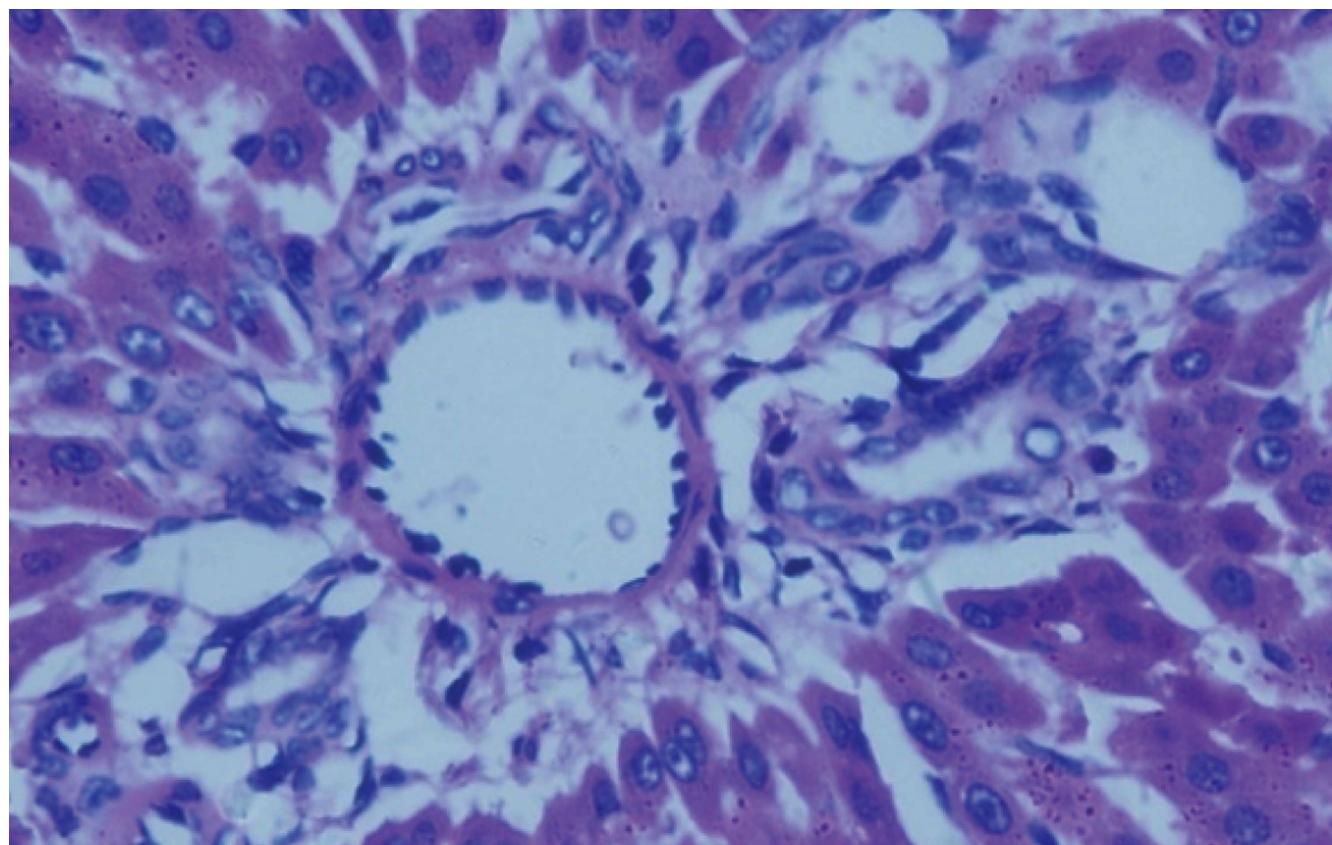


世界华人消化杂志®

**WORLD CHINESE
JOURNAL OF DIGESTOLOGY**

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2014 年 10 月 8 日 第 22 卷 第 28 期 (Volume 22 Number 28)



28 / 2014

ISSN 1009-3079



9 771009 307056

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

世界华人消化杂志®

编辑委员会

2012-01-01/2014-12-31

wcjd@wjgnet.com www.wjgnet.com

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

总顾问

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

名誉主编

潘伯荣教授

主编

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

编委

消化内科学

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

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

洪天配教授
黄培林教授
黄晓东主任医师
黄颖秋教授
黄缘教授
季国忠教授
江米足教授
姜春萌教授
姜慧卿教授
姜相君主任医师
金瑞教授
蓝宇教授
李淑德教授
李瑜元教授
李玉民教授
廖家智副主任医师

林志辉教授
刘冰熔教授
刘凤斌教授
刘改芳主任医师
刘海峰主任医师
刘海林主任医师
刘亮明副教授
陆伦根教授
马红主任医师
马欣主任医师
毛恩强教授
毛高平教授
孟庆华教授
缪应雷主任医师
倪润洲教授
欧希龙副教授
潘秀珍教授
潘阳林副教授
朴云峰教授

秦成勇教授
任粉玉教授
任建林教授
邵先玉教授
沈琳主任医师
沈薇教授
施瑞华教授
宋军副教授
唐世刚教授
田宇彬教授
度必光教授
宛新建副教授

王邦茂教授
王炳元教授
王承党教授
王江滨教授
王蔚虹教授
王晓艳副教授
夏冰教授
夏时海副教授
徐灿霞教授
徐可树教授
杨建民教授
张国主任医师
姚树坤教授
张国梁主任医师
张军教授
张庆瑜教授
张小晋主任医师
张筱茵副教授
张志坚教授
郑培永教授
郑鹏远教授
郑素军副主任医师
郑勇教授
周国雄主任医师
周宇教授
邹晓平主任医师
诸琦教授
于珮主任医师

消化外科学

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

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

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

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

消化感染病学

白浪副教授
陈国凤主任医师
陈红松研究员
陈建杰教授
陈志辉副主任医师

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

消化中医药学

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

邢建峰副教授
徐列明教授
许玲教授
徐庆教授
袁红霞研究员
张声生教授

消化肿瘤学

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

消化影像学

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

消化内镜及介入治疗学

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

吴沛宏教授
余日胜主任医师
袁友红副教授
张火俊副教授

消化中西医结合学

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

消化基础研究

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

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

消化病理学

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

人miR-155真核过表达载体的构建及其对HepG2.2.15细胞中HBeAg的抑制效应

蔡启茵, 任广立, 张卫云, 马恒灏

蔡启茵, 任广立, 马恒灏, 中国人民解放军广州军区广州总医院儿科 广东省广州市 510010

蔡启茵, 广州中医药大学研究生院 广东省广州市 510405

张卫云, 中国人民解放军广州军区广州总医院检验科 广东省广州市 510010

蔡启茵, 在读硕士, 主要从事儿科病毒感染性疾病的研究。

广州市科技计划基金资助项目, No. 2013J4100116

作者贡献分布: 蔡启茵与任广立对此文所作贡献均等; 此课题设计由任广立与蔡启茵完成; 研究过程由蔡启茵与张卫云操作完成; 研究所用新试剂及分析工具由任广立与张卫云提供; 数据分析及本论文写作由蔡启茵完成; 任广立与马恒灏修改校正。

通讯作者: 任广立, 教授, 副主任医师, 510010, 广东省广州市越秀区流花路111号, 中国人民解放军广州军区广州总医院儿科。

guangliren@hotmail.com

电话: 020-88653521

收稿日期: 2014-07-21 修回日期: 2014-08-21

接受日期: 2014-08-26 在线出版日期: 2014-10-08

Construction of a eukaryotic vector expressing human miR-155 and inhibitory effect of miR-155 on HBeAg in HepG2.2.15 cells

Qi-Yin Cai, Guang-Li Ren, Wei-Yun Zhang, Heng-Hao Ma

Qi-Yin Cai, Guang-Li Ren, Heng-Hao Ma, Department of Pediatrics, General Hospital of Guangzhou Military Command of PLA, Guangzhou 510010, Guangdong Province, China
Qi-Yin Cai, Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510405, Guangdong Province, China

Wei-Yun Zhang, Department of Clinical Laboratory, General Hospital of Guangzhou Military Command of PLA, Guangzhou 510010, Guangdong Province, China

Supported by: Science and Technology Foundation of Guangzhou, No. 2013J4100116

Correspondence to: Guang-Li Ren, Professor, Associate Chief Physician, Department of Pediatrics, General Hospital of Guangzhou Military Command of PLA, 111 Liuhua Road, Yuexiu District, Guangzhou 510010, Guangdong Province, China. guangliren@hotmail.com

Received: 2014-07-21 Revised: 2014-08-21

Accepted: 2014-08-26 Published online: 2014-10-08

Abstract

AIM: To construct an eukaryotic vector carrying human microRNA-155 (miR-155) and to analyze the inhibitory effect of miR-155 on HBeAg in HepG2.2.15 cells.

METHODS: The pre-miR-155 was amplified

from total DNA of human hepatoma cell line HepG2.2.15 by PCR. The target gene fragment was digested with *EcoR* I and *Bam*H I, and cloned into the pmR-mCherry plasmid. Restriction digestion and DNA sequencing were performed to evaluate the recombinant vector. miR-155 was transfected into HepG2.2.15 cells by liposome-mediated method. The cells transfected with empty plasmid and untransfected cells were used as controls. The expression of cherry was detected by fluorescence microscopy after 24 h. The intracellular expression of miR-155 was detected by RT-PCR. ELISA was carried out to analyze the levels of HBeAg.

RESULTS: The pmir-155 eukaryotic expression vector was successfully constructed. Fluorescence microscopy showed that the cherry protein was expressed in the HepG2.2.15 cells. miR-155 level in HepG2.2.15 cells transfected with the recombinant plasmid was significantly higher than those in controls. Compared with cells transfected with empty plasmid and untransfected cells, specific miR-155 could significantly decrease HBeAg gene expression in HepG2.2.15 cells.

CONCLUSION: A recombinant plasmid expressing miR-155 has been successfully constructed, and miR-155 is expressed stably in HepG2.2.15 cells. miR-155 can inhibit the expression of HBeAg in HepG2.2.15 cells.

© 2014 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: MicroRNA; miR-155; Eukaryotic expression vector; HepG2.2.15 cells

Cai QY, Ren GL, Zhang WY, Ma HH. Construction of an eukaryotic vector expressing human miR-155 and inhibitory effect of miR-155 on HBeAg in HepG2.2.15 cells. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(28): 4217-4222 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/4217.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v22.i28.4217>

摘要

目的: 构建人microRNA-155(miR-155)真核过

■背景资料

乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染是危及全球人类健康问题, 可续发为肝硬化、肝纤维化, 甚至肝细胞癌。抗病毒药物主要是干扰素和核苷类似物, 但无法彻底体内病毒复制。MicroRNA-155(miR-155)是新的炎症因子, 参与炎症反应、免疫系统的发育和应答, 甚至发挥抗病毒感染作用。但目前尚无miR-155在HBV免疫状态的作用及影响的相关研究。

■同行评议者

刘正稳, 教授, 西安交通大学医学院第一附属医院

■ 研究前沿

本研究中miR-155在HepG2.2.15细胞的表达及其对HBV复制的影响鲜有研究报道。我们利用PCR法扩增miR-155前体序列, 连接到真核过表达载体pmR-mCherry的多克隆位点, 成功构建pmiR-155真核过表达载体, 以脂质体法转染肝细胞株HepG2.2.15细胞, 检测各组细胞内miR-155的表达量及乙型肝炎e抗原(hepatitis B e-antigen, HBeAg)表达量的变化, 观察miR-155对HBV复制的影响。

表达载体, 并探讨其对HepG2.2.15细胞中乙型肝炎e抗原(hepatitis B e antigen, HBeAg)的抑制作用, 为研究其基因调控机制对乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)复制及免疫状态影响提供实验基础。

方法: 以人肝癌细胞系HepG2.2.15细胞基因组为模板, 通过PCR扩增人miR-155前体序列, 酶切后连接到pmR-mCherry质粒, 构建pmiR-155真核过表达载体, 然后进行酶切和测序鉴定。利用脂质体将pmiR-155转染HepG2.2.15细胞, 同时设空质粒(pmR-mCherry质粒)转染组和空白对照组。转染24 h后荧光显微镜下观察细胞内Cherry表达, RT-PCR检测各组细胞内miR-155表达量以及ELISA法检测HBeAg分泌量的改变。

结果: 经测序证实, 成功构建人pmiR-155真核过表达载体。转染细胞后进行荧光观察, 载体中Cherry有较好的表达活性。RT-PCR表明, 与对照组细胞相比, pmiR-155组细胞内所表达的miR-155明显提高。ELISA结果示pmiR-155组细胞所分泌的HBeAg量显著低于空载组和空白组。

结论: 成功构建了人miR-155真核过表达载体; 转染HepG2.2.15细胞后表达稳定; 蛋白水平检测表明其可以抑制HepG2.2.15细胞中HBeAg的表达。

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 微小RNA; miR-155; 真核过表达载体; HepG2.2.15细胞

核心提示: 真核过表达载体pmiR-155转染HepG2.2.15细胞后, 过表达的miR-155可抑制HBeAg的分泌, 可能对乙型肝炎病毒(hepatitis B virus)复制具有一定抑制作用。

蔡启茜, 任广立, 张卫云, 马恒灏. 人miR-155真核过表达载体的构建及其对HepG2.2.15细胞中HBeAg的抑制效应. 世界华人消化杂志 2014; 22(28): 4217-4222 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/4217.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i28.4217>

0 引言

微小RNA(microRNA, miRNA)是长约为21-23个核苷酸的小分子非编码RNA, 通过与靶细胞mRNA特异性碱基部分或完全配对, 引起靶细胞mRNA降解或调控蛋白合成。miRNAs参与细胞分化、增殖、凋亡等多种生物学进展^[1-3]。miR-155

位于人类21号染色体上B细胞非编码集合基因簇的第3个外显子, 表达于T细胞、B细胞、单核细胞及巨噬细胞等多种细胞, 在炎症^[4]、免疫系统发育和应答^[5,6]、抗病毒感染^[7,8]中发挥重要的调控作用。近年来, 报道^[9-11]证实miRNAs可影响肝再生、肝免疫反应、肝纤维化及肝细胞癌形成过程。Su等^[12]研究发现异位表达miR-155可上调干扰素诱导抗病毒基因的表达, 抑制相关信号通路使乙型肝炎病毒X蛋白(hepatitis X protein, HBx)表达减少, 从而干扰乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)的复制。本研究通过构建miR-155真核过表达载体并在HepG2.2.15细胞内进行转染, 观察miR-155的表达情况及对乙型肝炎e抗原(hepatitis B e antigen, HBeAg)的影响, 为下一步研究miR-155过表达对HBV免疫状态的影响奠定实验基础。

1 材料和方法

1.1 材料 Takara Taq™、QuickCut™ *EcoR* I、QuickCut™ *BamH* I、T4 DNA连接酶及DNA切胶回收试剂盒均购自TaKaRa公司; 质粒小提抽提试剂盒、基因组DNA小量抽提试剂盒及PCR纯化试剂盒均购自碧云天生物技术研究; 去内毒素质粒小提中量试剂盒购自Omega公司; TRIzol总RNA提取试剂盒、脂质体Lipofectamine™ 2000、Opti-MEM® I Reduced Serum Medium及M-MLV 1st strand Kit均购自Invitrogen公司; 高糖DMEM培养液购自Hyclone公司; 胎牛血清(fetal bovine serum, FBS)购自ScienCell; G418购自MPBio公司; HBV表面抗原诊断试剂盒购自深圳华康生物医学有限公司; 其他试剂均为国内分析纯。实验中选用的pmR-mCherry质粒由美国Dr. Keith Peden教授惠赠。大肠杆菌菌株DH5α及肝癌细胞株HepG2.2.15由中国人民解放军广州军区广州总医院医学实验科保存。

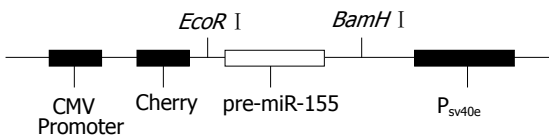
1.2 方法

1.2.1 引物的设计和合成: 根据miRBase及GenBank数据库查找到成熟miR-155序列、pre-miR-155序列及两侧约100 nt的侧翼序列和GAPDH的序列。利用primer 5.0及Oligo7设计上下游引物。Pre-miR-155上下游引物引入*EcoR* I、*BamH* I酶切位点, 每对引物序列约19-21个碱基, 由上海英骏公司合成(表1)。

1.2.2 质粒的扩增及纯化: 氯化钙法制备感受态细胞DH5α。PmR-mCherry质粒转化宿主菌, 筛选阳性菌落, 小量制备质粒DNA, 琼脂糖凝胶电泳

表 1 PCR引物序列

引物名称	序列(5'→3')	产物大小(bp)
pre-miR-155 PCR	Forward: TCGAGAATTCAGGTGGCACAACCAGGAA Reverse: TCGAGGATCCGTTGAACATCCCAGTGACCAG	304
pre-miR-155 RT-PCR	Forward: ATTGCCAATTTCTCTACCAC Reverse: AGTAACAGGCATCATACACT	333
GAPDH RT-PCR	Forward: GCTCTCTGCTCCTCTGT Reverse: ATGAGTCCTTCCACGATAC	504

图 1 miR-155重组质粒过表达载体构建. *EcoR* I 和 *BamH* I 为酶切位点. CMV: 启动子.

分析选出含相应质粒的阳性细菌克隆.

1.2.3 目的基因的扩增及纯化: 用PCR方法以HepG2.2.15细胞基因组DNA为模板扩增pre-miR-155序列. PCR的反应程序如下: 94 °C变性30 s, 56 °C退火30 s, 72 °C延伸30 s, 共循环30次, 最后72 °C延伸3 min, 产物经电泳鉴定, 用PCR纯化试剂盒纯化, 送上海英骏公司测序.

1.2.4 真核过表达载体的构建及鉴定: 用快速限制性内切酶*EcoR* I 和*BamH* I 双酶切pmR-mCherry质粒及PCR产物, 琼脂糖电泳回收片段, 用T4 DNA连接酶将两片段连接, 产物转化感受态细胞DH5 α , 经含卡那霉素的LB培养基筛选, 挑取阳性克隆进行质粒的小量制备, 将重组质粒pmiR-155行双酶切鉴定及测序分析(图1). 用去内毒素质粒小量中提试剂盒提取重组质粒及空载体用于细胞转染.

1.2.5 细胞培养及转染: HepG2.2.15细胞培养于含200 mg/L的G418、100 g/L FBS的高糖DMEM培养液中, 同时含有100000 IU/L 青链霉素(转染时不加双抗)和10 g/L的L-谷氨酰胺^[13]. 在37 °C、50 mL/L CO₂培养箱中培养. 细胞传代培养3次后消化接种到6孔板内, 细胞密度为4.8 $\times$ 10⁵/孔, 培养24 h后待细胞汇合度达底面积的80%左右准备转染. 分别设重组组(pmiR-155质粒)、空载组(pmR-mCherry质粒)和空白组, 除空白组外每孔分取质粒2 μ g和脂质体LipofectamineTM 2000 6 μ L用Opti-MEM[®] I Reduced Serum Medium稀释至200 μ L, 两者混匀后室温放置5 min, 使之形成复合物后加入各孔, 转染5 h后每孔补加2 mL含10%FBS的高糖DMEM培养液^[14]. 转染24

h后荧光显微镜下观察红色荧光蛋白表达情况.

1.2.6 两步法RT-PCR验证: 转染24 h后, 胰酶消化收集重组组、空载组和空白组的HepG2.2.15细胞, 提取总RNA进行逆转录, 以各自的cDNA为模板, 用RT-PCR引物进行扩增. Pre-miR-155序列的PCR反应程序如下: 94 °C变性30 s, 53 °C退火30 s, 72 °C延伸30 s, 共循环30次, 最后72 °C延伸3 min, 产物经电泳鉴定. GAPDH序列的PCR反应程序除退火温度改为56 °C外, 其他同pre-miR-155片段的扩增.

1.2.7 ELISA检测细胞上清培养液中HBeAg分泌量: 转染后24 h后收集各组细胞上清培养液, 1000 r/min离心5 min, 吸取上清, 作为检测样品. 按试剂说明书操作. 结果用A值表示.

统计学处理 应用统计软件SPSS17.0进行数据分析. 所有数据以mean $\pm$ SD表示, 两组间比较作t检验. $P<0.05$ 为差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 pre-miR-155基因的扩增和测序鉴定 以HepG2.2.15细胞基因组DNA为模板进行PCR扩增, PCR产物进行2%琼脂糖凝胶电泳, 对照DNA相对分子质量标准, 扩增出约304 bp的单一一条带, 与预计片段大小相同(图2). PCR产物经纯化后送测序, 测序结果与pre-miR-155序列一致.

2.2 重组质粒pmiR-155的双酶切和测序鉴定 pmiR-155重组质粒经*EcoR* I 和*BamH* I 双酶切后, 产物进行1%琼脂糖凝胶电泳, 并选取空质粒双酶切作为对照. 电泳结果显示空质粒和重组质粒均观察到约4729 bp的DNA条带, 重组质粒产生的小片段则约为304 bp(图3). 同时对其进行碱基测序, 测序结果显示峰图良好, 将所测序列与目的载体序列在DNAMAN进行比对, 结果显示两端序列完全匹配, 则pmiR-155真核过表达载体构建成功.

2.3 细胞内荧光检测 转染24 h后, 经蓝色荧光激

■ 相关报道

miR-155是炎症因子, 参与免疫系统的发育与应答, 具有抗病毒感染作用. 最新研究报道异位表达的miR-155通过抑制信号通路来减少HBX的表达量. 然而miR-155在HBV复制及免疫状态的影响机制尚未清楚.

■创新盘点

本研究报道的miR-155, 其在HBV中的作用鲜有报道, 我们首次通过构建miR-155真核过表达载体, 转染到HepG2.2.15细胞内, 证明其在HepG2.2.15细胞内表达上调后, 可降低HBeAg的分泌, 表明在HepG2.2.15细胞中, 由于miR-155的高表达, 抑制HBeAg的分泌, 进而抑制HBV的复制及验证其抗病毒感染作用。

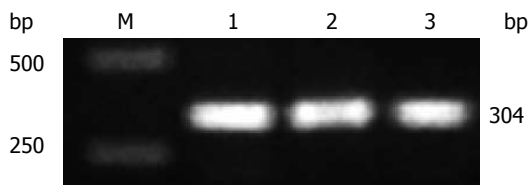


图2 PCR扩增pre-miR-155基因片段. M: DL 2000 DNA Marker; 1-3: pre-miR-155 PCR扩增片段.

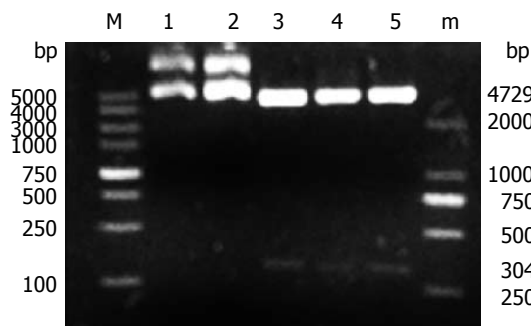


图3 限制性内切酶鉴定重组pmiR-155. M: DL 5000 DNA Marker; m: DL 2000 DNA Marker; 1, 2: 空质粒pmR-mCherry双酶切; 3-5: 重组质粒pmiR-155双酶切.

发可见转染pmiR-155组和转染pmR-mCherry组均有部分细胞激发出红色荧光(图4A, B), 表明红色荧光蛋白具有较好的表达活性, 转染效率达到50%以上, 即转染成功; 而空白组未见荧光(图4C).

2.4 RT-PCR检测pmiR-155的表达 经RT-PCR检测结果表明, 以空白组细胞内表达的miR-155量为基准, 转染pmR-mCherry细胞组内的miR-155表达无明显变化, 转染pmiR-155细胞组内的miR-155表达显著增多(图5B).

2.5 ELISA检测HBeAg表达量 经ELISA检测结果表明, 以空白组细胞所分泌的HBeAg量为基准, 转染pmR-mCherry细胞组内所分泌的HBeAg量(3.50 ± 0.35)与空白组(3.67 ± 0.13)相比, 未见明显变化. 转染pmiR-155细胞组所分泌的HBeAg(2.17 ± 0.13)与余两组相比, 存在显著性差异, 具有统计学意义($P < 0.05$)(图6).

3 讨论

miRNAs是机体内高度保守的小单链非编码RNA, 在肿瘤^[15]、心血管性疾病^[16]、免疫性疾病^[17-19]等方面发挥重要作用. 目前, miR-155被认为是新的炎症介质, 影响先天免疫和适应性免疫的调节及系统的稳定^[20,21]. miR-155通过核因子 κ B(nuclear factor-kappa B, NF- κ B)和JNK-c-Juh/AP1信号通路刺激Toll样受体(Toll-like

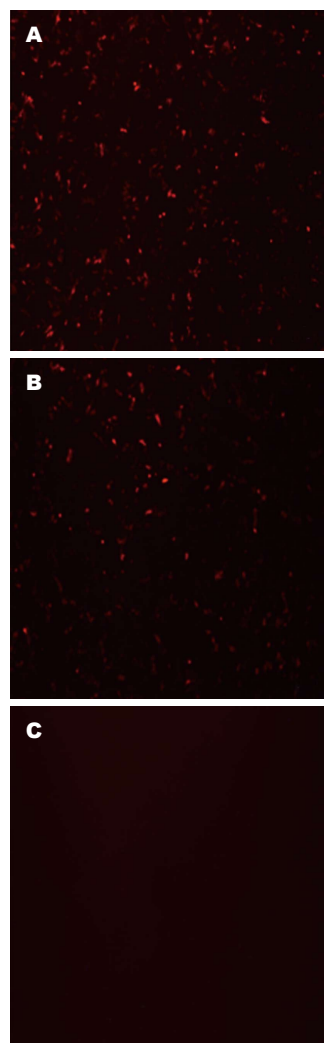


图4 荧光检测外源cherry表达(荧光显微镜 $\times 40$). A: 重组组(转染pmiR-155质粒)荧光检测; B: 空载组(转染pmR-mCherry质粒); C: 空白组.

receptor, TLR)应答, 影响单核巨噬细胞炎症反应和粒细胞的生成^[22-24], 是多种炎症介质的共同中央靶点. 同时, miR-155是T、B细胞应答和树突状细胞(dendritic cells, DC)抗原提呈反应中的不可缺少的参与者^[25,26]. Rodriguez等^[27]发现敲除miR-155的转基因小鼠中, DC的抗原提呈能力和共刺激能力下降, T细胞倾向分化成Th2细胞, 除此之外, DC的一些炎症因子基因和趋向因子基因亦受到影响. Rodriguez证实miR-155在参与免疫反应及维持免疫平衡中发挥重要作用. Lu等^[28]认为miR-155可能作用于IL-2信号途径抑制分子SOCS1的表达, 从而达到调节T调节细胞的分化能力. 最近, Dudda等^[29]发现miR-155在CD8⁺ T细胞比初始T细胞中表达增加, 可以调节CD8⁺ T细胞的免疫应答来抗病毒感染及影响肿瘤恶化. miR-155在免疫应答中的作用机制的深入研究和阐述具有重要的理论意义和临床应用价值.

本实验的重组组中, miR-155前体序列连接到真核过表达载体pmR-mCherry并经转染至

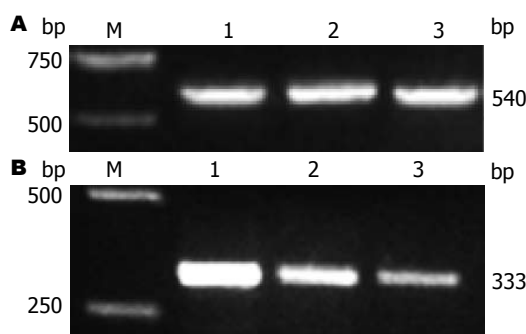


图 5 RT-PCR分析转染细胞中miR-155的表达. A: GAPDH 序列; B: miR-155序列. M: DL2000 DNA marker; 1: 转染 pmir-155 细胞; 2: 转染pmir-mCherry细胞; 3: 空白组.

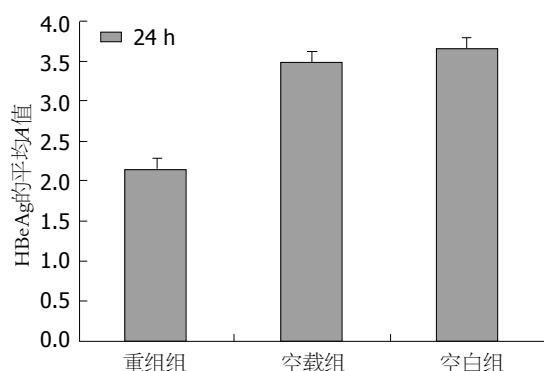


图 6 ELISA检测各组HBeAg的平均A值. HBeAg: 乙型肝炎抗原.

HepG2.2.15细胞后, miR-155呈过表达状态, 而细胞内所分泌的HBeAg则显著减少. HBeAg不仅反映病毒复制水平, 且作为重要的免疫调节蛋白参与感染过程的免疫应答^[30]. 如前所述, miR-155被发现调控自身免疫系统抗病毒感染方面具有十分重要的作用. 因此, 重组组中所分泌的HBeAg的明显减少很有可能是由miR-155的过表达所导致的miR-155可能通过调控某种免疫应答, 提高细胞抗病毒感染作用, 从而影响HBeAg的分泌. 但这种影响是否通过基因水平起作用, 目前尚未得知.

此外, 人miR-155真核过表达载体的成功构建, 为更好地在体外水平上进一步研究miR-155对HBV复制及免疫状态影响提供了实验基础. 今后将在此次研究基础上, 针对miR-155对HBV DNA表达量是否具有抑制作用进行深入研究.

4 参考文献

- 1 Bartel DP. MicroRNAs: genomics, biogenesis, mechanism, and function. *Cell* 2004; 116: 281-297 [PMID: 14744438]
- 2 Nilsen TW. Mechanisms of microRNA-mediated gene regulation in animal cells. *Trends Genet*

- 2007; 23: 243-249 [PMID: 17368621 DOI: 10.1016/j.tig.2007.02.011]
- 3 Pager CT, Wehner KA, Fuchs G, Sarnow P. MicroRNA-mediated gene silencing. *Prog Mol Biol Transl Sci* 2009; 90: 187-210 [PMID: 20374742 DOI: 10.1016/S1877-1173(09)90005-9]
- 4 Faraoni I, Antonetti FR, Cardone J, Bonmassar E. miR-155 gene: a typical multifunctional microRNA. *Biochim Biophys Acta* 2009; 1792: 497-505 [PMID: 19268705 DOI: 10.1016/j.bbdis.2009.02.013]
- 5 O'Connell RM, Kahn D, Gibson WS, Round JL, Scholz RL, Chaudhuri AA, Kahn ME, Rao DS, Baltimore D. MicroRNA-155 promotes autoimmune inflammation by enhancing inflammatory T cell development. *Immunity* 2010; 33: 607-619 [PMID: 20888269 DOI: 10.1016/j.immuni.2010.09.009]
- 6 Calame K. MicroRNA-155 function in B Cells. *Immunity* 2007; 27: 825-827 [PMID: 18093533 DOI: 10.1016/j.immuni.2007.11.010]
- 7 Vargova K, Curik N, Burda P, Basova P, Kulvait V, Pospisil V, Savvulidi F, Kokavec J, Necas E, Berkova A, Obrtlíkova P, Karban J, Mraz M, Pospisilova S, Mayer J, Trnecny M, Zavadil J, Stopka T. MYB transcriptionally regulates the miR-155 host gene in chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2011; 117: 3816-3825 [PMID: 21296997 DOI: 10.1182/blood-2010-05-285064]
- 8 Teng G, Papavasiliou FN. Shhh! Silencing by microRNA-155. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2009; 364: 631-637 [PMID: 19008191 DOI: 10.1098/rstb.2008.0209]
- 9 韦君, 樊晓明. MicroRNAs在肝脏中的作用. *世界华人消化杂志* 2012; 20: 1-8
- 10 黄金明, 叶进, 陈立波. MicroRNA与HBV相关性肝癌发生发展关系的研究进展. *世界华人消化杂志* 2008; 16: 645-652
- 11 Zhang J, Jin H, Liu H, Lv S, Wang B, Wang R, Liu H, Ding M, Yang Y, Li L, Zhang J, Fu S, Xie D, Wu M, Zhou W, Qian Q. MiRNA-99a directly regulates AGO2 through translational repression in hepatocellular carcinoma. *Oncogenesis* 2014; 3: e97 [PMID: 24732044 DOI: 10.1038/oncsis.2014.11]
- 12 Su C, Hou Z, Zhang C, Tian Z, Zhang J. Ectopic expression of microRNA-155 enhances innate antiviral immunity against HBV infection in human hepatoma cells. *Virol J* 2011; 8: 354 [PMID: 21762537 DOI: 10.1186/1743-422X-8-354]
- 13 Sells MA, Chen ML, Acs G. Production of hepatitis B virus particles in Hep G2 cells transfected with cloned hepatitis B virus DNA. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1987; 84: 1005-1009 [PMID: 3029758]
- 14 Ren GL, Bai XF, Zhang Y, Chen HM, Huang CX, Wang PZ, Li GY, Zhang Y, Lian JQ. Stable inhibition of hepatitis B virus expression and replication by expressed siRNA. *Biochem Biophys Res Commun* 2005; 335: 1051-1059 [PMID: 16111658 DOI: 10.1016/j.bbrc.2005.07.170]
- 15 Ruan K, Fang X, Ouyang G. MicroRNAs: novel regulators in the hallmarks of human cancer. *Cancer Lett* 2009; 285: 116-126 [PMID: 19464788 DOI: 10.1016/j.canlet.2009.04.031]
- 16 Hu YL, Fong S, Largman C, Shen WF. HOXA9 regulates miR-155 in hematopoietic cells. *Nucleic Acids Res* 2010; 38: 5472-5478 [PMID: 20444872 DOI: 10.1093/nar/gkq337]
- 17 Singh RP, Massachi I, Manickavel S, Singh S, Rao NP, Hasan S, Mc Curdy DK, Sharma S, Wong D, Hahn BH, Rehimi H. The role of miRNA in inflam-

■应用要点

miR-155过表达可能是对HBV复制产生抑制作用, 这可能为研究miR-155对HBV复制及免疫状态的影响提供实验理论基础.

■同行评价

本研究为进一步研究其对HBV复制的影响及其可能的机制提供了基础。

- 18 Grigoryev YA, Kurian SM, Hart T, Nakorchevsky AA, Chen C, Campbell D, Head SR, Yates JR, Salomon DR. MicroRNA regulation of molecular networks mapped by global microRNA, mRNA, and protein expression in activated T lymphocytes. *J Immunol* 2011; 187: 2233-2243 [PMID: 21788445 DOI: 10.4049/jimmunol.1101233]
- 19 Sonkoly E, Stähle M, Pivarcsi A. MicroRNAs and immunity: novel players in the regulation of normal immune function and inflammation. *Semin Cancer Biol* 2008; 18: 131-140 [PMID: 18291670 DOI: 10.1016/j.semcancer.2008.01.005]
- 20 张波, 田野苹. microRNA-155的免疫调控作用. *现代免疫学* 2012; 32: 80-83
- 21 Vigorito E, Kohlhaas S, Lu D, Leyland R. miR-155: an ancient regulator of the immune system. *Immunol Rev* 2013; 253: 146-157 [PMID: 23550644 DOI: 10.1111/imr.12057]
- 22 Schulte LN, Westermann AJ, Vogel J. Differential activation and functional specialization of miR-146 and miR-155 in innate immune sensing. *Nucleic Acids Res* 2013; 41: 542-553 [PMID: 23143100 DOI: 10.1093/nar/gks1030]
- 23 Tili E, Michaille JJ, Cimino A, Costinean S, Dumitru CD, Adair B, Fabbri M, Alder H, Liu CG, Calin GA, Croce CM. Modulation of miR-155 and miR-125b levels following lipopolysaccharide/TNF-alpha stimulation and their possible roles in regulating the response to endotoxin shock. *J Immunol* 2007; 179: 5082-5089 [PMID: 17911593]
- 24 McCoy CE, Sheedy FJ, Qualls JE, Doyle SL, Quinn SR, Murray PJ, O'Neill LA. IL-10 inhibits miR-155 induction by toll-like receptors. *J Biol Chem* 2010; 285: 20492-20498 [PMID: 20435894 DOI: 10.1074/jbc.M110.102111]
- 25 Kohlhaas S, Garden OA, Scudamore C, Turner M, Okkenhaug K, Vigorito E. Cutting edge: the Foxp3 target miR-155 contributes to the development of regulatory T cells. *J Immunol* 2009; 182: 2578-2582 [PMID: 19234151 DOI: 10.4049/jimmunol.0803162]
- 26 Banerjee A, Schambach F, DeJong CS, Hammond SM, Reiner SL. Micro-RNA-155 inhibits IFN-gamma signaling in CD4+ T cells. *Eur J Immunol* 2010; 40: 225-231 [PMID: 19877012 DOI: 10.1002/eji.200939381]
- 27 Rodriguez A, Vigorito E, Clare S, Warren MV, Couttet P, Soond DR, van Dongen S, Grocock RJ, Das PP, Miska EA, Vetrie D, Okkenhaug K, Enright AJ, Dougan G, Turner M, Bradley A. Requirement of bic/microRNA-155 for normal immune function. *Science* 2007; 316: 608-611 [PMID: 17463290 DOI: 10.1126/science.1139253]
- 28 Lu LF, Thai TH, Calado DP, Chaudhry A, Kubo M, Tanaka K, Loeb GB, Lee H, Yoshimura A, Rajewsky K, Rudensky AY. Foxp3-dependent microRNA155 confers competitive fitness to regulatory T cells by targeting SOCS1 protein. *Immunity* 2009; 30: 80-91 [PMID: 19144316 DOI: 10.1016/j.immuni.2008.11.010]
- 29 Dudda JC, Salaun B, Ji Y, Palmer DC, Monnot GC, Merck E, Boudousquie C, Utzschneider DT, Escobar TM, Perret R, Muljo SA, Hebeisen M, Rufer N, Zehn D, Donda A, Restifo NP, Held W, Gattinoni L, Romero P. MicroRNA-155 is required for effector CD8+ T cell responses to virus infection and cancer. *Immunity* 2013; 38: 742-753 [PMID: 23601686 DOI: 10.1016/j.immuni.2012.12.006]
- 30 Wu S, Kanda T, Imazeki F, Arai M, Yonemitsu Y, Nakamoto S, Fujiwara K, Fukai K, Nomura F, Yokosuka O. Hepatitis B virus e antigen downregulates cytokine production in human hepatoma cell lines. *Viral Immunol* 2010; 23: 467-476 [PMID: 20883161 DOI: 10.1089/vim.2010.0042]

编辑 郭鹏 电编 闫晋利



TREM-1在大鼠急性坏死性胰腺炎并肝损伤中的作用

李维维, 唐国都, 梁志海, 詹媛, 方春芸

李维维, 唐国都, 梁志海, 詹媛, 方春芸, 广西医科大学第一附属医院消化内科 广西壮族自治区南宁市 530021

李维维, 在读硕士, 主要从事急性胰腺炎发病机制的研究。

国家自然科学基金资助项目, No. 81260087

广西壮族自治区卫生厅自筹经费科研基金资助项目, No. 201010LX027

作者贡献分布: 本课题由唐国都、梁志海及李维维共同设计与操作; 动物造模和取材由李维维、梁志海、方春芸及詹媛共同操作完成; 后续实验及数据统计由李维维完成; 论文写作由李维维与梁志海完成。

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

tguodu02@126.com

电话: 0771-5356501

收稿日期: 2014-07-18 修回日期: 2014-08-19

接受日期: 2014-08-26 在线出版日期: 2014-10-08

Role of triggering receptor expressed on myeloid cells-1 in liver injury in rats with acute necrotizing pancreatitis

Wei-Wei Li, Guo-Du Tang, Zhi-Hai Liang, Yuan Zhan, Chun-Yun Fang

Wei-Wei Li, Guo-Du Tang, Zhi-Hai Liang, Yuan Zhan, Chun-Yun Fang, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nanning 530021, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81260087; the Self-Financing Scientific Research Foundation of Guangxi Zhuang Autonomous Region Health Department, No. 201010LX027

Correspondence to: Guo-Du Tang, Professor, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, 6 Shuangyong Road, Nanning 530021, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China. tguodu02@126.com

Received: 2014-07-18 Revised: 2014-08-19

Accepted: 2014-08-26 Published online: 2014-10-08

Abstract

AIM: To investigate the expression of triggering receptor expressed on myeloid cells-1 (TREM-1) in liver injury with acute necrotizing pancreatitis (ANP) and to explore the correlation between TREM-1 expression and liver injury in rats with ANP.

METHODS: Forty-eight male Sprague-Dawley rats were randomly divided into two groups: a control group and an ANP group. ANP was

induced by retrograde injection of 5% sodium taurocholate into the biliary pancreatic duct. Rats were sacrificed at 3, 6, 12 and 24 h after treatment. Serum amylase (AMY), alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), sTREM-1 and interleukin-1 β (IL-1 β) were measured. The pathologic changes of the pancreatic and hepatic tissues were observed and graded under a microscope. The expression of TREM-1 mRNA in the liver was detected by real-time quantitative (qRT) PCR.

RESULTS: The levels of serum amylase, sTREM-1 and IL-1 β began to increase at 3 h after sodium taurocholate injection, and were then maintained at high levels at all subsequent time points, significantly higher than those in the control group ($P < 0.05$). The level of sTREM-1 in the ANP group was correlated with Schmidt score ($r = 0.481$, $P < 0.05$). Serum ALT and AST concentrations at 6, 12 and 24 h, the pathologic scores of pancreatic and liver tissues, and the expression of TREM-1 mRNA (3 h: 1.96 ± 0.63 vs 0.94 ± 0.23 ; 6 h: 4.46 ± 1.42 vs 0.95 ± 0.24 ; 12 h: 2.59 ± 1.14 vs 1.10 ± 0.33 ; 24 h: 2.56 ± 1.08 vs 0.85 ± 0.27) in the liver were significantly higher in the ANP group than in the control group ($P < 0.05$ for all).

CONCLUSION: The expression of TREM-1 mRNA in liver tissue and the level of serum sTREM-1 increase significantly in rats with ANP, suggesting that TREM-1 may play an important role in ANP with liver injury.

© 2014 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Acute necrotizing pancreatitis; Triggering receptor expressed on myeloid cells-1; Liver injury

Li WW, Tang GD, Liang ZH, Zhan Y, Fang CY. Role of triggering receptor expressed on myeloid cells-1 in liver injury in rats with acute necrotizing pancreatitis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(28): 4223-4230 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/4223.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i28.4223>

■背景资料

重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)是临床上起病凶险,病死率高的急腹症之一,其死亡原因主要为并发症多器官功能障碍。SAP并发肝损伤主要机制有细胞因子、胰酶、氧化应激、微循环障碍、细胞凋亡和胰腺炎相关性腹水等,其中炎症细胞因子可能起重要作用。

■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

■ 研发前沿

首先需要大量的干预实验证实髓样细胞触发受体-1(triggering receptor expressed on myeloid cells-1, TREM-1)在SAP并发肝损伤中发挥重要作用,同时需要更多的临床证据来进一步验证,然后更深入研究在SAP中TREM-1通过哪些分子机制引发肝损伤,最后根据TREM-1的结构与信号转导机制设计干预剂可能为急性坏死性胰腺炎(acute necrotizing pancreatitis, ANP)并肝损伤治疗提供新方法。

摘要

目的:观察急性坏死性胰腺炎(acute necrotizing pancreatitis, ANP)大鼠肝髓样细胞触发受体-1(triggering receptor expressed on myeloid cells-1, TREM-1)基因表达,探讨其与肝损伤的关系。

方法:选择健康♂SD大鼠48只,随机分为对照组(C组, $n = 24$)和模型组(A组, $n = 24$),以5%的牛磺胆酸钠液逆行性胆管注射建立成ANP大鼠模型,各组分别于造模后3、6、12、24 h分批处死,检测血清淀粉酶(amylase, AMY)、谷丙转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)、谷草转氨酶(aspartate aminotransferase, AST)以及可溶性TREM-1和白介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)水平;光镜下观察胰腺、肝脏组织病理学变化并评分;实时荧光定量逆转录聚合酶链反应(real-time quantitative polymerase chain reaction, qRT-PCR)检测肝内TREM-1基因表达水平。

结果:A组大鼠AMY、可溶性TREM-1、IL-1 β 于造模后3 h开始升高,各时点均处于高水平状态,均较同时点C组大鼠升高($P < 0.05$),且A组大鼠可溶性TREM-1与胰腺病理评分呈正相关($r = 0.481$, $P < 0.05$);A组大鼠血ALT、AST浓度在造模后6、12、24 h均较同时点C组升高($P < 0.05$);A组大鼠胰腺及肝脏病理损伤和评分均高于同时点C组($P < 0.01$);A组大鼠肝脏组织TREM-1 mRNA表达较C组增加(3 h: 1.96 ± 0.63 vs 0.94 ± 0.23 ; 6 h: 4.46 ± 1.42 vs 0.95 ± 0.24 ; 12 h: 2.59 ± 1.14 vs 1.10 ± 0.33 ; 24 h: 2.56 ± 1.08 vs 0.85 ± 0.27 ; 均 $P < 0.05$)。

结论:A组大鼠肝脏组织中TREM-1 mRNA表达以及血清可溶性TREM-1浓度均增加,TREM-1可能在ANP并肝损伤中发挥重要作用。

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词:急性坏死性胰腺炎;肝髓样细胞触发受体-1;肝损伤

核心提示:炎症细胞因子在重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)并肝损伤中起重要作用。大量实验证实髓样细胞触发受体-1(triggering receptor expressed on myeloid cells-1, TREM-1)在急性胰腺炎(acute pancreatitis)中发挥重要促炎作用,本实验发现在急性坏死性胰腺炎(acute necrotizing pancreatitis, ANP)并肝损伤大

鼠肝脏中TREM-1 mRNA表达较对照组上调,因此,考虑TREM-1可能在ANP并肝损伤中发挥重要作用,为临床上SAP并肝损伤治疗提供新思路。

李维维,唐国都,梁志海,詹媛,方春芸. TREM-1在大鼠急性坏死性胰腺炎并肝损伤中的作用. 世界华人消化杂志 2014; 22(28): 4223-4230 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/4223.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i28.4223>

0 引言

重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)是临床上起病凶险、病死率高的急腹症之一,多系统器官功能衰竭(multiple systemic organ failure, MSOF)是急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)的主要死亡原因,病死率达40%以上^[1]。肝脏是胰腺血液回流的第一站,胰腺血流中大量细胞因子和炎症介质进入肝脏,引起肝脏损伤。近年来有学者统计SAP并发肝损伤的发生率达89%^[2],肝损伤时其调节微循环及清除炎性物质及毒素的能力下降,加重了炎症反应对全身其他脏器的损伤,从而影响了AP的临床治疗效果和病情预后^[3],因此SAP时加强肝损伤的防治对AP的预后很重要。髓样细胞触发受体-1(triggering receptor expressed on myeloid cells-1, TREM-1)可诱导炎症因子形成瀑布效应,产生级联放大,加重组织器官损伤^[4,5]。本实验用最经典的逆行性胰管内注射法^[6]建立ANP并肝损伤模型,通过观察胰腺和肝脏病理改变,检测血清淀粉酶(amylase, AMY)、谷丙转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)、谷草转氨酶(aspartate aminotransferase, AST)水平,以及TREM-1 mRNA在肝脏中的表达,探讨TREM-1在ANP并肝损伤中的作用。

1 材料和方法

1.1 材料 健康♂SD大鼠48只,体质量为250-300 g,购自广西医科大学动物实验中心;牛磺胆酸钠购自日本TCI公司;TRIzol购自Omega公司;TREM-1引物由北京六合华大基因科技股份有限公司合成;GAPDH引物由上海生工生物工程有限公司合成;白介素-1 β (interleukin-1 beta, IL-1 β)ELISA试剂盒购自杭州联科生物技术有限公司;TREM-1酶联免疫吸附实验(enzyme linked immunosorbent assay, ELISA)试剂盒购自武汉华

表 1 各组大鼠血清AMY、ALT、AST、TREM-1、IL-1 β 水平 ($n = 6$, mean $\pm$ SD)

时间(h)	分组	血清AMY(U/L)	血清ALT(U/L)	血清AST(U/L)	血清TREM-1(pg/mL)	血清IL-1 β (pg/mL)
3	A组	7162 $\pm$ 1360 ^a	101 $\pm$ 28	491 $\pm$ 96	61.5 $\pm$ 23.2 ^a	88.6 $\pm$ 32.2 ^a
	C组	2115 $\pm$ 489	100 $\pm$ 34	414 $\pm$ 102	13.9 $\pm$ 4.0	13.9 $\pm$ 4.0
6	A组	6957 $\pm$ 1093 ^a	169 $\pm$ 29 ^a	694 $\pm$ 106 ^a	67.7 $\pm$ 19.0 ^a	127.0 $\pm$ 36.6 ^a
	C组	2040 $\pm$ 247	101 $\pm$ 19	494 $\pm$ 137	13.3 $\pm$ 3.4	16.4 $\pm$ 3.1
12	A组	6762 $\pm$ 1669 ^a	186 $\pm$ 89 ^a	580 $\pm$ 152 ^a	83.0 $\pm$ 20.1 ^a	107.0 $\pm$ 32.1 ^a
	C组	1894 $\pm$ 367	69 $\pm$ 23	354 $\pm$ 150	13.1 $\pm$ 2.6	43.0 $\pm$ 7.1
24	A组	7360 $\pm$ 960 ^a	192 $\pm$ 28 ^a	557 $\pm$ 119 ^a	104.0 $\pm$ 27.8 ^a	126.3 $\pm$ 22.1 ^a
	C组	1794 $\pm$ 631	66 $\pm$ 31	306 $\pm$ 140	13.6 $\pm$ 4.1	42.2 $\pm$ 6.2

^a $P < 0.05$ vs 对照组. A组: 模型组; C组: 对照组. AMY: 淀粉酶; ALT: 谷丙转氨酶; AST: 谷草转氨酶; TREM-1: 髓样细胞触发受体-1; IL-1 β : 白介素-1 β .

美生物工程有限公司.

1.2 方法

1.2.1 分组及造模: 48只大鼠随机分为C和A两组, 每组24只. A组为急性坏死性胰腺炎(acute necrotizing pancreatitis, ANP)组, 用牛磺胆酸钠配成5%溶液, 以1 mL/kg体质量的量逆行胰胆管内注射诱导ANP. C组为正常对照组, 开腹仅翻动胰腺后关闭腹腔. 各组分别于造模后3、6、12、24 h各时点开腹, 心脏取血, 取部分胰腺、肝脏组织40 g/L甲醛固定, 部分肝脏组织-80 °C保存.

1.2.2 AMY、ALT、AST检测: 用全自动生化分析仪测定.

1.2.3 血清sTREM-1、IL-1 β 检测: 采用ELISA测定.

1.2.4 胰腺及肝脏切片、HE染色: 胰腺及肝脏组织经过固定、脱水、石蜡包埋、切片及HE染色后, 利用盲法同一病理医师在光镜下观察胰腺及肝脏病变并评分, 胰腺和肝脏病理评分分别参考Schmidt等^[7]和Camargo等^[8]评分标准.

1.2.5 肝内TREM-1 mRNA水平检测: 采用qRT-PCR技术测定. 利用TRIzol试剂提取细胞的总RNA, 根据逆转录试剂盒具体说明进行逆转录成cDNA, 再以TREM-1引物进行PCR扩增, GAPDH作为内参. TREM-1上游引物: 5'-CTCCGAACGACCCTGTTCTG-3', 下游引物: 5'-GGAACCTCAGTCGGCTTTGT-3', 扩增片段长度为112 bp; GAPDH上游引物: 5'-CATG-GTCTACATGTTCCAGT-3', 下游引物: 5'-GGC-TAAGCAGTTGGTGGTGC-3', 扩增片段长度为349 bp. PCR条件为: 95 °C 10 min, 95 °C 15 s,

62 °C 45 s, 进行40个循环(62 °C收集荧光). 利用 $2^{-\Delta\Delta C_t}$ 计算TREM-1 mRNA表达水平.

统计学处理 应用SPSS16.0统计软件, 所有数据均用mean $\pm$ SD的形式表示, 采用两样本 t 检验的统计学方法进行组间比较, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 血清指标水平

2.1.1 血清AMY水平: A组大鼠于造模后3 h AMY浓度升高, 且各时点均处于高水平状态, 均较同时点C组大鼠升高(均 $P < 0.05$)(表1).

2.1.2 ALT、AST水平: A组大鼠ALT、AST浓度在造模后6、12、24 h各时点均较同时点C组升高(均 $P < 0.05$)(表1).

2.1.3 血清TREM-1、IL-1 β 水平: A组大鼠TREM-1、IL-1 β 浓度于造模后各时点均较C组同时点升高(均 $P < 0.05$)(表1).

2.2 病理改变

2.2.1 胰腺大体及病理改变: C组大鼠胰腺外观正常, 镜下见胰腺小叶结构完整, A组大鼠胰腺出现明显水肿, 大量出血以及胶冻样坏死, 镜下见胰腺小叶间隙及腺泡间隙均增宽, 胰腺小叶结构被破坏, 大量的炎性细胞浸润以及片状出血和坏死, 病理评分均较同时点C组升高(均 $P < 0.01$)(表2, 图1).

2.2.2 肝脏大体及病理改变: C组大鼠肝脏大体无明显改变, 镜下见肝小叶结构完整. A组大鼠肝脏外观无明显异常, 镜下见肝细胞浊肿和点状坏死, 汇管区少量炎细胞浸润, 以及肝窦扩张, 病理评分均较同时点C组升高(均

■ 相关报道

Kamei等研究是通过ELISA同时检测SAP大鼠胰腺、肝脏和肾脏组织中TREM-1的表达, 发现SAP组大鼠胰腺、肝脏和肾脏中TREM-1的表达均较对照组增加, 初步认为TREM-1可能在SAP并发多器官功能障碍中发挥重要作用. 对本实验研究起着引导作用.

■应用要点

本文研究TREM-1在ANP并发肝损伤中作用,实验结果说明TREM-1可能在ANP并发肝损伤中发挥重要作用,为以后相关的进一步的研究打基础,将来可根据TREM-1的结构与信号转导机制设计干预剂可能为ANP并肝损伤治疗提供新方法。

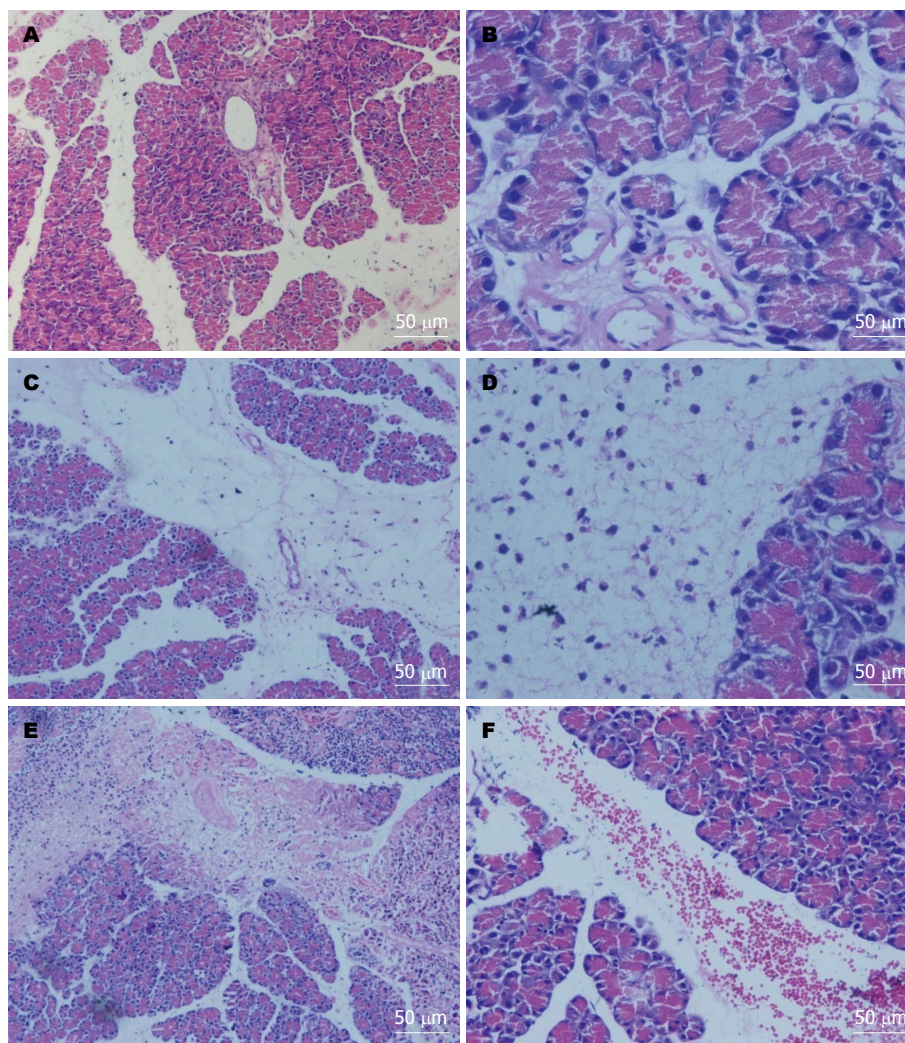


图1 各组大鼠胰腺组织镜下观察。A: 正常胰腺组织结构($\times 200$); B: 正常胰腺组织结构($\times 400$); C: 胰腺水肿($\times 200$); D: 胰腺炎细胞浸润($\times 400$); E: 胰腺坏死($\times 200$); F: 胰腺出血($\times 400$)。

表2 各组大鼠胰腺和肝脏病理评分 ($n = 6$, mean $\pm$ SD)

时间(h)	分组	胰腺病理评分	肝脏病理评分
3	A组	10.07 $\pm$ 1.82 ^b	2.33 $\pm$ 0.52 ^b
	C组	0.00 $\pm$ 0.00	0.00 $\pm$ 0.00
6	A组	10.83 $\pm$ 1.60 ^b	2.50 $\pm$ 0.55 ^b
	C组	0.00 $\pm$ 0.00	0.00 $\pm$ 0.00
12	A组	11.57 $\pm$ 1.51 ^b	2.67 $\pm$ 0.82 ^b
	C组	1.57 $\pm$ 0.43	0.00 $\pm$ 0.00
24	A组	11.73 $\pm$ 2.09 ^b	2.50 $\pm$ 0.84 ^b
	C组	1.20 $\pm$ 0.79	0.00 $\pm$ 0.00

^b $P < 0.01$ vs 对照组。A组: 模型组; C组: 对照组。

$P < 0.01$)(表2, 图2)。

2.3 肝脏组织TREM-1 mRNA表达 肝脏组织TREM-1 mRNA表达: A组大鼠肝脏组织TREM-1 mRNA表达均较同时点C组增加(t 值分别为3.704、5.953、3.086、3.766, 均 $P < 0.05$)(表3, 图3)。

3 讨论

人类TREM基因定位于染色体6p21, 包括TREM-1和TREM-2受体, 他们属于免疫球蛋白超家族。TREM-1是一种相对分子质量约为30 kDa跨膜糖蛋白, 其与信号转导分子DAP12结合后通过活化Jak-信号传导与转录激活因子(signal transducer and activator of transcription, STAT3)、Akt、细胞外调节蛋白激酶(extracellular regulated protein kinases, ERK)、核转录因子 κ B(nuclear transcription factor- κ B, NF- κ B)^[9,10]这些信号通路发挥其促炎作用。TREM-1广泛表达于皮肤、淋巴结、肺组织中, 在血中性粒细胞、单核/巨噬细胞、肺泡巨噬细胞高表达^[11], 在胃上皮细胞^[12]、肝脏内皮细胞^[13]以及肠道巨噬细胞^[14,15]亦可见有少量表达。按照其所处位置不同, TREM-1可分为细胞表面TREM-1和可溶性TREM-1(soluble trig-

■名词解释
髓样细胞触发受体-1: 主要表达于中性粒细胞和单核/巨噬细胞表面的跨膜糖蛋白, 主要发挥促炎作用。

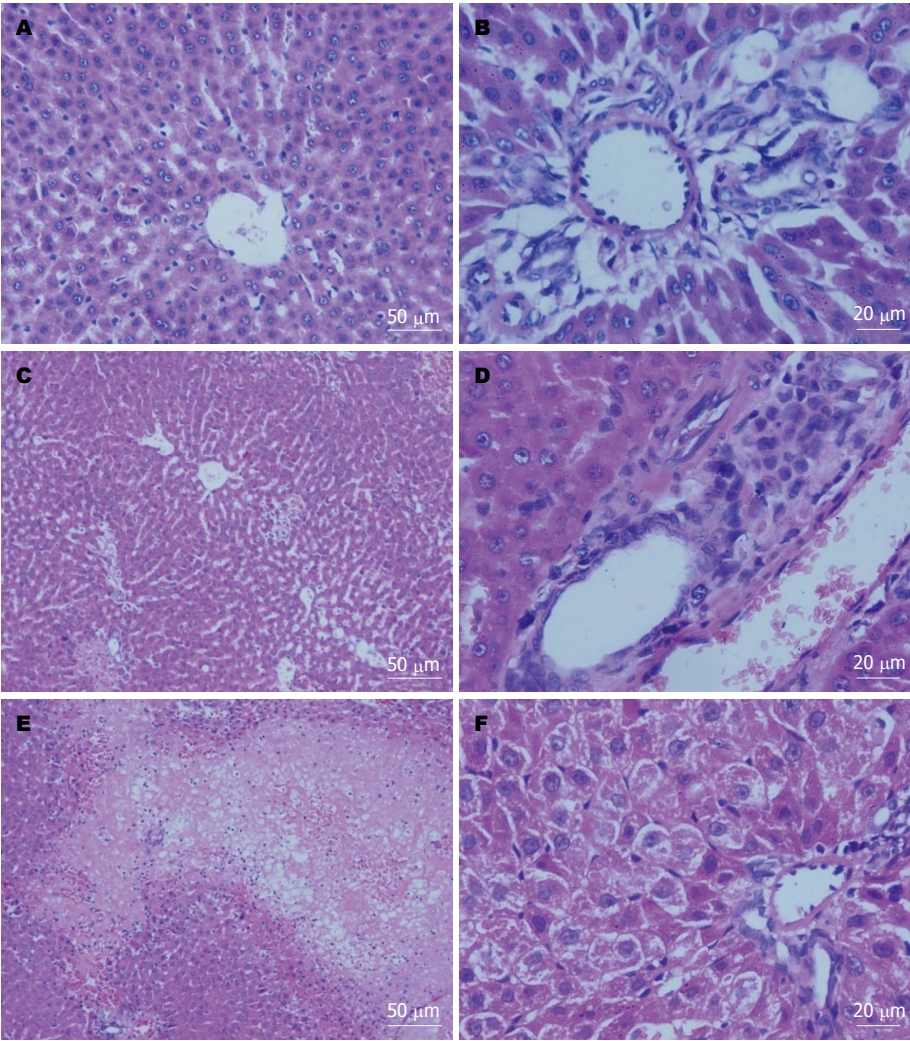


图 2 各组大鼠肝脏组织镜下观. A: 正常肝脏组织结构($\times 200$); B: 正常肝脏组织结构($\times 400$); C: 肝窦扩张($\times 200$); D: 汇管区炎细胞浸润($\times 400$); E: 肝细胞坏死($\times 200$); F: 肝细胞变性($\times 400$).

表 3 各组大鼠肝脏组织TREM-1 mRNA表达水平 ($n = 6$, mean $\pm$ SD)

时间(h)	分组	TREM-1 mRNA
3	A组	1.96 ± 0.63^a
	C组	0.94 ± 0.23
6	A组	4.46 ± 1.42^a
	C组	0.95 ± 0.24
12	A组	2.59 ± 1.14^a
	C组	1.10 ± 0.33
24	A组	2.56 ± 1.08^a
	C组	0.85 ± 0.27

^a $P < 0.05$ vs 对照组. A组: 模型组; C组: 对照组. TREM-1: 髓样细胞触发受体-1.

gering receptor expressed on myeloid cells-1, sTREM-1)两种形式. 最早研究TREM-1主要发现其在感染性疾病中的作用. TREM-1能触

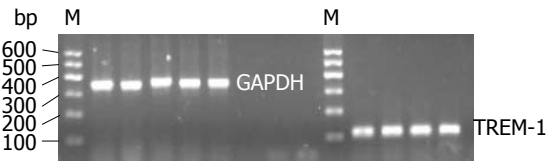


图 3 大鼠肝脏组织TREM-1 mRNA和GAPDH mRNA扩增产物电泳图. M: DNA marker. TREM-1: 髓样细胞触发受体-1.

发及扩大细菌感染后细胞因子的级联反应并进一步影响脓毒性休克的病理过程, 因此被认为可能在炎症反应的触发及放大过程中具有重要作用^[16]. Bouchon等^[17]研究表明, 在细菌脂质体等的刺激下, TREM-1可被激活而触发IL-8、单核细胞趋化蛋白-1和肿瘤坏死因子等炎症介质、细胞因子的分泌, 并可诱导中性粒细胞脱颗粒; 在细胞内部, TREM-1可诱发钙离子移动, 并使细胞表面信号相关激酶1、2和磷脂酶C酪氨酸磷酸化, 最终可引起炎症反应

■同行评价

本文具有一定的学术价值和临床意义。

的增强、放大,导致“过度”的炎症反应。近几年来进一步研究发现,TREM-1不仅在感染性疾病中起作用,而且在非感染性炎症性疾病如急性胰腺炎^[18,19]、痛风^[4,20]、类风湿性关节炎^[4,21-25]、炎症性肠病^[26,27]等疾病中亦发挥重要作用。故认为TREM-1在体内的炎症反应中扮演一个至关重要的角色。

Wang等^[28]实验发现,AP患者白细胞TREM-1 mRNA表达较健康者增加,且与AP的严重性呈正相关;Dang等^[15]通过实验发现SAP大鼠血sTREM-1含量和胰腺TREM-1 mRNA表达水平均较对照组升高;本实验采用经典方法诱导ANP模型,模型组胰腺病理评分和血清淀粉酶均升高,说明造模成功,通过ELISA检测血中sTREM-1,A组大鼠sTREM-1含量与对照组比较于3 h即开始升高,持续处于高水平,且与ANP的严重性呈正相关,同时观察到ANP大鼠血IL-1 β 也升高,考虑sTREM-1和IL-1 β 可能相关,认为TREM-1和IL-1 β 均与AP的发生、发展可能有关。

Chen等^[13]发现在小鼠急性内毒素血症中肝巨噬细胞和内皮细胞TREM-1表达明显增加。张丽霞等^[29]和王小娟等^[30]通过实验研究认为:TREM-1可能通过与肠源性内毒素相互作用在非酒精性脂肪性肝炎中发挥重要作用。Liao等^[31]研究发现TREM-1在乙型病毒性肝炎相关性肝癌肝星状细胞中有表达,促进肝癌细胞的迁移能力,影响肝癌预后。在临床上肝脏是SAP最常累及的胰外器官之一^[32,33]。而对于TREM-1在SAP并发肝损伤中作用机制研究却很少。目前研究认为SAP并发肝损伤的主要机制有细胞因子、胰酶、氧化应激、微循环障碍、细胞凋亡和胰腺炎相关性腹水等,其中炎症细胞因子可能起重要作用。肝脏中的枯否(Kupffer)细胞占整个机体单核巨噬细胞群的80%-90%,是产生炎症细胞因子的主要效应细胞^[34]。SAP发生后,大量的炎性介质和细胞因子经门静脉首先进入肝脏,损伤肝实质,同时大量的炎性细胞被激活,分泌大量的炎症因子,参与触发“瀑布式”级联反应,使炎症从局部蔓延至全身,加剧了SAP的发展。Kamei等^[35]通过ELISA检测SAP大鼠胰腺、肝脏和肾脏组织中TREM-1的表达,发现SAP组大鼠胰腺、肝脏和肾脏中TREM-1的表达均较对照组增加。本实验发现,与C组比较,A组大鼠肝脏结构于3 h即出现病理改变,血肝

功能ALT、AST水平于6 h开始升高,肝脏组织TREM-1 mRNA表达于3 h即开始升高,且各时间点均处于高水平状态,与Kamei等^[35]研究结果相符,提示ANP大鼠早期出现肝脏结构和功能的急性损伤,而TREM-1与ANP大鼠并发肝损可能有关。

总之,TREM-1可能与ANP并发肝损伤有关。因此,根据TREM-1的结构与信号转导机制设计干预剂可能为ANP并肝损治疗提供新方法。

4 参考文献

- 1 Raraty MG, Connor S, Criddle DN, Sutton R, Neoptolemos JP. Acute pancreatitis and organ failure: pathophysiology, natural history, and management strategies. *Curr Gastroenterol Rep* 2004; 6: 99-103 [PMID: 15191686]
- 2 孔瑞,孙备.重症急性胰腺炎并发肝损害的研究进展. *国际外科学杂志* 2006; 33: 401-404
- 3 Zhang XP, Wang L, Zhang J. Study progress on mechanism of severe acute pancreatitis complicated with hepatic injury. *J Zhejiang Univ Sci B* 2007; 8: 228-236 [PMID: 17444596 DOI: 10.1631/jzus.2007.B0228]
- 4 Murakami Y, Kohsaka H. [Triggering receptor expressed on myeloid cells-1 as an inflammation amplifier]. *Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi* 2009; 32: 242-248 [PMID: 19721344 DOI: JST.JSTAGE/jsci/32.242]
- 5 Gibot S, Kolopp-Sarda MN, Béné MC, Cravoisy A, Levy B, Faure GC, Bollaert PE. Plasma level of a triggering receptor expressed on myeloid cells-1: its diagnostic accuracy in patients with suspected sepsis. *Ann Intern Med* 2004; 141: 9-15 [PMID: 15238365]
- 6 Aho HJ, Koskensalo SM, Nevalainen TJ. Experimental pancreatitis in the rat. Sodium taurocholate-induced acute haemorrhagic pancreatitis. *Scand J Gastroenterol* 1980; 15: 411-416 [PMID: 7433903]
- 7 Schmidt J, Rattner DW, Lewandrowski K, Compton CC, Mandavilli U, Knoefel WT, Warshaw AL. A better model of acute pancreatitis for evaluating therapy. *Ann Surg* 1992; 215: 44-56 [PMID: 1731649]
- 8 Camargo CA, Madden JF, Gao W, Selvan RS, Clavien PA. Interleukin-6 protects liver against warm ischemia/reperfusion injury and promotes hepatocyte proliferation in the rodent. *Hepatology* 1997; 26: 1513-1520 [PMID: 9397992 DOI: 10.1002/hep.510260619]
- 9 Fortin CF, Lesur O, Fulop T. Effects of TREM-1 activation in human neutrophils: activation of signaling pathways, recruitment into lipid rafts and association with TLR4. *Int Immunol* 2007; 19: 41-50 [PMID: 17098818 DOI: 10.1093/intimm/dxl119]
- 10 Bosco MC, Pierobon D, Blengio F, Raggi F, Vanni C, Gattorno M, Eva A, Novelli F, Cappello P, Giovarelli M, Varesio L. Hypoxia modulates the gene expression profile of immunoregulatory receptors in human mature dendritic cells: identification of TREM-1 as a novel hypoxic marker in vitro and in

- vivo. *Blood* 2011; 117: 2625-2639 [PMID: 21148811 DOI: 10.1182/blood-2010-06-292136]
- 11 Radaev S, Kattah M, Rostro B, Colonna M, Sun PD. Crystal structure of the human myeloid cell activating receptor TREM-1. *Structure* 2003; 11: 1527-1535 [PMID: 14656437]
- 12 Schmausser B, Endrich S, Beier D, Moran AP, Burek CJ, Rosenwald A, Rieckmann P, Müller-Hermelink HK, Eck M. Triggering receptor expressed on myeloid cells-1 (TREM-1) expression on gastric epithelium: implication for a role of TREM-1 in *Helicobacter pylori* infection. *Clin Exp Immunol* 2008; 152: 88-94 [PMID: 18321350 DOI: 10.1111/j.1365-2249.2008.03608.x]
- 13 Chen LC, Laskin JD, Gordon MK, Laskin DL. Regulation of TREM expression in hepatic macrophages and endothelial cells during acute endotoxemia. *Exp Mol Pathol* 2008; 84: 145-155 [PMID: 18222421 DOI: 10.1016/j.yexmp.2007.11.004]
- 14 Schenk M, Bouchon A, Seibold F, Mueller C. TREM-1-expressing intestinal macrophages crucially amplify chronic inflammation in experimental colitis and inflammatory bowel diseases. *J Clin Invest* 2007; 117: 3097-3106 [PMID: 17853946]
- 15 Dang S, Shen Y, Yin K, Zhang J. TREM-1 Promotes Pancreatitis-Associated Intestinal Barrier Dysfunction. *Gastroenterol Res Pract* 2012; 2012: 720865 [PMID: 22611379 DOI: 10.1155/2012/720865]
- 16 Nathan C, Ding A. TREM-1: a new regulator of innate immunity in sepsis syndrome. *Nat Med* 2001; 7: 530-532 [PMID: 11329047 DOI: 10.1038/87846]
- 17 Bouchon A, Dietrich J, Colonna M. Cutting edge: inflammatory responses can be triggered by TREM-1, a novel receptor expressed on neutrophils and monocytes. *J Immunol* 2000; 164: 4991-4995 [PMID: 10799849]
- 18 Ferat-Osorio E, Wong-Baeza I, Esquivel-Callejas N, Figueroa-Figueroa S, Duarte-Rojo A, Guzmán-Valdivia-Gómez G, Rodea-Rosas H, Torres-González R, Sánchez-Fernández P, Arriaga-Pizano L, López-Macías C, Robles-Díaz G, Isibasi A. Triggering receptor expressed on myeloid cells-1 expression on monocytes is associated with inflammation but not with infection in acute pancreatitis. *Crit Care* 2009; 13: R69 [PMID: 19442309 DOI: 10.1186/cc7876]
- 19 Yasuda T, Takeyama Y, Ueda T, Shinzeki M, Sawa H, Takahiro N, Kamei K, Ku Y, Kuroda Y, Ohyanagi H. Increased levels of soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 in patients with acute pancreatitis. *Crit Care Med* 2008; 36: 2048-2053 [PMID: 18552693 DOI: 10.1097/CCM.0b013e31817b8824]
- 20 Murakami Y, Akahoshi T, Hayashi I, Endo H, Kawai S, Inoue M, Kondo H, Kitasato H. Induction of triggering receptor expressed on myeloid cells 1 in murine resident peritoneal macrophages by monosodium urate monohydrate crystals. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 455-462 [PMID: 16447220 DOI: 10.1002/art.21633]
- 21 Collins CE, La DT, Yang HT, Massin F, Gibot S, Faure G, Stohl W. Elevated synovial expression of triggering receptor expressed on myeloid cells 1 in patients with septic arthritis or rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 1768-1774 [PMID: 19054829 DOI: 10.1136/ard.2008.089557]
- 22 Kim TH, Choi SJ, Lee YH, Song GG, Ji JD. Soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 as a new therapeutic molecule in rheumatoid arthritis. *Med Hypotheses* 2012; 78: 270-272 [PMID: 22100630 DOI: 10.1016/j.mehy.2011.10.042]
- 23 Iwai H, Kohsaka H. [Blockade of Triggering receptor expressed on myeloid cells-1 as a new therapy of arthritis]. *Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi* 2012; 35: 81-86 [PMID: 22374448 DOI: 10.2177/jsci.35.81]
- 24 Kuai J, Gregory B, Hill A, Pittman DD, Feldman JL, Brown T, Carito B, O'Toole M, Ramsey R, Adolffsson O, Shields KM, Dower K, Hall JP, Kurdi Y, Beech JT, Nanchahal J, Feldmann M, Foxwell BM, Brennan FM, Winkler DG, Lin LL. TREM-1 expression is increased in the synovium of rheumatoid arthritis patients and induces the expression of pro-inflammatory cytokines. *Rheumatology (Oxford)* 2009; 48: 1352-1358 [PMID: 19713442 DOI: 10.1093/rheumatology/kep235]
- 25 Murakami Y, Akahoshi T, Aoki N, Toyomoto M, Miyasaka N, Kohsaka H. Intervention of an inflammation amplifier, triggering receptor expressed on myeloid cells 1, for treatment of autoimmune arthritis. *Arthritis Rheum* 2009; 60: 1615-1623 [PMID: 19479878 DOI: 10.1002/art.24554]
- 26 Saurer L, Rihs S, Birrer M, Saxer-Seculic N, Radsak M, Mueller C. Elevated levels of serum-soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 in patients with IBD do not correlate with intestinal TREM-1 mRNA expression and endoscopic disease activity. *J Crohns Colitis* 2012; 6: 913-923 [PMID: 22410349 DOI: 10.1016/j.crohns.2012.02.010]
- 27 Park JJ, Cheon JH, Kim BY, Kim DH, Kim ES, Kim TI, Lee KR, Kim WH. Correlation of serum-soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 with clinical disease activity in inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci* 2009; 54: 1525-1531 [PMID: 18975078 DOI: 10.1007/s10620-008-0514-5]
- 28 Wang DY, Qin RY, Liu ZR, Gupta MK, Chang Q. Expression of TREM-1 mRNA in acute pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2004; 10: 2744-2746 [PMID: 15309732]
- 29 张丽霞, 刘近春, 武雯, 李俊华, 秦涛. 髓系细胞触发受体-1在非酒精性脂肪性肝炎中的作用. 中西医结合肝病杂志 2011; 21: 356-358
- 30 王小娟, 秦涛, 刘近春, 马静. 甘氨酸对非酒精性脂肪性肝炎大鼠肝组织TLR4及TREM-1、2表达的影响. 中华临床医师杂志 2013; 7: 1651-1656
- 31 Liao R, Sun TW, Yi Y, Wu H, Li YW, Wang JX, Zhou J, Shi YH, Cheng YF, Qiu SJ, Fan J. Expression of TREM-1 in hepatic stellate cells and prognostic value in hepatitis B-related hepatocellular carcinoma. *Cancer Sci* 2012; 103: 984-992 [PMID: 22417086 DOI: 10.1111/j.1349-7006.2012.02273.x]
- 32 Zhang XP, Zhang L, Wang Y, Cheng QH, Wang JM, Cai W, Shen HP, Cai J. Study of the protective effects of dexamethasone on multiple organ injury in rats with severe acute pancreatitis. *JOP* 2007; 8: 400-412 [PMID: 17625291]
- 33 Zhao YF, Zhai WL, Zhang SJ, Chen XP. Protection effect of triptolide to liver injury in rats with severe acute pancreatitis. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2005; 4: 604-608 [PMID: 16286273]

- 34 胡玉川, 徐峰, 徐发良, 龚建平. Kupffer细胞在内毒素诱导肝损伤发病机制中的作用. 世界华人消化杂志 2008; 16: 2751-2755
- 35 Kamei K, Yasuda T, Ueda T, Qiang F, Takeyama Y,

Shiozaki H. Role of triggering receptor expressed on myeloid cells-1 in experimental severe acute pancreatitis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2010; 17: 305-312 [PMID: 19787284 DOI: 10.1007/s00534-009-0191-6]

编辑 郭鹏 电编 闫晋利



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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》出版流程

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

重症急性胰腺炎对大鼠小肠平滑肌细胞凋亡的影响

赵宏贤, 杨晓红, 李昌平, 陈霞

赵宏贤, 杨晓红, 泸州医学院组织胚胎学教研室 四川省泸州市 646000

李昌平, 陈霞, 泸州医学院附属医院消化内科 四川省泸州市 646000

赵宏贤, 副教授, 主要从事干细胞的基础与临床(消化系统相关)疾病研究。

四川省卫生厅科研基金资助项目, No. 070267

泸州医学院附属医院科研基金资助项目, No. 12257

作者贡献分布: 赵宏贤与陈霞做主要贡献, 其他作者贡献大小按署名先后顺序排列; 此课题由赵宏贤与陈霞设计; 陈霞为课题负责人; 实验的研究过程由李昌平指导; 赵宏贤、陈霞及杨晓红共同操作完成; 研究所用试剂由赵宏贤提供; 数据分析及论文写作由赵宏贤完成。

通讯作者: 陈霞, 副主任医师, 646000, 四川省泸州市江阳区太平街22号, 泸州医学院附属医院消化内科. 15673656@qq.com
电话: 0830-3165330

收稿日期: 2014-07-28 修回日期: 2014-08-19

接受日期: 2014-08-26 在线出版日期: 2014-10-08

Small intestinal smooth muscle cell apoptosis in rats with severe acute pancreatitis

Hong-Xian Zhao, Xiao-Hong Yang, Chang-Ping Li, Xia Chen

Hong-Xian Zhao, Xiao-Hong Yang, Department of Histology and Embryology, Luzhou Medical College, Luzhou 646000, Sichuan Province, China

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

Supported by: the Science Foundation of Health Department of Sichuan Province, No. 070267; the Science Foundation of Affiliated Hospital of Luzhou Medical College, No. 12257

Correspondence to: Xia Chen, Associate Chief Physician, Department of Gastroenterology, the Affiliated Hospital of Luzhou Medical College, 22 Taiping Street, Jiangyang District, Luzhou 646000, Sichuan Province, China. 15673656@qq.com

Received: 2014-07-28 Revised: 2014-08-19

Accepted: 2014-08-26 Published online: 2014-10-08

Abstract

AIM: To investigate whether small intestinal smooth muscle cell apoptosis occurs in rats with severe acute pancreatitis (SAP) and the underlying mechanism.

METHODS: Male SD rats were randomly divided into a sham operation group (SO) and an SAP group. SAP was induced by injecting 3.8%

sodium taurocholate solution into the subcapsular region of the pancreas of SD rats. Rats in the SO group were injected with 1 mL/kg normal saline. Forty-eight hours later, pancreatic pathological changes and the transit rate of the small bowel were determined. Cell apoptosis, expression of adenine nucleotide translocator (ANT) mRNA, mitochondrial membrane potential, and cytochrome C (Cyt-C) protein expression in the small intestinal smooth muscle were determined by TUNEL method, RT-PCR, flow cytometry and immunohistochemistry, respectively.

RESULTS: Compared with rats in the SO group, rats in the SAP group developed typical SAP symptoms, with a higher pancreatic pathology score (6.85 ± 1.21 vs 1.13 ± 0.91 , $P < 0.001$). Compared with rats in the SO group, the transit rate of the small intestine was significantly lower ($55.91\% \pm 2.93\%$ vs $68.9\% \pm 5.69\%$, $P < 0.05$), the apoptosis of smooth muscle cells in the small intestine increased significantly (0.056 ± 0.184 vs 0.029 ± 0.038 , $P < 0.05$), the expression of ANT mRNA and Cyt-C protein (0.024 ± 0.001 vs 0.057 ± 0.168 , $P < 0.001$) in the smooth muscle of the small intestine increased significantly, and the mitochondrial membrane potential decreased significantly (5.07 ± 0.92 vs 2.40 ± 0.50 , $P < 0.05$) in the SAP group.

CONCLUSION: The mitochondrial signal transduction pathway contributes to smooth muscle cell apoptosis in the small intestine, which may play a role in small intestinal motility dysfunction in SAP rats.

© 2014 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Acute pancreatitis; Apoptosis; Mitochondrion; Mitochondrial membrane potential; Cytochrome C

Zhao HX, Yang XH, Li CP, Chen X. Small intestinal smooth muscle cell apoptosis in rats with severe acute pancreatitis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(28): 4231-4236 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/4231.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v22.i28.4231>

■背景资料

重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)病情重、并发症多、病死率高。肠动力障碍是SAP常见的临床表现之一。认识肠道运动障碍机制,改善肠道运动功能有助于SAP治疗和预后。

■同行评议者

周翔宇, 副主任医师, 泸州医学院附属医院血管甲状腺外科

■研究前沿

平滑肌细胞是肠道运动的核心与执行者, 肠道平滑肌结构、功能与数量在SAP所致肠道动力障碍中的变化值得关注与研究。

摘要

目的: 探讨重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)大鼠小肠平滑肌细胞凋亡情况及相关机制。

方法: 健康纯系♂SD大鼠30只, 随机分为假手术组(15只)与胰腺炎组(15只), 胰腺炎组大鼠麻醉后开腹, 胰管逆行注射3%牛磺胆酸钠溶液1 mL/kg, 缝合腹腔, 假手术组大鼠胰管逆行注射生理盐水1 mL/kg, 余同胰腺炎组。造模48 h后检测胰腺组织病理学改变及小肠推进率; TUNEL法、荧光定量RT-PCR、流式细胞术与免疫组织化学法分别检测小肠平滑肌细胞凋亡、线粒体腺苷酸转移载体(adenine nucleotide translocator, ANT)mRNA含量、线粒体膜电位(mitochondrion membrane potential)变化及细胞色素C(cytochrome C, Cyt-C)表达情况。

结果: (1)假手术组大鼠胰腺大体结构及光镜结构均无异常, 与假手术组相比, SAP组大鼠胰腺炎症明显, 胰腺病理评分显著增高(6.85 ± 1.21 vs 1.13 ± 0.91 , $P < 0.001$); SAP组大鼠小肠推进率下降明显($55.91\% \pm 2.93\%$ vs $68.9\% \pm 5.69\%$, $P < 0.05$); (2)与假手术组相比, SAP组大鼠小肠平滑肌细胞凋亡显著增加(0.056 ± 0.184 vs 0.029 ± 0.038 , $P < 0.05$); ANT mRNA的相对含量是1.98; Cyt-C蛋白表达显著增加(0.024 ± 0.001 vs 0.057 ± 0.168 , $P < 0.001$); 线粒体膜电位显著降低(5.07 ± 0.92 vs 2.40 ± 0.50 , $P < 0.05$)。

结论: 线粒体信号转导途径可能介导了SAP大鼠小肠平滑肌细胞凋亡, 后者在SAP大鼠肠道动力下降中扮演一定角色。

© 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; 细胞凋亡; 线粒体; 线粒体膜电位; 细胞色素C

核心提示: 线粒体信号转导途径介导了重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)大鼠小肠平滑肌的细胞凋亡, 后者在SAP所致小肠动力障碍中扮演一定角色。

赵宏贤, 杨晓红, 李昌平, 陈霞. 重症急性胰腺炎对大鼠小肠平滑肌细胞凋亡的影响. 世界华人消化杂志 2014; 22(28): 4231-4236 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/4231.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i28.4231>

0 引言

肠道动力障碍是重症急性胰腺炎(severe acute pan-

creatitis, SAP)常见的临床表现之一, 危害较大. 认识肠道运动障碍机制, 改善肠道运动功能有助于SAP治疗和预后. 研究^[1-14]表明SAP所致肠道动力下降可能与胃肠激素分泌紊乱、肠神经系统功能失调、炎性介质增多等有关. 小肠肌层平滑肌细胞是肠道运动的核心成分与执行者. 其数量减少必然会减弱肠道运动能力, 细胞坏死与凋亡增加及增殖减少均可导致平滑肌细胞数量减少. 大量研究表明SAP可引起多种器官组织细胞凋亡增加, 本课题前期研究^[15]发现SAP大鼠小肠黏膜细胞凋亡增多, 至于肌层平滑肌细胞凋亡是否介导SAP大鼠小肠动力下降未见相关文献报道. 本实验建立SAP大鼠模型, 在观察到小肠动力下降的基础上, 检测SAP大鼠小肠平滑肌细胞凋亡情况及其机制, 以探讨SAP肠道动力障碍的内在分子机制。

1 材料和方法

1.1 材料 健康纯系♂SD大鼠30只, 体质量200 g(泸州医学院动物科提供). TUNEL试剂盒(瑞典Roche Diagnostics公司); JC-1线粒体膜电位检测试剂盒(美国Biovision公司); 牛磺胆酸钠、I型胶原酶、胎牛血清白蛋白、胰蛋白酶抑制剂、细胞色素C(cytochrome C, Cyt-C)单抗(美国Sigma公司); TRIzol(美国MRC公司); VertAid™ First Strand cDNA Synthesis Kit(立陶宛MBI公司); EPICS-XL型流式细胞仪(美国Beckman公司); FTC2000实时荧光定量基因扩增仪(加拿大FUNGLYN公司)。

1.2 方法

1.2.1 实验动物分组及模型制作: SD大鼠适应性喂养1 wk后, 随机分为2组: (1)假手术组(15只): 麻醉后开腹, 胰管逆行注射生理盐水1 mL/kg, 缝合腹腔; (2)胰腺炎组(15只): 胰管逆行注射3%牛磺胆酸钠溶液1 mL/kg. 所有动物手术后均经皮下注射生理盐水5 mL以补充血容量. 自由饮水、进食。

1.2.2 小肠推进率测定: 造模后48 h, 大鼠空腹状态下, 亚甲蓝-甲基纤维素混合物1 mL/kg灌胃, 30 min后颈椎脱臼处死大鼠, 立即剖腹暴露肠管, 在幽门下端和回盲部用丝线结扎, 并于此两处剪断肠管, 剪开肠系膜, 分离出小肠, 剔除脂肪, 测定小肠推进率: 将小肠铺平保持无张力状态, 分别量取小肠全长及亚甲蓝前端至幽门的距离. 按公式计算小肠推进率. 小肠推进率 = 亚甲蓝前端至幽门距离/小肠全长 × 100%。

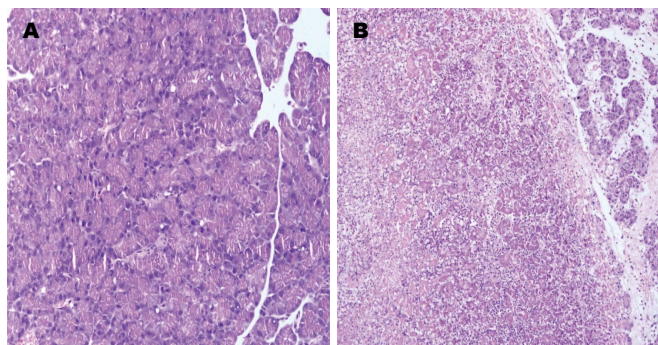


图1 大鼠胰腺组织病理学改变(HE × 100). A: 假手术组; B: 胰腺炎组.

■ 相关报道

诸多研究表明SAP可引起多种器官组织细胞凋亡, 如Chen等对SAP大鼠小肠黏膜上皮细胞进行了研究, 与假手术组相比, SAP组大鼠小肠黏膜上皮细胞凋亡增加, 细胞增殖减少.

1.2.3 胰腺病理学观察: 大鼠开腹后, 迅速观察胰腺大体病变情况, 然后取胰腺组织制作石蜡切片, HE染色检查胰腺显微病理改变.

1.2.4 TUNEL法检测小肠平滑肌细胞凋亡: 取回肠组织制作石蜡切片, 按TUNEL试剂盒说明的步骤进行染色. 切片放入3% H₂O₂水溶液中, 室温10 min; PBS洗涤样片, 将TdT及Biotin-dUTP混合液加至样片50 μL/片, 37 °C湿盒中孵育标记60 min; 以封闭液按照1:50配置HRP为工作液, 50 μL加于样片, 37 °C盒中孵育标记60 min, DAB显色, 脱水, 透明, 封片, 镜下观察. TUNEL法阳性结果判断: 细胞核棕黄(褐)色. 每组取15个标本, 每个标本1张切片, 每张切片400倍下随机选取5个视野进行数码显微镜照相, image-proplus6.0软件计算每张照片阳性细胞平均光密度(average optical density, IA)值, 并取5张照片的平均值作为一个标本的IA值.

1.2.5 荧光定量RT-PCR法检测小肠平滑肌细胞ANT mRNA: (1)取材: 取回肠肌层平滑肌组织, 迅速至-196 °C液氮冻存; (2)引物设计合成及染料: 从Genbank中调出ANT的cDNA序列, 根据引物设计原则, 上游引物序列: 5'-TAGGCAATAG-CATAAGAGCGGC-3', 下游引物序列: 5'-GTC-CAGTGGGTAGACGAAGC-3'; (3)组织总RNA的提取: 按照RNA抽提试剂盒的操作步骤, 取冻存大鼠小肠肌层平滑肌组织50 mg提取总RNA, 并制备cDNA; (4)荧光定量RT-PCR检测小肠平滑肌细胞ANT mRNA, 经过最后循环后, 用PCR扩增仪自带软件进行荧光定量分析, 并计算出 ΔCt 值, 荧光定量RT-PCR结果使用比较阈值法进行定量分析, 其计算方法是: 目的基因相对量 = $2^{-\Delta\Delta Ct}$, Ct 值是热循环仪中荧光达到荧光阈值的循环数, $\Delta\Delta Ct = \Delta Ct_{\text{实验组}}(Ct_{\text{目的基因}} - Ct_{\text{管家基因}}) - \Delta Ct_{\text{对照组}}(Ct_{\text{目的基因}} - Ct_{\text{管家基因}})$.

1.2.6 流式细胞术检测小肠平滑肌细胞线粒体膜电位: 取回肠肌层平滑肌, 机械与胶原酶消

化混合法获单细胞悬液, 调整细胞悬液密度为 $1 \times 10^6/\text{mL}$. 线粒体膜电位检测是以5,5,6,6-四氯-1,1,3,3-四乙基苯并咪唑基羰花青碘(5,5,6,6-Tetrachloro-1,1,3,3-tetraethyl benzimidazolyl carbocyanine iodide, JC-1)为荧光探针, 检测细胞线粒体膜电位变化. 当线粒体膜电位水平较高时, JC-1在线粒体的基质中聚集, 形成聚合物, 产生红色荧光, 可被PI(FL-2)通道纪录; 在线粒体膜电位水平较低时, JC-1不能在线粒体的基质中聚集, 产生绿色荧光, 可被FITC(FL-1)通道纪录.

1.2.7 免疫组织化学检测小肠平滑肌Cyt-C: 取回肠组织制作石蜡切片, 免疫组织化学步骤参考说明书. Cyt-C阳性结果判断: 胞质棕黄(褐)色. 每组取15个标本, 每个标本1张切片, 每张切片400倍下随机选取5个视野进行数码显微镜照相, image-proplus6.0软件计算每张照片阳性细胞IA, 并取5张照片的平均值作为一个标本的IA值.

统计学处理 结果以mean ± SD表示, SPSS14.0统计软件对数据进行分析, 数据统计采用 t 检验, $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 胰腺病理学改变 假手术组大鼠胰腺大体及光镜结构均无异常. 与假手术组相比, 胰腺炎组大鼠腹腔有大量淡红色腹水, 肠腔扩张, 肠腔积气明显, 胰腺大片出血坏死, 可见白色皂化斑, 网膜可见出血及坏死灶, 胰腺与胃、网膜、脾脏明显黏连; 光镜下可见胰腺高度水肿, 腺泡呈孤岛状, 大量胰腺腺泡坏死, 腺泡结构模糊不清, 胞浆内可见空泡形成, 局部可见融合坏死灶, 于坏死区周围可见大量中性粒细胞及单核细胞浸润. 胰腺间质内部分血管壁坏死、出血, 大量红细胞渗出, 间质内可见大量中性粒细胞及淋巴细胞浸润(图1).

2.2 胰腺病理评分 利用Rongione评分法^[16]对胰

■创新盘点

目前,国内对肠道平滑肌细胞凋亡在SAP所致肠道动力障碍中扮演的角色鲜有报道,本实验在建立SAP大鼠模型,并观察到小肠动力下降的基础上,检测SAP大鼠小肠平滑肌细胞凋亡情况及其机制,以探讨SAP肠道动力障碍的内在分子机制。

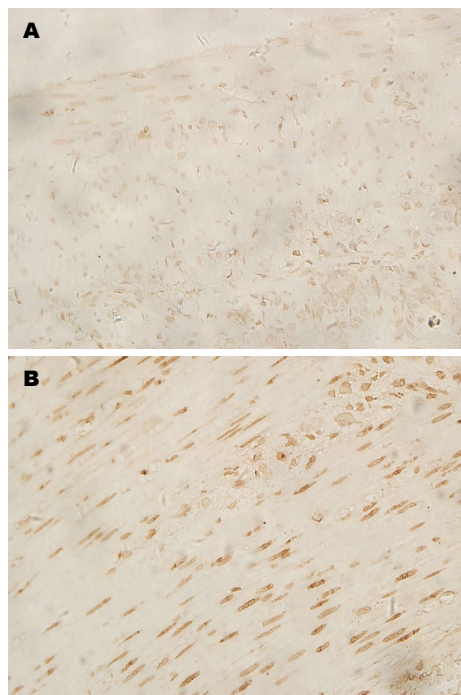


图2 大鼠小肠平滑肌细胞凋亡(TUNEL法 $\times 400$)。A: 假手术组; B: 胰腺炎组。

腺组织病理进行双盲评分。胰腺炎组比假手术组胰腺病理评分显著增高(6.85 ± 1.21 vs 1.13 ± 0.91 , $P < 0.001$)。

2.3 小肠推进率 胰腺炎组大鼠小肠推进率明显低于假手术组($55.91\% \pm 2.93\%$ vs $68.9\% \pm 5.69\%$, $P < 0.05$)。

2.4 小肠平滑肌细胞凋亡 胰腺炎组小肠肌层凋亡阳性平滑肌细胞IA值较假手术组显著增高(0.056 ± 0.184 vs 0.029 ± 0.038 , $P < 0.05$)(图2)。

2.5 小肠平滑肌ANT mRNA 与假手术组相比,胰腺炎组小肠肌层平滑肌ANT mRNA的相对含量是1.98。

2.6 小肠平滑肌细胞线粒体膜电位 胰腺炎组小肠肌层平滑肌细胞绿色荧光强度明显高于假手术组(5.07 ± 0.92 vs 2.40 ± 0.50 , $P < 0.05$)(图3)。

2.7 小肠平滑肌Cyt-C蛋白表达 假手术组小肠肌层平滑肌Cyt-C蛋白IA值明显低于胰腺炎组(0.024 ± 0.001 vs 0.057 ± 0.168 , $P < 0.001$)(图4)。

3 讨论

本实验在SAP造模成功的基础上发现SAP大鼠小肠推进率显著下降,肠腔扩张,肠道充气明显,表明SAP大鼠存在肠道动力下降现象。SAP引起肠动力下降的机制尚未完全阐明。在SAP肠动力下降发病机制的研究中,关于肠道肌层平滑肌自身的研究比较少。近年来研究发现SAP可导致

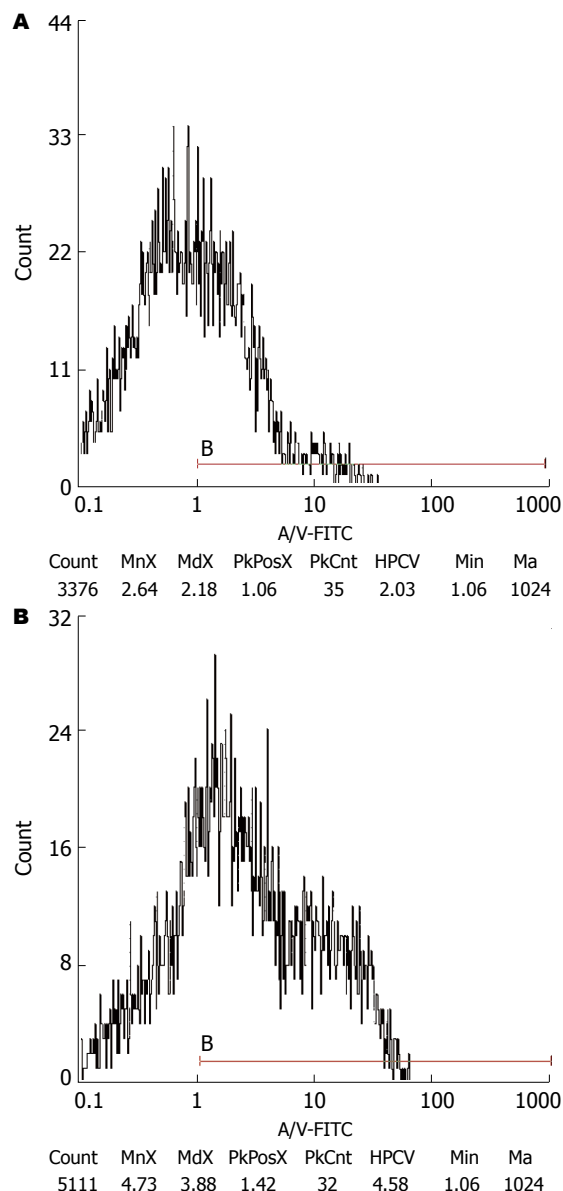


图3 大鼠小肠平滑肌细胞线粒体JC-1绿色荧光强度(流式细胞术)。A: 假手术组; B: 胰腺炎组。

不同组织器官细胞的凋亡, SAP可导致大鼠肠黏膜上皮细胞的凋亡增加,其在肠黏膜屏障功能障碍的发生发展中的作用已被证实^[16]。陆正明等^[17]研究发现SAP大鼠心肌细胞凋亡明显增多。SAP大鼠肾小管细胞凋亡增加在SAP急性肾功能衰竭中发挥了重要作用^[18]。此外, SAP还可导致II型肺泡细胞、淋巴细胞、胰腺腺泡等细胞凋亡增加^[19-22]。本研究发现SAP大鼠小肠肌层平滑肌细胞凋亡较假手术组明显增多。推测SAP时,大鼠体内凋亡因素(缺血、缺氧等)增加,凋亡因素间接或直接作用于小肠肌层平滑肌,诱导平滑肌细胞凋亡增加,引起有功能的小肠平滑肌细胞数量减少,影响大鼠肠道动力,从而在SAP肠道动力障碍中发挥一定的作用。

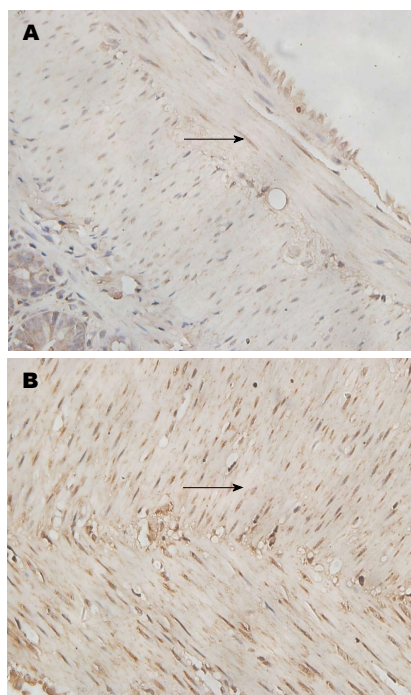


图 4 大鼠小肠平滑肌细胞色素C蛋白表达(SAB法 × 400). A: 假手术组; B: 胰腺炎组.

细胞凋亡有三种主要途径, 即死亡受体信号转导途径、线粒体信号转导途径与内质网应激信号转导途径^[23-25], 其中线粒体信号转导途径被认为是经典的细胞凋亡途径, 在多种疾病的发病机制中发挥中重要的作用. 在该凋亡途径中, 线粒体通透性转变孔(mitochondrial permeability transition pore, MPTP)开放增强是凋亡的关键, 腺苷酸转移载体(adenine nucleotide translocator, ANT)是构成MPTP的主要成分, 在调控MPTP开放中扮演重要角色, ANT与细胞凋亡密切相关^[26,27]. 正常的线粒体膜电位(mitochondrial membrane potential)是细胞生存所必需的, 线粒体膜电位下降的细胞不可避免走向凋亡^[28]. Cyt-C释放是线粒体凋亡途径的标志事件^[29]. 在观察到SAP大鼠小肠平滑肌细胞凋亡增加的基础上, 本研究同时发现SAP大鼠小肠平滑肌ANT含量增加, 线粒体膜电位下降, Cyt-C有所增加, 推测SAP时大鼠小肠平滑肌细胞受到凋亡因素刺激, 引起ANT含量增加, 增加的ANT含量导致MPTP呈高水平开放, 从而引起小肠肌层平滑肌线粒体内膜两侧电子梯度发生变化, 引起线粒体膜电位下降, 进而导致凋亡诱导因子(apoptosis inducing factor, AIF)释放; 另一方面, MPTP的开放使小肠肌层平滑肌线粒体内基质膨胀, 外膜破裂, 使得本来结合于线粒体内膜外侧的Cyt-C释

放到胞质中. 在AIF等因子的诱导下, 释放到胞质中的Cyt-C激活Caspase9, Caspase9通过级联放大效应, 激活下游的效应酶Caspase3, Caspase3最终作用于底物, 引起小肠平滑肌细胞凋亡^[30,31].

总之, 本研究提示线粒体信号转导途径介导了SAP大鼠小肠平滑肌细胞凋亡, 后者在SAP所致肠动力下降中扮演一定角色.

4 参考文献

- 1 Zietlow A, Nakajima H, Taniguchi H, Ludwig K, Takahashi T. Association between plasma ghrelin and motilin levels during MMC cycle in conscious dogs. *Regul Pept* 2010; 164: 78-82 [PMID: 20609429 DOI: 10.1016/j.regpep.2010.05.006]
- 2 Nakajima H, Mochiki E, Zietlow A, Ludwig K, Takahashi T. Mechanism of interdigestive migrating motor complex in conscious dogs. *J Gastroenterol* 2010; 45: 506-514 [PMID: 20033824 DOI: 10.1007/s00535-009-0190-z]
- 3 Petrov MS, Windsor JA. Nutritional management of acute pancreatitis: the concept of 'gut rousing'. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2013; 16: 557-563 [PMID: 23799325 DOI: 10.1097/MCO.0b013e3283638ed1]
- 4 王强, 王湘英. 胃肠激素紊乱与重症急性胰腺炎胃肠动力障碍的机制. *中华全科医师杂志* 2012; 11: 85-87
- 5 Herbert MK, Holzer P. Standardized concept for the treatment of gastrointestinal dysmotility in critically ill patients--current status and future options. *Clin Nutr* 2008; 27: 25-41 [PMID: 17933437 DOI: 10.1016/j.clnu.2007.08.001]
- 6 Miyano Y, Sakata I, Kuroda K, Aizawa S, Tanaka T, Jogahara T, Kurotani R, Sakai T. The role of the vagus nerve in the migrating motor complex and ghrelin- and motilin-induced gastric contraction in suncus. *PLoS One* 2013; 8: e64777 [PMID: 23724093 DOI: 10.1371/journal.pone.0064777]
- 7 Zhongkai L, Jianxin Y, Weichang C. Vasoactive intestinal peptide promotes gut barrier function against severe acute pancreatitis. *Mol Biol Rep* 2012; 39: 3557-3563 [PMID: 21725849 DOI: 10.1007/s11033-011-1129-z]
- 8 Lin Z, Liu Y, Zheng Q, Hu Q. Increased proportion of nitric oxide synthase immunoreactive neurons in rat ileal myenteric ganglia after severe acute pancreatitis. *BMC Gastroenterol* 2011; 11: 127 [PMID: 2211589 DOI: 10.1186/1471-230X-11-127]
- 9 Ke L, Ni HB, Sun JK, Tong ZH, Li WQ, Li N, Li JS. Risk factors and outcome of intra-abdominal hypertension in patients with severe acute pancreatitis. *World J Surg* 2012; 36: 171-178 [PMID: 21964817 DOI: 10.1007/s00268-011-1295-0]
- 10 Wang J, Xu P, Hou YQ, Xu K, Li QH, Huang L. Pancreatitis-associated ascitic fluid induces proinflammatory cytokine expression in THP-1 cells by inhibiting anti-inflammatory signaling. *Pancreas* 2013; 42: 855-860 [PMID: 23774701 DOI: 10.1097/MPA.0b013e318279fe5c]
- 11 Seerden TC, De Man JG, Holzer P, Van den Bossche RM, Herman AG, Pelckmans PA, De Winter BY. Experimental pancreatitis disturbs gastrointestinal and colonic motility in mice: effect of the prokinetic agent tegaserod. *Neurogastroenterol Motil* 2007; 19: 856-864 [PMID: 17883437]

■应用要点

从平滑肌细胞凋亡的角度探讨SAP大鼠肠道动力障碍的机制, 为研究与揭示SAP大鼠肠道动力障碍的机制, 寻找其治疗的新靶点提供了新思路与新途径.

