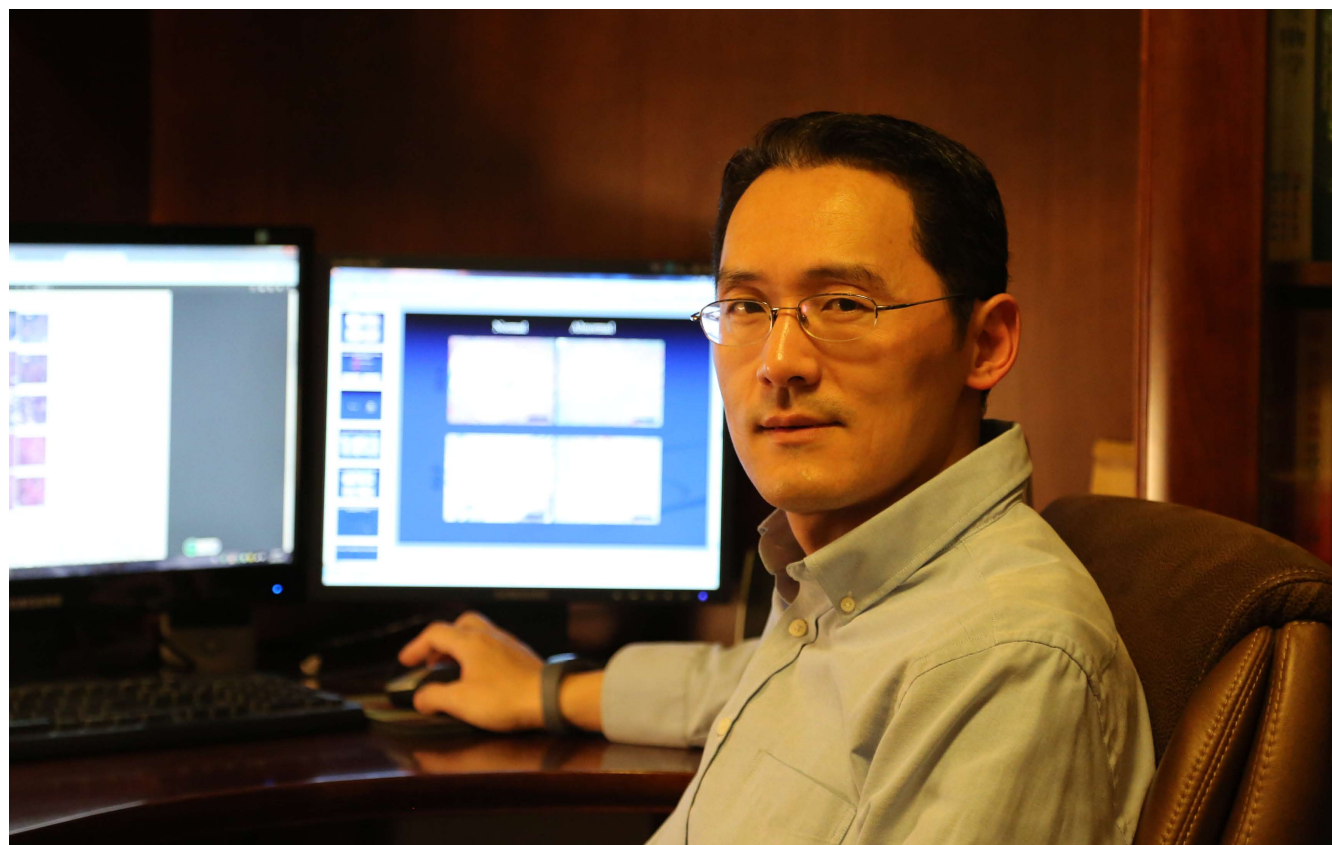


世界华人消化杂志®

WORLD CHINESE JOURNAL OF DIGESTOLOGY

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2015年5月18日 第23卷 第14期 (Volume 23 Number 14)

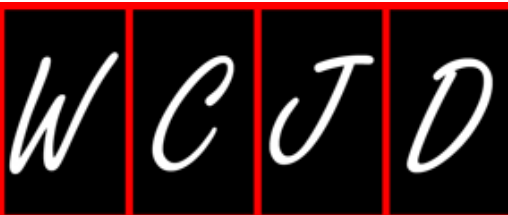


14/2015

ISSN 1009-3079



《世界华人消化杂志》是一份同行评议性的旬刊，是一份被《中国科技论文统计源期刊(中国科技核心期刊 2012年版)》和《中文核心期刊要目总览(2011年版)》收录的学术类期刊。《世界华人消化杂志》的英文摘要被《Chemical Abstracts》，《EMBASE/Excerpta Medica》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507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16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
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
李瑜元教授
李兆申教授
林志辉教授
刘冰焯教授
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
邱敏副教授
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
陈凜教授
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
姜卫东教授
姜波健教授
金山主任医师
康春博副主任医师
孔静副教授

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
禄绍英副教授
吕云福教授
麻勇研究员
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
石毓君研究员
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

消化中医学

杜群研究员
郭湘潭教授
李军祥教授
李康副教授
李晓波教授
李勇副教授
刘成海研究员
刘绍能主任医师
鲁玉辉副教授
马赟副教授
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
史颖弘副教授
王阁教授
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
周建奖教授
朱永良副研究员

消化影像学

白彬主任医师
管樑主任医师
王明荣研究员
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
吴云飞教授
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
王娅兰教授
颜宏利教授
余宏宇教授
张锦生教授
赵春玲副教授
郑建明教授
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
李淳副主任护师
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
马久红副主任护师
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
滕莉副主任护师
田银娣主管护师
莫发荣副主任护师
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
王玉娟主任护师
韦健主管护师
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
俞静娟副主任护师
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
周霞副教授
朱秀琴副主任护师
朱颖副主任护师

述评

2193 荧光成像用于胃肠道肿瘤的研究进展

刘浩, 吴道澄

基础研究

2200 电针膻穴“胃病方”不同留针时间对急性胃黏膜损伤大鼠转化生长因子- α 、热休克蛋白70的影响

徐翔, 薛聆, 王海军, 陈艳婷

2208 联合多种高通量表达谱数据库挖掘胃癌*S100*基因的差异表达

刘骥, 李雪, 李纪鹏, 王为忠

临床研究

2215 *ECT2*基因在胃癌组织中的表达及意义

严海翠, 王红兵

文献综述

2221 幽门螺旋杆菌与胃外疾病相关性研究进展

崔海梦, 罗庆锋, 许乐

2228 白介素-22在肝损伤中JAK-STAT3通路作用的研究进展

岑瑜, 郭晓云, 姜海行

2234 叉头框蛋白M1与胰腺癌发病机制的研究进展

李杨, 徐敏

2239 基于肥大细胞论肠易激综合征的研究进展

卢小芳, 张声生

2245 吻合器痔上黏膜钉合术的临床应用现状与反思

李悠然, 谷云飞, 陈邑岐, 竺平

研究快报

2250 慢病毒介导Survivin shRNA与结肠腺瘤息肉易感基因片段联合对HT-29细胞的影响

袁禧先, 隋子奇, 孙理婷, 张爽, 杨延涛, 薛鸿鹏, 葛文松, 王凤荣

2256 单酰基甘油脂肪酶抑制剂JZL184对结直肠癌细胞系凋亡的影响及其机制

马牧原, 白洁, 常伟龙, 陶凯雄

临床经验

- 2264 数字化钡剂造影与胃镜检查在早期食管癌诊断中的应用价值比较
解海青
- 2268 CT血管造影成像对门脉高压症胃底静脉曲张分流状态的评估价值
吴琼, 吴兴旺, 许建明, 孔德润
- 2274 化浊解毒法治疗慢性萎缩性胃炎用药聚类分析
王彦刚, 刘宇
- 2280 CT多向调整MPR重建技术在胃癌Borrmann II型和III型鉴别诊断中的价值
严震, 仇俊华
- 2285 抑癌基因PTEN、p27在胃癌组织中的表达及临床意义
王成, 马晓明
- 2290 肝硬化门静脉高压患者脾动脉盗血的临床价值
赵开飞, 朱璘, 利峰, 敖劲, 蒋国军, 石荣书
- 2295 护理配合对经内镜乳头括约肌小切开联合球囊扩张术治疗肝硬化合并胆总管结石患者的疗效
宋新灵, 袁静, 查艳, 沈燕
- 2300 安徽省第二人民医院近4年急性胰腺炎患者的临床特点
程龙生, 王俊先, 刘隽, 李诚
- 2305 大网膜包裹的胰腺残端捆扎术预防胰漏的临床疗效
陈冬, 朱峰, 王敏, 田锐, 卢文亮, 秦仁义
- 2310 血清糖链抗原242诊断胰腺癌价值的系统评价
张建忠, 谢生智, 陈海英
- 2318 腹腔镜与开腹胃十二指肠溃疡穿孔修补手术的临床应用
张书俊, 王耿泽
- 2323 个体化健康教育在结肠镜检查肠道准备的效果评价
孟小芬, 项瑜, 季尔丽, 白育花, 薛云珠, 杨荔, 孙云, 逯云
- 2328 综合干预措施对肾癌术后患者胃肠道功能恢复的影响
谢翠, 赖丽莲
- 2333 南宁市35岁以下青年肠易激综合征患病情况及影响因素
梁惠萍, 李致忠, 刘春斌, 梁谷, 郑琴芳, 梁列新
- 2341 开普拓联合5-氟尿嘧啶治疗对5-氟尿嘧啶耐药晚期大肠癌的临床效果
王建军, 刘大晗
- 2346 含铋剂四联疗法根除消化性溃疡幽门螺杆菌感染的疗效
聂军, 袁晓梅, 吴伟氏

病例报告

- 2351 混合痔伴可疑Whipple病1例并文献复习
孟庆成, 卢一艳, 康春博, 曲军

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

- 2207 《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
2227 《世界华人消化杂志》2013-2014年电子版合订本正式发布
2233 《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)
2263 《世界华人消化杂志》正文要求
2289 《世界华人消化杂志》栏目设置
2309 《世界华人消化杂志》被评为中国精品科技期刊
2317 《世界华人消化杂志》参考文献要求
2327 《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费
2340 《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标
2350 《世界华人消化杂志》外文字符标准

封面故事

《世界华人消化杂志》编委, 宁钧宇, 副教授, 副研究员, 博士, 100013, 北京市东城区和平里中街16号, 北京市疾病预防控制中心. 现任北京市疾病预防控制中心卫生毒理所副研究员、副所长, 首都医科大学及四川大学华西公共卫生学院兼职副教授. 曾先后在北京大学医学部、美国北卡罗来纳大学(University of North Carolina at Chapel Hill)、波士顿大学(Boston University)从事肿瘤和心血管/内分泌疾病研究, 在细胞内生长因子受体信号通路分子机制研究及疾病动物模型组织病理学等领域有着丰富的经验.

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 2015-05-18

原刊名 新消化病学杂志

期刊名称

世界华人消化杂志

国际标准连续出版物号

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

主编

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

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

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

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

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

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

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

王俊平, 教授, 030001, 山西省太原市, 山西省人民医院消化科

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

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

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

编辑部

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: wcjd@wjgnet.com

http://www.wjgnet.com

出版

百世登出版集团有限公司

Baishideng Publishing Group Inc

8226 Regency Drive, Pleasanton,

CA 94588, USA

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: bpgoffice@wjgnet.com

http://www.wjgnet.com

制作

北京百世登生物医学科技有限公司

100025, 北京市朝阳区东四环中路62号,

远洋国际中心D座903室

电话: 010-85381892

传真: 010-85381893

《世界华人消化杂志》被《中国科技论文统计源期刊(中国科技核心期刊 2012年版)》, 《中文核心期刊要目总览(2011年版)》, 《Chemical Abstracts》, 《EMBASE/Excerpta Medica》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/wcjd/ch/index.aspx>), 所有办公流程一律可以在线进行, 包括投稿、审稿、编辑、审读, 以及作者、读者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 14 May 18, 2015

EDITORIAL

2193 Advances in research of fluorescence imaging for detection of gastrointestinal tumors

*Liu H, Wu DC***BASIC RESEARCH**2200 Effect of duration of electroacupuncture at "Weibing Fang" on transforming growth factor- α and heat shock protein 70 expression in acute gastric mucosal injury in rats*Xu X, Xue L, Wang HJ, Chen YT*

2208 In silico analysis of S100 gene expression in gastric cancer

*Liu J, Li X, Li JP, Wang WZ***CLINICAL RESEARCH**

2215 Significance of expression of ECT2 in gastric cancer

*Yan HC, Wang HB***REVIEW**2221 Association between *Helicobacter pylori* and extra-gastric diseases*Cui HM, Luo QF, Xu L*

2228 Interleukin-22 activates JAK-STAT3 pathway: Role in liver disease

Cen Y, Guo XY, Jiang HX

2234 Role of forkhead box M1 in pathogenesis of pancreatic cancer

Li Y, Xu M

2239 Role of mast cells in irritable bowel syndrome

Lu XF, Zhang SS

2245 Clinical application of procedure for prolapse and hemorrhoids

*Li YR, Gu YF, Chen YQ, Zhu P***RAPID COMMUNICATION**

2250 Effect of lentiviral-mediated delivery of Survivin shRNA with adenomatous polyposis coli fragment on Survivin expression and cell proliferation in HT-29 cells

Yuan XX, Sui ZQ, Sun LT, Zhang S, Yang YT, Xue HP, Ge WS, Wang FR

2256 Effect of monoacylglycerol lipase inhibitor JZL184 on apoptosis of colorectal cancer cells

Ma MY, Bai J, Chang WL, Tao KX

CLINICAL PRACTICE

- 2264 Digital barium meal radiography vs gastroscopy for diagnosis of early esophageal cancer
Xie HQ
- 2268 Value of computed tomography angiography in assessment of shunts associated with gastric fundal varices in patients with portal hypertension
Wu Q, Wu XW, Xu JM, Kong DR
- 2274 Cluster analysis of herbs used in treating chronic atrophic gastritis by resolving turbidity and removing toxin
Wang YG, Liu Y
- 2280 Value of computed tomography with multi-direction adjusting multi-planar reformation in differential diagnosis between Borrmann types II and III gastric cancer
Yan Z, Qiu JH
- 2285 Clinical significance of expression of *PTEN* and *p27* in gastric carcinoma
Wang C, Ma XM
- 2290 Clinical significance of splenic artery steal syndrome in patients with cirrhotic portal hypertention
Zhao KF, Zhu J, Li F, Ao J, Jiang GJ, Shi RS
- 2295 Endoscopic sphincterotomy plus papillary balloon dilation for treatment of cirrhosis patients with choledocholithiasis: Curative effect and nursing cooperation
Song XL, Yuan J, Cha Y, Shen Y
- 2300 Clinical characteristics of acute pancreatitis diagnosed over the past 4 years in Second Hospital of Anhui Province
Cheng LS, Wang JX, Liu J, Li C
- 2305 Great omental wrapping of pancreatic stump to prevent pancreatic leakage
Chen D, Zhu F, Wang M, Tian R, Lu WL, Qin RY
- 2310 Value of carbohydrate antigen 242 in diagnosis of pancreatic cancer: A systemic review and meta-analysis
Zhang JZ, Xie SZ, Chen HY
- 2318 Clinical effects of laparoscopic vs open surgery for repair of gastroduodenal ulcer perforation
Zhang SJ, Wang GZ
- 2323 Individualized health education improves bowel preparation before colonoscopy
Meng XF, Xiang Y, Ji EL, Bai YH, Xue YZ, Yang L, Sun Y, Lu Y
- 2328 Effect of comprehensive intervention on recovery of gastrointestinal function in patients with renal cancer after operation
Xie C, Lai LL
- 2333 Prevalence of and risk factors for irritable bowel syndrome among young adults below the age of 35 in Nanning
Liang HP, Li ZZ, Liu CB, Liang G, Zheng QF, Liang LX
- 2341 Clinical effects of camptothecin plus 5-fluorouracil in treating patients with 5-fluorouracil resistant advanced colorectal cancer
Wang JJ, Liu DH
- 2346 Efficacy of bismuth containing quadruple therapy in eradication of *Helicobacter pylori* in patients with peptic ulcer
Nie J, Yuan XM, Wu WM

CASE REPORT

- 2351 Mixed hemorrhoid with Whipple's disease: A case report and literature review
Meng QC, Lu YY, Kang CB, Qu J

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 23 Number 14 May 18, 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*, Jun-Yu Ning, Associate Professor, Associate Researcher, Beijing Centers for Diseases Control and Prevention, 16 Hepingli Zhong Street, Dongcheng District, Beijing 100013, 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 May 18, 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.

荧光成像用于胃肠道肿瘤的研究进展

刘浩, 吴道澄

刘浩, 吴道澄, 西安交通大学生命科学与技术学院 教育部生物医学信息工程重点实验室 陕西省西安市 710049
 吴道澄, 教授, 博士生导师, 主要从事药物载体、消化系统肿瘤和生物材料的基础与应用研究。

国家自然科学基金资助项目, Nos. 81271686, 81228011
 陕西省科学技术和创新基金资助项目, No. 2011KTCL03-07
 作者贡献分布: 本课题由吴道澄设计; 本文综述由刘浩完成; 吴道澄审核。

通讯作者: 吴道澄, 教授, 710049, 陕西省西安市咸宁西路28号, 西安交通大学生命科学与技术学院, 教育部生物医学信息工程重点实验室. wudaocheng@mail.xjtu.edu.cn
 电话: 029-82663941

收稿日期: 2015-03-04 修回日期: 2015-04-03

接受日期: 2015-04-08 在线出版日期: 2015-05-18

Advances in research of fluorescence imaging for detection of gastrointestinal tumors

Hao Liu, Dao-Cheng Wu

Hao Liu, Dao-Cheng Wu, School of Life Science and Technology, Xi'an Jiaotong University, Key Laboratory of Biomedical Information Engineering of Ministry of Education, Xi'an 710049, Shaanxi Province, China
 Supported by: National Nature Science Foundation of China, Nos. 81271686 and 81228011; Shaanxi Province Science and Technology Innovation Project, No. 2011KTCL03-07

Correspondence to: Dao-Cheng Wu, Professor, School of Life Science and Technology, Xi'an Jiaotong University, Key Laboratory of Biomedical Information Engineering of Ministry of Education, 28 Xianning West Road, Xi'an 710049, Shaanxi Province, China. wudaocheng@mail.xjtu.edu.cn

Received: 2015-03-04 Revised: 2015-04-03

Accepted: 2015-04-08 Published online: 2015-05-18

Abstract

Fluorescence imaging, which has a high sensitivity, produces images by capturing fluorescence signal from the inside of organisms. Over the past

few years, notable development of fluorescence imaging technique has been made in the field of gastrointestinal cancer. Imaging instruments and fluorescent probes for fluorescence imaging are being improved and innovated, making it a promising technique for broad clinical applications in the near future. Future clinical applications of fluorescence imaging include aiding diagnosis and surgical treatment of gastrointestinal tumors, which are important development directions of this technique. However, increasing the safety and the accuracy for tumor detection is a challenge for fluorescence imaging. Besides, in order to acquire better diagnostic effects, the combination of fluorescence imaging and other imaging modalities which require novel imaging probes for tumor is also an important trend for fluorescence imaging development.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Fluorescence imaging; Gastrointestinal; Cancer; Diagnosis; Treatment

Liu H, Wu DC. Advances in research of fluorescence imaging for detection of gastrointestinal tumors. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(14): 2193-2199 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2193.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i14.2193>

摘要

荧光成像利用生物体内的荧光信号进行成像, 他有着很高的敏感度. 在过去的几年中, 荧光成像技术在胃肠道肿瘤研究领域取得了长足的发展, 与之相关的成像仪器和荧光探针都在不断地改进和更新, 使该技术有望在不久的将来得到广泛的临床应用. 近几年

背景资料

荧光成像利用荧光物质受到光激发产生的荧光信号进行成像. 体内实体肿瘤成像主要依赖于外源肿瘤特异性荧光探针或内源荧光物质. 该技术在基于动物模型的研究中得到了广泛应用, 在人体肿瘤的手术治疗上也取得了初步成果.

同行评议者

吴文溪, 教授, 主任医师, 江苏省人民医院普外科, 南京医科大学第一附属医院

■ 研发前沿

荧光有限的组织穿透能力是荧光成像技术用于体内胃肠道肿瘤的一大阻碍。将该技术与传统医用内窥镜相结合, 例如在内窥镜上配备适当的滤光器, 构建出有高分辨率的荧光内窥镜, 则有望较好处地进行胃肠道内部的荧光成像。

的研究报道显示, 辅助胃肠道肿瘤的诊断和手术治疗是荧光成像在未来临床应用中的重要发展方向。然而, 提高荧光成像的安全性和对肿瘤检测的准确性是该技术发展所面临的挑战。此外, 为了获得更好的诊断效果, 荧光成像与其他成像方式相结合的多模态成像, 以及相应的肿瘤成像探针, 也是荧光成像的一个重要发展趋势。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 荧光成像; 胃肠道; 肿瘤; 诊断; 治疗

核心提示: 在过去几年中, 荧光成像技术在胃肠道肿瘤研究领域取得了长足的发展。辅助胃肠道肿瘤的诊断与手术治疗是该技术在未来临床应用中的重要发展方向。提高荧光成像的安全性和肿瘤检测的准确性是该技术发展所面临的挑战。

刘浩, 吴道澄. 荧光成像用于胃肠道肿瘤的研究进展. 世界华人消化杂志 2015; 23(14): 2193-2199 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2193.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i14.2193>

0 引言

荧光成像利用内源或外源荧光探针在受到适当光激发时产生的荧光信号进行成像^[1]。该成像技术有着很高的敏感度。其中, 近红外荧光成像技术还具有良好的空间分辨率, 目前已广泛用于小动体内浅表部位和离体器官的观察研究, 是一种有望代替放射性核素成像的非侵入式成像技术^[2-7]。在过去的几年里, 荧光成像技术得到了飞速的发展。特别是荧光探针与靶向性配体的结合, 使得体内荧光成像更加高效并具有针对性, 为该技术在临床中的应用打下了基础。

根据近几年的研究^[8,9]报道可以推测, 体内肿瘤的诊断以及对肿瘤相关手术的辅助和指导将是荧光成像(尤其是近红外荧光成像)在临床应用中的两个重要发展方向。荧光成像用于体内实体肿瘤的诊断主要基于有肿瘤靶向性的荧光探针。这些荧光探针可以是经肿瘤靶向性配体(如抗体和核酸适体等)功能化修饰后的靶向性荧光染料分子^[10,11], 也可以是利用适当纳米颗粒运载普通荧光染料产生的肿瘤靶向性纳米颗粒^[12,13]。肿瘤靶向性的荧光探针可以在体内肿瘤部位富集, 而在多数正常组织中分

布较少, 因此使肿瘤成像具有较高的信噪比。尽管至今已有多种新型的肿瘤靶向性荧光探针被报道出来, 但他们用于体内肿瘤成像和诊断的研究还基本处于临床前阶段。关于荧光探针的诸多重要问题, 包括荧光探针在体内环境的荧光性质、生物相容性、代谢和清除等, 都还有待我们深入的研究。此外, 由于荧光信号穿透生物组织的能力有限, 内窥镜作为一种有力的体内成像工具, 有望用于体内深处器官组织, 尤其是胃肠道内肿瘤的荧光成像^[5,14,15]。目前对于荧光成像辅助的手术治疗还报道得较少, 但已有研究^[8]已经证实了其可行性, 并且在临床实验中初见成效, 预示着荧光成像在这一应用上的巨大潜力。因此, 荧光成像在诊断胃肠道肿瘤和辅助手术治疗这两方面的应用值得我们的高度重视, 他在今后临床实践中的发展和推广值得我们的不懈努力。

1 荧光成像用于胃肠道肿瘤的诊断

人体的胃肠道大部分位于体内较深处。由于荧光信号有限的穿透能力, 通过体外光源激发位于体内深处胃肠道的荧光探针进行成像是很困难的。因此, 以体外光激发、体外探测器接受荧光信号的成像方式目前主要见于小动物皮下移植瘤的荧光成像实验, 而这类成像实验通常是在小动物活体成像系统中进行的。例如, 在一项研究^[16]中, 利用聚乙二醇、透明质酸和胆酸合成的一种两亲性的mPEG-HA-CA缀合物在水溶液中可以自组装为肿瘤靶向性纳米颗粒。由近红外荧光染料Cy5.5标记后则成为适用于肿瘤成像的荧光纳米探针(Cy5.5-P-HA-NPs)。成像实验结果显示, 经尾静脉注射的Cy5.5-P-HA-NPs在带HT29结肠肿瘤的小鼠体内能够有效地富集于肿瘤部位, 并在适当的体外光激发下产生较强的荧光信号而成像。他们还利用氧化偶氮甲烷诱导小鼠结肠肿瘤, 建立了早期的原位结肠癌动物模型。将注射了Cy5.5-P-HA-NPs的小鼠处死和解剖后, 对其离体结肠进行荧光成像, 结果同样观察到了Cy5.5-P-HA-NPs在小鼠结肠肿瘤中的富集, 预示着基于该纳米探针的荧光成像用于早期结肠癌诊断的潜力。另一项研究^[17]制备了一种BRCA1单克隆抗体嫁接的荧光磁性纳米探针(BRCA1-FMNPs)。该纳米探针可以用于体内肿瘤的双模态成像, 即荧光成像与磁共振

成像(magnetic resonance imaging, MRI). 该课题组通过对裸鼠皮下注射MGC-803胃癌细胞, 建立了小鼠胃癌模型. 为小鼠注射BRCA1-FMNPs后, 利用IVIS荧光成像系统进行小鼠全身成像, 结果发现该纳米探针在皮下肿瘤中有显著的富集. 通过MRI, 他们也在小鼠肿瘤部位观察到了强烈的磁共振信号, 进一步证实了BRCA1-FMNPs对体内肿瘤的成像能力. MRI的灵敏度不如荧光成像, 但他有着良好的空间分辨率, 而且几乎不受组织穿透的限制, 因此他与荧光成像能够取长补短^[18-21]. 除了MRI, 荧光成像还可以与X射线计算机断层扫描成像^[22-24]、超声成像^[25-28]等其他成像方式结合使用, 因此多模态成像探针可能会成为未来纳米探针发展的一个重要方向.

在以动物模型为基础的研究中, 除了外源荧光探针, 人们也使用内源荧光物质进行成像实验. Du等^[29]利用能表达增强型绿色荧光蛋白(enhanced green fluorescent protein, EGFP)的人胃癌细胞BGC823建立了裸鼠皮下肿瘤模型, 用以研究肿瘤的过继性细胞免疫治疗(adoptive cellular immunotherapy, ACI). 他们分别通过瘤周、静脉和腹腔内3种注射方式将PKH26红色荧光标记的人类细胞因子诱导杀伤(cytokine-induced killer, CIK)细胞或其他ACI细胞注射入带肿瘤裸鼠体内, 并通过荧光成像观察这些细胞的体内分布, 以筛选出有效的ACI细胞类型和最佳的注射方式. 结果发现, 通过瘤周注射进入小鼠体内的CIK细胞比其他两种方式注射的细胞能够更好地渗透到肿瘤部位, 并显著抑制肿瘤的生长. 此外, 通过瘤周注射的细胞毒性T淋巴细胞(cytotoxic T lymphocytes, CTLs)和CEA/CD3双特异性单链抗体结合的CIK(CIK-CEA/CD3-bscAb)细胞也显示了与CIK细胞相近的荧光成像结果和肿瘤抑制效果, 表明使用这几种细胞进行胃肿瘤的免疫治疗, 有可能成为继手术、放疗和化疗之后的新治疗策略. Xin等^[30]合成了一系列的红色荧光花青染料(cyanine, CyI). 他们用其中细胞毒性较低、光稳定性较高的花青染料CyIC2对胃癌细胞SGC7901进行染色, 并用染色后的细胞注射入裸鼠皮下进行成像, 以考察该染料在体内的保留情况. 小鼠的荧光成像显示, 注射部位的荧光信号在注射后6 h达到最强, 并且在3 d后仍然可被观察到. 小鼠离体器官的荧光成像

显示, SGC7901细胞中的CyIC2会逐渐通过肝脏和肾清除. 这些结果表明, CyIC2有望用于短期的细胞示踪, 而不适合用作肿瘤成像的荧光探针.

就荧光成像而言, 有限的组织穿透能力仍然是这一成像方式用于体内胃肠道肿瘤诊断的一大阻碍. 但在内窥镜的帮助下, 胃肠道的荧光成像有望得以实现^[31-36]. 通过对传统内窥镜进行改进, 例如, 为临床中使用的光纤结肠镜增加适当的滤光器和分色镜, 就可能构建出有高分辨率的荧光内窥镜^[9]. Kogan-Zviagin等^[14]报道了用于结直肠癌荧光内窥镜检查的近红外荧光探针. 在这一项研究中, 他们合成了一种由近红外荧光染料IR783标记的*N*-(2-羟丙基)甲基丙烯酰胺(HPMA)共聚物, 并通过肿瘤靶向性配体EPPT1多肽的功能化修饰, 产生了能用于结直肠肿瘤检测的近红外荧光探针P-(EPPT1)-IR783. 在袖珍内窥镜的辅助下, 他们将该荧光探针施加到带原位结肠肿瘤的裸鼠结肠腔中. 一段时间之后, 受试小鼠被处死, 其结肠被取出用于荧光成像. 成像结果显示, 通过肠内施加的P-(EPPT1)-IR783对于小鼠结肠肿瘤(包括未暴露于结肠腔内表的肿瘤)有着较高的选择性和良好的荧光成像效果, 表明这一近红外荧光探针有望发展用于结直肠癌的内窥镜检查. 除了结直肠部位, 食道和胃部的荧光内窥镜检查术也受到了人们的关注^[15,37]. Koyama等^[15]将光敏剂ATX-S10Na(II)的使用与腹腔镜结合起来, 用于早期胃癌前哨淋巴结的探测. ATX-S10Na(II)是一种亲水性的氯衍生物, 能够在450 nm±40 nm波长光激发下发出亮红色荧光. 该课题组在麻醉大鼠后, 将其胃部暴露出来, 在胃部原位肿瘤的浆膜层注射ATX-S10Na(II)溶液, 并将改进后的腹腔镜伸入胃内进行肿瘤成像. 该腹腔镜与内置常规白光滤光片和发射光滤光片的电荷耦合元件(charge-coupled device, CCD)照相机相连, 能够对胃内组织进行动态荧光成像. 他们发现, 注射后的ATX-S10Na(II)很快进入了传入淋巴管、淋巴管网和淋巴结中, 并在几分钟之后其荧光强度达到最大值, 而在周围非淋巴区域几乎没有分布. 因此, 在腹腔镜的帮助下, ATX-S10Na(II)有望用于早期胃癌前哨淋巴结的快速诊断.

尽管基于动物模型的肿瘤荧光成像技术已经取得了较为显著的成果, 要将这一技术

■ 相关报道

Kogan-Zviagin等报道的近红外荧光探针P-(EPPT1)-IR783可通过袖珍内窥镜辅助施加到裸鼠结肠腔中进行荧光成像. 该荧光探针对于小鼠结肠肿瘤有较高的选择性和良好的荧光成像效果, 因此有望发展用于结直肠肿瘤的内窥镜检查.

■ 创新盘点

荧光成像与磁共振成像、X射线计算机断层扫描成像和超声成像等其他成像方式的结合使用, 可以取长补短, 因此多模态成像以及相应的新型成像探针可能成为未来荧光成像技术发展的重要部分。

转向临床应用却还面临许多重要问题。例如, 动物肿瘤模型不能与人体肿瘤相提并论, 异种移植肿瘤淋巴网络的结构与解剖学可能与人体的并不相同^[38,39]。因此, 对于动物肿瘤模型来说成像效果很好的荧光探针与成像仪器不一定适用于人体。在之前的一项研究中, Keller等^[40]使用荧光基团修饰的抗癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)单克隆抗体检测人体结直肠异常增生和肿瘤。他们将修饰的单克隆抗体直接施加到有结肠息肉样病变的患者大肠黏膜表面, 通过带两个窄带滤波器的内窥镜进行荧光成像。结果, 他们在25个恶性肿瘤中的19个以及8个腺瘤中的3个上面检测到了荧光信号, 而在出现黏膜溃疡或出血的情况时检测失败。报道中指出, 该检测方法难以在有溃疡或出血的组织上实施, 因为这可能会导致假阴性结果的产生。此外, 肠道中粪便的自发荧光与荧光素有相似的发射波长, 因此在被粪便污染的区域该方法可能会产生假阳性结果。以上缺点表明, 虽然内窥镜辅助的荧光成像可以正确地检测到多数肿瘤, 但要用于肿瘤的诊断, 该方法还有待于进一步的研究和改进。此外, 虽然在以往的研究中产生的各种新型荧光探针多有着良好的成像性能, 但其生物毒性、体内稳定性和代谢等重要问题往往被人们所忽视。这些问题的本质归根到底是荧光探针的安全性。只有当这些问题被一一解决, 新型的荧光探针才有希望进入临床中使用。

2 荧光成像用于辅助胃肠道肿瘤手术

尽管荧光成像受到了组织穿透的限制, 他仍然可以为某些胃肠道肿瘤的手术治疗提供指导^[41-46]。特别是对于暴露出胃肠道的手术操作, 荧光成像可以辅助肿瘤的定位以及判断肿瘤的切除是否完全。Kaushal等^[47]考察了以绿色荧光团标记的CEA单克隆抗体对于裸鼠模型中结直肠癌和胰腺癌肿瘤的可视化效果。他们用表达CEA的肿瘤细胞分别建立了裸鼠皮下胰腺肿瘤、结直肠原位肿瘤、胰腺原位肿瘤和腹膜及肠系膜转移肿瘤动物模型。在为注射了荧光CEA单克隆抗体的裸鼠进行皮下肿瘤切除手术时, 他们先切除了所有可见瘤块, 再对瘤床进行荧光成像, 以检测残余的瘤组织。该课题组通过组织学检查验证了带荧光的组织确为肿瘤组织。他们又用带原位肿瘤和转移肿瘤的

小鼠分布进行了开腹腔后荧光成像, 同样取得了显著的肿瘤成像效果。以上结果表明, 荧光CEA单克隆抗体对于表达CEA的肿瘤有着较好的辅助识别能力。同时, 这一系列的研究成果预示着, 基于肿瘤靶向荧光基团的荧光成像有望用于辅助和指导人体内胃肠道肿瘤的手术治疗。在另一项研究中, Miyashiro等^[8]考察了基于肿瘤荧光探针靛青绿(diagnogreen, ICG)的荧光成像对于人体胃癌手术的辅助作用。他们分别在3例即将接受胃切除手术的胃癌患者体内进行了实验, 通过内窥镜穿刺针将ICG溶液注射到肿瘤周围组织当中并立即进行荧光成像。他们切除了所有被ICG荧光染色的淋巴结, 并将其切片后用苏木精和伊红染色, 以进行组织学检查。在该研究中, 3例患者的前哨淋巴结均被成功检测出来, 术后没有患者出现淋巴结转移, 也没有患者因使用ICG出现不良反应。由于前哨淋巴结的成功检出有助于避免不必要的淋巴结切除术^[48-53], 因此该研究结果证明ICG荧光成像作为一种快速、安全和有效的检测方式, 对于辅助人体胃癌手术操作、减少手术创伤有着巨大的潜力。不过, 要让荧光成像广泛用于辅助人体化道肿瘤的手术, 人们还需要进行更大样本量的更加深入的研究。

3 结论

荧光成像技术在过去的几年的胃肠道肿瘤研究中取得了长足的发展。适用于胃肠道肿瘤的新型成像仪器与荧光探针都不断被开发出来, 使该技术有望在不久的将来得到广泛的临床应用。辅助体内肿瘤的诊断和手术治疗可能会成为荧光成像在未来临床应用中两个重要的发展方向。现有的某些荧光探针如ICG等, 已经用于临床试验, 并且展现出了令人满意的成像效果。加之对传统内窥镜检查术的创新性改进, 荧光成像技术将成为临床中辅助胃肠道肿瘤的微创诊断和手术治疗的有力工具。

尽管荧光成像技术已经在临床前以及临床实验中取得了较为显著的成果, 要让这一技术在临床中得到广泛使用还需要解决诸多问题。其中, 荧光成像的安全问题最为重要。在考察新型荧光探针成像性能的同时, 其生物毒性、致敏性、在体内的稳定性和代谢情况等问题也应该受到重视。对于胃肠道肿瘤的诊断和手术治疗, 肿瘤的准确检出是前提, 也是荧

光成像的发展所面临的另一个挑战. 在目前的一些研究^[8,15,28]中, 基于荧光成像的胃肠道肿瘤检测已经表现出了较高的准确度. 今后的研究还应该进一步降低荧光成像的假阴性和假阳性结果, 使之能够真正用于肿瘤的诊断. 而这一点需要我们对荧光成像仪器和荧光探针的不断改进, 以及对肿瘤生物学性质更加深入和广泛的研究与认识. 此外, 为了提高肿瘤检测的正确性, 荧光成像也可以和其他种类成像结合应用, 取长补短. 因此, 肿瘤的多模态成像以及相应的多模态成像探针也可能会成为一个重要的发展趋势.

4 参考文献

- Shah K, Weissleder R. Molecular optical imaging: applications leading to the development of present day therapeutics. *NeuroRx* 2005; 2: 215-225 [PMID: 15897946 DOI: 10.1007/BF03206667]
- Lee MJ, Veiseh O, Bhattarai N, Sun C, Hansen SJ, Ditzler S, Knoblauth S, Lee D, Ellenbogen R, Zhang M, Olson JM. Rapid pharmacokinetic and biodistribution studies using choleroxin-conjugated iron oxide nanoparticles: a novel non-radioactive method. *PLoS One* 2010; 5: e9536 [PMID: 20209054 DOI: 10.1371/journal.pone.0009536]
- Kolitz-Domb M, Grinberg I, Corem-Salkmon E, Margel S. Engineering of near infrared fluorescent proteinoid-poly(L-lactic acid) particles for in vivo colon cancer detection. *J Nanobiotechnology* 2014; 12: 30 [PMID: 25113279 DOI: 10.1186/S12951-014-0030-Z]
- Cohen S, Margel S. Engineering of near IR fluorescent albumin nanoparticles for in vivo detection of colon cancer. *J Nanobiotechnology* 2012; 10: 36 [PMID: 22891637 DOI: 10.1186/1477-3155-10-36]
- Kosaka N, Mitsunaga M, Longmire MR, Choyke PL, Kobayashi H. Near infrared fluorescence-guided real-time endoscopic detection of peritoneal ovarian cancer nodules using intravenously injected indocyanine green. *Int J Cancer* 2011; 129: 1671-1677 [PMID: 21469142 DOI: 10.1002/Ijc.26113]
- Stangl S, Gehrman M, Dressel R, Alves F, Dullin C, Themelis G, Ntziachristos V, Staeblein E, Walch A, Winkelmann I, Multhoff G. In vivo imaging of CT26 mouse tumours by using cmHsp70.1 monoclonal antibody. *J Cell Mol Med* 2011; 15: 874-887 [PMID: 20406322 DOI: 10.1111/j.1582-4934.2010.01067.x]
- Sakuma S, Yano T, Masaoka Y, Kataoka M, Hiwatari K, Tachikawa H, Shoji Y, Kimura R, Ma H, Yang Z, Tang L, Hoffman RM, Yamashita S. In vitro/in vivo biorecognition of lectin-immobilized fluorescent nanospheres for human colorectal cancer cells. *J Control Release* 2009; 134: 2-10 [PMID: 19014984 DOI: 10.1016/j.jconrel.2008.10.017]
- Miyashiro I, Miyoshi N, Hiratsuka M, Kishi K, Yamada T, Ohue M, Ohigashi H, Yano M, Ishikawa O, Imaoka S. Detection of sentinel node in gastric cancer surgery by indocyanine green fluorescence imaging: comparison with infrared imaging. *Ann Surg Oncol* 2008; 15: 1640-1643 [PMID: 18379850 DOI: 10.1245/s10434-008-9872-7]
- Sheth RA, Mahmood U. Optical molecular imaging and its emerging role in colorectal cancer. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2010; 299: G807-G820 [PMID: 20595618 DOI: 10.1152/ajpgi.00195.2010]
- Schrama D, Reisfeld RA, Becker JC. Antibody targeted drugs as cancer therapeutics. *Nat Rev Drug Discov* 2006; 5: 147-159 [PMID: 16424916 DOI: 10.1038/Nrd1957]
- Reinemann C, Strehlitz B. Aptamer-modified nanoparticles and their use in cancer diagnostics and treatment. *Swiss Med Wkly* 2014; 144: w13908 [PMID: 24395443 DOI: 10.4414/SMW.2014.13908]
- Murahari MS, Yergeri MC. Identification and usage of fluorescent probes as nanoparticle contrast agents in detecting cancer. *Curr Pharm Des* 2013; 19: 4622-4640 [PMID: 23363442 DOI: 10.2174/1381612811319250009]
- Na JH, Koo H, Lee S, Min KH, Park K, Yoo H, Lee SH, Park JH, Kwon IC, Jeong SY, Kim K. Real-time and non-invasive optical imaging of tumor-targeting glycol chitosan nanoparticles in various tumor models. *Biomaterials* 2011; 32: 5252-5261 [PMID: 21513975 DOI: 10.1016/j.biomaterials.2011.03.076]
- Kogan-Zviagin I, Shamay Y, Nissan A, Sella-Tavor O, Golan M, David A. Intra-colonic administration of a polymer-bound NIRF probe for improved colorectal cancer detection during colonoscopy. *J Control Release* 2014; 192: 182-191 [PMID: 25008468 DOI: 10.1016/j.jconrel.2014.06.058]
- Koyama T, Tsubota A, Nariai K, Mitsunaga M, Yanaga K, Takahashi H. Novel biomedical imaging approach for detection of sentinel nodes in an experimental model of gastric cancer. *Br J Surg* 2007; 94: 996-1001 [PMID: 17380563 DOI: 10.1002/Bjs.5650]
- Choi KY, Jeon EJ, Yoon HY, Lee BS, Na JH, Min KH, Kim SY, Myung SJ, Lee S, Chen X, Kwon IC, Choi K, Jeong SY, Kim K, Park JH. Theranostic nanoparticles based on PEGylated hyaluronic acid for the diagnosis, therapy and monitoring of colon cancer. *Biomaterials* 2012; 33: 6186-6193 [PMID: 22687759 DOI: 10.1016/j.biomaterials.2012.05.029]
- Wang K, Ruan J, Qian Q, Song H, Bao C, Zhang X, Kong Y, Zhang C, Hu G, Ni J, Cui D. BRCA1 monoclonal antibody conjugated fluorescent magnetic nanoparticles for in vivo targeted magnetofluorescent imaging of gastric cancer. *J Nanobiotechnology* 2011; 9: 23 [PMID: 21612621 DOI: 10.1186/1477-3155-9-23]
- Ai H. Layer-by-layer capsules for magnetic resonance imaging and drug delivery. *Adv Drug Deliv Rev* 2011; 63: 772-788 [PMID: 21554908 DOI: 10.1016/j.addr.2011.03.013]
- Jie LY, Cai LL, Wang LJ, Ying XY, Yu RS, Zhang MM, Du YZ. Actively-targeted LTVSPWY peptide-modified magnetic nanoparticles for tumor imaging. *Int J Nanomedicine* 2012; 7: 3981-3989 [PMID: 22866005 DOI: 10.2147/Ijn.S33593]
- Mostafaei F, McNeill FE, Chettle DR, Noseworthy MD. A feasibility study to determine the

应用要点
基于靛青绿 (diagnogreen, ICG) 的荧光成像对于人体胃癌手术的辅助作用已有报道. 荧光成像作为一种快速、安全和有效的检测方式, 对于辅助人体胃肠道肿瘤手术操作、减少手术创伤有着巨大的潜力, 值得更加深入和广泛的研究.

■ 名词解释

癌胚抗原(CEA): 一类参与细胞黏附的糖蛋白, 在某些癌症(如结肠癌)患者体内通常有较高的血清浓度, 是一种广谱性的肿瘤标志物. CEA抗体常用于免疫组织化学鉴定人体组织中的CEA表达, 并可用作肿瘤靶向性配体.

- potential of in vivo detection of gadolinium by x-ray fluorescence (XRF) following gadolinium-based contrast-enhanced MRI. *Physiol Meas* 2015; 36: N1-13 [PMID: 25501799 DOI: 10.1088/0967-3334/36/1/N1]
- 21 Hashim Z, Green M, Chung PH, Suhling K, Protti A, Phinikaridou A, Botnar R, Khanbeigi RA, Thanou M, Dailey LA, Commander NJ, Rowland C, Scott J, Jenner D. Gd-containing conjugated polymer nanoparticles: bimodal nanoparticles for fluorescence and MRI imaging. *Nanoscale* 2014; 6: 8376-8386 [PMID: 24941427 DOI: 10.1039/c4nr01491j]
- 22 Zhou Z, Zhang C, Qian Q, Ma J, Huang P, Zhang X, Pan L, Gao G, Fu H, Fu S, Song H, Zhi X, Ni J, Cui D. Folic acid-conjugated silica capped gold nanoclusters for targeted fluorescence/X-ray computed tomography imaging. *J Nanobiotechnology* 2013; 11: 17 [PMID: 23718865 DOI: 10.1186/1477-3155-11-17]
- 23 Nelson EM, Monazzam SM, Kim KD, Siebert JA, Klineberg EO. Intraoperative fluoroscopy, portable X-ray, and computed tomography: patient and operating room personnel radiation exposure in spinal surgery. *Spine J* 2015; 15: 799-800 [PMID: 25804621 DOI: 10.1016/j.spinee.2014.12.022]
- 24 Hussein EM, Agbogun HM, Al TA. Calibration-free quantification of interior properties of porous media with x-ray computed tomography. *Appl Radiat Isot* 2015; 97: 130-139 [PMID: 25576734 DOI: 10.1016/j.apradiso.2014.12.016]
- 25 Cheng X, Li H, Chen Y, Luo B, Liu X, Liu W, Xu H, Yang X. Ultrasound-triggered phase transition sensitive magnetic fluorescent nanodroplets as a multimodal imaging contrast agent in rat and mouse model. *PLoS One* 2013; 8: e85003 [PMID: 24391983 DOI: 10.1371/journal.pone.0085003]
- 26 Gorpas D, Fatakdawala H, Bec J, Ma D, Yankelevich DR, Qi J, Marcu L. Fluorescence lifetime imaging and intravascular ultrasound: co-registration study using ex vivo human coronaries. *IEEE Trans Med Imaging* 2015; 34: 156-166 [PMID: 25163056 DOI: 10.1109/TMI.2014.2350491]
- 27 Pei Y, Wei MY, Cheng B, Liu Y, Xie Z, Nguyen K, Yuan B. High resolution imaging beyond the acoustic diffraction limit in deep tissue via ultrasound-switchable NIR fluorescence. *Sci Rep* 2014; 4: 4690 [PMID: 24732947 DOI: 10.1038/srep04690]
- 28 Liang S, Ma T, Jing J, Li X, Li J, Shung KK, Zhou Q, Zhang J, Chen Z. Trimodality imaging system and intravascular endoscopic probe: combined optical coherence tomography, fluorescence imaging and ultrasound imaging. *Opt Lett* 2014; 39: 6652-6655 [PMID: 25490644 DOI: 10.1364/OL.39.006652]
- 29 Du X, Jin R, Ning N, Li L, Wang Q, Liang W, Liu J, Xu Y. In vivo distribution and antitumor effect of infused immune cells in a gastric cancer model. *Oncol Rep* 2012; 28: 1743-1749 [PMID: 22948809 DOI: 10.3892/Or.2012.2013]
- 30 Xin J, Zhang X, Liang J, Xia L, Yin J, Nie Y, Wu K, Tian J. In vivo gastric cancer targeting and imaging using novel symmetric cyanine dye-conjugated GX1 peptide probes. *Bioconjug Chem* 2013; 24: 1134-1143 [PMID: 23725355 DOI: 10.1021/Bc3006539]
- 31 Hide T, Yano S, Shinjima N, Kuratsu J. Usefulness of the indocyanine green fluorescence endoscope in endonasal transsphenoidal surgery. *J Neurosurg* 2015; 122: 1185-1192 [PMID: 25723307 DOI: 10.3171/2014.9.JNS14599]
- 32 Huland DM, Charan K, Ouzounov DG, Jones JS, Nishimura N, Xu C. Three-photon excited fluorescence imaging of unstained tissue using a GRIN lens endoscope. *Biomed Opt Express* 2013; 4: 652-658 [PMID: 23667782 DOI: 10.1364/BOE.4.000652]
- 33 Cheng S, Rico-Jimenez JJ, Jabbour J, Malik B, Maitland KC, Wright J, Cheng YS, Jo JA. Flexible endoscope for continuous in vivo multispectral fluorescence lifetime imaging. *Opt Lett* 2013; 38: 1515-1517 [PMID: 23632536 DOI: 10.1364/OL.38.001515]
- 34 Wall RA, Barton JK. Fluorescence-based surface magnifying chromoendoscopy and optical coherence tomography endoscope. *J Biomed Opt* 2012; 17: 086003 [PMID: 23224190 DOI: 10.1117/1.JBO.17.8.086003]
- 35 Ishiyama A, Kim K, Yamashita H, Miyamoto Y, Enosawa S, Chiba T. New fluorescence endoscope for use in twin-twin transfusion syndrome: in vivo visualization of placental blood vessels. *Med Eng Phys* 2011; 33: 381-385 [PMID: 21146441 DOI: 10.1016/j.medengphys.2010.11.006]
- 36 Ando T, Taniguchi K, Kim H, Joung S, Kobayashi E, Liao H, Kyo S, Sakuma I. High-sensitive fluorescence endoscope using electrocardiograph-synchronized multiple exposure. *Int J Comput Assist Radiol Surg* 2011; 6: 73-81 [PMID: 20473575 DOI: 10.1007/s11548-010-0478-8]
- 37 Nakao M, Yoshida S, Tanaka S, Takemura Y, Oka S, Yoshihara M, Chayama K. Optical biopsy of early gastroesophageal cancer by catheter-based reflectance-type laser-scanning confocal microscopy. *J Biomed Opt* 2008; 13: 054043 [PMID: 19021423 DOI: 10.1117/1.2983674]
- 38 Ichikura T, Morita D, Uchida T, Okura E, Majima T, Ogawa T, Mochizuki H. Sentinel node concept in gastric carcinoma. *World J Surg* 2002; 26: 318-322 [PMID: 11865368 DOI: 10.1007/s00268-001-0226-x]
- 39 Miwa K, Kinami S, Taniguchi K, Fushida S, Fujimura T, Nonomura A. Mapping sentinel nodes in patients with early-stage gastric carcinoma. *Br J Surg* 2003; 90: 178-182 [PMID: 12555293 DOI: 10.1002/bjs.4031]
- 40 Keller R, Winde G, Terpe HJ, Foerster EC, Domschke W. Fluorescence endoscopy using a fluorescein-labeled monoclonal antibody against carcinoembryonic antigen in patients with colorectal carcinoma and adenoma. *Endoscopy* 2002; 34: 801-807 [PMID: 12244502 DOI: 10.1055/s-2002-34254]
- 41 Kudzusz S, Roesel C, Schachtrupp A, Höer JJ. Intraoperative laser fluorescence angiography in colorectal surgery: a noninvasive analysis to reduce the rate of anastomotic leakage. *Langenbecks Arch Surg* 2010; 395: 1025-1030 [PMID: 20700603 DOI: 10.1007/s00423-010-0699-x]
- 42 Tajima Y, Murakami M, Yamazaki K, Masuda Y, Kato M, Sato A, Goto S, Otsuka K, Kato T, Kusano M. Sentinel node mapping guided by indocyanine green fluorescence imaging during laparoscopic surgery

- in gastric cancer. *Ann Surg Oncol* 2010; 17: 1787-1793 [PMID: 20162462 DOI: 10.1245/s10434-010-0944-0]
- 43 Ishizawa T, Kokudo N. The beginning of a new era of digestive surgery guided by fluorescence imaging. *Liver Cancer* 2014; 3: 6-8 [PMID: 24804172 DOI: 10.1159/000343853]
- 44 Hiroshima Y, Maawy A, Sato S, Murakami T, Uehara F, Miwa S, Yano S, Momiyama M, Chishima T, Tanaka K, Bouvet M, Endo I, Hoffman RM. Hand-held high-resolution fluorescence imaging system for fluorescence-guided surgery of patient and cell-line pancreatic tumors growing orthotopically in nude mice. *J Surg Res* 2014; 187: 510-517 [PMID: 24373959 DOI: 10.1016/j.jss.2013.11.1083]
- 45 Hiroshima Y, Maawy A, Metildi CA, Zhang Y, Uehara F, Miwa S, Yano S, Sato S, Murakami T, Momiyama M, Chishima T, Tanaka K, Bouvet M, Endo I, Hoffman RM. Successful fluorescence-guided surgery on human colon cancer patient-derived orthotopic xenograft mouse models using a fluorophore-conjugated anti-CEA antibody and a portable imaging system. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2014; 24: 241-247 [PMID: 24494971 DOI: 10.1089/lap.2013.0418]
- 46 Miyashiro I, Kishi K, Yano M, Tanaka K, Motoori M, Ohue M, Ohigashi H, Takenaka A, Tomita Y, Ishikawa O. Laparoscopic detection of sentinel node in gastric cancer surgery by indocyanine green fluorescence imaging. *Surg Endosc* 2011; 25: 1672-1676 [PMID: 20976497 DOI: 10.1007/s00464-010-1405-3]
- 47 Kaushal S, McElroy MK, Luiken GA, Talamini MA, Moossa AR, Hoffman RM, Bouvet M. Fluorophore-conjugated anti-CEA antibody for the intraoperative imaging of pancreatic and colorectal cancer. *J Gastrointest Surg* 2008; 12: 1938-1950 [PMID: 18665430 DOI: 10.1007/s11605-008-0581-0]
- 48 Kelley MC, Hansen N, McMasters KM. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. *Am J Surg* 2004; 188: 49-61 [PMID: 15219485 DOI: 10.1016/j.amjsurg.2003.10.028]
- 49 Krag DN, Weaver DL, Alex JC, Fairbank JT. Surgical resection and radiolocalization of the sentinel lymph node in breast cancer using a gamma probe. *Surg Oncol* 1993; 2: 335-339; discussion 340 [PMID: 8130940 DOI: 10.1016/0960-7404(93)90064-6]
- 50 Schmalbach CE, Bradford CR. Is sentinel lymph node biopsy the standard of care for cutaneous head and neck melanoma? *Laryngoscope* 2015; 125: 153-160 [PMID: 24986770 DOI: 10.1002/lary.24807]
- 51 Kadkhodayan S, Hasanzadeh M, Treglia G, Azad A, Yousefi Z, Zarifmahmoudi L, Sadeghi R. Sentinel node biopsy for lymph nodal staging of uterine cervix cancer: a systematic review and meta-analysis of the pertinent literature. *Eur J Surg Oncol* 2015; 41: 1-20 [PMID: 25454828 DOI: 10.1016/j.ejso.2014.09.010]
- 52 Jo MJ, Park JY, Song JS, Kook MC, Ryu KW, Cho SJ, Lee JH, Nam BH, Hong EK, Choi IJ, Kim YW. Biopathologic features and clinical significance of micrometastasis in the lymph node of early gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 667-674 [PMID: 25593497 DOI: 10.3748/wjg.v21.i2.667]
- 53 Giuliano AE, Gangi A. Sentinel node biopsy and improved patient care. *Breast J* 2015; 21: 27-31 [PMID: 25546431 DOI: 10.1111/tbj.12365]

同行评价

本文对肿瘤荧光成像技术特别是适用于胃肠道肿瘤的成像技术在动物模型之间的应用研究进行分析, 对该技术临床应用研究进展分析总结, 提出该技术可能的临床应用前景与需要解决的关键问题, 有参考价值. 使用文献比较新.

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利



电针腧穴“胃病方”不同留针时间对急性胃黏膜损伤大鼠转化生长因子- α 、热休克蛋白70的影响

徐翔, 薛聆, 王海军, 陈艳婷

■背景资料

胃溃疡(gastric ulcer, GU)是全球性多发病、常见病,也是世界范围内严重影响人类健康的常见病之一。针灸防治胃病疗效确切,以往研究表明,留针时间与疗效有密切关系,但目前研究中,关于针刺留针时间与效应之间关系的临床和实验研究较少,对于针刺时效关系没有较为科学的解释与规范。

徐翔, 薛聆, 王海军, 陈艳婷, 山西中医学院针灸推拿系 山西省太原市 030024

徐翔, 讲师, 主要从事针灸治疗消化系统疾病的研究。

山西省科技厅科技攻关计划基金资助项目, No. 20100147

作者贡献分布: 此课题由徐翔设计并得到薛聆的精心指导; 研究过程由徐翔负责完成; 研究使用试剂及分析工具由王海军提供; 数据分析由陈艳婷完成; 本论文写作由徐翔完成。

通讯作者: 徐翔, 讲师, 030024, 山西省太原市晋祠路一段89号, 山西中医学院针灸推拿系. yuxiang19800630@163.com
 电话: 0351-3179757

收稿日期: 2014-12-31 修回日期: 2015-01-29

接受日期: 2015-04-01 在线出版日期: 2015-05-18

Effect of duration of electroacupuncture at “Weibing Fang” on transforming growth factor- α and heat shock protein 70 expression in acute gastric mucosal injury in rats

Xiang Xu, Ling Xue, Hai-Jun Wang, Yan-Ting Chen

Xiang Xu, Ling Xue, Hai-Jun Wang, Yan-Ting Chen, Department of Acupuncture and Massage, Shanxi University of Traditional Chinese Medicine, Taiyuan 030024, Shanxi Province, China

Supported by: Scientific Research Plan Fund of Shanxi Provincial Health Department, No. 20100147

Correspondence to: Xiang Xu, Lecturer, Department of Acupuncture and Massage, Shanxi University of Traditional Chinese Medicine, 89 Yiduan Jinci Road, Taiyuan 030024, Shanxi Province, China. yuxiang19800630@163.com

Received: 2014-12-31 Revised: 2015-01-29

Accepted: 2015-04-01 Published online: 2015-05-18

Abstract

AIM: To assess the effect of needle retaining time of electroacupuncture at “Weibing Fang”

on the repair of acute gastric mucosal injury in order to explore the optimal needle retaining time and the time-effect relationship.

METHODS: Eighty Wistar rats were randomly divided into 8 groups: a blank group, a model group, and six electroacupuncture treatment groups with different needle-retaining times. Acute gastric mucosa injury was induced using anhydrous alcohol gavage. Immunohistochemistry assay was used for the detection of gastric mucosal transforming growth factor- α (TGF- α) and heat shock protein 70 (HSP70) expression.

RESULTS: The integral optical density of TGF- α expression in the 10-, 15-, 30-min acupuncture groups was significantly higher than that in the model group ($P < 0.05$). The integral optical density of TGF- α expression in the 15- and 30-min groups were statistically different from that in the other 4 treatment groups ($P < 0.05$), although there was no significant difference between the 15- and 30-min groups. The integral optical density of HSP70 expression in the acupuncture treatment groups was significantly higher than that in the model group ($P < 0.05$). The integral optical density of HSP70 expression in the 30-s, 3-min and 5-min groups was significantly lower than that in the 10, 15 and 30-min groups ($P < 0.05$); HSP70 expression in the 10-min group was significantly lower than that in the 15-min and 30-min groups ($P < 0.05$). Long-duration (15 min and 30 min) acupuncture up-regulated TGF- α and HSP70 expression more significantly compared with other groups.

■同行评议者

王富春, 教授, 长春中医药大学

CONCLUSION: Long-duration acupuncture has better effect on rat gastric mucosal repair, and the mechanism may be related to promoting endogenous protective substance expression.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Weibing Fang; Acute gastric mucosal injury; Transforming growth factor- α ; Heat shock protein 70; Time-effect relationship

Xu X, Xue L, Wang HJ, Chen YT. Effect of duration of electroacupuncture at “Weibing Fang” on transforming growth factor- α and heat shock protein 70 expression in acute gastric mucosal injury in rats. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(14): 2200-2207 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2200.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i14.2200>

摘要

目的: 观察电针“胃病方”(足三里+中脘+内关)针刺留针不同时间对急性胃黏膜损伤大鼠胃黏膜的修复效应,并探讨其最佳留针时间及时效关系。

方法: 将80只大鼠随机分为空白组、模型组及30 s、3、5、10、15、30 min不同留针时间组,共8组。采用无水乙醇灌胃法制作模型,免疫组织化学法检测胃黏膜转化生长因子- α (transforming growth factor- α , TGF- α)和热休克蛋白70(heat shock protein 70, HSP70)的表达。

结果: 10、15、30 min针刺治疗组TGF- α 表达的积分光密度值较模型组明显升高($P<0.05$),且15、30 min治疗组较其余4治疗组差异具有统计学意义($P<0.05$),其中15 min和30 min两组间比较,并无明显差异。各留针时间针刺组HSP70表达的积分光密度值较模型组明显升高($P<0.05$)。30 s、3、5 min 3组均与10、15、30 min比较,后3组积分光密度值明显高于前3组,差异具有统计学意义($P<0.05$); 10 min组与15、30 min比较,后两组HSP70表达更为明显($P<0.05$)。提示针刺可使急性胃黏膜损伤大鼠胃黏膜TGF- α 和HSP70表达增强,但针刺长时间留针(15 min和30 min两组)更具有显著的效果。

结论: 长时间留针能更有效的修复大鼠胃黏膜损伤,其机制可能与促进内源性保护物质合成有关。

© 2015年版版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 胃病方; 急性胃黏膜损伤; 转化生长因子- α ; 热休克蛋白70; 时效关系

核心提示: 本课题首次研究“胃病方”的针刺时效关系,从分子生物学角度探讨不同留针时间针刺“足三里+中脘+内关”后的信号反映及“胃病方”保护和逆转胃黏膜损伤的机制,并为针刺治疗胃溃疡(gastric ulcer)的临床运用提供依据。

徐翔, 薛聆, 王海军, 陈艳婷. 电针膻穴“胃病方”不同留针时间对急性胃黏膜损伤大鼠转化生长因子- α 、热休克蛋白70的影响. *世界华人消化杂志* 2015; 23(14): 2200-2207 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2200.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i14.2200>

0 引言

胃溃疡(gastric ulcer, GU)是临床常见的胃肠疾患,关于针刺治疗GU的临床观察和动物实验有不少文献报道^[1-15],疗效肯定。就所查阅资料来看,关于时效关系的研究,尤其是对于电针后观测指标的时间变化趋势的研究还很少,而这对于确立针刺时间很有意义。转化生长因子- α (transforming growth factor- α , TGF- α)具有促胃黏膜上皮细胞迁移和增殖的作用^[16]。热休克蛋白(heat shock protein, HSP)是一类在进化上高度保守的应激蛋白,参与一些重要的细胞生理活动,如参与蛋白质的折叠、装配、运输、修复等,对维持细胞及功能有重要作用,近年来的研究^[17]证实HSP可通过抑制单核细胞释放促炎细胞因子来保护细胞组织免受炎症损伤,以HSP70最为密切,他是胃黏膜保护中一类重要蛋白,与金属硫蛋白作为内源性保护蛋白,参与了胃黏膜细胞保护过程^[18-21]。基于以往的研究^[22-32],本实验进一步观察电针“胃病方”对胃黏膜损伤大鼠胃黏膜TGF- α 和HSP70的影响,探讨电针“胃病方”治疗胃黏膜损伤的时效关系。

1 材料和方法

1.1 材料 健康Wistar大鼠80只,体质量200 g \pm 20 g,雌雄各半。随机分为8组,即正常对照组(空白组)、未针刺治疗组(模型组)、穴位治疗一组(留针30 s组)、穴位治疗二组(留针3 min组)、穴位治疗三组(留针5 min组)、穴位治疗四组(留针10 min组)、穴位治疗五组(留针15 min组)、穴位治疗六组(留针

■ 研究前沿

针刺治疗GU疗效确切,对其作用机制也有一定探讨,但目前运用分子生物学免疫组织化学进行研究已成为针刺研究的热点之一。本文以整体观念出发,从现代科学技术手段着眼,构建针灸组穴治疗GU效应研究的技术平台和方法,为膻穴效应研究、针刺时效关系研究提供新的思路和方法。

■ 相关报道

国内外众多的研究都已表明, 针刺治疗GU疗效确切, 对其作用机制也有一定探讨, 转化生长因子- α (transforming growth factor- α , TGF- α)、热休克蛋白70(heat shock protein 70, HSP70)均对胃黏膜的保护起重要作用。

30 min组), 每组10只. 石蜡切片机(德国制造); JA-2003型电子天平(上海舜宇恒平科学仪器有限公司制造); BS60电热三用水箱(北京市医疗设备厂生产); LD5-2A离心机(北京医用离心机厂生产); 数显恒温水浴锅(上海申滕生物技术有限公司生产); OLYMPUS显微镜(日本制造); Sony照相机(DSC-T200)(日本制造); 电针仪: G6805-II电针仪(四川恒明医疗器械有限公司); 封闭液(武汉博士德公司); SABC(兔)IgG(武汉博士德公司); DAB显色剂(武汉博士德公司); 苏木素(武汉博士德公司); PBS缓冲液(武汉博士德公司); 枸橼酸盐缓冲液(武汉博士德公司)。

1.2 方法

1.2.1 造模: 采用无水乙醇灌胃法制作急性胃黏膜损伤模型^[33]: 造模前大鼠分笼饲养, 均禁食、禁水24 h. 空白组以生理盐水灌胃, 其余各组以无水乙醇灌胃, 1 h后均立即处死, 留取胃黏膜及胃组织标本, 待肉眼及光镜下观察, 并检测胃黏膜组织中TGF- α 、HSP70含量。

1.2.2 标本处理: 胃黏膜损伤指数: 每组大鼠随机选取1只麻醉取材, 黏膜出现充血、水肿、出血、糜烂及溃疡形成, 模型形成。

1.2.3 针刺: 选取“胃三穴”(“足三里”“中脘”“内关”, 均为双侧), 定位参照《实验针灸学》^[34]. 针刺组予以针刺, 使用直径0.18 mm、长10 mm毫针, 足三里直刺6-7 mm, 中脘直刺2 mm, 内关直刺2 mm. 针刺后接G-6805电针仪, 凡针刺组频率均为30 Hz, 电流1-3 mA(以大鼠肢体微颤为度). 正常对照组(空白组)不造模不电针, 未针刺治疗组(模型组)造模不电针, 其余针刺各组方法分别为: 穴位治疗一组、二组、三组、四组、五组、六组造模后1 h用电针刺激, 疏密波, 疏波4 Hz, 密波30 Hz, 电流1-3 mA(以大鼠肢体微颤为度)刺激“足三里+中脘+内关”30 s、3、5、10、15、30 min, 各组均在针刺后麻醉取材。

1.2.4 观察指标及检测: 胃黏膜TGF- α 、HSP70表达的检测: 于胃黏膜损伤明显处, 切取胃黏膜标本, 大小为1.0 cm \times 0.5 cm, 迅速置于4%多聚甲醛固定24 h, 按照常规脱水, 二甲苯透明, 石蜡包埋后切片. 免疫组织化学染色采用SABC法. 阳性染色结果的判断标准光镜下阳性染色均为棕黄色颗粒. 图像定量分析: 每组10只大鼠的切片各1张, 每张随机选取5个视野

(10 \times 40倍)作图像分析, 采用MOTIC医学图像分析系统显微摄像并分别记录积分光密度, 然后取其均值。

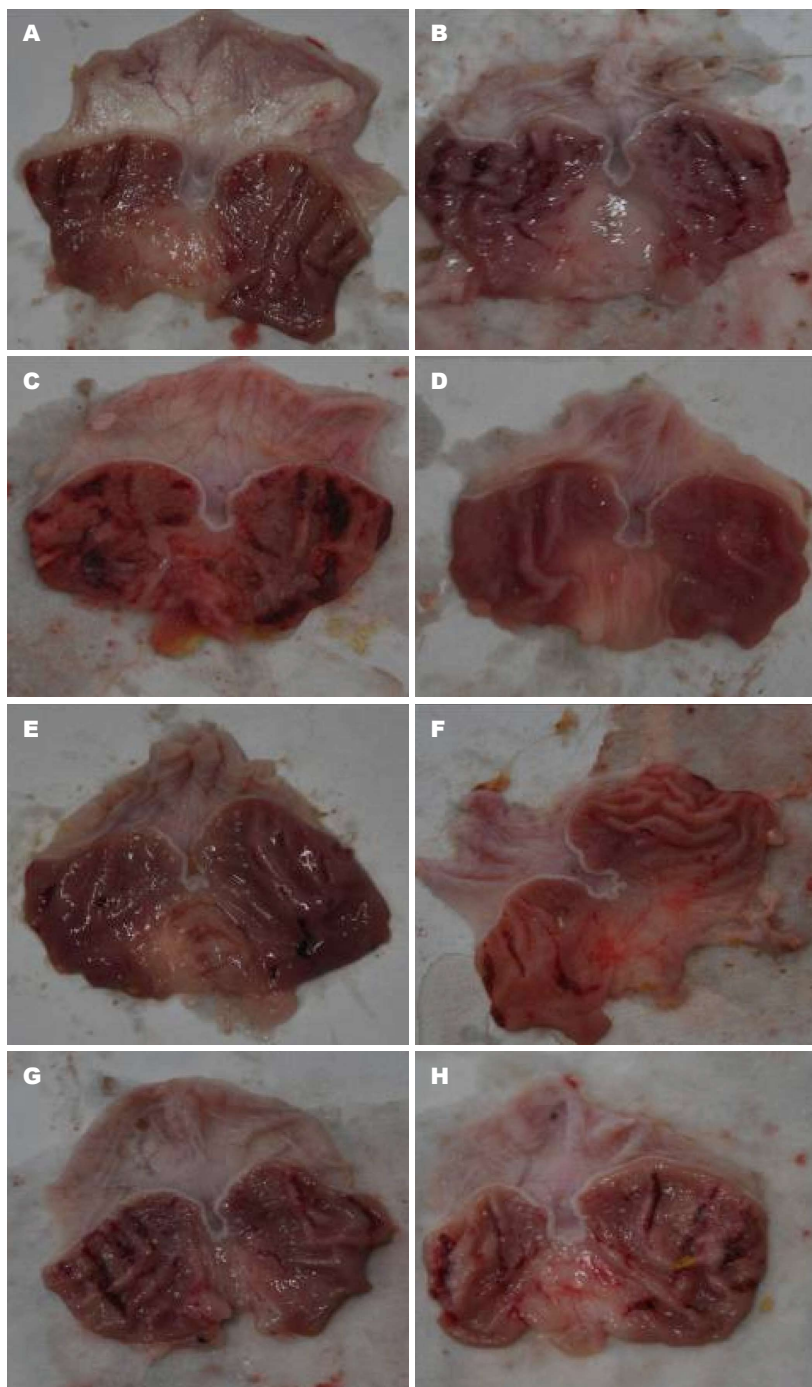
统计学处理 所有数据用SPSS13.0软件进行统计学处理, 所有数据均以mean \pm SD表示, 组间比较若满足正态性且方差齐时采用单因素方差分析法, 若不满足正态性时采用秩和检验, $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 各组大鼠胃黏膜肉眼观察结果 如图1所示, 空白组大鼠胃黏膜平滑光洁, 呈淡红色, 质润, 除个别大鼠黏膜有散在的小糜烂外, 其余黏膜均光滑完整, 未见溃疡形成; 模型组大鼠胃腔有大量积血, 黏膜表面附有多量血斑, 胃体部见多处点状, 线状、片状或条带状出血、糜烂, 有溃疡形成; 其他各针刺组可见胃黏膜均有不同程度的恢复, 其中针刺30 s、3、5、10 min组胃黏膜呈橘红色, 结构较完整, 但有水肿, 仍有点线状出血灶, 见糜烂灶, 未见溃疡; 针刺15、30 min组胃黏膜色泽红润, 偶见糜烂及溃疡, 偶见点状出血灶。

2.2 不同留针时间针刺对急性胃黏膜损伤大鼠胃黏膜TGF- α 表达的影响 如图2、3所示, 模型组、各针刺组与空白组比较见大鼠胃黏膜TGF- α 表达的积分光密度值均有增高, 差异有统计学意义($P<0.05$); 各留针时间针刺组与模型组比较, 10、15、30 min TGF- α 表达的积分光密度值明显升高($P<0.05$), 而30 s、3、5 min组与模型组比较, 差异无统计学意义. 30 s、3、5、10 min组均与15、30 min比较, 后两组积分光密度值明显高于前4组, 差异具有统计学意义($P<0.05$), 其中15和30 min两组间比较, 并无明显区别. 提示长时间留针15或30 min能使急性胃黏膜损伤大鼠胃黏膜TGF- α 的表达增强, 其余短时间留针组也有增强的趋势, 但其增高的表达不甚明显。

2.3 不同留针时间针刺对急性胃黏膜损伤大鼠胃黏膜HSP70表达的影响 如图4、5所示, 模型组、各针刺组与空白组比较见大鼠胃黏膜HSP70表达的积分光密度值均有降低, 差异有统计学意义($P<0.05$); 各留针时间针刺组与模型组比较, 积分光密度值明显升高($P<0.05$). 30 s、3、5 min 3组均与10、15、30 min比较, 后3组积分光密度值明显高于前3组, 差异具有统计



创新亮点
本文选取针刺治疗GU疗效确切的“胃病方”组穴研究针刺时效关系,设计更贴近临床,结果更能充分体现针灸临床疗效的中枢机制。

图1 各组大鼠胃黏膜肉眼观察结果。A: 空白组; B: 模型组; C: 30 s治疗组; D: 3 min治疗组; E: 5 min治疗组; F: 10 min治疗组; G: 15 min治疗组; H: 30 min治疗组。

学意义($P<0.05$); 10 min组与15、30 min组比较,后两组HSP70表达更为明显,积分光密度值升高更为显著($P<0.05$)。提示针刺可使急性胃黏膜损伤大鼠胃黏膜HSP70表达增强,但针刺长时间留针更具有显著的效果。

3 讨论

TGF- α 是表皮生长因子(epidermal growth

factor, EGF)家族中参与胃黏膜损伤后修复的主要调节肽,是维持黏膜完整性的重要介质,称为“黏膜完整肽”,能结合并激活EGFR,诱导其磷酸化,引起细胞增殖、分化。若液体中TGF- α 的含量低于正常水平时,他对胃肠道黏膜的保护作用降低,就会导致消化系溃疡的发生。以往研究^[35]报道当胃肠道出现溃疡时,液体中TGF- α 的量往往低下,治疗后其体液中的

应用要点

本文从疗效有效的针刺组穴“胃病方”入手, 观察不同留针时间GU患者TGF- α 、HSP70的影响, 探讨针刺不同留针时间治疗GU的中枢机制, 可为针刺治疗GU的临床运用提供可视化的试验依据.

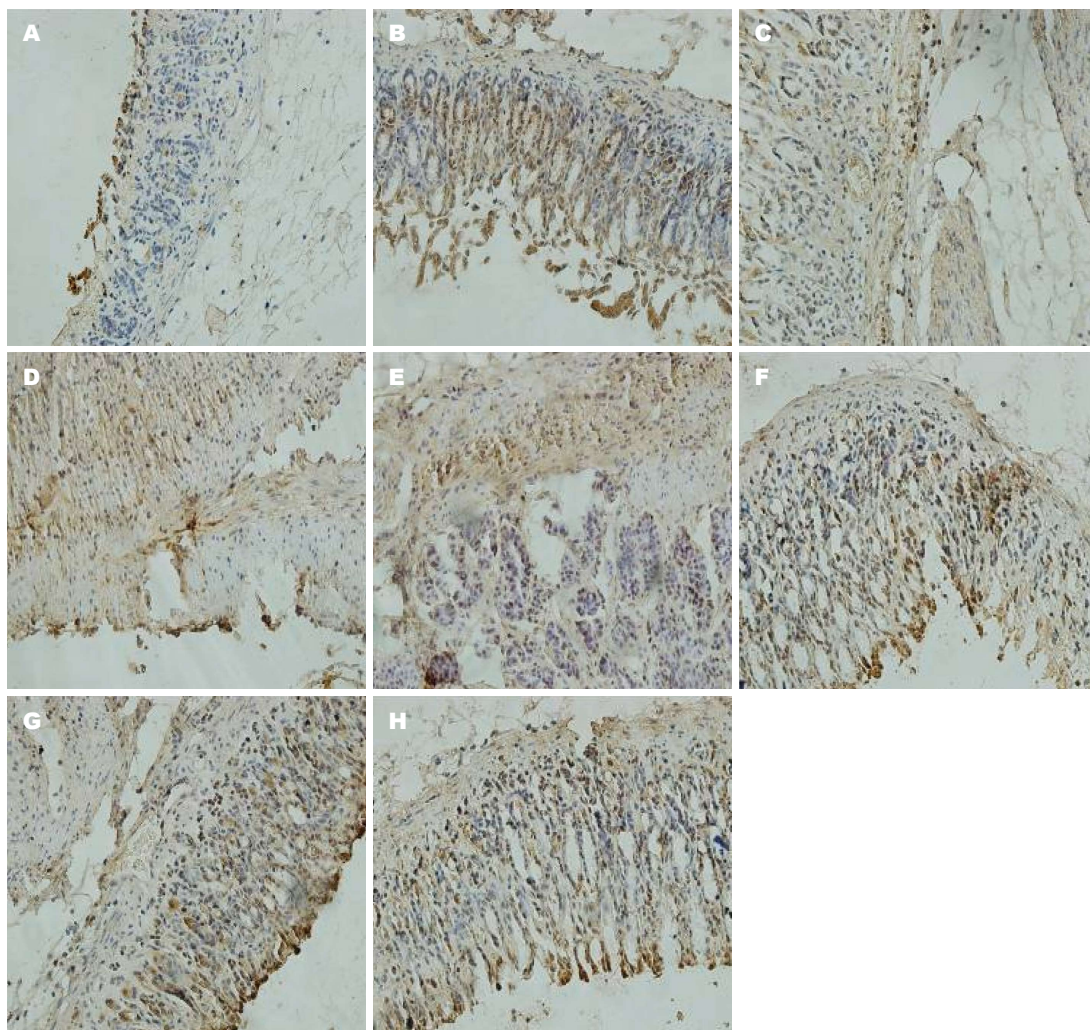


图 2 不同留针时间针刺对急性胃黏膜损伤大鼠胃黏膜TGF- α 表达的影响(400 \times). A: 空白组; B: 模型组; C: 30 s治疗组; D: 3 min治疗组; E: 5 min治疗组; F: 10 min治疗组; G: 15 min治疗组; H: 30 min治疗组. TGF- α : 转化生长因子- α .

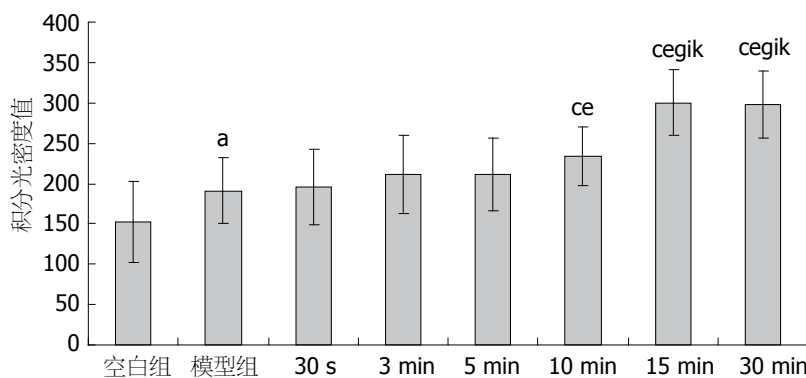
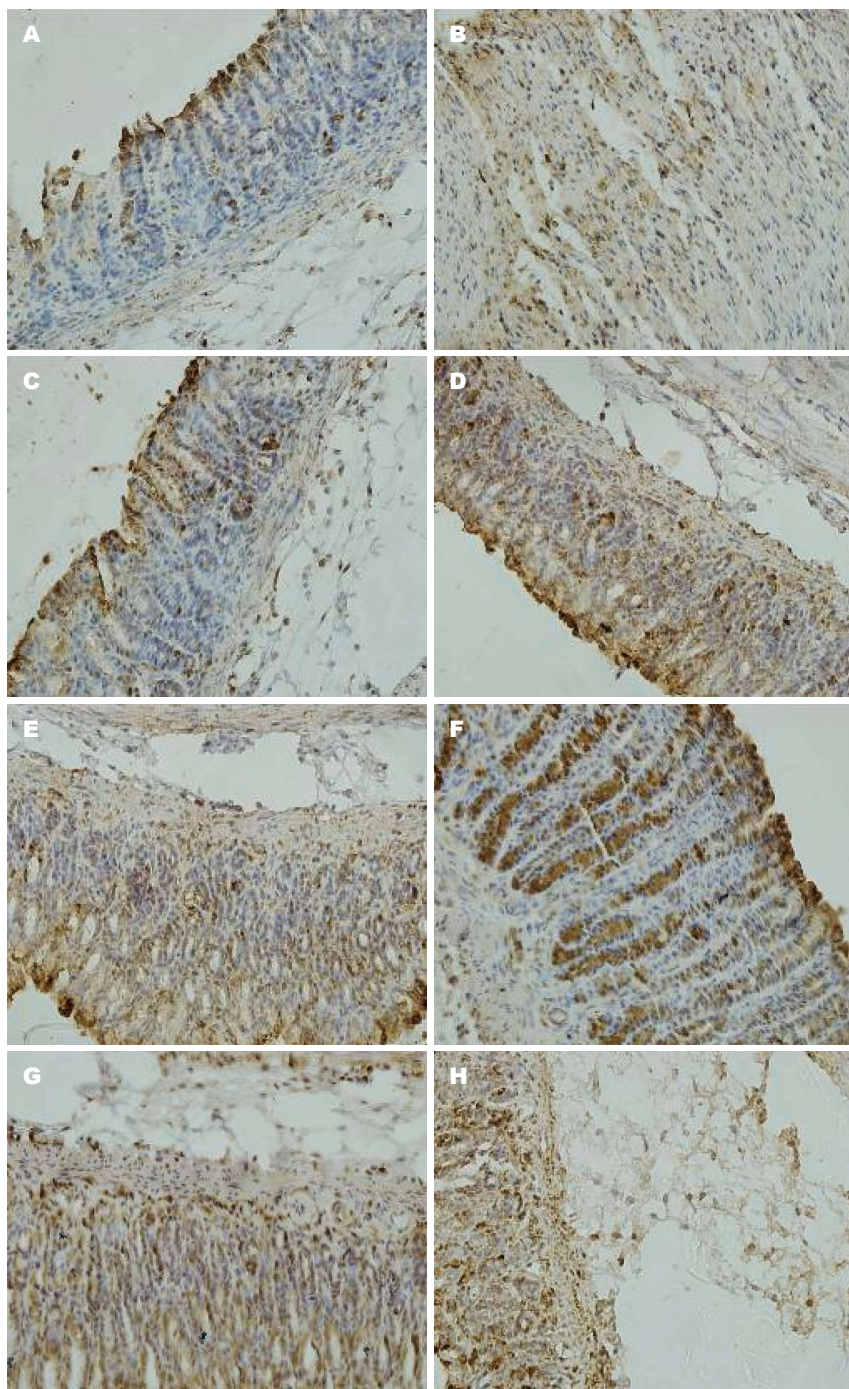


图 3 各留针时间组对胃黏膜损伤大鼠胃黏膜TGF- α 含量的影响. ^a $P < 0.05$ vs 空白组; ^b $P < 0.05$ vs 模型组; ^c $P < 0.05$ vs 30 s治疗组; ^d $P < 0.05$ vs 3 min治疗组; ^e $P < 0.05$ vs 5 min治疗组; ^f $P < 0.05$ vs 10 min治疗组. TGF- α : 转化生长因子- α .

含量又会明显增高^[36], 尤其是溃疡部位, TGF- α 的浓度会更高, 说明TGF- α 刺激了溃疡部位细胞的代谢, 加速了溃疡部位上皮的修复. 本实验结果也证实, 长时间针刺15 min或30 min治疗组可增强大鼠胃黏膜TGF- α 的表达, 但短

时间留针组这种作用则不明显. 提示长时间留针针刺“胃三穴”对胃黏膜损伤的修复与TGF- α 表达上调有关, 留针时间不足将无法升高生长因子, 故短时的针刺治疗对胃黏膜损伤修复的作用与TGF- α 表达的关系不甚明显.



■名词解释

热休克蛋白(HSP): 属于应急反应性蛋白, 高温应激可诱导该蛋白质形成. HSP是分子伴侣的一种, 在蛋白质翻译后修饰过程中, 起到促进需要折叠的多肽链折叠为天然空间构象的蛋白质.

图 4 不同留针时间针刺对急性胃黏膜损伤大鼠胃黏膜HSP70表达的影响(400 \times). A: 空白组; B: 模型组; C: 30 s治疗组; D: 3 min治疗组; E: 5 min治疗组; F: 10 min治疗组; G: 15 min治疗组; H: 30 min治疗组. HSP70: 热休克蛋白70.

HSP是保护细胞的物质基础, 对维持细胞及功能有重要作用. 近年来已有研究^[37]证实HSP70可以通过抑制促炎因子的核因子- κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)的活化, 进而阻断促炎因子的表达, 即可增强机体耐热、耐低温、抗感染、抗毒素等能力. 而在胃黏膜受到外源性刺激时能迅速合成HSP70可起到保护胃黏膜的作用. 大量实验证明针灸治疗能引起

HSP70表达增加, 从而促进胃黏膜损伤的修复. 本实验也证实, 正常大鼠、急性胃黏膜损伤大鼠胃黏膜均有HSP70表达, 凡针刺组均可增强大鼠胃黏膜HSP70的表达, 其中10、15、30 min留针时间组作用更为明显.

分析实验结果发现, 针刺达到15 min以上时, TGF- α 和HSP70的含量均达到高峰, 由此推测, 电针对于两者的影响是协同一致的, 这是

同行评价
本文具有一定的
研究意义。

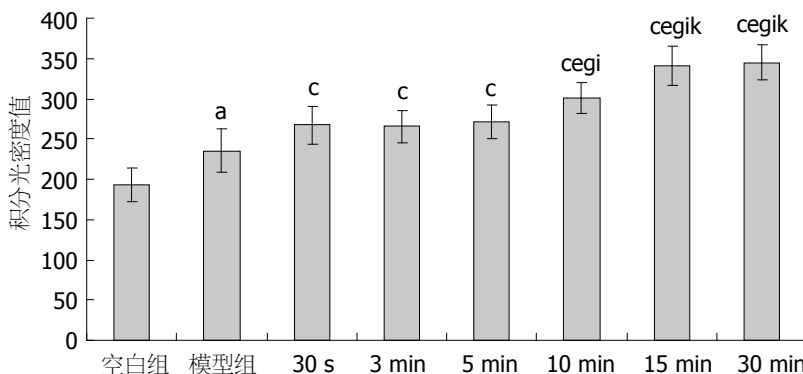


图 5 各留针时间组对胃黏膜损伤大鼠胃黏膜HSP70含量的影响。^a $P < 0.05$ vs 空白组; ^b $P < 0.05$ vs 模型组; ^c $P < 0.05$ vs 30 s 治疗组; ^d $P < 0.05$ vs 3 min治疗组; ^e $P < 0.05$ vs 5 min治疗组; ^f $P < 0.05$ vs 10 min治疗组。HSP70: 热休克蛋白70。

机体在受到外界刺激后两种物质共同作用从而实现胃黏膜的保护。而短时的针刺治疗由于刺激时间还不够, 还不可能达到显著的治疗效果, 也从一方面说明了针刺的累积效应。故长时的电针治疗可明显的上调TGF- α 和HSP70表达, 可更好的达到修复和保护胃黏膜的作用。对于胃黏膜损伤的最佳留针刺刺激时间为15-30 min, 出于临床耗时及经济等因素考虑, 在此建议以留针15 min为宜。

4 参考文献

- 1 朱元根, 朱柏君. 大鼠实验性胃溃疡的耳穴反应和电针体穴的作用. 中国针灸 1994; 14: 39-42
- 2 姚筱梅, 姚树坤, 张瑞星. 针刺对功能性消化不良患者近端胃动力的影响. 世界华人消化杂志 2006; 14: 2139-2141
- 3 郭永明, 梁宪如, 吴学飞, 郑俊江, 刘喆, 严兴科. 热补针法对胃溃疡大鼠胃窦液细胞超微结构的影响. 中国针灸 2002; 22: 753
- 4 王瑞辉, 殷克敬, 赵宗辽. 电磁极针对大鼠实验性胃溃疡的治疗作用及机理研究. 陕西中医 2004; 25: 87-89
- 5 纪中, 马萍. 针灸对预防大白鼠应激性胃溃疡的实验研究. 中国民间疗法 2004; 12: 62
- 6 朱舜丽. 艾灸和针刺对实验性胃溃疡大鼠NO含量的变化及L-NNA抑制作用的影响. 针刺研究 1997; 22: 177-179
- 7 樊留博, 马利中, 李瀛, 邓春雷. 针刺对乙酸诱发大鼠胃溃疡愈合质量的影响. 中国中医急症 2006; 15: 1259-1260
- 8 蔡国伟. 电针耳胃穴对35例溃疡病疗效观察. 针灸临床杂志 1995; 9: 17-18
- 9 俞竹青, 毛水泉. 针灸治疗胃、十二指肠溃疡32例临床观察. 光明中医 2005; 20: 31-32
- 10 窦逾常, 李雪萍. 中成药配合针灸治疗胃溃疡45例临床观察. 吉林中医药 2006; 26: 55-56
- 11 秦品杰. 穴位埋线治疗慢性胃炎及消化性溃疡疗效观察. 中华适宜诊疗技术杂志 2004; 22: 19
- 12 闫晓雪, 张双德. 耳针配合中药治疗胃、十二指肠溃疡78例. 天津中医 2000; 17: 26
- 13 周吕. 针刺治疗胃病的疗效机制研究. 基础医学与临床 1993; 13: 470
- 14 黄国峰, 汤德安. 电针梁门穴治疗大鼠实验性胃溃疡的机理探讨. 针刺研究 1999; 24: 51-55

- 15 李莉, 盖全武, 姚岚, 窦博宇. 电针抗大鼠急性胃黏膜损伤机理的实验研究. 上海针灸杂志 2004; 23: 36-38
- 16 胡义亭, 甄承恩, 邢国章, 张曼利, 张建生, 王鼎鑫, 卢亚敏. 消化性溃疡患者转化生长因子 α 、表皮生长因子和前列腺素E2的关系. 世界华人消化杂志 2002; 10: 43-47
- 17 Sharp FR, Massa SM, Swanson RA. Heat-shock protein protection. *Trends Neurosci* 1999; 22: 97-99 [PMID: 10199631 DOI: 10.1016/S0166-2236(98)01392-7]
- 18 陈国裕, 王志荣, 陈锡美. 热休克蛋白在胃黏膜保护中的作用. 世界华人消化杂志 2002; 10: 969-971
- 19 常小荣, 彭娜, 易受乡, 彭艳, 严洁. 艾灸预处理对急性胃溃疡大鼠胃黏膜HSP70蛋白及mRNA表达的影响. 世界华人消化杂志 2006; 14: 1252-1256
- 20 杜燕, 易受乡, 林亚平, 洪金标, 彭宏, 黄芸, 常小荣, 吴焕金. 艾灸对急性胃黏膜损伤大鼠热休克蛋白与相关炎症细胞因子的影响. 上海针灸杂志 2010; 29: 269-272
- 21 易受乡, 彭艳, 常小荣, 彭娜, 严洁, 林亚平. 艾灸对急性胃溃疡大鼠胃黏膜细胞增殖和凋亡的影响及其与热休克蛋白表达关系的研究. 针刺研究 2006; 31: 259-263
- 22 李晓泓, 王洪彬, 徐莉莉, 宋晓琳, 郑玲, 何玉伟, 张露芬. 逆时针“关元”穴对更年期大鼠脾脏热休克蛋白70及其mRNA表达和血清白介素-2、肿瘤坏死因子- α 含量的影响. 针刺研究 2009; 34: 83-88
- 23 严洁, 黎喜平, 黄艾, 易受乡, 常小荣, 林亚平, 胡蓉. 电针足阳明经穴对大鼠胃黏膜损伤修复机制的研究. 中国中医药信息杂志 2006; 13: 20-22
- 24 黎喜平, 严洁, 常小荣, 易受乡, 林亚平, 黄艾, 胡蓉. 电针足阳明足少阳经对应激大鼠胃黏膜EGFR表达的影响. 世界中西医结合杂志 2006; 1: 103-106
- 25 钟艳, 严洁, 罗晓婷, 李禹含, 王晓顺. 经腧配穴法选穴针刺对大鼠急性胃黏膜损伤保护机制的研究. 中国康复 2010; 25: 83-85
- 26 徐述, 彭楚湘, 潘小平, 钟耀东, 周俊英. 不同时辰电针足三里对急性胃黏膜损伤大鼠PGE2, EGF, TGF- α 的影响. 世界中西医结合杂志 2010; 5: 15-16
- 27 杜燕, 易受乡, 林亚平, 洪金标, 彭宏, 黄芸, 常小荣, 吴焕金. 艾灸对急性胃黏膜损伤大鼠热休克蛋白与相关炎症细胞因子的影响. 上海针灸杂志 2010; 29: 269-272
- 28 易受乡, 彭艳, 常小荣. 艾灸预处理对急性胃溃疡大鼠胃黏膜增殖修复的影响. 世界中西医结合杂志 2007; 2: 21-24
- 29 杨宗保, 严洁, 姚雯, 常小荣, 易受乡. 电针对大鼠胃黏膜损伤修复的血清蛋白质差异表达研究. 现代生物医学进展 2009; 9: 2619-2621

- 30 张英进, 严洁, 田浩梅, 易受乡, 陈斌国, 常小荣, 林亚平. 乙醇灌胃对大鼠胃黏膜损伤修复相关信号分子的探讨. 中华中医药学刊 2009; 4: 724-726
- 31 严洁, 张英进, 田浩梅, 易受乡, 陈斌国, 常小荣, 林亚平. 电针对大鼠胃黏膜损伤相关信号分子的影响. 中医杂志 2009; 50: 1002-1005
- 32 冀来喜, 燕平, 郝重耀, 阎丽萍, 杨恩来. 膻穴组方对胃黏膜损伤大鼠胃黏膜保护作用的研究. 中国针灸 2002; 22: 467-469
- 33 冀来喜, 闫丽萍, 王海军, 王博, 张夏毅, 张天生, 金晓飞. 电针保护大鼠急性胃黏膜损伤基本膻穴配伍“胃病方”的筛选. 针刺研究 2008; 33: 296-300
- 34 李忠仁. 实验针灸学. 第1版. 北京: 中国中医药出版社, 2003: 327-329
- 35 周育洋, 周金保, 郭敏, 王茁. 消化性溃疡患者治疗前后血清Gas、TGF- α 和IL-8检测的临床意义. 放射免疫学杂志 2007; 20: 527-528
- 36 姒健敏. 关注生长因子对胃黏膜的保护作用. 中华医学杂志 2005; 85: 2744-2745
- 37 Shi Y, Tu Z, Tang D, Zhang H, Liu M, Wang K, Calderwood SK, Xiao X. The inhibition of LPS-induced production of inflammatory cytokines by HSP70 involves inactivation of the NF-kappaB pathway but not the MAPK pathways. Shock 2006; 26: 277-284 [PMID: 16912653 DOI: 10.1097/01.shk.0000223134.17877.ad]

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%.

联合多种高通量表达谱数据库挖掘胃癌S100基因的差异表达

刘骥, 李雪, 李纪鹏, 王为忠

■背景资料

伴随人类基因组计划的完成, 生物信息学技术、计算机技术的进步, 在线的、免费的基因数据库的日益剧增, 为研究者进行鉴定和发现疾病中关键基因或有表达差异的基因, 提供了很好的界面和挖掘工具, 有力地推动了肿瘤相关基因的研究。

刘骥, 李雪, 中国人民解放军空军杭州航空医学鉴定训练中心 浙江省杭州市 310013

李纪鹏, 王为忠, 中国人民解放军第四军医大学西京消化病医院消化三科 陕西省西安市 710032

刘骥, 主治医师, 医学博士, 主要从事胃癌的基础研究。

作者贡献分布: 此课题由刘骥与王为忠设计; 刘骥与李纪鹏负责数据挖掘与生物信息学分析; 刘骥与李雪负责统计学分析; 刘骥、李雪、李纪鹏及王为忠参与论文写作。

通讯作者: 刘骥, 主治医师, 310013, 浙江省杭州市西湖区杨公堤15号, 中国人民解放军空军杭州航空医学鉴定训练中心。
ljlonging@foxmail.com

电话: 0571-87349040

收稿日期: 2015-02-25 修回日期: 2015-03-30

接受日期: 2015-04-01 在线出版日期: 2015-05-18

In silico analysis of S100 gene expression in gastric cancer

Ji Liu, Xue Li, Ji-Peng Li, Wei-Zhong Wang

Ji Liu, Xue Li, Hangzhou Medical Identification and Training Centre of Air Force, Hangzhou 310013, Zhejiang Province, China

Ji-Peng Li, Wei-Zhong Wang, Department of Gastroenterology III, Xijing Hospital of the Fourth Military Medical University, Xi'an 710032, Shaanxi Province, China

Correspondence to: Ji Liu, Attending Physician, Hangzhou Medical Identification and Training Centre of Air Force, 15 Yanggongdi, Xihu District, Hangzhou 310013, Zhejiang Province, China. ljlonging@foxmail.com

Received: 2015-02-25 Revised: 2015-03-30

Accepted: 2015-04-01 Published online: 2015-05-18

Abstract

AIM: To explore the feasibility and strategy of in silico identification of human gastric cancer-related S100 genes.

METHODS: By combining series analysis

of gene expression, virtual Northern blot and microarray data, the expression levels of S100 family members in normal and malignant stomach tissues were systematically investigated through CGAP and GEO.

RESULTS: At least 5 S100 genes were found to be upregulated in gastric cancer by in silico analysis. Among them, four genes, including S100A2, S100A4, S100A7 and S100A10, were reported to be overexpressed in gastric cancer.

