

世界华人消化杂志®

**WORLD CHINESE
JOURNAL OF DIGESTOLOGY**

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2015 年 4 月 28 日 第 23 卷 第 12 期 (Volume 23 Number 12)



12/2015

ISSN 1009-3079



9 771009 307056

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

编辑委员会

2015-01-01/2017-12-31

wcjd@wjgnet.com www.wjgnet.com

《世界华人消化杂志》编辑委员会成员，由506位专家组成，分布在中国29个省市，自治区，特别行政区和美国。其中，上海市89位、北京市70位、广东省40位、江苏省31位、辽宁省29位、陕西省27位、黑龙江省24位、山东省20位、湖北省15位、吉林省15位、天津市13位、浙江省13位、福建省12位、贵州省11位、湖南省11位、四川省11位、河北省10位、新疆维吾尔自治区10位、广西壮族自治区8位、江西省8位、云南省8位、安徽省8位、重庆市6位、海南省4位、河南省4位、甘肃省3位、山西省3位、内蒙古自治区1位、香港特别行政区1位及美国1位。

总顾问

陈可冀教授
黄志强教授
纪小龙教授
王苑本教授
杨春波教授
杨思凤教授

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
柏愚副教授
蔡全才副教授
陈国忠主任医师
陈洪副教授
陈其奎教授
陈卫昌教授
陈卫刚教授
陈贻胜教授
程斌教授
迟宝荣教授

迟雁副教授

崔立红教授
戴菲副主任医师
丁士刚教授
董蕾教授
杜雅菊主任医师
杜奕奇副教授
段志军教授
樊冬梅副主任医师
樊晓明教授
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
黄杰安主任医师
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
蓝宇教授
李淑德教授
李淑元教授
李兆申教授
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

刘亮明副教授

吕农华教授
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
欧希龙副教授
潘秀珍教授
潘阳林副教授
任粉玉教授
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
庾必光教授
宛新建副教授
王承党教授
王良静研究员
王蔚虹教授
夏时海教授
徐灿副教授
徐可树教授
杨建民教授
姚定康教授
于珮主任医师
张国主任医师
张庆瑜教授
张小晋主任医师
郑培永研究员
郑鹏远教授
郑素军主任医师
郑敏副教授
周国雄主任医师
周力主任医师

消化外科学

白松主任医师
白雪副主任医师
白雪巍副主任医师
白玉作教授
陈炳官教授
陈光教授
陈海龙教授
陈积圣教授
陈进宏副主任医师
陈凇教授
陈龙奇主任医师
陈汝福教授
陈钟教授
程树群副教授
仇毓东教授
崔清波副教授
崔云甫教授
戴朝六教授
戴冬秋教授
单云峰主任医师
丁义涛教授
杜顺达副教授
傅红副教授
傅晓辉副教授
高毅主任医师
葛海燕教授
龚建平主任医师
顾国利副主任医师
顾晋教授
顾岩教授
韩天权教授
郝纯毅主任医师
何向辉教授
胡安斌教授
黄成副主任医师
英卫东教授
姜波健教授

金山主任医师

康春博副主任医师
孔静副教授
兰平教授
李富宇教授
李革副教授
李华教授
李华山主任医师
李胜研究员
李涛副主任医师
李小荣教授
李旭副教授
李汛教授
李正荣副教授
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
刘金钢教授
刘亮副主任医师
禄韶英副教授
吕云福教授
麻勇副研究员
齐清会教授
秦华东教授
秦建民主任医师
邱伟华主任医师
曲兴龙主任医师
任宁主任医师
施宝民教授
施诚仁教授
石毓副研究员
宋新明教授
宋振顺教授
孙诚谊教授
孙星副教授
孙学英教授

谭晓冬教授
汤朝晖副主任医师
唐南洪教授
汪波主任医师
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
王晓锋副主任医师
王永兵主任医师
王悦华副主任医师
王振军教授
王征副主任医师
王铮副研究员
王忠裕教授
吴文溪教授
吴晓峰副主任医师
肖卫东副教授
谢敏主任医师
徐迅迪教授
徐决副主任医师
许剑民教授
薛东波教授
杨柏霖副主任医师
杨家和主任医师
殷正丰教授
于则利教授
禹正杨副教授
喻春钊教授
袁周副主任医师
张进祥副教授
张俊副研究员
张力为副教授
赵青川主任医师
郑建勇副教授
智绪亭教授
周伟平教授
周翔宇副主任医师
周志祥教授
朱建伟教授
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
陈茂伟教授
丁惠国教授
范学工教授
高润平教授
高泽立副教授
管世鹤教授
郭永红副主任医师
胡国信主任医师
靳雪源主任医师
兰英华副教授
林潮双主任医师
刘纯杰研究员
刘正稳教授
马丽娜主任医师
毛德文教授
彭亮副主任医师
钱林学主任医师
王凯教授
王怡主任医师
吴君主任医师

谢仕斌主任医师
宣世英教授
杨贵波教授
杨江华副教授
姚鹏主任医师
张明辉主任医师
张一教授
赵秀英副教授
周陶友副教授
朱传武教授
庄林主任医师

消化中医药学

杜群研究员
郭湘潭教授
李军祥教授
李康副教授
李锐波教授
李勇副教授
刘成海研究员
刘绍能主任医师
鲁玉辉副教授
马赞副教授
南极星教授
牛英才研究员
司富春教授
斯拉甫·艾白教授
谭周进教授
唐旭东主任医师
王富春教授
王来友副教授
王笑民主任医师
吴焕淦教授
徐庆教授
许玲教授
袁红霞研究员

消化肿瘤学

曹秀峰教授
曹志成院士
陈锦飞主任医师
崔杰峰副研究员
代智副研究员
侯凤刚副教授
江建新副主任医师
姜又红教授
蒋敬庭教授
李杰主任医师
李苏宜教授
梁国刚教授
刘宝瑞教授
刘炳亚研究员
刘云鹏教授
卢宁副主任医师
卢晓梅教授
陆斌副教授
朴龙镇副教授
沈克平主任医师
王颖弘副教授
史阁教授
肖文华主任医师
肖秀英副主任医师
徐建明主任医师
杨秋蒙副主任医师
伊力亚尔·夏合丁教授
袁媛教授
张凤春教授
张佃主任医师

郑丽端副教授
周建英教授
朱永良副研究员

消化影像学

白彬主任医师
管樑主任医师
胡红杰主任医师
李健丁教授
龙学颖副主任医师
肖恩华教授
徐辉雄教授
严惟力副教授
杨薇副教授

消化内镜及介入治疗学

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
吴灵飞教授
余日胜主任医师
张火俊副教授
钟良主任医师
诸葛宇征主任医师

消化中西医结合学

陈泽雄主任医师
杜业勤主任医师
唐文富教授
王学美研究员
袁建业副研究员
张春虎副教授
赵岩教授

消化基础研究

曾柱教授
陈敬贤教授
崔莲花教授
邓安梅教授
邓庆副研究员
董玉兰副教授
段义农教授
高国全教授
高英堂研究员
郭俊明教授
郭长江研究员
黄河副教授
黄昆教授
黄文林教授
姜宏教授
黎观红教授
李东辉教授
李瀚旻教授
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
李铮教授
刘克辛教授
刘起胜副教授
刘长征副教授
宁钧宇副研究员
彭宗根副研究员
任浩副教授
沈东炎副教授

沈涛副教授
台桂香教授
谭学瑞教授
汤静主管药师
田文静副教授
汪思应教授
王明荣研究员
王钦红教授
王书奎教授
王秀伶教授
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
杨金娥副教授
阴赅宏研究员
张红教授
张淑坤副研究员
赵铁建教授
周南进研究员
周晓武副主任医师
朱益民教授
朱争艳研究员

消化病理学

陈云昭副教授
樊祥山副主任医师
郭炜教授
季菊玲副教授
李慧副教授
林洁副教授
刘芳芳副主任医师
刘丽江教授
门秀丽教授
莫发荣副教授
潘兴华副主任医师
王姬兰教授
颜宏利教授
余宏宇教授
张锦生教授
赵春玲副教授
赵建明教授
朱亮副教授

消化护理学

安力彬教授
成杰副主任护师
崔岩副主任护师
单信芝副主任护师
丁焕娟副主任护师
房辉副教授
高薇副主任护师
葛淑芝副主任护师
谷敏副主任护师
郭会敏主管护师
郭巧珍主管护师
赫玲玲主任护师
黄砚萍副主任护师
惠娜主管护师
吉建华副主任护师
江丽萍副主任护师
江萍主任护师
金凤娟副主任护师
金爽主任护师
靳雁副主任护师

孔德玲副主任护师
李金娜主任护师
李俊玲主任护师
李卡副主任护师
李丽副主任护师
李连红主任护师
李琬主任护师
李敏香副主任护师
李雯副主任护师
李秀芬副主任护师
李璋副主任护师
廖培娇副主任护师
刘慧萍主任护师
刘永宁副主任护师
龙晓英主任护师
卢根娣主任护师
罗凝香副主任护师
马久红主任护师
马燕兰主任护师
孟志新副主任护师
潘爱红副主任护师
潘玉凤副主任护师
齐向秀主管护师
齐艳副主任护师
乔晓斐副主任护师
乔筱玲副主任护师
任珍主任护师
史铁英主任护师
宋江美副主任护师
宋艳燕副主任护师
孙丽娟副主任护师
孙莉副主任护师
孙晓美副主任护师
唐碧云副主任护师
陶然主管护师
田银娣主管护师
王春英副主任护师
王红副主任护师
王家香主任护师
王晓春副主任护师
王宇副主任护师
韦键主管护师
席惠君副主任护师
谢晓芬主管护师
许璧瑜副主任护师
薛海燕副主任护师
薛素梅主任护师
杨会副主任护师
杨云英主任护师
姚丽文副主任护师
叶海丹副主任护师
尹安春主任护师
俞静娴副主任护师
袁晓青副主任护师
张彩云主任护师
张洁副主任护师
张丽副主任护师
张丽燕主管护师
张琳琳副教授
张敏副主任护师
张善红副主任护师
赵艳伟副主任护师
郑粉善副主任护师
郑思琳主任护师
郑雪梅副主任护师
周文琴副主任护师
周谊霞副教授
朱秀琴副主任护师
朱颖副主任护师

目次

2015年4月28日 第23卷 第12期 (总第488期)

述评

- 1865 胆囊癌外科规范化治疗策略的探讨与思考
赖全友, 王德盛

基础研究

- 1873 以iTRAQ技术分析大鼠肝纤维化发展成肝癌过程中肝组织差异表达的蛋白质
付尧, 张学荣, 廖明, 付道莹
- 1883 氧化苦参碱对TGF- β 1刺激的胰腺星状细胞Smad通路相关因子表达的影响
陈凯, 荣亚梅, 曹卫丽, 宗林飞, 冀润利
- 1890 抗EGFR单抗偶联吉西他滨聚氰基丙烯酸正丁酯纳米粒对胰腺癌的靶向治疗
李春梅, 张林, 侯艳红, 李楠, 车明环

临床研究

- 1897 SDF-1 α 可能是胃癌淋巴结转移的独立危险因素
刘超, 朱晨宇, 王广胜, 朱耀明

文献综述

- 1903 经口内镜下肌层切开术治疗贲门失弛缓症的临床应用进展
陈简, 方林, 施瑞华
- 1910 慢性乙型肝炎患者抗病毒治疗与免疫细胞上PD-1/PD-L1表达的关系
程雪, 罗亚文, 易学东
- 1917 Kupffer细胞与肝脏移植的研究进展
张安元, 刘一鸣, 龚建平
- 1924 共聚焦激光显微内镜在溃疡性结肠炎中的研究进展
魏真真, 李楠
- 1930 Wnt/ β -catenin信号通路在结直肠癌中的研究进展
李悠然, 侯毅, 谷云飞, 陈邑岐, 竺平, 王浩

研究快报

- 1937 硫代乙酰胺诱导大鼠持久性肝纤维化模型的制备
薛改, 刘建芳, 闫成, 张庆霞, 郑丽, 侯艳宁
- 1943 健脾化湿颗粒对腹泻型肠易激综合征模型大鼠结肠运动及中枢c-fos的影响
陈光辉, 刘玉玲, 杜海燕, 张晓峰, 赵素微, 胡楠, 靳继伟, 于海龙, 王迎寒

临床经验

- 1949 宁夏回族自治区回、汉族食管胃交界部腺癌临床病理特征对比分析1524例
曹建桥, 王冠华, 杨文君, 代国锋, 张宏飞, 谢琳, 于梦雅, 叶晓锋
- 1956 智能分光染色放大内镜在胃平坦型病变诊断中的应用价值
肖丹, 王金林, 李荣香, 郭巧珍, 胡继芬, 陈念钧, 程斌
- 1963 三联疗法联合中药辨证治疗幽门螺杆菌相关性胃炎的临床效果评价
吴汉周, 雷力民, 黄适, 赖远全
- 1968 优质护理干预在乙型肝炎后肝硬化上消化道出血护理中的应用
陈丽娟, 朱晓敏
- 1973 肝病生存质量量表中文版的信度、效度测试
齐明华, 黄海, 董娇璇, 郝元涛, 周元平
- 1980 不同手术时机在LC联合EST治疗轻型急性胆源性胰腺炎中的疗效
尹碧辉
- 1984 综合护理干预对心外科术后患者胃肠功能恢复的影响效果
王丽丽, 曹小宁
- 1989 莫沙必利与泮托拉唑治疗儿童功能性消化不良的临床疗效比较
杨彩云, 黄海波, 彭登高
- 1994 抗躯体化症状疗法在功能性消化不良患者中的应用效果
胡耶芳, 邓碧珠
- 1999 脂联素在溃疡性结肠炎患者体内的表达及意义
何显, 王文智, 赵彩虹, 孙建顺, 王丽华
- 2003 英夫利昔与硫唑嘌呤联用与单药治疗炎症性肠病的Meta分析
石云华, 何松
- 2011 分级模式在老年胃肠道肿瘤择期手术患者心理护理中的应用
张敏, 徐桂华, 罗彩凤, 王维新, 孟娣娟
- 2017 辛伐他汀联合培菲康在老年高脂血症中的疗效及安全性
段晓伟, 唐郡, 刘卫, 孔德润

病例报告

- 2022 合并肺结核的腹膜间皮瘤1例
陈超波, 仇毓东, 胡伟东, 顾盐炎, 赵万文, 施启丰, 朱伟

附录

- I - V 《世界华人消化杂志》投稿须知
I 2015年国内国际会议预告

志谢

- I 志谢世界华人消化杂志编委

消 息

- 1923 《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)
1929 《世界华人消化杂志》参考文献要求
1955 《世界华人消化杂志》正文要求
1962 《世界华人消化杂志》被评为中国精品科技期刊
1988 《世界华人消化杂志》外文字符标准
2016 《世界华人消化杂志》2013-2014年电子版合订本正式发布
2021 《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
2028 《世界华人消化杂志》修回稿须知

封面故事

《世界华人消化杂志》编委, 王德盛, 教授, 硕士生导师, 医学博士, 710032, 陕西省西安市新城区长乐西路127号, 中国人民解放军第四军医大学西京医院肝胆胰脾外科. 现任中华医学会外科学分会脾脏学组委员、中国医师学会外科学分会胆道学组委员、全军普外学会创伤学组副组长、全军器官移植专业委员, 陕西省医学会器官移植分会委员、陕西省医学会普通外科分会胆道学组委员, 中国人寿保险医学顾问, 日本大阪大学客座研究员;《WORLD J GASTROENTERO》、《世界华人消化杂志》、《中华消化外科杂志》等多种专业杂志编委. 长期在临床外科工作, 对普通外科常见疾病有很深的理论知识及丰富熟练的临床处理技能, 在器官移植免疫、肿瘤的转移复发等基础研究领域成果卓著, 发表SCI收录论文15余篇, 国内源期刊论文60余篇, 主编专著6部, 参编专著7部. 获得国家自然科学基金资助项目2项, 陕西省基金2项; 获中华医学奖一等奖1项、陕西省科技进步一等奖2项, 国家教学成果二等奖和军队教学成果一等奖各1项. 被授予“陕西省青年突击手”称号, 荣立三等功1次.

本期责任人

编务 李香; 送审编辑 闫晋利, 都珍珍; 组版编辑 闫晋利; 英文编辑 王天奇; 责任编辑 韦元涛; 形式规范审核编辑部主任 郭鹏; 最终清样审核总编辑 马连生

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平 题写封面刊名

陈可冀 题写版权刊名

(旬刊)

创 刊 1993-01-15

改 刊 1998-01-25

出 版 2015-04-28

原刊名 新消化病学杂志

期刊名称

世界华人消化杂志

国际标准连续出版物号

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

主编

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

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

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

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

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

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

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

王俊平, 教授, 030001, 山西省太原市, 山西省人民医院消化科

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

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

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

编辑部

郭鹏, 主任

《世界华人消化杂志》编辑部

100025, 北京市朝阳区东四环中路62号, 远洋国际中心D座903室

电话: 010-59080035

手机: 13901166126

传真: 010-85381893

E-mail: wjcd@wjgnet.com

http://www.wjgnet.com

出版

百世登出版集团有限公司

Baishideng Publishing Group Inc

8226 Regency Drive, Pleasanton,

CA 94588, USA

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: bpgoffice@wjgnet.com

http://www.wjgnet.com

制作

北京百世登生物医学科技有限公司

100025, 北京市朝阳区东四环中路62号,

远洋国际中心D座903室

电话: 010-85381892

传真: 010-85381893

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

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

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

特别声明

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

定价

每期90.67元 全年36期3264.00元

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有

Contents

Volume 23 Number 12 April 28, 2015

EDITORIAL

- 1865 Surgical treatment of gallbladder cancer: Strategy and optimization

Lai QY, Wang DS

BASIC RESEARCH

- 1873 Proteomic identification of differentially expressed proteins in rat hepatocarcinogenesis using iTRAQ technology

Fu R, Zhang XR, Liao M, Fu DY

- 1883 Effect of oxymatrine on expression of molecules of Smad signal pathway in pancreatic stellate cells stimulated with TGF-
- β
- 1

Chen K, Rong YM, Cao WL, Zong LF, Ji RL

- 1890 Targeted delivery of gemcitabine to pancreatic adenocarcinoma using anti-EGFR antibody as a targeting agent

Li CM, Zhang L, Hou YH, Li N, Che MH

CLINICAL RESEARCH

- 1897 SDF-1
- α
- may be an independent risk factor for lymph node metastasis in gastric cancer

Liu C, Zhu CY, Wang GS, Zhu YM

REVIEW

- 1903 Peroral endoscopic myotomy for treatment of achalasia

Chen J, Fang L, Shi RH

- 1910 Relationship between antiviral therapy and PD-1/PD-L1 expression on immune cells in chronic hepatitis B patients

Cheng X, Luo YW, Yi XD

- 1917 Kupffer cells and liver transplantation

Zhang AY, Liu YM, Gong JP

- 1924 Application of confocal laser endomicroscopy in ulcerative colitis

Wei ZZ, Li N

- 1930 Wnt/
- β
- catenin signaling pathway and colorectal cancer

Li YR, Hou Y, Gu YF, Chen YQ, Zhu P, Wang H

RAPID COMMUNICATION

- 1937 Establishment of a rat model of thioacetamide induced hepatic fibrosis

Xue G, Liu JF, Yan C, Zhang QX, Zheng L, Hou YN

- 1943 Influence of Jianpi Huashi granule on colonic motility and c-fos expression in the central nerve system in rats with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome

Chen GH, Liu YL, Du HY, Zhang XF, Zhao SW, Hu N, Jin JW, Yu HL, Wang YH

CLINICAL PRACTICE

- 1949 Clinical and pathological characteristics of adenocarcinoma of the esophagogastric junction in Hui and Han patients from Ningxia Hui Autonomous Region: Analysis of 1524 cases
Cao JQ, Wang GH, Yang WJ, Dai GF, Zhang HF, Xie L, Yu MY, Ye XF
- 1956 Value of magnifying endoscopy combined with Fujinon intelligent chromoendoscopy in diagnosis of flat gastric lesions
Xiao D, Wang JL, Li RX, Guo QZ, Hu JF, Chen NJ, Cheng B
- 1963 Clinical effects of triple therapy combined with traditional Chinese medicine in treatment of *Helicobacter pylori*-associated chronic gastritis
Wu HZ, Lei LM, Huang S, Lai YQ
- 1968 Clinical effects of quality nursing intervention in cirrhotic patients with upper gastrointestinal bleeding
Chen LJ, Zhu XM
- 1973 Reliability and validity of the Chinese version of the Liver Disease Quality of Life Questionnaire (LDQOL 1.0)
Qi MH, Huang H, Dong JX, Hao YT, Zhou YP
- 1980 Effect of operation timing on efficacy of laparoscopic cholecystectomy combined with endoscopic sphincterotomy for patients with mild acute biliary pancreatitis
Yin BH
- 1984 Effect of comprehensive nursing intervention on gastrointestinal function recovery in patients after cardiac surgery
Wang LL, Cao XN
- 1989 Efficacy of mosapride and pantoprazole in treatment of children with functional dyspepsia
Yang CY, Huang HB, Peng DG
- 1994 Effect of anti-somatization therapy on quality of life in patients with functional dyspepsia
Hu YF, Deng BZ
- 1999 Significance of expression of adiponectin in patients with ulcerative colitis
He X, Wang WZ, Zhao CH, Sun JS, Wang LH
- 2003 Infliximab and azathioprine combination therapy vs monotherapy for inflammatory bowel disease: A meta-analysis
Shi YH, He S
- 2011 Clinical effects of graded psychological nursing care in elderly patients with digestive tract tumors undergoing elective surgery
Zhang M, Xu GH, Luo CF, Wang WX, Meng DJ
- 2017 Efficacy and safety of simvastatin combined with Bifico for elderly patients with hyperlipidemia
Duan XW, Tang J, Liu W, Kong DR

CASE REPORT

- 2022 Peritoneal mesothelioma combined with pulmonary tuberculosis: A case report
Chen CB, Qiu YD, Hu WD, Gu YY, Zhao WW, Shi QF, Zhu W

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 23 Number 12 April 28, 2015

APPENDIX

- I – V Instructions to authors
I Calendar of meetings and events in 2015

ACKNOWLEDGMENT

- I Acknowledgments to reviewers for the *World Chinese Journal of Digestology*

COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, De-Sheng Wang, Professor, Department of Hepato-biliary and Pancreato-splenic Surgery, Xijing Hospital, the Fourth Military Medical University of PLA, 127 Changle West Road, Xincheng District, Xi'an 710032, Shaanxi Province, China

Indexed/Abstracted by

Chemical Abstracts, EMBASE/Excerpta Medica and Abstract Journals.

RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE

Assistant Editor: *Xiang Li* Review Editor: *Jin-Li Yan, Zhen-Zhen Du* Electronic Editor: *Jin-Li Yan*
English Language Editor: *Tian-Qi Wang* Editor-in-Charge: *Yuan-Tao Wei* Proof Editor: *Peng Guo*
Layout Reviewer: *Lian-Sheng Ma*

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

Founded on January 15, 1993
Renamed on January 25, 1998
Publication date April 28, 2015

NAME OF JOURNAL

World Chinese Journal of Digestology

ISSN

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

EDITOR-IN-CHIEF

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

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

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

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

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

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

Da-Lie Ma, Professor, Department of Pathology, Changhai Hospital, the Second Military Medical University of Chinese PLA, Shanghai 200433, China

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

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

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

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

EDITORIAL OFFICE

Peng Guo, Director
World Chinese Journal of Digestology
Room 903, Building D, Ocean International Center, No. 62 Dongsihuan Zhonglu, Chaoyang District, Beijing 100025, China
Telephone: +86-10-59080035 13901166126
Fax: +86-10-85381893
E-mail: wjcd@wjgnet.com
<http://www.wjgnet.com>

PUBLISHER

Baishideng Publishing Group Inc
8226 Regency Drive, Pleasanton, CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
<http://www.wjgnet.com>

PRODUCTION CENTER

Beijing Baishideng BioMed Scientific Co., Limited Room 903, Building D, Ocean International Center, No. 62 Dongsihuan Zhonglu, Chaoyang District, Beijing 100025, China
Telephone: +86-10-85381892
Fax: +86-10-85381893

PRINT SUBSCRIPTION

RMB 90.67 Yuan for each issue
RMB 3264 Yuan for one year

COPYRIGHT

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. Articles published by this open access journal are distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-commercial License, which permits use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non commercial and is otherwise in compliance with the license.

SPECIAL STATEMENT

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

INSTRUCTIONS TO AUTHORS

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

胆囊癌外科规范化治疗策略的探讨与思考

赖全友, 王德盛

赖全友, 王德盛, 中国人民解放军第四军医大学西京医院肝胆胰脾外科 陕西省西安市 710032

王德盛, 教授, 硕士生导师, 主要从事肝胆胰恶性肿瘤、腹部战创伤等疾病的临床与基础研究。

作者贡献分布: 赖全友负责文献资料收集与论文写作; 王德盛负责论文修改与审核。

通讯作者: 王德盛, 教授, 硕士生导师, 710032, 陕西省西安市新城区长乐西路127号, 中国人民解放军第四军医大学西京医院肝胆胰脾外科。wangdeshe@163.com

电话: 029-84775259

收稿日期: 2015-02-25 修回日期: 2015-03-22

接受日期: 2015-03-23 在线出版日期: 2015-04-28

Surgical treatment of gallbladder cancer: Strategy and optimization

Quan-You Lai, De-Sheng Wang

Quan-You Lai, De-Sheng Wang, Department of Hepato-biliary and Pancreato-splenic Surgery, Xijing Hospital, the Fourth Military Medical University of PLA, Xi'an 710032, Shaanxi Province, China

Correspondence to: De-Sheng Wang, Professor, Department of Hepato-biliary and Pancreato-splenic Surgery, Xijing Hospital, the Fourth Military Medical University of PLA, 127 Changle West Road, Xincheng District, Xi'an 710032, Shaanxi Province, China. wangdeshe@163.com

Received: 2015-02-25 Revised: 2015-03-22

Accepted: 2015-03-23 Published online: 2015-04-28

Abstract

Gallbladder cancer is the most common malignant tumor of the biliary tract. It is difficult to diagnose early due to the lack of special symptoms and physical signs. Most cases are diagnosed in advanced stages and the response to traditional chemotherapy and radiotherapy is extremely limited, with modest impact on overall survival. Despite improvements in outcome associated with extended resections, selection of patients for such extensive surgery

remains controversial. In this article, we analyze and discuss the key issues about the surgical management of gallbladder cancer, with the hope of a more comprehensive recognition of this malignancy.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Gallbladder cancer; Surgical treatment; R0 resection; Lymphadenectomy

Lai QY, Wang DS. Surgical treatment of gallbladder cancer: Strategy and optimization. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(12): 1865-1872 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1865.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i12.1865>

摘要

胆囊癌是胆道系统最常见的恶性肿瘤, 因其缺乏早期特异性症状和体征, 因此多数病例发现时已属中晚期, 且对放化疗不敏感, 总的预后较差。根治性的胆囊癌切除术可延长患者的生存时间, 然而目前对于具体手术方式的选择尚存在一些争议。本文就胆囊癌术式的合理规范化选择进行分析和探讨, 希望提高对于胆囊癌手术治疗的认知。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 胆囊癌; 外科治疗; R0切除; 淋巴清扫

核心提示: 胆囊癌术式的选择应该根据临床病理分期进行, 不同病理分期结合患者的一般情况而选择不同的术式。如不能决定术式与切除范围, 则术中快速冰冻病理检查以确定切缘和引流淋巴结阳性与否应该成为判断的依据。

背景资料

胆囊癌是消化系统恶性程度很高的肿瘤, 因其缺乏早期特异性临床症状和体征, 多数病例发现时已属晚期。目前手术是唯一可能治愈的方式, 提高手术治疗效果, 改善患者预后的关键在于选择规范合理的手术方式。而目前临床对于胆囊癌术式的认识和实施尚不统一, 部分分期术式的选择还存在很多争议。

同行评议者

张佃, 主任医师, 天津肿瘤医院肝胆科, 天津医科大学肿瘤医院

■ 研究前沿

胆囊癌的手术方式主要是根据不同临床病理分期进行选择的, 而每个分期具体的术式选择又存在一些争议。选择扩大切除范围以达到肿瘤的根治性切除还是缩小切除范围以减少手术创伤是目前争议的焦点。如何保证在肿瘤根治性切除的前提下尽量减少手术创伤是研究的热点问题。

赖全友, 王德盛. 胆囊癌外科规范化治疗策略的探讨与思考. 世界华人消化杂志 2015; 23(12): 1865-1872 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1865.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcj.v23.i12.1865>

0 引言

胆囊癌是胆道系统最常见的恶性肿瘤, 约占整个胆道系统肿瘤的80%-95%^[1,2]。其发病率约为0.8%-1.2%, 位居消化系第5位^[3]。日本、韩国、印度、巴基斯坦、智利等国家和地区发病率较高^[1]。由于早期胆囊癌缺乏特异性临床症状和体征, 并且肿瘤恶性程度高、侵袭性强, 加之胆囊特殊的解剖位置, 容易侵犯肝脏等周围组织, 所以多数病例发现时已经较晚^[4], 大多数有症状的患者手术不能完整切除肿瘤^[5]。只有约10%的患者确诊时还能进行手术治疗^[6], 约50%的病例发现时已经出现了转移^[6,7]。胆囊癌患者总的预后较差。意外胆囊癌中位生存期平均有26.5 mo, 而术前确诊或者怀疑的患者则只有9.2 mo^[8]。胆囊癌患者5年总的生存率仅仅只有5%^[1,9]。提高胆囊癌患者生存期、改善预后的关键在于早期诊断、早期手术以及选择合理规范的手术方式, 而目前临床对于胆囊癌术式的认识和实施尚不统一, 部分分期术式的选择还存在很多争议, 因此对于胆囊癌手术方式的规范选择需要一个重新的探讨和认识。

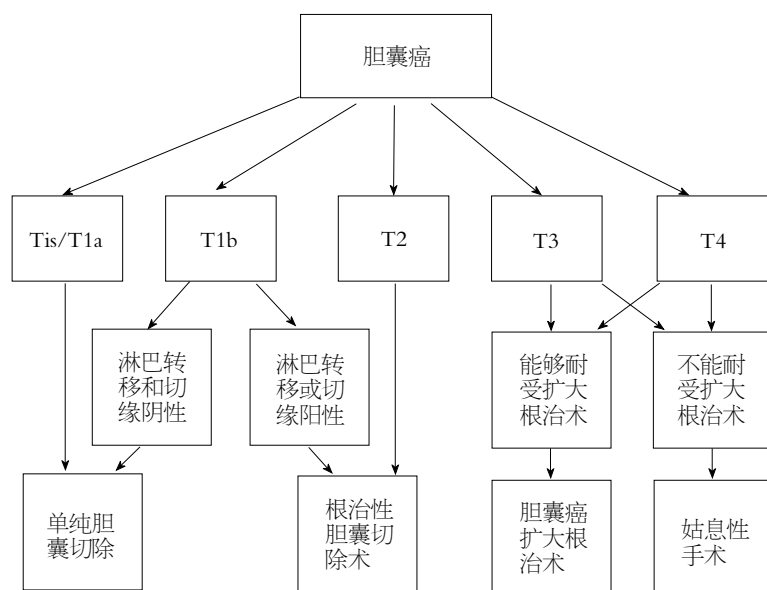
1 胆囊癌外科治疗术式的选择

由于目前缺乏有效的辅助放化疗手段, 手术切除肿瘤仍旧是胆囊癌最有效的治疗手段^[10,11]。手术方式主要包括单纯胆囊切除术、胆囊癌根治性切除术、胆囊癌扩大根治术及姑息性手术等。胆囊癌不同临床分期外科治疗术式的选择如图1所示。有报道达到R0切除的胆囊癌患者总的5年生存率为21%-69%, 而未达到R0切除的患者则几乎为0^[12]。因此手术治疗的目的是能够达到肿瘤完整切除, 获得阴性切缘, 即达到R0切除^[13]。然而研究^[14]表明即使是扩大根治术, 也只有43%的患者能够获得这个效果。

1.1 Tis和T1a期的手术选择 原位癌(Tis)和T1a期的胆囊癌肿瘤仅局限于黏膜层和固有层, 通常认为此类患者通过单纯胆囊切除术即可达到根治的目的^[15,16], 更进一步的手术不能更好的改善预后反而增加了手术的创伤^[17,18]。此外有研究^[19,20]表明Tis和T1a期患者淋巴结转移率不超过2.5%, 因此也不建议行淋巴结清扫。有

报道^[18]Tis和T1a期胆囊癌患者行单纯胆囊切除术可以达到外科治愈, 其5年生存率为100%。Shirai等^[21]对比了行单纯胆囊切除术和根治性切除术的T1期患者, 发现预后没有差别, 因此认为不需要再行任何进一步外科治疗。然而Tis和T1a期患者占有胆囊癌患者的比例不超过10%^[10,22]。

1.2 T1b期的手术选择 T1b期肿瘤侵及胆囊肌层, 对此类患者行单纯胆囊切除术还是根治性胆囊切除术尚存在一些争议。Bach等^[23]一项包含39例的研究报道了T1期胆囊癌的患者经过单纯胆囊切除术治疗后, 5年生存率可以达到100%^[10,22]。Wakai等^[17]报道了T1b期患者行单纯胆囊切除术10年生存率为87%。同样日本学者一项包含了498例患者的回顾性研究发现, T1a和T1b期5年生存率分别为99%和95%, 单纯胆囊切除术和根治性切除术对于改善T1期患者生存率差异无统计学意义^[24]。然而也有学者^[25,26]认为T1b期中约有3%-28%的患者出现阳性淋巴结, 如果仅仅行单纯胆囊切除术, 有导致局部再发的可能。Pawlik等^[27]对115例接受单纯胆囊切除术患者的术后病理分析研究显示, 46%的患者肿瘤切缘呈现阳性。另有报道^[18,28]行单纯胆囊切除术的T1b期患者有15%-20%的存在隐性淋巴结转移, 有10%的存在胆囊床肿瘤残余。You等^[29]的报道指出有3.8%的患者出现了淋巴结转移, 1.9%的患者出现了淋巴管浸润, 对这部分患者实施根治性胆囊切除术, 其5年生存率可以达到96%。Lee等^[30]对141例T1b期患者研究发现, 肝脏部分切除和淋巴结清扫并没有显示更好的预后结果, 但是阳性切缘和淋巴结转移却预示着很差的预后。另有研究^[31]显示根治性胆囊切除术和单纯胆囊切除术的生存率差异无统计学意义, 然而根治性胆囊切除术患者的复发率只有7%, 而单纯胆囊切除术的复发率却升高到了17%。因此, T1b期患者手术治疗的焦点在于单纯胆囊切除术能否保证R0切除。我们认为可以术中肿瘤切缘与局部淋巴结施行快速冰冻病理检查, 对于明确的没有淋巴转移和切缘阴性的T1b期患者, 实施单纯胆囊切除术即可, 而对于确定的或者高度怀疑的有切缘阳性或淋巴转移的T1b患者, 行胆囊根治性切除术对于患者远期复发率的降低有明显改善。我国学者报道了术中快速冰冻病理检查的灵敏度和特异度分别为83.3%



相关报道

为了保证在肿瘤根治性切除的前提下尽量减少手术损伤,已有文献提出可以施行术中快速冰冻病理检查来确定肿瘤切缘和引流淋巴结阳性与否,从而决定是否进一步扩大手术切除范围。并且有报道术中快速冰冻病理检查效果良好。

图1 胆囊癌外科治疗术式的选择。

和100%^[32]。

1.3 T2期的手术选择 T2期胆囊癌侵及肌层及周围结缔组织,而没有扩大到超出浆膜和侵犯肝脏,但由于胆囊和肝脏连接的部分没有浆膜层^[33],即使T2期肿瘤确认局限于胆囊壁内,单纯的胆囊切除也不能到达根治性切除的目的^[20]。很多研究^[34-36]已经报道了包含部分肝脏切除的根治性胆囊切除术对于提高T2期胆囊癌患者的生存期有重要意义。有学者研究^[37]发现T2期患者行单纯胆囊切除术切缘阳性率高达24%,淋巴结转移率高达39%-54%^[38,39]。对于T2期胆囊癌患者,根治性胆囊切除术可以明显提高5年生存率^[24,40]。Shindoh等^[41]一项包含252例T2期患者,平均随访时间为58.9 mo的研究显示,相比于单纯胆囊切除术,根治性切除术减少了51%的死亡风险。Chijiwa等^[40]发现T2期胆囊癌患者单纯胆囊切除术5年生存率仅仅只有17%,而根治性切除术则提高到了59%。另有学者^[23,42]报道了T2期单纯胆囊切除术和根治性胆囊切除术的5年存活率分别为40%和90%。这些数据表明,胆囊根治性切除术治疗T2期患者其复发率显著低于单纯胆囊切除术,而生存率则明显高于单纯胆囊切除术,因此T2期患者一般建议行胆囊根治性切除术。

胆囊根治性切除术是指切除胆囊床肝脏IV和V段边缘至少2 cm,并且进行N1站的淋巴结清扫。与T1期相比,T2期淋巴结转移率明显升高,5年生存率明显降低,因此更加要强调T2期的区域淋巴结清扫。T2期患者的淋巴结清扫

包括门静脉、肝动脉和肝门旁淋巴以及周围组织。甚至有学者^[43]认为应该对T2期淋巴的清扫更加彻底,除了上面提及的淋巴结外,他们还提议胰头后方、十二指肠部分淋巴结及腹腔干淋巴结的清扫。Bartlett等^[44]对T2期的患者实行胆囊床肝脏IVb和V段切除,在清扫N1站淋巴结的同时清扫了N2站淋巴结,结果显示,患者3年生存率可以到达90%-100%。然而,对于胆囊床肝脏的切除范围尚存在一些争议。有学者主张切除范围应该达到至少30 mm^[9],因为部分胆囊的静脉直接流入肝脏的胆囊床,有1/4的T2期患者显微镜下可见胆囊癌肿瘤侵袭肝脏边缘的深度达2.5 cm^[45],对于这些患者肝脏胆囊床切除范围必须超过25 mm才能达到R0切除。而Yoshikawa等^[46]对201例患者的回顾性研究发现,胆囊床肝段的切除只有对肿瘤侵袭肝脏超过20 mm深度的患者预后有所改善。另有学者^[47]提出对于肿瘤位于肝脏面,侵袭到胆囊床或者胆囊颈的T2期患者应该行肝脏部分切除术,而对于肿瘤位于腹膜侧的患者,肝脏部分切除不是必须的。这些研究也提示我们,可以根据术中胆囊床肝脏切缘的冰冻病理检查结果来进行切除范围的选择,直至达到阴性切缘,R0切除。

1.4 T3期的手术选择 T3期的胆囊癌肿瘤已经穿透浆膜,可能直接侵袭临近的器官组织,如肝脏、十二指肠、胰腺等,这种情况下需要更加彻底的切除,除行右半肝及尾状叶(如果有)切除外^[18],还需行区域淋巴结清扫及其他可能

创新盘点

文章分析比较了近年来胆囊癌不同临床分期不同术式治疗的优劣, 并探讨总结了具体分期最佳的术式选择, 提出术中快速冰冻病理检查应该成为手术切除范围判断的依据。

受侵袭的组织的清除^[48]。甚至有学者^[18,48]提出施行临近器官组织切除, 包括行胰十二指肠切除术以提高预后。Cuberta-fond等^[49]研究显示T3期患者平均生存期为8 mo, 中位生存期为6 mo。日本学者对T3期患者行扩大根治术, 5年生存率为44%^[50]。同样Kondo等^[51]也报道了对晚期胆囊癌行胰十二指肠切除术的R0切除, 5年生存率可以达到52.7%。这些研究表明胆囊癌扩大根治术对于提高T3期患者的生存率是有一定意义的。然而也有学者认为胆囊扩大根治术的主要困难并不在于肿瘤局部侵犯器官的切除难度, 而是在于受累淋巴结清扫的彻底性, 即使将肿瘤完整切除, 做到切缘阴性, 也不能确定无远处淋巴结转移。而这些扩大根治手术局部创伤大、并发症多、死亡率高, 预后改善作用有限, 对于手术适应证的选择还需商榷^[52,53]。

1.5 T4期的手术选择 有学者^[54]认为T4期的胆囊癌已经出现广泛的门静脉和肝动脉侵袭以及远处转移, 此时行手术治疗已经不能完整切除肿瘤了。Cuberta-fond等^[49]报道了T4期患者中位生存期和平均生存期仅为2 mo和3 mo。然而有研究^[35,55]显示随着外科技术及麻醉水平的提高, 对T3和T4期患者行更加广泛的外科切除是安全的, 并且有一个不错的长期生存率。日本一项研究^[56]报道了对T3和T4期患者行非解剖性肝切除或者胰十二指肠切除术后, 患者5年生存率可以达到50%, 中位生存期为58.5 mo。另有学者^[57]对比了肝胰十二指肠切除术和非手术患者的预后, 结果显示, 肝胰十二指肠切除术患者1年和2年生存率分别为57.0%和28.6%, 而非手术治疗患者1年生存率仅仅只有5.8%, 中位生存期只有2 mo。这说明积极地手术干预对于改善T4期患者的预后可能有一定实际意义。

一般认为T4期中已经发生远处转移的患者极少有根治性切除的可能, 而在复发的患者中, 再切除达到根治的机会也很少^[58]。此时应以姑息治疗, 改善患者生活质量为主, 如单纯胆囊切除减少血管组织压迫、胆肠胃肠吻合保持腔道通畅等。Donohue等^[59]发现尽管根治性切除术对于个别患者可能有积极的作用, 但是对于提高总的5年生存率没有明显意义(根治性手术与单纯胆囊切除术5年生存率分别为33%和32%)。我国学者一项包含60例N2站淋巴结转移的进展期胆囊癌病例的回顾性研究^[60]

显示, 扩大的淋巴结清扫相对于区域淋巴结切除并没有改善患者的预后, 反而增加了病残率和死亡率, 因此不建议有N2站淋巴结转移的进展期胆囊癌行扩大的淋巴结清扫术。然而, 也有学者研究^[61]提示T4N0期患者经过积极手术治疗可以长期存活。甚至在年纪超过70岁的患者, 经过手术治疗也可以延长生存期^[44,62]。这些研究表明随着外科技术的不断改进、麻醉水平的提高及监护条件的改善, 手术并发症及死亡率逐渐降低, 对于那些能够耐受手术的患者, 扩大根治术可能会改善晚期患者的预后。

腹腔镜手术与传统开腹手术

由于胆囊癌隐匿的高侵袭性, 而腹腔镜检查可以发现大约有39%-48%的患者不适合手术^[63,64], 因此有学者建议腹腔镜相比于开腹手术应该成为一种优先的常规检查, 一旦在腔镜下发现转移, 那么组织活检可以避免非治疗性的剖腹手术^[65]。

Rakić等^[12]认为对于术前怀疑或者已经明确是胆囊恶性疾病的患者施行腹腔镜胆囊切除术(laparoscopic cholecystectomy, LC)是胆囊癌治疗的绝对禁忌证。研究^[8,24]发现约20%的胆囊癌患者在行腹腔镜手术时会发生胆囊破裂, 这些发生术中胆囊破裂的患者生存率明显低于那些术中胆囊未破裂的患者。因为腹腔镜相对于开腹手术容易导致肿瘤的腹腔播散和取出胆囊的腹壁穿刺点的种植转移, 因此有学者提出对于胆囊癌患者腹腔镜穿刺点应该行腹壁全层切除^[40,66]。有报道^[67]术中胆囊穿孔相比于胆囊未穿孔的患者, 腹壁穿刺点的种植转移率从9%增加到了40%。另有研究^[18]显示LC的意外胆囊癌患者中, 穿刺点种植转移率高达17%。并且CO₂形成的气腹也可能会促进肿瘤的播散^[68]。但是也有学者研究^[69]发现腹腔镜手术腹壁种植转移的发生率并没有提高。Gourgiotis等^[9]对8例患者术中使用保护性回收袋, 结果发现这一措施并没有阻止穿刺部位的种植转移。有研究^[70]也报道了LC相比传统开腹手术并没有明确不利的影响, 术中更加小心地取出胆囊, 防止胆囊破裂及胆汁溢出可以降低腹壁穿刺部位的种植转移率^[71,72]。对于Tis、T1a和T1b期患者, 实施LC手术5年生存率也可达到85%-100%, 与传统开腹手术差异无统计学意义^[32], 而众所周知LC在减少手术创伤、减

短恢复时间等方面具有明显的传统开腹手术无可匹敌的优势。并且已有学者^[73]在更为复杂的条件下行腹腔镜胆囊癌扩大根治术, 效果也良好。因此, 不必将腹腔镜手术刻意排除在胆囊癌治疗方法的大门外。

3 意外胆囊癌的手术治疗

意外胆囊癌通常是指术前检查未能发现, 而在术中或者术后依靠病理检查结果证实的胆囊癌^[74,75]。文献报道^[76]只有30%左右的胆囊癌是术前发现的, 而70%-75%的胆囊癌属于意外胆囊癌^[77]。有研究^[15,78]显示意外胆囊癌的发病率为0.19%-2.8.0%, 此类患者大多数临床分期为T1和T2期^[28,79]。再次手术行根治性切除是T2和T3期胆囊癌患者获得长期生存的唯一机会^[80], 因此有学者提出意外胆囊癌病理证实为T2、T3分期的患者, 需再次手术行根治性切除, 避免肿瘤残余^[81]。手术方式包括非解剖性肝切除(胆囊床切除, 即IVb和V段切除), 或者是标准的解剖性肝切除, 如右半肝切除术。具体局部切除和淋巴结清扫范围需根据术中探查、肿瘤切缘阳性与否来判断。

4 结论

尽管在过去的几十年里, 手术技术取得了长足的进步, 然而进展期胆囊癌患者的治疗进展却很小^[5,82]。早期诊断、早期治疗、选择规范合理的手术方式, 在达到R0切除的前提下尽可能地减少手术损伤是提高胆囊癌生存率的关键。Tis和T1期患者所占比例极少, 而T4期患者无论手术与否预后都较差, 因此我们要重视对胆囊癌中T2和T3期的患者行根治性手术以提高术后存活率。对于部分分期肿瘤的切除和淋巴结清扫范围不能确定的病例, 术中快速冰冻病理检查以确定切缘阴性和淋巴清扫干净与否意义非凡, 毕竟我们目前所使用的临床分期主要都是根据肿瘤侵袭深度和淋巴结转移状况来判断的。

5 参考文献

- Hundal R, Shaffer EA. Gallbladder cancer: epidemiology and outcome. *Clin Epidemiol* 2014; 6: 99-109 [PMID: 24634588 DOI: 10.2147/CLEP.S37357]
- Lazcano-Ponce EC, Miquel JF, Muñoz N, Herrero R, Ferrecio C, Wistuba II, Alonso de Ruiz P, Aristi Urista G, Nervi F. Epidemiology and molecular pathology of gallbladder cancer. *CA Cancer J Clin*

- 2001; 51: 349-364 [PMID: 11760569 DOI: 10.3322/canjclin.51.6.349]
- Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2015. *CA Cancer J Clin* 2015; 65: 5-29 [PMID: 25559415 DOI: 10.3322/caac.21254]
- Lam CM, Yuen AW, Wai AC, Leung RM, Lee AY, Ng KK, Fan ST. Gallbladder cancer presenting with acute cholecystitis: a population-based study. *Surg Endosc* 2005; 19: 697-701 [PMID: 15776204 DOI: 10.1007/s00464-004-9116-2]
- Åndrén-Sandberg A, Deng Y. Aspects on gallbladder cancer in 2014. *Curr Opin Gastroenterol* 2014; 30: 326-331 [PMID: 24686434 DOI: 10.1097/MOG.000000000000068]
- Sheth S, Bedford A, Chopra S. Primary gallbladder cancer: recognition of risk factors and the role of prophylactic cholecystectomy. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 1402-1410 [PMID: 10894571 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2000.02070.x]
- Balachandran P, Agarwal S, Krishnani N, Pandey CM, Kumar A, Sikora SS, Saxena R, Kapoor VK. Predictors of long-term survival in patients with gallbladder cancer. *J Gastrointest Surg* 2006; 10: 848-854 [PMID: 16769541 DOI: 10.1016/j.gassur.2005.12.002]
- Wullstein C, Woeste G, Barkhausen S, Gross E, Hopt UT. Do complications related to laparoscopic cholecystectomy influence the prognosis of gallbladder cancer? *Surg Endosc* 2002; 16: 828-832 [PMID: 11997831 DOI: 10.1007/s00464-001-9085-7]
- Gourgiotis S, Kocher HM, Solaini L, Yarollahi A, Tsiambas E, Salemis NS. Gallbladder cancer. *Am J Surg* 2008; 196: 252-264 [PMID: 18466866 DOI: 10.1016/j.amjsurg.2007.11.011]
- Kiran RP, Pokala N, Dudrick SJ. Incidence pattern and survival for gallbladder cancer over three decades--an analysis of 10301 patients. *Ann Surg Oncol* 2007; 14: 827-832 [PMID: 17109082 DOI: 10.1245/s10434-006-9224-4]
- Garg PK, Pandey D, Sharma J. The surgical management of gallbladder cancer. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2015; 9: 155-166 [PMID: 25155211 DOI: 10.1586/17474124.2014.943188]
- Rakić M, Patrlj L, Kopljarić M, Kliček R, Kolovrat M, Loncar B, Busic Z. Gallbladder cancer. *Hepatobiliary Surg Nutr* 2014; 3: 221-226 [PMID: 25392833 DOI: 10.3978/j.issn.2304-3881.2014.09.03]
- Joo I, Lee JY, Kim JH, Kim SJ, Kim MA, Han JK, Choi BI. Differentiation of adenomyomatosis of the gallbladder from early-stage, wall-thickening-type gallbladder cancer using high-resolution ultrasound. *Eur Radiol* 2013; 23: 730-738 [PMID: 23247807 DOI: 10.1007/s00330-012-2641-9]
- Yeh CN, Jan YY, Chao TC, Chen MF. Laparoscopic cholecystectomy for polypoid lesions of the gallbladder: a clinicopathologic study. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2001; 11: 176-181 [PMID: 11444747 DOI: 10.1097/00019509-200106000-00005]
- Choi SB, Han HJ, Kim CY, Kim WB, Song TJ, Suh SO, Kim YC, Choi SY. Incidental gallbladder cancer diagnosed following laparoscopic cholecystectomy. *World J Surg* 2009; 33: 2657-2663 [PMID: 19823903 DOI: 10.1007/s00268-009-0249-2]
- Lee SE, Jang JY, Kim SW. The surgical strategy for treating T1 gallbladder cancer. *Korean J*

应用要点

对手术切缘和引流淋巴结行术中快速冰冻病理检查, 如切缘与淋巴结均为阴性, 则可不扩大手术范围; 如切缘或淋巴结阳性, 则应扩大切除范围直至切缘和淋巴结阴性。这样既能达到肿瘤的根治性切除, 又能最大程度地减少手术创伤。

■名词解释

R0切除: 指手术完整根治性切除肿瘤, 获得大体或者显微镜下阴性切缘;
意外胆囊癌: 指术前临床检查未能发现, 诊断为胆囊良性疾病而行胆囊切除术, 在术中或术后经病理检查而确诊的胆囊癌。

- Hepatobiliary Pancreat Surg 2009; 13: 69-75
- 17 Wakai T, Shirai Y, Yokoyama N, Nagakura S, Watanabe H, Hatakeyama K. Early gallbladder carcinoma does not warrant radical resection. *Br J Surg* 2001; 88: 675-678 [PMID: 11350438 DOI: 10.1046/j.1365-2168.2001.01749.x]
- 18 Reid KM, Ramos-De la Medina A, Donohue JH. Diagnosis and surgical management of gallbladder cancer: a review. *J Gastrointest Surg* 2007; 11: 671-681 [PMID: 17468929 DOI: 10.1007/s11605-006-0075-x]
- 19 Lee SE, Jang JY, Lim CS, Kang MJ, Kim SW. Systematic review on the surgical treatment for T1 gallbladder cancer. *World J Gastroenterol* 2011; 17: 174-180 [PMID: 21245989 DOI: 10.3748/wjg.v17.i2.174]
- 20 Pilgrim C, Usatoff V, Evans PM. A review of the surgical strategies for the management of gallbladder carcinoma based on T stage and growth type of the tumour. *Eur J Surg Oncol* 2009; 35: 903-907 [PMID: 19261430 DOI: 10.1016/j.ejso.2009.02.005]
- 21 Shirai Y, Yoshida K, Tsukada K, Muto T, Watanabe H. Radical surgery for gallbladder carcinoma. Long-term results. *Ann Surg* 1992; 216: 565-568 [PMID: 1359844 DOI: 10.1097/0000658-199211000-00007]
- 22 Fong Y, Wagman L, Gonen M, Crawford J, Reed W, Swanson R, Pan C, Ritchey J, Stewart A, Choti M. Evidence-based gallbladder cancer staging: changing cancer staging by analysis of data from the National Cancer Database. *Ann Surg* 2006; 243: 767-771; discussion 771-774 [PMID: 16772780 DOI: 10.1097/01.sla.0000219737.81943.4e]
- 23 Bach AM, Loring LA, Hann LE, Illescas FF, Fong Y, Blumgart LH. Gallbladder cancer: can ultrasonography evaluate extent of disease? *J Ultrasound Med* 1998; 17: 303-309 [PMID: 9586703]
- 24 Ouchi K, Mikuni J, Kakugawa Y. Laparoscopic cholecystectomy for gallbladder carcinoma: results of a Japanese survey of 498 patients. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2002; 9: 256-260 [PMID: 12140616 DOI: 10.1007/s005340200028]
- 25 Cho JY, Nam JS, Park MS, Yu JS, Paik YH, Lee SJ, Lee DK, Yoon DS. A Phase II study of capecitabine combined with gemcitabine in patients with advanced gallbladder carcinoma. *Yonsei Med J* 2005; 46: 526-531 [PMID: 16127778]
- 26 Iyer RV, Gibbs J, Kuvshinov B, Fakih M, Kepner J, Soehnlein N, Lawrence D, Javle MM. A phase II study of gemcitabine and capecitabine in advanced cholangiocarcinoma and carcinoma of the gallbladder: a single-institution prospective study. *Ann Surg Oncol* 2007; 14: 3202-3209 [PMID: 17705089 DOI: 10.1245/s10434-007-9539-9]
- 27 Pawlik TM, Gleisner AL, Vigano L, Kooby DA, Bauer TW, Frilling A, Adams RB, Staley CA, Trindade EN, Schulick RD, Choti MA, Capussotti L. Incidence of finding residual disease for incidental gallbladder carcinoma: implications for re-resection. *J Gastrointest Surg* 2007; 11: 1478-1486; discussion 1486-1487 [PMID: 17846848 DOI: 10.1007/s11605-007-0309-6]
- 28 Cavallaro A, Piccolo G, Panebianco V, Lo Menzo E, Berretta M, Zanghi A, Di Vita M, Cappellani A. Incidental gallbladder cancer during laparoscopic cholecystectomy: managing an unexpected finding. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 4019-4027 [PMID: 22912553 DOI: 10.3748/wjg.v18.i30.4019]
- 29 You DD, Lee HG, Paik KY, Heo JS, Choi SH, Choi DW. What is an adequate extent of resection for T1 gallbladder cancers? *Ann Surg* 2008; 247: 835-838 [PMID: 18438121 DOI: 10.1097/SLA.0b013e3181675842]
- 30 Lee SE, Jang JY, Kim SW, Han HS, Kim HJ, Yun SS, Cho BH, Yu HC, Lee WJ, Yoon DS, Choi DW, Choi SH, Hong SC, Lee SM, Kim HJ, Choi IS, Song IS, Park SJ, Jo S. Surgical strategy for T1 gallbladder cancer: a nationwide multicenter survey in South Korea. *Ann Surg Oncol* 2014; 21: 3654-3660 [PMID: 24743905 DOI: 10.1245/s10434-014-3527-7]
- 31 Kapoor VK, Haribhakti SP. Extended cholecystectomy for carcinoma of the gall bladder. *Trop Gastroenterol* 1995; 16: 74-75 [PMID: 8854963]
- 32 Zhang WJ, Xu GF, Zou XP, Wang WB, Yu JC, Wu GZ, Lu CL. Incidental gallbladder carcinoma diagnosed during or after laparoscopic cholecystectomy. *World J Surg* 2009; 33: 2651-2656 [PMID: 19760311 DOI: 10.1007/s00268-009-0218-9]
- 33 Dutta U. Gallbladder cancer: can newer insights improve the outcome? *J Gastroenterol Hepatol* 2012; 27: 642-653 [PMID: 22168580 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2011.07048.x]
- 34 Choi SB, Han HJ, Kim CY, Kim WB, Song TJ, Suh SO, Kim YC, Choi SY. Surgical outcomes and prognostic factors for T2 gallbladder cancer following surgical resection. *J Gastrointest Surg* 2010; 14: 668-678 [PMID: 20033339 DOI: 10.1007/s11605-009-1132-z]
- 35 Dai M, Fong Y, Lowy A. Treatment of T3 gallbladder cancer. *J Gastrointest Surg* 2009; 13: 2040-2042 [PMID: 19194769 DOI: 10.1007/s11605-009-0810-1]
- 36 Kohya N, Miyazaki K. Hepatectomy of segment 4a and 5 combined with extra-hepatic bile duct resection for T2 and T3 gallbladder carcinoma. *J Surg Oncol* 2008; 97: 498-502 [PMID: 18314875 DOI: 10.1002/jso.20982]
- 37 Ouchi K, Suzuki M, Tominaga T, Saijo S, Matsuno S. Survival after surgery for cancer of the gallbladder. *Br J Surg* 1994; 81: 1655-1657 [PMID: 7827897 DOI: 10.1002/bjs.1800811131]
- 38 Bartlett DL, Fong Y, Fortner JG, Brennan MF, Blumgart LH. Long-term results after resection for gallbladder cancer. Implications for staging and management. *Ann Surg* 1996; 224: 639-646 [PMID: 8916879 DOI: 10.1097/0000658-199611000-00008]
- 39 Tsukada K, Hatakeyama K, Kurosaki I, Uchida K, Shirai Y, Muto T, Yoshida K. Outcome of radical surgery for carcinoma of the gallbladder according to the TNM stage. *Surgery* 1996; 120: 816-821 [PMID: 8909516 DOI: 10.1016/S0039-6060(96)80089-4]
- 40 Chijiwa K, Nakano K, Ueda J, Noshiro H, Nagai E, Yamaguchi K, Tanaka M. Surgical treatment of patients with T2 gallbladder carcinoma invading the subserosal layer. *J Am Coll Surg* 2001; 192: 600-607 [PMID: 11333097 DOI: 10.1016/S1072-7515(01)00814-6]

- 41 Shindoh J, de Aretxabala X, Aloia TA, Roa JC, Roa I, Zimmiti G, Javle M, Conrad C, Maru DM, Aoki T, Vigano L, Ribero D, Kokudo N, Capussotti L, Vauthey JN. Tumor location is a strong predictor of tumor progression and survival in t2 gallbladder cancer: an international multicenter study. *Ann Surg* 2015; 261: 733-739 [PMID: 24854451 DOI: 10.1097/SLA.0000000000000728]
- 42 Shirai Y, Yoshida K, Tsukada K, Muto T. Inapparent carcinoma of the gallbladder. An appraisal of a radical second operation after simple cholecystectomy. *Ann Surg* 1992; 215: 326-331 [PMID: 1558412 DOI: 10.1097/0000658-199204000-00004]
- 43 Boutros C, Gary M, Baldwin K, Somasundar P. Gallbladder cancer: past, present and an uncertain future. *Surg Oncol* 2012; 21: e183-e191 [PMID: 23025910 DOI: 10.1016/j.suronc.2012.08.002]
- 44 Bartlett DL. Gallbladder cancer. *Semin Surg Oncol* 2000; 19: 145-155 [PMID: 11126379 DOI: 10.1002/1098-2388(200009)19:2<145::AID-SSU7>3.0.CO;2-6]
- 45 Endo I, Shimada H, Takimoto A, Fujii Y, Miura Y, Sugita M, Morioka D, Masunari H, Tanaka K, Sekido H, Togo S. Microscopic liver metastasis: prognostic factor for patients with pT2 gallbladder carcinoma. *World J Surg* 2004; 28: 692-696 [PMID: 15175901 DOI: 10.1007/s00268-004-7289-4]
- 46 Yoshikawa T, Araida T, Azuma T, Takasaki K. Bisubsegmental liver resection for gallbladder cancer. *Hepatogastroenterology* 1998; 45: 14-19 [PMID: 9496479]
- 47 Lee H, Choi DW, Park JY, Youn S, Kwon W, Heo JS, Choi SH, Jang KT. Surgical Strategy for T2 Gallbladder Cancer According to Tumor Location. *Ann Surg Oncol* 2014 Dec 18. [Epub ahead of print] [PMID: 25519930 DOI: 10.1245/s10434-014-4300-7]
- 48 Jayaraman S, Jarnagin WR. Management of gallbladder cancer. *Gastroenterol Clin North Am* 2010; 39: 331-342, x [PMID: 20478489 DOI: 10.1016/j.gtc.2010.02.006]
- 49 Cubertafond P, Gainant A, Cucchiario G. Surgical treatment of 724 carcinomas of the gallbladder. Results of the French Surgical Association Survey. *Ann Surg* 1994; 219: 275-280 [PMID: 8147608 DOI: 10.1097/0000658-199403000-00007]
- 50 Onoyama H, Yamamoto M, Tseng A, Ajiki T, Saitoh Y. Extended cholecystectomy for carcinoma of the gallbladder. *World J Surg* 1995; 19: 758-763 [PMID: 7571677 DOI: 10.1007/BF00295925]
- 51 Kondo S, Nimura Y, Hayakawa N, Kamiya J, Nagino M, Uesaka K. Extensive surgery for carcinoma of the gallbladder. *Br J Surg* 2002; 89: 179-184 [PMID: 11856130 DOI: 10.1046/j.0007-1323.2001.02001.x]
- 52 Dixon E, Vollmer CM, Sahajpal A, Cattral M, Grant D, Doig C, Hemming A, Taylor B, Langer B, Greig P, Gallinger S. An aggressive surgical approach leads to improved survival in patients with gallbladder cancer: a 12-year study at a North American Center. *Ann Surg* 2005; 241: 385-394 [PMID: 15729060 DOI: 10.1097/01.sla.0000154118.07704.ef]
- 53 Batra Y, Pal S, Dutta U, Desai P, Garg PK, Makharia G, Ahuja V, Pande GK, Sahni P, Chattopadhyay TK, Tandon RK. Gallbladder cancer in India: a dismal picture. *J Gastroenterol Hepatol* 2005; 20: 309-314 [PMID: 15683437 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2005.03576.x]
- 54 Miyazaki M, Itoh H, Ambiru S, Shimizu H, Togawa A, Gohchi E, Nakajima N, Suwa T. Radical surgery for advanced gallbladder carcinoma. *Br J Surg* 1996; 83: 478-481 [PMID: 8665234]
- 55 Jin LX, Pitt SC, Hall BL, Pitt HA. Aggressive surgical management of gallbladder cancer: at what cost? *Surgery* 2013; 154: 266-273 [PMID: 23830031 DOI: 10.1016/j.surg.2013.04.022]
- 56 Ajiki T, Fujimori T, Onoyama H, Yamamoto M, Kitazawa S, Maeda S, Saitoh Y. K-ras gene mutation in gall bladder carcinomas and dysplasia. *Gut* 1996; 38: 426-429 [PMID: 8675098 DOI: 10.1136/gut.38.3.426]
- 57 Kumaran V, Gulati S, Paul B, Pande K, Sahni P, Chattopadhyay K. The role of dual-phase helical CT in assessing resectability of carcinoma of the gallbladder. *Eur Radiol* 2002; 12: 1993-1999 [PMID: 12136317 DOI: 10.1007/s00330-002-1440-0]
- 58 Scheingraber S, Justinger C, Stremovskaia T, Weinrich M, Igna D, Schilling MK. The standardized surgical approach improves outcome of gallbladder cancer. *World J Surg Oncol* 2007; 5: 55 [PMID: 17517122 DOI: 10.1186/1477-7819-5-55]
- 59 Donohue JH, Nagorney DM, Grant CS, Tsushima K, Ilstrup DM, Adson MA. Carcinoma of the gallbladder. Does radical resection improve outcome? *Arch Surg* 1990; 125: 237-241 [PMID: 2302063 DOI: 10.1001/archsurg.1990.01410140115019]
- 60 Niu GC, Shen CM, Cui W, Li Q. Surgical treatment of advanced gallbladder cancer. *Am J Clin Oncol* 2015; 38: 5-10 [PMID: 25616200 DOI: 10.1097/COC.0b013e318287bb48]
- 61 Nevin JE, Moran TJ, Kay S, King R. Carcinoma of the gallbladder: staging, treatment, and prognosis. *Cancer* 1976; 37: 141-148 [PMID: 1247951 DOI: 10.1002/1097-0142(197601)37:1<141::AID-CNCR2820370121>3.0.CO;2-Y]
- 62 Kondo S, Nimura Y, Hayakawa N, Kamiya J, Nagino M, Uesaka K. Regional and para-aortic lymphadenectomy in radical surgery for advanced gallbladder carcinoma. *Br J Surg* 2000; 87: 418-422 [PMID: 10759735 DOI: 10.1046/j.1365-2168.2000.01384.x]
- 63 Chattopadhyay D, Lochan R, Balupuri S, Gopinath BR, Wynne KS. Outcome of gall bladder polypoidal lesions detected by transabdominal ultrasound scanning: a nine year experience. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 2171-2173 [PMID: 15810087 DOI: 10.3748/wjg.v11.i14.2171]
- 64 Huang CS, Lien HH, Jeng JY, Huang SH. Role of laparoscopic cholecystectomy in the management of polypoid lesions of the gallbladder. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2001; 11: 242-247 [PMID: 11525368 DOI: 10.1097/00129689-200108000-00003]
- 65 Weber SM, DeMatteo RP, Fong Y, Blumgart LH, Jarnagin WR. Staging laparoscopy in patients with extrahepatic biliary carcinoma. Analysis of 100 patients. *Ann Surg* 2002; 235: 392-399 [PMID: 11882761 DOI: 10.1097/0000658-200203000-00011]
- 66 Wakai T, Shirai Y, Hatakeyama K. Radical second resection provides survival benefit for patients

同行评价

胆囊癌是胆道系统常见的恶性肿瘤,近年来在我国有明显增加趋势。由于其恶性程度极高,危害极大。本文就胆囊癌术式的合理规范化选择进行了综述分析,对于提高胆囊癌手术治疗的认知具有一定的指导意义。

- with T2 gallbladder carcinoma first discovered after laparoscopic cholecystectomy. *World J Surg* 2002; 26: 867-871 [PMID: 11960212 DOI: 10.1007/s00268-002-6274-z]
- 67 Z'graggen K, Birrer S, Maurer CA, Wehrli H, Klaiber C, Baer HU. Incidence of port site recurrence after laparoscopic cholecystectomy for preoperatively unsuspected gallbladder carcinoma. *Surgery* 1998; 124: 831-838 [PMID: 9823395 DOI: 10.1016/S0039-6060(98)70005-4]
- 68 Jacobi CA, Sabat R, Böhm B, Zieren HU, Volk HD, Müller JM. Pneumoperitoneum with carbon dioxide stimulates growth of malignant colonic cells. *Surgery* 1997; 121: 72-78 [PMID: 9001554 DOI: 10.1016/S0039-6060(97)90185-9]
- 69 Lundberg O, Kristoffersson A. Wound recurrence from gallbladder cancer after open cholecystectomy. *Surgery* 2000; 127: 296-300 [PMID: 10715985 DOI: 10.1067/msy.2000.104487]
- 70 Puhalla H, Wild T, Bareck E, Pokorny H, Ploner M, Soliman T, Stremitzer S, Depisch D, Laengle F, Gruenberger T. Long-term follow-up of surgically treated gallbladder cancer patients. *Eur J Surg Oncol* 2002; 28: 857-863 [PMID: 12477478 DOI: 10.1053/ejso.2002.1301]
- 71 Chan KM, Yeh TS, Jan YY, Chen MF. Laparoscopic cholecystectomy for early gallbladder carcinoma: long-term outcome in comparison with conventional open cholecystectomy. *Surg Endosc* 2006; 20: 1867-1871 [PMID: 17031747 DOI: 10.1007/s00464-005-0195-5]
- 72 Yamamoto H, Hayakawa N, Kitagawa Y, Katohno Y, Sasaya T, Takara D, Nagino M, Nimura Y. Unsuspected gallbladder carcinoma after laparoscopic cholecystectomy. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2005; 12: 391-398 [PMID: 16258808 DOI: 10.1007/s00534-005-0996-x]
- 73 Gumbs AA, Hoffman JP. Laparoscopic completion radical cholecystectomy for T2 gallbladder cancer. *Surg Endosc* 2010; 24: 3221-3223 [PMID: 20499105 DOI: 10.1007/s00464-010-1102-2]
- 74 Rathanaswamy S, Misra S, Kumar V, Chintamani J, Agarwal A, Gupta S. Incidentally detected gallbladder cancer- the controversies and algorithmic approach to management. *Indian J Surg* 2012; 74: 248-254 [PMID: 23730052 DOI: 10.1007/s12262-012-0592-7]
- 75 Yip VS, Gomez D, Brown S, Byrne C, White D, Fenwick SW, Poston GJ, Malik HZ. Management of incidental and suspicious gallbladder cancer: focus on early referral to a tertiary centre. *HPB (Oxford)* 2014; 16: 641-647 [PMID: 24279377 DOI: 10.1111/hpb.12189]
- 76 Varshney S, Butturini G, Gupta R. Incidental carcinoma of the gallbladder. *Eur J Surg Oncol* 2002; 28: 4-10 [PMID: 11869005 DOI: 10.1053/ejso.2001.1175]
- 77 Kayahara M, Nagakawa T. Recent trends of gallbladder cancer in Japan: an analysis of 4,770 patients. *Cancer* 2007; 110: 572-580 [PMID: 17594719 DOI: 10.1002/cncr.22815]
- 78 Ferrarese AG, Solej M, Enrico S, Falcone A, Catalano S, Pozzi G, Marola S, Martino V. Diagnosis of incidental gallbladder cancer after laparoscopic cholecystectomy: our experience. *BMC Surg* 2013; 13 Suppl 2: S20 [PMID: 24268097 DOI: 10.1186/1471-2482-13-S2-S20]
- 79 Cho SY, Park SJ, Kim SH, Han SS, Kim YK, Lee KW. Comparative analysis between clinical outcomes of primary radical resection and second completion radical resection for T2 gallbladder cancer: single-center experience. *World J Surg* 2010; 34: 1572-1578 [PMID: 20333380 DOI: 10.1007/s00268-010-0522-4]
- 80 Fujita T. Surgical strategy for incidental gallbladder cancer. *J Am Coll Surg* 2015; 220: 254-256 [PMID: 25592471 DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2014.10.012]
- 81 Edge SB, Compton CC. The American Joint Committee on Cancer: the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM. *Ann Surg Oncol* 2010; 17: 1471-1474 [PMID: 20180029 DOI: 10.1245/s10434-010-0985-4]
- 82 Zhu AX, Hong TS, Hezel AF, Kooby DA. Current management of gallbladder carcinoma. *Oncologist* 2010; 15: 168-181 [PMID: 20147507 DOI: 10.1634/theoncologist.2009-0302]

编辑: 韦元涛 电编: 闫晋利



以iTRAQ技术分析大鼠肝纤维化发展成肝癌过程中肝组织差异表达的蛋白质

付 晓, 张学荣, 廖 明, 付道莹

付晓, 张学荣, 廖明, 付道莹, 广西医科大学医学科学实验中心 区域性高发肿瘤早期防治研究教育部重点实验室 广西壮族自治区南宁市 530021

付晓, 在读硕士, 主要从事肝纤维化药物治疗及其蛋白质组学研究。

广西自然科学基金资助项目, No. 2013GXNSFBA019167
广西区域性高发肿瘤防治研究(教育部)重点实验室基金资助项目, Nos. GK2013-13-A-01-03, GK2014-ZZ05

作者贡献分布: 此课题由廖明设计; 研究过程由付晓与付道莹完成; 张学荣指导; 数据分析由付晓完成; 本论文写作由付晓完成; 廖明审核。

通讯作者: 廖明, 副研究员, 博士, 530021, 广西壮族自治区南宁市双拥路22号, 广西医科大学医学科学实验中心, 区域性高发肿瘤早期防治研究教育部重点实验室。lminggx@163.com
电话: 0771-5358354

收稿日期: 2015-01-12 修回日期: 2015-03-10

接受日期: 2015-03-18 在线出版日期: 2015-04-28

Proteomic identification of differentially expressed proteins in rat hepatocarcinogenesis using iTRAQ technology

Rao Fu, Xue-Rong Zhang, Ming Liao, Dao-Ying Fu

Rao Fu, Xue-Rong Zhang, Ming Liao, Dao-Ying Fu, Experimental Center for Medical Science, Guangxi Medical University; Key Laboratory of High-Incidence-Tumor Prevention & Treatment, Ministry of Education, Nanning 530021, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Supported by: Guangxi Natural Science Foundation Program, No. 2013GXNSFBA019167; Foundation of High-Incidence-Tumor Prevention & Treatment (Guangxi Medical University), Ministry of Education, Nos. GK2013-13-A-01-03 and GK2014-ZZ05

Correspondence to: Ming Liao, Associate Researcher, Experimental Center for Medical Science, Guangxi Medical University; Key Laboratory of High-Incidence-Tumor Prevention & Treatment, Ministry of Education, 22 Shuangyong Road, Nanning 530021, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China. lminggx@163.com

Received: 2015-01-12 Revised: 2015-03-10
Accepted: 2015-03-18 Published online: 2015-04-28

Abstract

AIM: To identify differentially expressed proteins in rat hepatocarcinogenesis.

METHODS: Sprague-Dawley rats were randomly divided into a diethylnitrosamine (DEN) group and a normal control group. The DEN group was administrated 0.01% DEN solution in water for 18 wk, and the control group was given vehicle. The animals were sacrificed at the end of the 4th, 10th, 12th, or 18th week. Liver tissue proteins were quantified and identified using the isobaric tags for relative an absolute quantitation (iTRAQ) technology with two dimensional liquid chromatography-tandem mass spectrometry (2DLC-MS/MS). The functions of differentially expressed proteins were analyzed by bioinformatics.

RESULTS: A total of 530 proteins were identified by MS, and the numbers of differentially expressed proteins at the four time points were 128, 113, 106 and 127, respectively. Forty-nine proteins were identified simultaneously at two or more time points, of which 37 were up-regulated and 12 down-regulated. Bioinformatics analysis indicated that differentially expressed proteins are associated with post-translational modification, transcription, recombination and signal transduction pathways.

CONCLUSION: The protein changes in the process of rat hepatocarcinogenesis can be

背景资料

尽管肝纤维化是慢性肝病发展成肝癌的主要中心环节,但是,迄今肝纤维化促肝癌的发生机制仍不清楚,临床上更是缺乏肝纤维化转化为肝癌的预警指标。二乙基亚硝胺制备大鼠肝纤维化-肝癌模型已是较成熟技术,可利用此模型进行实验研究。

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; 董蕾, 教授, 博士生导师, 西安交通大学第二附属医院消化内科; 吴江峰, 教授, 三峡大学医学院形态学部

■ 研究前沿

分析大鼠肝纤维化发展成肝癌过程中差异表达的蛋白, 为寻找肝癌早期诊断指标提供研究基础。

observed dynamically by iTRAQ combined with LC-ESI-MS/MS. Six proteins (peroxiredoxin-1, peroxiredoxin-2, thiosulfate sulfurtransferase, eukaryotic translation initiation factor 3 subunit b, alpha-2-HS-glycoprotein, and superoxide dismutase 1) are associated closely with hepatic fibrosis or hepatic carcinoma, and they may play critical roles in hepatocarcinogenesis.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Hepatocarcinogenesis; Differential protein; iTRAQ

Fu R, Zhang XR, Liao M, Fu DY. Proteomic identification of differentially expressed proteins in rat hepatocarcinogenesis using iTRAQ technology. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(12): 1873-1882 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1873.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i12.1873>

摘要

目的: 分析大鼠肝纤维化发展成为肝癌过程中肝组织差异表达的蛋白, 以寻找其发展过程中的关键蛋白。

方法: 以二乙基亚硝胺(diethylnitrosamine, DEN)建立大鼠肝纤维化-肝癌模型, 采用同位素标记相对和绝对定量(isobaric tags for relative and absolute quantitation, iTRAQ)技术结合2D-LC-MS/MS(two dimensional liquid chromatography-tandem mass spectrometry)定量蛋白质组学技术, 分析和鉴定建模过程中的第4、10、12、18周肝组织蛋白质的差异表达, 经生物信息学分析差异表达的蛋白质功能。

结果: 质谱分析共鉴定到530种蛋白质。4个时间点鉴定到的差异蛋白质数量分别为128、113、106、127个, 均重复鉴定到的差异蛋白为49个, 其中上调蛋白37个, 下调蛋白12个。通过对这些差异蛋白进行功能分析, 发现他们参与翻译后修饰、转录、重组和信号传导等过程。

结论: iTRAQ结合LC-ESI-MS/MS定量蛋白质组学技术能整体、动态分析的大鼠肝纤维化演变肝癌过程中的蛋白质表达变化, 其中鉴定到过氧化物还原酶1(peroxiredoxin-1, Prdx1)、过氧化物还原酶2(peroxiredoxin-2, Prdx2)、硫代硫酸硫基转移酶(thiosulfate sulfurtransferase, Tst)、真核翻译起始因子3b(eukaryotic translation initiation factor 3 subunit b, eIF3b)、α2-HS-糖蛋白(alpha-2-

HS-glycoprotein, Ahsg)和超氧化物歧化酶1(superoxide dismutase 1, SOD1)蛋白可能是肝纤维化发展为肝癌过程中的关键蛋白, 值得进一步深入探讨研究。

© 2015版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 肝纤维化-肝癌模型; 差异蛋白; iTRAQ

核心提示: 本文利用同位素标记相对和绝对定量(isobaric tags for relative and absolute quantitation, iTRAQ)技术筛选肝纤维化发展为肝癌过程中的差异蛋白, 分析得到的6种关键蛋白对下一步寻找肝癌早期诊断指标奠定基础。

付饶, 张学荣, 廖明, 付道莹. 以iTRAQ技术分析大鼠肝纤维化发展成肝癌过程中肝组织差异表达的蛋白质. *世界华人消化杂志* 2015; 23(12): 1873-1882 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1873.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i12.1873>

0 引言

肝纤维化是肝硬化、肝癌乃至肝功能衰竭的共同病理基础和必经阶段。近年来, 研究者对肝纤维化与肝癌的关系进行了尝试性研究, 在研究肝纤维化发展成肝癌过程的相关因子中, 有研究^[1-4]发现与肝纤维化密切相关的Toll样受体4(Toll-like receptor-4)、髓样分化因子88(myeloid differentiation factor 88)和核因子κB有促进肝癌作用。另外, Matsuzaki等^[5]报道肝纤维化因子转化生长因子(transforming growth factor, TGF)-β1在肝癌的进程中, 能促进肝癌的发生, 可通过上调E-钙黏蛋白(E-cadherin), 阻断TGF-β1受体激肽抑制, 阻止肝癌细胞的移行和侵袭^[6-8]。

尽管肝纤维化是慢性肝病发展成肝癌的主要中心环节。但是, 迄今肝纤维化促肝癌的发生机制仍不清, 临床上更是缺乏肝纤维化转化成肝癌的预警检测指标。而一直以来, 动物模型是肿瘤基础研究中的重要材料, 更是筛选肿瘤多阶段演进过程中的关键因子时不可或缺的手段。我们曾经利用二乙基亚硝胺(diethylnitrosamine, DEN)建立了大鼠肝纤维化-肝癌模型, 并动态观察大鼠肝纤维化-肝癌发生过程中的病理形态特点。HE染色显示了肝脏损伤、坏死-肝纤维化-肝癌的发展过程, 该动物模型可动态观察肝癌发生发展进程^[9]。

同位素标记相对和绝对定量(isobaric tags for relative and absolute quantitation, iTRAQ)技术能精确定性和定量, 且具有极高灵敏度, 非常适合于高通量的筛选和鉴定组织中蛋白质表达水平的差异^[10,11]。因此, 为从整体、动态、网络的水平上对肝纤维化发展成肝癌过程中涉及的关键蛋白质进行研究, 本项目以大鼠肝纤维化-肝癌模型, 通过iTRAQ技术分析在造模过程中不同时间点大鼠肝组织中蛋白质的表达差异, 探寻肝纤维化发展成为肝癌的关键蛋白质。

1 材料和方法

1.1 材料 ♂, SD大鼠, 体质量180-220 g, 由广西医科大学实验动物中心提供, 合格证号: SCXK桂(2013-0003)。哺乳动物组织蛋白裂解液(Thermo); Protease Inhibitor Cocktail(Amresco); iTRAQ Reagents-8plex Chemistry试剂盒、TEAB(Applied Biosystems公司); PolySULFOETHYL A色谱柱(规格100 mm×2.1 mm, Polylc公司); MAGIC C18AQ液相色谱柱(规格100 μm×150 mm, Michrom公司); 考马斯亮蓝试剂(Thermo公司); 美国BIO-RAD电泳仪; AB Sciex TOF5800质谱仪(Applied Biosystems公司)。

1.2 方法

1.2.1 大鼠肝纤维化-肝癌模型的建立及分组: SD大鼠80只, 采用分笼饲养, 标准饲料喂养, 定期更换垫料, 自由喂养1 wk后, 从第2周开始, 采用完全随机分实验组(40只)和对照组(40只), 实验组饮用蒸馏水配制成的0.01%DEN(Sigma公司产品, 其纯度为99.9%)溶液, 自由饮用8 wk, 停药2 wk, 此间断期, 改为普通喂养, 而后再继续给药喂养5 wk停药, 普通喂养直至第18周; 对照组, 常规自由饮水。模型建立参照本研究以前的方法^[9], 在诱癌第4、10、12周分别处死实验组大鼠6只, 处死对照组大鼠6只, 第18周处死全部剩余大鼠, 处死之前均给予3.5%水合氯醛(用0.9%生理盐水配制)10 mL/kg腹腔注射麻醉, 待麻醉成功后迅速取肝脏, -80 °C保存备用。

1.2.2 肝蛋白质提取: 取造模各时间点内的大鼠肝组织1 g剪碎后合并, 加入10 mL蛋白裂解液, 置于玻璃匀浆管中研磨均匀后超声破碎30 s, 再以20000 g转速于4 °C离心30 min, 取上清液5 mL与-20 °C预冷丙酮以1:5混合均匀, 于-20 °C冰箱静置2 h后, 以5000 g转速离心5 min,

弃上清液, 用iTRAQ试剂盒中自带的溶解液dissolution buffer(40 μL)和1%SDS(2 μL)充分混悬溶解蛋白沉淀, 再以25000 g转速于4 °C离心20 min, 取上清, 采用Bradford方法测定蛋白质含量, 并进行SDS-PAGE电泳检测蛋白质的提取质量。

1.2.3 蛋白质酶解和iTRAQ标记: 按上述定量结果, 取蛋白100 μg, 分别置于5个EP管中, 每管加入还原剂2 μL, 混匀, 60 °C反应1 h; 加入半胱氨酸封闭试剂1 μL, 室温处理10 min。按酶: 蛋白=1:20的比例分两次加入Trypsin, 第1次加入后于37 °C酶解4 h, 再次加入后于37 °C酶解12 h。真空冷冻干燥肽段后, 0.5 mol/L TEAB复溶肽段。根据iTRAQ标记试剂盒说明进行肽段标记, iTRAQ试剂113、114、115、116分别标记造模第4、10、12、18周的肝组织蛋白质, 117标记对照组肝组织蛋白质。合并各管标记好的样品, 经标记后的样品用SymmetryC18柱进行脱盐处理后, 真空冷冻干燥, 置于4 °C备用。

1.2.4 肽段的液相分离: 第一维强阳离子柱分离: 缓冲液A液含10 mmol/L KH₂PO₄和25%ACN, pH 3; 缓冲液B液含10 mmol/L KH₂PO₄、500 mmol/L KCl和25%ACN, pH 3。用200 μL缓冲液A液复溶标记后已抽干的混合肽段。分两次梯度洗脱, 每次进样100 μL, 设紫外检测波长为214 nm/280 nm, 流速为200 μL/min。线性梯度洗脱程序为: 15-65 min, 0%-80% B液; 65-70 min, 80%-100% B液。根据洗脱峰形和时间, 最终得到20个馏分, 将各馏分分别用SymmetryC18柱进行脱盐处理, 真空冷冻干燥备用。

1.2.5 蛋白质的液相色谱-电喷雾电离串联质谱法(liquid chromatography electrospray ionisation tandem mass spectrometry, LC-ESI-MS/MS)分析: 第二维反相液相液质联用(reversed-phase liquid chromatography-mass spectrometry, RPLC-MS), 流动相A(水: 乙腈: 甲酸=98:2:0.1)流动相B液(水: 乙腈: 甲酸=2:98:0.1), 每次进样量为8.8 μL, RPLC柱线性梯度洗脱程序为: 0-10 min, 进样; 10-12 min, 5% B液; 12-16 min, 5%-13% B液; 16-71 min, 13%-30% B液; 71-85 min, 30%-40% B液; 85-90 min, 40%-80% B液; 90-95 min, 80% B液; 5 min恢复柱料, 100 min结束。多肽的串联质谱鉴定和相对定量分析采用5800 MALDITOF/TOF质谱

■ 相关报道

Price和Perkins等的研究发现沉默过氧化物还原酶1基因对肝癌的发展有抑制作用; Wang等发现硫代硫酸硫基转移酶蛋白在药物治疗组中的表达含量较肝纤维化组明显降低。

创新亮点

本文通过动物模型动态观察肝癌发生发展进程, 探寻肝纤维化发展为肝癌的关键蛋白.

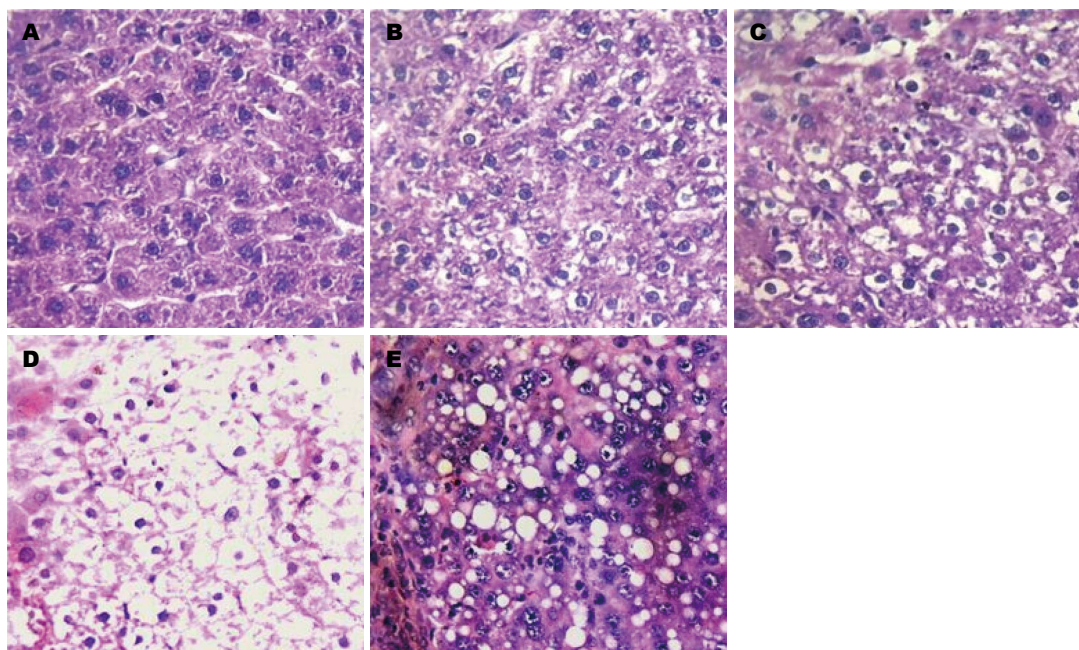


图1 大鼠肝组织病理学HE染色(HE × 100). A: 对照组; B: 4 wk; C: 10 wk; D: 12 wk; E: 18 wk.

分析仪. 具体操作参数: 一级质谱(MS)激光激发1250次, 在阳离子模式下用反射模式进行检测, 随后选择信噪比>50的母离子做二级质谱(MS/MS)分析, 每个样品点上最多选择25个母离子. 二级MS/MS激光激发2500次, 碰撞能量为2 kV, CID碰撞小室内的氮气压力维持在 2.0×10^{-4} Pa.

1.2.6 蛋白质鉴定和定量: 质谱分析数据采用ProteinPilot 3.0在Uniprot数据库中进行检索鉴定蛋白, 报告置信度在95%以上的蛋白质同时用m/z 113、114、115、116和117报告离子的峰面积积分进行相对定量分析, 以m/z 117为对照, 按113:117、114:117、115:117、116:117比值, 选择 $P \leq 0.05$ 的结果进行报告. 对有一个以上高置信度(不低于99%)唯一多肽匹配的蛋白不再进行人工确认, 对不含高置信度(不低于99%)唯一多肽匹配的蛋白, 用手工方法对MS/MS图谱碎片离子进行检查确认. 参考文献[12-14]和统计学意义, 当差异倍数达到1.2倍以上或低于0.7倍, 且经统计检验其 P 值<0.05时, 视为差异表达蛋白质.

统计学处理 采用Uniprot数据库中的注释信息分析iTRAQ筛选出来的肝癌组织差异表达蛋白, 通过GO分析数据库(<http://www.geneontology.org/>)进行GO分析, 用Reactome数据库中的生物代谢途径数据分析肝组织差异蛋白涉及的生物代谢途径, 从生物学进程

(biological process, BP)和分子功能(molecular function, MF)这两个方面进行显著性分析. STRING9.0数据库构建肝癌组织差异表达蛋白相互作用网络图. 实验数据的结果用mean±SE进行表示, 组间比较采用单因素方差分析, 数据处理使用SPSS16.0软件, 认为 $P < 0.05$ 时差异有统计学意义.

2 结果

2.1 大鼠生理状态和病理学观察 在造模过程中, 对照组大鼠无自然死亡, 肝脏未见病理改变; 实验组共有13只大鼠死亡, 死亡率为32.5%(13/40), 其中在12-15周死亡9只, 死亡原因疑为肺部炎症, 肝硬化等, 在15-18周死亡4只, 经解剖发现腹腔大量出血. 至实验结束时, 剩余的9只大鼠全部成癌. 病理学观察结果: 第4周: 肝损伤肝炎期, 肝细胞变性肿胀并不同程度的脂肪变性, 小叶内存在点状坏死及炎性细胞浸润; 第10周: 肝纤维化, 肝细胞严重脂肪性、灶性坏死, 门管区出现纤维组织增生; 第12周: 肝纤维-肝硬化期, 肝纤维组织增生, 肝缘变钝, 质地变硬; 第18周: 肝癌期, 肝细胞呈多形性, 异型性明显, 胞核增大, 胞质少, 可见多畸形的单核、多核瘤巨细胞和核分裂相(图1).

2.2 肝组织差异表达蛋白的iTRAQ分析 iTRAQ标记结合LC-ESI-MS/MS串联质谱鉴定到530种肝组织蛋白. 设定蛋白丰度差异达到>1.2倍

表 1 大鼠肝纤维化发展成肝癌过程中肝组织表达上调的蛋白

| Accession | Protein Description | Ratio | | | |
|-----------|--|-----------|-----------|-----------|-----------|
| | | 113 : 117 | 114 : 117 | 115 : 117 | 116 : 117 |
| tr G3V786 | Protein Akrlb8 | 2.773 | 4.983 | 4.739 | 3.730 |
| sp P24329 | Thiosulfate sulfurtransferase | 1.584 | 2.554 | 1.538 | 3.647 |
| sp P07335 | Creatine kinase B-type | 2.33 | 2.835 | 1.907 | 3.435 |
| sp B1H267 | Sorting nexin-5 | 3.564 | 4.846 | 3.727 | 3.193 |
| sp P38983 | 40S ribosomal protein SA | 2.569 | 2.521 | 1.409 | 3.135 |
| tr Q6P7Q6 | Galectin | 1.842 | 1.503 | 1.642 | 2.819 |
| sp Q4G061 | Eukaryotic translation initiation factor | 2.328 | 4.656 | 2.689 | 2.813 |
| tr Q6I8Q6 | Histone H2A | 2.609 | 1.336 | 1.343 | 2.784 |
| sp Q5FVQ4 | Malectin | 1.822 | 1.503 | 1.642 | 2.819 |
| sp Q4KM35 | Proteasome subunit beta type-10 | 1.975 | 2.163 | 1.532 | 2.437 |
| tr D4AAV1 | Protein Amdhd1 | 2.337 | 2.217 | 1.896 | 2.423 |
| sp P45479 | Palmitoyl-protein thioesterase 1 | 2.649 | 2.383 | 1.288 | 2.419 |
| sp P97584 | Prostaglandin reductase 1 | 1.691 | 2.433 | 2.593 | 2.341 |
| sp Q35796 | Complement component 1 Q | 1.222 | 1.334 | 1.274 | 2.315 |
| sp B0BN18 | Prefoldin subunit 2 | 2.569 | 1.296 | 2.172 | 2.043 |
| sp P80067 | Dipeptidyl peptidase 1 | 1.908 | 1.423 | 1.614 | 2.009 |
| tr Q6AY21 | GTPase activating protein | 2.064 | 2.519 | 1.280 | 1.934 |
| | (SH3 domain) binding protein 2 | | | | |
| tr F1LM19 | Alpha-2-HS-glycoprotein | 1.963 | 1.283 | 1.274 | 1.903 |
| sp Q920L2 | Succinate dehydrogenase | 1.571 | 1.443 | 1.594 | 1.722 |
| | [ubiquinone] flavoprotein subunit | | | | |
| sp P35704 | Peroxiredoxin-2 | 1.395 | 1.561 | 1.679 | 1.701 |
| sp Q5M827 | Pirin | 2.095 | 2.816 | 2.061 | 1.701 |
| sp Q63716 | Peroxiredoxin-1 | 1.606 | 1.827 | 1.762 | 1.689 |
| sp Q62812 | Myosin-9 | 1.252 | 1.222 | 1.894 | 1.681 |
| sp Q10758 | Keratin, type II cytoskeletal 8 | 1.394 | 1.339 | 1.334 | 1.646 |
| tr G3V9E3 | Caldesmon 1 | 2.335 | 1.589 | 1.630 | 1.636 |
| sp Q9ER34 | Aconitate hydratase | 1.351 | 1.365 | 1.369 | 1.565 |
| sp P32755 | 4-hydroxyphenylpyruvate dioxygenase | 1.26 | 1.482 | 1.205 | 1.527 |
| sp Q8CFN2 | Cell division control protein 42 homolog | 1.483 | 1.570 | 1.329 | 1.504 |
| tr M0RBJ7 | Complement C3 | 1.292 | 1.268 | 1.789 | 1.472 |
| sp Q99MC0 | Protein phosphatase 1 regulatory subunit 14A | 1.775 | 1.653 | 1.945 | 1.467 |
| sp Q9Z0U5 | Aldehyde oxidase 1 | 1.605 | 1.859 | 2.322 | 1.399 |
| tr F1LP60 | Moesin | 1.378 | 1.201 | 1.281 | 1.383 |
| sp P09811 | Glycogen phosphorylase | 2.818 | 4.695 | 1.802 | 1.322 |
| sp P17220 | Proteasome subunit alpha type-2 | 1.521 | 1.557 | 1.332 | 1.282 |
| sp P28064 | Proteasome subunit beta type-8 | 1.256 | 1.381 | 1.399 | 1.259 |
| sp P46413 | Glutathione synthetase | 1.253 | 1.306 | 1.224 | 1.214 |
| tr F1LNY0 | Uncharacterized protein | 1.316 | 1.376 | 1.439 | 1.194 |

应用要点

分析肝纤维化发展为肝癌过程中的差异表达蛋白, 为获得肝脏疾病之间的内在关联提供实验参考依据。

(上调)或<0.7倍(下调), 且经统计检验其 $P<0.05$ 的为差异蛋白, 与对照组相比, 模型组4个时间点分别鉴定到的差异蛋白质数量分别为128、113、106、127个, 其中在4个时间点均显著表达差异的蛋白49个, 上调表达的蛋白37个, 下调蛋白12个。重复均鉴定到的上调和下调的蛋白分别如表1, 2。

2.3 差异表达蛋白的生物信息学分析及关键

蛋白表达动态变化 对差异表达蛋白进行GO分析, 研究这些蛋白的功能。BP分析发现, 差异表达蛋白大多参与信号传导、代谢合成和外界刺激压力反应(图2)。MF分析揭示, 这些蛋白大多具有结合核苷酸或受体、参与水解代谢反应、转录活性等功能(图3)。运用STRING 9.0检索差异蛋白相互作用(图4)。其中, 相互作用关键节点蛋白过氧化物还原酶

■ 名词解释

iTRAQ技术: 利用多种胺活性试剂对蛋白质水解的肽段进行标记, 再结合串联质谱对肽段进行标记精确的鉴别和定量.

表 2 大鼠肝纤维化发展成肝癌过程中肝组织表达下调的蛋白

| Accession | Protein Description | Ratio | | | |
|-----------|---|-----------|-----------|-----------|-----------|
| | | 113 : 117 | 114 : 117 | 115 : 117 | 116 : 117 |
| sp P02761 | Major urinary protein | 0.213 | 0.338 | 0.373 | 0.208 |
| tr G3V697 | Clock homolog | 0.180 | 0.490 | 0.471 | 0.667 |
| sp O09171 | Betaine--homocysteine S-methyltransferase 1 | 0.644 | 0.446 | 0.508 | 0.337 |
| sp P04762 | Catalase | 0.577 | 0.547 | 0.519 | 0.576 |
| tr M0RDH0 | Glycine N-methyltransferase | 0.546 | 0.393 | 0.555 | 0.510 |
| sp Q8CHM7 | 2-hydroxyacyl-CoA lyase | 0.652 | 0.579 | 0.590 | 0.581 |
| sp Q5M876 | N-acyl-aromatic-L-amino acid amidohydrolase | 0.663 | 0.599 | 0.593 | 0.613 |
| sp P04904 | Glutathione S-transferase | 0.481 | 0.429 | 0.649 | 0.499 |
| sp P52759 | Ribonuclease UK114 | 0.522 | 0.656 | 0.396 | 0.546 |
| tr D3ZIC2 | Protein Uroc1 | 0.450 | 0.395 | 0.679 | 0.245 |
| sp P07632 | Superoxide dismutase | 0.697 | 0.648 | 0.769 | 0.498 |
| sp Q4QQW3 | Hydroxyacid-oxoacid transhydrogenase | 0.646 | 0.396 | 0.772 | 0.425 |

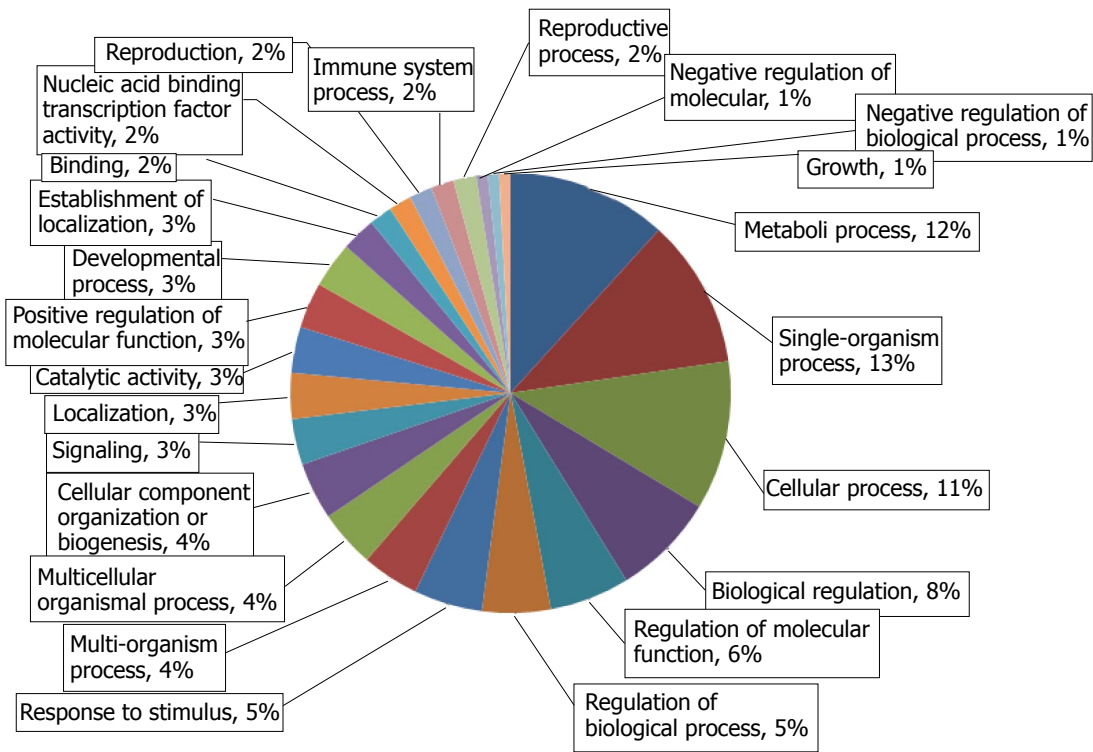
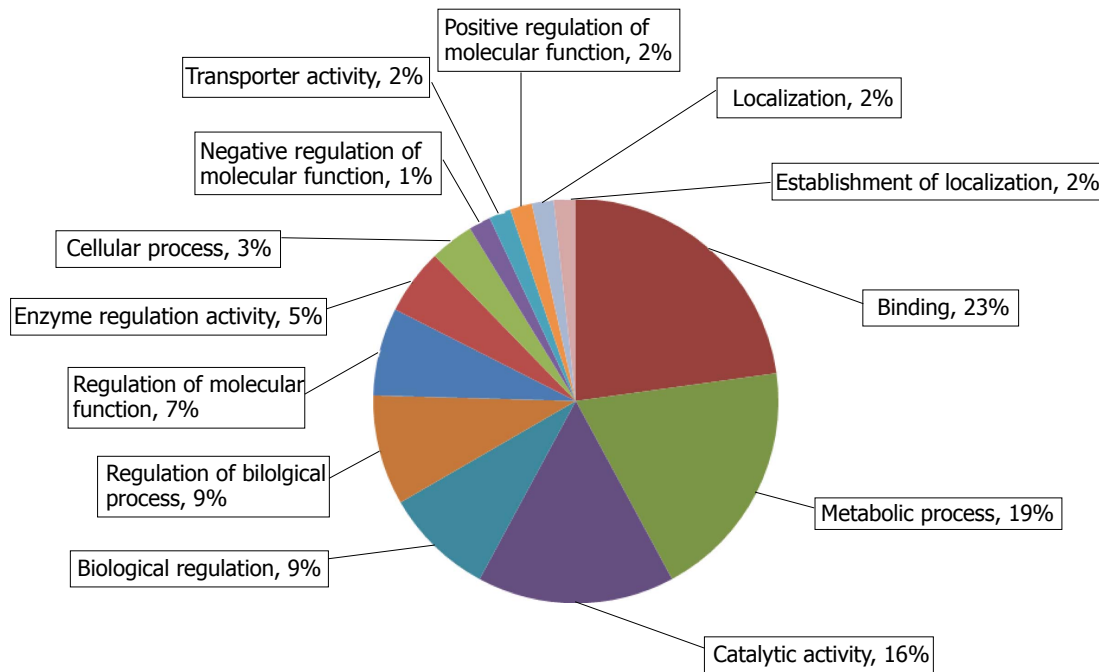


图 2 差异表达蛋白的生物进程分析.

1(peroxiredoxin-1, Prdx1)蛋白、过氧化物还原酶2(peroxiredoxin-2, Prdx2)蛋白、超氧化物歧化酶1(superoxide dismutase 1, SOD1)蛋白、真核翻译起始因子3b(eukaryotic translation initiation factor 3 subunit b, eIF3b)蛋白、 α 2-HS-糖蛋白(alpha-2-HS-glycoprotein, Ahsg)蛋白和硫代硫酸基转移酶(thiosulfate sulfurtransferase, Tst)蛋白在肝癌发生过程中的含量变化如图5, Prdx1蛋白在第10周表达量达

到最高, 之后的第12周、第18周表达量逐渐递减; Prdx2蛋白随着诱癌时间加长, 其表达量逐渐增高, 第18周表达量最高, 较对照组增加了1.7倍. Tst蛋白表达量趋势为: 逐步增高后降低再增高, 在第10周表达量达到最大. eIF3b蛋白表达量尤为显著, 第4周蛋白量高于正常组2.3倍, 第10周再次成倍增长达到最高峰, 之后有所降低. Ahsg蛋白表达量在第4、18周时相近且较高, 第10、12周表达量降低. SOD1蛋白量



同行评价

本文选题新颖, 技术方法可行, 结果具有一定的学术价值和科学性, 对肝纤维化发展为肝癌的临床研究具有一定参考价值。

图3 差异表达蛋白的分子功能分析。

在4-10周表达量开始逐渐降低, 在第12周表达量有少许增加, 第18周表达量降到最低, 不足正常组表达量的一半。

3 讨论

肝纤维化是慢性肝病发展成为肝硬化、肝癌的主要中心环节。但是, 目前肝纤维化促肝癌的发生机制仍不清楚, 临床上更是缺乏肝纤维化转化成肝癌的预警检测指标, 因此, 寻找肝纤维化演化成肝癌过程中的关键蛋白, 用于肝癌的早期发现、早期诊断和早期治疗, 以及用于癌变机制研究和药物靶标设计有着重要的意义。

在前期的研究中, 我们发现在肝纤维化-肝癌模型大鼠中第4、10、12、18周时间点为肝纤维化发展为肝癌进程的关键时间点^[9]。本研究采用iTRAQ技术分析这4个时间点大鼠肝组织中蛋白质表达的差异, 旨在研究肝纤维化发展为肝癌过程中的关键蛋白。经生物信息学分析发现, 关键蛋白Prdx1蛋白、Prdx2蛋白和SOD1蛋白在相互作用网图中处于功能网络交叉点, 而eIF3b蛋白、Ahsg蛋白和Tst蛋白参与了肿瘤疾病的恶性表达及肝脏衰竭过程^[15,16], 以上蛋白可能在肝纤维化转变为肝癌过程中扮演重要角色。

Prdx1属于抗氧化蛋白超家族, 王永^[17]在临床研究肝癌中发现: Prdx1蛋白在肝癌组织

中的阳性表达率为57.7%, 在正常肝组织的阳性率为33.3%, 两者差异有统计学意义, 与肿瘤肝内转移灶分化程度有关。在肝癌细胞实验中发现, *Prdx1*基因沉默后, 肝癌细胞形态发生变化且生长缓慢, 对肝癌的发展有抑制作用^[18]。*Prdx1*高表达可以增强TGF- β 1诱导的上皮细胞间质转化和细胞迁移^[19]。有研究^[20]指出二萜类化合物腺花素作用于靶蛋白Prdx1杀死肝癌细胞, 说明Prdx1的表达与肝癌的发生和发展密切相关。本实验中Prdx1蛋白在建模期4个时间点的表达量显著高于正常组, 在第10周最高, 随后小幅度波动, 其动态变化可能与肝组织受到DEN的损伤后正常小叶被破坏有关, 使得肝纤维化-肝癌的重要蛋白Prdx1的表达持续上升, 并在肝癌形成初期维持较高的表达水平。

Prdx2与Prdx1同属于抗氧化蛋白超家族。有研究^[21,22]表明: 在乳腺癌、间皮瘤、头颈部肿瘤中Prdx2表达水平增加。下调Prdx2的表达可以增加头颈部肿瘤细胞和胃癌细胞对顺铂的敏感性^[23,24], 还可以增强TNF- α 和TNF相关凋亡诱导配体(TNF-related apoptosis-inducing ligand)诱导的细胞凋亡, 抑制肿瘤发生。Prdx2通过调控TGF- β 1参与细胞凋亡、分化、增殖, 在本实验中, 与对照组相比, Prdx2在第4周表达量加倍可能是由于在DEN诱导下肝组织结缔组织异常增生引起的, 在第4、10、12、18周其表达量逐级递增可能是由肝纤维化进入

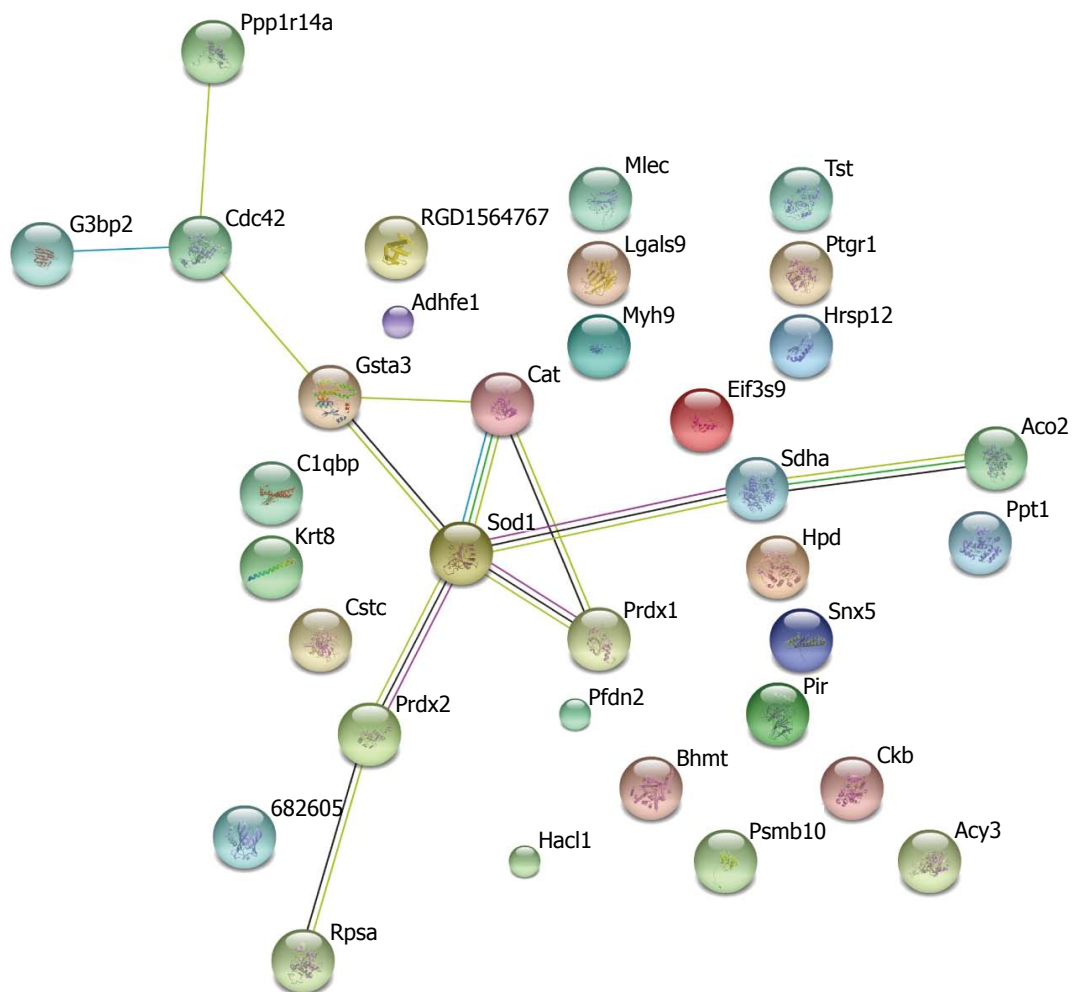


图 4 差异表达蛋白的相互作用分析.