■名词解释

线粒体通透性转变孔(MPTP): 位于线粒体内外膜间由蛋白质所构成的复合体, 由己糖激酶、苯二氮卓受体、电位依赖性阴离子通道、腺苷酸转移载体、环孢菌素A结合蛋白D等构成.

■同行评价

本研究具有一定的创新性, 研究目的较明确, 方法得当, 数据较为可信. 希望作者将此研究继续进行下去, 深入探讨SAP引起的小肠平滑肌细胞凋亡的相关分子机制.

- 12 Atreya I, Atreya R, Neurath MF. NF-kappaB in inflammatory bowel disease. *J Intern Med* 2008; 263: 591-596 [PMID: 18479258 DOI: 10.1111/j.1365-2796.2008.01953.x]
- 13 Wang L, Basa NR, Shaikh A, Luckey A, Heber D, St-Pierre DH, Taché Y. LPS inhibits fasted plasma ghrelin levels in rats: role of IL-1 and PGs and functional implications. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2006; 291: G611-G620 [PMID: 16959954]
- 14 Farrugia G. Interstitial cells of Cajal in health and disease. *Neurogastroenterol Motil* 2008; 20 Suppl 1: 54-63 [PMID: 18402642 DOI: 10.1111/j.1365-2982.2008.01109.x]
- 15 Chen X, Zhao HX, Fu XS, Li CP, Zhong XL. Glucagonlike peptide 2 protects intestinal barrier in severe acute pancreatitis through regulating intestinal epithelial cell proliferation and apoptosis. *Pancreas* 2012; 41: 1080-1085 [PMID: 22481288 DOI: 10.1097/MPA.0b013e31824966b0]
- 16 Rongione AJ, Kusske AM, Kwan K, Ashley SW, Reber HA, McFadden DW. Interleukin 10 reduces the severity of acute pancreatitis in rats. *Gastroenterology* 1997; 112: 960-967 [PMID: 9041259]
- 17 陆正明, 方驰华, 朱明德, 史学深. DDFA方案对重症急性胰腺炎大鼠心肌细胞凋亡及Bax, Bcl-2表达的影响. *世界华人消化杂志* 2006; 14: 3268-3272
- 18 秦镭, 穆小松, 刘翼, 邓明明. 川芎嗪对重症胰腺炎大鼠肾细胞凋亡的影响. *中国中医急诊* 2013; 22: 36-39
- 19 Liu G, Zhang J, Chen H, Wang C, Qiu Y, Liu Y, Wan J, Guo H. Effects and mechanisms of alveolar type II epithelial cell apoptosis in severe pancreatitis-induced acute lung injury. *Exp Ther Med* 2014; 7: 565-572 [PMID: 24520246]
- 20 Pinhu L, Qin Y, Xiong B, You Y, Li J, Sooranna SR. Overexpression of Fas and FasL is associated with infectious complications and severity of experimental severe acute pancreatitis by promoting apoptosis of lymphocytes. *Inflammation* 2014; 37: 1202-1212 [PMID: 24566874 DOI: 10.1007/s10753-014-9847-8]
- 21 Meng HB, Gong J, Zhou B, Hua J, Yao L, Song ZS. Therapeutic effect of human umbilical cord-derived mesenchymal stem cells in rat severe acute pancreatitis. *Int J Clin Exp Pathol* 2013; 6: 2703-2712 [PMID: 24294357]
- 22 Xu P, Lou XL, Chen C, Yang ZW. Effects of peroxi-
- some proliferator-activated receptor- γ activation on apoptosis in rats with acute pancreatitis. *Dig Dis Sci* 2013; 58: 3516-3523 [PMID: 24185678 DOI: 10.1007/s10620-013-2842-3]
- 23 Chen X, Fu XS, Li CP, Zhao HX. ER stress and ER stress-induced apoptosis are activated in gastric SMCs in diabetic rats. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 8260-8267 [PMID: 25009401]
- 24 Zhang XQ, Xu CF, Yu CH, Chen WX, Li YM. Role of endoplasmic reticulum stress in the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 1768-1776 [PMID: 24587654 DOI: 10.3748/wjg.v20.i25.8260]
- 25 Li G, Chen JB, Wang C, Xu Z, Nie H, Qin XY, Chen XM, Gong Q. Curcumin protects against acetaminophen-induced apoptosis in hepatic injury. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 7440-7446 [PMID: 24259976 DOI: 10.3748/wjg.v19.i42.7440]
- 26 Crompton M, Virji S, Ward JM. Cyclophilin-D binds strongly to complexes of the voltage-dependent anion channel and the adenine nucleotide translocase to form the permeability transition pore. *Eur J Biochem* 1998; 258: 729-735 [PMID: 9874241]
- 27 Halestrap AP, McStay GP, Clarke SJ. The permeability transition pore complex: another view. *Biochimie* 2002; 84: 153-166 [PMID: 12022946]
- 28 Shoshan-Barmatz V, Gincel D. The voltage-dependent anion channel: characterization, modulation, and role in mitochondrial function in cell life and death. *Cell Biochem Biophys* 2003; 39: 279-292 [PMID: 14716081]
- 29 Würstle ML, Laussmann MA, Rehm M. The central role of initiator caspase-9 in apoptosis signal transduction and the regulation of its activation and activity on the apoptosome. *Exp Cell Res* 2012; 318: 1213-1220 [PMID: 22406265 DOI: 10.1016/j.yexcr.2012.02.013]
- 30 Bratton SB, Salvesen GS. Regulation of the Apaf-1-caspase-9 apoptosome. *J Cell Sci* 2010; 123: 3209-3214 [PMID: 20844150 DOI: 10.1242/jcs.073643]
- 31 Reubold TF, Eschenburg S. A molecular view on signal transduction by the apoptosome. *Cell Signal* 2012; 24: 1420-1425 [PMID: 22446004 DOI: 10.1016/j.cellsig.2012.03.007]

编辑 郭鹏 电编 闫晋利



胸段食管鳞癌根治术后区域淋巴结的复发模式

戴明明, 吴三纲, 郑华, 陈珊宇, 李夷民, 邓翀, 周雨霏, 林勤

戴明明, 吴三纲, 郑华, 陈珊宇, 李夷民, 邓翀, 周雨霏, 林勤, 厦门大学附属第一医院放射治疗科 福建省厦门市 361003
戴明明, 主任医师, 主要从事恶性肿瘤放射治疗的研究。

作者贡献分布: 该课题由戴明明与吴三纲负责; 研究过程由郑华与陈珊宇完成; 数据整理由李夷民完成; 数据分析由邓翀、周雨霏及林勤完成; 论文的写作由戴明明与吴三纲完成。

通讯作者: 戴明明, 主任医师, 361003, 福建省厦门市镇海路55号, 厦门大学附属第一医院放射治疗科。daimm2005@126.com
电话: 0592-2139531

收稿日期: 2014-07-02 修回日期: 2014-08-21

接受日期: 2014-08-31 在线出版日期: 2014-10-08

Patterns of regional lymph node recurrence after radical esophagectomy for thoracic esophageal squamous cell carcinoma

Ming-Ming Dai, San-Gang Wu, Hua Zheng, Shan-Yu Chen, Yi-Min Li, Chong Deng, Yu-Fei Zhou, Qin Lin

Ming-Ming Dai, San-Gang Wu, Hua Zheng, Shan-Yu Chen, Yi-Min Li, Chong Deng, Yu-Fei Zhou, Qin Lin, Department of Radiation Oncology, the First Affiliated Hospital of Xiamen University, Xiamen 361003, Fujian Province, China

Correspondence to: Ming-Ming Dai, Chief Physician, Department of Radiation Oncology, the First Affiliated Hospital of Xiamen University, 55 Zhenhai Road, Xiamen 361003, Fujian Province, China. daimm2005@126.com

Received: 2014-07-02 Revised: 2014-08-21

Accepted: 2014-08-31 Published online: 2014-10-08

Abstract

AIM: To investigate the patterns of regional lymph node recurrence after radical esophagectomy for thoracic esophageal squamous cell carcinoma.

METHODS: A retrospective analysis was performed of 114 patients with regional lymph node recurrence after radical esophagectomy for esophageal squamous cell carcinoma from January 2008 to December 2012.

RESULTS: The median recurrence time was 8 mo. The most common sites of relapse were supraclavicular lymph nodes (61/114) and abdominal lymph nodes (44/114). The recurrence rate of supraclavicular lymph nodes in upper

and middle thoracic carcinomas was significantly higher than that in lower thoracic carcinomas ($\chi^2 = 13.174$, $P = 0.001$). The recurrence rate of celiac lymph nodes in lower thoracic carcinomas was significantly higher than that in upper and middle thoracic carcinomas ($\chi^2 = 18.787$, $P < 0.001$). There was no significant correlation between tumor location and lymph node recurrence in the mediastinum. The recurrence rate of celiac lymph nodes in stage IIIA-IIIc disease was significantly higher than that in stage I B-II B ($\chi^2 = 5.729$, $P = 0.022$). Patients with celiac lymph node recurrence were prone to distant metastases ($\chi^2 = 5.026$, $P = 0.025$), especially liver metastases ($\chi^2 = 8.628$, $P = 0.003$).

CONCLUSION: Patterns of regional lymph nodes recurrence after radical esophagectomy for thoracic esophageal squamous cell carcinoma are associated with primary tumor site and tumor stage. Patients with celiac lymph node recurrence are more prone to distant metastases.

© 2014 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Esophageal neoplasms; Surgery; Loco-regional recurrence; Lymph nodes

Dai MM, Wu SG, Zheng H, Chen SY, Li YM, Deng C, Zhou YF, Lin Q. Patterns of regional lymph node recurrence after radical esophagectomy for thoracic esophageal squamous cell carcinoma. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(28): 4237-4242 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/4237.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i28.4237>

摘要

目的: 探讨胸段食管鳞癌根治术后区域淋巴结的复发模式。

方法: 回顾性分析2008-01/2012-12收治的114例胸段食管癌根治术后出现区域淋巴结复发患者的临床资料。

结果: 114例患者中位复发时间8 mo, 锁骨上区淋巴结(63例/114例)和腹腔淋巴结(44例/114

■背景资料

手术治疗是食管鳞癌最重要的根治性治疗方式, 但术后仍有一半左右的患者死于局部区域复发。区域淋巴结是最常见的复发部位, 本文主要回顾性分析胸段食管癌的区域淋巴结复发模式。

■同行评议者

陈洪, 副教授, 主任医师, 硕士生导师, 东南大学附属中大医院消化科

■研究前沿

目前食管癌鳞癌根治术后区域淋巴结的预防照射范围存在很大争议。通过本研究,可以进一步了解胸段食管癌的区域淋巴结复发模式,以进一步指导食管癌术后区域淋巴结预防照射的靶区范围。

例)为最常见的复发部位。胸上段和胸中段的锁骨上区淋巴结复发率显著高于胸下段患者($\chi^2 = 13.174, P = 0.001$),胸下段患者的腹腔淋巴结复发显著高于胸上段和胸中段患者($\chi^2 = 18.787, P < 0.001$),纵膈淋巴结的复发和食管发病部位无显著相关性。IIIA-IIIC期患者的腹腔淋巴结复发率显著高于IB-II B期的患者($\chi^2 = 5.279, P = 0.022$)。腹腔淋巴结复发的患者更易于出现远处转移($\chi^2 = 5.026, P = 0.025$),特别是肝转移($\chi^2 = 8.628, P = 0.003$)。

结论: 胸段食管鳞癌根治术后区域淋巴结的复发模式和肿瘤原发部位、肿瘤分期等相关,腹腔淋巴结复发患者更易出现远处转移。

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 食管癌; 手术治疗; 局部区域复发; 淋巴结

核心提示: 在本研究中,我们探讨胸段食管鳞癌根治术后区域淋巴结的复发模式,结果提示常见的区域淋巴结复发部位顺序为锁骨上区淋巴结、腹腔淋巴结和纵膈淋巴结,区域淋巴结复发模式和肿瘤原发部位、肿瘤分期等相关,腹腔淋巴结复发预后更易出现远处转移。

戴明明, 吴三纲, 郑华, 陈珊宇, 李夷民, 邓翀, 周雨霏, 林勤. 胸段食管鳞癌根治术后区域淋巴结的复发模式. 世界华人消化杂志 2014; 22(28): 4237-4242 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/4237.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v22.i28.4237>

0 引言

食管癌是国人常见的恶性肿瘤之一^[1], 综合治疗是目前的主要方向, 但是手术治疗仍是最重要的根治性治疗方式, 目前食管癌根治术后的5年生存率约在25%-50%左右^[2-5]。局部区域复发是食管癌术后的主要复发模式, 其中区域淋巴结是最常见的复发部位^[6], 研究发现一半左右的食管癌早期死亡患者主要死于局部区域复发而不是远处转移^[7]。理论上术后放疗可以降低局部区域复发由此带来生存获益, 但是基于国人的研究发现食管癌术后放疗的价值不一, 但倾向于淋巴结阳性的患者有生存获益^[5,8-10]。目前区域淋巴结照射是淋巴结阳性的食管癌术后推荐的辅助治疗方式之一^[8,11], 但是对于确切的淋巴结预防照射范围尚无统一标准。因此, 在本文中, 我们回顾性分析胸段食管癌的区域淋巴结复发模式及进行相应的因素分析, 以进一步指导术后区域淋巴结预防照射的靶区范围。

■相关报道

目前对于食管癌根治术后区域淋巴结复发的研究中, 复发的部位主要集中在纵膈和锁骨上区淋巴结, 而对于腹腔淋巴结的描述及进一步研究较少, 本研究发现腹腔淋巴结亦是一个高发部位。

1 材料和方法

1.1 材料 收集厦门大学附属第一医院于2008-01/2012-12收治的食管癌根治术后患者的临床病理资料, 按以下标准进行入组: (1)胸段食管鳞癌, 行食管癌根治术, 术前未行新辅助放化疗, 术后未行辅助放疗; (2)术后病理提示切端及基底阴性; (3)随访期间发现食管癌区域淋巴结复发, 包括从颈部至腹腔淋巴结的复发。患者的分期按照第七版的美国癌症联合委员会(American Joint Committee on Cancer, AJCC)/国际抗癌联盟(Union for International Cancer Control, UICC)食管癌分期指南^[12]。符合入组条件的患者114例, 男92例, 女22例, 中位发病年龄55岁(39-76岁)。手术方式: 经左胸手术59例, 右侧开胸及上腹切口37例, 颈胸腹三切口18例。发病部位胸上段15例, 胸中段44例, 胸下段55例。病理分化分级高分化6例, 中分化59例, 低分化和未分化49例。间质脉管癌栓阳性65例, 阴性49例。pT1期4例、pT2期60例、pT3期50例; pN0期26例、pN1期40例、pN2期30例、pN3期18例。肿瘤分期 I B期5例、II A期8例、II B期36例、IIIA期34例、IIIB期13例、IIIC期18例。

1.2 方法

1.2.1 入组患者的区域淋巴结复发和远处转移诊断标准: 区域淋巴结复发主要指在颈部、纵膈和腹腔的淋巴结复发, 以计算机断层显像(computed tomography, CT)作为常用的诊断方法, 必要时行正电子发射型计算机断层显像(positron emission tomography/CT, PET/CT)检测, 淋巴结复发的定义为单个淋巴结的短径 ≥ 1 cm, 或者短径 < 1 cm且伴有声嘶或者声带固定等。纵膈划分标准为胸骨角至第4-5胸椎间盘连线和通过肺门下缘水平线将纵膈分为上、中、下纵膈^[13]。腹腔淋巴结复发指的是胃左、肝总、脾门和腹腔动脉周围的淋巴结。远处转移指的是肝、肺、骨骼、脑、肾上腺、皮下转移以及胸膜、腹膜及其他部位淋巴结转移(如腋下、腹股沟淋巴结转移)。

1.2.2 评估区域淋巴结复发及远处转移的风险指标: 采用患者的临床和病理因素来评估区域淋巴结复发和远处转移风险, 主要包括原发肿瘤发病部位、pT分期、pN分期、TNM分期、脉管癌栓、病理分化程度等。

统计学处理 采用SPSS17.0软件对两两比较行 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 局部区域淋巴结复发及远处转移模式 114例患者中位复发时间8 mo(2-60 mo), 诊断区域淋巴结复发时共发现145个复发部位, 其中锁骨上区淋巴结(63例)和腹腔淋巴结(44例)为最常见的复发部位, 纵膈淋巴结复发38例. 40例出现远处转移, 其中肺转移20例, 肝转移17例. 21例为同时发现局部区域淋巴结复发和远处转移. 患者的转移和复发模式详如表1.

2.2 区域淋巴结复发的相关因素 根据表2所示, 胸上段和胸中段的锁骨上区淋巴结复发率显著高于胸下段患者($\chi^2 = 13.174, P = 0.001$), 胸下段患者的腹腔淋巴结复发率显著高于胸上段和胸中段患者($\chi^2 = 18.787, P < 0.001$), 纵膈淋巴结的复发和食管发病部位无明显相关性.

根据表3所示, pN2期和pN3期的腹腔淋巴结复发率显著高pN0和pN1其他患者($\chi^2 = 9.288, P = 0.026$). 而pN分期对于锁骨上区淋巴结、纵膈淋巴结的淋巴结复发率则无相关性.

根据表4所示, IIIA-IIIC期患者的腹腔淋巴结复发率显著高于IB-II B期的患者($\chi^2 = 5.279, P = 0.022$), 而肿瘤分期对于锁骨上区淋巴结和纵膈淋巴结的淋巴结复发率则无相关性.

pT分期、脉管癌栓及病理分化程度等与区域淋巴结复发无相关性($P > 0.05$).

2.3 远处转移的相关因素 根据表5所示, 腹腔淋巴结复发的患者相较于锁骨上区淋巴结和纵膈淋巴结复发的患者更易于出现远处转移($\chi^2 = 5.026, P = 0.025$). 亚组分析提示区域淋巴结复发部位和远处转移有相关性, 腹腔淋巴结复发的患者更易于出现肝转移($\chi^2 = 8.628, P = 0.003$)(表6).

病变部位、pT分期、pN分期、脉管癌栓、病理分化程度和肿瘤TNM分期与远处转移无显著相关性($P > 0.05$).

3 讨论

手术仍是胸段食管鳞癌的重要治疗模式, 随着手术技术的提高, 手术切除率已经提高到了90%以上, 吻合口及瘤床的复发已经大大降低^[14]. 区域淋巴结仍是最常见的复发部位, 研究发现食管癌术后复发的患者中, 区域淋巴结复发达78.8%-94.5%, 且以纵膈淋巴结复发为主^[15-17]. 在我们的研究中, 区域淋巴结复发部位主要为锁骨上区淋巴结和腹腔淋巴结, 这与患者的手术方式及入组的患者不同可能有关. 尽管目前对于颈胸腹三野淋巴结清扫或者胸腹二野淋巴结

表 1 114例患者的区域淋巴结复发和远处转移模式

区域淋巴结复发和远处转移部位	n
区域淋巴结复发部位	
锁骨上区淋巴结	42
纵膈淋巴结	15
腹腔淋巴结	30
锁骨上区淋巴结+纵膈淋巴结	13
锁骨上区淋巴结+腹腔淋巴结	4
纵膈淋巴结+腹腔淋巴结	6
锁骨上区淋巴结+纵膈淋巴结+腹腔淋巴结	4
远处转移部位	
肝	10
肺	11
骨	6
肾上腺	1
脑	1
软组织	1
肝+肺	6
肝+脑	1
肺+骨	1
肺+肾上腺	1
肺+脑	1

■创新盘点

本研究结果分析了常见的食管鳞癌术后的区域淋巴结复发模式, 复发不只常见于纵膈和锁骨上区淋巴结, 并且腹腔淋巴结亦是一个常见的复发部位, 并且容易出现远处转移, 特别是肝脏转移.

清扫的价值仍有诸多争议^[18,19], 但是荟萃分析结果显示三野淋巴结清扫比二野淋巴结清扫的预后更佳^[20]. 由于本研究中, 只有18例患者接受三野淋巴结清扫, 未来应该积累更多的资料来证实不同淋巴结清扫方式对区域淋巴结复发部位的影响. 另外, 我们入组的患者将近一半为胸下段食管癌, 根据食管癌的淋巴结引流特点^[21-23], 也解释了腹腔淋巴结复发率较高的一个原因.

目前对于高危复发的食管癌患者, 在根治性切除的基础上, 通过采取包括放疗在内的辅助治疗可能可以进一步减少局部区域复发由此带来生存的获益. 但是目前不只在放疗指征, 而且在区域淋巴结的照射范围亦存在很大的争议. 近年来国内的研究更多的体现术后放疗可以带来生存的获益, 特别是对于淋巴结阳性的患者^[5,8,9,24]. 由于东西方食管癌发病特点不一, 美国国立综合癌症网络只建议对于切端阳性的食管鳞癌术后辅助放疗^[25]. 由于缺乏相应的随机对照试验, 中国抗癌协会肿瘤放疗专业委员会食管癌协作组亦只建议对术后残留的患者行术后放疗, 而其他放疗指征则根据各个中心的情况自行决定^[26].

食管癌的引流淋巴结区域是主要的术后预防照射靶区, 由于食管癌的淋巴引流范围具有多向性且跳跃性转移的特点, 因此难以界定确

■应用要点

本研究在分析食管鳞癌根治术后的区域淋巴结复发模式的基础上,提出食管癌术后的区域淋巴结预防照射范围需要参考食管原发部位、肿瘤分期等,并需要进一步探索腹腔淋巴结照射是否可以带来生存获益。

表 2 原发肿瘤发病部位和区域淋巴结复发的关系 $n(\%)$

区域淋巴结复发部位	胸上段	胸中段	胸下段	χ^2 值	P 值
n	15	44	55		
锁骨上区淋巴结	12(80.0)	30(68.2)	21(38.2)	13.174	0.001
纵膈淋巴结	6(40.0)	12(27.3)	20(36.4)	1.255	0.534
腹腔淋巴结	1(6.7)	11(25.0)	32(58.2)	18.787	<0.001

表 3 不同pN分期和区域淋巴结复发的关系 $n(\%)$

区域淋巴结复发部位	pN0	pN1	pN2	pN3	χ^2 值	P 值
n	26	40	30	18		
锁骨上区淋巴结	16(61.5)	23(57.5)	14(46.7)	10(55.6)	1.392	0.707
纵膈淋巴结	7(26.9)	18(45.0)	7(23.3)	6(33.3)	4.281	0.233
腹腔淋巴结	8(30.8)	10(25.0)	15(50.0)	11(61.1)	9.288	0.026

表 4 不同分期和区域淋巴结复发的关系 $n(\%)$

区域淋巴结复发部位	I B- II B期	IIIA- IIIC期	χ^2 值	P 值
n	49	65		
锁骨上区淋巴结	31(63.3)	32(49.2)	2.226	0.136
纵膈淋巴结	18(36.7)	20(30.8)	0.447	0.504
腹腔淋巴结	13(26.5)	31(47.7)	5.279	0.022

表 5 区域淋巴结复发和远处转移的关系 $n(\%)$

区域淋巴结复发部位	无远处转移	远处转移	χ^2 值	P 值
n	74	40		
锁骨上区淋巴结	45(60.8)	18(45.0)	2.625	0.105
纵膈淋巴结	24(32.4)	14(35.0)	0.077	0.781
腹腔淋巴结	23(31.1)	21(52.5)	5.026	0.025

表 6 区域淋巴结复发部位和远处转移部位的关系

区域淋巴结复发部位	肺转移			肝转移		
	$n(\%)$	χ^2 值	P 值	$n(\%)$	χ^2 值	P 值
n	20			17		
锁骨上区淋巴结	11(55.0)	0.001	0.979	6(35.3)	3.223	0.073
纵膈淋巴结	6(30.0)	0.121	0.728	5(29.4)	0.138	0.710
腹腔淋巴结	10(50.0)	1.331	0.249	12(70.6)	8.628	0.003

切的照射范围。目前在术后放疗的照射野设计时,锁骨上区和纵膈是最常见的照射区域,而腹腔淋巴结区域照射较少。我们的研究中,发现胸中段和胸上段的锁骨上淋巴结复发高于胸下段,而胸下段的腹腔淋巴结复发高于胸中段和胸上段的患者,提示不同的食管发病部位淋巴结区

域照射可能不同。Cai等^[6]的研究发现对于胸中段和胸上段的食管癌患者,术后需要照射的区域淋巴结包括锁骨上区、1-5区及7区;胸下段的患者照射部位则还要包括锁骨上区、1-5区及7区和上腹部区域淋巴结。章文成等的研究也建胸上段和胸中段(淋巴结阴性)食管癌放疗靶区

包括锁骨上区、上纵隔和瘤床, 胸中段(淋巴结阳性)和胸下段食管癌包括锁骨上区、全纵隔及胃左、腹腔干淋巴引流区^[27]。目前对于食管癌的术后预防照射范围相应的前瞻性研究较少, 但是结合本研究及相关的研究结果, 建议食管癌的术后预防照射范围应参考食管癌的发病部位。

2009年AJCC/UICC发布了新的食管癌分期, 把腹腔淋巴结从远处转移归类为食管的引流区域淋巴结^[12]。我们的研究中, I - II期和III期患者在锁骨上区、上纵隔和中下纵隔的复发率并无差异, 但是III期患者的腹腔淋巴结复发显著高于I - II期的患者, 而且随着pN分期的增加的患者腹腔淋巴结复发率亦较高。同时我们的研究亦发现腹腔淋巴结转移后出现远处转移明显高于其他区域淋巴结复发患者。这给我们提示对这些患者应该重视腹腔淋巴结的问题。

我们的研究中, 出现腹腔淋巴结复发的患者更易于出现远处转移, 特别是肝脏的转移, 这与Amini等^[28]的研究相似, 提示腹腔淋巴结的失败可作为腹腔脏器转移的“门户”, 并由此导致不良预后。腹腔淋巴结可能需要作为食管癌放射治疗的靶区之一, 但是有研究指出照射腹腔淋巴结并不影响患者的预后^[28-30]。而且食管癌的腹腔淋巴结引流较广泛, 照射可能引起残胃以及上腹部相关脏器的放射性损伤, 由此可能导致治疗相关的死亡增加。目前对于腹腔淋巴结失败的患者仍缺乏有效的挽救性治疗手段, 因此, 在当代放疗模式下, 通过精确的靶区勾画以及计划设计, 在辅助放疗阶段就包括腹腔淋巴结, 可能可以进一步改善患者的生存, 这需要进行进一步的前瞻性研究来加以证实。

总之, 根据本研究, 食管鳞癌根治术后的区域淋巴结复发模式和肿瘤原发部位、肿瘤分期等相关, 腹腔淋巴结复发更易出现远处转移。建议食管癌术后的区域淋巴结预防照射范围需要参考食管原发部位、肿瘤分期等, 未来需要进一步的研究来证实照射腹腔淋巴结是否可以带来生存获益。

4 参考文献

- 1 Chen W, Zheng R, Zhang S, Zhao P, Li G, Wu L, He J. The incidences and mortalities of major cancers in China, 2009. *Chin J Cancer* 2013; 32: 106-112 [PMID: 23452393 DOI: 10.5732/cjc.013.10018]
- 2 Enzinger PC, Mayer RJ. Esophageal cancer. *N Engl J Med* 2003; 349: 2241-2252 [PMID: 14657432 DOI: 10.1056/NEJMra035010]
- 3 杨弘, 傅剑华. 以手术为主的食管癌综合治疗的进展. *世界华人消化杂志* 2012; 20: 3471-3475

- 4 Tachibana M, Kinugasa S, Yoshimura H, Shibakita M, Tonomoto Y, Dhar DK, Nagasue N. Clinical outcomes of extended esophagectomy with three-field lymph node dissection for esophageal squamous cell carcinoma. *Am J Surg* 2005; 189: 98-109 [PMID: 15701501 DOI: 10.1016/j.amjsurg.2004.10.001]
- 5 Chen J, Pan J, Zheng X, Zhu K, Li J, Chen M, Wang J, Liao Z. Number and location of positive nodes, postoperative radiotherapy, and survival after esophagectomy with three-field lymph node dissection for thoracic esophageal squamous cell carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 82: 475-482 [PMID: 20934269 DOI: 10.1016/j.ijrobp.2010.08.037]
- 6 Cai WJ, Xin PL. Pattern of relapse in surgical treated patients with thoracic esophageal squamous cell carcinoma and its possible impact on target delineation for postoperative radiotherapy. *Radiother Oncol* 2010; 96: 104-107 [PMID: 20605246 DOI: 10.1016/j.radonc.2010.04.029]
- 7 Giuli R, Gignoux M. Treatment of carcinoma of the esophagus. Retrospective study of 2,400 patients. *Ann Surg* 1980; 192: 44-52 [PMID: 7406563 DOI: 10.1097/0000658-198007000-00008]
- 8 Xiao ZF, Yang ZY, Miao YJ, Wang LH, Yin WB, Gu XZ, Zhang DC, Sun KL, Chen GY, He J. Influence of number of metastatic lymph nodes on survival of curative resected thoracic esophageal cancer patients and value of radiotherapy: report of 549 cases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 62: 82-90 [PMID: 15850906 DOI: 10.1016/j.ijrobp.2004.08.046]
- 9 Chen J, Zhu J, Pan J, Zhu K, Zheng X, Chen M, Wang J, Liao Z. Postoperative radiotherapy improved survival of poor prognostic squamous cell carcinoma esophagus. *Ann Thorac Surg* 2010; 90: 435-442 [PMID: 20667325 DOI: 10.1016/j.athoracsur.2010.04.002]
- 10 Li Q, Wu SG, Gao JM, Xu JJ, Hu LY, Xu T. Impact of esophageal cancer staging on overall survival and disease-free survival based on the 2010 AJCC classification by lymph nodes. *J Radiat Res* 2013; 54: 307-314 [PMID: 23124992 DOI: 10.1093/jrr/rrs096]
- 11 Hsu PK, Huang CS, Wang BY, Wu YC, Hsu WH. Survival benefits of postoperative chemoradiation for lymph node-positive esophageal squamous cell carcinoma. *Ann Thorac Surg* 2014; 97: 1734-1741 [PMID: 24612702 DOI: 10.1016/j.athoracsur.2013.12.041]
- 12 Rice TW, Rusch VW, Ishwaran H, Blackstone EH. Cancer of the esophagus and esophagogastric junction: data-driven staging for the seventh edition of the American Joint Committee on Cancer/International Union Against Cancer Cancer Staging Manuals. *Cancer* 2010; 116: 3763-3773 [PMID: 20564099 DOI: 10.1002/cncr.25146]
- 13 钟世镇. 临床应用解剖学. 第1版. 北京: 人民军医出版社, 1998: 251-253
- 14 邵令方, 高宗人, 卫功铨, 许金良, 陈明耀, 程金华. 食管癌和贲门癌的外科治疗. *中华外科杂志* 2001; 39: 44-46
- 15 Chen G, Wang Z, Liu XY, Liu FY. Recurrence pattern of squamous cell carcinoma in the middle thoracic esophagus after modified Ivor-Lewis esophagectomy. *World J Surg* 2007; 31: 1107-1114 [PMID: 17426905 DOI: 10.1007/s00268-006-0551-1]
- 16 Li CL, Zhang FL, Wang YD, Han C, Sun GG, Liu Q, Cheng YJ, Jing SW, Yang CR. Characteristics of recurrence after radical esophagectomy with two-

■名词解释

食管癌区域淋巴结: 2009年美国癌症协会/国际抗癌联盟的第七版食管癌分期对食管癌区域淋巴结范围进行了重新制定, 食管癌的区域淋巴结包括锁骨上区淋巴结、纵膈淋巴结和腹腔淋巴结(包括胃左和肝总、脾门及腹腔动脉周围淋巴结)。

■同行评价

本文选题对临床工作有较好的指导意义。

- field lymph node dissection for thoracic esophageal cancer. *Oncol Lett* 2013; 5: 355-359 [PMID: 23255948 DOI: 10.3892/ol.2012.946]
- 17 陈建华, 桑枚, 陈宇航, 高宗人, 何山红, 孙喜斌, 务森. 食管癌术后复发转移的类型及预后分析. *中华肿瘤杂志* 1998; 20: 293-295
- 18 Shim YM, Kim HK, Kim K. Comparison of survival and recurrence pattern between two-field and three-field lymph node dissections for upper thoracic esophageal squamous cell carcinoma. *J Thorac Oncol* 2010; 5: 707-712 [PMID: 20421764 DOI: 10.1097/JTO.0b013e3181d3ccb2]
- 19 Nozoe T, Kakeji Y, Baba H, Maehara Y. Two-field lymph-node dissection may be enough to treat patients with submucosal squamous cell carcinoma of the thoracic esophagus. *Dis Esophagus* 2005; 18: 226-229 [PMID: 16128778 DOI: 10.1111/j.1442-2050.2005.00482.x]
- 20 Ye T, Sun Y, Zhang Y, Zhang Y, Chen H. Three-field or two-field resection for thoracic esophageal cancer: a meta-analysis. *Ann Thorac Surg* 2013; 96: 1933-1941 [PMID: 24055234 DOI: 10.1016/j.athoracsu.2013.06.050]
- 21 陈俊强, 潘建基, 陈明强, 李云英, 余志廉, 郑雄伟, 吴君心, 陈文娟, 朱坤寿, 柳硕岩, 肖锦榕. 胸段食管癌淋巴结转移规律与放疗意义探讨. *中华放射肿瘤学杂志* 2007; 16: 330-333
- 22 Huang W, Li B, Gong H, Yu J, Sun H, Zhou T, Zhang Z, Liu X. Pattern of lymph node metastases and its implication in radiotherapeutic clinical target volume in patients with thoracic esophageal squamous cell carcinoma: A report of 1077 cases. *Radiother Oncol* 2010; 95: 229-233 [PMID: 20189259 DOI: 10.1016/j.radonc.2010.01.006]
- 23 Tanabe G, Baba M, Kuroshima K, Natugoe S, Yoshinaka H, Aikou T, Kajisa T. [Clinical evaluation of the esophageal lymph flow system based on RI uptake of dissected regional lymph nodes following lymphoscintigraphy]. *Nihon Geka Gakkai Zasshi* 1986; 87: 315-323 [PMID: 3713683]
- 24 Chen J, Pan J, Liu J, Li J, Zhu K, Zheng X, Chen M, Chen M, Liao Z. Postoperative radiation therapy with or without concurrent chemotherapy for node-positive thoracic esophageal squamous cell carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013; 86: 671-677 [PMID: 23773390 DOI: 10.1016/j.ijrobp.2013.03.026]
- 25 National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology, Esophageal and Esophagogastric Junction Cancers. Version 2, 2013. Available from: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/esophageal.pdf (Accessed 10, November 2013)
- 26 Esophageal Carcinoma Cooperative Group of Radiation Oncology Society of Chinese Medical Association. Treatment guideline of radiotherapy for Chinese esophageal carcinoma (draft). *Chin J Cancer* 2010; 29: 855-859 [PMID: 20868554 DOI: 1944-446X201010855]
- 27 章文成, 王奇峰, 肖泽芬, 杨龙海, 刘向阳. 胸段食管鳞癌根治术后失败模式对放疗野设计的指导作用. *中华放射肿瘤学杂志* 2012; 21: 38-41
- 28 Amini A, Xiao L, Allen PK, Suzuki A, Hayashi Y, Liao Z, Hofstetter W, Crane C, Komaki R, Bhutani MS, Lee JH, Ajani JA, Welsh J. Celiac node failure patterns after definitive chemoradiation for esophageal cancer in the modern era. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 83: e231-e239 [PMID: 22436793 DOI: 10.1016/j.ijrobp.2011.12.061]
- 29 Walsh TN, Noonan N, Hollywood D, Kelly A, Keeling N, Hennessy TP. A comparison of multimodal therapy and surgery for esophageal adenocarcinoma. *N Engl J Med* 1996; 335: 462-467 [PMID: 8672151 DOI: 10.1056/NEJM199608153350702]
- 30 Tepper J, Krasna MJ, Niedzwiecki D, Hollis D, Reed CE, Goldberg R, Kiel K, Willett C, Sugarbaker D, Mayer R. Phase III trial of trimodality therapy with cisplatin, fluorouracil, radiotherapy, and surgery compared with surgery alone for esophageal cancer: CALGB 9781. *J Clin Oncol* 2008; 26: 1086-1092 [PMID: 18309943 DOI: 10.1200/JCO.2007.12.9593]

编辑 郭鹏 电编 闫晋利



实时组织弹性成像与血清学指标及肝组织活检诊断肝纤维化的临床比较

尤丽英, 梁艳平, 杨婧, 杨黎宏, 孙琰, 冯磊, 虞青, 杨娜, 杨晋辉

尤丽英, 昆明市第一人民医院老年病学科 云南省昆明市 651000

梁艳平, 昆明市第一人民医院消化科 云南省昆明市 651000

杨婧, 杨黎宏, 杨晋辉, 昆明医科大学第二附属医院肝胆胰

内科 云南省昆明市 650101

孙琰, 冯磊, 虞青, 杨娜, 昆明医科大学第二附属医院B超室

云南省昆明市 650101

尤丽英, 主任医师, 主要从事肝脏疾病的研究。

云南省自然科学基金资助项目, No. 2011FB199

作者贡献分布: 本课题由尤丽英设计与负责; 杨晋辉参与设计;

尤丽英审改; 梁艳平撰写; 本课题中肝组织活检由杨婧与杨黎宏

完成; 肝脏实时组织弹性成像由孙琰、冯磊、虞青及杨娜完成。

通讯作者: 尤丽英, 主任医师, 651000, 云南省昆明市青年路

504号, 昆明市第一人民医院老年病学科。

lyp696969@163.com

电话: 0871-63188200

收稿日期: 2014-05-30 修回日期: 2014-07-28

接受日期: 2014-08-17 在线出版日期: 2014-10-08

Comparison of real-time tissue elastography, serological indexes and liver biopsy in diagnosis of liver fibrosis

Li-Ying You, Yan-Ping Liang, Jing Yang, Li-Hong Yang, Yan Sun, Lei Feng, Qing Yu, Na Yang, Jin-Hui Yang

Li-Ying You, Department of Geriatrics, the First People's Hospital of Kunming, Kunming 651000, Yunnan Province, China

Yan-Ping Liang, Department of Gastroenterology, the First People's Hospital of Kunming, Kunming 651000, Yunnan Province, China

Jing Yang, Li-Hong Yang, Jin-Hui Yang, Department of Hepatobiliary and Pancreatic Medicine, the Second Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming 650101, Yunnan Province, China

Yan Sun, Lei Feng, Qing Yu, Na Yang, Ultrasound Room, the Second Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming 650101, Yunnan Province, China

Supported by: Natural Science Foundation of Yunnan Province, No. 2011FB199

Correspondence to: Li-Ying You, Chief Physician, Department of Geriatrics, the First People's Hospital of Kunming, 504 Youth Road, Kunming 651000, Yunnan Province, China. lyp696969@163.com

Received: 2014-05-30 Revised: 2014-07-28

Accepted: 2014-08-17 Published online: 2014-10-08

Abstract

AIM: To compare the significance of real-time tissue elastography and serological indexes

with liver biopsy in liver fibrosis staging and diagnosis.

METHODS: Seventy-six hospitalized patients with liver fibrosis treated at the Second Affiliated Hospital of Kunming Medical University from March 2011 to February 2012 were included. All patients underwent the liver biopsy, real-time tissue elastography to quantify the degree of liver fibrosis, and measurement of serological indexes including hyaluronic acid (HA), collagen type IV (CIV), type III procollagen (PCIII), laminin (LN), transforming growth factor- β 1 (TGF- β 1), and platelet derived growth factor (PDGF). The diagnostic accuracy of real-time tissue elastography and serological indexes was compared with that of liver biopsy.

RESULTS: The LF value of real-time tissue elastography, serological indexes and liver biopsy had significant differences in the staging of hepatic fibrosis ($P < 0.05$). All the values gradually increased with the degree of liver fibrosis. Significant correlations were noted between different methods ($P < 0.05$). When LF was 3.1 or less, liver fibrosis stage was mainly S1; when LF was > 3.1 , liver fibrosis stage was mainly S2, 3 and 4. When HA, LN, CIV, PCIII, PDGF and TGF- β 1 were equal to or lower than 66.5, 70.5, 59, 116.6, 28.3, and 665.4, respectively, liver fibrosis stage was mainly S1; when HA, LN, CIV, PCIII, PDGF and TGF- β 1 were > 66.5 , 70.5, 59, 116.6, 28.3, and 665.4, respectively, liver fibrosis stage was mainly S2, 3 and 4. The area under the ROC curve was > 0.9 for LF, between 0.7 and 0.9 for HA and PCIII, and between 0.5 and 0.7 for LN, CIV, PDGF and TGF- β 1.

CONCLUSION: Real-time tissue elastography findings are positively correlated with the degree of liver fibrosis. Serological indexes of HA, LN, CIV, PCIII, PDGF and TGF- β 1 increase with the increase of degree of hepatic fibrosis, and can be used to indirectly assess the degree of liver fibrosis. LF has high accuracy in the diagnosis of

■背景资料

各种病因引起肝损伤, 肝纤维化阶段, 最终发展为肝硬化甚至肝癌, 肝纤维化早期诊断具有重要的临床意义。目前, 临床上肝纤维化诊断的“金标准”是肝组织活检, 因其有一定的创伤性, 患者难以接受, 也不利于动态观察病情变化。故迫切需要寻找一种无创性、患者易于接受、重复性好的检查方法, 早期评估肝纤维化的程度。

■同行评议者

李涛, 副主任医师, 北京大学人民医院肝胆外科

■ 研究前沿

肝纤维化的无创性诊断已经成为国内外学者研究的热点。主要是血清学和影像学方面,以研究更好的反映肝纤维化程度的指标或联合指标。

liver fibrosis, HA and PCIII have medium accuracy, and LN, CIV, PDGF and TGF- β 1 have low accuracy. Real-time tissue elastography findings are coincident with the pathological results and can be used to assess the degree of liver fibrosis.

© 2014 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Elasticity imaging; Liver fibrosis; Non-invasive diagnosis; Liver biopsy

You LY, Liang YP, Yang J, Yang LH, Sun Y, Feng L, Yu Q, Yang N, Yang JH. Comparison of real-time tissue elastography, serological indexes and liver biopsy in diagnosis of liver fibrosis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(28): 4243-4249 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/4243.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i28.4243>

摘要

目的:通过实时组织弹性成像和血清学指标与肝组织活检纤维化分期的对比研究,筛选出最具诊断价值的指标,为临床提供无创性、患者易于接受、重复性好的检查方法。

方法:2011-03/2012-02在昆明医科大学第二附属医院肝胆胰内科住院患者中,筛选符合条件的76例,全部患者行肝组织活检。在活检前1-2 d行实时组织弹性成像对肝纤维化程度进行量化和血清学指标的检查,与肝组织活检病理学分期作对照研究和统计学分析,评估各指标与肝纤维化之间的关系,筛选出最具诊断价值的指标。

结果:实时组织弹性成像的LF值和血清学指标与肝纤维化分期对比,差异具有统计学意义(均 $P < 0.05$),各指标的值随着肝脏纤维化程度的加重而逐渐上升。通过对所研究指标之间进行两两的相关性分析,差异具有统计学意义(均 $P = 0.000 < 0.05$)。按照所研究指标S2期的中值,把数据分为2组与肝纤维化S进行分析,差异具有统计学意义(均 $P < 0.05$)。当 $LF \leq 3.1$ 时,肝纤维化S1期为主, $LF > 3.1$ 时,肝纤维化以S2、3、4为主,与病理结果相吻合。各指标ROC曲线下面积, $LF > 0.9$,透明质酸酶(hyaluronic acid, HA)与III型前胶原(type III procollagen, PCIII)介于0.7-0.9,层黏连蛋白(laminin, LN)、IV型胶原(collagen type IV, CIV)、小板衍生生长因子(platelet derived growth factor, PDGF)、转化生长因子 β 1(transforming growth factor- β 1, TGF- β 1)介于0.5-0.7。

结论:(1)RTE指数LF与肝纤维化程度呈正相关性,且 $LF \leq 3.1$ 时主要以S1期为主, > 3.1 时以S2、3、4为主;(2)血清学指标与肝纤维化均有相关性;(3)对肝纤维化的诊断LF的准确性较高;HA、PCIII的准确性中等;而LN、CIV、PDGF、TGF β 1的准确性较低;(4)实时组织弹性成像与肝纤维化病理分期相吻合,在临床中可以用来评估肝纤维化的程度,避免或减少肝组织活检,而且更适合于随访病情。

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词:弹性成像;肝纤维化;无创性诊断;肝组织活检

核心提示:本文将影像学指标与肝脏病理学分期做对照研究,评估各指标的敏感性和特异性,为临床早期肝纤维化提供经济适用、无创性的诊断依据。

尤丽英, 梁艳平, 杨婧, 杨黎宏, 孙琰, 冯磊, 虞青, 杨娜, 杨晋辉. 实时组织弹性成像与血清学指标及肝组织活检诊断肝纤维化的临床比较. *世界华人消化杂志* 2014; 22(28): 4243-4249 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/4243.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i28.4243>

0 引言

各种不同的病因引起肝损伤,经过肝纤维化阶段,最终发展为肝硬化甚至肝癌,而肝硬化和肝癌目前尚无有效治疗方法,且给患者家庭及社会带来很大的经济负担。而及时诊断积极治疗肝纤维化,可以阻止甚至逆转病情的进展^[1]。因此,早期诊断具有重要的临床意义^[2]。目前,临床上肝纤维化诊断的“金标准”是肝组织活检,因其有一定的创伤性,肝活检所取组织大小仅占全肝体积的1/50000^[3,4],可能存在病理医师的主观性判断,一定程度上影响病理检查的准确性^[3],且患者难以接受,不利于动态观察病情变化。本研究对实时组织弹性成像和血清学指标与肝组织活检病理学分期作对照研究和统计学分析,评估所研究指标与肝纤维化之间的关系,为临床肝纤维化的无创性诊断提供依据。

1 材料和方法

1.1 材料 入选标准:患者生化指标反复提示有肝功能异常,病史在半年以上,心肺功能基本正常,肝脾无占位性病变,无出血倾向,无腹水,无肝外胆道梗阻,肝穿刺部位皮肤无感染等。排除

标准: 严重的心肺疾病; 肝、脾及其他器官的占位性病变; 引起肝脾肿大的相关疾病; 出血倾向; 肝穿刺部位有感染灶; 腹水; 肝外胆道梗阻等。根据上述条件筛选2011-03/2012-02在昆明医科大学第二附属医院肝胆胰内科住院患者, 符合条件患者76例, 男37例, 女39例, 最小年龄12岁, 最大年龄71岁, 平均年龄 42.3 ± 14.8 岁。其中23例为体检发现肝功能异常, 11例为皮肤瘙痒伴巩膜黄染, 19例为乙型肝炎, 9例为丙型肝炎, 4例有服用中药。肝功能分级A级54例, B级22例。符合条件的76例患者, 经患者同意并签署知情同意书后行肝组织活检, 在活检之前1-2 d全部行肝脏实时组织弹性成像及血清学指标的检查。

1.2 方法

1.2.1 脏实时组织弹性成像弹性成像: 仪器为日立H1 Vision 900彩色超声诊断仪, 操作医师为专门接受过脏实时组织弹性成像弹性成像检查训练的B超室专业医师进行。患者取仰卧位, 探头置于患者右侧肋间隙对其右肝叶进行检查, 在肝穿刺区域避开大血管及胆管, 距肝表面1 cm左右处进行弹性测定, 并由仪器自带软件包进行数据处理^[5], 得出相应参数值, 测定5次取平均值。

1.2.2 血清学指标: 透明质酸酶(hyaluronic acid, HA)、层黏连蛋白(laminin, LN)、IV型胶原(collagen type IV, CIV)、III型前胶原(type III procollagen, PCIII)用光化学发光法测定, 转化生长因子 $\beta 1$ (transforming growth factor- $\beta 1$, TGF- $\beta 1$)和血小板衍生生长因子(platelet derived growth factor, PDGF)采用酶联免疫吸附试验测定, 试剂均由泰格科信公司提供, 上述指标均由昆明金域检验公司检测。所检测指标的单位均为ng/mL。在患者入院后未进行药物治疗之前, 采血前天避免劳累、食用肝损伤食物及饮酒, 晨起空腹采集静脉血3 mL, 离心后取血清放置冻存管内, 放于-80℃低温冰箱保存, 统一待检。

1.2.3 肝组织活检: 采用美国巴德BARD全自动活检针, 在B超定位引导下1 s穿刺法穿刺活检, 取病理标本长约15-22 mm, 用40 g/L甲醛固定, 立即送昆明医科大学病理教研室, 由病理专家行常规制片, HE、Masson染色及网织纤维染色, 并采用2000年中华医学会传染病与寄生虫病学分会、肝病学分会联合修订的病毒性肝炎防治方案所制定的肝炎肝纤维化的病理诊断标准^[6]。

1.2.4 分组: 根据肝组织活检病理结果的纤维化程度, 把所研究患者分为: 1、2、3、4组, 肝纤

表 1 76例肝组织活检的病理纤维化分期(S)与炎症分级(G)的相关性

纤维化分期	G1	G2	G3	G4	合计	χ^2 值	P值
S1	21	7	7	0	29	55.545	0.000
S2	5	7	7	1	23		
S3	0	5	5	2	13		
S4	0	1	1	6	11		
合计	26	20	21	9	76		

维化指数(liver fibrosis, LF)和血清学指标分别与肝组织活检病理分期作对照研究。

统计学处理 所有数据采用PASW18.0统计软件包进行统计学处理。计量资料非正态以四分位数表示, 不同组间的指标采用非参数Kruskal-Wallis检验, 正态且方差齐的以均值(mean $\pm$ SD)示, 不同组间的指标采用 t 检验, 并用最小显著差异法进一步两两比较。采用Spearman和Kendall分析LF和血清学指标两两之间的相关性, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。利用ROC曲线分析各指标的诊断价值。

2 结果

2.1 一般资料 76例患者, 男37例, 女39例, 最小年龄12岁, 最大年龄71岁, 平均年龄 42.3 ± 14.8 岁, 全部患者行肝穿刺活检、实时组织弹性成像和血清学指标的检测。26例正常体检者行实时组织弹性成像, LF值为 1.62 ± 0.33 。

2.2 肝组织的炎症活动度与纤维化分期的相关性 表1显示肝组织的炎症活动度与肝纤维化的分期呈明显的正相关, 即随着炎症活动度增加, 其肝纤维化程度加重。

2.3 弹性指数、血清学指标与肝脏纤维化程度和炎症分级的相关性 实时组织弹性成像的LF值, 正常体检者的LF值与S1组对比, 差异具有统计学意义($P<0.05$)。LF和血清学指标在肝脏纤维化、炎症分级的具体情况及其 χ^2 值和P值如表2, 3, 各组间差异均具有统计学意义(均 $P<0.05$)。LF其中随着肝脏纤维化程度的加重LF、HA、LN、CIV、PCIII的值逐渐上升; PDGF整体上升高, 但以S2、3期最高; 而TGF- $\beta 1$ 在S2期升高最明显。随着肝脏炎症程度的加重, 除PDGF外, 其余指标均逐渐升高。进一步两两比较, LF值和血清学指标与肝脏纤维化及炎症各组间的比较如表2, 3, LF在各组间差异均有统计学意义($P<0.01$), 其余各指标在各组间的P值, 只标出有统计学差异的值。LF与血清学指标与肝脏

■ 相关报道

实时组织弹性成像从肝脏形态学反映肝脏纤维化程度, 目前已在丙型肝炎方面取得一定的成果。肝纤四项等相关的血清学指标, 在肝纤维化的不同时期其敏感性、特异性不同。

■创新盘点

将影像学与血清学指标联合研究肝纤维化,并与肝组织活检做对照研究,分析所研究指标在肝纤维化不同时期的诊断价值。

表 2 弹性指数和血清学指标(ng/mL)与肝纤维化各组间比较

指标	S1	S2	S3	S4	χ^2 值	P值
n	29	23	13	11		
LF	2.4(1.8, 2.6)	3.1(2.7, 3.5) ^b	3.8(3.5, 4.1) ^{bcd}	5.8(5.4, 6.1) ^{bdf}	58.492	0.000
HA	43.1(38.6, 49.6)	66.5(61.8, 81.1) ^b	98.4(52.9, 103.0) ^b	98.8(70.7, 110) ^b	27.934	0.000
LN	81.1(65.1, 103)	70.5(68.8, 78.8)	108.7(102.7, 137)	136.0(52.9, 163.1) ^{bf}	16.991	0.001
CIV	66.9(39.6, 102.2)	59.0(56.2, 78.0)	56.9(53.6, 91.8)	105.1(79.8, 122.0) ^{adf}	10.769	0.013
PCIII	96.3(88.4, 100.3)	116.6(94.1, 153.3) ^b	147.6(114.7, 164.1) ^b	144.9(126.8, 233.6) ^{bdf}	26.144	0.000
PDGF	21.2(19.9, 28.9)	28.3(26.7, 31.3)	28.1(27.4, 29.4)	23.8(23.0, 27.6) ^d	8.309	0.040
TGF- β 1	512.1(429.5, 565.2)	665.4(573, 670.1) ^b	482.5(398.3, 544.9) ^d	546.5(518.4, 722.0)	16.936	0.001

^a $P<0.05$, ^b $P<0.01$ vs S1组; ^c $P<0.01$ vs S2组; ^d $P<0.01$ vs S3组。LF: 肝脏纤维化指数; HA: 透明质酸酶; LN: 层黏连蛋白; PCIII: III型前胶原; CIV: IV型胶原; PDGF: 血小板衍生生长因子; TGF- β 1: 转化生长因子 β 1。

表 3 弹性指数和血清学指标(ng/mL)与肝脏炎症各组间比较

指标	G1	G2	G3	G4	χ^2 值	P值
n	26	20	21	9		
LF	2.1 $\pm$ 0.7	3.1 $\pm$ 0.6 ^b	3.9 $\pm$ 0.9 ^{bd}	5.4 $\pm$ 1.1 ^{bdf}	5.872	0.000
HA	39.9(32.5, 43.2)	61.8(49.2, 83.3) ^b	74.2(63.6, 103) ^{bc}	110.0(98.8, 135.3) ^{bdf}	44.524	0.000
LN	70.9(61.4, 81.1)	84.8(68.8, 107.7) ^a	101.5(69.4, 108.7) ^a	136.0(136, 141.3) ^{bdf}	21.332	0.000
CIV	56.4(39.6, 72.1)	69.6(56.3, 102.2) ^a	66.5(59.9, 81.8) ^a	106.5(105.1, 118.5) ^{bcd}	20.665	0.000
PCIII	91.6(79.6, 99.3)	113.2(99.8, 132.2) ^b	136.6(116.6, 164.1) ^{bc}	223.3(144.9, 285.8) ^{bdf}	43.412	0.000
PDGF	21.8 $\pm$ 5.3	28.2 $\pm$ 4.0 ^b	28.8 $\pm$ 3.8 ^b	27.3 $\pm$ 2.2 ^b	0.398	0.000
TGF- β 1	453.5 $\pm$ 119.3	540.6 $\pm$ 121.8 ^a	606.6 $\pm$ 129.5 ^a	614.7 $\pm$ 90.5 ^b	3.594	0.000

^a $P<0.05$, ^b $P<0.01$ vs S1组; ^c $P<0.05$, ^d $P<0.01$ vs S2组; ^e $P<0.01$ vs S3组。LF: 肝脏纤维化指数; HA: 透明质酸酶; LN: 层黏连蛋白; PCIII: III型前胶原; CIV: IV型胶原; PDGF: 血小板衍生生长因子; TGF- β 1: 转化生长因子 β 1。

表 4 分组后 χ^2 检验的结果

指标	中值	χ^2 值	P值
LF	3.1	44.371	0.000
HA	66.5	20.883	0.000
LN	70.5	4.881	0.027
CIV	59.0	3.971	0.047
PCIII	116.6	44.371	0.000
PDGF	28.3	4.837	0.028
TGF- β 1	665.4	7.008	0.008

LF: 肝脏纤维化指数; HA: 透明质酸酶; LN: 层黏连蛋白; PCIII: III型前胶原; CIV: IV型胶原; PDGF: 血小板衍生生长因子; TGF- β 1: 转化生长因子 β 1。

炎症程度的分级关系,只标出有统计学差异的值。通过对所研究指标之间进行两两的相关性分析,差异具有统计学意义(均 $P<0.05$)。进一步Bonferroni法分析显示,各组间差异均具有显著统计学意义($P<0.01$)。按照所研究指标S2期的中

值,把数据分为两组,把S分为S1和S>1两组,进行 χ^2 检验,结果如表4,差异均具有统计学意义(均 $P<0.05$)。

2.4 各指标诊断肝纤维化的敏感性、特异性 各指标诊断肝纤维化的结果如表5,其中LF诊断肝纤维化的敏感性和特异性较血清学指标高。血清学指标中HA、LN、TGF- β 1的敏感性较高,而CIV、PCIII、PDGF的特异性相对较高。ROC曲线下面积如图1,其中面积LF>0.9, HA与PCIII介于0.7-0.9, LN、CIV、PDGF、TGF- β 1介于0.5-0.7。

3 讨论

肝纤维化是各种肝病共同的病理过程,最终发展到肝硬化阶段。基于相关研究结果,肝纤维化甚至早期肝硬化具有可逆性^[1]。临床上对肝纤维化的早期诊断就显得尤为重要。目前,诊断肝纤维化的“金标准”是肝组织活检。但因其为介入性检查,具有一定的创伤性和风险性,患者不

表 5 各指标诊断肝纤维化的情况

指标	敏感性(%)	特异性(%)	ROC曲线下面积	95%CI
LF	93.10	85.10	0.953	0.911-0.994
HA	89.70	63.80	0.844	0.754-0.935
LN	93.10	27.70	0.542	0.411-0.673
CIV	34.50	95.70	0.532	0.383-0.680
PCIII	55.20	87.20	0.817	0.722-0.911
PDGF	55.20	70.20	0.653	0.505-0.801
TGF- β 1	89.70	38.30	0.621	0.496-0.747

LF: 肝脏纤维化指数; HA: 透明质酸酶; LN: 层黏连蛋白; PCIII: III型前胶原; CIV: IV型胶原; PDGF: 血小板衍生生长因子; TGF- β 1: 转化生长因子 β 1.

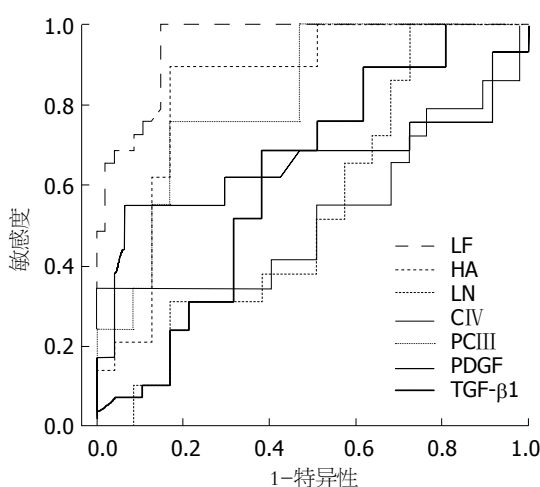


图 1 各指标的ROC曲线. LF: 肝脏纤维化指数; HA: 透明质酸酶; LN: 层黏连蛋白; PCIII: III型前胶原; CIV: IV型胶原; PDGF: 血小板衍生生长因子; TGF- β 1: 转化生长因子 β 1.

易接受, 在临床应用上受到一定限制, 特别是随访的患者. 肝纤维化无创性诊断的方法已经成为国内外的研究热点, 并已取得一定成果^[7-18].

肝脏在受到不同病因的攻击时, 肝细胞受到损伤发生炎症、纤维化. 本研究结果显示, 随着炎症程度的增加纤维化逐渐加重, 与既往报道相一致^[19,20].

实时组织弹性成像的原理基于肝纤维化时肝脏的硬度发生改变, 通过仪器检测接收微观组织结构的变化, 间接的评估肝纤维化的程度^[21-23]. 本研究结果显示, 所研究对象的LF与正常体检者的LF值之间具有差异性, 且随着肝纤维化程度的增加而升高, 与报道的相一致^[24,25]. 同时研究显示, LF值与肝脏炎症程度也呈正相关性, 与既往报道相一致^[26].

在肝纤维化无创性诊断的研究, 血清学最多的是经典的“肝纤四项”. 本研究结果显

示, 随着肝纤维化和炎症程度的增加, 血清学指标的值也在增大, 与肝脏病理分期的关系均 $P<0.05$, 可以认为在肝纤维化和炎症的不同时期, 各个指标的水平不同, 且与肝纤维化程度正相关, 与相关报道一致^[27-29]. 但PDGF在S4期、TGF β 1在S3、4期升高不明显, 与相关报道不一致^[30]. 而除了PDGF在G3期最高外, 其余各指标随着炎症程度的增加而逐渐增大. 进一步组间两两对比的结果显示, LF与肝脏的纤维化和炎症程度具有显著的统计学差异, 血清学指标在部分组间比较具有统计学差异. 分析以上原因可能为本研究样本量小, 导致抽样误差增大; 此外在四组病例中病因分布不均, 不同病因情况下其水平是否与肝纤维化程度一致, 目前没有相关的报道, 提示这些指标的诊断意义尚需进一步的探讨.

肝损伤最有效的治疗是对因治疗, 慢性乙型病毒性肝炎防治指南^[31]中明确指出, 肝纤维化2期是抗病毒时机. 本研究使用各指标S2期的中值为临界值, 分别与肝纤维化分期对比分析. 当 $LF \leq 3.1$ ng/mL、 $HA \leq 66.5$ ng/mL、 $LN \leq 70.5$ ng/mL、 $CIV \leq 59$ ng/mL、 $PCIII \leq 116.6$ ng/mL、 $PDGF \leq 28.3$ ng/mL、 $TGF\beta 1 \leq 665.4$ ng/mL时, S1期患者分别占93%(27/29)、90%(26/29)、93%(27/29)、86%(25/29)、93%(27/29)、55%(16/29)、100%(29/29), 主要以S1期为主, 当分别大于各自的值时, 主要以S2、3、4期为主, 与肝脏病理结果大致一致. 统计结果显示, 所有指标的 $P<0.05$, 具有统计学差异. 可以说明所取临界值可以区分S1期和1期以上的纤维化. 以上各指标的临界值仅为本研究的结果, 尚不能代表大众患者的情况, 需要扩大样本量多中心的研究来探索在肝纤维化各期的临界值.

应用要点

本文将实时组织弹性成像和血清学指标与肝组织活检病理学分期作对照研究和统计学分析, 评估各指标与肝纤维化之间的关系, 筛选出最具诊断价值的指标.

同行评价

本文作者探讨了实时组织弹性成像在评估肝纤维化中的意义,并与血清学的指标进行了对比研究,对临床工作具有一定的指导意义。

LF值和血清学指标分别两两相关性比较结果显示,均 $P = 0.000 < 0.01$,差异具有统计学意义。可以认为LF和血清学指标两两之间具有显著相关性。其中Kendall系数和Spearman系数最大的:LF与PCIII、HA与PCIII、LN与CIV、PDGF与PCIII、TGF β 1与PDGF,可以认为LF与PCIII、HA与PCIII、LN与CIV、PDGF与PCIII、TGF β 1与PDGF之间的相关性最强。分析原因,可能是肝脏发生纤维化时,所研究血清学指标在细胞外基质的合成与降解均起作用,但不同环节所起的作用不同,以及相互之间具有不同影响所致。

以肝纤维化指数LF和血清学指标诊断肝纤维化绘制ROC曲线,结果显示,曲线下面积LF为0.953,HA为0.844,LN为0.532,PCIII为0.817,PDGF为0.653,TGF β 1为0.621。其中LF曲线下面积 > 0.9 ,诊断准确性较高;HA、PCIII的面积 > 0.7 ,诊断的准确性中等;而LN、CIV、PDGF、TGF β 1的面积 < 0.7 ,但 > 0.5 ,诊断准确性较低。LF诊断肝纤维化的敏感性和特异性分别为93.1%和85.1%。HA、LN、PDGF的敏感性较高,而CIV、PCIII、PDGF的特异性较高。与既往相关报道不一致^[32],需要进一步扩大样本量、病因分类研究。

肝纤维化是慢性肝病的共同病理基础。通过间接的实时组织弹性成像量化肝脏的硬度,从形态学角度评估肝纤维化的程度,该方法操作方便,患者易于接受,可重复性好,特别适用于随访的患者。血清学指标不能完全代替肝脏组织中的实际情况,仅能间接的反映肝纤维化的程度。因此,肝组织活检在临床中仍然具有重要的地位。本研究结论显示,实时组织弹性成像与肝纤维化程度呈正相关性,与病理分期相吻合;血清学指标与肝纤维化均有相关性;二者在临床中可以用来评估肝纤维化的程度,避免或减少肝组织活检,而且更适合于病情随访。

参考文献

- 袁晓英. 肝纤维化的药物治疗. 中国实用医药 2010; 5: 153-154
- Friedrich-Rust M, Wunder K, Kriener S, Sotoudeh F, Richter S, Bojunga J, Herrmann E, Poyndard T, Dietrich CF, Vermehren J, Zeuzem S, Sarrazin C. Liver fibrosis in viral hepatitis: noninvasive assessment with acoustic radiation force impulse imaging versus transient elastography. *Radiology* 2009; 252: 595-604 [PMID: 19703889]
- Bedossa P, Dargère D, Paradis V. Sampling variability of liver fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2003; 38: 1449-1457 [PMID: 14647056]
- Siddique I, El-Naga HA, Madda JP, Memon A,

- Hasan F. Sampling variability on percutaneous liver biopsy in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Scand J Gastroenterol* 2003; 38: 427-432 [PMID: 12739716]
- Tatsumi C, Kudo M, Ueshima K, Kitai S, Ishikawa E, Yada N, Hagiwara S, Inoue T, Minami Y, Chung H, Maekawa K, Fujimoto K, Kato M, Tonomura A, Mitake T, Shiina T. Non-invasive evaluation of hepatic fibrosis for type C chronic hepatitis. *Intervirolgy* 2010; 53: 76-81 [PMID: 20068346]
- 中华医学会传染病与寄生虫病学分会、肝病学分会. 病毒性肝炎防治方案. 肝脏 2000; 5: 257-262
- Tatsumi C, Kudo M, Ueshima K, Kitai S, Takahashi S, Inoue T, Minami Y, Chung H, Maekawa K, Fujimoto K, Akiko T, Takeshi M. Noninvasive evaluation of hepatic fibrosis using serum fibrotic markers, transient elastography (FibroScan) and real-time tissue elastography. *Intervirolgy* 2008; 51 Suppl 1: 27-33 [PMID: 18544945]
- Kanamoto M, Shimada M, Ikegami T, Uchiyama H, Imura S, Morine Y, Kanemura H, Arakawa Y, Nii A. Real time elastography for noninvasive diagnosis of liver fibrosis. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2009; 16: 463-467 [PMID: 19322509]
- 林森浩, 马姣姣, 张晖, 丁红, 俞清, 朱虹光, 曾文蛟, 王文平. 实时组织弹性成像定量评价大鼠肝纤维化. 中华肝脏病杂志 2012; 20: 386-389
- 罗润齐, 叶晓光, 廖云珍. 慢性肝病患者血清肝纤维化指标联合 γ -球蛋白检测的意义. 国际医药卫生导报 2004; 10: 10-11
- 黄艳, 黄成, 李俊. 肝纤维化病程中Kupffer细胞分泌的细胞因子对肝星状细胞活化增殖、凋亡的调控. 中国药理学通报 2010; 26: 9-13
- Bissell DM. Hepatic fibrosis as wound repair: a progress report. *J Gastroenterol* 1998; 33: 295-302 [PMID: 9605966]
- 徐宁, 石小枫, 刘杞. TGF- β 1与肝纤维化的关系再探讨. 重庆医学 2008; 37: 2356-2357
- 吴朝栋. 细胞因子与肝纤维化发病机制研究进展. 国外医学(消化系疾病分册) 1995; 15: 93-95
- 张勇, 尹纪业, 宋良文, 王清明, 王晓民. 肝再生增强因子抑制肝非实质细胞TGF- β 1表达的意义. 解放军医学杂志 2006; 31: 896-898
- 丁效慧, 赵景民, 孙艳玲, 周光德, 潘登, 杨建法, 赵雨来. 非酒精性脂肪性肝炎肝组织TNF- α 、TGF- β 1和Leptin的表达及意义. 解放军医学杂志 2006; 31: 750-754
- Battaller R, Brenner DA. Liver fibrosis. *J Clin Invest* 2005; 115: 209-218 [PMID: 15690074]
- 李东, 李新宇, 龚钰清, 陈悦, 王传敏. PDGF-BB、TGF- β 1与肝纤维化的相关性研究. 海南医学 2012; 23: 99-100
- 陆伦根, 曾民德, 万谟彬, 李成忠, 茅益民, 范竹萍, 曹爱平, 杨文卓, 李继强, 邱德凯, 叶军, 蔡雄, 陈成伟, 王吉耀, 胡德昌, 张清波, 巫善明, 朱金水, 周霞秋, 张惠泉, 苏炳华. 肝纤维化病理学分级分期及与非创伤性诊断检测关系的初步研究. 肝脏 2000; 5: 194-197
- 王利慧, 徐芸, 孙璐璐, 保洁. 实时剪切波弹性成像检测肝脏硬度与血清肝纤维化指标及其与肝脏病理的相关性. 世界华人消化杂志 2012; 20: 3787-3790
- Khalil AS, Chan RC, Chau AH, Bouma BE, Mofrad MR. Tissue elasticity estimation with optical coherence elastography: toward mechanical characterization of in vivo soft tissue. *Ann Biomed Eng* 2005; 33: 1631-1639 [PMID: 16341928]
- Han L, Noble JA, Burcher M. A novel ultrasound indentation system for measuring biomechanical

- properties of in vivo soft tissue. *Ultrasound Med Biol* 2003; 29: 813-823 [PMID: 12837497]
- 23 Ophir J, Céspedes I, Ponnekanti H, Yazdi Y, Li X. Elastography: a quantitative method for imaging the elasticity of biological tissues. *Ultrason Imaging* 1991; 13: 111-134 [PMID: 1858217]
- 24 杜阳春, 廖新红, 杨红, 秦雪, 姜海行, 江建宁. 肝脏实时组织弹性成像评分与肝纤维化四项指标相关性的探讨. *广西医学* 2012; 34: 148-150
- 25 李晓云, 赵夏夏, 焦建中, 王译晗, 王海筠, 苗英, 崔丽琼, 吉新雁. 实时组织弹性成像技术在无创评价慢性乙型肝炎肝纤维化中的应用. *西北国防医学杂志* 2013; 34: 5-7
- 26 陈曦, 解丽梅, 董颖慧, 广旸, 张晓雯. 实时超声弹性成像诊断慢性肝病肝纤维化. *中国医学影像技术* 2012; 28: 129-132
- 27 罗润齐, 叶晓光, 廖云珍. 慢性肝病患者血清肝纤维化指标联合 γ -球蛋白检测的意义. *国际医药卫生导报* 2004; 10: 10-11
- 28 郭玲, 焦建中, 赵夏夏, 周小平. 实时组织弹性成像与肝纤维化指标联合诊断肝纤维化的研究. *西北国防医学杂志* 2013; 34: 140-143
- 29 李东, 李新宇, 龚钰清, 陈悦, 王传敏. PDGF-BB、TGF- β 1与肝纤维化的相关性研究. *海南医学* 2012; 23: 99-100
- 30 康海燕, 董江龙, 叶立红, 王建彬, 刘莲, 殷树英. BFGF及TGF- β 1与260例乙肝患者肝脏纤维化及炎症关系研究. *临床肝胆病杂志* 2009; 25: 97-99
- 31 中华医学会肝病学分会, 中华医学会感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南(2010年版). *中国病毒病杂志* 2011; 50: 9-23
- 32 郑敏, 蔡卫民, 翁红雷, 刘荣华. 慢性乙型肝炎患者血清Ⅲ型前胶原、Ⅲ型胶原的前胶原氨基端肽原的比较研究. *临床肝胆病杂志* 2002; 18: 89-91

编辑 郭鹏 电编 闫晋利



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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》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)

幽门梗阻的病因和非手术治疗的研究进展

谈秋慧, 戴益琛

■背景资料

幽门梗阻在临床上较为常见, 而其病因也多种多样, 本文旨在归纳幽门梗阻的常见病因及其对应的处理方式, 特别是内镜治疗手段。

谈秋慧, 戴益琛, 中国人民解放军第174医院消化内科 福建省厦门市 361003

谈秋慧, 在读硕士, 主要从事消化系统相关疾病的诊断和治疗方向的研究。

厦门市科技计划医疗卫生创新基金资助项目, No.

3502Z20124029

南京军区医学科技创新基金资助项目, No. MS090

作者贡献分布: 本文综述由谈秋慧完成; 戴益琛审校。

通讯作者: 戴益琛, 教授, 主任医师, 361003, 福建省厦门市文园路96号, 中国人民解放军第174医院消化内科. dyichen@sina.com
电话: 0592-6335702

收稿日期: 2014-07-06 修回日期: 2014-08-04

接受日期: 2014-08-17 在线出版日期: 2014-10-08

Etiology and non-surgical treatment of pyloric obstruction

Qiu-Hui Tan, Yi-Chen Dai

Qiu-Hui Tan, Yi-Chen Dai, Department of Gastroenterology, the 174th Hospital of the Chinese PLA, Xiamen 361003, Fujian Province, China

Supported by: the Health Innovation Foundation of Xiamen Municipal Science and Technology Program, No. 3502Z20124029; Medical Technology Innovation Project of Nanjing Military Region, No. MS090

Correspondence to: Yi-Chen Dai, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, the 174th Hospital of the Chinese PLA, 96 Wenyuan Road, Xiamen 361003, Fujian Province, China. dyichen@sina.com

Received: 2014-07-06 Revised: 2014-08-04

Accepted: 2014-08-17 Published online: 2014-10-08

Abstract

Pyloric stenosis is a common type of upper gastrointestinal obstruction, which is a result of progression of many diseases. This paper will review the common causes of pyloric stenosis and its non-surgical treatments, mainly endoscopic treatment, in recent years. With the development of endoscopic technology, endoscopic treatment will gradually replace surgical treatment for treatment of pyloric obstruction.

© 2014 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Pyloric stenosis; Etiology; Benign obstruction; Malignant obstruction; Non-surgical treatment

■同行评议者

毛高平, 教授, 中国人民解放军空军总医院

Tan QH, Dai YC. Etiology and non-surgical treatment of pyloric obstruction. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2014; 22(28): 4250-4256 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/4250.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i28.4250>

摘要

幽门梗阻是临床上较为常见的上消化道梗阻, 是许多疾病进展导致的临床和病理结果。本文综述了近些年来幽门梗阻的常见病因和不同病因所致梗阻的非手术治疗方式, 主要为内镜下治疗手段, 随着内镜的不断发展和成熟, 内镜下治疗将逐渐取代外科手术治疗幽门梗阻。

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 幽门梗阻; 病因; 良性梗阻; 恶性梗阻; 非手术治疗

核心提示: 幽门梗阻主要分良性梗阻和恶性梗阻, 外科手术为传统的根治方式, 但内科保守治疗也不可忽视, 尤其是消化内镜对治疗幽门梗阻有相当的疗效, 占据着举足轻重的地位。

谈秋慧, 戴益琛. 幽门梗阻的病因和非手术治疗的研究进展. 世界华人消化杂志 2014; 22(28): 4250-4256 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/4250.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i28.4250>

0 引言

幽门梗阻狭义上称幽门狭窄, 广义上称胃流出道梗阻, 是许多疾病进展导致的临床和病理结果。由于幽门通过障碍, 胃内容物不能顺利入肠道, 而在胃内大量潴留, 并大量呕吐, 导致严重的营养不良、低蛋白血症及贫血, 并有严重脱水、低钾及碱中毒等水、电解质紊乱^[1]。幽门梗阻临床上主要表现为恶心、不含胆汁性呕吐、食欲减退、腹痛、腹胀等症状。幽门梗阻占外科治疗溃疡病患者的10%-30%, 在美国5%-8%消化性溃疡患者并发幽门梗阻, 恶性疾病导致的幽门梗阻约15%-20%, 每年约2000例需外科

手术治疗幽门梗阻, 男女发病率无差异^[2]. 幽门梗阻的分类方式有多种, 按发病机制分类可分为: 痉挛性幽门梗阻、水肿性幽门梗阻和瘢痕性幽门梗阻, 按梗阻程度分类可分为: 不全性幽门梗阻和完全性幽门梗阻, 按梗阻的性质分类可分为: 良性幽门梗阻和恶性幽门梗阻. 相应的, 不同类型的幽门梗阻的治疗方式不同. 本文就幽门梗阻的性质进行分类, 并对不同的非手术治疗方式进行综述.

1 幽门梗阻的病因分类

1.1 良性梗阻

1.1.1 消化性溃疡: 消化性溃疡是最常见的致幽门梗阻的良性疾病, 通常发生于胃窦和近端十二指肠, 梗阻的原因有: 溃疡周围黏膜充血肿胀、溃疡底部平滑肌痉挛收缩和溃疡反复发作愈合产生瘢痕^[3,4]. 约14%消化性溃疡患者因梗阻症状就诊, 95%以上的梗阻的十二指肠球部溃疡患者出现球部梗阻^[5]. 近些年来, 消化性溃疡的发病机制已明朗, 主要包括三方面: 没有胃酸就没有溃疡, 没有幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)就没有溃疡复发, 黏膜屏障健康就不会形成溃疡^[6], 其中根除*H. pylori*治疗消化性溃疡已被国内专家达成共识, 提示抑酸治疗能够促进幽门梗阻的恢复^[4,5].

1.1.2 先天性肥厚性幽门梗阻: 先天性肥厚性幽门梗阻(hypertrophic pyloric stenosis, HPS)是由于幽门肌肥厚和水肿引起的输出道梗阻, 其多见于婴儿出生后头6 mo内, 本病病因尚不清楚, 有家族聚集性. 在成人发生幽门梗阻的患者, 其儿童时期也有婴儿形式的肥厚性幽门梗阻, 从而显示了遗传因素. 新生儿先天性肥厚性幽门梗阻的发生率为1.5/1000-4.0/1000, 其中男女比例为1:4^[7,8], 致病基因分别定位于人第11号常染色体及X性染色体上, 这有助于解释男婴儿发病率远高于女婴儿的原因. 其中, 11号染色体上瞬时受体电位阳离子通道6(transient receptor potential channel 6, *TRPC6*)及X染色体上*TRPC5*为本病致病基因^[9,10]. HPS的病因仍不甚明确, 分多种学说: 遗传学说、幽门肌间神经丛异常和环境因素等, 目前有许多学者提出奶瓶喂养为HPS的一发病因素, Streit等^[11]的一项大型随机对照研究表明, 研究了70148名婴儿, 其中65例患有HPS并且经手术治疗, 其中有29例经奶瓶喂养, 为非奶瓶喂养婴儿发生HPS的概率的4.62倍(95%CI: 2.78-7.65). 腹部手术史与HPS发生

有关^[11], 罕见的案例报道皮肤松弛症与肥厚性幽门梗阻有关^[12].

1.1.3 胃石: 胃石主要是由植物、毛发等在胃内与胃酸作用并逐渐凝结形成的异物性团块, 依据其成分不同可分为植物性、动物性、药物性、混合性, 其中以植物性胃石最常见. 进食这些食物后在胃内聚集形成特殊的凝固物或硬块, 占据着胃腔, 机械性压迫和摩擦胃壁, 刺激胃酸分泌, 从而易出现胃黏膜糜烂、出血、甚至穿孔等症状. 植物性胃石多由于空腹进食柿子、枣类、山楂等引起. 未成熟的柿子富含鞣质, 在胃酸的作用下, 鞣质可与胃黏液蛋白结合成分子较大的又不易溶于水的鞣酸蛋白凝聚物在胃内. 胃酸较高者更易形成胃石, 其他因素如胃形态异常、排空延缓等也易导致胃石形成^[13]. 胃石嵌顿在幽门处易致胃流出道狭窄从而出现临床症状.

1.1.4 异位胰腺: 异位胰腺又称迷路胰腺或副胰, 他是黏存在于正常胰腺位置之外的孤立胰腺组织, 与正常胰腺之间无解剖学联系^[14,15]. 异位胰腺的全球发病率约为2%, 且男性患此病的概率明显大于女性^[16]. 25%-38%的异位胰腺位于胃, 其中95%发生于胃窦部, 还可发生于十二指肠、空肠、回肠等, 多单发于消化系膜下层^[16]. 异位胰腺多在行胃镜检查时偶然间发现的, 但也可引起腹痛、腹胀、恶心、呕吐甚至幽门梗阻等临床症状. 由于在胃中发病的异位胰腺绝大多数位于胃窦部, 若病变较大, 极易引起胃流出道狭窄^[17]. 有病例报道1例9岁男孩出现恶心、呕吐症状, 胃镜检查见一火山口样病灶, 随访几星期后再次行胃镜检查提示病灶呈息肉状, 行开放性手术治疗后病理检查提示异位胰腺^[18]. 很多类似报道了异位胰腺致幽门梗阻的病例^[19-21]. 在临床工作中出现上消化道梗阻症状时需注意异位胰腺的可能性发生.

1.1.5 术后吻合口狭窄梗阻: 术后吻合口狭窄是胃癌术后常见的并发症, 发生率为1.6%-31.0%^[22], 常见的原因有: 术中胃肠壁缝合口较小、吻合口感染水肿与痉挛、吻合口癌复发和吻合口残留瘢痕等, 影响因素有: 手术者技术、患者性别、吻合口漏及手术器械等^[23], 患者可表现恶心、呕吐宿食、腹胀、出血甚至穿孔等症状^[24,25], 钡餐检查提示残胃中残留钡剂, 行胃镜检查能进一步明确梗阻.

1.1.6 慢性炎症: 克罗恩病和结核这两种慢性肉芽肿性疾病发生于胃流出道, 可因肉芽肿突向管

■ 研发前沿

以往在治疗幽门梗阻方面主要为外科手术治疗, 但随着消化内镜的发展, 消化内镜正逐渐取代外科治疗的地位.

■相关报道

1993年朱家沂就幽门梗阻的几种常见病因及其诊断进行大致概括, 往后关于幽门梗阻的病因和治疗的系统综述报道较少。

腔影响胃排空。克罗恩病可发生于全消化道, 发生于胃十二指肠的概率极低(0.5%-13%), 其中约1/3患者出现幽门梗阻症状^[26]。克罗恩病可因幽门梗阻首发症状而就诊^[26,27]。原发于胃和十二指肠的结核极少, 通常继发于肺结核^[28], 诊断也极其困难, 因幽门梗阻多由恶性肿瘤和消化性溃疡所致, 当胃镜检查未见恶性病变或者患者对传统抗溃疡治疗无效时, 需行多次活检见干酪样坏死结节方可确诊^[28,29]。艾滋病患者免疫力低易合并感染结核杆菌, 故此类患者出现幽门梗阻症状更需注意结核杆菌感染致幽门梗阻可能^[30]。

1.1.7 腐蚀性瘢痕性狭窄: 由于自服或误服腐蚀剂引起的上消化道黏膜或黏膜以下组织的损伤和炎症, 特别是在幽门部位, 轻者可能仅有充血、水肿和糜烂, 重者可有急性溃疡、穿孔甚至引起纵膈炎或腹膜炎, 幸存者常遗留食管或幽门狭窄^[31]。化学性物质致上消化道轻度灼烧残留的痂一般7-15 d消退, 重者残留瘢痕致消化系统狭窄^[32]。

1.1.8 其他: Bouveret综合征是胆系结石从胆肠瘘或Oddis括约肌进入肠道引起的机械性肠梗阻, 又称胆石性肠梗阻, 是少见的特殊性胃流出道梗阻, 鲜有病例报道^[33,34]。先天性环形胰腺^[35]、肝血管瘤^[36]和肝局灶性结节性增生^[37]、均可压迫幽门引发幽门梗阻。

1.2 恶性梗阻

1.2.1 原发性胃癌: 胃癌是世界上最常见的恶性肿瘤之一, 其发病率及死亡率仅次于肺癌, 多见于胃窦, 晚期常致幽门梗阻, 是幽门梗阻的最常见病因, 发生率为15%-20%^[2,38,39]。胃窦幽门区及邻近区肿瘤浸润或压迫幽门致幽门梗阻, 临床表现与其他良性梗阻相比无特异性临床表现, 同时胃癌患者一般情况较差, 难以接受耐受性检查, 故胃癌的诊断有一定的困难^[40]。因此应尽早行内镜检查。近年来由于质子泵抑制剂的广泛使用, 因胃癌所致幽门梗阻的病例数已远远超过了消化性溃疡所致的幽门梗阻^[4]。

1.2.2 转移性胃癌: 胃转移性肿瘤并不多见, 致幽门梗阻者更少, Hussain等^[41]报道了1例65岁的女性白人, 因间断呕吐、上腹痛和消瘦等非特异性幽门梗阻症状就诊, 既往行左侧乳房切除术和腋窝淋巴清扫术, CT提示幽门部巨大肿块堵塞了胃流出道, 内镜下钳取组织行病理检查提示肿物来源于乳腺癌。临床上转移性胃癌致幽门梗阻的病例较少, 由于活检的阳性率极低, 限制了转移性胃癌的诊断。

1.2.3 胰腺癌: 在西方国家, 胰腺癌是第5位因癌症致死的恶性肿瘤, 5年的生存率仅有4%左右, 早期无明显症状, 一旦出现症状就已经进展至晚期, 这给胰腺癌的治疗带来一定的困难^[42,43]。胰腺癌最主要的三大临床表现有腹痛、阻塞性黄疸和胃流出道狭窄, 其中胃流出道狭窄发生率为11%-50%。致胃流出道狭窄的原因有: (1)由于胰腺癌浸润腹腔内脏神经丛致胃十二指肠蠕动功能紊乱或者胰腺癌浸润肠系膜动脉致十二指肠蠕动减慢; (2)由于胰腺癌直接向十二指肠肠腔生长或由外向内压迫十二指肠肠管致胃流出道狭窄^[43]。

1.2.4 原发性胃淋巴瘤: 原发性胃淋巴瘤是原发于胃, 起源于黏膜下层淋巴组织的恶性肿瘤, 在胃恶性肿瘤的发病率中仅次于胃癌, 占2%-8%^[44]。胃淋巴瘤早期病变位于黏膜下层, 临床表现缺乏特异性, 临床上诊治过程中往往易与胃炎、胃溃疡和胃癌相混淆。近些年来大量的流行病学资料表明胃淋巴瘤与*H. pylori*感染有着极大的关联, 尤其是MALT淋巴瘤中*H. pylori*感染率达90%左右^[44,45]。胃恶性淋巴瘤多发生于胃窦部, 当黏膜下层肿瘤体积增大向黏膜层外生性或溃疡性生长时, 可引起幽门梗阻, 此类病例报道较少。

2 幽门梗阻的非手术治疗

2.1 基础治疗 一般确诊幽门梗阻的患者不宜立即手术或者内镜治疗, 基础治疗对幽门梗阻的治疗至关重要, 其效果决定后期治疗方案的选择, 亦为后期治疗做准备。首先患者需禁食行胃肠减压, 排空胃, 由于胃内容物潴留, 细菌容易繁殖, 以致黏膜充血、水肿, 有碍病变处愈合, 再者由于手术治疗或者内镜下治疗施行麻醉时, 潴留的食物容易误吸致窒息或肺部感染, 其次应适当补液、输血, 并纠正水、电解质平衡失调。对于非瘢痕性梗阻, 适当加用促胃动力药物促进胃排空。同时抑酸治疗可减少胃酸分泌减弱对水肿性幽门梗阻的刺激, 加用抗生素根除胃*H. pylori*治疗可延缓幽门梗阻进程^[4]。

2.2 药物治疗 在慢性炎症如克罗恩病和结核所致的幽门梗阻中, 其中抗炎和抗结核治疗是尤其重要的前提条件, 这可能避免后续的手术或者内镜下治疗^[5]。阿托品是已知的竞争性抑制乙酰胆碱的神经受体, 外周作用作为乙酰胆碱的毒蕈碱样作用的竞争性抑制剂, 从而降低胃肠蠕动。利用这一点, 一些国家已经将阿托品作

为肥厚性幽门梗阻的一线治疗^[46]。据报道, 阿托品治疗小儿先天性肥厚性幽门梗阻的有效率达80%以上^[8]。甲氧氯普胺具有强大的中枢性止吐作用, 可作为手术前的辅助性用药, 以减少手术的风险性^[47]。中医学中, 幽门梗阻多由先天禀赋不足或脾失健运, 胃失和降而致, 中医治疗幽门梗阻亦有其独到之处^[48]。

2.3 化疗粒子植入 内镜下肿瘤化疗粒子植入技术是一种新型肿瘤靶向治疗技术, 通过在超声内镜引导下将化疗药物经穿刺针对肿瘤进行局部注射以达到治疗目的。胃肠道肿瘤的化疗缓释粒子中以5-氟尿嘧啶(5-fluorouridine, 5-Fu)最为普遍, 是我国唯一拥有自主知识产权的间质化疗药物, 可维持15-30 d作用时间远远长于普通全身静脉化疗^[49]。临床上发现的胃癌以进展期居多, 部分胃癌者因胃流出道梗阻就诊, 确诊时往往已丧失手术根除机会。全身化疗往往效果不明显, 而局部置入化疗缓释粒子可解除梗阻症状, 据报道, 1 wk后梗阻症状缓解率达83.3%^[50]。局部植入化疗粒子有持续长效的抗癌活性, 为后期手术创造时机和条件, 英国的一项回顾性III期临床试验研究表明, 胃癌和食管癌患者仅接受手术治疗不经化疗的5年生存率为23%, 比术前或围手术期接受化疗的生存率(36%)低[风险比值(hazard ratio, HR) = 0.75, 95%CI: 0.60-0.93]^[51]。但目前临床上化疗粒子的运用逐渐减少, 也仅仅作为胃癌的辅助性治疗, 对于缓解幽门梗阻的效果也存在着较大的个体差异。

2.4 光动力疗法 光动力疗法(photodynamic therapy, PDT)是利用光动力效应进行疾病诊断和治疗的一种新技术。其作用基础是光动力效应。这是一种有氧分子参与的伴随生物效应的光敏化反应。其过程是, 特定波长的激光照射使组织吸收的光敏剂受到激发, 而激发态的光敏剂又把能量传递给周围的氧, 生成活性很强的单态氧, 单态氧和相邻的生物大分子发生氧化反应, 产生细胞不良反应, 进而导致细胞受损乃至死亡。再加上全身不良反应小的特点, 光动力疗法可运用于早期胃癌、已无手术机会或者高龄患者, 也可作为全身化疗或手术患者的辅助性治疗, 对缓解梗阻临床症状有一定的作用。Ell等^[52]对1例76岁胃大部切除术后吻合口残端癌的患者多次行PDT治疗, 首次治疗后, 原5 mm大小溃疡愈合, 2、4、6 mo后活检均阴性。Wolfsen等^[53]对27例晚期胃癌致幽门梗阻患者行PDT治疗, 梗阻缓

解率达46.3%, 其中2例辅助支架植入术。PDT治疗肿瘤较表浅, 缓解胃流出道狭窄的远期疗效有限, 往往仅作为支架植入的辅助性治疗。宋东兴^[54]的研究表明PDT治疗晚期胃癌近期疗效较好, 远期疗效不明显。PDT是针对血管或增生性病变组织的选择性治疗新技术, 也是一项肿瘤治疗的新技术, 但由于光敏剂吸收的局限性, 易致肿瘤的复发和幽门梗阻的反复发作, 故需多疗程配合治疗。

2.5 内镜治疗

2.5.1 气囊扩张: 以往大约60%的消化性溃疡所致梗阻患者需要接受手术治疗, 腐蚀性幽门瘢痕狭窄患者必须全部接受手术治疗^[55], 然而随着内镜下诊疗技术的发展, 内镜下气囊扩张术(endoscopic balloon dilation, EBD)治疗术在良性幽门梗阻治疗中已得到广泛运用, 并逐渐取代手术治疗^[3-5,55]。1982年Benjamin首次报道了气囊扩张的运用, 7例患者接受EBD治疗幽门梗阻, 其中1例转外科手术治疗。后来陆续许多学者报道了EBD的安全性和有效性^[2-5,55]。相比于EBD治疗良性幽门梗阻, 手术治疗无明显有效性, 且手术治疗具有风险高、费用高和住院时间长等缺点, 这提示EBD在一定程度上可以替代外科手术治疗良性梗阻^[53]。不可忽视的是, EBD治疗幽门梗阻是通过外力牵拉幽门口的肌肉和瘢痕纤维组织, 故疗效是短暂的, 长期疗效不明显, 故需要多次扩张, 必要时手术治疗。在EBD治疗过程中, 需要注意的几个问题有: (1)选择合适的患者: 良性幽门梗阻患者; (2)扩张前的准备: 患者需术前禁食8-12 h以排空胃; (3)适当的时机: 一般由长期溃疡引起的梗阻可随时行EBD, 但对于活动性溃疡应先抗溃疡治疗, 对于腐蚀性狭窄一般当瘢痕形成即可EBD治疗; (4)扩张的频数及宽度: EBD治疗起初一般1次/1-3 wk, 幽门口扩张至15 mm以上, 当疗效显著时, 可适当放宽指征; (5)导丝引导: 导丝引导能有助于气囊穿过狭窄处以便于扩张狭窄处; (6)治疗目的: 患者梗阻症状得以缓解, 能够顺畅进食普通食物^[5]。

2.5.2 支架植入: 内支架按材质分塑料支架、金属支架和其他特殊生物材料支架, 其中运用最多的为金属支架, 按表面是否有被覆膜, 分带膜支架和非带膜支架, 按作用方式又分扩张式和记忆式支架, 按植入时间又分暂时性和永久性支架^[56]。支架的使用起源于20世纪90年代早期, 目前已逐渐广泛运用于消化系的恶性梗阻以提高恶性肿瘤患者的生存期^[38]。虽然手术治疗是

■创新盘点

本文参考近些年来大量外文文献, 详尽概述了幽门梗阻的病因及针对不同病因所致的梗阻的非手术治疗方法的研究进展, 内容丰富充实。

■应用要点

本文系统的阐述了幽门梗阻的病因及相对应的处理手段,特别是消化内镜治疗,对临床上幽门梗阻的诊治有一定的参考作用。

消化系恶性肿瘤的首选治疗方式,对于肿瘤晚期或不能耐受手术的患者,内镜下支架植入治疗技术缓解胃流出道梗阻疗效与手术疗效相当,是一项不可低估的替代性治疗方式。Del Piano等^[57]对比研究支架置入和外科手术治疗胃十二指肠恶性梗阻后报道,两者的操作成功率相似,但支架置入组的临床效果比手术组佳,平均住院时间、并发症发生率和30 d死亡率明显低于外科手术组,术后平均生存期也比手术组长。根据多中心前瞻性研究显示,108例患有恶性幽门梗阻患者,植入裸金属支架,其中99.1%成功置入,14 d后94.6%支架通畅,1 mo后为92.9%,2 mo后为86.2%,3 mo后为81.9%,6 mo后为63.4%,14 d后胃流出道梗阻评分(Gastric Outlet Obstruction Scoring System, GOOSS)提高约1分,提示对于恶性幽门梗阻患者行支架植入术能够明显改善幽门梗阻症状,提高患者GOOSS评分^[58]。国外许多研究亦得出类似结论,说明支架植入术在恶性幽门梗阻患者中有一定的价值^[38,59,60]。对于良性幽门梗阻,支架植入亦可缓解梗阻症状^[61]。不可忽视的是,支架植入术治疗幽门梗阻过程中,短期效果尚可,远期效果欠佳,存在着支架移位、支架阻塞、出血、穿孔等多种并发症,可能需再次植入支架干预,必要时转外科手术治疗。其中,新生肿瘤易穿过支架孔突向腔内造成再次梗阻是非带膜裸金属支架最常见的并发症,许多研究提示与非带膜支架相比,带膜支架缓解梗阻疗效相似,且避免此并发症,但出现支架移位的几率高出20%以上^[38,62]。支架移位可引起出血、穿孔甚至再次梗阻等继发性不良反应,甚至需手术介入治疗。近年来出现一种新型双覆膜支架治疗胃流出道狭窄,可组织肿瘤向腔内生长,并减小支架移位的发生率,已广泛运用于内镜下治疗中。

3 结论

幽门梗阻的病因和治疗方式多样,临床上诊治幽门梗阻过程中应当因地制宜,有效合理的治疗幽门梗阻。药物治疗和光动力治疗主要是作为幽门梗阻的辅助性治疗,临床上幽门梗阻的治疗主要以手术治疗为主,但随着内镜的发展和内镜下治疗技术的成熟,非手术治疗尤其是内镜下治疗正在逐步取代手术治疗成为幽门梗阻的重要的治疗手段之一。对于良性幽门梗阻,目前主张内镜下行球囊扩张术,而对于恶性幽门梗阻,内镜下支架植入术能够取得较好的效果。

4 参考文献

- 1 Park SW, Lee HW, Cho EJ. Systemic amyloidosis manifested by gastric outlet obstruction. *Clin Endosc* 2013; 46: 579-581 [PMID: 24143325 DOI: 10.5946/ce.2013.46.5.579]
- 2 Baud C, Berner M. [Sleep apnea syndrome in a child with reversible complications following adeno-tonsillectomy]. *Rev Med Suisse Romande* 1990; 110: 603-606 [PMID: 2382068 DOI: 10.1177/1457496913482254]
- 3 戴益琛, 陈文柳, 申爱华, 唐冬良, 肖雁, 杨德建, 张忠兵, 左秀丽. 幽门狭窄的内镜下气囊扩张治疗. *临床消化病杂志* 2001; 13: 188-189
- 4 Cherian PT, Cherian S, Singh P. Long-term follow-up of patients with gastric outlet obstruction related to peptic ulcer disease treated with endoscopic balloon dilatation and drug therapy. *Gastrointest Endosc* 2007; 66: 491-497 [PMID: 17640640 DOI: 10.1016/j.gie.2006.11.016]
- 5 Kochhar R, Kochhar S. Endoscopic balloon dilation for benign gastric outlet obstruction in adults. *World J Gastrointest Endosc* 2010; 2: 29-35 [PMID: 21160676 DOI: 10.4253/wjge.v2.i1.29]
- 6 胡伏莲. 消化性溃疡发病机制的现代理念. *中华消化杂志* 2005; 3: 189-190
- 7 Mitchell LE, Risch N. The genetics of infantile hypertrophic pyloric stenosis. A reanalysis. *Am J Dis Child* 1993; 147: 1203-1211 [PMID: 8237916]
- 8 Sretenović A, Smoljanić Z, Korać G, Sindjčić S, Lukac M, Krstić Z. [Conservative treatment of hypertrophic pyloric stenosis in children]. *Srp Arh Celok Lek* 2004; 132 Suppl 1: 93-96 [PMID: 15615476]
- 9 Everett KV, Chioza BA, Georgoula C, Reece A, Cappon F, Parker KA, Cord-Udy C, McKeigue P, Mitton S, Pierro A, Puri P, Mitchison HM, Chung EM, Gardiner RM. Genome-wide high-density SNP-based linkage analysis of infantile hypertrophic pyloric stenosis identifies loci on chromosomes 11q14-q22 and Xq23. *Am J Hum Genet* 2008; 82: 756-762 [PMID: 18308288 DOI: 10.1016/j.ajhg.2007.12.023]
- 10 Krogh C, Biggar RJ, Fischer TK, Lindholm M, Wohlfahrt J, Melbye M. Bottle-feeding and the Risk of Pyloric Stenosis. *Pediatrics* 2012; 130: e943-e949 [PMID: 22945411 DOI: 10.1542/peds.2011-2785]
- 11 Streit SM, Dixon JA, Hebra A. Pyloric stenosis after gastroschisis closure. *Am Surg* 2013; 79: 896 [PMID: 24069986]
- 12 Alehossein M, Pourgholami M, Kamrani K, Soltani M, Yazdi A, Salamati P. Radiologic findings in cutis laxa syndrome and unusual association with hypertrophic pyloric stenosis. *Iran J Radiol* 2013; 10: 94-98 [PMID: 24046787 DOI: 10.5812/iranjrad.4064]
- 13 王秀成, 张广珍, 赵艳. 综合治疗胃石临床分析. *河北医药* 2012; 6: 1856-1857
- 14 Hsu SD, Chan DC, Hsieh HF, Chen TW, Yu JC, Chou SJ. Ectopic pancreas presenting as ampulla of Vater tumor. *Am J Surg* 2008; 195: 498-500 [PMID: 18304504 DOI: 10.1016/j.amjsurg.2007.01.043]
- 15 Cullen JJ, Weydert C, Hinkhouse MM, Ritchie J, Domann FE, Spitz D, Oberley LW. The role of manganese superoxide dismutase in the growth of pancreatic adenocarcinoma. *Cancer Res* 2003; 63: 1297-1303 [PMID: 12649190]
- 16 Lai EC, Tompkins RK. Heterotopic pancreas. Review of a 26 year experience. *Am J Surg* 1986; 151: 697-700 [PMID: 3717502]
- 17 Seneviratne SA, Ramanayaka IT, Samarasekera DN.