CONCLUSION: To our knowledge this is the first report of systematic evaluation of S100 gene expression in gastric cancer by in silico analysis. The results indicated that overexpression of S100 gene family members is a characteristic of gastric cancer. Reasonable use of public databases by the internet-available tools is a simple, effective approach to identify cancer-related genes, and might provide useful clues to further investigation although the results require experimental validation.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Gastric cancer; S100; Bioinformatics; Serial analysis of gene expression; Expressed sequence tag; Microarray; Gene Expression Omnibus; Cancer Genome Anatomy Project

Liu J, Li X, Li JP, Wang WZ. In silico analysis of S100 gene expression in gastric cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(14): 2208-2214 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2208.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i14.2208>

■同行评议者

潘阳林, 副主任医师, 副教授, 中国人民解放军第四军医大学西京医院消化病医院消化六科

摘要

目的: 探讨利用生物信息学方法筛选胃癌组织与正常胃组织差异表达基因的可行性及具体方法, 寻找胃癌相关*S100*基因。

方法: 联合SAGE分析、虚拟电子杂交和虚拟微阵列, 挖掘癌基因组解剖计划和基因表达综合数据库资源中关于胃癌和正常胃组织差异表达*S100*基因。

结果: 5个*S100*基因在胃癌组织中上调表达, 包括*S100A2*、*S100A3*、*S100A4*、*S100A7*和*S100A10*。*S100A3*是新的胃癌过表达基因。

结论: 首次探讨性利用生物信息学方法系统分析胃癌*S100*基因表达。多个*S100*家族成员在胃癌中上调表达。联合多数据库挖掘肿瘤相关基因是一个可靠的方法, 给进一步生物学实验以大量的提示。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 胃癌; *S100*; 生物信息学; 基因表达系列分析; 表达系列标签; 微阵列; 基因表达综合数据库; 癌症基因组解剖计划

核心提示: 本课题联合SAGE分析、虚拟电子杂交和虚拟微阵列分析, 系统分析了*S100*基因家族在胃癌组织中的表达情况, 挖掘了5个*S100*基因在3个in silico分析方法中均显示在胃癌组织中上调表达, 分别是*S100A2*、*S100A3*、*S100A4*、*S100A7*和*S100A10*。在这5个*S100*基因中, 只有*S100A3*第1次报道是胃癌相关基因, 相对正常胃组织, *S100A3*在胃癌中上调表达。

刘骥, 李雪, 李纪鹏, 王为忠. 联合多种高通量表达谱数据库挖掘胃癌*S100*基因的差异表达. 世界华人消化杂志. 2015; 23(14): 2208-2214 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2208.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i14.2208>

0 引言

基因表达高通量研究技术及生物信息学的发展, 有力地推动了肿瘤相关基因的研究。互联网公共生物信息学数据库为研究提供了平台, 其庞大的核酸与蛋白质数据资源和成熟的数据库搜索工具为研究者提供了材料和方法。本研究利用生物信息学方法, 挖掘癌基因组解剖计划(Cancer Genome Anatomy Project, CGAP)和基因表达综合数据库(Gene Expression Omnibus, GEO)生物信息数据, 系统分析22个

*S100*家族成员在胃癌与正常胃组织的基因表达情况, 探讨利用生物信息学方法筛选胃癌与正常胃组织间的差异表达基因信息的可行性及具体方法。

1 材料和方法

1.1 材料 基因表达综合数据库(GEO, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/geo/>): SAGE数据、微阵列数据; 癌基因组解剖计划(CGAP, <http://cgap.nci.nih.gov/>): SAGE数据、EST数据、基因发现工具(Gene Finder, <http://cgap.nci.nih.gov/Genes/GeneFinder/>)、虚拟电子杂交(virtual Northern blot); 基因表达系列分析数据库(SAGE, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/SAGE/>); UniGene数据库(<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/UniGene/>)。

1.2 方法

1.2.1 SAGE分析: SAGE标签的重复次数代表该转录体的表达水平, 结合生物信息学方法可以确定表达的基因种类和基因的表达丰度。对SAGE数据的分析主要包括从原始的序列中得到标签列表, 比较来胃癌组织和与正常胃组织的标签及其出现频率。截止2014-01, 收集于GEO网站的所有、可得的、关于胃癌和正常胃组织的SAGE数据用以挖掘和分析*S100*基因表达水平。获得GEO系列GSE545和GES14(分别由两个不同的实验室提供), 下载2个正常胃组织SAGE数据和8个胃癌SAGE数据(表1)。通过SAGEmap两个锚定酶(NlaIII和Sau3A)定位UniGene簇(UniGene cluster), 可以抽取、获得可靠的UniGene簇对应的20个*S100*基因标签(表2)。利用获得的*S100*基因标签, 对已下载SAGE数据进行综合分析, 从而确定各个*S100*基因在正常胃组织和胃癌的丰度值。相对正常胃组织, 在胃癌中基因差异表达大于3倍视为阳性结果。

1.2.2 虚拟电子杂交: MonochromaticSAGE/eDNAVirtualNorthern是CGAP中虚拟电子数据Northern杂交工具。通过Gene Finder, 查询*S100*基因, 获得基因信息(Gene Info), 再进行虚拟电子杂交, 可以分析该基因在EST数据库与SAGE数据库中癌组织与正常组织中的差异, 表3以*S100A2*为例列出虚拟电子杂交结果。设定*S100*基因在胃癌EST数据库与胃癌SAGE数据库中表达丰度均大于其在正常胃组织EST和

■ 研究前沿

既往的研究已经证实了一些*S100*家族成员在胃癌组织中有差异表达, 包括*S100A2*、*S100A4*、*S100A7*和*S100A10*。因此, 很有必要系统的分析和验证*S100*其他家族成员在胃癌和胃正常组织中的表达情况。为“硅片实验”的数据库挖掘法筛选肿瘤相关基因提供方法学的探讨, 也为阐明*S100*和胃癌的相关性提供重要理论依据。

■ 相关报道

利用生物信息学方法, 挖掘癌基因组解剖计划 (Cancer Genome Anatomy Project, CGAP) 和基因表达综合数据库 (Gene Expression Omnibus, GEO) 的生物信息资料数据, 研究者已经发现并鉴定了多个肿瘤相关基因或新的癌基因.

表 1 系列GSE545和GES14中关于胃癌和正常胃组织的样本GSM

GSM	Delineation
GSM9103	SAGE_Hiroshima_GC_P208T
GSM8505	SAGE_Hiroshima_GC_W246T
GSM8867	SAGE_Hiroshima_GC_W226T
GSM9104	SAGE_Hiroshima_GC_P208L
GSM7800	SAGE_Hiroshima_GC_S219T
GSM2385	SAGE_gastric_cancer-G189
GSM14760	SAGE_Stomach_cancer_B_X43
GSM757	SAGE_gastric_cancer-G234
GSM784	SAGE_normal_gastric_body_epithelial
GSM14780	SAGE_Stomach_normal_B_antrum

GSM: 数据集编号.

表 2 *S100*基因对应的SAGE标签和Unigene簇号

基因	基因数据库簇号	SAGE标签
<i>S100A2</i>	516484	GATCTCTTGG
<i>S100A3</i>	433168	TCTCCACAC
<i>S100A4</i>	81256	ATGTGTAACG
<i>S100A6</i>	275243	CCCCCTGGAT
<i>S100A7</i>	112408	GAGCAGCGCC
<i>S100A8</i>	416073	TACCTGCAGA
<i>S100A9</i>	112405	GTGGCCACGG
<i>S100A10</i>	143873	AGCAGATCAG
<i>S100A12</i>	19413	GATTTTTAAA
<i>S100A16</i>	515714	AGCAGGAGCA

SAGE数据库3倍为阳性结果.

1.2.3 虚拟微阵列分析: 通过GEO检索获得5个关于胃癌和胃正常组织的微阵列数据集(表4), 选择并下载包含胃癌和正常胃组织样本含量较大的3个数据集: GSE2669、GSE2701和GSE3438. 利用获得的*S100*基因标签, 对3个数据集进行分析, 从而确定各个*S100*基因在正常胃组织和胃癌的丰度值. *S100*基因在3个数据集中两个显示高表达的视为阳性结果.

统计学处理 对于连续变量, 数据均用mean±SD表示. *S100*基因在胃癌和正常胃组织表达水平的微阵列数据差异采用*T*检验. 所有数据统计分析应用SPSS11.0软件(美国芝加哥), *P*<0.05为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 SAGE分析结果 通过分析20个*S100*基因在GEO系列GSE545和系列GES14包含的2个正常胃组织SAGE数据和8个胃癌SAGE数据的表

达水平, 发现了10个*S100*基因在胃癌的表达水平差异表达达到3倍, 相对于正常胃组织(表5). 在这10个*S100*基因中只有*S100A6*和*S100A10*在正常胃组织中也有表达, 而二者在胃癌中的表达丰值属于最高, 分别为865.9 tpm和1890.5 tpm. 其他8个*S100*基因, *S100A2*、*S100A3*、*S100A4*、*S100A7*、*S100A8*、*S100A9*、*S100A12*和*S100A16*, 平均表达丰度值的范围是2.8-637.0 tpm, 他们在胃癌组织中均无表达. *S100A11*、*S100A14*和*S100A9*在胃癌和正常胃组织中的表达水平差异无统计学意义.

2.2 虚拟电子杂交分析结果 通过在线虚拟电子杂交, 相对正常胃组织, 发现6个*S100*基因在胃癌中上调表达(表6). 在SAGE数据分析中阳性结果的*S100A6*、*S100A8*和*S100A16*, 通过电子虚拟杂交显示, 他们在胃癌和正常胃组织EST数据分析中则没有统计学意义. 在SAGE数据分析中在胃癌和正常胃组织中没有差异表达的*S100I3*, 却在胃癌和正常胃组织EST数

表 3 *S100A2*在部分组织和对应癌组织中的EST和SAGE数据库中丰度值

人体组织	EST数据			SAGE数据		
	正常组织	癌组织	<i>P</i> 值	正常组织	癌组织	<i>P</i> 值
全部组织	58/3363544	83/2520094	0.00	10298/72145585	26873/81510018	nan
结肠	0/26958	3/153788	0.371	1/98089	57/643586	0.005
肝	0/99275	0/107967	–	0/66308	505/214987	0.000
皮肤	4/74261	6/125591	0.453	6154/26905847	25297/34522313	nan
胃	0/27005	3/66679	0.281	0/124767	63/448716	0.000

■ 创新亮点

联合利用多种高通量表达谱数据库资源筛选分析胃癌与正常胃组织间的*S100*基因表达情况, 探讨利用生物信息学方法筛选胃癌与正常胃组织间的差异表达基因信息的可行性及具体方法, 寻找胃癌发生发展相关*S100*基因。

表 4 关于胃癌和正常胃组织微阵列数据5个系列GSE

数据集	例数(<i>n</i>)		微阵列	杂交点
	正常组织	癌组织		
GSE2637	3	55	cDNA	13 K/17 K
GSE2685	8	22	Oligo-nucleotide	–7.2 K
GSE2669	10	64	cDNA	–7.4 K
GSE2701	22	90	cDNA	44 K
GSE3438	50	50	cDNA	14 K

表 5 SAGE 分析*S100*基因在胃癌和正常胃组织中的表达水平

基因	基因数据库簇号	SAGE标签	正常组织(tpm)	癌组织(tpm)
<i>S100A2</i>	516484	GATCTCTTGG	0.0	98.1
<i>S100A3</i>	433168	TCTCCACAC	0.0	2.8
<i>S100A4</i>	81256	ATGTGTAACG	0.0	207.8
<i>S100A6</i>	275243	CCCCCTGGAT	245.9	865.9
<i>S100A7</i>	112408	GAGCAGCGCC	0.0	143.8
<i>S100A8</i>	416073	TACCTGCAGA	0.0	549.2
<i>S100A9</i>	112405	GTGGCCACGG	0.0	637.0
<i>S100A10</i>	143873	AGCAGATCAG	263.6	1890.5
<i>S100A12</i>	19413	GATTTTTAAA	0.0	13.9
<i>S100A16</i>	515714	AGCAGGAGCA	0.0	130.6

仅列出了表达差异有意义的*S100*基因。¹tags per million.

据分析中显示了高表达。*S100A3*和*S100A12*则在虚拟电子杂交中显示阳性结果。

2.3 虚拟微阵列分析结果 虚拟微阵列分析用以进一步验证在胃癌中上调表达的*S100*基因。在GEO系列GSE2669、GSE2701和GSE3438分别显示有8、11、7个*S100*基因表达水平(表7)。*S100A2*和*S100A10*基因水平在3个GEO系列中均显示在胃癌组织中上调表达。*S100A3*则在GEO系列GSE2669和GSE2701中显示在胃癌组织中上调表达, 而在GSE3438中无表达。*S100A4*、*S100A6*和*S100A7*仅仅在一个GEO系列中上调表达, 而不表达于其他两个系列。

*S100A8*和*S100A9*在系列GSE2701中胃癌和正常胃组织之间差异表达无统计学意义。有意思的是, *S100A12*在系列GSE2701中胃癌和正常胃组织之间的差异表达则与SAGE数据分析结果相反。

2.4 综合分析结果 综合3个生物信息学方法(in silico)分析得出的关于*S100*基因在胃癌和胃正常组织中的表达情况。挖掘了5个*S100*基因在3个in silico分析方法中均显示在胃癌组织中上调表达, 分别是*S100A2*、*S100A3*、*S100A4*、*S100A7*和*S100A10*。在这5个*S100*基因中, 只有*S100A3*第1次报道是胃癌相关基因, 相对正常

应用要点

首次探讨性利用生物信息学方法系统分析胃癌*S100*基因表达. 多个*S100*家族成员在胃癌中上调表达. EST和SAGE数据库不是没有局限性, 联合多数数据库挖掘肿瘤相关基因是一个可靠的方法, 通过这些数据库挖掘得到的差异基因都需要经过活体组织或体外细胞系模型的验证.

表 6 虚拟电子杂交分析*S100*基因在胃癌和正常胃组织中的表达水平

基因	EST标签(tpm) ¹		SAGE标签(tpm) ¹	
	正常组织	癌组织	正常组织	癌组织
<i>S100A2</i>	0.0	25.9	0.0	200.5
<i>S100A3</i>	0.0	0.0	0.0	0.0
<i>S100A4</i>	52.3	293.7	0.0	168.4
<i>S100A7</i>	0.0	0.0	0.0	304.8
<i>S100A9</i>	0.0	8.6	0.0	1339.4
<i>S100A10</i>	0.0	181.4	272.3	1483.7
<i>S100A12</i>	0.0	0.0	0.0	0.0
<i>S100A13</i>	0.0	43.2	0.0	0.0

仅列出了表达差异有意义的*S100*基因. ¹tags per million.

表 7 虚拟微阵列分析*S100*基因在胃癌和正常胃组织中的表达水平

基因	GSE3438			GSE2669			GSE2701		
	正常组织 ¹	癌组织 ¹	<i>P</i> 值	正常组织 ¹	癌组织 ¹	<i>P</i> 值	正常组织 ¹	癌组织 ¹	<i>P</i> 值
<i>S100A2</i>	-0.22	0.00	0.00	1.03	1.35	0.01	-0.95	-0.36	0.00
<i>S100A3</i>	-	-	-	0.84	1.55	0.03	-0.14	0.05	0.03
<i>S100A4</i>	-0.23	0.30	0.00	-	-	-	-	-	-
<i>S100A6</i>	-0.43	0.27	0.00	-	-	-	-	-	-
<i>S100A7</i>	-	-	-	-	-	-	-1.00	-0.35	0.00
<i>S100A8</i>	-	-	-	0.32	0.69	0.01	0.66	0.70	0.81
<i>S100A9</i>	-	-	-	1.25	3.48	0.00	0.42	0.79	0.13
<i>S100A10</i>	-0.50	0.42	0.00	0.46	1.36	0.00	0.19	1.22	0.00
<i>S100A12</i>	-	-	-	-	-	-	0.50	0.21	0.01

仅列出了表达差异有意义的*S100*基因. ¹微阵列数据; -: 数据集中不存在.

胃组织, *S100A3*在胃癌中上调表达. 下一步采用生物学实验方法在胃癌标本和胃癌细胞系中进一步验证*S100A3*的表达水平及基因功能研究.

3 讨论

大规模基因表达分析已经渐渐成为筛选肿瘤相关基因的重要工具^[1]. 两类重要的生物学实验方法是: (1)以DNA测序为基础的基因表达系列分析(SAGE)和表达系列标签(EST); (2)以斑点杂交为基础的微阵列分析. 来源于这些方法的大量生物信息数据收集和注解在多种高度组织的网络数据库内^[2,3]. CGAP和GEO是其中最重要的两个网络数据库^[4-8]. 利用生物信息学方法, 挖掘CGAP和GEO的生物信息资料数据, 研究者已经发现并鉴定了多个肿瘤相关基因或新的癌基因^[9-14].

*S100*蛋白家族是一个具有EF螺旋结构、

钙结合蛋白家族, 至少有22个家族成员^[15]. 17个*S100*家族成员基因定位均位于稳定性差、易在肿瘤发生中出现染色体重排的1号染色体长臂2区1带(1q21). 既往的研究^[16,17]已经证实了一些*S100*家族成员在胃癌组织中有差异表达, 包括*S100A2*、*S100A4*、*S100A7*和*S100A10*. 因此, 很有必要系统的分析和验证*S100*其他家族成员在胃癌和胃正常组织中的表达情况.

本课题联合SAGE分析、虚拟电子杂交和虚拟微阵列分析, 系统分析了*S100*基因家族在胃癌组织中的表达情况. 有研究报道, 当序列相似性超过75%, 微阵列数据分析常常发生交叉杂交错误. 然而, *S100*家族的mRNA的序列相似性处于4%-75%, 因此我们采用的三个虚拟微阵列数据分析*S100*基因表达情况发生交叉杂交的可能性非常小. 而且, SAGE分析和虚拟电子杂交分析都是以DNA测序为基础的,

因此在挖掘基因谱方面是可靠的. 联合多种数据库和多种分析方法, 发生假阳性结果或差错的可能性就相对大大减少了. 经过综合分析, 5个*S100*基因被证实在胃癌中上调表达, 其中4个基因以前有类似报道. 这说明了我们所采用的生物信息学方法挖掘肿瘤相关基因是可靠的、可行的.

近年来, 许多*S100*家族成员在多种恶性肿瘤中有着不同的差异表达. 虽然*S100*在肿瘤的具体机制和差异表达的功能变化仍然有待进一步研究, 但不外乎与其复杂的细胞内外作用的平衡点被打破有关. 有研究^[18]报道, *S100A2*上调表达于非小细胞肺癌、食道鳞状细胞癌、喉鳞状细胞癌、卵巢乳头癌以及胃癌. *S100A4*基因和蛋白在肺癌、食管癌、乳腺癌、前列腺癌、结肠癌、甲状腺癌、肺癌和胃癌等多种肿瘤细胞中高度表达^[19-24]. 在所有恶性肿瘤中过表达的*S100A4*都涉及肿瘤的转移以及低生存率^[25]. 在胃癌中高表达的*S100A4*与淋巴结的转移、腹膜扩散和组织病理类型密切相关, 其高表达的机制可能为*S100A4*增强子区发生超甲基化. *S100A7*在乳腺导管上皮癌的原位癌中高表达, 但在正常乳腺导管上皮及其侵袭性癌中则低表达或检测不到, 其表达水平与预后和患者生存率密切相关^[26]. *S100A7*的高表达与乳腺癌的血管发生也密切相关^[27]. 在乳腺癌的早期发展中*S100A7*通过调节免疫反应能够作为一个预警分子^[28,29]. 最近有证据显示, *S100A7*与*BRCA1*和*Jab1*的关联性对成瘤起到很大的推动作用, *BRCA1*能够在转录水平调节下游靶基因*S100A7*, *BRCA1*能够在功能上抑制其表达, 因此*BRCA1*的缺失会导致*S100A7*的上调表达^[30,31]. 有人通过微阵列技术证实了*S100A10*在鳞状非小细胞肺癌和食道鳞状细胞癌中有上调表达. 上述这4个*S100*基因, *S100A2*、*S100A4*、*S100A7*和*S100A10*都在胃癌中上调表达^[20,21].

*S100*基因在一些其他肿瘤中也有下调表达. *S100A6*在前列腺癌中下调表达可能与*S100A6*超甲基化有关. 在恶性黑色素瘤、前列腺癌、肺癌、口腔癌和乳腺癌等许多肿瘤中, *S100A2*在许多肿瘤中显示下调表达, 故被称为抑癌基因. *S100A2*与*p53*相互作用, 提高其转录活性, 影响细胞周期. 这些都说明*S100*家族在不同肿瘤的发生和发展中可能起着不同的作用.

我们后续研究将通过生物学实验方法验证和分析胃癌中差异表达的*S100*基因及其功能, 为阐明*S100*和胃癌的相关性提供重要理论依据.

4 参考文献

- 1 Yang S, Shin J, Park KH, Jeung HC, Rha SY, Noh SH, Yang WI, Chung HC. Molecular basis of the differences between normal and tumor tissues of gastric cancer. *Biochim Biophys Acta* 2007; 1772: 1033-1040 [PMID: 17601708 DOI: 10.1016/j.bbdis.2007.05.005]
- 2 Velculescu VE, Zhang L, Vogelstein B, Kinzler KW. Serial analysis of gene expression. *Science* 1995; 270: 484-487 [PMID: 7570003 DOI: 10.1126/science.270.5235.484]
- 3 Lash AE, Tolstoshev CM, Wagner L, Schuler GD, Strausberg RL, Riggins GJ, Altschul SF. SAGEmap: a public gene expression resource. *Genome Res* 2000; 10: 1051-1060 [PMID: 10899154]
- 4 Wheeler DL, Church DM, Lash AE, Leipe DD, Madden TL, Pontius JU, Schuler GD, Schriml LM, Tatusova TA, Wagner L, Rapp BA. Database resources of the National Center for Biotechnology Information. *Nucleic Acids Res* 2001; 29: 11-16 [PMID: 11125038 DOI: 10.1093/nar/29.1.11]
- 5 Barrett T, Troup DB, Wilhite SE, Ledoux P, Rudnev D, Evangelista C, Kim IF, Soboleva A, Tomashevsky M, Edgar R. NCBI GEO: mining tens of millions of expression profiles--database and tools update. *Nucleic Acids Res* 2007; 35: D760-D765 [PMID: 17099226 DOI: 10.1093/nar/gkl887]
- 6 Ron E, Alex L. The gene expression omnibus (GEO): a gene expression and hybridization repository. *The NCBI Handbook*, 2003: 1-17
- 7 Edgar R, Domrachev M, Lash AE. Gene Expression Omnibus: NCBI gene expression and hybridization array data repository. *Nucleic Acids Res* 2002; 30: 207-210 [PMID: 11752295]
- 8 Reverter A, McWilliam SM, Barris W, Dalrymple BP. A rapid method for computationally inferring transcriptome coverage and microarray sensitivity. *Bioinformatics* 2005; 21: 80-89 [PMID: 15308544]
- 9 Shen D, He J, Chang HR. In silico identification of breast cancer genes by combined multiple high throughput analyses. *Int J Mol Med* 2005; 15: 205-212 [PMID: 15647832 DOI: 10.3892/ijmm.15.2.205]
- 10 Murray D, Doran P, MacMathuna P, Moss AC. In silico gene expression analysis--an overview. *Mol Cancer* 2007; 6: 50 [PMID: 17683638 DOI: 10.1186/1476-4598-6-50]
- 11 Dennis JL, Vass JK, Wit EC, Keith WN, Oien KA. Identification from public data of molecular markers of adenocarcinoma characteristic of the site of origin. *Cancer Res* 2002; 62: 5999-6005 [PMID: 12414618]
- 12 Yanglin P, Lina Z, Zhiguo L, Na L, Haifeng J, Guoyun Z, Jie L, Jun W, Tao L, Li S, Taidong Q, Jianhong W, Daiming F. KCNE2, a down-regulated

■名词解释

表达谱数据库: 把高通量技术得到的组织和细胞表达谱数据加工、存储, 形成利于电子传播和使用的一类生物信息数据库. 癌基因组解剖计划 (CGAP) 和基因表达综合数据库 (GEO) 是其中最重要的两个网络数据库. 表达谱数据库从技术原理上划分为三类, 即: 表达序列标签 (EST) 文库、基因表达系列分析 (SAGE) 文库和 cDNA 微阵列数据库.

同行评价

本课题组利用多种生物信息学工具, 探讨了S100基因家族的表达变化, 发现5个基因上调, S100A3是一个新的高表达分子. 这一研究有别于传统的生物学实验, 是在已有数据的基础上做出的新发现. 课题设计新颖, 方法恰当, 结果丰富, 结论可靠, 对胃癌分子机制的研究有一定的借鉴价值.

- gene identified by in silico analysis, suppressed proliferation of gastric cancer cells. *Cancer Lett* 2007; 246: 129-138 [PMID: 16677757]
- 13 Yasui W, Oue N, Ito R, Kuraoka K, Nakayama H. Search for new biomarkers of gastric cancer through serial analysis of gene expression and its clinical implications. *Cancer Sci* 2004; 95: 385-392 [PMID: 15132764 DOI: 10.1111/j.1349-7006.2004.tb03220.x]
- 14 Aouacheria A, Navratil V, Barthelaix A, Mouchiroud D, Gautier C. Bioinformatic screening of human ESTs for differentially expressed genes in normal and tumor tissues. *BMC Genomics* 2006; 7: 94 [PMID: 16640784]
- 15 Santamaria-Kisiel L, Rintala-Dempsey AC, Shaw GS. Calcium-dependent and -independent interactions of the S100 protein family. *Biochem J* 2006; 396: 201-214 [PMID: 16683912]
- 16 El-Rifai W, Moskaluk CA, Abdrabbo MK, Harper J, Yoshida C, Riggins GJ, Frierson HF, Powell SM. Gastric cancers overexpress S100A calcium-binding proteins. *Cancer Res* 2002; 62: 6823-6826 [PMID: 12460893]
- 17 Yonemura Y, Endou Y, Kimura K, Fushida S, Bandou E, Taniguchi K, Kinoshita K, Ninomiya I, Sugiyama K, Heizmann CW, Schafer BW, Sasaki T. Inverse expression of S100A4 and E-cadherin is associated with metastatic potential in gastric cancer. *Clin Cancer Res* 2000; 6: 4234-4242 [PMID: 11106237]
- 18 Heizmann CW, Fritz G, Schäfer BW. S100 proteins: structure, functions and pathology. *Front Biosci* 2002; 7: d1356-d1368 [PMID: 11991838]
- 19 Emberley ED, Murphy LC, Watson PH. S100 proteins and their influence on pro-survival pathways in cancer. *Biochem Cell Biol* 2004; 82: 508-515 [PMID: 15284904]
- 20 Bartling B, Rehbein G, Schmitt WD, Hofmann HS, Silber RE, Simm A. S100A2-S100P expression profile and diagnosis of non-small cell lung carcinoma: impairment by advanced tumour stages and neoadjuvant chemotherapy. *Eur J Cancer* 2007; 43: 1935-1943 [PMID: 17689067 DOI: 10.1016/j.ejca.2007.06.010]
- 21 Dokun OY, Florl AR, Seifert HH, Wolff I, Schulz WA. Relationship of SNCG, S100A4, S100A9 and LCN2 gene expression and DNA methylation in bladder cancer. *Int J Cancer* 2008; 123: 2798-2807 [PMID: 18803290 DOI: 10.1002/ijc.23893]
- 22 Ismail NI, Kaur G, Hashim H, Hassan MS. S100A4 overexpression proves to be independent marker for breast cancer progression. *Cancer Cell Int* 2008; 8: 12 [PMID: 18771601 DOI: 10.1186/1475-2867-8-12]
- 23 Hemandas AK, Salto-Tellez M, Maricar SH, Leong AF, Leow CK. Metastasis-associated protein S100A4—a potential prognostic marker for colorectal cancer. *J Surg Oncol* 2006; 93: 498-503 [PMID: 16615153 DOI: 10.1002/jso.20460]
- 24 Cho YG, Nam SW, Kim TY, Kim YS, Kim CJ, Park JY, Lee JH, Kim HS, Lee JW, Park CH, Song YH, Lee SH, Yoo NJ, Lee JY, Park WS. Overexpression of S100A4 is closely related to the aggressiveness of gastric cancer. *APMIS* 2003; 111: 539-545 [PMID: 12887505 DOI: 10.1034/j.1600-0463.2003.1110502.x]
- 25 Matsumoto K, Irie A, Satoh T, Ishii J, Iwabuchi K, Iwamura M, Egawa S, Baba S. Expression of S100A2 and S100A4 predicts for disease progression and patient survival in bladder cancer. *Urology* 2007; 70: 602-607 [PMID: 17688917 DOI: 10.1016/j.urology.2007.04.007]
- 26 Carlsson H, Petersson S, Enerbäck C. Cluster analysis of S100 gene expression and genes correlating to psoriasin (S100A7) expression at different stages of breast cancer development. *Int J Oncol* 2005; 27: 1473-1481 [PMID: 16273201]
- 27 Salama I, Meehaimeed F, Marshall J, Zajayeri M, Thomas G, Duffy S, Jones JL. S100A7 and the basal phenotype in breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 2006; 32(Suppl 1): S79 [DOI: 10.1016/S0748-7983(06)70697-7]
- 28 Mandal S, Curtis L, Pind M, Murphy LC, Watson PH. S100A7 (psoriasin) influences immune response genes in human breast cancer. *Exp Cell Res* 2007; 313: 3016-3025 [PMID: 17560571 DOI: 10.1016/j.yexcr.2007.03.020]
- 29 Emberley ED, Niu Y, Njue C, Kliewer EV, Murphy LC, Watson PH. Psoriasin (S100A7) expression is associated with poor outcome in estrogen receptor-negative invasive breast cancer. *Clin Cancer Res* 2003; 9: 2627-2631 [PMID: 12855640]
- 30 Kennedy RD, Gorski JJ, Quinn JE, Stewart GE, James CR, Moore S, Mulligan K, Emberley ED, Lioe TF, Morrison PJ, Mullan PB, Reid G, Johnston PG, Watson PH, Harkin DP. BRCA1 and c-Myc associate to transcriptionally repress psoriasin, a DNA damage-inducible gene. *Cancer Res* 2005; 65: 10265-10272 [PMID: 16288014 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-05-1841]
- 31 Krop I, März A, Carlsson H, Li X, Bloushtain-Qimron N, Hu M, Gelman R, Sabel MS, Schnitt S, Ramaswamy S, Kleer CG, Enerbäck C, Polyak K. A putative role for psoriasin in breast tumor progression. *Cancer Res* 2005; 65: 11326-11334 [PMID: 16357139 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-05-1523]

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利



ECT2基因在胃癌组织中的表达及意义

严海翠, 王红兵

严海翠, 徐州医学院研究生学院 江苏省徐州市 221002
 王红兵, 徐州医学院附属医院肿瘤科 江苏省徐州市 221002
 严海翠, 在读硕士, 主要从事胃癌的临床与基础研究。
作者贡献分布: 此文主要由严海翠完成; 此课题由严海翠与王红兵共同设计; 病例收集由严海翠完成; 研究过程由严海翠操作完成; 数据分析由严海翠与王红兵完成; 本论文写作由严海翠与王红兵完成。

通讯作者: 王红兵, 教授, 主任医师, 221002, 江苏省徐州市淮海西路99号, 徐州医学院附属医院肿瘤科. hbw0316@163.com
 电话: 0516-85802024

收稿日期: 2015-03-12 修回日期: 2015-03-23
 接受日期: 2015-03-25 在线出版日期: 2015-05-18

Significance of expression of ECT2 in gastric cancer

Hai-Cui Yan, Hong-Bing Wang

Hai-Cui Yan, Graduate School of Xuzhou Medical College, Xuzhou 221002, Jiangsu Province, China
 Hong-Bing Wang, Department of Oncology, the Affiliated Hospital of Xuzhou Medical College, Xuzhou 221002, Jiangsu Province, China

Correspondence to: Hong-Bing Wang, Professor, Chief Physician, Department of Oncology, the Affiliated Hospital of Xuzhou Medical College, 99 Huaihai West Road, Xuzhou 221002, Jiangsu Province, China. hbw0316@163.com
 Received: 2015-03-12 Revised: 2015-03-23
 Accepted: 2015-03-25 Published online: 2015-05-18

Abstract

AIM: To investigate the expression of epithelial cell transforming sequence 2 (ECT2) in gastric cancer (GC) and to analyze its correlation with clinicopathological characteristics.

METHODS: Immunohistochemistry (IHC) and RT-PCR were used to examine the expression of ECT2 protein and mRNA in GC tissues and paired adjacent normal tissues. The correlation between ECT2 expression and clinicopathological characteristics was then analyzed.

RESULTS: In comparison with adjacent normal tissues (36.0%), the expression of ECT2 protein in GC tissues (76.0%) was significantly higher ($P < 0.01$), and the expression of ECT2 mRNA in GC tissues was also significantly higher in GC tissues than in adjacent normal tissues. The expression of ECT2 protein and mRNA was related to histologic differentiation, TNM stage and lymph node metastasis in GC ($P < 0.05$), but not to gender, age or tumor size ($P > 0.05$).

CONCLUSION: Both ECT2 protein and mRNA are overexpressed in GC, and ECT2 expression correlates with the histologic differentiation, TNM stage and lymph node metastasis in GC. ECT2 may play an important role during GC progression, and may serve as a good factor to indicate biologic behavior of GC.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Gastric cancer; Epithelial cell transforming sequence 2; Immunohistochemistry; RT-PCR

Yan HC, Wang HB. Significance of expression of ECT2 in gastric cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(14): 2215-2220 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2215.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i14.2215>

摘要

目的: 检测胃癌组织及相应的癌旁组织上皮细胞转化序列2癌基因(epithelial cell transforming sequence 2 oncogene, ECT2)的蛋白及mRNA表达情况, 并探讨其与胃癌临床病理因素的相关性及临床意义。

背景资料

胃癌是全球癌症死亡的第二大常见原因, 严重威胁人类健康。虽然近些年来胃癌的治疗方面有很大改善, 但是胃癌患者的5年生存率仍比较低, 这主要与胃癌复杂的生物学行为及高度恶性相关。遗传和环境因素在胃癌发生和发展过程中起到了重要的作用, 癌基因的激活是肿瘤发生发展过程中的重要原因之一。

同行评议者

张小晋, 主任医师, 北京积水潭医院

■ 研究前沿

近几年, 新型分子靶向药物在临床实践中取得了显著疗效, 实践表明了分子靶向治疗理论的正确性与可行性. 不断探索癌症的分子生物学发病机制已成为当前的研究热点, 本研究从胃癌发生的分子机制上为靶向药物的研发及临床应用提供数据支撑.

方法: 采用免疫组织化学S-P法及逆转录聚合酶链反应(RT-PCR)法检测50例胃癌患者的癌组织及相应的癌旁组织(距癌组织边缘>5 cm)中ECT2蛋白及mRNA表达情况.

结果: 免疫组织化学结果显示, 胃癌组织中ECT2蛋白阳性表达率(76.0%)显著高于癌旁组织(36.0%)($P<0.01$); RT-PCR结果显示, 癌组织中ECT2 mRNA表达水平显著高于癌旁组织($P<0.05$). ECT2蛋白及mRNA表达均与胃癌的分化程度、TNM分期及淋巴结转移密切相关($P<0.05$), 与患者的性别、年龄、肿瘤直径无明显相关($P>0.05$); 胃癌组织中ECT2蛋白表达与mRNA表达之间呈显著正相关($P<0.01$).

结论: ECT2蛋白及mRNA在胃癌组织中均呈高表达, 且与胃癌分化程度、TNM分期及淋巴结转移密切相关; ECT2在胃癌的发生发展中起重要作用, 可以作为反映胃癌生物学行为的有效指标.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 胃癌; 上皮细胞转化序列2; 免疫组织化学; 逆转录聚合酶链反应

核心提示: 靶向治疗对提高胃癌患者5年生存率具有十分重要的影响, 不断探索新的分子靶向药物已成为当前的研究热点之一. 本研究发现上皮细胞转化序列2癌基因(epithelial cell transforming sequence 2 oncogene)在胃癌组织中的高表达具有提示预后的作用, 该发现可能将为预测胃癌预后及临床靶向药物的使用提供更好的选择依据.

严海翠, 王红兵. ECT2基因在胃癌组织中的表达及意义. 世界华人消化杂志 2015; 23(14): 2215-2220 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2215.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i14.2215>

■ 相关报道

目前有关ECT2在胃癌组织中的表达及其相关的生物学和临床意义尚缺少系统研究, 本研究通过检测ECT2在胃癌组织及癌旁组织中的表达, 并分析其与胃癌临床病理因素的关系, 进一步探讨ECT2与胃癌发生发展的关系.

0 引言

胃癌是全球癌症死亡的第二大常见原因^[1,2]. 早期胃癌及癌前病变多无症状, 或者仅有一些非特异性的消化系症状, 多数患者确诊时已为进展期, 进展期胃癌患者术后易复发和转移, 预后仍旧较差^[3,4]. 遗传和环境因素在胃癌发生和发展过程中起到了重要的作用, 包括胃癌细胞的基因背景^[5]. 随着对胃癌发病机制的深入研究, 人们意识到癌基因的激活是肿瘤发生发展过程中的重要原因之一. 最近有研究^[6-10]表明, 上皮

细胞转化序列2癌基因(epithelial cell transforming sequence 2 oncogene, ECT2)是一个与细胞增生和凋亡相关的癌基因, 他在人类某些肿瘤中高表达, 且与肿瘤的发生、浸润、转移及预后密切相关. 目前国内外尚未见ECT2在胃癌组织中表达的相关性报道. 本研究采用免疫组织化学S-P法及逆转录聚合酶链反应(reverse transcript-polymerase chain reaction, RT-PCR)法对50例胃癌患者癌组织及癌旁组织中的ECT2蛋白及核酸进行检测, 分析其表达情况, 并探讨其与胃癌临床病理因素的相关性及临床意义.

1 材料和方法

1.1 材料 本研究病例均取自徐州医学院附属医院普外科2014-04/2014-09的手术标本, 50例胃癌患者中男34例, 女16例, 年龄25-80岁, 中位年龄60岁. 组织学类型: 50例均为腺癌. TNM分期(UICC, 2010): I期11例、II期12例、III期27例. 全部病例术后均经病理证实. 组织标本于切下后半小时内取材, 分别取癌组织和癌旁组织, 癌组织均取自肿块中央非坏死部位, 癌旁组织取自距肿块边缘5 cm以上. 标本分两部分, 其中一部分用4%甲醛溶液固定, 石蜡包埋, 切片机切成4 μm厚的连续石蜡切片备用; 另一部分液氮速冻后-80 °C冰箱保存. 所有患者术前均未经化疗或放疗等抗癌治疗, 且临床病理资料均完整. ECT2兔抗人多克隆抗体(购自北京博奥森生物技术有限公司); 免疫组织化学试剂盒(SP法, 购自北京中杉金桥生物技术有限公司); 浓缩型DAB试剂盒(购自北京中杉金桥生物技术有限公司); RNA提取试剂(TRIzol)(购自美国Invitrogen公司); RT-PCR两步法试剂盒(购自北京天根生化科技有限公司); 2×Taq PCR Master Mix(购自北京天根生化科技有限公司).

1.2 方法

1.2.1 免疫组织化学S-P法检测: 所有组织标本为常规固定石蜡包埋, 4 μm厚切片, 经脱蜡、水化后采用三步法免疫组织化学法(S-P法)检测ECT2蛋白表达水平. 操作步骤如下: 柠檬酸盐缓冲液抗原修复, 3% H_2O_2 室温孵育, 磷酸盐缓冲液冲洗, 滴加1:50稀释的ECT2兔抗人多克隆抗体, 4 °C冰箱孵育过夜, DAB显色, 苏木素对比染色, 逐级脱水、透明、封片, 于显微镜下观察、摄片并分析. 以磷酸盐缓冲液替代一抗作为阴性对照. 阳性结果判定: ECT2

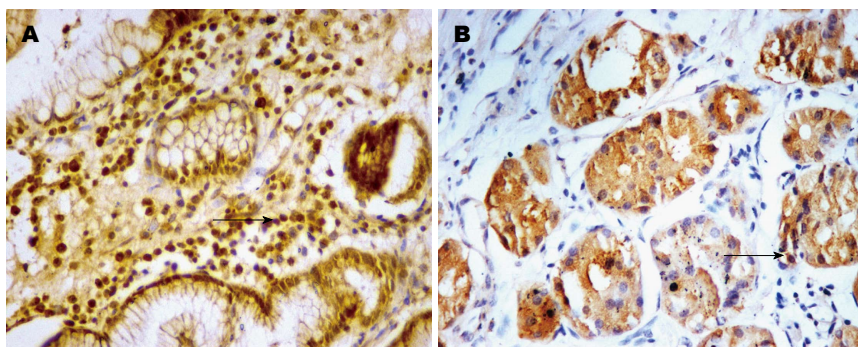


图 1 ECT2蛋白在胃癌组织及癌旁组织中的表达(SP × 400). A: 胃癌组织; B: 癌旁组织. 箭头示阳性细胞. ECT2: 上皮细胞转化序列2.

创新盘点

本研究发现, ECT2在胃癌组织中高表达, 且与胃癌分化程度、TNM分期及淋巴结转移密切相关, 提示ECT2在胃癌的发生发展过程中起重要作用, 有望成为胃癌治疗的一个新靶点. 有关ECT2在胃癌发病中的具体机制尚不清楚, 我们将会在未来的研究中进一步探讨.

表 1 β -actin及ECT2引物序列及长度

引物名称	序列(5'-3')	产物长度(bp)
ECT2	上游引物: GCCTTGCTTGTGAGGCCACCAA	326
	下游引物: TCCACTGAGCCGTGGGATGTCA	
β -actin	上游引物: GCCTTGCTTGTGAGGCCACCAA	285
	下游引物: TCCACTGAGCCGTGGGATGTCA	

ECT2: 上皮细胞转化序列2.

免疫组织化学阳性结果多为细胞质内出现棕褐色颗粒或棕黄色颗粒. 免疫组织化学得分与已报道的文献相似^[11-13], 为阳性着色细胞占细胞总数的百分比计分与染色强度计分的乘积. 阳性着色细胞数的百分比计分: <5%为0分, 5%-25%为1分, 26%-50%为2分, 51%-75%为3分, 76%-100%为4分. 染色强度计分: 无着色为0分, 浅棕黄色为1分, 棕黄色为2分, 棕褐色为3分. 两项结果相乘: 0-1分为阴性(-), 2-4分为弱阳性(1+), 5-8分为(2+), 9-12分为(3+), (2+-3+)为强阳性. 阴性及弱阳性定为阴性表达, 阳性及强阳性定为阳性表达.

1.2.2 RNA提取及RT-PCR检测mRNA: 采用TRIzol试剂按照说明书操作提取组织总RNA, 紫外分光光度计检测其浓度、纯度. 取总RNA 2 μ g, 按照逆转录试剂盒说明书合成第一链cDNA. 内参照引物 β -actin及ECT2引物由上海生工生物技术有限公司合成, 引物序列及长度(表1). PCR扩增条件: 总体积25 μ L, 2 × Taq PCR MasterMix 12.5 μ L, 上下游引物(10 μ mol/L)各1.0 μ L, 模板cDNA 1 μ L, 无核酶水9.5 μ L, 94 $^{\circ}$ C 预变性3 min, 然后进行30个循环扩增: 94 $^{\circ}$ C 30 s, 58 $^{\circ}$ C 30 s, 72 $^{\circ}$ C 1 min. 72 $^{\circ}$ C 延伸反应5 min. 2%琼脂糖凝胶电泳, 溴化乙锭染色, 紫外灯下

观察结果, 拍照. 根据以下标准判断结果: 285 bp处出现条带, 同时326 bp处出现条带即可判断该标本ECT2 mRNA表达阳性; 仅285 bp处出现条带则判断为ECT2 mRNA表达阴性.

统计学处理 运用SPSS16.0软件包进行统计学分析. 组间比较采用Pearson χ^2 检验或Fisher确切概率法; 两组间均数比较运用t检验, 数据采用mean \pm SE表示; 相关性分析采用非参数Spearman等级相关检验. $P < 0.05$ 为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 胃癌患者癌组织及癌旁组织中ECT2蛋白的表达 胃癌患者癌组织中ECT2阳性表达率为76.0%(38/50), 癌旁组织中ECT2阳性表达率为36.0%(18/50), 癌组织中ECT2阳性表达率显著高于癌旁组织, 两组比较差异有统计学意义($\chi^2 = 16.234, P < 0.01$). ECT2在胃癌组织中阳性信号表现为棕黄色颗粒, 癌旁组织中阳性染色多呈淡黄色(图1).

2.2 ECT2蛋白表达与胃癌临床病理因素的关系 胃癌组织中, ECT2蛋白表达与肿瘤分化程度、TNM分期及淋巴结转移密切相关, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 而与患者的性别、年龄、肿瘤直径

应用要点

本研究通过病例及数据分析发现, ECT2在胃癌中的高表达与胃癌分化程度、TNM分期及淋巴结转移密切相关, 为临床医生判断病情和预后提供帮助, 也可以作为其他肿瘤临床研究的参考。

表 2 胃癌中ECT2蛋白表达与胃癌临床病理因素的关系 n(%)

临床病理因素	n	ECT2蛋白表达		P值
		阳性表达	阴性表达	
性别				0.551
男	34	25(73.5)	9(26.5)	
女	16	13(81.2)	3(18.8)	
年龄(岁)				0.508
≤60	25	18(72.0)	7(28.0)	
>60	25	20(80.0)	5(20.0)	
肿瘤直径(cm)				0.160
<5	31	21(67.7)	10(32.3)	
≥5	19	17(89.5)	2(10.5)	
组织分化程度				0.030
中或高分化	13	7(53.8)	6(46.2)	
未或低分化	37	31(83.8)	6(16.2)	
TNM分期				0.001
I/II期	23	12(52.2)	11(47.8)	
III期	27	26(96.3)	1(3.7)	
淋巴结转移				0.030
无	13	6(46.2)	7(53.8)	
有	37	32(86.5)	5(13.5)	

ECT2: 上皮细胞转化序列2.

无明显相关, 差异无统计学意义($P>0.05$)(表2).

2.3 胃癌患者癌组织及癌旁组织中ECT2 mRNA的表达 胃癌患者癌组织中ECT2 mRNA表达显著高于癌旁组织, 其中35例(70.0%)癌组织出现ECT2 mRNA特异性条带; 50例癌旁组织中, 20例(40.0%)可见特异性条带, 其余30例均未见条带. 两者差异有统计学意义($\chi^2 = 9.091, P<0.05$). 胃癌组织及其相应的癌旁组织中ECT2/ β -actin的相对灰度比值分别为 1.475 ± 0.047 、 0.467 ± 0.034 , 差异有统计学意义($P<0.05$)(图2).

2.4 ECT2 mRNA表达与胃癌临床病理因素的关系 胃癌组织中, ECT2 mRNA表达与肿瘤分化程度、TNM分期及淋巴结转移显著相关, 差异有统计学意义($P<0.01$), 而与患者的性别、年龄、肿瘤直径无明显相关, 差异无统计学意义($P>0.05$)(表3).

2.5 胃癌组织中ECT2蛋白与mRNA表达的相关性分析 胃癌组织中ECT2蛋白表达与ECT2 mRNA表达呈显著正相关($r = 0.654, P<0.01$)(表4).

3 讨论

ECT2最早由Miki等^[14]在一次筛选小鼠NIH/

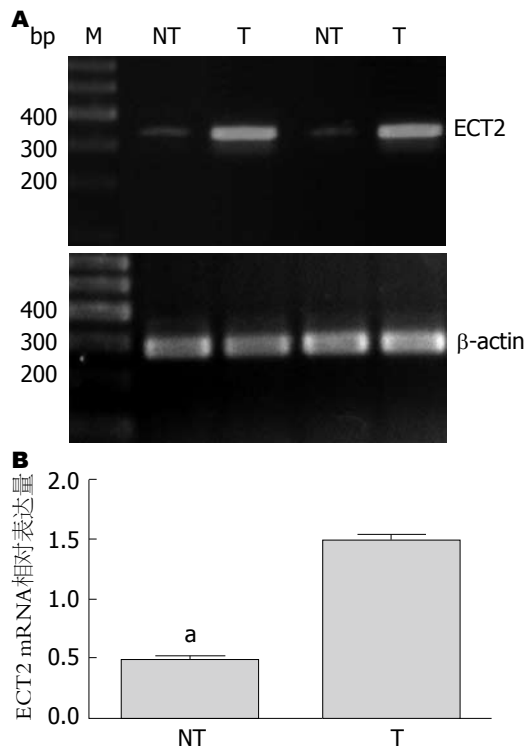


图 2 RT-PCR检测ECT2的mRNA表达. A: 琼脂糖凝胶电泳结果. B: ECT2 mRNA相对表达量. * $P<0.05$ vs 癌组织. NT: 癌旁组织; T: 胃癌组织; ECT2: 上皮细胞转化序列2.

3T3细胞中能够参与诱导转化的cDNA时意外发现的, 具有诱导细胞癌化的能力, 定位于人染色体3q26, 编码由883个氨基酸构成的蛋白质, 其分子量约为104 kDa. 他的C端是DH(Dbl homology)和PH(pleckstrin homology)两个结构域, PH结构域为具有催化活性的调节结构域, 而DH结构域为行使功能的结构域^[15,16]; N端是一个三联BRCT结构域, 主要与细胞周期监督调控和DNA损伤修复有关^[17,18]. ECT2是一种鸟嘌呤核苷酸解离交换因子(Rho guanine nucleotide exchange factors, Rho GEFs), 能催化结合状态GDP的解离并促进GTP对GDP的替换, 从而激活细胞信号转导通路的Ras相似物GTP酶(Rho GTPases)^[19-24], Rho GTPases可通过各种信号途径影响肿瘤细胞的恶性转型、生长、侵袭、转移等各个方面^[25-28].

Samuel等^[29]利用RT-PCR技术检测发现ECT2 mRNA在胰腺癌细胞系及胰腺导管腺癌组织中高表达. Chen等^[7]研究发现ECT2蛋白在肝癌细胞系和组织中均呈高表达, 利用小干扰RNA敲除ECT2后, 肝癌细胞的迁移、侵袭能力明显下降. Cheng等^[30]发现ECT2 mRNA在神经胶质瘤中高表达, Kaplan-Meier分析显示

表 3 胃癌组织中ECT2 mRNA表达与胃癌临床病理因素的关系 *n*(%)

临床病理因素	<i>n</i>	ECT2 mRNA表达		<i>P</i> 值
		阳性表达	阴性表达	
性别				0.064
男	34	21(61.8)	13(38.2)	
女	16	14(87.5)	2(12.5)	
年龄(岁)				0.538
≤60	25	16(64.0)	9(36.0)	
>60	25	19(76.0)	6(24.0)	
肿瘤直径(cm)				0.086
<5	31	19(61.3)	12(38.7)	
≥5	19	16(84.2)	3(15.8)	
组织分化程度				0.004
中或高分化	13	5(38.5)	5(61.5)	
未或低分化	37	30(81.1)	7(18.9)	
TNM分期				0.001
I/II期	23	10(43.5)	13(56.5)	
III期	27	25(92.6)	2(7.4)	
淋巴结转移				0.001
无	13	4(30.8)	9(69.2)	
有	37	31(83.8)	6(16.2)	

ECT2: 上皮细胞转化序列2.

ECT2 mRNA表达与患者的生存期呈负相关. 这些数据表明ECT2高表达在恶性肿瘤的发生发展过程中可能起重要作用. ECT2与胃癌生物学特性的关系国内外均未见报道. 本实验采用免疫组织化学法检测50例胃癌患者癌组织及相应的癌旁组织中ECT2蛋白表达, 发现50例胃癌患者组织切片中, ECT2的阳性表达率为76.0%(38/50), 提示胃癌组织中存在ECT2高表达现象. 同时, 我们采用RT-PCR法对50例胃癌患者癌组织及相应的癌旁组织中ECT2 mRNA进行检测, 证实在胃癌组织中ECT2 mRNA的表达水平同样显著增高. 相关分析显示, 胃癌组织中ECT2蛋白表达与ECT2 mRNA表达呈显著正相关. 由此可以说明ECT2不仅在转录水平, 而且在转录后水平均呈现表达上调, ECT2可以作为胃癌的一个分子标志物.

本研究还显示, ECT2蛋白与mRNA表达与胃癌分化程度相关, $P < 0.05$, 且呈逐级递增趋势, 随着胃癌恶性程度增高, ECT2蛋白与mRNA阳性表达率明显升高, 提示ECT2可能参与肿瘤的分化过程. 在临床分期中, III、IV期的ECT2蛋白及mRNA阳性表达率显著高于I、II期, 有淋巴结转移的胃癌患者中ECT2蛋白及

表 4 胃癌组织中ECT2蛋白与mRNA表达的相关性分析

ECT2蛋白 表达	ECT2 mRNA表达		<i>r</i> 值	<i>P</i> 值
	阳性	阴性		
阳性	33	5	0.654	<0.01
阴性	2	10		

ECT2: 上皮细胞转化序列2.

mRNA阳性表达率显著高于无淋巴结转移的患者, 提示ECT2与胃癌的侵袭、转移密切相关. ECT2蛋白及mRNA表达与胃癌患者的性别、年龄、肿瘤直径无明显相关($P > 0.05$).

总之, ECT2蛋白与mRNA在胃癌组织中均呈高表达, 且与胃癌分化程度、TNM分期及淋巴结转移密切相关, 提示ECT2在胃癌的发生发展过程中起重要作用, 有望成为胃癌治疗的一个新靶点.

4 参考文献

- Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011; 61: 69-90 [PMID: 21296855 DOI: 10.3322/caac.20107]
- Smyth EC, Cunningham D. Targeted therapy for gastric cancer. *Curr Treat Options Oncol* 2012; 13: 377-389 [PMID: 22552927 DOI: 10.1007/s11864-012-0192-6]
- Ueda T, Volinia S, Okumura H, Shimizu M, Taccioli C, Rossi S, Alder H, Liu CG, Oue N, Yasui W, Yoshida K, Sasaki H, Nomura S, Seto Y, Kaminishi M, Calin GA, Croce CM. Relation between microRNA expression and progression and prognosis of gastric cancer: a microRNA expression analysis. *Lancet Oncol* 2010; 11: 136-146 [PMID: 20022810 DOI: 10.1016/S1470-2045(09)70343-2]
- Ruf C, Thomusch O, Goos M, Makowicz F, Illerhaus G, Ruf G. Impact of neoadjuvant chemotherapy with PELF-protocoll versus surgery alone in the treatment of advanced gastric carcinoma. *BMC Surg* 2014; 14: 5 [PMID: 24461063 DOI: 10.1186/1471-2482-14-5]
- Nadauld LD, Ford JM. Molecular profiling of gastric cancer: toward personalized cancer medicine. *J Clin Oncol* 2013; 31: 838-839 [PMID: 23341521 DOI: 10.1200/JCO.2012.47.1714]
- Hirata D, Yamabuki T, Miki D, Ito T, Tsuchiya E, Fujita M, Hosokawa M, Chayama K, Nakamura Y, Daigo Y. Involvement of epithelial cell transforming sequence-2 oncoantigen in lung and esophageal cancer progression. *Clin Cancer Res* 2009; 15: 256-266 [PMID: 19118053 DOI: 10.1158/1078-0432]
- Chen J, Xia H, Zhang X, Karthik S, Pratap SV, Ooi LL, Hong W, Hui KM. ECT2 regulates the Rho/ERK signalling axis to promote early recurrence in human hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2015 Jan 21. [Epub ahead of print][PMID: 25617497 DOI: 10.1016/j.jhep.2015.01.014]
- Zhang ML, Lu S, Zhou L, Zheng SS. Correlation between ECT2 gene expression and methylation

■ 名词解释

鸟嘌呤核苷酸解离交换因子(Rho GEFs): 通过调节Rho家族蛋白的GDP/GTP交换, 从而使他们在有活性形式与无活性形式之间发生转化的一类调节蛋白.

同行评价

本研究立意较新颖, 表达简介, 观点明确, 方法学较严谨, 为临床医生判断病情和预后有一定临床意义。

change of ECT2 promoter region in pancreatic cancer. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2008; 7: 533-538 [PMID: 18842503]

9 Huff LP, Decristo MJ, Trembath D, Kuan PF, Yim M, Liu J, Cook DR, Miller CR, Der CJ, Cox AD. The Role of Ect2 Nuclear RhoGEF Activity in Ovarian Cancer Cell Transformation. *Genes Cancer* 2013; 4: 460-475 [PMID: 24386507 DOI: 10.1177/1947601913514851]

10 Iyoda M, Kasamatsu A, Ishigami T, Nakashima D, Endo-Sakamoto Y, Ogawara K, Shiiba M, Tanzawa H, Uzawa K. Epithelial cell transforming sequence 2 in human oral cancer. *PLoS One* 2010; 5: e14082 [PMID: 21124766 DOI: 10.1371/journal.pone.0014082]

11 李一鑫, 张楠, 陶林, 杨兰, 赵瑾, 张文杰. 胃癌患者 VEGF、VEGFR2高表达的临床病理学意义及其在胃癌进展与生存预后中的作用. *世界华人消化杂志* 2014; 22: 4406-4414

12 张楠, 李一鑫, 陶林, 杨兰, 赵瑾, 张文杰. 胃癌患者 IL-11和Survivin高表达的临床病理学意义及其在癌进展和生存预后中的作用. *世界华人消化杂志* 2015; 23: 373-380

13 赵强, 张志伟, 刘重元, 肖娟, 李增波, 伍石华, 吴勇军, 杨代水, 权里平, 雷明生. PKC α -Annexin A2-S100A10在胃癌组织中的表达及意义. *世界华人消化杂志* 2014; 22: 1793-1800

14 Miki T, Smith CL, Long JE, Eva A, Fleming TP. Oncogene ect2 is related to regulators of small GTP-binding proteins. *Nature* 1993; 362: 462-465 [PMID: 8464478]

15 Solski PA, Wilder RS, Rossman KL, Sondek J, Cox AD, Campbell SL, Der CJ. Requirement for C-terminal sequences in regulation of Ect2 guanine nucleotide exchange specificity and transformation. *J Biol Chem* 2004; 279: 25226-25233 [PMID: 15073184]

16 Vanni C, Parodi A, Mancini P, Visco V, Ottaviano C, Torrisi MR, Eva A. Phosphorylation-independent membrane relocalization of ezrin following association with Dbl in vivo. *Oncogene* 2004; 23: 4098-4106 [PMID: 15064738]

17 Li M, Bian C, Yu X. Poly(ADP-ribosyl)ation is recognized by ECT2 during mitosis. *Cell Cycle* 2014; 13: 2944-2951 [PMID: 25486481 DOI: 10.4161/15384101.2014.947197]

18 Sheng ZZ, Huang JF. [Functional site prediction of BRCT domain containing phosphate binding pocket]. *Dongwuxue Yanjiu* 2011; 32: 509-514 [PMID: 22006803 DOI: 10.3724/SP.J.1141.2011.05509]

19 Zou Y, Shao Z, Peng J, Li F, Gong D, Wang C, Zuo X, Zhang Z, Wu J, Shi Y, Gong Q. Crystal structure of triple-BRCT-domain of ECT2 and insights into the binding characteristics to CYK-4. *FEBS Lett* 2014; 588: 2911-2920 [PMID: 25068414 DOI: 10.1016/j.febslet.2014.07.019]

20 Kim H, Guo F, Brahma S, Xing Y, Burkard ME. Centralspindlin assembly and 2 phosphorylations on MgcRacGAP by Polo-like kinase 1 initiate Ect2 binding in early cytokinesis. *Cell Cycle* 2014; 13: 2952-2961 [PMID: 25486482 DOI: 10.4161/15384101.2014.947201]

21 Hara T, Abe M, Inoue H, Yu LR, Veenstra TD, Kang YH, Lee KS, Miki T. Cytokinesis regulator ECT2 changes its conformation through phosphorylation at Thr-341 in G2/M phase. *Oncogene* 2006; 25: 566-578 [PMID: 16170345 DOI: 10.1038/sj.onc.1209078]

22 Greer ER, Chao AT, Bejsovec A. Pebble/ECT2 RhoGEF negatively regulates the Wingless/Wnt signaling pathway. *Development* 2013; 140: 4937-4946 [PMID: 24198276 DOI: 10.1242/dev.101303]

23 Cook DR, Rossman KL, Der CJ. Rho guanine nucleotide exchange factors: regulators of Rho GTPase activity in development and disease. *Oncogene* 2014; 33: 4021-4035 [PMID: 24037532 DOI: 10.1038/onc.2013.362]

24 Fortin SP, Ennis MJ, Schumacher CA, Zylstra-Diegel CR, Williams BO, Ross JT, Winkles JA, Loftus JC, Symons MH, Tran NL. Cdc42 and the guanine nucleotide exchange factors Ect2 and trio mediate Fn14-induced migration and invasion of glioblastoma cells. *Mol Cancer Res* 2012; 10: 958-968 [PMID: 22571869 DOI: 10.1158/1541-7786]

25 Duquette PM, Lamarche-Vane N. Rho GTPases in embryonic development. *Small GTPases* 2014; 5: 8 [PMID: 25483305 DOI: 10.4161/sgtp.29716]

26 Zegers MM, Friedl P. Rho GTPases in collective cell migration. *Small GTPases* 2014; 5: e28997 [PMID: 25054920 DOI: 10.4161/sgtp.28997]

27 Matsuoka T, Yashiro M. Rho/ROCK signaling in motility and metastasis of gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 13756-13766 [PMID: 25320513 DOI: 10.3748/wjg.v20.i38.13756]

28 Knaus UG. Rho GTPase signaling in inflammation and transformation. *Immunol Res* 2000; 21: 103-109 [PMID: 10852107 DOI: 10.1385/IR:]

29 Samuel N, Sayad A, Wilson G, Lemire M, Brown KR, Muthuswamy L, Hudson TJ, Moffat J. Integrated genomic, transcriptomic, and RNA-interference analysis of genes in somatic copy number gains in pancreatic ductal adenocarcinoma. *Pancreas* 2013; 42: 1016-1026 [PMID: 23851435 DOI: 10.1097/MPA.0b013e318287d043]

30 Cheng YS, Lin C, Cheng YP, Yu YL, Tang CT, Hueng DY. Epithelial cell transformation sequence 2 is a potential biomarker of unfavorable survival in human gliomas. *Neurol India* 2014; 62: 406-409 [PMID: 25237947 DOI: 10.4103/0028-3886.141278]

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利



幽门螺旋杆菌与胃外疾病相关性研究进展

崔海梦, 罗庆锋, 许乐

崔海梦, 罗庆锋, 许乐, 北京医院消化内科 北京市 100730
 崔海梦, 北京大学医学部第五临床医学院 北京市 100730
 崔海梦, 主要从事内科学研究。
 首都临床特色应用研究基金资助项目, No. Z121107001012106
 作者贡献分布: 崔海梦负责文献收集与综述写作; 罗庆锋负责
 综述审阅、修改; 许乐负责综述审阅、修改。
 通讯作者: 罗庆锋, 副教授, 主任医师, 100730, 北京市东城区
 东单大华路1号, 北京医院消化内科. luoqf2000@126.com
 电话: 010-85136752
 收稿日期: 2015-02-08 修回日期: 2015-03-10
 接受日期: 2015-03-18 在线出版日期: 2015-05-18

Association between *Helicobacter pylori* and extra-gastric diseases

Hai-Meng Cui, Qing-Feng Luo, Le Xu

Hai-Meng Cui, Qing-Feng Luo, Le Xu, Department of Gastroenterology, Beijing Hospital, Beijing 100730, China
 Hai-Meng Cui, the Fifth Clinical Medical School of Peking University Health Science Center, Beijing 100730, China
 Supported by: the Capital Characteristic Clinical Application Research Funded Projects, No. Z121107001012106
 Correspondence to: Qing-Feng Luo, Associate Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Beijing Hospital, 1 Dongdan Dahua Road, Dongcheng District, Beijing 100730, China. luoqf2000@126.com
 Received: 2015-02-08 Revised: 2015-03-10
 Accepted: 2015-03-18 Published online: 2015-05-18

Abstract

Helicobacter pylori (*H. pylori*) is confirmed to be associated with many diseases such as gastric cancer, peptic ulcer, gastritis and mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. Recent studies found that *H. pylori* is associated with many extra-gastric diseases. The underlying mechanism involves autoimmunity, inflammation and oxidative stress. Here we review the

association between *H. pylori* and extra-gastric diseases.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: *Helicobacter pylori*; Skin autoimmune diseases; Systemic sclerosis; Hepatic encephalopathy; Inflammatory bowel disease; Colorectal cancer; Alzheimer's disease; Multiple sclerosis; Eye disease

Cui HM, Luo QF, Xu L. Association between *Helicobacter pylori* and extra-gastric diseases. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(14): 2221-2227 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2221.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i14.2221>

摘要

幽门螺旋杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)自被发现以来已被证实与胃部多种疾病关系密切, 如胃癌、消化性溃疡、胃炎、MALT淋巴瘤等。近年来逐渐有报道及研究显示*H. pylori*与其他胃外疾病相关, 其机制涉及自身免疫、炎症反应、氧化应激等多个方面。本文就*H. pylori*与部分胃外疾病相关研究进展做一综述回顾。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 幽门螺旋杆菌; 皮肤自身免疫疾病; 系统性硬化症; 肝性脑病; 炎症性肠病; 结直肠癌; 阿尔兹海默症; 多发性硬化; 眼科疾病

核心提示: 本文综述了与幽门螺旋杆菌(*Helicobacter pylori*)相关的胃外疾病, 包括正性和负性相关性, 对其相关性及相关机制猜测、实验进行总结。

■背景资料
 幽门螺旋杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)自从被发现与胃癌有直接关系后, 得到更多重视, 并逐渐研究*H. pylori*与其他疾病的联系, 包括胃疾病和胃外的疾病。本文综述了部分与*H. pylori*相关的疾病。

■同行评议者
 李瑜元, 教授, 广州市第一人民医院内科

■ 研究前沿

目前对 *H. pylori* 与胃外疾病相关性的研究基于流行病学方面调查, 针对机制方面的基础研究较少, 仍需要大量研究以证明。

崔海梦, 罗庆锋, 许乐. 幽门螺旋杆菌与胃外疾病相关性研究进展. 世界华人消化杂志 2015; 23(14): 2221-2227 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2221.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcj.v23.i14.2221>

0 引言

幽门螺旋杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)是一种主要感染胃黏膜的革兰氏阴性杆菌, 其感染与多种疾病关系密切, 如胃癌、消化性溃疡、慢性胃炎、MALT淋巴瘤等。宿主因素、环境因素以及细菌因素共同决定了个体感染 *H. pylori* 后患病情况及严重程度。 *H. pylori* 的毒力因子主要包括细胞毒相关基因(cytotoxin associated gene, CagA)蛋白、空泡细胞毒(vacuolating cytotoxin, VacA)蛋白、唾液酸黏连蛋白(sialic acid-binding adhesin, SabA)、脂多糖、热休克蛋白(heat shock protein, Hsp)A和B、外膜炎性蛋白(outer membrane inflammatory protein, OipA)等, 可直接与被感染组织相互影响^[1]。自 *H. pylori* 被发现以来, 其感染及致病机制就被进行研究, 发现其与胃外疾病也有相关性。进行较早且关系较为确定的如特发性血小板减少性紫癜, 利用分子模拟机制, 即机体产生抗 *H. pylori*-CagA 抗体与血小板IIIb分子相似, 促进血小板凝聚^[2]。而心血管疾病如缺血性心脏病、高血压等也是较早进行相关性研究的一类疾病^[3]。除此之外, 越来越多的疾病被发现可能与 *H. pylori* 感染存在着关系。本文将对其中某些疾病与 *H. pylori* 感染相关性做一综述。

1 自身免疫性疾病

1.1 皮肤自身免疫疾病 皮肤自身免疫性疾病是由于免疫系统失常使机体对皮肤自身抗原失去耐受性。长时间细菌和宿主的作用使 *H. pylori* 启动自身免疫^[4]。荨麻疹是皮肤科常见疾病, 很多研究^[5,6]试图探究 *H. pylori* 感染与荨麻疹是否存在一定相关性, 但近期的研究^[7]显示根除 *H. pylori* 对慢性荨麻疹的益处较小或值得商榷。部分研究表明银屑病与 *H. pylori* 存在相关性, *H. pylori* 感染率在银屑病患者中较健康对照组中更高。Onsun等^[8]评价银屑病面积及严重程度评分(psoriasis area and severity index, PASI)与 *H. pylori* 感染之间关系, 以及对 *H. pylori* 根治的反应。结果显示 *H. pylori* 感染患

者PASI更高, 并且 *H. pylori* 根治提高了维A酸的治疗效果。提示 *H. pylori* 感染与银屑病具有相关性^[9]。有报道^[10]称斑秃、白塞病与 *H. pylori* 感染相关, 但尚缺乏较大规模的对照研究及机制方面研究。对于皮肤性疾病与 *H. pylori* 的相关性, 不仅有分子模拟机制等自身免疫学说, Hsp也有一定作用^[4]。

皮肤科疾病种类多, 以上提及的荨麻疹、银屑病、斑秃、白塞病等病因均未完全阐明, 对自身免疫性皮肤病与 *H. pylori* 二者的关系研究具有较大的临床意义, 需要更多关注及研究。

1.2 系统性硬化症 系统性硬化症(systemic sclerosis, SSc)是一类可能与自身免疫相关的结缔组织疾病, 主要表现为局部或全部的皮肤硬化, 以及全身各系统受累。在过去的20年内 *H. pylori* 与自身免疫的研究已有很多提升^[11,12]。有研究^[13]表明 *H. pylori* 感染率在SSc患者中较正常对照组高, 并且多数患者为 *H. pylori* CagA 毒株感染者。Radić等^[14]对42例无消化不良症状的SSc患者(26例 *H. pylori* 阳性, 16例 *H. pylori* 阴性)进行评价, 结果表明, *H. pylori* 阳性的SSc患者较 *H. pylori* 阴性的SSc患者具有更高的严重程度评分。表明 *H. pylori* 感染与SSc活动性相关, 特别是在皮肤表现上, 推测 *H. pylori* 可能是SSc发展的一种辅助因子。考虑症状的产生是因为 *H. pylori* 感染可引起一系列炎性分子如细胞因子、急性反应期蛋白如C反应蛋白(C reactive protein, CRP)等的释放, 导致血管痉挛和血小板聚集, 在一定程度上引起雷诺现象^[15]。另有一些患者的抗生素治疗可缓解SSc症状。推测 *H. pylori* 的根治可对症状的缓解有所作用。

关于 *H. pylori* 感染是否引起或加重SSc, 至今尚无定论, 若较大规模研究可阐明二者关系, 将对SSc的治疗方法提出新的指导。

2 消化系统疾病

2.1 肝性脑病 肝性脑病是肝硬化较常见的并发症之一, 主要表现为一系列神经、精神症状。肝性脑病的发生机制并未完全研究清楚, 但高血氨水平为其重要特点。目前有部分研究提示 *H. pylori* 的感染可能与肝硬化中高血氨水平有关, 并且发现 *H. pylori* 根治后可有效降低血氨水平^[16]。 *H. pylori* 尿素酶将胃液中的尿素水解为氨和二氧化碳, 在肝硬化患者中, 由于肝功能严重受损, 以及 *H. pylori* 改变尿素酶活性或

血清锌水平, 胃黏膜内产生大量氨以提高血氨水平, 从而诱导肝性脑病; 抗*H. pylori*治疗可降低血氨水平, 在一定程度上缓解肝性脑病症状^[17-19]. 但也有部分研究表明, *H. pylori*根治并不能改善肝性脑病症状. Demirtürk等^[20]对27例患有肝硬化和*H. pylori*感染患者进行研究, 其中24例根治成功, 后检测血氨水平及视觉诱发电位检查, 结果显示血氨水平为轻度统计学意义的降低(44.23 mmol/L vs 41.60 mmol/L, $P < 0.05$); 治疗前14例患者视觉诱发电位异常, 根治后仅4例患者检测到改善, 差异无统计学意义($P > 0.05$). 表明其根治效果在改善血氨水平上并无特异性, 可能更多的是抗菌药治疗的作用而非组织局部根治*H. pylori*的效果. 并且根治*H. pylori*后, 饮食中蛋白摄入也是影响血氨水平的主要因素. 故不支持*H. pylori*根治对改善肝性脑病的猜测^[16].

*H. pylori*与血氨水平及肝性脑病的关系还在研究中, 但仍缺少较大样本量的随机对照研究. 肝硬化及*H. pylori*感染均为消化科常见疾病, 若能明确二者关系, 可对肝硬化、肝性脑病的进展进行一定程度的控制.

2.2 炎症性肠病 炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)是病因不明的发生在结、直肠乃至全部消化系的一组炎性疾病, 包括溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)和克罗恩病(Crohn's disease, CD). *H. pylori*感染在局部产生的炎性产物可转移到其他部位乃至全身, 这可能是包括自身免疫性疾病在内的一系列胃外疾病的致病途径^[21,22]. 与其他各种胃外疾病情况相同, *H. pylori*感染与IBD的关系问题尚无定论, 提示*H. pylori*在IBD中起加重或保护作用均有相关实验及数据^[23]. 持续的胃内*H. pylori*感染可能会干扰宿主免疫应答, 在某种情况下可能起到保护作用或导致宿主对IBD易感. *H. pylori*感染对IBD的保护角色可能由于细菌下调了免疫应答早期的炎症反应. 另有学说认为*H. pylori*抗体的产生可提供免疫作用以保护机体不感染其他杆菌或者微生物而避免诱发IBD^[23]. 有报道^[24,25]称根治*H. pylori*后患者出现CD或UC的病情加重. 其原因可能是长期的*H. pylori*感染形成了辅助性T细胞1(helper T cell 1, Th1)和辅助性T细胞2(helper T cell 2, Th2)表型之间平衡关系的稳态, 根除*H. pylori*感染减少Th2, 相对地增多了Th1以及早期炎症细胞因

子, 从而加重IBD病情^[26].

若*H. pylori*感染是IBD发生发展的抑制因素, 那么IBD合并*H. pylori*感染的患者的治疗方案是否需要更个体化权衡; 若*H. pylori*感染是IBD进展的辅助因素, 是否可通过根治*H. pylori*对病情进展加以遏制. 但目前尚无研究给出明确结论.

2.3 结直肠癌 *H. pylori*被猜测是结直肠癌的危险因素之一. Zhang等^[27]基于人群的病例对照研究数据显示在结肠癌患者中较正常对照组有较高的*H. pylori*抗体(46.1% vs 40.1%, 控制年龄和性别后 $P < 0.0001$)及CagA抗体(34.0% vs 29.9%, 控制年龄和性别后 $P = 0.005$). 提示*H. pylori*感染与结肠癌具有相关性. 而Machida-Montani等^[28]的病例对照研究结果则显示*H. pylori*感染、胃泌素水平、萎缩性胃炎与结肠癌均无相关性. 但血清学诊断萎缩性胃炎在病例组中较正常对照组与直肠癌有更高的相关性(OR = 3.15, 95%CI: 1.19-8.35).

*H. pylori*与结直肠癌的具体关系并无机制方面研究, 也无法从*H. pylori*感染状态推测结直肠癌情况. 不排除二者单纯为并存状态的可能.

3 神经系统疾病

3.1 阿尔兹海默症 阿尔兹海默症(Alzheimer's disease, AD)是一种与年龄相关的中枢神经退行性疾病. 其发病机制仍在进一步探究中. 目前有研究提示AD的发生可能与多种感染有关^[29]. Kountouras等^[30]对50例AD患者及30例无贫血健康人进行*H. pylori*感染情况调查, 并对其中*H. pylori*阳性患者进行三联抗*H. pylori*根治. 结果显示AD患者中*H. pylori*感染率为88%, 而对照组46%($P < 0.001$); *H. pylori*根治患者的认知及功能的评分较未根治组有所提高[$P < 0.001$ 简易智能量表(mini mental state examination, MMSE), $P = 0.049$ 剑桥认知检查]. *H. pylori*根治可能对AD有正性影响, 提示在*H. pylori*与AD间存在关联. Roubaud-Baudron等^[31]在多变量研究中, 更低的MMSE分数、血清白介素-1 β 以及胃黏膜萎缩增加, 胃蛋白酶原 I /胃蛋白酶原 II(pepsinogen I /pepsinogen II, PG I /PG II)比值降低都与*H. pylori*感染相关. 感染*H. pylori*的AD患者倾向于更严重的认知受损. 以上实验提示*H. pylori*感染在AD的发病和进

■ 相关报道

本文仅就部分胃外疾病与*H. pylori*相关性进行综述, 还有较多疾病未涉及. Franceschi等的Clinical effects of *Helicobacter pylori* outside the stomach是一篇详细的与本文侧重点不同的综述报道, 介绍了部分本文未涉及的内容.

■ 创新盘点

本文就*H. pylori*与胃外疾病相关性研究进展作综述, 针对已发表综述中未涉及的内容, 集中较新的实验研究报告, 对部分未进行过综述的内容进行总结。

展中有一定相关性. 也有部分实验并未得出以上的阳性结果. Shiota等^[32]对日本AD患者进行*H. pylori*感染情况调查, 数据显示在AD患者与正常对照组中*H. pylori*的感染率差异并无统计学意义(62.0% vs 59.7%, $P = 0.67$, 原始OR = 1.10). 多元回归分析发现老年、男性是与AD明显相关的, 而非*H. pylori*感染状态. 从而提示日本人群中*H. pylori*感染在AD患者与正常人群中并无差异. 但针对Shiota等^[32]的文章研究, Kountouras等^[33]认为其实验并不能明确证明日本人群中*H. pylori*感染状态和AD之间缺乏联系. 关于二者关系尚无定论, 需神经内科与消化内科联合进行大样本量的对照研究.

关于*H. pylori*感染在AD中的作用机制研究方面, 可能参与了血脑屏障的破坏从而导致了脑血管损伤和神经炎症反应, 因此*H. pylori*感染的根除在AD的进程中具有相关性^[34]. 总的来说*H. pylori*影响AD的病理过程, 可能主要通过以下几个方面: 增加血小板-白细胞聚集; 释放多种早期炎症因子和血管活性物质; 与宿主抗原产生分子模拟作用; 产生活性氧代谢物及循环脂过氧化物; 影响细胞凋亡过程; 通过引起萎缩性胃炎提高了与血管病变相关的同型半胱氨酸水平, 而这种血管病变可能与内皮损伤及神经元退化相关^[35]. 仍需脑血管损伤及神经炎症反应等相关研究以证实*H. pylori*感染与AD的关系.

3.2 多发性硬化 多发性硬化(multiple sclerosis, MS)是最常见的中枢神经系统脱髓鞘疾病, 具有很多已知的危险因素, 但对于其保护性因素知之甚少, 有研究^[36,37]表示*H. pylori*感染就是其中之一. 印度的Mohebi等^[38]进行了MS患者*H. pylori*感染情况调查, 显示*H. pylori*感染在MS患者中明显减低(MS组*H. pylori*感染率88/163, 54%; 对照组*H. pylori*感染率110/150, 73%; $P < 0.001$). 但是Schmeisser等^[39]的研究则表明*H. pylori*血清阳性在MS和非MS患者中并无统计学意义. Mohebi等^[38]试验同时提示对于不同分型MS患者中*H. pylori*血清阳性差异并无统计学意义. 也有部分日本的调查显示*H. pylori*血清阳性在普通型多发性硬化(conventional multiple sclerosis, CMS)明显低于皮质脊髓型多发性硬化(opticospinal multiple sclerosis, OSMS)^[37,40]. 其机制可能是*H. pylori*感染对于MS发病过程中产生免疫或保护性影响. 二者

相关性并未明确, 更大样本的调查和机制方面研究仍然被需要.

4 眼科疾病

眼科疾病与*H. pylori*感染看似并无关联, 但很多眼科疾病与*H. pylori*感染致病途径相似, 氧化应激和炎症反应是*H. pylori*感染和眼科疾病的共有的病理机制^[41]. 尽管无法确定是否存在相关性, 但仍可假设二者之间联系的存在. *H. pylori*可增高血清中一氧化氮水平, 导致血管扩张、炎症反应、免疫调节等. Kountouras等^[42]实验数据显示: 不同检测方法中, 开角型青光眼和假性剥脱性青光眼患者均较对照组有较高的*H. pylori*感染率, 与贫血控制对照组相比, 青光眼患者组具有更少的正常胃黏膜($P = 0.01$)、更多见胃胃炎($P = 0.0004$)或消化性溃疡($P = 0.01$), 提示*H. pylori*感染与青光眼相关, 但相关程度并无法明确. 一些实验提示中心性浆液性视网膜脉络膜病(central serous chorioretinopathy, CSCR)可能与*H. pylori*感染有关^[43,44]. 而Oshima等^[45]检测了81例健康日本男性血中*H. pylori*抗体、高敏感性CRP、可溶性细胞内黏附分子-1(soluble intercellular adhesion molecule-1)、可溶性血管细胞黏附分子-1(soluble vascular cell adhesion molecule-1)等水平, 结果显示CRP及细胞内黏附分子-1的水平在*H. pylori*阳性患者中明显增高, 提示*H. pylori*感染可能与动脉粥样硬化相关. 从而猜测*H. pylori*与CSCR关系可能是*H. pylori*感染与动脉硬化间的关系, 慢性*H. pylori*感染在通过内皮细胞功能紊乱及全身系统性血管炎症以造成动脉粥样硬化. 而抗*H. pylori*治疗可有效增加视网膜下积液的流动, 故推测*H. pylori*感染与CSCR具有相关性^[46]. Otasevic等^[47]对急性前色素膜炎患者进行血清*H. pylori*抗体检测, 实验表明在急性前色素膜炎患者较对照组中血清*H. pylori*抗体水平更高(66.7% vs 26.7%, $P < 0.05$), 提示*H. pylori*感染可能与前色素膜炎相关.

以上看来, *H. pylori*与眼科疾病相关性证据并不充足, 多给予对共同致病机制的推测, 需较大的流行病学调查及机制方面研究以明确二者关系.

5 其他疾病

除上述疾病外, 还有较多本文未述及的胃外疾

病也被认为与 *H. pylori* 感染相关. 如缺铁性贫血等血液系统疾病^[48], 神经退行性变等神经系统疾病^[49], 自身免疫性胰腺炎等消化系统疾病以及多种其他系统疾病均有研究表示可能与 *H. pylori* 感染存在相关性^[50].

6 结论

H. pylori 与多种胃外疾病相关, 可通过分子模拟引起自身免疫疾病, 通过炎症因子、氧化应激等影响各器官疾病. 但相关性的研究多基于病例对照等流行病学研究, 细胞、分子水平机制方面仍需进一步研究. *H. pylori* 可联系多器官多系统疾病, 需多学科共同合作以更多地了解其发生机制, 对各系统疾病诊断、评估、治疗提出新的方向.

7 参考文献

- Delahay RM, Rugge M. Pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter* 2012; 17 Suppl 1: 9-15 [PMID: 22958149 DOI: 10.1111/j.1523-5378.2012.00976.x]
- Franceschi F, Christodoulides N, Kroll MH, Genta RM. *Helicobacter pylori* and idiopathic thrombocytopenic purpura. *Ann Intern Med* 2004; 140: 766-767 [PMID: 15126268 DOI: 10.7326/0003-4819-140-9-200405040-00028]
- Franceschi F, Zuccalà G, Roccarina D, Gasbarrini A. Clinical effects of *Helicobacter pylori* outside the stomach. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2014; 11: 234-242 [PMID: 24345888 DOI: 10.1038/nrgastro.2013.243]
- Magen E, Delgado JS. *Helicobacter pylori* and skin autoimmune diseases. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 1510-1516 [PMID: 24587626 DOI: 10.3748/wjg.v20.i6.1510]
- Galadari IH, Sheriff MO. The role of *Helicobacter pylori* in urticaria and atopic dermatitis. *Skinmed* 2006; 5: 172-176 [PMID: 16855407 DOI: 10.1111/j.1540-9740.2006.04646.x]
- Fukuda S, Shimoyama T, Umegaki N, Mikami T, Nakano H, Munakata A. Effect of *Helicobacter pylori* eradication in the treatment of Japanese patients with chronic idiopathic urticaria. *J Gastroenterol* 2004; 39: 827-830 [PMID: 15565400 DOI: 10.1007/s00535-004-1397-7]
- Shakouri A, Compalati E, Lang DM, Khan DA. Effectiveness of *Helicobacter pylori* eradication in chronic urticaria: evidence-based analysis using the Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation system. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2010; 10: 362-369 [PMID: 20610979 DOI: 10.1097/ACI.0b013e32833c79d7]
- Onsun N, Arda Ulusal H, Su O, Beycan I, Biyik Ozkaya D, Senocak M. Impact of *Helicobacter pylori* infection on severity of psoriasis and response to treatment. *Eur J Dermatol* 2012; 22: 117-120 [PMID: 22063790 DOI: 10.1684/ejd.2011.1579]
- Qayoom S, Ahmad QM. Psoriasis and

- Helicobacter pylori*. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2003; 69: 133-134 [PMID: 17642857]
- Mayr M, Kiechl S, Willeit J, Wick G, Xu Q. Infections, immunity, and atherosclerosis: associations of antibodies to *Chlamydia pneumoniae*, *Helicobacter pylori*, and cytomegalovirus with immune reactions to heat-shock protein 60 and carotid or femoral atherosclerosis. *Circulation* 2000; 102: 833-839 [PMID: 10952949 DOI: 10.1161/01.CIR.102.8.833]
- Amital H, Govoni M, Maya R, Meroni PL, Ori B, Shoenfeld Y, Tincani A, Trotta F, Sarzi-Puttini P, Atzeni F. Role of infectious agents in systemic rheumatic diseases. *Clin Exp Rheumatol* 2008; 26: S27-S32 [PMID: 18570751]
- Radić M, Kaliterna DM, Radić J. *Helicobacter pylori* infection and systemic sclerosis-is there a link? *Joint Bone Spine* 2011; 78: 337-340 [PMID: 21145276 DOI: 10.1016/j.jbspin.2010.10.005]
- Danese S, Zoli A, Cremonini F, Gasbarrini A. High prevalence of *Helicobacter pylori* type I virulent strains in patients with systemic sclerosis. *J Rheumatol* 2000; 27: 1568-1569 [PMID: 10852299]
- Radić M, Kaliterna DM, Bonacin D, Vergles JM, Radić J, Fabijanić D, Kovačić V. Is *Helicobacter pylori* infection a risk factor for disease severity in systemic sclerosis? *Rheumatol Int* 2013; 33: 2943-2948 [PMID: 23224499 DOI: 10.1007/s00296-012-2585-z]
- Ebert EC. Gastric and enteric involvement in progressive systemic sclerosis. *J Clin Gastroenterol* 2008; 42: 5-12 [PMID: 18097282 DOI: 10.1097/MCG.0b013e318042d625]
- Hu BL, Wang HY, Yang GY. Association of *Helicobacter pylori* infection with hepatic encephalopathy risk: a systematic review. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2013; 37: 619-625 [PMID: 23830279 DOI: 10.1016/j.clinre.2013.05.004]
- Chen SJ, Wang LJ, Zhu Q, Cai JT, Chen T, Si JM. Effect of *H. pylori* infection and its eradication on hyperammonemia and hepatic encephalopathy in cirrhotic patients. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 1914-1918 [PMID: 18350632 DOI: 10.3748/wjg.14.1914]
- Riggio O, Ariosto F, Merli M, Caschera M, Zullo A, Balducci G, Ziparo V, Pedretti G, Fiaccadori F, Bottari E. Short-term oral zinc supplementation does not improve chronic hepatic encephalopathy. Results of a double-blind crossover trial. *Dig Dis Sci* 1991; 36: 1204-1208 [PMID: 1893805 DOI: 10.1007/BF01307509]
- Riggio O, Merli M, Capocaccia L, Caschera M, Zullo A, Pinto G, Gaudio E, Franchitto A, Spagnoli R, D'Aquilino E. Zinc supplementation reduces blood ammonia and increases liver ornithine transcarbamylase activity in experimental cirrhosis. *Hepatology* 1992; 16: 785-789 [PMID: 1505922 DOI: 10.1002/hep.1840160326]
- Demirtürk L, Yazgan Y, zci O, Ozel M, Toğrol E, Gültepe M, Gürbüz AK, Yildirim S. The effect of *Helicobacter pylori* eradication on gastric juice and blood ammonia concentrations and on visual evoked potentials in cirrhotics. *Helicobacter* 2001; 6: 325-330 [PMID: 11843965 DOI: 10.1046/j.1083-4389.2001.00039.x]
- Papamichael KX, Papaioannou G, Karga H,

应用要点

本文涉及的大多数疾病都有特发的、机制未明的患者, 本文提供了这些疾病与 *H. pylori* 的相关性的综述, 对此后研究这些疾病病因、治疗方案等提出新的研究方向.

同行评价

*H. pylori*和胃外疾病的关系是值得探讨的课题, 但经历年研究, 目前未有成熟结论. 本文是综述, 纳入文献多数较新, 同类综述国内尚少, 有助于推进本项目普及. 有一定新意.

Roussos A, Mantzaris GJ. Helicobacter pylori infection and endocrine disorders: is there a link? *World J Gastroenterol* 2009; 15: 2701-2707 [PMID: 19522019 DOI: 10.3748/wjg.15.2701]

22 Ram M, Barzilai O, Shapira Y, Anaya JM, Tincani A, Stojanovich L, Bombardieri S, Bizzaro N, Kivity S, Agmon Levin N, Shoenfeld Y. Helicobacter pylori serology in autoimmune diseases - fact or fiction? *Clin Chem Lab Med* 2013; 51: 1075-1082 [PMID: 23079514 DOI: 10.1515/cclm-2012-0477]

23 Papamichael K, Konstantopoulos P, Mantzaris GJ. Helicobacter pylori infection and inflammatory bowel disease: is there a link? *World J Gastroenterol* 2014; 20: 6374-6385 [PMID: 24914359 DOI: 10.3748/wjg.v20.i21.6374]

24 Jovanovic IR, Milosavjevic TN, Jankovic GP, Micev MM, Dugalic PD, Saranovic D, Ugljesic MM, Popovic DV, Bulajic MM. Clinical onset of the Crohn's disease after eradication therapy of Helicobacter pylori infection. Does Helicobacter pylori infection interact with natural history of inflammatory bowel diseases? *Med Sci Monit* 2001; 7: 137-141 [PMID: 11208510]

25 Thia KT, Loftus EV, Sandborn WJ, Yang SK. An update on the epidemiology of inflammatory bowel disease in Asia. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 3167-3182 [PMID: 19086963 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2008.02158.x]

26 Chen Y, Blaser MJ. Inverse associations of Helicobacter pylori with asthma and allergy. *Arch Intern Med* 2007; 167: 821-827 [PMID: 17452546 DOI: 10.1001/archinte.167.8.821]

27 Zhang Y, Hoffmeister M, Weck MN, Chang-Claude J, Brenner H. Helicobacter pylori infection and colorectal cancer risk: evidence from a large population-based case-control study in Germany. *Am J Epidemiol* 2012; 175: 441-450 [PMID: 22294430 DOI: 10.1093/aje/kwr331]

28 Machida-Montani A, Sasazuki S, Inoue M, Natsukawa S, Shaura K, Koizumi Y, Kasuga Y, Hanaoka T, Tsugane S. Atrophic gastritis, Helicobacter pylori, and colorectal cancer risk: a case-control study. *Helicobacter* 2007; 12: 328-332 [PMID: 17669106 DOI: 10.1111/j.1523-5378.2007.00513.x]

29 Honjo K, van Reekum R, Verhoeff NP. Alzheimer's disease and infection: do infectious agents contribute to progression of Alzheimer's disease? *Alzheimers Dement* 2009; 5: 348-360 [PMID: 19560105 DOI: 10.1016/j.jalz.2008.12.001]

30 Kountouras J, Boziki M, Gavalas E, Zavos C, Grigoriadis N, Deretzi G, Tzilves D, Katsinelos P, Tsolaki M, Chatzopoulos D, Venizelos I. Eradication of Helicobacter pylori may be beneficial in the management of Alzheimer's disease. *J Neurol* 2009; 256: 758-767 [PMID: 19240960 DOI: 10.1007/s00415-009-5011-z]

31 Roubaud-Baudron C, Krolak-Salmon P, Quadrio I, Mégraud F, Salles N. Impact of chronic Helicobacter pylori infection on Alzheimer's disease: preliminary results. *Neurobiol Aging* 2012; 33: 1009.e11-1009.e19 [PMID: 22133280 DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2011.10.021]

32 Shiota S, Murakami K, Yoshiiwa A, Yamamoto K, Ohno S, Kuroda A, Mizukami K, Hanada K, Okimoto T, Kodama M, Abe K, Yamaoka Y, Fujioka T. The relationship between Helicobacter pylori infection and Alzheimer's disease in Japan. *J Neurol* 2011; 258: 1460-1463 [PMID: 21336779 DOI: 10.1007/s00415-011-5957-5]

33 Kountouras J, Zavos C, Boziki M, Gavalas E, Kyriakou P, Deretzi G. Association between Helicobacter pylori infection and Alzheimer's disease in Japan. *J Neurol* 2011; 258: 2086 [PMID: 21516361 DOI: 10.1007/s00415-011-6054-5]

34 Kountouras J, Boziki M, Zavos C, Gavalas E, Giartza-Taxidou E, Venizelos I, Deretzi G, Grigoriadis N, Tsiaousi E, Vardaka E. A potential impact of chronic Helicobacter pylori infection on Alzheimer's disease pathobiology and course. *Neurobiol Aging* 2012; 33: e3-e4 [PMID: 22325590 DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2012.01.003]

35 Kountouras J, Gavalas E, Zavos C, Stergiopoulos C, Chatzopoulos D, Kapetanakis N, Gisakis D. Alzheimer's disease and Helicobacter pylori infection: Defective immune regulation and apoptosis as proposed common links. *Med Hypotheses* 2007; 68: 378-388 [PMID: 16979298 DOI: 10.1016/j.mehy.2006.06.052]

36 Deretzi G, Kountouras J, Gavalas E, Polyzos SA, Zavos C, Klonizakis P, Vardaka E, Skendros P, Katsinelos P, Giartza-Taxidou E, Kyriakou P. Multiple sclerosis and seizures: possible role of Helicobacter pylori. *Eur J Neurol* 2011; 18: e116; author reply e117 [PMID: 21834896 DOI: 10.1111/j.1468-1331.2011.03454.x]

37 Li W, Minohara M, Piao H, Matsushita T, Masaki K, Matsuoka T, Isobe N, Su JJ, Ohyagi Y, Kira J. Association of anti-Helicobacter pylori neutrophil-activating protein antibody response with anti-aquaporin-4 autoimmunity in Japanese patients with multiple sclerosis and neuromyelitis optica. *Mult Scler* 2009; 15: 1411-1421 [PMID: 19965522 DOI: 10.1177/1352458509348961]

38 Mohebi N, Mamarabadi M, Moghaddasi M. Relation of helicobacter pylori infection and multiple sclerosis in Iranian patients. *Neurol Int* 2013; 5: 31-33 [PMID: 23888213 DOI: 10.4081/ni.2013.e10]

39 Schmeisser C, Stöckigt C, Raasch C, Wingender J, Timmis KN, Wenderoth DF, Flemming HC, Liesegang H, Schmitz RA, Jaeger KE, Streit WR. Metagenome survey of biofilms in drinking-water networks. *Appl Environ Microbiol* 2003; 69: 7298-7309 [PMID: 14660379 DOI: 10.1128/AEM.69.12.7298-7309.2003]

40 Li W, Minohara M, Su JJ, Matsuoka T, Osoegawa M, Ishizu T, Kira J. Helicobacter pylori infection is a potential protective factor against conventional multiple sclerosis in the Japanese population. *J Neuroimmunol* 2007; 184: 227-231 [PMID: 17296235 DOI: 10.1016/j.jneuroim.2006.12.010]

41 Saccà SC, Vagge A, Pulliero A, Izzotti A. Helicobacter pylori infection and eye diseases: a systematic review. *Medicine (Baltimore)* 2014; 93: e216 [PMID: 25526440 DOI: 10.1097/MD.0000000000000216]

42 Kountouras J, Mylopoulos N, Boura P, Bessas C, Chatzopoulos D, Venizelos J, Zavos C. Relationship between Helicobacter pylori infection and glaucoma. *Ophthalmology* 2001; 108: 599-604 [PMID: 11237916 DOI: 10.1016/S0161-6420(00)00598-4]

43 Giusti C. Association of Helicobacter pylori with

- central serous chorioretinopathy: hypotheses regarding pathogenesis. *Med Hypotheses* 2004; 63: 524-527 [PMID: 15288381 DOI: 10.1016/j.mehy.2004.02.020]
- 44 Cotticelli L, Borrelli M, D'Alessio AC, Menzione M, Villani A, Piccolo G, Montella F, Iovene MR, Romano M. Central serous chorioretinopathy and *Helicobacter pylori*. *Eur J Ophthalmol* 2006; 16: 274-278 [PMID: 16703546]
- 45 Oshima T, Ozono R, Yano Y, Oishi Y, Teragawa H, Higashi Y, Yoshizumi M, Kambe M. Association of *Helicobacter pylori* infection with systemic inflammation and endothelial dysfunction in healthy male subjects. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 1219-1222 [PMID: 15837252 DOI: 10.1016/j.jacc.2005.01.019]
- 46 Rahbani-Nobar MB, Javadzadeh A, Ghojzadeh L, Rafeey M, Ghorbanihaghjo A. The effect of *Helicobacter pylori* treatment on remission of idiopathic central serous chorioretinopathy. *Mol Vis* 2011; 17: 99-103 [PMID: 21245962]
- 47 Otasevic L, Zlatanovic G, Stanojevic-Paovic A, Miljkovic-Selimovic B, Dinic M, Djordjevic-Jocic J, Stankovic A. *Helicobacter pylori*: an underestimated factor in acute anterior uveitis and spondyloarthropathies? *Ophthalmologica* 2007; 221: 6-13 [PMID: 17183194 DOI: 10.1159/000096515]
- 48 Annibale B, Capurso G, Martino G, Grossi C, Delle Fave G. Iron deficiency anaemia and *Helicobacter pylori* infection. *Int J Antimicrob Agents* 2000; 16: 515-519 [PMID: 11118871 DOI: 10.1016/S0924-8579(00)00288-0]
- 49 Kountouras J, Deretzi G, Gavalas E, Zavos C, Polyzos SA, Kazakos E, Giartza-Taxidou E, Vardaka E, Kountouras C, Katsinelos P, Boziki M, Giouleme O. A proposed role of human defensins in *Helicobacter pylori*-related neurodegenerative disorders. *Med Hypotheses* 2014; 82: 368-373 [PMID: 24472867 DOI: 10.1016/j.mehy.2013.12.025]
- 50 Kountouras J, Zavos C, Chatzopoulos D. A concept on the role of *Helicobacter pylori* infection in autoimmune pancreatitis. *J Cell Mol Med* 2005; 9: 196-207 [PMID: 15784177 DOI: 10.1111/j.1582-4934.2005.tb00349.x]

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)

白介素-22在肝损伤中JAK-STAT3通路作用的研究进展

岑瑜, 郭晓云, 姜海行

背景资料

白介素-22(interleukin-22, IL-22)是IL-10家族成员之一, 主要由Th22细胞分泌, 同时活化的Th17细胞、Th1细胞和NK细胞也可以分泌。因此, IL-22被认为是研究Th22细胞的间接方式, 但两者并不是等价关系。

岑瑜, 郭晓云, 姜海行, 广西医科大学第一附属医院消化内科 广西壮族自治区南宁市 530021

岑瑜, 在读硕士, 主要从事肝纤维化机制的研究。

国家自然科学基金资助项目, No. 81260083

作者贡献分布: 岑瑜负责文献检索与论文撰写; 郭晓云负责课题设计与论文修改; 姜海行审核。

通讯作者: 郭晓云, 副主任医师, 530021, 广西壮族自治区南宁市双拥路6号, 广西医科大学第一附属医院消化内科。

withoutgloom@sohu.com

电话: 0771-5356725

收稿日期: 2015-01-29 修回日期: 2015-03-24

接受日期: 2015-04-01 在线出版日期: 2015-05-18

Interleukin-22 activates JAK-STAT3 pathway: Role in liver disease

Yu Cen, Xiao-Yun Guo, Hai-Xing Jiang

Yu Cen, Xiao-Yun Guo, Hai-Xing Jiang, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nanning 530021, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81260083

Correspondence to: Xiao-Yun Guo, Associate Chief Physician, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, 6 Shuangyong Road, Nanning 530021, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China. withoutgloom@sohu.com

Received: 2015-01-29 Revised: 2015-03-24

Accepted: 2015-04-01 Published online: 2015-05-18

Abstract

Interleukin (IL)-22 belongs to the IL-10 family and is secreted mainly by Th22 cells. IL-22 binds to IL-22 receptors which are expressed in special tissues and cells, and activates the signal transducer and activator of transcription 3 (STAT3) signal pathway. IL-22 has a role in liver injury primarily through activating the STAT3 signal pathway. In different types

of liver injury, IL-22 protects the liver or aggravates liver injury. This paper will review the role of IL-22 in liver disease in terms of activating the STAT3 signal pathway.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Interleukin-22; JAK-STAT3 pathway; Liver

Cen Y, Guo XY, Jiang HX. Interleukin-22 activates JAK-STAT3 pathway: Role in liver disease. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(14): 2228-2233 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2228.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i14.2228>

摘要

白介素-22(interleukin-22, IL-22)是IL-10家族成员之一, 主要是由Th22细胞分泌的细胞因子, 与特异性表达IL-22受体的组织细胞相结合, 进而激活信号传导与转录激活因子3(signal transducer and activator of transcription 3, STAT3)通路发挥其生物学作用。同时, STAT3通路也是IL-22在肝损伤发生发展中主要影响作用途径。IL-22对不同类型的肝损伤疾病发挥保肝作用或加重肝损伤程度。因此, 本文将IL-22激活STAT3通路作用于肝损伤疾病机制进行综述, 将有利于开拓新的治疗靶点。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 白介素-22; JAK-STAT3通路; 肝

核心提示: 白介素-22(interleukin-22, IL-22)激活信号传导与转录激活因子3(signal transducer and

同行评议者

李华, 教授, 中山大学器官移植研究所, 中山大学附属第三医院肝脏移植中心

activator of transcription 3)通路, 在T细胞介导型肝炎、中毒性肝损伤、对乙酰氨基酚和乙硫酰胺诱导的急性肝损伤、脂肪性肝病、肝局部缺血再灌注损伤中起保护作用, IL-22的严重缺失或表达量减少可加重以上肝脏疾病的肝损伤。

岑瑜, 郭晓云, 姜海行. 白介素-22在肝损伤中JAK-STAT3通路作用的研究进展. 世界华人消化杂志. 2015; 23(14): 2228-2233
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2228.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i14.2228>

0 引言

白介素-22(interleukin-22, IL-22)在2000年首次被发现, 并归类为IL-10家族成员^[1,2]. 近年来的研究^[3,4]表明, IL-22具有保肝作用. 在肝器官中, IL-22主要通过IL-22受体(IL-22R)相结合^[5], 激活信号传导与转录激活因子3(signal transducer and activator of transcription 3, STAT3)通路发挥生物学作用^[6]. 同时, IL-22在除外人类细胞的某些种属细胞系中也较小程度地激活其他通路, 包括STAT1、STAT5、细胞外调节蛋白激酶1/2(extracellular regulated protein kinases, ERK1/2)、c-Jun氨基末端激酶(c-Jun N-terminal kinase, JNK)、p38^[6,7]. 本文将通过叙述IL-22作用于STAT3通路, 对T细胞介导型肝炎、中毒性肝损伤、对乙酰氨基酚和乙硫酰胺诱导的急性肝损伤、脂肪性肝病、肝局部缺血再灌注损伤的发生发展的影响, 探讨治疗肝脏疾病新靶点。

1 IL-22生物特性

IL-22是由人类IL-22编码基因所编码的长度为179氨基酸的蛋白, 剪切修饰33氨基酸的前信号肽, 最终以146氨基酸的蛋白质形式分泌^[8]. IL-22蛋白是一种类似于束状的结构, 其中包含了 α 螺旋和环状结构, 通过两个二硫键相结合维持结构的稳定性^[9]. T细胞和固有淋巴细胞(innate lymphocytes, ILCs)是IL-22的主要分泌细胞, 包括辅助T细胞(TH22、TH17、TH1)、CD8⁺ T细胞($\gamma\delta$ T细胞、NKT细胞)^[10]. 在小鼠感染的动物模型中, IL-23刺激ILCs分泌IL-22主要参与早期炎症反应, IL-6激活Th22分泌IL-22在炎症晚期发挥作用^[11]. 在人体内, 单核细胞、巨噬细胞、树突细胞并不分泌IL-22^[12].

