

世界华人消化杂志®

WORLD CHINESE JOURNAL OF DIGESTOLOGY

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2015 年 5 月 28 日 第 23 卷 第 15 期 (Volume 23 Number 15)



15/2015

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
刘冰熔教授
刘凤斌教授
刘改芳主任医师
刘海峰主任医师
刘亮明副教授
吕农华教授

马欣主任医师

毛恩强教授
毛高平教授
孟庆华教授
缪应雷主任医师
欧希龙副教授
潘秀珍教授
潘阳林副教授
任粉玉教授
邵先玉教授
沈琳主任医师
沈薇教授
施瑞华教授
宋军副教授
唐世刚教授
田宇彬教授
虞必光教授
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
邹敏副教授
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
顾建平主任医师
顾国利副主任医师
顾晋教授
顾岩教授
韩天权教授
郝纯毅主任医师
何向辉教授
胡安斌教授
黄成副主任医师
英卫东教授
姜波健教授
金山主任医师
康春博副主任医师
孔静副教授

兰平教授

李富宇教授
李革副教授
李华教授
李华山主任医师
李胜研究员
李涛副主任医师
李小荣教授
李旭副教授
李汛教授
李正荣副教授
李宗芳教授
梁力建教授
刘宝林教授
刘超教授
刘宏鸣副教授
刘金钢教授
刘亮副主任医师
禄韶英副教授
吕云福教授
麻勇副研究员
齐清会教授
秦华东教授
秦建民主任医师
邱伟华主任医师
曲兴龙主任医师
任宁主任医师
施宝民教授
施诚仁教授
石毓君副研究员
宋新明教授
宋振顺教授
孙诚谊教授
孙星副教授
孙学英教授
谭晓冬教授
汤朝晖副主任医师
唐南洪教授
汪波主任医师

王道荣主任医师
王德盛副主任医师
王凤山教授
王刚副研究员
王健生教授
王蒙副教授
王晓锋副主任医师
王永兵主任医师
王悦华副主任医师
王振军教授
王征副主任医师
王铮副研究员
王忠裕教授
吴文溪教授
吴晓峰副主任医师
肖卫东副教授
谢敏主任医师
徐迅迪教授
徐决副主任医师
许剑民教授
薛东波教授
杨柏霖副主任医师
杨家和主任医师
殷正丰教授
于则利教授
禹正杨副教授
喻春钊教授
袁周副主任医师
张进祥副教授
张俊副研究员
张力为副教授
赵青川主任医师
郑建勇副教授
郑绪亭教授
周伟平教授
周翔宇副主任医师
周志祥教授
朱建伟教授
邹小明教授

消化感染病学
白浪副教授
陈国凤主任医师
陈红松研究员
陈建杰教授
陈茂伟教授
丁惠国教授
范学工教授
高润平教授
高泽立副教授
管世鹤教授
郭永红副主任医师
胡国信主任医师
靳雪源主任医师
兰英华副教授
林潮双主任医师
刘纯杰研究员
刘正稳教授
马丽娜主任医师
毛德文教授
彭亮副主任医师
钱林学主任医师
王凯教授
王怡主任医师
吴君主任医师
谢仕斌主任医师
宣世英教授

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

消化中医药学
杜群研究员
郭潮潭教授
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
马赞副教授
南极星教授
牛英才研究员
司富春教授
斯拉甫·艾白教授
谭周进教授
唐旭东主任医师
王富春教授
王来友副教授
王笑民主任医师
吴焕淦教授
徐庆教授
许玲教授
袁红霞研究员

消化肿瘤学
曹秀峰教授
曹志成院士
陈锦飞主任医师
崔杰峰副研究员
代智副研究员
侯风刚副教授
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
张侗主任医师
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
胡红杰主任医师
李健丁教授
龙学颖副主任医师
肖恩华教授
徐辉雄教授
严惟力副教授
杨薇副教授

消化内镜及介入治疗学
李家平教授
刘杰民副主任医师
茅爱武教授
孙明军教授
万军教授
吴灵飞教授
余日胜主任医师
张火俊副教授
钟良主任医师
诸葛宇征主任医师

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

消化基础研究
曾柱教授
陈敬贤教授
崔莲花教授
邓安梅教授
邓庆副研究员
董玉兰副教授
段义农教授
高国全教授
高英堂研究员
郭俊明教授
郭长江研究员
黄河副教授
黄昆教授
黄文林教授
姜宏教授
黎观红教授
李东辉教授
李瀚旻教授
李君文研究员
李孟森教授
李文贵副教授
李焱副研究员
李增山副教授
李铮教授
刘克辛教授
刘起胜副教授
刘长征副教授
宁钧宇副研究员
彭宗根副研究员
任浩副教授
沈东炎副教授
沈涛副教授
台桂香教授
谭学瑞教授
汤静主管药师

田文静副教授
汪思应教授
王明荣研究员
王钦红教授
王书奎教授
王秀伶教授
魏继福研究员
文彬研究员
吴道澄教授
吴江锋教授
吴军研究员
吴俊华副教授
吴志强副教授
夏敏教授
杨金娥副教授
阴赫宏研究员
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
李琰主任护师
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
唐碧云主任护师
陶然主管护师
滕莉副主任护师
田银娣主管护师
王春英副主任护师
王红副主任护师
王家香主任护师
王晓春副主任护师
王宇副主任护师
王玉娟主任护师
韦键主管护师
席惠君副主任护师
谢晓芬主管护师
许璧瑜副主任护师
薛海燕副主任护师
薛素梅主任护师
杨会副主任护师
杨云英主任护师
姚丽文副主任护师
叶海丹副主任护师
尹安春主任护师
俞静娴副主任护师
袁晓青副主任护师
张彩云主任护师
张洁副主任护师
张丽副主任护师
张丽燕主管护师
张琳琳副教授
张敏副主任护师
张善红副主任护师
赵艳伟副主任护师
郑粉善副主任护师
郑思琳主任护师
郑雪梅副主任护师
周文琴副主任护师
周宜霞副教授
朱秀琴副主任护师
朱颖副主任护师



述评

- 2355 肠道微生态失调与非酒精性脂肪性肝病关系研究进展
李瑜元

基础研究

- 2363 术前应用乌司他丁对小鼠肝大部分切除术后肝功能及一磷酸腺苷活化蛋白激酶信号通路的影响
瞿雪剑, 姚辉, 伏晓, 仇毓东, 贾文俊

临床研究

- 2373 *BTIA*基因多态性与慢性HBV感染家系的遗传易感性
张唯, 吕峰, 邵玉峰, 邹桂舟, 潘发明, 李旭
- 2382 维吾尔族与汉族大肠癌临床病理特征及hMLH1、hMSH2的表达差异
肉克彦·库达来提, 岳娜, 梁莉萍, 赵峰

文献综述

- 2389 非酒精性脂肪性肝病中microRNA调控细胞凋亡的机制
聂娇, 李昌平
- 2397 Kupffer细胞在乙型/丙型病毒性肝炎中的作用
罗玉政, 李铁军
- 2404 肝硬化患者营养不良评估的新进展
张运芝, 罗玲, 袁春兰, 张大志, 杨振松
- 2410 中低位直肠癌切缘微转移的研究进展
蒋松松, 戈伟, 张凯, 郑黎明, 陈刚

研究快报

- 2415 壮药白花九里明对小鼠胃肠运动和血清一氧化氮浓度的影响
刘桂彪, 钟兴隆, 范琰华, 郭莹, 王宇枫, 邓凯戈, 王彩冰
- 2420 安胃汤影响大鼠胃溃疡恶性病变组织中P21ras和P53蛋白表达
吴德坤, 黄瑞诚, 郑景辉, 唐友明, 莫启章, 秦伟夫

临床经验

- 2425 优质护理对改善食管癌患者放疗后生活质量的临床效果
毛火娇

- 2430 早期胃癌及异型增生的诊断: 内镜窄带成像技术与普通内镜诊断准确率的比较
徐娟, 王蕾
- 2435 磁共振弥散加权成像与MSCT对胃癌患者术前分型及T分期诊断价值的比较
孟莉, 鲍海华
- 2440 胃癌组织中乳腺癌易感基因1表达状况与奥沙利铂方案辅助化疗疗效、预后的相关性
林武华
- 2445 护患合作策略在胃癌患者术后分级护理中的应用
罗彩凤, 吕妃, 张敏, 朱菊华, 翟巧玲
- 2450 血液指标在慢性乙型肝炎肝纤维化诊断中的价值
杨晴, 颜迎春, 张明香, 刘丹阳, 辛晓丽
- 2457 人脐带间充质干细胞经外周静脉移植治疗失代偿期肝硬化的临床疗效
佟立新, 张岁, 闫宝勇, 张君, 王海舫, 解从君, 李保欣
- 2463 加味柴苓汤联合顺铂、白介素-2腹腔内注射治疗肝癌腹水的临床效果评价
刘超, 邓智勇, 黄照略
- 2468 中国人群XRCC1 Arg399Gln基因多态性与肝癌易感性Meta分析
刘佳, 朱琴梅, 胡弘毅, 王甦
- 2475 乳果糖灌肠联合生长抑素治疗急性胰腺炎疗效及对患者炎性因子和肠黏膜屏障功能的影响
张洪芳, 王学红, 王芳
- 2480 影响磁控胶囊内镜操作效率的因素
孙学国, 刘希双, 田字彬, 张凌云, 刘福国, 纪凤芝, 路艳艳, 姜坤
- 2487 高频超声与钡剂造影在诊断小儿肠套叠中的应用价值比较
韩莉, 张艳红
- 2492 生长抑素对术后早期炎症性肠梗阻患者的临床疗效
叶小荣, 杨越涛, 王理富, 王昌雄
- 2496 腹腔镜改良直肠前切除治疗老年直肠脱垂的疗效
贾如江, 侯丽艳, 冯运章, 李丽芳, 李明辉, 张利宾, 张宏雷
- 2501 幽门螺杆菌感染所致胃蛋白酶原 / 比值对原发性高血压患者器官损害的筛查价值
董继忠, 李永祥
- 2507 阿卡波糖联合磷酸西格列汀治疗老年2型糖尿病疗效及对患者肠道菌群的影响
曹晓红, 张新星

病例报告

- 2512 溃疡性结肠炎并脑出血、脑梗塞、血小板减少症1例
郭晓鹤, 朱艳丽, 张彩凤, 张超贤, 姬娟娟, 秦咏梅, 韩宇

目次

世界华人消化杂志
2015年5月28日 第23卷 第15期

附 录

- 《世界华人消化杂志》投稿须知
2015年国内国际会议预告

志 谢

志谢世界华人消化杂志编委

消 息

2362 《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
2372 《世界华人消化杂志》参考文献要求
2403 《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费
2419 《世界华人消化杂志》外文字符标准
2456 《世界华人消化杂志》栏目设置
2491 《世界华人消化杂志》正文要求

封面故事

《世界华人消化杂志》编委, 李瑜元, 教授, 博士生导师, 510180, 广东省广州市盘福路1号, 广州医科大学附属广州市第一人民医院消化内科(国家临床重点学科)。毕业于中山医科大学, 曾被世界卫生组织(World Health Organization, WHO)公派加拿大留学2年及澳大利亚进修。从事消化和肝病专业工作30余年, 对胃肠及肝胆胰疾病有极深造诣, 享受国务院津贴专家。现任广东省医学会和医师协会肝病学会名誉主委。担任国际杂志/*Gastroenterol Hepatol*、*World J Gastroenterol*、中华医学等杂志编委。获各级科技进步奖18项, 培养博、硕士研究生40多人, 发表论文300多篇, 其中SCI收录30余篇。

本期责任人

编务 李香; 送审编辑 都珍珍, 闫晋利; 组版编辑 都珍珍; 英文编辑 王天奇; 责任编辑 韦元涛; 形式规范审核编辑部主任 郭鹏; 最终清样审核总编辑 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 2015-05-28
原刊名 新消化病学杂志

期刊名称
世界华人消化杂志

国际标准连续出版物号
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

主编

程英升, 教授, 200233, 上海市, 上海交通大学附属第六人民医院放射科
党双锁, 教授, 710004, 陕西省西安市, 西安交通大学医学院第二附属医院感染科
江学良, 教授, 250031, 山东省济南市, 中国人民解放军济南军区总医院消化科
刘连新, 教授, 150001, 黑龙江省哈尔滨市, 哈尔滨医科大学第一临床医学院普外科
刘占举, 教授, 200072, 上海市, 同济大学附属第十人民医院消化内科
吕宾, 教授, 310006, 浙江省杭州市, 浙江中医药大学附属医院(浙江省中医院)消化科
马大烈, 教授, 200433, 上海市, 中国人民解放军第二军医大学附属长海医院病理科

王俊平, 教授, 030001, 山西省太原市, 山西省人民医院消化科
王小众, 教授, 350001, 福建省福州市, 福建医科大学附属医院消化内科
姚登福, 教授, 226001, 江苏省南通市, 南通大学附属医院临床医学研究中心
张宗明, 教授, 100016, 北京市, 清华大学第一附属医院消化医学中心

编辑部
郭鹏, 主任
《世界华人消化杂志》编辑部
100025, 北京市朝阳区东四环中路62号, 远洋国际中心D座903室
电话: 010-59080035
手机: 13901166126
传真: 010-85381893
E-mail: 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 15 May 28, 2015

EDITORIAL

- 2355 Gut microbiota disturbance and non-alcoholic fatty liver disease
Li YY

BASIC RESEARCH

- 2363 Preoperative ulinastatin promotes liver function via adenosine monophosphate-activated protein kinase signaling pathway in mice after partial hepatectomy
Zi XJ, Yao H, Fu X, Qiu YD, Jia WJ

CLINICAL RESEARCH

- 2373 Association between *BTLA* polymorphisms and genetic susceptibility to chronic HBV infection
Zhang W, Lv F, Gao YF, Zou GZ, Pan FM, Li X
- 2382 Clinicopathological features and expression of hMLH1 and hMSH2 in Uygur and Han patients with colorectal carcinoma
Roukeyan•Kudalaiti, Yue N, Liang LP, Zhao F

REVIEW

- 2389 Mechanisms of microRNAs in regulation of apoptosis in non-alcoholic fatty liver disease
Nie J, Li CP
- 2397 Role of Kupffer cells in hepatitis B/C viral hepatitis
Luo YZ, Li TJ
- 2404 Update on malnutrition assessment in patients with liver cirrhosis
Zhang YZ, Luo L, Yuan CL, Zhang DZ, Yang ZS
- 2410 Micrometastasis in resection margin of low rectal cancer
Jiang SS, Ge W, Zhang K, Zheng LM, Chen G

RAPID COMMUNICATION

- 2415 Influence of Zhuang medicine *Blumea megacephala* extract on gastrointestinal movement and serum nitric oxide concentrations in mice
Liu GB, Zhong XL, Fan YH, Guo Y, Wang YF, Deng KG, Wang CB
- 2420 Effect of Anwei decoction on expression of P21ras and P53 in malignant ulcers in rats
Wu DK, Huang RC, Zheng JH, Tang YM, Mo QZ, Qin WF

CLINICAL PRACTICE

- 2425 Quality nursing improves quality of life in patients with esophageal cancer after radiotherapy
Mao HJ
- 2430 Accuracy of narrow-band imaging endoscopy vs ordinary endoscopy in diagnosis of early gastric cancer and dysplasia
Xu J, Wang L

- 2435 Magnetic resonance imaging-diffusion weighted imaging vs multi-slice computed tomography for preoperative typing and T-staging of gastric cancer
Meng L, Bao HH
- 2440 Breast cancer susceptibility gene 1 expression in gastric cancer: Correlations with curative effect of oxaliplatin-based adjuvant chemotherapy and prognosis
Lin WH
- 2445 Application of nurse-patient cooperation strategy in postoperative graded nursing in patients with gastric cancer
Luo CF, Lv F, Zhang M, Zhu JH, Zhai QL
- 2450 Value of blood indicators in diagnosis of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B
Yang Q, Yan YC, Zhang MX, Liu DY, Xin XL
- 2457 Therapeutic effect of human umbilical cord mesenchymal stem cell transplantation *via* peripheral vein on decompensated cirrhosis
Tong LX, Zhang S, Yan BY, Zhang J, Wang HF, Xie CJ, Li BX
- 2463 Jiawei Chailing decoction combined with intraperitoneal injection of cisplatin and interleukin-2 for management of ascites in liver cancer patients
Liu C, Deng ZY, Huang ZL
- 2468 Association between XRCC1 Arg399Gln polymorphism and susceptibility to hepatocellular carcinoma in Chinese populations: A Meta-analysis
Liu J, Zhu QM, Hu HY, Wang S
- 2475 Lactulose enema in combination with somatostatin for treatment of acute pancreatitis: Curative efficacy and effects on inflammatory factors and intestinal mucosal barrier function
Zhang HF, Wang XH, Wang F
- 2480 Factors influencing efficiency of conducting magnetically guided capsule endoscopy
Sun XG, Liu XS, Tian ZB, Zhang LY, Liu FG, Ji FZ, Lu YY, Jiang K
- 2487 Value of high-frequency ultrasound vs barium meal in diagnosis of intestinal intussusception in children
Han L, Zhang YH
- 2492 Clinical effects of somatostatin in treatment of early postoperative inflammatory ileus
Ye XR, Yang YT, Wang LF, Wang CX
- 2496 Modified laparoscopic anterior resection of the rectum for rectal prolapse in elderly patients
Jia RJ, Hou LY, Feng YZ, Li LF, Li MH, Zhang LB, Zhang HL
- 2501 Detection of *Helicobacter pylori* infection induced changes in pepsinogen I / II ratio for predicting organ injuries in patients with primary hypertension
Dong JZ, Li YX
- 2507 Acarbose in combination with sitagliptin phosphate for treatment of elderly patients with type 2 diabetes mellitus: Curative efficacy and effect on intestinal microflora
Cao XH, Zhang XX

CASE REPORT

- 2512 A case of ulcerative colitis with cerebral hemorrhage, cerebral infarction, and thrombocytopenia
Guo XH, Zhu YL, Zhang CF, Zhang CX, Ji JJ, Qin YM, Han Y

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 23 Number 15 May 28, 2015

APPENDIX

- Instructions to authors
- Calendar of meetings and events in 2015

ACKNOWLEDGMENT

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

COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Yu-Yuan Li, Professor, Department of Gastroenterology, Guangzhou First People's Hospital, Guangzhou Medical University, 1 Panfu Road, Guangzhou 510180, Guangdong Province, China

Indexed/Abstracted by

Chemical Abstracts, EMBASE/Excerpta Medica and Abstract Journals.

RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE

Assistant Editor: *Xiang Li* Review Editor: *Zhen-Zhen Du, Jin-Li Yan* Electronic Editor: *Zhen-Zhen Du*
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 28, 2015

NAME OF JOURNAL

World Chinese Journal of Digestology

ISSN

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

EDITOR-IN-CHIEF

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

EDITORIAL OFFICE

Peng Guo, Director

World Chinese Journal of Digestology

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

Telephone: +86-10-59080035 13901166126
Fax: +86-10-85381893

E-mail: wjcd@wjgnet.com

<http://www.wjgnet.com>

PUBLISHER

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

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: bpgoffice@wjgnet.com

<http://www.wjgnet.com>

PRODUCTION CENTER

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

No. 62 Dongsihuan Zhonglu, Chaoyang District, Beijing 100025, China
Telephone: +86-10-85381892

Fax: +86-10-85381893

PRINT SUBSCRIPTION

RMB 90.67 Yuan for each issue

RMB 3264 Yuan for one year

COPYRIGHT

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

SPECIAL STATEMENT

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

INSTRUCTIONS TO AUTHORS

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

肠道微生物失调与非酒精性脂肪性肝病关系研究进展

李瑜元

李瑜元, 广州医科大学附属广州市第一人民医院消化内科
广东省广州市 510180
李瑜元, 教授, 博士生导师, 主要从事消化病和肝病方面的研究。

作者贡献分布: 本论文由李瑜元独立完成。

通讯作者: 李瑜元, 教授, 510180, 广东省广州市盘福路1号,
广州医科大学附属广州市第一人民医院消化内科。

liyuyuan@tom.com

电话: 020-81048720

收稿日期: 2015-03-11 修回日期: 2015-04-03

接受日期: 2015-04-10 在线出版日期: 2015-05-28

Gut microbiota disturbance and non-alcoholic fatty liver disease

Yu-Yuan Li

Yu-Yuan Li, Department of Gastroenterology, Guangzhou First People's Hospital, Guangzhou Medical University, Guangzhou 510180, Guangdong Province, China

Correspondence to: Yu-Yuan Li, Professor, Department of Gastroenterology, Guangzhou First People's Hospital, Guangzhou Medical University, 1 Panfu Road, Guangzhou 510180, Guangdong Province, China. liyuyuan@tom.com

Received: 2015-03-11 Revised: 2015-04-03

Accepted: 2015-04-10 Published online: 2015-05-28

Abstract

Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD), also called fatty liver, is the most common chronic liver disease. Although the prevalence of NAFLD is increasing, the mechanisms underlying its pathogenesis are incompletely understood. So far, there has been no effective approach for its prevention and treatment. With the development of next generation sequencing technology, recent studies have shown that gut microbiota alterations including changes in the composition of gut flora,

bacterial translocation and small intestinal bacterial overgrowth, play roles in the development of NAFLD. Besides destruction of the intestinal barrier, the most important pathogenic mechanism of gut microbiota disturbance is the facilitation of bacteria and their toxic products to reach the liver through the gut liver-axis. The hepatic immune system is activated through pattern recognition receptors, such as Toll-like and NOD-like receptor signaling pathways. The release of pro-inflammatory cytokines including tumor necrosis factor and interleukins results in liver injury, which progresses to NAFLD. Application of probiotics, antibiotics and fecal microbiota transplantation has shown efficiency, which provides new targets for the prevention and treatment of NAFLD.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Fatty liver; Gut; Microbiota; Gut-liver axis

Li YY. Gut microbiota disturbance and non-alcoholic fatty liver disease. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(15): 2355-2362 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2355.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i15.2355>

摘要

非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)俗称脂肪肝, 临床常见, 患病率持续上升, 发病机制未完全明确, 尚无有效防治方法。近年, 随着高通量测序的应用, 胃肠道微生物研究取得进展, 已证实微生物失调(包括胃肠道菌群改变, 细菌

背景资料

非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)俗称脂肪肝, 临床常见, 发病机制未完全明确, 尚无有效防治方法。近年, 胃肠道微生物研究取得进展, 已证实微生物失调和NAFLD发病相关, 本领域成果为NAFLD防治开辟新的途径。

同行评议者

姜春萌, 教授, 大连医科大学附属第二医院消化科

■ 研发前沿

NAFLD的防治有困难与其发病机制未明确相关,胃肠道微生态失调是近年热门课题。从基因水平探讨发病机制和防治方法,发现肠-肝轴、Toll样受体(Toll-like receptors, TLRs)和核苷酸结合寡聚化结构域受体(NOD-like receptors, NLRs)等概论,令NAFLD研究取得突破性进展。

移位和小肠细菌过度生长等)和NAFLD发病相关,肠道微生态失调除了破坏肠黏膜屏障外,更主要是通过“肠-肝轴”令细菌及其毒性产物进入肝脏,经Toll样受体和NOD样受体通路激活肝脏免疫系统,炎症因子(如肿瘤坏死因子、白介素等)诱发肝脏炎症,导致NAFLD。应用微生态制剂、抗生素及粪菌移植等方法取得一定疗效,为NAFLD防治开辟新的途径。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 脂肪肝; 胃肠道; 微生态; 肠-肝轴

