; ^c*P* < 0.05 vs 对照组; GAS: 胃泌素; *H. pylori*: 幽门螺杆菌。

增加了具有活血化瘀之功效的丹参,用以改善消化道血运;柴胡、枳实、丹参疏肝解郁活血化瘀;诸药配伍共奏健脾扶正、疏肝活血之功效^[13]。

现代药理学研究表明,黄芪能够有效抑制溃疡进展,用药后可控制溃疡面积减小、降低溃疡损伤程度,同时还可与抑酸药物共同保护胃黏膜^[14]。党参可纠正胃肠运动功能,抑制胃酸分泌,降低胃液pH值。诸药合用能够有效改善黏膜组织再生和微环境,提高黏膜屏障修复能力,恢复黏膜屏障功能,有利于老年消化性溃疡愈合^[15]。

本研究中,康胃愈溃汤 II 号治疗效果显著。由于常规西药,患者主要临床症状评分得到显著改善。提示康胃愈溃汤 II 号方对老年消化性溃疡有确切疗效。消化性溃疡发病原因复杂,血清中GAS由胃窦、十二指肠及近端空肠黏膜中的G细胞分泌,主要生理功能为促进胃液、胃蛋白酶及胆汁分泌^[16]。本研究中两组患者治疗后血清GAS水平显著下降,尤其是康胃愈溃汤 II 号方组下降更加明显。提示康胃愈溃汤 II 号有显著抑酸作用。两组患者*H. pylori*根除率比较,差异无统计学意义,主要是由于本研究中针对*H. pylori*阳性患者采取相同的*H. pylori*根除治疗,至于康胃愈溃汤 II 号方能否增加*H. pylori*根除率,还有待进一步研究。

总之,康胃愈溃汤 II 号治疗老年消化性溃疡能够有效改善患者临床症状,降低GAS水平,临床疗效优于常规西药。

4 参考文献

- 1 尹江燕, 陈道荣. 消化性溃疡药物治疗的进展. 医学综述 2013; 19: 2000-2002
- 2 谢一娜, 黄其春. 质子泵抑制剂防治化疗引起胃肠道黏膜损伤的研究进展. 世界华人消化杂志 2014; 22: 642-647
- 3 陈灏珠, 林果为, 王吉耀. 实用内科学. 第14版. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 121-128
- 4 莫翠毅, 杨维忠. 奥美拉唑联合克拉霉素、阿莫西林治疗老年消化性溃疡35例. 中国老年学杂志 2014; 34: 478-479
- 5 何磊, 徐碧红, 靳瑾, 李茂清. 康胃愈溃汤 II 号治疗老年消化性溃疡的临床研究. 辽宁中医杂志 2012; 39: 1092-1094
- 6 Simonova ZhG, Martusevich AK, Tarlovaskaia EI. [The course of coronary heart disease concurrent with peptic ulcer disease: clinical and pathogenetic aspects]. *Ter Arkh* 2014; 86: 33-36 [PMID: 24754066]
- 7 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 159-121
- 8 周盼盼, 王彦刚. 中医方证相应理论的研究进展. 世界华人消化杂志 2013; 21: 2975-2980
- 9 Yang SC, Chen JC, Tai WC, Wu CK, Lee CH, Wu KL, Chiu YC, Wang JH, Lu SN, Chuah SK. The influential roles of antibiotics prophylaxis in cirrhotic patients with peptic ulcer bleeding after initial endoscopic treatments. *PLoS One* 2014; 9: e96394 [PMID: 24788341 DOI: 10.1371/journal.pone.0096394]
- 10 邢岩枫. 中医脾胃失和与现代胃溃疡的发病分析. 中国医药指南 2013; 11: 616-617
- 11 张玉泉, 李茂清, 徐碧红, 董银平, 李继伟. 康胃愈溃汤

应用要点
康胃愈溃汤 II 号治疗老年消化性溃疡能够有效改善患者临床症状,降低血清胃泌素水平,临床疗效优于常规西药。

同行评价
本文有一定的参
考价值。

- 号对老年消化性溃疡外周血T淋巴细胞亚群及相关炎症因子水平影响的研究. 新中医 2013; 45: 18-20
- 12 宋银枝, 莫润田, 李茂清, 曾平, 梁淦桐. 康胃愈溃汤治疗脾虚气滞血瘀老年消化性溃疡的临床观察. 辽宁中医杂志 2010; 37: 1742-1744
- 13 Akdogan RA, Ozgur O, Gucuyeter S, Kaklikkaya N, Cobanoglu U, Aydin F. A pilot study of Helicobacter pylori genotypes and cytokine gene polymorphisms in reflux oesophagitis and peptic ulcer disease. *Bratisl Lek Listy* 2014; 115: 221-228 [PMID: 24797597]
- 14 李军, 吴本俨. 老年消化性溃疡的特点及治疗的现代理念. 现代消化及介入诊疗 2011; 16: 248-252
- 15 Chang SS, Hu HY. Lower Helicobacter pylori infection rate in chronic kidney disease and end-stage renal disease patients with peptic ulcer disease. *J Chin Med Assoc* 2014; 77: 354-359 [PMID: 24907021 DOI: 10.1016/j.jcma.2014.04.004]
- 16 Buck DL, Møller MH. Influence of body mass index on mortality after surgery for perforated peptic ulcer. *Br J Surg* 2014; 101: 993-999 [PMID: 24828155 DOI: 10.1002/bjs.9529]

编辑 田滢 电编 都珍珍



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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》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。

消化系统肿瘤患者的自我管理效能感、社会支持与生活质量调查

赵成茂, 尚春香

赵成茂, 尚春香, 青海省第五人民医院肿瘤科 青海省西宁市 810007

赵成茂, 副主任医师, 主要从事肿瘤放疗的研究。

作者贡献分布: 本文由赵成茂与尚春香共同完成。

通讯作者: 赵成茂, 副主任医师, 810007, 青海省西宁市城东区为民巷24号, 青海省第五人民医院肿瘤科。

15321270263@163.com

电话: 0971-7193077

收稿日期: 2014-07-16 修回日期: 2014-08-20

接受日期: 2014-09-02 在线出版日期: 2014-09-28

Investigation of quality of life, social support and self-care self-efficacy in patients with digestive system tumors

Cheng-Mao Zhao, Chun-Xiang Shang

Cheng-Mao Zhao, Chun-Xiang Shang, Department of Oncology, the Fifth People's Hospital, Xi'ning 810007, Qinghai Province, China

Correspondence to: Cheng-Mao Zhao, Associate Chief Physician, Department of Oncology, the Fifth People's Hospital, 24 Weimin Xiang, Chengdong District, Xi'ning 810007, Qinghai Province, China. 15321270263@163.com
Received: 2014-07-16 Revised: 2014-08-20
Accepted: 2014-09-02 Published online: 2014-09-28

Abstract

AIM: To investigate the quality of life, social support and self-care self-efficacy in patients with digestive system tumors, and to analyze their correlation.

METHODS: A total of 153 patients with digestive system tumors were surveyed using the general information questionnaire, strategies used by people to promote health, social support rating scale and quality of life questionnaire-C30.

RESULTS: The score of self-care self-efficacy was 86.03 ± 14.23 , and the score of social support was 40.28 ± 6.63 . There was a significant positive correlation between social support and quality of life ($P < 0.05$), and between self-care self-efficacy and quality of life ($P < 0.05$).

CONCLUSION: Health care professionals should pay attention to making patients have high quality of cancer self-care self-efficacy and fully utilize the sources of social support to improve the quality of life of patients with digestive system tumors.

© 2014 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Digestive system tumors; Self-care self-efficacy; Social support; Quality of life

Zhao CM, Shang CX. Investigation of quality of life, social support and self-care self-efficacy in patients with digestive system tumors. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(27): 4191-4194 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/4191.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v22.i27.4191>

摘要

目的: 了解消化系统肿瘤患者的自我管理效能感、社会支持与生活质量现状, 并分析其相关性。

方法: 采用一般资料调查问卷、中文版癌症自我管理效能感量表、社会支持评定量表、生活质量核心问卷对153例消化系统肿瘤患者进行调查分析。

结果: 胃肠肿瘤患者自我管理效能总得分 86.03 ± 14.23 分, 社会支持得分 40.28 ± 6.63 分, 生活质量与自我管理效能、社会支持呈正相关($P < 0.05$)。

结论: 医护人员应重视提高患者的自我管理效能感, 充分利用其社会支持来源, 以改善其生活质量。

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 消化系统肿瘤; 自我管理效能; 社会支持; 生活质量

核心提示: 本研究提示消化系统肿瘤患者自我管

背景资料
肿瘤患者的自我管理效能感普遍较低, 而针对自我管理效能、社会支持与生活质量的相关研究相对较少, 了解消化系统肿瘤患者以上3方面的现状及相关性, 对今后在临床护理领域中指导患者寻求有效的社会支持、培养自我管理效能, 从而提高生活质量, 具有重大的理论意义。

同行评议者
郭炜, 教授, 河北医科大学第四医院河北省肿瘤研究所病理研究室

研发前沿
肿瘤患者的生活质量越来越受到重视,自我管理效能将直接影响患者的治疗依从性、是否采取健康的生活方式等行为,社会支持是帮助并指引着患者战胜疾病的重要力量,两者均成为影响患者生活质量的重要因素;探索为提高患者的生活质量有效措施是癌症领域的研究热点和趋势。

相关报道
钱会娟等研究发现消化系统肿瘤患者自我护理信心不足;林鸣芳等研究认为消化系统肿瘤患者的总体社会支持水平充足,但利用度不高,刘晓芹等研究认为社会支持是影响癌症患者生活质量的最重要的因素,特别是主观支持和对支持的利用度,对支持的利用度可以作为患者生活质量的一个预测因子。

理效能感处于中等水平,社会支持水平充足,生活质量有待改善;患者自我管理效能总分、社会支持总分与生活质量多维度呈正相关,结果为探索提高患者生活质量的有效措施提供了理论依据。

赵成茂,尚春香. 消化系统肿瘤患者的自我管理效能感、社会支持与生活质量调查. 世界华人消化杂志 2014; 22(27): 4191-4194
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/4191.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i27.4191>

0 引言

消化系统肿瘤的发病率和死亡率排恶性肿瘤的前3位,每年新发病例超过80万例^[1],严重威胁人们的健康.自我效能是人们成功地实施和完成某个行为目标或应对某种困难的信念,高水平的自我效能感可以提高癌症患者的生活质量^[2].国外研究^[3]表明,社会支持度高的癌症患者比社会支持度低的患者生活质量好.本研究旨在评估患者自我管理效能、社会支持与生活质量的现状,并分析患者自我管理效能、社会支持对其生活质量的影响,为探索提高肿瘤患者生活质量的有效措施提供理论依据。

1 材料和方法

1.1 材料 采取便利抽样法,对2013-06/2014-04在综合医院住院的消化系统肿瘤患者进行问卷调查.纳入标准:确诊为消化系统肿瘤患者;诊断半年以上,年龄 ≥ 18 岁,能独立阅读或在研究者帮助下完成填写所需问卷;知晓自己病情;自愿参加本次研究.排除标准:合并其他严重并发症;对病情不知情;神志不清或伴有精神障碍;拒绝参与调查者。

1.2 方法

1.2.1 测量工具: (1)一般资料问卷:采用自编的一般资料调查问卷,包括患者的性别、年龄、婚姻状态、文化程度、居住区域、工作状态、家庭收入、治疗费用支出情况、临床诊断及病程等; (2)生活质量核心问卷(quality of life question, QLQ-C30),该问卷适用于各种癌症患者^[4],共30个条目,包括5个功能量表(躯体、角色、情感、认知和社会功能),3个症状量表,6个单项测量项目,1个总体健康量表.功能量表和总体健康量表得分越高表示功能状态越好,症状量表得分越高表示症状越重; (3)社会支持评定量表(social support rating scale, SSRS)该

量表由肖水源^[5]设计,共10个条目,包括客观支持、主观支持和社会支持利用度3个维度.此量表能够有效反映个体的社会支持情况,分值越高,社会支持度越高; (4)中文版癌症自我管理效能感量表(strategies used by people to promote health, SUPPH):该量表由美国Lev教授研制,专门用于测评癌症患者的自我管理能力.本次调查采用2011年钱会娟等^[6]编制的中文版自我管理效能量表,共28个条目,分为正性态度、自我决策和自我压力3个维度,分数越高表明个体的自我效能感越强。

1.2.2 调查:由专人发放调查问卷,采用统一指导语讲明调查的目的、填写方法及注意事项,指导患者逐项填写并当场收回.本次研究共发放问卷160份,收回有效问卷153份,回收率为95.63%。

统计学处理 应用Epidata3.1软件进行数据录入,导出转化为SPSS文件;用SPSS13.0统计软件分析数据,采用描述性分析和Pearson相关分析等统计方法,检验水准 $\alpha = 0.05$, $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者的一般资料 此次调查的153例患者中,男86例(56.21%),女67例(43.79%);平均年龄 56.74 ± 9.41 岁.已婚136例(88.89%),丧偶/离异17例(11.11%).在职53例(34.64%),离/退休49例(32.03%);下岗/待业5例(3.27%);务农46例(30.06%).临床诊断:食道癌25例(16.34%);胃癌43例(28.11%);直肠癌45例(29.41%);胰腺癌9例(5.88%);肝胆癌31例(20.26%).平均病程 2.31 ± 1.75 年。

2.2 患者的自我管理效能、社会支持、生活质量得分情况

2.2.1 自我管理效能评分:正性态度 $21-61$ 分(45.85 ± 11.94 分),自我决策 $5-15$ 分(9.10 ± 2.29 分),自我减压 $12-45$ 分(30.56 ± 6.75 分),总得分 $52-111$ 分(86.03 ± 14.23 分)。

2.2.2 社会支持评分:客观支持 $5-18$ 分(10.59 ± 2.79 分),主观支持 $12-29$ 分(22.23 ± 5.02 分),对支持的利用度 $3-11$ 分(7.49 ± 1.76 分),总得分 $25-51$ 分(40.28 ± 6.63 分)。

2.2.3 QLQ-C30评分:总体健康状况得分为 51.95 ± 16.23 分;功能领域中得分由低到高依次为躯体功能,社会功能,角色功能,情绪功能,认

表 1 153例消化系肿瘤患者QLQ-C30评分 (mean ± SD, 分)

项目	平均值
躯体功能	53.41 ± 16.81
角色功能	62.77 ± 21.33
情绪功能	68.36 ± 22.59
认知功能	74.72 ± 16.88
社会功能	60.08 ± 14.29
总体健康状况	51.95 ± 16.23
疲倦	51.23 ± 17.49
恶心与呕吐	24.68 ± 15.53
疼痛	39.57 ± 16.65
呼吸困难	20.17 ± 13.58
失眠	38.45 ± 15.47
食欲丧失	46.76 ± 17.52
便秘	31.06 ± 14.41
腹泻	25.18 ± 17.26
经济影响	40.39 ± 14.27

知功能; 症状领域疲倦的得分最高, 其次为疼痛(表1)。

2.3 消化系肿瘤患者自我管理效能感、社会支持总分对生活质量的相关分析 消化系肿瘤患者生活质量中的角色功能, 整体健康状况与自我管理效能感总得分呈显著正相关($P<0.01$), 躯体功能, 情绪功能, 社会功能与自我管理效能感总得分呈正相关($P<0.05$)。患者生活质量中的情绪功能, 社会功能与社会支持总得分呈显著正相关($P<0.01$), 总体健康状况与社会支持总得分呈正相关($P<0.05$)(表2)。

3 讨论

消化系肿瘤患者自我管理效能感处于中等水平, 社会支持水平充足, 生活质量有待改善自我管理效能感体现个体对环境变化控制的自信心水平^[7], 将直接影响患者的治疗依从性、是否采取健康的生活方式和日常功能恢复锻炼等行为。多数患者对癌症没有正确的认知, 认为被确诊为肿瘤就等于被宣判死亡, 导致其对自己疾病的管理上没有足够的信心。有研究证明^[8], 癌症患者自我效能感水平与行为应对方式有着很大的相关性, 自我效能水平越高, 行为应对方式越积极。本调查结果显示, 消化系肿瘤患者的自我管理效能感处于中等水平, 说明患者自我护理信心不足^[9], 护理工作中要加强患者自我效能管理感的培养, 引导患者积极地应对生活中的应激事件, 以改善其生活质量。

肿瘤患者身体受到疾病的困扰, 心理上较为

表 2 消化系肿瘤患者生活质量与自我管理效能感、社会支持的相关分析 r

生活质量	自我管理效能感	社会支持
躯体功能	0.256	0.044
角色功能	0.365	0.157
情绪功能	0.285	0.319
认知功能	0.118	0.097
社会功能	0.321	0.415
总体健康状况	0.349	0.242

脆弱, 导致其应激水平和承受能力大大下降, 更需要来自社会各方面的更多支持。癌症患者的社会支持不仅仅包含物质和精神支持, 还包括归属、信息支持和寻求支持等^[10]。通过社会支持, 患者能得到更多的疾病相关信息和经济支持; 尊重、自我价值的得以更好的实现, 从而改善身心健康状况, 进而提高生存质量。本研究显示, 消化系肿瘤患者的总体社会支持水平充足, 但利用度不高, 与林鸣芳等^[11]的研究一致, 提示需要采取多种有效措施帮助患者提升社会支持的利用度。

随着医学模式的转变, 人们对健康提出了新的要求, 肿瘤患者的生活质量越来越受到重视。生活质量作为一种新的健康测量和评价技术, 是指一个人在社会生活和日常生活活动中的技能和主观感觉, 这一测评顺应了医学模式的转变, 并成为评价患者健康状态和治疗、护理工作效果的主要指标之一^[12]。生活质量的评价, 不仅关心患者的存活时间, 更加重视患者心理状态, 强调患者的主观感受和功能状况, 能够从多维度评估个体的健康状态。本调查显示, 消化系肿瘤生活质量普遍处于较低水平, 有待进一步改善。

自我管理效能感、社会支持对消化系肿瘤患者生活质量的影响。本研究显示, 患者自我管理效能总分与QLQ-C30中总体健康状况和其功能量表中的躯体功能、角色功能、情绪功能、社会功能均呈正相关。提示自我管理效能与生活质量关系密切。相关研究也显示, 胃肠癌患者的社会支持利用度情况与其自我管理效能感的存在正相关^[13]; 提高乳腺癌患者的自我效能, 能增强患者的自我管理意识和对恢复健康的信心^[14]。因此, 提高消化系统肿瘤患者自我管理效能感, 将有利于提高患者的整体健康状况和生活质量。

应用要点
本研评估了消化系肿瘤患者自我管理效能、社会支持与生活质量的现状, 并分析了患者自我管理效能、社会支持对其生活质量的影响, 可为探索提高肿瘤患者生活质量的有效措施提供理论依据。

名词解释
自我效能: 人们成功地实施和完成某个行为目标或应对某种困难的信念。高水平的自我效能感可以提高癌症患者的生活质量。生活质量作为一种新的健康测量和评价技术, 是指一个人在社会生活和日常生活活动中的技能和主观感觉, 这一测评顺应了医学模式的转变, 并成为评价患者健康状态和治疗、护理工作效果的主要指标之一。