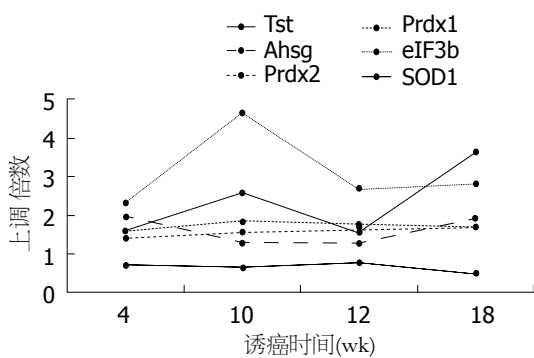


图 5 差异表达关键蛋白表达量的动态变化.

肝癌过程中炎症反应的加剧引起的。

Tst在肝脏生物转化中起着不可或缺的作用。结合反应是肝脏生物化学作用中最重要的生物转化方式，而硫酸结合反应是其中之一，其催化剂为Tst。此外，有学者在研究PLP(phellinus linteus polysaccharide)抑制肝纤维化蛋白组学分析中表明，Tst在药物治疗组中的表达含量较肝纤维化组明显降低^[25]。本实验

中Tst的表达量在第10周达到一个小高峰提示肝脏发生重度肝纤维化，出现多量的肝细胞增生性病变，第12周表达量降低可能是由于肝纤维化向癌变过度期间肝损伤的加剧短暂阻碍了其表达，在第18周其表达量达到最大值说明：肝癌的形成导致肝脏转化功能的病态活跃从而使得Tst表达量大幅度增高。

eIF3b是eIF3家族成员之一。Zhang等^[26]在分析过表达eIF3亚基中发现5种亚基(即eIF3a、eIF3b、eIF3c、eIF3h和eIF3i)过表达时蛋白合成速度增加，非锚定性生长能力增加，其凋亡和其他恶性表型增强。过表达的3a、3b或3c子单元导致整个eIF3活性增加^[27]。本实验结果显示eIF3b作为翻译起始因子对肝组织的病变过程较敏感，在建模初期第4-10周其表达量增高极为明显，并在第10周表达量骤增提示肝组织在DEN影响下发生大量异常蛋白的合成，第12、18周表达量有所降低但是仍然高于对照组，可能是由于肝细胞在肝纤维化-肝癌

向肝癌发展期间纤维组织增生、假小叶形成, 异型性增多阻碍了其表达。

Ahsg是由肝脏分泌的一种糖蛋白, 近几年对Ahsg的研究兴趣集中在他的抗炎作用, 这一作用可能与肝衰竭的发生机制有关^[28]。张玉玲等^[29]在对血清蛋白组学分析时提出Ahsg可作为肝脏疾病的标志物。本研究分析了Ahsg在肝纤维化-肝癌模型中的表达量动态变化, 在肝组织受DEN化学损伤时(即第4周)Ahsg表达急速上升, 可能是由于大鼠肌体对外来损伤的一种快速反应所致; 在大鼠肝脏纤维化向肝癌发展时期(肝纤维化-肝癌模型的第10-12周), Ahsg的表达趋于平稳(但仍然高于对照组), 提示大鼠肝脏已成纤维性, 对损伤有一定的耐受性; 在肝组织完全癌变期(第18周)Ahsg的表达再次升高, 说明在DEN持续干扰下, 大鼠肝脏深度受损并癌变, 可能作为关键蛋白的Ahsg蛋白表达继续上调。

SOD1广泛存在于生物体内, 是清除细胞内O²的关键酶, 将O²歧化生成H₂O₂, 后者在过氧化氢酶的作用下分解为H₂O和O₂而彻底解毒, 两者在解毒过程中相辅相成, 共同作用。韦薇^[30]在研究树鼩诱发性肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)差异表达基因中发现SOD1在树鼩HCC、癌旁及癌前肝组织中均可检测到, 但表达量不同, HCC中SOD1蛋白表达的综合得分明显低于癌旁及癌前肝组织, 与本实验结果基本相符。本实验中SOD1的表达量在第4-10周逐渐降低且低于正常组, 是由于肝组织损伤及纤维化的扩大导致有氧能力降低, 生成SOD1的能力减弱, 在肝纤维化向肝癌过渡期(即第12周)其表达量小幅度增加可能是由于纤维化细胞转变为癌细胞过程中细胞进行快速分化导致有氧化能力非正常态增强, 第18周SOD1表达量骤减(不足正常表达量的一半)表明肝组织完全癌变, 其正常功能丧失。

总之, 本文通过对肝组织蛋白组学数据进行分析, 筛选得到的Prdx1、Prdx2、Tst、eIF3b、Ahsg和SOD1可能为肝纤维化发展成肝癌过程中的关键蛋白, 但这些蛋白在肝癌发生、发展中的作用机制还尚未清楚, 下一步工作将对这些蛋白进行深入研究, 分析他们之间的相互关系和调控网络, 为进一步研究肝癌的发生机制提供理论依据。

4 参考文献

- 1 Seki E, De Minicis S, Osterreicher CH, Kluwe J, Osawa Y, Brenner DA, Schwabe RF. TLR4 enhances TGF-beta signaling and hepatic fibrosis. *Nat Med* 2007; 13: 1324-1332 [PMID: 17952090 DOI: 10.1038/nm1663]
- 2 Luedde T, Trautwein C. A molecular link between inflammation and fibrogenesis: the bacterial microflora influences hepatic fibrosis via toll-like receptor 4-dependent modification of transforming growth factor-beta signaling in hepatic stellate cells. *Hepatology* 2008; 47: 1089-1091 [PMID: 18306215 DOI: 10.1002/hep.22232]
- 3 Naugler WE, Sakurai T, Kim S, Maeda S, Kim K, Elsharkawy AM, Karin M. Gender disparity in liver cancer due to sex differences in MyD88-dependent IL-6 production. *Science* 2007; 317: 121-124 [PMID: 17615358 DOI: 10.1126/science.1140485]
- 4 Machida K, Tsukamoto H, Mkrtchyan H, Duan L, Dynnyk A, Liu HM, Asahina K, Govindarajan S, Ray R, Ou JH, Seki E, Deshaies R, Miyake K, Lai MM. Toll-like receptor 4 mediates synergism between alcohol and HCV in hepatic oncogenesis involving stem cell marker Nanog. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009; 106: 1548-1553 [PMID: 19171902 DOI: 10.1073/pnas.0807390106]
- 5 Matsuzaki K, Murata M, Yoshida K, Sekimoto G, Uemura Y, Sakaida N, Kaibori M, Kamiyama Y, Nishizawa M, Fujisawa J, Okazaki K, Seki T. Chronic inflammation associated with hepatitis C virus infection perturbs hepatic transforming growth factor beta signaling, promoting cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2007; 46: 48-57 [PMID: 17596875 DOI: 10.1002/hep.21672]
- 6 Fransvea E, Angelotti U, Antonaci S, Giannelli G. Blocking transforming growth factor-beta up-regulates E-cadherin and reduces migration and invasion of hepatocellular carcinoma cells. *Hepatology* 2008; 47: 1557-1566 [PMID: 18318443 DOI: 10.1002/hep.22201]
- 7 Coulouarn C, Factor VM, Thorgeirsson SS. Transforming growth factor-beta gene expression signature in mouse hepatocytes predicts clinical outcome in human cancer. *Hepatology* 2008; 47: 2059-2067 [PMID: 18506891 DOI: 10.1002/hep.22283]
- 8 Friedman SL. Mechanisms of hepatic fibrogenesis. *Gastroenterology* 2008; 134: 1655-1669 [PMID: 18471545 DOI: 10.1053/j.gastro.2008.03.003]
- 9 李彦, 李小弟, 廖明. 二乙基亚硝胺诱发大鼠肝纤维化-肝癌动物模型的建立. *实验动物科学* 2013; 30: 20-23
- 10 赵焱, 应万涛, 钱小红. 质谱MRM技术在蛋白质组学研究中的应用. *生命的化学* 2008; 28: 210-213
- 11 Orvisky E, Drake SK, Martin BM, Abdel-Hamid M, Ransom HW, Varghese RS, An Y, Saha D, Hortin GL, Loffredo CA, Goldman R. Enrichment of low molecular weight fraction of serum for MS analysis of peptides associated with hepatocellular carcinoma. *Proteomics* 2006; 6: 2895-2902 [PMID: 16586431 DOI: 10.1002/pmic.200500443]
- 12 Zhang L, Selao TT, Pisareva T, Qian J, Sze SK, Carlberg I, Norling B. Deletion of Synechocystis sp. PCC 6803 leader peptidase LepB1 affects

- photosynthetic complexes and respiration. *Mol Cell Proteomics* 2013; 12: 1192-1203 [PMID: 23358502 DOI: 10.1074/mcp.M112.022145]
- 13 Ahn JM, Sung HJ, Yoon YH, Kim BG, Yang WS, Lee C, Park HM, Kim BJ, Kim BG, Lee SY, An HJ, Cho JY. Integrated glycoproteomics demonstrates fucosylated serum paraoxonase 1 alterations in small cell lung cancer. *Mol Cell Proteomics* 2014; 13: 30-48 [PMID: 24085812 DOI: 10.1074/mcp.M113.028621]
- 14 Zhang P, Li C, Zhang P, Jin C, Pan D, Bao Y. iTRAQ-based proteomics reveals novel members involved in pathogen challenge in sea cucumber *Apostichopus japonicus*. *PLoS One* 2014; 9: e100492 [PMID: 24949634 DOI: 10.1371/journal.pone.0100492]
- 15 Wang Z, Chen J, Sun J, Cui Z, Wu H. RNA interference-mediated silencing of eukaryotic translation initiation factor 3, subunit B (EIF3B) gene expression inhibits proliferation of colon cancer cells. *World J Surg Oncol* 2012; 10: 119 [PMID: 22734884 DOI: 10.1186/1477-7819-10-119]
- 16 Ucar F, Sezer S, Ginis Z, Ozturk G, Albayrak A, Basar O, Ekiz F, Coban S, Yuksel O, Armutcu F, Akbal E. APRI, the FIB-4 score, and Forn's index have noninvasive diagnostic value for liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2013; 25: 1076-1081 [PMID: 23510962 DOI: 10.1097/MEG.0b013e32835fd699]
- 17 王永. ILK及prdx1在肝癌中的表达与意义. 长沙: 中南大学湘雅医学院, 2013
- 18 Price TR, Perkins SM, Sandrasegaran K, Henderson MA, Maluccio MA, Zook JE, Tector AJ, Vianna RM, Johnstone PA, Cardenes HR. Evaluation of response after stereotactic body radiotherapy for hepatocellular carcinoma. *Cancer* 2012; 118: 3191-3198 [PMID: 22025126 DOI: 10.1002/cncr.26404]
- 19 Ha B, Kim EK, Kim JH, Lee HN, Lee KO, Lee SY, Jang HH. Human peroxiredoxin 1 modulates TGF- β 1-induced epithelial-mesenchymal transition through its peroxidase activity. *Biochem Biophys Res Commun* 2012; 421: 33-37 [PMID: 22475482 DOI: 10.1016/j.bbrc.2012.03.103]
- 20 Hou JK, Huang Y, He W, Yan ZW, Fan L, Liu MH, Xiao WL, Sun HD, Chen GQ. Adenanthin targets peroxiredoxin I/II to kill hepatocellular carcinoma cells. *Cell Death Dis* 2014; 5: e1400 [PMID: 25188510 DOI: 10.1038/cddis.2014.345]
- 21 Kinnula VL, Lehtonen S, Sormunen R, Kaarteenaho-Wiik R, Kang SW, Rhee SG, Soini Y. Overexpression of peroxiredoxins I, II, III, V, and VI in malignant mesothelioma. *J Pathol* 2002; 196: 316-323 [PMID: 11857495 DOI: 10.1002/path.1042]
- 22 Karihtala P, Mäntyniemi A, Kang SW, Kinnula VL, Soini Y. Peroxiredoxins in breast carcinoma. *Clin Cancer Res* 2003; 9: 3418-3424 [PMID: 12960131]
- 23 Park SH, Chung YM, Lee YS, Kim HJ, Kim JS, Chae HZ, Yoo YD. Antisense of human peroxiredoxin II enhances radiation-induced cell death. *Clin Cancer Res* 2000; 6: 4915-4920 [PMID: 11156252]
- 24 Yo YD, Chung YM, Park JK, Ahn CM, Kim SK, Kim HJ. Synergistic effect of peroxiredoxin II antisense on cisplatin-induced cell death. *Exp Mol Med* 2002; 34: 273-277 [PMID: 12515392 DOI: 10.1038/emmm.2002.38]
- 25 Wang H, Wu G, Park HJ, Jiang PP, Sit WH, van Griensven LJ, Wan JM. Protective effect of *Phellinus linteus* polysaccharide extracts against thioacetamide-induced liver fibrosis in rats: a proteomics analysis. *Chin Med* 2012; 7: 23 [PMID: 23075396 DOI: 10.1186/1749-8546-7-23]
- 26 Zhang L, Pan X, Hershey JW. Individual overexpression of five subunits of human translation initiation factor eIF3 promotes malignant transformation of immortal fibroblast cells. *J Biol Chem* 2007; 282: 5790-5800 [PMID: 17170115 DOI: 10.1074/jbc.M606284200]
- 27 Moser K, White FM. Phosphoproteomic analysis of rat liver by high capacity IMAC and LC-MS/MS. *J Proteome Res* 2006; 5: 98-104 [PMID: 16396499 DOI: 10.1021/pr0503073]
- 28 Dai XH, Zhang P, Xiao MF, Zhou RR, Zhang BX, Hu GS, Huang ZB, Fan XG. Protective role of α 2HS-glycoprotein in HBV-associated liver failure. *Int J Mol Sci* 2011; 12: 3846-3856 [PMID: 21747711 DOI: 10.3390/ijms12063846]
- 29 张玉玲, 韩涛, 张敏, 张倩. 慢加急性肝衰竭预后标志物的研究进展. 临床肝胆病杂志 2014; 30: 1078-1081
- 30 韦薇. 肝癌发生过程中差异表达基因的研究. 南宁: 广西医科大学, 2004

编辑: 韦元涛 电编: 闫晋利



氧化苦参碱对TGF- β 1刺激的胰腺星状细胞Smad通路相关因子表达的影响

陈凯, 荣亚梅, 曹卫丽, 宗林飞, 冀润利

陈凯, 荣亚梅, 曹卫丽, 宗林飞, 冀润利, 武警后勤学院附属医院消化二科 天津市 300162
陈凯, 主要从事消化系统疾病分子机制的研究。
武警后勤学院种子基金面上基金资助项目, No. WHM201222

西青医院院级面上基金资助项目, No. xqlx201406

国家自然科学基金资助项目, No. 81173393

武警后勤学院创新团队基金资助项目, No. WHTD201310
天津市应用基础及前沿技术研究计划基金资助项目, No. 12JCZDJC25500

武警后勤学院附属医院种子基金面上基金资助项目, No. FYM201114

作者贡献分布: 陈凯、荣亚梅及宗林飞参与研究过程、数据分析及论文写作, 曹卫丽协助; 课题的设计与试剂的提供由冀润利完成。

通讯作者: 冀润利, 副主任医师, 300162, 天津市河东区成林路220号, 武警后勤学院附属医院消化二科。
base_19901s@163.com

电话: 022-60577731

收稿日期: 2015-02-05 修回日期: 2015-03-10

接受日期: 2015-03-18 在线出版日期: 2015-04-28

and Advanced Technology, No. 12JCZDJC25500; Foundation of Affiliated Hospital, Logistics University of Chinese People's Armed Police Forces, No. FYM201114
Correspondence to: Run-Li Ji, Associate Chief Physician, Department of Hepatopancreatobiliary and Splenic Medicine, Affiliated Hospital, Logistics University of Chinese People's Armed Police Forces, 220 Chenglin Road, Hedong District, Tianjin 300162, China. base_19901s@163.com

Received: 2015-02-05 Revised: 2015-03-10

Accepted: 2015-03-18 Published online: 2015-04-28

Abstract

AIM: To investigate the effect of oxymatrine (OM) on the expression of molecules of the Smad signal pathway in pancreatic stellate cell line (LTC-14 cells) stimulated with transforming growth factor- β 1 (TGF- β 1).

METHODS: LTC-14 cells were divided into a normal control group, a TGF- β 1 stimulated group and a TGF- β 1 + OM (1 mg/mL) group. The mRNA and protein were extracted from LTC-14 cells 12 h after treatment. The mRNA and protein expression of Smad2/3/4/7 was detected by real-time PCR and Western blot, respectively.

RESULTS: Compared with the TGF- β 1 stimulated group, the mRNA and protein expression of Smad2/3/4 was dramatically reduced in the OM treated group ($P < 0.05$). Compared with the TGF- β 1 stimulated group, the mRNA expression of Smad7 was significantly decreased in the OM treated group ($P < 0.05$), whereas the Smad7 protein expression was increased.

CONCLUSION: OM might exert a therapeutic

背景资料

慢性胰腺炎(chronic pancreatitis, CP)胰腺纤维化缺乏有效的治疗药物, 氧化苦参碱(oxymatrine, OM)作为传统中药, 具有广泛的抗器官纤维化的作用。转化生长因子 β 1(transforming growth factor- β 1, TGF- β 1)/Smad通路在疾病中的作用越来越引起人们关注, OM是否可以通过该通路来发挥抗纤维化的作用亟待研究证实。

同行评议者

周力, 主任医师, 贵阳医学院附属医院消化内科

Effect of oxymatrine on expression of molecules of Smad signal pathway in pancreatic stellate cells stimulated with TGF- β 1

Kai Chen, Ya-Mei Rong, Wei-Li Cao, Lin-Fei Zong, Run-Li Ji

Kai Chen, Ya-Mei Rong, Wei-Li Cao, Lin-Fei Zong, Run-Li Ji, Department of Hepatopancreatobiliary and Splenic Medicine, Affiliated Hospital, Logistics University of Chinese People's Armed Police Forces, Tianjin 300162, China

Supported by: Logistics University of Chinese People's Armed Police Forces Foundation, No. WHM201222; Xiqing Hospital Foundation, No. xqlx201406; National Natural Science Foundation of China, No. 81173393; Innovative Research Team Foundation of Logistics University of Chinese People's Armed Police Forces, No. WHTD201310; Tianjin Research Program of Application

■ 研发前沿

近年来许多研究发现OM在各种脏器中的抗纤维化作用, 在肝、肾、肺等器官对TGF-Smad通路下某些因子的研究亦见发表, 但对胰腺纤维化中对相关通路的系统研究仍有待进一步研究。

effect against pancreatic fibrosis in pancreatic stellate cells stimulated with TGF- β 1 by interfering with the mRNA and protein expression of molecules of the TGF- β 1/Smad pathway.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Oxymatrine; Pancreatic stellate cells; Transforming growth factor- β 1; Smad

Chen K, Rong YM, Cao WL, Zong LF, Ji RL. Effect of oxymatrine on expression of molecules of Smad signal pathway in pancreatic stellate cells stimulated with TGF- β 1. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(12): 1883-1889 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1883.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i12.1883>

摘要

目的: 观察氧化苦参碱(oxymatrine, OM)对转化生长因子 β 1(transforming growth factor- β 1, TGF- β 1)刺激的胰腺星状细胞株LTC-14细胞株Smad通路信号分子Smad2/3/4/7的影响。

方法: 取大鼠胰腺星状细胞株LTC-14细胞, 分别分为对照组、TGF- β 1刺激组、OM干预组[TGF- β 1+OM(1 mg/mL)]组。12 h后提取细胞RNA及蛋白, 应用实时定量PCR及Western blot检测基因及蛋白表达量的变化情况。

结果: OM干预组与TGF- β 1刺激组相比, OM干预组均可降低Smad2/3/4基因及蛋白表达, 结果有统计学意义(OM干预组 vs TGF- β 1刺激组, $P < 0.05$)。OM干预组与TGF- β 1刺激组相比, OM干预组使Smad7基因表达降低(OM干预组 vs TGF- β 1刺激组, $P < 0.05$)。Smad7蛋白表达升高(OM干预组 vs TGF- β 1刺激组, $P < 0.05$)。

结论: 体外实验中OM可以干预TGF- β 1/Smad通路相关信号因子的基因蛋白表达; 可能对TGF- β 1介导的胰腺星状细胞为核心的胰腺纤维化过程存在治疗作用。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 氧化苦参碱; 胰腺星状细胞; 转化生长因子 β 1; Smad

核心提示: 氧化苦参碱(oxymatrine, OM)通过影响转化生长因子 β (transforming growth factor- β)/Smad通路下的Smad3、Smad7等信号因子的基

因、蛋白表达来影响胰腺星状细胞的功能, 从而研究OM治疗慢性胰腺炎的可能机制。

陈凯, 荣亚梅, 曹卫丽, 宗林飞, 冀润利. 氧化苦参碱对TGF- β 1刺激的胰腺星状细胞Smad通路相关因子表达的影响. *世界华人消化杂志* 2015; 23(12): 1883-1889 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1883.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i12.1883>

0 引言

慢性胰腺炎(chronic pancreatitis, CP)的典型病理表现为以胰腺实质纤维化为主。胰纤维化的形成主要由于以胶原为主的细胞外基质(extracellular matrix, ECM)合成与沉积增加, 降解减少, 两者失去动态平衡所致^[1]。

近来发现胰腺星状细胞(pancreatic stellate cells, PSC)的活化是CP胰腺纤维化的中心环节, PSC是ECM的主要来源细胞, 激活的PSC可以产生I型、III型胶原及纤连蛋白等主要的ECM成分^[2]。目前认为, 在正常胰腺组织中, PSC处于静止状态, 他能表达细胞骨架蛋白如结蛋白、波形蛋白、胶质原纤维酸性蛋白。当PSC激活时, 其形态和功能都发生变化, 胞内储维生素A的脂滴减少, PSC大量增殖, 转化为成肌纤维细胞样细胞, 合成和分泌多种ECM成分^[3]。

转化生长因子 β 1(transforming growth factor-1, TGF- β 1)是最强效的致纤维化细胞因子, 在PSC激活活化中扮演重要角色, TGF- β 1下游的Smad通路是其经典通路^[4]。在信号转导过程中, 磷酸化的转化生长因子受体(transforming growth factor receptor, T β R)激活Smad2和Smad3羧基端4个氨基酸的保守序列(S-S-X-S), 磷酸化的Smad2和Smad3结合Smad4形成异聚体, 并移位至细胞核。在细胞核中Smad复合物利用Smad同家族序列CAGAC直接识别目的基因, 调节基因的转录。Smad7是TGF- β 1信号转导抑制分子, 可与Smad2或Smad3竞争结合TGF- β 1型受体或Smad4, 阻断Smad2或Smad3被磷酸化并转位至细胞核内, 抑制信号的转导^[5]。

苦参系药用豆科槐属植物苦参(*sophora flavescens ait*)的干燥根, 性寒味苦, 始载于我国最早的药学文献《神农本草经》。随着分离提取技术的进步, 发现在苦参、苦豆子、广豆根中存在同一类以氧化苦参碱(oxymatrine, OM)为代表的生物碱。近年大量的实验和临床研

表 1 引物序列

| 引物名称 | DNA序列 | |
|----------------|-------|-------------------------------|
| β -actin | 上游引物 | 5'-AGATCCTGACCGAGCGTGCG-3' |
| | 下游引物 | 5'-CCAGGGAGGAAGAGGATGCG-3' |
| Smad2 | 上游引物 | 5'-CTGCCGCCTCTGGATGACT-3' |
| | 下游引物 | 5'-TGGTGGTGTCTTCTGGGATGTAA-3' |
| Smad3 | 上游引物 | 5'-GGCAGGAGGAGAAGTGGT-3' |
| | 下游引物 | 5'-AGTGACCTGGGGATGGTA-3' |
| Smad4 | 上游引物 | 5'-CAGGTGCCTCAGTGACCAGC-3' |
| | 下游引物 | 5'-CCAGGACCAGGGATGTTTCC-3' |
| Smad7 | 上游引物 | 5'-AACTGCAGACTGTCCAGACG-3' |
| | 下游引物 | 5'-TCCCCACTCGAGTCTTCTCC-3' |

■ 相关报道

Zion等对体外培养胰腺星状细胞(pancreatic stellate cells, PSC)和在体实验通过腹腔注射雨蛙肽制备的胰腺纤维化模型小鼠,经药物干预Smad3信号分子表达,降低其磷酸化激活,降低了胰腺纤维化,提示Smad3信号的激活与胰腺纤维化密切相关。

究^[6-8]结果表明OM具有明显的抗器官纤维化作用,其在抗肝脏纤维化中的作用被广泛研究和证实,但在胰腺中其是否通过影响TGF- β 1/Smad通路干预PSC活化、胰腺组织纤维化进程尚未见文献报道。

1 材料和方法

1.1 材料 胎牛血清购自Gibco公司;青链霉素混合液购自Solarbio公司;IMDM培养基购自HyClone公司;TGF- β 1购自Peprotech公司;OM购自Sigma公司;胰酶消化液购自北京鼎国昌盛生物技术有限责任公司;TRIzol购自Invitrogen公司;750 mL/L乙醇(分析纯)、氯仿(分析纯)、异丙醇(分析纯)、DEPC水购自北京鼎国昌盛生物技术有限责任公司;MTT试剂购自Invitrogen公司;实时荧光定量PCR扩增试剂盒和逆转录试剂盒购自北京全式金生物技术有限公司。Smad2、3、4、7多克隆抗体、 β -actin单克隆抗体购自Proteintech公司;DMSO购自Sigma公司;BCA蛋白定量试剂盒购自北京鼎国昌盛生物技术有限责任公司。

1.2 方法

1.2.1 细胞培养: LTC-14细胞株是由德国Rostock大学医院的Robert Jaster教授惠赠^[9]。细胞在含10%胎牛血清的IMDM培养基中,置于37℃、50 mL/L CO₂的孵育箱(相对湿度为95%)中培养。将细胞培养于含10%胎牛血清的IMDM培养基中,待细胞生长到培养瓶约70%-80%密度时,用0.25%胰酶消化液将细胞消化后传代。取对数生长期细胞用于试验研究。

1.2.2 细胞增殖试验(MTT法): 参考Ling等^[10]PANC-1细胞试验中OM浓度,按照倍比稀释原则将OM分为0、0.1、1.0、5.0 mg/mL浓度分

为4组,每组按照培养时间分为6、12、24 h 3组,每组设3个重复孔。将传代培养的LTC-14细胞株用胰酶消化液消化之后,稀释成 1×10^3 个/L的细胞悬液,并接种于96孔细胞板,每孔加入100 μ L培养基,培养24 h后,换入100 μ L无血清无双抗的IMDM培养基饥饿4 h,然后每孔分别加入含相应浓度OM,30 min后加入预实验摸出的最佳刺激浓度的TGF- β 1继续培养。分别于相应时间点取出96孔板,加入含0.5%浓度的MTT(5 mg/mL)的培养基100 μ L,4 h后终止培养,弃去培养基,每个孔中加入150 μ L DMSO,置于摇床上低速振荡10 min,用酶联免疫检测仪570 nm测定各孔吸光度值(A_{570})。

1.2.3 Real-time PCR检测细胞基因表达: 于6孔板培养细胞,分对照组、TGF- β 1组、TGF- β 1+OM组3组使用预实验及上述实验最佳TGF- β 1刺激浓度以及最佳OM干预浓度、时间培养细胞。终止培养后,TRIzol法提取细胞RNA,逆转录cDNA后使用SYBR green染料法进行Real-time PCR检测Smad2、3、4、7基因表达量的变化。引物设计经由PubMed下引物合成程序Primer-BLAST设计,如表1。

1.2.4 Western blot检测细胞蛋白表达: 于100 mm培养皿中培养细胞,分对照组、TGF- β 1组、TGF- β 1+OM组3组使用预实验及MTT实验最佳TGF- β 1刺激浓度以及最佳OM干预浓度、时间培养细胞。终止培养后,RIPA裂解提取细胞总蛋白,经BSA蛋白定量法蛋白定量,经变性蛋白电泳、转膜,一抗4℃孵育过夜,TBST摇床洗膜15 min \times 4次,二抗室温摇床孵育2 h,TBST摇床洗膜15 min \times 4次,ECL法化学发光,暗室底物显影压片,ImageJ软件灰度比较分析。

统计学处理 使用GraphPad Prism 6统计学

■ 创新盘点

本文探讨了体外星状细胞在TGF-β/Smad经典通路下途径限制、抑制及共同介质型Smad分子在外源性TGF-β1激活、OM干预下的变化情况,已阐述OM在治疗CP胰腺纤维化的可能机制。

表 2 PCR产物表达量分析 (mean ± SD, %)

| 分组 | Smad2 | Smad3 | Smad4 | Smad7 |
|------------|--------------------------|----------------------------|--------------------------|--------------------------|
| Normal组 | 1.00 ± 0.00 | 1.00 ± 0.00 | 1.00 ± 0.00 | 1.00 ± 0.00 |
| TGF-β1组 | 1.72 ± 0.41 ^a | 116.1 ± 27.61 ^b | 1.31 ± 0.12 ^a | 8.97 ± 0.88 ^b |
| TGF-β1+OM组 | 0.41 ± 0.11 ^d | 12.9 ± 7.15 ^d | 0.49 ± 0.18 ^d | 5.32 ± 1.54 ^c |

数据以目的基因与管家基因β-actin吸光度比的百分数表示. ^a*P*<0.05, ^b*P*<0.01 vs Normal组; ^c*P*<0.05, ^d*P*<0.01 vs TGF-β1组. TGF-β1: 转化生长因子β1; OM: 氧化苦参碱。

表 3 Western blot蛋白表达量分析 (mean ± SD, %)

| 分组 | Smad2 | Smad3 | Smad4 | Smad7 |
|------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| Normal组 | 0.26 ± 0.13 | 0.31 ± 0.10 | 0.63 ± 0.09 | 0.85 ± 0.31 |
| TGF-β1组 | 0.77 ± 0.11 ^b | 0.99 ± 0.11 ^b | 1.04 ± 0.13 ^a | 0.16 ± 0.05 ^b |
| TGF-β1+OM组 | 0.31 ± 0.10 ^d | 0.49 ± 0.14 ^d | 0.46 ± 0.14 ^d | 0.62 ± 0.05 ^d |

数据以目的蛋白与β-actin条带灰度值表示. ^a*P*<0.05, ^b*P*<0.01 vs Normal组; ^d*P*<0.01 vs TGF-β1组. TGF-β1: 转化生长因子β1; OM: 氧化苦参碱。

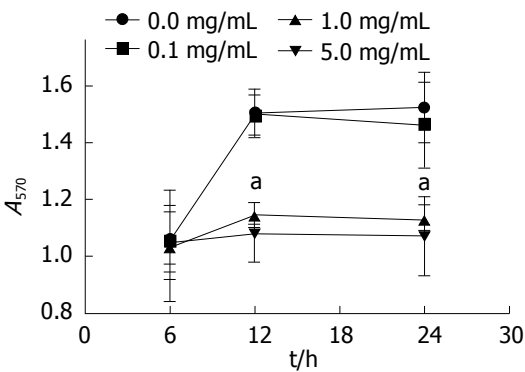


图 1 不同OM浓度时间对LTC-14活性影响. ^a*P*<0.05 vs 0.0 mg/mL OM组. OM: 氧化苦参碱。

软件分析处理数据, 数据用mean±SD表示, 组间比较用单因素方差分析. *P*<0.05为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 OM不同浓度抑制星状细胞活力及增殖 不同浓度OM于不同时间点MTT法检测LTC-14细胞增殖活性, OM浓度1.0、5.0 mg/mL在12、24 h时较低浓度(0、0.1 mg/mL)时 $A_{570\text{ nm}}$ 结果差异有统计学意义(*P*<0.01)(图1)。

2.2 OM作用下Smad2/3/4/7的mRNA表达 与对照组相比, 加入预实验得出最佳TGF-β1浓度8 ng/mL处理12 h后, Smad2表达量上调1.72倍, Smad3上调116.1倍, Smad4上调1.31倍, Smad7上调8.97倍(均*P*<0.05)。

加入TGF-β1前30 min预加入1.0 mg/mL OM, 处理12 h后与对照组相比Smad2下降至0.41倍, Smad3下降至12.9倍, Smad4下降至0.49倍, Smad7下降至5.32倍, 较TGF-β1组, 差异有统计学意义(均*P*<0.05)(表2)。

2.3 OM作用下Smad2/3/4/7的蛋白表达 与对照组相比, 加入8 ng/mL TGF-β1处理12 h后, Smad2蛋白表达量上调2.96倍, Smad3上调3.19倍, Smad4上调1.65倍, Smad7下调0.19倍(均*P*<0.05)。

加入TGF-β1前30 min预加入1.0 mg/mL OM, 处理12 h后与对照组相比Smad2下降至1.19倍, Smad3下降至1.58倍, Smad4下降至0.73倍, Smad7回复至0.72倍, 较TGF-β1组, 差异有统计学意义(均*P*<0.05)(表3)。

3 讨论

CP的主要病理机制是胰腺组织纤维化。研究^[11,12]表明, PSC活化、增殖在CP胰腺纤维化中处于核心地位。PSC活化后通过自分泌、旁分泌途径分泌多种细胞因子, 使ECM合成增多, 而降解相对减少, 过多的ECM沉积导致胰腺纤维化的发生发展。在胰腺纤维化发生、发展过程中, 有多种转录因子和信号转导通路参与, 其中TGF-β是胰腺纤维化中的最强刺激因子^[13,14], 而TGF-β又是主要通过TGF-β/Smad通路发挥他的生物学作用的。信号传导中, TβR先与TGF-β结合。其中, TβR为必需的信号传

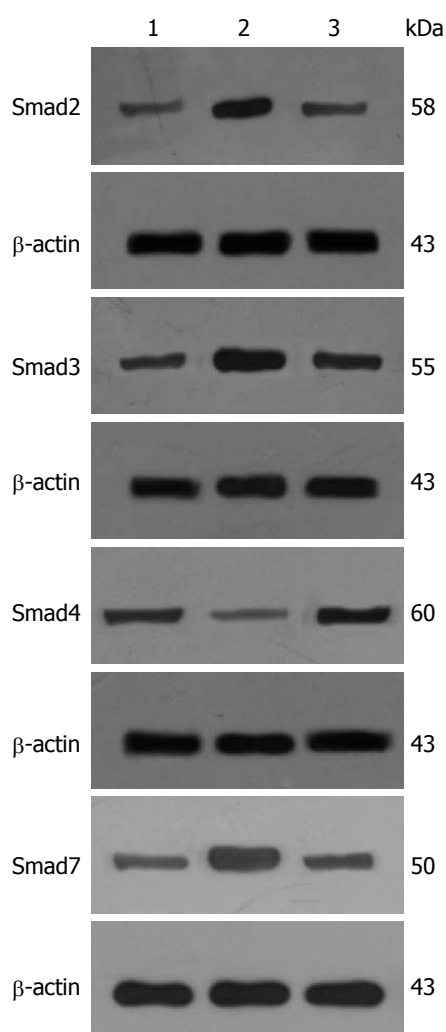


图2 不同细胞因子蛋白表达量。1: Normal组; 2: TGF- β 1组; 3: TGF- β 1+OM组。TGF- β 1: 转化生长因子 β 1; OM: 氧化苦参碱。

导介质^[15]。TGF- β 信号传导的过程是: TGF- β 先后与T β R I/II分子结合形成复合物; 从而使TGF- β 信号向下游传导激活Smad通路。根据Smad蛋白在TGF- β 家族中信号传导中的作用可以分为3类: (1)途径限制型Smad(pathway-restricted Smad); (2)共同介质型Smad; (3)抑制型Smad^[16,17]。本实验中研究的信号分子Smad2、Smad3为途径限制性, Smad4为共同介质型, Smad7为抑制型。他们的表达量及激活情况可以反映该条通路的激活与否, 信号是否经由该条通路下传。

有研究^[18,19]指出, 经过转基因技术体内过度表达TGF- β 的小鼠胰腺有相当程度的纤维化, 表现出类似CP的病理特征。当胰腺组织受到理化刺激时, 胰腺腺泡细胞分泌TGF- β 使PSC活化, 细胞内脂滴消失, 向间质细胞转化, 分泌多种ECM^[20,21]。而活化后的PSC细胞又能

自分泌包括TGF- β 在内的多种细胞因子, 而自激活, 持续性的自激活导致了纤维化的进展^[22]。从这点出发, 本实验设计了外源性的TGF- β 1作为体外培养PSC模拟纤维化的刺激物来进行试验, 在8 ng/mL时可见明显的Smad2、Smad3基因高表达, 提示TGF- β 1/Smad通路的启动, 而Smad7基因也出现了升高, 提示负反馈调控机制也在发挥作用。

在人体多数器官中Smad信号通路作为TGF- β 信号转导的经典通路也参与到了TGF- β 诱导的纤维化中来。Liang等^[23]研究发现熊去氧胆酸可通过抑制Smad3的表达、增加Smad7的表达来作用于TGF- β /Smad通路从而发挥其抑制组织纤维化的作用。Latella等^[24]采用腹腔注射二甲基亚硝胺的方法诱导Smad3基因敲除小鼠和野生型小鼠发生肝纤维化结果发现野生型小鼠肝纤维化程度高于Smad3敲除小鼠, 表明Smad3信号因子缺失能够对组织纤维化起到抵抗作用。徐新保等^[25]发现反义Smad4基因能有效减少Smad4基因的表达部分阻断TGF- β 信号传导系统, 以阻止HSC的活化, 减少ECM的产生, 从而减缓组织纤维化的发展。在胰腺中Ohnishi等^[26]发现, TGF- β 通过Smad2依赖途径促进PSCs的活化, 使用病毒转染抑制Smad2信号分子表达后PSC的活化被抑制了。Zion等^[27]对体外培养PSC和在体实验通过腹腔注射雨蛙肽制备的胰腺纤维化模型小鼠, 经药物干预Smad3信号分子表达, 降低其磷酸化激活, 降低了胰腺纤维化, 提示Smad3信号的激活与胰腺纤维化密切相关。马松林等^[28]通过对34例胰腺纤维化患者组织标本免疫组织化学染色发现TGF- β 1、Smad3表达升高, Smad7表达降低, 提示TGF- β 1和Smad3的高表达以及Smad7的低表达可能促进胰腺纤维化的发生发展, 提示通过靶向性阻断TGF- β /Smad信号通路的传导可能会阻断胰腺纤维化的进展, 从而达到治疗胰腺纤维化、CP的目的。

在OM的研究中, 学者们也发现其能通过干预TGF- β /Smad通路各信号分子抑制组织纤维化。曾维政等^[29]研究发现, 对于CCl₄诱导的大鼠肝纤维化模型中加入OM干预能降低Smad4分子的蛋白表达, 提高Smad7分子的蛋白表达, Masson染色显示组织纤维化程度相应的降低。我们前期研究也发现OM能降低由DDC诱导的大鼠胰腺纤维化程度, 但其的主要

应用要点
通过对OM对PSC中TGF- β /Smad经典通路的影响, 对OM治疗胰腺纤维化的可能机制进行研究, 为治疗胰腺纤维化提供可能的作用靶点。

■名词解释

LTC-14细胞株:
由德国Rostock大学医院的Robert Jaster教授杂交成功的永生化大鼠PSC株。

作用机制还不明确^[30]。

本实验发现加入一定浓度OM可以降低星状细胞活性, 抑制PSC增殖, MTT试验发现1.0 mg/mL的OM浓度可以很明显的抑制LTC-14细胞的细胞活性, 减少其增殖。对于该现象机制研究发现加入外源性TGF- β 1后Smad2、3、4均有不同程度的表达升高, 这种升高说明整条通路的激活, 而加入OM后表达降低, 说明OM在一定程度上抑制了该条通路上信号的传导; Smad7在加入TGF- β 1后基因表达也出现了升高, 而蛋白表达降低, 这可能与负反馈调控和蛋白水平上的消耗有关, 加入OM后Smad7蛋白表达明显增多, 这种现象提示OM可能是通过增加Smad7信号分子的蛋白表达来抑制TGF- β /Smad信号通路的。

OM通过降低Smad2、3、4的表达, 升高Smad7蛋白表达, 多方面抑制TGF- β /Smad信号通路的转导, 从而抑制PSC细胞的增殖活化。而信号分子之间具体的相互作用机制以及OM明确的结合位点还需要后续实验深入讨论。深入研究TGF- β /Smad信号通路在PSC活化中的作用以及OM在其中处于何种角色, 不仅有助于进一步阐明胰腺纤维化的发病机制, 也可为临床治疗CP提供关键靶标和有效的治疗药物。

4 参考文献

- Muniraj T, Aslanian HR, Farrell J, Jamidar PA. Chronic pancreatitis, a comprehensive review and update. Part I: epidemiology, etiology, risk factors, genetics, pathophysiology, and clinical features. *Dis Mon* 2014; 60: 530-550 [PMID: 25510320 DOI: 10.1016/j.disamonth.2014.11.002]
- Cooper MA, Makary MA, Ng J, Cui Y, Singh VK, Matsukuma K, Andersen DK. Extent of pancreatic fibrosis as a determinant of symptom resolution after the Frey procedure: a clinico-pathologic analysis. *J Gastrointest Surg* 2013; 17: 682-687 [PMID: 23345052]
- Long D, Lu J, Luo L, Guo Y, Li C, Wu W, Shan J, Li L, Li S, Li Y, Lin T, Feng L. Effects of octreotide on activated pancreatic stellate cell-induced pancreas graft fibrosis in rats. *J Surg Res* 2012; 176: 248-259 [PMID: 21816420 DOI: 10.1016/j.jss.2011.06.009]
- Zhang H, Liu C, Kong Y, Huang H, Wang C, Zhang H. TGF β signaling in pancreatic ductal adenocarcinoma. *Tumour Biol* 2015; 36: 1613-1618 [PMID: 25355597]
- Ungefroren H, Sebels S, Giehl K, Helm O, Groth S, Fändrich F, Röcken C, Sipos B, Lehnert H, Gieseler F. Rac1b negatively regulates TGF- β 1-induced cell motility in pancreatic ductal epithelial cells by suppressing Smad signalling. *Oncotarget* 2014; 5: 277-290 [PMID: 24378395]
- Yang J, Hou Y, Ji G, Song Z, Liu Y, Dai G, Zhang

- Y, Chen J. Targeted delivery of the RGD-labeled biodegradable polymersomes loaded with the hydrophilic drug oxymatrine on cultured hepatic stellate cells and liver fibrosis in rats. *Eur J Pharm Sci* 2014; 52: 180-190 [PMID: 24296297]
- Chai NL, Fu Q, Shi H, Cai CH, Wan J, Xu SP, Wu BY. Oxymatrine liposome attenuates hepatic fibrosis via targeting hepatic stellate cells. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 4199-4206 [PMID: 22919254 DOI: 10.3748/wjg.v18.i31.4199]
- Liu L, Lu W, Ma Z, Li Z. Oxymatrine attenuates bleomycin-induced pulmonary fibrosis in mice via the inhibition of inducible nitric oxide synthase expression and the TGF- β /Smad signaling pathway. *Int J Mol Med* 2012; 29: 815-822 [PMID: 22367596]
- Tsang SW, Zhang H, Lin C, Xiao H, Wong M, Shang H, Yang ZJ, Lu A, Yung KK, Bian Z. Rhein, a natural anthraquinone derivative, attenuates the activation of pancreatic stellate cells and ameliorates pancreatic fibrosis in mice with experimental chronic pancreatitis. *PLoS One* 2013; 8: e82201 [PMID: 24312641 DOI: 10.1371/journal.pone.0082201]
- Ling Q, Xu X, Wei X, Wang W, Zhou B, Wang B, Zheng S. Oxymatrine induces human pancreatic cancer PANC-1 cells apoptosis via regulating expression of Bcl-2 and IAP families, and releasing of cytochrome c. *J Exp Clin Cancer Res* 2011; 30: 66 [PMID: 21714853]
- Masamune A, Watanabe T, Kikuta K, Shimosegawa T. Roles of pancreatic stellate cells in pancreatic inflammation and fibrosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009; 7: S48-S54 [PMID: 19896099]
- Uchida M, Ito T, Nakamura T, Hijioka M, Igarashi H, Oono T, Kato M, Nakamura K, Suzuki K, Takayanagi R, Jensen RT. Pancreatic stellate cells and CX3CR1: occurrence in normal pancreas and acute and chronic pancreatitis and effect of their activation by a CX3CR1 agonist. *Pancreas* 2014; 43: 708-719 [PMID: 24681877 DOI: 10.1097/MPA.0000000000000109]
- Gressner AM, Weiskirchen R. Modern pathogenetic concepts of liver fibrosis suggest stellate cells and TGF-beta as major players and therapeutic targets. *J Cell Mol Med* 2006; 10: 76-99 [PMID: 16563223 DOI: 10.1111/j.1582-4934.2006.tb00292.x]
- Sanvito F, Nichols A, Herrera PL, Huarte J, Wohlwend A, Vassalli JD, Orci L. TGF-beta 1 overexpression in murine pancreas induces chronic pancreatitis and, together with TNF-alpha, triggers insulin-dependent diabetes. *Biochem Biophys Res Commun* 1995; 217: 1279-1286 [PMID: 8554587 DOI: 10.1006/bbrc.1995.2906]
- Lee UE, Friedman SL. Mechanisms of hepatic fibrogenesis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2011; 25: 195-206 [PMID: 21497738 DOI: 10.1016/j.bpg.2011.02.005]
- Suzuki H, Yagi K, Kondo M, Kato M, Miyazono K, Miyazawa K. c-Ski inhibits the TGF-beta signaling pathway through stabilization of inactive Smad complexes on Smad-binding elements. *Oncogene* 2004; 23: 5068-5076 [PMID: 15107821 DOI: 10.1038/sj.onc.1207690]
- Lu N, Liu Y, Tang A, Chen L, Miao D, Yuan X.

- Hepatocyte-Specific Ablation of PP2A Catalytic Subunit α Attenuates Liver Fibrosis Progression via TGF- β 1/Smad Signaling. *Biomed Res Int* 2015; 2015: 794862 [PMID: 25710025 DOI: 10.1155/2015/794862]
- 18 Vogelmann R, Ruf D, Wagner M, Adler G, Menke A. Effects of fibrogenic mediators on the development of pancreatic fibrosis in a TGF- β 1 transgenic mouse model. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2001; 280: G164-G172 [PMID: 11123210]
- 19 Zhang J, Ning X, Cui W, Bi M, Zhang D, Zhang J. Transforming growth factor (TGF)- β -induced microRNA-216a promotes acute pancreatitis via Akt and TGF- β pathway in mice. *Dig Dis Sci* 2015; 60: 127-135 [PMID: 25501921 DOI: 10.1007/s10620-014-3261-9]
- 20 Apte MV, Haber PS, Darby SJ, Rodgers SC, McCaughan GW, Korsten MA, Pirola RC, Wilson JS. Pancreatic stellate cells are activated by proinflammatory cytokines: implications for pancreatic fibrogenesis. *Gut* 1999; 44: 534-541 [PMID: 10075961 DOI: 10.1136/gut.44.4.534]
- 21 Lee H, Lim C, Lee J, Kim N, Bang S, Lee H, Min B, Park G, Noda M, Stetler-Stevenson WG, Oh J. TGF- β signaling preserves RECK expression in activated pancreatic stellate cells. *J Cell Biochem* 2008; 104: 1065-1074 [PMID: 18300271 DOI: 10.1002/jcb.21692]
- 22 Shek FW, Benyon RC, Walker FM, McCrudden PR, Pender SL, Williams EJ, Johnson PA, Johnson CD, Bateman AC, Fine DR, Iredale JP. Expression of transforming growth factor-beta 1 by pancreatic stellate cells and its implications for matrix secretion and turnover in chronic pancreatitis. *Am J Pathol* 2002; 160: 1787-1798 [PMID: 12000730 DOI: 10.1016/S0002-9440(10)61125-X]
- 23 Liang TJ, Yuan JH, Tan YR, Ren WH, Han GQ, Zhang J, Wang LC, Qin CY. Effect of ursodeoxycholic acid on TGF β 1/Smad signaling pathway in rat hepatic stellate cells. *Chin Med J (Engl)* 2009; 122: 1209-1213 [PMID: 19493473]
- 24 Latella G, Vetusch A, Sferra R, Catitti V, D'Angelo A, Zanninelli G, Flanders KC, Gaudio E. Targeted disruption of Smad3 confers resistance to the development of dimethylnitrosamine-induced hepatic fibrosis in mice. *Liver Int* 2009; 29: 997-1009 [PMID: 19422482]
- 25 徐新保, 冷希圣, 杨晓. 反义Smad4基因转染对抗昆明小鼠肝脏纤维化发展的效果观察. *中华普通外科杂志* 2004; 19: 50-52
- 26 Ohnishi H, Miyata T, Yasuda H, Satoh Y, Hanatsuka K, Kita H, Ohashi A, Tamada K, Makita N, Iiri T, Ueda N, Mashima H, Sugano K. Distinct roles of Smad2-, Smad3-, and ERK-dependent pathways in transforming growth factor-beta1 regulation of pancreatic stellate cellular functions. *J Biol Chem* 2004; 279: 8873-8878 [PMID: 14688282 DOI: 10.1074/jbc.M309698200]
- 27 Zion O, Genin O, Kawada N, Yoshizato K, Roffe S, Nagler A, Iovanna JL, Halevy O, Pines M. Inhibition of transforming growth factor beta signaling by halofuginone as a modality for pancreas fibrosis prevention. *Pancreas* 2009; 38: 427-435 [PMID: 19188864 DOI: 10.1097/MPA.0b013e3181967670]
- 28 马松林, 赵秋, 龚勇, 王渝, 杨芳. 纤维化胰腺组织中TGF- β 1、Smad3、Smad7的表达及意义. *世界华人消化杂志* 2007; 15: 185-188
- 29 曾维政, 吴晓玲, 蒋明德. 氧化苦参碱对肝纤维化大鼠Smad基因表达的影响. *世界华人消化杂志* 2005; 13: 984-987
- 30 王昱良, 郑永青, 夏时海, 汪海燕, 苏丽婷, 吴双. 氧化苦参碱对慢性胰腺炎胰腺组织中I型胶原及 α -SMA的影响. *世界华人消化杂志* 2010; 18: 1331-1336

同行评价

相关研究国内仍较少, 对CP今后的治疗探讨或进一步研究有指导意义。

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利



抗EGFR单抗偶联吉西他滨聚氰基丙烯酸正丁酯纳米粒对胰腺癌的靶向治疗

李春梅, 张林, 侯艳红, 李楠, 车明环

背景资料

聚氰基丙烯酸正丁酯(polybutylcyanoacrylate, PBCA)是目前研究最为广泛和深入的纳米材料之一。已有研究利用聚氰基丙烯酸正丁酯毫微粒(polybutylcyanoacrylate nanoparticles, PBCA-NP)为载体运载5-氟尿嘧啶、吉西他滨、顺铂等抗肿瘤药物应用于各部位肿瘤治疗,其中包括胰腺癌。然而纳米粒子本身没有与肿瘤细胞特异性结合的靶向性特点,单纯的纳米粒子难以在肿瘤细胞内集聚,将表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)偶联于纳米粒子表面可起到肿瘤靶向治疗作用。

同行评议者

肖恩华, 教授, 中南大学湘雅二医院放射教研室; 杜奕奇, 副教授, 中国人民解放军第二军医大学长海医院

李春梅, 张林, 侯艳红, 李楠, 车明环, 中国人民解放军第309医院消化科 北京市 100091

李春梅, 河北北方学院 河北省张家口市 075000

李春梅, 硕士, 主要从事消化系统肿瘤的分子生物学研究。

作者贡献分布: 主要实验、数据分析、文章起草由李春梅完成; 数据搜集与整理由侯艳红、李楠及车明环完成; 课题设计、文章修改和审阅由张林完成。

通讯作者: 张林, 副主任医师, 100091, 北京市海淀区黑山扈路甲17号, 中国人民解放军第309医院消化科。

stepinghuns2@aliyun.com

电话: 010-66473146

收稿日期: 2014-12-19 修回日期: 2015-02-13

接受日期: 2015-03-09 在线出版日期: 2015-04-28

Targeted delivery of gemcitabine to pancreatic adenocarcinoma using anti-EGFR antibody as a targeting agent

Chun-Mei Li, Lin Zhang, Yan-Hong Hou, Nan Li, Ming-Huan Che

Chun-Mei Li, Lin Zhang, Yan-Hong Hou, Nan Li, Ming-Huan Che, Department of Gastroenterology, the 309th Hospital of Chinese PLA, Beijing 100091, China
 Chun-Mei Li, Hebei North University, Zhangjiakou 075000, Hebei Province, China

Correspondence to: Lin Zhang, Associate Chief Physician, Department of Gastroenterology, the 309th Hospital of Chinese PLA, 17 Heishanhu Road, Haidian District, Beijing 100091, China. stepinghuns2@aliyun.com
 Received: 2014-12-19 Revised: 2015-02-13
 Accepted: 2015-03-09 Published online: 2015-04-28

Abstract

AIM: To investigate the capability of epidermal growth factor receptor (EGFR)-grafted polybutylcyanoacrylate nanoparticles (EGFR-PBCA-NP) carrying gemcitabine (GEM) to

treat pancreatic cancer.

METHODS: GEM nanoparticles were prepared by emulsion polymerization, and the particle size, drug-loading rate and encapsulation efficiency were characterized. Different numbers of PANC-1 cells in 100 μ L PBS were inoculated subcutaneously into the right flank of Balb/c (nu/nu) mice to establish a xenograft model. The mice were divided into five groups ($n = 10$ each). The drugs were injected through the mouse tail vein to observe tumor inhibition. Every three days the short diameter and long diameter of tumors were measured to calculate tumor volume. After 12 d, the mice were killed. Tumor weight and volume were measured in nude mice bearing xenografts to calculate the tumor inhibition rate. Xenograft nude mice were randomly divided into two groups. Tumor tissues were removed from the mice which were sacrificed at 1, 5, and 12 h after the injection for frozen section fluorescence examinations.

RESULTS: As compared with the control group, the weight and volume of human pancreatic cancer xenografts of nude mice in the experimental group were decreased significantly ($P < 0.05$). The two indexes in the EGFR-GEM-PBCA-NP group were significantly better than those in other groups. In the experimental group (EGFR-Cy3-PBCA-NP), fluorescence intensity at 1, 5, and 12 h was stronger than that in the control group (Cy3-PBCA-NP), and fluorescence intensity in the experimental group at 5 h was stronger than that at 1 and 12 h.

CONCLUSION: EGFR-GEM-PBCA-NP shows a good receptor targeting ability and a significant inhibitory effect on human pancreatic cancer.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: PBCA-NP; Gemcitabine; EGFR; Pancreatic adenocarcinoma; Transplanted tumor

Li CM, Zhang L, Hou YH, Li N, Che MH. Targeted delivery of gemcitabine to pancreatic adenocarcinoma using anti-EGFR antibody as a targeting agent. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(12): 1890-1896 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1890.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i12.1890>

摘要

目的: 制备表面偶联抗表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)单抗的聚氰基丙烯酸正丁酯纳米微球(EGFR-grafted polybutylcyanoacrylate nanoparticles, EGFR-PBCA-NP), 研究负载吉西他滨(gemcitabine, GEM)的靶向纳米粒子对胰腺癌的治疗作用。

方法: (1)采用乳化聚合法制备负载GEM的纳米微球, 测定载药纳米粒的粒径、载药率、包封率; (2)建立裸鼠胰腺癌模型, 随机分为5组, 每组10只。每3 d尾静脉给药1次, 治疗前测量肿瘤长径(a)和短径(b), 计算肿瘤体积。治疗12 d停药后处死裸鼠剥离瘤体测量肿瘤大小, 对瘤体进行称质量并计算抑瘤率; (3)随机将荷瘤小鼠分为两组, 每组于给药后1、5、12 h处死, 提取肿瘤组织用于冰冻切片荧光观察。

结果: 与对照组相比各实验组移植瘤的瘤质量抑制率和体积差异具有统计学意义($P<0.05$), 其中EGFR-GEM-PBCA-NP组显著优于其他各组。EGFR-Cy3-PBCA-NP组荧光强度于1、5、12 h均强于Cy3-PBCA-NP组, 并且实验组于5 h时荧光强度强于1、12 h。

结论: EGFR-GEM-PBCA-NP对EGFR阳性的裸鼠人胰腺癌移植瘤有明显的靶向性和显著的抑瘤作用。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 聚氰基丙烯酸正丁酯纳米粒; 吉西他滨; 表皮生长因子受体; 胰腺癌; 移植瘤

核心提示: 聚氰基丙烯酸正丁酯毫微粒

(polybutylcyanoacrylate nanoparticles)作为药物载体不但对药物有靶向传输功能还能有效克服化疗药物应用引起的相关不良反应。我们严格限制纳米粒子粒径大小有效防止网状内皮系统(reticulo endothelin system)对载药纳米粒子吞噬作用, 同时利用抗表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)单抗与胰腺癌表面EGFR特异性识别的特性发挥吉西他滨靶向治疗的作用。

李春梅, 张林, 侯艳红, 李楠, 车明环. 抗EGFR单抗偶联吉西他滨聚氰基丙烯酸正丁酯纳米粒对胰腺癌的靶向治疗. *世界华人消化杂志* 2015; 23(12): 1890-1896 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1890.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i12.1890>

0 引言

胰腺癌恶性程度高且预后极差, 目前发病率呈不断的上升趋势, 其早期症状不典型, 至出现明显症状时多已进入晚期, 大多已失去了手术根治机会。另外由于胰腺癌位置深, 周围有胃肠、脊髓等器官组织对放疗敏感性差且耐受剂量低, 故放疗效果亦不理想。因此化疗作为中晚期胰腺癌的主要治疗措施受到广泛关注和重视。尽管不断有新的抗肿瘤药物问世, 目前对于胰腺癌疗效最为肯定的仍是吉西他滨(gemcitabine, GEM)^[1]。GEM是一种破坏细胞复制的二氟核苷类抗代谢物抗癌药, 目前主要用于晚期胰腺癌、晚期非小细胞肺癌、局限期或转移性膀胱癌及转移性乳腺癌的治疗^[2-6]。然而GEM给药后杀伤癌细胞的同时也损伤正常组织, 并且可能引发骨髓抑制和胃肠道毒性等严重不良反应^[7], 以上因素均限制了该药在临床上的应用。近来纳米粒载药系统的开发利用为实现抗肿瘤药的靶向及可控释放指明了新的方向^[8,9]。量子点^[10]、磁性铁氧化物^[11]、纳米金^[12]以及可生物降解的聚合物^[13]等纳米颗粒已经被开发用于癌症的诊断及治疗^[8]。氰基丙烯酸酯是目前研究最多的可生物降解材料之一, 代谢产物主要为CO₂、NH₃、尿素、尿酸等且均可经过自身代谢排出体外。聚氰基丙烯酸正丁酯毫微粒(polybutylcyanoacrylate nanoparticles, PBCA-NP)是以氰基丙烯酸酯为单体通过控制其聚合条件制备出的毫微粒, 因其表面具有丰富的COOR、CN等基团, 不同特性的药物可通过聚合渗入运载于纳米粒子内部或利用化学与物理吸附的方式牢固地附着

■ 研发前沿

通过特殊工艺EGFR可与纳米粒子结合形成螯合剂起到靶向导向作用, 另外严格限制纳米粒子粒径大小可有效逃避网状内皮系统(reticulo endothelin system, RES)吞噬功能, 使载药纳米粒子最大限度发挥治疗作用。

■ 相关报道

钱亦淳等观察偶联西妥昔单抗(C225)的金纳米颗粒(AuNPs)对胰腺癌A549细胞株的作用, 研究其对细胞功能以及相关蛋白的影响并探讨其分子机制。结果发现C225-AuNPs能够显著抑制胰腺癌细胞增殖、迁移, 促进凋亡。

于纳米粒子表面。然而, 粒径 >100 nm纳米颗粒易受网状内皮系统(reticuloendothelial system, RES)吞噬导致肿瘤部位药物浓度较低。为了达到更好的生物利用度, PBCA纳米粒子通常偶联特异性单抗、转铁蛋白或肿瘤靶向短肽等物质实现物质主动靶向治疗的目的^[14-16]。表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)信号通路在细胞存活、增殖和分化的调节中具有重要作用^[17-19]。研究^[20]发现在胰腺癌中EGFR表达上调, 他为癌症检测和治疗提供了靶向作用点。因此, 将EGFR标记于PBCA纳米粒子表面将是一个靶向药物递送很好的介体。本研究中我们成功制备了表面偶联抗EGFR单抗的载药PBCA-NP, 将EGFR的靶向识别作用与PBCA运载功能相结合, 就负载GEM的靶向纳米粒子对胰腺癌的治疗作用进行了初步的研究。

1 材料和方法

1.1 材料 α -氰基丙烯酸正丁酯(BCA)(北京瞬康医用胶有限公司); Dextran-70、PluronicF-127(德国BASF公司); 西妥昔单抗(默克公司); 吖啶菁绿(Cy3, 上海晶纯生化科技股份有限公司); 其他试剂为国产分析纯。85-2恒温加热磁力搅拌器(上海志威电器有限公司); 微孔滤膜(欣惠泽奥有限公司), Zeta sizer Nano ZS90型激光粒径分析仪(英国马尔文公司); H-600透射电镜(日本Hitachi公司); IX71荧光显微镜(日本Olympus公司)。人胰腺癌细胞株PANC-1(北京富众科技发展有限公司), 细胞培养于含胎牛血清、青霉素、链霉素的DMEM培养液中; 5-6周龄 δ Balb/c-nu裸鼠由中国人民解放军309医院结核研究所动物实验室提供, 分笼饲养于SPF级动物实验室; FA604A电子天平(上海精天电子仪器有限公司); 游标卡尺(Mitutoyo/三丰)。

1.2 方法

1.2.1 纳米粒子的制备: GEM-PBCA-NP的制备: 称取Dextran-70 100 mg、PluronicF-127 75 mg及GEM置于10 mL烧杯中加蒸馏水溶解, 用0.1 mol/L盐酸溶液调节pH至1.4, 定容至5 mL, 在25 °C电磁600 r/min搅拌下加入0.06 mL α -BCA单体, 搅拌5 h后, 用0.1 mol/L NaOH溶液调节pH至7.0, 继续搅拌0.5 h, 用微孔滤膜过滤, 即得乳白色胶体溶液。将微球稀释到合适

的浓度后, 用激光散射粒度分析仪来观察微球粒径的大小及分布。GEM-PBCA-NP纳米粒子中GEM的含量用光谱法测定。EGFR-GEM-PBCA-NP的包封率和载药率由下述公式分别计算: 载药量 = 纳米粒子中GEM质量/纳米粒子质量 $\times 100\%$, 包封率 = 纳米粒子中GEM质量/GEM $\times 100\%$ 投药量。

EGFR-GEM-PBCA-NP的制备: 将GEM-PBCA-NP与抗EGFR单克隆抗体溶于pH 7.4的SBF溶液中, 之后于一定转速磁力搅拌下按一定比例加入碳二亚胺溶液, 将所得溶液离心分离, 超声分散后用去离子水洗涤3遍, 冷冻干燥后可得到GEM-PBCA-NP与抗EGFR单克隆抗体的交联物EGFR-GEM-PBCA-NP。用激光散射粒度分析仪来观察微球粒径的大小及分布, 并计算包封率及载药率。

荧光纳米粒子的制备: 将Dextran-70、PluronicF-127及Cy3用蒸馏水溶解后作为水相, 余制备方式同GEM-PBCA-NP的制备。将制备好的含荧光Cy3-PBCA-NP(含量: 0.5 mg/mL)用于制备含荧光的EGFR-Cy3-PBCA-NP, 方式同EGFR-GEM-PBCA-NP的制备。

1.2.2 胰腺癌裸鼠模型的构建: 取对数生长期的人胰腺癌PANC-1细胞株悬液, 调整细胞浓度至 1×10^7 个/mL供皮下接种。取4-6周龄的裸鼠, 遵循无菌操作的原则, 于每只裸鼠右侧肩胛皮下种植细胞悬液0.1 mL(含 1×10^6 个细胞)。建立荷人胰腺癌裸鼠皮下移植瘤模型。裸鼠造模成功后第14天计算出每组裸鼠瘤体体积的平均值。

1.2.3 EGFR-GEM-PBCA-NP治疗裸鼠人胰腺癌模型: 50只裸鼠造模成功第14天后将荷瘤裸鼠随机分为5组。组1: 西妥昔单抗偶联GEM聚氰基丙烯酸正丁酯纳米球组(EGFR-GEM-PBCA-NP, $n = 10$); 组2: GEM聚氰基丙烯酸正丁酯纳米球组(GEM-PBCA-NP, $n = 10$); 组3: GEM原料药组(GEM, $n = 10$); 组4: 聚氰基丙烯酸正丁酯纳米粒组(PBCA-NP, $n = 10$); 组5: 生理盐水组(NS)。其中组1、2、3每次给药时GEM的量均为2.5 mg/kg, 组4、5分别给予等量的纳米粒子溶液和生理盐水。每3 d尾静脉给药1次。利用游标卡尺测量治疗前(造模第14天)肿瘤长径(a)和短径(b), 每个径线均测3次取平均值计算肿瘤体积, 肿瘤体积 $V = a \times b^2 \times 1/2$ 。同样利用游标卡尺于用药后计算肿瘤体积1次/3 d。

表 1 各组裸鼠用药前后肿瘤体积 (mean \pm SD, mm³)

| 分组 | 治疗前 | 治疗后 | | | |
|----|------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| | | 3 d | 6 d | 9 d | 12 d |
| 组1 | 57.27 \pm 1.57 | 43.30 \pm 1.61 ^a | 34.24 \pm 2.63 ^a | 23.21 \pm 3.75 ^a | 13.73 \pm 1.19 ^a |
| 组2 | 54.45 \pm 3.24 | 48.44 \pm 1.81 ^a | 39.84 \pm 0.47 ^a | 31.27 \pm 1.35 ^a | 23.15 \pm 1.78 ^a |
| 组3 | 54.45 \pm 2.86 | 48.60 \pm 0.86 ^a | 42.07 \pm 1.75 ^a | 37.25 \pm 2.30 ^a | 29.94 \pm 1.14 ^a |
| 组4 | 54.45 \pm 3.10 | 64.02 \pm 3.21 | 73.63 \pm 1.59 | 81.62 \pm 1.78 | 92.80 \pm 3.11 |
| 组5 | 54.86 \pm 1.19 | 65.22 \pm 3.35 | 73.24 \pm 2.04 | 82.07 \pm 2.36 | 92.91 \pm 3.79 |

^a $P < 0.05$ vs 组5. 组1: 西妥昔单抗偶联GEM聚氰基丙烯酸正丁酯纳米球组; 组2: GEM聚氰基丙烯酸正丁酯纳米球组; 组3: GEM原料药组; 组4: 聚氰基丙烯酸正丁酯纳米粒组; 组5: 生理盐水组. GEM: 吉西他滨.

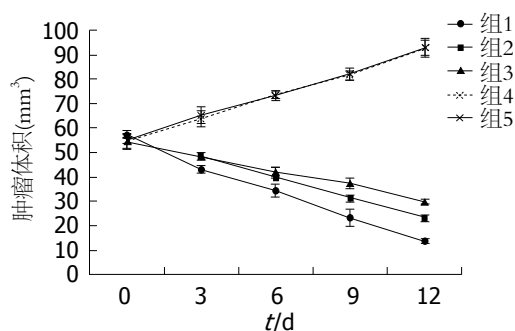


图 1 各组裸鼠肿瘤体积随用药时间变化. 组1: 西妥昔单抗偶联GEM聚氰基丙烯酸正丁酯纳米球组; 组2: GEM聚氰基丙烯酸正丁酯纳米球组; 组3: GEM原料药组; 组4: 聚氰基丙烯酸正丁酯纳米粒组; 组5: 生理盐水组. GEM: 吉西他滨.

治疗12 d停药后处死裸鼠剥离瘤体测量肿瘤大小, 对瘤体进行称质量并计算抑瘤率, 抑瘤率 = (1-治疗组平均瘤质量/对照组平均瘤质量) \times 100%. 给药期间对裸鼠生存状态进行监测.

1.2.4 荧光纳米粒子于肿瘤组织的分布: 随机取6只荷瘤小鼠分为2组: 实验组注射EGFR-Cy3-PBCA-NP溶液(10 mg/kg)与对照组注射等量Cy3-PBCA-NP. 分别于1、5、12 h行颈椎脱臼处死小鼠, 取肿瘤组织, 用生理盐水洗净, 滤纸吸干多余水分, 迅速放入液氮中冷冻、随后将冰冻组织切片, 将组织切片贴于载玻片后, 用P0126封片, 置于倒置荧光显微镜下检测激发Cy3所发的荧光.

统计学处理 计量资料均以mean \pm SD表示, 应用SPSS16.0统计软件进行统计分析, 两组间均数的比较采用 t 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 纳米粒子的制备 所得到的纳米颗粒为光滑和独特的球形, 药物均匀地分散在聚合物基质

中. 具有或不具有表面修饰的纳米粒表现出相似的物理特性. GEM-PBCA-NP和EGFR-GEM-PBCA-NP纳米粒的平均尺寸分别为48.9 nm \pm 3.05 nm和53.6 nm \pm 2.24 nm. GEM的包封率和载药量在GEM-PBCA-NP和EGFR-GEM-PBCA-NP纳米粒分别为51.23% \pm 2.96%、47.58% \pm 1.97%、5.87% \pm 0.81%、5.34% \pm 0.75%, 可见表面修饰后纳米粒子并无明显变化. 同时成功制备了Cy3-PBCA-NP、EGFR-Cy3-PBCA-NP两种纳米粒子.

2.2 肿瘤体积 利用公式计算肿瘤体积, 于第12天完成最后1次测量后, 分别按分组对应记录肿瘤体积数据(表1, 图1)进行统计学分析, 第3、6、9、12天的GEM、GEM-PBCA-NP、EGFR-GEM-PBCA-NP组的肿瘤体积与生理盐水对照组比较差异有统计学意义($P < 0.05$). 其中EGFR-GEM-PBCA-NP抑瘤效果最强. 在各组与GEM单药组进行比较时, 除了与第3天GEM-PBCA-NP组比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$), 其他两两比较差异均具有统计学意义($P < 0.05$).

2.3 瘤质量抑制率 荷瘤裸鼠治疗12 d停药后处死剥离瘤体, 对瘤体进行称质量并利用公式计算抑瘤率(表2). EGFR-GEM-PBCA-NP组(24.53 mg \pm 3.72 mg)、GEM-PBCA-NP组(35.82 mg \pm 5.44 mg)、GEM组(49.89 mg \pm 6.11 mg)瘤质量与对照组比较差异有统计学意义($P < 0.05$). EGFR-GEM-PBCA-NP、GEM-PBCA-NP、GEM组两两比较差异均有统计学意义($P < 0.05$).

2.4 荧光纳米粒子在小鼠体内肿瘤部位的荧光分布 实验组小鼠尾静脉注射EGFR-Cy3-PBCA-NP, 对照组注射Cy3-PBCA-NP, 分别于1、5、12 h将小鼠肿瘤剥离制作冰冻切片, 在

■ 创新盘点

本研究独创性的制备了表面偶联抗EGFR单抗的载药PBCA-NP, 并将纳米粒子大小限定于100 nm以下, 将抗EGFR单抗与胰腺癌细胞靶向识别作用与PBCA运载功能相结合, 为胰腺癌靶向性化疗研究方面提供了新的思路.

应用要点

本研究方法中为了直观上观察抗EGFR单抗对于胰腺癌细胞的靶向性, 将其标记于Cy3-PBCA-NP表面, 在荧光显微镜下观察其在肿瘤部位的聚集情况, 从直观上就抗EGFR单抗的胰腺癌细胞靶向性给予肯定. 同时结合给药后瘤体体积与质量变化等定量方法, 从定性及定量两方面对靶向纳米粒子对胰腺癌的治疗作用进行综合分析.

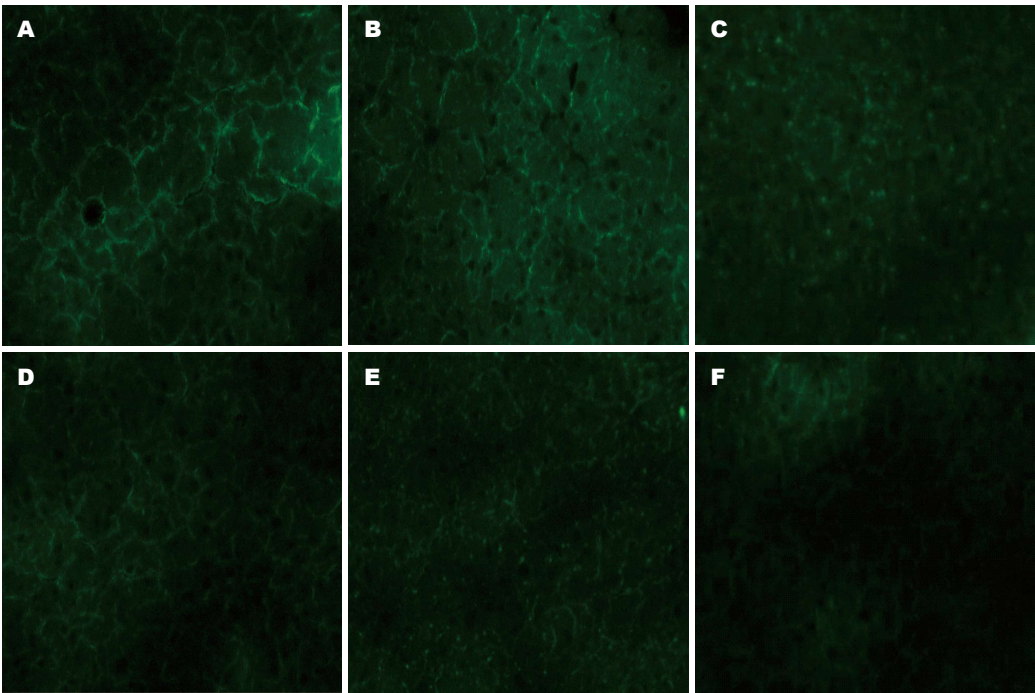


图 2 荧光显微镜下胰腺癌组织中荧光随时间的分布变化($\times 200$). A: 实验组(EGFR-Cy3-PBCA-NP组)1 h时组织荧光分布; B: 实验组(EGFR-Cy3-PBCA-NP组)5 h时组织荧光分布; C: 实验组(EGFR-Cy3-PBCA-NP组)12 h时组织荧光分布; D: 对照组(Cy3-PBCA-NP组)1 h时组织荧光分布; E: 对照组(Cy3-PBCA-NP组)5 h时组织荧光分布; F: 对照组(Cy3-PBCA-NP组)12 h时组织荧光分布. PBCA-NP: 聚氰基丙烯酸正丁酯毫微粒; EGFR: 表皮生长因子受体.

| 表 2 各组裸鼠瘤质量及抑制率 | | |
|-----------------|---------------------------------|--------|
| 分组 | 瘤质量(mg) | 抑制率(%) |
| 组1 | 24.53 \pm 3.72 ^{abc} | 71.66 |
| 组2 | 35.82 \pm 5.44 ^{bc} | 58.61 |
| 组3 | 49.89 \pm 6.11 ^a | 42.36 |
| 组4 | 85.35 \pm 4.71 | — |
| 组5 | 86.55 \pm 4.01 | — |

^a $P < 0.05$ vs 组5; ^b $P < 0.05$ vs 组3; ^c $P < 0.05$ vs 组2. 组1: 西妥昔单抗偶联GEM聚氰基丙烯酸正丁酯纳米球组; 组2: GEM聚氰基丙烯酸正丁酯纳米球组; 组3: GEM原料药组; 组4: 聚氰基丙烯酸正丁酯纳米粒组; 组5: 生理盐水组. GEM: 吉西他滨.

荧光显微镜下观察并采集图像(图2). 实验组(EGFR-Cy3-PBCA-NP)荧光强度于1、5、12 h均强于对照组(Cy3-PBCA-NP). 且实验组于5 h时荧光强度强于1、12 h.

3 讨论

PBCA-NP作为药物载体不但对药物有靶向运输功能还能起到药物缓释作用, 从而有效克服癌症患者化疗药物应用引起的相关问题, 如全身性毒性、生物利用度差以及药物代谢途径异常等^[21-23]. 在本研究中, 为了能延长GEM

在体内的作用时间和实现对实体瘤治疗靶向性, 我们通过乳化聚合法制备了包被GEM的PBCA纳米粒, 另外为了防止载药纳米粒被RES巨噬细胞吞噬, 我们将纳米粒子粒径限制为100 nm以下, 结合我们前期的预实验研究发现48.9 nm \pm 3.05 nm PBCA-NP在胰腺组织中分布明显, 且优于粒径为20、100、150、200 nm左右的纳米粒子. 因此此次试验我们制作了48.9 nm \pm 3.05 nm GEM-PBCA-NP和53.6 nm \pm 2.24 nm的EGFR-GEM-PBCA-NP实现纳米粒子在体内重新分布, 从而增加肿瘤部位聚集可能. 结果显示制备的纳米粒子分布均匀且稳定性较好, 基本符合进一步研究需要. 前期国外相关研究^[20,24]已证明EGFR在胰腺癌中呈现过表达, 并且将其标记于纳米粒子表面作为药物、基因的靶向运输标志物, 证明了EGFR具有明显的靶向识别作用^[25-27]. 因此设想将其标记于PBCA-NP表面即能发挥PBCA的优势又能增强其对肿瘤的靶向性. 将为未来医学领域胰腺癌的临床治疗产生巨大影响.

按照分组将制备的试剂分别按照组别注射入小鼠体内, 定期观察并测定瘤体的长、短径, 并计算出各时段的肿瘤体积. 通过实验结

果可知用药后3 d起GEM、GEM-PBCA-NP、EGFR-GEM-PBCA-NP 3组与对照组(NS组)比较均具有明显的肿瘤抑制作用, 其中EGFR-GEM-PBCA-NP组的肿瘤抑制能力强于GEM组、GEM-PBCA-NP组。PBCA-NP组与NS组比较差异无统计学意义, 说明PBCA-NP无肿瘤抑制作用且干扰实验结果。于15 d后处死小鼠称取瘤质量、计算肿瘤抑制率, 结果与肿瘤体积变化得出相同结论。综合不同组别荷瘤小鼠瘤体体积及质量变化, 可以发现GEM经过PBCA包载后抑瘤效果强于未经处理的单药组, 这体现出PBCA-NP缓释药物的优势, 从而延长药物在体内的循环时间发挥更好的抗肿瘤效应。另外由于PBCA-NP表面易于修饰, 将抗EGFR单抗偶联于PBCA-NP表面, 利用抗EGFR单抗与胰腺癌表面EGFR特异性识别的特性发挥GEM靶向治疗的作用。EGFR-GEM-PBCA-NP组肿瘤体积大小及抑瘤率明显强于其他组的实验结果给予以上理论有力的证明。为了直观上观察抗EGFR单抗对于胰腺癌细胞的靶向性, 将其标记于具有荧光显像功能的Cy3-PBCA-NP表面, 观察其在肿瘤部位的聚集情况, 实验结果从直观上就抗EGFR单抗的胰腺癌细胞靶向性给予肯定, 进一步证明了抗EGFR单抗作为胰腺癌靶向治疗配体的可行性。

本实验仍有不足, 在纳米粒径选择上还有很大空间, 如在<100 nm的粒径范围内通过调控制备条件、原料剂量及稳定剂的类型可细化多个粒径, 通过动物实验对比筛选出胰腺癌靶向治疗的最佳粒径。另外在纳米粒子表面修饰物的选择上还有很大研究空间, 如其他一些胰腺癌细胞靶向识别因子HER2、CKAANK、CA19-9等^[28-30]。因此可以就不同靶向因子靶向性强弱作为研究对象, 从中筛选出最佳靶向配体, 从而实现最大限度的胰腺癌靶向治疗。综合以上不足, 进一步完善实验方案, 将是我们未来的研究重点。

4 参考文献

- 1 Cohen SJ, Pinover WH, Watson JC, Meropol NJ. Pancreatic cancer. *Curr Treat Options Oncol* 2000; 1: 375-386 [PMID: 12057145 DOI: 10.1007/s11864-000-0065-2]
- 2 Chao YJ, Sy ED, Hsu HP, Shan YS. Predictors for resectability and survival in locally advanced pancreatic cancer after gemcitabine-based neoadjuvant therapy. *BMC Surg* 2014; 14: 72 [PMID:

- 25258022 DOI: 10.1186/1471-2482-14-72]
- 3 Meoni G, Cecere FL, Lucherini E, Di Costanzo F. Medical treatment of advanced non-small cell lung cancer in elderly patients: a review of the role of chemotherapy and targeted agents. *J Geriatr Oncol* 2013; 4: 282-290 [PMID: 24070465 DOI: 10.1016/j.jgo.2013.04.005]
- 4 de Sousa Cavalcante L, Monteiro G. Gemcitabine: metabolism and molecular mechanisms of action, sensitivity and chemoresistance in pancreatic cancer. *Eur J Pharmacol* 2014; 741: 8-16 [PMID: 25084222 DOI: 10.1016/j.ejphar.2014.07.041]
- 5 Watanabe M, Hara F, Kiyoto S, Takahashi M, Takabatake D, Takashima S, Aogi K, Ohsumi S. [Clinical experience with gemcitabine treatment for metastatic breast cancer]. *Gan To Kagaku Ryoho* 2013; 40: 1355-1359 [PMID: 24105058]
- 6 Le HK, Graham L, Cha E, Morales JK, Manjili MH, Bear HD. Gemcitabine directly inhibits myeloid derived suppressor cells in BALB/c mice bearing 4T1 mammary carcinoma and augments expansion of T cells from tumor-bearing mice. *Int Immunopharmacol* 2009; 9: 900-909 [PMID: 19336265 DOI: 10.1016/j.intimp.2009.03.015]
- 7 Green MR. Gemcitabine safety overview. *Semin Oncol* 1996; 23: 32-35 [PMID: 8893879]
- 8 Wang EC, Wang AZ. Nanoparticles and their applications in cell and molecular biology. *Integr Biol (Camb)* 2014; 6: 9-26 [PMID: 24104563 DOI: 10.1039/c3ib40165k]
- 9 Liboiron BD, Mayer LD. Nanoscale particulate systems for multidrug delivery: towards improved combination chemotherapy. *Ther Deliv* 2014; 5: 149-171 [PMID: 24483194 DOI: 10.4155/tde.13.149]
- 10 Ahmad J, Wahab R, Siddiqui MA, Musarrat J, Al-Khedhairi AA. Zinc oxide quantum dots: a potential candidate to detain liver cancer cells. *Bioprocess Biosyst Eng* 2015; 38: 155-163 [PMID: 25073692]
- 11 Orel V, Shevchenko A, Romanov A, Tselepi M, Mitrelias T, Barnes CH, Burlaka A, Lukin S, Shchepotin I. Magnetic properties and antitumor effect of nanocomplexes of iron oxide and doxorubicin. *Nanomedicine* 2015; 11: 47-55 [PMID: 25101880 DOI: 10.1016/j.nano.2014.07.007]
- 12 Rippel RA, Seifalian AM. Gold revolution--gold nanoparticles for modern medicine and surgery. *J Nanosci Nanotechnol* 2011; 11: 3740-3748 [PMID: 21780364 DOI: 10.1166/jnn.2011.4170]
- 13 Devulapally R, Paulmurugan R. Polymer nanoparticles for drug and small silencing RNA delivery to treat cancers of different phenotypes. *Wiley Interdiscip Rev Nanomed Nanobiotechnol* 2014; 6: 40-60 [PMID: 23996830 DOI: 10.1002/wnan.1242]
- 14 Reukov V, Maximov V, Vertegel A. Proteins conjugated to poly(butyl cyanoacrylate) nanoparticles as potential neuroprotective agents. *Biotechnol Bioeng* 2011; 108: 243-252 [PMID: 20939007 DOI: 10.1002/bit.22958]
- 15 Bernstein LR, Tanner T, Godfrey C, Noll B. Chemistry and pharmacokinetics of gallium maltolate, a compound with high oral gallium bioavailability. *Met Based Drugs* 2000; 7: 33-47 [PMID: 18475921 DOI: 10.1155/MBD.2000.33]
- 16 Xu ZR, Wang WF, Liang XF, Liu ZH, Liu Y, Lin L, Zhu X. Protective Effects of Poly (butyl)

■名词解释

网状内皮系统 (RES): 人体内各处凡是有吞噬能力的细胞, 如结缔组织中的巨噬细胞、血窦和淋巴管中的网状细胞及内皮细胞等, 都归纳成为一个系统, 并认为他们都是共同来源于网状细胞; 表皮生长因子受体 (EGFR): 本身具有酪氨酸激酶活性, 一旦与表皮生长因子 (EGF) 组合可启动细胞核内的有关基因, 从而促进细胞分裂增殖。胰腺癌、胃癌、乳腺癌、膀胱癌和头颈部鳞癌的 EGFR 表达增高。

同行评价

本文对抗EGFR单抗偶联吉西他滨聚氰基丙烯酸正丁酯纳米粒对胰腺癌靶向治疗开展了实验研究, 总体设计有创新性, 研究结果对于设计新型胰腺癌抗肿瘤药物提供了新的思路, 研究设计较好。

- 17 Jutten B, Rouschop KM. EGFR signaling and autophagy dependence for growth, survival, and therapy resistance. *Cell Cycle* 2014; 13: 42-51 [PMID: 24335351 DOI: 10.4161/cc.27518]
- 18 Ayuso-Sacido A, Moliterno JA, Kratovac S, Kapoor GS, O'Rourke DM, Holland EC, García-Verdugo JM, Roy NS, Boockvar JA. Activated EGFR signaling increases proliferation, survival, and migration and blocks neuronal differentiation in post-natal neural stem cells. *J Neurooncol* 2010; 97: 323-337 [PMID: 19855928 DOI: 10.1007/s11060-009-0035-x]
- 19 Zhou C, Qiu L, Sun Y, Healey S, Wanebo H, Kouttab N, Di W, Yan B, Wan Y. Inhibition of EGFR/PI3K/AKT cell survival pathway promotes TSA's effect on cell death and migration in human ovarian cancer cells. *Int J Oncol* 2006; 29: 269-278 [PMID: 16773209 DOI: 10.3892/ijo.29.1.269]
- 20 Harsha HC, Jimeno A, Molina H, Mihalas AB, Goggins MG, Hruban RH, Schlick RD, Kamath U, Maitra A, Hidalgo M, Pandey A. Activated epidermal growth factor receptor as a novel target in pancreatic cancer therapy. *J Proteome Res* 2008; 7: 4651-4658 [PMID: 18821783 DOI: 10.1021/pr800139r]
- 21 Kolter M, Ott M, Hauer C, Reimold I, Fricker G. Nanotoxicity of poly(n-butylcyano-acrylate) nanoparticles at the blood-brain barrier, in human whole blood and in vivo. *J Control Release* 2015; 197: 165-179 [PMID: 25445700 DOI: 10.1016/j.jconrel.2014.11.005]
- 22 Jin X, Huang A, Ping Q, Cao F, Su Z. Box-Behnken optimization design and enhanced oral bioavailability of thymopentin-loaded poly (butyl cyanoacrylate) nanoparticles. *Pharmazie* 2011; 66: 339-347 [PMID: 21699067]
- 23 Couvreur P, Kante B, Roland M, Speiser P. Adsorption of antineoplastic drugs to polyalkylcyanoacrylate nanoparticles and their release in calf serum. *J Pharm Sci* 1979; 68: 1521-1524 [PMID: 529043 DOI: 10.1002/jps.2600681215]
- 24 Valsecchi ME, McDonald M, Brody JR, Hyslop T, Freydy B, Yeo CJ, Solomides C, Peiper SC, Witkiewicz AK. Epidermal growth factor receptor and insulinlike growth factor 1 receptor expression predict poor survival in pancreatic ductal adenocarcinoma. *Cancer* 2012; 118: 3484-3493 [PMID: 22086503 DOI: 10.1002/cncr.26661]
- 25 Xu J, Singh A, Amiji MM. Redox-responsive targeted gelatin nanoparticles for delivery of combination wt-p53 expressing plasmid DNA and gemcitabine in the treatment of pancreatic cancer. *BMC Cancer* 2014; 14: 75 [PMID: 24507760 DOI: 10.1186/1471-2407-14-75]
- 26 Wang Y, Zhou J, Qiu L, Wang X, Chen L, Liu T, Di W. Cisplatin-alginate conjugate liposomes for targeted delivery to EGFR-positive ovarian cancer cells. *Biomaterials* 2014; 35: 4297-4309 [PMID: 24565522 DOI: 10.1016/j.biomaterials.2014.01.035]
- 27 Gao J, Xia Y, Chen H, Yu Y, Song J, Li W, Qian W, Wang H, Dai J, Guo Y. Polymer-lipid hybrid nanoparticles conjugated with anti-EGF receptor antibody for targeted drug delivery to hepatocellular carcinoma. *Nanomedicine (Lond)* 2014; 9: 279-293 [PMID: 23721168 DOI: 10.2217/nnm.13.20]
- 28 Arora S, Swaminathan SK, Kirtane A, Srivastava SK, Bhardwaj A, Singh S, Panyam J, Singh AP. Synthesis, characterization, and evaluation of poly (D,L-lactide-co-glycolide)-based nanoformulation of miRNA-150: potential implications for pancreatic cancer therapy. *Int J Nanomedicine* 2014; 9: 2933-2942 [PMID: 24971005]
- 29 Valetti S, Maione F, Mura S, Stella B, Desmaële D, Noiray M, Vergnaud J, Vauthier C, Cattel L, Giraudo E, Couvreur P. Peptide-functionalized nanoparticles for selective targeting of pancreatic tumor. *J Control Release* 2014; 192: 29-39 [PMID: 24984010]
- 30 Girgis MD, Federman N, Rochefort MM, McCabe KE, Wu AM, Nagy JO, Denny C, Tomlinson JS. An engineered anti-CA19-9 cys-diabody for positron emission tomography imaging of pancreatic cancer and targeting of polymerized liposomal nanoparticles. *J Surg Res* 2013; 185: 45-55 [PMID: 23827791 DOI: 10.1016/j.jss.2013.05.095]

编辑: 韦元涛 电编: 闫晋利



SDF-1 α 可能是胃癌淋巴结转移的独立危险因素

刘超, 朱晨宇, 王广胜, 朱耀明

刘超, 朱晨宇, 王广胜, 朱耀明, 三峡大学第一临床医学院宜昌市中心人民医院胃肠外科 湖北省宜昌市 443003
刘超, 主治医师, 主要从事胃肠道肿瘤的发病机制、诊断及治疗的研究。

作者贡献分布: 课题的设计由刘超完成; 试剂采购由王广胜完成; 研究过程由刘超、朱晨宇及王广胜共同完成; 数据分析汇总论文写作由刘超完成; 朱耀明对整个过程中进行指导。

通讯作者: 朱耀明, 教授, 主任医师, 443003, 湖北省宜昌市夷陵大道183号, 三峡大学第一临床医学院, 宜昌市中心人民医院胃肠外科。5407733@qq.com

电话: 0717-6486497

收稿日期: 2015-02-06 修回日期: 2015-03-11

接受日期: 2015-03-18 在线出版日期: 2015-04-28

SDF-1 α may be an independent risk factor for lymph node metastasis in gastric cancer

Chao Liu, Chen-Yu Zhu, Guang-Sheng Wang, Yao-Ming Zhu

Chao Liu, Chen-Yu Zhu, Guang-Sheng Wang, Yao-Ming Zhu, The First College of Clinical Medical Science, China Three Gorges University; Department of Gastrointestinal Surgery, Yichang Central People's Hospital, Yichang 443003, Hubei Province, China

Correspondence to: Yao-Ming Zhu, Professor, Chief Physician, The First College of Clinical Medical Science, China Three Gorges University; Department of Gastrointestinal Surgery, Yichang Central People's Hospital, 183 Yiling Avenue, Yichang 443003, Hubei Province, China. 5407733@qq.com

Received: 2015-02-06 Revised: 2015-03-11

Accepted: 2015-03-18 Published online: 2015-04-28

Abstract

AIM: To explore the relationship between the expression of stromal cell-derived factor-1 α (SDF-1 α) and lymph node metastasis in gastric cancer patients.

METHODS: The expression of SDF-1 α in gastric cancer tissues from 152 patients was detected by immunohistochemistry. The correlations of SDF-1 α with clinicopathologic features were analyzed.

RESULTS: SDF-1 α expression was significantly correlated with tumor lymphatic vessel invasion ($P = 0.016$) and lymph node metastasis ($P = 0.003$), but not with patients age, gender, tumor size, gross type, depth of invasion or degree of differentiation ($P = 0.003$). Undifferentiated histology (HR = 3.312; 95% CI: 1.414-7.825, $P = 0.008$), lymphatic vessel invasion (HR = 11.215; 95% CI: 2.780-45.978, $P = 0.002$) and SDF-1 α expression (HR = 3.194; 95% CI: 1.313-7.296, $P = 0.013$) were identified to be risk factors for gastric cancer. Undifferentiated histology (HR = 3.054; 95% CI: 1.176-8.614, $P = 0.039$), lymphatic vessel invasion (HR = 8.651; 95% CI: 1.731-44.959, $P = 0.008$) and SDF-1 α expression (HR = 2.219; 95% CI: 1.327-10.346, $P = 0.015$) were also identified to be independent risk factors for lymph node metastasis in gastric cancer patients.

CONCLUSION: SDF-1 α may be an independent risk factor for lymph node metastasis in gastric cancer.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Stromal cell-derived factor-1 α ; Gastric cancer; Lymph node metastasis

Liu C, Zhu CY, Wang GS, Zhu YM. SDF-1 α may be an independent risk factor for lymph node metastasis in gastric cancer. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

■背景资料

胃癌的死亡率逐年上升, 而淋巴结转移是影响胃癌患者5年生存率的最重要因素之一, 许多研究已经表明, 间质细胞衍生因子-1 α (stromal cell-derived factor-1 α , SDF-1 α) 的表达在肿瘤的转移中起重要作用, 另据报道, SDF-1 α 在胃癌表达的增加与肝脏转移显著相关。我们推测SDF-1 α 也参与了胃癌的淋巴结转移。这表明SDF-1 α 可以作为一种生物标志物。本研究就是探寻SDF-1 α 的表达和胃癌淋巴结转移之间的相关性。

■同行评议者

黄颖秋, 教授, 本溪钢铁(集团)总医院消化内科

■ 研发前沿

SDF-1 α 通过与其特异性受体 CXCR4相互作用促进肿瘤的进展, CXCR4是肿瘤转移扩散到有SDF-1 α 表达的器官中必不可少的, 他使肿瘤细胞进入有利于肿瘤细胞存活和生长的环境. 但SDF-1 α 和CXCR4相互作用的机制以及如何进一步促进胃癌进展, 包括淋巴结转移, 都尚不清楚. 此外, SDF-1 α 表达的测定是依赖免疫组织化学的, 更精确的方法如Western印迹, 定量mRNA表达, 或基因表达谱能否有同样的结论需要更多的实验去证实. 以上是当今研究的热点, 也是亟待解决的问题.

■ 相关报道

Arigami等报道, CXCR4表达显著与淋巴结转移有关. Yasumoto等报道, 体内和体外研究均表明CXCR4和/或SDF-1 α 在胃癌中的表达与腹膜转移相关. Ishigam等报道, SDF-1 α 的表达是胃癌的独立预后因素. 如本文所述, SDF-1 α 通过与CXCR4的相互作用促使肿瘤的进展和转移, 可能是胃癌淋巴结转移的独立危险因素.

2015; 23(12): 1897-1902 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1897.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i12.1897>

摘要

目的: 探讨间质细胞衍生因子-1 α (stromal cell-derived factor-1 α , SDF-1 α)的表达与胃癌淋巴结转移的关系.

方法: 应用免疫组织化学检测SDF-1 α 在152例胃癌组织中的表达, 将表达结果与患者临床病理特征进行相关性分析, 并对胃癌淋巴结的转移危险因素进行单因素分析和多因素分析.

结果: SDF-1 α 表达与肿瘤淋巴管浸润($P = 0.016$)和淋巴结转移($P = 0.003$)密切相关, 而与患者年龄、性别、肿瘤部位、肿瘤大小、大体分型、浸润深度和组织分化程度($P > 0.05$)等无相关性; 未分化的组织学(HR = 3.312; 95%CI: 1.414-7.825, $P = 0.008$)、淋巴管浸润(HR = 11.215; 95%CI: 2.780-45.978, $P = 0.002$)和SDF-1 α (HR = 3.194; 95%CI: 1.313-7.296, $P = 0.013$)是胃癌患者的危险因素; 未分化的组织学(HR = 3.054; 95%CI: 1.176-8.614, $P = 0.039$)、淋巴管浸润(HR = 8.651; 95%CI: 1.731-44.959, $P = 0.008$)和SDF-1 α (HR = 2.219; 95%CI: 1.327-10.346, $P = 0.015$)是胃癌患者淋巴结转移的独立危险因素.

结论: SDF-1 α 可能是胃癌患者淋巴结转移的独立危险因素.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 间质细胞衍生因子1 α ; 胃癌; 淋巴结转移

核心提示: 本文探讨了间质细胞衍生因子-1 α (stromal cell-derived factor-1 α , SDF-1 α)的表达与胃癌淋巴结转移的关系, 结论是SDF-1 α 很可能是胃癌淋巴结转移的独立危险因素. 如果上述结论被证实, SDF-1 α 可以作为胃癌淋巴结转移的预测指标, 更准确地对胃癌患者分期, 对胃癌的治疗有极大的指导意义. 甚至可以通过抑制SDF-1 α 来达到治疗胃癌的目的.

刘超, 朱晨宇, 王广胜, 朱耀明. SDF-1 α 可能是胃癌淋巴结转移的独立危险因素. 世界华人消化杂志 2015; 23(12): 1897-1902 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1897.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i12.1897>

0 引言

胃癌是一个重大的公共卫生问题, 在我国, 胃癌已成为死亡率第三的癌症^[1]. 手术切除仍是胃癌主要的治疗方法, 术后组织病理学特征, 如原发肿瘤浸润深度和淋巴结受累程度作为重要预后因素的应用指导着术后综合治疗, 提高了生存率, 但胃癌的总体生存期仍然不能令人满意, 而淋巴结是否转移被认为是影响胃癌预后的显著因素, 有淋巴结转移者的生存率明显低于无转移者^[2]. 有研究^[3]试图利用分子标记来评估胃癌的预后. 间质细胞衍生因子-1 α (stromal cell-derived factor-1 α , SDF-1 α)是一种表达在多种恶性肿瘤中, 在肿瘤发生, 增殖, 血管生成等方面有显著作用的小型细胞因子样蛋白质^[4,5]. SDF-1 α 由在肿瘤微环境内占很大比例的间质细胞和各种类型的肿瘤细胞产生, 通过其唯一生理受体趋化因子受体4(CXCR4)的相互作用而发挥其功能^[6-12]. 最近, 许多研究^[13,14]已经表明, CXCR4和SDF-1之间的相互作用在肿瘤的转移中起重要作用. Iwasa等^[15]报道CXCR4和SDF-1在胃癌表达的增加与肝脏转移显著相关. 我们推测CXCR4/SDF-1轴也参与了胃癌的淋巴结转移. 据报道^[16], 在胃癌的病例中, SDF-1 α 在原发癌中的表达是患者癌症不同阶段的独立预后因素, 这表明SDF-1 α 可以作为一种生物标志物. 本研究就是探寻SDF-1 α 的表达和胃癌淋巴结转移之间可能的相关性.

1 材料和方法

1.1 材料 152例胃癌组织标本均来自2011-11/2013-10在宜昌市中心人民医院行胃癌切除患者, 术后经病理证实. 所有病例术前均未接受放疗和化疗. 组织标本离体后立即取材, 每例标本分为2份, 一份用于病理检测, 另一部分4%多聚甲醛固定准备行苏木素-伊红染色和免疫组织化学. 该患者人群包括男98例, 女54例, 年龄35-76岁(平均年龄57.8岁).

1.2 方法

1.2.1 免疫组织化学操作步骤: 免疫组织化学染色使用单克隆抗-SDF-1 α 抗体(MAB350, R&D Systems公司, 明尼阿波利斯, 美国明尼苏达州)进行免疫组织化学染色, 胃癌组织微块被切成4 μ m切片, 贴覆于经过防脱片处理的玻片上, 68 $^{\circ}$ C烤片30 min; 二甲苯脱蜡, 酒精梯度脱水;

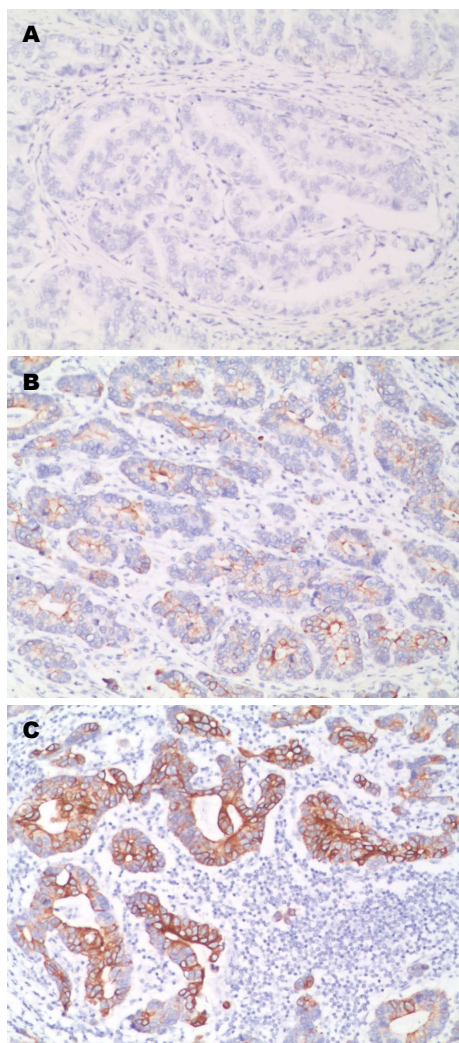


图1 胃癌组织中SDF-1 α 的表达($\times 400$)。A: 无染色强度; B: 弱染色强度; C: 强染色强度。SDF-1 α : 间质细胞衍生因子-1 α 。

3%过氧化氢孵育30 min; PBS洗涤3次, 每次5 min; 将切片浸入0.01 mol/L枸橼酸缓冲液(pH 6.0)中煮沸(95 $^{\circ}$ C, 15-20 min)进行抗原修复, 将切片自然冷却至室温, PBS洗涤3次, 每次5 min; 除去PBS, 滴加一抗, 室温孵育30 min, PBS液冲洗3 min \times 3次; 除去PBS, 滴加二抗, 室温孵育30 min, PBS液冲洗3 min \times 3次; 除去PBS, 滴加预备好的显色剂DAB工作液, 室温孵育5 min; 蒸馏水冲洗, 终止显色, 苏木精复染; 常规脱水, 透明, 干燥, 中性树脂封片, 显微镜下进行观察分析并拍照。

1.2.2 结果判定: 结果由两位以上病理科医师独立进行观察判断, 由IPP软件统计每张照片阳性细胞所占百分率。阳性细胞占有 $<30\%$ 为阴性, 百分比 $\geq 30\%$ 为阳性^[17]。

统计学处理 采用SPSS19.0软件进行统计分析。SDF-1 α 的表达与临床病理特征的相关性

表1 SDF-1 α 的表达与胃癌患者临床指标的关系

| 特征 | SDF-1 α 阳性率%(n_1/n) | χ^2 值 | P值 |
|-----------|--------------------------------|------------|-------|
| 年龄(岁) | | 1.754 | 0.185 |
| ≤ 65 | 40.57(43/106) | | |
| > 65 | 52.17(24/46) | | |
| 性别 | | 0.744 | 0.388 |
| 男 | 46.30(50/108) | | |
| 女 | 38.64(17/44) | | |
| 肿瘤部位 | | 0.721 | 0.697 |
| 胃底 | 28.57(2/7) | | |
| 胃体 | 44.58(37/83) | | |
| 胃窦 | 45.16(28/62) | | |
| 肿瘤大小(cm) | | 0.357 | 0.550 |
| ≤ 2 | 47.27(26/55) | | |
| > 2 | 42.27(41/97) | | |
| 大体分型 | | 3.013 | 0.390 |
| 息肉样型 | 55.56(5/9) | | |
| 局限溃疡型 | 34.88(15/43) | | |
| 浸润溃疡型 | 45.45(40/88) | | |
| 弥漫浸润型 | 58.33(7/12) | | |
| 浸润深度 | | 0.301 | 0.860 |
| 黏膜及黏膜下 | 38.89(7/18) | | |
| 肌层及浆膜下 | 43.96(40/91) | | |
| 穿透浆膜 | 46.51(20/43) | | |
| 组织分化程度 | | 0.003 | 0.953 |
| 分化的 | 43.93(47/107) | | |
| 未分化的 | 44.44(20/45) | | |
| 淋巴管浸润 | | 5.781 | 0.016 |
| 无 | 31.58(18/57) | | |
| 有 | 51.58(49/95) | | |
| 淋巴结转移 | | 8.776 | 0.003 |
| 无 | 29.51(18/61) | | |
| 有 | 53.85(49/91) | | |

SDF-1 α : 间质细胞衍生因子-1 α 。

评估采用 χ^2 检验, 有关淋巴结转移的因素分析, 采用Logistic回归分析。P <0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 胃癌组织中SDF-1 α 表达 SDF-1 α 的表达(黄色为染色): 阴性(如图1A), 85例(55.9%), 阳性(如图1B, C), 67例(44.1%)。将患者按SDF-1 α 的表达分为两组, 在SDF-1 α 阳性组($n = 67$)被定义为患者有SDF-1 α 的表达, 而SDF-1 α 阴性组($n = 85$)定义为患者无SDF-1 α 的表达。

2.2 SDF-1 α 的表达与临床病理因素之间的关系如表1, 年龄、性别、肿瘤部位、肿瘤大小、肿瘤大体分型、肿瘤浸润深度和组织分化程

■ 创新盘点

本文探讨了SDF-1 α 与淋巴结转移的相关性, 证实了SDF-1 α 与胃癌淋巴结转移显著相关, 同时, 应用多变量分析的方法排除了其他因素的干扰, 确定了SDF-1 α 是胃癌淋巴结转移的独立危险因素, 进一步提高了SDF-1 α 潜在的临床研究价值。

应用要点

本文的结论指出, SDF-1 α 很可能是胃癌淋巴结转移的独立危险因素. 如果最终应用多种研究方法证实了SDF-1 α 确实是胃癌淋巴结转移的独立危险因素, SDF-1 α 拮抗剂可能作为抗肿瘤药物用于动物实验, 进而临床试验, 甚至最终应用于临床治疗胃癌.

表 2 胃癌淋巴结转移危险因素的单因素分析

| 因素 | 风险比 | 95%CI | P值 |
|-----------------------|--------|--------------|-------|
| 年龄>65岁 | 1.423 | 0.575-3.352 | 0.498 |
| 男性 | 1.568 | 0.503-3.054 | 0.652 |
| 肿瘤部位(胃窦) | 1.071 | 0.457-2.488 | 0.846 |
| 肿瘤大小>2 cm | 2.654 | 0.898-6.479 | 0.081 |
| 大体分型(浸润溃疡型) | 1.902 | 0.605-5.913 | 0.310 |
| 浸润深度(肌层及浆膜下) | 2.316 | 0.283-16.977 | 0.511 |
| 组织分化程度(未分化) | 3.312 | 1.414-7.825 | 0.008 |
| 淋巴管浸润(有) | 11.215 | 2.780-45.978 | 0.002 |
| SDF-1 α 表达(阳性) | 3.194 | 1.313-7.296 | 0.013 |

SDF-1 α : 间质细胞衍生因子-1 α .

表 3 胃癌淋巴结转移危险因素的多因素分析

| 因素 | 风险比 | 95%CI | P值 |
|-----------------------|-------|--------------|-------|
| 年龄>65岁 | 1.642 | 0.563-4.216 | 0.421 |
| 男性 | 1.723 | 0.561-4.268 | 0.432 |
| 肿瘤部位(胃窦) | 1.387 | 0.522-3.690 | 1.403 |
| 肿瘤大小>2 cm | 2.520 | 0.713-7.161 | 2.297 |
| 大体分型(浸润溃疡型) | 2.215 | 0.595-7.765 | 0.294 |
| 浸润深度(肌层及浆膜下) | 1.236 | 0.074-22.437 | 0.980 |
| 组织分化程度(未分化) | 3.054 | 1.176-8.614 | 0.039 |
| 淋巴管浸润(有) | 8.651 | 1.731-44.959 | 0.008 |
| SDF-1 α 表达(阳性) | 2.219 | 1.327-10.346 | 0.015 |

SDF-1 α : 间质细胞衍生因子-1 α .

度等在SDF-1 α 阳性和阴性组差异无统计学意义. 然而, SDF-1 α 表达阳性组显著与淋巴管浸润($P = 0.016$)和淋巴结转移($P = 0.003$)相关.

为了分析可能影响胃癌淋巴结转移的临床病理因素, 进行单因素分析. 如表2, 未分化组织学[风险比(HR) = 3.312; 95%CI: 1.414-7.825, $P = 0.008$], 淋巴管浸润(HR = 11.215; 95%CI: 2.780-45.978, $P = 0.002$)和SDF-1 α 阳性(HR = 3.194; 95%CI: 1.313-7.296, $P = 0.013$). 统计学上均是影响胃癌患者淋巴结转移的显著风险因素.