核心提示: 肠道微生态失调与非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease)发病相关,近年高通量测序技术从基因水平获得有价值资料,菌群失调除了导致肠黏膜屏障破坏和能量摄取增加外,更重要的是通过“肠-肝轴”,激活免疫系统,恢复胃肠道微生态的平衡是防治的新方法。

李瑜元. 肠道微生态失调与非酒精性脂肪性肝病关系研究进展. 世界华人消化杂志 2015; 23(15): 2355-2362 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2355.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i15.2355>

0 引言

非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)俗称脂肪肝,是指以肝实质细胞脂肪变性为病理特征,而无过量饮酒史,又除外其他肝病的临床综合征,其病理类型包括单纯性脂肪肝(non-alcoholic fatty liver, NAFL)、脂肪性肝炎(nonalcoholic steatohepatitis, NASH)及NASH相关肝硬化,后者可发展为肝癌^[1]。NAFLD常与代谢综合征(MetS)即肥胖、2型糖尿病、血脂紊乱、高血压等症状并存,NAFLD可视为MetS的肝脏表现,胰岛素抵抗(Insulin resistance, IR)是重要的发病机制。NAFLD在全球广泛分布,现已成为发达国家第1位肝病,普通成人患病率为20%-33%,其中NASH占10%-20%,相关肝硬化2%-3%。肥胖症患者NAFLD患病率达60%-90%,糖尿病患者28%-55%,高脂血症患者27%-92%。随着肥胖症和MetS在全球流行,亚洲国家近年患病率迅速上升且呈低龄化起病趋势。我们在广东省健康人群调查显示NAFLD患病率15%,与上海和香港等发达地区

相近^[2,3]。

NAFLD的发病机制涉及遗传和环境等因素。遗传方面包括基因变异及表观遗传学(epigenetics)的改变(如微小RNA、DNA甲基化、组蛋白修饰、染色质重塑、遗传印记和泛化作用等),是发病的内因;环境方面包括高脂肪、高热量的膳食结构、多坐少动的生活方式,是发病的外因^[4,5]。

近年研究发现胃肠道微生态失调与NAFLD发病相关,胃肠道含人体最大的细菌库,正常人肠道菌种达500多种,总量达到100万亿,质量1-2 kg,菌群主要分布在大肠和远端回肠,而胃、十二指肠、空肠及近端回肠仅有少量细菌(主要为需氧的革兰阳性球菌)。过去用细菌培养和聚合酶链式反应(polymerase chain reaction, PCR)等方法获得了许多有价值的资料,但耗时耗力,信息量少。近年随着高通量和宏基因组测序的应用,从基因组水平分析胃肠道菌群的构成,完成了人类肠道细菌“基因普查”,获得更多资料。胃肠道细菌基因组是人体细胞的150多倍,粪便和定植于肠黏膜表面的细菌种类和数量并不完全一致。胃肠道微生态失调通过多种机制扰乱机体稳态,诱发包括NAFLD在内的许多疾病^[6-9]。

1 肠道微生态失调和NAFLD相关的证据

1.1 基础研究 NAFLD患者存在肠道微生态失调,正常人胃肠道细菌分六大类(Phylum),即硬壁菌门(含瘤胃球菌属、梭菌属、乳杆菌属、真细菌属、粪菌属、罗氏菌属等)、类杆菌门(含类杆菌属、普雷沃菌属、*Xylanibacter*菌属等)、放线菌门(含柯林斯菌属、二裂菌属等)、蛋白菌门(含埃希氏菌属、脱硫弧菌属等)、疣微菌门(含阿克曼菌属等)及阔古菌门(甲烷短杆菌属等),以硬壁菌和类杆菌两门最为常见,共占全部细菌的90%^[10-12]。NAFLD和肥胖者肠道微生态失调,包括胃肠道菌群改变,细菌移位(bacterial translocation, BT)和小肠细菌过度生长(small intestinal bacterial overgrowth, SIBO)等^[10,11,13]。研究^[13,14]显示,NAFLD和肥胖者胃肠道类杆菌减少,硬壁菌增加,至硬壁菌/类杆菌比率明显升高。菌群改变是体质量增加和脂肪积聚的独立危险因素。儿童胃肠道二裂菌属和金黄色葡萄球

菌属的比例失衡,是肥胖和NAFLD的危险因素^[15]。NASH患者肠道双歧杆菌、类杆菌等专性厌氧菌显著减少,而金黄色葡萄球菌和肠杆菌、肠球菌、酵母菌等兼性厌氧菌显著增加^[15]。长期高脂饮食人群胃肠道真菌,梭菌属,二裂菌属减少,革兰阴性菌增加^[16]。BT指胃肠道内细菌移位到胃肠道外脏器(如进入门静脉到达肝脏,甚至达体循环)。SIBO指上段小肠需氧细菌数目超过 $10^5/\text{mL}$ 。发生BT和SIBO时,肠道内细菌(如革兰阴性菌)增加,其DNA及细胞壁中的内毒素如脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)通过门静脉进入肝脏,引起肠源性内毒素血症,通过肠-肝轴,诱发肝脏炎症,导致NAFLD。NAFLD患者常发生BT和SIBO已被多项 $^{14}\text{C-D}$ -木糖和乳果糖呼气试验研究证实^[10]。

1.2 动物试验和临床研究 给无菌小鼠灌注来自肥胖小鼠的肠道菌群后,其体质量显著增加,并发生NAFLD,有力地证明肠道菌群改变的致病作用^[13]。反之,给动物和NAFLD患者应用抗生素(包括黄连素)和益生菌可成功防治NAFLD,证实肠道微生态失调在NAFLD发病相关^[6]。

2 肠道微生态失调诱发NAFLD的机制

具体发病机制目前尚未完全明确,可能涉及下述几方面,这些病理改变彼此关联,共同诱发NAFLD发病。

2.1 肠-肝轴(gut-liver axis) 随着解剖学和生理学的发展,我们知道胃肠道解剖和功能关系密切。门静脉收集肠道血流,首先到达肝脏,肝脏对肠源性物质和肠道菌群产物进行首过作用。1987年Volta等^[17]发现肝硬化患者胃肠道菌群改变及免疫球蛋白A(immunoglobulin A, IgA)抗体分泌量相应改变。随后“肠-肝轴”概念得到重视并逐步完善,肝脏与胃肠道共同组成消化系统整体,肠道是肝脏这个生化加工厂的初级原料库,肝脏通过精细的生化反应,加工来自肠源性物质,包括肠道菌群产生的有益及有毒产物,使之向有利人体健康的方向转化。在病理状态下,如肠道菌群改变,BT和SIBO,肠道内的细菌及其产物(如LPS等内毒素)通过门静脉系统进入肝脏,引起肝免疫应答异常,导致肝损害。反之,肝脏疾病患者的消化系统症状(如恶心、呕吐、胃纳下降等)导致肠道菌

群营养底物不足,胆汁分泌减少,肠道内胆盐缺乏,门静脉回流受阻,引起胃肠道淤血以及肝脏固有免疫系统(如枯否细胞)释放一系列炎症因子,造成肠道黏膜损伤和肠道功能失调^[6,18-21]。

2.2 TLRs和NLRs受体 肝脏Toll样受体(Toll-like receptors, TLRs)在肠-肝轴中起重要作用。TLRs是细胞膜上受体家族,在肝脏的肝细胞,枯否细胞和星状细胞均表达,TLRs通过病原体相关分子模式(pathogen-associated molecular patterns, PAMPs)识别微生物分子。在正常人群,TLRs信号通路处于关闭状态,肠道微生态失调时,有害细菌的DNA及其产生的毒素(如LPS、肽多糖、鞭毛蛋白等)激活TLRs的表达,上调肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor, TNF- α)、白介素(interleukin, IL)-1 β 、IL-6、IL-8、IL-12和单核细胞趋化蛋白等炎症细胞因子的转录,引起下游通路起瀑布样抗炎效应。但长时间TLRs过度激活会诱发免疫失调、氧应激、IR、肝星状细胞活化,进而促进肝脏炎症反应,导致肝损害和NAFLD^[22-24]。在TLRs家族13个受体中,TLR2、TLR4、TLR5、TLR9和NAFLD发病相关性已得到证实,其中LPS-TLR4信号通路最为重要。肠道内革兰氏阴性细菌的外毒素LPS,通过门静脉和体循环激活肝脏TLR4,经CD14和MD2辅助,构成TLR4-MD2-LPS复合体,通过骨髓分化因子88(MyD88)依赖和非依赖两信号轴,进一步激活IL- β 、IL-6、IL-8、IL-12、TNF- α 、转化生长因子(transforming growth factor, TGF)- β 等炎症因子和干扰素- β 的表达,导致IR和肝脏炎症,诱发NAFLD,并同时促进肝星状细胞活化,导致肝纤维化。动物试验显示TLR4基因变异的小鼠可抵抗NAFLD的发生和发展,进一步证实LPS-TLR4通路的重要性^[25]。TLR2被革兰氏阳性细菌(如硬壁菌)壁成分(如肽多糖、脂磷等)激活,通过TNF- α 、IL-1 β 等炎症因子诱发NAFLD。TLR5是肠黏膜细胞防御感染的一种固有免疫成分,由鞭毛蛋白激活,引起IR,诱发NAFLD。TLR9由细菌DNA激活,介导枯否细胞产生IL-1,促进肝脏炎症和纤维化^[24]。除TLRs外,核苷酸结合寡聚化结构域受体(NOD-like receptors, NLRs)家族也可识别PAMPs,诱发免疫失调和炎症激活,是胃肠道菌群失调导致的

□ 相关报道 20世纪80年代已有肠道微生态失调与NAFLD和其他疾病相关报告。近年用高通量测序从基因组水平分析胃肠道菌群构成,完成了人类肠道细菌“基因普查”。临床使用微生态制剂、抗生素及粪菌移植等新疗法相继报道。

创新盘点

胃肠道微生态失调诱发NAFLD, 机制是除了导致肠黏膜屏障破坏和能量摄取增加外, 更重要的是通过肠-肝轴, 经TLRs和NLRs受体通路, 激活免疫系统, 诱发下游炎症因子瀑布样效应, 恢复胃肠道微生态的平衡是防治的新方法。

NAFLD的另一关键受体. 其家族中NLR-P1、NLR-P3、NLR-P6和NLR-C4等被称为炎性蛋白复合物(inflammasomes), 促进炎性细胞因子(如TNF- α 、IL-1 β 、IL-18等)的激活和分泌, 诱发IR和NAFLD^[10].

2.3 肠黏膜屏障破坏 肠黏膜屏障由生物、机械、免疫和化学等屏障组成, 是保证机体吸收能量, 储存能量的重要环境因素. 正常情况下, 完整的肠黏膜屏障可阻止肠道细菌及毒素等物质通过. 肠屏障功能受损时肠道通透性增高, 肠道内细菌DNA及其内毒素, 特别是革兰阴性菌细胞壁中的LPS大量涌入门静脉, 在超过肝脏清除能力时, 可进入体循环形成肠源性内毒素血症. 肠源性内毒素结合脂多糖结合蛋白(lipopolysaccharide binding protein, LBP), 通过膜表面受体CD14, 激活肝脏Kupffer细胞, 活化核因子(nuclear factor, NF)- κ B、TNF- α 、IL-6、IL-8等促炎因子, 进而引起肝脏炎症损伤^[26]. 生物屏障由寄居在肠腔内或定植于肠黏膜表面的肠道常驻菌群形成, 有益菌与致病菌相互制约, 互相依存, 在质和量上形成一定的生态平衡, 调节肠上皮细胞的增生和凋亡, 诱导肠上皮细胞产生多种抗菌肽, 控制炎症因子的表达, 维护肠道内环境的稳定. 如果肠道微生态失调, 有害细菌定植和繁殖呈优势, 通过产生蛋白酶及毒素抑制肠上皮细胞蛋白质合成, 使肠黏膜屏障损伤, 从而发生BT和SIBO. 肠道微生态失调不单直接破坏生物屏障, 影响肠道功能, 扰乱机体能量稳态, 还导致机械、化学和免疫等屏障损害^[18-20]. 机械屏障由肠道黏液层、肠黏膜上皮细胞、细胞间紧密连接等构成, 肠道微生态失调时, 肠道来源的毒物(如辣椒根过氧化物酶、聚乙烯吡、乙醇等)增加, 肠上皮细胞间紧密连接蛋白减少, 肠道黏膜机械屏障完整性受损, 肠黏膜及肠血管通透性增高^[19,27,28]. 免疫屏障由肠道免疫系统细胞群构成, 包括肠道相关淋巴细胞和弥散免疫细胞. 淋巴细胞分布于肠道的集合淋巴小结内, 是免疫应答的诱导和活化的主要部位; 弥散免疫细胞是肠黏膜免疫的效应部位, 分泌型IgA(secretory IgA, sIgA)是主要体液免疫成分和效应分子. sIgA可包裹革兰阴性杆菌从而发挥保护效应, BT和SIBO时, 肠液中sIgA降低, 肠道脂质过氧化增强, 易于被吸收, 破坏肠黏

膜免疫屏障^[20]. 化学屏障由胆汁、胃酸和消化酶等组成, 肠道微生态失调通过促进胆汁的肠-肝循环, 引起胆汁失衡, 破坏主要由胆汁酸构成的肠黏膜化学屏障, 抑制肝细胞低密度及极低密度脂蛋白的合成和甘油三酯排泄的能力, 导致脂质在肝脏沉积. 肠道几个屏障之间相互联系, 任何一个屏障功能受损, 必然相应地引起其他屏障功能的损害^[6,18-20,29].

2.4 能量摄取和脂肪合成增加 当肠道微生态失调时, 某些可帮助消化食物的肠道菌群增加, 令机体摄取比正常情况下更多的能量. 例如肥胖和NAFLD者肠道多形类杆菌显著增加^[13], 该菌可分裂糖苷键, 降解肠道无法吸收的植物多糖成为可吸收得单糖, 从而增加能量吸收, 转化为体脂肪和肝脂肪^[16,30,31]. 体外研究^[32]显示, 肠道微生态失调时, 某些细菌产生t10, c12共轭亚油酸, 通过雷帕霉素靶蛋白/固醇调节元件结合蛋白I通路(mTOR/SREBP1), 激活肝细胞株多个脂肪合成基因, 增加脂肪酸和甘油三酯合成, 引起肝细胞脂肪变.

3 治疗对策

NAFLD为MetS的重要组分, 治疗NAFLD首要目标是改善IR, 防止NAFL向NASH进展, 防止NASH相关肝硬化、肝癌及其并发症发生. 目前NAFLD防治尚无特效药物, 治疗对策为纠正IR, 减肥是成功的基石, 具体措施包括节制饮食和体育锻炼, 改变不良饮食和生活方式^[33]. 鉴于NAFLD患者常有不同程度的肠道微生态失调, 后者又可通过多种机制引起IR, 加重肝脏损伤, 肠-肝损害互为因果, 并可形成恶性循环, 有效纠正肠道微生态失调, 阻断恶性循环是综合防治中不可缺少的措施.

3.1 微生态调节剂 包括益生菌、益生元和合生元等3类. 益生菌(probiotics)由对宿主有益无害的正常菌群制成, 主要包括双歧杆菌和乳酸杆菌等. 补充益生菌可抑制潜在致病菌(如葡萄球菌、变形杆菌、假单胞菌)的过度生长, 恢复肠道微生态平衡, 修复肠道菌膜屏障. 益生元(prebiotics)是一类非消化性化学物质, 多为低聚糖(乳果糖、乳梨醇、果聚糖、菊糖等), 能选择性地刺激结肠内有益细菌的生长. 乳果糖是临床最常用的益生元, 经肠道细菌分解, 产生乳酸和醋酸, 乳酸可促进肠道固有益生菌的生长, 乳酸和醋酸均可

降低肠道酸度, 增加肠道渗透压, 促进肠蠕动, 加快肠道细菌及毒素从粪便排出. 益生元(synbiotics)是益生菌和益生元选择性组合的合剂, 旨在起到协同作用. Paolella等^[6]综合分析10项使用益生菌治疗NAFLD的临床研究, 疗程2-6 mo, 益生菌的降低患者血清转氨酶疗效最为确切, 降低体质量, 血脂, 炎症因子等作用也达到显著性, 而影像学改变各文献有差异, 5个研究显示肝脂肪变改善, 1个研究肝脂肪变反而加重, 这6个研究均无金标准“组织学”结果. Ma等^[34]从475文献中筛选4个质量好的随机对照研究(randomized controlled trials, RCTs)进行Meta分析, 疗程2-6 mo, 益生菌可显著降低NAFLD患者的血清转氨酶, 总胆固醇和TNF- α 水平, 并改善IR, 而其他指标(组织学和影像学等)治疗前后的差异无统计学意义. 应用乳果糖治疗NAFLD的临床文献尚欠缺, Fan等^[35]用乳果糖口服治疗高脂饮食诱导的NASH大鼠, 发现乳果糖显著降低血清转氨酶和肝组织炎症程度, 机制为乳果糖在肠道细菌分解下产生乳酸等物质, 降低肠道酸碱度, 抑制氨类物质生成, 并促进肠道固有益生菌的生长. 总体来说, 微生态调节剂为NAFLD治疗提供了全新的方向^[36,37].

3.2 抗生素 口服肠道吸收率低的抗生素, 进行肠道去污治疗, 有助于抑制潜在致病菌生长, 恢复肠道微生态平衡, 减少肠源性内毒素血症发生, 改善炎症状态, 调节宿主免疫反应, 理论上有助于NAFLD的防治. 应用吸收率和毒性低的抗菌中药黄连素(盐酸小檗碱)治疗NAFLD的研究^[38]已起步. 动物研究^[39]显示, 黄连素可调节高脂饮食喂养的脂肪肝小鼠的肠道菌群, 令模型鼠粪便中乳酸菌和双歧杆菌等益生菌数量显著增加, 脂肪肝的组织学显著改善. 临床研究^[40,41]显示, 黄连素显著降低2型糖尿病患者的转氨酶水平, 显著改善丙型肝炎合并NAFLD患者的肝组织坏死^[42], 显著改善NAFLD患者的血脂紊乱^[43]. 由于NAFLD是慢性疾病, 合成抗生素使用的必要性和可行性尚无统一意见, 以治疗NAFLD为目标的临床研究尚欠缺, 但几项间接观察的研究支持抗生素的疗效. 接受全胃肠外营养的患者, 由于没有经口饮食, 肠道处于淤滞状态, 微生态失调发生率很高, 部分患者还并发其他器官感染, 需

抗生素治疗. 临床研究^[44]显示, 对这类患者使用多黏菌素, 在肠道微生态失衡得到纠正的同时, 肠道和血清LPS水平降低, NASH得到改善. 用多黏菌素喂养全胃肠外营养的大鼠, 取得同样结果, 大鼠肠道有害细菌数量减少, 血清TNF- α 水平降低, 肝脂肪变改善^[45]. 因重度肥胖症接受空回肠旁路手术的患者, 术后应用灭滴灵预防感染, 也观察到肝脂肪变得到显著改善, 疗效和患者进食的热量/蛋白等营养失衡无关^[46].

3.3 粪菌移植 粪菌移植(fecal microbiota transplantation, FMT), 前称粪便移植, 是将健康人粪便中的功能菌群移植到菌群分布异常患者的胃肠道内, 重建健康的菌群分布和结构的方法^[47]. 1958年Eiseman等^[48]报道FMT治疗严重伪膜性肠炎(与艰难梭菌感染有关)4例成功, 引起了全世界广泛的关注. 近年, 已有不少FMT治疗肠道艰难梭菌感染、炎症性肠病、肠易激综合征等成功的报告^[49]. FMT治疗代谢性疾病和NAFLD在动物试验已有报告, 临床研究正于起步阶段. 一项小样本临床随机对照实验显示, 将体形偏瘦人群的粪便移植到患MetS人群的肠道中, 有助于恢复肠道微生态平衡, 改善患者血脂水平和IR, 改善NAFLD^[50].

3.4 其他药物 因胆汁可抑制肠道内许多致病细菌的生长, 使用利胆剂, 如熊去氧胆酸(ursodeoxycholic acid, UDCA)有助于调整肠道微生态平衡. 文献显示UDCA对NAFLD有一定的治疗作用, 一项纳入的8项临床文献的综述显示, 肝功能改善在全部研究均达显著性, 其中6项有肝穿刺活检结果, 均显示组织学显著改善^[51].

4 结论

胃肠道菌群失调和NAFLD发病相关, 随着高通量测序和宏基因组学的应用, 失调的菌种已逐步查明. 发病机制除了菌群失调直接导致肠黏膜屏障破坏和能量摄取增加外, 近年确定“肠-肝轴”的重要性, 经TLRs和NLRs受体通路, 激活肝脏免疫系统, 诱发下游炎症因子瀑布样效应是NAFLD发病的主要原因. 恢复胃肠道微生态的平衡可望成为NAFLD防治的新方法. 目前, 使用微生态制剂、抗生素及FMT等方法疗效刚起步, 干扰TLRs和NLRs受体通

应用要点 肠道菌群研究将为NAFLD的防治带来全新的方法. 目前, 微生态制剂、抗生素及粪菌移植等方法初见成效, 干扰TLRs和NLRs受体通路的药物正在研制中.