IL-22通过IL-22R1/IL-10R2组成的跨膜受体复合物发挥其生物学作用^[13]. Wolk等^[14]应用

逆转录聚合酶链式反应(reverse transcriptase-polymerase chain reaction, RT-PCR)检测IL-22作用靶器官时发现IL-22R1受体表达局限于某些特殊的器官, 例如呼吸道屏障系统(气管、肺泡)和消化系统(胃、小肠、结肠), 以及皮肤, 在肝脏、胰腺和肾脏也有表达. 在骨髓、外周单核血细胞(peripheral blood mononuclear cell, PBMC)、脾脏、淋巴组织等并没有IL-22R1的表达^[14]. 因此, IL-22在疾病发展过程中对器官产生保护作用抑或促进疾病发生发展, 可能与IL-22相关受体表达及信号通路激活有密切关系。

2 IL-22激活STAT3通路机制

STAT3主要以两种相互转化的形式存在于体内, 一种是结构完整的STAT3 α , 另一种是羧基末端缩短的STAT3 β ^[15]. STAT3完全活化时, 酪氨酸残基(Y)705和丝氨酸727磷酸化形成二聚体, 同时STAT1/3异二聚体也发生磷酸化^[16]. 酪氨酸磷酸化的STAT3体选择性的与Sp1和Foxo1结合, 而非磷酸化的STAT3单体与p65和p50结合^[17]. 包括SOCS1-7和CIS在内的蛋白质家族是抑制STAT3激活的细胞信号传导因子^[18].

IL-22主要作用通路是JAK(结合IL-22R亚基)-STAT信号通路^[19]. IL-22与IL-22受体形成IL-22-IL-22R1-IL-10R2复合物诱导磷酸化并激活酪氨酸激酶, 激活的酪氨酸激酶使IL-22R1胞浆部分上相应酪氨酸残基磷酸化. STAT分子通过SH2(SRC homology 2)与IL-22R1磷酸化酪氨酸残基结合, 或通过两者的螺旋卷曲结构与IL-22R1的羧基端直接结合^[20]. 接着, 激活的JAK磷酸化IL-22R1-STAT复合物. 当相应的组织细胞与IL-22接触时, 在细胞中主要观察到STAT3的Tyr705残基磷酸化, 而STAT1和STAT5只有少量的激活^[21]. Tyr705的磷酸化作用需要Lys686残基的乙酰化, 而去乙酰化sirtuin1酶可抑制IL-22介导的STAT3活化及其细胞效应^[22]. STAT3的磷酸化能使信号转移至细胞核内, 从而调节靶基因的表达^[23].

3 IL-22-STAT3通路与肝脏疾病研究进展

3.1 T细胞介导型肝炎 刀豆素A(concanavalin A, Con A)诱导的急性肝炎是典型的T细胞介导型肝炎模型, 其作用机制类似于人类自身免疫性肝炎引起的病理改变^[4,24]. 大量的免疫细胞及细胞因子引发的炎症反应最终导致肝脏损

■ 研究前沿

本文研究领域主要是研究Th22细胞以及主要作用因子IL-22的生物学作用, 尤其是两者的作用通路、Th22细胞的激活路径以及其他微环境的变化. 但由于Th22细胞并不能直接分离出来, 只能间接通过IL-22来进行研究, 这是亟待解决的问题。

■ 相关报道

Zhao等做了关于乙型肝炎患者体内IL-22一系列的基因差异性表达, 对人群基因进行流行病学分析. 符合本文新的研究方向观点。

■ 创新盘点

本文主要总结了IL-22的作用通路, 即STAT3的激活过程. 更方便理解微观的分子生物学过程. 并总结了IL-22在其中起保肝作用的几类肝损伤疾病. 并提出了新的靶向治疗前景、通路之间交互作用以及人群基因研究方向.

伤, 其中包括CD4⁺ T细胞活化^[25,26]. 小鼠在注射Con A后IL-22蛋白及IL-22 mRNA表达量明显增高. 相较于对照组, IL-22抗体干预组及IL-22敲基因组小鼠的肝脏损伤程度显著加重^[27], 加注射重组IL-22后可减轻炎症反应. IL-22迅速激活肝STAT3通路, 注射IL-22抗体则减少T细胞介导型肝炎中STAT3活化, 表明在动物模型中IL-22是激活STAT3通路的信号之一. 活化的STAT3随后上调一系列的抗凋亡基因(例如*Bcl-2*、*Bcl-xL*、*Mcl-1*)和促有丝分裂基因(例如*c-myc*、*cyclin D1*、*Rb2*、*CDK4*)的表达, 因此在肝脏的炎症反应过程中对肝细胞起到保护作用^[3].

3.2 中毒性肝损伤 四氯化碳(carbon tetrachloride, CCl₄)诱导肝损伤模型原理与药物毒性引起的肝损伤原理一致, 常用于检测保肝药物效能^[28]. Kong等^[29]通过实验动物模型和体外实验证明, 首先, 通过移植靶基因(例如IL-22转基因小鼠)或转染IL-22质粒导致IL-22的过度表达可减轻肝纤维化, 并加速CCl₄诱导的肝纤维化的修复过程; 其次, IL-22在体内均增加β-半乳糖阳性肝星状细胞(hepatic stellate cell, HSCs)凋亡数量, 并减少α-SMA在肝纤维化中的表达. 在体外实验中, IL-22能够在激活小鼠和人的原代HSCs的STAT3通路. 缺乏STAT3的HSCs不能够被IL-22诱导其凋亡, 然而STAT3活性结构的过量表达通过p53及p21通路促进HSCs凋亡. 另外, IL-22上调HSCs的细胞因子抑制受体3(suppressor of cytokine signaling 3, SOCS3)表达. 免疫组织化学染色证明了SOCS3与p53结合, 随后增加p53基因和蛋白的表达量, 因此来参与IL-22介导的HSCs凋亡过程^[29].

3.3 对乙酰氨基酚和乙硫酰胺诱导的急性肝损伤 目前在全世界肝脏疾病中, 对乙酰氨基酚诱导型肝炎是除了病毒性肝炎外另一种引起肝中毒和肝损伤的主要原因. 近来研究^[30]表明, IL-22对乙酰氨基酚诱导型肝炎具有保护作用, IL-22与改善肝脏的病理损伤、降低血清丙氨酸转氨酶活性、肝细胞对STAT3诱导基因的诱导作用有关, 并且有增加致命性中毒存活率的可能. STAT3通路可以为N-乙酰半胱氨酸不足的难治性肝炎患者提供良好的治疗前景^[31].

3.4 脂肪性肝病 脂肪性肝病包括酒精性肝病和非酒精性肝病. 酒精性肝病病理过程由轻型的脂肪肝向重型的肝损伤发展, 包括酒精

肝、肝硬化、肝癌, 在西方国家是肝硬化的主要发病原因^[32]. 在酒精肝和高脂肪饮食(high fat diet, HFD)小鼠模型中, IL-22在肝脏组织中明显上调, 在两种动物模型中注射外源性IL-22均可减轻肝脏损害程度^[33]. Ki等^[33]证实, IL-22激活STAT3通路上调抗凋亡基因、抗氧化基因、下调脂肪生成基因, 从而对酒精性肝损伤发挥保肝作用. IL-22在体内外实验中可以促进肝脏重建和肝细胞再生^[34]. 此外, IL-22有可能通过促进肝细胞存活和增殖来加强肝修复作用^[35]. IL-22具有抗菌作用及促进肝组织修复, 因此联合应用IL-22可以减少药物和防止肝组织修复延迟^[36,37].

3.5 肝局部缺血再灌注损伤和肝移植 肝局部缺血再灌注损伤(ischemia-reperfusion injury, I/R)是失血性休克、肝切除术、肝移植的主要并发症^[38]. Chestovich等^[39]的研究中表明, 在小鼠血流再灌注模型中IL-22 mRNA和IL-22R1 mRNA分别在24 h和6 h显著升高, 并在I/R中发挥保肝作用. 将重组IL-22注射入野生型(WT)小鼠体内, 能明显降低血清中的天冬氨酸转移酶, 减轻IR损伤引起的主要组织学改变, 减少白细胞聚集, 连同减少IL-22R1表达和前炎症因子. IL-22抗体对I/R本身没有太大影响, 但可以增加肝内IL-22R1的转录. 由IL-22调节STAT3活化发挥保肝作用^[40]. 运用IL-22治疗将有可能是一种新的治疗肝移植患者肝脏缺血再灌注损伤的方法^[41].

4 IL-22的治疗前景和展望

目前越来越多的实验研究证明, IL-22通过促进肝细胞再生、肝星状细胞衰老来起着保肝作用. 然而, 在病毒性肝炎中, IL-22介导炎症细胞加重肝损伤^[42]. 在原发性肝癌中, IL-22起着抑制肿瘤细胞凋亡, 促进其增长、转移的作用^[43]. 在肝脏疾病的发生发展中, IL-22具有双面作用, 因此可选择性的对各种肝脏疾病进行干预, 改善其愈后^[44]; 其次, IL-22介导的JAK-STAT3通路是IL-22在肝脏中发挥作用的主要通路, 以STAT3作为靶点治疗将开拓新的治疗渠道. 此外, IL-22通过STAT3改变靶细胞胞核内基因活性, 从而影响细胞转录^[45]. 故而, 针对不同人群基因多态性^[46], 可从基因层面上探讨人群基因疾病易感性, 对人群中肝硬化疾病发生发展以及转归进行初步评估, 并对疾病的预防具有重大意义.

5 结论

作为近几年的研究热点, IL-22的生物学特性及其作用机制逐渐被揭示. IL-22在自身免疫中发挥着重要作用, 深入研究IL-22将对各类肝损伤疾病有新的认识. IL-22在肝损伤疾病中主要通过STAT3信号通路发挥其生物学作用, 但在各类肝损伤疾病中IL-22生物学作用并不一致^[47], 仅仅研究STAT3通路是远不足以证明这一现象. 有研究报道, IL-22在其他器官组织中激活其他通路, 例如ERK^[48]、MAP3K8^[49]等. 因此, 深入研究IL-22在肝损伤疾病中调控通路间的交互作用^[50], 将有利于进一步了解IL-22作用机制, 可为疾病的治疗开拓新的渠道. 此外, 如上所述, 针对不同人群基因多态性, 对疾病的预防具有重大意义.

6 参考文献

- Andoh A, Zhang Z, Inatomi O, Fujino S, Deguchi Y, Araki Y, Tsujikawa T, Kitoh K, Kim-Mitsuyama S, Takayanagi A, Shimizu N, Fujiyama Y. Interleukin-22, a member of the IL-10 subfamily, induces inflammatory responses in colonic subepithelial myofibroblasts. *Gastroenterology* 2005; 129: 969-984 [PMID: 16143135 DOI: 10.1053/j.gastro.2005.06.071]
- Dumoutier L, Louahed J, Renaud JC. Cloning and characterization of IL-10-related T cell-derived inducible factor (IL-TIF), a novel cytokine structurally related to IL-10 and inducible by IL-9. *J Immunol* 2000; 164: 1814-1819 [PMID: 10657629]
- Radaeva S, Sun R, Pan HN, Hong F, Gao B. Interleukin 22 (IL-22) plays a protective role in T cell-mediated murine hepatitis: IL-22 is a survival factor for hepatocytes via STAT3 activation. *Hepatology* 2004; 39: 1332-1342 [PMID: 15122762 DOI: 10.1002/hep.20184]
- Tiegs G. Cellular and cytokine-mediated mechanisms of inflammation and its modulation in immune-mediated liver injury. *Z Gastroenterol* 2007; 45: 63-70 [PMID: 17236122 DOI: 10.1055/s-2006-927397]
- Yoon SI, Logsdon NJ, Sheikh F, Donnelly RP, Walter MR. Conformational changes mediate interleukin-10 receptor 2 (IL-10R2) binding to IL-10 and assembly of the signaling complex. *J Biol Chem* 2006; 281: 35088-35096 [PMID: 16982608 DOI: 10.1074/jbc.M606791200]
- Wolk K, Witte E, Witte K, Warszawska K, Sabat R. Biology of interleukin-22. *Semin Immunopathol* 2010; 32: 17-31 [PMID: 20127093 DOI: 10.1007/s00281-009-0188-x]
- Lejeune D, Dumoutier L, Constantinescu S, Kruijer W, Schuringa JJ, Renaud JC. Interleukin-22 (IL-22) activates the JAK/STAT, ERK, JNK, and p38 MAP kinase pathways in a rat hepatoma cell line. Pathways that are shared with and distinct from IL-10. *J Biol Chem* 2002; 277: 33676-33682 [PMID: 12087100 DOI: 10.1074/jbc.

- M204204200]
- Xie MH, Aggarwal S, Ho WH, Foster J, Zhang Z, Stinson J, Wood WI, Goddard AD, Gurney AL. Interleukin (IL)-22, a novel human cytokine that signals through the interferon receptor-related proteins CRF2-4 and IL-22R. *J Biol Chem* 2000; 275: 31335-31339 [PMID: 10875937 DOI: 10.1074/jbc.M005304200]
- Sabat R, Ouyang W, Wolk K. Therapeutic opportunities of the IL-22-IL-22R1 system. *Nat Rev Drug Discov* 2014; 13: 21-38 [PMID: 24378801 DOI: 10.1038/nrd4176]
- Wolk K, Sabat R. Interleukin-22: a novel T- and NK-cell derived cytokine that regulates the biology of tissue cells. *Cytokine Growth Factor Rev* 2006; 17: 367-380 [PMID: 17030002 DOI: 10.1016/j.cytogfr.2006.09.001]
- Basu R, O'Quinn DB, Silberger DJ, Schoeb TR, Fouser L, Ouyang W, Hatton RD, Weaver CT. Th22 cells are an important source of IL-22 for host protection against enteropathogenic bacteria. *Immunity* 2012; 37: 1061-1075 [PMID: 23200827 DOI: 10.1016/j.immuni.2012.08.024]
- Spits H, Di Santo JP. The expanding family of innate lymphoid cells: regulators and effectors of immunity and tissue remodeling. *Nat Immunol* 2011; 12: 21-27 [PMID: 21113163 DOI: 10.1038/ni.1962]
- Logsdon NJ, Jones BC, Josephson K, Cook J, Walter MR. Comparison of interleukin-22 and interleukin-10 soluble receptor complexes. *J Interferon Cytokine Res* 2002; 22: 1099-1112 [PMID: 12513909 DOI: 10.1089/10799900260442520]
- Wolk K, Kunz S, Witte E, Friedrich M, Asadullah K, Sabat R. IL-22 increases the innate immunity of tissues. *Immunity* 2004; 21: 241-254 [PMID: 15308104 DOI: 10.1016/j.immuni.2004.07.007]
- Zhong Z, Wen Z, Darnell JE. Stat3: a STAT family member activated by tyrosine phosphorylation in response to epidermal growth factor and interleukin-6. *Science* 1994; 264: 95-98 [PMID: 8140422]
- Grivnennikov S, Karin E, Terzic J, Mucida D, Yu GY, Vallabhapurapu S, Scheller J, Rose-John S, Cheroutre H, Eckmann L, Karin M. IL-6 and Stat3 are required for survival of intestinal epithelial cells and development of colitis-associated cancer. *Cancer Cell* 2009; 15: 103-113 [PMID: 19185845 DOI: 10.1016/j.ccr.2009.01.001]
- Yoshida Y, Kumar A, Koyama Y, Peng H, Arman A, Boch JA, Auron PE. Interleukin 1 activates STAT3/nuclear factor-kappaB cross-talk via a unique TRAF6- and p65-dependent mechanism. *J Biol Chem* 2004; 279: 1768-1776 [PMID: 14593105 DOI: 10.1074/jbc.M311498200]
- Carow B, Rottenberg ME. SOCS3, a Major Regulator of Infection and Inflammation. *Front Immunol* 2014; 5: 58 [PMID: 24600449 DOI: 10.3389/fimmu.2014.00058]
- Schindler C, Darnell JE. Transcriptional responses to polypeptide ligands: the JAK-STAT pathway. *Annu Rev Biochem* 1995; 64: 621-651 [PMID: 7574495 DOI: 10.1146/annurev.bi.64.070195.003201]
- Dumoutier L, de Meester C, Tavernier J, Renaud JC. New activation modus of STAT3: a tyrosine-

应用要点

针对IL-22对肝脏疾病作用方向并不一致, 本文通过总结IL-22通过激活信号传导与转录激活因子3(signal transducer and activator of transcription 3, STAT3)起护肝作用的肝损伤疾病, 对临床阻断或激活STAT3通路的靶向选药指导具有一定的意义. 对未来靶向药物的研发也具有一定的意义.

■名词解释

JAK-STAT信号通路: 使得细胞外的化学信号跨越细胞膜并将信息传送到细胞核内DNA上的基因启动子上, 最终引起细胞中DNA转录与活性水平发生改变. JAK-STAT系统是除了第二信使系统外最重要的信号途径. 由3个主要部分组成: (1)受体; (2)JAK激酶与; (3)STAT.

less region of the interleukin-22 receptor recruits STAT3 by interacting with its coiled-coil domain. *J Biol Chem* 2009; 284: 26377-26384 [PMID: 19632985 DOI: 10.1074/jbc.M109.007955]

21 Wei CC, Ho TW, Liang WG, Chen GY, Chang MS. Cloning and characterization of mouse IL-22 binding protein. *Genes Immun* 2003; 4: 204-211 [PMID: 12700595 DOI: 10.1038/sj.gene.6363947]

22 Nie Y, Erion DM, Yuan Z, Dietrich M, Shulman GI, Horvath TL, Gao Q. STAT3 inhibition of gluconeogenesis is downregulated by SirT1. *Nat Cell Biol* 2009; 11: 492-500 [PMID: 19295512 DOI: 10.1038/ncb1857]

23 Dumoutier L, Lejeune D, Hor S, Fickenscher H, Renaud JC. Cloning of a new type II cytokine receptor activating signal transducer and activator of transcription (STAT)1, STAT2 and STAT3. *Biochem J* 2003; 370: 391-396 [PMID: 12521379 DOI: 10.1042/bj20021935]

24 Fullerton AM, Roth RA, Ganey PE. 2,3,7,8-TCDD enhances the sensitivity of mice to concanavalin A immune-mediated liver injury. *Toxicol Appl Pharmacol* 2013; 266: 317-327 [PMID: 23164664 DOI: 10.1016/j.taap.2012.11.009]

25 Hammerich L, Heymann F, Tacke F. Role of IL-17 and Th17 cells in liver diseases. *Clin Dev Immunol* 2011; 2011: 345803 [PMID: 21197451 DOI: 10.1155/2011/345803]

26 蔡欣, 杨永昌, 王园园, 王金凤, 邹民吉, 徐涛, 刘琛, 徐东刚. 白细胞介素22对T细胞介导的小鼠肝损伤的治疗作用及初步机制探讨. *中国实验动物学报* 2009; 17: 138-142, 165

27 Guo H, Topham DJ. Interleukin-22 (IL-22) production by pulmonary Natural Killer cells and the potential role of IL-22 during primary influenza virus infection. *J Virol* 2010; 84: 7750-7759 [PMID: 20504940 DOI: 10.1128/jvi.00187-10]

28 Ki SH, Yang JH, Ku SK, Kim SC, Kim YW, Cho IJ. Red ginseng extract protects against carbon tetrachloride-induced liver fibrosis. *J Ginseng Res* 2013; 37: 45-53 [PMID: 23717156 DOI: 10.5142/jgr.2013.37.45]

29 Kong X, Feng D, Wang H, Hong F, Bertola A, Wang FS, Gao B. Interleukin-22 induces hepatic stellate cell senescence and restricts liver fibrosis in mice. *Hepatology* 2012; 56: 1150-1159 [PMID: 22473749 DOI: 10.1002/hep.25744]

30 Feng D, Wang Y, Wang H, Weng H, Kong X, Martin-Murphy BV, Li Y, Park O, Dooley S, Ju C, Gao B. Acute and chronic effects of IL-22 on acetaminophen-induced liver injury. *J Immunol* 2014; 193: 2512-2518 [PMID: 25063867 DOI: 10.4049/jimmunol.1400588]

31 Pan CX, Tang J, Wang XY, Wu FR, Ge JF, Chen FH. Role of interleukin-22 in liver diseases. *Inflamm Res* 2014; 63: 519-525 [PMID: 24623532 DOI: 10.1007/s00011-014-0727-3]

32 Schneier AT, Citti CC, Dieterich DT. Management and diagnosis of fatty liver disease. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2015; 9: 671-683 [PMID: 25716275 DOI: 10.1586/17474124.2015.1003209]

33 Ki SH, Park O, Zheng M, Morales-Ibanez O, Kolls JK, Bataller R, Gao B. Interleukin-22 treatment ameliorates alcoholic liver injury in a murine model of chronic-binge ethanol feeding: role of signal transducer and activator of transcription 3. *Hepatology* 2010; 52: 1291-1300 [PMID: 20842630 DOI: 10.1002/hep.23837]

34 邢微微. IL-22结构功能及其在酒精性肝病和暴发性肝炎中的作用研究. 北京: 中国人民解放军军事医学科学院, 2011

35 Williams JA, Manley S, Ding WX. New advances in molecular mechanisms and emerging therapeutic targets in alcoholic liver diseases. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 12908-12933 [PMID: 25278688 DOI: 10.3748/wjg.v20.i36.12908]

36 Aujla SJ, Kolls JK. IL-22: a critical mediator in mucosal host defense. *J Mol Med (Berl)* 2009; 87: 451-454 [PMID: 19219418 DOI: 10.1007/s00109-009-0448-1]

37 Ren X, Hu B, Colletti LM. IL-22 is involved in liver regeneration after hepatectomy. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2010; 298: G74-G80 [PMID: 19875704 DOI: 10.1152/ajpgi.00075.2009]

38 Leal AJ, Tannuri AC, Belon AR, Guimarães RR, Coelho MC, Gonçalves Jde O, Serafini S, Melo ES, Tannuri U. Effects of ischemic preconditioning in a pig model of large-for-size liver transplantation. *Clinics (Sao Paulo)* 2015; 70: 126-135 [PMID: 25789522 DOI: 10.6061/clinics/2015(02)10]

39 Chestovich PJ, Uchida Y, Chang W, Ajalat M, Lassman C, Sabat R, Busuttill RW, Kupiec-Weglinski JW. Interleukin-22: implications for liver ischemia-reperfusion injury. *Transplantation* 2012; 93: 485-492 [PMID: 22262131 DOI: 10.1097/TP.0b013e3182449136]

40 殷实. STAT1/3信号通路参与了白细胞介素10/22和NKT细胞对小鼠大部肝切除后肝再生的影响. 合肥: 安徽医科大学, 2011

41 Brand S, Dambacher J, Beigel F, Zitzmann K, Heeg MH, Weiss TS, Prüfer T, Olszak T, Steib CJ, Storr M, Göke B, Diepolder H, Bilzer M, Thasler WE, Auernhammer CJ. IL-22-mediated liver cell regeneration is abrogated by SOCS-1/3 overexpression in vitro. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2007; 292: G1019-G1028 [PMID: 17204547 DOI: 10.1152/ajpgi.00239.2006]

42 Rountree CB, Mishra L, Willenbring H. Stem cells in liver diseases and cancer: recent advances on the path to new therapies. *Hepatology* 2012; 55: 298-306 [PMID: 22030746 DOI: 10.1002/hep.24762]

43 Jiang R, Tan Z, Deng L, Chen Y, Xia Y, Gao Y, Wang X, Sun B. Interleukin-22 promotes human hepatocellular carcinoma by activation of STAT3. *Hepatology* 2011; 54: 900-909 [PMID: 21674558 DOI: 10.1002/hep.24486]

44 Xing WW, Zou MJ, Liu S, Xu T, Gao J, Wang JX, Xu DG. Hepatoprotective effects of IL-22 on fulminant hepatic failure induced by d-galactosamine and lipopolysaccharide in mice. *Cytokine* 2011; 56: 174-179 [PMID: 21843953 DOI: 10.1016/j.cyto.2011.07.022]

45 Maritano D, Sugrue ML, Tininini S, Dewilde S, Strobl B, Fu X, Murray-Tait V, Chiarle R, Poli V. The STAT3 isoforms alpha and beta have unique and specific functions. *Nat Immunol* 2004; 5: 401-409 [PMID: 15021879 DOI: 10.1038/ni1052]

46 Zhao J, Zhang Z, Luan Y, Zou Z, Sun Y, Li Y, Jin L, Zhou C, Fu J, Gao B, Fu Y, Wang FS. Pathological functions of interleukin-22 in chronic

- liver inflammation and fibrosis with hepatitis B virus infection by promoting T helper 17 cell recruitment. *Hepatology* 2014; 59: 1331-1342 [PMID: 24677193 DOI: 10.1002/hep.26916]
- 47 Seki E, Schwabe RF. Hepatic inflammation and fibrosis: functional links and key pathways. *Hepatology* 2015; 61: 1066-1079 [PMID: 25066777 DOI: 10.1002/hep.27332]
- 48 Fukui H, Zhang X, Sun C, Hara K, Kikuchi S, Yamasaki T, Kondo T, Tomita T, Oshima T, Watari J, Imura J, Fujimori T, Sasako M, Miwa H. IL-22 produced by cancer-associated fibroblasts promotes gastric cancer cell invasion via STAT3 and ERK signaling. *Br J Cancer* 2014; 111: 763-771 [PMID: 24937671 DOI: 10.1038/bjc.2014.336]
- 49 Kim K, Kim G, Kim JY, Yun HJ, Lim SC, Choi HS. Interleukin-22 promotes epithelial cell transformation and breast tumorigenesis via MAP3K8 activation. *Carcinogenesis* 2014; 35: 1352-1361 [PMID: 24517997 DOI: 10.1093/carcin/bgu044]
- 50 Lerman G, Sharon M, Leibowitz-Amit R, Sidi Y, Avni D. The crosstalk between IL-22 signaling and miR-197 in human keratinocytes. *PLoS One* 2014; 9: e107467 [PMID: 25208211 DOI: 10.1371/journal.pone.0107467]

■同行评价
本文就IL-22在肝脏损伤疾病中的作用做了综述,文章内容全面,有一定参考意义。

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》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)

叉头框蛋白M1与胰腺癌发病机制的研究进展

李杨, 徐敏

■背景资料

胰腺癌恶性程度高, 预后极差, 手术、介入、放疗、化疗治疗的效果不理想, 叉头框蛋白M1(forkhead box M1, FoxM1)是调控细胞增殖的重要转录因子, 参与调控肿瘤细胞的增殖、凋亡、浸润与转移等。近年来研究发现他在胰腺癌中存在过高表达并对胰腺癌的发生、发展及预后起着重要的作用, 使FoxM1与胰腺癌的研究备受关注。

李杨, 徐敏, 南京医科大学上海一院临床医学院消化科 上海市 200080

李杨, 主要从事消化系统疾病的临床与基础研究。

作者贡献分布: 本文由李杨综述; 徐敏审校。

通讯作者: 徐敏, 主任医师, 200080, 上海市虹口区海宁路100号, 南京医科大学上海一院临床医学院消化科. xumin73@126.com

电话: 021-63240090

收稿日期: 2015-03-03 修回日期: 2015-03-30

接受日期: 2015-04-02 在线出版日期: 2015-05-18

Role of forkhead box M1 in pathogenesis of pancreatic cancer

Yang Li, Min Xu

Yang Li, Min Xu, Department of Gastroenterology, Shanghai General Hospital of Nanjing Medical University, Shanghai 200080, China

Correspondence to: Min Xu, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Shanghai General Hospital of Nanjing Medical University, 100 Haining Road, Hongkou District, Shanghai 200080, China. xumin73@126.com

Received: 2015-03-03 Revised: 2015-03-30

Accepted: 2015-04-02 Published online: 2015-05-18

Abstract

Forkhead box M1 (FoxM1) is a transcription factor that can regulate cell cycle progression. Recently, increasing evidence has demonstrated that FoxM1 is significantly associated with the pathogenesis of pancreatic cancer. In this review, we focus on the roles of FoxM1 in the initiation, progression and metastasis of pancreatic cancer.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Pancreatic cancer; Forkhead box M1;

Transcription factor

Li Y, Xu M. Role of forkhead box M1 in pathogenesis of pancreatic cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(14): 2234-2238 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2234.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i14.2234>

摘要

叉头框蛋白M1(forkhead box M1, FoxM1)是一种转录因子蛋白质, 具有调节细胞周期等重要作用。近年研究发现, FoxM1与胰腺癌的发病有明显的相关性。本文就FoxM1在胰腺癌的新生、增殖、转移等方面进行综述。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 胰腺癌; 叉头框蛋白M1; 转录因子

核心提示: 本文综述了叉头框蛋白M1(forkhead box M1, FoxM1)与胰腺癌发病机制的研究进展, 认为FoxM1与胰腺癌的发生关系密切, 有望成为治疗胰腺癌的新靶点。

李杨, 徐敏. 叉头框蛋白M1与胰腺癌发病机制的研究进展. *世界华人消化杂志* 2015; 23(14): 2234-2238 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2234.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i14.2234>

0 引言

胰腺癌是消化系恶性肿瘤之一, 近年来发病率呈逐渐上升趋势, 是欧美国家癌症死亡的第4大因素, 5年生存率不足5%^[1], 其恶性程度高, 发展迅速, 发现时往往已有远处转移, 手术切除、放疗及化疗效果均不明显, 预后差^[2]。因

■同行评议者

江建新, 教授, 主任医师, 湖北省肿瘤医院肝胆胰脾外科

此, 对胰腺癌发病机制进行深入研究, 寻找治疗新靶点具有重大意义。

1 FoxM1的结构及生物学特性

FoxM1蛋白(forkhead box M1), 即叉头框蛋白M1, 曾也称作HNF-3^[3]、HFH-11^[4]、Trident^[5]、WIN^[6]、MMP2^[7]等, 最早于1997年在小鼠体内被发现, 人类的FoxM1定位于染色体12p13.3, 与Forkhead家族其他成员一样, 是一个高度保守的DNA结合结构域, 共有FoxM1a、FoxM1b、FoxM1c 3个亚型。FoxM1a有正常的DNA结合活性, 但并没有转录功能; FoxM1b、FoxM1c是转录因子, 可与DNA结合并进行转录^[8]。近期, 研究者^[9]又发现了与FoxM1b相关的FoxM1b1和FoxM1b2, 其中FoxM1b、FoxM1b1、FoxM1b2和FoxM1c与胰腺癌的发病密切相关。

FoxM1在所有胚胎组织, 尤其是在胚胎上皮和间叶组织中高表达。在正常成人胸腺和睾丸中中表达, 在肺和肠道中中度表达^[5]。研究^[10]表明, FoxM1是一个增生相关性的转录因子, 通过对多种基因的转录调控, 调节细胞由G₁期到S期、G₂期到M期的转换, 确保有丝分裂的顺利进行。研究^[11]发现, FoxM1的核苷酸水平和蛋白水平在细胞周期进程中是不断改变的, 当细胞进入增殖周期时, 表达增加, 并参与调节与细胞周期相关的多个基因的转录, 从而控制细胞的DNA复制与有丝分裂过程。在静止期或终末未分化细胞中, 其表达降低, 当细胞被激活重新进入细胞周期时, FoxM1的表达增加。由此可见, FoxM1对细胞增殖、胚胎发育、器官形成、细胞衰老等多种生理过程具有重要作用。

2 FoxM1与肿瘤的关系

研究证实, FoxM1在肝癌^[12]、恶性胶质细胞瘤^[13]、结直肠癌^[14]、前列腺癌^[15]、食管癌^[16]、乳腺癌^[17]、宫颈癌^[18]、胃癌^[19]等组织中均有异常表达, 且表达水平与肿瘤的进展相关。FoxM1可通过调节β-链蛋白(β-catenin)、细胞周期蛋白(Cyclin)B、Survivin^[14]、血管内皮细胞生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)^[15]、基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)-2^[20]、微囊蛋白-1(cavoelin-1, Cav-1)^[21]等下游因子, 影响肿瘤的发生、增殖和转移等。2007年Wang等^[22]对体

外培养的胰腺癌细胞的研究发现, FoxM1参与调节胰腺癌细胞的分化、增殖、转移、凋亡等重要过程。2012年Xia等^[23]研究了手术切除的80例胰腺癌标本, 证实了FoxM1对判断胰腺癌转归及预后具有重要价值。

3 FoxM1与胰腺癌

3.1 FoxM1与胰腺癌的发生和增殖 包括胰腺癌在内的所有肿瘤发生的后天性因素都包括促进生长的信号过表达、细胞对生长抑制信号不敏感、细胞代谢障碍等方面。FoxM1在胰腺癌发生早期即可发生上调表达, 许多研究表明, 在胰腺癌早期形成后, FoxM1可上调CyclinB、CyclinD、周期蛋白依赖性激酶(cyclin-dependent kinases, CDK)2、细胞周期调控因子(cell division cyclin, Cdc)25等, 下调p21、p27等下游编码细胞增殖及凋亡相关蛋白的基因, 从而促进胰腺癌细胞增殖、对抗其凋亡。

3.1.1 促胰腺癌生长信号过表达: Cyclins是一类普遍存在于真核细胞中的, 在细胞周期进程中可周而复始地出现及消失的蛋白质, 于1983年被Evans等^[24]首次发现, 可与CDKs特异性结合, 调节CDKs的活性, 从而推动和协调细胞周期的进行^[25]。

FoxM1信号通过调节编码Cyclins和CDKs导致癌细胞增长和扩散, 其可特异性结合Cyclins和蛋白激酶的启动子, 促进下游基因的翻译, 从而影响肿瘤细胞细胞周期进程^[26,27]。Wang等^[22]通过RT-PCR及Western blot的方法, 研究了BxPC-3、HPAC、PANC-1 3种胰腺癌细胞的周期蛋白, 证明了FoxM1通过调节CyclinD1、CyclinB、CDK2以及CDK1的上游磷酸酶Cdc25a的增加来促进胰腺癌细胞周期的进展, 当FoxM1表达下调时, 癌Cyclins及有丝分裂明显被阻碍。

3.1.2 抑癌因子低表达: p21和p27是抑癌因子, 可与Cyclins及蛋白激酶复合物相结合, 抑制其功能, 达到抑制肿瘤细胞进展的目的。胰腺癌细胞的研究表明, FoxM1的下调使p21和p27的表达增加, 单个肿瘤细胞的增殖能力明显下降, 对此细胞进行培养后分析, S期的细胞数明显下降。这说明FoxM1可调节p21、p27等抑癌因子低表达, 延长胰腺癌细胞分裂期, 对抗肿瘤细胞凋亡, 促进胰腺癌的发生和发展^[22]。

■研究前沿

研究认为FoxM1可促进生长的信号过表达, 使细胞对生长抑制信号不敏感、代谢障碍从而促进胰腺癌的发生和增殖, 并通过促进上皮细胞的间充质转化、增加基质金属蛋白酶活性、上调血管内皮细胞生长因子表达等方面促进胰腺癌细胞的转移。但目前FoxM1与胰腺癌的研究多集中在细胞层面, 尚未有相关的动物体内试验和人体试验, 其具体机制仍待人们去进一步研究。

■相关报道

FoxM1最早于1997年在小鼠体内被发现, 在人类所有胚胎组织中均有表达, 在正常成人胸腺和睾丸中高表达, 在肺和肠道中中度表达。早些年研究证实, FoxM1在肝癌、恶性胶质细胞瘤、结直肠癌、卵巢癌、食管癌等组织中均有异常表达, 其与胰腺癌的研究近年来逐步开展。

■ 创新盘点

FoxM1与多种癌症的发生相关, 近年来FoxM1与胰腺癌的研究受到关注, 细胞层面的研究已经明确FoxM1与胰腺癌的发生、发展、转移相关, 但国内尚缺乏相关论著及综述。

3.1.3 FoxM1影响细胞代谢: 肿瘤细胞代谢旺盛, 使得细胞处于一种缺氧状态, 糖酵解途径占优势, 细胞代谢产生乳酸的量明显增加, 这称为Warburg效应。乳酸的增加需要更多的乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH)催化。近期, Cui等^[28]证明了胰腺癌FoxM1的表达与细胞无氧酵解明显相关, 提示FoxM1可能促进胰腺癌细胞发生Warburg效应。他们将胰腺癌细胞PANC-1、BxPC-3、AsPC-1的FoxM1特异性沉默, 通过细胞培养及PCR测定, 此细胞系的LDH-A含量明显降低。同时他们对胰腺癌细胞的FoxM1和LDH-A进行测定, 通过分析得出FoxM1的表达与LDH-A明显相关。

3.2 FoxM1与胰腺癌的转移 肿瘤的转移过程包括原位癌细胞侵袭周围组织, 进入血管或淋巴管, 到达其他组织或器官, 定值等过程。FoxM1在肿瘤的细胞迁移、浸润和新生血管的形成方面发挥重要作用, 其主要通过促进上皮细胞的间充质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)、增加MMPs活性, 上调VEGF表达等方面促进胰腺癌细胞的转移。

3.2.1 FoxM1促进胰腺癌细胞的间充质转化: EMT是指上皮细胞通过特定程序转化为具有间质表型的细胞, 上皮细胞通过EMT失去与基膜的连接等上皮表型, 获得了较高的迁移与侵袭、抗凋亡和降解细胞外基质的能力等间质表型。EMT是上皮细胞来源的恶性肿瘤细胞获得侵袭能力的重要过程^[29]。Bao等^[30]研究发现, FoxM1低表达的转移胰腺癌细胞系AsPC-1中, 转染FoxM1使其过表达, 发现过表达FoxM1的细胞较对照组获得了明显的间质特性, 表明FoxM1可以诱导胰腺癌细胞获得间质表型, 发生EMT。Huang等^[21]发现*Cav-1*是FoxM1的靶基因, 其对于胰腺癌EMT过程有着促进作用, 进一步阐释了FoxM1促进胰腺癌细胞EMT的分子机制。

3.2.2 FoxM1增加胰腺癌细胞的MMPs生物活性: MMPs是降解细胞外基质的一系列酶的统称, 能降解细胞外基质的几乎一切蛋白成分, 破坏肿瘤的组织学屏障, 在肿瘤的转移过程中起着重要作用^[31], 其中最为重要的是降解基质膜胶原的MMP-2和MMP-9^[32]。当胰腺癌细胞敲除*FoxM1*基因时, 其MMP-2、MMP-9表达显著降低, 继而将cDNA转染后的FoxM1高表达细胞进行观察, 发现MMP-2和MMP-9的表达

增加^[22]。

3.2.3 FoxM1促进胰腺癌的血管新生: 血管形成是肿瘤生长和肿瘤转移过程中的重要步骤^[33]。VEGF是肿瘤细胞分泌的, 在血管形成过程中起重要作用的血管形成激活因子。研究^[34]证实, VEGF是介导血管形成的关键因子, 可调节包括增殖、迁移、内皮细胞管道形成等在内的多个血管形成步骤。Zhang等^[35]通过对59例胶质瘤标本进行的免疫组织化学分析发现FoxM1b过表达可以促进VEGF的表达, 进而影响血管的形成和神经胶质瘤细胞的生长。对胰腺癌细胞的研究也发现, 敲除FoxM1后, 细胞表达的VEGF明显减少, 而通过cDNA转染胰腺癌细胞使FoxM1高表达后, VEGF分泌增多, 且活性增强^[22]。

4 针对FoxM1的胰腺癌治疗

胰腺癌的传统治疗方式效果不佳, 远期生存率极低。FoxM1参与胰腺癌的发生、发展, 而成为治疗胰腺癌以及研究靶向药物的一个重要靶点。目前针对其靶向诊疗研究多集中在RNA干扰以及特异性抑制剂等方面, 但这些研究多集中在细胞层面, 目前尚未有相关的动物体内试验和人体试验。

4.1 RNA干扰 RNA干扰(RNAi)近年来已应用于老年视黄斑退化、肌肉萎缩性侧索硬化症、类风湿性关节炎、肥胖症的临床治疗^[36]。Wang等^[22]应用RNAi沉默胰腺癌细胞中*FoxM1*的基因表达, 胰腺癌细胞的cyclinD1、CDK2表达减少且p21、p27表达增加, 细胞生长和分裂收到显著抑制, 同时还发现, 沉默后的癌细胞其VEGF、MMP-2及MMP-9活性降低, 表明此类癌细胞的转移能力降低。由此可见, 使用FoxM1 siRNA特异性沉默胰腺癌细胞可能是一种新的治疗胰腺癌的方法。

4.2 FoxM1抑制剂 Bhat等^[37]对培养的多种人类肿瘤细胞使用噻唑类抗生素硫链丝菌素(thiostrepton)和盐霉素A(siomycin A), 发现细胞生长受到显著抑制。他们对经过噻唑类抗生素处理的骨肉瘤细胞进行蛋白电泳, 发现噻唑类抗生素仅抑制FoxM1转录活性和表达, 而对同为叉头框家族的FoxO1及FoxO3a无抑制, 从而证明噻唑类抗生素通过抑制FoxM1对抗骨肉瘤细胞生长。对胰腺癌细胞的FoxM1特异性抑制尚未见报道。

■ 应用要点

认识到FoxM1与胰腺癌发病密切相关, 同时发现RNA特异性沉默、噻唑类抗生素、染木黄酮素等药物可以通过调节FoxM1的表达, 抑制肿瘤细胞生长, 为胰腺癌的靶向治疗提供了新的思路。

4.3 染木黄酮素 染木黄酮素(genistein)是一类与雌激素结构相似的异黄酮类化合物, 可促进细胞凋亡、抑制新生血管生成, 对人类多种癌细胞, 包括胰腺癌细胞的增殖具有抑制作用^[38,39]。2010年Wang等^[40]的研究证明了其具体机制与减少FoxM1的表达有关。他们使用染木黄酮素处理BxPC-3、MIA PaCa-2和PANC-28胰腺癌细胞, 然后进行72 h体外培养, 与未经处理的胰腺癌细胞相比, 其FoxM1的转录与表达显著降低, 同时Survivin、Cdc25a、MMP-9及VEGF的表达均减少。

5 结论

FoxM1与胰腺癌的发生关系密切, 参与胰腺癌的细胞增殖、侵袭、凋亡等过程。FoxM1与胰腺癌关系的研究取得很大进展, 但对其研究多集中在细胞层面, 且其具体机制仍待人们去进一步研究。FoxM1有望成为胰腺癌诊断、评估治疗及预后的一个重要指标, 并且成为治疗胰腺癌的新靶点。

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]
- Stathis A, Moore MJ. Advanced pancreatic carcinoma: current treatment and future challenges. *Nat Rev Clin Oncol* 2010; 7: 163-172 [PMID: 20101258 DOI: 10.1038/nrclinonc.2009.236]
- Clark KL, Halay ED, Lai E, Burley SK. Co-crystal structure of the HNF-3/fork head DNA-recognition motif resembles histone H5. *Nature* 1993; 364: 412-420 [PMID: 8332212 DOI: 10.1038/364412a0]
- Ye H, Kelly TF, Samadani U, Lim L, Rubio S, Overdier DG, Roebuck KA, Costa RH. Hepatocyte nuclear factor 3/fork head homolog 11 is expressed in proliferating epithelial and mesenchymal cells of embryonic and adult tissues. *Mol Cell Biol* 1997; 17: 1626-1641 [PMID: 9032290]
- Korver W, Roose J, Clevers H. The winged-helix transcription factor Trident is expressed in cycling cells. *Nucleic Acids Res* 1997; 25: 1715-1719 [PMID: 9108152 DOI: 10.1093/nar/25.9.1715]
- Yao KM, Sha M, Lu Z, Wong GG. Molecular analysis of a novel winged helix protein, WIN. Expression pattern, DNA binding property, and alternative splicing within the DNA binding domain. *J Biol Chem* 1997; 272: 19827-19836 [PMID: 9242644 DOI: 10.1074/jbc.272.32.19827]
- Lüscher-Firzlauff JM, Westendorf JM, Zwicker J, Burkhardt H, Henriksson M, Müller R, Pirollet F, Lüscher B. Interaction of the fork head domain transcription factor MPP2 with the human papilloma virus 16 E7 protein: enhancement of transformation and transactivation. *Oncogene* 1999;

- 18: 5620-5630 [PMID: 10523841 DOI: 10.1038/sj.onc.1202967]
- Lam AK, Ngan AW, Leung MH, Kwok DC, Liu VW, Chan DW, Leung WY, Yao KM. FOXM1b, which is present at elevated levels in cancer cells, has a greater transforming potential than FOXM1c. *Front Oncol* 2013; 3: 11 [PMID: 23386997 DOI: 10.3389/fonc.2013.00011]
- Kong X, Li L, Li Z, Le X, Huang C, Jia Z, Cui J, Huang S, Wang L, Xie K. Dysregulated expression of FOXM1 isoforms drives progression of pancreatic cancer. *Cancer Res* 2013; 73: 3987-3996 [PMID: 23598278 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-12-3859]
- Wierstra I, Alves J. FOXM1, a typical proliferation-associated transcription factor. *Biol Chem* 2007; 388: 1257-1274 [PMID: 18020943 DOI: 10.1515/BC.2007.159]
- Alvarez-Fernández M, Medema RH. Novel functions of FoxM1: from molecular mechanisms to cancer therapy. *Front Oncol* 2013; 3: 30 [PMID: 23467617 DOI: 10.3389/fonc.2013.00030]
- Radhakrishnan SK, Bhat UG, Hughes DE, Wang IC, Costa RH, Gartel AL. Identification of a chemical inhibitor of the oncogenic transcription factor forkhead box M1. *Cancer Res* 2006; 66: 9731-9735 [PMID: 17018632 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-06-1576]
- Zhang N, Wei P, Gong A, Chiu WT, Lee HT, Colman H, Huang H, Xue J, Liu M, Wang Y, Sawaya R, Xie K, Yung WK, Medema RH, He X, Huang S. FoxM1 promotes β -catenin nuclear localization and controls Wnt target-gene expression and glioma tumorigenesis. *Cancer Cell* 2011; 20: 427-442 [PMID: 22014570 DOI: 10.1016/j.ccr.2011.08.016]
- Li D, Wei P, Peng Z, Huang C, Tang H, Jia Z, Cui J, Le X, Huang S, Xie K. The critical role of dysregulated FOXM1-PLAUR signaling in human colon cancer progression and metastasis. *Clin Cancer Res* 2013; 19: 62-72 [PMID: 23136192 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-12-1588]
- Chandran UR, Ma C, Dhir R, Bisceglia M, Lyons-Weiler M, Liang W, Michalopoulos G, Becich M, Monzon FA. Gene expression profiles of prostate cancer reveal involvement of multiple molecular pathways in the metastatic process. *BMC Cancer* 2007; 7: 64 [PMID: 17430594 DOI: 10.1186/1471-2407-7-64]
- Hui MK, Chan KW, Luk JM, Lee NP, Chung Y, Cheung LC, Srivastava G, Tsao SW, Tang JC, Law S. Cytoplasmic Forkhead box M1 (FoxM1) in esophageal squamous cell carcinoma significantly correlates with pathological disease stage. *World J Surg* 2012; 36: 90-97 [PMID: 21976009 DOI: 10.1007/s00268-011-1302-5]
- Wonsey DR, Follettie MT. Loss of the forkhead transcription factor FoxM1 causes centrosome amplification and mitotic catastrophe. *Cancer Res* 2005; 65: 5181-5189 [PMID: 15958562 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-04-4059]
- Chan DW, Yu SY, Chiu PM, Yao KM, Liu VW, Cheung AN, Ngan HY. Over-expression of FOXM1 transcription factor is associated with cervical cancer progression and pathogenesis. *J Pathol* 2008; 215: 245-252 [PMID: 18464245 DOI: 10.1002/path.2355]

■名词解释

β -链蛋白(β -catenin): 是一种广泛存在于各种类型的细胞粘功能蛋白, 主要作用为介导细胞黏附, 参与基因表达; Survivin: 是一种凋亡抑制蛋白, 具有肿瘤特异性, 只表达于肿瘤和胚胎组织, 且与肿瘤细胞的分化增殖及浸润转移密切相关; 基质金属蛋白酶(MMP): 能降解多种细胞外基质的蛋白成分, 破坏肿瘤细胞侵袭的组织学屏障, 在肿瘤侵袭转移中起关键性作用; 微囊蛋白-1(Cav-1): 是一种细胞表面的穴样内陷(caveolae)中的主要膜内在蛋白, 在细胞信号的传导中起一定的作用, 其可能是一种抑癌基因。

同行评价

本文综述了FoxM1与胰腺癌发病机制的研究进展, 对下一步研究的方向具有指导作用。

- 19 Li Q, Zhang N, Jia Z, Le X, Dai B, Wei D, Huang S, Tan D, Xie K. Critical role and regulation of transcription factor FoxM1 in human gastric cancer angiogenesis and progression. *Cancer Res* 2009; 69: 3501-3509 [PMID: 19351851 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-08-3045]
- 20 Wu QF, Liu C, Tai MH, Liu D, Lei L, Wang RT, Tian M, Lü Y. Knockdown of FoxM1 by siRNA interference decreases cell proliferation, induces cell cycle arrest and inhibits cell invasion in MHCC-97H cells in vitro. *Acta Pharmacol Sin* 2010; 31: 361-366 [PMID: 20154714 DOI: 10.1038/aps.2010.4]
- 21 Huang C, Qiu Z, Wang L, Peng Z, Jia Z, Logsdon CD, Le X, Wei D, Huang S, Xie K. A novel FoxM1-caveolin signaling pathway promotes pancreatic cancer invasion and metastasis. *Cancer Res* 2012; 72: 655-665 [PMID: 22194465 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-11-3102]
- 22 Wang Z, Banerjee S, Kong D, Li Y, Sarkar FH. Down-regulation of Forkhead Box M1 transcription factor leads to the inhibition of invasion and angiogenesis of pancreatic cancer cells. *Cancer Res* 2007; 67: 8293-8300 [PMID: 17804744 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-07-1265]
- 23 Xia JT, Wang H, Liang LJ, Peng BG, Wu ZF, Chen LZ, Xue L, Li Z, Li W. Overexpression of FOXM1 is associated with poor prognosis and clinicopathologic stage of pancreatic ductal adenocarcinoma. *Pancreas* 2012; 41: 629-635 [PMID: 22249132 DOI: 10.1097/MPA.0b013e31823bcef2]
- 24 Evans T, Rosenthal ET, Youngblom J, Distel D, Hunt T. Cyclin: a protein specified by maternal mRNA in sea urchin eggs that is destroyed at each cleavage division. *Cell* 1983; 33: 389-396 [PMID: 6134587 DOI: 10.1016/0092-8674(83)90420-8]
- 25 Galderisi U, Jori FP, Giordano A. Cell cycle regulation and neural differentiation. *Oncogene* 2003; 22: 5208-5219 [PMID: 12910258 DOI: 10.1038/sj.onc.1206558]
- 26 Ye H, Holterman AX, Yoo KW, Franks RR, Costa RH. Premature expression of the winged helix transcription factor HFH-11B in regenerating mouse liver accelerates hepatocyte entry into S phase. *Mol Cell Biol* 1999; 19: 8570-8580 [PMID: 10567581]
- 27 Wang X, Hung NJ, Costa RH. Earlier expression of the transcription factor HFH-11B diminishes induction of p21(CIP1/WAF1) levels and accelerates mouse hepatocyte entry into S-phase following carbon tetrachloride liver injury. *Hepatology* 2001; 33: 1404-1414 [PMID: 11391529 DOI: 10.1053/jhep.2001.24666]
- 28 Cui J, Shi M, Xie D, Wei D, Jia Z, Zheng S, Gao Y, Huang S, Xie K. FOXM1 promotes the warburg effect and pancreatic cancer progression via transactivation of LDHA expression. *Clin Cancer Res* 2014; 20: 2595-2606 [PMID: 24634381 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-13-2407]
- 29 Christiansen JJ, Rajasekaran AK. Reassessing epithelial to mesenchymal transition as a prerequisite for carcinoma invasion and metastasis. *Cancer Res* 2006; 66: 8319-8326 [PMID: 16951136 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-06-0410]
- 30 Bao B, Wang Z, Ali S, Kong D, Banerjee S, Ahmad A, Li Y, Azmi AS, Miele L, Sarkar FH. Over-expression of FoxM1 leads to epithelial-mesenchymal transition and cancer stem cell phenotype in pancreatic cancer cells. *J Cell Biochem* 2011; 112: 2296-2306 [PMID: 21503965]
- 31 Dunér S, Lopatko Lindman J, Ansari D, Gundewar C, Andersson R. Pancreatic cancer: the role of pancreatic stellate cells in tumor progression. *Pancreatol* 2010; 10: 673-681 [PMID: 21242706 DOI: 10.1159/000320711]
- 32 Overall CM, Kleinfeld O. Tumour microenvironment - opinion: validating matrix metalloproteinases as drug targets and anti-targets for cancer therapy. *Nat Rev Cancer* 2006; 6: 227-239 [PMID: 16498445 DOI: 10.1038/nrc1821]
- 33 Folkman J. Angiogenesis in cancer, vascular, rheumatoid and other disease. *Nat Med* 1995; 1: 27-31 [PMID: 7584949 DOI: 10.1038/nm0195-27]
- 34 Ellis LM, Hicklin DJ. VEGF-targeted therapy: mechanisms of anti-tumour activity. *Nat Rev Cancer* 2008; 8: 579-591 [PMID: 18596824 DOI: 10.1038/nrc2403]
- 35 Zhang Y, Zhang N, Dai B, Liu M, Sawaya R, Xie K, Huang S. FoxM1B transcriptionally regulates vascular endothelial growth factor expression and promotes the angiogenesis and growth of glioma cells. *Cancer Res* 2008; 68: 8733-8742 [PMID: 18974115]
- 36 Uprichard SL. The therapeutic potential of RNA interference. *FEBS Lett* 2005; 579: 5996-6007 [PMID: 16115631 DOI: 10.1016/j.febslet.2005.08.004]
- 37 Bhat UG, Halasi M, Gartel AL. Thiazole antibiotics target FoxM1 and induce apoptosis in human cancer cells. *PLoS One* 2009; 4: e5592 [PMID: 19440351 DOI: 10.1371/journal.pone.0005592]
- 38 Banerjee S, Li Y, Wang Z, Sarkar FH. Multi-targeted therapy of cancer by genistein. *Cancer Lett* 2008; 269: 226-242 [PMID: 18492603 DOI: 10.1016/j.canlet.2008.03.052]
- 39 Li QS, Li CY, Li ZL, Zhu HL. Genistein and its synthetic analogs as anticancer agents. *Anticancer Agents Med Chem* 2012; 12: 271-281 [PMID: 22043996 DOI: 10.2174/187152012800228788]
- 40 Wang Z, Ahmad A, Banerjee S, Azmi A, Kong D, Li Y, Sarkar FH. FoxM1 is a novel target of a natural agent in pancreatic cancer. *Pharm Res* 2010; 27: 1159-1168 [PMID: 20354770 DOI: 10.1007/s11095-010-0106-x]

编辑: 韦元涛 电编: 闫晋利



基于肥大细胞论肠易激综合征的研究进展

卢小芳, 张声生

卢小芳, 张声生, 首都医科大学附属北京中医医院消化中心 北京市 100010

卢小芳, 在读博士, 主要从事中西医结合治疗消化病的临床与实验研究。

国家自然科学基金资助项目, No. 81473644

北京市医院管理局重点医学专业发展计划基金资助项目, No. ZYLX201411

作者贡献分布: 本文综述由卢小芳完成; 张声生审核。

通讯作者: 张声生, 教授, 主任医师, 100010, 北京市东城区美术馆后街23号, 首都医科大学附属北京中医医院消化中心。zss2000@sohu.com

电话: 010-52176634 传真: 010-52176720

收稿日期: 2014-12-15 修回日期: 2015-03-04

接受日期: 2015-03-12 在线出版日期: 2015-05-18

Role of mast cells in irritable bowel syndrome

Xiao-Fang Lu, Sheng-Sheng Zhang

Xiao-Fang Lu, Sheng-Sheng Zhang, Center of Digestive Disease, Beijing Hospital of Traditional Chinese Medicine, Capital Medical University, Beijing 100010, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81473644; the Clinical Medicine Development Project of Beijing Municipal Administration of Hospitals, No. ZYLX201411

Correspondence to: Sheng-Sheng Zhang, Professor, Chief Physician, Center of Digestive Disease, Beijing Hospital of Traditional Chinese Medicine, Capital Medical University, 23 Art Gallery Back Street, Dongcheng District, Beijing 100010, China. zss2000@sohu.com

Received: 2014-12-15 Revised: 2015-03-04

Accepted: 2015-03-12 Published online: 2015-05-18

Abstract

Irritable bowel syndrome (IBS) is a common functional gastrointestinal disorder characterized by high prevalence and recurrence rates, which contribute to the patient's poor quality of life and an economic burden to the society and family for substantial costs. Multiple factors

(e.g., stress, infection, and food allergy) can induce IBS via the neuro-endocrine-immune system. Abdominal pain, a hallmark symptom of IBS, correlates with visceral hypersensitivity. In recent years, the immune-associated mechanism for IBS has received more and more attention. Mast cells (MCs) are important immune cells in the intestine. The changes in the number, degranulation and interaction of MCs with the nerve play an important role in the development of IBS. This paper reviews the association between mast cells and the onset of IBS.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Irritable bowel syndrome; Mast cells; Degranulation; Sensory neuron

Lu XF, Zhang SS. Role of mast cells in irritable bowel syndrome. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(14): 2239-2244 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2239.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i14.2239>

摘要

肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)是常见的功能性胃肠疾病,其发病率、复发率高,严重影响患者的生活质量,对社会医疗资源和家庭经济造成极大负担。多数学者认为压力、感染、食物过敏等可通过神经-免疫-内分泌系统介导IBS的发生,并一直将其作为功能性疾病加以研究。腹痛为IBS典型表现,与内脏高敏密切相关。近些年随着IBS“低度炎症状态”的提出,IBS发生的相关免疫机制成为研究热点。肥大细胞(mast cell, MC)为肠道重要的免疫细胞,其数目的

背景资料

肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)是常见的功能性胃肠疾病,目前普遍认为肠道动力、分泌及感觉的异常为其病理基础,压力、感染、食物过敏、菌群失调为其主要致病因素,且多与脑肠轴调节异常、肠道局部神经-免疫-内分泌系统紊乱等调节机制有关。

同行评议者

潘秀珍,教授,主任医师,福建省立医院消化科;杜群,研究员,广州中医药大学脾胃研究所;王小众,教授,福建医科大学附属协和医院消化内科;程斌,教授,华中科技大学同济医学院附属同济医院消化内科;唐文富,教授,主任医师,四川大学华西医院中西医结合科

■ 研究前沿

虽然肥大细胞在介导IBS致病中发挥着重要作用, 且相关研究不断深入, 但肥大细胞稳定剂、肥大细胞-感觉神经通路中关键受体抑制剂如CRF1, PAR-2, H1受体抑制剂能否针对IBS发挥稳定的临床疗效, 尚需进一步研究。

改变, 活化脱颗粒效应以及与感觉神经的相互作用在IBS的发生中起着重要作用. 本文将主要就MC与IBS发病的关系作一综述.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 肠易激综合征; 肥大细胞; 脱颗粒; 感觉神经

核心提示: 肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS) “低度炎症状态” 日益受到重视, 其发生的相关免疫机制成为研究热点. 肥大细胞(mast cell)作为肠道免疫中的“明星细胞”, 其数目的改变、活化脱颗粒效应以及与感觉神经的相互关系在IBS发病中起着重要作用.

卢小芳, 张声生. 基于肥大细胞论肠易激综合征的研究进展. 世界华人消化杂志 2015; 23(14): 2239-2244 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2239.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i14.2239>

0 引言

肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS) 是常见的胃肠疾病, 以腹部疼痛不适, 排便习惯或大便性状的改变为主要特征的一组症候群^[1]. 目前因缺乏解剖学及组织学的病理依据, IBS诊断与分型主要依据其临床症状, 分为腹泻型(IBS with diarrhea, IBS-D)、便秘型(IBS with constipation, IBS-C)、混合型(mixed IBS, IBS-M)三型. 因其症状表现的多样性, IBS患者临床的分型诊断面临巨大挑战, 治疗效果并不满意, 至今其发病机制尚不明确. 目前认为肠道动力及内脏敏感性的异常为IBS病理基础, 多与脑肠轴调节异常、肠道菌群失调等因素有关^[2,3]. 随着研究^[4-6]的不断深入发现IBS患者多有肠黏膜免疫细胞[如树突细胞、巨噬细胞、肥大细胞(mast cell, MC)]的增多以及一些炎症因子表达的增高, 肠道呈低度炎症表现, 提示IBS的发病与肠道免疫应答和炎症反应有关, 且MC作为重要的免疫细胞, 参与了IBS的发生.

1 IBS中MC的改变

MC是一类重要的天然免疫细胞, 一直被认为在哮喘等过敏性疾病中发挥关键性作用^[7]. 近些年发现其在IBS患者肠道局部的免疫中也占重要地位^[8-10], 早在1993年Weston等^[11]发现IBS患者回肠末端黏膜MC数量明显增加, 并提出可能与患者内脏高敏感相关. 后大量实验进

一步证实了IBS患者肠黏膜MC数量的改变, 但结果不尽一致(表1)^[8,12-16], 提示在不同肠道部位IBS-MC的表达存在差异. 另外实验中MC数量变化的差异也可能与IBS受试者的分型、症状的不均衡性(如疼痛的频次和严重程度、伴发症状不同)有关. Lee等^[17]研究发现MC在感染后IBS(post infectious irritable bowel syndrome, PI-IBS)和非感染后IBS-D(non-post infectious irritable bowel syndrome with diarrhea, non-PI IBS-D)中较对照组明显增加, 而在non-PI IBS-C/M中与对照组相比无差异. Vivinus-Nébot等^[18]对34例有过敏史存在的IBS患者研究发现, 有过敏史存在的IBS患者MC数量、胰蛋白酶量均高于无过敏因素的患者, 且有过敏史患者更倾向于IBS-D和IBS-M的症状. 除此之外, Cremon等^[19]通过对包括IBS-D和IBS-C在内的48例患者的研究中发现, IBS患者结肠黏膜的MC数量增多, 并且女性患者比男性患者增加更明显, 提示MC数量表达与受试者性别构成比例也存在一定关系. 影响MC数量的诸多相关因素, 对今后实验设计提出更高的要求, 同时大样本、随机、双盲、对照的临床研究也亟待开展以进一步研究.

虽大多认为IBS患者中MC数目的改变是IBS肠道低度炎症反应的标志, 但Braak等^[12]发现MC数目的改变与疼痛、感觉阈值及症状评分并无明显相关性, 提示MC介导的肠道高敏可能不单单与其数量变化有关. Li等^[20]和Barbara等^[21]的研究发现, IBS患者肠黏膜中活化的脱颗粒MC增加, 且脱颗粒MC多沿神经元周围分布, 其释放的胰蛋白酶和组胺等物质增加, 可兴奋疼痛神经元, 提出脱颗粒MC数量与IBS直肠高敏感和症状严重程度相关. Di Nardo等^[22]在儿童IBS患者的研究中也得到了相似的结论, 发现回肠和右结肠邻近神经纤维的MC数目增加, 且与疼痛频次有关, 每周疼痛>3次的患者比疼痛次数少的患者数目明显增加. 提示MC活化脱颗粒及沿感觉神经元的增加或重新分布可能为导致IBS肠道动力、感觉异常的关键.

2 MC的活化

MC活化可受到多种因素影响, 包括压力, 细菌、病毒或寄生虫感染, 食物过敏等均可导致MC活化脱颗粒, 促进胰蛋白酶、组胺、5-羟色胺等活性物质的释放, 并作用于感觉神经介

■ 相关报道

Barbara等通过检测IBS患者直肠黏膜中肥大细胞发现, 其中活化脱颗粒肥大细胞数目明显增加, 且脱颗粒肥大细胞多沿神经元周围分布, 其释放的胰蛋白酶和组胺等物质增加, 可兴奋疼痛神经元, 与直肠高敏感和症状严重程度相关.

表 1 肠易激综合征中肥大细胞的表达

参考文献序号	IBS组例数(n)	对照组例数(n)	空肠	回肠	盲肠	结肠	直肠
[8]	83	25	N/A	N/A	N/A	↑	↑
[12]	66	20	N/A	N/A	N/A	↓	N/A
[13]	14	7	N/A	N/A	↑	↔	↔
[14]	60	22	N/A	N/A	N/A	N/A	↓
[15]	49	30	↑	N/A	N/A	N/A	N/A
[16]	49	14	N/A	↑	N/A	↑	N/A

↑: IBS组较对照组升高; ↓: IBS组较对照组降低; ↔: IBS组与对照组相比, 差异无统计学意义; N/A: 未检测。

IBS: 肠易激综合征。

导内脏疼痛反应^[23-26]。

持续的低压刺激下, 中枢系统和外周组织中均可产生促肾上腺激素释放激素(corticotropin-releasing factor, CRF), CRF与相应受体CRF1/2结合发挥其生物学效应, 其中CRF1受体在压力导致的IBS中发挥着更重要作用^[27]。有研究^[28,29]显示MC的激活是CRF发挥作用的关键, 在肠道神经及MC中均有CRF受体的表达。Overman等^[30]通过对豚鼠回肠的离体研究发现, CRF作用于回肠可激活MC, 并提出其可能通过直接和间接两条信号通路激活MC: (1)CRF直接作用于MC上的CRF受体; (2)CRF作用于肠神经上的CRF受体, 促进P物质(substance P, SP)和降钙素的释放, 反过来激活MC。但其具体机制还有待进一步研究探讨。

除了受到心理压力的刺激, MC激活与感染关系密切^[31,32]。早在2001年, Gwee^[33]发现在胃肠道急性感染恢复后, 许多患者出现IBS相关症状, 提出PI-IBS的概念。并且Kim等^[34]通过对急性贺杆菌感染后IBS患者的小样本研究发现, PI-IBS的患者结肠镜下虽未见明显结构异常, 但可见5-羟色胺阳性的嗜铬细胞, CD3⁺和CD8⁺的淋巴细胞, MC和CD68⁺的巨噬细胞较正常组明显增加, 且CD8⁺的淋巴细胞, MC和CD68⁺的巨噬细胞较non-PI-IBS也明显增加。另外Schmulson等^[35]发现急性感染后肠道菌群失调, 小肠内细菌过度生长, 代谢产物及产生的内毒素作为抗原激发肠道免疫功能, MC作为肠道免疫系统中的“明星细胞”发挥重要作用, 但感染后肠道菌群失调活化MC的相关机制尚有待研究, 其可能与急性炎症肠黏膜渗透性增加, 屏障功能受损, 细菌产物异位等有关。

目前饮食也是导致MC活化的重要因素之

一。在临床中约50%的IBS患者出现饮食后诱发或加重症状的情况^[36]。近期研究^[37,38]发现对于某种特定食物过敏所引起的IBS症状的发生或加重与IgE介导的免疫激活相关, 其与MC表面的IgE受体结合, 可引起MC的活化, 发生脱颗粒反应^[39]。另有研究^[40,41]发现IgG介导的食物过敏相关的免疫反应与IBS症状相关, 食用非IgG相关的食物可使得腹痛, 腹胀等症状明显减轻。但IgG在IBS中介导的免疫反应是否与MC有关, 其是否在MC的活化中发挥重要作用, 尚需进一步探讨。

3 MC-感觉神经的相互作用

腹部的疼痛不适是IBS典型的标志之一, 普遍认为肠道内脏敏感性的增高是腹部疼痛的主要病理机制, 其可能与以下三点有关^[42]: (1)中枢神经系统对肠道传入信息的调节失调; (2)内脏传入通路上脊髓背根神经元的过度兴奋; (3)肠道感觉神经的敏感性增加, 但是至今肠道致敏的机制尚不明确。肠道低度的炎症状态被认为是IBS发生的可能机制, MC作为重要的免疫反应、炎症介导细胞, 其与肠道高敏性的研究也越来越多。Barbara等^[43]通过电镜观察IBS患者肠道MC和神经的关系发现, 与神经细胞距离<5 μm的MC数量明显增加, 腹痛的频率和严重程度与MC和神经细胞距离上的接近程度呈正相关。但与MC数目, 胰蛋白酶和组胺的含量及MC的脱颗粒并无相关性。提示MC与神经细胞在空间上的“近距离对话”可能是IBS肠神经“过敏”的关键环节, 且两者的“沟通”途径可能是接近神经元的MC脱颗粒, 释放活性物质的结果, 与远离神经元的MC数目, 脱颗粒反应及释放活性物质的含量并无相关性。

创新盘点

本文通过参考国内外文献, 总结最新研究成果, 以肥大细胞为切入点, 对IBS的发病机制进行阐述, 提示人们对IBS的认识已从“功能性疾病”向“炎症性疾病”转化, 这为IBS病理机制的研究提供了新的切入点, 为IBS的治疗提供了新的契机。

应用要点

随着人们对IBS中肠道低炎症状态认识的不断深入, 越来越多的新方法开始引入到IBS的治疗中. 目前针对IBS, 肥大细胞稳定剂、益生菌、抗生菌、抗生菌的治疗均有良好疗效. 调节免疫状态, 抑制炎症反应将为治疗IBS开辟新的思路, 提供新的契机.

胰蛋白酶和组胺是MC脱颗粒释放的重要的活性物质. IBS患者中, MC释放的胰蛋白酶和组胺明显增加^[21,44,45], 并与传入神经和肠神经元上相应的受体相互作用^[46]. Cenac等^[47]应用纯化的人胰蛋白酶作用于小鼠结肠, 小鼠脊髓背根神经节(dorsal root ganglia, DRG)的Ca²⁺内流增加. 后进一步通过HBSS孵育新鲜的IBS结肠组织取得上清液, 作用于蛋白酶激活受体-2(protease activated receptors-2, PAR-2)敲除小鼠的结肠, 小鼠DRG的Ca²⁺内流及结肠、直肠扩张引起的腹部肌肉的收缩没有发生改变, 提示胰蛋白酶可能通过PAR-2的激活, 增加Ca²⁺的内流刺激感觉神经元产生动作电位, 传递神经信号. 组胺也可通过初级传入神经元上的H1和H2受体激活内脏感觉神经, Barbara等^[21]应用H1受体拮抗剂可明显降低DRG的Ca²⁺内流振幅, 抑制神经元的激活, 且发现阳性反应的DRG中, 高达64%的神经元呈辣椒素敏感性, 与疼痛反射有关. MC释放介质对DRG的异常刺激, 在IBS肠道“过敏”发挥重要作用, 且多与神经激活过程中Ca²⁺内流的增加有关. 另外大量的MC分布在黏膜下层, Buhner等^[48]发现应用IBS结肠黏膜活检组织上清液可引发黏膜下神经元明显刺激波发放, 触发频率和发放刺激波的神经元数量比肌间神经明显增加, 提示在肠道神经中, 黏膜下神经丛在IBS的发生中发挥着更重要作用, 与黏膜下层MC的分布有关.

感觉神经元接受刺激, 可产生大量的神经肽, 反过来又促进MC的活化. 其中SP为一种广泛存在于中枢和外周系统中的神经肽, 除刺激胃肠道蠕动外, IBS中SP在参与内脏致敏中也越来越受到关注. 一方面SP能将肠道接受刺激产生的感觉信号传递给中枢神经系统; 另一方面SP在激活MC方面也发挥着重要作用^[49,50]. Wu等^[51]在电镜下发现MC与SP感觉神经纤维紧密相连, 且与SP表达阳性细胞紧邻的MC较正常组明显增多. Hu等^[52]研究胃肠安丸对IBS-D大鼠的作用发现, MC表面存在SP特异性受体, 通过抑制SP表达可明显降低MC数目. 提示SP可通过作用于MC参与IBS肠道“过敏”过程.

4 结论

IBS从“功能性疾病”向“炎症性疾病”的转

化, 为IBS病理机制的研究提供了新的切入点, 为IBS的治疗提供了新的契机. MC-感觉神经通路是对神经-免疫-内分泌系统具体化的阐释, 随着MC介导IBS“肠道过敏”研究的不断深入, MC稳定剂、MC-感觉神经通路中关键受体抑制剂如CRF1、PAR-2、H1受体抑制剂等能否为IBS患者带来新的希望, 需进一步研究.

5 参考文献

- Ozgürsoy Uran BN, Vardar R, Karadakovan A, Bor S. The Turkish version of the Rome III criteria for IBS is valid and reliable. *Turk J Gastroenterol* 2014; 25: 386-392 [PMID: 25254520 DOI: 10.5152/tjg.2014.4774]
- Bonaz B. Inflammatory bowel diseases: a dysfunction of brain-gut interactions? *Minerva Gastroenterol Dietol* 2013; 59: 241-259 [PMID: 23867945]
- Lee KN, Lee OY. Intestinal microbiota in pathophysiology and management of irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 8886-8897 [PMID: 25083061 DOI: 10.3748/wjg.v20.i27.8886]
- Barbara G, Cremon C, Stanghellini V. Inflammatory bowel disease and irritable bowel syndrome: similarities and differences. *Curr Opin Gastroenterol* 2014; 30: 352-358 [PMID: 24811054 DOI: 10.1097/MOG.000000000000070]
- Rana SV, Sharma S, Sinha SK, Parsad KK, Malik A, Singh K. Pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokine response in diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome patients. *Trop Gastroenterol* 2012; 33: 251-256 [PMID: 23923350 DOI: 10.7869/tg.2012.66]
- 庄李磊, 胡团敏, 黄思付, 黄更新. 黄木灌肠液对肠易激综合征患者TNF-α表达的影响. *世界华人消化杂志* 2014; 22: 144-148
- Erjefält JS. Mast cells in human airways: the culprit? *Eur Respir Rev* 2014; 23: 299-307 [PMID: 25176966 DOI: 10.1183/09059180.00005014]
- Ahn JY, Lee KH, Choi CH, Kim JW, Lee HW, Kim JW, Kim MK, Kwon GY, Han S, Kim SE, Kim SM, Chang SK. Colonic mucosal immune activity in irritable bowel syndrome: comparison with healthy controls and patients with ulcerative colitis. *Dig Dis Sci* 2014; 59: 1001-1011 [PMID: 24282051 DOI: 10.1007/s10620-013-2930-4]
- 王迎寒, 周淑媛, 王娅杰, 冯仔鹏, 杨庆, 阙晓溪, 阮从潇, 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
- 庄莹, 林志辉. 腹泻型肠易激综合征患者食物不耐受、症状指数及回盲部肥大细胞变化的相关性. *世界华人消化杂志* 2012; 20: 883-887
- Weston AP, Biddle WL, Bhatia PS, Miner PB. Terminal ileal mucosal mast cells in irritable bowel syndrome. *Dig Dis Sci* 1993; 38: 1590-1595 [PMID: 8359068 DOI: 10.1007/BF01303164]
- Braak B, Klooker TK, Wouters MM, Welting O, van der Loos CM, Stanisor OI, van Diest S, van den Wijngaard RM, Boeckxstaens GE. Mucosal

- immune cell numbers and visceral sensitivity in patients with irritable bowel syndrome: is there any relationship? *Am J Gastroenterol* 2012; 107: 715-726 [PMID: 22488080 DOI: 10.1038/ajg.2012.54]
- 13 O'Sullivan M, Clayton N, Breslin NP, Harman I, Bountra C, McLaren A, O'Morain CA. Increased mast cells in the irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol Motil* 2000; 12: 449-457 [PMID: 11012945 DOI: 10.1046/j.1365-2982.2000.00221.x]
- 14 Klooker TK, Braak B, Koopman KE, Welting O, Wouters MM, van der Heide S, Schemann M, Bischoff SC, van den Wijngaard RM, Boeckstaens GE. The mast cell stabiliser ketotifen decreases visceral hypersensitivity and improves intestinal symptoms in patients with irritable bowel syndrome. *Gut* 2010; 59: 1213-1221 [PMID: 20650926 DOI: 10.1136/gut.2010.213108]
- 15 Vicario M, González-Castro AM, Martínez C, Lobo B, Pígrau M, Guilarte M, de Torres I, Mosquera JL, Fortea M, Sevillano-Aguilera C, Salvo-Romero E, Alonso C, Rodiño-Janeiro BK, Söderholm JD, Azpiroz F, Santos J. Increased humoral immunity in the jejunum of diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome associated with clinical manifestations. *Gut* 2014 Sep 10. [Epub ahead of print][PMID: 25209656 DOI: 10.1136/gutjnl-2013-306236]
- 16 De Silva AP, Nandasiri SD, Hewavisenthi J, Manamperi A, Ariyasinghe MP, Dassanayake AS, Jewell DP, de Silva HJ. Subclinical mucosal inflammation in diarrhea-predominant irritable bowel syndrome (IBS) in a tropical setting. *Scand J Gastroenterol* 2012; 47: 619-624 [PMID: 22486731 DOI: 10.3109/00365521.2012.666672]
- 17 Lee KJ, Kim YB, Kim JH, Kwon HC, Kim DK, Cho SW. The alteration of enterochromaffin cell, mast cell, and lamina propria T lymphocyte numbers in irritable bowel syndrome and its relationship with psychological factors. *J Gastroenterol Hepatol* 2008; 23: 1689-1694 [PMID: 19120860 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2008.05574.x]
- 18 Vivinus-Nébot M, Dainese R, Anty R, Saint-Paul MC, Nano JL, Gonthier N, Marjoux S, Frin-Mathy G, Bernard G, Hébuterne X, Tran A, Theodorou V, Piche T. Combination of allergic factors can worsen diarrheic irritable bowel syndrome: role of barrier defects and mast cells. *Am J Gastroenterol* 2012; 107: 75-81 [PMID: 21931380 DOI: 10.1038/ajg.2011.315]
- 19 Cremon C, Gargano L, Morselli-Labate AM, Santini D, Cogliandro RF, De Giorgio R, Stanghellini V, Corinaldesi R, Barbara G. Mucosal immune activation in irritable bowel syndrome: gender-dependence and association with digestive symptoms. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 392-400 [PMID: 19174797 DOI: 10.1038/ajg.2008.94]
- 20 Li M, Lu B, Chu L, Zhang L, Tao LY. [Effect of tongxie yaofang on intestinal mast cells and cytokine expression of rats with visceral hypersensitivity]. *Zhongguo Zhongxiyi Jiehe Zazhi* 2014; 34: 1130-1134 [PMID: 25335340]
- 21 Barbara G, Wang B, Stanghellini V, de Giorgio R, Cremon C, Di Nardo G, Trevisani M, Campi B, Geppetti P, Tonini M, Bunnett NW, Grundy D, Corinaldesi R. Mast cell-dependent excitation of visceral-nociceptive sensory neurons in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2007; 132: 26-37 [PMID: 17241857 DOI: 10.1053/j.gastro.2006.11.039]
- 22 Di Nardo G, Barbara G, Cucchiara S, Cremon C, Shulman RJ, Isoldi S, Zecchi L, Drago L, Oliva S, Saulle R, Barbaro MR, Stronati L. Neuroimmune interactions at different intestinal sites are related to abdominal pain symptoms in children with IBS. *Neurogastroenterol Motil* 2014; 26: 196-204 [PMID: 24304324 DOI: 10.1111/nmo.12250]
- 23 Philpott H, Gibson P, Thien F. Irritable bowel syndrome - An inflammatory disease involving mast cells. *Asia Pac Allergy* 2011; 1: 36-42 [PMID: 22053295 DOI: 10.5415/apallergy.2011.1.1.36]
- 24 鞠辉, 刘希双, 魏良洲, 刘华, 尹继平. 感染对IBS患者肠黏膜细胞因子表达的影响. *世界华人消化杂志* 2012; 20: 1574-1578
- 25 Sohn W, Lee OY, Lee SP, Lee KN, Jun DW, Lee HL, Yoon BC, Choi HS, Sim J, Jang KS. Mast cell number, substance P and vasoactive intestinal peptide in irritable bowel syndrome with diarrhea. *Scand J Gastroenterol* 2014; 49: 43-51 [PMID: 24256141 DOI: 10.3109/00365521.2013.857712]
- 26 Vanuytsel T, van Wanrooy S, Vanheel H, Vanormelingen C, Verschuere S, Houben E, Salim Rasool S, Tóth J, Holvoet L, Farré R, Van Oudenhove L, Boeckstaens G, Verbeke K, Tack J. Psychological stress and corticotropin-releasing hormone increase intestinal permeability in humans by a mast cell-dependent mechanism. *Gut* 2014; 63: 1293-1299 [PMID: 24153250 DOI: 10.1136/gutjnl-2013-305690]
- 27 Taché Y, Martinez V, Million M, Maillot C. Role of corticotropin releasing factor receptor subtype 1 in stress-related functional colonic alterations: implications in irritable bowel syndrome. *Eur J Surg Suppl* 2002; (587): 16-22 [PMID: 16144197]
- 28 Wallon C, Yang PC, Keita AV, Ericson AC, McKay DM, Sherman PM, Perdue MH, Söderholm JD. Corticotropin-releasing hormone (CRH) regulates macromolecular permeability via mast cells in normal human colonic biopsies in vitro. *Gut* 2008; 57: 50-58 [PMID: 17525093 DOI: 10.1136/gut.2006.117549]
- 29 Cao J, Papadopoulou N, Kempuraj D, Boucher WS, Sugimoto K, Cetrulo CL, Theoharides TC. Human mast cells express corticotropin-releasing hormone (CRH) receptors and CRH leads to selective secretion of vascular endothelial growth factor. *J Immunol* 2005; 174: 7665-7675 [PMID: 15944267 DOI: 10.4049/jimmunol.174.12.7665]
- 30 Overman EL, Rivier JE, Moeser AJ. CRF induces intestinal epithelial barrier injury via the release of mast cell proteases and TNF- α . *PLoS One* 2012; 7: e39935 [PMID: 22768175 DOI: 10.1371/journal.pone.0039935]
- 31 Podlech J, Ebert S, Becker M, Reddehase MJ, Stassen M, Lemmermann NA. Mast cells: innate attractors recruiting protective CD8 T cells to sites of cytomegalovirus infection. *Med Microbiol Immunol* 2015 Feb 4. [Epub ahead of print][PMID: 25648117 DOI: 10.1007/s00430-015-0386-1]
- 32 Wang LH, Fang XC, Pan GZ. Bacillary dysentery

同行评价

本文论述IBS从“功能性疾病”向“炎症性疾病”的转化,重点针对肥大细胞在IBS发病中的机制做了较全面综述,为探讨IBS的病理生理机制提供了新的思路,对同领域研究者有较大帮助,有一定的学术价值。

- as a causative factor of irritable bowel syndrome and its pathogenesis. *Gut* 2004; 53: 1096-1101 [PMID: 15247174 DOI: 10.1136/gut.2003.021154]
- 33 Gwee KA. Postinfectious Irritable Bowel Syndrome. *Curr Treat Options Gastroenterol* 2001; 4: 287-291 [PMID: 11469986 DOI: 10.1007/s11938-001-0053-z]
- 34 Kim HS, Lim JH, Park H, Lee SI. Increased immunoendocrine cells in intestinal mucosa of postinfectious irritable bowel syndrome patients 3 years after acute Shigella infection--an observation in a small case control study. *Yonsei Med J* 2010; 51: 45-51 [PMID: 20046513 DOI: 10.3349/ymj.2010.51.1.45]
- 35 Schmulson M, Bielsa MV, Carmona-Sánchez R, Hernández A, López-Colombo A, López Vidal Y, Peláez-Luna M, Remes-Troche JM, Tamayo JL, Valdovinos MA. Microbiota, gastrointestinal infections, low-grade inflammation, and antibiotic therapy in irritable bowel syndrome: an evidence-based review. *Rev Gastroenterol Mex* 2014; 79: 96-134 [PMID: 24857420 DOI: 10.1016/j.rgmx.2014.01.004]
- 36 Cabré E. Irritable bowel syndrome: can nutrient manipulation help? *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2010; 13: 581-587 [PMID: 20531176 DOI: 10.1097/MCO.0b013e32833b6471]
- 37 Uz E, Türkay C, Aytac S, Bavbek N. Risk factors for irritable bowel syndrome in Turkish population: role of food allergy. *J Clin Gastroenterol* 2007; 41: 380-383 [PMID: 17413606 DOI: 10.1097/01.mcg.0000225589.70706.24]
- 38 Sicherer SH, Sampson HA. Food allergy: recent advances in pathophysiology and treatment. *Annu Rev Med* 2009; 60: 261-277 [PMID: 18729729 DOI: 10.1146/annurev.med.60.042407.205711]
- 39 Smrz D, Cruse G, Beaven MA, Kirshenbaum A, Metcalfe DD, Gilfillan AM. Rictor negatively regulates high-affinity receptors for IgE-induced mast cell degranulation. *J Immunol* 2014; 193: 5924-5932 [PMID: 25378594 DOI: 10.4049/jimmunol.1303495]
- 40 Guo H, Jiang T, Wang J, Chang Y, Guo H, Zhang W. The value of eliminating foods according to food-specific immunoglobulin G antibodies in irritable bowel syndrome with diarrhoea. *J Int Med Res* 2012; 40: 204-210 [PMID: 22429360 DOI: 10.1177/147323001204000121]
- 41 谭全会, 李兴华. 食物特异性IgG抗体指导的限制性饮食治疗肠易激综合征. *世界华人消化杂志* 2013; 21: 3904-3907
- 42 Barbara G, De Giorgio R, Stanghellini V, Cremon C, Corinaldesi R. A role for inflammation in irritable bowel syndrome? *Gut* 2002; 51 Suppl 1: i41-i44 [PMID: 12077063 DOI: 10.1136/gut.51.suppl_1.i41]
- 43 Barbara G, Stanghellini V, De Giorgio R, Cremon C, Cottrell GS, Santini D, Pasquinelli G, Morselli-Labate AM, Grady EF, Bunnett NW, Collins SM, Corinaldesi R. Activated mast cells in proximity to colonic nerves correlate with abdominal pain in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2004; 126: 693-702 [PMID: 14988823 DOI: 10.1053/j.gastro.2003.11.055]
- 44 王承党, 郭朝书. 肥大细胞和类胰蛋白酶在腹泻型肠易激综合征升结肠黏膜中的表达及意义. *世界华人消化杂志* 2010; 18: 1682-1686
- 45 刘瑞婷, 张瑞星. 5-羟色胺转运蛋白及肥大细胞类胰蛋白酶对肠易激综合征发病的影响. *新医学* 2013; 44: 318-322
- 46 Bueno L. Protease activated receptor 2: a new target for IBS treatment. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2008; 12 Suppl 1: 95-102 [PMID: 18924448]
- 47 Cenac N, Andrews CN, Holzhausen M, Chapman K, Cottrell G, Andrade-Gordon P, Steinhoff M, Barbara G, Beck P, Bunnett NW, Sharkey KA, Ferraz JG, Shaffer E, Vergnolle N. Role for protease activity in visceral pain in irritable bowel syndrome. *J Clin Invest* 2007; 117: 636-647 [PMID: 17304351 DOI: 10.1172/JCI29255]
- 48 Buhner S, Li Q, Berger T, Vignali S, Barbara G, De Giorgio R, Stanghellini V, Schemann M. Submucous rather than myenteric neurons are activated by mucosal biopsy supernatants from irritable bowel syndrome patients. *Neurogastroenterol Motil* 2012; 24: 1134-e572 [PMID: 22963673 DOI: 10.1111/nmo.12011]
- 49 王艳杰, 关洪全, 柴纪严, 赵金茹, 刘慧慧, 韩晓伟, 刘旭东, 王德山. 眼针对腹泻型肠易激综合征模型大鼠结肠P物质表达的影响. *中华中医药杂志* 2011; 26: 2268-2271
- 50 汪建伟, 叶虹玉, 殷越, 金颖慧, 胥风华, 齐德英, 代巧妹. 痛泻要方对肠易激综合征内脏高敏性大鼠结肠组织肥大细胞活化、P物质表达及相关性的影响. *中华中医药杂志* 2014; 29: 1982-1986
- 51 Wu HG, Jiang B, Zhou EH, Shi Z, Shi DR, Cui YH, Kou ST, Liu HR. Regulatory mechanism of electroacupuncture in irritable bowel syndrome: preventing MC activation and decreasing SP VIP secretion. *Dig Dis Sci* 2008; 53: 1644-1651 [PMID: 17999187 DOI: 10.1007/s10620-007-0062-4]
- 52 Hu R, Tang F. [Effect of Weichang Anwan on NO and 5-HT in blood serum, SP and MC in colon in IBS-D rats]. *Zhongguo Zhongyao Zazhi* 2009; 34: 3073-3077 [PMID: 20222427]

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利



吻合器痔上黏膜钉合术的临床应用现状与反思

李悠然, 谷云飞, 陈邑岐, 竺平

李悠然, 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, 南京中医药大学附属医院(江苏省中医院)肛肠外科 江苏省南京市 210029

李悠然, 在读博士, 主要从事中医学与肛肠病学研究。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: 本文由谷云飞与陈邑岐设计; 文献搜集由竺平完成; 论文由李悠然完成; 谷云飞审核。

通讯作者: 谷云飞, 教授, 主任医师, 210029, 江苏省南京市中一路155号, 南京中医药大学附属医院(江苏省中医院)肛肠外科。guyunfei127@126.com

电话: 0258-6617141

收稿日期: 2015-01-14 修回日期: 2015-03-11

接受日期: 2015-03-18 在线出版日期: 2015-05-18

Clinical application of procedure for prolapse and hemorrhoids

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

You-Ran Li, the First Clinical Medical College of Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210029, Jiangsu Province, China

Yun-Fei Gu, Yi-Qi Chen, Ping Zhu, Department of Colorectal Surgery, Affiliated Hospital of Nanjing University of Chinese Medicine (Traditional Chinese Medicine Hospital of Jiangsu Province), Nanjing 210029, Jiangsu Province, China

Supported by: 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 (Traditional Chinese Medicine Hospital of Jiangsu Province), 155 Hanzhong Road, Nanjing 210029, Jiangsu Province, China. guyunfei127@126.com

Received: 2015-01-14 Revised: 2015-03-11

Accepted: 2015-03-18 Published online: 2015-05-18

Abstract

As the sliding anal cushion theory is widely accepted, the procedure for prolapse and

hemorrhoids (PPH) has been applied all over the world. PPH mainly involves restoring the normal anatomy of the anal canal by circular excision of the mucosa above the hemorrhoids. Therefore, the blood supply is partially blocked so that hemorrhoids will gradually shrink. PPH has many advantages such as rapid rehabilitation, minimal invasiveness, and good short-term outcome (early resumption, less rectal bleeding and postoperative pain). However, many retrospective studies and meta-analyses indicate that, compared with the traditional surgery, PPH still has a number of deficiencies, including relatively high costs, high rates of relapse in a long term and so on. This review discusses the strategies, postoperative complications and clinical application of PPH.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Hemorrhoids; Procedure for prolapse and hemorrhoids; Sliding anal cushion theory

Li YR, Gu YF, Chen YQ, Zhu P. Clinical application of procedure for prolapse and hemorrhoids. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(14): 2245-2249 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2245.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i14.2245>

摘要

随着肛垫滑动学说被广泛接受, 痔上黏膜钉合术(procedure for prolapse and hemorrhoids, PPH)在世界各地得到广泛的应用。PPH的核心技术是通过环形切除痔核上方一圈黏膜, 悬吊肛垫, 恢复肛管黏膜正常解剖结构, 阻断部分痔上部分血流供应, 使痔核逐渐萎缩。尽管PPH顺应现代快速康复的微创化理念,

背景资料

我国自2000年由姚礼庆教授引进并完成国内第1例痔上黏膜钉合术(procedure for prolapse and hemorrhoids, PPH)手术, 目前该微创手术已在临床应用达15年。

同行评议者

赵青川, 教授, 主任医师, 西京医院消化外科

■ 研发前沿

目前针对这项手术的众多研究证明其微创化治疗的特点, 但与传统手术相比, 远期复发率、手术费用等问题尚待解决。

且短期疗效显著(出血少、术后痛苦轻和恢复快), 并有望成为“一日手术”。但随后更多的回顾性研究和荟萃分析表明, 与传统手术相比, 仍存在一些不足, 例如费用较高, 远期复发率较高等。本文主要就PPH在临床的应用现状、术后并发症和相应对策进行相关探讨, 以便为临床更好地应用PPH治疗痔病提供参考。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 痔; 痔上黏膜钉合术; 肛垫滑动学说

核心提示: 痔上黏膜钉合术(procedure for prolapse and hemorrhoids, PPH)是治疗痔病的微创手术之一, 具有短期疗效显著优势, 但远期疗效欠佳的。通过对其适应证重新界定、技术的改良、附加其他手术有望为临床更好地应用PPH治疗痔病。

李悠然, 谷云飞, 陈邑岐, 竺平. 吻合器痔上黏膜钉合术的临床应用现状与反思. 世界华人消化杂志 2015; 23(14): 2245-2249
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2245.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i14.2245>

0 引言

痔是结直肠外科的常见病, 也是多发病。在我国素有“十人九痔”之说, 可见其普遍性。在西方世界, 其发病率^[1,2]约4%-10%。自1998年Longo^[3]在罗马国际肛肠会议上报道吻合器痔上黏膜钉合术(procedure for prolapse and hemorrhoids, PPH)后, 以PPH为代表的痔微创手术在世界各地得到迅猛的发展, 并兴起21世纪痔治疗理念的更新。PPH的核心技术^[4,5]是通过切除痔核上方一圈黏膜, 悬吊肛垫, 恢复肛管黏膜正常解剖结构, 阻断部分痔上部分血流供应, 使痔核逐渐萎缩。本文就PPH的治疗现状、术后并发症及其所面临的问题和相应对策进行讨论。

1 PPH在国内外的临床应用现状

早期来自英国^[6]的一项荟萃分析(共1077例患者)表明PPH相对于传统手术, 术后复发率(最短随访6 mo, 最长随访37 mo)较高, 因此, 有学者认为尽管PPH目前在临床应用广泛, 且在短期疗效上有一定的优势, 但其较高的复发率将限制这项技术的发展。随后来自澳大利亚^[7]的一项系统评价(包括25项随机对照实验, 共

1918例患者, 最长随访时间达62 mo)显示, 与传统痔切除术相比较, 尽管PPH具有术后疼痛轻、住院时间短等优点, 在术后并发症和早期复发率(术后6 mo内)的差异无统计学意义, 但远期复发率(术后1年以上)较高。随着PPH在临床的普及推广, 更多的大样本数据研究结果相继报道。来自意大利^[8]的一项单中心系统回顾报道(共400例患者)肯定了PPH的安全性和患者满意度高的优点, 但认为其昂贵费用阻碍了其进一步推广。欧美^[9-14]的多项系统回顾及荟萃分析显示尽管PPH具有术后疼痛轻、术后恢复快、患者满意度高的优点, 但其术后复发率较高。由于大部分欧美文献回顾对PPH的反对意见较多, 欧美许多医院的PPH使用率有下降趋势。以意大利^[15]和英国^[16]为例, 意大利结直肠外科协会成员的PPH使用率在3年内由26%降至20%。2008-2009年英国共有23000例患者接受手术治疗, 但仅2285例(10%)患者采纳PPH的手术方案。

在我国, 目前已有30多个省市开展PPH技术, 超过3万例患者^[17]成功接受这项微创技术。一项关于III-IV期单中心回顾性研究^[18]显示PPH总并发症率14.61%(65/445), 其中12例为痔复发。该研究者认为由于该中心通过将PPH吻合口位置调整至齿线上2.5-3.0 cm, 切除了部分病变痔组织以及部分病例联合外痔切除, 故其术后复发率明显低于国内外同行报道。2013年《中华外科杂志》刊登了一项综合国内外生物医学数据库关于PPH近远期疗效及安全性的Meta分析^[19], 其结果表明PPH近期疗效(手术时间、住院时间、恢复正常活动时间、术后疼痛)优于传统外剥内扎术, 远期疗效方面, 尽管患者满意度高, 但复发脱垂率和再次手术几率高于传统外剥内扎术。

2 PPH的术后并发症情况

PPH的术后并发症^[20-27]主要包括出血、疼痛、尿潴留、复发、痔核脱垂、急便感、直肠憩室、吻合口狭窄、直肠阴道漏、局部感染等。其中直肠穿孔、盆腔感染、直肠憩室、直肠阴道漏等在临床上罕见, 偶有报道^[28-31]。一项关于PPH和传统外剥内扎术的Meta分析^[19]显示在术后狭窄、肛门失禁、皮赘发生率方面无统计学差异。部分地区的医疗机构的报告及相关的系统回顾显示PPH术后并发症的几率大

■ 相关报道

PPH手术对于因直肠前突等原因引起的出口梗阻型便秘的近期疗效尚可。

约在5%-20%^[32-34]. 2010年美国关于痔诊断和治疗的指南^[35]认为PPH与传统手术的总并发症无明显差异. 只要术者具有胃肠道吻合的操作经验, 遵循规范的操作, 小心处理吻合附近可能出现的出血, 一般不会出现严重的并发症.

出血是外科术后最常见的并发症之一. PPH^[4,36]治疗II-IV期(没有血栓形成)的内痔的术后出血率在1%-11%之间, 但极少情况需要在麻醉下进行手术干预治疗. 一项荟萃分析^[36](包括15项前瞻性随机试验)提示IV期的内痔采用PPH治疗, 术后出血的概率较高.

术后疼痛轻微是PPH的优势体现. 一项对比PPH和传统痔切除的荟萃分析^[10](27项随机试验, 2279例患者)验证了这一点. 但不可否认临床仍然存在原因不明的术后慢性肛门直肠疼痛的情况^[23].

里急后重和急便感在PPH^[37]的术后发生率高于传统痔切除术. 文献^[38-40]表明IV期内痔伴直肠便意感觉容量小或直肠顺应性数值低的患者采取PPH治疗, 术后发生里急后重和急便感的几率较高.

3 PPH在临床应用所面临的问题及相关对策

综合上述反对PPH意见, PPH与传统手术相比, 主要存在3个问题: (1)治疗上优势体现在近期疗效, 远期有复发脱垂和再次手术的风险; (2)对于患者而言, 治疗费用相对传统外剥内扎术较高; (3)尽管在总的并发症发生率上, PPH与传统外剥内扎术无明显差异, 但PPH独有的几种并发症(如直肠阴道瘘、直肠穿孔、骨盆败血症等)均有报道, 这些现象提示了这项技术潜在的危险性. 随着PPH在临床上应用的推广, 上述问题也引起国内外许多学者重视并试图解决这些问题. 现总结如下.

3.1 适应证的重新界定 有许多文献^[41,42]报道PPH治疗处于IV期和局部血栓形成的内痔的术后并发症和复发几率相对较高, 同时有研究^[43]验证了无论是PPH还是多普勒引导下痔动脉结扎术都不能完全中断直肠上动脉的所有分支. 基于IV期内痔术后出血相对较高的事实和痔的动脉供应血管经肠壁由外向内垂直进入肌层而不是经黏膜由上向下走行以及直肠下动脉和肛门动脉的分支也参与供应痔核的解剖学认识, Longo通过切除黏膜从而切断直肠上动脉的终末分支并不能完全阻断痔的血管

供应. 因此, PPH在本质上不能减少痔的血管供应. 另外, 基于肛垫滑动^[44]学说, 痔病患者的肛垫组织都有明显的病理改变(例如胶原纤维和弹性纤维的退行性改变), IV期的内痔的病理改变不可逆, Treitz肌和弹力纤维大多疏松、断裂, 加之IV期痔核本体较大, 所以PPH对于IV期的内痔无法维持长时间的“悬吊”. 有研究者^[45]通过对PPH术后进行长期随访(平均时间为8年)发现术后复发率与术前内痔的分期程度存在相关性, 间接验证了上述观点.

基于以上情况, PPH的适应证应该重新界定为II-III期的内痔, 而不是III-IV期的内痔.

3.2 针对PPH操作技术的改良 国内部分学者认为PPH未对病理性肛垫进行处理是导致PPH术后复发较高的原因, 因此, 他们在总结自身和新加坡地区实践的基础上, 将PPH的荷包缝合高度由原先距齿线的5-8 cm调整为2-3 cm, 短期疗效明显提高, 但疤痕体质可能是这项改良技术的禁忌证^[46]. 结果表明通过降低荷包的缝合位置切除部分痔核组织能提高近期疗效, 降低肠穿孔、盆腔感染等严重并发症. 国外一项关于PPH疗效的相关性研究^[47]表明PPH疗效与切下的样本厚度、荷包高度存在相关性, 提示降低荷包缝合高度和环切至黏膜肌层能够提高PPH疗效.