同行评价

该论文采用中文版癌症自我管理效能感量表、社会支持评定量表、生活质量核心问卷等对消化系统肿瘤患者进行了调查分析,以了解消化系统肿瘤患者的自我管理效能、社会支持与生活质量现状,为探索提高肿瘤患者生活质量的有效措施有一定的科学意义。

分析结果中,社会支持总分与生活质量中情绪功能、社会功能及总体健康状况呈正相关。在癌症患者面临无助之时,社会支持是帮助并指引着患者战胜疾病的重要力量,良好的社会支持可以减轻癌症患者的应激反应和心理压力,有研究^[15]表明,癌症患者得到越多的社会支持,越会采取更积极的应对方式;社会支持是影响癌症患者生活质量的最重要的因素^[16],特别是主观支持和对支持的利用度,对支持的利用度可以作为患者生活质量的一个预测因子,提高患者对支持的利用度可以提高其生活质量^[17]。

对恶性肿瘤患者来说,除了无法改变的客观支持,主观支持及对支持的利用度是与个体的主观希望及心理素质有关,是可以改变的。研究^[18]发现,具有专业性知识的医护人员提供的支持可以增加患者对医护人员的信任度。因此,医护人员应积极指导患者寻求有效的社会支持,鼓励患者维持其社会角色和社会功能,同时,多给予患者专业的护理及预防保健知识,从而鼓励主动寻求各种社会支持并提高对支持的利用度,以增强患者的自我管理能力和促进肿瘤其身心健康的恢复,进而改善其生活质量。

4 参考文献

- 1 陈单, 陈丽君. 胃肠肿瘤患者健康行为自我效能及其影响因素的分析. 中国癌症防治杂志 2013; 5: 164-168
- 2 Wilson PM, Mayor V. Long-term conditions. 2: supporting and enabling self-care. *Br J Community Nurs* 2006; 11: 6-10 [PMID: 16493291]
- 3 Mellon S, Northouse LL, Weiss LK. A population-based study of the quality of life of cancer survivors and their family caregivers. *Cancer Nurs* 2006; 29: 120-131; quiz 132-133 [PMID: 16565621]
- 4 谭诗生, 李杭, 罗健, 陈南江, 宋毅, 姜桂林, 杨飞月. 欧洲癌症研究与治疗组织研制的生活质量核心调查问卷第3版中文版生活质量调查问卷测评. 中国临床康复 2006; 10: 23-27
- 5 肖水源. 社会支持评定量表. 中国心理卫生杂志 1999; 12: 127-131
- 6 钱会娟, 袁长蓉. 中文版癌症自我管理效能感量表的信效度测评. 中华护理杂志 2011; 46: 87-89
- 7 冯希源, 罗碧如. 妇科化疗患者症状体验与自我管理效能感的相关性研究. 护理学报 2012; 19: 10-12
- 8 Akin S, Can G, Durna Z, Aydinler A. The quality of life and self-efficacy of Turkish breast cancer patients undergoing chemotherapy. *Eur J Oncol Nurs* 2008; 12: 449-456 [PMID: 18842460 DOI: 10.1016/j.ejon.2008.07.006]
- 9 钱会娟, 袁长蓉. 消化系统癌症患者自我管理效能感水平现状及其相关因素分析. 护士进修杂志 2011; 26: 678-681
- 10 汪苗, 肖国华. 试述癌症患者的社会支持. 医学与哲学 2012; 33: 547-548
- 11 林鸣芳, 李孝红. 恶性肿瘤住院患者社会支持情况的调查. 上海护理 2011; 11: 34-36
- 12 姜丹, 杨铮, 万崇华, 卢玉波, 李云峰, 寸英丽, 孟琼. 大肠癌患者生活质量测定量表QLQ-CR68中文版的研制与应用评价. 中国肿瘤 2007; 16: 862-865
- 13 Qian H, Yuan C. Factors associated with self-care self-efficacy among gastric and colorectal cancer patients. *Cancer Nurs* 2012; 35: E22-E31 [PMID: 22067688 DOI: 10.1097/NCC.0b013e31822d7537]
- 14 何晓玲, 徐锦江, 邹凌云, 杨柳. 乳腺癌患者术后自我效能、应对方式及生活质量的相关性研究. 医学与哲学 2014; 35: 71-73
- 15 李小梅, 孙玉倩. 放疗癌症患者的应对方式及其与社会支持的相关性. 中国慢性病预防与控制 2011; 19: 557-559
- 16 谈文霞, 刘伟, 李慧, 朱小丽. 社会支持对永久性结肠造口患者生活质量的影响. 齐鲁护理杂志 2013; 19: 11-13
- 17 刘晓芹, 杜宗刚, 郑德伟, 肖连东, 孙宏伟, 邹敏. 住院癌症患者社会支持与生活质量关系的研究. 中华肿瘤防治杂志 2012; 19: 1448-1450
- 18 Arora NK, Gustafson DH. Perceived helpfulness of physicians' communication behavior and breast cancer patients' level of trust over time. *J Gen Intern Med* 2009; 24: 252-255 [PMID: 19089501 DOI: 10.1007/s11606-008-0880-x]

编辑 田滢 电编 都珍珍



2008–2013年分段开窗旷置+切扩挂线置管术治疗疑难性肛瘻患者的回顾性分析128例

王东宏, 何永恒, 胡响当, 赵鹏飞

王东宏, 新疆医科大学附属中医医院肛肠科 新疆维吾尔自治区乌鲁木齐市 830000
何永恒, 胡响当, 赵鹏飞, 湖南中医药大学附二院肛肠科 湖南省长沙市 410005
王东宏, 主治医师, 主要从事中医肛肠外科方面的研究。
湖南省教育厅重点基金资助项目, No. 08A051
作者贡献分布: 本研究设计由何永恒完成; 研究过程由王东宏、胡响当及赵鹏飞完成; 论文撰写由何永恒完成。
通讯作者: 王东宏, 主治医师, 830000, 新疆维吾尔自治区乌鲁木齐市沙依巴克区, 新疆医科大学附属中医医院肛肠科。
wdh_626@163.com
收稿日期: 2014-06-22 修回日期: 2014-07-15
接受日期: 2014-07-24 在线出版日期: 2014-09-28

Segment window exclusion plus cutting seton catheterization for treatment of complex anal fistula: Analysis of 128 cases

Dong-Hong Wang, Yong-Heng He, Xiang-Dang Hu, Peng-Fei Zhao

Dong-Hong Wang, Department of Anorectal Medicine, Affiliated Chinese Medicine Hospital, Xinjiang Medical University, Urumqi 830000, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China
Yong-Heng He, Xiang-Dang Hu, Peng-Fei Zhao, Department of Anorectal Medicine, the Second Affiliated Hospital, Hunan University of Traditional Chinese Medicine, Changsha 410005, Hunan Province, China
Supported by: the Foundation of Hunan Educational Committee, No. 08A051
Correspondence to: Dong-Hong Wang, Attending Physician, Department of Anorectal Medicine, Affiliated Chinese Medicine Hospital, Xinjiang Medical University, Shayibake District, Urumqi 830000, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China. wdh_626@163.com
Received: 2014-06-22 Revised: 2014-07-15
Accepted: 2014-07-24 Published online: 2014-09-28

Abstract

AIM: To assess the efficacy and safety of segment window exclusion plus cutting seton catheterization in the treatment of complex anal fistula.

METHODS: A retrospective analysis of 128 cases patients who were treated by segment window

exclusion plus cutting seton catheterization for complex anal fistulas over the past five years was performed. Patients were followed for 1 mo to 1 year. Major postoperative complications and recurrence were recorded.

RESULTS: Average pain index was 3.24 ± 1.01 . Bleeding score was 1.78 ± 0.37 . Wound healing time was $32.65 \text{ d} \pm 12.13 \text{ d}$. Seton off time was $17.35 \text{ d} \pm 2.42 \text{ d}$. Wexner control ability score was 3.26 ± 1.08 . There were deface in 12 (9.3%) cases, damaged exhaust in 5 (3.9%) cases and damage to the draining of liquid manure in 5 (1.6%) cases. All these disappeared after 6 mo of follow-up. Recurrence was noted in 2 (1.6%) cases in the follow-up period. Anal maximum static pressure, anal maximum systolic pressure, reserve capacity and first leakage differed significantly 1, 3 and 6 mo after surgery compared with before surgery ($P < 0.05$); however, there was no significant difference between 12 mo after surgery and before surgery ($P > 0.05$).

CONCLUSION: Segment window exclusion plus cutting seton catheterization for complex anal fistula shows satisfactory results. Preoperative detailed assessment, comprehensive functional examination and anal inspection, intraoperative minimization of sphincter injury, and postoperative function exercise are key to preventing the recurrence of anal fistula and reducing postoperative complications.

© 2014 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Segment window exclusion; Cutting seton catheterization; Complex anal fistula; Clinical analysis

Wang DH, He YH, Hu XD, Zhao PF. Segment window exclusion plus cutting seton catheterization for treatment of complex anal fistula: Analysis of 128 cases. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(27): 4195-4199 URL:

背景资料
复杂性肛瘻是结直肠外科的疑难病之一, 术后并发症和复发率较高, 严重影响患者的生命健康与生活质量。对于复杂性肛瘻治疗而言, 手术无疑是较为有效的治疗方式。然而如何提高肛瘻治愈率并维护正常的肛门控便功能成为外科医生的重大挑战。因此, 探讨其手术方式并进一步评价其疗效对于该病治疗具有重要的意义。

同行评议者
戴冬秋, 教授, 中国医科大学附属第一医院肿瘤外科

研究前沿
如何提高肛瘘治愈率并维护正常的肛门控便功能成为当前研究的热点。

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/4195.asp> DOI:
<http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v22.i27.4195>

摘要

目的: 探讨分段开窗旷置结合切扩挂线置管术治疗复杂性肛瘘的疗效和安全性。

方法: 回顾性分析2008-2013年采用本手术治疗的复杂性肛瘘患者128例, 术后随访1 mo-1年, 对术后主要并发症及复发情况进行分析。

结果: 住院和随访期内: 术后并发症疼痛平均指数(3.24 ± 1.01), 出血评分(1.78 ± 0.37), 创面愈合时间($32.65 \text{ d} \pm 12.13 \text{ d}$), 挂线脱落时间($17.35 \text{ d} \pm 2.42 \text{ d}$), 控便能力wexner评分(3.26 ± 1.08); 术后肛门功能情况及复发情况: 污损12例(9.3%)、排气受损5例(3.9%)、排液体便受损2例(1.6%), 随访6 mo后上述症状消失; 随访期内复发2例(1.6%); 肛管直肠压力和直肠感觉和肛门节制功能检测结果: 肛门最大静息压、肛管最大收缩压、保留容量、首次漏出量术后1和3及6 mo与术前比较差异具有统计学意义($P < 0.05$); 术后12 mo与术前比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。

结论: 术前详细评估、完善相关检查及行肛门功能检测, 术中采用本术式最大限度地减少括约肌的损伤, 术后加强肛门功能锻炼是防止肛瘘复发和减少术后并发症的关键因素, 本术式治疗复杂性肛瘘值得进一步推广。

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 分段开窗旷置; 切扩挂线置管术; 复杂性肛瘘; 临床分析

核心提示: 本术式最大限度地保留了肛门括约肌的完整性, 即保证了手术的安全性而且有很好的远期疗效。术后创面愈合前给予氧疗, 创面愈合后适当加强肛门功能锻炼是治愈复杂性肛瘘的不可忽视的因素; 主要为提肛运动以加强肛门括约肌和肛提肌的力量, 同时辅以中药坐浴通过活血通络以促进肛门节制功能的恢复。

王东宏, 何永恒, 胡响当, 赵鹏飞. 2008-2013年分段开窗旷置+切扩挂线置管术治疗复杂性肛瘘患者的回顾性分析128例. 世界华人消化杂志 2014; 22(27): 4195-4199 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/4195.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v22.i27.4195>

0 引言

复杂性肛瘘是结直肠外科的疑难病之一, 术后

并发症和复发率较高, 严重影响患者的生命健康与生活质量^[1]. 对于复杂性肛瘘治疗而言, 手术无疑是较为有效的治疗方式, 然而如何提高肛瘘治愈率并维护正常的肛门控便功能成为外科医生的重大挑战^[2]. 因此, 探讨其手术方式并进一步评价其疗效对于该病治疗具有重要意义. 我们于2008-2013年采用分段开窗旷置结合切扩挂线置管术治疗复杂性肛瘘患者126例. 现回顾性分析, 探讨如何提高手术成功率和减少术后并发症。

1 材料和方法

1.1 材料 128例病例均为新疆医科大学附属中医医院肛肠科和湖南中医药大学附二院肛肠科的2008-03/2013-06的住院患者. 磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)对复杂性肛瘘诊断准确率可高达100%^[3], 因此采用MRI为诊断方法. 所有患者均经MRI诊断为复杂性肛瘘. 其中, 男女之比3:1, 平均年龄 35.68 ± 7.65 岁, 平均病程 $10.27 \text{ mo} \pm 2.54 \text{ mo}$, 通过电话、门诊随访128例, 随访时间1 mo-1年, 随访率96.4%, 平均随访时间 $10.57 \text{ mo} \pm 3.15 \text{ mo}$.

1.2 方法

1.2.1 手术: 所有患者均采用腰硬联合麻醉, 截石位. 手术方法(参照《中医肛肠病学》^[4]): (1)以络合碘常规消毒肛周3遍, 铺无菌孔巾, 待麻醉生效肛门松弛后消毒肛内. 通过外口注入美蓝, 观察内口所在位置. 探针自外口探入, 根据内口再确定主管道与支管道; (2)圆形切除外口周围皮肤、皮下脂肪、瘢痕等组织, 直径2-3 cm; (3)在距内口相对较近处切一引流口, 以利引流, 但不完全切开所有支管道, 而是保留管道创面与开窗口之间的皮肤及皮下各种组织, 根据管道数量决定旷置数目; (4)然后将银质探针带橡皮筋循肛门部残余主管探入, 自内口引出挂线, 将瘘管内外口之间的皮肤及皮下等组织切开; (5)拉紧橡皮筋, 紧贴挂线组织, 用止血钳夹住橡皮筋, 于止血钳下方用粗丝线将拉紧的橡皮筋结扎两次, 减去多余部分. 将内口、肛管直肠环、肛门口残余主管一并挂开; (6)再次在肛门镜下用电刀彻底灼除感染的肛隐窝, 并用电刀修整创面使之引流通畅, 不留死腔; (7)对旷置管道刮勺充分搔刮管壁内腐败组织后, 旷置管道放置输液用尼龙引流管, 双氧水+生理盐水、甲硝唑液冲洗各旷置瘘管段; (8)检查无出血后, 以2%利多卡因合亚甲蓝及生理盐水沿创面封闭注射,

表 1 患者一般情况

一般情况	数值
性别(n)	
男	96
女	32
平均年龄(岁)	35.68 ± 7.65
平均病程(mo)	10.27 ± 2.54
分型(n)	
低位	75
高位	53
内口与括约肌关系(n)	
经括约肌间	37
横跨括约肌	29
括约肌上	35
括约肌外	27

无菌敷料覆盖, 胶布固定. 术后处理: (1)流质饮食和半流质饮食各3 d, 有效抗生素静脉滴注3 d; (2)便后自制肛肠科外洗方先熏后坐浴, 主管创面置消炎止痛膏纱条引流, 支管置管冲洗引流管, 并适时退管, 逐日递减.

1.2.2 观察指标及检测: 观察患者术后平均排便疼痛指数、创面出血、肛门控便能力、挂线脱落时间、创面愈合时间、肛管直肠压力检测等指标. (1)疼痛采用视觉模拟评分(Visual Analogue Scale/Score, VAS)法^[5], 观察术后1 wk内疼痛程度. 0分为无痛, 10分为最痛, 取其1 wk内的平均数为平均疼痛指数; 记录1 wk内排便时肛门疼痛指数, 取其平均值; (2)出血采用症状记分法观测出血情况. 0分: 无出血或草纸带血, 量<1 mL; 1分: 便后滴血或解出淤血, 量<10 mL; 2分: 出血量>20 mL; (3)肛门控便能力采用wexner评分^[6]进行肛门控便能力评价; (4)肛管直肠动力学检测时间与方法^[7]: 分别于术前及术后1、3、6、12 mo进行.

统计学处理 计量资料采用mean±SD表示, 计数资料采用 χ^2 检验, 使用SPSS13.0统计软件进行统计分析, $P<0.05$ 为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 患者一般情况 患者性别、年龄、病程、疾病分型、内口与括约肌关系等一般情况如表1.

2.2 患者术后情况 患者术后情况: 疼痛平均指数 3.24 ± 1.01 , 出血评分 1.78 ± 0.37 , 创面愈合时间 $32.65 \text{ d} \pm 12.13 \text{ d}$, 挂线脱落时间 $17.35 \text{ d} \pm 2.42 \text{ d}$, 控便能力wexner评分 3.26 ± 1.08 ; 表明手术是安

全和有效的.

2.3 术后肛门功能情况及复发情况 患者治疗术后, 污损12例(9.3%)、排气受损5例(3.9%)、排液体便受损2例(1.6%); 术后1 mo污损7例(5.5%)、排气受损1例(0.7%); 术后3 mo污损2(1.6%); 术后经常规换药、氧疗、中药坐浴及提肛运动锻炼后随访6 mo后上述症状消失; 随访期内复发2例(1.6%); 复发病例复查电子结肠镜检查后发现并病理检查明确诊断为肠道克罗恩病(Crohn's disease, CD)和肠道结核, 经治疗均痊愈(表2).

2.4 肛管直肠压力和直肠感觉和肛门节制功能检测 肛门肛门最大静息压、肛管最大收缩压、保留容量、首次漏出量术后1、3及6 mo与术前比较差异具有统计学意义($P<0.05$); 术后12 mo与术前比较差异无统计学意义($P>0.05$); 表明术后1 mo肛门肛门最大静息压、肛管最大收缩压、保留容量、首次漏出量均明显下降, 术后1-6 mo肛门功能逐渐恢复, 术后12 mo肛门功能逐渐恢复到术前的水平; 术后12 mo肛门功能逐渐恢复到术前的95%(表3).

3 讨论

本研究表明术前完善术前评估及肛门测压和相关检查如电子结肠镜和全消化道钡餐及肛周MRI等手术成功的前提. 肛门静息压有85%是内括约肌提供的, 术前肛门测压可以更多提供内外括约肌的功能信息^[8], 从而在手术时对于一些术前测定肛门静息压下降明显的患者, 术中尽量少的损伤括约肌, 就是对于肛门功能最大的保护^[9]. 研究发现, 术前肛门压力下降明显的患者术后出现肛门漏气、漏液及失禁的危险大大增加^[10]. 由于本术式采用微创的术式所以降低了失禁的风险, 据本研究术后1-3 mo是肛门压力下降的高峰期, 术后3 mo肛门压力开始缓慢恢复, 术后12 mo后压力基本可以恢复到术前的95%左右, 所以出现少量漏气及污损等不完全失禁的并发症, 经术后加强肛门功能锻炼, 术后6-12 mo的随访发现基本都可以自行恢复, 患者的满意率和生活质量都没有任何影响. 本研究中患者术后短期内出现大便污损12(17.6%), 排气受损5例(7.3%), 排液体便受损2例(2.9%), 我们术后重点研究了出现肛门节制受损的患者发现: 术前患者肛门压力下降明显的患者术后出现肛门功能障碍的可能性大大增

相关报道

研究发现, 术前肛门压力下降明显的患者术后出现肛门漏气、漏液及失禁的危险大大增加.