- Heterotopic pancreas in the body of the stomach. *Ceylon Med J* 2009; 54: 57-58 [PMID: 19670552]
- 18 Ormarsson OT, Haugen SE, Juul I. Gastric outlet obstruction caused by heterotopic pancreas. *Eur J Pediatr Surg* 2003; 13: 410-413 [PMID: 14743331 DOI: 10.1055/s-2003-44733]
 - 19 Sathyanarayana SA, Deutsch GB, Bajaj J, Friedman B, Bansal R, Molmenti E, Nicastro JM, Coppa GF. Ectopic pancreas: a diagnostic dilemma. *Int J Angiol* 2012; 21: 177-180 [PMID: 23997566 DOI: 10.1055/s-0032-1325119]
 - 20 Trifan A, Tărcoveanu E, Danciu M, Huțanașu C, Cojocariu C, Stanciu C. Gastric heterotopic pancreas: an unusual case and review of the literature. *J Gastrointest Liver Dis* 2012; 21: 209-212 [PMID: 22720312]
 - 21 Jiang LX, Xu J, Wang XW, Zhou FR, Gao W, Yu GH, Lv ZC, Zheng HT. Gastric outlet obstruction caused by heterotopic pancreas: A case report and a quick review. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 6757-6759 [PMID: 19034986]
 - 22 Carrodegua L, Szomstein S, Zundel N, Lo Menzo E, Rosenthal R. Gastrojejunal anastomotic strictures following laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass surgery: analysis of 1291 patients. *Surg Obes Relat Dis* 2006; 2: 92-97 [PMID: 16925329 DOI: 10.1016/j.soard.2005.10.014]
 - 23 Escalona A, Devaud N, Boza C, Pérez G, Fernández J, Ibáñez L, Guzmán S. Gastrojejunal anastomotic stricture after Roux-en-Y gastric bypass: ambulatory management with the Savary-Gilliard dilator. *Surg Endosc* 2007; 21: 765-768 [PMID: 17285381 DOI: 10.1007/s00464-006-9134-3]
 - 24 Ruiz de Adana JC, Hernández Matías A, Hernández Bartolomé M, Manzanedo Romero I, Leon Ledesma R, Valle Rubio A, López Herrero J, Limones Esteban M. Risk of gastrojejunal anastomotic stricture with multifilament and monofilament sutures after hand-sewn laparoscopic gastric bypass: a prospective cohort study. *Obes Surg* 2009; 19: 1274-1277 [PMID: 19557484 DOI: 10.1007/s11695-009-9897-4]
 - 25 Goitein D, Papasavas PK, Gagné D, Ahmad S, Caushaj PF. Gastrojejunal strictures following laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass for morbid obesity. *Surg Endosc* 2005; 19: 628-632 [PMID: 15759176 DOI: 10.1007/s00464-004-9135-z]
 - 26 Chávez-Velarde OE, Hernández-Ramírez DA, Martínez-Gen R, Gómez-Jiménez LM. [Pyloric stenosis as a presenting clinical pattern of Crohn's disease]. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2010; 48: 553-556 [PMID: 21205507]
 - 27 Awad J, Farah R, Reshef R, Cohen H, Horn I. Pyloric stenosis as a presenting symptom of Crohn's disease. *J Gastrointest Liver Dis* 2006; 15: 175-177 [PMID: 16802014]
 - 28 Flores HB, Zano F, Ang EL, Estanislao N. Duodenal tuberculosis presenting as gastric outlet obstruction: A case report. *World J Gastrointest Endosc* 2011; 3: 16-19 [PMID: 21258602 DOI: 10.4253/wjge.v3.i1.16]
 - 29 Padmanabhan H, Rothnie A, Singh P. An unusual case of gastric outlet obstruction caused by tuberculosis: challenges in diagnosis and treatment. *BMJ Case Rep* 2013; 2013: pii: bcr2012008277 [PMID: 23704423 DOI: 10.1136/bcr-2012-008277]
 - 30 Sinkala E, Gray S, Zulu I, Mudenda V, Zimba L, Vermund SH, Drobniewski F, Kelly P. Clinical and ultrasonographic features of abdominal tuberculosis in HIV positive adults in Zambia. *BMC Infect Dis* 2009; 9: 44 [PMID: 19374757 DOI: 10.1186/1471-2334-9-44]
 - 31 Leung KK, Yusuf TE. Education and imaging. Gastrointestinal: gastrointestinal injury caused by sulfuric acid. *J Gastroenterol Hepatol* 2008; 23: 159 [PMID: 18171354 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2007.05253.x]
 - 32 Gilvetti C, Porter SR, Fedele S. Traumatic chemical oral ulceration: a case report and review of the literature. *Br Dent J* 2010; 208: 297-300 [PMID: 20379246 DOI: 10.1038/sj.bdj.2010.295]
 - 33 Smolilo D, Bhandari M, Wilson TG, Brooke-Smith M, Watson DI. Bouveret's syndrome: gastric outlet obstruction caused by a gallstone. *ANZ J Surg* 2013; 83: 996-997 [PMID: 24289055 DOI: 10.1111/ans.12227]
 - 34 Giese A, Zieren J, Winnekendonk G, Henning BF. Development of a duodenal gallstone ileus with gastric outlet obstruction (Bouveret syndrome) four months after successful treatment of symptomatic gallstone disease with cholecystitis and cholangitis: a case report. *J Med Case Rep* 2010; 4: 376 [PMID: 21092262 DOI: 10.1186/1752-1947-4-376]
 - 35 Bolster F, Lawler LP, McEntee G. An unusual cause of gastric outlet obstruction-incomplete annular pancreas. *Ir Med J* 2013; 106: 56-57 [PMID: 23472390]
 - 36 Aydin C, Akbulut S, Kutluturk K, Kahraman A, Kayaalp C, Yilmaz S. Giant hepatic hemangioma presenting as gastric outlet obstruction. *Int Surg* 2013; 98: 19-23 [PMID: 23438272 DOI: 10.9738/CC170.1]
 - 37 Eris C, Yildiz MK, Odabasi M, Akbulut S, Abuglu H, Ozkan E. Gastric outlet obstruction caused by focal nodular hyperplasia of the liver: A case report and literature review. *Int J Surg Case Rep* 2013; 4: 681-683 [PMID: 23792480 DOI: 10.1016/j.ijscr.2013.05.004]
 - 38 Kim TO, Kang DH, Kim GH, Heo J, Song GA, Cho M, Kim DH, Sim MS. Self-expandable metallic stents for palliation of patients with malignant gastric outlet obstruction caused by stomach cancer. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 916-920 [PMID: 17352023]
 - 39 Roy A, Kim M, Christein J, Varadarajulu S. Stenting versus gastrojejunostomy for management of malignant gastric outlet obstruction: comparison of clinical outcomes and costs. *Surg Endosc* 2012; 26: 3114-3119 [PMID: 22549377 DOI: 10.1007/s00464-012-2301-9]
 - 40 Nash CL, Gerdes H. Methods of palliation of esophageal and gastric cancer. *Surg Oncol Clin N Am* 2002; 11: 459-483, xiii [PMID: 12424863]
 - 41 Hussain T, Elahi B, McManus P, Mahapatra T, Kneeshaw PJ. Gastric obstruction secondary to metastatic breast cancer: a case report and literature review. *J Med Case Rep* 2012; 6: 232 [PMID: 22870880 DOI: 10.1186/1752-1947-6-232]
 - 42 DiMaggio EP, Reber HA, Tempero MA. AGA technical review on the epidemiology, diagnosis, and treatment of pancreatic ductal adenocarcinoma. American Gastroenterological Association. *Gastroenterology* 1999; 117: 1464-1484 [PMID: 10579989]
 - 43 Gouma DJ, Busch OR, Van Gulik TM. Pancreatic carcinoma: palliative surgical and endoscopic treatment. *HPB (Oxford)* 2006; 8: 369-376 [PMID: 18333090 DOI: 10.1080/13651820600804021]
 - 44 Alevizos L, Gomatos IP, Smparounis S, Konstadou-

■名词解释

光动力疗法: 利用光动力效应进行疾病诊断和治疗的一种新技术, 其作用基础是光动力效应, 这是一种有氧分子参与的伴随生物效应的光敏化反应。

■同行评价

本文对消化疾病临床具有一定的参考指导作用。

- lakis MM, Zografos G. Review of the molecular profile and modern prognostic markers for gastric lymphoma: how do they affect clinical practice? *Can J Surg* 2012; 55: 117-124 [PMID: 22564515 DOI: 10.1503/cjs.002310]
- 45 Huang J, Jiang W, Xu R, Huang H, Lv Y, Xia Z, Sun X, Guan Z, Lin T, Li Z. Primary gastric non-Hodgkin's lymphoma in Chinese patients: clinical characteristics and prognostic factors. *BMC Cancer* 2010; 10: 358 [PMID: 20604963 DOI: 10.1186/1471-2407-10-358]
- 46 Owen RP, Almond SL, Humphrey GM. Atropine sulphate: rescue therapy for pyloric stenosis. *BMJ Case Rep* 2012; 2012: pii: bcr2012006489 [PMID: 22865807 DOI: 10.1136/bcr-2012-006489]
- 47 Moutzouris DA, Manetas S, Mountantonakis SE, Falagas ME. Please treat me with metoclopramide. *Emerg Med J* 2007; 24: 735-736 [PMID: 17901286 DOI: 10.1136/emj.2007.049486]
- 48 李际强, 方志坚, 罗翌. 升降浊法论治幽门梗阻探析. *上海中医药杂志* 2007; 41: 31-32
- 49 梁玮, 邓万银, 方艳燕, 杨士杰, 林德琴, 王丽珍, 何利平. 内镜超声下植入化疗粒子治疗进展期胃癌的临床研究. *中华消化内镜杂志* 2010; 27: 529-531
- 50 吴云林, 陈丽娜, 吴巍, 慎睿哲, 陆玮, 马文芳, 蒋慧, 陈颖. 内镜化疗粒子植入缓解进展期胃癌梗阻症状观察. *内科理论与实践* 2007; 2: 265-267
- 51 Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, Thompson JN, Van de Velde CJ, Nicolson M, Scarffe JH, Lofts FJ, Falk SJ, Iveson TJ, Smith DB, Langley RE, Verma M, Weeden S, Chua YJ. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med* 2006; 355: 11-20 [PMID: 16822992 DOI: 10.1056/NEJMoa055531]
- 52 Ell C, Gossner L, Hahn EG, Sroka R. [Photodynamic therapy of a gastric stump carcinoma with curative intent. The first case report of a clinical application in Germany]. *Dtsch Med Wochenschr* 1994; 119: 951-955 [PMID: 8026309 DOI: 10.1055/s-2008-1058785]
- 53 Wolfsen HC. Uses of photodynamic therapy in pre-malignant and malignant lesions of the gastrointestinal tract beyond the esophagus. *J Clin Gastroenterol* 2005; 39: 653-664 [PMID: 16082272]
- 54 宋东兴. 光动力学疗法关于治疗晚期胃癌的疗效. *中国现代医学杂志* 2008; 18: 1136-1138
- 55 Jaffin BW, Kaye MD. The prognosis of gastric outlet obstruction. *Ann Surg* 1985; 201: 176-179 [PMID: 3970597]
- 56 Han YM, Song HY, Lee JM, Cho SI, Chung GH, Kim CS, Sohn MH, Choi KC. Esophagorespiratory fistulae due to esophageal carcinoma: palliation with a covered Gianturco stent. *Radiology* 1996; 199: 65-70 [PMID: 8633174 DOI: 10.1148/radiology.199.1.8633174]
- 57 Del Piano M, Ballarè M, Montino F, Todesco A, Orsello M, Magnani C, Garello E. Endoscopy or surgery for malignant GI outlet obstruction? *Gastrointest Endosc* 2005; 61: 421-426 [PMID: 15758914]
- 58 Tringali A, Didden P, Repici A, Spaander M, Bourke MJ, Williams SJ, Spicak J, Drastich P, Mutignani M, Perri V, Roy A, Johnston K, Costamagna G. Endoscopic treatment of malignant gastric and duodenal strictures: a prospective, multicenter study. *Gastrointest Endosc* 2014; 79: 66-75 [PMID: 23932009 DOI: 10.1016/j.gie.2013.06.032]
- 59 Ding NS, Alexander S, Swan MP, Hair C, Wilson P, Clarebrough E, Devonshire D. Gastroduodenal outlet obstruction and palliative self-expandable metal stenting: a dual-centre experience. *J Oncol* 2013; 2013: 167851 [PMID: 24319458 DOI: 10.1155/2013/167851]
- 60 Mansoor H, Yusuf MA. Outcomes of endoscopic pyloric stenting in malignant gastric outlet obstruction: a retrospective study. *BMC Res Notes* 2013; 6: 280 [PMID: 23870091 DOI: 10.1186/1756-0500-6-280]
- 61 Choi WJ, Park JJ, Park J, Lim EH, Joo MK, Yun JW, Noh H, Kim SH, Choi WS, Lee BJ, Kim JH, Yeon JE, Kim JS, Byun KS, Bak YT. Effects of the temporary placement of a self-expandable metallic stent in benign pyloric stenosis. *Gut Liver* 2013; 7: 417-422 [PMID: 23898381 DOI: 10.5009/gnl.2013.7.4.417]
- 62 Park KB, Do YS, Kang WK, Choo SW, Han YH, Suh SW, Lee SJ, Park KS, Choo IW. Malignant obstruction of gastric outlet and duodenum: palliation with flexible covered metallic stents. *Radiology* 2001; 219: 679-683 [PMID: 11376254 DOI: 10.1148/radiology.219.3.r01jn21679]

编辑 郭鹏 电编 闫晋利



miRNA在慢性肝病中的变化及其临床意义

张颖, 江勇, 齐凤祥

张颖, 江勇, 齐凤祥, 天津医科大学第二医院消化科 天津市 300211

张颖, 副主任医师, 主要从事消化系统疾病的临床研究.

作者贡献分布: 此综述由张颖、江勇及齐凤祥共同完成; 题目选择由张颖完成; 文献检索由张颖与江勇共同完成; 写作由张颖与齐凤祥完成.

通讯作者: 张颖, 副主任医师, 300211, 天津市河西区平江道23号, 天津医科大学第二医院消化科. zhangying5095@sina.com 电话: 022-88328825

收稿日期: 2014-06-28 修回日期: 2014-08-12

接受日期: 2014-08-26 在线出版日期: 2014-10-08

Clinical significance of miRNA changes in chronic liver diseases

Ying Zhang, Yong Jiang, Feng-Xiang Qi

Ying Zhang, Yong Jiang, Feng-Xiang Qi, Department of Gastroenterology, the 2nd Hospital of Tianjin Medical University, Tianjin 300211, China

Correspondence to: Ying Zhang, Associate Chief Physician, Department of Gastroenterology, the 2nd Hospital of Tianjin Medical University, 23 Pingjiang Avenue, Hexi District, Tianjin 300211, China. zhangying5095@sina.com

Received: 2014-06-28 Revised: 2014-08-12

Accepted: 2014-08-26 Published online: 2014-10-08

Abstract

MicroRNAs (miRNAs) are small molecules that regulate gene expression at the post-transcriptional level. MiRNAs could exhibit specific changes in many liver diseases, which reflects pathologic changes of hepatic tissue. To better understand the relationship between miRNAs and liver diseases, this review summarizes the roles of miRNAs in hepatitis, alcohol-induced liver injury, drug-induced liver injury and hepatocellular carcinoma. Investigation of miRNA changes in humans might not only help to elucidate the mechanism of chronic hepatitis B virus infection, but also provide new molecular markers for clinical diagnosis and evaluation of the curative effect of antiviral treatment. In addition, it might provide new ideas and methods for the diagnosis and treatment of alcoholic liver disease, drug-induced liver injury, fatty liver disease and hepatocellular carcinoma.

© 2014 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: MicroRNAs; Hepatitis; Alcohol-induced liver injury; Hepatocellular carcinoma; Drug-induced liver injury; Nonalcoholic fatty liver disease

Zhang Y, Jiang Y, Qi FX. Clinical significance of miRNA changes in chronic liver diseases. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(28): 4257-4262 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/4257.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i28.4257>

摘要

MicroRNAs(miRNAs)是在转录后水平调节基因表达的小分子. miRNAs在许多肝脏疾病中可以出现特异性改变, 反映肝脏组织的病理改变. 因此miRNA可作为治疗靶点应用于临床. 本文对miRNA在慢性肝脏疾病, 如酒精肝损伤、肝炎、药物性肝损伤及肝癌中的研究进展进行综述. 如能进一步研究获得miRNA人体实验数据阐明其变化规律, 制定监测标准和正常值, 不仅有助于阐明慢性乙型肝炎病毒(hepatitis B virus)感染的机制, 而且为临床诊断和抗病毒治疗的疗效评价提供新的分子标志物, 还可以为酒精性肝病、药物性肝损伤、脂肪肝和肝细胞肝癌等治疗提供新的思路和方法.

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 微小RNA; 肝炎; 酒精肝损伤; 肝癌; 药物性肝损伤; 非酒精性脂肪性肝病

核心提示: MicroRNAs(miRNA)是在转录后水平调节基因表达的小分子, 在许多肝脏疾病中出现特异性改变, 可以反映肝脏组织的病理改变, 可以慢性肝病肝细胞炎症及损伤程度的评估提供新的分子标志物, 为慢性肝病的治疗提供新的思路和方法.

张颖, 江勇, 齐凤祥. miRNA在慢性肝病中的变化及其临床意义. *世界华人消化杂志* 2014; 22(28): 4257-4262 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/4257.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i28.4257>

0 引言

MicroRNAs(miRNAs)是一类长度约为20-25个

■背景资料

MicroRNAs(miRNA)是一类长度约为20-25个核苷酸的非编码单链小RNA分子, 目前许多研究表明在肝脏疾病中miRNA可以出现特异性改变, 在病毒性肝炎、酒精性肝病、药物性肝损伤、肝癌等疾病中有可能成为肝细胞损伤的无创标志物的新选择.

■同行评议者

朱传武, 教授, 主任医师, 苏州市第五人民医院肝病科

■研发前沿

但目前miRNA的研究大多基于动物实验,且能提供精确检验的方法如:qRT-PCR法和NGS法等价格较为昂贵。其研发前沿是获得人体实验数据阐明其变化规律,制定监测标准和正常值,提供方法简单、价格低廉的检测试剂,为临床诊断和抗病毒治疗的疗效评价提供新的分子标志物,为其他慢性肝病的治疗提供新的方法。

核苷酸的非编码单链小RNA分子,通过调控多种靶基因表达参与细胞增殖、细胞分化及细胞凋亡等诸多生命活动,具有重要的生物学功能^[1]。肝脏具有重要的生理功能,近年来的研究显示在病毒性肝炎、酒精性肝损伤、脂肪肝、肝细胞肝癌等慢性肝病的发病过程中,有许多miRNA参与^[2,3]。本文简要概述在上述慢性肝病过程中miRNA的变化及其对慢性肝病的临床意义。

1 miRNAs

miRNAs是一类长度约为20-25个核苷酸的非编码单链小RNA分子,他是一类通过调控mRNA降解、翻译、沉默最终改变靶基因蛋白表达的小单链RNA分子,其主要的功能是在转录后水平调控基因的表达,自1993年被发现后,已有大量研究显示miRNA在免疫和干细胞分化等领域有重要作用,是表观遗传学和基因分子领域研究的新热点。miRNA表达失调还与肿瘤发生相关,并且有些miRNA可能起抑癌基因或癌基因的作用^[1]。近年来的研究显示,miRNA不仅存在于细胞中,而且可以出现于循环中,与mRNA不同,循环中的miRNA对低酸环境耐受,同时对RNA酶的降解反应稳定^[4,5],因此可以作为活跃的生物学标志物^[5,6],由于细胞破坏或病理损伤,组织或器官特异性的细胞内miRNA会伴随细胞死亡或凋亡的过程被释放到血液中,被认为无创标志物的新选择。血清和组织中miRNA的表达检测已经在部分肿瘤疾病的诊断和预后判断中得到应用^[4,7,8]。

2 miRNA在肝脏疾病中的变化及其临床意义

以往对肝功能的评估标志物主要是转氨酶[丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(aspartate transaminase, AST)]。但是转氨酶作为临床的标志物有一定的限制,如缺乏组织特异性,很难区分造成慢性肝损伤的两大病因:肝细胞损害和肝细胞炎症。由于病因不同,各种慢性肝病的病变范围及炎症的程度也有所不同,已有研究显示在乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染、药物性肝损伤、肝癌和酒精性肝损伤等慢性肝病中循环miRNA都出现相应的变化,尤其是miRNA-122,是目前研究较多的miRNA^[9-12]。miRNA-122定位于人染色体的18q21.31,是肝脏特异性高表达的miRNA,每个肝细胞表达量达50000拷贝以上,约占成人肝脏总miRNA的70%,

目前研究显示miRNA-122参与了肝细胞增殖、分化和凋亡等众多生物学过程^[6]。

2.1 miRNA在HBV感染中的变化 慢性HBV感染可导致miRNA的表达尤其是肝特异性miRNA分子的表达模式发生变化,这些变化可能与慢性持续性感染和疾病的进展有关,目前相关临床研究较多。Zhang等^[13]研究发现与HBV阴性相比,有77种miRNA在急性乙型肝炎感染中发生变化,有48种miRNA在慢乙型肝炎感染中发生变化。HBV影响miRNA变化的机制目前尚不明确,但目前的研究显示部分miRNA可以作为肝细胞损伤的生物学指标。Zhang等^[11]通过对83例慢性HBV感染者血清中miRNA表达的研究发认为,miRNA-122可作为肝组织损伤的标志物,具有良好的敏感性和特异性。除了miRNA-122,miRNA-21和miRNA-223在慢性HBV感染患者血清中也有升高,也可作为肝损伤的特异性标志物^[9]。且在HBV阳性的患者中,miRNA-21和miRNA-223水平的变化还可能乙型肝炎相关的肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)的发生及其转移有关^[14]。Waidmann等^[15]研究显示,慢性HBV感染者中miRNA-122的表达水平与血清中ALT、HBV DNA和乙型肝炎表面抗原的表达水平呈正相关;李祥云等^[16]发现在乙型肝炎感染的各个阶段血清miRNA-122水平均有升高,且其升高水平无统计学差异,提示miRNA-122和HBV感染无关,而与其引起的肝损害相关。但也有不同的研究结果显示,慢性乙型肝炎患者血清中miRNA-122的表达与ALT及HBV DNA均无明显相关^[17]。但目前的研究尚不能提供在HBV感染患者中miRNA变化的监测标准和正常值,如能进一步研究获得miRNA人体实验数据阐明其变化规律不仅有助于阐明慢性HBV感染的机制,而且为临床诊断和抗病毒治疗的疗效评价提供新的分子标志物和治疗靶点。

2.2 miRNA在酒精性肝病中的变化 酒精对肝脏的损伤除脂肪沉积以外,还可以通过前炎性细胞因子,如肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor α , TNF- α)、白介素(interleukin, IL)-6和IL-1 β 引起肝脏炎症^[18]。Szabo等^[19]的研究在小鼠复制酒精肝模型,检测其循环中miRNA-122有明显升高,同时miRNA-122的升高与ALT成正相关。与miRNA-122同时升高的还有巨噬细胞中miRNA-155的水平。但是在Toll样受体(Toll-like receptor 4, TLR4)缺乏和对氧化应激有保护因素的小鼠中,循环中的miRNA-122并不升高,这样的研究结果

提示循环中miRNA的升高与出现肝脏损伤有关而非与酒精摄入有关^[20]. 同时还有研究显示, 肠道的miRNA-212在酒精的诱导下可以上调, 从而抑制骨架蛋白(zonula occludens 1, ZO-1)等的表达, 导致肠道黏膜损伤, 细菌内毒素入侵也可引起肝脏损伤^[21]. 其他在动物实验中被认为是与酒精肝有关的miRNA还有miRNA-320、miRNA-486、miRNA-705、miRNA-1224的表达增加和miRNA-27b、miRNA-214、miRNA-199a、miRNA-192、miRNA-183的表达减少^[19]. 其中miRNA-126在酒精肝相关的HCC中有明显下降^[22].

2.3 miRNA在药物性肝损伤中的变化 药物性肝损伤(drug-induced liver injury, DILI)是临床上的常见病, 其影响的因素很多, 包括基因的变异、环境因素和个体差异如: 性别、年龄、营养状态、用药史及合并的基础疾病等. DILI的生物学指标要求应用简便、安全, 同时指导临床治疗方案, ALT对于DILI的诊断缺乏特异性, 目前有许多研究显示miRNA在DILI中也可作为无创检测的生物学指标^[10]. 对乙酰氨基酚(acetaminophen, APAP)所致的急性肝功能衰竭在全球都有很高的死亡率^[23]. Szabo等^[19]的研究显示miRNA-122在小鼠应用APAP后3-6 h后即可升高, 且其伴随有ALT升高; 而miRNA-155的升高则伴有TNF- α 的升高. Starkey Lewis等^[24]的研究也表明, 在APAP所致的肝损伤中, miRNA-122的升高峰值和ALT相关, 而与凝血酶原时间及总胆红素无关. 由于miRNA-122不能鉴别出潜在的重症肝损伤, 因此不能单独作为药物性肝损伤的理想标志物. 作为药物性肝损伤由于APAP所致的肝损伤是肝脏坏死伴随炎症, 因此反映炎症的miRNA如miRNA-146a和miRNA-125b水平均有时间依赖性的升高^[19], 也有动物实验报道miRNA-192和miRNA-193的表达下调^[16]. 以上研究多基于动物实验, 由于实验方法的限制, 目前尚未能开展大规模临床检测^[25,26].

2.4 miRNA在肝细胞肝癌中的变化 研究表明, 约50%的miRNA位于肿瘤相关的基因组区域或脆性位点, 提示miRNA可能与肿瘤形成有密切关系^[27]. 在肝细胞肝癌的研究中利用microRNA芯片筛选发现miRNA-122、miRNA-192、miRNA-21、miRNA-223、miRNA-26a和miRNA-80都可以作为HCC的潜在标志物^[28].

Kutay等^[29]与Gramantieri等^[30]的研究显示在原发性肝细胞癌细胞或组织中miRNA-122的表达明显下调, 认为miRNA-122的下调导致

与肿瘤发生发展相关的靶基因, 如细胞周期素G1(Cyclin-G1)、抗凋亡蛋白Bcl-w等的表达增强. miRNA-122可直接抑制Cyclin-G1的表达, 其表达减少可导致细胞增殖过快而发生癌变, 而通过激活miRNA-122能够诱导HCC细胞凋亡^[31]. 甲胎蛋白(alpha-fetoprotein, AFP)是目前临床诊断HCC的常用血清学标志物, 但仅70%左右的HCC患者血清内的AFP有明显增高, 且对于直径<3 cm的肝癌其敏感性仅为25%^[32]. HCC患者相关分析显示: miRNA-122与ALT及AFP均无明显相关^[17], miRNA-122有可希望成为一种HCC诊断的新的生物学标志物. 邢同京等^[33]的研究认为, DNA甲基化参与了肝特异性miRNA-122的表达调控, 且与肝癌细胞的凋亡密切相关, miRNA-122的甲基化调控可能在肝癌的发生和发展中起一定作用. 因此miRNA-122不仅可以作为肝癌诊断的生物学标志物, 更有希望成为肝癌治疗新的靶点.

miRNA不仅参与肝癌的发生, 在肝癌的侵袭和转移过程中也发挥着重要的作用^[34]. Budhu等^[35]的研究利用miRNA芯片技术检测了241例肝癌及癌旁样本中的miRNA的表达谱, 发现20个miRNA与肝细胞癌转移密切相关; 在与HCC患者预后相关miRNA的研究中, Giray等^[36]发现了19种miRNA的表达变化与HCC肝癌患者的预后密切相关. 其中miRNA-125b和miRNA155是与HCC患者预后相关的miRNA. miRNA-125b低表达的HCC术后患者预后较好, 而miRNA155在肝癌复发患者中表达上调, 可应用于HCC患者术后监控^[37,38].

2.5 miRNA在脂肪肝中的变化 在以肝脏脂肪过度沉积为特征的疾病如非酒精性脂肪性肝炎(nonalcoholic steatohepatitis, NASH)、非酒精性脂肪性肝病(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)中, miRNA在代谢紊乱的发病过程中起重要的作用^[39]. miRNA-143是最早发现与脂肪肝有关的miRNA, 在脂肪细胞分化过程中出现高表达, 并可有效抑制脂肪细胞分化. miRNA-143的下调可明显降低脂肪特异性基因如葡萄糖转运蛋白4、激素敏感性脂肪酶和过氧化物酶体增殖物活化受体的表达, 阻止脂肪前体细胞向脂肪细胞分化, 诱导胰岛素抵抗, 而胰岛素抵抗正是脂肪性肝病发病的关键环节^[40].

miRNA-122参与了胆固醇和脂肪酸的代谢调控, 可以作为引起代谢综合征及肝脏脂肪代谢异常的标记^[33]. 在动物实验中, miRNA-122在

■ 相关报道

miRNA是近年来的研究热点, 其与慢性肝病及肝脏肿瘤的相关性研究很多, 目前已有动物实验将miRNA应用于慢性肝病的治疗, 如Hatakeyama等应用miRNA相关技术在动物模型中治疗脂肪肝取得了一定的疗效, 是相关研究中较有新意的研究方向.

■创新盘点

miRNA是近年来的研究热点,其与慢性肝病及肝脏肿瘤的相关性研究很多,目前已有动物实验将miRNA应用于慢性肝病的治疗,如Hatakeyama等应用miRNA相关技术在动物模型中治疗脂肪肝取得了一定的疗效,是相关研究中较有新意的研究方向。

脂肪肝的小鼠中表达减低,应用miRNA-122类似物使miRNA-122增加,脂质的荧光浓度明显下降。而应用miRNA-122抑制剂,脂质的荧光浓度则增加^[41]。其机制可能是抑制miRNA-122表达可以通过下调脂代谢过程中的关键酶-甲羟戊酸激酶,下调胆固醇和脂质代谢,在高脂饮食喂养的小鼠中,miRNA-122的抑制可以减少肝脏的脂肪变性^[42]。其他和肝脏脂肪代谢有关的miRNA还有miRNA-126、miRNA-24和miRNA-27b、miRNA-33、miRNA-34、miRNA-103、miR-104及miR-370等^[19,43]。Esau等^[44]的研究显示多肽基因转导系统(peptide-based gene delivery system, MPG)可以作为miRNA-122的转导入细胞膜的介质,为miRNA的转导入细胞调节胆固醇代谢等临床应用提供了有效的技术支持。

2.6 miRNA在肝纤维化进展中的变化 肝纤维化可以在许多慢性肝病过程中出现,miRNA在肝纤维化的组织中表达下调。肝脏星形细胞的活化反应在肝脏纤维化过程中起着重要的作用。Lakner等^[45]与Maubach等^[46]的研究显示在活化的星形细胞中miRNA-29家族(miRNA-29a, 29c)的表达下调,而在动物模型中证实miRNA29家族的表达增加是可以减少I型胶原和IV型胶原产生从而改善纤维化的过程^[47]。但是miRNA-29的这些变化没有肝脏特异性,在肾脏、肺、心肌纤维化中都可出现^[48]。动物实验表明miRNA-221/222^[49,50]、miRNA-19b^[51]在纤维化的肝脏组织中的表达低于正常肝脏组织,且这种降低与肝脏星形细胞的活化程度相关,且随着纤维化进程而加重,提示这些miRNA可以作为反映肝脏纤维化程度的生物学指标。

3 结论

目前有许多治疗方面的研究包括抑制和促进miRNA表达,来治疗慢性肝损伤。其中较有希望的是临床前期试验表明通过应用抗miRNA-122的抑制剂可以HCV RNA的水平,这种抑制有剂量依赖关系且并没有发现病毒抵抗^[52]。此外在动物实验中有报道应用抗miRNA的寡聚核苷酸抗体可以减少肝细胞中miRNA-122的含量,可以改善脂肪肝^[53]。

miRNA,特别是肝脏特异性miRNA-122与慢性肝脏疾病关系密切,可以作为肝脏损伤和肝脏炎症的生物学标志物。但是由于缺乏标准的定量检测方法,miRNA作为慢性肝病生物学指标的临床价值还需要进行仔细的评估,需要

大样本临床试验予以验证。目前miRNA的研究大多基于动物实验,且能提供精确检验的方法如:qRT-PCR法(quantitative real-time polymerase chain reaction)和NGS法等价格较为昂贵^[42,54]。如能提供方法简单、价格低廉的检测试剂不仅有助于阐明慢性HBV感染的机制,而且为临床诊断和抗病毒治疗的疗效评价提供新的分子标志物,还可以为酒精性肝病、药物性肝损伤、脂肪肝和肝细胞肝癌等治疗提供新的靶点。

4 参考文献

- 1 Ambros V. The functions of animal microRNAs. *Nature* 2004; 431: 350-355 [PMID: 15372042]
- 2 方晨, 黄惠芳, 邹伟. miRNA-肝病治疗的新靶点. *中国生物化学与分子生物学报* 2012; 28: 793-796
- 3 许蜜蝶, 李维卿, 余宏宇. MicroRNAs与慢性肝病病变相关性的研究进展. *第二军医大学学报* 2010; 31: 896-899
- 4 Chen X, Ba Y, Ma L, Cai X, Yin Y, Wang K, Guo J, Zhang Y, Chen J, Guo X, Li Q, Li X, Wang W, Zhang Y, Wang J, Jiang X, Xiang Y, Xu C, Zheng P, Zhang J, Li R, Zhang H, Shang X, Gong T, Ning G, Wang J, Zen K, Zhang J, Zhang CY. Characterization of microRNAs in serum: a novel class of biomarkers for diagnosis of cancer and other diseases. *Cell Res* 2008; 18: 997-1006 [PMID: 18766170 DOI: 10.1038/cr.2008.282]
- 5 Mitchell PS, Parkin RK, Kroh EM, Fritz BR, Wyman SK, Pogosova-Agadjanyan EL, Peterson A, Noteboom J, O'Brian K, Allen A, Lin DW, Urban N, Drescher CW, Knudsen BS, Stirewalt DL, Gentleman R, Vessella RL, Nelson PS, Martin DB, Tewari M. Circulating microRNAs as stable blood-based markers for cancer detection. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008; 105: 10513-10518 [PMID: 18663219 DOI: 10.1073/pnas.0804549105]
- 6 Bala S, Marcos M, Szabo G. Emerging role of microRNAs in liver diseases. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 5633-5640 [PMID: 19960558]
- 7 Ji F, Yang B, Peng X, Ding H, You H, Tien P. Circulating microRNAs in hepatitis B virus-infected patients. *J Viral Hepat* 2011; 18: e242-e251 [PMID: 21692939 DOI: 10.1111/j.1365-2893]
- 8 Li G, Cai G, Li D, Yin W. MicroRNAs and liver disease: viral hepatitis, liver fibrosis and hepatocellular carcinoma. *Postgrad Med J* 2014; 90: 106-112 [PMID: 24243965]
- 9 Xu J, Wu C, Che X, Wang L, Yu D, Zhang T, Huang L, Li H, Tan W, Wang C, Lin D. Circulating microRNAs, miR-21, miR-122, and miR-223, in patients with hepatocellular carcinoma or chronic hepatitis. *Mol Carcinog* 2011; 50: 136-142 [PMID: 21229610 DOI: 10.1002/mc.20712]
- 10 Hornby RJ, Starkey Lewis P, Dear J, Goldring C, Park BK. MicroRNAs as potential circulating biomarkers of drug-induced liver injury: key current and future issues for translation to humans. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2014; 7: 349-362 [PMID: 24694030 DOI: 10.1586/17512433]
- 11 Zhang Y, Jia Y, Zheng R, Guo Y, Wang Y, Guo H, Fei M, Sun S. Plasma microRNA-122 as a biomarker for viral-, alcohol-, and chemical-related hepatic diseases. *Clin Chem* 2010; 56: 1830-1838 [PMID: 20930130 DOI: 10.1373/clinchem.2010.147850]

- 12 van der Ree MH, de Bruijne J, Kootstra NA, Jansen PL, Reesink HW. MicroRNAs: role and therapeutic targets in viral hepatitis. *Antivir Ther* 2014 Mar 18. [Epub ahead of print] [PMID: 24642660 DOI: 10.3851/IMP2766]
- 13 Zhang ZZ, Liu X, Wang DQ, Teng MK, Niu LW, Huang AL, Liang Z. Hepatitis B virus and hepatocellular carcinoma at the miRNA level. *World J Gastroenterol* 2011; 17: 3353-3358 [PMID: 21876625 DOI: 10.3748/wjg.v17.i28.3353]
- 14 Takahashi K, Yan I, Wen HJ, Patel T. microRNAs in liver disease: from diagnostics to therapeutics. *Clin Biochem* 2013; 46: 946-952 [PMID: 23396165 DOI: 10.1016/j.clinbiochem]
- 15 Waidmann O, Bihrer V, Pleli T, Farnik H, Berger A, Zeuzem S, Kronenberger B, Piiper A. Serum microRNA-122 levels in different groups of patients with chronic hepatitis B virus infection. *J Viral Hepat* 2012; 19: e58-e65 [PMID: 22239527 DOI: 10.1111/j.1365-2893.2011.01536.x]
- 16 李祥云, 陈兆军, 潘峰, 刘玉华. Micro-RNA-122在不同时期慢性乙肝患者外周血浆中表达变化的研究. *中国卫生检验杂志* 2013; 23: 874-877
- 17 姜丹凤, 邢同京, 黄俊星, 徐祖龙. 微小RNA-122和29在乙型肝炎病毒感染相关肝病中的表达及临床意义. *中华临床医师杂志(电子版)* 2013; 7: 1085-1088
- 18 Szabo G, Mandrekar P, Petrask J, Catalano D. The unfolding web of innate immune dysregulation in alcoholic liver injury. *Alcohol Clin Exp Res* 2011; 35: 782-786 [PMID: 21284666 DOI: 10.1111/j.1530-0277.2010.01398.x]
- 19 Szabo G, Bala S. MicroRNAs in liver disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2013; 10: 542-552 [PMID: 23689081 DOI: 10.1038/nrgastro.2013.87]
- 20 Bala S, Marcos M, Kodys K, Csak T, Catalano D, Mandrekar P, Szabo G. Up-regulation of microRNA-155 in macrophages contributes to increased tumor necrosis factor [alpha] (TNF[alpha]) production via increased mRNA half-life in alcoholic liver disease. *J Biol Chem* 2011; 286: 1436-1444 [PMID: 21062749 DOI: 10.1074/jbc.M110.145870]
- 21 Tang Y, Banan A, Forsyth CB, Fields JZ, Lau CK, Zhang LJ, Keshavarzian A. Effect of alcohol on miR-212 expression in intestinal epithelial cells and its potential role in alcoholic liver disease. *Alcohol Clin Exp Res* 2008; 32: 355-364 [PMID: 18162065]
- 22 Ladeiro Y, Couchy G, Balabaud C, Bioulac-Sage P, Pelletier L, Rebouissou S, Zucman-Rossi J. MicroRNA profiling in hepatocellular tumors is associated with clinical features and oncogene/tumor suppressor gene mutations. *Hepatology* 2008; 47: 1955-1963 [PMID: 18433021 DOI: 10.1002/hep.22256]
- 23 Craig DG, Lee A, Hayes PC, Simpson KJ. Review article: the current management of acute liver failure. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 31: 345-358 [PMID: 19845566 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2009.04175.x]
- 24 Starkey Lewis PJ, Merz M, Couttet P, Grenet O, Dear J, Antoine DJ, Goldring C, Park BK, Moggs JG. Serum microRNA biomarkers for drug-induced liver injury. *Clin Pharmacol Ther* 2012; 92: 291-293 [PMID: 22828715 DOI: 10.1038/clpt.2012.101]
- 25 Shi Q, Yang X, Mendrick DL. Hopes and challenges in using miRNAs as translational biomarkers for drug-induced liver injury. *Biomark Med* 2013; 7: 307-315 [PMID: 23547824 DOI: 10.2217/bmm.13.9]
- 26 Wang Y, Chen T, Tong W. miRNAs and their application in drug-induced liver injury. *Biomark Med* 2014; 8: 161-172 [PMID: 24521012 DOI: 10.2217/bmm.13.147]
- 27 朱丽敏, 张思泉, 朱聪, 王青, 纪婷, 丁先峰. microRNAs在肝细胞癌中的调控机制及临床应用. *医学分子生物学杂志* 2013; 12: 360-364
- 28 Zhou J, Yu L, Gao X, Hu J, Wang J, Dai Z, Wang JF, Zhang Z, Lu S, Huang X, Wang Z, Qiu S, Wang X, Yang G, Sun H, Tang Z, Wu Y, Zhu H, Fan J. Plasma microRNA panel to diagnose hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 2011; 29: 4781-4788 [PMID: 22105822 DOI: 10.1200/JCO.2011.38.2697]
- 29 Kutay H, Bai S, Datta J, Motiwala T, Pogribny I, Frankel W, Jacob ST, Ghoshal K. Downregulation of miR-122 in the rodent and human hepatocellular carcinomas. *J Cell Biochem* 2006; 99: 671-678 [PMID: 16924677]
- 30 Gramantieri L, Ferracin M, Fornari F, Veronese A, Sabbioni S, Liu CG, Calin GA, Giovannini C, Ferrazzi E, Grazi GL, Croce CM, Bolondi L, Negrini M. Cyclin G1 is a target of miR-122a, a microRNA frequently down-regulated in human hepatocellular carcinoma. *Cancer Res* 2007; 67: 6092-6099 [PMID: 17616664]
- 31 Young DD, Connelly CM, Grohmann C, Deiters A. Small molecule modifiers of microRNA miR-122 function for the treatment of hepatitis C virus infection and hepatocellular carcinoma. *J Am Chem Soc* 2010; 132: 7976-7981 [PMID: 20527935 DOI: 10.1021/ja910275u]
- 32 Stefaniuk P, Cianciara J, Wiercinska-Drapalo A. Present and future possibilities for early diagnosis of hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2010; 16: 418-424 [PMID: 20101765]
- 33 邢同京, 徐洪涛, 余文庆, 姜丹凤. 启动子区甲基化对miRNA-122表达及肝癌细胞增殖和凋亡的影响. *中华肝胆外科杂志* 2012; 18: 938-942
- 34 郑燕, 魏金旺, 盛媛媛, 乔鹏, 董琼珠, 钦伦秀. 肝癌转移和预后相关的miRNA. *分子诊断与治疗杂志* 2011; 3: 344-350
- 35 Budhu A, Jia HL, Forgues M, Liu CG, Goldstein D, Lam A, Zanetti KA, Ye QH, Qin LX, Croce CM, Tang ZY, Wang XW. Identification of metastasis-related microRNAs in hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2008; 47: 897-907 [PMID: 18176954 DOI: 10.1002/hep.22160]
- 36 Giray BG, Emekdas G, Tezcan S, Ulger M, Serin MS, Sezgin O, Altintas E, Tiftik EN. Profiles of serum microRNAs; miR-125b-5p and miR223-3p serve as novel biomarkers for HBV-positive hepatocellular carcinoma. *Mol Biol Rep* 2014; 41: 4513-4519 [PMID: 24595450 DOI: 10.1007/s11033-014-3322-3]
- 37 Li W, Xie L, He X, Li J, Tu K, Wei L, Wu J, Guo Y, Ma X, Zhang P, Pan Z, Hu X, Zhao Y, Xie H, Jiang G, Chen T, Wang J, Zheng S, Cheng J, Wan D, Yang S, Li Y, Gu J. Diagnostic and prognostic implications of microRNAs in human hepatocellular carcinoma. *Int J Cancer* 2008; 123: 1616-1622 [PMID: 18649363 DOI: 10.1002/ijc.23693]
- 38 Han ZB, Chen HY, Fan JW, Wu JY, Tang HM, Peng ZH. Up-regulation of microRNA-155 promotes cancer cell invasion and predicts poor survival of hepatocellular carcinoma following liver transplantation. *J Cancer Res Clin Oncol* 2012; 138: 153-161 [PMID: 22071603 DOI: 10.1007/s00432-011-1076-z]
- 39 Rottiers V, Näär AM. MicroRNAs in metabolism and metabolic disorders. *Nat Rev Mol Cell Biol*

■应用要点

miRNAs在许多肝脏疾病中出现特异性改变, 可以反映肝脏组织的病理改变, 如能进一步研究获得人体实验数据阐明其变化规律, 制定监测标准和正常值, 提供方法简单、价格低廉的检测试剂, 则可以为慢性肝病的评估提供新的分子标志物, 为慢性肝病的治疗提供新的思路和方法。

■同行评价

本文综述了近年来miRNAs在各种慢性肝病中的变化,涉及到其在细胞、动物、人体组织学和血清学中的变化,试图说明miRNAs在肝病发病机制、诊断和药物疗效等方面的作用,具有一定的参考意义。

- 2012; 13: 239-250 [PMID: 22436747 DOI: 10.1038/nrm3328]
- 40 万星勇, 虞朝辉, 厉有名. 微小RNA在脂肪性肝病研究中的新进展. 国际消化病杂志 2012; 32: 262-263
- 41 Nie YQ, Cao J, Zhou YJ, Liang X, Du YL, Wan YJ, Li YY. The effect of miRNA-122 in regulating fat deposition in a cell line model. *J Cell Biochem* 2014; 115: 839-846 [PMID: 24288170 DOI: 10.1002/jcb.24725]
- 42 Wang L, Tang W, Yan S, Zhou L, Shen T, Huang X, Dou L, Wang M, Yu S, Li J. Efficient delivery of miR-122 to regulate cholesterol metabolism using a non-covalent peptide-based strategy. *Mol Med Rep* 2013; 8: 1472-1478 [PMID: 24065042 DOI: 10.3892/mmr.2013.1691]
- 43 Vickers KC, Shoucri BM, Levin MG, Wu H, Pearson DS, Osei-Hwedie D, Collins FS, Remaley AT, Sethupathy P. MicroRNA-27b is a regulatory hub in lipid metabolism and is altered in dyslipidemia. *Hepatology* 2013; 57: 533-542 [PMID: 22777896 DOI: 10.1002/hep.25846]
- 44 Esau C, Davis S, Murray SF, Yu XX, Pandey SK, Pear M, Watts L, Booten SL, Graham M, McKay R, Subramaniam A, Propp S, Lollo BA, Freier S, Bennett CF, Bhanot S, Monia BP. miR-122 regulation of lipid metabolism revealed by in vivo antisense targeting. *Cell Metab* 2006; 3: 87-98 [PMID: 16459310]
- 45 Lakner AM, Steuerwald NM, Walling TL, Ghosh S, Li T, McKillop IH, Russo MW, Bonkovsky HL, Schrum LW. Inhibitory effects of microRNA 19b in hepatic stellate cell-mediated fibrogenesis. *Hepatology* 2012; 56: 300-310 [PMID: 22278637 DOI: 10.1002/hep.25613]
- 46 Maubach G, Lim MC, Chen J, Yang H, Zhuo L. miRNA studies in in vitro and in vivo activated hepatic stellate cells. *World J Gastroenterol* 2011; 17: 2748-2773 [PMID: 21734783 DOI: 10.3748/wjg.v17.i22]
- 47 Kwiecinski M, Noetel A, Elfimova N, Trebicka J, Schievenbusch S, Strack I, Molnar L, von Brandenstein M, Töx U, Nischt R, Coutelle O, Dienes HP, Odenthal M. Hepatocyte growth factor (HGF) inhibits collagen I and IV synthesis in hepatic stellate cells by miRNA-29 induction. *PLoS One* 2011; 6: e24568 [PMID: 21931759 DOI: 10.1371/journal.pone.0024568]
- 48 He Y, Huang C, Lin X, Li J. MicroRNA-29 family, a crucial therapeutic target for fibrosis diseases. *Biochimie* 2013; 95: 1355-1359 [PMID: 23542596 DOI: 10.1016/j.biochi.2013.03.010]
- 49 Ogawa T, Enomoto M, Fujii H, Sekiya Y, Yoshizato K, Ikeda K, Kawada N. MicroRNA-221/222 up-regulation indicates the activation of stellate cells and the progression of liver fibrosis. *Gut* 2012; 61: 1600-1609 [PMID: 22267590]
- 50 Shen WJ, Dong R, Chen G, Zheng S. microRNA-222 modulates liver fibrosis in a murine model of biliary atresia. *Biochem Biophys Res Commun* 2014; 446: 155-159 [PMID: 24569080 DOI: 10.1016/j.bbrc.2014.02.065]
- 51 郭晓冬, 熊璐, 张红萍, 周艳贤, 杨美, 章方莉, 刘树红, 李进. 肝纤维化进程中miRNA-1 9b表达变化的研究. 现代生物医学进展 2013; 13: 611-613
- 52 Janssen HL, Reesink HW, Lawitz EJ, Zeuzem S, Rodriguez-Torres M, Patel K, van der Meer AJ, Patack AK, Chen A, Zhou Y, Persson R, King BD, Kauppinen S, Levin AA, Hodges MR. Treatment of HCV infection by targeting microRNA. *N Engl J Med* 2013; 368: 1685-1694 [PMID: 23534542 DOI: 10.1056/NEJMoa1209026]
- 53 Hatakeyama H, Murata M, Sato Y, Takahashi M, Minakawa N, Matsuda A, Harashima H. The systemic administration of an anti-miRNA oligonucleotide encapsulated pH-sensitive liposome results in reduced level of hepatic microRNA-122 in mice. *J Control Release* 2014; 173: 43-50 [PMID: 24511611]
- 54 Wang K, Yuan Y, Cho JH, McClarty S, Baxter D, Galas DJ. Comparing the MicroRNA spectrum between serum and plasma. *PLoS One* 2012; 7: e41561 [PMID: 22859996 DOI: 10.1371/journal.pone.0041561]

编辑 郭鹏 电编 闫晋利



远端胆管癌的治疗进展

徐艺, 王浩, 崔云甫

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

徐艺, 在读硕士, 主要从事胆管癌的临床和基础研究.

黑龙江省科技厅攻关基金资助项目, No. GC12C304-1

黑龙江省留学回国人员科技项目择优基金资助项目, No.

2011297

作者贡献分布: 本文综述由徐艺完成; 王浩负责收集文献; 崔云甫审核.

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

电话: 0451-86605113

收稿日期: 2014-07-06 修回日期: 2014-08-17

接受日期: 2014-08-26 在线出版日期: 2014-10-08

Treatment of distal cholangiocarcinoma

Yi Xu, Hao Wang, Yun-Fu Cui

Yi Xu, Hao Wang, Yun-Fu Cui, Department of General Surgery, the Second Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150086, Heilongjiang Province, China
Supported by: the Major Scientific and Technological Project of Heilongjiang Province, No. GC12C304-1; Heilongjiang Science and Technology Project for Returned Overseas Chinese, No. 2011297

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

Received: 2014-07-06 Revised: 2014-08-17

Accepted: 2014-08-26 Published online: 2014-10-08

Abstract

Distal cholangiocarcinoma (DCC) is a rare, aggressive malignancy with an increasing incidence during past few years. The great majority of distal bile duct cancers are adenocarcinomas that preferentially invade adjacent organs and metastasize to regional lymph nodes. Surgical resection remains the only potentially curative treatment at present. Nevertheless, resectability rates range from 21% to 96% either due to local vascular invasion or distant metastasis. Therefore, DCC is related with a poor prognosis. Thus, new treatments for DCC are becoming a hot spot of research in recent years. This article reviews the progress in the treatment of DCC in terms of radical surgery, palliative surgery and interventional therapy

as well as adjuvant therapy.

© 2014 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Bile duct; Distal cholangiocarcinoma; Treatment; Tumor

Xu Y, Wang H, Cui YF. Treatment of distal cholangiocarcinoma. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(28): 4263-4269
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/4263.asp>
DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i28.4263>

摘要

远端胆管癌是一少见但侵袭性强的恶性肿瘤, 其发病率逐年上升. 病理类型大多为腺癌, 倾向于侵袭邻近脏器及发生局部淋巴结转移. 目前, 手术切除仍是唯一可能治愈的方法. 但是, 由于血管受侵或发生远处转移, 手术切除率仅为21%-96%且预后不理想. 因此, 针对远端胆管癌的各种治疗手段成为近年研究的热点. 本文就远端胆管癌的手术、姑息性手术、介入治疗、辅助治疗的进展作一综述.

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 胆管; 远端胆管癌; 治疗; 肿瘤

核心提示: 远端胆管癌在消化系统恶性肿瘤中较少见, 但预后差、死亡率高, 以手术为主的综合治疗是其主要的治疗方法, 不同治疗方案的选择与远端胆管癌患者的预后密切相关. 本文归纳分析了远端胆管手术治疗、介入治疗、辅助治疗的最新进展及临床探索结果. 对临床和研究有重要指导价值.

徐艺, 王浩, 崔云甫. 远段胆管癌的治疗进展. 世界华人消化杂志 2014; 22(28): 4263-4269 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/4263.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i28.4263>

0 引言

胆管癌是发生于胆道上皮细胞的恶性肿瘤, 患病率随年龄增长而增加, 男性多于女性^[1], 目前

■背景资料

远端胆管癌是自胆总管汇合部至胆总管下端起源于胆道上皮细胞的恶性肿瘤. 倾向于侵袭邻近脏器及发生局部淋巴结转移. 目前, 根治性手术切除仍是唯一可能治愈的手段. 但其远期疗效不理想. 因此, 选择合理的治疗方法以改善其预后成为胆道外科医生共同追求的目标.

■同行评议者

宋振顺, 教授, 西京医院肝胆外科

■ 研发前沿

目前临床上对远端胆管癌治疗效果仍不满意,研究目前主要围绕在继续改进胰头十二指肠切除术(pancreaticoduodenectomy, PD)式以达到最佳的根治效果和预后;各种姑息性减黄措施的效果和优劣评价;进一步优化新辅助化疗方案有广阔的研究价值;化疗与免疫治疗、中医药等相结合的综合治疗亦是现阶段研究的热点问题。

病因仍不明确,相关研究表明,原发性硬化性胆管炎^[2]、先天性胆总管囊肿^[3]、寄生虫感染^[4]、慢性胆管炎、胆石症^[5]等疾病可能与胆管癌的发生发展密切相关,其他因素如乙型肝炎病毒、丙型肝炎病毒感染、亚硝胺饮食等^[6]也是胆管癌的致病因素。远端胆管癌早期缺乏特异性症状,可表现为上腹隐痛、乏力、消瘦等症状,临床表现的隐匿性使其早期诊断较困难,中晚期可伴进行性加重的无痛性黄疸、陶土样便、浓茶色尿、皮肤瘙痒等症状。病理类型以腺癌多见(95%-97%),倾向于侵袭邻近器官及发生局部淋巴结转移。基于近年国外文献报道^[7,8],远端胆管癌手术切除率约为21%-96%,根治性切除术后5年生存率仅为21%-27%,预后不佳。由于胆管下段与胰头、十二指肠、门静脉、肠系膜上动、静脉在解剖关系上互相毗邻,肿瘤可能侵入胰头部并促使结缔组织增生,有时使胰头癌与远端胆管癌难以区分。随着近些年影像学诊断技术水平的进步及方法多样化,术前诊断率不断提高,远端胆管癌的合理治疗逐渐成为临床医生迫切需要解决的问题。

1 远端胆管癌的定义

根据胆管癌发生的解剖部位分类,胆管癌可分为肝内胆管癌、肝门部胆管癌及远端胆管癌^[9]。远端胆管癌约占胆管癌的20%-30%,是源于胆囊管汇合部到胆总管下端的恶性肿瘤^[10,11]。也有人将胆管癌分为肝内胆管癌和肝外胆管癌,肝外胆管癌又根据发生于胆管的位置分为上段、中段、下段胆管癌三个部分。胆管中段癌指位于胆囊管汇合口至胰腺上缘胆管的肿瘤。下段胆管癌指胰腺上缘至十二指肠壁之间胆管上皮细胞发生的肿瘤。胆管中段癌归属肝门部胆管癌或远端胆管癌始终存在争议,由于胆管中段癌同肝门部胆管癌手术治疗方式存在较大差异,肝门部胆管癌更复杂,中段胆管癌类似下段胆管癌常需要行胰头十二指肠切除术(pancreaticoduodenectomy, PD),病理类型的分布及总的根治性切除率方面更类似下段胆管癌。Heron等^[12]及Khan等^[13]都将中段胆管癌归于远端癌范畴。这样分类有利于手术的分类及评估,得到多数外科医生的认同。

2 根治性手术

根治性手术(radical surgery)是指将机体内病理性肿瘤组织完整、无残留切除,廓清局部淋巴

结。目前,根治性手术切除是唯一可能治愈远端胆管癌的方法。

2.1 PD 自Whipple等^[14]于1935年首次提出并实施PD以来,历经近80年的技术创新与变革,围手术期的死亡率与术后并发症发生率明显下降,但患者远期存活率依然很低。PD切除范围包括胰腺头部、十二指肠、中下段肝外胆道、胆囊和胃幽门部,并辅以腹腔淋巴结清扫。近年临床上愈发强调PD术的多入路结合,相比传统的前入路,动脉入路具有如下优势:(1)术中提前判断肿瘤能否切除,避免R2切除;(2)术中减少肿瘤碰触,符合无瘤原则;(3)优先显露和控制病变处供血动脉(胃十二指肠动脉、胰十二指肠下动脉)血流后切除肿瘤,符合肿瘤切除原则;(4)减少术中出血。动脉入路衍生出胰头后方入路、钩突入路、横结肠系膜入路、空肠系膜入路、胰腺入路、小网膜囊入路等6种入路。最近胆道外科医生愈发强调多入路结合在PD术中的作用。PD过去主张实施扩大的PD,日本的Yoshida等^[15]认为PD联合扩大的淋巴结清扫为最佳术式,但尚未达成共识。近年来依据术中十二指肠切缘及幽门淋巴结切片结果决定是否行保留幽门的胰十二指肠切除术(pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy, PPPD)得到大多数外科医生的认同^[16],已成为治疗远端胆管癌的标准术式。但是,Harmuth等^[17]认为PPPD会增加术后胃排空障碍的发生率、降低餐后胰高血糖素样肽的释放并增加胰岛素抵抗,故应重新考虑其意义。对存在重要血管受侵(如门静脉、肠系膜上动、静脉)的患者,根据术中情况,如侵犯较局限、患者一般状态尚可、无远处转移等,可选择对侵犯的血管壁切除、重建或自体血管移植,最近一项研究^[18]显示,对于合并重要血管切除、重建的PD患者与无重要血管受侵实施标准PD患者的预后无明显差异。阳性切缘、局部淋巴结转移、血管内瘤栓及神经束转移为远端胆管癌术后预后不良的主要因素^[19]。远端胆管癌易经门静脉系统血行转移至肝脏,PD术后46.8%死亡病例存在肝脏转移,肝脏转移已成为远端胆管癌行根治术后死亡的主要原因^[20]。PD术中于肝动脉和门静脉内放置化疗管术后行5-氟尿嘧啶(5-fluorouracil, 5-Fu)灌注治疗,可减少术后肝脏转移发生率。如远端胆管癌患者术前已发生肝脏转移,Kaneoka等^[21]建议采用肝胰十二指肠切除术,其预后明显优于单一行肝转移瘤切除术或单一行PD患者。全腹腔镜胰十二指肠切除

术相对传统PD存在局部创伤小、术后恢复快、生活质量高、住院时间短、并发症发生率低等优势, 逐渐得到推广^[22,23]。近年来, 随着机器人辅助全胰十二指肠切除术的成功实施, 使手术的安全性进一步提高, 优点逐渐显现: 更少的出血量、更小的创伤、较腹腔镜PD更短的手术时间和更短的住院时间等^[24,25], 但由于达芬奇机器人的高昂价格, 目前还难以得到广泛应用。

2.2 胆管中段肿瘤根治性切除、胆囊切除、肝门区淋巴结清扫、肝门胆管Roux-en-Y吻合术 对于T1期、T2期或仅侵犯胆囊未侵及周围重要血管的T3期中段胆管癌, 若肿瘤可完整切除、近远端胆管均可得到阴性切缘、未侵犯胰腺及重要血管且肿瘤无远处转移, 可行胆管中段肿瘤根治性切除、胆囊切除、肝门周围淋巴结清扫、肝门胆管Roux-en-Y吻合术。Lee等^[26]认为胆管中段癌根治性切除较PD术后并发症少、住院时间短, 预后与PD无显著差异。可以作为中段胆管癌根治性手术策略之一。

3 姑息性手术

远端胆管癌因其临床表现的隐匿性、解剖部位的复杂性及生物学行为的侵袭性, 很多患者在就诊时已属中晚期, 常在12 mo之内因恶病质及功能衰竭死亡^[27]。术中如发现局部肿瘤转移(腹膜、大网膜种植转移); 肝十二指肠韧带以外广泛淋巴结转移; 远隔器官转移; 癌肿局部固定难以切除等情况, 宜考虑实施姑息性减黄手术。各种以减黄为目的姑息性引流手术(palliative surgery)可有效解除胆道梗阻、预防或解除十二指肠梗阻、缓解疼痛, 对晚期胆管癌患者可达到改善肝功能、延长生存期、改善生活质量的目的。

3.1 胆管空肠端侧Roux-en-Y吻合内引流术 胆囊切除、胆管空肠端侧Roux-en-Y吻合术应用广泛, 因胆管癌细胞多沿管壁浸润生长, 胆管空肠端侧吻合可有效防止吻合口短期内梗阻。Singh等^[28]建议术中如发现远端胆管癌体积较大, 已造成或将造成十二指肠的梗阻, 在行胆管空肠端侧Roux-en-Y吻合的基础上应同时加行胃空肠吻合术。该手术操作较复杂, 术后可能造成食物返流性胆管炎致体温升高, 为减少术后食物返流性胆管炎发生率, 应保持空肠升臂至少40 cm, 可行骑跨式吻合。为了使姑息性手术微创化、减少术后并发症, 全腹腔镜胆管空肠Roux-en-Y吻合术近年来逐渐得到推崇^[29]。

3.2 胆总管十二指肠端侧吻合术 远端胆管癌引起的胆道梗阻使胆汁淤积造成胆道内压力增高、胆道扩张、壁增厚, 此时易于与其邻近的十二指肠行端侧吻合, 该术式优点是手术操作简单, 减黄效果好。同理为预防、解除十二指肠梗阻可加行胃空肠吻合术。

3.3 胆囊胃吻合术 适用于胆囊管通畅、胆囊明显肿大并距离肿瘤较远、靠近胃壁者, 胆囊胃吻合术的缺点是术后胆汁直接流入胃, 致胃部烧灼不适感, 增加了胆汁性胃炎、胃溃疡的发生几率, 但也有研究发现^[30], 晚期梗阻性黄疸患者术后黏膜血供良好时, 胆酸和胆盐不会损害黏膜屏障功能。由于胃的蠕动强烈, 有一定吻合口瘘的风险, 另术后胃内食物返流可引起反流性胆管炎。术中准确判断胆囊管的通畅性是手术成功的前提。

3.4 经“T”管外引流术 将“T”管置于梗阻以上胆道内行胆汁外引流, 适用于组织广泛水肿或合并有胆管炎症的远端胆管癌患者。操作简单、减黄效果确切, 但并发症较多, 术后大量胆汁经“T”管引流出体外, 可造成患者低钠、低钾血症、代谢性酸中毒等水电解质失衡; 严重的消化不良加重消瘦。“T”管术后护理及换药亦带来不必要的麻烦, 且可能发生“T”管脱出或“T”管周围皮肤感染等并发症。

3.5 壶腹部肿瘤局部切除术+胆胰管成形术 有报道称^[31], 壶腹部肿瘤局部切除术+胆胰管成形术适用于包括远端胆管癌在内的壶腹部肿瘤。该术式具有局部创伤小、术后并发症及死亡率低等优点, 远期预后效果与PD类似^[32,33], 研究发现该术式对壶腹部良性肿瘤及壶腹部早期局部低度恶性肿瘤效果较好, 但术前通过影像学检查判断肿瘤是否为早期尚困难。远端胆管癌易侵犯周围组织, 即使术中多次冰冻切片检查, 亦不能排除癌细胞残留, 故切除范围的彻底性难以保证。远端胆管癌早期即可发生淋巴结转移, 而淋巴结转移为判断预后具有统计学意义的指标^[34]。因此, 仅行壶腹部肿瘤局部切除, 并不包括局部淋巴结的清扫难免对预后造成影响。根治效果难以得到大多数外科医生的认同^[35]。

4 介入治疗

通过介入方法胆道引流主要适用于远端胆管癌晚期胆道梗阻时间长、黄疸严重、高龄、一般状态差而难以耐受手术打击的患者。相关统计学资料显示, 成功的姑息性引流可使中位生存

■ 相关报道

国内外研究显示: 远端胆管癌易血管受侵或发生远处转移, 手术切除率较低。DeOliveira等报道, 达到R0根治性切除的患者术后中位生存期仅25 mo, 5年生存率仅27%。值得鼓舞的是, 近年放疗、分子靶向治疗、免疫治疗、中医药治疗等辅助治疗取得了一定进展。

■创新盘点

本文对近年远端胆管癌的治疗进展进行了综述,其中PD术中多入路结合治疗是近年热议话题;如何改进PD术以提高其根治的彻底性和安全性成为研究的热点,对无法行根治手术且黄疸较重的患者,各种减黄方案利弊及选择值得深思。另外,各种辅助治疗的作用也不容忽视。

期延长达7.5 mo,而未行引流患者中位生存期仅4 mo^[36]。介入治疗也可应用于梗阻性黄疸的术前引流以降低血胆红素水平,减少术后并发症,但可能增加术后感染、胆瘘、胆道出血的发生率。一份关于梗阻性黄疸术前引流的Meta分析称,术前应用PTBD或内镜引流的梗阻性黄疸患者与术前未行胆汁引流患者的术后死亡率及并发症的发生率无显著差别^[37]。

4.1 经皮经肝穿刺胆道引流术(percutaneous transhepatic biliary drainage, PTBD) 在B超、计算机断层扫描(computed tomography, CT)或磁共振(magnetic resonance, MR)引导下下行PTBD,可多根引流管同步引流,使肝内淤积的胆汁经引流管排出体外,以减轻梗阻性黄疸症状,PTBD的优势在于操作简单、费用低廉、近期减黄效果好,由于不触碰瘤体符合无瘤原则,术后可通过PTBD引流管对肿瘤高频电切、微波凝固、腔内放疗、局部注射治疗、灌注化疗等。但是凝血功能障碍或大量腹水的患者应慎行PTBD,长期外引流可能导致胆管炎症或引流管阻塞。大量胆汁丢失可引起电解质紊乱、消化功能不良、胃肠功能障碍,进一步导致肠内菌群移位和内毒素血症^[38]。Takahashi等^[39]研究认为PTBD术后胆管癌经引流管种植性转移并不少见。因此,有学者建议在内镜引流术不可行的前提下再选择PTBD^[40,41]。对内镜下逆行性胰胆管造影(endoscopic retrograde cholangio-pancreatography, ERCP)放置胆道支架失败者,也可用此方法尝试放置胆道支架。

4.2 经ERCP胆道支架置入术 ERCP既是诊断方法也是治疗手段,可直视胆总管远端、检查肿瘤浸润情况并钳取组织样本活检,也可放置各种胆道支架内引流胆汁。如胆管癌沿胆道壁生长范围广,可同时置入多根支架引流,该手术相对PTBD创伤更小、避免胆汁丢失使其发挥正常生理功能。但可能出现胆道感染、胰腺炎等并发症。经内镜下胆道支架置入术近年应用日益广泛,已成为无法切除胆管癌患者减黄治疗的首选方案^[42]。各类胆道支架的特点各不相同,应根据晚期胆管癌患者个体情况差异选择最适合的支架。

4.2.1 金属支架与塑料支架: 目前,根据支架材质的不同可分为塑料支架和金属支架,塑料支架直径较小,易发生胆管再梗阻或支架脱失,二次支架率较高^[11,43]。金属支架优点在于直径大并有侧网眼,可延长胆管再梗阻时间。据报道,置入

金属支架术后胆道通畅时间明显久于塑料支架^[44],其缺点是价格较高、不易取出等。Taylor等^[45]研究称,经ERCP金属胆道支架置入术与胆管空肠吻合术对于晚期胆管癌胆道梗阻患者具有同样的价值,手术方式的选择主要取决于患者的意愿及各术式的可行性。

4.2.2 裸支架与覆膜支架: 裸支架主要是指镍钛合金等金属支架,覆膜支架是指金属支架的表面被覆以硅橡胶、聚四氟乙烯、聚氨基甲酸酯等物质,Isayama等^[46-48]发现,覆膜支架比裸支架术后胆道通畅时间更长;硅橡胶覆膜支架移位发生率较高;聚四氟乙烯覆膜支架术后胆管炎和支架移位的发生率较低,中位支架通畅时间最长,但因食物嵌塞支架可能较早阻塞;聚氨基甲酸酯覆膜支架可以抑制肿瘤向管腔内生长而阻止胆管阻塞,支架通畅时间久,移位发生率低。

4.2.3 药物洗脱支架: 通过在支架表面覆以紫杉醇、索拉非尼等抗肿瘤药物以达到胆道肿瘤及周围组织局部高药物浓度,避免了因全身化疗引起的药物不良反应,通过抑制局部肿瘤细胞增生,减少支架阻塞率,延长支架通畅时间^[49,50]。但其药物治疗作用的有效性仍有待进一步研究。

4.2.4 放射性支架: 放射性支架是指在镍钛记忆合金支架表面通过电镀¹⁰³Pt等放射性粒子构成的支架,¹⁰³Pt能释放半衰期为17 d的低能量 γ 射线,诱导胆管癌细胞凋亡,以达到抑制肿瘤生长的目的^[51]。

5 辅助治疗

为了提高远端胆管癌患者术后存活率、改善生活质量、降低术后复发及转移几率,必要的辅助治疗同样起着不可忽视的作用。Khan等^[43]在胆管癌诊疗指南中推荐所有手术治疗的患者都应接受辅助治疗;所有不可切除胆管癌、手术未达到R0切缘及术后复发的患者均应接受放疗。

5.1 化疗 常用的化疗药物有氟尿嘧啶类、吉西他滨、铂类等。两药联合较单药化疗略有优势,可根据患者一般状况及年龄选择联合用药或单药化疗。过去认为,胆管癌对化疗不敏感,效果差^[52]。近年来一项Meta分析显示以吉西他滨为基础联合铂类的化疗方案略优于其他方案^[53]。除了全身给药方式外,可经“T”管、PTBD引流管局部灌注给药。

5.2 放疗 包括术中、术后放疗、腔内放疗。胆管癌对放疗不敏感,但有姑息性治疗价值^[54]。胆道

支架置入联合放疗有一定应用前景, 刘阳晨等^[55]对晚期胆管癌患者应用胆管支架置入联合三维适形放射治疗, 患者中位生存时间达到12.4 mo, 具有安全有效、并发症少等优势; 李新宇等^[56]将胆道支架置入联合¹²⁵I粒子放疗对晚期胆管癌患者也取得积极疗效。

5.3 新辅助放化疗 由于化疗药物对胆管癌的效果微弱使新辅助化疗效果不理想。Haji等^[57]报道了一例对新辅助放化疗高度敏感的远端胆管癌, 提出了新辅助放化疗的应用潜力; Czito等^[58]研究称术前应用硫脲嘧啶/5-Fu结合放疗对可能切除或不可切除的远端胆管癌有治疗价值。

5.4 分子靶向治疗 基于胆管癌特殊的生物学行为特征, 针对胆管癌分子靶向治疗近年来成为研究热点, 其原理是通过干扰受体与信号的结合而抑制肿瘤细胞的生长, 靶向治疗主要针对人表皮生长因子受体、血管内皮生长因子、环氧合酶-2、酪氨酸激酶受体等靶点^[59]。靶向药物较化疗药物特异性高、不良反应小。但是, 靶向药物之间的互相干扰、不良反应等诸多问题成为阻碍其临床应用亟待解决的障碍。

5.5 免疫治疗 肿瘤细胞的形成是多因素、多步骤的过程, 人体免疫功能因素在肿瘤的发生、发展中起重要作用, 纠正癌症患者的免疫缺陷有助于机体对肿瘤免疫应答。随着近年来生物治疗概念的应运而生, 逐渐成为对抗肿瘤的第4种治疗模式, 免疫治疗包括被动免疫、主动免疫治疗、细胞因子和免疫调节剂等。临床免疫治疗尚处于起步阶段, 未来与放化疗、手术治疗相结合势必会有良好的应用前景。

5.6 中医中药治疗 中医对于胆管癌的辨证施治为临床医生提供了治疗远端胆管癌的另一种选择, 具有独到的优势, 中医药具有调整机体免疫力、改善人体内环境、诱导癌细胞凋亡、减轻放化疗毒副作用影响等多方面的作用。徐晓燕等^[60]报道, 疏肝利胆汤加减治疗对进展期胆管癌有明显疗效。大黄素、河蚬乙酸乙酯提取物、紫杉醇等中药提取物对胆管癌细胞有抑制作用^[61-63]。从天然中草药中提取抑制癌细胞生长的有效物质, 有着广泛的应用前景^[64]。

6 结论

针对患者个体情况, 选择合理的治疗计划是使远端胆管癌获得良好疗效的保证, 远端胆管癌的治疗是以手术为主的综合治疗。积极寻求根治性手术是治疗远端胆管癌的首选, 不幸的是,

临床上远端胆管癌患者就诊时多为中晚期, 大部分已丧失根治性手术的时机。因此, 各种以减黄为目的姑息性引流手术、介入治疗等减黄措施成为晚期患者延长生存期、改善生活质量的替代方法。以放化疗为主的辅助治疗等干预方法虽疗效不确切, 但有广泛的应用前景, 是未来研究的方向。目前, 远端胆管癌的治疗仍面临诸多亟待解决的问题: (1)如何继续改进PD术式以达到最佳的根治效果及预后; (2)各种姑息性减黄措施的效果和优劣; (3)新辅助放化疗的方案还有待进一步优化; (4)化疗与免疫治疗、中医药等相结合的综合治疗有着广阔的研究价值。胆道外科医生在治疗中应加强多学科、多领域的合作, 未来一定会提高远端胆管癌的治疗效果、改善患者的预后。

7 参考文献

- 1 王凤山, 刘永锋. 胆管下段癌的诊疗进展. 世界华人消化杂志 2008; 16: 3363-3366
- 2 Claessen MM, Vleggaar FP, Tytgat KM, Siersema PD, van Buuren HR. High lifetime risk of cancer in primary sclerosing cholangitis. *J Hepatol* 2009; 50: 158-164 [PMID: 19012991 DOI: 10.1016/j.jhep.2008.08.013]
- 3 Søreide K, Körner H, Havnen J, Søreide JA. Bile duct cysts in adults. *Br J Surg* 2004; 91: 1538-1548 [PMID: 15549778 DOI: 10.1002/bjs.4815]
- 4 Kaewpitoon N, Kaewpitoon SJ, Pengsaa P, Srija B. *Opisthorchis viverrini*: the carcinogenic human liver fluke. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 666-674 [PMID: 18205254 DOI: 10.3748/wjg.14.666]
- 5 Kubo S, Kinoshita H, Hirohashi K, Hamba H. Hepatolithiasis associated with cholangiocarcinoma. *World J Surg* 1995; 19: 637-641 [PMID: 7676713 DOI: 10.1007/BF00294744]
- 6 Shin HR, Oh JK, Masuyer E, Curado MP, Bouvard V, Fang YY, Wiangnon S, Srija B, Hong ST. Epidemiology of cholangiocarcinoma: an update focusing on risk factors. *Cancer Sci* 2010; 101: 579-585 [PMID: 20085587 DOI: 10.1111/j.1349-7006.2009.01458]
- 7 Cheng Q, Luo X, Zhang B, Jiang X, Yi B, Wu M. Distal bile duct carcinoma: prognostic factors after curative surgery. A series of 112 cases. *Ann Surg Oncol* 2007; 14: 1212-1219 [PMID: 17176983 DOI: 10.1245/s10434-006-9260-0]
- 8 DeOliveira ML, Cunningham SC, Cameron JL, Kamangar F, Winter JM, Lillemoe KD, Choti MA, Yeo CJ, Schulick RD. Cholangiocarcinoma: thirty-one-year experience with 564 patients at a single institution. *Ann Surg* 2007; 245: 755-762 [PMID: 17457168 DOI: 10.1097/01.sla.0000251366.62632.d3]
- 9 Nakeeb A, Pitt HA, Sohn TA, Coleman J, Abrams RA, Piantadosi S, Hruban RH, Lillemoe KD, Yeo CJ, Cameron JL. Cholangiocarcinoma. A spectrum of intrahepatic, perihilar, and distal tumors. *Ann Surg* 1996; 224: 463-473; discussion 473-475 [PMID: 8857851 DOI: 10.1097/00000658-199610000-00005]
- 10 Shaib Y, El-Serag HB. The epidemiology of cholangiocarcinoma. *Semin Liver Dis* 2004; 24: 115-125

■应用要点

通过整理近年来远端胆管癌治疗的方式方法, 为提高临床对远端胆管癌的治疗水平提供了一定的理论指导, 方便临床医师全面了解远端胆管癌治疗方面的进展。手术治疗的改进及各学科交叉治疗有广泛的应用前景。

■名词解释

远端胆管癌: 自胆囊管汇合部至胆总管下端起源于胆道上皮细胞的恶性肿瘤。该概念在本文中涵盖中段胆管癌与下段胆管癌。

- [PMID: 15192785 DOI: 10.1055/s-2004-828889]
- 11 Blechacz B, Komuta M, Roskams T, Gores GJ. Clinical diagnosis and staging of cholangiocarcinoma. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2011; 8: 512-522 [PMID: 21808282 DOI: 10.1038/nrgastro.2011.131]
- 12 Heron DE, Stein DE, Eschelman DJ, Topham AK, Waterman FM, Rosato EL, Alden M, Anne PR. Cholangiocarcinoma: the impact of tumor location and treatment strategy on outcome. *Am J Clin Oncol* 2003; 26: 422-428 [PMID: 12902899 DOI: 10.1097/01.COC.0000026833.73428.1F]
- 13 Khan SA, Davidson BR, Goldin R, Pereira SP, Rosenberg WM, Taylor-Robinson SD, Thillainayagam AV, Thomas HC, Thursz MR, Wasan H. Guidelines for the diagnosis and treatment of cholangiocarcinoma: consensus document. *Gut* 2002; 51 Suppl 6: V11-V19 [PMID: 12376491 DOI: 10.1136/gut.51.suppl_6.v11]
- 14 Whipple AO, Parsons WB, Mullins CR. TREATMENT OF CARCINOMA OF THE AMPULLA OF VATER. *Ann Surg* 1935; 102: 763-779 [PMID: 17856666]
- 15 Yoshida T, Matsumoto T, Sasaki A, Morii Y, Aramaki M, Kitano S. Prognostic factors after pancreaticoduodenectomy with extended lymphadenectomy for distal bile duct cancer. *Arch Surg* 2002; 137: 69-73 [PMID: 11772220 DOI: 10.1001/archsurg.137.1.69]
- 16 卡哈尔·吐尔逊, 吴源泉, 王晓嵘, 白磊, 买买提吐尔孙·吐尔迪, 赵晋明. 保留幽门的胰十二指肠切除术与胰十二指肠切除术治疗壶腹周围癌及胰头癌的Meta分析. *中国普通外科杂志* 2013; 22: 1114-1121
- 17 Harmuth S, Wewalka M, Holst JJ, Nemecek R, Thalhammer S, Schmid R, Sahora K, Gnant M, Miholic J. Distal gastrectomy in pancreaticoduodenectomy is associated with accelerated gastric emptying, enhanced postprandial release of GLP-1, and improved insulin sensitivity. *J Gastrointest Surg* 2014; 18: 52-59 [PMID: 24002756 DOI: 10.1007/s11605-013-2283-5]
- 18 Chua TC, Saxena A. Extended pancreaticoduodenectomy with vascular resection for pancreatic cancer: a systematic review. *J Gastrointest Surg* 2010; 14: 1442-1452 [PMID: 20379794 DOI: 10.1007/s11605-009-1129-7]
- 19 Choi SB, Park SW, Kim KS, Choi JS, Lee WJ. The survival outcome and prognostic factors for middle and distal bile duct cancer following surgical resection. *J Surg Oncol* 2009; 99: 335-342 [PMID: 19226533 DOI: 10.1002/jso.21238]
- 20 Sun LC, Zhang BH, Zhang YJ, Jiang XQ, Zhang BH, Yi B, Yu WL, Wu MC. [Prognostic analysis of patients suffering from distal bile duct cancer]. *Zhonghua Waike Zazhi* 2004; 42: 528-531 [PMID: 15196364]
- 21 Kaneoka Y, Yamaguchi A, Isogai M, Kumada T. Survival benefit of hepatopancreatoduodenectomy for cholangiocarcinoma in comparison to hepatectomy or pancreatoduodenectomy. *World J Surg* 2010; 34: 2662-2670 [PMID: 20607255 DOI: 10.1007/s00268-010-0702-2]
- 22 Jacobs MJ, Kamyab A. Total laparoscopic pancreaticoduodenectomy. *JSLs* 2013; 17: 188-193 [PMID: 23925010 DOI: 10.4293/108680813X13654754534792]
- 23 Kendrick ML, Cusati D. Total laparoscopic pancreaticoduodenectomy: feasibility and outcome in an early experience. *Arch Surg* 2010; 145: 19-23 [PMID: 20083750 DOI: 10.1001/archsurg.2009.243]
- 24 Zeh HJ, Zureikat AH, Secrest A, Dauoudi M, Bartlett D, Moser AJ. Outcomes after robot-assisted pancreaticoduodenectomy for periampullary lesions. *Ann Surg Oncol* 2012; 19: 864-870 [PMID: 21947670 DOI: 10.1245/s10434-011-2045-0]
- 25 Lai EC, Yang GP, Tang CN. Robot-assisted laparoscopic pancreaticoduodenectomy versus open pancreaticoduodenectomy--a comparative study. *Int J Surg* 2012; 10: 475-479 [PMID: 22732431 DOI: 10.1016/j.jisu.2012.06.003]
- 26 Lee HG, Lee SH, Yoo DD, Paik KY, Heo JS, Choi SH, Choi DW. Carcinoma of the middle bile duct: is bile duct segmental resection appropriate? *World J Gastroenterol* 2009; 15: 5966-5971 [PMID: 20014461]
- 27 Khan SA, Thomas HC, Davidson BR, Taylor-Robinson SD. Cholangiocarcinoma. *Lancet* 2005; 366: 1303-1314 [PMID: 16214602 DOI: 10.1016/S0140-6736(05)67530-7]
- 28 Singh S, Sachdev AK, Chaudhary A, Agarwal AK. Palliative surgical bypass for unresectable periampullary carcinoma. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2008; 7: 308-312 [PMID: 18522888]
- 29 Chen D, Zhu A, Zhang Z. Total laparoscopic Roux-en-Y cholangiojejunostomy for the treatment of biliary disease. *JSLs* 2013; 17: 178-187 [PMID: 23815976 DOI: 10.4293/108680813X13654754535232]
- 30 吴国豪. 胰腺癌病人围手术期营养支持. *中国实用外科杂志* 2004; 24: 264-266
- 31 陈冬, 朱峰, 王敏, 田锐, 秦仁义. 壶腹部肿瘤的诊断与局部切除. *世界华人消化杂志* 2013; 21: 4185-4188
- 32 Nakai T, Koh K, Kawabe T, Son E, Yoshikawa H, Yasutomi M. Importance of microperineural invasion as a prognostic factor in ampullary carcinoma. *Br J Surg* 1997; 84: 1399-1401 [PMID: 9361598 DOI: 10.1111/j.1365-2168.1997.02791.x]
- 33 Böttger TC, Boddin J, Heintz A, Junginger T. Clinicopathologic study for the assessment of resection for ampullary carcinoma. *World J Surg* 1997; 21: 379-383 [PMID: 9143568]
- 34 Qiao QL, Zhang TP, Guo JC, Zhan HX, Zhao JX, Liu YC, Wan YL, Leng XS, Zhao YP. Prognostic factors after pancreaticoduodenectomy for distal bile duct cancer. *Am Surg* 2011; 77: 1445-1448 [PMID: 22196654]
- 35 孙立臣, 张柏和, 张永杰, 姜小清, 张宝华, 易滨, 俞文隆, 吴孟超. 远端胆管癌手术方式的选择. *中国实用外科杂志* 2005; 25: 89-91
- 36 Anderson CD, Pinson CW, Berlin J, Chari RS. Diagnosis and treatment of cholangiocarcinoma. *Oncologist* 2004; 9: 43-57 [PMID: 14755014 DOI: 10.1634/theoncologist.9-1-43]
- 37 Wang Q, Gurusamy KS, Lin H, Xie X, Wang C. Preoperative biliary drainage for obstructive jaundice. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; (3): CD005444 [PMID: 18677779 DOI: 10.1002/14651858.CD005444]
- 38 王高仁, 鞠永健, 丁文彬, 金杰, 杨劲松. 经皮肝穿刺胆道内支架引流术治疗恶性阻塞性黄疸21例疗效分析. *中国癌症杂志* 2006; 16: 511-512
- 39 Takahashi Y, Nagino M, Nishio H, Ebata T, Igami T, Nimura Y. Percutaneous transhepatic biliary drainage catheter tract recurrence in cholangiocarcinoma. *Br J Surg* 2010; 97: 1860-1866 [PMID: 20799295 DOI: 10.1002/bjs.7228]
- 40 Maguchi H, Takahashi K, Katanuma A, Osanai M, Nakahara K, Matuzaki S, Urata T, Iwano H. Preoperative biliary drainage for hilar cholangiocarcinoma. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2007; 14: 441-446 [PMID: 17909711 DOI: 10.1007/s00534-006-1192-3]

- 41 Arakura N, Takayama M, Ozaki Y, Maruyama M, Chou Y, Kodama R, Ochi Y, Hamano H, Nakata T, Kajikawa S, Tanaka E, Kawa S. Efficacy of preoperative endoscopic nasobiliary drainage for hilar cholangiocarcinoma. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2009; 16: 473-477 [PMID: 19300895 DOI: 10.1007/s00534-009-0076-8]
- 42 Martin RC, Vitale GC, Reed DN, Larson GM, Edwards MJ, McMasters KM. Cost comparison of endoscopic stenting vs surgical treatment for unresectable cholangiocarcinoma. *Surg Endosc* 2002; 16: 667-670 [PMID: 11972211 DOI: 10.1007/s004640080006]
- 43 Khan SA, Davidson BR, Goldin RD, Heaton N, Karani J, Pereira SP, Rosenberg WM, Tait P, Taylor-Robinson SD, Thillainayagam AV, Thomas HC, Wasan H. Guidelines for the diagnosis and treatment of cholangiocarcinoma: an update. *Gut* 2012; 61: 1657-1669 [PMID: 22895392 DOI: 10.1136/gutjnl-2011-301748]
- 44 Guo YX, Li YH, Chen Y, Chen PY, Luo PF, Li Y, Shan H, Jiang ZB. Percutaneous transhepatic metal versus plastic biliary stent in treating malignant biliary obstruction: a multiple center investigation. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2003; 2: 594-597 [PMID: 14627526]
- 45 Taylor MC, McLeod RS, Langer B. Biliary stenting versus bypass surgery for the palliation of malignant distal bile duct obstruction: a meta-analysis. *Liver Transpl* 2000; 6: 302-308 [PMID: 10827230 DOI: 10.1053/lt.2000.5196]
- 46 Isayama H, Nakai Y, Kawakubo K, Kogure H, Togawa O, Hamada T, Ito Y, Sasaki T, Yamamoto N, Sasahira N, Hirano K, Tsujino T, Tada M, Koike K. Covered metallic stenting for malignant distal biliary obstruction: clinical results according to stent type. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2011; 18: 673-677 [PMID: 21667054 DOI: 10.1007/s00534-011-0411-8]
- 47 Isayama H, Kawabe T, Nakai Y, Ito Y, Togawa O, Kogure H, Yashima Y, Yagioka H, Matsubara S, Sasaki T, Sasahira N, Hirano K, Tsujino T, Tada M, Omata M. Management of distal malignant biliary obstruction with the ComVi stent, a new covered metallic stent. *Surg Endosc* 2010; 24: 131-137 [PMID: 19517184 DOI: 10.1007/s00464-009-0537-9]
- 48 Isayama H, Komatsu Y, Tsujino T, Yoshida H, Tada M, Shiratori Y, Kawabe T, Omata M. Polyurethane-covered metal stent for management of distal malignant biliary obstruction. *Gastrointest Endosc* 2002; 55: 366-370 [PMID: 11868010 DOI: 10.1067/mge.2002.121876]
- 49 Costamagna G, Boškoski I, Familiari P, Tringali A, Cesaro P, Perri V. Update in biliary endoscopy. *Dig Dis* 2011; 29 Suppl 1: 3-8 [PMID: 22104745 DOI: 10.1159/000331118]
- 50 Lee DK. Drug-eluting stent in malignant biliary obstruction. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2009; 16: 628-632 [PMID: 19554255 DOI: 10.1007/s00534-009-0135-1]
- 51 赵晓丹, 何贵金. 103钇放射性支架诱导人胆管癌细胞凋亡及对Fas基因表达的影响. *中国普外基础与临床杂志* 2010; 17: 224-228
- 52 Kuhn R, Hribaschek A, Eichelmann K, Rudolph S, Fahlke J, Ridwelski K. Outpatient therapy with gemcitabine and docetaxel for gallbladder, biliary, and cholangio-carcinomas. *Invest New Drugs* 2002; 20: 351-356 [PMID: 12201499]
- 53 Eckel F, Schmid RM. Chemotherapy in advanced biliary tract carcinoma: a pooled analysis of clinical trials. *Br J Cancer* 2007; 96: 896-902 [PMID: 17325704 DOI: 10.1038/sj.bjc.6603648]
- 54 Shinohara ET, Mitra N, Guo M, Metz JM. Radiotherapy is associated with improved survival in adjuvant and palliative treatment of extrahepatic cholangiocarcinomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 74: 1191-1198 [PMID: 19201549 DOI: 10.1016/j.ijrobp.2008.09.017]
- 55 刘阳晨, 周绍兵, 高飞, 尹小洋, 赵莺, 叶宏勋. 支架置入联合三维适形放射治疗局部晚期胆管癌疗效评价. *现代肿瘤医学* 2009; 17: 1118-1119
- 56 李新宇, 孙志为, 董坤, 王欣, 唐建中, 孟春城, 莫一我. 125I粒子联合胆道支架治疗晚期胆管癌及壶腹周围癌21例分析. *中国误诊学杂志* 2007; 7: 6899-6900
- 57 Haji Y, Mizuma M, Hayashi H, Nakagawa K, Okada T, Otsuka H, Ottomo S, Sakata N, Fukase K, Yoshida H, Onogawa T, Motoi F, Naito T, Rikiyama T, Katayose Y, Egawa S, Unno M. [A case of distal cholangiocarcinoma with high sensitivity to neo-adjuvant chemoradiation therapy]. *Gan To Kagaku Ryoho* 2011; 38: 2426-2428 [PMID: 22202402]
- 58 Czito BG, Hong TJ, Cohen DP, Petros WP, Tyler DS, Pappas TN, Yu D, Lee CG, Lockhart AC, Morse MA, Fernando N, Hurwitz HI. A phase I study of eniluracil/5-FU in combination with radiation therapy for potentially resectable and/or unresectable cancer of the pancreas and distal biliary tract. *Cancer Invest* 2006; 24: 9-17 [PMID: 16466986 DOI: 10.1080/07357900500449454]
- 59 李勤裕, 吴卫泽, 韩天权, 张圣道. 胆管癌的分子靶向治疗. *世界华人消化杂志* 2012; 20: 1171-1177
- 60 徐晓燕, 石怀芝, 张东杰. 疏肝利胆汤加减配合金龙胶囊治疗胆管癌157例临床观察. *北京中医药大学* 2002; 21: 320-321
- 61 方志强, 董秀山, 王世明, 张萍. 大黄素对人胆管癌细胞株QBC939的抑制作用. *山西医药杂志* 2009; 38: 213-215
- 62 韩鹏, 邱乒乓, 李华亮, 戴燕燕, 李文岗, 陈清西. 河蚬乙酸乙酯提取物的抗氧化活性及其对人胆管癌细胞的抑制作用. *厦门大学学报(自然科学版)* 2009; 48: 576-579
- 63 唐朝晖, 钟德珩, 李海燕, 李毓琴, 丁思娟, 江拥军, 卿伯华. 紫杉醇诱导胆管癌QBC939细胞凋亡的初步研究. *现代肿瘤医学* 2010; 18: 869-871
- 64 赵治龙, 耿耘. 中医治疗胆管癌的探讨. *中华中医药学刊* 2014; 32: 262-263

同行评价

本文是一篇关于远端胆管癌治疗进展的综述, 全面的复习了近年大量文献并有条理地阐述了该领域的新进展, 对临床医师全面了解这方面的进展具有积极作用。

编辑 郭鹏 电编 闫晋利



胰管内乳头状黏液性肿瘤的诊断与治疗进展

邵光东, 孙 备, 白雪巍

■背景资料

胰管内乳头状黏液性肿瘤(intraductal papillary mucinous neoplasm, IPMN)是一种起源于主胰管及其导管分支上皮的罕见肿瘤, 无特异型临床症状, 有多种组织学形态, 可通过增生-腺瘤-癌的方式逐步进展为恶性肿瘤。若能早期诊断及及时治疗, 常能收到较好的预后效果。

邵光东, 孙备, 白雪巍, 哈尔滨医科大学第一临床医学院胰胆外科 黑龙江省哈尔滨市 150001

邵光东, 住院医师, 主要从事胰腺和胆囊疾病的临床研究。

国家自然科学基金资助项目, Nos. 81170431, 81100314, 81101799

黑龙江省普通高等学校青年学术骨干支持计划基金资助项目, No.1155G35

黑龙江省青年科学基金资助项目, No. QC08C63

哈尔滨市科技创新人才研究专项基金资助项目, No. 2010RFQSQ059

作者贡献分布: 本文综述由邵光东与孙备完成; 白雪巍审校。

通讯作者: 白雪巍, 副研究员, 硕士生导师, 150001, 黑龙江省哈尔滨市邮政路23号, 哈尔滨医科大学第一临床医学院胰胆外科。

baixuewei78@163.com

电话: 0451-85555493

收稿日期: 2014-05-26 修回日期: 2014-07-16

接受日期: 2014-08-17 在线出版日期: 2014-10-08

Progress in diagnosis and treatment of intraductal papillary mucinous neoplasms

Guang-Dong Shao, Bei-Sun, Xue-Wei Bai

Guang-Dong Shao, Bei-Sun, Xue-Wei Bai, Department of Pancreatic and Biliary Surgery, the First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150001, Heilongjiang Province, China

Supported by: the National Natural Science Foundation of China, Nos. 81170431, 81100314, and 81101799; Heilongjiang Province Support Program Foundation for Youth Academic Backbone in Common Colleges and Universities, No.1155G35; Heilongjiang Province Science Foundation for Youths, No. QC08C63; the Harbin Special Research Fund for Talents Engaging in Scientific and Technological Innovations, No. 2010RFQSQ059

Correspondence to: Xue-Wei Bai, Associate Researcher, Department of Pancreatic and Biliary Surgery, the First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, 23 Youzheng Road, Harbin 150001, Heilongjiang Province, China. baixuewei78@163.com

Received: 2014-05-26 Revised: 2014-07-16

Accepted: 2014-08-17 Published online: 2014-10-08

Abstract

Intraductal papillary mucinous neoplasm (IPMN) is a rare form of exocrine pancreatic neoplasm arising from the ductal epithelium, which is difficult to diagnose in early stages owing to the lack of specific clinical symptoms. In most cases, IPMN is detected incidentally during medical examination. Some imaging studies such as magnetic resonance cholangiopancreatography (MRCP), endoscopic ultrasonography

(EUS) and computed tomography (CT) have been considered to be helpful to the preoperative diagnosis of IPMNs. Histologically, IPMNs may demonstrate a spectrum of cellular atypia, ranging from hyperplasia to invasive carcinoma. At present, IPMNs are classified into three types: main duct IPMN (MD-IPMN), branch duct IPMN (BD-IPMN) and mixed type IPMN (MT-IPMN) according to the dominant location of the IPMN where the ductal dilatation occurs. Once diagnosed, all patients with MD-IPMN and MT-IPMN should undergo surgical resection as soon as possible regardless of size and symptoms due to the high risk of canceration. After surgical resection, the survival rate of IPMN patient is excellent. For patients with invasive IPMNs, the 5-year survival rate is 40%-60%, while for those with noninvasive IPMNs, the 5-year survival rate is 80%-100%. Therefore, early diagnosis and timely treatment are strongly recommended for all IPMN patients. The aim of this paper is to systematically review the diagnosis and treatment of IPMNs.

© 2014 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: IPMN; Diagnosis; Treatment

Shao GD, Sun B, Bai XW. Progress in diagnosis and treatment of intraductal papillary mucinous neoplasms. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(28): 4270-4275
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/4270.asp>
DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i28.4270>

摘要

胰管内乳头状黏液性肿瘤(intraductal papillary mucinous neoplasm, IPMN)是一种起源于主胰管及其导管分支上皮的罕见肿瘤。IPMN无特异性临床症状, 早期诊断困难, 常于体检时发现, 磁共振胰胆管水成像、内镜超声及计算机断层扫描(computed tomography, CT)等影像学检查有助于术前诊断。IPMN生物学行为丰富多样, 可通过增生-腺瘤-癌的方式逐步进展为恶性肿瘤; 根据肿瘤在导管内发生的部位可将其分为主胰管型、分支胰管型和混

■同行评议者

任粉玉, 教授, 延边大学附属医院消化内科; 夏时海, 副教授, 副主任医师, 行政主任, 武警后勤学院附属医院肝胆胰脾科(中心)

合型. 主胰管型和混合型由于恶性几率高, 一经确诊, 无论大小、有无症状, 都应尽早手术. IPMN预后良好, 侵袭性IPMN术后5年生存率达40%-60%, 非侵袭性IPMN术后5年生存率更可达80%-100%. 因此, IPMN的早期诊断及治疗至关重要, 本文就此方面做一综述.

© 2014年版权归归世登出版集团有限公司所有.

关键词: 胰管内乳头状黏液性肿瘤; 诊断; 治疗

核心提示: 胰管内乳头状黏液性肿瘤(intraductal papillary mucinous neoplasm, IPMN)无特异性临床症状, 其诊治依赖于良好的多学科协作和规范化的诊疗流程, 而目前手术切除是治疗IPMN的首选, 而对于那些不能耐受手术或拒绝手术的患者, 可行经内镜逆行性胆胰管造影(endoscopic retrgrade cholangio pancreatograph)胰管支架引流术等非手术治疗.

邵光东, 孙备, 白雪巍. 胰管内乳头状黏液性肿瘤的诊断与治疗进展. 世界华人消化杂志 2014; 22(28): 4270-4275 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/4270.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v22.i28.4270>

0 引言

胰管内乳头状黏液性肿瘤(intraductal papillary mucinous neoplasm, IPMN)是一种起源于主胰管及其导管分支上皮的罕见肿瘤, 常见于胰头或钩突部, 与胰管相通^[1]. 曾被命名为乳头状腺瘤、乳头状肿瘤、黏液性乳头状癌、黏液性胰腺导管扩张和胰腺分泌黏液的肿瘤等, 1996年世界卫生组织(World Health Organization, WHO)将其正式命名为IPMN^[2-6]. Distler等^[7]统计显示, IPMN占胰腺囊性肿瘤(cystic neoplasms of the pancreas, PCN)的21%-33%, 好发于60-70岁的老年男性, 男女比例约为2:1. 现已公认IPMN是胰腺癌的一种癌前病变, 可通过类似结肠息肉癌变的方式(增生-腺瘤-癌)逐步进展为恶性肿瘤, 因此, 早期诊断及治疗尤为重要^[8,9]. 鉴于此种情况, 本文着重从诊断和治疗入手, 对其作一综述.

1 诊断

与其他消化系肿瘤一样, IPMN的诊断依赖于良好的多学科协作和规范化的诊疗流程. 鉴于IPMN无特异性的临床症状, 偶表现为腹痛、恶心、呕吐, 可伴有体质量减轻、黄疸或糖尿病等, 使得该病的早期诊断较困难, 多数病例为体

检时发现^[10-12]. 目前临床上主要依靠影像学检查结合囊液实验室检查、组织病理学检查对其做出诊断.

1.1 影像学检查 影像学检查对IPMN的初始诊断和后期病情监测极为重要, 目前临床上常用的影像学检查主要有超声、内镜超声(endoscopic ultrasonography, EUS)、计算机断层扫描(computed tomography, CT)、磁共振胰胆管水成像(magnetic resonance cholangio pancreatography, MRCP)、经内镜逆行性胆胰管造影(endoscopic retrgrade cholangio pancreatograph, ERCP)等.

EUS能清楚地提供包括肿瘤大小、管壁厚度、壁结节以及肿块的毗邻在内的许多细节性图像, 精确地评价主胰管的扩张和恶性肿瘤的进展^[13]. 若EUS见到以下征象, 则高度提示IPMN恶变: (1)主胰管型, 主胰管直径>10 mm; (2)分支胰管型, 病变直径>4 cm伴不规则分隔; (3)混合型, 壁结节直径>10 mm^[14-16]. 同时, 超声内镜引导下细针穿刺活检(endoscopic ultrasonography guided fine needle biopsy, EUS-FNAB)可以通过对IPMN导管内黏液、导管内黏膜上皮细胞紧密连接簇、病变组织基质炎性浸润、是否存在坏死等情况进行分析, 评估IPMN的异型程度^[17].

CT不但能显示主胰管或囊性病变内所有3 mm以上的乳头状肿瘤、囊性肿块的内部结构(主胰管的钙化或壁结节等)、突出的大乳头、囊性肿块和主胰管的交通, 而且在评估恶性IPMN周围浸润方面也有很高的价值, 如血管浸润、淋巴结转移和种植播散等^[3,18,19]. CT血管造影(CT angiography, CTA)可以观察胰管及血管的侵犯程度, 评估肿瘤的可切除性.

MRCP能清楚地建立胰管系统的形态、显示扩张的胰管以及肿瘤的范围^[20]. 而ERCP则可以清楚地观察到胰管的扩张程度及黏液栓塞所致的胰管内充盈缺损情况, 在直视下看到肿大的十二指肠乳头及自十二指肠乳头开口流出的黏液, 并可获取黏液进行分析(黏液的外观性质、黏蛋白、CEA、CA19-9)和细胞学检查^[18,21,22]. 二者相比, MRCP不受稠厚黏液的影响, 能更好的显示囊状扩张的分支胰管的数目; 而ERCP显示正常大小的分支胰管比MRCP敏感, 并可以提供关于肿瘤的病理学信息^[23]. 但随着高分辨MRCP诊断技术不断提高, 现已不推荐ERCP作为辨别囊性病变更是否与胰管交通的首选^[24-26].

此外, 胰管镜(peroral pancreatoscope, POPS)

■研发前沿

IPMN术前缺乏有效的评估方法, 过度、过早的治疗会给良性的IPMN患者带来不必要的痛苦, 如何准确、及时的判断IPMN的进程, 尤为重要.

■相关报道

Tanaka等指出, 手术切除是治疗IPMN的首选, 其具体手术指征可概括为: (1)胰头部囊性病变更伴梗阻性黄疸; (2)囊腔内有强化壁结节; (3)主胰管≥10 mm.