为了确定这些变量独立的预后效果, 多变量分析采用Logistic回归分析进行. 结果再次表明, 未分化组织学(HR = 3.054; 95%CI: 1.176-8.614, $P = 0.039$), 淋巴管浸润(HR = 8.651, 95%CI: 1.731-44.959, $P = 0.008$)和SDF-1 α 阳性(HR = 2.219; 95%CI: 1.327-10.346, $P = 0.015$)是预测胃癌患者淋巴结转移的独立危险因素(表3).

3 讨论

淋巴结转移被认为是影响胃癌患者5年生存率的最重要因素之一, 无淋巴结转移患者的5年生存率显著高于有淋巴结转移者^[18]. 大量研究正在探寻胃癌淋巴结转移独特的生物学标志物.

SDF-1 α 通过与其特异性受体CXCR4相互作用促进肿瘤的进展, 研究^[19]已经证明, CXCR4是在许多类型的癌症细胞表达的主要趋化因子受体. 并证明了CXCR4/SDF-1轴在细胞存活、增殖、迁移和肿瘤细胞黏附中扮演重要角色. CXCR4是肿瘤转移扩散到有SDF-1 α 表达的器官中必不可少的, 他使肿瘤细胞进入有利于肿瘤细胞存活和生长的环境^[20]. Müller等^[21]报道, 在人乳腺癌细胞系和原发性乳腺肿瘤以及转移淋巴结, 乳腺癌的代表性转移部位中都有高CXCR4的表达, 也有SDF-1 α 的高表达. Orimo等^[22]报道, SDF-1 α 通过直接的旁分泌刺激显著影响CXCR4表达的人乳腺癌细胞. 因此, CXCR4和SDF-1 α 的表达可能代表了

各种类型的癌症有价值的预后指标。此外, 肿瘤模型中显示, CXCR4拮抗剂可能具有抗肿瘤活性, 这表明CXCR4和SDF-1 α 在各种不同的肿瘤的扩散和发展中起重要作用, 因此可能作为肿瘤新治疗的潜在目标^[23]。

最近, 某些报告已经表明, SDF-1 α 的表达与多种类型的癌症, 包括恶性神经胶质瘤、食道癌、非小细胞肺癌和大肠癌的进展和转移有关^[24-28]。在胃癌中, Sasaki等^[26]报道, SDF-1 α 的表达显著与淋巴结转移、浸润深度、淋巴管浸润、肿瘤直径、更高的阶段有关。Sekiya等^[29]还发现, SDF-1 α 在肠型胃癌的表达与淋巴管浸润和淋巴结及肝转移明显相关。这些发现使人们猜测, SDF-1 α 是胃癌淋巴结转移的预测指标。

本研究中, 我们发现, SDF-1 α 在胃癌的表达显著与淋巴管浸润和淋巴结转移有关, 而与年龄、性别、肿瘤部位、肿瘤大小、大体类型、浸润深度或组织学无关(表1)。淋巴结转移危险因素的单因素分析结果显示, 淋巴管浸润、未分化的组织学和SDF-1 α 的表达是胃癌患者的危险因素(表2)。此外, 多因素分析清楚地表明, SDF-1 α 的表达是胃癌淋巴结转移的独立危险因素。这些数据表明, SDF-1 α 的表达与胃癌患者淋巴结转移显著相关。

SDF-1 α 促进胃癌淋巴结转移的机制尚不清楚, 一种可能的解释是, SDF-1 α 参与肿瘤进展中的自分泌和/或旁分泌机制, 促使肿瘤细胞黏附在基底膜的层粘连蛋白上, 从而容易脱离原发灶, 侵入细胞外基质及基底膜, 进而穿过肿瘤内淋巴管^[30,31]; 另一种可能的机制是, SDF-1 α 可能通过吸引内皮细胞到肿瘤微环境中促进肿瘤血管生成, 肿瘤细胞更具侵袭性, 表达趋化因子受体CXCR4的肿瘤细胞脱离原发肿瘤, 侵入淋巴结。此外, 抑制SDF-1 α /CXCR4受体途径可以抑制肿瘤的血管生成, 进而抑制胃癌的生长^[32,33]。

总之, 本研究表明, SDF-1 α 的表达可能是胃癌患者淋巴结转移的独立危险因素, 提示SDF-1 α 是一个有用的评估指标。不过, 关于SDF-1 α 与胃癌淋巴结转移关系的机制, 还需更多的研究进一步阐明。

4 参考文献

- 1 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

- 2 何海浪, 周贤梅. VEGF-C/VEGFR-3及SDF-1/CXCR4信号途径与肿瘤淋巴管新生的关系. 现代肿瘤医学 2014; 22: 1958-1962
- 3 徐秀连. Aurka、LGR5以及SDF-1在胃癌中的表达变化及其临床病理相关性的研究. 南充: 川北医学院, 2013
- 4 王剑威, 郑淑芳, 展晓红, 赵宗芹. 胃癌组织SDF-1及其受体CXCR4表达和临床意义. 齐鲁医学杂志 2010; 25: 195-197, 201
- 5 陆航, 刘学政. 趋化因子受体CXCR4及其配体SDF-1在胃癌中的表达与临床病理因素的关系. 现代预防医学 2010; 11: 2155-2158
- 6 戴伟钢, 董文广, 王天宝. SDF-1/CXCR4轴与肿瘤. 消化肿瘤杂志(电子版) 2010; 2: 115-118
- 7 Tsuboi K, Kodera Y, Nakanishi H, Ito S, Mochizuki Y, Nakayama G, Koike M, Fujiwara M, Yamamura Y, Nakao A. Expression of CXCL12 and CXCR4 in pT3-stage gastric cancer does not correlate with peritoneal metastasis. *Oncol Rep* 2008; 20: 1117-1123 [PMID: 18949410]
- 8 王静, 张国新. OPN通过SDF-1/CXCR4轴调控胃癌细胞的生物学行为. 南京医科大学学报(自然科学版) 2013; 33: 1055-1059
- 9 Lee HJ, Kim SW, Kim HY, Li S, Yun HJ, Song KS, Kim S, Jo DY. Chemokine receptor CXCR4 expression, function, and clinical implications in gastric cancer. *Int J Oncol* 2009; 34: 473-480 [PMID: 19148483]
- 10 邹萍, 张佐阳, 吴继锋. 胃癌组织中CXCL12和CXCR4的表达及意义. 临床与实验病理学杂志 2012; 28: 265-269
- 11 陈友权, 于燕妮. 趋化因子SDF-1及其受体CXCR4在进展期胃癌中的表达及临床意义. 长沙: 中华医学会病理学分会2010年学术年会日程及论文汇编, 2010
- 12 Lee HJ, Huang SM, Kim HY, Oh YS, Hwang JY, Liang ZL, Ki Min J, Yun HJ, Sul JY, Kim S, Jo DY, Kim JM. Evaluation of the combined expression of chemokine SDF-1 α and its receptor CXCR4 as a prognostic marker for gastric cancer. *Exp Ther Med* 2011; 2: 499-504 [PMID: 22977531]
- 13 何甜, 唐慧, 郭强. 趋化因子CXCL12和趋化因子受体CXCR4与胃癌的研究进展. 云南医药 2011; 32: 439-443
- 14 Zhao BC, Zhao B, Han JG, Ma HC, Wang ZJ. Adipose-derived stem cells promote gastric cancer cell growth, migration and invasion through SDF-1/CXCR4 axis. *Hepatogastroenterology* 2010; 57: 1382-1389 [PMID: 21443090]
- 15 Iwasa S, Yanagawa T, Fan J, Katoh R. Expression of CXCR4 and its ligand SDF-1 in intestinal-type gastric cancer is associated with lymph node and liver metastasis. *Anticancer Res* 2009; 29: 4751-4758 [PMID: 20032431]
- 16 陈友权, 于燕妮. 胃癌中SDF-1、CXCR4、MMP-2和MMP-9的表达及意义. 临床与实验病理学杂志 2012; 28: 135-139, 143
- 17 杨军, 康安静, 苏宝山, 陈晓黎. 免疫组织化学检测结果判读进展. 中华临床医师杂志: 电子版 2014; 8: 3699-3703
- 18 Li C, Kim S, Lai JF, Oh SJ, Hyung WJ, Choi WH, Choi SH, Zhu ZG, Noh SH. Risk factors for lymph node metastasis in undifferentiated early gastric cancer. *Ann Surg Oncol* 2008; 15: 764-769 [PMID: 18043971]
- 19 Bleul CC, Fuhlbrigge RC, Casasnovas JM, Aiuti A, Springer TA. A highly efficacious lymphocyte chemoattractant, stromal cell-derived factor 1 (SDF-1). *J Exp Med* 1996; 184: 1101-1109 [PMID: 8811111]

■名词解释

间质细胞衍生因子-1(SDF-1): 是一种强效的化学引诱物细胞因子, 具有各种生物功能, 例如干细胞动员、炎症细胞浸润和血管生成; CXCR4/SDF-1轴: CXCR4是SDF-1在体内唯一的受体, CXCR4和SDF-1的相互作用促进了肿瘤的进展和转移, 把这种作用体系称为CXCR4/SDF-1轴。

■ 同行评价

本文探讨了SDF-1 α 表达与胃癌淋巴结转移的相关性, 对胃癌的预后评估有一定参考价值.

- 9064327]
- 20 Burger JA, Kipps TJ. CXCR4: a key receptor in the crosstalk between tumor cells and their microenvironment. *Blood* 2006; 107: 1761-1767 [PMID: 16269611 DOI: 10.1182/blood-2005-08-3182]
- 21 Müller A, Homey B, Soto H, Ge N, Catron D, Buchanan ME, McClanahan T, Murphy E, Yuan W, Wagner SN, Barrera JL, Mohar A, Verástegui E, Zlotnik A. Involvement of chemokine receptors in breast cancer metastasis. *Nature* 2001; 410: 50-56 [PMID: 11242036]
- 22 Orimo A, Gupta PB, Sgroi DC, Arenzana-Seisdedos F, Delaunay T, Naeem R, Carey VJ, Richardson AL, Weinberg RA. Stromal fibroblasts present in invasive human breast carcinomas promote tumor growth and angiogenesis through elevated SDF-1/CXCL12 secretion. *Cell* 2005; 121: 335-348 [PMID: 15882617 DOI: 10.1016/j.cell.2005.02.034]
- 23 Schimanski CC, Galle PR, Moehler M. Chemokine receptor CXCR4-prognostic factor for gastrointestinal tumors. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 4721-4724 [PMID: 18720530 DOI: 10.3748/wjg.14.4721]
- 24 Salmaggi A, Gelati M, Pollo B, Marras C, Silvani A, Balestrini MR, Eoli M, Fariselli L, Broggi G, Boiardi A. CXCL12 expression is predictive of a shorter time to tumor progression in low-grade glioma: a single-institution study in 50 patients. *J Neurooncol* 2005; 74: 287-293 [PMID: 16132525 DOI: 10.1007/s11060-004-7327-y]
- 25 Calatozzolo C, Maderna E, Pollo B, Gelati M, Marras C, Silvani A, Croci D, Boiardi A, Salmaggi A. Prognostic value of CXCL12 expression in 40 low-grade oligodendrogliomas and oligoastrocytomas. *Cancer Biol Ther* 2006; 5: 827-832 [PMID: 16760646]
- 26 Sasaki K, Natsugoe S, Ishigami S, Matsumoto M, Okumura H, Setoyama T, Uchikado Y, Kita Y, Tamotsu K, Hanazono K, Owaki T, Aikou T. Expression of CXCL12 and its receptor CXCR4 in esophageal squamous cell carcinoma. *Oncol Rep* 2009; 21: 65-71 [PMID: 19082444 DOI: 10.3892/or.00000190]
- 27 Wagner PL, Hyjek E, Vazquez MF, Meherally D, Liu YF, Chadwick PA, Rengifo T, Sica GL, Port JL, Lee PC, Paul S, Altorki NK, Saqi A. CXCL12 and CXCR4 in adenocarcinoma of the lung: association with metastasis and survival. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009; 137: 615-621 [PMID: 19258077 DOI: 10.1016/j.jtcvs.2008.07.039]
- 28 Yoshitake N, Fukui H, Yamagishi H, Sekikawa A, Fujii S, Tomita S, Ichikawa K, Imura J, Hiraishi H, Fujimori T. Expression of SDF-1 alpha and nuclear CXCR4 predicts lymph node metastasis in colorectal cancer. *Br J Cancer* 2008; 98: 1682-1689 [PMID: 18443596]
- 29 Sekiya R, Kajiyama H, Sakai K, Umezumi T, Mizuno M, Shibata K, Yamamoto E, Fujiwara S, Nagasaka T, Kikkawa F. Expression of CXCR4 indicates poor prognosis in patients with clear cell carcinoma of the ovary. *Hum Pathol* 2012; 43: 904-910 [PMID: 22169254 DOI: 10.1016/j.humpath.2011.08.002]
- 30 Rempel SA, Dudas S, Ge S, Gutiérrez JA. Identification and localization of the cytokine SDF1 and its receptor, CXC chemokine receptor 4, to regions of necrosis and angiogenesis in human glioblastoma. *Clin Cancer Res* 2000; 6: 102-111 [PMID: 10656438]
- 31 Barbieri F, Bajetto A, Stumm R, Pattarozzi A, Porcile C, Zona G, Dorcaratto A, Ravetti JL, Minuto F, Spaziante R, Schettini G, Ferone D, Florio T. Overexpression of stromal cell-derived factor 1 and its receptor CXCR4 induces autocrine/paracrine cell proliferation in human pituitary adenomas. *Clin Cancer Res* 2008; 14: 5022-5032 [PMID: 18698020 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-07-4717]
- 32 Guleng B, Tateishi K, Ohta M, Kanai F, Jazag A, Ijichi H, Tanaka Y, Washida M, Morikane K, Fukushima Y, Yamori T, Tsuruo T, Kawabe T, Miyagishi M, Taira K, Sata M, Omata M. Blockade of the stromal cell-derived factor-1/CXCR4 axis attenuates in vivo tumor growth by inhibiting angiogenesis in a vascular endothelial growth factor-independent manner. *Cancer Res* 2005; 65: 5864-5871 [PMID: 15994964 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-04-3833]
- 33 Yasumoto K, Koizumi K, Kawashima A, Saitoh Y, Arita Y, Shinohara K, Minami T, Nakayama T, Sakurai H, Takahashi Y, Yoshie O, Saiki I. Role of the CXCL12/CXCR4 axis in peritoneal carcinomatosis of gastric cancer. *Cancer Res* 2006; 66: 2181-2187 [PMID: 16489019 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-05-3393]

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利



经口内镜下肌层切开术治疗贲门失弛缓症的临床应用进展

陈简, 方林, 施瑞华

陈简, 方林, 施瑞华, 南京医科大学第一附属医院消化内科
江苏省南京市 210029
陈简, 在读硕士, 主要从事贲门失弛缓症、食管早癌及食管支架的应用研究。

作者贡献分布: 陈简参与相关文献搜集、论文的撰写工作; 方林协助文献搜集; 施瑞华指导。

通讯作者: 施瑞华, 教授, 主任医师, 210029, 江苏省南京市广州路300号, 南京医科大学第一附属医院消化内科。

ruihuashi@126.com

电话: 025-68136035

收稿日期: 2015-01-03 修回日期: 2015-01-31

接受日期: 2015-03-12 在线出版日期: 2015-04-28

Peroral endoscopic myotomy for treatment of achalasia

Jian Chen, Lin Fang, Rui-Hua Shi

Jian Chen, Lin Fang, Rui-Hua Shi, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210029, Jiangsu Province, China

Correspondence to: Rui-Hua Shi, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, 300 Guangzhou Road, Nanjing 210029, Jiangsu Province, China. ruihuashi@126.com

Received: 2015-01-03 Revised: 2015-01-31

Accepted: 2015-03-12 Published online: 2015-04-28

Abstract

Achalasia is a motility disorder of the esophagus, characterized by aperistalsis of the esophageal body and incomplete relaxation of the lower esophageal sphincter (LES). Peroral endoscopic myotomy (POEM) is an emerging novel endoscopic procedure for the treatment of achalasia by incision of LES *via* a submucosal tunnel. On the basis of initial data suggesting an acceptable safety profile and excellent short-term symptom resolution, there is growing enthusiasm in favor of POEM. In

this review we outline the technical aspects of POEM, summarize the available data on safety and outcomes, and suggest future directions for further advancement of this minimally invasive approach for the treatment of achalasia.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Peroral endoscopic myotomy; Achalasia; Treatment

Chen J, Fang L, Shi RH. Peroral endoscopic myotomy for treatment of achalasia. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(12): 1903-1909 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1903.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i12.1903>

摘要

贲门失弛缓症(achalasia, AC)是一种食管动力学功能障碍性疾病,以食管体部正常蠕动消失、吞咽时食管下段括约肌(lower esophageal sphincter, LES)松弛不良为特征。经口内镜下肌层切开术(peroral endoscopic myotomy, POEM)是治疗AC的一种新兴方法,其主要是通过经口的内镜,在食管黏膜层与固有肌层之间建立一条隧道,通过该隧道对LES进行切开,以缓解患者症状。POEM因近期疗效确切及创伤小等特点,目前受到广泛关注。本文就POEM手术最新的进展情况做一综述。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 经口内镜下肌层切开术; 贲门失弛缓症; 临床应用

■背景资料

随着内镜技术的广泛应用及发展,经口内镜下食管肌层切开术(peroral endoscopic myotomy, POEM)逐渐成为解决贲门失弛缓症(achalasia, AC)的最新方式,自2010年由日本学者Inoue等首次尝试成功后,其疗效及安全性日渐得到关注。其主要是利用胃镜直视下切开食管下段肌层,以解除食管括约肌的松弛障碍。

■同行评议者

周力,主任医师,贵阳医学院附属医院消化内科

■ 研发前沿

新型分离胶(cook medical技术)应用于隧道建立, 操作时只需将10-15 mL分离胶注入预先在隧道上口处黏膜下用生理盐水+靛胭脂混合溶液注射形成的丘状隆起, 便可自动形成黏膜下隧道, 隧道末端将终止于EGJ, 术者可以在此基础之上再稍行分离, 达到想要的长度。

核心提示: 贲门失弛缓症(achalasia, AC)是一种食管动力学功能障碍性疾病, 以食管体部正常蠕动消失、吞咽时食管下段括约肌(lower esophageal sphincter)松弛不良为特征。临床表现为吞咽困难、食物反流、胸骨后不适或疼痛、体质量减轻等。目前, 该病病因尚未完全明确, 其治疗旨在缓解患者症状。近些年, 随着内镜技术的广泛应用及发展, 经口内镜下食管肌层切开术(peroral endoscopic myotomy)逐渐成为解决AC的最新方式。

陈简, 方林, 施瑞华. 经口内镜下肌层切开术治疗贲门失弛缓症的临床应用进展. 世界华人消化杂志 2015; 23(12): 1903-1909
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1903.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i12.1903>

0 引言

贲门失弛缓症(achalasia, AC)是一种食管动力学功能障碍性疾病, 以食管体部正常蠕动消失、吞咽时食管下段括约肌(lower esophageal sphincter, LES)松弛不良为特征。临床表现为吞咽困难、食物反流、胸骨后不适或疼痛, 严重者会出现消瘦、体质量减轻。目前, 其病因尚未完全明确, 有研究^[1,2]提出, 该病是可能由于感染或自身免疫机制导致肌间神经节后变性, 致血管活性肠肽及一氧化氮释放缺失, 致LES松弛障碍。目前, 该病的治疗旨在缓解患者症状, 以降低LES压力、松弛食管下端为主要原则。其方法包括: 药物治疗(钙离子拮抗剂、硝酸酯类药物)、内镜下治疗(球囊扩张、肉毒杆菌毒素注射、支架植入)、外科手术治疗(Heller手术)等。经多年的临床总结, 外科Heller手术是目前疗效最为肯定的治疗方案^[3]。

近些年, 随着内镜技术的广泛应用及发展, 特别是内镜下黏膜剥离术(endoscopic submucosal dissection, ESD)技术的开展, 经口内镜下食管肌层切开术(peroral endoscopic myotomy, POEM)逐渐成为解决AC的最新方式, 其主要是利用胃镜直视下切开食管下段肌层, 以解除食管括约肌的松弛障碍, 自2010年由日本学者Inoue等首次尝试成功后, 其疗效及安全性日渐得到关注^[4,5]。

1 术前及术后

1.1 术前检查及准备 患者术前完善常规入院检查及凝血功能、心电图、胸部计算机断层

扫描(computed tomography, CT)、胃镜、超声胃镜、高分辨率食管测压(high resolution esophageal pressure, HRM)、食管吞钡造影等检查。术前患者流质饮食2 d, 严重者予胃管引流食管内潴留物。

1.2 术后处理 饮食: 术后禁食、禁饮24 h, 取半卧位, 可根据情况适当补液; 术后24-72 h进食流质, 可下床适度活动; 术后72 h后进食半流质; 术后2 wk可进食易消化软食。 **药物:** 术后静脉使用质子泵抑制剂3 d, 其后继续口服4 wk; 术后静脉使用抗生素(第三代头孢), 但用药总时间不超过72 h^[6]。

2 手术操作

POEM手术时, 患者一般在气管插管和全身麻醉下进行, 术中多采用CO₂气体灌注。POEM手术操作步骤可分为隧道入口的切开、隧道的建立、肌层的切开、隧道入口的闭合。各个步骤中尚有许多细节存在不同的观点, 以下分别予以讨论。

2.1 隧道入口类型 既往多采取纵行开口(纵行切形切开黏膜2 cm), 现在也有术者采取横行切口及45度斜行切口^[7]。令狐恩强等^[8]将两组不同切口方式进行了临床对比试验, 发现横行切口组患者的气体相关并发症率低于纵行切开组(9.8% vs 41.7%), 同时手术耗时也更短。这是因为横行切口较宽且开口外张, 镜身与隧道存在缝隙, 操作便利, 同时隧道与外界相通, 不断注入的CO₂气体可以及时排出, 避免了在隧道内过量积聚, 最终进入纵膈、胸腔内。

但是横切口的封口相对困难, 因此第一枚钛夹要定位于横切口下缘中点的位置。这样原来横行的切口会因其牵拉而自然的变成倒置的三角形, 此后的钛夹依次紧贴第一枚钛夹自下而上的逐一释放即可。这种横行切口纵行闭合的方式, 也预防了食管狭窄的发生^[7]。斜行切开是则可以兼顾横行切开的优势而同时降低其封口时的操作难度。

2.2 隧道方位 对肌层切开的方位也是在不断的研究探索当中。初期报道的隧道多建立在前壁12点钟方向或者前侧壁2点钟方向。目前也有术者将肌切的方位选择在后外侧壁5点钟方向。不同的方位建立, 各有特点。

LES的周围构成复杂: 悬吊肌纤维束(sling fiber)为强健的环形肌束, 其两端分布附着于5及11点钟方向, 强力着力于7点钟方向的后外

侧壁。此外还有着力于2至3点钟方向的环形钩状肌纤维束(circular clasp fiber), 肌肉力量稍薄弱。这些肌束共同维持HIS角结构, 防止胃内食物反流进入食管^[9]。

前壁及前侧壁切开因完整的保留了悬吊肌纤维束Sling fiber, 术后胃食管反流病(gastroesophageal reflux disease, GERD)相对较低。而后壁及后外侧壁切开由于部分切断了悬吊肌纤维束Sling fibers, 可能导致术后反流率增加, 但对症状的长期缓解可能起到积极作用。另因食管位于后纵膈, 即使穿孔, 食管腔与胸腔的贯通几率相对较低, 气胸发生可能性也较低^[10,11]。

2.3 隧道建立技术 初期报道的POEM手术多采用TT刀进行黏膜下的分离及肌层切开操作^[12]。TT刀的喷射电凝模式可以不接触组织而实现黏膜下的分离, 操作安全。其不足在于不具注射功能, 在建立隧道时, 需不断的更换刀具及注射针, 现在已被海博刀代替^[13,14]。海博刀整合了水束分离技术和内镜下电切电凝技术, 高压无针式水束可将黏膜抬起分离, 并及时电切电凝, 无需频繁更换器械, 使手术时间大大缩减^[15]。其O型陶瓷顶端也有利于由浅及深逐层进行肌肉切开。

现在较新的黏膜分离技术为一种的新型分离胶(Cook medical技术)。操作时先需在选定的隧道上口处黏膜下注射生理盐水+靛胭脂混合溶液, 以形成丘状隆起, 再将10-15 mL分离胶用配套提供的注射器由隆起注入, 便可自动形成黏膜下隧道, 隧道末端将终止于EGJ, 术者可以在此基础之上再稍行分离, 达到想要的长度。以这种方法不易损伤黏膜, 形成的隧道均匀良好, 且隧道内胶体抽吸容易, 不影响后续操作。Mouen将其运用于动物实验, 结果表明该技术可大大缩短手术时间[手术开始至肌层切开耗时28 min(20-39 min)]^[16]。

2.4 肌层切开长度 早期报道的POEM术, 采取肌层短距切开(3-5 cm), Wang等^[17]研究也证实了其满意的短期疗效。为获得更好的长期缓解, Inoue参考外科的Heller手术操作标准, 将切开长度扩展至8-10 cm, 贲门下的切开长度达2 cm。目前的国内外POEM手术多采取这一标准^[4,5]。

长距切开可能更好的缓解症状, 但同时也增加术后GERD的发生可能。POEM手术相较Heller手术, 一个显著的操作优势在于, 术者可以较为自由的选择食管肌层切开的长度^[3]。现

在也有学者提出, 应根据患者的具体情况(病程、治疗史、测压结果、食管形态等)选择肌层切开的长度。如AC-痉挛型(芝加哥III型), 乙状结肠型食管, LES测压压力较高者, 症状复发再次治疗者需适当延长切开长度, 其具体的标准尚待进一步研究制定^[11]。

2.5 肌层切开深度 传统POEM手术多只切开环行肌层, 采取这一术式是因为食管浆膜层缺失, 保留外侧纵行肌是可以减少术中穿孔的发生机会。外科普遍认为, 胃食管连接部周围的全肌层切开是长期缓解率的保证。目前也有一些术者采用全层切开方式。Stavropoulos^[11]称在他们工作经验中, 单纯环形肌肉切开常不能得到满意的疗效, 而全层切开患者则效果较好。但早前, 有学者在猪的模型中, 比较两种切开深度后动物的LES压力缓解情况, 结果没有统计学差异^[18]。最近的一项前瞻对比性研究^[19]提示, 全层切开并不增加患者穿孔的发生率, 但可明显缩短手术时间。而经过短期的随访, 两组患者的症状及LES压力改善情况未表现出明显的差异。

国内的令狐恩强^[20]提出了眼睛式括约肌离断术的新方式。即在环形肌层切开后, 分别在齿状线上下全层切开纵行肌, 于齿状线相对位置保留1 cm左右的纵行肌, 以期产生抗反流作用, 此切开方式的效果尚在观察中。

2.6 切口封闭技术 手术的最后操作即为封闭切口, 目前均使用钛夹夹闭, 一般需5-10枚^[21]。手术切口一般均能良好封闭, 横行切口虽较纵行切口封闭稍困难, 但有经验术者只需掌握横行切口纵行封闭法, 也能顺利完成。据Saxena等^[22]报道, 他们曾操作一例食管严重扭曲患者, 术末各类钛夹均无法封闭切口, 尝试使用了一枚OTSCs(Over-The-Scope-Clip system), 5 min内即迅速夹闭, 且术后胸片显示封闭完全, 无裂口遗留。OTSCs相比普通钛夹具有更大的咬合力及更广角的打开范围, 这使得各类切口均可快速完全的封闭。但OTSCs价格昂贵, 并不适应普及使用, 对于食管扭曲严重患者, 不失为一个良好的后备选择。

■ 相关报道
Sharata等报道了POEM治疗广泛食管痉挛(diffuse esophageal spasm, DES)、胡桃夹食管的情况, 疗效满意。

3 适应证

POEM手术可以使初治的AC患者症状得到迅速缓解, 包括AC-痉挛型及乙状结肠型, 术后疗效也令人满意。对于既往曾接受过内镜下

■ 创新盘点

本文详细阐述了POEM治疗AC的疗效比较、手术具体术式及拓展适应证等的最新临床研究进展。

介入治疗复发的患者, POEM也是一个很好的选择. 经腹腔镜Heller肌层切开术(laparoscopic Heller's myotomy, LHM)虽然拥有较好的长期缓解率, 但仍有3.5%-15.0%的治疗失败或复发率^[21,23]. 需再治的患者常需要切开贲门下更远端的肌肉, 这点LHM难以做到, 但POEM是经自然腔道手术, 技术上可以达到要求. 接受POEM作为二次治疗的患者, 术后疗效均令人满意. 由于既往操作, 食管瘢痕黏连形成, POEM手术时间较初治者长, 主要是用于黏膜下隧道的分离建立^[24-26].

目前有学者开始把POEM用于其他的食管痉挛性疾病, 包括: 广泛食管痉挛(diffuse esophageal spasm, DES)、高度收缩食管(Jackhammer食管)、胡桃夹食管、高压LES等. 研究^[24,27-29]报道了POEM治疗DES、胡桃夹食管的情况, 疗效满意.

4 疗效评价

自2010年首例POEM报道以来, 国内外又相继发表了大量有关POEM术后疗效的报道. 以Eckard评分下降至3分以下为治疗成功的标准, POEM手术的术后缓解率可达到90.9%-100.0%, 短期疗效肯定. 除症状的缓解外, LES压力、贲门口直径及食管排空时间等客观指标均有明显改善^[1]. Von Renteln等^[30]对接受POEM全肌层切开的70例患者进行随访发现, 术后3 mo治疗成功率达97%, Eckard评分由术前的7分下降至1分, LES压力由术前的28 mmHg下降到9 mmHg; 术后6 mo及12 mo的治疗成功率分别为88.5%和82.4%. Kumbhari等^[31]应用功能性管腔成像探头(EndoFLIP)对比手术前后结果发现, EGJ内径及横断面面积由术前的6.3 mm和32.9 mm²扩张至11.30 mm和102.38 mm²^[32]. 目前关于POEM长期疗效的报道仍然较少. Von Renteln等^[30]对70例术后患者1年后随访, 症状缓解率达82.4%^[30]. 最近的一篇报道中Chen等^[33]对术后的45例患者进行定期随访, 术后2年Eckard评分平均值为2.02, LES-IRP为11.03 mmHg, 疗效满意. 进一步对不同分型的患者(芝加哥 I、II、III型各14、24、7例)的疗效进行了比较, 术后每6 mo至满2年随访期, 期间的症状评分及测压都未发现明显差异. 根据芝加哥分型^[34], Greene等^[35]对不同分型的患者的术后症状缓解、吞钡试验进行了比较, 获得了类似的结果.

5 并发症情况

术后并发症包括: (1)近期并发症: 出血, 感染, 穿孔及气体周围组织内漏出(皮下、纵膈积气、气胸、气腹)等, 其中后者最为常见; (2)远期并发症: 主要关注GERD. 关于气体相关并发症的发生情况, 各报道差异悬殊, Von Renteln等^[30]报道的70例手术患者中无1例发生, 而Costamagna等^[36]报道纵膈积气的发生率则高达100%(11/11). 不同的研究之间的并发症的差异可能和POEM手术操作过程中的一些细节不同有关, 如隧道切口类型(横切口或纵切口), 肌层切开深度(环肌切开或全层肌切开), 患者病情的严重程度等. 气体相关并发症多可自行缓解, 严重者, 如严重气胸影响呼吸者可予以穿刺放气, 一般均可很快缓解. 出血(0-7.14%)、穿孔(0-8.33%)及肺部感染(0-6.25%)的发生率均不高. 穿孔一般发生在贲门附近, 此处为胃与食管连接处, 隧道内紧张度较高, 操作时黏膜损伤可能性增加. 肺部感染一般与麻醉时误吸有关. 目前尚未出现POEM手术的并发症导致严重临床结果或者死亡的报道. 黏膜穿孔可予以钛夹夹闭^[37-42].

理论上, POEM手术减少了对LES周围的抗反流屏障的破坏(膈食管韧带、His角、胃食管阀瓣等), 反流的发生率较Heller手术少^[38,43]. 既往报道GERD的发生情况差异较大. von Rahden等^[14]报道POEM术后GERD的发生率较低, <10%, Portland术后GERD发生率高达44%. 这一差异可能与术者采取的肌层切开方位及切开深度、长度有关. GERD发生可使用质子泵抑制剂控制症状.

6 与LHM比较

在AC的治疗方式上, 外科Heller手术是目前疗效最为肯定的治疗方案, 特别是LHM因其创伤小在外科广泛开展. 目前已经有小型的试验报道称POEM与LHM具有相同的短期试验效果及安全性^[44-47]. 近期, Bhayani等^[48]对两种治疗方式进行了前瞻性的分析. 结果表明POEM手术明显缩短了手术耗时及住院时间, 术后1 mo接受POEM手术的患者Eckard评分下降幅度更大, 术后6 mo时两组评分情况相当. 术后两组患者的异常酸暴露比例各达到了39%(POEM)、32%(LHM), 差异无统计学意义. 两种治疗的长期疗效的比较尚且有缺乏相

关数据. 在并发症方面, POEM术后GERD的发生率达(0-37%), Heller不加抗反流手术(Dor胃底折叠术), 则为60%. 加做抗反流手术后仍为10%-30%的GERD发生率^[48,49], 且加抗反流手术会增加对组织的损伤.

POEM是经自然腔道手术, 手术创伤较LHM更小, 患者术后恢复更快. 且操作中术者可以比较自由的控制肌切的长度与深度, 在这点上显然比Heller更具优势, 特别是某些需要延长贲门下肌切长度的情况, 如: 痉挛性AC、乙状结肠型食管等^[50]. 且已有报道, 有患者在Heller术后失败或复发后接受POEM作为二次治疗方案, 结果证明, 临床症状及LES压力均获得良好的缓解, 故POEM也可以作为Heller术后再治疗的一个良好选择.

7 结论

POEM是治疗AC的新方式, 大量的研究结果已肯定了卓越短期有效性及安全性, 目前一些报道长期疗效满意, 但仍需更大样本, 进一步观察. 未来可能根据患者的不同病情(LES压力、芝加哥分型、LES肌层厚度、有无手术治疗史等), 制定个体化的手术切开操作(肌切方位、深度、长度等), 故相关的细则需进一步研究制定. 同时一些新的技术可能引进, 如本文前面所述的运用分离胶快速安全的建立黏膜下通道, 运用OTSCs封闭难以封的切口等. 未来, POEM有望成为AC的首选治疗方案.

8 参考文献

- 1 Richter JE. Oesophageal motility disorders. *Lancet* 2001; 358: 823-828 [PMID: 11564508]
- 2 Tutuian R, Castell DO. Review article: oesophageal spasm - diagnosis and management. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23: 1393-1402 [PMID: 16669954]
- 3 Richter JE, Boeckxstaens GE. Management of achalasia: surgery or pneumatic dilation. *Gut* 2011; 60: 869-876 [PMID: 21303915 DOI: 10.1136/gut.2010.212423]
- 4 Friedel D, Modayil R, Stavropoulos SN. Peroral endoscopic myotomy: major advance in achalasia treatment and in endoscopic surgery. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 17746-17755 [PMID: 25548473 DOI: 10.3748/wjg.v20.i47.17746]
- 5 Talukdar R, Inoue H, Reddy DN. Efficacy of peroral endoscopic myotomy (POEM) in the treatment of achalasia: a systematic review and meta-analysis. *Surg Endosc* 2014 Dec 25. [Epub ahead of print][PMID: 25539695]
- 6 von Rahden BH, Filser J, Reimer S, Inoue H, Germer CT. [Peroral endoscopic myotomy for treatment of achalasia. Literature review and

- own initial experience]. *Chirurg* 2014; 85: 420-432 [PMID: 24352827 DOI: 10.1007/s00104-013-2639-0]
- 7 翟亚奇, 令狐恩强, 李惠凯. 横开口法与纵开口法经口内镜下肌切开术治疗贲门失弛缓症的比较研究. *南方医科大学学报* 2013; 10: 153-156
- 8 令狐恩强, 李惠凯. 横开口法经口内镜下肌切开术治疗贲门失弛缓症疗效及安全性评价. *中华消化内镜杂志* 2012; 29: 483-486
- 9 Stein HJ, Liebermann-Meffert D, DeMeester TR, Siewert JR. Three-dimensional pressure image and muscular structure of the human lower esophageal sphincter. *Surgery* 1995; 117: 692-698 [PMID: 7778032]
- 10 Rohof WO, Hirsch DP, Kessing BF, Boeckxstaens GE. Efficacy of treatment for patients with achalasia depends on the distensibility of the esophagogastric junction. *Gastroenterology* 2012; 143: 328-335 [PMID: 22562023 DOI: 10.1053/j.gastro.2012]
- 11 Stavropoulos SN, Modayil RJ, Friedel D, Savides T. The International Per Oral Endoscopic Myotomy Survey (IPOEMS): a snapshot of the global POEM experience. *Surg Endosc* 2013; 27: 3322-3338 [PMID: 23549760 DOI: 10.1007/s00464-013-2913]
- 12 Kumta NA, Mehta S, Kedia P, Weaver K, Sharaiha RZ, Fukami N, Minami H, Casas F, Gaidhane M, Lambroza A, Kahaleh M. Peroral endoscopic myotomy: establishing a new program. *Clin Endosc* 2014; 47: 389-397 [PMID: 25324996 DOI: 10.5946/ce.2014.47.5.389]
- 13 Stavropoulos SN, Harris MD, Hida S, Brathwaite C, Demetriou C, Grendell J. Endoscopic submucosal myotomy for the treatment of achalasia (with video). *Gastrointest Endosc* 2010; 72: 1309-1311 [PMID: 21111876 DOI: 10.1016/j.gie.2010.04.016]
- 14 von Rahden BH, Filser J, Seyfried F, Veldhoen S, Reimer S, Germer CT. [Diagnostics and therapy of achalasia]. *Chirurg* 2014; 85: 1055-1063 [PMID: 25421249 DOI: 10.1007/s00104-014-2803-1]
- 15 Cai MY, Zhou PH, Yao LQ, Xu MD, Zhong YS, Li QL, Chen WF, Hu JW, Cui Z, Zhu BQ. Peroral endoscopic myotomy for idiopathic achalasia: randomized comparison of water-jet assisted versus conventional dissection technique. *Surg Endosc* 2014; 28: 1158-1165 [PMID: 24232052]
- 16 Khashab MA, Sharaiha RZ, Saxena P, Law JK, Singh VK, Lennon AM, Shin EJ, Canto MI, Aguila G, Okolo PI, Stavropoulos SN, Inoue H, Pasricha PJ, Kalloo AN. Novel technique of auto-tunneling during peroral endoscopic myotomy (with video). *Gastrointest Endosc* 2013; 77: 119-122 [PMID: 23261101 DOI: 10.1016/j.gie.2012.09.011]
- 17 Wang J, Tan N, Xiao Y, Chen J, Chen B, Ma Z, Zhang D, Chen M, Cui Y. Safety and efficacy of the modified peroral endoscopic myotomy with shorter myotomy for achalasia patients: a prospective study. *Dis Esophagus* 2014 Sep 12. [Epub ahead of print][PMID: 25214469 DOI: 10.1111/dote.12280]
- 18 Ciotola F, Ditaranto A, Bilder C, Badaloni A, Lowenstein D, Riganti JM, Hoppo T, Jobe B, Nachman F, Nieponice A. Electrical stimulation to increase lower esophageal sphincter pressure after POEM. *Surg Endosc* 2015; 29: 230-235 [PMID: 24986009 DOI: 10.1007/s00464-014-3643-2]
- 19 Li QL, Chen WF, Zhou PH, Yao LQ, Xu MD,

应用要点

文中对POEM治疗AC的具体手术操作细节: 隧道方位、隧道建立技术、肌层切开长度、肌层切开深度、切口封闭技术做了较为全面的总结, 对于临床医生的操作具有一定的指导意义.

■名词解释

高分辨率食管测压(HRM): 采用密集分布的压力传感器同步采集整个食管的压力数据, 通过计算机软件转变为三维空间图像, 便于简单、直观的分析结果。

- 20 Hu JW, Cai MY, Zhang YQ, Qin WZ, Ren Z. Peroral endoscopic myotomy for the treatment of achalasia: a clinical comparative study of endoscopic full-thickness and circular muscle myotomy. *J Am Coll Surg* 2013; 217: 442-451 [PMID: 23891074 DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2013]
- 21 令狐恩强. 经口内镜下肌层切开术中食管下括约肌切开的新概念. *中华腔镜外科杂志(电子版)* 2012; 5: 1-2
- 22 Inoue H, Tianle KM, Ikeda H, Hosoya T, Onimaru M, Yoshida A, Minami H, Kudo SE. Peroral endoscopic myotomy for esophageal achalasia: technique, indication, and outcomes. *Thorac Surg Clin* 2011; 519-525 [PMID: 22040634 DOI: 10.1016/j.thorsurg.2011.08.005]
- 23 Saxena P, Chavez YH, Kord Valeshabad A, Kalloo AN, Khashab MA. An alternative method for mucosal flap closure during peroral endoscopic myotomy using an over-the-scope clipping device. *Endoscopy* 2013; 45: 579-581 [PMID: 23592391 DOI: 10.1055/s-0032-1326398]
- 24 Petersen RP, Pellegrini CA. Revisional surgery after Heller myotomy for esophageal achalasia. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2010; 20: 321-325 [PMID: 20975503 DOI: 10.1097/SLE.0b013e3181f39fdb]
- 25 Sharata A, Kurian AA, Dunst CM, Bhayani NH, Reavis KM, Swanström LL. Peroral endoscopic myotomy (POEM) is safe and effective in the setting of prior endoscopic intervention. *J Gastrointest Surg* 2013; 17: 1188-1192 [PMID: 23609138]
- 26 Ling T, Guo H, Zou X. Effect of peroral endoscopic myotomy in achalasia patients with failure of prior pneumatic dilation: a prospective case-control study. *J Gastroenterol Hepatol* 2014; 29: 1609-1613 [PMID: 24628480 DOI: 10.1111/jgh.12570]
- 27 Rohof WO, Boeckxstaens GE. Treatment of the patient with achalasia. *Curr Opin Gastroenterol* 2012; 28: 389-394 [PMID: 22508324 DOI: 10.1097/MOG.0b013e3283]
- 28 Shiwaku H, Inoue H, Beppu R, Nakashima R, Minami H, Shiroshita T, Yamauchi Y, Hoshino S, Yamashita Y. Successful treatment of diffuse esophageal spasm by peroral endoscopic myotomy. *Gastrointest Endosc* 2013; 77: 149-150 [PMID: 22482919 DOI: 10.1016/j.gie.2012.02.008]
- 29 Khashab MA, Saxena P, Kumbhari V, Nandwani M, Roland BC, Stein E, Clarke JO, Stavropoulos S, Inoue H, Pasricha PJ. Peroral endoscopic myotomy as a platform for the treatment of spastic esophageal disorders refractory to medical therapy (with video). *Gastrointest Endosc* 2014; 79: 136-139 [PMID: 24342590 DOI: 10.1016/j.gie.2013.08.021]
- 30 Kristensen HØ, Bjerregaard NC, Rask P, Mortensen FV, Kunda R. Peroral endoscopic myotomy (POEM) for nutcracker esophagus. Three cases with 12 months follow-up. *Scand J Gastroenterol* 2014; 49: 1285-1289 [PMID: 25225846 DOI: 10.3109/00365521.2014.958096]
- 31 Von Renteln D, Fuchs KH, Fockens P, Bauerfeind P, Vassiliou MC, Werner YB, Fried G, Breithaupt W, Heinrich H, Bredenoord AJ, Kersten JF, Verlaan T, Trevisan M, Rösch T. Peroral endoscopic myotomy for the treatment of achalasia: an international prospective multicenter study. *Gastroenterology* 2013; 145: 309-311. e1-e3 [PMID: 23665071 DOI: 10.1053/j.gastro.2013.04.057]
- 32 Kumbhari V, Saxena P, Messallam AA, Aguila G, Tieu AH, El-Zein M, Kalloo AN, Khashab MA. Fluoroscopy to document the extent of cardiomyotomy during peroral endoscopic myotomy. *Endoscopy* 2014; 46 Suppl 1 UCTN: E369-E370 [PMID: 25254580 DOI: 10.1055/s-0034-1377353]
- 33 Familiari P, Gigante G, Marchese M, Boskoski I, Bove V, Tringali A, Perri V, Onder G, Costamagna G. EndoFLIP system for the intraoperative evaluation of peroral endoscopic myotomy. *United European Gastroenterol J* 2014; 2: 77-83 [PMID: 24918011 DOI: 10.1177/2050640614521193]
- 34 Chen X, Li QP, Ji GZ, Ge XX, Zhang XH, Zhao XY, Miao L. Two-year follow-up for 45 patients with achalasia who underwent peroral endoscopic myotomy. *Eur J Cardiothorac Surg* 2014 Sep 4. [Epub ahead of print][PMID: 25193955]
- 35 Maradey-Romero C, Gabbard S, Fass R. Treatment of esophageal motility disorders based on the chicago classification. *Curr Treat Options Gastroenterol* 2014; 12: 441-455 [PMID: 25263532 DOI: 10.1007/s11938-014-0032-9]
- 36 Greene CL, Chang EJ, Oh DS, Worrell SG, Hagen JA, DeMeester SR. High resolution manometry sub-classification of Achalasia: does it really matter? : Does Achalasia sub-classification matter? *Surg Endosc* 2014 Sep 24. [Epub ahead of print][PMID: 25249148]
- 37 Costamagna G, Marchese M, Familiari P, Tringali A, Inoue H, Perri V. Peroral endoscopic myotomy (POEM) for oesophageal achalasia: preliminary results in humans. *Dig Liver Dis* 2012; 44: 827-832 [PMID: 22609465 DOI: 10.1016/j.dld.2012.04.003]
- 38 von Renteln D, Inoue H, Minami H, Werner YB, Pace A, Kersten JF, Much CC, Schachschal G, Mann O, Keller J, Fuchs KH, Rösch T. Peroral endoscopic myotomy for the treatment of achalasia: a prospective single center study. *Am J Gastroenterol* 2012; 107: 411-417 [PMID: 22068665 DOI: 10.1038/ajg.2011]
- 39 Chiu PW, Wu JC, Teoh AY, Chan Y, Wong SK, Liu SY, Yung MY, Lam CC, Sung JJ, Chan FK, Lau JY, Ng EK. Peroral endoscopic myotomy for treatment of achalasia: from bench to bedside (with video). *Gastrointest Endosc* 2013; 77: 29-38 [PMID: 23043852 DOI: 10.1016/j.gie.2012.08.018]
- 40 Ren Z, Zhong Y, Zhou P, Xu M, Cai M, Li L, Shi Q, Yao L. Perioperative management and treatment for complications during and after peroral endoscopic myotomy (POEM) for esophageal achalasia (EA) (data from 119 cases). *Surg Endosc* 2012; 26: 3267-3272 [PMID: 22609984 DOI: 10.1007/s00464-012-2336-y]
- 41 Zhou PH, Li QL, Yao LQ, Xu MD, Chen WF, Cai MY, Hu JW, Li L, Zhang YQ, Zhong YS, Ma LL, Qin WZ, Cui Z. Peroral endoscopic myotomy for failed Heller myotomy: a prospective single-center study. *Endoscopy* 2013; 45: 161-166 [PMID: 23389963 DOI: 10.1055/s-0032-1326203]
- Verlaan T, Rohof WO, Bredenoord AJ, Eberl S,

- Rösch T, Fockens P. Effect of peroral endoscopic myotomy on esophagogastric junction physiology in patients with achalasia. *Gastrointest Endosc* 2013; 78: 39-44 [PMID: 23453184 DOI: 10.1016/j.gie.2013.01.006]
- 42 Minami H, Isomoto H, Yamaguchi N, Matsushima K, Akazawa Y, Ohnita K, Takeshima F, Inoue H, Nakao K. Peroral endoscopic myotomy for esophageal achalasia: clinical impact of 28 cases. *Dig Endosc* 2014; 26: 43-51 [PMID: 23581563 DOI: 10.1111/den.12086]
- 43 Inoue H, Minami H, Kobayashi Y, Sato Y, Kaga M, Suzuki M, Satodate H, Odaka N, Itoh H, Kudo S. Peroral endoscopic myotomy (POEM) for esophageal achalasia. *Endoscopy* 2010; 42: 265-271 [PMID: 20354937 DOI: 10.1055/s-0029-1244080]
- 44 Ujiki MB, Yetasook AK, Zapf M, Linn JG, Carbray JM, Denham W. Peroral endoscopic myotomy: A short-term comparison with the standard laparoscopic approach. *Surgery* 2013; 154: 893-897; discussion 897-900 [PMID: 24074429 DOI: 10.1016/j.surg.2013.04.042]
- 45 Teitelbaum EN, Rajeswaran S, Zhang R, Sieberg RT, Miller FH, Soper NJ, Hungness ES. Peroral esophageal myotomy (POEM) and laparoscopic Heller myotomy produce a similar short-term anatomic and functional effect. *Surgery* 2013; 154: 885-891; discussion 891-892 [PMID: 24074428 DOI: 10.1016/j.surg.2013.04.051]
- 46 Hungness ES, Teitelbaum EN, Santos BF, Arafat FO, Pandolfino JE, Kahrilas PJ, Soper NJ. Comparison of perioperative outcomes between peroral esophageal myotomy (POEM) and laparoscopic Heller myotomy. *J Gastrointest Surg* 2013; 17: 228-235 [PMID: 23054897 DOI: 10.1007/s11605-012-2030-3]
- 47 Teitelbaum EN, Soper NJ, Pandolfino JE, Kahrilas PJ, Hirano I, Boris L, Nicodème F, Lin Z, Hungness ES. Esophagogastric junction distensibility measurements during Heller myotomy and POEM for achalasia predict postoperative symptomatic outcomes. *Surg Endosc* 2015; 29: 522-528 [PMID: 25055891 DOI: 10.1007/s00464-014-3733-1]
- 48 Bhayani NH, Kurian AA, Dunst CM, Sharata AM, Rieder E, Swanstrom LL. A comparative study on comprehensive, objective outcomes of laparoscopic Heller myotomy with per-oral endoscopic myotomy (POEM) for achalasia. *Ann Surg* 2014; 259: 1098-1103 [PMID: 24169175 DOI: 10.1097/SLA.0000000000000268]
- 49 Orenstein SB, Raigani S, Wu YV, Pauli EM, Phillips MS, Ponsky JL, Marks JM. Peroral endoscopic myotomy (POEM) leads to similar results in patients with and without prior endoscopic or surgical therapy. *Surg Endosc* 2014; Sep 24. [Epub ahead of print][PMID: 25249143]
- 50 Valdovinos MA, Zavala-Solares MR, Coss-Adame E. Esophageal hypomotility and spastic motor disorders: current diagnosis and treatment. *Curr Gastroenterol Rep* 2014; 16: 421 [PMID: 25376746 DOI: 10.1007/s11894-014-0421-1]

同行评价

本文是新技术临床应用的综合介绍, 对消化科临床医师有指导意义。

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利



慢性乙型肝炎患者抗病毒治疗与免疫细胞上PD-1/PD-L1表达的关系

程雪, 罗亚文, 易学东

背景资料

在我国, 乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染是引起肝损伤及终末期肝病的主要原因, 目前认为HBV的不断复制并由此导致的宿主免疫调控的异常是HBV感染后慢性化的主要原因, 程序性死亡分子1(programmed death 1, PD-1)/程序性死亡分子1配体1(PD-1 ligand 1, PD-L1)通路被认为与慢性HBV感染后结局相关。

程雪, 罗亚文, 遵义医学院附属医院感染科 贵州省遵义市 563003

易学东, 遵义医学院附属医院药剂科 贵州省遵义市 563003
程雪, 在读硕士, 主要从事慢性乙型肝炎免疫发病机制与治疗研究。

贵州省科技厅社会发展攻关基金资助项目, No. 黔科合SY字[2011]3048

作者贡献分布: 本综述由程雪完成; 罗亚文负责审校; 易学东协助发表。

通讯作者: 罗亚文, 主任医师, 563003, 贵州省遵义市大连路149号, 遵义医学院附属医院感染科. luoyw719@163.com

收稿日期: 2015-01-14 修回日期: 2015-03-13

接受日期: 2015-03-18 在线出版日期: 2015-04-28

Relationship between antiviral therapy and PD-1/PD-L1 expression on immune cells in chronic hepatitis B patients

Xue Cheng, Ya-Wen Luo, Xue-Dong Yi

Xue Cheng, Ya-Wen Luo, Department of Infectious Diseases, Affiliated Hospital of Zunyi Medical College, Zunyi 563003, Guizhou Province, China

Xue-Dong Yi, Department of Pharmacy, Affiliated Hospital of Zunyi Medical College, Zunyi 563003, Guizhou Province, China

Supported by: Science and Technology Program of Guizhou Science and Technology Commission, No. SY[2011]3048

Correspondence to: Ya-Wen Luo, Chief Physician, Department of Infectious Diseases, Affiliated Hospital of Zunyi Medical College, 149 Dalian Road, Zunyi 563003, Guizhou Province, China. luoyw719@163.com

Received: 2015-01-14 Revised: 2015-03-13

Accepted: 2015-03-18 Published online: 2015-04-28

Abstract

In China, the immune pathological damage of hepatocytes induced by the persistent replication

of hepatitis B virus (HBV) is regarded as the reason that leads to HBV infection chronicity and aggravates the patient's condition. Therefore, antiviral therapy is effective measures to prevent the aggravation of patient's condition after HBV infection. Among several pathogenic mechanisms associated with the host immune dysregulation, programmed death 1 (PD-1)/PD-1 ligand 1 (PD-L1) pathway is believed to be related with the outcome of HBV infection. This review will discuss the relationship between antiviral therapy and PD-1/PD-L1 expression on immune cells in chronic hepatitis B (CHB) patients.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Chronic hepatitis B; Antiviral therapy; PD-1/PD-L1

Cheng X, Luo YW, Yi XD. Relationship between antiviral therapy and PD-1/PD-L1 expression on immune cells in chronic hepatitis B patients. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(12): 1910-1916 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1910.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i12.1910>

摘要

在我国, 乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)在体内不断复制并由此导致的肝细胞免疫病理损伤是HBV感染后慢性化及病情加重的原因, 因此, 抗病毒是阻止病情进展的有效手段。在多种与宿主免疫调控异常有关的发病机制中, 程序性死亡分子1(programmed death 1, PD-1)/程序性死亡分

同行评议者

陈泽雄, 主任医师, 中山大学附属第一医院中医科; 高英堂, 研究员, 天津市第三中心医院; 管世鹤, 教授, 主任医师, 博士生导师, 安徽医科大学第二附属医院; 林潮双, 主任医师, 博士生导师, 中山大学附属第三医院感染科; 杨江华, 副教授, 皖南医学院弋矶山医院感染科

子1配体1(PD-1 ligand 1, PD-L1)通路被认为与HBV感染后结局相关, 本文就慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)患者抗病毒治疗与免疫细胞上PD-1/PD-L1表达间关系进行综述。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 慢性乙型肝炎; 抗病毒治疗; 程序性死亡分子1/程序性死亡分子1配体

核心提示: 本文通过综述近年来国内外有关程序性死亡分子1(programmed death 1, PD-1)/程序性死亡分子1配体1(PD-1 ligand 1, PD-L1)通路与T细胞间关系, α -干扰素、核苷(酸)类似物抗病毒后病毒学应答及乙型肝炎e抗原(hepatitis B e antigen)/抗-HBe血清学转换与不同免疫细胞上PD-1/PD-L1表达关系的研究结果进行了剖析, 并对其在慢性乙型肝炎治疗中的作用进行了展望。

程雪, 罗亚文, 易学东. 慢性乙型肝炎患者抗病毒治疗与免疫细胞上PD-1/PD-L1表达的关系. 世界华人消化杂志 2015; 23(12): 1910-1916 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1910.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i12.1910>

0 引言

目前认为乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染激发宿主免疫调控的异常是导致慢性肝损伤的主要原因, 已有的研究认为慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)患者体内免疫调控异常主要表现为抗HBV的特异性细胞免疫功能低下, 同时伴有不同程度的树突状细胞、细胞毒性T细胞功能损伤, Th(helper T cells)1/Th2比例失衡, 程序性死亡分子1(programmed death 1, PD-1)/程序性死亡分子1配体1(PD-1 ligand 1, PD-L1)通路异常, 调节性T细胞数量及功能异常等方面, 其中对PD-1/PD-L1表达与慢性HBV感染后肝损害关系的研究较为成熟; 有效的抗病毒治疗是阻止CHB患者病情进展的根本手段, 但不同的CHB患者的抗病毒的应答不同, 是否与自身免疫应答有关, 我们从PD-1/PD-L1通路与抗病毒疗效间关系进行综述。

1 PD-1、PD-L1及PD-1/PD-L1通路

1.1 PD-1 人的PD-1基因位于染色体的2q37.35, PD-1也称CD279, 他是分子量为55 kDa的单体型I型跨膜蛋白^[1], 是CD28免疫球蛋白超家族

成员, PD-1由细胞外区、跨膜区和胞内区3部分构成, 胞外区在与配体结合中起主要作用, PD-1的胞浆区尾部有2个酪氨酸残基, N端酪氨酸残基参与构成一个免疫受体酪氨酸抑制基序, C端酪氨酸残基则参与构成一个免疫受体酪氨酸转换基序, 具有高度保守性, 提示其具有重要功能^[2]; PD-1主要表达于活化的CD4⁺T细胞、CD8⁺T细胞、NKT细胞、B细胞以及单核细胞等表面。

1.2 PD-L1 PD-1的配体包括PD-L1和PD-L2, PD-L1又称CD274或B7-H1, 人类的PD-L1基因定位于人9q24.2, 可编码290个氨基酸, PD-L1表达广泛, T细胞、B细胞、mDCs(myeloid dendritic cells)、血管内皮细胞、多种间质细胞等均可被诱导表达PD-L1^[3]; 相对PD-L1, PD-L2的表达较局限, 在人类, PD-L2仅表达于抗原提呈细胞和血管内皮细胞上^[4,5]。

1.3 PD-1/PD-L1通路 T细胞活化需双信号, 第一信号是抗原提呈细胞(antigen-presenting cell, APC)递呈的与主要组织相容性复合体(major histocompatibility complex, MHC)结合的抗原肽, 第二信号是APC表面分子提供的共刺激信号^[6]。在多条共刺激信号途径中, 负向的协同共刺激分子PD-1及其配体PD-L1的信号途径是最新认为与慢性病毒感染关系最为密切, 且是很有治疗前景的靶位。由于PD-L1广泛的表达, 提示PD-1/PD-L1信号通路免疫调控的广泛性, 导致其在自身免疫性疾病^[7,8]、移植排斥反应^[9,10]、肿瘤免疫逃逸^[11,12]及病毒感染尤其是慢性病毒感染性疾病^[13-15]的发生、发展密切相关, 在人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV)、HBV、丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)等慢性病毒感染中, T细胞的功能耗竭显示和PD-1的表达密切相关, 阻断PD-1/PD-L1能恢复耗竭T细胞的功能。在HBV感染与PD-1/PD-L1表达关系的研究发现: 在急性HBV感染早期, HBV特异性CD8⁺T细胞上PD-1的表达明显增加^[16-18]; 而来自同一个体的巨细胞病毒和流感病毒特异性CD8⁺T细胞上PD-1保持在低水平, 说明了PD-1表达在急性HBV感染者特异性CD8⁺T细胞上高表达具有特异性^[19]; 既往研究^[20-23]提示CHB患者T淋巴细胞功能下降可能与外周血T细胞上PD-1/PD-L1的表达升高有关; 总之, 既往研究提示HBV感染后T细胞上有PD-1、PD-L1的

■ 研究前沿

目前慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)患者抗病毒疗效与宿主免疫状态的关系是本领域的研究热点、重点, 进一步深入了解宿主免疫状态与抗病毒疗效的关系, 提高抗病毒疗效是亟待研究的问题。

■ 相关报道

国内外研究发现: CHB患者抗病毒治疗对宿主免疫状态在一定程度上有所影响, 而免疫状态的变化与抗病毒疗效有关。

表达, 且其表达水平与特异性T细胞功能有关。

2 CHB患者抗病毒治疗与免疫细胞上PD-1/PD-L1表达的关系

目前临床上针对CHB患者的抗病毒药物主要是 α -干扰素(interferon- α , IFN- α)和核苷(酸)类似物(nucleotide analogues, NA), 干扰素可通过免疫调节机制作用于细胞和体液免疫的几乎每个环节, 还可诱导产生抗病毒蛋白, 从而增强机体清除病毒的能力^[24]; NA主要通过抑制HBV复制过程中逆转录酶的活性而发挥抗HBV作用, 可明显抑制HBV DNA的复制。目前CHB患者的抗病毒治疗主要以HBV DNA载量下降及乙型肝炎e抗原(hepatitis B e antigen, HBeAg)/抗-HBe的血清转换作为评价疗效的重要指标, 但由于抗病毒机制不同, 两类药物对CHB患者免疫细胞上PD-1/PD-L1的影响是否不同, 免疫细胞上PD-1/PD-L1水平变化是否与疗效有关?

2.1 IFN- α 治疗与CHB患者免疫细胞上PD-1/PD-L1表达的关系 在慢性HBV感染中, IFN- α 可通过免疫调节增强机体抗病毒的能力, 目前关于IFN- α 疗效与机体免疫关系的研究涉及多种免疫调节机制, 我们已知外周血单个核细胞(peripheral blood mononuclear cell, PBMC)是参与CHB患者固有免疫应答的免疫细胞, Geng等^[25]和潘修成等^[26]均报道CHB患者PBMC上PD-L1表达水平增高, 且与谷丙转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)水平呈正相关, 而与HBV复制水平无关; 随后Zhang等^[27]的研究表明CHB患者PBMC上PD-1也明显增加, 但未发现PD-1的表达水平与ALT和HBV载量之间存在相关性; Han等^[28]还发现CHB患者HBeAg能上调外周血单核细胞上PD-1/PD-L1的表达。CHB患者在普通IFN- α 治疗过程中^[29], PBMC上PD-L1表达与肝脏炎症呈正相关, 而与HBV病毒载量变化亦无明显相关性, 但在出现HBeAg/抗-HBe血清学转换的完全应答组PBMC上PD-L1表达水平显著下降; 以上研究提示CHB患者PBMC上PD-L1的表达可能与肝脏炎症程度有关, 似乎与HBV DNA载量无关, 但普通IFN- α 抗病毒后PBMC上PD-L1表达下降者可能更易于实现HBeAg/抗-HBe血清学转换。以往的研究^[30]已知记忆性CD8⁺ T细胞在清除HBV的免疫应答中起着重要作用,

在聚乙二醇 α -干扰素(pegylated-interferon- α , Peg-IFN- α)治疗的CHB患者, 随着HBV DNA载量的下降, 记忆性CD8⁺ T细胞上的PD-1表达下调, 记忆性CD8⁺ T细胞抗病毒功能也随之恢复, 从而加速HBV的清除。mDCs作为重要的抗原提呈细胞之一, 在HBV的清除中起着重要作用, Peg-IFN- α -2a治疗CHB患者时发现^[31]: CHB患者随着Peg-IFN- α -2a抗病毒时间的延长, HBV DNA明显下降及肝脏炎症程度改善的有效组患者mDCs上B7-H1的表达呈现下降趋势, 而无效组患者mDCs细胞上B7-H1表达水平上调; 耿楠等^[32]的研究亦发现Peg-IFN- α 治疗12 wk, 发生早期病毒学应答的CHB患者mDCs上B7-H1表达下降而非早期病毒学应答组mDCs上B7-H1表达呈持续高水平, 以上研究提示mDCs上B7-H1表达水平的变化与Peg-IFN- α 的抗病毒疗效有关。特异性CD8⁺ T细胞介导的细胞免疫在慢性HBV感染后病毒清除中起重要作用, 特异性CD8⁺ T细胞在HBV慢性感染阶段体现为功能性损伤, 是HBV慢性持续性感染的重要原因之一, 有研究^[33,34]表明: CHB患者Peg-IFN- α 抗病毒过程中随着HBV DNA载量的下降, CD8⁺ T细胞上PD-1表达下调, 动态研究发现CD8⁺ T细胞上PD-1表达与HBV DNA载量呈正相关, 由此可见, Peg-IFN- α 可能通过下调CD8⁺ T细胞上PD-1, 从而使CD8⁺ T淋巴细胞的功能得到改善, 抑制病毒复制, 改善肝脏炎症反应, 最终发挥抗病毒疗效。但对CD4⁺ T细胞上PD-1的表达的变化, 不同的研究者却得出不同结论^[33,35], 可能与不同种类CD4⁺ T细胞与HBV清除间的关系不同有关, 有待于以后大量的研究证实。总之, 通过CHB患者干扰素抗病毒治疗与免疫细胞上的PD-1/PD-L1间关系研究发现: 干扰素治疗可影响CHB患者不同免疫细胞上的PD-1/PD-L1的表达, 但不同免疫细胞上PD-1/PD-L1表达不同, PD-1/PD-L1水平的变化可能使免疫细胞的功能得到恢复, 从而有利于病毒的清除, 协同增强干扰素的抗病毒效果。

2.2 NA抗病毒治疗与CHB患者免疫细胞上PD-1/PD-L1表达的关系

2.2.1 NA抗病毒治疗后病毒学应答与CHB患者免疫细胞上PD-1/PD-L1表达的关系: NA通过抑制HBV复制过程中逆转录酶的活性而具有强大抗病毒活力, 目前已知NA本身对抗HBV

免疫并无直接作用, 在免疫应答中作为与慢性HBV感染相关的PD-1/PD-L1通路, 两者在NA抗病毒后病毒学应答间存在怎样的联系? 作为CHB患者清除HBV的主要效应细胞, 既往研究^[22,36-39]已证实HBV特异性T细胞功能耗竭引起的其增殖及产生细胞因子能力的降低是导致HBV持续感染的重要原因, 而PD-1/PD-L1通路与T细胞功能耗竭密切相关. 在NA抗病毒治疗CHB患者的研究^[40-45]发现, 无论是否发生HBeAg血清学转换, 随着血清HBV DNA载量的下降, CD8⁺ T细胞上PD-1的表达也随之下降, CD8⁺ T细胞的功能得以恢复, 以协同促进HBV的清除. Evans等^[42]通过测定NA抗病毒前后IFN- γ 水平及PD-1 mRNA进一步发现, 随着HBV DNA载量的下降, PD-1 mRNA与PD-1的表达呈平行下降趋势, 病毒特异性T细胞的活性和分泌IFN- γ 的能力得到改善, 自身抗病毒能力得以增强. Li等^[40]的研究还发现: 在核苷类药物治疗的前24 wk PD-1⁺CD8⁺ T细胞的数量与HBV DNA的载量下降呈正相关, 然而这种相关性只持续到第36周, 从治疗的第36周开始, PD-1⁺CD8⁺ T细胞的数量并不随HBV DNA的下降继续下降, 反而在HBV DNA继续下降时有上升趋势, 这可能是引起核苷类治疗时仍发生HBV持续感染的原因, 提示两者在抗病毒后期并非发挥协同作用. 而Hou等^[46]研究发现NA抗病毒治疗过程中无论是否发生病毒学应答, 在第12周时, CD8⁺ T细胞上PD-1的表达水平相似, 但早期病毒学应答组CD4⁺ T细胞上PD-1的表达明显下降, 而非早期病毒学应答组CD4⁺ T细胞上PD-1表达却未发现显著变化, 但是在抗病毒治疗的第24周和52周时, 发生病毒学应答组CD8⁺ T、CD4⁺ T细胞上PD-1的表达要比未发生病毒学应答组明显降低, 因此24 wk可能作为CD8⁺ T、CD4⁺ T细胞上PD-1表达预测病毒学应答的一个时间点, 在该时间点发生病毒学应答组CD8⁺ T、CD4⁺ T细胞上PD-1表达的下降和HBV DNA水平的下降直接相关, 而非病毒学应答组, 却未发现这种相关性的存在, 原因不清楚. 抗病毒治疗过程中除了T淋巴细胞表面PD-1表达的变化, 有学者还发现在抗病毒治疗过程中PBMC上PD-L1的表达也有所变化. 吴列秀等^[47]在恩替卡韦抗病毒治疗第24周时发现病毒学应答组PBMC表面B7-H1表达水平明显下降, 无应答组患者PBMC上B7-H1表达水平变

化不大, 病毒学应答组PBMC上B7-H1表达水平明显低于无应答组, 但继续观察第24周至第48周时虽也有下降但意义不大, 提示NA抗病毒疗效与PBMC上B7-H1表达水平有关, 但可能只限于24 wk内疗效判断. 谢冬英等^[48]通过对人类白细胞抗原-A2(human leukocyte antigen-A2, HLA-A2), HBeAg阳性CHB患者在口服替比夫定治疗24 wk时, 还发现随着HBV DNA水平的下降, PBMC表面PD-L1的表达以及HBV特异性CD8⁺ T淋巴细胞PD-1表达均逐渐下降. 因此, CHB患者在NA治疗中病毒学应答与不同免疫细胞上PD-1/PD-L1表达有关, 但只限于抗病毒的一定阶段, 即其变化可能存在时效关系, 还需要进一步大样本更长期的观察证实.

2.2.2 NA抗病毒治疗后HBeAg/抗-HBe血清学转换与CHB患者免疫细胞上PD-1/PD-L1表达的关系: 由于NA对CHB患者免疫系统无直接作用, 因此, 低的HBeAg血清学转换率是其特点. 我们已知CHB患者外周血高滴度的抗原能刺激HBV特异性CD8⁺ T细胞上PD-1的表达增加, 病毒载量和HBeAg共同引起PD-1的表达和T细胞的功能受损^[49]. 接受NA治疗的HBeAg阳性CHB患者^[42], 经过抗病毒治疗后, 随HBV DNA载量的下降, CD8⁺ T上PD-1表达均有下降, 但与未发生HBeAg/抗-HBe血清学转换组相比, 发生HBeAg血清学转换组在CD8⁺ T细胞上PD-1表达下降的基础上又进一步下降了50%, 表明抗病毒治疗后CD8⁺ T上PD-1表达的持续下降和HBeAg/抗-HBe血清学转换密切相关; 同样Xia等^[41]通过动态观察HBeAg阳性CHB患者恩替卡韦抗病毒治疗过程, 不同时期外周血T淋巴细胞上PD-1表达的变化也发现相似的结论: 发生HBeAg/抗-HBe血清学转换组CD4⁺ T及CD8⁺ T细胞表面PD-1表达较未发生血清学转换组明显下降, 且是否发生HBeAg/抗-HBe血清学转换还与CD8⁺ T细胞上PD-1的下降速度和幅度密切相关, 提示抗病毒治疗后T淋巴细胞上PD-1水平, 尤其是CD8⁺ T细胞上PD-1的快速下降对后期HBeAg/抗-HBe血清学转换有一定的预测作用. 此外, 谢冬英等^[50]的研究表明发生HBeAg/抗-HBe血清学转换组分别与HBeAg消失但未产生抗-HBe组、HBeAg仍阳性组相比, PBMC、HBV特异性CD8⁺ T淋巴细胞上PD-1、PD-L1下降幅度更明显, 且PBMC、CD8⁺ T细胞上PD-1表达的平均值较基线下降幅度也明显

创新盘点

本文对CHB患者抗病毒药物: 干扰素(interferon, IFN)及核苷(酸)类似物(nucleotide analogues, NA)疗效与不同免疫细胞上PD-1/PD-L1的变化关系进行总结, 探讨抗病毒机制不同的两类药疗效与免疫细胞上PD-1/PD-L1的关系, 进一步提高CHB患者抗病毒疗效及与免疫调控的联合治疗奠定基础.

应用要点

从CHB患者抗病毒治疗后病毒学、血清学应答与免疫细胞上PD-1/PD-L1表达变化的关系, 进一步探讨抗病毒疗效与免疫状态的关系, 旨在提高CHB患者的抗病毒疗效提供依据。

高于未发生HBeAg/抗-HBe血清学转换组; 其同样的情况在不变的自然杀伤T(invariant nature killer T, iNKT)细胞也有所体现, CHB患者经替比夫定抗病毒治疗后发现, 发生HBeAg/抗-HBe血清学转换组与未发生血清学转换组的患者相比, iNKT细胞上PD-1的表达明显下降; 在抗病毒治疗过程中, 由于iNKT细胞表面PD-1表达的下降使iNKT细胞凋亡减少, 增强机体的抗病毒免疫应答有利于病毒的清除^[51]。但Hou等^[46]报道CHB患者经抗病毒治疗后HBeAg/抗-HBe血清学转换组和未发生血清学转换组相比, 两组的CD4⁺ T细胞和CD8⁺ T细胞上PD-1的表达从基线到52 wk时都未见明显差异, 这与以上的报道都不同。总之, NA抗病毒治疗HBeAg阳性CHB患者是否发生HBeAg/抗-HBe血清学转换与多种免疫细胞上PD-1/PD-L1的表达均有关, 尤其是抗病毒后HBV特异性CD8⁺ T淋巴细胞上PD-1、PD-L1持续进行性下降者更易出现HBeAg/抗-HBe血清学转换, 以实现NA抗病毒的完全应答。

3 结论

以上研究结果表明, 无论是IFN- α 还是NA抗病毒治疗后CHB患者多种免疫细胞上PD-1/PD-L1的表达均发生了变化, 这种变化可能存在时效关系, 与是否发生病毒学应答及HBeAg/抗-HBe血清学转换有关, 虽然目前在CHB患者针对阻断PD-1/PD-L1通路的免疫治疗还没有用于临床, 但结合目前国内外大量关于抗病毒治疗与PD-1/PD-L1表达关系的研究, 发现抗病毒治疗能通过改变多种免疫细胞上PD-1/PD-L1的表达来恢复其功能, 从而有利于清除HBV, 提高抗病毒治疗效果, 因此, CHB患者抗病毒后免疫细胞上PD-1/PD-L1的表达究竟出现怎样的变化, 在什么阶段出现的变化能更好地预测抗病毒疗效, 抗病毒与PD-1/PD-L1间关系的具体机制是什么, 是我们今后需要进一步完善的工作。

4 参考文献

- 1 Ishida Y, Agata Y, Shibahara K, Honjo T. Induced expression of PD-1, a novel member of the immunoglobulin gene superfamily, upon programmed cell death. *EMBO J* 1992; 11: 3887-3895 [PMID: 1396582]
- 2 申健, 刘芃, 刘映峰, 马骊. PD-1/PD-L1信号通路: 研究现状与展望. *现代免疫学* 2011; 31: 335-339
- 3 Fife BT, Pauken KE. The role of the PD-1 pathway

- in autoimmunity and peripheral tolerance. *Ann N Y Acad Sci* 2011; 1217: 45-59 [PMID: 21276005 DOI: 10.1111/j.1749-6632.2010.05919.x]
- 4 Freeman GJ, Wherry EJ, Ahmed R, Sharpe AH. Reinvigorating exhausted HIV-specific T cells via PD-1-PD-1 ligand blockade. *J Exp Med* 2006; 203: 2223-2227 [PMID: 17000870 DOI: 10.1084/jem.20061800]
- 5 Latchman Y, Wood CR, Chernova T, Chaudhary D, Borde M, Chernova I, Iwai Y, Long AJ, Brown JA, Nunes R, Greenfield EA, Bourque K, Bousiotis VA, Carter LL, Carreno BM, Malenkovich N, Nishimura H, Okazaki T, Honjo T, Sharpe AH, Freeman GJ. PD-L2 is a second ligand for PD-1 and inhibits T cell activation. *Nat Immunol* 2001; 2: 261-268 [PMID: 11224527 DOI: 10.1038/85330]
- 6 Carreno BM, Collins M. The B7 family of ligands and its receptors: new pathways for costimulation and inhibition of immune responses. *Annu Rev Immunol* 2002; 20: 29-53 [PMID: 11861596 DOI: 10.1146/annurev.immunol.20.091101.091806]
- 7 Pedoeem A, Azoulay-Alfaguter I, Strazza M, Silverman GJ, Mor A. Programmed death-1 pathway in cancer and autoimmunity. *Clin Immunol* 2014; 153: 145-152 [PMID: 24780173 DOI: 10.1016/j.clim.2014.04.010]
- 8 Greisen SR, Rasmussen TK, Stengaard-Pedersen K, Hetland ML, Hørslev-Petersen K, Hvid M, Deleuran B. Increased soluble programmed death-1 (sPD-1) is associated with disease activity and radiographic progression in early rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol* 2014; 43: 101-108 [PMID: 24182347 DOI: 10.3109/03009742.2013.823517]
- 9 Liu C, Chen H, Jia J, Hong T, Wang C. DCs sensitized with mPD-L1-Ig fusion protein improve the effect of heart transplantation in mice by promoting the generation of T-reg cells. *Cell Immunol* 2014; 290: 169-177 [PMID: 24997656 DOI: 10.1016/j.cellimm.2014.04.005]
- 10 Guo X, Jie Y, Ren D, Zeng H, Zhang Y, He Y, Pan Z. In vitro-expanded CD4(+)CD25(high)Foxp3(+) regulatory T cells controls corneal allograft rejection. *Hum Immunol* 2012; 73: 1061-1067 [PMID: 22939904 DOI: 10.1016/j.humimm.2012.08.014]
- 11 Tsai KK, Zarzoso I, Daud AI. PD-1 and PD-L1 antibodies for melanoma. *Hum Vaccin Immunother* 2014; 10: 3111-3116 [PMID: 25625924 DOI: 10.4161/21645515.2014.983409]
- 12 Shen JK, Cote GM, Choy E, Hornicek FJ, Duan Z. Targeting programmed cell death ligand 1 in osteosarcoma: an auto-commentary on therapeutic potential. *Oncoimmunology* 2014; 3: e954467 [PMID: 25610746 DOI: 10.4161/21624011.2014.954467]
- 13 Mehraj V, Jenabian MA, Vyboh K, Routy JP. Immune Suppression by Myeloid Cells in HIV Infection: New Targets for Immunotherapy. *Open AIDS J* 2014; 8: 66-78 [PMID: 25624956 DOI: 10.2174/1874613601408010066]
- 14 Staron MM, Gray SM, Marshall HD, Parish IA, Chen JH, Perry CJ, Cui G, Li MO, Kaech SM. The transcription factor FoxO1 sustains expression of the inhibitory receptor PD-1 and survival of antiviral CD8(+) T cells during chronic infection. *Immunity* 2014; 41: 802-814 [PMID: 25464856 DOI: 10.1016/j.immuni.2014.10.013]
- 15 Cheng HY, Kang PJ, Chuang YH, Wang YH, Jan

- MC, Wu CF, Lin CL, Liu CJ, Liaw YF, Lin SM, Chen PJ, Lee SD, Yu MW. Circulating programmed death-1 as a marker for sustained high hepatitis B viral load and risk of hepatocellular carcinoma. *PLoS One* 2014; 9: e95870 [PMID: 25427199 DOI: 10.1371/journal.pone.0095870]
- 16 Zhang Z, Zhang JY, Wherry EJ, Jin B, Xu B, Zou ZS, Zhang SY, Li BS, Wang HF, Wu H, Lau GK, Fu YX, Wang FS. Dynamic programmed death 1 expression by virus-specific CD8 T cells correlates with the outcome of acute hepatitis B. *Gastroenterology* 2008; 134: 1938-1949, 1949. e1-e3 [PMID: 18455515 DOI: 10.1053/j.gastro.2008.03.037]
- 17 Xu B, Zhang Z, Shi Y, Chen XY, Wang FS. [PD-1 up-regulation influenced apoptosis of HBV-specific CD8 T cells in patients with acute resolved hepatitis B]. *Zhonghua Yixue Zazhi* 2009; 89: 1158-1161 [PMID: 19595077]
- 18 Gu LL, Xu B, Zhang JY, Zhang Z, Wang FS. [Dynamic expression of PD-1 in HBV-specific cytotoxic T lymphocytes correlates with memory T-cell development in acute hepatitis B patients]. *Zhonghua Ganzangbing Zazhi* 2008; 16: 649-653 [PMID: 18822202]
- 19 金波, 张纪元, 张政, 王慧芬, 王福生. PD-1表达对急性乙型肝炎患者HBV特异性CD8⁺ T细胞功能的影响. *肝脏* 2008; 13: 310-314
- 20 Chen J, Wang XM, Wu XJ, Wang Y, Zhao H, Shen B, Wang GQ. Intrahepatic levels of PD-1/PD-L correlate with liver inflammation in chronic hepatitis B. *Inflamm Res* 2011; 60: 47-53 [PMID: 20661763 DOI: 10.1007/s00011-010-0233-1]
- 21 Wang L, Zhao C, Peng Q, Shi J, Gu G. Expression levels of CD28, CTLA-4, PD-1 and Tim-3 as novel indicators of T-cell immune function in patients with chronic hepatitis B virus infection. *Biomed Rep* 2014; 2: 270-274 [PMID: 24649109 DOI: 10.3892/br.2014.217]
- 22 Raziorrouh B, Heeg M, Kurktschiv P, Schraut W, Zachoval R, Wendtner C, Wächter M, Spannagl M, Denk G, Ulsenheimer A, Bengsch B, Pircher H, Diepolder HM, Grüner NH, Jung MC. Inhibitory phenotype of HBV-specific CD4⁺ T-cells is characterized by high PD-1 expression but absent coregulation of multiple inhibitory molecules. *PLoS One* 2014; 9: e105703 [PMID: 25144233 DOI: 10.1371/journal.pone.0105703]
- 23 Xu P, Chen YJ, Chen H, Zhu XY, Song HF, Cao LJ, Wang XF. The expression of programmed death-1 in circulating CD4⁺ and CD8⁺ T cells during hepatitis B virus infection progression and its correlation with clinical baseline characteristics. *Gut Liver* 2014; 8: 186-195 [PMID: 24672661 DOI: 10.5009/gnl.2014.8.2.186]
- 24 孙冉, 余祖江. 干扰素治疗病毒性肝炎的机制. *医药论坛杂志* 2010; 31: 205-207
- 25 Geng L, Jiang G, Fang Y, Dong S, Xie H, Chen Y, Shen M, Zheng S. B7-H1 expression is upregulated in peripheral blood CD14⁺ monocytes of patients with chronic hepatitis B virus infection, which correlates with higher serum IL-10 levels. *J Viral Hepat* 2006; 13: 725-733 [PMID: 17052271 DOI: 10.1111/j.13652893.2006.00746.x]
- 26 潘修成, 辛杰晶, 任劲松, 毛娟娟, 刘梅, 李丽, 陈明. 慢性乙型肝炎患者外周血单个核细胞PD-L1表达对T淋巴细胞功能的抑制作用. *中华临床医师杂志* 2011; 5: 1788-1791
- 27 Zhang M, Xiao XQ, Liu SF, Liang YS, Peng ML, Xu Y, Gong GZ. [Demethylation pattern of PD-1 gene in promoter region is associated with the PD-1 expression on peripheral blood mononuclear cells in chronic hepatitis B patients]. *Zhonghua Yixue Zazhi* 2013; 93: 336-340 [PMID: 23660203]
- 28 Han YP, Li J, Jiang LF, Xu QQ, Liu B, Dong L, Chen N, Kong LH, Xie FR, Huang ZH. [Hepatitis B e antigen from chronic hepatitis B patients induces Th1/Th2 cytokine imbalance in vitro]. *Zhonghua Ganzangbing Zazhi* 2013; 21: 584-589 [PMID: 24119737 DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2013.08.006]
- 29 辛杰晶, 潘修成, 毛娟娟, 任劲松, 刘梅, 李丽. α -干扰素治疗慢性乙型肝炎患者外周血调节性T细胞比例及单核细胞程序性死亡受体-1配体表达的变化及意义. *徐州医学院学报* 2011; 31: 163-165
- 30 Liu YZ, Hou FQ, Ding P, Ren YY, Li SH, Wang GQ. Pegylated interferon α enhances recovery of memory T cells in e antigen positive chronic hepatitis B patients. *Viral J* 2012; 9: 274 [PMID: 23158844 DOI: 10.1186/1743-422X-9-274]
- 31 李永纲, 陈良恩, 陈国凤, 王福生. 聚乙二醇化干扰素 α -2a治疗慢性乙型肝炎患者免疫细胞B7-H1表达的特点及其临床意义. *中华肝脏病杂志* 2008; 16: 421-524
- 32 耿楠, 陈新月. 干扰素治疗慢性乙型肝炎患者B7-H1/PD-1表达与早期病毒学应答的关系. *中国病案* 2011; 12: 63-65
- 33 梁雪松, 李成忠, 万谟彬, 张迁. 外周血T细胞表面PD-1在慢性乙型肝炎患者干扰素治疗期间的表达. *世界华人消化杂志* 2009; 17: 2899-2902
- 34 程健, 孙静, 周文三, 严晓敏, 刘勇, 许林, 吴静, 林丽, 吴超. 慢性乙型肝炎患者抗病毒治疗早期T细胞表面PD-1的表达. *胃肠病学* 2009; 14: 483-487
- 35 Ma H, Zhang HH, Wei L. Frequency of T-cell FoxP3⁺ Treg and CD4⁺/CD8⁺ PD-1 expression is related to HBeAg seroconversion in hepatitis B patients on pegylated interferon. *Chin Med J (Engl)* 2013; 126: 267-273 [PMID: 23324275]
- 36 Bengsch B, Martin B, Thimme R. Restoration of HBV-specific CD8⁺ T cell function by PD-1 blockade in inactive carrier patients is linked to T cell differentiation. *J Hepatol* 2014; 61: 1212-1219 [PMID: 25016223 DOI: 10.1016/j.jhep.2014.07.005]
- 37 Zhou JY, Zhou DF, Li JQ. [PD-1 expression in HBcAg-specific CD8⁺ T cells of adolescents with chronic HBV infection]. *Zhonghua Ganzangbing Zazhi* 2013; 21: 27-32 [PMID: 23663759 DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2013.01.009]
- 38 Aoki J, Kowazaki Y, Ohtsuki T, Okamoto R, Ohashi K, Hayashi S, Sakamaki H, Kohara M, Kimura K. Kinetics of peripheral hepatitis B virus-specific CD8⁺ T cells in patients with onset of viral reactivation. *J Gastroenterol* 2013; 48: 728-737 [PMID: 23011082 DOI: 10.1007/s00535-012-0676-y]
- 39 Wenjin Z, Chuanhui P, Yunle W, Lateef SA, Shusen Z. Longitudinal fluctuations in PD1 and PD-L1 expression in association with changes in anti-viral immune response in chronic hepatitis B. *BMC Gastroenterol* 2012; 12: 109 [PMID: 22894700 DOI: 10.1186/1471-230X-12-109]
- 40 Li CZ, Hu JJ, Xue JY, Yin W, Liu YY, Fan WH, Xu H, Liang XS. Viral infection parameters not nucleoside analogue itself correlates with host immunity in nucleoside analogue therapy for chronic hepatitis

同符评价

本文综述了慢性乙型肝炎患者抗病毒治疗(IFN和NA)与免疫细胞上PD-1/PD-L1表达的关系,文章结合目前的研究热点选题,论点鲜明,层次分明,内容有助于深入了解PD-1/PD-L1通路在慢性乙型肝炎发病机制与治疗中的可能作用,具有一定的科研价值。

- B. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 9486-9496 [PMID: 25071343 DOI: 10.3748/wjg.v20.i28.9486]
- 41 Xia J, Xu L, Liu Y, Yan XM, Li XH, Hao YY, Cheng J, Wu C. [Relationship between PD-1 expression on peripheral T lymphocytes and HBeAg seroconversion after entecavir treatment in chronic hepatitis B patients]. *Zhonghua Ganzangbing Zazhi* 2011; 19: 93-97 [PMID: 21492509 DOI: 10.3760/cma.j.issn.10073418.2011.02.005]
- 42 Evans A, Riva A, Cooksley H, Phillips S, Puranik S, Nathwani A, Brett S, Chokshi S, Naoumov NV. Programmed death 1 expression during antiviral treatment of chronic hepatitis B: Impact of hepatitis B e-antigen seroconversion. *Hepatology* 2008; 48: 759-769 [PMID: 18697210 DOI: 10.1002/hep.22419]
- 43 Ma L, Cai YJ, Yu L, Feng JY, Wang J, Li C, Niu JQ, Jiang YF. Treatment with telbivudine positively regulates antiviral immune profiles in Chinese patients with chronic hepatitis B. *Antimicrob Agents Chemother* 2013; 57: 1304-1311 [PMID: 23274669 DOI: 10.1128/AAC.02181-12]
- 44 Liu J, Zhang E, Ma Z, Wu W, Kosinska A, Zhang X, Möller I, Seiz P, Glebe D, Wang B, Yang D, Lu M, Roggendorf M. Enhancing virus-specific immunity in vivo by combining therapeutic vaccination and PD-L1 blockade in chronic hepadnaviral infection. *PLoS Pathog* 2014; 10: e1003856 [PMID: 24391505 DOI: 10.1371/journal.ppat.1003856]
- 45 Sherman AC, Trehanpati N, Daucher M, Davey RT, Masur H, Sarin SK, Kottlilil S, Kohli A. Augmentation of hepatitis B virus-specific cellular immunity with programmed death receptor-1/programmed death receptor-L1 blockade in hepatitis B virus and HIV/hepatitis B virus coinfecting patients treated with adefovir. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2013; 29: 665-672 [PMID: 23259453 DOI: 10.1089/AID.2012.0320]
- 46 Hou FQ, Wu XJ, Wang Y, Chen J, Liu YZ, Ren YY, Song G, Ding YP, Yu M, Wang GQ. Rapid downregulation of programmed death-1 and interferon- γ -inducible protein-10 expression is associated with favourable outcome during antiviral treatment of chronic hepatitis B. *J Viral Hepat* 2013; 20 Suppl 1: 18-26 [PMID: 23458521 DOI: 10.1111/jvh.12060]
- 47 吴列秀, 蔺淑梅, 张曦, 郑书琴, 叶峰, 陈天艳, 赵英仁, 张树林. 接受恩替卡韦治疗的慢性乙型肝炎患者外周血单个核细胞B7-H1表达的动态变化. *临床肝胆病杂志* 2014; 30: 929-931
- 48 谢冬英, 林炳亮, 陈凤娟, 邓洪, 崇雨田, 张晓红, 高志良. 慢性乙型肝炎患者抗病毒治疗过程中程序性死亡分子1及其配体表达的变化. *中华肝病杂志* 2010; 18: 646-650
- 49 Peng G, Li S, Wu W, Tan X, Chen Y, Chen Z. PD-1 upregulation is associated with HBV-specific T cell dysfunction in chronic hepatitis B patients. *Mol Immunol* 2008; 45: 963-970 [PMID: 17868872 DOI: 10.1016/j.molimm.2007.07.038]
- 50 谢冬英, 陈凤娟, 邓洪, 林炳亮, 崇雨田, 张晓红, 高志良. 慢性乙型肝炎病毒感染患者外周血单个核细胞表达程序性死亡分子-1及其配体与血清乙型肝炎病毒DNA水平的相关性. *中华传染病杂志* 2011; 29: 216-220
- 51 Shi TD, Zhang JM, Wang XF, Chen M, Sun H, Chen CB, Ren H. Effects of antiviral therapy with Telbivudine on peripheral iNKT cells in HBeAg(+) chronic hepatitis B patients. *Clin Exp Med* 2012; 12: 105-113 [PMID: 21748522 DOI: 10.1007/s10238-011-0151-8]

编辑: 韦元涛 电编: 闫晋利



Kupffer细胞与肝脏移植的研究进展

张安元, 刘一鸣, 龚建平

张安元, 荣昌县医院外科 重庆市荣昌县 402460
 刘一鸣, 龚建平, 重庆医科大学附属第二医院肝胆外科 重庆市 400010
 张安元, 副主任医师, 主要从事普通外科学的研究。
 国家自然科学基金资助项目, Nos. 81300364, 81200329, 81370580
 作者贡献分布: 本文综述由张安元与刘一鸣完成; 龚建平审校。
 通讯作者: 龚建平, 教授, 主任医师, 400010, 重庆市临江路76号, 重庆医科大学附属第二医院肝胆外科。
 gongjianping11@126.com
 电话: 023-69927343 传真: 023-63693532
 收稿日期: 2015-02-10 修回日期: 2015-03-04
 接受日期: 2015-03-12 在线出版日期: 2015-04-28

Kupffer cells and liver transplantation

An-Yuan Zhang, Yi-Ming Liu, Jian-Ping Gong

An-Yuan Zhang, Department of General Surgery, People's Hospital of Rongchang County, Chongqing 402460, China
 Yi-Ming Liu, Jian-Ping Gong, Department of Hepatobiliary Surgery, the Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400010, China
 Supported by: National Natural Science Foundation of China, Nos. 81300364, 81200329, and 81370580
 Correspondence to: Jian-Ping Gong, Professor, Chief Physician, Department of Hepatobiliary Surgery, the Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, 76 Linjiang Road, Chongqing 400010, China. gongjianping11@126.com
 Received: 2015-02-10 Revised: 2015-03-04
 Accepted: 2015-03-12 Published online: 2015-04-28

Abstract

Nowadays, liver transplantation is globally considered the most effective treatment for end-stage liver diseases. Ischemia-reperfusion (I/R) injury and immune rejection response (IRR) are the two major imperfections which severely affect the recipients' prognosis and survival rate without satisfactory clinical

management strategies. Therefore, exploring effective methods to improve I/R injury and IRR have important clinical significance under circumstances of shortage of donor livers. Kupffer cells (KCs) are the largest population of antigen representing cells (APCs) which settle in the liver. As the first defensive line of the live, KCs exhibit various biological effects. However, the exact mechanisms responsible for the role of KCs in I/R injury and IRR remain elusive. We hereby review the current finding about the role of KCs in I/R injury and IRR.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Kupffer cells; Liver transplantation; Ischemia-reperfusion injury; Immune rejection response

Zhang AY, Liu YM, Gong JP. Kupffer cells and liver transplantation. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(12): 1917-1923 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1917.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i12.1917>

摘要

肝移植被公认为目前治疗终末期肝病最有效的手段, 但术后缺血再灌注损伤(ischemia-reperfusion injury, I/R)及急性免疫排斥反应(immune rejection response, IRR)仍是影响预后及生存率的重要因素, 遗憾的是, 目前临床上的对症方案效果差强人意, 且在当前供体紧缺的背景下, 探索改善肝脏移植术后I/R及急性IRR的有效方法, 具有重要的临床意义。Kupffer细胞(Kupffer cells, KCs)是定居于肝脏的体内最大的抗原呈递细胞群, 作为肝内第一防线, 在移植后I/R及IRR中具有

■背景资料

肝移植是目前治疗终末期肝病最有效的手段, 但术后缺血再灌注损伤(ischemia-reperfusion injury, I/R)及急性免疫排斥反应(immune rejection response, IRR)仍是影响预后及生存率的重要因素。目前临床上的对症方案效果不佳。因此, 探索改善肝脏移植术后I/R及急性IRR的有效方法, 具有重要的临床意义。Kupffer细胞(Kupffer cells, KCs)作为肝内第一防线, 在移植后的病理生理中具有多样性效能, 明确其具体机制具有重要的意义。

■同行评议者

孙星, 副教授, 副主任医师, 上海交通大学附属第一人民医院普外科

■ 研发前沿

如何减轻移植术后I/RI及诱导特异性免疫耐受是目前肝移植研究领域的两大难点及热点, 因机体系统极其复杂而精密, 如何调控上述两个病理过程并未清楚阐明. 而对源头初始诱发因素的研究亟待加强.

多样性效能, 但其在影响肝移植术后的病理进展中的具体机制目前尚未完全明了, 故此将我们的研究发现及目前最新的研究结果做一综述.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: Kupffer细胞; 肝移植; 缺血再灌注损伤; 免疫排斥反应

核心提示: Kupffer细胞(Kupffer cells, KCs)在肝移植术后缺血再灌注损伤(ischemia-reperfusion injury)期及免疫排斥反应(immune rejection response)期的病理生理中起着关键作用. 我们认为调节KCs极性、调节Th细胞分化倾向以及凋亡细胞清除这三者在术后病理生理中最为重要, 故结合我们的研究及最新研究进展做出综述.

张安元, 刘一鸣, 龚建平. Kupffer细胞与肝脏移植的研究进展. 世界华人消化杂志 2015; 23(12): 1917-1923 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1917.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i12.1917>

0 引言

肝移植被公认为目前治疗终末期肝病最有效的手段, 经过大半个世纪的发展, 已取得初步成果^[1-7]. 但术后缺血再灌注损伤(ischemia-reperfusion injury, I/RI)和免疫排斥反应(immune rejection response, IRR)仍然是其无法回避的两大难题^[8-13]. 持续性的I/RI是术后发生原发性移植植物功能障碍、脓毒症休克、多器官功能衰竭等并发症的主要原因之一; 而除外供体和受体是同卵双生或者受体接受免疫抑制治疗, 绝大多数移植肝脏在1-2 wk内都会发生IRR^[14-19]. 在当前供体紧缺的背景下, 探索改善肝移植后I/RI及避免IRR的有效办法, 具有重要的临床意义. Kupffer细胞(Kupffer cells, KCs)作为肝内第一防线, 具备很强的吞噬清除及呈递能力, 在I/RI及IRR中扮演着重要的角色^[20,21].

1 KCs与移植术后I/RI

I/RI是肝移植术后一个常见而又复杂的过程, 涉及微循环障碍, 炎症细胞的激活与浸润, 促炎因子通路传导、活性氧族、活性氮族介质的释放等诸多环节^[22,23]. 在肝脏移植手术中, 在无肝期肠道明显淤血、肿胀. 在缺血缺氧的环境下, 肠道菌群失调, 产生大量有毒物质; 上皮细胞通透性增加, 毒素入血; 而处于冷缺血期

的肝脏KCs同样因缺血缺氧而处于对有毒物质敏感性增强的预激活状态^[24-26]. 当肝脏恢复灌注时, 肠道有害物质随门静脉血流汇入肝血窦, 预激活状态的KCs被其活化并大量吞噬清除肠道有害物质, 产生多效作用.

脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)是I/RI肠源性有毒物质的主要组成部分, 也是KCs活化的主要刺激源. KCs上LPS受体CD14与LPS连接蛋白(LPS binding protein, LBP)结合后经细胞内Toll样受体4(Toll-like receptor 4, TLR4)信号通路触发级联反应, 经经典途径激活并上调核因子 κ B(nuclear factor κ B, NF- κ B)转录活性, 并使其下游受调控的炎症因子肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor α , TNF- α)、白介素(interleukin, IL)-1、6、8等过度表达, 参与I/RI^[27]. 近年来研究^[28]证实缺氧状况下引起的NF- κ B活性增强主要是通过经典途径; 而I/RI本身就包含缺血缺氧的过程. 因此, NF- κ B经典途径过度激活可能是缺血再灌注过程中的关键因素. 然而我们在实验中却发现, 用抗-CD14单克隆抗体阻断CD14与LBP的结合, 仅能一定程度降低NF- κ B转录活性, 提示还有其他通路(非经典途径)参与了这一过程^[29]. 我们通过建立内毒素耐受(endotoxin tolerance, ET)的SD大鼠移植后I/RI模型, 发现ET组术后I/RI情况得到明显的改善. NF- κ B转录活性受抑制的同时TNF- α 表达下调, 并伴有白介素受体相关激酶4(interleukin receptor-associated kinase 4, IRAK-4)的表达减少^[30,31]. TNF- α 作为在肝内主要由KCs表达的强效促炎因子, 具有诱导黏附因子集聚、激活补体促进细胞凋亡坏死等效应. 但另有研究^[32]显示, TNF- α 也有诱导肝细胞增殖及再生以及诱导Th0向CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺Treg分化等作用. IRAK-4是TLR-4信号通路中的“桥梁因子”, 也是调节NF- κ B活性的关键上游因子. 由于ET模型无法运用于临床, 我们从信号通路着手, 发现经过氨基乙磺酸(taurine)预处理的大鼠肝移植后I/RI水平较对照组明显减弱, IRAK-4的表达及NF- κ B转录活性明显受抑制伴TNF- α 、IL-6表达减少, 且IL-6的浓度与移植肝功能紊乱程度成正相关. 而IL-10表达则上调. 但上述处理因素均不能完全消除NF- κ B的过度激活效应^[32-37]. 前期文献报道^[38], 氨基乙酸(glycine)在LPS诱导的肝损伤中起着负性调节作用, 其

通过激活氨基乙酸门控氯离子通道(glycine-gated chloride channel)抑制胞外 Ca^{2+} 内流, 阻断胞内第二信使作用. 我们在术前1 h用glycine预处理供肝, 发现预处理组中glycine可有效抑制MAPK的磷酸化及阻碍NF- κ B的核转位, 进而导致下游信号级联反应中断, TNF- α 等细胞因子表达明显减少^[39]. 同时, 我们也观察到, 完全阻断NF- κ B的功能具有肝不良反应, 反而加重I/RI以及IRR. 因此, 如何能抑制KCs中NF- κ B的过度激活而不影响其基础功能呢? 我们实验^[40]证实: NBD多肽可通过竞争性抑制IKK复合物的形成, 抑制移植术后LPS刺激下的NF- κ B过度激活, 导致TNF- α 、IL-6等促炎因子分泌减少; 而在生理状态下NBD多肽则对下游细胞因子无影响. 提示NBD多肽能消除NF- κ B的过度激活同时又保有其基础功能, 同时减轻I/RI, 但其分子机制仍有待于进一步阐明.

此外, 活化的KCs可产生过量的活性氧族(reactive oxygen species, ROS)以及活性氮族(reactive nitrogen species, RNS). 其能直接导致肝细胞膜通透性增加甚至溶解坏死并抑制线粒体氧化磷酸化效能, 减少肝内能量物质的产生和传递. 活化的KCs还可通过分泌血小板活化因子(platelet-activating factor, PAF)和血栓素 A_2 (thromboxane A_2 , TXA_2)等介质激活趋化中性粒细胞、诱导细胞间黏附分子表达以及促进血小板黏附等效应协同加重I/RI的程度. 但也有文献报道活化的KCs在I/RI过程中可上调具有细胞保护作用的血红素加氧酶-1(heme oxygenase-1, HO-1)的表达, 通过清除促炎因子在移植肝脏微循环中的积聚, 进而保护I/RI对移植肝的破坏^[41-44]. I/RI的进展是一种复杂的多细胞多因子多层面协同效应, KCs在这一过程中表现出“两面性”, 故如何调节KCs功能应是I/RI研究领域重要的研究方向.

2 KCs与移植后免疫反应

移植后急性排斥反应(acute rejection response, AcR)是影响患者术后生存率及生存质量的关键因素. 鉴于非特异性免疫抑制剂的诸多并发症, 诱导术后移植物免疫耐受成为避免慢性失功及长期服用免疫抑制剂的最佳途径. 免疫耐受是指机体免疫系统接受供体抗原后产生的特异性的免疫无应答状态. 当机体再次接触同一抗原刺激后, 不会发生免疫应答但机体对其

他抗原仍具有正常的提呈及免疫应答能力^[45]. 目前, 移植领域研究广泛认为AcR实质是由活化的T淋巴细胞及各类细胞因子协同作用介导的炎症反应, 移植肝脏术后, 大量的供体抗原进入受体, 激活肝脏内部具有高效呈递功能的KCs细胞及树突状细胞等, 活化的抗原呈递细胞在呈递抗原并活化初始T细胞的同时, 还有诱导大量黏附因子、趋化因子向肝脏集聚, 使移植肝脏长期处于炎症浸润状态, 容易诱发肝脏细胞死亡/凋亡、肝脏纤维化、胆管压力过大、血栓形成等病理改变, 破坏移植肝脏的功能, 导致肝脏移植失败和排斥. T细胞活化是造成上述现象的主要原因, 其活化需要APC上主要组织相容性复合体(major histocompatibility complex, MHC) II类抗原与T细胞上的T细胞受体(T cell receptor, TCR)的结合和APC上共刺激分子(如CD80、CD86及CD40等)与相应受体结合的双信号刺激. 因此, APC和T细胞在AcR中发挥着关键作用^[46].

前文提到, KCs作为体内数量最大的APC群, 具备很强的抗原呈递潜能. 活化的KCs可明显上调其细胞膜表面MHC II类抗原以及共刺激分子的表达, 高效呈递同种异体抗原, 激活初始T细胞. 活化的T细胞在各种信号通路的调控下进一步分化为Th1/Th2/Th17/Treg等亚型, 各亚型的T细胞具有分泌不同细胞因子, 调节机体免疫应答, 维持机体稳态等多种功能, 在移植免疫中发挥重要作用. 我们前期研究证实^[47,48]: 在LEW-BN肝移植AcR模型中, 受体移植肝及外周血中Th1类细胞因子干扰素- γ (interferon- γ , IFN- γ)、IL-2及Th17类细胞因子IL-17、IL-6及IL-23的表达明显增高, Th1类细胞因子主要通过增加移植物血管黏附性等方式促进炎症细胞积聚, 进而协同增强Th17细胞及其分泌的细胞因子对移植物的持续性破坏, 同时抑制Th0细胞向Th2/Treg类细胞分化, 致使移植肝脏组织大量炎症因子浸润, 促进AcR的发生. 而在BN-LEW自发耐受模型中, Th2及Treg类细胞因子IL-10、IL-4、转化增长因子 β 1(transforming growth factor β 1, TGF- β 1)等抑炎因子较Th1/Th17类细胞因子的表达显著增高. 此外我们还观察到在耐受组移植肝汇管区炎症细胞浸润程度较排斥组明显减轻, 减少且有大量浸润T淋巴细胞凋亡, 肝脏功能明显改善, 提示免疫耐受的形成可能与移植物局部活

■ 相关报道

目前器官移植领域针对I/RI及急性排斥反应的研究主要通过不同的靶细胞/靶点针对终端效应细胞及细胞因子进行“对症”调控, 虽能一定程度上改善上述两个病理改变的进展, 但最终维持效果均不理想, 因此目前研究趋势倾向于向上游挖掘, 争取从源头解决这些问题.