■名词解释

胃肠道微生态: 正常人有500多菌种, 总量100万
亿, 质量1-2 kg,
微生态失调扰乱
机体稳态, 诱发
NAFLD和多种
疾病;
肠-肝轴: 肝脏与
胃肠道共同组成
消化系统整体,
两者功能联系,
疾病相关。

路尚在摸索中。肠道菌群研究将为NAFLD的防治带来全新的方法。

5 参考文献

- Farrell GC, Larter CZ. Nonalcoholic fatty liver disease: from steatosis to cirrhosis. *Hepatology* 2006; 43: S99-S112 [PMID: 16447287 DOI: 10.1002/hep.20973]
- Zhou YJ, Li YY, Nie YQ, Ma JX, Lu LG, Shi SL, Chen MH, Hu PJ. Prevalence of fatty liver disease and its risk factors in the population of South China. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 6419-6424 [PMID: 18081233 DOI: 10.3748/wjg.v13.i47.6419]
- Bedogni G, Nobili V, Tiribelli C. Epidemiology of fatty liver: an update. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 9050-9054 [PMID: 25083078 DOI: 10.3748/wjg.v20.i27.9050]
- Li YY. Genetic and epigenetic variants influencing the development of nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 6546-6551 [PMID: 23236228 DOI: 10.3748/wjg.v18.i45.6546]
- 李瑜元. 非酒精性脂肪性肝病的研究进展. *世界华人消化杂志* 2013; 21: 109-115
- Paoletta G, Mandato C, Pierri L, Poeta M, Di Stasi M, Vajro P. Gut-liver axis and probiotics: their role in non-alcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 15518-15531 [PMID: 25400436 DOI: 10.3748/wjg.v20.i42.15518]
- Zhu L, Baker RD, Baker SS. Gut microbiome and nonalcoholic fatty liver diseases. *Pediatr Res* 2015; 77: 245-251 [PMID: 25310763 DOI: 10.1038/pr.2014.157]
- Goel A, Gupta M, Aggarwal R. Gut microbiota and liver disease. *J Gastroenterol Hepatol* 2014; 29: 1139-1148 [PMID: 24547986 DOI: 10.1111/jgh.12556]
- Park JS, Seo JH, Youn HS. Gut microbiota and clinical disease: obesity and nonalcoholic fatty liver disease. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr* 2013; 16: 22-27 [PMID: 24010102 DOI: 10.5223/pghn.2013.16.1.22]
- Gangarapu V, Yildiz K, Ince AT, Baysal B. Role of gut microbiota: obesity and NAFLD. *Turk J Gastroenterol* 2014; 25: 133-140 [PMID: 25003671 DOI: 10.5152/tjg.2014.7886]
- Qin J, Li R, Raes J, Arumugam M, Burgdorf KS, Manichanh C, Nielsen T, Pons N, Levenez F, Yamada T, Mende DR, Li J, Xu J, Li S, Li D, Cao J, Wang B, Liang H, Zheng H, Xie Y, Tap J, Lepage P, Bertalan M, Batto JM, Hansen T, Le Paslier D, Linneberg A, Nielsen HB, Pelletier E, Renault P, Sicheritz-Ponten T, Turner K, Zhu H, Yu C, Li S, Jian M, Zhou Y, Li Y, Zhang X, Li S, Qin N, Yang H, Wang J, Brunak S, Doré J, Guarner F, Kristiansen K, Pedersen O, Parkhill J, Weissenbach J, Bork P, Ehrlich SD, Wang J. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature* 2010; 464: 59-65 [PMID: 20203603 DOI: 10.1038/nature08821]
- Raman M, Ahmed I, Gillevet PM, Probert CS, Ratcliffe NM, Smith S, Greenwood R, Sikaroodi M, Lam V, Crotty P, Bailey J, Myers RP, Rioux KP. Fecal microbiome and volatile organic compound metabolome in obese humans with nonalcoholic

- fatty liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013; 11: 868-875.e1-e3 [PMID: 23454028 DOI: 10.1016/j.cgh.2013.02.015]
- Turnbaugh PJ, Ley RE, Mahowald MA, Magrini V, Mardis ER, Gordon JI. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature* 2006; 444: 1027-1031 [PMID: 17183312 DOI: 10.1038/nature05414]
- Ley RE, Bäckhed F, Turnbaugh P, Lozupone CA, Knight RD, Gordon JI. Obesity alters gut microbial ecology. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005; 102: 11070-11075 [PMID: 16033867 DOI: 10.1073/pnas.0504978102]
- Kalliomäki M, Collado MC, Salminen S, Isolauri E. Early differences in fecal microbiota composition in children may predict overweight. *Am J Clin Nutr* 2008; 87: 534-538 [PMID: 18326589]
- Cani PD, Delzenne NM. The role of the gut microbiota in energy metabolism and metabolic disease. *Curr Pharm Des* 2009; 15: 1546-1558 [PMID: 19442172 DOI: 10.2174/138161209788168164]
- Volta U, Bonazzi C, Bianchi FB, Baldoni AM, Zoli M, Pisi E. IgA antibodies to dietary antigens in liver cirrhosis. *Ric Clin Lab* 1987; 17: 235-242 [PMID: 3671996]
- Vajro P, Paoletta G, Fasano A. Microbiota and gut-liver axis: their influences on obesity and obesity-related liver disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2013; 56: 461-468 [PMID: 23287807 DOI: 10.1097/MPG.0b013e318284abb5]
- Miele L, Marrone G, Lauritano C, Cefalo C, Gasbarrini A, Day C, Grieco A. Gut-liver axis and microbiota in NAFLD: insight pathophysiology for novel therapeutic target. *Curr Pharm Des* 2013; 19: 5314-5324 [PMID: 23432669 DOI: 10.2174/1381612811319290011]
- Compare D, Coccoli P, Rocco A, Nardone OM, De Maria S, Carteni M, Nardone G. Gut-liver axis: the impact of gut microbiota on non alcoholic fatty liver disease. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2012; 22: 471-476 [PMID: 22546554 DOI: 10.1016/j.numecd.2012.02.007]
- Frasinariu OE, Ceccarelli S, Alisi A, Moraru E, Nobili V. Gut-liver axis and fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease: an input for novel therapies. *Dig Liver Dis* 2013; 45: 543-551 [PMID: 23280158 DOI: 10.1016/j.dld.2012.11.010]
- Alisi A, Carsetti R, Nobili V. Pathogen- or damage-associated molecular patterns during nonalcoholic fatty liver disease development. *Hepatology* 2011; 54: 1500-1502 [PMID: 22045668 DOI: 10.1002/hep.24611]
- Caricilli AM, Saad MJ. The role of gut microbiota on insulin resistance. *Nutrients* 2013; 5: 829-851 [PMID: 23482058 DOI: 10.3390/nu5030829]
- Miura K, Ohnishi H. Role of gut microbiota and Toll-like receptors in nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 7381-7391 [PMID: 24966608 DOI: 10.3748/wjg.v20.i23.7381]
- Csak T, Velayudham A, Hritz I, Petrasek J, Levin I, Lippai D, Catalano D, Mandrekar P, Dolganiuc A, Kurt-Jones E, Szabo G. Deficiency in myeloid differentiation factor-2 and toll-like receptor 4 expression attenuates nonalcoholic steatohepatitis and fibrosis in mice. *Am J Physiol Gastrointest Liver*

- Physiol* 2011; 300: G433-G441 [PMID: 21233280 DOI: 10.1152/ajpgi.00163.2009]
- 26 Yee SB, Harkema JR, Ganey PE, Roth RA. The coagulation system contributes to synergistic liver injury from exposure to monocrotaline and bacterial lipopolysaccharide. *Toxicol Sci* 2003; 74: 457-469 [PMID: 12773766 DOI: 10.1093/toxsci/kfg129]
 - 27 Scarpellini E, Lupo M, Iegri C, Gasbarrini A, De Santis A, Tack J. Intestinal permeability in non-alcoholic fatty liver disease: the gut-liver axis. *Rev Recent Clin Trials* 2014; 9: 141-147 [PMID: 25514911]
 - 28 Miele L, Valenza V, La Torre G, Montalto M, Cammarota G, Ricci R, Masciana R, Forgione A, Gabrieli ML, Perotti G, Vecchio FM, Rapaccini G, Gasbarrini G, Day CP, Grieco A. Increased intestinal permeability and tight junction alterations in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2009; 49: 1877-1887 [PMID: 19291785 DOI: 10.1002/hep.22848]
 - 29 Seo YS, Shah VH. The role of gut-liver axis in the pathogenesis of liver cirrhosis and portal hypertension. *Clin Mol Hepatol* 2012; 18: 337-346 [PMID: 23323248 DOI: 10.3350/cmh.2012.18.4.337]
 - 30 Musso G, Gambino R, Cassader M. Obesity, diabetes, and gut microbiota: the hygiene hypothesis expanded? *Diabetes Care* 2010; 33: 2277-2284 [PMID: 20876708 DOI: 10.2337/dc10-0556]
 - 31 Cani PD, Neyrinck AM, Fava F, Knauf C, Burcelin RG, Tuohy KM, Gibson GR, Delzenne NM. Selective increases of bifidobacteria in gut microflora improve high-fat-diet-induced diabetes in mice through a mechanism associated with endotoxaemia. *Diabetologia* 2007; 50: 2374-2383 [PMID: 17823788 DOI: 10.1007/s00125-007-0791-0]
 - 32 Go GW, Oh S, Park M, Gang G, McLean D, Yang HS, Song MH, Kim Y. t10,c12 conjugated linoleic acid upregulates hepatic de novo lipogenesis and triglyceride synthesis via mTOR pathway activation. *J Microbiol Biotechnol* 2013; 23: 1569-1576 [PMID: 24018969 DOI: 10.4014/jmb.1308.08008]
 - 33 中华医学会肝病学会脂肪肝和酒精性肝病学组. 非酒精性脂肪性肝病诊疗指南(2010年修订版). 中华肝病杂志 2010; 18: 163-166
 - 34 Ma YY, Li L, Yu CH, Shen Z, Chen LH, Li YM. Effects of probiotics on nonalcoholic fatty liver disease: a meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 6911-6918 [PMID: 24187469 DOI: 10.3748/wjg.v19.i40.6911]
 - 35 Fan JG, Xu ZJ, Wang GL. Effect of lactulose on establishment of a rat non-alcoholic steatohepatitis model. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 5053-5056 [PMID: 16124065]
 - 36 Abenavoli L, Scarpellini E, Rouabhia S, Balsano C, Luzza F. Probiotics in non-alcoholic fatty liver disease: which and when. *Ann Hepatol* 2013; 12: 357-363 [PMID: 23619251]
 - 37 Kelishadi R, Farajian S, Mirlohi M. Probiotics as a novel treatment for non-alcoholic fatty liver disease; a systematic review on the current evidences. *Hepat Mon* 2013; 13: e7233 [PMID: 23885277 DOI: 10.5812/hepatmon.7233]
 - 38 Liu Y, Zhang L, Song H, Ji G. Update on berberine in nonalcoholic fatty liver disease. *Evid Based Complement Alternat Med* 2013; 2013: 308134 [PMID: 23843872 DOI: 10.1155/2013/308134]
 - 39 曹毅, 徐雷鸣, 潘勤, 王晓颖, 沈峰, 陈光榆, 范建高. 黄连素灌胃对非酒精性脂肪性肝炎小鼠肠道菌群的影响. 实用肝脏病杂志 2013; 16: 137-140
 - 40 Zhang H, Wei J, Xue R, Wu JD, Zhao W, Wang ZZ, Wang SK, Zhou ZX, Song DQ, Wang YM, Pan HN, Kong WJ, Jiang JD. Berberine lowers blood glucose in type 2 diabetes mellitus patients through increasing insulin receptor expression. *Metabolism* 2010; 59: 285-292 [PMID: 19800084 DOI: 10.1016/j.metabol.2009.07.029]
 - 41 Di Pierro F, Villanova N, Agostini F, Marzocchi R, Soverini V, Marchesini G. Pilot study on the additive effects of berberine and oral type 2 diabetes agents for patients with suboptimal glycemic control. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2012; 5: 213-217 [PMID: 22924000 DOI: 10.2147/DMSO.S33718]
 - 42 Zhang BJ, Xu D, Guo Y, Ping J, Chen LB, Wang H. Protection by and anti-oxidant mechanism of berberine against rat liver fibrosis induced by multiple hepatotoxic factors. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2008; 35: 303-309 [PMID: 17973934 DOI: 10.1111/j.1440-1681.2007.04819.x]
 - 43 Marazzi G, Cacciotti L, Pelliccia F, Iaia L, Volterrani M, Caminiti G, Sposato B, Massaro R, Grieco F, Rosano G. Long-term effects of nutraceuticals (berberine, red yeast rice, policosanol) in elderly hypercholesterolemic patients. *Adv Ther* 2011; 28: 1105-1113 [PMID: 22113535 DOI: 10.1007/s12325-011-0082-5]
 - 44 Pappo I, Bercovier H, Berry EM, Haviv Y, Gallily R, Freund HR. Polymyxin B reduces total parenteral nutrition-associated hepatic steatosis by its antibacterial activity and by blocking deleterious effects of lipopolysaccharide. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1992; 16: 529-532 [PMID: 1494209 DOI: 10.1177/0148607192016006529]
 - 45 Pappo I, Becovier H, Berry EM, Freund HR. Polymyxin B reduces cecal flora, TNF production and hepatic steatosis during total parenteral nutrition in the rat. *J Surg Res* 1991; 51: 106-112 [PMID: 1907698 DOI: 10.1016/0022-4804(91)90078-Z]
 - 46 Drenick EJ, Fisler J, Johnson D. Hepatic steatosis after intestinal bypass--prevention and reversal by metronidazole, irrespective of protein-calorie malnutrition. *Gastroenterology* 1982; 82: 535-548 [PMID: 6797866]
 - 47 Borody TJ, Khoruts A. Fecal microbiota transplantation and emerging applications. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2012; 9: 88-96 [PMID: 22183182 DOI: 10.1038/nrgastro.2011.244]
 - 48 Eiseman B, Silen W, Bascom GS, Kauvar AJ. Fecal enema as an adjunct in the treatment of pseudomembranous enterocolitis. *Surgery* 1958; 44: 854-859 [PMID: 13592638]
 - 49 Smits LP, Bouter KE, de Vos WM, Borody TJ, Nieuwdorp M. Therapeutic potential of fecal microbiota transplantation. *Gastroenterology* 2013; 145: 946-953 [PMID: 24018052 DOI: 10.1053/j.gastro.2013.08.058]

□ 同符评价
本文内容新, 视角独特, 初步显示了最新关于肠道微生态与脂肪肝的关系和可能的机制, 论文书写规范, 引文权威、新, 对脂肪肝研究有重要引导价值。

- 50 Vrieze A, Van Nood E, Holleman F, Salojärvi J, Kootte RS, Bartelsman JF, Dallinga-Thie GM, Ackermans MT, Serlie MJ, Oozeer R, Derrien M, Druesne A, Van Hylckama Vlieg JE, Bloks VW, Groen AK, Heilig HG, Zoetendal EG, Stroes ES, de Vos WM, Hoekstra JB, Nieuwdorp M. Transfer of intestinal microbiota from lean donors increases insulin sensitivity in individuals with metabolic syndrome. *Gastroenterology* 2012; 143: 913-916.e7 [PMID: 22728514 DOI: 10.1053/j.gastro.2012.06.031]
- 51 Xiang Z, Chen YP, Ma KF, Ye YF, Zheng L, Yang YD, Li YM, Jin X. The role of ursodeoxycholic acid in non-alcoholic steatohepatitis: a systematic review. *BMC Gastroenterol* 2013; 13: 140 [PMID: 24053454 DOI: 10.1186/1471-230X-13-140]

编辑: 韦元涛 电编: 都珍珍



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6448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%。

术前应用乌司他丁对小鼠肝大部分切除术后肝功能及一磷酸腺苷活化蛋白激酶信号通路的影响

瞿雪剑, 姚辉, 伏晓, 仇毓东, 贾文俊

瞿雪剑, 仇毓东, 南京医科大学鼓楼临床医学院 江苏省南京市 210008

姚辉, 伏晓, 仇毓东, 贾文俊, 南京大学医学院附属鼓楼医院 江苏省南京市 210008

瞿雪剑, 在读硕士, 主要从事肝切除围手术期控制应激代谢的研究。

国家自然科学基金资助项目, No. 81470866

作者贡献分布: 此课题由仇毓东与瞿雪剑设计; 研究过程由瞿雪剑、姚辉、伏晓及贾文俊操作完成; 研究所用新试剂与分析工具由仇毓东提供; 数据分析由瞿雪剑与伏晓完成; 本论文写作由瞿雪剑完成。

通讯作者: 仇毓东, 教授, 主任医师, 210008, 江苏省南京市中山路321号, 南京医科大学鼓楼临床医学院。

yudongqiu510@163.com

电话: 83106666-02560912

收稿日期: 2015-03-10 修回日期: 2015-04-10

接受日期: 2015-04-16 在线出版日期: 2015-05-28

Preoperative ulinastatin promotes liver function via adenosine monophosphate-activated protein kinase signaling pathway in mice after partial hepatectomy

Xue-Jian Zi, Hui Yao, Xiao Fu, Yu-Dong Qiu, Wen-Jun Jia

Xue-Jian Zi, Yu-Dong Qiu, Drum Tower Clinical Medical College of Nanjing Medical University, Nanjing 210008, Jiangsu Province, China

Hui Yao, Xiao Fu, Yu-Dong Qiu, Wen-Jun Jia, the Affiliated Drum Tower Hospital of Nanjing University Medical School, Nanjing 210008, Jiangsu Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81470866

Correspondence to: Yu-Dong Qiu, Professor, Chief Physician, Drum Tower Clinical Medical College of Nanjing Medical University, 321 Zhongshan Road, Nanjing 210008, Jiangsu Province,

China. yudongqiu510@163.com

Received: 2015-03-10 Revised: 2015-04-10

Accepted: 2015-04-16 Published online: 2015-05-28

Abstract

AIM: To investigate the effect of preoperative ulinastatin on liver function and adenosine monophosphate-activated protein kinase (AMPK) signaling pathway in mice after 70% hepatectomy.

METHODS: A total of 48 male ICR mice weighing 25-30 g were randomly divided into a control group and an ulinastatin group. Blood and liver tissue samples were collected on days 1, 3, 5 and 7 after 70% hepatectomy. Serum alanine aminotransferase (ALT), aspartate transaminase (AST), total bilirubin (TB) and lactate dehydrogenase (LDH) levels were measured, while liver tissues were used for morphology study and AMPK signaling analysis.

RESULTS: Serum AST levels on days 1 and 3 and serum LDH levels on day 3 after hepatectomy were significantly lower in the ulinastatin group than in the control group ($P < 0.05$). Subsequent mechanism analysis revealed that AMPK signaling pathway was activated significantly later and bile salt export protein (BSEP) was expressed significantly higher in the ulinastatin group than in the control group.

CONCLUSION: Ulinastatin can reduce liver injury by promoting the recovery of liver

背景资料

近年来, 大量文献报道肝切除围手术期应用乌司他丁有益于术后肝功的恢复以及残肝再生, 但具体机制是否与一磷酸腺苷活化蛋白激酶(adenosine monophosphate-activated protein kinase, AMPK)信号通路有关尚未见报道。

同行评议者

施宝民, 教授, 上海同济大学附属同济医院普外科。

■ 研究前沿

本研究采用小鼠70%肝切除模型, 通过术前应用乌司他丁, 旨在探讨乌司他丁对肝切除术后肝功能以及AMPK信号通路的影响, 为肝脏外科应用乌司他丁提供有价值的实验依据。

function after liver resection, *via* mechanisms associated with AMPK signaling.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Hepatectomy; Ulinastatin; Liver function; AMPK signaling pathway

Zi XJ, Yao H, Fu X, Qiu YD, Jia WJ. Preoperative ulinastatin promotes liver function *via* adenosine monophosphate-activated protein kinase signaling pathway in mice after partial hepatectomy. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(15): 2363-2372 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2363.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i15.2363>

摘要

目的: 探讨术前应用乌司他丁对小鼠70%肝切除术后肝功能及一磷酸腺苷活化蛋白激酶(adenosine monophosphate-activated protein kinase, AMPK)信号通路的影响。

方法: ♂ ICR小鼠48只, 体质量25-30 g, 随机均分为70%肝切除对照组和乌司他丁组。检测术后第1、3、5、7天肝功能指标, 残肝组织病理学改变以及AMPK蛋白活化情况。

结果: 与对照组比较, 乌司他丁组术后第1、3天谷草转氨酶水平较低, 差异有统计学意义($P<0.05$); 与对照组比较, 乌司他丁组术后第3天乳酸脱氢酶水平有所降低, 差异有统计学意义($P<0.05$)。与对照组比较, Western blot结果显示乌司他丁组肝切除术后早期AMPK磷酸化较晚; 与对照组比较, Western blot结果显示乌司他丁组肝切除术后胆盐输出泵蛋白(bile salt export protein, BSEP)水平较高。

结论: 术前应用乌司他丁可以保护术后肝功能, 降低肝损伤, 促进术后肝功能的恢复。其机制可能与维持肝细胞能量供应以及促进肝细胞极化有关。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 肝切除; 乌司他丁; 肝功能; 一磷酸腺苷活化蛋白激酶信号通路

核心提示: 该论文重点探讨了肝切除围手术期应用乌司他丁促进术后肝功能恢复的微观机制, 结果提示其机制确实与一磷酸腺苷活化

蛋白激酶(adenosine monophosphate-activated protein kinase, AMPK)信号通路有关; 通过进一步探讨得出, 乌司他丁可以维持肝细胞能量供应和促进肝细胞极化; 最大的亮点是本文首次阐述了乌司他丁对AMPK信号通路的影响, 为以后的基础研究提供较大的参考价值。

訾雪剑, 姚辉, 伏晓, 仇毓东, 贾文俊. 术前应用乌司他丁对小鼠肝大部分切除术后肝功能及一磷酸腺苷活化蛋白激酶信号通路的影响. *世界华人消化杂志* 2015; 23(15): 2363-2372 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2363.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i15.2363>

0 引言

随着精准肝脏外科理念的推广和技术的发展, 肝切除的安全性已大大提高^[1-3], 而如何有效地减少术后肝损伤和促进其早期恢复仍然是外科研究的重点。近年来, 大量临床研究证实肝切除围手术期应用乌司他丁可以抑制术后炎症反应, 有效地保护术后肝功能。也有动物实验^[4-7]证实, 大鼠大部分肝切除围手术期使用乌司他丁可以有效保护术后肝功能、促进残肝再生, 其机制可能与信号传导与转录活化因子3(signal transducers and activators of transcription 3, STAT3)信号通路有关。但乌司他丁保护术后肝功能的机制是否与一磷酸腺苷活化蛋白激酶(adenosine monophosphate-activated protein kinase, AMPK)信号通路有关, 国内尚无报道。本研究拟通过建立小鼠70%肝切除的基础上, 观察术前使用乌司他丁对术后肝功能以及AMPK信号通路的影响, 进而探讨两者之间的关联。

1 材料和方法

1.1 材料 实验采用 ♂ ICR小鼠48只, 体质量25-30 g(购自南京大学附属鼓楼医院动物实验中心)。饲养室温度为18℃-22℃, 湿度为60%, 每天光照12 h(6:00-18:00)。动物被随机分为2组(每组24只): 70%肝切除对照组和乌司他丁组, 乌司他丁组于麻醉后和肝切除前给予尾静脉注射乌司他丁(剂量50000 U/kg), 对照组则注射等量的生理盐水。注射用乌司他丁, 商品名“天普洛安”, 5万单位/瓶, 批号: H19990133; β -actin、AMPK、p-AMPK、occludin、胆盐输出泵蛋白(bile salt export protein, BSEP)抗体均购自Santa Cruz; 免疫组织化学试剂

盒购自武汉博士德生物工程有限公司(货号: SA1050); PVDF膜购自密理博公司(货号: IPVH00010); ECL发光液购自密理博公司(货号: WBKLS0010).

1.2 方法

1.2.1 模型建立: 两组小鼠术前均禁食12 h, 不禁水. 乌司他丁组于麻醉后和开腹前行尾静脉注射乌司他丁(剂量50000 U/kg), 对照组则给予等量的生理盐水. 所有小鼠均采用腹腔注射氯胺酮麻醉(剂量0.3 mL/100 g), 70%肝切除术选用经典的Higgins-Anderson 70%肝切除术, 依次切除小鼠左叶及中叶后关腹^[8,9]. 两组小鼠术后均给予常规饮食、饮水.

1.2.2 标本处理: 各组小鼠分别于肝切除术后第1、3、5、7天处死, 处死后取出残肝组织, 生理盐水漂洗后保存. 其中部分组织固定在40 g/L甲醛保存, 部分组织放置液氮和-80 °C冰箱中保存.

1.2.3 术后血清学指标检测: 各组小鼠分别于肝切除术后第1、3、5、7天处死, 处死前经眼球取血, 并及时用生化分析仪检测血清中谷丙转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)、谷草转氨酶(aspartate transaminase, AST)、总胆红素及乳酸脱氢酶指标.

1.2.4 组织病理学检测: 各组小鼠分别于肝切除术后第1、3、5、7天取0.5 cm×0.5 cm×0.5 cm左右小鼠肝组织在40 g/L甲醛中固定后, 包埋切片行HE染色, 并进行厚度为5 μm的连续切片, HE染色后观察肝脏病理结构的改变.

1.2.5 Western blot检测蛋白水平: 用细胞裂解液提取总蛋白, 将提取的总蛋白进行十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳. 电泳结束后取下凝胶, 将产物电转移到PVDF膜上, 加入1:1000稀释的一抗, 包括β-actin、AMPK、p-AMPK、occludin、BSEP, 4 °C孵育过夜. 二抗室温孵育1 h, 将PVDF膜置于增强化学发光试剂(ECL)中显色.

统计学处理 采用SPSS19.0统计软件分析, 实验数据以mean±SD表示, 两组间均数差异采用独立样本 t 检验, $P<0.05$ 为差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 基本情况 所有各组小鼠术后恢复良好, 试验过程中处死前均未出现死亡.