3.3 在PPH的基础附加其他手术 荷兰^[48]的一项回顾性研究发现首次采取橡皮圈套扎治疗, 二次手术再由有丰富PPH经验的外科医师进行PPH治疗(需要环切至黏膜肌层), 可以有效地减少术后的复发和痔核的再度脱垂. 我国学者分别对中文和英文报道的PPH进行荟萃分析^[49]发现PPH英文报道的PPH术后复发和术后皮赘的几率远高于中文报道的文献, 并认为这与中国普遍在PPH术后追加手术有关. 欧美研究^[50]证实了其开展的PPH术后皮赘远高于传统手术. 2010年美国结直肠外科医师协会标准化工作委员会起草的痔诊断和治疗指南^[35]也指出单独采用PPH不适用于伴有外痔较大或伴血栓的混合痔.

因此, 针对痔的严重程度采取个体化治疗的原则. 例如对于外痔较大的患者, 可以在PPH的基础上追加外痔切除, 可以巩固现有疗效, 降低远期复发.

PPH在临床的应用已有15年, 尽管存在一些不足, 但其手术时间短、术后疼痛轻微、恢复时间短的优势是符合现代快速康复的微创理念. 相信随着对PPH改进后的更多高级别循

■创新盘点

本文从PPH手术临床国内外现状、面临的问题及相关对策进行综述, 指出了其现存的优势和不足, 为该手术更好地应用于临床实践提供参考.

■应用要点

本文指出重新界定适应证、手术改良以及必要时附加其他手术, 有利于改善PPH现存问题和临床的推广应用.

■ 名词解释

Treitz肌: 痔的黏膜下层平滑肌, 起于联合纵肌和内括约肌。

证医学证据的出现, 能给这项技术带来长足的进步, 从而造福广大患者。

4 参考文献

- Kaidar-Person O, Person B, Wexner SD. Hemorrhoidal disease: A comprehensive review. *J Am Coll Surg* 2007; 204: 102-117 [PMID: 17189119]
- Vinson-Bonnet B. [Hemorrhoidal surgery: new trends for day-case surgery]. *Presse Med* 2014; 43: 297-300 [PMID: 24485829 DOI: 10.1016/j.lpm.2013.1106]
- Longo A. Treatment of hemorrhoids disease by reduction of mucosa and hemorrhoids Prolapsed with a circular stapling device: a new procedure. Rome: Proceedings of the 6th World Congress of Endoscopic Surgery, 1998: 3-6
- Manfredelli S, Montalto G, Leonetti G, Covotta M, Amatucci C, Covotta A, Forte A. Conventional (CH) vs. stapled hemorrhoidectomy (SH) in surgical treatment of hemorrhoids. Ten years experience. *Ann Ital Chir* 2012; 83: 129-134 [PMID: 22462333]
- 于常虎. 痔上黏膜环形切除钉合术治疗痔疮的疗效观察. *慢性病学杂志* 2015; 16: 87-88
- Nisar PJ, Acheson AG, Neal KR, Scholefield JH. Stapled hemorrhoidopexy compared with conventional hemorrhoidectomy: systematic review of randomized, controlled trials. *Dis Colon Rectum* 2004; 47: 1837-1845 [PMID: 15622575 DOI: 10.1007/s10350-004-0679-8]
- Tjandra JJ, Chan MK. Systematic review on the procedure for prolapse and hemorrhoids (stapled hemorrhoidopexy). *Dis Colon Rectum* 2007; 50: 878-892 [PMID: 17380367 DOI: 10.1007/s10350-006-0852-3]
- Cosenza UM, Conte S, Mari FS, Nigri G, Milillo A, Gasparrini M, Pancaldi A, Brescia A. Stapled anopexy as a day surgery procedure: our experience over 400 cases. *Surgeon* 2013; 11 Suppl 1: S10-S13 [PMID: 23165103 DOI: 10.1016/j.surge.2012.09.005]
- Giordano P, Gravante G, Sorge R, Ovens L, Nastro P. Long-term outcomes of stapled hemorrhoidopexy vs conventional hemorrhoidectomy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Surg* 2009; 144: 266-272 [PMID: 19289667 DOI: 10.1001/archsurg.2008.591]
- Burch J, Epstein D, Sari AB, Weatherly H, Jayne D, Fox D, Woolacott N. Stapled haemorrhoidopexy for the treatment of haemorrhoids: a systematic review. *Colorectal Dis* 2009; 11: 233-243; discussion 243 [PMID: 18637932 DOI: 10.1111/j.1463-1318.2008.01638.x]
- Laughlan K, Jayne DG, Jackson D, Rupprecht F, Ribaric G. Stapled haemorrhoidopexy compared to Milligan-Morgan and Ferguson haemorrhoidectomy: a systematic review. *Int J Colorectal Dis* 2009; 24: 335-344 [PMID: 19037647 DOI: 10.1007/s00384-008-0611-0]
- Milone M, Maietta P, Leongito M, Pesce G, Salvatore G, Milone F. Ferguson hemorrhoidectomy: is still the gold standard treatment? *Updates Surg* 2012; 64: 191-194 [PMID: 22488271 DOI: 10.1007/s13304-012-0155-2]
- Argov S, Levandovsky O, Yarhi D. Milligan-Morgan hemorrhoidectomy under local anesthesia - an old operation that stood the test of time. A single-team experience with 2,280 operations. *Int J Colorectal Dis* 2012; 27: 981-985 [PMID: 22350269 DOI: 10.1007/s00384-012-1426-6]
- Tokunaga Y, Sasaki H, Saito T. Evaluation of sclerotherapy with a new sclerosing agent and stapled hemorrhoidopexy for prolapsing internal hemorrhoids: retrospective comparison with hemorrhoidectomy. *Dig Surg* 2010; 27: 469-472 [PMID: 21063123 DOI: 10.1159/000320321]
- Bruni T, Occelli G. The Italian Society of Colorectal Surgery (SICCR) Annual Report of the Coloproctology Units (UCP Club). *Tech Coloproctol* 2006; 10: 274-275
- Ribarić G, Kofler J, Jayne DG. Stapled hemorrhoidopexy, an innovative surgical procedure for hemorrhoidal prolapse: cost-utility analysis. *Croat Med J* 2011; 52: 497-504 [PMID: 21853544 DOI: 10.3325/cmj.2011.52.497]
- 姚礼庆, 钟芸诗, 任重. 吻合器痔上黏膜环切钉合术15年疗效再评估. *中华胃肠外科杂志* 2012; 15: 1211-1212
- 周春华, 任华, 蔡维, 谢琦, 居同法, 金慧成. 吻合器痔上黏膜环形切除钉合术治疗重度混合痔的并发症分析. *中华消化外科杂志* 2014; 13: 964-966
- 王国强, 刘扬, 刘青, 杨润清, 洪文, 范凯, 路明. 吻合器痔上黏膜环切术的近远期疗效及安全性的Meta分析. *中华外科杂志* 2013; 51: 1034-1038
- Zhao Y, Ding JH, Yin SH, Hou XL, Zhao K. Predictors of early postoperative pain after stapled haemorrhoidopexy. *Colorectal Dis* 2014; 16: O206-O211 [PMID: 24345295 DOI: 10.1111/codi.12531]
- Pramateftakis MG, Pavlidis L, Koumourtzis M, Sxisas N, Rampiadou C. The use of a detachable anvil enables an easier and safer stapled hemorrhoidopexy. *Tech Coloproctol* 2013; 17: 575-577 [PMID: 23076287 DOI: 10.1007/s10151-012-0907-5]
- Butterworth JW, Peravali R, Anwar R, Ali K, Bekdash B. A four-year retrospective study and review of selection criteria and post-operative complications of stapled haemorrhoidopexy. *Tech Coloproctol* 2012; 16: 369-372 [PMID: 22821277 DOI: 10.1007/s10151-012-0862-1]
- Ielpo B, Venditti D, Balassone V, Favetta U, Buonomo O, Petrella G. Proctalgia as a late complication of stapled hemorrhoidectomy. Report of our case series. *Int J Surg* 2010; 8: 648-652 [PMID: 20797456 DOI: 10.1016/j.ijsu.2010.07.303]
- Naldini G, Martellucci J, Moraldi L, Romano N, Rossi M. Is simple mucosal resection really possible? Considerations about histological findings after stapled hemorrhoidopexy. *Int J Colorectal Dis* 2009; 24: 537-541 [PMID: 19169693 DOI: 10.1007/s00384-009-0636-z]
- Porrett LJ, Porrett JK, Ho YH. Documented complications of staple hemorrhoidopexy: a systematic review. *Int Surg* 2015; 100: 44-57 [PMID: 25594639 DOI: 10.9738/INTSURG-D-13-00173.1]
- Jaiswal SS, Gupta D, Davera S. Stapled hemorrhoidopexy - Initial experience from a general surgery center. *Med J Armed Forces India* 2013; 69: 119-123 [PMID: 24600083 DOI: 10.1016/j.mjafi.2012.08.015]
- Guraya SY, Khairy GA. Stapled hemorrhoidectomy; results of a prospective clinical trial in saudi arabia. *J Clin Diagn Res* 2013; 7: 1949-1952 [PMID:

- 24179906 DOI: 10.7860/JCDR/2013/6995.3367]
- 28 Na SK, Jung HK, Shim KN, Jung SA, Chung SS. Iatrogenic rectal diverticulum with pelvic-floor dysfunction in patients after a procedure for a prolapsed hemorrhoid. *Ann Coloproctol* 2014; 30: 50-53 [PMID: 24639972 DOI: 10.3393/ac.2014.30.1.50]
- 29 Šuchá R, Duchoň R, Pindák D, Dolník J. [Rare complication after stapled hemorrhoidectomy]. *Rozhl Chir* 2013; 92: 506-508 [PMID: 24283741]
- 30 De Santis G, Gola P, Lancione L, Sista F, Pietroletti R, Leardi S. Sigmoid intramural hematoma and hemoperitoneum: an early severe complication after stapled hemorrhoidopexy. *Tech Coloproctol* 2012; 16: 315-317 [PMID: 21678070 DOI: 10.1007/s10151-011-0696-2]
- 31 Dowden JE, Stanley JD, Moore RA. Obstructed defecation after stapled hemorrhoidopexy: a report of four cases. *Am Surg* 2010; 76: 622-625 [PMID: 20583519]
- 32 Beattie GC, McAdam TK, McIntosh SA, Loudon MA. Day case stapled haemorrhoidopexy for prolapsing haemorrhoids. *Colorectal Dis* 2006; 8: 56-61 [PMID: 16519639 DOI: 10.1111/j.1463-1318.2005.00846.x]
- 33 Stukavec J, Horák L. [Complications of the Longo Procedure--rectal occlusion]. *Rozhl Chir* 2006; 85: 517-519 [PMID: 17233180]
- 34 Pescatori M, Gagliardi G. Postoperative complications after procedure for prolapsed hemorrhoids (PPH) and stapled transanal rectal resection (STARR) procedures. *Tech Coloproctol* 2008; 12: 7-19 [PMID: 18512007 DOI: 10.1007/s10151-008-0391-0]
- 35 Rivadeneira DE, Steele SR, Ternent C, Chalasani S, Buie WD, Rafferty JL. Practice parameters for the management of hemorrhoids (revised 2010). *Dis Colon Rectum* 2011; 54: 1059-1064 [PMID: 21825884 DOI: 10.1097/DCR.0bo13e318225513d]
- 36 Finco C, Sarzo G, Savastano S, Degregori S, Merigliano S. Stapled haemorrhoidopexy in fourth degree haemorrhoidal prolapse: is it worthwhile? *Colorectal Dis* 2006; 8: 130-134 [PMID: 16412073 DOI: 10.1111/j.1463-1318.2005.00912.x]
- 37 Ganio E, Altomare DF, Milito G, Gabrielli F, Canuti S. Long-term outcome of a multicentre randomized clinical trial of stapled haemorrhoidopexy versus Milligan-Morgan haemorrhoidectomy. *Br J Surg* 2007; 94: 1033-1037 [PMID: 17520710]
- 38 De Nardi P, Corsetti M, Passaretti S, Squillante S, Castellaneta AG, Staudacher C, Testoni PA. Evaluation of rectal sensory and motor function by means of the electronic barostat after stapled hemorrhoidopexy. *Dis Colon Rectum* 2008; 51: 1255-1260 [PMID: 18470557 DOI: 10.1007/s10350-008-9349-6]
- 39 Filingeri V, Gravante G. Stapled hemorrhoidopexy followed by fecal urgency and tenesmus: methodological complication or surgeon's mistake? *Tech Coloproctol* 2006; 10: 149 [PMID: 16826337]
- 40 Schmidt J, Dogan N, Langenbach R, Zirngibl H. Fecal urge incontinence after stapled anopexia for prolapse and hemorrhoids: a prospective, observational study. *World J Surg* 2009; 33: 355-364 [PMID: 19034570 DOI: 10.1007/s00268-008-9818-z]
- 41 Zacharakis E, Kanellos D, Pramateftakis MG, Kanellos I, Angelopoulos S, Mantzoros I, Betsis D. Long-term results after stapled haemorrhoidopexy for fourth-degree haemorrhoids: a prospective study with median follow-up of 6 years. *Tech Coloproctol* 2007; 11: 144-147; discussion 147-148 [PMID: 17510741 DOI: 10.1007/s10151-007-0344-z]
- 42 Mattana C, Coco C, Manno A, Verbo A, Rizzo G, Petito L, Sermoneta D. Stapled hemorrhoidopexy and Milligan Morgan hemorrhoidectomy in the cure of fourth-degree hemorrhoids: long-term evaluation and clinical results. *Dis Colon Rectum* 2007; 50: 1770-1775 [PMID: 17701371 DOI: 10.1007/s10350-007-0294-6]
- 43 Aigner F, Bodner G, Gruber H, Conrad F, Fritsch H, Margreiter R, Bonatti H. The vascular nature of hemorrhoids. *J Gastrointest Surg* 2006; 10: 1044-1050 [PMID: 16843876 DOI: 10.1016/j.gassur.2005.12.004]
- 44 Lohsiriwat V. Hemorrhoids: from basic pathophysiology to clinical management. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 2009-2017 [PMID: 22563187 DOI: 10.3748/wjg.v18.i17.2009]
- 45 Michalik M, Pawlak M, Bobowicz M, Witzling M. Long-term outcomes of stapled hemorrhoidopexy. *Wideochir Inne Tech Malo Inwazyjne* 2014; 9: 18-23 [PMID: 24729805 DOI: 10.5114/wiitm.2011.35784]
- 46 Chew MH, Chiow A, Tang CL. Keloid formation after stapled haemorrhoidectomy causing anal stenosis: a rare complication. *Tech Coloproctol* 2008; 12: 351-352 [PMID: 19018463 DOI: 10.1007/s10151-008-0447-1]
- 47 Luglio G, Bucci L, D'Antonio D, Quarto G, Benassai G, Tarquini R, Celentano V, Giglio MC, Massa S. Stapled haemorrhoidopexy: correlation among histology, intraoperative morphology and interindividual anatomic variability in mucosa-haemorrhoidal prolapse. *Ann Ital Chir* 2014; 85: 143-147 [PMID: 24901972]
- 48 Festen S, Molthof H, van Geloven AA, Luchters S, Gerhards MF. Predictors of recurrence of prolapse after procedure for prolapse and haemorrhoids. *Colorectal Dis* 2012; 14: 989-996 [PMID: 21951513 DOI: 10.1111/j.1463-1318.2011.02837.x]
- 49 Gao XH, Fu CG, Nabieu PF. Residual skin tags following procedure for prolapse and hemorrhoids: differentiation from recurrence. *World J Surg* 2010; 34: 344-352 [PMID: 20012615 DOI: 10.1007/s00268-009-0295-9]
- 50 Jayaraman S, Colquhoun PH, Malthaner RA. Stapled hemorrhoidopexy is associated with a higher long-term recurrence rate of internal hemorrhoids compared with conventional excisional hemorrhoid surgery. *Dis Colon Rectum* 2007; 50: 1297-1305 [PMID: 17665254 DOI: 10.1007/s10350-007-0308-4]

同行评价

本文总结分析了吻合器PPH的国内外临床研究结果, 并对相应对策进行相关探讨。

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利



慢病毒介导Survivin shRNA与结肠腺瘤息肉易感基因片段联合对HT-29细胞的影响

袁禧先, 隋子奇, 孙理婷, 张爽, 杨延涛, 薛鸿鹏, 葛文松, 王凤荣

背景资料

在结肠癌发生过程中结肠腺瘤易感基因(adenomatous polyposis coli, APC)突变失活是早期分子事情, APC基因突变导致其表达“短截型”APC蛋白, 最终导致下游Survivin基因的转录过程激活, Survivin作为一种凋亡抑制基因, 能够抑制结肠癌细胞的凋亡, 导致癌变并引起癌变的进一步进展。

袁禧先, 佳木斯大学附属第一医院消化二科 黑龙江省佳木斯市 154003
隋子奇, 孙理婷, 杨延涛, 佳木斯大学临床医学院 黑龙江省佳木斯市 154003
张爽, 齐齐哈尔市第一医院消化科 黑龙江省齐齐哈尔市 161005
薛鸿鹏, 黑龙江省医院消化内科 黑龙江省哈尔滨市 150030
葛文松, 上海交通大学医学院附属新华医院消化科 上海市 200000
王凤荣, 佳木斯大学附属第一医院研究生办公室 黑龙江省佳木斯市 154003
袁禧先, 教授, 主任医师, 硕士生导师, 主要从事胃肠道肿瘤基因诊断及治疗的研究。
2014年佳木斯大学研究生科技创新基金资助项目, No. LM2014_030
黑龙江省2011年研究生创新科研资金资助项目, No. YJSCX2011-380HLJ
黑龙江省自然科学基金资助项目, No. H201368
作者贡献分布: 此课题由袁禧先与葛文松设计并指导实验完成; 实验操作由隋子奇、孙理婷、张爽及杨延涛共同完成; 数据分析由张爽与王凤荣完成; 杨延涛与薛鸿鹏完成论文写作。
通讯作者: 杨延涛, 154003, 黑龙江省佳木斯市学府街148号, 佳木斯大学临床医学院. 36400629@qq.com
电话: 0454-8606525
收稿日期: 2015-03-02 修回日期: 2015-03-27
接受日期: 2015-04-02 在线出版日期: 2015-05-18

Shuang Zhang, Department of Digestive Diseases, the First Hospital of Qiqihar City, Qiqihar 161005, Heilongjiang Province, China
Hong-Peng Xue, Department of Gastroenterology, Heilongjiang Provincial Hospital, Harbin 150030, Heilongjiang Province, China
Wen-Song Ge, Department of Gastroenterology, Affiliated Xinhua Hospital, School of Medicine, Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200000, China
Feng-Rong Wang, Graduate Student Office, the First Affiliated Hospital of Jiamusi University, Jiamusi 154003, Heilongjiang Province, China
Supported by: the 2014 Scientific Technology Foundation for Graduate Students of Jiamusi University, No. LM2014_030; the 2011 Scientific Research Foundation for Graduate Students of Heilongjiang Province, No. YJSCX 2011-380HLJ; Natural Science Foundation of Heilongjiang Province of China, No. H201368
Correspondence to: Yan-Tao Yang, Clinical Medical College of Jiamusi University, 148 Xuefu Street, Jiamusi 154003, Heilongjiang Province, China. 36400629@qq.com
Received: 2015-03-02 Revised: 2015-03-27
Accepted: 2015-04-02 Published online: 2015-05-18

Abstract

AIM: To observe the effect of Survivin shRNA combined with adenomatous polyposis coli (APC) fragment on the expression of Survivin and cell proliferation in HT-29 cells.

METHODS: Lentiviral vectors for Survivin shRNA and APC fragment were constructed and transfected into HT-29 cells, alone or in combination. Cells were divided into a negative control group, an empty vector group, an shRNA group, an APC group, and an shRNA + APC group. After 48 h of infection, the Survivin mRNA and protein expression was detected by real-time PCR and Western blot, respectively. The proliferation of cells was assayed by CCK8.

Effect of lentiviral-mediated delivery of Survivin shRNA with adenomatous polyposis coli fragment in HT-29 cells

Xi-Xian Yuan, Zi-Qi Sui, Li-Ting Sun, Shuang Zhang, Yan-Tao Yang, Hong-Peng Xue, Wen-Song Ge, Feng-Rong Wang

Xi-Xian Yuan, Department of Digestive Diseases II, the First Affiliated Hospital of Jiamusi University, Jiamusi 154003, Heilongjiang Province, China
Zi-Qi Sui, Li-Ting Sun, Yan-Tao Yang, Clinical Medical College of Jiamusi University, Jiamusi 154003, Heilongjiang Province, China

同行评议者

朱建伟, 教授, 江苏南通大学附属医院普外科四病区

RESULTS: ShRNA + APC significantly decreased the expression of Survivin mRNA and protein and cell proliferation compared with the other groups ($P < 0.05$ for all).

CONCLUSION: Survivin shRNA combined with APC fragment can inhibit the expression of Survivin mRNA and protein and down-regulate cell proliferation in HT-29 cells.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Colon cancer; Survivin shRNA; APC fragment; Lentiviral vector

Yuan XX, Sui ZQ, Sun LT, Zhang S, Yang YT, Xue HP, Ge WS, Wang FR. Effect of lentiviral-mediated delivery of Survivin shRNA with adenomatous polyposis coli fragment in HT-29 cells. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(14): 2250-2255 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2250.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i14.2250>

摘要

目的: 观察Survivin shRNA、结肠腺瘤息肉易感基因(adenomatous polyposis coli, APC)片段联合对HT-29细胞Survivin表达及细胞增殖的影响。

方法: 构建Survivin shRNA慢病毒载体、APC有效片段慢病毒载体, 对HT-29细胞分别采用单慢病毒载体侵染及联合侵染。实验分阴性对照组、空载组、shRNA组、APC组、shRNA+APC联合组, 对侵染48 h后的HT-29细胞进行real-time PCR、Western blot及CCK8细胞增殖检测, 检测Survivin mRNA、蛋白表达水平及对细胞增殖的影响。

结果: (1)shRNA+APC联合组与其余各组相比, Survivin mRNA表达量显著下降($P < 0.05$); (2)shRNA+APC联合组与其余各组相比, 其Survivin蛋白抑制率明显高于其余各组($P < 0.05$); (3)shRNA+APC联合组与其余各组相比, 细胞增殖速度低于其余各组($P < 0.05$)。

结论: Survivin shRNA与APC片段联合能抑制HT-29细胞内Survivin mRNA及蛋白的表达, 同时能够抑制细胞增殖能力, 并且优于单个基因侵染。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 结肠癌; Survivin shRNA; APC有效片段;

慢病毒载体

核心提示: 双基因联合治疗对结肠癌HT-29细胞的增殖的抑制及对Survivin基因表达的抑制效果均优于单个基因治疗, 为进一步研究动物体内实验提供了一定的实验基础。同时双基因及多基因联合有望成为一种新的肿瘤治疗手段。

袁禧先, 隋子奇, 孙理婷, 张爽, 杨延涛, 薛鸿鹏, 葛文松, 王凤荣. 慢病毒介导Survivin shRNA与结肠腺瘤息肉易感基因片段联合对HT-29细胞的影响. *世界华人消化杂志* 2015; 23(14): 2250-2255 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2250.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i14.2250>

0 引言

结肠癌发病机制涉及到多个异常失活、异常表达基因的共同作用。针对于这些功能异常的基因作为靶基因对其进行纠正治疗, 可能会对结肠癌的进展产生一定影响。结肠腺瘤息肉易感基因(adenomatous polyposis coli, APC)突变导致其表达“短截型”APC蛋白, 从而激活下游Survivin基因的转录过程, 导致癌症并引起癌症的进一步进展^[1]。Survivin基因是目前发现最强的凋亡抑制因子, 通过抑制细胞凋亡并参与细胞的有丝分裂过程而发挥其功能^[2]。目前已经有学者将APC、Survivin shRNA基因利用载体分别转染结肠癌细胞后发现能够对结肠癌细胞的增殖起到抑制作用, 但将两者联合应用尚未见报道。故本研究选取了在结肠癌发生进展过程中密切相关的基因APC、Survivin, 采用干扰异常表达基因和补偿异常失活基因相结合来达到对结肠癌联合治疗, 以探求对结肠癌更加有效治疗方式。采用Survivin shRNA、APC有效片段(aa1020-1698)慢病毒载体联合侵染HT-29细胞, 来观察细胞增殖及Survivin基因在HT-29细胞内的表达水平, 从而为结肠癌双基因联合治疗提供实验依据。

1 材料和方法

1.1 材料 结肠癌HT-29细胞株、293T细胞株(中科院上海细胞所); PDS019-pL质粒(上海诺百生物公司); APC有效片段质粒(上海捷锐生物公司); McCoy's 5a培养基、DMEM培养基(美国Gibco公司); 胎牛血清(美国Gibco公司); 青霉素-链霉素(上海碧云天生物公司); 感受态细胞DH-5 α 、real-time PCR试剂盒(日本TaKaRa

■ 研发前沿

将Survivin shRNA及APC利用载体分别导入结肠癌细胞中, 已经证明能够对结肠癌细胞增殖起到一定的抑制作用。将APC有效片段导入细胞后能够使得 β -catenin表达下调。双基因联合进行基因治疗是否能够起到比单基因治疗更好的效果尚需要进一步研究。

■ 相关报道

将Survivin shRNA基因利用载体导入结肠癌细胞能够对其增殖起到抑制作用并促进结肠癌细胞的凋亡, 而将APC基因利用载体导入结肠癌细胞后也能够使细胞周期阻滞于G₂/M期, 从而抑制细胞增殖。

■ 创新亮点

我们使用RNA干扰Survivin和外界源补偿APC基因联合的方法进行基因治疗, 同时利用慢病毒载体实现两个基因在HT-29结肠癌细胞中的长期稳定表达, 为进一步构建稳转细胞株及体内动物实验提供基础。

公司); Survivin抗体、GAPDH抗体(美国Santa Cruz公司); 质粒小量抽提试剂盒(康宁生命科学公司); 引物均由上海捷瑞生物公司合成。

1.2 方法

1.2.1 shRNA质粒构建: 本课题组之前相关实验筛选出Survivin干扰效率最佳的siRNA片段为5'-ACTGGACAGAGAAAGAGCC-3'^[3], 对siRNA两端加上酶切位点, 中间加上loop序列, 设计出1对互补的shRNA oligo, 1对oligo交由上海捷瑞生物公司合成。将上述oligo退火形成双链, 用限制性内切酶BsmB I对PDS019-pL质粒单酶切, 酶切后胶回收大片段。将退火oligo与酶切后的载体用T4连接酶连接, 连接液转化感受态, 涂布于含有抗生素的LB固体培养基上, 37℃倒置培养过夜筛选出阳性克隆。挑单菌落, 质粒小抽, 送于上海捷瑞生物公司测序。Snapgene软件对测序结果进行比对, shRNA序列与设计完全一致。

1.2.2 慢病毒包装: 对shRNA慢病毒质粒、APC慢病毒质粒、空载质粒分别采用三质粒包装系统共同转染293T细胞进行慢病毒包装, 包装后进行过滤及滴度测定。

1.2.3 细胞培养及实验分组: HT-29细胞采用含10%FBS的McCoy's 5a完全培养液进行培养, 常规操作培养HT-29细胞。实验分阴性对照组、空载组、shRNA组、APC组、shRNA+APC联合组, 各组分别用对应的慢病毒载体对细胞进行侵染, 阴性对照组不做任何处理。将HT-29细胞以每孔 5×10^5 密度铺于12孔板上, 当细胞密度达70%时, 采用空载慢病毒分别以MOI值 = 0、2、5、10、30、60、120侵染HT-29细胞, 侵染过夜, 换新鲜培养液继续培养, 观察72 h阳性细胞比率及细胞生长状态, 确定最适MOI值, 以最适MOI值侵染HT-29细胞。

1.2.4 Real-time PCR测定Survivin mRNA水平: 慢病毒侵染细胞48 h后, 采用TRIzol法提取HT-29细胞总RNA, 取800 ng总RNA, 用RT-PCR试剂盒采用二步法进行反转录。反转录后, 取1 μL产物进行实时定量测定。用于扩增Survivin的引物为Sense primer: 5'-CAGATTTGAATCGCGGGACCC-3'; antisense primer: 5'-CCAAGTCTGGCTCGTTC TCAG-3'。以β-actin作内参基因, 通过Ct值进行数据分析其mRNA表达相对水平。运用

Ct值计算出各组Survivin mRNA的相对含量, 相对含量用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 来表示, $\Delta\Delta Ct = (\text{实验组Survivin平均Ct值} - \text{实验组}\beta\text{-actin平均Ct值}) - (\text{空载组Survivin平均Ct值} - \text{空载组}\beta\text{-actin平均Ct值})$ 。β-actin引物为上游引物: 5'-GTGGACATCCGCAAAGAC-3'; 下游引物: 5'-AAAGGGTGTAAACGCAACTAA-3'。

1.2.5 Western blot测定Survivin蛋白表达水平: 慢病毒侵染HT-29细胞48 h后, 用预冷的PBS液漂洗细胞, 吸取残留培养基, 向其中加入蛋白裂解液, 提取细胞总蛋白。将提取的总蛋白用BCA法测定蛋白浓度。将样品经SDS-PAGE凝胶电泳分离后条带转移至PVDF膜上, 经过洗膜、封闭缓冲液中封闭1 h、加入一抗4℃过夜、TBS洗膜3次、加二抗孵育1 h、洗膜3次过程后, 行ECL显色, 曝光胶片, 并进行光密度分析。以GAPDH作内参照, Survivin蛋白相对表达水平 = 各组条带吸光度值/GAPDH条带吸光度值。Survivin蛋白抑制率 = 1 - 实验组相对表达水平/阴性对照组相对表达水平。

1.2.6 CCK8法测定细胞增殖的变化: 提前对HT-29细胞进行CCK8预实验, 以确定加入CCK8溶液后最佳孵育时间和实验最适细胞数。待慢病毒侵染细胞48 h后, 将细胞从培养皿上消化下来, 每孔按照细胞数15000个铺于96孔板上, 待细胞贴壁后向其中分别滴加10 μL CCK8试剂, 37℃孵育, 孵育后用酶标仪测定A值, 即为0 h。按照同样的方式测定24、48、72、96 h A值。每组实验设3个复孔, 每次测定时重复3次。实验除上述5组外, 额外再设一个不含细胞的空白调零组, 以对转染病毒后的细胞增殖情况进行分析, 计算各组病毒对于细胞增殖的抑制率。根据测定A值作出细胞增殖曲线。

统计学处理 实验数据采用SPSS17.0软件进行统计, 数据以mean±SD表示, 组间数据比较采用ANOVA方差分析, 各组数据间两两比较采用SNK-q检验。以α = 0.05作为检验水准, P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 最适MOI值 经过慢病毒侵染72 h后, 观察细胞状态及荧光率, 确定慢病毒侵染HT-29的最适MOI为30。

2.2 Survivin mRNA表达水平 经过real-time

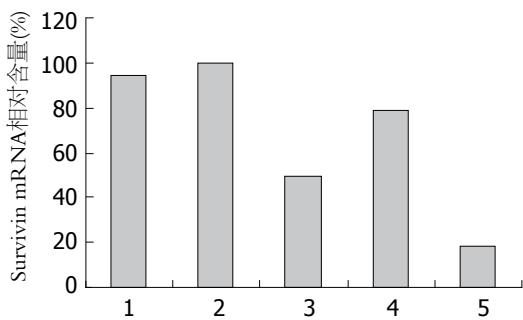


图1 各组HT-29细胞Survivin mRNA相对表达量. 1: 阴性对照组; 2: 空载组; 3: shRNA组; 4: APC组; 5: shRNA+APC联合组. APC: 结肠腺瘤易感基因.

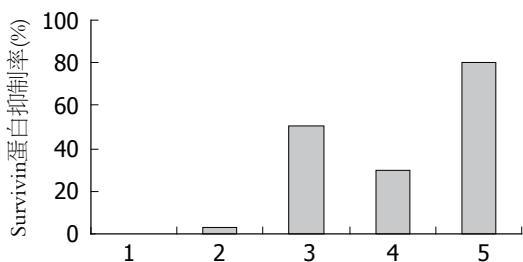


图2 各组HT-29细胞Survivin蛋白抑制率. 1: 阴性对照组; 2: 空载组; 3: shRNA组; 4: APC组; 5: shRNA+APC联合组. APC: 结肠腺瘤易感基因.

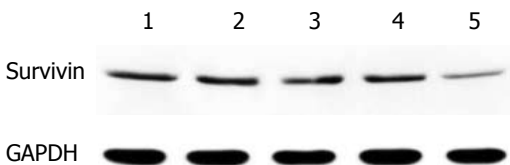


图3 Western blot检测各组HT-29细胞Survivin蛋白水平. 1: 阴性对照组; 2: 空载组; 3: shRNA组; 4: APC组; 5: shRNA+APC联合组. APC: 结肠腺瘤易感基因.

PCR进行实时定量检测Survivin基因mRNA表达水平, 将各组Survivin mRNA的Ct值进行计算 $2^{-\Delta\Delta Ct}$, 结果如图1. 结果显示, 与空载体组相比较, 阴性对照组、shRNA组、APC组、shRNA+APC联合组中Survivin mRNA表达相对含量分别为(94.17%±3.12%、49.15%±2.41%、79.05%±2.81%、18.66%±0.86%), 各组间差异具有统计学意义($P<0.05$). shRNA+APC联合组中Survivin mRNA表达量与shRNA组、APC组相比较组间差异有统计学意义($P<0.05$). shRNA+APC联合侵染HT-29后, Survivin mRNA的表达显著降低.

2.3 Survivin蛋白表达水平 蛋白印迹检测结果显示(图2, 图3), 与阴性对照组相比较, 空载组、shRNA组、APC组、shRNA+APC

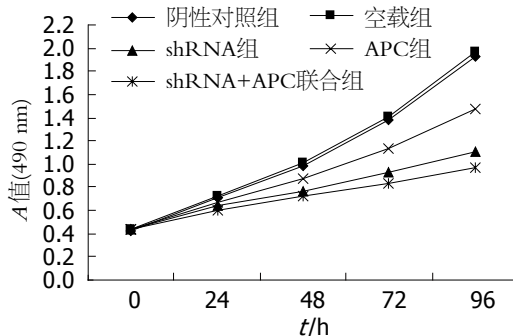


图4 各组HT-29细胞增殖曲线. APC: 结肠腺瘤易感基因.

联合组中Survivin蛋白抑制率较高(3.22%±0.46%、50.53%±1.26%、29.93%±1.41%、80.64%±1.32%), 各组间差异具有统计学意义($P<0.05$). shRNA+APC联合组中Survivin蛋白表达量与shRNA组、APC组相比较组间差异有统计学意义($P<0.05$). shRNA+APC联合侵染对于HT-29细胞Survivin蛋白的抑制最明显.

2.4 细胞增殖的变化 细胞增殖曲线(图4)显示, 慢病毒侵染HT-29细胞后, 细胞的增殖能力明显受到抑制, 并表现出时间依从性. 与阴性对照组比较, shRNA+APC联合组的24、48、72、96 h细胞增殖抑制率分别为29.7%、40.8%、53.5%、60.6%, 与shRNA组、APC组相比较, 其细胞增殖之间的差异有统计学意义($P<0.05$). shRNA+APC联合组其细胞增殖速度显著低于其余各组.

3 讨论

Wnt/ β -catenin/Tcf-4信号通路在结肠癌发生发展过程中起到重要作用^[4], APC基因作为该通路重要的调节基因, APC基因如发生突变而引起APC基因表达一种无活性的APC蛋白, 导致Axin/GSK-3/APC复合体的形成受到抑制. Axin/GSK-3/APC复合体则失去了对于信号通路中 β -catenin降解的促进作用, 从而胞浆内 β -catenin大量进入细胞核后与LEF、Tcf-4结合而进一步激活下游Survivin基因的表达^[5]. Nätke等^[6]利用载体将野生APC蛋白导入结肠癌细胞后, β -catenin大量进入细胞核的现象可被消除.

Survivin是目前发现的具有最强凋亡作用的因子, 其在正常大肠组织内不表达, 而在大肠癌组织中表达水平较高^[7]. Pavlidou等^[8]的研究表明, Survivin高表达与肿瘤的进展和转移

应用要点

RNA干扰技术已经广泛应用于恶性肿瘤的治疗领域, 基因增强能够使表达有缺陷的基因在细胞中得到表达从而发挥相应功能. 两者联合应用能够找到一条对结肠癌有效的治疗方式.

■ 名词解释

RNA干扰: 是指在进化过程中高度保守的、由双链RNA诱发的同源mRNA高效特异性降解的现象;
基因增强: 将正常功能的基因转移到有基因缺陷或基因丢失的细胞中以表达正常产物, 从而弥补缺陷基因的功能的一种基因治疗方式。

率增高、复发率增加相关。针对Survivin机制的研究表明, 一方面Survivin通过BIR的氨基酸残基同Caspase3、Caspase7相结合从而达到对Caspases蛋白酶活性的抑制, Caspases活性受到抑制, 则进一步引起肿瘤细胞的凋亡受到抑制^[9]。β-catenin作为Wnt/β-catenin信号通路的核心因子, β-catenin水平含量决定了其下游Survivin基因的表达。刘锋等^[10]的研究结果表明, 直肠癌组织中β-catenin的表达与Survivin表达具有相关性, 两者表达呈正相关。而Zhang等^[11]学者研究发现APC基因通过抑制β-catenin来达到对Survivin表达的抑制, 这样可以使肠道干细胞向肠腔迁移的进程中产生凋亡从而丧失其干细胞表型。Kim等^[12]的研究结果也同样表明, APC可以通过Wnt/β-catenin/Tcf-4信号通路来达到对Survivin表达的调节。如Survivin持续表达, 细胞凋亡会受到抑制, 进而细胞大量增殖。癌组织细胞的生长转移的基础为组织血管形成, 在血管形成的过程中血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)等因子起到重要作用。Li等^[13]研究表明, Survivin表达上调可以引起VEGF等血管形成因子表达进而促进肿瘤组织血管形成。国内孔令建等^[14]的结果也表明, Survivin可以通过环氧合酶-2(cyclooxygenase-2, COX-2)、VEGF而促进结肠癌组织血管的形成。因此能够在有效减少Survivin的表达的同时使APC过表达可能会对结肠癌的治疗起到一定的作用。

肿瘤基因治疗方法有基因增强、基因失活等。Cai等^[15]、王平等^[16]的研究表明, 将Survivin shRNA基因利用载体导入结肠癌细胞能够对其增殖起到抑制作用并促进结肠癌细胞的凋亡。Heinen等^[17]将APC基因导入结肠癌细胞后发现, 细胞周期阻滞于G₂/S期, 进而影响细胞增殖。但通过载体将两者联合导入细胞中能否取得更强的抑制效果还未见报导。故本研究选取了在结肠癌发生进展过程中密切相关的基因APC、Survivin, 采用干扰异常表达基因和补偿异常失活基因相结合来达到对结肠癌联合治疗, 以期待能够达到比单基因更佳的效果, 同时探求对结肠癌更加有效治疗方式。但由于APC蛋白分子量较大, 通过载体转染比较困难。我们在查阅资料后选取其中能发挥作用的最强功能片段(aa1020-1698)进行实验^[18]。一方面通过干扰Survivin mRNA的表达; 另外

一方面通过外源补偿APC基因以避免β-catenin解聚从而达到避免Survivin基因的激活, 间接减少Survivin的表达。

载体的选择对于基因治疗非常重要, 由于质粒载体转染效率低, 腺病毒载体所携带的目的基因不能整合到细胞的染色体上, 不能实现长期稳定的表达。因此, 我们选择侵染效率高并且能够整合到染色体上的慢病毒来实现稳定表达。本实验在之前实验筛选出的最佳siRNA片段及查阅资料的基础上, 分别构建Survivin shRNA、APC慢病毒载体, 利用慢病毒载体对HT-29细胞进行单独侵染及联合侵染。对侵染48 h瞬时表达的HT-29结肠癌细胞进行real-time PCR及Western blot后结果显示, 单独侵染组及联合侵染其Survivin基因在mRNA及蛋白水平均有一定的降低, 但联合侵染对于Survivin基因mRNA、蛋白水平的表达的抑制明显优于其余各组($P < 0.05$)。Survivin基因表达水平降低, 则使结肠癌细胞的有丝分裂过程受到抑制, 进而影响细胞的增殖速度。实验的结果也证明, Survivin shRNA+APC联合组对于HT-29细胞的增殖抑制效果最佳($P < 0.05$)。

通过本实验的研究发现, 与APC慢病毒载体、Survivin shRNA慢病毒载体单独侵染相比, 联合转染对结肠癌HT-29细胞的增殖的抑制及对Survivin基因表达的抑制效果均优于他们。双基因及多基因联合有望成为一种新的肿瘤治疗手段, 为进一步研究动物体内实验提供了一定的实验基础, 同时也为临床治疗结肠癌提供理论基础。

4 参考文献

- Liu J, Stevens J, Rote CA, Yost HJ, Hu Y, Neufeld KL, White RL, Matsunami N. Siah-1 mediates a novel beta-catenin degradation pathway linking p53 to the adenomatous polyposis coli protein. *Mol Cell* 2001; 7: 927-936 [PMID: 11389840 DOI: 10.1016/S1097-2765(01)00241-6]
- Li F, Ackermann EJ, Bennett CF, Rothermel AL, Plescia J, Tognin S, Villa A, Marchisio PC, Altieri DC. Pleiotropic cell-division defects and apoptosis induced by interference with survivin function. *Nat Cell Biol* 1999; 1: 461-466 [PMID: 10587640 DOI: 10.1038/70242]
- 袁禧先, 张爽, 徐宗云, 王凤荣, 董慧慧. 对人结肠癌细胞株HT-29转染shRNA重组质粒后Survivin基因变化的研究. *中国现代医生* 2012; 15: 1-5
- Krausova M, Korinek V. Wnt signaling in adult intestinal stem cells and cancer. *Cell Signal* 2014; 26: 570-579 [PMID: 24308963 DOI: 10.1016/j.cellsig.2013.11.032]
- Lepri SR, Zanelatto LC, da Silva PB, Sartori D,

- Ribeiro LR, Mantovani MS. Effects of genistein and daidzein on cell proliferation kinetics in HT29 colon cancer cells: the expression of CTNNBIP1 (β -catenin), APC (adenomatous polyposis coli) and BIRC5 (survivin). *Hum Cell* 2014; 27: 78-84 [PMID: 24390805 DOI: 10.1007/s13577-012-0051-6]
- 6 N  thke IS, Adams CL, Polakis P, Sellin JH, Nelson WJ. The adenomatous polyposis coli tumor suppressor protein localizes to plasma membrane sites involved in active cell migration. *J Cell Biol* 1996; 134: 165-179 [PMID: 8698812 DOI: 10.1083/jcb.134.1.165]
- 7 毛银玲, 徐刚, 孟凡玲, 姜长杰, 李志伟, 燕飞虎, 张艳桥. P-STAT5和Survivin在结肠腺癌组织中的表达及临床意义. *中国肿瘤临床* 2011; 12: 716-719
- 8 Pavlidou A, Dalamaga M, Kroupis C, Konstantoudakis G, Belimezi M, Athanasas G, Dimas K. Survivin isoforms and clinicopathological characteristics in colorectal adenocarcinomas using real-time qPCR. *World J Gastroenterol* 2011; 17: 1614-1621 [PMID: 21472129 DOI: 10.3748/wjg.v17.i12.1614]
- 9 Verdecia MA, Huang H, Dutil E, Kaiser DA, Hunter T, Noel JP. Structure of the human anti-apoptotic protein survivin reveals a dimeric arrangement. *Nat Struct Biol* 2000; 7: 602-608 [PMID: 10876248 DOI: 10.1038/76838]
- 10 刘锋, 孙凌宇, 赵亮, 于雪峰, 徐海涛. 直肠中 β -catenin与survivin的表达意义及其相互关系. *中国肿瘤临床* 2007; 13: 744-749
- 11 Zhang T, Otevrel T, Gao Z, Gao Z, Ehrlich SM, Fields JZ, Boman BM. Evidence that APC regulates survivin expression: a possible mechanism contributing to the stem cell origin of colon cancer. *Cancer Res* 2001; 61: 8664-8667 [PMID: 11751382]
- 12 Kim PJ, Plescia J, Clevers H, Fearon ER, Altieri DC. Survivin and molecular pathogenesis of colorectal cancer. *Lancet* 2003; 362: 205-209 [PMID: 12885482 DOI: 10.1016/S0140-6736(03)13910-4]
- 13 Li YH, Hu CF, Shao Q, Huang MY, Hou JH, Xie D, Zeng YX, Shao JY. Elevated expressions of survivin and VEGF protein are strong independent predictors of survival in advanced nasopharyngeal carcinoma. *J Transl Med* 2008; 6: 1 [PMID: 18171482 DOI: 10.1186/1479-5876-6-1]
- 14 孔令建, 赵晶, 曲波, 樊微微, 高善玲. Survivin、COX-2及VEGF在大肠癌中的表达及与肿瘤微血管密度的关系. *世界华人消化杂志* 2009; 17: 2048-2053
- 15 Cai M, Wang G, Tao K, Cai C. Induction of apoptosis of human colon cancer cells by siRNA recombinant expression vector targeting survivin gene. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci* 2009; 29: 45-49 [PMID: 19224161 DOI: 10.1007/s11596-009-0109-1]
- 16 王平, 肖琳, 董俊红, 李桂枝, 赵春玲, 王守训. 在SW480细胞中沉默survivin基因抑制细胞增殖及hTERT表达. *基础医学与临床* 2013; 12: 1528-1532
- 17 Heinen CD, Goss KH, Cornelius JR, Babcock GF, Knudsen ES, Kowalik T, Groden J. The APC tumor suppressor controls entry into S-phase through its ability to regulate the cyclin D/RB pathway. *Gastroenterology* 2002; 123: 751-763 [PMID: 12198702 DOI: 10.1053/gast.2002.35382]
- 18 吕梁, 霍继荣, 刘佳, 武捷, 王捷. APC不同功能区域对结肠癌细胞株HT-29中 β -连环蛋白表达的影响. *中南大学学报(医学版)* 2010; 35: 140-145

同符评价

本研究采用基因干扰和基因补偿相结合对结肠癌联合治疗, 发现能够对结肠癌细胞的增殖起到抑制作用. 本实验联合针对APC和Survivin的基因治疗, 是一个好的尝试.

编辑: 韦元涛 电编: 闫晋利



单酰基甘油脂肪酶抑制剂JZL184对结直肠癌细胞系凋亡的影响及其机制

马牧原, 白洁, 常伟龙, 陶凯雄

■背景资料

JZL184是单酰基甘油酯脂肪酶(monoacylglycerol lipase, MAGL)选择性抑制剂。MAGL是甘油三酯代谢中关键酶, 可将甘油三酯分解为游离脂肪酸并且MAGL是内大麻素系统中2-花生四烯酸水解关键酶。MAGL通过调控脂肪酸网络的或内大麻素系统影响多种肿瘤的恶性行为。

马牧原, 白洁, 常伟龙, 陶凯雄, 华中科技大学同济医学院附属协和医院胃肠外科II 湖北省武汉市 430022
马牧原, 在读博士, 主要从事胃肠道恶性肿瘤分子生物学的临床及基础研究。

国家自然科学基金资助项目, No. 81172294

作者贡献分布: 本课题由陶凯雄与马牧原设计; 研究过程由陶凯雄指导, 马牧原、白洁及常伟龙共同操作完成; 论文写作、数据分析由陶凯雄与马牧原共同完成。

通讯作者: 陶凯雄, 教授, 主任医师, 博士生导师, 430022, 湖北省武汉市汉口解放大道1277号, 华中科技大学同济医学院附属协和医院胃肠外科II. tao_kaixiong@163.com

电话: 027-85351619

收稿日期: 2015-03-05 修回日期: 2015-03-26

接受日期: 2015-04-01 在线出版日期: 2015-05-18

Effect of monoacylglycerol lipase inhibitor JZL184 on apoptosis of colorectal cancer cells

Mu-Yuan Ma, Jie Bai, Wei-Long Chang, Kai-Xiong Tao

Mu-Yuan Ma, Jie Bai, Wei-Long Chang, Kai-Xiong Tao, Department of Gastrointestinal Surgery (Division II), Union Hospital, Tongji Medical College of Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430022, Hubei Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81172294

Correspondence to: Kai-Xiong Tao, Professor, Chief Physician, Department of Gastrointestinal Surgery (Division II), Union Hospital, Tongji Medical College of Huazhong University of Science and Technology, 1277 Hankou Jiefang Avenue, Wuhan 430022, Hubei Province, China. tao_kaixiong@163.com

Received: 2015-03-05 Revised: 2015-03-26

Accepted: 2015-04-01 Published online: 2015-05-18

■同行评议者

杜雅莉, 教授, 哈尔滨医科大学附属第二医院消化内科

Abstract

AIM: To investigate whether JZL184, a monoacylglycerol lipase inhibitor, induces apoptosis

of colorectal cancer cells and to explore the possible mechanism.

METHODS: SW480 and Lovo cells were treated with JZL184, JZL184 + 5-fluorouracil (5-Fu) or 5-Fu alone for 48 h. Apoptosis was assessed by flow cytometry. The protein levels of p-AKT, p-mTOR, pro-Caspase3 and pro-Caspase8 were assessed by Western blot.

RESULTS: Treatment with JZL184 + 5-Fu increased SW480 and Lovo cell apoptosis more significantly than 5-Fu alone (apoptosis increase in SW480 cells: JZL184 + 500 $\mu\text{mol/L}$ 5-Fu 13.91% \pm 9.13%, JZL184 + 200 $\mu\text{mol/L}$ 5-Fu 26.34% \pm 13.32%, JZL184 + 100 $\mu\text{mol/L}$ 5-Fu 43.32% \pm 8.04%, JZL184 + 10 $\mu\text{mol/L}$ 5-Fu 31.4% \pm 5.82%; Lovo cells: JZL184 + 500 $\mu\text{mol/L}$ 5-Fu 17.56% \pm 8.14%, JZL184 + 200 $\mu\text{mol/L}$ 5-Fu 33.04% \pm 9.49%, JZL184 + 100 $\mu\text{mol/L}$ 5-Fu 36.91% \pm 16.63%, JZL184 + 10 $\mu\text{mol/L}$ 5-Fu 21.26% \pm 11.03%). Treatment with JZL184 significantly decreased the protein levels of p-AKT, p-mTOR, pro-Caspase3 and pro-Caspase8 in colorectal cancer SW480 and Lovo cells ($P < 0.05$).

CONCLUSION: JZL184 can inhibit the AKT-mTOR pathway and promote pro-Caspase8 and pro-Caspase3 activation to increase the apoptosis of SW480 and Lovo cells treated with 5-Fu.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Monoacylglycerol lipase; JZL184; Colorectal cancer; AKT-mTOR; Caspase8; Caspase3

Ma MY, Bai J, Chang WL, Tao KX. Effect of monoacylglycerol lipase inhibitor JZL184 on apoptosis of colorectal cancer cells. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(14): 2256-2263 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2256.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcj.v23.i14.2256>

摘要

目的: 研究JZL184对结直肠癌细胞系细胞凋亡的影响及其可能的机制。

方法: 分别用JZL184, JZL184联合不同浓度5-氟尿嘧啶(5-fluorouracil, 5-Fu)及单用5-Fu干预SW480和Lovo 48 h, 流式细胞仪检测结直肠癌细胞系SW480和Lovo细胞凋亡率变化。Western blot检测JZL184干预SW480及Lovo 48 h后p-AKT、p-mTOR、pro-Caspase3和pro-Caspase8蛋白水平的变化。

结果: 在结直肠癌细胞系SW480及Lovo中, JZL184联合5-Fu与单用5-Fu组相比细胞凋亡不同程度增加(在SW480中凋亡率提升分别为: JZL184+500 $\mu\text{mol/L}$ 5-Fu 13.91% \pm 9.13%, JZL184+200 $\mu\text{mol/L}$ 5-Fu 26.34% \pm 13.32%, JZL184+100 $\mu\text{mol/L}$ 5-Fu 43.32% \pm 8.04%, JZL184+10 $\mu\text{mol/L}$ 5-Fu 31.4% \pm 5.82%; 在Lovo中凋亡率提升分别为: JZL184+500 $\mu\text{mol/L}$ 5-Fu 17.56% \pm 8.14%, JZL184+200 $\mu\text{mol/L}$ 5-Fu 33.04% \pm 9.49%, JZL184+100 $\mu\text{mol/L}$ 5-Fu 36.91% \pm 16.63%, JZL184+10 $\mu\text{mol/L}$ 5-Fu 21.26% \pm 11.03%。与对照组相比, 10 $\mu\text{mol/L}$ JZL184可不同程度抑制结直肠癌细胞系SW480及Lovo p-AKT、p-mTOR、pro-Caspase3、pro-Caspase8蛋白水平($P<0.05$)。

结论: JZL184抑制AKT-mTOR通路及促进pro-Caspase8和pro-Caspase3裂解活化从而增强5-Fu诱导结直肠癌细胞系SW480, Lovo细胞凋亡, 提高结直肠癌细胞系对5-Fu敏感性。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 单酰基甘油脂肪酶; JZL184; 结直肠癌; AKT-mTOR; Caspase8; Caspase3

核心提示: 单酰基甘油脂肪酶抑制剂JZL184可通过活化pro-Caspase8和pro-Caspase3及抑制AKT-mTOR通路促进5-氟尿嘧啶(5-fluorouracil)诱导结直肠癌细胞系细胞凋亡增多, 提高结直肠癌细胞系对化疗药物敏感性,

因此单酰基甘油脂肪酶抑制剂是治疗结直肠癌潜在靶点而JZL184可能成为结直肠癌新的治疗手段。

马牧原, 白洁, 常伟龙, 陶凯雄. 单酰基甘油脂肪酶抑制剂JZL184对结直肠癌细胞系凋亡的影响及其机制. *世界华人消化杂志* 2015; 23(14): 2256-2263 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2256.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcj.v23.i14.2256>

0 引言

单酰基甘油脂肪酶(monoacylglycerol lipase, MAGL)是一种将三酰甘油分解为游离脂肪酸和甘油的丝氨酸水解酶^[1]。在神经系统中, MAGL是2-花生四烯酸(2-arachidonylglycerol, 2-AG)水解的关键酶^[2]。而2-AG是内源性大麻素系统组成部分, 之前研究^[3,4]发现内源性大麻素与机体脑损伤保护, 免疫应答, 炎症反应等有关。JZL184是MAGL高选择性抑制剂, 已有研究^[5]证明, JZL184可有效抑制MAGL活性, 并且有效地升高颅内2-AG水平。基于此, 对于MAGL的研究主要集中在水解2-AG及其对内大麻素系统影响^[6]。2010年, Nomura等^[7]研究发现, MAGL在一些高侵袭性肿瘤中高表达, 并且MAGL可以通过调控脂肪酸代谢网络影响肿瘤侵袭及转移。本科室之前的研究^[8]发现MAGL在大肠癌中高表达, 而且MAGL表达水平与患者BMI相关。利用siRNA及JZL184干扰大肠癌细胞系中MAGL表达, 肿瘤细胞系凋亡增多, Cyclin D1和Bcl-2表达量降低, 但是抑制MAGL活性与肿瘤凋亡的关系尚不清楚。本研究使用JZL184抑制MAGL活性, 检测JZL184联合5-氟尿嘧啶(5-fluorouracil, 5-Fu)对结直肠癌细胞系凋亡影响, 探讨JZL184对结直肠癌凋亡的作用及与相关凋亡蛋白之间的关系, 以寻找结直肠癌治疗新的靶点及措施。

1 材料和方法

1.1 材料 DMEM高糖培养基购自美国Hyclone公司; 10%胎牛血清购自美国Gibco公司; 二甲基亚砜(dimethyl sulphoxide, DMSO); 5-Fu及GAPDH一抗购自美国Sigma公司; Annexin-V FITC/PI试剂盒购自南京凯基公司; p-AKT(Ser473)、p-mTOR(Ser2448)、pro-Caspase3及pro-Caspase8一抗购自美国Cell Signal Technology公司; 过氧化物酶标记羊抗

■ 研究前沿

MAGL除了参与脂代谢及内大麻素系统调控外, 近年来研究发现MAGL与多种恶性肿瘤的细胞增殖、细胞凋亡及侵袭能力等密切相关。AKT-mTOR通路是体内重要的信号通路, 而Caspase家族是细胞凋亡过程重要组成部分, 上述两者一直是肿瘤研究的热点。

■ 相关报道

Nomura等发现MAGL调控脂肪酸网络增加多种恶性肿瘤侵袭性, Ye等研究发现MAGL在结直肠癌中高表达, 抑制MAGL基因表达可降低结直肠癌细胞系增殖能力、促使细胞周期阻滞及诱导肿瘤细胞凋亡。

兔二抗购自武汉博士德公司。

1.2 方法

1.2.1 细胞培养: 结直肠癌细胞系SW480及Lovo由武汉协和医院胃肠外科实验室存放, 培养条件10%胎牛血清, DMEM培养基, 在37℃, 50 mL/L CO₂培养箱中培养。

1.2.2 Annexin V-FITC/PI双标法检测细胞凋亡: JZL184溶解在DMSO中, 使用10 μmol/L JZL184分别联合500、200、100、10 μmol/L的5-Fu处理结直肠癌细胞系SW480, Lovo, 对照组为单用不同浓度5-Fu。干预48 h后, 胰酶消化收集各组细胞后, 按照Annexin V-FITC/PI试剂盒说明书加入相应试剂。凋亡率 = 右下象限细胞数量/上机总细胞数量。实验重复3次。凋亡提升率(%) = (实验组凋亡率-对照组凋亡率)/对照组凋亡率。

1.2.3 Western blot检测p-AKT、p-mTOR、pro-Caspase3、pro-Caspase8蛋白水平: 10 μmol/L JZL184干预结直肠癌细胞系SW480及Lovo, 48 h后提取蛋白, BCA法测定蛋白浓度。取等量蛋白样品, 依据蛋白质分子量大小分别选用6%及10%SDS-PAGE分离, 电泳后转膜, 室温封闭2 h后, 分别加入p-AKT/p-mTOR/pro-Caspase3/pro-Caspase8一抗4℃孵育过夜, 二抗室温孵育1 h, ECL发光剂发光, Bio-Red凝胶成像分析仪器扫描图像, 并利用Image Lab分析图片条带灰度。结果以GAPDH作为内参, 采用相对于对照组蛋白表达量的倍数表示。

统计学处理 所有实验重复3次, 采用SPSS18.0软件进行统计学分析, 计量资料用mean±SD表示, 组间均数比较采用单因素方差分析及t检验, P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 JZL184在结直肠癌细胞系中促进5-Fu细胞凋亡作用 与单用5-Fu组相比, JZL184联合用药组细胞凋亡率不同程度的提升。在SW480中凋亡率提升分别为: JZL184+500 μmol/L 5-Fu 13.91%±9.13%, JZL184+200 μmol/L 5-Fu 26.34%±13.32%, JZL184+100 μmol 5-Fu 43.32%±8.04%, JZL184+10 μmol 5-Fu 31.4%±5.82%; 在Lovo中凋亡率提升分别为: JZL184+500 μmol/L 5-Fu 17.56%±8.14%, JZL184+200 μmol/L 5-Fu 33.04%±9.49%, JZL184+100 μmol/L 5-Fu 36.91%±

16.63%, JZL184+10 μmol/L 5-Fu 21.26%±11.03%(图1, 2)。

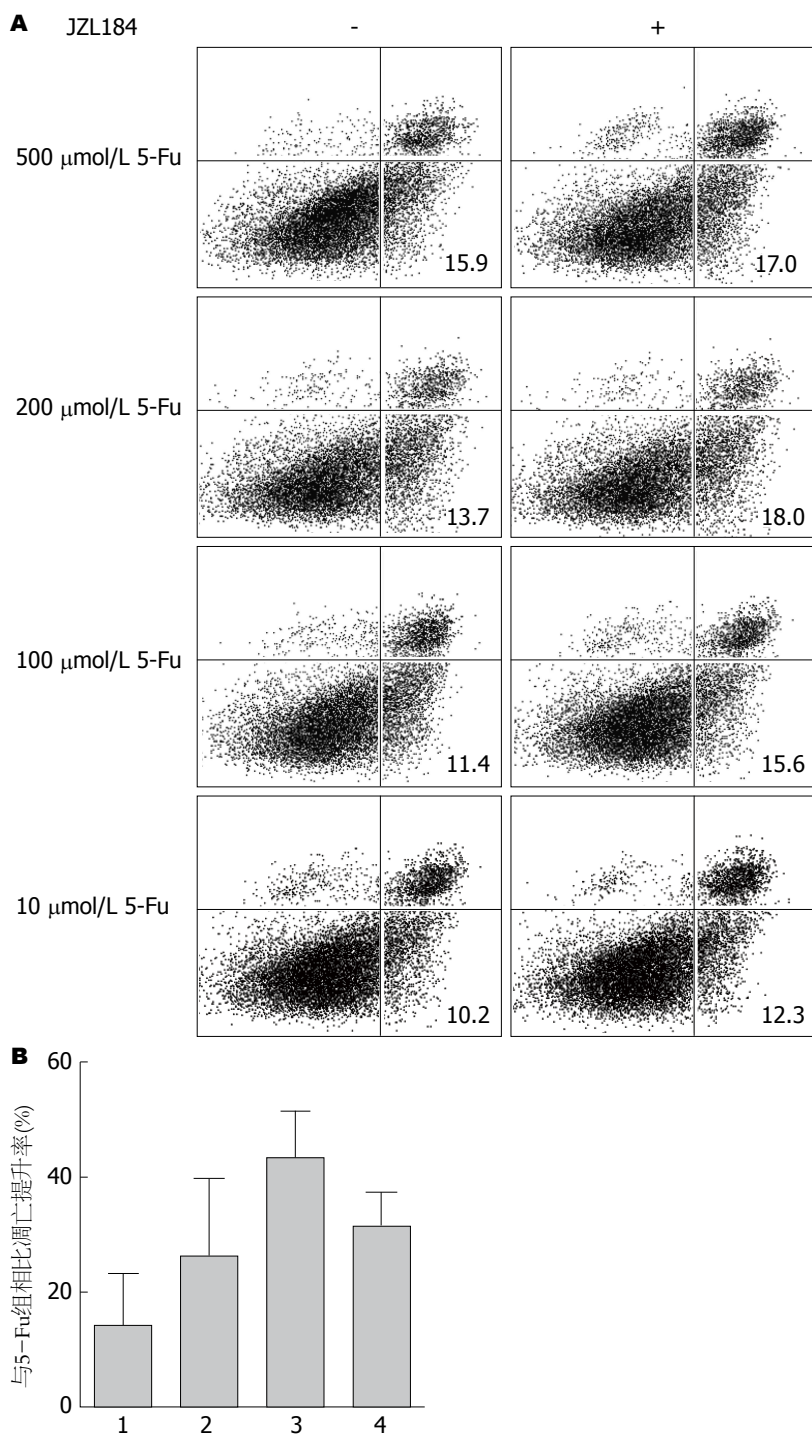
2.2 JZL184抑制结直肠癌细胞系中p-AKT和p-mTOR的蛋白水平 10 μmol/L JZL184干预结直肠癌细胞系SW480和Lovo, 与对照组相比, p-AKT蛋白相对表达量在SW480及Lovo细胞系均明显下降(P<0.05), p-mTOR蛋白相对表达量SW480及Lovo细胞系均明显下降(P<0.05)(图3)。

2.3 JZL184抑制结肠癌细胞系中pro-Caspase3及pro-Caspase8的蛋白水平 10 μmol/L JZL184干预结直肠癌细胞系SW480和Lovo, 与对照组相比, pro-Caspase3蛋白相对表达量在SW480及Lovo细胞系均明显下降(P<0.05), pro-Caspase8蛋白相对表达量SW480及Lovo细胞系均明显下降(P<0.05)(图4)。

3 讨论

MAGL作为2-AG水解关键酶, 通过影响内大麻素系统从而在外周组织及中枢神经系统发挥重要作用。最新的研究^[9-11]表明, 内大麻素系统在部分肿瘤中可以抑制癌细胞增殖, 诱导肿瘤细胞凋亡, 在肿瘤生长中影响肿瘤血管生成。Nomura等^[7]发现MAGL通过MAGL-FFA通路影响脂肪酸代谢, 从而导致一系列的脂质信号分子改变, 如溶血磷脂酰胆碱(lysophosphatidylcholine, LPC), 溶血磷脂酰乙醇胺(lysophosphatidylethanolamine, LPE), 溶血磷脂酸(lysophosphatidic, LPA)和前列腺素E2(prostaglandin E2, PGE2), 特别是PGE2和LPA在已有的研究^[12]中发现与肿瘤增殖和转移密切相关。并且Nomura等^[13]还发现在雄激素依赖的前列腺癌中, MAGL通过大麻素系统和脂肪酸网络同时影响肿瘤细胞增殖和转移。

AKT-mTOR分子通路是细胞信号分子通路的重要部分, AKT属于PI3K下游^[14], 具有两个磷酸化位点丝氨酸蛋白(Ser473)及苏氨酸蛋白(Thr308)^[15]。AKT在肿瘤细胞中作用广泛, 大肠癌中磷酸化AKT激活下游靶蛋白, 从而抑制大肠癌凋亡及促进血管生成等^[16], 并且抑制AKT磷酸化可增加结肠癌对化疗药物敏感性^[17]。mTOR与AKT同样属于丝氨酸苏氨酸蛋白家族激酶, 调控细胞生长及增殖^[18]。AKT-mTOR通路异常激活可以减少大肠癌细胞凋亡, 促进肿瘤细胞转移和侵袭^[19,20], 并且大肠癌



创新盘点

本实验中JZL184可提高结直肠癌细胞系对5-氟尿嘧啶(5-fluorouracil, 5-Fu)敏感性, 提高5-Fu诱导肿瘤细胞凋亡的能力, 并发现JZL184抑制AKT-mTOR通路并活化pro-Caspase8及pro-Caspase3, 揭示MAGL与结直肠癌凋亡及肿瘤耐药间的相关机制。

图 1 与单用5-Fu相比, 10 $\mu\text{mol/L}$ JZL184联合5-Fu诱导SW480细胞系凋亡增多. A: AnnexinV-FITC/PI双标法检测细胞凋亡; B: 与单用5-Fu相比, JZL184联合用药组对SW480细胞凋亡提升率. 1: 10 $\mu\text{mol/L}$ JZL184+500 $\mu\text{mol/L}$ 5-Fu; 2: 10 $\mu\text{mol/L}$ JZL184+200 $\mu\text{mol/L}$ 5-Fu; 3: 10 $\mu\text{mol/L}$ JZL184+100 $\mu\text{mol/L}$ 5-Fu; 4: 10 $\mu\text{mol/L}$ JZL184+10 $\mu\text{mol/L}$ 5-Fu. 5-Fu: 5-氟尿嘧啶。

组织中, p-AKT及mTOR过表达与肿瘤分期及预后有着密切的关系^[21,22]。

肿瘤发生发展与细胞凋亡之间的关系密不可分, 而Caspase家族在细胞凋亡中发挥重要作用. 这其中Caspase3作为重要凋亡执行因子, 处在凋亡级联反应下游, 他的活化可以导致细

胞凋亡不可逆转^[23]. 研究^[24]表明Caspase3活化异常与大肠癌分化程度等密切相关, 除此之外, 有研究^[25]表明在耐药细胞中Caspase3活性降低与肿瘤耐药有重要作用. 非活化形式pro-Caspase3存在于细胞中, 上游凋亡蛋白如非活化形式的pro-Caspase8自我活化后会激活其下

应用要点

目前MAGL与多种肿瘤相关但其机制仍缺乏详细的研究. 本研究发现JZL184与结直肠癌化疗药物敏感性的关系及其中可能机制, 为MAGL与结直肠癌关系提供新的思路, 并为MAGL及JZL184成为结直肠癌化疗耐药性治疗的分子靶点及治疗药物提供了一定的理论基础.

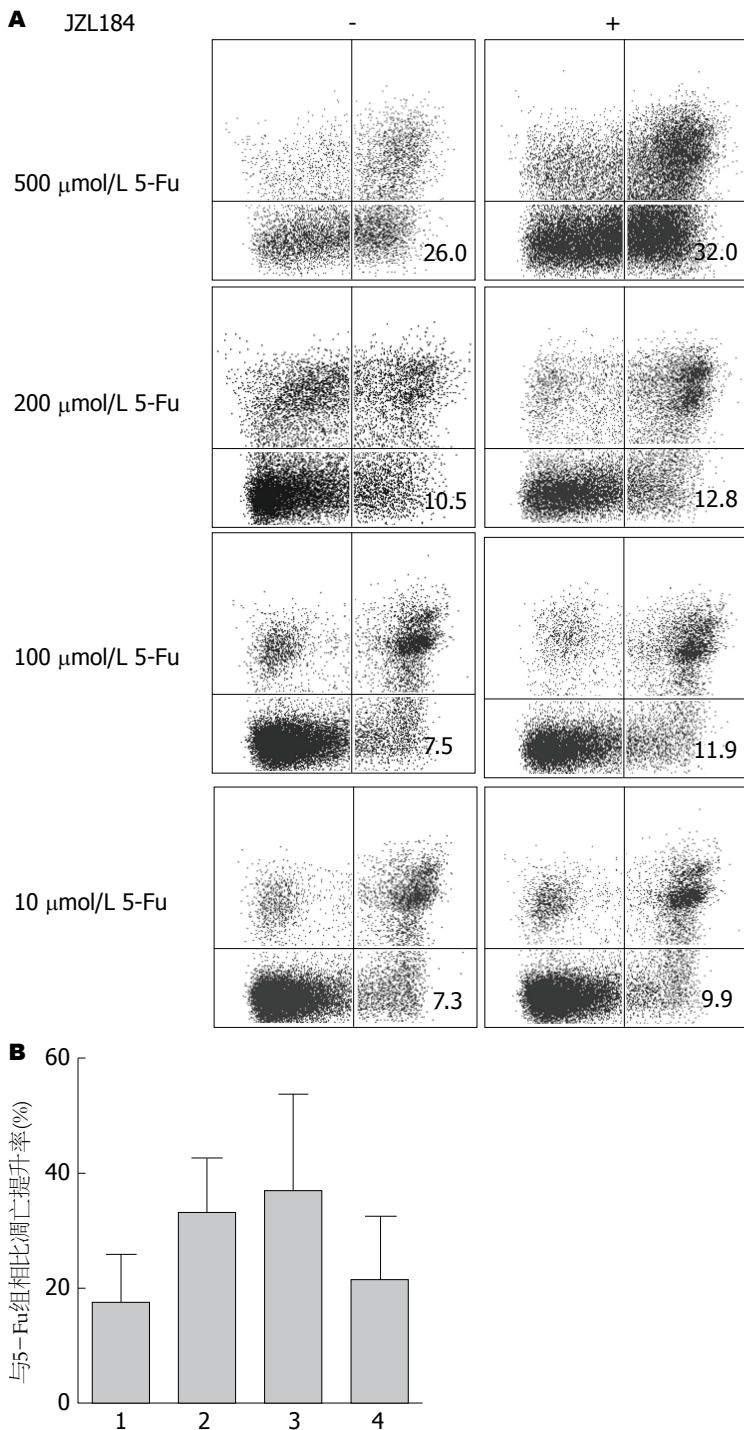


图 2 与单用5-Fu相比, 10 μmol/L JZL184联合5-Fu诱导Lovo细胞系凋亡增多. A: AnnexinV-FITC/PI双标法检测细胞凋亡; B: 与单用5-Fu相比, JZL184联合用药组对Lovo细胞凋亡提升率. 1: 10 μmol/L JZL184+500 μmol/L 5-Fu; 2: 10 μmol/L JZL184+200 μmol/L 5-Fu; 3: 10 μmol/L JZL184+100 μmol/L 5-Fu; 4: 10 μmol/L JZL184+10 μmol/L 5-Fu. 5-Fu: 5-氟尿嘧啶.

游Caspase3, 使得pro-Caspase3裂解为有催化活性的功能体, 导致细胞凋亡^[24].

本科室之前的研究^[8]表明, siRNA及JZL184干扰MAGL表达或活性会导致结直肠癌细胞系凋亡增多, 细胞增殖能力下降. 在本研究中, 我们发现, 10 μmol/L JZL184联合不同浓度5-Fu相对于单用5-Fu组, 可以导致结直肠

癌细胞系肿瘤凋亡率的不同程度提高, 这提示JZL184亦可增加结直肠癌细胞系对5-Fu的敏感性. 此外, 我们首次发现10 μmol/L JZL184干预后的结直肠癌细胞系, 其p-AKT及p-mTOR蛋白水平下降, 表明JZL184可能通过AKT-mTOR通路影响肿瘤生长及细胞凋亡并提高结直肠癌细胞对化疗药物敏感性. 并且与细胞调

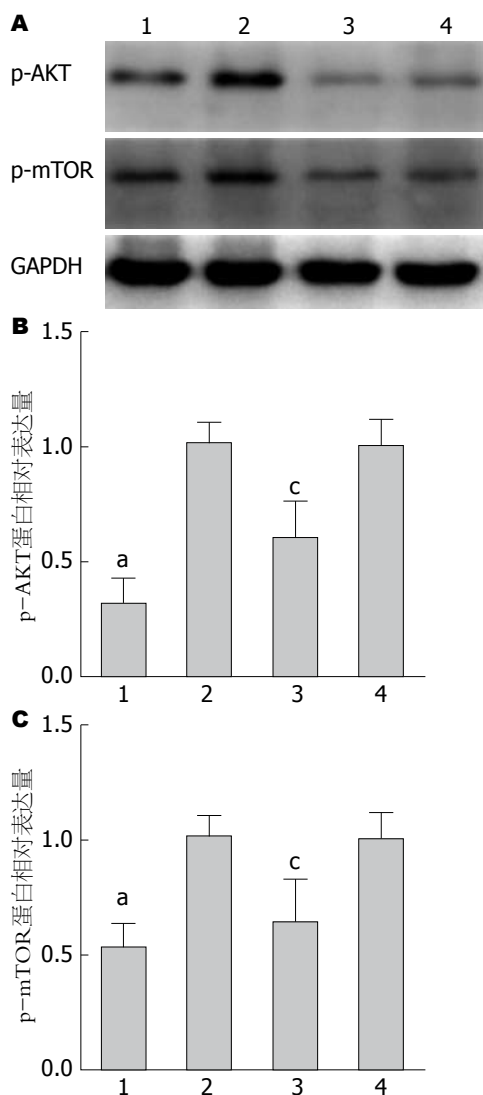


图 3 10 $\mu\text{mol/L}$ JZL184抑制SW480及Lovo中p-AKT及p-mTOR蛋白表达. A: Western blot; B: 各组蛋白中p-AKT蛋白相对表达量; C: 各组蛋白中p-mTOR蛋白相对表达量. $^{\#}P < 0.05$ vs SW480空白对照组; $^{\Delta}P < 0.05$ vs Lovo空白对照组. 1: 10 $\mu\text{mol/L}$ JZL184干预SW480; 2: SW480空白对照组; 3: 10 $\mu\text{mol/L}$ JZL184干预Lovo; 4: Lovo空白对照组.

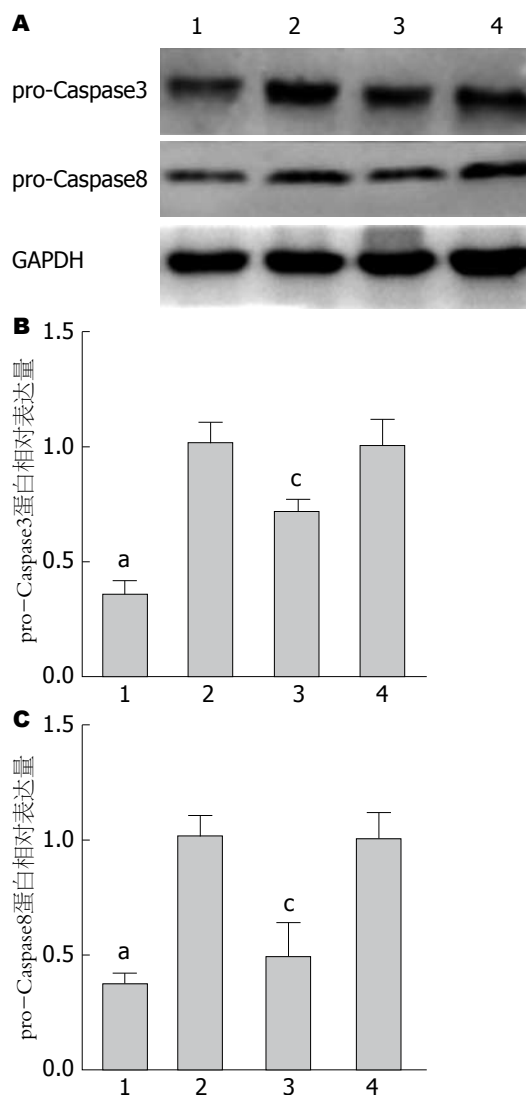


图 4 10 $\mu\text{mol/L}$ JZL184抑制SW480及Lovo中pro-Caspase3及pro-Caspase8蛋白表达. A: Western blot; B: 各组蛋白中pro-Caspase3蛋白相对表达量; C: 各组蛋白中pro-Caspase8蛋白相对表达量. $^{\#}P < 0.05$ vs SW480空白对照组; $^{\Delta}P < 0.05$ vs Lovo空白对照组. 1: 10 $\mu\text{mol/L}$ JZL184干预SW480; 2: SW480空白对照组; 3: 10 $\mu\text{mol/L}$ JZL184干预Lovo; 4: Lovo空白对照组.

■ 名词解释

Caspase8: 在体内以无活性的酶原形式(pro-Caspase8)存在于成人及除胎儿脑组织外的各种组织中,能启动死亡受体介导的凋亡; Caspase3: 是细胞凋亡重要的执行分子,在上游凋亡信号作用下,Caspase3由非活化形式的pro-Caspase3裂解为活性片段,作用于下游底物从而导致细胞凋亡.

亡密切相关的pro-Caspase3和pro-Caspase8蛋白水平下降,表明JZL184可诱导pro-Caspase8活化从而分解为活性片段,导致pro-Caspase8蛋白水平下降; pro-Caspase8裂解后进一步激活pro-Caspase3裂解活化,使得pro-Caspase3蛋白水平下降, pro-Caspase3裂解后的活性片段最终导致细胞凋亡. 而有研究^[25-29]报道证实AKT磷酸化过程可以影响Caspase8活化,并且AKT通路可以调控与Caspase8密切相关的Fas介导细胞凋亡途径,因此JZL184可能通过AKT磷酸化水平影响pro-Caspase8活化从而调控pro-Caspase3裂解活化来影响结直肠癌细胞系细胞凋亡及肿瘤耐药性.

MAGL对于肿瘤生长的影响,一方面可通过MAGL-FFA通路调控下游与肿瘤发生发展密切相关的脂质信号分子表达;另外也可以通过水解2-AG来调控内大麻素系统从而影响肿瘤生长及侵袭等. JZL184是否通过上述两种调控机制来抑制肿瘤生长目前仍不清楚,并且AKT/mTOR及pro-Caspase8/pro-Caspase3与MAGL-FFA及内大麻素系统之间关系尚不明确,这些都是我们下一步研究需要解决的问题.

总之,本研究证明JZL184联合5-Fu可诱导结直肠癌细胞系细胞凋亡增多,提高肿瘤细胞系对5-Fu敏感性, JZL184可能通过抑制AKT-

同行评价

本文探讨JZL184联合常规化疗药物5-Fu对结直肠癌细胞的影响及机制, 为结直肠癌的联合治疗方案提供理论基础, 故本文的完成具有一定的临床意义。

mTOR通路及活化pro-Caspase8和pro-Caspase3进而诱导结直肠癌细胞系细胞凋亡及抑制肿瘤耐药性。这些结果表明JZL184可能会成为治疗结直肠癌新的治疗药物, 并且MAGL可能成为结直肠癌治疗的潜在靶点。

4 参考文献

- King AR, Lodola A, Carmi C, Fu J, Mor M, Piomelli D. A critical cysteine residue in monoacylglycerol lipase is targeted by a new class of isothiazolinone-based enzyme inhibitors. *Br J Pharmacol* 2009; 157: 974-983 [PMID: 19486005 DOI: 10.1111/j.1476-5381.2009.00276.x]
- Blankman JL, Simon GM, Cravatt BF. A comprehensive profile of brain enzymes that hydrolyze the endocannabinoid 2-arachidonoylglycerol. *Chem Biol* 2007; 14: 1347-1356 [PMID: 18096503 DOI: 10.1016/j.chembiol.2007.11.006]
- Hermanson DJ, Marnett LJ. Cannabinoids, endocannabinoids, and cancer. *Cancer Metastasis Rev* 2011; 30: 599-612 [PMID: 22038019 DOI: 10.1007/s10555-011-9318-8]
- Panikashvili D, Simeonidou C, Ben-Shabat S, Hanus L, Breuer A, Mechoulam R, Shohami E. An endogenous cannabinoid (2-AG) is neuroprotective after brain injury. *Nature* 2001; 413: 527-531 [PMID: 11586361 DOI: 10.1038/35097089]
- Long JZ, Li W, Booker L, Burstyn JJ, Kinsey SG, Schlosburg JE, Pavón FJ, Serrano AM, Selley DE, Parsons LH, Lichtman AH, Cravatt BF. Selective blockade of 2-arachidonoylglycerol hydrolysis produces cannabinoid behavioral effects. *Nat Chem Biol* 2009; 5: 37-44 [PMID: 19029917 DOI: 10.1038/nchembio.129]
- Pisanti S, Picardi P, D'Alessandro A, Laezza C, Bifulco M. The endocannabinoid signaling system in cancer. *Trends Pharmacol Sci* 2013; 34: 273-282 [PMID: 23602129 DOI: 10.1016/j.tips.2013.03.003]
- Nomura DK, Long JZ, Niessen S, Hoover HS, Ng SW, Cravatt BF. Monoacylglycerol lipase regulates a fatty acid network that promotes cancer pathogenesis. *Cell* 2010; 140: 49-61 [PMID: 20079333 DOI: 10.1016/j.cell.2009.11.027]
- Ye L, Zhang B, Seviour EG, Tao KX, Liu XH, Ling Y, Chen JY, Wang GB. Monoacylglycerol lipase (MAGL) knockdown inhibits tumor cells growth in colorectal cancer. *Cancer Lett* 2011; 307: 6-17 [PMID: 21543155 DOI: 10.1016/j.canlet.2011.03.007]
- Gustafsson SB, Palmqvist R, Henriksson ML, Dahlin AM, Edin S, Jacobsson SO, Öberg Å, Fowler CJ. High tumour cannabinoid CB1 receptor immunoreactivity negatively impacts disease-specific survival in stage II microsatellite stable colorectal cancer. *PLoS One* 2011; 6: e23003 [PMID: 21901119 DOI: 10.1371/journal.pone.0023003]
- Guzmán M. Cannabinoids: potential anticancer agents. *Nat Rev Cancer* 2003; 3: 745-755 [PMID: 14570037 DOI: 10.1038/nrc1188]
- Zeebstraten EC, Benard A, Reimers MS, Schouten PC, Liefers GJ, van de Velde CJ, Kuppen PJ. The prognostic value of the apoptosis pathway in colorectal cancer: a review of the literature on biomarkers identified by immunohistochemistry. *Biomark Cancer* 2013; 5: 13-29 [PMID: 24179395 DOI: 10.4137/BIC.S11475]
- Yamada T, Sato K, Komachi M, Malchinkhuu E, Tobo M, Kimura T, Kuwabara A, Yanagita Y, Ikeya T, Tanahashi Y, Ogawa T, Ohwada S, Morishita Y, Ohta H, Im DS, Tamoto K, Tomura H, Okajima F. Lysophosphatidic acid (LPA) in malignant ascites stimulates motility of human pancreatic cancer cells through LPA1. *J Biol Chem* 2004; 279: 6595-6605 [PMID: 14660630 DOI: 10.1074/jbc.M308133200]
- Nomura DK, Lombardi DP, Chang JW, Niessen S, Ward AM, Long JZ, Hoover HH, Cravatt BF. Monoacylglycerol lipase exerts dual control over endocannabinoid and fatty acid pathways to support prostate cancer. *Chem Biol* 2011; 18: 846-856 [PMID: 21802006 DOI: 10.1016/j.chembiol.2011.05.009]
- Katso R, Okkenhaug K, Ahmadi K, White S, Timms J, Waterfield MD. Cellular function of phosphoinositide 3-kinases: implications for development, homeostasis, and cancer. *Annu Rev Cell Dev Biol* 2001; 17: 615-675 [PMID: 11687500 DOI: 10.1146/annurev.cellbio.17.1.615]
- Hill MM, Hemmings BA. Inhibition of protein kinase B/Akt. implications for cancer therapy. *Pharmacol Ther* 2002; 93: 243-251 [PMID: 12191616]
- 林绪涛, 范德军, 何晓生, 兰平. 结直肠癌预后相关分子生物学指标研究现状. *中国实用外科杂志* 2014; 34: 890-894
- Abdul-Ghani R, Serra V, Györffy B, Jürchott K, Solf A, Dietel M, Schäfer R. The PI3K inhibitor LY294002 blocks drug export from resistant colon carcinoma cells overexpressing MRP1. *Oncogene* 2006; 25: 1743-1752 [PMID: 16288223 DOI: 10.1038/sj.onc.1209201]
- 常立功, 黄培林. mTOR信号通路与大肠癌演进相关性的研究进展. *东南大学学报(医学版)* 2013; 32: 243-247
- López-Knowles E, O'Toole SA, McNeil CM, Millar EK, Qiu MR, Crea P, Daly RJ, Musgrove EA, Sutherland RL. PI3K pathway activation in breast cancer is associated with the basal-like phenotype and cancer-specific mortality. *Int J Cancer* 2010; 126: 1121-1131 [PMID: 19685490 DOI: 10.1002/ijc.24831]
- Huynh H. Molecularly targeted therapy in hepatocellular carcinoma. *Biochem Pharmacol* 2010; 80: 550-560 [PMID: 20371362 DOI: 10.1016/j.bcp.2010.03.034]
- 常志刚, 韦军民, 黄美雄, 刘亚林, 孙耀武, 杨丽. CKIP-1、p-Akt在大肠癌组织中的表达及意义. *医学研究杂志* 2013; 42: 63-67
- 汪砥, 陈健, 陈辉, 段智, 许奇美, 韦妹艳, 王亮华, 钟美佐. 瘦素与p-mTOR在大肠癌中的表达及临床意义. *中南大学学报(医学版)* 2012; 37: 233-237
- Adrain C, Brumatti G, Martin SJ. Apoptosomes: protease activation platforms to die from. *Trends Biochem Sci* 2006; 31: 243-247 [PMID: 16595176 DOI: 10.1016/j.tibs.2006.03.004]
- 董晓彤, 黄莹, 李巍, 单伟颖, 郑继宁, 陈健. Caspase3、Bcl-2的表达在结肠癌诊断中的临床意义. *世界华人消化杂志* 2013; 21: 3281-3285
- Eicher C, Dewerth A, Kirchner B, Warmann SW, Fuchs J, Armeanu-Ebinger S. Development of a drug resistance model for hepatoblastoma. *Int J Oncol* 2011; 38: 447-454 [PMID: 21132272 DOI: 10.1007/s12092-011-0447-4]

- 10.3892/ijo.2010.860]
- 26 Cohen GM. Caspases: the executioners of apoptosis. *Biochem J* 1997; 326: 1-16 [PMID: 9337844]
- 27 Cardone MH, Roy N, Stennicke HR, Salvesen GS, Franke TF, Stanbridge E, Frisch S, Reed JC. Regulation of cell death protease caspase-9 by phosphorylation. *Science* 1998; 282: 1318-1321 [PMID: 9812896]
- 28 Shim D, Kang HY, Jeon BW, Kang SS, Chang SI, Kim HY. Protein kinase B inhibits apoptosis induced by actinomycin D in ECV304 cells through phosphorylation of caspase 8. *Arch Biochem Biophys* 2004; 425: 214-220 [PMID: 15111130 DOI: 10.1016/j.abb.2004.03.028]
- 29 Li Y, Song YH, Mohler J, Delafontaine P. ANG II induces apoptosis of human vascular smooth muscle via extrinsic pathway involving inhibition of Akt phosphorylation and increased FasL expression. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2006; 290: H2116-H2123 [PMID: 16339840 DOI: 10.1152/ajpheart.00551.2005]

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

数字化钡剂造影与胃镜检查在早期食管癌诊断中的应用价值比较

解海青

背景资料

食管癌是一种常见的消化系统恶性肿瘤,患者治疗预后较差,但是患者若及早诊断并接受手术治疗则可以获得较长的生存期。因此,能否得到早期诊断,对于患者预后及生存有重要意义。

解海青,青海大学附属医院放射科 青海省西宁市 810001
解海青,主治医师,主要从事钡靶检查的研究。
作者贡献分布: 本文主要由解海青完成。
通讯作者: 解海青,主治医师,810001,青海省西宁市同仁路29号,青海大学附属医院放射科. xiehaiqingqing@163.com
电话: 0971-6162000
收稿日期: 2015-03-12 修回日期: 2015-03-31
接受日期: 2015-04-02 在线出版日期: 2015-05-18

Digital barium meal radiography vs gastroscopy for diagnosis of early esophageal cancer

Hai-Qing Xie

Hai-Qing Xie, Department of Radiology, Affiliated Hospital of Qinghai University, Xining 810001, Qinghai Province, China

Correspondence to: Hai-Qing Xie, Attending Physician, Department of Radiology, Affiliated Hospital of Qinghai University, 29 Tongren Road, Xining 810001, Qinghai Province, China. xiehaiqingqing@163.com

Received: 2015-03-12 Revised: 2015-03-31
Accepted: 2015-04-02 Published online: 2015-05-18

Abstract

AIM: To compare the application value between digital barium meal radiography and gastroscopy in diagnosing early esophageal cancer.

METHODS: One hundred and twenty-three patients with main complaints of retrosternal discomfort and obstruction feeling while swallowing who visited our hospital from January 2014 to December 2014 were included. All those cases underwent digital barium meal

radiography and gastroscopy. Then, features of the two examinations were summarized and the results were compared with histopathological biopsy results.

RESULTS: Of the 123 cases, 80 were diagnosed with early esophageal cancer by histopathological biopsy. Both digital barium meal radiography and gastroscopy had good consistency with histopathological biopsy results ($Kappa = 0.622, 0.688, P < 0.05$ for both). The sensitivity and specificity of digital barium meal radiography in diagnosing early esophageal cancer were 93.8% and 65.1%, which were comparable to those of gastroscopy (92.5% and 74.4%, respectively; $P > 0.05$ for both).

CONCLUSION: Both digital barium meal radiography and gastroscopy have good application value in diagnosing early esophageal cancer, which have good consistency with histopathological biopsy results and a high sensitivity. Clinically, appropriate examination should be selected according to patients' actual conditions.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Digital barium meal radiography; Gastroscopy; Early esophageal cancer; Diagnosis

Xie HQ. Digital barium meal radiography vs gastroscopy for diagnosis of early esophageal cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(14): 2264-2267
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2264.asp>
DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i14.2264>

同行评议者

吕宾,教授,浙江中医药大学附属医院(浙江省中医院);王健生,教授,西安交通大学医学院第一附属医院肿瘤外科

摘要

目的: 探讨比较数字化钡剂造影与胃镜检查在早期食管癌诊断中的应用价值。

方法: 选取2014-01/2014-12于青海大学附属医院放射科就诊的以胸骨后不适、吞咽梗阻感为主要临床表现的123例患者作为研究对象, 均行数字化钡剂造影与胃镜检查, 总结早期食管癌患者两种检查的检查征象, 并与病理结果进行比较。

结果: 123例患者中, 经病理检查确诊为早期食管癌者80例。进行一致性分析显示, 数字化钡剂造影检查、胃镜检查与病理检查结果一致性均为良(Kappa = 0.622、0.688, 均 $P < 0.05$)。数字化钡剂造影检查早期食管癌的灵敏度和特异度分别为93.8%和65.1%, 胃镜检查的分别为92.5%和74.4%, 两组间灵敏度和特异度比较差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。

结论: 数字化钡剂造影与胃镜检查在早期食管癌诊断中均具有良好的应用价值, 与病理结果一致性良, 诊断灵敏度高, 临床上应根据实际情况选择合适的检查。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 数字化钡剂造影; 胃镜; 早期食管癌; 诊断

核心提示: 数字化钡剂造影与胃镜检查在早期食管癌诊断中均具有良好的应用价值, 与病理结果一致性均为良, 诊断灵敏度高, 但是其临床应用也各有利弊, 临床上应根据实际情况选择合适的检查。

解海青. 数字化钡剂造影与胃镜检查在早期食管癌诊断中的应用价值比较. 世界华人消化杂志 2015; 23(14): 2264-2267
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2264.asp>
DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i14.2264>

0 引言

食管癌是临床上常见的消化系恶性肿瘤, 预后较差, 但有关数据^[1]显示, 早期食管癌通过手术治疗后的5年生存率可高达95.0%-100.0%。因此, 能否得到早期诊断, 与患者的治疗及预后密切相关。X线检查是诊断食管癌的基本检查方法, 但漏诊率高^[2]。随着数字化成像技术的迅速发展, 数字化钡剂造影逐渐应用于临床, 大大提高了早期食管癌的检出率^[3]。另外, 胃镜检

查也是诊断早期食管癌的重要方法, 但仍然存在一定的漏诊率, 且有的患者难以耐受该项检查, 在临床上应用受到一定限制^[4]。本研究旨在探讨比较数字化钡剂造影与胃镜检查在早期食管癌中的应用价值, 以期为早期食管癌的临床诊断提供一定参考依据。

1 材料和方法

1.1 材料 选取2014-01/2014-12于青海大学附属医院就诊的123例以胸骨后不适、吞咽梗阻感为主要临床表现的患者作为研究对象。纳入标准: (1)所有患者均存在胸骨后不适、吞咽梗阻感的临床表现; (2)均行数字化钡剂造影及胃镜检查, 并经活检组织病理检查明确病变。其中男72例, 女51例, 年龄46-65岁, 平均58.3岁±8.7岁。

1.2 方法 数字化钡剂造影检查: 采用数字化X线机进行多相钡剂造影, 以大口服钡法为主, 多体位摄取电子点片。选择性激光输出。胃镜检查: 采用胃镜进行直观检查, 并对可疑病变部位取活检进行病理组织检查。总结两种检查手段的检查征象, 进行数字化钡剂造影、胃镜检查与活检组织病理学检查结果的一致性检验, 并比较两种检查之间诊断早期食管癌的灵敏度及特异度。

统计学处理 采用SPSS16.0统计软件给予数据分析。一致性检验采用Kappa检验(优: 0.81-1.00; 良: 0.61-0.80; 中: 0.41-0.60; 一般: 0.21-0.40; 差: 低于0.20), 灵敏度及特异度比较采用 χ^2 检验, 当 $P < 0.05$ 为差异存在统计学意义。

2 结果

2.1 早期食管癌的检查征象 数字化钡剂造影检查可表现为: (1)食管黏膜皱襞改变: 可表现为局部黏膜皱襞增粗、紊乱、不连续, 或扭曲成地图样, 皱襞毛糙而缺乏规则性; (2)局限性龛影形成: 在增粗的食管黏膜表面出现单发、或者多发的小溃疡, 管腔出现局部痉挛; (3)局限性充盈缺损, 一般情况下缺损上下缘与正常的食管管壁具有较清楚的分界; (4)局限性管壁僵硬或小锯齿状改变: 食管管壁局部痉挛收缩, 凹陷, 管腔出现局限性的舒张度降低, 在低张状态下, 管壁柔软而表现出边缘毛糙或锯齿状改变; (5)钡剂在病变部位局部流空缓慢, 而且少量钡剂滞留于食管壁而导致管壁失去正常的柔滑边缘。

■ 研究前沿

尽早手术治疗使食管癌疗效及预后的关键因素, 不但可以使患者疗效较好, 生存期长, 患者预后及生活质量也较高。食管癌早期诊断对于患者能否尽早接受手术具有决定性意义。因此早期而准确的食管癌诊断方法一直临床研究探索的热点问题之一。

■ 相关报道

早期临床工作中, 普通的X线钡剂造影检查在早期食管癌的诊断中广泛应用, 但漏诊率高。数字化钡剂造影能够利用数字成像多相钡剂造影, 电子点片、X线片摄影获得更多的图像诊断信息, 在提高早期食管癌检出率方面表现出明显优势, 逐渐在临床上推广应用。胃镜检查是诊断食管癌的重要手段, 能够通过微型摄像机采集图像信息, 有助于发现早期病变, 在早期食管癌的诊断中具有肯定的应用价值。

创新亮点

尽管数字化钡剂造影与胃镜检查在食管癌诊断中均有所应用,然而,到目前为止,关于二者的比较分析却较少,给临床早期食管癌诊断方法的选择带来一定困难,尚需进一步研究。

表 1 数字化钡剂造影检查与组织病理检查结果比较 (n)

数字化钡剂造影检查	组织病理检查		合计
	阳性	阴性	
阳性	75	15	90
阴性	5	28	33
合计	80	43	123
Kappa值	0.622		
P值	<0.05		

表 2 胃镜检查与组织病理检查结果比较 (n)

胃镜检查	组织病理检查		合计
	阳性	阴性	
阳性	74	11	85
阴性	6	32	38
合计	80	43	123
Kappa值	0.688		
P值	<0.05		

胃镜检查可表现为: (1)病变表面粗糙浑浊,血管纹理模糊; (2)食管黏膜潮红充血糜烂,周围边界清晰,触之容易出血; (3)食管壁黏膜局部斑块状糜烂,或形成浅表性溃疡; (4)食管壁黏膜隆起,其表面或光滑或糜烂,颜色与周围黏膜稍有不同; (5)食管壁黏膜出现虫蚀样改变,稍凹陷,有白苔覆盖,冲洗后病变部位潮红或出血,边界不规则。

2.2 活检组织病理检查确诊结果 123例患者中,活检组织病理检查结果确诊为食管癌者80例,确诊率为65.0%。

2.3 数字化钡剂造影检查与组织病理结果比较 数字化钡剂造影检查与组织病理检查结果一致性良(Kappa = 0.622, $P < 0.05$)(表1)。

2.4 胃镜检查与组织病理结果比较 胃镜检查与组织病理检查结果一致性良(Kappa = 0.688, $P < 0.05$)(表2)。

2.5 两组检查灵敏度及特异度比较 数字化钡剂造影检查的灵敏度和特异度分别为93.8%和65.1%,胃镜检查的分别为92.5%和74.4%,两组间灵敏度和特异度检查差异均无统计学意义($\chi^2 = 0.098, 0.882, P = 0.75, 0.35$)。

3 讨论

早期食管癌是指肿瘤病灶局限于黏膜或者黏膜下层,一般无淋巴结转移,病变小,常缺乏典

型临床症状,容易误诊和漏诊,从而使患者失去最佳的手术时间而缩短生存时间^[5-7]。因此,如何提高早期食管癌的诊断率,对患者的治疗及预后均具有重要临床意义。

早期临床工作中,普通的X线钡剂造影检查在早期食管癌的诊断中广泛应用,但漏诊率高。随着数字化成像技术的发展,数字化钡剂造影检查逐渐应用于早期食管癌的诊断中。该项检查能够利用数字成像多相钡剂造影,电子点片、X线片摄影获得更多的图像诊断信息,在提高早期食管癌检出率方面表现出明显优势^[8-10]。胃镜检查是诊断食管癌的重要手段,能够通过微型摄像机采集图像信息,并经处理器和高分辨率监视器放大显示组织的清晰形态,有助于发现早期病变,在早期食管癌的诊断中具有肯定的应用价值^[11-13]。

本研究中,123例以胸骨后不适及吞咽梗阻感为主要临床表现的患者中,活检组织病理检查结果确诊为食管癌者80例,确诊率为65.0%。分别进行数字化钡剂造影和胃镜检查,其中早期食管癌在数字化钡剂造影中的征象主要为食管黏膜皱襞改变,局限性龛影形成,局限性充盈缺损,局限性管壁僵硬或小锯齿状改变和钡剂在病变部位局部流空缓慢等,而胃镜下主要表现为病变表面粗糙浑浊,血管纹理模糊,食管黏膜潮红充血糜烂,触之容易出血;食管壁黏膜局部糜烂溃疡,食管壁黏膜隆起,食管壁黏膜虫蚀样改变等。进行一致性检验显示,数字化钡剂造影检查与胃镜检查与病理检查结果的一致性均为良(Kappa = 0.622, 0.688)。数字化钡剂造影检查早期食管癌的灵敏度和特异度分别为93.8%和65.1%,胃镜检查的分别为92.5%和74.4%,两组间灵敏度和特异度检查比较无统计学差异,结果表明两种检查在早期食管癌诊断中均具有良好的应用价值,与病理结果一致性良,诊断灵敏度高。

当然,两种检查各有利弊。数字化钡剂造影检查能够较好的显示黏膜病变、肿瘤病灶的长度,而且能够动态观察食管壁的运动状态,可以良好地显示食管与周围组织的关系^[14]。有研究^[15]显示,数字化钡剂造影检查在确定早期食管癌病灶长度方面显著优于胃镜。但是,该项检查不能获得直观的病变图像信息。而胃镜检查直观性强,图像信息及特异性高于钡剂造影检查,但是该项检查为侵入性检查,禁忌证多,

应用要点

数字化钡剂造影检查能够较好的显示黏膜病变、肿瘤病灶的长度,而且能够动态观察食管壁的运动状态,可以良好地显示食管与周围组织的关系,唯一不足是不能获得直观的病变图像信息。胃镜检查直观性强,图像信息及特异性高于钡剂造影检查,但是禁忌证多,尤其不适用于年老体弱等耐受性差的患者。

尤其不适用于年老体弱等耐受性差的患者^[16,17]. 因此, 在临床实际工作中, 应从多个方面评估, 选择合适的检查方式, 达到最大临床获益.