■ 创新盘点

本文综述以我们课题组多年研究成果为基础, 结合目前最新研究进展进行总结。我们认为在移植后的病理生理中, 调节KCs极性、调控效应T细胞及其相关细胞因子分泌谱以及增强局部凋亡的炎症细胞吞噬清除三者缺一不可, 而在这其中KCs的状态又居中心位置。同时协调这三者, 可能诱导移植肝脏在术后处于一个比较理想的状态。

化T细胞凋亡密切相关。

活化KCs可经过不同信号通路调控, 表达多种凋亡诱导因子, 因此对活化的T细胞增殖具有很强的抑制效应。我们的研究显示, KCs可经NF- κ B途径上调其表面FasL的表达, 从而诱导Fas⁺ T细胞凋亡伴IL-4的表达增高, 促炎因子分泌降低, 明显延长AcR模型大鼠术后生存率。而我们用GdCl₃阻断KCs内NF- κ B的活性, 可破坏已经形成的免疫耐受状态, 且IFN- γ 和TNF- α 的表达上调。提示Fas-FasL通路是诱导移植后免疫耐受的重要通路^[49]。近来也有文献报道, FasL已成为监测人体肝移植后AcR的重要观测指标^[50]。此外我们还发现, 通过上调KCs中半乳凝集素(galectin, Gal)1和9的表达, 与表达于Th细胞表面的各自配体结合后可特异性诱导Th1/Th17细胞凋亡, 同时维持Th2/Treg细胞的数量及功能, 诱导免疫平衡向Th2/Treg偏移, 延长移植肝存活时间^[51]。可在我们研究^[52,53]中还发现: (1)在体外共培养实验中, 应用多级浓度anti-FasL抗体或转染Gal-1/9过表达质粒并不能完全消除KCs对T细胞的抑制作用; (2)在动物试验中, 单一减少Th1型细胞因子IL-2分泌、阻断ICOS共刺激通路及GITRL通路或增强肝再生增强因子(augmenter of liver regeneration, ALR)表达等, 虽能延长移植肝存活时间, 但都较难获得移植物的长期存活。提示诱导长期、稳定的免疫耐受应从调节KCs极性、功能及T细胞分化凋亡等多层面进行。

KCs细胞可因所处局部微环境不同, 极化为不同的亚型(M1/M2)。M1型KCs表型特点为IL-12^{high}、IL-23^{high}、IL-10^{low}, 其可分泌多种炎症因子(IL-1、IL-6、IL-12、IL-23、TNF- α 等)也表达大量的MHC-II和B7共刺激分子, 高效呈递抗原, 参与Th1/Th17型免疫应答。M2型KCs表型特点为IL-12^{low}、IL-23^{low}、IL-10^{high}。MHC-II和共刺激分子表达减少并分泌大量IL-4、IL-10、TGF- β 等抑炎因子, 介导Th2型活化及免疫调控^[54-57]。组蛋白去乙酰化酶11(histone deacetylase 11, HDAC11)是第IV类HDACs成员, 我们研究^[58]发现: 在LEW-BN肝移植AcR模型中, 沉默KCs中HDAC11的表达, 可上调KCs自分泌IL-10的能力。同时MHC-II类抗原及B7等共刺激分子的表达显著下降, 诱导KCs向M2型极化, 明显改善移植肝脏情

况。此外, 有文献报道^[59], microRNA(miRNA)在免疫调节中起着重要的作用。我们也发现, 抑制KCs细胞中miR-155表达可下调其表面分子MHC II, CD86和CD40的表达, 减弱其抗原呈递功能, 并抑制SOCS1/JAK/STAT炎症通路, 减少KCs分泌促炎细胞因子, 还可抑制T淋巴细胞增殖, 增加T淋巴细胞凋亡, 其机制与KCs上调FasL表达有关; 同时, KCs分泌IFN- γ 减少而IL-10表达增加, 局部炎症反应受到抑制, 有利于免疫耐受微环境的诱导形成。

近来有研究^[60]显示: 在肝移植后, 及时有效清除凋亡细胞能减少吞噬细胞促炎因子(如TNF- α 、IL-1 β 、IFN- γ 等)的释放, 增加其抗炎因子(如IL-10、TGF- β 、IDO等)的分泌或诱导初始Th0细胞向Treg分化, 负向调控免疫反应。但若凋亡细胞清除障碍, 凋亡细胞继发性坏死则可致抗原特异性免疫反应, 大量分泌诸如IFN- γ 、IL-2等强效促炎因子, 破坏移植肝脏结构及功能, 诱发排斥反应或破坏已形成的免疫耐受。我们发现Tim-4(T cell immunoglobulin domain and mucin domain-4)能促进Th2型细胞因子的分泌和凋亡T细胞的吞噬清除, 并使KCs向M2型极化, 具有较高的研究价值, 但其具体分子机制尚在研究之中。

3 结论

肝移植后IRI及IRR是决定受体生存率及生活质量的核心因素。两类反应呈序列式及重叠式发展, 是一个复杂的多机制, 多因素协同作用效应, KCs在其中扮演着不可或缺的角色。在缺血再灌注阶段, 活化的KCs可经过TLR4通路激活NF- κ B, 导致大量炎症细胞蓄积同时可诱导Ca²⁺内流使细胞死亡, 加重损伤, 但KCs也可通过上调HO-1等因子的表达, 清除蓄积的炎症因子。在AcR期, KCs在不同的因子诱导活化后, 根据不同的极化结果, 既可分泌促炎因子也能分泌抑炎因子, 并诱导初始T细胞向不同的方向分化, 即有促进排斥反应的作用也具有诱导移植肝脏免疫耐受的效能。但其完整分子机制仍不清楚。因此, 以KCs细胞为靶细胞, 阐明以及利用其在肝脏移植后病理生理中的双重效用机制具有重要的研究价值及临床意义。

4 参考文献

- 1 Song AT, Avelino-Silva VI, Pecora RA, Pugliese V,

- D'Albuquerque LA, Abdala E. Liver transplantation: fifty years of experience. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 5363-5374 [PMID: 24833866]
- 2 Liou IW. Management of end-stage liver disease. *Med Clin North Am* 2014; 98: 119-152 [PMID: 24266918]
- 3 Akamatsu N, Sugawara Y, Kokudo N. Budd-Chiari syndrome and liver transplantation. *Intractable Rare Dis Res* 2015; 4: 24-32 [PMID: 25674385 DOI: 10.5582/irdr.2014.01031]
- 4 Londoño MC, Abalde JG, Altamirano J, Decaens T, Forns X. Clinical trial watch: Reports from the AASLD Liver Meeting®, Boston, November 2014. *J Hepatol* 2015 Jan 31. [Epub ahead of print][PMID: 25646885 DOI: 10.1016/j.jhep.2015.01.028]
- 5 Salvadori M, Bertoni E. What's new in clinical solid organ transplantation by 2013. *World J Transplant* 2014; 4: 243-266 [PMID: 25540734 DOI: 10.5500/wjt.v4.i4.243]
- 6 Miro JM, Stock P, Teicher E, Duclos-Vallée JC, Terrault N, Rimola A. Outcome and management of HCV/HIV coinfection pre- and post-liver transplantation. A 2015 update. *J Hepatol* 2015; 62: 701-711 [PMID: 25450714 DOI: 10.1016/j.jhep.2014.10.032]
- 7 Akamatsu N, Sugawara Y, Kokudo N. Living-donor vs deceased-donor liver transplantation for patients with hepatocellular carcinoma. *World J Hepatol* 2014; 6: 626-631 [PMID: 25276278 DOI: 10.4254/wjh.v6.i9.626]
- 8 Cunningham EC, Sharland AF, Bishop GA. Liver transplant tolerance and its application to the clinic: can we exploit the high dose effect? *Clin Dev Immunol* 2013; 2013: 419692 [PMID: 24307909 DOI: 10.1155/2013/419692]
- 9 Akhtar MZ, Henderson T, Sutherland A, Vogel T, Friend PJ. Novel approaches to preventing ischemia-reperfusion injury during liver transplantation. *Transplant Proc* 2013; 45: 2083-2092 [PMID: 23953517 DOI: 10.1016/j.transproceed.2013.04.004]
- 10 Karatzas T, Neri AA, Baibaki ME, Duntas IA. Rodent models of hepatic ischemia-reperfusion injury: time and percentage-related pathophysiological mechanisms. *J Surg Res* 2014; 191: 399-412 [PMID: 25033703 DOI: 10.1016/j.jss.2014.06.024]
- 11 Nastos K, Kalimeris K, Papoutsidakis N, Tasoulis MK, Lykoudis PM, Theodoraki K, Nastou D, Smyrniotis V, Arkadopoulos N. Global consequences of liver ischemia/reperfusion injury. *Oxid Med Cell Longev* 2014; 2014: 906965 [PMID: 24799983 DOI: 10.1155/2014/906965]
- 12 Chen XB, Xu MQ. Primary graft dysfunction after liver transplantation. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2014; 13: 125-137 [PMID: 24686540]
- 13 Zhai Y, Petrowsky H, Hong JC, Busuttil RW, Kupiec-Weglinski JW. Ischaemia-reperfusion injury in liver transplantation--from bench to bedside. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2013; 10: 79-89 [PMID: 23229329 DOI: 10.1038/nrgastro.2012.225]
- 14 Kong X, Sun R, Chen Y, Wei H, Tian Z. $\gamma\delta$ T cells drive myeloid-derived suppressor cell-mediated CD8⁺ T cell exhaustion in hepatitis B virus-induced immunotolerance. *J Immunol* 2014; 193: 1645-1653 [PMID: 25015833 DOI: 10.4049/jimmunol.1303432]
- 15 Waterfield M, Khan IS, Cortez JT, Fan U, Metzger T, Greer A, Fasano K, Martinez-Llordella M, Pollack JL, Erle DJ, Su M, Anderson MS. The transcriptional regulator Aire coopts the repressive ATF7ip-MBD1 complex for the induction of immunotolerance. *Nat Immunol* 2014; 15: 258-265 [PMID: 24464130 DOI: 10.1038/ni.2820]
- 16 Sood S, Testro AG. Immune monitoring post liver transplant. *World J Transplant* 2014; 4: 30-39 [PMID: 24669365 DOI: 10.5500/wjt.v4.i1.30]
- 17 Zhai Y, Busuttil RW, Kupiec-Weglinski JW. Liver ischemia and reperfusion injury: new insights into mechanisms of innate-adaptive immune-mediated tissue inflammation. *Am J Transplant* 2011; 11: 1563-1569 [PMID: 21668640 DOI: 10.1111/j.1600-6143.2011.03579.x]
- 18 Lentsch AB. Regulatory mechanisms of injury and repair after hepatic ischemia/reperfusion. *Scientifica (Cairo)* 2012; 2012: 513192 [PMID: 24278708 DOI: 10.6064/2012/513192]
- 19 Macedo FI, Miranda LE. Role of ischemic preconditioning in liver transplant: a review of literature. *Exp Clin Transplant* 2010; 8: 1-3 [PMID: 20199363]
- 20 Dixon LJ, Barnes M, Tang H, Pritchard MT, Nagy LE. Kupffer cells in the liver. *Compr Physiol* 2013; 3: 785-797 [PMID: 23720329 DOI: 10.1002/cphy.c120026]
- 21 Huang HF, Zeng Z, Chen MQ. Roles of Kupffer cells in liver transplantation. *Hepatogastroenterology* 2012; 59: 1251-1257 [PMID: 22440189 DOI: 10.5754/hge12046]
- 22 Tamura T, Kondo T, Pak S, Nakano Y, Murata S, Fukunaga K, Ohkohchi N. Interaction between Kupffer cells and platelets in the early period of hepatic ischemia-reperfusion injury--an in vivo study. *J Surg Res* 2012; 178: 443-451 [PMID: 22480836 DOI: 10.1016/j.jss.2011.12.010]
- 23 Halldorson JB, Bakthavatsalam R, Montenegro M, Dick A, Rayhill S, Perkins J, Reyes J. Differential rates of ischemic cholangiopathy and graft survival associated with induction therapy in DCD liver transplantation. *Am J Transplant* 2015; 15: 251-258 [PMID: 25534449 DOI: 10.1111/ajt.12962]
- 24 Jia JJ, Li JH, Jiang L, Lin BY, Wang L, Su R, Zhou L, Zheng SS. Liver protection strategies in liver transplantation. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2015; 14: 34-42 [PMID: 25655288]
- 25 Quesnelle KM, Bystrom PV, Toledo-Pereyra LH. Molecular responses to ischemia and reperfusion in the liver. *Arch Toxicol* 2015 Jan 8. [Epub ahead of print][PMID: 25566829]
- 26 Ali JM, Davies SE, Brais RJ, Randle LV, Klinck JR, Allison ME, Chen Y, Pasea L, Harper SF, Pettigrew GJ. Analysis of ischemia/reperfusion injury in time-zero biopsies predicts liver allograft outcomes. *Liver Transpl* 2015; 21: 487-499 [PMID: 25545865 DOI: 10.1002/lt.24072]
- 27 Katsargyris A, Klonaris C, Alexandrou A, Giakoustidis AE, Vasileiou I, Theocharis S. Toll-like receptors in liver ischemia reperfusion injury: a novel target for therapeutic modulation? *Expert Opin Ther Targets* 2009; 13: 427-442 [PMID: 19335065 DOI: 10.1517/14728220902794939]
- 28 Howell J, Gow P, Angus P, Visvanathan K. Role

应用要点

通过明确KCs在肝移植术后的病理生理中的具体分子机制, 以期为临床肝移植提供足量的实验依据, 并提供一个有价值的治疗靶点。

■名词解释

Kupffer细胞(KCs): 是定居于肝脏肝血窦内的非实质性细胞, 是体内最大的巨噬细胞群, 也是体内最大的抗原呈递细胞群。作为肝内第一防线, 在不同刺激源刺激下, 可活化为M1型及M2型KCs, 在移植后I/R及IRR扮演着“双刃剑”的角色, 具有很高的科研价值及临床意义。

- of toll-like receptors in liver transplantation. *Liver Transpl* 2014; 20: 270-280 [PMID: 24243591 DOI: 10.1002/lt.23793]
- 29 Peng Y, Liu ZJ, Gong JP, Liu HZ, Gan L, Li SB. [Expression of CD14 and Toll-like receptor 4 on Kupffer cells and its role in ischemia-reperfusion injury on rat liver graft]. *Zhonghua Waike Zazhi* 2005; 43: 274-276 [PMID: 15842929]
- 30 Li JD, Peng Y, Peng XY, Li QL, Li Q. Suppression of nuclear factor-kappaB activity in Kupffer cells protects rat liver graft from ischemia-reperfusion injury. *Transplant Proc* 2010; 42: 1582-1586 [PMID: 20620478 DOI: 10.1016/j.transproceed.2009.12.077]
- 31 Cheng MX, Chen ZZ, Cai YL, Liu CA, Tu B. Astragaloside IV protects against ischemia reperfusion in a murine model of orthotopic liver transplantation. *Transplant Proc* 2011; 43: 1456-1461 [PMID: 21693217 DOI: 10.1016/j.transproceed.2011.02.066]
- 32 Taki-Eldin A, Zhou L, Xie HY, Zheng SS. Liver regeneration after liver transplantation. *Eur Surg Res* 2012; 48: 139-153 [PMID: 22572792 DOI: 10.1159/000337865]
- 33 Luan X, Liu Y, Li M. The role of CD14 and Toll-like receptor 4 of Kupffer cells in hepatic ischemia-reperfusion injury in rats. *Transplant Proc* 2012; 44: 937-941 [PMID: 22564590 DOI: 10.1016/j.transproceed.2011.11.001]
- 34 Li J, Lai X, Chen Y, Niu B, Gong J. Endotoxin tolerance attenuates liver ischemia/reperfusion injury by down-regulation of interleukin-1 receptor-associated kinase 4 in kupffer cells. *Transplant Proc* 2011; 43: 2531-2535 [PMID: 21911118 DOI: 10.1016/j.transproceed.2011.05.045]
- 35 Langdale LA, Hoagland V, Benz W, Riehle KJ, Campbell JS, Liggitt DH, Fausto N. Suppressor of cytokine signaling expression with increasing severity of murine hepatic ischemia-reperfusion injury. *J Hepatol* 2008; 49: 198-206 [PMID: 18471922 DOI: 10.1016/j.jhep.2008.03.014]
- 36 Vollmar B, Menger MD. The hepatic microcirculation: mechanistic contributions and therapeutic targets in liver injury and repair. *Physiol Rev* 2009; 89: 1269-1339 [PMID: 19789382 DOI: 10.1152/physrev.00027.2008]
- 37 Sun K, Chen Y, Liang SY, Liu ZJ, Liao WY, Ou ZB, Tu B, Gong JP. Effect of taurine on IRAK4 and NF-kappa B in Kupffer cells from rat liver grafts after ischemia-reperfusion injury. *Am J Surg* 2012; 204: 389-395 [PMID: 22771449 DOI: 10.1016/j.amjsurg.2011.10.020]
- 38 Yamashina S, Ikejima K, Enomoto N, Takei Y, Sato N. Glycine as a therapeutic immuno-nutrient for alcoholic liver disease. *Alcohol Clin Exp Res* 2005; 29: 162S-165S [PMID: 16344603]
- 39 Liu ZJ, Yan LN, Li SW, You HB, Gong JP. Glycine blunts transplantative liver ischemia-reperfusion injury by downregulating interleukin 1 receptor associated kinase-4. *Acta Pharmacol Sin* 2006; 27: 1479-1486 [PMID: 17049125]
- 40 Cheng MX, Gong JP, Chen Y, Liu ZJ, Tu B, Liu CA. NBD peptides protect against ischemia reperfusion after orthotopic liver transplantation in rats. *J Surg Res* 2012; 176: 666-671 [PMID: 22381173 DOI: 10.1016/j.jss.2011.12.005]
- 41 Bhogal RH, Sutaria R, Afford SC. Hepatic liver ischemia/reperfusion injury: processes in inflammatory networks--a review. *Liver Transpl* 2011; 17: 95; author reply 96 [PMID: 21254351 DOI: 10.1002/lt.22205]
- 42 Ruan Z, Shibamoto T, Shimo T, Koizumi T, Tsuchida H, Kurata Y, Ogura T, Kubo K. Effects of platelet-activating factor and thromboxane A2 on isolated perfused guinea pig liver. *Prostaglandins Other Lipid Mediat* 2004; 73: 73-85 [PMID: 15165033]
- 43 Karidis NP, Kouraklis G, Theocharis SE. Platelet-activating factor in liver injury: a relational scope. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 3695-3706 [PMID: 16773686]
- 44 Tsuchihashi S, Fondevila C, Kupiec-Weglinski JW. Heme oxygenase system in ischemia and reperfusion injury. *Ann Transplant* 2004; 9: 84-87 [PMID: 15478901]
- 45 Knechtle SJ, Kwun J. Unique aspects of rejection and tolerance in liver transplantation. *Semin Liver Dis* 2009; 29: 91-101 [PMID: 19235662 DOI: 10.1055/s-0029-1192058]
- 46 Carambia A, Herkel J. CD4 T cells in hepatic immune tolerance. *J Autoimmun* 2010; 34: 23-28 [PMID: 19720498 DOI: 10.1016/j.jaut.2009.08.006]
- 47 Chen Y, Chen J, Liu Z, Liang S, Luan X, Long F, Peng Y, Yan L, Gong J. Relationship between TH1/TH2 cytokines and immune tolerance in liver transplantation in rats. *Transplant Proc* 2008; 40: 2691-2695 [PMID: 18929837 DOI: 10.1016/j.transproceed.2008.08.014]
- 48 Li J, Lai X, Liao W, He Y, Liu Y, Gong J. The dynamic changes of Th17/Treg cytokines in rat liver transplant rejection and tolerance. *Int Immunopharmacol* 2011; 11: 962-967 [PMID: 21376155 DOI: 10.1016/j.intimp.2011.02.010]
- 49 Chen Y, Liu Z, Liang S, Luan X, Long F, Chen J, Peng Y, Yan L, Gong J. Role of Kupffer cells in the induction of tolerance of orthotopic liver transplantation in rats. *Liver Transpl* 2008; 14: 823-836 [PMID: 18508376 DOI: 10.1002/lt.21450]
- 50 Miyagawa-Hayashino A, Tsuruyama T, Egawa H, Haga H, Sakashita H, Okuno T, Toyokuni S, Tamaki K, Yamabe H, Manabe T, Uemoto S. FasL expression in hepatic antigen-presenting cells and phagocytosis of apoptotic T cells by FasL+ Kupffer cells are indicators of rejection activity in human liver allografts. *Am J Pathol* 2007; 171: 1499-1508 [PMID: 17823283]
- 51 Chen Y, Yan T, Shi LJ, Liu Z, Liang SY, Luan XF, Long FW, Chen J, Peng Y, Yan LN, Gong JP. Knockdown of interleukin-2 by shRNA-mediated RNA interference prolongs liver allograft survival. *J Surg Res* 2010; 159: 582-587 [PMID: 19589546 DOI: 10.1016/j.jss.2008.09.019]
- 52 Chen Y, Liu H, Liu Z, Liang S, Chen J, Long F, Peng Y, Yan L, Gong J. Blockade of inducible costimulator pathway to prevent acute rejection in rat liver transplantation. *Am J Surg* 2009; 198: 244-249 [PMID: 19628063 DOI: 10.1016/j.amjsurg.2008.09.014]
- 53 Liang S, Chen Y, Long F, Li J, Cheng M, Shi Y, Gong J. Correlation between augments of liver regeneration and IFN-γ expression in graft after rat orthotopic liver transplantation. *J Surg Res* 2012; 178: 968-973 [PMID: 22819311 DOI: 10.1016/j.jss.2012.06.032]

- 54 Sica A, Invernizzi P, Mantovani A. Macrophage plasticity and polarization in liver homeostasis and pathology. *Hepatology* 2014; 59: 2034-2042 [PMID: 24115204 DOI: 10.1002/hep.26754]
- 55 Ivashkiv LB. Epigenetic regulation of macrophage polarization and function. *Trends Immunol* 2013; 34: 216-223 [PMID: 23218730 DOI: 10.1016/j.it.2012.11.001]
- 56 Lawrence T, Natoli G. Transcriptional regulation of macrophage polarization: enabling diversity with identity. *Nat Rev Immunol* 2011; 11: 750-761 [PMID: 22025054 DOI: 10.1038/nri3088]
- 57 Gordon S, Martinez FO. Alternative activation of macrophages: mechanism and functions. *Immunity* 2010; 32: 593-604 [PMID: 20510870 DOI: 10.1016/j.immuni.2010.05.007]
- 58 Lian ZR, Xu YF, Wang XB, Gong JP, Liu ZJ. Suppression of histone deacetylase 11 promotes expression of IL-10 in Kupffer cells and induces tolerance following orthotopic liver transplantation in rats. *J Surg Res* 2012; 174: 359-368 [PMID: 21392795 DOI: 10.1016/j.jss.2010.12.035]
- 59 Li J, Gong J, Li P, Li M, Liu Y, Liang S, Gong J. Knockdown of microRNA-155 in Kupffer cells results in immunosuppressive effects and prolongs survival of mouse liver allografts. *Transplantation* 2014; 97: 626-635 [PMID: 24531847 DOI: 10.1097/TP.0000000000000061]
- 60 Kuchroo VK, Dardalhon V, Xiao S, Anderson AC. New roles for TIM family members in immune regulation. *Nat Rev Immunol* 2008; 8: 577-580 [PMID: 18617884 DOI: 10.1038/nri2366]

■同行评价

本文主要探讨 KCs与肝移植术后 I/R 以及抑制免疫排斥的关系, 从分子水平来探究 KCs 在肝移植后的作用机制。

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有

•消息•

《世界华人消化杂志》再次入选《中文核心期刊要目总览》(2011年版)

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

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

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

共聚焦激光显微内镜在溃疡性结肠炎中的研究进展

魏真真, 李楠

■背景资料

近年来, 共聚焦激光显微内镜(confocal laser endomicroscopy, CLE)在溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)的发病机制、相关诊断、预后等方面做了多项研究, 本文就以上方面作一综述。

魏真真, 李楠, 中国人民解放军总参谋部总医院(第309医院)消化内科 北京市 100091

作者贡献分布: 本文综述由魏真真完成; 李楠审校。

通讯作者: 李楠, 教授, 主任医师, 博士生导师, 100091, 北京市海淀区黑山扈甲17号, 中国人民解放军总参谋部总医院(第309医院)消化内科, 379470900@qq.com

电话: 010-55473125

收稿日期: 2015-03-09 修回日期: 2015-03-23

接受日期: 2015-03-25 在线出版日期: 2015-04-28

Application of confocal laser endomicroscopy in ulcerative colitis

Zhen-Zhen Wei, Nan Li

Zhen-Zhen Wei, Nan Li, Department of Gastroenterology, the General Staff General Hospital (the 309th Hospital) of Chinese People's Liberation Army, Beijing 100091, China
Correspondence to: Nan Li, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, the General Staff General Hospital (the 309th Hospital) of Chinese People's Liberation Army, Jia 17 Heishanhu, Haidian District, Beijing 100091, China. 379470900@qq.com

Received: 2015-03-09 Revised: 2015-03-23

Accepted: 2015-03-25 Published online: 2015-04-28

Abstract

The etiology of ulcerative colitis (UC) is not very clear. Most scholars believe that intestinal inflammation caused by immune system abnormalities plays an important role in the pathogenesis of UC. The clinical course of UC is characterized by episodes of exacerbation and remission alternately. Traditional electronic endoscopy with random biopsy plays an important role in the diagnosis, treatment and prognosis evaluation of UC. However, this method has some deficiencies, such as poor sensitivity, cumbersome procedures, bleeding caused by multiple biopsies and

other complications. The advent of high resolution confocal laser endomicroscopy (CLE) can allow real-time, noninvasive histopathological examination *in vivo*, to achieve the goal of "virtual biopsy". This paper reviews the application of CLE in UC.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Confocal laser endomicroscopy; Ulcerative colitis; Research progress

Wei ZZ, Li N. Application of confocal laser endomicroscopy in ulcerative colitis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(12): 1924-1929 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1924.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i12.1924>

摘要

溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)的病因尚不十分清楚, 大多数学者认为肠道免疫系统异常所引起的炎症反应在其发病机制中起着重要作用, 临床主要表现为发作期与缓解期交替的慢性病程经过, 传统电子内镜及内镜引导下的随机活组织病理检查在疾病的诊断、治疗以及预后判断中发挥着重要作用, 然而, 上述方法存在灵敏度差、程序繁琐以及多处活检引起的出血等各种并发症的不足。随着技术的发展, 高分辨率共聚焦激光显微内镜(confocal laser endomicroscopy, CLE)新设备在行常规内镜检查的同时, 可以无创地实现实时在体组织病理学水平的检查, 达到“虚拟活检”的目的, 本文就CLE在UC中的研究应用作一综述。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

■同行评议者

刘杰民, 副主任医师, 贵州省人民医院消化内镜科

关键词: 共聚焦激光显微内镜; 溃疡性结肠炎; 研究进展

核心提示: 共聚焦激光显微内镜(confocal laser endomicroscopy, CLE)作为一种新兴设备, 无创的将内镜、组织病理学检查同步实施, 不仅简化检查步骤、提高诊断效率, 而且避免了内镜下随机活检带来的多种并发症, 在溃疡性结肠炎(ulcerative colitis)患者复杂的临床背景下, CLE作为一种新的显像模式有望得到很好的应用。

魏真真, 李楠. 共聚焦激光显微内镜在溃疡性结肠炎中的研究进展. 世界华人消化杂志 2015; 23(12): 1924-1929 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1924.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i12.1924>

0 引言

溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)是一种发病机制尚不十分明晰的慢性非特异性炎症性疾病, 病变主要累及结肠和直肠, 病变黏膜表现为连续性非阶段性分布的特点, 典型的临床表现主要有腹痛、腹泻、黏液脓血便等不适症状。内镜及内镜引导下的随机活组织病理学检查在UC患者的诊断、指导治疗、监测癌前病变及相关结直肠癌中起着不可替代的作用^[1-3]。共聚焦激光显微内镜(confocal laser endomicroscopy, CLE)作为一种新兴技术, 无创的将内镜、组织病理学检查同步实施, 不仅简化检查步骤、提高诊断效率^[4], 而且避免了随机活检带来的多种并发症。

CLE是基于机体局部(盐酸吡啶黄0.02%, 5-10 mL, 成像前30 s局部喷洒)或全身(荧光素钠10%, 5-10 mL, 静脉注射)应用荧光对比剂后, 应用低功率的激光照射组织而成像的一种新的内镜成像技术^[5,6]。他的工作原理是根据对所观察组织能获得放大1000倍的内镜图像, 联合荧光剂在不同组织中分布差异的特性, 由激光激发来观察组织结构的微观变化。UC的炎症病变限于黏膜及黏膜下层, 内镜及内镜下引导的活组织检查是判定疾病的标准, CLE的Z轴扫描范围从上皮细胞表层可达到固有层(0-250 μm)深度, 在检查病灶表面形态学结构的同时, 还能观测黏膜组织学的微观变化, 不但能达到即时“虚拟活检”的目的, 而且有利于靶向活检, 这使得CLE在UC患者中能得到很好的应用。目前可在临床中使用的CLE设备有两种类型, 一种是将微型化的共聚焦激光显

微镜头, 安装在传统电子内镜远端的整合式内镜(integrated confocal laser endomicroscopy, iCLE); 另一种则是将可移动性微探头通过传统电子内镜活检钳道, 可对靶组织进行检查的微探头式共聚焦激光显微内镜(probe-based confocal laser endomicroscopy, pCLE)^[7,8]。

1 CLE在UC患者发病机制中的研究

目前学者普遍认为炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)发病是多因素如环境、遗传及免疫等综合作用的结果, 其中细菌和免疫系统的相互作用是UC发病的关键作用机制^[9-12], Günther等^[13]做的一项研究指出, 肠黏膜细胞脱落作为一项潜在的作用机制, 可使肠道内细菌渗透到肠黏膜内, 多项涉及黏膜活检的细菌培养、PCR、免疫组织化学等技术已经用于检测黏膜内细菌的存在^[14,15], 然而活检样本的取出不仅破坏了黏膜的完整性及组织结构体系, 而且有碍于黏膜内细菌的准确定位, 介于CLE能获得实时活体黏膜层的内镜放大图像, Moussata等^[16]首先用CLE在UC患者的肠黏膜内细菌方面做了研究, 结果显示以荧光原位杂交技术作为判断的金标准, 静脉应用荧光素后CLE识别出黏膜内细菌的敏感性为89%、特异性为100%, 回顾性研究结果表明UC患者肠道黏膜内细菌较对照组显著增高, 这个结果同时被其指导的前瞻性研究所证实, 该研究同时指出UC患者结肠和回肠末端黏膜内的细菌和对照组相比明显增多。在2013年Neumann等^[17]做的一项研究中, 发现局部应用吡啶黄后, CLE也能观察到黏膜内细菌的存在。

在UC的发病机制中肠腔内的抗原、毒素、微生物渗透到肠壁是人们研究的反复主题^[18], 在炎症性肠道肠黏膜细胞脱落可使肠屏障功能受损, 一项试验为了证明CLE是否能够检测到黏膜细胞间隙及屏障功能障碍, 研究结果显示在炎症性肠道黏膜细胞脱落后造成的不完全封闭, 可使肠壁和肠腔间的物质相互流动, 在静脉应用荧光素后, CLE图像显示荧光素通过上皮细胞空隙渗漏到肠腔, 这是黏膜屏障功能障碍的生物学标志^[19], 在上皮细胞脱落部位非肠道正常微生物进入到肠壁可激活黏膜的免疫系统, 最终导致肠道慢性炎症^[20]。

2 CLE在UC相关诊断中的应用

目前认为UC和克罗恩病(Crohn's disease, CD)

■ 研发前沿

CLE使一些疾病的内镜诊断和病理组织学诊断有效地结合起来, 可以定位诊断、指导靶向活检, 并在将来有望取代耗时费力的传统组织病理切片技术。

■ 相关报道

CLE作为一种新型成像技术, 在Barrett's食管、胃上皮化生、乳糜泻、结肠腺瘤及结肠癌等多种胃肠道疾病中得到应用, 也已涉及对于胆管和肝等疾病的检查及检测。

■ 创新要点

近年来CLE在胃肠道癌前病变筛查及相关鉴别诊断等方面的文献报道较多,然而在UC疾病研究中的综合阐述尚缺乏,为方便大家能更全面及有针对性的学习相关知识,本文就CLE在UC方面的应用进展作一综述。

属于IBD的不同亚类^[21],对于IBD的治疗UC和CD的鉴别诊断是至关重要的,准确的诊断能够提供特定的治疗策略、预后评估以及可能的手术方式选择^[22-24]。CLE允许在内镜检查时体内表征体系结构和细胞细节,Tontini等^[25]第一次评估CLE鉴别UC和CD的有效性,该研究组依据CLE内镜成像所见提出了IDEA评分系统,内镜图像表现为和UC相关的异常结构包括:严重及弥漫的扭曲结构、不规则的肠道表面、隐窝减少,出现以上所见则每项加3分,而间断的畸形隐窝、局灶隐窝炎、不连续的炎症等和CD相关病变的缺失则每项加1分,评分范围为0-12分,<6分诊断为CD,≥6分为UC,用IDEA评分体系鉴别UC和CD的总体准确度93.7%。

慢性UC患者的腺瘤样肿块(adenoma-like mass, ALM)大多采用内镜下治疗,而不典型增生样变(dysplasia-associated lesion mass, DALM)被认为和高级别的上皮内瘤变和结直肠癌有关,多是采取结直肠手术切除方式^[26],正确治疗方式的选择需要对上述疾病进行准确的鉴别。Kiesslich等^[27]用CLE对36例ALM或DALM的患者进行在体鉴别诊断,分别在病变处及4处毗邻的黏膜部位进行显微成像,运用修改的美因兹标准,CLE在体诊断ALM及DALM的结果,和靶向活检的组织病理学的结果进行比较,研究显示诊断一致性的系数Kappa值为0.91,准确性为97%,在95%的可信区间86%-99%内。研究者^[28]得出运用CLE可以在体准确鉴别ALM及DALM结论,同时认为可安全的帮助患者选择合适的治疗方式。

UC患者长期反复发作的炎症反应,发展为结肠炎相关结直肠癌的危险明显增加^[29],为了降低患者患结直肠癌的风险及改善预后,及时发现上皮内瘤变等癌前病变并早期治疗是有效途径,AGA指南推荐诊断为UC病史达8年以上的患者,需要定期对全肠道进行活组织病理学检查^[30],尽管如此,仍有很多平坦、小病灶的遗漏^[5,29,31],而且广泛的活组织取样会带来出血等各种并发症的发生。CLE具有在体组织病理学观察的能力,在常规肠镜检查的同时可实现靶向活检,可减低样本取样量,提高病变检出率,减少漏诊的发生^[32,33]。有研究^[4,34-36]资料显示,染色内镜联合CLE在检出上皮内瘤变时,阳性率比传统肠镜检查高4.75倍,活检样本量减少50%,其敏感性和特异性分别为94.7%、98.3%,研究者认为CLE不仅增加了内镜检出上皮内瘤

变的阳性率,而且可显著减少组织活检需要的样本量。后来多项研究也证实了上述研究结论。

3 CLE在UC预后判断中的价值

CLE可检测出小肠细胞脱落造成的肠细胞间隙,Kiesslich等^[19]首先发现增加的小肠上皮细胞间隙密度使处于IBD临床缓解期患者复发的危险增加,另一项试验在于研究小肠上皮细胞间隙密度和UC患者的住院及手术率是否有关,入组20例UC患者,随访中位时间为14 mo,结果显示间隙密度高的UC患者住院及手术的风险更高,间隙密度每增加1%有关的危险比为1.10(95%的可信区间为1.01-1.20),同时我们还表明间隙密度和疾病的持续时间有关,Spearman关联系数为0.44, $P = 0.004$ ^[37]。

Li等^[38]在靶向活检病理检测之前,先用CLE对43例传统结肠镜下非活动期UC患者进行炎症活动性评估,根据内镜图像下隐窝形态结构分为4个炎症等级,C、D级代表活动期炎症反应,而后分析上述分级标准与UC患者在后期随访中疾病复发的关系,结果表明内镜图像显示C、D等级炎症反应预测疾病复发的敏感性、特异性、准确性分别为64%、88.9%、74.4%,我们认为CLE在预测UC患者疾病复发方面的可靠性,可以和传统的金标准病理组织学结果相比^[39]。

近年来UC患者的治疗目标不仅仅局限于症状消失及控制疾病的活动性,组织学水平的黏膜愈合成为重要的治疗终点^[40-43]。在UC患者组织学愈合意味着没有残留的黏膜炎症、隐窝结构扭曲或萎缩等明显改变^[44],在进行内镜检查时,CLE能够观察到炎症细胞浸润、隐窝及血管结构紊乱,因此能够在体评估UC患者组织病理学水平的黏膜愈合,是实时评估UC患者组织学愈合的一种可靠工具^[45]。研究^[46-48]表明,组织学愈合可使UC患者的临床结果改善,与持续的临床缓解、住院及手术率的减少、疾病花费减低有关^[40,49-51],同时组织学水平的发现在疾病复发的预测中也有着重要作用,急性炎症细胞浸润比无细胞浸润更容易复发^[52]。

4 结论

CLE可无损伤由表及里地显示组织横断面的微观结构,作为实时模拟组织病理学诊断的一种新型内镜成像技术,革命性的改变了我们对UC患者的诊断及治疗思维,运用CLE,我们能够更高效地发现UC相关病变及预测复发,并指导

我们做出正确的干预措施以提高患者的预后。CLE使一些疾病的内镜诊断和病理组织学诊断有效地结合起来, 可以指导靶向活检以避免大量的无效活检带来的多种并发症, 并在将来有望取代耗时费力的传统组织病理切片技术。在以后的临床应用, 我们需要更多的多中心的研究来评估CLE这项技术在UC患者检查中的成本效益, 在UC患者复杂的临床背景下, CLE作为一种新的显像模式有望得到很好的应用。

5 参考文献

- Ooi CJ, Fock KM, Makharia GK, Goh KL, Ling KL, Hilmi I, Lim WC, Kelvin T, Gibson PR, Gearry RB, Ouyang Q, Sollano J, Manatsathit S, Rerknimitr R, Wei SC, Leung WK, de Silva HJ, Leong RW. The Asia-Pacific consensus on ulcerative colitis. *J Gastroenterol Hepatol* 2010; 25: 453-468 [PMID: 20370724 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2010.06241.x]
- Magro F, Langner C, Driessen A, Ensari A, Geboes K, Mantzaris GJ, Villanacci V, Becheanu G, Borralho Nunes P, Cathomas G, Fries W, Jouret-Mourin A, Mescoli C, de Petris G, Rubio CA, Shepherd NA, Vieth M, Eliakim R. European consensus on the histopathology of inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2013; 7: 827-851 [PMID: 23870728 DOI: 10.1016/j.crohns.2013.06.001]
- Dignass A, Eliakim R, Magro F, Maaser C, Chowers Y, Geboes K, Mantzaris G, Reinisch W, Colombel JF, Vermeire S, Travis S, Lindsay JO, Van Assche G. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis part 1: definitions and diagnosis. *J Crohns Colitis* 2012; 6: 965-990 [PMID: 23040452 DOI: 10.1016/j.crohns.2012.09.003]
- Kiesslich R, Goetz M, Lammersdorf K, Schneider C, Burg J, Stolte M, Vieth M, Nafe B, Galle PR, Neurath MF. Chromoscopy-guided endomicroscopy increases the diagnostic yield of intraepithelial neoplasia in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2007; 132: 874-882 [PMID: 17383417]
- Humphris J, Swartz D, Egan BJ, Leong RW. Status of confocal laser endomicroscopy in gastrointestinal disease. *Trop Gastroenterol* 2012; 33: 9-20 [PMID: 22803291]
- Neumann H, Kiesslich R. Endomicroscopy and endocytoscopy in IBD. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2013; 23: 695-705 [PMID: 23735111 DOI: 10.1016/j.giec.2013.03.006]
- Neumann H, Kiesslich R, Wallace MB, Neurath MF. Confocal laser endomicroscopy: technical advances and clinical applications. *Gastroenterology* 2010; 139: 388-392, 392. e1-e2 [PMID: 20561523 DOI: 10.1053/j.gastro.2010.06.029]
- Goetz M, Watson A, Kiesslich R. Confocal laser endomicroscopy in gastrointestinal diseases. *J Biophotonics* 2011; 4: 498-508 [PMID: 21567975 DOI: 10.1002/jbio.201100022]
- Farrell RJ, LaMont JT. Microbial factors in inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Clin North Am* 2002; 31: 41-62 [PMID: 12122743]
- Colombel JF, Watson AJ, Neurath MF. The 10 remaining mysteries of inflammatory bowel disease. *Gut* 2008; 57: 429-433 [PMID: 18079284]
- Khori B, Gardet A, Xavier RJ. Genetics and pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Nature* 2011; 474: 307-317 [PMID: 21677747 DOI: 10.1038/nature10209]
- Neurath MF. Cytokines in inflammatory bowel disease. *Nat Rev Immunol* 2014; 14: 329-342 [PMID: 24751956 DOI: 10.1038/nri3661]
- Günther C, Martini E, Wittkopf N, Amann K, Weigmann B, Neumann H, Waldner MJ, Hedrick SM, Tenzer S, Neurath MF, Becker C. Caspase-8 regulates TNF- α -induced epithelial necroptosis and terminal ileitis. *Nature* 2011; 477: 335-339 [PMID: 21921917 DOI: 10.1038/nature10400]
- Chen W, Li D, Paulus B, Wilson I, Chadwick VS. Detection of *Listeria monocytogenes* by polymerase chain reaction in intestinal mucosal biopsies from patients with inflammatory bowel disease and controls. *J Gastroenterol Hepatol* 2000; 15: 1145-1150 [PMID: 11106094]
- Swidsinski A, Loening-Baucke V, Lochs H, Hale LP. Spatial organization of bacterial flora in normal and inflamed intestine: a fluorescence in situ hybridization study in mice. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 1131-1140 [PMID: 15754393]
- Moussata D, Goetz M, Gloeckner A, Kerner M, Campbell B, Hoffman A, Biesterfeld S, Flourie B, Saurin JC, Galle PR, Neurath MF, Watson AJ, Kiesslich R. Confocal laser endomicroscopy is a new imaging modality for recognition of intramucosal bacteria in inflammatory bowel disease in vivo. *Gut* 2011; 60: 26-33 [PMID: 20980342 DOI: 10.1136/gut.2010.213264]
- Neumann H, Günther C, Vieth M, Grauer M, Wittkopf N, Mudter J, Becker C, Schoerner C, Atreya R, Neurath MF. Confocal laser endomicroscopy for in vivo diagnosis of *Clostridium difficile* associated colitis - a pilot study. *PLoS One* 2013; 8: e58753 [PMID: 23527018 DOI: 10.1371/journal.pone.0058753]
- Salim SY, Söderholm JD. Importance of disrupted intestinal barrier in inflammatory bowel diseases. *Inflamm Bowel Dis* 2011; 17: 362-381 [PMID: 20725949 DOI: 10.1002/ibd.21403]
- Kiesslich R, Duckworth CA, Moussata D, Gloeckner A, Lim LG, Goetz M, Pritchard DM, Galle PR, Neurath MF, Watson AJ. Local barrier dysfunction identified by confocal laser endomicroscopy predicts relapse in inflammatory bowel disease. *Gut* 2012; 61: 1146-1153 [PMID: 22115910 DOI: 10.1136/gutjnl-2011-300695]
- Antoni L, Nuding S, Wehkamp J, Stange EF. Intestinal barrier in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 1165-1179 [PMID: 24574793 DOI: 10.3748/wjg.v20.i5.1165]
- Abraham C, Cho JH. Inflammatory bowel disease. *N Engl J Med* 2009; 361: 2066-2078 [PMID: 19923578 DOI: 10.1056/NEJMra0804647]
- Dignass A, Lindsay JO, Sturm A, Windsor A, Colombel JF, Allez M, D'Haens G, D'Hoore A, Mantzaris G, Novacek G, Oresland T, Reinisch W, Sans M, Stange E, Vermeire S, Travis S, Van Assche G. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis part 2: current management. *J Crohns Colitis*

应用要点

运用CLE, 我们能够更高效地发现UC相关病变及预测复发, 并指导我们做出正确的干预措施以提高患者的预后。

■ 名词解释

共聚焦激光显微内镜(CLE): 共聚焦显微内镜及内窥镜技术的集合, 通过特殊荧光剂在不同组织中分布差异的特性, 在内镜检查的同时使用激光激发无创伤的产生人体局部组织学图像的装置。

- 2012; 6: 991-1030 [PMID: 23040451 DOI: 10.1016/j.crohns.2012.09.002]
- 23 Dignass A, Van Assche G, Lindsay JO, Lémann M, Söderholm J, Colombel JF, Danese S, D'Hoore A, Gassull M, Gomollón F, Hommes DW, Michetti P, O'Morain C, Oresland T, Windsor A, Stange EF, Travis SP. The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Current management. *J Crohns Colitis* 2010; 4: 28-62 [PMID: 21122489 DOI: 10.1016/j.crohns.2009.12.002]
- 24 Mowat C, Cole A, Windsor A, Ahmad T, Arnott I, Driscoll R, Mitton S, Orchard T, Rutter M, Young L, Lees C, Ho GT, Satsangi J, Bloom S. Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut* 2011; 60: 571-607 [PMID: 21464096 DOI: 10.1136/gut.2010.224154]
- 25 Tontini GE, Mudter J, Vieth M, Atreya R, Günther C, Zopf Y, Wildner D, Kiesslich R, Vecchi M, Neurath MF, Neumann H. Confocal laser endomicroscopy for the differential diagnosis of ulcerative colitis and Crohn's disease: a pilot study. *Endoscopy* 2014 Dec 18. [Epub ahead of print] [PMID: 25521573]
- 26 Neumann H, Vieth M, Langner C, Neurath MF, Mudter J. Cancer risk in IBD: how to diagnose and how to manage DALM and ALM. *World J Gastroenterol* 2011; 17: 3184-3191 [PMID: 21912466 DOI: 10.3748/wjg.v17.i27.3184]
- 27 Kiesslich R, Burg J, Vieth M, Gnaendiger J, Enders M, Delaney P, Polglase A, McLaren W, Janell D, Thomas S, Nafe B, Galle PR, Neurath MF. Confocal laser endoscopy for diagnosing intraepithelial neoplasias and colorectal cancer in vivo. *Gastroenterology* 2004; 127: 706-713 [PMID: 15362025]
- 28 Hurlstone DP, Thomson M, Brown S, Tiffin N, Cross SS, Hunter MD. Confocal endomicroscopy in ulcerative colitis: differentiating dysplasia-associated lesional mass and adenoma-like mass. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5: 1235-1241 [PMID: 17690019]
- 29 Goetz M. Colonoscopic surveillance in inflammatory bowel disease: state of the art reduction of biopsies. *Dig Dis* 2011; 29 Suppl 1: 36-40 [PMID: 22104751 DOI: 10.1159/000331123]
- 30 Farraye FA, Odze RD, Eaden J, Itzkowitz SH, McCabe RP, Dassopoulos T, Lewis JD, Ullman TA, James T, McLeod R, Burgart LJ, Allen J, Brill JV. AGA medical position statement on the diagnosis and management of colorectal neoplasia in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2010; 138: 738-745 [PMID: 20141808 DOI: 10.1053/j.gastro.2009.12.037]
- 31 Iacucci M, Uraoka T, Fort Gasia M, Yahagi N. Novel diagnostic and therapeutic techniques for surveillance of dysplasia in patients with inflammatory bowel disease. *Can J Gastroenterol Hepatol* 2014; 28: 361-370 [PMID: 25157526]
- 32 Kiesslich R, Fritsch J, Holtmann M, Koehler HH, Stolte M, Kanzler S, Nafe B, Jung M, Galle PR, Neurath MF. Methylene blue-aided chromoendoscopy for the detection of intraepithelial neoplasia and colon cancer in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2003; 124: 880-888 [PMID: 12671882]
- 33 Rutter MD, Saunders BP, Schofield G, Forbes A, Price AB, Talbot IC. Pancolonoscopic indigo carmine dye spraying for the detection of dysplasia in ulcerative colitis. *Gut* 2004; 53: 256-260 [PMID: 14724160]
- 34 van den Broek FJ, van Es JA, van Eeden S, Stokkers PC, Ponsioen CY, Reitsma JB, Fockens P, Dekker E. Pilot study of probe-based confocal laser endomicroscopy during colonoscopic surveillance of patients with longstanding ulcerative colitis. *Endoscopy* 2011; 43: 116-122 [PMID: 21165821 DOI: 10.1055/s-0030-1255954]
- 35 Hlavaty T, Huorka M, Koller T, Zita P, Kresanova E, Rychly B, Toth J. Colorectal cancer screening in patients with ulcerative and Crohn's colitis with use of colonoscopy, chromoendoscopy and confocal endomicroscopy. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2011; 23: 680-689 [PMID: 21602687 DOI: 10.1097/MEG.0b013e32834791b4]
- 36 Rispo A, Castiglione F, Staibano S, Esposito D, Maione F, Siano M, Salvatori F, Masone S, Persico M, De Palma GD. Diagnostic accuracy of confocal laser endomicroscopy in diagnosing dysplasia in patients affected by long-standing ulcerative colitis. *World J Gastrointest Endosc* 2012; 4: 414-420 [PMID: 23125900 DOI: 10.4253/wjge.v4.i9.414]
- 37 Turcotte JF, Wong K, Mah SJ, Dieleman LA, Kao D, Kroeker K, Claggett B, Saltzman JR, Wine E, Fedorak RN, Liu JJ. Increased epithelial gaps in the small intestine are predictive of hospitalization and surgery in patients with inflammatory bowel disease. *Clin Transl Gastroenterol* 2012; 3: e19 [PMID: 23238291 DOI: 10.1038/ctg.2012.13]
- 38 Li CQ, Xie XJ, Yu T, Gu XM, Zuo XL, Zhou CJ, Huang WQ, Chen H, Li YQ. Classification of inflammation activity in ulcerative colitis by confocal laser endomicroscopy. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 1391-1396 [PMID: 19935787 DOI: 10.1038/ajg.2009.664]
- 39 Li CQ, Liu J, Ji R, Li Z, Xie XJ, Li YQ. Use of confocal laser endomicroscopy to predict relapse of ulcerative colitis. *BMC Gastroenterol* 2014; 14: 45 [PMID: 24618122 DOI: 10.1186/1471-230X-14-45]
- 40 Lichtenstein GR, Rutgeerts P. Importance of mucosal healing in ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2010; 16: 338-346 [PMID: 19637362 DOI: 10.1002/ibd.20997]
- 41 Zallot C, Peyrin-Biroulet L. Deep remission in inflammatory bowel disease: looking beyond symptoms. *Curr Gastroenterol Rep* 2013; 15: 315 [PMID: 23354742 DOI: 10.1007/s11894-013-0315-7]
- 42 Hartmann F, Stein J. Clinical trial: controlled, open, randomized multicentre study comparing the effects of treatment on quality of life, safety and efficacy of budesonide or mesalazine enemas in active left-sided ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 32: 368-376 [PMID: 20491741 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2010.04354.x]
- 43 Kruis W, Kiudelis G, Rácz I, Gorelov IA, Pokrotnieks J, Horynski M, Batovsky M, Kykal J, Boehm S, Greinwald R, Mueller R. Once daily versus three times daily mesalazine granules in active ulcerative colitis: a double-blind, double-dummy, randomised, non-inferiority trial. *Gut* 2009; 58: 233-240 [PMID: 18832520 DOI: 10.1136/gut.2008.154302]
- 44 Levine TS, Tzardi M, Mitchell S, Sowter C, Price AB. Diagnostic difficulty arising from rectal recovery in ulcerative colitis. *J Clin Pathol* 1996; 49: 319-323 [PMID: 8655709]
- 45 Gheorghe C, Cotruta B, Iacob R, Becheanu G,

- Dumbrava M, Gheorghe L. Endomicroscopy for assessing mucosal healing in patients with ulcerative colitis. *J Gastrointest Liver Dis* 2011; 20: 423-426 [PMID: 22187709]
- 46 Travis SP, Higgins PD, Orchard T, Van Der Woude CJ, Panaccione R, Bitton A, O'Morain C, Panés J, Sturm A, Reinisch W, Kamm MA, D'Haens G. Review article: defining remission in ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 34: 113-124 [PMID: 21615435 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2011.04701.x]
- 47 Isaacs KL. How rapidly should remission be achieved? *Dig Dis* 2010; 28: 548-555 [PMID: 20926885 DOI: 10.1159/000320415]
- 48 Florholmen J. Mucosal healing in the era of biologic agents in treatment of inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol* 2015; 50: 43-52 [PMID: 25523555 DOI: 10.3109/00365521.2014.977943]
- 49 Pineton de Chambrun G, Peyrin-Biroulet L, Lémann M, Colombel JF. Clinical implications of mucosal healing for the management of IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2010; 7: 15-29 [PMID: 19949430 DOI: 10.1038/nrgastro.2009.203]
- 50 Ha C, Kornbluth A. Mucosal healing in inflammatory bowel disease: where do we stand? *Curr Gastroenterol Rep* 2010; 12: 471-478 [PMID: 20886319 DOI: 10.1007/s11894-010-0146-8]
- 51 Korelitz BI, Sultan K, Kothari M, Arapos L, Schneider J, Panagopoulos G. Histological healing favors lower risk of colon carcinoma in extensive ulcerative colitis. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 4980-4986 [PMID: 24803809 DOI: 10.3748/wjg.v20.i17.4980]
- 52 Salvatori F, Siciliano S, Maione F, Esposito D, Masone S, Persico M, De Palma GD. Confocal Laser Endomicroscopy in the Study of Colonic Mucosa in IBD Patients: A Review. *Gastroenterol Res Pract* 2012; 2012: 525098 [PMID: 22474440 DOI: 10.1155/2012/525098]

同行评价

本文就CLE在UC中的研究应用进行综述。CLE新设备在行常规内镜检查的同时,可以无创地实现实时在体组织病理学水平的检查,达到“虚拟活检”的目的,革命性的改变了我们对UC患者的诊断及治疗思维。本文对临床有一定指导价值。

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有

• 消息 •

《世界华人消化杂志》参考文献要求

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

Wnt/ β -catenin信号通路在结直肠癌中的研究进展

李悠然, 侯毅, 谷云飞, 陈邑岐, 竺平, 王浩

■背景资料

结直肠癌是高发病率和死亡率的恶性肿瘤, 实验研究发现Wnt/ β -catenin信号转导通路可以通过协调细胞的黏附、迁移、增殖、干细胞的形成等诸多事件, 从而对结直肠肿瘤发挥多方面的影响, 并据此在实验治疗上取得一定的进展。

李悠然, 侯毅, 南京中医药大学第一临床医学院 江苏省南京市 210029
谷云飞, 陈邑岐, 竺平, 王浩, 南京中医药大学附属医院肛肠外科 江苏省南京市 210029
李悠然, 在读博士, 主要从事中医外科学和肛肠病学研究。
国家自然科学基金资助项目, No. 81473565
江苏省“十二五”中医药重点学科基金资助项目, No. JS1301
作者贡献分布: 本文由谷云飞、陈邑岐及竺平设计; 文献搜集由王浩完成; 论文写作由李悠然与侯毅完成; 谷云飞审校。
通讯作者: 谷云飞, 教授, 主任医师, 210029, 江苏省南京市汉中路155号, 南京中医药大学附属医院肛肠外科。
guyunfei127@126.com
电话: 0258-6617141
收稿日期: 2015-02-05 修回日期: 2015-03-10
接受日期: 2015-03-18 在线出版日期: 2015-04-28

Wnt/ β -catenin signaling pathway and colorectal cancer

You-Ran Li, Yi Hou, Yun-Fei Gu, Yi-Qi Chen, Ping Zhu, Hao Wang

You-Ran Li, Yi Hou, the First Clinical Medical College of Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210029, Jiangsu Province, China
Yun-Fei Gu, Yi-Qi Chen, Ping Zhu, Hao Wang, Department of Colorectal Surgery, Affiliated Hospital of Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210029, Jiangsu Province, China
Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81473565; Key Subject of Chinese Medicine of Jiangsu Province of China, No. JS1301
Correspondence to: Yun-Fei Gu, Professor, Chief Physician, Department of Colorectal Surgery, Affiliated Hospital of Nanjing University of Chinese Medicine, 155 Hanzhong Road, Nanjing 210029, Jiangsu Province, China. guyunfei127@126.com
Received: 2015-02-05 Revised: 2015-03-10
Accepted: 2015-03-18 Published online: 2015-04-28

Abstract

The Wnt/ β -catenin signaling pathway is an

extensively studied Wnt signaling pathway. It plays a critical role in embryogenesis, organogenesis and tumorigenesis. Colorectal cancer has high rates of incidence and mortality, and it is critical to elucidate the mechanisms responsible for the pathogenesis of colorectal cancer. Molecular studies indicate that aberrant activation of the Wnt/ β -catenin signaling pathway occurs in colorectal cancer frequently, and this signaling pathway may provide new potential targets for the treatment of colorectal cancer. In this article, we give an overview of the Wnt/ β -catenin signaling pathway and discuss its relationship with colorectal cancer and its potential use as therapeutic targets for this malignancy.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Wnt/ β -catenin signaling pathway; Colorectal cancer; Research progress

Li YR, Hou Y, Gu YF, Chen YQ, Zhu P, Wang H. Wnt/ β -catenin signaling pathway and colorectal cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(12): 1930-1936
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1930.asp>
DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i12.1930>

摘要

Wnt/ β -catenin信号通路(Wnt经典信号通路)是目前Wnt信号通路中研究较为深入的一条分支。他在从果蝇到人类的胚胎发育、组织器官形成以及肿瘤发生等重大事件中扮演重要角色。结直肠癌具有发病率和死亡率高的特征, 故对其机制进行深入地研究十分重要。结直肠癌的分子生物学研究经常可以发现Wnt/ β -catenin信号通路的异常激活。因此,

■同行评议者

周晓武, 副主任
医师, 中国人民
解放军空军总医
院普外科

研究Wnt/ β -catenin信号通路可能为临床结直肠癌的治疗提供新的潜在靶点. 通过回顾近年来相关文献, 就Wnt/ β -catenin信号通路和其与结直肠癌的关系及以Wnt/ β -catenin信号通路为靶点的抗结直肠肿瘤研究做一综述.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: Wnt/ β -catenin信号通路; 结直肠肿瘤; 研究进展

核心提示: 基于Wnt/ β -catenin信号转导通路在调控结直肠肿瘤发生、发展、侵袭、转移等方面具有重要作用, 可以从其细胞膜水平、细胞质水平、细胞核水平等方面研发不同层次的分子靶向抗结直肠肿瘤药物, 为结直肠肿瘤治疗提供更多的选择.

李悠然, 侯毅, 谷云飞, 陈吕岐, 竺平, 王浩. Wnt/ β -catenin信号通路在结直肠癌中的研究进展. 世界华人消化杂志 2015; 23(12): 1930-1936 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1930.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i12.1930>

0 引言

全球范围内^[1]结直肠癌的发病率已位居第3位, 其中40%-50%患者都出现转移. 尽管在欧美国家^[2]的发病率有所下降, 但在经济转型国家中的发病率仍呈爆发性增长. 在我国^[3-6], 随着生活水平的不断提高带来的饮食结构的改变, 结直肠癌的发病率呈上升趋势, 对人民的健康和生命构成严重的威胁. Wnt信号通路可分为经典通路和非经典通路, 其中Wnt经典通路目前研究较为深入. 目前现有的研究资料^[7-9]表明Wnt经典信号转导途径在调控结直肠癌的发生、发展、侵袭、转移等方面具有重要的研究意义. 因此, 本文就Wnt经典信号通路在结直肠癌中的研究现状做一综述.

1 Wnt经典信号通路

Wnt经典信号通路即Wnt/ β -catenin信号途径, 在进化上具有高度保守性, 从果蝇到高等哺乳动物, 组成成员具有高度同源性. Wnt蛋白是由Wnt基因编码的一组富含半胱氨酸的分泌性糖蛋白家族, 以自分泌或旁分泌的方式激活, 然后与细胞表面基质及其特异性受体相互作用, 启动细胞内信号传导途径, 从而传导生长刺激信号, 参与不同的发育机制.

1.1 Wnt经典信号通路的组成 其主要成分包括Wnt家族分泌蛋白(Wnt)、卷曲家族跨膜受体蛋白(frizzled, Frz)、辅助受体低密度脂蛋白受体相关蛋白5/6(low density lipoprotein receptor-related protein 5/6, LRP5/6)、糖原合成酶激酶-3 β (glycogen synthase kinase-3 β , GSK-3 β)、支架蛋白(Axin)、细胞质内的松散蛋白(dishevelled, Dsh)、 β -连环蛋白(β -catenin)、结肠腺瘤样息肉病(adenomatous polyposis coli, APC)蛋白、酪蛋白激酶1 α (casein kinase, CK1 α)、T细胞因子/淋巴增强因子(T cell factor/lymphoid enhance factor, TCF/LEF)家族转录调节因子等.

1.2 Wnt经典信号通路转导模式 当前Wnt经典信号转导模式^[10]是细胞膜外的Wnt蛋白与卷曲蛋白和LRP5/6蛋白组成的受体复合物结合, 从而使Dsh蛋白磷酸化, 并与Axin结合, 引发 β -catenin降解复合物(主要由GSK-3 β 、Axin、APC组成)解体, 抑制细胞质中 β -catenin磷酸化降解过程. 未磷酸化的 β -catenin不断积累于细胞质, 然后转位进入细胞核, 与TCF/LEF结合, 启动下游基因转录. 没有Wnt信号分子存在的时候, β -catenin降解复合物被泛素连接酶复合体E3的亚单位 β -Trcp(β -transducin repeat-containing proteins)识别并泛素化, 然后被蛋白酶体降解. 当 β -catenin降解复合物崩解后, β -catenin在细胞质中的浓度保持稳定. 通过对 β -catenin降解复合物的内在组成成分的研究深入, 一种新的信号转导模型被提出^[11]. 没有Wnt信号分子存在的时候, 蛋白酶体需要对被 β -Trcp识别泛素化后的 β -catenin降解复合物反复崩解, 从而降解细胞质中的 β -catenin. 即使Axin已与LRP结合, β -catenin降解复合物仍然可以磷酸化 β -catenin, 但 β -Trcp对这种复合物的识别泛素化的功能被关闭. 新合成的 β -catenin逐渐积累.

2 Wnt经典信号通路的主要成员与结直肠癌的关系

APC蛋白: APC基因^[12]是一种抑癌基因, 定位于染色体5q21-q22, 其蛋白几乎在所有脏器表达, 但在正常结肠黏膜其mRNA水平特别高. APC蛋白分子量300 kDa, 在胞浆内表达, 氨基酸是一段重复序列, 具有调控细胞骨架的功能, 其中间区域存在与Axin、 β -catenin结合的位点, 羧基端直接和间接地影响 β -catenin与微管

■ 研究前沿

Wnt/ β -catenin信号转导通路作为介导肿瘤干细胞自我更新的重要途径是结直肠癌侵袭的机制研究的热点, 靶向治疗研究的重点是TCF/ β -catenin复合体和其下游靶基因. 开发不良反应更小、安全性更高的靶向药物尚需进一步探索.

■ 相关报道

β -catenin不仅可以作为抗肿瘤治疗的靶点, 而且可以作为肿瘤诊断和预后标志物。

间信号传递^[13]。APC基因是公认与结直肠癌发生的密切相关的重要基因。当APC基因发生突变时, 使其蛋白中原本应与 β -catenin结合的区域发生异常, 从而无法下调 β -catenin的表达, 并使其转移至细胞核, 引发细胞异常增殖, 最终导致结直肠癌的发生^[14]。

β -catenin: β -catenin^[15]是1980年由德国Walt Birchmeier在对细胞黏附分子(cell adhesion molecule, CAM)上皮细胞钙黏蛋白(E-cadherin, E-cad)的研究过程中发现的。 β -catenin是Armadillo蛋白家族成员的一个亚型, 由CTNNB1基因(定位于染色体3p21.3-p22)产生, 不仅是一种细胞骨架蛋白, 而且是经典Wnt信号通路中关键调节因子, 在Wnt信号的刺激下, 胞浆中 β -catenin水平逐渐升高并转位至细胞核, 调节靶基因的表达, 引起细胞增殖分化的异常。 β -catenin本身是一种多功能蛋白, 分子量^[16]约92-95 kDa, 由781个氨基酸组成, 其中心区域42个氨基酸含有12个不完全重复序列的区域(被称为Arm repeats)。Arm repeats由3个 α 螺旋组成, 整个蛋白三维结构呈哑铃状的右手超螺旋结构。这种结构在与APC、Axin、TCF/LEF等蛋白结合的过程中起到重要的作用。 β -catenin氨基末端存在多个磷酸化位点, 与 β -catenin下调有关, 这些位点的突变或缺失, 可导致 β -catenin稳定和持续活化。此外, 细胞内的 β -catenin^[17]可以与E-cad形成特殊的复合体, 并直接连接到肌动蛋白细胞骨架上, 对保证上皮细胞的完整和功能具有重要意义。Vermeulen等^[18]发现结肠癌干细胞中 β -catenin转录活性表达较高, 并且肿瘤干细胞微环境中的分泌因子可能刺激自分泌的Wnt经典信号通路, 从而增强该信号通路的效应。也有学者^[19]观察到结直肠肿瘤侵袭面的癌细胞中 β -catenin在细胞核积聚, 而在肿瘤内部的癌细胞中 β -catenin在细胞膜积聚的现象, 结合“肿瘤干细胞学说”, 这可能是由于 β -catenin高表达导致肿瘤干细胞播散, 进而导致肿瘤的侵袭和转移。Huang等^[19]报道通过对大样本的散发性结直肠癌进行基因芯片分析, 发现细胞核内 β -catenin表达上调是其预后不良的独立因素之一。

Axin: Axin是一种大分子框架蛋白, 包含Wnt/ β -catenin信号途径中多个重要成员的结合位点。Kikuchi首次通过从大鼠克隆Axin阐释了其负性调节Wnt途径的作用机制, 随着研究

逐渐深入, 人们开始发现Axin对Wnt/ β -catenin通路实际上可以发挥双重调节的作用^[20]。一方面, Axin可以通过参与“破坏 β -catenin的复合物”形成, 促进 β -catenin的降解, 发挥抑制Wnt/ β -catenin通路的作用; 另一方面, Axin可以通过与LRP5/6的相互作用和加速GSK-3 β 进入细胞膜促进LRP5/6的磷酸化, 开启Wnt/ β -catenin通路。一项大型的队列研究^[21]显示Axin2在结直肠肿瘤的侵袭面和内部表达明显上调, 且主要分布在细胞质中, 提示Axin2表达上调可能是导致进展期结直肠癌致病原因之一。

Dsh: Dsh^[22]是机体组织细胞中广泛存在的胞浆蛋白, 当Wnt信号与相应细胞表面受体结合后, Dsh利用其PDZ结构域将信号转移至下游受体复合物上, 从而抑制 β -catenin的降解, 是Wnt信号通路中的正性调节因子。以往认为DIX结构域在Dsh和Axin的相互作用中发挥作用, 从而为Axin和GSK-3 β 的重定位提供平台, 促进LRP6的磷酸化以发起下游信号。最新研究^[23,24]发现Dsh和Axin的DIX结构域并不直接作用, DIX之后的序列对Dsh-Axin的相互作用也是必要的。一项对60例台湾结直肠癌伴肝转移患者的研究发现55%(33/60)结直肠肿瘤标本中DVL1过度表达并集中在细胞质中, 其研究者认为DVL1过度表达程度与肿瘤侵袭的深度、周围神经的侵犯以及肝转移的状态具有相关性。

Frz: 卷曲蛋白是Wnt的受体, 是一种7次跨膜蛋白, 结构类似于G蛋白耦联型受体。完整的卷曲蛋白结构^[25]包括了胞外N端富含半胱氨酸的结构域(cysteine rich domain, CRD), CRD结构是Frz配体连接位点, 能与Wnt结合。近来有研究表明Frz的表达可能影响着结直肠癌生物学特性和肿瘤微环境^[26]。

3 Wnt经典信号通路对结直肠肿瘤的影响

结直肠肿瘤的发生发展是多因素、多基因、多阶段渐进性累积的演变过程, 其中Wnt经典信号转导途径在调控其发生、发展、侵袭、转移等方面具有重要作用。尽管Wnt经典信号存在多种负性调节因子, 但其并非单纯调控单一事件, 而是通过协调细胞的黏附、迁移、增殖、干细胞的形成等诸多事件, 从而对结直肠肿瘤发挥多方面的影响。

3.1 Wnt经典信号通路的异常激活导致结直肠癌的发生 85%遗传性和散发性的结直肠癌都是由

于APC基因和 β -catenin基因突变引起Wnt经典信号通路的异常激活造成。因此,在遗传性非息肉性结直肠癌(hereditary non polyposis colorectal cancer, HNPCC)的肿瘤标本^[27]中可以发现Wnt经典信号通路中 β -catenin、E-cad、TCF-4、PTEN的表达异常。在大部分的结直肠癌中也经常可以发现Wnt经典通路中APC、Axin基因的功能缺失突变或 β -catenin氨基端丝/苏氨酸降解控制区域突变。目前一般认为Wnt通路的异常激活引发结肠癌的机制与Wnt维持隐窝干细胞和增殖前体细胞的机制类似,通过调控下游靶基因cyclinD和c-myc的基因表达,使细胞长久维持在一个不断增殖的类似于前体细胞的状态,也为其他的致癌突变提供了一个窗口。

3.2 Wnt经典信号通路对结直肠肿瘤的进展、侵袭和转移的影响 2001年Reya等^[28,29]提出“肿瘤干细胞学说”,认为肿瘤干细胞是存在于肿瘤组织中、为数不多具有自我更新能力、多分化潜能和无限增殖的细胞。2006年英美两国的癌症研究协会^[30]将肿瘤干细胞定义为肿瘤中具有自我更新能力并能产生异质性肿瘤细胞群的细胞。该学说^[31]认为肿瘤干细胞的侵袭、转移等生物学特征决定了肿瘤的进展、复发和转移。肿瘤干细胞的特性使其可能作为“种子”转移到远处的器官或组织,从而在受到特异趋化因子受体调节的情况下,增殖形成与原发肿瘤类型完全相同的肿瘤。随着从结直肠癌中分离得到以CD133、CD44及CD166为标志物的一系列肿瘤干细胞^[32],为结直肠癌干细胞存在提供实验依据。Wnt经典信号通路是已被证明介导肿瘤干细胞自我更新的重要途径之一。Vermeulen等^[18]与Prasetyanti等^[33]发现结肠癌干细胞中 β -catenin转录活性表达较高,并且肿瘤干细胞微环境中的分泌因子可能刺激自分泌的Wnt经典信号通路,从而增强该信号通路的效应。

上皮间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)的概念由Greenberg和Hay于1982年率先提出,是上皮细胞失去上皮特性获得间质细胞表型的一种生物现象^[34]。发生EMT的上皮细胞的特性蛋白(如E-cad)表达下调,间质细胞的表型蛋白(如N钙黏素)表达上调,尽管逐渐丧失原有的上皮细胞特性,但获得了间质细胞的特性,因此,表现出迁移和运动能力增强,可发生浸润和转移^[35]。大部分散发性的

结直肠癌的肿瘤组织侵袭前沿发生EMT的肿瘤细胞大多具有干细胞特性。E-cad^[36]是细胞连接的重要分子,参与介导上皮型细胞的黏附、胚胎发育以及正常上皮中上皮细胞层的形成和维持。在Wnt经典信号中,E-cad可以与细胞内的 β -catenin形成特殊地复合体,并直接连接到肌动蛋白细胞骨架上,从而保证上皮细胞的完整和功能发挥。E-cad的缺失或下调是EMT发生过程中的重要标志。Wnt经典信号通路的异常与EMT具有相关性。有研究^[37]发现Wnt经典信号激活可以使Slug、Snail、Twist过度表达,由于Slug、Snail、Twist是E-cad的抑制剂,E-cad合成减少,有助于结直肠肿瘤细胞发生EMT,脱离原组织,同时,异常激活的Wnt经典信号会导致细胞核内 β -catenin高表达,使癌细胞具备了EMT和干细胞形成的能力,加重结直肠肿瘤的侵袭和转移。

4 以Wnt经典信号通路为靶点的抗肿瘤治疗进展

基于Wnt经典信号通路在结直肠肿瘤的发生发展以及侵袭转移中发挥重要作用以及信号通路自身的复杂性,可以通过在细胞膜水平抑制细胞膜受体与Wnt配体结合、在细胞质水平抑制信号通路中的 β -catenin水平或成员蛋白水平、在细胞核水平抑制TCF/ β -catenin复合体及其靶基因等方面研发不同层次的抗结直肠肿瘤药物。

4.1 细胞膜水平 目前已知的四大类Wnt拮抗因子,分别是分泌型卷曲相关蛋白sFRP(secreted frizzled-related protein, sFRP)、Wnt抑制因子WIF(Wnt inhibitory factor)、DKK家族(Dickkopf family)、Wise/Sost家族蛋白。他们都属于分泌型糖蛋白,前二者能与Wnt结合,从而竞争性抑制Wnt与Frz/LRP受体结合,后二者能与LRP5/6结合而阻遏信号通路的传导。sFRP^[38]是Wnt信号通路最早被发现的胞外拮抗剂,可通过竞争性抑制抑制Frz家族跨膜受体蛋白与Wnt蛋白结合,从而抑制Wnt经典信号通路。实验证明在结肠癌中,即使Wnt经典信号通路的下游组分存在变异,恢复表达sFRP仍然能够减少Wnt经典信号通路的表达。一项采用逆转录PCR和免疫组织化学技术对60例结直肠肿瘤标本进行sFRP1、 β -catenin和E-cad与临床病理因素的相关性分析的研究表明下调sFRP1在结直肠癌中的表达可以使Wnt经典信号通路异常激活,从而导致 β -catenin和E-cad的异常表达,因此,其有望

■ 创新盘点

本文综述了Wnt/ β -catenin信号转导通路调控结直肠肿瘤的发生发展以及侵袭转移等方面的作用机制以及基于该通路的靶向治疗,为深入研究结直肠癌的机制和药物提供理论依据和思路。

应用要点

Wnt/ β -catenin信号转导通路与结直肠癌关系密切, 为进一步探讨通路中各组分及相互作用机制以及研发抗肿瘤药物提供应用前景。

成为抗结直肠癌的新治疗靶点^[39]。WIF可以抑制Wnt蛋白活性, 从而阻断信号通路的传导, 抑制结直肠癌细胞增殖。大量的研究表明姜黄素及其衍生物可以靶向作用于结直肠癌细胞Wnt经典信号通路, 其中双去氧基姜黄素已被证实通过对WIF-1启动子低甲基化恢复WIF-1表达, 下调Wnt经典信号通路^[40]。DKK家族包括4个基因(*DKK1-4*)和一个DKK3相关基因*DKK1L*。DKK蛋白是由255-350个氨基酸残基构成的糖蛋白, 包括信号序列和两个富含半胱氨酸恒定区。来自日本的一项关于结直肠癌的体内和体外实验研究^[41]发现大多数结直肠癌标本中Dickkopf-4和-2表达上调, 这种异常表达的现象可被视为Wnt经典信号通路已被异常激活的标志。

4.2 细胞质水平

4.2.1 β -catenin水平: β -catenin由胞浆向胞内转位作为Wnt经典信号通路被激活的关键标志。调控 β -catenin水平是抗肿瘤治疗中的重要作用靶点。目前主要是基于蛋白和基因两个方面来调控 β -catenin水平。

近来研究^[42]显示非甾体抗炎药物可以调控 β -catenin蛋白水平作为结直肠肿瘤的化学预防药物。以舒林酸为例, 实验发现其通过降低 β -catenin转录的蛋白水平抑制Wnt经典信号通路的原理, 抑制人结肠癌细胞的生长并诱导其凋亡。但传统非甾体抗炎药物(如舒林酸、阿司匹林)作为抗癌药物时的严重不良反应也不容忽视。因此, 开发不良反应更小、安全性更高的非甾体抗炎药物衍生物是值得探索的方向。基于这个思路, 已有实验研究^[43]显示酿酒米可以抑制结肠癌细胞的增殖和诱导其凋亡, 并通过Wnt经典信号通路抑制COX-2和 β -catenin的蛋白表达水平降低结肠肿瘤的发生率。

随着分子生物学和遗传工程的发展, 基因治疗应运而生, 反义RNA和RNA干扰技术便是其中之一。既往通过反义RNA和RNA干扰技术抑制 β -catenin基因(*CTNNB1*)表达抑制结肠肿瘤细胞(Sw480、Colo201、DLD1)的增殖、非贴附性生长已得到相关研究^[44]的进一步肯定。最新的一项研究^[45]采用RNA干扰技术下调CTNNB1表达, 可以观察到LoVo细胞系的浸润、迁移明显受到抑制, 并推测其机制可能是通过下调CTNNB1表达, 降低了MMP-7和CD44v6的蛋白表达。这些结果表明 β -catenin在结肠肿瘤细胞的生长中扮演了重要的角色, 开发使CTNNB1失活的靶向药物治疗结肠肿瘤

的新方向。

4.2.2 信号通路成员蛋白水平: 由于在Wnt经典信号通路成员蛋白中存在许多具有抑制肿瘤作用的负性调节因子, 因此, 信号通路的负性调节因子也是抗肿瘤的靶点。以GSK-3 β 为例, 黄酮类的木犀草素可以通过下调磷酸化的GSK-3 β , 降低 β -catenin介导的核因子转导活性, 抑制Wnt经典信号通路, 从而使HCT-15结肠肿瘤细胞阻滞于G₂/M期^[46]。

4.3 细胞核水平 尽管高通量筛选已经发现许多抑制Wnt经典信号通路上游的药物, 但是其无法在下游突变的结直肠肿瘤中发挥疗效^[47]。细胞核内TCF/ β -catenin复合体启动下游靶基因的转录诱发肿瘤的产生是异常激活的Wnt经典信号通路的效应结果。据此, 以TCF/ β -catenin复合体和其下游靶基因作为靶点, 不仅适用于Wnt/ β -catenin上游过度激活的结直肠肿瘤, 也可应用于Wnt/ β -catenin下游突变的结直肠肿瘤, 具有重大的突破意义。近年来, 通过高通量化合物筛选出许多菌类化合物(如2,4-二胺-奎唑啉)抑制TCF/ β -catenin复合体的转录活性。目前已有学者报道通过导向化合物ICG-001选择性结合结肠癌SW480细胞中cAMP效应元件结合蛋白(cAMP response element-binding protein binding protein, CBP), 影响 β -catenin与CBP的结合, 抑制了TCF/ β -catenin复合体对下游靶基因的调节, 并在随后的裸鼠动物模型中得到验证^[48]。在结肠癌细胞中选择性复制的溶瘤腺病毒也可以抑制TCF/ β -catenin复合体的转录活性达到使癌细胞裂解死亡的结果^[49]。白藜芦醇是这方面研究结直肠癌的代表性药物, 可以作用于Wnt经典信号通路下游靶基因*cyclinD1*和*GSK3 β* , 但不改变 β -catenin的数量及其在细胞质和细胞核内的分布。免疫共沉淀结合体外分析证实白藜芦醇可以抑制TCF/ β -catenin复合体转录活性, 从而抑制Wnt经典信号通路^[50]。

5 结论

Wnt经典信号通路的开启和关闭影响着胚胎的发育、细胞分化和生长代谢, 当然也与结直肠癌的发生、发展有密切关系。此信号通路的靶基因在结直肠肿瘤的形成和侵袭转移中作用显著, 此外还与Notch、Hedgehog、TGF- β 等其他几条重要的信号通路相互交织、协同, 共同参与结直肠癌的发生、演变。信号通路间的通讯尽管增加Wnt经典信号通路的复杂性, 但

同时也有利于开发不同层次的靶向治疗药物。随着分子生物学的发展, 未来可以诞生更多基于Wnt经典信号通路的抗结直肠癌的分子靶向药物, 为结直肠肿瘤治疗提供更多的选择。

6 参考文献

- Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011; 61: 69-90 [PMID: 21296855 DOI: 10.3322/caac.20107]
- Center MM, Jemal A, Ward E. International trends in colorectal cancer incidence rates. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009; 18: 1688-1694 [PMID: 19505900 DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-09-0090]
- 卫生部医政司, 结直肠癌诊疗规范专家工作组. 结直肠癌诊疗规范(2010年版). 中华胃肠外科杂志 2010; 13: 865-875
- 汪建平. 中国《结直肠癌诊疗规范(2010年版)》解读. 中华胃肠外科杂志 2011; 14: 1-4
- 汪建平. 中国结直肠癌诊疗现状-进步与局限并存. 中华胃肠外科杂志 2012; 15: 989-992
- 何振华, 张森. 结直肠癌NCCN、NICE指南及中国卫生部诊疗规范的比较. 世界华人消化杂志 2013; 21: 1297-1302
- Shim AR, Dong GZ, Lee HJ, Ryu JH. Atractylochromene Is a Repressor of Wnt/ β -Catenin Signaling in Colon Cancer Cells. *Biomol Ther (Seoul)* 2015; 23: 26-30 [PMID: 25593640 DOI: 10.4062/biomolther.2014.095]
- Oh S, Gwak J, Park S, Yang CS. Green tea polyphenol EGCG suppresses Wnt/ β -catenin signaling by promoting GSK-3 β - and PP2A-independent β -catenin phosphorylation/degradation. *Biofactors* 2014; 40: 586-595 [PMID: 25352148 DOI: 10.1002/biof.1185]
- Li TW, Peng H, Yang H, Kurniawidjaja S, Panthaki P, Zheng Y, Mato JM, Lu SC. S-Adenosylmethionine and methylthioadenosine inhibit β -catenin signaling by multiple mechanisms in liver and colon cancer. *Mol Pharmacol* 2015; 87: 77-86 [PMID: 25338671 DOI: 10.1124/mol.114.095679]
- Kimelman D, Xu W. beta-catenin destruction complex: insights and questions from a structural perspective. *Oncogene* 2006; 25: 7482-7491 [PMID: 17143292 DOI: 10.1038/sj.onc.1210055]
- Li VS, Ng SS, Boersema PJ, Low TY, Karthaus WR, Gerlach JP, Mohammed S, Heck AJ, Maurice MM, Mahmoudi T, Clevers H. Wnt signaling through inhibition of β -catenin degradation in an intact Axin1 complex. *Cell* 2012; 149: 1245-1256 [PMID: 22682247 DOI: 10.1016/j.cell.2012.05.002]
- Roberts DM, Pronobis MI, Poulton JS, Kane EG, Peifer M. Regulation of Wnt signaling by the tumor suppressor adenomatous polyposis coli does not require the ability to enter the nucleus or a particular cytoplasmic localization. *Mol Biol Cell* 2012; 23: 2041-2056 [PMID: 22513088 DOI: 10.1091/mic.E11-11-0965]
- Bahmanyar S, Nelson WJ, Barth AI. Role of APC and its binding partners in regulating microtubules in mitosis. *Adv Exp Med Biol* 2009; 656: 65-74 [PMID: 19928353 DOI: 10.1007/978-1-4419-1145-2_6]
- Scholer-Dahirel A, Schlabach MR, Loo A, Bagdasarian L, Meyer R, Guo R, Woolfenden S, Yu KK, Markovits J, Killary K, Sonkin D, Yao YM, Warmuth M, Sellers WR, Schlegel R, Stegmeier F, Mosher RE, McLaughlin ME. Maintenance of adenomatous polyposis coli (APC)-mutant colorectal cancer is dependent on Wnt/ β -catenin signaling. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011; 108: 17135-17140 [PMID: 21949247 DOI: 10.1073/pnas.1104182108]
- Tan CW, Gardiner BS, Hirokawa Y, Layton MJ, Smith DW, Burgess AW. Wnt signalling pathway parameters for mammalian cells. *PLoS One* 2012; 7: e31882 [PMID: 22363759 DOI: 10.1371/journal.pone.0031882]
- Rosenbluh J, Wang X, Hahn WC. Genomic insights into WNT/ β -catenin signaling. *Trends Pharmacol Sci* 2014; 35: 103-109 [PMID: 24365576 DOI: 10.1016/j.tips.2013.11.007]
- Chang HY, Kao MC, Way TD, Ho CT, Fu E. Diosgenin suppresses hepatocyte growth factor (HGF)-induced epithelial-mesenchymal transition by down-regulation of Mdm2 and vimentin. *J Agric Food Chem* 2011; 59: 5357-5363 [PMID: 21504235 DOI: 10.1021/jf200598w]
- Vermeulen L, De Sousa E Melo F, van der Heijden M, Cameron K, de Jong JH, Borovski T, Tuynman JB, Todaro M, Merz C, Rodermond H, Sprick MR, Kemper K, Richel DJ, Stassi G, Medema JP. Wnt activity defines colon cancer stem cells and is regulated by the microenvironment. *Nat Cell Biol* 2010; 12: 468-476 [PMID: 20418870 DOI: 10.1038/ncb2048]
- Huang D, Du X. Crosstalk between tumor cells and microenvironment via Wnt pathway in colorectal cancer dissemination. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 1823-1827 [PMID: 18350618 DOI: 10.3748/wjg.14.1823]
- Song X, Wang S, Li L. New insights into the regulation of Axin function in canonical Wnt signaling pathway. *Protein Cell* 2014; 5: 186-193 [PMID: 24474204 DOI: 10.1007/s13238-014-0019-2]
- Schaal U, Grenz S, Merkel S, Rau TT, Hadjihannas MV, Kremmer E, Chudasama P, Croner RS, Behrens J, Stürzl M, Naschberger E. Expression and localization of axin 2 in colorectal carcinoma and its clinical implication. *Int J Colorectal Dis* 2013; 28: 1469-1478 [PMID: 23702820 DOI: 10.1007/s00384-013-1709-6]
- Punchihewa C, Ferreira AM, Cassell R, Rodrigues P, Fujii N. Sequence requirement and subtype specificity in the high-affinity interaction between human frizzled and dishevelled proteins. *Protein Sci* 2009; 18: 994-1002 [PMID: 19388021 DOI: 10.1002/pro.109]
- Qin Y, Li L, Pan W, Wu D. Regulation of phosphatidylinositol kinases and metabolism by Wnt3a and Dvl. *J Biol Chem* 2009; 284: 22544-22548 [PMID: 19561074 DOI: 10.1074/jbc.M109.014399]
- Huang MY, Yen LC, Liu HC, Liu PP, Chung FY, Wang TN, Wang JY, Lin SR. Significant overexpression of DVL1 in Taiwanese colorectal cancer patients with liver metastasis. *Int J Mol Sci* 2013; 14: 20492-20507 [PMID: 24129181 DOI: 10.3390/ijms141020492]
- Janda CY, Waghay D, Levin AM, Thomas C, Garcia KC. Structural basis of Wnt recognition by Frizzled. *Science* 2012; 337: 59-64 [PMID: 22653731 DOI: 10.1126/Science.1222879]
- Planutis K, Planutiene M, Nguyen AV, Moyer MP, Holcombe RF. Invasive colon cancer, but not non-invasive adenomas induce a gradient effect of Wnt

名词汇释

高通量筛选 (HTS) 技术: 简言之就是可以通过一次实验获得大量的信息, 并从中找到有价值的信息。

同行评价

本文比较全面和深入综述了Wnt/ β -catenin信号通路在结直肠癌中的研究进展, 研究本身比较重要, 条理清晰, 逻辑性强, 具有一定的新颖性。

- 27 Isinger-Ekstrand A, Therkildsen C, Bernstein I, Nilbert M. Deranged Wnt signaling is frequent in hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Fam Cancer* 2011; 10: 239-243 [PMID: 21132538 DOI: 10.1007/s10689-010-9406-x]
- 28 Reya T, Morrison SJ, Clarke MF, Weissman IL. Stem cells, cancer, and cancer stem cells. *Nature* 2001; 414: 105-111 [PMID: 11689955]
- 29 Reya T, Clevers H. Wnt signalling in stem cells and cancer. *Nature* 2005; 434: 843-850 [PMID: 15829953 DOI: 10.1038/nature03319]
- 30 Clarke MF, Dick JE, Dirks PB, Eaves CJ, Jamieson CH, Jones DL, Visvader J, Weissman IL, Wahl GM. Cancer stem cells--perspectives on current status and future directions: AACR Workshop on cancer stem cells. *Cancer Res* 2006; 66: 9339-9344 [PMID: 16990346 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-06-3126]
- 31 Stoica G. Cancer stem cells: Current status and future directions. *Vet J* 2015 Feb 7. [Epub ahead of print] [PMID: 25744804 DOI: 10.1016/j.tvjl.2015.02.002]
- 32 Du L, Wang H, He L, Zhang J, Ni B, Wang X, Jin H, Cahuzac N, Mehrpour M, Lu Y, Chen Q. CD44 is of functional importance for colorectal cancer stem cells. *Clin Cancer Res* 2008; 14: 6751-6760 [PMID: 18980968 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-08-1034]
- 33 Prasetyanti PR, Zimmerlin CD, Bots M, Vermeulen L, Melo Fde S, Medema JP. Regulation of stem cell self-renewal and differentiation by Wnt and Notch are conserved throughout the adenoma-carcinoma sequence in the colon. *Mol Cancer* 2013; 12: 126 [PMID: 24144042 DOI: 10.1186/1476-4598-12-126]
- 34 Landis-Piowar KR, Iyer NR. Cancer chemoprevention: current state of the art. *Cancer Growth Metastasis* 2014; 7: 19-25 [PMID: 24987270 DOI: 10.4137/CGM.s11288]
- 35 Costabile V, Duraturo F, Delrio P, Rega D, Pace U, Liccardo R, Rossi GB, Genesio R, Nitsch L, Izzo P, De Rosa M. Lithium chloride induces mesenchymal-to-epithelial reverting transition in primary colon cancer cell cultures. *Int J Oncol* 2015; 46: 1913-1923 [PMID: 25738332 DOI: 10.3892/ijo.2015.2911]
- 36 Xiao S, Liu L, Lu X, Long J, Zhou X, Fang M. The prognostic significance of bromodomain PHD-finger transcription factor in colorectal carcinoma and association with vimentin and E-cadherin. *J Cancer Res Clin Oncol* 2015 Feb 26. [Epub ahead of print] [PMID: 25716692 DOI: 10.1007/s00432-015-1937-y]
- 37 Stemmer V, de Craene B, Berx G, Behrens J. Snail promotes Wnt target gene expression and interacts with beta-catenin. *Oncogene* 2008; 27: 5075-5080 [PMID: 18469861 DOI: 10.1038/onc.2008.140]
- 38 Bovolenta P, Esteve P, Ruiz JM, Cisneros E, Lopez-Rios J. Beyond Wnt inhibition: new functions of secreted Frizzled-related proteins in development and disease. *J Cell Sci* 2008; 121: 737-746 [PMID: 18322270 DOI: 10.1242/jcs.026096]
- 39 Ou YR, Liu J, Gao S, Jing GY, Cheng ZN, Dong XQ. pathway receptor frizzled 1 (Fz1) expression in the tumor microenvironment. *J Transl Med* 2013; 11: 50 [PMID: 23442549 DOI: 10.1186/1479-5876-11-50]
- 40 Mimeault M, Batra SK. Potential applications of curcumin and its novel synthetic analogs and nanotechnology-based formulations in cancer prevention and therapy. *Chin Med* 2011; 6: 31 [PMID: 21859497 DOI: 10.1186/1749-8546-6-31]
- 41 Matsui A, Yamaguchi T, Maekawa S, Miyazaki C, Takano S, Uetake T, Inoue T, Otaka M, Otsuka H, Sato T, Yamashita A, Takahashi Y, Enomoto N. DICKKOPF-4 and -2 genes are upregulated in human colorectal cancer. *Cancer Sci* 2009; 100: 1923-1930 [PMID: 19659606 DOI: 10.1111/j.1349-7006.2009.01272.x]
- 42 Tai WP, Hu PJ, Wu J, Lin XC. The inhibition of Wnt/ β -catenin signaling pathway in human colon cancer cells by sulindac. *Tumori* 2014; 100: 97-101 [PMID: 24675499 DOI: 10.1700/1430.15823]
- 43 Tan BL, Esa NM, Rahman HS, Hamzah H, Karim R. Brewers' rice induces apoptosis in azoxymethane-induced colon carcinogenesis in rats via suppression of cell proliferation and the Wnt signaling pathway. *BMC Complement Altern Med* 2014; 14: 304 [PMID: 25129221 DOI: 10.1186/1472-6882-14-304]
- 44 Herbst A, Jurinovic V, Krebs S, Thieme SE, Blum H, Göke B, Kolligs FT. Comprehensive analysis of β -catenin target genes in colorectal carcinoma cell lines with deregulated Wnt/ β -catenin signaling. *BMC Genomics* 2014; 15: 74 [PMID: 24467841 DOI: 10.1186/1471-2164-15-74]
- 45 Han J, Gao B, Jin X, Xu Z, Li Z, Sun Y, Song B. Small interfering RNA-mediated downregulation of beta-catenin inhibits invasion and migration of colon cancer cells in vitro. *Med Sci Monit* 2012; 18: BR273-BR280 [PMID: 22739727 DOI: 10.12659/MSM.883205]
- 46 Pandurangan AK, Dharmalingam P, Sadagopan SK, Ramar M, Munusamy A, Ganapasam S. Luteolin induces growth arrest in colon cancer cells through involvement of Wnt/ β -catenin/GSK-3 β signaling. *J Environ Pathol Toxicol Oncol* 2013; 32: 131-139 [PMID: 24099426]
- 47 Wang H, Zhou H, Zou Y, Liu Q, Guo C, Gao G, Shao C, Gong Y. Resveratrol modulates angiogenesis through the GSK3 β / β -catenin/TCF-dependent pathway in human endothelial cells. *Biochem Pharmacol* 2010; 80: 1386-1395 [PMID: 20696143 DOI: 10.1016/j.bcp.2010.07.034]
- 48 Takahashi-Yanaga F, Kahn M. Targeting Wnt signaling: can we safely eradicate cancer stem cells? *Clin Cancer Res* 2010; 16: 3153-3162 [PMID: 20530697 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-09-2943]
- 49 Kaplan JM. Adenovirus-based cancer gene therapy. *Curr Gene Ther* 2005; 5: 595-605 [PMID: 16457649 DOI: 10.2174/156652305774964677]
- 50 Chen HJ, Hsu LS, Shia YT, Lin MW, Lin CM. The β -catenin/TCF complex as a novel target of resveratrol in the Wnt/ β -catenin signaling pathway. *Biochem Pharmacol* 2012; 84: 1143-1153 [PMID: 22935447 DOI: 10.1016/j.bcp.2012.08.011]

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利



硫代乙酰胺诱导大鼠持久性肝纤维化模型的制备

薛改, 刘建芳, 闫成, 张庆霞, 郑丽, 侯艳宁

薛改, 刘建芳, 闫成, 张庆霞, 郑丽, 侯艳宁, 白求恩国际和平医院药剂科 河北省石家庄市 050082

薛改, 侯艳宁, 河北医科大学研究生学院 河北省石家庄市 050017

薛改, 主管药师, 在读博士, 主要从事肝病治疗机制的研究。

军队“十二五”重点课题基金资助项目, No. BWS11J002

作者贡献分布: 本文的实验设计由薛改与侯艳宁共同完成; 实验过程由薛改、闫成、张庆霞及郑丽共同完成; 数据分析及论文撰写由薛改完成; 刘建芳与侯艳宁审核。

通讯作者: 侯艳宁, 教授, 主任药师, 博士生导师, 050082, 河北省石家庄市中山西路398号, 白求恩国际和平医院药剂科。
biph2011@163.com

电话: 0311-87978818 传真: 0311-87978502

收稿日期: 2015-02-05 修回日期: 2015-03-10

接受日期: 2015-03-18 在线出版日期: 2015-04-28

Establishment of a rat model of thioacetamide induced hepatic fibrosis

Gai Xue, Jian-Fang Liu, Cheng Yan, Qing-Xia Zhang, Li Zheng, Yan-Ning Hou

Gai Xue, Jian-Fang Liu, Cheng Yan, Qing-Xia Zhang, Li Zheng, Yan-Ning Hou, Department of Pharmacology, Bethune International Peace Hospital, Shijiazhuang 050082, Hebei Province, China

Gai Xue, Yan-Ning Hou, Graduate School of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050017, Hebei Province, China

Supported by: Military Key Project of “Twelfth Five Year Plan”, No. BWS11J002

Correspondence to: Yan-Ning Hou, Professor, Chief Pharmacist, Department of Pharmacology, Bethune International Peace Hospital, 398 Zhongshan West Road, Shijiazhuang 050082, Hebei Province, China. biph2011@163.com

Received: 2015-02-05 Revised: 2015-03-10

Accepted: 2015-03-18 Published online: 2015-04-28

Abstract

AIM: To establish a stable and efficient rat model of thioacetamide (TAA) induced hepatic fibrosis.

METHODS: Male SD rats were randomly divided into a normal group and a model group. The model group was intragastrically administrated 3% TAA at 160 mg/kg body weight and the normal group was administrated distilled water. Serum and hepatic tissue samples were collected after 6 wk. Serum levels of ammonia (BAM), alkaline phosphatase (AKP), total bilirubin (TBIL), albumin/globulin (ALB/GLB) and cell factors including hepatocyte growth factor (HGF), heparin-binding epidermal growth factor (HB-EGF), interleukin-6 (IL-6), and α -smooth muscle antibody (α -SMA) were detected. Histopathological examination of liver tissue was conducted by HE staining and Masson staining, and the degree of liver fibrosis was observed under a microscope. The natural repair of hepatic fibrosis was observed by HE staining 11 wk after stopping administration of TAA.

RESULTS: The rate of hepatic fibrosis was 100% after intragastric administration of TAA for 6 wk. Compared with the control group, the liver function in the model group changed significantly; serum levels of BAM, AKP and TBIL increased significantly, and the ratio of ALB/GLB decreased significantly ($P < 0.01$). Serum levels of HGF and HB-EGF decreased significantly, and serum IL-6 and α -SMA increased significantly ($P < 0.01$). The degree of hepatic fibrosis was not changed until 11 weeks after stopping TAA.

CONCLUSION: A stable and persistent rat model of hepatic fibrosis has been successfully prepared by intragastric administration

■背景资料

肝纤维化在我国为常见肝脏疾病, 发病率高, 由此导致的严重肝硬化, 肝功能衰竭等终末期肝病至今仍是人类健康的沉重负担和五大死因之一。阻断肝纤维化的进一步发展是肝病治疗中的一个关键问题。而制备出标准而理想的肝纤维化模型是肝脏疾病研究的基础。

■同行评议者

高泽立, 副教授, 周浦医院消化科, 上海交通大学医学院九院周浦分院

■ 研发前沿

理想的纤维化动物模型应与人类疾病特征相似,且造模方法简单,模型形成率高,重现性好。迄今为止,模型制作尚没有统一的标准,建立一种稳定而持久的肝纤维化模型,已成为亟待解决的问题。

of TAA for 6 wk. This is a convenient and practical method to establish a rat liver fibrosis model with a high rate of hepatic fibrosis formation.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Hepatic fibrosis; Hepatic cirrhosis; Thioacetamide; Gavage

Xue G, Liu JF, Yan C, Zhang QX, Zheng L, Hou YN. Establishment of a rat model of thioacetamide induced hepatic fibrosis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(12): 1937-1942 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1937.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i12.1937>

摘要

目的: 用硫代乙酰胺(thioacetamide, TAA)灌胃法诱导大鼠形成肝纤维化, 建立一种稳定持久实用的大鼠肝纤维化模型。

方法: 将♂SD大鼠随机分为正常组和模型组, 模型组采用质量浓度为3%的TAA对SD大鼠进行隔天灌胃, 灌胃量为160 mg/kg体重[灌胃体积(mL)为体重(g)/187.5]; 正常组采用溶剂蒸馏水代替TAA灌胃。灌胃6 wk后处死大鼠, 采集血清和肝组织, 血清分别进行肝功能(血氨、碱性磷酸酶、总胆红素、白蛋白/球蛋白)和细胞因子[肝细胞生长因子(hepatocyte growth factor, HGF)、肝素结合表皮生长因子(heparin-binding epidermal growth factor, HB-EGF)、白介素-6(interleukin-6, IL-6)、 α -平滑肌抗体(α -smooth muscle antibody, α -SMA)]水平检测, 肝组织分别进行HE和Masson染色, 并对纤维化程度进行病理分级。留取部分成模大鼠, 停止灌服TAA 11 wk后, 取肝组织做HE染色, 观察肝纤维化自愈情况。

结果: TAA灌胃6 wk后, 大鼠肝纤维化形成率为100%。与对照组相比, 模型组大鼠肝功能变化显著, 其中血氨、碱性磷酸酶和总胆红素浓度显著升高, 白蛋白/球蛋白比值显著降低($P<0.01$); 血清中细胞因子HGF与HB-EGF水平显著降低, IL-6、 α -SMA水平显著升高($P<0.01$)。停用TAA 11 wk后, 与11 wk前相比, HE染色显示肝组织纤维化程度, 未见显著变化。

结论: TAA灌胃6 wk可以形成稳定和持久的肝纤维化, 肝纤维化形成率高且速度快, 是

一种简便实用的肝纤维化模型制备方法。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 肝纤维化; 肝硬化; 硫代乙酰胺; 灌胃法

核心提示: 目前, 最为常用的CCl₄所导致的肝纤维化模型存在缺陷, 即自愈性, 一旦停药, 肝脏纤维化程度会逐渐减轻, 这个问题在观察药物的长期作用效果时尤为显著。而硫代乙酰胺(thioacetamide)灌胃诱导的大鼠肝纤维化模型持久稳定, 无自愈性。

薛改, 刘建芳, 闫成, 张庆霞, 郑丽, 侯艳宁. 硫代乙酰胺诱导大鼠持久性肝纤维化模型的制备. *世界华人消化杂志* 2015; 23(12): 1937-1942 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1937.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i12.1937>

0 引言

肝纤维化在我国为常见肝脏疾病, 发病率高, 由此导致的严重肝硬化、肝功能衰竭等终末期肝病死亡率达到20%-50%, 至今仍是人类健康的沉重负担和五大死因之一^[1]。研究^[2-4]认为, 肝纤维化是肝脏对各种原因所致肝损伤的创伤愈合反应, 是进一步向肝硬化发展的重要环节, 也是原发性肝癌发病的危险因素之一。因此, 阻断肝纤维化的进一步发展是肝病治疗中的一个关键问题。而制备出标准而理想的肝纤维化模型是肝脏疾病研究的基础。本实验参考文献[5,6]后进行改良, 拟应用硫代乙酰胺(thioacetamide, TAA)灌胃法制备肝纤维化模型, 以期建立一种简单实用、稳定持久、接近人类肝纤维化形成过程的动物模型, 为肝脏疾病的研究提供实验基础。

1 材料和方法

1.1 材料 清洁级健康成年SD♂大鼠82只(购自河北省实验动物中心, 合格证号: 1305066), 体重180 g \pm 20 g, 动物适应新环境7 d后再进行实验, 实验过程对动物的处置符合动物伦理学要求。TAA购自Sigma公司; 血氨(blood ammonia, BAM)测试盒(货号: A086)、碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, AKP)测试盒(货号: A059-2)及总胆红素(total bilirubin, TBIL)测试盒(货号: C018), 均购自南京建成生物工程研究所; 大鼠血清白蛋白(albumin, ALB)ELISA检测

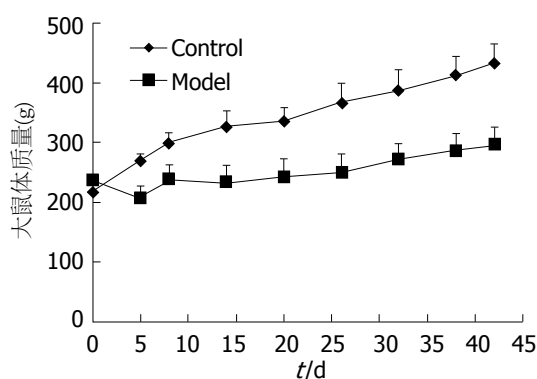


图1 硫代乙酰胺灌胃对大鼠体质量的影响。

试剂盒, 大鼠球蛋白(globulin, GLB)ELISA检测试剂盒, 均购自ImmunoWay公司; 大鼠肝细胞生长因子(hepatocyte growth factor, HGF)ELISA试剂盒, 大鼠肝素结合表皮生长因子(heparin binding-epidermal growth factor, HB-EGF)ELISA试剂盒, 大鼠白介素-6(interleukin-6, IL-6)ELISA试剂盒, 大鼠 α -平滑肌抗体(α -smooth muscle antibody, α -SMA)ELISA试剂盒, 均购自Bmassay公司. VersaMax连续波长多功能酶标仪(美国Molecular Devices公司)。

1.2 方法

1.2.1 分组与造模: 大鼠按体质量随机分为2组: 第1组: 正常对照组6只: 正常饲养。第2组: TAA灌胃组76只: TAA灌胃浓度为3%, 灌胃量按160 mg/kg计算, 隔天灌胃1次, 每周称质量1次, 根据体质量变化调整TAA的灌胃量, 调整方法: (1)1 wk内体质量下降5%以内者维持原用量; (2)1 wk内体质量下降5%-10%者用量减少为原用量的1/2; (3)1 wk内体质量下降10%以上者暂停注射, 待体质量停止下降再调整用量, 以避免死亡。

1.2.2 标本采集及指标检测: 造模期间大鼠一般情况的观察指标主要有体质量的监测, 活动情况, 饮食情况, 死亡情况等。TAA灌胃组在灌胃6 wk时麻醉大鼠后心脏取血, 分离血清, 分别测定BAM、AKP、ALB、GLB、TBIL、HGF、HB-EGF、IL-6、 α -SMA的浓度。严格按试剂说明书操作, 步骤从略。并取同一部位肝组织标本用40 g/L的甲醛溶液固定24 h, 石蜡包埋, 5 μ m厚连续切片, 进行常规HE染色和纤维特染Masson染色, 行病理组织学检查。TAA灌胃组大鼠在灌胃6 wk后留存6只大鼠, 继续饲养11 wk后取肝叶做常规HE染色, 观察肝纤维化复原情况。

1.2.3 肝纤维化分期标准: 肝脏胶原纤维染色采用Masson染色法, 主要观察纤维组织增生纤维间隔、假小叶形成情况。肝纤维化程度病理分期目前普遍采用英国肝脏病理学家Scheuer^[7]1994年提出的方案: S0级无纤维化; S1级门管区及其周围星芒状纤维化; S2级纤维间隔形成; S3级众多纤维间隔使肝小叶结构凌乱, 伴假小叶形成趋势; S4级早期肝硬化。

统计学处理 统计结果以mean \pm SD表示; 用SPSS13.0统计软件, 采用完全随机设计两均数 t 检验对数据进行统计分析。统计结果以 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 大鼠一般情况观察 造模期间, 正常大鼠毛发光泽, 活动正常, 而进行TAA灌胃的大鼠则普遍出现皮毛蓬乱无光泽, 精神萎靡, 活动减少, 体质量低于正常组(图1), 并出现死亡现象, 死亡率为19.7%。TAA灌胃组与正常组相比, 饮水量和进食量未见明显变化。

2.2 肝脏外观及纤维化程度检测 大体观察: 正常肝脏颜色鲜红, 有光泽, 质软, 边缘锐(图2A); TAA灌胃组肝组织颜色灰暗, 无光泽, 表面粗糙, 可见颗粒状结节形成, 质地硬, 边缘钝(图2B)。大鼠肝脏切片常规HE染色可见, 正常组肝脏肝细胞形态正常, 肝小叶结构完整, 肝板以中央静脉为中心, 呈条索状向四周放射样排列, 且排列整齐(图2C); TAA灌胃组肝脏切片可见, 纤维组织增生, 小叶结构破坏; 肝细胞再生形成不具正常结构的假小叶, 存在炎细胞浸润和胆管细胞增生(图2D)。Masson染色可见, TAA灌胃组肝脏切片蓝色深染的纤维更加清晰明显(图2F), 进一步验证了肝纤维化的形成, 纤维化形成率达100%。肝纤维化程度按分期标准所占比例分别为S0级0.0%、S1级21.7%、S2级21.7%、S3级13.1%、S4级43.5%。TAA灌胃6 wk, 停药11 wk后, 处死大鼠观察大体肝脏及肝组织的常规HE染色, 肝纤维化分期均为S4级。

2.3 TAA灌胃前后肝功能检测 与对照组相比, BAM、TBIL和AKP的血清浓度均显著升高($P<0.01$), ALB/GLB的血清浓度显著降低($P<0.01$)。其中, AKP的浓度升高为对照组的2.9倍, TBIL的浓度升高超过3倍, 说明伴随肝纤维化的形成, 肝功能已经出现明显的异常(表1)。

2.4 TAA灌胃前后细胞因子检测 与对照组

创新点

本实验所建立的大鼠肝纤维化模型, 与人类肝纤维化的形成过程类似, 并在模型建立后检测了细胞因子肝细胞生长因子(hepatocyte growth factor)、肝素结合表皮生长因子(heparin binding-epidermal growth factor)、白介素-6(interleukin-6)与 α -平滑肌抗体(α -smooth muscle antibody)的血清浓度, 为肝脏疾病的治疗及机制研究提供了更多的数据。

应用要点

本文建立了一种方法简单且稳定持久的肝纤维化模型, 是研究肝纤维化、肝硬化等肝脏疾病治疗及其机制探讨的理想动物模型。

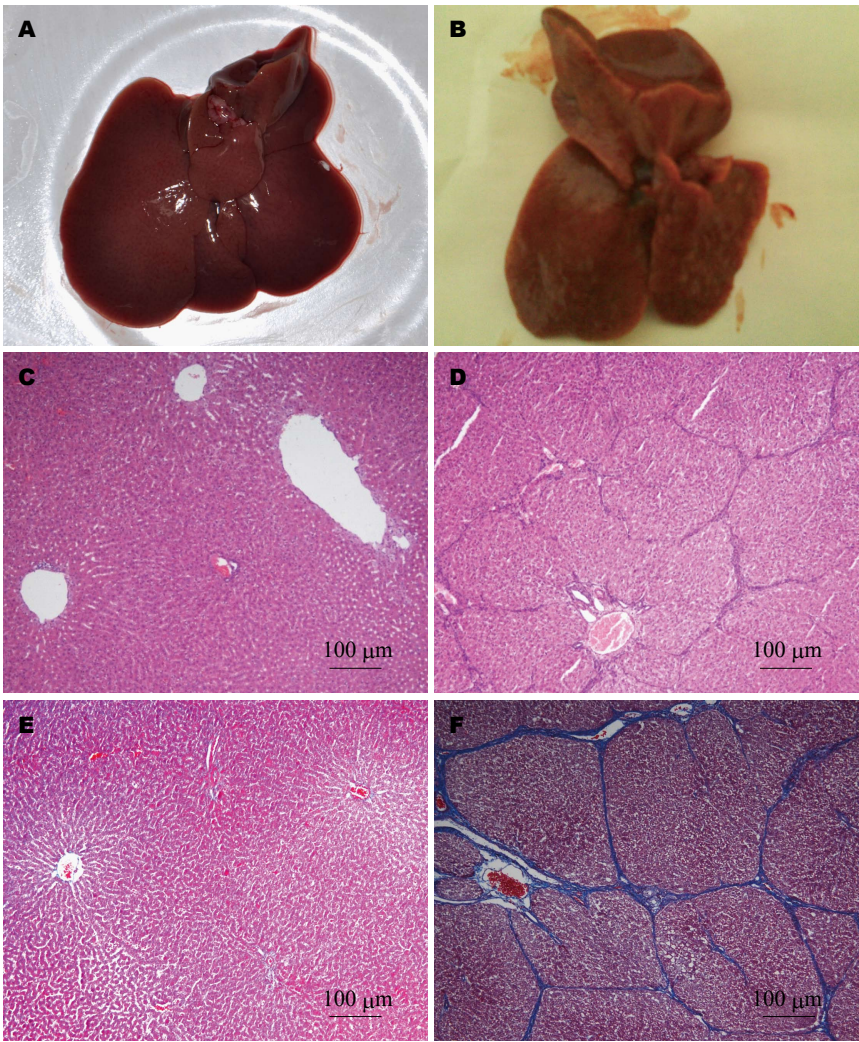


图 2 肝纤维化大鼠模型肝脏大体及组织病理观察. A: 对照组肝脏; B: 模型组肝脏; C: 对照组肝脏HE染色($\times 100$); D: 模型组肝脏HE染色($\times 100$); E: 对照组肝脏Masson染色($\times 100$); F: 模型组肝脏Masson染色($\times 100$).

表 1 TAA灌胃6 wk后肝功能变化 (mean \pm SD, $n = 6$)

| 分组 | BAM(μ mol/L) | TBIL(μ mol/L) | AKP(mg/mL) | ALB/GLB |
|-----|---------------------------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|
| 对照组 | 80.79 \pm 17.27 | 2.01 \pm 0.87 | 0.10 \pm 0.02 | 1.68 \pm 0.23 |
| 模型组 | 182.10 \pm 13.28 ^b | 6.12 \pm 0.57 ^b | 0.29 \pm 0.07 ^b | 1.00 \pm 0.10 ^b |

^b $P < 0.01$ vs 对照组. TAA: 硫代乙酰胺; BAM: 血氨; AKP: 碱性磷酸酶; TBIL: 总胆红素; ALB/GLB: 白蛋白/球蛋白.

相比, HGF和HB-EGF的血清浓度显著降低($P < 0.01$), IL-6和 α -SMA的血清浓度显著升高($P < 0.01$). 说明肝纤维化的形成, 伴随有相关细胞因子的改变, 这为研究肝纤维化的机制提供了数据(表2).

3 讨论

理想的纤维化动物模型应与人类疾病特征相似, 且造模方法简单, 模型形成率高, 重现性好.

迄今为止, 模型制作尚没有统一的标准, 究其原因, 与肝纤维化的病因多样性、动物和人的种属差异等有关. 在现今常用的动物模型中, CCl₄所导致的肝纤维化模型最为常用, 然而CCl₄等化学性肝纤维化模型对不同动物致纤维化的程度差异较大, 且肝不良反应剧烈、动物死亡率高^[8]. 而且, CCl₄所导致的肝纤维化存在自愈性, 即在药物存在的情况下, 可形成肝纤维化, 一旦停药, 肝脏纤维化程度会逐渐减

表 2 TAA灌胃6 wk后细胞因子水平变化 ($n = 6$, mean \pm SD, pg/mL)

| 分组 | HGF | HB-EGF | IL-6 | α -SMA |
|-----|---------------------------------|--------------------------------|---------------------------------|-----------------------------------|
| 对照组 | 282.91 \pm 20.15 | 214.54 \pm 17.17 | 881.55 \pm 68.64 | 4362.08 \pm 721.68 |
| 模型组 | 163.65 \pm 12.85 ^b | 158.3 \pm 19.00 ^b | 1520.5 \pm 44.48 ^b | 9210.09 \pm 327.12 ^b |

^b $P < 0.01$ vs 对照组. TAA: 硫代乙酰胺; HGF: 肝细胞生长因子; HB-EGF: 肝素结合表皮生长因子; IL-6: 白介素-6; α -SMA: α -平滑肌抗体.

轻,因此在研究治疗药物治疗作用同时,可能会引起假阳性的出现,尤其是观察药物的长期作用效果时,这个问题尤为显著^[9,10].研究者^[11-14]在研究干细胞对肝纤维化的治疗作用时,选用CCl₄作为形成肝纤维化的药物,为了避免肝纤维化的自愈性,通常是在给予干细胞治疗的同时,继续给予CCl₄,以避免肝纤维化自愈性的干扰.这样的结果引发了以下思考:CCl₄是否在干细胞发挥作用的同时对干细胞存在一定的影响?是有益的作用还是有害的作用?答案未知;而且这种给药方式称之为治疗作用还是预防作用还需要商榷.因此,一种稳定而持久的肝纤维化模型的建立,就显得尤为重要.