2.2 术后血清学指标变化情况 两组小鼠肝切除术后ALT、AST、总胆红素及乳酸脱氢酶水平均于早期达到峰值, 之后逐渐恢复. 与对照组比较, 乌司他丁组术后第1、3、5、7天ALT水平较低, 尤以第1、3天降低较明显, 但差异均无统计学意义($P>0.05$); 与对照组比较, 乌司他丁组术后第1、3天AST水平较低, 差异具有统计学意义($P<0.05$), 但术后第5、7天差异无统计学意义($P>0.05$); 与对照组比较, 乌司他丁组术后第1、3、5、7天总胆红素水平较低, 但差异均无统计学意义($P>0.05$); 与对照组比较, 乌司他丁组术后第3天乳酸脱氢酶水平较低, 差异具有统计学意义($P<0.05$), 但术后第1、5、7天差异无统计学意义($P>0.05$)(表1).

2.3 组织病理学检测 与对照组比较, 乌司他丁组HE染色镜下观察无明显差异、免疫组织化学显示紧密连接蛋白也没有明显差异(图1-4); 与对照组比较, Western blot结果显示肝切除术后早期AMPK的磷酸化明显晚于对照组; 与对照组比较, Western blot结果显示肝切除术后BSEP水平高于对照组(图5).

3 讨论

肝切除术仍然是肝脏外科最主要的治疗手段^[10], 但是病灶切除术后肝功能能否顺利恢复将直接影响患者的康复和生存. 乌司他丁是一种胰蛋白酶抑制剂, 具有抑制多种酶的活性, 最早应用于胰腺炎的治疗并获得良好的疗效^[11-19], 之后被发现其也可以保护肝脏功能, 抑制转氨酶的升高^[20-26]. 但具体机制大都报道与抑制炎症有关, 而本文重点探讨应用乌司他丁对AMPK信号通路的影响, 进而阐述其保护肝功能的机制.

研究结果显示, 与对照组比较, 乌司他丁组术后第1、3天ALT、AST、总胆红素以及乳酸脱氢酶水平明显降低, 尤以术后第1、3天AST、术后第3天乳酸脱氢酶降低较明显, 差异具有统计学意义($P<0.05$), 说明乌司他丁可以保护肝脏功能, 降低术后肝损害. 与对照组比较, Western blot结果显示肝切除术后早期AMPK的磷酸化明显晚于对照组; 与对照组比较, Western blot结果显示肝切除术后BSEP水平高于对照组.

AMPK是细胞内的一种能量感受器, 当

□ 相关报道 肝切除围手术期应用乌司他丁可以促进术后肝功能的恢复已经被国内外大量的临床研究证实; 相关动物试验证实其还可以促进残肝再生, 机制可能与抑制炎症反应以及维持能量供应有关.

创新视点

目前已有大量临床文献证实肝切除围手术期应用乌司他丁可以促进患者早期康复, 而从基础层面探讨其机制的文章少见.

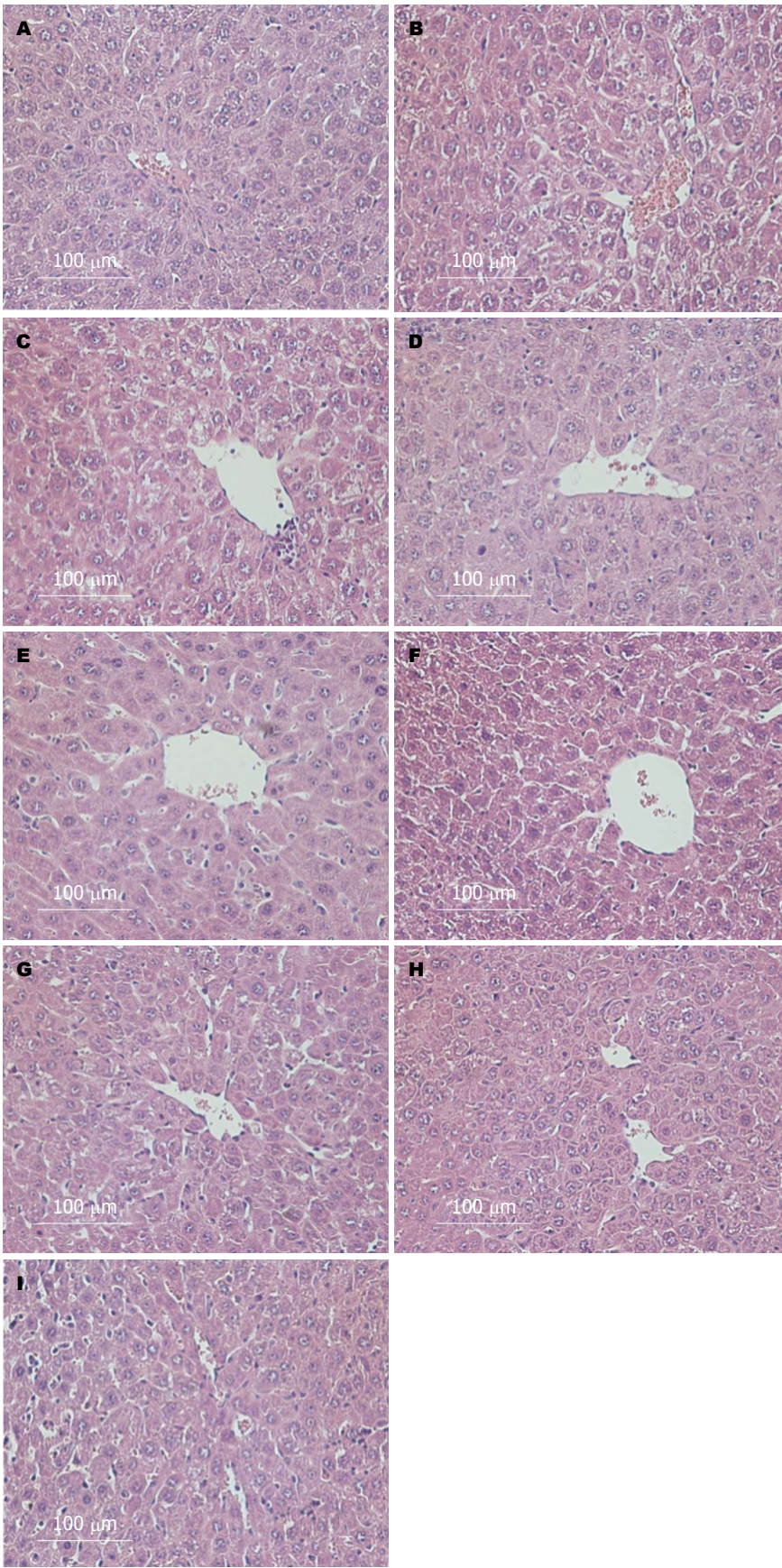


图 1 小鼠肝切除术后肝脏HE染色($\times 200$). A: 假手术组; B: 对照组1 d; C: 对照组3 d; D: 对照组5 d; E: 对照组7 d; F: 乌司他丁组1 d; G: 乌司他丁组3 d; H: 乌司他丁组5 d; I: 乌司他丁组7 d.

细胞缺乏能量时, AMPK就会被激活(即磷酸化), 从而抑制消耗能量的活动, 激活产生能量

的通路. 而AMPK这种能量调节实际上是对细胞的一种保护作用^[27,28]. 肝切除后, 肝再生的

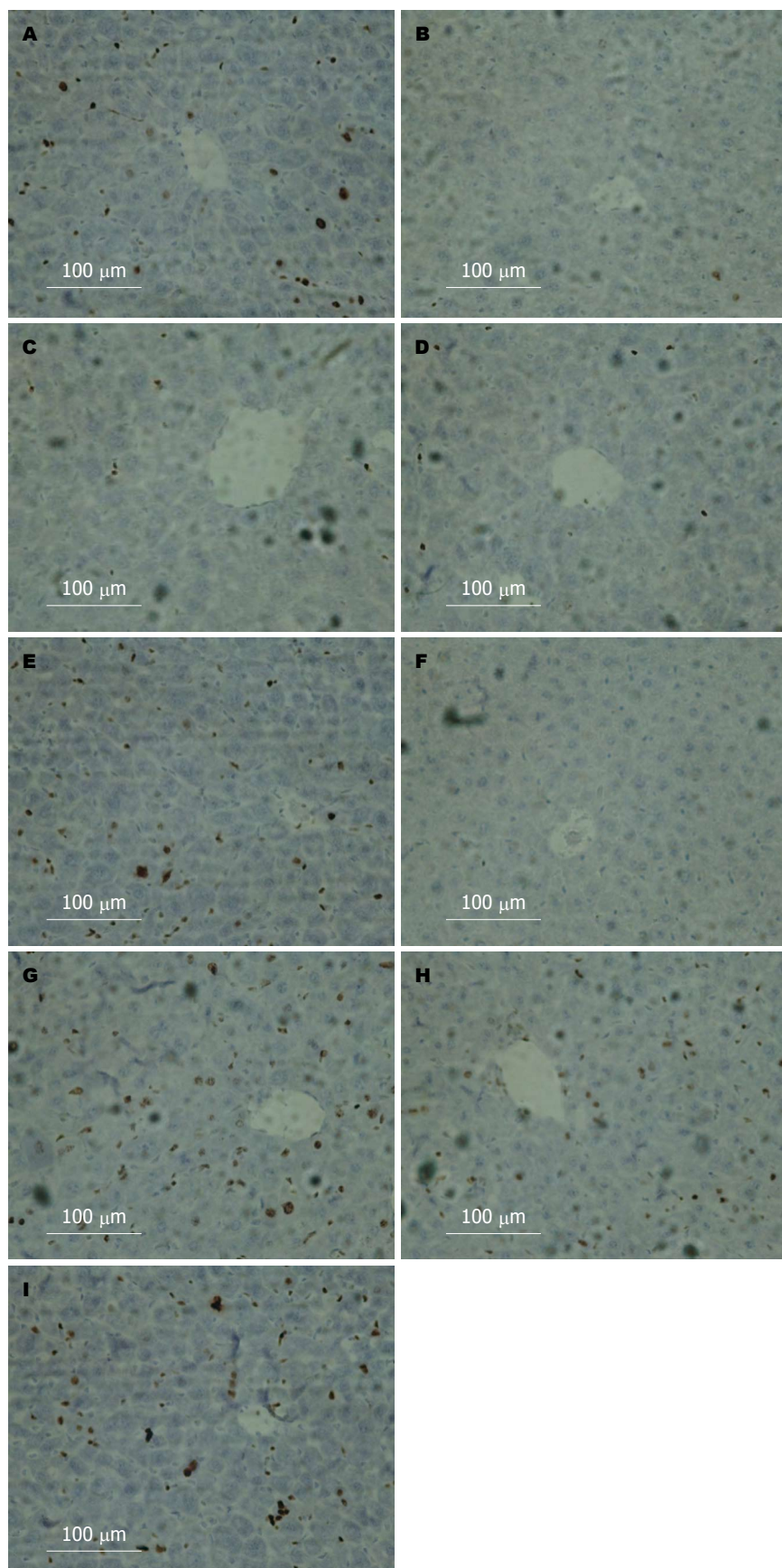


图 2 小鼠肝切除术后肝脏免疫组织化学检测Ki67表达($\times 200$). A: 假手术组; B: 对照组1 d; C: 对照组3 d; D: 对照组5 d; E: 对照组7 d; F: 乌司他丁组1 d; G: 乌司他丁组3 d; H: 乌司他丁组5 d; I: 乌司他丁组7 d.

应用要点
应用转化医学的方法, 通过基础实验探究机制, 取得结果, 为临床肝脏外科应用乌司他丁提供理论依据.

过程需要大量的能量, 而且术后严重的炎症反应也会增加能量消耗以及加重肝细胞的损伤.

而Western blot结果显示: 在肝切除后肝再生早期, 乌司他丁组AMPK的磷酸化显著推迟,

同行评价
本文立意新颖, 分组科学, 设计合理, 研究方法得当, 研究结论令人信服.

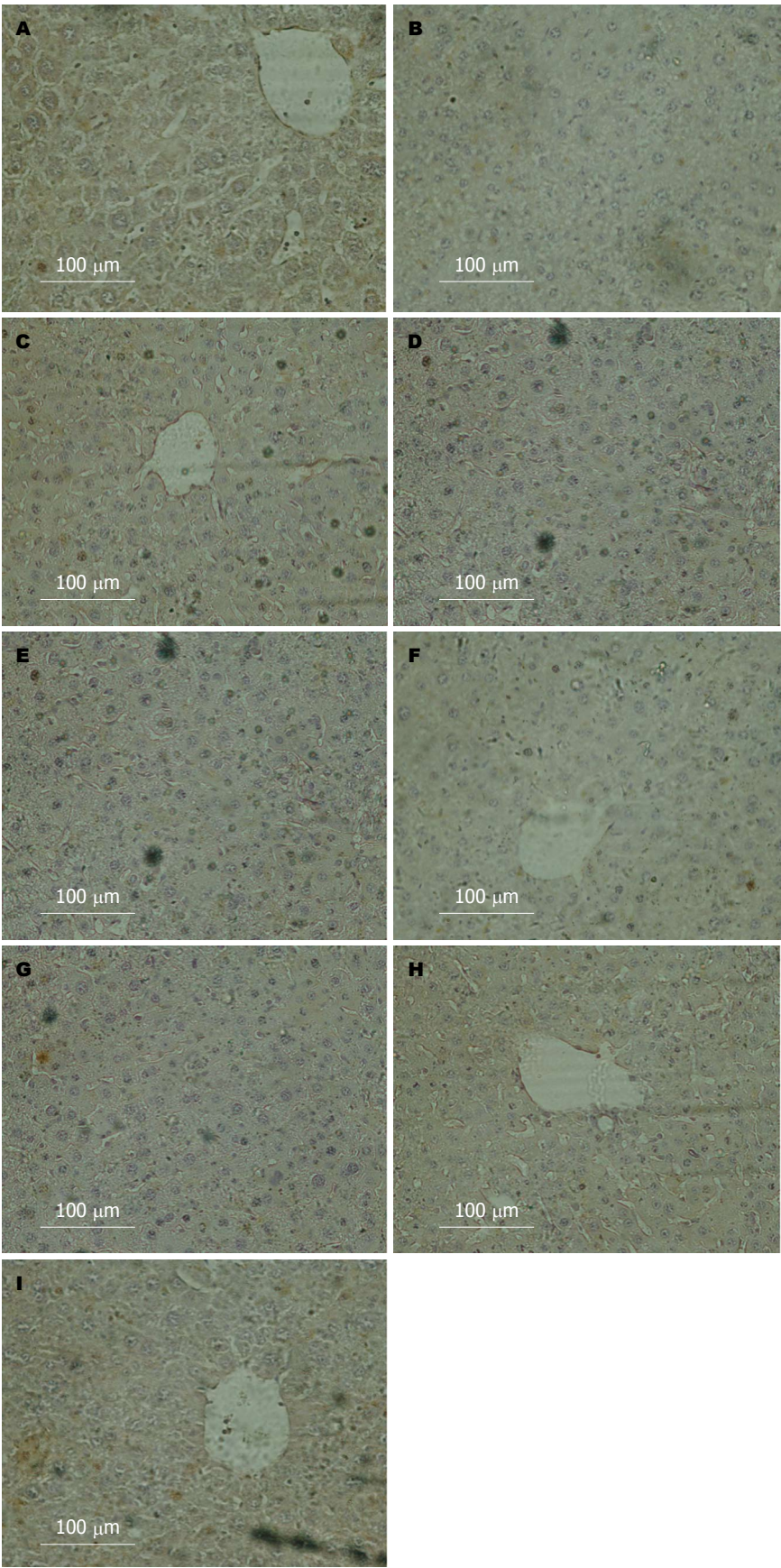


图 3 小鼠肝切除术后肝脏免疫组织化学检测occludin表达($\times 200$). A: 假手术组; B: 对照组1 d; C: 对照组3 d; D: 对照组5 d; E: 对照组7 d; F: 乌司他丁组1 d; G: 乌司他丁组3 d; H: 乌司他丁组5 d; I: 乌司他丁组7 d.

说明乌司他丁可以显著缓解肝细胞的能量短缺, 从而维持肝细胞的能量供应, 降低了术后

肝功能损害. 因此, 乌司他丁组术后第1、3天 ALT、AST、总胆红素以及乳酸脱氢酶水平

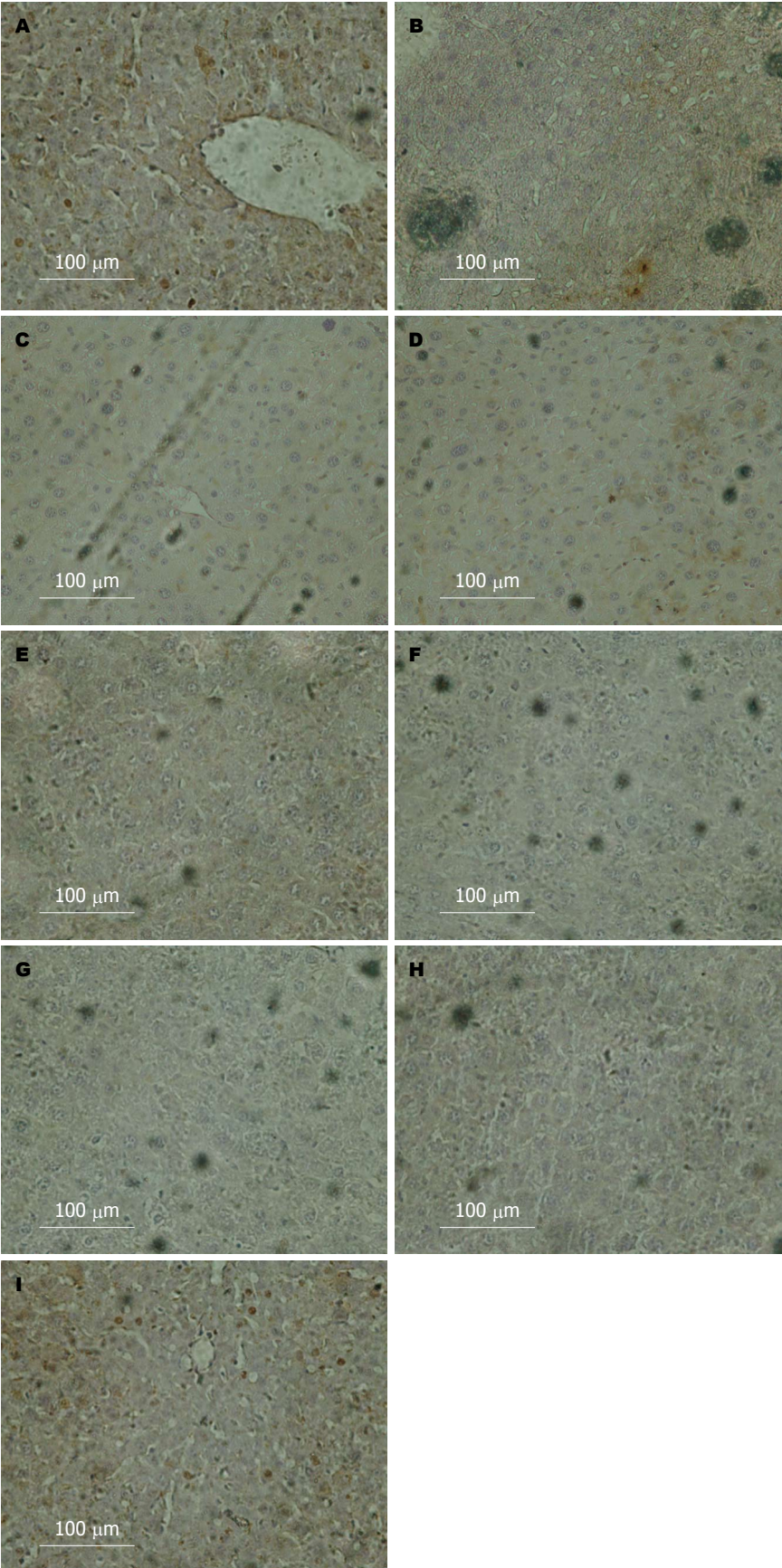


图 4 小鼠肝切除术后肝脏免疫组织化学检测BSEP表达 (× 200). A: 假手术组; B: 对照组1 d; C: 对照组3 d; D: 对照组5 d; E: 对照组7 d; F: 乌司他丁组1 d; G: 乌司他丁组3 d; H: 乌司他丁组5 d; I: 乌司他丁组7 d. BSEP: 胆盐输出泵蛋白.

明显降低。
肝细胞的极化涉及肝细胞膜血窦面和胆小管面等不同功能结构域的形成, 以及在不同肝细胞膜结构域上多种功能蛋白的表达^[29]. 而

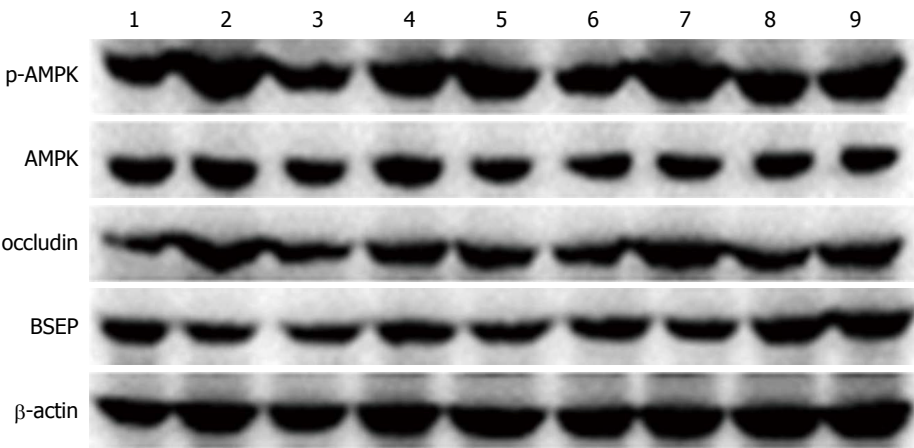


图 5 Western blot结果. 1: 假手术组; 2: 对照组1 d; 3: 对照组3 d; 4: 对照组5 d; 5: 对照组7 d; 6: 乌司他丁组1 d; 7: 乌司他丁组3 d; 8: 乌司他丁组5 d; 9: 乌司他丁组7 d. AMPK: 一磷酸腺苷活化蛋白激酶; BSEP: 胆盐输出泵蛋白.

表 1 两组肝切除小鼠术后化验指标比较 (n = 6, mean ± SD)

观察指标	对照组	乌司他丁组	t值或χ ² 值	P值
术后1 d				
谷丙转氨酶(U/L)	329.32 ± 21.51	227.35 ± 39.36	5.660	0.599
谷草转氨酶(U/L)	775.57 ± 57.85	472.25 ± 17.99	5.010	0.017
总胆红素(μmol/L)	3.25 ± 0.56	1.80 ± 0.25	2.345	0.302
乳酸脱氢酶(U/L)	2165.83 ± 113.32	1759.67 ± 125.51	2.402	0.764
术后3 d				
谷丙转氨酶(U/L)	266.98 ± 17.45	134.30 ± 24.84	4.370	0.603
谷草转氨酶(U/L)	421.53 ± 47.83	227.48 ± 12.50	3.925	0.019
总胆红素(μmol/L)	2.70 ± 0.26	1.70 ± 0.22	2.919	0.882
乳酸脱氢酶(U/L)	1615.83 ± 103.91	1400.00 ± 40.85	1.933	0.031
术后5 d				
谷丙转氨酶(U/L)	79.40 ± 8.22	59.18 ± 11.32	1.445	0.410
谷草转氨酶(U/L)	181.22 ± 10.99	167.55 ± 19.06	0.621	0.507
总胆红素(μmol/L)	2.00 ± 0.10	1.60 ± 0.17	2.052	0.383
乳酸脱氢酶(U/L)	1498.67 ± 59.00	1359.00 ± 66.03	1.577	0.721
术后7 d				
谷丙转氨酶(U/L)	55.43 ± 9.21	48.38 ± 8.64	0.558	0.831
谷草转氨酶(U/L)	175.93 ± 9.95	161.95 ± 11.00	0.943	0.944
总胆红素(μmol/L)	1.43 ± 0.14	1.45 ± 0.40	-0.040	0.166
乳酸脱氢酶(U/L)	1324.17 ± 30.49	1250.17 ± 59.77	1.103	0.218

BSEP作为肝细胞极化的标志, 已经得到广泛应用. 而且BSEP仅在毛细胆管侧的肝细胞膜上表达. 其作用除了转运牛磺胆酸外, 还介导牛磺鹅脱氧胆酸、牛磺熊脱氧胆酸、甘氨胆酸的ATP依赖的转运^[30,31]. 本研究Western blot结果显示: 虽然紧密连接蛋白occludin水平没有明显差异, 但乌司他丁组BSEP水平明显高于对照组, 表明乌司他丁能够显著促进肝细胞极化, 从而加快肝功能的恢复.