总之, 数字化钡剂造影与胃镜检查在早期食管癌诊断中均具有良好的应用价值, 与病理结果一致性良, 诊断灵敏度高, 临床上应根据实际情况选择合适的检查.

4 参考文献

- 1 于忆, 郝燕, 张婷, 杨巧兰, 冯彦虎, 王乡. 早期食管癌内镜下特点分析. 兰州大学学报(医学版) 2013; 39: 43-46
- 2 张征宇, 杨宪峰. 平板型数字胃肠机在早期食管癌诊断中的价值. 中国现代医药杂志 2011; 13: 3-5
- 3 陈浪, 胡道予, 张菁, 李晓白. 实时数字采集电影回放技术对食管病变的诊断价值. 放射学实践 2008; 23: 324-327
- 4 翟建欣. 168例早期食管癌的胃镜下表现与分析. 医药前沿 2014; (17): 286-287
- 5 高晓燕, 单宏波, 李茵, 罗广裕, 张蓉, 徐国良. 内镜黏膜下隧道法切除早期食管癌及癌前病变的应用分析. 临床外科杂志 2012; 20: 491-492
- 6 杨清杰, 张强, 郭明等. 胸段食管癌腹部淋巴结转移规律临床分析. 中国肿瘤临床 2014; 41: 1108-1110

- 7 Schmidt T, Lordick F, Herrmann K, Ott K. Value of functional imaging by PET in esophageal cancer. *J Natl Compr Canc Netw* 2015; 13: 239-247 [PMID: 25691614]
- 8 洪璧楷, 郭岳霖, 肖叶玉, 肖榜喜. 数字X线摄影对早期食管癌的诊断价值. 实用医学影像杂志 2006; 7: 161-163
- 9 陈世孝, 罗贤斌, 陈华平. 食管癌早期数字X射线钡剂造影影像表现分析. 实用医院临床杂志 2011; 8: 42-44
- 10 董维松. X线钡剂造影对早期食管癌的诊断价值. 昆明医学院学报 2008; 29: 170-171
- 11 宋远昌. 胃镜检查对早期食管癌患者的临床应用分析. 医学信息 2013; 26: 626-627
- 12 李鹏, 张澍田, 王拥军, 吕富靖, 李巍, 王青缸, 赵海英, 刘萱, 宗晔, 周巧直, 焦月, 郝建宇, 冀明, 吴映冬, 于中麟. 中国武安市食管癌高发区胃镜普查初步研究. 首都医科大学学报 2010; 31: 339-342
- 13 白梅, 彭贵勇, 李向红. 食管多发癌胃镜诊断分析. 第三军医大学学报 2007; 29: 1876, 1885
- 14 芦春花, 陈擘, 李晓, 张文昌, 肖新兰. X线钡剂造影与内镜检查对早期食管癌的诊断价值. 江西医学院学报 2003; 43: 134, 136
- 15 杜琪, 李强, 彭景菊. X线钡餐诊断食管癌与胃镜检查对比研究. 河南外科学杂志 2004; 10: F004
- 16 魏冰冰. 胃镜在食管癌诊断中的优势. 健康之路 2014; (12): 163
- 17 郭丽梅, 郭江川, 耿昌友, 夏林. 48例早期食管癌的胃镜检查与分析. 医药前沿 2014; (17): 24-25

■名词解释

数字化钡剂造影: 是利用数字化技术, 进行数字成像多相钡剂造影, 并获得电子点片、X线片摄影获得更多的图像诊断信息进行疾病很短.

■同行评价

文章创新性较强, 比较了新兴技术数字化钡剂造影与常规胃镜检查在早期食管癌中的诊断价值, 给临床诊断提供了一定理论依据.

编辑: 韦元涛 电编: 闫晋利



CT血管造影成像对门脉高压症胃底静脉曲张分流状态的评估价值

吴琼, 吴兴旺, 许建明, 孔德润

■背景资料

相当一部分门脉高压患者被发现存在胃底静脉曲张。对于胃底静脉曲张胃镜下所见的曲张静脉常为巨大曲张静脉球的冰山一角。加之胃底静脉曲张存在不同分流特征, 治疗方案的选择以及影响治疗预后的因素也更为复杂。因此治疗前对于门-体间静脉侧枝循环进行较为准确的评估以及分析, 对于该类患者诊断、治疗以及预后评估意义重大。

吴琼, 许建明, 孔德润, 安徽医科大学附属第一医院消化内科 安徽省合肥市 230001

吴兴旺, 安徽医科大学附属第一医院影像科 安徽省合肥市 230001

吴琼, 在读硕士, 主要从事肝硬化门脉高压的相关研究。

国家自然科学基金资助项目, No. 81271736

作者贡献分布: 吴琼负责数据收集分析以及论文写作; 吴兴旺负责影像资料审核; 许建明与孔德润负责课题设计。

通讯作者: 孔德润, 教授, 主任医师, 硕士生导师, 230001, 安徽省合肥市梅山路81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: 2014-12-09 修回日期: 2014-12-29

接受日期: 2015-04-08 在线出版日期: 2015-05-18

Value of computed tomography angiography in assessment of shunts associated with gastric fundal varices in patients with portal hypertension

Qiong Wu, Xing-Wang Wu, Jian-Ming Xu, De-Run Kong

Qiong Wu, Jian-Ming Xu, De-Run Kong, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230001, Anhui Province, China
Xing-Wang Wu, Department of Radiology, the First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230001, Anhui Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81271736

Correspondence to: De-Run Kong, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, 81 Meishan Road, Hefei 230001, Anhui Province, China. kongderun168@163.com

Received: 2014-12-09 Revised: 2014-12-29

Accepted: 2015-04-08 Published online: 2015-05-18

Abstract

AIM: To assess the value of computed tomography

(CT) angiography (CTA) in the evaluation of shunts associated with gastric varices in patients with portal hypertension.

METHODS: Forty cirrhotic patients participated in this retrospective study from January 2011 to June 2014 at our hospital. All patients underwent CTA and endoscopy. Endoscopic types and the blood supply revealed by CTA were recorded. The vessel diameter of the portal system and the characteristics of shunts were also recorded. The shunt status was then assessed comprehensively.

RESULTS: Of the forty patients who underwent CTA, gastric fundal varices was detected by CTA in all patients, but was not detected by endoscopy in two cases. The two modalities had a significant difference in the detection of gastric fundal varices ($\text{Kappa} = 0.870, P < 0.01$). CTA revealed that GOV2 and IGV types were more likely to have gastric and (or) splenorenal shunts (60.87%). A total of 19 cases had the presence of gastric/splenorenal shunts, and their mean portal vein diameter was $1.39 \text{ cm} \pm 0.25 \text{ cm}$. In cases without gastric/splenorenal shunts, the mean portal vein diameter was $1.56 \text{ cm} \pm 0.31 \text{ cm}$. The CTA examination found that the shunt diameter of some FVs was larger than 5 mm. Five cases underwent transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS) occlusion therapy, and all symptoms were under control. For patients without shunt or with small-diameter shunts, tissue glue injection was given by endoscopy, and no emboli were seen in these patients.

■同行评议者

刘连新, 教授, 哈尔滨医科大学第一临床医学院;
谭学瑞, 教授, 汕头大学医学院第一附属医院内科

CONCLUSION: CTA can display the type and characteristics of collateral circulation of gastric varices, which is of great value for prognosis evaluation and treatment selection.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Portal hypertension; Esophageal gastric fundal varices; Multi-slice spiral CT portal angiography

Wu Q, Wu XW, Xu JM, Kong DR. Value of computed tomography angiography in assessment of shunts associated with gastric fundal varices in patients with portal hypertension. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(14): 2268-2273 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2268.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i14.2268>

摘要

目的: 探讨CT门静脉成像(computed tomography angiography, CTA)在门脉高压合并胃底静脉曲张(gastric fundal varices)患者的分流状态的评估以及治疗方案的选择价值。

方法: 回顾性分析2011-01/2014-06安徽医科大学附属第一医院诊断门脉高压症患者40例, 分别进行内镜以及CTA检查, 记录内镜下分型以及CTA血供, 测量门脉系统血管直径, 记录分流道特点, 综合评估分流道状态。相关数据进行进一步统计学分析。

结果: 40例患者均存在胃底静脉曲张, 其中两例CTA提示胃底静脉曲张而内镜检查未发现。CTA和内镜检查对于曲张胃底静脉的形态对照的一致性检验(Kappa = 0.870), 差异有统计学意义(P<0.01)。GOV2型和IGV型伴胃和/或脾-肾分流的几率较大, 达到60.87%。本组病例中, 存在胃/脾-肾分流道的19例, 门静脉直径平均为1.39 cm±0.25 cm; 余无胃/脾-肾分流道形成, 门静脉直径的平均值1.56 cm±0.31 cm。其中有5例分流道直径>5 mm患者选择了经颈静脉肝内门体分流术(transjugular intrahepatic portosystemic shunt, TIPS)治疗合并分流道封堵术, 患者症状均得到控制。对于无分流道以及分流道直径较小患者使用组织胶治疗胃底静脉曲张, 术后观察未有出现组织黏合剂栓塞情况, 治疗安全有效。

结论: CTA可显示胃底静脉曲张侧枝循环的类型及特点, 而分流状态的评估对于该类患

者治疗方案的选择以及预后评估有着重要价值。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 门脉高压; 食管胃底静脉曲张; 多排螺旋CT门静脉成像

核心提示: 应用CT血管造影成像(computed tomographic angiography, CTA)影像学检查, 了解患者食管胃底静脉曲张位置、范围、直径以及有无分流道, 相关检查结果与胃镜做比较, 评价CTA检查准确性以及结果对于临床诊治方案选择的指导作用。

吴琼, 吴兴旺, 许建明, 孔德润. CT血管造影成像对门脉高压症胃底静脉曲张分流状态的评估价值. *世界华人消化杂志* 2015; 23(14): 2268-2273 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2268.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i14.2268>

0 引言

门脉高压症是肝硬化最常见并发症, 主要表现为脾脏增大和门静脉体循环分流, 而门体分流引起的上消化道大出血往往病情危重, 可造成患者死亡。其中约有22%-57%的门脉高压患者被发现存在胃底静脉曲张^[1,2]。对于胃底静脉曲张胃镜下所见的曲张静脉常为巨大曲张静脉球的冰山一角。由于胃底静脉曲张存在不同分流特征, 存在明显分流道且分流道内径较大的患者进行内镜下组织胶治疗会出现体循环栓塞等较严重并发症, 因此对于该类患者, 治疗方案的选择较食管静脉曲张患者更为复杂且影响治疗预后的因素也更为复杂。因此治疗前对于门-体间静脉侧枝循环进行较为准确的评估以及分析, 对于该类患者诊断、治疗以及预后评估意义重大。临床常用的内镜检查方法虽然可以直观诊断黏膜表面静脉曲张的程度及部位, 但对静脉曲张的分流状态无法识别。作为一种无创性检查, CT血管造影成像(computed tomographic angiography, CTA)是近几年来迅速发展起来的依靠多层螺旋CT技术和实时3D等多种强大的后处理功能的放射学新技术^[3]。门脉CTA可以基本清楚显示门脉系统及其各分支血管(门静脉主干、肠系膜上静脉、脾静脉等)的形态、血流走向、较为精确测量门脉以及分流道血管内径, 并且显示是否

■ 研究前沿

计算机断层扫描(computed tomography, CT)血管造影成像是近几年来迅速发展起来的依靠多层螺旋CT技术和实时3D等多种强大的后处理功能的放射学新技术。门脉CT血管造影成像(computed tomographic angiography, CTA)可以基本清楚显示门脉系统及其各分支血管(门静脉主干、肠系膜上静脉、脾静脉等)的形态、血流走向、较为精确测量门脉以及分流道血管内径, 并且显示是否存在门脉分流或其他病理情况。对于门脉高压患者的侧枝循环评估具有重要价值。

■ 相关报道

目前国内外对于门脉高压患者合并胃底静脉曲张者的治疗方案较多, 如何正确选择合适方案是临床诊治难点. CTA检查可清晰显示侧枝循环以及有无分流道. 目前已有日本学者针对存在胃肾分流道患者采用BRTO介入治疗, 而国内多采用TIPS治疗方案.

存在门脉分流或其他病理情况^[4-8]. 本文回顾性分析安徽医科大学第一附属医院40例门脉高压胃底静脉曲张患者多排螺旋CTA表现, 依据不同的分流状态, 分别采取内镜治疗或TIPS治疗, 至今取得较好疗效, 未发生严重血管栓塞. 下面我们初步评估CTA检查的临床意义.

1 材料和方法

1.1 材料 搜集2011-01/2014-06经过临床和影像学(包括肝脏超声或者胃镜)检查, 诊断门脉高压并均存在胃底静脉曲张患者40例, 其中男32例, 女8例, 年龄35-83岁, 平均58.6岁±12.1岁. 肝功能Child-Pugh分级: A级16例、B级14例、C级10例. 乙型肝炎后肝硬化20例、原发性胆汁性肝硬化3例、酒精性肝硬化3例、混合性肝硬化5例(其中酒精性肝硬化合并丙型肝炎1例、酒精性肝硬化合并血吸虫2例、丙型肝炎合并乙型肝炎后肝硬化2例)、隐源性肝硬化5例. 合并肝癌2例, 脾静脉近端血栓形成所致的左源性门脉高压2例, 布加综合征混合型1例, 骨髓纤维化引起的继发性肝硬化1例; 呕血和/或便血史36例, 占90%; 伴腹水15例. CT采用GE CT Lightspeed Ultra 64层螺旋CT系列扫描机(德国).

1.2 方法

1.2.1 CT检查: 首先进行常规准备, 经前臂使用高压注射器以4 mL/s速率注射非离子对比剂(300 mgI/mL)约为100 mL, 扫描范围从气管分叉至髂骨翼水平. 扫描后对原始数据进行薄层重建并传至GE ADW 4.2工作站进行后处理并行图像重组. 重组采用多平面最大密度投影(maximum intensity projection, MIP)法, 对所有病例的门静脉系统进行三维重组以及多角度容积再现观察, 包括门静脉主干及分支血管、肠系膜上静脉、脾静脉、胃曲张静脉, 有分流者包括观察脾肾以及胃肾分流道.

1.2.2 检查过程: 由2名医师独立阅片记录胃底静脉曲张血供来源以及主要门静脉主干和主要分支血管内径、有无分流道形成. 并比较两者检查结果对于胃底静脉曲张形态、部分的相关性进行统计分析. 对存在意见不统一者, 经协商取得一致. 对于主要血管内径测量部位的选择: 门静脉主干取中段, 肠系膜上静脉取远离门静脉汇入处10 mm, 脾静脉取距离脾门处10 mm. 根据CTA检查结果初步了解患者门

脉侧枝循环形成情况, 对于不同血供来源的胃底静脉曲张进行分类, 观察胃镜下静脉曲张形态, 寻找规律. 了解门脉系统内有无血管栓塞以及血管内血栓形成, 根据以上步骤初步明确部分患者胃底静脉曲张病因, 结合胃镜以及肝脏B超以及肝肾功相关检查结果制定治疗方案, 观察近期治疗效果.

1.2.3 胃静脉曲张分型: 内镜下胃底静脉曲张的分型, 根据Sarin等^[2]的描述, 分为三种类型: 迂曲型(曲张静脉呈蔓状隆起于胃黏膜表面, 往往与胃皱襞黏膜难以区分)、结节型(数个结节状曲张静脉突出于胃黏膜表面)、瘤型(较大的孤立或者多个曲张静脉团, 直径>2 cm).

有学者^[9]经研究观察, 胃底静脉曲张的血供来源分为四种类型. 胃左静脉(left gastric vein, LGV)、胃短静脉(short gastric vein, SGV)和/或胃后静脉(posterior gastric vein, PGV), 以为胃左静脉为主[LGV>PGV和/或SGV], 以胃短和/或胃后静脉为主[PGV和/或SGV>LGV].

统计学处理 采用SPSS17.0软件进行统计学分析. 计量资料均mean±SD表示. 计数资料以百分率表示. CTA血供与内镜下静脉曲张表现分型比较采用Kappa一致性检验. $P<0.05$ 为差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 胃底静脉曲张的形态以及门-体静脉间侧枝循环血供在CTA与胃镜下表现 根据CTA检查结果, 胃底静脉曲张的血供来源: 源于LGV 18例; 来源以LGV为主[LGV>PGV和/或SGV]6例, 以PGV和/或SGV为主[PGV和/或SGV>LGV]9例, 源于PGV和/或SGV 7例(表1).

GV在胃镜下按照部位分型为GOV1型15例, GOV2型13例, IGV型10例. 其余两例内镜下表现仅为食管静脉曲张, 未见有胃曲张静脉. 其中观察到存在胃底静脉曲张的胃镜下形态: 迂曲型17例, 结节型13例, 瘤型8例.

胃底静脉曲张在内镜下表现为迂曲型的17例中, CTA表现为迂曲型14例, 结节型3例; 内镜下表现为结节型13例中, CTA表现为结节型12例, 迂曲型1例; 内镜下表现为瘤型的8例中, CTA与胃镜表现一致, 均为8例. 根据以上结果两项检查方法对于的胃底静脉曲张形态检对照比较一致性的检验结果为: $Kappa =$

表 1 CTA血供与内镜下曲张静脉表现分型比较

CTA血供	胃镜表现分型(n)			
	GOV1	GOV2	IGV	合计
LGV	8	3	0	11
LGV>PGV和/或SGV	5	2	0	7
PGV和/或SGV>LGV	2	6	4	12
PGV和/或SGV	0	2	6	8
合计	15	13	10	38

LGV: 胃左静脉; SGV: 胃短静脉; PGV: 胃后静脉; CTA: CT血管造影成像.

0.837, $P < 0.01$, 差异有明显统计学意义. 两种检查方法兑取胃底曲张静脉的形态一致性较好.

2.2 胃底曲张静脉Sarin分型及存在分流道的胃底曲张静脉的血供特点. 依据胃镜下的胃底曲张静脉表现进行分型后, 各类型胃底曲张静脉在CTA上的血供来源情况均有不同(表1). 在合并存在胃和/或脾-肾分流的胃底曲张静脉中: GOV1型15例, 伴分流者5例; GOV2型13例, 伴分流者7例; IGV型10例, 伴分流者7例. 2例胃镜下未发现胃底静脉曲张, 而CTA检查提示胃底静脉曲张患者未见分流道形成. 可见IGV型伴有分流的比例较高(图1).

2.3 门脉CTA测量门静脉以及主要分支血管内径结果. 本组患者中, 门静脉直径的范围为0.72-2.14 cm, 平均值为 $1.46 \text{ cm} \pm 0.29 \text{ cm}$ (正常门静脉直径为0.6-1.0 cm, 当门静脉直径 $> 1.3 \text{ cm}$, 脾静脉直径 $> 1.0 \text{ cm}$, 则一般提示存在门静脉高压症^[10]). 本组中病例中存在胃/脾-肾分流道的19例, 门静脉直径平均为 $1.39 \text{ cm} \pm 0.25 \text{ cm}$; 21例无胃/脾-肾分流道形成, 门静脉直径的平均值 $1.56 \text{ cm} \pm 0.31 \text{ cm}$. 由于其中有3例已行脾脏切除术, 无法行脾静脉直径测量, 其中2例脾切除术后有副脾形成, 因此最终完成脾静脉测量的患者为37例. 脾静脉直径为0.75-1.48 cm, 平均值 $1.09 \text{ cm} \pm 0.23 \text{ cm}$. 肠系膜上静的直径测量结果为0.72-1.46 cm, 平均值 $1.09 \text{ cm} \pm 0.2 \text{ cm}$.

2.4 CTA检查对于门脉高压患者诊断以及治疗方案选择的参考作用. 本样本中有部分患者表现为反复呕血黑便, 并已进行止血相关内科以及硬化剂手术治疗, 但是治疗效果欠佳, 根据CTA检查结果结合其他辅助检查, 制定更加合理治疗方案. 本组病例中1例73岁男性患者, 既往反复呕血黑便, 短期内两次内镜下硬化剂

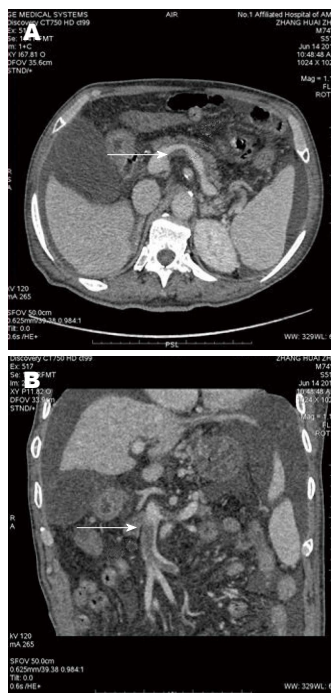


图 1 1例门静脉系统内血栓在CT平扫以及CTA下表现. A: CT平扫. 白色箭头示脾静脉内低密度充盈缺损; B: CTA表现. 白色箭头表示脾静脉以及肠系膜上静脉回流受阻, 脾静脉以及肠系膜上静脉可见低密度充盈缺损, 汇合处明显狭窄近闭塞. CTA: CT血管造影成像.

治疗后再次出现呕血. 急诊BUS检查提示肠系膜下静脉显示不清. CTA检查提示肠系膜上静脉、脾静脉低密度充盈缺损(图1). 行肠系膜上静脉以及脾静脉造影, 提示脾静脉以及肠系膜上静脉回流受阻, 脾静脉以及肠系膜上静脉汇合处显示狭窄近闭塞. 诊断为左源性门脉高压. 选择脾切除加门奇静脉断流手术治疗. 术后半年随访, 患者未有出现呕血黑便, CTA检查明确了该患者呕血黑便病因, 因此诊断明确, 治疗有效. 其中1例55岁中年女性, 间断呕血黑便1 mo入院. 既往已行脾切除术. CTA检查提示食管胃底静脉曲张迂曲扩张, 部分与左肾静脉吻合. 第二肝门处下腔静脉血管较细, 内径约11.4 mm, 远端下腔静脉内径为34.5 mm. 考虑诊断为布加综合征(肝静脉阻塞型). 根据检查结果行TIPS+下腔静脉支架置入术(图2). 术中血管显影与CTA一致, TIPS术后一般情况良好, 未再出现呕血黑便.

本组病例中, 部分患者行CTA检查发现存在较大脾肾分流道直径超过5 mm, 为避免注射组织黏合剂或硬化剂治疗造成栓塞, 有5例行TIPS治疗合并分流道封堵术, 术后一般情况良好, 腹水消失, 未出现呕血黑便以及相关术后并发症.

创新盘点

紧密与临床结合, 针对胃底曲张患者在诊治过程中出现的问题, 依据CTA检查结果进行综合分析, 通过对一定数量患者的资料进行总结总结发现规律, 进一步指导临床诊治.

同行评价

本文的设计有一定的科学性和先进性, 内容对临床工作有指导意义.

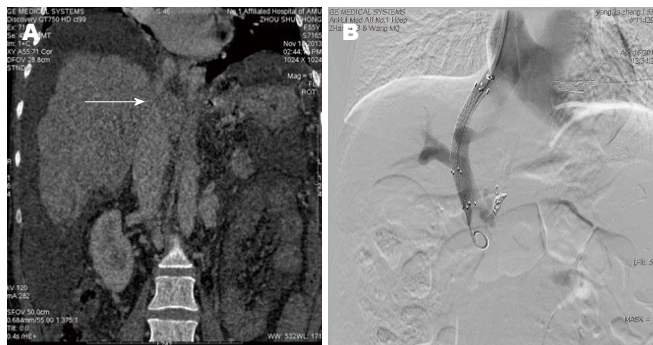


图 2 布加综合征患者腹部CTA以及TIPS治疗图片. A: CTA下病变部位表现. 白色箭头提示上腔静脉位于第二肝门处血管明显变细, 考虑诊断为布加综合征; B: TIPS手术. 该患者行TIPS手术, 先在下腔静脉膜性狭窄处用球囊扩张之后, 穿刺右颈内静脉, 送入RUPS100, 将鞘管头端置入下腔静脉第一肝门肝静脉开口处穿刺中肝静脉成功. CTA: CT血管造影成像; TIPS: 经颈静脉肝内门体分流术.

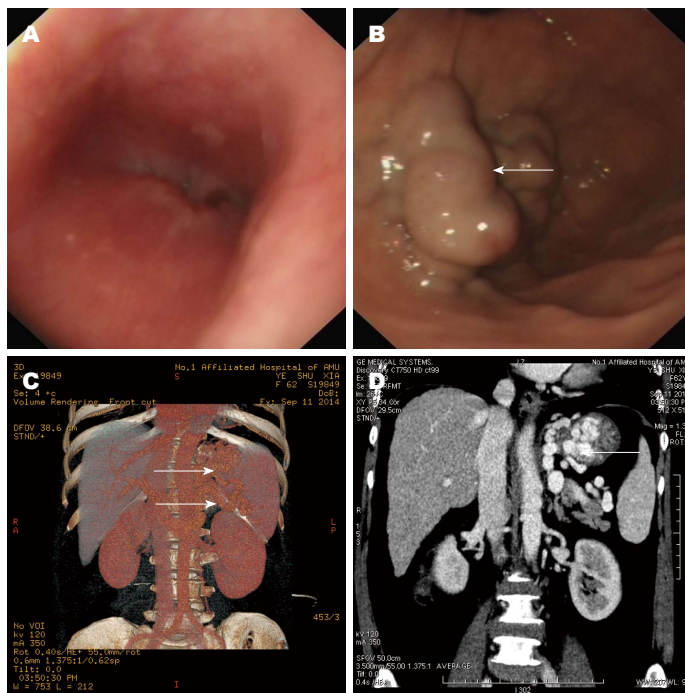


图 3 孤立型胃底静脉曲张IGV型内镜下和CTA表现. A: 内镜下食管贲门未见曲张静脉; B: 内镜下胃底巨大静脉曲张; C: 三维重建图像. 上方白色箭头表示曲张胃底静脉, 下方白色箭头表示胃底曲张静脉与肾静脉之间形成分流道; D: 三维重建图像. 白色箭头表示胃底曲张静脉. CTA: CT血管造影成像.

部分无分流道或者分流道直径较小患者采用组织胶黏剂治疗曲张胃底静脉(图3), 治疗后观察未出现栓塞等并发症, 治疗安全有效.

3 讨论

门脉CTA作为一种无创性影像学检查手段, 通过经过横断面扫描后进行的容积重建和多平面最大密度投影的等先进重建技术, 一般可清晰地显示门脉血管以及侧枝循环血管的走行和分布; 通过重建技术可以显著提高图像的时间分辨率和空间分辨率, 此外正确设置扫描参数后CTA的重建图像可与传统有创检查DSA血管造影图像相媲美, 而且还可以清晰显示胃底曲张静脉与周围组织和脏器之间的位置关系, 观察更为立体和形象, 基本可观察到曲张静脉位于的胃壁或者食管的解剖层次, 对于位于黏膜表面曲张血管多选择内镜下组织胶硬化剂治疗, 对于位于肌层以及黏膜下曲张静脉由于

治疗效果较差则多采用介入或者手术治疗^[11].

对于胃底曲张静脉的形态特点方面的评价, 根据本组资料显示结果, 提示两者有着很好的一致性. 胃镜与CTA对于迂曲型表现判断的一致性较高, 结节型与瘤型次之. 可能与CTA显示范围广泛, 对于黏膜下曲张静脉显示较为清晰, 并且可以立体多角度观察有关. 但目前尚缺乏评价两种检查方法准确性的金标准. CT与内镜下食管曲张静脉进行对比, 当静脉的直径>4 mm时, 患者表现为红斑征, 这种CT下检查的数据量化可迅速判断患者出血风险以及评估治疗效果, 做到早发现、早诊断、早治疗, 降低出血率以及病死率. 从本组病例中可以发现, 不同形态的胃底曲张静脉与侧枝循环血供来源有一定关系: 迂曲型曲张静脉, 其血供来源主要为胃左静脉或以胃左静脉为主; 结节型或瘤型曲张静脉, 血供来源以胃后静脉和/或胃短静脉单独或为主提供.

Watanabe等^[12]的研究表明, 门脉高压患者中以胃底静脉曲张为主者, 曲张静脉血供多来源于胃后和/或胃短静脉, 且大多数有分流道形成。

因此, 临床上胃镜检查提示为IGV型患者, 考虑伴有分流道的可能性较大, 因此进行内镜下组织胶治疗时, 需注意所用组织胶的流量和注射速率, 因组织胶注入血管后形成的固化物漂移可经分流道至体循环而进入心、肺、脑等重要脏器的血管, 从而导致发生异位栓塞这一严重并发症, 若发现不及时延误抢救治疗会导致患者死亡; 此外, 分流道还可作为对胃底静脉曲张行BRTO介入栓塞治疗的通路^[13]。近年来, 日本学者Iwase等^[14]通过门脉CTA检查将胃静脉曲张分为弥散和局限型, 认为弥散型适合逆行球囊封堵栓塞术, 而局限型更适合内镜治疗。并认为使用BRTO治疗门静脉高压伴分流者可增加肝脏灌注, 改善肝功能, 提高患者生活治疗并延长患者生存时间。在日本BRTO术已逐步得到较为普遍认可和开展, 成为治疗曲张静脉伴有胃肾分流血管的标准方法, 并且治疗后可再次进行门脉系统CTA检查, 分流道若消失则表示治疗有效。在本组病例中, 对于胃底静脉曲张伴有胃-肾分流患者采用了TIPS术联合食管胃静脉曲张栓塞术, 同时起到分流和断流的双重效果, 能有效控制食管静脉曲张破裂出血、消除腹水和纠正脾功能亢进, 提高患者的生存率^[15]。

4 参考文献

- 1 Bosch J, Berzigotti A, Garcia-Pagan JC, Abraldes JG. The management of portal hypertension: rational basis, available treatments and future options. *J Hepatol* 2008; 48 Suppl 1: S68-S92 [PMID: 18304681 DOI: 10.1016/j.jhep.2008.01.021]
- 2 Sarin SK, Lahoti D, Saxena SP, Murthy NS, Makwana UK. Prevalence, classification and natural history of gastric varices: a long-term follow-up study in 568 portal hypertension patients. *Hepatology* 1992; 16: 1343-1349 [PMID: 1446890]
- 3 Ryan BM, Stockbrugger RW, Ryan JM. A pathophysiologic, gastroenterologic, and radiologic approach to the management of gastric varices. *Gastroenterology* 2004; 126: 1175-1189 [PMID: 15057756 DOI: 10.1053/j.gastro.2004.01.058]
- 4 Mauser M, Billmann P, Wiedemer B, Ennker J, Fleischmann D. [Regional lung edema in acute mitral valve insufficiency following chordae tendineae rupture with prolapse of the posterior mitral valve leaflet]. *Rontgenpraxis* 2003; 55: 33-38 [PMID: 12650036]
- 5 祝玉芬, 王小玲. CT血管造影(CTA)的方法及临床应用. *实用放射学杂志* 2003; 19: 381-381
- 6 Matsumoto A, Kitamoto M, Imamura M, Nakanishi T, Ono C, Ito K, Kajiyama G. Three-dimensional portography using multislice helical CT is clinically useful for management of gastric fundic varices. *AJR Am J Roentgenol* 2001; 176: 899-905 [PMID: 11264074 DOI: 10.2214/ajr.176.4.1760899]
- 7 Henseler KP, Pozniak MA, Lee FT, Winter TC. Three-dimensional CT angiography of spontaneous portosystemic shunts. *Radiographics* 2011; 21: 691-704 [PMID: 11353116 DOI: 10.1148/radiographics.21.3.g01ma14691]
- 8 周诚, 沈云. 多层螺旋CT的图像重组原理和技术进展. *中华放射学杂志* 2006; 40: 991-993
- 9 赵丽琴, 贺文, 赵红, 于永征. CT门静脉成像诊断胃底静脉曲张侧支循环的价值. *中华放射学杂志* 2007; 40: 1175-1178
- 10 陈丽娜, 吴云林. 门静脉CT血管造影在门静脉高压检查中的临床应用. *诊断学理论与实践* 2006; 5: 269-272
- 11 毕光荣, 张勇, 陈旭昇. 经颈静脉肝内门体分流术联合胃冠状静脉栓塞术治疗门脉高压上消化道出血的临床疗效. *介入放射学杂志* 2013; 22: 239-243
- 12 Watanabe K, Kimura K, Matsutani S, Ohto M, Okuda K. Portal hemodynamics in patients with gastric varices. A study in 230 patients with esophageal and/or gastric varices using portal vein catheterization. *Gastroenterology* 1988; 95: 434-440 [PMID: 3391371]
- 13 Tan YM, Goh KL, Kamarulzaman A, Tan PS, Ranjeev P, Salem O, Vasudevan AE, Rosaida MS, Rosmawati M, Tan LH. Multiple systemic embolisms with septicemia after gastric variceal obliteration with cyanoacrylate. *Gastrointest Endosc* 2002; 55: 276-278 [PMID: 11818941 DOI: 10.1067/mge.2001.118651]
- 14 Iwase H, Maeda O, Shimada M, Tsuzuki T, Peek RM, Nishio Y, Ando T, Ina K, Kusugami K. Endoscopic ablation with cyanoacrylate glue for isolated gastric variceal bleeding. *Gastrointest Endosc* 2001; 53: 585-592 [PMID: 11323583 DOI: 10.1067/mge.2001.113921]
- 15 Dadabhai AS, Fenkel JM, Brown DB, Laine L. Balloon-occluded retrograde transvenous obliteration for the treatment of gastric varices. *Hepatology* 2012; 55: 1301-1304 [PMID: 22318957 DOI: 10.1002/hep.25635]

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利



化浊解毒法治疗慢性萎缩性胃炎用药聚类分析

王彦刚, 刘宇

背景资料

慢性萎缩性胃炎 (chronic atrophic gastritis, CAG) 属于难治性慢性胃炎, 中医属“胃痛”、“痞满”等病证范畴。近年来, “浊毒”理论作为新的病因病机学说, 日益成为CAG中医论治的特色和亮点。运用聚类分析等数据统计方法可以对该病临床经验和用药规律的总结挖掘提供客观有益的帮助。

王彦刚, 河北省中医院脾胃病科 河北省石家庄市 050011
 刘宇, 河北医学院药学院 河北省石家庄市 050200
 王彦刚, 教授, 主任医师, 硕士生导师, 主要从事中西医结合消化疾病研究。

河北省科技厅重大专项课题基金资助项目, No. 10276103D
 作者贡献分布: 课题设计、研究过程及论文写作由王彦刚完成; 资料收集及数据分析由刘宇完成。

通讯作者: 王彦刚, 教授, 主任医师, 硕士生导师, 050011, 河北省石家庄市中山东路389号, 河北省中医院脾胃病科。

piwei001@163.com

电话: 0311-69095007

收稿日期: 2015-03-26 修回日期: 2015-04-09

接受日期: 2015-04-16 在线出版日期: 2015-05-18

Cluster analysis of herbs used in treating chronic atrophic gastritis by resolving turbidity and removing toxin

Yan-Gang Wang, Yu Liu

Yan-Gang Wang, Department of Spleen and Stomach Disease, Hebei Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Shijiazhuang 050011, Hebei Province, China

Yu Liu, School of Pharmacy, Hebei University of Chinese Medicine, Shijiazhuang 050200, Hebei Province, China

Supported by: Major Special Project of Science and Technology Department of Hebei Province, No. 10276103D

Correspondence to: Yan-Gang Wang, Professor, Chief Physician, Department of Spleen and Stomach Disease, Hebei Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, 389 Zhongshan East Road, Shijiazhuang 050011, Hebei Province, China. piwei001@163.com

Received: 2015-03-26 Revised: 2015-04-09

Accepted: 2015-04-16 Published online: 2015-05-18

Abstract

AIM: To discuss the experience in the treatment of chronic atrophic gastritis (CAG) using the Traditional Chinese Medicine's principle of resolving turbidity and removing toxin.

METHODS: Effective prescriptions concerning the treatment of CAG with internal accumulation of turbid toxin as syndrome pattern were collected, and frequency sorting was exercised to the herbs, which would undergo hierarchical cluster analysis if their frequency was greater than 30, with the application of SPSS18.0 software.

RESULTS: A total of 252 prescriptions met the inclusive criteria, involving 186 herbs and 6141 frequencies. Seven extracted prescriptions were explored according to the results of cluster analysis, which included 53 herbs with a frequency greater than 30.

CONCLUSION: The formation of turbid toxin is mainly due to the mixture of dampness, stasis, stagnation, accumulation, heat-devil and carbuncles. The most precious experience when combating CAG should be the building of a comprehensive treatment network with the character of “six in one”: Resolving dampness, dissipating blood stasis, soothing stagnation, dissolving accumulation, reducing heat-devil, and removing carbuncles.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Cluster analysis; Resolving turbidity and removing toxin; Chronic atrophic gastritis; Experience; Six in one

Wang YG, Liu Y. Cluster analysis of herbs used in treating chronic atrophic gastritis by resolving turbidity and removing toxin. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(14): 2274-2279 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2274.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i14.2274>

同行评议者

郑鹏远, 教授, 主任医师, 郑州大学第二附属医院消化科

摘要

目的: 探讨运用聚类分析总结化浊解毒法治疗慢性萎缩性胃炎(chronic atrophic gastritis, CAG)的中医用药经验。

方法: 选择临床治疗CAG浊毒内蕴证的验方, 借助SPSS18.0统计软件将涉及的中药先进行频数排序, 而后将频次在30以上的中药做聚类分析, 选用系统聚类中的欧氏距离平方法。

结果: 共有CAG浊毒内蕴证治验处方252条纳入研究, 涉及186种药物, 总用药6141频次。对53味出现频次在30以上的中药做聚类分析, 结果得出了针对不同邪气的7个聚类方。

结论: “浊毒”为湿、瘀、滞、积、毒、痛混杂交结而成, 化浊解毒治疗CAG应构建祛湿、散瘀、通滞、化积、解毒、消痛“六位一体”的综合性治疗网络。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 聚类分析; 化浊解毒; 慢性萎缩性胃炎; 用药经验; 六位一体

核心提示: “浊毒”的形成, 多责之为湿、瘀、滞、积、毒、痛等病邪的混杂交结, 而化浊解毒的方法论实质就是构建祛湿、散瘀、通滞、化积、解毒、消痛“六位一体”的综合性治疗网络。

王彦刚, 刘宇. 化浊解毒法治疗慢性萎缩性胃炎用药聚类分析. 世界华人消化杂志 2015; 23(14): 2274-2279 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2274.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i14.2274>

0 引言

慢性萎缩性胃炎(chronic atrophic gastritis, CAG)是慢性胃炎的一种, 以胃黏膜上皮固有腺体减少, 伴或不伴纤维增生、肠腺和/或假幽门腺化生为特征。CAG在祖国医学中属“胃痛”、“痞满”等范畴, 因其有部分癌变倾向, 故为临床常见病和难治病种之一。

近年来, “浊毒”理论作为新的病因病机学说, 日益成为CAG中医药论治的特色和亮点, 认为“浊毒”既是一种对人体造成严重损害的致病因素, 又是气血失常、脏腑功能紊乱导致的代谢废物瘀积而生的病理产物^[1]。CAG

等慢性胃病的治疗应以化浊解毒为根本大法。我们根据浊毒的致病特点, 综合多年临证实践, 在CAG的论治中首创“六位一体”的化浊解毒综合性治疗网络, 临床疗效显著。

聚类分析(Cluster Analysis)是按“物以类聚”的原则将数据库中的记录划分为一系列有意义的子集^[2], 通过距离的远近和相似程度判断个体是否有聚集现象^[3]。因其能在缺乏先验知识的情况下, 较为客观地对数据进行自动分类, 在中医药领域可广泛用于疾病证型和临床用药规律的挖掘和提炼^[4]。通过聚类分析的方法对“六位一体”化浊解毒综合性治疗CAG的用药经验进行分析总结, 将有助于为CAG的临床中医治疗提供参考并丰富和发展中医理论“浊毒”的内涵。

1 材料和方法

1.1 材料 2013-11/2014-04来河北省中医院脾胃病二科就诊的CAG辨为浊毒内蕴证患者的门诊治验病历处方。

1.2 方法 西医诊断标准: 参照全国慢性胃炎研讨会共识意见^[5]制订的标准; 中医诊断标准: 即CAG浊毒证诊断标准: 参照《中药新药临床研究指导原则》^[6]CAG的中医证候诊断标准分为脾胃湿热证(主症: 胃脘胀满、疼痛、口苦、恶心呕吐、舌质红、苔黄腻, 次症: 胃脘灼热、口臭、尿黄、胸闷、脉滑数); 胃络瘀阻证(主症: 胃脘胀满、刺痛、痛有定处、痛处拒按、舌质暗红或有瘀点、瘀斑, 次症: 黑便、面色暗滞、脉弦涩)。具备以上两证主症2症状和次症2症状即为浊毒内蕴证。排除标准: 不符合CAG西医诊断标准的; 不符合CAG浊毒内蕴证诊断标准的; 不是治疗CAG的病例处方; 运用西药或中成药治疗CAG的处方。疗效判定标准: 参照《中药新药治疗慢性萎缩性胃炎的临床研究指导原则》^[6]中规定的标准, 全部选取治疗后显效的处方。

统计学处理 将显效处方中涉及到的中药全部输入电脑, 建立方药基本数据库, 输入时进行专人核对确保药物信息无误。运用SPSS18.0统计软件按出现频次由高到低排序, 将频次在30以上的药物(高频)筛选出来建立聚类分析数据库, 某味药物在某条方剂中出现, 记为“2”, 不出现, 记为“1”。而后进行聚类分析操作, 具体步骤为: analyze→classify→hierarchical cluster(系统聚类)→将高频药物的

■ 研究前沿

聚类分析、因子分析、关联规则等现代高级统计方法已较为广泛地用于包括CAG在内的中医疾病诊疗规律的研究和探索, 主要表现在对药、组药等配伍形式的挖掘和提炼。大样本、多中心的深入研究将为临床合理选药提供更有利的依据和帮助。

■ 相关报道

上海中医药大学学报2012年第6期发表了一篇《基于多元统计的慢性萎缩性胃炎用药规律分析》, 采用频数分析、主成分分析、因子分析、聚类分析等多元统计方法探讨CAG用药规律, 形成了7个聚类方, 均与该病的病机相符。该研究以近10年相关文献为基础, 数据较为翔实和全面。

■ 创新亮点

首次实现了对“浊毒”理论治疗CAG用药经验和规律的聚类分析,在统计分析的基础上,归纳出“浊毒”为多重病因胶结而成,首次提出构建祛湿、散瘀、通滞、化积、解毒、消痈“六位一体”的综合性治疗网络。

名称选入variables框→在cluster框选中variables→display框选中statistics和plots→statistics框选中agglomeration→plots框选中dendrogram→orientation框选中vertical→method框选中between-group linkage→interval框选中squared Euclidean distance(欧式距离平方法)。

2 结果

2.1 方药种类及总频次 本研究共收集临床治疗CAG浊毒内蕴证门诊处方252条,涉及186种药物,总用药6141频次。

2.2 高频药物筛选 经频数分析,出现频次在30以上的中药共有53味,由多到少依次为:黄芩、半夏、黄连、茵陈、柴胡、香附、青皮、莱菔子、竹茹、鸡内金、绞股蓝、紫苏梗、甘草、苦参、半枝莲、白花蛇舌草、板蓝根、半边莲、鸡骨草、厚朴、枳实、延胡索、浙贝母、瓜蒌、郁金、石菖蒲、白芷、金钱草、败酱草、海螵蛸、石膏、薏苡仁、莲子心、瓦楞子、蒲公英、远志、佛手、砂仁、藿香、生地黄、麦芽、百合、牡蛎、木香、佩兰、白芍、山楂、香橼、神曲、龙胆草、川芎、当归、姜黄。

2.3 聚类方提取 由聚类分析得出:导师治疗CAG的七大聚类方为(图1): (1)败酱草、薏苡仁; (2)石菖蒲、郁金、金钱草; (3)延胡索、白芷; (4)厚朴、枳实、莱菔子、瓜蒌; (5)鸡内金; (6)紫苏梗、青皮、香附、半夏、竹茹、柴胡、甘草; (7)白花蛇舌草、半枝莲、半边莲、板蓝根、鸡骨草、苦参、绞股蓝、黄连、黄芩、茵陈。

3 讨论

3.1 第一类: 薏苡仁、败酱草 薏苡仁味甘、淡,性凉,归脾、胃、肺经。其主要功效为消肿利水,健脾渗湿,清热排脓,除痹痛。《本草纲目》称其为“阳明药”,能“健脾益胃”。败酱草味辛、苦,性微寒,归胃、大肠、肝经。主要作用为清热解毒,排脓消痈,祛瘀止痛。《本草正义》赞其“有陈腐气,故以败酱得名。能清热泄结,利水消肿,破瘀排脓。惟宜于实热之体”。不难发现,二者均有清热、消痈、排脓的作用,由此可以窥探出在治疗CAG临证时重用薏苡仁与败酱草相合,体现了“浊毒日久必成痈”的趋势,而从痈论治^[7]亦成为近年来CAG论治的特色之一。“浊毒”日久,中州已

成累卵之势,运化之职尽失,肉腐血败,痈肿乃生。这里的“痈”,不是我们熟知的乳痈、肠痈,而是“胃痈”。“痈”是感染毒邪,气血壅塞不通而导致的化脓性疾病,而CAG患者胃肠黏膜的溃疡、感染、糜烂、出血等征象恰恰契合痈的病理本质,正如李玉奇先生所说:“血肉腐坏,胃腑萎缩,使脾难以同功,因而胃气日趋衰败。”且“胃痈”确有其词,他首见于《圣济总录》,定义为“痈疽之发于胃脘部者”,《灵枢·脉度篇》也说:“六腑不合则留为痈。”《杂病源流犀烛》也有用薏苡仁汤、清胃散等治疗胃脘痈的记载。因此,在CAG的论治中使用薏苡仁与败酱草的组合,可以大大加强清热解毒、消痈排脓之功。

3.2 第二类: 石菖蒲、郁金、金钱草 石菖蒲,味辛、苦,性温,归心、胃经,擅长醒神开窍,和胃化湿,安神强志。《本草从新》概括其可“去湿除风,逐痰消积,开胃宽中”;郁金,味辛、苦,性寒,归肝、胆、心经,具有止痛活血,解郁行气,凉血清心,利胆退黄的作用。《本草汇言》赞其“性清扬,能散郁滞,顺逆气……气血火痰郁遏不行者最验”;金钱草味甘、咸,性微寒,入肝、胆、肾、膀胱经,功专利湿、利尿、解毒消肿。可以这样认为,以石菖蒲、郁金和金钱草合用,体现了在对CAG临证时应注重从湿论治。正所谓“气行则津行,气滞则湿阻”,郁金虽无法直接荡涤湿热,但却能疏肝理气,气顺则湿浊自除。郁金与石菖蒲、金钱草搭配,寒温并用,一个祛湿、一个化湿、一个利湿,既除脾胃之湿,又除肝胆之湿,使体内湿邪尽除,浊邪无处藏身,更不用说化热成毒了。三药搭配的妙处还可以理解为:郁金疏肝,金钱草清肝。疏肝可防气滞湿困,脾土不振;清肝可防木克脾土,肝热犯胃,体现出注重“知肝传脾”的传变特点,二药可共助石菖蒲化湿和胃之功。再有,郁金解郁效佳^[8],可防因胃病导致的情志之变,又因其可活血祛瘀止痛,故与其他聚类方互相作用,互相促进;而金钱草利胆力强^[9],临床上治疗CAG伴胆汁反流的效果也很好。

3.3 第三类: 延胡索、白芷 延胡索味辛、苦,性温,归脾、心、肝经,具有活血、行气、止痛的功效。《本草纲目》赞其为“活血化气,第一品药也”;白芷味辛,性温,归胃、大肠、肺经,主要功效为散寒解表,止痛祛风,通鼻窍,

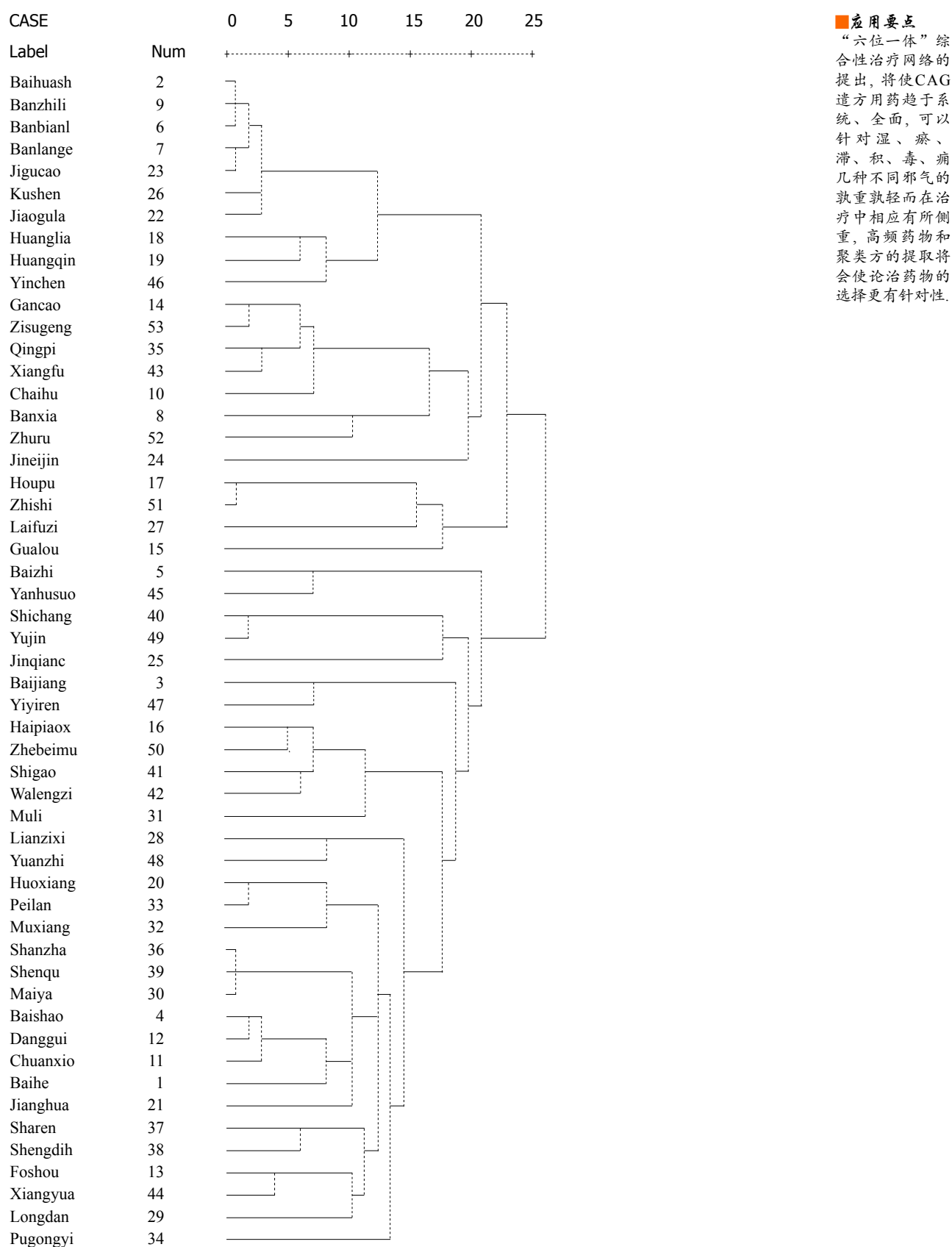


图 1 聚类分析树状图.

燥湿止带, 排脓消肿. 二药相合, 体现出了临证用药时应注意从瘀论治. 延胡索与白芷的配伍,

也有“祛瘀生新”的作用. 延胡索活血化瘀的作用自不必说, 而白芷具有止痛与消肿, 敛疮

■名词解释

慢性萎缩性胃炎(CAG):慢性胃炎的一种,以胃黏膜上皮固有腺体减少,伴或不伴纤维增生、肠腺和/或假幽门腺化生为特征,在祖国医学中属“胃痛”、“痞满”等范畴;聚类分析:按“物以类聚”的原则将数据库中的记录划分为一系列有意义的子集,通过距离的远近和相似程度判断个体是否有聚集现象的统计方法。

与生肌的双重调节作用。CAG患者多有胃黏膜或肠黏膜的破损、溃疡、糜烂的情况,白芷既能消除局部炎症,又能促进溃疡愈合^[10],还可调节腺体的分泌。对于延胡索与白芷配伍,一个祛瘀,一个生新,相得益彰,共同恢复脾胃功能。此外,白芷善除阳明湿邪与消痈排脓的功能也与第一和第二聚类方相呼应。

3.4 第四类:厚朴、枳实、莱菔子、瓜蒌 厚朴,味苦、辛,性温,归脾、胃、肺、大肠经,功用为燥湿消痰,除满下气。《药性论》称其可“主宿食不消,除痰饮,去结水,破宿血,消化水谷,止痛。大温胃气,呕吐酸水”;枳实味苦、辛、酸,性温,主入脾、胃、大肠经,擅长除痞、破气、消积、化痰。关于枳实,张洁古曰:“可治心下痞及宿食不消,并用枳实、黄连也。”《珍珠囊》称其可“去胃中湿热”。临床上枳实与厚朴配伍后温凉并行,行气之力大增^[11];瓜蒌味甘,性微苦、寒,归胃、肺、大肠经,主要作用是化痰清热,宽胸散结,通便润肠。《本草纲目》称其可“涤痰结,利咽喉,止消渴,利胃肠痈肿疮毒”,在仲景经方中加入瓜蒌,可奏润肝胆,通降肠胃之功^[12]。莱菔子味辛、甘,性平,归脾、胃、肺经,具有消食除胀,化痰降气的功用。以上四味药的组合,体现出了在治疗CAG时应注重从滞论治。这里主要针对的是肠胃的气滞。厚朴、枳实、莱菔子和瓜蒌,一个下气,一个破气,一个行气,一个清气一下气以除满,破气以消积,行气以通滞,清气以化痰。诸药相合,共同顺畅脾胃气机,以恢复胃腑“以通为用、以降为和”的生理特点,正所谓“善治痰者,不治痰而治气,气顺则一身之津液亦随之而顺矣”(《证治准绳》)。此外,瓜蒌还可治疗脾虚导致的清阳不升,胸阳不振,他具有的清热散结消肿之功还与第一聚类方相呼应。瓜蒌与枳实相配,颇有《医方考》中清气化痰丸的神韵,化痰与泄火、降气药同用,有清降痰火之功;祛湿运脾与肃将肺气药合用,可达到肺脾同治的效果。

3.5 第五类:鸡内金 本聚类方中仅有鸡内金一味药,体现出了在治疗时从(食)积论治的思想。鸡内金味甘,性平,归脾、胃、小肠、膀胱经,是传统的消食药。张锡纯在《医学衷中参西录》中对鸡内金的功用做了详细的描述:“鸡内金,鸡之脾胃也。中有瓷石、铜、铁皆能消化,其善化瘀积可知……若再与白术等分并用,

为消化瘀积之要药,更为健补脾胃之妙品……无论脏腑何处有积,鸡内金皆能消之。”由此可见此药消食力量的强大。

3.6 第六类:甘草、苏梗、青皮、香附、半夏、竹茹、柴胡 本聚类方亦体现出了治疗脾胃病临证时从滞论治的原则,这里主要指的是肝胆的气滞。本组合大多选用的是疏肝理气、清热化痰之品,有点柴胡疏肝散合温胆汤的影子。肝胆疏泄升发,可帮助脾胃升降运化,即木可疏土;脾胃运化正常,可帮助肝胆之气疏泄,即土畅木疏。肝胆不和则容易气郁生热,脾胃不和则易聚湿生痰,痰热互结,久之浊毒乃生。故本聚类方体现出了“治脾化痰贵在疏肝”的思想,重视肝在脾胃疾病治疗中的重要作用。

3.7 第七类:白花蛇舌草、半枝莲、半边莲、板蓝根、鸡骨草、苦参、绞股蓝、黄芩、黄连、茵陈 在本聚类方中,白花蛇舌草、半枝莲、半边莲、板蓝根和鸡骨草为清热处理药;黄芩、黄连、苦参为清热燥湿药;绞股蓝在中药学课本中虽归为补气药,但也可清热解毒,广泛用于肿瘤而有热毒之证;茵陈虽为利湿退黄药,也具解毒疗疮之功。因此,本类组合均为清热药或具有清热功能的药物,集中体现出了在对待CAG时应重点从毒论治。特别是半枝莲、半边莲和白花蛇舌草三药,为以浊毒论治CAG重症的必用搭配,也是解毒抗癌的经典组合。半枝莲味辛、苦,性寒。归肺、肝、肾经。功用为清热解毒、止血散瘀、消肿利尿。有学者通过体外实验发现:半枝莲的抗肿瘤活性极高,对JITJ-26瘤细胞体外抑制率达100%;罗开云^[13]以半枝莲、白花蛇舌草为主配合其他中药治疗慢性胃炎,总治愈率为89.7%。半边莲,味辛性平,归心、小肠、肺经,擅于解毒清热,消肿利尿。《陆川本草》:“解毒消炎,利尿,止血生肌。治腹水,小儿惊风,双单乳蛾,漆疮,外伤出血,皮肤疥癬,蛇蜂蝎伤。”粟君等^[14]发现半边莲生物碱对胃癌BG-38细胞的抑制率最高可达85.6%。白花蛇舌草味微苦、甘,性寒,归胃、大肠、小肠经,晒干称为龙吐珠。作用为解毒清热,利湿通淋。《广西中药志》称其“治小儿疳积,毒蛇咬伤,癌肿”;《泉州本草》概括为“清热散瘀,消痈解毒。治痈疽疮疡,瘰疬”。陆霞等^[15]以白花蛇舌草30-60g为主治疗CAG癌前病变86例,总有效率为85.88%。三味药均为清热解毒的重剂,临证

配伍可以治疗各种癌症,且有确切疗效,对胃肠肿瘤效果尤佳。半枝莲还长于散瘀止痛,半边莲长于利水消肿,白花蛇舌草长于利湿通淋。CAG已被公认为是胃的癌前病变或癌前状态,白花蛇舌草、半枝莲、半边莲、绞股蓝等药对肿瘤均有很强的抑制作用,且对肠上皮化生、异型增生、不典型增生都有特殊疗效。此外,虽均为化浊解毒要药,但仍各有侧重。白花蛇舌草和半边莲又兼有祛湿之功,板蓝根还有利咽之长,茵陈可退黄,绞股蓝亦可补气、化痰,而利咽、补气、化痰、退黄都对脾胃升清降浊的生理功能起到辅助作用。值得注意的是,上述10药性味多为苦寒,虽力雄势强,但对消化功能欠佳的患者,临证时可视不同情况酌情挑选使用,以防大队苦寒药有败胃之虞。

3.8 第八类:其他 在此次聚类分析中剩余的药物均归为一类,是治疗CAG时随症加减的常用药。

总之,在对上述多个聚类方进行深入讨论后,我们得出:“浊毒”的形成,多责之为湿、瘀、滞、积、毒、痈等病邪的混杂交结,而化浊解毒的方法论实质就是构建祛湿、散瘀、通滞、化积、解毒、消痈“六位一体”的综合性治疗网络。诸法之间相互影响,相互促进,缺一不可。病之初起,脾胃功能尚健,运化功能尚充之时,应以祛湿、通滞、化积药物为主打,截断浊、毒生成之源;若病势沉重,诸症蜂起之时,切莫惊慌失措,应在此前治疗基础上以重用散瘀、解毒、消痈之品为要务,调遣力雄势强之品直中病所,以免坏症丛生。“六位

一体”综合性治疗网络的提出,是运用化浊解毒法治疗CAG的最新理论成果,极大地丰富和发展了“浊毒”的内涵,为CAG的论治提供了独特的思路,开辟了广阔的前景,为该病的规范化、系统化治疗提供了有益的借鉴和帮助。

4 参考文献

- 1 王彦刚,杜艳茹.李佃贵特色调理脾胃病.第1版.北京:人民军医出版社,2011
- 2 张颖,杨钧,刘建平.数据挖掘在中医药研究中的应用.辽宁中医药大学学报 2008;10:153-154
- 3 刘俊,刘希玉.关于数据挖掘中聚类分析的研究进展.网络安全技术与应用 2010;(8):63-65
- 4 姜萍,李寿松.聚类分析法在传承名老中医用药规律中的应用体会.世界中医药 2013;8:1105-1107
- 5 陈灏珠.实用内科学.第12版.北京:人民卫生出版社,2005:1862
- 6 郑筱萸.中药新药临床研究指导原则.第1版.北京:中国医药科技出版社,2002:124-129,148-150
- 7 李海文,潘华峰,袁玉梅,任金玲,曾进浩.慢性萎缩性胃炎以痛论治探讨.山西中医 2013;29:1-3
- 8 陈奎香.郁金的复方配伍及临床应用.四川中医 2004;22:24-25
- 9 刘学,崔健,陈新.广金钱草现代研究进展.长春中医药大学学报 2006;22:84-85
- 10 王庆泉.白芷治疗胃脘久痛及药用鉴别.中国民间疗法 2001;9:44
- 11 宋永刚.枳实的配伍应用规律探讨.光明中医 2008;23:379-380
- 12 苗祥东.小柴胡加瓜蒌汤治疗慢性胃炎56例.吉林中医药 2003;23:19
- 13 罗开云.白花蛇舌草、半枝莲治疗慢性胃炎87例.中国中西医结合脾胃杂志 2000;8:116
- 14 粟君,谭兴,李劲涛,杨军.半边莲生物碱的提取及其对胃癌细胞的抑制作用.西华师范大学学报(自然科学版) 2007;28:311-313
- 15 陆霞,伊春锦.白花蛇舌草为主治疗慢性萎缩性胃炎癌前病变86例.福建中医药 2001;32:37

同行评价

本研究通过聚类分析的方法对“六位一体”化浊解毒综合性治疗CAG的用药经验进行了分析总结,有助于为CAG的临床中医治疗提供参考并丰富和发展中医理论“浊毒”的内涵,有一定的临床实用价值。

编辑:韦元涛 电编:闫晋利



CT多向调整MPR重建技术在胃癌Borrmann II型和III型鉴别诊断中的价值

严震, 仇俊华

■背景资料

Borrmann II型和III型均属于溃疡型胃癌, 主要依据溃疡的形态进行鉴别, 常规计算机断层扫描(computed tomography, CT)在两者的鉴别诊断中具有一定的价值。CT多向调整多曲面重建(multi-planar reformation, MPR)技术可以更好的反应胃癌病灶的形态学改变。

严震, 青海省中医院放射科 青海省西宁市 810000
仇俊华, 湖北医药学院附属太和医院医学影像中心 湖北省十堰市 442000
严震, 主治医师, 主要从事普放、CT诊断的研究。
作者贡献分布: 本文主要由严震与仇俊华共同写作完成。
通讯作者: 严震, 主治医师, 810000, 青海省西宁市城中区七一路338号, 青海省中医院放射科, yanzhen4004@126.com
电话: 0971-8298300
收稿日期: 2015-02-13 修回日期: 2015-03-16
接受日期: 2015-03-23 在线出版日期: 2015-05-18

Value of computed tomography with multi-direction adjusting multi-planar reformation in differential diagnosis between Borrmann types II and III gastric cancer

Zhen Yan, Jun-Hua Qiu

Zhen Yan, Department of Radiology, Qinghai Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Xining 810000, Qinghai Province, China
Jun-Hua Qiu, Medical Image Center, Taihe Hospital, Hubei University of Medicine, Shiyan 442000, Hubei Province, China
Correspondence to: Zhen Yan, Attending Physician, Department of Radiology, Qinghai Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, 338 Qiyi Road, Chengzhong District, Xining 810000, Qinghai Province, China. yanzhen4004@126.com
Received: 2015-02-13 Revised: 2015-03-16
Accepted: 2015-03-23 Published online: 2015-05-18

Abstract

AIM: To evaluate the value of computed tomography (CT) with multi-direction adjusting multi-planar reformation (MPR) in

the differential diagnosis between Borrmann types II and III gastric cancer.

METHODS: Eighty patients with pathologically proven gastric cancer underwent contrast enhanced CT examinations, and all the images were reconstructed by multi-direction adjusting MPR and normal reformation. The diagnostic results by the two construction methods were compared with the pathology as the gold standard, and the consistency and accuracy were analyzed by the Chi-square test.

RESULTS: Of the 80 patients, 33 had Borrmann type II disease and 47 had Borrmann type III. The value of Kappa and accuracy of multi-direction adjusting MPR in the differential diagnosis between Borrmann types II and III gastric cancer were 0.77 and 88.8%, respectively, which were higher than those of the normal reformation. Borrmann type II gastric cancer was diagnosed more easily than type III.

CONCLUSION: The accuracy of multi-direction adjusting MPR in the differential diagnosis between Borrmann types II and III gastric cancer is higher than the normal reformation and is close to pathology.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Gastric cancer; Computed tomography; Multi-planar reformation

Yan Z, Qiu JH. Value of computed tomography with

■同行评议者

肖恩华, 教授, 中南大学湘雅二医院放射教研室

multi-direction adjusting multi-planar reformation in differential diagnosis between Borrmann types II and III gastric cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(14): 2280-2284 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2280.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i14.2280>

摘要

目的: 探讨计算机断层扫描(computed tomography, CT)多向调整多曲面重建技术(multi-planar reformation, MPR)较常规重建技术在胃癌Borrmann II型和III型鉴别诊断中的价值, 提高CT对胃癌术前评估的效能。

方法: 搜集经手术病理证实为溃疡型胃癌且术前均行腹部平扫加增强的患者80例, 分别进行常规冠状位、矢状位重建和多向调整MPR重建, 分别以病理诊断作为金标准, 绘制四格表后经 χ^2 检验计算出两种重建方法与病理诊断的一致性、准确性。

结果: 33例为Borrmann II型, 47例为III型, 多向调整MPR重建对两种类型胃癌的诊断的Kappa值为0.77, 准确性为88.8%, 均高于常规重建技术诊断的Kappa值和准确性; 对II型的诊断效能高于III型。

结论: CT多向调整MPR重建技术较常规的重建技术对Borrmann II型和III型鉴别诊断的准确性更高, 更接近病理诊断。

© 2015年版版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 胃癌; 计算机断层扫描; 多平面重建

核心提示: Borrmann II型和III型胃癌具有不同的溃疡形态特点, 多向调整多曲面重建(multi-planar reformation)技术可以从空间角度多方位观察溃疡的形态, 从而提高两种分型的鉴别诊断准确性。

严震, 仇俊华. CT多向调整MPR重建技术在胃癌Borrmann II型和III型鉴别诊断中的价值. *世界华人消化杂志* 2015; 23(14): 2280-2284 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2280.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i14.2280>

0 引言

胃癌是最常见的消化系肿瘤之一, 80%患者在就诊时已经处于进展期^[1]. 进展期胃癌病灶多伴有溃疡形成即称为溃疡型胃癌, 根据溃

疡的形状及浸润程度主要分为局限溃疡型和溃疡浸润型^[2]. 按照临床最常用的Borrmann分型, Borrmann II型即为局限溃疡型, Borrmann III型即为溃疡浸润型^[3]. 胃镜和消化系造影是诊断溃疡最常用的方法, 计算机断层扫描(computed tomography, CT)在溃疡型胃癌溃疡分型的诊断中具有一定的限制性^[4], 但是随着多种后处理技术的联合应用, CT在对胃癌征象的描述越来越精确, 尤其是在术前分期方面的研究^[5]. 本研究就80例溃疡型胃癌的溃疡病灶的特点进行了分析, 并进行了分型。

1 材料和方法

1.1 材料 搜集2010-01/2014-12经手术病理证实为溃疡型胃癌病例80例, 其中男52例, 女28例, 37-70岁, 中位年龄57.5岁, 所有病例均符合以下标准: (1)生命体征平稳, 可耐受手术; (2)对碘对比剂和山莨菪碱不过敏; (3)依从性好, 配合检查和饮水; (4)均行手术治疗, 且有术后病理; (5)签署增强扫描知情同意书; (6)所有病例临床资料完整, 图像质量满足诊断要求。

1.2 方法

1.2.1 检查: 检查前6-8 h禁食, 检查前20 min肌注山莨菪碱10 mg, 检查前10 min嘱患者大量饮水至饱胀感. 采用Siemens Emotion 16层螺旋CT, 采用腹部扫描模式, 先扫定位相, 后行平扫加双期增强扫描, 增强时经肘静脉按照1.5 mL/kg的量注射造影剂碘恒醇(320 mgI/mL), 速率3.0-3.5 mL/s, 以腹主动脉作为检测层面, CT值达到120 HU后自动扫描动脉期, 动脉期结束后25 s自动扫描静脉期. 扫描参数120 kV, 350 mA, 层厚5 mm, 层间距2.5 mm, 重建层厚1 mm. 所有数据传至后处理工作站。

1.2.2 图像处理: 将所有薄层数据传至后处理工作站, 由两位经验丰富的放射科医师经培训后主要重建多向调整多曲面重建(multi-planar reformation, MPR). 多向调整MPR的重建方法是: 以轴位图形病灶最大的层面为固定点, 分别按照立体空间的不同方位进行旋转, 直至最大范围显示胃癌溃疡处病灶, 最后垂直于胃癌病灶长轴方法进行1.0 mm厚的MPR重建. 重建后结合多个方位的图像对病灶进行诊断并分型. 另外由两位经验丰富的放射科医生仅仅对轴位和常规的冠状位、矢状位图像进行分析并分型。

■ 研究前沿

本研究以CT常规重建技术在Borrmann II型和III型鉴别诊断的价值作为对比, 分析了多向调整MPR重建技术的诊断价值, 更好的鉴别两种类型的溃疡的形态学改变。

■ 相关报道

既往研究表明CT在Borrmann II型和III型中的鉴别诊断价值和多向调整MPR重建技术在提高胃癌T分期的价值均得到了认可. 多向调整MPR重建技术对胃癌胃壁的形态学改变显示更清楚。

创新亮点

多向调整MPR重建技术在胃癌中的应用多是用来提高T分期的诊断准确率, 本研究主要用来鉴别溃疡型胃癌组织学类型, 提高Borrmann II型和III型的鉴别诊断准确性。

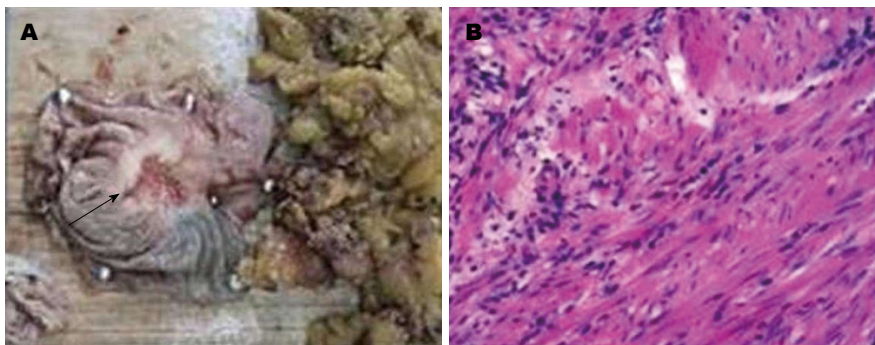


图1 溃疡型胃癌的组织病理图片. A: 胃癌病灶大体标本, 溃疡面平置于操作台, 箭头所示为溃疡处; B: 病理图片(HE染色×200), 腺癌, 可见炎性细胞浸润。

表1 CT常规重建技术和CT多向调整MPR重建技术与病理对溃疡类型的诊断对比

诊断方法	CT常规重建技术病理诊断			总计	CT多向调整MPR技术病理诊断		总计
	II型	III型			II型	III型	
CT诊断 II型	27	12	39	31	7	38	
III型	6	35	41	2	40	42	
总计	33	47	80	33	47	80	

CT: 计算机断层扫描; MPR: 多曲面重建。

表2 常规重建技术与多向调整重建技术对溃疡类型诊断效能对比 (%)

诊断效能	准确性	灵敏度	特异度	χ^2 值	P值	Kappa值
CT常规重建	77.5	81.8	74.5	24.58	0.00	0.55
多向调整MPR重建	88.8	93.9	85.1	48.58	0.00	0.77

CT: 计算机断层扫描; MPR: 多曲面重建。

1.2.3 分型: 术中由两位经验丰富的外科医生对病变处进行分析, 术后由两位经验丰富的病理科医生将胃壁平展开置于操作台, 观察胃癌溃疡病灶的形状并进行初步分型, 并沿着垂直于胃壁的溃疡面做切片, 固定后行HE染色, 观察溃疡的浸润程度。

统计学处理 以手术病理结果为金标准, 以两组分型作为分组标准, 分别按照CT常规重建技术和CT多向调整重建技术对病灶进行分析, 绘制四格表, 用SPSS17.0软件进行卡方检验和一致性检验, 计算出CT多向调整MPR重建技术对II型和III型鉴别诊断的准确性。P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

80例病例经病理证实均为腺癌(图1), 其中高中分化腺癌39例, 41例为低分化腺癌; 贲门小弯

侧病变29例, 胃窦部病变37例, 胃体大弯侧病变14例。手术病理证实为II型为33例(41.25%), III型47例(58.75%)。经常规重建技术后诊断II型和III型的准确性、灵敏度及特异度均低于多向调整MPR重建。多向调整MPR重建对两种类型的胃癌的诊断与病理诊断更相符(表1, 2)。

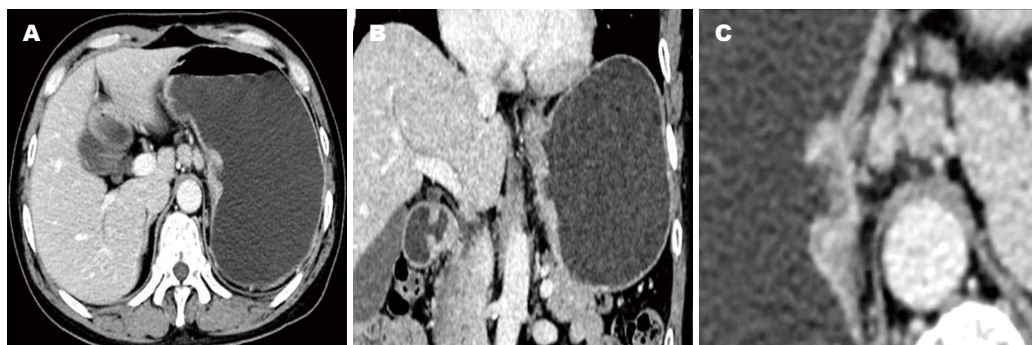
所有病例CT图像显示良好, 胃充盈情况满足诊断要求, 所有病变均表现为胃壁的不规则增厚, 增强后病变呈明显强化, 病变的黏膜面不光整, 可见到明显的溃疡面形成, 部分溃疡处可见到积气影(图2-4)。

3 讨论

胃癌的Borrmann分型^[6]主要依据肿瘤黏膜面的形态特征和在胃壁内的浸润方式进行分类, 主要分为4型, 分别为I型(结节型)、II型(局限溃疡型)、III型(浸润溃疡型)和VI型(弥漫浸润

应用要点

Borrmann II型和III型具有不同的预后, 多向调整MPR重建技术可以从影像学提高两种分型的鉴别诊断, 从而对两种类型的胃癌的预后进行更好的评估。



名词解释
多向调整MPR: 在MPR的基础上进行的多方位的重建技术, 以轴位图形病灶最大的层面为固定点, 分别按照立体空间的不同方位进行旋转, 可以从不同方位观察病变的特点。

图 2 患者, 男, 57岁, 贲门小弯侧低分化腺癌, Borrmann分型II型. A: 轴位图像; B: 常规冠状位图像; C: 多向调整后MPR图像. MPR: 多曲面重建.

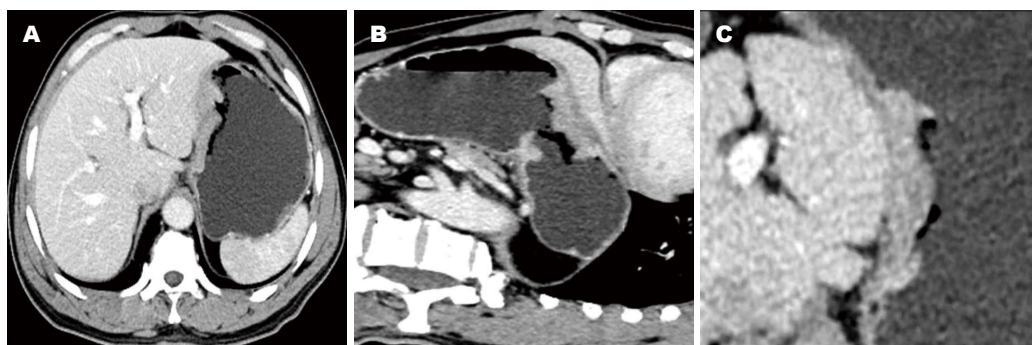


图 3 患者, 男, 43岁, 贲门小弯侧低分化腺癌, Borrmann分型III型. A: 轴位图像; B, C: 多向调整MPR重建后图像. MPR: 多曲面重建.



图 4 患者, 女, 61岁, 近胃窦部小弯侧低分化腺癌, CT诊断为Borrmann分型II型, 病理诊断为III型. A: 轴位图像; B, C: 多向调整MPR重建后图像. MPR: 多曲面重建; CT: 计算机断层扫描.

型), 其中II型和III型均为溃疡型胃癌, 两种类型的溃疡具有不同的生物学特性和不同的预后^[7]. 2种类型在所有进展期胃癌分型中所占的比例均较高, III型是最常见的类型^[8], 本研究中II型所占比例低于III型, 与报道相符合.

溃疡型胃癌的溃疡多分布在胃窦部, 其次为贲门和胃体. 溃疡多起源于黏膜面, 可侵及黏膜下层及肌层, 溃疡表面有不同程度的坏死和炎性渗出改变, 所以一般溃疡处多有积气^[9]. II型的肿瘤的溃疡较大, 边缘隆起明显, 边界清楚, 周围浸润不明显; III型肿瘤溃疡明显, 边

缘部分隆起, 部分受浸润, 边界不清楚, 周围浸润明显, 癌组织在黏膜下浸润的范围超过肉眼所见的肿瘤边界. II型和III型鉴别诊断时易误诊, II型的病灶基底与正常胃壁组织所呈的角度 $\leq 90^\circ$, 但是III型溃疡基底与正常胃壁组织的角度 $> 90^\circ$, 周围胃壁僵硬^[10].

CT在胃癌术前评估、术后评价等方面的价值已经得到了认可, CT在胃癌Borrmann分型的应用补充了其他检查方法的不足^[11]. 随着多排螺旋CT、功能CT的出现及各种后处理技术的广泛应用, CT对胃癌的评价方向更

同行评价

本研究将多向调整MPR重建技术应用在胃癌组织学分型中, 将溃疡病灶显示的更清楚, 明显提高了Borrmann II型和III型的鉴别诊断准确性, 提高了CT在胃癌中的临床价值。

多样化. Borrmann II型的CT表现特点为胃壁增厚明显, 边界清呈盘状, 溃疡大且深, 环堤外缘线锐利, 增强后呈延迟性强化, 病灶黏膜面呈线状强化; Borrmann III型的CT表现为宽大的溃疡面, 环堤外缘模糊不清, 黏膜面强化程度较低^[12].

多向调整MPR重建技术是一种基于多排CT的各向同性的扫描技术的重建方法, 可以从不同方位观察病变的特点^[13], 从多个方向多个角度对胃癌的病变类型及浸润深度反映更加直接, 相当于一个动态的图像, 更符合消化道影射时对胃壁病变的显示情况. 胃作为一种空腔脏器, 胃腔充盈后对病变的显示更好, 胃壁的各层结构显示更佳, 常规的CT重建技术仅仅对固定位置的解剖结构显示清楚, 不可以从不同方位观察病变的情况. 目前多向调整MPR重建技术在胃癌T分期中的应用比较广泛, 明显提高了T分期的准确率^[14].

本研究中多向调整MPR重建技术对2种类型的胃癌的鉴别诊断与病理的结果更相近, Kappa值为0.77, 当Kappa值>0.75时已经满足诊断的要求, 但是常规重建技术对2种类型的鉴别达不到诊断的要求, Kappa值仅为0.55, 主要是因为常规重建技术不能将病变的最佳观察部位显示清楚, 较多向调整MPR重建更难判断类型. 本研究中灵敏度相当于诊断II型的准确性, 特异度相当于诊断III型的准确性. 两种重建方法对II型的准确性均高于III型, 主要是因为II型病变一般较III型小更易诊断, 但是当溃疡较深时肉眼不能准确判断溃疡的浸润范围^[15]. 另外按照溃疡基底与正常胃壁的角度鉴别两种类型时, 多向调整MPR重建后将病变最大处显示的更好, 所测得的角度更准确.

总之, 多向调整MPR重建技术对胃癌病变的显示更清, 明显提高了CT对Borrmann II型和III型的鉴别诊断效能.

4 参考文献

1 Shitara K, Yatabe Y, Matsuo K, Sugano M, Kondo C, Takahari D, Ura T, Tajika M, Ito S, Muro K. Prognosis of patients with advanced gastric cancer by HER2 status and trastuzumab treatment. *Gastric Cancer* 2013; 16: 261-267 [PMID: 22797858 DOI: 10.1007/s10120-012-0179-9]

2 王弢, 程涛. CT对浸润性胃癌的诊断. *中国医学影像学杂志* 2014; 2: 446-450

3 Li C, Oh SJ, Kim S, Hyung WJ, Yan M, Zhu ZG, Noh SH. Macroscopic Borrmann type as a simple prognostic indicator in patients with advanced gastric cancer. *Oncology* 2009; 77: 197-204 [PMID: 19729977 DOI: 10.1159/000236018]

4 Furukawa K, Miyahara R, Itoh A, Ohmiya N, Hirooka Y, Mori K, Goto H. Diagnosis of the invasion depth of gastric cancer using MDCT with virtual gastroscopy: comparison with staging with endoscopic ultrasound. *AJR Am J Roentgenol* 2011; 197: 867-875 [PMID: 21940574 DOI: 10.2214/AJR.10.5872]

5 仲海, 严超, 燕敏, 朱正纲. 胃癌术前分期的研究现状. *世界华人消化杂志* 2011; 19: 48-56

6 Borrmann R. Geschwulste Des Magens und Des Duode-nums. In Henke F, Lubarsch O. *Handbuch der speziellen pathologischen anatomie und histologic* Vol. IV/I. Berlin: Springer, 1986: 812-1054

7 Lu Z, Lu M, Zhang X, Li J, Zhou J, Gong J, Gao J, Li J, Zhang X, Li Y, Shen L. Advanced or metastatic gastric cancer in elderly patients: clinicopathological, prognostic factors and treatments. *Clin Transl Oncol* 2013; 15: 376-383 [PMID: 23054754 DOI: 10.1007/s00432-013-1537-7]

8 徐岩, 孙哲, 王振宁, 徐惠绵. III期胃癌患者的临床病理特征及预后分析. *中华胃肠外科杂志* 2012; 15: 125-128

9 Kim DJ, Yu JS, Lee SM, Kang HY, Kim JH, Chung JJ, Kim KW. Advanced Gastric Cancer: Differentiation of Borrmann Type IV versus Borrmann Type III by Two-Phased Dynamic Multi-Detector Row CT with Use of the Water Filling Method. *J Korean Soc Radiol* 2013; 68: 117-124 [DOI: 10.3348/jksr.2013.68.2.117]

10 郑凯尔, 陈峰, 孙军, 居胜红, 郑爱明, 张俭, 孟爱芳. 溃疡型胃癌螺旋CT诊断: 与钡餐、胃镜及标本比较研究. *临床放射学杂志* 2002; 21: 618-622

11 Kim JI, Kim YH, Lee KH, Kim SY, Lee YJ, Park YS, Kim N, Lee DH, Kim HH, Park do J, Lee HS. Type-specific diagnosis and evaluation of longitudinal tumor extent of borrmann type IV gastric cancer: CT versus gastroscopy. *Korean J Radiol* 2013; 14: 597-606 [PMID: 23901317 DOI: 10.3348/kjr.2013.14.4.597]

12 张秀萍, 吴林霖, 何杰. Borrmann II型与III型胃癌的MSCT鉴别诊断. *实用放射学杂志* 2013; 29: 232-234

13 Kim HJ, Kim AY, Oh ST, Kim JS, Kim KW, Kim PN, Lee MG, Ha HK. Gastric cancer staging at multi-detector row CT gastrography: comparison of transverse and volumetric CT scanning. *Radiology* 2005; 236: 879-885 [PMID: 16020558 DOI: 10.1148/radiol.2363041101]

14 鱼汀, 李国华, 陆志华. MDCT多平面重建技术在胃癌术前T、N分期中的应用. *中国医学计算机成像杂志* 2012; 18: 514-518

15 王寰, 施英瑛, 张建国, 陈晓光, 刘海峰. 癌临床特征及内镜、病理学特点分析183例. *世界华人消化杂志* 2011; 19: 3514-3519

编辑: 韦元涛 电编: 闫晋利



抑癌基因PTEN、p27在胃癌组织中的表达及临床意义

王成, 马晓明

王成, 马晓明, 青海大学附属医院胃肠外科 青海省西宁市 810001

王成, 副主任医师, 主要从事胃肠道肿瘤的外科治疗及发病机制研究。

作者贡献分布: 此课题由王成与马晓明设计; 研究过程及数据分析由王成与马晓明共同实施完成; 本论文写作由王成完成。

通讯作者: 王成, 副主任医师, 810001, 青海省西宁市城西区同仁路29号, 青海大学附属医院胃肠外科。wangch-81@163.com
电话: 0971-6230800

收稿日期: 2015-02-09 修回日期: 2015-03-11

接受日期: 2015-03-25 在线出版日期: 2015-05-18

Clinical significance of expression of PTEN and p27 in gastric carcinoma

Cheng Wang, Xiao-Ming Ma

Cheng Wang, Xiao-Ming Ma, Department of Gastrointestinal Surgery, the Affiliated Hospital, Qinghai University, Xining 810001, Qinghai Province, China

Correspondence to: Cheng Wang, Associate Chief Physician, Department of Gastrointestinal Surgery, the Affiliated Hospital, Qinghai University, 29 Tongren Road, Chengxi District, Xining 810001, Qinghai Province, China. wangch-81@163.com

Received: 2015-02-09 Revised: 2015-03-11

Accepted: 2015-03-25 Published online: 2015-05-18

Abstract

AIM: To examine the expression PTEN and p27 proteins in gastric cancer and to analyze their relationship with the pathological stage, invasion and metastasis of this malignancy.

METHODS: Immunohistochemical method was adopted to detect the expression of PTEN and P27 in 90 gastric cancer tissues and paired normal gastric tissues.

RESULTS: The positive rate of PTEN protein

expression in gastric cancer was significantly lower than that in the control normal group. PTEN protein expression was significantly associated with pathological differentiation and lymph node metastasis. The positive expression rate of P27 also considerably decreased in gastric cancer compared with the normal tissue. P27 expression was also significantly related with tumor differentiation and lymph node metastasis. There was a positive correlation between PTEN and P27 expression.

CONCLUSION: PTEN and P27 protein expression is significantly correlated with tumor differentiation and lymph node metastasis in gastric carcinoma. PTEN and P27 are lowly expressed in poorly differentiated gastric carcinoma and gastric carcinoma with lymph node metastasis.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Gastric cancer; Tumor suppressor gene; PTEN; P27

Wang C, Ma XM. Clinical significance of expression of PTEN and p27 in gastric carcinoma. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(14): 2285-2289 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2285.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i14.2285>

摘要

目的: 研究胃癌患者癌组织中抑癌基因PTEN、p27的表达, 探讨其与胃癌侵袭、转移发生的关系。

方法: SP免疫组织化学法对90例胃癌组织及

背景资料

胃癌是我国恶性肿瘤患者中第2位致死原因, 而胃癌基因的研究是近年来的热点。本研究通过对胃癌组织及正常对照胃组织中的PTEN、P27的蛋白表达水平的检测, 研究PTEN、P27的蛋白表达与胃癌临床病理特征的关系。

同行评议者

杜雅莉, 教授, 哈尔滨医科大学附属第二医院消化内科

■ 研究前沿

抑癌基因PTEN及p27在胃癌中的研究尚无统一论,且PTEN及p27在胃癌中相关性的研究较少,为胃癌的基因检测提供新的研究方向。

癌旁正常对照胃组织中PTEN、P27表达进行观察。

结果: 胃癌组织PTEN蛋白表达的阳性率显著低于对照正常组织,其表达水平与胃癌分化程度、淋巴结转移有关。P27在胃癌中表达,其阳性表达率亦明显低于正常组织,P27的表达也与胃癌分化、淋巴结转移均有关。PTEN、P27之间阳性表达呈正相关。

结论: PTEN、P27蛋白表达水平与胃癌组织的分化程度及淋巴结转移发生显著相关,胃癌组织分化程度越差,有淋巴结转移的PTEN、P27蛋白表达水平低。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 胃癌; 抑癌基因; PTEN; P27

核心提示: 本研究通过对胃癌组织及正常对照胃组织中的PTEN、P27的蛋白表达水平的检测,研究PTEN、P27的蛋白表达与胃癌临床病理特征的关系以及胃癌组织中PTEN和P27蛋白表达的相关性研究。

王成, 马晓明. 抑癌基因PTEN、p27在胃癌组织中的表达及临床意义. 世界华人消化杂志 2015; 23(14): 2285-2289 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2285.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i14.2285>

0 引言

胃癌是我国恶性肿瘤患者中第2位致死原因,寻找判断预后及指导治疗的方法也是目前的热点。近年发现癌基因和抑癌基因在肿瘤的发生、发展中有明显的作用。PTEN是一种具有双特异性磷酸酶活性的抑癌基因,该基因的失活与多种恶性肿瘤的发生相关。P27蛋白是细胞周期负性调节因子,其表达在肿瘤性疾病发生中有调控作用。本研究通过对胃癌组织及正常对照胃组织中的PTEN、P27的蛋白表达水平的检测,研究PTEN、P27的蛋白表达与胃癌临床病理特征的关系,现将结果报告如下。

1 材料和方法

1.1 材料 收集2012-06/2013-06青海大学附属医院胃肠外科胃癌(均为胃腺癌)手术石蜡标本90例和同病例癌旁组织(距癌边缘5 cm以外)石蜡标本90例作为对照。患者男52例,女38例,年龄35-76岁,平均年龄约53岁。所有患者术前病理

证实诊断且均未接受化疗或放疗,临床资料完整。90例患者病理特征:低分化者55例,中高分化者35例;未侵及浆膜层者38例,侵及浆膜层者52例;淋巴结未转移者12例,淋巴结转移者78例。标本离体后30 min以内以40 g/L甲醛固定。石蜡包埋连续切片后常规制切片。主要试剂鼠抗人PTEN、P27单克隆抗体购自北京中杉金桥生物技术有限公司;S-P试剂盒和DAB显色剂使用福州迈新生物技术有限公司产品。

1.2 方法

1.2.1 实验: 石蜡切片行HE染色和链霉素亲和素-生物素-过氧化酶复合物(S-P)法染色。严格按S-P试剂盒说明书进行操作。

1.2.2 结果判断: PTEN蛋白染色阳性在细胞膜或胞质内出现黄色颗粒,P27蛋白为胞浆棕黄染色^[1,2],每张切片检测10个视野(倍数×400),每个视野读取100个细胞,阳性细胞率=阳性细胞数/总细胞数×100。计算出每张切片的阳性百分数。PTEN阳性细胞数≥10%为阳性(+),P27阳性细胞数≥10%为阳性(+).

统计学处理 采用方法SPSS13.0统计软件进行统计学处理,计数资料采用 χ^2 检验,相关性分析采用Spearman相关性检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

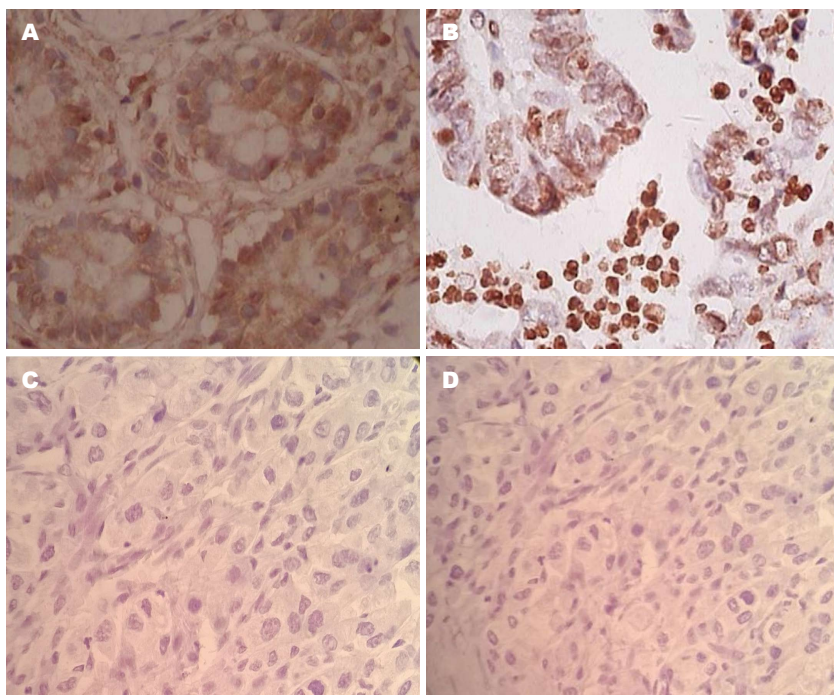
2.1 PTEN、P27在胃癌组织及对照胃组织中的表达情况 PTEN和P27蛋白在胃癌组织中阳性表达率分别为18.9%、23.3%,在对照胃组织中表达率分别为86.7%、88.9%。PTEN和P27在胃癌组织表达水平较对照胃组织中表达显著降低,差异具有统计学意义($P<0.001$)(表1,图1)。

2.2 PTEN和P27表达与胃癌临床病理特征的关系 本实验结果示PTEN蛋白表达水平下降与胃癌的分化程度及淋巴结转移有关;在低分化组表达水平低于中高分化组,差异具有统计学意义;在淋巴结转移组表达水平明显低于淋巴结未转移组,差异有统计学意义。P27蛋白表达同样与胃癌组织分化程度及淋巴结转移有关而与浸润程度无关(表2)。

2.3 PTEN、P27表达相关状况 对癌组织中PTEN、P27表达水平进行相关性分析,17例PTEN表达阳性中有12例P27表达阳性,根据PTEN、P27在胃癌组织中阳性表达率做相关性分析,结果二者相关系数为 $r = 0.523, P<0.01$,

■ 相关报道

既往一些研究表明,PTEN蛋白在多种恶性肿瘤的黏附、迁移、浸润等方面具有重要作用,且在多种恶性肿瘤中存在着p27基因下调或缺失,但二者的相关性存在较大争议。



创新亮点
本研究将不同病理类型、分化程度及淋巴及转移情况的病例进行实验研究, 探讨抑癌基因PTEN、p27与胃癌侵袭转移的关系, 并分析PTEN与P27蛋白在胃癌组织中的相关性。

图 1 PTEN、P27在胃癌组织中的表达($\times 400$)。A: P27在低分化腺癌中的阳性表达; B: PTEN在低分化腺癌中的阳性表达; C: P27在印戒细胞癌中的阴性表达; D: PTEN在印戒细胞癌中的阴性表达。

表 1 PTEN、P27在胃癌组织和正常胃组织中的表达 ($n = 90$)

分组	PTEN		χ^2 值	P值	P27		χ^2 值	P值
	阳性	阴性			阳性	阴性		
胃癌组	17	73	82.945	<0.001	21	69	78.529	<0.001
对照组	78	12			80	10		

此二者呈正相关(表3)。

3 讨论

PTEN^[3]是一个定位于10q23, 是1997年由3个研究小组克隆得到的一种具有双特异磷酸酶活性的抑癌基因, PTEN蛋白在多种恶性肿瘤的黏附、迁移、浸润等方面具有重要作用^[4-7], 其表达与多种类型恶性肿瘤的愈合有着密切的关系^[5,8]。我们使用免疫组织化学方法检测胃癌组织及对照胃组织中PTEN蛋白的表达, 结果显示PTEN在胃癌组织表达的阳性率为18.9%, 在对照组织中呈高表达86.7%; 两者比较差异有统计学意义。PTEN蛋白的表达水平与胃癌组织的分化程度和淋巴结转移有关系, 在35例中高分化胃腺癌组中阳性率为34.28%, 55例低分化腺癌组阳性率为9.09%, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 在12例无淋巴结转移组及78例有淋巴结转移组中, PTEN蛋白表达阳性率分别是

83.33%和8.97%, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。本实验结果显示, PTEN蛋白的表达随胃癌组织分化程度降低、淋巴结转移而下降, 说明PTEN蛋白表达降低在胃癌的发生、转移中起到了不良作用, 这与Yang等^[9]的研究结果相一致, 表明PTEN蛋白的检测, 有可能作为判断胃癌的恶性程度及转移风险的指标。

P27是一种细胞周期抑制蛋白, 他能与细胞周期依赖性激酶抑制剂(cyclin dependent kinases CDK)结合, 起到抑制细胞周期的作用^[10,11]。目前发现在多种恶性肿瘤中存在着p27基因下调或缺失^[12,13]。本实验研究发现在胃癌组织中P27蛋白表达较对照胃组织明显下降($P < 0.05$)。并且P27在中高分化腺癌、低分化腺癌中表达阳性率分别为34.29%和14.55%。经统计学分析, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 在12例无淋巴结转移胃癌组P27蛋白阳性率(91.67%)明显高于78例有淋巴结转移组(12.82%)。同样P27蛋白低

应用要点

PTEN及P27蛋白的表达情况及相关性分析为胃癌恶性程度、转移情况及预后的预测提供客观依据, 并为胃癌基因检测及基因治疗的研究提供了新的方向.

表 2 胃癌组织中PTEN、P27的表达和临床病理特征的关系

临床特征	n	PTEN		χ^2 值	P值	P27		χ^2 值	P值
		阳性	阴性			阳性	阴性		
浸润程度				0.412	0.594			0.005	NS
侵及浆膜	38	6	32			9	29		
未侵及浆膜	52	11	41			12	40		
分化程度				8.862	0.005			6.106	0.021
中高分化	35	12	23			13	22		
低分化	55	5	50			8	47		
淋巴结转移				37.533	<0.001			36.142	<0.001
阳性	78	7	71			10	68		
阴性	12	10	2			11	1		

表 3 PTEN与P27表达相关状况 (n)

PTEN	P27		合计
	阳性	阴性	
阳性	12	5	17
阴性	9	54	63
合计	21	59	90

表达与胃癌分化程度及淋巴结转移显著相关, 这与Yasui等^[14]、Ohtani等^[15]、Loda等^[13]及其他学者^[16-18]的研究相一致. 表明P27蛋白表达降低预示胃癌的进展与预后不良, 有望作为胃癌的预后指标.

有研究^[19,20]认为在乳腺癌及前列腺癌中PTEN与P27的表达均存在正相关. 本研究发现胃癌组织中PTEN和P27蛋白表达呈正相关 ($P<0.01$), 二者表达下降对胃癌的预后共同起到负性作用, 其机制需进一步研究.

总之, PTEN、p27均为抑癌基因家族中的重要成员, 其功能异常与胃癌的发生发展密切相关, 临床上检测PTEN及P27的表达对胃癌的预后具有指导意义.