应用要点
处理复杂性肛瘘必须做好治愈肛瘘和防止肛门失禁之间的平衡, 这是治疗肛瘘的关键。

表 2 患者术后肛门功能情况及复发情况 $n(\%)$

	污损	排气受损	排液体便受损	排固体便受损	随访期内复发
术后	12(9.3)	5(3.9)	2(1.6)	0(0.0)	2(1.6)
术后1 mo	7(5.5)	1(0.7)	0(0.0)		
术后3 mo	2(1.6)	0(0.0)			
术后6 mo	0(0.0)				

表 3 肛管直肠动力学检测结果 (mean \pm SD, kPa)

	术前	术后1 mo	术后3 mo	术后6 mo	术后12 mo
肛管最大静息压	108.65 \pm 42.55	80.67 \pm 25.36 ^a	90.35 \pm 26.06 ^a	101.08 \pm 36.33 ^a	105.02.78 \pm 48.84
肛管最大收缩压	214.47 \pm 60.48	180.54 \pm 58.21 ^a	198.15 \pm 52.54 ^a	205.45 \pm 57.36 ^a	213.98 \pm 54.83
保留容量	1450.65 \pm 160.25	1290 \pm 100.65 ^a	1384.12 \pm 152.84 ^a	1406.85 \pm 116.35 ^a	1448.37 \pm 150.12
首次漏出量	658.18 \pm 56.23	329.78 \pm 54.36 ^a	495.21 \pm 58.69 ^a	594.22 \pm 39.65 ^a	649.14 \pm 64.28

^a $P < 0.05$ vs 术前。

加成正相关性; 瘘管横跨括约肌的患者术后出现肛门节制功能受损的可能性也是增高的; 这些患者经术后1-3 mo的恢复和适当肛门功能锻炼, 6-12 mo随访后发现基本恢复正常。复发率高一直是治疗复杂性肛瘘的难题^[11], 本研究发现经术后随访复发的2例病例, 均是术前评估和检查不够完善所致, 2例复发病例因肠道CD和肠道结核而并发本病的, 复查电子结肠镜检查中发现并病理检查明确诊断, 经治疗均痊愈。

术中科学合理的手术方式和操作既尽量减少括约肌的损伤是复杂性肛瘘治愈的保证^[12]。本术式将瘘管道视距离长短相应作多个切口即分段, 尽可能多地保留正常的皮肤、组织, 同时又最大限度地保证创口引流通畅, 不留死腔, 优点: 避免由于一次性切开瘘管引流造成创面大、出血多、瘢痕大、愈合时间长等缺点, 完善地保护了肛门周围组织结构, 对愈后肛门功能恢复有重要意义。开窗: 开窗治疗肛瘘优点是: (1)在肛瘘近肛门缘处开窗, 窗外的管道与直肠内感染源隔离, 为其愈合创造了条件; (2)开窗术将复杂管道分成几段, 分而治之, 减少了组织损伤, 避免术后肛门口变形, 符合中医微创手术的特点^[13]。旷置: 主要采用支管旷置。旷置吸取现代医学保留括约肌的优点, 既彻底清创, 拨根除源, 并保持创口引流通畅, 又能维护肛门主体结构, 有效地保护肛门括约功能^[14]。切扩: 切扩法即将主管道外括约肌浅部以下的瘘道切开, 并仔细探查, 连同齿线附近感染的肛腺组织一

并切扩; 挂线: 采用实挂和虚挂相结合。由于括约肌只能在一处挂断, 切忌一次挂断两处, 这样可以避免因括约肌被切开数段而造成的对肛门功能的影响, 所以多个内口或外口主管道挂线采用实挂与虚挂相结合; 置管: 根据支管的数量决定引流的数量, 术后每日用甲硝唑注射液, 双氧水、生理盐水冲洗, 约10-15 d深部创腔创面转为健康肉芽, 拆除引流管。置管引流保留了足够的皮肤, 使肛门免受更大的破坏; 本术式保护了括约肌功能和正常的皮肤和组织, 保持了肛门外形的完整性^[15]。

总之, 本术式最大限度地保留了肛门括约肌的完整性, 即保证了手术的安全性而且有很好的远期疗效。术后创面愈合前给予氧疗, 创面愈合后适当加强肛门功能锻炼是治愈复杂性肛瘘的不可忽视的因素; 主要为提肛运动以加强肛门括约肌和肛提肌的力量, 同时辅以中药坐浴通过活血通络以促进肛门节制功能的恢复。处理复杂性肛瘘必须做好治愈肛瘘和防止肛门失禁之间的平衡, 这是治疗肛瘘的关键^[8], 所以选择最佳的术式需要我们不断地探索和研究。

4 参考文献

- 姜胜东, 缪锦芬, 张家辉, 陈波, 石小剑. LAVA增强MRI检查对复杂性肛瘘的诊断价值. 实用医学杂志 2013; 29: 1322-1324
- 张永刚, 张茂香, 唐淑敏, 茆海兵, 曲牟文, 袁亮, 李国栋. 括约肌间瘘管结扎术与切开挂线术治疗复杂性肛瘘的临床疗效比较. 中华普通外科杂志 2012; 27: 940-941

- 3 罗永. 肛管直肠后间隙脓肿的诊治: 附93例报告. 中国普通外科杂志 2012; 21: 443-446
- 4 何永恒. 中医肛肠病学. 北京: 清华大学出版社, 2012: 403-404
- 5 陆伟, 沈祥. 腔镜辅助下甲状腺手术与传统开放性甲状腺手术的比较. 中国普通外科杂志 2012; 21: 1465-1467
- 6 丛进春, 陈春生, 冯勇, 马明星, 夏志秀, 刘鼎盛. 新辅助治疗对低位直肠癌经内外括约肌间切除术后肛门功能的影响. 中国肿瘤临床 2013; (23): 1450-1454
- 7 李丽, 苏丹, 任东林, 谢尚, 奎彭慧. 肛瘘患者手术前后肛管直肠动力学研究. 胃肠病学和肝病学杂志 2012; 21: 450-452
- 8 马木提江·阿巴拜克热, 温浩, 黄宏国, 楚慧. 肛瘘手术前后肛肠测压的改变. 中国现代医学杂志 2010; 20: 1729-1733
- 9 胡铭, 张建民, 李西安, 李西央, 邱玺鹏. 保肛手术治疗低位直肠癌患者的手术疗效和生活质量的分析. 中国普通外科杂志 2012; 10: 1310-1312
- 10 潘燕, 俞一峰, 李森, 冯强, 龚海. 肛门直肠压力测定在直肠癌前切除术中的意义. 东南大学学报(医学版) 2009; 28: 48-50
- 11 吴文江, 罗湛滨, 范小华. 高位复杂性肛瘘诊治难点及解剖特点分析. 广东医学 2013; 34: 2048
- 12 吴丹妮, 范亚明, 王晓岚, 杨三选, 万伟萍, 华校琨. 复杂性肛瘘术后复发的原因及其预防. 中国中西医结合外科杂志 2010; 16: 364-366
- 13 何永恒, 王东宏, 赵鹏飞, 韩金红. 分段开窗旷置结合切扩挂线置管引流术治疗复杂性肛瘘的临床研究. 湖南中医药大学学报 2010; 30: 64-67
- 14 何永恒, 徐焱尧, 谭正洋, 罗育连, 顾成义, 罗吉孔, 唐清珠, 刘少琼, 成立祥, 肖坚, 钟拥植. 分段开窗旷置结合切扩挂线置管引流术治疗复杂性肛瘘的多中心临床研究. 中国普外基础与临床杂志 2010; 17: 1270-1274
- 15 罗永. 开窗置管引流加挂线术一次性根治肛周脓肿: 附214例报告. 中国普通外科杂志 2011; 20: 1146-1148

同行评价
本文选题较好, 设计合理, 结果可靠, 有一定的学术价值.

编辑 田滢 电编 都珍珍



儿童过敏性紫癜与幽门螺旋杆菌感染的相关性及临床治疗

星学花

背景资料
过敏性紫癜(henoch-schonlein purpura, HSP)是临床上常见的儿童血管变态反应性疾病,其发病的主要诱因是感染,包括支原体、EB病毒、链球菌感染等。近年来大量研究发现,幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染与儿童过敏性紫癜发生有关,其机制可能是外源性致病因子对机体造成刺激所产生的异常免疫反应。

星学花, 青海省妇女儿童医院肾内科 青海省西宁市 810007
星学花, 医师, 主要从事小儿肾脏疾病和过敏性紫癜的治疗研究。
作者贡献分布: 本文由星学花独立完成。
通讯作者: 星学花, 810007, 青海省西宁市城东区共和南路7号, 青海省妇女儿童医院肾内科. xingxuehua@yeah.net
电话: 0971-8177901
收稿日期: 2014-06-21 修回日期: 2014-07-15
接受日期: 2014-07-24 在线出版日期: 2014-09-28

Henoch-Schonlein purpura in children: Correlation with *Helicobacter pylori* infection and therapeutic effects of low molecular weight heparin

Xue-Hua Xing

Xue-Hua Xing, Department of Nephrology, Qinghai Women and Children's Hospital, Xining 810007, Qinghai Province, China
Correspondence to: Xue-Hua Xing, Department of Nephrology, Qinghai Women and Children's Hospital, 7 Gonghe South Road, Chengdong District, Xining 810007, Qinghai Province, China. xingxuehua@yeah.net
Received: 2014-06-21 Revised: 2014-07-15
Accepted: 2014-07-24 Published online: 2014-09-28

Abstract

AIM: To investigate the relationship between *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) infection and Henoch-Schonlein purpura (HSP) in children, and to assess the therapeutic effects of low molecular weight heparin.

METHODS: A total of 298 children with HSP treated at our hospital from February 2012 to February 2013 were included in this study. C-14 urea breath test was performed to test the status of *H. pylori* infection in HSP children with gastrointestinal symptoms, HSP children without gastrointestinal symptoms and normal children. HSP children were randomly divided into either a control group or a treatment group. The control group was given conventional treatment, and the treatment group was treated with low molecular weight heparin on the basis of conventional treatment. The clinical curative effects were compared

between the two groups of children.

RESULTS: *H. pylori* positive rate was significantly higher in HSP children with gastrointestinal symptoms (78.31%) than in those without gastrointestinal symptoms (34.26%) and normal children (12.73%) ($\chi^2 = 39.431$, 86.711, $P < 0.05$), and in HSP children without gastrointestinal symptoms than in normal children ($\chi^2 = 12.894$, $P < 0.05$). The total effective rate was significantly higher in the treatment group than in the control group (90.85% vs 70.35%, $\chi^2 = 13.438$, $P < 0.05$). The times to remission of gastrointestinal symptoms, joint symptoms and skin purpura and the recovery of kidney injury were significantly lower in the treatment group than in the control group ($P < 0.05$). After treatment, whole blood high shear viscosity, whole blood low shear viscosity and plasma viscosity were decreased more significantly in the treatment group than in the control group ($P < 0.05$).

CONCLUSION: The incidence of HSP in children is related to *H. pylori* infection. Low molecular weight heparin therapy can significantly improve symptoms, relieve hypercoagulability and reduce vascular inflammation in HSP children.

© 2014 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: HSP; *Helicobacter pylori*; Correlation; Low molecular weight heparin

Xing XH. Henoch-Schonlein purpura in children: Correlation with *Helicobacter pylori* infection and therapeutic effects of low molecular weight heparin. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(27): 4200-4204 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/4200.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i27.4200>

摘要

目的: 探讨幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染与儿童过敏性紫癜(henoch-schonlein purpura, HSP)的关系, 并对低分子肝

同行评议者
陈国忠, 主任医师, 广西中医学院第一附属医院 消化内科

素的治疗效果进行评价。

方法: 选择2012-02/2013-02青海省妇女儿童医院治疗的过敏性紫癜患儿298例作为研究对象, 采用 ^{14}C -尿素呼吸实验分析伴消化系症状HSP组、无消化系症状HSP组以及正常儿童*H. pylori*感染情况。将过敏性紫癜患儿随机分为治疗组和治疗组, 对照组给予常规治疗, 治疗组在对照组基础上联合低分子肝素, 观察两组患儿的临床疗效。

结果: 消化系症状HSP组*H. pylori*阳性检出率为78.31%, 明显高于无消化系症状HSP组(34.26%)和正常组(12.73%), 组间差异具有统计学意义($\chi^2 = 39.431, 86.711, P < 0.05$); 而无消化系症状HSP组*H. pylori*阳性率又显著高于正常组($\chi^2 = 12.894, P < 0.05$)。治疗组总有效率为90.85%, 与对照组(70.35%)相比, 差异具有统计学意义($\chi^2 = 13.438, P < 0.05$)。治疗组消化系症状消退时间、关节症状消退时间、肾脏损害恢复时间和皮肤紫癜消退时间均显著低于对照组, 两组间相比差异具有统计学意义($P < 0.05$); 治疗后治疗组全血黏度高切、全血黏度低切、血浆比黏度均明显下降, 且显著优于对照组($P < 0.05$)。

结论: 儿童过敏性紫癜发病与*H. pylori*感染有关; 低分子肝素辅助治疗可以显著提高患儿的临床疗效, 缓解患者血液高凝状态, 减轻血管炎症反应。

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 过敏性紫癜; 幽门螺旋杆菌; 相关性; 低分子肝素

核心提示: 本研究发现伴消化系症状过敏性紫癜(henoch-schonlein purpura, HSP)组幽门螺旋杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)阳性检出率明显高于无消化系症状HSP组和正常组, 而无消化系症状HSP组*H. pylori*阳性率又显著高于正常组, 这也说明了过敏性紫癜可能与*H. pylori*感染有关。

星学花. 儿童过敏性紫癜与幽门螺旋杆菌感染的相关性及临床治疗. 世界华人消化杂志 2014; 22(27): 4200-4204 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/4200.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v22.i27.4200>

0 引言

过敏性紫癜(henoch-schonlein purpura, HSP)是

临床上常见的儿童血管变态反应性疾病^[1], 其发病的主要诱因是感染, 包括支原体、EB病毒、链球菌感染等。近年来大量研究发现^[2,3], 幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染与儿童过敏性紫癜发生有关, 其机制可能是外源性致病因子对机体造成刺激所产生的异常免疫反应。本研究对青海省妇女儿童医院收治的298例过敏性紫癜患儿*H. pylori*抗体进行检测, 研究*H. pylori*感染与HSP的关系; 同时对患儿采用低分子肝素治疗, 探讨儿童过敏性紫癜的治疗方法, 以期为临床提供参考, 现将治疗经验总结如下。

1 材料和方法

1.1 材料 选择2012-02/2013-02在青海省妇女儿童医院住院治疗的过敏性紫癜患儿298例作为研究对象, 所有患儿均符合过敏性紫癜的临床诊断标准^[4]。其中男196例, 女102例; 年龄4-14岁, 平均年龄 9.2 ± 2.6 岁; 病程0.5-14.7 d, 平均病程 8.1 ± 3.7 d。其中伴消化系症状189例, 无消化系症状109例; 单纯性皮肤型25例, 腹痛与紫癜同时出现者34例, 先紫癜后腹痛者108例, 伴关节症状者117例, 伴肾脏损害14例。另选取110例同期来青海省妇女儿童医院体检的健康儿童作为正常组, 男67例, 女43例; 年龄5-15岁, 平均年龄 8.9 ± 3.3 岁。

1.2 方法

1.2.1 *H. pylori*感染监测方法: 采用 ^{14}C -尿素呼吸实验, 所有患儿于空腹12 h后或胃镜检查4 h后开始受检, 吞服1粒 ^{14}C 尿素尿囊后静坐30 min。取出呼气卡, 患儿由呼气口向卡中呼吸3 min, 观察卡指示窗颜色变化, 当颜色由蓝变白时即采样完成。撕去卡上的封签, 将卡插入*H. pylori*检测仪, 调节仪器自动检测, 并将结果打印。判定标准: 以200 dpm为临界点, ≥ 200 dpm认定为阳性, < 200 dpm为阴性。

1.2.2 治疗: 两组患儿均卧床休息, 若有明显消化系出血或腹痛, 则给予禁食; 仅有大便出血者给予流食, 伴有感染者适当使用抗生素。对照组给予奥美拉唑胶囊, 1次/粒, 1次/d; 口服西替利嗪5 mg/d, 有严重腹痛或消化系出血的患者给予肾上腺皮质激素如甲基泼尼松龙(青海省妇女儿童医院应用地塞米松治疗)静脉滴注; 连续治疗5 d为一个疗程。治疗组在对照组基础上加用低分子肝素(广州天普药业)150 U/(kg·d), 溶于100 mL

研发前沿
临床上需要及时判断过敏性紫癜患者是否存在*H. pylori*感染, 以便制定针对性治疗方案。

相关报道

高绍华对过敏性紫癜患者给予 *H. pylori* 根除治疗, 结果患者消化系统症状、皮肤紫癜和尿蛋白均明显好转, 2 wk 复发后再行 *H. pylori* 根除治疗, 症状继续消失。

表 1 两组患儿一般资料对比

分组	<i>n</i>	性别(男/女)	年龄(岁)	病程(d)
治疗组	153	93/47	9.1 ± 3.7	8.3 ± 4.6
对照组	145	103/55	9.2 ± 4.1	8.1 ± 2.7
<i>t/χ²</i>		3.013	0.221	0.455
<i>P</i> 值		0.083	0.413	0.325

表 2 298例过敏性紫癜患儿 *H. pylori* 感染情况 *n*(%)

分组	<i>n</i>	<i>H. pylori</i> 阳性	<i>H. pylori</i> 阴性
伴消化系统症状HSP组	189	148(78.31) ^{ac}	41(21.69)
无消化系统症状HSP组	108	37(34.26) ^a	71(65.74)
正常组	110	14(12.73)	96(87.27)

^a*P* < 0.05 vs 正常组; ^c*P* < 0.05 vs 无消化系统症状HSP组。 *H. pylori*: 幽门螺旋杆菌; HSP: 儿童过敏性紫癜。

表 3 两组患儿临床疗效对比 *n*(%)

分组	<i>n</i>	有效	好转	无效	总有效率(%)
治疗组	153	90(58.82)	49(32.03)	14(9.15)	90.85 ^a
对照组	145	44(30.35)	58(40.00)	43(29.65)	70.35

^a*P* < 0.05 vs 对照组。

10%葡萄糖注射液中静脉滴注, 1次/d, 连续治疗2 wk。

1.2.3 观察指标: (1)观察两组患儿消化系统症状消退时间、关节症状消退时间、肾脏损害恢复时间和皮肤紫癜消退时间; (2)对比两组患儿治疗前后血流变学变化情况。