■创新盘点

本文较全面的介绍了IPMN的相关知识及当下的诊断和治疗方法。

和胰管内超声也逐步成为诊断IPMN的方法,POPS更是目前唯一能体外直接观察胰管内病变和鉴别良恶性IPMN最有效的方法^[27,28]。Hara等^[28]调查显示,结合两种检查方法,鉴别IPMN良恶性的灵敏性和特异性可分别达到91%和82%。

1.2 实验室检查 目前,尚未发现一种特异性的肿瘤标志物可用于IPMN的诊断,其中,部分IPMN患者中可见CA19-9或CEA值升高,且多发生于恶性者^[29]。Jones等^[30]报道,CA19-9升高的IPMN患者因其潜在恶性,均应手术切除。此外,血清中胰腺癌相关抗原(Span-1抗原)水平及外周血Foxp3/CD25/CD4 T淋巴细胞数目可用于鉴别良恶性IPMN^[31]。

1.3 病理学检查 IPMN的生物学行为丰富多样,根据肿瘤在导管内发生的部位可将其分为主胰管型(main duct IPMN, MD-IPMN)、分支胰管型(branch duct IPMN, BD-IPMN)和混合型(mixed type IPMN, MT-IPMN)^[32]。根据上皮细胞的异型性可分为腺瘤、交界性肿瘤和非浸润性癌,非浸润性癌又可分为高、中、低度异型性;而日本学者将其更进一步细分为非侵袭性癌、微小侵袭癌和侵袭癌^[33-35]。根据被覆上皮的形态及免疫组织化学,可分为胃型、肠型、胰胆管细胞型和嗜酸性细胞型,各类型可同时出现,都有黏蛋白-5AC(mucin-5AC, MUC-5AC)(+)^[36,37]。

2 治疗

IPMN的治疗方法包括手术治疗、内镜治疗、辅助化疗和放疗等,但目前尚无完善的治疗标准,现行的IPMN治疗指南是2012年修订的《仙台指南》^[24]。

2.1 手术治疗 《仙台指南》指出,手术切除是治疗IPMN的首选。MD-IPMN和MT-IPMN由于恶性几率高,一经确诊,无论大小、有无症状,都应尽早手术;而BD-IPMN,由于其相对良性的生物学行为,目前认为,在无高风险症状、直径<3 cm的情况下可密切随访观察。其具体手术指征包括:(1)胰头部囊性病变伴梗阻性黄疸;(2)囊腔内有强化壁结节;(3)主胰管≥10 mm^[24]。但IPMN具体的切除范围尚存争议,目前推荐的手术方式包括:(1)良性IPMN,倾向于保留胰腺和胃肠功能的手术方式,如保留十二指肠的胰头切除术(Beger术)、胰腺肿瘤局部剝除术、胰腺节段性切除术、保留脾脏的胰体尾切除术、保留幽门的胰十二指肠切除术等;(2)恶性IPMN,需行扩大根治术加淋巴结清扫;(3)交界性IPMN,

可行胰腺部分切除术,如胰十二指肠切除术、胰中段切除术、胰体尾切除术等^[38,39]。此外,因MD-IPMN具有潜在的多中心病变且恶性几率高,有学者提倡施行全胰腺切除术;但此种术式手术风险大,并发症多,术后胰腺内、外分泌功能完全丧失,故术前应慎重权衡利弊^[24,40-43]。

需要注意的是,胰腺切缘情况与术后复发及预后的关系尚不明确,但IPMN起源于主胰管及其导管分支上皮,可沿胰管连续生长,甚至呈多中心分布,所以胰腺切缘阳性病例并不少见,Nagai等^[44]报道其切缘阳性率为7%-30%。因此,对于胰腺切缘阳性病例的处理还需个体化,预期寿命较长的患者,应扩大切除范围直到切缘阴性,以期获得长期无病生存;反之不强求达到切缘阴性。

2.2 非手术治疗 由于IPMN进展缓慢,患者可长期带瘤生存,对不能耐受手术或拒绝手术的患者,为缓解症状,改善生活质量,延长生存时间,可考虑行内镜治疗。临床上,主要通过结合患者的实际情况行胰管内黏蛋白栓取出术、胰管内支架引流术,同时行胰管镜下肿物烧灼或胆管支架引流术等,其中以放置胰管支架或同时放置胆管支架为最常用^[45]。至于IPMN辅助化疗及放疗的作用还需进一步研究证实^[46]。

此外,Topazian等^[47]还报道了一例内镜下光动力学治疗IPMN的案例,报道中指出,光动力学治疗可缓解患者的症状,使肿瘤缩小,但远期效果如何,尚缺乏大宗病例的临床证据。

3 预后

IPMN预后良好,Poultides等^[48]报道,浸润性IPMN患者,术后5年生存率达40%-60%;非侵袭性IPMN患者,术后5年生存率更可达到80%-100%。Salvia等^[49]、D'Angelica等^[50]及Wada等^[51]认为,影响IPMN患者术后生存的因素主要包括:浸润性癌的成分及类型、血管侵犯、淋巴结转移、切缘状态及黄疸等。然而,良性的IPMN可进展为恶性或出现转移,切缘阴性的IPMN患者亦可能复发。因此,术后随访至关重要。

4 结论

IPMN无特异性临床症状,其诊治依赖于良好的多学科协作和规范化的诊疗流程。病理类型上,从良性的上皮异型增生到浸润性癌都有可能出现,并且,部分IPMN呈多中心性,同一病例中,可同时出现多种病理类型。目前手术切除是治

疗IPMN的首选,而对于那些不能耐受手术或拒绝手术的患者,可行ERCP胰管支架引流术等非手术治疗。IPMN患者预后良好,但存在一定的复发风险,故应密切随访和定期复查。

5 参考文献

- Prasad SR, Sahani D, Nasser S, Farrell J, Fernandez-Del Castillo C, Hahn PF, Mueller PR, Saini S. Intraductal papillary mucinous tumors of the pancreas. *Abdom Imaging* 2003; 28: 357-365 [PMID: 12719906 DOI: 10.1007/s00261-002-0037-z]
- Maguchi H, Osanai M, Katanuma A, Takahashi K. [Pancreatic tumor: progress in diagnosis and treatment. Topics: II. Intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas (IPMN)/mucinous cystic neoplasm (MCN): 6. Other cystic neoplasms of the pancreas]. *Nihon Naika Gakkai Zasshi* 2012; 101: 93-99 [PMID: 22413466]
- Taouli B, Vilgrain V, Vullierme MP, Terris B, Denys A, Sauvanet A, Hammel P, Menu Y. Intraductal papillary mucinous tumors of the pancreas: helical CT with histopathologic correlation. *Radiology* 2000; 217: 757-764 [PMID: 11110940 DOI: 10.1148/radiology.217.3.r00dc24757]
- Yasuda H, Takada T, Amano H, Yoshida M. Surgery for mucin-producing pancreatic tumor. *Hepato-gastroenterology* 1998; 45: 2009-2015 [PMID: 9951855]
- Sohn TA, Yeo CJ, Cameron JL, Hruban RH, Fukushima N, Campbell KA, Lillemoe KD. Intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: an updated experience. *Ann Surg* 2004; 239: 788-797; discussion 797-799 [PMID: 15166958 DOI: 10.1097/01.sla.0000128306.90650.aa]
- Hruban RH, Takaori K, Klimstra DS, Adsay NV, Albores-Saavedra J, Biankin AV, Biankin SA, Compton C, Fukushima N, Furukawa T, Goggins M, Kato Y, Klöppel G, Longnecker DS, Lüttges J, Maitra A, Offerhaus GJ, Shimizu M, Yonezawa S. An illustrated consensus on the classification of pancreatic intraepithelial neoplasia and intraductal papillary mucinous neoplasms. *Am J Surg Pathol* 2004; 28: 977-987 [PMID: 15252303 DOI: 10.1097/01.pas.0000126675.59108.80]
- Distler M, Welsch T, Aust D, Weitz J, Grützmann R. [Intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas (IPMN)--standards and new aspects]. *Zentralbl Chir* 2014; 139: 308-317 [PMID: 24241954 DOI: 10.1055/s-0033-1350892]
- Hiraoka N, Onozato K, Kosuge T, Hirohashi S. Prevalence of FOXP3+ regulatory T cells increases during the progression of pancreatic ductal adenocarcinoma and its premalignant lesions. *Clin Cancer Res* 2006; 12: 5423-5434 [PMID: 17000676 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-06-0369]
- 古维立. 2012年日本肝胆胰年会热点荟萃. 岭南现代临床外科 2013; 13: 171
- Bassi C, Proccacci C, Zamboni G, Scarpa A, Cavallini G, Pederzoli P. Intraductal papillary mucinous tumors of the pancreas. Verona University Pancreatic Team. *Int J Pancreatol* 2000; 27: 181-193 [PMID: 10952400]
- Klöppel G, Kosmahl M, Lüttges J. [Intraductal neoplasms of the pancreas: cystic and common]. *Pathologie* 2005; 26: 31-36 [PMID: 15592674 DOI: 10.1007/s00292-004-0728-z]
- Lubezky N, Ben-Haim M, Nakache R, Lahat G, Blachar A, Brazowski E, Santo E, Klausner JM. Clinical presentation can predict disease course in patients with intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas. *World J Surg* 2010; 34: 126-132 [PMID: 19876688 DOI: 10.1007/s00268-009-0269-y]
- Schwartz DA, Wiersema MJ. Endoscopic ultrasound techniques for pancreatic cystic neoplasms. *Gastro-intest Endosc Clin N Am* 2002; 12: 709-718 [PMID: 12607781]
- 唐宇, 史维. 胰腺导管内乳头状黏液瘤. 胃肠病学和肝病杂志 2009; 18: 681-683
- Doi R, Fujimoto K, Wada M, Imamura M. Surgical management of intraductal papillary mucinous tumor of the pancreas. *Surgery* 2002; 132: 80-85 [PMID: 12110799]
- Maguchi H, Takahashi K, Katanuma A, Hayashi T, Yoshida A, Sakurai Y. [Intraductal papillary mucinous tumor: imaging diagnosis]. *Nihon Geka Gakkai Zasshi* 2003; 104: 447-452 [PMID: 12854491]
- Michaels PJ, Brachtel EF, Bounds BC, Brugge WR, Pitman MB. Intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas: cytologic features predict histologic grade. *Cancer* 2006; 108: 163-173 [PMID: 16550572 DOI: 10.1002/cncr.21838]
- Kubo H, Chijiwa Y, Akahoshi K, Hamada S, Harada N, Sumii T, Takashima M, Nawata H. Intraductal papillary-mucinous tumors of the pancreas: differential diagnosis between benign and malignant tumors by endoscopic ultrasonography. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 1429-1434 [PMID: 11374678 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2001.03794.x]
- Chiu SS, Lim JH, Lee WJ, Chang KT, Oh DK, Lee KT, Lee JK, Choi SH. Intraductal papillary mucinous tumour of the pancreas: differentiation of malignancy and benignancy by CT. *Clin Radiol* 2006; 61: 776-783 [PMID: 16905386 DOI: 10.1016/j.crad.2006.04.008]
- Rautou PE, Lévy P, Vullierme MP, O'Toole D, Couvelard A, Cazals-Hatem D, Palazzo L, Aubert A, Sauvanet A, Hammel P, Hentic O, Rebours V, Pelletier AL, Maire F, Ruszniewski P. Morphologic changes in branch duct intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: a midterm follow-up study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008; 6: 807-814 [PMID: 18304885 DOI: 10.1016/j.cgh.2007.12.021]
- Shyr YM, Su CH, Tsay SH, Lui WY. Mucin-producing neoplasms of the pancreas. Intraductal papillary and mucinous cystic neoplasms. *Ann Surg* 1996; 223: 141-146 [PMID: 8597507]
- Ohno E, Hirooka Y, Itoh A, Ishigami M, Katano Y, Ohmiya N, Niwa Y, Goto H. Intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: differentiation of malignant and benign tumors by endoscopic ultrasound findings of mural nodules. *Ann Surg* 2009; 249: 628-634 [PMID: 19300203 DOI: 10.1097/SLA.0b013e3181a189a8]
- 顾浩. MSCT和MRI诊断胰腺导管内乳头状黏液瘤的比较. 中国临床医学影像杂志 2011; 22: 40-42
- Tanaka M, Fernández-del Castillo C, Adsay V, Chari S, Falconi M, Jang JY, Kimura W, Levy P, Pitman MB, Schmidt CM, Shimizu M, Wolfgang CL, Yamaguchi K, Yamao K. International consensus guidelines 2012 for the management of IPMN and MCN of the pancreas. *Pancreatol* 2012; 12: 183-197 [PMID: 22687371 DOI: 10.1016/

■应用要点

IPMN首选的治疗方法是手术切除,但应准确、及时的判断其进程,以避免过度、过早的治疗。

■名词解释

黏蛋白:一类大分子量糖蛋白,在正常生理状态下,黏蛋白的表达具有明确的组织特异性,其表达稳态容易受到损伤因子的破坏,其表达异常是许多炎症及肿瘤的显著特征。

- 25 j.pan.2012.04.004]
唐平, 肖立, 王巍, 殷于磊, 吴威岚, 滑炎卿, 张国植. 胰腺囊性肿瘤的多层螺旋CT表现与病理对照. 中国临床医学影像杂志 2008; 19: 638-641
- 26 Salvia R, Crippa S, Partelli S, Armaturo G, Malleo G, Painsi M, Pea A, Bassi C. Differences between main-duct and branch-duct intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas. *World J Gastrointest Surg* 2010; 2: 342-346 [PMID: 21160841 DOI: 10.4240/wjgs.v2.i10.342]
- 27 Itoi T, Sofuni A, Itokawa F, Kurihara T, Tsuchiya T, Ishii K, Tsuji S, Ikeuchi N, Arisaka Y, Moriyasu F. Initial experience of peroral pancreatoscopy combined with narrow-band imaging in the diagnosis of intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas (with videos). *Gastrointest Endosc* 2007; 66: 793-797 [PMID: 17905024 DOI: 10.1016/j.gie.2007.03.1096]
- 28 Hara T, Yamaguchi T, Ishihara T, Tsuyuguchi T, Kondo F, Kato K, Asano T, Saisho H. Diagnosis and patient management of intraductal papillary-mucinous tumor of the pancreas by using peroral pancreatoscopy and intraductal ultrasonography. *Gastroenterology* 2002; 122: 34-43 [PMID: 11781278 DOI: S0016508502420185]
- 29 Maire F, Voitot H, Aubert A, Palazzo L, O'Toole D, Couvelard A, Levy P, Vidaud M, Sauvanet A, Ruszniewski P, Hammel P. Intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: performance of pancreatic fluid analysis for positive diagnosis and the prediction of malignancy. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 2871-2877 [PMID: 18775021 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2008.02114.x]
- 30 Jones NB, Hatzaras I, George N, Muscarella P, Ellison EC, Melvin WS, Bloomston M. Clinical factors predictive of malignant and premalignant cystic neoplasms of the pancreas: a single institution experience. *HPB (Oxford)* 2009; 11: 664-670 [PMID: 20495634 DOI: 10.1111/j.1477-2574.2009.00114.x]
- 31 Bussom S, Saif MW. Intraductal papillary mucinous neoplasia (IPMN). Highlights from the "2010 ASCO Gastrointestinal Cancers Symposium". Orlando, FL, USA. January 22-24, 2010. *JOP* 2010; 11: 131-134 [PMID: 20208320]
- 32 Sugiyama M, Atomi Y. Intraductal papillary mucinous tumors of the pancreas: imaging studies and treatment strategies. *Ann Surg* 1998; 228: 685-691 [PMID: 9833807]
- 33 Nara S, Shimada K, Kosuge T, Kanai Y, Hiraoka N. Minimally invasive intraductal papillary-mucinous carcinoma of the pancreas: clinicopathologic study of 104 intraductal papillary-mucinous neoplasms. *Am J Surg Pathol* 2008; 32: 243-255 [PMID: 18223327 DOI: 10.1097/PAS.0b013e3181484f1e]
- 34 Woo SM, Ryu JK, Lee SH, Yoo JW, Park JK, Kim YT, Yoon YB. Survival and prognosis of invasive intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: comparison with pancreatic ductal adenocarcinoma. *Pancreas* 2008; 36: 50-55 [PMID: 18192881 DOI: 10.1097/MPA.0b013e31812575df]
- 35 Nara S, Onaya H, Hiraoka N, Shimada K, Sano T, Sakamoto Y, Esaki M, Kosuge T. Preoperative evaluation of invasive and noninvasive intraductal papillary-mucinous neoplasms of the pancreas: clinical, radiological, and pathological analysis of 123 cases. *Pancreas* 2009; 38: 8-16 [PMID: 18665010 DOI: 10.1097/MPA.0b013e318181b90d]
- 36 何度, 张秀辉. 胰腺导管内乳头状黏液性肿瘤组织中MUC1, MUC2, MUC5AC和TFF1的表达意义. 世界华人消化杂志 2007; 15: 3423-3429
- 37 Sunamura M, Lefter LP, Duda DG, Morita R, Inoue H, Yokoyama T, Yatsuoka T, Abe T, Egawa S, Furukawa T, Fukushima S, Oshimura M, Horii A, Matsuno S. The role of chromosome 18 abnormalities in the progression of pancreatic adenocarcinoma. *Pancreas* 2004; 28: 311-316 [PMID: 15084978 DOI: 10.1097/00006676-200404000-00019]
- 38 Perez-Johnston R, Lin J D, Fernandez-Del Castillo Carlos C, Sahani D. Management of intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas. *Minerva Chir* 2009; 64: 477-487 [PMID: 19859038]
- 39 Gigot JF, Deprez P, Sempoux C, Descamps C, Metairie S, Glineur D, Gianello P. Surgical management of intraductal papillary mucinous tumors of the pancreas: the role of routine frozen section of the surgical margin, intraoperative endoscopic staged biopsies of the Wirsung duct, and pancreaticogastric anastomosis. *Arch Surg* 2001; 136: 1256-1262 [PMID: 11695969]
- 40 Hirono S, Tani M, Kawai M, Ina S, Nishioka R, Miyazawa M, Fujita Y, Uchiyama K, Yamaue H. Treatment strategy for intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas based on malignant predictive factors. *Arch Surg* 2009; 144: 345-349; discussion 349-350 [PMID: 19380648 DOI: 10.1001/archsurg.2009.2]
- 41 Kuroki T, Tajima Y, Tsuneoka N, Adachi T, Kanematsu T. Combined pancreatic resection and pancreatic duct-navigation surgery for multiple lesions of the pancreas: intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas concomitant with ductal carcinoma of the pancreas. *Hepatogastroenterology* 2008; 55: 1830-1833 [PMID: 19102402]
- 42 Sugiyama M, Suzuki Y, Abe N, Mori T, Atomi Y. Management of intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas. *J Gastroenterol* 2008; 43: 181-185 [PMID: 18373159 DOI: 10.1007/s00535-008-2159-8]
- 43 Käppli RM, Müller SA, Hummel B, Kruse C, Müller P, Fornaro J, Wilhelm A, Zadnikar M, Schmied BM, Tarantino I. IPMN: surgical treatment. *Langenbecks Arch Surg* 2013; 398: 1029-1037 [PMID: 23999775 DOI: 10.1007/s00423-013-1106-1]
- 44 Nagai K, Doi R, Kida A, Kami K, Kawaguchi Y, Ito T, Sakurai T, Uemoto S. Intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: clinicopathologic characteristics and long-term follow-up after resection. *World J Surg* 2008; 32: 271-278; discussion 279-280 [PMID: 18027021]
- 45 薛平, 张大伟. 胰腺导管内乳头状黏液瘤的外科及内镜治疗. 岭南现代临床外科 2013; 13: 11-13
- 46 Conlon KC. Intraductal papillary mucinous tumors of the pancreas. *J Clin Oncol* 2005; 23: 4518-4523 [PMID: 16002842 DOI: 10.1200/JCO.2005.22.517]
- 47 Topazian M, Zhong N, Baron TH, Vege SS, Wang KK. Photodynamic therapy of intraductal papillary mucinous neoplasm. *Endoscopy* 2012; 44: 213-215 [PMID: 22271032 DOI: 10.1055/s-0031-1291539]
- 48 Poultsides GA, Reddy S, Cameron JL, Hruban RH, Pawlik TM, Ahuja N, Jain A, Edil BH, Iacobuzio-Donahue CA, Schulick RD, Wolfgang CL. Histopathologic basis for the favorable survival after resection of intraductal papillary mucinous neoplasm-associated invasive adenocarcinoma of the pancreas. *Ann Surg* 2010; 251: 470-476 [PMID: 20140000]

- 20142731 DOI: 10.1097/SLA.0b013e3181cf8a19]
- 49 Salvia R, Fernández-del Castillo C, Bassi C, Thayer SP, Falconi M, Mantovani W, Pederzoli P, Warshaw AL. Main-duct intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: clinical predictors of malignancy and long-term survival following resection. *Ann Surg* 2004; 239: 678-685; discussion 685-687 [PMID: 15082972 DOI: 10.1097/01.sla.0000124386.54496.15]
- 50 D'Angelica M, Brennan MF, Suriawinata AA, Klimstra D, Conlon KC. Intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: an analysis of clinicopathologic features and outcome. *Ann Surg* 2004; 239: 400-408 [PMID: 15075659 DOI: 10.1097/01.sla.0000114132.47816.dd]
- 51 Wada K, Kozarek RA, Traverso LW. Outcomes following resection of invasive and noninvasive intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas. *Am J Surg* 2005; 189: 632-636; discussion 637 [PMID: 15862510 DOI: 10.1016/j.amjsurg.2005.01.020]

■同行评价

本文选题得当, 文献较全面, 可读性强, 对IPMN的诊断与治疗具有一定的指导意义。

编辑 郭鹏 电编 闫晋利



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

●消息●

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

本刊讯 《世界华人消化杂志》在第三届中国学术期刊评价中被武汉大学中国科学评价研究中心(RCCSE)评为“RCCSE中国权威学术期刊(A+)”。本次共有6 448种中文学术期刊参与评价, 计算出各刊的最终得分, 并将期刊最终得分按照从高到低依次排列, 按照期刊在学科领域中的得分划分到A+、A、A-、B+、B、C级6个排名等级范围。其中A+(权威期刊)取前5%; A(核心期刊)取前5%-20%; A-(扩展核心期刊)取前20%-30%; B+(准核心期刊)取前30%-50%; B(一般期刊)取前50%-80%; C(较差期刊)为80%-100%。

肠系膜脂膜炎临床诊治的研究进展

孙美洲, 唐小鹤, 王春晖, 阎 喆, 周存金, 孙 辉

■背景资料

该病在20世纪60年代由Dgder年阐述了本病的病理过程, 是一种肠系膜脂肪病变, 此后很多学者根据其病理学特征, 该病被称为肠系膜脂肪肥厚症、肠系膜脂肪性肉芽肿、原发性肠系膜脂肪硬化症、孤立性肠系膜脂肪营养不良症、退缩性肠系膜炎、Weber-Christian病、特发性收缩性肠系膜炎等。该病是由非特异性炎症所引起导致纤维化, 因其临床病例较少, 临床症状缺乏特异性。近年来随着对肠系膜脂膜炎的病因及发病机制研究不断深入, 为该病的诊断及有效治疗提供新的思路及方法。

孙美洲, 唐小鹤, 王春晖, 阎喆, 周存金, 孙辉, 淄博市第一医院消化内科 山东省淄博市 255200

孙美洲, 住院医师, 主要从事消化系统疾病诊治的研究。

作者贡献分布: 本文综述由孙美洲完成; 王春晖、阎喆、孙辉及周存金共同参与文献的检索及整理工作; 唐小鹤审核。

通讯作者: 孙美洲, 255200, 山东省淄博市博山区峨眉山山东路4号, 淄博市第一医院消化内科. yiyepianzhou1987@126.com

收稿日期: 2014-06-20 修回日期: 2014-08-15

接受日期: 2014-08-18 在线出版日期: 2014-10-08

Research progress in diagnosis and treatment of mesenteric panniculitis

Mei-Zhou Sun, Xiao-He Tang, Chun-Hui Wang, Zhe Yan, Cun-Jin Zhou, Hui Sun

Mei-Zhou Sun, Xiao-He Tang, Chun-Hui Wang, Zhe Yan, Cun-Jin Zhou, Hui Sun, Department of Gastroenterology, the First Hospital of Zibo, Zibo 255200, Shandong Province, China

Correspondence to: Mei-Zhou Sun, Department of Gastroenterology, the First Hospital of Zibo, 4 Emei Mountain Road, Boshan District, Zibo 255200, Shandong Province, China. yiyepianzhou1987@126.com

Received: 2014-06-20 Revised: 2014-08-15

Accepted: 2014-08-18 Published online: 2014-10-08

Abstract

Mesenteric panniculitis is a chronic non-specific inflammatory disorder which involves the mesenteric adipose tissue. It is a rare benign condition that is difficult to diagnose and is easily misdiagnosed. This paper focuses on the epidemiology, pathogenesis, clinical and pathological manifestations, imaging, diagnosis and differential diagnosis, treatment and prognosis of mesenteric panniculitis, with an aim to improve the knowledge of the disease and the level of treatment.

© 2014 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Mesenteric panniculitis; Diagnosis; Treatment

Sun MZ, Tang XH, Wang CH, Yan Z, Zhou CJ, Sun H. Research progress in diagnosis and treatment of mesenteric panniculitis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(28): 4276-4280 URL: <http://www.wjgnet.com>

[com/1009-3079/22/4276.asp](http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/4276.asp) DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i28.4276>

摘要

肠系膜脂膜炎(mesenteric panniculitis, MP)是一种慢性非特异性炎症性疾病, 该病累及肠系膜脂肪组织, 为良性疾病, 临床少见, 诊断及鉴别诊断困难, 极易误诊, 本文对其流行病学情况及发病机制、临床及病理学表现、影像学检查、诊断及鉴别诊断、治疗及预后进行综述, 提高临床医师对本病认识及诊疗水平。

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 肠系膜脂膜炎; 诊断; 治疗

核心提示: 肠系膜脂膜炎是一种少见病, 临床表现无特异性, 诊断困难。该文系统综述了肠系膜脂膜炎的流行病学情况及发病机制、临床及病理学表现、影像学检查、诊断及鉴别诊断、治疗及预后, 对临床医生有重要的参考价值, 有助于提高对该病的认识和诊断水平。

孙美洲, 唐小鹤, 王春晖, 阎喆, 周存金, 孙辉. 肠系膜脂膜炎临床诊治的研究进展. *世界华人消化杂志* 2014; 22(28): 4276-4280
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/4276.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i28.4276>

0 引言

国内外有关该病的研究文献多为病例报告及病例总结, 很少对其进行归纳总结。该病是肠系膜的一种脂肪良性炎症病变, 小肠系膜根部多见, 也可累及结肠系膜, 胰周、网膜及腹膜后少见。因其临床少见及临床表现不典型, 无特异性, 诊断及鉴别诊断困难, 极易误诊及漏诊, 本文对大量文献阅读并进行多方面综述, 为临床医师提供其相关有价值的资料进行总结, 从而提高临床医师对本病诊治水平, 减少误诊及漏诊率的发生。

1 流行病学情况

该病因临床少见, 国内外有关该病的研究文献

■同行评议者

虞必光, 教授, 遵义医学院附属医院消化科

多为病例报告及病例总结, 其发病率没有确切的流行病学数据, 可发生于任何年龄, 男女比例约为(2-3): 1, 50岁以上多发^[1], 发病率随年龄增加而升高, 目前报道发病年龄最小的患者仅4岁^[2], 但青年人及小儿较少见^[3,4]. 该病有硬化性肠系膜炎、缩窄性肠系膜炎、肠系膜硬化性脂性肉芽肿、肠系膜脂性营养障碍、肠系膜Weber-Christian病等的命名.

2 发病机制

该病发病机制不明确, 认识有限, 可能与细菌感染、过敏反应、腹部外伤及手术、恶性肿瘤、血管损伤及缺血等相关, 也可能是全身性脂膜炎(Weber-Christian病)的局部表现. 同时研究发现其可发生于患有风湿免疫类疾病的患者, 所以认为该病为一种自身免疫反应性疾病^[5], 也有人认为, 消化系疾病包括肠穿孔、溃疡病等可能是激发该病发生的诱因^[6]. 其病因较复杂, 可能与脂肪代谢障碍有关, 实验室检查常伴有某些酶的异常, 血常规提示血沉加快、C反应蛋白异常升高等^[7-9], 还需进一步论证.

3 临床表现

该病的临床表现不典型, 缺乏特异性, Akram^[10]对92例肺炎支原体(mycoplasma pneumonia, MP)病例进行分析, 其中70%患者表现为腹痛、25%表现为腹泻、23%则表现为消瘦症状; 韩少良等^[11]则研究发现52.2%以腹部包块为主要症状, 还可以表现为发烧、乏力、恶心、呕吐、大便性状及习惯改变、黑便或便血等, 实验室化验包括血、尿、便常规无明显异常, 少数患者可有白细胞升高、红细胞沉降率(erythrocyte sedimentation rate, ESR)加快、缺铁性贫血、低蛋白血症和C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)升高, 但无特异性^[12]. 病程因人而异, 可数天甚至10余年^[13]. 由于临床症状和体征均无特异性, 极易误诊. 一般术前甚至术中均难以确诊, 多误诊为疑肠道肿瘤、腹腔肿瘤、肠梗阻等, 行剖腹探查确诊^[14,15]. 还有的患者出现严重并发症包括肠系膜血栓形成、发热、自身免疫性溶血性贫血、肠穿孔等^[16-18].

4 病理学表现

肉眼可见肠系膜弥漫性肿胀增厚, 肠系膜根部单个或多个实性结节, 其中以单个结节多见, 质地硬, 或呈橡胶状, 切片呈黄色或棕黄色, 其中

散在不规则无色的液化或坏死的脂肪组织, 镜下可见纤维组织钙化、出血和血栓形成, 坏死或退化的脂肪组织、多核巨细胞、淋巴细胞、浆细胞、泡沫巨噬细胞浸润^[19]. 系膜脂膜炎病理改变包括慢性非特异炎, 炎症性细胞浸润、肠系膜脂肪坏死、液化和组织纤维化, 在病理上倾向于命名为硬化性肠系膜炎, 而将肠系膜脂肪营养不良、肠系膜脂膜炎及硬化性肠系膜脂膜炎作为其3个亚型, 但并不代表疾病发展的3个阶段; 病理学上最大的特点是肠系膜脂肪浸润、非特异性炎和组织纤维化导致硬化及黏连, 可见巨噬细胞、淋巴细胞和浆细胞浸润和成纤维细胞增生^[20-22].

5 临床诊断

该病的早期临床症状和实验室检查无明显特异性, Cooper等^[23]在1990年提出的诊断标准包括: (1)系膜脂肪单发或多发“结节样”软组织病变, 或系膜广泛弥漫增厚; (2)组织学是伴非特异性炎症和或噬脂肪细胞浸润的脂肪坏死; (3)应除外胰腺炎, 肠道感染疾病引起的脂肪坏死. 该病最常发生小肠系膜根部, 极少数发生在结肠系膜, 胰腺附近及网膜囊、腹膜后及盆腔内临床上发生几率更少^[24-26], 其诊断还需结合临床和影像学检查, 进行排除, 最终确诊, 还需组织病理学的诊断.

6 鉴别诊断

本病需与导致局限性肠系膜广泛增厚的疾病相鉴别, 其中包括肠系膜炎症、水肿及一些感染性疾病, 还应与肠系膜肿瘤性疾病包括如淋巴瘤、淋巴肉瘤、类癌、硬纤维瘤、腹膜间皮瘤、转移癌及脂肪肉瘤等相鉴别^[27]. (1)肠系膜水肿: 临床上心功能不全、肝硬化、肠系膜静脉或肝门静脉系统血栓、创伤及外伤等疾病可导致肠系膜水肿, 计算机断层扫描(computed tomography, CT)表现无“假肿瘤包膜征”和“脂肪晕环征”, 可见散在片条状影, 肠系膜变厚并脂肪密度增高, 血管节段性显示不清, 腹膜后脂肪相对正常, 与其鉴别不难; (2)肠系膜淋巴瘤: 肠系膜淋巴瘤很少因肠系膜血管缺血而表现出典型的临床症状, 病灶内可见单个或多发的肿大的淋巴结, 无明显钙化, 腹水少见^[28]. CT表现强化不明显的可融合的圆形密度较均匀性肿块; 典型的可表现为“夹心饼”征, 因肿块导致周围小肠袢包绕肠系膜血管形成, 周围可伴有肠

■研究前沿

本综述主要论述了近年来肠系膜脂膜炎的临床表现、影像学检查、病理学特点、诊断及鉴别诊断, 然而如何进一步明确其病因学和发病机制对于肠系膜脂膜炎的诊治显得非常重要.

■应用要点

本文通过对国内外文献的综述,详尽的论述了肠系膜脂膜炎的流行病学情况及发病机制、临床及病理学表现、影像学检查、诊断及鉴别诊断、治疗及预后,提高临床医师的诊断及治疗水平。

系膜脂肪浸润。故CT强化表现可有助于鉴别诊断;(3)肠系膜间皮瘤:该病最常见于肠壁的表面和网膜,不局限在肠系膜,很多无钙化,并伴有腹水^[8]。而肠系膜脂膜炎正好相反,不难鉴别;(4)类癌:又称神经内分泌肿瘤,能分泌多种生物活性物质,包括5-羟色胺、组织胺、缓激肽、儿茶酚胺、前列腺素等,超声内镜及病理活检不难鉴别诊断;(5)肠系膜的硬纤维瘤:因其纤维化反应,可导致肠管狭窄并肠梗阻;CT表现可累及周围组织,无明显强化并边界不清的软组织肿块;(6)转移癌:临床表现可有肿瘤原发病灶,通常胃肠道或妇科肿瘤病史,并常转移到大网膜组织,不止局限于肠系膜,常伴有恶性腹水,不会出现“脂肪环征”与“假包膜征”等表现^[29];(7)腹膜后纤维化:该病病理主要表现为腹膜后组织的纤维组织增生导致纤维化并非特异性炎症;CT的典型表现腹膜后纤维化为脊柱前方包绕主动脉和下腔静脉的密度较均匀的软组织密度影,侵袭输尿管,狭窄导致泌尿系病变^[9]。

7 影像学检查

7.1 X线检查 灵敏度较低,影像学上表现为肠系膜脂肪呈放射状,小肠出现成角、扭曲、狭窄,小肠襻增厚、移位、分离等,当累及结肠系膜时,出现黏膜“锯齿状”^[16],伴有肠梗阻可出现明显的液气平面。

7.2 CT表现 到目前为止,在影像学检查方面,是诊断本病的首选方法^[30]。典型表现为:(1)肠系膜根部密度增高,伴有单个或多发、密度不均的软组织密度肿块,边界清楚;(2)“假肿瘤包膜征”及“脂晕环征”。Daskalogiannaki等^[3]、赵绍红等^[31]、施剑斐等^[32]及王登堂等^[30]的研究中“假肿瘤包膜征”发生率分别为59.0%、66.7%、100.0%、100.0%,而“脂晕环征”发生率分别为85.7%、88.9%、71.4%、75.0%。因病理上分为炎性渗出型、纤维化型及脂肪坏死型3个亚型,其CT表现各有差异。(1)炎性渗出型:CT上表现为肠系膜脂肪密度增高,呈“磨玻璃样”改变^[33],假包膜可有可无;(2)纤维化型:CT表现为软组织肿块影,边界可有可无,可见肠系膜血管栓塞,导致血管侧支循环形成;(3)脂肪坏死型:CT表现为肠系膜根部脂肪组织肿块影,肿块密度比正常脂肪明显增高。

7.3 彩色多普勒超声检查 彩色多普勒超声检查:超声表现缺乏特异性,主要表现为肠系膜根部的包绕在肠系膜血管周围异常均质高回声影^[34],

边界分明的类似圆形的实性或分叶状脂肪肿块,肠系膜血管正常或推压移位,周围脂肪增厚,腹膜后血管正常显示^[35],超声检查可起到辅助诊断的作用^[36]。

7.4 MRI检查 对该病检查无特异性,因其显示不同组织成分具有明显优势,所以在显示脂肪、软组织成分和血管是否受累方面优于CT检查^[37],是非常有用的检查手段,与肠系膜其他疾病相鉴别有一定的临床价值。

8 治疗

治疗上临床并无明确的统一标准。大多数患者具有自限性,本病多为特发性^[38],疾病进展过程良好,内科无特效治疗方法,无临床症状的无需特殊治疗。对于有症状者可予以药物治疗,在疾病进展阶段,常使用激素及免疫制剂等,硫唑嘌呤、秋水仙碱、抗生素、他莫昔芬、孕酮等药物均有报道用于此病治疗^[39,40]。若出现肠梗阻或缺血等严重的并发症,行手术治疗^[41]。因该疾病的血管解剖原因,病变手术切除不完全累及结肠的患者,可行结肠造瘘术。

9 结论

该病是良性疾病,复发率较低,大部分患者可完全缓解,预后可^[42,43],需密切随访观察^[10],CT复查可作为诊断及随访肠系膜脂膜炎的首选方法^[44]。随访中,发展到纤维化的病例很少^[45,46],但也有极少数患者在发生恶性肿瘤。

该病临床少见,极易漏诊误诊,临床医师应根据其临床表现、影像学检查及病理学特点进一步明确诊断,该病的诱因及发病机制还有待进一步研究。

10 参考文献

- 1 Amor F, Farsad M, Polato R, Pernter P, Widmann J, Mazzoleni G, Osele L, Wiedermann CJ. Mesenteric panniculitis presenting with acute non-occlusive colonic ischemia. *Int Arch Med* 2011; 4: 22 [PMID: 21696596 DOI: 10.1186/1755-7682-4-22]
- 2 Hakgüder G, Akgür FM, Olguner M, Ozer E, Aktug T. A case of mesenteric panniculitis in a 4-year-old child. *Pediatr Int* 2000; 42: 577-578 [PMID: 11059555 DOI: 10.1046/j.1442-200x.2000.01261.x]
- 3 Daskalogiannaki M, Voloudaki A, Prassopoulos P, Magkanas E, Stefanaki K, Apostolaki E, Gourtsoyiannis N. CT evaluation of mesenteric panniculitis: prevalence and associated diseases. *AJR Am J Roentgenol* 2000; 174: 427-431 [PMID: 10658720 DOI: 10.2214/ajr.174.2.1740427]
- 4 Sabaté JM, Torrubia S, Maideu J, Franquet T, Monill JM, Pérez C. Sclerosing mesenteritis: imaging findings

- in 17 patients. *AJR Am J Roentgenol* 1999; 172: 625-629 [PMID: 10063848 DOI: 10.2214/ajr.172.3.10063848]
- 5 Vidarsson B, Matthíasson P, Agnarsson BA, Onundarson PT. Mesenteric panniculitis presenting with autoimmune haemolytic anaemia. *Acta Haematol* 2002; 107: 35-37 [PMID: 11818670 DOI: 10.1159/000046627]
- 6 张启龙, 代文杰. 硬化性肠系膜炎. 中华普通外科杂志 2008; 23: 74-76
- 7 Delgado Plascencia L, Rodríguez Ballester L, López-Tomassetti Fernández EM, Hernández Morales A, Carrillo Pallarés A, Hernández Siverio N. [Mesenteric panniculitis: experience in our center]. *Rev Esp Enferm Dig* 2007; 99: 291-297 [PMID: 17650941 DOI: 10.4321/S1130-01082007000500010]
- 8 Horton KM, Lawler LP, Fishman EK. CT findings in sclerosing mesenteritis (panniculitis): spectrum of disease. *Radiographics* 2003; 23: 1561-1567 [PMID: 14615565 DOI: 10.1148/rg.1103035010]
- 9 Adachi Y, Mori M, Enjoji M, Ueo H, Sugimachi K. Mesenteric panniculitis of the colon. Review of the literature and report of two cases. *Dis Colon Rectum* 1987; 30: 962-966 [PMID: 3319450 DOI: 10.1007/BF02554286]
- 10 Akram S, Pardi DS, Schaffner JA, Smyrk TC. Sclerosing mesenteritis: clinical features, treatment, and outcome in ninety-two patients. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5: 589-596; quiz 523-524 [PMID: 17478346 DOI: 10.1016/j.cgh.2007.02.032]
- 11 韩少良, 周宏众, 张陪珍, 程骏, 蓝升红. 肠系膜脂膜炎1例报道及文献分析. 外科理论与实践 2008; 13: 460-462
- 12 芦幸. 不完全内脏反位合并肠系膜脂膜炎一例. 肝胆胰外科杂志 2012; 24: 426-437
- 13 顾国利, 王石林, 魏学明. 特发性收缩性肠系膜炎两例报告. 空军总医院学报 2004; 20: 242-246
- 14 张雪峰, 李瑾, 蒋会勇, 宗修银. 肠系膜脂膜炎1例报告. 中国普通外科杂志 2012; 2: 127
- 15 马云海, 李书聆. 肠系膜脂膜炎误诊为结肠肿瘤病4例分析报道. 昆明医学院学报 2011; 32: 133-135
- 16 Seo M, Okada M, Okina S, Ohdera K, Nakashima R, Sakisaka S. Mesenteric panniculitis of the colon with obstruction of the inferior mesenteric vein: report of a case. *Dis Colon Rectum* 2001; 44: 885-889 [PMID: 11391153 DOI: 10.1007/BF02234714]
- 17 Lim CS, Singh Ranger G, Tibrewal S, Jani B, Jeddy TA, Lafferty K. Sclerosing mesenteritis presenting with small bowel obstruction and subsequent retroperitoneal fibrosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2006; 18: 1285-1287 [PMID: 17099377 DOI: 10.1097/01.meg.0000243874.71702.21]
- 18 Mathew J, McKenna F, Mason J, Haboubi NY, Borghol M. Sclerosing mesenteritis with occult ileal perforation: report of a case simulating extensive intra-abdominal malignancy. *Dis Colon Rectum* 2004; 47: 1974-1977 [PMID: 15622594 DOI: 10.1007/s10350-004-0639-3]
- 19 周仁娣, 杨嘉, 徐蓉, 夏进东. 肠系膜脂膜炎的多层螺旋CT诊断. 实用放射学杂志 2013; 29: 1286-1289
- 20 Emory TS, Monihan JM, Carr NJ, Sobin LH. Sclerosing mesenteritis, mesenteric panniculitis and mesenteric lipodystrophy: a single entity? *Am J Surg Pathol* 1997; 21: 392-398 [PMID: 9130985 DOI: 10.1097/00000478-199704000-00004]
- 21 王凤丹, 吴晰, 吴东, 王萱, 薛华丹, 朱峰, 钱家鸣, 王文泽, 陈杰, 金征宇. 肠系膜脂膜炎一例. 中华内科杂志 2013; 52: 171-172
- 22 陈晓娟. 肠系膜脂膜炎一例临床分析. 临床误诊误治 2008; 21: 21-22
- 23 Cooper CJ, Silverman PM, Forer L, Stull MA. Abdominal case of the day. Mesenteric panniculitis. *AJR Am J Roentgenol* 1990; 154: 1328-1329 [PMID: 2110752 DOI: 10.2214/ajr.154.6.2110752]
- 24 Bush RW, Hammar SP, Rudolph RH. Sclerosing mesenteritis. Response to cyclophosphamide. *Arch Intern Med* 1986; 146: 503-505 [PMID: 3954521 DOI: 10.1001/archinte.1986.00360150113013]
- 25 Kebapçı M, Adapinar B, Kaya T, Kebapçı N. [Mesenteric panniculitis of the colon: barium enema, US, CT, and MRI findings (case report)]. *Tani Girisim Radyol* 2004; 10: 284-288 [PMID: 15611917]
- 26 Sharma V, Martin P, Marjoniemi VM. Idiopathic orbital inflammation with sclerosing mesenteritis: a new association? *Clin Experiment Ophthalmol* 2006; 34: 190-192 [PMID: 16626444 DOI: 10.1111/j.1442-9071.2006.01182.x]
- 27 王凤丹, 王萱, 孙昊, 薛华丹, 吴晰, 金征宇. 肠系膜脂膜炎的影像特点. 中华放射学杂志 2013; 47: 371-373
- 28 曹艳, 凌华威, 陈克敏. 硬化性肠系膜脂膜炎病理特点及影像学表现. 诊断学理论与实践 2006; 5: 273-275
- 29 王锋, 赵红金, 刘林祥, 陈克敏. 肠系膜脂膜炎的CT影像学表现及鉴别. 临床放射学杂志 2001; 30: 1010-1014
- 30 王登堂, 杨彦, 李得存. 硬化性肠系膜炎及其CT表现(附8例报告). 中国临床医学影像杂志 2009; 20: 779-781
- 31 赵绍红, 赵红, 蔡祖龙, 杨立. 肠系膜脂膜炎的多层螺旋CT诊断. 中华放射学杂志 2006; 40: 526-527
- 32 施剑斐, 陈本宝, 潘细根, 方立挺, 巴奇. 肠系膜脂膜炎CT诊断. 实用放射学杂志 2009; 25: 1759-1761
- 33 阎长安, 方向明, 吴庆德. 肠系膜肿块型脂膜炎. 疑难病例影像精析. 北京: 人民军医出版社, 2009: 209-211
- 34 刘景萍, 张华斌. 肠系膜脂膜炎的超声表现. 中国超声医学杂志 2009; 25: 77-79
- 35 Burtsev EM, Lebedev AA, Lobanova LV. [Diagnosis and prognosis of lesions of the nervous system in newborn infants in cases of maternal threatened abortion]. *Zh Nevropatol Psikhiatr Im S S Korsakova* 1991; 91: 18-21 [PMID: 1661505]
- 36 孙志英, 贾化平, 周环宇, 周金莲, 张宏文, 倪晓霞, 徐肖红, 梁会泽, 王晓丽. 肠系膜脂膜炎患者超声表现. 中华医学超声杂志(电子版) 2012; 9: 148-150
- 37 Kronthal AJ, Kang YS, Fishman EK, Jones B, Kuhlman JE, Tempany CM. MR imaging in sclerosing mesenteritis. *AJR Am J Roentgenol* 1991; 156: 517-519 [PMID: 1899747 DOI: 10.2214/ajr.156.3.1899747]
- 38 徐冰, 李辉. 肠系膜脂膜炎多层螺旋CT诊断价值. 北京医学 2013; 35: 285-287
- 39 Issa I, Baydoun H. Mesenteric panniculitis: various presentations and treatment regimens. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 3827-3830 [PMID: 19673029 DOI: 10.3748/wjg.15.3827]
- 40 Miyake H, Sano T, Kamiya J, Nagino M, Uesaka K, Yuasa N, Oda K, Nimura Y. Successful steroid therapy for postoperative mesenteric panniculitis. *Surgery* 2003; 133: 118-119 [PMID: 12563249 DOI: 10.1067/msy.2003.54]
- 41 Grieser C, Denecke T, Langrehr J, Hamm B, Hänninen EL. Sclerosing mesenteritis as a rare cause of upper abdominal pain and digestive disorders. *Acta Radiol* 2008; 49: 744-746 [PMID: 19143059 DOI: 10.1080/02841850802093887]
- 42 van Breda Vriesman AC, Schuttevaer HM, Coerkamp EG, Puylaert JB. Mesenteric panniculitis: US and

■同行评价

本文对今后进一步明确肠系膜脂膜炎的分子机制及病因学对其早期诊断、治疗的意义具有一定指导意义。

- CT features. *Eur Radiol* 2004; 14: 2242-2248 [PMID: 15300397 DOI: 10.1007/s00330-004-2429-7]
- 43 谭郁彬, 张万鑫. 外科诊断病理学. 天津: 天津科学技术出版社, 2000: 553
- 44 阎辉, 张啸飞, 杨永雁. 多层螺旋CT对肠系膜脂膜炎的诊断价值. *山西医药杂志* 2013; 42: 1363-1364
- 45 Kelly JK, Hwang WS. Idiopathic retractile (sclerosing) mesenteritis and its differential diagnosis. *Am J Surg Pathol* 1989; 13: 513-521 [PMID: 2658633 DOI: 10.1097/00000478-198906000-00008]
- 46 王振山. 肠系膜脂膜炎的影像学诊断. *河北北方学院学报(自然科学版)* 2012; 28: 114-116

编辑 田滢 电编 闫晋利



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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标

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

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

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

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

晚期结直肠癌疗效评价标准的研究进展

郭晓静, 曹妮达, 顾纭, 朱莹杰, 郑坚

郭晓静, 曹妮达, 顾纭, 朱莹杰, 郑坚, 上海中医药大学附属龙华医院肿瘤一科 上海市 200032

作者贡献分布: 本文综述由郭晓静与曹妮达完成; 顾纭与朱莹杰修改; 郑坚审校。

通讯作者: 郑坚, 教授, 主任医师, 研究生导师, 200032, 上海市宛平南路725号, 上海中医药大学附属龙华医院肿瘤一科。zzf725@sina.com

电话: 021-64385700

收稿日期: 2014-07-07 修回日期: 2014-08-18

接受日期: 2014-08-26 在线出版日期: 2014-10-08

Therapeutic evaluation criteria for advanced colorectal cancer: Recent progress

Xiao-Jing Guo, Ni-Da Cao, Ying Gu, Ying-Jie Zhu, Jian Zheng

Xiao-Jing Guo, Ni-Da Cao, Ying Gu, Ying-Jie Zhu, Jian Zheng, Department of Oncology, Longhua Hospital, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200032, China

Correspondence to: Jian Zheng, Professor, Chief Physician, Department of Oncology, Longhua Hospital, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, 725 Wanping South Road, Shanghai 200032, China. zzf725@sina.com
Received: 2014-07-07 Revised: 2014-08-18
Accepted: 2014-08-26 Published online: 2014-10-08

Abstract

Evaluation criteria like overall survival (OS), progression-free survival (PFS), the response evaluation criteria in solid tumors, quality of life and adverse reactions have been widely used in clinical studies of advanced colorectal cancer. However, these criteria have different significance, and with the development of molecular targeted drugs and new therapies, the drawbacks of these criteria have been revealed. Therefore, searching for new evaluation criteria which can reflect the curative effect in the earlier stage is becoming inevitable.

© 2014 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Colorectal cancer; Evaluation criteria; Molecular targeted drugs

Guo XJ, Cao ND, Gu Y, Zhu YJ, Zheng J. Therapeutic evaluation criteria for advanced colorectal cancer:

Recent progress. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2014; 22(28): 4281-4287 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/4281.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i28.4281>

摘要

在晚期结直肠癌的疗效评价中, 总生存期(overall survival)、无进展生存期(progression free survival)及基于实体瘤的疗效评价、生活质量及药物不良反应等疗效评价标准在临床中已得到了广泛的运用, 但是在临床使用中其各自的疗效评定价值及意义却各不相同。同时, 随着分子靶向药物及新的治疗方法的开展, 现有疗效评价标准的缺点也不断的显露出来。因此, 探索能够早期有效反映药物及治疗方法有效性的疗效评定指标成为必然。

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 结直肠癌; 疗效评价; 分子靶向药物

核心提示: 目前临床所采用的疗效评定标准存在一定的局限性, 新的疗效评价指标可以早期预测治疗效果, 但尚需要进一步的验证。制定药物疗效生存质量及不良反应相结合的个体化疗效评定标准成为临床研究的趋势。

郭晓静, 曹妮达, 顾纭, 朱莹杰, 郑坚: 晚期结直肠癌疗效评价标准的研究进展。世界华人消化杂志 2014; 22(28): 4281-4287 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/4281.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i28.4281>

0 引言

世界卫生组织(World Health Organization, WHO)发布数据显示结直肠癌占据男性恶性肿瘤发病率的第3位, 女性为第2位^[1]。中国结直肠癌的发病率一直呈上升趋势^[2]。2010年结直肠癌占据我国城市恶性肿瘤发病率及死亡率的第4位, 农村发病率的第6位, 死亡率的第5位。化疗为晚期结直肠癌的主要治疗方式之一, 随着分子靶向药物的研发及应用, 晚期结直肠癌患者的总生存期得到了改善^[3,4]。然而, 现有的疗效评定标准局

■背景资料

晚期结直肠癌的发病率较高, 目前临床所采用的疗效评定标准不能满足日益发展的临床研究的需要, 因此, 探索新的疗效评价标准成为必然。

■同行评议者

顾国利, 副主任医师, 中国人民解放军空军总医院普通外科

■研发前沿

通过对近几年晚期结直肠癌临床研究中相关疗效评定标准进行汇总,尤其是分子靶向药物的相关临床研究进行分析,探讨目前临床上所使用的晚期结直肠癌疗效评定标准的利弊,并对最新发现的疗效评定标准的价值进行讨论。

限了新药物及治疗方法的临床应用推广,因此,制定更为完善、高效的疗效评价标准成为临床研究发展的必需。目前,临床上常采用远期疗效、近期疗效、生存质量、不良反应等作为评估晚期结直肠癌治疗效果的标准。

1 远期疗效评价标准

1.1 总生存期 总生存期(overall survival, OS)是指研究对象从某种起始事件进入观察直到任何原因的死亡之间的时间长度。OS是最可靠的肿瘤终点指标,即“金标准”。生存期的改善是精确并容易观察的^[5]。在过去10年的大型III期临床试验中,所有药物的有效性均与OS密切相关^[6]。然而,对于晚期结直肠癌而言,临床多方案的交叉应用限制了观察单一治疗方案改善OS的效果,尤其是在评估一线治疗方面^[7],故而出现了新的研究终点指标。

1.2 基于肿瘤评价的终点指标

1.2.1 无进展生存期(progression free survival, PFS)、进展时间(time to progression, TTP)及进展后生存期(post progression survival, PPS): 2007年美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)已将PFS及TTP作为药物批准中主要的终点指标^[8]。PFS是指研究对象从某种起始事件进入观察直到客观的肿瘤进展或死亡。TTP是指研究对象从某种起始事件进入观察直到客观的肿瘤进展, TTP不包括死亡。一些临床试验已将TTP作为疗效评定指标^[9,10]。但是,如何精确定义肿瘤进展十分重要。因此,应详细逐条记录临床试验中的观察周期及复查周期等^[5]。在临床试验中PFS的提高与生存期的延长息息相关^[11,12]。一项Meta分析结果表明PFS在III期临床试验中可以作为替代终点^[13,14]。PPS^[15]为OS与TTP的差值,一些临床试验探讨并证明了PPS在评估药物治疗效果尤其是疾病进展后疗效的价值及重要性^[16,17]。

Petrelli等^[7]对34项III期临床随机试验结果进行分析,探讨了PPS及PFS与OS的相关性,显示PPS与OS的相关性高于PFS。但是, PFS的延长与OS的延长密切相关,提示PFS为OS一个合适的替代指标。

2 基于实体瘤评价的近期疗效标准探索

2.1 实体瘤评价标准发展历程 自1981年WHO^[18]颁布实体瘤疗效评定标准,提出进展(progressive disease, PD)、稳定(stable disease, SD)、部分

缓解(partial response, PR)及完全缓解(complete response, CR)后,实体瘤治疗的疗效评定更为具体。但是,该标准仍存在局限,如:没有对可测量及目标病灶进行统一规定;对于肿瘤数目多、直径小的病灶难以准确评估疗效等缺点^[19]。因而,在2000年美国国立癌症研究所(National Cancer Institute, NCI)和加拿大国立癌症研究所(National Cancer Institute of Canada, NCIC),欧洲癌症研究和治疗组织(European Organization for Research on Treatment of Cancer, EORTC)提出了实体瘤疗效反应评价标准(Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, RECIST1.0)^[20],将双径测量方法(最长径及其垂直径的乘积)改为单径测量法(最长径之和),明确定义了可测量、不可测量病灶、靶病灶及肿瘤负荷。然而,对转移性淋巴结肿大却未阐述明确的判定及评估方法^[21]。因此,2009年欧洲癌症组织(European Cancer Organisation, ECCO)发布了RECIST1.1实体瘤评价标准^[22],其减少了肿瘤负荷的观察,讨论了非靶病灶的观察方法,转移性淋巴结的评定标准并肯定了PET-CT的应用价值。

2.2 RECIST标准在临床试验研究中的应用状况及问题

2.2.1 基于RECIST标准的联合评定指标: 客观应答率(objective response rate, ORR)是指瘤体缩小达到预计值并能持续到预计的最低时限要求的患者比例。应答期通常是指从最初应答开始直至证实出现肿瘤进展这段时间。在无对照研究中, ORR是药物抗肿瘤活性中一个比较直接的指标。FDA定义 $ORR = CR + PR = RR$,评价时需要遵循一个公认的标准,比如RECIST指南等^[5]。

临床获益率定义为 $CR + PR + SD \geq 6 \text{ mo}$ 。该指标和客观应答率的差别在于前者包括了SD。疾病控制率(disease control rate, DCR)定义为 $CR + PR + SD \geq 6 \text{ wk}$ 。和临床获益率具有的相同的意义,区别在于观察稳定时间的不同。

2.2.2 多项疗效评定指标的联合应用: 目前,大量临床试验均采用多项疗效评定指标进行观察^[23-25]。Glimelius等^[26]以PFS为首要观察指标, ORR为第二观察目标对比了伊立替康联合亚叶酸钙, 氟尿嘧啶与亚叶酸钙联合氟尿嘧啶治疗晚期结直肠癌的效果。发现一些出现肿瘤缩小但达不到PR标准,并维持4 mo以上的患者在症状及生存期延长方面亦有所改善。同时,两组中约90%的患者DCR都维持在4 mo以上,但在PFS上两组却有明显差异,提示RECIST疗效评定标准并不能

完全解释临床试验结果. 随着分子靶向药物的不断研发和临床应用, 现有的RECIST评价标准的局限性也不断涌现, 如PD与PR之间的跨度较大, 观察周期较长, 且引起临床试验阴性结果的发生率增高等. 因此, 探索纳入病例数更少, 观察时间更短, 较PFS更精确的新的疗效评定标准, 不仅能够更快地完成临床试验^[27], 更有利于分子靶向药物的临床应用推广.

3 新的疗效评定指标的探索及研究

3.1 早期肿瘤缩小(early tumor shrink, ETS) Korn等^[28]和Rubinstein等^[29]提出在临床试验设计时应动态观察肿瘤大小变化, 早期肿瘤的细小改变对PFS及OS亦有影响. De Roock等^[30]通过临床试验证明*K-ras*基因野生型的转移性结直肠癌患者6 wk时出现肿瘤缩小(>9.66%)者可获得更长的中位OS. Modest等^[31]对德国AIO KRK 0104试验结果做了进一步的分析, 得出*K-ras*基因野生型晚期结直肠癌患者治疗后6 wk ETS≥20%是评价西妥昔单抗治疗效果的一项重要指标.

有学者^[32]对Bond试验结果进行了分析, 发现329例采用西妥昔单抗治疗转移性结直肠癌患者中, 治疗6 wk后获得肿瘤缩小的患者中位TTP及PFS明显延长. 并将ETS定义为与基线相比, 治疗6 wk后靶病灶最长直径总和缩小10%. 并且发现ETS较皮疹能够更早地预测西妥昔单抗的治疗效果. Piessevaux等^[33]分析了CRYSTAL^[34](Cetuximab Combined With Irinotecan in First-Line Therapy for Metastatic Colorectal Cancer)及OPUS^[35](cetuximab plus FOLFOX-4 as first-line treatment for metastatic colorectal cancer)试验结果得出治疗8 wk后肿瘤缩小≥20%的*K-ras*基因野生型转移性结直肠癌患者使用西妥昔单抗后获得了较长的中位OS及PFS.

Suzuki等^[36]对NORDIC VI试验数据进行分析, 将506例转移性结直肠癌患者治疗8 wk的影像学结果进行分层, 分别对比了早期肿瘤的不同变化与RECIST1.0评价标准的差异. 发现出现新病灶及非靶病灶明确进展者与靶病灶增加>20%者相比预后更差. 同时, 通过对456例获得PFS患者评估结果进行分析, 得出早期肿瘤缩小>10%但不及30%虽然达不到PR, 但对PFS及OS是一个积极的预后因子. 然而, 该试验只得出了ETS的范围, 并没有明确ETS的标准, 这也是ETS在临床使用中面临的一个重要问题.

3.2 肿瘤缓解深度(deepness of response, DpR or

DoR) Mansmann等^[37]将肿瘤缓解深度定义为肿瘤缩小达到最大程度时, 与基线相比肿瘤缩小的百分比. 如果肿瘤负荷增加, DpR定义为0%或负值, 如果还未出现进展, 则不定义DpR. 该项指标在CRYSTAL及OPUS试验中得到验证: 与单独化疗相比, *K-ras*基因野生型患者西妥昔单抗联合化疗DpR增加. Cremolini等^[38]在临床试验中发现贝伐珠单抗联合化疗的DpR也与OS及PPS获益有关. 但是由于其不能够与肿瘤进展时间相联系, 且个体出现DpR的时间可能不同, 进展后更换治疗方法后有可能获取与基线相比更大程度的肿瘤缩小等. 因此, 该指标在临床中的应用有待进一步验证.

3.3 肿瘤生长时间(time to tumor growth, TTG) Claret等^[39]在一项对比贝伐单抗联合化疗与单纯化疗作为治疗转移性结直肠癌患者一线治疗的III期临床研究中, 采用多变量模型来评估疾病进展因素及肿瘤变化, 发现在西方国家组TTG为预测OS的最佳评定指标, 且和贝伐单抗的疗效息息相关, 而在中国组却没有变化. 然而, 有学者对这一结论表示质疑, Maitland等^[27]认为TTG是以肿瘤生长曲线变化为基准, 而不是确定PD出现时间. 如果肿瘤持续生长, TTG就会非常短, 因此, TTG将药物疗效从良好的预后结果中分离了出来, 可作为结直肠癌疗效评定的一个独立因素. Mansmann等^[40]认为TTG并不适用于所有的患者, 要证实TTG的确切临床价值, 他的预测力和信度必须得到统计学及临床医学的证实, 更多精心的临床试验设计是必须的.

3.4 个体化疗效评定标准有待进一步研究 目前, 多项临床试验中均发现ETS、DpR与患者的OS及PFS延长相关. 但是, 由于缺乏统一的判定标准, 因此, 尚不能在临床使用中推广. 但是, 他们的发现也为一些阴性结果的试验研究提供了新的角度进行疗效判定, 尤其是在评价分子靶向药物疗效方面. Nishino等^[41]通过对评价肿瘤客观反应的文献进行汇总分析, 发现不同部位的肿瘤以及不同分子靶向药物的使用可以采用不同的客观疗效评价标准, 尤其是对于疾病进展后药物使用疗效评价的确立. Camidge等^[42]在I期临床试验中发现部分患者使用克里唑替尼(crizotinib), 虽达到RESIST标准中疾病进展, 但能够继续服药的时间波动在22-447 d, 证明部分人群依旧能够潜在获益. 因此提出了制定“个体化”肿瘤疗效评估方法. 这将会对新型靶向治疗、放疗及分子生物治疗疗效的评估和预测提供便利.

■ 相关报道

尽管目前临床研究多采用反应评价标准(Response Evaluation Criteria in Solid Tumors)评价标准及总生存期(overall survival)、PFS(progression-free survival)、PPS(post-progression survival)等疗效评定指标, 但其并不能完全解释试验结果, 尤其是随着分子靶向药物的开发及应用. 因此, 对ETS(early tumor shrink, ETS)、DpR(deepness of response, DpR)等新的疗效评定指标的研究不断出现.

■创新盘点

目前临床研究中,晚期结直肠癌的疗效评价标准多采用远期疗效及近期疗效,但对于具体疗效评定指标的利弊及适用试验类型的报道较少,且随着分子靶向药物的不断研究,对于新的疗效评定指标的价值及适用性的探讨十分必要。

4 基于症状的疗效评价指标

4.1 患者报告结局(patient-reported outcomes, PRO) PRO是指任何直接来自患者的关于疾病和治疗的报告。通常包含:临床获益反应(包括患者的疼痛强度、镇痛药物消耗量、KPS评分和体质量变化)、生存质量、对治疗和护理的满意度、对治疗方法的依从性、其他任何从患者处获得的信息^[8]。目前一些国外研究以此为观察指标评估患者的治疗效果。如:Young等^[43]将生活质量及相关的PRO做为观察指标对182例盆腔MT患者进行观察,发现手术治疗能够明显改善患者生活质量及相关PRO。Rees等^[44]将PRO作为观察目标评价了肝转移灶切除术对结直肠癌肝转移患者身体的影响是微小且短暂的。另外,Glaser等^[45]通过研究发现,采用PRO结果对英国癌症患者确诊后1-5年内的肿瘤幸存者进行生活质量评估的方法是可行的。

4.2 生存质量 生存质量指在医学领域中生存质量指患者对其因疾病及治疗所造成的身心功能和社会功能损害等的一种主观体验,是一个包括身体机能、心理功能、社会功能及与疾病或治疗相关症状等的多维概念^[8]。我国目前多用体能状态计分KPS评价生存质量,但KPS并不具备评价患者心理、社会等功能的能力,并且KPS评分的以主观性判定为主,可能造成治疗结果的偏倚。因此,应采用专用的生存质量量表予以评定^[46]。目前临床常用结直肠癌量表有FACT-C(V4.0)量表及EORTC量表。Pullmer等^[47]通过系统分析发现FACT生活量表较EORTC量表相比效度更高。杨峥等^[48]通过临床试验得出:FACT-C(V4.0)量表具有较好的信度、效度及反应度,可作为我国大肠癌患者生命质量的测评工具。

4.3 不良反应 目前的安全性评价中运用较多的是美国国立癌症中心的NCI-CTC标准以及WHO抗癌药物不良反应分级标准。NCI-CTC标准在临床使用中已由1.0版更新至4.0版,对抗肿瘤药物毒性的评定与治疗效果评估起到了重要的作用,如Tomková等^[49]在西妥昔单抗所致皮肤不良反应的研究中,采用CTCAE v4.0进行评价,结果发现最常见的皮肤不良反应是痤疮样皮疹,并且依据CTCAE v4.0的5级评价标准制定出相应的预措施,从而改善了相关症状,提高了患者的生活质量。而由草酸铂引起的神经不良反应常按照草酸铂Levi专用感觉神经毒性分级标准评定^[50]。同时,化疗药物不良反应的发生率及反应程度的评估为化疗药物使用剂量的调整及安全性评

估提供了参考^[51]。

随着分子靶向药物,尤其是表皮生长因子受体(epithelial growth factor receptor, EGFR)抑制剂及血管内皮生长因子受体(vascular endothelial growth factor, VEGF)抑制剂在临床上的广泛应用,此类药物的不良反应评价及处理也越来越受重视。皮肤毒性为EGFR抑制剂最常见的不良反应,2007年《The Oncologist》杂志刊登了对于EGFR抑制剂皮肤毒性分级以及皮肤毒性处理指南以不断满足临床治疗及研究的需要^[52]。

5 结论

综上所述,晚期结直肠癌的疗效评价中,以OS为主的远期疗效及基于RECIST实体瘤评价标准的近期疗效评价标准已在临床研究中广泛应用。但随着分子靶向药物及新的治疗方法的出现,其局限性也不断出现。新的疗效评价指标ETS及DpR经临床试验论证可以早期预测治疗效果,但目前尚缺乏统一的判定标准,因此,仍需进一步的临床验证及研究。基于临床症状的疗效评估及不良反应评估与患者的生存质量及生存期密切相关,在临床应用中也得到了广泛的认可,但随着新的药物的不断开发和研究,其评价标准及评价内容仍需进一步完善。同时,制定包含药物疗效与患者生存质量及不良反应相结合的个体化疗效评定标准将成为临床药物研究及疗效评定的趋势。

6 参考文献

- 1 Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011; 61: 69-90 [PMID: 21296855 DOI: 10.3322/caac.20107]
- 2 吴菲, 林国桢, 张晋昕. 我国恶性肿瘤发病现状及趋势. *中国肿瘤* 2012; 21: 81-85
- 3 陈万青, 张思维, 曾红梅, 郑荣寿, 邹小农, 赵平, 吴良有, 李光琳, 赫捷. 中国2010年恶性肿瘤发病与死亡. *中国肿瘤* 2014; 23: 1-10
- 4 Hochster HS, Hart LL, Ramanathan RK, Childs BH, Hainsworth JD, Cohn AL, Wong L, Fehrenbacher L, Abubakr Y, Saif MW, Schwartzberg L, Hedrick E. Safety and efficacy of oxaliplatin and fluoropyrimidine regimens with or without bevacizumab as first-line treatment of metastatic colorectal cancer: results of the TREE Study. *J Clin Oncol* 2008; 26: 3523-3529 [PMID: 18640933 DOI: 10.1200/JCO.2007.15.4138]
- 5 US Department of Health and Human Services (2007). Guidance for industry: Clinical trial endpoints for the approval of cancer drugs and biologics; May 2007. Rockville, MD. Available from: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidance-Compliance/RegulatoryInformation/Guidances/ucm071590.pdf>. Accessed 03 March 2011

- 6 Grothey A, Sargent D, Goldberg RM, Schmoll HJ. Survival of patients with advanced colorectal cancer improves with the availability of fluorouracil-leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin in the course of treatment. *J Clin Oncol* 2004; 22: 1209-1214 [PMID: 15051767]
- 7 Petrelli F, Barni S. Correlation of progression-free and post-progression survival with overall survival in advanced colorectal cancer. *Ann Oncol* 2013; 24: 186-192 [PMID: 22898038 DOI: 10.1093/annonc/mds289]
- 8 徐燕. 胃癌的疗效评价标准. 国际肿瘤学杂志 2008; 35: 549-552
- 9 Raval M, Bande D, Pillai AK, Blaszkowsky LS, Ganguli S, Beg MS, Kalva SP. Yttrium-90 radioembolization of hepatic metastases from colorectal cancer. *Front Oncol* 2014; 4: 120 [PMID: 25120951 DOI: 10.3389/fonc.2014.00120]
- 10 Lindskog EB, Derwinger K, Gustavsson B, Falk P, Wettergren Y. Thymidine phosphorylase expression is associated with time to progression in patients with metastatic colorectal cancer. *BMC Clin Pathol* 2014; 14: 25 [PMID: 24936150 DOI: 10.1186/1472-6890-14-25]
- 11 Tang PA, Bentzen SM, Chen EX, Siu LL. Surrogate end points for median overall survival in metastatic colorectal cancer: literature-based analysis from 39 randomized controlled trials of first-line chemotherapy. *J Clin Oncol* 2007; 25: 4562-4568 [PMID: 17876010]
- 12 Buyse M, Burzykowski T, Carroll K, Michiels S, Sargent DJ, Miller LL, Elfring GL, Pignon JP, Piedbois P. Progression-free survival is a surrogate for survival in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25: 5218-5224 [PMID: 18024867]
- 13 Giessen C, Laubender RP, Ankerst DP, Stintzing S, Modest DP, Mansmann U, Heinemann V. Progression-free survival as a surrogate endpoint for median overall survival in metastatic colorectal cancer: literature-based analysis from 50 randomized first-line trials. *Clin Cancer Res* 2013; 19: 225-235 [PMID: 23149819 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-12-1515]
- 14 Sidhu R, Rong A, Dahlberg S. Evaluation of progression-free survival as a surrogate endpoint for survival in chemotherapy and targeted agent metastatic colorectal cancer trials. *Clin Cancer Res* 2013; 19: 969-976 [PMID: 23303214 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-12-2502]
- 15 Broglio KR, Berry DA. Detecting an overall survival benefit that is derived from progression-free survival. *J Natl Cancer Inst* 2009; 101: 1642-1649 [PMID: 19903805 DOI: 10.1093/jnci/djp369]
- 16 Bowater RJ, Bridge LJ, Lilford RJ. The relationship between progression-free and post-progression survival in treating four types of metastatic cancer. *Cancer Lett* 2008; 262: 48-53 [PMID: 18171603 DOI: 10.1016/j.canlet.2007.11.032]
- 17 Grothey A, Flick ED, Cohn AL, Bekaii-Saab TS, Bendell JC, Kozloff M, Roach N, Mun Y, Fish S, Hurwitz H. Bevacizumab exposure beyond first disease progression in patients with metastatic colorectal cancer: analyses of the ARIES observational cohort study. *Pharmacoevidiol Drug Saf* 2014; 23: 726-734 [PMID: 24830357 DOI: 10.1002/pds.3633]
- 18 Miller AB, Hoogstraten B, Staquet M, Winkler A. Reporting results of cancer treatment. *Cancer* 1981; 47: 207-214 [PMID: 7459811]
- 19 谭莉萍, 岑洪, 胡晓桦. 实体瘤评价标准的历史、现状及存在的问题. 医学综述 2009; 15: 1492-1494
- 20 Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, Wanders J, Kaplan RS, Rubinstein L, Verweij J, Van Glabbeke M, van Oosterom AT, Christian MC, Gwyther SG. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92: 205-216 [PMID: 10655437]
- 21 张贺龙. 实体瘤疗效评价标准及演变. 现代肿瘤医学 2010; 18: 839-841
- 22 Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, Dancey J, Arbuck S, Gwyther S, Mooney M, Rubinstein L, Shankar L, Dodd L, Kaplan R, Lacombe D, Verweij J. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 2009; 45: 228-247 [PMID: 19097774 DOI: 10.1016/j.ejca.2008.10.026]
- 23 Iwamoto S, Hazama S, Kato T, Miyake Y, Fukunaga M, Matsuda C, Bando H, Sakamoto J, Oba K, Mishima H. Multicenter phase II study of second-line cetuximab plus folinic acid/5-fluorouracil/irinotecan (FOLFIRI) in KRAS wild-type metastatic colorectal cancer: the FLIER study. *Anticancer Res* 2014; 34: 1967-1973 [PMID: 24692733]
- 24 Saiura A, Yamamoto J, Hasegawa K, Oba M, Takayama T, Miyagawa S, Ijichi M, Teruya M, Yoshimi F, Kawasaki S, Koyama H, Makuuchi M, Kokudo N. A combination of oral uracil-tegafur plus leucovorin (UFT + LV) is a safe regimen for adjuvant chemotherapy after hepatectomy in patients with colorectal cancer: safety report of the UFT/LV study. *Drug Discov Ther* 2014; 8: 48-56 [PMID: 24647158]
- 25 Nakayama G, Tanaka C, Uehara K, Mashita N, Hayashi N, Kobayashi D, Kanda M, Yamada S, Fujii T, Sugimoto H, Koike M, Nomoto S, Fujiwara M, Ando Y, Kodera Y. The impact of dose/time modification in irinotecan- and oxaliplatin-based chemotherapies on outcomes in metastatic colorectal cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 2014; 73: 847-855 [PMID: 24577566 DOI: 10.1007/s00280-014-2416-x]
- 26 Glimelius B, Sørbye H, Balteskard L, Byström P, Pfeiffer P, Tveit K, Heikkilä R, Keldsen N, Albertsson M, Starkhammar H, Garmo H, Berglund A. A randomized phase III multicenter trial comparing irinotecan in combination with the Nordic bolus 5-FU and folinic acid schedule or the bolus/infused de Gramont schedule (Lv5FU2) in patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol* 2008; 19: 909-914 [PMID: 18209013 DOI: 10.1093/annonc/mdm588]
- 27 Maitland ML, Schwartz LH, Ratain MJ. Time to tumor growth: a model end point and new metric system for oncology clinical trials. *J Clin Oncol* 2013; 31: 2070-2072 [PMID: 23650409 DOI: 10.1200/JCO.2013.49.3635]
- 28 Korn EL, Arbuck SG, Pluda JM, Simon R, Kaplan RS, Christian MC. Clinical trial designs for cytostatic agents: are new approaches needed? *J Clin Oncol* 2001; 19: 265-272 [PMID: 11134222]
- 29 Rubinstein LV, Korn EL, Freidlin B, Hunsberger S, Ivy SP, Smith MA. Design issues of randomized phase II trials and a proposal for phase II screen-

应用要点

随着分子靶向药物的不断研发及应用, 探索纳入病例数更少, 观察时间更短, 较PFS更精确的新的疗效评定标准, 将能够更快地完成临床试验, 利于新开发药物及治疗方法的临床应用推广。

■同行评价

本文分析了晚期结直肠癌疗效评定指标的临床应用情况,对新的疗效指标进行探讨与总结,对临床研究具有一定的参考价值。

- 30 De Roock W, Piessevaux H, De Schutter J, Janssens M, De Hertogh G, Personeni N, Biesmans B, Van Laethem JL, Peeters M, Humblet Y, Van Cutsem E, Tejpar S. KRAS wild-type state predicts survival and is associated to early radiological response in metastatic colorectal cancer treated with cetuximab. *Ann Oncol* 2008; 19: 508-515 [PMID: 17998284]
- 31 Modest DP, Laubender RP, Stintzing S, Giessen C, Schulz C, Haas M, Mansmann U, Heinemann V. Early tumor shrinkage in patients with metastatic colorectal cancer receiving first-line treatment with cetuximab combined with either CAPIRI or CAPOX: an analysis of the German AIO KRK 0104 trial. *Acta Oncol* 2013; 52: 956-962 [PMID: 23244709 DOI: 10.3109/0284186X.2012.752580]
- 32 Piessevaux H, Buyse M, De Roock W, Prenen H, Schlichting M, Van Cutsem E, Tejpar S. Radiological tumor size decrease at week 6 is a potent predictor of outcome in chemorefractory metastatic colorectal cancer treated with cetuximab (BOND trial). *Ann Oncol* 2009; 20: 1375-1382 [PMID: 19465422 DOI: 10.1093/annonc/mdp011]
- 33 Piessevaux H, Buyse M, Schlichting M, Van Cutsem E, Bokemeyer C, Heeger S, Tejpar S. Use of early tumor shrinkage to predict long-term outcome in metastatic colorectal cancer treated with cetuximab. *J Clin Oncol* 2013; 31: 3764-3775 [PMID: 24043732 DOI: 10.1200/JCO.2012.42.8532]
- 34 Van Cutsem E, Köhne CH, Láng I, Folprecht G, Nowacki MP, Cascinu S, Shchepotin I, Maurel J, Cunningham D, Tejpar S, Schlichting M, Zubel A, Celik I, Rougier P, Ciardiello F. Cetuximab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: updated analysis of overall survival according to tumor KRAS and BRAF mutation status. *J Clin Oncol* 2011; 29: 2011-2019 [PMID: 21502544 DOI: 10.1200/JCO.2010.33.5091]
- 35 Bokemeyer C, Bondarenko I, Hartmann JT, de Braud F, Schuch G, Zubel A, Celik I, Schlichting M, Koralewski P. Efficacy according to biomarker status of cetuximab plus FOLFOX-4 as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: the OPUS study. *Ann Oncol* 2011; 22: 1535-1546 [PMID: 21228335 DOI: 10.1093/annonc/mdq632]
- 36 Suzuki C, Blomqvist L, Sundin A, Jacobsson H, Byström P, Berglund Å, Nygren P, Glimelius B. The initial change in tumor size predicts response and survival in patients with metastatic colorectal cancer treated with combination chemotherapy. *Ann Oncol* 2012; 23: 948-954 [PMID: 21832285 DOI: 10.1093/annonc/mdr350]
- 37 Mansmann UR, Sartorius U, Laubender RP, Giessen CA, Esser R, Heinemann V. Quantitative analysis of the impact of deepness of response on post-progression survival time following first-line treatment in patients with mCRC. *J Clin Oncol* 2013; 31(suppl): abstract 3630
- 38 Cremolini C, Loupakis F, Lonardi S, Trenta P, Antoniotti C, Masi G, Tomasello G, Ronzoni M, Ciuffreda L, Zaniboni A, Carlomagno C, Boni C, Negri F, Barone C, Vitello S, Giuntini N, Bonetti A, D'Amico M, Boni L, Falcone A. Early tumor shrinkage (ETS) and deepness of response (DoR) to predict progression-free, postprogression, and overall survival: Results from the phase III TRIBE trial. *J Clin Oncol* 2014; 32 suppl 3: abstract 521
- 39 Claret L, Gupta M, Han K, Joshi A, Sarapa N, He J, Powell B, Bruno R. Evaluation of tumor-size response metrics to predict overall survival in Western and Chinese patients with first-line metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2013; 31: 2110-2114 [PMID: 23650411 DOI: 10.1200/JCO.2012.45.0973]
- 40 Mansmann UR, Laubender RP. Methodologic diligence is needed to define and validate tumor-size response metrics to predict overall survival in first-line metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2013; 31: 4373-4374 [PMID: 24166531 DOI: 10.1200/JCO.2013.51.2954]
- 41 Nishino M, Jagannathan JP, Krajewski KM, O'Regan K, Hatabu H, Shapiro G, Ramaiya NH. Personalized tumor response assessment in the era of molecular medicine: cancer-specific and therapy-specific response criteria to complement pitfalls of RECIST. *AJR Am J Roentgenol* 2012; 198: 737-745 [PMID: 22451534 DOI: 10.2214/AJR.11.7483]
- 42 Camidge DR, Bang Y, Kwak EL, Shaw AT, Iafrate AJ, Maki RG, Solomon BJ, Ou SI, Salgia R, Wilner KD, Costa DB, Shapiro G, LoRusso P, Stephenson P, Tang Y, Ruffner K, Clark JW. Progression-free survival (PFS) from a phase I study of crizotinib(PF-02341066) in patients with ALK-positive non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Clin Oncol* 2011; 29 suppl: abstract 2501
- 43 Young JM, Badgery-Parker T, Masya LM, King M, Koh C, Lynch AC, Heriot AG, Solomon MJ. Quality of life and other patient-reported outcomes following exenteration for pelvic malignancy. *Br J Surg* 2014; 101: 277-287 [PMID: 24420909 DOI: 10.1002/bjs.9392]
- 44 Rees JR, Blazeby JM, Fayers P, Friend EA, Welsh FK, John TG, Rees M. Patient-reported outcomes after hepatic resection of colorectal cancer metastases. *J Clin Oncol* 2012; 30: 1364-1370 [PMID: 22430276 DOI: 10.1200/JCO.2011.38.6177]
- 45 Glaser AW, Fraser LK, Corner J, Feltbower R, Morris EJ, Hartwell G, Richards M, Wagland R. Patient-reported outcomes of cancer survivors in England 1-5 years after diagnosis: a cross-sectional survey. *BMJ Open* 2013; 3: pii: e002317 [PMID: 23578682 DOI: 10.1136/bmjopen-2012-002317]
- 46 游捷, 施志明. 肺癌国际生存质量量表与体能状态评定指标及中医症状量表的关系. *中国中西医结合杂志* 2005; 25: 595-599
- 47 Pullmer R, Linden W, Rnic K, Vodermaier A. Measuring symptoms in gastrointestinal cancer: a systematic review of assessment instruments. *Support Care Cancer* 2014 May 28. [Epub ahead of print] [PMID: 24865875]
- 48 杨峥, 卢云波, 李云峰, 万崇华, 罗家洪, 孟琼, 张晓馨. 大肠癌患者生命质量测定量表FACT-C(V4.0)中文版应用评价. *中国组织工程研究与临床康复* 2007; 11: 8753-8756
- 49 Tomková H, Kohoutek M, Zábajniková M, Pospíšková M, Ostrázková L, Gharibay M. Cetuximab-induced cutaneous toxicity. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2010; 24: 692-696 [PMID: 19925598 DOI: 10.1111/j.1468-3083.2009.03490.x]
- 50 Lévi F, Misset JL, Brienza S, Adam R, Metzger G, Itzakhi M, Caussanel JP, Kunstlinger F, Lecouturier S, Descorps-Declère A. A chronopharmacologic phase II clinical trial with 5-fluorouracil, folinic acid, and

- oxaliplatin using an ambulatory multichannel programmable pump. High antitumor effectiveness against metastatic colorectal cancer. *Cancer* 1992; 69: 893-900 [PMID: 1735081]
- 51 Sasaki Y, Hamaguchi T, Arai T, Goto A, Ura T, Muro K, Yamada Y, Shirao K, Shimada Y. Phase I study of combination therapy with irinotecan, leucovorin, and bolus and continuous-infusion 5-fluorouracil (FOLFIRI) for advanced colorectal cancer in Japanese patients. *Anticancer Res* 2014; 34: 2029-2034 [PMID: 24692743]
- 52 Lynch TJ, Kim ES, Eaby B, Garey J, West DP, Lacouture ME. Epidermal growth factor receptor inhibitor-associated cutaneous toxicities: an evolving paradigm in clinical management. *Oncologist* 2007; 12: 610-621 [PMID: 17522250]

编辑 郭鹏 电编 闫晋利



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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》正文要求

本刊讯 本刊正文标题层次为 0 引言; 1 材料和方法, 1.1 材料, 1.2 方法; 2 结果; 3 讨论; 4 参考文献。序号一律左顶格写, 后空 1 格写标题; 2 级标题后空 1 格接正文。以下逐条陈述: (1) 引言 应包括该研究的目的和该研究与其他相关研究的关系。(2) 材料和方法 应尽量简短, 但应让其他有经验的研究者能够重复该实验。对新的方法应该详细描述, 以前发表过的方法引用参考文献即可, 有关文献中或试剂手册中的方法的改进仅描述改进之处即可。(3) 结果 实验结果应合理采用图表和文字表示, 在结果中应避免讨论。(4) 讨论 要简明, 应集中对所得的结果做出解释而不是重复叙述, 也不应是大量文献的回顾。图表的数量要精选。表应有表序和表题, 并有足够具有自明性的信息, 使读者不查阅正文即可理解该表的内容。表内每一栏均应有表头, 表内非公知通用缩写应在表注中说明, 表格一律使用三线表(不用竖线), 在正文中该出现的地方应注出。图应有图序、图题和图注, 以使其容易被读者理解, 所有的图应在正文中该出现的地方注出。同一个主题内容的彩色图、黑白图、线条图, 统一用一个注解分别叙述。如: 图 1 萎缩性胃炎治疗前后病理变化。A: …; B: …; C: …; D: …; E: …; F: …; G: …。曲线图可按●、○、■、□、▲、△顺序使用标准的符号。统计学显著性用: ^a $P<0.05$, ^b $P<0.01$ ($P>0.05$ 不注)。如同一表中另有一套 P 值, 则^a $P<0.05$, ^d $P<0.01$; 第 3 套为^e $P<0.05$, ^f $P<0.01$ 。 P 值后注明何种检验及其具体数字, 如 $P<0.01$, $t=4.56$ vs 对照组等, 注在表的左下方。表内采用阿拉伯数字, 共同的计量单位符号应注在表的右上方, 表内个位数、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。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。

蜂毒素抗肿瘤作用的研究进展

王继军, 陶文华, 孔桂美, 卜平

■背景资料

在传统医学中使用蜂毒已经有数百年, 他可用于减轻疼痛和治疗慢性炎症性疾病, 如关节炎、风湿病和皮肤病, 近年来研究发现蜂毒还有其他多种作用如放射保护、抗诱变、抗肿瘤作用。蜂毒的抗肿瘤作用主要与蜂毒素有关, 随着提纯技术的发展, 对于蜂毒素作为潜在的抗肿瘤治疗手段已受到广泛关注。

王继军, 陶文华, 孔桂美, 卜平, 扬州大学医学院中西医结合系 江苏省扬州市 225001

王继军, 主治医师, 主要从事中西医结合治疗消化系统肿瘤的研究。国家自然科学基金资助项目, No. 81272537
江苏省高校自然科学基金项目, No. 11KJD360003

作者贡献分布: 本文由王继军、陶文华及卜平完成; 孔桂美负责审校。

通讯作者: 孔桂美, 讲师, 硕士生导师, 225001, 江苏省扬州市淮海路11号, 扬州大学医学院中西医结合系。gmkong@yzu.edu.cn
电话: 0514-87978872

收稿日期: 2014-07-16 修回日期: 2014-08-12

接受日期: 2014-08-26 在线出版日期: 2014-10-08

Anti-tumor effects of melittin

Ji-Jun Wang, Wen-Hua Tao, Gui-Mei Kong, Ping Bu

Ji-Jun Wang, Wen-Hua Tao, Gui-Mei Kong, Ping Bu, Department of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Clinic College of Medicine of Yangzhou University, Yangzhou 225001, Jiangsu Province, China
Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81272537; Natural Science Foundation of Jiangsu University, No. 11KJD360003

Correspondence to: Gui-Mei Kong, Lecturer, Department of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Clinic College of Medicine of Yangzhou University, 11 Huaihai Road, Yangzhou 225001, Jiangsu Province, China. gmkong@yzu.edu.cn

Received: 2014-07-16 Revised: 2014-08-12

Accepted: 2014-08-26 Published online: 2014-10-08

Abstract

Melittin is a major active component of bee venom, and it exhibits strong biological activity. Recent reports have demonstrated that melittin has anti-tumor effects on many kinds of tumor cells through direct interaction with cell transduction mediators and influencing cellular signaling pathways, induction of apoptotic or necrotic cell death, and inhibition of growth and proliferation *in vivo* or *in vitro*. Nanotechnology and genetic engineering provide technical support to the safe and targeted delivery of melittin to the body. This review summarizes recent findings on the anti-tumor potential of melittin in tumors of different types.

© 2014 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Melittin; Apoptosis; Necrosis; Anti-tumor

Wang JJ, Tao WH, Kong GM, Bu P. Anti-tumor effects of melittin. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(28): 4288-4293
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/4288.asp>
DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v22.i28.4288>

摘要

蜂毒素是蜂毒的主要组分及活性成分, 具有很强的生物活性。近年来体内外多项研究显示蜂毒素对多种系统肿瘤细胞有抗肿瘤作用, 可直接作用于细胞转导介质, 影响细胞信号通路, 诱导肿瘤细胞凋亡或坏死性死亡, 抑制肿瘤生长增殖。纳米技术及基因工程更是为体内安全靶向输送蜂毒素提供了技术支持。本文将对国内外关于蜂毒素与不同系统的肿瘤细胞作用的相关研究进行综述。

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 蜂毒素; 凋亡; 坏死; 抗肿瘤

核心提示: 本文概括了大量关于蜂毒素抗肿瘤作用机制及其新型制剂及基因构建制剂的研究进展, 蜂毒素作为抗癌药物是极有潜力的, 但进入临床使用前, 给药方式、精确剂量和对正常细胞的不良反应仍需进一步探索。

王继军, 陶文华, 孔桂美, 卜平. 蜂毒素抗肿瘤作用的研究进展. *世界华人消化杂志* 2014; 22(28): 4288-4293 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/4288.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v22.i28.4288>

0 引言

尽管现代医疗技术水平不断提高, 但全世界范围内癌症的发病率及死亡率仍明显上升。针对癌症的研究课题和各种治疗的可行性研究已成为当今科学发展的主要任务之一。当前癌症患者接受治疗的手段不外乎手术、放疗和化疗, 但治疗效果不甚理想。来源于天然的动植物的药物在预防和治疗包括癌症在内的多种疾病中发挥重要作用。对于有毒的动物, 特别是昆虫, 在科学研究中已有很长时间, 并已发现从多种动物体内分离出的毒素能杀死肿瘤细胞^[1]。蜂毒

■同行评议者

郭俊明, 教授, 宁波大学医学院生物化学与分子生物学研究所

素是蜂毒的主要组分和毒性成分, 占蜂毒的50%。蜂毒素是小线状碱性多肽, 分子量2847.5 Da, 具有两性性^[2]。近几十年来, 越来越多的人关注蜂毒素的药理特性及其特殊的抗癌作用。大量研究显示蜂毒素多靶点作用于肿瘤细胞, 作用效应呈多样性。

1 蜂毒素对肿瘤细胞的不良反应

蜂毒素与磷脂膜快速结合, 进入细胞膜内, 导致细胞膜结构缺损; 或者, 在胞内运输后, 他们以相似的方式作用细胞器的膜表面, 产生生化的改变导致细胞死亡^[3]。Mihajlovic等^[4]报道蜂毒素进入磷脂双层并表现表面活性, 影响了细胞膜的稳定性。蜂毒素和细胞膜的相互作用导致: (1) 磷脂的酰基族的不稳定; (2) 使得磷脂更易被磷脂酶水解; (3) 从磷脂中释放的花生四烯酸进而合成的前列腺素增加。研究表明蜂毒素对多种肿瘤细胞如白血病^[5]、骨肉瘤^[6]、肝癌^[7]、乳腺癌^[8]、结肠癌^[9]、恶性胶质瘤^[10]等细胞表现出直接的细胞不良反应。

2 蜂毒素抑制肿瘤细胞增殖和促凋亡作用

钙离子作为信号转到系统的第二信使, 在细胞凋亡中起着重要作用。钙超载-胞质内钙离子浓度升高介导凋亡的机制可能是: (1) 激活钙/镁离子依赖的核酸内切酶, 降解DNA链, 同时, 钙离子在ATP的配合下可使DNA链舒展, 使核小体之间连接区的酶切位点暴露, 导致细胞凋亡的发生; (2) 活化蛋白激酶C, 致G蛋白磷酸化, G蛋白表达下调, 胞内cAMP增加; (3) 激活核转录因子 κ B(nuclear factor-kappa B, NF- κ B)加速细胞凋亡相关的一些基因表达, 诱发细胞凋亡^[11]。蜂毒素特异性选择高表达ras基因的培养细胞。他通过消除表达癌基因蛋白的细胞而发挥逆转转化作用, 转化细胞逆转为正常的形态学时有明显的药物剂量依赖关系。蜂毒素逆转ras转化细胞生化基础是由于蜂毒素促进钙离子内流而高度活化ras转化细胞的磷脂酶A2(phospholipase A2, PLA2)的活性^[12]。Tu等^[13]发现蜂毒素作用人黑色素瘤细胞株A2058后, 细胞活力明显受抑, 且细胞内钙离子的上升水平与细胞杀伤作用一致。蜂毒素作用骨肉瘤细胞MG63后胞外钙离子通过L型钙离子通道内流增多过载, 导致细胞凋亡, 并没有激发胞内钙池内钙离子的释放^[6]。

钙调蛋白(calmodulin, CaM)是钙结合蛋白, 他在细胞的增殖中起重要作用。研究显示CaM

抑制剂有潜在的DNA损伤和细胞不良反应^[14]。蜂毒素是CaM最有效的活性抑制剂之一, 并能有效抑制细胞的生长和集落的生成。Hait等^[15]首次披露蜂毒素在体外抑制CaM, 抑制人和鼠白血病细胞的生长和肿瘤形成, 与CaM抑制剂-吩噻嗪类药物相比, 抑制作用更强。Lee^[5]也发现蜂毒素明显抑制C6星形细胞瘤细胞的生长, 并认为蜂毒素作为CaM抑制剂的药理活性与其抑制生长的作用具有极大的相关性。钙蛋白酶位于细胞质, 是一种中性蛋白酶, 他参与凋亡, 可导致胞影蛋白(细胞支架蛋白)的剪切。胞影蛋白剪切后减弱了细胞肌动蛋白丝的交联作用^[16]。Arora等^[17]报道蜂毒素在肝癌细胞株(N1S1和McARH7777细胞)中提高了钙蛋白酶的活性和促进细胞坏死。Saini等^[18]发现蜂毒素激活磷脂酶D(phospholipase D, PLD)活性, 进而导致钙蛋白酶活化、胞影蛋白的剪切、肌动蛋白交联作用的减弱的一系列效应, 最终导致了U937细胞膜破坏或裂解。

此外, 肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)活化肿瘤细胞内PLA2是导致细胞死亡信号通路的重要组成部分^[19]。Wu等^[20]发现蜂毒素能活化抗TNF- α 的KG1a和CEM/VLB100白血病细胞株内低水平的PLA2活性, 增强了TNF的细胞毒性。

蜂毒素能作用于细胞内多个信号通路, 抑制肿瘤细胞的生长和增殖, 诱导凋亡。Zhu等^[21]报道, 蜂毒素对肺癌细胞株增殖抑制时的某一浓度点并不对正常细胞的生长和集落形成有抑制作用。这可能是不同生长信号通路的激发所致。Moon等^[22]发现蜂毒素上调Bax和Caspase3活性, 下调Bcl2及凋亡蛋白家族成员的抑制因子(他们受Akt信号通路所控制), 诱导U937细胞凋亡。蜂毒素也能上调线粒体膜蛋白7A6和Fas蛋白表达, 诱导肝癌细胞株、骨肉瘤细胞U2OS凋亡^[23,24]。Jo等^[25]报道蜂毒素能促进死亡受体的表达抑制STAT3通路诱导细胞凋亡, 抑制卵巢癌细胞SKOV3和PA-1的生长。陶文华等^[26]研究发现蜂毒素可激活活性氧, 下调线粒体膜电位, 调节线粒体相关蛋白表达, 通过线粒体通路诱导胃癌SGC7901细胞株凋亡。

人肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体(TNF-related apoptosis-inducing ligand, TRAIL)可引起凋亡信号的活化, 还可以通过激活TNF受体相关因子2(TNF receptor-associated factor 2, TRAF2), 最后引起MAPK和NF- κ B信号通路的活化^[27]。大

■研发前沿

研究发现, 蜂毒素不仅具有强大的穿膜作用, 导致细胞膜极性形成及电位改变, 而且在细胞内可与多种信号转导介导作用, 抑制增殖生长、侵袭转移、肿瘤血管生成信号通路, 这使得蜂毒素成为极有吸引力的抗肿瘤候选药物。

■相关报道

国内外研究显示, 蜂毒素对不同类型肿瘤细胞有细胞不良反应, 而对正常细胞的不良反应报道较少。蜂毒素的这种作用与活化肿瘤细胞的磷脂酶A2(phospholipase A2)及钙离子通道等有关, 也与肿瘤细胞的异常信号通路有关。从而更有效抑制肿瘤细胞增殖, 诱导肿瘤细胞死亡。

■创新盘点

本文概括了大量关于蜂毒素抗肿瘤作用机制及其新型制剂及基因构建制剂的研究进展,对蜂毒素作用机制的深入研究,为临床应用提供了理论依据。

多数人肝癌细胞对TRAIL诱导的凋亡并不敏感。蜂毒素和TRAIL共同作用后,肝癌细胞凋亡明显增加,显著高于蜂毒素及TRAIL组,体内实验中联合组肿瘤体积明显缩小。其机制为蜂毒素激活CaMKII-TAK1-MKK-JNK/p38信号通路并抑制I κ B激酶(inhibitor kappa B kinase, I κ K)-NF- κ B信号通路,能与TRAIL协同作用诱导人肝癌细胞凋亡^[28]。研究发现可溶性TRAIL蜂毒素融合蛋白(sTRAIL-melittin),与单独使用sTRAIL相比,能明显抑制白血病细胞K562、HepG2细胞活力,诱导凋亡作用更明显^[29]。

3 蜂毒素的抑制肿瘤血管生成作用

钙离子/钙调蛋白激活缺氧诱导因子-1 α (hypoxia inducible factor-1 α , HIF-1 α)进而诱导促血管生成因子如血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)的表达。低氧时胞内钙离子浓度增加使钙离子/CaM依赖酶的活性改变并导致HIF1 α 表达和转录活性增加。钙离子/CaM拮抗剂如蜂毒素抑制其活性后可抑制肿瘤血管形成^[30]。报道显示蜂毒素能抑制骨肉瘤UMR-106细胞裸鼠胫骨移植瘤、裸鼠BEL7402移植瘤、卵巢癌细胞CaSki及高转移性Lewis肺癌细胞荷瘤鼠的肿瘤血管生成^[31-34]。

4 蜂毒素的抗侵袭和转移作用

基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)在肿瘤的侵袭和演进中起重要作用,激活后可导致细胞外基质的降解,也是瘤细胞迁移、浸润基质的前提^[35]。蜂毒素能特异性抑制MMP-9酶活性,对乳腺癌MCF-7细胞具有抗侵袭和迁移作用^[36]。乙酸佛波豆蔻酯(phorbol myristate acetate, PMA)能致人肾癌细胞株Caki-1的磷酸化ERK和JNK的水平升高,进而活化激活蛋白1(activator protein-1, AP-1)和NF- κ B,促进MMP9的表达。蜂毒素能抑制PMA对Caki-1、乳腺癌细胞株SKBR-3的诱导作用,抑制MMP9的表达。这也提示蜂毒素有抗侵袭和转移的抗肿瘤特性^[37]。Rac1是小GTP结合蛋白的Ras超家族中的一员,在促进肿瘤细胞迁移和侵袭发挥重要作用。在高侵袭性MHCC97L和MHCC97H肝癌细胞株及裸鼠模型中,蜂毒素能阻遏Rac1依赖的通路,降低肿瘤细胞的活力和迁移能力,抑制肿瘤细胞侵袭和转移^[38]。

5 蜂毒素的新型制剂及基因靶向制剂的抗肿瘤作用

蜂毒素和他的衍生物在形成免疫交联物后他们的细胞毒性特点是有优势的。Russell等^[39]在体内外实验中发现含有蜂毒素的免疫交联物能显著抑制人前列腺癌细胞移植瘤生长。蜂毒素/亲和素结合物对高表达MMP2的癌细胞有强的细胞裂解活性,如DU145和SKOV3,肿瘤体积明显缩小^[40]。蜂毒素片段hecate能选择性破坏癌细胞膜。Gawronska等^[41]研究发现hecate与人绒毛膜促性腺激素(beta-chain of human chorionic gonadotropin, β hCG)形成结合物hecate- β hCG后,能对表达黄体生成素受体(luteinizing hormone receptor, LHR)的性腺细胞如多种乳腺癌细胞和鼠睾丸间质瘤细胞株、人卵巢癌细胞株、前列腺癌细胞等产生迅速和特异性的细胞膜通透作用,比单用hecate表现出更强的细胞毒性。研究发现细胞的LHR的数量不同,细胞作用效应也不一致。这提示LHR可能参与蜂毒素和/或他的结合物的抗肿瘤作用。这也对靶向治疗表达黄体生成素受体的性腺肿瘤细胞提供一个新的特异性治疗方法。

肿瘤附近组织的渗透性比正常组织大,大分子物质较易进入并积聚到肿瘤细胞附近,实现肿瘤的被动靶向。这种作用被称为高通透性和滞留效应^[42]。Soman等^[43]分别构建了蜂毒素全氟碳纳米颗粒和 α v β 3整合素靶向性蜂毒素全氟碳纳米颗粒,后者对表达 α v β 3整合素的人黑色素瘤细胞株C32的抑制作用较前者提高了4倍。分别用两种纳米颗粒对荷B16F10小鼠、人乳腺癌细胞MDA-MB-435裸鼠及K14-HPV16转基因FVB/N小鼠作用后,他们通过在异常的肿瘤血管系统非特异性的游走或结合过表达整合素的血管内皮细胞上都能产生抗肿瘤作用,并发现对早期癌灶效果更佳。Barrajón-Catalán等^[44]用抗HER2免疫脂质体(负有蜂毒素的赫赛汀脂质体)作用表达HER2水平不同的人类乳腺癌细胞MCF7和SKBR-3后发现,癌细胞活力降低,与癌细胞的HER2表达水平相关。亮视野显微镜检视发现短时间内细胞学形态明显改变,这与蜂毒素导致的细胞膜极性形成有关。作者认为,耐曲妥珠单抗的乳腺癌细胞(JIMT-1)用此药后也有效。

Liu等^[45]构建的蜂毒素与变构人白介素2嵌合体蛋白,保留了蜂毒素和IL-2的生物活性,体内外实验表明能直接抑制SKOV3的生长。由于蜂毒素的编码基因序列较短,因此,在进行靶向

治疗时其合成及转染相对容易^[46]。蜂毒素的基因治疗在体内的抗肿瘤效应也有报道。Winder等^[47]对人膀胱癌细胞株EJ引入和表达蜂毒素后,与对照组相比,当注入表达蜂毒素的EJ细胞后,能减缓或导致无肿瘤生长。Ling等^[48]通过细菌同源重组系统成功构建携带蜂毒素基因和甲胎蛋白启动子的重组腺病毒(Ad-rAFP-Mel), Ad-rAFP-Mel作用后,肝癌细胞增殖明显受抑,肿瘤细胞成瘤率显著降低,对裸鼠移植瘤瘤内注射 Ad-rAFP-Mel后肿瘤缩小。

6 结论

蜂毒素对多系统肿瘤细胞有抗肿瘤作用。蜂毒素能多靶点作用肿瘤细胞:钙离子通道、CaM、PLA2和PLD、Rac1等。体内外研究显示蜂毒素作用肿瘤细胞后,能影响多种细胞信号通路,表现出细胞毒性、细胞周期阻滞、增殖受抑、凋亡、免疫调节、抗侵袭和转移、抑制血管形成、恶性表型的转化^[49]等多种效应,诱导肿瘤细胞凋亡或坏死性死亡。蜂毒素能减少抗肿瘤药物从细胞内外流或改变化疗药物对胞内靶点亲和作用,增加抗肿瘤药物细胞毒性,逆转肿瘤耐药,也减少化疗药物的常规剂量^[50]。蜂毒素有溶血作用^[51],生物医学和基因工程技术的发展提供了新的药物输送载体:激素受体免疫交联物、纳米颗粒及基因编码的靶向制剂,他们能持久有效安全的输送蜂毒素至肿瘤细胞或组织,对正常组织毒性小,同时保留了蜂毒素的抗癌活性。总之,蜂毒素作为抗癌药物是极有潜力的。但进入临床使用前,给药方式、精确剂量和对正常细胞的不良反应仍需进一步探索。

7 参考文献

- Amin AR, Kucuk O, Khuri FR, Shin DM. Perspectives for cancer prevention with natural compounds. *J Clin Oncol* 2009; 27: 2712-2725 [PMID: 19414669 DOI: 10.1200/JCO.2008.20.6235]
- Terra RM, Guimarães JA, Verli H. Structural and functional behavior of biologically active monomeric melittin. *J Mol Graph Model* 2007; 25: 767-772 [PMID: 16905347 DOI: 10.1016/j.jmglm.2006.06.006]
- Leuschner C, Hansel W. Membrane disrupting lytic peptides for cancer treatments. *Curr Pharm Des* 2004; 10: 2299-2310 [PMID: 15279610 DOI: 10.2174/1381612043383971]
- Mihajlovic M, Lazaridis T. Antimicrobial peptides in toroidal and cylindrical pores. *Biochim Biophys Acta* 2010; 1798: 1485-1493 [PMID: 20403332 DOI: 10.1016/j.bbame.2010.04.004]
- Lee SY, Yeo EJ, Choi MU. Phospholipase D activity in L1210 cells: a model for oleate-activated phospholipase D in intact mammalian cells. *Biochem Biophys Res Commun* 1998; 244: 825-831 [PMID: 9535751 DOI: 10.1016/j.bbame.2010.04.004]
- Chu ST, Cheng HH, Huang CJ, Chang HC, Chi CC, Su HH, Hsu SS, Wang JL, Chen IS, Liu SI, Lu YC, Huang JK, Ho CM, Jan CR. Phospholipase A2-independent Ca²⁺ entry and subsequent apoptosis induced by melittin in human MG63 osteosarcoma cells. *Life Sci* 2007; 80: 364-369 [PMID: 17054998 DOI: 10.1016/j.lfs.2006.09.024]
- Li B, Gu W, Zhang C, Huang XQ, Han KQ, Ling CQ. Growth arrest and apoptosis of the human hepatocellular carcinoma cell line BEL-7402 induced by melittin. *Onkologie* 2006; 29: 367-371 [PMID: 16974113 DOI: 10.1159/000094711]
- Ip SW, Liao SS, Lin SY, Lin JP, Yang JS, Lin ML, Chen GW, Lu HF, Lin MW, Han SM, Chung JG. The role of mitochondria in bee venom-induced apoptosis in human breast cancer MCF7 cells. *In Vivo* 2008; 22: 237-245 [PMID: 18468409]
- Maher S, McClean S. Melittin exhibits necrotic cytotoxicity in gastrointestinal cells which is attenuated by cholesterol. *Biochem Pharmacol* 2008; 75: 1104-1114 [PMID: 18068148 DOI: 10.1016/j.bcp.2007.10.029]
- Yang ZL, Ke YQ, Xu RX, Peng P. [Melittin inhibits proliferation and induces apoptosis of malignant human glioma cells]. *Nanfang Yike Daxue Xuebao* 2007; 27: 1775-1777 [PMID: 18024312]
- 郭静, 蒲咏梅, 张东才. 钙离子信号与细胞凋亡. *生物物理学报* 2005; 21: 1-18
- Sharma SV. Melittin resistance: a counterselection for ras transformation. *Oncogene* 1992; 7: 193-201 [PMID: 1549345]
- Tu WC, Wu CC, Hsieh HL, Chen CY, Hsu SL. Honeybee venom induces calcium-dependent but caspase-independent apoptotic cell death in human melanoma A2058 cells. *Toxicon* 2008; 52: 318-329 [PMID: 18602939 DOI: 10.1016/j.toxicon.2008.06.007]
- Lakshmikuttyamma A, Selvakumar P, Kanthan R, Kanthan SC, Sharma RK. Increased expression of calcineurin in human colorectal adenocarcinomas. *J Cell Biochem* 2005; 95: 731-739 [PMID: 15832371 DOI: 10.1002/jcb.20437]
- Hait WN, Lee GL. Characteristics of the cytotoxic effects of the phenothiazine class of calmodulin antagonists. *Biochem Pharmacol* 1985; 34: 3973-3978 [PMID: 4062971]
- Squier MK, Miller AC, Malkinson AM, Cohen JJ. Calpain activation in apoptosis. *J Cell Physiol* 1994; 159: 229-237 [PMID: 8163563 DOI: 10.1002/jcp.1041590206]
- Arora AS, de Groen P, Emori Y, Gores GJ. A cascade of degradative hydrolase activity contributes to hepatocyte necrosis during anoxia. *Am J Physiol* 1996; 270: G238-G245 [PMID: 8779964]
- Saini SS, Chopra AK, Peterson JW. Melittin activates endogenous phospholipase D during cytolysis of human monocytic leukemia cells. *Toxicon* 1999; 37: 1605-1619 [PMID: 10482394 DOI: 10.1016/S0041-0101(99)00110-5]
- Hayakawa M, Ishida N, Takeuchi K, Shibamoto S, Hori T, Oku N, Ito F, Tsujimoto M. Arachidonic acid-selective cytosolic phospholipase A2 is crucial in the cytotoxic action of tumor necrosis factor. *J Biol Chem* 1993; 268: 11290-11295 [PMID: 7684376]

■应用要点

蜂毒素不仅具有细胞不良反应,诱导肿瘤细胞死亡,同时他的穿膜作用及钙离子抑制作用,可以逆转肿瘤细胞的化疗耐药,减少化疗药物的常规剂量同时减轻不良反应。新型的制剂又为安全有效的药物输送提供了保证。

■名词解释

I κ B-核转录因子 (nuclear factor- κ B, NF- κ B) 经典信号通路: 当细胞受到刺激后, I κ B激酶被激活, 从而导致I κ B蛋白磷酸化、泛素化, 然后I κ B蛋白被降解, NF- κ B二聚体释放, 经过各种翻译后修饰作用被激活, 转至核内, 结合目的基因, 促进目的基因转录。

- 20 Wu YL, Jiang XR, Newland AC, Kelsey SM. Failure to activate cytosolic phospholipase A2 causes TNF resistance in human leukemic cells. *J Immunol* 1998; 160: 5929-5935 [PMID: 9637506]
- 21 Zhu HG, Tayeh I, Israel L, Castagna M. Different susceptibility of lung cell lines to inhibitors of tumor promotion and inducers of differentiation. *J Biol Regul Homeost Agents* 1999; 5: 52-58 [PMID: 1910248]
- 22 Moon DO, Park SY, Choi YH, Kim ND, Lee C, Kim GY. Melittin induces Bcl-2 and caspase-3-dependent apoptosis through downregulation of Akt phosphorylation in human leukemic U937 cells. *Toxicon* 2008; 51: 112-120 [PMID: 17936321 DOI: 10.1016/j.toxicon.2007.08.015]
- 23 Zhang C, Li B, Lu SQ, Li Y, Su YH, Ling CQ. [Effects of melittin on expressions of mitochondria membrane protein 7A6, cell apoptosis-related gene products Fas and Fas ligand in hepatocarcinoma cells]. *Zhongxiyi Jiehe Xuebao* 2007; 5: 559-563 [PMID: 17854560]
- 24 Chen YQ, Zhu ZA, Hao YQ, Dai KR, Zhang C. [Effect of melittin on apoptosis and necrosis of U2 OS cells]. *Zhongxiyi Jiehe Xuebao* 2004; 2: 208-209 [PMID: 15339447]
- 25 Jo M, Park MH, Kollipara PS, An BJ, Song HS, Han SB, Kim JH, Song MJ, Hong JT. Anti-cancer effect of bee venom toxin and melittin in ovarian cancer cells through induction of death receptors and inhibition of JAK2/STAT3 pathway. *Toxicol Appl Pharmacol* 2012; 258: 72-81 [PMID: 22027265 DOI: 10.1016/j.taap.2011.10.009]
- 26 陶文华, 孔桂美, 卜平, 王继军, 胡茂志, 张强. 蜂毒素调节人胃癌细胞线粒体相关蛋白表达. *世界华人消化杂志* 2013; 21: 1400-1404
- 27 Carlo-Stella C, Lavazza C, Locatelli A, Viganò L, Gianni AM, Gianni L. Targeting TRAIL agonistic receptors for cancer therapy. *Clin Cancer Res* 2007; 13: 2313-2317 [PMID: 17438088 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-06-2774]
- 28 Wang C, Chen T, Zhang N, Yang M, Li B, Lü X, Cao X, Ling C. Melittin, a major component of bee venom, sensitizes human hepatocellular carcinoma cells to tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand (TRAIL)-induced apoptosis by activating CaMKII-TAK1-JNK/p38 and inhibiting IkappaB α kinase-NF κ B. *J Biol Chem* 2009; 284: 3804-3813 [PMID: 19074436 DOI: 10.1074/jbc.M807191200]
- 29 Liu H, Han Y, Fu H, Liu M, Wu J, Chen X, Zhang S, Chen Y. Construction and expression of sTRAIL-melittin combining enhanced anticancer activity with antibacterial activity in Escherichia coli. *Appl Microbiol Biotechnol* 2013; 97: 2877-2884 [PMID: 23149754 DOI: 10.1007/s00253-012-4541-y]
- 30 Huh JE, Baek YH, Lee MH, Choi DY, Park DS, Lee JD. Bee venom inhibits tumor angiogenesis and metastasis by inhibiting tyrosine phosphorylation of VEGFR-2 in LLC-tumor-bearing mice. *Cancer Lett* 2010; 292: 98-110 [PMID: 20188461 DOI: 10.1016/j.canlet.2009.11.013]
- 31 高启龙, 杨峰, 姚亚民, 王怀章, 刘怀民, 陈永强. 蜂毒素对裸鼠骨肉瘤治疗作用及安全性的实验研究. *辽宁中医药杂志* 2011; 38: 1300-1304
- 32 Song CC, Lu X, Cheng BB, DU J, Li B, Ling CQ. [Effects of melittin on growth and angiogenesis of human hepatocellular carcinoma BEL-7402 cell xenografts in nude mice]. *Ai Zheng* 2007; 26: 1315-1322 [PMID: 18076793]
- 33 Shin JM, Jeong YJ, Cho HJ, Park KK, Chung IK, Lee IK, Kwak JY, Chang HW, Kim CH, Moon SK, Kim WJ, Choi YH, Chang YC. Melittin suppresses HIF-1 α /VEGF expression through inhibition of ERK and mTOR/p70S6K pathway in human cervical carcinoma cells. *PLoS One* 2013; 8: e69380 [PMID: 23936001 DOI: 10.1371/journal.pone.0069380]
- 34 Huh JE, Kang JW, Nam D, Baek YH, Choi DY, Park DS, Lee JD. Melittin suppresses VEGF-A-induced tumor growth by blocking VEGFR-2 and the COX-2-mediated MAPK signaling pathway. *J Nat Prod* 2012; 75: 1922-1929 [PMID: 23110475 DOI: 10.1021/np300446c]
- 35 Chambers AF, Matrisian LM. Changing views of the role of matrix metalloproteinases in metastasis. *J Natl Cancer Inst* 1997; 89: 1260-1270 [PMID: 9293916 DOI: 10.1093/jnci/89.17.1260]
- 36 Cho HJ, Jeong YJ, Park KK, Park YY, Chung IK, Lee KG, Yeo JH, Han SM, Bae YS, Chang YC. Bee venom suppresses PMA-mediated MMP-9 gene activation via JNK/p38 and NF- κ B-dependent mechanisms. *J Ethnopharmacol* 2010; 127: 662-668 [PMID: 19969058 DOI: 10.1016/j.jep.2009.12.007]
- 37 Park JH, Jeong YJ, Park KK, Cho HJ, Chung IK, Min KS, Kim M, Lee KG, Yeo JH, Park KK, Chang YC. Melittin suppresses PMA-induced tumor cell invasion by inhibiting NF- κ B and AP-1-dependent MMP-9 expression. *Mol Cells* 2010; 29: 209-215 [PMID: 20082219 DOI: 10.1007/s10059-010-0028-9]
- 38 Liu S, Yu M, He Y, Xiao L, Wang F, Song C, Sun S, Ling C, Xu Z. Melittin prevents liver cancer cell metastasis through inhibition of the Rac1-dependent pathway. *Hepatology* 2008; 47: 1964-1973 [PMID: 18506888 DOI: 10.1002/hep.22240]
- 39 Russell PJ, Hewish D, Carter T, Sterling-Levis K, Ow K, Hattarki M, Doughty L, Guthrie R, Shapira D, Molloy PL, Werkmeister JA, Kortt AA. Cytotoxic properties of immunoconjugates containing melittin-like peptide 101 against prostate cancer: in vitro and in vivo studies. *Cancer Immunol Immunother* 2004; 53: 411-421 [PMID: 14722668 DOI: 10.1007/s00262-003-0457-9]
- 40 Holle L, Song W, Holle E, Wei Y, Li J, Wagner TE, Yu X. In vitro- and in vivo-targeted tumor lysis by an MMP2 cleavable melittin-LAP fusion protein. *Int J Oncol* 2009; 35: 829-835 [PMID: 19724919 DOI: 10.3892/ijo.00000396]
- 41 Gawronska B, Leuschner C, Enright FM, Hansel W. Effects of a lytic peptide conjugated to beta HCG on ovarian cancer: studies in vitro and in vivo. *Gynecol Oncol* 2002; 85: 45-52 [PMID: 11925119 DOI: 10.1006/gyno.2001.6558]
- 42 Baban DF, Seymour LW. Control of tumour vascular permeability. *Adv Drug Deliv Rev* 1998; 34: 109-119 [PMID: 10837673 DOI: 10.1016/S0169-409X(98)00003-9]
- 43 Soman NR, Baldwin SL, Hu G, Marsh JN, Lanza GM, Heuser JE, Arbeit JM, Wickline SA, Schlesinger PH. Molecularly targeted nanocarriers deliver the cytolytic peptide melittin specifically to tumor cells in mice, reducing tumor growth. *J Clin Invest* 2009; 119: 2830-2842 [PMID: 19726870 DOI: 10.1172/JCI38842]
- 44 Barraón-Catalán E, Menéndez-Gutiérrez MP, Falco A, Carrato A, Saceda M, Micol V. Selective death

- of human breast cancer cells by lytic immunoliposomes: Correlation with their HER2 expression level. *Cancer Lett* 2010; 290: 192-203 [PMID: 19896266 DOI: 10.1016/j.canlet.2009.09.010]
- 45 Liu M, Zong J, Liu Z, Li L, Zheng X, Wang B, Sun G. A novel melittin-MhIL-2 fusion protein inhibits the growth of human ovarian cancer SKOV3 cells in vitro and in vivo tumor growth. *Cancer Immunol Immunother* 2013; 62: 889-895 [PMID: 23443963 DOI: 10.1007/s00262-013-1401-2]
- 46 Lariviere WR, Melzack R. The bee venom test: a new tonic-pain test. *Pain* 1996; 66: 271-277 [PMID: 8880850 DOI: 10.1016/0304-3959(96)03075-8]
- 47 Winder D, Günzburg WH, Erfle V, Salmons B. Expression of antimicrobial peptides has an anti-tumour effect in human cells. *Biochem Biophys Res Commun* 1998; 242: 608-612 [PMID: 9464264 DOI: 10.1006/bbrc.1997.8014]
- 48 Ling CQ, Li B, Zhang C, Zhu DZ, Huang XQ, Gu W, Li SX. Inhibitory effect of recombinant adenovirus carrying melittin gene on hepatocellular carcinoma. *Ann Oncol* 2005; 16: 109-115 [PMID: 15598947 DOI: 10.1093/annonc/mdi019]
- 49 翟东霞. 蜂毒素诱导人肝癌细胞株Bel-7402恶性表型转化的实验研究. 上海: 第二军医大学, 2004
- 50 Rahmanzadeh R, Rai P, Celli JP, Rizvi I, Baron-Lühr B, Gerdes J, Hasan T. Ki-67 as a molecular target for therapy in an in vitro three-dimensional model for ovarian cancer. *Cancer Res* 2010; 70: 9234-9242 [PMID: 21045152 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-10-1190]
- 51 Giuliani A, Pirri G, Nicoletto SF. Antimicrobial peptides: an overview of a promising class of therapeutics. *Cent Eur J Biol* 2007; 2: 1-33 [DOI: 10.2478/s11535-007-0010-5]

■同行评价

本文对国内外有关蜂毒素与肿瘤作用的相关研究进行了综述, 有一定的研究价值。

编辑 郭鹏 电编 闫晋利



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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》再次入选《中文核心期刊要目总览》(2011年版)

本刊讯 依据文献计量学的原理和方法, 经研究人员对相关文献的检索、计算和分析, 以及学科专家评审, 《世界华人消化杂志》再次入选《中文核心期刊要目总览》2011年版(即第六版)核心期刊。

对于核心期刊的评价仍采用定量评价和定性评审相结合的方法。定量评价指标体系采用了被引量、被引量、他引量、被摘率、影响因子、被国内外重要检索工具收录、基金论文比、Web下载量等9个评价指标, 选作评价指标统计源的数据库及文摘刊物达到60余种, 统计到的文献数量共计221177余万篇次, 涉及期刊14400余种。参加核心期刊评审的学科专家达8200多位。经过定量筛选和专家定性评审, 从我国正在出版的中文期刊中评选出1982种核心期刊。

《世界华人消化杂志》在编委、作者和读者的支持下, 期刊学术水平稳步提升, 编校质量稳定, 再次被北京大学图书馆《中文核心期刊要目总览》(2011年版)收录。在此, 向关心、支持《世界华人消化杂志》的编委、作者和读者, 表示衷心的感谢! (《世界华人消化杂志》编辑部)

幽门螺旋杆菌介导的自噬与胃癌发生机制的研究进展

王彬彬, 张方信, 马强

■背景资料

自噬是一种维持细胞内环境稳定的过程, 在肿瘤的不同时期其不同的作用。幽门螺旋杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染是胃癌发生的机制之一, 其分泌的多种毒力因子损伤胃黏膜, 可能参与自噬过程引起在胃癌的发生发展。

王彬彬, 张方信, 马强, 中国人民解放军兰州军区兰州总医院消化内科 甘肃省兰州市 730050

王彬彬, 在读硕士, 主要从事消化系统疾病的研究。

国家自然科学基金资助项目, No. 81374019

作者贡献分布: 本文综述由王彬彬完成; 张方信审校; 马强主持的国家自然科学基金项目。

通讯作者: 张方信, 主任医师, 硕士生导师, 730050, 甘肃省兰州市七里河区滨河南路333号, 中国人民解放军兰州军区兰州总医院消化内科。zhangfx59@126.com

电话: 0931-8995274

收稿日期: 2014-07-11 修回日期: 2014-08-11

接受日期: 2014-08-26 在线出版日期: 2014-10-08

Helicobacter pylori-mediated autophagy and gastric carcinogenesis

Bin-Bin Wang, Fang-Xin Zhang, Qiang Ma

Bin-Bin Wang, Fang-Xin Zhang, Qiang Ma, Department of Gastroenterology, Lanzhou General Hospital of Lanzhou Military Command, Chinese PLA, Lanzhou 730050, Gansu Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81374019

Correspondence to: Fang-Xin Zhang, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Lanzhou General Hospital of Lanzhou Military Command, Chinese PLA, 333 Binhe South Road, Qilihe District, Lanzhou 730050, Gansu Province, China. zhangfx59@126.com

Received: 2014-07-11 Revised: 2014-08-11

Accepted: 2014-08-26 Published online: 2014-10-08

Abstract

Helicobacter pylori (*H. pylori*) infection is closely related to the development of chronic gastritis, peptic ulcer, gastrointestinal metaplasia, and gastric carcinogenesis. *H. pylori* infection is multifactorial, including host genetic susceptibility, gene regulation, environmental factors and heterogeneity of *H. pylori* virulence factors. *H. pylori* adsorbs on the stomach wall through a variety of adhesion molecules, evades the host immune response through multiple virulence factors and defends against the killing effects of antibiotics killing through the capability of membrane resistance. Currently, the cooperative mechanisms between *H. pylori* and the human host have not yet been fully elucidated. Recent studies have shown that autophagy is an intracellular degra-

dation process through the formation of double-membrane autophagosomes and plays an important role in *H. pylori* infection. Understanding of the process and molecular mechanisms of autophagy in host cells caused by *H. pylori* virulence factors will help better understand gastric carcinogenesis related to *H. pylori*-induced autophagy.