总之, 本研究提示肝切除术前使用乌司他丁可以保护术后肝功能, 降低肝损伤, 促进术后肝功能的恢复. 其机制可能与抑制炎症反应、维持肝细胞能量供应以及促进肝细胞极化有关, 具体机制仍需进一步研究.

4 参考文献

1 Makuuchi M, Sano K. The surgical approach to HCC: our progress and results in Japan. *Liver Transpl* 2004; 10: S46-S52 [PMID: 14762839 DOI:

- 10.1002/lt.20044]
- 2 Fan ST. Precise hepatectomy guided by the middle hepatic vein. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2007; 6: 430-434 [PMID: 17690044]
- 3 Qiu Y, Zhu X, Zhu R, Zhou J, Zhou T, Wang Y, Ding Y. The clinical study of precise hemihepatectomy guided by middle hepatic vein. *World J Surg* 2012; 36: 2428-2435 [PMID: 22714574 DOI: 10.1007/s00268-012-1662-5]
- 4 朱宇麟, 周荣胜, 杨会, 谭敬, 张晓琪, 刘齐宁. 乌司他丁对肝大部切除合并缺血再灌注损伤后肝再生及TNF- α /IL-6/STAT-3信号通路的影响. *南方医科大学学报* 2012; 32: 1301-1306
- 5 Zhu Y, Zhou R, Yang H, Tan J, Zhang X, Liu Q. [Effect of ulinastatin pretreatment on liver regeneration and TNF- α /IL-6/STAT-3 signal pathway in rats with major hepatectomy and ischemia-reperfusion injury]. *Nanfang Yike Daxue Xuebao* 2012; 32: 1301-1306 [PMID: 22985569]
- 6 谭敬, 朱宇麟, 周荣胜, 张晓琪, 赵颌, 张晓琪, 刘齐宁. 乌司他丁对肝大部切除合并缺血再灌注损伤后肝再生和能量代谢的影响. *西安交通大学学报(医学版)* 2014; 35: 89-93
- 7 朱宇麟, 赵颌, 刘齐宁, 周荣胜, 张晓琪, 吕毅. 乌司他丁预先给药对肝切除术大鼠氧化应激反应和肝细胞生长因子的影响. *中华麻醉学杂志* 2012; 32: 1136-1139
- 8 Mezera V, Kučera O, Moravcová A, Peterová E, Červinková Z. Epigallocatechin gallate does not accelerate the early phase of liver regeneration after partial hepatectomy in rats. *Dig Dis Sci* 2014; 59: 976-985 [PMID: 24318805 DOI: 10.1007/s10620-013-2966-5]
- 9 段飞, 陈靓, 瞿雪剑, 伏旭, 姚辉, 伏晓, 仇毓东. 不同肠内营养制剂对小鼠肝切除术后肝再生及其结构功能的影响. *世界华人消化杂志* 2014; 22: 1193-1200
- 10 钦伦秀, 孙惠川, 汤钊猷. 原发性HCC研究进展. *中华外科杂志* 2006; 44: 1070-1074
- 11 Matsukawa H, Hara A, Ito T, Fukui K, Sato K, Ichikawa M, Yoshioka M, Seki H, Yamataka K, Takizawa K, Okuda S, Shiraga N. [Continuous arterial infusion of protease inhibitor with supplementary therapy for the patients with severe acute pancreatitis--clinical effect of arterial injection of ulinastatin]. *Nihon Shokakibyo Gakkai Zasshi* 1998; 95: 1229-1234 [PMID: 9852726]
- 12 Ohwada M, Watanabe N, Maeda M, Gotoh M, Teramoto J, Moriya H, Nakajima T, Okamoto T, Tsuji N, Kobayashi D, Niitsu Y. New endoscopic treatment for chronic pancreatitis, using contrast media containing ulinastatin and prednisolone. *J Gastroenterol* 1997; 32: 216-221 [PMID: 9085171 DOI: 10.1007/BF02936371]
- 13 Maciejewski R, Burdan F, Burski K, Madej B, Ziemiakowicz R, Dabrowski A, Wallner G. Selected biochemical parameters and ultrastructural picture of pancreas due to Ulinastatin treatment of experimental acute pancreatitis. *Exp Toxicol Pathol* 2005; 56: 305-311 [PMID: 15816359 DOI: 10.1016/j.etp.2004.09.001]
- 14 Wang G, Wen J, Wilbur RR, Wen P, Zhou SF, Xiao X. The effect of somatostatin, ulinastatin and *Salvia miltiorrhiza* on severe acute pancreatitis treatment. *Am J Med Sci* 2013; 346: 371-376 [PMID: 23514667 DOI: 10.1097/MAJ.0b013e31827aa2bc]
- 15 Abraham P, Rodrigues J, Moulick N, Dharap S, Chafekar N, Verma PK, Agrawal A, Prabhakar B, Basavaraj A, Shah A, Chaphekar AP, Biswal UC, Malhan ST, Bakshi G. Efficacy and safety of intravenous ulinastatin versus placebo along with standard supportive care in subjects with mild or severe acute pancreatitis. *J Assoc Physicians India* 2013; 61: 535-538 [PMID: 24818336]
- 16 Feng C, Su X, Zhou X, Wang LL, Li B, Chen LI, Lv FQ, Li TS. Early peritoneal lavage with ulinastatin improves outcome and enhances multi-organ protection in a model of severe acute pancreatitis. *Exp Ther Med* 2015; 9: 1171-1177 [PMID: 25780405]
- 17 王吉耀. 国产乌司他丁治疗急性胰腺炎的多中心临床研究. *中华消化杂志* 2001; 21: 293-296
- 18 秦仁义, 王春友, 邹声泉. 乌司他丁治疗急性胰腺炎的实验及临床研究. *中国普通外科杂志* 2001; 10: 292-295
- 19 杨振林, 郑树森, 朱峰, 王荣华, 陈强谱. 两种不同途径应用乌司他丁治疗重症急性胰腺炎的疗效观察. *中华肝胆外科杂志* 2005; 11: 101-103
- 20 Aihara T, Shiraishi M, Hiroyasu S, Hatsuse K, Mochizuki H, Seki S, Hiraide H, Muto Y. Ulinastatin, a protease inhibitor, attenuates hepatic ischemia/reperfusion injury by downregulating TNF- α in the liver. *Transplant Proc* 1998; 30: 3732-3734 [PMID: 9838637 DOI: 10.1016/S0041-1345(98)01214-7]
- 21 毕建钢, 余小舫, 鲍世韵, 刘嘉林, 郑锦锋, 马扬. 乌司他丁在肝切除术围手术期的应用. *实用医学杂志* 2013; 29: 2243-2245
- 22 黎乐群, 彭民浩, 卢榜裕, 覃忠. 肝切除术后应用乌司他丁对肝、肾功能保护作用. *中华肝胆外科杂志* 2001; 7: 249-251
- 23 钱叶本, 熊奇如, 耿小平. 乌司他丁在肝切除中的保护作用. *临床外科杂志* 2003; 11: 176-177
- 24 卢欣, 毛一雷, 桑新亭, 杨志英, 钟守先, 黄洁夫. 乌司他丁对肝脏手术后炎症介质释放的影响. *中华普通外科杂志* 2006; 21: 496-499
- 25 Jeong CW, Lee CS, Lee SH, Jeung HJ, Kwak SH. Urinary trypsin inhibitor attenuates liver enzyme elevation after liver resection. *Korean J Anesthesiol* 2012; 63: 120-123 [PMID: 22949978 DOI: 10.4097/kjae.2012.63.2.120]
- 26 Yang H, Mao Y, Lu X, Sang X, Du S, Zhao H, Xu Y, Xu H, Yang Z, Chi T, Zhong S, Huang J. The effects of urinary trypsin inhibitor on liver function and inflammatory factors in patients undergoing hepatectomy: a prospective, randomized, controlled clinical study. *Am J Surg* 2011; 202: 151-157 [PMID: 21718959 DOI: 10.1016/j.amjsurg.2010.07.044]
- 27 Foretz M, Viollet B. Regulation of hepatic metabolism by AMPK. *J Hepatol* 2011; 54: 827-829 [PMID: 21163246 DOI: 10.1016/j.jhep.2010.09.014]
- 28 Zhang YL, Guo H, Zhang CS, Lin SY, Yin Z, Peng Y, Luo H, Shi Y, Lian G, Zhang C, Li M, Ye Z, Ye J, Han J, Li P, Wu JW, Lin SC. AMP as a low-energy charge signal autonomously initiates assembly of AXIN-AMPK-LKB1 complex for AMPK activation. *Cell Metab* 2013;

- 18: 546-555 [PMID: 24093678 DOI: 10.1016/j.cmet.2013.09.005]
- 29 Wakabayashi Y, Dutt P, Lippincott-Schwartz J, Arias IM. Rab11a and myosin Vb are required for bile canalicular formation in WIF-B9 cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005; 102: 15087-15092 [PMID: 16214890 DOI: 10.1073/pnas.0503702102]
- 30 Turncliff RZ, Tian X, Brouwer KL. Effect of culture conditions on the expression and function of Bsep, Mrp2, and Mdr1a/b in sandwich-cultured rat hepatocytes. *Biochem Pharmacol* 2006; 71: 1520-1529 [PMID: 16542640 DOI: 10.1016/j.bcp.2006.02.004]
- 31 Kidambi S, Yarmush RS, Novik E, Chao P, Yarmush ML, Nahmias Y. Oxygen-mediated enhancement of primary hepatocyte metabolism, functional polarization, gene expression, and drug clearance. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009; 106: 15714-15719 [PMID: 19720996 DOI: 10.1073/pnas.0906820106]

编辑: 韦元涛 电编: 都珍珍



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

•消息•

《世界华人消化杂志》参考文献要求

本刊讯 本刊采用“顺序编码制”的著录方法,即以文中出现顺序用阿拉伯数字编号排序。提倡对国内同行近年已发表的相关研究论文给予充分的反映,并在文内引用处右上角加方括号注明角码。文中如列作者姓名,则需在“Pang等”的右上角注角码;若正文中仅引用某文献中的论述,则在该论述的句末右上角注角码。如马连生^[1]报告……,潘伯荣等^[2-5]认为……;PCR方法敏感性高^[6-7]。文献序号作正文叙述时,用与正文同号的数字并排,如本实验方法见文献[8]。所引参考文献必须以近2-3年SCIE, PubMed,《中国科技论文统计源期刊》和《中文核心期刊要目总览》收录的学术类期刊为准,通常应只引用与其观点或数据密切相关的国内外期刊中的最新文献,包括世界华人消化杂志(<http://www.wjgnet.com/1009-3079/index.jsp>)和 *World Journal of Gastroenterology*(<http://www.wjgnet.com/1007-9327/index.jsp>)。期刊: 序号, 作者(列出全体作者)。文题, 刊名, 年, 卷, 起页-止页, PMID编号; 书籍: 序号, 作者(列出全部), 书名, 卷次, 版次, 出版地, 出版社, 年, 起页-止页。

BTLA基因多态性与慢性HBV感染家系的遗传易感性

张 唯, 吕 峰, 郇玉峰, 邹桂舟, 潘发明, 李 旭

张唯, 郇玉峰, 邹桂舟, 李旭, 安徽医科大学第二附属医院肝病科 安徽省合肥市 230601

张唯, 安徽省六安市人民医院急诊科 安徽省六安市 237005

吕峰, 安徽省六安市人民医院感染科 安徽省六安市 237005

潘发明, 安徽医科大学流行病与卫生统计学系 安徽省合肥市 230032

国家自然科学基金资助项目, No. 81273142

安徽省教育厅自然科学基金资助项目, No. KJ2014A107

作者贡献分布: 此课题由郇玉峰设计; 标本收集由张唯、吕峰、郇玉峰及邹桂舟完成; 研究过程由张唯与郇玉峰完成; 研究所用试剂由李旭提供; 统计学处理由张唯与潘发明完成; 本文写作由张唯完成; 郇玉峰与李旭对论文校正。

通讯作者: 郇玉峰, 副教授, 副主任医师, 硕士生导师, 230601, 安徽省合肥市芙蓉路678号, 安徽医科大学第二附属医院肝病科. aygyf@126.com

电话: 0551-63869590

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: 2015-05-28

Association between *BTLA* polymorphisms and genetic susceptibility to chronic HBV infection

Wei Zhang, Feng Lv, Yu-Feng Gao, Gui-Zhou Zou, Fa-Ming Pan, Xu Li

Wei Zhang, Yu-Feng Gao, Gui-Zhou Zou, Xu Li, Department of Hepatopathy, the Second Affiliated Hospital, Anhui Medical University, Hefei 230601, Anhui Province, China

Wei Zhang, Department of Emergency Medicine, Lu'an People's Hospital, Lu'an 237005, Anhui Province, China
Feng Lv, Department of Infectious Diseases, Lu'an People's Hospital, Lu'an 237005, Anhui Province, China
Fa-Ming Pan, Department of Epidemiology and Biostatistics, School of Public Health, Anhui Medical University, Hefei 230032, Anhui Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81273142; the Natural Science Foundation of Anhui Provincial Education Department, No. KJ2014A107

Correspondence to: Yu-Feng Gao, Associate Professor, Associate Chief Physician, Department of Hepatopathy,

the Second Affiliated Hospital, Anhui Medical University, 678 Furong Road, Hefei 230601, Anhui Province, China. aygyf@126.com

Received: 2015-02-08 Revised: 2015-03-10

Accepted: 2015-03-18 Published online: 2015-05-28

Abstract

AIM: To investigate the association between *BTLA* polymorphisms and genetic susceptibility to chronic hepatitis B virus (HBV) infection in a Chinese Han population.

METHODS: The rs2633562 and rs2952323 single nucleotide polymorphisms (SNPs) of the *BTLA* gene were genotyped by Multiplex SNaPshot technique in patients with chronic HBV infection and other family members (HBsAg negative). Genotype and allele frequencies were calculated and analyzed. The association between the gene polymorphisms of *BTLA* and genetic susceptibility to chronic HBV infection was analyzed by a family-based association method.

RESULTS: Association or linkage was detected among 431 patients. Univariate family-based association tests (FBATs) demonstrated that the G/G genotype in rs2952323 of the *BTLA* gene was associated with chronic HBV infection, and the variant allele G at rs2952323 was significantly associated with genetic susceptibility to chronic HBV infection in additive model ($Z = 2.689$, $P = 0.0007174$) and recessive model ($Z = 2.731$, $P = 0.006308$). Transmission/disequilibrium test (TDT) and sibship disequilibrium test (SDT) analysis showed no increased transmission for the major alleles (A, C or G) from heterozygous parents to affected offspring ($P = 1.000000$,

背景资料

慢性乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染和疾病进展除了与病毒感染有关外,和宿主因子也密切相关,特别是免疫相关分子的基因多态性的研究是阐明疾病发病机制的重要途径之一。

同行评议者

白浪, 副教授, 四川大学华西医院感染性疾病中心

■ 研究前沿

慢性HBV感染遗传易感性的研究为人类提供了一个很好的探讨基因与环境相互作用导致不同疾病结局的机会。综合考虑病毒、环境、宿主等因素的共同作用, 探讨慢性HBV感染的机制是目前研究的热点。

$P = 0.151590$, respectively). Furthermore, haplotype-specific FBATs showed that AG haplotype (70.0%) was more frequently transmitted in chronic HBV infection than other haplotypes in additive model ($Z = 3.093$, $P = 0.001979$) and recessive model ($Z = 2.825$, $P = 0.004721$).

CONCLUSION: The gene polymorphisms of *BTLA* may participate in chronicity of HBV infection in the Chinese Han population.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: B and T lymphocyte attenuator gene; Hepatitis B virus; Single nucleotide polymorphism; Genetic association study; Family-based association test

Zhang W, Lv F, Gao YF, Zou GZ, Pan FM, Li X. Association between *BTLA* polymorphisms and genetic susceptibility to chronic HBV infection. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(15): 2373-2381 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2373.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i15.2373>

摘要

目的: 探讨中国汉族人群T、B淋巴细胞弱化因子(B and T lymphocyte attenuator, *BTLA*) 基因单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP)与慢性乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染家系的遗传易感性。

方法: 采用SNaPshot技术检测核心家系中慢性HBV感染者及其家庭成员*BTLA* 基因rs2633562和rs2952323 SNP位点的多态性, 采用家系内关联性分析(family-based association test, FBAT)基因型、等位基因及单倍型分布频率。

结果: 单位点SNP遗传关联性分析显示, *BTLA* 基因rs2952323位点多态性与慢性HBV感染的遗传易感有显著的相关性, G/G基因型 $Z = 2.731$, $P = 0.006308$, G等位基因在附加遗传模型中 $Z = 2.689$, $P = 0.0007174$, 隐性遗传模型中 $Z = 2.731$, $P = 0.006308$ 。传统的传递不平衡检验(transmission/disequilibrium test, TDT)和同胞对传递不平衡检验(siblings disequilibrium test, SDT)分析显示无主要的优势等位基因A、C或G从杂合的父母传递给患病子女, $P = 1.000000$, $P = 0.151590$ 。FBAT单倍型分析结果显示rs2633562-A/rs2952323-G(70.0%)存在优势单倍型传递给

患病子女或者患病同胞, 在附加遗传模型 $Z = 3.093$, $P = 0.001979$, 隐性遗传模型中 $Z = 2.825$, $P = 0.004721$ 。

结论: *BTLA* 基因位点多态性可能与家族聚集性慢性HBV感染的遗传易感性相关。

© 2015版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: *BTLA* 基因; 乙型肝炎病毒; 单核苷酸多态性; 基因关联分析; 家系研究

核心提示: 中国汉族人群T、B淋巴细胞弱化因子(B and T lymphocyte attenuator)基因rs2952323位点的G/G基因型与慢性乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染有关联, 存在优势的G等位基因从杂合的父母传递给患病子女, 单倍型分析显示存在优势单倍型rs2633562-A/rs2952323-G传递给患病子女或者患病同胞, 该基因可能对慢性HBV感染的遗传易感性发挥作用。

张唯, 吕峰, 郜玉峰, 邹桂舟, 潘发明, 李旭. *BTLA* 基因多态性与慢性HBV感染家系的遗传易感性. *世界华人消化杂志* 2015; 23(15): 2373-2381 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2373.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i15.2373>

0 引言

慢性乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染是一种多因素和多基因参与的复杂性疾病, HBV持续感染和疾病的进展与多种因素有关, 如宿主的年龄、性别、HBV基因型、遗传、环境和免疫等因素^[1-3]。同时, 种族分析和同卵双胞胎研究证实了宿主的遗传因素不仅影响对感染的易感性, 而且影响感染个体的临床进展^[4-6]。基因关联分析已经证实了人类白细胞抗原与非人类白细胞抗原基因, 包括细胞程序性死亡受体-1(programmed death-1, PD-1)^[7-9], 细胞毒T淋巴细胞抗原-4(cytotoxic T lymphocyte-associated antigen-4, CTLA-4)^[10]、干扰素- γ (interferon γ , IFN- γ)^[11]、雌激素受体-1^[12], α -肿瘤坏死因子^[13], I -型IFN受体^[14]等, 与慢性HBV感染的发生和病原体的清除密切相关。T、B淋巴细胞弱化因子(B and T lymphocyte attenuator, *BTLA*)是新近发现的一个CD28超家族共刺激分子, 他与CTLA-4、PD-1有相似的结构和功

能, 慢性HBV感染者外周血CD4⁺ T细胞及肝组织的炎症浸润细胞上存在*BTLA*的表达, 已经证实对T细胞活化起负性调控作用^[15-18]. 同时有许多研究报道*BTLA*基因中一些调控性的多态性位点与乳腺癌^[19]、系统性红斑狼疮^[20]、1型糖尿病^[20]、亚急性硬化性全脑炎^[21]和类风湿性关节炎^[22,23]有着密切关联或者无关联, 他们已经成为免疫相关疾病研究的主要候选基因, 但是目前*BTLA*基因多态性在大样本人群中与慢性HBV感染易感性的研究尚未见报道. 因此, 本研究通过采用家系遗传关联分析方法探讨*BTLA*基因多态性与慢性HBV感染的遗传易感性.

1 材料和方法

1.1 材料 研究对象来自安徽省内7家三级医院(安徽医科大学第二附属医院、六安市人民医院、阜阳市第二人民医院、淮北市人民医院、界首市人民医院、太和县中医院、太和县医院)就诊的慢性HBV感染先证者(先证者: 指一个家庭中第一个被发现并被诊断为患者的个体)及其家庭成员. 慢性HBV感染者经副主任医师以上的专家确诊, 诊断依据2010年《慢性乙型肝炎防治指南》^[24]的诊断标准, 并且所有病例均未合并其他嗜肝病毒感染或其他慢性肝病, 排除了重叠艾滋病病毒(human immunodeficiency virus, HIV)、甲型肝炎病毒(hepatitis A virus, HAV)、丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)、戊型肝炎病毒(hepatitis E virus, HEV)感染、自身抗体阳性. 由患者本人或其合法的监护人签订知情同意书后, 由经过专门培训的流行病学调查员记录患者的信息资料及家系资料. 以先证者为基础, 共收集核心家系188个, 总计668例, 其中431例HBV慢性感染者, 平均年龄40.5岁±14.6岁, 237例家系成员(非感染者), 平均年龄44.1岁±15.5岁. 有双方父母入选的家系84个(44.68%), 只有其中一方父母的家系73个(38.83%), 另外父母均未入选的家系31个(16.49%). 此次遗传流行病学研究中, 采用以下家系标准进行定义: (1)先证者加父母; (2)假如父母有一方不能入选(如死亡或不愿意参加或其他原因不能参加等), 则至少有一个同胞; (3)如果父母双方均未入选(如均死亡或者不愿意参加或其他原因不能参加等), 则除先证者

外, 至少有另外两个同胞.

1.2 方法

1.2.1 基因组DNA提取: 所有入选家系成员采外周静脉血5 mL于EDTA-2K抗凝管中, 采用中量全血基因组DNA提取试剂盒提取外周血DNA(天津原平皓生物技术有限公司产品, 规格HF202-02), 紫外分光光度计和0.8%琼脂糖凝胶电泳检测DNA浓度和纯度后于-80 °C超低温冰箱保存.

1.2.2 多态性位点的选择: 选取的*BTLA*基因单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP)位点的信息来自美国国立生物技术信息中心(NCBI) dbSNP, 以LD相关系数 $r^2>0.8$, 等位基因频率(minor allele frequency, MAF) >0.1 为选择标准, 以及综合评估SNP在功能上的重要性, 或与免疫疾病相关的文献报道作为依据, 同时参考hapmap数据库(<http://www.hapmap.org>)中汉族人*BTLA*基因信息, 选择出*BTLA*基因rs2633562和rs2952323两个标签SNP位点.