4 参考文献

- Djordjevic B, Hennessy BT, Li J, Barkoh BA, Luthra R, Mills GB, Broaddus RR. Clinical assessment of PTEN loss in endometrial carcinoma: immunohistochemistry outperforms gene sequencing. *Mod Pathol* 2012; 25: 699-708 [PMID: 22301702 DOI: 10.1038/modpathol.2011.208]
- Xiangming C, Natsugoe S, Takao S, Hokita S, Tanabe G, Baba M, Kuroshima K, Aikou T. The cooperative role of p27 with cyclin E in the prognosis of advanced gastric carcinoma. *Cancer* 2000; 89: 1214-1219 [PMID: 11002215]
- Steck PA, Pershouse MA, Jasser SA, Yung WK, Lin H, Ligon AH, Langford LA, Baumgard ML,

- Hattier T, Davis T, Frye C, Hu R, Swedlund B, Teng DH, Tavtigian SV. Identification of a candidate tumour suppressor gene, MMAC1, at chromosome 10q23.3 that is mutated in multiple advanced cancers. *Nat Genet* 1997; 15: 356-362 [PMID: 9090379 DOI: 10.1038/ng0497-356]
- Li J, Yen C, Liaw D, Podsypanina K, Bose S, Wang SI, Puc J, Miliareis C, Rodgers L, McCombie R, Bigner SH, Giovanella BC, Ittmann M, Tycko B, Hibshoosh H, Wigler MH, Parsons R. PTEN, a putative protein tyrosine phosphatase gene mutated in human brain, breast, and prostate cancer. *Science* 1997; 275: 1943-1947 [PMID: 9072974]
- Li Y, Guessous F, Kwon S, Kumar M, Ibidapo O, Fuller L, Johnson E, Lal B, Hussaini I, Bao Y, Laterra J, Schiff D, Abounader R. PTEN has tumor-promoting properties in the setting of gain-of-function p53 mutations. *Cancer Res* 2008; 68: 1723-1731 [PMID: 18339852 DOI: 10.1158/0008-5472.can-07-1963]
- Vazquez F, Matsuoka S, Sellers WR, Yanagida T, Ueda M, Devreotes PN. Tumor suppressor PTEN acts through dynamic interaction with the plasma membrane. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006; 103: 3633-3638 [PMID: 16537447 DOI: 10.1073/pnas.0510570103]
- Vazquez F, Ramaswamy S, Nakamura N, Sellers WR. Phosphorylation of the PTEN tail regulates protein stability and function. *Mol Cell Biol* 2000; 20: 5010-5018 [PMID: 10866658]
- Depowski PL, Rosenthal SI, Ross JS. Loss of expression of the PTEN gene protein product is associated with poor outcome in breast cancer. *Mod Pathol* 2001; 14: 672-676 [PMID: 11454999 DOI: 10.1038/modpathol.3880371]
- Yang L, Kuang LG, Zheng HC, Li JY, Wu DY, Zhang SM, Xin Y. PTEN encoding product: a marker for tumorigenesis and progression of gastric carcinoma. *World J Gastroenterol* 2003; 9: 35-39 [PMID: 12508347]
- Besson A, Gurian-West M, Schmidt A, Hall A, Roberts JM. p27Kip1 modulates cell migration through the regulation of RhoA activation. *Genes Dev* 2004; 18: 862-876 [PMID: 15078817 DOI: 10.1101/gad.1185504]
- Chu IM, Hengst L, Slingerland JM. The Cdk inhibitor p27 in human cancer: prognostic

- potential and relevance to anticancer therapy. *Nat Rev Cancer* 2008; 8: 253-267 [PMID: 18354415 DOI: 10.1038/nrc2347]
- 12 Aoyagi K, Kouhujii K, Miyagi M, Imaizumi T, Kizaki J, Isobe T, Shirouzu K. Expression of p27Kip1 protein in gastric carcinoma. *Hepatogastroenterology* 2013; 60: 390-394 [PMID: 23858559]
 - 13 Loda M, Cukor B, Tam SW, Lavin P, Fiorentino M, Draetta GF, Jessup JM, Pagano M. Increased proteasome-dependent degradation of the cyclin-dependent kinase inhibitor p27 in aggressive colorectal carcinomas. *Nat Med* 1997; 3: 231-234 [PMID: 9018245]
 - 14 Yasui W, Kudo Y, Semba S, Yokozaki H, Tahara E. Reduced expression of cyclin-dependent kinase inhibitor p27Kip1 is associated with advanced stage and invasiveness of gastric carcinomas. *Jpn J Cancer Res* 1997; 88: 625-629 [PMID: 9310133]
 - 15 Ohtani M, Isozaki H, Fujii K, Nomura E, Niki M, Mabuchi H, Nishiguchi K, Toyoda M, Ishibashi T, Tanigawa N. Impact of the expression of cyclin-dependent kinase inhibitor p27Kip1 and apoptosis in tumor cells on the overall survival of patients with non-early stage gastric carcinoma. *Cancer* 1999; 85: 1711-1718 [PMID: 10223564]
 - 16 Shin JY, Kim HS, Lee KS, Kim J, Park JB, Won MH, Chae SW, Choi YH, Choi KC, Park YE, Lee JY. Mutation and expression of the p27KIP1 and p57KIP2 genes in human gastric cancer. *Exp Mol Med* 2000; 32: 79-83 [PMID: 10926119 DOI: 10.1038/emm.2000.14]
 - 17 张凤艳. 胃癌组织中p21、p27、p53和Rb的表达及临床意义. *临床与实验病理学杂志* 2011; 6: 322-325
 - 18 Kim DH, Lee HI, Nam ES, Shin HS, Sohn JH, Park CH, Yoon DS, Song SY, Park YE. Reduced expression of the cell-cycle inhibitor p27Kip1 is associated with progression and lymph node metastasis of gastric carcinoma. *Histopathology* 2000; 36: 245-251 [PMID: 10692028]
 - 19 An HJ, Lee YH, Cho NH, Shim JY, Kim JY, Lee C, Kim SJ. Alteration of PTEN expression in endometrial carcinoma is associated with down-regulation of cyclin-dependent kinase inhibitor, p27. *Histopathology* 2002; 41: 437-445 [PMID: 12405911]
 - 20 Qiu Z, Sun YH, Xu CL, Wang YT, Gu ZQ, Liu Y. [PTEN and p27Kip1 have a cooperative role on inhibition proliferation, modulation of cell cycle and inducing apoptosis in prostate cancer PC-3 cell]. *Zhonghua Waikexue Zazhi* 2004; 42: 600-603 [PMID: 15265403]

同行评价
本选题设计科学, 结果可靠, 研究目的明确, 有良好的临床意义。

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》栏目设置

本刊讯 本刊栏目设置包括述评, 基础研究, 临床研究, 焦点论坛, 文献综述, 研究快报, 临床经验, 病例报告, 会议纪要. 文稿应具有科学性、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.

肝硬化门静脉高压患者脾动脉盗血的临床价值

赵开飞, 朱 璘, 利 峰, 敖 劲, 蒋国军, 石荣书

■背景资料

肝硬化门静脉高压患者通常伴有全身血流动力学紊乱, 通过泊肃叶定律($Q = \pi \times R^4 \times \Delta p / 8 \times \eta \times l$, Q 为液体流量, Δp 为血管两端的压强差, R 为血管的半径, l 为血管长度, η 为血液黏滞系数)可知单位时间内的血流量与血管半径的4次方成正比, 所以血管半径是决定血流量的重要因素。

赵开飞, 朱璘, 利峰, 敖劲, 蒋国军, 石荣书, 遵义医学院附属医院介入科 贵州省遵义市 563003
赵开飞, 主治医师, 主要从事介入诊断与治疗的研究。
作者贡献分布: 赵开飞与石荣书对此文所作贡献均等; 此课题由赵开飞与石荣书设计; 研究过程由赵开飞完成; 朱璘、利峰、敖劲及蒋国军参与病例资料收集、整理; 本论文由赵开飞完成, 朱璘、利峰、敖劲、蒋国军及石荣书协助。
通讯作者: 石荣书, 教授, 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介入科。
shirongshujieru@163.com
电话: 0851-28608943
收稿日期: 2015-02-26 修回日期: 2015-04-07
接受日期: 2015-04-17 在线出版日期: 2015-05-18

Clinical significance of splenic artery steal syndrome in patients with cirrhotic portal hypertension

Kai-Fei Zhao, Jin Zhu, Feng Li, Jin Ao, Guo-Jun Jiang, Rong-Shu Shi

Kai-Fei Zhao, Jin Zhu, Feng Li, Jin Ao, Guo-Jun Jiang, Rong-Shu Shi, Department of Interventional Radiology, Affiliated Hospital of Zunyi Medical College, Zunyi 563003, Guizhou Province, China
Correspondence to: Rong-Shu Shi, Professor, Chief Physician, Department of Interventional Radiology, Affiliated Hospital of Zunyi Medical College, 149 Dalian Road, Zunyi 563003, Guizhou Province, China. shirongshujieru@163.com
Received: 2015-02-26 Revised: 2015-04-07
Accepted: 2015-04-17 Published online: 2015-05-18

Abstract

AIM: To investigate the relation of cirrhosis portal hypertension with hepatic and splenic arterial hemodynamics to provide a basis for the diagnosis and treatment of cirrhotic portal hypertension.

METHODS: Color Doppler ultrasound (CDU)

was utilized to detect hemodynamic changes in the hepatic artery, splenic artery, splenic vein and portal vein in 46 patients with cirrhotic portal hypertension and 88 healthy controls.

RESULTS: Hemodynamic indexes in the splenic artery, spleen vein and portal vein were significantly higher and those in the hepatic artery were significantly lower in the portal hypertension group than in the control group ($P < 0.05$).

CONCLUSION: There are obvious enlargement and tortuosity of the splenic artery in patients with cirrhotic portal hypertension, and as a result, splenic arterial blood flow increases, and hepatic arterial blood flow decreases.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Cirrhosis; Portal hypertension; Color doppler ultrasound; Hemodynamics; Splenic artery; Hepatic artery

Zhao KF, Zhu J, Li F, Ao J, Jiang GJ, Shi RS. Clinical significance of splenic artery steal syndrome in patients with cirrhotic portal hypertension. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(14): 2290-2294 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2290.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i14.2290>

摘要

目的: 探讨肝硬化门静脉高压与肝动脉、脾动脉血流动力学关系, 为肝硬化门静脉高压患者的诊断及治疗提供依据。

方法: 利用彩色多普勒超声检测46例肝硬

■同行评议者

姚定康, 教授, 中国人民解放军第二军医大学附属长征医院内科

化门静脉高压患者与88例健康对照组肝动脉、脾动脉、脾静脉及门静脉血流动力学变化。

结果: 门静脉高压组脾动脉、脾静脉及门静脉血流指标均高于对照组($P<0.05$), 肝动脉血流量较对照组减少, 差异有统计学意义($P<0.05$)。

结论: 肝硬化门静脉高压患者脾动脉明显增粗、迂曲, 脾动脉血流量增加, 而肝动脉细小, 血流量减少, 肝硬化门静脉高压患者脾动脉盗血现象普遍存在。

© 2015年版版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 肝硬化; 门静脉高压; 彩色多普勒超声; 血流动力学; 脾动脉; 肝动脉

核心提示: 乙型肝炎后肝硬化脾功能亢进患者脾动脉、脾静脉及门静脉主干内径及血流速度、血流量明显高于健康对照组, 脾动脉阻力降低, 脾动脉过度充血、扩张、脾脏循环血流量增加, 继发门静脉高压。

赵开飞, 朱璘, 利峰, 敖劲, 蒋国军, 石荣书. 肝硬化门静脉高压患者脾动脉盗血的临床价值. 世界华人消化杂志 2015; 23(14): 2290-2294 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2290.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i14.2290>

0 引言

脾动脉盗血是指扩张、迂曲的脾动脉从腹腔动脉分流大量的血液进入脾循环, 导致脾脏充血、肿大, 脾静脉血流量明显增加, 间接增加门静脉压力, 而肝动脉血流随之减少, 血管变细, 肝实质缺血、缺氧, 导致组织损伤、肝硬化加重的一系列临床表现。这种现象在乙型肝炎后肝硬化门静脉高压脾亢患者中普遍存在, 在临床工作中没有被引起足够重视。我们认为如何减少脾动脉血流量、改善肝功能是治疗肝硬化门静脉高压的一个靶点, 现将临床工作中的病例资料收集整理如下。

1 材料和方法

1.1 材料 选择2011-10/2014-03在遵义医学院附属医院介入科接受部分脾脏栓塞治疗的乙型肝炎后肝硬化门静脉高压患者46例为研究组, 所有患者均知情同意, 其中男29例, 女17

例, 年龄26-57岁, 平均45.21岁±7.05岁。对照组: 选取同期在遵义医学院附属医院体检要作彩色多普勒超声检测的健康志愿者88例, 所有志愿者均知情同意, 其中男46例, 女42例, 年龄20-69岁, 平均42.52岁±15.62岁。研究组与对照组间年龄、性别比较差异无统计学意义($P>0.05$)。彩色多普勒超声, 采用Siemen Acuson Antares 5.0系列彩色多普勒超声仪, 探头频率3.5-5.0 MHz, 取样容积1-6 mm, 彩色增益调至最佳显示状态。

1.2 方法

1.2.1 彩色多普勒超声检查: 所有检测者均空腹8-12 h, 训练呼气-屏气动作, 在静息状态、呼气末或吸气屏气状态下检测, 尽量减少肠气干扰。测量肝动脉、脾动脉、脾静脉、门静脉主干的内径(D)、血流速度(v)及阻力指数(resistance index, RI), 测量肝动脉、脾动脉、脾静脉及门静脉血管长度 ≥ 3 mm, 超声声束与血流夹角 $<60^\circ$, 每个观察值测量3-5次取平均值, 尽量减少测量误差。

1.2.2 计算血流量: 血流量 $Q(\text{mL}/\text{min}) = \pi \times (D/2)^2 \times v_{\text{mean}} \times 60$ 。平均血流速度(v) = (收缩期最大血流速度+舒张期末最小血流速度)/2。

统计学处理 用Excel建立数据库, 采用SPSS17.0统计软件进行数据处理, 研究组与健康对照组间的比较采用独立样本 t 检验, 数据用 $\text{mean} \pm \text{SD}$ 表示。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 研究组与对照组肝动脉血流动力学变化的比较 肝硬化门静脉高压伴脾亢患者肝动脉内径和肝动脉阻力与正常健康对照组肝动脉内径和肝动脉阻力比较, 差异无统计学意义($P>0.05$)。肝硬化门静脉高压伴脾亢患者肝动脉平均血流速度与血流量与健康对照组比较, 差异有统计学意义($P<0.05$)(表1)。

2.2 研究组与对照组脾动脉、脾静脉及门静脉血流动力学变化的比较 肝硬化门静脉高压伴脾亢组患者脾动脉、脾静脉及门静脉内径与健康对照组比较, 门静脉高压伴脾亢组观察指标均高于健康对照组, 差异有统计学意义($P<0.05$)。肝硬化门静脉高压伴脾亢患者脾动脉内径/肝动脉内径比值与健康对照组比较, 差异有统计学意义($P<0.05$)(表2, 3)。

■ 研究前沿

脾动脉盗血综合征最先由德国Langer于1990年提出, 国内则由刘全达于2003年最先报道, 主要是肝移植后脾动脉异常增粗, 肝动脉变细, 引起胆道不可逆缺血性损害和移植物失功能等严重后果, 至今脾动脉盗血的概念和临床危害性仍极少为临床医师所认识和重视。

创新盘点

国内外文献报道脾动脉盗血现象主要是肝移植后脾动脉、肝动脉血流动力学变化, 而乙型肝炎后肝硬化门脉高压伴脾功能亢进患者脾动脉盗血现象国内外报道很少。

表 1 肝动脉血流动力学变化

分组	n	肝动脉内径 (cm)	肝动脉血流速度 (cm/s)	肝动脉平均血流量 (mL/min)	肝动脉阻力	脾动脉/肝动脉阻力比
研究组	46	3.09 ± 0.65	25.73 ± 8.83	111.52 ± 48.06	0.67 ± 0.32	0.97 ± 0.14
对照组	88	3.35 ± 0.73	33.03 ± 7.50	232.85 ± 109.66	0.65 ± 0.08	0.87 ± 0.22
P值		0.04	0.00	0.01	0.57	0.01

表 2 脾动脉血流动力学变化

分组	n	脾动脉内径 (cm)	脾动脉血流速度 (cm/s)	脾动脉平均血流量 (mL/min)	脾动脉阻力	脾动脉/肝动脉内径比
研究组	46	5.18 ± 0.85	54.96 ± 12.86	708.29 ± 286.1	0.62 ± 0.05	1.67 ± 0.37
对照组	88	3.56 ± 0.44	37.43 ± 13.14	231.65 ± 114.2	0.54 ± 0.07	1.18 ± 0.15
P值		0.00	0.00	0.00	0.00	0.00

表 3 脾静脉、门静脉血流动力学变化

分组	n	脾静脉内径 (cm)	脾静脉血流速度 (cm/s)	脾静脉血流量 (mL/min)	门静脉内径 (cm)	门静脉血流速度 (cm/s)	门静脉血流量 (mL/min)
研究组	46	10.61 ± 2.61	19.14 ± 6.33	1156.4 ± 82.56	14.21 ± 1.74	17.31 ± 4.65	1642.40 ± 57.88
对照组	88	6.00 ± 0.60	18.01 ± 3.42	308.34 ± 82.12	10.60 ± 0.97	17.91 ± 3.51	959.97 ± 261.23
P值		0.00	0.18	0.00	0.00	0.45	0.00

3 讨论

乙型肝炎后肝硬化门脉高压症是临床常见疾病, 乙型肝炎后肝硬化正常肝小叶结构破坏, 再生结节压迫肝内静脉, 使肝内血管阻力增加, 肝外血管阻力降低, 门静脉血液回流受阻。随着病情的发展, 侧支循环开放, 发生食管胃底静脉曲张破裂出血的患者高达19%-40%, 有40%-70%患者死于首次消化系出血, 是肝硬化门脉高压症的严重并发症之一, 因此预防门静脉高压的发生是研究的重点方向。

近年来随着影像技术的飞速发展, 多普勒超声(Doppler ultrasound, DUS)、多层螺旋CT血管成像(multi-slice spiral CT angiography, MSCTA)、磁共振血管造影(magnetic resonance angiography, MRA)、数字减影血管减影(digital subtraction angiography, DSA)等在门静脉高压血流动力学检查中发挥重要的作用。MSCTA及MRA对门静脉系统多角度、全方位观察, 更加直观地评价门静脉位置、管径和病变程度, 对观察侧支循环的形成情况有很大的价值^[1], 然而, MSCTA及MRI无法准确测量门静脉的压力、速度等血流动力学参数, 在评价

门静脉高压病情发展情况方面存在不足^[2,3]。DSA门静脉造影可分为直接门静脉造影和间接门静脉造影, 肝静脉压力梯度是指肝静脉和下腔静脉之间的压力差, 可反映门静脉高压严重程度。但其属于有创检查, 测量门静脉压力、速度、血流量等误差较大, 给临床应用带来很大限制。彩色多普勒血流成像可测量肝动脉、脾动脉、门静脉血流动力学变化参数, 对肝硬化的诊断、病情的评估及治疗有着重要的临床意义^[4,5]。

肝硬化后门静脉血液回流受阻^[6]。门脉高压是肝硬化发展不可避免的结果^[7], 这些病理学的改变可直接影响血流动力学的变化, 其中脾动脉、脾静脉及门静脉血流变化最大。其主要原因可能是肝硬后血管内膜损伤, 平滑肌细胞的诱导型一氧化氮合酶活性增强, 合成一氧化氮增加直接扩血管使内脏动静脉扩张, 导致门静脉血流增加、心输出量增加。同时因肝硬化后肝功能受损和门体侧支循环形成对血管活性物质生成增加、灭活减少, 促使内脏产生高动力循环状态^[8], 在肝硬化门脉高压门静脉高压发生、发展中血管病理性改变和高动

力血流循环之间形成恶性循环加重门静脉高压。脾动脉和脾静脉的血流量可达正常人的3-4倍^[9], 而脾静脉血流量占门静脉高压症患者可达88%以上^[10]。我们结果显示肝硬化门静脉高压患者脾动脉平均血容量为708.29 mL/min ± 286.10 mL/min, 正常人平均血容量为231.65 mL/min ± 114.21 mL/min, 脾静脉血流量与门静脉血流量比可高达93%, 与文献[10]报道相近。说明脾动脉血流量的增加在门静脉高压中起重要作用, 因此减少脾动脉血流量可以减少脾脏循环血流量, 间接降低门静脉高压。

肝硬化时肝窦内皮毛细血管化削弱了血管内物质向肝细胞的弥散, 减少肝细胞的能量代谢和再生能力^[11]; 脾动脉盗血揭示了高度扩张、迂曲的脾动脉“盗取”肝动脉血流, 导致肝实质缺血、缺氧^[12], 通过纠正脾动脉盗血, 增加肝动脉血流量, 改善肝脏供血及供氧可改善部分肝功能^[13]。通过彩色多普勒超声检查发现肝硬化门静脉高压患者肝动脉血管内径和血管阻力与正常健康对照组比较, 差异无统计学意义($P>0.05$), 说明肝硬化患者肝动脉内径及血管阻力与正常健康对照组无明显变化; 肝硬化门静脉高压患者肝动脉平均血流速度和平均血流量与正常健康对照组比较, 差异有统计学意义($P<0.05$) (表1), 说明肝硬化后脾动脉争夺了腹腔干血流导致肝动脉血流速度减慢, 血流量减少, 肝硬化患者长期处于低灌注、缺氧状态; 肝硬化门静脉高压伴脾亢组与健康对照组比较脾动脉内径、平均血流速度、血流量明显增加, 脾动脉阻力减少, 差异有统计学意义($P<0.05$) (表2), 说明脾脏长期处于高灌注、低阻力状态, 继发了脾动脉血管增粗、迂曲、脾脏体积增生、肿大。

肝硬化门静脉高压患者通常伴有全身血流动力学紊乱^[14]。Kirbas等^[15]提出, 肝移植术后脾动脉内径>4 mm或脾动脉内径/肝动脉内径比>1.5, 提示肝移植术后脾动脉盗血存在。刘全达等^[16]报道肝移植术后脾动脉直径增粗、脾动脉血流速度增快、脾动脉血流量增加, 脾静脉和门静脉早期显影, 脾实质在动脉期显影充盈; 肝动脉内径纤细, 血流减慢, 动脉期肝实质充盈延迟, 可诊断脾动脉盗血(splenic artery steal syndrome, SASS)。本资料显示, 肝硬化门静脉高压伴脾亢患者脾动脉内径为5.18 mm ± 0.85 mm, 肝动脉内径为3.19 mm ± 0.65 mm。脾

动脉内径/肝动脉内径比值为1.67 ± 0.37; 健康对照组脾动脉内径为3.56 mm ± 0.44 mm, 肝动脉内径为3.25 mm ± 0.73 mm, 脾动脉内径/肝动脉内径比是1.18 ± 0.15。通过泊肃叶定律($Q = \pi \times R^4 \times \Delta p / 8 \times \eta \times l$, Q 为液体流量, Δp 血管两端的压强差, R 血管的半径, l 血管长度, η 为血液黏滞系数), 可知单位时间内的血流量与血管半径的4次方成正比。在其他因素相同的情况之下, 如果甲血管的半径是乙血管的2倍, 那么, 前者的血流量是后者的16倍。所以血管直径是决定血流量多少的重要因素。结果说明脾动脉内径/肝动脉内径比值越大, 脾脏循环血流量越高, 间接增加门静脉血流量。证实肝硬化门静脉高压伴脾功能亢进患者脾动脉盗血现象普遍存在。

总之, 肝硬化后脾动脉、脾静脉及门静脉主干内径及血流速度、血流量与正常健康对照比较明显增加, 肝动脉血流速度、血流量低于健康对照组。门静脉高压患者脾动脉阻力降低, 脾动脉过度充血、扩张、脾脏循环血流量增加, 继发门静脉高压。肝硬化门静脉高压患者脾动脉盗血现象普遍存在, 如何减少脾动脉血流量改善肝功能是治疗肝硬化门静脉高压的一个靶点。

4 参考文献

- 1 Lee JY, Kim TY, Jeong WK, Kim Y, Kim J, Kim KW, Kim YH, Sohn JH. Clinically severe portal hypertension: role of multi-detector row CT features in diagnosis. *Dig Dis Sci* 2014; 59: 2333-2343 [PMID: 24723070 DOI: 10.1007/s10620-014-3149-8]
- 2 Ronot M, Lambert S, Elkrief L, Doblas S, Rautou PE, Castera L, Vilgrain V, Sinkus R, Van Beers BE, Garteiser P. Assessment of portal hypertension and high-risk oesophageal varices with liver and spleen three-dimensional multifrequency MR elastography in liver cirrhosis. *Eur Radiol* 2014; 24: 1394-1402 [PMID: 24626745 DOI: 10.1007/s00330-014-3124-y]
- 3 朱炎杰, 王勇, 黄家乐, 祁小龙, 杨长青. 门静脉压力的无创性评估现状及进展. *临床肝胆病杂志* 2014; 30: 608-611
- 4 Yang YL, Di L, Duan YY, Liu X, Liu J, Yang RJ, Chen S, Yuan LJ. A prospective experimental study of liver fibrosis with ultrasound and its correlation with hepatic reserve function and hemodynamics. *BMC Gastroenterol* 2012; 12: 168 [PMID: 23173929 DOI: 10.1186/1471-230X-12-168]
- 5 Berzigotti A, Piscaglia F. Ultrasound in portal hypertension--part 2--and EFSUMB recommendations for the performance and reporting of ultrasound examinations in portal hypertension. *Ultraschall Med* 2012; 33: 8-32; quiz 30-31 [PMID:

应用要点

乙型肝炎后肝硬化门脉高压伴脾功能亢进患者脾动脉平均血容量为708.29 mL/min ± 286.10 mL/min, 正常人平均血容量为231.65 mL/min ± 114.21 mL/min, 脾静脉血流量与门静脉血流量比最高可高达93%, 说明脾动脉血流量的增加在门静脉高压中起重要作用。

■ 同行评价

脾动脉盗血现象在肝硬化合并严重门脉高压患者存在, 这是临床上容易被忽视的一种现象, 该文通过对肝硬化门脉高压患者进行多普勒超声检测证实, 肝硬化门脉高压患者脾动脉盗血现象普遍存在, 并提出要重视该现象, 有一定新颖性, 也有临床实用价值.

22322479 DOI: 10.1055/s-0031-1299145]

6 Bosch J, Abraldes JG, Berzigotti A, García-Pagan JC. The clinical use of HVPG measurements in chronic liver disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2009; 6: 573-582 [PMID: 19724251 DOI: 10.1038/nrgastro.2009.149]

7 Cohen-Naftaly M, Friedman SL. Current status of novel antifibrotic therapies in patients with chronic liver disease. *Therap Adv Gastroenterol* 2011; 4: 391-417 [PMID: 22043231 DOI: 10.1177/1756283X11413002]

8 段立伟, 孙寒, 陈永胜, 田月丽, 李东复. 部分脾动脉栓塞术对肝硬化门静脉高压症血流动力学的影响. *临床肝胆病杂志* 2013; 29: 142-145

9 Xu KY, Tao CL, Wang JH, Zhang QY, Zhou MT, Zhu QD, Shi HQ. The effect of splenic arterial blood flow (SBF) on severity of hypersplenism and analysis of factors associated with SBF. *Hepatogastroenterology* 2010; 57: 1360-1362 [PMID: 21443086]

10 张铠, 赵卫. 门静脉高压症并上消化道出血的介入治疗进展. *医学综述* 2012; 18: 2240-2242

11 刘全达, 宋扬, 周宁新. 脾动脉盗血综合征: 一个被忽视的肝病治疗靶点. *临床肝胆病杂志* 2011; 27: 241-244

12 Mogl MT, Nüssler NC, Presser SJ, Podrabsky P, Denecke T, Grieser C, Neuhaus P, Guckelberger O. Evolving experience with prevention and treatment of splenic artery syndrome after orthotopic liver transplantation. *Transpl Int* 2010; 23: 831-841 [PMID: 20180930 DOI: 10.1111/j.1432-2277.2010.01062.x]

13 刘琪, 冯留顺. 脾动脉盗血综合征的研究现状. *医学综述* 2011; 17: 3768-3770

14 Zeng DB, Dai CZ, Lu SC, He N, Wang W, Li HJ. Abnormal splenic artery diameter/hepatic artery diameter ratio in cirrhosis-induced portal hypertension. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 1292-1298 [PMID: 23483462 DOI: 10.3748/wjg.v19.i8.1292]

15 Kirbas I, Tutar NU, Emiroglu FK, Coskun M, Haberal M. Multidetector computed tomography angiography in detection of active bleeding in renal and liver transplant recipients. *Transplant Proc* 2007; 39: 1111-1115 [PMID: 17524905 DOI: 10.1016/j.transproceed.2007.04.005]

16 刘全达, 宋扬, 乔海泉. 脾动脉盗血综合征-被忽视的概念. *局解手术学杂志* 2011; 20: 1-2

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利



护理配合对经内镜乳头括约肌小切开联合球囊扩张术治疗肝硬化合并胆总管结石患者的疗效

宋新灵, 袁静, 查艳, 沈燕

宋新灵, 袁静, 查艳, 沈燕, 贵州省人民医院消化内科 贵州省贵阳市 550002

宋新灵, 副主任护师, 主要从事内科临床护理的研究。

贵州省科技厅-贵州省人民医院联合基金资助项目, No. 黔科合LS字[2012]037号

作者贡献分布: 此课题由宋新灵设计并完成写作; 研究过程由袁静、查艳及沈燕操作完成; 数据分析由宋新灵与袁静完成。

通讯作者: 宋新灵, 副主任护师, 550002, 贵州省贵阳市南明区中山东路83号, 贵州省人民医院消化内科。

469586354@qq.com

电话: 0851-5922979

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: 2015-05-18

Endoscopic sphincterotomy plus papillary balloon dilation for treatment of cirrhosis patients with choledocholithiasis: Curative effect and nursing cooperation

Xin-Ling Song, Jing Yuan, Yan Cha, Yan Shen

Xin-Ling Song, Jing Yuan, Yan Cha, Yan Shen, Department of Gastroenterology, Guizhou People's Hospital, Guiyang 550002, Guizhou Province, China

Supported by: Science and Technology Department of Guizhou Province - Guizhou People's Hospital Joint Fund, No. LS [2012]037

Correspondence to: Xin-Ling Song, Associate Chief Nurse, Department of Gastroenterology, Guizhou People's Hospital, 83 Zhongshan East Road, Nanming District, Guiyang 550002, Guizhou Province, China. 469586354@qq.com

Received: 2015-02-13 Revised: 2015-03-11

Accepted: 2015-03-18 Published online: 2015-05-18

Abstract

AIM: To assess the curative effect and nursing cooperation of small endoscopic sphincterotomy

plus papillary balloon dilation (ESPBD) in the treatment of cirrhosis with choledocholithiasis.

METHODS: One hundred and twenty-one patients with cirrhosis and choledocholithiasis admitted to Department of Gastroenterology of Guizhou People's Hospital were randomly divided into an observation group ($n = 79$) and a control group ($n = 42$). The observation group underwent ESPBD, and the control group was treated by endoscopic papillary balloon dilatation (EPBD). The two groups were compared for complete stone clearance rate, one-time complete clearance rate and rate of complications after operation.

RESULTS: The complete stone clearance rate was slightly higher in the observation group than in the control group (94.9% vs 88.1%), but the difference had no statistical significance ($P > 0.05$). The one-time complete clearance rate was significantly higher in the observation group than in the control group (77.2% vs 59.5%, $P < 0.05$). There were no significant differences in stone diameter, the average number of stones, or the ERCP related bleeding rate (3.8% vs 2.4%) between the two groups ($P > 0.05$). The rates of hyperamylasemia and acute pancreatitis incidence were significantly lower in the observation group than in the control group (3.8% vs 19%; 2.5% vs 14.3%, $P < 0.05$).

CONCLUSION: ESPBD in treatment of cirrhosis complicated with choledocholithiasis is associated with less trauma, faster postoperative recovery, and higher safety than EPBD. Good nursing cooperation is conducive to promoting

背景资料

随着内镜微创技术的不断发展, 内镜下十二指肠乳头括约肌切开术(endoscopic sphincterotomy, EST)已成为治疗胆总管结石的首选方法。然而, 对于一些合并失代偿期肝硬化的胆总管结石患者, EST可能诱发食管胃底静脉曲张破裂出血。为降低EST术后出血风险, 临床通常对合并肝硬化的胆总管结石患者行内镜下十二指肠乳头球囊扩张术(endoscopic papillary balloon dilatation, EPBD)。但有文献报道, EPBD术后急性胰腺炎的发生率相对较高, 且一次性结石取净率低于EST。

同行评议者

刘永宁, 副主任护师, 辽宁大连医科大学附属医院护理部

■ 研究前沿

胆总管结石是我国一种常见病和多发病,其临床表现多种多样,可以从无症状到并发重症胆管炎、多脏器功能衰竭而导致患者死亡,其临床表现可有剧烈腹痛、肝内外胆管扩张、胆管炎、胰腺炎等。随着内镜逆行胰胆管造影术(endoscopic retrograde cholangiopancreatography, ERCP)技术应用的日趋广泛,EST为内镜治疗胆总管结石奠定了技术基础。

the rehabilitation of patients, reducing the complications, and improving the success rate of operation and the life quality of patients.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Cirrhosis with choledocholithiasis; Endoscopic sphincterotomy; Endoscopic papillary balloon dilation; Nursing cooperation

Song XL, Yuan J, Cha Y, Shen Y. Endoscopic sphincterotomy plus papillary balloon dilation for treatment of cirrhosis patients with choledocholithiasis: Curative effect and nursing cooperation. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(14): 2295-2299 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2295.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i14.2295>

摘要

目的: 探讨内镜下十二指肠乳头括约肌小切开联合球囊扩张术(small endoscopic sphincterotomy plus papillary balloon dilation, ESPBD)治疗肝硬化合并胆总管结石的临床疗效及护理配合。

方法: 将贵州省人民医院消化内科收治的121例肝硬化合并胆总管结石患者根据手术方式不同随机分为观察组($n = 79$)和对照组($n = 42$)。观察组行ESPBD, 对照组行内镜下十二指肠乳头球囊扩张术(endoscopic papillary balloon dilatation, EPBD)。观察比较两组患者结石完全清除率、一次性完全清除率及术后并发症发生情况。

结果: 观察组结石完全清除率略高于对照组(94.9% vs 88.1%), 两组比较差异无统计学意义($P > 0.05$); 观察组结石一次性完全清除率显著高于对照组(77.2% vs 59.5%), 两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$); 观察组结石最大直径和平均结石数目与对照组比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$); 观察组ERCP相关性出血发生率与对照组比较(3.8% vs 2.4%), 差异无统计学意义($P > 0.05$); 观察组术后高淀粉酶血症和急性胰腺炎发生率显著低于对照组(3.8% vs 19.0%; 2.5% vs 14.3%), 两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。

结论: ESPBD治疗肝硬化合并胆总管结石具有创伤小、术后恢复快、安全有效等优点, 弥补了单纯EPBD的不足。良好的护理配合有利于促进患者康复, 降低手术并发症, 提高手术成功率, 改善患者术后生活质量。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 肝硬化合并胆总管结石; 乳头括约肌小切开; 球囊扩张术; 护理配合

核心提示: 内镜下十二指肠乳头括约肌小切开联合球囊扩张术(small endoscopic sphincterotomy plus papillary balloon dilation)治疗肝硬化合并胆总管结石创伤小、恢复快、安全有效。良好的护理配合有利于促进患者康复, 降低手术并发症, 提高手术成功率, 改善患者术后生活质量。

宋新灵, 袁静, 查艳, 沈燕. 护理配合对经内镜乳头括约肌小切开联合球囊扩张术治疗肝硬化合并胆总管结石患者的疗效. *世界华人消化杂志* 2015; 23(14): 2295-2299 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2295.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i14.2295>

0 引言

随着内镜微创技术的不断发展, 内镜下十二指肠乳头括约肌切开术(endoscopic sphincterotomy, EST)具有创伤小、术后恢复快、安全度高、疗效确切等优点, 已成为治疗并发梗阻性黄疸、化脓性胆管炎或合并其他高危因素的胆总管结石的首选方法^[1]。然而, 对于一些合并失代偿期肝硬化的胆总管结石患者, 由于合并有肝功能损伤、腹水、凝血机制障碍或食管胃底静脉曲张, EST可能诱发食管胃底静脉曲张破裂出血, 从而危及患者生命^[2]。为降低EST术后出血风险, 临床通常对合并肝硬化的胆总管结石患者行内镜下十二指肠乳头球囊扩张术(endoscopic papillary balloon dilatation, EPBD)。但有文献报道, EPBD术后急性胰腺炎的发生率相对较高, 且一次性结石取净率低于EST^[3]。本研究对贵州省人民医院消化内科收治的79例肝硬化合并胆总管结石患者行内镜下十二指肠乳头括约肌小切开联合球囊扩张术(small endoscopic sphincterotomy plus papillary balloon dilation, ESPBD), 经护理配合, 取得显著疗效, 现报道如下。

1 材料和方法

1.1 材料 选取贵州省人民医院消化内科2010-01/2014-10收治的121例肝硬化合并胆总管结石患者作为观察对象, 根据手术方式不同随机分为观察组($n = 79$)和对照组($n = 42$)。观察组, 男45

■ 相关报道

有文献报道, 肝硬化患者胆石症的发生率为23%-50%, 约为非肝硬化患者的2-3倍。肝硬化合并胆总管结石患者中, 94%的患者会出现胆道梗阻症状。目前, 临床对于合并肝硬化的胆总管结石的治疗方法有内科保守治疗、外科手术治疗和内镜治疗。内科保守治疗, 由于无法解决胆道梗阻根本原因, 治疗效果往往极差。与外科手术相比, 内镜治疗具有创伤小、术后恢复快等优点。

例, 女34例; 平均年龄54.1岁±8.42岁; 对照组, 男26例, 女16例; 平均年龄56.3岁±8.96岁。入选病例经腹部B超、计算机断层扫描(computed tomography, CT)、磁共振胰胆管成像(magnetic resonance cholangiopancreatography, MRCP)或内镜诊断确诊胆总管结石, 均符合肝硬化诊断标准^[4]。排除曾行EPBD或EST取石、凝血功能障碍、严重心肺疾病者。所有病例术前均接受血常规、凝血功能、血生化、肿瘤系列、血淀粉酶等实验室检查, 并签署相关知情同意书。手术所需器械包括: 日本Olympus TJF260电子十二指肠镜、PR-V614M造影导管、KD-2100-0725切开刀、EQ2201取石网篮、MAJ-245碎石网篮、德国ERBE高频电装置、ICC 200高频电刀、美国Boston Scientific标准及超滑亲水导丝(直径0.889 mm, 长度450 cm)、美国COOK ECL系列球囊导管、ENBD-7-LIGUORY-C鼻胆引流管。两组患者性别、年龄、病程等一般资料比较, 差异无统计学意义($P>0.05$), 具有可比性。

1.2 方法

1.2.1 手术: 观察组行ESPBD, 对照组行EPBD。由具有丰富操作经验的内镜医生完成, 尽量缩短操作时间。术中患者吸氧, 同时予心电图、血压、血氧饱和度监护, 常规胆总管插管造影以确定结石数量、大小及位置。观察组将导丝插入胆管后, 沿导丝置入扩张球囊, 常规使用的直径为8 mm, 确定球囊的位置正确后用压力泵缓慢撑开球囊, 保持压力15 s后取出球囊, 用取石网篮或取石球囊将胆总管内结石取出; 对照组从导管内插入导丝, 沿导丝插入切开刀, 采用混合电流切开, 电流强度为25-30 W, 每次通电时间为2-3 s^[5], 切开长度不超过乳头隆起的1/3, 根据结石大小选择相应直径的球囊, 所选球囊直径不超过胆总管下端直径, 置入扩张气囊进行扩张, 压力泵缓慢撑开球囊至球囊压迫切迹消失, 保持压力1-2 min后取出球囊, 必要时间隔30 s后再重复扩张1次^[6], 最后用取石网篮取出结石, 并常规使用取石球囊清理胆道。对于结石直径>1-2 cm者, 先行碎石网篮碎石后再用取石网篮取出结石, 不能一次性取净者置入鼻胆管或塑料支架再择期取石; 直径>2 cm及多发结石者, 放置胆道塑料内支架后择期取石; 化脓性胆管炎者, 先予鼻胆管引流, 待病情好转后再行取石治疗。

1.2.2 护理: (1)术前护理: 入院宣教, 耐心做好

心理疏导, 指导患者掌握术中配合知识, 介绍成功病例和操作者情况, 解除患者恐惧感, 缓解紧张心理压力。术前禁食禁饮6 h, 遵医嘱行碘过敏试验^[7], 查血常规、血尿淀粉酶、肝肾功能等。建立静脉通道, 右上肢留置针, 嘱患者左侧卧位。严格按照要求做好清洁备皮, 术前15 min静点抗生素。器械护士应对手术器械进行严格消毒, 并检查有无疏漏, 以保证手术的顺利进行; (2)术中配合: 嘱患者放松, 取偏左俯侧卧位, 协助患者固定好牙垫, 将高频电负极板粘贴在肌肉丰厚处。当术者将内镜插至十二指肠降部乳头开口处时, 护士应根据乳头的形态、大小、位置选择合适的造影导管^[8]; 注意造影导管勿打折, 导管送出内镜前端后, 用无菌生理盐水将导管充满, 术者将导管插入乳头后, 护士在X线监视下可缓慢轻柔的进导丝; 乳头切开后留置导丝更换扩张球囊, 根据结石大小及胆总管下段直径选择合适扩张球囊, 一般选用7 Fr球囊扩张器^[9]; 取石结束后选用取石气囊行胆总管封堵造影, 胆总管无充盈缺损, 沿导丝或直接放置鼻胆引流管并连接引流瓶。术中应密切监测患者生命体征, 观察有无腹痛、腹胀, 乳头有无出血等情况。手术完毕清点手术器械, 并清洗, 重新打包送消毒; (3)术后护理: 术后常规禁食24 h, 流质饮食3 d, 常规应用广谱抗生素3-5 d, 合并食管胃底静脉曲张者常规予奥曲肽注射^[10]。鼻胆管连接负压引流袋, 连接处应用无菌纱布包裹好, 防止逆行感染, 并用3 M粘膏妥善固定, 防止鼻胆管脱出。定期更换引流袋, 预防感染。术后24 h内查血淀粉酶、血常规。对患者进行术后健康教育, 做好心理开导, 保持良好心态, 促进病情恢复。术后密切观察患者病情变化, 积极抗感染预防急性胰腺炎、高淀粉酶血症等术后并发症, 如有异常及时报告医生, 配合医生进行并发症的治疗与护理。

1.2.3 观察指标: 手术效果评价指标: 观察比较两组患者结石完全清除率及一次性完全清除率; 术后并发症: 观察比较两组患者内镜逆行胰胆管造影术(endoscopic retrograde cholangiopancreatography, ERCP)后相关性出血、高淀粉酶血症、急性胰腺炎、胆道感染、穿孔等术后并发症发生情况。

统计学处理 本研究所有数据均应用SPSS18.0软件包于Windows 7平台操作处理, 以mean±SD表示计量资料, 以数(n)与率(%)表示

■ 创新点

内镜下十二指肠乳头括约肌小切开联合球囊扩张术(small endoscopic sphincterotomy plus papillary balloon dilation, ESPBD)治疗合并肝硬化的胆总管结石, 由于十二指肠乳头小切开, 可以使胆管开口和胰管开口分开, 降低球囊对胰管直接压迫, 从而降低术后并发高淀粉酶血症和胰腺炎的风险; 另外, 乳头小切开后, 再将球囊扩张时, 将乳头朝着切开方向扩张, 对于较大结石也可取出, 从而可提高结石一次性清除率, 降低反复多次取石带来的潜在风险。

应用要点

ESPBD治疗肝硬化合并胆总管结石弥补了单纯EPBD的不足, 具有创伤小、术后恢复快、安全有效等优点, 良好的护理配合有利于促进患者康复, 降低手术并发症, 提高手术成功率, 是EPBD手术成功的重要保障, 值得临床推广应用。

表 1 两组患者一般临床特征比较 (mean ± SD)

分组	n	体质量指数 (kg/m ²)	腹水 (有/无)	食管胃底静脉曲张(有/无)	凝血酶原时间 (s)	Child-Pugh分级 (A/B/C)	MELD积分 (分)	伴随系统疾病 (有/无)
观察组	79	20.1 ± 1.17	33/46	22/57	14.51 ± 2.96	26/37/16	11.9 ± 7.6	10/69
对照组	42	19.7 ± 1.71	17/25	13/29	13.78 ± 2.86	12/21/9	12.4 ± 6.7	5/37

MELD: 终末期肝病模型。

表 2 两组患者手术治疗结果比较

分组	n	结石完全清除 n(%)	一次性完全清除 n(%)	平均结石数目 (枚/例)	最大直径 (mm)
观察组	79	75(94.9)	61(77.2) ^a	2.6	11.2 ± 2.6
对照组	42	37(88.1)	25(59.5)	1.5	10.9 ± 2.3

^aP<0.05 vs 对照组。

表 3 两组患者术后并发症发生情况比较 n(%)

分组	n	ERCP相关性出血	高淀粉酶血症	急性胰腺炎
观察组	79	3(3.8)	3(3.8) ^a	2(2.5) ^a
对照组	42	1(2.4)	8(19.0)	6(14.3)

^aP<0.05 vs 对照组。ERCP: 内镜逆行胰胆管造影术。

计数资料, 应用t或χ²检验, 以P<0.05表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者一般临床特征比较 两组患者体质指数、腹水、食管胃底静脉曲张、凝血酶原时间、肝功能Child-Pugh分级、终末期肝病模型(model for end-stage liver disease, MELD)评分及伴随系统疾病(如慢性阻塞性肺疾病、高血压病、慢性肾病等心肺肾重要器官疾病)等一般临床特征比较, 差异无统计学意义(P>0.05)(表1)。

2.2 两组患者手术治疗结果比较 观察组结石完全清除率略高于对照组, 两组比较差异无统计学意义(P>0.05); 观察组结石一次性完全清除率显著高于对照组, 两组比较差异有统计学意义(P<0.05); 观察组结石最大直径和平均结石数目与对照组比较, 差异无统计学意义(P>0.05)(表2)。

2.3 两组患者术后并发症发生情况比较 观察组ERCP相关性出血发生率与对照组比较, 差异

无统计学意义(P>0.05); 观察组术后高淀粉酶血症和急性胰腺炎发生率显著低于对照组, 两组比较差异有统计学意义(P<0.05)(表3)。

3 讨论

有文献报道^[1], 肝硬化患者胆石症的发生率为23%-50%, 约为非肝硬化患者的2-3倍。肝硬化合并胆总管结石患者中, 94%的患者会出现胆道梗阻症状, 包括上腹痛、黄疸和发热, 进而加剧肝功能损伤, 如不及时取石治疗, 往往会出现肝功能衰竭进而危及患者生命。目前, 临床对于合并肝硬化的胆总管结石的治疗方法有内科保守治疗、外科手术治疗和内镜治疗。内科保守治疗, 由于无法解决胆道梗阻根本原因, 治疗效果往往极差, 患者最终可能出现化脓性梗阻性胆管炎和肝功能衰竭^[2]。与外科手术相比, 内镜治疗具有创伤小、术后恢复快等优点。

采用ESPBD治疗合并肝硬化的胆总管结石, 由于十二指肠乳头小切开, 可以使胆管开口和胰管开口分开, 降低球囊对胰管直接压

迫, 从而降低术后并发高淀粉酶血症和胰腺炎的风险; 另外, 乳头小切开后再行球囊扩张时, 将乳头朝着切开方向扩张, 对于较大结石也可取出, 从而可提高结石一次性清除率, 降低反复多次取石带来的潜在风险^[13]. 本组研究中, 观察组结石一次性完全清除率显著高于对照组($P<0.05$). 采用EPBD治疗时, 由于无需切开十二指肠乳头括约肌, 从而减少了出血风险, 但由于EPBD术中球囊压迫十二指肠乳头可导致乳头周围水肿, 造成胰管引流不畅, 从而引起术后高淀粉酶血症, 严重者甚至引发急性胰腺炎. 有文献报道^[14], EPBD术后胰腺炎发生率在9.52%-19.04%. 因此, 在围手术期加强护理配合是确保手术安全性、提高手术成功率、降低手术并发症的关键. 术前心理护理及充分的准备, 有利于确保手术顺利进行, 改善患者的心理状态, 提高手术护理配合度; 术中加强护理配合, 熟悉手术步骤、根据手术需求合理更换体位, 严格执行无菌操作, 有利于降低手术并发症; 术后密切观察病情、加强各种管道管理对于促进康复具有重要意义. 本组研究中, 两组术后并发症均得到有效减少, 对照组术后急性胰腺炎发生率为14.3%, 与文献^[15]报道基本一致. 且观察组术后高淀粉酶血症和急性胰腺炎发生率显著低于对照组($P<0.05$).

总之, EPBD治疗肝硬化合并胆总管结石创伤小、恢复快、安全有效. 良好的护理配合有利于促进患者康复, 降低手术并发症, 提高手术成功率, 改善患者术后生活质量, 是EPBD手术成功的重要保障.

4 参考文献

1 邵东, 庄耘, 徐馥, 陈建平. 内镜下乳头小切开加球

囊扩张术治疗胆总管大结石80例. 世界华人消化杂志 2012; 20: 1057-1060

2 叶丽萍, 张玉, 林敏华, 王彩芽, 何赛琴, 金翔. 内镜治疗肝硬化合并胆总管结石的临床研究. 中华消化内镜杂志 2011; 28: 671-674

3 刘书娜, 文萍, 龚敏, 许优. 71例内镜下十二指肠乳头球囊扩张术治疗胆总管结石的配合与护理. 医学信息 2013; 26: 369-369

4 何赛琴, 王彩芽, 潘佰灵, 杨国玲. 肝硬化失代偿期并胆总管结石内镜治疗并发症的观察和护理. 上海预防医学 2013; 25: 223-224

5 邓燕. 合并肝硬化食道胃底静脉曲张患者实施十二指肠镜下胆总管取石的护理体会. 临床合理用药杂志 2013; 6: 153-154

6 肖生翠, 黄仁清. 经内镜乳头括约肌切开治疗胆总管结石术后护理干预对其康复的影响. 国际护理学杂志 2010; 29: 1893-1894

7 张燕, 徐馥, 华静, 黄丽君, 胡英. 内镜下乳头小切开加球囊扩张(ESBD)术治疗胆总管较大结石的手术配合及护理. 齐齐哈尔医学院学报 2013; 34: 919-920

8 张丽萍, 董娟. 内镜下十二指肠乳头括约肌切开术治疗老年胆总管结石的手术配合及护理. 中国实用护理杂志 2010; 26: 36-38

9 蒋晓琴, 闵颖, 陈建芬, 谢薇薇. 内镜下微创治疗胆总管结石的围手术期护理. 中国临床保健杂志 2012; 15: 660-661

10 孙娟娟, 鞠辉, 毛涛, 孙学国, 孔心涓, 赵清喜, 田字彬. EPLBD不同扩张时间治疗胆总管结石的效果. 世界华人消化杂志 2014; 22: 1597-1601

11 刘广民. 经内镜治疗胆总管结石86例的临床治疗观察和护理体会. 中国医学创新 2009; 6: 71-72

12 朱玉娣, 赵焯, 吴晨, 王雪静, 丁岩冰. 腹腔镜联合十二指肠镜治疗胆囊结石合并胆总管结石的手术配合及体会. 实用临床医药杂志 2014; (22): 165-166

13 张春兰, 冯国琴, 周小丽, 王雪静, 丁岩冰. EST联合ERBD治疗高龄胆总管结石37例临床护理. 齐鲁护理杂志 2013; 19: 76-77

14 何怀纯, 马久红, 阳桂红, 彭春艳, 万小雪, 龚琳. 内镜下乳头柱状气囊扩张术在胆管取石困难中的应用及护理配合. 实用临床医学 2013; 14: 111-113

15 Teoh AY, Cheung FK, Hu B, Pan YM, Lai LH, Chiu PW, Wong SK, Chan FK, Lau JY. Randomized trial of endoscopic sphincterotomy with balloon dilation versus endoscopic sphincterotomy alone for removal of bile duct stones. *Gastroenterology* 2013; 144: 341-345.e1 [PMID: 23085096 DOI: 10.1053/j.gastro.2012.10.027]

同行评价
本研究应用ESPBD治疗肝硬化合并胆总管结石疗效显著, 选题新颖实用, 具有一定可读性.

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利



安徽省第二人民医院近4年急性胰腺炎患者的临床特点

程龙生, 王俊先, 刘隽, 李诚

背景资料

随着人们生活质量的提高及饮食习惯的变化, 急性胰腺炎的发病率越来越高, 给患者带来严重的痛苦, 且其中约有10%-20%的患者会恶化进而引起多个脏器的损伤, 最终发展为重症急性胰腺炎。临床上不同年龄段急性胰腺炎的临床特点有差异。

程龙生, 王俊先, 刘隽, 李诚, 安徽省第二人民医院消化内科 安徽省合肥市 230000

程龙生, 副主任医师, 主要从事急性胰腺病研究。

作者贡献分布: 本研究主要由程龙生完成; 王俊先、刘隽及李诚参与研究; 写作由程龙生独立完成。

通讯作者: 程龙生, 副主任医师, 230000, 安徽省合肥市北二环汤山路1868号, 安徽省第二人民医院消化内科。

chenglongshengah@163.com

电话: 0551-64286030

收稿日期: 2015-03-02 修回日期: 2015-03-22

接受日期: 2015-03-23 在线出版日期: 2015-05-18

Clinical characteristics of acute pancreatitis diagnosed over the past 4 years in Second Hospital of Anhui Province

Long-Sheng Cheng, Jun-Xian Wang, Jun Liu, Cheng Li

Long-Sheng Cheng, Jun-Xian Wang, Jun Liu, Cheng Li, Department of Gastroenterology, the Second People's Hospital of Anhui Province, Hefei 230000, Anhui Province, China

Correspondence to: Long-Sheng Cheng, Associate Chief Physician, Department of Gastroenterology, the Second People's Hospital of Anhui Province, 1868 Dangshan Road, North Second Ring, Hefei 230000, Anhui Province, China. chenglongshengah@163.com

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

Accepted: 2015-03-23 Published online: 2015-05-18

Abstract

AIM: To analyze the clinical characteristics of acute pancreatitis diagnosed over the past 4 years in the Second Hospital of Anhui Province.

METHODS: From January 2010 to October 2014, 235 patients with acute pancreatitis were diagnosed. Clinical characteristics and causes

of the disease were analyzed.

RESULTS: There were 155 patients aged < 60 years (young and middle-aged group) and 80 patients aged ≥ 60 years (elderly group). There were 55 patients with severe pancreatitis, and 180 patients with non-severe pancreatitis. The most common causes of the disease in both groups were gallstones, overeating and hyperlipidemia. The rates of gallstone, overeating and alcohol use in the young and middle-aged group were significantly higher than those in the elderly group ($P < 0.05$). The rate of hyperlipidemia in the elderly group was significantly higher than that in the young and middle-aged group ($P < 0.05$). The rate of gallstones in the non-severe pancreatitis group was the highest, and hyperlipidemia in the severe pancreatitis group was the highest. C reactive protein (CRP), blood amylase, and procalcitonin (PCT) in severe pancreatitis patients were significantly higher than those in patients with non-severe pancreatitis ($P < 0.05$). The rates of gallstones, overeating and alcohol use in severe pancreatitis patients were higher than those in non-severe pancreatitis patients ($P < 0.05$).

CONCLUSION: The main cause of acute pancreatitis still is biliary disease. There are different etiologies in different age groups of acute pancreatitis patients. Hyperlipidemia is more likely to happen in severe acute pancreatitis.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Acute pancreatitis; Clinical characteristics; Cause of disease

同行评议者

黄颖秋, 教授, 本溪钢铁(集团)总医院消化内科

Cheng LS, Wang JX, Liu J, Li C. Clinical characteristics of acute pancreatitis diagnosed over the past 4 years in Second Hospital of Anhui Province. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(14): 2300-2304 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2300.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i14.2300>

摘要

目的: 探讨安徽省第二人民医院近4年急性胰腺炎患者的临床特点, 为其临床研究提供可参考依据。

方法: 选择2010-01/2014-10 235例急性胰腺炎患者作为研究对象, 详细记录患者临床信息, 分析急性胰腺炎的病因及临床特点变化。

结果: 235例急性胰腺炎患者中, 年龄<60岁(中青年组)155例, 年龄≥60岁(老年组)80例; 重症胰腺炎55例, 非重症胰腺炎180例。中青年组与老年组急性胰腺炎均以胆源性、暴饮暴食及高脂血症最常见; 中青年组胆源性、酒精源性、暴饮暴食比例及C-反应蛋白水平明显高于老年组, 而老年组高脂血症急性胰腺炎比例高于中青年组, 差异有统计学意义($P<0.05$)。非重症组以胆源性急性胰腺炎发生率最高, 而重症以高脂血症急性胰腺炎发生率最高; 重症组胆源性、酒精源性、高脂血症、腹痛、恶心呕吐比例及C-反应蛋白、血淀粉酶、降钙素原水平明显高于非重症组, 差异有统计学意义($P<0.05$)。

结论: 近4年急性胰腺炎发病仍以胆源性为主, 不同年龄段急性胰腺炎病因有差异, 高脂血症更容易发生重症急性胰腺炎。

© 2015年版版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 急性胰腺炎; 临床特点; 病因

核心提示: 不同年龄段急性胰腺炎病因有差异, 高脂血症更容易发生重症急性胰腺炎。重症急性胰腺炎炎症反应更严重。在实际生活中建议有健康的生活、饮食习惯。

程龙生, 王俊先, 刘隽, 李诚. 安徽省第二人民医院近4年急性胰腺炎患者的临床特点. *世界华人消化杂志* 2015; 23(14): 2300-2304 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2300.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i14.2300>

0 引言

目前, 随着人们生活质量的提高及饮食习惯的

变化, 急性胰腺炎的发病率越来越高, 给患者带来严重的痛苦, 且其中约有10%-20%的患者会恶化进而引起多个脏器的损伤, 最终发展为重症急性胰腺炎, 其是一种病情险恶、并发症多、病死率较高的急腹症^[1,2], 对患者的生命安全造成严重影响。临床上不同年龄段急性胰腺炎的临床特点有差异, 在此背景下, 本研究即探讨安徽省第二人民医院近4年急性胰腺炎患者的临床特点, 并分析不同年龄段差异, 为其临床研究提供可参考依据。

1 材料和方法

1.1 材料 选择2010-01/2014-10 235例急性胰腺炎患者作为研究对象, 男134例, 女101例, 年龄23-78岁, 平均年龄51.83岁±5.18岁, 平均住院日11.33 d±2.18 d。纳入标准: 诊断符合中华医学会消化病学分会胰腺疾病学组急性胰腺炎诊疗指南的诊断标准^[3]; 血/尿淀粉酶升高4倍以上; 并经影像学检查确诊为急性胰腺炎。按照急性胰腺炎临床分级标准分为: 轻度120例, 中度60例, 重度55例。所有患者均排除既往有胃病病史、胰腺手术史、肝肾功能不全、恶性肿瘤、免疫系统疾病等。

1.2 方法 详细记录患者病史, 积极完善相关检查、化验, 并给予相应的治疗: 潘托拉唑80 mg, 静脉滴注, 2-3次/d; 奥曲肽0.1 mg, 皮下注射, 1次/6-8 h; 也可用0.2-0.3 mg, 静脉滴注, q12 h, 疗程一般7-10 d。以及联合抗感染等治疗。入院后抽取空腹肘正中静脉血2 mL, 3000 r/min离心5 min, 储存于-80 °C冰箱待检。统一采用酶联免疫吸附法检测血清C-反应蛋白、血淀粉酶、降钙素原(procalcitonin, PCT)。

统计学处理 采用SPSS17.0软件包进行数据处理。计量资料经检验为正态分布, 且方差齐者采用mean±SD表示, 两组间比较采用 t 检验。多组资料比较采用方差分析。计数资料用百分数表示, 组间比较用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 被认为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况分析 235例急性胰腺炎患者中, 年龄<60岁(中青年组)155例, 男85例, 女70例, 平均年龄51.67岁±5.84岁, 平均住院日11.28 d±2.62 d。年龄≥60岁(老年组)80例, 男49例, 女31例, 平均年龄51.93岁±5.48岁, 平均住院日11.36 d±2.12 d。

■ 研究前沿

重症急性胰腺炎是一种病情险恶、并发症多、病死率较高的急腹症, 对患者的生命安全造成严重影响。临床上不同年龄段急性胰腺炎的临床特点有差异。

■ 相关报道

朱亮等研究发现, 与轻症急性胰腺炎相比, 重症急性胰腺炎的病因比例有所改变, 高脂血症占44.59%, 胆道疾病占28.34%, 暴饮暴食占17.52%。各种原因间引起重症急性胰腺炎比例比较差异均有统计学意义($P<0.05$)。

■ 创新亮点

C-反应蛋白是临床常用的炎症因子。降钙素原(procalcitonin, PCT)是降钙素的前体物质,可溶性髓系细胞触发受体-1(soluble triggering receptor expresses on myeloid cells 1, sTREM-1)也被认为参与重症急性胰腺炎,其机制可能与其可以促进炎症因子释放并加重肠黏膜损伤有关,肠黏膜损伤使肠道菌群紊乱,可加重胰腺坏死感染。本研究发现重症组C-反应蛋白、血淀粉酶、PCT、sTREM-1水平明显高于非重症组。

表 1 不同年限不同年龄段及严重程度患者构成比

时间段	年龄(岁) <i>n</i> (%)		合计 <i>n</i>	程度 <i>n</i> (%)		合计 <i>n</i>
	<60	≥60		重症	非重症	
2010-01/2010-12	30(71.4)	12(28.6)	42	8(19.5)	33(80.5)	41
2011-01/2011-12	28(65.1)	15(34.9)	43	10(22.7)	34(77.3)	44
2012-01/2012-12	30(66.7)	15(33.3)	45	9(19.6)	37(80.4)	46
2013-01/2013-12	29(61.7)	18(38.3)	47	10(20.8)	38(79.2)	48
2014-01/2014-10	38(65.5)	20(34.5)	58	18(32.1)	38(67.9)	56
合计(<i>n</i>)	155	80		55	180	

表 2 不同年龄段急性胰腺炎临床特点

因素	中青年组	老年组	<i>t</i> / χ^2 值	<i>P</i> 值
<i>n</i>	155	80		
性别 <i>n</i> (%)			0.885	0.347
男	85(32.3)	49(36.6)		
女	70(22.7)	31(22.3)		
年龄(岁)	51.67 ± 5.84	51.93 ± 5.48	0.639	0.302
病因 <i>n</i> (%)			9.113	0.033
胆源性	46(29.7)	14(17.5)		
酒精源性	14(9.0)	6(7.5)		
暴饮暴食	30(19.4)	11(13.8)		
高脂血症	20(12.9)	18(22.5)		
感染	10(6.5)	6(7.5)		
药物	10(6.5)	8(10.0)		
手术	10(6.5)	8(10.0)		
特发性	10(6.5)	6(7.5)		
其他	5(3.2)	3(3.8)		
临床表现 <i>n</i> (%)			0.454	0.325
腹痛	46(29.7)	23(28.8)		
腹胀	30(19.4)	18(22.5)		
恶心、呕吐	30(19.4)	14(17.5)		
发热	29(18.7)	14(17.5)		
其他	20(12.9)	11(13.8)		
C-反应蛋白(mmol/L)	7.61 ± 1.54	7.53 ± 1.21	1.143	0.185
血淀粉酶(U/L)	332.53 ± 87.32	320.77 ± 88.43	0.779	0.277
PCT(ng/mL)	0.61 ± 0.23	0.63 ± 0.13	0.018	0.892

PCT: 降钙素原。

235例急性胰腺炎患者中,重症胰腺炎55例,男35例,女20例,平均年龄51.87岁±5.12岁,平均住院日11.30 d±2.42 d。非重症胰腺炎180例,男99例,女81例,平均年龄51.82岁±5.41岁,平均住院日11.34 d±2.51 d(表1)。

2.2 不同年龄段急性胰腺炎临床特点 不同年龄段急性胰腺炎临床特点分析结果显示:两组急性胰腺炎均以胆源性、暴饮暴食及高脂血症最常见;中青年组胆源性、酒精源性、暴饮暴

食比例及C-反应蛋白水平明显高于老年组,而老年组高脂血症性急性胰腺炎比例高于中青年组,差异有统计学意义($P<0.05$);其他临床特点比较差异无统计学意义($P>0.05$)(表2)。

2.3 不同程度急性胰腺炎临床特点 不同程度急性胰腺炎临床特点分析结果显示:非重症组以胆源性急性胰腺炎发生率最高,而重症以高脂血症急性胰腺炎发生率最高;重症组胆源性、酒精源性、高脂血症、腹痛、恶心呕吐比例

表 3 不同程度急性胰腺炎临床特点

因素	非重症组	重症组	t/χ^2 值	P 值
n	180	55		
性别				
男	99(55.0)	35(63.6)	1.282	0.257
女	81(45.0)	20(36.4)		
年龄(岁)	51.82 ± 5.41	51.87 ± 5.12	0.779	0.277
病因 n (%)				
胆源性	35(19.4)	11(20.0)	8.645	0.042
酒精源性	30(16.7)	11(20.0)		
暴饮暴食	30(16.7)	6(10.9)		
高脂血症	18(10.0)	13(23.6)		
感染	20(11.1)	4(7.3)		
药物	18(10.0)	4(7.3)		
手术	12(6.7)	2(3.6)		
特发性	10(5.6)	2(3.6)		
其他	7(3.9)	2(3.6)		
临床表现 n (%)				
腹痛	60(33.3)	31(56.4)	6.434	0.230
腹胀	35(19.4)	9(16.4)		
恶心、呕吐	35(19.4)	13(23.6)		
发热	30(16.7)	8(14.5)		
其他	20(11.1)	6(10.9)		
C-反应蛋白(mmol/L)	5.61 ± 1.23	10.53 ± 1.13	5.727	0.000
血淀粉酶(U/L)	213.94 ± 90.64	480.30 ± 98.08	5.118	0.000
PCT(ng/mL)	0.51 ± 0.23	0.93 ± 0.13	3.111	0.005

PCT: 降钙素原.

及C-反应蛋白、血淀粉酶、PCT水平明显高于非重症组, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 其他临床特点比较差异无统计学意义($P > 0.05$)(表3).

3 讨论

目前, 急性胰腺炎的发生率越来越高, 不仅其本身给患者带来严重的痛苦, 同时其可以引发机体其他组织、器官的损伤, 更加加重了患者的身心压力. 本研究分析235例急性胰腺炎患者发现, 年龄 < 60 岁(中青年组)155例, 年龄 ≥ 60 岁(老年组)80例; 重症胰腺炎55例, 非重症胰腺炎180例. 可见中青年急性胰腺炎的发生率高于老年.

本研究分析不同年龄段急性胰腺炎临床特点发现, 急性胰腺炎以胆源性、暴饮暴食及高脂血症最常见; 中青年组胆源性、酒精源性、暴饮暴食比例及C-反应蛋白水平明显高于老年组, 而老年组高脂血症急性胰腺炎比例高于中青年组. 可见不同年龄段急性胰腺炎病因有差异. 盛颖等^[4]分析近10年急性胰腺炎患者病因分布及变化, 1195例急性胰腺炎患者,

病因仍以胆道疾病为主, 占31.72%; 其次为暴饮暴食, 占25.44%; 高脂血症占16.82%. 分析认为中青年患者由于饮食及生活习惯的不规律, 其更容易出现暴饮暴食及酒精过量^[5]. 而老年患者多伴有高脂血症, 因此高脂血症急性胰腺炎比例高.

重症急性胰腺炎由于对机体的生理机能影响较大, 同时易并发其他重要脏器的损伤, 因此有较高的死亡率^[6]. 研究^[7,8]发现, 重症急性胰腺炎的死亡率高达20%, 当出现并发症时, 其死亡率达到50%. 因此临床上在积极治疗重症急性胰腺炎的同时, 了解重症急性胰腺炎的临床特点亦是临床研究的重点, 可以重点观察, 及早诊治.

本研究分析不同程度急性胰腺炎临床特点发现, 非重症组以胆源性急性胰腺炎发生率最高, 而重症以高脂血症急性胰腺炎发生率最高. 朱亮等^[9]研究发现, 与轻症急性胰腺炎相比, 重症急性胰腺炎的病因比例有所改变, 高脂血症占44.59%, 胆道疾病占28.34%, 暴饮暴

应用要点

不同年龄段急性胰腺炎病因有差异, 高脂血症更容易发生重症急性胰腺炎. 在实际生活中建议有健康的生活、饮食习惯.

同行评价

本文研究内容实用, 其结果有一定的参考价值.

食占17.52%. 各种原因间引起重症急性胰腺炎比例比较差异均有统计学意义($P < 0.05$). 支持本研究结果. 可见高脂血症患者更容易重症急性胰腺炎的发生. 目前高脂血症引起重症胰腺炎的机制尚不明确, 其可能机制为: (1)胰脂肪酶水解高浓度的甘油三酯形成游离脂肪酸, 进而发生酸中毒, 在酸性条件下, 胰蛋白酶原激活, 对胰腺本身造成消化^[10]; (2)高浓度的甘油三酯可以通过损伤血管内皮细胞可以增加血液黏度, 导致血液循环障碍而使胰腺血液功能发生障碍^[11].

本研究发现重症组C-反应蛋白、血淀粉酶、PCT水平明显高于非重症组. C-反应蛋白是临床常用的炎性因子. PCT是降钙素的前体物质, 是活性及结构稳定的蛋白, 当机体受到炎性因子刺激处于病理条件下时, PCT的含量随之增加^[12]. 有研究^[13]认为, PCT是一种次级炎症因子, 其本身不直接参与启动炎症反应, 但可放大并加重炎症反应病理过程, 其可以促进炎症因子释放并加重肠黏膜损伤有关, 肠黏膜损伤使肠道菌群紊乱, 可加重胰腺坏死感染^[14,15].

总之, 本研究显示, 近4年急性胰腺炎发病仍以胆源性为主, 不同年龄段急性胰腺炎病因有差异, 高脂血症更容易发生重症急性胰腺炎. 在实际生活中建议有健康的生活、饮食习惯.

4 参考文献

- 1 陈修涛, 何铁英, 邹德平, 苏力担卡扎·仇曼, 林海, 韩玮, 陈启龙. 重症急性胰腺炎合并消化道瘘16例. 世界华人消化杂志 2012; 20: 248-252
- 2 Leboulleux S, Borget I, Labro S, Bidault S, Vielh P, Hartl D, Dauchy S, Chougnet CN, Girard E, Azoulay S, Mirghani H, Berdelou A, Lumbroso J, Deandreis D, Baudin E, Schlumberger M, Laurent S. Frequency and intensity of pain related to thyroid nodule fine-needle aspiration cytology. *Thyroid* 2013; 23: 1113-1118 [PMID: 23384309 DOI: 10.1089/thy.2012.0461]
- 3 Puri Y, Rahman SH. Successful management of gastrointestinal haemorrhage associated with

- ischaemic colonic ulceration in acute pancreatitis with video assisted retroperitoneal debridement. *JOP* 2011; 12: 271-273 [PMID: 21546707]
- 4 盛颖, 刘清华, 潘曙明. 急性胰腺炎临床特点现状研究. 中国医师进修杂志 2013; 36: 28-30
- 5 Rau BM, Krüger CM, Hasel C, Oliveira V, Rubie C, Beger HG, Schilling MK. Effects of immunosuppressive and immunostimulative treatment on pancreatic injury and mortality in severe acute experimental pancreatitis. *Pancreas* 2006; 33: 174-183 [PMID: 16868484 DOI: 10.1097/01.mpa.0000226895.16817.a1]
- 6 文礼, 赵龙, 金涛, 张海燕, 黄蕾, 杨晓楠, 薛平, 夏庆, 刘续宝, 程征宇. 重症急性胰腺炎继发感染的临床特点. 中国中西医结合外科杂志 2010; 16: 148-151
- 7 Yadav D, Lowenfels AB. The epidemiology of pancreatitis and pancreatic cancer. *Gastroenterology* 2013; 144: 1252-1261 [PMID: 23622135 DOI: 10.1053/j.gastro.2013.01.068]
- 8 梁壹, 孙维佳. 降钙素原和可溶性髓样细胞触发受体-1对急性胰腺炎严重程度早期预测价值. 中华普通外科杂志 2014; 29: 69-70
- 9 朱亮, 祝荫, 何文华, 吕农华. 江西省2625例急性胰腺炎临床特征分析. 中华消化杂志 2014; 34: 531-534
- 10 绽永华, 王学红, 马臻琦, 马雪芹, 沈丽娟, 王昀. 预防性应用亚胺培南治疗重症急性胰腺炎的荟萃分析. 中国老年学杂志 2013; 33: 5531-5533
- 11 Stimac D, Mikolasevic I, Krznaric-Zrnica I, Radic M, Milic S. Epidemiology of Acute Pancreatitis in the North Adriatic Region of Croatia during the Last Ten Years. *Gastroenterol Res Pract* 2013; 2013: 956149 [PMID: 23476641]
- 12 徐毅晖, 陈垦, 崔淑兰, 王晖. 促炎和抗炎因子在急性胰腺炎发病机制中的研究进展. 世界华人消化杂志 2010; 18: 1912-1918
- 13 Tenner S, Baillie J, DeWitt J, Vege SS. American College of Gastroenterology guideline: management of acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2013; 108: 1400-1415, 1416 [PMID: 23896955 DOI: 10.1038/ajg.2013.218]
- 14 Wittau M, Mayer B, Scheele J, Henne-Bruns D, Dellinger EP, Isenmann R. Systematic review and meta-analysis of antibiotic prophylaxis in severe acute pancreatitis. *Scand J Gastroenterol* 2011; 46: 261-270 [PMID: 21067283 DOI: 10.3109/00365521.2010.531486]
- 15 Kim JE, Hwang JH, Lee SH, Cha BH, Park YS, Kim JW, Jeong SH, Kim N, Lee DH. The clinical outcome of elderly patients with acute pancreatitis is not different in spite of the different etiologies and severity. *Arch Gerontol Geriatr* 2012; 54: 256-260 [PMID: 21333365 DOI: 10.1016/j.archger.2011.01.004]

编辑: 韦元涛 电编: 闫晋利



大网膜包裹的胰腺残端捆扎术预防胰漏的临床疗效

陈冬, 朱峰, 王敏, 田锐, 卢文亮, 秦仁义

陈冬, 朱峰, 王敏, 田锐, 卢文亮, 秦仁义, 华中科技大学同济医学院附属同济医院胆胰外科 湖北省武汉市 430030
 陈冬, 主治医师, 主要从事胰腺胆道肿瘤方面的研究。

国家自然科学基金资助项目, No. 81071775

作者贡献分布: 课题设计由陈冬与秦仁义完成; 手术由秦仁义完成; 课题数据收集及统计分析由陈冬、朱峰、王敏、田锐及卢文亮完成; 论文撰写由陈冬与秦仁义完成; 课题监督由秦仁义完成。

通讯作者: 秦仁义, 教授, 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胆胰外科。
 ryqin@tjh.tjmu.edu.cn

电话: 027-83665314

收稿日期: 2015-02-25 修回日期: 2015-03-22

接受日期: 2015-04-01 在线出版日期: 2015-05-18

Great omental wrapping of pancreatic stump to prevent pancreatic leakage

Dong Chen, Feng Zhu, Min Wang, Rui Tian, Wen-Liang Lu, Ren-Yi Qin

Dong Chen, Feng Zhu, Min Wang, Rui Tian, Wen-Liang Lu, Ren-Yi Qin, Department of Biliary-Pancreatic Surgery, Affiliated Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, Hubei Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81071775

Correspondence to: Ren-Yi Qin, Professor, Department of Biliary-Pancreatic Surgery, Affiliated Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, 1095 Jiefang Avenue, Wuhan 430030, Hubei Province, China. ryqin@tjh.tjmu.edu.cn

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

Accepted: 2015-04-01 Published online: 2015-05-18

Abstract

AIM: To evaluate the safety and efficacy of great omental wrapping of pancreatic stump in preventing pancreatic leakage after distal pancreatectomy (DP).

METHODS: Clinicopathologic data for 61 patients who underwent DP from January 2011 to February 2014 were analyzed retrospectively. These patients were divided into two groups: A and B. Group A ($n = 19$) underwent DP with great omental wrapping of the pancreatic stump, and group B ($n = 42$) underwent DP with manual suture and closure.

RESULTS: Of the 61 patients, 18 (29.5%) had pancreatic leakage after operation, including two (10.5%) cases in group A (1 case of grade A and 1 case of grade B) and 16 (38%) cases in group B (11 cases of grade A, 5 cases of grade B and 1 case of grade C). The incidence of pancreatic leakage after operation had a significant statistical difference between the two groups ($P = 0.03$).

CONCLUSION: Great omentum wrapping of the pancreatic stump could effectively prevent pancreatic fistula after distal pancreatectomy, and it is a safe and feasible technique for pancreatic stump closure.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Distal pancreatectomy; Pancreatic leakage; Great omentum

Chen D, Zhu F, Wang M, Tian R, Lu WL, Qin RY. Great omental wrapping of pancreatic stump to prevent pancreatic leakage. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(14): 2305-2309 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2305.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i14.2305>

背景资料

胰漏是胰腺远端切除术(distal pancreatectomy, DP)后最常见的外科并发症,也是胰腺外科长期未解决的重点和难点问题。国内外众多学者试图通过各种措施来预防DP后胰漏的发生,但效果却不尽人意。

同行评议者

王铮, 副研究员, 西安交通大学医学院第一附属医院肝胆外科

■ 研究前沿

DP后, 胰腺分泌的胰液就会从胰腺断面的胰管溢出, 由于胰液富含活性消化酶, 具有很强的腐蚀性, 所以很容易导致胰漏。如何封闭胰腺断面的主支和分支胰管, 防止胰液对胰管断端的消化腐蚀作用是目前研究的热点和难点。

摘要

目的: 探讨大网膜包裹的胰腺残端捆扎术预防胰漏是胰腺远端切除术(distal pancreatectomy, DP)术后胰漏的安全性及有效性。

方法: 回顾性对比分析2011-01/2014-02 61例行DP患者的临床病理资料, 根据胰腺残端处理方式分为2组: A组(捆扎组, $n = 19$): 采用大网膜包裹胰腺残端捆扎术处理胰腺残端; B组(非捆扎组, $n = 42$): 采用手工缝合法和闭合器法联合处理胰腺残端。

结果: 61例患者中共有18例(29.5%)发生了胰漏, A组有2例(10.5%)发生了胰漏, 2例均为B级胰漏, B组有16例(38%)发生了胰漏, 其中A级胰漏11例, B级胰漏5例, C级胰漏1例, 两组术后胰漏发生率差异有明显统计学意义($P = 0.03$)。

结论: 大网膜包裹的胰腺残端捆扎术能有效预防DP后胰漏的发生率, 是一种安全可行的胰腺残端处理方式。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 胰腺远端切除; 胰漏; 大网膜

核心提示: 胰漏是胰腺外科亟待解决的重点和难点问题, 本文在前期动物实验的基础上进行了回顾性的临床研究, 进一步证实了大网膜包裹的胰腺残端捆扎术预防胰腺远端切除术(distal pancreatectomy)后胰漏的安全性和有效性。

陈冬, 宋峰, 王敏, 田锐, 卢文亮, 秦仁义. 大网膜包裹的胰腺残端捆扎术预防胰漏的临床疗效. 世界华人消化杂志 2015; 23(14): 2305-2309 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2305.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i14.2305>

0 引言

胰漏是胰腺远端切除术(distal pancreatectomy, DP)后最常见的外科并发症, 也是胰腺外科长期未解决的重点和难点问题。手工缝合法和闭合器法是目前最常用的两种残端方式。手工缝合法操作简单方便, 无需贵重的设备和材料, 且适用于各种质地和大小的胰腺, 具有很好的安全性, 被视为胰腺残端处理的“金标准”^[1], 已被广大胰腺外科医生掌握并熟练运用, 但其预防术后胰漏(postoperative pancreatic fistulas,

POPF)的效果却并不尽如人意。闭合器法操作亦非常简便, 尤其在腹腔镜下的胰腺远端切除中显示出了更大的优势, 在微创外科迅猛发展的今天, 闭合器不仅在开腹手术中得到了广泛应用, 在腹腔镜手术中更是如此, 呈一度被认为可以代替手工缝合法, 然而, 随后多家高质量的研究报道及Meta分析显示闭合器法预防POPF的效果与手工缝合法比较并无优势。为改进这些已被广泛运用并熟练掌握的手术方式从而找到一种简单、安全、有效的残端处理方式, 我们创新性地提出了大网膜包裹的胰腺残端捆扎术, 并已在前期的动物模型中进行了相应的随机对照实验, 结果显示胰漏率为12.5%, 并且验证了其预防胰漏的机制为胰腺残端表面形成了含有血管的致密的纤维帽状结构。现在我们继续进行相应的临床研究从而进一步探索其预防POPF的安全性和有效性。

1 材料和方法

1.1 材料 回顾性对比分析2011-01/2014-02 61例行DP患者的临床病理资料, 根据胰腺残端处理方式分为2组: A组(捆扎组, $n = 19$): 采用大网膜包裹胰腺残端捆扎术处理胰腺残端; B组(非捆扎组, $n = 42$): 采用手工缝合法和闭合器法联合处理胰腺残端。将两组患者的术前术中及术后资料进行对比分析。闭合器, Ethicon Endo-Surgery, Inc., Cincinnati, OH; 缝线, 1-0 Vicryl; Ethicon Endo-Surgery, Inc。

1.2 方法

1.2.1 手术过程: 游离胰腺后用闭合器横断胰腺, 尽量靠近胰腺断面用4-0 prolene线U形交锁缝合胰腺残端, 再用1-0可吸收线连续荷包缝合大网膜, 然后将带蒂大网膜包裹胰腺残端一圈并紧贴胰腺表面收紧荷包线并打结将其捆扎固定在距胰腺断面0.5 cm左右胰腺残端上, 检查是否固定牢靠及大网膜是否完全覆盖胰腺断面和胰腺表面针眼, 于胰腺残端处置引流管一根。

1.2.2 观察指标: 术中资料: 手术时间、术中出血量、术中输血例数、软质胰腺例数、联合器官切除例数。

术后并发症: 术后死亡、再次手术、胃排空延迟、术后胰漏、伤口裂口、伤口感染、腹腔脓肿、肠梗阻、术后出血。

统计学处理 所有数据均用SPSS13.0软件进行统计学分析。计量资料之间的比较用t检验

■ 相关报道

目前国内外文献报道的预防DP后胰漏的残端处理方式尚多, 但效果较差, POPF发生率仍高达4.4%-52%。

表 1 2组术中资料比较

资料	A组	B组	P值
<i>n</i>	19	42	
手术时间(min)	186(156-270)	202(162-315)	0.67
术中出血量(mL)	396(200-800)	512(220-950)	0.83
术中输血 <i>n</i> (%)	6(31.6)	15(35.7)	1.00
胰腺质地(软/硬)	15/4	36/6	0.71
联合脾切除 <i>n</i> (%)	15(78.9)	23(54.8)	0.09
联合血管切除 <i>n</i> (%)	1(5)	2(4.7)	1.00
联合其他器官切除 <i>n</i> (%)	0(0)	2(4.7)	1.00
术后住院时间(d)	10.9(10-16)	12.8(10-30)	0.04
引流管拔除时间(d)	10(8-25)	14(8-102)	0.03
术后再入院 <i>n</i> (%)	0(0)	2(4.7)	1.00

A组: 捆扎组; B组: 非捆扎组.

表 2 术后并发症*n*(%)

并发症	A组	B组	P值
<i>n</i>	19	42	
总体并发症	6(31.5)	21(50)	0.17
术后死亡	0(0)	0(0)	1.00
再次手术	0(0)	1(2.4)	1.00
胃排空延迟	2(10.5)	2(4.7)	1.00
术后胰漏	2(10.5)	16(38)	0.03
A级	0(0)	12(28.6)	0.01
B级	2(10.5)	3(7)	1.00
C级	0(0)	1(2.4)	1.00
伤口裂口	0(0)	1(2.4)	1.00
伤口感染	2(10.5)	1(2.4)	1.00
腹腔脓肿	0(0)	1(2.4)	1.00
肠梗阻	0(0)	0(0)	-
术后出血	0(0)	0(0)	-

A组: 捆扎组; B组: 非捆扎组.

或者方差分析进行处理; 计数资料的分析用 χ^2 检验或者Fisher确切概率法. 检验效能 $\alpha = 0.05$, $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 术中资料 捆扎组和非捆扎组的手术时间、术中出血量、术中输血例数、软质胰腺例数、联合器官切除例数差异均无统计学意义. 术后住院时间捆扎组平均为10.9 d, 非捆扎组平均为12.8 d, 两组差异具有明显统计学意义($P = 0.04$). 引流管拔出时间捆扎组平均为10 d, 非捆扎组平均为14 d, 两组比较差异具有明显统计学意义($P = 0.03$)(表1).

表 3 胰腺质地与胰漏情况*n*(%)

胰漏	A组	B组	P值
<i>n</i>	19	42	
软质胰腺	15(78.9)	36(85.7)	
漏	0(0)	14(38.9)	0.003
未漏	15(100)	22(61.1)	
质硬或中等	4(21.1)	6(14.3)	
漏	2(50)	2(33.3)	0.58
未漏	2(50)	4(66.7)	

A组: 捆扎组; B组: 非捆扎组.

2.2 术后并发症 术后总体并发症发生率为44.2%, 两组患者差异无统计学意义($P = 0.17$). 两组胰漏发生率差异有明显统计学意义($P = 0.03$), 主要表现为A级胰漏的差异($P = 0.01$)(表2).

2.3 胰腺质地与胰漏情况 捆扎组19例患者中, 有15例为软质胰腺, 无1例发生胰漏, 非捆扎组42例患者中, 软质胰腺有36例, 其中14例发生胰漏, 两组差异具有明显的统计学意义($P = 0.003$), 而硬质或者中等硬度的胰腺, 两组胰漏率差异没有明显的统计学意义($P = 0.58$)(表3).

3 讨论

胰腺远端切除术是指肠系膜上静脉左侧的胰腺切除, 是治疗胰腺体尾部恶性肿瘤的标准术式. 随着外科技术的飞跃发展, 术后死亡率已明显下降, 但术后胰漏率仍高达4.4%-52%^[2,3], 是此术式最常见的外科并发症, 也是我们亟待解决的难点和热点问题. 近年来, 国内外学者试图通过各种不同的胰腺残端处

创新盘点

本文创新性地提出了大网膜包裹的胰腺残端捆扎术这种全新的手术方式, 并在前期动物实验的基础上进行了此次临床研究, 证实其预防DP后胰漏的安全性和有效性.

应用要点

本文详细阐述了大网膜包裹的胰腺残端捆扎术的手术方式及临床效果, 对DP后胰漏的预防具有重要的临床价值。

理方式和围手术期的处理以及传统开腹手术向微创手术的转变来解决这一难题, 然而迄今为止仍未有一种确切有效的方法能预防DP后胰漏的发生。

手工缝合法是DP后最传统最常用的残端处理方式, 其操作简单方便, 亦无需贵重的设备和材料, 且适用于各种质地和大小胰腺, 具有很好的安全性^[4,5], 被视为胰腺残端处理的“金标准”。国内外不少文献报道了这一方法, 其术后胰漏率大致波动于13%-69%^[6,7]。其发生胰漏的机制可能是因为胰腺质地柔软, 且术后胰腺必然水肿, 易被缝线切割, 导致胰液自破损处渗出, 而且缝线穿过胰腺实质后留下孔道, 胰液会自针孔渗出, 另外缝线压迫胰腺残端也会引起缝线远端胰腺组织血供减少, 导致胰腺末端缺血、坏死、脱落从而形成胰漏。闭合器法是另一种常用的残端处理方法, 其操作简便, 尤其在腹腔镜下的胰腺远端切除中显示出了更大的优势。然而, Diener等^[1]在欧洲进行的被誉为里程碑式的多中心的随机对照实验结果显示: 相对于手工缝合法而言, 闭合器法并没有有效降低POPF的发生率。可能最根本的原因还是胰腺质地柔软易碎所致。

近年来, 相继有利用人体自身组织包裹胰腺残端的文献报道, 然而并未得出有意义的实验结果^[8-10]。Choi等^[11]进行了大网膜包裹胰肠吻合口预防胰十二指肠切除术后胰漏的研究提示大网膜包裹胰肠吻合口能有效预防其术后胰漏的发生。大网膜具有丰富的血供以及很强的黏附能力和吸收防御功能, 而且材料充足, 然而在DP中的运用尚少, 在手术过程中, 如果不将大网膜缝合固定, 可能会存在大网膜移位的风险, 而缝合固定后又可能会导致胰腺实质再次撕裂引起胰漏, 根据我们中心以前行捆绑式胰肠吻合术预防胰十二指肠术后胰漏的经验, 我们也采用类似的方法, 将大网膜荷包缝合后捆扎胰腺残端, 这样就既解决了固定大网膜防止其移位的问题又起到了防止缝合后胰腺实质撕裂的作用, 而且不留针眼, 并且可以保留大网膜的血供。

胰漏的高危因素主要是胰腺质地、胰管是否结扎、肿瘤性质、性别、年龄、BMI、联合器官切除、手术时间、营养不良等^[12-16]。的确, 软质胰腺较硬质胰腺术后更容易发生胰漏的观点基本已得到了普遍认可^[17], 然而软质

胰腺所占比例却远远高于硬质胰腺, 在我们的研究中, 61例患者中有51例(83.6%)为软质胰腺, 这也是DP后胰漏发生率高的一个重要原因。软质胰腺质脆, 容易被切割, 导致胰液自破损处渗出, 而我们采用大网膜包裹胰腺残端后可以迅速与胰腺断面及破损处黏连, 防止胰液渗出。我们的研究结果显示, 捆扎组的胰漏率为10.5%, 非捆扎组的胰漏率为38%, 两组差异具有明显统计学意义($P = 0.03$), 且捆扎组15例软质胰腺中无1例发生胰漏, 而非捆扎组36例软质胰腺中14例发生胰漏, 两组差异具有明显的统计学意义($P = 0.003$), 可见本术式可以有效预防DP后胰漏的发生, 尤其是明显降低了软质胰腺术后胰漏的发生率。

大网膜包裹的胰腺残端捆扎术适用于任何质地、大小的胰腺, 不仅可以在手工缝合法和闭合器法的基础上进行, 也可以配合其他残端处理运用, 适用范围广, 其操作简便且无需特殊设备, 是一种简单、安全、有效的胰腺残端处理方式。

4 参考文献

- 1 Diener MK, Seiler CM, Rossion I, Kleeff J, Glanemann M, Butturini G, Tomazic A, Bruns CJ, Busch OR, Farkas S, Belyaev O, Neoptolemos JP, Halloran C, Keck T, Niedergethmann M, Gellert K, Witzigmann H, Kollmar O, Langer P, Steger U, Neudecker J, Berrevoet F, Ganzera S, Heiss MM, Luntz SP, Bruckner T, Kieser M, Büchler MW. Efficacy of stapler versus hand-sewn closure after distal pancreatectomy (DISPACT): a randomised, controlled multicentre trial. *Lancet* 2011; 377: 1514-1522 [PMID: 21529927 DOI: 10.1016/S0140-6736(11)60237-7]
- 2 Zhou W, Lv R, Wang X, Mou Y, Cai X, Herr I. Stapler vs suture closure of pancreatic remnant after distal pancreatectomy: a meta-analysis. *Am J Surg* 2010; 200: 529-536 [PMID: 20538249 DOI: 10.1016/j.amjsurg.2009.12.022]
- 3 Knaebel HP, Diener MK, Wente MN, Büchler MW, Seiler CM. Systematic review and meta-analysis of technique for closure of the pancreatic remnant after distal pancreatectomy. *Br J Surg* 2005; 92: 539-546 [PMID: 15852419]
- 4 Kah Heng CA, Salleh I, San TS, Ying F, Su-Ming T. Pancreatic fistula after distal pancreatectomy: incidence, risk factors and management. *ANZ J Surg* 2010; 80: 619-623 [PMID: 20840405 DOI: 10.1111/j.1445-2197.2010.05337.x]
- 5 Hartwig W, Duckheim M, Strobel O, Dovzhanskiy D, Bergmann F, Hackert T, Büchler MW, Werner J. LigaSure for pancreatic sealing during distal pancreatectomy. *World J Surg* 2010; 34: 1066-1070 [PMID: 20151128 DOI: 10.1007/s00268-010-0458-8]
- 6 Strasberg SM, Drebin JA, Linehan D. Radical antegrade modular pancreatosplenectomy.

- 7 Bassi C, Molinari E, Malleo G, Crippa S, Butturini G, Salvia R, Talamini G, Pederzoli P. Early versus late drain removal after standard pancreatic resections: results of a prospective randomized trial. *Ann Surg* 2010; 252: 207-214 [PMID: 20622661 DOI: 10.1097/SLA.0b013e3181e61e88]
- 8 Kuroki T, Tajima Y, Tsuneoka N, Adachi T, Kanematsu T. Gastric wall-covering method prevents pancreatic fistula after distal pancreatectomy. *Hepatogastroenterology* 2009; 56: 877-880 [PMID: 19621721]
- 9 Walters DM, Stokes JB, Adams RB, Bauer TW. Use of a falciform ligament pedicle flap to decrease pancreatic fistula after distal pancreatectomy. *Pancreas* 2011; 40: 595-599 [PMID: 21499214 DOI: 10.1097/MPA.0b013e3182153a4e]
- 10 Moriura S, Kimura A, Ikeda S, Iwatsuka Y, Ikezawa T, Naiki K. Closure of the distal pancreatic stump with a seromuscular flap. *Surg Today* 1995; 25: 992-994 [PMID: 8640031]
- 11 Choi SB, Lee JS, Kim WB, Song TJ, Suh SO, Choi SY. Efficacy of the omental roll-up technique in pancreaticojejunostomy as a strategy to prevent pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy. *Arch Surg* 2012; 147: 145-150 [PMID: 22351908 DOI: 10.1001/archsurg.2011.865]
- 12 Yoshioka R, Saiura A, Koga R, Seki M, Kishi Y, Morimura R, Yamamoto J, Yamaguchi T. Risk factors for clinical pancreatic fistula after distal pancreatectomy: analysis of consecutive 100 patients. *World J Surg* 2010; 34: 121-125 [PMID: 20020297 DOI: 10.1007/s00268-009-0300-3]
- 13 Sledzianowski JF, Duffas JP, Muscari F, Suc B, Fourtanier F. Risk factors for mortality and intra-abdominal morbidity after distal pancreatectomy. *Surgery* 2005; 137: 180-185 [PMID: 15674199]
- 14 Sierzega M, Niekowal B, Kulig J, Popiela T. Nutritional status affects the rate of pancreatic fistula after distal pancreatectomy: a multivariate analysis of 132 patients. *J Am Coll Surg* 2007; 205: 52-59 [PMID: 17617332]
- 15 Seeliger H, Christians S, Angele MK, Kleespies A, Eichhorn ME, Ischenko I, Boeck S, Heinemann V, Jauch KW, Bruns CJ. Risk factors for surgical complications in distal pancreatectomy. *Am J Surg* 2010; 200: 311-317 [PMID: 20381788 DOI: 10.1016/j.amjsurg.2009.10.022]
- 16 Ridolfini MP, Alfieri S, Gourgiotis S, Di Miceli D, Rotondi F, Quero G, Manghi R, Doglietto GB. Risk factors associated with pancreatic fistula after distal pancreatectomy, which technique of pancreatic stump closure is more beneficial? *World J Gastroenterol* 2007; 13: 5096-5100 [PMID: 17876875]
- 17 Lin JW, Cameron JL, Yeo CJ, Riall TS, Lillemoe KD. Risk factors and outcomes in postpancreaticoduodenectomy pancreaticocutaneous fistula. *J Gastrointest Surg* 2004; 8: 951-959 [PMID: 15585382]

■同行评价
文章重点突出, 立体新颖, 是一个具有实际应用价值的临床文章。

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)

血清糖链抗原242诊断胰腺癌价值的系统评价

张建忠, 谢生智, 陈海英

背景资料

胰腺癌(pancreatic cancer, PC)是临床上常见的恶性肿瘤之一,其发病率较低,预后较差,众所周知,糖链抗原19-9(carbohydrate antigen 19-9, CA19-9)、CA50、癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)等相关血清学肿瘤标志物在PC的诊断中的特异性和灵敏度较低,诊断价值有限。理想的肿瘤标志物应具有灵敏度和特异性高,并且能诊断和预测预后。

张建忠, 武警北京总队第三医院肿瘤科 北京市 100041

谢生智, 武警总医院肿瘤二科 北京市 100039

陈海英, 武警北京总队第三医院医务处 北京市 100041

张建忠, 主治医师, 主要从事消化系统肿瘤的研究。

作者贡献分布: 张建忠与陈海英负责文献检索、文献质量评价、提取资料集论文撰写; 张建忠与陈海英负责论文的数据分析及文献审核; 谢生智负责论文的审阅及修改。

通讯作者: 谢生智, 主治医师, 100039, 北京市海淀区永定路69号, 武警总医院肿瘤二科。kkki9@163.com

电话: 010-51913116

收稿日期: 2015-02-07 修回日期: 2015-03-06

接受日期: 2015-03-18 在线出版日期: 2015-05-18

Value of carbohydrate antigen 242 in diagnosis of pancreatic cancer: A systemic review and meta-analysis

Jian-Zhong Zhang, Sheng-Zhi Xie, Hai-Ying Chen

Jian-Zhong Zhang, Department of Oncology, the Third Hospital of Armed Beijing Corps, Beijing 100041, China
 Sheng-Zhi Xie, the Second Department of Oncology, Armed Police General Hospital, Beijing 100039, China
 Hai-Ying Chen, Department of Medical Affairs, the Third Hospital of Armed Beijing Corps, Beijing 100041, China

Correspondence to: Sheng-Zhi Xie, Attending Physician, the Second Department of Oncology, Armed Police General Hospital, 69 Yongding Road, Haidian District, Beijing 100039, China. kkk9@163.com

Received: 2015-02-07 Revised: 2015-03-06

Accepted: 2015-03-18 Published online: 2015-05-18

Abstract

AIM: To assess the value of carbohydrate antigen (CA) 242 in the diagnosis of pancreatic cancer (PC) to provide the best evidence to clinical decision-making.

METHODS: Medline, EMBASE, Science Direct, Springer link, CBM, CNKI, Wan fang and VIP database were searched by computer before

December 31, 2014 to collect the articles assessing the diagnostic value of CA242 in pancreatic cancer. Quality assessment was performed using the QUADAS scale. Meta-Disc 1.4 software was used to analyze the heterogeneity of the included articles, plot the SROC curve, and calculate the pooled sensitivity and specificity.

RESULTS: A total of 13 English articles were included. The summary sensitivity of CA242 in diagnosing pancreatic cancer was 71% (95%CI: 69%-74%), the summary specificity was 87% (95%CI: 85%-88%), the diagnostic odds ratio (DOR) was 16.51 (95%CI: 10.38-26.37), the positive likelihood ratio was 5.26 (95%CI: 3.87-7.14), the negative likelihood ratio was 0.34 (95%CI: 0.28-0.42), and the area under the SROC curve was 0.8487.