1.2.4 疗效判定 有效: 紫癜完全消失, 无其他临床病症, 实验室检测指标接近或恢复正常; 好转: 皮肤紫癜明显消退, 临床症状和实验室指标检查明显改善; 无效: 未达到上述标准或病情恶化; 其中总有效率 = 有效率 + 好转率^[5]。

统计学处理 采用SPSS16.0统计学软件进行检验, 患者资料均用mean ± SD表示, 采用 *t* 检验, 率的比较采用 χ^2 检验, $\alpha = 0.05$, *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 对照组与观察组一般资料比较 将298例患儿随机分为治疗组153例和对照组145例, 两组患者在性别、年龄、病程等一般资料差异无统计

学意义(*P* > 0.05), 具有可比性, 如表1。

2.2 298例过敏性紫癜患儿 *H. pylori* 感染情况分析 伴消化系统症状HSP组 *H. pylori* 阳性检出率为78.31%, 明显高于无消化系统症状HSP组(34.26%)和正常组(12.73%), 组间差异具有统计学意义($\chi^2 = 39.431$ 、86.711, *P* < 0.05); 而无消化系统症状HSP组 *H. pylori* 阳性率又显著高于正常组($\chi^2 = 12.894$, *P* < 0.05)(表2)。

2.3 两组患儿临床疗效对比 治疗组总有效率为90.85%, 与对照组(70.35%)相比, 差异具有统计学意义($\chi^2 = 13.438$, *P* < 0.05)(表3)。

2.4 两组患儿临床症状改善情况对比 治疗组消化系统症状消退时间、关节症状消退时间、肾脏损害恢复时间和皮肤紫癜消退时间均显著低于对照组, 两组间相比差异具有统计学意义(*P* < 0.05)(表4)。

2.5 两组患儿治疗前后血流变学变化水平对比 两组患者治疗前全血黏度高切、全血黏度低切、血浆比黏度、红细胞压积和血小板计数相比差异无统计学意义(*P* > 0.05), 治疗后治疗组全

表 4 两组患儿临床症状改善情况对比 (mean \pm SD, d)

分组	<i>n</i>	消化系统症状消退时间	关节症状消退时间	肾脏损害恢复时间	皮肤紫癜消退时间
治疗组	153	3.5 \pm 1.4	4.1 \pm 1.1	15.9 \pm 5.3	5.4 \pm 1.7
对照组	145	4.7 \pm 1.5	5.6 \pm 1.3	21.7 \pm 8.7	7.7 \pm 2.1
<i>t</i> 值		7.143	10.772	6.991	10.417
<i>P</i> 值		0.000	0.000	0.000	0.000

应用要点
儿童过敏性紫癜发病与 *H. pylori* 感染有关; 低分子肝素辅助治疗可以显著提高患儿的临床疗效, 缓解患者血液高凝状态, 减轻血管炎症反应。

表 5 两组患儿治疗前后血流变学变化水平对比 (mean \pm SD)

分组	<i>n</i>	时段	全血黏度高切(nb)	全血黏度低切(nb)	血浆比黏度(np)	红细胞压积比	血小板计数($\times 10^9$)
治疗组	153	治疗前	7.83 \pm 1.12	13.05 \pm 1.78	2.21 \pm 0.17	0.45 \pm 0.08	174 \pm 47
		治疗后	5.07 \pm 1.04 ^{ac}	9.17 \pm 1.54 ^{ac}	1.14 \pm 0.42 ^{ac}	0.42 \pm 0.03	182 \pm 67
对照组	145	治疗前	7.91 \pm 1.09	13.17 \pm 1.69	2.28 \pm 0.26	0.46 \pm 0.10	181 \pm 48
		治疗后	7.16 \pm 1.14	11.77 \pm 2.01	1.89 \pm 0.33	0.44 \pm 0.07	185 \pm 56

^a*P* < 0.05 vs 治疗前; ^c*P* < 0.05 vs 对照组。

血黏度高切、全血黏度低切、血浆比黏度均明显下降, 且显著优于对照组(*P* < 0.05); 而红细胞压积和血小板计数在治疗前后及两组间差异无统计学意义(*P* > 0.05)(表5)。

3 讨论

H. pylori 是存在于胃黏膜中的一种革兰氏阴性需氧菌, 流行病学调查显示^[6], 全球 *H. pylori* 感染率高于 50%, 其中亚洲地区的感染率高达 55%-85%。*H. pylori* 感染率与经济发展程度、区域、种族、年龄密切相关。有研究报道称^[7], *H. pylori* 感染不仅可以引起消化系统疾病, 还可能与肝硬化、偏头痛、慢性支气管炎、过敏性紫癜等胃肠外疾病的发病有关。高绍华^[8]对过敏性紫癜患者给予 *H. pylori* 根除治疗, 结果患者消化系统症状、皮肤紫癜和尿蛋白均明显好转, 2 wk 复发后再行 *H. pylori* 根除治疗, 症状继续消失。因此, 推测 *H. pylori* 感染可能参与过敏性紫癜的发生。

本研究发现伴消化系统症状 HSP 组 *H. pylori* 阳性检出率明显高于无消化系统症状 HSP 组和正常组, 而无消化系统症状 HSP 组 *H. pylori* 阳性率又显著高于正常组, 这也说明了过敏性紫癜可能与 *H. pylori* 感染有关。但是其诱发机制尚不清楚, 饶燕飞等^[9]通过研究认为, *H. pylori* 可以对皮肤造成连续性刺激, 从而激活一系列免疫反应。当免疫复合物在毛细管基底膜处沉积时, 会激活补体 C3 转换为 C3a、C3b 等过敏性毒素, 对

胃黏膜造成损伤。而胃黏膜屏障功能缺失时, 会增加消化系内容物与变应原的接触几率, 增强过敏反应导致疾患。罗洪强等^[10]还发现 *H. pylori* 感染可以增加血液中氧自由基的水平, 造成血管内皮损伤, 导致血管内皮的炎症持续存在或者反复发作。因此临床上需要及时判断过敏性紫癜患者是否存在 *H. pylori* 感染, 以便制定针对性治疗方案。

低分子肝素是临床上广泛应用的抗凝剂^[11], 它具有多种生物学活性, 可以通过各种途径抑制补体的活化, 缓解炎症反应, 降低凝血亢进和抑制 IgA 激活补体对组织的损害。此外低分子肝素作为 CD62P 的配体, 还能抑制由 CD62P 介导的炎症细胞活化、黏附, 从而减少血小板活化所导致的血管内皮损伤, 减轻过敏性紫癜微血管炎症反应^[12-14]。杨帆等^[15]采用肝素治疗过敏性紫癜患者, 治疗后患者的凝血酶时间明显延长, 纤维蛋白原显著降低, 表明肝素可以有效改善患者的高凝状态。本研究采用低分子肝素治疗儿童过敏性紫癜, 结果显示治疗组总有效率明显高于对照组, 消化系统症状消退时间、关节症状消退时间、肾脏损害恢复时间和皮肤紫癜消退时间均显著低于对照组。说明低分子肝素可以提高过敏性紫癜患儿的临床疗效, 缓解病情, 改善临床病症。进一步分析患儿的血流变学指标发现治疗后治疗组全血黏度高切、全血黏度低切、血浆比黏度均明显下降, 且显著优于对照组(*P* < 0.05), 这证实低分子肝素可以通过改善血

同行评价
本研究选题尚可,
内容实用,可以引
起相关科室临床
医师的重视.

流变学来促进血管炎症的恢复,减少高黏滞血症,使皮肤紫癜、胃肠道反应以及关节痛得以缓解.

总之,儿童过敏性紫癜发病与*H. pylori*感染有关;低分子肝素辅助治疗可以显著提高患儿的临床疗效,缓解患者血液高凝状态,减轻血管炎症反应.但是其具体机制还需要进一步研究.另外在治疗期间有少数患者可能会出现出血症状,因此需要密切监测凝血时间.

4 参考文献

- 1 Park SJ, Kim JH, Shin JI. Is there a link between the use of etanercept and Henoch-Schönlein purpura? Comment on: Henoch-Schönlein purpura in a patient with the rheumatoid arthritis receiving etanercept (Eur J Dermatol 2010; 20: 521-2). *Eur J Dermatol* 2011; 21: 147 [PMID: 21227894 DOI: 10.1684/ejd.2010.1198]
- 2 申孟平. 腹型过敏性紫癜临床特征及内镜特点. *中华实用诊断与治疗杂志* 2010; 24: 808-809
- 3 Hoshino C. Adult onset Schönlein-Henoch purpura associated with *Helicobacter pylori* infection. *Intern Med* 2009; 48: 847-851 [PMID: 19443983]
- 4 陈剑芳, 杨林花, 董春霞, 冯建军, 刘秀娥, 鹿育晋, 常丽贤, 刘俊庆. 分泌GP b/ a抗体B细胞及血小板特异性抗体检测在特发性血小板减少性紫癜诊断中的意义. *中华血液学杂志* 2010; 31: 603-606
- 5 Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, Bazzoli F, El-Omar E, Graham D, Hunt R, Rokkas T, Vakil N, Kuipers EJ. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht III Consensus Report. *Gut* 2007; 56: 772-781 [PMID: 17170018]
- 6 胡伏莲. 幽门螺杆菌感染治疗现状与挑战. *中华医学杂志* 2010; 90: 73-74
- 7 Isobe H, Nishiyama A, Takano T, Higuchi W, Nakagawa S, Taneike I, Fukushima Y, Yamamoto T. Reduction of overall *Helicobacter pylori* colonization levels in the stomach of Mongolian gerbil by *Lactobacillus johnsonii* La1 (LC1) and its in vitro activities against *H. pylori* motility and adherence. *Biosci Biotechnol Biochem* 2012; 76: 850-852 [PMID: 22484956]
- 8 高绍华. 根除幽门螺杆菌治疗特发性血小板减少性紫癜的疗效观察. *天津医药* 2011; 39: 958-959
- 9 饶燕飞, 严志民, 杨桂玲, 汪清铭, 杨碧云, 王小中. 幽门螺杆菌感染在特发性血小板减少性紫癜中的临床意义. *重庆医学* 2012; 41: 113-116
- 10 罗洪强, 林茂芳, 钟永根, 傅佳萍, 封蔚莹, 洪攀. 抗幽门螺杆菌治疗对难治性血小板减少性紫癜患者B1细胞及血小板水平的影响. *中国全科医学* 2010; 13: 1234-1235
- 11 石根萍. 瑞替普酶联合低分子肝素治疗ST段抬高型急性心肌梗死的临床研究. *中国全科医学* 2010; 13: 2109-2110
- 12 Dubreuil JD, Ruggiero P, Rappuoli R, Del Giudice G. Effect of heparin binding on *Helicobacter pylori* resistance to serum. *J Med Microbiol* 2004; 53: 9-12 [PMID: 14663099]
- 13 Lin YH, Chiou SF, Lai CH, Tsai SC, Chou CW, Peng SF, He ZS. Formulation and evaluation of water-in-oil amoxicillin-loaded nanoemulsions using for *Helicobacter pylori* eradication. *Process Biochemistry* 2012; 47: 1469-1478 [DOI: 10.1016/j.procbio.2012.05.019]
- 14 郭蕴琦, 裴利宏. 雷公藤总苷对紫癜性肾炎患儿血清肿瘤坏死因子- α 和白细胞介素-8水平的影响. *实用儿科临床杂志* 2011; 26: 1831-1832
- 15 杨帆, 张海玉, 张影, 李善玉. 低分子肝素钙对儿童过敏性紫癜肾早期损害的治疗效果评价. *吉林大学学报(医学版)* 2012; 38: 155-158

编辑 田滢 电编 都珍珍



胰岛素、C肽、血糖对糖尿病合并肝脏损害中的早期预测价值

周荣佼, 王金燕

周荣佼, 滨州医学院附属医院检验科 山东省滨州市 256603
王金燕, 滨州医学院附属医院疼痛康复二病区 山东省滨州市 256603

周荣佼, 主管检验师, 主要从事临床医学检验的研究。

作者贡献分布: 此文主要由周荣佼完成; 此课题由周荣佼设计; 研究过程由周荣佼与王金燕操作完成; 数据分析由周荣佼完成; 本论文写作由周荣佼与王金燕共同完成。

通讯作者: 周荣佼, 主管检验师, 256603, 山东省滨州市滨城区黄河二路661号, 滨州医学院附属医院检验科。

zrongjiao@126.com

电话: 0543-3256506

收稿日期: 2014-07-09 修回日期: 2014-08-09

接受日期: 2014-08-17 在线出版日期: 2014-09-28

Value of insulin, C-peptide and blood glucose detection in early diagnosis of diabetes with liver injury

Rong-Jiao Zhou, Jin-Yan Wang

Rong-Jiao Zhou, Department of Laboratory Medicine, the Affiliated Hospital of Binzhou Medical College, Binzhou 256603, Shandong Province, China

Jin-Yan Wang, Department of Pain Rehabilitation (Ward Two), the Affiliated Hospital of Binzhou Medical College, Binzhou 256603, Shandong Province, China

Correspondence to: Rong-Jiao Zhou, Senior Lab Technician, Department of Laboratory Medicine, the Affiliated Hospital of Binzhou Medical College, 661 Huanghe Er Road, Bincheng District, Binzhou 256603, Shandong Province, China. zrongjiao@126.com

Received: 2014-07-09 Revised: 2014-08-09

Accepted: 2014-08-17 Published online: 2014-09-28

Abstract

AIM: To assess the value of insulin, C-peptide and blood glucose detection in the early diagnosis of diabetes with liver damage.

METHODS: Sixty-one diabetic patients with liver injury treated at our hospital were enrolled as a study group, 55 diabetic patients with normal liver function as a control group, and 50 healthy people as a normal group. The levels of blood glucose, insulin and C-peptide among the three groups were compared.

RESULTS: Fasting blood glucose and 2-h

postprandial blood glucose levels were significantly higher in the study group and control group than in the normal group ($t = 2.317, 2.918, P < 0.05$), and in the study group than in the control group ($t = 3.084, 4.431, P < 0.05$). Fasting insulin, 2-h postprandial fasting insulin, fasting C-peptide, 2-h postprandial C-peptide and insulin resistance index were significantly higher in the study group and control group than in the normal group ($t = 2.276, 3.426, 5.317, 3.342, P < 0.05$), and in the study group than in the control group ($t = 6.436, 3.341, 2.195, 3.341, 3.426, 5.317, 3.342, P < 0.05$). In diabetes patients with liver injury, blood glucose levels were positively correlated with insulin and C-peptide ($r = 0.589, 0.724, P < 0.05$). The diagnostic sensitivity and specificity of combined detection of the three indexes were 87.1% and 94.8%, significantly higher than those of detection of any single index.

CONCLUSION: Combined detection of blood glucose, insulin and C-peptide is helpful for early diagnosis of diabetes with liver injury.

© 2014 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Insulin; C-peptide; Blood glucose; Diabetes mellitus; Liver injury

Zhou RJ, Wang JY. Value of insulin, C-peptide and blood glucose detection in early diagnosis of diabetes with liver injury. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(27): 4205-4209 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/4205.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i27.4205>

摘要

目的: 探讨胰岛素、血糖、C肽(C-peptide, CP)联合检测对糖尿病合并肝脏损害的早期诊断价值。

方法: 将滨州医学院附属医院收治的61例糖

背景资料

糖尿病合并肝脏损伤的发生率约为20%, 其中多数患者表现为肝酶异常。合并肝脏损伤的糖尿病患者可能是一个病因所致的两个系统的表现。两者还可能发生链式恶性循环, 使之相互影响导致疾病治疗难度增加, 引起患者预期寿命缩短和生活质量降低。早期发现糖尿病合并肝脏疾病对提高患者生活质量、改善患者预后有着重要的意义。

同行评议者

许戈良, 教授, 安徽省立医院

研究前沿
糖尿病合并肝损害早期容易被忽视,等到患者发生高血脂、糖尿病或心血管疾病时才被发现。而一旦肝损害发展至晚期,如肝硬化或肝癌时,疾病已经不可逆。

尿病合并肝脏损害患者作为研究组,同时选取55例糖尿病肝功能正常患者和50例健康人群分别作为对照组和正常组;比较3组血糖、胰岛素和CP水平。

结果:研究组和对照组空腹血糖、餐后血糖水平均显著高于正常组($t = 2.317, 2.918, P < 0.05$),其中研究组空腹血糖(fasting blood-glucose, FBG)、餐后2 h血糖(2 hour postprandial blood glucose, 2 h PBG)水平又显著高于对照组($t = 3.084, 4.431, P < 0.05$);研究组和对照组空腹胰岛素(fasting insulin, FINS)、餐后胰岛素(2 hour postprandial fasting insulin, P2INS)、空腹CP (fasting C peptide, CP)、餐后CP (2 hour postprandial fasting C peptide, P2CP)、胰岛素抵抗指数(insulin resistance index, HOMA-IR)水平均显著高于正常组($t = 2.276, 3.426, 5.317, 3.342, P < 0.05$);其中研究组各指标水平又显著高于对照组,两组间相比差异具有统计学意义($t = 6.436, 3.341, 2.195, 3.341, 3.426, 5.317, 3.342, P < 0.05$)。糖尿病合并肝脏损伤患者血糖水平与胰岛素、CP相关性呈正相关关系($r = 0.589, 0.724, P < 0.05$);3项联合检测能够显著提高诊断的敏感性和特异性分别为87.1%和94.8%,较单项检测显著提高。

结论:胰岛素、血糖、CP联合检测可以作为糖尿病合并肝脏损害的早期诊断指标之一。

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词:胰岛素; C肽; 血糖; 糖尿病; 肝损伤

核心提示:本研究通过分析糖尿病合并肝损害患者的血糖、胰岛素和C肽水平,结果显示研究组空腹血糖(fasting blood-glucose)、餐后2 h血糖(2 hour postprandial blood glucose)水平显著高于对照组和正常组,且研究组空腹胰岛素(fasting insulin)、餐后胰岛素(2 hour postprandial fasting insulin)、空腹C肽(fasting C peptide, CP)、餐后C肽(2 hour postprandial fasting C peptide)、胰岛素抵抗指数(insulin resistance index)均显著高于对照组。通过分析各指标水平,可以判断糖尿病患者是否存在肝脏损害。另外糖尿病合并肝脏损伤患者血糖水平与胰岛素、C肽相关性呈正相关,提示患者的血糖水平与胰岛素、C肽密切相关,这也给糖尿病肝损害患者病情评估提供了一种可能的评估依据。

周荣佼, 王金燕. 胰岛素、C肽、血糖对糖尿病合并肝

脏损害中的早期预测价值. 世界华人消化杂志 2014; 22(27): 4205-4209 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/4205.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i27.4205>

0 引言

调查^[1]显示,糖尿病合并肝脏损伤的发生率约为20%,其中多数患者表现为肝酶异常。合并肝脏损伤的糖尿病患者可能是一个病因所致的两个系统的表现,两者还可能发生链式恶性循环,使之相互影响导致疾病治疗难度增加,引起患者预期寿命缩短和生活质量降低。由于两组病症会使临床症状表现多样,容易造成误诊、漏诊;若不及时治疗,一方面糖尿病会加重肝脏损伤,另一方面肝脏损害会进一步影响患者对糖的利用率。当糖利用功能障碍时会使机体的脂肪大量动员,导致脂肪在肝脏中蓄积,引起脂肪肝。因此早期发现糖尿病合并肝脏疾病对提高患者生活质量、改善患者预后有着重要的意义。目前临床上关于糖尿病合并肝脏损害的报道不多^[2,3],且由于诊断指标过多,特异性不强,导致早期诊断难度增加。本研究通过对糖尿病合并肝脏损害患者胰岛素、血糖、C肽(C-peptide, CP)水平进行分析,探讨三者联合检测在该病早期诊断中的价值,现将研究成果总结如下。

1 材料和方法

1.1 材料 选择2011-06/2013-06滨州医学院附属医院收治的糖尿病合并肝脏损伤患者61例作为研究组,男37例,女24例,年龄27-64岁,平均43.8岁±7.1岁;糖尿病病程2 mo-21年,平均9.8年±13.1年。其中I型糖尿病11例,II型糖尿病50例;患者临床表现为多饮多尿、乏力、消瘦,部分患者伴有肝脏肿大、黄疸或合并酮症酸中毒。纳入标准:(1)符合糖尿病诊断标准;(2)合并有肝功能异常;(3)取得患者知情。排除标准:(1)经乙型肝炎、丙型肝炎病毒血清学检查为相关病毒性肝炎者;(2)超声检查显示为肝占位或胆囊结石;(3)腹壁静脉曲张或腹水等;(4)长期酗酒或服药者。另选择同期在滨州医学院附属医院门诊或住院的糖尿病肝功能正常的患者55例作为对照组,男34例,女21例;年龄30-67岁,平均42.8岁±10.5岁;糖尿病病程7 d-22年,平均10.3年±7.9年;I型糖尿病7例,II型糖尿病48例。同时选择

表 1 各组餐后血糖水平比较 (mean ± SD, mmol/L)

分组	n	FBG	2 h PBG
研究组	61	10.53 ± 2.71 ^{ac}	15.47 ± 4.37 ^{ac}
对照组	55	9.38 ± 2.89 ^a	13.54 ± 3.74 ^a
正常组	50	6.12 ± 0.79	8.03 ± 1.12

^a $P < 0.05$ vs 正常组; ^c $P < 0.05$ vs 对照组. FBG: 空腹血糖; 2 h PBG: 餐后2 h血糖.