1.2.3 多态性位点的引物设计与合成: 参考NCBI公共数据库信息(<http://www.ncbi.nlm.nih.gov>), 采用Primer3软件设计引物及延伸引物(http://frodo.wi.mit.edu/cgi-bin/primer3/primer3_www.cgi). *BTLA*基因, rs2633562位点PCR扩增引物序列: F: ACGTTGGATGGGTTGCCAGTCTATTTGT TG; R: ACGTTGGATGCCAAAAATAGAT AAATTGGAC; SNaPshot的延伸引物序列为: GAAATTGGACTTCATAAAAATTAAACG; rs2952323位点PCR扩增引物序列: F: ACGTTGGATGCAGAGTGAGACTCTGTCTC C; R: ACGTTGGATGCAACCGCATCAAAAA GTGGG, SNaPshot的延伸引物序列为: CTATGAACACACAGTTCTCTCTG, 引物均由上海生工生物工程有限公司合成.

1.2.4 多重PCR反应体系及反应条件: (1)采用Qiagen公司的HotStarTaq进行多重PCR反应, PCR扩增反应体系(10 μL)包括1×HotStarTaq缓冲液(大连Takara生物工程有限公司)1.5 μL, HotstarR Taq DNA聚合酶(德国Qiagen公司)0.1 μL, dNTP混合物(上海Generay Biotech有限公司, 10 mmol/L)0.3 μL, MgCl₂(大连Takara生物工程有限公司, 25 mmol/L) 0.9 μL, 多重PCR引物(10 pmol/L)各0.5 μL, 样本DNA模板(20 mg/L)1 μL和去离子水5.2 μL. 多重PCR反

□ 相关报道

T、B淋巴细胞弱化因子(B and T lymphocyte attenuator, *BTLA*)基因中一些调控性的多态性位点与乳腺癌、系统性红斑狼疮、1型糖尿病、亚急性硬化性全脑炎和类风湿性关节炎有着密切关联或者无关联, 但是目前*BTLA*基因多态性在大样本人群中与慢性HBV感染易感性的研究尚未见报道.

■ 创新盘点

本研究采用多重单碱基延伸SNP分型技术(SNaPshot)首次对*BTLA*基因两个标签SNP位点多态性与慢性HBV感染家系的遗传易感性进行研究, 研究人群是以家系为基础, 具有创新性。

表 1 *BTLA*基因型与慢性HBV感染的关联性分析结果

多态位点	基因型	频率	家系数 ¹	检验统计量	预测值	方差	Z值 ²	P值
rs2633562	A/A	0.509	59	46.000	39.639	16.841	1.550	0.121108
	A/G	0.480	65	39.000	45.873	19.238	-1.567	0.117126
	G/G	0.011	15	11.000	10.489	4.106	0.252	0.800750
rs2952323	C/C	0.083	28	11.000	13.370	6.858	-0.905	0.365423
	C/G	0.489	85	48.000	58.393	25.706	-2.050	0.040381
	G/G	0.428	75	60.000	47.237	21.835	2.731	0.006308

¹提供资料分析的家系数目: 每个家庭可以有两个杂合的父母或多重子女, 当参与分析的有效家系数不足10家, 将不计算统计量;
²负的Z值表示所选择的等位基因与慢性HBV感染的遗传易感性无关联. HBV: 乙型肝炎病毒。

应采用Touch-down PCR反应程序: 95 °C 预变性2 min, 94 °C 变性20 s, 65 °C 退火40 s, 每个循环下降0.5 °C, 72 °C 延伸1 min 30 s, 共11个循环. 然后94 °C 变性20 s, 59 °C 退火30 s, 72 °C 延伸1 min 30 s, 24个循环. 最后72 °C 延伸2 min, 结束后4 °C 保存. PCR扩增后, 取1.5 μL反应产物进行琼脂糖凝胶电泳检测, 有片段的表明PCR扩增反应成功; (2)PCR产物的纯化: 取10 μL PCR产物中加入1 U 虾碱酶(SAP, 北京Promega生物技术有限公司)和1 U 外切酶 I (*Exonuclease I* 酶, 美国Epicentre公司)震荡混匀后, 37 °C 温浴1 h, 然后75 °C 保温15 min来灭活SAP和*Exonuclease I* 酶. 纯化好的模板可以在4 °C 保存24 h内进入下一反应程序; (3)SNaPshot多重单碱基延伸反应体系(10 μL)包括5 μL SNaPshot Multiplex Kit(ABI), 2 μL纯化后多重PCR产物, 1 μL延伸引物混合物(0.8 μmol/L), 2 μL去离子水. SNaPshot荧光混合物中含AmpliTaQ DNA多聚酶和不同荧光标记的ddNTP. SNaPshot的反应程序: 96 °C 预变性1 min, 然后96 °C 变性10 s, 52 °C 退火5 s, 60 °C 延伸30 s, 28个循环后, 60 °C 延伸30 s, 反应结束后4 °C 保存; (4)延伸产物的纯化和测序: 取10 μL SNaPshot PCR产物加入1 U SAP, 震荡混匀, 37 °C 温浴1 h, 75 °C 保温15 min以灭活酶. 取0.5 μL纯化后的延伸产物, 加0.5 μL GeneScan-120 LIZ Size Standard和9 μL Hi-Di Formamide(高纯甲酰胺)混匀, 95 °C 变性5 min后上样于ABI3130XL测序仪进行电泳, 利用GeneMapper 4.0(Applied Biosystems Co., Ltd., USA)进行基因型的判定和数据的收集. 为确保试验结果的准确性, 随机抽取5%样本

进行直接测序验证SNaPshot方法的准确性.

统计学处理 采用基于家系为基础的关联性检验(family-based association test, FBAT)^[25]和传递不平衡检验(transmission/disequilibrium test, TDT), 同时使用FBAT软件中单倍型程序进行易感单倍型分析^[26,27]. 观察每个模型下某等位基因所对应的Z值及P值, 如果Z为正值, 其对应的P<0.05, 说明某等位基因与某病存在遗传学关联(只适合双等位基因); 如果Z为负值, 则说明某等位基因与某疾病不存在遗传学上的关联. 同时拟合优度χ²检验用于分析基因型频率分布是否符合Hardy-Weinberg平衡定律.

2 结果

2.1 家系资料*BTLA*基因SNP分析结果 采用SNaPshot技术对*BTLA*基因中rs2633562和rs2952323位点的多态性进行检测, 根据电泳峰型图中碱基峰值的位置判断基因型(图1), 结果显示: rs2633562 A/G, AA、AG和GG基因型的频率分别是50.9%、48.0%和1.1%, A和G等位基因的频率分别是74.9%和25.1%. rs2952323 C/G, CC、CG和GG基因型的频率分别是8.3%、48.9%和42.8%, C和G等位基因的频率分别是32.8%和67.2%, 并且两个位点的基因频率分布经过χ²检验均符合Hardy-Weinberg平衡定律. 经单个位点家系关联性分析结果显示: *BTLA*基因rs2952323单位点多态性G/G基因型与慢性HBV感染的遗传易感有显著的相关性(Z = 2.731, P = 0.006308)(表1).

2.2 家系资料*BTLA*基因SNP关联性分析结果 *BTLA*基因中, rs2633562 A/G和rs2952323 C/G

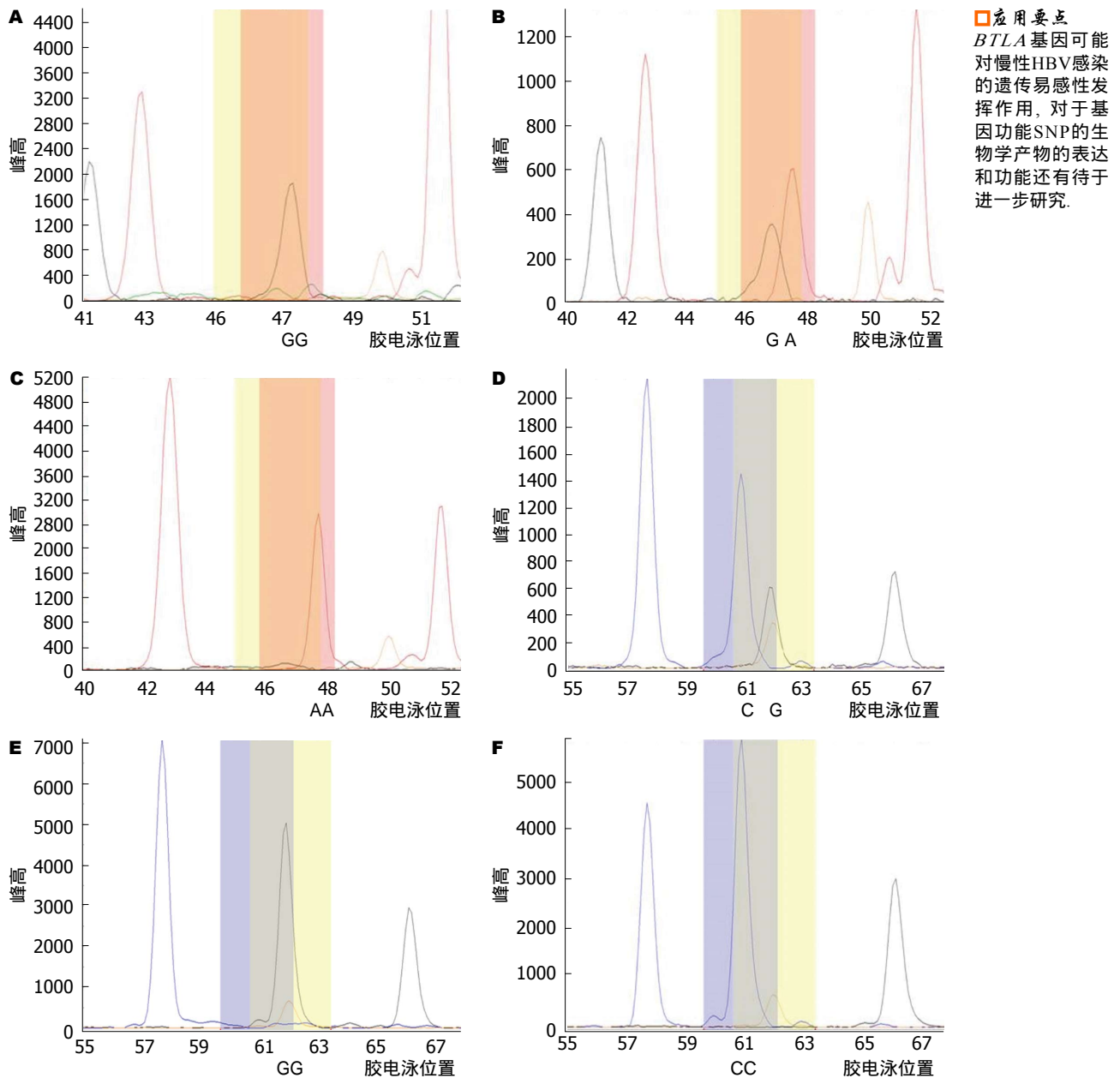


图 1 rs2633562和rs2952323单位点基因分型图。A: rs2633562位点基因型G/G; B: rs2633562位点基因型A/G; C: rs2633562位点基因A/A; D: rs2952323位点基因型C/G; E: rs2952323位点基因型G/G; F: rs2952323基因型C/C。

两位点, 经单个位点家系关联性分析结果显示: rs2952323位点有优势的G等位基因从杂合的父母传递给患病子女, 在附加遗传模型($Z = 2.689$, $P = 0.007174$)和隐性遗传模型($Z = 2.731$, $P = 0.006308$)中的 P 值均 <0.05 (表2)。

2.3 传统的TDT和同胞对传递不平衡检验 (siblings disequilibrium test, SDT) 分析结果显示*BTLA*基因中, rs2633562 A/G和rs2952323 C/G两位点无主要的优势等位基因A、C或G从杂合的父母传递给患病子女($P = 1.000000$, $P = 0.151590$), 具体如表3。

2.4 *BTLA* 基因常见单倍型分析结果 188个核心家系单倍型分析结果显示: 在中国汉族人群中存在以下4种单倍型型结构: rs2633562/rs2952323: A/G(70.0%), G/C(15.4%), A/C(13.4%)和G/G(1.1%)。rs2633562-A/rs2952323-G存在优势单倍型传递给患病子女或者患病同胞, 传递的单倍型与慢性HBV感染的遗传易感有显著的相关性, 在附加遗传模型($Z = 3.093$, $P = 0.001979$)和隐性遗传模型($Z = 2.825$, $P = 0.004721$)中的 P 值均 <0.05 (表4)。

■名词解释

SNaPshot SNP分型技术: 是一种以单碱基延伸原理为基础, 同时利用多重PCR对多个已知SNP位点进行遗传分型的方法.

表 2 *BTLA*基因多态性与慢性HBV感染易感性之间在不同遗传模型中的单位点关联性分析

多态位点	等位基因	附加遗传模型			显性遗传模型			隐性遗传模型		
		家系数 ¹	Z值 ²	P值	家系数 ¹	Z值 ²	P值	家系数 ¹	Z值 ²	P值
rs2633562	A	65	1.229	0.219050	15	-0.252	0.800750	59	1.550	0.121108
	G	65	-1.229	0.219050	59	-1.550	0.121108	15	0.252	0.800750
rs2952323	C	85	-2.689	0.007174	75	-2.731	0.006308	28	-0.905	0.365423
	G	85	2.689	0.007174	28	0.905	0.365423	75	2.731	0.006308

¹提供资料分析的家系数目: 每个家庭可以有二个杂合的父母或多重子女, 当参与分析的有效家系数不足10家, 将不计算统计量;
²负的Z值表示所选择的等位基因与慢性HBV感染的遗传易感性无关联. HBV: 乙型肝炎病毒.

表 3 慢性HBV感染核心家系传递不平衡检验结果

SNP位点	频率	等位基因	Trio TDT (n probands with allele)		
			传递	未传递	P值
rs2633562	0.749	A	11	11	1.000000
	0.251	G	11	11	1.000000
rs2952323	0.328	C	8	16	0.151590
	0.672	G	16	8	0.151590

传统的传递不平衡检验和同胞对传递不平衡检验分析显示无优势等位基因从杂合的父母传递给患病子女($P>0.05$). HBV: 乙型肝炎病毒.

3 讨论

人的*BTLA*基因位于人染色体3q13.2, 含有5个外显子和4个内含子^[28], 具有传递抑制信号来阻止淋巴细胞活化的能力. 遗传流行病学研究显示, 在相同的环境暴露条件下, 不同的个体对疾病的易感性存在差异, 而基因多态性在个体对疾病的易感性方面起着重要的作用. 因此, 探讨基因多态性与慢性HBV感染遗传易感性之间的关系, 有助于阐明慢性HBV感染的发病机制、临床表现和预后, 对指导临床诊断和治疗具有重要意义. 到目前为止, 关于*BTLA*基因SNP的研究, 已经确认与乳腺癌^[19], 类风湿性关节炎^[22,23]的发病有关联. 这些研究SNP位点的选择涉及基因的内含子、外显子和启动子区. 众所周知, 内含子在基因的翻译、转录和保持RNA稳定性中发挥着重要的作用^[29], 因此, 位于基因内含子区域的位点是研究的热点, 早年报道的关联研究中, Fu等^[19]发现, *BTLA*位于内含子区的SNP与中国妇女的乳腺癌发生和预后有密切关联, 并且有5种基因型与肿瘤大小、雌激素受体、黄体酮、C-erbB-2及P53状态高度相关. 而Inuo等^[20]报道了*BTLA*两个SNP(rs2705534和rs9288953)

位于基因内含子1, 没有发现其基因型、等位基因和单倍型与系统性红斑狼疮的发病有关联. 这些研究中, 有阳性结果也有阴性结果, 可能与*BTLA*基因功能在不同疾病中的致病机制不同有关.

在慢性HBV感染的发病机制中, 机体HBV特异性CD4⁺和CD8⁺ T细胞的数量及应答功能的不足是造成病毒持续感染的主要因素, 这与提供T细胞活化的第二类共刺激信号的负性共刺激分子对免疫细胞活化和增殖的负向调节, 造成T细胞的耗竭息息相关. 部分研究已经初步揭示了*BTLA*信号通路在T细胞耗竭中可能起到了重要的作用. Cai等^[17]研究发现在慢性乙型肝炎患者的肝内和外周血CD4⁺和CD8⁺细胞上, *BTLA*分子的表达是显著增高的, 介导了免疫抑制, 当阻断了*BTLA*信号通路, 则表现出T细胞的增殖及细胞因子的分泌, 免疫功能的增强. 反映出*BTLA*信号通路可能通过影响了Th1/Th2细胞的平衡以及CD8⁺细胞的细胞毒作用, 进而影响了机体的获得性免疫的效能. 并且Iwata等^[18]认为*BTLA*也是NKT细胞的抑制性受体, 能够抑制NKT细胞介导的肝脏损伤, 在剔除*BTLA*的

表 4 *BTLA* 基因的单倍型与慢性HBV感染的家系关联性分析

单倍型(rs2633562/ rs2952323)	附加遗传模型			显性遗传模型			隐性遗传模型		
	家系数 ¹	Z值 ²	P值	家系数 ¹	Z值 ²	P值	家系数 ¹	Z值 ²	P值
A/G	93.9	3.093	0.001979	38.9	1.722	0.085020	71.0	2.825	0.004721
G/C	60.4	-0.977	0.328370	55.4	-1.133	0.257312	12.0	-0.037	0.970087
A/C	62.1	-2.759	0.005806	60.1	-3.044	0.002336	8.0	-	-
G/G	6.6	-	-	6.6	-	-	0.0	-	-

¹遗传分析时能够提供信息的家系数, 当提供的有信息的家系数不足10, 则不提供显著性检验的结果; ²负的Z值表示某单倍型在所提供的遗传分析模型中与慢性HBV感染遗传易感性无关联. HBV: 乙型肝炎病毒.

同行评价

本文从宿主的角度对*BTLA*基因多态性和慢性HBV感染的遗传易感性的关系进行了分析. 研究设计合理, 实验数据真实可信, 结论可靠.

小鼠试验中发现能大量分泌IL-4和IFN- γ , 验证了*BTLA*分子的免疫调节还涉及机体的固有免疫. 总之, *BTLA*在慢性HBV感染的免疫反应中作为一种负性共刺激分子, 很可能直接或者与其他分子协同向效应细胞传到了负性信号, 抑制他们的功能, 影响了机体的免疫状态, 促进了病毒的持续感染. 那么, *BTLA*在基因层面, 是否与慢性HBV感染的基因易感性有关联尚未见报道. 本研究就探讨了位于*BTLA*基因内含子的两个SNPs, rs2633562和rs2952323的SNP与慢性HBV感染的遗传易感性, 从结果可以看出, *BTLA*基因中的rs2952323位点的G/G基因型与慢性HBV感染有关联($Z = 2.731$, $P = 0.006308$), 存在G优势等位基因优先从杂和的父母传递给患病子女, 在附加遗传模型($Z = 2.689$, $P = 0.007174$)和隐性遗传模型($Z = 2.731$, $P = 0.006308$)中的P值均 <0.05 , 说明他们与慢性HBV感染遗传易感性有关. 同时对*BTLA*基因内含子区两位点等位基因进行了单倍型分析, 我们发现具有统计学意义的易感单倍型rs2633562-A/rs2952323-G的存在. 而通常所指的单倍型是在一条染色体上紧密连锁的多个等位基因的线性排列, SNP单倍型就是这样不同的SNPs位点上核苷酸碱基的线性排列, 每一种线性的排列都称为一种SNP单倍型. 从理论上讲, 单倍型出现的频率应该是各个基因频率的乘积, 但是实际情况并非如此, 连锁的单倍型并不是随机组合而成的, 而是某些基因更多或更少的连锁在一起, 称之为“连锁不平衡”. 因此在探讨基因遗传与疾病相关性时, 单倍型的分析能够提供相对多的遗传信息, 使得分析疾病的遗传易感性更具有准确性和客观性. 本次研究发现易感单倍型rs2633562-A/rs2952323-G中包含一

个易感等位基因G, 进一步验证rs2952323位点等位基因G可能是慢性HBV感染的易感等位基因, 所以我们有理由推测*BTLA*基因在慢性HBV感染的遗传易感性方面可能发挥了作用, 但其*BTLA*基因多态性的确切生物学功能机制尚不清楚, 可能的反应机制是因为SNPs引起了*BTLA*信号转导的失调, 或者通过改变转录因子结合位点或其他调节区域, 启动子区等位基因的变异影响到免疫性受体的定性或定量表达, 以及结构和功能的改变, 进而增加了感染的易感性.

在众多的SNP的研究设计中, Zhang等^[30]提出了SNP的选择, 不同疾病的研究模型和检验统计学的方法是决定基因关联研究效能的3个因素. 本次研究选择的SNP为标签位点, 采用了以家系为基础的遗传关联性分析, 避免了环境因素对结果的影响^[31,32], 同时样本量大, 统计结果P值小, 提示关联显著, 使得研究的结果更加准确、可信, 但是本研究也存在一定的局限性, 研究结果尚需在其他的种族中得到进一步证实和拓展, 对于基因功能SNP的生物学产物是否确实影响*BTLA*的表达和功能, 并进而影响了*BTLA*分子在HBV感染中的调控还有待于进一步研究.