CONCLUSION: Serum CA242 has higher value in diagnosing pancreatic cancer than CA19-9, and it can be used as an diagnostic marker for pancreatic cancer.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Pancreatic cancer; Carbohydrate antigen 242; Diagnostic value; Meta-analysis

Zhang JZ, Xie SZ, Chen HY. Value of carbohydrate antigen 242 in diagnosis of pancreatic cancer: A systemic review and meta-analysis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(14): 2310-2317 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2310.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i14.2310>

摘要

目的: 采用循证医学的方法评估糖链抗原

同行评议者

戴朝六, 教授, 中国医科大学第二临床学院(盛京医院)肝胆外科

242(carbohydrate antigen 242, CA242)在诊断胰腺癌(pancreatic cancer, PC)诊断价值和诊断效能。

方法: 计算机检索2014-12-31之前在PubMed、Embase、Web of science、Cochrane协作网数据库、中国知网、谷歌学术搜索、万方及维普数据库公开发表的文献, 并手工检索国内相关医学杂志。按照已定的纳入排除标准结果收集CA242诊断PC的研究文献, 采用QUADAS量表进行严格的文献质量评价, 利用Meta-Disc 1.4统计软件进行异质性分析和定量合成, 并绘制SROC曲线, 计算相应验后合并灵敏度和特异度。

结果: 共纳入13篇英文文献, Meta分析表明: CA242诊断PC的合并灵敏度为71%(95%CI: 69%-74%)、合并特异度为87%(95%CI: 85%-88%)、合并诊断比值比(diagnostic odds ratio, DOR)为16.51(95%CI: 10.38-26.37)、阳性似然比(+LR)为5.26(95%CI: 3.87-7.14)、阴性似然比(-LR)为0.34(95%CI: 0.28-0.42)、SROC曲线下面积为0.8487。

结论: CA242在诊断PC诊断效能较CA19-9高, 漏诊率和误诊率较低, 可以作为筛选、诊断PC和评估预后的实验室指标, 值得临床推广。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 胰腺癌; 糖链抗原242; 诊断价值; Meta分析

核心提示: 糖链抗原242(carbohydrate antigen 242, CA242)可以作为常见的胰腺癌(pancreatic cancer, PC)的临床肿瘤标志物, 与CA19-9互为补充, 增加PC的诊断率, 提高预后。

张建忠, 谢生智, 陈海英. 血清糖链抗原242诊断胰腺癌价值的系统评价. 世界华人消化杂志 2015; 23(14): 2310-2317
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2310.asp>
DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i14.2310>

0 引言

胰腺癌(pancreatic cancer, PC)是临床上常见的恶性肿瘤之一, 其发病率较低, 预后较差, 因此相关文献显示在发达国家中PC患者的病死率为居常见消化系肿瘤(肝癌、胃癌等)的第4-5位^[1], 全世界每年新发PC患者约有250000例,

统计显示PC的年发病率与病死率相当(发病率0.039%, 病死率0.037%)^[2]。PC高死亡率的主要原因是: 早期难以诊断、治疗方法比较局限、术后易复发等, PC被诊断时多已发生转移或局部已转变为进展期, 此时无法行外科手术^[3,4]。因此, 提高PC早期诊断率, 及早干预PC的病程, 对降低PC的病死率、提高预后至关重要。

血清肿瘤标志物由于其具有简便、快捷等特点, 因为被广泛应用于PC的早期诊断^[5]。已有研究^[6-8]表明: 糖链抗原19-9(carbohydrate antigen 19-9, CA19-9)、CA50、肿瘤特异性生长因子(tumor supplied group of factors, TSGF)、癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)等相关血清学肿瘤标志物在PC的诊断中有着重要意义。但是由于这些肿瘤指标的特异性和灵敏度较低, 诊断价值有限^[9]。理想的肿瘤标志物应具有灵敏度和特异性高, 并且能诊断和预测预后。目前尚未发现理想的肿瘤标志物。CA242是由Lindholm等^[10]在1985年第1次从人类腺癌COLO 205细胞免疫的小鼠融合SP2/0鼠骨髓瘤细胞分离出的一种新型肿瘤标志物。CA242是一种黏蛋白类糖抗原, 在正常人体中表达甚微, 在恶性肿瘤患者体内血清中含量明显升高^[7]。因此可作为辅助诊断恶性肿瘤特别是PC的早期血清学指标, 但是目前国内关于CA242诊断PC的诊断价值的研究较多, 相互之间较大的争议, 目前尚无文献系统性的探讨CA242诊断PC的诊断价值, 为了进一步明确CA242在诊断PC的诊断价值, 本文拟采用循征医学方法对CA242和CA19-9在诊断PC的诊断价值进行系统评价。

1 材料和方法

1.1 材料 检索策略的制定根据Cochrane协作网诊断试验协作组的Cochrane手册, 检索式为: (“CA242 OR carbohydrate antigen 242”), (“pancreatic carcinoma OR pancreatic cancer OR carcinoma of pancreas OR pancreatic tumor”), 中文检索式为: “糖链抗原242”、“CA242”、“胰腺癌”、“诊断价值”。检索PubMed、Embase、Web of Science、Cochrane协作网数据库、中国知网、谷歌学术搜索、万方及维普数据库公开发表的文献。所检索文献的最终截止时间为2014-12-31。所检索的语言限制仅限于英文文献。

■ 研究前沿

目前尚无文献系统性的探讨CA242诊断PC的诊断价值, 为了进一步明确CA242在诊断PC的诊断价值, 本文拟采用循征医学方法对CA242和CA19-9在诊断PC的诊断价值进行系统评价。

■ 相关报道

以往认为, PC 的 诊 断 的 主 要 的 肿 瘤 指 标 是 CA19-9, 但是 由 于 其 诊 断 的 局 限 性 和 有 一 定 的 漏 诊 率, 近 年 来 CA242 作 为 肿 瘤 指 标 为 人 们 所 认 知, 因 此 本 文 即 是 针 对 CA242 诊 断 PC 的 诊 断 进 行 系 统 的 评 价.

1.2 方法

1.2.1 纳入标准: (1)文献检索截止时间: 2014-12-31 之前公开发表的英文文献; (2)随机或者非随机研究, 其中包括前瞻性及回顾性诊断试验, 样本量需>15例; (3)所有纳入的研究中应交代血清CA242的检测方法和/或CA242诊断PC的最佳的cut-off值; (4)纳入研究对象: 包括金标准(病理学检查)诊断为PC的有病组和金标准诊断为无PC的无病组, 无病组可为胰腺炎、良性胰腺疾病、其他恶性疾病或健康者, 各组均需有完整的数据; (5)文献中的原始数据应该完整, 交代病例的纳入及排除标准, 能进行统计学处理, 得出诊断价值或者可以计算出的所有指标(真阳性、假阳性、假阴性、真阴性).

1.2.2 排除标准: (1)文献的全文为非英文, 但摘要为英文不予以纳入; (2)文献中对于设计方法学不明确或未交代的研究不予以纳入; (3)对于重复发表或者不同研究重复利用相同数据的研究取其中之一; (4)无法获得相关诊断试验数据的研究不予以纳入.

1.2.3 文献筛选以及资料提取: 两位研究者(张、谢)独立阅读文献标题及摘要, 严格按照既定的纳入排除标准进行文献的筛选和取舍, 筛选过程中采用盲法, 当对于阅读文献的选择有争议时, 经讨论或者第三研究者决定. 制定文献资料筛选表, 其中包括: 纳入研究第一作者及发表时间、国家、CA242检测方法、纳入研究病例数、诊断试验诊断指标. 所有数据至少复核3次.

1.2.4 文献质量评估: 根据Whiting等^[11]制订的诊断性试验准确性质量评价工具(quality assessment of diagnostic accuracy studies, QUADAS)质量标准对已纳入文献进行质量评价, 该量表从文献偏倚、病例的选择、诊断试验的实施、变异和质量报告等14个方面进行文献的质量评价, 每个条目分为“是(满足标准)”、“否(不满足量表的标准)”、“不清楚(部分满足或者无法得出更多信息)”三个等级, 按照评分计算, 其中“是”记1分, 其他为0分.

统计学处理 文献资料筛选后, 采用Meta-Disc 1.4(Barcelona, Spain)软件对于CA242诊断PC的诊断效能进行Meta分析. 统计学异质性采用 χ^2 检验, 显著性水平设定为 $\alpha = 0.05$, I^2 评估异质性大小, 对于异质性较大的研究($P < 0.05$ 且 $I^2 > 75\%$), 采用随机效应模型进行合

并数据分析, 无明显异质性($P > 0.05$ 且 $I^2 < 75\%$)的采用固定效应模型进行数据分析, 并对敏感性(sensitivity, Sen)、灵敏度(specificity, Spe)、阳性似然比(+LR)、阴性似然比(-LR)、阳性预测值、阴性预测值、诊断OR值进行合并分析, 并绘制SROC曲线且计算曲线下面积(area under curve, AUC), 计算约登指数(Youden index) = Sen+Spe-1. 所有的结果均用95%CI表示.

2 结果

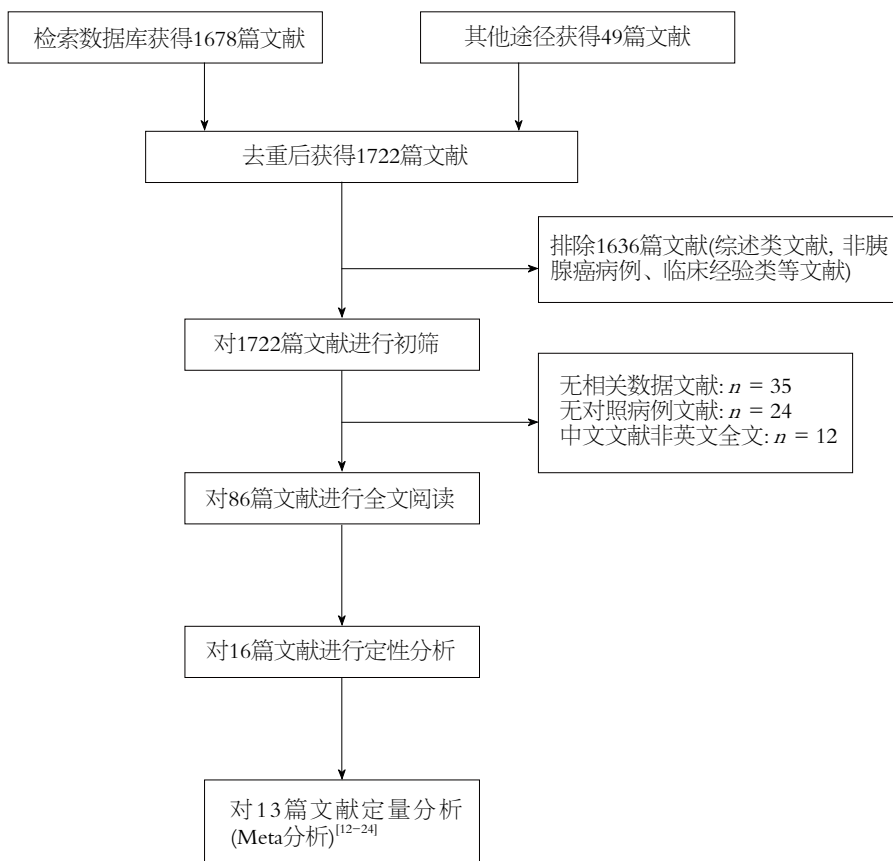
2.1 文献检索和纳入文献一般资料 经过两位研究者独立进行筛选文献后, 共检索相关文献1722篇, 首先经阅读摘要和全文, 排除非PC病例或者综述类文献1636篇, 最后剩余86篇. 严格按照文献的纳入与排除标准对于所纳入全文阅读文献进行筛选和剔除, 最终纳入英文文献13篇^[12-24]. 文献筛选的PRISMA流程图如图1, 纳入文献基本情况(发表时间, 国家, 病例数, 诊断价值等情况)如表1.

纳入文献方法学设计: 所有纳入的研究均为CA242诊断PC的前瞻性或回顾性诊断试验, 均交代病例资料和病例纳入排除标准. 纳入研究对象: 13个纳入研究共有2598例研究对象被纳入本文, 其中经过病理组织学确认的PC患者有1083例, 非PC患者共1515例, 另外部分文献设置正常健康人作为对照.

2.2 文献质量评价 我们质量严格逐条按QUADAS量表对所纳入的13篇文献进行质量评价, 其中文献的QUADAS质量评分如表1, 由表1可知: 纳入文献的质量评分为7-13分, 平均9.9分, 其中>10分的文献7篇, <10分的文献6篇, 文献的整体质量较高. 其中低分文献主要是未交代PC病理学取样方法、病例退出试验的原因和影响试验结果的混合偏倚.

2.3 CA242诊断PC的诊断价值

2.3.1 CA242诊断PC的异质性分析: 在文献筛选和质量评价后, 我们采用Meta-Disc 1.4软件分别提取13篇纳入研究CA242在诊断PC的四格表数据进行Meta分析, CA242诊断PC的异质性分析如图2. 异质性分析表明: CA242的合并的诊断比值比(diagnostic odds ratio, DOR)为16.51(95%CI: 10.38-26.37), 各项纳入研究之间存在中度异质性($P = 0.0000$, $I^2 = 75.6\%$), 同时我们对纳入的文献中CA19-9在诊断PC的诊断



创新盘点
 本文采用系统评价的方法将CA242与CA19-9诊断PC的诊断价值进行对比, 从而提供了一个新的肿瘤标志物, 为临床的治疗方法的选择提供建议。

图 1 PRISMA文献筛选流程。

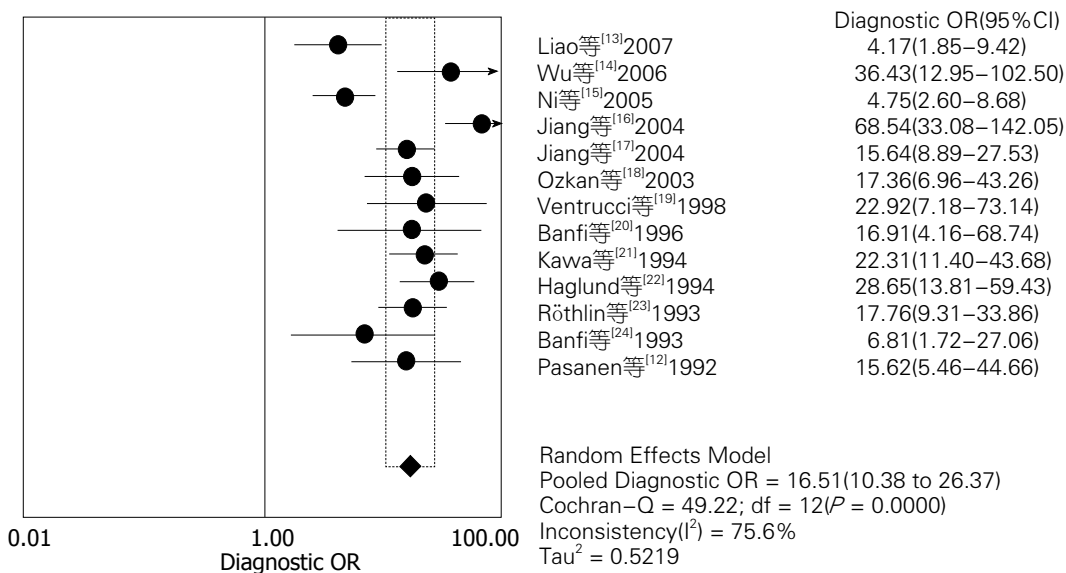


图 2 CA242诊断PC的异质性分析. PC: 胰腺癌。

价值进行系统评价, 结果表明: CA19-9的合并DOR为14.81(95%CI: 8.82-24.86), 存在着明显的异质性($P = 0.0000$, $I^2 = 80.9\%$). 由上述数据可知: CA242诊断PC的DOR较高, 诊断效能高.

2.3.2 CA242诊断PC的性能及诊断价值: Meta-disc 1.4软件合并分析CA242在诊断PC的诊断

价值如表2, 并绘制其合并的SROC曲线以及曲线下面积AUC如图3. Meta-disc软件分析结果显示: CA242诊断PC的合并的灵敏度(pooled Sen)为71%(95%CI: 69%-74%)、合并特异度(pooled Spe)为87%(95%CI: 85%-88%)、+LR为5.26(95%CI: 3.87-7.14)、-LR为0.34(95%CI:

应用要点

本研究提示, CA242可以作为常见的PC的肿瘤标志物, 在临床上推广, 这样会提高PC的诊断率。

表 1 纳入研究的一般情况

研究	国家	总人数(n)		Cut-off(U/mL)	CA242		评分
		PC数	非PC数		Sen(%)	Spe(%)	
Pasanen等 ^[12] 1992	Finland	26	151	20	80.7	79.0	11
Liao等 ^[13] 2007	China	112	38	20	59.42	72.72	10
Wu等 ^[14] 2006	China	48	96	25	71.1	93.5	9
Ni等 ^[15] 2005	China	105	100	20	60.0	76.0	13
Jiang等 ^[16] 2004	China	96	252	20	82.3	93.5	10
Jiang等 ^[17] 2004	China	129	183	20	81.7	78.4	9
Ozkan等 ^[18] 2003	Turkey	40	95	20	75.0	85.5	8
Ventrucci等 ^[19] 1998	Italy	46	81	46	54.3	95.0	11
Banfi等 ^[20] 1996	Italy	42	21	20	73.8	85.0	12
Kawa等 ^[21] 1994	Japan	151	105	30	79.0	86.0	11
Haglund等 ^[22] 1994	Finland	179	112	20	74.0	91.0	9
Röthlin等 ^[23] 1993	Switzerland	68	262	20	66.2	90.0	7
Banfi等 ^[24] 1993	Italy	41	19	34	57.0	84.2	9
合计		1083	1515				

PC: 胰腺癌, 文献[20]和[24]中所包含病例和研究时期不同(已向作者确认)。

表 2 CA242和CA19-9诊断PC的效能

项目	合并灵敏度	合并特异度	阳性似然比	阴性似然比
CA242	71%(95%CI: 69%-74%)	87%(95%CI: 85%-88%)	5.26(95%CI: 3.87-7.14)	0.34(95%CI: 0.28-0.42)
CA19-9	69%(95%CI: 67%-82%)	81%(95%CI: 78%-83%)	4.01(95%CI: 2.63-6.12)	0.28(95%CI: 0.23-0.34)

PC: 胰腺癌; CA: 糖链抗原。

0.28-0.42)、约登指数为0.58, SROC曲线下面积为0.8487; 同时各纳入文献均给出了CA19-9诊断PC的诊断价值, Meta-disc软件分析结果显示: CA19-9诊断PC时合并的灵敏度为69%(95%CI: 67%-82%)、特异度为81%(95%CI: 78%-83%)、+LR为4.01(95%CI: 2.63-6.12)、-LR为0.28(95%CI: 0.23-0.34)、约登指数为0.50, SROC曲线下面积为0.8319. 由以上数据可以得出: CA242诊断PC的诊断价值较高, 误诊率和漏诊率较CA19-9低。

3 结论

3.1 CA242诊断PC的诊断价值 近年来, 随着外科手术技术及影像学技术的进步, PC的预后得以轻度提高, 但总体预后较差, 对于早期可切除的PC患者, 5年生存率不到20%^[25,26], 但多数情况下PC的发现即处于晚期, 无法行外科手术切除, 生存率较差, 因此早期预测和发现PC对于提高预后尤为重要. 其中早期的血清学指标

在预测PC的研究较多, 目前已发现超过2516个血清学指标可能是PC的早期预测指标^[27]. 但是对于繁杂的预测指标目前存在较多争议, 其中CA19-9在诊断早期PC中的作用已成为共识^[28-30], 但CA19-9容易受肝功能和胆汁淤积的影响, 在良性梗阻性黄疸中如慢性胰腺炎患者及肝实质受损害时, CA19-9易出现升高而出现假阳性. 因此有必要寻找标志物特异性更高的肿瘤标志物, CA242被认为是PC相关肿瘤指标的新型标志物, CA242与CA19-9在来源上一样, 都是Lewis a血型上的相关抗原决定簇, 但对于CA242的抗原决定簇的结构目前研究不明确, 并且在不同的良性疾病时, CA242与CA19-9的抗原决定簇出现的机会和表达高低程度并不相同^[5,12,31,32], 目前的研究^[12-24]表明: 在恶性肿瘤时, 两者的血清中含量均较正常明显增高, 而在良性疾病中, 尤其是在肝胆胰的良性疾病(胆总管结石、急性胆管炎、急慢性胰腺炎等)时, 血清中CA19-9常会升高, 而CA242不升高,

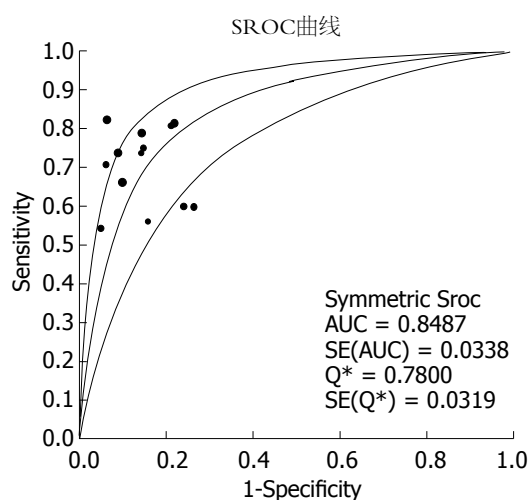


图3 CA242诊断PC的SROC曲线。

因此在PC时检测CA242更具有特异性, 已有相关研究证明可以对PC进行预测, 本文即采用系统评价的方法, 根据已发表的关于CA242诊断PC诊断价值的文献, 对CA242诊断PC的诊断价值进行系统评价。

本研究采用循证医学方法对相关纳入文献进行评价, 并用专用Meta分析软件对各已发表的实验结果进行定量合成, 通过增大统计量方法加大统计学效能, 研究结果显示: CA242诊断PC的合并的灵敏度为71%、特异度87%、合并DOR为16.51、+LR为5.26、-LR为0.34、约登指数为0.58, SROC曲线下面积为0.8487。与此同时, 我们对纳入文献中所报到的CA19-9诊断价值进行Meta分析, 结果显示: CA19-9诊断PC的合并灵敏度为69%、特异度81%、合并DOR为14.81、+LR为4.01、-LR为0.28、约登指数为0.50, SROC曲线下面积为0.8319。由以上数据可以表明: CA242的诊断的灵敏度、特异度、阳性似然比和阴性似然比较CA19-9高, 其SROC曲线下面积较CA19-9高, 诊断效能较高, 误诊率和漏诊率较低, 因此可以作为临床上常见的肿瘤标志物用于PC的早期诊断和病情的检测, 但是由于临床医师特别是肿瘤科及消化科医师对于CA19-9的诊断地位的关注较多, 建议在临床上进行PC或相关疾病(慢性胰腺炎、梗阻性黄疸)等进行筛选的同时, 可将CA242作为常规的诊断血清学指标, 这样结合CA19-9与CA242进行综合评价, 可以减少漏诊率和误诊率, 从而对于早期的诊断PC提供帮助, 提高PC患者的预后, 值得临床推广。

3.2 本文的局限性 本文是基于近年来在国内

外所发表的CA242在诊断PC的诊断价值的相关研究文献, 通过提取文献中的数据, 通过增大样本量的方法, 对CA242诊断PC的诊断价值进行系统评价。文献的纳入均为全文英文的文献, 诊断试验的质量也是影响结果的可靠性的重要因素, 异质性检验可知: 本文存在中等程度的异质性, 异质性可导致Meta分析的结果的偏倚, 这是本文的局限性。因此本文的局限性或异质性: (1)纳入文献的方法学设计不同, 多数文献为前瞻性诊断试验, 但是国内病例的相关文献采用回顾性诊断试验, 且纳入研究中在对照组(无病组)的匹配和病例的选择存在着不足, 这可能导致异质性的产生, 且存在选择偏倚(selection bias), 影响着试验的结果; (2)由于纳入文献的地理位置(人群分布)存在着差异, 因此不同人群中PC的发病率病理学诊断标准有所不同, 从而产生异质性; (3)另外本文的文献检索的语言仅为中英文, 这可能存在语种的偏倚, 无法检索出或其他语言的类似研究, 产生异质性, 影响Meta分析的最终结果; (4)各纳入研究中多数均未详细交代诊断试验的实施细节(如试验解读偏倚和金标准解读偏倚等); (5)各纳入文献的CA242的检测方法的不同和试剂盒的生产制造商的不同也是本文的局限性。

总之, 本文是国内首次采用Meta分析的方法对血清学肿瘤指标CA242诊断PC的诊断价值进行系统评价, 通过Meta分析, 我们得出结果: CA242在诊断PC的诊断效能较传统肿瘤标志物CA19-9高, 漏诊率和误诊率较低, 可以作为常见的诊断PC的肿瘤标志物, 但是未来仍需要大样本、多中心、前瞻性的高质量诊断研究来验证CA242在作为肿瘤指标早期诊断PC的诊断价值和评估PC的预后。

4 参考文献

- 1 Maisonneuve P, Lowenfels AB. Epidemiology of pancreatic cancer: an update. *Dig Dis* 2010; 28: 645-656 [PMID: 21088417 DOI: 10.1159/000320068]
- 2 Bednar F, Simeone DM. Pancreatic cancer stem cell biology and its therapeutic implications. *J Gastroenterol* 2011; 46: 1345-1352 [PMID: 22048257 DOI: 10.1007/s00535-011-0494-7]
- 3 Jelski W, Kutylowska E, Laniewska-Dunaj M, Szmitkowski M. Alcohol dehydrogenase (ADH) and aldehyde dehydrogenase (ALDH) as candidates for tumor markers in patients with pancreatic cancer. *J Gastrointest Liver Dis* 2011; 20: 255-259 [PMID: 21961092]

■名词解释

灵敏度: 被诊断为阳性的概率, 也称为真阳性率, 反映了诊断试验检出病例的能力; 特异度: 未患病且被诊断为阴性的概率, 也称为真阴性率, 反映了诊断试验排除某疾病的能力。

同行评价

本文研究认为CA242在PC的诊断效能较传统肿瘤标志物CA19-9高,漏诊率和误诊率较低,可以作为常见的诊断PC的肿瘤标志物,对临床有一定的参考意义。

- 4 Gui JC, Yan WL, Liu XD. CA19-9 and CA242 as tumor markers for the diagnosis of pancreatic cancer: a meta-analysis. *Clin Exp Med* 2014; 14: 225-233 [PMID: 23456571 DOI: 10.1007/s10238-013-0234-9]
- 5 Chakraborty S, Baine MJ, Sasson AR, Batra SK. Current status of molecular markers for early detection of sporadic pancreatic cancer. *Biochim Biophys Acta* 2011; 1815: 44-64 [PMID: 20888394 DOI: 10.1016/j.bbcan.2010.09.002]
- 6 Wang Z, Tian YP. Clinical value of serum tumor markers CA19-9, CA125 and CA72-4 in the diagnosis of pancreatic carcinoma. *Mol Clin Oncol* 2014; 2: 265-268 [PMID: 24649344]
- 7 Huang Z, Liu F. Diagnostic value of serum carbohydrate antigen 19-9 in pancreatic cancer: a meta-analysis. *Tumour Biol* 2014; 35: 7459-7465 [PMID: 24789274 DOI: 10.1007/s13277-014-1995-9]
- 8 Bao B, Ali S, Ahmad A, Li Y, Banerjee S, Kong D, Aboukameel A, Mohammad R, Van Buren E, Azmi AS, Sarkar FH. Differentially expressed miRNAs in cancer-stem-like cells: markers for tumor cell aggressiveness of pancreatic cancer. *Stem Cells Dev* 2014; 23: 1947-1958 [PMID: 24734907 DOI: 10.1089/scd.2013.0551]
- 9 Tanase CP, Neagu M, Albulescu R, Hinescu ME. Advances in pancreatic cancer detection. *Adv Clin Chem* 2010; 51: 145-180 [PMID: 20857621 DOI: 10.1016/S0065-2423(10)51006-0]
- 10 Lindholm L, Johansson C, Jaiisson EL, Hallberg C, Nilsson O. An immunoradiometric assay (IRMA) for the CA 50 antigen. In: Holmgren J, editor. *Tumour marker antigen*. Lund: Student literature, 1985: 123-133
- 11 Whiting P, Rutjes AW, Reitsma JB, Bossuyt PM, Kleijnen J. The development of QUADAS: a tool for the quality assessment of studies of diagnostic accuracy included in systematic reviews. *BMC Med Res Methodol* 2003; 3: 25 [PMID: 14606960 DOI: 10.1186/1471-2288-3-25]
- 12 Pasanen PA, Eskelinen M, Partanen K, Pikkarainen P, Penttilä I, Alhava E. Clinical evaluation of a new serum tumour marker CA 242 in pancreatic carcinoma. *Br J Cancer* 1992; 65: 731-734 [PMID: 1316775 DOI: 10.1038/bjc.1992.154]
- 13 Liao Q, Zhao YP, Yang YC, Li LJ, Long X, Han SM. Combined detection of serum tumor markers for differential diagnosis of solid lesions located at the pancreatic head. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2007; 6: 641-645 [PMID: 18086633]
- 14 Wu X, Lu XH, Xu T, Qian JM, Zhao P, Guo XZ, Yang XO, Jiang WJ. Evaluation of the diagnostic value of serum tumor markers, and fecal k-ras and p53 gene mutations for pancreatic cancer. *Chin J Dig Dis* 2006; 7: 170-174 [PMID: 16808798 DOI: 10.1111/j.1443-9573.2006.00263.x]
- 15 Ni XG, Bai XF, Mao YL, Shao YF, Wu JX, Shan Y, Wang CF, Wang J, Tian YT, Liu Q, Xu DK, Zhao P. The clinical value of serum CEA, CA19-9, and CA242 in the diagnosis and prognosis of pancreatic cancer. *Eur J Surg Oncol* 2005; 31: 164-169 [PMID: 15698733 DOI: 10.1016/j.ejso.2004.09.007]
- 16 Jiang JT, Wu CP, Deng HF, Lu MY, Wu J, Zhang HY, Sun WH, Ji M. Serum level of TSGF, CA242 and CA19-9 in pancreatic cancer. *World J Gastroenterol* 2004; 10: 1675-1677 [PMID: 15162550]
- 17 Jiang XT, Tao HQ, Zou SC. Detection of serum tumor markers in the diagnosis and treatment of patients with pancreatic cancer. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2004; 3: 464-468 [PMID: 15313690]
- 18 Ozkan H, Kaya M, Cengiz A. Comparison of tumor marker CA 242 with CA 19-9 and carcinoembryonic antigen (CEA) in pancreatic cancer. *Hepatogastroenterology* 2003; 50: 1669-1674 [PMID: 14571813]
- 19 Ventrucci M, Ubalducci GM, Cipolla A, Panella MA, Ligabue A. Serum CA 242: the search for a valid marker of pancreatic cancer. *Clin Chem Lab Med* 1998; 36: 179-184 [PMID: 9589807 DOI: 10.1155/CCLM.1998.033]
- 20 Banfi G, Bravi S, Ardemagni A, Zerbi A. CA 19.9, CA 242 and CEA in the diagnosis and follow-up of pancreatic cancer. *Int J Biol Markers* 1996; 11: 77-81 [PMID: 8776607]
- 21 Kawa S, Tokoo M, Hasebe O, Hayashi K, Imai H, Oguchi H, Kiyosawa K, Furuta S, Homma T. Comparative study of CA242 and CA19-9 for the diagnosis of pancreatic cancer. *Br J Cancer* 1994; 70: 481-486 [PMID: 8080734 DOI: 10.1038/bjc.1994.331]
- 22 Haglund C, Lundin J, Kuusela P, Roberts PJ. CA 242, a new tumour marker for pancreatic cancer: a comparison with CA 19-9, CA 50 and CEA. *Br J Cancer* 1994; 70: 487-492 [PMID: 8080735 DOI: 10.1038/bjc.1994.332]
- 23 Röthlin MA, Joller H, Largiadèr F. CA 242 is a new tumor marker for pancreatic cancer. *Cancer* 1993; 71: 701-707 [PMID: 8431849 DOI: 10.1002/1097-0142(19930201)71:3<701::AID-CNCR2820710308>3.0.CO;2-C]
- 24 Banfi G, Zerbi A, Pastori S, Parolini D, Di Carlo V, Bonini P. Behavior of tumor markers CA19.9, CA195, CAM43, CA242, and TPS in the diagnosis and follow-up of pancreatic cancer. *Clin Chem* 1993; 39: 420-423 [PMID: 8448851]
- 25 Lewis R, Drebin JA, Callery MP, Fraker D, Kent TS, Gates J, Vollmer CM. A contemporary analysis of survival for resected pancreatic ductal adenocarcinoma. *HPB (Oxford)* 2013; 15: 49-60 [PMID: 23216779]
- 26 Harsha HC, Kandasamy K, Ranganathan P, Rani S, Ramabadran S, Gollapudi S, Balakrishnan L, Dwivedi SB, Telikicherla D, Selvan LD, Goel R, Mathivanan S, Marimuthu A, Kashyap M, Vizza RF, Mayer RJ, Decaprio JA, Srivastava S, Hanash SM, Hruban RH, Pandey A. A compendium of potential biomarkers of pancreatic cancer. *PLoS Med* 2009; 6: e1000046 [PMID: 19360088 DOI: 10.1371/journal.pmed.1000046]
- 27 Datta J, Vollmer CM. Investigational biomarkers for pancreatic adenocarcinoma: where do we stand? *South Med J* 2014; 107: 256-263 [PMID: 24937521 DOI: 10.1097/SMJ.0000000000000088]
- 28 Ballehaninna UK, Chamberlain RS. The clinical utility of serum CA 19-9 in the diagnosis, prognosis and management of pancreatic adenocarcinoma: An evidence based appraisal. *J Gastrointest Oncol* 2012; 3: 105-119 [PMID: 22811878]
- 29 Locker GY, Hamilton S, Harris J, Jessup JM, Kemeny N, Macdonald JS, Somerfield MR, Hayes DF, Bast RC. ASCO 2006 update of recommendations for the use of tumor markers

- in gastrointestinal cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24: 5313-5327 [PMID: 17060676 DOI: 10.1200/JCO.2006.08.2644]
- 30 Berger AC, Garcia M, Hoffman JP, Regine WF, Abrams RA, Safran H, Konski A, Benson AB, MacDonald J, Willett CG. Postresection CA 19-9 predicts overall survival in patients with pancreatic cancer treated with adjuvant chemoradiation: a prospective validation by RTOG 9704. *J Clin Oncol* 2008; 26: 5918-5922 [PMID: 19029412 DOI: 10.1200/JCO.2008.18.6288]
- 31 Mendieta Zerón H, García Flores JR, Romero Prieto ML. Limitations in improving detection of pancreatic adenocarcinoma. *Future Oncol* 2009; 5: 657-668 [PMID: 19519205 DOI: 10.2217/fon.09.32]
- 32 Bünger S, Laubert T, Roblick UJ, Habermann JK. Serum biomarkers for improved diagnostic of pancreatic cancer: a current overview. *J Cancer Res Clin Oncol* 2011; 137: 375-389 [PMID: 21193998 DOI: 10.1007/s00432-010-0965-x]

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,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.

腹腔镜与开腹胃十二指肠溃疡穿孔修补手术的临床应用

张书俊, 王耿泽

■背景资料

胃十二指肠溃疡穿孔(gastric and duodenal ulcer perforation, GDUP)是胃十二指肠溃疡的常见严重并发症, 临床发生率较高, 发病部位多集中于十二指肠。穿孔修补术联合抗炎、抑酸、补液等综合治疗是治疗GDUP的主要方案, 腹腔镜穿孔修补术与传统开腹穿孔修补术比较具有创伤小、疼痛轻、并发症少、术后胃肠功能恢复快等临床优势。

张书俊, 王耿泽, 南阳市中心医院普外科 河南省南阳市 473000

张书俊, 副主任医师, 主要从事胃肠外科的研究。

作者贡献分布: 本文主要由张书俊写作完成; 王耿泽参与研究过程。

通讯作者: 张书俊, 副主任医师, 473000, 河南省南阳市工农路312号, 南阳市中心医院普外科. zsjshujun@163.com

收稿日期: 2015-03-02 修回日期: 2015-03-14

接受日期: 2015-03-18 在线出版日期: 2015-05-18

Clinical effects of laparoscopic vs open surgery for repair of gastroduodenal ulcer perforation

Shu-Jun Zhang, Geng-Ze Wang

Shu-Jun Zhang, Geng-Ze Wang, Department of General Surgery, the Central Hospital of Nanyang, Nanyang 473000, He'nan Province, China

Correspondence to: Shu-Jun Zhang, Associate Chief Physician, Department of General Surgery, the Central Hospital of Nanyang, 312 Gongnong Road, Nanyang 473000, He'nan Province, China. zsjshujun@163.com

Received: 2015-03-02 Revised: 2015-03-14

Accepted: 2015-03-18 Published online: 2015-05-18

Abstract

AIM: To compare the clinical effects of laparoscopic vs open surgery for repair of gastroduodenal ulcer perforation.

METHODS: Ninety-two patients with gastroduodenal ulcer perforation were divided into a study group (45 cases) and a control group (47 cases). The study group received laparoscopic surgery, and the control group received open surgery. The operation situation, postoperative recovery, postoperative hospitalization duration, total treatment cost,

the rate of complications, and ulcer healing were compared for the two groups.

RESULTS: The operation time for the study group was significantly longer than that for the control group (118.21 min \pm 32.58 min vs 91.06 min \pm 19.12 min, $P < 0.05$), and the length of incision and intraoperative blood loss for the study group were significantly lower than those for the control group (3.43 cm \pm 0.86 cm vs 16.22 cm \pm 2.17 cm, 15.76 mL \pm 2.38 mL vs 95.23 mL \pm 14.79 mL, $P < 0.05$). The visual analogue scale score and the times to recovery of gastrointestinal function and ambulation for the study group were significantly better than those for the control group (3.01 \pm 1.06 vs 6.69 \pm 1.21, 80.26 h \pm 16.11 h vs 122.08 h \pm 20.87 h, 1.92 d \pm 0.68 d vs 3.39 d \pm 1.07 d, $P < 0.05$). The rate of complications for the study group was significantly lower than that for the control group (4.44% vs 25.53%, $P < 0.05$). The duration of hospital stay for the study group was significantly lower than that for the control group (5.15 d \pm 1.52 d vs 9.09 d \pm 2.21 d, $P < 0.05$). The total treatment cost for the study group was significantly higher than that for the control group (23989.44 yuan \pm 388.26 yuan vs 19151.06 yuan \pm 226.75 yuan, $P < 0.05$). There was no significant difference in the rate of ulcer healing situation (37.78% vs 36.17%, 13.33% vs 10.64%, 31.11% vs 34.04%, 17.78% vs 19.15%, $P > 0.05$).

CONCLUSION: Laparoscopic repair of gastroduodenal ulcer perforation is associated with minimal trauma, faster postoperative recovery, fewer complications, and shorter hospitalization time than open surgery.

■同行评议者

柏愚, 副教授, 副主任医师, 硕士生导师, 中国人民解放军第二军医大学长海医院消化内科

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Laparoscopic; Open surgery; Gastroduodenal ulcer perforation

Zhang SJ, Wang GZ. Clinical effects of laparoscopic vs open surgery for gastroduodenal ulcer perforation. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(14): 2318-2322
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2318.asp>
DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i14.2318>

摘要

目的: 比较腹腔镜与开腹胃十二指肠溃疡穿孔(gastric and duodenal ulcer perforation, GDUP)修补手术的临床效果。

方法: 按照实际手术方案将南阳市中心医院收治的92例GDUP患者分为实验组(腹腔镜穿孔修补术)45例和对照组(开腹穿孔修补术)47例,比较两组患者手术情况、术后恢复情况、术后住院时间、治疗总费用、术后并发症发生情况以及溃疡愈合情况。

结果: 实验组患者手术时间显著高于对照组($118.21 \text{ min} \pm 32.58 \text{ min}$ vs $91.06 \text{ min} \pm 19.12 \text{ min}$),切口长度和术中出血量均显著低于对照组($3.43 \text{ cm} \pm 0.86 \text{ cm}$ vs $16.22 \text{ cm} \pm 2.17 \text{ cm}$ 、 $15.76 \text{ mL} \pm 2.38 \text{ mL}$ vs $95.23 \text{ mL} \pm 14.79 \text{ mL}$),差异具有统计学意义($P < 0.05$);实验组患者术后视觉模拟疼痛评分(visual analogue scale, VAS)评分、胃肠道功能恢复时间和下床活动时间均显著低于对照组($3.01 \text{ 分} \pm 1.06 \text{ 分}$ vs $6.69 \text{ 分} \pm 1.21 \text{ 分}$ 、 $80.26 \text{ h} \pm 16.11 \text{ h}$ vs $122.08 \text{ h} \pm 20.87 \text{ h}$ 、 $1.92 \text{ d} \pm 0.68 \text{ d}$ vs $3.39 \text{ d} \pm 1.07 \text{ d}$),差异具有统计学意义($P < 0.05$);实验组患者术后并发症总发生率显著低于对照组(4.44% vs 25.53%),差异具有统计学意义($P < 0.05$);实验组患者术后住院时间显著低于对照组($5.15 \text{ d} \pm 1.52 \text{ d}$ vs $9.09 \text{ d} \pm 2.21 \text{ d}$),治疗总费用显著高于对照组($23989.44 \text{ 元} \pm 388.26 \text{ 元}$ vs $19151.06 \text{ 元} \pm 226.75 \text{ 元}$),差异具有统计学意义($P < 0.05$);两组患者术后溃疡愈合情况比较(37.78% vs 36.17% 、 13.33% vs 10.64% 、 31.11% vs 34.04% 、 17.78% vs 19.15%),差异无统计学意义($P > 0.05$)。

结论: 腹腔镜穿孔修补术创伤小、术后恢复快、并发症少、住院时间短,能达到开腹穿孔修补术相似的溃疡愈合效果,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: 腹腔镜穿孔修补术; 开腹穿孔修补术; 胃十二指肠溃疡穿孔

核心提示: 本研究显示实验组患者术后视觉模拟疼痛评分(visual analogue scale)评分显著低于对照组,表明腹腔镜手术应激小,患者术后痛苦小;腹腔镜能够获得清晰、开阔的视野,可深入微小部位进行探查,进行腹腔冲洗时能够对盆腔深处以及双侧膈下进行彻底冲洗,最大限度降低了腹腔感染的发生。

张书俊, 王耿泽. 腹腔镜与开腹胃十二指肠溃疡穿孔修补手术的临床应用. *世界华人消化杂志* 2015; 23(14): 2318-2322
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2318.asp>
DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i14.2318>

0 引言

胃十二指肠溃疡穿孔(gastric and duodenal ulcer perforation, GDUP)是胃十二指肠溃疡的常见严重并发症,临床发生率较高,发病部位多集中于十二指肠^[1]。穿孔修补术联合抗炎、抑酸、补液等综合治疗是治疗GDUP的主要方案,腹腔镜穿孔修补术与传统开腹穿孔修补术比较具有创伤小、疼痛轻、并发症少、术后胃肠功能恢复快等临床优势,但因各地区医院技术条件以及临床医师经验水平不一,对腹腔镜的临床应用褒贬不一^[2]。现回顾性分析南阳市中心医院腹腔镜与开腹胃十二指肠溃疡穿孔修补手术的临床效果,探讨腹腔镜穿孔修补术的临床优势,报道如下。

1 材料和方法

1.1 材料 随机抽取2013-08/2014-08南阳市中心医院收治的92例GDUP患者的临床资料。入选标准: (1)符合《内科学(第8版)》^[3]中GDUP相关诊断标准; (2)有GDUP典型临床表现; (3)经常规内镜检查或放射线辅助等检查确诊; (4)腹腔内有严重感染、炎症及水肿,大量脓性渗出液。排除标准: (1)合并恶性肿瘤或肿瘤转移者; (2)合并出血、梗阻等并发症者; (3)合并其他系统器质性疾病而不能进行穿孔修补术者; (4)不能独立配合完成本次研究者。本研究中47例患者受家庭经济问题、对腹腔镜技术的怀疑以及其他因素等的影响选择行传统开腹穿孔修补术,其余45例均接受医师推荐的腹腔镜穿孔修补术。按照实际手术方案将92例患者分为实验组(腹腔镜穿孔修补术)45例和对照组(开

■ 研究前沿

各地区医院技术条件以及临床医师经验水平不一,腹腔镜穿孔修补术效果也不一,加之腹腔镜手术治疗费用较高,患者对其认识不足,临床上仍倾向于选择传统开腹穿孔修补术治疗。

相关报道

已有研究表明, 腹腔镜技术避免了开腹手术所带来的较大创伤, 较大程度降低了患者的应激反应以及创伤所致的相关并发症的发生风险。

表 1 两组患者临床资料比较

分组	n	性别		年龄(岁)	穿孔类型		穿孔直径 (mm)
		男	女		胃溃疡穿孔	十二指肠溃疡穿孔	
实验组	45	40	5	48.22 ± 8.58	11	34	6.82 ± 3.11
对照组	47	41	6	50.02 ± 8.46	15	32	6.95 ± 3.08

表 2 两组患者手术情况比较

分组	n	手术时间(min)	切口长度(cm)	术中出血量(mL)
实验组	45	118.21 ± 32.58 ^a	3.43 ± 0.86 ^a	15.76 ± 2.38 ^a
对照组	47	91.06 ± 19.12	16.22 ± 2.17	95.23 ± 14.79

^aP<0.05 vs 对照组.

腹穿孔修补术)47例.

1.2 方法

1.2.1 手术治疗: 实验组患者给予腹腔镜穿孔修补术治疗: 取脐上弧行小切口, 将气腹针刺入腹腔, 建立气腹后将气腹针拔出, 并将戳卡穿刺入腹腔, 将内芯拔出后置入腹腔镜. 常规探查腹腔, 在腹腔镜监视下常规将戳卡穿刺入右侧肋弓下方、右侧脐旁腋前线水平以及剑突下等部位, 拔出内芯后将手术操作器械依次置入^[4]. 沿胃肠道长轴方向在溃疡穿孔的上方、下方和中央使用3-0微乔线进行间断缝合、修补穿孔, 然后使用超声刀将大网膜游离并将带蒂大网膜袢向上覆盖穿孔修补部位, 缝合2针进行固定^[5]. 修补完成后使用生理盐水对腹腔进行彻底冲洗, 并使用腹腔镜对膈下、盆腔、髂窝、肠间隙部位进行探查, 观察是否存在积液, 术后在穿孔修补处和盆腔分别留置引流管, 排空气腹后缝合穿刺口^[6]; 对照组患者给予开腹穿孔修补术治疗, 手术过程不再详述.

1.2.2 术后处理: 两组患者术后均给予禁食补液、胃肠减压、感染预防、抑酸、镇痛等综合治疗, 同时指导患者进行早期活动.

1.2.3 观察指标: 记录两组患者手术情况(手术时间、切口长度和术中出血量)、术后情况(疼痛、胃肠道功能恢复时间和下床活动时间)、术后住院时间、治疗总费用、术后并发症发生情况以及溃疡愈合情况. 术后回病房疼痛情况采用视觉模拟疼痛评分(visual analogue scale, VAS), 共1-10分, 分数越高疼痛程度越高. 患者术后2 mo均行常规胃镜复查溃疡愈合情

况, 按照日本学者崎田隆夫的分期法将溃疡分为瘢痕期(白色瘢痕期和红色瘢痕期)、愈合期和活动期.

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 两组患者临床资料比较 两组患者的临床资料比较, 差异无统计学意义(P>0.05), 具有可比性(表1).

2.2 两组患者手术情况比较 实验组患者手术时间显著高于对照组, 切口长度和术中出血量均显著低于对照组, 差异具有统计学意义(P<0.05)(表2).

2.3 两组患者术后情况比较 实验组患者术后VAS评分、胃肠道功能恢复时间和下床活动时间均显著低于对照组, 差异具有统计学意义(P<0.05)(表3).

2.4 两组患者术后并发症发生率比较 实验组患者术后并发症总发生率显著低于对照组, 差异具有统计学意义(P<0.05)(表4).

2.5 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显著低于对照组, 治疗总费用显著高于对照组, 差异具有统计学意义(P<0.05)(表5).

2.6 两组患者术后溃疡愈合情况比较 两组患者术后溃疡愈合情况比较, 差异无统计学意义(P>0.05)(表6).

表 3 两组患者术后情况比较

分组	<i>n</i>	VAS评分(分)	胃肠道功能恢复时间(h)	下床活动时间(d)
实验组	45	3.01 ± 1.06 ^a	80.26 ± 16.11 ^a	1.92 ± 0.68 ^a
对照组	47	6.69 ± 1.21	122.08 ± 20.87	3.39 ± 1.07

^a*P*<0.05 vs 对照组. VAS: 视觉模拟疼痛评分.

表 4 两组患者术后并发症发生率比较 *n*(%)

分组	<i>n</i>	切口感染	肺部感染	修补处瘘	脑梗塞	合计
实验组	45	0(0.00)	0(0.00)	2(4.44)	0(0.00)	2(4.44) ^a
对照组	47	4(8.51)	5(10.64)	2(4.26)	1(2.13)	12(25.53)

^a*P*<0.05 vs 对照组.

表 5 两组患者住院时间及治疗总费用比较

分组	<i>n</i>	术后住院时间(d)	治疗总费用(元)
实验组	45	5.15 ± 1.52 ^a	23989.44 ± 388.26 ^a
对照组	47	9.09 ± 2.21	19151.06 ± 226.75

^a*P*<0.05 vs 对照组.

表 6 两组患者溃疡愈合情况比较 *n*(%)

分组	<i>n</i>	白色瘢痕期	红色瘢痕期	愈合期	活动期
实验组	45	17(37.78)	6(13.33)	14(31.11)	8(17.78)
对照组	47	17(36.17)	5(10.64)	16(34.04)	9(19.15)

3 讨论

GDUP属于常见消化系统疾病,多发于男性,单纯穿孔修补术是临床治疗GDUP的主要术式^[7].与传统开腹穿孔修补术相比,腹腔镜穿孔修补术具有创伤小、并发症少等临床优势^[8],但因各地区医院技术条件以及临床医师经验水平不一,腹腔镜穿孔修补术效果也不一,加之腹腔镜手术治疗费用较高,患者对其认识不足,临床上仍倾向于选择传统开腹穿孔修补术治疗.本研究旨在分析腹腔镜穿孔修补术与传统开腹穿孔修补术的优劣,为临床治疗提供参考.

已有研究^[9]表明,腹腔镜技术避免了开腹手术所带来的较大创伤,较大程度降低了患者的应激反应以及创伤所致的相关并发症的发生风险,本研究结果也显示实验组患者术后VAS评分显著低于对照组,表明腹腔镜手术

应激小,患者术后痛苦小;腹腔镜能够获得清晰、开阔的视野,可深入微小部位进行探查,进行腹腔冲洗时能够对盆腔深处以及双侧膈下进行彻底冲洗,最大限度降低了腹腔感染的发生^[10];腹腔镜手术对患者胃肠功能影响小,因此术后胃肠功能恢复时间短,肠粘连、肠梗阻等并发症的发生率也较低,对患者术后早期自主下床活动十分有利^[11];另外,由于腹腔镜手术切口较小,愈合后瘢痕不明显,满足了患者对美观的需求^[12].本研究结果显示,实验组患者切口长度和术中出血量均显著低于对照组,术后胃肠道功能恢复时间和下床活动时间均显著短于对照组,术后并发症总发生率显著低于对照组,差异具有统计学意义(*P*<0.05),与上述研究报道相符,提示腹腔镜穿孔修补术更具临床优势.但临床实践表明,多数患者对腹腔镜技术并不了

同行评价

本研究旨在分析腹腔镜穿孔修补术与传统开腹穿孔修补术的优劣,为临床治疗提供参考.

解, 对手术效果存在疑惑, 加之腹腔镜穿孔修补术治疗费用较传统术式高, 因此相当部分患者仍选择传统开腹修补术作为治疗方案^[13].

另外, 本研究中实验组患者手术时间显著长于对照组, 差异具有统计学意义($P<0.05$), 分析原因主要为部分低年资医师以及高龄医师对腹腔镜技术掌握熟练度不足, 另外受到医疗条件等多种因素的限制导致腹腔镜手术实施时间延长^[14]. Ubukata等^[15]的研究指出, 腹腔镜手术能够更彻底的清除腹腔中的脓性渗出物, 因此降低了抗生素的应用时间, 甚至有专家指出腹腔镜手术患者抗生素使用种类有所减少^[16], 这也是腹腔镜技术的一个明显优势. 另外, 本研究中两组患者术后溃疡愈合情况基本相似, 提示腹腔镜可达到开腹手术一致的溃疡愈合效果.

总之, 腹腔镜穿孔修补术创伤小、术后恢复快、并发症少、住院时间短, 能达到开腹穿孔修补术相似的溃疡愈合效果, 更具临床优势.

4 参考文献

- 1 贺新新, 陆文奇. 腹腔镜胃十二指肠溃疡穿孔修补术的进展. *医学综述* 2009; 15: 745-747
- 2 徐继威. 腹腔镜胃十二指肠溃疡穿孔修补术的临床研究. *微创医学* 2011; 6: 406-408
- 3 葛均波, 徐永健. *内科学*(第8版). 北京: 人民卫生出版社, 2013: 473-474
- 4 张宇. 两种方法治疗胃十二指肠溃疡穿孔的疗效研

- 究. *中华全科医学* 2013; 11: 1045, 1084
- 5 余国英, 陈永明. 腹腔镜与小切口开腹手术治疗胃十二指肠溃疡穿孔的对比研究. *腹腔镜外科杂志* 2013; 18: 425-427
- 6 李吉, 刘卫怀. 腹腔镜胃十二指肠溃疡穿孔修补术与开腹手术的疗效比较. *中国医药导报* 2014; 11: 44-46
- 7 代高彬. 两种不同穿孔修补术治疗胃十二指肠溃疡穿孔疗效观察. *中国普通外科杂志* 2014; 23: 860-863
- 8 李英俊, 孙玉兰, 孙元华, 吕钦国. 胃十二指肠溃疡穿孔治疗方式的探讨(附300例报告). *腹腔镜外科杂志* 2006; 11: 489-491
- 9 陆深泉, 刘涛, 李奕健. 胃十二指肠溃疡穿孔腹腔镜与开腹手术的对比研究. *中国微创外科杂志* 2012; 12: 1069-1071
- 10 何瑞龙, 张利宏, 黄坚雄, 李楚州, 郭伟洪, 张敬成. 腹腔镜与开腹胃十二指肠溃疡穿孔修补术后并发症的对比研究. *腹腔镜外科杂志* 2012; 17: 674-676
- 11 Patil N, Kaushal A, Jain A, Saluja SS, Mishra PK. Gastric conduit perforation. *World J Clin Cases* 2014; 2: 398-401 [PMID: 25133156 DOI: 10.12998/wjcc.v2.i8.398]
- 12 符三辉, 田海清. 腹腔镜与开腹胃十二指肠溃疡穿孔修补术的疗效比较. *中国医药导报* 2010; 7: 39-40, 43
- 13 Ueda K, Enomoto S, Maekita T, Ichinose M. [Severe complications in hemorrhagic stomach ulcer in the elderly and the therapeutic measures]. *Nihon Rinsho* 2010; 68: 2106-2110 [PMID: 21061541]
- 14 杨先智, 陈龙宇. 腹腔镜辅助治疗巨大消化性溃疡穿孔53例. *世界华人消化杂志* 2014; 22: 2055-2058
- 15 Ubukata H, Nakachi T, Tabuchi T, Nagata H, Takemura A, Shimazaki J, Konishi S, Tabuchi T. Gastric tube perforation after esophagectomy for esophageal cancer. *Surg Today* 2011; 41: 612-619 [PMID: 21533931 DOI: 10.1007/s00595-010-4476-9]
- 16 张东红, 叶文婧, 任瑞芳. 微创胃十二指肠穿孔修补术与传统开腹术治疗胃穿孔患者临床效果的比较. *世界华人消化杂志* 2014; 22: 2602-2606

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利



个体化健康教育在结肠镜检查肠道准备的效果评价

孟小芬, 项瑜, 季尔丽, 白育花, 薛云珠, 杨荔, 孙云, 逯云

孟小芬, 项瑜, 季尔丽, 白育花, 薛云珠, 杨荔, 孙云, 逯云, 西安交通大学医学院第二附属医院普通外科 陕西省西安市 710004

孟小芬, 副主任护师, 主要从事普外科护理及肠道准备的研究。
 作者贡献分布: 此课题由孟小芬设计; 研究过程中由孟小芬、项瑜、季尔丽、白育花、薛云珠及杨荔实施完成; 数据分析由孙云与逯云完成; 本论文写作由孟小芬与项瑜共同完成。

通讯作者: 项瑜, 护师, 710004, 陕西省西安市西五路157号, 西安交通大学医学院第二附属医院普通外科。

644629858@qq.com

电话: 029-87679246

收稿日期: 2015-02-09 修回日期: 2015-03-19

接受日期: 2015-03-23 在线出版日期: 2015-05-18

Individualized health education improves bowel preparation before colonoscopy

Xiao-Fen Meng, Yu Xiang, Er-Li Ji, Yu-Hua Bai, Yun-Zhu Xue, Li Yang, Yun Sun, Yun Lu

Xiao-Fen Meng, Yu Xiang, Er-Li Ji, Yu-Hua Bai, Yun-Zhu Xue, Li Yang, Yun Sun, Yun Lu, Department of General Surgery, the Second Affiliated Hospital of Medical School, Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710004, Shaanxi Province, China

Correspondence to: Yu Xiang, Primary Nurse, Department of General Surgery, the Second Affiliated Hospital of Medical School, Xi'an Jiaotong University, 157 Xiwu Road, Xi'an 710004, Shaanxi Province, China. 644629858@qq.com

Received: 2015-02-09 Revised: 2015-03-19

Accepted: 2015-03-23 Published online: 2015-05-18

Abstract

AIM: To explore the effect of individualized health education on bowel preparation before colonoscopy.

METHODS: Six hundred and eighteen patients which would accept colonoscopy

were randomly divided into an experimental group ($n = 318$) and a control group ($n = 300$). The experimental group was given individualized health education on the basis of routine health education, and the control group only received routine health education. The clinical parameters, including compliance of patients, intestinal cleanness and partial compliance (including diet, medication dosage, the time of taking medicine, drug combination and the matters needing attention, self-detection) were evaluated between the two groups.

RESULTS: The compliance of patients and intestinal cleaning degree were superior in the experimental group than in the control group with statistical significance ($P < 0.01$). The partial compliance in terms of time of taking medicine was better in the experiment group than in the control group with statistical significance ($P < 0.05$).

CONCLUSION: Individualized health education can improve the compliance of patients undergoing colonoscopy and intestinal cleanliness.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Colonoscopy; Bowel preparation; Health education; Individualized

Meng XF, Xiang Y, Ji EL, Bai YH, Xue YZ, Yang L, Sun Y, Lu Y. Individualized health education improves bowel preparation before colonoscopy. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(14): 2323-2327 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2323.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i14.2323>

背景资料

结肠镜检查前肠道准备的清洁程度直接决定检查的成败, 文献报道肠道清洁度与护理人员在结肠镜检查前护理健康教育有着密切的关系, 以往护理人员在结肠镜检查前针对肠道准备的宣教过于程序化、肠道准备方法缺乏针对性, 不能达到满意的肠道准备效果, 因此, 结肠镜检查患者健康教育尤为重要, 值得探讨。

同行评议者

孙丽娟, 副主任护师, 延边大学附属医院普外一科

■ 研究前沿

目前健康教育在结肠镜检查患者中的应用依旧停留在常规性、程序化的层面, 缺乏针对性, 因此实施针对性强的个体化健康教育, 提高患者遵医嘱依从性, 从而提高检查的成功率和诊断的准确率, 减轻患者的痛苦是目前结肠镜检查亟待解决的问题。

摘要

目的: 探讨个体化健康教育在结肠镜检查前肠道准备的作用效果。

方法: 按照随机数字表法将西安交通大学医学院第二附属医院普通外科618例结肠镜检查患者分为实验组318例和对照组300例, 实验组在常规健康教育基础上进行个体化健康教育, 对照组仅接受常规健康教育, 比较两组患者遵医嘱依从性、肠道清洁度及两组患者部分依从性(包括饮食, 服药中的服药量、服药时间、联合用药及注意事项, 自我检测)差异。

结果: 实验组患者的肠道清洁度优于对照组[308(97.78%) vs 252(84.00%)], 差异具有统计学意义($P < 0.01$); 两组比较实验组患者遵医嘱依从性中完全依从率明显高于对照组[303(96.19%) vs 234(78.00%)], 差异具有统计学意义($P < 0.01$); 部分依从中实验组的服药时间依从性优于对照组[4(33.33%) vs 41(71.95%)], 差异具有统计学意义($P < 0.05$); 饮食、联合用药及注意事项, 自我检测较对照组差异无统计学意义($P > 0.05$)。

结论: 个体化健康教育可以提高结肠镜检查患者的遵医嘱依从性、肠道清洁程度, 有利于肠镜检查顺利进行。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 结肠镜检查; 肠道准备; 健康教育; 个体化

■ 相关报道

个体化健康教育重要性已经越来越受到重视。有文献报道, 肠道清洁度与护理人员在结肠镜检查前护理健康宣教有着密切的关系, 宣教降低了卧床患者的肠道准备失败率, 从26%下降为5%。护理人员在结肠镜检查前针对肠道准备的宣教以往过于程序化、肠道准备方法缺乏针对性、肠道准备过程中疏忽了并发症的预防等, 不能达到满意的肠道准备效果, 导致术前肠道清洁准备不充分, 直接影响检查效果和治疗。

核心提示: 本研究结果显示, 实施个性化健康教育, 通过专职护士对结肠镜检查的患者的全面评估, 建立健康教育卡, 电话随访等方式可有效提高患者的依从性, 从而提高患者的肠道清洁度, 提高肠道准备效果。

孟小芬, 项瑜, 季尔丽, 白育花, 薛云珠, 杨荔, 孙云, 袁云. 个体化健康教育在结肠镜检查肠道准备的效果评价. 世界华人消化杂志 2015; 23(14): 2323-2327 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2323.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i14.2323>

0 引言

肠道准备是结肠镜检查的必备条件^[1], 结肠镜检查前肠道准备的清洁程度直接决定检查的成败^[2], 肠镜检查患者常存在肠道准备依从性差^[3], 致肠道清洁度不理想, 影响检查顺利进

行。肠道清洁度与护理人员在结肠镜检查前护理健康教育有着密切的关系^[4], 肠镜检查前的肠道准备中健康教育是不容忽视的。为了探讨提高结肠镜检查患者的肠道清洁度及依从性的健康教育方式, 对618例结肠镜检查患者随机分为实验组和对照组, 对实验组进行个体化健康教育, 取得了满意效果, 报告如下。

1 材料和方法

1.1 材料 2014-01/2015-01在西安交通大学医学院第二附属医院普通外科预约结肠镜检查的患者618例, 男385例, 女233例; 年龄22-85岁(59.0岁±15.7岁)。纳入标准: 首次行肠镜检查; 小学及以上文化程度; 无肠梗阻、肠炎及严重心肺疾病无法耐受肠镜检查; 无放、化疗史。排除标准: 文盲、智障、聋哑者、胃肠道梗阻、胃潴留、肠穿孔、消化系出血、中毒性肠炎、中毒性巨结肠症或肠扭转、胃肠道穿孔等患者。随机分为实验组318例, 对照组300例, 两组年龄、性别、文化程度、病情方面等比较差异无统计学意义($P > 0.05$), 具有可比性。实验组有3例因无法耐受而退出。

1.2 方法

1.2.1 健康教育: 两组均接受系统的有关结肠镜检查肠道准备的知识宣教, 即专职内镜护士在患者预约肠镜检查时进行指导, 包括结肠镜检查的目的、意义、过程; 清洁肠道的目的及方法; 影响肠道准备的要素; 排便的自我观察, 并发症的预防等方面。患者均掌握了有关内容。分别为两组患者建立档案, 将电话、家庭地址、通讯地址等信息输入电脑^[5]。(1)实验组: 在接受系统的有关结肠镜检查肠道准备的知识宣教的基础上, 患者预约肠镜检查时, 专职护士对患者进行全面评估, 着重了解患者体质、年龄、饮食、排便、作息习惯、文化程度及肠镜检查知识掌握程度, 建立自我管理教育卡^[6]。有组织的管理, 电话随访, 强化肠道准备知识。具体措施: 在每例患者规定服药时间前1 h电话或短信告知, 并有针对性再次强调服药注意事项。对于60岁以上、消瘦、体质较差的患者适当减少药物剂量, 减慢服药速度, 少量多次, 减少患者不适; 肥胖及便秘且体质好的患者增加用药剂量, 按要求尽快喝完规定剂量, 并根据情况联合用药; 对于文化程度较低、肠镜知识掌握程度较差的患者反复讲解,

表 1 两组患者肠道清洁度的比较 $n(\%)$

分组	n	肠道清洁度	
		差(0-4分)	优良(5-9分)
实验组	315	7(2.22)	308(97.78)
对照组	300	48(16.00)	252(84.00)
χ^2 值		33.72	
P值		<0.01	

并增加随访次数; 根据患者的作息习惯安排服药时间. 特殊患者如便秘史患者、老年患者根据需要适当增加随访次数, 并教会家属肠道准备的方法, 患者可随时电话咨询; (2) 对照组: 患者预约肠镜检查时进行常规的健康教育, 讲解肠道准备的饮食、口服泻药或者清洁灌肠的方法及注意事项等. 把肠镜检查须知宣传册发放给患者阅读, 有疑问者, 予以讲解.

1.2.2 评价指标: 肠镜检查时由同一内镜医师与专职护士评定患者的肠道清洁度、患者遵医嘱依从性.

肠道清洁度评定标准: 采用Boston肠道准备评估量表^[7], 将结肠分为三段, 分别为右侧结肠(回盲部、升结肠)、中段结肠(横结肠、降结肠)和左侧结肠(乙状结肠、直肠), 每段结肠评分为3分, 总计9分. 3分: 肠道准备良好, 全肠无粪渣或潴积少量清澈液体, 视野清晰, 不影响进镜及观察; 2分: 肠道准备较好, 可有少量粪渣或潴积较多清澈液体和气泡, 视野尚清, 吸引后不影响观察; 1分: 肠道准备欠佳, 有较多粪便黏附于肠壁或潴积, 有较多浑浊粪便液体, 视野模糊, 影响进镜与肠壁的观察, 有经验者勉强可进回盲部; 0分: 肠道准备不佳, 肠壁积满糊状便或粪水, 很难进镜与观察. 总评分在4分以上者为满意.

患者遵医嘱依从性: 患者遵医嘱依从性是指患者的医疗行为与临床医嘱相符合的程度^[8]. 采用问卷调查法了解患者肠道准备时合理饮食、坚持服药或清洁灌肠及其注意事项、并发病的预防、自我检测等方面执行的情况. 问卷调查表由专职护士采用统一解释语言对患者进行详细讲解, 由患者自行填写. 问卷由科研组参考有关文献自行设计, 内容包括: (1) 合理饮食: 一般患者肠镜检查前1天进无渣饮食, 便秘或有便秘史的患者检查前3天进流食. 所有患者于检查当日早晨禁食至检查完毕; (2)

坚持服药或灌肠: 遵医嘱按时、按量、联合用药, 无漏药现象. 服药或灌肠期间来回走动, 顺时针轻轻按摩腹部, 改善不适, 预防恶心、呕吐、腹痛、腹胀等并发症的发生, 保证药物有效性和安全性; (3) 自我检测: 服药或灌肠后排出水样清便准备结束. 依从性分3种程度: 完全依从、部分依从、不依从. 每项答案均正确者为完全依从, 有一项或以上错误者为部分依从, 每项答案均错误者为不依从.

统计学处理 本资料采用SPSS18.0统计软件进行分析, 两组间率的比较采用 χ^2 检验, $P<0.05$ 为差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 两组患者肠道清洁效果 实验组患者肠道清洁度评分>4分者308例, 对照组>4分者252例, 实验组肠道清洁满意度率高于对照组(97.78% vs 84.00%), 差异具有统计学意义($P<0.01$)(表1).

2.2 两组患者遵医嘱依从性的比较 实验组完全依从者303例, 部分依从者12例, 不依从者0例; 对照组完全依从者234例, 部分依从者57例, 不依从者9例. 两组比较实验组患者完全依从率明显高于对照组(96.19% vs 78.00%), 差异具有统计学意义($P<0.01$)(表2).

2.3 两组患者部分依从情况的比较 实验组服药时间不依从者4例; 对照组服药时间不依从者41例, 两组比较实验组患者服药不依从率明显低于对照组(33.33% vs 71.95%), 差异具有统计学意义($P<0.05$)(表3).

3 讨论

健康教育是指对特殊人群在疾病状态下进行与疾病有关的医学与护理知识的教育^[8], 健康教育直接影响患者的健康信念模式, 正确的健康信念有利于提高患者的依从性. 个性化健康教育是分析不同患者影响肠道准备的不同因素, 给予不同的健康教育方式和内容, 提高

■ 创新亮点

本研究通过对实验组患者在全面评估的基础上针对不同患者不同情况建立自我管理教育卡、电话随访等一系列个性化健康教育, 提高患者的依从性, 达到肠道清洁的效果.

■ 应用要点

对结肠镜检查患者进行个性化的健康教育, 动态了解患者执行计划的情况, 随时指导及调整计划, 有利于提高患者对肠道准备相关知识的了解, 提高患者遵医嘱依从性, 减少并发症的发生, 提高肠镜检查效果. 实施个性化健康教育, 使得健康教育更加系统、连续而有针对性, 研究结果必将广泛应用于胃肠道手术患者的肠道准备中.

■ 名词解释

健康教育: 是指对特殊人群在疾病状态下进行与疾病有关的医学与护理知识的教育, 个体化健康教育是分析不同患者影响肠道准备的不同因素, 给予不同的健康教育方式和内容, 提高患者的依从性, 达到肠道清洁的效果; 患者遵医依从性: 是指患者的医疗行为与临床医嘱相符合的程度, 分3种: 完全依从、部分依从、不依从。每项答案均正确者为完全依从; 有一项及以上错误者为部分依从; 每项答案均错误者为不依从。

表 2 两组患者遵医依从性的比较 [n(%)]

分组	n	依从性		
		完全依从	部分依从	不依从
实验组	315	303(96.19)	12(3.81)	0(0.00)
对照组	300	234(78.00)	57(19.00)	9(3.00)
χ^2 值		46.8758		
P值		<0.01		

表 3 两组患者部分依从情况的比较 [n(%)]

分组	n	饮食不依从	服药不依从				自我检测不依从
			剂量	时间	联合用药	注意事项	
实验组	12	1(8.33)	3(25.00)	4(33.33)	2(16.67)	2(16.67)	0(0.00)
对照组	57	3(5.26)	5(8.77)	41(71.95)	3(5.26)	2(3.51)	3(5.26)

两组服药时间不依从比较, $\chi^2 = 6.510, P < 0.05$ 。

患者的依从性, 达到肠道清洁的效果。个体化健康教育在肠镜检查前肠道准备中能起到协同作用, 提高肠道清洁度, 间接提高结肠镜检查的诊治率。本研究显示: 实验组肠道清洁满意率(97.78%)明显高于对照组(84.00%), 实验组患者完全依从率(96.19%)明显高于对照组(78.00%)。表3两组患者部分依从情况的分析显示: 实验组患者服药时间依从性优于对照组($\chi^2 = 6.510$), 两组之间差异有统计学意义($P < 0.05$)。表明服药时间影响肠道准备效果, 肠道准备的时机比饮食限制更重要^[9]。可见个体化健康教育在结肠镜检查前肠道准备中发挥着积极作用。

护理人员在结肠镜检查前针对肠道准备的宣教以往过于程序化、肠道准备方法缺乏针对性、肠道准备过程中疏忽了并发症的预防等, 不能达到满意的肠道准备效果, 导致术前肠道清洁准备不充分, 直接影响检查效果和治疗。个体化健康教育重要性已经越来越受到重视。有文献报道^[10], 肠道清洁度与护理人员在结肠镜检查前护理健康宣教有着密切的关系, 宣教降低了卧床患者的肠道准备失败率, 从26%下降为5%。护士应遵循循证护理原则, 查阅结肠镜检查相关的文献资料, 掌握结肠镜检查相关内容、清洁肠道方法、影响肠道准备相关因素及导泻药物的性质、适应证、禁忌证、用法用量、不良反应、注意事项及特殊人群的用药等内容。了解患者健康教育需求, 结合医生的诊疗计划^[11], 根据具体情况有针对

性地向患者讲解肠道准备知识, 实施针对性强的个体化健康教育, 提高患者遵医依从性^[12], 从而提高检查的成功率和诊断的准确率, 减轻患者的痛苦。

电话随访方式使健康教育更系统、连续而有针对性^[13], 从而有效提高健康教育质量。通过及时分析不同患者影响肠道准备的因素, 给予不同的健康教育方式^[14]和内容, 正确地结肠镜检查患者进行肠道准备的饮食、用药指导、服药过程中并发症的预防、服药后指导以及教会患者如何判断肠道清洁度等, 改进并逐步规范化, 制定个性化的健康教育计划, 满足患者需求, 提高肠道准备效果。肠道准备过程中强调服药时间的重要性^[15], 告知进行步行锻炼可以改善患者的不适, 保证药物有效性和安全性。

总之, 对结肠镜检查患者进行个体化的健康教育, 动态了解患者执行计划的情况, 随时指导及调整计划, 同时与患者保持密切的联系, 得到患者及其家属的信任与配合, 有利于提高患者对肠道准备相关知识的了解。肠镜检查患者只有遵从医嘱, 科学、合理地进行肠道准备, 才能更好地清洁肠道, 减少并发症的发生, 提高肠镜检查效果, 达到有效的肠道准备目的。实施个体化健康教育, 能促进患者更好地掌握健康教育知识, 对具体的方法与细节有待在实践中进一步完善与改进, 以使其更具科学性与实用性。

4 参考文献

- 1 Brown AR, DiPalma JA. Bowel preparation for gastrointestinal procedures. *Curr Gastroenterol Rep* 2004; 6: 395-401 [PMID: 15341716 DOI: 10.1007/s11894-004-0056-8]
- 2 裴宛琴, 陈星, 毕淑娟, 杨燕, 张爱玲, 刘丽萍. 单人操作结肠镜的护理配合. *国际护理学杂志* 2008; 27: 373-374
- 3 徐建梅, 余争垚, 李红燕. 全程健康教育模式在老年结肠镜肠道准备中的应用. *中国乡村医药* 2014; 10: 87-88, 106
- 4 宋燕, 汪景丽. 结肠镜检查前肠道准备的研究现状和进展. *护士进修杂志* 2011; 26: 2248-2250
- 5 阎成美, 王栩, 谢海英. 电话干预对经皮肝胆道外引流术患者康复及生活质量的影响. *护理管理杂志* 2012; 12: 425-427
- 6 那薇, 张丽芬, 杨小平, 伍翊, 韩卓琳. 护理专科小组的建立与实施效果. *护理管理杂志* 2010; 10: 577-578
- 7 Lai EJ, Calderwood AH, Doros G, Fix OK, Jacobson BC. The Boston bowel preparation scale: a valid and reliable instrument for colonoscopy-oriented research. *Gastrointest Endosc* 2009; 69: 620-625 [PMID: 19136102 DOI: 10.1016/j.gie.2008.05.057]
- 8 叶锦荷, 张志娟. 个性化健康教育对提高新发病2型糖尿病患者依从性的效果. *中华现代护理杂志* 2009; 15: 336-337
- 9 汪静, 杨建锋. 早晨服用复方聚乙二醇电解质散行肠道准备的效果. *医学研究杂志* 2012; 41: 160-164
- 10 Abukhsis G, Mor M, Segal N, Shemesh I, Morad I, Plaut S, Weiss E, Sulkes J, Fraser G, Niv Y. A patient education program is cost-effective for preventing failure of endoscopic procedures in a gastroenterology department. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 1786-1790 [PMID: 11419830 DOI: 10.1016/S0002-9270(01)02435-2]
- 11 何晶梅. 护士随专家出诊对糖尿病患者进行健康教育的方法与效果. *护理管理杂志* 2009; 9: 50-51
- 12 钱红梅, 许建明, 胡乃中, 谢惠君, 张金秀. 两种不同清肠剂在结肠镜检查前肠道准备的比较研究. *护士进修杂志* 2011; 26: 562-564
- 13 陈晓艳, 高晓凤, 陈超, 柴因, 张爱军. 对高血压患者电话随访式健康教育的效果评价. *西部中西医* 2014; 27: 122-124
- 14 吴卸仙. 不同随访方式对脑卒中偏瘫患者日常生活能力和遵医行为的影响. *护理管理杂志* 2013; 13: 653-654
- 15 何丽, 郭秀君, 洪艳燕, 林慧萍, 章秀, 孙敏芝. 结直肠镜检查病人现行肠道准备综合评价. *护理研究* 2013; 27: 3908-3909

■ 同行评价

本文对个性化健康教育在结肠镜检查肠道准备的效果评价进行了论述, 内容较新颖, 具有可读性, 对临床护理具有参考价值。

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》2011年开始不再收取审稿费

本刊讯 为了方便作者来稿, 保证稿件尽快公平、公正的处理, 《世界华人消化杂志》编辑部研究决定, 从2011年开始对所有来稿不再收取审稿费. 审稿周期及发表周期不变。(《世界华人消化杂志》编辑部)

综合干预措施对肾癌术后患者胃肠道功能恢复的影响

谢翠, 赖丽莲

■背景资料

泌尿外科术后患者常因麻醉、牵拉刺激等原因常发生胃肠功能紊乱, 肠蠕动功能降低, 表现为停止排气、排便, 也可出现恶心、呕吐、腹痛、腹胀等症状, 这些均不利于患者术后的康复。

谢翠, 天津医科大学第二医院泌尿外科 天津市 300211
赖丽莲, 厦门市福利中心松柏医院儿科 福建省厦门市 361000
谢翠, 护师, 主要从事泌尿外科的研究。
作者贡献分布: 本文主要由谢翠与赖丽莲共同写作完成。
通讯作者: 谢翠, 护师, 300211, 天津市河西区平江道23号, 天津医科大学第二医院泌尿外科. xcxiecuicui@163.com
电话: 022-88328091
收稿日期: 2015-02-13 修回日期: 2015-03-22
接受日期: 2015-03-25 在线出版日期: 2015-05-18

Effect of comprehensive intervention on recovery of gastrointestinal function in patients with renal cancer after operation

Cui Xie, Li-Lian Lai

Cui Xie, Department of Urologic Surgery, the Second Hospital of Tianjin Medical University, Tianjin 300211, China

Li-Lian Lai, Department of Pediatrics, Songbai Hospital of Xiamen Welfare Center, Xiamen 361000, Fujian Province, China

Correspondence to: Cui Xie, Primary Nurse, Department of Urologic Surgery, the Second Hospital of Tianjin Medical University, 23 Pingjiang Road, Hexi District, Tianjin 300211, China. xcxiecuicui@163.com

Received: 2015-02-13 Revised: 2015-03-22

Accepted: 2015-03-25 Published online: 2015-05-18

■同行评议者

张琳琳, 副教授, 哈尔滨医科大学大庆分校护理学院; 齐向秀, 讲师, 主管护师, 护士长, 中国医科大学附属盛京医院外科; 赫玲玲, 主任护师, 哈尔滨医科大学附属第五医院护理部

Abstract

AIM: To investigate the effect of comprehensive intervention on the recovery of gastrointestinal function in patients with renal cancer after operation.

METHODS: Ninety-eight patients with renal cancer who underwent surgery from January 2013 to October 2014 in Department of Urology

Surgery of the Second Hospital of Tianjin Medical were enrolled and randomly divided into an observation group and a control group, with 49 cases in each group. Patients in the control group were given conventional gastrointestinal intervention. Based on it, cases in the observation group were given comprehensive intervention. The gastrointestinal functional recovery indexes, incidences of gastrointestinal complications, postoperative recovery indexes and patients' nursing satisfaction were compared between the two groups.

RESULTS: The times to recovery of bowel sound (15.95 h \pm 3.73 h vs 18.74 h \pm 4.16 h, $P < 0.001$), first exhaust (27.84 h \pm 6.07 h vs 38.29 h \pm 14.72 h, $P < 0.001$), and first defecation (46.08 h \pm 7.84 h vs 61.23 h \pm 14.10 h, $P < 0.001$), the incidences of gastrointestinal complications including nausea and vomiting (18.4% vs 40.8%, $P < 0.05$), abdominal distension (16.3% vs 34.7%, $P < 0.05$), and belching (12.2% vs 30.6%, $P < 0.05$), the time to ordinary diet (2.60 d \pm 1.47 d vs 3.88 d \pm 1.91 d, $P < 0.001$), wound healing time (6.62 d \pm 2.54 d vs 8.34 d \pm 2.31 d, $P < 0.001$), and hospital stay (10.69 h \pm 2.83 h vs 13.45 h \pm 4.71 h, $P < 0.001$) in the observation group were significantly less than those in the control group, and the rate of cases with first exhaust within 30 h was significantly more than that in the control group (65.3% vs 34.7%, $P < 0.05$). Patients' total satisfactory rate in the observation group was significantly better than that in the control group (79.3% vs 55.1%, $P < 0.05$).

CONCLUSION: Comprehensive intervention could effectively accelerate the recovery of

postoperative gastrointestinal function, promote the postoperative recovery and improve nursing satisfaction in patients with renal cancer.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Comprehensive intervention; Gastrointestinal function; Renal cancer; Operation

Xie C, Lai LL. Effect of comprehensive intervention on recovery of gastrointestinal function in patients with renal cancer after operation. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(14): 2328-2332 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2328.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i14.2328>

摘要

目的: 探讨综合干预对肾癌术后患者胃肠道功能恢复的影响。

方法: 选取2013-01/2014-10于天津医科大学第二医院泌尿外科收治的接受手术治疗98例肾癌患者为研究对象, 按照随机数字表分为观察组和对照组, 两组各49例。对照组患者术后进行常规的胃肠道干预, 观察组在此基础上给予足三里穴位按摩、白细胞增长仪穴位电疗、床上胃肠功能锻炼操、复方丁香开胃贴药丸敷脐等综合干预措施, 比较两组的胃肠功能恢复指标、胃肠道并发症发生率、术后恢复指标、患者对护理过程的满意度。

结果: 观察组的肠鸣音恢复时间($15.95 \text{ h} \pm 3.73 \text{ h}$ vs $18.74 \text{ h} \pm 4.16 \text{ h}$, $P < 0.001$)、首次肛门排气时间($27.84 \text{ h} \pm 6.07 \text{ h}$ vs $38.29 \text{ h} \pm 14.72 \text{ h}$, $P < 0.001$)、术后首次排便时间($46.08 \text{ h} \pm 7.84 \text{ h}$ vs $61.23 \text{ h} \pm 14.10 \text{ h}$, $P < 0.001$)、恶心呕吐(18.4% vs 40.8% , $P < 0.05$)、腹胀(16.3% vs 34.7% , $P < 0.05$)、嗝气(12.2% vs 30.6% , $P < 0.05$)等各胃肠道并发症的发生率、普通饮食时间($2.60 \text{ d} \pm 1.47 \text{ d}$ vs $3.88 \text{ d} \pm 1.91 \text{ d}$, $P < 0.001$)、切口愈合时间($6.62 \text{ d} \pm 2.54 \text{ d}$ vs $8.34 \text{ d} \pm 2.31 \text{ d}$, $P < 0.001$)、住院时间($10.69 \text{ h} \pm 2.83 \text{ h}$ vs $13.45 \text{ h} \pm 4.71 \text{ h}$, $P < 0.001$)均显著少于对照组, 且30 h内排气人数比例(65.3% vs 34.7% , $P < 0.01$)显著多于对照组。观察组患者的总满意率均显著优于对照组(79.3% vs 55.1% , $P < 0.05$)。

结论: 综合干预措施可有效加快肾癌术后患者的胃肠功能的恢复, 促进术后康复, 提高护理满意度, 值得临床推广。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 综合干预; 胃肠功能; 肾癌; 手术

核心提示: 足三里穴位按摩、白细胞增长仪穴位电疗、床上胃肠功能锻炼操、药丸贴服等综合干预措施能促进肾癌术后患者的胃肠功能运动和气血运行, 有助于病情的早日康复, 减少治疗成本, 提高患者满意度, 改善医患关系。

谢翠, 赖丽莲. 综合干预措施对肾癌术后患者胃肠道功能恢复的影响. *世界华人消化杂志* 2015; 23(14): 2328-2332 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2328.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i14.2328>

0 引言

泌尿外科术后患者常因麻醉、牵拉刺激等原因发生胃肠功能紊乱, 肠蠕动功能降低, 表现为停止排气、排便, 也可出现恶心、呕吐、腹痛、腹胀等症状, 这些均不利于患者术后的康复。如何尽早恢复患者的胃肠道功能, 促进自主排气、排便, 减少并发症的发生, 促进患者早日康复是泌尿外科的医护人员值得探讨的问题。近年来越来越多的研究^[1-3]开始关注穴位针刺治疗对胃肠功能的影响, 天津医科大学第二医院泌尿外科采用足三里按摩、白细胞增长仪穴位电疗、床上胃肠功能锻炼操、药丸贴服等综合干预的方法来促进肾癌术后患者的胃肠道功能恢复, 效果令人满意, 现将结果报道如下。

1 材料和方法

1.1 材料 选取2013-01/2014-10于泌尿外科收治的接受手术治疗98例肾癌患者为研究对象, 纳入标准: (1)术后病理学检查证实为肾细胞癌; (2)手术采用全麻, 且为开放性手术; (3)临床资料完整可靠。排除标准: (1)TNM分期IV期; (2)合并严重的心、脑、肝等其他器官疾病; (3)术后出现大出血、吻合口瘘等并发症。按照随机数字表分为观察组和对照组, 两组各49例。观察组中男32例, 女17例, 年龄28-71岁, 平均 $52.6 \text{ 岁} \pm 8.7 \text{ 岁}$; 病理类型: 肾透明细胞癌39例, 乳头状肾癌6例, 其他4例; TNM分期: I期34例、II期9例、III期6例; 手术类型: 根治性肾切除术41例、保留肾单位手术8例。对照组中男30例, 女19例, 年龄29-73岁, 平均 $53.5 \text{ 岁} \pm 9.3 \text{ 岁}$; 病理类型: 肾透明细胞癌38例、乳头状

■ 研究前沿

如何尽早恢复患者术后的胃肠道功能, 促进自主排气和排便, 减少并发症的发生是泌尿外科的医护人员值得探讨的问题。近年来越来越多的研究开始关注祖国医学中穴位按摩对术后胃肠功能的影响, 但方法较为单一, 效果不是特别理想。

■ 相关报道

Luo等通过测压法同样发现足三里穴位的电针治疗可显著促进结肠蠕动。吴日英等人的研究结果表明术后早期进行运动促进全身血液循环, 对行气导滞具有防治作用, 促进了术后胃肠蠕动。

创新亮点

针对术后患者的胃肠功能障碍问题, 以往的研究多采用单一的干预方法进行防治, 但本研究采用足三里穴位按摩、白细胞增长仪穴位电疗、床上胃肠功能锻炼操、药丸贴服等综合干预措施, 结果证实其能明显促进胃肠功能恢复, 促进疾病康复。

应用要点

本研究具有很高的实用价值, 肾癌术后患者常因麻醉、牵拉刺激等原因发生胃肠功能紊乱, 肠蠕动功能降低, 不利于患者术后的康复, 故采用干预措施促进胃肠功能恢复具有重要意义。

表 1 两组患者的胃肠道恢复功能指标比较 (n = 49)

分组	肠鸣音恢复时间(h)	首次肛门排气时间(h)	术后30 h内排气人数n(%)	首次排便时间(h)
观察组	15.95 ± 3.73	27.84 ± 6.07	32(65.3)	46.08 ± 7.84
对照组	18.74 ± 4.16	38.29 ± 14.72	17(34.7)	61.23 ± 14.10
t/χ ² 值	t = 3.495	t = 4.594	χ ² = 9.184	t = 6.573
P值	<0.001	<0.001	0.002	<0.001

肾癌6例、其他5例; TNM分期: I期32例、II期10例、III期7例; 手术方法: 根治性肾切除术44例、保留肾单位手术5例。两组的性别、年龄、病情、手术等资料方面比较, 差异无统计学意义(P>0.05), 具有可比性。

1.2 方法 全部患者均根据术前检查确定手术方案, 对照组术后进行常规治疗和护理, 如术后早期活动四肢、勤翻身, 在胃肠功能未恢复前禁食、补液, 并根据情况给予营养支持, 观察组在此基础上给予胃肠道的综合干预措施, 所有措施均在术后第2天开始同时应用, 具体如下。

1.2.1 足三里穴位按摩: 让患者平卧于病床上, 双腿伸直, 责任护士用大拇指的指腹放在一侧的足三里区(小腿外侧的犊鼻下3寸)进行点按和揉动, 直至患者感到局部的酸、胀、麻为止, 然后用同样方法按摩对侧的足三里穴, 每次按摩约持续5 min, 3次/d, 注意取穴的准确性、手法的正确性, 根据患者按摩过程中的感受来调整力度。

1.2.2 白细胞增长仪穴位电疗: 责任护士采用深圳中坚科技有限公司生产SPWA型白细胞增长仪进行穴位的电疗, 在双侧的内庭穴(足背第2、3跖骨结合部前方凹陷处)和足三里穴贴上电极片, 打开白细胞增长仪的电源开关后把两组输出电极分别放在电极片上, 逐渐增加电压和频率, 直到患者感到疼痛为止, 电压多为17-65 V, 频率多为19-70 Hz, 45 min/次, 2次/d, 直至自主排气为止。

1.2.3 床上胃肠功能锻炼操: 对于术后完全清醒, 但未能下床运动的患者, 可由责任护士指导其进行锻炼操来促进胃肠功能恢复, 包括上肢运动(两手同时伸直、握拳, 重复做4个八拍, 顺、逆时针转腕各做4个八拍, 屈腕重复做4个八拍)以及下肢运动(全部脚趾并拢、伸直, 重复做4个八拍, 顺、逆时针转踝各做4个八拍, 屈踝重复做4个八拍; 屈、伸膝重复做4个八拍)。锻炼过程中要高度集中注意力, 动作要适

当放缓, 尽可能用力, 1个动作约持续3 s, 尽可能把每个动作都做到位, 1-3个轮回/次, 5次/d, 直至自主排气为止。

1.2.4 药丸贴服: 在患者返回病房6 h后, 若其生命体征稳定, 责任护士可将复方丁香开胃贴药丸放在胶布护圈内, 注意将药芯对准脐部, 每个药丸贴使用24 h后去除, 间隔1 h后继续使用第2贴, 直至自主排气为止。

1.2.5 观察指标: 以患者手术结束即刻开始计时, 记录两组患者的肠鸣音恢复时间, 每4 h由同一医师进行全腹部听诊, 发现肠鸣音≥3次/min即可认为肠鸣音恢复, 并记录患者的首次肛门排气时间、术后30 h内排气人数及首次排便时间。记录全部患者术后有无发生恶心、呕吐、腹胀、嗝气等胃肠功能障碍症状。比较两组的普通饮食时间、切口愈合时间和住院时间等术后恢复指标。出院时采用天津医科大学第二医院自制的患者满意度调查表进行评价其对护理过程的满意度, 评价可选结果包括非常满意、满意、一般、不满意、非常不满意, 计算两组的总满意率 = (非常满意的例数+满意的例数)/总例数, 比较两组的满意度分布情况及总满意率。

统计学处理 所有资料均采用SPSS18.0统计学软件进行统计分析, 计数资料采用χ²检验, 计量资料以mean ± SD表示, 用t检验, P<0.05为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组的胃肠道功能恢复指标比较 观察组的肠鸣音恢复时间、首次肛门排气时间、术后首次排便时间均显著少于对照组, 且30 h内排气人数显著多于对照组, 差异具有统计学意义(P<0.05)(表1)。

2.2 两组的胃肠道并发症发生率比较 观察组的各胃肠道并发症的发生率均显著低于对照组, 差异具有统计学意义(P<0.05)(表2)。

2.3 两组的术后恢复指标比较 观察组的普通饮

表 2 两组患者的胃肠道并发症发生率比较 ($n = 49, n(\%)$)

分组	恶心、呕吐	腹胀	暖气
观察组	9(18.4)	8(16.3)	6(12.2)
对照组	20(40.8)	17(34.7)	15(30.6)
χ^2 值	5.926	4.350	4.909
P 值	0.015	0.037	0.027

■ 名词解释

足三里穴: 属于足阳明胃经, 位于小腿外侧, 犊鼻下3寸, 犊鼻与解溪连线上, 对该穴进行按摩、针刺、电疗等可促进胃肠蠕动, 主治胃痛、呃逆、腹胀等疾病。

表 3 两组患者的术后恢复指标比较 ($n = 49, \text{mean} \pm \text{SD}, d$)

分组	普通饮食时间	切口愈合时间	住院时间
观察组	2.60 ± 1.47	6.62 ± 2.54	10.69 ± 2.83
对照组	3.88 ± 1.91	8.34 ± 2.31	13.45 ± 4.71
t 值	3.718	3.507	3.516
P 值	<0.001	<0.001	<0.001

表 4 两组患者的护理满意度调查结果比较 ($n = 49, n(\%)$)

分组	非常满意	满意	一般	不满意	非常不满意	总满意率
观察组	28(57.1)	11(22.4)	6(12.2)	4(8.2)	0(0)	39(79.6)
对照组	17(34.7)	10(20.4)	9(18.4)	7(14.3)	6(12.2)	27(55.1)
χ^2 值			10.155			6.682
P 值			0.038			0.010

食时间、切口愈合时间、住院时间均显著少于对照组, 差异具有统计学意义($P < 0.05$)(表3)。

2.4 两组患者的护理满意度调查结果比较 观察组患者的护理满意度、总满意率均显著优于对照组, 差异具有统计学意义($P < 0.05$)(表4)。

3 讨论

有研究^[4]报道如果术后胃肠功能长时间降低, 容易使胃肠膜受到损伤, 反过来增加胃肠内的压力, 肠麻痹也更严重, 继续发展下去可导致机体菌群移位, 引发全身炎症反应, 故术后应尽快恢复胃肠功能, 加强胃肠蠕动, 减少术后并发症的发生风险, 促进疾病康复。中医认为术后的胃肠功能降低主要是由于手术损伤了患者的元气, 气流通不畅, 导致脏腑功能紊乱, 从而出现术后腹胀。足三里穴属于足阳明胃经, 是临床上常用的保健要穴, 近年来越来越多的学者开始关注该穴的功能及其机制^[5-8]。以往的研究^[9-11]报道按摩足三里穴不仅可以加强胃肠道的收缩, 促进胃肠蠕动, 并且可刺激经络感应, 疏通经气, 促进血液循环。彭秀晴等^[12]对泌尿外科手术后患者的双侧足三里穴位进

行早、中、晚各按摩1次, 显著降低了术后肛门排气时间, 促进肠蠕动。Luo等^[13]通过测压法同样发现足三里穴位的电针治疗可显著促进结肠蠕动。本研究还采用白细胞增长仪对足三里穴和内庭穴进行电疗, 内庭穴同样属于足阳明胃经, 电疗该穴同样具有治疗腹胀、胃痛、呕吐、腹泻等胃肠病证。白细胞增长仪通过皮肤直接用电流刺激穴位, 调整机体功能紊乱, 其疗效与传统的电针治疗类似, 且减少了患者因针刺带来的痛苦^[14]。人体的足部有众多与人体各器官相对应的反射区, 通过按压这些反射区, 可达到促进血液循环、调节机体各部分机能的作用, 因此通过足部穴位的按摩与电疗有助于术后胃肠功能的早日恢复, 减少肛门排气时间。

本研究还指导患者进行床上胃肠功能锻炼, 多个关节的活动及肌肉的伸缩可通过挤压来刺激合谷、足三里、内庭、内关等相关的穴位, 从而起到促进气血运行的作用, 促进胃肠功能的早日恢复。吴日英等^[14]的研究表明术后早期进行运动具有调和气血、活血化瘀的功效, 通过运动促进全身血液循环, 对行气

同行评价

本研究内容丰富, 结果可靠, 有良好的可读性.

导滞具有防治作用, 促进了术后胃肠蠕动. 按摩内关穴具有调节胃肠运动的作用, 抑制胃酸分泌, 常用于胃痛、呃逆、恶心、呕吐等胃疾. 此外, 本研究还采用复方丁香开胃贴药丸贴于脐部, 可促进胃肠功能恢复及改善微循环, 并且这种脐部贴服的方式可促进胃肠功能恢复的药物通过神阙穴达到全身的各个经络, 避免肝脏对药物的清除作用, 减少胃肠道对药物的干扰, 增加了其的疗效. 李孟喜等^[15]采用了3种不同干预方法对泌尿外科老年手术患者的胃肠道功能恢复方法的作用, 结果表明, 与热敷和芒硝外敷相比, 将复方丁香开胃贴敷于脐部能显著促进经腹部手术患者的胃肠道功能恢复, 缩短了首次排气和排便时间. 本研究结果表明, 观察组的各胃肠功能恢复指标均优于对照组, 故与常规治疗和护理相比, 综合干预方案可显著促进胃肠功能恢复, 减少排气和排便时间. 观察组患者的各胃肠道并发症的发生率均显著低于对照组, 故综合干预措施有助于调整胃肠运动, 促进胃肠蠕动. 观察组患者的术后恢复指标、患者满意度均优于对照组, 故综合干预措施不仅能促进胃肠功能运动, 也能促进气血运行, 调节机体各部分机能, 有助于病情的早日康复, 减少医疗成本, 提高患者满意度, 改善医患关系.

4 参考文献

1 Ma CY, Huang Q, Wan WJ, Zhou L, Tang L, Wang YF, Luo QQ, Zhang T, Wang Y. [Effects of syndrome-differentiation acupuncture on life quality in patients with functional dyspepsia]. *Zhongguo Zhenjiu* 2014; 34: 125-129 [PMID: 24796045]

2 Li DD, Yue ZH, Xu LC, Xie T, Hu GZ, Yang J. [Clinical evaluation study on long-term effect of acupuncture with pattern/syndrome differentiation on functional dyspepsia]. *Zhongguo Zhenjiu* 2014; 34: 431-434 [PMID: 25022109]

3 吴玲玲, 林征. 针刺治疗胃食管反流病的研究进展. *世界华人消化杂志* 2014; 22: 5631-5635

4 陆金英. 穴位按摩联合足浴对肠癌术后患者肠蠕动恢复的影响. *护理学报* 2010; 17: 61-62

5 Song XJ, Luo MF, Jiang J, Zhang JL. [Effects of electroacupuncture stimulation of "Zusanli" (ST 36) on the regional vascular intercellular Adhesion Molecule-1 mRNA expression and mast cell activity in normal rats]. *Zhen Ci Yan Jiu* 2014; 39: 461-465 [PMID: 25632570]

6 Yu LL, Li L, Qin QG, Ben H, Rong PJ, Zhu B. [Colorectal nociceptive signal input facilitates impact of acupoint stimulation of "Zusanli" (ST 36) on electrical activities of wide dynamic range neurons in lumbar spinal cord in rats]. *Zhen Ci Yan Jiu* 2014; 39: 390-395 [PMID: 25518114]

7 Song Q, Hu S, Wang H, Lv Y, Shi X, Sheng Z, Sheng W. Electroacupuncture at Zusanli point (ST36) attenuates pro-inflammatory cytokine release and organ dysfunction by activating cholinergic anti-inflammatory pathway in rat with endotoxin challenge. *Afr J Tradit Complement Altern Med* 2014; 11: 469-474 [PMID: 25435635]

8 Zhang L, Wang H, Huang Z, Shi X, Hu S, Gaischek I, Litscher D, Wang L, Litscher G. Inhibiting effect of electroacupuncture at zusanli on early inflammatory factor levels formed by postoperative abdominal adhesions. *Evid Based Complement Alternat Med* 2014; 2014: 950326 [PMID: 25197314 DOI: 10.1155/2014/950326]

9 Wang SY, Zhang D, Tang LM, Li SY, Wen M, Song XJ. Effects of Electroacupuncture Stimulation at "Zusanli" Acupoint on Hepatic NO Release and Blood Perfusion in Mice. *Evid Based Complement Alternat Med* 2015; 2015: 826805 [PMID: 25649678 DOI: 10.1155/2015/826805]

10 蓝旭. 快针针刺足三里对腹部非胃肠手术患者术后胃肠功能恢复的影响. 北京中医药大学, 2014

11 陈艳, 刘诗. 电针足三里对胃肠功能性疾病作用的研究进展. *世界华人消化杂志* 2011; 19: 705-709

12 彭秀晴, 李雅静, 卢金菊. 泌尿外科术后足三里按摩促进胃肠功能恢复的临床研究. *河北医药* 2009; 31: 191-192

13 Luo D, Liu S, Xie X, Hou X. Electroacupuncture at acupoint ST-36 promotes contractility of distal colon via a cholinergic pathway in conscious rats. *Dig Dis Sci* 2008; 53: 689-693 [PMID: 17768682 DOI: 10.1007/s10620-007-9929-7]

14 吴日英, 黄英隆, 黄静芳, 陈兰, 左红群, 高洁. 胃肠肿瘤病人术后两种促进胃肠功能恢复方法的效果观察. *护理研究* 2014; 28: 2741-2742

15 李孟喜, 郑瑾, 吴巍巍, 李静昭. 泌尿外科老年手术病人应用3种促进胃肠功能恢复方法的有效性比较. *护理研究* 2014; 28: 3860-3863

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利



南宁市35岁以下青年肠易激综合征患病情况及影响因素

梁惠萍, 李致忠, 刘春斌, 梁谷, 郑琴芳, 梁列新

梁惠萍, 李致忠, 刘春斌, 梁谷, 广西卫生职业技术学院医学系 广西壮族自治区南宁市 530021

郑琴芳, 梁列新, 广西壮族自治区人民医院消化内科 广西壮族自治区南宁市 530021

梁惠萍, 讲师, 主要从事慢性疾病防治的研究。

广西自然科学基金资助项目, No. 2011GXNSFA018254

作者贡献分布: 梁惠萍负责数据收集、分析及论文撰写; 李致忠进行数据分析; 刘春斌进行了论文写作指导; 梁谷负责课题设计、组织实施; 梁列新进行了课题设计的指导; 郑琴芳参加调查。

通讯作者: 梁谷, 教授, 530021, 广西壮族自治区南宁市桃源路37号, 广西卫生职业技术学院医学系. liangu@126.com
 电话: 0771-2853632

收稿日期: 2015-02-12 修回日期: 2015-03-26

接受日期: 2015-04-04 在线出版日期: 2015-05-18

Prevalence of and risk factors for irritable bowel syndrome among young adults below the age of 35 in Nanning

Hui-Ping Liang, Zhi-Zhong Li, Chun-Bin Liu, Gu Liang, Qin-Fang Zheng, Lie-Xin Liang

Hui-Ping Liang, Zhi-Zhong Li, Chun-Bin Liu, Gu Liang, Department of Medicine, Guangxi Medical College, Nanning 530021, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Qin-Fang Zheng, Lie-Xin Liang, Department of Gastroenterology, the People's Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region, Nanning 530021, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Supported by: the Guangxi Provincial Natural Science Foundation, No. 2011GXNSFA018254

Correspondence to: Gu Liang, Professor, Department of Medicine, Guangxi Medical College, 37 Taoyuan Road, Nanning 530021, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China. liangu@126.com

Received: 2015-02-12 Revised: 2015-03-26

Accepted: 2015-04-04 Published online: 2015-05-18

Abstract

AIM: To investigate the prevalence of and risk factors for irritable bowel syndrome (IBS)

among young adults below the age of 35 in Nanning, Guangxi, to provide a reference for the prevention and control of this disease.