滨州医学院附属医院体检中心体检的健康人群 50例作为正常组, 男28例, 女22例, 年龄18-76岁, 平均41.9岁 ± 10.5岁.

1.2 方法

1.2.1 糖尿病诊断标准: (1)临床表现为糖尿病症状^[4]: 多饮、多食、多尿和无法解释的体质量降低; (2)空腹血糖(fasting blood-glucose, FPS) ≥ 7.0 mmol/L; 或75 g糖耐测试(glucose tolerance test, OGTT)中随机血糖 ≥ 11.1 mmol/L, 且服糖2 h后血糖 ≥ 11.1 mmol/L.

1.2.2 肝功能异常诊断标准: (1)总胆红素(total bilirubin, TBIL) > 20 μmol/L; (2)直接胆红素(bilirubin direct, DBIL) > 4.3 μmol/L; (3)谷草转氨酶(aspartate transaminase, AST) > 40 U/L; (4)谷丙转氨酶(alanine transaminase, ALT) > 40 U/L; (5)谷氨酰转氨酶(glutamyl aminotransferase, GGT) > 50 U/L; (6)白蛋白(albumin, ALB) > 35.0 g/L; 满足上述任何一项即认为肝功能异常^[5].

1.2.3 检测: 各组均于实验前1 d晚餐后禁食, 于次日上午空腹和口服75g葡萄糖后2 h采集患者静脉血, 采用葡萄糖氧化酶法对患者血糖进行检测, 检测指标包括空腹血糖(fasting blood-glucose, FBG)和餐后2 h血糖(2 hour postprandial blood glucose, 2 h PBG). 胰岛素、CP水平采用放射免疫吸附法.

统计学处理 所有研究数据采用SPSS17.0统计学软件包进行统计分析, 计量资料以mean ± SD示, 独立样本采用 t 检验分析样本间的差异, 相关性采用Pearson检验, $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 各组餐后血糖水平比较 研究组和对照组空腹血糖、餐后血糖水平均显著高于正常组, 组间相比差异具有统计学意义($P < 0.05$); 其中研究组FBG、2 h PBG水平又显著高于对照组

($P < 0.05$)(表1).

2.2 各组胰岛素、CP以及胰岛素抵抗稳态模型评估值比较 研究组和对照组FINS、P2INS、CP、P2CP、HOMA-IR水平均显著高于正常组($P < 0.05$); 其中研究组各指标水平又显著高于对照组, 两组间相比差异具有统计学意义($P < 0.05$)(表2).

2.3 研究组血糖水平与胰岛素、CP相关性分析 糖尿病合并肝脏损伤患者血糖水平与胰岛素、CP相关性呈正相关关系($r = 0.589, 0.724, P = 0.021, 0.000$).

2.4 3项联合检测的特异性和敏感性比较 3项联合检测能够显著提高诊断的敏感性和特异性(表3).

3 讨论

肝脏是高血糖长期累及主要的靶器官, 由于肝脏的代偿能力较强, 因此早期肝脏损害临床症状不明显^[6]; 特别是糖尿病合并肝损害早期容易被忽视, 等到患者发生高血脂、糖尿病或心血管疾病时才被发现. 而一旦肝损害发展至晚期, 如肝硬化或肝癌时, 疾病已经不可逆. Kiss等^[7]报道称糖尿病伴肝损害的发生率约为27%, 且多数发病隐匿, 一经确诊往往已是肝损害后期. 国外研究指出^[8], 导致糖尿病死亡原因主要是各种肝细胞损伤, 如肝硬化、脂肪肝等, 而非糖尿病的微血管病并发症. 其中I型糖尿病常表现为糖原累积性肝肿大^[9], 这是由长期高胰岛素血症引起的大量肝糖原堆积导致, 患者表现为无痛性肝肿大, 而肝功能检查常在正常值以内. II型糖尿病常表现为糖尿病性脂肪肝^[10], 患者表现为肝区触痛和不适、肝肿大、身体乏力等. 此时肝酶指标多数正常或仅有轻度异常, 因此常规检测指标对糖尿病合并肝损害的敏感性较低, 患者潜在风险较高. 另外有报道称^[11]乙型肝炎、丙型肝炎与糖尿病之间存在一定的相关性, 而肝硬化患者中糖尿病的发生率约为13%-43%; 换言之糖尿病合并肝损伤发生率较高, 而肝脏疾病合并糖尿病的发生率同样较高.

关于糖尿病合并肝损害的机制目前研究较少, 有报道^[12]称此类患者代谢异常主要以脂类代谢紊乱和糖代谢紊乱为主. 糖代谢异常会导致患者出现高血糖症, 导致糖原堆积于肝脏中, 引起肝脏微血管发生病变并对肝功能造成损害.

相关报道
Kiss等报道称糖尿病伴肝损害的发生率约为27%, 且多数发病隐匿, 一经确诊往往已是肝损害后期.

应用要点
胰岛素、血糖、C肽联合检测可以作为糖尿病合并肝脏损害的诊断指标之一。

表 2 各组胰岛素、CPI以及胰岛素抵抗稳态模型评估值比较(mean ± SD)

分组	n	FINS(mU/L)	P2INS(mU/L)	CP(pmol/L)	P2CP(pmol/L)	HOMA-IR
研究组	61	13.78 ± 4.64 ^{ac}	85.64 ± 21.94 ^{ac}	0.88 ± 0.47 ^{ac}	8.43 ± 3.37 ^{ac}	3.38 ± 0.27 ^{ac}
对照组	55	11.54 ± 8.31 ^a	67.46 ± 18.81 ^a	0.57 ± 0.18 ^a	2.87 ± 1.16 ^a	2.84 ± 0.19 ^a
正常组	50	7.83 ± 2.29	39.76 ± 13.39	0.27 ± 0.13	1.81 ± 0.38	1.79 ± 0.07

^aP<0.05 vs 正常组; ^cP<0.05 vs 对照组。FINS: 空腹胰岛素; P2INS: 餐后胰岛素; CP: C肽; P2CP: 餐后C肽; HOMA-IR: 胰岛素抵抗指数。

表 3 单项指标与3项指标联合检测的特异性和敏感性对比 (%)

检测指标	特异性	敏感性
血糖	80.5	73.5
胰岛素	78.4	63.8
C肽	55.9	67.4
三项联合	87.1	94.8

如II型糖尿病存在的胰岛素抵抗会加速周围脂肪分解,导致进入肝脏的游离脂肪酸增多,一旦超出肝脏自身的代谢能力,就会使脂肪酸堆积于肝脏中,导致脂肪肝形成。另外当糖尿病患者出现肝损害,又会导致脂肪、糖代谢异常,加重胰岛素抵抗,使糖尿病的病情进一步加重,形成恶性循环。因此深入研究糖尿病肝损害、并寻找早期诊断指标对预防疾病、提高患者生活质量具有重要的意义。

糖尿病是由于胰岛素的不足或胰岛素的功效下降所致,因此胰岛素在糖尿病的发病中有着非常重要的地位,但是因为糖尿病患者的胰岛素水平可以降低,也可以正常甚至升高^[13],所以不能仅仅根据胰岛素水平来诊断糖尿病。CP是一个具有31个氨基酸的内源性多肽,其前体胰岛素原的肽链在胰岛中断裂形成CP和胰岛素。近年来的研究证实^[14],CP是一个具有生物活性的肽类激素。在毫克分子浓度,CP与细胞表面的G蛋白偶联受体立体特异性结合,激活细胞内Ca²⁺和MAP激酶依赖信号传导途径,进一步激活Na⁺-K⁺-ATP酶和内皮一氧化氮合成酶,产生一系列的生物学效应。有研究表明^[15],在特定的细胞,CP可作用于胰岛素通道,使胰岛素受体酪氨酸激酶磷酸化、胰岛素受体底物-1激活有丝分裂原激活蛋白激酶系统,使细胞转录增强、发挥胰岛素样作用。

在本研究中,我们通过分析糖尿病合并肝损

害患者的血糖、胰岛素和CP水平,试图探寻一种早期诊断该病的可靠指标;结果显示研究组FBG、2 h PBG水平显著高于对照组和正常组,且研究组FINS、P2INS、CP、P2CP、HOMA-IR均显著高于对照组。这提示我们,胰岛素、血糖、CP可以作为诊断糖尿病合并肝脏损害的指标之一,通过分析各指标水平,可以判断糖尿病患者是否存在肝脏损害。另外糖尿病合并肝脏损伤患者血糖水平与胰岛素、CP相关性呈正相关,提示患者的血糖水平与胰岛素、CP密切相关,这也给糖尿病肝损害患者病情评估提供了一种可能的评估依据。虽然三者均可以作为诊断疾病的依据之一,但是我们发现各指标单独检测的敏感度和特异度均较低,而三者联合检测敏感度和特异度明显增高,说明3种指标联合检测可以显著提高临床诊断率。

总之,胰岛素、血糖、CP联合检测可以作为糖尿病合并肝脏损害的诊断指标之一,但是我们仍需要注意,糖尿病合并肝脏损害是一种综合病症,影响因素也较多,因此临床诊断时还应参考患者临床病症以及其他相关指标,以提高诊断的准确率。

4 参考文献

- 1 Hamadi N, Mansour A, Hassan MH, Khalifi-Touhami F, Badary O. Ameliorative effects of resveratrol on liver injury in streptozotocin-induced diabetic rats. *J Biochem Mol Toxicol* 2012; 26: 384-392 [PMID: 22791351 DOI: 10.1002/jbt.21432]
- 2 Schmatz R, Perreira LB, Stefanello N, Mazzanti C, Spanevello R, Gutierrez J, Bagatini M, Martins CC, Abdalla FH, Daci da Silva Serres J, Zanini D, Vieira JM, Cardoso AM, Schetinger MR, Morsch VM. Effects of resveratrol on biomarkers of oxidative stress and on the activity of delta aminolevulinic acid dehydratase in liver and kidney of streptozotocin-induced diabetic rats. *Biochimie* 2012; 94: 374-383 [PMID: 21864646 DOI: 10.1016/j.biochi.2011.08.005]
- 3 孙宏伟, 李成林, 崔彦. 糖尿病肝损害研究进展. *中华肝胆外科杂志* 2013; 19: 393-395

- 4 向静文, 吴天梅, 肖小敏. IADPSG糖尿病诊断新标准与现有诊断标准临床应用价值的比较. 广东医学 2012; 33: 639-641
- 5 翁厚光, 曹维克, 张迎梅, 吴尚农. 肝功能异常患者血清自身抗体检测对诊断自身免疫性肝病意义. 实用医学杂志 2012; 28: 1885-1887
- 6 纪安来, 吉敏, 崔彦. 糖尿病相关肝损害的研究现状. 中华临床医师杂志(电子版) 2012; 6: 4403-4405
- 7 Kiss E, Kränzlin B, Wagenblaß K, Bonrouhi M, Thiery J, Gröne E, Nordström V, Teupser D, Gretz N, Malle E, Gröne HJ. Lipid droplet accumulation is associated with an increase in hyperglycemia-induced renal damage: prevention by liver X receptors. *Am J Pathol* 2013; 182: 727-741 [PMID: 23318573 DOI: 10.1016/j.ajpath.2012.11.033]
- 8 Martinović V, Grigorov I, Bogojević D, Petrović A, Jovanović S, Ilić M, Ivanović Matić S. Activation level of JNK and Akt/ERK signaling pathways determines extent of DNA damage in the liver of diabetic rats. *Cell Physiol Biochem* 2012; 30: 723-734 [PMID: 22854746 DOI: 10.1159/000341452]
- 9 李彩格, 张力辉, 王瑞英, 张松筠. 暴发性1型糖尿病酮症酸中毒伴急性一过性肝损伤1例. 中国糖尿病杂志 2012; 20: 942-943
- 10 何晓顺, 巫林伟, 朱晓峰, 王东平, 鞠卫强, 马毅, 邵强, 胡安斌, 郭志勇, 谈雅莉, 韩明, 王国栋, 黄洁夫. 腹部器官簇移植治疗终末期肝病合并胰岛素依赖的2型糖尿病五例. 中华器官移植杂志 2011; 32: 260-263
- 11 马笑堃, 王庆祝, 秦贵军, 赵艳艳, 张颖辉, 马晓君, 李志臻, 王志敏, 任高飞. 血清肝酶水平与2型糖尿病发病的相关性研究. 中华内科杂志 2014; 53: 198-201
- 12 王娇, 熊周怡, 孙嘉, 严婷, 陈容平, 张如意, 杨帆, 杨锐, 蔡德鸿. 超重肥胖2型糖尿病患者肝酶异常的现况调查及危险因素分析. 中华医学杂志 2013; 93: 3680-3684
- 13 Gobbo MG, Taboga SR, Ribeiro DL, Góes RM. Short-term stromal alterations in the rat ventral prostate following alloxan-induced diabetes and the influence of insulin replacement. *Micron* 2012; 43: 326-333 [PMID: 22014851 DOI: 10.1016/j.micron.2011.09.009]
- 14 Ludvigsson J, Carlsson A, Forsander G, Ivarsson S, Kockum I, Lernmark A, Lindblad B, Marcus C, Samuelsson U. C-peptide in the classification of diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes* 2012; 13: 45-50 [PMID: 21910810 DOI: 10.1111/j.1399-5448.2011.00807.x]
- 15 Besser RE, Shields BM, Hammersley SE, Colclough K, McDonald TJ, Gray Z, Heywood JJ, Barrett TG, Hattersley AT. Home urine C-peptide creatinine ratio (UCPCR) testing can identify type 2 and MODY in pediatric diabetes. *Pediatr Diabetes* 2013; 14: 181-188 [PMID: 23289766 DOI: 10.1111/pedi.12008]

同行评价
本研究设计合理, 结果可靠, 结论有一定的学术价值.

编辑 郭鹏 电编 都珍珍



甘精胰岛素对肝源性糖尿病血糖控制的疗效

骆成林, 王少峰, 马春涛

背景资料
1906年Narmyn将慢性肝实质损害所继发的糖尿病定义为肝源性糖尿病(hepatogenous diabetes, HD), 其以餐后血糖升高为主, 而血糖的异常也是影响肝病预后的重要因素, 据统计, 约有50%-80%的慢性肝病患者存在糖耐量异常, 其中约20%-30%最终发展为糖尿病, 而正常人群的糖尿病发病率仅为10%左右。

骆成林, 马春涛, 苏州市相城人民医院消化科 江苏省苏州市215131
王少峰, 苏州大学附属第二人民医院消化科 江苏省苏州市215004
作者贡献分布: 骆成林与马春涛对此论文所作贡献均等; 本课题由骆成林、王少峰及马春涛设计; 研究过程与资料收集由骆成林与马春涛完成; 数据分析由骆成林与王少峰完成; 论文撰写由骆成林与马春涛完成。
通讯作者: 马春涛, 副主任医师, 215131, 江苏省苏州市相城区华元路1060号, 苏州市相城人民医院消化科. xwqsu@163.com
电话: 0512-69571800
收稿日期: 2014-06-16 修回日期: 2014-07-03
接受日期: 2014-08-17 在线出版日期: 2014-09-28

Efficacy of glargine in management of hepatogenic diabetes

Cheng-Lin Luo, Shao-Feng Wang, Chun-Tao Ma

Cheng-Lin Luo, Chun-Tao Ma, Department of Gastroenterology, Suzhou Xiangcheng People's Hospital, Suzhou 215131, Jiangsu Province, China
Shao-Feng Wang, Department of Gastroenterology, the Second Affiliated Hospital of Soochow University, Suzhou 215004, Jiangsu Province, China
Correspondence to: Chun-Tao Ma, Associate Chief Physician, Department of Gastroenterology, Suzhou Xiangcheng People's Hospital, 1060 Huayuan Road, Xiangcheng District, Suzhou 215131, Jiangsu Province, China. xwqsu@163.com
Received: 2014-06-16 Revised: 2014-07-03
Accepted: 2014-08-17 Published online: 2014-09-28

Abstract

AIM: To assess the efficacy of glargine in the management of hepatogenic diabetes.

METHODS: Eighty-two patients with hepatogenic diabetes treated with glargine were included in the study. The insulin dose was adjusted according to fasting blood glucose (FBG) till discharge. FBG, 2 h postprandial blood glucose (2 h PBG) and glycosylated hemoglobin (HbA1c) were monitored for 24 wk. HbA1c and blood glucose levels were compared before and after treatment.