4 参考文献

- 1 骆抗先. 乙肝基础与临床. 第2版. 北京: 人民卫生出版社, 2001: 56-70
- 2 Chu CJ, Lok AS. Clinical significance of hepatitis B virus genotypes. *Hepatology* 2002; 35: 1274-1276 [PMID: 11981779 DOI: 10.1053/jhep.2002.33161]
- 3 Thursz M. Genetic susceptibility in chronic viral hepatitis. *Antiviral Res* 2001; 52: 113-116 [PMID: 11672820 DOI: 10.1016/S0166-3542(01)00175-9]
- 4 Frodsham AJ. Host genetics and the outcome of hepatitis B viral infection. *Transpl Immunol* 2005; 14: 183-186 [PMID: 15982561 DOI: 10.1016/j.trim.2005.03.006]

- 5 Chang JJ, Lewin SR. Immunopathogenesis of hepatitis B virus infection. *Immunol Cell Biol* 2007; 85: 16-23 [PMID: 17130898]
- 6 Ramezani A, Hasanjani Roshan MR, Kalantar E, Eslamifar A, Banifazl M, Taeb J, Aghakhani A, Gachkar L, Velayati AA. Association of human leukocyte antigen polymorphism with outcomes of hepatitis B virus infection. *J Gastroenterol Hepatol* 2008; 23: 1716-1721 [PMID: 18761557 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2008.05482.x]
- 7 Zhang G, Li N, Zhang P, Li F, Yang C, Zhu Q, Han Q, Lv Y, Zhou Z, Liu Z. PD-1 mRNA expression is associated with clinical and viral profile and PD1 3'-untranslated region polymorphism in patients with chronic HBV infection. *Immunol Lett* 2014; 162: 212-216 [PMID: 25218665 DOI: 10.1016/j.imlet.2014.09.001]
- 8 Zheng L, Li D, Wang F, Wu H, Li X, Fu J, Chen X, Wang L, Liu Y, Wang S. Association between hepatitis B viral burden in chronic infection and a functional single nucleotide polymorphism of the PDCD1 gene. *J Clin Immunol* 2010; 30: 855-860 [PMID: 20700634 DOI: 10.1007/s10875-010-9450-1]
- 9 Lv F, Gao YF, Zhang ZH, Zhang TC, Pan FM, Cui MF, Xia SL, Li X, Yin HF. Polymorphisms in programmed death-1 gene are not associated with chronic HBV infection in Chinese patients. *World J Hepatol* 2011; 3: 72-78 [PMID: 21487538 DOI: 10.4254/wjh.v3.i3.72]
- 10 Thio CL, Mosbruger TL, Kaslow RA, Karp CL, Strathdee SA, Vlahov D, O'Brien SJ, Astemborski J, Thomas DL. Cytotoxic T-lymphocyte antigen 4 gene and recovery from hepatitis B virus infection. *J Virol* 2004; 78: 11258-11262 [PMID: 15452244 DOI: 10.1128/JVI.78.20.11258-11262.2004]
- 11 Gao QJ, Liu DW, Zhang SY, Jia M, Wu LH. [Association between IFN-gamma+874 polymorphisms and the clinical outcomes of hepatitis B and/or hepatitis C virus infection]. *Zhonghua Liuxingbingxue Zazhi* 2010; 31: 324-328 [PMID: 20510064]
- 12 Deng G, Zhou G, Zhai Y, Li S, Li X, Li Y, Zhang R, Yao Z, Shen Y, Qiang B, Wang Y, He F. Association of estrogen receptor alpha polymorphisms with susceptibility to chronic hepatitis B virus infection. *Hepatology* 2004; 40: 318-326 [PMID: 15368436 DOI: 10.1002/hep.20318]
- 13 Kummee P, Tangkijvanich P, Poovorawan Y, Hirankarn N. Association of HLA-DRB1*13 and TNF-alpha gene polymorphisms with clearance of chronic hepatitis B infection and risk of hepatocellular carcinoma in Thai population. *J Viral Hepat* 2007; 14: 841-848 [PMID: 18070287 DOI: 10.1111/j.1365-2893.2007.00880.x]
- 14 Zhou J, Lu L, Yuen MF, Lam TW, Chung CP, Lam CL, Zhang B, Wang S, Chen Y, Wu SH, Poon VK, Ng F, Chan CC, Jiang S, Yuen KY, Zheng BJ. Polymorphisms of type I interferon receptor 1 promoter and their effects on chronic hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2007; 46: 198-205 [PMID: 17125879 DOI: 10.1016/j.jhep.2006.08.017]
- 15 Nan XP, Zhang Y, Yu HT, Li Y, Sun RL, Wang JP, Bai XF. Circulating CD4+CD25high regulatory T cells and expression of PD-1 and BTLA on CD4+ T cells in patients with chronic hepatitis B virus infection. *Viral Immunol* 2010; 23: 63-70 [PMID: 20121403 DOI: 10.1089/vim.2009.0061]
- 16 Xu H, Cao D, Guo G, Ruan Z, Wu Y, Chen Y. The intrahepatic expression and distribution of BTLA and its ligand HVEM in patients with HBV-related acute-on-chronic liver failure. *Diagn Pathol* 2012; 7: 142 [PMID: 23067542 DOI: 10.1186/1746-1596-7-142]
- 17 Cai G, Nie X, Li L, Hu L, Wu B, Lin J, Jiang C, Wang H, Wang X, Shen Q. B and T lymphocyte attenuator is highly expressed on intrahepatic T cells during chronic HBV infection and regulates their function. *J Gastroenterol* 2013; 48: 1362-1372 [PMID: 23532637 DOI: 10.1007/s00535-013-0762-9]
- 18 Iwata A, Watanabe N, Oya Y, Owada T, Ikeda K, Suto A, Kagami S, Hirose K, Kanari H, Kawashima S, Nakayama T, Taniguchi M, Iwamoto I, Nakajima H. Protective roles of B and T lymphocyte attenuator in NKT cell-mediated experimental hepatitis. *J Immunol* 2010; 184: 127-133 [PMID: 19949073 DOI: 10.4049/jimmunol.0900389]
- 19 Fu Z, Li D, Jiang W, Wang L, Zhang J, Xu F, Pang D, Li D. Association of BTLA gene polymorphisms with the risk of malignant breast cancer in Chinese women of Heilongjiang Province. *Breast Cancer Res Treat* 2010; 120: 195-202 [PMID: 19585237 DOI: 10.1007/s10549-009-0462-6]
- 20 Inuo M, Ihara K, Matsuo T, Kohno H, Hara T. Association study between B- and T-lymphocyte attenuator gene and type 1 diabetes mellitus or systemic lupus erythematosus in the Japanese population. *Int J Immunogenet* 2009; 36: 65-68 [PMID: 19207938 DOI: 10.1111/j.1744-313X.2008.00809.x]
- 21 Ishizaki Y, Yukaya N, Kusuha K, Kira R, Torisu H, Ihara K, Sakai Y, Sanefuji M, Pipo-Deveza JR, Silao CL, Sanchez BC, Lukban MB, Salonga AM, Hara T. PD1 as a common candidate susceptibility gene of subacute sclerosing panencephalitis. *Hum Genet* 2010; 127: 411-419 [PMID: 20066438 DOI: 10.1007/s00439-009-0781-z]
- 22 Lin SC, Kuo CC, Chan CH. Association of a BTLA gene polymorphism with the risk of rheumatoid arthritis. *J Biomed Sci* 2006; 13: 853-860 [PMID: 17024343 DOI: 10.1007/s11373-006-9113-7]
- 23 Oki M, Watanabe N, Owada T, Oya Y, Ikeda K, Saito Y, Matsumura R, Seto Y, Iwamoto I, Nakajima H. A functional polymorphism in B and T lymphocyte attenuator is associated with susceptibility to rheumatoid arthritis. *Clin Dev Immunol* 2011; 2011: 305656 [PMID: 21403914 DOI: 10.1155/2011/305656]
- 24 Chinese Society of Hepatology and Chinese Society of Infectious Diseases, Chinese Medical Association. [The guideline of prevention and treatment for chronic hepatitis B (2010 version)]. *Zhonghua Ganzangbing Zazhi* 2011; 19: 13-24 [PMID: 21272453]
- 25 Rabinowitz D, Laird N. A unified approach to adjusting association tests for population admixture with arbitrary pedigree structure and

- arbitrary missing marker information. *Hum Hered* 2000; 50: 211-223 [PMID: 10782012]
- 26 Horvath S, Xu X, Lake SL, Silverman EK, Weiss ST, Laird NM. Family-based tests for associating haplotypes with general phenotype data: application to asthma genetics. *Genet Epidemiol* 2004; 26: 61-69 [PMID: 14691957 DOI: 10.1002/gepi.10295]
- 27 Excoffier L, Slatkin M. Maximum-likelihood estimation of molecular haplotype frequencies in a diploid population. *Mol Biol Evol* 1995; 12: 921-927 [PMID: 7476138]
- 28 Watanabe N, Gavrieli M, Sedy JR, Yang J, Fallarino F, Loftin SK, Hurchla MA, Zimmerman N, Sim J, Zang X, Murphy TL, Russell JH, Allison JP, Murphy KM. BTLA is a lymphocyte inhibitory receptor with similarities to CTLA-4 and PD-1. *Nat Immunol* 2003; 4: 670-679 [PMID: 12796776 DOI: 10.1038/ni944]
- 29 Jonsson JJ, Foresman MD, Wilson N, McIvor RS. Intron requirement for expression of the human purine nucleoside phosphorylase gene. *Nucleic Acids Res* 1992; 20: 3191-3198 [PMID: 1620616]
- 30 Zhang K, Calabrese P, Nordborg M, Sun F. Haplotype block structure and its applications to association studies: power and study designs. *Am J Hum Genet* 2002; 71: 1386-1394 [PMID: 12439824]
- 31 Glaser B, Holmans P. Comparison of methods for combining case-control and family-based association studies. *Hum Hered* 2009; 68: 106-116 [PMID: 19365137 DOI: 10.1159/000212503]
- 32 Reich DE, Goldstein DB. Detecting association in a case-control study while correcting for population stratification. *Genet Epidemiol* 2001; 20: 4-16 [PMID: 11119293 DOI: 10.1002/1098-2272(200101)]

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍



维吾尔族与汉族大肠癌临床病理特征及hMLH1、hMSH2的表达差异

肉克彦·库达来提, 岳娜, 梁莉萍, 赵峰

背景资料

结直肠癌(colorectal carcinoma, CRC)是常见的恶性肿瘤, 不同国家和地区CRC发病率相差较大, 不同种族间CRC的临床病理特征也各不相同。DNA错配修复(mismatch repair, MMR)系统是人体细胞中一类能修复DNA碱基错配的安全保障体系, 对保持遗传物质的完整稳定性具有重要作用。包括多个基因, 起主要作用的是hMLH1和hMSH2。其功能的缺失可导致卵巢癌、子宫内膜癌、胃癌和CRC等恶性肿瘤。

肉克彦·库达来提, 新疆医科大学基础医学院 新疆维吾尔自治区乌鲁木齐市 830054

岳娜, 梁莉萍, 赵峰, 新疆医科大学附属医院病理科 新疆维吾尔自治区乌鲁木齐市 830011

肉克彦·库达来提, 在读硕士, 主要从事肿瘤病理方面的研究。作者贡献分布: 肉克彦·库达来提、岳娜、梁莉萍及赵峰对此文所作贡献均等; 此课题由肉克彦·库达来提与赵峰共同设计; 研究过程由肉克彦·库达来提与岳娜共同操作完成; 研究所用新试剂及分析工具由赵峰提供; 数据分析由肉克彦·库达来提完成; 本论文写作由肉克彦·库达来提、梁莉萍及赵峰完成。

通讯作者: 赵峰, 副教授, 主任医师, 830011, 新疆维吾尔自治区乌鲁木齐市新市区苏州东街789号, 新疆医科大学附属医院病理科。fengzh_688@126.com

电话: 0991-7968169

收稿日期: 2015-03-12 修回日期: 2015-03-29

接受日期: 2015-04-08 在线出版日期: 2015-05-28

Clinicopathological features and expression of hMLH1 and hMSH2 in Uygur and Han patients with colorectal carcinoma

Roukeyan·Kudalaiti, Na Yue, Li-Ping Liang, Feng Zhao

Roukeyan·Kudalaiti, Basic Medical College, Xinjiang Medical University, Urumqi 830054, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China

Na Yue, Li-Ping Liang, Feng Zhao, Department of Pathology, Affiliated Tumor Hospital, Xinjiang Medical University, Urumqi 830011, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China

Correspondence to: Feng Zhao, Associate Professor, Chief Physician, Department of Pathology, Affiliated Tumor Hospital, Xinjiang Medical University, 789 Suzhou East Street, Xinshi District, Urumqi 830011, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China. fengzh_688@126.com

Received: 2015-03-12 Revised: 2015-03-29

Accepted: 2015-04-08 Published online: 2015-05-28

Abstract

AIM: To compare the differences in clinicopathological features and expression of hMLH1 and hMSH2 between Uygur and Han patients with colorectal carcinoma.

METHODS: The clinical data for 133 Uygur and 151 Han patients with colorectal carcinoma were analyzed retrospectively. The expression of hMLH1 and hMSH2 proteins was detected in 207 colorectal carcinoma samples, including 98 from Uygur and 109 from Han patients, by immunohistochemical staining.

RESULTS: There were significant differences in onset age, tumor size, pathological differentiation, lymphatic metastasis and tumor stage between the Uygur group and Han group ($P < 0.05$). In Uygur patients, the loss rate of hMLH1 expression was 9.2% (9/98) in colorectal cancer tissue, and the loss rate of hMSH2 expression was 3.3% (3/98). The loss rate of hMLH1 expression in patients with tumor size > 5 cm was significantly higher than that in patients with tumor size ≤ 5 cm (17.1% vs 3.5%, $P < 0.05$). The loss rate of hMLH1 expression in patients with lymph node metastasis was 15.1%, significantly higher than that (2.2%) in patients without lymph node metastasis ($P < 0.05$). The loss rate of hMSH2 in colorectal cancer tissue of Uygur patients (3.1%) was significantly lower than that (10.1%) in Han patients ($P < 0.05$).

CONCLUSION: There are differences in clinicopathologic features and expression of

同行评议者

李革, 副教授, 延边大学附属医院

hMSH2 between Uygur and Han patients with colorectal carcinoma in Xinjiang.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Colorectal cancer; *hMLH1*; *hMSH2*; Uygur; Han

Roukeyan·Kudalaiti, Yue N, Liang LP, Zhao F. Clinicopathological features and expression of hMLH1 and hMSH2 in Uygur and Han patients with colorectal carcinoma. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(15): 2382-2388 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2382.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i15.2382>

摘要

目的: 探讨新疆地区维吾尔族与汉族结直肠癌(colorectal cancer, CRC)临床病理特征及hMLH1和hMSH2蛋白表达差异。

方法: 回顾性分析284例CRC患者(维吾尔族133例, 汉族151例)临床病理资料, 采用免疫组织化学方法对207例(维吾尔族98例, 汉族109例)CRC组织中hMLH1和hMSH2蛋白的表达进行检测。

结果: (1)新疆地区维吾尔族CRC患者与汉族CRC患者在发病年龄、肿瘤大小、病理分型、淋巴结转移、TNM分期期间的差异均具有统计学意义($P<0.05$); (2)维吾尔族CRC患者中hMLH1蛋白表达缺失率为9.2%(9/98), hMSH2蛋白表达缺失率为3.1%(3/98); (3)hMLH1蛋白在肿瘤最大径 >5.0 cm的CRC组织中的缺失率(17.1%)明显高于肿瘤最大径 ≤ 5.0 cm的CRC组织(3.5%, $P<0.05$), 在有淋巴结转移的CRC组织中的缺失率(15.1%)明显高于无淋巴结转移的CRC组织(2.2%, $P<0.05$); (4)维吾尔族CRC患者中hMSH2蛋白缺失率(3.1%)明显低于汉族CRC患者(10.1%, $P<0.05$)。

结论: 新疆地区维吾尔族CRC患者较汉族患者有发病年龄较轻, 肿瘤直径较大, 黏液腺癌及印戒细胞癌所占比例较高, TNM分期较晚等临床病理特点; 且hMSH2蛋白在维吾尔族与汉族CRC患者中的表达具有种族差异性。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 结直肠癌; *hMLH1*基因; *hMSH2*基因; 维

吾尔族; 汉族

核心提示: 新疆地区维吾尔族结直肠癌(colorectal carcinoma, CRC)患者与汉族患者在发病年龄、肿瘤大小、病理分型、TNM分期等方面存在显著差异, 并且维吾尔族CRC患者中hMSH2蛋白缺失率较汉族CRC患者低。了解维吾尔族及汉族CRC患者临床病理及遗传背景的差异性, 可以为不同民族CRC患者的早期诊断和个性化治疗, 提供强有力的证据。

肉克彦·库达来提, 岳娜, 梁莉萍, 赵峰. 维吾尔族与汉族大肠癌临床病理特征及hMLH1、hMSH2的表达差异. *世界华人消化杂志* 2015; 23(15): 2382-2388 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2382.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i15.2382>

0 引言

结直肠癌(colorectal carcinoma, CRC)已成为第三大引起死亡的恶性肿瘤, 在欧美等西方国家发病率较高, 而亚洲、非洲及南美洲发病率较低, 却在逐年上升中^[1,2]。新疆是多民族聚居的地区, 以维吾尔族和汉族为主, 维吾尔族属于高加索人种, 而汉族是属于蒙古人种^[3]。两民族除种族不同外, 在宗教信仰、生活习惯、社会文化、居住地域等各个方面均存在差异。新疆地区恶性肿瘤分布中, 汉族结肠癌占第7位, 而维吾尔族结肠癌发病率低于汉族^[4]。其原因可能与种族因素有关, 又或者与维吾尔族CRC患者就诊率低有关。错配修复(mismatch repair, MMR)作为DNA复制后的碱基修复系统, 对维持DNA高保真性起重要作用^[5,6]。MMR基因缺陷会引起微卫星不稳定性(microsatellite instability, MSI), 从而导致CRC及其他恶性肿瘤的发生^[7,8]。本研究中, 我们回顾性分析了近十年新疆医科大学附属肿瘤医院收治的133例维吾尔族CRC患者临床病理资料, 并采用免疫组织化学法检测98例维吾尔族CRC组织中hMLH1和hMSH2蛋白的表达, 以探讨维吾尔族CRC临床病理特征及MMR基因在维吾尔族与汉族CRC组织中的表达差异。

1 材料和方法

1.1 材料 收集新疆医科大学附属肿瘤医院自2003-01/2013-12病历完整的维吾尔族CRC患者133例(中位年龄54岁), 回顾性分析维吾尔

■ 研究前沿

*hMLH1*和*hMSH2*基因在CRC中的研究虽可见报道, 但是国内外对于不同种族间*hMLH1*和*hMSH2*表达差异的研究报道很少, 对于其在维吾尔族与汉族CRC患者中的表达差异更是尚未见报道。CRC的发生发展是多步骤、多基因参与的结果, 维汉之间是否有其他基因的表达差异, 还需要我们进一步深入研究证实。

■ 相关报道

郑建云等研究发现hMLH1和hMSH2蛋白在散发性大肠癌组织中的表达与患者的年龄、淋巴结转移和癌组织浸润的范围有关。Kenney等的研究表明年轻的大肠癌患者倾向于较高的肿瘤分级、黏液性分化、易有淋巴及神经浸润,且hMSH2的缺失在年轻患者中更加突出。

表 1 维吾尔族与汉族CRC临床特征比较 n(%)				
临床特征	n	维吾尔族	汉族	P值
n		133	151	
年龄(岁)				0.000
60	154	94(70.7)	60(39.7)	
>60	130	39(29.3)	91(60.3)	
性别				0.137
男	150	64(48.1)	86(57.0)	
女	134	69(51.9)	65(43.0)	
部位				0.574
右半结肠	27	15(11.3)	12(7.9)	
左半结肠	71	31(23.3)	40(26.5)	
直肠	186	87(65.4)	99(65.6)	

CRC: 结直肠癌。

族CRC的临床和病理特点。151例(中位年龄66岁)汉族CRC患者作为对照。剔除术前有放疗及化疗史的病例后,选取经手术切除治疗的98例维吾尔族CRC患者标本(男性51例,女性47例,中位年龄54岁),用免疫组织化学法对CRC组织中hMLH1和hMSH2蛋白的表达进行检测。109例汉族CRC患者标本(男性61例,女性48例,中位年龄66岁)作为对照。鼠抗人hMLH1和hMSH2免疫组织化学单克隆抗体为福州迈新生物技术开发有限公司产品。hMLH1抗体(克隆号G168-15)为即用型,hMSH2抗体(克隆号25D12)为浓缩型,免疫组织化学染色PV6000试剂盒购自北京中杉金桥生物有限公司。

1.2 方法

1.2.1 临床病理资料分析: 根据2010版世界卫生组织(World Health Organization, WHO)结肠与直肠肿瘤TNM分期标准对肿瘤进行分期,从发病年龄、病变部位、肿瘤大小、病理分型、TNM分期等方面对维汉两组病例进行比较分析。CRC的病理类型分为高-中分化腺癌、低分化腺癌、黏液及印戒细胞癌、其他(鳞癌、类癌)。病变部位分为右半结肠(回盲部、升结肠、肝曲、横结肠),左半结肠(脾曲、降结肠、乙状结肠),直肠。

1.2.2 免疫组织化学染色: 采用PV6000二步法,抗原修复采用EDTA抗原修复液(pH 9.0)高压锅热修复,免疫组织化学染色具体步骤按试剂盒说明书进行。用已知阳性标本切片做阳性对照,PBS代替一抗做阴性对照。

1.2.3 结果判定: hMLH1和hMSH2抗体染色定位于细胞核,参照Fromowitz等^[9]的方法,从细胞内的染色反应及阳性细胞百分比两方面综合评分。染色反应: 无着色计0分,淡黄色计1分,棕黄色计2分,棕褐色计3分;阳性细胞所占百分比: <5%计0分,5%-25%计1分,26%-50%计2分,51%-75%计3分,>75%计4分。两项评分结果相加<2分定义为阴性表达(-),2-7分定义为阳性表达(+).

统计学处理 采用SPSS17.0统计学软件进行统计学处理,组间比较采用 χ^2 检验和秩和检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 维吾尔族CRC与汉族CRC患者临床病理特征比较 新疆地区维吾尔族CRC患者发病年龄 ≤ 60 岁94例(70.7%),汉族发病年龄 ≤ 60 岁60例(39.7%),维吾尔族CRC患者年龄较汉族患者年轻,差异有统计学意义($P<0.05$);维吾尔族CRC肿瘤最大径 >5 cm 60例(45.1%),汉族46例(30.5%),维吾尔族CRC组肿瘤大小较汉族CRC组更大,二者差异具有统计学意义($P<0.05$);维吾尔族高-中分化腺癌91例(68.4%),汉族128例(84.8%),维吾尔族低分化腺癌17例(12.8%),汉族14例(9.3%),维吾尔族黏液腺癌及印戒细胞癌23例(17.3%),汉族9例(6.0%),维吾尔族其他类型2例(1.5%),汉族0例(0%),维吾尔族CRC组中黏液腺癌及印戒细胞癌比率较汉族CRC组高,差异有统计学意义($P<0.05$);维吾尔族CRC淋巴结有转移为73例(54.9%),汉族62例(41.1%),维吾尔族CRC组淋巴结转移率较汉族组高,差异有统计学意义($P<0.05$);维吾尔族TNM分期 I 期14例(10.5%)、II 期46例(34.6%)、III 期65例(48.9%)、IV 期8例(6%),汉族患者分别为28(18.5%)、61(40.4%)、60(39.7%)、2例(1.3%),维吾尔族CRC组晚期患者比率较汉族组高,差异有统计学意义($P<0.05$). 维吾尔族CRC组与汉族CRC组在性别、部位方面差异无统计学意义(表1,2).

2.2 hMLH1和hMSH2蛋白在维吾尔族CRC患者中的表达 在98例维吾尔族CRC组织中,hMLH1蛋白缺失率为9.2%(图1),hMSH2蛋白缺失率为3.1%(图2)。hMLH1蛋白在肿瘤最大径 >5.0 cm的CRC组织中的缺失率(17.1%)明显高于肿瘤最大径 ≤ 5.0 cm的CRC组织(3.5%),

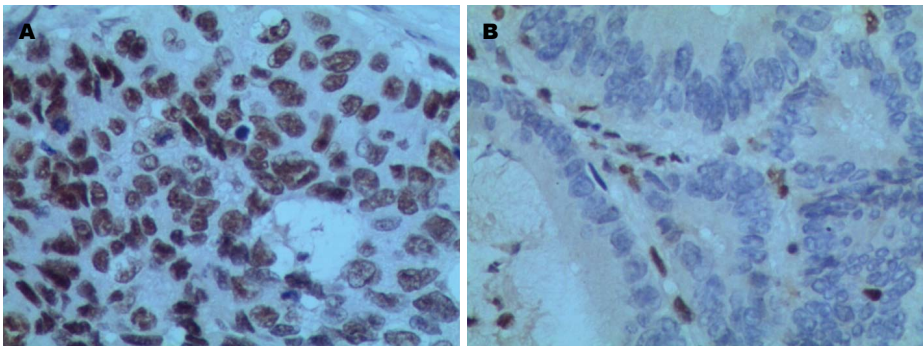


图 1 hMLH1在维吾尔族CRC组织中的表达(PV6000 × 400). A: hMLH1在肿瘤细胞核中的强阳性表达; B: hMLH1在肿瘤细胞中的阴性表达. CRC: 结直肠癌.