METHODS: A total of 1214 subjects below the age of 35 from five urban areas of Nanning were interviewed face-to-face by using a questionnaire survey designed according to Roman III Diagnosis Standard and relevant epidemiological factors, in order to investigate the prevalence of and risk factors for IBS among young adults in Nanning.

RESULTS: A total of 63 cases of IBS were detected in the survey. The prevalence of IBS among young adults below the age of 35 was 5.19%. The prevalence of IBS was significantly different in different urban areas and occupations, and was significantly higher in students than in on-the-job personnel ($P < 0.05$). Univariate analysis showed that eating cold food, spicy food, fruits, dairy products and other factors such as catching a cold, fatigue, poor mood, and spirit boost in the respondents were significantly associated with IBS ($P < 0.05$). Multivariate logistic regression analysis showed that cold food and fruits were independent risk factors for IBS among young adults in Nanning, with the odds ratio (OR) values of 2.255 and 2.076, respectively ($P < 0.05$).

CONCLUSION: The prevalence of IBS among young adults below the age of 35 years in Nanning is 5.19%. Cold food and fruits are independent factors for this disease.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

背景资料

肠易激综合征 (irritable bowel syndrome, IBS) 是最为常见的一种功能性胃肠道疾病, 在全球, IBS大约影响着5%-20%人群。该病患者症状缓解率低, 病程较长, 医疗卫生服务费用巨大, 患者的生活质量下降, 因此预防和控制该病极为重要。

同行评议者

王学美, 研究员, 北京大学第一医院中西医结合研究室

■ 研究前沿

不同的社会文化背景、年龄及生活习惯会导致不同的患病率, 了解本地区青年人群的患病率和一些影响因素的信息, 可为IBS的防治提供有针对性的建议, 改善IBS患者的临床症状, 提高其的生活质量。

Key Words: Irritable bowel syndrome; Rome III criteria; Epidemiology; Risk factors

Liang HP, Li ZZ, Liu CB, Liang G, Zheng QF, Liang LX. Prevalence of and risk factors for irritable bowel syndrome among young adults below the age of 35 in Nanning. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(14): 2333-2340 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2333.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i14.2333>

摘要

目的: 调查广西南宁市35岁以下青年肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)的患病情况及患病的影响因素, 为提高本地区IBS的防治水平提供参考。

方法: 采用依据罗马Ⅲ IBS诊断标准并结合IBS相关流行病学因素设计的调查问卷对南宁市5个城区1214名35岁以下青年进行面访式调查, 了解南宁市青年人群IBS患病率, 并对其患病的影响因素进行分析。

结果: (1)63例诊断为IBS, 南宁市35岁以下青年IBS患病率为5.19%; (2)该人群患病情况在不同城区及职业差异有统计学意义, 在校学生IBS的患病率明显高于在职人员($P<0.05$), 被调查者是否存在喜食生冷食品、辛辣食物、水果、乳制品等饮食因素及受凉、劳累、情绪不佳、精神刺激等其他相关因素的患病率差异有统计学意义($P<0.05$), 将可能与青年IBS患者发病有关的因素纳入多因素Logistic回归方程, 结果提示, 喜食生冷食品、水果是影响南宁市青年人群发生IBS的主要因素, 其比值比(odds ratio, OR)值分别为2.255及2.076($P<0.05$)。

结论: 南宁市35岁以下青年IBS患病率为5.19%。喜食生冷食品、水果是其患病的影响因素。

© 2015年版版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 肠易激综合征; 罗马Ⅲ标准; 流行病学; 影响因素

核心提示: 南宁市35岁以下青年人群肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)的患病率为5.19%, 研究显示, 喜食生冷食品、水果是影响当地青年人群发生IBS的主要因素, 限制生冷食品、水果的摄入, 对于控制IBS的发生有一定的意义。

梁惠萍, 李致忠, 刘春斌, 梁谷, 郑琴芳, 梁列新. 南宁市35岁以下青年肠易激综合征患病情况及影响因素. *世界华人消化杂志* 2015; 23(14): 2333-2340 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2333.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i14.2333>

0 引言

肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)是一种常见的功能性胃肠病(functional gastrointestinal disorder, FGIDs), 他的特点是患者存在缺乏形态学及化学异常的慢性、复发性的腹痛或腹部不适, 且伴有排便习惯的改变及便后症状改善的情况。近年来, IBS被认为是全球发病率最高的一种功能性疾病, 其患病率约为5%-15%^[1]。课题组^[2]曾就广西南宁市居民IBS的患病情况进行了流行病学调查, 结果提示, 在本地区IBS的总体患病率为6.53%。性别、经常情绪不佳以及喜食腌制海产品、生冷食物、水果、乳制品等饮食因素等是本地区IBS患病的主要影响因素。有研究^[3]表明IBS多见于年龄小于50岁人群。青年人的生活方式及学习工作压力均有别于中老年人, 由于地域、文化及采用的IBS诊断标准的不同, 国内外对青年人IBS的患病情况及患病的影响因素的研究结果亦不尽相同。本研究采用罗马Ⅲ标准针对本地区年龄在35岁以下的青年人IBS的患病情况及其影响因素进行分析, 旨在更好地为制定本地区针对青年人IBS防治的宣传教育提供依据。

1 材料和方法

1.1 材料 2011-05/2013-05在南宁市区中的五个城区中分别抽取一个社区进行多阶段随机(单纯随机、分层、整群)抽样。被调查者需具有正常的智力, 能够进行语言交流, 能自我完成或在研究人员的协助下完成问卷, 最终回收有效问卷2773份, 其中被调查者年龄为18-35岁的为1214份, 占56.22%。

1.2 方法 问卷依据罗马Ⅲ IBS诊断标准^[4]并结合IBS相关流行病学因素设计。调查项目包括被调查者的性别、职业、年龄等基本情况属性及生活、饮食习惯、消化系统症状等内容。调查人员均是经过严格调查培训的社区医生、医学生和课题组成员, 由居委会工作人员、小区保安及村干部带领, 逐门逐户进行问卷调查。每地时间控制在1 mo内。调查方式是采用由调

查人员在现场指导下被调查者填写问卷或访谈后进行详细记录。问卷回收后由专人审核并剔除不完整及可疑问卷。对筛查中疑似IBS患者,必要时动员其到附近三甲医院门诊作进一步精查,精查项目包括问诊、体格检查、化验检查(血、尿、粪便常规,粪潜血、虫卵、肝功能、血沉等),必要时行腹部B超,纤维结肠镜检查,以排除器质性病变。

1.2.1 诊断及排除标准:采用罗马III诊断标准^[4]:反复发作的腹部不适或疼痛,最近3 mo内至少有3 d/mo出现症状,并有以下2条或2条以上:(1)排便后症状有所好转;(2)发作时伴有排便频率改变;(3)发作时伴有大便性状改变,诊断前症状出现至少6 mo。排除标准:甲亢、慢性胰腺炎等可导致大便次数和性状改变的疾病;消化性溃疡;腹部手术;进展性肝病、肾病或肿瘤等严重疾病患者。

1.2.2 评价指标:以患病率(%)说明IBS在人群中发生情况,以比值比(odds ratio, OR)表示患病影响因素对IBS患病的危险性。

统计学处理 调查资料利用EpiData3.1建立数据库,使用SPSS17.0统计软件进行统计处理与分析。定性(计数)资料用率(%)描述,组间比较采用Pearson χ^2 检验,利用Logistic回归对IBS的相关因素进行多因素分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 调查的一般情况 本次调查共收集到有效问卷2773份,其中符合罗马III诊断标准的IBS患者为181人,整体人群的患病率为6.53%。其中18-35岁的青年人为1214人,占56.22%,诊断为IBS患者为63人,南宁市年龄 ≤ 35 岁的青年人患病率为5.19%,患病率低于整体人群及年龄 > 35 岁的中老年人,且差异有统计学意义($\chi^2 = 6.334, P = 0.012$)。

2.2 被调查者的一般情况属性对患病率的影响 调查结果显示,本地区青年人群中IBS的患病情况在不同年龄分组、性别、民族及婚姻状况差异无统计学意义;而不同城区及职业的患病情况存在明显差异有统计学意义,良庆区青年居民患病率高于其他城区,学生患病率显著高于在职人员,且差异有统计学意义($P < 0.05$)(表1)。

2.3 被调查者生活习惯及饮食因素与患病率的

相关性 不同生活习惯及饮食因素下IBS患病情况如表2。结果显示:吸烟、喝茶、主食、腌制品、腌海产品、鲜海产品、酸制食品、饮酒与IBS患病无联系($P > 0.05$)。而生冷食品、辛辣食物、水果、乳制品、受凉、劳累、情绪不佳、精神刺激与IBS患病有联系($P < 0.05$)。

2.4 IBS患病多因素Logistic回归分析 将与IBS患病有联系的因素—职业、喜食生冷食品、辛辣食物、水果、乳制品、受凉、劳累、情绪不佳、精神刺激作为自变量,是否患IBS作为因变量进行Logistic回归分析。结果如表3,可知,喜食生冷食品、水果是影响南宁市青年人群发生IBS的主要危险因素($P < 0.05$)。

3 讨论

IBS是人类常见的功能性疾病之一,虽并不危及生命,但其具有反复发作的特点。因其病因尚未明确,治疗上仅能对症治疗,患者的生活质量、工作效率受到严重影响^[5]。由于很多人对IBS了解的局限性,从而导致部分患者因IBS症状的不断出现而盲目就诊,造成不必要的医学资源浪费和自身健康损害^[6,7]。了解不同地区及人群IBS患病的情况及影响因素尤为重要。IBS有着较高的患病率,尤其是在西欧和北美^[8]。据文献^[9]总结目前IBS全球患病率为11.2%,不同的遗传因素、社会文化背景、年龄及生活方式会导致不同的患病率,中国IBS的患病率为4.60%-5.67%,而在广西南宁市城区其总患病率为6.53%^[2,10]。一项荟萃分析^[9]表明,IBS的患病率随着年龄的增长而出现小幅下降,但观察到的差异没有统计学意义。闫志辉等^[11]针对医院门诊IBS患者的构成情况进行调查发现, < 30 岁的IBS患者构成明显低于 ≥ 30 岁的患者。40-50岁患者的构成比高达29.73%,考虑与该年龄组的患者工作、家庭压力较大及因更关注自身健康而选择到医院就诊有关,本研究提示,本地区 ≤ 35 岁的青年人群IBS的患病率低于总体及 > 35 岁的人群,为5.19%,但由于这部分人群的工作、学习压力巨大,生活相对不稳定且疾病迁延不愈对患者的影响时间长,及时诊断并了解其患病的相关因素并进行针对性的健康教育尤为重要。

本研究提示,在青年人群组,不同民族、婚姻状况、文化程度对IBS的患病率无明显影响,与国内的研究^[12]结果相似。但诸多研究^[2,13]

■ 相关报道

IBS有着较高的患病率。据文献总结目前IBS全球患病率为11.2%,中国IBS的患病率为4.60%-5.67%,而在广西南宁市城区其总患病率为6.53%。IBS的患病相关因素或病理生理学基础主要与胃肠动力学异常、肠道感染、菌群失调、内脏的高敏感性及相关心理、精神障碍有关。最近,食物在IBS的作用越来越受到关注。

创新盘点

青年人的生活方式及学习工作压力均有别于中老年人,且疾病迁延不愈对患者的影响时间长,及时诊断并了解其患病的影响因素并进行针对性的健康教育尤为重要.

表 1 南宁市年龄≤35岁的青年人IBS的患病情况

基本项目	调查人数(n)	患病人数(n)	患病率(%)	χ^2 值	P值
城区				13.131	0.011
江南区	118	3	2.54		
青秀区	574	36	6.27		
兴宁区	298	6	2.01		
西乡塘区	123	9	7.32		
良庆区	101	9	8.91		
年龄分组(岁)				0.383	0.826
<25	572	31	5.42		
25-29	332	18	5.42		
30-35	310	14	4.52		
性别				1.184	0.277
男	484	21	4.34		
女	730	42	5.75		
民族				0.472	0.492
汉族	701	39	5.56		
少数民族	513	24	4.68		
婚姻				1.070	0.301
单身	734	42	5.72		
已婚	480	21	4.38		
文化程度				1.907	0.167
中学(专)及以下	446	18	4.04		
大学	768	45	5.86		
职业				12.482	0.000
学生	193	20	10.36		
在职	1021	43	4.21		

IBS: 肠易激综合征.

表明, IBS患者中女性的患病率高于男性. 考虑与女性由于对压力的应对能力、性格及疼痛阈值的因素而导致其对慢性、持续性的痛感更为明显等因素有关, 本研究发现, 在35岁以下的青年人群中, 女性的IBS患者率虽略高于男性, 但其差异并无统计学意义. 我们考虑, 这或许与在青年人群中, 男性与女性的压力应对能力、性格及疼痛阈值等因素的差异并不如中老年人明显有关. 近来, 一项针对北京医学生的研究^[14]显示, 中国医学生IBS的患病率为33.3%, 而德国的一项关于大学生IBS患病率的调查表明, 其IBS的患病率为18.1%^[15]. 本研究发现, 在青年人群中, 学生的患病率虽然明显高于在职人员(10.36% vs 4.21%)且明显高于本地区总体的患病率. 但将职业因素纳入Logistic回归模型后, 结果提示, 是否是学生的职业因素并非青年人IBS患病的主要危险因素, 我们认为, 学生患病率明显高于在职人员的原因固

然与他们缺乏自我调节与适应能力及该人群的学习压力较大有关, 而更重要的因素是他们可能具有更为相似的生活、饮食习惯等IBS的患病危险因素从而导致该人群成为IBS的高发人群.

目前普遍认为, IBS的患病相关因素或病理生理学基础主要与胃肠动力学异常、肠道感染、菌群失调、内脏的高敏感性及心理、精神障碍有关^[16,17]. 食物对于IBS的发生也似乎起着至关重要的作用, IBS患者通常报告症状在食物摄入后发生或在餐后出现症状的恶化. 最近, 食物在IBS的作用越来越受到关注^[18]. 课题组针对在本地区整体人群的IBS患病情况的研究亦发现喜食腌制海产品、生冷食物、水果、乳制品饮食因素等及经常情绪不佳等因素是本地区IBS患病的主要影响因素^[2]. 但对于35岁以下的青年人群进行多因素回归分析后发现, 在青年人群中, 喜食腌制海产品、

表 2 不同的生活习惯及饮食因素对IBS的影响

调查项目	调查人数(n)	患病人数(n)	患病率(%)	χ^2 值	P值
吸烟				1.902	0.168
否	1001	56	5.59		
是	213	7	3.29		
喝茶				1.699	0.192
否	694	41	5.91		
是	520	22	4.23		
主食				0.103	0.748
大米	1183	61	5.16		
其他	31	2	6.45		
腌制品				0.941	0.332
否	631	29	4.60		
是	583	34	5.83		
腌海产品				1.477	0.224
否	630	28	4.44		
是	584	35	5.99		
鲜海产品				0.225	0.635
否	419	20	4.77		
是	795	43	5.41		
生冷食品				15.828	0.000
否	733	23	3.14		
是	481	40	8.32		
酸制食品				0.437	0.509
否	550	26	4.73		
是	664	37	5.57		
辛辣食品				10.535	0.001
否	683	23	3.37		
是	531	40	7.53		
饮酒				0.187	0.666
否	970	49	5.05		
是	244	14	5.74		
乳制品				10.595	0.001
否	1024	44	4.30		
是	190	19	10.00		
受凉				8.593	0.003
否	871	35	4.02		
是	343	28	8.16		
劳累				10.569	0.001
否	966	40	4.14		
是	248	23	9.27		
情绪不佳				12.304	0.000
否	992	41	4.13		
是	222	22	9.91		
精神刺激				12.909	0.000
否	1063	46	4.33		
是	151	17	11.26		

■应用要点

本研究评估了当地35岁以下青年人群IBS的患病情况及患病的影响因素, 对了解该人群的疾病患病率及相关危险因素, 提高IBS的防治水平具有重要的理论意义和现实意义。

IBS: 肠易激综合征.

乳制品等饮食因素及情绪不佳、精神刺激等精神因素并非这一人群IBS患病的主要危险因

素. 我们考虑, 由于喜食腌制海产品导致IBS患病的主要原因可能是因其富含蛋白质及胆固

■ 名词解释

FODMAP: 指难以吸收的短链碳水化合物化合物, 包括乳糖、果糖、果聚糖、山梨醇等, 其分子小, 在小肠内可形成高渗环境, 在大肠内可快速发酵产生气体, 从而产生腹泻、腹痛等症状。乳制品、芒果、苹果、梨、芦笋、花菜、西瓜、大蒜、洋葱、豆类, 都富含FODMAPs。

表 3 影响IBS患病的多因素Logistic回归结果

影响因素	回归系数(b)值	Wals值	P值	OR值
职业	-0.142	0.778	0.378	0.868
生冷食品	0.813	5.363	0.021	2.255
辛辣食物	0.303	0.808	0.369	1.354
水果	0.731	4.760	0.029	2.076
受凉	0.088	0.074	0.784	1.092
乳制品	0.269	0.631	0.427	1.309
劳累	0.166	0.225	0.635	1.181
情绪不佳	0.244	0.632	0.547	1.276
精神刺激	0.400	0.932	0.334	1.492

IBS: 肠易激综合征; OR: 比值比。

醇从而诱发肠道系统的免疫反应以及生吃腌制海产品容易引发肠道感染。而青年人群的免疫调节机制和对细菌感染的抵抗能力, 以及自身情绪等精神因素的调节能力相对较强, 从而使得青年人群受这些因素影响较小有关。有学者指出^[19], 许多患者的腹泻症状与进食奶制品有关的原因是因为人体缺乏分解牛奶中乳糖所必需的乳糖酶。而乳糖、果糖不耐受导致的腹泻虽然其症状相似, 但其并非IBS患者。与长期食用奶制品的欧美人不一样的是, 亚洲人群分泌乳糖酶的基因可能会随着年龄的增长而关闭从而导致乳糖不耐受而引起食用乳制品后出现腹泻等相应的症状。本研究发现, 虽然在经常食用乳制品的人群中其符合罗马III IBS诊断标准的比例明显高于不经常食用乳制品的人群(10.00% vs 4.30%), 但经常食用乳制品并非这一人群IBS患病的主要危险因素。我们猜想其主要原因或许与现在35岁以下的青年人群大多是在我国改革开放后出生的80后, 由于人民生活水平的提高及生活方式的改变, 很多人自婴儿时期开始就长期食用乳制品而使得这部分人群对乳糖的分解能力高于本地区长期极少食用乳制品的中老年人有关; 另一方面, 也提醒临床医生今后在诊断IBS的时候, 应该重视询问患者腹泻的症状是否与进食富含乳糖的乳制品等食物密切相关, 排除乳糖不耐受的情况从而避免误诊并能更好地指导患者的饮食。

一项统计^[20]发现, 最常见的4种诱发或加重IBS症状的食物依次为冷食、辛辣饮食、生食、油腻饮食。贺星等^[21]研究饮食因素在肠易激综合征患者中的作用, 也发现, 高频

率进食生冷食物为IBS患病的危险因素之一。本研究得到相同的提示, 喜食生冷食品是南宁市青年人群发生IBS的主要危险因素, 考虑可能是在生冷食品的刺激下, 5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)从颗粒细胞内释放, 而5-HT作用于相应受体引起胃肠道平滑肌收缩, 使胃肠道张力增加, 肠蠕动加快。由于5-HT能直接或者间接影响肠道的动力以及分泌功能, 改变肠道运动与内脏敏感性, 其水平的改变可导致IBS患者可出现腹泻、恶心和呕吐^[22]。另外, 由于南宁地处亚热带, 天气炎热潮湿, 不规则的摄入冷饮在青年人群很常见, 而冷水摄入可能会导致的内脏感觉阈值降低^[23], 从而导致腹泻型IBS患者的症状发作。如前所述, 本地区青年学生成为IBS的高发人群其主要因素也可能是因为他们具有喜欢进食生冷食物这一共同的饮食习惯有关。因此, 对于本地区青年人的健康教育应该注重建议他们尽量减少进食生冷食品。某些食物中营养物质的存在, 特别是短链的碳水化合物, 这些小分子物质可增加远端回肠和结肠的水量及被结肠细菌发酵, 而产生气体。水和气体体积的增加可导致管腔扩张, 使得胃肠道痛阈降低或出现动力障碍, 从而导致IBS症状的出现或加重^[24]。水果富含短链糖类, 进入结肠后可迅速地被细菌发酵而产生气体进而诱发IBS症状的出现。本研究亦提示喜食水果也是本地区青年人IBS患者患病的一项重要的危险因素。与我国同属亚热带的广东省研究^[25]结果一致。一项西班牙的研究^[26]提示, 坚持较低的低发酵性寡糖、双糖、单糖及多元醇(FODMAP)饮食可以改善IBS患者和功能性腹胀症状。参考

国外经验, 可给予IBS患者限制富含碳水化合物和脂肪饮食的建议。

IBS的影响因素较多, 只有开展不同地区、不同人群、不同形式、不同途径的调查研究才能有针对性地进行干预, 本研究提示南宁市35岁以下青年IBS患病率为5.19%。喜食生冷食品、水果是本地区青年人群IBS患病的主要危险因素。限制生冷食品、水果的摄入, 对于控制IBS的发生有一定的意义。当然, 还需要更多的研究来提高我们对IBS患病影响因素的认识, 使IBS可能的危险因素在生活中降到最低限度。

4 参考文献

- 1 Ballou SK, Keefer L. Multicultural considerations in the diagnosis and management of irritable bowel syndrome: a selective summary. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2013; 25: 1127-1133 [PMID: 23778308 DOI: 10.1097/MEG.0b013e3283632bf2]
- 2 刘春斌, 梁谷, 郑琴芳, 梁惠萍, 梁列新, 李致忠, 蒋莉萍, 谢晓铿, 蔡篮, 熊章龙, 龙淑珍, 薛丽平. 广西南宁市社区居民肠易激综合征流行病学现状. *世界华人消化杂志* 2014; 22: 5365-5370
- 3 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]
- 4 Longstreth GF, Thompson WG, Chey WD, Houghton LA, Mearin F, Spiller RC. Functional bowel disorders. *Gastroenterology* 2006; 130: 1480-1491 [PMID: 16678561]
- 5 Böhn L, Störssrud S, Törnblom H, Bengtsson U, Simrén M. Self-reported food-related gastrointestinal symptoms in IBS are common and associated with more severe symptoms and reduced quality of life. *Am J Gastroenterol* 2013; 108: 634-641 [PMID: 23644955 DOI: 10.1038/ajg.2013.105]
- 6 Nellesen D, Yee K, Chawla A, Lewis BE, Carson RT. A systematic review of the economic and humanistic burden of illness in irritable bowel syndrome and chronic constipation. *J Manag Care Pharm* 2013; 19: 755-764 [PMID: 24156644]
- 7 Doshi JA, Cai Q, Buono JL, Spalding WM, Sarocco P, Tan H, Stephenson JJ, Carson RT. Economic burden of irritable bowel syndrome with constipation: a retrospective analysis of health care costs in a commercially insured population. *J Manag Care Pharm* 2014; 20: 382-390 [PMID: 24684643]
- 8 Quigley EM, Abdel-Hamid H, Barbara G, Bhatia SJ, Boeckxstaens G, De Giorgio R, Delvaux M, Drossman DA, Foxx-Orenstein AE, Guarner F, Gwee KA, Harris LA, Hungin AP, Hunt RH, Kellow JE, Khalif IL, Kruijs W, Lindberg G, Olano C, Moraes-Filho JP, Schiller LR, Schmulson M, Simrén M, Tzeuton C. A global perspective on irritable bowel syndrome: a consensus statement of the World Gastroenterology Organisation

- Summit Task Force on irritable bowel syndrome. *J Clin Gastroenterol* 2012; 46: 356-366 [PMID: 22499071 DOI: 10.1097/MCG.0b013e318247157c]
- 9 Lovell RM, Ford AC. Global prevalence of and risk factors for irritable bowel syndrome: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012; 10: 712-721.e4 [PMID: 22426087 DOI: 10.1016/j.cgh.2012.02.029]
- 10 Liu J, Hou X. A review of the irritable bowel syndrome investigation on epidemiology, pathogenesis and pathophysiology in China. *J Gastroenterol Hepatol* 2011; 26 Suppl 3: 88-93 [PMID: 21443718 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2011.06641.x]
- 11 闫志辉, 崔立红, 王晓辉, 李超, 贺星, 弓三东. 肠易激综合征患者一般流行病学特征分析. *解放军医药杂志* 2014; 26: 3-6
- 12 吴芳. 杭州社区人群肠易激综合征发病相关因素分析. 杭州: 浙江大学, 2011
- 13 Olden KW. Targeted therapies for diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *Clin Exp Gastroenterol* 2012; 5: 69-100 [PMID: 22754282 DOI: 10.2147/CEG.S29023]
- 14 Liu Y, Liu L, Yang Y, He Y, Zhang Y, Wang M, Chen S, Yao S. A school-based study of irritable bowel syndrome in medical students in Beijing, China: prevalence and some related factors. *Gastroenterol Res Pract* 2014; 2014: 124261 [PMID: 25371668 DOI: 10.1155/2014/124261]
- 15 Gulewitsch MD, Enck P, Hautzinger M, Schlarb AA. Irritable bowel syndrome symptoms among German students: prevalence, characteristics, and associations to somatic complaints, sleep, quality of life, and childhood abdominal pain. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2011; 23: 311-316 [PMID: 21399505 DOI: 10.1097/MEG.0b013e3283457b1e]
- 16 蒋文瑜, 张红杰. 肠易激综合征患者的自主神经功能失调与内脏高敏感性. *中华消化杂志* 2012; 32: 499-501
- 17 Surdea-Bloga T, Băban A, Dumitrascu DL. Psychosocial determinants of irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 616-626 [PMID: 22363132 DOI: 10.3748/wjg.v18.i7.616]
- 18 Rajilić-Stojanović M, Jonkers DM, Salonen A, Hanevik K, Raes J, Jalanka J, de Vos WM, Manichanh C, Golic N, Enck P, Philippou E, Iraqi FA, Clarke G, Spiller RC, Penders J. Intestinal microbiota and diet in IBS: causes, consequences, or epiphenomena? *Am J Gastroenterol* 2015; 110: 278-287 [PMID: 25623659 DOI: 10.1038/ajg.2014.427]
- 19 张永建, Bruce Kenney, 吴华. IPCEA全科医学教学病例—肠易激综合征误诊知多少. *中国全科医学* 2014; 17: 749-751, 760
- 20 王维达, 方秀才, 朱丽明, 费贵军, 吴东, 王智凤, 柯美云. 肠易激综合征患者症状发作与饮食关系的调查. *胃肠病学* 2012; 17: 110-114
- 21 贺星, 崔立红, 王晓辉, 闫志辉, 李超, 弓三东. 饮食因素在肠易激综合征患者中的作用. *解放军医药杂志* 2014; 26: 21-24
- 22 王迎寒, 周淑媛, 王娅杰, 巩仔鹏, 杨庆, 阙晓溪, 阮从潇, 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
- 23 Zuo XL, Li YQ, Shi L, Lv GP, Kuang RG, Lu XF, Li JM, Desmond PV. Visceral hypersensitivity

同行评价

本文对南宁市五个城区35岁以下青年IBS患病情况及相关因素进行了调查, 并与之前的全年龄段人群的结果进行了对比分析, 有较好的科学意义和实用价值。

following cold water intake in subjects with irritable bowel syndrome. *J Gastroenterol* 2006; 41: 311-317 [PMID: 16741609]

24 Shepherd SJ, Lomer MC, Gibson PR. Short-chain carbohydrates and functional gastrointestinal disorders. *Am J Gastroenterol* 2013; 108: 707-717 [PMID: 23588241 DOI: 10.1038/ajg.2013.96]

25 Guo YB, Zhuang KM, Kuang L, Zhan Q, Wang XF, Liu SD. Association between Diet and Lifestyle Habits and Irritable Bowel Syndrome: A Case-Control Study. *Gut Liver* 2014 Sep 30. [Epub ahead of print][PMID: 25266811 DOI: 10.5009/gnl13437]

26 Huamán JW, Felip A, Guedea E, Jansana M, Videla S, Saperas E. [The diet low in fermentable carbohydrates short chain and polyols improves symptoms in patients with functional gastrointestinal disorders in Spain]. *Gastroenterol Hepatol* 2015; 38: 113-122 [PMID: 25458546 DOI: 10.1016/j.gastrohep.2014.08.007]

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》性质、刊登内容及目标

本刊讯 《世界华人消化杂志》[国际标准刊号ISSN 1009-3079 (print), ISSN 2219-2859 (online), DOI: 10.11569, *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi/World Chinese Journal of Digestology*], 是一本由来自国内29个省、市、自治区、特别行政区和美国的507位胃肠病学和肝病专家支持的开放存取的同行评议的旬刊杂志, 旨在推广国内各地的胃肠病学和肝病领域临床实践和基础研究相结合的最具有临床意义的原创性及各类评论性的文章, 使其成为一种公众资源, 同时科学家、医生、患者和学生可以通过这样一个不受限制的平台来免费获取全文, 了解其领域的所有的关键的进展, 更重要的是这些进展会为本领域的医务工作者和研究者服务, 为他们的患者及基础研究提供进一步的帮助。

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

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

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

开普拓联合5-氟尿嘧啶治疗对5-氟尿嘧啶耐药晚期大肠癌的临床效果

王建军, 刘大晗

王建军, 河南大学淮河医院肿瘤科 河南省开封市 475001
 刘大晗, 河南大学淮河医院普通外科 河南省开封市 475001
 王建军, 副主任医师, 主要从事肿瘤内科综合治疗的研究。
 作者贡献分布: 本文主要由王建军与刘大晗共同写作完成。
 通讯作者: 刘大晗, 副主任医师, 475001, 河南省开封市包北
 路8号, 河南大学淮河医院普通外科. 42546557@qq.com
 电话: 0371-23906644
 收稿日期: 2015-03-06 修回日期: 2015-03-29
 接受日期: 2015-04-01 在线出版日期: 2015-05-18

Clinical effects of camptothecin plus 5-fluorouracil in treating patients with 5-fluorouracil resistant advanced colorectal cancer

Jian-Jun Wang, Da-Han Liu

Jian-Jun Wang, Department of Oncology, Huaihe Hospital of He'nan University, Kaifeng 475001, He'nan Province, China
 Da-Han Liu, Department of General Surgery, Huaihe Hospital of He'nan University, Kaifeng 475001, He'nan Province, China
 Correspondence to: Da-Han Liu, Associate Chief Physician, Department of General Surgery, Huaihe Hospital of He'nan University, 8 BaoBei Road, Kaifeng 475001, He'nan Province, China. 42546557@qq.com
 Received: 2015-03-06 Revised: 2015-03-29
 Accepted: 2015-04-01 Published online: 2015-05-18

Abstract

AIM: To evaluate the clinical effects of camptothecin plus 5-fluorouracil (5-Fu) in treating patients with 5-Fu resistant advanced colorectal cancer.

METHODS: Eighty-five patients with 5-Fu

resistant advanced colorectal cancer were randomly into a study group (45 cases) and a control group (40 cases). The clinical effects, the scores of quality of life and side effects were compared for the two groups.

RESULTS: The partial remission (PR) rate, overall response rate (RR), and clinical benefit rate (CBR) for the study group were significantly higher than those for the control group (64.44% vs 35.00%, 64.44% vs 35.00%, 88.89% vs 57.50%; $P < 0.05$). The scores of physical function, role function, cognitive function, emotional function and social function for the two groups of patients after chemotherapy were significantly higher than those before chemotherapy (88.56 ± 7.24 vs 68.33 ± 9.24, 75.89 ± 7.03 vs 53.78 ± 9.67, 80.56 ± 7.24 vs 59.33 ± 9.24, 81.89 ± 7.03 vs 58.78 ± 9.67, 74.78 ± 7.86 vs 52.74 ± 9.46, 78.53 ± 7.55 vs 68.35 ± 9.33, 64.88 ± 7.02 vs 53.75 ± 9.80, 69.93 ± 7.55 vs 59.35 ± 9.33, 69.28 ± 7.00 vs 58.75 ± 9.80, 61.94 ± 7.89 vs 51.73 ± 9.85; $P < 0.05$). The scores of physical function, role function, cognitive function, emotional function and social function for the study group after chemotherapy were significantly higher than those for the control group (88.56 ± 7.24 vs 78.53 ± 7.55, 75.89 ± 7.03 vs 64.88 ± 7.02, 80.56 ± 7.24 vs 69.93 ± 7.55, 81.89 ± 7.03 vs 69.28 ± 7.00, 74.78 ± 7.86 vs 61.94 ± 7.89; $P < 0.05$). There was no significant difference in the rates of gastrointestinal reaction, nausea and vomiting, neutropenia, acetylcholine syndrome, thrombocytopenia or anemia between the two groups (42.22% vs 52.50%, 4.44% vs 7.50%, 40.00% vs 60.00%, 0.00% vs 0.00%, 35.56% vs

背景资料

目前, 手术是治疗大肠癌的主要手段, 但晚期大肠癌患者错过了手术治疗的最佳时机, 生存率较低, 只能采取以化疗为主的综合治疗方案延长生存期. 5-氟尿嘧啶(5-fluorouracil, 5-Fu)为治疗晚期大肠癌的常用药物, 但部分5-Fu耐药患者无法取得有效治疗效果。

同行评议者

王道荣, 主任医师, 江苏省苏北人民医院胃肠外科

■ 研究前沿

以5-Fu为基础的各种化疗方案能够有效控制肿瘤生长、提高患者生存质量。但随着5-Fu的长期应用,临床上部分耐5-Fu患者治疗效果不甚理想,化疗方案有待进一步优化。

42.50%, 11.11% vs 15.00%, 26.67% vs 20.00%, 0.00% vs 0.00%, 13.33% vs 12.50%, 2.22% vs 5.00%, 13.33% vs 17.50%, 0.00% vs 0.00%; $P > 0.05$).

CONCLUSION: Camptothecin plus 5-Fu in treating patients with 5-Fu resistant advanced colorectal cancer has appreciated curative effect and can improve the quality of life, without increasing adverse reactions.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Camptothecin; 5-fluorouracil; Resistant; Advanced colorectal cancer

Wang JJ, Liu DH. Clinical effects of camptothecin plus 5-fluorouracil in treating patients with 5-fluorouracil resistant advanced colorectal cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(14): 2341-2345 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2341.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i14.2341>

摘要

目的: 分析开普拓联合5-氟尿嘧啶(5-fluorouracil, 5-Fu)治疗对5-Fu耐药的晚期大肠癌的疗效。

方法: 按照化疗方案不同将85例对5-Fu耐药的晚期大肠癌患者分为实验组(开普拓+5-Fu)45例和对照组(开普拓)40例,比较两组患者疗程结束时临床疗效、化疗前后生活质量评分变化情况以及不良反应发生情况。

结果: 实验组患者部分缓解率(partial remission, PR)、总有效率(overall response rate, RR)及临床获益率(clinical benefit rate, CBR)均显著高于对照组(64.44% vs 35.00%、64.44% vs 35.00%、88.89% vs 57.50%),差异具有统计学意义($P < 0.05$);两组患者化疗后躯体功能、角色功能、认知功能、情绪功能、社会功能评分均显著升高,与同组化疗前比较(88.56分±7.24分 vs 68.33分±9.24分、75.89分±7.03分 vs 53.78分±9.67分、80.56分±7.24分 vs 59.33分±9.24分、81.89分±7.03分 vs 58.78分±9.67分、74.78分±7.86分 vs 52.74分±9.46分、78.53分±7.55分 vs 68.35分±9.33分、64.88分±7.02分 vs 53.75分±9.80分、69.93分±7.55分 vs 59.35分±9.33分、69.28分±7.00分 vs 58.75分±9.80分、61.94分±7.89分 vs 51.73分±9.85分),差异具有统计学意义($P < 0.05$);实验组患者化疗后躯体功能、角色功能、认知功能、情绪功能、社会功能

评分均显著高于对照组(88.56分±7.24分 vs 78.53分±7.55分、75.89分±7.03分 vs 64.88分±7.02分、80.56分±7.24分 vs 69.93分±7.55分、81.89分±7.03分 vs 69.28分±7.00分、74.78分±7.86分 vs 61.94分±7.89分),差异具有统计学意义($P < 0.05$);两组患者胃肠反应、恶心呕吐、中性粒细胞减少、乙酰胆碱综合征、血小板减少、贫血发生率及严重程度比较(42.22% vs 52.50%、4.44% vs 7.50%、40.00% vs 60.00%、0.00% vs 0.00%、35.56% vs 42.50%、11.11% vs 15.00%、26.67% vs 20.00%、0.00% vs 0.00%、13.33% vs 12.50%、2.22% vs 5.00%、13.33% vs 17.50%、0.00% vs 0.00%),差异均无统计学意义($P > 0.05$).

结论: 开普拓联合5-Fu方案临床疗效显著,可以明显改善患者生活质量,且不增加不良反应,可作为治疗对5-Fu耐药的晚期大肠癌的首选化疗方案。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 开普拓; 5-氟尿嘧啶; 耐药; 晚期大肠癌

核心提示: 本研究中针对5-氟尿嘧啶(5-fluorouracil, 5-Fu)耐药的晚期大肠癌患者的临床特点,采用开普拓联合5-Fu的化疗方案,主要是由于开普拓抑制癌细胞核酸重组的效果与5-Fu抑制肿瘤核酸合成的效果有相互协同作用,二者联用能够达到更好的抗肿瘤效果。

王建军, 刘大晗. 开普拓联合5-氟尿嘧啶治疗对5-氟尿嘧啶耐药晚期大肠癌的临床效果. *世界华人消化杂志* 2015; 23(14): 2341-2345 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2341.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i14.2341>

0 引言

大肠癌是消化系常见恶性肿瘤,我国是大肠癌高发地区。目前,手术是治疗大肠癌的主要手段,但晚期大肠癌患者错失了手术治疗的时机,生存率较低,只能采取以化疗为主的综合治疗方案延长生存期^[1]。5-氟尿嘧啶(5-fluorouracil, 5-Fu)为治疗晚期大肠癌的常用药物,但部分5-Fu耐药患者无法取得有效治疗效果^[2]。如何选择有效治疗方案治疗对5-Fu耐药的晚期大肠癌是目前临床医生普遍关注的问题。河南大学淮河医院采用开普拓联合5-Fu

治疗对5-Fu耐药的晚期大肠癌取得了较为满意的临床效果, 现报道如下。

1 材料和方法

1.1 材料 随机抽取河南大学淮河医院2012-10/2014-10收治的85例对5-Fu耐药的晚期大肠癌患者的临床资料。纳入标准: (1)符合第7版日本《大肠癌诊疗规范》^[3]中晚期大肠癌相关诊断标准; (2)经组织病理学检查或细胞学检查确诊; (3)预计生存期超过3 mo, 卡氏评分(Karnofsky performance status, KPS)评分>60分; (4)采用以5-Fu为主的化疗方案治疗3个疗程以上治疗失败且病情仍进展。排除标准: (1)合并肠梗阻者; (2)有外周感觉神经疾病者; (3)合并其他部位恶性肿瘤者; (4)有严重心脏或肾功能疾病者; (5)不能配合完成本次研究者。按照化疗方案不同将85例患者分为实验组(开普拓+5-Fu)45例和对照组(开普拓)40例。实验组男27例, 女18例, 患者年龄为32-69岁, 平均年龄为45.85岁±8.22岁, 结肠癌30例, 直肠癌15例; 对照组男26例, 女14例, 患者年龄为31-69岁, 平均年龄为44.97岁±8.36岁, 结肠癌25例, 直肠癌15例。两组患者的临床资料比较, 差异无统计学意义($P>0.05$), 具有可比性。开普拓, 商品名: 盐酸伊立替康注射液, Pfizer(Perth) Pty Limited公司生产, 批准文号: H20090659, 规格: 0.3 g: 15 mL×5支; 5-Fu, 通化茂祥制药有限公司生产, 国药准字: H22023469, 规格: 250 mg: 10 mL×5支。

1.2 方法

1.2.1 化疗方案: 实验组患者给予开普拓联合5-Fu治疗: 开普拓160 mg/(m²·d), 匀速静脉滴注, 滴注时间控制在1.0 h。5-Fu 200 mg/(m²·d), 匀速静脉滴注, 滴注时间控制在25 min, 之后使用静脉泵匀速泵注5-Fu 48 h, 剂量为2.4 mg/(m²·d)。1次/wk, 连续4 wk为1疗程, 前3 wk化疗, 第4周停药休息, 连续治疗3疗程。

对照组患者仅给予开普拓治疗: 开普拓160 mg/(m²·d), 匀速静脉滴注, 滴注时间控制在1.0 h。1次/wk, 连续4 wk为1疗程, 前3 wk化疗, 第4周停药休息, 连续治疗3疗程。

1.2.2 观察指标: 比较两组患者疗程结束时临床疗效、化疗前后生活质量评分变化情况以及不良反应发生情况。临床疗效评价标准: 完全缓解(complete remission, CR): 肿瘤完全消失;

部分缓解(partial remission, PR): 肿瘤体积缩小50%以上; 病情稳定(stable disease, SD): 肿瘤体积缩小50%以下; 病情进展(progressive disease, PD): 肿瘤体积无变化或出现新病灶; 总有效率(overall response rate, RR) = (CR+PR)/总病例数×100%; 临床获益率(clinical benefit rate, CBR) = (CR+PR+SD)/总病例数×100%^[4]。生活质量评分采用EORTCQLQ-C30评分量表, 包括躯体、角色、认知、情绪、社会等5个功能领域共30项, 得分越高表明生活质量越高^[5]。不良反应严重程度标准: 0级: 无不良反应; I级: 轻度不良反应; II级: 中度不良反应但可耐受; III级: 中度不良反应且不可耐受; IV级: 严重不良反应, 完全不耐受^[6]。

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 两组患者临床疗效比较 实验组患者PR率、RR率及CBR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 两组患者化疗前后生活质量评分比较 两组患者化疗后躯体功能、角色功能、认知功能、情绪功能、社会功能评分均显著升高, 与同组化疗前比较, 差异具有统计学意义($P<0.05$); 实验组患者化疗后躯体功能、角色功能、认知功能、情绪功能、社会功能评分均显著高于对照组, 差异具有统计学意义($P<0.05$)(表2)。

2.3 两组患者不良反应发生情况比较 两组患者胃肠反应、恶心呕吐、中性粒细胞减少、乙酰胆碱综合征、血小板减少、贫血发生率及严重程度比较, 差异均无统计学意义($P>0.05$)(表3)。

3 讨论

化疗是临床治疗晚期大肠癌的主要手段, 5-Fu是抗肿瘤化疗方案的常用药物, 对晚期大肠癌有良好的临床效果, 一直沿用近半个世纪^[7]。以5-Fu为基础的各种化疗方案能够有效控制肿瘤生长、提高患者生存质量^[8]。但随着5-Fu的长期应用, 临床上部分耐5-Fu患者治疗效果不甚理想, 化疗方案有待进一步优化。

■ 相关报道

袁志平等的研究指出, 晚期大肠癌患者经5-Fu持续静脉滴注以48 h疗效最佳, 且无明显骨髓抑制发生。开普拓为新型抗癌药物, 是拓扑异构酶I的强效抑制剂, 能够通过抑制拓扑异构酶I的活性阻断肿瘤细胞DNA链重组过程, 破坏DNA长链, 对肿瘤细胞产生不可逆伤害, 最终达到灭杀肿瘤细胞的效果。

同行评价

本研究设计合理, 方法科学, 结果可靠, 讨论有深度, 有一定的学术价值.

表 1 两组患者临床疗效比较 $n(\%)$

分组	n	CR	PR	SD	PD	RR	CBR
实验组	45	0(0.00)	29(64.44) ^a	11(24.44)	5(11.11) ^a	29(64.44) ^a	40(88.89) ^a
对照组	40	0(0.00)	14(35.00)	9(22.50)	17(42.50)	14(35.00)	23(57.50)

^a $P < 0.05$ vs 对照组. CR: 完全缓解; PR: 部分缓解; SD: 病情稳定; PD: 病情进展; RR: 总有效率; CBR: 临床获益率.

表 2 两组患者化疗前后生活质量评分比较 (men \pm SD, 分)

分组	n	时间	躯体功能	角色功能	认知功能	情绪功能	社会功能
实验组	45	化疗前	68.33 \pm 9.24	53.78 \pm 9.67	59.33 \pm 9.24	58.78 \pm 9.67	52.74 \pm 9.46
		化疗后	88.56 \pm 7.24 ^{ac}	75.89 \pm 7.03 ^{ac}	80.56 \pm 7.24 ^{ac}	81.89 \pm 7.03 ^{ac}	74.78 \pm 7.86 ^{ac}
对照组	40	化疗前	68.35 \pm 9.33	53.75 \pm 9.80	59.35 \pm 9.33	58.75 \pm 9.80	51.73 \pm 9.85
		化疗后	78.53 \pm 7.55 ^a	64.88 \pm 7.02 ^a	69.93 \pm 7.55 ^a	69.28 \pm 7.00 ^a	61.94 \pm 7.89 ^a

^a $P < 0.05$ vs 同组治疗前; ^c $P < 0.05$ vs 对照组.

表 3 两组患者不良反应发生情况比较 $n(\%)$

分组	n	严重程度	胃肠反应	恶心呕吐	中性粒细胞减少	乙酰胆碱综合征	血小板减少	贫血
实验组	45	I - II级	19(42.22)	18(40.00)	16(35.56)	12(26.67)	6(13.33)	6(13.33)
		III-IV级	2(4.44)	0(0.00)	5(11.11)	0(0.00)	1(2.22)	0(0.00)
对照组	40	I - II级	21(52.50)	24(60.00)	17(42.50)	8(20.00)	5(12.50)	7(17.50)
		III-IV级	3(7.50)	0(0.00)	6(15.00)	0(0.00)	2(5.00)	0(0.00)

5-Fu为尿嘧啶同类物, 属于核糖核酸的组分^[9], 进入人体后经代谢在细胞内化为有效的氟尿嘧啶脱氧核苷酸, 能够阻断脱氧核糖核苷酸转化为胸苷酸的过程, 干扰肿瘤细胞酶系并抑制肿瘤细胞RNA和DNA合成过程, 达到强效抗肿瘤效果^[10]. 5-Fu经静脉用药后可在体液中广泛分布, 药效发挥迅速, 但4 h后5-Fu经代谢从血中消失, 因此临床用药时首次给药后进行静脉泵匀速泵注维持化疗效果^[11]. 袁志平等^[12]的研究指出, 晚期大肠癌患者经5-Fu持续静脉滴注以48 h疗效最佳, 且无明显骨髓抑制发生. 开普拓为新型抗癌药物, 是拓扑异构酶 I 的强效抑制剂, 能够通过抑制拓扑异构酶 I 的活性阻断肿瘤细胞DNA链重组过程, 破坏DNA长链, 对肿瘤细胞产生不可逆伤害, 最终达到灭杀肿瘤细胞的效果^[13]. 临床研究^[14]表明, 开普拓单药抗肿瘤有效率约为30%-40%, 本研究中对照组RR率为35.00%, 与上述研究基本相似. 本研究中两组患者化疗后各项生活质量评分均显著升高, 与同组化疗前比较, 差异具有统计学意义($P < 0.05$), 表明上述两种药物均对改善患

者生活质量有确切疗效.

本研究中针对5-Fu耐药的晚期大肠癌患者的临床特点, 采用开普拓联合5-Fu的化疗方案, 主要是由于开普拓抑制肿瘤细胞核酸重组的效果与5-Fu抑制肿瘤核酸合成的效果有相互协同作用, 二者联用能够达到更好的抗肿瘤效果^[15,16]. 本研究结果显示实验组患者PR率、RR率及CBR率均显著高于对照组, 表明开普拓联合5-Fu的化疗方案对耐5-Fu的晚期大肠癌患者有显著疗效, CBR率可达88.89%. 实验组患者化疗后各项生活质量评分均显著高于对照组, 差异具有统计学意义($P < 0.05$), 表明开普拓联合5-Fu的化疗方案在改善耐5-Fu的晚期大肠癌患者生活质量上有显著临床优势. 另外, 两组患者5-Fu不良反应发生率及严重程度比较, 差异均无统计学意义($P > 0.05$), 提示两药联用不会增加不良作用.

总之, 开普拓联合5-Fu方案临床疗效显著, 可以明显改善患者生活质量, 且不增加不良反应, 可作为治疗对5-Fu耐药的晚期大肠癌的首选化疗方案.

4 参考文献

- 1 崔恒官, 曹秀峰. 手术为主的大肠癌综合治疗. 世界华人消化杂志 2008; 16: 1774-1780
- 2 冉飞武, 张弘纲. 晚期大肠癌化学治疗的新进展. 癌症进展 2008; 6: 229-235
- 3 刘荫华, 姚宏伟. 第7版日本《大肠癌诊疗规范》解读与结直肠癌手术实践. 中国实用外科杂志 2012; 32: 709-713
- 4 Yoshio K, Murakami N, Morota M, Harada K, Kitaguchi M, Yamagishi K, Sekii S, Takahashi K, Inaba K, Mayahara H, Ito Y, Sumi M, Kanazawa S, Itami J. Inverse planning for combination of intracavitary and interstitial brachytherapy for locally advanced cervical cancer. *J Radiat Res* 2013; 54: 1146-1152 [PMID: 23728322 DOI: 10.1093/jrr/rrt072]
- 5 刘婷婕, 陈坤. 生活质量量表在生活质量评价中的应用. 中国临床康复 2006; 10: 113-116
- 6 Sicam RV, Huang KG, Chang YC, Lee CL. Maintenance of ovarian function in end-of-life cervical cancer patient following primary surgico-radiotherapy and ovarian transposition. *J Gynecol Oncol* 2013; 24: 204-207 [PMID: 23653838 DOI: 10.3802/jgo.2013.24.2.204]
- 7 蔡晓虹, 赵新, 尹序德, 周澄亚, 向国霞. 开普拓联合奥沙利铂及5-氟尿嘧啶治疗晚期胃肠道癌疗效观察. 四川肿瘤防治 2006; 19: 245-247
- 8 欧传活, 吴建语, 黄伶俐, 文军程. XELOX方案与FOLFOX方案治疗101例晚期大肠癌的临床观察. 中国医院用药评价与分析 2011; 11: 166-168
- 9 姚彪, 徐润, 魏万高, 商妮娅, 杨丽芬. 奥沙利铂联合氟尿嘧啶、亚叶酸钙治疗转移性大肠癌的临床疗效. 世界华人消化杂志 2014; 22: 149-152
- 10 徐海燕, 罗芳. 西妥昔单抗联合5-氟尿嘧啶治疗晚期大肠癌临床研究. 临床和实验医学杂志 2014; 13: 371-373
- 11 周卫青. 开普拓联合5-氟尿嘧啶/亚叶酸钙治疗晚期大肠癌的临床观察. 医药论坛杂志 2011; 9: 149-150
- 12 袁志平, 吴亚琳, 彭生才, 贾钰铭. 5-氟尿嘧啶联合草酸铂时辰化疗治疗晚期大肠癌的临床观察. 肿瘤预防与治疗 2009; 22: 26-29, 117
- 13 管忠震. 开普拓在晚期大肠癌治疗中的应用及研究进展. 中华肿瘤杂志 2006; 28: 718-719
- 14 杨慧. 化疗药物开普拓毒副作用的护理进展. 护理与康复 2007; 6: 88-90
- 15 侯冰宗, 周少朋, 房思炼, 李霄凌, 莫湘琼. 开普拓、5-氟尿嘧啶、亚叶酸钙时辰化疗治疗大肠癌肝转移的临床观察. 中华普通外科学文献(电子版) 2008; 2: 291-293
- 16 姚焯. 晚期大肠癌的化疗进展. 中国药业 2008; 17: 75-77

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利



含铋剂四联疗法根除消化性溃疡幽门螺杆菌感染的疗效

聂军, 袁晓梅, 吴伟民

■背景资料

幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)是导致消化性溃疡的一种主要致病因子。在2012年井冈山共识中指出凡*H. pylori*相关性溃疡一旦确诊, 强烈推荐根除*H. pylori*治疗; 常规抑酸治疗溃疡治愈后年复发率可达40%-70%, 根除*H. pylori*后复发率则<5%以下。所以, 消化性溃疡患者根除*H. pylori*治疗就显得十分重要。

聂军, 袁晓梅, 吴伟民, 遵义市第一人民医院(遵义医学院第三附属医院)消化内科 贵州省遵义市 563002

聂军, 副主任医师, 主要从事消化内科的研究。

作者贡献分布: 本文主要由聂军、袁晓梅及吴伟民共同写作完成。

通讯作者: 聂军, 副主任医师, 563002, 贵州省遵义市凤凰北路98号, 遵义市第一人民医院(遵义医学院第三附属医院)消化内科。 niejzy@vip.sina.com

电话: 0851-28923506

收稿日期: 2015-02-09 修回日期: 2015-03-10

接受日期: 2015-03-18 在线出版日期: 2015-05-18

Efficacy of bismuth containing quadruple therapy in eradication of *Helicobacter pylori* in patients with peptic ulcer

Jun Nie, Xiao-Mei Yuan, Wei-Min Wu

Jun Nie, Xiao-Mei Yuan, Wei-Min Wu, Department of Gastroenterology, the First People's Hospital of Zunyi (the Third Affiliated Hospital of Zunyi Medical College), Zunyi 563002, Guizhou Province, China

Correspondence to: Jun Nie, Associate Chief Physician, Department of Gastroenterology, the First People's Hospital of Zunyi (the Third Affiliated Hospital of Zunyi Medical College), 98 Fenghuang North Road, Zunyi 563002, Guizhou Province, China. niejzy@vip.sina.com
Received: 2015-02-09 Revised: 2015-03-10
Accepted: 2015-03-18 Published online: 2015-05-18

Abstract

AIM: To evaluate the efficacy of bismuth containing quadruple therapy in the eradication of *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) in patients with peptic ulcer.

METHODS: Two hundred and eighty-eight peptic ulcer patients with *H. pylori* infection were randomly divided into either an

observation group or a control group, with 144 cases in each group. The observation group received quadruple therapy (colloidal bismuth pectin, pantoprazole, furazolidone and amoxicillin, 10 d). The control group received the standard triple therapy (pantoprazole, amoxicillin and clarithromycin, 10 d). The ulcer healing rate, *H. pylori* eradication rate and adverse reaction were compared between the two groups.

RESULTS: The observation group had a higher rate of eradication than the control group. The healing rates of gastric ulcer and duodenal ulcer in the observation group were 91.5% and 94.1%, respectively, significantly higher than 73.5% and 71.1% in the control group ($P < 0.05$). The incidence of adverse reactions did not differ significantly between the two groups ($P > 0.05$).

CONCLUSION: Bismuth containing quadruple therapy is associated with a higher rate of *H. pylori* eradication and a low incidence of adverse reactions compared with the standard triple therapy.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Colloidal Bismuth pectin; *Helicobacter pylori*; Quadruple therapy

Nie J, Yuan XM, Wu WM. Efficacy of bismuth containing quadruple therapy in eradication of *Helicobacter pylori* in patients with peptic ulcer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(14): 2346-2350 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2346.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i14.2346>

■同行评议者

陈国忠, 主任医师, 广西中医药大学第一附属医院消化内科

摘要

目的: 探讨含铋剂的四联疗法在根除幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染的疗效研究。

方法: 将*H. pylori*感染的消化性溃疡病例288例, 随机分为观察组和对照组各144例; 观察组: 胶体果胶铋+泮托拉唑+呋喃唑酮+阿莫西林四联疗法, 疗程10 d; 对照组: 泮托拉唑+阿莫西林+克拉霉素标准三联疗法, 疗程10 d. 将两组溃疡总有效率、*H. pylori*根除率和不良反应进行比较。

结果: 观察组较对照组有较高的根除率, 观察组分别为胃溃疡91.5%、十二指肠溃疡94.1%, 对照组则分别为73.5%、71.1%, 差异有统计学意义($P < 0.05$). 药物不良反应发生率差异无统计学意义($P > 0.05$).

结论: 含铋剂四联疗法根除*H. pylori*感染根除率高、价廉, 潜在的不良反应发生率低, 是目前较为理想的根除*H. pylori*方案。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 胶体果胶铋; 幽门螺杆菌; 四联疗法

核心提示: 本课题组采用四联疗法治疗幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)阳性消化性溃疡患者, 结果显示其溃疡有效率为: 胃溃疡(gastric ulcer, GU)为94.9%、十二指肠溃疡(duodenal ulcer, DU)为97.6%; *H. pylori*根除率: GU为91.5%、DU为94.1%; 对照组: GU为73.5%、DU为71.1%, 观察组优于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 说明四联疗法治疗*H. pylori*具有疗效可靠, 与于桂华报道相一致。

聂军, 袁晓梅, 吴伟民. 含铋剂四联疗法根除消化性溃疡幽门螺杆菌感染的疗效. 世界华人消化杂志 2015; 23(14): 2346-2350
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2346.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i14.2346>

0 引言

幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染是导致胃溃疡(gastric ulcer, GU)、十二指肠溃疡(duodenal ulcer, DU)、胃癌等的主要因素。Maastricht II 共识推荐标准三联治疗方法(质子泵抑制剂+阿莫西林+克拉霉素)治疗*H. pylori*的感染^[1]。标准三联治疗方法的*H. pylori*根除率通常不足80%^[2]。所以, Maastricht IV 共识

指出^[3], 在克拉霉素耐药高的地区(>15%-20%)首选含铋剂四联抗*H. pylori*方案。2012我国井冈山共识^[4]也推荐将含铋四联疗法作为一线方案用于*H. pylori*根除治疗。收集2012-07/2014-02在遵义市第一人民医院门诊及住院明确诊断为消化性溃疡并*H. pylori*感染病例共288例, 分别采用含铋剂四联疗法和标准三联疗法进行对比疗效观察, 结果含铋剂四联疗法疗效明显优于标准三联疗法, 现报道如下。

1 材料和方法

1.1 材料 选取遵义市第一人民医院门诊或者住院的患者288例, 并随机分成观察组和对照组; 其中观察组144例, 男84例、女60例, 年龄18-76岁, 平均年龄43.7岁, 病程5 d-12年, 平均1.1年±0.7年, 其中GU 59例, DU 85例, 溃疡大小为0.3-2.2 cm; 对照组144例, 男92例, 女52例, 年龄19-65岁, 平均46.3岁, 病程4 d-10年, 平均1.5年±0.5年, 其中GU 68例, DU 76例, 溃疡大小为0.2-2.0 cm。两组在年龄、性别、病程、临床表现、溃疡面积等相比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$), 具有可比性。入选条件: 全部符合以下条件: (1)所有患者临床主要症状为上腹部饱胀、返酸与疼痛; (2)遵义市第一人民医院2 wk内胃镜检查确诊为GU或DU患者; (3)*H. pylori*感染诊断^[5]: 经¹⁴C或¹³C-尿素呼气试验(¹⁴C or ¹³C-urea breath test, ¹⁴C或¹³C-UBT)阳性或胃镜下黏膜组织快速尿素酶试验(rapid urease test, RUT)阳性者; (4)年龄≥18岁, 男女不限; (5)未接受过*H. pylori*根除治疗。剔除条件^[6]: 具备以下条件之一: (1)溃疡合并出血、穿孔或幽门梗阻; (2)有腹部手术史; (3)癌性溃疡或溃疡恶变未能排除者; (4)对有关药物过敏; (5)治疗前4 wk内使用过质子泵抑制剂、H受体拮抗剂(H₂RA)、铋剂及抗生素者; (6)服用非甾体抗炎药者; (7)合并有心、肝、肾、肺功能不全者; (8)妊娠期或哺乳期妇女; (9)患者不能正确表达自己主诉, 如精神病、严重神经官能症。

1.2 方法

1.2.1 治疗: 对288例病例随机分为观察组144例、对照组144例。观察组: 胶体果胶铋干混悬剂(湖南华纳大药厂有限公司)150 mg *qid*(餐前1 h以及睡前服用)+阿莫西林[石药集团中诺药业(石家庄)有限公司]1.0 g+呋喃唑酮(山西太原药

■ 相关报道

近年来, 随着根除*H. pylori*治疗的普及越来越严重的抗生素滥用, *H. pylori*耐药逐年上升, 明显影响了临床治疗的效果。

应用要点

应选用符合本地地区的*H. pylori*根除方案兼顾高效及价廉, 治疗方案选取应该因地、因人而异, 必须强调个体化治疗。

表 1 观察组与对照组溃疡有效率的比较 *n*(%)

病类	分组	<i>n</i>	治愈	有效	无效	有效率
胃溃疡	观察组	59	31(52.5)	25(42.4)	3(5.1)	56(94.9)
	对照组	68	27(39.7)	31(45.6)	10(14.7)	58(85.3)
十二指肠溃疡	观察组	85	55(64.7)	28(32.9)	1(2.35)	83(97.6)
	对照组	76	45(59.2)	19(25.0)	12(15.8)	64(84.2)

表 2 观察组和对照组幽门螺杆菌根除率的比较

病类	分组	<i>n</i>	无效(阳性) <i>n</i>	根除(阴性) <i>n</i>	根除率(%)
胃溃疡	观察组	59	5	54	91.5
	对照组	68	18	50	73.5
十二指肠溃疡	观察组	85	5	80	94.1
	对照组	76	22	54	71.1

表 3 观察组与对照组治疗不良反应比较 (*n* = 144)

分组	皮疹	头昏	头痛	腹泻	便秘	恶心呕吐	总发生率(%)
观察组	0	1	0	2	3	3	6.25
对照组	1	1	1	2	3	5	9.03

业有限公司)0.1 g+泮托拉唑(杭州中美华东制药有限公司)40 mg, 口服, 2次/d. 对照组: 泮托拉唑40 mg+阿莫西林1.0 g+克拉霉素0.5 g, 口服, 2次/d. 两组患者的治疗疗程均为10 d. 监测患者的症状与治疗不良反应情况. 疗程结束4 wk后复查, 复查胃镜者RUT检查阴性为*H. pylori*根除; 复查者¹⁴C或¹³C-UBT阴性为*H. pylori*根除.

1.2.2 疗效评定标准: 疗程结束4 wk后, 按方法中规定的标准判断*H. pylori*根除情况. 根除标准: 复查胃镜者RUT基于胃窦与胃体2个部位均阴性才判断为阴性. 安全性: 记录治疗期间发生的任何不良反应. 监测患者的症状缓解情况以及不良反应情况: 是否出现皮疹、头晕、头疼、恶心呕吐、腹泻、便秘^[6].

1.2.3 溃疡愈合判断标准: (1)痊愈: 溃疡完全愈合或瘢痕形成, 周围炎症消退(S期); (2)有效: 溃疡面积缩小>50%或溃疡数量减少, 溃疡周围有轻度炎症(H期); (3)无效: 溃疡面积缩小<50%或无变化和加重(A期); 总有效率 = (痊愈+有效)/例数×100%^[7].

统计学处理 采用SPSS18.0软件进行处理分析, 两组患者计数资料的比较采用 χ^2 检验, 计量资料的比较采用*t*检验; *P*<0.05为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 两组患者溃疡有效率比较 通过表1可见观察组优于对照组, 但两组间总有效率差异无统计学意义(*P*>0.05).

2.2 两组患者*H. pylori*根除率的比较 观察组和对照组*H. pylori*根除率比较, 观察组: GU为91.5%、DU为94.1%, 对照组: GU为73.5%、DU为71.1%; 观察组根除率明显组高于对照组, 差异有统计学意义(*P*<0.05)(表2).

2.3 两组患者治疗不良反应的比较 两组的治疗不良反应比较差异不明显, 无统计学意义(*P*>0.05)(表3).

2.4 两组患者临床表现改善的比较 两组患者治疗后上腹饱胀、反酸以及疼痛均有了较为显著的改善, 观察组与对照组的临床症状消失率分别为89.6%、85.4%. 差异不明显, 无统计学意义(*P*>0.05).

3 讨论

*H. pylori*是导致消化性溃疡的一种主要致病因子. 在2012年井冈山共识中指出凡*H. pylori*相关性溃疡一旦确诊, 强烈推荐根除*H. pylori*治疗; 常规抑酸治疗溃疡治愈后年复发率可达40%-70%, 根除*H. pylori*后复发率则<5%以

下. 所以, 消化性溃疡患者根除 *H. pylori* 治疗就显得十分重要^[8]. 但近年来, 随着根除 *H. pylori* 治疗的普及越来越严重的抗生素滥用, *H. pylori* 耐药逐年上升, 明显影响了临床治疗的效果^[9].

2007年Graham等^[10]提出了 *H. pylori* 根除方案的评定标准认为理想方案的 *H. pylori* 根除率 > 95%, 如 ≤ 80% 根除率是属于最低的 F 级, 则不可接受. 在我国, 关于 *H. pylori* 对几种常用抗生素耐药率的多中心研究结果表明 *H. pylori* 对克拉霉素和甲硝唑的耐药率升高较快, 特别是甲硝唑耐药率达到了 70% (68.5% - 73.3%), 甚至更高; 克拉霉素达到 23%; 喹诺酮类约为 25%; 而对阿莫西林、四环素、呋喃唑酮的耐药却很低 (2% - 3%)^[11]; 2011年遵义市第一人民医院 (遵义医学院第三附属医院) 消化内科对贵州省遵义地区 *H. pylori* 感染及耐药性调查研究^[12] 结果表明, *H. pylori* 对甲硝唑、阿莫西林、克拉霉素、左氧氟沙星的耐药率分别为 80.87%、6.09%、31.30%、10.43%; 其中, 同国内平均水平相比, 甲硝唑与克拉霉素的耐药率显著升高, 该研究表明 *H. pylori* 的耐药性与所处的环境以及地区差异有一定的关系; 因此, 标准三联疗法根除率 < 80%^[13], 不宜选取此两种抗生素用于 *H. pylori* 感染治疗. 应选用符合本地区的 *H. pylori* 根除方案兼顾高效及价廉, 治疗方案选取应该因地、因人而异, 必须强调个体化治疗.

根据2012年最新Maastricht IV 共识及2012年井冈山共识及充分考虑本地区药物的耐药特性, 本组选取胶体果胶铋+阿莫西林+呋喃唑酮+泮托拉唑四联疗法研究取得了满意临床疗效; 此方案在很大程度上避免了 *H. pylori* 对甲硝唑、克拉霉素的耐药^[14], 并且也提高 *H. pylori* 感染根除率; 本研究组采用四联疗法治疗 *H. pylori* 阳性消化性溃疡患者, 结果显示其溃疡有效率: GU 为 94.9%、DU 为 97.6%; *H. pylori* 根除率: GU 为 91.5%、DU 为 94.1%; 对照组: GU 为 73.5%、DU 为 71.1%, 观察组优于对照组 ($P < 0.05$), 说明四联疗法疗效可靠, 与于桂华^[15]报道相一致.

铋剂在酸性环境下形成稳定的凝胶保护层覆盖于溃疡面上, 阻挡胃酸及胃蛋白酶对黏膜屏障的侵蚀, 是一种良好的黏膜保护剂, 同时刺激前列腺素分泌等作用; 对 *H. pylori* 有抑

制作用^[16]. 而井冈山共识关于铋剂不良反应的 Meta 分析中, 仅粪便黑色差异有统计学意义. 观察本组药物不良反应中仅见有大便为黑色及舌苔发黑, 四联法 10 d 疗程应用铋剂有较高的安全性; 呋喃唑酮抗菌机制是阻扰敏感细胞的细菌系统, 抑制单胺氧化酶, 能够有效调节胃肠神经^[17]; 低剂量的呋喃唑酮就可以有效抑制对其敏感的 *H. pylori* 并且不存在耐药性的菌株. 胃酸中具有较好稳定性的阿莫西林的菌株耐药率高. PPI 能够提高抗菌素的活性, 能够提高 *H. pylori* 根除率; 使临床症状明显得到改善, 药物不良反应也较低, 耐受性较好, 均较对照组有明显疗效, 也符合我国国情及本地区的 *H. pylori* 治疗方案, 亦非常适合在临床推广.

总之, 选用铋剂四联法具有经济廉价、治疗效果稳定、*H. pylori* 根除效果以及患者的依从性好等优点, 应用前景好, 值得临床上推广使用.

4 参考文献

- 1 Malferttheiner P, Megraud F, O'Morain C, Bazzoli F, El-Omar E, Graham D, Hunt R, Rokkas T, Vakil N, Kuipers EJ. Current concepts in the management of Helicobacter pylori infection: the Maastricht III Consensus Report. *Gut* 2007; 56: 772-781 [PMID: 17170018 DOI: 10.1136/gut.2006.101634]
- 2 Graham DY, Fischbach L. Helicobacter pylori treatment in the era of increasing antibiotic resistance. *Gut* 2010; 59: 1143-1153 [PMID: 20525969 DOI: 10.1136/gut.2009.192757]
- 3 Malferttheiner P, Megraud F, O'Morain CA, Atherton J, Axon AT, Bazzoli F, Gensini GF, Gisbert JP, Graham DY, Rokkas T, El-Omar EM, Kuipers EJ. Management of Helicobacter pylori infection--the Maastricht IV/ Florence Consensus Report. *Gut* 2012; 61: 646-664 [PMID: 22491499]
- 4 中华医学会消化病分会幽门螺杆菌学组/全国幽门螺杆菌研究协作组. 第四次全国幽门螺杆菌感染处理共识报告. *中华内科杂志* 2012; 51: 832-837
- 5 刘文忠, 谢勇, 成虹, 吕农华, 胡伏莲, 张万岱, 周丽雅, 陈焯, 曾志荣, 王崇文, 萧树东, 潘国宗, 胡品津. 第四次全国幽门螺杆菌感染处理共识报告. *胃肠病学* 2012; 17: 618
- 6 牟方宏, 胡伏莲, 杨桂彬, 成虹. 质子泵抑制剂四联疗法作为幽门螺杆菌根除治疗一线方案的临床研究. *胃肠病学* 2007; 12: 531-534
- 7 陈亚松, 汪文渊, 蔡晓林. 四联疗法治疗幽门螺杆菌性消化性溃疡疗效观察. *安徽医药* 2012; 16: 828-829
- 8 赵大国, 孙玉平, 潘建军. 10日序贯疗法根除幽门螺杆菌的疗效观察. *中国医师进修杂志* 2006; 29: 24-25
- 9 张兆红. 既往使用抗生素人群的幽门螺杆菌耐药性研究. *现代医院* 2009; 9: 62-63
- 10 Graham DY, Lu H, Yamaoka Y. A report card to grade Helicobacter pylori therapy. *Helicobacter* 2007; 12: 275-278 [PMID: 17669098 DOI: 10.1111/j.1523-5378.2007.00518.x]

同行评价
本研究内容实用, 结果可靠, 有一定的参考价值.

11 Wang CD, Zhuang ZH, Lu D, Li WQ, Wu T, Chen YL. [Efficacy of moxifloxacin-based triple therapy to eradicate *Helicobacter pylori* infection]. *Zhonghua Yixue Zazhi* 2010; 90: 87-91 [PMID: 20356488]

12 赵林, 毛朝亮, 吴旭, 许晴晴. 贵州省遵义地区幽门螺杆菌感染及耐药性调查研究. *贵州医药* 2012; 36: 655-658

13 赵蕊, 霍丽娟. 不同疗程三联及四联疗法根除幽门螺杆菌疗效观察. *中国实用内科杂志* 2012; 32: 796-799

14 Sun Q, Liang X, Zheng Q, Liu W, Xiao S, Gu W, Lu H. High efficacy of 14-day triple therapy-based, bismuth-containing quadruple therapy for initial *Helicobacter pylori* eradication. *Helicobacter* 2010; 15: 233-238 [PMID: 20557366 DOI: 10.1111/j.1523-5378.2010.00758.x]

15 于桂华. 四联疗法治疗幽门螺杆菌阳性消化性溃疡效果的临床观察. *中国卫生产业* 2012; 9: 56

16 成虹, 李江, 胡伏莲. 枸橼酸铋钾对幽门螺杆菌耐药菌株体外抗菌活性的研究. *胃肠病学和肝病学杂志* 2008; 17: 543-546

17 刘祖炳. 泮托拉唑, 痢特灵联合阿莫西林根除幽门螺杆菌100例. *中国药业* 2009; 47: 79-80

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》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, T1/2不能写成t1/2或T, Vmax不能写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.

混合痔伴可疑Whipple病1例并文献复习

孟庆成, 卢一艳, 康春博, 曲军

孟庆成, 康春博, 曲军, 航天中心医院普通外科 北京市 100049
 卢一艳, 航天中心医院病理科 北京市 100049
 孟庆成, 副教授, 副主任医师, 主要从事胃肠、肛肠外科的研究。
 作者贡献分布: 本文撰写主要由孟庆成、康春博及卢一艳完成; 病理切片由卢一艳提供并分析; 曲军审核。
 通讯作者: 康春博, 副教授, 副主任医师, 100049, 北京市海淀区玉泉路15号, 航天中心医院普通外科, chunbokang@163.com
 电话: 010-59972320
 收稿日期: 2015-02-26 修回日期: 2015-03-13
 接受日期: 2015-03-18 在线出版日期: 2015-05-18

Mixed hemorrhoid with Whipple's disease: A case report and literature review

Qing-Cheng Meng, Yi-Yan Lu, Chun-Bo Kang, Jun Qu

Qing-Cheng Meng, Chun-Bo Kang, Jun Qu, Department of General Surgery, Aerospace Center Hospital, Beijing 100049, China
 Yi-Yan Lu, Department of Pathology, Aerospace Center Hospital, Beijing 100049, China
 Correspondence to: Chun-Bo Kang, Associate Professor, Associate Chief Physician, Department of General Surgery, Aerospace Center Hospital, 15 Yuquan Road, Haidian District, Beijing 100049, China. chunbokang@163.com
 Received: 2015-02-26 Revised: 2015-03-13
 Accepted: 2015-03-18 Published online: 2015-05-18

Abstract

Whipple disease is a rare infectious disease that involves multiple systems, especially the digestive system. Here we report a case of mixed hemorrhoid with Whipple's disease with regard to medical history, clinical manifestations and pathological data. We also performed a literature review to raise the awareness of this rare disease and improves its clinical diagnosis.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Whipple disease; Diagnosis; Surgical treatment

Meng QC, Lu YY, Kang CB, Qu J. Mixed hemorrhoid with Whipple's disease: A case report and literature review. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(14): 2351-2354 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2351.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i14.2351>

摘要

为提高对罕见病种Whipple病(Whipple disease, WD)的进一步认识, 增强临床疑难疾病的诊断及鉴别诊断能力. 本文对1例可疑直肠WD患者的病史特点、临床症状、手术后的病理资料进行分析, 并进行文献复习. WD临床表现复杂多样, 可累及多系统, 尤其是消化系统, 起病隐匿, 症状可不典型, 易被临床医生忽视, 确诊有赖于活体组织病理检查.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: Whipple病; 诊断; 外科治疗

核心提示: Whipple病(Whipple disease, WD)又称肠源性脂肪代谢障碍, 为罕见疾病, 且预后不佳, 临床医生一定要引起足够的重视, 尤其是当病理显示: 肠黏膜固有层过碘酸-希夫染色、糖原染色(periodic acid-Schiff stain)阳性的组织细胞聚集时必须警惕是否并发WD, 建议预防性使用抗生素.

孟庆成, 卢一艳, 康春博, 曲军. 混合痔伴可疑Whipple病1例

背景资料

Whipple病(Whipple disease, WD)是少见的疾病, 临床表现多变, 易误诊, 如不干预治疗, 长期预后差. 直肠WD在临床上极为罕见, 在国内外也少有报道, WD发病率极低, 医生对该病的认识不足. 该病临床上难以判断, 所以常靠病理、电镜及PCR确诊.

同行评议者

黄缘, 教授, 南昌大学第二附属医院消化内科, 江西省分子医学重点实验室

■ 研究前沿

WD是一种少见的由Whipple菌引起的慢性、复发性、多系统感染性疾病。本病临床表现变化多端, 妇女很少见。临床上容易误诊误治。近年来, 随着PCR技术在临床的广泛应用, 本病例报告日渐增多。

并文献复习. 世界华人消化杂志 2015; 23(14): 2351-2354
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2351.asp>
DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i14.2351>

0 引言

Whipple病(Whipple disease, WD)是一种少见的由Whipple菌引起的慢性、复发性、多系统感染性疾病, 一般为散发, 不会引起流行。1907年由Johns Hopkins大学的George Whipple医生^[1]首次描述。本病临床表现变化多端, 经典受累器官系统有胃肠道、关节、心脏、肠系膜等^[2]。发病年龄主要见于30-50岁的男性, 占90%。妇女儿童则很少见。由于他可累及人体多个组织、器官, 临床上容易误诊误治, 可造成严重的不良后果^[3]。现将航天中心医院收治的术后病理发现的可疑WD 1例的临床资料分析报告如下。

1 病例报告

患者, 女, 44岁。因便后肿物脱出伴间断性便后染血5年入院。既往有人工流产史。查体: 体温: 36.2℃, 脉搏: 92次/min, 呼吸: 18次/min。营养良好, 全身皮肤、巩膜无黄染, 浅表淋巴结未触及肿大。心肺未查及明显异常, 腹部未触及压痛, 无反跳痛, 肝脾肋下未触及, 移动性浊音阴性, 双下肢未见浮肿, 神经反射未见异常。专科检查: 胸膝位可见肛周多个痔核呈环形脱出, 大小约2.5 cm×2.0 cm, 无破溃及出血, 有压痛, 无波动感, 肿物不能回纳。肛门周围有少许分泌物, 无窦口, 肛周皮肤表面颜色及皮温正常。肛门指诊: 患者因肛周疼痛剧烈而导致触诊不满意, 肛管内空虚, 未触及瘻管、肿物及残余粪便, 指套退出未染血及脓液, 无血性物流出。实验室检查: 尿、便常规未见异常; 便隐血试验阳性, 血常规示: 血红蛋白91 g/L, 提示有轻度贫血; 肾功能检查正常。肝功能检查示: 谷丙转氨酶: 54 IU/L, 谷草转氨酶: 43.7 IU/L, 提示有肝功能异常。电解质检查示: 阴离子间隙: 7.2 mmol/L, 钾离子: 3.43 mmol/L, 磷离子: 0.5 mmol/L; 心电图示: 大致正常心电图; 胸片及腹部彩超检查均未见异常。诊断明确为: 混合痔。入院3 d后在蛛网膜下腔麻醉下行吻合器痔上黏膜环切术(procedure for prolapse and hemorrhoids, PPH)治疗, 术中诊断同术前。术后将切除的直肠黏膜组织给送病理检查, 回报

示(图1): 直肠黏膜慢性炎伴淋巴组织增生, 黏膜内簇状分布中等量组织细胞, 内含吞噬小杆状物, 黏膜下、肌层内见大片出血, 部分血管壁增厚, 符合混合痔并不除外直肠WD。特殊过碘酸-希夫染色、糖原染色(periodic acid-Schiff stain, PAS)(图2)呈阳性。抗酸染色阴性。术后给予抗生素青霉素治疗1 wk。随访1年, 患者一般情况可, 未见发热及关节疼痛等症状。

2 讨论

直肠WD在临床上极为罕见, 在国内外也少有报道, 其原因主要是该病的发病率极低, 其次是与医生对该病的认识不足有关。目前还没有关于WD的确切发病率报道。目前认为该病的病因与感染Whipple杆菌有关。Enzinger将未治疗的WD病程分为三个阶段, 不明确和非特异的症状, 如: 游走性多关节痛、厌食、腹胀、咳嗽、胸痛、低热为第1阶段; 第2阶段可持续20年, 出现明显体质量减轻、虚弱、腹泻和腹痛; 第3阶段以脂肪泻、恶病质, 色素沉着、神经病变或视觉异常为特征。约50%患者在诊断前已有5年以上的症状。出现关节痛后5年生生存率80%, 而出现腹痛和腹泻后5年生生存率仅20%^[4]。该疾病为多系统受累, 在消化系统中的病变中以累及小肠最多见, 胃肠道症状比较突出, 典型的WD表现为腹泻、体质量下降、吸收障碍三联征, 大约80%的患者出现这些症状, 可伴有便血等肠道出血症状。10%-25%的患者没有消化系症状, 这种情况称其为“干性WD”。有的WD患者仅表现为关节、心脏或者神经系统症状, 常常掩盖消化系症状, 呈现出临床表现复杂多样, 隐匿起病等特点。该患者化验显示肝功能轻度异常, 文献报道病理上肝损伤表现为Kupffer细胞内特征性损害, 但临床上并不显示肝脏受累的征象^[5]。此例患者除了因患有混合痔而导致的便血外, 无其他任何消化系症状, 术前很难诊断这一合并疾病。结合病理诊断, 不除外“干性WD”, 据统计约21%-47%的WD可以累及神经系统, 主要表现为痴呆或共济失调等^[6]。累及眼部时可出现虹膜炎、玻璃体炎、视网膜炎和球后视神经炎; 累及肺部时可出现干咳、胸膜腔积液; 淋巴系统可伴有全身浅表淋巴结肿大, 其淋巴结质地较硬、无压痛、活动度良好, 结内可见炎性肉芽肿; 此外, 病程中可出现低热, 偶有高热。如

■ 相关报道

WD是一种罕见的以腹泻和吸收障碍等多种胃肠道症状为特征的慢性多系统疾病, 经典受累器官系统有胃肠道、关节、心脏、肠系膜等, 部分患者仅表现为关节、心脏或者神经系统症状。

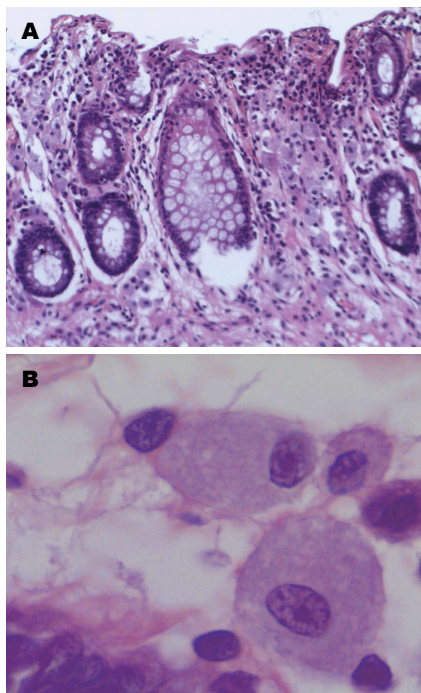


图1 直肠病变。A: 镜下见直肠表浅腺体退变, 固有层内灶状中等量组织细胞聚集(HE × 100); B: 油镜下: 组织细胞胞浆内见可疑小杆状物(HE × 1000)。

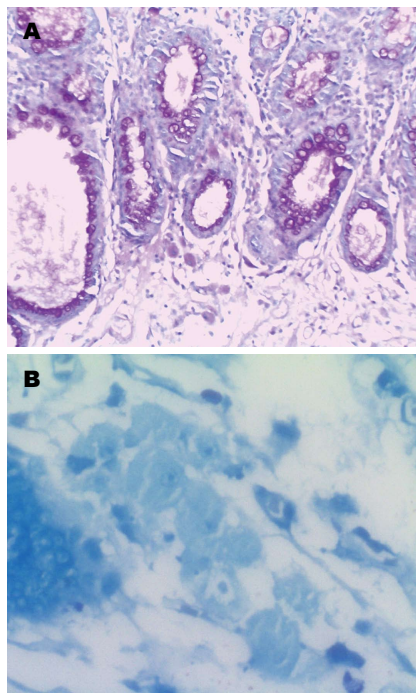


图2 直肠病变特殊染色。A: PAS染色显示组织细胞胞浆阳性(× 100); B: 抗酸染色显示组织细胞胞浆未见阳性结核杆菌(× 400)。

果患者以关节炎、发热、心脏或者神经系统症状等肠道外临床表现为主时, 诊断较为困难。长期关节痛伴有腹泻, 或同时有全身淋巴结肿大, 应考虑本病可能。不明原因的吸收不良、不明原因的虹膜炎, 特别是对于合并有痴呆、肌阵挛和核上性眼肌麻痹者, 更应警惕WD的可能, 本例患者术后严密随访, 未发现典型阳性体征。

WD是以小肠病变为主的全身性疾病, 诊断主要依赖小肠镜活检病理和电镜检查。其病变常位于空肠上段和回肠末端, 活检标本可出现绒毛变短、萎缩和淋巴管扩张及空泡形成, 小肠黏膜固有层内含有PAS染色阳性的泡沫样巨噬细胞和单核细胞, 这是其特征性的表现。少数病例在病程早期病理检查时可为阴性结果, 可能与活检取样未取到病变部位或者患者因为其他疾病而早期使用抗生素治疗有关, 故为明确诊断有必要进行多点取样。电子显微镜下可见固有层内的膜结合囊泡内有棒状杆菌, 即Whipple菌, 是确诊的“金标准”, 正是由于这些细菌进入溶酶体复合物, 才导致PAS阳性。正常人群中, 肠壁固有层内泡沫状巨噬细胞的数量仅占细胞总数的5%以下, 而在WD患者中可达50%, 从而反映病情严重程度。WD病的诊断也可由淋巴结活检出现含有PAS阳性

的泡沫状巨噬细胞而确诊。少数病例在病程早期病理检查亦可为阴性结果, 可能与活检取样未及病变部位及早期进行抗生素治疗有关, 故为明确诊断多处取样是必要的^[7]。本例患者病理镜下显示直肠黏膜固有层内簇状分布中等量组织细胞, 油镜下显示部分细胞胞浆内吞噬小杆状物, 且PAS染色阳性, 抗酸染色阴性。但PAS阳性的组织细胞并非WD所特有的, 结肠黑变病、10%健康人直肠黏膜内亦可见到, 但这些组织细胞胞浆内吞噬的PAS阳性物是黏液, 而非小杆状物; 此外WD的一个重要的鉴别诊断是鸟型不典型结核分枝杆菌, 该疾病为AIDS相关炎症性肠病, 镜下类似于WD的表现: 肠黏膜固有层及局部淋巴结内见泡沫组织细胞, PAS染色阳性, 同时抗酸染色亦阳性。而WD仅为PAS阳性。近年来, 使用PCR技术能从WD患者不同组织标本中扩增Whipple杆菌特有的DNA, 对可疑患者, PCR有很高的敏感性与特异性。遗憾的是本例未行电镜及PCR检测, 患者严密随访亦未见典型阳性体征, 只能预防性用药, 并加强随访, 密切观察, 以除外WD。

WD的治疗除采取一般对症支持治疗外, 主要是应用抗生素杀灭细菌, 可用抗G⁺抗生素治疗, 包括青霉素、红霉素、氨苄青霉素、四

■创新亮点

尽管全球均可发病, 但病例报道绝大多数来自欧洲和北美的白种人, 只有很少的病例来自亚洲黄种人。在亚洲, 日本于1976年首次报道了该病, 2004年报道了第2例患者, 中国目前也仅有几例报道。混合痔为首发症状伴有WD的病例则未见报道, 对于临床医生尤其是肛肠外科医生要引起对WD的重视。

■应用要点

临床上WD少见, 容易误诊误治, 长期预后差, 病理活检对临床有提示作用, 症状不典型者应预防性使用抗生素。混合痔患者伴或者不伴腹泻等症状都应引起临床医生对WD的重视。

■名词解释

PAS染色: 全称过碘酸雪夫染色, 糖原染色, 一般用来显示糖元和其他多糖物质, 酸性条件下多糖分子内的醇基变为醛基, 醛基与无色品红结合生成品红色复合物而显示紫红色; 同时细胞壁的多糖亦可被高碘酸氧化而游离出醛基, 因而该染色也可用于检验细菌、浅表真菌、寄生虫、原虫(如滴虫、阿米巴原虫等)、螺旋体等感染性疾病。

环素、氯霉素或甲氧苄啶-磺胺甲恶唑等, 患者有可能获得治愈。国外临床试验^[8]建议: 抗生素治疗方案一般为开始2 wk静脉滴注, 以后1年口服维持治疗。大部分患者在几天或几周内对抗生素治疗获得极好的反应, 但抗生素必须持续应用几月到几年。如果存在中枢神经系统受累, 应给予氯霉素。抗生素疗法维持较长时间后Whipple杆菌可消失, 但PAS阳性的巨噬细胞可存在多年。疗程过短容易复发, 治疗开始后患者症状即可改善, 体质量增加, 但症状完全消失需几月至几年, 组织学恢复则更慢。本例患者为中年女性, 起病隐匿, 在手术治疗混合痔术后的病理中发现患者可疑合并WD, 但患者并没有腹泻、眼虹膜炎、营养不良、口腔溃疡、关节痛、体质量减轻及电解质紊乱等典型症状, 由于抗生素治疗是一把“双刃剑”, 可以引起患者肠道菌群失调, 故给予短期抗生素治疗, 青霉素800万单位, 每日1次静点, 治疗1 wk后停药, 抗生素治疗期间, 同时给予美常安调节肠道菌群治疗, 患者大便为黄色成形软便, 每天1-2次规律排便, 未出现腹泻等肠道菌群失调表现, 体质量亦没有明显变化。鉴于WD好发部位常在小肠, 本病例随访期间应密切观察小肠病变, 该患者治疗1年后复查胶囊内镜及全结肠镜未发现小肠、结肠病变, 亦未见直肠复发。同时应密切观察是否出现其他阳性体征。

总之, 本文通过对WD临床特点的分析, 提出当肠黏膜固有层PAS阳性的组织细胞聚集时必须警惕是否并发WD, 对症状不典型的可疑病例, 必须密切随访, 必要时对活检标本行电镜及PCR检查以确诊。因抗生素治疗可以使生

存率显著改善, 因而可疑病例建议预防性使用抗生素。WD为罕见疾病, 且预后不佳, 本文对进一步提高临床对该疾病的认识, 拓宽临床医师的思路, 减少对该病的误诊有一定临床意义。

3 参考文献

- Whipple GH. A hitherto undescribed disease characterized anatomically by deposits of fat and fatty acids in the intestinal and mesenteric lymphatic tissues. *John Hopkins Med Bull* 1907; 198: 382-391
- Gerard A, Sarrot-Reynauld F, Liozon E, Cathebras P, Besson G, Robin C, Vighetto A, Mosnier JF, Durieu I, Vital Durand D, Rousset H. Neurologic presentation of Whipple disease: report of 12 cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 2002; 81: 443-457 [PMID: 12441901]
- 吴强, 蔡运昌. Whipple病. *贵州医药* 2005; 29: 861-862
- Enziger FM, Helwig EB. Whipple's disease - A review of the literature and report of fifteen patients. *Virchows Archiv für Pathologische Anatomie und Physiologie und für Klinische Medizin* 1963; 336: 238-269
- Durand DV, Lecomte C, Cathébras P, Rousset H, Godeau P. Whipple disease. Clinical review of 52 cases. The SNFMI Research Group on Whipple Disease. Société Nationale Française de Médecine Interne. *Medicine (Baltimore)* 1997; 76: 170-184 [PMID: 9193452 DOI: 10.1097/00005792-199705000-00003]
- Puéchal X. [Whipple's disease]. *Rev Med Interne* 2009; 30: 233-241 [PMID: 18722696 DOI: 10.1016/j.revmed.2008.06.020]
- Schneider T, Moos V, Loddenkemper C, Marth T, Fenollar F, Raoult D. Whipple's disease: new aspects of pathogenesis and treatment. *Lancet Infect Dis* 2008; 8: 179-190 [PMID: 18291339 DOI: 10.1016/S1473-3099(08)70042-2]
- Mahnel R, Marth T. Progress, problems, and perspectives in diagnosis and treatment of Whipple's disease. *Clin Exp Med* 2004; 4: 39-43 [PMID: 15598084 DOI: 10.1007/s10238-004-0036-1]

■同行评价

本文对进一步提高临床对WD的认识, 拓宽临床医师的思路, 减少对该病的误诊有一定临床意义。条理清晰, 语句通顺, 言简意赅。

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利



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507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的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,EKG,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_{1/2},Vmax不能Vmax,μ不写为英文u。需排斜体的外文字,用斜体表示。如生物学中拉丁学名的属名与种名,包括亚属、亚种、变种。如幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*,*H.pylori*),*Ilex pubescens* Hook, et Arn.var.*glaber* Chang(命名者勿划横线);常数K;一些统计学符号(如样本数n,均数mean,标准差SD,F检验,t检验和概率P,相关系数r);化学名中标明取代位的元素、旋光性和构型符号(如N,O,P,S,d,l)如n-(normal,正),N-(nitrogen,氮),o-(ortho,邻),O-(oxygen,氧,习惯不译),d-(dextro,右旋),p-(para,对),例如n-butyl acetate(醋酸正丁酯),N-methylacetanilide(N-甲基乙酰苯胺),o-cresol(邻甲酚),3-O-methyl-adrenaline(3-O-甲基肾上腺素),d-amphetamine(右旋苯丙胺),l-dopa(左旋多巴),p-aminosalicylic acid(对氨基水杨酸)。拉丁字及缩写in vitro, in vivo, in situ;Ibid, et al, po, vs;用外文字母代表的物理量,如m(质量),V(体积),F(力),p(压力),W(功),v(速度),Q(热量),E(电场强度),S(面积),t(时间),z(酶活性, kat),t(摄氏温度, °C),D(吸收剂量, Gy),A(放射性活度, Bq),ρ(密度, 体积质量, g/L),c(浓度, mol/L),φ(体积分数, mL/L),w(质量分数, mg/g),

b(质量摩尔浓度, mol/g),l(长度),b(宽度),h(高度),d(厚度),R(半径),D(直径), T_{max} , C_{max} ,Vd, $T_{1/2}$ CI等。基因符号通常用小写斜体,如*ras*,*c-myc*;基因产物用大写正体,如P16蛋白。

2.4 计量单位 采用国际单位制并遵照有关国家标准,GB3100-3102-93量和单位。原来的“分子量”应改为物质的相对分子质量。如30 kD改为M_r 30 000或30 kDa(M大写斜体,r小写正体,下角标);“原子量”应改为相对原子质量,即A_r(A大写斜体,r小写正体,下角标);也可采用原子质量,其单位是u(小写正体)。计量单位在+、-及-后列出。在±前后均要列出,如37.6 °C ± 1.2 °C,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、尿酸、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字的文句中,例如每天不写每d,但每天8 mg可写8 mg/d。在一个组合单位符号内不得有1条以上的斜线,例如不能写成mg/kg/d,而应写成mg/(kg·d),且在整篇文章内应统一。单位符号没有单、复数的区分,例如,2 min不是2 mins,3 h不是3 hs,4 d不是4 ds,8 mg不是8 mgs。半个月,15 d;15克,15 g;10%福尔马林,40 g/L甲醛;95%酒精,950 mL/L乙醇;5%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*v*; (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^a*P*<0.05, ^b*P*<0.01(*P*>0.05不注)。如同一表中另有一套*P*值,则^c*P*<0.05, ^d*P*<0.01;第三套为^e*P*<0.05, ^f*P*<0.01等。

2.6 数字用法 遵照国家标准GB/T 15835-1995出版物上数字用法的规定,作为汉语词素者采用汉字数字,如二氧化碳、十二指肠、三倍体、四联球菌、五四运动、星期六等。统计学数字采用阿拉伯数字,如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: wcyj@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:^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。

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角码号。如马连生^[1]报告……,潘伯荣等^[2-5]认为……;PCR方法敏感性高^[6-7]。文献序号作正文叙述时,用与正文同号的数字字并排,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 修回稿件信件 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、补充或删节时,本刊编辑部将把退修稿连同审稿意见、编辑意见发给作者修改,而作者必须于15天内将单位介绍信、作者符合要点承诺书、版权转让信等书面材料电子版发回编辑部,同时将修改后的电子稿件上传至在线办公系统;逾期寄回,所造成的问题由作者承担责任。

6.3 版权 本论文发表后作者享有非专有权,文责由作者自负。作者可在本单位或本人著作集中汇编出版以及用于宣讲和交流,但应注明发表于《世界华人消化杂志》××年;卷(期);起止页码。如有国内外其他单位和个人复制、翻译出版等商业活动,须征得《世界华人消化杂志》编辑部书面同意,其编辑版权属本刊所有。

《世界华人消化杂志》编辑部

北京百世登生物医学科技有限公司
100025,北京市朝阳区东四环中路62号
远洋国际中心D座903室
电话:010-5908-0035
传真:010-8538-1893

E-mail: wcjd@wjgnet.com

<http://www.wjgnet.com>

■ 《世界华人消化杂志》坚持开放获取(open access, OA)的出版模式,编辑出版高质量文章,努力实现编委、作者和读者利益的最大化,努力推进本学科的繁荣和发展,向专业化、特色化和品牌化方向迈进。

- 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>
- 2015-05-18/21
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/>

白雪 副主任医师
中国人民解放军解放军北京军区总医院普通外科

柏愚 副教授
中国人民解放军第二军医大学长海医院消化内科

程树群 教授
上海东方肝胆外科医院

程英升 教授
上海交通大学附属第六人民医院放射科

傅红 副教授
上海复旦大学附属肿瘤医院腹部外科

黄志勇 副教授
华中科技大学同济医学院附属同济医院肝脏外科中心

江建新 主任医师
湖北省肿瘤医院肝胆胰腺外科

靳雁 副主任护师
中国人民解放军第四军医大学西京医院

康春博 副主任医师
航天中心医院

李瀚旻 教授
湖北省中医院(湖北中医药大学附属医院)

李连红 主任护师
大连医科大学附属第一医院

李瑜元 教授
广州市第一人民医院

李正荣 副教授
南昌大学附属第一医院胃肠外科

刘宝林 教授
中国医科大学附属盛京医院

刘亮 副主任医师
复旦大学胰腺癌研究所, 复旦大学附属肿瘤医院

卢晓梅 教授
新疆医科大学第一附属医院医学研究中心

麻勇 副研究员
哈尔滨医科大学附属第一医院

马丽娜 主任医师
首都医科大学附属北京佑安医院

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

谭晓冬 副教授
中国医科大学盛京医院胰腺甲状腺外科

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

王阁 教授
中国人民解放军第三军医大学第三附属医院

王明荣 研究员
中国医学科学院肿瘤医院

文彬 研究员
广州中医药大学脾胃研究所

袁建业 副研究员
上海中医药大学附属龙华医院/脾胃病研究所

张凤春 教授
上海交通大学医学院附属仁济医院

张明辉 主任医师
河北省唐山市人民医院

张宗明 教授
首都医科大学北京电力医院普外科

周建奖 教授
贵阳医学院分子生物学重点实验室

《中文核心期刊要目总览》入编通知

尊敬的主编先生/女士:

我们谨此郑重通知:依据文献计量学的原理和方法,经研究人员对相关文献的检索、统计和分析,以及学科专家评审,贵刊《世界华人消化杂志》入编《中文核心期刊要目总览》2011年版(即第六版)之临床医学/特种医学类的核心期刊。该书由北京大学出版社出版。书中按《中国图书馆分类法》的学科体系,列出了73个学科的核心期刊表,并逐一对核心期刊进行了著录。著录项目包括:题名、并列题名、主办单位、创刊时间、出版周期、学科分类号、ISSN号、CN号、邮发代号、编辑部地址、邮政编码、电话、网址、电子邮箱、内容简介等。

评选核心期刊的工作,是运用科学方法对各种刊物在一定时期内所刊载论文的学术水平和学术影响力进行综合评价的一种科研活动,研究工作量大。北京地区十几所高校图书馆、中国科学院国家科学图书馆、中国社会科学院文献信息中心、中国人民大学书报资料中心、中国学术期刊(光盘版)电子杂志社、中国科学技术信息研究所、北京万方数据股份有限公司、国家图书馆等相关单位的百余名专家和期刊工作者参加了研究。

课题组对核心期刊的评价理论、评价方法等问题进行了深入研究,进一步改进了核心期刊评价方法,使之更趋科学合理,力求使评价结果符合客观实际。对于核心期刊的评价仍采用定量评价和定性评审相结合的方法。定量评价指标体系采用了被引量、被摘量、被引量、他引量、被摘率、影响因子、被国内外重要检索工具收录、基金论文比、Web下载量等9个评价指标,选作评价指标统计源的数据库及文摘刊物达到60余种,统计到的文献数量共计221177余万篇次,涉及期刊14400余种。参加核心期刊评审的学科专家达8200多位。经过定量筛选和专家定性评审,从我国正在出版的中文期刊中评选出1982种核心期刊。

需要特别指出的是,该研究成果只是一种参考工具书,主要是为图书情报界、出版界等需要对期刊进行评价的用户提供参考,例如为各图书情报部门的中文期刊采购和读者导读服务提供参考帮助等,不应作为评价标准。谨此说明。

顺颂
撰安

《中文核心期刊要目总览》2011年版编委会
代章:





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



ISSN 1009-3079