TAA诱导慢性肝损伤的机制是影响蛋白质合成及肝细胞中酶的代谢,在组织学和生化代谢的变化上与各种病因引起的人类肝硬化改变很相似,诱导所产生的肝纤维化更为稳定和持久.有研究者^[15]采用TAA饮水诱导肝硬化的形成,本研究也选取了一组动物采用此法,结果显示TAA饮水与灌胃在肝纤维化形成后的持久性无差别,但是饮TAA水法诱导需要的时间较长,有文献^[16]报道为5 mo,还有报道为1年^[17],此外因TAA水有特殊的味道,大鼠拒饮,饮TAA水法饮水量不能很好地控制,饮水量约为正常组的1/3,饮水量的减少使得大鼠血液黏稠,采血难度加大.我们在水中加入了甜味剂(0.05%蛋白糖),增加甜味,问题仍没有得到显著改善.TAA灌胃法能很好地控制给药量,且与腹腔注射给药^[18]相比,有不形成黏连的优点,且更加接近人类肝纤维化的形成途径.监测大鼠体重发现,TAA灌胃组大鼠在TAA灌胃1 wk后体重略有下降,以后缓慢增长,增长速度与正常组相比显著降低,符合肝纤维化大鼠的特征.

在应用TAA灌胃法制备大鼠肝纤维化模型后,检测了肝功能的变化,与正常组相比,模型组的BAM、AKP和TBIL的水平均有显著性

升高,而ALB/GLB比值显著下降,说明在肝纤维化形成的同时,肝功能已明显受损.肝细胞的坏死导致了AKP的外溢、BAM和TBIL的代谢异常以及白蛋白的合成障碍.因此,这些肝功能指标为TAA所致肝纤维化的敏感指标.

研究^[19]认为,肝纤维化的形成其实是细胞外基质(extracellular matrix, ECM)的合成和降解失衡,导致细胞内基质在肝内的过量沉积.在肝纤维化的病理发展过程中,肝星形细胞发挥着重要的作用,因为他是肝脏内胶原和其他ECM的主要来源细胞,并调节基质金属蛋白酶的活性.正常情况下,肝星形细胞对肝内的基质的调节处于动态的平衡,当刺激因子刺激肝脏时,星形细胞会被激活,进而转变为成肌纤维细胞并分泌 α -SMA, α -SMA为激活的肝星形细胞和成肌纤维细胞的共同标志^[20,21], α -SMA水平的升高预示了肝纤维化的形成.本研究结果显示TAA灌胃后 α -SMA水平显著升高,因此 α -SMA有望作为肝纤维化的一个血清学指标.

HGF是肝细胞生长和增殖所必需的重要细胞因子之一,此外HGF还被认为具有诱导肝星形细胞和成肌纤维细胞凋亡的作用^[10],正常情况下,HGF由肝细胞和星形细胞共同分泌,肝纤维化的形成导致了大量肝细胞的变性和坏死以及ECM的大量堆积,因此HGF的水平会下降,本研究结果显示肝纤维化模型组大鼠血清HGF水平显著降低,一方面是肝细胞严重受损的表现;另一方面也为治疗提供了检测指标.

总之,本实验所建立的大鼠肝纤维化模型,方法简单且稳定持久,与人类肝纤维化的形成过程类似,是研究肝纤维化治疗及其机制探讨的理想动物模型.

4 参考文献

- Jia JD, Zhuang H. A winning war against hepatitis B virus infection in China. *Chin Med J (Engl)* 2007; 120: 2157-2158 [PMID: 18167195]
- Fujii T, Fuchs BC, Yamada S, Lauwers GY,

■名词解释

硫代乙酰胺(TAA): 为一种慢性致癌物,其诱导慢性肝损伤的机制是影响蛋白质合成及肝细胞中酶的代谢,在组织学和生化代谢的变化上与各种病因引起的人类肝硬化改变很相似,诱导所产生的肝纤维化更为稳定和持久.

■同行评价

本研究紧扣当前危害人民健康的常见病, 实验设计合理, 造模统计分析合理, 参考文献较新. TAA诱导大鼠持久性肝纤维化模型, 是研究肝纤维化治疗及其机制探讨的理想动物模型, 此模型的建立将有助于基础和临床研究对肝纤维化患者进行早期干预治疗.

- 3 Ding BS, Cao Z, Lis R, Nolan DJ, Guo P, Simons M, Penfold ME, Shido K, Rabbany SY, Rafii S. Divergent angiocrine signals from vascular niche balance liver regeneration and fibrosis. *Nature* 2014; 505: 97-102 [PMID: 24256728 DOI: 10.1038/nature12681]
- 4 Ahmad A, Ahmad R. Understanding the mechanism of hepatic fibrosis and potential therapeutic approaches. *Saudi J Gastroenterol* 2012; 18: 155-167 [PMID: 22626794 DOI: 10.4103/1319-3767.96445]
- 5 Al-Humadi H, Theocharis S, Dontas I, Stolkakis V, Zarros A, Kyriakaki A, Al-Saigh R, Liapi C. Hepatic injury due to combined choline-deprivation and thioacetamide administration: an experimental approach to liver diseases. *Dig Dis Sci* 2012; 57: 3168-3177 [PMID: 22777615 DOI: 10.1007/s10620-012-2299-9]
- 6 Lee TF, Lin YL, Huang YT. Protective effects of kaerophyllin against liver fibrogenesis in rats. *Eur J Clin Invest* 2012; 42: 607-616 [PMID: 22103576 DOI: 10.1111/j.1365-2362.2011.02625.x]
- 7 Scheuer PJ. Taxonomy of chronic hepatitis. In: 4th Biennial Scientific Meeting of Asian Pacific Association for the Invited Study of the Liver. 1994 Jan 26-29; Kuala Lumpur, Malaysia. 1994: 403
- 8 马学惠. 肝纤维化动物模型的造模方法. *中华肝脏病杂志* 1996; 4: 58-60
- 9 Esrefoglu M. Role of stem cells in repair of liver injury: experimental and clinical benefit of transferred stem cells on liver failure. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 6757-6773 [PMID: 24187451 DOI: 10.3748/wjg.v19.i40.6757]
- 10 王汉裕, 刘拥军. 间充质干细胞治疗肝纤维化: 促进纤维化还是逆转纤维化? *分子诊断与治疗杂志* 2014; 6: 217-221
- 11 Yan Y, Xu W, Qian H, Si Y, Zhu W, Cao H, Zhou H, Mao F. Mesenchymal stem cells from human umbilical cords ameliorate mouse hepatic injury in vivo. *Liver Int* 2009; 29: 356-365 [PMID: 19141029 DOI: 10.1111/j.1478-3231.2008.01855.x]
- 12 Tsai PC, Fu TW, Chen YM, Ko TL, Chen TH, Shih YH, Hung SC, Fu YS. The therapeutic potential of human umbilical mesenchymal stem cells from Wharton's jelly in the treatment of rat liver fibrosis. *Liver Transpl* 2009; 15: 484-495 [PMID: 19399744 DOI: 10.1002/lt.21715]
- 13 Ren H, Zhao Q, Cheng T, Lu S, Chen Z, Meng L, Zhu X, Yang S, Xing W, Xiao Y, Ren Q, Chi Y, Gu D, Yang R, Han ZC. No contribution of umbilical cord mesenchymal stromal cells to capillarization and venularization of hepatic sinusoids accompanied by hepatic differentiation in carbon tetrachloride-induced mouse liver fibrosis. *Cytotherapy* 2010; 12: 371-383 [PMID: 20184502 DOI: 10.3109/14653241003596661]
- 14 Li T, Yan Y, Wang B, Qian H, Zhang X, Shen L, Wang M, Zhou Y, Zhu W, Li W, Xu W. Exosomes derived from human umbilical cord mesenchymal stem cells alleviate liver fibrosis. *Stem Cells Dev* 2013; 22: 845-854 [PMID: 23002959 DOI: 10.1089/scd.2012.0395]
- 15 Hwang S, Hong HN, Kim HS, Park SR, Won YJ, Choi ST, Choi D, Lee SG. Hepatogenic differentiation of mesenchymal stem cells in a rat model of thioacetamide-induced liver cirrhosis. *Cell Biol Int* 2012; 36: 279-288 [PMID: 21966929 DOI: 10.1042/CBI20110325]
- 16 郭争荣, 刘金霞, 程志, 侯艳宁, 李兵顺, 李敏然, 孙殿兴. 软肝升白颗粒对硫代乙酰胺诱发大鼠肝硬化模型的影响. *山东医药* 2012; 52: 41-43
- 17 Pellicoro A, Aucott RL, Ramachandran P, Robson AJ, Fallowfield JA, Snowdon VK, Hartland SN, Vernon M, Duffield JS, Benyon RC, Forbes SJ, Iredale JP. Elastin accumulation is regulated at the level of degradation by macrophage metalloelastase (MMP-12) during experimental liver fibrosis. *Hepatology* 2012; 55: 1965-1975 [PMID: 22223197 DOI: 10.1002/hep.25567]
- 18 Ling H, Roux E, Hempel D, Tao J, Smith M, Lonning S, Zuk A, Arbeeney C, Ledbetter S. Transforming growth factor β neutralization ameliorates pre-existing hepatic fibrosis and reduces cholangiocarcinoma in thioacetamide-treated rats. *PLoS One* 2013; 8: e54499 [PMID: 23349909 DOI: 10.1371/journal.pone.0054499]
- 19 Friedman SL. Mechanisms of hepatic fibrogenesis. *Gastroenterology* 2008; 134: 1655-1669 [PMID: 18471545 DOI: 10.1053/j.gastro.2008.03.003]
- 20 Salguero Palacios R, Roderfeld M, Hemmann S, Rath T, Atanasova S, Tschuschner A, Gressner OA, Weiskirchen R, Graf J, Roeb E. Activation of hepatic stellate cells is associated with cytokine expression in thioacetamide-induced hepatic fibrosis in mice. *Lab Invest* 2008; 88: 1192-1203 [PMID: 18794850 DOI: 10.1038/labinvest.2008.91]
- 21 Magness ST, Batailler R, Yang L, Brenner DA. A dual reporter gene transgenic mouse demonstrates heterogeneity in hepatic fibrogenic cell populations. *Hepatology* 2004; 40: 1151-1159 [PMID: 15389867 DOI: 10.1002/hep.20427]

编辑: 韦元涛 电编: 闫晋利



健脾化湿颗粒对腹泻型肠易激综合征模型大鼠结肠运动及中枢c-fos的影响

陈光晖, 刘玉玲, 杜海燕, 张晓峰, 赵素微, 胡楠, 靳继伟, 于海龙, 王迎寒

陈光晖, 刘玉玲, 杜海燕, 张晓峰, 赵素微, 胡楠, 靳继伟, 于海龙, 王迎寒, 河北省中药研究与开发重点实验室 承德医学院中药研究所 河北省承德市 067000

陈光晖, 副研究员, 医学博士, 主要从事中药药理毒理的研究。河北省教育厅优秀青年基金资助项目, No. YQ2014002

作者贡献分布: 此课题由王迎寒负责, 张晓峰指导; 王迎寒进行文献检索及实验设计; 实验操作及数据采集由陈光晖、杜海燕、刘玉玲、王迎寒、赵素微、胡楠、靳继伟及于海龙共同完成; 数据分析及论文撰写由陈光晖与王迎寒完成; 实验指导与论文修改由张晓峰完成。

通讯作者: 王迎寒, 讲师, 067000, 河北省承德市安远路, 河北省中药研究与开发重点实验室, 承德医学院中药研究所。wyh811018@163.com

电话: 0314-2290076

收稿日期: 2015-03-02 修回日期: 2015-03-24

接受日期: 2015-03-25 在线出版日期: 2015-04-28

Received: 2015-03-02 Revised: 2015-03-24
 Accepted: 2015-03-25 Published online: 2015-04-28

Abstract

AIM: To evaluate the effect of Jianpi Huashi granule on colonic motility and c-fos expression in the central nerve system in rats with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome (D-IBS).

METHODS: A rat model of D-IBS was established by intragastric administration of Sennae decoction combined with restraint stress. Rats were divided into several groups. Jianpi Huashi granule was given to rats in Jianpi Huashi groups, pinaverium bromide tablets to rats in the positive group and water to the other groups. Maclab/4e 4-channel physiology recorder was used to record colon motion curves and evaluate colonic motility using motility index. Immunohistochemistry assay was used to detect the expression of c-fos in the spinal horn, prefrontal cortex, hippocampus and hypothalamus. ELISA was used to detect the contents of c-fos and 5-hydroxytryptamine in the spinal cord and hippocampus.

RESULTS: In the D-IBS model group, the colonic motility index increased significantly compared to the normal group (939.01 ± 91.96 vs 574.78 ± 53.33 , $P < 0.01$). The expression of c-fos in the spinal horn, prefrontal cortex, hippocampus and hypothalamus was significantly increased in the model group compared to the normal group (0.25 ± 0.03 vs 0.08 ± 0.01 , 0.15 ± 0.02 vs 0.06 ± 0.01 , 0.23 ± 0.02 vs 0.08 ± 0.02 , 0.16 ± 0.02 vs 0.07 ± 0.01 , $P < 0.01$ for all). The contents of c-fos in the spinal cord

背景资料

肠易激综合征 (irritable bowel syndrome, IBS) 是常见的消化系统疾病, 多发于青壮年, 发病率高, 因缺乏有效的治疗药, 目前临床上多采用对症治疗, 虽能改善症状, 但复发率高, 严重影响患者生活质量, 且耗费医疗资源巨大, 已成为科研工作亟待解决的关键问题。

同行评议者

潘秀珍, 教授, 主任医师, 福建省立医院消化科

Influence of Jianpi Huashi granule on colonic motility and c-fos expression in the central nerve system in rats with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome

Guang-Hui Chen, Yu-Ling Liu, Hai-Yan Du, Xiao-Feng Zhang, Su-Wei Zhao, Nan Hu, Ji-Wei Jin, Hai-Long Yu, Ying-Han Wang

Guang-Hui Chen, Yu-Ling Liu, Hai-Yan Du, Xiao-Feng Zhang, Su-Wei Zhao, Nan Hu, Ji-Wei Jin, Hai-Long Yu, Ying-Han Wang, Hebei Province Key Laboratory of Research and Development of Traditional Chinese Medicine; Institute of Chinese Materia Medica, Chengde Medical University, Chengde 067000, Hebei Province, China

Supported by: Excellent Youth Foundation of Hebei Educational Committee, No. YQ2014002

Correspondence to: Ying-Han Wang, Lecturer, Hebei Province Key Laboratory of Research and Development of Traditional Chinese Medicine; Institute of Chinese Materia Medica, Chengde Medical University, Anyuan Road, Chengde 067000, Hebei Province, China. wyh811018@163.com

■ 研究前沿

IBS的发病机制尚未完全阐明, 研究证明, 脑-肠轴的调节作用在其发病中起着重要的作用。脑肠肽c-fos作为神经元激活的标志物, 已成为IBS研究的关注热点。

and hippocampus were increased significantly in the model group compared to the normal group (19.68 ± 1.17 vs 11.10 ± 2.59 , 12.32 ± 1.22 vs 5.38 ± 0.88 , $P < 0.01$ for both). After treatment, the colonic motility index in the medium- and high-dose Jianpi Huashi granule groups was significantly decreased (731.91 ± 67.34 , 695.20 ± 80.58 vs 939.01 ± 91.96 , $P < 0.01$ for both), the expression of c-fos was significantly reduced (0.14 ± 0.02 , 0.10 ± 0.01 vs 0.25 ± 0.03 ; 0.11 ± 0.01 , 0.09 ± 0.02 vs 0.15 ± 0.02 ; 0.16 ± 0.01 , 0.12 ± 0.01 vs 0.23 ± 0.02 ; 0.12 ± 0.01 , 0.09 ± 0.01 vs 0.16 ± 0.02 , $P < 0.01$ for all), and the content of c-fos was also significantly decreased (16.02 ± 1.58 , 15.62 ± 1.64 vs 19.68 ± 1.17 ; 8.53 ± 2.05 , 7.28 ± 1.54 vs 12.32 ± 1.22 , $P < 0.01$ for all).

CONCLUSION: Jianpi Huashi granule regulates colonic motility in rats with D-IBS possibly by modulating the expression of c-fos in the central nerve system.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Jianpi Huashi granule; Diarrhea-predominant irritable bowel syndrome; Colonic motility; C-fos

Chen GH, Liu YL, Du HY, Zhang XF, Zhao SW, Hu N, Jin JW, Yu HL, Wang YH. Influence of Jianpi Huashi granule on colonic motility and c-fos expression in the central nerve system in rats with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(12): 1943-1948 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1943.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i12.1943>

摘要

目的: 观察健脾化湿颗粒对腹泻型肠易激综合征(diarrhea-predominant irritable bowel syndrome, D-IBS)模型大鼠结肠运动功能的影响, 并从中枢c-fos角度探讨其作用机制。

方法: 采用番泻叶灌胃结合束缚应激法建立D-IBS大鼠模型, 应用健脾化湿颗粒进行干预, 采用MacLab/4e四导生理记录仪描记大鼠结肠运动曲线, 计算结肠运动指数, 并用免疫组织化学法检测脊髓腰膨大、前额叶皮质、海马、下丘脑中c-fos的表达, ELISA法检测脊髓腰膨大和海马中c-fos的含量。

结果: 与正常组相比, D-IBS模型组大鼠结肠运动指数(939.01 ± 91.96 vs 574.78 ± 53.33)明显增加($P < 0.01$)。中枢c-fos的表达($0.25 \pm$

0.03 vs 0.08 ± 0.01 、 0.15 ± 0.02 vs 0.06 ± 0.01 、 0.23 ± 0.02 vs 0.08 ± 0.02 、 0.16 ± 0.02 vs 0.07 ± 0.01)明显升高($P < 0.01$)。c-fos含量(19.68 ± 1.17 vs 11.10 ± 2.59 、 12.32 ± 1.22 vs 5.38 ± 0.88)明显增加($P < 0.01$)。与模型组相比, 健脾化湿颗粒中、高剂量组大鼠结肠运动指数(731.91 ± 67.34 、 695.20 ± 80.58 vs 939.01 ± 91.96)明显降低($P < 0.01$)。中枢c-fos的表达(0.14 ± 0.02 、 0.10 ± 0.01 vs 0.25 ± 0.03 ; 0.11 ± 0.01 、 0.09 ± 0.02 vs 0.15 ± 0.02 ; 0.16 ± 0.01 、 0.12 ± 0.01 vs 0.23 ± 0.02 ; 0.12 ± 0.01 、 0.09 ± 0.01 vs 0.16 ± 0.02)明显降低($P < 0.01$)。c-fos含量(16.02 ± 1.58 、 15.62 ± 1.64 vs 19.68 ± 1.17 ; 8.53 ± 2.05 、 7.28 ± 1.54 vs 12.32 ± 1.22)明显降低($P < 0.01$)。

结论: 健脾化湿颗粒改善D-IBS模型大鼠结肠运动功能的作用机制, 可能与其调节中枢c-fos的表达有关。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 健脾化湿颗粒; 腹泻型肠易激综合征; 结肠运动; C-fos

核心提示: 通过观察健脾化湿颗粒对腹泻型肠易激综合征模型大鼠结肠运动功能的影响, 从中枢c-fos角度探讨其可能的作用机制, 证实健脾化湿颗粒能改善模型大鼠结肠运动功能, 作用机制与其调节中枢c-fos的表达有关。

陈光辉, 刘玉玲, 杜海燕, 张晓峰, 赵素微, 胡楠, 靳继伟, 于海龙, 王迎寒. 健脾化湿颗粒对腹泻型肠易激综合征模型大鼠结肠运动及中枢c-fos的影响. *世界华人消化杂志* 2015; 23(12): 1943-1948 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1943.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i12.1943>

0 引言

肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)是一种临床常见的慢性功能性肠病, 根据排便情况将其分为腹泻型、便秘型、混合型和不定型, 以腹泻型较为多见, 占患者总数的74.0%^[1], 且常伴有不同程度和类型的精神心理异常。IBS的全球患病率高, 在西方国家的发病率为3%-20%^[2], 亚洲国家的发病率约为5%-10%^[3], 既影响患者的生活质量和工作效率, 又消耗大量的公共卫生资源, 日益引起重视。目前其病因和发病机制尚未完全阐明, 近年来, 人们日渐认识到脑-肠轴在IBS的发病中占有重要地

■ 相关报道

王运东等发现D-IBS大鼠脊髓c-fos阳性神经元明显高于正常组, 表明D-IBS模型大鼠的脊髓神经元的功能受到部分影响, 在胃肠感觉和运动的神经过度敏感调节中起一定的作用, 为临床治疗提供了有价值信息。

位. 研究^[4]发现, 24.8%的IBS患者伴有抑郁和/或焦虑状态, 紧张、抑郁、焦虑等情绪可通过脑-肠轴引起胃肠道感觉、运动、分泌等功能的障碍, 进而诱发或加重IBS的症状. 在脑-肠轴中, 存在着一类具有激素和神经递质双重功能的小分子肽类被称为脑肠肽, 在调节内脏感觉、分泌和运动中起着十分重要的作用. 脑肠肽c-fos已经被作为神经元激活的标志物, 在脑-肠轴研究中成为关注热点^[5], 在IBS的发病中起着重要的作用.

健脾化湿颗粒源于上海名中医马贵同的临床常用方, 由炙黄芪、益智仁、炒白术、茯苓、砂仁等10味中药配伍而成, 适用于D-IBS, 症见肠鸣、腹泻、腹痛、消瘦或五更泻等, 具有理气健脾、化湿止泻、温肾、理气、调肝等功效. 本实验拟采用灌胃番泻叶结合束缚应激的方法建立D-IBS大鼠模型, 应用健脾化湿颗粒进行干预, 观察各组大鼠的结肠运动功能, 并从中枢c-fos角度初步研究其作用机制.

1 材料和方法

1.1 材料 ♂ SD大鼠72只, 体质量 $250\text{ g} \pm 20\text{ g}$, SPF级, 购自北京华阜康生物科技股份有限公司, 许可证号: SCXK(京)2009-0004. 饲养于承德医学院清洁级实验动物房, 实验前1 wk动物以适应实验环境. 番泻叶(安国市昌达中药材饮片有限公司, 批号: 1009002)捡择后置于沸水中浸泡25 min, 双层纱布过滤, 滤液减压浓缩成生药含量为 0.3 g/mL . 健脾化湿颗粒(承德医学院中药研究所制备). 得舒特(法国苏威特公司, 批号: 627414). MacLab/4e四导生理记录仪, QUAD Bridge生物放大器(澳大利亚ADInstrument公司); YP200型压力换能器(北京新航兴业科贸有限公司); 自制带导管的水囊; Excelsior™ ES自动组织脱水机(美国Thermo Scientific公司); Histocentre 3™组织包埋机(美国Thermo Scientific公司); RM2125型常规轮转石蜡切片机(德国Leica公司); TK-218型恒温摊片烤片机(湖北泰维医疗科技有限责任公司); BH-2型显微镜及摄像装置(日本Olympus公司); Multiskan MK 3酶标仪(Thermo LabSystems); 兔抗鼠c-fos多克隆一抗(北京博奥森生物技术有限公司); 兔Streptavidin-HRP试剂盒(北京康为世纪生物科技有限公司); c-fos ELISA试剂盒(上海索宝生物科技有限公司).

1.2 方法

1.2.1 分组: 将72只大鼠随机分为6组, 每组12只, 分别为正常组、模型组、阳性对照组、健脾化湿颗粒低剂量组、健脾化湿颗粒中剂量组、健脾化湿颗粒高剂量组.

1.2.2 建立D-IBS大鼠模型^[6]: 适应性饲养1 wk后开始造模: 各组大鼠实验前禁食12 h, 自由饮水, 除正常组外, 其余各组大鼠分别予以番泻叶煎剂(0.3 g/mL)灌胃, 灌胃剂量为(10 mL/kg)^[7], 1次/d, 连续灌胃14 d. 14 d后在灌服完番泻叶煎剂后即使用透明胶带束缚大鼠的前上肢, 胸部及肩部1 h, 1次/d, 再持续14 d, 正常组全程只予以生理盐水灌胃, 灌胃剂量为(10 mL/kg).

1.2.3 给药处理: 正常组: 每日只予以生理盐水灌胃; 模型组: 2 wk后在灌服番泻叶后60 min予以生理盐水灌胃; 阳性对照组: 2 wk后在灌服番泻叶后60 min予以得舒特(3 mg/mL)灌胃; 低、中、高剂量组: 2 wk后在灌服番泻叶后60 min分别予以健脾化湿颗粒0.25、0.5、1.0灌胃. 给药剂量均为 10 mL/kg , 持续给药2 wk.

1.2.4 观察指标: (1)结肠运动指数^[8]: 将压力换能器与四导生理记录仪相连, 用注射器注满水, 排净气泡, 将自制的橡胶小囊与塑料导管(直径2 mm)相连, 并用手术线扎紧, 用注射器注满水, 排净气泡, 将导管与三通管(一端连接压力换能器, 另一端连接1 mL注射器)相连接, 整个管路密闭. 大鼠实验前禁食24 h, 自由饮水, 实验时, 在大鼠肛门内滴两滴液体石蜡, 轻轻地将用液体石蜡润滑的橡胶小囊及导管经大鼠肛门插入肠道7 cm处, 用医用胶布把导管固定于大鼠尾根处, 防止滑脱, 缓慢地向橡胶小囊内注水, 一边注水一边观察记录仪描记情况, 当达到最适前负荷(即描记曲线最灵敏)时, 停止注水, 稳定30 min, 描记30 min. 分别观察建模前(d0)、建模7 d(d7)、建模14 d(d14)、药物干预7 d(d21)、药物干预14 d(d28)不同实验阶段大鼠的结肠运动曲线, 计算5 min内的结肠运动指数(用记录仪自带软件计算曲线下面积), 取其均值; (2)免疫组织化学法检测各组大鼠脊髓腰膨大、前额叶皮质、海马和下丘脑中c-fos的表达: 各组大鼠最后1次描记结肠运动后, 腹腔注射10%水合氯醛麻醉处死, 立即取出腰膨大段脊髓和脑组织, 放入4%多聚甲醛中固定. 常规石蜡包埋, 切片, 片厚 $5\text{ }\mu\text{m}$; 常规脱蜡至水; 抗原修复, 滴加内源性过氧化物酶

■ 创新盘点

本文通过用健脾化湿颗粒干预D-IBS模型大鼠, 验证其改善结肠运动的作用, 并初步揭示了其作用机制可能与调节脑肠肽c-fos有关.

应用要点

健脾化湿颗粒源于临床常用方, 具有理气健脾, 给湿止泻的作用, 适用于D-IBS, 本文为该方临床治疗D-IBS提供了理论依据。

表 1 健脾化湿颗粒对各组大鼠结肠运动的影响 (n = 8, mean ± SD)

| 分组 | 剂量 (g/kg) | 结肠运动指数(mmHg·S) | | | | |
|------|--------------|----------------|-----------------------------|------------------------------|-----------------------------|------------------------------|
| | | d0 | d7 | d14 | d21 | d28 |
| 正常组 | — | 562.93 ± 52.47 | 563.73 ± 53.30 | 569.29 ± 54.41 | 573.87 ± 52.91 | 574.78 ± 53.33 |
| 模型组 | — | 551.49 ± 51.13 | 773.28 ± 84.76 ^b | 866.95 ± 93.95 ^b | 928.40 ± 88.89 | 939.01 ± 91.96 |
| 低剂量组 | 2.50 | 570.53 ± 59.10 | 784.20 ± 70.00 ^b | 891.34 ± 90.65 ^b | 871.50 ± 60.00 ^f | 856.46 ± 76.72 |
| 中剂量组 | 5.00 | 580.55 ± 53.04 | 795.57 ± 81.56 ^b | 901.39 ± 94.86 ^b | 851.86 ± 88.77 ^f | 731.91 ± 67.34 ^d |
| 高剂量组 | 10.00 | 577.76 ± 63.25 | 776.40 ± 90.13 ^b | 898.22 ± 100.27 ^b | 826.90 ± 71.11 ^f | 695.20 ± 80.58 ^{de} |
| 阳性药组 | 0.03 | 563.94 ± 64.60 | 768.46 ± 72.35 ^b | 885.30 ± 97.64 ^b | 722.80 ± 67.85 ^d | 784.87 ± 81.61 ^d |

^bP<0.01 vs 正常组; ^dP<0.01 vs 模型组; ^eP<0.05, ^fP<0.01 vs 阳性药组。

封闭液, 37 ℃ 孵育15 min; 滴加山羊血清封闭, 滴加稀释抗体(c-fos以1 : 150比例稀释, 用PBS替代一抗作为阴性对照), 4 ℃ 过夜; 滴加二抗, 37 ℃ 孵育30 min; 滴加HRP标记的链霉亲和素, 孵育15 min, DAB显色, 苏木素复染, 1%盐酸乙醇分化数秒, 镜下控制, 自来水返蓝, 脱水、透明, 中性树胶封片; (3)ELISA法检测各组大鼠脊髓腰膨大和海马中c-fos的含量: 各组大鼠结肠运动描记后, 腹腔注射10%水合氯醛麻醉处死, 迅速取出腰膨大段脊髓和海马组织, 切割样本后, 称取重量。加入一定量的PBS(pH 7.4), -80 ℃ 保存备用。实验时加入一定量的PBS(pH 7.4), 用匀浆器将样本匀浆充分, 离心20 min(2000-3000 r/min), 用微量移液器仔细收集上清。按照ELISA试剂盒说明书操作。计算出样品浓度, 再乘以稀释倍数, 即为样品的实际浓度。

统计学处理 采用SPSS17.0统计软件处理, 所有结果用mean±SD表示, 各组间差异的比较采用单因素方差分析, 两两比较方差齐者采用LSD检验, 方差不齐者采用Dunnett's T3检验, 以P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组大鼠结肠运动指数变化 由表1可知, 建模前, 各组大鼠结肠运动差异无统计学意义(P>0.05)。建模后(d7, d14), 各建模组与正常组比较, 大鼠结肠运动指数显著增加(P<0.01), 提示建模成功。药物干预7 d(d21), 与模型组相比, 健脾化湿颗粒各剂量组大鼠结肠运动差异无统计学意义(P>0.05), 而阳性对照组大鼠结肠运动显著降低(P<0.01); 药物干预14 d(d28), 各治疗组大鼠结肠运动指数均降低, 健脾化湿颗粒中、高剂量组和阳性对照组差异有统计学

意义(P<0.01), 而低剂量组差异无统计学意义(P>0.05); 中、高剂量组与低剂量组相比差异有统计学意义(P<0.01), 高剂量组与阳性对照组比较差异有统计学意义(P<0.05)。

2.2 免疫组织化学法检测 各组大鼠腰膨大段脊髓、前额叶皮质、海马和下丘脑中c-fos的表达 由表2可知, 与正常相比, 模型组大鼠脊髓背角、前额叶皮质、海马和下丘脑中c-fos的阳性表达均显著升高(P<0.01)。与模型组相比, 各治疗组c-fos的阳性表达均有不同程度的降低, 中、高剂量组与阳性对照组脊髓背角、前额叶皮质、海马和下丘脑中c-fos的阳性表达均显著降低(P<0.05, P<0.01), 低剂量组前额叶皮质、海马中c-fos的阳性表达亦降低显著(P<0.05, P<0.01); 与阳性对照组相比, 中、高剂量组脊髓背角、前额叶皮质、海马和下丘脑中c-fos的阳性表达均显著降低(P<0.05, P<0.01), 低剂量组脊髓背角中c-fos的阳性表达显著升高(P<0.05)。

2.3 ELISA法检测 各组大鼠脊髓腰膨大和海马中c-fos的含量 结果显示, 与正常组相比, 模型组大鼠脊髓和海马中c-fos含量显著增加(P<0.01)。与模型组相比, 除低剂量组外, 其他各治疗组脊髓和海马中的c-fos含量均显著降低(P<0.05, P<0.01)。与阳性对照组相比, 高剂量组脊髓和海马中的含量均显著降低(P<0.05); 低剂量组海马中c-fos的含量显著升高(P<0.05)(表3)。

3 讨论

中医中无IBS之病症名, 多归属于“郁证”、“泄泻”、“痛泻”“便秘”等范畴。认为本病多由于饮食不节、情志失调、外邪内侵等原因, 导致肝气郁结日久, 疏泄不利, 横逆犯脾, 木强而土弱, 脾胃运化失权, 升降失

表 2 各组大鼠脊髓与脑中c-fos的表达 (mean ± SD)

| 分组 | 剂量(g/kg) | 脊髓 | 前额叶皮质 | 海马 | 下丘脑 |
|------|----------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|
| 正常组 | — | 0.08 ± 0.01 | 0.06 ± 0.01 | 0.08 ± 0.01 | 0.07 ± 0.01 |
| 模型组 | — | 0.25 ± 0.03 ^b | 0.15 ± 0.02 ^b | 0.23 ± 0.02 ^b | 0.16 ± 0.02 ^b |
| 低剂量组 | 2.50 | 0.23 ± 0.03 ^e | 0.13 ± 0.02 ^c | 0.19 ± 0.01 ^d | 0.15 ± 0.01 |
| 中剂量组 | 5.00 | 0.14 ± 0.02 ^{de} | 0.11 ± 0.01 ^{de} | 0.16 ± 0.01 ^{de} | 0.12 ± 0.01 ^{de} |
| 高剂量组 | 10.00 | 0.10 ± 0.01 ^{df} | 0.09 ± 0.02 ^{de} | 0.12 ± 0.01 ^{df} | 0.09 ± 0.01 ^{df} |
| 阳性药组 | 0.03 | 0.20 ± 0.02 ^d | 0.13 ± 0.02 ^c | 0.18 ± 0.01 ^d | 0.14 ± 0.01 ^c |

^b*P*<0.01 vs 正常组; ^c*P*<0.05, ^d*P*<0.01 vs 模型组; ^e*P*<0.05, ^f*P*<0.01 vs 阳性药组。

表 3 ELISA法检测各组大鼠脊髓及海马中c-fos含量 (mean ± SD, ng/mL)

| 分组 | 剂量(g/kg) | 脊髓 | 海马 |
|------|----------|----------------------------|---------------------------|
| 正常组 | — | 11.10 ± 2.59 | 5.38 ± 0.88 |
| 模型组 | — | 19.68 ± 1.17 ^b | 12.32 ± 1.22 ^b |
| 低剂量组 | 2.50 | 17.92 ± 1.87 | 11.29 ± 1.04 ^e |
| 中剂量组 | 5.00 | 16.02 ± 1.58 ^d | 8.53 ± 2.05 ^d |
| 高剂量组 | 10.00 | 15.62 ± 1.64 ^{de} | 7.28 ± 1.54 ^{de} |
| 阳性药组 | 0.03 | 17.41 ± 1.40 ^c | 9.26 ± 1.30 ^d |

^b*P*<0.01 vs 正常组; ^c*P*<0.05, ^d*P*<0.01 vs 模型组; ^e*P*<0.05 vs 阳性药组。

名词解释

即刻早期基因: 细胞在受到外部刺激后最先表达的一组基因。c-fos是其中一种, 大部存在于中枢神经系统中, 在肠道亦有分布, 可由多种刺激如光线刺激、机械刺激、缺氧、疼痛刺激等诱导表达。

调, 肠道气机不畅, 传导失司而发病。健脾化湿颗粒由炙黄芪、益智仁、炒白术、茯苓、砂仁、乌药、陈皮、炒白芍、防风、炙甘草10味中药组成, 其中包含痛泻要方成分。全方紧紧抓住泄泻的病机“脾虚”、“湿胜”这两个核心环节, 传统汤剂有三十多年的临床应用经验, 适用于D-IBS, 症见腹泻、腹痛、肠鸣、五更泻等, 经临床观察, 疗效显著。健脾化湿颗粒是在中医理论指导下, 结合古方与现代工艺制备而成, 且颗粒剂用量小、服用方便。前期实验已证明本方对D-IBS模型大鼠有很好的治疗效果, 能够改善结肠运动功能和腹泻症状^[9]。本实验在前期研究基础上, 采用番泻叶灌胃结合束缚应激法制备D-IBS大鼠模型, 采用水囊法在大鼠清醒状态下动态记录实验过程中不同时间点大鼠结肠运动曲线, 计算结肠运动指数。研究发现, 建模后, 除正常组外, 各建模组大鼠结肠运动指数明显增加, 与正常组比较差异有统计学意义, 说明经建模后各组大鼠的结肠运动亢进, 这种造模的方法能够较好的模拟人类D-IBS患者肠道动力异常的发病特点。用不同剂量健脾化湿颗粒进行干预, 并与阳性对照药得舒特进行对比, 发现中、高剂量组可以

显著降低D-IBS大鼠的结肠运动指数, 且高剂量组优于得舒特组, 提示健脾化湿颗粒大剂量对D-IBS模型大鼠的结肠运动功能有很好的改善作用。

c-fos是即刻早期基因(immediate early genes, IEGs)的一种, 大部存在于中枢神经系统中, 在肠道亦有分布, 又被称为原癌基因或快速反应基因。IEGs是指细胞在受到外部刺激后最先表达的一组基因。正常情况下, c-fos基因在许多种类的细胞中处于低表达水平甚至不表达, 参与神经细胞的发育、生长、记忆和信息的传递过程^[10], 并且也是细胞对外界刺激-转录耦连的参与物。实验证实, 多种刺激如光线刺激、机械刺激、缺氧、疼痛刺激等均可诱导中枢神经系统中c-fos基因的表达^[11-13], 慢性心理应激及药物诱导可致c-fos在大鼠海马、大脑皮质、和纹状体阳性表达, 其中以海马最为密集^[14], 说明c-fos在介导药物调控心理应激反应及抗应激损伤中发挥着重要的作用, 其表达水平的变化可能是用药的作用环节, 也说明c-fos是调控心理应激反应和抗应激损伤的作用靶点之一。c-fos的表达与IBS的肠道运动和内脏高敏感存在一定的联系。研究^[15]发现,

■ 同行评价

本研究立意有依据, 研究设计严谨, 动物制模规范, 分组对照合理, 结果可信, 论点明确, 对腹泻型IBS的临床和机制研究有参考意义。

D-IBS模型大鼠脊髓c-fos阳性神经元明显高于正常组, 表明IBS模型大鼠的脊髓神经元的功能受到部分影响, 在胃肠感觉和运动的神经反射弧传递敏感性调节中起一定的作用。另有研究^[16]表明, IBS患者焦虑、抑郁等负性情感与结肠黏膜的c-fos表达相关。

本实验中, 采用免疫组织化学法检测各组大鼠脊髓腰膨大和大脑-边缘系统中前额叶皮质、海马、下丘脑中c-fos的阳性表达, 采用ELISA法检测各组大鼠脊髓腰膨大和边缘系统中重要区域海马中c-fos的含量, 结果显示, 模型组大鼠脊髓和脑中c-fos的阳性表达和含量均较正常组显著增加, 说明D-IBS模型大鼠体内存在c-fos水平升高的病理状态, 经治疗后, 各治疗组大鼠中枢c-fos有不同程度的改善, 得舒特显示出近期疗效好而远期效果欠佳的特点; 而健脾化湿颗粒则是远期疗效确切, 尤其是中高剂量组在疗效上优于得舒特。由此我们推测: c-fos升高有可能使大鼠对应激的反应能力增强、内脏敏感性增高、胃肠运动亢进, 从而产生腹痛、腹泻等肠道激惹症状, 健脾化湿颗粒可能通过降低中枢c-fos而产生治疗D-IBS的作用。

4 参考文献

- 熊理守, 陈旻湖, 陈惠新, 许岸高, 胡品津. 社会人群中肠易激综合征的症状学特征. 胃肠病学 2004; 9: 277-279
- Grundmann O, Yoon SL. Irritable bowel syndrome: epidemiology, diagnosis and treatment: an update for health-care practitioners. *J Gastroenterol Hepatol* 2010; 25: 691-699 [PMID: 20074154 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2009.06120.x]
- Chang FY, Lu CL. Irritable bowel syndrome in the 21st century: perspectives from Asia or South-east Asia. *J Gastroenterol Hepatol* 2007; 22: 4-12 [PMID: 17201873]

- 付朝伟, 徐庵, 陈维清. 中国十大城市常见消化系统疾病患者抑郁、焦虑现况调查. 继续医学教育 2007; 21: 20-22
- Ait-Belgnaoui A, Eutamene H, Houdeau E, Bueno L, Fioramonti J, Theodorou V. Lactobacillus farciminis treatment attenuates stress-induced overexpression of Fos protein in spinal and supraspinal sites after colorectal distension in rats. *Neurogastroenterol Motil* 2009; 21: 567-573, e18-e19 [PMID: 19309441 DOI: 10.1111/j.1365-2982]
- 徐海珍, 谢建群, 施斌, 张涛. 腹泻型肠易激综合征大鼠结肠黏膜炎性细胞因子的表达及温中健脾方对其影响的研究. 上海中医药杂志 2007; 14: 69-72
- 王迎寒, 刘玉玲, 陈光辉, 张晓峰. 健脾化湿颗粒对IBS模型大鼠血浆胃动素的影响. 承德医学院学报 2010; 27: 239-241
- 王迎寒, 周淑媛, 王娅杰, 巩仔鹏, 杨庆, 阚晓溪, 阮从满, 张瑞杰, 朱晓新. 戊己丸不同配伍方对炎症后肠易激综合征模型大鼠结肠运动及5-羟色胺含量的影响. 世界华人消化杂志 2013; 21: 1226-1233
- 王迎寒, 刘玉玲, 陈光辉, 张晓峰. 健脾化湿颗粒对IBS模型大鼠小肠运动的影响. 实验动物科学 2009; 26: 26-29
- 尹士优, 胡淑萍. 运动与杏仁核原癌基因c-fos的研究综述. 山西师范大学体育学院学报 2008; 23: 133
- 程景丽. 脑缺血再灌注后c-fos基因表达与神经细胞凋亡关系的研究进展. 内蒙古医学杂志 2009; 41: 65
- Dawson AM. Origin of pain in the irritable bowel syndrome. In: Read NW d. Irritable bowel syndrome. Philadelphia: Grune & Stratton, 1985: 155-162
- Mönnikes H, Tebbe JJ, Hildebrandt M, Arck P, Osmanoglu E, Rose M, Klapp B, Wiedenmann B, Heymann-Mönnikes I. Role of stress in functional gastrointestinal disorders. Evidence for stress-induced alterations in gastrointestinal motility and sensitivity. *Dig Dis* 2001; 19: 201-211 [PMID: 11752838]
- 岳竹君, 李冬华, 白霞. 肠易激综合征模型大鼠不同脑区核团c-fos的蛋白表达. 时珍国医国药 2012; 23: 857-858
- 王运东, 张俊秀, 牛小平, 韩真. C-Fos在腹泻型肠易激综合征大鼠模型脊髓中的表达及意义. 国际消化病杂志 2010; 30: 50-53
- 张瑜, 卜平. 肠易激综合征患者负性情感与结肠CCK、c-fos相关性研究. 实用临床医药杂志 2010; 14: 29-33

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利



宁夏回族自治区回、汉族食管胃交界部腺癌临床病理特征对比分析1524例

曹建桥, 王冠华, 杨文君, 代国锋, 张宏飞, 谢琳, 于梦雅, 叶晓锋

曹建桥, 王冠华, 代国锋, 宁夏医科大学临床医学院 宁夏回族自治区银川市 750004

杨文君, 张宏飞, 谢琳, 于梦雅, 宁夏医科大学生殖与遗传重点实验室 宁夏回族自治区银川市 750004

叶晓锋, 宁夏医科大学总医院肿瘤外科 宁夏回族自治区银川市 750004

曹建桥, 在读硕士, 主要从事胸腹部肿瘤的研究。

国家自然科学基金资助项目, No. 81160249

宁夏科技支撑计划基金资助项目, No. 2013ZYS099

大学生创新创业基金资助项目, No. 201410752010

作者贡献分布: 叶晓锋与杨文君对此文所作贡献均等; 此课题由叶晓锋与杨文君设计; 研究过程由曹建桥、王冠华、杨文君、代国锋、张宏飞、谢琳及于梦雅收集资料完成; 数据分析由曹建桥完成; 本论文写作由曹建桥、杨文君及叶晓锋完成。

通讯作者: 叶晓锋, 教授, 750004, 宁夏回族自治区银川市兴庆区胜利街804号, 宁夏医科大学总医院肿瘤外科。

yx6212@sina.com.cn

电话: 0951-6743770

收稿日期: 2015-01-06 修回日期: 2015-03-02

接受日期: 2015-03-12 在线出版日期: 2015-04-28

Autonomous Region, China

Xiao-Feng Ye, Department of Surgical Oncology, the General Hospital of Ningxia Medical University, Yinchuan 750004, Ningxia Hui Autonomous Region, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81160249; the Technology Support Program of Ningxia, No. 2013ZYS099; the Innovation and Venture Funds for College Students, No. 201410752010

Correspondence to: Xiao-Feng Ye, Professor, Department of Surgical Oncology, the General Hospital of Ningxia Medical University, 804 Shengli Street, Xingqing District, Yinchuan 750004, Ningxia Hui Autonomous Region, China. yxf6212@sina.com.cn

Received: 2015-01-06 Revised: 2015-03-02

Accepted: 2015-03-12 Published online: 2015-04-28

■背景资料

食管胃交界腺癌 (adenocarcinoma of esophagogastric junction, AEG) 相比于胃远端癌和食管上段癌, 具有特殊的生物学行为, 且5年存活率较低, 学术界近年倾向将其列为一类独立类型的肿瘤。近10年来, 虽然全球范围内远端胃癌的发病率逐渐下降, 但是AEG的发病率呈明显上升趋势。

Abstract

AIM: To explore the clinical and pathological characteristics of adenocarcinoma of the esophagogastric junction (AEG) in 1524 cases of Hui and Han patients.

METHODS: A total of 1524 patients confirmed to have AEG by gastroscopy and pathology at the General Hospital of Ningxia Medical University from January 2002 to December 2012 were involved. Relevant data including gender, age, blood type, alcohol addiction, pathological differentiation, and TNM stage were collected and input into Excel spreadsheet. SPSS17.0 software was used to perform statistical analysis.

RESULTS: Among 1524 AEG cases, 273 (17.9%) were Hui patients and 1251 (82.1%) were Han patients. There was no significant difference between Hui and Han patients in age ($\chi^2 = 0.668$, $P = 0.716$). Most patients in the two groups were older than 60 years.

■同行评议者

郑建勇, 副教授, 副主任医师, 中国人民解放军第四军医大学西京消化病医院消化外科

Clinical and pathological characteristics of adenocarcinoma of the esophagogastric junction in Hui and Han patients from Ningxia Hui Autonomous Region: Analysis of 1524 cases

Jian-Qiao Cao, Guan-Hua Wang, Wen-Jun Yang, Guo-Feng Dai, Hong-Fei Zhang, Lin Xie, Meng-Ya Yu, Xiao-Feng Ye

Jian-Qiao Cao, Guan-Hua Wang, Guo-Feng Dai, the Clinical Medicine School of Ningxia Medical University, Yinchuan 750004, Ningxia Hui Autonomous Region, China

Wen-Jun Yang, Hong-Fei Zhang, Lin Xie, Meng-Ya Yu, the Key Lab of Reproduction and Genetics, Ningxia Medical University, Yinchuan 750004, Ningxia Hui

■ 研究前沿

我国的食管癌与胃癌高发, 但是目前针对回、汉族AEG临床病理特征的对比分析还鲜有报道。本研究将针对1524例回汉族AEG患者的临床资料进行对比分析, 以探讨回汉族AEG发病特点, 为临床AEG患者的诊治提供参考依据。

There was no significant difference between Hui and Han patients in gender ($\chi^2 = 0.313$, $P = 0.622$), and most patients in the two groups were males. There were no significant differences between Hui and Han patients in ABO blood type or family medical history ($\chi^2 = 2.995$, $P = 0.392$; $\chi^2 = 0.222$, $P = 0.894$). There was a significant difference between the two groups in smoking and drinking history ($\chi^2 = 32.221$, $P < 0.0001$; $\chi^2 = 34.176$, $P < 0.0001$). Although there was no significant difference between the two groups in pathological type or TNM stage ($\chi^2 = 8.221$, $P = 0.084$; $\chi^2 = 1.162$, $P = 0.762$), the main pathological differentiation type in the two groups was lowly differentiated adenocarcinoma, and TNM stage was mainly IV.

CONCLUSION: There were no significant differences between the two groups in age, gender, ABO blood type, family medical history, pathological type, or TNM stage. AEG has a higher incidence in older males who have smoking and drinking history. Main pathological type was lowly differentiated adenocarcinoma, and TNM stage was mainly IV. Early diagnosis and treatment as well as healthy and rational lifestyle may be helpful in the prevention and treatment of AEG.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Adenocarcinoma of the esophagogastric junction; Ethnic minority; Clinical and pathological features

Cao JQ, Wang GH, Yang WJ, Dai GF, Zhang HF, Xie L, Yu MY, Ye XF. Clinical and pathological characteristics of adenocarcinoma of the esophagogastric junction in Hui and Han patients from Ningxia Hui Autonomous Region: Analysis of 1524 cases. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(12): 1949-1955 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1949.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i12.1949>

摘要

目的: 探究1524例回汉族食管胃交界部腺癌(adenocarcinoma of esophagogastric junction, AEG)患者的临床病理特征。

方法: 选择2002-01/2012-12于宁夏医科大学总医院住院治疗, 经胃镜和病理证实的1524例AEG患者为研究对象, 收集整理包括性别、年龄、血型、烟酒嗜好、病理分化及TNM分期等指标, 输入Excel表格, 建立数据库。采用SPSS17.0统计分析回汉族患者间各

指标差异是否存在统计学意义。

结果: 1524例AEG患者中回族273例(17.9%), 汉族1251例(82.1%), 回汉族AEG患者间在年龄构成差异无统计学意义($\chi^2 = 0.668$, $P = 0.716$), 两组患者年龄均以>60岁为主; 回汉族AEG患者间性别构成无统计学意义($\chi^2 = 0.313$, $P = 0.622$), 两组患者均以男性为主; 回汉族AEG患者间ABO血型、家族史分布皆无统计学意义($\chi^2 = 2.995$, $P = 0.392$; $\chi^2 = 0.222$, $P = 0.894$); 两组AEG患者有吸烟、饮酒史者分布差异有统计学意义($\chi^2 = 32.221$, $P < 0.0001$; $\chi^2 = 34.176$, $P < 0.0001$); 虽然回汉族AEG患者间病理类型和TNM分期分布差异无明显统计学意义, 不过两组间皆以低分化腺癌主(51.0%, 50.2%), TNM分期以IV期主(49.1%, 48.2%)。

结论: 回汉族AEG患者间在年龄构成、性别、ABO血型、家族史、病理类型以及TNM分期方面无明显差异。回汉族AEG患者皆好发于老年男性, 有吸烟饮酒史者; 病理类型以低分化腺癌多见, TNM分期IV期多见。合理健康的生活方式以及早诊早治是预防AEG发生以及改善预后的有效途径。

© 2015版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 食管胃交界部腺癌; 少数民族; 临床病理特征

核心提示: 本文通过对经胃镜和病理证实的1524例回汉族食管胃交界部腺癌为研究对象, 收集整理包括性别、年龄、血型、烟酒嗜好、病理分化及TNM分期等指标, 统计分析回汉族患者的临床病理特征差异是否存在统计学意义。

曹建桥, 王冠华, 杨文君, 代国锋, 张宏飞, 谢琳, 于梦雅, 叶晓峰. 宁夏回族自治区回、汉族食管胃交界部腺癌临床病理特征对比分析1524例. *世界华人消化杂志* 2015; 23(12): 1949-1955 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1949.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i12.1949>

0 引言

食管胃交界腺癌(adenocarcinoma of esophagogastric junction, AEG)是指解剖学上贲门远端和近端各5 cm范围内, 发生在食管和胃交界部的腺癌^[1]。相比于胃远端癌和食管上段癌, AEG具有特殊的生物学行为, 且5年存活率较低^[2,3], 学术界近年倾向将其列为一类独立

类型的肿瘤^[4-6]。目前AEG的分类主要有多种,但是Siewert分类作为外科手术方式选择的依据已逐渐被临床认可。Siewert分为3型:I型为食管远端腺癌,肿瘤中心位于食管胃交界(esophagogastric junction, EGJ)线以上1-5 cm; II型为贲门癌,肿瘤中心位于EGJ线以上1 cm至以下2 cm; III型为贲门下胃癌,肿瘤中心位于EGJ线以下2-5 cm。肿瘤中心位于EGJ线以上或以下5 cm分别定义为食管癌和胃非贲门腺癌^[1]。

近10年来,虽然全球范围内远端胃癌的发病率逐渐下降,但是AEG的发病率呈明显上升趋势^[7],在欧美,AEG的发病率以每年4%-10%的速度增长^[8],较20年前增高了300%^[9,10]。国内长时间以来对发生于EGJ区域的腺癌统称为“贲门癌”,并定义为EGJ线下2 cm范围之内,并且由于解剖部位不清而曾分别归类于食管癌和胃癌进行统计^[11],因而缺乏有关AEG本身的流行病学统计与临床数据分析。我国的食管癌与胃癌高发,且西北部的新疆、甘肃也存在着食管癌与胃癌的高发区域,特别是在我国少数民族维吾尔族和哈萨克族,胃癌和食管癌分别高发^[12],但是目前针对回、汉族AEG临床病理特征的对比分析还鲜有报道。本研究将针对1524例回汉族AEG患者的临床资料进行对比分析,以探讨回汉族AEG发病特点,为临床AEG患者的诊治提供参考依据。

1 材料和方法

1.1 材料 选择2002-01/2012-12宁夏医科大学总院经胃镜和病理证实的1524例AEG患者为研究对象进行回顾性分析。其中回族273例,年龄26-89岁,男240例,女33例;汉族1251例,年龄23-89岁,男1084例,女167例。收集整理包括性别、年龄、血型、烟酒嗜好、病理分化及TNM分期等指标,输入Excel表格,建立数据库。

1.2 方法 本文病理学诊断标准依据AEG的诊断标准^[1]:位于EGJ近侧和远侧5 cm之内的腺癌。

收集整理患者资料包括性别、年龄、血型、烟酒嗜好、病理分化及TNM分期等指标。病理类型根据其分化程度分为高分化型、中分化型、低分化型、黏液腺癌、印戒细胞癌5类进行分析。TNM分期按国际抗癌联盟(Union for International Cancer Control, UICC)和美国癌症联合会(American Joint Committee on

Cancer, AJCC)联合制定的第7版《癌症分期手册》^[13]对其进行分期。

统计学处理 将各项指标结果数量化,用SPSS17.0统计软件对各项指标进行统计学分析。其中,分类变量采用 χ^2 检验,连续变量采用秩和检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 回汉族AEG患者年龄构成及性别构成特点 1524例AEG患者中,回族273例,占17.9%,年龄范围26-89岁,平均年龄61.9岁,中位年龄62.0岁;汉族1251例,占82.1%,年龄范围23-89岁,平均年龄62.6岁,中位年龄63.0岁。回族AEG青年患者(<40岁)8例(2.9%),中年患者(40-60岁)95例(34.8%),老年患者(>60岁)170例(62.3%),汉族AEG青年患者(<40岁)29例(2.3%),中年患者(40-60岁)416例(33.3%),老年患者(>60岁)806例(64.4%),回汉族间年龄构成分布差异无统计学意义($\chi^2 = 0.668$, $P = 0.716$)。回族AEG患者男、女分别为240例(87.9%)和33例(12.1%),男女比例为7.3:1,汉族AEG患者男、女分别1084例(86.7%)和167例(13.3%),男女比例为6.5:1,回汉族间性别构成分布差异无统计学意义($\chi^2 = 0.313$, $P = 0.622$)(表1)。

2.2 回汉族AEG患者ABO血型、吸烟饮酒史及家族史分布特点 回族AEG患者血型分布为A型79例(33.6%),B型59例(25.1%),O型75例(31.9%),AB型22例(9.4%),汉族AEG患者血型分布为A型325例(29.0%),B型335例(29.9%),O型349例(31.2%),AB型110例(9.8%),回汉族AEG患者间血型总体分布差异无统计学意义($\chi^2 = 2.995$, $P = 0.392$)。回族AEG患者吸烟者95例(36.1%),汉族AEG患者吸烟者670例(55.4%),回汉族间吸烟史分布差异有统计学意义($\chi^2 = 32.221$, $P<0.0001$)。回族AEG患者饮酒者32例(12.6%),低于汉族AEG患者饮酒者(361例, 30.7%),回汉族间AEG患者有饮酒史者分布差异有统计学意义($\chi^2 = 34.176$, $P<0.0001$)。回族AEG患者有家族史者19例(7.0%),汉族AEG患者有家族史者83例(6.8%),两组间有家族史者分布差异无统计学意义($\chi^2 = 0.222$, $P = 0.894$)(表1)。

2.3 回汉族AEG患者的病理分化及TNM分期特点 回族AEG患者病理分化分别为高分化腺癌

■ 相关报道

陈志峰等发现,西北部的新疆、甘肃也存在着食管癌与胃癌的高发区域,特别是在我国少数民族维吾尔族和哈萨克族,胃癌和食管癌分别高发,但是目前针对回、汉族AEG临床病理特征的对比分析还鲜有报道。

■ 创新盘点

回、汉族AEG患者皆好发于老年男性,有吸烟饮酒史者;病理类型以低分化腺癌多见,TNM分期IV期多见。合理健康的生活方式以及早诊早治是预防AEG发生以及改善预后的有效途径。

表 1 回汉族AEG患者临床病理特征比较 *n*(%)

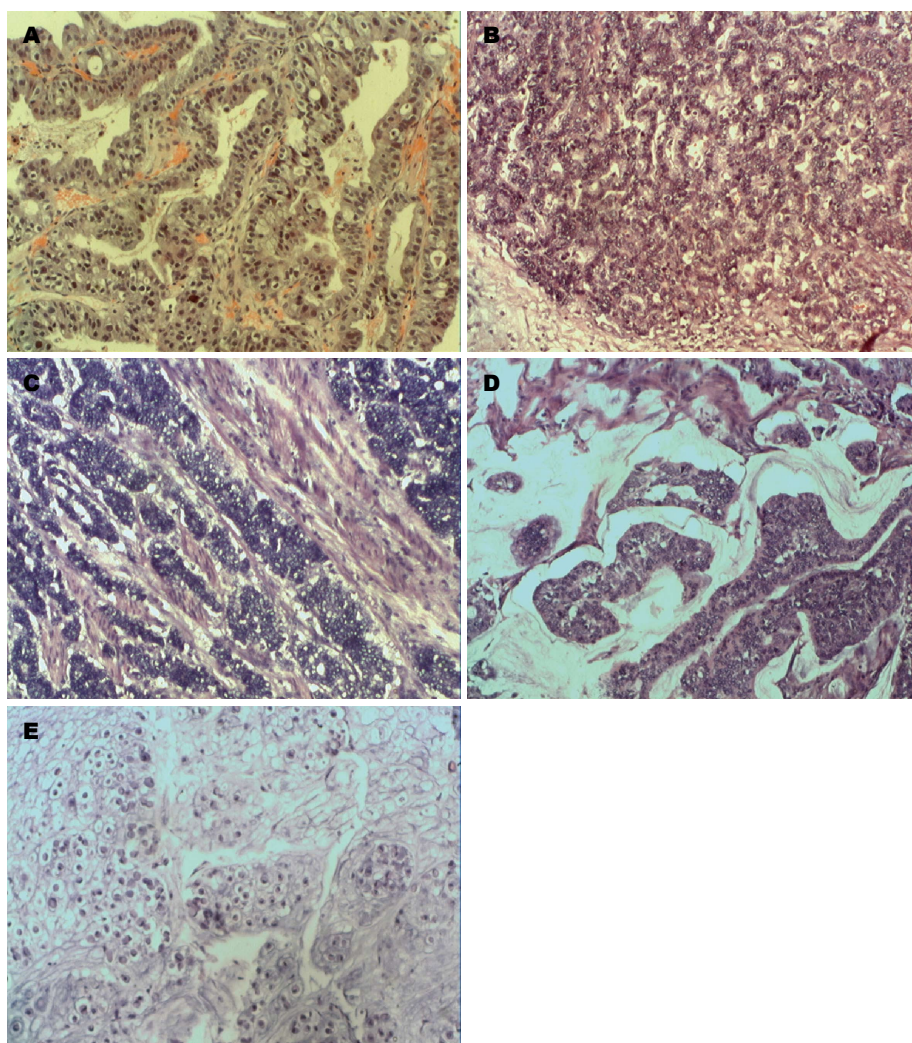
| 临床指标 | 回族 | 汉族 | χ^2 值 | <i>P</i> 值 |
|----------|-----------|------------|------------|------------|
| <i>n</i> | 273 | 1251 | | |
| 年龄(岁) | | | 0.668 | 0.716 |
| <40 | 8(2.9) | 29(2.3) | | |
| 40-60 | 95(34.8) | 416(33.3) | | |
| >60 | 170(62.3) | 806(64.4) | | |
| 性别 | | | 0.313 | 0.622 |
| 男 | 240(87.9) | 1084(86.7) | | |
| 女 | 33(12.1) | 167(13.3) | | |
| 血型 | | | 2.995 | 0.392 |
| A型 | 79(33.6) | 325(29.0) | | |
| B型 | 59(25.1) | 335(29.9) | | |
| AB型 | 22(9.4) | 110(9.8) | | |
| O型 | 75(31.9) | 349(31.2) | | |
| 吸烟史 | | | 32.221 | <0.0001 |
| 是 | 95(36.1) | 670(55.4) | | |
| 否 | 168(63.9) | 539(44.6) | | |
| 饮酒史 | | | 34.176 | <0.0001 |
| 是 | 32(12.6) | 361(30.7) | | |
| 否 | 221(87.4) | 813(69.3) | | |
| 家族史 | | | 0.222 | 0.894 |
| 是 | 19(7.0) | 83(6.8) | | |
| 否 | 252(93.0) | 1145(93.2) | | |
| 病理分化 | | | 8.221 | 0.084 |
| 高分化 | 14(7.3) | 36(4.3) | | |
| 中分化 | 71(37.0) | 295(35.3) | | |
| 低分化 | 98(51.0) | 420(50.2) | | |
| 黏液腺癌 | 3(1.6) | 34(4.1) | | |
| 印戒细胞癌 | 6(3.1) | 51(6.1) | | |
| TNM分期 | | | 1.162 | 0.762 |
| I 期 | 26(15.6) | 95(12.9) | | |
| II 期 | 26(15.6) | 124(16.9) | | |
| III期 | 33(19.8) | 161(21.9) | | |
| IV期 | 82(49.1) | 354(48.2) | | |

14例(7.3%)(图1A),中分化腺癌71例(37.0%)(图1B),低分化腺癌98例(51.0%)(图1C),黏液腺癌3例(1.6%)(图1D),印戒细胞癌6例(3.1%);汉族AEG患者病理分化分别为高分化腺癌36例(4.3%),中分化腺癌295例(35.3%),低分化腺癌420例(50.2%),黏液腺癌34例(4.1%),印戒细胞癌51例(6.1%)(图1E),两个民族间病理分化分布差异无统计学意义($\chi^2 = 8.221, P = 0.084$)。回族AEG患者TNM分期: I 期26例(15.6%), II 期26例(15.6%), III期33例(19.8%), IV期82例(49.1%);汉族AEG患者TNM分期: I 期95例(12.9%), II 期124例(16.9%), III期161例(21.9%), IV期354例(48.2%),两个民族间

TNM分期差异无统计学意义($\chi^2 = 1.162, P = 0.762$)(表1)。

3 讨论

AEG是消化系常见的肿瘤,其发生发展是一个多因素、多阶段变异的病理过程。通过对宁夏回族自治区1524例回族与汉族AEG患者的病理临床资料进行对比分析,我们发现老年患者(>60岁)在AEG患者中所占比例较高(回族:汉族为62.3%:64.4%),究其原因,可能是老年人因存在神经调节机制失调、平滑肌退行性病变及食管括约肌张力减低,而导致胃-食管返流,特别是嗜烟酒的患者,酒和尼古丁可以



应用要点

本研究将针对1524例回汉族AEG患者的临床资料进行对比分析, 为探讨回汉族AEG发病特点提供询证依据, 为临床AEG的预防及诊治提供参考依据。

图1 AEG患者病理图. A: 高分化腺癌(200×); B: 中分化腺癌(200×); C: 低分化腺癌(200×); D: 黏液腺癌(200×); E: 印戒细胞癌(400×).

降低下食管括约肌压力, 加重胃-食管返流, 从而引起EGJ炎症、修复、增生乃至癌变的发生^[14,15]。虽然我们的研究未发现回汉族AEG患者性别分布存在差异, 但是研究结果显示回汉族男女比例都约为7:1(回族7.3:1, 汉族约为6.5:1), 男性患者明显多于女性, 与国外报道相符^[10,16], 这可能与男性的劳动强度高、工作压力大、社会应酬多及不良的生活饮食习惯有关。

既往研究^[17,18]表明, ABO血型与恶性肿瘤的发生具有一定的相关性, 彭德仁^[19]的一项针对中国汉族人血型分布的研究显示, 中国北方人群血型分布B>O>A>AB。哈丽娜等^[20]针对回汉族宁夏大学生血型分布的流调资料显示: B型与O型血分布接近, 高于A型。彭敏飞等^[17]关于胃癌与ABO血型相关性的研究显示: 含A抗原的人群患胃癌的风险较高。王在标等^[21]在

最近的一篇有关ABO血型与胃癌发生风险的Meta分析指出血型A可能是胃癌发生危险因素之一。本研究AEG患者血型分布与彭敏飞等^[17]报道的胃癌患者分布接近, 综合分析, 不排除A型血患AEG风险较大的可能, 具体原因与机制还有待于进一步探究。

在本研究中我们还发现回族患者中吸烟、饮酒人数明显少于汉族患者, 这与绝大多数回族信仰伊斯兰教, 视烟酒为禁忌的生活习惯相符。Cook等^[22]研究分析显示, 吸烟与AEG的发生有非常明显的关联, 且与吸烟时间呈强剂量效应关系, 有长时间的吸烟史, 戒烟时间越长, 其患AEG的风险降低得越多。Sung等^[23]在韩国基于人群的队列研究显示, 在高水平吸烟饮酒的联合作用下, AEG风险会明显增加。但是本研究中回族AEG患者吸烟饮酒者也存在一定比率(吸烟36.1%, 饮酒12.6%), 可能是

■名词解释

食管胃交界部腺癌(AEG): 指解剖学上贲门远端和近端各5 cm范围内, 发生在食管和胃交界部的腺癌。

近年随着生活节奏加快, 人口迁徙流动速度也日益增快, 回族聚居的格局在逐渐被打破, 许多回族居民的生活习惯受到不同程度影响, 也在发生改变所致。

另外, 本研究还显示回汉AEG患者高度恶性组(低分化腺癌+黏液腺癌+印戒细胞癌)所占比例皆较高(回族55.7%, 汉族60.4%), 而且回汉AEG患者肿瘤晚期(TNM III期+TNM IV期)所占比例亦较高(回族68.9%, 汉族70.1%)。提示多数AEG患者就诊时已是中晚期, 病理分化差, 丧失最佳治疗时机。可能是由于AEG早期症状不明显, 甚至晚期患者亦无明显的吞咽困难及剑突后疼痛, 易与慢性胃良性疾病相混淆, 容易导致患者延误就诊。

总之, 在我国宁夏地区提高AEG早诊早治的任务十分艰巨, 胃镜检查能够直接观察到被检查部位的真实情况, 更可通过对可疑病变部位进行病理活检及细胞学检查以进一步明确诊断, 再次提示加强AEG胃镜普查力度的必要性。此外加强AEG的一级预防, 积极宣传倡导本地回汉族群众不吸烟、不酗酒, 科学饮食, 多吃新鲜蔬菜、水果、养成良好的生活和饮食习惯, 减少或消除各种致癌因素对人体产生的致癌作用, 都将是预防AEG发生以及改善预后的有效途径。

4 参考文献

- 1 Siewert JR, Stein HJ. Classification of adenocarcinoma of the oesophagogastric junction. *Br J Surg* 1998; 85: 1457-1459 [PMID: 9823902]
- 2 Gebbski V, Burmeister B, Smithers BM, Foo K, Zalcborg J, Simes J. Survival benefits from neoadjuvant chemoradiotherapy or chemotherapy in oesophageal carcinoma: a meta-analysis. *Lancet Oncol* 2007; 8: 226-234 [PMID: 17329193 DOI: 10.1016/S1470-2045(07)70039-6]
- 3 Ruol A, Castoro C, Portale G, Cavallin F, Sileni VC, Cagol M, Alfieri R, Corti L, Boso C, Zaninotto G, Peracchia A, Ancona E. Trends in management and prognosis for esophageal cancer surgery: twenty-five years of experience at a single institution. *Arch Surg* 2009; 144: 247-254; discussion 254 [PMID: 19289664 DOI: 10.1001/archsurg.2008.574]
- 4 Marsman WA, Tytgat GN, ten Kate FJ, van Lanschot JJ. Differences and similarities of adenocarcinomas of the esophagus and esophagogastric junction. *J Surg Oncol* 2005; 92: 160-168 [PMID: 16299781 DOI: 10.1002/jso.20358]
- 5 von Rahden BH, Feith M, Stein HJ. Carcinoma of the cardia: classification as esophageal or gastric cancer? *Int J Colorectal Dis* 2005; 20: 89-93 [PMID: 15688098 DOI: 10.1007/s00384-004-0646-9]
- 6 Chandrasoma P. What is adenocarcinoma of the esophagogastric junction? *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 492-493 [PMID: 18289219 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2007.01646_13.x]
- 7 Apisarnthanarax S, Tepper JE. Crossroads in the combined-modality management of gastroesophageal junction carcinomas. *Gastrointest Cancer Res* 2008; 2: 235-243 [PMID: 19259307]
- 8 Blot WJ, Devesa SS, Kneller RW, Fraumeni JF. Rising incidence of adenocarcinoma of the esophagus and gastric cardia. *JAMA* 1991; 265: 1287-1289 [PMID: 1995976 DOI: 10.1001/jama.1991.03460100089030]
- 9 Parkin DM, Pisani P, Ferlay J. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 1999; 49: 33-64, 1 [PMID: 10200776 DOI: 10.3322/canjclin.49.1.33]
- 10 Devesa SS, Blot WJ, Fraumeni JF. Changing patterns in the incidence of esophageal and gastric carcinoma in the United States. *Cancer* 1998; 83: 2049-2053 [PMID: 9827707 DOI: 10.1002/(SICI)1097-0142(19981115)83:]
- 11 孙秀娣, 牧人, 周有尚, 戴旭东, 张思维, 皇甫小梅, 孙杰, 李连弟, 鲁凤珠, 乔友林. 中国胃癌死亡率20年变化情况分析及其发展趋势预测. *中华肿瘤杂志* 2004; 26: 4-9
- 12 陈志峰, 董稚明. 食管-胃交界腺癌地域发病特点与思考. *中国肿瘤临床* 2011; 38: 57-60
- 13 Sobin LH, Gospodarowicz MK, Wittekind C. TNM classification of malignant tumours. Oxford UK: Willey-Blackwell, 2009: 63-77
- 14 Shaheen NJ. Advances in Barrett's esophagus and esophageal adenocarcinoma. *Gastroenterology* 2005; 128: 1554-1566 [PMID: 15887151 DOI: 10.1053/j.gastro.2005.03.032]
- 15 Altorjay A, Juhasz A, Kellner V, Sohar G, Fekete M, Sohar I. Metabolic changes in the lower esophageal sphincter influencing the result of anti-reflux surgical interventions in chronic gastroesophageal reflux disease. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 1623-1628 [PMID: 15786538 DOI: 10.3748/wjg.v11.i11.1623]
- 16 Botterweck AA, Schouten LJ, Volovics A, Dorant E, van Den Brandt PA. Trends in incidence of adenocarcinoma of the oesophagus and gastric cardia in ten European countries. *Int J Epidemiol* 2000; 29: 645-654 [PMID: 10922340 DOI: 10.1093/ije/29.4.645]
- 17 彭敏飞, 余素飞, 王静, 王冬莲. ABO血型与8种恶性肿瘤发生的危险度关系研究. *中国卫生检验杂志* 2014; 24: 811-813, 823
- 18 Cronin-Fenton DP, Murray LJ, Whiteman DC, Cardwell C, Webb PM, Jordan SJ, Corley DA, Sharp L, Lagergren J. Reproductive and sex hormonal factors and oesophageal and gastric junction adenocarcinoma: a pooled analysis. *Eur J Cancer* 2010; 46: 2067-2076 [PMID: 20456945 DOI: 10.1016/j.ejca.2010.03.032]
- 19 彭德仁. 中国汉族人ABO血型的分布. *中国输血杂志* 1991; 4: 20-23
- 20 哈丽娜, 周学莹, 于欣, 安乾飞. 宁夏医学类院校本科大学生血型分布状况调查分析. *中国卫生统计* 2013; 30: 751-752
- 21 王在标, 尹慢慢, 蔡慧, 李勃, 赵昕, 马立业. ABO血型与胃癌发生风险的病例-对照研究及meta分析. *第二军医大学学报* 2014; 35: 560-565
- 22 Cook MB, Kamangar F, Whiteman DC, Freedman ND, Gammon MD, Bernstein L, Brown LM, Risch

HA, Ye W, Sharp L, Pandeya N, Webb PM, Wu AH, Ward MH, Giffen C, Casson AG, Abnet CC, Murray LJ, Corley DA, Nyrén O, Vaughan TL, Chow WH. Cigarette smoking and adenocarcinomas of the esophagus and esophagogastric junction: a pooled analysis from the international BEACON consortium. *J Natl Cancer Inst* 2010; 102: 1344-1353

23

[PMID: 20716718 DOI: 10.1093/jnci/djq289]
Sung NY, Choi KS, Park EC, Park K, Lee SY, Lee AK, Choi IJ, Jung KW, Won YJ, Shin HR. Smoking, alcohol and gastric cancer risk in Korean men: the National Health Insurance Corporation Study. *Br J Cancer* 2007; 97: 700-704 [PMID: 17637680 DOI: 10.1038/sj.bjc.6603893]

同行评价

本文研究回汉族食管胃交界部腺癌患者的临床病理特征,发现回汉族患者间在多个方面并无明显差异。提示食管胃交界部腺癌与一些生活习惯有关。研究结合临床,有一定的实际意义。

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2015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。对新方法应该详细描述, 以前发表过的方法引用参考文献即可, 有关文献中或试剂手册中的方法的改进仅描述改进之处即可。(3)结果 实验结果应合理采用图表和文字表示, 在结果中应避免讨论。(4)讨论 要简明, 应集中对所得的结果做出解释而不是重复叙述, 也不应是大量文献的回顾。图表的数量要精选。表应有表序和表题, 并有足够具有自明性的信息, 使读者不查阅正文即可理解该表的内容。表内每一栏均应有表头, 表内非公知通用缩写应在表注中说明, 表格一律使用三线表(不用竖线), 在正文中该出现的地方应注出。图应有图序、图题和图注, 以使其容易被读者理解, 所有的图应在正文中该出现的地方注出。同一个主题内容的彩色图、黑白图、线条图, 统一用一个注解分别叙述。如: 图1 萎缩性胃炎治疗前后病理变化。A: …; B: …; C: …; D: …; E: …; F: …; G: …。曲线图可按●、○、■、□、▲、△顺序使用标准的符号。统计学显著性用: ^a $P<0.05$, ^b $P<0.01$ ($P>0.05$ 不注)。如同一表中另有一套 P 值, 则^c $P<0.05$, ^d $P<0.01$; 第3套为^e $P<0.05$, ^f $P<0.01$ 。 P 值后注明何种检验及其具体数字, 如 $P<0.01$, $t = 4.56$ vs 对照组等, 注在表的左下方。表内采用阿拉伯数字, 共同的计量单位符号应注在表的右上方, 表内个位数、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)志谢 后加冒号, 排在讨论后及参考文献前, 左齐。

智能分光染色放大内镜在胃平坦型病变诊断中的应用价值

肖丹, 王金林, 李荣香, 郭巧珍, 胡继芬, 陈念钧, 程斌

■背景资料

目前中国早期胃癌的诊断率不足10%, 提高早期胃癌的诊断率是目前降低胃癌病死率最有效的方法。胃平坦型病变变为胃黏膜病变中较易漏诊的特殊类型, 富士能智能分光染色内镜(Fujinon intelligent chromoendoscopy, FICE)可提高胃平坦型病变及早期胃癌的诊断率。

肖丹, 王金林, 李荣香, 郭巧珍, 胡继芬, 陈念钧, 程斌, 华中科技大学同济医学院附属同济医院消化内科 湖北省武汉市 430030

肖丹, 江汉大学附属医院消化内科 湖北省武汉市 430015

肖丹, 主治医师, 主要从事消化内科与消化内镜的临床研究。

作者贡献分布: 此课题由程斌与肖丹设计; 研究过程与论文写作由肖丹、王金林、李荣香、郭巧珍、胡继芬、陈念钧及程斌共同完成。

通讯作者: 程斌, 教授, 主任医师, 博士生导师, 430030, 湖北省武汉市解放大道1095号, 华中科技大学同济医学院附属同济医院消化内科。b.cheng@tjh.tjmu.edu.cn

电话: 027-83663208 传真: 027-83646605

收稿日期: 2014-12-10 修回日期: 2015-02-16

接受日期: 2015-03-06 在线出版日期: 2015-04-28

Value of magnifying endoscopy combined with Fujinon intelligent chromoendoscopy in diagnosis of flat gastric lesions

Dan Xiao, Jin-Lin Wang, Rong-Xiang Li, Qiao-Zhen Guo, Ji-Fen Hu, Nian-Jun Chen, Bin Cheng

Dan Xiao, Jin-Lin Wang, Rong-Xiang Li, Qiao-Zhen Guo, Ji-Fen Hu, Nian-Jun Chen, Bin Cheng, Department of Gastroenterology, Tongji Hospital, Tongji Medical College of Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, Hubei Province, China

Dan Xiao, Department of Gastroenterology, Jiangnan University Affiliated Hospital, Wuhan 430015, Hubei Province, China

Correspondence to: Bin Cheng, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Tongji Hospital, Tongji Medical College of Huazhong University of Science and Technology, 1095 Jiefang Avenue, Wuhan 430030, Hubei Province, China. b.cheng@tjh.tjmu.edu.cn

Received: 2014-12-10 Revised: 2015-02-16

Accepted: 2015-03-06 Published online: 2015-04-28

Abstract

AIM: To explore the value of magnifying endoscopy combined with Fujinon intelligent

chromoendoscopy (FICE) in the diagnosis of flat gastric lesions.

METHODS: From September 2013 to August 2014, 248 patients with flat gastric lesions who underwent magnifying endoscopy combined with FICE were included. Pit patterns and capillary morphology were observed and typed to predict pathological outcome, and the results were compared with histological results to evaluate the consistency and relevance.

RESULTS: Gastric atrophy was mainly classified by FICE as types C, D, and E gastric pits patterns; intestinal metaplasia mainly as types D and E pits; high-grade intraepithelial neoplasia and early gastric cancer mainly as types E and F gastric pits. Magnifying endoscopy combined with FICE had good consistency with histology in the diagnosis of atrophy, intestinal metaplasia, high-grade intraepithelial neoplasia and early gastric cancer.

CONCLUSION: Magnifying endoscopy combined with FICE can accurately diagnose gastric atrophy, intestinal metaplasia, intraepithelial neoplasia and early cancer.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Fujinon intelligent chromoendoscopy; Flat gastric lesions; Precancerous lesions; Gastric cancer; Endoscopic diagnosis

Xiao D, Wang JL, Li RX, Guo QZ, Hu JF, Chen NJ, Cheng B. Value of magnifying endoscopy combined with Fujinon intelligent chromoendoscopy in diagnosis of flat gastric lesions. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi*

■同行评议者

蓝宇, 教授, 北京积水潭医院消化科

2015; 23(12): 1956-1962 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1956.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i12.1956>

摘要

目的: 对胃平坦型病变进行富士能智能分光染色内镜(Fujinon intelligent chromoendoscopy, FICE)放大内镜观察, 对比FICE放大内镜与病理检查的一致性, 探讨FICE放大内镜在胃平坦型病变诊断中的应用价值。

方法: 2012-09/2014-08对江汉大学附属医院发现的248个胃黏膜平坦性病变进行富士能FICE放大内镜检查。在FICE及放大模式观察病灶腺管开口与毛细血管形态, 对其形态进行分型, 并结合整体内镜下表现预测病理诊断。将FICE放大内镜下的内镜判定结果与病理组织学结果进行对比, 评价其一致性与关联性。FICE内镜与病理诊断的一致性评价采用Kappa检验。

结果: 萎缩在FICE内镜下主要表现为C、D、E型胃小凹形态; 肠上皮化生在FICE内镜下主要表现为D、E型胃小凹形态; 高级别上皮内瘤变及早期癌在FICE内镜下主要表现为E、F型胃小凹形态。FICE放大内镜技术判定萎缩、肠上皮化生、异型增生及早期癌的结果与病理诊断的结果具有较好的一致性。

结论: FICE放大内镜技术有助于对病变性质如炎症、萎缩、肠上皮化生、上皮内瘤变及早期癌等的判断, 有较好的临床应用价值。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 智能分光染色技术; 胃平坦型病变; 癌前病变; 胃癌; 内镜诊断

核心提示: 通过富士能智能分光染色内镜(Fujinon intelligent chromoendoscopy, FICE)放大内镜判定胃萎缩、肠化、上皮内瘤变及胃癌的结果与病理诊断的结果具有较好的一致性。胃黏膜六种胃小凹形态与病理组织学改变存在一致性, 异性增生及胃癌在FICE放大内镜下主要表现为E、F型。

肖丹, 王金林, 李荣香, 郭巧珍, 胡继芬, 陈念钧, 程斌. 智能分光染色放大内镜在胃平坦型病变诊断中的应用价值. 世界华人消化杂志 2015; 23(12): 1956-1962 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1956.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i12.1956>

0 引言

胃癌在我国是最常见的恶性肿瘤之一^[1], 目前中国早期胃癌的诊断率不足10%^[2]。提高早期胃癌的诊断率仍然是降低胃癌死亡率最有效的方法。为了提高早期胃癌的诊断, 发展了很多新的内镜技术如化学染色放大内镜、电子分光内镜、超声内镜、激光共聚焦显微内镜等。电子分光内镜的代表是窄带成像技术(narrowband imaging, NBI)与富士能智能分光染色内镜(Fujinon intelligent chromoendoscopy, FICE)。FICE技术是从白光显像光谱中抽取相应信息后, 再进行图像的再合成重建得到FICE图像, 相当于进行了电子染色。运用FICE技术更易观察黏膜表面的细微结构和凹凸变化, 发现胃平坦、凹陷型病变, 靶向活检更准确, 而且通过放大技术观察病灶腺管开口及毛细血管形态, 从而提高早期胃癌及癌前病变的诊断水平。

平坦型病变在临床上较常见, 有些是良性, 有些是癌或癌前病变如上皮内瘤变、肠上皮化生, 需要进行鉴别, 而平坦型病变在普通白光下仅表现为浅表隆起或黏膜色泽变化, 很容易漏诊。目前已有国内外学者应用FICE对胃肠病变诊断价值的临床初步研究, 但文献及报道较少。本文对186例患者248个胃平坦型病变进行FICE放大内镜观察, 并活检行病理学检查, 比较分析FICE放大内镜与病理诊断的一致性, 旨在探讨FICE放大内镜在胃平坦型病变诊断中的应用价值。

1 材料和方法

1.1 材料 2012-09/2014-08使用带FICE功能的主机及光源(富士能Fujinon4400主机), 高分辨率放大内镜(富士能FujinonEG-590ZW), 从江汉大学附属医院内镜中心选择普通内镜发现的疑似平坦型病变如黏膜浅表隆起或轻度凹陷、黏膜粗糙、轻微色泽改变等患者为研究对象, 采用富士能FICE内镜技术进行染色放大观察。入组186例248个病变, 其中男85例, 女101例, 年龄20-78岁。对入选病灶行FICE电子染色, 并放大60-200倍进行观察、评判, 再对病灶行靶向活检, 送病理组织学检查。所有入选患者均签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 术前准备: 检查当日禁食、禁饮水12 h。

■ 研究前沿

FICE放大内镜观察到的胃小凹形态与病理组织学改变一致性较好, 多中心大样本的研究可望为制定FICE放大内镜对萎缩、肠化、异性增生及胃癌的判定标准提供依据。

■ 相关报道

参考文献中有研究显示胃小凹形态改变与黏膜炎症的严重程度以及上皮内瘤变和癌变呈明显正相关。

表 1 248个胃平坦型病变FICE内镜下腺管开口分型与病理组织学诊断的对照

| 小凹类型 | n | 炎症 | 萎缩 | 肠上皮化生 | 上皮内瘤变 | | 胃癌 |
|------|-----|----|----|-------|-------|-----|----|
| | | | | | 低级别 | 高级别 | |
| A型 | 20 | 20 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| B型 | 47 | 45 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| C型 | 43 | 5 | 31 | 15 | 0 | 0 | 0 |
| D型 | 62 | 0 | 23 | 27 | 19 | 0 | 0 |
| E型 | 50 | 0 | 9 | 30 | 18 | 9 | 1 |
| F型 | 26 | 0 | 0 | 0 | 2 | 5 | 21 |
| 合计 | 248 | 70 | 65 | 84 | 39 | 14 | 22 |

FICE: 富士能智能分光染色内镜。

静脉全麻下进行, 术前10 min患者口服利多卡因及西甲硅油(德国柏林化学股份公司)混合液10 mL, 充分祛除泡沫和黏液后对病变区域进行观察。

1.2.2 操作步骤: 内镜检查前, 在内镜头端安装透明帽, 胃镜操作由高年资内镜医师进行, 发现可疑病变后按下列顺序进行观察: (1)普通白光下初步观察病灶形态、边界、病灶与周围区域的差异, 采集图片; (2)转换至FICE模式观察, 放大至60-200倍观察病灶腺管开口与毛细血管形态, 采集图片, 对其形态进行分型; (3)在FICE加放大观察下, 对可疑病灶进行靶向活检送病理组织学检查。活检标本予40 g/L甲醛溶液固定, 常规石蜡包埋组织切片, 进行HE染色, 由经验丰富的病理专家进行诊断。图像观察及分析: (1)选择最佳清晰度图像, 评价普通白光、FICE及FICE放大时病变轮廓、腺管开口形态及微血管形态; (2)将FICE放大内镜下观察到的病变腺管开口与微血管形态进行分型, 并结合整体内镜下表现预测判定病理诊断; (3)将FICE放大内镜下的内镜判定结果与最终的病理诊断进行比较, 评价其一致性与关联性。

1.2.3 评价标准: 胃黏膜腺管开口形态评价标准: 参考日本学者Sakaki等^[3]总结的放大内镜下胃黏膜小凹形态分型标准, 将胃小凹可分为六型: A型(圆点状)、B型(线状)、C型(稀疏而粗大的线状)、D型(斑块状)、E型(绒毛状)和F型(不规则型)。微血管形态分为: I型(规则型)、II型(不规则型细网状)、III型(不规则扭曲螺旋状或粗大新生血管)。将胃病灶病理学改变分为浅表性炎症、萎缩、肠上皮化生、异型增生、上皮内瘤变和癌。分析时将高级别上皮内瘤变归于早期癌, 将轻、中度异型增生

归类于低级别上皮内瘤变。如同一病灶病理组织学诊断出现重叠者, 将其分别纳入所属级别。

FICE放大内镜对萎缩、肠化、异性增生及胃癌的判定标准: (1)萎缩: 内镜下见黏膜红白相间、白相为主, 皱襞变平或消失, 可伴有黏膜颗粒样或结节状表现, FICE模式+放大见胃小凹轮廓模糊、稀疏, 紊乱, 腺管开口表现为C、D、E型; 微血管形态表现为I、II型; (2)肠上皮化生: 内镜下黏膜显示灰白色扁平隆起或米粒状、颗粒状隆起, FICE模式+放大发现上皮表面或脑回样结构边缘存在浅蓝色嵴状结构(light blue crest, LBC), 腺管开口表现为D、E型; 微血管形态表现为I、II型; (3)重度异型增生及胃癌: 内镜下黏膜细微结构紊乱、消失、不规则, FICE模式+放大见腺管开口表现为E、F型; 微血管形态表现为II、III型。

统计学处理 数据均采用SPSS15.0统计分析软件, FICE内镜与病理诊断的一致性评价使用Kappa检验, Kappa值越大, 表示一致性越好, Kappa≥0.75表示一致性较好, P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 FICE放大内镜下病变腺管开口分型与病理组织对照 从表1中可以看到248个胃平坦型病变中, 经病理证实的内镜诊断非萎缩性胃炎161例, 萎缩性胃炎65例, 胃癌22例, 其中单纯合并肠化70例, 单纯合并不典型增生39例, 即伴有肠化又伴有上皮内瘤变14例。248个胃平坦型病变中, 病理诊断为单纯炎症病变中, 胃小凹开口形态主要有A型、B型, A圆点状型占28.6%, B型短棒状占64.3%, 提示单纯炎症在FICE内镜下主要表现为A、B型胃小凹形态;

表 2 病理诊断萎缩及非萎缩与FICE内镜判定的结果对比

| FICE内镜诊断 | 病理诊断结果 | | 合计 |
|----------|--------|-----|-----|
| | 萎缩 | 非萎缩 | |
| 萎缩 | 52 | 7 | 59 |
| 非萎缩 | 13 | 154 | 167 |
| 合计 | 65 | 161 | 226 |

FICE: 富士能智能分光染色内镜。

表 3 病理诊断肠化及非肠化与FICE内镜判定的结果对比

| FICE内镜诊断 | 病理诊断结果 | | 合计 |
|----------|--------|-----|-----|
| | 肠化 | 非肠化 | |
| 肠化 | 70 | 10 | 80 |
| 非肠化 | 14 | 132 | 146 |
| 合计 | 84 | 142 | 226 |

FICE: 富士能智能分光染色内镜。

表 4 病理诊断胃癌及非肿瘤性病变与FICE内镜判定的结果对比

| FICE内镜诊断 | 病理诊断结果 | | 合计 |
|-----------------|-----------------|------------|-----|
| | 胃癌及高级别 上皮内瘤变 | 非肿瘤 性病变 | |
| 胃癌及高级别 上皮内瘤变 | 33 | 7 | 40 |
| 非肿瘤性病变 | 3 | 205 | 208 |
| 合计 | 36 | 212 | 248 |

FICE: 富士能智能分光染色内镜。

病理诊断为萎缩的病变中, 胃小凹开口形态主要有C型、D型、E型, C型树枝状占62%, D型斑块状占35.4%, E型绒毛状占13.8%, 提示萎缩在FICE内镜下主要表现为C、D、E型胃小凹形态; 病理诊断肠上皮化生的病变中, 胃小凹开口形态主要有C型、D型、E型, C型树枝状占17.9%, D型斑块状占32.1%, E型绒毛状占35.7%, 结果提示肠上皮化生在FICE内镜下主要表现为D、E型胃小凹形态; 病理诊断上皮内瘤变的病变中, 胃小凹开口形态有D型、E型、F型, D型斑块状占35.8%, E型绒毛状占50.9%, F型不规则型占13.2%, 结果提示上皮内瘤变在FICE内镜下主要表现为D、E型胃小凹形态; 病理诊断胃癌的病变中, 胃小凹开口形

态有E型、F型, E型绒毛状占4.5%, F型不规则型占95.5%, 结果提示胃癌在FICE内镜下主要表现为F型胃小凹形态(图1)。

2.2 不同病理诊断与FICE放大内镜判定结果的一致性分析 从表2可知, 病理诊断萎缩性胃炎的65例病灶中, FICE内镜判定52例为萎缩性胃炎, 13例为非萎缩性胃炎, 病理诊断非萎缩性胃炎的161例病灶中, FICE内镜判定154例为非萎缩性胃炎, 7例为萎缩性胃炎。FICE内镜判定萎缩的敏感度80.0%, 特异度95.7%, 准确度92.0%, 阳性预测值88.1%, 阴性预测值92.2%。Kappa = 0.778, $P = 0.047 < 0.05$, 提示FICE内镜判定的结果与病理诊断萎缩具有较好的一致性。

从表3可知, 病理诊断肠上皮化生的84例病灶中, FICE内镜判定70例为肠上皮化生, 14例为非肠上皮化生, 病理诊断非肠上皮化生的142例病灶中, FICE内镜判定132例为非肠上皮化生, 10例为肠上皮化生。FICE内镜判定肠上皮化生的敏感度83.3%, 特异度93.0%, 准确度89.4%, 阳性预测值87.5%, 阴性预测值90.4%。Kappa = 0.770, $P = 0.044 < 0.05$, 提示FICE内镜判定的结果与病理诊断肠上皮化生具有较好的一致性。

从表4可知, 病理诊断胃癌及重度异型增生的36例病灶中, FICE内镜判定33例为胃癌及高级别上皮内瘤变, 3例为肿瘤性病变, 病理诊断非肿瘤性病变的212例病灶中, FICE内镜判定205例为非肿瘤性病变, 7例为胃癌及高级别上皮内瘤变。FICE内镜判定胃癌及高级别上皮内瘤变的敏感度91.7%, 特异度96.7%, 准确度96%, 阳性预测值82.5%, 阴性预测值98.6%。Kappa = 0.845, $P = 0.048 < 0.05$, 提示FICE内镜判定的结果与病理诊断胃癌及高级别上皮内瘤变具有较好的一致性。

3 讨论

胃平坦型病变为胃黏膜病变中较易漏诊的特殊类型, 平坦型病变表现为黏膜略隆起或凹凸不平, 甚至仅表现为黏膜色泽的改变, 在普通白光内镜下肉眼观察与正常黏膜差异不大, 易漏诊, 且活检范围较盲目, 不易得到准确的诊断结果。因此, 只有提高对胃平坦型病变的发现率, 才可能真正提高早期胃癌的诊断率, 减少和避免其漏诊。

近年来, 放大染色内镜技术和电子分光内

■创新亮点

目前对于窄带成像技术(narrow-band imaging, NBI)放大内镜模式下的胃小凹形态报道较多, 而FICE放大内镜的研究相对较少。虽然对胃小凹的分型方法很多, 但缺乏统一的标准。本文旨在探讨FICE放大内镜在胃平坦型病变诊断中的应用价值。

应用要点

为FICE放大内镜在胃平坦型病变诊断与鉴别诊断中的应用提供新的参考与依据, 有望提高早期胃癌的诊断率, 减少和避免漏诊。

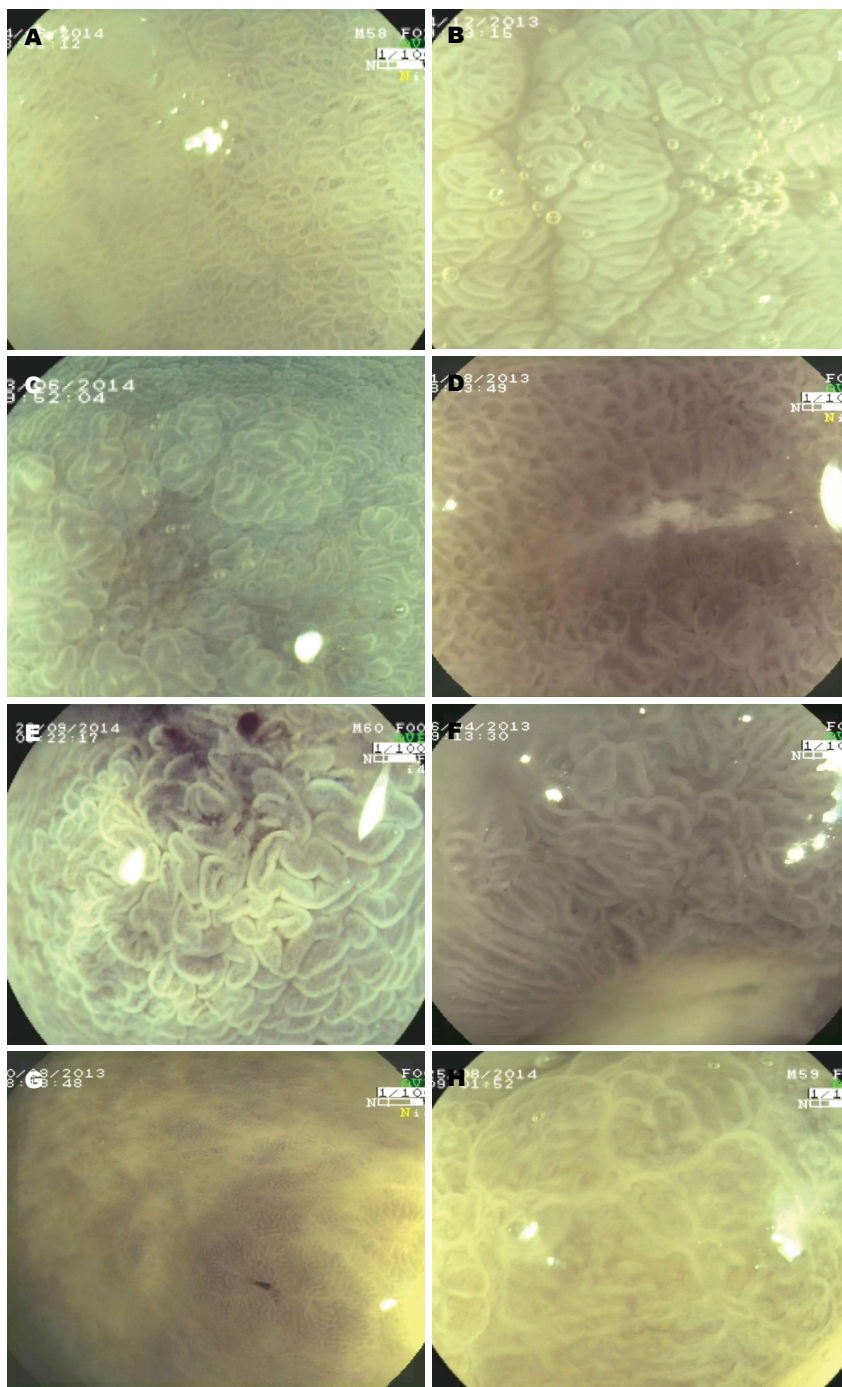


图1 FICE放大内镜下不同病理诊断的胃小凹分型. A: A型胃小凹, 多见于正常胃胃底; B: B型胃小凹, 多见于正常胃窦或浅表性炎症; C: C型胃小凹, 病理诊断慢性炎症; D: D型胃小凹, 病理诊断低级别上皮内瘤变; E: E型胃小凹、LBC表现, 病理诊断炎症伴肠上皮化生; F: E型胃小凹, 病理诊断高级别上皮内瘤变; G: C型胃小凹, 病理诊断萎缩; H: F型胃小凹, 病理诊断胃腺癌. FICE: 富士能智能分光染色内镜; LBC: 浅蓝色锯齿状结构。

镜技术在内镜诊断中取得长足的发展, FICE技术^[4]是通过电子分光技术将彩色电荷耦合器件采集到的不同色彩进行分解、纯化, 从白光显像光谱中抽取出相应信息后, 再进行图像的再合成重建得到FICE图像, 他可提供400-600 nm之间任意波长组合的图像. 系统本身为操作者预设10组不同波长组合, 以达到电子染色的

最佳观察效果. 不同波长组合的图像可呈现不同深浅的颜色和层次深度, 可观察黏膜的细微结构和凹凸变化, 以及不同层次的毛细血管形态, 更有利于我们观察病灶的范围, 指导靶向活检. 电子分光内镜技术可替代色素内镜发现平坦型病变并观察其小凹分型^[5]. 这样不仅可提高早期胃癌的检出率, 还有助于判断病变的

类型以及浸润程度, 指导合理治疗策略的制定。FICE内镜技术通过按键实行两种模式之间的快速转换, 且无需进行喷洒染色, 操作简单。

目前普遍认为胃癌可能是由慢性浅表性胃炎-萎缩性胃炎-肠上皮化生-异型增生发展而来^[6]。国际维也纳诊断标准^[7]已明确把高级别上皮内瘤变作为胃癌最早期镜下可见阶段。研究^[8]提示对有癌前病变患者进行定期监测, 能够在早期发现大多数新发的肿瘤, 并改善其存活率。研究^[9]表明胃小凹形态改变与黏膜炎症的严重程度以及上皮内瘤变和癌变呈明显正相关。

胃黏膜表面微小结构的基本单位为胃小凹, 目前对于胃小凹的分型方法很多, 还没有统一的标准。NBI放大内镜模式下的胃小凹形态报道较多, 而FICE放大内镜的研究相对较少。高孝忠等^[10,11]参考Sakaki分型将胃小凹分为6型: I型为圆点状, II型为细条状, III型为脑回状, IV型为卵圆状、鳞片状或网格状, V1型为指状或绒毛状, V2型可见冠状淡蓝色表现, VI型胃小凹形态异常, 明显减少, 分布错乱。NBI模式下萎缩性胃炎胃小凹主要表现为III、IV、V1型; 肠化生主要表现为III、IV、V1、V2型。

本研究通过FICE放大内镜技术识别胃黏膜小凹形态, 并进行分型, 了解其是否有利于对炎症、萎缩、肠上皮化生、癌等胃黏膜疾病的诊断。结果发现在FICE放大内镜下, 炎症主要表现为A、B型胃小凹; 萎缩主要表现为C、D、E型胃小凹; 肠上皮化生主要表现为D、E型胃小凹; 上皮内瘤变主要表现为D、E型胃小凹; 胃癌主要表现为F型胃小凹。表明胃小凹的形态与病理组织学表现存在一定的相关性。不同病理诊断与FICE内镜判定结果的一致性分析发现: FICE放大内镜技术判定萎缩、肠上皮化生、异型增生及胃癌的结果与病理诊断的结果具有较好的一致性, 通过FICE放大内镜技术判断6种胃小凹形态将有助于对炎症、萎缩、肠上皮化生、异型增生及早期癌等胃黏膜病变性质的诊断。

研究^[12]证实, 观察胃黏膜微血管形态变化对早期胃癌的诊断具有重要意义, 目前国内外关于胃黏膜微血管形态的研究很多, 但尚无统一评价标准。Otsuka等^[13]报道小凹变小、形态不一、呈不规则树枝状及有形态不规则的肿

瘤血管为早期胃癌的特征。

研究^[14]显示, NBI放大内镜发现的上皮表面LBC可提高活检的准确性, 与胃肠上皮化生的诊断率, 在研究肠上皮化生的内镜可视性中起着关键作用。哥斯达黎加CIMA医院应用FICE技术对慢性萎缩性胃炎的完全及不完全肠化生进行区分, 结果提示FICE技术对不完全肠化生显示出明亮的高对比区域, 边缘稍暗, 表面呈规则椭圆形; 对完全肠化生则显示表面不规则, 有散在结节, 其边缘呈亮蓝色, 完全肠化生的程度与FICE显示的蓝色边缘的颜色深度成正比^[15]。本研究中FICE内镜下也可发现特征性的浅蓝色锯齿状图形表现, 尚需进一步行大样本的研究观察来证实这一发现。

总之, FICE内镜技术在判断萎缩、肠上皮化生、异型增生、上皮内瘤变与早期胃癌方面与病理诊断具有较好的一致性与准确性, 但是, 建立一个易于普及与掌握的判定标准还有很多工作要做, 如术前采取措施清除分泌物与黏液, 保持胃黏膜清洁, 术中避免胃蠕动、呼吸运动及血管搏动的干扰等, 特别需要通过开展大样本多中心的前瞻性对照研究, 摸索建立一套统一的基于胃小凹与血管形态分型的判定标准, 这样有利于尽量减少活检, 避免对之后的内镜下黏膜切除术与内镜黏膜下层剥离术造成不利影响。

■名词解释

富士智能分光技术: 又称为多带现象或计算机虚拟色素内镜技术, 可通过模拟色素内镜, 再现黏膜表层细微结构及毛细血管走向。

4 参考文献

- 赫捷, 赵平, 陈万青. 中国肿瘤登记年报. 第1版. 北京: 军事医学科学出版社, 2012: 28-297
- 中华医学会消化内镜分会, 中国抗癌协会肿瘤内镜专业委员会. 中国早期胃癌筛查及内镜诊治共识意见(2104年, 长沙). 中华消化内镜杂志 2014; 31: 361-377
- Sakaki N, Iida Y, Okazaki Y, Kawamura S, Takemoto T. Magnifying endoscopic observation of the gastric mucosa, particularly in patients with atrophic gastritis. *Endoscopy* 1978; 10: 269-274 [PMID: 738222 DOI: 10.1055/s-0028-1098307]
- 沈奕, 钟捷, 范荣. FICE技术应用于胃肠道病变的诊断. 国际消化病杂志 2009; 29: 305-307
- Fu KI, Sano Y, Kato S, Fujii T, Nagashima F, Yoshino T, Okuno T, Yoshida S, Fujimori T. Chromoendoscopy using indigo carmine dye spraying with magnifying observation is the most reliable method for differential diagnosis between non-neoplastic and neoplastic colorectal lesions: a prospective study. *Endoscopy* 2004; 36: 1089-1093 [PMID: 15578300 DOI: 10.1055/s-2004-826039]
- Correa P. Human gastric carcinogenesis: a multistep and multifactorial process--First American Cancer Society Award Lecture on Cancer Epidemiology and Prevention. *Cancer Res*

■同行评价

FICE放大内镜技术在胃平坦型病变诊断中具有—定指导意义.

- 7 Dixon MF. Gastrointestinal epithelial neoplasia: Vienna revisited. *Gut* 2002; 51: 130-131 [PMID: 12077106 DOI: 10.1136/gut.51.1.130]
- 8 Whiting JL, Sigurdsson A, Rowlands DC, Hallissey MT, Fielding JW. The long term results of endoscopic surveillance of premalignant gastric lesions. *Gut* 2002; 50: 378-381 [PMID: 11839718]
- 9 Yang JM, Chen L, Fan YL, Li XH, Yu X, Fang DC. Endoscopic patterns of gastric mucosa and its clinicopathological significance. *World J Gastroenterol* 2003; 9: 2552-2556 [PMID: 14606095]
- 10 高孝忠, 褚衍六, 乔秀丽, 王晓丰, 刘奉, 刘洁. 内镜窄带成像技术在早期胃癌及异型增生诊断中的应用. *中华消化内镜杂志* 2009; 26: 134-137
- 11 高孝忠, 褚衍六, 乔秀丽, 王晓丰, 刘奉, 刘洁. 内镜窄带成像技术在胃癌及癌前病变诊断中的应用. *中华消化杂志* 2009; 29: 289-292
- 12 Yao K, Oishi T, Matsui T, Yao T, Iwashita A. Novel magnified endoscopic findings of microvascular architecture in intramucosal gastric cancer. *Gastrointest Endosc* 2002; 56: 279-284 [PMID: 12145613 DOI: 10.1016/S0016-5107(02)70194-6]
- 13 Otsuka Y, Niwa Y, Ohmiya N, Ando N, Ohashi A, Hirooka Y, Goto H. Usefulness of magnifying endoscopy in the diagnosis of early gastric cancer. *Endoscopy* 2004; 36: 165-169 [PMID: 14765314 DOI: 10.1055/s-2004-814184]
- 14 刘变英, 王颖, 雷宇锋, 李小会, 赵文婕, 王选桐. 内镜窄带成像技术诊断胃黏膜肠上皮化生的临床应用价值. *中国消化内镜* 2008; 2: 64-66
- 15 黄旭明, 刘锦涛. 智能染色内镜和放大内镜的应用及对胃部疾病的诊断价值. *国际消化病杂志* 2010; 30: 86-89

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2015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)

三联疗法联合中药辨证治疗幽门螺杆菌相关性胃炎的临床效果评价

吴汉周, 雷力民, 黄适, 赖远全

吴汉周, 雷力民, 黄适, 赖远全, 广西中医药大学附属瑞康医院消化内科 广西壮族自治区南宁市 230011
 吴汉周, 主治医师, 主要从事消化内科的相关研究。

作者贡献分布: 本文主要由吴汉周写作完成; 雷力民、黄适及赖远全参与研究过程。

通讯作者: 吴汉周, 主治医师, 230011, 广西壮族自治区南宁市华东路10号, 广西中医药大学附属瑞康医院消化内科。
wuhzhou@126.com

收稿日期: 2015-01-22 修回日期: 2015-02-09

接受日期: 2015-03-12 在线出版日期: 2015-04-28

Clinical effects of triple therapy combined with traditional Chinese medicine in treatment of *Helicobacter pylori*-associated chronic gastritis

Han-Zhou Wu, Li-Min Lei, Shi Huang, Yuan-Quan Lai

Han-Zhou Wu, Li-Min Lei, Shi Huang, Yuan-Quan Lai, Department of Gastroenterology, Ruikang Hospital Affiliated to Guangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanning 230011, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Correspondence to: Han-Zhou Wu, Attending Physician, Department of Gastroenterology, Ruikang Hospital Affiliated to Guangxi University of Traditional Chinese Medicine, 10 Huadong Road, Nanning 230011, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China. wuhzhou@126.com

Received: 2015-01-22 Revised: 2015-02-09

Accepted: 2015-03-12 Published online: 2015-04-28

Abstract

AIM: To evaluate the clinical effects of triple therapy combined with traditional Chinese medicine in the treatment of *Helicobacter pylori* (*H. pylori*)-associated chronic gastritis.

METHODS: One hundred and twenty-five patients with *H. pylori*-associated chronic gastritis were divided into a study group (63 cases) and a control group (62 cases). The study group was treated with standard triple therapy combined with dialectical traditional Chinese medicine therapy; the control group was treated with standard triple therapy alone. The quality of life score, the score of Patient-Reported Outcome (PRO), the total score of Chinese medicine symptoms, *H. pylori* eradication status, and effective rate were compared for the two groups.