© 2014 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: *Helicobacter pylori*; Autophagy; Gastric carcinogenesis; CagA; VacA

Wang BB, Zhang FX, Ma Q. *Helicobacter pylori*-mediated autophagy and gastric carcinogenesis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(28): 4294-4300 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/4294.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i28.4294>

摘要

幽门螺旋杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染与慢性胃炎、消化性溃疡、胃肠化生和癌症的发生发展密切相关。其感染是多因素的, 包括宿主的遗传易感性、基因调控、环境因素和*H. pylori*毒力因子的异质性。*H. pylori*通过多种黏附分子吸附于胃壁上, 毒力因子逃避宿主的免疫反应, 以及膜防御能力抵抗抗生素的杀伤, 但目前*H. pylori*和人类宿主之间成功合作的机制尚未完全被阐明。自噬是一种细胞内通过形成双膜自噬体的自我降解过程, 它在*H. pylori*感染的细胞内有重要作用。深入了解*H. pylori*毒力因子和宿主细胞之间的自噬过程及其分子机制, 对于*H. pylori*诱导的自噬相关胃癌开启新途径有重要意义。

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 幽门螺旋杆菌; 自噬; 胃癌; CagA; VacA

核心提示: 幽门螺旋杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染可以介导宿主细胞产生自噬, 并可以通过下调自噬蛋白逃避自噬。*H. pylori*产生的空泡毒素(vacuolating toxin)能在胃癌细胞中介导自

■同行评议者

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

噬过程, 同样细胞毒素相关基因A抗原(cytotoxin-associated gene A antigen)也能通过自噬诱导胃癌的发生。

王彬彬, 张方信, 马强. 幽门螺旋杆菌介导的自噬与胃癌发生机制的研究进展. 世界华人消化杂志 2014; 22(28): 4294-4300
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/4294.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i28.4294>

0 引言

幽门螺旋杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)是一种定植在人类胃壁的革兰氏阴性病原体。他的感染可引起多种胃肠疾病, 包括胃炎、消化性溃疡、胃恶性肿瘤和胃黏膜相关淋巴瘤等^[1,2]。*H. pylori*感染被认为是胃癌的危险因素之一, 但是否与胃癌发生、发展相关, 其详细机制尚不明确, 主要包括菌株特异性的细菌成分、炎症反应的复杂作用、宿主遗传的多样性、环境影响等^[3]。最近研究发现, *H. pylori*感染可诱导自噬发生巨自噬是真核细胞以维持细胞内环境稳定和对抗外界应激环境的一个保守过程^[4]。已有报道发现*H. pylori*通过下调自噬蛋白的表达以逃避自噬机制^[5]。宿主对*H. pylori*诱导自噬的不同应答增加了*H. pylori*发病机制的复杂性。本文综述了*H. pylori*如何通过自噬过程介导胃癌发病的机制, 从而为预防和治疗胃癌奠定新的思路。

1 *H. pylori*及其毒力因子

1.1 *H. pylori* *H. pylori*是螺旋线形、微需氧、革兰阴性、有鞭毛的细菌, 是最重要的人类病原体之一。尽管*H. pylori*感染呈现全球性发生, 但是在地域、遗传因素和社会经济因素影响下在发展中国家*H. pylori*感染的患病率比发达国家高很多。在童年时期, 其感染大多数是通过粪-口或口-口途径获得的。*H. pylori*的基因组在1997年被完全测序, 这促进了对*H. pylori*感染的生物学、病理学、免疫学进一步研究^[6]。*H. pylori*的基因组也只有大肠杆菌的基因组大小的三分之一, 这可能反映这种细菌的高度专业化^[7]。*H. pylori*与宿主细胞牢固结合的分子机制不仅令人惊奇, 而且他的代谢产物能够改变极端环境使其能够成功地生存, 与人类形成宿主共生的密切关系很值得研究。胃癌的发生与*H. pylori*介导的慢性胃炎密切相关, 包括多种细胞因子、自由基、微小RNA、基因突变及表观基因等^[8]。因此, *H. pylori*被认为是胃癌发生的主要危险因素之一, 1994年国际癌症研究机构已将*H. pylori*列为

I 类致癌物质^[9]。

1.2 *H. pylori*毒力因子 *H. pylori*产生多种毒力因子, 主要有细胞毒素相关基因A抗原(cytotoxin-associated gene A antigen, CagA)和空泡毒素(vacuolating toxin, VacA)^[10]。这些毒力因子具有高度异质性, 而这些差异在临床感染*H. pylori*的预后中具有重要作用。根据CagA和VacA两种细胞毒性蛋白表达和其致病毒力的不同, 临床上将*H. pylori*大致分为I型和II型, I型菌株(即产生CagA和VacA)与II型菌株(即缺少这两种细胞毒素)相比, 其感染的临床表现比较严重^[11]。

CagA是由CagA基因编码的蛋白质, 其基因位于*H. pylori*染色体上一个称作细胞毒素相关基因致病岛(cytotoxin-associated gene pathogenicity island, *cagPAI*)基因片段的一端^[12]。*cagPAI*还编码一个名为细菌IV型分泌系统(type IV secretion system, T4SS)的跨膜大分子结构, 以促进CagA和其他毒性因子转位到宿主胃上皮细胞中^[13,14]。一旦在宿主细胞内, CagA被Src和Abl激酶家族成员的酪氨酸磷酸化成谷氨酸-脯氨酸-异亮氨酸-酪氨酸-丙氨酸(glutamate-proline-isoleucine-tyrosine-alanine, EPIYA)序列^[15,16]。磷酸化后许多信号分子被激活, 导致主细胞的形态和细胞功能的改变, 包括细胞骨架聚合肌动蛋白、细胞间连接的破坏、炎症反应的调节以及诱导细胞凋亡^[17]。CagA的磷酸化形式也已显示诱导胃上皮细胞增殖和癌变的发生, 因此, CagA被认为是潜在的癌蛋白^[18]。

VacA是*H. pylori*产生的第2个与疾病风险增加相关的毒力因子, 他在慢性胃炎、消化性溃疡和胃癌的发病机制中扮演重要作用。VacA是宿主细胞中具有高度免疫原性的毒素, 导致上皮细胞发生多种变化^[19]。VacA由T4SS分泌, 并通过内吞作用进入宿主细胞。一旦在细胞内活化, VacA在细胞内不断积累, 并诱导细胞凋亡^[20]。VacA能够破坏胃上皮细胞的紧密连接, 并在固有层将T细胞募集到感染部位, 其结果是T细胞增殖和效应功能均被抑制, 从而使细菌长久定植^[21]。VacA可以诱导树突状细胞(dendritic cell, DC)调节T细胞的活化^[22]。VacA通过活化核因子- κ B(nuclear factor kappa B, NF- κ B)和上调白介素8(interleukin-8, IL-8)的上调促进炎症反应, 抑制T细胞的活化而影响宿主的炎症反应^[23]。

2 自噬及其抗菌防御作用

自噬是发生在真核细胞中一种进化上保守的代

■ 研发前沿

近年来, 人们在肿瘤、炎症、应激等损伤的调控途径中均发现自噬现象, 其调控的分子机制过程极其复杂, 值得进一步深入研究。

■相关报道

Greenfield等最新研究也表明, *H. pylori*通过其分泌的空泡素等毒力因子阻止溶酶体的成熟破坏自噬产生致癌环境。

谢过程, 由此产生的分子可以被重复使用, 以帮助细胞适应细胞应激, 如营养缺乏, 或生长因子耗尽, 并维持细胞稳态^[24]。根据待降解物质传递给溶酶体过程的不同, 将自噬分为三种类型: 巨自噬、微自噬和分子伴侣介导的自噬。巨自噬(以下称为自噬)的过程很复杂, 其特征在于待降解物质被双膜结构包裹形成自噬体, 随后自噬体与溶酶体融合, 包裹物质进入溶酶体腔, 被溶酶体水解酶降解成小分子物质, 并通过膜通透释放到胞质中, 被细胞重新利用^[25]。

2.1 自噬的分子调控 自噬作用的分子机制是非常复杂的, 目前尚不能完全阐明。根据研究结果, 自噬的过程可以分解几个不同的阶段, 包括自噬泡的起始(前体的自噬)、延伸、成熟和物质的降解等。每个阶段涉及多个自噬相关基因(autophagy-related genes, ATGs)^[26]。

自噬体膜的来源及自噬体膜相关动力学的因素是复杂的, 尤其是他们初步形成的过程。首先, 在杯状突起的欧米伽小体上形成隔离膜, 即自噬囊泡, 因此, 自噬体在细胞质中脱颖而出^[27,28]。自噬囊泡的引发需要抑制哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)。这个过程的启动是从细胞质到内质网触发Unc51样激酶(unc51-like kinase, ULK)复合物的移位^[29,30]。接着, 磷脂酰肌醇-3-激酶(phosphatidylinositol 3-kinases, PI3K)复合物被招募到内质网。同时, 磷脂酰肌醇-3-磷酸(phosphatidylinositol-3-phosphate, PI3P)的生成带来了额外效应, 包括双含FYVE蛋白1(double FYVE-containing protein 1, DFCP1)和WD重复结构域磷酸肌醇交互(WD-repeat domain phosphoinositide-interacting, WIPI)家族蛋白也在自噬囊泡成核位点生成^[31,32]。自噬体膜的来源仍然是有争议的, 最近的研究表明还有其他膜的可能来源, 如高尔基体^[33]、线粒体^[34]和质膜^[35]。

自噬囊泡延伸需要两个泛素样共轭体系, 第一个是ATG5-ATG12-ATG16L1复合体, 第二个是微管相关蛋白轻链3(microtubule-associated protein light chain 3, LC3)-磷脂(phosphatidylethanolamine, PE)复合体^[26]。LC3-PE均在自噬体内外膜上表达。LC3有LC3-I和LC3-II两种形式, 而LC3-II被认为是唯一已知的自噬囊泡和自噬体的蛋白标志物, 他参与哺乳动物细胞的整个自噬过程^[36]。LC3-II可以通过透射电镜或者蛋白免疫印迹等方法检测, 已被广泛地用作自噬活性的特异性标志物^[37]。

自噬体形成和成熟之后, 则出现物质的降解。这个过程涉及自噬体与溶酶体外膜融合, 形成自噬溶酶体, 随后出现酸化, 释放溶酶体酶降解包含的物质。自噬溶酶体膜侧的细胞质LC3-II被去脂并回收, 而自噬囊泡腔测的LC3-II被降解, 降解产物如脂类、碳水化合物和氨基酸被释放到细胞质中再利用^[26]。

2.2 自噬在感染和免疫中的作用 近些年, 一些研究发现, 自噬激活和细菌感染之间存在联系。自噬由诱导病原菌产生的毒力因子如病原体相关分子、毒素及其他效应蛋白触发。(1)自噬作用限制了结核分枝杆菌和金黄色葡萄球菌的生长。在人类细胞中结核分枝杆菌脂蛋白通过维生素D和功能的维生素D受体信号激活自噬防御系统抑制结核杆菌生长; 同时免疫相关GTP激酶家族M蛋白, 包括阳离子抗菌蛋白抗菌肽和自噬受体P62蛋白参与自噬途径, 加强对分枝杆菌的抗菌活性, 细菌被自噬体降解^[38]。而金黄色葡萄球菌通过Toll样受体2(Toll-like receptor 2, TLR2)介导JNK信号转导通路激活自噬, 促进病原体降解, 并且为金黄色葡萄球菌刺激巨噬细胞提供先天性免疫和自噬诱导的纽带^[39];(2)一些细菌能逃过自噬降解, 如李斯特菌和沙门氏菌。李斯特菌通过内化K蛋白(internalin K, InlK)招募主要穹窿蛋白(major vault protein, MVP)抑制自噬过程^[40]。沙门氏菌诱导黏附斑激酶(focal adhesion kinase, FAK)活化, 并通过Akt-mTOR信号通路抑制自噬, 促进他在巨噬细胞中的生存^[41];(3)一些细菌可以利用自噬小泡作为其细胞内的定位, 如无形体吞噬细胞通过改变细胞核通路在无溶酶体标志的膜内复制生存^[42]。而*H. pylori*感染可以介导宿主细胞产生自噬, 并可以通过下调自噬蛋白逃避自噬^[5]。

3 *H. pylori*介导的自噬与胃癌

自噬在*H. pylori*感染中的作用是非常复杂, 并且在感染的不同阶段可能有不同的功能。最初, 自噬可能作为宿主防御以消除入侵的细菌。Terebiznik等^[43]首次报道了胃腺癌上皮细胞(gastric adenocarcinoma epithelial cells, AGS)感染*H. pylori*而引发细胞自噬, 通过透射电镜观察细菌的超微结构来寻求证据, 采用蛋白免疫印迹验证胞浆中LC3-I向LC3-II转化, 并用免疫荧光显微镜可视化观察自噬相关标志蛋白LC3, 其结果显示, 与*H. pylori*感染敲除ATG5(ATG5^{-/-})小鼠胚胎成纤维细胞的对照组相比, LC3在*H. pylori*

感染未敲除ATG5(ATG5^{+/+})小鼠胚胎成纤维细胞细胞中明显地增加, 而且与对照组相比, 在敲除ATG12的AGS细胞胞浆中GFP-LC3点状聚集和LC3- I 向LC3- II 转化的水平都下降^[43]. 同时他们还发现, VacA能够介导*H. pylori*自噬, VacA基因缺失突变体和其相对应细菌培养的上清液均不能诱导自噬体形成, 与未经VacA处理的对照组相比, 用纯化的VacA毒素孵育AGS细胞能够使GFP-LC3的点状聚集和LC3- I 到LC3- II 的转化均大大增加, 表明VacA的单独足以诱导自噬^[43]. 总之, 这些结果表明VacA诱导的自噬一个复杂的过程, VacA的降解限制了毒素对细胞损伤的程度, 从而保护宿主细胞免受*H. pylori*感染导致的损伤.

Yahiro等^[44]研究发现, 低密度脂蛋白受体相关蛋白1(low-density lipoprotein receptor-related protein-1, LRP1)通过VacA介导胃癌上皮细胞AZ-521自噬和凋亡的产生, 并且自噬过程与AGS中观察的结果相一致. 该研究通过siRNA敲除LRP1结果显示: VacA介导LC- II 的产生被抑制, 同时凋亡相关蛋白Caspase 3和聚腺苷二磷酸-核糖聚合酶(poly-ADP-ribose polymerase, PARP)被降解; 而LRP1相关VacA则诱导细胞自噬和凋亡的发生^[44]. 该研究通过电镜观察发现, VacA能促进受体型蛋白酪氨酸磷酸酶(receptor protein-tyrosine phosphatase, RPTP)- α 和RPTP- β 相关的空泡形成, 这些空泡的形成有赖于VacA通道的激活^[44]. 为了解VacA通道与VacA介导自噬之间的关系, 该研究通过氯离子通道抑制剂5-硝基-2-(3-苯丙氨基)苯甲酸[5-nitro-2-(3-phenylpropylamino)benzoic acid, NPPB]和4,4-二异硫氰基芪-2,2-二磺酸(4,4-diisothiocyanostilbene-2,2-disulphonic acid, DIDS)干预VacA的产生, 结果发现这些通道阻滞剂抑制LC3- II 的生成, 这表明通道的激活可能在LRP1依赖的自噬中至关重要^[44]. 同时还发现VacA诱导的自噬并没有被Caspase抑制剂阻断, 表明VacA与LRP1结合所介导的自噬先于细胞凋亡^[44]. 以上研究结果说明, VacA可以通过LRP1途径介导胃癌细胞发生自噬和凋亡, 但是其详细分子机制尚不明确, 需要进一步深入研究.

不仅仅是VacA能在胃癌细胞中介导自噬过程, 同样CagA也能通过自噬诱导胃癌的发生. Tsugawa等^[45]研究表明, VacA介导的自噬对细胞内CagA的调节中起重要作用. AGS细胞的感染*H. pylori*后, 细胞内CagA的水平随时间依赖

性降低, 而且CagA水平不受蛋白酶抑制剂影响, 但使用自噬抑制剂治疗后CagA水平显著增加, 采用电子显微镜或免疫标志自噬体内的CagA蛋白, 同样可得出CagA通过自噬发生降解的结论. Ishimoto等^[46]研究还发现CagA的积累发生在CD44阳性的胃癌干细胞样细胞中, 其自噬的抑制主要是由于活性氧和谷胱甘肽合成的升高所致. 这些结果表明, CagA在胃癌干细胞样细胞中的积累可能是*H. pylori*与胃癌之间的分子联系.

P62的持续表达与肿瘤的发生密切相关^[47]. Raju等^[48]研究发现, 长时间暴露于VacA毒素中, 则导致细胞自噬功能的紊乱, 进而会引起细胞内P62的蓄积; 与感染II型*H. pylori*的患者相比, 感染I型*H. pylori*的患者胃上皮表现出P62水平的高表达. P62的表达是胃黏膜炎症的独立危险因素之一, 而P62的蓄积可能是一种细菌因子, 但是相关数据尚未报道. 另外, 癌变过程中P62在核因子红细胞2相关因子2(nuclear factor erythroid 2-related factor 2, NRF2)促进活性氧解毒基因转录过程中起重要作用. P62作为肿瘤抑制基因, 其升高可导致NRF2基因活化, 促使细胞的持续存活及进肿瘤的发生^[49]. 一项研究^[50]发现*H. pylori*参与NRF2/KEAP1信号通路, 同时CagA和热休克蛋白B能够参与AGS细胞的抗氧化作用, 并且能升高抗氧化酶的表达. 然而, P62和NRF2/KEAP1抗氧化通路在*H. pylori*介导的胃癌发生过程中的详细机制仍在研究当中.

除了*H. pylori*的毒力因子诱导的自噬作用外, *H. pylori*还采用其他策略来逃避或破坏自噬过程. Tang等^[5]研究证明, 小分子RNA MIR30B在各种人胃上皮细胞系(包括AGS)和*H. pylori*感染胃黏膜组织中高表达. 此现象似乎在*H. pylori*感染中是唯一的, 因为感染其他病原体, 如大肠杆菌菌株DH5 α 和0157:57, 或用自噬调节剂治疗, 如雷帕霉素和3-甲基腺嘌呤(3-methyladenine, 3-MA)不会对MIR30B表达有任何影响; MIR30B表达上调会导致*H. pylori*感染的宿主细胞的自噬下调时, 进而使得LC3- I 到LC3- II 的转换减少, 其结果可以提高*H. pylori*在宿主细胞中的生存和复制, 而且MIR30B的mRNA编码ATG12和BECN1两个重要的自噬蛋白, 已被确定他们是MIR30B的直接目标. 使用MIR30B的模拟剂和抑制剂结果显示, MIR30B可能下调ATG12和BECN1的表达; 但是在*H. pylori*感染阳性的人类样本中, MIR30B的表达水平与ATG12和BECN1的表达则成反比^[5].

■创新盘点

本文与其他相关文章不同之处在于*H. pylori*感染引起胃癌的机制不仅包括炎症介导细胞凋亡途径, 而且包括其分泌多种毒力因子介导的自噬过程.

■应用要点

通过研制各种自噬抑制剂或者其诱导剂,为胃癌的靶向治疗提供新策略。

Tang等^[5]报道了BECN1在*H. pylori*介导自噬过程中的作用。但这个结果似乎与Yahiro等^[44]报道的BECN1在VacA诱导自噬过程中没起到作用的结论相矛盾。这两项研究结果之间的差异可能是由于Yahiro等^[44]所使用的纯化VacA来自于*H. pylori*菌株60190,而Tang等^[5]使用*H. pylori*菌株26695作为自噬的“触发器”。而且这两项研究中使用不同的细胞系,分别为AZ-521和AGS。因此,*H. pylori*诱导的自噬可能与细菌菌株有关。另外,Tang等^[5]研究还发现,MIR30B的过度表达增加了*H. pylori*感染细胞中VacA依赖性液泡的形成。然而,对于在*H. pylori*感染破坏自噬和增加的空泡化之间的联系与分子基础仍不清楚,需要更深入一步的研究。

4 结论

在过去多年的研究中,*H. pylori*的发病机制不断更新,尤其是他在介导宿主的自噬过程中尤为重要。虽然主机和细菌等多个因素参与自噬过程,但是*H. pylori*介导自噬的详细分子机制是不明确的。由于细菌多方面的发病机制及其毒力因子(如CagA和VacA)的多效性,导致*H. pylori*和宿主细胞自噬机制之间的相互作用复杂性。细胞自噬打乱的后果是宿主损伤,为肿瘤的发生创造有利环境。然而,尽管对*H. pylori*介导的自噬以及对胃癌发生的影响有了更详细的了解,仍然有许多悬而未决的问题,如*H. pylori*引起的自噬相关研究处于起步阶段,仍有许多问题需待解答,如*H. pylori*是如何靶向介导宿主细胞自噬的? VacA介导自噬的详细机制是什么?在*H. pylori*感染过程中,P62的升高是通过NRF2/KEAP1通路促进癌变的吗?上述这些问题亟需解决,从而更好地了解*H. pylori*在胃癌发生、发展中的作用,并制定胃癌新的预防和治疗策略。

5 参考文献

- 1 Wang MY, Chen C, Gao XZ, Li J, Yue J, Ling F, Wang XC, Shao SH. Distribution of *Helicobacter pylori* virulence markers in patients with gastroduodenal diseases in a region at high risk of gastric cancer. *Microb Pathog* 2013; 59-60: 13-18 [PMID: 23583809 DOI: 10.1016/j.micpath.2013.04.001]
- 2 Pereira WN, Ferraz MA, Zabaglia LM, de Labio RW, Orcini WA, Bianchi Ximenez JP, Neto AC, Payão SL, Rasmussen LT. Association among *H. pylori* virulence markers dupA, cagA and vacA in Brazilian patients. *J Venom Anim Toxins Incl Trop Dis* 2014; 20: 1 [PMID: 24456629 DOI: 10.1186/1678-9199-20-1]
- 3 Wroblewski LE, Peek RM. *Helicobacter pylori* in gastric carcinogenesis: mechanisms. *Gastroenterol*

- Clin North Am* 2013; 42: 285-298 [PMID: 23639641 DOI: 10.1016/j.gtc.2013.01.006]
- 4 He C, Klionsky DJ. Regulation mechanisms and signaling pathways of autophagy. *Annu Rev Genet* 2009; 43: 67-93 [PMID: 19653858 DOI: 10.1146/annurev-genet]
- 5 Tang B, Li N, Gu J, Zhuang Y, Li Q, Wang HG, Fang Y, Yu B, Zhang JY, Xie QH, Chen L, Jiang XJ, Xiao B, Zou QM, Mao XH. Compromised autophagy by MIR30B benefits the intracellular survival of *Helicobacter pylori*. *Autophagy* 2012; 8: 1045-1057 [PMID: 22647547 DOI: 10.4161/auto.20159]
- 6 Tomb JF, White O, Kerlavage AR, Clayton RA, Sutton GG, Fleischmann RD, Ketchum KA, Klenk HP, Gill S, Dougherty BA, Nelson K, Quackenbush J, Zhou L, Kirkness EF, Peterson S, Loftus B, Richardson D, Dodson R, Khalak HG, Glodek A, McKenney K, Fitzgerald LM, Lee N, Adams MD, Hickey EK, Berg DE, Gocayne JD, Utterback TR, Peterson JD, Kelley JM, Cotton MD, Weidman JM, Fujii C, Bowman C, Wathley L, Wallin E, Hayes WS, Borodovsky M, Karp PD, Smith HO, Fraser CM, Venter JC. The complete genome sequence of the gastric pathogen *Helicobacter pylori*. *Nature* 1997; 388: 539-547 [PMID: 9252185]
- 7 Blattner FR, Plunkett G, Bloch CA, Perna NT, Burland V, Riley M, Collado-Vides J, Glasner JD, Rode CK, Mayhew GF, Gregor J, Davis NW, Kirkpatrick HA, Goeden MA, Rose DJ, Mau B, Shao Y. The complete genome sequence of *Escherichia coli* K-12. *Science* 1997; 277: 1453-1462 [PMID: 9278503]
- 8 Kalali B, Mejias-Luque R, Javaheri A, Gerhard M. H. *pylori* virulence factors: influence on immune system and pathology. *Mediators Inflamm* 2014; 2014: 426309 [PMID: 24587595 DOI: 10.1155/2014/426309]
- 9 Kusters JG, van Vliet AH, Kuipers EJ. Pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection. *Clin Microbiol Rev* 2006; 19: 449-490 [PMID: 16847081]
- 10 Cadamuro AC, Rossi AF, Maniezzo NM, Silva AE. *Helicobacter pylori* infection: host immune response, implications on gene expression and microRNAs. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 1424-1437 [PMID: 24587619 DOI: 10.3748/wjg.v20.i6.1424]
- 11 Xiang Z, Censini S, Bayeli PF, Telford JL, Figura N, Rappuoli R, Covacci A. Analysis of expression of CagA and VacA virulence factors in 43 strains of *Helicobacter pylori* reveals that clinical isolates can be divided into two major types and that CagA is not necessary for expression of the vacuolating cytotoxin. *Infect Immun* 1995; 63: 94-98 [PMID: 7806390]
- 12 Bridge DR, Merrell DS. Polymorphism in the *Helicobacter pylori* CagA and VacA toxins and disease. *Gut Microbes* 2013; 4: 101-117 [PMID: 23380646 DOI: 10.4161/gmic.23797]
- 13 Terradot L, Waksman G. Architecture of the *Helicobacter pylori* Cag-type IV secretion system. *FEBS J* 2011; 278: 1213-1222 [PMID: 21352491 DOI: 10.1111/j.1742-4658.2011.08037.x]
- 14 Backert S, Ziska E, Brinkmann V, Zimny-Arndt U, Fauconnier A, Jungblut PR, Naumann M, Meyer TF. Translocation of the *Helicobacter pylori* CagA protein in gastric epithelial cells by a type IV secretion apparatus. *Cell Microbiol* 2000; 2: 155-164 [PMID: 11207572]
- 15 Selbach M, Moese S, Hauck CR, Meyer TF, Backert S. Src is the kinase of the *Helicobacter pylori* CagA

- protein in vitro and in vivo. *J Biol Chem* 2002; 277: 6775-6778 [PMID: 11788577]
- 16 Tammer I, Brandt S, Hartig R, König W, Backert S. Activation of Abl by *Helicobacter pylori*: a novel kinase for CagA and crucial mediator of host cell scattering. *Gastroenterology* 2007; 132: 1309-1319 [PMID: 17408661]
 - 17 Backert S, Tegtmeyer N, Selbach M. The versatility of *Helicobacter pylori* CagA effector protein functions: The master key hypothesis. *Helicobacter* 2010; 15: 163-176 [PMID: 20557357 DOI: 10.1111/j.1523-5378.2010.00759.x]
 - 18 Wroblewski LE, Peek RM, Wilson KT. *Helicobacter pylori* and gastric cancer: factors that modulate disease risk. *Clin Microbiol Rev* 2010; 23: 713-739 [PMID: 20930071 DOI: 10.1128/CMR.00011-10]
 - 19 Palframan SL, Kwok T, Gabriel K. Vacuolating cytotoxin A (VacA), a key toxin for *Helicobacter pylori* pathogenesis. *Front Cell Infect Microbiol* 2012; 2: 92 [PMID: 22919683 DOI: 10.3389/fcimb.2012.00092]
 - 20 Rassow J, Meinecke M. *Helicobacter pylori* VacA: a new perspective on an invasive chloride channel. *Microbes Infect* 2012; 14: 1026-1033 [PMID: 22796385 DOI: 10.1016/j.micinf.2012.07.002]
 - 21 Müller A, Oertli M, Arnold IC. H. pylori exploits and manipulates innate and adaptive immune cell signaling pathways to establish persistent infection. *Cell Commun Signal* 2011; 9: 25 [PMID: 22044597 DOI: 10.1186/1478-811X-9-25]
 - 22 Oertli M, Noben M, Engler DB, Semper RP, Reuter S, Maxeiner J, Gerhard M, Taube C, Müller A. *Helicobacter pylori* γ -glutamyl transpeptidase and vacuolating cytotoxin promote gastric persistence and immune tolerance. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2013; 110: 3047-3052 [PMID: 23382221 DOI: 10.1073/pnas.1211248110]
 - 23 Takeshima E, Tomimori K, Takamatsu R, Ishikawa C, Kinjo F, Hirayama T, Fujita J, Mori N. *Helicobacter pylori* VacA activates NF-kappaB in T cells via the classical but not alternative pathway. *Helicobacter* 2009; 14: 271-279 [PMID: 19674131 DOI: 10.1111/j.1523-5378.2009.00683.x]
 - 24 Parzych KR, Klionsky DJ. An overview of autophagy: morphology, mechanism, and regulation. *Antioxid Redox Signal* 2014; 20: 460-473 [PMID: 23725295 DOI: 10.1089/ars.2013.5371]
 - 25 Shimizu S, Yoshida T, Tsujioka M, Arakawa S. Autophagic cell death and cancer. *Int J Mol Sci* 2014; 15: 3145-3153 [PMID: 24566140 DOI: 10.3390/ijms15023145]
 - 26 Greenfield LK, Jones NL. Modulation of autophagy by *Helicobacter pylori* and its role in gastric carcinogenesis. *Trends Microbiol* 2013; 21: 602-612 [PMID: 24156875 DOI: 10.1016/j.tim.2013.09.004]
 - 27 Boya P, Reggiori F, Codogno P. Emerging regulation and functions of autophagy. *Nat Cell Biol* 2013; 15: 713-720 [PMID: 23817233 DOI: 10.1038/ncb2788]
 - 28 Karanasios E, Stapleton E, Manifava M, Kaizuka T, Mizushima N, Walker SA, Ktistakis NT. Dynamic association of the ULK1 complex with omegasomes during autophagy induction. *J Cell Sci* 2013; 126: 5224-5238 [PMID: 24013547 DOI: 10.1242/jcs.132415]
 - 29 Abounit K, Scarabelli TM, McCauley RB. Autophagy in mammalian cells. *World J Biol Chem* 2012; 3: 1-6 [PMID: 22312452 DOI: 10.4331/wjbc.v3.i1.1]
 - 30 Feng Y, He D, Yao Z, Klionsky DJ. The machinery of macroautophagy. *Cell Res* 2014; 24: 24-41 [PMID: 24366339 DOI: 10.1038/cr.2013.168]
 - 31 Deretic V, Saitoh T, Akira S. Autophagy in infection, inflammation and immunity. *Nat Rev Immunol* 2013; 13: 722-737 [PMID: 24064518 DOI: 10.1038/nri3532]
 - 32 Vural A, Kehrl JH. Autophagy in macrophages: impacting inflammation and bacterial infection. *Scientifica (Cairo)* 2014; 2014: 825463 [PMID: 24818040 DOI: 10.1155/2014/825463]
 - 33 Yen WL, Shintani T, Nair U, Cao Y, Richardson BC, Li Z, Hughson FM, Baba M, Klionsky DJ. The conserved oligomeric Golgi complex is involved in double-membrane vesicle formation during autophagy. *J Cell Biol* 2010; 188: 101-114 [PMID: 20065092 DOI: 10.1083/jcb.200904075]
 - 34 Hailey DW, Rambold AS, Satpute-Krishnan P, Mitra K, Sougrat R, Kim PK, Lippincott-Schwartz J. Mitochondria supply membranes for autophagosome biogenesis during starvation. *Cell* 2010; 141: 656-667 [PMID: 20478256 DOI: 10.1016/j.cell.2010.04.009]
 - 35 Ravikumar B, Moreau K, Jahreiss L, Puri C, Rubinstein DC. Plasma membrane contributes to the formation of pre-autophagosomal structures. *Nat Cell Biol* 2010; 12: 747-757 [PMID: 20639872 DOI: 10.1038/ncb2078]
 - 36 Mijaljica D, Nazarko TY, Brumell JH, Huang WP, Komatsu M, Prescott M, Simonsen A, Yamamoto A, Zhang H, Klionsky DJ, Devenish RJ. Receptor protein complexes are in control of autophagy. *Autophagy* 2012; 8: 1701-1705 [PMID: 22874568 DOI: 10.4161/auto.21332]
 - 37 Mizushima N, Yoshimori T, Levine B. Methods in mammalian autophagy research. *Cell* 2010; 140: 313-326 [PMID: 20144757 DOI: 10.1016/j.cell.2010.01.028]
 - 38 Jo EK. Autophagy as an innate defense against mycobacteria. *Pathog Dis* 2013; 67: 108-118 [PMID: 23620156 DOI: 10.1111/2049-632X.12023]
 - 39 Fang L, Wu HM, Ding PS, Liu RY. TLR2 mediates phagocytosis and autophagy through JNK signaling pathway in *Staphylococcus aureus*-stimulated RAW264.7 cells. *Cell Signal* 2014; 26: 806-814 [PMID: 24412754 DOI: 10.1016/j.cellsig.2013.12.016]
 - 40 Dortet L, Mostowy S, Samba-Louaka A, Gouin E, Nahori MA, Wiemer EA, Dussurget O, Cossart P. Recruitment of the major vault protein by InlK: a *Listeria monocytogenes* strategy to avoid autophagy. *PLoS Pathog* 2011; 7: e1002168 [PMID: 21829365 DOI: 10.1371/journal.ppat.1002168]
 - 41 Owen KA, Meyer CB, Bouton AH, Casanova JE. Activation of focal adhesion kinase by *Salmonella* suppresses autophagy via an Akt/mTOR signaling pathway and promotes bacterial survival in macrophages. *PLoS Pathog* 2014; 10: e1004159 [PMID: 24901456 DOI: 10.1371/journal.ppat.1004159]
 - 42 Niu H, Yamaguchi M, Rikihisa Y. Subversion of cellular autophagy by *Anaplasma phagocytophilum*. *Cell Microbiol* 2008; 10: 593-605 [PMID: 17979984]
 - 43 Terebiznik MR, Raju D, Vázquez CL, Torbricks K, Kulkarni R, Blanke SR, Yoshimori T, Colombo MI, Jones NL. Effect of *Helicobacter pylori*'s vacuolating cytotoxin on the autophagy pathway in gastric epithelial cells. *Autophagy* 2009; 5: 370-379 [PMID: 19164948]
 - 44 Yahiro K, Satoh M, Nakano M, Hisatsune J, Isomoto H, Sap J, Suzuki H, Nomura F, Noda M, Moss J, Hirayama T. Low-density lipoprotein receptor-

名词解释

细菌的IV型分泌系统(type IV secretion system, T4SS): 与细菌结合机制有关的一类分泌系统, 并且与细菌的生存和致病性密切相关。T4SS是一种跨膜的多亚基复合物, 通常包括一个由菌毛或其他表面纤维或蛋白质组成的分泌通道, 主要转运一些蛋白质和核糖蛋白复合物。

■同行评价

本研究紧扣当前
*H. pylori*与胃癌
研究热点,论点较
新,文笔通畅,参
考文献较新,值得
广大临床及病理
医师阅读。

- related protein-1 (LRP1) mediates autophagy and apoptosis caused by *Helicobacter pylori* VacA. *J Biol Chem* 2012; 287: 31104-31115 [PMID: 22822085 DOI: 10.1074/jbc.M112.387498]
- 45 Tsugawa H, Suzuki H, Saya H, Hatakeyama M, Hirayama T, Hirata K, Nagano O, Matsuzaki J, Hibi T. Reactive oxygen species-induced autophagic degradation of *Helicobacter pylori* CagA is specifically suppressed in cancer stem-like cells. *Cell Host Microbe* 2012; 12: 764-777 [PMID: 23245321 DOI: 10.1016/j.chom.2012.10.014]
- 46 Ishimoto T, Nagano O, Yae T, Tamada M, Motohara T, Oshima H, Oshima M, Ikeda T, Asaba R, Yagi H, Masuko T, Shimizu T, Ishikawa T, Kai K, Takahashi E, Imamura Y, Baba Y, Ohmura M, Suematsu M, Baba H, Saya H. CD44 variant regulates redox status in cancer cells by stabilizing the xCT subunit of system xc(-) and thereby promotes tumor growth. *Cancer Cell* 2011; 19: 387-400 [PMID: 21397861 DOI: 10.1016/j.ccr.2011.01.038]
- 47 Nezis IP, Stenmark H. p62 at the interface of autophagy, oxidative stress signaling, and cancer. *Antioxid Redox Signal* 2012; 17: 786-793 [PMID: 22074114 DOI: 10.1089/ars.2011.4394]
- 48 Raju D, Hussey S, Ang M, Terebiznik MR, Sibony M, Galindo-Mata E, Gupta V, Blanke SR, Delgado A, Romero-Gallo J, Ramjeet MS, Mascarenhas H, Peek RM, Correa P, Streutker C, Hold G, Kunstmann E, Yoshimori T, Silverberg MS, Girardin SE, Philpott DJ, El Omar E, Jones NL. Vacuolating cytotoxin and variants in Atg16L1 that disrupt autophagy promote *Helicobacter pylori* infection in humans. *Gastroenterology* 2012; 142: 1160-1171 [PMID: 22333951 DOI: 10.1053/j.gastro.2012]
- 49 White E. Deconvoluting the context-dependent role for autophagy in cancer. *Nat Rev Cancer* 2012; 12: 401-410 [PMID: 22534666 DOI: 10.1038/nrc3262]
- 50 Buommino E, Donnarumma G, Manente L, De Filippis A, Silvestri F, Iaquinto S, Tufano MA, De Luca A. The *Helicobacter pylori* protein HspB interferes with Nrf2/Keap1 pathway altering the antioxidant response of Ags cells. *Helicobacter* 2012; 17: 417-425 [PMID: 23066931 DOI: 10.1111/j.1523-5378.2012.00973.x]

编辑 郭鹏 电编 闫晋利



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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》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。

左氧氟沙星抗幽门螺杆菌感染的耐药性与安全性

黄桂柳, 黄赞松

黄桂柳, 右江民族医学院研究生学院 广西壮族自治区百色市 533000

黄赞松, 右江民族医学院消化疾病研究所附属医院消化内科 广西壮族自治区百色市 533000

黄桂柳, 在读硕士, 主要从事消化系疾病的基础与临床研究。

广西教育厅重点课题基金资助项目, No. 桂教科研重 201202ZD078

广西卫生厅基金资助项目, No. 桂卫科教Z2010082

作者贡献分布: 本文综述由黄桂柳完成; 黄赞松负责选题、论文修改及审核。

通讯作者: 黄赞松, 教授, 主任医师, 硕士生导师, 533000, 广西壮族自治区百色市城东路98号, 右江民族医学院消化疾病研究所附属医院消化内科。huangzansong@hotmail.com
电话: 0776-2846532

收稿日期: 2014-07-20 修回日期: 2014-08-06

接受日期: 2014-08-17 在线出版日期: 2014-10-08

Levofloxacin for *Helicobacter pylori* infection: Drug resistance and safety

Gui-Liu Huang, Zan-Song Huang

Gui-Liu Huang, Graduate College of Youjiang Medical College for Nationalities, Baise 533000, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Zan-Song Huang, Department of Gastroenterology, Institute of Digestive Disease, the Affiliated Hospital of Youjiang Medical College for Nationalities, Baise 533000, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Supported by: the Key Project of Education Department of Guangxi, No. 201202ZD078; the Foundation of Health Department of Guangxi, No. Z2010082

Correspondence to: Zan-Song Huang, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Institute of Digestive Disease, the Affiliated Hospital of Youjiang Medical College for Nationalities, 98 Chengxiang Road, Baise 533000, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China. huangzansong@hotmail.com

Received: 2014-07-20 Revised: 2014-08-06

Accepted: 2014-08-17 Published online: 2014-10-08

Abstract

Helicobacter pylori (*H. pylori*) is an important cause of chronic gastritis and peptic ulcer, closely correlates with mucosa-associated lymphoid tissue (MALT), and is a risk factor for gastric cancer. The constantly increasing rate of resistance of *H. pylori* to antibiotics is the main reason for failure of *H. pylori* eradication therapy. How to increase the *H. pylori* eradication rate has become the focus of current research. Current concepts in treatment of *H. pylori* infection,

including the Maastricht III consensus report and Chinese consensus report in recent years, have recommended levofloxacin as a first-line or remedial therapy, and good therapeutic effects have been achieved; however, the wide use of levofloxacin has led to an increase in drug resistant strains of *H. pylori*. Investigation of the mechanism behind levofloxacin resistance and the security of levofloxacin has important significance to guide the clinical medication. This paper reviews the role and mechanisms of levofloxacin in *H. pylori* eradication, levofloxacin resistance and related molecular mechanisms, and safety of levofloxacin in the management of *H. pylori* infection.

© 2014 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: *Helicobacter pylori*; Levofloxacin; Drug resistance; Safety

Huang GL, Huang ZS. Levofloxacin for *Helicobacter pylori* infection: Drug resistance and safety. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(28): 4301-4305 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/4301.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i28.4301>

摘要

幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)是慢性胃炎和大部分消化性溃疡的重要病因,与胃黏膜相关性淋巴样组织(mucosa-associated lymphoid tissue, MALT)恶性淋巴瘤密切相关,是胃癌的危险因素,其对抗生素的耐药率不断增高是导致根治失败的主要原因,如何提高*H. pylori*的根除率成为目前研究的重点,近年来国际和国内治疗共识均推荐左氧氟沙星作为根除*H. pylori*的一线或补救治疗药物,并取得较好的效果,然而随着左氧氟沙星的广泛使用,*H. pylori*的耐药菌株也日益增加,研究*H. pylori*对左氧氟沙星耐药情况、耐药机制和安全性对指导临床用药具有重要临床意义。本文主要就左氧氟沙星抗*H. pylori*感染的根除现状、作用机制、耐药状况、耐药机制与安全性进行综述。

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有。

■背景资料

左氧氟沙星为新型的氟喹诺酮类药物,近年来国内外均推荐其作为抗幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染的药物,但由于其在临床中用于根除*H. pylori*的时间较短,其耐药性与安全性的系统研究和相关报道较少。

■同行评议者

陈卫昌, 教授, 苏州大学附属第一医院消化内科

■ 研发前沿

中国是一个 *H. pylori* 感染率较高的国家, *H. pylori* 的感染率42%-90%, *H. pylori* 感染的治疗失败的主要原因是 *H. pylori* 对抗生素的耐药性, 所以 *H. pylori* 感染治疗中核心问题是 *H. pylori* 对抗生素的耐药性。但目前左氧氟沙星耐药的机制尚未明确, 耐药情况以及安全性缺乏全国多中心研究, 解决这些问题对指导临床用药有重要意义。

关键词: 幽门螺杆菌; 左氧氟沙星; 耐药性; 安全性

核心提示: 目前左氧氟沙星已较多应用于幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)的根治, 许多研究显示其有较高的根治率, 特别是在甲硝唑和克拉霉素耐药率高的地区, 且不良反应少。左氧氟沙星对 *H. pylori* 的耐药情况国内外报道不一, 临床医生应根据当地的具体耐药情况合理用药。

黄桂柳, 黄赞松. 左氧氟沙星抗幽门螺杆菌感染的耐药性与安全性. 世界华人消化杂志 2014; 22(28): 4301-4305 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/4301.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i28.4301>

0 引言

幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染与慢性胃炎、消化性溃疡、胃癌和胃黏膜相关淋巴组织(mucosa-associated lymphoid tissue, MALT)淋巴瘤等慢性胃肠疾病密切相关, 根除 *H. pylori* 对治愈消化性溃疡、预防溃疡复发、缓解胃炎症状、预防癌变等均有重要意义^[1]。目前, 国内外研究表明, 质子泵抑制剂(proton pump inhibitor, PPI)联合两种抗生素是根除 *H. pylori* 的临床首选的高效和经济的方法。常用的两种抗生素有阿莫西林、克拉霉素、甲硝唑等。近年来, 由于抗生素的大量使用以及不科学使用, *H. pylori* 对克拉霉素、甲硝唑的耐药率逐渐升高, 其根除率较前明显降低, 已下降到80%以下^[2]。左氧氟沙星是一种新型的氟喹诺酮类药物, 有研究发现其对 *H. pylori* 有很强的抗菌活性^[3], 在临床应用中备受关注。近年来国内外学者推荐左氧氟沙星作为根除 *H. pylori* 的一线或补救治疗药物^[4-6], 然而随着左氧氟沙星的广泛使用, *H. pylori* 的耐药菌株也日益增加^[7], 因此, 研究 *H. pylori* 对左氧氟沙星耐药情况、耐药机制和安全性对指导床用药具有重要临床意义^[8]。本文主要就左氧氟沙星抗 *H. pylori* 感染的耐药性与安全性作一综述。

1 *H. pylori* 根除的现状

传统的 *H. pylori* 根除一线方案由质子泵抑制剂加克拉霉素、阿莫西林或甲硝唑组成的三联疗法, 随着抗生素药物的广泛使用, 其根除失败率已高达30%^[9]。2006年, 中华医学会消化病学分会 *H. pylori* 学组和 *H. pylori* 科研协作组完成的一项全国性的 *H. pylori* 耐药流行病学调查和耐药原因分析显示^[10]: 我国 *H. pylori* 对抗生素的耐药

率为: 甲硝唑50%-100%(平均73.3%), 克拉霉素0%-40%(平均23.9%), 阿莫西林0.0%-2.7%。现有资料表明发达地区的耐药率比落后地区的耐药率低^[11]。史彤等^[12]报道, 上海地区对甲硝唑的耐药率已由1995年的42%上升至1999年的70%, 对克拉霉素的耐药从0%升至10%。*H. pylori* 对甲硝唑和克拉霉素的双重耐药率为7.2%^[13]。广西桂西地区患者分离 *H. pylori* 对克拉霉素耐药率为22.2%^[14], *H. pylori* 对克拉霉素、阿莫西林和甲硝唑的单药耐药率和多重耐药率呈上升趋势^[15]。一线根治方案的抗生素耐药形势日益严峻, 虽然近年的含铋剂四联疗法、序贯疗法、伴同疗法等能提高疗效^[16,17], 为了提高 *H. pylori* 的根除率, 积极寻找新的、高效的、不耐药或耐药率低的、不良反应少的抗 *H. pylori* 药物, 仍是当前消化临床上迫切需要解决的问题。左氧氟沙星是第三代氟喹诺酮类药物, 因其抗菌谱广, 不良反应相对较小, 对 *H. pylori* 敏感等优势, 近年来国内外^[18]对 *H. pylori* 共识意见新推荐其作为 *H. pylori* 的根除药物, 用于临床二线及补救根除治疗方案, 在部分地区甚至被用于一线根治方案, 且根除治疗效果良好。我国第四次 *H. pylori* 共识^[19]中提出了阿莫西林+左氧氟沙星、阿莫西林+克拉霉素、阿莫西林+呋喃唑酮、四环素+甲硝唑或呋喃唑酮的方案。将3种易产生耐药的抗生素分在不同的方案中, 在一次根除失败后, 无需行药敏试验也可选择其他一种方案治疗。

2 左氧氟沙星的作用机制

氟喹诺酮类药物属于广谱抗菌药, 新一代的氟喹诺酮类药物如左氧氟沙星不仅对呼吸道和泌尿道系统的革兰阴性和革兰阳性菌具有很强的抗菌活性, 左氧氟沙星为氧氟沙星的左旋体, 实验发现其体外抗菌活性为后者的2倍^[20], 对 *H. pylori* 也具有很强的抗菌活性^[3]。左氧氟沙星作用机制主要是抑制细菌DNA合成, 起快速杀菌作用, 他作用于细菌DNA旋转酶和/或拓扑异构酶IV, 造成酶-DNA复合物的断裂。DNA旋转酶由gyrA和gyrB亚基组成, DNA旋转酶和拓扑异构酶I共同调控DNA的复制过程。该类物质对革兰阴性菌的主要作用位点是DNA旋转酶, 对革兰阳性菌的主要作用位点以拓扑异构酶IV为主。*H. pylori* 不含拓扑异构酶IV, 故左氧氟沙星对 *H. pylori* 的作用主要是抑制DNA旋转酶而抑制细菌的合成。在化学结构上, 左氧氟沙星环上加入了噁嗪环, 其水溶性比其他第三代喹诺酮类药

物如依诺沙星、氟哌酸等高出10倍以上, 从而使其抗菌作用更强, 并且耐药率低, 药物半衰期长, 每日2次给药即达到有效治疗, 胃内稳定性高, 胃肠道不良反应少。

3 左氧氟沙星在抗*H. pylori*感染中的耐药情况

Maastricht III及我国2007年于庐山召开的第三次全国*H. pylori*感染的若干问题共识报告中均推荐氟喹诺酮类药物用于*H. pylori*的根治^[21,22]。国内报道, 包括左氧氟沙星在内的三联疗法根除*H. pylori*的根除率可达80%-90%^[23], 10天序贯疗法作为首次治疗, 国内外均有研究显示其较传统的三联疗法有更高的根治率^[24,25]。在欧洲的意大利和西班牙, 将左氧氟沙星在内的三联疗法作为一线根除治疗方案使用, 疗效好, 其联合治疗根除率可以达到85%-90%^[26,27]。在补救治疗中, 邹日坤等报道左氧氟沙星联合埃索美拉唑与阿莫西林根除率为85.7%^[28]。然而随着氟喹诺酮类药物在临床中的广泛应用, 耐药率也呈上升趋势, 目前不同国家和地区*H. pylori*对氟喹诺酮类抗生素耐药率为2.99%-63.5%^[29,30]。左氧氟沙星在临床中用于根除*H. pylori*的时间较短, 其耐药机制尚未完全清楚, 国内外关于其耐药性的报道不一^[31,32]。在我国, 不同地区对关于左氧氟沙星耐药报道有较大差异, 缺乏全国多中心的研究, 总耐药率不明。国内学者^[33]对我国东部沿海两省八个地区的7731例*H. pylori*分离株进行抗生素敏感性试验, 结果表明左氧氟沙星的耐药率为20.6%。施莉等^[34]报道我国浙江金华市*H. pylori*对左氧氟沙星的耐药率已高达31.58%。Gao等^[35]研究了2000-2009年北京市374株*H. pylori*菌株对左氧氟沙星的耐药情况, 发现*H. pylori*分离株平均耐药率上升至50.3%, 并且其耐药呈逐年上升趋势(27.1%-63.5%)。2007-10上海交大附属仁济医院梁晓等^[36]曾对26例临床分离*H. pylori*菌株进行左氧氟沙星耐药率检测, 耐药率为3.8%。骆英等^[37]关于*H. pylori*对左氧氟沙星的耐药性的分析中, 对235例标本进行药敏试验, 测得左氧氟沙星耐药率为17.11%。国外对左氧氟沙星的耐药情况报道也不一致, 2006年日本学者Miyachi报道日本地区左氧氟沙星的原发耐药是常见的, 其耐药率为15%^[38], 韩国Lee等^[39]对2003-2012年*H. pylori*原发耐药和继发耐药的变化进行研究, 发现左氧氟沙星的原发耐药从2003-2005年的4.7%升至2006-2008年的27.2%, 2009-2012年达到28.1%; 继发耐药从2003-2005

年的16.7%升至2006-2008年的28.1%, 2009-2012年达到50%。继发耐药明显高于原发性耐药, 并且做了相关危险因素分析, 结果显示既往使用该抗生素治疗是一个独立的危险因素。结合美国学者Carothers等^[40]做的一项分析显示*H. pylori*对左氧氟沙星耐药和既往10年中任何一阶段使用喹诺酮类药物有关, 考虑*H. pylori*对左氧氟沙星耐药率的不同主要与不同国家和地区对喹诺酮类药物的使用不同有关。

4 左氧氟沙星的耐药机制

左氧氟沙星等喹诺酮类药物的作用机制主要是通过抑制细菌的DNA旋转酶和拓扑异构酶IV, 阻碍细菌复制而起抗菌作用。就普通细菌而言, 氟喹诺酮类药物的耐药主要由于其DNA旋转酶上的*gyrA*基因或拓扑异构酶IV上的*parC*基因的喹诺酮类药物耐药决定区(quinolone resistance determining regions, QRDR)发生突变所致, 然而, *H. pylori*缺乏拓扑异构酶IV, 所以*H. pylori*对左氧氟沙星的耐药主要是由DNA旋转酶上的*gyrA*基因的QRDR发生突变引起^[41-43]。该旋转酶是维持DNA螺旋结构的必需酶, 由*gyrA*基因编码的2个A亚单位和由*gyrB*编码的2个B亚单位组成四聚体结构。*gyrA*喹诺酮类药物QRDR上的点突变可阻止抗生素与旋转酶的结合, 引起抗生素耐药^[31]。Moore等^[44]对*gyrA*基因进行测序发现*H. pylori*对喹诺酮类药物的耐药和*gyrA*基因点突变有关, 且*gyrA*基因在A272G和G271A, G271T发生点突变(第91氨基酸被取代)是主因。朱日进等^[30]研究也发现*H. pylori*对氟喹诺酮类药物的耐药和*gyrA*基因点突变有关, 且发现耐药菌株的第87位氨基酸的天冬酰胺被替换成无意义或终止密码子及第88氨基酸的丙氨酸被替换成组氨酸, 其所发现的突变位点与Moore等^[44]实验结果不同, 提示存在新的突变位点, 同时也说明氟喹诺酮类药物的耐药决定区的点突变, 在不同地区可能不同, 其具体机制值得基础与临床进一步深入研究。

5 左氧氟沙星的不良反应

左氧氟沙星是氟喹诺酮类药物, 迄今发现其不良反应轻微、发生率低, 被认为是一类比较安全的药物^[45], 其主要不良反应有消化系统反应、中枢神经系统反应和过敏反应。消化系统反应表现为恶心、呕吐、腹部疼痛、腹泻、腹胀等。神经系统反应主要表现为失眠、烦躁、癫痫、

■相关报道

全国*H. pylori*感染若干问题共识报告推荐左氧氟沙星为*H. pylori*根除药物, 研究发现不同地区*H. pylori*对左氧氟沙星耐药率不一样。吴李培等在《*H. pylori*对左氧氟沙星耐药的研究进展中》提到*H. pylori*对左氧氟沙星的耐药与年龄、性别的有关, 继发耐药多于原发耐药, *gyrB*氨基酸361位置突变可视为氟喹诺酮类药物耐药相关的新位点。

■创新盘点

本文通过总结分析国内外新近的文献, 主要分析阐述了左氧氟沙星抗*H. pylori*感染的耐药情况、耐药的分子机制与用药安全性, 内容全面。

■应用要点

通过分析综述现有的研究资料,认为左氧氟沙星可有效用于*H. pylori*的根治,且不良反应较少,对指导临床医生用药有较大参考价值,特别是在甲硝唑或克拉霉素耐药率较高的地区,有较好的应用前景。

椎体外系反应、精神障碍等。过敏反应表现为皮肤过敏、过敏性休克、过敏性哮喘等^[46]。引起临床不良反应与用药途径有关,主要是经静脉用药为主,吴海雯报道255例左氧氟沙星不良反应报告分析中静脉用药占95.69%^[47]。王志宏等^[48]在296例左氧氟沙星不良反应报告中有1例单次口服左氧氟沙星0.2 g, 10 min后即发生过敏性休克,经抢救后好转。左氧氟沙星在治疗*H. pylori*感染中,其不良反应较轻微。王东升等^[49]在含左氧氟沙星的三联疗法治疗48例患者中,有1例发生轻度腹泻,1例便秘,其不良反应发生率为4.17%。张立群等^[50]在含左氧氟沙星的三联疗法治疗66例*H. pylori*感染患者中,观察发现有2例发生不良反应,服药初期诉口腔异味、纳差,但在第二次调查时症状消失。由此可见,左氧氟沙星治疗*H. pylori*感染的不良反应发生率较低,安全性好。但左氧氟沙星具有软骨毒性,应当被禁用于孕妇、哺乳期妇女及18岁以下未成年人^[51]。

6 结论

左氧氟沙星作为一种新型的抗菌药,其抗菌谱广,不良反应轻微,在目前抗生素耐药形势严峻,*H. pylori*感染根除疗效明显下降的形势下,已较多应用于*H. pylori*根除的一线及补救治疗,取得较高的根除率,特别是在甲硝唑和克拉霉素耐药较高的地区。关于左氧氟沙星的耐药情况各国报道不一,国内各个地区报道也不一致,考虑可能与种族、性别及既往使用过该类药物有关,需进一步研究。在临床应用中,临床医生应根据当地的耐药情况及个体情况合理选择,有条件者可做药敏试验,以提高*H. pylori*根除率。

7 参考文献

- 1 黄衍强, 黄宏思, 黄赞松, 秦静英, 黄小凤, 周喜汉, 岑朝. 桂西地区克拉霉素耐药HP的基因分型研究. 中华检验医学杂志 2010; 33: 37-41
- 2 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]
- 3 邹军, 杨昭徐, 覃卓明. 左旋氧氟沙星抗幽门螺杆菌的实验室评价和临床研究. 中华医学杂志 2003; 83: 1778-1781
- 4 Molina-Infante J, Gisbert JP. Levofloxacin in first-line eradication regimens for *Helicobacter pylori*: better test antibiotic susceptibility before treating. *Gut* 2011; 60: 1605; author reply 1605-1606 [PMID: 21193443 DOI: 10.1136/gut.2010.233015]
- 5 王平. 含左氧氟沙星三联方案补救初次根除幽门螺杆菌失败者效果观察. 临床和实验医学杂志 2013; 18:

1492-1493

- 6 Shah A, Javid G, Zargar SA, Teli F, Khan BA, Yattoo GN, Gulzar GM, Sodhi JS, Khan MA, Shoukat A, Saif R. Safety and efficacy of 1-week levofloxacin-based triple therapy in first-line treatment for *Helicobacter pylori*-related peptic ulcer disease in Kashmir, India. *Indian J Gastroenterol* 2013; 32: 32-36 [PMID: 23224792 DOI: 10.1007/s12664-012-0285-y]
- 7 成虹, 胡伏莲, 张国新, 施瑞华, 杜奕奇, 李兆申, 韩伟, 李延青, 吴勤勤, 钱可大. 含左氧氟沙星三联疗法一线治疗幽门螺杆菌感染: 多中心随机对照临床研究. 中华医学杂志 2010; 90: 79-82
- 8 吴李培, 宣世海. 幽门螺杆菌对左氧氟沙星耐药的研究进展. 世界华人消化杂志 2014; 22: 197-202
- 9 Della Monica P, Lavagna A, Masoero G, Lombardo L, Crocellà L, Pera A. Effectiveness of *Helicobacter pylori* eradication treatments in a primary care setting in Italy. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 1269-1275 [PMID: 12144576 DOI: 10.1046/j.1365-2036.2002.01244.x]
- 10 中华医学会消化病学分会幽门螺杆菌学组, 全国幽门螺杆菌科研协作组. 中国幽门螺杆菌耐药状况以及耐药对治疗的影响-全国多中心临床研究. 胃肠病学 2007; 12: 525-530
- 11 黄衍强, 欧平, 黄赞松, 周喜汉, 岑朝, 喻文强. 桂西地区幽门螺杆菌耐药性影响因素的分析. 重庆医学 2010; 39: 52-54
- 12 史彤, 刘文忠, 萧树东, 徐蔚文. 上海地区HP对抗生素耐药率的变迁. 中华内科杂志 2000; 39: 576
- 13 Wang WH, Wong BC, Mukhopadhyay AK, Berg DE, Cho CH, Lai KC, Hu WH, Fung FM, Hui WM, Lam SK. High prevalence of *Helicobacter pylori* infection with dual resistance to metronidazole and clarithromycin in Hong Kong. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14: 901-910 [PMID: 10886046 DOI: 10.1046/j.1365-2036.2000.00795.x]
- 14 黄衍强, 黄赞松, 何勇强, 赵丽娟, 周喜汉. 桂西地区幽门螺杆菌对克拉霉素耐药的调查. 现代医药卫生 2008; 24: 3029-3030
- 15 黄宏思, 黄衍强, 黄赞松, 周喜汉, 岑朝, 喻文强. 胃溃疡及胃炎患者幽门螺杆菌耐药性分析. 中国公共卫生 2010; 26: 59-60
- 16 丁媛媛, 刘改芳. 幽门螺杆菌治疗研究现状. 胃肠病学和肝病学杂志 2014; 23: 474-477
- 17 梁辰飞, 宋志强, 周丽雅. 伴同疗法根除幽门螺杆菌感染的相关研究现状. 临床消化病杂志 2014; 26: 119-122
- 18 刘文忠, 萧树东. 幽门螺杆菌新国际共识解读. 胃肠病学 2012; 17: 1-4
- 19 中华医学会消化病学分会幽门螺杆菌学组, 全国幽门螺杆菌研究协作组. 第四次全国幽门螺杆菌感染处理共识报告. 胃肠病学 2012; 17: 618-625
- 20 傅鹭华. 幽门螺杆菌对左氧氟沙星、莫西沙星的原发及继发耐药研究. 福州: 福建医科大学, 2013
- 21 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 DOI: 10.1136/gut.2006.101634]
- 22 胡伏莲, 胡品津, 刘文忠, 王继德, 吕农华, 萧肃东, 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. 胃肠病学 2008; 13: 42-46
- 23 王震华, 熊光苏, 吴叔明. 含左氧氟沙星的三联方案补救根除幽门螺杆菌: 荟萃分析. 中华消化杂志 2007; 27: 534-537
- 24 Park HG, Jung MK, Jung JT, Kwon JG, Kim EY,

■名词解释

拓扑异构酶: DNA拓扑异构酶是存在于细胞核内的一类酶, 他们能够催化DNA链的断裂和结合, 从而控制DNA的拓扑状态。拓扑异构酶可以分为两类, 一类是拓扑异构酶I, 一类是拓扑异构酶II, 后者包括DNA旋转酶和拓扑异构酶IV; gyrA和gyrB亚基: 分别是DNA旋转酶A亚单位和B亚单位编码基因, A亚单位具有促进DNA链的切断、再结合和超螺旋化活性, B亚单位具有腺苷三磷酸酶活性。

- Seo HE, Lee JH, Yang CH, Kim ES, Cho KB, Park KS, Lee SH, Kim KO, Jeon SW. Randomised clinical trial: a comparative study of 10-day sequential therapy with 7-day standard triple therapy for *Helicobacter pylori* infection in naïve patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 35: 56-65 [PMID: 22066530 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2011.04902.x]
- 25 吴改玲, 蓝宇, 张小晋. 序贯疗法和标准三联疗法根除幽门螺杆菌的疗效比较. *世界华人消化杂志* 2011; 19: 3100-3103
- 26 Gisbert JP, Fernández-Bermejo M, Molina-Infante J, Pérez-Gallardo B, Prieto-Bermejo AB, Mateos-Rodríguez JM, Robledo-Andrés P, González-García G. First-line triple therapy with levofloxacin for *Helicobacter pylori* eradication. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 26: 495-500 [PMID: 17635384 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2007.03384.x]
- 27 Nista EC, Candelli M, Zocco MA, Cremonini F, Ojetti V, Finizio R, Spada C, Cammarota G, Gasbarrini A. Levofloxacin-based triple therapy in first-line treatment for *Helicobacter pylori* eradication. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 1985-1990 [PMID: 16968503 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2006.00716.x]
- 28 邹日坤, 陶颖, 蒋冬瑞, 郑培浩, 张宝和. 不同剂量左氧氟沙星的三联方案补救治疗幽门螺杆菌的疗效观察. *临床军医杂志* 2013; 41: 269-270
- 29 胡伏莲. 中国幽门螺杆菌耐药研究现状. *胃肠病学和肝病杂志* 2008; 17: 517-518
- 30 朱日进, 彭孝纬. 幽门螺杆菌对喹诺酮类药物体外耐药情况研究. *胃肠病学和肝病杂志* 2009; 18: 419-422
- 31 李云振, 胡伟鹏, 高宏志, 王明席. 幽门螺杆菌抗生素耐药机制研究进展. *微生物学通报* 2014; 41: 983-989
- 32 薛艳, 冯璜, 周丽雅, 杨雪玲, 林三仁, 王迎春. 根除幽门螺杆菌不同疗程及方案效果分析. *中国实用内科杂志* 2012; 32: 693-695
- 33 Su P, Li Y, Li H, Zhang J, Lin L, Wang Q, Guo F, Ji Z, Mao J, Tang W, Shi Z, Shao W, Mao J, Zhu X, Zhang X, Tong Y, Tu H, Jiang M, Wang Z, Jin F, Yang N, Zhang J. Antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* isolated in the Southeast Coastal Region of China. *Helicobacter* 2013; 18: 274-279 [PMID: 23418857 DOI: 10.1111/hel.12046]
- 34 施莉, 陈燕萍, 黄伟. 浙江地区幽门螺杆菌左氧氟沙星耐药与gyrA基因突变研究. *中华消化杂志* 2010; 11: 832-835
- 35 Gao W, Cheng H, Hu F, Li J, Wang L, Yang G, Xu L, Zheng X. The evolution of *Helicobacter pylori* antibiotics resistance over 10 years in Beijing, China. *Helicobacter* 2010; 15: 460-466 [PMID: 21083752 DOI: 10.1111/j.1523-5378.2010.00788.x]
- 36 梁晓, 刘文忠, 徐蔚文, 萧肃东. 幽门螺杆菌对左氧氟沙星耐药的研究. *胃肠病学* 2007; 12: 589-592
- 37 骆英. 幽门螺杆菌对左氧氟沙星耐药性分析. *医药导报* 2012; 31: 1217-1218
- 38 Miyachi H, Miki I, Aoyama N, Shirasaka D, Matsumoto Y, Toyoda M, Mitani T, Morita Y, Tamura T, Kinoshita S, Okano Y, Kumagai S, Kasuga M. Primary levofloxacin resistance and gyrA/B mutations among *Helicobacter pylori* in Japan. *Helicobacter* 2006; 11: 243-249 [PMID: 16882327 DOI: 10.1111/j.1523-5378.2006.00415.x]
- 39 Lee JW, Kim N, Kim JM, Nam RH, Chang H, Kim JY, Shin CM, Park YS, Lee DH, Jung HC. Prevalence of primary and secondary antimicrobial resistance of *Helicobacter pylori* in Korea from 2003 through 2012. *Helicobacter* 2013; 18: 206-214 [PMID: 23241101 DOI: 10.1111/hel.12031]
- 40 Carothers JJ, Bruce MG, Hennessy TW, Bensler M, Morris JM, Reasonover AL, Hurlburt DA, Parkinson AJ, Coleman JM, McMahon BJ. The relationship between previous fluoroquinolone use and levofloxacin resistance in *Helicobacter pylori* infection. *Clin Infect Dis* 2007; 44: e5-e8 [PMID: 17173210 DOI: 10.1086/510074]
- 41 施莉, 陈燕萍, 黄伟. 芯片检测幽门螺杆菌左氧氟沙星耐药gyrA基因突变的应用. *中华医学检验杂志* 2011; 34: 1100-1102
- 42 Von Groll A, Martin A, Jureen P, Hoffner S, Vandamme P, Portaels F, Palomino JC, da Silva PA. Fluoroquinolone resistance in *Mycobacterium tuberculosis* and mutations in gyrA and gyrB. *Antimicrob Agents Chemother* 2009; 53: 4498-4500 [PMID: 19687244 DOI: 10.1128/AAC.00287-09]
- 43 Shah SQ, Nilsen H, Bottolfsen K, Colquhoun DJ, Sørum H. DNA gyrase and topoisomerase IV mutations in quinolone-resistant *Flavobacterium psychrophilum* isolated from diseased salmonids in Norway. *Microb Drug Resist* 2012; 18: 207-214 [PMID: 22283604 DOI: 10.1089/mdr.2011.0142]
- 44 Moore RA, Beckthold B, Wong S, Kureishi A, Bryan LE. Nucleotide sequence of the gyrA gene and characterization of ciprofloxacin-resistant mutants of *Helicobacter pylori*. *Antimicrob Agents Chemother* 1995; 39: 107-111 [PMID: 7695290]
- 45 单爱莲, 赵桂元, 钱思源. 左氧氟沙星不良反应的国内外文献个案调查. *中国临床药理学杂志* 2012; 28: 212-217
- 46 田强, 权菊香, 赵桂元. 氧氟沙星与左氧氟沙星不良反应个案调查与分析. *中国临床药理学杂志* 2012; 28: 614-617
- 47 吴海雯. 255例左氧氟沙星不良反应报告分析. *药物流行病学杂志* 2009; 18: 26-27
- 48 王志宏, 张伟伟, 封宇飞. 左氧氟沙星296例不良反应文献分析. *药物流行病学杂志* 2011; 20: 430-433
- 49 王东升, 吴丽波, 胡中桥. 幽门螺杆菌消化性溃疡治疗的疗效分析. *中华医院感染杂志* 2014; 24: 921-923
- 50 张立群, 修霞, 徐波, 李治敏. 左氧氟沙星三联疗法根治幽门螺杆菌感染66例疗效观察. *中国热带医学* 2008; 8: 231-232
- 51 中华人民共和国卫生部. 抗菌药物临床应用指导原则. *中华医学杂志* 2004; 84: 1857-1862

同行评价

本文选题较新, 具有科学性, 内容全面, 为 *H. pylori* 根除方案的选择提供了有意义的参考。

编辑 郭鹏 电编 闫晋利



不同亚型的生长抑素受体在胃癌组织中的表达变化及临床诊断意义

杨晓莉, 李小京

■背景资料

胃癌是胆道系统常见的恶性肿瘤,起病隐匿,症状体征不典型,早期常无特殊症状,发展快,误诊率高,手术切除率很低,恶性程度较高,预后差。生长抑素(somatostatin, SST)是一种生长激素释放抑制激素,通过结合细胞表面的生长抑素受体(somatostatin receptor subtypes, SSTRs)而发挥作用的。

杨晓莉, 李小京, 南昌大学抚州医学分院组胚教研室 江西省抚州市 344000

杨晓莉, 讲师, 主要从事组织学的相关研究。

作者贡献分布: 杨晓莉负责论文的设计、资料的收集及文章的撰写; 李小京负责文章的审核、校对以及论文写作的指导。

通讯作者: 杨晓莉, 讲师, 344000, 江西省抚州市东临路9号, 南昌大学抚州医学分院组胚教研室. zhenhechen76@126.com
电话: 0794-8251681

收稿日期: 2014-07-03 修回日期: 2014-08-16

接受日期: 2014-08-26 在线出版日期: 2014-10-08

Differential expression of somatostatin receptor subtypes in gastric cancer

Xiao-Li Yang, Xiao-Jing Li

Xiao-Li Yang, Xiao-Jing Li, Department of Histology and Embryology, Fuzhou Medical College of Nanchang University, Fuzhou 344000, Jiangxi Province, China

Correspondence to: Xiao-Li Yang, Lecturer, Department of Histology and Embryology, Fuzhou Medical College of Nanchang University, 9 Donglin Road, Fuzhou 344000, Jiangxi Province, China. zhenhechen76@126.com

Received: 2014-07-03 Revised: 2014-08-16

Accepted: 2014-08-26 Published online: 2014-10-08

Abstract

AIM: To examine the expression of somatostatin receptor subtypes (SSTRs), including SSTR1, SSTR2, SSTR3, SSTR4 and SSTR5, in gastric cancer and to analyze their relationship with clinical and pathological characteristics.

METHODS: The expression of SSTRs in 58 gastric cancer specimens and adjacent normal stomach tissue specimens were examined by immunohistochemical staining. Correlations between SSTR expression and clinical and pathological parameters were analyzed by the chi-square test.

RESULTS: All five SSTR subtypes were expressed in gastric cancer tissues, with SSTR3 having the highest expression. SSTR5 expression increased significantly in gastric cancer compared with that in normal gastric tissue ($P < 0.05$). SSTR4 expression was significantly lower in gastric cancer with lymph node metastasis

than in gastric cancer without lymph node metastasis ($P < 0.05$). SSTR3 expression in highly and moderately differentiated gastric cancer was significantly higher than that in poorly differentiated gastric cancer ($P < 0.05$). SSTR2 was lowly expressed in each group; SSTR1 expression was higher than SSTR5 expression in normal stomach tissue, but was lower in gastric cancer tissue.

CONCLUSION: Our results indicated that SSTR5, SSTR3 and SSTR4 may play important roles in the development of gastric cancer.

© 2014 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Gastric cancer; Somatostatin; Somatostatin receptor

Yang XL, Li XJ. Differential expression of somatostatin receptor subtypes in gastric cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(28): 4306-4311 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/4306.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i28.4306>

摘要

目的: 研究旨在研究人类原发性胃癌及正常胃黏膜组织中, 各种不同亚型的生长抑素受体(somatostatin receptor subtypes, SSTRs)亚型(SSTR1、SSTR2、SSTR3、SSTR4和SSTR5)的表达。以期研究SSTRs和胃癌的临床病理学特征之间的关系, 这可能为胃癌的诊断、治疗和预后提供一定的理论基础。

方法: 收集到2004-01/2014-01的胃癌患者58例, 另设相同数量的正常胃组织做对照, 免疫组织化学染色对病理确诊的58例胃癌组织及癌旁正常胃组织标本检测其生长抑素受体的表达情况。特定受体蛋白的免疫反应的强度是通过描述性的半定量的方法进行标定的: 强染色(+++)、适度染色(++)、弱染色(+)和淡染色(-)。另外对SSTR亚型蛋白在细胞中的分布进行确认(细胞质或者细胞核)。为了避免分析切片病理染色结果产生误差, 所有的切片染色

■同行评议者

卢宁, 副主任医师, 中国人民解放军兰州军区乌鲁木齐总医院肿瘤科

结果由两位不同的病理学家进行确认. SSTRs表达和临床病理参数之间的差异通过 χ^2 检验进行分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义.

结果: 5种亚型SSTR在胃癌组织及正常胃黏膜组织中都具有表达, 其中SSTR3表达量在两组中最高, 而SSTR2的表达最低. 其中胃癌组织中SSTR5的表达与正常胃黏膜组织相比明显增加, 具有统计学上的显著性差异($P < 0.05$). SSTR4的表达水平在淋巴结转移的胃癌组织中要低于没有淋巴结转移灶的胃癌组织($P < 0.05$). SSTR3在高分化和中等分化胃肿瘤组织中的表达明显高于低分化胃癌组织($P < 0.05$). SSTR2在各组中的表达均较低; SSTR1在正常胃组织中的表达高于SSTR5, 而在胃癌组织中的表达与此相反.

结论: 这些结果表明SSTR3、SSTR4、SSTR5在胃癌形成和发展过程中发挥重要作用.

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 胃癌; 生长抑素; 生长抑素受体

核心提示: 生长抑素受体亚型(somatostatin receptor subtypes, SSTRs)表达可能在胃癌发展过程中发挥重要作用. 生长抑素(somatostatin)存在于人类的内分泌系统和外分泌系统, 具有多种生物学效应. 本文的研究结果表明SSTR3、SSTR4、SSTR5在胃癌形成和发展过程中发挥重要作用.

杨晓莉, 李小京. 不同亚型的生长抑素受体在胃癌组织中的表达变化及临床诊断意义. 世界华人消化杂志 2014; 22(28): 4306-4311 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/4306.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v22.i28.4306>

0 引言

胃癌是常见的消化系恶性肿瘤之一, 严重威胁着人类健康. 胃癌具有早期症状不典型, 发展迅速, 误诊率高、低预后和术后生存率等特点^[1,2]. 生长抑素(somatostatin, SST)是由大脑分泌的, 可以抑制垂体释放生长抑素^[3]. SST存在于人类的内分泌系统和外分泌系统, 具有多种生物学效应. SST分子有两种形式: 14肽的生长抑素(somatostatin 214, SS214)和28肽的生长抑素(somatostatin 228, SS228), 两者具有相似的结构和生物活性, 包括抑制内分泌和外分泌细胞的功能, 调节胆道、胃肠道的蠕动并作为神经介质参与大脑的识别功能的调节^[4,5]. SST在调节细

胞增殖和分化中起着重要的作用, 抑制多种细胞增殖, 包括肿瘤细胞^[6]. 先前的研究^[7-9]表明, 生长抑素受体(somatostatin receptor, SSTR)表达与多个肿瘤疾病的发生密切相关, 包括乳腺癌、肺神经内分泌肿瘤和葡萄膜黑色素瘤. 然而, SSTR如何参与胃癌发生发展的研究则报道的较少.

1 材料和方法

1.1 材料 收集2004-01/2014-01江西省抚州市抚州医学院普外科58例住院手术治疗的胃癌患者. 这些患者病例都拥有完整的临床病理学的历史记录, 术前未行放疗、化疗或激素治疗. 另收集58例正常胃组织(胃炎、胃结石患者), 对58例胃癌组织和相近部位的58例正常胃黏膜组织进行免疫组织化学染色, 所有样本的采集均获得患者的知情权并得到所在医院伦理委员会的批注.

1.2 方法

1.2.1 免疫组织化学染色: 胃组织样本用40 g/L甲醛进行固定并行石蜡包埋, 然后用切片机切成4 μ m厚度. 切片在二甲苯中脱蜡20 min, 重复3次; 然后用梯度乙醇水化, 依次为1000 mL/L-1000 mL/L-950 mL/L-950 mL/L-750 mL/L每个梯度脱水5 min. 切片用过氧化氢孵育5 min后用蒸馏水洗5 min. SSTR2、SSTR3、SSTR4、SSTR5行抗原修复步骤, SSTR1无需抗原修复步骤; 修复时, 切片于EDTA修复液中行抗原修复(修复液配方0.5 mol/L Tris-HCl 20 mL, 0.5 mol/L EDTA 8.02 mL, 加800 mL蒸馏水, 混匀, 用氢氧化钠调节至pH 7.8-8.0, 再用蒸馏水补至1000 mL), 期间, 微波10 min后, 取出冷却20 min. 切片用牛血清白蛋白封闭10-15 min, 封闭非特异性结合, 然后加入一抗, 于室温下孵育1.5-2.0 h. 孵育的一抗抗体主要包括anti-SSTR1、anti-SSTR2、anti-SSTR3(1:10稀释, 武汉博士德生物工程有限公司, 中国武汉), anti-SSTR4和anti-SSTR5(1:2500稀释, 上海美锦生物科技公司, 中国上海). 然后切片用缓冲液冲洗并加入山羊来源的二抗, 在室温下孵育30 min. 孵育完毕后用TBST冲洗并进行DAB显示, 并对染色结果进行可视化处理^[9,10].

1.2.2 免疫组织化学结果判定: 特定受体蛋白的免疫反应的强度是通过描述性的半定量的方法进行标定的: 强染色(+++)、适度染色(++)、弱染色(+)和淡染色(-). 另外对SSTR亚型蛋白在细胞中的分布进行确认(细胞质或者细胞核). 为了避免分析切片病理染色结果产生误差, 所有的

■ 研发前沿

SSTR在胃癌中是否表达, 何种受体高表达, 不得而知. SST在调节细胞增殖和分化中起着重要的作用, 抑制多种细胞增殖, 包括肿瘤细胞. 先前的研究表明, SSTR表达与多个肿瘤疾病的发生密切相关, 包括乳腺癌、肺神经内分泌肿瘤和葡萄膜黑色素瘤. 然而, SSTR如何参与胃癌发生发展的研究则报道的较少.

■相关报道

先前的研究表明, SST表达与多个肿瘤疾病的发生密切相关, 包括乳腺癌、肺神经内分泌肿瘤和葡萄糖膜黑色素瘤。此外研究表明, SST及其同源体可以抑制正常细胞或肿瘤细胞在体内和体外的增殖, 由于SST可以通过释放激素或细胞因子, 抑制肿瘤血管的形成, 阻断肿瘤细胞周期和诱导肿瘤细胞凋亡, 进而抑制肿瘤的生长。

切片染色结果由两位不同的病理学家进行确认。

统计学处理 数据采用SPSS11.0进行分析。SSTRs差异表达与临床病理参数通过 χ^2 检验进行分析。 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 肿瘤标本临床资料 肿瘤标本临床统计如下, 其中<55岁20例(34.5%), ≥55岁38例(65.5%)。组织学类型均为腺癌。所有标本均经病理学检查确诊。具体资料如表1。

2.2 SSTRs在胃癌组织和正常胃组织中的表达 免疫组织化学结果显示, 5种亚型SSTRs在胃癌组织和正常胃组织中的表达主要分布于细胞质和细胞膜, 棕色颗粒物表示阳性结果(图1)。我们的研究表明: SSTR 1-5亚型受体蛋白在胃癌组织的分布为62.1%、13.8%、82.6%、24.1%和69.0%。在胃癌组织样本中, SSTR3的阳性表达最高(82.6%), SSTR2在胃癌组织标本中的表达最低(13.8%)(表2)。与此相对应的, 在正常胃组织样本中, SSTR1-5亚型受体蛋白的表达量分别为44%、12%、64%、16%和24%。SSTR3在正常胃组织中的表达水平最高, 说明SSTR3与胃癌的发生发展密切相关。SSTR1在胃正常组织中的表达高于SSTR5, 与此相反, SSTR1在胃癌组织中表达低于SSTR5(表2)。因此, SSTR5上调与胃癌的发生呈正相关($P = 0.045$), 这表明SSTR5可能在胃癌的发生发展中其关键性的调控作用。

2.3 SSTRs表达和临床病理参数之间的相关性 如表3所示, SSTR3的表达在低分化胃癌组织中与高分化和中等分化胃癌组织相比, 具有明显的下调($P<0.05$)。SSTR3的表达与胃癌组织标本的分化等级和恶性程度相关。此外, SSTR4的表达水平在具有淋巴结转移灶的胃癌组织标本中, 与无转移灶的胃癌组织标本相比具有明显的下调($P<0.05$), 表明这两种亚型的SSTR可能胃癌症的发生和发展发挥着关键作用。SSTRs表达水平与患者的年龄、肿瘤组织学类型、浸润深度或肝转移无显著性差异。

3 讨论

SST是一种环状的多肽类, 于1973年首次发现, 从下丘脑中分泌并具有抑制生长素的功能, 因为得名生长抑素, 其广泛存在于人体的内分泌和外分泌系统中, 具有广泛的生物学效应^[11,12]。SST的主要生物学功能是抑制垂体激素的分泌包括垂体生长抑素、促甲状腺激素、促肾上腺

表 1 肿瘤标本临床资料

临床特征	n
患者年龄(岁)	
<55	20
≥55	38
性别	
男	20
女	38
组织学类型	
管状腺癌及乳头状腺癌	28
黏液腺癌及绒毛状腺癌	26
低分化癌及其他	4
分化程度	
低	10
中	30
高	18
淋巴结转移	
有	22
无	36
浸润深度	
全层	24
浆膜下层	34
临床分期	
I 期	22
II 期	24
III期	8
IV期	4
肝转移	
有	10
无	48

皮质激素。另外, SST也可以抑制多种内分泌和外分泌细胞的分泌, 抑制胆汁和胃肠道的蠕动, 调控运动和智力的大脑神经递质功能^[13,14]。此外, SST还具有抑制肿瘤细胞增殖和诱导肿瘤细胞凋亡的功能^[13,15]。最近的研究表明, SST可以抑制胃癌细胞系GBC-SD的增殖和诱导胃癌细胞系GBC-SD的凋亡^[14,15]。SST的合成类似物也已经在临床上广泛应用于抑制肿瘤细胞的增殖。

SST及其合成类似物的生物学功能是通过介导靶向细胞膜上的特异性受体来发挥功能的。目前一发现的SSTR亚型共有5种, 即SSTR1-5, 所有的SSTRs都属于G-蛋白偶联受体家族^[16], 受腺苷酸环化酶所调控并由5个不同染色体位置上的基因编码。SSTR的5个亚型参与不同的生物学功能并通过与SSTR2、SSTR3和SSTR5的结合发挥其他生物学效应^[17]。SSTRs受体介导的生物学效应取决于SSTRs与SST亲和力或者SSTRs的表达水平。SSTR2和SSTR3诱导细胞凋

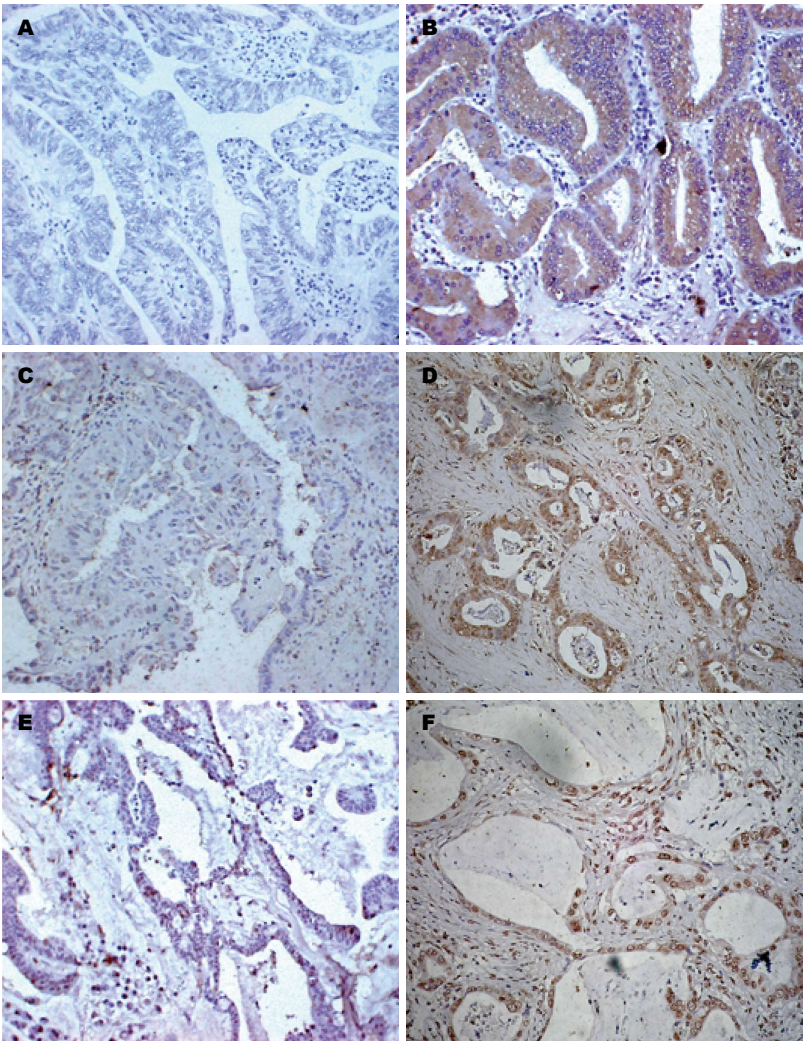


图 1 5种亚型SSTRs在胃癌组织和正常胃组织中的表达(×20). A: 阴性对照组; B: SSTR1阳性表达; C: SSTR2阳性表达; D: SSTR3阳性表达; E: SSTR4阳性表达; F: SSTR5阳性表达. SSTR: 生长抑素受体.

■创新盘点
本文通过对58例原发性胃癌采用免疫组织化学法进行生长抑素受体亚型的蛋白表达检测,发现在胃癌组织中SSTR各亚型均有不同程度的表达.在胃癌组织中的优势表达亚型为SSTR3.

表 2 生长抑素受体在胃癌和正常胃组织(胃炎及胃结石)中的表达情况 n(%)

SSTR亚型	-	+	++	+++	总阳性(率)
胃癌					
SSTR1	22(37.9)	6(10.3)	12(20.7)	18(31.0)	36(62.1)
SSTR2	50(86.2)	4(6.9)	2(3.4)	2(3.4)	8(13.8)
SSTR3	10(17.2)	2(3.8)	12(20.7)	28(48.2)	44(82.8)
SSTR4	44(75.9)	6(10.3)	8(13.8)	0(0)	14(24.1)
SSTR5	18(31.0)	6(10.3)	14(24.1)	20(34.5)	40(69.0) ^a
正常胃组织					
SSTR1	28(56)	4(8)	8(16)	10(20)	22(44.0)
SSTR2	44(88)	2(4)	4(8)	0(0)	6(12.0)
SSTR3	18(36)	8(16)	10(20)	14(28)	32(64.0)
SSTR4	42(84)	2(4)	6(12)	0(0)	8(16.0)
SSTR5	38(76)	2(4)	6(12)	4(8)	12(24.0)

^aP<0.05 vs 正常胃组织SSTR5. SSTR: 生长抑素受体.

亡, SSTR1、SSTR5与细胞周期、细胞增殖和分化密切相关^[18]. 研究表明, SSTR5与肿瘤的侵袭相关且其在胰岛瘤中的表达水平明显低于正常组织^[19]. 因而, 在选择治疗药物时需参考SSTRs在胃肿瘤组织的表达情况. 然而, SSTRs并不是在所有胃癌组织中都有表达. 因而根据不同胃

■应用要点

目前为止,胃癌仍是医学界难以攻克的“壁垒”,大多数胃癌患者确诊已属晚期,手术及化疗效果均很差,探寻新的治疗方法显得尤为重要。我们的研究发现,胃癌组织表达各种SSTR亚型,这为今后人们应用与各亚型有高亲和力、更特异、更专一的SSA来诊断和治疗胃癌提供了理论依据,也为胃癌早期的诊断提供了帮助。

表 3 SSTRs表达和临床病理参数之间的相关性

分组	SSTR1	SSTR2	SSTR3	SSTR4	SSTR5	P值
年龄(岁)						>0.05
<55	5	2	8	1	7	
≥55	13	2	16	6	13	
性别						>0.05
男	7	3	7	3	8	
女	11	1	17	4	12	
组织学类型						<0.05
管状腺癌及乳头状腺癌	10	2	13	2	11	
黏液腺癌及绒毛状腺癌	6	2	10	4	8	
低分化癌及其他	2	0	1	1	1	
分化程度						<0.05
低	1	0	0	1	2	
中	11	3	15	5	12	
高	6	1	9	1	6	
淋巴结转移						<0.05
阳性	6	0	8	0	6	
阴性	12	4	16	7	14	
浸润深度						<0.05
全层	8	1	9	2	8	
浆膜下层	10	3	15	5	12	
肝转移有无						<0.05
有	3	1	4	1	3	
无	15	3	20	6	17	
诊断						<0.05
康复	9	2	12	5	13	
改善	7	2	10	2	6	
死亡	2	0	2	0	1	

SSTR: 生长抑素受体。

肿瘤组织中SSTRs表达的不同,确定SST类似物用于治疗胃癌患者。通过SSTRs表达的差异选择药物,可以改善胃癌患者的治疗效果。

目前,对与胃癌组织中SSTRs的表达类型和表达水平的研究尚无报道。我们的研究旨在通过免疫组织化学,检测SSTRs蛋白在原发性胃癌患者中的表达情况,发现的不同的胃癌组织中SSTR蛋白亚型的具有差异。染色结果显示,SSTR3在胃癌组织中表达最高(82.8%)(表2),其次是SSTR1(62.1%)和SSTR5(69.0%),SSTR2表达最少(13.8%)。鉴于SSTR2和SSTR3可以促进细胞凋亡^[20],SSTR2和SSTR3可以作为临床用药的一个重要作用靶点,判定胃癌症患者是否需要接受SST或SST类似物治疗。

此外,我们的研究结果表明,SSTR5在胃肿瘤组织的表达与正常胃组织相比,具有显著差异(表2),说明SSTR5是胃癌症诊断的一个潜在

靶点。同时,肿瘤的淋巴转移、分化程度和侵入程度是评价肿瘤恶性程度的重要指标。因此,我们比较SSTRs表达水平与胃癌患者组织样本的分化程度的关系,并发现SSTR3表达与分化程度呈现正相关(表3)。然而,SSTR4的表达与淋巴结转移呈负相关,表明SSTR3和SSTR4与胃癌的发展密切相关。此外,各种SSTR亚型的表达与患者的年龄、肿瘤的组织学类型、侵入程度和肝脏转移等无相关性。考虑的临床病例在我们的研究中数量比较少,在进一步研究中,我们会收集更多的胃癌症患者对SSTR参与胃癌症发生发展的机制进行深入的研究。

4 参考文献

- de Aretxabala X, Losada H, Mora J, Roa I, Burgos L, Yáñez E, Quijada I, Roa JC. [Neoadjuvant chemoradiotherapy in gallbladder cancer]. *Rev Med Chil* 2004; 132: 51-57 [PMID: 15379053]
- Kim K, Chie EK, Jang JY, Kim SW, Han SW, Oh

■名词解释

生长抑制素受体(SSTR): 作为一种G蛋白耦合的受体,由7个特定的跨膜结构域组成,并在多种人类原发性肿瘤中表达,SSTR有5个亚型:SSTR1-5。

- DY, Im SA, Kim TY, Bang YJ, Ha SW. Postoperative chemoradiotherapy for gallbladder cancer. *Strahlenther Onkol* 2012; 188: 388-392 [PMID: 22402869 DOI: 10.1007/s00066-012-0074-7]
- 3 Patel YC. Somatostatin and its receptor family. *Front Neuroendocrinol* 1999; 20: 157-198 [PMID: 10433861 DOI: 10.1006/frne.1999.0183]
- 4 Reubi JC, Schaer JC, Markwalder R, Waser B, Horisberger U, Laissue J. Distribution of somatostatin receptors in normal and neoplastic human tissues: recent advances and potential relevance. *Yale J Biol Med* 1997; 70: 471-479 [PMID: 9825475]
- 5 Hofslie E. [The somatostatin receptor family--a window against new diagnosis and therapy of cancer]. *Tidsskr Nor Laegeforen* 2002; 122: 487-491 [PMID: 11961977]
- 6 Peverelli E, Busnelli M, Vitali E, Giardino E, Galés C, Lania AG, Beck-Peccoz P, Chini B, Mantovani G, Spada A. Specific roles of G(i) protein family members revealed by dissecting SST5 coupling in human pituitary cells. *J Cell Sci* 2013; 126: 638-644 [PMID: 23178946 DOI: 10.1242/jcs.116434]
- 7 Seitz S, Buchholz S, Schally AV, Jayakumar AR, Weber F, Papadia A, Rick FG, Szalontay L, Treszl A, Köster F, Ortmann O, Hohla F. Targeting triple-negative breast cancer through the somatostatin receptor with the new cytotoxic somatostatin analogue AN-162 [AEZS-124]. *Anticancer Drugs* 2013; 24: 150-157 [PMID: 23080077 DOI: 10.1097/CAD.0b013e32835a7e29]
- 8 Treglia G, Lococo F, Petrone G, Inzani F, Perotti G, Porziella V, Granone P, Rindi G, Giordano A, Rufini V. Pulmonary neuroendocrine tumor incidentally detected by (18)F-CH PET/CT. *Clin Nucl Med* 2013; 38: e196-e199 [PMID: 23446117 DOI: 10.1097/RLU.0b013e328266cbf1]
- 9 Valsecchi ME, Coronel M, Intenzo CM, Kim SM, Witkiewicz AK, Sato T. Somatostatin receptor scintigraphy in patients with metastatic uveal melanoma. *Melanoma Res* 2013; 23: 33-39 [PMID: 23164993 DOI: 10.1097/CMR.0b013e32835b70e9]
- 10 Pisarek H, Pawlikowski M, Kunert-Radek J, Radek M. Expression of somatostatin receptor subtypes in human pituitary adenomas -- immunohistochemical studies. *Endokrynol Pol* 2009; 60: 240-251 [PMID: 19753537]
- 11 Yen SS, Siler TM, DeVane GW. Effect of somatostatin in patients with acromegaly: suppression of growth hormone, prolactin, insulin and glucose levels. *N Engl J Med* 1974; 290: 935-938 [PMID: 4593614 DOI: 10.1056/NEJM197404252901704]
- 12 Comi RJ, Gesundheit N, Murray L, Gorden P, Weintraub BD. Response of thyrotropin-secreting pituitary adenomas to a long-acting somatostatin analogue. *N Engl J Med* 1987; 317: 12-17 [PMID: 2884564 DOI: 10.1056/NEJM198707023170103]
- 13 Olias G, Viollet C, Kusserow H, Epelbaum J, Meyerhof W. Regulation and function of somatostatin receptors. *J Neurochem* 2004; 89: 1057-1091 [PMID: 15147500 DOI: 10.1111/j.1471-4159.2004.02402.x]
- 14 Gong W, Qin YY, Li SG, Quan ZW, Li JY, Zhuang PY, Wan ZW. [Somatostatin enhanced anti-tumor effect of doxorubicin on gallbladder cancer cells through the regulation of intracellular drug concentration]. *Zhonghua Yixue Zazhi* 2010; 90: 2718-2722 [PMID: 21162905]
- 15 Quan ZW, Yang Y, Li JY, Gong W, Qin YY, Li SG. The mechanisms of somatostatin induced enhanced chemosensitivity of gallbladder cancer cell line to doxorubicin: cell cycle modulation plus target enzyme up-regulation. *Biomed Pharmacother* 2010; 64: 451-457 [PMID: 20359855 DOI: 10.1016/j.biopha.2010.01.010]
- 16 Patel YC, Greenwood M, Kent G, Panetta R, Srikant CB. Multiple gene transcripts of the somatostatin receptor SSTR2: tissue selective distribution and cAMP regulation. *Biochem Biophys Res Commun* 1993; 192: 288-294 [PMID: 8386508]
- 17 Kailey B, van de Bunt M, Cheley S, Johnson PR, MacDonald PE, Gloyn AL, Rorsman P, Braun M. SSTR2 is the functionally dominant somatostatin receptor in human pancreatic β - and α -cells. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2012; 303: E1107-E1116 [PMID: 22932785 DOI: 10.1152/ajpendo.00207.2012]
- 18 Lamberts SW, van der Lely AJ, Hofland LJ. New somatostatin analogs: will they fulfil old promises? *Eur J Endocrinol* 2002; 146: 701-705 [PMID: 11980627]
- 19 de Sá SV, Corrêa-Giannella ML, Machado MC, de Souza JJ, Pereira MA, Patzina RA, Siqueira SA, Machado MC, Giannella-Neto D. Somatostatin receptor subtype 5 (SSTR5) mRNA expression is related to histopathological features of cell proliferation in insulinomas. *Endocr Relat Cancer* 2006; 13: 69-78 [PMID: 16601280 DOI: 10.1677/erc.1.00962]
- 20 Susini C, Buscail L. Rationale for the use of somatostatin analogs as antitumor agents. *Ann Oncol* 2006; 17: 1733-1742 [PMID: 16801334 DOI: 10.1093/annonc/mdl105]

■同行评价

本文内容客观, 实验方法成熟, 观点新颖, 具有一定的科学意义。

编辑 郭鹏 电编 闫晋利



酒精性脂肪肝中8-OHdG与TBARS的表达及维生素E的干预实验

葛存锦, 郑世华, 全巧云

■背景资料

随着现代生活方式的改变, 酒精性脂肪肝(alcoholic fatty liver, AFL)的发病率越来越高, 本文通过研究AFL的发病机制, 寻找预防和治疗AFL更有效的方法。

葛存锦, 郑世华, 全巧云, 宜昌市中心人民医院消化内科 三峡大学消化疾病研究所 湖北省宜昌市 443003

葛存锦, 消化内科医师, 主要从事肝胆胰疾病方向研究。

作者贡献分布: 本研究设计、数据分析及论文修改由全巧云完成; 葛存锦与郑世华进行动物造模、实验数据采集及论文初稿撰写。

通讯作者: 全巧云, 副教授, 443003, 湖北省宜昌市伍家区夷陵大道183号, 宜昌市中心人民医院消化内科。tqyts@tom.com

电话: 0717-6486157

收稿日期: 2014-06-30 修回日期: 2014-08-04

接受日期: 2014-08-26 在线出版日期: 2014-10-08

Expression of 8-OHdG and TBARS in alcoholic fatty liver in rats: Implications for therapeutic effects of vitamin E

Cun-Jin Ge, Shi-Hua Zheng, Qiao-Yun Tong

Cun-Jin Ge, Shi-Hua Zheng, Qiao-Yun Tong, Department of Gastroenterology, Yichang Central People's Hospital; Institute of Digestive Disease, Three Gorges University, Yichang 443003, Hubei Province, China

Correspondence to: Qiao-Yun Tong, Associate Professor, Department of Gastroenterology, Yichang Central People's Hospital, 183 Yiling Avenue, Wujia District, Yichang 443003, Hubei Province, China. tqyts@tom.com

Received: 2014-06-30 Revised: 2014-08-04

Accepted: 2014-08-26 Published online: 2014-10-08

Abstract

AIM: To explore the role of oxidative stress (OS) and lipid peroxidation (LPO) in alcoholic fatty liver (AFL) in rats and to investigate the effect of vitamin E (V_E) on AFL.