RESULTS: The FBG, 2 h PBG and HbA1c were significantly decreased after treatment (FBG: $6.35 \text{ mmol/L} \pm 1.47 \text{ mmol/L}$ vs $10.52 \text{ mmol/L} \pm 3.13$

mmol/L , $P < 0.05$; 2 h PBG: $9.81 \text{ mmol/L} \pm 3.14 \text{ mmol/L}$ vs $17.51 \text{ mmol/L} \pm 4.33 \text{ mmol/L}$, $P < 0.05$; HbA1c: $7.54\% \pm 1.31\%$ vs $10.65\% \pm 1.43\%$, $P < 0.05$). There were no significant differences in the above parameters between 12 and 24 wk after treatment (FBG: $6.47 \text{ mmol/L} \pm 1.25 \text{ mmol/L}$ vs $6.35 \text{ mmol/L} \pm 1.47 \text{ mmol/L}$, $P > 0.05$; 2 h PBG: $8.91 \text{ mmol/L} \pm 2.76 \text{ mmol/L}$ vs $9.81 \text{ mmol/L} \pm 3.14 \text{ mmol/L}$, $P > 0.05$; HbA1c: $7.28\% \pm 1.12\%$ vs $7.54\% \pm 1.31\%$, $P > 0.05$). The incidence of hypoglycemia was low, which occurred only once.

CONCLUSION: Glargine therapy is effective and safe for hepatogenic diabetes.

© 2014 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Glargine; Hepatogenic diabetes; Blood glucose

Luo CL, Wang SF, Ma CT. Efficacy of glargine in management of hepatogenic diabetes. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(27): 4210-4213 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/4210.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i27.4210>

摘要

目的: 探讨甘精胰岛素在肝源性糖尿病中的应用价值。

方法: 应用甘精胰岛素控制82例肝源性糖尿病患者的血糖, 随后对其空腹血糖(fasting blood glucose, FBG)、餐后2 h血糖(2 h postprandial blood glucose, 2 h PBG)及低血糖发生等情况进行随访24 wk, 每12 wk检测一次糖化血红蛋白(glycosylated hemoglobin, HbA1c), 然后将治疗12、24 wk后的FBG、2 h PBG及HbA1c与治疗前比较。

结果: 治疗12 wk后FBG、2 h PBG及HbA1c均较治疗前明显下降(FBG: $6.35 \text{ mmol/L} \pm 1.47 \text{ mmol/L}$ vs $10.52 \text{ mmol/L} \pm 3.13 \text{ mmol/L}$, $P < 0.05$; 2 h PBG: $9.81 \text{ mmol/L} \pm 3.14 \text{ mmol/L}$ vs $17.51 \text{ mmol/L} \pm 4.33 \text{ mmol/L}$, $P < 0.05$; HbA1c: $7.54\% \pm 1.31\%$ vs $10.65\% \pm 1.43\%$, $P < 0.05$), 而

同行评议者
高国全, 教授, 中山大学中山医学院生物化学教研室

治疗24 wk后血糖及HbA1c与治疗12 wk后相比无明显变化(FBG: $6.47 \text{ mmol/L} \pm 1.25 \text{ mmol/L}$ vs $6.35 \text{ mmol/L} \pm 1.47 \text{ mmol/L}$, $P>0.05$; 2 h PBG: $8.91 \text{ mmol/L} \pm 2.76 \text{ mmol/L}$ vs $9.81 \text{ mmol/L} \pm 3.14 \text{ mmol/L}$, $P>0.05$; HbA1c: $7.28\% \pm 1.12\%$ vs $7.54\% \pm 1.31\%$, $P>0.05$), 治疗期间低血糖发生率低, 仅仅发生过一次。

结论: 甘精胰岛素对肝源性糖尿病的血糖控制安全有效。

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 甘精胰岛素; 肝源性糖尿病; 血糖

核心提示: 对肝源性糖尿病(hepatogenous diabetes, HD)的血糖有效控制将有利有肝细胞的修复、改善预后, HD的治疗目前主张早期应用胰岛素控制, 该研究发现使用基础胰岛素(甘精胰岛素)可有效控制血糖, 同时比较安全且操作简便, 在实际临床中具有较高的应用价值。

骆成林, 王少峰, 马春涛. 甘精胰岛素对肝源性糖尿病血糖控制的疗效. 世界华人消化杂志 2014; 22(27): 4210-4213 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/4210.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v22.i27.4210>

0 引言

肝脏是糖类代谢的主要场所, 对于维持血糖的稳定具有非常重要的作用, 肝脏病变容易引起糖代谢障碍, 而肝源性糖尿病(hepatogenous diabetes, HD)则是指继发于肝实质损害的糖尿病^[1], Kuriyama等^[2]研究显示, 慢性肝病患者中约50%-80%存在糖耐量减低, 最终发展为糖尿病(diabetes mellitus, DM)者约为20%-30%, 而血糖的异常同时也是影响肝病患者预后的一个重要因素, 故及早诊断及有效治疗对控制病情和改善预后非常关键, 由于胰岛素能够迅速控制血糖, 有利于肝细胞修复, 促进肝功能恢复, 现有研究认为在HD患者中应尽早使用^[3,4], 本文通过基础胰岛素甘精胰岛素对HD的血糖控制, 探讨其在HD中的应用价值。

1 材料和方法

1.1 材料 完整收集2011-10/2013-6苏州市相城人民医院消化科住院确诊为肝源性糖尿病的82例患者资料, 其中男性52例, 女性30例, 平均年龄 $51.21 \text{ 岁} \pm 18.42 \text{ 岁}$, 病例分布: 肝炎后肝硬化50

例, 酒精性肝病14例, 血吸虫后肝纤维化17例, 原发性肝癌1例。

1.2 方法

1.2.1 入选标准: 以美国糖尿病协会1997年对HD的诊断标准为依据^[5]: (1)肝病发生在糖尿病之前或同时发生; (2)肝功能和血糖、尿糖的好转或恶化相一致; (3)无糖尿病家族史, 无垂体、肾上腺、甲状腺疾病; (4)有肝病的临床表现、生化检查或组织学变化, 血糖、尿糖升高; (5)排除利尿剂、糖皮质激素、降压药、避孕药等药物引起的糖代谢紊乱。糖尿病按美国糖尿病协会诊断标准: 空腹血糖(fasting blood glucose, FBG) $>7.0 \text{ mmol/L}$, 餐后2 h血糖(2 h postprandial blood glucose, 2 h PBG) $>11.1 \text{ mmol/L}$, 患肝病前无糖尿病病史。

1.2.2 治疗: 在治疗原发病基础上对确诊为肝源性糖尿病的82例患者的FBG、2 h PBG及糖化血红蛋白(glycosylated hemoglobin, HbA1c)进行检测, 给予甘精胰岛素6-12 U, 1次/d, 皮下注射控制血糖, 待血糖控制稳定后, 随后对其FBG、2 h PBG及低血糖发生情况进行随访24 wk, 每12 wk检测一次HbA1c, 同时将血糖控制情况进行一次评估, 然后将治疗12、24 wk后的FBG、2 h PBG及HbA1c与治疗前的比较。

统计学处理 应用SPSS14.0软件进行统计学分析, 各组间比较采用 t 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

在治疗后24 wk的随访过程中其中1例原发性肝癌患者在随访8 wk后因肝衰竭死亡, 其余均顺利完成。通过对血糖、HbA1c监测发现在治疗12 wk后FBG、餐后2 h PBG及HbA1c均较治疗前明显下降, 差异有统计学意义($P<0.05$), 而治疗24 wk后血糖及HbA1c与治疗12 wk后相比较, 差异无统计学意义($P>0.05$)(表1)。在随访的24 wk内仅发生过1次低血糖(表1)。

3 讨论

HD由Narmyn于1906年最早提出, 但其发病机制至今尚未完全阐明^[6], 目前研究认为胰岛素抵抗继发高胰岛素血症是HD形成的主要病理生理基础, 同时胰岛素代谢异常、肝损害产生的毒性代谢产物引起继发性损害等因素也可能相关^[7,8], 其临床表现以FBG正常或轻度升高,

研发前沿

HD的治疗推荐在饮食控制及适当运动基础上, 主张早期应用胰岛素控制血糖, 现临床上大多数使用短效胰岛素。由于其每日需多次注射、同时需反复监测血糖以免发生低血糖等原因临床上应用受到限制, 因此选择一种简便安全有效的胰岛素治疗非常关键。

相关报道

目前有大量文献报道了甘精胰岛素在原发性糖尿病患者的应用, 其安全性、有效性得到广泛认可, 但尚未见甘精胰岛素在HD的应用报道。

创新盘点

HD主张应用胰岛素控制血糖, 现临床上大多数使用短效胰岛素, 由于其每日需多次注射、同时需反复监测血糖等原因临床上应用受到限制。甘精胰岛素在原发性糖尿病患者中的安全性、有效性得到广泛认可, 但尚未见甘精胰岛素在HD的应用报道, 因此, 甘精胰岛素在HD中是否同样安全有效尚需临床研究证实。

应用要点

该论文通过研究发现甘精胰岛素对HD的血糖控制安全有效, 同时每日只需注射一次, 比较简便, 从而提高了患者的依从性, 在HD的血糖控制中有一定的应用价值。

表 1 甘精胰岛素对肝源性糖尿病治疗前后血糖、HbA1c等指标变化及低血糖的发生情况

分组	n	FBG(mmol/L)	餐后2 h血糖(mmol/L)	HbA1c(%)	低血糖(n)
治疗前	82	10.52 ± 3.13	17.51 ± 4.33	10.65 ± 1.43	0
治疗12 wk后	82	6.35 ± 1.47 ^a	9.81 ± 3.14 ^a	7.54 ± 1.31 ^a	1
治疗24 wk后	81	6.47 ± 1.25 ^a	8.91 ± 2.76 ^a	7.28 ± 1.12 ^a	0

^aP<0.05 vs 治疗前。FBG: 空腹血糖; HbA1c: 糖化血红蛋白。

而餐后血糖明显升高为特征, 在本研究中也体现出以餐后血糖升高为主, 而与2型糖尿病相比缺乏典型的临床表现, 同时往往被肝病症状所掩盖, 较少伴随微血管病变^[9]。对HD的治疗要兼顾原发性肝病和糖尿病两个方面, 改善和保护肝功能, 降低高血糖, 防治肝病及糖尿病的各种急、慢性并发症的发生和发展, 提高患者生活质量^[10], HD患者的血糖控制可稍高于普通糖尿病患者, 这样既可防止出现急性糖尿病并发症, 又能防止发生严重低血糖^[11], 目前治疗上推荐在饮食控制及适当运动基础上, 建议早期应用药物控制血糖, 而口服药物大多经肝脏代谢, 同时可引起严重的胃肠道反应, 易加重肝脏损害, α -葡萄糖苷酶抑制剂可降低餐后血糖, 但其易引起腹胀表现, 同时禁用于肝硬化、肾功能不全患者, 故口服降糖药临床应用受到限制^[12], 而胰岛素能够迅速控制血糖, 阻止进一步损害肝细胞, 且不良反应少, 主张尽早使用^[11]。

甘精胰岛素是一种人工合成的胰岛素类似物, 其在A链21位的天冬氨酸被甘氨酸所代替, 并且在B链的30位加了两个精氨酸, 因而分子结构稳定, 可在弱酸环境下溶解, 甘精胰岛素经皮下注射后其沉淀物能形成稳定的六聚体, 进一步延缓溶解和吸收的时间, 其降糖作用持续24 h, 没有峰值, 为机体提供了相当稳定的基础胰岛素供应, 且低血糖(特别是夜间低血糖)发生率低^[13], 其在原发性糖尿病的血糖控制方面已得了证实^[14,15], 但在HD中的应用尚未见报道。本研究中发现甘精胰岛素治疗HD 12 wk后FBG、2 h PBG及HbA1c均较治疗前明显下降, 治疗24 wk后与12 wk后相比较两者间无明显差异, 说明甘精胰岛素对HD的血糖控制有效, 同时比较稳定、波动小, 而本研究中低血糖仅在原发性肝癌患者治疗8 wk后发生过1次, 但停用甘精胰岛素后, 仍反复发生低血糖, 患者死于肝衰竭, 分析低血糖原因为肝癌晚期肝衰

竭引起代谢紊乱, 而非甘精胰岛素治疗后引起的低血糖, 因此, 甘精胰岛素对HD的血糖控制安全有效, 同时每日只需注射1次, 更方便灵活, 从而提高了患者的依从性, 在HD的血糖控制中有一定的应用价值, 但需多监测血糖, 同时本研究亦有病例量少及随访时间偏短等不足之处。

4 参考文献

- Gundling F, Schumm-Draeger PM, Schepp W. [Hepatogenous diabetes - diagnostics and treatment]. *Z Gastroenterol* 2009; 47: 436-445 [PMID: 19418413 DOI: 10.1055/s-0028-1109200]
- Kuriyama S, Miwa Y, Fukushima H, Nakamura H, Toda K, Shiraki M, Nagaki M, Yamamoto M, Tomita E, Moriwaki H. Prevalence of diabetes and incidence of angiopathy in patients with chronic viral liver disease. *J Clin Biochem Nutr* 2007; 40: 116-122 [PMID: 18188413 DOI: 10.3164/jcbn.40.116]
- 张义红, 张义卫. 慢性肝病并发肝性糖尿病的临床分析. *实用肝脏病杂志* 2005; 8: 291-292
- 周喜汉, 黄赞松, 方文珠. 肝硬变糖代谢异常的临床研究. *中国综合临床* 2003; 19: 804-805
- Wang C, Wang X, Gong G, Ben Q, Qiu W, Chen Y, Li G, Wang L. Increased risk of hepatocellular carcinoma in patients with diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Int J Cancer* 2012; 130: 1639-1648 [PMID: 21544812 DOI: 10.1002/ijc.26165]
- 涂盛, 邵安文, 叶真, 姚定国. 肝源性糖尿病发病机制研究进展. *中华肝脏病杂志* 2014; 22: 78-80
- 黄涛, 秦波. 肝源性胰岛素抵抗的研究进展. *世界华人消化杂志* 2008; 16: 653-657
- 张维燕, 范小玲. 胰岛素抵抗与慢性肝病. *中国肝脏病杂志(电子版)* 2010; 2: 56-58
- Tamura M, Kihara Y, Otsuki M. Carotid intima-media thickness in patients with liver cirrhosis associated with diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 2007; 78: 176-181 [PMID: 17467107 DOI: 10.1016/j.diabres.2007.03.013]
- 谭华炳, 孙希杰, 李金科, 李刚, 吴凡, 胡波, 李芳. 肝康号联合参芪降糖颗粒治疗肝硬化并肝源性糖尿病. *中华全科医学* 2011; 9: 1513-1515
- 郑海燕, 曹建彪. 肝源性糖尿病的临床诊疗现状及展望. *中国肝脏病杂志(电子版)* 2013; 5: 69-72
- 郭锡明, 陈建荣. 肝硬化合并糖尿病临床分析. *实用临床医学* 2006; 7: 49-50
- Sheldon B, Russell-Jones D, Wright J. Insulin analogues: an example of applied medical science.

- 14 *Diabetes Obes Metab* 2009; 11: 5-19 [PMID: 19120431 DOI: 10.1111/j.1463-1326.2008.01015.x]
魏爱生, 王甫能, 陈苹, 鄧敏, 陈发胜, 郎江明. 甘精胰岛素联合格列美脲及阿卡波糖治疗2型糖尿病患者24小时动态血糖变化. 中华内分泌代谢杂志 2006; 22:

- 325-326
15 吕朝晖, 潘长玉, 陈家伦, 傅祖植, 高妍, 陆菊明, 宁光, 程桦, 高燕明. 甘精胰岛素与格列美脲联合应用治疗2型糖尿病的有效性和安全性. 中华内分泌代谢杂志 2009; 25: 617-621

同行评价
该论文切合临床研究了甘精胰岛素在HD中的应用, 具有一定的临床使用价值, 但新颖性一般.

编辑 郭鹏 电编 都珍珍



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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》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.

直肠癌来源脐转移1例

韩 曲, 胡 谦, 廖 勃, 欧阳柳生, 胡小云

背景资料
恶性肿瘤脐转移在世界范围内很少见, 其中脐转移灶来源于直肠癌的更为罕见。直肠癌转移方式多样, 最常见的转移方式为淋巴转移和血行转移。深入肿瘤微转移与肿瘤微环境的研究, 可能从另一个角度审视恶性肿瘤发生脐转移的机制。

韩曲, 胡谦, 廖勃, 欧阳柳生, 胡小云, 南昌大学第二附属医院胃肠外科 江西省南昌市 330006

韩曲, 在读硕士, 主要从事胃肠外科肿瘤的研究。

作者贡献分布: 本文撰写主要由韩曲完成; 胡谦、廖勃及欧阳柳生共同参与文献检索及图片收集整理工作; 胡小云审校。

通讯作者: 胡小云, 教授, 主任医师, 330006, 江西省南昌市民德路1号, 南昌大学第二附属医院胃肠外科。

2683721228@qq.com

电话: 0791-86301536

收稿日期: 2014-06-06 修回日期: 2014-07-22

接受日期: 2014-07-31 在线出版日期: 2014-09-28

Sister Mary Joseph's nodule from rectal cancer: A case report

Qu Han, Qian Hu, Bo Liao, Liu-Sheng Ou-Yang, Xiao-Yun Hu

Qu Han, Qian Hu, Bo Liao, Liu-Sheng Ou-Yang, Xiao-Yun Hu, Department of Gastrointestinal Surgery, the Second Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang 330006, Jiangxi Province, China

Correspondence to: Xiao-Yun Hu, Professor, Chief Physician, Department of Gastrointestinal Surgery, the Second Affiliated Hospital of Nanchang University, 1 Minde Road, Nanchang 330006, Jiangxi Province, China. 2683721228@qq.com

Received: 2014-06-06 Revised: 2014-07-22

Accepted: 2014-07-31 Published online: 2014-09-28

Abstract

Umbilical metastasis of malignant tumor is seldom reported worldwide and it is more rarely in colorectal cancer. This paper reported a case of umbilical metastasis from a rectal carcinoma postoperatively. We discussed possible mechanism and prognosis in patients with umbilical metastasis and introduced a view that the interaction of tumor cells and microenvironment determines the destination of tumor metastasis. We think that further research in tumor micro-metastases and tumor microenvironment may discover new mechanism of umbilical metastasis from malignant tumor.

© 2014 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Rectal cancer; Umbilical metastasis;

SMJN; Micrometastases; Tumor microenvironment

Han Q, Hu Q, Liao B, Ou-Yang LS, Hu XY. Sister Mary Joseph's nodule from rectal cancer: A case report. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(27): 4214-4216 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/4214.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i27.4214>

摘要

恶性肿瘤发生脐转移在国内外报导中罕见, 其中来源于直肠癌的脐转移更为罕见。本文报道了术后直肠癌来源的脐转移1例, 探讨了脐转移发生的可能机制及预后转归, 并重点引入肿瘤细胞与微环境的相互作用共同决定肿瘤转移的最终归宿的观点, 提出深入肿瘤微转移与肿瘤微环境的研究, 可能从另一个角度审视恶性肿瘤发生脐转移的机制。

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 直肠癌; 脐转移; SMJN; 微转移; 肿瘤微环境

核心提示: 肿瘤细胞的转移, 不是攻坚壁垒, 逐个突破, 而是通过一切可能的途径到达任何存在物质交换的地方, 去影响受体细胞和组织, 并促使肿瘤微环境产生生化改变有利于肿瘤细胞的生存, 因此肿瘤的转移是一个肿瘤细胞与转移微环境共同决定的过程。

韩曲, 胡谦, 廖勃, 欧阳柳生, 胡小云. 直肠癌来源脐转移1例. *世界华人消化杂志* 2014; 22(27): 4214-4216 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/4214.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i27.4214>

0 引言

恶性肿瘤脐转移又称为Sister Mary Joseph's Nodule(SMJN), 是为了纪念修女Mary护士发现脐部肿块, 并提醒医生考虑腹腔恶性肿瘤的可能而命名的^[1]. 回顾性文献表明^[1,2], SMJN约48.7%-61.6%来源于消化系统, 17.8%-28.0%来源于女性生殖系统。我们南昌大学第二附属医院胃肠外科首次收治此类患者, 报道如下。

同行评议者
宋新明, 教授, 主任医师, 中山大学附属第一医院胃肠外科; 许剑民, 教授, 上海市复旦大学附属中山医院普外科



图 1 恶性肿瘤脐转移结节.