RESULTS: The quality of life score and the score of PRO for the study group after treatment were lower than those before treatment (94.05 ± 6.22 vs 103.33 ± 7.85 , 66.32 ± 15.56 vs 83.26 ± 20.11 , $P < 0.05$). The quality of life score and the PRO score for the study group after treatment were significantly lower than those for the control group (94.05 ± 6.22 vs 101.06 ± 7.32 , 66.32 ± 15.56 vs 71.47 ± 19.58 , $P < 0.05$). There was no significant difference in the rate of *H. pylori* eradication between the two groups (90.48% vs 79.03% , $P > 0.05$). The total scores of Chinese medicine symptoms for the two groups after treatment were significantly lower than those before treatment (6.27 ± 5.66 vs 13.38 ± 8.29 , 4.68 ± 3.91 vs 13.38 ± 8.29 , 6.65 ± 6.17 vs 13.37 ± 8.33 , 5.57 ± 6.27 vs 13.37 ± 8.33 , $P < 0.05$). There was no significant difference in the total scores of Chinese medicine symptoms for the two groups (13.38 ± 8.29 vs 13.37 ± 8.33 , 6.27 ± 5.66 vs 6.65 ± 6.17 , 4.68 ± 3.91 vs 5.57 ± 6.27 , $P > 0.05$). The effective rate for the study

背景资料

根除幽门螺杆菌 (*Helicobacter pylori*, *H. pylori*) 治疗能够促进胃炎愈合, 减少复发可能性, 但单纯西药三联或四联疗法难以取得满意的 *H. pylori* 根除效果。目前临床 *H. pylori* 相关性胃炎的治疗研究多集中于中西医结合根除方案, 但中药如何辨证根除 *H. pylori*、如何组合根除方案尚需更多研究。

同行评议者

张小晋, 主任医师, 北京积水潭医院

■ 研究背景

*H. pylori*相关性胃炎在临床上较为常见, 根除*H. pylori*是该病的主要治疗原则, 而*H. pylori*根除效果也会直接对患者预后产生明显影响。

group was significantly higher than that for the control group (84.13% vs 69.35%, $P < 0.05$).

CONCLUSION: Triple therapy combined with traditional Chinese medicine can improve clinical symptoms and quality of life, and increase the effective rate and the rate of *H. pylori* eradication in patients with *H. pylori*-associated chronic gastritis.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Triple therapy; Traditional Chinese medicine; Differentiation treatment; *Helicobacter pylori*; Gastritis

Wu HZ, Lei LM, Huang S, Lai YQ. Clinical effects of triple therapy combined with traditional Chinese medicine in treatment of *Helicobacter pylori*-associated chronic gastritis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(12): 1963-1967 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1963.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i12.1963>

摘要

目的: 探讨三联疗法联合中药辨证治疗幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)相关性胃炎的临床效果。

方法: 按照不同治疗方案将125例*H. pylori*相关性胃炎患者分为实验组63例和对照组62例, 实验组患者给予标准三联疗法联合中药辨证治疗, 对照组患者仅给予标准三联疗法治疗, 比较两组患者治疗前后生存质量评分、报告结局指标(patient-reported outcome, PRO)评分、中医症状总评分、*H. pylori*根除情况以及疗程结束时临床效果。

结果: 实验组患者治疗后生存质量评分及PRO评分均显著低于治疗前(94.05分±6.22分 vs 103.33分±7.85分、66.32分±15.56分 vs 83.26分±20.11分), 差异具有统计学意义($P < 0.05$); 实验组患者治疗后生存质量评分及PRO评分均显著低于对照组(94.05分±6.22分 vs 101.06分±7.32分、66.32分±15.56分 vs 71.47分±19.58分), 差异具有统计学意义($P < 0.05$); 两组患者*H. pylori*根除率比较(90.48% vs 79.03%), 差异无统计学意义($P > 0.05$); 两组患者治疗后及随访1 mo后中医症状总评分均显著低于治疗前(6.27分±5.66分 vs 13.38分±8.29分、4.68分±3.91分 vs 13.38分±8.29分、6.65分±6.17分 vs 13.37分±8.33分、5.57分±6.27分 vs 13.37

分±8.33分), 差异具有统计学意义($P < 0.05$); 两组患者不同时间中医症状总评分比较(13.38分±8.29分 vs 13.37分±8.33分、6.27分±5.66分 vs 6.65分±6.17分、4.68分±3.91分 vs 5.57分±6.27分), 差异无统计学意义($P > 0.05$); 实验组患者治疗总有效率显著高于对照组(84.13% vs 69.35%), 差异具有统计学意义($P < 0.05$).

结论: 在标准三联疗法基础上实施中医辨证治疗可有效改善*H. pylori*相关性胃炎患者临床症状, 提高生存质量、治疗效果和*H. pylori*根除率, 临床推广价值较高。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 三联疗法; 中药; 辨证治疗; 幽门螺杆菌; 胃炎

核心提示: 本研究结果显示, 中西医结合治疗组患者治疗后生存质量评分及PRO评分均显著优于单纯西医组, 提示中医辨证治疗可有效提高患者生存质量、改善预后效果。

吴汉周, 雷力民, 黄适, 赖远全. 三联疗法联合中药辨证治疗幽门螺杆菌相关性胃炎的临床效果评价. 世界华人消化杂志 2015; 23(12): 1963-1967 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1963.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i12.1963>

0 引言

幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染是引起胃炎、消化性溃疡的重要原因, *H. pylori*相关性胃炎在临床上较为常见, 患者病情严重时影响正常生活和工作^[1]. 根除*H. pylori*治疗能够促进胃炎愈合, 减少复发可能性, 但单纯西药三联或四联疗法难以取得满意的*H. pylori*根除效果. 目前临床*H. pylori*相关性胃炎的治疗研究多集中于中西医结合根除方案, 但中药如何辨证根除*H. pylori*、如何组合根除方案尚需更多研究^[2]. 现对广西中医药大学附属瑞康医院采用三联疗法联合中药辨证治疗*H. pylori*相关性胃炎的临床效果及优势进行分析, 为*H. pylori*相关性胃炎治疗方案的优化提供参考, 报道如下。

1 材料和方法

1.1 材料 随机抽取2012-05/2014-05广西中医药大学附属瑞康医院收治的125例*H. pylori*相

表 1 两组患者治疗前后生存质量评分及PRO评分比较 (mean ± SD, 分)

| 分组 | n | 生存质量评分 | | PRO评分 | |
|-----|----|---------------|---------------------------|---------------|----------------------------|
| | | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 |
| 实验组 | 63 | 103.33 ± 7.85 | 94.05 ± 6.22 ^a | 83.26 ± 20.11 | 66.32 ± 15.56 ^a |
| 对照组 | 62 | 104.26 ± 7.88 | 101.06 ± 7.32 | 84.02 ± 20.15 | 71.47 ± 19.58 ^a |

^aP<0.05 vs 同组治疗前; ^bP<0.05 vs 对照组.

关性胃炎患者的临床资料. 所有患者均符合《中国慢性胃炎共识意见》^[3]中慢性胃炎西医诊断标准和《慢性胃炎中西医结合诊疗共识意见(2011·天津)》^[4]中慢性胃炎中医诊断标准, *H. pylori*检查呈阳性. 所有入选者入选前4 wk内未服用抗生素、秘剂、质子泵抑制剂、H₂受体抑制剂等可对本研究结果产生影响的药物. 排除合并重度异型增生者、有上消化道出血者、有胃肠道肿瘤者、心肝肾等重要脏器功能障碍者以及对本研究所用药物过敏者. 按照不同治疗方案将患者分为实验组63例和对照组62例, 实验组男24例, 女39例, 患者年龄为18-65岁, 平均年龄为45.22岁±10.06岁, 病程为3 mo-24年, 平均病程为3.69年±2.66年; 对照组男25例, 女37例, 患者年龄为18-64岁, 平均年龄为44.85岁±9.98岁, 病程为4 mo-23年, 平均病程为3.77年±2.53年. 两组患者在性别、年龄、病程等差异无统计学意义($P>0.05$), 具有可比性. 奥美拉唑肠溶片(山东新时代药业有限公司, 国药准字: H20044871, 10 mg×28片); 阿莫西林胶囊(吉林敖东集团大连药业股份有限公司, 国药准字: H21021274, 0.25 g×24粒); 克拉霉素片(河南天方药业股份有限公司, 国药准字: H20046141, 0.25 g×6片).

1.2 方法

1.2.1 治疗: 对照组患者给予标准三联疗法治疗: 奥美拉唑肠溶片口服, 10 mg/次, 2次/d, 阿莫西林胶囊口服, 0.5 g/次, 2次/d, 克拉霉素片口服, 0.25 g/次, 2次/d, 连续治疗2 wk. 实验组患者在此基础上加用中医辨证治疗: 肝胃不和证者给予柴胡疏肝散治疗, 基本方: 百合30 g、炒白芍24 g、枳壳、佛手、乌药各15 g、柴胡、香附、苏梗、陈皮各12 g、生甘草6 g; 脾胃湿热证者给予连朴饮治疗, 基本方: 厚朴、神曲各15 g、苏荷梗、陈皮、法半夏、黄连、黄芩、佩兰各12 g、滑石10 g、白蔻仁6 g; 脾胃虚弱证者给予六君子汤治疗, 基本方: 茯苓、生黄芪各30 g, 炒

白术18 g, 党参、陈皮、木香各12 g, 法半夏、炙甘草各9 g, 砂仁6 g; 胃阴不足证者给予沙参麦冬汤治疗, 基本方: 北沙参、百合各30 g, 生地、乌药、炒白术各15 g, 麦冬、玉竹、佛手各12 g, 生甘草6 g^[5]. 1剂/d, 连续治疗2 wk.

1.2.2 观察指标: 记录两组患者治疗前后生存质量评分、报告结局指标(patient-reported outcome, PRO)评分及中医症状总评分, 并比较*H. pylori*根除情况和疗程结束时临床效果.

生存质量评分量表共33项问题, 其中13-19题为0-2分, 3-12题为0-3分, 1、2、20-22、32-36题为0-5分, 23-31题为0-6分, 共0-148分^[6]. PRO量表共31项问题, 每项0-5分, 共0-155分^[7]. 中医症状总评分包括主证: 胃胀、胃痛1 wk内发作天数, 发作1 d记1分, 最高7分; 次证: 恶心呕吐、嗝气、反酸烧心, 有则记2分, 无则记0分^[8]. *H. pylori*快速尿素酶试验: 试剂变红为阳性, 保持黄色不变为阴性^[9]. 临床疗效评价标准: 痊愈: 临床症状和体征完全消失, 中医症状总评分下降95%以上; 显效: 临床症状和体征基本消失, 中医症状总评分下降70%以上; 有效: 临床症状和体征有所改善, 中医症状总评分下降30%以上; 无效: 临床症状和体征无改善, 中医症状总评分下降不超过30%^[10].

统计学处理 采用SPSS19.0统计软件进行统计分析, 计量资料结果用mean±SD表示, 治疗前后及组间比较用 t 检验, 计数资料以构成比表示, 用 χ^2 检验. $P<0.05$ 为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 两组患者治疗前后生存质量评分及PRO评分比较 实验组患者治疗后生存质量评分及PRO评分均显著低于治疗前, 差异具有统计学意义($P<0.05$); 实验组患者治疗后生存质量评分及PRO评分均显著低于对照组, 差异具有统计学意义($P<0.05$)(表1).

2.2 两组患者*H. pylori*根除情况比较 实验组患

■ 相关报道

目前临床治疗*H. pylori*相关性胃炎的主要方案为抗生素联合治疗, 由于抗生素在临床上的长期滥用和不规范应用导致*H. pylori*耐药性增强, 因此现行的抗生素治疗方案多为三联、四联疗法、序贯疗法等.

同行评价

本研究选题尚可, 结果科学, 对临床医师有一定的参考价值。

表 2 两组患者治疗前后中医症状总评分比较 (mean ± SD, 分)

| 分组 | n | 治疗前 | 治疗后 | 随访1 mo后 |
|-----|----|--------------|--------------------------|--------------------------|
| 实验组 | 63 | 13.38 ± 8.29 | 6.27 ± 5.66 ^a | 4.68 ± 3.91 ^b |
| 对照组 | 62 | 13.37 ± 8.33 | 6.65 ± 6.17 ^a | 5.57 ± 6.27 ^b |

^a*P*<0.05, ^b*P*<0.01 vs 同组治疗前。

表 3 两组患者临床疗效比较 n(%)

| 分组 | n | 痊愈 | 显效 | 有效 | 无效 | 总有效 |
|-----|----|-----------|-----------|-----------|-----------|------------------------|
| 实验组 | 63 | 23(36.51) | 11(17.46) | 19(30.16) | 10(15.87) | 53(84.13) ^a |
| 对照组 | 62 | 17(27.42) | 12(19.35) | 14(22.58) | 19(30.65) | 43(69.35) |

^a*P*<0.05 vs 对照组。

者*H. pylori*根除57例(90.48%), 对照组患者*H. pylori*根除49例(79.03%), 两组患者*H. pylori*根除率比较, 差异无统计学意义(*P*>0.05)。

2.3 两组患者治疗前后中医症状总评分比较 两组患者治疗后及随访1 mo后中医症状总评分均显著低于治疗前, 差异具有统计学意义(*P*<0.05); 两组患者不同时间中医症状总评分比较, 差异无统计学意义(*P*>0.05)(表2)。

2.4 两组患者临床疗效比较 实验组患者治疗总有效率显著高于对照组, 差异具有统计学意义(*P*<0.05)(表3); 治疗期间对照组患者出现2例疑似药物过敏, 实验组患者未发生任何不良反应。

3 讨论

*H. pylori*相关性胃炎在临床上较为常见, 根除*H. pylori*是该病的主要治疗原则, 而*H. pylori*根除效果也会直接对患者预后产生明显影响。目前临床治疗*H. pylori*相关性胃炎的主要方案为抗生素联合治疗, 由于抗生素在临床上的长期滥用和不规范应用导致*H. pylori*耐药性增强, 因此现行的抗生素治疗方案多为三联、四联疗法、序贯疗法等^[11]。但由于抗生素用量较大、用药周期也较长, 导致不良反应明显, 严重制约了治疗方案的顺利实施。与四联疗法比较, 三联疗法虽根除*H. pylori*效果有所下降, 但用药剂量较小, 不良反应也较小, 患者治疗依从性更高, 因此本研究中采用标准三联疗法治疗*H. pylori*相关性胃炎。临床上已有研究^[12]表明, 中药在改善慢性胃炎临床症状和抑制*H. pylori*上均有显著临床效果。本研究中尝试

在标准三联疗法基础上实施中医辨证治疗, 以期对*H. pylori*相关性胃炎的中西医结合治疗提供参考。

传统中医学认为, *H. pylori*相关性胃炎属“胃脘痛”、“痞满”等范畴, 主要病机为外邪犯胃、饮食不节、情志失调引起的胃气郁滞和胃失和降^[13]。*H. pylori*相关性胃炎多为实证, 目前临床上尚无统一的分型标准, 但多数文献将*H. pylori*相关性胃炎分为肝胃不和证、脾胃湿热证、脾胃虚弱证及胃阴不足证等^[14]。不同证型患者存在病因、病机差异, 需采取辨证治疗以达到标本兼治的目的。方中炒白芍可补气益血、止痛消炎; 枳壳、陈皮能够健脾开胃; 佛手、木香能疏肝理气和胃止痛; 乌药、白蔻仁可散寒理气健胃^[15]; 柴胡、香附等则可和解表里、疏肝解郁; 百合、厚朴、法半夏等可燥湿化痰; 神曲、砂仁则健脾消食, 理气化湿; 黄连、黄芩可清热燥湿, 泻火解毒; 生黄芪、党参则可补气健脾; 炒白术、茯苓、玉竹等能够健脾益气, 燥湿利水; 北沙参、麦冬可养阴清肺, 祛痰止咳; 佩兰芳香化湿, 醒脾开胃; 滑石祛湿敛疮; 甘草则调和诸药^[16]。

本研究结果显示, 中西医结合治疗组患者治疗后生存质量评分及PRO评分均显著优于单纯西医组, 提示中医辨证治疗可有效提高患者生存质量、改善预后效果; 中西医结合治疗组患者治疗后及随访1 mo后中医症状总评分均显著优于单纯西医组, 提示中医辨证治疗能够有效改善*H. pylori*相关性胃炎患者临床症状和体征, 促进康复; 中西医结合治疗组患者*H.*

*pylori*根除率和临床疗效均显著优于单纯西医组, 提示中医辨证治疗可有效提高*H. pylori*根除和治疗效果。

总之, 在标准三联疗法基础上实施中医辨证治疗可有效改善*H. pylori*相关性胃炎患者临床症状, 提高生存质量、治疗效果和*H. pylori*根除率, 临床推广价值较高。

4 参考文献

- 1 孙业敏, 吕占泰. 幽门螺杆菌相关性胃炎的研究进展. 辽宁中医学院学报 2005; 7: 404-405
- 2 张显涛, 沈洪, 刘亚军, 顾培青. 中医药治疗幽门螺杆菌相关性胃炎研究进展. 辽宁中医药大学学报 2013; 15: 85-87
- 3 中华医学会消化病学分会. 中国慢性胃炎共识意见. 现代消化及介入诊疗 2013; 18: 119-128
- 4 中国中西医结合学会消化系统疾病专业委员会, 南方医科大学南方医院. 慢性胃炎中西医结合诊疗共识意见(2011•天津). 现代消化及介入诊疗 2012; 17: 172-177
- 5 俞芹, 黄海芹, 曹力, 李佃贵. 中医药治疗HP相关性胃炎思路与方法. 辽宁中医药大学学报 2012; 14: 87-88
- 6 McIntosh S, Adams J. Anxiety and quality of recovery in day surgery: A questionnaire study using Hospital Anxiety and Depression Scale and Quality of Recovery Score. Int J Nurs Pract 2011; 17: 85-92 [PMID: 21251158 DOI: 10.1111/j.1440-172X.2010.01910.x]
- 7 段锦绣, 刘保延, 赵宏, 刘志顺. 浅谈中医药PRO量表的研制. 天津中医药 2009; 26: 519-521
- 8 国家中医药管理局. 中医病症诊断疗效标准. 南京: 南京大学出版社, 1994: 256-257
- 9 张丽颖, 李振华, 李保双, 蔡毅东, 唐旭东. 13C-尿素呼气试验定量值与胃黏膜病变程度的相关性. 世界华人消化杂志 2013; 21: 177-181
- 10 顾银颖, 徐进康. 幽门螺杆菌相关性慢性胃炎的诊疗研究. 吉林中医药 2012; 32: 364-365, 369
- 11 苏爱平, 许翠萍, 房晓芬, 王建春, 张太新. 幽门螺杆菌感染在慢性胃炎患者中的危险因素. 世界华人消化杂志 2008; 16: 3810-3813
- 12 胡锦涛, 王红梅, 蒋士生. 中医药治疗幽门螺杆菌相关性胃炎的研究进展. 湖南中医杂志 2012; 28: 123-127
- 13 燕东, 刘绍能, 李理, 时磊. 慢性胃炎幽门螺杆菌及病理与中医辨证之间的关系. 吉林中医药 2010; 30: 403-405
- 14 周慧敏, 吕文亮, 高清华, 周燕萍, 王阶, 李天望, 刘林. 慢性胃炎脾胃湿热证与血清胃泌素及幽门螺杆菌感染的相关性. 世界华人消化杂志 2010; 18: 845-847
- 15 黄鹰, 温屯清, 曾亮, 周昊, 罗全. 柴胡疏肝散加味治疗Hp相关性胃炎50例临床观察. 中医药导报 2007; 13: 33-34
- 16 高艳. 加味香砂六君子汤治疗幽门螺杆菌相关性胃炎的临床观察. 时珍国医国药 2011; 22: 1283-1284

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利



优质护理干预在乙型肝炎后肝硬化上消化道出血护理中的应用

陈丽娟, 朱晓敏

■背景资料

对肝硬化伴上消化道出血进行护理干预是临床中常用的康复手段, 在临床中也具有较高的应用价值。但是采取何种护理干预方案能够达到较好的临床效果成为护士们关注的重点。

陈丽娟, 朱晓敏, 浙江省天台县人民医院院感科 浙江省台州市 317200

陈丽娟, 主管护师, 主要从事医院感染管理与内科护理的研究。
作者贡献分布: 此文主要由陈丽娟完成; 研究过程由陈丽娟与朱晓敏操作完成; 试剂提供与数据分析由陈丽娟与朱晓敏完成; 本论文写作由陈丽娟完成。

通讯作者: 陈丽娟, 主管护师, 317200, 浙江省台州市天台县城关劳动路335号, 浙江省天台县人民医院院感科。

cljuanchen@163.com

电话: 0576-83987166

收稿日期: 2015-02-07 修回日期: 2015-03-10

接受日期: 2015-03-18 在线出版日期: 2015-04-28

2014 at Tiantai County People's Hospital were randomly divided into an observation group and a control group, with 40 cases in each group. The observation group received quality nursing care, and the control group received routine nursing intervention. Bleeding amount, time to achieve hemostasis, rebleeding and complications were compared between the two groups. Life quality and patient satisfaction with nursing were also compared.

Clinical effects of quality nursing intervention in cirrhotic patients with upper gastrointestinal bleeding

Li-Juan Chen, Xiao-Min Zhu

Li-Juan Chen, Xiao-Min Zhu, Department of Hospital Infection-Control, Tiantai County People's Hospital of Zhejiang Province, Taizhou 317200, Zhejiang Province, China
Correspondence to: Li-Juan Chen, Nurse-in-Charge, Department of Hospital Infection-Control, Tiantai County People's Hospital of Zhejiang Province, 335 Chengguan Laodong Road, Tiantai County, Taizhou 317200, Zhejiang Province, China. cljuanchen@163.com

Received: 2015-02-07 Revised: 2015-03-10

Accepted: 2015-03-18 Published online: 2015-04-28

RESULTS: Bleeding amount, time to achieve hemostasis, rebleeding and complications were significantly lower in the observation group than in the control group ($P < 0.05$). Life quality scores were significantly higher in the observation group than in the control group ($P < 0.05$). The rate of patient satisfaction with nursing was significantly higher in the observation group than in the control group (95.0% vs 80.2%, $P < 0.05$).

CONCLUSION: Quality nursing intervention can improve therapeutic effects, the patient's quality of life and satisfaction with care in cirrhotic patients with upper gastrointestinal bleeding.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Quality care intervention; Cirrhosis; Upper gastrointestinal bleeding

Abstract

AIM: To observe the clinical effects of quality nursing intervention in cirrhotic patients with upper gastrointestinal bleeding.

METHODS: Eighty hepatitis B-associated cirrhosis patients with upper gastrointestinal bleeding treated from January 2012 to December

Chen LJ, Zhu XM. Clinical effects of quality nursing intervention in cirrhotic patients with upper gastrointestinal bleeding. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(12): 1968-1972 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1968.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i12.1968>

■同行评议者

卢根娣, 教授, 主任护师, 长征医院护理部; 靳雁, 副主任护师, 中国人民解放军第四军医大学西京医院消化一科

摘要

目的: 观察优质护理干预在乙型肝炎后肝硬化上消化道出血护理中的应用效果。

方法: 选取2012-01/2014-12浙江省天台县人民医院收治的80例乙型肝炎后肝硬化伴消化系出血患者。采用随机数表法将80例乙型肝炎后肝硬化伴消化系出血患者分为观察组和对照组, 各40例。给予观察组患者优质护理干预, 给予对照组患者常规护理干预。比较两组患者的出血量、止血时间、再出血和并发症情况, 对比两组患者护理后的生活质量和患者对护理的满意度。

结果: 观察组患者的出血量、止血时间、再出血和并发症发生率均低于对照组患者, 比较两组间差异具有统计学意义($P < 0.05$)。护理后观察组患者的生活质量各项评分均优于对照组患者, 比较两组间差异具有统计学意义($P < 0.05$)。护理后观察组患者对护理的满意率为95.0%, 对照组患者对护理的满意率为80.2%, 观察组患者对护理的满意率显著高于对照组患者, 比较两组间差异具有统计学意义($P < 0.05$)。

结论: 对乙型肝炎后肝硬化伴消化系出血患者采取优质护理干预较常规护理能够改善治疗的临床疗效, 提高患者的生活质量和对护理的满意度, 可以在临床上进一步推广和使用。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 优质护理干预; 肝硬化; 上消化道出血

核心提示: 临床中将优质护理干预措施应用于肝硬化伴上消化道出血患者中是可行的, 术后也恢复比较快, 患者满意度较高, 对以后该病的治疗具有较好的指导意义。

陈丽娟, 朱晓敏. 优质护理干预在乙型肝炎后肝硬化上消化道出血护理中的应用. 世界华人消化杂志 2015; 23(12): 1968-1972
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1968.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i12.1968>

0 引言

肝硬化(hepatic cirrhosis)是常见的临床疾病, 是由于多种或一种病因反复或长期作用而造成的肝脏进行性、慢性、弥漫性损害^[1]。我国乙型肝炎的发病率较高, 大部分患者均为由乙型

肝炎引起肝硬化, 小部分患者为血吸虫和酒精引起的肝硬化。肝脏内的肝细胞出现坏死、形成假小叶、肝小叶遭到破坏等, 均会使肝脏变硬和变形, 进而发展为肝硬化^[2]。早期肝硬化没有显著表现, 但是晚期肝硬化会出现较多的并发症。其中以上消化道出血为最常见的并发症, 主要表现为胃底静脉破裂或食管静脉破裂而引起大量的呕血和黑便, 导致患者出血性休克或诱发肝性脑病, 严重影响了患者的生活质量^[3]。有研究^[4]指出, 采取优质护理干预能够有效改善患者的预后。因此本文选取2012-01/2014-12浙江省天台县人民医院接受治疗的80例乙型肝炎后肝硬化伴消化系出血患者为研究对象, 对优质护理干预在乙型肝炎后肝硬化上消化道出血护理中的应用效果进行了探究。现报告如下。

1 材料和方法

1.1 材料 选取2012-01/2014-12浙江省天台县人民医院收治的80例乙型肝炎后肝硬化伴消化系出血患者, 其中男45例, 女35例。年龄为48-58岁, 平均年龄为53岁 \pm 5岁。肝功能Child-Pugh分级均为B级水平。采用随机数表法将80例患者分为观察组和对照组, 每组各40例。观察组中男22例, 女18例。年龄为48-56岁, 平均年龄为52岁 \pm 4岁。对照组患者中男23例, 女17例。年龄为49-57岁, 平均年龄为53岁 \pm 4岁。两组患者均经过医院伦理委员会批准, 且均知情同意参加此次研究, 两组的性别、年龄差异不具有统计学意义($P > 0.05$), 具有可比性。

1.2 方法

1.2.1 纳入标准: (1)肝功能Child-Pugh分级在B级水平, 经临床诊断为乙型肝炎后肝硬化伴上消化道出血的患者; (2)已签署知情书并自愿参加本项研究者。

1.2.2 排除标准: (1)不符合上述纳入标准者; (2)由其他疾病等导致的内部出血; (3)合并多种急慢性疾病或免疫系统疾病者; (4)严重的精神疾病患者。

1.2.3 护理干预: 对照组: 对照组患者采用常规护理方法。其中包括对患者病情的密切观察, 准确的估量患者的出血量, 密切注意患者有无活动性出血, 不定时检测患者的粪、血常规和各项生化指标, 做好饮食指导和对重要脏器功能的检测工作等。观察组: (1)优质心理护理干预:

■ 研究前沿

本研究中对优质护理干预措施在肝硬化伴上消化道出血中的应用进行探究, 就临床中的常规护理干预方式和优质护理干预措施的临床疗效进行分析, 了解其可行性与临床效果。

■ 相关报道

临床中对于护理干预对肝硬化伴上消化道出血患者的临床疗效已经有较多的报道, 并且临床中采取的护理干预方式也比较多。而本研究中重点对优质护理干预措施的临床疗效进行分析。

■ 创新亮点

对肝硬化伴上消化道出血患者的护理干预一直以来是临床医师关注的重点, 本研究重点阐述优质护理干预措施的临床疗效, 且这种护理干预方案的临床疗效较好, 能够缩短康复时间, 提高患者对护理的满意度。

上消化道出血属于急症, 对于突然出血的便血和呕血等症状, 患者常常没有心理准备, 因而会出现焦虑和恐惧的心理。因而护理人员应当给予患者关心和心理支持, 不断稳定患者的情绪, 避免因心理带来的加重出血。通过运用自己掌握的专业知识, 对患者耐心的讲解关于肝硬化伴消化系出血疾病的相关知识, 告知患者疾病相关注意事项, 介绍当代先进医疗技术及同类疾病救治成功病例, 消除患者的担忧, 帮助患者树立战胜疾病的信心。由于病情反复, 患者多次出血, 处于孤独无助、痛苦和绝望之中, 因而在对患者进行各方面的护理时, 还应与患者多进行有效的沟通, 了解其家庭情况, 尽可能解决患者实际困难, 指导家属多陪在患者身边, 给予其关心和照顾, 争取得到家庭和社会的支持。帮助患者稳定情绪。主管医生、护士主动自我介绍, 以体贴和蔼、热情主动、自信从容的态度接待患者, 采用亲切和蔼的语气询问患者的感受, 倾听患者的诉说。患者呕血时, 护士耐心陪伴在身边, 及时清理污物和血迹, 减少其对患者造成的心理影响; (2) 优质预见性护理干预: 预见性护理干预就是对可能发生的各种情况进行预见性准备, 提前做好各方面的协调工作, 密切配合, 缩短救治时间, 提高抢救成功率, 降低再出血的发生率, 减少院内获得性发病, 提高疾病的预后。患者入院时对患者进行全面的护理评估, 了解患者的既往病史、生活习惯、饮食习惯等, 及时发现潜在的危险因素, 能够做到从容应对病情的变化。患者出现大出血时对出血量和颜色进行评估, 对可能出现的失血性休克进行预见, 在建立多条静脉通道、备血、卧位、补液、输血等急救措施上做好准备, 及时纠正休克。在补液时要确保使用最大安全输血速度, 减少输血时管道的不畅或堵塞, 降低输血反应的发生率, 确保没有输血管脱落和针刺现象的发生。对患者进行补液、止血、输血后应当对患者的病情进行分析, 若发现患者在补液后血尿素氮仍然持续增高, 血红蛋白仍然持续下降且休克的临床症状也未见好转, 说明患者出血未停止, 应当及时给予止血治疗; (3) 优质饮食护理干预: 合理的饮食护理有利于患者的康复。急性大出血期间需要禁食禁水, 确保绝对卧床休息。并给予患者禁食期间所需的营养供给。出血停止后, 指导患者及家属按“禁食-全流质饮食-半流少渣饮食-软食-普食”的顺序逐步过渡

进食, 同时饮食应当以清凉止血为主, 在不影响治疗的前提下尽量选用适合患者口味的饮食; (4) 其他优质护理干预: 病房环境: 将患者安置在安静整洁、光线柔和、通风良好、温度适宜、相对独立的单人病室, 诊疗操作时做到说话轻、走路轻、关门窗轻、操作轻, 留家属陪同, 指导患者通过听轻音乐、看小品、幽默、喜剧片等来分散和转移注意力, 营造轻松的就医环境, 消除患者的孤独、恐惧感。休息与活动: 保证患者有充足的休息和睡眠时间, 少量出血时应卧床休息, 大量出血时应绝对卧床休息, 协助患者定时变换合理体位, 适当对患者进行肢体按摩理疗, 使其身体上感到舒适放松。安全护理: 卧床期间需加好床栏, 指导患者训练床上大小便, 嘱咐患者不擅自下床以防晕厥或跌倒。患者呕血时, 将患者的头偏向一侧, 床边备吸引器, 防止血液吸入呼吸道引起患者窒息; 生活护理: 协助患者料理日常生活必需, 如翻身、进食、排泄等, 为患者做好鼻腔、口腔、皮肤的保护, 呕吐后及时协助漱口以消除异味, 保持口腔清洁, 避免患者因生活不便所引起的不舒适感。

1.2.4 观察指标: 比较两组患者的出血量、止血时间、再出血和并发症情况, 对比两组患者护理后的生活质量和患者对护理的满意度。(1) 采用生活质量指数问卷^[5](quality of life index, QL-INDEX) 对患者的生活质量进行评定。QL-INDEX共有6个条目, 分别对患者的活动、健康、日常生活、近期支持、生活质量总指数、总体精神进行评定, 每项使用3级积分(0、1、2), 分数越高表示患者的生活质量越好; (2) 满意度: 采用天台县人民医院自行设计的满意度调查表进行问卷调查。调查内容包括护士的业务水平、责任感、工作态度、实施护理的能力、对患者的关心度、病房环境的舒适度6个方面。共25道题, 总分为100分。其中分数>90分为非常满意, 75-90分为满意, 60-74分为一般, <60分为不满意。满意率 = [(满意+非常满意)/40] × 100%。

统计学处理 使用统计学处理软件SPSS13.0对两组患者的各项指标进行对比分析, 计量资料用 t 值检验, 计数资料用卡方检验, $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者的出血量、止血时间、再出血和

■ 应用要点

本研究是从临床角度出发, 进一步说明优质护理干预措施在肝硬化伴上消化道出血患者中的应用, 对以后该病的治疗具有较大的指导意义。

表 1 两组患者的出血量、止血时间、再出血和并发症情况 ($n = 40$)

| 分组 | 出血量(mL) | 止血时间(h) | 再出血 $n(\%)$ | 并发症 $n(\%)$ |
|--------------|----------------|--------------|-------------|-------------|
| 观察组 | 456.75 ± 28.87 | 29.75 ± 4.72 | 1(2.5) | 2(5.0) |
| 对照组 | 678.98 ± 34.68 | 36.97 ± 5.69 | 5(12.5) | 6(15.0) |
| t/χ^2 值 | 2.365 | 2.274 | 5.398 | 4.397 |
| P 值 | 0.021 | 0.035 | 0.017 | 0.041 |

表 2 两组患者护理干预后生活质量评分比较 ($n = 40$, mean ± SD, 分)

| 分组 | 活动 | 日常生活 | 健康 | 近期支持 | 总体精神 | 总指数 |
|-------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| 观察组 | 1.88 ± 0.36 | 1.69 ± 0.23 | 1.62 ± 0.51 | 1.66 ± 0.33 | 1.89 ± 0.24 | 8.65 ± 1.86 |
| 对照组 | 1.51 ± 0.53 | 1.50 ± 0.34 | 1.30 ± 0.48 | 1.35 ± 0.47 | 1.63 ± 0.43 | 7.12 ± 1.98 |
| t 值 | 2.435 | 2.383 | 2.276 | 2.293 | 2.365 | 2.175 |
| P 值 | 0.013 | 0.019 | 0.031 | 0.027 | 0.021 | 0.041 |

表 3 两组患者对护理的满意度情况比较 ($n = 40$, $n(\%)$)

| 分组 | 非常满意 | 满意 | 一般 | 不满意 | 满意率 |
|------------|----------|----------|---------|--------|----------|
| 观察组 | 24(60.0) | 14(35.0) | 2(5.0) | 0(0.0) | 38(95.0) |
| 对照组 | 17(42.5) | 15(37.5) | 6(15.0) | 2(5.0) | 32(80.0) |
| χ^2 值 | | | | | 5.983 |
| P 值 | | | | | 0.031 |

并发症情况 研究结果显示, 观察组患者的出血量和止血时间均少于对照组患者, 观察组患者的再出血和并发症发生率均低于对照组患者, 比较两组间差异具有统计学意义($P < 0.05$)(表1).

2.2 护理后两组患者的生活质量 研究结果显示, 护理后观察组患者的生活质量各项评分均优于对照组患者, 比较两组间差异具有统计学意义($P < 0.05$)(表2).

2.3 两组患者对护理的满意度情况 研究结果显示, 护理后观察组患者对护理的满意率为95.0%, 对照组患者对护理的满意率为80.0%, 观察组患者对护理的满意率显著高于对照组患者, 比较两组间差异具有统计学意义($P < 0.05$)(表3).

3 讨论

肝硬化伴上消化道出血是临床常见的急症, 严重者会导致患者发生大出血、休克, 具有较高的死亡率^[6]. 肝硬化伴上消化道出血主要是由于食管胃底静脉曲张破裂造成的, 其中最常见的是食管胃底静脉曲张破裂, 其次是肝源性溃疡和门脉高压性胃病^[7]. 有研究^[8]指出, 合理有

效的护理方案能够减少并发症, 降低死亡率. 由于患者病情反复发作、不稳定, 患者出现大出血或者严重并发症时, 容易出现恐惧、紧张、濒死等消极的情绪, 给患者的治疗造成影响. 优质护理服务是指在常规临床护理服务的基础上, 加强个性化和人性化的服务理念及措施, 能够显著提高护理人员的良好形象, 提高患者对护理的满意度, 创造良好的诊疗氛围^[9]. 本文选取2012-01/2014-12天台县人民医院收治的80例乙型肝炎后肝硬化伴消化系出血患者为研究对象, 对优质护理干预在肝硬化上消化道出血护理中的应用效果进行了探究.

本文研究结果显示, 观察组患者的出血量和止血时间均少于对照组患者, 观察组患者的再出血和并发症发生率均低于对照组患者, 比较两组间差异具有统计学意义($P < 0.05$). 护理后观察组患者的生活质量各项评分均优于对照组患者, 比较两组间差异具有统计学意义($P < 0.05$). 这是由于本文中观察组患者所采用的护理方法将优质护理干预观念深入贯彻在整个日常护理过程中, 并且采取预见性护理干预, 因而能够在患者出现异常情况的第一时间给予患者救助^[10]. 同时优质护理干预能够缓解患者的不良心理状况, 为患者建立对抗疾病的信心, 有助于患者维持较好的心态^[11]. 在肝硬化伴上消化道出血造成机体丢失大量血液, 使机体变得虚弱时, 给予患者良好的住院环境, 能够减少感染和便秘的发生, 进而减少肝性脑病和消化系再出血的发生^[12]. 同时文中结果显示, 护理后观察组患者对护理的满

名词解释

生活质量指数: 是用来对一个国家或者地区的卫生保健、人民营养和国民教育水平进行综合评估的指标, 生活质量指数 = (婴儿死亡率指数 + 识字率指数 + 1岁平均寿命指数) / 3, 生活质量指数 < 60 为低素质人口, 生活质量指数 > 80 为高素质人口.

同行评价

研究中阐述优质护理干预措施应用于肝硬化伴上消化道出血患者的可行性和临床疗效, 且对以后的治疗具有较好的指导作用。同时, 立意新颖, 可行性强, 值得临床中推广。

意率为95.0%, 对照组患者对护理的满意率为80.0%, 观察组患者对护理的满意率显著高于对照组患者, 比较两组间差异具有统计学意义 ($P<0.05$)。这是由于护士在给予患者护理时, 依靠自己精湛的技术、轻柔的动作和丰富的专业知识给予了患者体贴入微的护理^[13]。同时对患者进行心理护理, 并给予患者舒适的住院环境, 增加患者心理和生理的舒适度。因此, 给予患者优质护理干预较常规护理能够显著提高患者的满意率和生活质量^[14]。

总之, 对乙型肝炎后肝硬化伴消化系出血患者采取优质护理干预较常规护理能够改善治疗的临床疗效, 提高患者的生活质量和对护理的满意度^[15], 可以在临床上进一步推广和使用。

4 参考文献

- 1 Zheng G, Zhang LJ, Zhong J, Wang Z, Qi R, Shi D, Lu GM. Cerebral blood flow measured by arterial-spin labeling MRI: a useful biomarker for characterization of minimal hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis. *Eur J Radiol* 2013; 82: 1981-1988 [PMID: 23849331 DOI: 10.1016/j.ejrad.2013.06.002]
- 2 陈娜, 刘翠琴. 优质护理服务模式在肝炎后肝硬化并消化道大出血患者中应用效果分析. *河北医药* 2012; 34: 3663-3664
- 3 孙邦艳. 优质护理服务在乙肝后肝硬化伴上消化道出血中的护理效果. *安徽医学* 2013; 34: 1558-1559
- 4 金俐, 王丽, 蒋锦, 朱婷婷, 单芳静. 优质护理服务模式对肝硬化并发肝性脑病患者预后的影响. *蚌埠医学院学报* 2014; 39: 132-134
- 5 斯春玲. 系统护理措施在上消化道出血护理中的应用. *中国基层医药* 2013; 20: 614-615
- 6 Wen J, Liu Q, Song J, Tong M, Peng L, Liang H. Lactulose is highly potential in prophylaxis of hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis and upper gastrointestinal bleeding: results of a controlled randomized trial. *Digestion* 2013; 87: 132-138 [PMID: 23485720 DOI: 10.1159/000346083]
- 7 黄丽君, 曾秋莲. 肝硬化合并上消化道出血患者抑郁状况调查及护理干预. *现代中西医结合杂志* 2013; 22: 2371-2372, 2379
- 8 刘佳. 优质护理服务措施在合并上消化道出血的肝硬化患者中的应用效果观察. *吉林医学* 2013; 34: 6360
- 9 宋明芳. 护理干预在肝硬化并发上消化道出血患者中应用的效果评价. *中国实用护理杂志* 2012; 28: 7-8
- 10 陈凤琴. 预见性护理在肝硬化合并急性上消化道出血的应用体会. *实用临床医药杂志* 2012; 16: 171-173
- 11 孙娟, 习羽. 肝硬化并发上消化道出血126例诱因分析及护理. *齐鲁护理杂志* 2012; 18: 6-7
- 12 陈平. 36例肝硬化并发上消化道出血的舒适护理体会. *贵阳中医学院学报* 2012; 34: 95-96
- 13 郑超英, 王菊青. 护理干预对预防肝硬化上消化道出血患者便秘的效果评价. *中国实用护理杂志* 2012; 28: 19-20
- 14 荆玉洁, 姚茹. 肝硬化合并上消化道出血的护理. *中国美容医学* 2012; 21: 227
- 15 王亚红. 临床护理路径在肝硬化合并上消化道出血患者中的应用效果. *国际护理学杂志* 2012; 31: 2239-2240

编辑: 韦元涛 电编: 闫晋利



肝病生存质量量表中文版的信度、效度测试

齐明华, 黄海, 董娇璇, 郝元涛, 周元平

齐明华, 周元平, 南方医科大学南方医院感染内科 广东省广州市 510000
齐明华, 北京大学深圳医院感染性疾病科 广东省深圳市 518036

黄海, 汕头大学医学院临床医学系 广东省汕头市 515000
董娇璇, 安徽医科大学临床医学系 安徽省合肥市 230000
郝元涛, 中山大学公共卫生学院医学统计与流行病学系 广东省广州市 510000
深圳市知识创新计划重点基金资助项目, No.

JCYJ20120831144704365

作者贡献分布: 齐明华与周元平设计课题; 齐明华、黄海及董娇璇进行量表测评; 郝元涛统计分析; 齐明华与黄海论文写作.

通讯作者: 周元平, 教授, 主任医师, 博士生导师, 510000, 广州市白云区广州大道北1838号, 南方医科大学南方医院感染内科. yuanpingzhou@163.com

电话: 020-62787310

收稿日期: 2015-01-15 修回日期: 2015-02-11

接受日期: 2015-03-12 在线出版日期: 2015-04-28

Reliability and validity of the Chinese version of the Liver Disease Quality of Life Questionnaire (LDQOL 1.0)

Ming-Hua Qi, Hai Huang, Jiao-Xuan Dong,
Yuan-Tao Hao, Yuan-Ping Zhou

Ming-Hua Qi, Yuan-Ping Zhou, Department of Infectious Disease, Nanfang Hospital, Nanfang Medical University, Guangzhou 510000, Guangdong Province, China

Ming-Hua Qi, Department of Infectious Disease, Shenzhen Hospital, Beijing University, Shenzhen 518036, Guangdong Province, China

Hai Huang, Department of Clinical Medicine, Shantou University Medical College, Shantou 515000, Guangdong Province, China

Jiao-Xuan Dong, Department of Clinical Medicine, Anhui Medical University, Hefei 230000, Anhui Province, China

Yuan-Tao Hao, Department of Medical Statistics and Epidemiology, Public Health College, Zhongshan University, Guangzhou 510000, Guangdong Province, China

Supported by: Shenzhen Knowledge Innovation Plan

Major Project, No. JCYJ20120831144704365

Correspondence to: Yuan-Ping Zhou, Professor, Chief Physician, Department of Infectious Disease, Nanfang Hospital, Nanfang Medical University, 1838 Guangzhou Main Road North, Baiyun District, Guangzhou 510000, Guangdong Province, China. yuanpingzhou@163.com

Received: 2015-01-15 Revised: 2015-02-11

Accepted: 2015-03-12 Published online: 2015-04-28

Abstract

AIM: To evaluate the reliability and validity of Chinese version of Liver Disease Quality of Life Questionnaire (LDQOL 1.0)

METHODS: This was an observational, cross-sectional study in Chinese patients from Beijing University Shenzhen Hospital. Feasibility was assessed by analyzing administration times and missing responses. Ceiling and flooring effects were calculated and reliability was tested by examining internal consistency (Cronbach's alpha). Convergent validity was tested by examining correlations between LDQOL disease specific and Short Form health survey with 36 questions (SF-36) dimensions.

RESULTS: A total of 48 patients were included for analysis. Mean age was 39.3 years and 73% of the sample were male. Mean time to complete questionnaire was 35.8 min \pm 12.2 min. Missing responses were highest on the dimensions of sexual functioning. Ceiling effects were over 20% on 1 of the LDQOL's 12 disease-specific scales. Cronbach's alpha coefficients were over 0.70 on all but 6 dimensions. Correlations between SF-36 and LDQOL disease-specific dimensions generally fulfilled the hypotheses.

背景资料

生存质量的评估对于全面了解慢性患者的健康状态非常重要, 慢性肝病患者生存质量评估量表国内尚匮乏. 西方相关量表有数个, 但未经全面准确评估, 不能直接用于临床. 我们选择了较全面的慢性肝病生存质量量表 1.0 (Liver Disease Quality of Life Questionnaire, LDQOL 1.0), 汉化后进行测评, 填补了没有中文版本的不足.

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

■ 研发背景

从世界卫生组织(World Health Organization, WHO)对“健康”全面定义开始,“生存质量”的概念渐渐被医学界重视。尤其在慢性病诊治的疗效评估方面,他有“生存期”不能涵盖的内容,成为新的评估指标之一。慢性肝病的生存质量评估尚缺乏有效的量表,引入西方量表十分必要。

CONCLUSION: The Chinese version of the LDQOL 1.0 has shown satisfactory reliability and validity.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Liver disease; Quality of life; Questionnaire; Reliability; Validity

Qi MH, Huang H, Dong JX, Hao YT, Zhou YP. Reliability and validity of the Chinese version of the Liver Disease Quality of Life Questionnaire (LDQOL 1.0). *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(12): 1973-1979 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1973.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i12.1973>

摘要

目的: 为了评估肝病的生存质量量表(Liver Disease Quality of Life Questionnaire, LDQOL)1.0中文版的信度、效度。

方法: 采用横断面的研究,使用北京大学深圳医院的中国人病例。通过记录量表的完成率、完成量表的时间和未完成问题的维度所占的比例来考察LDQOL 1.0中文版的可行性;通过测试内在一致性(Cronbach's alpha)来检测LDQOL 1.0中文版的信度,同时也计算出各个维度的天花板效应和地板效应;通过计算LDQOL 1.0中文版的疾病特异性-12个维度与SF-36的8个维度之间的相关系数,来考察LDQOL 1.0中文版的效度。

结果: 总共有48例肝病患者纳入统计分析。平均年龄是39.3岁±2.6岁,75%是男性患者。完成量表的平均时间是33.5 min±12.2 min。性功能和性功能障碍这两个维度在未完成问题的比例中占有最大的比重。在LDQOL 1.0中文版的疾病特异性-12个维度中,仅有1个维度的天花板效应是超过20%的。除了6个维度,其余维度的Cronbach's alpha系数均>0.70。LDQOL 1.0中文版的疾病特异性-12个维度与SF-36的8个维度之间的相关系数基本验证了假设。

结论: LDQOL 1.0中文版具有较好的信度和效度。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 肝病; 生存质量; 量表; 信度; 效度

核心提示: 本文首次将国际通用的慢性肝病

生存质量量表1.0(Liver Disease Quality of Life Questionnaire, LDQOL 1.0)汉化,并在中国大陆地区选择慢性肝病的患者对汉化后的量表进行相关指标测试,证实汉化后的LDQOL 1.0具有较好的信度和效度,可供临床上用于对慢性肝病患者的生存质量评估,成功首次引入这一量表。

齐明华, 黄海, 董娇璇, 郝元涛, 周元平. 肝病生存质量量表中文版的信度、效度测试. *世界华人消化杂志* 2015; 23(12): 1973-1979 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1973.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i12.1973>

0 引言

随着疾病谱的改变、健康观念的更新及医学模式的转变,传统的评价疾病疗效和预后的方法已不能适应这一发展的需要。如何将身体、心理、社会和一般健康状况诸多方面总和成一个指标,来综合评价患者的康复程度呢?生存质量的概念就由此而生。生存质量的概念与世界卫生组织(World Health Organization, WHO)关于健康的定义十分相似:“健康是一个身体、精神和社会关系各个方面完全良好的状态,而不只是没有疾患”^[1]。而Senft等^[2]认为,生存质量是个体对生活和个人良好状态的总体满足感。WHO生存质量研究组认为生存质量是:不同文化和价值体系中的个体对与他们的目标、期望、标准以及所关心的事情有关的生存状况的体验^[3]。生存质量的研究在国外开始于20世纪30年代,70年代备受瞩目,80年代形成新的研究热潮^[4],在过去的20年中,越来越多的人认识到生存质量的重要性^[5]。测试生存质量,不论对于更好地了解患者对疾病的感受,对于治疗方法的改变,还是对于评估医疗的有效性,都有重要的作用。目前,大多数肝病的治疗仍无突破性进展,为此,医学界学者们在考虑用经典的临床测评疗效和预后方法对肝病患者的治疗方案进行选择的同时,必须考虑如何提高肝病患者的生存质量。Ownby等^[6]认为生存质量所用的量表不外乎两种:一是重新制定的新量表;二是利用现成的国外著名量表。目前大部分的生存质量测定量表都产生并应用于西方国家,鉴于生存质量的文化依赖性,我们不能将国外的量表直接翻译过来使用,必须要开发自己的肝病患者测定量表或者对西方量表进行汉化处理形成相应的中文版

量表. 本文拟以美国的慢性肝病生存质量量表 1.0(Liver Disease Quality of Life Questionnaire, LDQOL 1.0)英文版为蓝本进行汉化, 并应用汉化后的LDQOL 1.0中文版, 通过对北京大学深圳医院感染科的48例肝病患者生存质量的测定, 来对LDQOL 1.0中文版进行性能测试.

1 材料和方法

1.1 材料 我们采用的LDQOL 1.0是美国肝病协会制定并发表于*The American Journal of Gastroenterology*上的版本, 经杂志的出版机构同意, 授权翻译, 许可证号3565630926770. 用于个人研究^[7]. 选择2014-08正在住院的符合条件的10例患者用于对量表进行初试; 选择2014-01-01/12-15曾入住南方医科大学南方医院感染科的肝病患者48例用于对量表进行正式研究; 我们采用一对一的当面询问方式来完成相关量表的测试. 患者的入选条件: 年龄满18岁的患者; 平均年龄39.3岁±2.6岁; 病因包括: 慢性乙型病毒性肝炎、慢性丙型病毒性肝炎、酒精性肝病、自身免疫性肝炎、药物性肝炎. 患者需具备自主填写问卷的能力. 患者的排除条件: 对于肝性脑病或文化程度很低而不能理解问卷内容的患者排除在外.

1.2 方法

1.2.1 LDQOL 1.0中文版的解析: LDQOL 1.0是一个用于测试肝病患者生存质量的量表^[7]. 他包括SF-36量表的36个条目和疾病特异性-12个维度的75个条目. 用于测试健康状况的SF-36量表共有8个维度: 躯体功能领域(10个条目), 躯体功能对角色功能的影响(4个条目), 情绪对角色功能的影响(3个条目), 社会功能(2个条目), 躯体疼痛(2个条目), 活力或疲乏状态(4个条目), 情绪状态(5个条目), 健康总体测评(5个条目). 这一量表是由美国医疗结局研究组在兰德公司健康保险项目的有关研究基础上修订而成的SF-36量表^[8]. 他的研究已经较为成熟, 目前, SF-36量表的中文版已由方积乾教授编译研制完成^[4], 并且已有数个较成功的中文版版本^[9], 在我国已经得到广泛的应用, 故将SF-36量表直接整合进LDQOL 1.0中文版. LDQOL 1.0的疾病特异性-12个维度, 其中包括: 肝病的症状(17个条目), 肝病的影响(10个条目), 注意力(7个条目), 记忆力(6个条目), 社交质量(5个条目), 肝病产生的消极情绪(4个条

目), 睡眠(5个条目), 孤独感(5个条目), 绝望感(4个条目), 肝病产生的耻辱感(6个条目), 性功能(3个条目), 性功能障碍(3个条目). 我们通过对英文版的LDQOL 1.0的疾病特异性-12个维度进行翻译和回译, 以及对量表进行初试和必要的修订, 最终得到中文版的疾病特异性-12个维度.

在中文版的疾病特异性-12个维度中, 每一个维度的原始得分被重新编码为0-100分, 维度的总得分采取简单的算术总和, 分值越高, 表明患者的生存质量越好. 在大多数条目中, 患者被问及在过去4 wk中他们/她们的肝病所造成的影响, 这一相同的回忆时段也同样在SF-36中被使用. 尽管LDQOL 1.0原始版本的完成方式是被设定为自我作答, 但我们仍旧采用一对一采访的方式来完成问卷, 因为这种方式更能够保证量表的完成质量. 在计算LDQOL 1.0中文版的得分时, 只要维度中存在未被作答的问题, 我们将此份问卷的这一维度得分舍弃. 具体步骤如下: (1)量表的汉化过程: 目前, 学者们比较公认的制定中文版量表的步骤如下^[10]: 首先了解、审定LDQOL 1.0英文版的发展、评价和使用情况; 接着对量表进行翻译和回译, 以及对量表进行初试和必要的修订; 然后进行正式研究以评价量表的应用价值; (2)文化调适: 我们是采用西方国家的量表来调查研究中国肝病患者, 故中西文化的差异容易在调查中使调查对象不明题意或理解错误. 因此, 为了保证选择性答案的完整性, 在翻译时就应尽量按中文的习惯方法, 对某些条目也要进行适当的修订使之适合中国文化的特殊性, 这过程称为文化调适^[6]. 我们将LDQOL 1.0中文版在翻译和回译后进行了文化调适, 并在临床上将此表对少数患者进行预测试. 本调查是对临床上10例患者进行预测试, 将表的填写情况反馈给研究组, 对一些容易混淆或会引起不明题意的条目进行完善和补充, 最终所得的中文版量表在临床上简明易行.

1.2.2 LDQOL 1.0中文版性能测试: 选择量表的完成率、完成量表的时间和未完成问题的维度所占的比例3个指标来考察可行性; 通过计算天花板效应和地板效应, 来考察每一个维度的条目设计的合理性; 选用Cronbach's alpha(α)系数来考察信度^[11]; 选用标准效度来考察效度^[12].

■ 相关报道

自从2000年评估慢性肝病患者生存质量的量表LDQOL 1.0问世以来, 得到越来越多的应用. 比如2003年有学者用西班牙语版本评估了等待肝移植的肝病患者的生存质量, 2006年学者将其编译为韩语版本, 2010年再次有学者将其编译为西班牙语版本, 评估信度和效度后发表.

■ 创新盘点

在中国, 保志军联合SF-36和慢性肝病生存质量量表(CLDQ)中文版测定慢性肝病患者取得了较满意的结果; 聂勇站结合国人特点, 制定了CLDQ为基础的调查表; 李跃平编译了乙型肝炎患者生存质量量表。但迄今为止, 没有人对LDQOL1.0进行系统编译, 因为LDQOL内容详实, 合并了SF-36和肝病特异性健康状况评估两个部分, 评估功能全面, 引入LDQOL具有较好的创新性。

统计学处理 由中山大学公共卫生学院医学统计与流行病学系完成, 采用SPSS17.0软件包直接算得Cronbach's α 系数, 标准以 >0.70 为具有统计学意义, 其用于考察维度的内部一致性信度。通过测定计算LDQOL 1.0中文版的疾病特异性-12个维度与SF-36的8个维度之间的Pearson相关系数来考察效度, 以 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 样本的特征 总共有55例肝病患者纳入问卷调查, 48份问卷结果具有统计意义, 调查对象的平均年龄是39.3岁, 75%是男性患者。慢性乙型病毒性肝炎患者有30例, 占62.5%; 慢性丙型肝炎患者有7例, 占14.6%, 酒精性肝病者5例, 占10.4%, 自身免疫性肝炎患者2例, 占4.2%; 药物性肝炎4例, 占8.3%(表1)。

2.2 可行性 量表的完成率是87.3%, 完成量表的平均时间是33.5 min \pm 12.2 min。

2.3 天花板效应、地板效应和信度 在SF-36中, 样本得分处于天花板效应的维度有4个; 在疾病特异性-12个维度中, 仅有1个。在SF-36中, 样本得分处于地板效应的维度有2个; 而在疾病特异性-12个维度的各个维度中并不存在地板效应。LDQOL 1.0中文版的疾病特异性-12个维度的内在一致性是让人满意的。除了6个维度以外, 其余维度的Cronbach's α (α)系数均 ≥ 0.70 ; 最小的 α 系数出现在社交质量这一维度($\alpha = 0.11$)(表2)。

2.4 标准效度的检验 在疾病特异性-12个维度中, 主要测试躯体健康方面的维度(肝病的症状、肝病的影响)能与SF-36的躯体功能领域、躯体功能对角色功能的影响、躯体疼痛和健康总体测评基本呈中度相关。而疾病特异性-12个维度的注意力、记忆力、社交质量、肝病产生的消极情绪、孤独感、绝望感和肝病产生的耻辱感等维度与SF-36的社会功能、活力或疲乏状态、情绪状态等维度基本相关(表3)。

3 讨论

在编译肝病患者健康相关生存质量量表过程中, 我们参照世界卫生组织生存质量量表^[3,13]和健康状况调查问卷^[4]中文版的引进方法; 在翻译(将原量表译成中文)和回译(将译文译回英文, 与原文比较)后, 对量表做心理学考评。

我们选择了量表的完成率、完成量表的

表 1 样本量的统计和临床特征 ($n = 48$)

| 样本特征 | <i>n</i> | 比例(%) |
|-----------|----------|-------|
| 性别 | | |
| 男 | 36 | 75.0 |
| 病因 | | |
| 慢性乙型病毒性肝炎 | 30 | 62.5 |
| 慢性丙型病毒性肝炎 | 7 | 14.6 |
| 酒精性肝病 | 5 | 10.4 |
| 自身免疫性肝炎 | 2 | 4.2 |
| 药物性肝炎 | 4 | 8.3 |

时间和未完成问题的维度所占的比重来描述可行性。完成率要达到85%以上, 如过低, 说明量表过于复杂, 让人难以接受^[4]。尽管LDQOL 1.0中文版是一个比较大的量表, 但在本实验中, 量表完成率为87.3%, 平均完成时间为33.5 min \pm 12.2 min, 说明可行性较好。性功能和性功能障碍这两个维度在未完成问题的维度所占的比例中占有最大的比重, 比重均为48.9%。出现这种结果, 考虑存在两个可能性, 一个可能是患者在回忆时期(4 wk)内并未进行性生活, 另一个可能是患者在调查者的面前羞于回答性功能这一维度的问题。

为了更好地评估LDQOL 1.0中文版的条目设计是否合理, 我们对各个维度进行了天花板效应和地板效应的检测。在SF-36中, 天花板效应处于最小值的维度有: 情绪状态(天花板效应值为0)、健康总体测评(天花板效应值为0)、活力或疲乏状态(天花板效应值为2.1)、躯体功能领域(天花板效应值为8.3)。而天花板效应值超过20%的有4个(躯体功能对角色功能的影响、情绪对角色功能的影响、社会功能、躯体疼痛)。地板效应值为0的维度共有6个, 包括: 躯体功能领域、社会功能、躯体疼痛、活力或疲乏状态、情绪状态、健康总体测评; 其余2个维度(躯体功能对角色功能的影响、情绪对角色功能的影响)的地板效应值均超过了20%。我们可以发现, SF-36量表的大多数维度的条目设计是合理的, 都具有很好的测评性能。但是, “躯体功能对角色功能的影响、情绪对角色功能的影响”这两个维度的天花板效应值和地板效应值均超过了20%, 分析认为这两个维度的条目还存在一定缺陷, 测试结果可能不能真实地反映出相关测试内容的情况。在疾病特异性-12个维度中, 天花板效应值不

表 2 中文版LDQOL 1.0 维度的分布特征和信度检验

| 中文版LDQOL 1.0维度 | 条目数量 | 平均得分 | 标准方差 | 最小得分 | 最大得分 | 地板效应(%) | 天花板效应(%) | Cronbach's α (95%CI) |
|----------------|------|-------|-------|-------|------|---------|----------|-----------------------------|
| SF-36的维度 | | | | | | | | |
| 躯体功能领域 | 10 | 86.15 | 14.67 | 30.00 | 100 | 0.0 | 8.3 | 0.86(0.79–0.91) |
| 躯体功能对角色功能的影响 | 4 | 43.75 | 41.10 | 0.00 | 100 | 37.5 | 22.9 | 0.82(0.72–0.89) |
| 情绪对角色功能的影响 | 3 | 54.86 | 45.35 | 0.00 | 100 | 35.4 | 43.8 | 0.78(0.65–0.87) |
| 社会功能 | 2 | 72.91 | 26.22 | 11.11 | 100 | 0.0 | 22.9 | 0.77(0.59–0.87) |
| 躯体疼痛 | 2 | 68.33 | 24.26 | 20.00 | 100 | 0.0 | 31.3 | 0.92(0.86–0.96) |
| 活力或疲乏状态 | 4 | 59.48 | 19.30 | 20.00 | 100 | 0.0 | 2.1 | 0.55(0.30–0.73) |
| 情绪状态 | 5 | 63.33 | 19.46 | 12.00 | 96 | 0.0 | 0.0 | 0.82(0.73–0.89) |
| 健康总体测评 | 5 | 52.50 | 15.05 | 15.00 | 80 | 0.0 | 0.0 | 0.35(0.01–0.60) |
| 肝病特异性维度 | | | | | | | | |
| 肝病的症状 | 17 | 79.37 | 17.31 | 36.47 | 100 | 0.0 | 10.4 | 0.85(0.78–0.91) |
| 肝病的影响 | 10 | 78.33 | 19.72 | 2.50 | 100 | 0.0 | 6.3 | 0.89(0.84–0.93) |
| 注意力 | 7 | 65.03 | 24.41 | 7.14 | 100 | 0.0 | 16.7 | 0.92(0.88–0.95) |
| 记忆力 | 6 | 72.13 | 22.44 | 0.00 | 100 | 2.1 | 18.8 | 0.94(0.91–0.96) |
| 社交质量 | 5 | 65.94 | 14.39 | 25.00 | 95 | 0.0 | 0.0 | 0.11(0.06–0.45) |
| 消极情绪 | 4 | 61.59 | 26.01 | 0.00 | 100 | 4.2 | 6.3 | 0.72(0.56–0.83) |
| 睡眠 | 5 | 59.17 | 17.82 | 30.00 | 100 | 0.0 | 4.2 | 0.61(0.40–0.76) |
| 孤独感 | 5 | 77.08 | 18.42 | 25.00 | 100 | 0.0 | 12.5 | 0.67(0.50–0.80) |
| 绝望感 | 4 | 62.63 | 20.49 | 0.00 | 100 | 2.1 | 2.1 | 0.63(0.43–0.78) |
| 耻辱感 | 6 | 64.32 | 25.74 | 0.00 | 100 | 2.1 | 14.6 | 0.89(0.84–0.93) |
| 性功能 | 3 | 67.13 | 27.22 | 0.00 | 100 | 2.1 | 6.3 | 0.89(0.79–0.95) |
| 性功能障碍(男) | 3 | 78.89 | 27.90 | 11.11 | 100 | 0.0 | 25.0 | 0.95(0.89–0.98) |
| 性功能障碍(女) | 3 | 75.93 | 38.76 | 0.00 | 100 | 8.3 | 25.0 | 0.98(0.91–0.99) |

应用要点

我们将编译后的量表附在文后, 每个领域按百分制评估, 方便广大临床医生使用, 如果发现使用中有什么问题, 可以联系我们改进。

超过20%的维度有11个(肝病的症状、肝病的影响、注意力、记忆力、社交质量、肝病产生的消极情绪、睡眠、孤独感、绝望感、肝病产生的耻辱感、性功能), 仅有性功能障碍的天花板效应值是超过20%的。而在疾病特异性-12个维度的各个维度中, 地板效应值均小于20%。根据上述结果可以说明疾病特异性-12个维度的条目设计是让人满意的。总而言之, LDQOL 1.0中文版仅有少数维度的天花板效应值和地板效应值是超过20%的, 因此量表的条目设计是比较合理的。

信度分析采用重测信度、分半信度、Cronbach's α (α)系数3个指标中的一种或几种均可。我们选用了Cronbach's α 系数。 α 系数用以考察量表中各条目与该领域测试目的一致性。McEvoy等^[14]认为, 同组群的生存质量研究中信度为0.7合适, 而在针对个体水平的生存质量研究中0.90的标准是合适的, 但有专家发现这在实际操作过程中难以实现。Spiegel等^[15]认为达到0.70以上就为信度好。在本次调查中, LDQOL 1.0中文版的疾病特异性-12个维度的

内在一致性是让人满意的。在疾病特异性-12个维度中, α 系数均 ≥ 0.70 的维度共有8个(肝病的症状、肝病的影响、注意力、记忆力、肝病产生的消极情绪、肝病产生的耻辱感、性功能、性功能障碍); SF-36量表的8个维度中, α 系数均 ≥ 0.70 的维度共有6个(躯体功能领域、躯体功能对角色功能的影响、情绪对角色功能的影响、社会功能、躯体疼痛、情绪状态)。这表明LDQOL 1.0中文版的信度水平是让人满意的。值得关注的是, 在本次调查中, 有6个维度(活力或疲乏状态、健康总体测评、社交质量、睡眠、孤独感、绝望感)显示出较小的 α 系数(均 < 0.70), 相应的在原始版本的调查中, 这些维度(除了“活力或疲乏状态”)的 α 系数也都为较小值, 当然这些维度的 α 系数除了“社交质量”, 其余的均在0.70以上^[7]。我们认为, 这些维度(活力或疲乏状态、健康总体测评、社交质量、睡眠、孤独感、绝望感)的条目可能并不能较好地测试出相关内容的情况, 对于这些维度所包含的测试内容, 可能需要更好的他评量表来进行测评。同时, 对于这

■名词解释

信度：信度系指测验结果的一致性、稳定性及可靠性，一般多以内部一致性来加以表示该测验信度的高低。信度系数愈高即表示该测验的结果愈一致、稳定与可靠；效度：即有效性，他是指测量工具或手段能够准确测出所需测量的事物的程度。效度是指所测量到的结果反映所想要考察内容的程度，测量结果与要考察的内容越吻合，则效度越高；反之，则效度越低。效度分为三种类型：内容效度、准则效度和结构效度。

表 3 中文版LDQOL 1.0中疾病特异性-12个维度和SF-36的维度之间的相关系数

| 中文版LDQOL 1.0疾病特异性-12个维度 | SF-36的维度 | | | | | | | |
|----------------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| | PF | RP | RE | SF | BP | EF | EW | GH |
| SxD | 0.56 ^b | 0.46 ^b | 0.41 ^b | 0.66 ^b | 0.52 ^b | 0.52 ^b | 0.63 ^b | 0.46 ^b |
| ELD | 0.40 ^d | 0.40 ^d | 0.30 ^a | 0.63 ^d | 0.36 ^a | 0.46 ^d | 0.40 ^d | 0.25 |
| C | 0.38 ^f | 0.45 ^f | 0.49 ^f | 0.53 ^f | 0.40 ^f | 0.53 ^f | 0.42 ^f | 0.23 |
| M | 0.44 ^h | 0.12 | 0.25 | 0.21 | 0.44 ^h | 0.34 ^c | 0.38 ^h | 0.25 |
| QSI | 0.13 | 0.18 | 0.27 | 0.40 ^j | 0.08 | 0.32 ^e | 0.24 | 0.28 |
| HD | 0.38 ⁱ | 0.35 ^g | 0.25 | 0.72 ⁱ | 0.35 ^g | 0.68 ⁱ | 0.60 ^j | 0.42 ^j |
| Sle | 0.29 ^g | 0.39 ⁿ | 0.44 ⁿ | 0.35 ^g | 0.42 ⁿ | 0.54 ⁿ | 0.62 ⁿ | 0.42 ⁿ |
| Lon | 0.48 ^p | 0.41 ^p | 0.33 ⁱ | 0.42 ^p | 0.42 ^p | 0.46 ^p | 0.51 ^p | 0.24 |
| Hop | 0.44 ^r | 0.25 | 0.13 | 0.30 ^k | 0.29 ^k | 0.35 ^k | 0.44 ^r | 0.45 ^r |
| SLD | 0.30 ^m | 0.24 | 0.24 | 0.41 ^t | 0.10 | 0.38 ^t | 0.31 ^m | 0.08 |
| Sfu | 0.66 ^v | 0.46 ^o | 0.26 | 0.50 ^v | 0.51 ^v | 0.56 ^v | 0.38 | 0.47 ^o |
| Spro(m) | 0.35 | 0.29 | 0.51 ^q | 0.25 | 0.30 | 0.33 | 0.15 | 0.10 |
| Spro(f) | 0.98 ^x | 0.85 ^s | -0.28 | 0.61 | 0.85 ^s | 0.66 | 0.69 | 0.95 ^x |

^aP<0.05; ^cP<0.05; ^eP<0.05; ^gP<0.05; ⁱP<0.05; ^kP<0.05; ^mP<0.05; ^oP<0.05; ^qP<0.05; ^sP<0.05; ^bP<0.01; ^dP<0.01; ^fP<0.01; ^hP<0.01; ^jP<0.01; ^lP<0.01; ⁿP<0.01; ^pP<0.01; ^rP<0.01; ^tP<0.01; ^vP<0.01; ^xP<0.01. PF: 躯体功能领域; RP: 躯体功能对角色功能的影响; RE: 情绪对角色功能的影响; SF: 社会功能; BP: 躯体疼痛; EF: 活力或疲乏状态; EW: 情绪状态; GH: 健康总体测评; SxD: 肝病的症状; ELD: 肝病的影响; C: 注意力; M: 记忆力; QSI: 社交质量; HD: 肝病产生的消极情绪; Sle: 睡眠; Lon: 孤独感; Hop: 绝望感; SLD: 肝病产生的耻辱感; Sfu: 性功能; Spro: 性功能障碍。

些维度的信度检验，未来还需要更大样本量的深入研究。

在LDQOL 1.0中文版效度测试中，我们选取了标准效度这一指标。标准效度是以一个公认的量表为标准，检验新量表与标准量表测定结果的相关性。因为并没有绝对的“金标准”来进行生存质量的测定，目前大多数文献都是从SIP和健康状况调查问卷等国际普遍应用的量表中选择一个或几个作为标准^[16]。如WHO生存质量量表是测定社区一般人群生存质量的普适性量表，便选择同样是针对普通人群而非特殊人群的健康状况调查问卷作为标准。我们选取了SF-36作为相对的“金标准”对LDQOL 1.0中文版的疾病特异性-12个维度进行标准效度的评价。在疾病特异性-12个维度中，主要测试躯体健康方面的维度(肝病的症状、肝病的影响)能与SF-36的躯体功能领域、躯体功能对角色功能的影响、躯体疼痛和健康总体测评基本呈中度相关，除了没有达到高度相关之外，这与我们的猜测还是基本符合的。除了SF-36的“情绪对角色功能的影响”这一维度，疾病特异性-12个维度的注意力、记忆力、社交质量、肝病产生的消极情绪、孤独感、绝望感和肝病产生的耻辱感等

维度与SF-36的社会功能、活力或疲乏状态、情绪状态等维度都基本相关，这与我们的假设也是相互契合的。但是，LDQOL 1.0中文版的疾病特异性-12个维度的标准效度考察并没有完全达到预期标准，我们考虑可能是样本量偏小导致，故往后还需继续增大样本量来进行更深一步地考察。

总之，在LDQOL 1.0中文版的性能测试中，其信度、效度的考察结果是让人满意的。本次调查由于样本量偏小，只是量表研制的初步探讨，要制定完全适合我国肝病患者生存质量的量表，尚需扩大样本量，进行多中心研究。

4 参考文献

1 Rocha-Buelvas A, Trujillo-Montalvo E, Hidalgo-Patiño C, Hidalgo-Eraso A. Burden of disease in Nariño, Colombia, 2010. *Colomb Med (Cali)* 2014; 45: 96-103 [PMID: 25386034]

2 Senft JD, Warschkow R, Diener MK, Tarantino I, Steinemann DC, Lamm S, Simon T, Zerz A, Müller-Stich BP, Linke GR. The transvaginal hybrid NOTES versus conventionally assisted laparoscopic sigmoid resection for diverticular disease (TRANSVERSAL) trial: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2014; 15: 454 [PMID: 25414061 DOI: 10.1186/1745-6215-15-454]

3 Paudel P, Khadka J, Burnett A, Hani Y, Naduvilath T, Fricke TR. Papua New Guinea vision-specific

- quality of life questionnaire: a new patient-reported outcome instrument to assess the impact of impaired vision. *Clin Experiment Ophthalmol* 2014 Aug 17. [Epub ahead of print][PMID: 25132289]
- 4 郑巧兰, 田琪, 方积乾, 郝元涛. 世界卫生组织残疾人照顾质量量表中文版的信度和效度. *中国康复医学杂志* 2013; 28: 334-338
 - 5 Varma GR, Kusuma YS, Babu BV. Health-related quality of life of elderly living in the rural community and homes for the elderly in a district of India. Application of the short form 36 (SF-36) health survey questionnaire. *Z Gerontol Geriatr* 2010; 43: 259-263 [PMID: 19806290]
 - 6 Ownby RL, Acevedo A, Jacobs RJ, Caballero J, Waldrop-Valverde D. Quality of life, health status, and health service utilization related to a new measure of health literacy: FLIGHT/VIDAS. *Patient Educ Couns* 2014; 96: 404-410 [PMID: 24856447]
 - 7 Gralnek IM, Hays RD, Kilbourne A, Rosen HR, Keefe EB, Artinian L, Kim S, Lazarovici D, Jensen DM, Busuttill RW, Martin P. Development and evaluation of the Liver Disease Quality of Life instrument in persons with advanced, chronic liver disease--the LDQOL 1.0. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 3552-3565 [PMID: 11151892]
 - 8 Wong W, Lam CL, Leung KF, Zhao L. Psychometric properties of the Chinese quality of life instrument (HK version) in Chinese and Western medicine primary care settings. *Qual Life Res* 2012; 21: 873-886 [PMID: 21830166 DOI: 10.1007/s11136-011-9987-3]
 - 9 曹新妹. 常用心理卫生评定量表的评定技术. *上海护理* 2011; 11: 91-95
 - 10 Ngo-Metzger Q, Sorkin DH, Mangione CM, Gandek B, Hays RD. Evaluating the SF-36 Health Survey (Version 2) in Older Vietnamese Americans. *J Aging Health* 2008; 20: 420-436 [PMID: 18381886 DOI: 10.1177/0898264308315855]
 - 11 Hirai K, Kanda K, Takagai J, Hosokawa M. Development of the Hirai Cancer Fatigue Scale: Testing its reliability and validity. *Eur J Oncol Nurs* 2015 Feb 2. [Epub ahead of print][PMID: 25656217 DOI: 10.1016/j.ejon.2014.12.004]
 - 12 Mikoshiba N, Yamamoto-Mitani N, Sato K, Asaoka Y, Ohki T, Ohata M, Miyashita M. Validation of the Japanese version of HFS-14, a disease-specific quality of life scale for patients suffering from hand-foot syndrome. *Support Care Cancer* 2015 Feb 8. [Epub ahead of print][PMID: 25663543]
 - 13 朱军红, 王瑛, 钟宝亮. 世界卫生组织生存质量量表简表中文版在美沙酮维持治疗门诊患者中应用的信效度验证. *中国药物依赖性杂志* 2011; 20: 58-61
 - 14 McEvoy MD, Hand WR, Furse CM, Field LC, Clark CA, Moitra VK, Nietert PJ, O'Connor MF, Nunnally ME. Validity and reliability assessment of detailed scoring checklists for use during perioperative emergency simulation training. *Simul Healthc* 2014; 9: 295-303 [PMID: 25188486 DOI: 10.1097/SIH.0000000000000048]
 - 15 Spiegel BM, Hays RD, Bolus R, Melmed GY, Chang L, Whitman C, Khanna PP, Paz SH, Hays T, Reise S, Khanna D. Development of the NIH Patient-Reported Outcomes Measurement Information System (PROMIS) gastrointestinal symptom scales. *Am J Gastroenterol* 2014; 109: 1804-1814 [PMID: 25199473 DOI: 10.1038/ajg.2014.237]
 - 16 Prcic A, Aganovic D, Hadziosmanovic O. Sickness Impact Profile (SIP) Score, a Good Alternative Instrument for Measuring Quality of Life in Patients with Ileal Urinary Diversions. *Acta Inform Med* 2013; 21: 160-165 [PMID: 24167383 DOI: 10.5455/aim.2013.21.160-165]

■ 同行评价

本文将英文版肝病生存质量量表(LDQOL 1.0)编译为中文LDQOL 1.0版, 用于分析中国慢性肝病患者的生存质量, 发现LDQOL 1.0中文版对评价慢性肝病患者具有较好的信度和效度, 对临床有一定的参考价值。

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利



不同手术时机在LC联合EST治疗轻型急性胆源性胰腺炎中的疗效

尹碧辉

■背景资料

目前内镜介入手术是治疗轻型急性胆源性胰腺炎(mild acute gallstone pancreatitis, MAGP)的主要手段,但对于手术时机的选择仍存在争议。部分学者认为在患者病情和炎症稳定的情况下行延期手术能够提高治疗效果,减少并发症发生;也有学者认为早期手术能够尽早改善胰腺功能,治疗效果更佳。

尹碧辉, 仙桃市第一人民医院普外科 湖北省仙桃市 433000

尹碧辉, 副主任医师, 主要从事肝胆胰与胃肠外科的研究。

作者贡献分布: 本文主要由尹碧辉写作完成。

通讯作者: 尹碧辉, 副主任医师, 433000, 湖北省仙桃市沔州大道中段29号, 仙桃市第一人民医院普外科。

ybhuihui@163.com

电话: 0728-3223533

收稿日期: 2015-02-11 修回日期: 2015-03-05

接受日期: 2015-03-12 在线出版日期: 2015-04-28

Effect of operation timing on efficacy of laparoscopic cholecystectomy combined with endoscopic sphincterotomy for patients with mild acute biliary pancreatitis

Bi-Hui Yin

Bi-Hui Yin, Department of General Surgery, the First People's Hospital of Xiantao City, Xiantao 433000, Hubei Province, China

Correspondence to: Bi-Hui Yin, Associate Chief Physician, Department of General Surgery, the First People's Hospital of Xiantao City, 29 Mianzhou Middle Road, Xiantao 433000, Hubei Province, China. ybhuihui@163.com

Received: 2015-02-11 Revised: 2015-03-05

Accepted: 2015-03-12 Published online: 2015-04-28

Abstract

AIM: To assess the effect of operation timing on efficacy of laparoscopic cholecystectomy (LC) combined with endoscopic sphincterotomy (EST) for patients with mild acute biliary pancreatitis (MABP).

METHODS: Eighty-six patients with MABP

were divided into an experiment group (45 cases, early operation) and a control group (41 cases, delayed surgery) according to the operation timing. The intubation success rate, postoperative residual calculi, complications, hospitalization time after operation, and total treatment costs were compared for the two groups.

RESULTS: There was no significant difference in the rate of successful intubation (91.11% vs 95.12%, $P > 0.05$). The rate of postoperative residual calculi for the experiment group was significantly lower than that for the control group (6.67% vs 26.83%, $P < 0.05$). There was no significant difference in the rates of complications (0.00% vs 2.44%, 4.44% vs 2.44%, 6.67% vs 2.44%, 2.22% vs 0.00%, 6.67% vs 2.44%, $P < 0.05$). The hospitalization time after operation and total treatment costs for the experiment group were significantly lower than those for the control group (6.27 d \pm 1.56 d vs 13.85 d \pm 1.75 d, 6720.55 yuan \pm 452.38 yuan vs 9527.82 yuan \pm 711.06 yuan, $P < 0.05$).

CONCLUSION: MABP can improve the rate of postoperative residual calculi and reduce hospital stay and total treatment costs, but does not increase the rates of complications.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Mild acute biliary pancreatitis; Operation timing; Laparoscopic cholecystectomy; Endoscopic sphincterotomy

Yin BH. Effect of operation timing on efficacy

■同行评议者

孙诚谊, 教授, 贵阳医学院附属医院院长办

of laparoscopic cholecystectomy combined with endoscopic sphincterotomy for patients with mild acute biliary pancreatitis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(12): 1980-1983 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1980.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i12.1980>

摘要

目的: 比较轻型急性胆源性胰腺炎(mild acute gallstone pancreatitis, MAGP)患者不同手术时机行腹腔镜胆囊切除术(laparoscopic cholecystectomy, LC)联合十二指肠镜下乳头切开术(endoscopic sphincterotomy, EST)治疗的临床效果。

方法: 按照不同手术时间将86例MAGP患者分为实验组(早期手术)45例和对照组(延期手术)41例, 比较两组患者插管情况、术后结石残留情况、并发症发生情况、术后住院时间及治疗总费用。

结果: 两组患者插管成功率比较(91.11% vs 95.12%), 差异无统计学意义($P>0.05$); 实验组患者术后结石残留率显著低于对照组(6.67% vs 26.83%), 差异具有统计学意义($P<0.05$); 两组患者术后各并发症(腹腔积液、呼吸窘迫综合征、应激性溃疡、出血、胰腺炎加重)发生率比较(0.00% vs 2.44%、4.44% vs 2.44%、6.67% vs 2.44%、2.22% vs 0.00%、6.67% vs 2.44%), 差异无统计学意义($P>0.05$)。实验组患者术后住院时间及治疗总费用均显著低于对照组(6.27 d \pm 1.56 d vs 13.85 d \pm 1.75 d)、(6720.55元 \pm 452.38元 vs 9527.82元 \pm 711.06元), 差异具有统计学意义($P<0.05$)。

结论: 早期手术能够有效提高MAGP结石清除率, 减少术后住院时间及住院费用, 不会增加术后并发症发生率, 较延期手术更具临床优势。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 轻型急性胆源性胰腺炎; 手术时机; 腹腔镜胆囊切除术; 十二指肠镜下乳头切开术

核心提示: 本文对不同手术时机行腹腔镜胆囊切除术(laparoscopic cholecystectomy)联合十二指肠镜下乳头切开术(endoscopic sphincterotomy)治疗的轻型急性胆源性胰腺炎(mild acute gallstone pancreatitis, MAGP)患者手术效果进行比较分析, 显示早期手术能够有效提高MAGP结

石清除率, 减少术后住院时间及住院费用, 不会增加术后并发症发生率, 具有更好的临床价值。

尹碧辉. 不同手术时机在LC联合EST治疗轻型急性胆源性胰腺炎中的疗效. *世界华人消化杂志* 2015; 23(12): 1980-1983 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1980.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i12.1980>

0 引言

轻型急性胆源性胰腺炎(mild acute gallstone pancreatitis, MAGP)属于急性胆源性胰腺炎(acute biliary pancreatitis, ABP)的一种, 临床发病率较高^[1]。目前内镜介入手术是治疗MAGP的主要手段, 但对于手术时机的选择仍旧存在争议。部分学者认为在患者病情和炎症稳定的情况下行延期手术能够提高治疗效果, 减少并发症发生; 也有学者认为早期手术能够尽早改善胰腺功能, 治疗效果更佳^[2]。仙桃市第一人民医院对2012-08/2014-08不同手术时机行腹腔镜胆囊切除术(laparoscopic cholecystectomy, LC)联合十二指肠镜下乳头切开术(endoscopic sphincterotomy, EST)治疗的MAGP患者手术效果进行比较分析, 探讨最佳手术时机的选择, 报告如下。

1 材料和方法

1.1 材料 随机抽取2012-08/2014-08仙桃市第一人民医院收治的86例MAGP患者的临床资料。纳入标准: (1)符合中华医学会外科学会胰腺学组发布的《急性胰腺炎的临床诊断及分级标准》^[3]中MAGP相关诊断标准; (2)符合中华消化杂志编辑委员会发布的《中国慢性胆囊炎、胆囊结石内科诊疗共识意见(2014年, 上海)》^[4]中胆囊结石相关诊断标准, 经常规CT、B超等检查证实存在胆囊结石; (3)有LC和EST手术适应证; (4)能够独立配合完成本次研究且签署同意书。排除标准: (1)合并其他胆、胰疾病者; (2)有严重心血管疾病者; (3)有恶性肿瘤者; (4)有重要脏器功能障碍者; (5)哺乳期或妊娠期妇女。按照不同手术时间将86例患者分为实验组(早期手术)45例和对照组(延期手术)41例。其中实验组男15例, 女30例, 平均53.82岁 \pm 7.13岁, 平均尿淀粉酶1610.26 U/L \pm 181.30 U/L, 平均血淀粉酶811.58 U/L \pm 216.52 U/L, 12例伴胆红素升高, 15例伴转氨酶升高; 对照组男13例, 女28例, 平均54.57岁 \pm 7.76岁, 平均尿

■ 研究前沿

目前临床上对于手术治疗MAGP的时机问题仍旧存在争议, Harper等的研究指出早期对MAGP患者进行综合治疗能够稳定胆胰炎症, 便于控制患者病情, 手术延期后利于降低术后并发症发生率。

■ 相关报道

邹劲林等的研究则指出, 早期即进行手术治疗能够尽早去除病因, 改善患者胰腺功能, 有利于提高手术效果。

应用要点

MAGP主要治疗方式为手术治疗,随着内镜技术的不断成熟,传统开腹取石已经逐渐被内镜介入治疗所取代,LC联合EST即为治疗MAGP的常用临床方案。

表 1 两组患者插管情况以及术后结石残留情况比较

| 分组 | n | 插管途径 | | | 插管成功 | 结石残留 |
|-----|----|-----------|------------|------------|-----------|----------------------|
| | | 胆囊管残端 | 胆囊管贴近胆总管切口 | 胆总管与胆囊管交汇处 | | |
| 实验组 | 45 | 14(31.11) | 25(55.56) | 6(13.33) | 41(91.11) | 3(6.67) ^a |
| 对照组 | 41 | 13(31.71) | 21(51.22) | 7(17.07) | 39(95.12) | 11(26.83) |

^aP<0.05 vs 对照组。

表 2 两组患者术后并发症发生情况比较 n(%)

| 分组 | n | 腹腔积液 | 呼吸窘迫综合征 | 应激性溃疡 | 出血 | 胰腺炎加重 |
|-----|----|---------|---------|---------|---------|---------|
| 实验组 | 45 | 0(0.00) | 2(4.44) | 3(6.67) | 1(2.22) | 3(6.67) |
| 对照组 | 41 | 1(2.44) | 1(2.44) | 1(2.44) | 0(0.00) | 1(2.44) |

表 3 两组患者术后住院时间及治疗总费用比较

| 分组 | n | 术后住院时间(d) | 治疗总费用(元) |
|-----|----|--------------------------|-------------------------------|
| 实验组 | 45 | 6.27 ± 1.56 ^a | 6720.55 ± 452.38 ^a |
| 对照组 | 41 | 13.85 ± 1.75 | 9527.82 ± 711.06 |

^aP<0.05 vs 对照组。

淀粉酶1598.77 U/L ± 178.66 U/L, 平均血淀粉酶818.85 U/L ± 224.77 U/L, 11例伴胆红素升高, 13例伴转氨酶升高。两组患者临床资料比较, 差异无统计学意义(P>0.05), 具有可比性。

1.2 方法

1.2.1 术前准备: 两组患者术前常规禁食并给予抑制胰酶分泌治疗、胃肠减压、抗感染治疗以及纠正水电解质平衡等综合治疗, 根据患者诊断和检查结果由临床医师确定实施早期或延期手术。

1.2.2 手术过程: 实验组患者行早期手术治疗, 即入院后1-2 d给予LC联合EST治疗: 常规全麻下给予气管插管, 然后采用四孔法常规行LC, 插管途径视患者实际情况而定。LC完成之后将输尿管由胆囊管切口经胆总管尾端放入十二指肠腔, 以输尿管为引导缓慢置入十二指肠镜, 使用取石器将胆总管结石取出。取石成功后调整输尿管置入胆总管的深度, 将切口缝合使输尿管固定并连接引流装置。

对照组患者行延期手术治疗, 即入院后2 wk给予LC联合EST治疗, 手术方式与实验组相同。两组插管失败者中途转为腹腔镜胆总管探

查取石术治疗并留置T型管引流。

1.2.3 观察指标: 比较两组患者插管情况、术后结石残留情况、并发症发生情况、术后住院时间及治疗总费用。

统计学处理 采用SPSS19.0统计软件进行统计分析, 计量资料结果用mean ± SD表示, 治疗前后及组间比较用t检验, 计数资料以构成比表示, 用χ²检验。P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者插管情况以及术后结石残留情况比较 两组患者插管途径与插管成功率比较, 差异均无统计学意义(P>0.05); 实验组患者术后结石残留率显著低于对照组, 差异具有统计学意义(P<0.05)(表1)。

2.2 两组患者术后并发症发生情况比较 两组患者术后各并发症发生率比较, 差异无统计学意义(P>0.05)(表2)。

2.3 两组患者术后住院时间及治疗总费用比较 实验组患者术后住院时间及治疗总费用均显著低于对照组, 差异具有统计学意义(P<0.05)(表3)。

3 讨论

ABP是消化系统常见疾病, 主要由于过度饮酒或胆疾病等引起, 其中MAGP临床发病率越占ABP总发病率的80%^[5]。MAGP主要治疗方式为手术治疗, 随着内镜技术的不断成熟, 传统开腹取石已经逐渐被内镜介入治疗所取代, LC联合EST即为治疗MAGP的常用临床

方案^[6]。目前临床上对于手术治疗MAGP的时机问题仍旧存在争议, Harper等^[7]的研究指出早期对MAGP患者进行综合治疗能够稳定胆胰炎症, 便于控制患者病情, 手术延期后利于降低术后并发症发生率; 而邹劲林等^[8]的研究则指出, 早期即进行手术治疗能够尽早去除病因, 改善患者胰腺功能, 有利于提高手术效果。

本研究结果显示, 两组患者插管途径与插管成功率比较, 差异均无统计学意义($P>0.05$), 提示手术时机并不会影响术中插管操作, 对插管成功率也无明显影响。而实验组患者术后结石残留率显著低于对照组, 差异具有统计学意义($P<0.05$), 表明早期手术能够有效提高MAGP患者结石清除效果^[9]。另外, 对照组患者结石残留率较高也可能与延期手术者结石较大且在体内停留时间较长^[10]以及术前综合治疗对控制胆囊周围炎性黏连效果不佳有关^[11]。实验组患者术后住院时间及治疗总费用均显著低于对照组, 差异具有统计学意义($P<0.05$), 分析原因主要为早期手术在短期内即清除了病因, 改善了胰腺功能, 缩短了康复时间, 而延期手术患者延长了康复时间, 也增加了治疗花费^[12]。两组患者术后各并发症发生率比较, 差异无统计学意义($P>0.05$), 提示早期手术者并不会增加患者术后并发症发生率, 与金安琴等^[13]的研究报道相似。

本研究中, 胆囊切除完成后将输尿管置入十二指肠腔中不仅能够有效指示乳头位置, 也能够指导狭窄胆管的切开方向以及切口大小, 术后检查也十分方便^[14]。但需要注意的是部分患者胆总管内径比较小, 因此建议避免在胆总管前壁进行切开放石的操作, 以防切口区胆管狭窄以及缝合后胆漏的发生^[15]。另外, 对于乳头较小隆起不明显的患者, 使用弓式刀不易完成插入胆总管的操作, 可选择针式刀^[16]。EST术后给予胆管引流能够有效降低胆胰管压力, 对患者胆胰功能恢复有积极意义。

总之, 早期手术能够有效提高MAGP结石清除率, 减少术后住院时间及住院费用, 不会

增加术后并发症发生率, 较延期手术更具临床优势。

4 参考文献

- 1 陈婧华, 陈昱, 王晖. 急性胰腺炎发病机制研究进展. 世界华人消化杂志 2009; 17: 2478-2483
- 2 柴琛, 曹农, 李强, 杨克虎. 内镜治疗急性胆源性胰腺炎的系统评价. 世界华人消化杂志 2010; 18: 404-408
- 3 中华医学会外科学会胰腺学组. 急性胰腺炎的临床诊断及分级标准(1996年第二次方案). 中华外科杂志 1997; 35: 70-72
- 4 中华消化杂志编辑委员会. 中国慢性胆囊炎、胆结石内科诊疗共识意见(2014年, 上海). 临床肝胆病杂志 2015; 31: 7-11
- 5 吕湖. 腹腔镜手术治疗急性胆源性胰腺炎的临床研究. 中国内镜杂志 2011; 17: 538-539, 542
- 6 杨维忠, 苏鲁, 段珊, 熊伟. 十二指肠镜联合腹腔镜治疗急性胆源性胰腺炎的疗效观察. 中国内镜杂志 2010; 16: 700-703
- 7 Harper SJ, Cheslyn-Curtis S. Acute pancreatitis. *Ann Clin Biochem* 2011; 48: 23-37 [PMID: 20926469 DOI: 10.1258/acb.2010.010196]
- 8 邹劲林, 孙华宾, 李振东. 急性胆源性胰腺炎手术时机的探讨. 中华普通外科学文献(电子版) 2012; 6: 160-162
- 9 陈安平, 徐俊波, 索运生, 肖宏, 陈先林, 龙飞伍, 刘安, 王征夏. 腹腔镜术中联合十二指肠镜治疗细径胆总管结石121例报告. 中华普外科手术学杂志(电子版) 2009; 3: 733-737
- 10 葛孟华, 余利荣, 方孙阳. 急性胆源性胰腺炎的微创治疗和手术时机. 中国微创外科杂志 2009; 9: 1005-1006
- 11 杨鹏. 手术时机的选择对轻型急性胆源性胰腺炎疗效的影响. 临床合理用药杂志 2012; 5: 27
- 12 张卫中, 辛栋轶, 周志军, 沈洁. 轻型急性胆源性胰腺炎胆囊切除的时机. 外科理论与实践 2012; 17: 168-170
- 13 金安琴, 黄晓俊, 王伟, 冯彦虎, 刘子燕. 早期内镜治疗急性胆源性胰腺炎46例临床研究. 中国普外基础与临床杂志 2010; 17: 1001-1005
- 14 李波, 陈安平, 索运生, 刘安, 易斌, 王征夏, 肖宏, 陈先林, 龙飞伍, 孙科. 腹腔镜胆囊切除术中联合十二指肠镜治疗正常直径胆总管结石158例. 中华腔镜外科杂志(电子版) 2011; 4: 36-40
- 15 Kulvatunyou N, Watt J, Friese RS, Gries L, Green DJ, Joseph B, O'Keeffe T, Tang AL, Vercruyssen G, Rhee P. Management of acute mild gallstone pancreatitis under acute care surgery: should patients be admitted to the surgery or medicine service? *Am J Surg* 2014; 208: 981-987; discussion 986-987 [PMID: 25312841 DOI: 10.1016/j.amjsurg.2014.09.003]
- 16 陈安平, 李波, 索运生, 刘安, 易斌, 王征夏, 肖宏, 陈先林, 龙飞伍, 孙科. 腹腔镜联合十二指肠镜在急性胆源性胰腺炎治疗中的应用. 中华腔镜外科杂志(电子版) 2010; 3: 193-195

同行评价

本研究内容实用, 设计合理, 有较好的参考价值。

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利



综合护理干预对心外科术后患者胃肠功能恢复的影响效果

王丽丽, 曹小宁

■背景资料

心外科手术种类较多, 术式均对机体有较大损伤, 常引起胃肠功能紊乱。临床研究表, 引起心外科患者术后胃肠功能紊乱的因素较多, 包括术前发生心力衰竭及肺动脉高压; 术中体外循环持续时间较长、手术创伤较大; 气管插管刺激; 术后麻醉药物残留和抗感染药物的应用等均可导致胃肠蠕动功能障碍或胃肠道菌群失调, 从而引起胃肠功能紊乱。

王丽丽, 曹小宁, 唐山工人医院心外科 河北省唐山市 063000

王丽丽, 主管护师, 主要从事心外科患者术后护理研究。

作者贡献分布: 本文主要由王丽丽与曹小宁共同写作完成。

通讯作者: 王丽丽, 主管护师, 063000, 河北省唐山市北区分化路27号, 唐山工人医院心外科。llwanglili@163.com

电话: 0315-2305091

收稿日期: 2015-02-06 修回日期: 2015-03-16

接受日期: 2015-03-18 在线出版日期: 2015-04-28

Effect of comprehensive nursing intervention on gastrointestinal function recovery in patients after cardiac surgery

Li-Li Wang, Xiao-Ning Cao

Li-Li Wang, Xiao-Ning Cao, Department of Cardiac Surgery, the Workers' Hospital of Tangshan, Tangshan 063000, Hebei Province, China

Correspondence to: Li-Li Wang, Nurse-in-Charge, Department of Cardiac Surgery, the Workers' Hospital of Tangshan, 27 Wenhua Road, North District, Tangshan 063000, Hebei Province, China. llwanglili@163.com

Received: 2015-02-06 Revised: 2015-03-16

Accepted: 2015-03-18 Published online: 2015-04-28

Abstract

AIM: To explore the effect of comprehensive nursing intervention on gastrointestinal function in patients after cardiac surgery.

METHODS: Ninety-five patients who underwent cardiac surgery were enrolled, including 40 cases as a control group who received traditional nursing and 55 cases as a study group who received comprehensive nursing care. The levels of motilin, the rate of gastric emptying, postoperative gastrointestinal

functional recovery, and postoperative appetite were compared.

RESULTS: The levels of motilin for the two groups after intervention were significantly higher than those before intervention ($675.26 \text{ ng/L} \pm 312.08 \text{ ng/L}$ vs $343.51 \text{ ng/L} \pm 203.26 \text{ ng/L}$, $468.77 \text{ ng/L} \pm 211.85 \text{ ng/L}$ vs $345.37 \text{ ng/L} \pm 210.08 \text{ ng/L}$, $P < 0.05$). The levels of motilin and the 24- and 72-h gastric emptying rates for the study group were significantly higher than those for the control group ($675.26 \text{ ng/L} \pm 312.08 \text{ ng/L}$ vs $468.77 \text{ ng/L} \pm 211.85 \text{ ng/L}$, $45.57\% \pm 16.85\%$ vs $20.86\% \pm 15.97\%$, $51.26\% \pm 17.85\%$ vs $31.77\% \pm 16.33\%$, $P < 0.05$). The times to first anal exhaust and defecation and the incidence of abdominal distension for the study group were significantly lower than those for the control group ($28.33 \text{ h} \pm 1.96 \text{ h}$ vs $34.12 \text{ h} \pm 1.80 \text{ h}$, $56.79 \text{ h} \pm 11.75 \text{ h}$ vs $87.19 \text{ h} \pm 12.77 \text{ h}$, 10.91% vs 50.00% , $P < 0.05$). The rate of good appetite for the study group was significantly higher than that for the control group (56.36% vs 20.00% , $P < 0.05$).

CONCLUSION: Comprehensive nursing intervention can improve gastrointestinal motility, gastric emptying and the levels of gastrin, and accelerate postoperative gastrointestinal functional recovery in patients after cardiac surgery.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Comprehensive nursing care; Cardiac surgery; Gastrointestinal function

Wang LL, Cao XN. Effect of comprehensive nursing

■同行评议者

李卡, 副主任护师, 四川大学华西医院护理部

intervention on gastrointestinal function recovery in patients after cardiac surgery. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(12): 1984-1988 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1984.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i12.1984>

摘要

目的: 探讨综合护理干预对心外科术后患者胃肠功能恢复的临床效果。

方法: 收集95例心外科手术患者的临床资料, 将2013-01前实施传统护理的40例患者归为对照组, 将2013-01后实施综合护理的55例患者归为实验组, 比较两组患者护理干预前后胃动素水平、干预后胃排空率、术后胃肠功能恢复情况以及术后食欲情况。

结果: 两组患者干预后胃动素水平均显著升高, 与干预前比较($675.26 \text{ ng/L} \pm 312.08 \text{ ng/L}$ vs $343.51 \text{ ng/L} \pm 203.26 \text{ ng/L}$ 、 $468.77 \text{ ng/L} \pm 211.85 \text{ ng/L}$ vs $345.37 \text{ ng/L} \pm 210.08 \text{ ng/L}$), 差异具有统计学意义($P < 0.05$); 实验组患者干预后胃动素水平及干预后24、72 h胃排空率显著高于对照组($675.26 \text{ ng/L} \pm 312.08 \text{ ng/L}$ vs $468.77 \text{ ng/L} \pm 211.85 \text{ ng/L}$ 、 $45.57\% \pm 16.85\%$ vs $20.86\% \pm 15.97\%$ 、 $51.26\% \pm 17.85\%$ vs $31.77\% \pm 16.33\%$), 差异具有统计学意义($P < 0.05$); 实验组患者术后排气时间、排便时间、腹胀发生率均显著低于对照组($28.33 \text{ h} \pm 1.96 \text{ h}$ vs $34.12 \text{ h} \pm 1.80 \text{ h}$ 、 $56.79 \text{ h} \pm 11.75 \text{ h}$ vs $87.19 \text{ h} \pm 12.77 \text{ h}$ 、 10.91% vs 50.00%), 差异具有统计学意义($P < 0.05$); 实验组患者食欲良好率显著高于对照组(56.36% vs 20.00%), 差异具有统计学意义($P < 0.05$)。

结论: 综合护理干预能够有效增强胃肠蠕动, 促进胃排空, 改善胃泌素水平, 加速心外科患者术后胃肠功能恢复, 临床推广价值较高。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 综合护理; 心外科; 胃肠功能

核心提示: 本研究结果显示, 两组患者干预后胃动素水平均显著升高, 与干预前比较, 差异具有统计学意义($P < 0.05$)。提示传统护理与综合护理在改善患者肠道神经功能和调节胃肠激素上均有确切效果。但实验组患者干预后胃动素水平及干预后24、72 h胃排空率均显著高于对照组, 差异具有统计学意义($P < 0.05$)。

王丽丽, 曹小宁. 综合护理干预对心外科术后患者胃肠功能恢复的影响效果. 世界华人消化杂志 2015; 23(12): 1984-1988 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1984.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i12.1984>

0 引言

心外科术后常因创伤、麻醉药物残留、抗生素使用等引起胃肠功能紊乱, 以腹胀、胃肠蠕动功能下降、排气和排便功能障碍等为主要临床表现, 严重影响患者术后恢复^[1]。因此, 采取有效护理干预促进心外科患者术后胃肠功能恢复, 缩短排气和排便时间, 改善胃排空对提高患者术后生活质量、缩短恢复时间具有重要意义。现对唐山工人医院心外科采取综合护理干预在改善心外科术后患者胃肠功能恢复的临床优势进行分析, 报道如下。

1 材料和方法

1.1 材料 收集2012-01/2014-01唐山工人医院心外科收治的95例患者的临床资料。入选标准: (1)均于全麻低温体外循环下行冠脉搭桥术、换瓣术或先心病修补术治疗; (2)术后发生胃肠功能紊乱。排除标准: (1)合并消化系统炎症或感染者; (2)有消化系统肿瘤或其他结构异常等器质性病变者; (3)有消化系统溃疡或消化系出血病史者; (4)有凝血功能障碍者; (5)有肝肾功能障碍者以及入选前服用胃肠道药物者。将唐山工人医院2013-01前实施传统护理的40例患者归为对照组, 将2013-01后实施综合护理的55例患者归为实验组。实验组男29例, 女26例, 患者年龄为18-74岁, 平均年龄为 $55.46 \text{ 岁} \pm 11.27 \text{ 岁}$, 其中冠脉搭桥术20例、换瓣术16例、先心病修补术19例; 对照组男21例, 女19例, 患者年龄为19-72岁, 平均年龄为 $56.77 \text{ 岁} \pm 10.96 \text{ 岁}$, 其中冠脉搭桥术15例、换瓣术12例、先心病修补术13例。两组患者在性别、年龄、手术方式等一般资料上差异无统计学意义($P > 0.05$), 具可比性。

1.2 方法

1.2.1 护理: 对照组患者给予传统护理干预, 包括密切观察病情、监控各项生命体征指标及肝肾功能指标, 加强基础护理, 预防并发症发生, 饮食控制, 营造整洁安静的病房环境, 指导和协助患者进行早期床上活动, 加强呼唤沟通以及心理护理等。

■ 相关报道

张铁英等的研究表明心理护理干预与活动干预相互配合能够有效增强外科手术胃肠功能紊乱患者多个系统代谢, 能够在患者术后恢复期形成良性循环, 促使患者各系统代谢恢复正常。

应用要点

采取有效护理干预促进心外科患者术后胃肠功能恢复, 缩短排气和排便时间, 改善胃排空对提高患者术后生活质量、缩短恢复时间具有重要意义。

表 1 两组患者护理干预前后胃动素水平及干预后胃排空率比较 (mean ± SD)

| 分组 | n | 胃动素(ng/L) | | 胃排空率(%) | |
|-----|----|-----------------|------------------------------|----------------------------|----------------------------|
| | | 干预前 | 干预后 | 干预后24 h | 干预后72 h |
| 实验组 | 55 | 343.51 ± 203.26 | 675.26 ± 312.08 ^a | 45.57 ± 16.85 ^c | 51.26 ± 17.85 ^c |
| 对照组 | 40 | 345.37 ± 210.08 | 468.77 ± 211.85 ^a | 20.86 ± 15.97 | 31.77 ± 16.33 |

^a*P*<0.05 vs 同组治疗前; ^c*P*<0.05 vs 对照组。

表 2 两组患者术后胃肠功能恢复情况比较

| 分组 | n | 排气时间(h) | 排便时间(h) | 腹胀[<i>n</i> (%)] |
|-----|----|---------------------------|----------------------------|-----------------------|
| 实验组 | 55 | 28.33 ± 1.96 ^a | 56.79 ± 11.75 ^a | 6(10.91) ^a |
| 对照组 | 40 | 34.12 ± 1.80 | 87.19 ± 12.77 | 20(50.00) |

^a*P*<0.05 vs 对照组。

实验组患者给予综合护理干预, 即在传统护理干预基础上增加术后体位护理、早期活动护理、按摩护理。(1)术后体位护理: 指导患者术后去枕平卧6 h, 保证血液循环和肺通气量, 减轻腹部张力, 叮嘱患者避免经常移动体位引起伤口震动或牵拉;(2)早期活动护理: 术后指导患者进行3个阶段早期活动, 分别为术后6-24 h(第一阶段)进行呼吸运动、上肢运动、下肢运动; 术后24-72 h(第二阶段)活动内容与第一阶段相同, 但活动量增加1倍; 术后72 h以后(第三阶段)较第二阶段运动强度再次增加, 但需要注意患者体质恢复情况和运动时间, 避免切口裂开^[2];(3)按摩护理: 包括腹部按摩、背部按摩和足三里穴位按摩, 通过刺激穴位, 促进胃肠血运恢复, 增加胃肠蠕动, 促使胃肠功能加速恢复^[3]。

1.2.2 观察指标: 比较两组患者护理干预前及干预后3 d胃动素水平、干预后24、72 h胃排空率、术后胃肠功能恢复情况以及术后食欲情况。胃动素水平检测: 抽取清晨空腹肘静脉血, 采用放射免疫法常规测定胃动素。24、72 h胃排空率检测: 常规吞服钡条后于24、72 h摄床边腹部平片, 观察胃内钡条贮留数量及运行情况, 计算胃排空率。术后排气时间、排便时间: 指患者术后送入病房起至首次肛门排气时间和排便时间。腹胀诊断标准: 腹部膨隆, 肛门未排气, 听诊检查发现肠鸣音减弱或消失, 患者有轻微胀痛感^[4]。食欲恢复情况判断标准: 良好: 有饥饿感, 进食后患者无异常感觉; 一般:

无饥饿感, 但进食后无饱胀、恶心、呕吐感; 差: 无饥饿感, 进食后患者感觉饱胀, 并伴有恶性呕吐^[5]。

统计学处理 采用SPSS19.0统计软件进行统计分析, 计量资料结果用mean±SD表示, 治疗前后及组间比较用*t*检验, 计数资料以构成比表示, 用 χ^2 检验。*P*<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者护理干预前后胃动素水平及干预后胃排空率比较 两组患者干预后胃动素水平均显著升高, 与干预前比较, 差异具有统计学意义(*P*<0.05); 实验组患者干预后胃动素水平显著高于对照组, 差异具有统计学意义(*P*<0.05); 实验组患者干预后24、72 h胃排空率均显著高于对照组, 差异具有统计学意义(*P*<0.05)(表1)。

2.2 两组患者术后胃肠功能恢复情况比较 实验组患者术后排气时间、排便时间均显著短于对照组, 差异具有统计学意义(*P*<0.05); 实验组患者术后腹胀发生率显著低于对照组, 差异具有统计学意义(*P*<0.05)(表2)。

2.3 两组患者术后食欲情况比较 实验组患者食欲良好率显著高于对照组, 差异具有统计学意义(*P*<0.05)(表3)。

3 讨论

心外科手术种类较多, 术式均对机体有较大损伤, 常引起胃肠功能紊乱^[6]。临床研究^[7]表明, 引起心外科患者术后胃肠功能紊乱的因素较

表 3 两组患者术后食欲情况比较 $n(\%)$

| 分组 | n | 良好 | 一般 | 差 |
|-----|-----|------------------------|-----------|-----------------------|
| 实验组 | 55 | 31(56.36) ^a | 18(32.73) | 6(10.91) ^a |
| 对照组 | 40 | 8(20.00) | 10(25.00) | 22(55.00) |

^a $P<0.05$ vs 对照组。

多, 包括术前发生心力衰竭及肺动脉高压; 术中体外循环持续时间较长、手术创伤较大; 气管插管刺激; 术后麻醉药物残留和抗感染药物的应用等均可导致胃肠蠕动功能障碍或胃肠道菌群失调, 从而引起胃肠功能紊乱^[8]。腹胀以及排气和排便时间延迟等是心外科患者术后胃肠功能紊乱的主要临床表现^[9], 如不能及时纠正可进一步引起腹胀增加和膈肌上抬, 导致心脏压力增大, 甚至可导致呼吸困难或死亡^[10]。心外科患者术后胃肠功能不能顺利恢复对患者生存质量以及手术预后效果影响较为明显, 探讨有效综合护理干预改善患者术后胃肠功能恢复对心外科手术具有重要意义。

传统的护理方法较为僵化, 通过各种基础护理逐渐纠正患者胃肠功能, 但效果较为缓慢^[11]。张铁英等^[12]的研究表明心理护理干预与活动干预相互配合能够有效增强外科手术胃肠功能紊乱患者多个系统代谢, 能够在患者术后恢复期形成良性循环, 促使患者各系统代谢恢复正常。王雳等^[13]的研究指出, 植物神经功能支配内脏代谢, 通过早期活动能够改善机体植物神经功能, 使交感神经兴奋性下降, 副交感神经张力升高, 有利于胃肠功能恢复, 也降低了腹胀发生率和严重程度。同时, 按摩护理能够通过刺激穴位, 促进胃肠血运恢复, 促使胃肠功能加速恢复^[14], 其中腹部按摩还可促使胃肠蠕动, 促进患者粪便排出^[15]。

本研究结果显示, 两组患者干预后胃动素水平均显著升高, 与干预前比较, 差异具有统计学意义($P<0.05$)。提示传统护理与综合护理在改善患者肠道神经功能和调节胃肠激素上均有确切效果^[16]。但实验组患者干预后胃动素水平及干预后24、72 h胃排空率均显著高于对照组, 差异具有统计学意义($P<0.05$)。表明综合护理在改善患者肠道神经功能和调节胃肠激素上效果更佳。本研究中实验组患者术后排气时间、排便时间均显著短于对照组, 患者食欲

良好率显著高于对照组, 术后腹胀发生率显著低于对照组, 差异具有统计学意义($P<0.05$)。也表明综合护理在短期内能够有效改善患者胃肠功能, 增加食欲。

总之, 综合护理简单易操作, 干预能够有效增强胃肠蠕动, 促进胃排空, 改善胃泌素水平, 加速心外科患者术后胃肠功能恢复, 临床推广价值较高。

4 参考文献

- 柯美云. 胃肠功能和动力障碍研究进展. 现代消化及介入诊疗 2004; 9: 9-12
- 赵芳, 邓冬梅. 腹部手术后促进胃肠功能恢复方法及护理进展. 全科护理 2013; 11: 1798-1800
- 马丽红, 曲家珍, 张瑞华. 心脏术后胃肠功能紊乱的中医辨证思路 and 疗效. 世界华人消化杂志 2008; 16: 784-786
- Nakamura M, Hosoya Y, Yano M, Doki Y, Miyashiro I, Kurashina K, Morooka Y, Kishi K, Lefor AT. Extent of gastric resection impacts patient quality of life: the Dysfunction After Upper Gastrointestinal Surgery for Cancer (DAUGS32) scoring system. *Ann Surg Oncol* 2011; 18: 314-320 [PMID: 20809177 DOI: 10.1245/s10434-010-1290-y]
- Roos S, Kärner A, Hallert C. Gastrointestinal symptoms and well-being of adults living on a gluten-free diet: a case for nursing in celiac disease. *Gastroenterol Nurs* 2009; 32: 196-201 [PMID: 19506436 DOI: 10.1097/SGA.0b013e3181a85e7b]
- 徐菊玲. 老年患者腹腔镜胆囊切除术后胃肠功能紊乱的原因分析与护理. 护士进修杂志 2010; 25: 1271-1272
- 王继娟, 江巍, 阮新民, 林宇, 胡佳心, 林冬群, 陈晓伟. 心胸外科术后并发胃肠功能紊乱106例分析. 辽宁中医药大学学报 2006; 8: 76-77
- 王侠, 李晓庆, 刘晶梅, 吴焕林, 王继娟. 腹针对心脏术后胃肠功能紊乱患者胃肠激素影响的临床研究. 实用医学杂志 2010; 26: 862-863
- Nakamura M, Hosoya Y, Umeshita K, Yano M, Doki Y, Miyashiro I, Dannoue H, Mori M, Kishi K, Lefor AT. Postoperative quality of life: development and validation of the "Dysfunction After Upper Gastrointestinal Surgery" scoring system. *J Am Coll Surg* 2011; 213: 508-514 [PMID: 21862356 DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2011.07.007]
- Hocevar B, Gray M. Intestinal diversion (colostomy or ileostomy) in patients with severe bowel dysfunction following spinal cord injury. *J Wound Ostomy Continence Nurs* 2008; 35: 159-166 [PMID: 18344790 DOI: 10.1097/01.WON.0000313638.29623.40]
- 詹若朝. 老年人结直肠癌术后胃肠功能紊乱原因分析及护理. 齐齐哈尔医学院学报 2009; 30: 1527-1528
- 张铁英, 薛慧英, 葛鑫. 抗抑郁治疗对胃肠功能紊乱症状患者的干预效应. 中国临床康复 2005; 9: 6
- 王雳, 白爱平. 植物神经功能紊乱与炎症性肠病. 世界华人消化杂志 2012; 20: 3010-3014
- 王晓燕, 吴富东, 王世军, 英振昊, 黄薛慧. 电针足三里穴对胃肠功能紊乱模型大鼠脏器微循环的影响

同行评价

本研究设计合理, 方法科学, 结果可靠, 有一定的参考价值。

- 及穴位脏腑相关性理论探讨. 浙江中医药大学学报 2011; 35: 415-417
- 15 张蓉华. 中西医结合护理对腹部手术后胃肠功能紊乱的预防和临床疗效观察. 护士进修杂志 2012; 27: 1897-1898
- 16 Benton B, Norton C, Lindsay JO, Dolan S, Andreyev HJ. Can nurses manage gastrointestinal symptoms arising from pelvic radiation disease? *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2011; 23: 538-551 [PMID: 21530194 DOI: 10.1016/j.clon.2011.03.006]

编辑: 韦元涛 电编: 闫晋利



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有

• 消息 •

《世界华人消化杂志》外文字符标准

本刊讯 本刊论文出现的外文字符应注意大小写、正斜体与上下角标。静脉注射iv, 肌肉注射im, 腹腔注射ip, 皮下注射sc, 脑室注射icv, 动脉注射ia, 口服po, 灌胃ig. s(秒)不能写成S, kg不能写成Kg, mL不能写成ML, lcpm(应写为1/min)÷E%(仪器效率)÷60=Bq, pH不能写PH或P^H, *H pylori*不能写成HP, T_{1/2}不能写成tl/2或T, V_{max}不能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.