METHODS: Forty-five Wistar rats were randomly divided into three groups: a control group ($n = 15$), an ethanol group (ET, $n = 15$), and an ET + V_E group ($n = 15$). The control group was given distilled water by gavage once a day for 8 wk. The ET group was given ET and fish oil by gavage. The ET + V_E group was given additional V_E compared with the ET group. Triglyceride (TG) in the liver was measured by colorimetric method. The contents of 8-hydroxy-deoxyguanosine (8-OHdG) and thiobarbituric acid reactive substances (TBARS) in the liver were measured by enzyme

linked immunosorbent assay (ELISA).

RESULTS: The ET group had a significant increase in TG compared with the control group (0.72 ± 0.09 vs 0.28 ± 0.07 , $P < 0.01$). After V_E intervention, TG in the liver decreased. 8-OHdG (1.45 ± 0.17 vs 0.52 ± 0.21 , $P < 0.01$) and TBARS (65.2 ± 9.7 vs 51.2 ± 12.9 , $P < 0.01$) increased significantly in the ET group compared with the control group. 8-OHdG and TBARS decreased significantly in the ET + V_E group compared with the ET group.

CONCLUSION: TG deposits obviously in the liver of AFL rats. OS and LPO play an important role in the pathogenesis of AFL. V_E as an antioxidant can ameliorate AFL induced injury.

© 2014 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Alcoholic fatty liver; Triglyceride; Oxidative stress; Lipid peroxidation; Vitamin E

Ge CJ, Zheng SH, Tong QY. Expression of 8-OHdG and TBARS in alcoholic fatty liver in rats: Implications for therapeutic effects of vitamin E. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(28): 4312-4316 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/4312.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i28.4312>

摘要

目的: 通过测定酒精性脂肪肝(alcoholic fatty liver, AFL)大鼠模型肝组织内甘油三酯(triglyceride, TG)、8-羟基脱氧鸟苷酸(8-hydroxy-guanin, 8-OHdG)与硫代巴比妥酸反应产物(thiobarbituric acid reaction substances, TBARS)的含量及抗氧化剂维生素E(vitamin E, V_E)的干预研究, 探讨氧化应激(oxidative stress, OS)及脂质过氧化反应(lipid peroxidation, LPO)在AFL发病中的作用。

方法: 将45只Wistar大鼠随机分为空白组(Control, $n = 15$)、模型组[ethanol, ET], $n = 15$]及实验组(ET+ V_E , $n = 15$), 空白组给予蒸

■同行评议者

陈国凤, 主任医师, 中国人民解放军第302医院感染七科

馏水灌胃; AFL模型组给予鱼油2.5 mL/kg+ET灌胃; 实验组采用鱼油+ET灌胃, 同时加用V_E 400 mg/kg灌胃。第8周取肝组织, 采用比色法测定肝脏TG沉积; 酶联免疫吸附实验(enzyme linked immunosorbent assay, ELISA)测定肝脏8-OHdG和肝脏TBARS含量。

结果: 与对照组相比, AFL模型组大鼠肝脏TG沉积增加(0.72 ± 0.09 vs 0.28 ± 0.07 , $P < 0.01$), 肝8-OHdG(1.45 ± 0.17 vs 0.52 ± 0.21 , $P < 0.01$)及TBARS(65.2 ± 9.7 vs 51.2 ± 12.9 , $P < 0.01$)含量明显升高; 与模型组相比, 经V_E干预后, 实验组大鼠肝内TG(0.53 ± 0.11 vs 0.72 ± 0.09 , $P < 0.01$)沉积减少, 8-OHdG(0.99 ± 0.27 vs 1.45 ± 0.17 , $P < 0.01$)及TBARS(55.6 ± 12.6 vs 65.2 ± 9.7 , $P < 0.01$)含量降低。

结论: AFL大鼠肝组织内TG沉积明显, 肝内8-OHdG和TBARS含量明显升高, 经抗氧化剂V_E干预后, TG沉积减少, 肝内8-OHdG和TBARS含量降低。OS损伤及LPO损伤在AFL的发病过程中具有重要作用, 抗氧化剂V_E可通过减轻OS及LPO损伤协同防治AFL。

© 2014年版权归归世登出版集团有限公司所有。

关键词: 酒精性脂肪肝; 甘油三酯; 氧化应激; 脂质过氧化; 维生素E

核心提示: 本文通过检测酒精性脂肪肝(alcoholic fatty liver, AFL)模型大鼠肝内甘油三酯(triglyceride, TG)、8-羟基脱氧鸟苷酸(8-Hydroxy-Guanin)、硫代巴比妥酸反应产物(thiobarbituric acid reaction substances)的含量, 探讨AFL发病过程中TG沉积、氧化应激(oxidative stress)损伤及脂质过氧化反应(lipid peroxidation)的作用; 并通过维生素E(vitamin E, V_E)的干预研究, 发现V_E具有较明显的预防和治疗AFL的作用。

葛存锦, 郑世华, 全巧云. 酒精性脂肪肝中8-OHdG与TBARS的表达及维生素E的干预实验. 世界华人消化杂志 2014; 22(28): 4312-4316 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/4312.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v22.i28.4312>

0 引言

酒精性肝病(alcoholic liver disease, ALD)是指长期过量饮酒导致的肝脏疾病, 包括酒精性脂肪肝(alcoholic fatty liver, AFL)、酒精性肝炎(alcoholic hepatitis, AH)、酒精性肝纤维化(alcoholic hepatic fibrosis, AHF)、酒精性肝硬化(alcoholic cirrhosis, AC)和肝细胞癌(hepatocel-

lular carcinoma, HCC)。ALD是世界范围内慢性肝病的最重要病因之一, 在我国, 随着生活水平的提高以及受“中国酒文化”的影响, ALD发病率呈逐渐上升的趋势, 已成为继病毒性肝炎之后导致肝损伤的第二大病因^[1]。据资料显示, 约90%-95%的饮酒者可发展为AFL, 但是只有30%-35%的饮酒者发展为较严重的ALD, 包括AH、AHF、AC和HCC, 说明除了酒精以外还有其他因素参与了ALD的发病机制^[2,3]。近年来, 氧化应激(oxidative stress, OS)和脂质过氧化损伤(lipid peroxidation, LPO)被认为是AFL形成和发展的重要因素, 8-羟基脱氧鸟苷酸(8-hydroxy-guanin, 8-OHdG)是敏感的DNA氧化损伤指标^[4,5], 硫代巴比妥酸反应产物(thiobarbituric acid reaction substances, TBARS)涵盖了大部分氧化损伤产生的醛酮类物质, 是衡量脂质过氧化的一个敏感指标。本文通过检测ALD大鼠肝脏8-OHdG和TBARS的含量, 并通过抗氧化剂维生素E(vitamin E, V_E)的干预, 探讨OS和LPO在AFL发病中的作用。

1 材料和方法

1.1 材料 选用健康♂ Wistar大鼠60只, 体质量200 g ± 25 g, 随机分为3组: 空白组(Control)20只; 模型组(Ethanol, ET)20只; 实验组(ET+V_E)20只。给予普通维持级饲料, 自由进食水, 维持饲养环境温度在20 ℃-25 ℃。所用甘油三酯(triglyceride, TG)试剂购自美国Abcam公司; 8-OHdG试剂盒购自美国Trevigen公司; TBARS试剂盒购自美国Cayman公司。

1.2 方法

1.2.1 动物模型的制备: 空白组给予蒸馏水灌胃; AFL模型组给予鱼油2.5 mL/kg+ET灌胃, ET初始剂量为6 g/(kg · d), 2 wk内逐渐递增至8 g/(kg · d), 1次/d; 实验组采用鱼油+ET灌胃, 同时加用V_E 400 mg/kg灌胃。所有动物均于第8周麻醉取材, 留取肝组织, 并行肝脏病理检查确认ALD造模成功。

1.2.2 主要检测指标: 采用比色法测定肝脏TG沉积; 酶联免疫吸附实验(enzyme linked immunosorbent assay, ELISA)测定肝脏8-OHdG和肝脏TBARS含量。

统计学处理 采用SPSS19.0统计软件。所测数据均采用mean ± SD描述, 多组间变量采用单因素方差分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

■ 研发前沿

国内外学者认为“二次打击”学说是AFL的重要发病机制, 氧化应激(oxidative stress, OS)损伤及脂质过氧化反应(lipid peroxidation, LPO)在AFL的发病过程中具有重要作用。

■ 相关报道

国内外很多学者研究认为AFL发病机制复杂, 是一个多因素、多途径、多层次的损伤, 并且各个因素之间相互关联共同促进AFL的发生和发展, 目前关于AFL的发病机制尚不完全清楚, 有学者认为细胞色素P450系统[主要为CYP2E1细胞色素P450 2E1(cytochrome P450 2E1)]在酒精代谢过程中产生的氧自由基是造成AFL肝损伤的重要环节。

■创新盘点

本文采用检测OS损伤及LPO更为敏感的指标,8-羟基脱氧鸟苷酸(8-hydroxy-guanin, 8-OHdG)和硫代巴比妥酸反应产物(thiobarbituric acid reaction substances, TBARS),来评估AFL发病过程中的OS损伤及LPO,灵敏度更高。

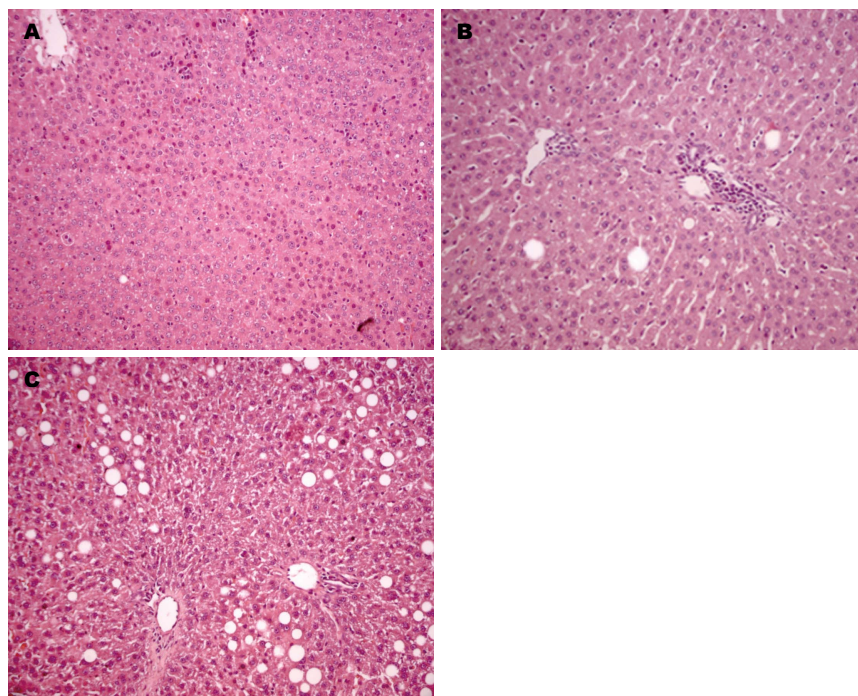


图1 各组大鼠的肝脏病理(HE × 20)。A: 正常对照组. 肝细胞排列正常, 无脂肪空泡; B: 维生素E. 肝细胞内少了脂肪空泡; C: 酒精性脂肪肝组. 肝细胞内大量脂肪空泡。

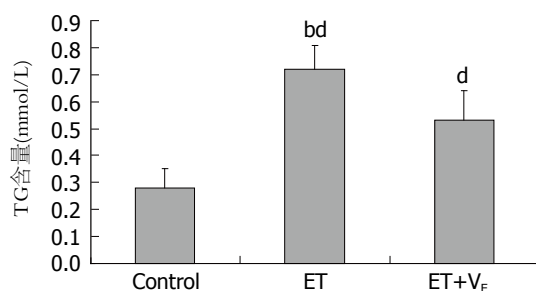


图2 各组大鼠肝内TG含量. ^b $P < 0.01$ vs ET+V_E; ^d $P < 0.01$ vs Control. Control: 对照组; ET: AFL模型组; ET+V_E: 维生素E实验组; TG: 甘油三酯。

2 结果

2.1 肝脏外观 肉眼见空白组大鼠肝脏边缘光滑, 呈红褐色, 柔软而富有弹性; 模型组大鼠肝脏体积增大, 边缘厚钝, 表面及切面呈灰黄色, 有油腻感; 实验组大鼠肝脏形态介于空白组及模型组之间. 病理切片示AFL组模型大鼠肝细胞脂肪变性明显, 肝细胞充满大小不等的脂肪空泡; 空白对照组基本正常; V_E干预组大鼠肝细胞内脂肪空泡较脂肪肝组少, 较空白对照组多(图1)。

2.2 肝组织TG 与空白组相比, 模型组大鼠肝内TG含量明显升高($P < 0.01$), 实验组大鼠肝内TG含量较模型组低($P < 0.01$), 但仍高于空白组($P < 0.01$)(图2)。

2.3 肝组织8-OHdG与TBARS含量 与空白组相比, 模型组及实验组大鼠肝组织内8-OHdG与

表1 各组大鼠肝内8-OHdG与TBARS含量 (mean ± SD)

分组	8-OHdG(ng/mg)	TBARS(μmol/mg)
Control	0.52 ± 0.21	51.2 ± 12.9
ET	1.45 ± 0.17 ^{bd}	65.2 ± 9.7 ^{bd}
ET+V _E	0.99 ± 0.27 ^d	55.6 ± 12.6 ^d

^b $P < 0.01$ vs ET+V_E; ^d $P < 0.01$ vs Control. Control: 对照组; ET: AFL模型组; ET+V_E: 维生素E实验组. 8-OHdG: 8-羟基脱氧鸟苷酸; TBARS: 硫代巴比妥酸反应产物。

TBARS含量明显升高($P < 0.01$), 实验组大鼠肝内8-OHdG含量较模型组降低($P < 0.01$), 仍高于空白对照组($P < 0.01$)(表1)。

3 讨论

鱼油含有丰富的多不饱和脂肪酸, 可促进酒精性肝损伤, 本实验中动物模型采用鱼油和乙醇制作ALD动物模型, 方法简便易行, 适合进行ALD发病机制的研究^[4]. 关于AFL的发病机制复杂, 其包括ET代谢产物及OS所致的肝损伤、肠源性内毒素血症对肝脏产生的“二次打击”^[6]、免疫反应产生的促炎因子对肝细胞的损伤、肝内脂肪沉积等机制, AFL是一个多因素、多途径、多层次的损伤, 并且各个因素之间相互关联共同促进AFL的发生和发展, 目前关于AFL的发病机制尚不完全清楚^[7], 有学者

■应用要点

本文通过探讨AFL的发病机制, 研究维生素E(vitamin E, V_E)在AFL中的防治作用, 为V_E类药物对AFL的预防和治疗提供了理论基础。

认为细胞色素P450系统[主要为细胞色素P450 2E1(cytochrome P450 2E1, CYP2E1)]在酒精代谢过程中产生的氧自由基是造成AFL肝损伤的重要环节^[8]。本文就OS及LPO在AFL的发病过程中的作用加以研究。

人体摄入的酒精90%由肝脏代谢, 酒精代谢是造成ALD的主要原因。在肝脏中, ET的氧化代谢通过3个酶系统催化完成, 即ADH、细胞色素P450系统(主要为CYP2E1)、过氧化氢酶系统。CYP2E1在酒精代谢过程中可产生乙醛和活性氧自由簇, 产生OS反应, 引起肝细胞损伤、炎症以及细胞外基质产生和纤维化的形成。在正常情况下, 细胞内存在自由基清除剂, 如SOD、GSH、V_E等, 但是长期饮酒可使CYP2E1活性增加, 导致自由基增加, 抗氧化物质被大量消耗, 体内的氧化-抗氧化机制失去平衡, 氧化产物相对过剩, 产生OS反应, 损伤肝细胞, 引起肝组织内大量TG沉积, 形成ALD^[9-11]。

AFL大鼠肝组织内TG沉积较多, 经抗氧化剂V_E干预后, 肝组织内TG减少, 实验证明抗氧化剂V_E可有效降低ALD大鼠肝组织内TG沉积, 可作为ALD的辅助治疗。

8-OHdG是DNA OS损伤的敏感标志物, 肝组织内8-OHdG含量可反映肝脏OS损伤程度。本实验测量的TBARS涵盖了大部分氧化损伤产生的醛酮类物质, 因而目前认为TBARS可被作为衡量脂质过氧化损伤的敏感指标^[12,13]。AFL组大鼠肝组织内8-OHdG明显升高, 反映AFL大鼠肝脏内DNA OS损伤程度较重, 经V_E干预后, 8-OHdG水平有所下降。AFL大鼠因出现脂质过氧化损伤, 肝组织内TBARS含量升高, 经V_E干预后, 抑制脂质过氧化反应, 减轻自由基损伤, 保护肝细胞, TBARS含量降低。V_E是一种脂溶性抗氧化剂, 可将羟自由基转化为脂质过氧化物, 然后被谷胱甘肽过氧化物酶4(glutathione peroxidase 4, GPX-4)代谢, 通过新的烷基自由基的形成来阻止自由基链的延伸, 清除活性氧, 抑制OS损伤^[14,15]。

本研究显示, ALD大鼠肝组织内TG沉积, 肝内8-OHdG和TBARS含量升高, 提示OS及LPO在ALD的发病过程中具有重要作用, 经抗氧化剂V_E干预后, 肝内TG沉积减少, 8-OHdG和TBARS含量降低, 提示ALD大鼠肝经抗氧化剂干预, 可减轻肝脏OS及LPO, 抑制肝内TG沉积, 达到协同抗AFL的作用。

本文明确了在ALD的发病过程中, OS及LPO具有重要作用, 且AFL大鼠肝内TG沉积明显, 但关于TG在AFL肝内沉积的分子机制尚不完全清楚, 本实验组将就其机制进行后续研究。

4 参考文献

- 1 任毅, 肖庆贵, 郭吉伟, 陈大吉. 酒精性肝病临床流调现状. 现代保健·医学创新研究 2008; 5: 55-56
- 2 王洪岩, 李鑫, 徐有青. 酒精性肝病发病机制研究进展. 实用肝脏病杂志 2014; 17: 5-8
- 3 Gao B, Bataller R. Alcoholic liver disease: pathogenesis and new therapeutic targets. *Gastroenterology* 2011; 141: 1572-1585 [PMID: 21920463 DOI: 10.1053/j.gastro.2011.09.002]
- 4 Kawai D, Takaki A, Nakatsuka A, Wada J, Tamaki N, Yasunaka T, Koike K, Tsuzaki R, Matsumoto K, Miyake Y, Shiraha H, Morita M, Makino H, Yamamoto K. Hydrogen-rich water prevents progression of nonalcoholic steatohepatitis and accompanying hepatocarcinogenesis in mice. *Hepatology* 2012; 56: 912-921 [PMID: 22505328 DOI: 10.1002/hep.25782]
- 5 McClain C, Barve S, Joshi-Barve S, Song Z, Deaciuc I, Chen T, Hill D. Dysregulated cytokine metabolism, altered hepatic methionine metabolism and proteasome dysfunction in alcoholic liver disease. *Alcohol Clin Exp Res* 2005; 29: 180S-188S [PMID: 16344606]
- 6 贾艳, 付怡静, 刘晓阳, 杨国庆. 我国酒精性脂肪肝的研究进展. 胃肠病学和肝病学杂志 2014; 23: 376-379
- 7 Mann RE, Smart RG, Govoni R. The epidemiology of alcoholic liver disease. *Alcohol Res Health* 2003; 27: 209-219 [PMID: 15535449]
- 8 张频, 王雪芬, 龚作炯, 陈瑞. 腺苷蛋氨酸对酒精性脂肪肝大鼠治疗效果及机制的研究. 山东医药 2005; 45: 21-23
- 9 Morgan K, French SW, Morgan TR. Production of a cytochrome P450 2E1 transgenic mouse and initial evaluation of alcoholic liver damage. *Hepatology* 2002; 36: 122-134 [PMID: 12085356 DOI: 10.1053/jhep.2002.33720]
- 10 王一平, 谭华炳, 王记红, 任永生, 高玉玖, 胡小林, 朱德文. 非酒精性脂肪性肝病兔肝组织甘油三酯、丙二醛、超氧化物歧化酶与血浆内皮素的关系. 中华临床医师杂志 2011; 5: 971-974
- 11 Rao RK, Seth A, Sheth P. Recent Advances in Alcoholic Liver Disease I. Role of intestinal permeability and endotoxemia in alcoholic liver disease. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2004; 286: G881-G884 [PMID: 15132946 DOI: 10.1152/ajpgi.00006]
- 12 Arteel GE. Oxidants and antioxidants in alcohol-induced liver disease. *Gastroenterology* 2003; 124: 778-790 [PMID: 12612915 DOI: 10.1053/gast.2003.50087]
- 13 杜婷婷, 杜佳. 脂肪性肝病的氧化应激及其治疗对策. 内科急危重症杂志 2013; 19: 239-242
- 14 Irie M, Sohda T, Iwata K, Kunitomo H, Fukunaga A, Kuno S, Yotsumoto K, Sakurai K, Iwashita H, Hirano G, Ueda SI, Yokoyama K, Morihara D, Nishizawa S, Anan A, Takeyama Y, Sakamoto M, Shakado S, Sakisaka S. Levels of the oxidative stress marker γ -glutamyltranspeptidase at different stages of nonalcoholic fatty liver disease. *J Int Med Res* 2012; 40: 924-933 [PMID: 22906265]

■名词解释

8-OHdG: DNA OS损伤的敏感标志物, 肝组织内8-OHdG含量可反应肝脏OS损伤程度;
TBARS: 涵盖了大部分氧化损伤产生的醛酮类物质, 目前认为TBARS可被作为衡量脂质过氧化损伤的敏感指标。

■同行评价

本文通过大鼠模型研究V_E对AFL的保护作用,思路清、结果好,证明了AFL时大鼠肝内甘油三酯、8-OHdG和TBARS含量增高及V_E的保护作用.

- 15 Mantena SK, King AL, Andringa KK, Eccleston HB, Bailey SM. Mitochondrial dysfunction and oxidative stress in the pathogenesis of alcohol-

and obesity-induced fatty liver diseases. *Free Radic Biol Med* 2008; 44: 1259-1272 [PMID: 18242193 DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2007.12.029]

编辑 郭鹏 电编 闫晋利



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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》外文字符标准

本刊讯 本刊论文出现的外文字符应注意大小写、正斜体与上下角标. 静脉注射iv, 肌肉注射im, 腹腔注射ip, 皮下注射sc, 脑室注射icv, 动脉注射ia, 口服po, 灌胃ig. s(秒)不能写成S, kg不能写成Kg, mL不能写成ML, $\frac{1}{2}$ cpm(应写为1/min)÷E%(仪器效率)÷60=Bq, pH不能写PH或P^H, *H pylori*不能写成HP, T1/2不能写成t1/2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.

丁酸钠抑制人结肠癌细胞SW480上皮间质转化的机制

王宁, 曲朝晖, 杨兴华, 陈洋

王宁, 杨兴华, 中国医科大学附属第一医院普通外科 辽宁省沈阳市 110001

曲朝晖, 沈阳市儿童医院外科 辽宁省沈阳市 110032

陈洋, 中国医科大学附属第一医院中心实验室 辽宁省沈阳市 110001

王宁, 副教授, 医学博士, 主要从事结直肠癌分子生物学的研究。辽宁省教育厅基金资助项目, No. L2010600

作者贡献分布: 本文实验设计、数据分析由王宁与曲朝晖完成; 研究过程由陈洋与杨兴华完成; 论文撰写由王宁、曲朝晖、杨兴华及陈洋共同完成。

通讯作者: 王宁, 副教授, 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普通外科。

wn232@hotmail.com

电话: 024-83283330

收稿日期: 2014-07-01 修回日期: 2014-08-07

接受日期: 2014-08-17 在线出版日期: 2014-10-08

Sodium butyrate inhibits epithelial-mesenchymal transition in human colon cancer cell line SW480

Ning Wang, Zhao-Hui Qu, Xing-Hua Yang, Yang Chen

Ning Wang, Xing-Hua Yang, Department of General Surgery, the First Hospital of China Medical University, Shenyang 110001, Liaoning Province, China

Zhao-Hui Qu, Department of Surgery, Shenyang Children's Hospital, Shenyang 110032, Liaoning Province, China

Yang Chen, Central Laboratory, the First Hospital of China Medical University, Shenyang 110001, Liaoning Province, China

Supported by: the Foundation of the Department of Education of Liaoning Province, No. L2010600

Correspondence to: Ning Wang, Associate Professor, Department of General Surgery, the First Hospital of China Medical University, 155 Nanjing North Street, Heping District, Shenyang 110001, Liaoning Province, China. wn232@hotmail.com

Received: 2014-07-01 Revised: 2014-08-07

Accepted: 2014-08-17 Published online: 2014-10-08

Abstract

AIM: To investigate whether sodium butyrate (NaB) inhibits epithelial-mesenchymal transition (EMT) in human colon cancer cells and the underlying mechanism.

METHODS: The differential expression of EMT markers, E-Cadherin and Vimentin, between human colon epithelial cells (HCoEpiC) and colon cancer cells (SW480) were compared. The abilities of migration and invasion of SW480

cells were assessed following treatment with 0.2 mmol/L NaB for 72 h. The relative expression levels of E-Cadherin, Vimentin and hypoxia-inducible factor-1 α (HIF-1 α) were determined by Western blot analysis.

RESULTS: The relative expression level of E-Cadherin in SW480 cells was significantly lower than that in HCoEpiC cells; however, the expression level of Vimentin in SW480 cells was significantly higher than that in HCoEpiC cells ($P < 0.05$). After treatment with NaB, the migration and invasion abilities of SW480 cells were significantly inhibited ($P < 0.05$). Following treatment with NaB, compared with the control group, treatment with NaB significantly up-regulated E-Cadherin expression (0.07 ± 0.02 vs 0.23 ± 0.04 , $P < 0.05$), and down-regulated Vimentin (0.32 ± 0.05 vs 0.17 ± 0.03 , $P < 0.05$) and HIF-1 α expression (0.15 ± 0.04 vs 0.07 ± 0.03 , $P < 0.05$) in SW480 cells.

CONCLUSION: Compared with normal human colon epithelial cells, significant EMT occurs in SW480 cells. NaB can inhibit the abilities of migration and invasion and EMT of SW480 cells, possibly through inhibition of HIF-1 α expression.

© 2014 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Colon cancer; Epithelial-mesenchymal transition; Sodium butyrate

Wang N, Qu ZH, Yang XH, Chen Y. Sodium butyrate inhibits epithelial-mesenchymal transition in human colon cancer cell line SW480. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(28): 4317-4320 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/4317.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i28.4317>

摘要

目的: 探讨丁酸钠(sodium butyrate, NaB)是否能够抑制人结肠癌细胞上皮间质转化(epithelium-mesenchymal transition, EMT)及其机制。

■背景资料

结肠癌肿瘤浸润和转移是其主要致死原因, 目前认为肿瘤浸润和转移与上皮间质转化(epithelium-mesenchymal transition, EMT)相关。如何抑制或逆转EMT成为新的研究方向。

■同行评议者

杜雅莉, 教授, 哈尔滨医科大学附属第二医院消化内科

■研究前沿

结肠癌与EMT的关系及机制是目前研究热点。如何抑制或逆转EMT已达到治疗结肠癌的目的已成为亟待研究的问题。

方法: 比较正常人结肠上皮细胞(human colon epithelium cell, HCoEpiC)与结肠癌细胞SW480间EMT标志物E-Cadherin、Vimentin的表达差异。再以0.2 mmol/L丁酸钠处理SW480 72 h, 观察其迁移和侵袭能力的变化; Western blot检测EMT标志物E-Cadherin、Vimentin和缺氧诱导因子-1 α (hypoxia-inducible factor-1 α , HIF-1 α)等蛋白浓度变化。

结果: E-Cadherin在SW480中表达显著低于HCoEpiC; Vimentin在SW480中表达显著高于HCoEpiC, $P<0.05$ 。丁酸钠处理后SW480, 迁移和侵袭能力明显下降, $P<0.05$ 。E-Cadherin在SW480实验组、对照组中相对含量分别为 0.07 ± 0.02 和 0.23 ± 0.04 , 显著增高, $P<0.05$ 。Vimentin在SW480实验组、对照组中相对含量分别为 0.32 ± 0.05 和 0.17 ± 0.03 , 显著降低, $P<0.05$ 。HIF-1 α 在实验组、对照组中相对含量分别为 0.15 ± 0.04 和 0.07 ± 0.03 , 显著降低, $P<0.05$ 。

结论: SW480与正常结肠上皮细胞相比发生了显著的EMT。丁酸钠可抑制SW480细胞的迁移和侵袭能力, 可能是通过抑制HIF-1 α , 进而实现抑制人结肠癌细胞SW480的EMT。

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 结肠癌; 上皮间质转化; 丁酸钠

核心提示: 本研究通过对比研究发现结肠癌细胞发生了上皮间质转化(epithelium-mesenchymal transition, EMT), 丁酸钠(sodium butyrate, NaB)可抑制结肠癌EMT, 而且还可抑制重要的缺氧诱导因子-1 α (hypoxia-inducible factor-1 α)。揭示了NaB抑制结肠癌EMT的可能机制。

王宁, 曲朝晖, 杨兴华, 陈洋. 丁酸钠抑制人结肠癌细胞SW480上皮间质转化的机制. 世界华人消化杂志 2014; 22(28): 4317-4320 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/4317>. asp DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i28.4317>

0 引言

结肠癌为消化系常见恶性肿瘤, 随着生活方式的改变, 其发病率有逐渐增高趋势, 其致死原因主要与肿瘤浸润和转移有关。在我们的前期研究中发现, 丁酸钠(sodium butyrate, NaB)可诱导人结肠癌细胞SW480分化, 并使与预后呈负相关的抑癌基因p53结合蛋白1表达增高^[1,2]。癌细胞的低分化和上皮间质转化(epithelium-mesenchymal transition, EMT)均与其侵袭、转移有关。那

么, NaB能否抑制SW480迁移、侵袭以及EMT呢? 带着以上问题我们展开如下研究。

1 材料和方法

1.1 材料 正常人结肠上皮细胞HCoEpiC购自ScienCell公司; 人结肠癌细胞SW480细胞来自中国医科大学细胞生物教研室; NaB购自Sigma公司; DMEM、RPMI 1640细胞培养液、胎牛血清(fetal bovine serum, FBS)均购自Hyclone公司; E-Cadherin小鼠抗人单克隆抗体购自Abcam公司; Vimentin小鼠抗人单克隆抗体购自Santa Cruz公司; 缺氧诱导因子-1 α (hypoxia-inducible factor-1 α , HIF-1 α)小鼠抗人单克隆抗体购自Santa Cruz公司; Western blot用二抗-辣根过氧化物酶标记山羊抗小鼠IgG, GAPDH内参抗体购自碧云天生物技术有限公司; 二氟化树脂(polyvinylidene difluoride, PVDF)膜购自Milipore公司; ECL PlusTM发光液购自GE公司; Transwell(8 μ m微孔膜)细胞培养小室购自Corning Costar公司; Matri-gel购自BD公司。

1.2 方法

1.2.1 细胞培养: SW480细胞以含10%胎牛血清的RPMI 1640细胞培养液于37 $^{\circ}$ C、50 mL/L CO₂的孵箱内孵育。HCoEpiC以DMEM培养液培养, 其他条件同上。传代24 h后, 加入含0.2 mmol/L NaB的培养液, 每日换液。72 h后收取细胞进行以下步骤实验。

1.2.2 细胞迁移和侵袭能力检测: 外室置入含15%FBS的培养液600 μ L; 以不含FBS的培养液100 μ L混悬 5×10^5 个细胞置入内室, 于37 $^{\circ}$ C、50 mL/L CO₂孵箱内孵育48 h。40 g/L多聚甲醛固定, 苏木素染色, 分别取5个视野, 计数迁移细胞。侵袭能力检测时, 细胞混悬液置入内室前, 以1:7不含FBS的培养液稀释Matri-gel后100 μ L覆盖微孔膜。其余实验步骤同上。

1.2.3 Western blot检测: 取上述细胞超声裂解, 提取蛋白, 二喹啉甲酸法定量。取50-100 μ g蛋白于十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺(PAGE-SDS)进行凝胶电泳, 再电转印于PVDF膜上; 5%脱脂牛奶封闭过夜, 一抗1:200室温2 h, 二抗1:4000室温2 h。GAPDH作为内参。PVDF膜以ECL PlusTM Western blot检测试剂进行化学发光, 显像并分析。

统计学处理 均数以mean $\pm$ SD表示。结果以 t 检验进行统计学分析。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

■相关报道

Harten和Wang等的研究显示丁酸钠(sodium butyrate, NaB)可抑制肾透明细胞癌和肝细胞癌的EMT。

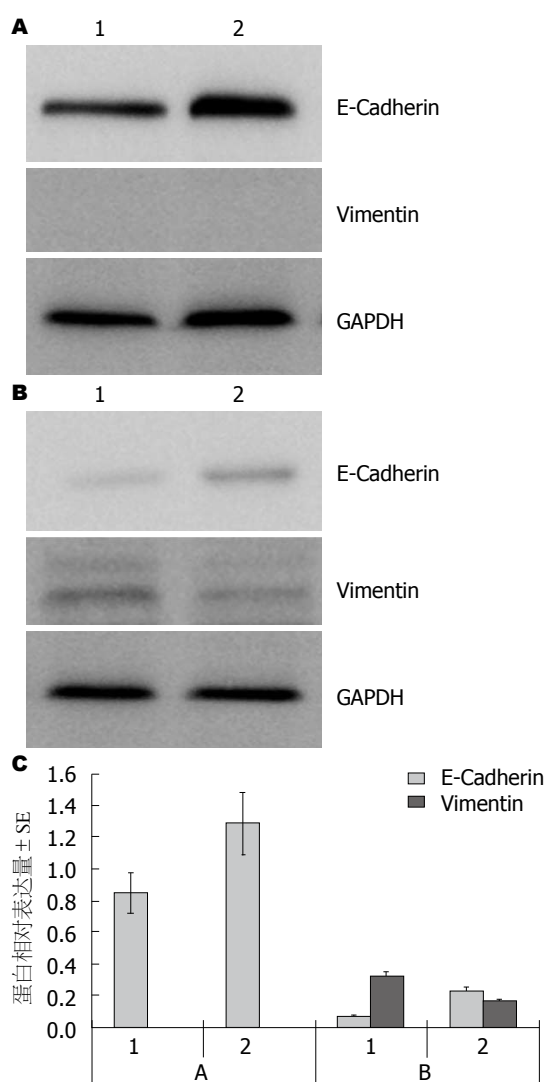


图1 HCoEpiC和SW480细胞经NaB处理前后EMT标志物变化。A: HCoEpiC; B: SW480; C: 蛋白相对表达量。1: NaB 0 mmol/L; 2: NaB 0.2 mmol/L。NaB: 丁酸钠; EMT: 上皮间质转化。

2 结果

2.1 NaB明显降低SW480迁移和侵袭能力 SW480未处理和经0.2 mmol/L NaB处理后迁移细胞数分别为 78.0 ± 10.8 和 10.0 ± 2.6 ($P < 0.01$)。侵袭透过Matri-gel细胞数分别为 30.0 ± 5.6 和 17.0 ± 3.9 , 显著减少 ($P < 0.05$)。

2.2 SW480与HCoEpiC相比发生了显著的EMT 上皮标志物E-Cadherin在HCoEpiC和SW480中相对表达分别为 0.85 ± 0.22 和 0.07 ± 0.02 。与HCoEpiC相比上皮标志物E-Cadherin在SW480中表达显著降低, $P < 0.05$ 。间质标志物Vimentin在HCoEpiC表达测不出; 在SW480中相对表达为 0.32 ± 0.05 , 与HCoEpiC相比间质标志物Vimentin显著增高, $P < 0.05$ (图1A, C)。

2.3 NaB明显抑制SW480的EMT 经0.2 mmol/L NaB处理后E-Cadherin在HCoEpiC和SW480中

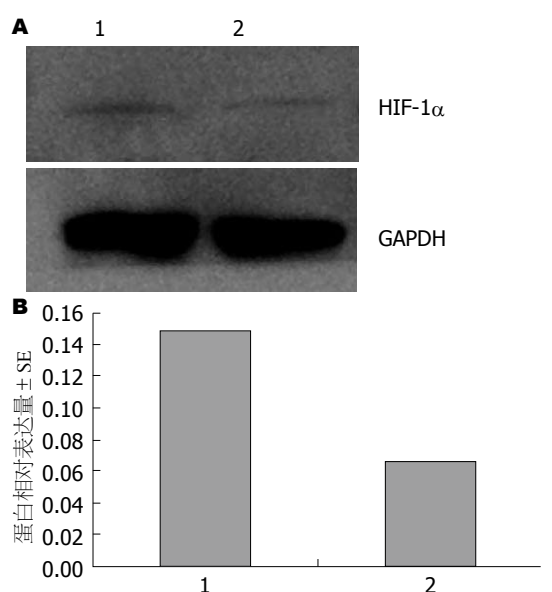


图2 SW480细胞经NaB处理后HIF-1 α 的变化。A: Western blot; B: 蛋白相对表达量。1: NaB 0 mmol/L; 2: NaB 0.2 mmol/L。NaB: 丁酸钠; HIF-1 α : 缺氧诱导因子-1 α 。

相对表达分别为 1.29 ± 0.35 和 0.23 ± 0.04 , 分别为未处理组的1.52和3.29倍, $P < 0.05$ 。间质标志物Vimentin在SW480中相对表达为 0.17 ± 0.03 , 为未处理组的0.53倍, $P < 0.05$ (图1B, C)。

2.4 SW480经NaB处理后HIF-1 α 显著降低 SW480未经NaB与经0.2 mmol/L丁酸钠处理后HIF-1 α 的相对表达分别为 0.15 ± 0.04 和 0.07 ± 0.03 , 为未处理组的0.47倍, $P < 0.05$ (图2)。

3 讨论

越来越多的证据显示在人类大肠癌形成和肿瘤侵袭过程中发生了EMT。在EMT的过程中, 上皮细胞间联接消失, 并转化为间质性质的成纤维样细胞, 使细胞获得了迁移和侵袭基质的能力。其典型的表现为上皮标志物E-Cadherin等表达降低; 而间质标志物Vimentin等表达增高^[3,4]。

我们的结果也显示, 人结肠癌细胞SW480与正常结肠上皮细胞HCoEpiC相比, 上皮标志物E-Cadherin表达明显降低; 而间质标志物Vimentin表达则显著增高。说明SW480也发生了显著的EMT。

丁酸钠是一种短链脂肪酸, 是膳食纤维在结肠内由微生物降解生成的。他兼具组蛋白去乙酰化酶抑制剂、肿瘤细胞分化诱导剂及促进凋亡等作用^[5-7]。近年来的研究表明, NaB可抑制肾透明细胞癌和肝细胞癌的EMT^[8,9]。那么, NaB能否抑制结肠癌细胞的EMT呢? 我们的结果表明, NaB可明显抑制人结肠癌细胞SW480的

■创新盘点

目前尚未见NaB抑制结肠癌EMT的报道。本研究不但发现NaB可抑制结肠癌EMT, 而且还抑制重要的低氧信号转导因子缺氧诱导因子-1 α (hypoxia-inducible factor-1 α , HIF-1 α)。揭示了NaB抑制结肠癌EMT的可能机制。

■同行评价

本文探讨了NaB如何抑制结肠癌的EMT, 为临床应用NaB治疗结肠癌提供了理论依据。

EMT, 抑制结肠癌细胞SW480的迁移和侵袭能力。同时增强正常结肠上皮细胞的上皮表型。以往对结肠癌的研究也表明, 富含膳食纤维的食物能降低结肠癌的发病率^[10,11]。该结论也支持我们的NaB促进维持正常结肠黏膜上皮细胞的上皮表型的结果。

文献报道, HIF-1 α 可促进肿瘤细胞的EMT^[12,13]。而我们的结果显示, NaB可减低SW480中HIF-1 α 的表达。HIF-1 α 是重要的低氧信号传递因子, 普遍存在于大多数实体肿瘤中。HIF-1 α 可激活多种信号转导通路。体内外实验证明HIF-1 α 通过调节转化生长因子- β (transforming growth factor β , TGF- β)的表达水平, 协同TGF- β 发挥促肿瘤作用, 进而影响肿瘤的发展及预后。目前, TGF- β 也被认为是介导EMT的关键因子^[14,15]。因此, NaB可能是通过抑制HIF-1 α 进而抑制SW480的EMT。

总之, SW480与正常结肠上皮细胞相比发生了显著的EMT。NaB可增强HCoEpiC的上皮表型。NaB可抑制SW480细胞的迁移和侵袭能力, 可能是通过抑制HIF-1 α , 进而实现抑制人结肠癌细胞SW480的EMT。

4 参考文献

- 1 王宁, 杨兴华, 陈洋, 姜奕. SELENBP1在结直肠癌中的表达及其与肿瘤分化的关系. 中国普通外科杂志 2013; 22: 1291-1296
- 2 Wang N, Chen Y, Yang X, Jiang Y. Selenium-binding protein 1 is associated with the degree of colorectal cancer differentiation and is regulated by histone modification. *Oncol Rep* 2014; 31: 2506-2514 [PMID: 24737289]
- 3 Zhu QC, Gao RY, Wu W, Qin HL. Epithelial-mesenchymal transition and its role in the pathogenesis of colorectal cancer. *Asian Pac J Cancer Prev* 2013; 14: 2689-2698 [PMID: 23803016]
- 4 朱庆超, 秦环龙. 上皮细胞间质转化在大肠癌发生发展中的研究进展. 世界华人消化杂志 2012; 20: 1949-1956
- 5 徐春盛, 施海, 张健, 杨侠, 初大可, 刘新平, 王为忠. 丁酸钠诱导结肠癌细胞分化过程中NDRG2的表达及意义. 第四军医大学学报 2009; 3: 14-16
- 6 Ruan W, Zhu S, Wang H, Xu F, Deng H, Ma Y, Lai M. IGFBP-rP1, a potential molecule associated with colon cancer differentiation. *Mol Cancer* 2010; 9: 281 [PMID: 20977730]
- 7 孙素霞, 李文军, 陈思强, 张贺, 余少珍, 张敏红, 邹飞. 丁酸钠对人结肠癌细胞株HCT116细胞凋亡及基质相互作用分子和Orai1蛋白活性的影响. 南方医科大学学报 2012; 32: 189-192
- 8 Harten SK, Shukla D, Barod R, Hergovich A, Balda MS, Matter K, Esteban MA, Maxwell PH. Regulation of renal epithelial tight junctions by the von Hippel-Lindau tumor suppressor gene involves occludin and claudin 1 and is independent of E-cadherin. *Mol Biol Cell* 2009; 20: 1089-1101 [PMID: 19073886]
- 9 Wang HG, Huang XD, Shen P, Li LR, Xue HT, Ji GZ. Anticancer effects of sodium butyrate on hepatocellular carcinoma cells in vitro. *Int J Mol Med* 2013; 31: 967-974 [PMID: 23440283]
- 10 Gonçalves P, Martel F. Butyrate and colorectal cancer: the role of butyrate transport. *Curr Drug Metab* 2013; 14: 994-1008 [PMID: 24160296]
- 11 Saldanha SN, Kala R, Tollefsbol TO. Molecular mechanisms for inhibition of colon cancer cells by combined epigenetic-modulating epigallocatechin gallate and sodium butyrate. *Exp Cell Res* 2014; 324: 40-53 [PMID: 24518414]
- 12 左海波, 陈小伍, 朱达坚. 缺氧诱导因子-1 α 在上皮-间充质转化过程中作用的研究进展. 广东医学 2012; 33: 1501-1503
- 13 高超, 冯向营. 低氧诱导因子-1及转化生长因子- β 与肿瘤. 国际肿瘤学杂志 2013; 40: 652-655
- 14 吴腾云, 张威, 曹冬梅. TGF- β 诱导上皮间充质转化的信号通路研究. 国际病理科学与临床杂志 2011; 31: 81-86
- 15 刘忠涛, 熊力. TGF- β 介导的上皮间质转化. 中国普通外科杂志 2013; 22: 211-217

编辑 郭鹏 电编 闫晋利



心理护理干预模式对食管癌患者生命体征及焦虑程度的影响

董旭卉, 周吉雅

董旭卉, 周吉雅, 义乌市中心医院内科 浙江省义乌市 322000
董旭卉, 护师, 主要从事内科护理的研究。

作者贡献分布: 本论文的课题设计与研究过程由董旭卉完成; 研究过程、论文写作及其他工作由董旭卉与周吉雅共同完成。

通讯作者: 董旭卉, 护师, 322000, 浙江省义乌市江东路699号, 义乌市中心医院内科。314759359@qq.com

电话: 0579-85209872

收稿日期: 2014-07-12 修回日期: 2014-08-07

接受日期: 2014-08-17 在线出版日期: 2014-10-08

Influence of psychological nursing intervention on signs of life and anxiety in patients with esophageal cancer

Xu-Hui Dong, Ji-Ya Zhou

Xu-Hui Dong, Ji-Ya Zhou, Department of Internal Medicine, Yiwu Central Hospital, Yiwu 322000, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Xu-Hui Dong, Primary Nurse, Department of Internal Medicine, Yiwu Central Hospital, 699 Jiangdong Road, Yiwu 322000, Zhejiang Province, China. 314759359@qq.com

Received: 2014-07-12 Revised: 2014-08-07

Accepted: 2014-08-17 Published online: 2014-10-08

Abstract

AIM: To explore the influence of psychological nursing intervention on signs of life and anxiety in patients with esophageal cancer.

METHODS: Eighty-four patients with esophageal cancer were randomly divided into either a control group or an experiment group. The control group received routine nursing, and the experiment group was additionally given psychological nursing intervention on the basis of routine nursing. The score of self-rating anxiety scale (SAS), heart rate, blood pressure, diastolic blood pressure, breathing rate, and pulse rate were compared for the two groups.

RESULTS: The score of SAS was significantly lower after intervention than before intervention for the two groups (35.67 ± 5.72 vs $45.33 \pm$

6.34 , 40.51 ± 5.91 vs 46.82 ± 6.77 , $P < 0.05$), and in the experiment group than in the control group after intervention (35.67 ± 5.72 vs 40.51 ± 5.91 , $P < 0.05$). The levels of heart rate, blood pressure, diastolic blood pressure, breathing rate and pulse rate were significantly higher after intervention than before intervention in the control group ($85.73/\text{min} \pm 6.89/\text{min}$ vs $76.78/\text{min} \pm 5.73/\text{min}$, $133.78 \text{ mmHg} \pm 9.94 \text{ mmHg}$ vs $107.55 \text{ mmHg} \pm 8.95 \text{ mmHg}$, $75.47 \text{ mmHg} \pm 6.77 \text{ mmHg}$ vs $68.27 \text{ mmHg} \pm 4.44 \text{ mmHg}$, $28.45/\text{min} \pm 0.66/\text{min}$ vs $24.67/\text{min} \pm 1.45/\text{min}$, $126.47 \text{ mmHg} \pm 6.77 \text{ mmHg}$ vs $118.27 \text{ mmHg} \pm 4.44 \text{ mmHg}$, $P < 0.05$), but showed no significant difference for the experiment group ($78.03/\text{min} \pm 4.26/\text{min}$ vs $77.33/\text{min} \pm 5.78/\text{min}$, $112.45 \text{ mmHg} \pm 5.79 \text{ mmHg}$ vs $106.46 \text{ mmHg} \pm 8.58 \text{ mmHg}$, $68.05 \text{ mmHg} \pm 3.68 \text{ mmHg}$ vs $68.84 \text{ mmHg} \pm 5.78 \text{ mmHg}$, $23.78/\text{min} \pm 0.44/\text{min}$ vs $25.54/\text{min} \pm 1.67/\text{min}$, $115.05 \text{ mmHg} \pm 6.68 \text{ mmHg}$ vs $119.84 \text{ mmHg} \pm 6.78 \text{ mmHg}$, $P > 0.05$). The levels of heart rate, blood pressure, diastolic blood pressure, breathing rate, and pulse rate after intervention were significantly lower in the experiment group than in the control group ($P < 0.05$).

CONCLUSION: Psychological nursing intervention can relieve anxiety, keep the heart rate, blood pressure, breathing, and pulse stable, and promote recovery in patients with esophageal cancer.

© 2014 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Psychological nursing intervention; Esophageal cancer; Signs of life; Anxiety

Dong XH, Zhou JY. Influence of psychological nursing intervention on signs of life and anxiety in patients with esophageal cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(28): 4321-4324 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/4321.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i28.4321>

■背景资料

食管癌是一种常见的恶性肿瘤, 发病率较高, 患者伴随吞咽困难、消瘦、贫血、无力等临床症状, 对生理、心理功能造成严重的影响, 不断降低患者对手术的心理承受力, 从而影响到手术的顺利进行, 甚至会提高并发症发生率, 难以改善患者预后情况。

■同行评议者

程英升, 教授, 上海交通大学附属第六人民医院放射科

■研究前沿

手术治疗成为食管癌的主要治疗方法,手术可能导致一些疼痛、死亡等不良后果,造成患者产生严重的焦虑情绪。

摘要

目的: 分析心理护理干预模式对食管癌患者生命体征及焦虑程度的影响。

方法: 按照随机数字表法将本院收治84例食管癌患者均分为对照组和实验组,对照组采取常规护理,实验组在常规护理上实施心理干预护理模式,比较两组患者干预前后焦虑自评量表(self-rating anxiety scale, SAS)评分、心率、血压、呼吸、脉搏变化情况。

结果: 两组患者干预后SAS评分均显著下降,与干预前比较(35.67分 $\pm$ 5.72分 vs 45.33分 $\pm$ 6.34分、40.51分 $\pm$ 5.91分 vs 46.82分 $\pm$ 6.77分),差异具有统计学意义($P<0.05$);实验组患者干预后SAS评分显著低于对照组(35.67分 $\pm$ 5.72分 vs 40.51分 $\pm$ 5.91分),差异具有统计学意义($P<0.05$);对照组患者干预后心率、收缩压、舒张压、呼吸、脉搏水平均显著升高,与干预前比较(85.73次/min $\pm$ 6.89次/min vs 76.78次/min $\pm$ 5.73次/min、133.78 mmHg $\pm$ 9.94 mmHg vs 107.55 mmHg $\pm$ 8.95 mmHg、75.47 mmHg $\pm$ 6.77 mmHg vs 68.27 mmHg $\pm$ 4.44 mmHg、28.45次/min $\pm$ 0.66次/min vs 24.67次/min $\pm$ 1.45次/min、126.47 mmHg $\pm$ 6.77 mmHg vs 118.27 mmHg $\pm$ 4.44 mmHg),差异具有统计学意义($P<0.05$);实验组患者干预后心率、收缩压、舒张压、呼吸、脉搏水平与干预前比较无明显变化(78.03次/min $\pm$ 4.26次/min vs 77.33次/min $\pm$ 5.78次/min、112.45 mmHg $\pm$ 5.79 mmHg vs 106.46 mmHg $\pm$ 8.58 mmHg、68.05 mmHg $\pm$ 3.68 mmHg vs 68.84 mmHg $\pm$ 5.78 mmHg、23.78次/min $\pm$ 0.44次/min vs 25.54次/min $\pm$ 1.67次/min、115.05 mmHg $\pm$ 6.68 mmHg vs 119.84 mmHg $\pm$ 6.78 mmHg),差异无统计学意义($P>0.05$);实验组患者干预后心率、收缩压、舒张压、呼吸、脉搏水平均显著低于对照组(78.03次/min $\pm$ 4.26次/min vs 85.73次/min $\pm$ 6.89次/min、112.45 mmHg $\pm$ 5.79 mmHg vs 133.78 mmHg $\pm$ 9.94 mmHg、68.05 mmHg $\pm$ 3.68 mmHg vs 75.47 mmHg $\pm$ 6.77 mmHg、23.78次/min $\pm$ 0.44次/min vs 28.45次/min $\pm$ 0.66次/min、115.05 mmHg $\pm$ 6.68 mmHg vs 126.47 mmHg $\pm$ 6.77 mmHg),差异具有统计学意义($P<0.05$)。

结论: 实施心理护理干预模式,有利于缓解食管癌患者焦虑程度,维持稳定的血压、心率、呼吸和脉搏,促进患者康复,值得临床推广。

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 心理护理; 食管癌; 生命体征; 焦虑

核心提示: 本研究采取认知干预、暗示疗法、示范脱敏、行为疗法、音乐干预等心理支持方法,均具有通俗易懂、依据心理学理论基础等特征,应用于食管癌临床护理各个阶段中,可有效减轻应激源对患者造成的心理压力,对机体的适应力产生良好的激活作用,从而使患者血压、脉搏、呼吸变化减小,克服心理障碍,确保手术治疗与临床护理的顺利进行。

董旭升, 周吉雅. 心理护理干预模式对食管癌患者生命体征及焦虑程度的影响. 世界华人消化杂志 2014; 22(28): 4321-4324
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/4321.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i28.4321>

0 引言

食管癌是一种常见的恶性肿瘤,发病率较高,患者伴随吞咽困难、消瘦、贫血、无力等临床症状^[1],对生理、心理功能造成严重的影响,不断降低患者对手术的心理承受力,从而影响到手术的顺利进行,甚至会提高并发症发生率,难以改善患者预后情况^[2]。为了分析心理护理干预模式对食管癌患者生命体征及焦虑程度的影响,在2013-02/2014-02浙江省义乌市中心医院对收治的食管癌患者随机分为两组,分别采取常规护理与心理干预护理,效果显著,现报道如下。

1 材料和方法

1.1 材料 选取2013-02/2014-02浙江省义乌市中心医院收治84例食管癌患者作为研究对象。所有患者均为原发性食管癌,经手术病理检查证实,均行食管癌根治术治疗。排除合并严重脏器功能障碍者以及合并其他慢性基础疾病者。按照随机数字表法将84例患者均分为对照组和实验组。实验组中男29例,女13例,年龄19-72岁,平均年龄57.45岁 $\pm$ 2.44岁。对照组中男26例,女16例,年龄18-70岁,平均年龄56.66岁 $\pm$ 2.70岁。两组患者在性别、年龄等上差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究经我院伦理委员会审核通过,所有患者均签署知情同意书。

1.2 方法 对照组采取常规护理,评估患者健康状况、疾病知识讲解等,实验组在常规护理上进行心理干预护理模式,具体如下。

1.2.1 个体化心理护理: 一些新食管癌患者对疾病方面的知识及病程认识不深,比较容易产生各种各样的不良心理,且容易表现出沉默、敏

感、易怒的情绪,不愿配合治疗等^[3]。护理人员首先可以安慰患者的焦虑情绪,缓解心理压力,让他们树立信心,积极配合治疗和治理措施。护理人员要根据患者的不同心理特点,将患者的心理特点作为护理工作的开展依据,针对性地进行心理护理,使患者能够舒缓心理压力,增强护理的舒适度,从而提高护理质量^[4]。在护理中要做到充分尊重患者的隐私和尊严,针对心理问题严重的患者,可以要采用心理疏导法、气功疗法、超觉静思法、太极拳、音乐治疗等方法^[5]。最后,护理人员应该加强与患者家属之间的沟通,向患者家属讲解心理护理的重要性及必要性,让他们更加配合护理工作,给予患者无微不至的人性化关怀,使患者病情早日康复。

1.2.2 健康教育干预:护理人员首先收集和评估患者各方面的资料,如患者性别、年龄、体质量、营养状况、职业背景以及家庭状况等^[6]。然后结合患者实际病情,为患者制作一份合理的健康教育方案。在护理中组织患者行集体健康教育,通过讲课、发放健康知识小册等途径,向患者介绍食管癌疾病的发病机制、临床表现、治疗和预后等方面的专业知识,向患者充分讲解食管手术的基本操作过程,提高患者对食管癌的认知程度,消除对疾病的误解,并且充分了解疾病康复与预防知识,以积极的心态配合护理^[7]。

1.2.3 心理支持:(1)心理学暗示:应用心理学暗示疗法使患者建立信心,缓解患者焦虑程度,并主动介绍主刀医师的临床成功经验以及业务水平,使患者与手术成功患者多加交流,并向其暗示手术成功率,增强患者对医护人员的信任感,树立手术治疗信心^[8];(2)行为干预:向患者讲解手术疼痛,并进行示范伤口疼痛的放松方法^[9];(3)示范脱敏:利用患同一病种术后康复的患者举例说明,缓解患者焦虑水平;(4)强化家庭和社会支持:护理人员应该加强与患者家属之间的联系,为患者争取得到家属理解与支持,鼓励患者亲友或同事的探视,为患者提供人性化的护理^[10];(5)音乐干预:在手术前,护理人员轻轻按摩患者耳垂、按压合谷穴,缓解患者紧张情绪,并保持良好的身心状况,并为患者播放舒缓的轻音乐,合理调节患者情绪,以保持相对稳定的循环系统^[11]。

1.2.4 观察指标:比较两组患者干预前后心理焦虑状态、心率、血压和舒张压变化情况。采取焦虑自评量表(self-rating anxiety scale, SAS)评

表 1 两组患者干预前后SAS评分比较 ($n = 42$, mean $\pm$ SD, 分)

分组	干预前	干预后
实验组	45.33 $\pm$ 6.34	35.67 $\pm$ 5.72 ^{ac}
对照组	46.82 $\pm$ 6.77	40.51 $\pm$ 5.91 ^a

^a $P < 0.05$ vs 同组干预前; ^c $P < 0.05$ vs 对照组。

估患者心理焦虑状态^[12],量表共20个项目,每项4级评分,得分越低,说明患者焦虑心理程度良好。同时,记录患者在检查中心率、血压、舒张压等指标变化。

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, $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者干预前后SAS评分比较 两组患者干预前SAS评分比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);两组患者干预后SAS评分均显著下降,与干预前比较,差异具有统计学意义($P < 0.05$);实验组患者干预后SAS评分显著低于对照组,差异具有统计学意义($P < 0.05$)(表1)。

2.2 两组患者心率、收缩压、舒张压水平比较 两组患者干预前心率、收缩压、舒张压、呼吸、脉搏水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);对照组患者干预后心率、收缩压、舒张压、呼吸、脉搏水平均显著升高,与干预前比较,差异具有统计学意义($P < 0.05$);实验组患者干预后心率、收缩压、舒张压、呼吸、脉搏水平与干预前比较无明显变化,差异无统计学意义($P > 0.05$);实验组患者干预后心率、收缩压、舒张压、呼吸、脉搏水平均显著低于对照组,差异具有统计学意义($P < 0.05$)(表2)。提示实验组患者在手术中,循环系统稳定。

3 讨论

手术治疗成为食管癌的主要治疗方法,手术可能导致一些疼痛、死亡等不良后果,造成患者产生严重的焦虑情绪^[13]。我们总结多年来的临床护理经验,在临床护理中,心理护理效果尤为重要,心理护理能够将患者的消极情绪有效消除,提高患者对疾病的认知程度,使患者以乐观的心态积极面对与配合治疗,降低各种并发症发生率,提高患者对护理工作的满意度。

因此,护理人员应采取个体化的心理护理服

■创新盘点

本研究总结多年来的临床护理经验,在临床护理中,心理护理效果尤为重要,心理护理能够将患者的消极情绪有效消除,提高患者对疾病的认知程度,使患者以乐观的心态积极面对与配合治疗,降低各种并发症发生率,提高患者对护理工作的满意度。

■同行评价

本研究内容简单实用, 语言流畅, 有一定的可读性。

表 2 两组患者心率、收缩压、舒张压水平比较 (mean ± SD)

分组	时间	心率(次/min)	收缩压(mmHg)	舒张压(mmHg)	呼吸(次/min)	脉搏(mmHg)
实验组	干预前	77.33 ± 5.78	106.46 ± 8.58	68.84 ± 5.78	25.54 ± 1.67	119.84 ± 6.78
	干预后	78.03 ± 4.26 ^a	112.45 ± 5.79 ^c	68.05 ± 3.68 ^c	23.78 ± 0.44 ^c	115.05 ± 6.68 ^c
对照组	干预前	76.78 ± 5.73	107.55 ± 8.95	68.27 ± 4.44	24.67 ± 1.45	118.27 ± 4.44
	干预后	85.73 ± 6.89 ^a	133.78 ± 9.94 ^a	75.47 ± 6.77 ^a	28.45 ± 0.66 ^a	126.47 ± 6.77 ^a

^aP<0.05 vs 同组干预前; ^cP<0.05 vs 对照组。

务, 构建和谐护患关系, 以了解患者的心理变化情况, 并采取相应的针对性的护理, 消除患者的不良情绪, 使其愿意主动、积极配合治疗。在食管癌护理中, 护理人员还应该加强与患者家属之间的联系, 使患者家属可以充分认识到心理护理干预模式重要性, 并积极配合患者治疗与护理措施, 给予患者家庭温暖, 鼓励患者增强与疾病对抗的信心, 提高患者对生活的满意度^[14]。同时, 护理人员根据患者的年龄、文化层次等实际情况给予个性化的健康教育, 以提高患者对疾病知识知晓率^[15]。本研究采取认知干预、暗示疗法、示范脱敏、行为疗法、音乐干预等心理支持方法, 均具有通俗易懂、依据心理学理论基础等特征, 应用于食管癌临床护理各个阶段中, 可有效减轻应激源对患者造成的心理压力, 对机体的适应力产生良好的激活作用, 从而使患者血压、脉搏、呼吸变化减小, 克服心理障碍, 确保手术治疗与临床护理的顺利进行^[4]。通过以上研究表明, 干预后, 实验组患者SAS评分明显低于对照组, 收缩压、舒张压、心率差值平稳于对照组, 差异显著, 具有统计学意义(P<0.05)。

总之, 心理护理干预模式有利于维持食管癌患者平稳的生命体征, 减轻患者焦虑状态情绪, 改善患者预后情况。

4 参考文献

- 周晓梅, 倪杰, 陆雁. 临床心理护理程序对食管癌放射治疗患者生活质量的影响. 中华护理杂志 2012; 47: 1028-1031
- 李玉真. 食管癌230例围术期护理. 齐鲁护理杂志 2011; 17: 56-58
- 傅剑华, 傅小龙, 樊青霞, 李苏宜, 刘进康, 殷咏梅, 曹鹏, 霍介格, 邵永丰, 杨弘, 刘洋腾宇, 周晖, 张玉, 丁蓉, 李向柯, 周越, 林琳. 食管癌相关研究进展. 世界华人消化杂志 2012; 20: 3470
- Han Y, Yuan J, Luo Z, Zhao J, Wu J, Liu R, Lopez V. Determinants of hopelessness and depression among Chinese hospitalized esophageal cancer patients and their family caregivers. *Psychooncology* 2013; 22: 2529-2536 [PMID: 23703786 DOI: 10.1002/pon.3315]
- 黄春珍, 王芳, 许梦玫, 汤琴, 刘丽英. 丙氨酰谷氨酰胺在食管癌术后的应用与护理. 世界华人消化杂志 2013; 21: 2698-2701
- 郑晓莉, 刘建红, 汪吕慧. 以“心理护理实践指南”为指导对肿瘤患者实施心理干预. 护理学杂志 2011; 26: 67-69
- Cheng QM, Kong CQ, Chang SY, Wei AH. Effects of psychological nursing intervention on personality characteristics and quality of life of patients with esophageal cancer. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2013; 37: 283-288 [PMID: 23117050 DOI: 10.1016/j.clinre.2012.08.009]
- 戴晓英, 许亚军, 杭荣华. 基于人格特征的心理护理对食管癌手术患者心理状况的影响. 皖南医学院学报 2013; 32: 164-166
- Huang MC, Chang W, Han CY, Wang SY. [Esophageal cancer: common health problems and health management]. *Huli Zazhi* 2013; 60: 99-104 [PMID: 23386531 DOI: 10.6224/JN.60.1.99]
- 秦存玲. 心理干预对食管癌患者生存质量的影响. 齐齐哈尔医学院学报 2010; 31: 632-634
- 杨莉, 刘丽, 冯梅, 叶艳. 围手术期焦虑及护理干预研究进展. 现代临床医学 2010; 36: 326-327
- 黄秋萍, 赵帅, 雷爱琼, 胡佳俊. 情志干预对不同系统疾病急诊患者心理健康影响疗效观察. 辽宁中医药大学学报 2013; 15: 222-224
- 杨弘, 傅剑华. 以手术为主的食管癌综合治疗的进展. 世界华人消化杂志 2012; 20: 3471-3475
- Sur R, Donde B, Falkson C, Ahmed SN, Levin V, Nag S, Wong R, Jones G. Randomized prospective study comparing high-dose-rate intraluminal brachytherapy (HDRILBT) alone with HDRILBT and external beam radiotherapy in the palliation of advanced esophageal cancer. *Brachytherapy* 2004; 3: 191-195 [PMID: 15607150]
- 马英兰. 高龄患者食管癌围手术期的心理护理. 局解手术学杂志 2009; 18: 365-366

编辑 郭鹏 电编 闫晋利



探讨连续护理措施在胃癌术后围化疗期中的应用

谢莉莉, 曾和英

谢莉莉, 曾和英, 丽水市人民医院放射科 浙江省丽水市 323000

谢莉莉, 护师, 主要从事外科消化护理的研究。

作者贡献分布: 谢莉莉与曾和英对此文所作贡献均等; 此课题由谢莉莉设计; 研究过程由谢莉莉与曾和英操作完成; 数据分析由谢莉莉完成; 本论文写作由谢莉莉完成。

通讯作者: 谢莉莉, 护师, 323000, 浙江省丽水市白云街道大众街15号, 丽水市人民医院放射科. xllxiell@163.com

电话: 0578-2780097

收稿日期: 2014-07-17 修回日期: 2014-08-08

接受日期: 2014-08-17 在线出版日期: 2014-10-08

Continuous nursing intervention in gastric cancer patients undergoing postoperative chemotherapy

Li-Li Xie, He-Ying Zeng

Li-Li Xie, He-Ying Zeng, Department of Radiology, Lishui People's Hospital of Zhejiang Province, Lishui 323000, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Li-Li Xie, Primary Nurse, Department of Radiology, Lishui People's Hospital of Zhejiang Province, 15 Dazhong Street, Lishui 323000, Zhejiang Province, China. xllxiell@163.com

Received: 2014-07-17 Revised: 2014-08-08

Accepted: 2014-08-17 Published online: 2014-10-08

Abstract

AIM: To assess the effect of continuous care intervention in gastric cancer patients undergoing postoperative chemotherapy.

METHODS: One hundred and twelve gastric cancer patients who underwent postoperative chemotherapy at Lishui City People's Hospital Radiology from January 2012 to January 2013 were randomly and equally divided into either an intervention group or a control group. The control group received routine care, and the intervention group were given continuous nursing intervention. Clinical effects were compared between the two groups.

RESULTS: The rate of satisfaction with clinical care was significantly higher in the intervention group than in the control group (89.3% vs 71.4%, $P < 0.05$). Before care intervention, self-rating anxiety scale (SAS) score and self-rating depression scale (SDS) score showed no significant differences between the two groups ($P > 0.05$). After care intervention, SAS score and SDS scores improved more significantly in the intervention group than in the control group ($P < 0.05$).

tion scale (SDS) score showed no significant differences between the two groups ($P > 0.05$). After care intervention, SAS score and SDS scores improved more significantly in the intervention group than in the control group ($P < 0.05$).

CONCLUSION: Continuous nursing intervention in gastric cancer patients undergoing postoperative chemotherapy can improve the effectiveness of clinical care and patients' bad mood and promote better postoperative recovery, and is worthy of clinical application.

© 2014 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Gastric cancer; Chemotherapy; Continuous nursing intervention; Clinical effects

Xie LL, Zeng HY. Continuous nursing intervention in gastric cancer patients undergoing postoperative chemotherapy. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(28): 4325-4328 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/4325.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v22.i28.4325>

摘要

目的: 探讨连续护理干预措施在胃癌术后围化疗期中的应用效果。

方法: 选浙江省丽水市人民医院放射科2012-01/2013-01的112例胃癌术后化疗患者为研究对象, 将其按照随机数字表法分为干预组与对照组, 各56例。对照组给予常规护理, 干预组给予连续护理干预, 观察两组的临床护理应用效果。

结果: 干预组临床护理满意度为89.3%, 对照组临床护理满意度为71.4%, 干预组临床护理满意度明显的高于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 护理前干预组与对照组的焦虑自评量表(self-rating anxiety scale, SAS)和抑郁自评量表(self-rating depression scale, SDS)评分比较无明显的差异($P > 0.05$), 统计学无意义; 护理后干预组与对照组较护理前的SAS评分与SDS评分有明显的改善, 且组间的数据差异有

■背景资料

胃癌术后的化疗是必不可少的, 对患者的术后恢复具有重要的意义。常规的护理在整个护理过程中已经越来越满足不了患者的需求, 如何更好的提供围化疗期的临床护理是医护人员关注的重点。

■同行评议者

陈凇, 教授, 主任医师, 中国人民解放军总医院普外科

■研究前沿

本次研究中重点研究胃癌术后围化疗期的临床护理方法,对目前比较流行的连续性护理方法进行探究,进一步了其在胃癌术后围化疗期的优势和可行性,为以后临床中推广提供参考。

统计学意义($P<0.05$)。

结论:临床中对于胃癌术后围化疗期中实施连续性护理是可行的,能够提高临床护理效果,且改善患者不良情绪,更好的促进患者术后恢复,值得临床中应用。

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 胃癌; 围化疗期; 连续护理; 应用效果

核心提示: 胃癌术后围化疗期中实施连续性护理是可行的,能够提高临床护理效果,且改善患者不良情绪,提高临床护理满意度,在临床中的应用价值高。

谢莉莉, 曾和英. 探讨连续护理措施在胃癌术后围化疗期中的应用. 世界华人消化杂志 2014; 22(28): 4325-4328 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/4325.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i28.4325>

0 引言

胃癌在临床中属于常见疾病,具有较高的发病率,严重的影响患者的身体健康。临床中对于该病常常采取手术治疗,术后辅以化学治疗,从而更好的促进患者术后的康复,提高生活质量^[1]。但是,常规的围化疗期中加强针对性的护理可以更好的促进患者术后的恢复^[2]。因此,本研究重点探讨连续护理干预措施在胃癌术后围化疗期中的应用效果,具体的分析如下。

1 材料和方法

1.1 材料 选取2012-01/2013-01的112例胃癌术后化疗患者为研究对象,将其按照随机数字表法分为干预组与对照组,各56例。干预组男30例,女26例,年龄44-68岁,平均年龄为55.1岁 $\pm$ 8.8岁。临床分期: I期20例, II期22例, III期14例。文化程度: 高中及以下文化25例, 高中以上文化31例。对照组男29例, 女27例, 年龄42-69岁, 平均年龄为56.8岁 $\pm$ 8.1岁。临床分期: I期21例, II期23例, III期12例。文化程度: 高中及以下文化26例, 高中以上文化30例。干预组与对照组基本资料比较差异无统计学意义($P>0.05$), 具有可比性。

1.2 方法

1.2.1 护理: 对照组患者实施常规护理, 不给予发放护理指导手册, 且在每次化疗之前加强常规指导, 而疗程内不做任何干预。干预组患者实施

连续性护理, 具体如下: (1)护理方式: 主要是通过系列的护理行为, 在患者不同治疗阶段进行连续性的护理。患者在化疗疗程结束前加强巩固护理的相关内容, 并且在间歇期进行虚拟的实现训练与音乐疗法。指导患者在临床中的各个治疗周期的方式, 并且详细的记录其不良反应与出现的心理变化。护理人员可以通过电话和短信以及QQ等方式与患者进行沟通, 并保持密切的联系, 及时的了解患者的情况。患者化疗结束之后应依据其实际情况进行发放护理指导手册进行跟踪指导^[3]; (2)护理内容: 心理护理: 护理人员应详细地向患者介绍情绪的变化对整个化疗的影响, 并且依据患者的实际情况进行虚拟的训练与音乐疗法, 从而改善患者的不良情绪^[4]; 认识护理: 护理人员应重点向患者介绍整个化疗治疗的作用机制, 并且出现的不良反应, 使得患者对整个化疗有充分的认识与了解^[5]; 并发症护理: 护理人员应合理的指导患者及其家属在化疗中出现的不良反应应对措施, 加强患者的口腔护理、静脉炎护理和过敏反应护理以及脱发护理与呕吐护理, 从而充分的唤起患者对抗疾病的信心, 积极地面对出现的并发症^[6]; 饮食护理: 患者在化疗期间应加强饮食的护理, 避免油腻的食物食入, 并多吃瓜果蔬菜。伴有口腔炎的患者应适当的补充蛋黄与肝脏, 而对于伴有骨髓抑制的患者, 适当给予蜂王精与枸杞等, 提高其机体的免疫力^[7]。

1.2.2 观察指标: (1)护理满意度; (2)不良情绪的变化。

1.2.3 评定: (1)护理满意度评估: 主要依据模拟评分法进行评估^[8], 分值为0-100分, 分为4个等级: 非常满意: 评分在90分以上; 满意: 评分在70-89分之间; 一般: 评分在60-69分之间; 不满意: 评分不足60分。满意度 = 非常满意(%) + 满意(%) + 一般(%); (2)不良情绪评定: 不良情绪主要包括抑郁与焦虑, 依据焦虑自评量表(self-rating anxiety scale, SAS)和抑郁自评量表(self-rating depression scale, SDS)进行评定, 且量表均包括20小项, 每小项为1-4分。SDS评分临界分数值53分, SAS评分临界分数值50分。分数越高则表示患者焦虑与抑郁程度就越严重^[9]。

统计学处理 本次研究的数据资料均采用SPSS19.0统计学软件进行数据分析与处理, 计量资料采取mean $\pm$ SD进行表示, 独立样本采取 t 进行检验, 计数资料采取 χ^2 进行检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

■相关报道

临床中对于连续护理的研究相对较多, 且在临床中取得了较好的应用效果, 尤其对改善患者的不良情绪方面具有明显的优势。但是在胃癌术后围化疗期中的研究相对较少, 本研究重点对这一情况进行深入探讨。

表 1 干预组与对照组临床护理满意度对比观察 ($n = 56$)

分组	非常满意	满意	一般	不满意	满意度 η (%)
干预组	25	15	10	6	50(89.3)
对照组	16	18	6	16	40(71.4)
χ^2 值					7.181
P 值					<0.05

表 2 护理前后干预组与对照组不良情绪变化观察 ($n = 56$, mean $\pm$ SD)

分组	时间	SAS评分	SDS评分
干预组	护理前	52.6 $\pm$ 5.2	57.3 $\pm$ 4.8
	护理后	27.5 $\pm$ 3.8 ^{ac}	28.5 $\pm$ 3.3 ^{ac}
对照组	护理前	52.8 $\pm$ 5.0	56.9 $\pm$ 5.2
	护理后	33.6 $\pm$ 3.7 ^a	34.8 $\pm$ 3.1 ^a

^a $P < 0.05$ vs 护理前; ^c $P < 0.05$ vs 对照组. SAS: 焦虑自评量表; SDS: 抑郁自评量表.

2 结果

2.1 临床护理满意度对比 干预组临床护理满意度为89.3%, 对照组临床护理满意度为71.4%, 干预组临床护理满意度明显的高于对照组 ($P < 0.05$), 差异有统计学意义(表1).

2.2 护理前后不良情绪变化 护理前干预组与对照组的SAS评分与SDS评分比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 护理后干预组与对照组较护理前的SAS评分与SDS评分有明显的改善, 且组间的数据差异有统计学意义 ($P < 0.05$)(表2).

3 讨论

胃癌是临床中常见疾病之一, 临床中常常应用手术治疗, 手术之后辅以化疗治疗, 从而提高患者的生活质量. 常规的化疗过程中的临床护理方式已经越来越不能满足患者的需求, 使得患者的临床护理质量下降^[10]. 因此, 如何有效地提高围化疗期患者的护理服务质量, 改善患者的不良情绪是医护人员关注的重点.

随着护理模式的改变, 连续性护理逐渐得到临床中的应用, 是提高临床护理服务质量的一种重要护理方法, 这种护理方式主要是通过电话和短信以及QQ等方式进行与患者保持密切的联系, 及时的了解患者的需求, 并且加强针对性的护理, 从而提高患者的临床护理服务质量^[11-13]. 同时, 可以及时的改善患者的不良情绪, 使得患者在整个护理过程中得到连续性的护理^[14]. 经过本次的临床研究显示, 对于胃癌术后围化疗期实施连续性护理干预是可行的, 能够提高患

者的临床护理满意度, 并且进一步改善患者的不良情绪. 数据显示, 干预组临床护理满意度为89.3%, 明显的高于对照组的71.4%差异有统计学意义 ($P < 0.05$). 由此分析, 连续性护理在胃癌术后围化疗期护理中的优势. 另外数据还显示, 护理后干预组与对照组较护理前的SAS评分与SDS评分有明显的改善, 且组间的数据差异有统计学意义 ($P < 0.05$). 进一步说明, 连续性护理在改善患者化疗期间的不良情绪方面具有较好的优势, 使得患者更好的配合临床治疗, 促进术后的更好恢复^[15].

总之, 胃癌术后围化疗期中实施连续性护理是可行的, 能够提高临床护理效果, 且改善患者不良情绪, 值得临床中应用与推广.

4 参考文献

- 1 郑雪君, 翁钰倩, 陈力. 胃癌术后患者围化疗期的连续护理干预效果观察. 中国现代医生 2013; 51: 91-94
- 2 刘金凤. 动态血压监测下对原发性高血压患者连续护理干预的效果评价. 天津: 天津医科大学, 2007
- 3 曾淑超, 李文红, 李亚萍. 连续护理对胃癌患者围化疗期的干预效果分析. 中国肿瘤临床与康复 2013; 29: 1297-1299
- 4 高森. 护理干预对胃癌术后住院患者疾病不确定感影响的研究. 天津: 天津医科大学, 2011
- 5 杜媛媛, 周洁, 范传玲. 护理干预对减轻癌症患者围化疗期恶心、呕吐的影响. 临床合理用药杂志 2010; 3: 61-62
- 6 麻周萍, 徐燕舞, 郑艳艳. 护理干预对替吉奥联合奥沙利铂治疗胃癌术后患者的效果评价. 中国药业 2013; 22: 80-81
- 7 Mysko M. The sacraments of Sister Thecla. Am J Nurs 2011; 111: 72 [PMID: 23722385 DOI: 10.1097/01.NAJ.0000398053.15546.fb]
- 8 石瑞霞. 胃癌化疗患者的护理体会. 中国医药指南 2011; 12: 318-319

■创新盘点

本次研究中重点分析连续性护理措施在胃癌术后围化疗期中的应用效果, 从患者的不良情绪方面进行观察, 证实其在改善患者不良情绪方面的优势. 同时, 还能够提高患者的临床护理满意度.

■应用要点

本研究从临床实际的角度出发, 了解胃癌术后围化疗期的护理需求, 进一步分析连续性护理在整个护理中的可行性与优越性, 对以后临床护理提供可靠的参考.

■同行评价

本研究立题有一定临床参考价值和科学意义,有一定的可读性。

- 9 葛嘉嘉. 针对性护理干预在胃癌化疗患者护理中的有效应用. 中外医学研究 2014; 5: 81-82
- 10 杨慧英, 臧莉. 整体护理对胃癌化疗患者心理状况及治疗依从性的影响. 现代中西医结合杂志 2013; 22: 662-663
- 11 D'Alessio E, Magsalin M, Neville KL, Patten C. Enhancing nursing's presence. *Nurs Manage* 2010; 41: 16-18 [PMID: 21116147 DOI: 10.1097/01.NUMA.0000390468.21033.f1]
- 12 袁迎春. 综合护理干预对胃癌患者癌因性疲乏的效果评价. 当代护士(学术版) 2011; 5: 71-72
- 13 程淑玲, 臧小英, 赵岳. 连续护理模式在老年慢性病护理中应用的质性研究. 护士进修杂志 2012; 27: 916-918
- 14 孙作梅, 马洪艳. 护理干预对减轻癌症患者围化疗期恶心呕吐的影响. 中国误诊学杂志 2010; 10: 6343-6344
- 15 吴秋钦. 莆田地区胃癌术后患者围化疗期的连续护理干预效果的研究. 天津: 天津医科大学, 2012

编辑 郭鹏 电编 闫晋利



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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》参考文献要求

本刊讯 本刊采用“顺序编码制”的著录方法,即以文中出现顺序用阿拉伯数字编号排序。提倡对国内同行近年已发表的相关研究论文给予充分的反映,并在文内引用处右上角加方括号注明角码。文中如列作者姓名,则需在“Pang等”的右上角注角码号;若正文中仅引用某文献中的论述,则在该论述的句末右上角注角码号。如马连生^[1]报告……,潘伯荣等^[2-5]认为……;PCR方法敏感性高^[6-7]。文献序号作正文叙述时,用与正文同号的数字并排,如本实验方法见文献[8]。所引参考文献必须以近2-3年SCIE, PubMed,《中国科技论文统计源期刊》和《中文核心期刊要目总览》收录的学术类期刊为准,通常应只引用与其观点或数据密切相关的国内外期刊中的最新文献,包括世界华人消化杂志(<http://www.wjgnet.com/1009-3079/index.jsp>)和 *World Journal of Gastroenterology* (<http://www.wjgnet.com/1007-9327/index.jsp>)。期刊: 序号, 作者(列出全体作者)。文题, 刊名, 年, 卷, 起页-止页, PMID编号; 书籍: 序号, 作者(列出全部), 书名, 卷次, 版次, 出版地, 出版社, 年, 起页-止页。

保温方案在胃癌术后患者中的应用效果

唐云月, 崔雅琴

唐云月, 崔雅琴, 安吉县人民医院外一科 浙江省湖州市 313300

唐云月, 主管护师, 主要从事护理管理及教育、外科专科护理的研究。

作者贡献分布: 本研究由唐云月设计; 唐云月与崔雅琴共同完成。

通讯作者: 唐云月, 主管护师, 313300, 浙江省湖州市安吉县递铺镇天目路, 安吉县人民医院外一科. 601401929@qq.com

电话: 0572-5129405

收稿日期: 2014-07-16 修回日期: 2014-08-14

接受日期: 2014-08-26 在线出版日期: 2014-10-08

Heat preservation nursing in patients with gastric cancer after surgery

Yun-Yue Tang, Ya-Qin Cui

Yun-Yue Tang, Ya-Qin Cui, Department of General Surgery, Anji County People's Hospital of Zhejiang Province, Huzhou 313300, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Yun-Yue Tang, Nurse-in-Charge, Department of General Surgery, Anji County People's Hospital of Zhejiang Province, Tianmu Road, Anji County, Huzhou 313300, Zhejiang Province, China. 601401929@qq.com

Received: 2014-07-16 Revised: 2014-08-14

Accepted: 2014-08-26 Published online: 2014-10-08

Abstract

AIM: To investigate the application value of heat preservation nursing in patients with gastric cancer after surgery.

METHODS: Sixty patients who underwent surgery for gastric cancer from August 2010 to August 2013 at Anji People's Hospital of Zhejiang Province were randomly divided into two groups: an observation group ($n = 30$) and a control group ($n = 30$). The observation group received heat preservation nursing, while routine nursing was administered in the control group. Nursing effects were compared between the two groups.

RESULTS: The body temperature at postoperative 1, 2, 3, 4, 5, and 6 h were significantly higher in the observation group than in the control group ($t = 17.315, 22.192, 16.913, 16.570, 5.498, 6.829, P < 0.05$ for all). The incidence rates of chills and postoperative complications were sig-

nificantly lower in the observation group than in the control group (10.00% vs 56.67%, 3.33% vs 23.33%, $P < 0.05$).

CONCLUSION: Heat preservation nursing in patients with gastric cancer after surgery can prevent the occurrence of postoperative complications and chills and effectively reduce the heat loss, and is beneficial to postoperative recovery.

© 2014 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Heat preservation; Gastric surgery; Body temperature; Application value

Tang YY, Cui YQ. Heat preservation nursing in patients with gastric cancer after surgery. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(28): 4329-4332 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/4329.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i28.4329>

摘要

目的: 探讨保温方案在胃癌术后患者中的应用效果。

方法: 选取2010-08/2013-08浙江省安吉县人民医院行胃癌根治手术的患者60例, 按照数字表法分为观察组30例与对照组30例, 术后分别进行保温方案护理与常规护理, 对比两组护理效果。

结果: 观察组患者术后1、2、3、4、5、6 h的体温均显著高于对照组, 差异具有统计学意义($t = 17.315、22.192、16.913、16.570、5.498、6.829$, 均 $P < 0.05$); 观察组术后寒战发生率与并发症发生率分别为10.00%、3.33%, 与对照组的56.67%、26.67%相比, 差异具有统计学意义($P < 0.05$)。

结论: 对胃癌术后患者采取全方位的保温护理, 能够有效预防术后并发症与寒战的发生, 并减少热量流失, 有利于疾病的痊愈, 具有临床推广价值。

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有。

■背景资料

胃癌是最常见的消化系统恶性肿瘤, 目前手术治疗是最佳治疗方式。但是, 手术治疗时内脏在室温下长时间暴露、冲洗胸腔液体与输入库血等等均会导致患者体温下降, 对手术的治疗效果以及术后患者的恢复造成严重影响。

■同行评议者

关晓辉, 主任医师, 吉林北华大学附属医院

■研发前沿

对胃癌术后患者采用保温方案进行护理。对胃癌术后患者采取全方位的保温护理,在患者输液时使用输注液体加温器加温到34℃-36℃,在手术结束前1 h,使用电热毯对患者的病床垫进行加热至35℃-37℃,患者回病房后停止加热。

关键词: 保温方案; 胃癌手术; 体温; 应用价值

核心提示: 胃癌患者术中体温下降会降低手术治疗效果,对患者的机体循环系统、免疫系统以及凝血功能等产生诸多负面影响。而本研究中的保温方案,简单操作就可以大大提高患者手术时的保温效果,相比普通护理手术治疗效果大大提高。

唐云月, 崔雅琴. 保温方案在胃癌术后患者中的应用效果. 世界华人消化杂志 2014; 22(28): 4329-4332 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/4329.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i28.4329>

0 引言

近年来,临床上关于胃癌带来的伤痛或死亡的病例报道频频出现,他是消化系最常见的恶性肿瘤,其发病率居消化系恶性肿瘤之首^[1]。目前手术疗法是根治胃癌患者的最佳方法^[2,3],但由于术中内脏需要较长时间地暴露于室温,冲洗胸腔液体与输入的库血以及其他冷液体等,这能让患者的体温显著下降^[4],这对手术治疗效果会造成一定程度的影响。因此,探究胃癌术后保温效果,对提高患者术后的恢复,具有重要的意义。本文研究通过观察胃癌术后患者行保温方案护理后的效果,旨在为该类患者术后的护理,提供参考更多依据,现报告如下。

1 材料和方法

1.1 材料 选取2010-08/2013-08浙江省安吉县人民医院择期行胃癌根治手术治疗的患者60例作为研究对象。均经病理学检查及胃镜检查确诊为胃癌,且为初次手术,无放、化疗及激素治疗史。按照随机数字表法,分为观察组30例与对照组30例。在60例患者中,男32例,女28例,年龄21-79岁。均排除术中发生大出血、窒息、麻醉意外以及心跳呼吸骤停等严重并发症患者,两组患者在年龄、性别比例、手术时间、术前体温、体质量及术中输液量等一般资料对比,差异不具有统计学意义($P>0.05$),具有可比性(表1)。本研究已通过安吉县人民医院医学伦理委员会同意,患者均签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 治疗: 对照组30例患者于胃癌术后采取常规保温措施,保持室温在23℃-24℃范围内即可,不进行特别的保温护理干预,而观察组在此基础上,行保温方案护理:(1)在对患者行输液治疗过程中,使用输注液体加温器,使得所输入

的液体温度在34℃-36℃;(2)于手术结束前1 h,使用电热毯对患者的病床垫进行加热至35℃-37℃,患者回病房后停止加热。

1.2.2 指标观察与评价: 于术后术后1、2、3、4、5、6 h,对患者的体温进行测量,并观察术后是否发生寒战以及胃出血、吻合口瘘、肠梗阻、胃瘫等并发症。寒战等级分为5级:0级:未发生寒战;1级:外周血管或立毛肌收缩;2级:肌肉轻微收缩;3级:肌肉收缩强度中等;4级:持续性全身肌肉强烈收缩表现。寒战等级为1级及以上者即视为发生寒战^[5],在评估中均由专人负责观察与评定。

统计学处理 采用SPSS17.0统计软件进行统计分析,计量资料用mean±SD表示,计数资料用百分率表示,组间计量资料比较采用两样本 t 检验,组间计数资料的比较采用 χ^2 检验,以 $P<0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组术后各时间点体温对比 观察组术后体温均在正常范围内,且观察组患者于术后1、2、3、4、5、6 h的体温均显著高于对照组,差异具有统计学意义($P<0.05$)(表2)。

2.2 两组术后寒战发生情况对比 观察组术后共3例发生寒战(10.00%),与对照组的17例(56.67%)相比,差异具有统计学意义($P<0.05$)(表3),两组患者寒战症状经进一步的保暖措施护理后,均有所好转。

2.3 两组术后并发症发生情况对比 观察组术后并发症发生率3.33%,仅发生胃出血1例,对照组的发生率为26.67%,其中胃出血4例,肠梗阻2例,吻合口瘘2例,两组均未发生胃瘫症状,且经进一步处理治疗后,并发症均有好转,两组术后并发症发生率对比,差异具有统计学意义($\chi^2 = 4.706, P = 0.030$)。

3 讨论

胃癌是一种常见的肿瘤疾病,在全世界恶性肿瘤的发病率中排名第4位^[6],早发现早治疗则是治疗胃癌的关键^[7]。我国则是胃癌的高发地区,每年因胃癌带来的伤痛甚至死亡的病例数非常多,严重影响了患者的健康与生命安全^[8],采用手术疗法是唯一能够有效治疗该患者的方法^[9]。而术中的操作容易导致术后患者体温的下降,据国外相关研究结果显示,体温下降不仅使患者在手术后易出现寒战、肢体发

■相关报道

在刘华云等的研究中曾利用过加温液体技术,其研究明确指出患者手术时大量生理盐水的冲洗、麻醉剂的应用等会导致患者术中低温的发生。而术中低温会使患者发生寒战、血糖持续升高、血压和心率不正常变化等并发症。实验证明未利用保温措施患者手术效果更好。

表 1 两组患者一般资料对比 ($n = 30$)

分组	年龄(岁)	性别(男/女, n)	手术时间(h)	术前体温($^{\circ}\text{C}$)	体质量(kg)	术中输血量(mL)
观察组	44.2 ± 5.6	15/15	3.61 ± 1.10	36.41 ± 0.51	49.21 ± 7.81	2521.12 ± 1001.22
对照组	45.2 ± 5.6	17/13	3.64 ± 0.92	36.45 ± 0.43	51.43 ± 8.46	2531.11 ± 996.30
t/χ^2 值	0.690	0.067	0.114	0.326	1.056	0.039
P 值	0.493	0.796	0.910	0.746	0.295	0.969

表 2 两组术后各时间点体温对比 ($n = 30$, mean ± SD, $^{\circ}\text{C}$)

分组	1 h	2 h	3 h	4 h	5 h	6 h
观察组	36.31 ± 0.32	36.43 ± 0.33	36.45 ± 0.42	36.62 ± 0.21	36.71 ± 0.30	36.91 ± 0.42
对照组	35.10 ± 0.21	34.65 ± 0.29	35.00 ± 0.21	35.28 ± 0.39	36.20 ± 0.41	36.33 ± 0.20
t 值	17.315	22.192	16.913	16.570	5.498	6.829
P 值	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

表 3 两组术后寒战发生情况对比 ($n = 30$)

分组	0级	1级	2级	3级	4级	发生率(%)
观察组	27	2	1	0	0	10.00
对照组	14	10	5	1	1	56.67
χ^2 值	11.091	2.868	1.667	0.000	0.000	11.091
P 值	0.001	0.090	0.197	1.000	1.000	0.001

麻或发冷等不适感^[10], 而且还会对患者的机体循环系统、免疫系统以及凝血机制等方面, 产生诸多负面性的影响, 进而导致手术治疗后的患者心血管疾病发生率显著上升^[11], 因此对于腹部手术患者加强保暖护理, 对保证手术治疗质量具有重要的临床意义. 在刘华云等^[12]的研究中, 则采用加温液体和脑科手术粘贴巾联合运用法, 预防胆道镜辅助取石术中低体温的发生, 效果显著, 而对于胃癌手术治疗的患者, 由于术后出现的各类并发症与患者体温相关, 因此更需加强体温方面的护理, 此外, 在De Bernardis等^[13]在研究中指出, 通过反向的辐射、传导、对流, 使热量从加温毯向与之接触的皮肤方向流动, 从而有效地阻止了机体总热量的丢失, 并提出使用加温毯对防止患者热量流失具有关键的作用.

在本文研究中, 对30例观察组患者使用输注液体加温器, 对所输入的液体温度进行加温, 并于手术结束前1 h, 使用电热毯对患者的病床垫进行加热, 与对照组患者相比, 观察组患者于术后1、2、3、4、5、6 h的体温均显著高于对照组, 差异具有统计学意义, 这与章立楠等^[14]

的报道结果相符, 说明对胃癌手术后患者加强保温护理, 能够有效防止体温的降低. 有报道指出, 输入大量的冷液体能够降低患者体温, 且加强手术应激反应^[15], 这提示体温的降低对预后情况不利, 在进一步的对比中发现, 观察组术后寒战发生率与并发症发生率分别为10.00%、3.33%, 略低于相关文献报道, 且与对照组的56.67%、26.67%相比的差异显著, 这证实了对胃癌术后患者采取全方位的保温护理能够有效降低术后并发症发生率与寒战发生率, 从而使患者顺利度过手术期, 促进手术切口愈合以及疾病的早日痊愈. 此外, 由于保温毯的价格较高, 因此从成本方面来看, 不利于推广, 而电热毯购买方便且价格低廉, 因此具有较高推广价值, 另外, 电热毯并非在加温状态下与患者皮肤接触, 故避免了触电等风险, 这对减少护士的工作量, 避免医疗资源的消耗等方面, 均具有积极的意义.

总之, 对胃癌术后患者采取全方位的保温护理, 能够有效预防术后并发症与寒战的发生, 减少热量流失, 有利于疾病的痊愈, 具有临床推广价值.

应用要点

本研究中采用保温方案对胃癌患者术后进行全方位的保温护理, 有效地降低患者术后并发症的发生率, 促进手术切口愈合和术后康复. 保温措施操作简单, 再其他适合的手术治疗中也可以采用. 而且本研究中从成本方面考虑, 利用电热毯代替保温毯, 价格低廉效果较好.

名词解释

保温方案: 对患者在进行普通护理的基础上进行特别的保温护理干预, 在患者输液治疗过程中, 使用加温器对输入液体进行加热, 使用电热毯对患者病床进行适时加热, 使得患者尽量保证人体正常体温, 减少出现术后并发症.

■同行评论

对患有胃癌等需要进行腹部手术的患者进行普通护理,患者在手术中体温下降明显,而利用保温方案的护理,患者保温效果良好,患者术后寒战和并发症的发生率明显降低,而且操作简单成本低廉,值得广泛在适合的类似手术中广泛推广。

4 参考文献

- 1 郑伟达, 郑东海, 郑伟鸿. 胃癌的中医治疗体会. 世界中医药 2011; 6: 497-498
- 2 黄伟宏. 胃癌的外科手术治疗. 中国医药导报 2010; 7: 238-239
- 3 张占东, 孔烨, 马飞, 刘洪兴, 张斌, 黄晋熙, 马二民, 花亚伟. 奥沙利铂联合S-1与XELOX方案在胃癌术后辅助化疗中的临床效果比较. 中国普通外科杂志 2013; 22: 747-751
- 4 刘小颖, 吴新民. 围手术期低体温. 中华麻醉学杂志 2010; 23: 712
- 5 李理, 黄文莉. 围术期低体温病人保温护理研究进展. 护理研究: 中旬版 2009; 23: 952-954
- 6 徐扬, 王玉, 王文义. 胃癌术后患者行中药联合化疗的Meta分析. 中国医药导报 2013; 10: 67-70
- 7 周菲. 临床护理干预在胃癌根治性术后患者中的应用效果. 中国临床研究 2012; 25: 1249-1250
- 8 Tang L, Li G, Sun YS, Li J, Zhang XP. Synchrotron-radiation phase-contrast imaging of human stomach and gastric cancer: in vitro studies. *J Synchrotron Radiat* 2012; 19: 319-322 [PMID: 22514164 DOI: 1107/S0909004951200310X]
- 9 Chen Hu J, Xin Jiang L, Cai L, Tao Zheng H, Yuan Hu S, Bing Chen H, Chang Wu G, Fei Zhang Y, Chuan Lv Z. Preliminary experience of fast-track surgery combined with laparoscopy-assisted radical distal gastrectomy for gastric cancer. *J Gastrointest Surg* 2012; 16: 1830-1839 [PMID: 22854954 DOI: 10.1007/s11605-012-1969-4]
- 10 Weirich TL. Hypothermia/warming protocols: why are they not widely used in the OR? *AORN J* 2008; 87: 333-344 [PMID: 18262000 DOI: 10.1016/j.aorn.2007.08.021]
- 11 Rajagopalan S, Mascha E, Na J, Sessler DI. The effects of mild perioperative hypothermia on blood loss and transfusion requirement. *Anesthesiology* 2008; 108: 71-77 [PMID: 18156884 DOI: 10.1097/01.anes.0000296719.73450.52]
- 12 刘华云, 李梦, 李雪玲, 张维. 加温液体和脑科手术粘贴巾联合运用预防胆道镜辅助取石术中低体温的效果观察. 中国医药导报 2013; 10: 131-133
- 13 De Bernardis RC, Silva MP, Gozzani JL, Pagnocca ML, Mathias LA. [Use of forced-air to prevent intraoperative hypothermia]. *Rev Assoc Med Bras* 2009; 55: 421-426 [PMID: 19750309 DOI: 10.1590/S0104-42302009000400017]
- 14 章立楠, 苏文敏. 保温措施用于胸腹部肿瘤术后患者的效果观察. 解放军护理杂志 2013; 30: 72-74
- 15 李秀梅, 陈继惠, 刘辰, 姚杰, 白娟. 快速康复外科理念在妇科围手术期护理中的应用. 实用医药杂志 2010; 27: 542-544

编辑 郭鹏 电编 闫晋利



肝脏局灶性结节性增生的临床诊治176例

孟凡宇, 陈金明, 李 盈

孟凡宇, 陈金明, 赤峰市医院肝胆外科 内蒙古自治区赤峰市 024000

李盈, 中国人民解放军总医院肝胆外科 北京市 100853

孟凡宇, 主治医师, 主要从事肝胆胰外科疾病临床诊治的研究。

作者贡献分布: 该课题设计、研究过程及论文写作由孟凡宇与陈金明医师完成; 在数据分析方面, 李盈医师协助工作。

通讯作者: 孟凡宇, 主治医师, 024000, 内蒙古自治区赤峰市昭乌达路中段1号, 赤峰市医院肝胆外科. mfyymf2000@163.com
电话: 0476-8331476

收稿日期: 2014-07-01 修回日期: 2014-07-19

接受日期: 2014-08-17 在线出版日期: 2014-10-08

Diagnosis and treatment of focal nodular hyperplasia of the liver: Analysis of 176 cases

Fan-Yu Meng, Jin-Ming Chen, Ying Li

Fan-Yu Meng, Jin-Ming Chen, Department of Hepatobiliary Surgery, Central Hospital of Chifeng, Chifeng 024000, Inner Mongolia Autonomous Region, China

Ying Li, Department of Hepatobiliary Surgery, General Hospital of PLA, Beijing 100853, China

Correspondence to: Fan-Yu Meng, Attending Physician, Department of Hepatobiliary Surgery, Central Hospital of Chifeng, 1 Zhaowuda Middle Road, Chifeng 024000, Inner Mongolia Autonomous Region, China. mfyymf2000@163.com

Received: 2014-07-01 Revised: 2014-07-19

Accepted: 2014-08-17 Published online: 2014-10-08

Abstract

AIM: To investigate the clinical manifestations, imaging characteristics and treatment of focal nodular hyperplasia (FNH) of the liver.

METHODS: One hundred and seventy-six patients with FNH of the liver treated from January 2000 to January 2014 were retrospectively reviewed. The clinical and imaging features and treatment strategies were analyzed.

RESULTS: Among the 176 patients, 105 were male and 71 were female, with an average age of 36.2 ± 12.0 years (range, 4-69 years). Approximately 7.9% of cases had clinical symptoms, and 92.1% had no symptoms. The difference between computed tomography (CT) and magnetic resonance imaging (MRI) in the diagnosis of FNH had statistical significance. In this series, 87 patients underwent hepatectomy, 59 underwent

laparoscopic hepatectomy, 12 received radiofrequency ablation, and 18 received DSA therapy.

CONCLUSION: FNH of the liver has no typical symptoms. The combination of various imaging examinations can improve diagnosis. Compared with traditional surgery, laparoscopic hepatectomy is becoming more and more popular because of its minor trauma.

© 2014 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Focal nodular hyperplasia; Imaging examination; Laparoscopic surgery

Meng FY, Chen JM, Li Y. Diagnosis and treatment of focal nodular hyperplasia of the liver: Analysis of 176 cases. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(28): 4333-4337
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/4333.asp>
DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v22.i28.4333>

摘要

目的: 探讨肝脏局灶性结节性增生(focal nodular hyperplasia, FNH)的临床表现、影像学特点及诊治方法。

方法: 回顾性分析中国人民解放军总医院2000-01/2014-01收治的176例经病理确诊患者的临床资料, 总结其临床特点、影像学特征及治疗方式等。

结果: 176例患者中, 男105例, 女71例, 男女比例为1.48:1, 年龄4-69岁, 平均年龄 36.2 ± 12.0 岁。该组患者中, 有腹部症状的为14例, 占7.9%, 其他患者为查体发现, 占92.1%。本组患者X线电子计算机断层扫描(computed tomography, CT)及磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)阳性率差异对比分析, 差异有统计学意义。该组患者87例行开腹肿瘤切除, 59例行腹腔镜肿瘤切除, 12例行射频消融, 18例行数字减影血管造影(digital subtraction angiography, DSA)治疗。

结论: FNH一般无临床症状, 常查体发现。综合各种影像学检查可提高该疾病的诊断阳性率。

■背景资料

肝脏局灶性结节性增生在临床中越来越常见, 手术难度不大, 关键在于术前的诊断, 尤其是与肝脏恶性肿瘤的鉴别。

■同行评议者

金山, 主任医师, 内蒙古医学院附属医院普通外科

■ 研发前沿

本文主要在于讨论该疾病的术前影像学诊断,从中发掘与肝脏其他疾病鉴别的依据,同时回顾了该疾病的治疗方式,比较了常规手术和微创手术在该疾病诊治中的差别。

该肿瘤良性,相对于传统手术,腹腔镜肿瘤切除恢复快,创伤小,应用越来越广泛。

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 肝脏局灶性结节性增生; 影像学检查; 腹腔镜手术

核心提示: 肝脏局灶性结节性增生(focal nodular hyperplasia)临床上越来越常见,关键在于术前和肝脏其他疾病尤其是恶性疾病的鉴别。治疗上难度不大,但腹腔镜手术区别于常规手术,创伤小,恢复快。

孟凡宇, 陈金明, 李盈. 肝脏局灶性结节性增生的临床诊治176例. 世界华人消化杂志 2014; 22(28): 4333-4337 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/4333.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i28.4333>

0 引言

肝脏局灶性结节性增生(focal nodular hyperplasia, FNH)是一种少见的肝脏良性增生性病变,最初由Edmondson于1956年首先命名,1975年被世界卫生组织(World Health Organization, WHO)采纳。在肝细胞来源的良性肿瘤中,居常见的肝脏良性肿瘤第2位,发病率仅次于肝血管瘤(hepatic haemangioma)^[1]。本病目前尚无特异的诊断手段,且与肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)、肝腺瘤(hepatocellular adenoma, HCA)以及肝脏血管瘤等鉴别起来有一定困难^[2]。该肿瘤无恶变倾向,近年来随着医学影像技术的进步以及医生对该疾病认识的深入, FNH的诊断率逐步增高。临床诊治中,由于难以与其他肝脏肿瘤相鉴别,越来越受到外科医生的重视。本文对中国人民解放军总医院2000-01/2014-01收治的176例患者总结分析,旨在探讨该疾病的临床特点及诊治方法,进一步提高我们对该疾病的临床诊治水平。

1 材料和方法

1.1 材料 中国人民解放军总医院2000-01/2014-01收治的176例患者,其中男105例,女71例;年龄4-69岁,平均年龄36.2岁±12.0岁。所有患者最终均经病理确诊。

1.2 方法 回顾性分析该组患者的一般临床资料,包括:年龄、性别、住院天数、临床表现、有无肝炎病史、实验室检查、影像学表现、手术方式、手术持续时间、肿瘤大小、肿瘤部位、疾病转归等情况。

表 1 176例FNH患者一般临床资料分析

分类	数值
<i>n</i>	
男	105
女	71
年龄(岁)	36.2 ± 12.0
临床表现 <i>n</i> (%)	
无症状	162(92.1)
有症状	14(7.9)
肝炎病史 <i>n</i> (%)	
无肝炎	170(96.6)
有肝炎	6(3.4)
CT提示FNH	72(40.9)
MRI提示FNH	96(54.5)
肿瘤部位 <i>n</i> (%)	
左半肝	47(26.7)
右半肝	129(73.3)
肿瘤大小\ (cm)	4.3 ± 2.3
手术方式 <i>n</i> (%)	
局部切除	87(49.4)
腹腔镜切除	59(33.5)
射频消融	12(6.9)
DSA	18(10.2)

CT: 计算机断层扫描; FNH: 局灶性结节性增生; MRI: 磁共振成像; DSA: 数字减影血管造影。

统计学处理 数据用mean±SD表示。处理采用SPSS19.0软件进行分析。计量资料采用独立样本的*t*检验或完全随机设计的*F*检验; 定性资料采用Pearson χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般临床资料分析 对该组患者的一般临床资料进行综合分析,可见男女性别比为1.48:1,好发生于中青年。发病年龄为4-69岁,平均年龄36.2岁±12.0岁,常见的治疗方法有手术、射频消融及介入治疗,其结果如表1。

2.2 开腹肿瘤切除术及腹腔镜肿瘤切除术临床资料对比 该肿瘤为良性肿瘤,肿瘤切除率高,预后好。随着腹腔镜技术的不断进步,腹腔镜下肝肿瘤切除应用也越来越广泛,该组176例患者中,有87例患者行开腹肿瘤局部切除,59例行腹腔镜肿瘤切除术。将两组资料对比,其结果如表2。

2.3 影像学表现及手术方式 FNH平扫呈等密度或低密度,边界清楚,密度均匀。增强期肿瘤快速均匀强化,中央瘢痕一般无强化,门脉期呈略高密度或等密度。该肿瘤在核磁T1相为等信号,

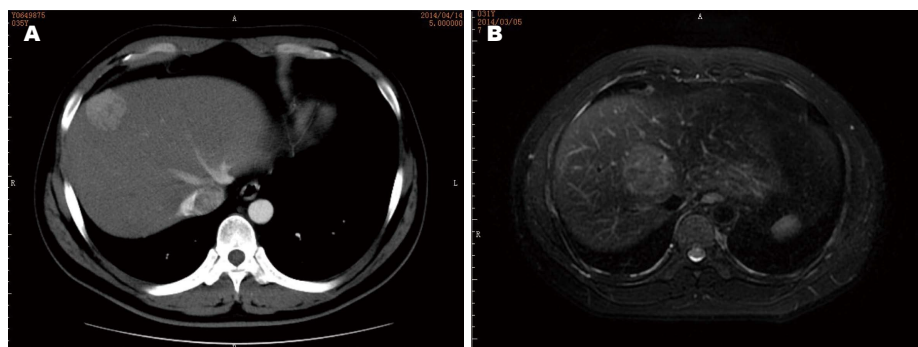


图 1 显示的是FNH影像学表现. A: 计算机断层扫描增强图像; B: 磁共振T2相. FNH: 局灶性结节性增生.