图 4 剖开切面.



图 2 计算机断层扫描见团块实影.

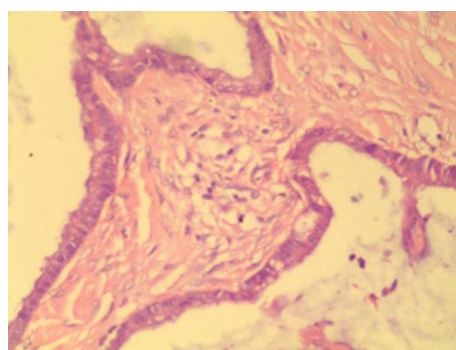
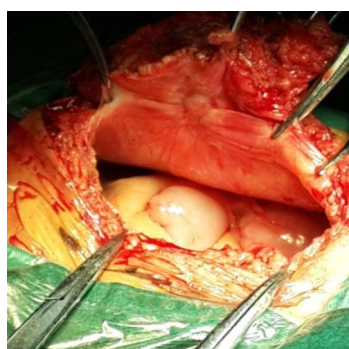
图 5 HE染色病理检查结果($\times 20$).

图 3 腹膜内面观.

1 病例报告

男性, 47岁, 因“大便变稀6 mo伴右侧腹股沟区结节疼痛2 mo”入院, 既往无门脉高压病史. 术前肠镜示: 肿瘤大小约5 cm \times 4 cm大小, 距肛缘11 cm, 占据3/4肠腔. 病理示: 直肠腺癌. 2012-08在南昌大学第二附属医院行“腹腔镜辅助下直肠癌根治术、右侧腹股沟肿物切除术”, 术中见直肠肿瘤位于腹膜反折以上3 cm, 大小约4.5 cm \times 3.5 cm, 侵犯浆膜外脂肪. 术后病理示: 直肠中分化腺癌(T₄N₀M₁). 右侧腹股沟肿物呈结节状, 约0.5 cm \times 0.5 cm大小, 位于腹外斜肌腱膜下肌层间. 镜下病理示: 转移性黏液腺癌. 术后右

侧腹股沟区疼痛消失. 术后于2012-11行放射治疗, 并按XELOX方案行4次. 2013-08患者出现脐部不适, 以疼痛为主, 当地诊断为脐部炎症, 抗炎后未缓解. 因至南昌大学第二附属医院行核磁检查拟考虑脐部转移结节, 遂改用Folfox方案化疗5次. 2013-11, 患者脐部皮肤出现橘皮样改变, 肿块渐长, 质地渐硬, 就诊时达2.5 cm \times 2.5 cm大小, 表面破溃(图1), 伴脓性分泌物. 2014-03计算机断层扫描(computed tomography, CT)检查(图2)示: 肚脐部可见团块状影, 边界欠清, 其内密度欠均匀. 复查肠镜未见异常. 患者于2014-03-14在全麻下行脐腹壁肿物切除术. 术中见: 癌肿侵犯脐部皮肤、皮下组织、达白线, 腹膜面光滑(图3). 腹腔内未见明显腹水, 肠管及网膜无侵犯. 肿物剖面呈致密灰白状(图4). 术后病理(图5)诊断为转移性腺癌. 术后患者脐部疼痛消失.

2 讨论

SMJN典型表现为脐部实性结节, 直径不一, 一般<5 cm. 早期表现类似炎症, 后期质地渐硬, 形成溃疡性结节, 可伴有血、脓性渗出. 患者常因脐部剧烈疼痛难忍就医. SMJN病理类型以腺癌居多, 占52.0%-84.6%^[3]. 如发现脐部可疑结节,

研究前沿
肿瘤的发生与转移严重危害人类健康, 早期微转移的检测, 有利于改善预后.

相关报道
国外英文文献未见相关报道, 中文文献仅有姜国香报道了直肠癌发生脐转移1例, 重点讨论了转移机制上肿瘤细胞可能通过椎静脉系统或局部受挤压等血运方式发生“逆行”或“交叉”转移.

创新盘点

本文分别讨论了恶性肿瘤发生脐转移的各种可能途径,如血运、淋巴、直接浸润、种植、脐缘韧带再通等,重点引入微转移与肿瘤微环境共同决定肿瘤转归的观点,提出深入肿瘤微转移与肿瘤微环境的研究,可能从另一个角度审视恶性肿瘤发生脐转移的机制。

首选细针穿刺细胞学检查^[4],术前运用CT或核磁可判断局部浸润深度^[5]。SMJN转移途径尚不明确,可能有以下转移途径:(1)经腹壁浸润直接转移;(2)血运转移:脐部血运丰富,腹壁浅部静脉回流在脐部形成放射状,向上经由胸廓内静脉入上腔静脉,向下经至股静脉入下腔静脉。附脐静脉沟通脐周皮下。与肝门静脉及肝圆韧带关系密切;(3)淋巴转移:直肠周围淋巴引流以齿状线为界,分为上、下两组。上组包括直肠黏膜下层、肌层、浆膜下以及肠壁外淋巴网,流入主动脉周围淋巴结或髂内淋巴结;下组包括外括约肌、肛管和肛周皮下淋巴网,流向髂外淋巴结;(4)脐缘韧带再通:胚胎时期的脐静脉连于肝门静脉左支囊部,闭锁为肝圆韧带。出生后,脐尿管闭锁形成脐正中韧带,脐动脉闭锁形成脐内侧韧带。脐转移瘤可能与这些韧带的管状通道再通有关;(5)肿瘤微环境与微转移:1971年科学家^[6,7]首先定义微转移的概念:单一播散的肿瘤细胞或小的肿瘤细胞簇,直径通常<2 mm,常规病理不易检测。传统观点认为,肿瘤细胞出现转移按淋巴或血液依次进行转移。Hanahan等^[8]认为:肿瘤的发生和发展是一个动态的连续过程,肿瘤细胞会随着周围微环境的变化而不断出现基因和表型的改变,适应或改变周围环境以满足自身发展的需要。方伟岗^[9]认为:肿瘤细胞与微环境的相互作用决定肿瘤转移的最终归宿;(6)医源性转移:如腹腔镜等手术的干预种植。本例患者术前无门脉高压病史,血运逆行转移及脐缘韧带再通可能性小;患者术前已有腹股沟淋巴结转移,可能存在血行转运;术中脐部壁腹膜面光整,排除肿瘤直接浸润;本例手术虽然是腹腔镜手术操作,但是作为接触肿瘤机会最大的主操作孔并无转移,脐上戳孔作为腹腔镜观察孔道,接触肿瘤细胞机会少,故认为这种种植转移的可能性也小;我们认为:肿瘤患者的血运中可能广泛存在常规检查不易检测到的微转移细胞,后者使得身体的各个器官都有发生转移的风险,而最终决定是否形成转移灶,与肿瘤微转移的组织倾向性和局部肿瘤微环境应答反应息息相关,此二者共同决定肿瘤最终转归。

SMJN患者的生存期国内外报道不一,国外

Edoute等^[10]报道的中位生存期较短,为5-14 mo。国内姚志慧等^[11]报道则较长,约31-54 mo。有学者认为SMJN一经确诊,采用姑息性治疗方法,如手术局部切除、术后辅助化疗等,均有助于延长生存期^[3]。肿瘤患者出现脐部结节,往往因局部剧痛强烈要求手术,术后疼痛得以缓解。总之:(1)医生在诊疗中应注重脐部的查体,以期在早期发现转移;(2)首选细针穿刺细胞学检查以明确病理类型;(3)出现脐转移的患者应积极寻找原发病灶,在以单纯的脐转移而未出现他处转移的情况下,手术切除可以明显改善患者生活质量;(4)术后放化疗有助于改善其预后;(5)深入肿瘤微转移与肿瘤微环境的研究,可能从另一个角度审视恶性肿瘤发生脐转移的机制。

3 参考文献

- 1 李婷. 恶性肿瘤脐转移. 现代妇产科进展 2003; 12: 454-456
- 2 Barrow MV. Metastatic tumors of the umbilicus. *J Chronic Dis* 1966; 19: 1113-1117 [PMID: 5966767]
- 3 Majmudar B, Wiskind AK, Croft BN, Dudley AG. The Sister (Mary) Joseph nodule: its significance in gynecology. *Gynecol Oncol* 1991; 40: 152-159 [PMID: 2010106]
- 4 Gupta RK, Naran S, McHutchison AG, Lallu S, Fauck RJ. Diagnosis of umbilical metastasis (Sister Mary Joseph's nodule) by fine-needle aspiration: an immunocytochemical study. *Diagn Cytopathol* 1994; 10: 126-129 [PMID: 8187590]
- 5 Coll DM, Meyer JM, Mader M, Smith RC. Imaging appearances of Sister Mary Joseph nodule. *Br J Radiol* 1999; 72: 1230-1233 [PMID: 10703486 DOI: 10.1259/bjr.72.864.10703486]
- 6 Fisher ER, Swamidoss S, Lee CH, Rockette H, Redmond C, Fisher B. Detection and significance of occult axillary node metastases in patients with invasive breast cancer. *Cancer* 1978; 42: 2025-2031 [PMID: 213191]
- 7 Sirop S, Kanaan M, Korant A, Wiese D, Eilender D, Nagpal S, Arora M, Singh T, Saha S. Detection and prognostic impact of micrometastasis in colorectal cancer. *J Surg Oncol* 2011; 103: 534-537 [PMID: 21480246 DOI: 10.1002/jso.21793]
- 8 Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell* 2011; 144: 646-674 [PMID: 21376230 DOI: 10.1016/j.cell.2011.02.013]
- 9 方伟岗. 肿瘤细胞与微环境的相互作用决定肿瘤转移的最终归宿. 前沿科学 2011; 5: 4-15
- 10 Edoute Y, Malberger E, Kuten A. Umbilical metastasis diagnosed by fine needle aspiration. *J Surg Oncol* 1990; 45: 56-58 [PMID: 2381214]
- 11 姚志慧, 刘丽影, 李竞贤. 女性生殖器官恶性肿瘤脐转移: 附15例临床分析. 中华肿瘤杂志 1993; 15: 55-57

编辑 郭鹏 电编 都珍珍



同行评价

本文有一定的学术价值。

《世界华人消化杂志》投稿须知

1 投稿总则

1.1 性质 《世界华人消化杂志(*World Chinese Journal of Digestology*, *WCJD*, ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online), DOI: 10.11569)》是一份同行评议和开放获取期刊(*Open Access Journal*, *OAJ*), 创始于1993-01-15, 旬刊, 每月8、18和28号出版。《世界华人消化杂志》编辑委员会成员, 由483位专家组成, 分布在30个省市、自治区和特别行政区。

《世界华人消化杂志》的首要任务是出版胃肠病学, 肝病, 消化系内镜学, 消化系外科学, 消化系肿瘤学, 消化系影像学, 消化系介入治疗, 消化系病理学, 消化系感染学, 消化系药理学, 消化系病理生理学, 消化系病理学, 消化系循证医学, 消化系管理学, 胰腺病学, 消化系检验医学, 消化系分子生物学, 消化系免疫学, 消化系微生物学, 消化系遗传学, 消化系转化医学, 消化系诊断学, 消化系治疗学和糖尿病等领域的原始创新性文章, 综述文章和评论性的文章。最终目的是出版高质量的文章, 提高期刊的学术质量, 使之成为指导本领域胃肠病学和肝病实践的重要学术性期刊, 提高消化系疾病的诊断和治疗水平。

《世界华人消化杂志》由百世登出版集团有限公司(*Baishideng Publishing Group*, *BPG*)主办和出版的一份印刷版, 电子版和网络版三种版本的学术类核心期刊, 由北京百世登生物医学科技有限公司生产制作, 所刊载的全部文章存储在《世界华人消化杂志》网站上。OAJ最大的优点是出版快捷, 一次性缴纳出版费, 不受版面和彩色图片限制, 作者文章在更大的空间内得到传播, 全球读者免费获取全文PDF版本, 网络版本和电子期刊。论文出版后, 作者可获得高质量PDF, 包括封面、编委会成员名单、目次、正文和封底, 作为稿酬, 样刊两本。BPG拥有专业的编辑团队, 涵盖科学编辑、语言编辑和电子编辑。目前编辑和出版42种临床医学OAJ期刊, 其中英文版41种, 具备国际一流的编辑与出版水平。

《世界华人消化杂志》被《中国科技论文统计源期刊(中国科技核心期刊 2012年版)》, 《中文核心期刊要目总览(2011年版)》, 《Chemical Abstracts》, 《EMBASE/Excerpta Medica》,

《Abstracts Journals》和《Digital Object Identifier》收录。《世界华人消化杂志》于2012-12-26获得RCCSE中国权威学术期刊(A+)称号。《世界华人消化杂志》在中国科学技术信息研究所, 2012-12-07发布的2011年度《中国科技期刊引证报告(核心版)》统计显示, 总被引频次3871次(他引率0.82), 影响因子0.775, 综合评价总分65.5分, 分别位居内科学领域类52种期刊第5位、第7位和第5位, 并荣获2011年度中国精品科技期刊。

1.2 栏目 述评, 基础研究, 临床研究, 焦点论坛, 文献综述, 研究快报, 临床经验, 循证医学, 病例报告, 会议纪要。文稿应具科学性、先进性、可读性及实用性, 重点突出, 文字简练, 数据可靠, 写作规范, 表达准确。

2 撰稿要求

2.1 总体标准 文稿撰写应遵照国家标准GB7713科学技术报告、学位论文和学术论文的编写格式, GB6447文摘编写规则, GB7714文后参考文献著录规则, GB/T 3179科学技术期刊编排格式等要求; 同时遵照国际医学期刊编辑委员会(*International Committee of Medical Journal Editors*)制定的《生物医学期刊投稿的统一要求(第5版)》(*Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals*)。见: *Ann Intern Med* 1997; 126: 36-47。

2.2 名词术语 应标准化, 前后统一, 如原词过长且多次出现者, 可于首次出现时写出全称加括号内注简称, 以后直接用简称。医学名词以全国自然科学名词审定委员会公布的《生理学名词》、《生物化学名词与生物物理学名词》、《化学名词》、《植物学名词》、《人体解剖学名词》、《细胞生物学名词》及《医学名词》系列为准, 药名以《中华人民共和国药典》和卫生部药典委员会编的《药名词汇》为准, 国家食品药品监督管理局批准的新药, 采用批准的药名; 创新性新药, 请参照我国药典委员会的“命名原则”, 新译名词应附外文。公认习用缩略语可直接应用(建议第一次也写出全称), 如ALT, AST, mAb, WBC, RBC, Hb, T, P, R, BP, PU, GU, DU, ACTH, DNA, LD50, HBsAg, HCV

《世界华人消化杂志》为保证期刊的学术质量, 对所有来稿均进行同行评议, 是一份被《中国科技论文统计源期刊(中国科技核心期刊 2012年版)》, 《中文核心期刊要目总览(2011年版)》收录的学术期刊。

《世界华人消化杂志》英文摘要被《Chemical Abstracts》,《EMBASE/Excerpta Medica》,《Abstracts Journals》和《Digital Object Identifier》收录。

RNA, AFP, CEA, ECG, IgG, IgA, IgM, TCM, RIA, ELISA, PCR, CT, MRI等。为减少排印错误, 外文、阿拉伯数字、标点符号必须正确打印在A4纸上。中医药名词英译要遵循以下原则: (1)有对等词者, 直接采用原有英语词, 如中风stroke, 发热fever; (2)有对应词者应根据上下文合理选用原英语词, 如八法eight principal methods; (3)英语中没有对等词或相应词者, 宜用汉语拼音, 如阴yin, 阳yang, 阴阳学说yinyangology, 人中renzhong, 气功qigong; 汉语拼音要以词为单位分写, 如weixibao nizhuanwan(胃细胞逆转丸), guizhitang(桂枝汤)。通常应小写。

2.3 外文字符 注意大小写正斜体与上下角标。静脉注射iv, 肌肉注射im, 腹腔注射ip, 皮下注射sc, 脑室注射icv, 动脉注射ia, 口服po, 灌胃ig。s(秒)不能写成S, kg不能写成Kg, mL不能写成ML, lcpm(应写为1/min)÷E%(仪器效率)÷60 = Bq, pH不能写PH或P^H, *H. pylori*不能写成HP, $T_{1/2}$ 不能写成tl/2或T, V_{max} 不能Vmax, μ 不写为英文u。需排斜体的外文字, 用斜体表示。如生物学中拉丁学名的属名与种名, 包括亚属、亚种、变种。如幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*), *Ilex pubescens* Hook, et Arn. var. *glaber* Chang(命名者勿划横线); 常数K; 一些统计学符号(如样本数n, 均数mean, 标准差SD, F检验, t检验和概率P, 相关系数r); 化学名中标明取代位的元素、旋光性和构型符号(如N, O, P, S, d, l)如n-(normal, 正), N-(nitrogen, 氮), o-(ortho, 邻), O-(oxygen, 氧, 习惯不译), d-(dextro, 右旋), p-(para, 对), 例如n-butyl acetate(醋酸正丁酯), N-methylacetanilide(N-甲基乙酰苯胺), o-cresol(邻甲酚), 3-O-methyl-adrenaline(3-O-甲基肾上腺素), d-amphetamine(右旋苯丙胺), l-dopa(左旋多巴), p-aminosalicylic acid(对氨基水杨酸)。拉丁字及缩写in vitro, in vivo, in situ; Ibid, et al, po, vs; 用外文字母代表的物理量, 如m(质量), V(体积), F(力), p(压力), W(功), v(速度), Q(热量), E(电场强度), S(面积), t(时间), z(酶活性, kat), t(摄氏温度, °C), D(吸收剂量, Gy), A(放射性活度, Bq), ρ (密度, 体积质量, g/L), c(浓度, mol/L), ϕ (体积分数, mL/L), w(质量分数, mg/g), b(质量摩尔浓度, mol/g), l(长度), b(宽度), h(高度), d(厚度), R(半径), D(直径), T_{max} , C_{max} , Vd, $T_{1/2}$ CI等。基因符号通常用小写斜体, 如ras, c-myc; 基因产物用大写正体, 如P16蛋白。