莫沙必利与泮托拉唑治疗儿童功能性消化不良的临床疗效比较

杨彩云, 黄海波, 彭登高

杨彩云, 黄海波, 彭登高, 南华大学附属第一医院新生儿科
湖南省衡阳市 421001

杨彩云, 主治医师, 主要从事儿科的相关研究。

衡阳市科技计划基金资助项目, No. 衡B11023

2014年十堰市科学技术研究与开发计划基金资助项目,
No. 14Y50

作者贡献分布: 杨彩云负责课题的设计及论文写作; 黄海波负责研究过程与数据分析; 彭登高负责试剂的提供。

通讯作者: 杨彩云, 主治医师, 421001, 湖南省衡阳市船山路69号, 南华大学附属第一医院新生儿科, ycy1507472@yeah.net

收稿日期: 2014-06-23 修回日期: 2014-07-15

接受日期: 2014-07-24 在线出版日期: 2015-04-28

Efficacy of mosapride and pantoprazole in treatment of children with functional dyspepsia

Cai-Yun Yang, Hai-Bo Huang, Deng-Gao Peng

Cai-Yun Yang, Hai-Bo Huang, Deng-Gao Peng,
Department of Neonatology, the First Affiliated Hospital
of Nanhua University, Hengyang 421001, Hu'nan
Province, China

Supported by: Hengyang Municipal Science and
Technology Program, No. Heng B11023; the 2014 Science
and Technology Research Project of Shiyang City, No. 14Y50

Correspondence to: Cai-Yun Yang, Attending Physician,
Department of Neonatology, the First Affiliated Hospital
of Nanhua University, 69 Chuanshan Road, Hengyang
421001, Hu'nan Province, China. ycy1507472@yeah.net
Received: 2014-06-23 Revised: 2014-07-15
Accepted: 2014-07-24 Published online: 2015-04-28

Abstract

AIM: To compare the efficacy and safety of mosapride and pantoprazole in the treatment of children with functional dyspepsia.

METHODS: Sixty children with functional

dyspepsia were selected and randomly divided into either an observation group or a control group, with 30 cases in each group. Subjects in the observation group were treated with mosapride (5 mg, po, tid). Subjects in the control group were treated with pantoprazole (40 mg, po, qd). After 2 wk of treatment, the symptom score and clinical efficacy of the two groups were observed and compared.

RESULTS: After treatment, the scores of total symptoms, abdominal fullness after meals, early satiety, epigastric pain, and epigastric burning sensation in the two groups were significantly lower than those before the treatment (observation group: 14.39 ± 7.13 vs 20.79 ± 11.36 , 4.39 ± 1.37 vs 4.84 ± 5.16 , 3.89 ± 1.19 vs 4.17 ± 4.43 , 3.74 ± 1.05 vs 6.37 ± 5.36 , 3.95 ± 1.98 vs 6.73 ± 6.21 ; control group: 13.57 ± 6.42 vs 20.68 ± 11.41 , 3.27 ± 1.16 vs 4.91 ± 5.21 , 3.16 ± 1.08 vs 4.20 ± 4.52 , 4.29 ± 1.23 vs 6.29 ± 5.83 , 4.17 ± 1.54 vs 6.82 ± 6.08 ; $P < 0.05$ for all). The scores of total symptoms, abdominal fullness after meals, early satiety, epigastric pain, and epigastric burning sensation after treatment showed no significant differences between the two groups ($P > 0.05$ for all). The difference in the total response rate between the two groups was not statistically significant (70.00% vs 66.67% , $P > 0.05$). There were no significant differences in the response rates for postprandial distress syndrome and epigastric pain syndrome between the two groups (70.59% vs 64.71% , 69.23% vs 69.23% , $P > 0.05$ for both).

CONCLUSION: Both mosapride and pantoprazole

■背景资料

功能性消化不良是消化内科临床上的常见病、多发病,其发病机制目前尚不完全明确。目前的研究多认为本病的发病和胃动力不足、排空障碍有关。临床上以促胃肠动力药治疗早饱症状,以质子泵抑制剂或者H2受体拮抗剂治疗腹痛、灼热感症状。但是,上述治疗方案是否能够使其临床疗效得到优化,目前仍缺乏循证医学证据的支持。

■同行评议者

王小众, 教授, 福建医科大学附属协和医院消化内科

■ 研发前沿

功能性消化不良为非器质性病变,不会对患儿的生命安全构成威胁,但是其症状反复发作,严重影响患儿的生活质量。由于本病病情反复发作,患儿家庭不仅承担了较重的经济负担,也不利于公共卫生资源的合理分配。

have good efficacy in the treatment of children with functional dyspepsia.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Mosapride; Pantoprazole; Functional dyspepsia

Yang CY, Huang HB, Peng DG. Efficacy of mosapride and pantoprazole in treatment of children with functional dyspepsia. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(12): 1989-1993 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1989.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i12.1989>

摘要

目的: 对比莫沙必利和泮托拉唑治疗儿童功能性消化不良的临床疗效。

方法: 选取在南华大学附属第一医院消化内科门诊就诊的60例功能性消化不良的患儿,随机数字表法将其分为观察组和对照组各30例。观察组患儿采用莫沙必利口服治疗,每次5 mg, 3次/d; 对照组患儿采用泮托拉唑口服治疗,每次40 mg, 1次/d。治疗2 wk后,对比两组患儿的症状积分和临床疗效。

结果: 经过1个疗程的治疗后,两组患儿的总症状积分、饭后上腹部饱胀积分、早饱积分、上腹部疼痛积分、上腹部灼热感积分均显著低于治疗前(观察组: 14.39 ± 7.13 vs 20.79 ± 11.36 , 4.39 ± 1.37 vs 4.84 ± 5.16 , 3.89 ± 1.19 vs 4.17 ± 4.43 , 3.74 ± 1.05 vs 6.37 ± 5.36 , 3.95 ± 1.98 vs 6.73 ± 6.21 ; 对照组: 13.57 ± 6.42 vs 20.68 ± 11.41 , 3.27 ± 1.16 vs 4.91 ± 5.21 , 3.16 ± 1.08 vs 4.20 ± 4.52 , 4.29 ± 1.23 vs 6.29 ± 5.83 , 4.17 ± 1.54 vs 6.82 ± 6.08)(均 $P < 0.05$); 而两组患儿治疗后的总症状积分、饭后上腹部饱胀积分、早饱积分、上腹部疼痛积分、上腹部灼热感积分对比,差异没有统计学意义(均 $P > 0.05$)。两组患儿的总有效率的对比(70.00% vs 66.67%),差异没有统计学意义($P > 0.05$); 两组患儿餐后不适综合征以及上腹痛综合征的总有效率的对比(70.59% vs 64.71% , 69.23% vs 69.23%),差异没有统计学意义(均 $P > 0.05$)。

结论: 莫沙必利和泮托拉唑治疗儿童功能性消化不良的临床疗效相当。儿童功能性消化不良的个体化治疗策略的制定还需要对其发病机制进行进一步的探索。

© 2015版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 莫沙必利; 泮托拉唑; 功能性消化不良

核心提示: 本研究对比莫沙必利和泮托拉唑治疗功能性消化不良的临床疗效,以探讨分型用药的合理性。莫沙必利属于选择性5-羟色胺4受体激动剂,对乙酰胆碱的释放起到促进作用,从而达到促进胃肠蠕动、增加胃排空速度的目的。本药在促进胃肠蠕动的同时,并不明显增加胃酸的分泌,同时由于本病的高选择性,对5-羟色胺1、5-羟色胺2、肾上腺 $\alpha 1$ 受体等均无明显的亲和性。因此,不会引起心脑血管不良事件,安全性较高。

杨彩云, 黄海波, 彭登高. 莫沙必利与泮托拉唑治疗儿童功能性消化不良的临床疗效比较. *世界华人消化杂志* 2015; 23(12): 1989-1993 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1989.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i12.1989>

0 引言

功能性消化不良是以早饱、餐后饱胀、上腹部疼痛、上腹部灼热感为主要临床症状,且无器质性病变的疾病。本病是消化内科临床上的常见病、多发病,其发病机制目前尚不完全明确^[1,2]。目前的研究多认为本病的发病和胃动力不足、排空障碍有关^[3]。临床上以促胃肠动力药治疗早饱症状,以质子泵抑制剂或者H2受体拮抗剂治疗腹痛、灼热感症状^[4]。但是,上述治疗方案是否能够使其临床疗效得到优化,目前仍缺乏循证医学证据的支持^[5]。本研究对比莫沙必利和泮托拉唑治疗儿童功能性消化不良的临床疗效,为本病的治疗提供理论依据,现报道如下。

1 材料和方法

1.1 材料 选取2011-05/2012-05于南华大学附属第一医院消化内科门诊就诊的功能性消化不良患儿60例,采用随机数字表法将其分为观察组和对照组各30例。观察组中,男14例,女16例,患儿年龄10-14岁,平均年龄为 12.37 ± 1.53 岁,17例为餐后不适综合征,13例为上腹痛综合征; 对照组中,男12例,女18例,患儿年龄10-14岁,平均年龄为 13.28 ± 1.07 岁,17例为餐后不适综合征,13例为上腹痛综合征。两组患儿在性别、年龄、临床症状上的对比,差异没有统计学意义($P > 0.05$),两组患儿具有可比性。

1.2 方法

1.2.1 纳入标准: 参照罗马工作小组制定的罗马III诊断标准^[6]中有关功能性消化不良的标准进行诊断. 所有患儿出现不同程度的饭后上腹部饱胀、疼痛不适、烧灼感等症状. 上述症状反复出现超过半年, 且近3 mo症状持续存在. 结合电子胃镜等相关辅助检查, 排除消化性溃疡、肿瘤等器质性病变的患儿. 如果患儿在平时饭后常出现饱胀感或者由于饱胀感导致进食量少于正常量者, 诊断为餐后不适综合征; 如果患儿存在间断性、中等程度以上的上腹部疼痛, 同时排除具有腹部其他部位疼痛、排便排气后腹痛减轻等其他原因导致腹痛的, 则诊断为上腹痛综合征. 排除同时符合餐后不适综合征和上腹痛综合征的患儿; 排除消化系幽门螺旋杆菌感染的患儿; 排除对本研究所用药物过敏以及近期有服用过促进胃肠动力药、质子泵抑制剂等可能影响疗效评价药物的患儿.

1.2.2 治疗方案: 观察组患儿给予口服枸橼酸莫沙必利片(Dainippon Sumitomo Pharma Co., Ltd生产, 进口药品注册证号: H20090657), 每次服用5 mg, 3次/d, 于三餐前服用, 2 wk为一个疗程; 对照组患儿给予口服泮托拉唑钠肠溶胶囊(山东仁和堂药业有限公司生产, 国药准字: H20093083), 每次服用40 mg, 1次/d, 于早餐前口服, 2 wk为一个疗程. 经过1个疗程的治疗后, 对比两组患儿的临床治疗效果.

1.2.3 疗效评价标准: 使用症状积分的方式评价患儿的临床疗效. 所有患儿均在接受治疗前后评估其症状积分. 功能性消化不良的症状包括早饱、饭后上腹部饱胀、上腹部灼热感、上腹部疼痛. 将患儿病情的严重程度分为4个层次, 分别为: 无症状; 提醒后才意识到有症状; 有自觉症状, 但对其生活、工作不构成影响; 有自觉症状, 且对其生活、工作构成明显影响. 对4个层次依次按照0、1、2、3分进行赋值. 每一个症状的积分为该症状在最近1 wk内发生的次数和其严重程度评分的乘积. 最终的评分结果为每一项症状评分结果的总和. 疗效指数 = (治疗前的总症状积分评分结果-治疗后的总症状积分评分结果)/治疗前的总症状积分评分结果×100%.

经过治疗后, 治疗指数>75%为显效; 治疗指数≥50%, 而<75%为有效; 治疗指数≥25%, 而<50%为改善; 治疗指数≥0%, 而<25%为无

效; 治疗指数<0%为恶化. 总有效率为显效率 and 有效率两者之和^[7].

1.2.4 观察指标: 对比两组患儿治疗前后的症状积分以及餐后不适综合征和上腹痛综合征的相关症状积分; 对比两组患儿总的临床疗效以及餐后不适综合征和上腹痛综合征的临床疗效.

统计学处理 采用SPSS17.0统计软件数据包进行数据录入并分析, 计量资料采用mean±SD表示, 组间比较采用 t 检验; 计数资料采用例数(百分比)的形式表示, 组间比较采用 χ^2 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 两组患儿治疗前后症状积分评估结果的对比 两组患儿治疗前的总症状积分、饭后上腹部饱胀积分、早饱积分、上腹部疼痛积分、上腹部灼热感积分的对比, 差异均无统计学差异($P>0.05$); 经过1个疗程的治疗后, 两组患儿的总症状积分、饭后上腹部饱胀积分、早饱积分、上腹部疼痛积分、上腹部灼热感积分均显著低于治疗前(均 $P<0.05$); 而两组患儿治疗后的总症状积分、饭后上腹部饱胀积分、早饱积分、上腹部疼痛积分、上腹部灼热感积分对比, 差异无统计学意义($P>0.05$)(表1).

2.2 两组患儿临床疗效的对比 经过1个疗程的治疗后, 两组患儿的总有效率对比, 差异无统计学意义($P>0.05$)(表2); 两组患儿餐后不适综合征以及上腹痛综合征的总有效率对比, 差异无统计学意义($P>0.05$)(表3, 4).

3 讨论

功能性消化不良是胃肠道非器质性病变, 是消化系统常见的疾病之一. 由于人们生活工作压力的不断增加, 加上饮食习惯的不规律等原因, 本病的发病率也呈现逐年上升的趋势, 本病在儿童中的发病率也较高^[8]. 本病为非器质性病变, 不会对患儿的生命安全构成威胁, 但是其症状反复发作, 严重影响患儿的生活质量^[9]. 由于本病病情反复发作, 患儿家庭不仅承担了较重的经济负担, 也不利于公共卫生资源的合理分配^[10]. 近几年的研究主张, 对于功能性消化不良的治疗, 应当遵循个体化治疗的原则^[11]. 同时, 临床上根据功能性消化不良发病机制的不同, 将本病分为餐后不适综合征和上腹痛综合征两个亚型, 这也为个体化治疗方案的制定

■ 相关报道

近几年的研究主张, 对于功能性消化不良的治疗, 应当遵循个体化治疗的原则. 同时, 临床上根据功能性消化不良发病机制的不同, 将本病分为餐后不适综合征和上腹痛综合征两个亚型, 这也为个体化治疗方案的制定提供一定的参考.

同行评价

本文设计科学，写作规范，内容对临床医师有一定的参考价值。

| 表 1 两组患儿治疗前后症状积分评估结果的对比情况 (n = 30, mean ± SD) | | | | | | |
|---|-----|---------------|-----------------|-------------|----------------|-------------|
| 分组 | 时间 | 总症状积分 | 餐后不适综合征(n = 17) | | 上腹痛综合征(n = 13) | |
| | | | 饭后上腹部饱胀 | 早饱 | 上腹部疼痛 | 上腹部灼热感 |
| 观察组 | 治疗前 | 20.79 ± 11.36 | 4.84 ± 5.16 | 4.17 ± 4.43 | 6.37 ± 5.36 | 6.73 ± 6.21 |
| | 治疗后 | 14.39 ± 7.13 | 4.39 ± 1.37 | 3.89 ± 1.19 | 3.74 ± 1.05 | 3.95 ± 1.98 |
| | t值 | 8.930 | 5.292 | 6.135 | 7.366 | 7.002 |
| | P值 | 0.011 | 0.039 | 0.027 | 0.015 | 0.019 |
| | | | | | | |
| 对照组 | 治疗前 | 20.68 ± 11.41 | 4.91 ± 5.21 | 4.20 ± 4.52 | 6.29 ± 5.83 | 6.82 ± 6.08 |
| | 治疗后 | 13.57 ± 6.42 | 3.27 ± 1.16 | 3.16 ± 1.08 | 4.29 ± 1.23 | 4.17 ± 1.54 |
| | t值 | 9.012 | 6.478 | 6.732 | 5.298 | 6.394 |
| | P值 | 0.009 | 0.028 | 0.022 | 0.035 | 0.023 |
| | | | | | | |

| 表 2 两组患儿临床疗效的对比情况 (n = 30, n(%)) | | | | | |
|----------------------------------|-----------|-----------|----------|---------|-----------|
| 分组 | 显效 | 有效 | 改善 | 无效 | 总有效率 |
| 观察组 | 10(33.33) | 11(36.67) | 8(26.67) | 1(3.33) | 21(70.00) |
| 对照组 | 11(36.67) | 9(30.00) | 8(26.67) | 2(6.67) | 20(66.67) |
| Z/χ²值 | | -0.884 | | | 0.077 |
| P值 | | 0.376 | | | 0.781 |

| 表 3 两组患儿餐后不适综合征临床疗效的对比情况 (n = 17, n(%)) | | | | | |
|---|----------|----------|----------|---------|-----------|
| 分组 | 显效 | 有效 | 改善 | 无效 | 总有效率 |
| 观察组 | 8(47.06) | 4(23.53) | 4(23.53) | 1(5.88) | 12(70.59) |
| 对照组 | 5(29.41) | 6(35.29) | 5(29.41) | 1(5.88) | 11(64.71) |
| Z/χ²值 | | 0.000 | | | 0.134 |
| P值 | | 1.000 | | | 0.714 |

| 表 4 两组患儿上腹痛综合征临床疗效的对比情况 (n = 13, n(%)) | | | | | |
|--|----------|----------|----------|---------|----------|
| 分组 | 显效 | 有效 | 改善 | 无效 | 总有效率 |
| 观察组 | 2(15.38) | 7(53.85) | 4(30.77) | 0(0.00) | 9(69.23) |
| 对照组 | 6(46.15) | 3(23.08) | 3(23.08) | 1(7.69) | 9(69.23) |
| Z/χ²值 | | -1.917 | | | 0.000 |
| P值 | | 0.055 | | | 1.000 |

提供一定的参考。

本研究对比莫沙必利和泮托拉唑治疗功能性消化不良的临床疗效,以探讨分型用药的合理性。莫沙必利属于选择性5-羟色胺4受体激动剂,对乙酰胆碱的释放起到促进作用,从而达到促进胃肠蠕动、增加胃排空速度的目的^[12]。本药在促进胃肠蠕动的同时,并不明显增加胃酸的分泌,同时由于本病的高选择性,对5-羟色胺1、5-羟色胺2、肾上腺α1受体等均无明显的亲和性。因此,不会引起心脑血管不良事件,安全性较高^[13]。泮托拉唑属于质子泵抑制剂,在酸性条件下转化为环次磺胺,环次磺胺能够特异性地和质子泵发生不可逆性的结合,从而达到抑制胃酸分泌、减轻胃内酸性环境的目的^[14]。在本研究中,两组患儿各自服用莫沙必利或者泮托拉唑后,症状积分均有显著的降低,说明以上两种药物对缓解病情均有一定的作用。

国外对功能性消化不良患者采用安慰剂和质子泵抑制剂或者促胃肠动力剂进行随机

对照研究, 证明质子泵抑制剂或者促胃肠动力剂的临床疗效显著优于安慰剂^[15]。临床上认为, 由于餐后不适综合征是以饱胀感为主要症状, 提示其发病机制主要是胃肠动力不足、胃排空障碍, 采用促胃肠动力剂进行治疗的针对性更强。而上腹痛综合征是以腹痛、灼热感为主要症状, 提示其发病机制是胃酸分泌过多, 对胃肠黏膜造成刺激为主, 采用质子泵抑制剂进行治疗更有针对性。本研究采用莫沙必利和泮托拉唑治疗功能性消化不良并对比两者的临床疗效。结果发现, 观察组和对照组无论在功能性消化不良总的临床疗效和症状积分上的对比, 还是在餐后不适综合征以及上腹痛综合征的临床疗效和症状积分的对比上, 差异均无统计学意义, 这与蒋琦等^[16]的研究结果基本一致。这可能是因为功能性消化不良的两个亚型不能仅仅通过胃肠动力不足和胃酸分泌异常来解释, 所有根据以上的发病机制制定的治疗方案缺乏针对性, 难以作为制定儿童功能性消化不良个体化治疗方案的依据。

总之, 莫沙必利和泮托拉唑治疗儿童功能性消化不良均有一定的临床疗效, 且两者的临床疗效相当。儿童功能性消化不良的个体化治疗策略的制定还需要对其发病机制进行进一步的探索。

4 参考文献

- 1 吴启斌, 谢崇凡, 冯晓霞. 舒肝解郁胶囊联合莫沙必利治疗功能性消化不良疗效观察. 重庆医学 2011; 40: 2149-2150
- 2 杨勇. 莫沙必利联合氟西汀治疗功能性消化不良的临床研究. 重庆医学 2010; 39: 598-599
- 3 Miwa H. Why dyspepsia can occur without organic disease: pathogenesis and management of functional dyspepsia. *J Gastroenterol* 2012; 47: 862-871 [PMID: 22766746 DOI: 10.1007/s00535-012-0625-9]
- 4 付遥堃, 刘诗. 功能性消化不良研究的若干进展. 国际消化病杂志 2010; 30: 229-230, 233
- 5 Ang D, Talley NJ, Simren M, Janssen P, Boeckstaens G, Tack J. Review article: endpoints used in functional dyspepsia drug therapy trials. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 33: 634-649 [PMID: 21223343 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2010.04566.x]
- 6 Baber KF, Anderson J, Puzanovova M, Walker LS. Rome II versus Rome III classification of functional gastrointestinal disorders in pediatric chronic abdominal pain. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008; 47: 299-302 [PMID: 18728525 DOI: 10.1097/MPG.0b013e31816c4372]
- 7 骆桂红. 小剂量奥美拉唑治疗功能性消化不良临床效果观察. 河北医学 2012; 18: 226-228
- 8 Okumura T, Tanno S, Ohhira M, Tanno S. Prevalence of functional dyspepsia in an outpatient clinic with primary care physicians in Japan. *J Gastroenterol* 2010; 45: 187-194 [PMID: 19997854 DOI: 10.1007/s00535-009-0168-x]
- 9 Dal K, Deveci OS, Kucukazman M, Ata N, Sen O, Ozkan S, Yeniova AO, Başer S, Beyan E, Nazligul Y, Yavuz B, Ertugrul DT. Decreased parasympathetic activity in patients with functional dyspepsia. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2014; 26: 748-752 [PMID: 24901820 DOI: 10.1097/MEG.0000000000000111]
- 10 夏春生, 刘华蓉, 达世平, 沈微. 不同质子泵抑制剂治疗反流性食管炎的疗效分析. 重庆医学 2011; 40: 1778-1780
- 11 Talley NJ, Locke GR, Herrick LM, Silvernail VM, Prather CM, Lacy BE, DiBaise JK, Howden CW, Brenner DM, Bouras EP, El-Serag HB, Abraham BP, Moayyedi P, Zinsmeister AR. Functional Dyspepsia Treatment Trial (FDTT): a double-blind, randomized, placebo-controlled trial of antidepressants in functional dyspepsia, evaluating symptoms, psychopathology, pathophysiology and pharmacogenetics. *Contemp Clin Trials* 2012; 33: 523-533 [PMID: 22343090 DOI: 10.1016/j.cct.2012.02.002]
- 12 Keto Y, Hirata T, Takemoto Y, Yamano M, Yokoyama T. Influence of gastric acid on gastric emptying and gastric distension-induced pain response in rats--effects of famotidine and mosapride. *Neurogastroenterol Motil* 2012; 24: 147-153, e88 [PMID: 22066725 DOI: 10.1111/j.1365-2982.2011.01809.x]
- 13 Cho KH, Choi YK, Kang JH, Choi HG, Yong CS, Park YJ. Development of a novel combination tablet containing trimebutine maleate and mosapride citrate for the treatment of functional dyspepsia. *Int J Pharm* 2010; 400: 145-152 [PMID: 20826201 DOI: 10.1016/j.ijpharm.2010.08.047]
- 14 沈斌, 张继明, 冯小敏, 沈水杰. 3种质子泵抑制药代谢性相互作用处方分析. 医药导报 2010; 29: 109-111
- 15 Tan VP, Cheung TK, Wong WM, Pang R, Wong BC. Treatment of functional dyspepsia with sertraline: a double-blind randomized placebo-controlled pilot study. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 6127-6133 [PMID: 23155342]
- 16 蒋琦, 丁小云, 章四杰, 王海勇, 俞杏萍, 谢双林. 莫沙必利和泮托拉唑治疗功能性消化不良的对照研究. 胃肠病学 2011; 16: 547-550

编辑: 田滢 电编: 闫晋利



抗躯体化症状疗法在功能性消化不良患者中的应用效果

胡耶芳, 邓碧珠

■背景资料

精神心理、周围环境、饮食习惯等多种因素可加重功能性消化不良(functional dyspepsia, FD)患者的病情;同时有研究认为躯体化症状已成为影响FD患者病情严重程度的独立因素,对患者的日常生活及工作造成严重不良影响。

胡耶芳, 邓碧珠, 桂林市中医医院临床药理学室 广西壮族自治区桂林市 541002

胡耶芳, 主管药师, 主要从事临床药学的研究。

作者贡献分布: 本文主要由胡耶芳写作完成; 邓碧珠参与研究过程。

通讯作者: 胡耶芳, 主管药师, 541002, 广西壮族自治区桂林市象山区临桂路2号, 桂林市中医医院临床药理学室。

xiaohuyefnag@163.com

电话: 0773-2566420

收稿日期: 2015-03-05 修回日期: 2015-03-19

接受日期: 2015-03-25 在线出版日期: 2015-04-28

Effect of anti-somatization therapy on quality of life in patients with functional dyspepsia

Ye-Fang Hu, Bi-Zhu Deng

Ye-Fang Hu, Bi-Zhu Deng, Department of Clinical Pharmacetics, Traditional Chinese Medicine Hospital of Guilin City, Guilin 541002, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Correspondence to: Ye-Fang Hu, Pharmacist-in-Charge, Department of Clinical Pharmacetics, Traditional Chinese Medicine Hospital of Guilin City, 2 Lingui Road, Xiangshan District, Guilin 541002, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China. xiaohuyefnag@163.com

Received: 2015-03-05 Revised: 2015-03-19

Accepted: 2015-03-25 Published online: 2015-04-28

Abstract

AIM: To observe somatic symptoms of patients with functional dyspepsia (FD) and assess the effect of anti-somatization therapy on the quality of life in patients with FD.

METHODS: One hundred patients with FD were included in the study, and they were divided into an observation group and a control group. Patients in the control group

were treated with conventional proton pump inhibitors (PPI) and/or prokinetics. Patients in the observation group were given anti-somatization therapy. The somatic symptoms and Nepean dyspepsia index (NDI) were compared after 4 wk of treatment.

RESULTS: The total effective rate was significantly higher in the observation group than in the control group (92.0% vs 70.0%, $P < 0.05$). PHQ-15 score after treatment in the observation group was significantly lower than that before treatment ($P < 0.05$). There was no significant difference in PHQ-15 score in the control group before and after treatment ($P > 0.05$). As the treatment time extended, NDI score was improved in both groups, and the improvement was more significant in the observation group ($P < 0.05$). NDI score at 2-4 wk after treatment in the observation group was significantly lower than that in the control group ($P < 0.05$).

CONCLUSION: The quality of life in patients with FD is affected by somatic symptoms. For FD patients with poor response to conventional treatment, the quality of life could be improved by the combination of anti-somatization therapy and conventional therapy.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Anti-somatization; Functional dyspepsia; Flupentixol and melitrac tablets

Hu YF, Deng BZ. Effect of anti-somatization therapy on quality of life in patients with functional dyspepsia. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(12): 1994-1998

■同行评议者

陈卫昌, 教授, 苏州大学附属第一医院消化内科

URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1994.asp>
DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i12.1994>

摘要

目的: 探讨抗躯体化症状疗法在功能性消化不良(functional dyspepsia, FD)患者中的临床效果, 为其临床应用提供可参考依据。

方法: 选择100例确诊为FD且有躯体症状的患者作为研究对象, 采用随机数字法平均分为观察组与对照组, 对照组患者给予常规质子泵抑制剂(proton pump inhibitors, PPI)和/或促动力药治疗, 观察组患者在对照组基础上给予联合氟哌噻吨美利曲辛(抗躯体化症状治疗), 随访观察4 wk比较两组患者躯体化症状及Nepean消化不良指数(Nepean dyspepsia index, NDI)评分。

结果: 观察组总有效率(92.0%)明显高于对照组(70.0%), 差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗后观察组PHQ-15总分及各躯体症状比例明显下降, 差异有统计学意义($P<0.05$); 而对照组PHQ-15总分及各躯体症状比例改善不明显($P>0.05$)。随着治疗时间延长两组患者NDI评分均有改善, 但观察组患者改善更明显($P<0.05$); 不同时间段比较: 治疗前、治疗后1 wk两组NDI评分比较差异无统计学意义($P>0.05$); 治疗后2-4 wk观察组NDI评分明显低于对照组, 差异有统计学意义($P<0.05$)。

结论: FD患者可伴有躯体症状, 在常规治疗基础上, 特别是对于常规治疗无效的患者, 加用氟哌噻吨美利曲辛片进行抗躯体化症状治疗, 可更好改善患者临床症状, 提高其日常生活质量。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 抗躯体化症状; 功能性消化不良; 氟哌噻吨美利曲辛

核心提示: 对于常规治疗无效的患者, 加用氟哌噻吨美利曲辛片进行抗躯体化症状治疗, 可更好改善患者临床症状, 提高其日常生活质量。

胡耶芳, 邓碧珠. 抗躯体化症状疗法在功能性消化不良患者中的应用效果. 世界华人消化杂志 2015; 23(12): 1994-1998
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1994.asp>
DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i12.1994>

0 引言

临床上功能性消化不良(functional dyspepsia,

FD)是临床常见的功能性胃肠病, 可表现为上腹痛、上腹胀等不适症状, 症状可持续或反复发作。同时部分患者可伴有头晕、头痛、四肢疼痛等消化系统以外的症状, 临床上称为躯体化症状^[1,2]。研究^[3]发现, 精神心理、周围环境、饮食习惯等多种因素可加重FD患者的病情; 同时有研究认为躯体化症状已成为影响FD患者病情严重程度的独立因素, 对患者的日常生活及工作造成严重不良影响。在此背景下, 本研究即探讨抗躯体化症状疗法在FD患者中的临床效果, 为其临床应用提供可参考依据。

1 材料和方法

1.1 材料 选择2012-01/2014-12 102例确诊为FD且有躯体症状的患者作为研究对象, 男53例, 女49例, 年龄24-70岁, 平均年龄40.45岁±6.31岁, 病程6 mo-7年, 平均病程30.12 mo±3.56 mo。有2例患者脱落, 剩余100例患者采用随机数字法平均分为观察组与对照组各50例, 两组资料比较差异无统计学意义($P>0.05$)。纳入标准: 存在上腹痛、上腹胀、早饱、嗝气、恶心呕吐等症状至少6 mo, 诊断符合符合罗马III标准^[4], 同时患者健康问卷躯体症状群量表15项(Patient Health Questionnaire-15, PHQ-15)评分>4分。排除标准: 消化系肿瘤、消化系溃疡、肠易激综合征、既往存在焦虑、抑郁者、近期服用影响消化系统药物者。所有患者均签署知情同意书, 且经过伦理委员会批准。兰索拉唑肠溶片(海南益尔药业有限公司, 国药准字H20041440, 规格: 15 mg/片); 枸橼酸莫沙必利分散片(成都康弘药业集团股份有限公司, 国药准字H20031110, 规格: 5 mg/片); 氟哌噻吨美利曲辛(H. Lundbeck A/S, 国药准字H20130126, 规格: 氟哌噻吨0.5 mg和美利曲辛10 mg/片)。

1.2 方法

1.2.1 治疗: 详细记录患者信息, 对照组给予常规兰索拉唑肠溶片30 mg, 1次/d, 及枸橼酸莫沙必利分散片5 mg, 3次/d治疗; 观察组患者在对照组基础上给予抗躯体化症状治疗, 即联合氟哌噻吨美利曲辛1片, 2次/d, 早晨及中午各1片治疗。

1.2.2 观察指标: 随访观察4 wk比较两组患者躯体化症状、PHQ-15及Nepean消化不良指数(Nepean dyspepsia index, NDI)评分。

PHQ-15评分共15个项目, 主要指过去的4 wk被躯体症状困扰的程度: 没有困扰为0分, 少许

■ 研究前沿

情绪紧张、焦虑、抑郁等均可引起植物神经功能的紊乱, 使得胃肠道运动异常或加重。而植物神经功能紊乱又常常合并有躯体化症状。可见躯体化症状已成为影响FD患者生活质量的危险因素之一。探讨抗躯体化症状疗法在FD患者中的临床效果。

■ 相关报道

明文等研究发现, 约有32.1%的伴有躯体化症状的FD患者常规PPI和/或促动力药治疗无效, 对该类患者采用联合抗躯体化症状治疗后4 wk PHQ-15总评分由7.3分±3.2分降为2.9分±2.2分。同时胃痛、头痛、胸痛、头晕、气促、感到疲乏或精力不足、睡眠困难、口干在患者治疗前后的不同被扰程度(无影响、略有影响和有较大影响)中比较差异均有统计学意义(均 $P<0.05$)。

■ 创新盘点

NDI是特异性评价消化不良症状与健康相关的生活质量量表, 随着治疗时间延长两组患者NDI评分均有改善, 但观察组患者改善更明显; 治疗后2-4 wk观察组NDI评分明显低于对照组。

表 1 两组患者疗效比较 (n = 50)

| 分组 | 显著(n) | 有效(n) | 有进步(n) | 无效(n) | 总有效率(%) |
|-----|-------|-------|--------|-------|---------|
| 观察组 | 28 | 18 | 3 | 1 | 92.0 |
| 对照组 | 24 | 11 | 10 | 5 | 70.0 |
| t值 | | | | | 7.862 |
| P值 | | | | | 0.005 |

困扰为1, 很多困扰为2. 总分0-30分, 0-4分为无躯体症状; 5-9分为轻度躯体症状; 10-14分为中度躯体症状; ≥15分为重度躯体症状. NDI^[5]为Nicholas J. Talley等于1998年编制, 是特异性评价消化不良症状与健康相关的生活质量量表, 共10项条目, 包括日常生活、疾病认知、工作学习、精神压力、饮食5个维度, 每项条目采用5分制, 总评分为各项条目评分累加分, 得分越低表明疾病对患者生活质量的影响越小。

疗效评价: (1)严重程度: 无症状为0分; 经提醒能回忆起症状为1分; 有症状但对日常生活的影响不大为2分; 有症状且对日常生活产生影响为3分; (2)记录每周FD症状出现天数. 以严重程度积分×天数计算得分, 以得分改善率评价疗效: [(治疗前得分-治疗后得分)/治疗前得分]×100%. (1)显效为得分改善率>75%; (2)有效为50%<得分改善率≤75%; (3)有进步为25%<得分改善率≤50%; 无效为症状积分改善率≤25%或得分增高. 以显效+有效计算总有效率。

统计学处理 应用SPSS17.0统计软件对数据进行处理. 数据资料经正态性检验, 符合正态分布数据的计量资料采用mean±SD进行描述, 两组间的比较采用独立样本t检验; 非正态分布资料采用中位数(四分位间距)表示, 采用秩和检验; 计数资料以构成比(%)表示, 行χ²检验; 多组之间比较采用方差分析. P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 治疗后两组间疗效比较 两组患者疗效分析结果显示: 观察组总有效率92.0%明显高于对照组70.0%, 差异有统计学意义(P<0.05)(表1)。

2.2 两组治疗前后躯体化症状情况比较 两组治疗前后躯体化症状情况比较结果显示: 治疗前两组PHQ-15总分及各躯体症状比例比较差异无统计学意义(P>0.05); 治疗后观察组PHQ-15

总分及各躯体症状比例明显下降, 差异有统计学意义(P<0.05); 而对照组PHQ-15总分及各躯体症状比例改善不明显(P>0.05)(表2)。

2.3 两组治疗前后NDI评分比较 两组治疗前后NDI评分比较结果显示: 随着治疗时间延长两组患者NDI评分均有改善, 但观察组患者改善更明显(P<0.05); 不同时间段比较: 治疗前、治疗后1 wk两组NDI评分比较差异无统计学意义(P>0.05); 治疗后2-4 wk观察组NDI评分明显低于对照组, 差异有统计学意义(P<0.05)(表3)。

3 讨论

FD是临床较为常见的功能性胃肠道疾病, 目前FD的发病机制尚不明确, 但随着研究的深入, 有研究发现情绪紧张、焦虑、抑郁等均可引起植物神经功能的紊乱, 使得胃肠道运动异常及分泌功能失调, 最终导致FD发作或加重. 而植物神经功能紊乱又常常合并有躯体化症状, 因此有研究^[6-8]随访发现, 约45.6%的伴有头晕、头痛等躯体化症状的FD患者5年后仍存在消化不良, 影响其日常生活及工作. 可见躯体化症状已成为影响FD患者生活质量的危险因素之一。

临床上躯体化症状, 是一种慢性精神疾病, 表现为一种或多种经常反复出现的全身躯体症状, 由于相关检查未发现器质性病变, 因此常常无法用医学来解释^[9-11]. 本研究分析抗躯体化症状疗法在FD患者中的临床效果发现, 抗躯体化症状疗法患者总有效率(92.0%)明显高于对照组(70.0%). 可见抗躯体化症状疗法明显增加临床治疗效果。

本研究分析治疗前后躯体化症状发现, 治疗后观察组PHQ-15总分及各躯体症状比例明显下降, 而对照组PHQ-15总分及各躯体症状比例改善不明显. 可见对于部分FD患者, 常规治疗效果明显欠佳, 且常规治疗对躯体化症状改善不明显, 因此亦不能得到较好的临床效

■ 应用要点

FD患者可伴有躯体症状, 在常规治疗基础上, 特别是对于常规治疗无效的患者, 加用氟哌噻吨美利曲辛片进行抗躯体化症状治疗, 可更好改善患者临床症状, 提高其日常生活质量。

表 2 两组治疗前后躯体化症状情况比较 (n = 50)

| 躯体化症状 | 观察组 | | χ^2 值 | P值 | 对照组 | | χ^2 值 | P值 |
|-------------|-------------|-------------|------------|-------|-------------|-------------|------------|-------|
| | 治疗前 | 治疗后4 wk | | | 治疗前 | 治疗后4 wk | | |
| PHQ-15总分(分) | 7.32 ± 2.12 | 2.73 ± 1.27 | 5.636 | 0.000 | 7.43 ± 2.41 | 6.90 ± 2.33 | 0.312 | 0.533 |
| 胃痛n(%) | 26(52.0) | 8(52.0) | 14.439 | 0.000 | 24(48.0) | 16(32.0) | 2.667 | 0.102 |
| 头晕n(%) | 22(44.0) | 4(8.0) | 16.840 | 0.000 | 23(46.0) | 16(32.0) | 2.060 | 0.151 |
| 头痛n(%) | 20(40.0) | 3(6.0) | 16.318 | 0.000 | 17(34.0) | 11(22.0) | 1.786 | 0.181 |
| 气促n(%) | 9(18.0) | 1(2.0) | 7.111 | 0.008 | 11(22.0) | 8(16.0) | 0.585 | 0.444 |
| 乏力n(%) | 18(36.0) | 3(6.0) | 13.562 | 0.002 | 20(40.0) | 13(26.0) | 2.216 | 0.137 |
| 胸痛n(%) | 13(26.0) | 2(4.0) | 9.490 | 0.002 | 16(32.0) | 10(20.0) | 1.871 | 0.171 |
| 睡眠障碍n(%) | 16(32.0) | 1(2.0) | 15.946 | 0.000 | 18(36.0) | 13(26.0) | 1.169 | 0.280 |
| 其他n(%) | 10(20.0) | 1(2.0) | 8.274 | 0.004 | 9(18.0) | 8(16.0) | 0.071 | 0.790 |

PHQ-15: 健康问卷躯体症状群量表15项.

表 3 两组治疗前后NDI评分比较 (n = 50, mean ± SD, 分)

| 时间 | 观察组 | 对照组 | t值 | P值 |
|---------|--------------|--------------|-------|-------|
| 治疗前 | 23.30 ± 3.51 | 23.19 ± 2.36 | 0.639 | 0.302 |
| 治疗后1 wk | 21.50 ± 2.33 | 20.73 ± 2.27 | 0.723 | 0.292 |
| 治疗后2 wk | 19.93 ± 2.54 | 13.43 ± 2.55 | 3.111 | 0.005 |
| 治疗后3 wk | 17.55 ± 5.86 | 8.76 ± 5.68 | 5.118 | 0.000 |
| 治疗后4 wk | 15.44 ± 1.57 | 4.23 ± 1.38 | 5.727 | 0.000 |

NDI: Nepean消化不良指数.

果. 明文等^[12]研究发现, 约有32.1%的伴有躯体化症状的FD患者常规PPI和/或促动力药治疗无效, 对该类患者采用联合抗躯体化症状治疗后4 wk PHQ-15总评分由7.3分±3.2分降为2.9分±2.2分, 差异有统计学意义($t = 12.653$, $P < 0.01$). 同时胃痛、头痛、胸痛、头晕、气促、感到疲乏或精力不足、睡眠困难、口干在患者治疗前后的不同被扰程度(无影响、略有影响和有较大影响)中比较差异均有统计学意义($\chi^2 = 39.231, 6.796, 6.693, 15.520, 6.698, 51.572, 44.390, 16.506$; 均 $P < 0.05$). 支持本研究结果. 分析认为本研究采用氟哌噻吨美利曲辛片进行抗躯体化症状的治疗, 氟哌噻吨是一种神经阻滞剂, 小剂量具有抗焦虑和抗抑郁作用. 美利曲辛是一种双相抗抑郁剂, 低剂量应用时, 具有兴奋特性. 两种成分的合剂具有抗抑郁、抗焦虑和兴奋特性^[13]. 同时抗抑郁治疗可以明显减少或缓解患者的躯体症状^[14].

本研究进一步分析治疗前后NDI评分发现, 随着治疗时间延长两组患者NDI评分均有改善, 但观察组患者改善更明显; 治疗后2-4 wk

观察组NDI评分明显低于对照组. Abler等^[15]研究发现, FD患者增加抗抑郁药物前NDI总评分为44.3分±11.7分, 加用抗抑郁药后为29.2分±6.9分, 差异有统计学意义($t = 12.503$, $P < 0.01$). 可见抗抑郁治疗可以明显改善患者日常生活质量. 分析可能与抗抑郁治疗后改善了患者的躯体症状有关.

总之, FD患者可伴有躯体化症状, 在常规治疗基础上, 特别是对于常规治疗无效的患者, 加用氟哌噻吨美利曲辛片进行抗躯体化症状治疗, 可更好改善患者临床症状, 提高其日常生活质量.

4 参考文献

1 Talley NJ, Herrick L, Locke GR. Antidepressants in functional dyspepsia. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2010; 4: 5-8 [PMID: 20136584 DOI: 10.1586/egh.09.73]
2 Vakil N, Halling K, Ohlsson L, Wernersson B. Symptom overlap between postprandial distress and epigastric pain syndromes of the Rome III dyspepsia classification. *Am J Gastroenterol* 2013; 108: 767-774 [PMID: 23567354 DOI: 10.1038/ajg.2013.89]

■名词解释

躯体化症状: 是一种慢性精神疾病, 其主要特征是存在一种或多种经常反复变化的、可涉及身体任何系统和器官的躯体症状, 其中许多无法用医学来解释, 经各种医学检查不能证实有任何器质性病变足以解释其躯体症状, 常导致患者长期反复就医和显著的社会功能障碍.

■ 同行评价

本研究有一定科学性、可读性。

- 3 Irwin MR. Inflammation at the intersection of behavior and somatic symptoms. *Psychiatr Clin North Am* 2011; 34: 605-620 [PMID: 21889682 DOI: 10.1016/j.psc.2011.05.005]
- 4 梁斌, 张军, 沈凯, 叶颖江, 林峰, 李勇, 张忠涛, 王杉. 厚朴排气合剂对开腹胃肠道手术后胃肠功能恢复影响的多中心前瞻性研究. *中华消化外科杂志* 2012; 11: 574-578
- 5 Van Oudenhove L, Vandenbergh J, Vos R, Holvoet L, Demyttenaere K, Tack J. Risk factors for impaired health-related quality of life in functional dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 33: 261-274 [PMID: 21083672 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2010.04510.x]
- 6 常小荣, 兰蕾, 严洁, 王小娟, 陈慧敏. 针刺足阳明经特定穴治疗功能性消化不良30例. *世界华人消化杂志* 2010; 18: 839-844
- 7 Miwa H, Ghoshal UC, Gonlachanvit S, Gwee KA, Ang TL, Chang FY, Fock KM, Hongo M, Hou X, Kachintorn U, Ke M, Lai KH, Lee KJ, Lu CL, Mahadeva S, Miura S, Park H, Rhee PL, Sugano K, Vilaichone RK, Wong BC, Bak YT. Asian consensus report on functional dyspepsia. *J Neurogastroenterol Motil* 2012; 18: 150-168 [PMID: 22523724 DOI: 10.5056/jnm.2012.18.2.150]
- 8 吴珺玮, 诸琦, 谭继宏, 马天乐, 陈颖, 钱爱华, 徐家裕. 肠易激综合征重叠功能性消化不良的问卷调查. *胃肠病学* 2011; 16: 22-25
- 9 Jones MP, Coppens E, Vos R, Holvoet L, Luyten P, Tack J, Van Oudenhove L. A multidimensional model of psychobiological interactions in functional dyspepsia: a structural equation modelling approach. *Gut* 2013; 62: 1573-1580 [PMID: 22917658 DOI: 10.1136/gutjnl-2012-302634]
- 10 陈胜良. 浅析抗焦虑抑郁药治疗功能性胃肠病的理论和实践. *中华消化杂志* 2013; 33: 433-436
- 11 Marutani T, Yahata N, Ikeda Y, Ito T, Yamamoto M, Matsuura M, Matsushima E, Okubo Y, Suzuki H, Matsuda T. Functional magnetic resonance imaging study on the effects of acute single administration of paroxetine on motivation-related brain activity. *Psychiatry Clin Neurosci* 2011; 65: 191-198 [PMID: 21414093 DOI: 10.1111/j.1440-1819.2011.02189.x]
- 12 明文, 贺国斌, 向军英, 张琴, 李群华. 抗躯体化症状治疗对功能性消化不良患者生活质量的疗效. *中华消化杂志* 2014; 34: 800-804
- 13 朱传会, 李学良, 林琳. 胃食管反流病与功能性肠道疾病的重叠及其相关因素. *世界华人消化杂志* 2009; 17: 2303-2307
- 14 Larsson MB, Tillisch K, Craig AD, Engström M, Labus J, Naliboff B, Lundberg P, Ström M, Mayer EA, Walter SA. Brain responses to visceral stimuli reflect visceral sensitivity thresholds in patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2012; 142: 463-472. e3 [PMID: 22108191 DOI: 10.1053/j.gastro.2011.11.022]
- 15 Abler B, Seeringer A, Hartmann A, Grön G, Metzger C, Walter M, Stingl J. Neural correlates of antidepressant-related sexual dysfunction: a placebo-controlled fMRI study on healthy males under subchronic paroxetine and bupropion. *Neuropsychopharmacology* 2011; 36: 1837-1847 [PMID: 21544071 DOI: 10.1038/npp.2011.66]

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利



脂联素在溃疡性结肠炎患者体内的表达及意义

何显, 王文智, 赵彩红, 孙建顺, 王丽华

何显, 赵彩红, 孙建顺, 王丽华, 衡水市哈励逊国际和平医院消化科 河北省衡水市 053000
王文智, 衡水市哈励逊国际和平医院检验科 河北省衡水市 053000

何显, 主治医师, 主要从事消化内科的研究。

作者贡献分布: 何显负责论文的设计与文章的撰写; 王文智负责实验研究; 赵彩红负责实验数据与资料整理; 孙建顺负责文章的审核、校对; 王丽华负责论文的写作指导。

通讯作者: 何显, 主治医师, 053000, 河北省衡水市人民东路180号, 衡水市哈励逊国际和平医院消化科。

hexian0608@sina.com

电话: 0318-2187171

收稿日期: 2015-01-28 修回日期: 2015-03-04

接受日期: 2015-03-12 在线出版日期: 2015-04-28

Significance of expression of adiponectin in patients with ulcerative colitis

Xian He, Wen-Zhi Wang, Cai-Hong Zhao,
Jian-Shun Sun, Li-Hua Wang

Xian He, Cai-Hong Zhao, Jian-Shun Sun, Li-Hua Wang, Department of Gastroenterology, the Harison International Peace Hospital of Hengshui City, Hengshui 053000, Hebei Province, China

Wen-Zhi Wang, Department of Clinical Laboratory, the Harison International Peace Hospital of Hengshui City, Hengshui 053000, Hebei Province, China

Correspondence to: Xian He, Attending Physician, Department of Gastroenterology, the Harison International Peace Hospital of Hengshui City, 180 Renmin East Street, Hengshui 053000, Hebei Province, China. hexian0608@sina.com

Received: 2015-01-28 Revised: 2015-03-04

Accepted: 2015-03-12 Published online: 2015-04-28

Abstract

AIM: To investigate the adiponectin levels in serum and intestinal tissue of patients with ulcerative colitis and to analyze the clinical significance.

METHODS: Serum adiponectin levels were

detected by enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) and the presence of adiponectin in the intestinal mucosa was detected by immunohistochemical staining in 38 patients with ulcerative colitis and 10 healthy controls. The correlation of adiponectin level with the clinical characteristics of ulcerative colitis was analyzed.

RESULTS: The levels of adiponectin in serum and intestinal mucosa of patients with ulcerative colitis were significantly higher than those in the normal control group, and can reflect the severity of ulcerative colitis to a certain extent. There was a significant positive correlation between adiponectin level in the intestinal mucosa and disease activity index in patients with active ulcerative colitis ($P < 0.05$).

CONCLUSION: Adiponectin may play an important role in the pathogenesis of ulcerative colitis.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Ulcerative colitis; Adiponectin; Interleukin

He X, Wang WZ, Zhao CH, Sun JS, Wang LH. Significance of expression of adiponectin in patients with ulcerative colitis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(12): 1999-2002 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1999.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i12.1999>

摘要

目的: 检测溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)患者肠黏膜及血清脂联素水平, 探讨其

背景资料

溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)是一种主要累及直肠、结肠黏膜的慢性非特异性炎症。其发病机制仍未完全阐明, 研究发现免疫调节紊乱是UC发病的关键因素。通过研究脂联素在UC患者体内脂联素的变化, 为UC的发病机制及治疗提供临床靶点。

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

脂联素是近年新发现的具有抗炎作用的脂肪细胞因子, 具有抗炎调节免疫功能, 通过检测UC患者血清及肠黏膜脂联素水平, 分析其与疾病活动指数的相关性, 评价UC患者疾病状态及治疗效果。

临床意义。

方法: 应用免疫组织化学染色及酶联免疫吸附试验检测38例UC患者和10例健康体检者肠黏膜及血清脂联素水平, 并分析其与UC临床特征的相关性。

结果: UC患者肠黏膜脂联素表达及血清脂联素水平均较正常对照组升高, 并在一定程度上反应UC患者病情严重程度。活动期UC患者肠黏膜脂联素水平与疾病活动指数正相关。

结论: 脂联素可能参与UC疾病的发生发展。

© 2015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; 脂联素; 白介素

核心提示: 脂联素是今年发现的具有抗炎的脂肪细胞因子, 与胰岛素抵抗负相关, 在非酒精性肝病、肥胖、2型糖尿病患者体内表达降低。有研究发现溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)患者血清脂联素表达升高, 并与疾病活动指数具有相关性, 因此本研究通过检测UC患者血清及肠黏膜脂联素水平为探讨UC发病机制及寻找新的治疗方法提供一个切入点。

何显, 王文智, 赵彩红, 孙建顺, 王丽华. 脂联素在溃疡性结肠炎患者体内的表达及意义. 世界华人消化杂志 2015; 23(12): 1999-2002 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1999.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i12.1999>

0 引言

溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)是一种主要累及结肠的慢性炎症性肠道疾病, 发病率近年呈上升趋势。其主要临床表现为腹痛、腹泻及黏液脓血便。研究^[1]认为UC的发病因素主要为宿主基因易感性、环境因素、感染及免疫因素等几方面相互作用的结果。其中宿主免疫功能异常是UC发病的关键因素^[1,2]。近些年研究^[3,4]发现脂联素、瘦素及抵抗素等脂肪细胞因子参与人体炎症发生、发展过程。有研究^[5]发现炎症性肠病患者肠黏膜脂肪组织中脂联素高度表达, 提示炎症性肠病患者肠黏膜脂肪细胞具有免疫调节作用, 肠黏膜脂肪组织分泌产生的脂联素等脂肪细胞因子参与炎症性肠病的发病过程。故本研究通过检测UC患者血清及肠黏膜脂联素水平, 进一步探讨脂联素在

UC发病过程中的作用。

1 材料和方法

1.1 材料 收集2011-07/2012-12衡水市哈励逊国际和平医院收治的UC患者38例, 其中男22例, 女16例; 年龄19-63岁, 平均年龄39岁±14岁, 平均体质指数(body mass index, BMI)22.8 kg/m²。全部病例均符合2012年炎症性肠病诊断与治疗的共识意见^[6]。并根据该诊断标准将入组UC患者分为轻度(13例)、中度(14例)、重度(11例)3组。所有入组病例均经过门诊或者住院治疗后达到病情缓解, 随访资料完整者(缓解期)15例。正常对照组10例, 无慢性腹泻、便秘病史, 经病理证实为结肠息肉、自愿健康体检电子结肠镜检查全结肠未见异常者。排除标准: (1)不符合上述诊断标准与入组标准; (2)重度UC患者, 病理提示肠黏膜肠上皮化生或异型增生者; 或者合并有消化系统肿瘤病变患者; (3)合并有心脑血管、肝、肾和造血系统等原发性疾病患者; (4)妊娠期或哺乳期妇女; (5)应用免疫抑制剂及研究中认为有任何不适宜入选的情况。试验所用试剂由武汉博士德公司提供。

1.2 方法

1.2.1 UC患者血清脂联素检测: 所有受试者均于清晨空腹采肘静脉血5 mL, 离心取血清, 置-20℃冰箱保存待同时检测。应用双抗夹心酶联免疫吸附实验检测血清脂联素水平。

1.2.2 UC患者肠黏膜脂联素检测: 采用Power Vision™二步法对UC患者肠黏膜进行脂联素免疫组织化学染色, 棕黄色着色为阳性表达, 用多功能病理图象分析仪测定脂联素表达面积百分比, 每张片子取中央和四周五个区域, 20倍物镜下计算平均面密度(阳性面积与统计场面积百分比)。

1.2.3 UC的疾病活动指数(disease activity index, DAI)评分: DAI总分为腹泻次数、便血情况、内镜下黏膜表现、医师病情评估分数之和。症状缓解<2分; 轻度活动3-5分; 中度活动6-10分; 重度活动11-12分。

统计学处理 应用SPSS16.0统计软件对实验数据进行分析。计量资料用mean±SD表示, 组间比较采用t检验。相关性分析采用Pearson相关分析。以P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 UC患者血清脂联素水平变化 与正常对照

■ 相关报道

目前国内外对于脂联在UC患者体内的表达已有多篇报道, 多数研究认为脂联素在UC患者体内高表达, 认为脂联素参与UC患者发病过程中的炎症反应。

组相比, 中度($9.33 \text{ pg/mL} \pm 2.83 \text{ pg/mL}$)及重度($11.08 \text{ pg/mL} \pm 3.85 \text{ pg/mL}$)UC患者血清脂联素水平较正常对照组($8.36 \text{ pg/mL} \pm 2.59 \text{ pg/mL}$)明显升高($F = 13.296, P < 0.05$). 轻度UC患者($8.57 \text{ pg/mL} \pm 2.67 \text{ pg/mL}$)与正常对照组($8.36 \text{ pg/mL} \pm 2.59 \text{ pg/mL}$)相比血清脂联素水平无明显升高($P > 0.05$).

2.2 肠黏膜脂联素的变化 与正常对照组(4.04 ± 0.71)相比, 轻、中、重度UC患者肠黏膜脂联素水平明显升高, 且以轻(5.54 ± 0.49)、中(6.55 ± 0.83)、重(8.48 ± 0.77)组顺序依次递增, 各组间比较差异均有统计学意义. F 值分别为45.675和63.386, 均 $P < 0.05$.

2.3 治疗前后脂联素变化 活动期UC患者血清及肠黏膜脂联素水平分别为($10.81 \text{ pg/mL} \pm 4.37 \text{ pg/mL}$ 、 7.55 ± 0.61), 与正常对照组($8.36 \text{ pg/mL} \pm 2.59 \text{ pg/mL}$ 、 4.04 ± 0.71)比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$). 治疗后缓解期UC患者血清脂联素水平为($8.64 \text{ pg/mL} \pm 3.14 \text{ pg/mL}$), 与正常对照组($8.36 \text{ pg/mL} \pm 2.59 \text{ pg/mL}$)相比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$). 但是缓解期肠黏膜脂联素水平为($8.64 \text{ pg/mL} \pm 3.14 \text{ pg/mL}$), 仍高于正常对照组($4.04 \text{ pg/mL} \pm 0.71 \text{ pg/mL}$)($P < 0.05$). 活动期UC患者肠黏膜脂联素水平与疾病活动指数正相关($r = 0.916, P < 0.05$).

3 讨论

脂联素是近年发现的具有抗炎作用的脂肪细胞因子, 在非酒精性脂肪肝、肥胖、2型糖尿病患者体内低表达, 脂联素与胰岛素抵抗呈负相关^[7,8]. 研究^[9,10]发现脂联素通过抑制肿瘤坏死因子的产生及其活性, 抑制核因子的活化, 并诱导单核细胞、巨噬细胞及树突细胞产生IL-10等抗炎细胞因子, 发挥其抗炎作用.

Karmiris等^[5]研究发现炎症性肠病患者血清脂联素水平升高, 但是, Waluga等^[11]对UC患者研究发现, UC患者与健康对照组相比, 血清脂联素无明显升高, 研究认为脂联素不参与UC发病过程. 我们研究也发现轻度UC患者血清脂联素与正常对照组相比较, 血清脂联素无明显升高. 但是, 轻度UC患者肠黏膜脂联素表达升高, 与正常对照组相比差异具有统计学意义. 我们通过研究认为: 轻度UC患者免疫功能紊乱以病变肠黏膜为主, 故肠黏膜脂联素升高,

轻度UC患者全身炎症反应轻, 免疫功能平衡未出现紊乱, 血清脂联素与正常对照组相比无明显升高. 提示轻度UC患者病变以肠道局部黏膜为主, 全身炎症反应较轻.

在对脂联素基因敲除小鼠模型研究后发现, 在相同诱导条件下, 脂联素基因敲除小鼠较野生小鼠进展致更为严重的结肠炎症, 提示脂联素参与结肠黏膜炎症发生发展过程^[12]. 在对葡聚糖硫酸酯钠诱导小鼠结肠炎模型中研究发现, 脂联素具有抑制肠上皮细胞趋化因子的产生, 抑制巨噬细胞的吞噬作用及促炎细胞因子的释放, 证实脂联素具有抑制肠黏膜炎症发生、发展的作用^[13].

但是我们通过研究发现, 中、重度UC患者无论血清脂联素还是肠黏膜脂联素, 均较正常对照组明显升高, 随着病情进展, UC患者体内脂联素水平升高越明显. 这与多数研究认为脂联素在UC发病过程高表达相符合^[14]. 提示脂联素参与UC患者发病过程. 随着疾病发生、发展, UC患者炎症反应由结肠黏膜局部进展到全身炎症反应, UC患者免疫平衡被打破, 进而出现各种临床症状.

Ponemone等^[15]研究发现UC患者体内脂联素表达升高, 脂联素通过调节IL-10高表达发挥其抗炎作用. 我们通过研究认为UC患者体内脂联素水平升高, 与UC患者免疫失衡, 促炎细胞因子表达增强, 抗炎细胞因子表达减弱, 血清脂联素被动性升高, 上调抗炎细胞因子的表达, 发挥其抗炎作用, 以进一步恢复抗炎细胞因子与促炎细胞因子之间的平衡有关.

通过对UC患者治疗前后血清及肠黏膜脂联素水平变化发现, 缓解期UC患者血清脂联素水平与正常对照组差异无统计学意义, 但是治疗后UC患者肠黏膜脂联素水平仍高于正常对照组. 提示肠黏膜局部仍有炎症反应存在, 这有可能成为UC容易复发的原因. 通过脂联素水平与疾病活动指数研究发现, 活动期UC患者肠黏膜脂联素水平与疾病活动指数呈正相关, 因此肠黏膜脂联素水平可作为评测UC疾病状态的一个参考指标.

当然, UC发病中涉及多种炎症因子, 并且相互影响. 我们对于UC患者体内脂联素的研究只是为探讨UC发病机制及寻找新的治疗方法提供一个切入点. 脂联素在UC发病过程中的免疫调节作用仍需进一步、大样本研究.

■创新盘点

通过检测轻、中、重3组UC患者血清及黏膜脂联素水平, 评价UC患者疾病严重程度及治疗效果.

■应用要点

通过与正常对照组相比较, 评判血清脂联素及肠黏膜脂联素在UC患者疾病严重程度评价及治疗效果评判中的应用价值.

■同行评价

脂联素在UC患者发病过程中的作用已有初步研究, 通过对UC患者血清及肠黏膜脂联素水平检测, 判定UC患者疾病程度及治疗效果。但是血清脂联素及肠黏膜脂联素的检测技术仍需进一步研究应用。

4 参考文献

- Zhang YZ, Li YY. Inflammatory bowel disease: pathogenesis. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 91-99 [PMID: 24415861 DOI: 10.3748/wjg.v20.i1.91]
- 桑力轩, 刘汉立, 姜敏. 溃疡性结肠炎发病机制研究进展. *世界华人消化杂志* 2007; 15: 2249-2254
- Fink C, Karagiannides I, Bakirtzi K, Pothoulakis C. Adipose tissue and inflammatory bowel disease pathogenesis. *Inflamm Bowel Dis* 2012; 18: 1550-1557 [PMID: 22407798 DOI: 10.1002/ibd.22893]
- Olszanecka-Glinianowicz M, Handzlik-Orlik G, Orlik B, Chudek J. Adipokines in the pathogenesis of idiopathic inflammatory bowel disease. *Endokrynol Pol* 2013; 64: 226-231 [PMID: 23873428]
- Karmiris K, Koutroubakis IE, Xidakis C, Polychronaki M, Voudouri T, Kouroumalis EA. Circulating levels of leptin, adiponectin, resistin, and ghrelin in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2006; 12: 100-105 [PMID: 16432373]
- 中华医学会消化病学分会炎症性肠病学组. 炎症性肠病诊断与治疗的共识意见. *中华消化杂志* 2012; 51: 818-831
- Giby VG, Ajith TA. Role of adipokines and peroxisome proliferator-activated receptors in nonalcoholic fatty liver disease. *World J Hepatol* 2014; 6: 570-579 [PMID: 25232450 DOI: 10.4254/wjh.v6.i8.570]
- Lee S, Kwak HB. Role of adiponectin in metabolic and cardiovascular disease. *J Exerc Rehabil* 2014; 10: 54-59 [PMID: 24877038 DOI: 10.12965/jer.140100]
- Cheng X, Folco EJ, Shimizu K, Libby P. Adiponectin induces pro-inflammatory programs in human macrophages and CD4+ T cells. *J Biol Chem* 2012; 287: 36896-36904 [PMID: 22948153 DOI: 10.1074/jbc.M112.409516]
- Tilg H, Moschen AR. Adipocytokines: mediators linking adipose tissue, inflammation and immunity. *Nat Rev Immunol* 2006; 6: 772-783 [PMID: 16998510 DOI: 10.1038/nri1937]
- Waluga M, Hartleb M, Boryczka G, Kukla M, Zwirska-Korczala K. Serum adipokines in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 6912-6917 [PMID: 24944482 DOI: 10.3748/wjg.v20.i22.6912]
- Saxena A, Fletcher E, Larsen B, Baliga MS, Durstine JL, Fayad R. Effect of exercise on chemically-induced colitis in adiponectin deficient mice. *J Inflamm (Lond)* 2012; 9: 30 [PMID: 22909126 DOI: 10.1186/1476-9255-9-30]
- Nishihara T, Matsuda M, Araki H, Oshima K, Kihara S, Funahashi T, Shimomura I. Effect of adiponectin on murine colitis induced by dextran sulfate sodium. *Gastroenterology* 2006; 131: 853-861 [PMID: 16952554 DOI: 10.1053/j.gastro.2006.06.015]
- Batra A, Zeitz M, Siegmund B. Adipokine signaling in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2009; 15: 1897-1905 [PMID: 19408337 DOI: 10.1002/ibd.20937]
- Ponemone V, Keshavarzian A, Brand MI, Saclarides T, Abcarian H, Cabay RJ, Fletcher E, Larsen B, Durstine LJ, Fantuzzi G, Fayad R. Apoptosis and inflammation: role of adipokines in inflammatory bowel disease. *Clin Transl Gastroenterol* 2010; 1: e1 [PMID: 23238652 DOI: 10.1038/ctg.2010.1]

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利



英夫利昔与硫唑嘌呤联用与单药治疗炎症性肠病的Meta分析

石云华, 何松

石云华, 何松, 重庆医科大学附属第二医院消化内科 重庆市 400010

石云华, 主要从事炎症性肠病的研究。

作者贡献分布: 此课题设计由何松完成; 研究过程与数据分析由何松与石云华完成; 本论文写作由石云华完成。

通讯作者: 何松, 主任医师, 400010, 重庆市临江路74号, 重庆医科大学附属第二医院消化内科。hedoctor65@sina.com
电话: 023-63693323

收稿日期: 2015-01-16 修回日期: 2015-03-17

接受日期: 2015-03-23 在线出版日期: 2015-04-28

Infliximab and azathioprine combination therapy vs monotherapy for inflammatory bowel disease: A meta-analysis

Yun-Hua Shi, Song He

Yun-Hua Shi, Song He, Department of Gastroenterology, the Second Affiliated Hospital of Chongqing University of Medical Sciences, Chongqing 400010, China
Correspondence to: Song He, Chief Physician, Department of Gastroenterology, the Second Affiliated Hospital of Chongqing University of Medical Sciences, 74 Linjiang Road, Chongqing 400010, China. hedoctor65@sina.com

Received: 2015-01-16 Revised: 2015-03-17

Accepted: 2015-03-23 Published online: 2015-04-28

Abstract

AIM: To compare the efficacy and safety of infliximab (IFX) and azathioprine (AZA) combination therapy vs monotherapy in moderate to severe inflammatory bowel disease (IBD).

METHODS: A comprehensive literature search was performed in MEDLINE, EMBASE, PubMed, Ovid, Google, Wanfang database, Vip database,

China National Knowledge Infrastructure database (CNKI) and the Chinese biomedical literature database of randomized controlled clinical trials about IFX and AZA in IBD. Data of the included studies were extracted and their quality was evaluated to conduct a meta-analysis.

RESULTS: Based on the inclusion criteria, 6 prospective randomized controlled clinical studies were included in this study. Clinical remission rate and endoscopic remission rate were significantly improved in the combination group when compared with IFX or AZA monotherapy. However, there was no significant statistical difference in overall adverse reactions between the two groups.

CONCLUSION: For patients with moderate to severe IBD who failed the first-line treatment, combination of IFX and AZA is superior to monotherapy. Combination therapy can improve clinical remission and endoscopic mucosal healing efficacy, although overall adverse reactions show no significant difference compared with monotherapy.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Infliximab; Azathioprine; Inflammatory bowel disease

Shi YH, He S. Infliximab and azathioprine combination therapy vs monotherapy for inflammatory bowel disease: A meta-analysis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(12): 2003-2010 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2003.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i12.2003>

■背景资料

炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)是一种慢性系统性疾病, 本病发病病因尚不明确。其治疗标准是针对炎症的非特异性抑制, 然而, 有相当一部分患者因非特异性治疗伴随严重不良反应而无法服用。英夫利昔和其他针对肿瘤坏死因子的单克隆抗体在克罗恩患者临床缓解率方面已经体现出疗效。近年来, 越来越多的学者针对IBD治疗方案的选择作出研究。

■同行评议者

万军, 教授, 中国人民解放军总医院南楼老年消化科; 钟良, 主任医师, 上海市乌鲁木齐中路12号, 上海复旦大学附属华山医院; 潘秀珍, 教授, 主任医师, 福建省立医院消化科

研究背景

近年来, 众多学者研究证实英夫利昔与硫唑嘌呤联用比单药治疗IBD临床疗效好, 不良反应相当, 本研究为IBD治疗用药提供一定指导意义, 但此结论还有待于组织大规模、多中心的临床研究来进一步论证。

摘要

目的: 比较英夫利昔(infliximab, IFX)与硫唑嘌呤(azathioprine, AZA)联合用药与单药治疗中重度炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)的疗效及安全性, 用以指导IBD药物方案的选择。

方法: 从MEDLINE、EMBASE、PubMed、Ovid、谷歌、万方数据库、中国维普数据库、中国知网数据库以及中国生物医学文献数据库检索有关IFX与AZA联用及单药治疗IBD的随机对照试验, 并对纳入文献进行质量评价和数据提取进行Meta分析。

结果: 按照入选标准, 共纳入6篇随机对照试验文献, Meta分析结果显示: IFX与AZA联合用药治疗IBD的临床症状缓解率($RR = 1.33$, $95\%CI: 1.13-1.56$, $Z = 3.40$, $P = 0.0007$)、内镜检测有效率($RR = 1.29$, $95\%CI: 1.05-1.58$, $Z = 2.43$, $P = 0.02$)均优于IFX单药, 但两组间总体不良反应($RR = 1.01$, $95\%CI: 0.91-1.10$, $Z = 0.11$, $P = 0.91$)差异无统计学意义。联合用药治疗IBD临床症状缓解率($RR = 1.84$, $95\%CI: 1.53-2.20$, $Z = 6.54$, $P < 0.001$)、内镜检测有效率($RR = 2.06$, $95\%CI: 1.65-2.62$, $Z = 5.96$, $P < 0.0001$)均优于AZA单药, 但两组间总体不良反应($RR = 0.94$, $95\%CI: 0.86-1.03$, $Z = 1.34$, $P = 0.18$)差异无统计学意义。

结论: 对于一线治疗无效的中重度IBD, IFX与AZA联合用药优于IFX或AZA单药治疗。联合用药对临床缓解、内镜黏膜愈合均有明显的疗效, 且总不良反应与单药治疗比较差异无统计学意义。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 英夫利昔; 硫唑嘌呤; 炎症性肠病

核心提示: 本文研究结果表明英夫利昔联合硫唑嘌呤与单用英夫利昔或者硫唑嘌呤治疗炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)比较, 在临床缓解、内镜下黏膜愈合情况均有更好疗效, 且联合用药的总不良反应与英夫利昔或硫唑嘌呤单药治疗IBD差异无统计学意义。

石云华, 何松. 英夫利昔与硫唑嘌呤联用与单药治疗炎症性肠病的Meta分析. 世界华人消化杂志 2015; 23(12): 2003-2010
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2003.asp>
DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i12.2003>

0 引言

炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)主要包括溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)与克罗恩病(Crohn's disease, CD)^[1-3]。这两种肠道炎症性疾病的病因迄今均未完全明确, 而发病率在我国乃至亚洲地区呈增高趋势^[4]。由于其IBD反复发作, 部分患者可以伴随终身, 严重影响生活质量, 故其治疗备受重视。

在既往的若干年中, IBD传统药物(5-ASA、SASP)治疗的疗效仍不十分理想, 对于中至重度的患者, 糖皮质激素无论在UC还是CD都不能维持其长期缓解^[5]。对于激素依赖或无效的患者, 仅半数应用免疫抑制类药物有效^[6]。IBD发病的具体机制尚不清楚, 遗传、环境及免疫因素共同发挥了作用, 其中, 炎症因子过度表达是造成组织损伤的直接原因^[7-9]。多项研究^[10-13]表明, 肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)在IBD患者局部及全身表达异常, 在其发病中发挥了关键作用。因此, 抗TNF- α 治疗可能是阻断发病的一条理想途径。英夫利昔(infliximab, IFX)是一种基因重组的人鼠嵌合的TNF- α 的免疫球蛋白G1亚类单克隆抗体, 可直接中和TNF- α , 与巨噬细胞和T细胞表面表达的TNF- α 高亲和力结合, 并通过抗体依赖性细胞毒作用(antibody-dependent cellular cytotoxicity, ADCC)及补体依赖性细胞毒作用(complement-dependent cytotoxicity, CDC)机制发挥药理作用^[14-16]。目前IFX单抗已被多项研究证实对IBD的诱导缓解和维持治疗有明显的效果。硫唑嘌呤(azathioprine, AZA)为常用的免疫抑制剂, 是6-巯基嘌呤的咪唑衍生物, 目前较多用于IBD的治疗。对于临床上传统治疗效果不佳的中重度IBD患者, 关于IFX联合AZA治疗IBD的报道越来越多, 本篇文章通过Meta分析的方法对先前研究结果进行统计合并后再综合评价, 克服单个研究样本量小结果变异大的缺陷, 使结果分析更客观, 从而对有争议的研究结果得出一个较为明确的结论。

1 材料和方法

1.1 材料 查阅IFX与AZA治疗IBD的相关文献, 检索外文数据库检索式包括: IBD相关关键词“inflammatory bowel disease”、“ulcerative colitis”、“Crohn's disease”, 结合以下关键

表 1 纳入文献的一般特征

| 纳入的研究 | 例数(C/I/A) | 平均年龄(C/I/A) | 治疗对象 |
|----------------------------------|-------------|----------------|---------|
| Panaccione等 ^[17] 2014 | 80/78/79 | 38/38.5/40.7 | 中重度UC患者 |
| L é mann等 ^[21] 2006 | 57/0/56 | 27/0/28 | 中重度CD患者 |
| Ruffolo等 ^[19] 2010 | 169/169/170 | 34/35/35 | 中重度CD患者 |
| 段泽星等 ^[20] 2013 | 8/8/8 | 35.4/34.4/36.2 | 中重度CD患者 |
| 黄根等 ^[18] 2014 | 12/12/12 | 38.7/30.6/35.6 | 中重度UC患者 |
| 王智云等 ^[22] 2014 | 35/35/35 | >21/>21/>21 | 中重度CD患者 |

C: 英夫利昔与硫唑嘌呤联合用药; I: 英夫利昔; A: 硫唑嘌呤; UC: 溃疡性结肠炎; CD: 克罗恩病。

■ 相关报道

既往已有大量研究证实硫唑嘌呤对IBD的疗效, Van Assche等学者研究亦证实英夫利昔对IBD的治疗有较好的效果。近年来Lémann等研究证实英夫利昔与硫唑嘌呤联用治疗IBD疗效更佳。

词“infliximab”、“azathioprine”、“anti-tumor necrosis factor”以及“randomized”, “double-blind”, “placebo-controlled”关键词进行英文检索。检索中文数据库检索式包括: “炎症性肠病”、“溃疡性结肠炎”、“克罗恩病”, 以及结合英夫利昔单抗、硫唑嘌呤的关键词进行中文检索。查阅所有检出论文的参考文献作为补充。

1.2 方法

1.2.1 纳入标准: (1)研究类型为原始研究; (2)采用IFX及AZA联用治疗IBD的文献; (3)文献内容符合随机对照试验; (4)结果数据为计量资料的文章。

1.2.2 排除标准: (1)研究样本中每组低于5人; (2)结果数据仅以中位数及间距方式提供者; (3)非随机对照试验文献、会议摘要、综述、Letter to editor述评、病例报道等类型的文献。对于怀疑存在同一组数据多次发表的文献, 仅选择其中样本量最大者进行纳入。

1.2.3 文献质量评价: 因本研究所纳入文献属于随机对照研究, 故文献质量评价依据JADAD量表(牛津评分系统)标准进行。

统计学处理 所有统计分析过程在RevMan 5.1和STATA 12.0中完成, 比较结果以森林图表示。主要结局指标为临床缓解、内镜下黏膜修复。所有结果中计数资料统计结果采用优势比(odds ratio, OR)及其95%可信区间(confidence interval, CI)表示, 计量资料采用标准均数差(standard mean difference, SMD)及其95%CI表示。各文献之间的异质性采用Q检验, 并以 I^2 表示, 若 $I^2 > 50\%$, 则采用随机效应模型(random effects model, REM)对其合并量进行计算, 否则采用固定效应模型(fixed effect model, FEM)进行计算。我们采用敏感性分析以寻找纳入文

献中对结果具有潜在显著影响的文献, 为评价纳入文献的代表性, 我们采用发表性偏倚对所纳入文献进行计算, 并采用常用的Egger检验和Begg检验进行评价。异质性检验以 $P < 0.10$ 视为差异具有统计学意义, 其余所有统计推断以 $P < 0.05$ 视为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 文献检索 共检索到192篇与IFX单抗或AZA治疗IBD潜在可能有关的文献, 按照入选标准, 共有6篇纳入, 其中5篇文献JADAD评分 ≥ 3 分, 属于高质量文献, 文献特征如表1。

2.2 联合用药与IFX单药比较 Meta分析表明联合用药组比单用IFX组临床症状缓解率明显较高($RR = 1.33$, 95%CI: 1.13-1.56, $Z = 3.40$, $P = 0.0007$)(图1)。联合用药治疗IBD在内镜下检测治疗效果明显比单用IFX单抗更有效, 差异具有统计学意义($RR = 1.29$, 95%CI: 1.05-1.58, $Z = 2.43$, $P = 0.02$)(图2)。联合用药的严重不良反应发生率明显低于单用IFX单抗, 差异具有统计学意义($RR = 0.60$, 95%CI: 0.39-0.93, $Z = 2.31$, $P = 0.02$)(图3)。联合用药的总体不良反应发生率与单用IFX单抗之间未见明显统计学差异($RR = 1.01$, 95%CI: 0.92-1.10, $Z = 0.11$, $P = 0.91$)(图4)。

2.3 联合用药与AZA单药比较 联合用药组比单用AZA组临床症状缓解率明显较高($RR = 1.84$, 95%CI: 1.53-2.20, $Z = 6.54$, $P < 0.00001$)(图5)。联合用药治疗IBD在内镜下检测治疗效果明显比单用AZA更有效, 差异具有统计学意义($RR = 2.06$, 95%CI: 1.63-2.62, $Z = 5.96$, $P < 0.00001$)(图6)。联合用药的严重不良反应发生率明显低于单用AZA, 差异具有统计学意义($RR = 0.56$, 95%CI: 0.38-0.84, $Z = 2.81$, $P = 0.005$)(图7)。

■ 创新亮点

本文研究提示英夫利昔与硫唑嘌呤联用较单药治疗IBD达到临床缓解率及内镜下黏膜修复率高, 既往国内外该类文章仅研究单用英夫利昔或硫唑嘌呤治疗IBD的疗效, 本文研究为IBD治疗方案提供更多选择.

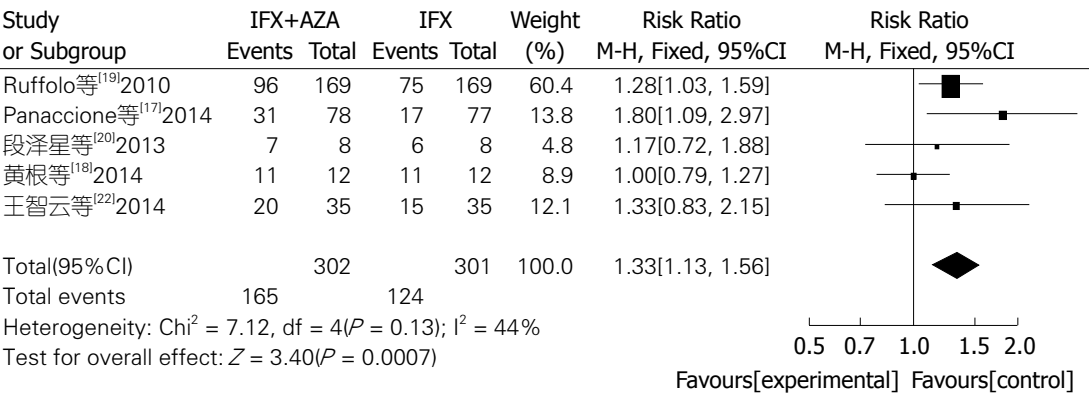


图 1 联合用药与单用英夫利西单抗临床缓解率的Meta分析. IFX: 英夫利昔; AZA: 硫唑嘌呤.

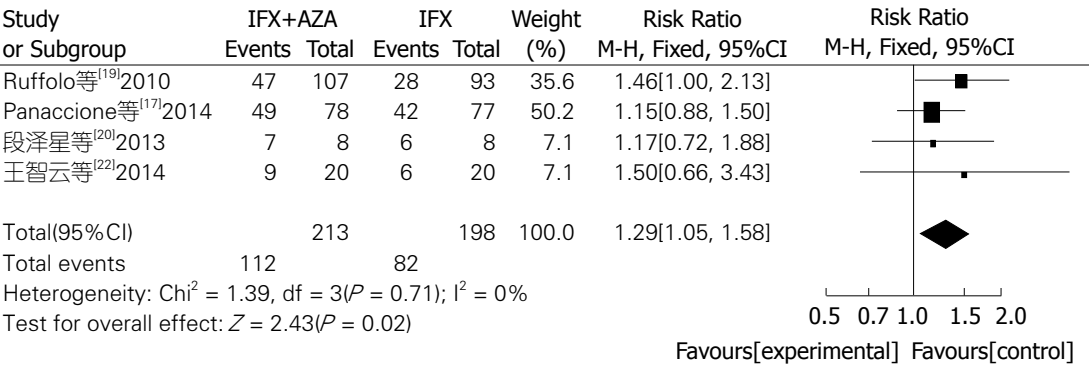


图 2 联合用药与单用英夫利西单抗内镜检测有效率的Meta分析. IFX: 英夫利昔; AZA: 硫唑嘌呤.

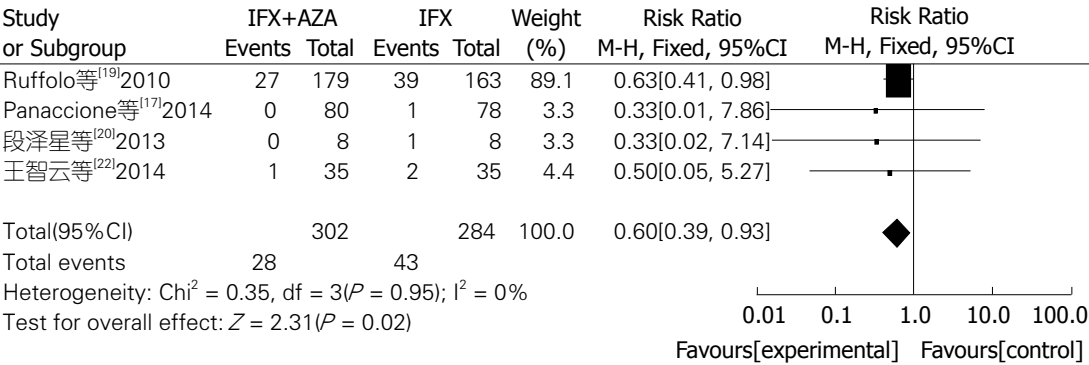


图 3 联合用药与单用英夫利西单抗严重不良反应发生的Meta分析. IFX: 英夫利昔; AZA: 硫唑嘌呤.

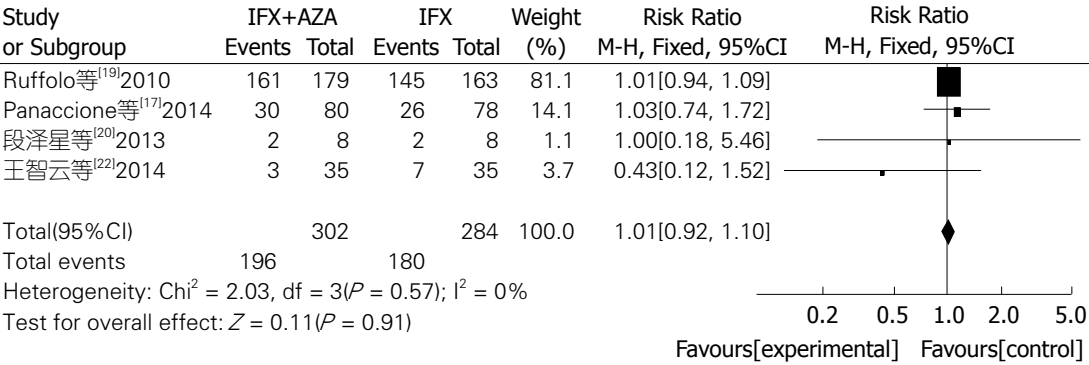


图 4 联合用药与单用英夫利西单抗总体不良反应发生的Meta分析. IFX: 英夫利昔; AZA: 硫唑嘌呤.

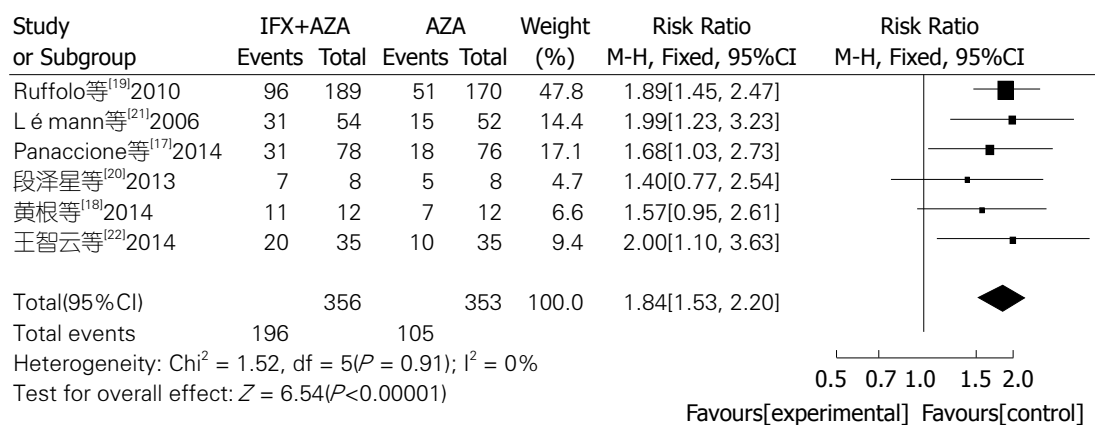


图 5 联合用药与单用硫唑嘌呤临床缓解率的Meta分析. IFX: 英夫利昔; AZA: 硫唑嘌呤.

■应用要点

该研究结果表明, 英夫利昔联合硫唑嘌呤与单用该两药比较, 对于常规药物治疗无效及对激素依赖或抵抗的中、重度IBD有更好的治疗效果, 且联合用药的总不良反应与英夫利昔或硫唑嘌呤单药治疗差异无统计学意义. 因此本研究为IBD治疗用药提供一定指导意义.

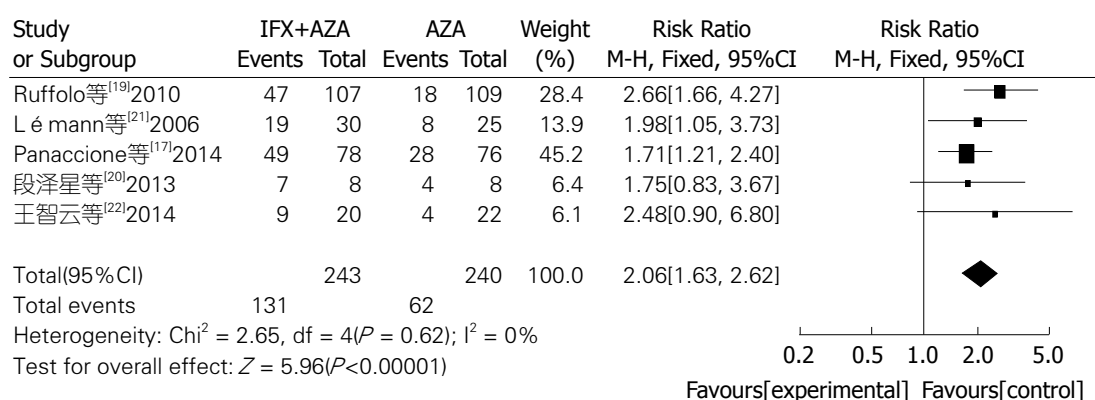


图 6 联合用药与单用硫唑嘌呤内镜检测有效率的Meta分析. IFX: 英夫利昔; AZA: 硫唑嘌呤.

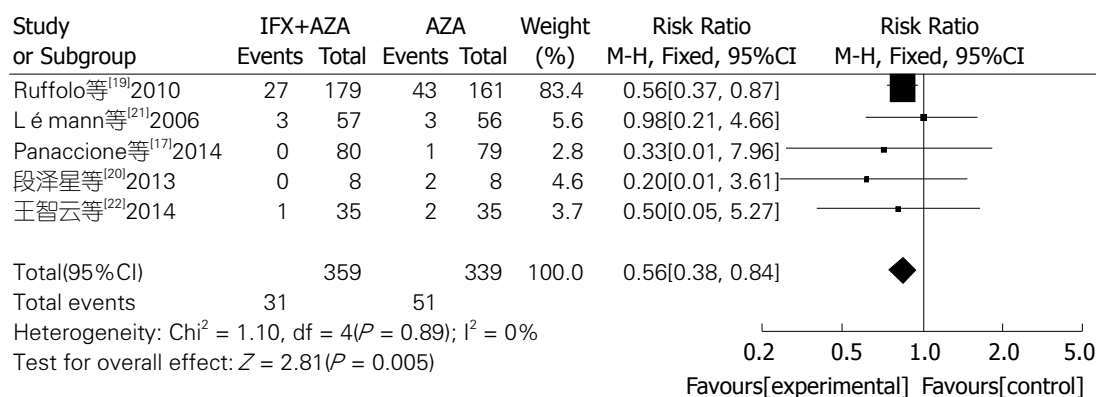


图 7 联合用药与单用硫唑嘌呤严重不良反应发生的Meta分析. IFX: 英夫利昔; AZA: 硫唑嘌呤.

联合用药的总体不良反应发生率与单用AZA之间差异无统计学意义($RR = 0.94$, $95\%CI: 0.86-1.03$, $Z = 1.34$, $P = 0.18$)(图8).

2.4 纳入文献发表偏倚分析 我们采用发表性偏倚对所纳入文献进行计算, 其检验结果显示无论是Egger回归还是Begg检验差异均无统计学意义, 无明显发表偏倚, 进一步说明本文研究结果具有一定可靠性(图9, 10).

3 讨论

本研究旨在分析IFX联合AZA治疗IBD的有效性. 对纳入的有关比较疗效的6篇文献进行系统评价, 其中2篇^[17,18]关于UC疗效(共273例患者), 4篇^[19-22]关于CD的疗效(共750例患者), 结果显示, IFX联合AZA比单用此两种药物其中任何一种治疗IBD更有效, 对患者腹痛、血便等临床症状缓解率较为明显, 可不同程度的减轻全

■ 同行评价

本研究立题有依据, 研究设计严谨, 查阅中高质量文献, 纳入和排除病例要求严格, 疗效判断统一, 统计分析科学, 结论可信. 对IBD的治疗有参考意义.

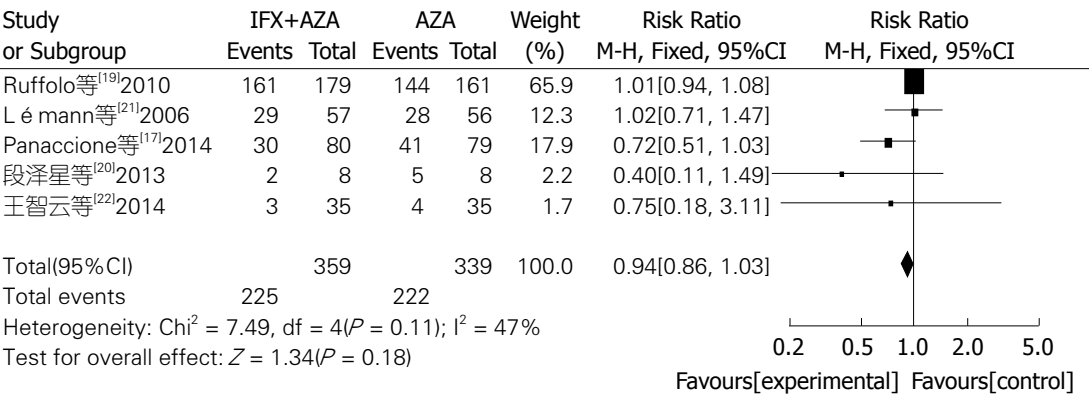


图 8 联合用药与单用硫唑嘌呤总体不良反应发生的Meta分析. IFX: 英夫利昔; AZA: 硫唑嘌呤.

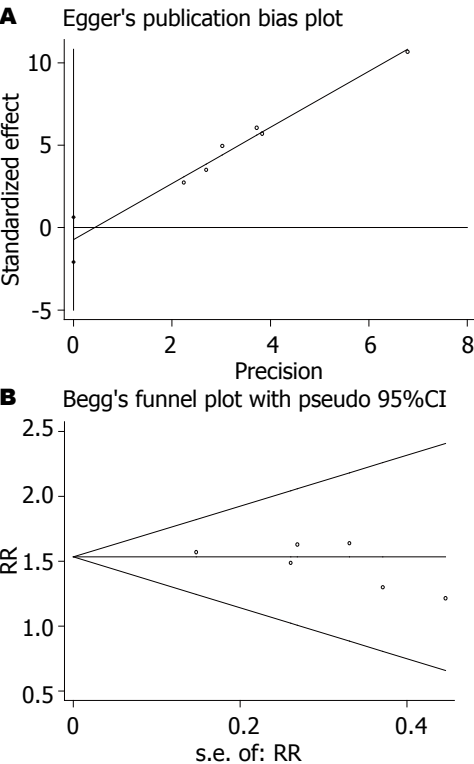


图 9 联合用药与英夫利西单药比较纳入文献发表性偏倚检验. A: Egger回归法, $P = 0.21$; B: Begg漏斗图法, $P = 0.13$.

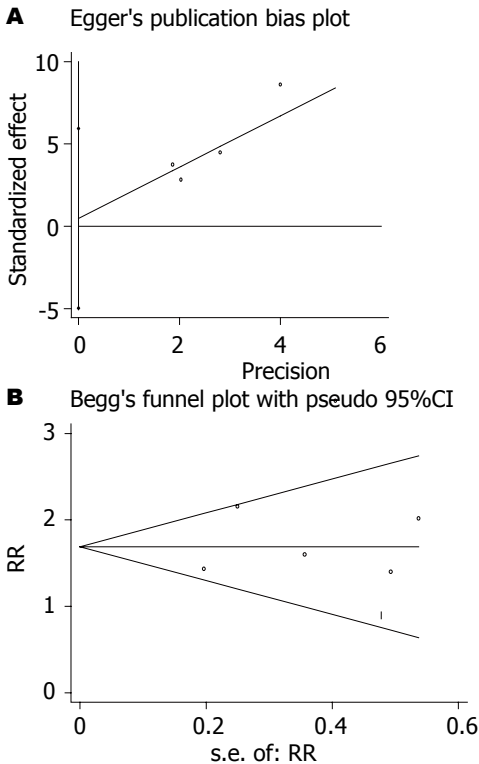


图 10 联合用药与硫唑嘌呤单药治疗纳入文献发表性偏倚检验. A: Egger回归法, $P = 0.81$; B: Begg漏斗图法, $P = 0.80$.

身症状, 减少手术治疗的机会, 降低IBD的活动指数, 提高生活质量, 降低IBD的死亡率和降低病变恶性变. 目前尚无足够资料明确何时可停止IFX联合AZA维持治疗. 最近有共识意见提出, IFX维持治疗达1年, 保持无糖皮质激素临床缓解、黏膜愈合及C反应蛋白水平正常者, 可考虑停用IFX, 继以免疫抑制剂维持治疗.

本研究中有些因素可能影响IFX联合AZA的疗效, 如患者年龄、疾病严重度、应用指征及药物剂量等, 而未进一步进行分层分析及亚组分析^[23-25]. 纳入的文献中, 且均以第1次临床

缓解作为疗效的判断, 以全面评估其疗效. 近年研究显示, IFX联合AZA治疗活动性IBD疗效优于单用IFX. IBD治疗的理想的终点目标是病情控制和防止复发, 而本Meta分析所检索到的和所纳入的研究, 其观察的结果都是大多为其临床活动指数的改变和内镜下改善的情况, 均为中间指标. 因此, 需要更多大型临床前瞻性的随机对照试验以评估其中长期疗效及肠外表现方面的疗效. 目前内镜随访评估IBD患者黏膜愈合情况已成为IBD药物治疗临床研究及日常临床实践的客观指标^[26-29]. 寻找影响

黏膜愈合的预测因素有助于选择最可能由生物制剂治疗获益的患者。

IBD患者经治疗后达到内镜下病变肠黏膜愈合与IBD预后改善的关系近年备受重视。并有主张应将内镜下肠黏膜愈合列为IBD疗效的评估指标。Colombel一项随机双盲对照研究^[19]显示, 26 wk疗程AZA、IFX、IFX+AZA组的内镜下肠黏膜愈合率分别为16.5%、30.1%及43.9%。虽然生物制剂促进肠黏膜愈合的疗效更快、更高, 但AZA作为广泛应用的传统治疗药物, 其黏膜愈合的作用及意义仍值得进一步研究。

总之, IFX联合AZA与单用IFX或者AZA比较, 对于常规药物治疗无效及对激素依赖或抵抗的中、重度UC及CD有更好的治疗效果, 在临床缓解、内镜下黏膜愈合情况均有肯定疗效, 且联合用药的总不良反应与IFX或AZA单药治疗差异无统计学意义。因此本研究为IBD治疗用药提供一定指导意义, 但此结论还有待于组织大规模、多中心的临床研究来进一步论证。在临床应用上, IFX及AZA的剂量与病情严重程度之间的关系、其对于肠外表现方面的疗效、远期预后的研究、与免疫抑制剂的疗效比较现均较少, 需进一步研究。

4 参考文献

- 1 El-Matary W. Patient-reported outcome measures in inflammatory bowel disease. *Can J Gastroenterol Hepatol* 2014; 28: 536-542 [PMID: 25390615]
- 2 Ghosh S. Are patient-reported outcome measures the way to go in inflammatory bowel disease? *Can J Gastroenterol Hepatol* 2014; 28: 535 [PMID: 25390614]
- 3 Komatsu YC, Capareli GC, Boin MF, Lellis R, Freitas TH, Simone K. Skin gangrene as an extraintestinal manifestation of inflammatory bowel disease. *An Bras Dermatol* 2014; 89: 967-969 [PMID: 25387503 DOI: 10.1590/abd1806-4841.20143001]
- 4 Ben Musa R, Gampa A, Basu S, Keshavarzian A, Swanson G, Brown M, Abraham R, Bruninga K, Losurdo J, DeMeo M, Mobarhan S, Shapiro D, Mutlu E. Hepatitis B vaccination in patients with inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 15358-15366 [PMID: 25386085 DOI: 10.3748/wjg.v20.i41.15358]
- 5 Kelly ME, Dodd J, Barry M. Triad of emboli in acute flare of ulcerative colitis. *Ir Med J* 2014; 107: 152-153 [PMID: 24908863]
- 6 [Pulmonary lesion in a female patient with hormone-dependent ulcerative colitis]. *Ter Arkh* 2012; 84: 52-55 [PMID: 22715664]
- 7 Elian SD, Souza EL, Vieira AT, Teixeira MM, Arantes RM, Nicoli JR, Martins FS. *Bifidobacterium longum* subsp. *infantis* BB-02 attenuates acute murine experimental model of inflammatory bowel disease. *Benef Microbes* 2015; 6: 277-286 [PMID: 25391346]
- 8 Kaniewska M, Bartnik W, Gonciarz M, Klopocka M, Linke K, Malecka-Panas E, Radwan P, Regula J, Rydzewska G. Iron deficiency anaemia in patients with inflammatory bowel disease: National Consultant for Gastroenterology Working Group Recommendations. *Prz Gastroenterol* 2014; 9: 259-263 [PMID: 25395998 DOI: 10.5114/pg.2014.46159]
- 9 Santana EF, Araujo EJ, Campanharo FF, Sarmiento SG, Saito CS, Moron FA. Tuberculosis in pregnancy: a challenging differential diagnosis for inflammatory bowel disease. *Ceska Gynekol* 2014; 79: 305-308 [PMID: 25398152]
- 10 Bressler B, Siegel CA. Beware of the swinging pendulum: anti-tumor necrosis factor monotherapy vs combination therapy for inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2014; 146: 884-887 [PMID: 24576727 DOI: 10.1053/j.gastro.2014.02.018]
- 11 Beigel F, Steinborn A, Schnitzler F, Tillack C, Breitenreiter S, John JM, Van Steen K, Laubender RP, Göke B, Seiderer J, Brand S, Ochsenkühn T. Risk of malignancies in patients with inflammatory bowel disease treated with thiopurines or anti-TNF alpha antibodies. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2014; 23: 735-744 [PMID: 24788825 DOI: 10.1002/pds.3621]
- 12 Dulai PS, Thompson KD, Blunt HB, Dubinsky MC, Siegel CA. Risks of serious infection or lymphoma with anti-tumor necrosis factor therapy for pediatric inflammatory bowel disease: a systematic review. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014; 12: 1443-1451; quiz e88-e89 [PMID: 24462626 DOI: 10.1016/j.cgh.2014.01.021]
- 13 Desai RJ, Rao JK, Hansen RA, Fang G, Maciejewski ML, Farley JF. Predictors of treatment initiation with tumor necrosis factor- α inhibitors in patients with rheumatoid arthritis. *J Manag Care Pharm* 2014; 20: 1110-1120 [PMID: 25351972]
- 14 Guicciardi ME, Werneburg NW, Bronk SF, Franke A, Yagita H, Thomas G, Gores GJ. Cellular inhibitor of apoptosis (cIAP)-mediated ubiquitination of phosphofurin acidic cluster sorting protein 2 (PACS-2) negatively regulates tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand (TRAIL) cytotoxicity. *PLoS One* 2014; 9: e92124 [PMID: 24633224 DOI: 10.1371/journal.pone.0092124]
- 15 Lee SH, Kim MJ, Kim DW, Kang CD, Kim SH. Amurensin G enhances the susceptibility to tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand-mediated cytotoxicity of cancer stem-like cells of HCT-15 cells. *Cancer Sci* 2013; 104: 1632-1639 [PMID: 24118446 DOI: 10.1111/cas.12299]
- 16 Shyu PT, Oyong GG, Cabrera EC. Cytotoxicity of probiotics from Philippine commercial dairy products on cancer cells and the effect on expression of c-fos and c-jun early apoptotic-promoting genes and Interleukin-1 β and Tumor Necrosis Factor- α proinflammatory cytokine genes. *Biomed Res Int* 2014; 2014: 491740 [PMID: 25276792 DOI: 10.1155/2014/491740]
- 17 Panaccione R, Ghosh S, Middleton S, Márquez JR, Scott BB, Flint L, van Hoogstraten HJ, Chen AC,

- Zheng H, Danese S, Rutgeerts P. Combination therapy with infliximab and azathioprine is superior to monotherapy with either agent in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2014; 146: 392-400.e3 [PMID: 24512909 DOI: 10.1053/j.gastro.2013.10.052]
- 18 黄根, 方念, 王农荣. 英夫利西单抗联合免疫抑制剂维持治疗溃疡性结肠炎的疗效. *实用临床医学* 2014; 15: 1-25
- 19 Ruffolo C, Scarpa M, Bassi N. Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2010; 363: 1086-1087; author reply 1087-1088 [PMID: 20848681 DOI: 10.1056/NEJMoa0904492]
- 20 段泽星, 罗俊卿, 李伟强. 英夫利西单抗联合硫唑嘌呤治疗中重度克罗恩病的疗效研究. *胃肠病学* 2013; 18: 229-232
- 21 Lémann M, Mary JY, Duclos B, Veyrac M, Dupas JL, Delchier JC, Laharie D, Moreau J, Cadot G, Picon L, Bourreille A, Sobahni I, Colombel JF. Infliximab plus azathioprine for steroid-dependent Crohn's disease patients: a randomized placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2006; 130: 1054-1061 [PMID: 16618399 DOI: 10.1053/j.gastro.2006.02.014]
- 22 王智云, 郑柳, 张明红. 英夫利昔单抗与硫唑嘌呤联用治疗克罗恩病临床疗效观察. *实用临床医药杂志* 2014; 18: 75-78
- 23 O'Meara S, Nanda KS, Moss AC. Antibodies to infliximab and risk of infusion reactions in patients with inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis* 2014; 20: 1-6 [PMID: 24280879 DOI: 10.1097/01.MIB.0000436951.80898.6d]
- 24 Schneeweiss S, Korzenik J, Solomon DH, Canning C, Lee J, Bressler B. Infliximab and other immunomodulating drugs in patients with inflammatory bowel disease and the risk of serious bacterial infections. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 30: 253-264 [PMID: 19438424 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2009.04037.x]
- 25 Steenholdt C, Svenson M, Bendtzen K, Thomsen OØ, Brynskov J, Ainsworth MA. Severe infusion reactions to infliximab: aetiology, immunogenicity and risk factors in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 34: 51-58 [PMID: 21535447 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2011.04682.x]
- 26 Camus M, Pariente B, Dray X, Allez M, Marteau P. Endoscopy as a prognostic marker in inflammatory bowel disease. *Dig Dis* 2013; 31: 351-356 [PMID: 24246986 DOI: 10.1159/000354691]
- 27 Carter D, Eliakim R. Current role of endoscopy in inflammatory bowel disease diagnosis and management. *Curr Opin Gastroenterol* 2014; 30: 370-377 [PMID: 24837226 DOI: 10.1097/MOG.0000000000000074]
- 28 Kim DH, Park SJ, Park JJ, Yun YH, Hong SP, Kim TI, Kim WH, Cheon JH. Effect of follow-up endoscopy on the outcomes of patients with inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci* 2014; 59: 2514-2522 [PMID: 24838498 DOI: 10.1007/s10620-014-3197-0]
- 29 Peyrin-Biroulet L, Bonnaud G, Bourreille A, Chevaux JB, Faure P, Filippi J, Laharie D, Vuitton L, Bulois P, Gonzalez F, Trang C, Koch S, Bernardini D, Cellier C. Endoscopy in inflammatory bowel disease: recommendations from the IBD Committee of the French Society of Digestive Endoscopy (SFED). *Endoscopy* 2013; 45: 936-943 [PMID: 24165822 DOI: 10.1055/s-0033-1344783]

编辑: 韦元涛 电编: 闫晋利



分级模式在老年胃肠道肿瘤择期手术患者心理护理中的应用

张敏, 徐桂华, 罗彩凤, 王维新, 孟娣娟

张敏, 徐桂华, 孟娣娟, 南京中医药大学护理学院 江苏省南京市 210023

张敏, 罗彩凤, 江苏大学医学院护理系 江苏省镇江市 212002

王维新, 江苏大学附属第一人民医院普外科 江苏省镇江市 212000

张敏, 讲师, 在读博士, 主要从事护理教育、临床护理研究。

江苏省高校哲学社会科学研究基金资助项目, No. 2012SJD630012

作者贡献分布: 此课题由张敏、徐桂华及罗彩凤共同设计; 研究过程由张敏、罗彩凤、王维新及孟娣娟共同完成; 数据分析由张敏、孟娣娟及徐桂华共同完成; 论文写作由张敏与徐桂华完成。

通讯作者: 徐桂华, 教授, 210023, 江苏省南京市仙林大学城内仙林大道138号, 南京中医药大学护理学院. xgh_88@126.com
电话: 025-85811115

收稿日期: 2015-02-13 修回日期: 2015-03-11

接受日期: 2015-03-18 在线出版日期: 2015-04-28

Clinical effects of graded psychological nursing care in elderly patients with digestive tract tumors undergoing elective surgery

Min Zhang, Gui-Hua Xu, Cai-Feng Luo,
Wei-Xin Wang, Di-Juan Meng

Min Zhang, Gui-Hua Xu, Di-Juan Meng, Nursing College, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210023, Jiangsu Province, China

Min Zhang, Cai-Feng Luo, Department of Nursing, Medical College, Jiangsu University, Zhenjiang 212002, Jiangsu Province, China

Wei-Xin Wang, Department of General Surgery, the First Affiliated People's Hospital of Jiangsu University, Zhenjiang 212000, Jiangsu Province, China

Supported by: University Philosophy Social Science Research Fund of Jiangsu Province, No. 2012SJD630012

Correspondence to: Gui-Hua Xu, Professor, Nursing College, Nanjing University of Chinese Medicine, 138 Xianlin Avenue, Xianlin University City, Nanjing 210023, Jiangsu Province, China. xgh_88@126.com

Received: 2015-02-13 Revised: 2015-03-11
Accepted: 2015-03-18 Published online: 2015-04-28

Abstract

AIM: To evaluate the clinical effects of graded psychological nursing care in elderly patients with gastrointestinal tumors undergoing elective surgery.