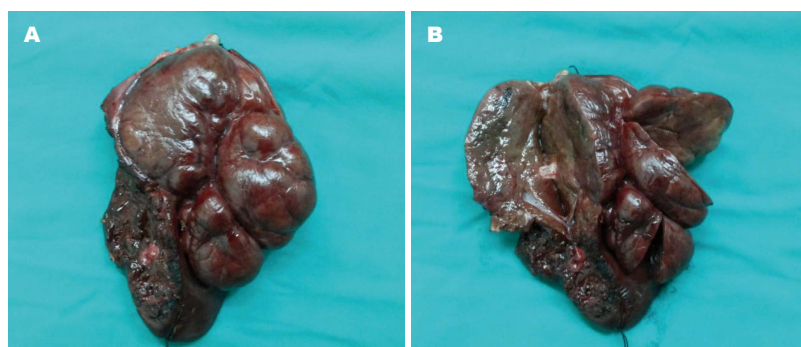


图 2 显示的手术切除的肿瘤标本. A: 完整标本; B: 剖开标本.

表 2 开腹肿瘤切除术及腹腔镜肝肿瘤切除术对比

分类	腹腔镜组	开腹手术组	P值
n	59	87	
年龄(岁)	38.7 ± 12.4	37.4 ± 13.6	0.558
肿瘤大小(cm)	3.9 ± 1.8	4.1 ± 1.9	0.523
手术时间(h)	3.2 ± 1.2	2.5 ± 1.3	0.001
出血量(mL)	132.4 ± 91.1	103.5 ± 75.1	0.038
住院时间(d)	8.2 ± 4.3	11.4 ± 5.3	0.002

T2相呈稍高信号或等信号, 中央瘢痕在T1上呈低信号, T2上呈高信号(图1). 该肿瘤为良性, 手术方式有传统开腹手术或腹腔镜手术, 根据肿瘤的部位可行肿瘤局部切除、肝段或肝叶切除等(图2).

3 讨论

FNH是仅次于肝海绵状血管瘤的肝脏良性肿瘤, 约占全部原发性肝脏占位性病变的2.2%, 发病年龄常见于20-50岁^[3-5]. FNH的发病原因仍不明确, 有学者认为FNH是一种肝细胞来源的良性非肿瘤性病变, 与肝脏血管先天性异常所致的局部肝细胞反应性的增生有关, 且该肿瘤无恶变的倾向^[6]. 有学者认为^[7,8], 口服避孕药可

会增加患FNH的几率; 吸烟也可能增加患该疾病的风险, 但缺乏大样本的流行病学资料, 说服力有限, 所以对该疾病的发病机制仍不清楚. 最近有个案报道, 患其他肿瘤的患者行长期化疗后可能会继发肝脏的局灶结节性增生, 本组病例中有1例结肠癌术后, 1例卵巢癌术后的患者在长期化疗后肝脏继发占位性病变, 行手术切除后病理提示为FNH而不是肝转移瘤. 国外文献报道, 该疾病好发年龄在30-50岁, 无明显性别差异. 本组临床资料显示, 男女患者性别比为1.48:1, 发病年龄为4-69岁, 平均36.2岁 ± 12.0岁. 我国肝炎、肝癌患者中, 男性发病率高, 在肝脏占位手术患者中男性比例较高, 可能会导致国内FNH的男女比例和国外文献报

■应用要点

本文对临床医师进一步诊治肝脏局灶结节性增生有一定的促进作用, 同时让医师对该疾病的治疗的理念上会有一些帮助.

■同行评价

FNH临床上越来越常见, 作为良性肿瘤手术处理并不棘手, 困难在于术前诊断, 本文对FNH临床处理具有一定的意义。

道不一致。

大多数FNH患者无明显的临床表现, 多数为查体时发现^[9]。本组患者中有162例患者无临床表现, 为查体时发现, 约占全部病例的92.1%。少部分患者因肿瘤压迫周围脏器而产生腹部不适, 或因发现腹部巨大包块入院^[10]。FNH很少引起肝功能异常, 除非其压迫肝内胆管, 造成肝内胆汁淤积, 进而引起肝功能的改变。FNH属良性疾病, 肿瘤标志物甲胎蛋白不升高, 这可提示与甲胎蛋白阳性的肝癌相鉴别。

FNH的术前诊断主要依靠腹部影像学检查及肝肿瘤穿刺活检, 常用的检查有B超、CT或磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)。FNH在超声影像中表现为边界清楚的低回声或等回声肿块, 有时也可表现为高回声^[11]。虽然超声对FNH典型的中央瘢痕有重要意义, 但文献报道仅有20%的患者会出现这种特异表现^[12]。超声可以发现中央瘢痕向外放射轮辐状图像中有丰富的血供和搏动的血流, 但这种表现也可见于肝癌, 因此在诊断FNH时应特别注意。超声检查对于FNH的诊断及与其他肿瘤的鉴别作用有限。CT或MRI在诊断FNH中有重要的意义。文献报道发现CT对于FNH诊断的敏感性和特异性分别可达75%和92%^[13]。其表现为平扫时局限的等密度或低密度病灶, 部分病变可见低密度的中央瘢痕, 动脉期快速增强, 门脉期或延迟期可见增强的中央瘢痕。本组病例中, 72例患者提示FNH阳性率40.9%。低于文献报道。MRI检查对于FNH的诊断有重要的意义。文献报道, MRI的敏感性(70%)和特异性(90%)高于B超和CT^[14]。典型的FNH在T1加权上呈等或低信号, T2加权上呈等或略低信号, 部分病灶在T2加权上有低信号的晕圈征, 中央瘢痕在T1呈低信号, T2呈现高信号。本组病例中, 96例行磁共振检查患者提示FNH可能, 阳性率54.5%。对本组患者CT及MRI阳性率差异行对比分析, 发现MRI对FNH诊断优于CT, 差异有统计学意义($P<0.05$)。临床实践中, 对于考虑FNH的患者, CT难于诊断时, 应考虑性MRI检查。病理是确诊FNH的金标准, 随诊超声穿刺技术的进步, 超声穿刺病理的应用也越来越广泛, 对于高度怀疑FNH的患者, 应行穿刺病理检查来确诊。因为FNH有时难于和其他肝脏恶性肿瘤相鉴别, 如果肿瘤为恶性, 穿刺检查可能造成肿瘤的播散, 同时穿刺也会带来出血或其他脏器损伤的风险, 因此在应用中应相对谨慎。

FNH为是肝脏的良性病变, 有出血等并发症, 但几率很低, 也有个别恶变的报道^[15,16]。对于已经明确诊断的病变可随诊观察, 如果肿瘤增长迅速, 或考虑恶性可能, 应及时手术。我国为肝炎高发, 很多患者同时患有肝炎及肝占位性病变, 因查体发现肝脏占位, 患者因心理等原因而影响到正常的生活, 也可考虑行肝肿瘤切除。手术方式主要是不规则肝切除术, 且无需执行距肿瘤2 cm的根治性标准, 如肿块多个或位置接近肝门部重要管道等可行半肝切除^[17]。图2显示了1例肿瘤切除的标本。随着微创技术的不断发展, 腹腔镜下行肝肿瘤切除能够给患者带来更大益处。本组患者中, 行开腹手术87例, 腹腔镜手术59例, 将两组的资料行对比分析发现, 腹腔镜手术组的出血量、住院天数明显低于开腹手术组($P<0.05$), 提示腹腔镜手术相对于开腹手术对患者的创伤要小, 患者恢复快, 预后好。但腹腔镜手术的时间略长于开腹手术组, 考虑可能与操作者的熟练程度有关。上述表明, 腹腔镜下肝切除术是治疗FNH的一种安全而有效的方法, 这与国外文献报道相符^[18]。

总之, FNH是一种常见的肝脏良性占位性病变, 临床工作中需要与其他肝占位性疾病相鉴别。腹部CT或MRI对诊断该疾病有一定的意义, 最终均需要病理确诊。该疾病可行手术切除, 腹腔镜肝切除在治疗FNH中应用越来越广泛, 因其创伤小, 恢复快, 值得进一步推广。

4 参考文献

- 1 Di Carlo I, Urrico GS, Ursino V, Russello D, Puleo S, Latteri F. Simultaneous occurrence of adenoma, focal nodular hyperplasia, and hemangioma of the liver: are they derived from a common origin? *J Gastroenterol Hepatol* 2003; 18: 227-230 [PMID: 12542613 DOI: 10.1046/j.1440-1746.2003.02840.x]
- 2 周玉保, 汪慧, 周华邦, 胡和平. 肝脏局灶性结节性增生46例临床分析. *临床消化病杂志* 2009; 21: 146-149
- 3 Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, Theise ND. World Health Organization classification of tumors of the digestive system. 4th edition. Lyon: Iarc Press, 2010: 198-204
- 4 陈伶俐, 纪元, 许建芳, 卢韶华, 侯英勇, 侯君, 宿杰·阿克苏, 曾海英, 谭云山. 肝脏局灶性结节性增生238例临床病理分析. *中华病理学杂志* 2011; 40: 17-22
- 5 王征旭, 胡桂芳, 吴孟超. 肝脏局灶性结节性增生的诊断和治疗(附21例报告). *中国普外基础与临床杂志* 2003; 10: 147-150
- 6 Ohmoto K, Honda T, Hirokawa M, Mitsui Y, Iguchi Y, Kuboki M, Yamamoto S. Spontaneous regression of focal nodular hyperplasia of the liver. *J Gastroenterol* 2002; 37: 849-853 [PMID: 12424570]
- 7 Reddy KR, Kligerman S, Levi J, Livingstone A, Molina E, Franceschi D, Badalamenti S, Jeffers L, Tzakis A, Schiff ER. Benign and solid tumors of the liver:

- relationship to sex, age, size of tumors, and outcome. *Am Surg* 2001; 67: 173-178 [PMID: 11243545]
- 8 Scalori A, Tavani A, Gallus S, La Vecchia C, Colombo M. Risk factors for focal nodular hyperplasia of the liver: an Italian case-control study. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 2371-2373 [PMID: 12358258 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2002.05796.x]
 - 9 Luciani A, Kobeiter H, Maison P, Cherqui D, Zafarani ES, Dhumeaux D, Mathieu D. Focal nodular hyperplasia of the liver in men: is presentation the same in men and women? *Gut* 2002; 50: 877-880 [PMID: 12010893 DOI: 10.1136/gut.50.6.877]
 - 10 Kang HY, La SS, Kong JH, Lee SS, Baek DS, Lim SS, Shin KC, Shin HD, Yun SY, Kim SB, Shin JE, Kim HJ, Song IH. [Clinical, radiological and pathological exploration of focal nodular hyperplasia of liver reported in Korea]. *Korean J Gastroenterol* 2008; 52: 376-383 [PMID: 19096255]
 - 11 白晓枫, 张业繁, 李聪, 阎涛, 黄振, 贾洪颖, 赵宏. 71例肝脏局灶性结节性增生患者诊治分析. *中国肝脏病杂志* 2013; 5: 53-57
 - 12 Golli M, Mathieu D, Anglade MC, Cherqui D, Vasile N, Rahmouni A. Focal nodular hyperplasia of the liver: value of color Doppler US in association with MR imaging. *Radiology* 1993; 187: 113-117 [PMID: 8451397 DOI: 10.1148/radiology.187.1.8451397]
 - 13 Procacci C, Fugazzola C, Cinquino M, Mangiante G, Zonta L, Andreis IA, Nicoli N, Pistolesi GF. Contribution of CT to characterization of focal nodular hyperplasia of the liver. *Gastrointest Radiol* 1992; 17: 63-73 [PMID: 1312050]
 - 14 Hussain SM, Terkivatan T, Zondervan PE, Lanjouw E, de Rave S, Ijzermans JN, de Man RA. Focal nodular hyperplasia: findings at state-of-the-art MR imaging, US, CT, and pathologic analysis. *Radiographics* 2004; 24: 3-17; discussion 18-19 [PMID: 14730031]
 - 15 Rahili A, Cai J, Trastour C, Juwid A, Benchimol D, Zheng M, Bourgeon A. Spontaneous rupture and hemorrhage of hepatic focal nodular hyperplasia in lobus caudatus. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2005; 12: 138-142 [PMID: 15868078]
 - 16 Langrehr JM, Pfitzmann R, Hermann M, Radke C, Neuhaus P, Pech M, Denecke T, Felix R, Hänninen EL. Hepatocellular carcinoma in association with hepatic focal nodular hyperplasia. *Acta Radiol* 2006; 47: 340-344 [PMID: 16739692 DOI: 10.1080/02841850600570474]
 - 17 张建伟, 王成锋, 刘骞, 李金权. 肝脏局灶性结节性增生的临床诊治分析. *中华医学杂志* 2007; 87: 2531-2533
 - 18 Sakata M, Syoji T, Nishiyama R, Taniguchi M, Yamazaki M, Higashi Y, Suzuki K, Kawamura T, Yonekawa H, Maruo H. Laparoscopic partial hepatectomy of focal nodular hyperplasia. *Case Rep Gastroenterol* 2012; 6: 720-725 [PMID: 23185155 DOI: 10.1159/000345392]

编辑 郭鹏 电编 闫晋利



牛磺熊去氧胆酸与熊去氧胆酸治疗肝硬化的临床效果比较

赵莉, 潘晓莉, 黄景荣, 计春燕, 屈银宗, 汪毅, 叶进

■背景资料

肝硬化是临床上常见的慢性进行性肝病,是由一种或多种病因长期反复作用形成的弥漫性的慢性肝损害,肝硬化晚期由于小胆道的阻塞引起胆汁排泄障碍以及回肠主动吸收肠腔内的胆汁酸,使内源性疏水性胆汁酸在肝细胞内滞留,进一步加重肝细胞的损伤,使患者肝功能进一步恶化,严重危害患者的生存质量。

赵莉, 黄景荣, 计春燕, 屈银宗, 汪毅, 湖北省新华医院消化内科 湖北省武汉市 430000

潘晓莉, 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 430000

赵莉, 主要从事于各种病因导致的肝硬化临床治疗的研究。

作者贡献分布: 叶进对本文做主要贡献并对临床试验指导; 赵莉、黄景荣、计春燕、屈银宗、潘晓莉及汪毅负责收集患者资料; 数据统计分析与论文写作修改由赵莉与潘晓莉完成。

通讯作者: 叶进, 主任医师, 430000, 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: 027-85726010

收稿日期: 2014-06-13 修回日期: 2014-08-06

接受日期: 2014-08-26 在线出版日期: 2014-10-08

Clinical effects of tauroursodeoxycholic acid vs ursodeoxycholic acid in treatment of liver cirrhosis

Li Zhao, Xiao-Li Pan, Jing-Rong Huang, Chun-Yan Ji, Yin-Zong Qu, Yi Wang, Jin Ye

Li Zhao, Jing-Rong Huang, Chun-Yan Ji, Yin-Zong Qu, Yi Wang, Department of Gastroenterology, Hubei Province Xinhua Hospital, Wuhan 430000, Hubei Province, China
Xiao-Li Pan, Jin Ye, Department of Gastroenterology, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430000, Hubei Province, China

Correspondence to: Jin Ye, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, 1277 Jiefang Avenue, Wuhan 430000, Hubei Province, China. yejin8688@sina.com

Received: 2014-06-13 Revised: 2014-08-06

Accepted: 2014-08-26 Published online: 2014-10-08

Abstract

AIM: To evaluate the efficacy and safety of tauroursodeoxycholic acid (TUDCA) vs ursodeoxycholic acid (UDCA) in patients with liver cirrhosis.

METHODS: Forty-eight patients with cirrhosis treated at Wuhan Union Hospital and Hubei Province Xinhua Hospital were enrolled. The patients were randomly divided into either a TUDCA group or a UDCA group. The TUDCA group had four cases receiving liver biopsy and the UDCA group had two cases. Both drugs were administered at a daily dose of 15 mg/

(kg · d) in a randomly assigned sequence for a 6 mo period. Clinical, biochemical and histological features were recorded before and after the treatments to assess the clinical effects of TUDCA.

RESULTS: Forty-three patients were included in the final analysis. The TUDCA group had 21 patients and the UDCA group had 22 patients. Before treatment, there were no significant differences in age, sex or blood chemistry parameters between the two groups. After three months of treatment, serum alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), γ -glutamyl transferase (GGT) and alkaline phosphatase (ALP) levels in the TUDCA group while only AST level in the UDCA group significantly reduced from baseline ($P < 0.05$). Serum albumin levels significantly increased in both groups ($P < 0.05$), and serum AST levels decreased more significantly in the TUDCA group than in the UDCA group. After 6 mo of treatment, serum AST, GGT and ALP levels in the TUDCA group while ALT and GGT levels in the UDCA group significantly reduced from baseline ($P < 0.05$). Serum albumin levels significantly increased in both groups ($P < 0.05$). Moreover, serum AST and ALP levels in the TUDCA group decreased more significantly than those in the UDCA group. Two patients in the TUDCA group had significant histological relief. Both treatments were well tolerated, and there was no side effect associated with treatment.

CONCLUSION: TUDCA [15 mg/(kg · d)] therapy is safe and appears to be more effective than UDCA in the treatment of liver cirrhosis, particularly in the improvement of biochemical parameters. TUDCA may delay the progression of liver fibrosis.

© 2014 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Liver cirrhosis; Tauroursodeoxycholic acid; Ursodeoxycholic acid; Safety; Efficacy

Zhao L, Pan XL, Huang JR, Ji CY, Qu YZ, Wang Y, Ye J. Clinical effects of tauroursodeoxycholic acid vs

■同行评议者

刘占举, 教授, 同济大学附属上海市第十人民医院; 赵铁建, 教授, 广西中医药大学基础医学院生理学教研室; 杨家和, 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综合治疗科

ursodeoxycholic acid in treatment of liver cirrhosis. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2014; 22(28): 4338-4344 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/4338.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i28.4338>

摘要

目的: 与已知治疗肝硬化有效药物熊去氧胆酸(ursodeoxycholic acid, UDCA)(商品名: 优思弗)进行比较, 评估牛磺熊去氧胆酸(tauroursodeoxycholic acid, TUDCA)(商品名: 滔罗特)治疗肝硬化患者的安全性及有效性。

方法: 2011-06/2014-01于华中科技大学同济医学院协和医院及湖北省新华医院门诊或病房收集肝硬化患者48例, 所有符合入选条件的患者填写知情同意后随机分为TUDCA组(实验组)和UDCA组(对照组), 其中实验组有4例在治疗前后均自愿接受肝活检, 对照组有2例治疗前后接受肝活检。实验组口服TUDCA胶囊15 mg/(kg·d), 对照组按相同剂量口服UDCA, 治疗6 mo。观察记录服药期间患者临床症状、生化及组织学的变化, 以评估疗效。

结果: 试验共纳入48例肝硬化患者, 试验期间脱落及退出5例, 43例完成药物观察, 其中实验组21例, 对照组22例。治疗前两组患者性别组成、病因分类、年龄及生化学指标无明显差异, 在治疗3 mo时, 实验组: 谷丙转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)、谷草转氨酶(aspartate aminotransferase, AST)、碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)、 γ 谷氨酰转氨酶(γ -glutamyl transferase, GGT)及白蛋白较前明显改善, 治疗前后具有统计学意义; 对照组: AST及白蛋白较治疗前明显改善, 治疗前后具有明显统计学意义; 在治疗6 mo时, 实验组血清AST、ALP、GGT和白蛋白较治疗前有明显改善, 治疗前后差异具有统计学意义($P<0.05$); 对照组血清ALT、GGT和白蛋白水平有明显改善, 治疗前后差异具有统计学意义($P<0.05$); 而且, 治疗结束时实验组ALP、AST下降较对照组明显, 具有明显统计学意义($P<0.05$); 实验组两例肝穿患者中有2例肝穿组织学分别由治疗前G2S3、G3S2转变为G2S1、G2S1, 另外2例组织学治疗前后无明显变化, 对照组两例治疗前后组织学无明显变化; 两组肝纤维化指标较治疗前均降低, 但差异无统计学意义; 两组血常规、肾功能、血沉、大小便常规及电解质水平较治疗前无明显变化, 无统计学意义; 两种治疗耐受性良好, 治疗过程中无明显不良反应发生。

结论: 口服TUDCA[15 mg/(kg·d)]能改善改善肝硬化患者的肝功能指标, 尤其是改善胆汁淤积指标水平, 并可能延缓患者的肝纤维化进程, 是治疗肝硬化患者安全有效的药物, 其作用可能略优于UDCA。

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 肝硬化; 牛磺熊去氧胆酸; 熊去氧胆酸; 安全性; 有效性

核心提示: 牛磺熊去氧胆酸(tauroursodeoxycholic acid, TUDCA)作为熊去氧胆酸(ursodeoxycholic acid)的衍生物, 能改善肝硬化患者由于小胆管闭塞所致胆汁淤积水平, 并可能延缓肝硬化进展甚至逆转早期肝纤维化, 口服TUDCA[15 mg/(kg·d)]治疗肝硬化是安全有效的。

赵莉, 潘晓莉, 黄景荣, 计春燕, 屈银宗, 汪毅, 叶进. 牛磺熊去氧胆酸与熊去氧胆酸治疗肝硬化的临床效果比较. 世界华人消化杂志 2014; 22(28): 4338-4344 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/4338.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i28.4338>

■研究前沿

牛磺熊去氧胆酸(tauroursodeoxycholic acid, TUDCA)具有较强的亲水性, 长期服用可以改善患者肝功能, 目前已经被证实是治疗原发性胆汁性肝硬化的有效药物, 已有动物实验研究TUDCA可能通过抑制转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)表达来延缓肝硬化进程, 且各种病因所致的肝硬化患者均常常伴有不同程度的胆汁淤积, 会更进一步加重肝细胞的损害, 因此, 除针对病因治疗肝硬化外, 改善胆汁淤积延缓肝硬化进展亦显得尤为重要。

0 引言

肝硬化是各种病因引起的慢性肝病的最终结局, 其并发症如肝癌、自发性腹膜炎、肝肾综合征等是导致患者生存质量下降的严重因素, 严重降低了肝硬化患者的生活质量。肝硬化患者的首要治疗目标是减轻肝功能和肝纤维化指标的异常, 减少其并发症的发生。目前研究表明, 熊去氧胆酸(ursodeoxycholic acid, UDCA), 商品名为优思弗, 作为亲水性胆汁酸, 可以增加亲水性胆汁酸池, 拮抗疏水性胆汁酸的细胞不良反应, 保护肝细胞, 在肝硬化、脂肪肝、胆结石及一些胆道相关性疾病的治疗上有一定疗效^[1-5]。牛磺熊去氧胆酸(tauroursodeoxycholic acid, TUDCA), 商品名为滔罗特, 是一种天然的结合型胆汁酸, 广泛存在人和动物的胆汁中, 较UDCA多一个牛磺酸基团, 亲水性高而毒性低, 其在治疗原发性胆汁性肝硬化、慢性病毒性肝炎和胆固醇结石等肝脏疾病中的效果在国外已有不少报道^[6], 目前其已经被证实是治疗原发性胆汁性肝硬化的安全有效的药物, 其能较快降低胆酶水平, 疗效可能优于UDCA^[7]。但是目前国内对TUDCA治疗其他病因引起的肝硬化临床统计的较少。临床上, 对于肝硬化患者常伴有肝酶及胆酶的升高, 对症治疗可以使转氨酶下降,

■相关报道

TUDCA在肠肝循环中生物利用度高,肝脏摄取能力较强,较熊去氧胆酸(ursodeoxycholic acid, UDCA)更能促进胆汁排泄,保护肝细胞、抑制肝细胞的凋亡。动物实验研究TUDCA可能通过抑制TGF- β 1表达来延缓肝硬化进程。Cagliaris等对待肝移植的肝硬化患者口服TUDCA治疗可改善胆汁淤积和细胞溶解的相关生化指标,并有助于保持肝硬化患者临床症状和肝功能的稳定。

但胆汁淤积指标碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)、谷氨酰转氨酶(γ -glutamyl transferase, GGT)却很难达到满意的水平。为此,我们对2011-06/2014-01服用两种不同药物(TUDCA、UDCA)的肝硬化患者治疗前后的生化指标、影像学及组织学及临床症状进行观察分析,为临床医师对肝硬化患者用药提供依据及参考。

1 材料和方法

1.1 材料 2011-6/2014-01于华中科技大学同济医学院协和医院及湖北省新华医院门诊或病房收集肝硬化患者48例,按照数字随机分组法分成实验组(TUDCA组)及对照组(UDCA组)。入选标准:年龄在18-75岁;符合2000年中华医学会传染病与寄生虫病学分会、肝病学分会联合修订的诊断标准^[8]。排除肝功能衰竭及需考虑肝移植者及有严重并发症如上消化道出血、肝性脑病、肝肾综合征、严重的心、肾功能不良者。退出条件:对本药过敏;发生严重不良事件、并发症或特殊生理变化不宜继续接受试验;自行退出者。退出者不能被替代。两组病例入院时性别、年龄、血生化学检查、大小便常规及影像学检查、Child评分等方面比较差异均无统计学意义。TUDCA:商品名:滔罗特,意大利贝斯迪大药厂生产,250 mg/粒;UDCA:商品名:优思弗,德国Dr.Falk药厂生产,250 mg/粒。

1.2 方法

1.2.1 研究设计: 本试验为随机、平行对照临床试验。患者被随机以1:1的比例随机接受TUDCA或UDCA,所有患者均在常规保肝、抗病毒及对症等基础上口服TUDCA或UDCA。服药方法:口服,15 mg/(kg·d),3次/d或2次/d,服药3 mo时行肝功能检查,服药6 mo时复查患者血常规、肝肾功能、电解质及影像学检查,实验组及对照组各有4例患者进行经皮肝穿刺活检评估疾病进展,组织学改变根据公认标准由病理医生判断。以提供评价TUDCA治疗肝硬化的有效性和安全性的数据和资料。

1.2.2 药品分配: 患者经筛查后随机入组,并按随机表接受相应药物治疗。

1.2.3 有效性及安全性评价: 主要终点是血清谷丙转氨酶(alkaline phosphatase, ALT)、谷草转氨酶(aspartate aminotransferase, AST)、ALP、GGT的下降幅度与基线水平相比较应不低于25%;次要终点在血清肝纤维化指标方面有显著差异,以及在肝组织学评定方面有显著性差异。

在试验第6月的28 d所有患者要进行临床症状及血液生化的检测以评估其安全性。

统计学处理 使用SPSS17.0进行统计分析。数据以中位数与四分位间距或mean $\pm$ SD表示,正态分布的两样本计量资料的比较采用独立样本 t 检验或配对 t 检验,非正态分布的两样本计量资料的比较用非参数检验,计数资料的比较采用 χ^2 检验,所有的统计检验均采用双侧检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

共纳入48例肝硬化患者,所有患者影像学均符合肝硬化期表现。数字随机分组法随机把48例患者分为对照组和治疗组,试验期间脱落或退出5例,43例完成药物观察,其中乙型肝炎肝硬化患者20例,原发性胆汁淤积性肝硬化患者10例,丙型肝炎肝硬化患者13例(Child A 16例、Child B 27例)。实验结束时实验组21例,男10例,女11例,平均年龄51.55岁 $\pm$ 10.66岁,对照组22例,男11例,女11例,平均年龄46.0岁 $\pm$ 11.95岁;其中实验组患者乙型肝炎肝硬化患者10例,原发性胆汁性肝硬化5例,丙型肝炎肝硬化患者6例,对照组乙型肝炎肝硬化10例,原发性胆汁淤积性肝硬化5例,丙型肝炎肝硬化7例。

2.1 患者一般情况 2组患者在入组时,其性别、年龄、体质量指数、病因和Child-Pugh评分在两组之间没有明显差异,具有可比性(表1)。两组间血常规、肝功能、肝纤维化、肾功能指标在治疗前的差异无统计学意义(表2)。所有患者的依从性良好,无患者服药少于总剂量的95%。

2.2 疗效

2.2.1 生化学变化: 治疗前,两组肝功能无明显差异,治疗3 mo时,TUDCA组总胆红素、ALT、AST、GGT及ALP均值分别较服药前下降10.3%、43.4%、55.7%、50.7%、23.3%,血清白蛋白均值较前上升18.2%,其中血清ALT、AST、ALP、GGT及白蛋白较治疗前有明显改善,均有统计学意义,UDCA组血清总胆红素、ALT、AST、GGT及ALP均值分别较服药前下降9.5%、5.3%、13.5%、27.8%、3.4%,血清白蛋白均值较前上升10.5%,其中血清AST及白蛋白较治疗前明显改善,具有统计学意义;在治疗6 mo后,TUDCA组血清总胆红素、ALT、AST、ALP和GGT的均值分别较服药前下降13.7%、42.8%、45.9%、38.4%和47.7%,血清白蛋白的均值较服药前升高16.8%,其中血清AST、ALP、GGT和

表 1 患者一般特征

特征	TUDCA组	UDCA组	P值
n	21	22	
男/女	10/11	11/11	>0.5
乙型肝炎肝硬化/PBC/丙型肝炎肝硬化	10/5/6	10/5/7	>0.5
年龄(岁)	53.0(40.5–60.5)	50.0(37–53.5)	>0.5
BMI(kg/m ²)	21.3(15.4–20.4)	22.8(18.5–24.3)	>0.5
Child–Pugh A/B	8/13	8/14	>0.5

TUDCA: 牛磺熊去氧胆酸; UDCA: 熊去氧胆酸; PBC: 原发性胆汁性肝硬化; BMI: 体质质量指数。

■创新盘点

与既往研究不同的是,我们对随访40余例不同病因所致的肝硬化患者,除观察其生化指标变化,我们追加了两组患者的肝脏病理学治疗前后变化,与报道的动物实验有相似结果,即TUDCA可能会延缓或逆转肝硬化进展。

表 2 患者治疗前后血常规及肾功能变化 (mean ± SD)

分组	n	WBC(×10 ⁹ /L)	RBC(×10 ¹² /L)	PLT(×10 ⁹ /L)	BUN(mmol/L)	Cr(μmol/L)
A组 治疗前	21	4.49 ± 1.86	3.80 ± 0.78	113.33 ± 81.35	5.78 ± 2.13	73.80 ± 21.30
治疗后	21	4.73 ± 1.63	4.04 ± 0.70	106.79 ± 64.60	5.25 ± 0.95	74.01 ± 19.05
B组 治疗前	22	3.74 ± 1.76	3.40 ± 0.61	121.33 ± 83.41	5.25 ± 2.53	65.50 ± 21.60
治疗后	22	4.53 ± 1.39	3.88 ± 0.59	229.11 ± 178.78	4.59 ± 1.87	62.00 ± 22.30

A: 实验组; B: 对照组. WBC: 白细胞; RBC: 红细胞; PLT: 血小板; BUN: 尿素氮; Cr: 肌酐。

表 3 治疗6 mo前后两组肝功能比较[中位数(四分位间距)]

分组	ALT(U/L)	AST(U/L)	ALP(U/L)	GGT(μmol/L)	白蛋白(g/L)
A组 治疗前	116.0(32.5, 237.5)	85.0(55.5, 221.0)	179.0(136.0, 296.0)	242.0(131.0, 356.5)	34.2(6.7, 20.3)
治疗3 mo	34.0(14.5, 51.0) ^a	42.0(58.5, 27.0) ^b	132.0(98.0, 164.0) ^a	56.0(37.5, 87.0) ^a	38.6(33.9, 46.2) ^a
治疗6 mo	31.0(18.5, 62.5)	39.0(29.5, 62.5) ^{bc}	100.1(69.5, 127.0) ^{bd}	50.0(30.5, 145.5) ^b	44.9(38.4, 48.5) ^a
B组 治疗前	57.0(26.0, 98.5)	74.0(52.0, 97.0)	291.0(104.0, 402.0)	186.0(53.0, 353.5)	35.5(32.6, 36.95)
治疗3 mo	32.0(26.0, 93.0)	67.0(44.5, 100.0) ^a	196.0(126.7, 329.0)	88(40.5, 301.0)	40.2(35.2, 40.9) ^a
治疗6 mo	29.0(24.0, 49.5) ^a	43.0(38.5, 84.0)	171.0(121.5, 412.5)	56.0(33.0, 336.0) ^a	36.5(35.15, 42.55) ^a

^aP<0.05, ^bP<0.01 vs 同组治疗前; ^cP<0.05, ^dP<0.01 vs 对照组. A: 实验组; B: 对照组. ALT: 谷丙转氨酶; AST: 谷草转氨酶; ALP: 碱性磷酸酶; GGT: γ-谷氨酰转氨酶。

白蛋白有明显改善, 治疗前后差异具有统计学意义($P<0.05$); UDCA组治疗3 mo时, AST及白蛋白较治疗前有明显改善, 具有统计学意义; 治疗结束时血清总胆红素、ALT、AST、ALP和GGT的均值分别较服药前下降19.9%、24.7%、30.5%、8.6%和29.8%, 血清白蛋白的均值较服药前升高10.1%, 其中血清ALT、GGT和白蛋白水平有明显改善, 治疗前后差异具有统计学意义($P<0.05$); 两组治疗结束后, TUDCA组ALP及AST下降较UDCA组明显, 具有明显统计学意义($P<0.05$); 两组的血清胆红素在治疗后轻度降低, 但差异较服药前无统计学意义. 除在3 mo时两组间血清AST水平的差异有统计学意义($P<0.05$), 两组间治疗前后无其他指标的差异有统计学意

义(表3).

2.2.2 组织学变化: 有6例患者在治疗期间接受经皮肝穿刺活检, TUDCA组4例, UDCA组2例. 根据中国慢性肝炎炎症活动和肝纤维化计分方案^[9], 治疗前患者肝脏病理改变均达G2-3及S2-4. 只有TUDCA组中的两例诊断为乙型肝炎肝硬化及原发性胆汁淤积性肝硬化患者的病理诊断从服药前的G2S3、G3S2转变为G2S1、G2S1(图1); 其他4例患者在组织学方面没有明显变化(图2).

2.3 安全性 两组药物均耐受性良好, 无不良反应报道. 患者的血常规、肾功能在服药前后均无明显变化(表2), 这表明两组药物在6 mo的治疗过程中15 mg/(kg·d)的治疗量是安全的。

■同行评价

本文通过平行对照研究观察TUDCA治疗肝硬化的临床疗效,对临床指导肝硬化尤其是伴有胆汁淤积的患者有一定的参考意义。

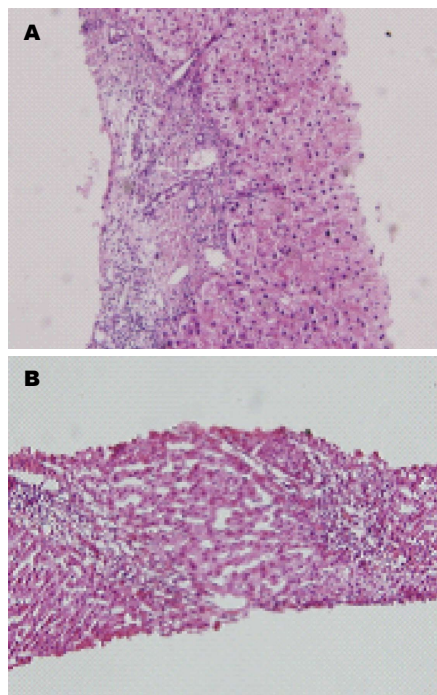


图1 实验组患者治疗前后肝脏病理组织学变化(HE × 20). A: 治疗前炎症及纤维化分级G2S3; B: 治疗后炎症及纤维化分级G2S1.

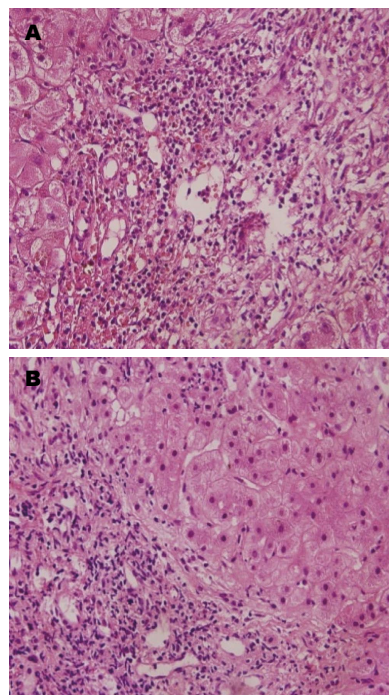


图2 对照组患者治疗前后肝脏病理组织学变化(HE × 40). A: 治疗前炎症及纤维化分级G2S4; B: 治疗后炎症及纤维化分级G2S4.

3 讨论

UDCA有效成分为UDCA,具有较强的亲水性,长期服用可以改善患者肝功能,目前已经被证实是治疗原发性胆汁性肝病的有效药物^[10],而TUDCA是一种与牛磺酸结合的亲水性胆汁酸,广泛存在于人和动物的胆汁中,是UDCA分泌在胆汁中的生理活性成分.与UDCA相比,TUDCA以阴离子形式存在,在不同pH值的环境下均为水溶性,故更易在肠道吸收及被肝脏摄取^[7].已有文献表明TUDCA在肠肝循环中生物利用度高,肝脏摄取能力较强,较UDCA更能促进胆汁排泄,保护肝细胞、抑制肝细胞的凋亡^[7],口服TUDCA后肝内胆汁酸的组成和循环胆汁酸的成分和浓度与UDCA类似,但生物利用度较高^[11,12].因此,TUDCA表现出更有利于治疗肝脏疾病的代谢特性.

我们通过对TUDCA治疗肝硬化患者的疗效进行观察,并与UDCA相比较,评价其疗效.结果表明,UDCA可以改善肝硬化患者肝功能,这与文献报道的相符^[13].TUDCA作为牛磺酸与UDCA结合的一种天然的结合型胆汁酸,治疗改善肝硬化患者的肝功能较UDCA明显,这与Cagliaris等^[14]的研究结果相近,其研究对象是等待肝移植的肝硬化患者,使用TUDCA治疗可改善胆汁淤积和细胞溶解的相关生化指标,并有

助于保持肝硬化患者临床症状和肝功能的稳定.TUDCA改善肝硬化患者血清生化指标的确切机制尚未完全阐明.除了改善内源性胆盐的破坏作用,TUDCA还具有细胞保护作用,通过直接调节死亡和生存的转录因子,TUDCA可保护线粒体和内质网膜,从而改善内源和外源性凋亡途径以及内质网应激所致的肝细胞损伤^[15-17].试验中两组血清白蛋白水平均有一定程度的升高.其血清白蛋白升高,可能与患者肝功能的改善有关.

这两种药物能否对肝硬化患者组织学改善仍有争论,TUDCA组虽有2例患者出现组织学改善,但不足以表现出其明确的抗纤维化作用.而在动物实验中,研究发现TUDCA具有抗纤维化作用,其可以通过降低转化生长因子 $\beta 1$ 的合成,抑制肝星状细胞活化,减少细胞外基质合成,从而减轻CCl₄诱导的大鼠肝纤维化^[18].UDCA被证明可以通过抑制胶原蛋白的表达和其他细胞外基质成分来抑制免疫介导的大鼠肝纤维化的发展^[19].Voumvouraki等^[20]最近报道经过6 mo的UDCA治疗原发性胆汁性肝硬化后,血清透明质酸、层黏连蛋白、IV型胶原蛋白无明显改善.考虑到6 mo的疗程不足以避免肝硬化自然病程对结果的影响,而且肝硬化患者的肝内组织学表现并不完全一致,肝穿时可能会出现抽样误

差, 因此, 更长时间的临床观察可能才能解释人类和动物研究之间的不一致。

对于除PBC的其他类型的肝硬化患者, UDCA对患者的远期疗效仍存在质疑, 有研究表明UDCA并不能改善此类患者的生存率^[21]。TUDCA作为UDCA的衍生物, 我们研究表明其能改善患者肝功能, 并可能延缓肝硬化进展甚至逆转早期肝纤维化, 在改善肝功能生化异常方面较UDCA可能更为有效。但由于我们样本量较少, 数据较离散, 观察周期较短, 其对肝硬化患者能否降低肝硬化并发症的发生率及能否改善肝硬化患者的生存率仍有待于大样本及更长时间的观察研究。

在这项研究中TUDCA治疗并未造成显著的不良反应如腹泻、恶心等, 没有患者因为药物不耐受而退出试验。在研究期间, 两组患者治疗前后的血常规、肾功能的生化指标无显著变化, 这表明治疗量的TUDCA未影响这些生化指标。因此, TUDCA与UDCA一样有良好的安全性。此外, 6 mo治疗后TUDCA组血清肝功能改善程度较好的达到了主要治疗终点, 且下降幅度明显高于UDCA组; 且TUDCA组中两例患者治疗后达到组织学改善。所以在肝硬化治疗中, TUDCA对改善肝功能不良方面可能比UDCA更为有效。

总之, TUDCA治疗肝硬化是安全的, 而且在改善肝功能生化异常方面较UDCA可能更为有效。临床上, 其能否抗肝脏纤维化及能否影响患者的生存率, 需要我们行大样本及更长时间的试验来证实。

4 参考文献

- Kuiper EM, Hansen BE, Lesterhuis W, Robijn RJ, Thijs JC, Engels LG, Koek GH, Aparicio MN, Kerbert-Dreteler MJ, van Buuren HR. The long-term effect of ursodeoxycholic acid on laboratory liver parameters in biochemically non-advanced primary biliary cirrhosis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2011; 35: 29-33 [PMID: 20810227 DOI: 10.1016/j.jgcb.2010.07.018]
- 王晓艳, 沈守荣, 李楠, 李予. 熊去氧胆酸治疗乙型肝炎肝硬化的临床疗效. *中南大学学报(医学版)* 2010; 35: 171-175
- Fischer S, Müller I, Zündt BZ, Jüngst C, Meyer G, Jüngst D. Ursodeoxycholic acid decreases viscosity and sedimentable fractions of gallbladder bile in patients with cholesterol gallstones. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004; 16: 305-311 [PMID: 15195895]
- Copaci I, Micu L, Iliescu L, Voiculescu M. New therapeutic indications of ursodeoxycholic acid. *Rom J Gastroenterol* 2005; 14: 259-266 [PMID: 16200237]
- Ratzu V, De Ledinghen V, Oberti F, Mathurin P, Wartelle-Bladou C, Renou C, Spnard J. A multicentric, double-blind, randomized-controlled trial (RCT) of high dose ursodeoxycholic acid in patients with non-alcoholic steatohepatitis (NASH) [Abstract]. *J Hepatol* 2009; 50 (Suppl 1): S21
- Boatright JH, Nickerson JM, Moring AG, Pardue MT. Bile acids in treatment of ocular disease. *J Ocul Biol Dis Infor* 2009; 2: 149-159 [PMID: 20046852]
- Invernizzi P, Setchell KD, Crosignani A, Battezzati PM, Larghi A, O'Connell NC, Podda M. Differences in the metabolism and disposition of ursodeoxycholic acid and of its taurine-conjugated species in patients with primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 1999; 29: 320-327 [PMID: 9918905]
- 中华医学会传染病与寄生虫病学分会, 肝病学分会. 病毒性肝炎防治方案. *中华肝脏病杂志* 2000; 8: 324-329
- 王泰龄, 刘霞, 周元平. 慢性肝炎炎症活动度及纤维化程度计分方案. *中华肝脏病杂志* 1998; 6: 195-197
- 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]
- Setchell KD, Rodrigues CM, Podda M, Crosignani A. Metabolism of orally administered tauroursodeoxycholic acid in patients with primary biliary cirrhosis. *Gut* 1996; 38: 439-446 [PMID: 8675100]
- Crosignani A, Battezzati PM, Setchell KD, Invernizzi P, Covini G, Zuin M, Podda M. Tauroursodeoxycholic acid for treatment of primary biliary cirrhosis. A dose-response study. *Dig Dis Sci* 1996; 41: 809-815 [PMID: 8674405]
- Buonigorno G, Quaranta GM, Penna A, Guerra V, Misciagna G, Manghisi OG. [The effect of ursodeoxycholic acid in patients with liver cirrhosis and chronic hypertransaminasemia]. *Minerva Gastroenterol Dietol* 1994; 40: 31-36 [PMID: 8204703]
- Cagliaris S, Giannini E, Dardano G, Mondello L, Valente U, Testa R. Tauroursodeoxycholic acid administration as adjuvant therapy in cirrhotic patients on transplantation waiting lists. *Hepatogastroenterology* 2000; 47: 1045-1047 [PMID: 11020875]
- Ben Mosbah I, Alfany-Fernández I, Martel C, Zaouali MA, Bintanel-Morcillo M, Rimola A, Rodés J, Brenner C, Roselló-Catafau J, Peralta C. Endoplasmic reticulum stress inhibition protects steatotic and non-steatotic livers in partial hepatectomy under ischemia-reperfusion. *Cell Death Dis* 2010; 1: e52 [PMID: 21364657 DOI: 10.1038/cddis.2010.29]
- Rodrigues CM, Solá S, Sharpe JC, Moura JJ, Steer CJ. Tauroursodeoxycholic acid prevents Bax-induced membrane perturbation and cytochrome C release in isolated mitochondria. *Biochemistry* 2003; 42: 3070-3080 [PMID: 12627974]
- Schoemaker MH, Conde de la Rosa L, Buist-Homan M, Vrenken TE, Havinga R, Poelstra K, Haisma HJ, Jansen PL, Moshage H. Tauroursodeoxycholic acid protects rat hepatocytes from bile acid-induced apoptosis via activation of survival pathways. *Hepatology* 2004; 39: 1563-1573 [PMID: 15185297]
- 王丹, 杨玲, 黄金明, 王保永, 李靓, 钱伟, 叶进, 侯晓华. 牛磺熊去氧胆酸抑制四氯化碳诱导的大鼠肝纤维化. *世界华人消化杂志* 2010; 18: 1979-1984
- Zhang LX, Liang TJ, Tan YR, Ren WH, Han GQ, Zhang J, Wang LC, Qin CY. Protective effects of ursodeoxycholic acid against immune-mediated liver fibrosis in rats. *Hepatogastroenterology* 2010; 57: 1196-1202 [PMID: 21410058]

- 20 Voumvouraki A, Koulentaki M, Notas G, Sfakianaki O, Kouroumalis E. Serum surrogate markers of liver fibrosis in primary biliary cirrhosis. *Eur J Intern Med* 2011; 22: 77-83 [PMID: 21238899 DOI: 10.1016/j.ejim.2010.10.002]
- 21 Papatheodoridis GV, Hadziyannis ES, Deutsch M, Hadziyannis SJ. Ursodeoxycholic acid for primary biliary cirrhosis: final results of a 12-year, prospective, randomized, controlled trial. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 2063-2070 [PMID: 12190178]

编辑 郭鹏 电编 闫晋利



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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》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)

EPIC联合NLR与BISAP早期预测急性胰腺炎严重性的比较

余贤恩, 邓有辉, 黄培宁, 程吉云, 熊明月, 黄梦兰, 黄雪姣, 梁林慧, 岑炳奎

余贤恩, 邓有辉, 黄培宁, 程吉云, 百色市人民医院(右江民族医学院西南医院)消化内科 广西壮族自治区百色市 533000
熊明月, 黄梦兰, 黄雪姣, 百色市人民医院(右江民族医学院西南医院)内科 广西壮族自治区百色市 533000
梁林慧, 百色市人民医院(右江民族医学院西南医院)检验科 广西壮族自治区百色市 533000
岑炳奎, 百色市人民医院(右江民族医学院西南医院)放射科 广西壮族自治区百色市 533000

余贤恩, 副主任医师, 主要从事肝、胆、胰疾病的研究。

百色市科技局基金资助项目, No. 百科计20140501

作者贡献分布: 余贤恩为项目负责人, 负责项目设计、数据分析、论文写作; 邓有辉负责指导; 黄培宁负责临床指导; 程吉云、熊明月、黄梦兰及黄雪姣负责临床实施与数据收集; 梁林慧负责实验项目检测; 岑炳奎负责影像检查。

通讯作者: 余贤恩, 副主任医师, 533000, 广西壮族自治区百色市城乡路8号, 百色市人民医院(右江民族医学院西南医院)消化内科. yuxianenys@163.com

电话: 0776-2851303

收稿日期: 2014-07-28 修回日期: 2014-08-18

接受日期: 2014-08-26 在线出版日期: 2014-10-08

EPIC combined with NLR vs BISAP for early prediction of severity of acute pancreatitis

Xian-En Yu, You-Hui Deng, Pei-Ning Huang, Ji-Yun Cheng, Ming-Yue Xiong, Meng-Lan Huang, Xue-Jiao Huang, Lin-Hui Liang, Bing-Kui Cen

Xian-En Yu, You-Hui Deng, Pei-Ning Huang, Ji-Yun Cheng, Department of Gastroenterology, People's Hospital of Baise, Southwest Hospital of Youjiang Medical College for Nationalities, Baise 533000, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Ming-Yue Xiong, Meng-Lan Huang, Xue-Jiao Huang, Department of Internal Medicine, People's Hospital of Baise, Southwest Hospital of Youjiang Medical College for Nationalities, Baise 533000, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Lin-Hui Liang, Department of Clinical Laboratory, People's Hospital of Baise, Southwest Hospital of Youjiang Medical College for Nationalities, Baise 533000, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Bing-Kui Cen, Department of Radiology, People's Hospital of Baise, Southwest Hospital of Youjiang Medical College for Nationalities, Baise 533000, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Supported by: the Science and Technology Project of Baise, No. 20140501

Correspondence to: Xian-En Yu, Associate Chief Physician, Department of Gastroenterology, People's Hospital of Baise, Southwest Hospital of Youjiang Medical College for Nationalities, 8 Chengxiang Road, Baise 533000, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China. yuxianenys@163.com

Received: 2014-07-28 Revised: 2014-08-18

Accepted: 2014-08-26 Published online: 2014-10-08

Abstract

AIM: To compare the value extrapancreatic inflammation on abdominal computed tomography (EPIC) combined with neutrophil-lymphocyte rate (NLR) vs bedside index for severity in acute pancreatitis (BISAP) in early prediction of severity of acute pancreatitis (AP).

METHODS: The clinical, laboratory and CT data obtained on admission (within first 24 h of hospitalization) for 358 patients with AP who were hospitalized from January 2010 to April 2014 were analyzed. The EPIC, NLR, BISAP and modified Marshall scores were calculated in all patients. The combined score was defined as EPIC score plus NLR score. AP was classified as mild AP (MAP), moderately severe AP (MSAP) and severe AP (SAP). The EPIC, NLR, BISAP scores and combined score were compared between groups. The correlation of these scores with severity of AP was analyzed using Spearman test. The AUC, sensitivity, specificity, accuracy, positive predictive value, negative predictive value and Youden index of these scores in early prediction of severity of AP were calculated.

RESULTS: There were 303 patients with MAP (mild group) and 55 patients with MSAP or SAP (severe group). The EPIC, NLR, BISAP and combined scores in the severe group were significantly higher than those in the mild group (4.200 ± 1.393 vs 1.373 ± 1.333 , 14.358 ± 5.908 vs 7.929 ± 4.514 , 2.655 ± 0.985 vs 0.993 ± 0.843 , 5.164 ± 1.385 vs 1.819 ± 1.493 , $P = 0.000$ for all). The Spearman correlation coefficients between AP severity and EPIC, NLR, BISAP and combined scores were 0.529, 0.406, 0.546 and 0.554, respectively ($P = 0.000$ for all). The AUCs of EPIC, NLR, BISAP and combined scores for predicting AP severity were 0.914 (95%CI: 0.867-0.961), 0.825 (95%CI: 0.778-0.872), 0.911 (95%CI: 0.863-0.960) and 0.938 (95%CI: 0.900-0.975), respectively ($P = 0.000$ for all). The sensitivity, specificity, accuracy, positive predictive value, negative predictive value and Youden index of BISAP score and combined score for predicting AP severity were 90.909%

■背景资料

急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)是发生于胰腺而可以波及多组织器官并引发器官衰竭的炎症性疾病, 对其严重性的早期预测能给予有效处置, 减少并发症及死亡。急性胰腺炎床旁严重指数(bedside index for severity in acute pancreatitis, BISAP)评分系统能早期预测AP死亡率, 但由于该评分系统中“受损精神状态”是通过“Glasgow昏迷量表”评定的主观项目, 准确性受到影响, 且项目多, 累赘。

■同行评议者

谭晓冬, 教授, 中国医科大学附属盛京医院

■相关报道

2007年De Waele等报道患者入院24 h的重症组的胰腺外炎症CT评分(extrapane-atic inflammation on abdominal computed tomography, EPIC)预测SAP的曲线下面积(area under curve, AUC)为0.91, 预测死亡率的AUC为0.85; 预测的敏感性为100%, 特异性为70.8%。2012年Bollen等也报道, 入院24 h内EPIC对AP严重性预测的准确性与临床评分系统类似。2011年Azab等报道中性粒细胞与淋巴细胞比值(neutrophil-lymphocyte rate, NLR)是预测急性胰腺炎严重性的较好指标。

vs 85.455%, 80.528% vs 86.469%, 82.123% vs 86.313%, 45.872% vs 53.409%, 97.992% vs 97.037%, and 0.714 vs 0.719, respectively.

CONCLUSION: The combined score of EPIC and NLR is easy to obtain and simple. The AUC of the combined score for predicting severity of early AP is larger than that of BISAP score. The specificity and accuracy of the combined score in predicting severity of early AP are higher than those of other indexes.

© 2014 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: EPIC; NLR; BISAP; Combined score; Acute pancreatitis; Severity; Prediction

Yu XE, Deng YH, Huang PN, Cheng JY, Xiong MY, Huang ML, Huang XJ, Liang LH, Cen BK. EPIC combined with NLR vs BISAP for early prediction of severity of acute pancreatitis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(28): 4345-4351 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/4345.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i28.4345>

摘要

目的: 比较联合胰腺外炎症CT评分(extropancreatic inflammation on abdominal computed tomography, EPIC)及中性粒细胞与淋巴细胞比值(neutrophil-lymphocyte rate, NLR)与急性胰腺炎床旁严重指数(bedside index for severity in acute pancreatitis, BISAP)早期预测急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)严重性的价值。

方法: 对2010-01/2014-04住院的358例AP患者资料进行分析。对所有患者进行EPIC、NLR、BISAP、改良Marshall及联合指标评分。联合指标评分为EPIC分数加上NLR得分(其中NLR ≥ 7.345 为1分, < 7.345 为0分)。轻度AP划入轻症组, 中度AP重度AP划入重症组。两组的EPIC、NLR、BISAP及联合指标评分进行 t 检验, 采用Spearman检验评价各类指标评分与重症的相关性。对各类指标早期预测AP严重性的曲线下面积(area under curve, AUC)及敏感性、特殊性、准确性、阳性预测值、阴性预测值、约登指数进行了研究。

结果: 358例AP中, 重症55例(占15.363%, 55/358), 轻症303例(占84.637%, 303/358)。重症组的EPIC、NLR、BISAP及联合指标评分比轻症组的评分高, 分别为 4.200 ± 1.393 vs 1.373 ± 1.333 , 14.358 ± 5.908 vs 7.929 ± 4.514 , 2.655 ± 0.985 vs 0.993 ± 0.843 , 5.164 ± 1.385 vs 1.819

± 1.493 , 所有 $P = 0.000$ 。EPIC、NLR、BISAP及联合指标评分与重症的相关系数分别为0.529、0.406、0.546及0.554, 所有 $P = 0.000$ 。EPIC、NLR、BISAP及联合指标评分早期预测AP严重性的AUC分别为0.914(95%CI: 0.867-0.961), 0.825(95%CI: 0.778-0.872), 0.911(95%CI: 0.863-0.960)及0.938(95%CI: 0.900-0.975), 所有 $P = 0.000$ 。BISAP及联合指标评分预测重症的敏感性、特异性、准确性、阳性预测值、阴性预测值及约登指数分别为90.909%、80.528%、82.123%、45.872%、97.992%、0.714及85.455%、86.469%、86.313%、53.409%、97.037%、0.719。

结论: 联合EPIC及NLR指标简便易于获得, 其早期预测AP严重性的曲线下面积较BISAP的预测面积大, 与其他指标相比, 其预测的重症AP的特异性及准确性较高。

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 胰腺外炎症CT评分; 中性粒细胞与淋巴细胞比值; 急性胰腺炎床旁严重指数; 联合指标; 急性胰腺炎; 严重性; 预测

核心提示: 358例急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)患者中, 重症组的胰腺外炎症CT评分(extropancreatic inflammation on abdominal computed tomography, EPIC)、中性粒细胞与淋巴细胞比值(neutrophil-lymphocyte rate, NLR)、急性胰腺炎床旁严重指数(bedside index for severity in acute pancreatitis, BISAP)及联合(EPIC及NLR)指标评分比轻症组的评分高。EPIC、NLR、BISAP及联合指标早期预测AP严重性的曲线下面积(area under curve)分别为0.914、0.825、0.911及0.938。联合指标较BISAP预测AP严重性的特异性及准确性高。

余贤恩, 邓有辉, 黄培宁, 程吉云, 熊明月, 黄梦兰, 黄雪姣, 梁林慧, 岑炳奎. EPIC联合NLR与BISAP早期预测急性胰腺炎严重性的比较. *世界华人消化杂志* 2014; 22(28): 4345-4351 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/4345.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i28.4345>

0 引言

急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)是起源于胰腺而可波及全身多组器官并可引起短暂性或持续性器官衰竭的疾病。伴有器官衰竭的患者死亡率高达15%-30%, 因此对AP严重性的早期预测, 即对发生器官衰竭的早期预测, 以便给予相应治疗从而改善AP预后具有重要的意义。2008

年, Wu等^[1]报道利用急性胰腺炎床旁严重指数(Bedside Index for Severity in Acute Pancreatitis, BISAP)评分系统能早期预测AP死亡率. 随后的推广应用中发现, 由于BISAP评分系统中“受损精神状态”是通过“Glasgow昏迷量表”评定的主观项目, 准确性受到影响^[2], Otsucki等^[3]也认为BISAP的评分系统较复杂、累赘及有效性差. 作者先前的研究显示胰腺外炎症CT评分(extra-pancreatic inflammation on abdominal computed tomography, EPIC)及中性粒细胞与淋巴细胞比值(neutrophil-lymphocyte rate, NLR)对AP严重性的早期预测价值较高^[4], 而且EPIC及NLR相对简单, 易于获得. 所以本研究拟联合EPIC及NLR与BISAP对AP患者伴器官衰竭的预测情况进行对比研究.

1 材料和方法

1.1 材料 对2010-01/2014-04在百色市人民医院住院的AP患者资料进行分析, 纳入病例符合《中国急性胰腺炎诊疗指南(2013, 上海)》的“AP的诊断标准”^[5]. 患者年龄18-89岁, 平均年龄47.371岁±14.742岁, 男276例, 女82例, 男女比例3.37:1.

1.2 方法

1.2.1 项目检测及评分: 所有患者入院后24 h内采静脉血行血常规、血尿素氮和血肌酐等检测以及行腹部CT扫描检查. 计算每例患者NLR数值, 按Pezzilli等^[6]报道的EPIC评分方法对患者CT结果进行评分, 依据Wu等^[1]制定的标准对患者进行BISAP评分, 其中“受损精神状态”采用Glasgow昏迷量表进行评分.

1.2.2 病例分组: 采用《中国急性胰腺炎诊疗指南(2013, 上海)》^[5]中的“改良Marshall评分系统”对所有患者于入院后24、48、72及96 h进行评分, 以评分≥2分为存在器官衰竭的依据. 因为是关于早期预测AP严重性的研究, 所以短暂性器官衰竭[中度AP(moderate sever AP, MSAP), 器官衰竭<48 h]及持续性器官衰竭[重度AP(severe AP, SAP), 器官衰竭>48 h]病例均归为重症组(1组), 无器官衰竭[轻度AP(mild AP, MAP)]病例归为轻症组(0组).

统计学处理 两组患者的EPIC、NLR、BISAP的结果以mean±SD表示. 采用统计学计算NLR诊断器官衰竭的阳性分界值(cute off value), ≥此分界值为1分, <此分界值为0分, 将此评分加上EPIC评分作为联合(EPIC及NLR)指

标的得分. 用SPSS17.0统计软件对数据进行 t 检验, 相关性检验[经非参数检验(npar test), 评分数据等为非正态分布, 则采用Spearman相关性分析]及ROC分析, 并用公式法^[7]计算比较曲线下面积(area under curve, AUC)大小. 以 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义. 计算EPIC、NLR、BISAP及联合(EPIC和NLR)对AP伴器官衰竭预测的敏感性、特异性、准确性、阳性预测值、阴性预测值及约登指数.

2 结果

2.1 AP患者伴器官衰竭情况 358例AP患者经“改良Marshall评分”结果为: 器官衰竭55例(占15.363%, 重症组), 其中入院后24 h内发生51例, 入院后48 h内发生4例; 器官衰竭<48 h为27例, >48 h为26例. 55例器官衰竭患者中, 入住ICU25例, 出现胡言乱语或嗜睡或昏迷共6例. 死亡12例(占重症组的21.818%, 占全部AP患者的3.352%). 303例无器官衰竭(84.637%, 轻症组). 两组患者年龄差异无统计学意义(48.600岁±15.817岁 vs 47.140岁±14.551岁, $t = 0.674$, $P = 0.500$).

2.2 重症组及轻症组AP患者的EPIC、NLR、BISAP及联合(EPIC+NLR)评分情况 经ROC分析, 正确预测重症的NLR的值为7.345, 即≥7.345为1分, <7.345为0分, 联合(EPIC+NLR)评分为EPIC评分加NLR得分. 55例重症组AP患者的EPIC、NLR、BISAP及联合(EPIC+NLR)评分明显高于303例轻症组AP患者相应指标评分($P = 0.000$)(表1).

2.3 EPIC、NLR、BISAP及联合(EPIC+NLR)评分与AP患者伴器官衰竭的相关性 经Spearman相关性检验分析EPIC、NLR、BISAP及联合(EPIC+NLR)评分与AP伴器官衰竭相关性系数(r_s)分别为: 0.529、0.406、0.546及0.554(均 P 为0.000). 而且EPIC、NLR及联合(EPIC+NLR)评分与BISAP的相关性分别为: 0.669、0.497及0.702(均 P 为0.000).

2.4 EPIC、NLR、BISAP及联合(EPIC+NLR)评分预测AP伴器官衰竭的ROC分析 经ROC分析, EPIC、NLR及BISAP预测AP伴器官衰竭的曲线下面积(AUC)分别为: 0.914(95%CI: 0.867-0.961)、0.825(95%CI: 0.778-0.872)及0.911(95%CI: 0.863-0.960)(均 P 为0.000)(图1). 联合(EPIC+NLR)评分预测重症的AUC为0.938(95%CI: 0.900-0.975), 与BISAP评分预测器

■创新盘点

本研究表明, 与BISAP预测AP严重性相比, 联合EPIC及NLR均为客观指标, 避免了BISAP中“受损精神状态”的主观项目及评估累赘, 联合指标对AP严重性预测的特异性和准确性最高, 预测严重性的AUC最大.

■应用要点

联合指标EPIC及NLR的数据易于获得, 评估简便, 对早期预测AP伴器官衰竭(重症)的特异性及准确性都较高, 对临床实践具有重要意义。

表 1 重症组及轻症组AP患者EPIC、NLR、BISAP和联合(EPIC+NLR)评分的比较 (mean ± SD)

分组	n	EPIC	NLR	BISAP	联合(EPIC+NLR)
重症组(1组)	55	4.200 ± 1.393	14.358 ± 5.908	2.655 ± 0.985	5.164 ± 1.385
轻症组(0组)	303	1.373 ± 1.333	7.929 ± 4.514	0.993 ± 0.843	1.819 ± 1.493
t值		14.367	9.231	13.094	15.453
P值		0.000	0.000	0.000	0.000

AP: 急性胰腺炎; EPIC: 胰腺外炎症CT评分; NLR: 中性粒细胞与淋巴细胞比值; BISAP: 急性胰腺炎床旁严重指数。

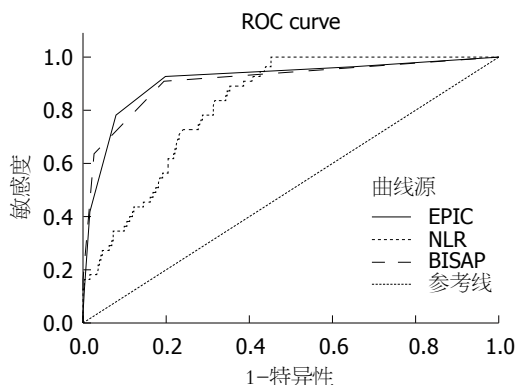


图 1 EPIC、NLR及BISAP预测重症AP的ROC曲线。ROC curve: 受试者操作特征曲线; EPIC: 胰腺外炎症CT评分; NLR: 中性粒细胞与淋巴细胞比值; BISAP: 急性胰腺炎床旁严重指数。

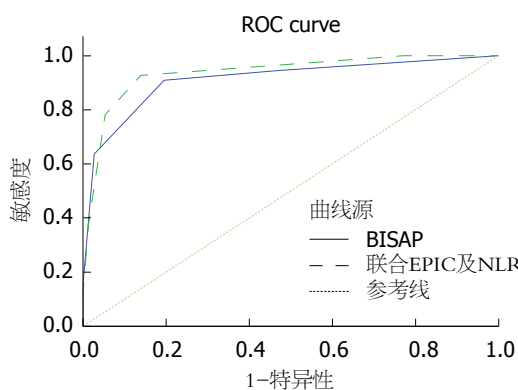


图 2 BISAP及联合指标预测重症AP的ROC曲线。ROC curve: 受试者操作特征曲线; BISAP: 急性胰腺炎床旁严重指数; EPIC: 胰腺外炎症CT评分; NLR: 中性粒细胞与淋巴细胞比值。

官衰竭的AUC 0.911(95%CI: 0.863-0.960)间差异无统计学意义($Z = 1.125 < 1.96, P > 0.05$)(图2)。

2.5 EPIC、NLR、BISAP及联合(EPIC+NLR)预测器官衰竭的有效性 EPIC、NLR、BISAP及联合(EPIC+NLR)评分预测器官衰竭的敏感性、特异性、准确性、阳性预测值、阴性预测值、约登指数如表2。联合(EPIC+NLR)评分预测器官衰竭的特异性及准确性最大。

3 讨论

2012年新的亚特兰大急性胰腺炎分类将AP分为MAP、MSAP、SAP, MAP不伴有器官衰竭、局部或全身并发症, MSAP伴有<48 h的器官衰竭, SAP伴有>48 h的器官衰竭^[8]。AP总的死亡率为1%-4%^[1]。而持续性器官衰竭与AP死亡率的相关系数为16.72, 死亡率达15%^[9]。器官衰竭对AP死亡率的影响比感染的影响大, 所以及早判断或预测AP是否伴有器官衰竭具有重要的临床意义。

患者住院最初的12-24 h是对AP严重性的预测、评估及救治等处置的关键时期, 因为这段时间器官功能障碍的发生率最高^[10]。在临床实际工作中, 不论是短暂性器官衰竭还是持续性器官衰竭, 病情都是较重的, 其救治的方法都基本一致, 尤其是在早期预测AP是否伴有器官衰竭的情形时, 时间上不可能区分而处理上也无必要区分短暂性器官衰竭或持续性器官衰竭, 所以本研究将MSAP及SAP病例均划归为重症组(1组), MAP划为轻症组(0组)。本研究显示, 358例AP患者中, 重症55例(占15.363%), 6例出现胡言乱语或嗜睡或昏迷全部为重症病例, 轻症303例(占84.637%)。共死亡12例(占重症组21.818%), 高于Guo等^[9]的报道情况; 死亡例数占全部AP患者的3.352%, 与Wu等^[1]报道类似。Zhang等^[11]报道, 按2012年分类标准, 重症为16.7%, 总死亡率3.2%。本研究与其一致。

对AP严重性的预测, 即预测是否为MSAP或SAP。早年的预测方法包括APACHE II、Ranson、CT严重指数(CT severity index, CTSI)、血尿素氮、C-反应蛋白及D-二聚体等等, 或因评分系统繁琐或因指标难以获得或因预测准确性不高, 导致预测有效性及临床使用率不高。2008年Wu等^[1]经过大量的资料研究, 制定了BISAP评分系统, 其包括: (1)血尿素氮: $\geq 17.89 \text{ mmol/L}$; (2) I: 受损精神状态; 通过Glasgow昏迷量表来

表 2 EPIC、NLR、BISAP及联合(EPIC+NLR)预测器官衰竭的有效性

指标	CV	AUC	Se(%)	Sp(%)	Ac(%)	PPV(%)	NPV(%)	YI
EPIC	2.5(3)	0.914	92.727	80.858	82.681	46.781	98.394	0.736
NLR	7.345	0.825	94.545	53.135	59.497	26.804	98.171	0.478
BISAP	1.5(2)	0.911	90.909	80.528	82.123	45.872	97.992	0.714
联合EPIC及NLR	3.5(4)	0.938	85.455	86.469	86.313	53.409	97.037	0.719

CV: 预测分界值; AUC: 曲线下面积; Se: 敏感性; Sp: 特异性; Ac: 准确性; PPV: 阳性预测值; NPV: 阴性预测值; YI: 约登指数。

评分; (3)SIRS: 全身炎症反应综合征; (4)A: 年龄; (5)P: 胸腔积液。Wu等^[1]的研究显示, BISAP能较好地预测AP死亡率, 是早期预测胰腺炎死亡有效的评分系统, 可在患者发生器官衰竭前对其进行死亡风险分级。Singh等^[12]报道, BISAP是预测胰腺炎死亡率及严重性的较好的简单指标, 当BISAP ≥ 3 时, 其能较好地预测器官衰竭、持续性器官衰竭及胰腺坏死的发生。本研究显示, 重症组及轻症组的BISAP评分为 2.655 ± 0.985 vs 0.993 ± 0.843 , 差异具有统计学意义($P = 0.000$)(表1)。BISAP与重症的相关系数(r_s)为 $0.546(P = 0.000)$ 。而且BISAP预测AP伴有器官衰竭(重症)的ROC分析显示, AUC为 $0.911(95\%CI: 0.863-0.960)(P = 0.000)$ (图1)。其预测重症的敏感性、特异性及准确性分别为 90.909% 、 80.528% 及 82.123% (表2)。表明, BISAP评分与AP伴有器官衰竭(重症)明显相关, 其能较好地预测AP严重性, 与上述文献报道相似, 本研究也证明欧美及亚太国家学者先前报道的BISAP是早期评估AP严重性的较好系统^[13-16]。本研究还显示, BISAP预测重症AP的临床分界点为1.5分, 在临床实际操作中以BISAP ≥ 2 分可判为重症可能, 这与周慧慧等^[17]的报道相一致。也与张嘉等^[18]荟萃分析相一致。

在BISAP被广泛用于临床之后, 其不足之处也逐渐被注意到。BISAP评分系统中的“受损精神状态”采用Glasgow昏迷量表来评定, Singh等^[12]认为其受观察者主观判断影响, 变动较大。胡瑞瑞等的研究也表明, 采用Glasgow昏迷量表来评估患者“受损精神状态”带有主观特点^[2], 认为几乎所有患者的“受损精神状态”评分为满分, 也认为如果患者出现精神系统改变, 病情一般会进展到比较严重阶段。张嘉等^[18]荟萃分析也发现既往研究中“受损精神状态”的评分多缺失。本研究显示, 303例轻症患者及49例重症

患者的“受损精神状态”的评分为满分, 而出现胡言乱语或嗜睡或昏迷的6例患者均为重症病例, 说明此项指标不敏感, 有瑕疵之处, 与上述文献报道一致。而且, 日本Otsuki等^[3]研究认为BISAP、APACHE II等评分系统较复杂、累赘及有效性差。BISAP评分系统中含有: 尿素(B)、受损精神状态[I: 睁眼反应(4个不同描述及分值)、语言反应(5个不同描述及分值)、运动反应(6个不同描述及分值)]、全身炎症反应综合征(S: 含体温、呼吸、脉搏、白细胞总数, 共4项)、年龄(A)及胸腔积液(P), 总共22个小指标, 相对较复杂。所以, 还需要寻找更简便的评估方法。

EPIC及CTSI是CT诊断及评价AP的重要影像学评分系统。研究显示, 重症酒精性AP的EPIC评分较轻症的高(4.18 ± 0.40 vs 1.69 ± 1.11 , $P < 0.05$), EPIC评分能反映AP严重性^[19]。De Waele等^[20]研究发现患者入院24 h的EPIC为3.6时其预测SAP的AUC为0.91, 预测死亡率的AUC为0.85; 当EPIC为4时, 其预测SAP的敏感性为 100% , 特异性为 70.8% 。Bollen等^[21]报道, 入院24 h内EPIC及CTSI对AP严重性预测的准确性与临床评分系统类似。我们先前的研究显示, 入院24 h内的EPIC评分与AP严重性的Spearman相关系数为0.61, 当EPIC = 2.5时, 其预测AP严重性的AUC为0.917, 敏感性为 85.00% , 准确性为 90.63% ^[4]。本研究显示, 重症组较轻症组的EPIC评分大(4.200 ± 1.393 vs 1.373 ± 1.333)($P = 0.000$)(表1), 其与AP伴有器官衰竭的相关系数为 $0.529(P = 0.000)$, AUC为 $0.914(95\%CI: 0.867-0.961)(P = 0.000)$ (图1), 表明本研究与国外的报道类似, 预测的AUC均达到0.91。EPIC预测重症的敏感性、特异性及准确性分别为 92.727% 、 80.858% 及 82.681% (表2), 也与上述文献报道的相类似。因为EPIC可在患者入院时及入院24 h内获得, 且具有较高的预测价值, 所以, 中国医师协会急诊医

■名词解释

胰腺外炎症CT评分: 胰腺外炎症CT评分, 是对急性胰腺炎患者上腹部CT扫描结果的一种评分方法, 评分点为是否有胸膜渗出、腹腔积液、后腹膜炎症及肠系膜炎症。中性粒细胞与淋巴细胞比值: 中性粒细胞与淋巴细胞比值, 为外周血常规检查结果中中性粒细胞与淋巴细胞比值。

■同行评价

本文选题贴近临床需要, 实验设计合理, 数据全面翔实, 研究结果具有较重要的临床指导意义和较高的科学价值。

师分会制定的《2013中国急诊急性胰腺炎临床实践指南》中推荐EPIC评分系统用于AP严重性评分^[22]。

白细胞, 尤其是中性粒细胞, 是重要的炎症反应细胞。在AP早期, 患者外周血中性粒细胞上细胞间黏附分子-1表达的增加是预测重症AP较好指标^[23]。研究表明, AP患者的细胞因子增多, 增加抗凋亡蛋白A1、Bcl-x及Caspase2的表达, 减少中性粒细胞凋亡, 而过多的细胞因子却促进淋巴细胞凋亡, 使NLR增大, 尤其在SAP患者更明显^[24-27]。与白细胞总数相比较, NLR能更好地预测AP严重性^[28]。NLR预测AP严重性的AUC较白细胞总数的预测面积大, 预测的敏感性及准确性较高^[29]。Suppiah等^[30]报道, 入院第1天SAP患者的NLR较MAP患者的高, 为15.5:10.5, 诊断SAP的分界值为10.6, 敏感性为63%-90%, 特异性50%-70%, 阴性预测值89.0%-96.4%。我们先前的研究也显示SAP患者的NLR较MAP的高^[4], AUC为0.96。本研究也显示入院24 h内, 重症组的NLR明显较轻症组的高(14.358 ± 5.908 vs 7.929 ± 4.514), 差异有明显统计学意义($P = 0.000$)(表1); 其预测AP伴器官衰竭的敏感性为94.545%, 特异性为53.135%(表2), 与Suppiah等^[30]报道的类似; 其预测AP严重性的AUC = 0.8259(图1), 表明其预测准确性中等。

EPIC及NLR都可以在入院时及入院24 h内获得, 易于评分, 而且都具有较好的预测AP严重性的价值。本研究是联合CT检查(器械检查)的EPIC评分及血常规检查(实验室检查)并计算得到的NLR这两个客观指标来预测AP伴器官衰竭(AP严重性)情况, 结果显示, 重症组联合指标明显高于轻症组的联合指标(5.164 ± 1.385 vs 1.819 ± 1.495), 差异具有明显统计学意义($P = 0.000$); 联合指标与重症的Spearman相关系数为0.554($P = 0.000$), 分别高于EPIC、NLR及BISAP与重症的相关系数(分别为0.529、0.406及0.546), 而且联合指标与BISAP的相关系数为0.702($P = 0.000$)。说明联合指标与重症及BISAP密切相关, 联合指标能较好反映重症及BISAP。联合指标预测重症的敏感性、特异性、准确性、阳性预测值、阴性预测值及约登指数分别为85.455%、86.469%、86.313%、53.409%、97.037%及0.719。与单独的EPIC、NLR及BISAP相比较, 联合指标在预测的特异性和准确性方面最高, 均超过86%(表2)。单独的EPIC、NLR及BISAP预测重症的AUC分别为0.914(95%CI:

0.867-0.961)、0.825(95%CI: 0.778-0.872)及0.911(95%CI: 0.863-0.960), 显示EPIC及BISAP预测准确性高, 单独NLR预测的准确性中等。联合指标预测AP严重性的AUC为0.938(95%CI: 0.900-0.975), 预测的准确性高; 联合指标与BISAP预测重症的AUC比较(0.938 vs 0.911), 尽管差异无统计学意义($P > 0.05$), 但联合指标预测的实际面积仍然为研究中最大值(图2), 表明联合指标预测准确性最大。

总之, 本研究表明联合指标EPIC及NLR的数据易于获得, 相对简便, 其早期预测AP伴器官衰竭(重症)的AUC较BISAP的预测的AUC大, 且联合指标与BISAP有较高的相关性, 联合指标预测重症的特异性及准确性都较高, 值得临床推广应用。当然, 本研究也发现, 联合指标预测的敏感性较单独指标预测的敏感性低, 这将通过进一步的研究以完善早期预测评估及处置。

4 参考文献

- 1 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]
- 2 胡瑞瑞, 张琪, 田宇彬, 孔心涓, 薛会光, 魏良洲, 赵清喜. BISAP评分系统对重症急性胰腺炎的评估价值. *中华胰腺病杂志* 2011; 11: 231-233
- 3 Otsuki M, Takeda K, Matsuno S, Kihara Y, Koizumi M, Hirota M, Ito T, Kataoka K, Kitagawa M, Inui K, Takeyama Y. Criteria for the diagnosis and severity stratification of acute pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 5798-5805 [PMID: 24124324 DOI: 10.3748/wjg.v19.i35.5798]
- 4 余贤恩. 血液标志物与胰腺外炎症CT评分对急性胰腺炎严重性早期预测的比较. *世界华人消化杂志* 2012; 20: 969-974
- 5 中华医学会消化病学分会胰腺疾病学组. 中国急性胰腺炎诊治指南(2013上海). *中华胰腺病杂志* 2013; 13: 73-78
- 6 Pezzilli R, Zerbi A, Di Carlo V, Bassi C, Delle Fave GF. Practical guidelines for acute pancreatitis. *Pancreatology* 2010; 10: 523-535 [PMID: 20975316 DOI: 10.1159/000314602]
- 7 Hanley JA, McNeil BJ. A method of comparing the areas under receiver operating characteristic curves derived from the same cases. *Radiology* 1983; 148: 839-843 [PMID: 6878708]
- 8 Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, Gooszen HG, Johnson CD, Sarr MG, Tsiotos GG, Vege SS. Classification of acute pancreatitis--2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut* 2013; 62: 102-111 [PMID: 23100216 DOI: 10.1136/gutjnl-2012-302779]
- 9 Guo Q, Li A, Xia Q, Liu X, Tian B, Mai G, Huang Z, Chen G, Tang W, Jin X, Chen W, Lu H, Ke N, Zhang Z, Hu W. The role of organ failure and infection in necrotizing pancreatitis: a prospective study. *Ann Surg* 2014; 259: 1201-1207 [PMID: 24169172 DOI: 10.1097/SLA.0000000000000264]

- 10 Wu BU, Banks PA. Clinical management of patients with acute pancreatitis. *Gastroenterology* 2013; 144: 1272-1281 [PMID: 23622137 DOI: 10.1053/j.gastro.2013.01.075]
- 11 Zhang J, Shahbaz M, Fang R, Liang B, Gao C, Gao H, Ijaz M, Peng C, Wang B, Niu Z, Niu J. Comparison of the BISAP scores for predicting the severity of acute pancreatitis in Chinese patients according to the latest Atlanta classification. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2014; 21: 689-694 [PMID: 24850587 DOI: 10.1002/jhbp.118]
- 12 Singh VK, Wu BU, Bollen TL, Repas K, Maurer R, Johannes RS, Mortele 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]
- 13 Papachristou GI, Muddana V, Yadav D, O'Connell M, Sanders MK, Slivka A, Whitcomb DC. Comparison of BISAP, Ranson's, APACHE-II, and CTSI scores in predicting organ failure, complications, and mortality in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 435-441; quiz 442 [PMID: 19861954 DOI: 10.1038/ajg.2009.622]
- 14 Park JY, Jeon TJ, Ha TH, Hwang JT, Sinn DH, Oh TH, Shin WC, Choi WC. Bedside index for severity in acute pancreatitis: comparison with other scoring systems in predicting severity and organ failure. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2013; 12: 645-650 [PMID: 24322751]
- 15 Chen L, Lu G, Zhou Q, Zhan Q. Evaluation of the BISAP score in predicting severity and prognoses of acute pancreatitis in Chinese patients. *Int Surg* 2013; 98: 6-12 [PMID: 23438270 DOI: 10.9738/0020-8868-98.1.6]
- 16 Bezmarević M, Kostić Z, Jovanović M, Micković S, Mirković D, Soldatović I, Trifunović B, Pejović J, Vujanić S. Procalcitonin and BISAP score versus C-reactive protein and APACHE II score in early assessment of severity and outcome of acute pancreatitis. *Vojnosanit Pregl* 2012; 69: 425-431 [PMID: 22764546]
- 17 周慧慧, 林连捷, 郑长青, 林艳, 张静洁, 张立伟. BISAP联合凝血指标对急性胰腺炎严重程度评估的意义. *世界华人消化杂志* 2012; 20: 1638-1643
- 18 张嘉, 杨骥. BISAP评分系统对急性胰腺炎严重程度评估的荟萃分析. *中华胰腺病杂志* 2014; 14: 149-153
- 19 余贤恩, 梁健. 酒精性急性胰腺炎CRP浓度及EPIC评分特点与其严重性的关系. *胃肠病学和肝病学杂志* 2011; 20: 668-670
- 20 De Waele JJ, Delrue L, Hoste EA, De Vos M, Duyck P, Colardyn FA. Extrapaneatic inflammation on abdominal computed tomography as an early predictor of disease severity in acute pancreatitis: evaluation of a new scoring system. *Pancreas* 2007; 34: 185-190 [PMID: 17312456]
- 21 Bollen TL, Singh VK, Maurer R, Repas K, van Es HW, Banks PA, Mortele KJ. A comparative evaluation of radiologic and clinical scoring systems in the early prediction of severity in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2012; 107: 612-619 [PMID: 22186977 DOI: 10.1038]
- 22 中国医师协会急诊医师分会. 2013中国急诊急性胰腺炎临床实践指南. *中国急救医学* 2013; 33: 1057-1071
- 23 Dabrowski A, Osada J, Dabrowska MI, Wereszczynska-Siemiatkowska U, Siemiatkowski A. Increased expression of the intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) on peripheral blood neutrophils in acute pancreatitis. *Adv Med Sci* 2014; 59: 102-107 [PMID: 24797984 DOI: 10.1016/j.advms.2014.01.001]
- 24 Nakamura Y, Do JH, Yuan J, Odinkova IV, Mareninova O, Gukovskaya AS, Pandolfi SJ. Inflammatory cells regulate p53 and caspases in acute pancreatitis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2010; 298: G92-100 [PMID: 19850968 DOI: 10.1152/ajpgi.00324.2009]
- 25 Bai X, Song Z, Zhou Y, Pan S, Wang F, Guo Z, Jiang M, Wang G, Kong R, Sun B. The apoptosis of peripheral blood lymphocytes promoted by hyperbaric oxygen treatment contributes to attenuate the severity of early stage acute pancreatitis in rats. *Apoptosis* 2014; 19: 58-75 [PMID: 24101212 DOI: 10.1007/s10495-013-0911-x]
- 26 Dambrauskas Z, Giese N, Gulbinas A, Giese T, Berberat PO, Pundzius J, Barauskas G, Friess H. Different profiles of cytokine expression during mild and severe acute pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2010; 16: 1845-1853 [PMID: 20397261]
- 27 Mylona V, Koussoulas V, Tzivras D, Makrygiannis E, Georgopoulou P, Koratzanis G, Giamarellos-Bourboulis EJ, Tzivras MD. Changes in adaptive and innate immunity in patients with acute pancreatitis and systemic inflammatory response syndrome. *Pancreatol* 2011; 11: 475-481 [PMID: 21997439 DOI: 10.1159/000329460]
- 28 Azab B, Jaglall N, Atallah JP, Lamet A, Raja-Surya V, Farah B, Lesser M, Widmann WD. Neutrophil-lymphocyte ratio as a predictor of adverse outcomes of acute pancreatitis. *Pancreatol* 2011; 11: 445-452 [PMID: 21968329 DOI: 10.1159/000331494]
- 29 余贤恩. 中性粒细胞与淋巴细胞比值对急性胰腺炎严重性的预测价值. *胃肠病学和肝病学杂志* 2012; 21: 574-577
- 30 Suppiah A, Malde D, Arab T, Hamed M, Allgar V, Smith AM, Morris-Stiff G. The prognostic value of the neutrophil-lymphocyte ratio (NLR) in acute pancreatitis: identification of an optimal NLR. *J Gastrointest Surg* 2013; 17: 675-681 [PMID: 23371356 DOI: 10.1007/s11605-012-2121-1]

编辑 郭鹏 电编 闫晋利



血清CgA在胃肠胰神经内分泌肿瘤临床诊断和疗效评价中的应用

马金华, 王丽娟, 沈存芳, 骆玉霜, 马金兰, 马金详

■背景资料

胃肠胰神经内分泌肿瘤诊断是临床医师们关注的重点, 常常依据肿瘤细胞所分泌的激素和激素前体等指标进行诊断, 效果并不是很明显。而血清嗜铬粒蛋白A(chromogranin A, CgA)是肿瘤中的常见标志物, 故此本研究中阐述血清CgA在其表达与诊治中的应用价值。

马金华, 王丽娟, 沈存芳, 骆玉霜, 马金兰, 马金详, 青海大学附属医院肿瘤内科 青海省西宁市 810000

马金华, 主治医师, 主要从事肿瘤内科的研究。

作者贡献分布: 此课题由马金华设计; 王丽娟指导; 研究过程由马金华、王丽娟、沈存芳、骆玉霜、马金兰及马金详共同操作完成; 数据分析由马金华完成; 本论文写作由马金华、王丽娟、骆玉霜及马金兰共同完成。

通讯作者: 马金华, 副主任医师, 810000, 青海省西宁市同仁路29号, 青海大学附属医院肿瘤内科。mjh_hi@126.com
电话: 0971-6162000

收稿日期: 2014-07-15 修回日期: 2014-08-06

接受日期: 2014-08-17 在线出版日期: 2014-10-08

Detection of serum chromogranin A for diagnosis and evaluation of prognosis of gastrointestinal and pancreatic neuroendocrine tumors

Jin-Hua Ma, Li-Juan Wang, Cun-Fang Shen, Yu-Shuang Luo, Jin-Lan Ma, Jin-Xiang Ma

Jin-Hua Ma, Li-Juan Wang, Cun-Fang Shen, Yu-Shuang Luo, Jin-Lan Ma, Jin-Xiang Ma, Department of Oncology, Affiliated Hospital of Qinghai University, Xi'ning 810000, Qinghai Province, China

Correspondence to: Jin-Hua Ma, Associate Chief Physician, Department of Oncology, Affiliated Hospital of Qinghai University, 29 Tongren Road, Xi'ning 810000, Qinghai Province, China. mjh_hi@126.com

Received: 2014-07-15 Revised: 2014-08-06

Accepted: 2014-08-17 Published online: 2014-10-08

Abstract

AIM: To investigate the clinical value of serum chromogranin A (CgA) in the diagnosis and evaluation of prognosis of gastrointestinal and pancreatic neuroendocrine tumors.

METHODS: Sixty patients with gastrointestinal and pancreatic endocrine tumors treated from January 2010 to June 2014 at our hospital (study group) and 60 healthy subjects (control group) were included in the study. Serum levels of CgA were detected in all the subjects.

RESULTS: Serum CgA level was significantly higher in the study group than in the control

group ($98.4 \mu\text{g/L} \pm 12.7 \mu\text{g/L}$ vs $45.6 \mu\text{g/L} \pm 9.67 \mu\text{g/L}$, $P < 0.05$). Serum CgA had no significant correlation with sex, age, tumor functional status, location, degree of differentiation or TNM stage ($P > 0.05$), but was significantly correlated with distant metastasis ($P < 0.05$). In the study group, post-treatment serum CgA was significantly lower than pretreatment value ($45.2 \mu\text{g/L} \pm 5.4 \mu\text{g/L}$ vs $98.4 \mu\text{g/L} \pm 12.7 \mu\text{g/L}$, $P < 0.05$).

CONCLUSION: Serum chromogranin A detection has important implications for the diagnosis and evaluation of the prognosis of gastrointestinal and pancreatic neuroendocrine tumors.

© 2014 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Gastrointestinal and pancreatic; Neuroendocrine tumors; Chromogranin A; Clinical diagnosis; Evaluation

Ma JH, Wang LJ, Shen CF, Luo YS, Ma JL, Ma JX. Detection of serum chromogranin A for diagnosis and evaluation of prognosis of gastrointestinal and pancreatic neuroendocrine tumors. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(28): 4352-4355 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/4352.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i28.4352>

摘要

目的: 探讨临床中血清嗜铬粒蛋白A(chromogranin A, CgA)在胃肠胰神经内分泌肿瘤临床诊断及临床疗效评估的应用价值。

方法: 选取青海大学附属医院肿瘤内科2010-01/2014-06的60例胃肠胰神经内分泌肿瘤患者为研究组, 并选取同期我院健康体检的60名健康对象为对照组, 测定两组血清CgA的表达状况。

结果: 研究组中血清CgA为 $98.4 \mu\text{g/L} \pm 12.7 \mu\text{g/L}$ vs 对照组 $45.6 \mu\text{g/L} \pm 9.67 \mu\text{g/L}$, $P < 0.05$; 血清CgA水平在性别、年龄、肿瘤功能状态、发生部位、分化程度和TNM分期中表

■同行评议者

唐世刚, 教授, 湖南省人民医院

达差异无统计学意义($P>0.05$); 远处转移与无远处转移患者血清CgA表达差异有统计学意义($P<0.05$); 研究组血清CgA为 $45.2 \mu\text{g/L} \pm 5.4 \mu\text{g/L}$ vs 治疗前 $98.4 \mu\text{g/L} \pm 12.7 \mu\text{g/L}$, $P<0.05$.

结论: 临床中对于胃肠胰神经内分泌肿瘤患者检测其血清CgA表达状况, 对该病的诊断具有重要的意义. 同时, 对评价患者临床治疗也具有明显的作用.

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 胃肠胰; 神经内分泌肿瘤; 嗜铬粒蛋白A; 临床诊断; 疗效评价

核心提示: 临床中胃肠胰神经内分泌肿瘤患者其血清血清嗜铬粒蛋白A(chromogranin A, CgA)呈现高表达, 且对该病的诊断具有重要的意义. 同时, 临床中应用其表达对评价患者临床治疗也具有显著的价值.

马金华, 王丽娟, 沈存芳, 骆玉霜, 马金兰, 马金洋. 血清CgA在胃肠胰神经内分泌肿瘤临床诊断和疗效评价中的应用. 世界华人消化杂志 2014; 22(28): 4352-4355 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/4352.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v22.i28.4352>

0 引言

胃肠胰神经内分泌肿瘤是肿瘤科中的常见疾病, 在临床中表现多样化, 很容易造成误诊与漏诊. 临床中多数的患者在确诊时已经被诊断为肿瘤转移, 严重影响患者身体健康^[1]. 临床中常常采取检测肿瘤细胞所分泌的激素和激素前体等进行诊断, 效果并不很好. 临床中有研究显示, 血清嗜铬粒蛋白A(chromogranin A, CgA)在相关肿瘤中得到表达, 是肿瘤通用的肿瘤标志物^[2,3]. 临床中资料显示, 血清CgA是神经内分泌瘤的临床检查指标之一. 因此, 本研究重点分析血清CgA在胃肠胰神经内分泌肿瘤临床诊断与疗效评价中的应用价值, 具体的分析如下.

1 材料和方法

1.1 材料 选取青海大学附属医院肿瘤内科2010-01/2014-06的60例胃肠胰神经内分泌肿瘤患者为研究组, 并选取同期我院健康体检的60名健康对象为对照组. 研究组中伴有病灶40例, 术后无病灶(影像学检查无病灶的残留或者复发转移)20例. 患者的年龄为25-77岁, 平均年龄为54.3岁 $\pm$ 6.6岁. 男32例, 女28例. 肿瘤功能状态: 非功

能性肿瘤42例, 功能性肿瘤18例. 发生部位: 胰腺部位20例、食道12例、胃部10例、十二指肠7例、小肠3例、大肠8例. 分化程度: 高分化20例、中分化20例、低分化20例. 依据欧洲神经内分泌肿瘤联盟(European Neuroendocrine Tumor Society, ENETS)制定TNM分级: I期15例, II期20例, III期13例, IV期12例. 远处转移40例, 无转移20例. 均排除糖尿病和高血压以及冠心病与肾功能异常等疾病, 且患者2 wk内并未使用质子泵抑制剂或者生长抑素类的药物. 对照组年龄23-78岁, 平均年龄为56.1岁 $\pm$ 5.2岁. 男30例, 女30例, 研究组和对照组性别和年龄比较差异无统计学意义($P>0.05$), 具有可比性.

1.2 方法

1.2.1 治疗: 本次研究组中的60例主要是采取根治性手术、化疗、生物治疗和靶向治疗以及肝脏介入治疗等. 其中, 根治性手术治疗(主要是原发灶和肝转移灶同期或分期切除术)20例, 化疗[链霉毒素加5-氟脲嘧啶/多柔比星, 替莫唑胺单药或联合卡培他滨, 分化差的肿瘤(世界卫生组织分级3级)最常用顺铂/奥沙利铂加足叶乙甙治疗]4例, 生物治疗(长抑素类似物和 α -干扰素)4例, 靶向治疗[抗血管生成药物(舒尼替尼, 贝伐珠单抗)和m-TOR抑制剂(依维莫司)]2例, 肝脏介入治疗: 影像引导技术下肝脏介入减瘤术(射频、冷冻和微波消融), 栓塞、栓塞化疗、放射性微球栓塞术和经皮肝脏灌注2例, 根治性手术、化疗、生物治疗综合治疗28例.

1.2.2 检测: 本次研究的两组对象均采用ELISA法进行测定, 抽血前需要禁食12 h, 并在清晨进行空腹静脉采血2.0 mL, 将其置入非抗凝管中给予离心处理, 离心率为3000 r/min, 离心时间为10 min. 然后, 选取上层血清备用, 将其置入 -20°C 环境下保存. 最后严格的按照试剂盒和说明书(法国CIS Bio公司)的操作步骤进行实施, 测定其血清中CgA的表达^[4].

统计学处理 此次研究的数据资料均采用SPSS19.0的统计学软件进行数据分析与处理, 计量资料采取 $\text{mean} \pm \text{SD}$ 表示, 独立样本采取 t 进行检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 血清CgA表达水平 研究组中血清CgA为 $98.4 \mu\text{g/L} \pm 12.7 \mu\text{g/L}$, 对照组中血清CgA为 $45.6 \mu\text{g/L} \pm 9.67 \mu\text{g/L}$, 差异有统计学意义($t = 25.341$, $P<0.05$).

■ 研发前沿

本研中重点分析肿瘤常见标志物中血清CgA在胃肠胰神经内分泌肿瘤中的表达, 并从其临床特征与其表达水平进行探讨. 同时, 分析胃肠胰神经内分泌肿瘤患者治疗前后血清CgA的变化, 重点阐述其在该病的临床治疗评价中的优势.

■ 相关报道

临床中相关有研究显示, 血清CgA在胃肠胰腺内分泌肿瘤和多种神经内分泌肿瘤以及腺毒症等患者血清中均存在表达, 且对其临床诊断具有重要的意义. 这一结论为本次的研究提供理论依据, 并且较好的诊断该病.

■创新盘点

本研究重点分析了胃肠胰腺内分泌肿瘤患者血清中血清CgA的表达状况,进一步明确治疗前后其变化。临床中多数研究提出血清CgA在相关疾病的诊断中具有一定的优势。本研究还重点分析了其在临床疗效评价中的应用价值。

表 1 血清CgA在临床不同特征的表达观察 (mean $\pm$ SD, μ g/L)

临床特征	血清CgA	χ^2 值	P值
性别		0.872	>0.05
男	113.4 $\pm$ 10.6		
女	77.5 $\pm$ 6.7		
年龄(岁)		0.507	>0.05
≥ 50	106.5 $\pm$ 11.6		
<50	80.4 $\pm$ 7.7		
肿瘤功能状态		0.348	>0.05
功能性肿瘤	79.5 $\pm$ 8.8		
非功能性肿瘤	104.7 $\pm$ 10.8		
发生部位		0.417	>0.05
胰腺部位	98.6 $\pm$ 4.7		
胃肠道	97.4 $\pm$ 4.4		
分化程度		0.153	>0.05
高	66.7 $\pm$ 8.4		
中	68.4 $\pm$ 7.7		
低	135.5 $\pm$ 12.7		
TNM分期		0.822	>0.05
I-II	78.4 $\pm$ 11.2		
III-IV	108.5 $\pm$ 14.2		
是否远处转移		19.473	<0.05
是	173.3 $\pm$ 12.5		
否	33.1 $\pm$ 6.9		

2.2 血清CgA在临床不同特征中表达 血清CgA水平在性别、年龄、肿瘤功能状态、发生部位、分化程度和TNM分期中表达差异无统计学意义($P>0.05$); 远处转移与无远处转移患者血清CgA表达差异有统计学意义($P<0.05$)(表1)。

2.3 治疗后血清CgA变化 经过根治性手术、化疗、生物治疗和靶向治疗以及肝脏介入治疗后研究组血清CgA为45.2 μ g/L $\pm$ 5.4 μ g/L, 明显的低于治疗前, 且与对照组比较无明显的差异, 统计学无意义($P>0.05$)。

3 讨论

胃肠胰神经内分泌肿瘤是临床中比较常见的一种疾病, 对患者的影响较大, 常规的诊断方法并不具有优越性^[5]。因此, 临床中如何有效地提高该病的临床诊断效果是医生们关注的重点。

血清CgA是肿瘤中的常见标志物, 属于人类肾上腺髓质中常见的一种可溶性酸性蛋白^[6-8]。一般主要是定位于神经内分泌细胞中, 且在肿瘤细胞中处于高表达^[9]。资料显示, 血清CgA在垂体肿瘤和胰岛细胞瘤以及甲状腺髓样癌与嗜铬细胞瘤等疾病的诊断中具有较好的应用价值,

是诊断该类疾病的一个重要标志物^[10]。临床中对于血清CgA与胃肠胰神经内分泌肿瘤的病理特征的研究相对较少, 部分的国外研究显示, 血清CgA在胃肠胰神经内分泌肿瘤发生部位和肿瘤负荷中存在一定的联系, 只是将其作为评估手术和生物治疗的一种治疗效果指标^[11]。此次研究显示, 临床中对于胃肠胰神经内分泌肿瘤患者其血清中CgA处于高表达, 远处转移与无远处转移患者血清CgA表达差异有统计学意义($P<0.05$)。进一步提示, 血清CgA表达受到患者肿瘤细胞转移的影响, 临床可依据其特征进行诊断^[12,13]。同时, 依据其表达量对患者的转移情况进行判断, 提高临床诊断价值。国外的少数资料显示, 血清CgA预测其预后可能具有一定的价值^[14]。而此次的数据也显示, 治疗后胃肠胰神经内分泌肿瘤血清CgA明显的低于治疗前, 差异有统计学意义($P<0.05$)。提示, 临床中通过检测血清CgA的含量, 对其临床治疗效果具有一定的指导作用^[15]。

总之, 胃肠胰神经内分泌肿瘤中血清CgA呈现高表达, 对该病的诊断具有重要的意义。同时, 该指标对评价患者临床治疗也具有显著的应用价值。

4 参考文献

- 1 杨晓鸥, 钱家鸣, 李景南. 血浆嗜铬粒蛋白A对胃肠胰神经内分泌肿瘤的诊断价值. 胃肠病学 2008; 13: 205-208
- 2 叶必星, 林琳. CgA和突触素对胃肠胰神经内分泌肿瘤诊断及预后的临床价值. 中华消化杂志 2012; 32: 29-32
- 3 曾育杰, 褚忠华, 王林, 来伟, 许鹤洋, 张旸, 伍衡. 结直肠腺癌组织神经内分泌分化对预后的影响. 中华实验外科杂志 2014; 31: 256-258
- 4 祁学锋, 宋红雨, 郭宝强. 内分泌肿瘤在胃肠道内神经位置的临床特点和相应分析. 中国现代药物应用 2014; 8: 74-75
- 5 梁锐, 王志强, 陈天星, 张连郁, 孙保存, 邱志强, 杨慧, 王钦卿. 胰腺神经内分泌肿瘤的临床病理学分析. 医药前沿 2013; 8: 43-44
- 6 Zeinali F, Fossmark R, Hauso Ø, Wiseth R, Hjertner Ø, Waldum HL. Serotonin in blood: assessment of its origin by concomitant determination of β -thromboglobulin (platelets) and chromogranin A (enterochromaffin cells). Scand J Clin Lab Invest 2013; 73: 148-153 [PMID: 23327100 DOI: 10.3109/00365513.2012.756121]
- 7 孙丽梅, 邱雪杉, 王恩华. 消化系统神经内分泌肿瘤临床病理学特征和免疫组织化学观察. 中华病理学杂志 2012; 41: 696-697
- 8 王钰虹, 林原, 薛玲, 王锦辉, 陈曼湖, 陈洁. 87例胃肠胰神经内分泌肿瘤的诊治分析. 中华消化杂志 2011; 31: 531-535
- 9 谢焯卿, 陈瑞珍, 虞勇, 陈萍, 杨兆华, 郭棋, 杨英珍. 扩张型心肌病中嗜铬粒蛋白A的表达及其与心肌纤维化

■应用要点

本次研究从常规肿瘤标志物血清CgA的表达分析, 进一步了解其在胃肠胰神经内分泌肿瘤诊断与疗效评价中的应用价值。本研究针对性强, 在实际的临床工作中具有重要的意义, 对临床诊断与治疗具有较好的参考价值。

- 的关系. 中华心血管病杂志 2009; 37: 1081-1084
- 10 古妮娜, 张丹, 罗丽, 陈晓迎, 谢明, 刘景仑, 姜丽萍. 嗜铬粒蛋白A衍生多肽CGA47-66抑制脓毒症血清所致血管内皮细胞高通透性的研究. 中华危重病急救医学 2013; 25: 715-719
- 11 Domínguez N, Estévez-Herrera J, Pardo MR, Pareda D, Machado JD, Borges R. The functional role of chromogranins in exocytosis. *J Mol Neurosci* 2012; 48: 317-322 [PMID: 22415354]
- 12 谢宗圆, 李海旺, 何世宏. 血浆嗜铬粒蛋白A对胃肠胰腺内分泌肿瘤的诊断价值. 内蒙古医学杂志 2014; 46: 82-83
- 13 王钰虹, 林原, 薛玲, 杨秋辰, 陈旻湖, 陈洁. 血清CgA在胃肠胰神经内分泌肿瘤临床诊断和疗效评价中的应用. 中华消化杂志 2013; 33: 532-537
- 14 Mullen W, Nemzer B, Ou B, Stalmach A, Hunter J, Clifford MN, Combet E. The antioxidant and chlorogenic acid profiles of whole coffee fruits are influenced by the extraction procedures. *J Agric Food Chem* 2011; 59: 3754-3762 [PMID: 21401105 DOI: 10.1021/jf200122m]
- 15 杨晓鸥, 李景南, 钱家鸣, 杨红, 陈蕾, 卢琳. 血浆嗜铬粒蛋白A对多种神经内分泌肿瘤的诊断价值. 中华内科杂志 2011; 50: 124-127

■同行评价

本文分析了血清CgA在胃肠胰神经内分泌肿瘤患者中的表达情况, 且对其临床疗效的评估作用也进行探讨. 整体性强、研究新颖, 统计学方法正确, 在临床中具有一定的应用价值.

编辑 郭鹏 电编 闫晋利



临床中经胃管内注入奥美拉唑对胃肠道出血新生儿的护理方法

刘迎春, 张杰

■背景资料

新生儿消化系出血是新生儿的常见并发症, 对新生儿的健康成长具有重要的影响。临床中常常采取胃管插管治疗, 清除胃内液体, 减轻对患者的刺激, 正确的采取冲洗液和加强治疗中的护理对整个治疗具有重要的意义。

刘迎春, 张杰, 四川省人民医院城东病区新生儿科 四川省成都市 610110

刘迎春, 主管护师, 主要从事新生儿护理的研究。

作者贡献分布: 此文主要由刘迎春完成; 课题由刘迎春设计; 研究过程由刘迎春与张杰操作完成; 数据分析由刘迎春完成; 论文写作由刘迎春与张杰共同完成。

通讯作者: 刘迎春, 主管护师, 610110, 四川省成都市龙泉驿区洪河北路585号, 四川省人民医院城东病区新生儿科。

xiaochunsc@163.com

电话: 028-88424451

收稿日期: 2014-07-09 修回日期: 2014-08-04

接受日期: 2014-08-17 在线出版日期: 2014-10-08

Nursing care in neonates with gastrointestinal bleeding administered omeprazole via a gastric tube

Ying-Chun Liu, Jie Zhang

Ying-Chun Liu, Jie Zhang, Department of Neonatology, East Ward of Sichuan Provincial People's Hospital, Chengdu 610110, Sichuan Province, China

Correspondence to: Ying-Chun Liu, Nurse-in-Charge, Department of Neonatology, East Ward of Sichuan Provincial People's Hospital, 585 Honghe North Road, Longquanyi District, Chengdu 610110, Sichuan Province, China. xiaochunsc@163.com

Received: 2014-07-09 Revised: 2014-08-04

Accepted: 2014-08-17 Published online: 2014-10-08

Abstract

AIM: To investigate nursing care in neonates with gastrointestinal bleeding administered omeprazole via a gastric tube.

METHODS: Eighty neonates with gastrointestinal bleeding treated from June 2011 to June 2012 were randomly and equally divided into a study group and a control group. The control group received gastric tube insertion, rinsing with saline, and was given vitamin K after improvement, while the study group received gastric tube insertion, rinsing with sodium bicarbonate, and was given omeprazole after improvement. Clinical effects were compared between the two groups.