2.4 计量单位 采用国际单位制并遵照有关国家标准, GB3100-3102-93量和单位。原来的“分子

量”应改为物质的相对分子质量。如30 kD改为 M_r 30 000或30 kDa(M大写斜体, r小写正体, 下角标); “原子量”应改为相对原子质量, 即 A_r (A大写斜体, r小写正体, 下角标); 也可采用原子质量, 其单位是u(小写正体)。计量单位在+、-及后列出。在±前后均要列出, 如 $37.6\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 1.2\text{ }^{\circ}\text{C}$, $45.6\text{岁} \pm 24\text{岁}$, $56.4\text{ d} \pm 0.5\text{ d}$, $3.56 \pm 0.27\text{ pg/ml}$ 应为 $3.56\text{ ng/L} \pm 0.27\text{ ng/L}$ 。BP用kPa(mmHg), RBC数用 $1 \times 10^{12}/\text{L}$, WBC数用 $1 \times 10^9/\text{L}$, WBC构成比用0.00表示, Hb用g/L。M_r明确的体内物质以nmol/L或mmol/L表示, 不明确者用g/L表示。1 M硫酸, 改为1 mol/L硫酸, 1 N硫酸, 改为0.5 mol/L硫酸。长10 cm, 宽6 cm, 高4 cm, 应写成10 cm×6 cm×4 cm。生化指标一律采用法定计量单位表示, 例如, 血液中的总蛋白、清蛋白、球蛋白、脂蛋白、血红蛋白、总脂用g/L, 免疫球蛋白用mg/L; 葡萄糖、钾、尿素、尿素氮、CO₂结合力、乳酸、磷酸、胆固醇、胆固醇酯、三酰甘油、钠、钙、镁、非蛋白氮、氯化物; 胆红素、蛋白结合碘、肌酸、肌酐、铁、铅、抗坏血酸、尿胆元、氨、维生素A、维生素E、维生素B1、维生素B2、维生素B6、尿酸; 氢化可的松(皮质醇)、肾上腺素、汞、孕酮、甲状腺素、睾酮、叶酸用nmol/L; 胰岛素、雌二醇、促肾上腺皮质激素、维生素B12用pmol/L。年龄的单位有日龄、周龄、月龄和岁。例如, 1秒, 1 s; 2分钟, 2 min; 3小时, 3 h; 4天, 4 d; 5周, 5 wk; 6月, 6 mo; 雌性♀, 雄性♂, 酶活性国际单位IU = 16.67 nkat, 对数log, 紫外uv, 百分比%, 升L, 尽量把 $1 \times 10^{-3}\text{ g}$ 与 $5 \times 10^{-7}\text{ g}$ 之类改成1 mg与0.5 mg, hr改成h, 重量γ改成mg, 长度m改成mm。国际代号不用于无数值的文句中, 例如每天不写每d, 但每天8 mg可写8 mg/d。在一个组合单位符号内不得有1条以上的斜线, 例如不能写成mg/kg/d, 而应写成mg/(kg·d), 且在整篇文章内应统一。单位符号没有单、复数的区分, 例如, 2 min不是2 mins, 3 h不是3 hs, 4 d不是4 ds, 8 mg不是8 mgs。半个月, 15 d; 15克, 15 g; 10%福尔马林, 40 g/L甲醛; 95%酒精, 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 χ^2 ; (4)样本的

相关系数用英文小写 r ; (5)自由度用希文小写 ν ; (6)样本数用英文小写 n ; (7)概率用英文斜体大写 P . 在统计学处理中在文字叙述时平均数 \pm 标准差表示为 $\text{mean} \pm \text{SD}$, 平均数 \pm 标准误为 $\text{mean} \pm \text{SE}$. 统计学显著性用 $^aP < 0.05$, $^bP < 0.01$ ($P > 0.05$ 不注). 如同一表中另有一套 P 值, 则 $^cP < 0.05$, $^dP < 0.01$; 第三套为 $^eP < 0.05$, $^fP < 0.01$ 等.

2.6 数字用法 遵照国家标准GB/T 15835-1995出版物上数字用法的规定, 作为汉语词素者采用汉字数字, 如二氧化碳、十二指肠、三倍体、四联球菌、五四运动、星期六等. 统计学数字采用阿拉伯数字, 如1 000-1 500 kg, 3.5 mmol/L \pm 0.5 mmol/L等. 测量的数据不能超过其测量仪器的精密度, 例如6 347意指6 000分之一的精密度. 任何一个数字, 只允许最后一位有误差, 前面的位数不应有误差. 在一组数字中的 $\text{mean} \pm \text{SD}$ 应考虑到个体的变差, 一般以SD的1/3来定位数, 例如3 614.5 g \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 ≤ 1000 , 百分数到小数点后1位; 余类推. 小数点前后的阿拉伯数字, 每3位间空1/4阿拉伯数字距离, 如1 486 800.475 65. 完整的阿拉伯数字不移行!

2.7 标点符号 遵照国家标准GB/T 15834-1995标点符号用法的要求, 本刊论文中的句号都采用黑圆点; 数字间的起止号采用“-”字线, 并列的汉语词间用顿号分开, 而并列的外文词、阿拉伯数字、外文缩略词及汉语拼音字母拼写词间改用逗号分开, 参考文献中作者间一律用逗号分开; 表示终了的标点符号, 如句号、逗号、顿号、分号、括号及书名号的后一半, 通常不用于一行之

首; 而表示开头的标点符号, 如括号及书名号的前一半, 不宜用于一行之末. 标点符号通常占一格, 如顿号、逗号、分号、句号等; 破折号应占两格; 英文连字符只占一个英文字符的宽度, 不宜过长, 如5-FU. 外文字符下划一横线表示用斜体, 两横线表示用小写, 三横线表示用大写, 波纹线表示用黑体.

3 稿件格式

3.1 题名 简明确切地反映论文的特定内容, 鲜明而有特色, 阿拉伯数字不宜开头, 不用副题名, 一般20个字. 避免用“的研究”或“的观察”等非特定词.

3.2 作者 论文作者的署名, 按照国际医学杂志编辑委员会(ICMJE, International Committee of Medical Journal Editors)作者资格标准执行. 作者标准为: (1)对研究的理念和设计、数据的获得、分析和解读做出重大贡献; (2)起草文章, 并对文章的重要的知识内容进行批评性修改; (3)接受对准备发表文章的最后一稿. 作者应符合条件1, 2, 3, 对研究工作有贡献的其他人可放入致谢中. 作者署名的次序按贡献大小排列, 多作者时姓名间用逗号, 如是单名, 则在姓与名之间空1格(正文和参考文献中不空格). 《世界华人消化杂志》要求所有署名人写清楚自己对文章的贡献. 世界华人消化杂志不设置共同第一作者和共同通信作者.

3.3 单位 作者后写单位的全称空1格后再写省市及邮政编码. 格式如: 张旭晨, 梅立新, 承德医学院病理教研室 河北省承德市 067000

3.4 第一作者简介 格式如: 张旭晨, 1994年北京中医药大学硕士, 讲师. 主要从事消化系统疾病的病理研究.

3.5 作者贡献分布 格式如: 陈湘川与庞丽娟对此文所作贡献两均等; 此课题由陈湘川、庞丽娟、陈玲、杨兰、张金芳、齐妍及李洪安设计; 研究过程由陈玲、杨兰、张金芳、蒋金芳、杨磊、李锋及曹秀峰操作完成; 研究所用新试剂及分析工具由曹秀峰提供; 数据分析由陈湘川、杨兰及庞丽娟完成; 本论文写作由陈湘川、庞丽娟及李洪安完成.

3.6 同行评议者 为了确保刊出文章的质量, 本刊即将开始实行接受稿件的同行评议公开策略, 将同行评议者姓名, 职称, 机构的名称与文章一同在脚注出版. 格式如: 房静远, 教授, 上海交通大学医学院附属医院仁济医院, 上海市消化疾病研究所.

《世界华人消化杂志》编辑部, 100025, 北京市朝阳区, 东四环中路62号, 远洋国际中心D座903室, 电话: 010-8538-1892, 传真: 010-8538-1893, E-mail: wjcd@wjgnet.com; http://www.wjgnet.com

《世界华人消化杂志》自2006-01-01起改为旬刊发行, 每月8、18、28日出版。

3.7 基金资助项目 格式如: 国家自然科学基金资助项目, No. 30224801

3.8 通讯作者 格式如: 通讯作者: 黄缘, 教授, 330006, 江西省南昌市民德路1号, 南昌大学第二附属医院消化内科, 江西省分子医学重点实验室. huang9815@yahoo.com

电话: 0351-4078656 传真: 0351-4086337

收稿日期: 修回日期:

3.9 英文摘要

题名 文章的题名应言简意赅, 方便检索, 英文题名以不超过10个实词为宜, 应与中文题名一致。

作者 作者姓名汉语拼音拼写法规定为: 先名, 后姓; 首字母大写, 双名之间用半字线“-”分开, 多作者时姓名间加逗号。格式如: “潘伯荣”的汉语拼写法为“Bo-Rong Pan”。

单位 先写作者, 后写单位的全称及省市邮政编码。例如: Xu-Chen Zhang, Li-Xin Mei, Department of Pathology, Chengde Medical College, Chengde 067000, Hebei Province, China

基金资助项目 格式如: Supported by National Natural Science Foundation of China, No.30224801

通讯作者 格式如: Correspondence to: Dr. Lian-Sheng Ma, Taiyuan Research and Treatment Center for Digestive Diseases, 77 Shuangta Xijie, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China. 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, 所有作者均同意该文代表其真实研究成果, 保证文责自负; (4)列出通讯作者的姓名、职称、地址、电话、传真和电子邮件; 通讯作者应负责与其他作者联系, 修改并最终审核复核稿; (5)列出作者贡献分布; (6)来稿应附有作者工作单位的推荐信, 保证无泄密, 如果是几个单位合作的论文, 则需要提供所有参与单位的推荐信; (7)愿将印刷版和电子版版权转让给本刊编辑部。

6.2 稿件修改 来稿经同行专家审查后, 认为内容需要修改、补充或删除时, 本刊编辑部将把退修稿连同审稿意见、编辑意见发给作者修改, 而作者必须于15天内将单位介绍信、作者符合要点承诺书、版权转让信等书面材料电子版发回编辑部, 同时将修改后的电子稿件上传至在线办公系统; 逾期寄回, 所造成的问题由作者承担责任。

6.3 版权 本论文发表后作者享有非专有权, 文责由作者自负。作者可在本单位或本人著作集中汇编出版以及用于宣讲和交流, 但应注明发表于《世界华人消化杂志》××年; 卷(期): 起止页码。如有国内外其他单位和个人复制、翻译出版等商业活动, 须征得《世界华人消化杂志》编辑部书面同意, 其编辑版权属本刊所有。

《世界华人消化杂志》编辑部

北京百世登生物医学科技有限公司

100025, 北京市朝阳区东四环中路62号

远洋国际中心D座903室

电话: 010-5908-0035

传真: 010-8538-1893

E-mail: wcjd@wjgnet.com

<http://www.wjgnet.com>

《世界华人消化杂志》坚持开放获取(open access, OA)的出版模式, 编辑出版高质量文章, 努力实现编委、作者和读者利益的最大化, 努力推进本学科的繁荣和发展, 向专业化、特色化和品牌化方向迈进。

2014年国内国际会议预告

2014-03-12/15

2014年亚太肝病研究协会肝病周(APASL)

会议地点: 澳大利亚

联系方式: <http://apasl2014.com/>

2014-04-05/09

2014年美国癌症研究协会大会(AACR)

会议地点: 美国

联系方式: <http://www.aacr.org/home/scientists/meetings--workshops/meetings--workshops-calendar.aspx>

2014-04-09/13

2014年第49届欧洲肝病研究协年会(EASL)

会议地点: 英国

联系方式: http://www.easl.eu/_the-international-liver-congress/general-information

2014-04-18/05-20

2014中国超声医学学术大会

会议地点: 北京市

联系方式: <http://www.cuda.org.cn/new/meeting>

2014-04-26/27

中华医学会临床药学会2014年全国学术会议

会议地点: 成都市

联系方式: <http://www.cncscp.org/>

2014-05-04/06

2014年美国消化疾病周(DDW)

会议地点: 美国

联系方式: <http://www.ddw.org/attendees/faqs>

2014-05-16/18

2014第七届世界癌症大会

会议地点: 南京市

联系方式: <http://www.bitlifesciences.com/cancer2014/cn/meeting.asp>

2014-05-23/24

第六届药源性疾病与安全用药中国论坛-消化系统与肝病药物专题研讨会

会议地点: 北京市

联系方式: adrhuiyi@126.com

2014-05-30/06-03

2014年美国临床肿瘤协会年会(ASCO)

会议地点: 美国

联系方式: <http://www.asco.org/meetings/calendar-events>

2014-06-04/07

2014年第20届国际肝移植协会年会(ILTS)

会议地点: 英国

联系方式: <http://www.ilts.org/meetings/>

2014-06-09/12

2014年第47届欧洲儿科胃肠病、肝病和营养学协会大会(ESPGHAN)

会议地点: 以色列

联系方式: <http://www.espghan2014.org/>

2014-06-18/21

2014年欧洲胃肠与腹部放射学协会肝部成像研讨会(ESGAR)

会议地点: 奥地利

联系方式: <http://www.esgar.org/files/File/ESGAR14>

2014-06-25/28

2014年世界胃肠癌大会(WGIC)

会议地点: 西班牙

联系方式: <http://worldgicancer.com/WCGI>

2014-06-25/28

2014年第14届欧洲内窥镜手术协会国际大会(EAES)

会议地点: 法国

联系方式: hdimcs@163.com

2014-06-27/28

2014中华医学会肝病与代谢学术研讨会

会议地点: 上海市

联系方式: lilyjia@163.com

2014-07-26/31

2014年世界移植大会

会议地点: 美国

联系方式: <http://www.wtc2014.org/>

2014-07-28/30

第3届国际肠胃病学与泌尿学大会

会议地点: 美国

联系方式: <http://www.omicsgroup.com/gastroenterology-urology-conference-2014/registration.php>

2014-09-05/07

2014年第8届国际肝癌协会大会(ILCA)

会议地点: 日本

联系方式: <http://www.ilca2014.org/>

2014-09-26/30

2014年欧洲临床肿瘤协会年会(ESMO)

会议地点: 西班牙

联系方式: <http://www.esmo.org/>

2014-10-18/22

2014年第22届欧洲联合胃肠病学周(UEG)

会议地点: 奥地利

联系方式: <http://www.ueg.eu/week/past-future/future-ueg-week/>

志谢世界华人消化杂志编委

本期文章审稿中(包括退稿), 我刊编委付出了宝贵的时间和大量的精力, 提高了《世界华人消化杂志》的学术质量, 在此表示衷心感谢!

迟宝荣 教授

吉林大学第一医院消化内科

崔莲花 副教授

青岛大学医学院公共卫生系

董蕾 教授

西安交通大学第二附属医院消化内科

高泽立 副教授

周浦医院消化科, 上海交大医学院九院周浦分院

郭永红 副主任医师

西安交通大学医学院第二附属医院感染科

何向辉 教授

天津医科大学总医院普通外科

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

姜相君 主任医师

青岛市市立医院消化科

康春博 副主任医师

北京大学航天临床医院普通外科

李华 副教授

中山大学附属第三医院肝脏外科

李瑜元 教授

广州市第一人民医院内科

刘杰民 副主任医师

贵州省人民医院消化内镜科

刘丽江 教授

江汉大学医学院病理学与病理生理学教研室

彭亮 副主任医师

中山大学附属第三医院感染科

齐清会 教授

大连医科大学附属第一医院

邱伟华 主任医师

上海交通大学医学院附属瑞金医院普外科

沈薇 教授

重庆医科大学附属第二医院消化内科

谭晓冬 副教授

中国医科大学盛京医院胰腺甲状腺外科

王承党 教授

福建医科大学附属第一医院消化内科

王健生 教授

西安交通大学医学院第一附属医院肿瘤外科

王娅兰 教授

重庆医科大学基础医学院病理教研室

王怡 主任医师

天津市传染病医院, 天津市肝病研究所

吴建兵 教授

主任医师 南昌大学第二附属医院肿瘤科

吴泰璜 教授

山东省立医院肝胆外科

肖文华 主任医师

中国人民解放军总医院第一附属医院肿瘤科

徐泱 副教授

上海复旦大学附属中山医院肝肿瘤外科

许文燮 教授 博士生导师

上海交通大学基础医学院, 病理、生理与病理生理系

姚登福 教授

南通大学附属医院分子医学中心

袁红霞 研究员

天津中医药大学

张进祥 副教授

华中科技大学同济医学院附属协和医院

赵铁建 教授

广西中医药大学基础医学院生理学教研室

郑鹏远 教授

郑州大学第二附属医院消化科

《中文核心期刊要目总览》收录证书

《中文核心期刊要目总览》入编通知

尊敬的主编先生/女士:

我们谨此郑重通知:依据文献计量学的原理和方法,经研究人员对相关文献的检索、统计和分析,以及学科专家评审,贵刊《世界华人消化杂志》入编《中文核心期刊要目总览》2011年版(即第六版)之临床医学/特种医学类的核心期刊。该书由北京大学出版社出版。书中按《中国图书馆分类法》的学科体系,列出了73个学科的核心期刊表,并逐一对核心期刊进行了著录。著录项目包括:题名、并列题名、主办单位、创刊时间、出版周期、学科分类号、ISSN号、CN号、邮发代号、编辑部地址、邮政编码、电话、网址、电子邮箱、内容简介等。

评选核心期刊的工作,是运用科学方法对各种刊物在一定时期内所刊载论文的学术水平和学术影响力进行综合评价的一种科研活动,研究工作量浩大。北京地区十几所高校图书馆、中国科学院国家科学图书馆、中国社会科学院文献信息中心、中国人民大学书报资料中心、中国学术期刊(光盘版)电子杂志社、中国科学技术信息研究所、北京万方数据股份有限公司、国家图书馆等相关单位的百余名专家和期刊工作者参加了研究。

课题组对核心期刊的评价理论、评价方法等问题进行了深入研究,进一步改进了核心期刊评价方法,使之更趋科学合理,力求使评价结果符合客观实际。对于核心期刊的评价仍采用定量评价和定性评审相结合的方法。定量评价指标体系采用了被引量、被摘量、被引量、他引量、被摘率、影响因子、被国内外重要检索工具收录、基金论文比、Web下载量等9个评价指标,选作评价指标统计源的数据库及文摘刊物达到60余种,统计到的文献数量共计221177余万篇次,涉及期刊14400余种。参加核心期刊评审的学科专家达8200多位。经过定量筛选和专家定性评审,从我国正在出版的中文期刊中评选出1982种核心期刊。

需要特别指出的是,该研究成果只是一种参考工具书,主要是为图书情报界、出版界等需要对期刊进行评价的用户提供参考,例如为各图书情报部门的中文期刊采购和读者导读服务提供参考帮助等,不应作为评价标准。谨此说明。

顺颂
撰安

《中文核心期刊要目总览》2011年版编委会
代章:





Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
8226 Regency Drive, Pleasanton,
CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
<http://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