METHODS: One hundred and forty-five elderly patients undergoing selective surgery for gastrointestinal tumors were divided into two groups: an experimental group and a control group. The experimental group was given graded psychological nursing care, and the control group was given routine nursing care. Clinical effects were compared for the two groups

RESULTS: In the experimental group, scores of postoperative anxiety, depression, and sleep quality were significantly lower than those before operation ($P < 0.05$); in the control group, postoperative anxiety score was significantly lower than preoperative anxiety score ($P < 0.05$). In the experimental group, postoperative anxiety, depression and sleep quality scores were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$), and operation compliance and inpatient satisfaction scores were significantly higher than those in the control group ($P < 0.05$). The rate of poor compliance incidents in the experiment group was significantly lower than that in the control group ($P < 0.05$). Poor compliance incidents in the two group included

■背景资料

老年人是胃肠道肿瘤高发人群, 老年患者的交流能力与理解力降低, 加之手术创伤及手术的担心、害怕, 致使老年患者在围手术期产生焦虑、抑郁等负面情绪, 影响手术依从性及术后康复。现阶段心理护理, 缺乏具体的行为标准与准则, 多表现为护理人员对患者的说教或泛泛而谈, 缺乏针对性、个体化指导。因此, 本研究将分级模式引入心理护理中, 即根据患者术前心理状况的轻、重、缓、急进行分级, 在充分评估患者心理的基础上进行干预, 旨在改善老年患者的心理状况, 消除恐惧、焦虑等负面情绪, 使患者以良好的心态接受手术, 增加老年患者对手术的依从性, 促进康复。

■同行评议者

李连红, 主任护士, 大连医科大学附属第一医院护理部

■ 研究前沿

良好的心理状态利于疾病恢复, 心理护理越来越受到医护人员的重视, 但在实施过程中, 因医护人员教育背景中缺乏人文、心理学知识, 多数时候医护人员在开展心理护理时, 缺乏必要的手段和方法; 致使心理护理多流于形式; 或在实施过程中表现为面对患者的说教或泛泛而谈, 缺乏针对性; 同时也缺乏实施后具体的系统评价。因此, 如何将心理护理真正落到实处, 建立心理护理实施的标准与评价系统是目前值得探讨的问题。

unplanned extubation, failure to cough, not following diet directions, inappropriate self care for artificial anus, treatment, nursing or exercise rejection as early as possible and failure to control mood.

CONCLUSION: Graded psychological nursing care in elderly patients with digestive tract tumors undergoing elective surgery can enhance the patients' compliance and improve their satisfaction.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Graded model; Psychological nursing care; Elderly patients; Elective surgery; Digestive tract tumor

Zhang M, Xu GH, Luo CF, Wang WX, Meng DJ. Clinical effects of graded psychological nursing care in elderly patients with digestive tract tumors undergoing elective surgery. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(12): 2011-2016 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2011.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i12.2011>

摘要

目的: 探讨心理护理分级模式在老年胃肠道肿瘤择期手术患者中应用效果。

方法: 老年消化系肿瘤择期手术患者145例, 随机分为试验组和对照组, 实验组给予分级模式的心理护理, 对照组给予常规心理护理。

结果: (1) 实验组术后焦虑、抑郁、睡眠质量得分显著低于术前($P<0.05$); 对照组焦虑得分显著低于术前($P<0.05$); (2) 实验组术后焦虑、抑郁及睡眠质量得分显著低于对照组($P<0.05$); 手术依从性及住院满意度显著高于对照组($P<0.05$); (3) 实验组依从性差事件发生率显著低于对照组($P<0.05$); 两组依从性差主要在非计划性拔管、不能及时咳嗽、咳痰、不遵医嘱饮食、人工肛门自我护理落实不到位、拒绝治疗、护理、拒绝尽早下床活动、不能控制情绪方面。

结论: 分级模式的心理护理能有效缓解老年消化系肿瘤择期手术患者不良心理情绪, 增强手术依从性, 提高患者满意度, 利于手术及健康的恢复。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 分级模式; 心理护理; 老年患者; 择期手术;

消化系肿瘤

核心提示: 以焦虑自评量表(self-rating anxiety scale)与抑郁自评量表(self-rating depression scale)评定标准作为分级依据, 根据患者心理状态进行分级, 给予针对性、个体化的心理指导。发现实验组负性情绪、睡眠质量、手术依从性及满意度均好于对照组($P<0.05$)。表明分级模式心理护理能切实满足患者心理需求。

张敏, 徐桂华, 罗彩凤, 王维新, 孟娣娟. 分级模式在老年胃肠道肿瘤择期手术患者心理护理中的应用. *世界华人消化杂志* 2015; 23(12): 2011-2016 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2011.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i12.2011>

0 引言

胃肠道肿瘤是老年人的常见病、多发病, 手术切除是主要治疗方法, 胃肠道肿瘤手术创伤大、预后差; 老年患者因机体衰老, 手术耐受性降低, 导致疾病恢复时间延长, 易出现并发症; 因此, 如何更好地度过围手术期对老年患者康复是至关重要的。研究^[1,2]表明, 良好的心态和较高手术依从性能够促进患者康复; 而积极心态能增强健康信念、改善疾病认知、提高手术依从性^[2,3]; 老年患者因手术顾虑、丧偶、独居等原因易出现焦虑、抑郁、恐惧等心理^[4], 这些负性情绪促使老年患者免疫功能下降, 降低了手术的依从性, 影响手术顺利进行和术后恢复。因此, 如何作好老年胃肠道肿瘤择期手术患者的心理护理, 改善患者的心理状况, 提高手术依从性, 促进康复是值得探讨的问题, 本研究在老年胃肠道肿瘤择期手术患者中采用心理护理分级模式^[5], 即将分级概念引入心理护理中, 根据患者心理状态的轻、重、缓、急将患者进行分级, 在充分评估患者心理的基础上实施心理护理, 取得良好效果, 现报道如下。

1 材料和方法

1.1 材料 2014-01/2014-08在江苏大学附属人民医院选取年龄 >60 岁的老年肠道肿瘤择期手术患者145例, 纳入标准: 均符合手术指证、对自身疾病知情、具有良好沟通能力、自觉自愿参与。排除标准: 严重精神疾患、沟通障碍者。随机分为实验组和对照组。实验组平均年龄 64.24 ± 2.56 岁; 对照组平均年龄 66 ± 4.13

■ 相关报道

研究指出: 多数患者有焦虑、抑郁、恐惧、紧张等负面情绪, 老年患者由于认知缺乏及交流能力降低, 更易出现, 普外科老年患者中焦虑、抑郁两种负性情绪多见, 严重影响手术和机体康复。因此, 老年手术患者的心理护理尤为重要。

表 1 两组术前一般资料及负性情绪、睡眠质量的比较

| 临床资料 | 实验组 | 对照组 | χ^2 值 | P值 |
|---------|-----|-----|------------|-------|
| n | 72 | 73 | | |
| 性别 | | | 0.59 | >0.05 |
| 男 | 42 | 38 | | |
| 女 | 30 | 35 | | |
| 病种 | | | 0.45 | >0.05 |
| 胃癌 | 55 | 59 | | |
| 结直肠癌 | 17 | 14 | | |
| 合并症 | | | | |
| 高血压 | 24 | 18 | 0.97 | >0.05 |
| 糖尿病 | 6 | 9 | 0.52 | >0.05 |
| 冠心病 | 11 | 8 | 0.52 | >0.05 |
| SAS(分) | | | 0.28 | >0.05 |
| <50 | 10 | 8 | | |
| ≥50 | 62 | 65 | | |
| SDS(分) | | | 0.43 | >0.05 |
| <53 | 30 | 34 | | |
| ≥53 | 42 | 39 | | |
| PSQI(分) | | | 0.58 | >0.05 |
| <7 | 33 | 38 | | |
| ≥7 | 39 | 35 | | |

SAS: 焦虑自评量表; SDS: 抑郁自评量表; PSQI: 匹兹堡睡眠质量指数。

岁, 患者入院后24 h内进行一般资料、负性心理状况及睡眠质量评估, 差异无统计学意义($P>0.05$), 具有可比性(表1)。

1.2 方法 对照组随机给予心理护理; 实验组采用心理护理分级模式。

1.2.1 分级模式的心理护理: 心理护理分级模式^[5]是将分级概念引入心理护理中, 其核心是根据患者心理状态的轻、重、缓、急将进行分级, 在充分评估患者心理的基础上进行心理护理, 前提在于评估, 核心在于分级。研究^[3,6]表明: 大多数老年患者存在焦虑、抑郁、孤独、恐惧等负面情绪; 普外科老年患者中以焦虑、抑郁两种负性情绪多见^[6]; 因此, 本研究选用焦虑自评量表(self-rating anxiety scale, SAS)与抑郁自评量表(self-rating depression scale, SDS)作为心理护理分级模式的依据, 根据量表评定标准进行等级划分。具体如下: 根据患者术前得分(以SAS与SDS得分中最高一项作为参考值)与量表评定标准比较后进行分级, 达到重度焦虑或抑郁状态时划分为一级护理; 存在焦虑或抑郁状态, 但未达到严重程度者划分为二级护理; 无焦虑或抑郁状态者为三

级护理。

根据患者实际心理状况进行分级, 贯穿围手术期全过程。内容如下: (1)实验组患者, 入院后用《SAS自评量表》、《SDS自评量表》进行评定; 分为一级(严重焦虑或抑郁患者), 二级(轻、中度焦虑或抑郁患者), 三级(无焦虑或抑郁患者); (2)采用集体指导与个性化帮助相结合形式; (3)三级采用集体指导形式, 内容以共性护理为主; 一二级采用个体化帮助形式, 内容涵盖共性指导与个性帮助内容; (4)共性心理干预: 舒适环境: 保证病室环境清洁整齐, 术前每日上午十点和下午三点播放轻舒缓的音乐半小时; 良好沟通: 热情接待患者, 尊重患者隐私, 礼貌用语; 疾病知识教育: 包括治疗、护理方法, 术前准备事项, 饮食指导, 术后功能锻炼, 观察指标, 饮食营养及复查等; 术前2次、术后每周1次集中座谈, 鼓励患者充分发表意见; 放松技巧: 每日定时播放舒缓音乐; 术前2次集体进行放松技巧的学习, 包括深呼吸、冥想、腹式呼吸; 心理疏导: 鼓励患者讲述心里疑惑, 耐心倾听, 实时反馈; 鼓励家属给予及时关怀和耐心, 建立良好支持系统; (5)个体化护理: 配备专业护士, 采用面对面、多次短时交谈形式; 术前每日下午床边进行放松技巧的指导; 术后根据患者情况适时进行床边帮助; 重视评估, 及时发现问题, 选用相应心理护理措施, 做好记录; 阶梯式健康教育: 一级常规疾病、手术知识的讲解; 二级采用卡片、健康教育手册发放; 三级康复患者现身说法; 四级手术室、监护室的影像资料; 由浅入深引导患者深入了解手术流程和手术事宜; 治疗性沟通: 30 min/d以上; 鼓励家人对患者的陪伴, 防止发生意外; 积极语言鼓励, 正确应用非语言沟通技巧; 安全管理: 将刀具等危险性物品妥善保管, 密切注意患者情绪变化, 防止意外; 严重焦虑、抑郁患者给予药物治疗; 必要时请心理医师进行治疗。

1.2.2 评价指标: 两组患者心理状况比较: 采用SAS、SDS于入院24 h与术后1 wk进行测定, 两量表被广泛应用于人群心理健康调查, 具有良好的信度和效度。

SAS用于评价个体主观焦虑感受, 包含20个项目, 4级评分法, 评定患者现在或者过去1 wk内的焦虑情况, 各条目相加得总分, 分

创新盘点

目前心理护理的研究集中在护理措施的临床应用, 对于心理护理的分级研究较少, 本研究具有一定创新性。

应用要点

文中的心理护理分级模式具有一定应用价值, 分级标准易于操作, 可为心理护理的临床实践提供参考; 同时对于心理护理的实施标准与评价体系的建立, 具有一定借鉴作用。

表 2 两组手术前后自身负性情绪、睡眠质量比较 (mean ± SD, 分)

| 分组 | 实验组(n = 72) | | t值 | P值 | 对照组(n = 73) | | t值 | P值 |
|------|--------------|--------------|-------|------|--------------|--------------|-------|------|
| | 术前 | 术后 | | | 术前 | 术后 | | |
| SAS | 68.78 ± 3.67 | 58.23 ± 3.89 | 16.74 | 0.00 | 67.26 ± 2.67 | 60.78 ± 3.46 | 12.67 | 0.00 |
| SDS | 58.67 ± 6.12 | 55.23 ± 3.62 | 4.11 | 0.00 | 57.56 ± 6.37 | 56.68 ± 1.09 | 1.16 | 0.24 |
| PSQI | 8.96 ± 4.23 | 6.34 ± 3.14 | 4.22 | 0.00 | 7.34 ± 2.63 | 8.34 ± 4.11 | 1.75 | 0.08 |

SAS: 焦虑自评量表; SDS: 抑郁自评量表; PSQI: 匹兹堡睡眠质量指数。

表 3 两组术后负性情绪、睡眠质量、手术依从性及满意度比较 (mean ± SD, 分)

| 分组 | 实验组(n = 72) | 对照组(n = 73) | t值 | P值 |
|------|--------------|--------------|------|------|
| SAS | 58.23 ± 3.89 | 60.78 ± 3.46 | 4.17 | 0.00 |
| SDS | 55.23 ± 3.62 | 56.68 ± 1.09 | 3.26 | 0.00 |
| PSQI | 6.34 ± 3.14 | 8.34 ± 4.11 | 3.30 | 0.00 |
| 依从性 | 20.65 ± 4.98 | 18.99 ± 3.48 | 2.32 | 0.02 |
| 满意度 | 99.78 ± 6.34 | 98.02 ± 2.34 | 2.22 | 0.03 |

SAS: 焦虑自评量表; SDS: 抑郁自评量表; PSQI: 匹兹堡睡眠质量指数。

数越高, 焦虑水平越高. 本研究使用该量表标准分进行评定, 评价标准^[5]: SAS标准分70分以上为严重焦虑, 60-69分为中度焦虑, 50-59分为轻度焦虑。

SDS用于评价抑郁状态的轻重程度, 包含20项条目, 4级评分法, 请患者根据最近1 wk内感受选择, 累积各条目分为总分, 总分越高, 抑郁情绪越严重. 本研究中采用SDS中国常模结果进行评定, 评价标准^[5]: 53-62分为轻度抑郁, 63-72分为中度抑郁, 72分以上为重度抑郁。

两组患者睡眠质量比较: 采用具有良好信效度^[7]的睡眠质量指数问卷(Pittsburgh sleep quality index, PSQI)术后1 wk进行测定, 包括7个纬度: 主观睡眠质量、入睡时间、睡眠时间、睡眠效率、睡眠障碍、催眠药物和日间功能障碍. 按0-3分等级计分, 分值越高, 睡眠质量越差。

两组患者手术依从性比较: 出院前1天采用手术依从性问卷调查, 包含4个纬度, 服从手术、乐观情绪、术前准备工作、术后康复事项; 共12个条目, 涉及服药、饮食、运动、心理、管道管理、肠道功能锻炼6项, 按0-2分等级计分, 总得分越高手术依从性越好。

两组患者住院满意度比较: 采用医院自制满意度调查问卷进行调查。

统计学处理 采用SPSS17.0进行统计分

析, 采用t检验及 χ^2 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组手术前后自身负性情绪、睡眠质量比较 实验组术后焦虑、抑郁、睡眠质量得分显著低于术前($P<0.05$); 对照组焦虑得分显著低于术前($P<0.05$), 抑郁较术前得分低但差异无统计学意义, 睡眠质量得分高于术前但差异无统计学意义($P>0.05$)(表2)。

2.2 两组术后负性情绪、睡眠质量、手术依从性及满意度比较 实验组术后焦虑、抑郁及睡眠质量得分显著低于对照组($P<0.05$); 实验组手术依从性及住院满意度显著高于对照组($P<0.05$)(表3)。

2.3 两组依从性差事件发生率比较 实验组依从性差事件发生率显著低于对照组($\chi^2 = 2.87, P = 0.01$); 两组依从性差主要在非计划性拔管、不能及时咳嗽、咳痰、不遵医嘱饮食、人工肛门自我护理落实不到位、拒绝治疗、护理、拒绝尽早下床活动、不能控制情绪方面(表4)。

3 讨论

3.1 老年胃肠道肿瘤择期手术患者有负性情绪、手术依从性差 研究^[6,8-10]表明, 恶性肿瘤患

表 4 两组依从性差事件列表及发生率的比较 (%)

| 依从性差事件 | 实验组 | 对照组 |
|---------------|-----|-----|
| 非计划性拔管 | 1 | 2 |
| 不能及时咳嗽、咳痰 | 1 | 2 |
| 不遵医嘱饮食 | 0 | 3 |
| 人工肛门自我护理落实不到位 | 2 | 3 |
| 拒绝治疗、护理 | 0 | 4 |
| 拒绝尽早下床活动 | 1 | 3 |
| 不能控制情绪 | 0 | 2 |
| 依从性差事件例数 | 5 | 19 |

者存在心理问题, 以焦虑与抑郁情绪最为多见, 这种心理状态导致患者免疫力下降, 加之手术给患者带来的创伤和应激反应^[11], 严重影响疾病的康复, 老年患者, 由于生理机能老化, 手术耐受性降低、疾病恢复时间延长, 尤其是高龄老年人听力下降导致沟通障碍, 带给患者极大地焦虑、恐惧、害怕等情绪^[3,9,12]。本研究也发现: 两组老年患者中术前超过80%患者有焦虑情绪、超过50%患者有抑郁情绪、45%以上患者自述有睡眠问题、术后对照组患者睡眠问题较术前更严重, 分析原因可能与切口疼痛、留置管道、人工肛门不适应等有关。

3.2 分级模式心理干预能缓解老年胃肠道肿瘤患者的负性情绪、提高依从性 心理护理是整体护理的核心内容, 越来越受到医护人员重视, 但在实际工作中, 护理人员教育背景中人文、心理、社会学科知识相对欠缺, 加之工作量较重, 工作中就出现不能及时、准确把握患者心理状况, 缺乏针对性和个体化^[8], 造成目前临床心理护理干预不能针对患者实际问题, 多表现为在不同患者面前相同的安慰和泛泛的指导, 内容千篇一律, 缺乏个性化的指导。

老年胃肠道肿瘤择期手术患者, 一方面肿瘤本身给患者带来极大的身体不适, 同时出于对疾病预后的不确定性, 也给患者带来沉重的思想负担, 访谈中多数老年患者表示担心手术效果, 不能预知术后恢复情况, 担忧术后不能自理, 一半以上患者表示担心疾病的花费, 担忧给家庭及子女带来负担, 一些高龄老年患者在沟通的过程中由于听力和记忆力的减退, 需要家人的帮助, 甚至使用书写形式才能进行, 说明这部分人群急需专业化、个体化的心理指导与帮助。

心理护理分级模式是将分级概念引入心

理护理中, 前提在于评估, 核心在于分级。根据患者心理状态的轻、重、缓、急采取不同心理干预, 即在充分评估患者心理的基础上进行干预。研究^[3,9,12]表明: 大多数老年患者存在焦虑、抑郁、孤独等负面情绪; 普外科老年患者中以焦虑、抑郁两种负性情绪多见^[6]; 因此, 本研究选用SAS与SDS量表作为心理护理分级模式的制订标准, 根据量表通用标准进行划分等级; 具体执行形式是在患者入院24 h内进行综合心理状况评估, 根据结果, 进行分层次、阶段性心理指导; 模式采用集体心理指导与个体化心理帮助相结合; 内容涉及共性心理问题, 如良好环境的建立、疾病和手术知识的宣教等, 以及个体化心理帮助, 重视评估, 强调个体化沟通交流, 重点在于心理护理分级侧重点不同, 三级心理护理以共性心理护理措施与集体学习、指导为主, 一二级心理护理重点在于加强评估, 重视个体化交流、帮助和指导。研究^[11,13-15]表明: 正确的心理干预可以缓解患者焦虑、抑郁等不良情绪, 提高患者依从性; 也有学者发现分级模式心理护理在临床应用取得了良好效果^[2,5], 本研究也发现: 实验组术后心理状况、睡眠质量较术前有显著改善, 实验组术后心理状况、满意度、睡眠质量、手术依从性显著好于对照组。表明分级模式心理护理更加有利于对老年手术患者进行系统、专业性、个体化的关爱和指导, 使患者心理上对手术有充分的准备, 以更平稳的心态接受手术, 提高手术依从性, 促进疾病的康复; 也增加患者对护理人员的信任感, 利于护理措施的实施, 提高护理工作的满意度。

4 参考文献

- 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
- 冯亚宇. 冠状动脉搭桥择期手术患者心理分级护理模式探讨. 护理学杂志 2013; 28: 85-86
- 陆静. 老年患者心理护理的研究进展. 护理实践与研究 2014; 11: 25-27
- 李志霞. 老年胆道手术患者围手术期的心理护理体会. 中国医药指南 2013; 11: 534-535
- 杨敏. 心胸外科成年择期大手术患者分级心理护理模式的探讨. 广州: 中南大学, 2009: 1-128
- 丁晔. 老年患者围手术期的心理问题及护理干预. 现代临床医学 2013; 39: 381-382
- Friedman B, Price JL. Age-dependent cell death in the olfactory cortex: lack of transneuronal degeneration in neonates. *J Comp Neurol* 1986; 246: 20-31 [PMID: 3700716 DOI: 10.5665/sleep.2884]
- 胡全君. 胃肠恶性肿瘤手术患者抑郁、焦虑状况及其影响因素的研究. 山东: 青岛大学, 2012: 1-33

■名词解释

心理护理分级模式: 是将分级概念引入心理护理中, 其核心是根据患者心理状态的轻、重、缓、急进行分级, 在充分评估患者心理的基础上进行心理护理, 前提在于评估, 核心在于分级。

■ 同行评价

本文将分级模式引入心理护理中,并在胃肠道肿瘤择期手术的老年患者中进行实践,取得了良好的效果,值得借鉴。

- 9 许慧丽. 113例老年患者围手术期心理状态分析及护理对策的探讨. 中国初级卫生保健 2009; 23: 81-82
- 10 Gex-Fabry M, Geissbühler P, Raymond L. [The contribution of alcohol to nutrition: addition or substitution according to cultural origins]. *Soz Präventivmed* 1986; 31: 231-233 [PMID: 3765872 DOI: 10.1186/1471-2407-13-393]
- 11 刘秀兰, 任素珍, 支洪敏, 焦研. 术前心理干预对妇科手术患者围术期应激反应的影响. 山东医药 2012; 52: 69-70
- 12 廖珩, 魏君, 宋鑫, 洪玉环. 老年脑胶质瘤患者术后心理状况及其影响因素. 中国老年学杂志 2013; 33: 5971-5972
- 13 张雪丽, 谭莉, 孟凡文, 董慈, 霍晓辉, 牛巍巍, 纪素花. 心理干预或教育对胃镜检查患者血压、脉搏变化值、SAS评分及检查时间和呼吸抑制情况的影响. 世界华人消化杂志 2015; 23: 421-425
- 14 杜献, 阮淑萍, 朱剑峰. 小组心理干预对妊娠期糖尿病患者焦虑抑郁情绪及妊娠结局的影响. 世界华人消化杂志 2014; 22: 2069-2072
- 15 匀翠华. 老年患者围手术期的心理护理. 中国医学创新 2010; 7: 135-137

编辑: 韦元涛 电编: 闫晋利



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2015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》2013-2014 年电子版合订本正式发布

本刊讯 《世界华人消化杂志》(*World Chinese Journal of Digestology, WCJD*, print ISSN 1009-3079, online ISSN 2219-2859, DOI: 10.11569) 2013-2014年电子版合订本在百世登出版集团有限公司(Baishideng Publishing Group Inc)网站已正式发布, 可以免费下载使用. 请作者和读者访问*WCJD*电子版合订本, 见: <http://www.wjgnet.com/bpg/e-boundjournals.htm>. (郭鹏)

辛伐他汀联合培菲康在老年高脂血症中的疗效及安全性

段晓伟, 唐郡, 刘卫, 孔德润

段晓伟, 孔德润, 安徽医科大学第一附属医院消化内科 安徽省合肥市 230022

段晓伟, 唐郡, 刘卫, 中国人民解放军105医院消化内科 安徽省合肥市 230032

段晓伟, 主治医师, 主要从事消化系统疾病的研究。

国家自然科学基金资助项目, No. 81271736

国家级大学生创新创业训练计划基金资助项目, No. 201410366001

作者贡献分布: 此课题由段晓伟与孔德润设计; 研究过程由段晓伟、唐郡、刘卫及孔德润操作完成; 试剂提供与数据分析由段晓伟完成; 本论文写作由段晓伟完成。

通讯作者: 孔德润, 教授, 主任医师, 博士生导师, 230022, 安徽省合肥市蜀山区绩溪路218号, 安徽医科大学第一附属医院消化内科. kongderun168@163.com

电话: 0551-62922039

收稿日期: 2015-02-04 修回日期: 2015-03-05

接受日期: 2015-03-12 在线出版日期: 2015-04-28

Efficacy and safety of simvastatin combined with Bifico for elderly patients with hyperlipidemia

Xiao-Wei Duan, Jun Tang, Wei Liu, De-Run Kong

Xiao-Wei Duan, De-Run Kong, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230022, Anhui Province, China
Xiao-Wei Duan, Jun Tang, Wei Liu, Department of Gastroenterology, the 105th Hospital of PLA, Hefei 230032, Anhui Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81271736; the National College Student Innovation and Entrepreneurship Training Program, No. 201410366001

Correspondence to: De-Run Kong, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, 218 Jixi Road, Shushan District, Hefei 230022, Anhui Province, China. kongderun168@163.com

Received: 2015-02-04 Revised: 2015-03-05

Accepted: 2015-03-12 Published online: 2015-04-28

Abstract

AIM: To investigate the efficacy and safety of

simvastatin combined with Bifico in the treatment of elderly patients with hyperlipidemia.

METHODS: Ninety-two elderly patients with hyperlipidemia were randomly assigned to a study group (46 cases) and a control group (46 cases). Patients in the study group were treated with simvastatin combined with Bifico, while those in the control group were treated with simvastatin. After 8 wk of treatment, the efficacy and the changes in the lipid levels in the two groups were observed, and the incidence of adverse reactions was recorded.

RESULTS: There was a statistically significant difference between the study group and the control group in the total effective rate (88.64% vs 71.73%, $P < 0.05$). Total cholesterol (TC), triglycerides (TG) and low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) showed significant differences in both groups between before and after treatment ($P < 0.05$). After treatment, TC, TG and LDL-C in the study group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). The incidences of adverse reactions, such as gastrointestinal discomfort and elevated alanine aminotransferase (ALT), in the study group were significantly lower than those in the control group (21.74% vs 6.52%, 17.39% vs 4.35%, $P < 0.05$).

CONCLUSION: Simvastatin combined with Bifico has good efficacy and safety in elderly patients with hyperlipidemia.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Simvastatin; Bifico; Elderly; Hyperlipidemia; Efficacy; Safety

背景资料

高脂血症是心脑血管疾病的危险因素, 会严重威胁老年患者的生理和心理健康。该疾患发病率高, 且普通降脂药物治疗效果不甚满意。

同行评议者

马欣, 主任医师, 甘肃省人民医院消化科

■ 研发前沿

目前高脂血症的研究热点主要集中在发病机制及治疗药物方面, 但是临床研究中存在结论不统一的问题, 因此亟需多中心、大样本的临床研究。

Duan XW, Tang J, Liu W, Kong DR. Efficacy and safety of simvastatin combined with Bifico for elderly patients with hyperlipidemia. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(12): 2017-2021 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2017.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i12.2017>

摘要

目的: 观察辛伐他汀联合培菲康治疗老年高脂血症的临床疗效及安全性。

方法: 选择老年高脂血症患者92例为研究对象, 随机分为试验组和对照组各46例。试验组患者口服辛伐他汀及培菲康治疗, 对照组单用辛伐他汀治疗, 共治疗8 wk。观察两组治疗有效率、治疗前后血脂水平变化情况以及不良反应的发生率。

结果: 试验组和对照组的治疗的总有效率差异具有统计学意义(88.64% vs 71.73%, $P < 0.05$); 两组患者治疗前后相比, 总胆固醇(total cholesterol, TC)、甘油三酯(triglycerides, TG)及低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)明显降低, 差异具有统计学意义($P < 0.05$), 且治疗组治疗后较对照组治疗后改善更加显著($P < 0.05$); 观察组胃肠道不适及丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)升高的发生率明显低于对照组(21.74% vs 6.52%, 17.39% vs 4.35%, $P < 0.05$)。

结论: 辛伐他汀联合培菲康治疗老年高脂血症安全有效, 值得临床推广应用。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 辛伐他汀; 培菲康; 老年; 高脂血症; 疗效; 安全性

核心提示: 培菲康作为一种肠道有益菌复合制剂, 在改善老年高脂血症血脂水平及控制因高脂血症产生的不适症状方面存在一定作用。辛伐他汀联合培菲康治疗老年高脂血症安全有效, 值得在临床上进行推广。

■ 相关报道

国内外相关研究对于不同微生物制剂单独或者联合使用在高脂血症及脂肪肝治疗中的作用进行了报道, 为微生物制剂的使用提供了理论依据。

段晓伟, 唐郡, 刘卫, 孔德润. 辛伐他汀联合培菲康在老年高脂血症中的疗效及安全性. *世界华人消化杂志* 2015; 23(12): 2017-2021 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2017.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i12.2017>

0 引言

高脂血症(hyperlipidemia)也称作血脂异常,

指的是由于脂代谢异常或者其他原因导致的血清脂质高于正常水平, 例如总胆固醇(total cholesterol, TC)、甘油三酯(triglycerides, TG)过高或者高密度脂蛋白胆固醇(high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C)过低^[1,2]。随着生活水平的提高和生活节奏加快, 饮食结构和生活方式发生着改变, 以肥胖、高脂血症、高血压为代表的代谢性疾病的发病率逐渐升高, 增加了心血管疾病及糖尿病的风险。尤其是我国正逐步步入老龄化社会, 老年高脂血症将对老年患者的健康和寿命带来巨大危害, 对社会经济造成沉重负担。因此, 对于老年高脂血症的预防和治疗受到了越来越多的重视, 相关的治疗药物受到更多的关注。本研究主要通过对双歧杆菌三联活菌胶囊(培菲康)治疗老年高脂血症的效果和安全性进行分析, 旨在为老年高脂血症的治疗提供一种安全有效的方法。

1 材料和方法

1.1 材料 依据《中国成人血脂异常防治指南》(2007年)的标准^[3], 选择2013-03/2014-09解放军105医院门诊及住院的血脂异常老年患者92例为研究对象。其中男49例, 女43例; 年龄56-84岁, 平均年龄66.4岁±10.3岁。将其随机分为两组, 对照组46例, 其中男25例, 女21例, 平均年龄66.7岁±9.5岁; 试验组46例, 其中男24例, 女22例, 平均年龄65.6岁±9.7岁。两组患者在性别、年龄及血脂水平方面差异无统计学意义($P > 0.05$), 具有可比性。所有病例均排除慢性肝、肾功能不全、甲状腺功能减退、消化系统慢性疾病、长期服用药物及酗酒引起的继发性高脂血症, 并排除近1 mo内服用降脂或者调脂药物的患者。本研究所有受试对象均签署知情同意书, 完全符合由我国人体试验委员会制订的伦理学标准。辛伐他汀, 杭州默沙东制药有限公司, 商品名舒降之, 20 mg/片; 双歧杆菌三联活菌胶囊, 上海信谊药厂有限公司, 商品名培菲康, 210 mg/粒。

1.2 方法

1.2.1 治疗: 对照组患者睡前给予口服辛伐他汀, 20 mg, 1次/d; 试验组在辛伐他汀治疗的基础上加用双歧杆菌三联活菌胶囊, 420 mg, 3次/d。两组疗程均为8 wk。两组患者在服药期间保持服药前的生活方式及饮食习惯。

1.2.2 观察指标: (1)疗效指标观察: 观察治疗前和治疗8 wk后血清TC、TG、HDL-C、低密度

表 1 两组治疗效果比较

| 分组 | 显效(<i>n</i>) | 有效(<i>n</i>) | 无效(<i>n</i>) | 总有效率(%) |
|------------|----------------|----------------|----------------|---------|
| 对照组 | 16 | 17 | 13 | 71.73 |
| 试验组 | 22 | 19 | 5 | 88.64 |
| χ^2 值 | | | | 4.42 |
| <i>P</i> 值 | | | | 0.036 |

■ 创新亮点

本文使用复合微生态制剂联合他汀类降脂药物治疗老年高脂血症,更加侧重于药物的不良反应及患者的主观症状。

表 2 两组治疗前后血脂水平的比较 (mean ± SD, mg/dL)

| 分组 | 时间 | TC | TG | HDL-C | LDL-C |
|-----|-----|---------------------------|---------------------------|-------------|---------------------------|
| 对照组 | 治疗前 | 6.95 ± 0.56 | 3.51 ± 0.40 | 1.45 ± 0.57 | 4.33 ± 0.75 |
| | 治疗后 | 5.02 ± 0.42 ^{ac} | 1.84 ± 0.38 ^{ac} | 1.57 ± 0.51 | 3.53 ± 1.16 ^{ac} |
| 试验组 | 治疗前 | 7.03 ± 0.75 | 3.69 ± 0.35 | 1.39 ± 0.54 | 4.34 ± 0.76 |
| | 治疗后 | 3.77 ± 0.44 ^a | 1.32 ± 0.31 ^a | 1.46 ± 0.52 | 3.02 ± 0.92 ^a |

^a*P*<0.05 vs 本组治疗前; ^c*P*<0.05 vs 试验组治疗后。TC: 总胆固醇; TG: 甘油三酯; HDL-C: 高密度脂蛋白胆固醇; LDL-C: 低密度脂蛋白胆固醇。

表 3 两组主要不良反应发生率比较 [*n* = 46, *n*(%)]

| 分组 | 胃肠道反应 | ALT升高 | CK升高 |
|------------|-----------|----------|---------|
| 对照组 | 10(21.74) | 8(17.39) | 3(7.69) |
| 试验组 | 3(6.52) | 2(4.35) | 2(5.13) |
| χ^2 值 | 4.389 | 4.039 | 0.000 |
| <i>P</i> 值 | 0.036 | 0.044 | 1.000 |

ALT: 丙氨酸氨基转移酶; CK: 肌酸激酶。

脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C); (2)可能出现的不良反应: 包括检测肌酸激酶(creatine kinase, CK)、血尿素氮(blood urea nitrogen, BUN)、肌酐(creatinine, Cr)和丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)。不适症状观察: 胃肠道症状、横纹肌溶解征、周围神经感觉异常以及精神抑郁症状。

1.2.3 疗效评定标准: 根据1998年卫生部颁发的心血管药物临床研究指导原则^[4]进行评定, (1)显效: TG下降≥40%, TC下降≥20%, HDL-C上升≥0.26 mmol/L; (2)有效: TG下降达20%-40%, TC下降达10%-20%, HDL-C上升达0.18-0.26 mmol/L; (3)无效: 不符合上述标准者; 总有效率 = 显效率+有效率。

统计学处理 数据应用SPSS19.0统计软件对进行分析, 计量数据以mean ± SD表示, 符合正态分布的数据采用*t*检验; 计数资料采用例数(*n*)和率(%)表示, 采用 χ^2 检验。均采用双侧概

率检验, *P*<0.05为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组疗效比较 两组治疗后结果显示, 试验组总有效率为88.64%, 对照组总有效率为71.73%, 两组治疗效果比较有统计学差异(*P*<0.05)(表1)。

2.2 血清指标变化 两组患者治疗前血清指标(TG、TC、HDL-C、LDL-C)水平差异无统计学意义(*P*>0.05)。治疗后两组血清学指标(TG、TC、LDL-C)均有明显下降(*P*<0.05), 但试验组较对照组下降更为明显(*P*<0.05)(表2)。

2.3 两组主要不良反应比较 对照组胃肠道不良反应发生率明显高于试验组(*P*<0.05), 主要表现为腹胀、腹泻及便秘; 对照组ALT升高发生率明显高于试验组(*P*<0.05), 但均未超过正常上限1倍; 两组均有患者出现CK轻度升高, 但发生率比较差异无统计学意义(*P*>0.05)(表3)。

■ 应用要点

本研究结果为老年高脂血症患者的治疗提供了一种安全、有效的方法, 值得临床推广。

■ 名词解释

高脂血症: 也称为血脂异常, 指的是由于脂代谢异常或者其他原因导致的血清脂质高于正常水平, 例如总胆固醇、甘油三酯过高, 或者高密度脂蛋白胆固醇过低。

3 讨论

高脂血症是心脑血管疾病的危险因素, 与高血压、冠状动脉心脏疾病、脑血管疾病以及肥胖密切相关, 同时他会严重威胁患者的生理和心理健康^[5]。尤其是在老年群体中, 由于其机体代谢和代偿能力下降, 高脂血症可以加速动脉粥样硬化, 导致的心血管意外的风险增加。而通过降脂治疗, 控制血液中TC和TG水平可以有效减少心脑血管事件的发生^[6]。本研究发现, 辛伐他汀联合培菲康在治疗老年高脂血症患者中疗效显著, 且不良反应小, 为控制老年患者的血脂水平提供了一种治疗方法。

传统的降脂治疗多采用他汀类药物。作为羟二甲戊二酰辅酶A(dimethyl hydroxyl coenzyme A, HMG-CoA)还原酶抑制剂, 他汀类药物可以降低胆固醇的水平, 进而延缓与胆固醇密切相关的动脉粥样硬化的发展, 从而降低心血管疾病的发病率^[7]。但在临床工作中, 一些患者使用了较大剂量的他汀类药物后仍不能很好的控制血脂^[8], 且该类药物可能出现包括肝功能异常、胃肠道反应、周围神经感觉异常等不良反应^[9], 导致部分患者不能耐受。

目前, 脂代谢与肠道菌群的关系, 无论在动物实验还是人体试验中均得到证实^[10]。肠道内的乳酸杆菌及双歧杆菌等可以通过减少血清胆固醇在肠道的吸收, 以及增加肝脏对于胆固醇的利用从而达到控制胆固醇水平的效果^[11]。而乳酸杆菌、双歧杆菌及肠球菌数量的减少会影响胆固醇转化利用的过程, 使血脂增高。Tsai等^[12]研究发现, 无论在体内还是体外, 乳酸杆菌均能够影响胆固醇的代谢, 达到降低TC、TG及LDL-C的作用。国内研究^[13]表明, 肠道微生物生态制剂可降低血中TC与TG水平, 伴有肠道菌群失调的脂肪肝患者应用降脂药物后, TC及TG降低幅度显著低于无肠道菌群失调的患者。本试验采用的微生物生态制剂为双歧杆菌、粪肠球菌和嗜乳酸杆菌适当配制成的活菌制剂, 属于混合菌, 而本研究结果同样显示, 试验组患者在联合使用微生物生态制剂后, 降脂效果明显优于对照组。提示微生物生态制剂联合他汀类药物在治疗高脂血症方面效果显著。

肠道菌群不仅可以影响脂质代谢, 脂质异常同样可以影响肠道菌群。高脂血症时, 肠道微生物的生存环境发生变化, 改变了的物质结构及理化性质通过影响乳酸杆菌、双歧杆菌

和肠球菌等肠道正常菌群的生长繁殖和新陈代谢, 使其数量减少, 而肠杆菌则相对增多, 从而产生菌群失调, 产生腹泻、腹胀、嗝气等肠道功能紊乱的症状。有研究^[14]表明, 高脂饮食可明显降低大鼠肠道乳酸杆菌和双歧杆菌数量。Hekmatdoost等^[15]研究发现, 喂养高动物脂肪的小鼠粪便中益生菌数目减少, 而拟杆菌数目增多。老年人生理功能减退, 其功能性胃肠疾病的发病率增高^[16], 而高脂血症的老年患者则更容易出现消化系症状。使用肠道微生物生态后, 在控制血脂的同时, 可以改善肠道菌群失调, 从而缓解消化系不适症状, 避免肠道菌群失调与高脂血症相互作用的恶性循环。

微生物生态制剂可以通过抑制革兰氏阴性菌的异常增殖, 减少乙醇、内毒素的产生, 同时通过抑制由于细菌易位产生的肝脏先天免疫和诱导的肝氧化损伤^[17], 对肝脏产生保护作用, 从而改善因为高脂血症疾病本身以及使用他汀类药物导致的肝脏损害。另外, 益生菌也可以通过脑-肠轴中的神经递质5-羟色胺作用于中枢神经系统, 对情绪产生影响^[18], 从而缓解因为腹部不适及使用他汀类药物导致的抑郁等情绪。本研究发现, 试验组在药物不良反应发生率方面要明显低于对照组, 提示培菲康在预防他汀类药物的不良反应方面起到一定作用。

总之, 培菲康作为一种肠道有益菌复合制剂, 在改善老年高脂血症血脂水平及控制因高脂血症产生的不适症状方面存在一定作用。辛伐他汀联合培菲康治疗老年高脂血症安全有效, 值得在临床上进行推广。

4 参考文献

- Imes CC, Austin MA. Low-density lipoprotein cholesterol, apolipoprotein B, and risk of coronary heart disease: from familial hyperlipidemia to genomics. *Biol Res Nurs* 2013; 15: 292-308 [PMID: 22531366 DOI: 10.1177/1099800412436967]
- Peter R, Bajwa H, Anthony S. Hyperlipidaemia and cardiovascular disease -- newer antihyperglycaemic agents and cardiovascular disease. *Curr Opin Lipidol* 2013; 24: 189-190 [PMID: 23481234 DOI: 10.1097/MOL.0b013e32835ec5f5]
- 中国成人血脂异常防治指南制订联合委员会. 中国成人血脂异常防治指南. *中华心血管病杂志* 2007; 35: 390-419
- 黄熙涯, 沈波. 阿托伐他汀与辛伐他汀治疗高脂血症的疗效比较. *当代医学* 2011; 17: 131-132
- Kim E, Febbraio M, Bao Y, Tolhurst AT, Epstein JM, Cho S. CD36 in the periphery and brain synergizes in stroke injury in hyperlipidemia. *Ann Neurol* 2012; 71: 753-764 [PMID: 22718544 DOI: 10.1002/ana.23569]

- 6 张军亚. 不同剂量瑞舒伐他汀钙治疗老年高脂血症患者的疗效观察. 中国现代药物应用 2014; 8: 168-169
- 7 Tzefos M, Olin JL. 3-hydroxyl-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitor use in chronic liver disease: a therapeutic controversy. *J Clin Lipidol* 2011; 5: 450-459 [PMID: 22108148 DOI: 10.1016/j.jacl.2011.06.013]
- 8 张冬青, 潘洪涛. 辛伐他汀联合选择性胆固醇吸收抑制剂依折麦布治疗高脂血症的临床疗效观察. 中国临床研究 2012; 25: 237-238
- 9 王加良, 张艳丽, 赵玉梅. 他汀类药物治疗高脂血症不良反应临床分析. 卫生软科学 2014; 28: 51-52
- 10 易园圃, 姚萍. 脂代谢与肠道菌群关系的研究进展. 医学综述 2013; 19: 991-994
- 11 Chen D, Yang Z, Chen X, Huang Y, Yin B, Guo F, Zhao H, Zhao T, Qu H, Huang J, Wu Y, Gu R. The effect of *Lactobacillus rhamnosus* hsryfm 1301 on the intestinal microbiota of a hyperlipidemic rat model. *BMC Complement Altern Med* 2014; 14: 386 [PMID: 25300818 DOI: 10.1186/1472-6882-14-386]
- 12 Tsai CC, Lin PP, Hsieh YM, Zhang ZY, Wu HC, Huang CC. Cholesterol-lowering potentials of lactic acid bacteria based on bile-salt hydrolase activity and effect of potent strains on cholesterol metabolism in vitro and in vivo. *ScientificWorldJournal* 2014; 2014: 690752 [PMID: 25538960 DOI: 10.1155/2014/690752]
- 13 郑军. 肠道菌群失调与脂肪肝患者血脂和丙氨酸氨基转移酶的变化研究. 中国微生态学杂志 2007; 19: 161-162
- 14 徐仁应, 万燕萍, 方启宇, 陆薇, 张洪波, 蔡威. 高脂饮食对大鼠肠道益生菌和肝脂肪含量的影响. 营养学报 2011; 33: 367-375
- 15 Hekmatdoost A, Feizabadi MM, Djazayeri A, Mirshafiey A, Eshraghian MR, Yeganeh SM, Sedaghat R, Jacobson K. The effect of dietary oils on cecal microflora in experimental colitis in mice. *Indian J Gastroenterol* 2008; 27: 186-189 [PMID: 19112187]
- 16 余静珠, 朱勇, 陈宏. 猴头菌片联合莫沙比利治疗老年功能性消化不良. 中国现代医学杂志 2011; 21: 1436-1439
- 17 Compare D, Coccoli P, Rocco A, Nardone OM, De Maria S, Carteni M, Nardone G. Gut-liver axis: the impact of gut microbiota on non alcoholic fatty liver disease. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2012; 22: 471-476 [PMID: 22546554 DOI: 10.1016/j.numecd.2012.02.007]
- 18 贺星, 崔立红. 肠道感染在肠易激综合征发病机制中的作用. 世界华人消化杂志 2013; 21: 3323-3329

同行评价

本文方法科学, 设计合理, 有创新点. 文章有良好的科学性、创新性和可读性. 为老年高脂血症的治疗提供了理论依据, 有一定的临床价值.

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2015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%.

合并肺结核的腹膜间皮瘤1例

陈超波, 仇毓东, 胡伟东, 顾盐炎, 赵万文, 施启丰, 朱伟

■背景资料

腹膜上皮间皮瘤(peritoneum epithelial mesothelioma, PEM)示较为罕见间皮恶性肿瘤, 根据其病理组织起源于腹膜组织, 被命名为腹膜间皮瘤. 由于其罕见的原因, 术前诊断较为困难, 目前最有效的诊断手法是获取组织进行病理学及组织免疫学检测. 而对于手术获得腹腔病灶病理学组织, 腹腔镜技术具有其一定优越性.

陈超波, 胡伟东, 顾盐炎, 赵万文, 无锡市锡山人民医院普外科 江苏省无锡市 214011

仇毓东, 南京大学医学院附属南京鼓楼医院肝胆外科 江苏省南京市 210008

施启丰, 朱伟, 无锡市锡山人民医院病理科 江苏省无锡市 214011

陈超波, 主治医师, 主要从事肝胆外科的研究.

作者贡献分布: 此课题由陈超波与仇毓东设计; 研究过程由陈超波、胡伟东及赵万文操作完成; 数据分析由胡伟东、赵万文、顾盐炎、施启丰及朱伟完成; 本论文写作由陈超波与仇毓东完成.

通讯作者: 仇毓东, 主任医师, 210008, 江苏省南京市中山路321号, 南京大学医学院附属南京鼓楼医院肝胆外科.

yudongqiu510@163.com

电话: 025-83106666

收稿日期: 2015-01-23 修回日期: 2015-03-13

接受日期: 2015-03-18 在线出版日期: 2015-04-28

Peritoneal mesothelioma combined with pulmonary tuberculosis: A case report

Chao-Bo Chen, Yu-Dong Qiu, Wei-Dong Hu, Yan-Yan Gu, Wan-Wen Zhao, Qi-Feng Shi, Wei Zhu

Chao-Bo Chen, Wei-Dong Hu, Yan-Yan Gu, Wan-Wen Zhao, Department of General Surgery, Xishan People's Hospital of Wuxi, Wuxi 214011, Jiangsu Province, China
Yu-Dong Qiu, Department of Hepatobiliary Surgery, Nanjing Drum Tower Hospital, School of Medicine, Nanjing University, Nanjing 210008, Jiangsu Province, China
Qi-Feng Shi, Wei Zhu, Department of Pathology, Xishan People's Hospital of Wuxi, Wuxi 214011, Jiangsu Province, China

Correspondence to: Yu-Dong Qiu, Chief Physician, Department of Hepatobiliary Surgery, Nanjing Drum Tower Hospital, School of Medicine, Nanjing University, 321 Zhongshan Road, Nanjing 210008, China. yudongqiu510@163.com

Received: 2015-01-23 Revised: 2015-03-13

Accepted: 2015-03-18 Published online: 2015-04-28

Abstract

We retrospectively analyzed a case of peritoneal

mesothelioma combined with pulmonary tuberculosis treated from September 2012 to March 2014. The causes of missed diagnosis of peritoneal mesothelioma are discussed and the diagnostic experiences and treatment strategies are summarized. This patient was initially diagnosed with pulmonary tuberculosis and given corresponding treatment, but the identification of abdominal mass was ignored. Laparoscopic biopsy of the lesions was performed and immunohistochemistry was conducted to make a definitive diagnosis. Peritoneal mesothelioma is a rare disease, and the most effective diagnostic method is clinicopathological diagnosis. Laparoscopic exploration is an effective approach to conduct a biopsy for lesions.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Peritoneal mesothelioma; Peritoneal cancer; Laparoscopic exploration

Chen CB, Qiu YD, Hu WD, Gu YY, Zhao WW, Shi QF, Zhu W. Peritoneal mesothelioma combined with pulmonary tuberculosis: A case report. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(12): 2022-2028 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2022.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i12.2022>

摘要

回顾性分析2012-09/2014-03诊治合并肺结核的腹膜间皮瘤患者1例, 包括其各阶段性诊治过程, 分析漏诊腹膜间皮瘤的原因, 初步总结诊治该类疾病的经验方法和治疗策略. 此患者经反复多次就治疗肺结核, 却忽略了腹腔肿块的性质鉴定, 最终在无锡市锡山人民医院经由腹腔镜探查获取病灶组

■同行评议者

康春博, 副主任医师, 北京大学航天临床医院普通外科

织, 采用病理、免疫组织化学分析方法明确诊断。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 腹膜间皮瘤; 腹膜恶性肿瘤; 腹腔镜探查

核心提示: 对有不明原因的腹痛、腹胀、腹部包块、乏力、消瘦、消化功能障碍等临床表现者, 要高度怀疑腹膜间皮瘤。腹部超声、计算机断层扫描(computed tomography)、腹水脱落细胞学检查、血CA125检测对诊断有重要的参考价值。但是, 腹腔镜探查, 对最终获取病灶, 进行病理、组织免疫学检查具有重要意义。

陈超波, 仇毓东, 胡伟东, 顾盐炎, 赵万文, 施启丰, 朱伟. 合并肺结核的腹膜间皮瘤1例. 世界华人消化杂志 2015; 23(12): 2022-2028 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2022.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i12.2022>

0 引言

腹膜上皮间皮瘤(peritoneum epithelial mesothelioma, PEM)示较为罕见间皮恶性肿瘤, 根据其病理组织起源于腹膜组织, 被命名为腹膜间皮瘤。在美国每年被诊断为恶性间皮瘤的患者中, 腹膜间皮瘤占10%-15%^[1]。由于其罕见的原因, 术前诊断较为困难, 目前最有效的诊断方法是获取组织进行病理学及组织免疫学检测^[2-4]。而对于手术获得腹腔病灶的病理学组织, 腹腔镜技术具有其优越性。迄今为止, 腹腔镜技术发展迅速, 对不明原因的腹腔肿物探查, 不但能够进腹观察腹腔肿物生长性质、范围、数量、侵犯程度等情况, 而且能够较小创伤获得腹腔肿物病理组织。无锡市锡山人民医院对于该类疾病的诊治, 既往也有少数, 但是均未能保留相关资料, 并且未能进行临床经验总结。此次, 无锡市锡山人民医院诊治了1例合并有肺结核的腹膜间皮瘤病例。通过腹腔镜探查获取病理检测, 确诊为腹腔上皮间皮瘤。回顾性分析该患者已经有近2年的病史, 起初多家医院仅仅认为该患者为肺结核, 也仅针对肺结核进行抗结核治疗; 未能及时进行腹腔探查获取腹腔肿物的病理组织, 错过了最初诊断的机会, 导致患者后期肺部、肝脏、纵隔等多处肿瘤转移, 丧失了最好的手术治疗时机, 值得我们思考和总结。同时, 也借此病例为例, 分析和探讨此类罕见疾病的诊断和治疗策略, 为今后对此类疾病的诊治作为借鉴。

1 病例报告

患者, 女, 68岁, 已婚, 无锡籍居民, 普通农民, 无石棉接触病史。因“反复腹胀、腹痛伴右下腹包块2年”至无锡市锡山人民医院诊治。患者有肺结核病史, 在无锡市第五人民医院治愈, 患者2012-06无明显诱因下出现下腹部疼痛, 以右下腹明显, 呈阵发性胀痛, 程度不剧, 可耐受, 无恶心呕吐, 无畏寒发热, 大小便通畅, 无血便、黑便, 休息后症状可好转, 但反复发作, 自行触压感右下腹有包块, 约红枣大小, 遂于2012-09至无锡市人民医院就诊, 查肠镜示直肠炎症, 计算机断层扫描(computed tomography, CT)示“肝脏多囊肿; 肠壁局部增厚、考虑炎性, 结核可能大”(图1), 进行无痛肠镜检查提示为结肠炎。于是, 转至无锡市传染病医院就诊, 入院后查胸部CT及胸片明确提示为“肺结核”(图2), 遂予正规抗结核方案治疗8 mo余, 复查CT示“肺结核较前好转”(图2)。但是, 该患者出院后仍有反复右下腹疼痛不适, 疼痛程度未明显加重, 并且自觉右下腹包块较前增大。遂至当地区级医院就诊, 查腹部CT示“腹腔肿块, 结肠肿瘤? 肝脏多发占位, 转移灶”(图1), 血常规示重度贫血: 血红蛋白(hemoglobin, HB): 43 g/L, 予抗炎、纠正贫血等治疗后腹痛稍有缓解, 但仍有反复腹胀不适, 并有加重, 转至无锡市锡山人民医院就诊, 予收住入院。入院后进行肝肾功能电解质、血常规、胃肠镜、CT等检查, CT示“(1)两肺上叶及下叶背段多发小结节, 转移瘤可能; (2)右肺上叶及左肺下叶陈旧性结核, 部分硬结钙化; 左下胸膜局限增厚黏连; (3)纵隔轻度肿大淋巴结, 建议随访; (4)所示肝脏多发低密度影, 建议进一步检查; 肝右叶囊肿; (5)心包少量积液影; 腹腔少量积液”(图1, 3)。胃肠镜提示胃肠腔内未见占位性病变, 血液学检查提示重度贫血、严重低蛋白血症, CA125 II: 59.22 U/mL。予纠正贫血、低蛋白血症后, 在全麻下进行腹腔镜探查术治疗。术中发现腹腔广泛葡萄样大小、透明胶质样肿物生长, 数目较多, 无法进行完整切除(图4); 于是获得腹腔肿物两枚, 并进行病理学及免疫组织化学检验(图5, 6), 并明确诊断为腹膜间皮瘤。术后给予抗感染、免疫支持等治疗, 患者症状缓解, 低营养状况纠正。遗憾的是, 患者及家属放弃进一步免疫化学及肿瘤学治疗, 并出院休养。经过我们后期随访, 患者

■ 研究前沿

临床诊断腹膜间皮瘤当前的方法需要采取综合考虑, 同时需要参考临床症状、病理学、免疫细胞学检测, 才能更准确的诊断。当前, 临床研究虽然对该类疾病诊断和检验方法较多, 并且有很多免疫学指标参考, 也具有一定特异性和敏感性。但由于该类疾病患者较罕见, 目前对于该疾病的研究还存在一定局限性, 对其认识也存在不足之处, 临床有待于更多病例资料的汇总研究, 以便推进人们对此疾病的认识。

■ 相关报道

Klempman等首次报道了恶性胸膜间皮瘤的细胞学特征; Brigand等报道目前腹膜剥脱术和肿瘤减积术后联合腹腔热灌注化疗等综合治疗能显著延长腹膜间皮瘤患者生存期.

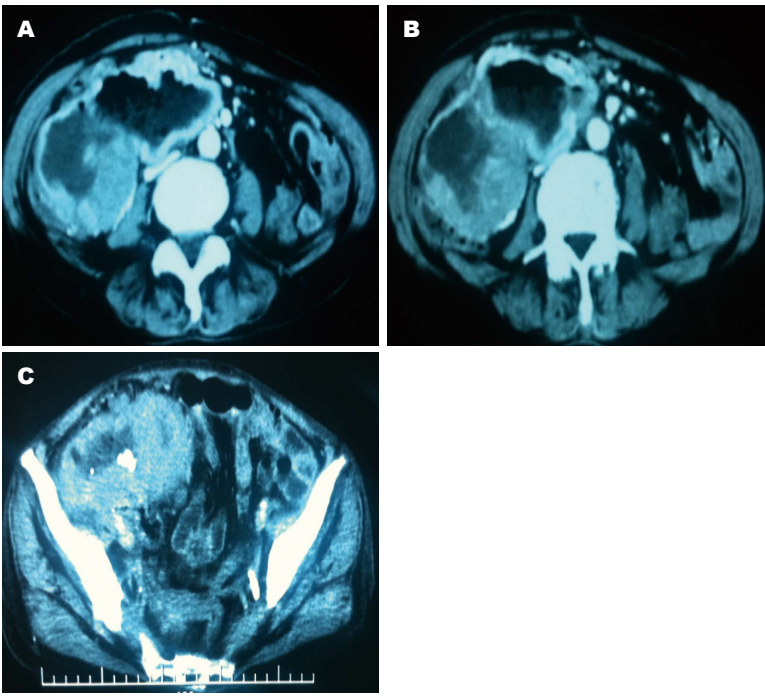


图 1 抗结核治疗前后的下腹部影像学CT变化. A: 初诊时下腹部CT图像; B: 抗结核治疗8 mo后下腹部CT图像; C: 2014-03无锡市锡山医院就诊时下腹部CT图像. CT: 计算机断层扫描.

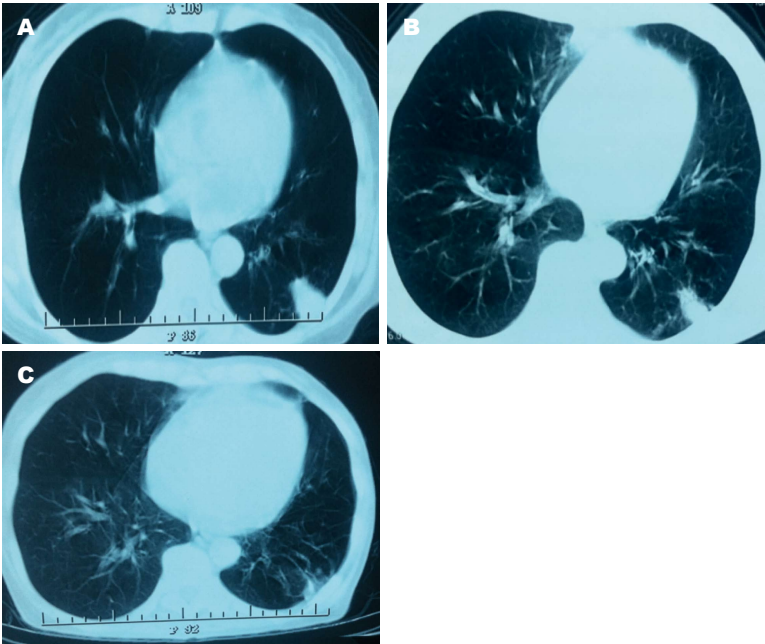


图 2 抗结核治疗前后的肺部影像学CT变化. A: 初诊时肺部CT图像; B: 抗结核治疗2 mo后肺部CT图像; C: 抗结核治疗8 mo后肺部CT图像. CT: 计算机断层扫描.

在家口服中药治疗, 维持3 mo后, 全身突发多器官衰竭死亡.

2 讨论

腹膜间皮瘤是罕见的恶性肿瘤, 但近年来有逐

渐增多的趋势, 由于其是唯一原发于腹腔浆膜的间皮和间皮下层细胞的肿瘤, 因此称为腹膜间皮瘤. 在1960年, Wagner等首次报道了长期接触石棉导致恶性间皮瘤之间的关系^[5]. 之后, 世界各地报道恶性间皮瘤的病例数逐步

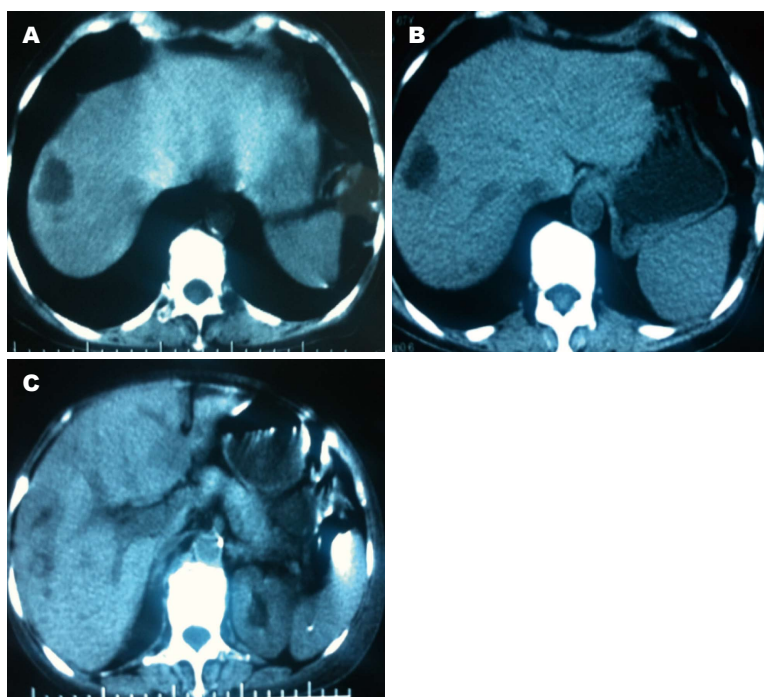


图3 抗结核治疗前后肝脏CT图像变化. A: 初诊时肝脏CT图像; B: 抗结核治疗8 mo后腹部肝脏CT图像; C: 2014-03至锡市锡山医院就诊时肝脏CT图像. CT: 计算机断层扫描.

■创新盘点

研究提供了比较充足的有意义的信息及国内外的研究现状, 国内虽已有类似报道, 但研究合并肺结核的腹膜间皮瘤的较少, 对临床具有一定的指导意义和实用价值.

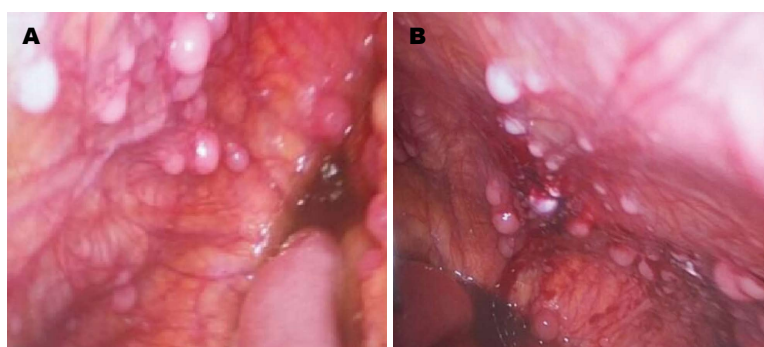


图4 术中探查取活检显示. A: 术中腹腔镜探查所见腹壁颗粒状结节、腹水呈现血性; B: 术中活检其中两枚结节, 活检处有出血.

上升^[6]. 随后大样本研究^[7]证实, 其发生率与长期、广泛的接触石棉有关, 尤其是男性患者, 女性患者相对影响较低. 本例患者没有石棉接触病史, 并且合并有肺结核感染, 较为罕见. 但是也有学者报道, 石棉只是较为常见的因素, 导致腹膜间皮瘤也有其他因素存在. Kanbay等^[8]认为其他因素包括: (1)辐射; (2)矿物质, 如二氧化硅粉尘; (3)有机化学物质; (4)病毒(猿猴病毒40); (5)慢性炎症; (6)遗传倾向; (7)吸烟; (8)抑制剂, 如卡介苗等. 回顾分析, 该患者有肺结核感染因素, 而这是是否导致该患者发生腹膜间皮瘤因素之一, 无从追溯, 因为在发现该病起初, 并未能明确两种疾病先后次序. 患者首次在外院就诊后, 根据其当时的临床资料,

外院诊断为肺结核, 并在我市传染病医院进行抗结核治疗; 随后肺结核情况得到了好转. 但腹部不适症状未缓解, 并且腹部包块仍存在. 随后转至无锡市锡山人民医院就诊, 患者营养状况较差, 给予营养支持、纠正贫血等治疗. 期间进行多学科讨论, 提出几个不同治疗方案: (1)肝穿刺活检; (2)开腹手术探查腹部肿块; (3)腹腔镜探查获取病理诊断. 最后, 患者身体状况有所好转后, 我们选择进行腹腔镜探查手术. 通过腹腔镜探查, 明确了腹腔肿物病情, 并进行了腹腔肿物的活检, 获得了病理学及组织免疫学检查, 明确了诊断. 该患者整个诊治过程, 是值得我们回顾分析、总结经验. 临床上, 如遇有类似临床体征的患者, 需要谨慎

应用要点

临床上, 如遇有类似临床体征的患者, 需要谨慎腹膜间皮瘤可能, 并进一步探查, 通过获取病理、免疫学依据, 进而可以明确病情, 方便及时治疗. 在当今医学领域, 微创外科技术高度发展, 我们应该充分发挥其微创优势, 为诊治腹腔疑难占位性病变提供技术支持, 用来造福人类.

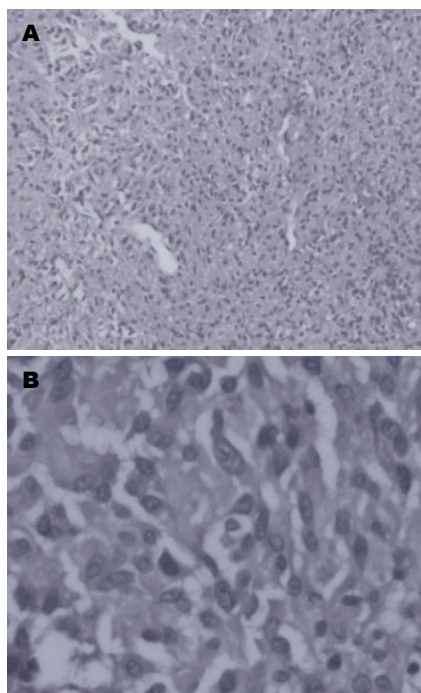


图 5 腹壁颗粒状结节组织病理结果. A: HE × 100; B: HE × 400.

腹膜间皮瘤可能, 并进一步探查, 通过获取病理、免疫学依据, 进而可以明确病情, 方便及时治疗. 实际上, 该类疾病在本地区发生较为罕见, 没有大样本病例作为流行病学依据. 因此, 患者诊治起初, 容易被忽略腹膜间皮瘤疾病可能.

当前对该类疾病的研究较为有限, 通常包括结合临床症状、病理学和免疫组织化学细胞学特点, 可以诊断腹膜间皮瘤. 腹膜间皮瘤患者, 通常具有典型和不典型的临床症状, 典型症状包括: 低热、夜间盗汗、乏力、纳差、呕吐、便秘以及早饱等; 不典型的症状包括: 腹部疼痛、不适症状, 腹胀, 体质量减轻, 甚至伴发脐疝或者腹股沟疝等等; 实验室检查可以发现血小板增多^[9-11]及CA125指标升高^[9]; 而术中组织标本病理学、免疫组织化学检查是诊断的金标准. 1962年, Klempman等首次报道了恶性胸膜间皮瘤的细胞学特征^[12]. 但是, 临床经验显示, 单纯病理学诊断腹膜间皮瘤存在一定困难, 通常和免疫组织化学相结合进行^[13]. 常用的免疫组织化学标志物可分为阳性和阴性两组, 常见阳性的标记包括: Calretinin(钙网膜蛋白), D2-40, CK 5/6和WT-1; 常见阴性的标记包括: MOC-31, PAX8, BG8, Ber-EP4, B72.3, CEA和CDX-2^[14]. 该患者病理学形态符合腹膜

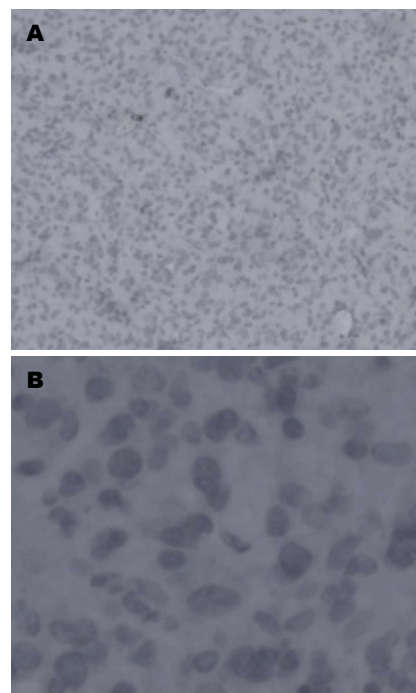


图 6 腹壁颗粒状结节组织免疫组织化学结果. A: DAB × 100; B: DAB × 400. Calretinin(钙网膜蛋白): (-); D2-40: (+); CK 5/6: (+/-); MOC-31: (-).

间皮瘤特点, 但是其免疫组织化学学检查, 未能体现出特异性标记阳性结果(参见免疫组织化学结果). 但综合其病情考虑, 诊断腹膜间皮瘤准确无误. 这就符合了有学者提出的研究结果, 即免疫组织化学常见标志物中阳性标志物 Calretinin(钙网膜蛋白), D2-40, CK 5/6和WT-1敏感性和特异性, 分别为40%、90%和45%^[15]. 因此, 我们认为, 临床诊断腹膜间皮瘤当前的方法需要采取综合考虑, 同时需要参考临床症状、病理学、免疫细胞学检测, 才能更准确的诊断. 当前, 临床研究虽然对该类疾病诊断和检验方法较多, 并且有很多免疫学指标参考, 也具有一定特异性和敏感性. 但是, 尽管如此, 由于该类疾病患者较罕见, 目前对于该疾病的研究还存在一定局限性, 对其认识也存在不足之处, 临床有待于更多病例资料的汇总研究, 以便推进人们对此疾病的认识.

关于腹膜间皮瘤疾病治疗, 很多学者提出了诸多治疗方案, 主要还是早期手术和全身性化疗. Brigand等^[16]报道目前腹膜剥脱术和肿瘤减积术后联合腹腔热灌注化疗等综合治疗能显著延长腹膜间皮瘤患者生存期. 不可否认, 早期诊断, 对局限性的病灶进行手术治疗, 去除病灶是为理想的方案. 对于晚期患者, 也有

学者报道, 培美曲塞联合顺铂被视为不可手术的腹膜间皮瘤全身化疗的首选方案和标准方案^[17]。对于本例病例患者而言, 我们可以通过CT发现, 早期腹腔肿物是存在的, 仅通过肠镜检查即排除肠道占位, 未能明确腹腔肠腔外肿物生长的事实, 单纯误诊断结核病, 忽视了腹腔肿物的进一步探查。如早期对该患者进行腹腔镜探查, 未尝不是较好的方法, 早期获取病灶组织进行病理学、免疫组织化学诊断, 该患者或许能有手术干预希望。通过此例患者的病情分析, 不难发现, 腹腔镜探查在此病例中的重要作用。即使早期该患者合并有结核病情, 开放性腹部手术或有可能导致结核疾病的进展; 但是, 腹腔镜探查, 创伤小、伤口小、手术时间短, 具有明显的手术优势, 对于综合性评估该患者疾病是非常有帮助的。回顾病例前后, 患者经过近2年的诊治, 最终演变为全身性肿瘤疾病, 虽建议进行全身性免疫、化疗治疗, 但是患者因为治疗费用问题放弃了后期治疗, 较为遗憾。

总之, 对不明原因的腹痛、腹胀、腹部包块、乏力、消瘦、消化功能障碍等临床表现者, 要高度怀疑腹膜间皮瘤。腹部超声、CT、腹水脱落细胞学检查、血CA125检测对诊断有重要的参考价值。但是, 腹腔镜探查, 对最终获取病灶, 进行病理、组织免疫学检查具有重要意义。在当今医学领域, 微创外科技术高度发展, 我们应该充分发挥其微创优势, 为诊治腹腔疑难占位性病变提供技术支持, 用来造福人类。

3 参考文献

- Kindler HL. Peritoneal mesothelioma: the site of origin matters. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 2013; 182-188 [PMID: 23714495 DOI: 10.1200/EdBook_AM.2013.33.182]
- Dzieniecka M, Kałużyński A. Benign multicystic peritoneal mesothelioma (BMPM) - case report and review of the literature. *Pol J Pathol* 2011; 62: 122-124 [PMID: 21866473]
- Koo PJ, Wills JS. Case 146: Benign multicystic mesothelioma. *Radiology* 2009; 251: 944-946 [PMID: 19474381 DOI: 10.1148/radiol.2513071235]
- Asghar S, Qureshi N, Awan A. Benign mesothelioma of peritoneum presenting as a pelvic mass. *J Coll Physicians Surg Pak* 2008; 18: 723-725 [PMID: 18983801]
- Ameille J, Brochard P, Letourneux M, Paris C, Paireon JC. Asbestos-related cancer risk in patients with asbestosis or pleural plaques. *Rev Mal Respir* 2011; 28: e11-e17 [PMID: 21742228 DOI: 10.1016/j.rmr.2011.04.008]
- Whitaker D. The cytology of malignant mesothelioma. *Cytopathology* 2000; 11: 139-151 [PMID: 10877273 DOI: 10.1046/j.1365-2303.2000.00247.x]
- Lacourt A, Gramond C, Rolland P, Ducamp S, Audignon S, Astoul P, Chamming's S, Gilg Soit Ilg A, Rinaldo M, Raherison C, Galateau-Salle F, Imbernon E, Paireon JC, Goldberg M, Brochard P. Occupational and non-occupational attributable risk of asbestos exposure for malignant pleural mesothelioma. *Thorax* 2014; 69: 532-539 [PMID: 24508707 DOI: 10.1136/thoraxjnl-2013-203744]
- Kanbay A, Ozer Simsek Z, Tutar N, Yılmaz I, Buyukoglan H, Canoz O, Demir R. Non-asbestos-related malignant pleural mesothelioma. *Intern Med* 2014; 53: 1977-1979 [PMID: 25175133 DOI: 10.2169/internalmedicine.53.0900]
- Hassan R, Alexander R. Nonpleural mesotheliomas: mesothelioma of the peritoneum, tunica vaginalis, and pericardium. *Hematol Oncol Clin North Am* 2005; 19: 1067-1087, vi [PMID: 16325124 DOI: 10.1016/j.hoc.2005.09.005]
- Turner K, Varghese S, Alexander HR. Current concepts in the evaluation and treatment of patients with diffuse malignant peritoneal mesothelioma. *J Natl Compr Canc Netw* 2012; 10: 49-57 [PMID: 22223869]
- Manzini Vde P, Recchia L, Cafferata M, Porta C, Siena S, Giannetta L, Morelli F, Oniga F, Bearz A, Torri V, Cinquini M. Malignant peritoneal mesothelioma: a multicenter study on 81 cases. *Ann Oncol* 2010; 21: 348-353 [PMID: 19635740 DOI: 10.1093/annonc/mdp307]
- Pinelli V, Laroumagne S, Sakr L, Marchetti GP, Tassi GF, Astoul P. Pleural fluid cytological yield and visceral pleural invasion in patients with epithelioid malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Oncol* 2012; 7: 595-598 [PMID: 22307010 DOI: 10.1097/JTO.0b013e31823e0667]
- Cakir E, Demirag F, Aydin M, Unsal E. Cytopathologic differential diagnosis of malignant mesothelioma, adenocarcinoma and reactive mesothelial cells: A logistic regression analysis. *Diagn Cytopathol* 2009; 37: 4-10 [PMID: 18973123 DOI: 10.1002/dc.20938]
- Husain AN, Colby T, Ordonez N, Krausz T, Attanoos R, Beasley MB, Borczuk AC, Butnor K, Cagle PT, Chirieac LR, Churg A, Dacic S, Fraire A, Galateau-Salle F, Gibbs A, Gown A, Hammar S, Litzky L, Marchevsky AM, Nicholson AG, Roggli V, Travis WD, Wick M. Guidelines for pathologic diagnosis of malignant mesothelioma: 2012 update of the consensus statement from the International Mesothelioma Interest Group. *Arch Pathol Lab Med* 2013; 137: 647-667 [PMID: 22929121 DOI: 10.5858/arpa.2012-0214-OA]
- Takeshima Y, Amatya VJ, Kushitani K, Inai K. A useful antibody panel for differential diagnosis between peritoneal mesothelioma and ovarian serous carcinoma in Japanese cases. *Am J Clin Pathol* 2008; 130: 771-779 [PMID: 18854270 DOI: 10.1309/AJCPHSUJ15NEYMIP]
- Brigand C, Monneuse O, Mohamed F, Sayag-Beaujard AC, Isaac S, Gilly FN, Glehen O. Peritoneal mesothelioma treated by cytoreductive surgery and intraperitoneal hyperthermic

同行评价

研究提供了比较充足的有意义的信息及国内外的研究现状。研究的内容属于较好。国内虽已有类似报道, 但研究合并肺结核的腹膜间皮瘤的较少, 对临床具有一定的指导意义和实用价值。

chemotherapy: results of a prospective study.
Ann Surg Oncol 2006; 13: 405-412 [PMID: 16485159
DOI: 10.1245/ASO.2006.05.041]
17 Garcia-Carbonero R, Paz-Ares L. Systemic

chemotherapy in the management of malignant
peritoneal mesothelioma. *Eur J Surg Oncol* 2006;
32: 676-681 [PMID: 16616827 DOI: 10.1016/
j.ejso.2006.03.009]

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2015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》修回稿须知

本刊讯 为了保证作者来稿及时发表, 同时保护作者与《世界华人消化杂志》的合法权益, 本刊对修回稿要求如下.

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、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, 修改并最终审核核稿; (5)列出作者贡献分布; (6)来稿应附有作者工作单位的推荐信, 保证无泄密, 如果是几个单位合作的论文, 则需要提供所有参与单位的推荐信; (7)愿将印刷版和电子版出版权转让给本刊编辑部.

2 稿件修改

来稿经同行专家审查后, 认为内容需要修改、补充或删除时, 本刊编辑部将把原稿连同审稿意见、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、作者复核要点承诺书、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; 逾期发回的, 作重新投稿处理.

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. 编辑部可将文章在《中国学术期刊光盘版》等媒体上长期发布; 作者允许该文章被美国《化学文摘》、《荷兰医学文摘库/医学文摘》、俄罗斯《文摘杂志》、《中国生物学文摘》等国内外相关文摘与检索系统收录.

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(open access, OA)期刊, 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506位专家组成, 分布在中国29个省市、自治区及特别行政区和美国。

《世界华人消化杂志》的首要任务是出版胃肠病学, 肝病学, 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 Inc, 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。OA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43种临床医学OA期刊, 其中英文版42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》和《Abstracts Journals》收录。《世界华人消化杂志》于2012-12-26获得RCCSE中国权威学术期刊(A+)称号。《世界华人消化杂志》在中国科学技术信息研究所, 2012-12-07发布的2011年度《中国科技期刊引证报告(核心版)》统计显示, 总被引频次3871次(他引率0.82), 影响因子0.775, 综合评价总分65.5分, 分别位居内科学研究领域类52种期刊第5位、第7位和第5位, 并荣获2011年度中国精品科技期刊。

1.2 栏目 述评, 基础研究, 临床研究, 焦点论坛, 文献综述, 研究快报, 临床经验, 循证医学, 病例报告, 会议纪要。文稿应具科学性、先进性、可读性及实用性, 重点突出, 文字简练, 数据可靠, 写作规范, 表达准确。

2 撰稿要求

2.1 总体标准 文稿撰写应遵照国家标准GB7713科学技术报告、学位论文和学术论文的编写格式, GB6447文摘编写规则, GB7714文后参考文献著录规则, GB/T 3179科学技术期刊编排格式等要求; 同时遵照国际医学期刊编辑委员会(International Committee of Medical Journal Editors)制定的《生物医学期刊投稿的统一要求(第5版)》(Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals)。见: *Ann Intern Med* 1997; 126: 36-47。

2.2 名词术语 应标准化, 前后统一, 如原词过长且多次出现者, 可于首次出现时写出全称加括号内注简称, 以后直接用简称。医学名词以全国自然科学名词审定委员会公布的《生理学名词》、《生物化学名词与生物物理学名词》、《化学名词》、《植物学名词》、《人体解剖学名词》、《细胞生物学名词》及《医学名词》系列为准, 药名以《中华人民共和国药典》和卫生部药典委员会编的《药名词汇》为准, 国家食品药品监督管理局批准

■ 《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》和《Abstracts Journals》收录。

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 RNA, AFP, CEA, ECG, IgG, IgA, IgM, TCM, RIA, ELISA, PCR, CT, MRI等。为减少排印错误,外文、阿拉伯数字、标点符号必须正确打印在A4纸上。中医药名词英译要遵循以下原则:(1)有对等词者,直接采用原有英语词,如中风stroke,发热fever;(2)有对应词者应根据上下文合理选用原英语词,如八法eight principal methods;(3)英语中没有对等词或相应词者,宜用汉语拼音,如阴yin,阳yang,阴阳学说yinyangology,人中renzhong,气功qigong;汉语拼音要以词为单位分写,如weixibao nizhuanwan(胃细胞逆转丸),guizhitang(桂枝汤)。通常应小写。

2.3 外文字符 注意大小写正斜体与上下角标。静脉注射iv,肌肉注射im,腹腔注射ip,皮下注射sc,脑室注射icv,动脉注射ia,口服po,灌胃ig。s(秒)不能写成S,kg不能写成Kg,mL不能写成ML,lcpm(应写为1/min)÷E%(仪器效率)÷60=Bq,pH不能写PH或P^H,*H.pylori*不能写成HP,*T*_{1/2}不能写成tl/2或T,*V*_{max}不能Vmax,μ不写为英文u。需排斜体的外文字,用斜体表示。如生物学中拉丁学名的属名与种名,包括亚属、亚种、变种。如幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*,*H.pylori*),*Ilex pubescens* Hook, et Arn.var.*glaber* Chang(命名者勿划横线);常数*K*;一些统计学符号(如样本数*n*,均数mean,标准差SD,*F*检验,*t*检验和概率*P*,相关系数*r*);化学名中标明取代位的元素、旋光性和构型符号(如*N*,*O*,*P*,*S*,*d*,*l*)如*n*-(normal,正),*N*-(nitrogen,氮),*o*-(ortho,邻),*O*-(oxygen,氧,习惯不译),*d*-(dextro,右旋),*p*-(para,对),例如*n*-butyl acetate(醋酸正丁酯),*N*-methylacetanilide(*N*-甲基乙酰苯胺),*o*-cresol(邻甲酚),3-*O*-methyl-adrenaline(3-*O*-甲基肾上腺素),*d*-amphetamine(右旋苯丙胺),*l*-dopa(左旋多巴),*p*-aminosalicylic acid(对氨基水杨酸)。拉丁字及缩写*in vitro*,*in vivo*,*in situ*;Ibid,et al,po,vs;用外文字母代表的物理量,如*m*(质量),*V*(体积),*F*(力),*p*(压力),*W*(功),*v*(速度),*Q*(热量),*E*(电场强度),*S*(面积),*t*(时间),*z*(酶活性,kat),*t*(摄氏温度,℃),*D*(吸收剂量,Gy),*A*(放射性活度,Bq),*ρ*(密度,体积质量,g/L),*c*(浓度,mol/L),*φ*(体积分数,mL/L),*w*(质量分数,mg/g),

b(质量摩尔浓度,mol/g),*l*(长度),*b*(宽度),*h*(高度),*d*(厚度),*R*(半径),*D*(直径),*T*_{max},*C*_{max},*Vd*,*T*_{1/2},*CI*等。基因符号通常用小写斜体,如*ras*,*c-myc*;基因产物用大写正体,如P16蛋白。

2.4 计量单位 采用国际单位制并遵照有关国家标准,GB3100-3102-93量和单位。原来的“分子量”应改为物质的相对分子质量。如30 kD改为*M_r* 30 000或30 kDa(*M*大写斜体,*r*小写正体,下角标);“原子量”应改为相对原子质量,即*A_r*(*A*大写斜体,*r*小写正体,下角标);也可采用原子质量,其单位是u(小写正体)。计量单位在+、-及-后列出。在±前后均要列出,如37.6℃±1.2℃,45.6岁±24岁,56.4 d±0.5 d。3.56±0.27 pg/ml应为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。*M_r*明确的体内物质以nmol/L或mmol/L表示,不明确者用g/L表示。1 M硫酸,改为1 mol/L硫酸,1 N硫酸,改为0.5 mol/L硫酸。长10 cm,宽6 cm,高4 cm,应写成10 cm×6 cm×4 cm。生化指标一律采用法定计量单位表示,例如,血液中的总蛋白、清蛋白、球蛋白、脂蛋白、血红蛋白、总脂用g/L,免疫球蛋白用mg/L;葡萄糖、钾、尿素、尿素氮、CO₂结合力、乳酸、磷酸、胆固醇、胆固醇酯、三酰甘油、钠、钙、镁、非蛋白氮、氯化物;胆红素、蛋白结合碘、肌酸、肌酐、铁、铅、抗坏血酸、尿胆元、氨、维生素A、维生素E、维生素B1、维生素B2、维生素B6、尿酸;氢化可的松(皮质醇)、肾上腺素、汞、孕酮、甲状腺素、睾酮、叶酸用nmol/L;胰岛素、雌二醇、促肾上腺皮质激素、维生素B12用pmol/L。年龄的单位有日龄、周龄、月龄和岁。例如,1秒,1 s;2分钟,2 min;3小时,3 h;4天,4 d;5周,5 wk;6月,6 mo;雌性♀,雄性♂,酶活性国际单位IU=16.67 nkat,对数log,紫外uv,百分比%,升L,尽量把1×10⁻³ 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 χ^2 ; (4)样本的相关系数用英文小写 r ; (5)自由度用希文小写 ν ; (6)样本数用英文小写 n ; (7)概率用英文斜体大写 P 。在统计学处理中在文字叙述时平均数±标准差表示为mean±SD,平均数±标准误为mean±SE。统计学显著性用 $^aP<0.05$, $^bP<0.01$ ($P>0.05$ 不注)。如同一表中另有一套 P 值,则 $^cP<0.05$, $^dP<0.01$;第三套为 $^eP<0.05$, $^fP<0.01$ 等。

2.6 数字用法 遵照国家标准GB/T 15835-1995出版物上数字用法的规定,作为汉语词素者采用汉字数字,如二氧化碳、十二指肠、三倍体、四联球菌、五四运动、星期六等。统计学数字采用阿拉伯数字,如1000-1500 kg, 3.5 mmol/L ± 0.5 mmol/L等。测量的数据不能超过其测量仪器的精密度,例如6347意指6000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mean±SD应考虑到个体的变差,一般以SD的1/3来定位数,例如3614.5 g ± 420.8 g, SD的1/3达一百多g,平均数波动在百位数,故应写成3.6 kg ± 0.4 kg,过多的位数并无意义。又如8.4 cm ± 0.27 cm,其SD/3 = 0.09 cm,达小数点后第2位,故平均数也应补到小数点后第2位。有效位数以后的数字是无效的,应该舍。末尾数字,小于5则舍,大于5则进,如恰等于5,则前一位数逢奇则进,逢偶(包括“0”)且5之后全为0则舍。末尾时只可1次完成,不得多次完成。例如23.48,若不要小数点,则应成23,而不应该23.48 → 23.5 → 24。年月日采用全数字表达法,请按国家标准GB/T 7408-94书写。如1985年4月12日,可写作1985-04-12;1985年4月,写作1985-04;从1985年4月12日23时20分50秒起至1985年6月25日10时30分止,写作1985-04-12 T23:20:50/1985-06-25 T10:30:00;从1985年4月12日起至1985年6月15日止,写作1985-04-12/06-16,上午8时写作08:00,下午4时半写作16:30。百分数的有效位数根据分母来定:分母≤100,百分数到个位;101≤分母≤1000,百分数到小数点后1位;余类推。小数点前后的阿拉伯数字,每3位间空1/4阿拉伯数字距离,如1486800.475 65。完整的阿拉伯数字不移行!

2.7 标点符号 遵照国家标准GB/T 15834-1995标点符号用法的要求,本刊论文中的句号都采用黑圆点;数字间的起止号采用“-”字线,并列的汉语词间用顿号分开,而并列的外文词、阿拉伯数字、外文缩略词及汉语拼音字母拼写词间改用逗号分开,参考文献中作者间一律用逗号分开;表示终了的标点符号,如句号、逗号、顿号、分号、括号及书名号的后一半,通常不用于一行之首;而表示开头的标点符号,如括号及书名号的前一半,不宜用于一行之末。标点符号通常占一格,如顿号、逗号、分号、句号等;破折号应占两格;英文连字符只占一个英文字符的宽度,不宜过长,如5-FU。外文字符下划一横线表示用斜体,两横线表示用小写,三横线表示用大写,波纹线表示用黑体。

3 稿件格式

3.1 题名 简明确切地反映论文的特定内容,鲜明而有特色,阿拉伯数字不宜开头,不用副题名,一般20个字。避免用“的研究”或“的观察”等非特定词。

3.2 作者 论文作者的署名,按照国际医学杂志编辑委员会(ICMJE, International Committee of Medical Journal Editors)作者资格标准执行。作者标准为: (1)对研究的理念和设计、数据的获得、分析和解读做出重大贡献; (2)起草文章,并对文章的重要的知识内容进行批评性修改; (3)接受对准备发表文章的最后一稿。作者应符合条件1, 2, 3, 对研究工作有贡献的其他人可放入志谢中。作者署名的次序按贡献大小排列,多作者时姓名间用逗号,如是单名,则在姓与名之间空1格(正文和参考文献中不空格)。《世界华人消化杂志》要求所有署名人写清楚自己对文章的贡献。世界华人消化杂志不设置共同第一作者和共同通信作者。

3.3 单位 作者后写单位的全称空1格后再写省市及邮政编码。格式如: 张旭晨, 梅立新, 承德医学院病理教研室 河北省承德市 067000

3.4 第一作者简介 格式如: 张旭晨, 1994年北京中医药大学硕士, 讲师。主要从事消化系统疾病的病理研究。

3.5 作者贡献分布 格式如: 陈湘川与庞丽娟对此文所作贡献两均等; 此课题由陈湘川、庞丽娟、陈玲、杨兰、张金芳、齐妍及李洪安设计; 研究过程由陈玲、杨兰、张金芳、蒋金芳、杨磊、李锋及曹秀峰操作完成; 研究所用新试剂及分析工具由曹秀峰提供; 数据分析由

■ 《世界华人消化杂志》编辑部, 100025, 北京市朝阳区, 东四环中路62号, 远洋国际中心D座903室, 电话: 010-8538-1892, 传真: 010-8538-1893, Email: wjcd@wjgnet.com; http://www.wjgnet.com

■ 《世界华人消化杂志》自2006-01-01起改为旬刊发行,每月8、18、28日出版。

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。

3.7 基金资助项目 格式如: 国家自然科学基金资助项目, No. 30224801

3.8 通讯作者 格式如: 通讯作者: 黄缘, 教授, 330006, 江西省南昌市民德路1号, 南昌大学第二附属医院消化内科, 江西省分子医学重点实验室. huang9815@yahoo.com

电话: 0351-4078656 传真: 0351-4086337

收稿日期: 修回日期:

3.9 英文摘要

题名 文章的题名应言简意赅, 方便检索, 英文题名以不超过10个实词为宜, 应与中文题名一致。

作者 作者姓名汉语拼音拼写法规定为: 先名, 后姓; 首字母大写, 双名之间用半字线“-”分开, 多作者时姓名间加逗号。格式如: “潘伯荣”的汉语拼写法为“Bo-Rong Pan”。

单位 先写作者, 后写单位的全称及省市邮政编码。例如: Xu-Chen Zhang, Li-Xin Mei, Department of Pathology, Chengde Medical College, Chengde 067000, Hebei Province, China
基金资助项目 格式如: Supported by National Natural Science Foundation of China, No.30224801

通讯作者 格式如: Correspondence to: Dr. Lian-Sheng Ma, Taiyuan Research and Treatment Center for Digestive Diseases, 77 Shuangta Xijie, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China. wcjd@wjgnet.com

收稿及修回日期 格式如: Received: Revised:

摘要 包括目的、方法、结果、结论, 书写要求与中文摘要一致。

3.10 中文摘要 必须在300字左右, 内容应包括目的(应阐明研究的背景和设想、目的), 方法(必须包括材料或对象, 应描述课题的基本设计, 双盲、单盲还是开放性, 使用什么方法, 如何进行分组和对照, 数据的精确程度, 研究对象选择条件与标准是否遵循随机化、齐同化的原则, 对照组匹配的特征。如研究对象是患者, 应阐明其临床表现, 诊断标准, 如何筛选分组, 有多少例进行过随访, 有多少例因出现不

良反应而中途停止研究), 结果(应列出主要结果, 包括主要数据, 有什么新发现, 说明其价值和局限, 叙述要真实、准确、具体, 所列数据经用何种统计学方法处理; 应给出结果的置信区间和统计学显著性检验的确切值; 概率写 P , 后应写出相应显著性检验值), 结论(全文总结, 准确无误的观点及价值)。

3.11 正文标题层次 0 引言; 1 材料和方法, 1.1 材料, 1.2 方法; 2 结果; 3 讨论; 4 参考文献。序号一律左顶格写, 后空1格写标题; 2级标题后空1格接正文。正文内序号连排用(1), (2), (3)。以下逐条陈述。

0 引言 应包括该研究的目的和该研究与其他相关研究的关系。

1 材料和方法 应尽量简短, 但应让其他有经验的研究者能够重复该实验。对新的方法应该详细描述, 以前发表过的方法引用参考文献即可, 有关文献中或试剂手册中的方法的改进仅描述改进之处即可。

2 结果 实验结果应合理采用图表和文字表示, 在结果中应避免讨论。

3 讨论 要简明, 应集中对所得的结果做出解释而不是重复叙述, 也不应是大量文献的回顾。

图表的数量要精选。表应有表序和表题, 并有足够具有自明性的信息, 使读者不查阅正文即可理解该表的内容。表内每一栏均应有表头, 表内非公知通用缩写应在表注中说明, 表格一律使用三线表(不用竖线), 在正文中该出现的地方应注出。图应有图序、图题和图注, 以使其容易被读者理解, 所有的图应在正文中该出现的地方注出。同一个主题内容的彩色图、黑白图、线条图, 统一用一个注解分别叙述。如: 图1 萎缩性胃炎治疗前后病理变化。A: …; B: …; C: …; D: …; E: …; F: …; G: …。曲线图可按●、○、■、□、▲、△顺序使用标准的符号。统计学显著性用: $^aP<0.05$, $^bP<0.01$ ($P>0.05$ 不注)。如同一表中另有一套 P 值, 则 $^cP<0.05$, $^dP<0.01$; 第3套为 $^eP<0.05$, $^fP<0.01$ 。 P 值后注明何种检验及其具体数字, 如 $P<0.01$, $t = 4.56$ vs 对照组等, 注在表的左下方。表内采用阿拉伯数字, 共同的计量单位符号应注在表的右上方, 表内个位数、小数点、±、-应上下对齐。“空白”表示无此项或未测, “-”代表阴性未发现, 不能用同左、同上等。表图勿与正文内容重复。表图的标目尽量用 t/min , $c/(\text{mol/L})$, p/kPa , V/mL , $t/^\circ\text{C}$ 表达。

志谢 后加冒号, 排在讨论后及参考文献前, 左齐。

4 参考文献 本刊采用“顺序编码制”的著录方法,即以文中出现顺序用阿拉伯数字编号排序。提倡对国内同行近年已发表的相关研究论文给予充分的反映,并在文内引用处右上角加方括号注明角码。文中如列作者姓名,则需在“Pang等”的右上角注角码号;若正文中仅引用某文献中的论述,则在该论述的句末右上角注码号。如马连生^[1]报告……,潘伯荣等^[2-5]认为……;PCR方法敏感性高^[6-7]。文献序号作正文叙述时,用与正文同号的数字并排,如本实验方法见文献[8]。所引参考文献必须以近2-3年SCIE, PubMed,《中国科技论文统计源期刊》和《中文核心期刊要目总览》收录的学术类期刊为准,通常应只引用与其观点或数据密切相关的国内外期刊中的最新文献。期刊:序号,作者(列出全体作者),文题,刊名,年,卷,起页-止页, PMID和DOI编号;书籍:序号,作者(列出全部),书名,卷次,版次,出版地,出版社,年,起页-止页。

5 网络版的发表前链接 本刊即将开始实行网络版的每篇文章上都有该文发表前纪录的链接,包括首次提交的稿件,同行评议人报告,作者给审稿人回信和作者修回稿,以PDF格式上传。读者可以针对论文、审稿意见和作者的修改情况发表意见,指出问题与不足;作者也可以随时修改完善自己发表的论文,使文章的发表成为一个编者、同行评议者、读者、作者互动的动态过程。

4 写作格式实例

4.1 述评写作格式实例

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/sp.asp>

4.2 研究原著写作格式实例

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/yjyz.asp>

4.3 焦点论坛写作格式实例

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/jdlt.asp>

4.4 文献综述写作格式实例

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/wxzs.asp>

4.5 研究快报写作格式实例

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/yjkb.asp>

4.6 临床经验写作格式实例

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/lcyj.asp>

4.7 病例报告写作格式实例

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/blbg.asp>

5 投稿方式

接受在线投稿,不接受其他方式的投稿,如

E-mail、打印稿。在线投稿网址: <http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx>。无法在线提交的通过submission@wjgnet.com, 电话: 010-8538-1892, 传真: 010-8538-1893寻求帮助。投稿须知下载网址 <http://www.wjgnet.com/1009-3079/tgxz.pdf>。审稿过程平均时间需要14-28天。所有的来稿均经2-3位同行专家严格评审,2位或以上通过为录用,否则将退稿或修改后再审。

6 修回稿须知

6.1 修回稿信件 来稿包括所有作者签名的作者投稿函。内容包括: (1)保证无重复发表或一稿多投; (2)是否有经济利益或其他关系造成的利益冲突; (3)所有作者均审读过该文并同意发表,所有作者均符合作者条件,所有作者均同意该文代表其真实研究成果,保证文责自负; (4)列出通讯作者的姓名、职称、地址、电话、传真和电子邮件; 通讯作者应负责与其他作者联系,修改并最终审核复核稿; (5)列出作者贡献分布; (6)来稿应附有作者工作单位的推荐信,保证无泄密,如果是几个单位合作的论文,则需要提供所有参与单位的推荐信; (7)愿将印刷版和电子版出版权转让给本刊编辑部。

6.2 稿件修改 来稿经同行专家审查后,认为内容需要修改、补充或删除时,本刊编辑部将把退修稿连同审稿意见、编辑意见发给作者修改,而作者必须于15天内将单位介绍信、作者符合要点承诺书、版权转让信等书面材料电子版发回编辑部,同时将修改后的电子稿件上传至在线办公系统;逾期寄回,所造成的问题由作者承担责任。

6.3 版权 本论文发表后作者享有非专有权,文责由作者自负。作者可在本单位或本人著作集中汇编出版以及用于宣讲和交流,但应注明发表于《世界华人消化杂志》××年;卷(期):起止页码。如有国内外其他单位和个人复制、翻译出版等商业活动,须征得《世界华人消化杂志》编辑部书面同意,其编辑版权属本刊所有。

《世界华人消化杂志》编辑部

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

电话: 010-5908-0035

传真: 010-8538-1893

E-mail: wcjd@wjgnet.com

<http://www.wjgnet.com>

■ 《世界华人消化杂志》坚持开放获取(open access, OA)的出版模式,编辑出版高质量文章,努力实现编委、作者和读者利益的最大化,努力推进本学科的繁荣和发展,向专业化、特色化和品牌化方向迈进。

2015年国内国际会议预告

2015-01-15/17
2015年胃肠道癌症研讨会(GCS)
会议地点: 美国
联系方式: <http://gicasymp.org/>

2015-02-05/07
欧洲癌症研究协会大会(EACR)
会议地点: 德国
联系方式: <http://www.eacr.org/radiationbiology2015/>

2015-03-12/15
2015年第24届亚太肝病研究协会肝病大会(APASL)
会议地点: 土耳其
联系方式: <http://apasl.info/about>

2015-03-11/13
2015年欧洲神经内分泌肿瘤学会第12届年度会议(ENETS)
活动地点: 西班牙
联系方式: <http://www.aihcc.com>

2015-04-28/21
2015年第5届亚太肝胆胰腺协会双年会(A-PHPBA)
会议地点: 新加坡
联系方式: <http://aphpba2015.com/>

2015-03-25/28
2015年第68届肿瘤外科学会年会(SSOACS)
会议地点: 美国
联系方式: <http://www.aihcc.com>

2015-04-17/19
2015中国超声医学学术大会(CCUM)
会议地点: 中国
联系方式: <http://www.cuda.org.cn>

2015-04-18/22
2015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/Pages/Home.aspx>

2015-04-22/25
第6届欧洲肿瘤介入大会(ECIO)
会议地点: 法国
联系方式: <http://www.ecio.org/>

2015-04-22/26
2015年第50届欧洲肝病研究协年会(EASL)
会议地点: 奥地利
联系方式: <http://www.easl.eu/>

2015-05-06/09
2015年世界肿瘤介入大会(WCIO)
会议地点: 美国
联系方式: <http://www.io-central.org/>

2015-05-07/08
欧洲胃肠镜协会大会(ESGE)
会议地点: 荷兰
联系方式: <http://www.esge.com/>

2015-05-16/19
美国消化疾病周(DDW)
会议地点: 美国
联系方式: <http://www.ddw.org/>

2015-05-29/06-02
2015年美国临床肿瘤协会年会(ASCO)
会议地点: 美国
联系方式: <http://am.asco.org/>

2015-06-26/28
2015年世界病毒性肝炎峰会(ISVHLD)
会议地点: 德国
联系方式: <http://www.isvhld2015.org/>

2015-07-01/04
第17届世界胃肠癌大会(WGIC)
会议地点: 西班牙
联系方式: <http://worldgicancer.com>

2015-09-25/29
第18届欧洲癌症大会(ECCO)
会议地点: 奥地利
联系方式: <http://www.ecco-org.eu/>

2015-09-25/29
第40届欧洲临床肿瘤协会年会(ESMO)
会议地点: 奥地利
联系方式: <http://www.esmo.org/>

2015-09-28/10-02
世界胃肠病组织大会(AGW/WGO)
会议地点: 澳大利亚
联系方式: <http://www.worldgastroenterology.org/>

2015-10-18/21
第57届美国放射肿瘤协会大会(ASTRO)
会议地点: 美国
联系方式: <https://www.astro.org/>

2015-10-24/28
第23届欧洲联合胃肠病学周(UEG)
会议地点: 西班牙
联系方式: <http://www.ueg.eu/>

2015-12-03/06
亚太消化病周(APDW)
会议地点: 台湾
联系方式: <http://www.apdwcongress.org/>

陈贻胜 教授
福建省立医院

迟雁 副教授
北京大学第一医院

邓安梅 教授
长海医院

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

管樑 主任医师
上海交通大学医学院附属瑞金医院核医学科

黄杰安 主任医师
广西医科大学第一附属医院

莫卫东 教授
安徽省立医院肝脏外科

江建新 主任医师
湖北省肿瘤医院肝胆胰腺外科

江米足 教授
浙江大学医学院附属儿童医院

江学良 教授
中国人民解放军济南军区总医院消化科

姜春萌 教授
大连医科大学附属第二医院

靳雁 副主任护师
中国人民解放军第四军医大学西京医院

李连红 主任护师
大连医科大学附属第一医院

梁国刚 教授
大连医科大学附属第一医院

刘宝林 教授
中国医科大学附属盛京医院

刘丽江 教授
江汉大学医学院

鲁玉辉 副教授
福建中医药大学

吕宾 教授
浙江中医药大学附属医院(浙江省中医院)

毛高平 主任医师
中国人民解放军空军总医院

潘秀珍 教授
福建省立医院消化科

沈薇 教授
重庆医科大学附属第二医院消化内科

孙星 副主任医师
上海交通大学附属第一人民医院

唐文富 教授
四川大学华西医院中西医结合科

王德盛 教授
中国人民解放军第四军医大学西京医院肝胆外科

王蒙 副教授
中国人民解放军第二军医大学附属东方肝胆外科医院

吴文溪 教授
南京医科大学第一附属医院

杨江华 副教授
芜湖市皖南医学院弋矶山医院感染科

杨金娥 副教授
中山大学生命科学学院

张明辉 主任医师
河北省唐山市人民医院

周谊霞 副教授
贵阳医学院护理学院

《中文核心期刊要目总览》入编通知

尊敬的主编先生/女士:

我们谨此郑重通知:依据文献计量学的原理和方法,经研究人员对相关文献的检索、统计和分析,以及学科专家评审,贵刊《世界华人消化杂志》入编《中文核心期刊要目总览》2011年版(即第六版)之临床医学/特种医学类的核心期刊。该书由北京大学出版社出版。书中按《中国图书馆分类法》的学科体系,列出了73个学科的核心期刊表,并逐一对核心期刊进行了著录。著录项目包括:题名、并列题名、主办单位、创刊时间、出版周期、学科分类号、ISSN号、CN号、邮发代号、编辑部地址、邮政编码、电话、网址、电子邮箱、内容简介等。

评选核心期刊的工作,是运用科学方法对各种刊物在一定时期内所刊载论文的学术水平和学术影响力进行综合评价的一种科研活动,研究工作量大。北京地区十几所高校图书馆、中国科学院国家科学图书馆、中国社会科学院文献信息中心、中国人民大学书报资料中心、中国学术期刊(光盘版)电子杂志社、中国科学技术信息研究所、北京万方数据股份有限公司、国家图书馆等相关单位的百余名专家和期刊工作者参加了研究。

课题组对核心期刊的评价理论、评价方法等问题进行了深入研究,进一步改进了核心期刊评价方法,使之更趋科学合理,力求使评价结果符合客观实际。对于核心期刊的评价仍采用定量评价和定性评审相结合的方法。定量评价指标体系采用了被引量、被摘量、被引量、他引量、被摘率、影响因子、被国内外重要检索工具收录、基金论文比、Web下载量等9个评价指标,选作评价指标统计源的数据库及文摘刊物达到60余种,统计到的文献数量共计221177余万篇次,涉及期刊14400余种。参加核心期刊评审的学科专家达8200多位。经过定量筛选和专家定性评审,从我国正在出版的中文期刊中评选出1982种核心期刊。

需要特别指出的是,该研究成果只是一种参考工具书,主要是为图书情报界、出版界等需要对期刊进行评价的用户提供参考,例如为各图书情报部门的中文期刊采购和读者导读服务提供参考帮助等,不应作为评价标准。谨此说明。

顺颂
撰安

《中文核心期刊要目总览》2011年版编委会
代章:

2012年1月





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