RESULTS: The effective rate was significantly higher in the study group than in the control group (92.5% vs 62.5%, $P < 0.05$). The times to vomiting relief, melena disappearance, and occult blood test negativity were significantly lower in the study group than in the control group ($P < 0.05$). No adverse reactions occurred in either group.

CONCLUSION: Omeprazole administration via a gastric tube is feasible in the treatment of neonatal gastrointestinal bleeding, and targeted care can improve efficacy and promote better recovery.

© 2014 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Newborn; Gastrointestinal bleeding; Omeprazole; Clinical efficacy; Nursing

Liu YC, Zhang J. Nursing care in neonates with gastrointestinal bleeding administered omeprazole via a gastric tube. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(28): 4356-4359 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/4356.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i28.4356>

摘要

目的: 分析临床中奥美拉唑胃内保留治疗新生儿消化系出血的临床护理方法, 为以后临床护理提供参考。

方法: 选取四川省人民医院2011-06/2012-06的80例新生儿消化系出血患儿为研究对象, 将其按照随机数字表法分为研究组与对照组, 均40例。对照组给予插胃管, 用生理盐水进行冲洗, 待好转之后给予维生素K进行处理, 研究组给予插胃管, 用碳酸氢钠进行冲洗, 待好转之后胃管注入奥美拉唑, 并且总结临床护理方法。

结果: 研究组治疗有效率为92.5%, 明显的高于对照组的62.5%, 组间的数据比较差异有统计学意义($P < 0.05$); 研究组呕血停止时间、黑便停止时间、隐血试验转阴时间均明显的低

■同行评议者

姜相君, 主任医师, 青岛市市立医院消化科

于对照组, 差异有统计学意义($P<0.05$); 研究组与对照组治疗过程中均未见有任何的不良反应, 治疗情况良好。

结论: 奥美拉唑胃内保留治疗新生儿消化系出血是可行的, 且加强针对性的护理可以提高疗效, 更好的促进患儿的恢复。

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 新生儿; 消化系出血; 奥美拉唑; 临床疗效; 护理方法

核心提示: 奥美拉唑胃内保留治疗新生儿消化系出血是可行的, 且加强针对性的护理可以提高疗效, 更好的促进患儿的恢复。

刘迎春, 张杰. 临床中经胃管内注入奥美拉唑对胃肠道出血新生儿的护理方法. 世界华人消化杂志 2014; 22(28): 4356-4359
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/4356.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i28.4356>

0 引言

新生儿消化系出血在儿科中属于常见疾病之一, 一般多数发生在新生儿早期, 常常与新生儿出生之后的高胃酸有着紧密的联系^[1]. 资料显示, 该病的发生还与重度窒息和早产儿以及低出生体重儿以及颅内出血与重症感染有关, 很容易引起新生儿死亡^[2]. 因此, 临床中加强该病的治疗具有重要的意义. 我们结合自己多年的临床治疗工作经验, 对新生儿消化系出血实施奥美拉唑治疗, 并给予针对性的护理支持, 取得了较好的临床疗效, 具体分析如下。

1 材料和方法

1.1 材料 选取四川省人民医院消化内科2011-06/2012-06间的80例新生儿消化系出血患儿为研究对象, 将其按照随机数字表法分为研究组与对照组, 均40例. 研究组男22例, 女18例, 患儿的日龄为4 h-24 d, 平均日龄为 5.7 ± 1.2 d. 早产儿25例, 足月儿15例. 对照组男23例, 女17例, 患儿的日龄为5 h-27 d, 平均日龄为 6.1 ± 1.1 d. 早产儿24例, 足月儿16例. 两组患儿的基本资料数据差异无统计学意义($P>0.05$), 具有可比性。

1.2 方法

1.2.1 治疗: 两组对象均给予常规的治疗, 并且保持其呼吸道的通畅, 建立有效的静脉通道,

确保其通畅. 积极治疗原发疾病上应用插胃管, 对照组的患儿给予冰生理盐水进行冲洗, 并在冲洗出胃液拔出胃管之后静脉滴注维生素K₁和止血敏, 连续治疗3 d; 研究组的患儿给予插胃管, 用1.4%碳酸氢钠进行冲洗, 待好转之后胃管注入0.5 mg奥美拉唑+5.0 mL冰生理盐水, 注射之后夹住胃管胃内保留, 2次/d, 连续治疗3 d.

1.2.2 基础护理: 临床中应加强患者的常规护理, 禁食, 并建立良好的静脉通路, 确保其通畅. 同时, 密切的观察患者的神智和呼吸以及心率等状况, 并观察是否有呕吐与便血状况. 另外, 护理人员应加强患者原发疾病的治疗, 给予氧气吸入. 纠正休克和水电解质的紊乱与酸碱平衡, 并有计划的输注电解质. 积极的控制颅内压, 对于贫血患者给予输血与对症治疗^[4].

1.2.3 胃管护理: 护理人员应合理的选择胃管, 并检查其是否通畅, 事先应量好胃管的长度, 做好标记. 胃管在插入的过程中, 注意动作轻柔, 且技术要娴熟. 同时, 插入之后应及时的抽吸胃液, 并给予固定胃管, 避免脱落. 另外, 密切的观察其性质、颜色以及量. 护理人员应在注入奥美拉唑之后, 保持好体位, 避免注入的药物出现反流而导致误吸. 护理人员应密切的观察洗胃过程中的反应, 并及时的给予处理^[5].

1.2.4 饮食护理: 护理人员应做好患者的饮食护理, 对于呕血患者做好禁食, 且禁食阶段应给予静脉营养支持. 患儿在进食之后, 应严格的控制其奶量, 并达到循环渐进. 喂奶的过程中应密切的观察是否有出血, 应做好预防措施^[6].

1.2.5 心理护理: 做好患儿的心理护理, 告诉患儿的家属应减少对其探视, 多关心与安慰家属, 并且积极的回答家属提出的问题, 从而减轻其疑虑. 另外, 临床中应集中的做好各项检查, 减少对患儿的刺激^[7].

1.2.6 观察指标: (1)临床疗效; (2)呕血停止时间; (3)黑便停止时间; (4)隐血试验转阴时间; (5)不良反应.

1.2.7 疗效评定: (1)胃管引流无血性或者咖啡样的液体; (2)大便隐血性试验呈现阴性; (3)黑便消失或者粪便转为黄色. 上述3项中有1项便诊断为出血. 将其分为3个等级^[3]: 显效: 治疗24 h未见有呕血和黑便症状; 有效: 治疗24 h内出现有呕血, 次数较原来减少为1-2次, 或者出现有少量的黑便, 且48 h之后未见有呕血和黑便症状; 无效:

■研究前沿

本研究中重点研究了奥美拉唑的临床治疗效果, 尤其在新生儿消化系出血治疗中的可行性, 并重点分析了治疗中护理的要点, 为以后该病的治疗提供参考。

■相关报道

临床中对于奥美拉唑消化系出血的研究也有报道, 认为这种药物能够较好的改善胃黏膜的能力, 减少出血. 但是, 治疗中的相关护理研究并不多见, 而此次研究重点也分析护理的优势及可行性。

■创新盘点

本次研究总结了新生儿消化系出血中奥美拉唑的优越性,并且重点分析实施护理的必要性和效果。

表 1 研究组与对照组临床治疗有效率对比观察 ($n = 40$)

分组	显效(n)	有效(n)	无效(n)	有效率 $n(\%)$
研究组	25	12	3	37(92.5)
对照组	11	14	15	25(62.5)
χ^2 值				6.024
P 值				<0.05

表 2 研究组与对照组呕血停止时间、黑便停止时间、隐血试验转阴时间对比 ($n = 40$, mean $\pm$ SD, d)

分组	黑便停止时间	呕血停止时间	隐血试验转阴时间
研究组	3.1 $\pm$ 1.1	1.6 $\pm$ 0.5	4.9 $\pm$ 0.9
对照组	5.3 $\pm$ 1.0	2.7 $\pm$ 0.4	5.7 $\pm$ 0.9
t 值	4.146	3.702	6.193
P 值	<0.05	<0.05	<0.05

治疗48 h之后依然伴有消化系出血和呕血以及黑便,且未出现减少,甚至加重。临床治疗有效率 = 显效(%) + 有效(%)。

统计学处理 本次研究的数据资料均采取SPSS19.0统计学软件进行数据分析与处理,计量资料采取mean $\pm$ SD进行表示,独立样本采取 t 进行检验,计数资料采取 χ^2 进行检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床疗效观察 研究组治疗有效率为92.5%,明显的高于对照组的62.5%,差异有统计学意义($P < 0.05$)(表1)。

2.2 两组呕血停止时间、黑便停止时间、隐血试验转阴时间对比观察 研究组呕血停止时间、黑便停止时间、隐血试验转阴时间均明显的低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)(表2)。

2.3 两组不良反应观察 经过两组的临床治疗观察,研究组与对照组治疗过程中均未见有任何的不良反应,治疗情况良好。

3 讨论

新生儿消化系出血是新生儿常见的并发症,严重的影响患儿的身体健康。其发病机制是应激状态情况下,患儿的交感神经兴奋,使得血管痉挛和缺氧以及缺血,最终导致胃黏膜的损伤^[8,9]。同时,再灌注之后,氧自由基大量的产生会进一步刺激胃黏膜损伤^[10]。

奥美拉唑是一种可以抑制胃酸分泌的质子泵抑制剂,且对胃蛋白酶的分泌具有明显

的抑制作用。临床中胃管内灌注奥美拉唑可以较好的治疗新生儿消化系出血,且能够有效抑制 H^+-K^+-ATP 酶,并且达到抑制胃酸的大量分泌^[11,12]。同时,能够有效抑制基础胃酸和受到刺激所分泌的胃酸,最终阻断了胃酸对溃疡面侵蚀,更好的促进血小板聚集和血凝块的形成^[13]。本次的临床研究分析,研究组治疗有效率为92.5%,明显的高于对照组的62.5%($P < 0.05$)。进一步说明,奥美拉唑的优越性。同时,数据还显示,研究组呕血停止时间、黑便停止时间、隐血试验转阴时间均明显的低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。进一步提示,在奥美拉唑治疗的过程中加强针对性的护理是很有必要的,更好的促进患者的恢复,缩短隐血试验转阴时间。针对性的护理可以更好的帮助医师进行胃管插管,有效的防止并发症的发生,提高临床治疗效果^[14,15]。

总之,奥美拉唑胃内保留治疗新生儿消化系出血是可行的,且加强针对性的护理可以提高疗效,更好的促进患儿的恢复。

4 参考文献

- 路远. 关于新生儿上消化道出血的临床治疗方法. 中外健康文摘 2013; 3: 172
- 龙博文, 华锋, 唐建新. 奥美拉唑联合蒙脱石散治疗新生儿上消化道出血的疗效. 实用临床医学 2013; 14: 88-89
- 刘寒梅. 奥美拉唑联合凝血酶治疗新生儿上消化道出血疗效观察. 大家健康(中旬版) 2013; 7: 129-130
- 欧阳兴廷. 立止血联合奥美拉唑在治疗新生儿消化道出血中的疗效分析. 中国医疗前沿 2012; 6: 36-37
- 王红霞. 新生儿消化道出血的急救护理观察. 医学美容(中旬刊) 2014; 4: 194-195
- 宋红辉. 新生儿上消化道出血的临床护理分析. 医学信息 2013; 5: 404
- Iida H, Inamori M, Fujii T, Sekino Y, Endo H, Hosono K, Nonaka T, Koide T, Takahashi H, Yoneda M, Goto A, Abe Y, Kobayashi N, Kirikoshi H, Kubota K, Saito S, Gotoh E, Maeda S, Nakajima A. Early effect of oral administration of omeprazole with mosapride as compared with those of omeprazole alone on the intragastric pH. BMC Gastroenterol 2012; 12: 25 [PMID: 22448810 DOI: 10.1186/1471-230X-12-25]
- 杨韬滔. 奥美拉唑加思密达对治疗新生儿消化道出血的临床观察. 医学信息 2012; 25: 284-285
- 程汝挽. 新生儿消化道出血的临床分析. 中国医药指南 2011; 9: 29-30
- 袁新宇, 谢贵阳, 王胜辉. 奥美拉唑、立止血治疗新生儿上消化道出血30例. 中国现代医生 2010; 48: 148-149
- Guan J, Yang J, Li J, Li X, Li F. Determination of tenatoprazole enantiomers and their enantioselective pharmacokinetics in rats. Chirality 2009; 21: 613-618 [PMID: 18752288 DOI: 10.1002/chir.20657]
- 郝毅. 奥美拉唑治疗新生儿上消化道出血40例临床观察. 中国初级卫生保健 2009; 23: 102

■名词解释

胃肠道功能紊乱: 是一组胃肠综合征的总称,精神因素为本病发生的主要诱因,可引影响胃肠功能正常活动,进而引起胃肠道的功能障碍;消化系出血是临床常见严重的症候。消化系是指从食管到肛门的管道,包括胃、十二指肠、空肠、回肠、盲肠、结肠及直肠。

- 13 胡国福. 观察奥美拉唑胶囊治疗新生儿消化道出血的疗效. 中国卫生产业 2012; 6: 71
- 14 黄惠清. 奥美拉唑治疗新生儿上消化道出血疗效观察. 中国社区医师(医学专业) 2011; 13: 67
- 15 冯舟. 奥美拉唑治疗上消化道出血160例疗效分析. 中国社区医师(医学专业) 2013; 13: 195-196

编辑 郭鹏 电编 闫晋利



■同行评价

本研究从临床实际的角度出发, 整体研究性比较强, 同时, 分析了治疗中的护理方法要点, 在临床中具有一定的指导作用。

溃疡性结肠炎的临床特点与血小板、*D*-二聚体的相关性

霍红, 李艳梅

■背景资料

溃疡性结肠炎 (ulcerative colitis, UC) 是临床中常见疾病, 常常伴有不同程度的高凝状态, 而血小板与 *D*-二聚体均在高凝状态患者中得到体现。因此, 研究中重点分析血小板与 *D*-二聚体在 UC 的表达与临床相关性。

霍红, 唐山市工人医院消化科 河北省唐山市 063000
李艳梅, 唐山市中医院肝胆外科 河北省唐山市 063000
霍红, 副主任医师, 主要从事胃肠肝胆疾病的研究。
唐山市科技局基金资助项目, No. 111302117b
作者贡献分布: 此文主要由霍红完成; 此课题由霍红设计; 研究过程由霍红与李艳梅操作完成; 数据分析由霍红完成; 本论文写作由霍红完成。
通讯作者: 霍红, 副主任医师, 063000, 河北省唐山市路北区文化路27号, 唐山市工人医院消化科。tsgryyhh@163.com
电话: 0315-3722237
收稿日期: 2014-07-07 修回日期: 2014-07-18
接受日期: 2014-07-31 在线出版日期: 2014-10-08

Clinical relevance of platelets and *D*-dimer in patients with ulcerative colitis

Hong Huo, Yan-Mei Li

Hong Huo, Department of Gastroenterology, Tangshan Worker's Hospital, Tangshan 063000, Hebei Province, China

Yan-Mei Li, Department of Hepatobiliary Surgery, Tangshan Hospital of Traditional Chinese Medicine, Tangshan 063000, Hebei Province, China

Supported by: the Fund of Tangshan Bureau of Science and Technology, No. 111302117b

Correspondence to: Hong Huo, Associate Chief Physician, Department of Gastroenterology, Tangshan Worker's Hospital, 27 Wenhua Road, Lubei District, Tangshan 063000, Hebei Province, China. tsgryyhh@163.com

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

Accepted: 2014-07-31 Published online: 2014-10-08

Abstract

AIM: To detect platelet count and *D*-dimer levels in ulcerative colitis (UC) patients, and to analyze their correlation with disease status and clinical treatment.

METHODS: Two hundred patients treated at our hospital from January 2011 to June 2013 were included and divided into either an active UC group ($n = 100$) or a UC remission group ($n = 100$). One hundred healthy controls were also included. Platelet count, *D*-dimer levels, and indicators of disease status were analyzed and compared among the three groups.

RESULTS: Patients with active UC and UC patients in remission showed diarrhea, abdominal

pain and bloating and other symptoms. Platelet count and *D*-dimer levels were significantly higher in the active UC group than in the UC remission group and normal control group ($463.7 \times 10^9/L \pm 121.4 \times 10^9/L$ vs $177.4 \times 10^9/L \pm 25.9 \times 10^9/L$, $174.7 \times 10^9/L \pm 24.3 \times 10^9/L$; $0.9 \text{ mg/L} \pm 0.2 \text{ mg/L}$ vs $0.4 \text{ mg/L} \pm 0.1 \text{ mg/L}$, $0.3 \text{ mg/L} \pm 0.1 \text{ mg/L}$, $P < 0.05$), in patients with severe active UC than in those with mild and moderate active UC ($495.3 \times 10^9/L \pm 150.5 \times 10^9/L$ vs $484.6 \times 10^9/L \pm 145.4 \times 10^9/L$, $384.7 \times 10^9/L \pm 112.6 \times 10^9/L$; $1.1 \text{ mg/L} \pm 0.2 \text{ mg/L}$ vs $0.8 \text{ mg/L} \pm 0.1 \text{ mg/L}$, $0.7 \text{ mg/L} \pm 0.1 \text{ mg/L}$, $P < 0.05$), and in patients with entire colon involvement than in those with rectum/colon, left colon or regional colon involvement ($P < 0.05$).

CONCLUSION: Platelet count and *D*-dimer are closely related to UC activity and severity, and have appreciated significance for clinical diagnosis of this disease.

© 2014 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Ulcerative colitis; Platelet count; *D*-dimer; Relevance

Huo H, Li YM. Clinical relevance of platelets and *D*-dimer in patients with ulcerative colitis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(28): 4360-4363 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/4360.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i28.4360>

摘要

目的: 分析溃疡性结肠炎 (ulcerative colitis, UC) 患者体内的血小板计数和 *D*-二聚体水平变化, 及其与病情状况与临床治疗的相关性。

方法: 选取2011-01/2013-06唐山市工人医院200例UC患者为研究对象, 将其依据临床分期分为UC活动期组(100例)和UC缓解期组(100例)两组, 并选取同期到院健康体检的100名正常对象为正常对照组。观察3组血小板计数和 *D*-二聚体水平变化, 对不同病情状况患者的指标进行统计学的分析。

■同行评议者

杨柏霖, 副主任医师, 南京中医药大学附属医院

结果: UC活动期组与UC缓解期组患者均表现黏液脓血便、腹痛和腹胀等临床症状. UC活动期组血小板计数和D-二聚体含量与UC缓解期组和正常对照组比较, 差异有统计意义($463.7 \times 10^9/L \pm 121.4 \times 10^9/L$ vs $177.4 \times 10^9/L \pm 25.9 \times 10^9/L$, $174.7 \times 10^9/L \pm 24.3 \times 10^9/L$; $0.9 \text{ mg/L} \pm 0.2 \text{ mg/L}$ vs $0.4 \text{ mg/L} \pm 0.1 \text{ mg/L}$, $0.3 \text{ mg/L} \pm 0.1 \text{ mg/L}$, $P < 0.05$); 重型UC活动期患者血小板计数和D-二聚体含量与轻度和中度患者比较, 差异有统计学意义($495.3 \times 10^9/L \pm 150.5 \times 10^9/L$ vs $484.6 \times 10^9/L \pm 145.4 \times 10^9/L$, $384.7 \times 10^9/L \pm 112.6 \times 10^9/L$; $1.1 \text{ mg/L} \pm 0.2 \text{ mg/L}$ vs $0.8 \text{ mg/L} \pm 0.1 \text{ mg/L}$, $0.7 \text{ mg/L} \pm 0.1 \text{ mg/L}$, $P < 0.05$); 全结肠受累的血小板计数和D-二聚体含量高于直肠/乙状结肠受累、左半结肠与区域性结肠($P < 0.05$).

结论: 临床中血小板计数和D-二聚体可以作为UC活动性与病情程度的重要观察指标, 且临床诊治也具有一定的意义.

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 溃疡性结肠炎; 血小板计数; D-二聚体; 相关性

核心提示: 临床资料显示, 发现血小板与溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)的病理变化具有相关性, 且活化的小体积血小板是UC的一个重要特点. 数据还显示, UC活动期组血小板计数和D-二聚体含量均明显的高于UC缓解期组和正常对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 进一步分析, 活动期的UC患者其血小板计数和D-二聚体均存在异常.

霍红, 李艳梅. 溃疡性结肠炎的临床特点与血小板、D-二聚体的相关性. 世界华人消化杂志 2014; 22(28): 4360-4363
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/4360.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v22.i28.4360>

0 引言

溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)是消化内科常见的疾病之一, 其病因尚未完全明确, 病程相对较长, 且病情程度也不一, 复发率也比较高^[1,2]. 随着临床中对该病的研究, 该病患者常常合并高凝状态与血栓形成的情况, 常常表现微血管血栓和微循环功能障碍, 加重病情^[3,4]. 本研究重点分析唐山市工人医院UC的临床特点, 对血小板计数和D-二聚体与该病的临床特点相关性进行分析, 且二者指标在高凝状态与血栓形成中发挥着一定的作用. 因此本研究重点进行分析.

1 材料和方法

1.1 材料 选取2011-01/2013-06唐山市工人医院200例UC患者为研究对象, 将其依据临床分期分为UC活动期组(100例)和UC缓解期组(100例)两组, 并选取同期到院健康体检的100名正常对象为正常对照组. UC活动期组男52例, 女48例. 年龄19-77岁, 平均年龄 $46.1 \text{岁} \pm 10.5 \text{岁}$. UC缓解期组男50例, 女50例, 年龄20-79岁, 平均年龄 $45.9 \text{岁} \pm 11.3 \text{岁}$. 正常对照组男51例, 女49例, 年龄19-78岁, 平均年龄 $46.6 \text{岁} \pm 10.8 \text{岁}$. 各组均不包括伴有心脑血管疾病等可能影响化验检查结果者, 且基本资料比较无明显的差异, 无统计学意义($P > 0.05$), 具有可比性.

1.2 方法

1.2.1 检测: 本次研究所有对象均在入院48 h之后清晨空腹静脉采取2.0 mL, 并且采取全自动血细胞分析仪检测血小板计数, 而采取全自动血凝仪发光法检测血浆D-二聚体^[5]. 采集血之后应进行离心处理, 分离血清, 并保存备用. 然后, 依据试剂盒说明书进行操作, 并且做好详细的记录.

1.2.2 相关性分析: 对其病情程度与血小板计数和D-二聚体进行方差分析, 并且密切的观察.

统计学处理 本次研究的数据资料均采用SPSS19.0统计学软件进行数据分析与处理, 计量资料采取 $\text{mean} \pm \text{SD}$ 进行表示, 独立样本采取 t 进行检验, 计数资料采取 χ^2 进行检验, 两组间的相关性主要是应用Spearman进行检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 临床特点观察 UC活动期组与UC缓解期组患者均表现黏液脓血便、腹痛和腹胀等临床症状, UC活动期组病程时间为3-26 mo, 平均病程 $12.5 \text{ mo} \pm 2.4 \text{ mo}$. 轻型40例, 中型40例, 重型20例. 病变范围主要表现为直肠/乙状结肠受累、全结肠受累、左半结肠与区域性结肠, 比例分别为42.0%(42/100)、36.0%(36/100)、12.0%(12/100)、10.0%(10/100). UC缓解期组病程时间8-34 mo, 平均病程 $13.1 \text{ mo} \pm 2.1 \text{ mo}$.

2.2 三组血小板计数和D-二聚体测定 UC活动期组血小板计数和D-二聚体含量均明显的高于UC缓解期组和正常对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$); UC缓解期组和正常对照组血小板计数和D-二聚体含量比较无明显的差异, 无统计学意义($P > 0.05$)(表1).

2.3 UC活动期组不同病情血小板计数和D-二聚

■研究前沿

研究中对UC的临床特点进行分析, 并且进一步分析血小板与D-二聚体表现, 从而有效的了解其与该病的相关性, 对以后UC诊治提供指导.

■相关报道

临床研究显示, 血小板与D-二聚体检测在UC的诊断中具有一定的优势. 同时, 研究还显示血小板与UC临床特点具有相关性. 这些研究进一步说明此次研究的可行性.

■创新盘点

本次的临床研究对UC的临床特点进行分析,且分析活动期与缓解期UC的临床特征,进一步分析活动期血小板与D-二聚体的变化,及其相关性。

表 1 3组血小板计数和D-二聚体含量比较 ($n = 100$, mean $\pm$ SD)

分组	血小板计数($\times 10^9/L$)	D-二聚体含量(mg/L)
UC活动期组	463.7 $\pm$ 121.4	0.9 $\pm$ 0.2
UC缓解期组	177.4 $\pm$ 25.9 ^a	0.4 $\pm$ 0.1 ^a
正常对照组	174.7 $\pm$ 24.3 ^a	0.3 $\pm$ 0.1 ^a

^a $P < 0.05$ vs UC活动期组. UC: 溃疡性结肠炎。

表 2 UC活动期组不同病情血小板计数和D-二聚体比较 (mean $\pm$ SD)

UC活动期病情程度	n	血小板计数($\times 10^9/L$)	D-二聚体(mg/L)
重度	20	495.3 $\pm$ 150.5	1.1 $\pm$ 0.2
中度	40	484.6 $\pm$ 145.4 ^a	0.8 $\pm$ 0.1
轻度	40	384.7 $\pm$ 112.6 ^a	0.7 $\pm$ 0.1

^a $P < 0.05$ vs 重度. UC: 溃疡性结肠炎。

表 3 UC活动期组不同病变部位血小板计数和D-二聚体比较 (mean $\pm$ SD)

UC活动期病变部位	n	血小板计数($\times 10^9/L$)	D-二聚体(mg/L)
全结肠受累	36	472.3 $\pm$ 137.5	0.9 $\pm$ 0.2
直肠/乙状结肠受累	42	418.6 $\pm$ 93.6 ^a	0.8 $\pm$ 0.1 ^a
左半结肠	12	390.7 $\pm$ 91.4 ^a	0.7 $\pm$ 0.1 ^a
区域性结肠	10	378.4 $\pm$ 88.9 ^a	0.7 $\pm$ 0.1 ^a

^a $P < 0.05$ vs 全结肠受累。

体比较 重型UC活动期患者血小板计数和D-二聚体含量均明显的高于轻度和中度,差异有统计学意义($P < 0.05$);轻度与中度UC活动期患者血小板计数和D-二聚体含量比较无明显的差异($P > 0.05$)(表2)。经过不同病情血小板计数和D-二聚体的相关性分析,血小板计数和D-二聚体的表达与病程程度呈现正相关性。

2.4 UC活动期组不同病变部位血小板计数和D-二聚体比较 全结肠受累的血小板计数和D-二聚体含量均明显的高于直肠/乙状结肠受累、左半结肠与区域性结肠,差异有统计学意义($P < 0.05$)(表3)。

3 讨论

UC是临床中常见疾病,经常分为活动期与缓解期,前者对患者的影响较大,而后者患者的病情相对稳定^[6-10]。为了进一步的了解该病的临床特点与诊治方法。本研究重点分析UC临床特点及其与血小板计数和D-二聚体的相关性。

UC在临床中也经常呈现多样性,使得其临

床表现也呈现多样性。临床研究显示,临床中对于UC活动期与UC缓解期的患者均表现黏液脓血便、腹痛和腹胀等临床症状。因此,临床中可以依据其临床表现对其进行诊断。对于缓解期的患者来说,其病情相对稳定,对患者的预后具有较好的帮助。对于UC活动期的患者来说,其病情呈现波动性,临床中很容易出现高凝状况,甚至危及生命。因此,加强UC活动期的患者的临床观察很有必要。临床资料显示,发现血小板与UC的病理变化具有相关性,且活化的小体积血小板是UC的一个重要特点。数据还显示,UC活动期组血小板计数和D-二聚体含量均明显的高于UC缓解期组和正常对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),进一步分析,活动期的UC患者其血小板计数和D-二聚体均存在异常。同时,且不同病情状况和病变范围的血小板计数和D-二聚体均存在差异^[11-13]。由此分析,随着患者疾病程度的变化,血小板计数也随着变化,且在一定的程度上可以反映出疾病的活动性与严重程度。D-二聚体主要是人体凝血过程中所产生的一种交

■应用要点

本研究中从临床实际的角度分析,了解血小板与D-二聚体与UC的相关,为以后临床诊断与治疗该病提供参考。同时,二者的指标在临床中针对性强。

联纤维蛋白特异降解产物, 并且其水平的增加能够直接的反映出继发性纤溶活性的增加, 并且也是人体内高凝状态与纤维亢进的一个重要标志物. 临床中D-二聚体的异常升高, 进一步说明, 对于活性期的UC患者来说, 存在有高凝的状况, 甚至引发血栓的形成^[14,15]. 由此分析, 血小板在UC的发病过程中, 可能包括肠黏膜血管系统内皮细胞损伤并充分的暴露基底膜胶原, 从而继发了血小板的活化, 最终使得活化的血小板释放大量的炎症因子, 引起组织的损伤. 因此, 临床中可以依据其进行对活动期UC患者进行诊断, 进一步对以后的指导提供参考^[1,16,17].

总之, 血小板计数和D-二聚体可以作为UC活动性与病情程度的重要观察指标, 且临床诊治也具有一定的意义.

4 参考文献

- 1 刘闻莺. 活动期溃疡性结肠炎与凝血功能的相关性分析. 苏州: 苏州大学, 2013
- 2 李春燕, 贺国斌, 杨明辉, 雷佳红, 向军英, 明文. 溃疡性结肠炎患者血浆中D-二聚体水平的影响因素. 胃肠病学和肝病学杂志 2013; 22: 1122-1124
- 3 陶娜. 溃疡性结肠炎的临床特征分析. 哈尔滨: 哈尔滨医科大学, 2012
- 4 张守云. 血小板平均体积与D-二聚体的检测在溃疡性结肠炎患者病情活动中的评价. 中国社区医师(医学专业) 2012; 14: 279
- 5 徐升强. 脑梗死患者抗凝血酶-Ⅲ、D-二聚体及血小板活化指标的变化. 中国实验诊断学 2008; 12: 866-867
- 6 Freynhofer MK, Bruno V, Willheim M, Hübl W, Wojta J, Huber K. Vasodilator-stimulated phosphoprotein-phosphorylation assay in patients on clopidogrel: does standardisation matter? *Thromb Haemost* 2012; 107: 538-544 [PMID: 22274403]
- 7 王宗仁, 陈运彩, 崔素芹. 急性脑出血患者D-二聚体及平均血小板体积检测的临床应用价值. 中国现代药物应用 2011; 5: 24-25
- 8 胡正华, 吴胡明. 血小板参数与溃疡性结肠炎活动性的关系. 浙江实用医学 2009; 14: 209, 224
- 9 刘玲玲. 50例溃疡性结肠炎患者血小板参数及C反应蛋白的临床意义. 中国医药指南 2010; 8: 74-76
- 10 蒋晓芸, 戎兰, 宋艳艳, 钟良, 蒋义斌. 溃疡性结肠炎患者血小板功能变化的观察. 胃肠病学和肝病学杂志 2008; 17: 59-61
- 11 段国龙. 溃疡性结肠炎患者血小板 α 颗粒膜蛋白和血小板平均容积检测及临床意义. 山东医药 2009; 49: 85-86
- 12 Christopherson PW, Spangler EA, Boudreaux MK. Evaluation and clinical application of platelet function testing in small animal practice. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2012; 42: 173-188 [PMID: 22285164 DOI: 10.1016/j.cvsm.2011.09.013]
- 13 李芊蔚, 刘春英. 多种指标联合检测对溃疡性结肠炎的诊断意义. 中国实用医药 2013; 8: 14-15
- 14 肖琳, 李岩. 活动期溃疡性结肠炎患者血小板功能与凝血纤溶功能的变化. 胃肠病学和肝病学杂志 2011; 20: 443-445
- 15 赵春娥, 毛海军. 血小板与D-二聚体检测对溃疡性结肠炎患者的临床意义. 内蒙古中医药 2012; 31: 100
- 16 常英, 刘闻莺, 刘欣艳, 杨根妹. 活动期溃疡性结肠炎凝血功能分析. 胃肠病学 2013; 18: 615-618
- 17 陈科奇. 急性脑梗死患者血小板参数和纤维蛋白原、D-二聚体的变化及意义. 中国初级卫生保健 2010; 24: 95-96

■名词解释

高凝状态: 指血中促聚集的和促凝因子均增加, 而抗聚集、抗凝和纤溶机制受损, 以及静脉瘀血.

■同行评价

本次研究重点分析血小板计数和D-二聚体在UC中的应用, 对以后该病的诊治提供较好的指导作用. 同时, 研究中统计学分析正确, 整体性强, 值得临床中推广.

编辑 郭鹏 电编 闫晋利



口服布拉酵母菌联合常规抗生素治疗对新生儿患者继发腹泻的治疗作用

彭芬, 吴素英

■背景资料

新生儿感染性疾病在临床中属于常见的疾病, 常常给予抗生素治疗, 但是伴有不同程度的继发性腹泻。因此, 如何更好地预防对该病的治疗具有重要的意义。本研究就这一问题进行深入的分析, 为以后的临床工作作出指导。

彭芬, 吴素英, 湖北民族学院附属民大医院新生儿科 湖北省恩施市 445000

彭芬, 主治医师, 主要从事新生儿疾病诊疗的研究。

作者贡献分布: 课题设计由彭芬完成; 研究过程、试剂的提供、数据分析及论文写作由彭芬与吴素英共同完成。

通讯作者: 吴素英, 主任医师, 445000, 湖北省恩施市五峰山路2号, 湖北民族学院附属民大医院新生儿科, 814321338@qq.com
电话: 0718-8301949

收稿日期: 2014-07-17 修回日期: 2014-08-07

接受日期: 2014-08-17 在线出版日期: 2014-10-08

Oral *Saccharomyces boulardii* combined with conventional antibiotic therapy for treatment of secondary diarrhea in neonates

Fen Peng, Su-Ying Wu

Fen Peng, Su-Ying Wu, Department of Neonatology, Affiliated Minda Hospital of Hubei Institute for Nationalities, Enshi 445000, Hubei Province, China

Correspondence to: Su-Ying Wu, Chief Physician, Department of Neonatology, Affiliated Minda Hospital of Hubei Institute for Nationalities, 2 Wufengshan Road, Enshi 445000, Hubei Province, China. 814321338@qq.com

Received: 2014-07-17 Revised: 2014-08-07

Accepted: 2014-08-17 Published online: 2014-10-08

Abstract

AIM: To observe the clinical effects of *Saccharomyces boulardii* in the prevention of secondary diarrhea in neonates.

METHODS: One hundred and twelve neonates with infectious diseases treated at the Affiliated Hospital of Hubei Institute for Nationalities Affiliated Hospital from July 2012 to December 2013 were randomly and equally divided into either an observation group or a control group. The control group received routine antibiotic and symptomatic treatment, and the observation group was additionally given oral *Saccharomyces boulardii* on the basis of the treatment in the control groups. Clinical effects were compared between the two groups.

RESULTS: The incidence of diarrhea was significantly lower in the observation group than in the control group (19.6% vs 53.6%, $P < 0.05$). The time to the occurrence of diarrhea, the number of episodes of diarrhea during 3 d of treatment, the duration of diarrhea, and the total course of treatment were significantly better in the observation group than in the control group (5.7 d $\pm$ 1.6 d vs 3.2 d $\pm$ 1.1 d, 5.3 $\pm$ 1.2 vs 8.4 $\pm$ 1.4, 3.2 d $\pm$ 1.2 d vs 5.3 d $\pm$ 1.6 d, 4.1 d $\pm$ 1.3 d vs 6.6 d $\pm$ 1.7 d, $P < 0.05$). There were two cases of delayed-type hypersensitivity reactions in either of the two groups. Fungal stomatitis was observed in three patients in the control group, but not in the observation group.

CONCLUSION: Oral *Saccharomyces boulardii* on the basis of conventional antibiotic therapy can effectively prevent the occurrence of diarrhea and shorten the treatment course in neonates with infectious diseases.

© 2014 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Neonatal infectious diseases; Secondary diarrhea; *Saccharomyces boulardii*; Preventive effect

Peng F, Wu SY. Oral *Saccharomyces boulardii* combined with conventional antibiotic therapy for treatment of secondary diarrhea in neonates. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(28): 4364-4367 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/4364.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i28.4364>

摘要

目的: 观察临床中布拉酵母菌在预防新生儿感染性疾病继发腹泻的临床效果。

方法: 选取湖北民族学院附属民大医院新生儿科2012-07/2013-12的112例新生儿感染性疾病患儿为研究对象, 将其依据随机数字表法分为观察组与对照组, 均56例。对照组给予常规

■同行评议者
张小晋, 主任医师,
北京积水潭医院

的抗生素与对症治疗, 观察组在对照基础上应用布拉酵母菌治疗, 观察两组患儿腹泻状况。

结果: 观察组腹泻发生率为19.6% vs 对照组53.6%, $P < 0.05$; 观察组腹泻出现时间、治疗3 d腹泻次数、腹泻持续时间、腹泻总疗程分别为(5.7 d $\pm$ 1.6 d、5.3次 $\pm$ 1.2次、3.2 d $\pm$ 1.2 d、4.1 d $\pm$ 1.3 d) vs 对照组(3.2 d $\pm$ 1.1 d、8.4次 $\pm$ 1.4次、5.3 d $\pm$ 1.6 d、6.6 d $\pm$ 1.7 d), 差异有统计学意义($P < 0.05$)。观察组与对照组患者均2例出现抗生素迟发型过敏反应, 调整之后无过敏反应。另外, 对照组有3例霉菌性口腔炎, 而观察组无霉菌性口腔炎, 两组治疗均较好。

结论: 临床中对于新生儿感染性疾病在常规治疗基础上应用布拉酵母菌可以有效地预防腹泻, 并且降低腹泻的次数和缩短病程, 治疗安全性高, 值得临床中应用。

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 新生儿感染性疾病; 继发性腹泻; 布拉酵母菌; 预防效果

核心提示: 临床中对于新生儿感染性肺炎在常规治疗基础上应用布拉酵母菌可以有效地预防腹泻, 并且降低腹泻的次数和缩短病程, 治疗安全性高, 出现的不良反应少。

彭芬, 吴素英. 口服布拉酵母菌联合常规抗生素治疗对新生儿患者继发腹泻的治疗作用. 世界华人消化杂志 2014; 22(28): 4364-4367 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/4364.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v22.i28.4364>

0 引言

新生儿感染性疾病在儿科中属于常见疾病, 且在临床中具有较高的发病率, 临床中常常应用抗生素进行治疗^[1]。多数的患者在治疗的过程中继发性腹泻, 从而影响整体治疗效果, 因此, 如何有效地预防新生儿感染性疾病治疗中继发性腹泻是医生们关注的重点^[2,3]。研究重点分析在常规的治疗基础上应用布拉酵母菌预防新生儿感染性疾病继发腹泻的效果, 具体的分析如下。

1 材料和方法

1.1 材料 选取湖北民族学院附属民大医院新生儿科2012-07/2013-12的112例新生儿感染性疾病患儿为研究对象, 均得到监护人同意。男60例, 女52例。日龄为3-28 d, 平均为11.5 d $\pm$ 4.2 d。体质

量为2623.5-4024.1 g, 平均为3614.2 g $\pm$ 152.7 g。将其依据随机数字表法分为观察组与对照组, 均56例。两组的基本资料比较无明显的差异, 统计学无意义($P > 0.05$)(表1), 具有可比性。布拉酵母菌[进口药品: 法国 BIOCODEX, 注册证号: S20100086, 药品特性: 生物制品, 0.25 g(菌粉)/袋]。

1.2 方法

1.2.1 诊断标准: 新生儿感染性疾病继发腹泻的临床诊断标准主要符合以下情况: 符合临床中新生儿感染性疾病, 且住院72 h之后排便的次数增加, 3次/d, 大便的性状也发生了改变^[4]。

1.2.2 治疗: 本次研究的对照组与观察组患儿均给予常规的抗生素治疗, 抗生素的选择均需要依据其病情状况与病原学检查结果进行选择。同时, 依据病情状况给予对症支持治疗。观察组还给予口服布拉酵母菌, 125.0 mg/次, 2次/d, 直到患儿的肺炎痊愈^[5]。

1.2.3 观察指标: (1)腹泻发生率; (2)腹泻出现时间; (3)腹泻治疗3 d腹泻次数; (4)腹泻持续时间; (5)腹泻总疗程; (6)不良反应。

统计学处理 数据资料均采用SPSS19.0统计学软件进行数据分析与处理, 计量资料采取mean $\pm$ SD进行表示, 独立样本采取 t 进行检验, 计数资料采取 χ^2 进行检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 腹泻发生率对比观察 观察组腹泻发生率为19.6%(11/56), 对照组腹泻发生率为53.6%(30/56), 观察组腹泻发生率明显的低于对照组, 差异具有统计学意义($\chi^2 = 8.153$, $P < 0.05$)。

2.2 两组继发性腹泻状况观察 观察组患儿治疗3 d腹泻次数、腹泻持续时间、腹泻总疗程均低于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 观察组腹泻出现时间明显的高于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)(表2)。

2.3 不良反应观察 观察组与对照组患者均2例出现抗生素迟发型过敏反应, 调整之后无过敏反应。另外, 对照组出现3例霉菌性口腔炎, 观察组则无, 两组治疗均较好。

3 讨论

新生儿感染性疾病是由于多种因素导致的肺部炎症反应, 且新生儿的免疫系统发育尚不完全,

■研究前沿

本次研究就目前临床中新生儿感染性疾病继发腹泻问题进行探讨, 分析如何有效地预防及在整个过程中常规的抗生素与对症治疗基础上应用布拉酵母菌的优势和预防效果。

■相关报道

临床中对于布拉酵母菌治疗腹泻方面的报道也较多, 但是对于继发性腹泻的研究相对较少, 多数是从发生率进行分析。从腹泻指标方面的研究相对较少, 本研究结合这一情况进行全面的分析。

■创新盘点

本研究中对新生儿感染性疾病继发腹泻的预防措施进行分析,在常规的抗生素治疗基础上应用布拉酵母菌,重点分析腹泻出现时间、治疗3 d腹泻次数、腹泻持续时间、腹泻总疗程等重要治疗,更直观的反映出布拉酵母菌的预防效果。

表 1 观察组与对照组患儿的基本资料观察

分组	性别(男/女)	日龄(d)	体质量(g)
观察组	31/25	11.1 ± 4.6	3601.6 ± 148.3
对照组	29/27	10.9 ± 5.3	2589.3 ± 167.7
t/χ^2 值	0.371	0.752	0.103
P 值	>0.05	>0.05	>0.05

表 2 观察组与对照组腹泻出现时间、治疗3 d腹泻次数、腹泻持续时间、腹泻总疗程对比观察 (mean ± SD)

分组	n	腹泻出现时间(d)	治疗3 d腹泻次数(次)	腹泻持续时间(d)	腹泻总疗程(d)
观察组	11	5.7 ± 1.6	5.3 ± 1.2	3.2 ± 1.2	4.1 ± 1.3
对照组	30	3.2 ± 1.1	8.4 ± 1.4	5.3 ± 1.6	6.6 ± 1.7
t 值	—	4.167	11.702	5.211	8.425
P 值	—	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

很容易发病,严重的影响其身体健康^[6]。临床中对于该病的治疗常常采取抗生素,但是对于细菌性耐药与身体条件较差的患儿其治疗周期长,很容易继发腹泻^[7,8]。因此,加强新生儿感染性疾病治疗过程中预防腹泻显得尤为重要。

布拉酵母菌是临床中常见的一种生理性真菌,也是非致病性天然耐抗生素的真菌,尤其对胃蛋白酶的耐受性更强,从而在肠道内比较容易存活,更好的调节肠道微生物的平衡^[9-11]。同时,布拉酵母菌还能有效的分泌糖蛋白与蛋白磷酸酶,从而中和肠毒素,增强患者肠道的免疫功能^[12,13]。此次的临床研究分析,临床中应用布拉酵母菌能够较好的预防新生儿感染性疾病继发腹泻,缩短腹泻治疗的周期。临床结果显示,观察组腹泻发生率明显的低于对照组。由此分析,布拉酵母菌在预防腹泻方面的优越性,能够提高临床治疗效果。同时,观察组3 d腹泻次数、腹泻持续时间、腹泻总疗程均低于对照组,而腹泻出现时间明显的高于对照组。进一步说明,布拉酵母菌可以缩短患者3 d腹泻次数,从而大大地缩短腹泻持续时间,能够使得患者更好的接受治疗。布拉酵母菌的细胞内容物可以大量的释放,从而增加了肠道中多胺含量,进一步改善其宿主细胞的吸收功能^[14,15]。一旦患者病情得到稳定,从而缩短了腹泻总疗程,大大地提高患者的临床治疗效果。

总之,新生儿感染性疾病应用布拉酵母菌可以有效地预防腹泻,并且降低腹泻的次数和缩短病程,不良反应少,治疗安全性高,值得临床

中应用与推广。

4 参考文献

- 王祥, 田兆方. 布拉酵母菌预防新生儿抗生素相关性腹泻疗效的临床研究. 山西医药杂志 2012; 41: 905-907
- 白淑霞, 刘明星, 刘文娟, 丁希伟, 付宇, 张曼, 王金堂. 布拉酵母菌治疗婴儿轮状病毒肠炎效果观察. 临床误诊误治 2012; 25: 79-81
- 单丽沈, 侯萍, 王植嘉, 陈宁, 蔡栩栩, 尚云晓. 布拉氏酵母菌散剂防治小儿急性支气管炎抗生素相关性腹泻的疗效分析. 中国医科大学学报 2014; 43: 55-58, 63
- 李巍. 布拉氏酵母菌在儿童抗生素相关性腹泻中的应用. 中国保健营养(中旬刊) 2014; 24: 1522-1523
- 郑申健, 舒琼璋, 刘贺临. 布拉氏酵母菌散剂预防支原体肺炎继发腹泻的临床研究. 临床肺科杂志 2014; 19: 653-655
- Boyle AG, Magdesian KG, Durando MM, Gallop R, Sigdel S. Saccharomyces boulardii viability and efficacy in horses with antimicrobial-induced diarrhoea. Vet Rec 2013; 172: 128 [PMID: 23161811 DOI: 10.1136/vr.100833]
- 王晓冬, 胡新房. 布拉氏酵母菌对婴幼儿抗生素相关性腹泻的防治作用. 中国保健营养(上旬刊) 2013; 23: 3178
- 陈志旭, 林增辉, 洪少贤, 卓志强. 布拉氏酵母菌治疗抗生素相关性腹泻的临床观察. 医学理论与实践 2013; 26: 1037-1038
- 孙佃军. 布拉酵母菌预防小儿肺炎继发腹泻的临床研究. 山西医药杂志 2013; 42: 319-320
- Swidsinski A, Loening-Baucke V, Kirsch S, Doerffel Y. [Functional biostructure of colonic microbiota (central fermenting area, germinal stock area and separating mucus layer) in healthy subjects and patients with diarrhea treated with Saccharomyces boulardii]. Gastroenterol Clin Biol 2010; 34 Suppl 1: S79-S92 [PMID: 20889010 DOI: 10.1016/S0399-8320(10)70025-7]
- 颜云盈, 李梅, 邱宝强. 布拉酵母菌预防小儿重症肺炎继发腹泻的疗效观察. 中国当代医药 2013; 20: 64-65
- 李贵南, 吴运芹, 李军, 马金霞, 张敏, 庄严. 布拉氏酵

■应用要点

研究从新生儿感染性疾病继发腹泻的预防方法进行分析,为以后的临床工作提供较好的指导。同时,进一步分析布拉酵母菌的优越性与安全性,对临床医师用药具有较好的指导。

- 母菌预防住院新生儿继发腹泻的临床研究. 中国微生物学杂志 2014; 26: 72-74
- 13 杨丽霞. 布拉氏酵母菌治疗小儿肺炎继发性腹泻60例. 中国药业 2012; 21: 51
- 14 冯永歌. 布拉酵母菌预防新生儿感染性肺炎继发腹泻的效果观察. 中国医药导报 2012; 9: 90-91, 94
- 15 王昀. 布拉氏酵母菌治疗小儿感染性疾病继发性腹泻的临床探讨. 医学理论与实践 2012; 25: 1561-1562

编辑 郭鹏 电编 闫晋利



■同行评价

本研究重点分析布拉酵母菌在预防新生儿感染性肺炎继发腹泻的优越性与安全性, 数据分析正确, 在临床中具有一定的应用价值.

综合护理配合腹腔镜直肠外翻拖出式手术治疗直肠癌的临床效果

周吉雅, 董旭卉

■背景资料

直肠癌是一种常见的恶性肿瘤, 随着吻合器在临床直肠癌切除术中的广泛应用, 有效保持了较高的低位直肠癌保肛率。在腹腔镜直肠外翻拖出式手术中加以综合护理模式, 可确保手术的顺利完成, 有效避免出现各种并发症, 改善患者预后情况。

周吉雅, 董旭卉, 义乌市中心医院内科 浙江省义乌市 322000
周吉雅, 护士, 主要从事内科护理的研究。

作者贡献分布: 本论文的课题设计与研究过程由周吉雅完成; 研究过程、论文写作及其他工作由周吉雅与董旭卉共同完成。

通讯作者: 周吉雅, 护士, 322000, 浙江省义乌市江东路699号, 义乌市中心医院内科. 191861367@qq.com

电话: 0579-85209872

收稿日期: 2014-06-28 修回日期: 2014-07-26

接受日期: 2014-08-07 在线出版日期: 2014-10-08

Clinical effects of laparoscopic rectal eversion and pull-through combined with comprehensive nursing care in patients with rectal cancer

Ji-Ya Zhou, Xu-Hui Dong

Ji-Ya Zhou, Xu-Hui Dong, Department of Internal Medicine, the Central Hospital of Yiwu, Yiwu 322000, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Ji-Ya Zhou, Primary Nurse, Department of Internal Medicine, the Central Hospital of Yiwu, 699 Jiangdong Road, Yiwu 322000, Zhejiang Province, China. 191861367@qq.com

Received: 2014-06-28 Revised: 2014-07-26

Accepted: 2014-08-07 Published online: 2014-10-08

Abstract

AIM: To explore the clinical effects of laparoscopic rectal eversion and pull-through combined with comprehensive nursing care in patients with rectal cancer.

METHODS: Eighty patients with rectal cancer were randomly divided into an observation group ($n = 40$) and a control group ($n = 40$). The observation group received comprehensive nursing care, and the control group received routine nursing. The mean bleeding volume, rate of painkiller utility, length of stay, rate of lung infection, and rate of complications were compared for the two groups.

RESULTS: The mean bleeding volume, rate of painkiller utility, and length of stay for the observation group were significantly lower than

those for the control group ($60.85 \text{ mL} \pm 8.55 \text{ mL}$ vs $82.46 \text{ mL} \pm 10.26 \text{ mL}$, 2.50% vs 15.00% , $10.44 \text{ d} \pm 2.46 \text{ d}$ vs $15.96 \text{ d} \pm 3.55 \text{ d}$, $P < 0.05$). The rate of lung infection and the rate of complication for the observation group were significantly lower than those for the control group (2.50% vs 17.50% , 5.00% vs 20.00% , $P < 0.05$).

CONCLUSION: Laparoscopic rectal eversion and pull-through combined with comprehensive nursing care can reduce the quantity of bleeding and the rate of complications, relieve pain, shorten the length of hospital stay, and improve prognosis in patients with rectal cancer.

© 2014 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Laparoscopic; Rectal eversion and pull-through; Rectal cancer; Comprehensive nursing care

Zhou JY, Dong XH. Clinical effects of laparoscopic rectal eversion and pull-through combined with comprehensive nursing care in patients with rectal cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(28): 4368-4371 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/4368.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i28.4368>

摘要

目的: 分析综合护理配合腹腔镜直肠外翻拖出式手术治疗直肠癌的临床效果。

方法: 收集2013-02/2014-02义乌市中心医院收治的80例腹腔镜直肠外翻拖出式手术治疗直肠癌患者临床资料, 随机分为观察组与对照组, 每组例数均为40例。观察组采取综合护理模式, 对照组采取常规护理, 比较两组患者术中出血量、止痛药应用率、住院时间、肺部感染率以及并发症发生率。

结果: 观察组患者术中出血量、止痛药应用率及住院时间均显著少于对照组($60.85 \text{ mL} \pm 8.55 \text{ mL}$ vs $82.46 \text{ mL} \pm 10.26 \text{ mL}$, 2.50% vs

■同行评议者

赵青川, 教授, 主任医师, 西京医院消化外科

15.00%, 10.44 d $\pm$ 2.46 d vs 15.96 d $\pm$ 3.55 d), 差异具有统计学意义($P<0.05$); 观察组患者肺部感染率以及并发症发生率均显著低于对照组(2.50% vs 17.50%, 5.00% vs 20.00%), 差异具有统计学意义($P<0.05$).

结论: 综合护理配合腹腔镜直肠外翻拖出式手术治疗直肠癌患者, 有利于减少出血量, 降低并发症发生率, 缓解患者疼痛程度, 缩短住院时间, 改善患者预后情况.

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 腹腔镜; 直肠外翻拖出式手术; 直肠癌; 综合护理

核心提示: 本研究选择2013-02/2014-02浙江省义乌市中心医院收治的80例腹腔镜直肠外翻拖出式手术治疗直肠癌患者分为两组, 分别采取综合护理模式与常规护理, 得出综合护理配合腹腔镜直肠外翻拖出式手术治疗直肠癌患者, 有利于减少出血量, 降低并发症发生率, 缓解患者疼痛程度, 缩短住院时间, 改善患者预后情况.

周吉雅, 董旭卉. 综合护理配合腹腔镜直肠外翻拖出式手术治疗直肠癌的临床效果. 世界华人消化杂志 2014; 22(28): 4368-4371 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/4368.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v22.i28.4368>

0 引言

直肠癌是一种常见的恶性肿瘤, 随着吻合器在临床直肠癌切除术中的广泛应用, 有效保持了较高的低位直肠癌保肛率^[1]. 在腹腔镜直肠外翻拖出式手术治疗直肠癌中加以综合护理模式, 可确保手术的顺利完成, 有效避免出现各种并发症, 改善患者预后情况^[2]. 为了分析综合护理配合腹腔镜直肠外翻拖出式手术治疗直肠癌的临床效果, 选择2013-02/2014-02义乌市中心医院收治的80例腹腔镜直肠外翻拖出式手术治疗直肠癌患者分为两组, 分别采取综合护理模式与常规护理, 效果显著, 现报道如下.

1 材料和方法

1.1 材料 收集2013-02/2014-02义乌市中心医院收治的80例腹腔镜直肠外翻拖出式手术治疗直肠癌患者临床资料, 随机分为观察组与对照组, 每组例数均为40例. 观察组中男25例, 女15例, 年龄在56-72岁, 平均年龄为62.56岁 $\pm$ 2.77岁, 对照组中男27例, 女13例, 年龄57-74岁, 平均年龄为

63.44岁 $\pm$ 2.90岁. 两组患者性别、年龄等一般资料上差异无统计学意义($P>0.05$), 具有可比性.

1.2 方法

1.2.1 治疗及护理: 两组患者术前均行无痛电子肠镜获得病理确诊, 合理评估心肺肝肾功能. 在治疗中给予患者行插管全麻方式, 在腹腔镜辅助行肛直肠外翻拖出式直肠癌根治术治疗, 术毕于盆腔放置骶、前引流管, 从左下腹引出并固定, 同时留置胃管、尿管等^[3].

对照组患者采取常规护理, 术前嘱患者禁食、行术野皮肤准备, 手术时辅助患者选择适合体位, 术中严密观察病情, 并做好术后引流管护理和饮食护理等. 观察组患者采取综合护理模式.

1.2.2 观察指标: 比较两组患者术中出血量、止痛药应用率、住院时间、肺部感染率以及并发症发生率.

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, $P<0.05$ 为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 对比两组患者术中出血量、止痛药应用率、住院时间 观察组患者术中出血量、止痛药应用率及住院时间均显著少于对照组, 差异具有统计学意义($P<0.05$)(表1).

2.2 对比两组患者术后肺部感染率、并发症发生率 观察组患者肺部感染率以及并发症发生率均显著低于对照组, 差异具有统计学意义($P<0.05$)(表2).

3 讨论

3.1 综合护理

3.1.1 术前护理: (1)心理护理, 在手术前指导患者完成血常规、电子肠镜等项目检查, 给予患者实施纠正贫血及电解质紊乱和营养平衡措施, 并严格控制禁食时间及行术野皮肤准备^[4]. 护理人员深入分析患者存在的各种顾虑, 加强患者及其家属之间的沟通, 介绍直肠癌的发病机制, 讲解手术治疗直肠癌目的、术后并发症、手术注意事项等, 增强患者对手术的配合程度. 同时, 介绍主刀医师的临床成功经验以及业务水平, 鼓励患者树立手术治疗信心^[5]; (2)术前肠道准备: 在术前给予患者进全流质饮食, 术前2 h内口服45 mL磷酸钠盐口服溶液, 加温开水750 mL清

■相关报道

相关文献表明, 腹腔镜大肠癌手术符合肿瘤根治原则, 其优势在于创伤小、出血少、恢复快、并发症少、住院时间短等.

■应用要点

在腹腔镜直肠外翻拖出式手术治疗直肠癌临床中加强综合护理配合,减少术中出血量以及止痛药应用率,安全性良好,提高患者治疗依从性,降低并发症发生率,充分改善患者预后情况,提高患者生活质量,值得临床推广。

表 1 两组患者术中出血量、止痛药应用率、住院时间比较 ($n = 40$)

分组	术中出血量(mL)	止痛药应用率 $n(\%)$	住院时间(d)
观察组	60.85 ± 8.55 ^a	1(2.50) ^a	10.44 ± 2.46 ^a
对照组	82.46 ± 10.26	6(15.00)	15.96 ± 3.55

^a $P < 0.05$ vs 对照组。

表 2 两组患者术后肺部感染率、并发症发生率比较($n = 40, n(\%)$)

分组	肺部感染率	并发症发生率
观察组	1(2.50) ^a	2(5.00) ^a
对照组	7(17.50)	8(20.00)

^a $P < 0.05$ vs 对照组。

洁肠道,为了减少肠道内细菌的产生,给予患者口服肠道抑菌、抗菌药物等^[6]; (3)肺功能锻炼:腹腔镜直肠外翻拖出式手术治疗直肠癌中采取插管全麻方式,可能会增加患者肺部感染的机会^[7]。因此,必须指导患者术前戒烟,进行有效咳嗽练习,彻底咳出气道内分泌物,并用手轻压腹部切口,减少切口疼痛。

3.1.2 术中护理:护理人员应该热情介绍病房的规章制度以及医务人员具体情况,以消除患者陌生感,建立良好的护患关系^[8]。护理人员应该营造一个干净整洁、通风透气、舒适的手术环境,协助患者摆好体位,术中熟练配合医生,并严格观察患者生命体征变化,避免出现不良刺激。

3.1.3 术后护理: (1)生命体征监测。术后严格监测患者生命体征,严格记录24 h出入量,避免出现输液并发症,并加强术后尿量的观察,进行调整输液速度、利尿等处理^[9]; (2)卧位及皮肤护理。在手术后妥善安置患者,保持患者呼吸道顺畅,减轻疼痛。同时,保持皮肤清洁干燥,适当给予营养支持方式,以减少肺部感染发生率,预防压疮^[10]; (3)引流管护理。术后妥善固定留置引流管,保持各管道通畅,防止出现术后出血、吻合口瘘等并发症; (4)疼痛护理。患者术后可能出现切口疼痛,护理人员应给患者进行适当按摩,积极鼓励患者战胜疼痛,必要时可使用镇痛药来缓解疼痛。在手术后,严格观察患者生命体征变化,如发现患者出现其他并发症,必须及时报告医师进行处理。在护理中可取交流、听音乐方式转移注意力,提高患者舒适度^[11]; (5)并发症护理。患者可能会出现吻合口瘘、术后出血、输尿管

损伤等并发症,因此在护理中必须观察引流管物质的颜色、流量及性质,切口渗血渗液情况,及时处理患者高热、腹痛、腹胀及腹膜刺激征等表现; (6)饮食护理。术后给予其进新鲜、易消化、清淡半流质饮食,术后2 wk可进营养均衡高质普食^[12]; (7)出院指导。为了避免损伤吻合口,患者术后3 mo内避免行电子肠镜,杜绝过度增加腹压活动。术后每3 mo返院复查电子肠镜及相关肿瘤标志物,按时随访等。

3.2 应用价值 随着微创手术水平的提高,腹腔镜直肠外翻拖出式手术成为直肠癌临床治疗的首选方法。相关文献^[13]表明,腹腔镜大肠癌手术符合肿瘤根治原则,其优势在于创伤小、出血少、恢复快、并发症少、住院时间短等。通过综合护理配合腹腔镜直肠外翻拖出式手术治疗直肠癌患者,有利于增强患者对护理的配合程度,确保临床治疗的顺利展开,提高手术成功率。通过术前心理护理,加强患者对疾病的认识,增强患者对治疗与护理的配合程度,以减少术中并发症的发生,确保手术顺利进行^[14]。在术前指导患者进行各项常规检查,教会患者肺功能锻炼技巧,彻底咳出气道内分泌物,以降低肺部感染发生率,避免加剧切口疼痛程度。术前做好充分的肠道准备,才能确保患者能够顺利度过手术期,促进病情康复等。在手术中为患者创造良好的医疗条件,使患者在治疗过程中获得舒适感,有利于缓解患者痛苦程度,确保手术的顺利展开^[15]。在手术后,严格监测患者生命体征,指导患者保持合适的体位,保持皮肤清洁,引流管护理、疼痛护理、并发症护理等,并为患者提供合理的饮食方案,做好出院指导,落实随访工作等,真正做好医、护、患之间的配合工作^[16],以患者需求为导向,以患者满意为目标,改善患者预后情况。通过以上研究表明,观察组患者术中出血量、止痛药应用率、住院时间明显少于对照组,肺部感染率、并发症发生率明显低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

总之,在腹腔镜直肠外翻拖出式手术治疗直

肠癌临床中加强综合护理配合, 减少术中出血量以及止痛药应用率, 安全性良好, 提高患者治疗依从性, 降低并发症发生率, 充分改善患者预后情况, 提高患者生活质量, 值得临床推广。

4 参考文献

- 1 郑民华. 腹腔镜结直肠癌手术的现状与展望. 中国实用外科杂志 2011; 31: 841-843
- 2 钟先荣, 卢榜裕, 梁家强, 孔勇, 陈坤, 薛创. 腹腔镜辅助直肠外翻拖出式手术治疗中低位直肠癌的临床分析. 实用医学杂志 2010; 26: 1397-1399
- 3 Keller DS, Champagne BJ, Reynolds HL, Stein SL, Delaney CP. Cost-effectiveness of laparoscopy in rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2014; 57: 564-569 [PMID: 24819095 DOI: 10.1097/DCR.0b013e3182a73244]
- 4 梁改红, 许现芬, 刘凤芹. 腹腔镜直肠癌根治术16例围术期护理. 齐鲁护理杂志 2011; 17: 28-29
- 5 陈明国, 张玉杰, 刘宇彪, 韩兵. 腹腔镜辅助下直肠外翻拖出式手术治疗直肠癌的临床研究. 中国肿瘤临床与康复 2014; 21: 336-338
- 6 钟先荣, 卢榜裕, 孔勇, 陈坤, 薛创. 直肠外翻拖出式腹腔镜直肠癌Dixon手术15例报告. 中国微创外科杂志 2010; 10: 132-133
- 7 刘应美, 周妍君. 腹腔镜肛外翻拖出式超低位直肠癌根治术的围术期护理. 右江医学 2012; 2: 279-281
- 8 朱军, 丁健华, 赵克, 汤海燕, 张斌, 赵勇, 尹淑慧, 刘胜男. 腹腔镜超低位直肠癌经肛门外翻拖出切除吻合术的临床分析. 中国普外基础与临床杂志 2012; 5: 530-533
- 9 吴俊晓, 陈英. 护理干预对大肠癌腹会阴联合直肠癌根治术患者精神和心理健康的影响. 世界华人消化杂志 2014; 22: 1460-1464
- 10 Sakuramoto S, Yamashita K, Kikuchi S, Futawatari N, Katada N, Watanabe M, Okutomi T, Wang G, Bax L. Laparoscopy versus open distal gastrectomy by expert surgeons for early gastric cancer in Japanese patients: short-term clinical outcomes of a randomized clinical trial. *Surg Endosc* 2013; 27: 1695-1705 [PMID: 23247737 DOI: 10.1007/s00464-012-2658-9]
- 11 杜童, 韩琳, 牛洪欣. 心理干预对结直肠癌患者生活质量的影响. 世界华人消化杂志 2014; 22: 885-889
- 12 许进军, 甘宁. III期直肠癌患者中临床预后的多因素Logistic回归分析. 世界华人消化杂志 2014; 22: 1042-1046
- 13 黄甫达, 杨昌谋, 郭俊宇, 浦润. 腹腔镜直肠癌根治术与Dixon直肠癌根治术的临床疗效对比. 世界华人消化杂志 2014; 22: 291-295
- 14 白晓娟. 干预性护理在直肠癌手术中的效果与意义. 中国当代医药 2011; 18: 132-133
- 15 胡玉清. 腹腔镜结直肠癌手术的护理配合. 中国临床研究 2012; 25: 1246-1247
- 16 宋巍巍, 张颖. 结直肠癌腹腔镜手术与开腹手术的护理对比分析. 齐鲁护理杂志 2012; 18: 38-39

■同行评价

本研究设计简单实用, 方法介绍清晰, 具有一定的参考价值。

编辑 田滢 电编 闫晋利



何首乌引起重型肝炎并伴糖代谢紊乱1例并文献复习

赵春华, 陈维华, 席祯

■背景资料

肝功能损害病因复杂, 常用中草药何首乌引起肝功能损害屡有报道, 但引起重型肝炎者少见, 合并血糖持续升高后使原本难治的重型肝炎治疗更加困难。

赵春华, 陈维华, 席祯, 宜昌市夷陵医院感染性疾病科 湖北省宜昌市 443100

赵春华, 副主任医师, 从事肝病与感染性疾病的研究。

作者贡献分布: 赵春华主持治疗及撰写文稿; 陈维华与席祯收集资料。

通讯作者: 赵春华, 副主任医师, 443100, 湖北省宜昌市夷陵区小溪塔东湖大道31号, 宜昌市夷陵医院感染性疾病科。

zch-xfbg@163.com

电话: 0717-7824665

收稿日期: 2014-07-11 修回日期: 2014-08-08

接受日期: 2014-08-17 在线出版日期: 2014-10-08

***Polygonum multiflorum* causes severe hepatitis and sugar metabolism disorder: A case report and literature review**

Chun-Hua Zhao, Wei-Hua Chen, Zhen Xi

Chun-Hua Zhao, Wei-Hua Chen, Zhen Xi, Department of Infectious Diseases, Yiling Hospital, Yichang 443100, Hubei Province, China

Correspondence to: Chun-Hua Zhao, Associate Chief Physician, Department of Infectious Diseases, Yiling Hospital, 31 Donghu Avenue, Xiaoxita, Yiling District, Yichang 443100, Hubei Province, China. zch-xfbg@163.com

Received: 2014-07-11 Revised: 2014-08-08

Accepted: 2014-08-17 Published online: 2014-10-08

Abstract

In recent years, drug-induced liver injury has become a common disease of the liver, only after viral hepatitis and fatty liver disease (alcoholic and non-alcoholic). The wide use of Chinese herbal medicine or preparation has caused an increase in the incidence of toxic side effects and adverse reactions, with the liver being easily damaged. Occasionally, severe hepatitis may occur. Here we report a case of severe hepatitis with disorder of glucose metabolism caused by taking *Polygonum multiflorum*.

© 2014 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: *Polygonum multiflorum*; Severe hepatitis; Hyperglycemia

Zhao CH, Chen WH, Xi Z. *Polygonum multiflorum* causes severe hepatitis and sugar metabolism disorder: A case

report and literature review. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(28): 4372-4375 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/4372.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i28.4372>

摘要

生首乌、制首乌化学成分复杂, 引起患者肝损害机制不详, 导致重型肝炎不多见; 本例患者服用常用剂量制首乌50余天后导致重型肝炎, 病程中发生血糖升高达糖尿病诊断标准而没有任何症状; 由于患者肝损害病情进展快, 及时有效的综合治疗, 特别是人工肝的早期使用是抢救成功的主要原因; 重型肝炎发生血糖持续升高少见, 使用超短效胰岛素类似物是控制血糖的首选, 不宜选用口服降血糖药物; 适当控制血糖水平是重型肝炎治疗的重要方面。

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 何首乌; 重型肝炎; 高血糖

核心提示: 中药何首乌可引起重型肝炎, 伴有血糖升高达糖尿病水平者罕见, 积极综合治疗预后良好。

赵春华, 陈维华, 席祯. 何首乌引起重型肝炎并伴糖代谢紊乱1例并文献复习. 世界华人消化杂志 2014; 22(28): 4372-4375 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/4372.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i28.4372>

0 引言

近年来, 药物性肝损害已成为仅次于病毒性肝炎、脂肪性肝病(酒精性和非酒精性)的肝脏常见疾病; 随着中草药或其制剂在人们疾病治疗、保健、美容等过程中的广泛使用, 由此引起的不良反应也逐渐增多, 肝脏是常常受到损害的脏器之一, 而且, 少数患者病情严重, 可发生重型肝炎^[1,2]. 我们诊治1例服用何首乌引起重型肝炎并伴有糖代谢紊乱的患者, 现报道如下。

1 病例报告

男, 42岁, 公务员. 乏力纳差、尿黄伴恶心、腹胀1 wk, 于2013-03-21入湖北省宜昌市夷陵医

■同行评议者

郑素军, 副教授, 副主任医师, 首都医科大学附属北京佑安医院人工肝中心

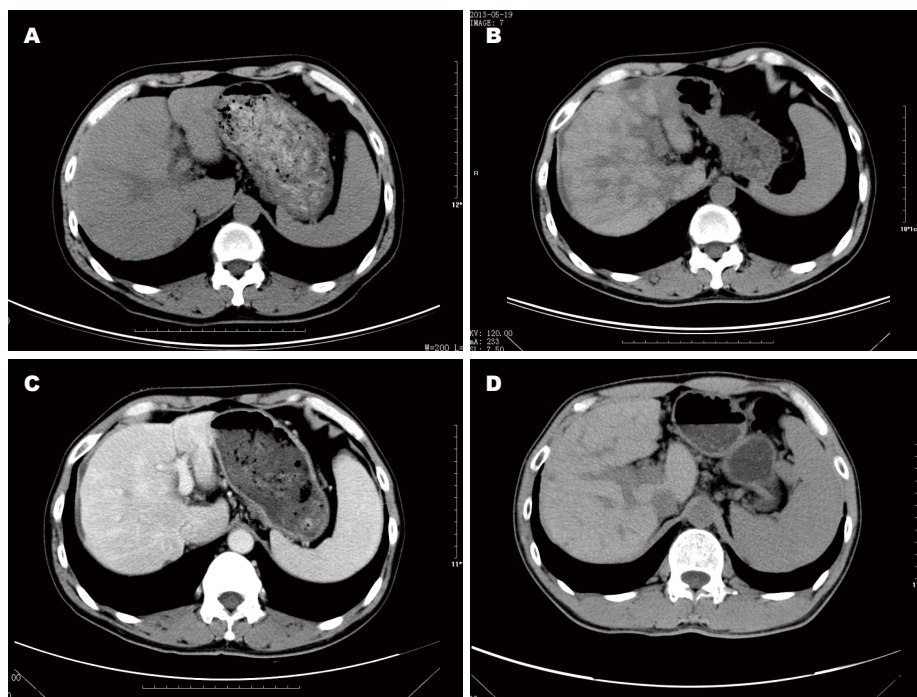


图1 患者CT扫描图。A: 患者肝脏基本正常, 脾稍大; B: 患者肝密度不均, 呈弥漫性改变, 表面不光滑, 左叶缩小, 肝缘少量弧形液体; C: 增强扫描; D: 肝实质密度不均, 脾静脉增粗, 门静脉稍增宽, 脾大。

■ 研究前沿

无论何种病因所致的肝功能损害进行性加重, 治疗效果不明显时要警惕重型肝炎的发生; 早期使用人工肝是重要的治疗手段, 其他综合治疗, 包括有效控制血糖升高等都不可忽视。

院感染性疾病科。近10年来每年体检, 肝功能和血糖等均于正常范围, 乙型肝炎病毒及丙型肝炎病毒标志物仅HBsAb阳性(曾接种乙型肝炎疫苗), 余均阴性; 既往身体健康, 不嗜酒。查体: T: 37℃; P: 82次/min; R: 20次/min; 血压(blood pressure, BP): 120/70 mmHg。表情自如, 神志清楚; 全身浅表淋巴结未触及肿大, 未见肝掌及蜘蛛痣; 全身皮肤及巩膜明显黄染, 眼睑无浮肿, 结膜无充血; 双肺呼吸音正常, 心率82次/min, 律齐, 心音正常, 各瓣膜区未闻及杂音; 腹部平坦, 全腹柔软, 无压痛及反跳痛, 肝脾肋下未触及, 肝区叩击痛阳性, 墨菲氏征阴性, 腹部叩诊无移动性浊音, 肠鸣音正常; 双肾区无叩痛; 双下肢无水肿。入院时查肝功能谷丙转氨酶(alanine transaminase, ALT)1725 U/L, 谷草转氨酶(aspartate transaminase, AST)1242 U/L, 总胆红素(total bilirubin, TBil)184 μmol/L, 直接胆红素(direct bilirubin, DBIL)96.8 μmol/L, 总蛋白(total protein, TP)65.6 g/L, 白蛋白(albumin, Alb)40.3 g/L, 球蛋白(globulin, GLO)25.3 g/L, 总胆汁酸(total bile acid, TBA)304.5 μmol/L, 碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)206 U/L, 谷氨酰转肽酶(glutamyl transpeptidase, GGT)251.5 U/L, 胆碱酯酶(cholinesterase, CHE)5357 U/L, 淀粉酶(amylase, AMS)69.5 mmol/L; 血糖4.1 mmol/L;

肾功能正常; 凝血酶原时间(prothrombin time, PT)13.1 s, 凝血酶原活动度(prothrombin activity, PTA)85.8%; 抗HAV-IgM阴性, 乙型肝炎标志物: HBsAg(-), HBsAb(+), HBeAg(-), HBeAb(-), HBcAb(-); 抗HCV阴性, 抗HEV-IgM阴性; 血K⁺、Na⁺、Cl⁻、Ca²⁺正常; 血常规: 白细胞(white blood cell, WBC)3.5×10⁹/L, N 62.2%, L 36%, 红细胞(red blood cell, RBC)3.8×10¹²/L, 血红蛋白(hemoglobin, HGB)115.6 g/L, 血小板(blood platelet, PLT)109×10⁹/L; 尿酮阴性, 尿糖阴性, 尿胆原+++ , 尿胆红素+++。给予多烯磷脂酰胆碱针、还原型谷胱甘肽针、丹参等护肝治疗1 wk, 症状稍减轻; 复查肝功能: ALT 315.0 U/L, AST 304 U/L, TBil 271.9 μmol/L, DBIL 152.9 μmol/L, TP 53.6 g/L, ALB 27.2 g/L, GLO 26.4 g/L, A/G 1.0, TBA 220.9 μmol/L, ALP 150 U/L, GGT 167.2 U/L; 血糖6.9 mmol/L; CT示(图1)肝脏正常, 脾稍大, 胆囊壁增厚, 胰尾稍饱满。加用促肝细胞生长素、极化液、前列腺素E1、复合维生素、每日予白蛋白10 g或血浆400 mL交替使用; 加用头孢他啶抗感染; 治疗1 wk复查肝功能: ALT 865.6 U/L, AST 642 U/L, TBil 417.8 μmol/L, DBIL 257.9 μmol/L, ALB 37.3 g/L, GLO 21.3 g/L, TBA 304.5 μmol/L, ALP 206 U/L, GGT 251.5 U/L; 血糖5.6 mmol/L; CHE 3540 U/L; PT 25.5 s, PTA 32.0%;

■ 相关报道

张艳等报道了何首乌致药物性肝损伤的临床特点, 许超宇等分析了糖代谢紊乱与重型肝炎预后的关系, 但他们均是概括性地总体分析, 没有对疾病具体的演变过程、治疗措施详尽描述, 对临床具体指导侧重点不同。

■创新盘点

人们普遍印象是中药安全,不良反应少而轻,其实中草药也可引起严重肝损害,甚至肝衰竭,并可伴血糖持续升高,此时应选用适当药物控制血糖。

查艾滋病病毒抗体、巨细胞病毒抗体、EB病毒抗体均阴性;抗核抗体、抗肝肾微粒体抗体1型、抗线粒体抗体2型、抗线粒体抗体M2-3E、抗肝细胞溶质抗原1型、抗可溶性肝抗原抗体、抗GP210抗体、抗GP100抗体、抗Ro52抗体、抗平滑肌抗体均阴性。追问病史,患者为了黑发按照某权威媒体介绍,在药店购得何首乌250 g,与炒黑米、炒黑豆、炒黑芝麻各250 g打成粉末,每天晚上取15 g用开水冲服,共50余天,入院时才停药,遂诊断为何首乌引起的亚急性重型肝炎。由于血胆红素居高,行人工肝治疗,采用血浆胆红素吸附,首次血浆吸附治疗后血胆红素下降至365 $\mu\text{mol/L}$,继续每间断3-5 d行人工肝血浆胆红素吸附治疗1次,总共4次,其中3次另加血浆置换各2000 mL,血胆红素逐渐降至90 $\mu\text{mol/L}$,血糖6.4 mmol/L,症状明显改善,精神食欲基本正常。10 d后血胆红素进一步下降,但空腹血糖达8.9 mmol/L,餐后2 h血糖为18 mmol/L,糖化血红蛋白7.1%;1 wk后复查空腹血糖升至12.6 mmol/L,餐后2 h血糖20 mmol/L,给予诺和锐30总量30 U/d,按早中晚分别予12、8、10 U餐前20 min腹部或上臂外侧皮下注射,空腹血糖维持在6.5 mmol/L左右、餐后2 h血糖13 mmol/L左右;持续1 mo后诺和锐30减至20 U/d,按早晚分别为12、8 U皮下注射,空腹血糖、餐后2 h血糖控制良好;肝功能TBil 65.4 $\mu\text{mol/L}$,其余基本正常。期间肝脏复查CT(图1B, C)示:肝实质密度不均,呈弥漫性改变,表面不光滑,左叶体积缩小,左叶胆管扩张,肝缘少量弧形液体,脾静脉增粗,门静脉稍增宽,胰腺正常,脾增大,少量腹水。继续护肝治疗,诺和锐由30逐渐减至10 U/d,后逐渐停用,使用诺和锐30总共近6个月。3 mo后复查空腹血糖、餐后2 h血糖、肝功能完全正常;血常规示WBC $3.8 \times 10^9/\text{L}$, RBC $3.8 \times 10^{12}/\text{L}$, HGB 115.6 g/L, PLT $86 \times 10^9/\text{L}$;肝脏CT(图1D)示肝实质密度欠均匀,左叶缩小并胆管扩张,脾静脉增粗,门静脉稍增宽,脾大约9个肋单元,胰腺正常。

2 结果

何首乌是蓼科植物何首乌(*Polygonum multiflorum Thunb*)的干燥块根,根据首乌的炮制方法不同分为生首乌和制首乌,生首乌解毒消痈、润肠通便;制首乌补益精血、补益肝肾、强筋骨、乌须发等。

现代药理学研究^[3]发现,何首乌的主要化学

成分是2,3,5,4-四羟基二苯乙烯-2-O- β -D葡萄糖苷(二苯乙烯苷)、蒽醌类化合物(包括大黄素、大黄素甲醚、大黄酚、大黄酸等),其他成分包括磷脂、鞣质、多糖等。李玥等^[4]用生首乌醇提物临床等效量连续给药60 d,可导致小鼠肝细胞水肿变性、脂变、嗜酸性变等;张瑞晨等^[5]发现何首乌950 mL/L乙醇洗脱物是何首乌导致肝细胞损伤的主要物质,可使L02细胞阻滞于S期,并诱导细胞凋亡,而950 mL/L乙醇洗脱物中含量最多的是大黄素,且大黄素低剂量促进肝细胞生长,高剂量抑制肝细胞生长,对肝细胞的作用具有双重性;刘振丽等^[6]报道,生品何首乌二苯乙烯苷的含量显著高于各种炮制品,总蒽醌量最高而游离蒽醌量最低,炮制过程使二苯乙烯苷含量逐渐下降,总蒽醌量降低,结合蒽醌下降,游离蒽醌量增高。可见,无论是生首乌还是经过了不同炮制方法的制何首乌,其化学成分非常复杂,对肝细胞的作用也不尽相同,可能多种物质或多或少参与了肝损害的发生。

根据临床报道^[2,3,7],我们分析发现何首乌所致肝损害具有下列特点:(1)用药目的大多是为了保健或治疗白发、脱发;(2)用药后发病时间相差较大,短者1 d,长者数年,但多数在数天至数十天左右发病;用药剂量与发病时间呈一定负相关;部分患者使用药典推荐剂量6-12 g/d仍然发病;(3)与性别、年龄无明显相关性,但发病具有家族性倾向;(4)临床表现为乏力纳差、消化不良、腹胀、黄疸等肝功能急性受损表现,呈肝细胞型损害为主,酷似急性病毒性肝炎;(5)肝功能损害预后良好,极少发生重型肝炎,死亡罕见。

本例患者既往没有肝病史、不嗜酒,没有家族何首乌损肝史,虽然患者是自行服药,但也是根据权威媒体的介绍使用,剂量也在推荐范围内,但时间长达50余天,故药物的蓄积效应可能是该患者发病的重要原因之一。患者起病急,进展快,迅速出现胆酶分离、凝血异常、腹水、肝左叶缩小等,均符合亚急性重型肝炎的特征,且最终肝硬化形成;积极的综合治疗,特别是人工肝血浆胆红素吸附、血浆置换及时有效地消减了胆红素和其他毒素(可能还包括蓄积的何首乌所含损肝物质)对机体的危害,暂时替代肝细胞的解毒功能,为肝细胞再生与修复创造了良好的内环境^[8]。该患者病程中第60天左右出现糖代谢紊乱,空腹血糖达8.9 mmol/L、餐后2 h血糖18 mmol/L,均达到糖尿病诊断标准;及时予诺

■应用要点

临床上需警惕中草药引起的肝功能损害,包括肝衰竭;早发现、早治疗可改善肝衰竭的预后;肝衰竭时血糖持续升高应使用吸收快、超短效发挥作用的胰岛素类似物,能较快控制餐后血糖,又不至于发生低血糖,而不宜使用口服降糖药物。

和锐30有效控制了血糖,使代谢恢复正常;据报道^[9,10],重型肝炎血糖异常以低血糖为主,高血糖少见,引起高血糖的原因可能是肝功能严重受损时,干扰了葡萄糖利用,糖耐量降低以及胰岛素抵抗而使血糖升高;生长激素、肾上腺皮质激素、胰高血糖素等升高血糖的激素灭活障碍也可能是引起高血糖的原因;控制血糖,防止由于糖代谢异常造成免疫功能紊乱而继发感染,对于患者预后具有重要意义;而口服降糖药的胃肠道反应和可能加重肝功能损害之虞而不宜使用,皮下注射胰岛素为首选.诺和锐30为胰岛素类似物,含30%可溶性门冬胰岛素和70%精蛋白门冬胰岛素,吸收快,可溶性门冬胰岛素可超短效发挥作用,甚至即注射即进食,能较快控制餐后血糖,又不至于发生低血糖,非常适合肝源性糖尿病患者.

中医中药是祖国伟大的宝库,媒体或社区在宣传、普及相关知识时,不仅要介绍中药功效,也应着重强调中药可能的不良反应,因为普通民众感兴趣的可能是其有益的一面,而对其不良反应及危害往往忽视或关注不够,甚至出现了不良反应也不能辨别;中药无论是用于保健养生还是美容治病,均应在医生指导下使用,对

于肝脏有基础性疾病、老年患者等特殊人群应严格把握用药适应证;长疗程使用中药即使患者无肝功能损害症状也要积极监测肝功能,若有异常则要立即停药,并及时治疗.

3 参考文献

- 1 胡义扬,黄甫.中草药与药物性肝损伤.中华肝病杂志 2012; 20: 173-175
- 2 张艳,田丰,王志毅.何首乌致药物性肝损伤的临床特点分析.检验医学与临床 2012; 9: 2328-2330
- 3 练祥,柯婷婷,胡爱荣.何首乌及其制剂致药物性肝损伤52例临床分析.中华中医药学刊 2013; 31: 1133-1134
- 4 李玥,徐立,刘若因,林利芬,时乐.生、制首乌醇提物对小鼠肝脏的影响.海南医学院学报 2011; 17: 452-455
- 5 张瑞晨,刘斌,孙震晓,徐冬艳.何首乌提取物对人正常肝细胞L02周期阻滞及凋亡的影响.中西医结合学报 2010; 8: 554-561
- 6 刘振丽,宋志前,张玲,李淑莉.不同炮制工艺对何首乌中成分含量的影响.中国中药杂志 2005; 30: 336-340
- 7 徐静,汪茂荣,何长伦.口服何首乌致肝损害40例临床分析.东南国防医药 2009; 11: 209-210
- 8 刘浩,熊静平,孙静,鲁晓攀.联合血浆置换治疗对重型肝炎近期疗效的影响因素研究.中国全科医学 2011; 14: 2728-2731
- 9 潘教治,汪建琴.慢性重型肝炎血糖变化与预后关系的临床分析.重庆医学 2007; 36: 550-551
- 10 许超宇,顾琳,朱宇佳,梁世寅.糖代谢紊乱与重型肝炎预后的关系.实用医学杂志 2008; 24: 3874-3875

■同行评价

何首乌是引起肝脏损害的常见药物之一,本文对1例服用何首乌引起重型肝炎并伴糖代谢紊乱患者的诊治过程进行了报道,对于临床工作有一定借鉴意义.

编辑 郭鹏 电编 闫晋利



原发性肺结核误诊为肝癌1例

阙任烨, 刘进锴, 李 勇

■背景资料

原发性肺结核指结核累及肝脏, 并成为其全部临床症状的原因, 或者当发生肺结核时, 其他部位的结核病灶已自愈或非常隐匿而未发现, 肝脏为唯一发现结核的器官。因其较为少见, 且缺乏特异的症状和体征, 故临床误诊误治率较高。

阙任烨, 李勇, 上海中医药大学附属上海市中医医院消化内科 上海市 200071

刘进锴, 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一科 上海市 200433

阙任烨, 在读硕士, 主要从事消化系统疾病的临床与基础研究。

第二批上海市卫生系统优秀学科带头人和优秀青年人才培养计划基金资助项目, No. 沪卫计委科教[2013]9号-50

作者贡献分布: 论文撰写由阙任烨完成; 病例信息收集由刘进锴完成; 论文校对审阅由李勇完成。

通讯作者: 李勇, 教授, 主任医师, 200071, 上海市闸北区芷江中路274号, 上海中医药大学附属上海市中医医院消化内科。

liyong8256@sohu.com

电话: 021-51322043 传真: 021-56639486

收稿日期: 2014-05-15 修回日期: 2014-07-25

接受日期: 2014-08-17 在线出版日期: 2014-10-08

Primary hepatic tuberculosis misdiagnosed as hepatocellular carcinoma: A case report

Ren-Ye Que, Jin-Kai Liu, Yong Li

Ren-Ye Que, Yong Li, Department of Gastroenterology, Shanghai Municipal Hospital of Traditional Chinese Medicine Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200071, China

Jin-Kai Liu, Department of Hepatic Surgery I, Eastern Hepatobiliary Surgery Hospital Affiliated to Second Military Medical University, Shanghai 200433, China

Supported by: Shanghai Health System Outstanding Discipline Leader and Outstanding Young Talent Training Program, No. 2013-9-50

Correspondence to: Yong Li, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Shanghai Municipal Hospital of Traditional Chinese Medicine Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, 274 Zhijiang Middle Road, Zhabei District, Shanghai 200071, China. liyong8256@sohu.com

Received: 2014-05-15 Revised: 2014-07-25

Accepted: 2014-08-17 Published online: 2014-10-08

Abstract

Primary hepatic tuberculosis has a low morbidity rate. Owing to the lack of specific symptoms and signs, the misdiagnosis rate is high. This paper reports a case of primary hepatic tuberculosis which was misdiagnosed as hepatocellular carcinoma. We systematically analyze the liver masses of the patient by iconography, gross appearance and pathology, and elaborate the objective and subjective reasons for the misdiagnosis,

with an aim to improve the diagnostic skills of clinicians and reduce the rate of misdiagnosis.

© 2014 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Primary hepatic tuberculosis; Misdiagnosis; Case report

Que RY, Liu JK, Li Y. Primary hepatic tuberculosis misdiagnosed as hepatocellular carcinoma: A case report. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(28): 4376-4378
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/4376.asp>
DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v22.i28.4376>

摘要

原发性肺结核在临床上发病率较低, 因其缺乏特异性症状与体征, 临床误诊率较高。本文报道了1例原发性肺结核误诊为肝癌的患者。我们对患者肝脏肿块的影像学特点, 肉眼观特点及病理特点进行了系统地分析, 阐述了对本例患者出现误诊的主客观原因, 旨在提高临床医师的诊断水平, 扩展诊断思路, 再次遇到类似病例时能降低误诊的发生率。

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 原发性肺结核; 误诊; 病例报告

核心提示: 本文系统地分析了原发性肺结核在影像学上与肝癌的相似性, 并结合术中所见客观地阐述了患者被误诊为肝癌的主要原因。通过报告本例患者, 我们希望能够帮助临床医师提高诊断水平, 扩展诊断思路, 降低再次误诊的发生率。

阙任烨, 刘进锴, 李勇. 原发性肺结核误诊为肝癌1例. *世界华人消化杂志* 2014; 22(28): 4376-4378 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/4376.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v22.i28.4376>

0 引言

肺结核是指由于肝脏感染结核杆菌所致, 临床上多继发于肺、肠等其他脏器结核, 原发性肺结核实属少见。由于肺结核缺乏特异的症状体

■同行评议者

党双锁, 教授, 西安交通大学医学院第二附属医院感染科; 王德盛, 副主任医师, 中国人民解放军第四军医大学西京医院肝胆外科

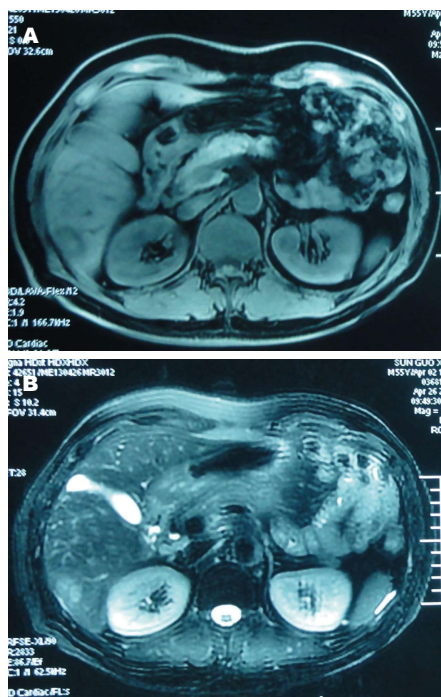


图 1 结核肿块在MRI上的表现. A: T1WI呈稍低信号中央等低信号; B: T2WI呈不均匀稍高信号. T1WI: T1加权像; T2WI: T2加权像.

征及影像学表现, 临床上容易出现误诊、漏诊. 本文通过对1例原发性肝结核误诊为肝癌的患者进行全面分析, 为临床降低原发性肝结核误诊率提供指导.

1 病例报告

男, 55岁, 自诉乙型肝炎病毒携带30年, 腹腔结核病史数年, 已治愈, 既往无血吸虫病史, 无嗜酒史. 2013-05于当地医院体检行B超检查提示右肝占位, 考虑恶性可能. 患者无腹痛、寒战高热、黄疸等不适症状. 遂入住上海中医药大学附属上海市中医医院, 进一步行核磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)检查提示: 肝右后叶下段包膜下见异常信号病灶, 大小约1.7 cm×2.9 cm, T1加权像(T1-weighted imaging, T1WI)呈稍低信号中央等低信号, T2加权像(T2-weighted imaging, T2WI)呈不均匀稍高信号, 边缘不清, 增强后延迟蜂窝样强化, 诊断: 肝右后叶下段病灶, 考虑胆管细胞癌可能, 左肾小囊肿(图1). 体格检查未见明显阳性体征. 实验室检查肝肾功能、血常规正常, 丙型肝炎抗体阴性, 肿瘤标志物甲胎蛋白、癌胚抗原和糖链抗原19-9均阴性. 术前诊断为: (1)原发性肝癌(右); (2)慢性乙型肝炎, 于2013-05-07在全麻下行右后叶肿瘤切除+右前叶结节切除术, 术中见: 一肿块位



图 2 术中探查. 结核肿块位于肝右前叶, 呈黄色.

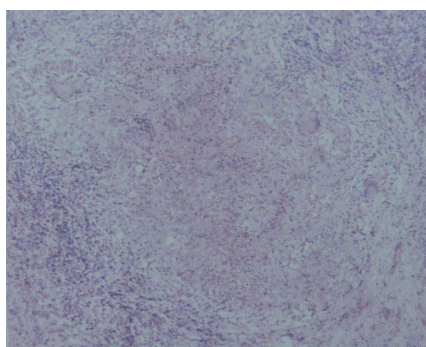


图 3 常规病理染色(HE×40). 中央为均质凝固性坏死, 周边有上皮样细胞包绕.

于右后叶下段, 大小约3 cm×2 cm, 质硬, 边界尚清, 另一肿块位于肝右前叶, 大小约2 cm×1 cm, 呈黄色, 边界清, 结合患者腹腔结核病史, 考虑结核结节可能性大. 肝脏呈暗红色, 边缘锐, 表面光滑, 体积无明显缩小(图2). 根据术前影像学及临床资料, 结合术中探查决定行肝右后叶肿瘤切除和右前叶结节切除术.

术后病理镜下见: 肝脏病灶呈多灶性分布, 中央为均质凝固性坏死, 周边有上皮样细胞包绕, 外周纤维组织内见较多嗜酸性粒细胞、淋巴细胞和浆细胞浸润, 周围见马蹄形及多核巨细胞, 周边肝组织小叶结构正常; 病灶旁结节形态同主病灶; 游离结节均呈凝固性坏死(图3). 免疫组织化学: 肝细胞抗原1(hepatocyte paraffin 1, Hep par 1)(-), 乙型肝炎表面抗原(hepatitis B surface antigen, HBsAg)(-), CD34(-), 磷脂酰肌醇蛋白聚糖3(Glypican-3, GPC-3)(-), 原癌基因人类表皮生长因子受体2(human epidermal growth factor receptor-2, HER-2)(-), 细胞角蛋白(cytokeratin, CK)CK18(-), CK19(-). 病理诊断: 肝右叶结核性结节.

2 讨论

肝结核较为少见, 因缺乏特异的症状和体征, 故

■研发前沿

由于肝结核较为少见, 且缺乏特异的症状和体征, 目前临床上对于肝结核的缺少有效的诊断手段. 而且, 耐药或耐多药结核分枝杆菌的出现, 使抗结核药物治疗面临严峻的挑战. 因此, 对于肝结核的研究应着眼于提高肝结核的诊断率以及开发出不易产生耐药的新药上.

■相关报道

目前国内原发性肝结核误诊为肝癌的病例报告并不多见. 郭永峰等报道了1例原发性肝结核患者在CT与PET/CT上显示出与肝癌相似的特点. 胡健等认为在B超或CT的定位引导下经皮肝组织穿刺在对疑难病例的鉴别诊断及判断预后方面, 有不可替代的作用.

■同行评价

肝结核较为少见,因缺乏特异的症状和体征,故临床误诊误治率较高,本文是很好的一個病例。文章有较清晰的影像学图片,对于临床肝脏影像学异常的鉴别诊断有意义。

临床误诊误治率较高。多数肝结核系全身粟粒型结核的一部分,称为继发性肝结核,患者主要表现为肝外肺、肠等结核引起的临床表现,一般不出现肝病的临床症状,经过抗结核治疗肝内结核可随之治愈,临床上很难做出肝结核的诊断。原发性肝结核指结核累及肝脏,并成为其全部临床症状的原因,或者当发生肝结核时,其他部位的结核病灶已自愈或非常隐匿而未发现,肝脏为唯一发现结核的器官。原发性肝结核波及胆道时,也称原发性肝胆结核^[1]。本例患者,考虑误诊原因有以下几点:(1)影像学表现的相似性。原发性肝癌MRI表现为T1WI为低信号,T2WI为高信号,动脉期高信号,静脉期低信号,延迟期低信号的特点,而本患者MRI表现与之极为相似,易造成误诊。郭永峰等^[2]也曾报道了1例原发性肝结核患者在CT与PET/CT上显示出与肝癌相似的特点;(2)专科思维导致诊断思路单一。该患者,男,55岁,既往肝炎病史30年,虽然相关肿瘤指标全部阴性,但是病毒性肝炎是肝癌发病的主要原因,加上患者中年男性,结合影像学考虑肝癌可能性大,同时临床医师忽视了其既往病史腹腔结核的存在,加之对原发性肝结核临床表现及影像学认

识不足,最终造成术前误诊。

本文通过对该病例诊断过程的全面剖析,总结出以下几点经验:(1)对于腹腔肿块的诊断,影像学的鉴别诊断至关重要,有时甚至可以直接影响诊断的正确与否,所以要认真阅片。胡健等^[3]认为在B超或CT的定位引导下经皮肝组织穿刺在对疑难病例的鉴别诊断及判断预后方面,有不可替代的作用;(2)在给出初步诊断时多提出几个疑点,进一步加强诊断的严谨性及正确性;(3)在临床诊断中克服思维惯性,跳出专业框框,避免因只抓住临床资料中的某些部分加以主观分析而造成误诊。疾病的表现是千变万化的,误诊也是在所难免的,但是通过对误诊病例的全面分析可以提高临床医师的诊断水平,扩展诊断思路,再次遇到类似病例时能降低误诊的发生率。

3 参考文献

- 1 王蓝田,夏振龙,余云.肝胆结核.中华结核和呼吸杂志 1991; 14: 40-41
- 2 郭永峰,韩冰,乔伟,李伟龙,薛勋,孙豪,焦昭,王衍扬.原发性肝结核误诊肝癌1例报告.中国实用外科杂志 2012; 32: 425-426
- 3 胡健,宁琳红,郭红.肝结核误诊为原发性肝癌1例.第三军医大学学报 2012; 34: 626-631

编辑 郭鹏 电编 闫晋利

《世界华人消化杂志》投稿须知

1 投稿总则

1.1 性质 《世界华人消化杂志(*World Chinese Journal of Digestology*, *WCJD*, ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online), DOI: 10.11569)》是一份同行评议和开放获取期刊(*Open Access Journal*, *OAJ*), 创始于1993-01-15, 旬刊, 每月8、18和28号出版。《世界华人消化杂志》编辑委员会成员, 由483位专家组成, 分布在30个省市、自治区和特别行政区。

《世界华人消化杂志》的首要任务是出版胃肠病学, 肝病, 消化系内镜学, 消化系外科学, 消化系肿瘤学, 消化系影像学, 消化系介入治疗, 消化系病理学, 消化系感染学, 消化系药理学, 消化系病理生理学, 消化系病理学, 消化系循证医学, 消化系管理学, 胰腺病学, 消化系检验医学, 消化系分子生物学, 消化系免疫学, 消化系微生物学, 消化系遗传学, 消化系转化医学, 消化系诊断学, 消化系治疗学和糖尿病等领域的原始创新性文章, 综述文章和评论性的文章。最终目的是出版高质量的文章, 提高期刊的学术质量, 使之成为指导本领域胃肠病学和肝病学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*-methylaniline(*N*-甲基乙酰胺), *o*-cresol(邻甲酚), 3-*O*-methyl-adrenaline(3-*O*-甲基肾上腺素), *d*-amphetamine(右旋苯丙胺), *l*-dopa(左旋多巴), *p*-aminosalicylic acid(对氨基水杨酸)。拉丁字及缩写*in vitro*, *in vivo*, *in situ*; *Ibid*, *et al*, *po*, *vs*; 用外文字母代表的物理量, 如*m*(质量), *V*(体积), *F*(力), *p*(压力), *W*(功), *v*(速度), *Q*(热量), *E*(电场强度), *S*(面积), *t*(时间), *z*(酶活性, kat), *t*(摄氏温度, °C), *D*(吸收剂量, Gy), *A*(放射性活度, Bq), ρ (密度, 体积质量, g/L), *c*(浓度, mol/L), ϕ (体积分数, mL/L), *w*(质量分数, mg/g), *b*(质量摩尔浓度, mol/g), *l*(长度), *b*(宽度), *h*(高度), *d*(厚度), *R*(半径), *D*(直径), T_{max} , C_{max} , V_d , $T_{1/2}$, *CI*等。基因符号通常用小写斜体, 如*ras*, *c-myc*; 基因产物用大写正体, 如P16蛋白。

2.4 计量单位 采用国际单位制并遵照有关国家标准, GB3100-3102-93量和单位。原来的“分子

量”应改为物质的相对分子质量。如30 kD改为*M_r* 30 000或30 kDa(*M*大写斜体, *r*小写正体, 下角标); “原子量”应改为相对原子质量, 即*A_r*(*A*大写斜体, *r*小写正体, 下角标); 也可采用原子质量, 其单位是u(小写正体)。计量单位在+、-及-后列出。在±前后均要列出, 如37.6 °C ± 1.2 °C, 45.6岁 ± 24岁, 56.4 d ± 0.5 d, 3.56 ± 0.27 pg/mL应改为3.56 ng/L ± 0.27 ng/L。BP用kPa(mmHg), RBC数用1 × 10¹²/L, WBC数用1 × 10⁹/L, WBC构成比用0.00表示, Hb用g/L。明确的体内物质以nmol/L或mmol/L表示, 不明确者用g/L表示。1 M硫酸, 改为1 mol/L硫酸, 1 N硫酸, 改为0.5 mol/L硫酸。长10 cm, 宽6 cm, 高4 cm, 应写成10 cm × 6 cm × 4 cm。生化指标一律采用法定计量单位表示, 例如, 血液中的总蛋白、清蛋白、球蛋白、脂蛋白、血红蛋白、总脂用g/L, 免疫球蛋白用mg/L; 葡萄糖、钾、尿素、尿素氮、CO₂结合力、乳酸、磷酸、胆固醇、胆固醇酯、三酰甘油、钠、钙、镁、非蛋白氮、氯化物; 胆红素、蛋白结合碘、肌酸、肌酐、铁、铅、抗坏血酸、尿胆元、氨、维生素A、维生素E、维生素B1、维生素B2、维生素B6、尿酸; 氢化可的松(皮质醇)、肾上腺素、汞、孕酮、甲状腺素、睾酮、叶酸用nmol/L; 胰岛素、雌二醇、促肾上腺皮质激素、维生素B12用pmol/L。年龄的单位有日龄、周龄、月龄和岁。例如, 1秒, 1 s; 2分钟, 2 min; 3小时, 3 h; 4天, 4 d; 5周, 5 wk; 6月, 6 mo; 雌性♀, 雄性♂, 酶活性国际单位IU = 16.67 nkat, 对数log, 紫外uv, 百分比%, 升L, 尽量把1 × 10⁻³ g与5 × 10⁻⁷ g之类改成1 mg与0.5 mg, hr改成h, 重量γ改成mg, 长度m改成mm。国际代号不用于无数值的文句中, 例如每天不写每d, 但每天8 mg可写8 mg/d。在一个组合单位符号内不得有1条以上的斜线, 例如不能写成mg/kg/d, 而应写成mg/(kg·d), 且在整篇文章内应统一。单位符号没有单、复数的区分, 例如, 2 min不是2 mins, 3 h不是3 hs, 4 d不是4 ds, 8 mg不是8 mgs。半个月, 15 d; 15克, 15 g; 10%福尔马林, 40 g/L甲醛; 95%酒精, 950 mL/L乙醇; 5% CO₂, 50 mL/L CO₂; 1 : 1 000肾上腺素, 1 g/L肾上腺素; 胃黏膜含促胃液素36.8 pg/mg, 改为胃黏膜蛋白含促胃液素36.8 ng/g; 10%葡萄糖改为560 mmol/L或100 g/L葡萄糖; 45 ppm = 45 × 10⁻⁶; 离心的旋转频率(原称转速)用r/min, 超速者用g; 药物剂量若按体质量计算, 一律以“/kg”表示。

2.5 统计学符号 (1)*t*检验用小写*t*; (2)*F*检验用英文大写*F*; (3)卡方检验用希文小写χ²; (4)样本的

相关系数用英文小写 r ; (5)自由度用希文小写 ν ; (6)样本数用英文小写 n ; (7)概率用英文斜体大写 P . 在统计学处理中在文字叙述时平均数 $\pm$ 标准差表示为 $\text{mean} \pm \text{SD}$, 平均数 $\pm$ 标准误为 $\text{mean} \pm \text{SE}$. 统计学显著性用^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 $P < 0.01$; 第三套为^e $P < 0.05$, ^f $P < 0.01$ 等.

2.6 数字用法 遵照国家标准GB/T 15835-1995出版物上数字用法的规定, 作为汉语词素者采用汉字数字, 如二氧化碳、十二指肠、三倍体、四联球菌、五四运动、星期六等. 统计学数字采用阿拉伯数字, 如1 000-1 500 kg, 3.5 mmol/L $\pm$ 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: wcjd@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、补充或删节时, 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!

白浪 副教授
四川大学华西医院

程树群 副教授
上海东方肝胆外科医院

邓庆 副研究员
上海市中医院

高泽立 副教授
上海浦东新区周浦医院消化科, 上海交大医学院九院周浦分院

谷俊朝 主任医师
首都医科大学附属北京友谊医院普外科

郝丽萍 副教授
华中科技大学同济医学院公共卫生学院营养与食品卫生学系

江建新 副主任医师
贵阳医学院附属医院肝胆胰脾外科

康春博 副主任医师
航天中心医院

李苏宜 教授
安徽省肿瘤医院肿瘤内科

李瑜元 教授
广州市第一人民医院

李正荣 副教授
南昌大学附属第一医院胃肠外科

刘宝林 教授
中国医科大学附属盛京医院

刘亮明 副教授
上海交通大学附属第一人民医院松江分院

刘绍能 主任医师
中国中医科学院广安门医院

马欣 主任医师
甘肃省人民医院

牛英才 副研究员
齐齐哈尔医学院/医药科学研究所

秦建民 主任医师
上海中医药大学附属普陀医院

孙学英 教授
哈尔滨医科大学第一附属医院

汤华 研究员
重庆医科大学感染性疾病分子生物学教育部重点实验室

王凯 教授
山东大学齐鲁医院

王小众 教授
福建医科大学附属协和医院消化内科

王怡 主任医师
天津市传染病医院, 天津市肝病研究所

夏冰 教授
武汉大学中南医院消化内科

肖恩华 教授
中南大学湘雅二医院

谢敏 主任医师
南京大学医学院附属鼓楼医院

袁红霞 研究员
天津中医药大学

张红 教授
陕西中医学院

张庆瑜 教授
天津医科大学总医院

周南进 研究员
江西省医学科学研究院

周晓武 副主任医师
中国人民解放军空军总医院

《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