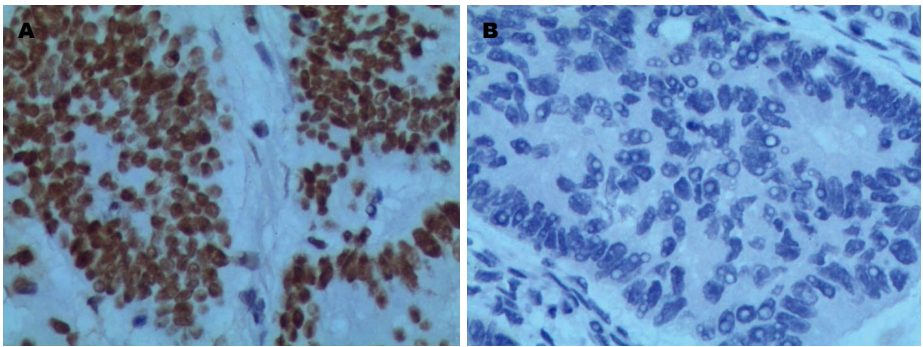


图 2 hMSH2在维吾尔族CRC组织中的表达(PV6000 × 400). A: hMSH2在肿瘤细胞核中的强阳性表达; B: hMSH2在肿瘤细胞中的阴性表达. CRC: 结直肠癌.

创新点
本文首次探讨了新疆地区维吾尔族与汉族CRC患者临床病理特征的差异, 并检测了hMLH1和hMSH2蛋白在维汉两民族CRC组织间的表达差异. 提示维吾尔族CRC患者具有不同于汉族患者的临床病理特征, 且hMSH2蛋白缺失率较低.

表 2 维吾尔族与汉族CRC病理特征比较 $n(\%)$

病理特征	<i>n</i>	维吾尔族	汉族	<i>P</i> 值
<i>n</i>		133	151	
大小(cm)				0.011
5	178	73(54.9)	105(69.5)	
>5	106	60(45.1)	46(30.5)	
病理分型				0.004
高-中分化	219	91(68.4)	128(84.8)	
低分化	31	17(12.8)	14(9.3)	
黏液及印戒细胞癌	32	23(17.3)	9(6.0)	
其他	2	2(1.5)	0(0.0)	
淋巴结转移				0.020
有	135	73(54.9)	62(41.1)	
无	149	60(45.1)	89(58.9)	
TNM分期				0.024
I期	42	14(10.5)	28(18.5)	
II期	107	46(34.6)	61(40.4)	
III期	125	65(48.9)	60(39.7)	
IV期	10	8(6.0)	2(1.3)	

CRC: 结直肠癌.

$P<0.05$), 在有淋巴结转移的CRC组织中的缺失率(15.1%)明显高于无淋巴结转移的CRC组织

(2.2%, $P<0.05$). hMLH1蛋白缺失率在不同年龄、不同性别、不同肿瘤部位、不同分化程度、不同浸润深度的CRC组织中的表达差异无统计学意义. hMSH2蛋白缺失率在各个不同临床病理指标间的差异均无统计学意义(表3).
2.3 hMLH1和hMSH2蛋白在维吾尔族与汉族患者CRC组织中的表达比较 维吾尔族CRC患者中hMSH2蛋白缺失率(3.1%)明显低于汉族CRC患者(10.1%, $P<0.05$), hMLH1蛋白缺失率在维吾尔族和汉族CRC组织中差异无统计学意义(表4).

3 讨论

由于肠镜的普及及癌症筛查技术的提高, 欧美等发达国家CRC发病率基本保持稳定甚至有所下降, 但是我国CRC发病率却逐年上升, 已跃居恶性肿瘤第3位^[10]. 有相当多的证据表明, 种族差异在肿瘤生物学和遗传学中起到一定的作用, 世界各地不同种族人群社会文化、生活方式、饮食习惯均有所不同, CRC的发病率也各不相同. 一般来说, CRC在欧美白种人中的发病率要高于亚洲国家的黄种人. 在美国,

应用要点

了解维吾尔族及汉族CRC患者临床病理及遗传背景的差异性,可以指导不同民族的CRC患者的早期诊断和个性化治疗.

表 3 维吾尔族CRC临床病理特征与hMLH1和hMSH2蛋白表达的关系

临床病理特征	n	hMLH1蛋白表达		P值	hMSH2蛋白表达		P值
		缺失例数(n)	缺失率(%)		缺失例数(n)	缺失率(%)	
年龄(岁)				0.147			0.549
60	66	4	6.1		3	4.5	
>60	32	5	15.6		0	0.0	
性别				0.734			1.000
男	51	4	7.8		2	3.9	
女	47	5	10.6		1	2.1	
部位				0.402			0.774
右半结肠	12	2	16.7		0	0.0	
左半结肠	23	3	13.0		1	4.3	
直肠	63	4	6.3		2	3.1	
肿瘤最大径(cm)				0.022			0.763
5	57	2	3.5		2	3.5	
>5	41	7	17.1		1	2.4	
分化程度				0.460			0.265
高分化	38	5	13.2		1	2.6	
中分化	52	3	5.8		1	1.9	
低分化	8	1	12.5		1	12.5	
TNM分期				0.884			0.446
I 期	11	1	9.1		1	9.1	
II 期	31	3	9.7		0	0.0	
III期	50	5	10.0		2	4.0	
IV期	6	0	0.0		0	0.0	
淋巴结转移				0.036			0.592
有	45	1	15.1		2	4.4	
无	53	8	2.2		1	1.9	

表 4 hMLH1和hMSH2蛋白在维吾尔族与汉族CRC组织中的表达差异

民族	n	hMLH1蛋白表达		P值	hMSH2蛋白表达		P值
		缺失例数(n)	缺失率(%)		缺失例数(n)	缺失率(%)	
维吾尔族	98	9	9.2	0.403	3	3.1	0.044
汉族	109	14	12.8		11	10.1	

CRC在非裔美国人中的发病率和死亡率均高于美国白种人及其他种族^[11]. 新疆是多民族聚居的地区,其中以维吾尔族和汉族为主,两民族在种族、社会文化、生活习惯以及居住地域等方面均存在差异. 故我们总结分析了近十年间的维、汉族CRC临床病理资料,并对其分子遗传背景进行初步检测分析.

自20世纪60-90年代,我国CRC发病中位年龄由原来的48岁上升至55岁,且近年来的研究^[12]显示,其发病中位年龄已上升至58岁. 本组资料显示,新疆地区维吾尔族CRC患者中位发病年龄为54岁,较汉族患者年轻了近10岁,

且低于国家平均水平,并以51-60岁患者多见,而汉族CRC组高发年龄在71-80岁. 其差异原因一方面可能是种族差异导致;另一方面可能由于维吾尔族饮食结构与汉族有着显著的不同,维吾尔族人喜食肉食,以牛羊肉为主,且新鲜蔬菜及水果摄入量也较汉族少. 有调查显示,喀什地区维吾尔族人群中各种维生素和微量元素,如钙和维生素A的人均摄入量均未达到营养素供给量(recommended dietary allowance, RDA)的标准^[13]. 高脂高蛋白的西方化饮食是CRC的危险因素,而钙和维生素是CRC的保护因素^[14]. 维吾尔族高脂高蛋白及低维生素和微

量元素的饮食结构, 可能导致发病年龄的提前。

国内外研究^[15-18]显示, 大肠黏液腺癌及印戒细胞癌具有组织分化程度差, 恶性程度高, 病变进展快, 往往在呈增生性生长前就先有肠壁内浸润和脉管侵犯的特点, 是影响预后的重要因素之一, 而且在年轻患者中更为多见。本组资料中, 维吾尔族与汉族CRC均以高-中分化腺癌多见, 但维吾尔族CRC组中黏液及印戒细胞癌比例显著高于汉族患者, 除种族因素外, 可能与维吾尔族CRC组中年轻患者比例较高有关, 同时说明维吾尔族CRC较汉族CRC恶性程度更高、更具侵袭性, 发现时多已为晚期, 分化程度更差。

我们发现维吾尔族CRC组晚期患者比例高于汉族CRC组。其原因可能有以下几方面, 首先维吾尔族患者多生活在南疆医疗水平较低的地区, 早期诊断率低; 其次维吾尔族患者由于对CRC认识不足及经济原因, 诊疗依从性较差, 使病情拖延, 导致维吾尔族CRC组晚期患者较多; 再次维吾尔族患者中黏液及印戒细胞癌所占比例较高, 易发生腹膜转移及淋巴结转移, 恶性程度高, 病变进展快, 这也是维吾尔族CRC组中晚期患者较多的原因。我们还发现维吾尔族CRC组肿瘤直径较大, 可能是由于维吾尔族CRC组晚期患者较多, 肿瘤生长时间较长, 而导致肿瘤体积增大。

MMR基因功能缺陷是引起MSI的重要原因, 并会导致遗传性非息肉病性结直肠癌(hereditary nonpolyposis colorectal cancer, HNPCC)及部分散发性CRC的发生^[19,20]。MMR包括hMLH1、hMSH2、hMSH6、hMSH3、hPMS1及hPMS2等多个家族成员, 而MMR基因突变的90%主要是hMLH1和hMSH2基因的突变, 其余家族成员功能的表达主要依赖于这两个基因^[21]。大多数研究显示hMLH1蛋白缺失率较hMSH2蛋白缺失率高, hMLH1表达缺陷一方面是由于hMLH1基因本身的种系突变; 另一方面是由于hMLH1启动子区甲基化导致转录翻译的障碍, 从而使hMLH1比hMSH2更易发生功能缺陷^[22,23]。本研究中, 维吾尔族CRC组织中hMLH1蛋白缺失率(9.2%)高于hMSH2蛋白缺失率(3.1%), 结果与大多文献结果相一致。郑建云等^[24]检测了63例散发性CRC组织中hMLH1及hMSH2蛋白表达情况后发现hMLH1在有淋

巴结转移的CRC组织中的缺失率明显高于无淋巴结转移的CRC组织, 且hMLH1、hMSH2蛋白的表达与患者年龄、肿瘤浸润深度有关。本研究结果也显示hMLH1蛋白缺失率在有淋巴结转移的CRC组织中显著增加, 表明hMLH1蛋白缺失可能在判断肿瘤的转移方面有一定意义。Khoo等^[25]用免疫组织化学法检测298例CRC组织中MMR蛋白表达后, 发现体积较大及外生性生长的肿瘤更易有MMR基因的缺陷。本研究中, 维吾尔族CRC组织中, 肿瘤直径越大, hMLH1蛋白缺失率越高, 与以上研究结果较一致。

相当多的证据表明, MMR蛋白表达存在种族差异性^[26-28]。本研究中, 维吾尔族CRC患者中hMSH2蛋白缺失率明显少于汉族CRC患者。有研究显示MMR蛋白在高龄CRC患者组织中的缺失率明显高于低龄CRC患者组织, 提示高龄患者更易有MMR基因的缺失^[29]。Kenney等^[30]的研究显示hMSH2蛋白缺失率在年轻CRC患者中更高。可以推测除种族差异因素以外, 维吾尔族CRC患者中hMSH2蛋白较低的缺失率或许与其较轻的发病年龄有关。

总之, 新疆地区维吾尔族CRC患者较汉族患者有发病年龄较轻, 肿瘤直径较大, 黏液腺癌及印戒细胞癌所占比例较高, TNM分期较晚等临床病理特点; 并且hMSH2蛋白在维吾尔族CRC组织中的表达与汉族CRC患者具有差异性。CRC的发生发展是多步骤、多基因参与的结果, 维汉之间是否有其他基因的表达差异, 还需要我们进一步深入研究证实。

■名词解释

微卫星不稳定 (microsatellite instability, MSI): 微卫星是一段在DNA复制阶段形成插入/删除环的寡核苷酸重复序列, MMR主要负责修复DNA复制过程中所形成的错配碱基和插入/缺失环, 使微卫星长度保持在胚系水平。如果MMR系统发生缺陷, 则插入/删除环不能被纠正, 形成额外的复制叉, 从而使微卫星长度改变, 而形成MSI。MSI分为高度微卫星不稳定性、低度微卫星不稳定性及微卫星稳定性。

4 参考文献

- 1 Pourhoseingholi MA. Increased burden of colorectal cancer in Asia. *World J Gastrointest Oncol* 2012; 4: 68-70 [PMID: 22532878 DOI: 10.4251/wjgo.v4.i4.68]
- 2 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]
- 3 周华友, 白旭华, 张印则, 王从容, 曹琼, 兰炯采. 中国汉族和维吾尔族RHD基因结构的比较研究. *中华医学遗传学杂志* 2006; 23: 151-155
- 4 阎景红, 肖蕾, 张华, 毛睿, 张瑞丽, 刘攀, 张宋安, 包永星. 2002年-2012年新疆某院恶性肿瘤病例统计分析. *中国病案* 2014; 15: 48-51
- 5 Stojic L, Brun R, Jiricny J. Mismatch repair and DNA damage signalling. *DNA Repair (Amst)* 2004; 3: 1091-1101 [PMID: 15279797]
- 6 Li GM. Mechanisms and functions of DNA

□ 同行评价

本论文有一定的科学性和创新性, 实验设计合理, 论文撰写清晰, 论据可靠, 结论可信, 对临床有价值, 是一篇具有可读性的论文。

- 7 Buecher B, Cacheux W, Rouleau E, Dieumegard B, Mitry E, Lièvre A. Role of microsatellite instability in the management of colorectal cancers. *Dig Liver Dis* 2013; 45: 441-449 [PMID: 23195666 DOI: 10.1016/j.dld.2012.10.006]
- 8 Marra G, Boland CR. Hereditary nonpolyposis colorectal cancer: the syndrome, the genes, and historical perspectives. *J Natl Cancer Inst* 1995; 87: 1114-1125 [PMID: 7674315 DOI: 10.1093/jnci/87.15.1114]
- 9 Fromowitz FB, Viola MV, Chao S, Oravez S, Mishriki Y, Finkel G, Grimson R, Lundy J. ras p21 expression in the progression of breast cancer. *Hum Pathol* 1987; 18: 1268-1275 [PMID: 3315956 DOI: 10.1016/S0046-8177(87)80412-4]
- 10 Chen W, Zheng R, Zhang S, Zhao P, Zeng H, Zou X, He J. Annual report on status of cancer in China, 2010. *Chin J Cancer Res* 2014; 26: 48-58 [PMID: 24653626 DOI: 10.3978/j.issn.1000-9604.2014.01.08]
- 11 Lieberman DA, Holub JL, Moravec MD, Eisen GM, Peters D, Morris CD. Prevalence of colon polyps detected by colonoscopy screening in asymptomatic black and white patients. *JAMA* 2008; 300: 1417-1422 [PMID: 18812532 DOI: 10.1001/jama.300.12.1417]
- 12 梁敏, 周新科, 刘季芳, 石波云. 广东地区997例CRC临床特征. *广东医学* 2014; 17: 2747-2749
- 13 樊勇, 邓晓龙, 阿不力克木, 谢白敬, 木合塔尔, 阿地力, 段风梅, 肖艳, 张玲, 张明琛. 新疆喀什市及周边县乡维吾尔族422人膳食调查. *中国组织工程研究与临床康复* 2009; 11: 2174-2177
- 14 孙丽红. 饮食因素与CRC关系的研究进展. *世界华人消化杂志* 2010; 18: 2033-2037
- 15 郑森, 李继坤, 周立生. 大肠粘液腺癌的临床病理特点及预后分析. *中国癌症杂志* 2005; 15: 383-386
- 16 Benedix F, Kuester D, Meyer F, Lippert H. [Influence of mucinous and signet-ring cell differentiation on epidemiological, histological, molecular biological features, and outcome in patients with colorectal carcinoma]. *Zentralbl Chir* 2013; 138: 427-433 [PMID: 22274919 DOI: 10.1055/s-0031-1283870]
- 17 温建成, 王廷红, 刘俊斌, 郑淑妍, 黄小萍, 苏少雪. 青年人大肠癌132例临床病理分析. *中国现代医药杂志* 2009; 11: 77-79
- 18 Thota R, Fang X, Subbiah S. Clinicopathological features and survival outcomes of primary signet ring cell and mucinous adenocarcinoma of colon: retrospective analysis of VACCR database. *J Gastrointest Oncol* 2014; 5: 18-24 [PMID: 24490039 DOI: 10.3978/j.issn.2078-6891.2013.051]
- 19 Vasen HF, Blanco I, Aktan-Collan K, Gopie JP, Alonso A, Aretz S, Bernstein I, Bertario L, Burn J, Capella G, Colas C, Engel C, Frayling IM, Genuardi M, Heinimann K, Hes FJ, Hodgson SV, Karagiannis JA, Laloo F, Lindblom A, Mecklin JP, Möller P, Myrholm T, Nagengast FM, Parc Y, Ponz de Leon M, Renkonen-Sinisalo L, Sampson JR, Stormorken A, Sijmons RH, Tejpar S, Thomas HJ, Rahner N, Wijnen JT, Järvinen HJ, Möslin G. Revised guidelines for the clinical management of Lynch syndrome (HNPCC): recommendations by a group of European experts. *Gut* 2013; 62: 812-823 [PMID: 23408351 DOI: 10.1136/gutjnl-2012-304356]
- 20 Sinicrope FA, Sargent DJ. Molecular pathways: microsatellite instability in colorectal cancer: prognostic, predictive, and therapeutic implications. *Clin Cancer Res* 2012; 18: 1506-1512 [PMID: 22302899 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-11-1469]
- 21 Lynch HT, Lynch PM, Lanspa SJ, Snyder CL, Lynch JF, Boland CR. Review of the Lynch syndrome: history, molecular genetics, screening, differential diagnosis, and medicolegal ramifications. *Clin Genet* 2009; 76: 1-18 [PMID: 19659756 DOI: 10.1111/j.1399-0004.2009.01230.x]
- 22 Sun Z, Yu X, Wang H, Zhang S, Zhao Z, Xu R. Clinical significance of mismatch repair gene expression in sporadic colorectal cancer. *Exp Ther Med* 2014; 8: 1416-1422 [PMID: 25289032 DOI: 10.3892/etm.2014.1927]
- 23 Musulén E, Sanz C, Muñoz-Mármol AM, Ariza A. Mismatch repair protein immunohistochemistry: a useful population screening strategy for Lynch syndrome. *Hum Pathol* 2014; 45: 1388-1396 [PMID: 24768606 DOI: 10.1016/j.humpath.2014.02.012]
- 24 郑建云, 任天顺, 刘冰, 王美妮, 廖和和. 错配修复基因hMLH1和hMSH2在散发性CRC中的表达及其意义. *中华肿瘤杂志* 2010; 32: 590-594
- 25 Khoo JJ, Gunn A, Peh SC. Pattern of hMLH1, hMSH2 and hMSH6 expression and clinical characteristics in a sample of Malaysian colorectal carcinoma cases. *Malays J Pathol* 2013; 35: 45-57 [PMID: 23817394]
- 26 De Jesus-Monge WE, Gonzalez-Keelan C, Zhao R, Hamilton SR, Rodriguez-Bigas M, Cruz-Correa M. Mismatch repair protein expression and colorectal cancer in Hispanics from Puerto Rico. *Fam Cancer* 2010; 9: 155-166 [PMID: 20012372 DOI: 10.1007/s10689-009-9310-4]
- 27 Molaie M, Mansoori BK, Ghiasi S, Khatami F, Attarian H, Zali M. Colorectal cancer in Iran: immunohistochemical profiles of four mismatch repair proteins. *Int J Colorectal Dis* 2010; 25: 63-69 [PMID: 19707776 DOI: 10.1007/s00384-009-0784-1]
- 28 Zahary MN, Kaur G, Hassan MR, Sidek AS, Singh H, Yeh LY, Ankathil R. Germline mutation and protein expression analysis of mismatch repair genes MSH6 and PMS2 in Malaysian Lynch syndrome patients. *Int J Colorectal Dis* 2014; 29: 261-262 [PMID: 24072394 DOI: 10.1007/s00384-013-1770-013-1770-1]
- 29 马坚妹, 王岩, 刘敏, 范凯, 吕申. 高龄对散发性大肠癌错配修复基因表达的影响. *中国老年学杂志* 2004; 24: 736-737
- 30 Kenney B, Deng Y, Mitchell K. Expression of p27, COX-2, MLH1, and MSH2 in young patients with colon carcinoma and correlation with morphologic findings. *Hum Pathol* 2013; 44: 591-597 [PMID: 23084580 DOI: 10.1016/j.humpath.2012.07.003]

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍



非酒精性脂肪性肝病中microRNA调控细胞凋亡的机制

聂 娇, 李昌平

聂娇, 李昌平, 泸州医学院附属医院消化内科 四川省泸州市 646000

聂娇, 在读硕士, 主要从事消化系统疾病的研究。

作者贡献分布: 本文综述由聂娇完成; 李昌平审核。

通讯作者: 李昌平, 教授, 主任医师, 646000, 四川省泸州市太平街25号, 泸州医学院附属医院消化内科。

506854209@qq.com

电话: 0830-3161276

收稿日期: 2015-03-11 修回日期: 2015-04-03

接受日期: 2015-04-10 在线出版日期: 2015-05-28

Mechanisms of microRNAs in regulation of apoptosis in non-alcoholic fatty liver disease

Jiao Nie, Chang-Ping Li

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

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

Received: 2015-03-11 Revised: 2015-04-03

Accepted: 2015-04-10 Published online: 2015-05-28

Abstract

Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) has become a common liver disease in Western developed countries, and the prevalence is also continuously increasing in developing countries. NAFLD comprises a spectrum of disease stages, in which simple steatosis is a benign course and steatohepatitis can progress to liver fibrosis, cirrhosis and even hepatocellular carcinoma. The pathogenesis of NAFLD has not been fully understood. As noncoding RNA

molecules, microRNAs (miRNAs) regulate the pathophysiological processes including development, metabolism, cell proliferation, differentiation, apoptosis and carcinogenesis, as well as the pathogenesis of NAFLD. miRNAs extensively participate in insulin resistance, lipid metabolic disorder, endoplasmic injury and cell apoptosis in NAFLD. This review highlights the roles of miRNAs in cell apoptosis in NAFLD.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: MicroRNAs; Apoptosis; Non-alcoholic fatty liver disease

Nie J, Li CP. Mechanisms of microRNAs in regulation of apoptosis in non-alcoholic fatty liver disease. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(15): 2389-2396 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2389.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i15.2389>

摘要

非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)是西方发达国家常见的肝脏疾病, 其患病率在发展中国家也持续增高。NAFLD是一类肝脏疾病的总称, 其中单纯性脂肪肝属良性病变, 但非酒精性脂肪性肝炎(non-alcoholic steatohepatitis, NASH)可进一步发展为肝纤维化、肝硬化, 最终导致肝癌, 但NAFLD的发病机制并不完全清楚。微小RNA(microRNA, miRNA)作为一类在转录后水平调控机体生长发育、细胞代谢、增殖、分化、凋亡及肿瘤形成等生理、病理过程的非编码RNA, 也参与了NAFLD的发病。miRNA种类繁多,

背景资料

随着生活水平的提高及饮食结构的改变, 非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)的发病率逐年增加, 给人类健康及经济带来严重负担, 但其发病机制不清。微小RNA(microRNA, miRNA)是近年来的研究热点, 不但参与调控细胞代谢、分化、增殖、肿瘤形成等过程, 也参与了NAFLD脂质代谢、胰岛素抵抗、细胞凋亡等环节。

同行评议者

张锦生, 教授, 复旦大学上海医学院病理学系; 陈茂伟, 教授, 广西医科大学第一附属医院质量管理办公室

■研究前沿

多项试验证实NAFLD患者或动物模型中存在miRNA的差异性表达, miRNA可通过调控肝细胞或脂肪细胞的凋亡过程参与NAFLD的发病与进展, 虽涉及其具体调控机制的资料尚少, 但为未来用分子学的方式诊断、治疗NAFLD提供了新途径, 是以后的研究热点。

广泛参与NAFLD中胰岛素抵抗、脂代谢紊乱、内质网损伤和细胞凋亡等过程。本文主要就miRNA在NAFLD细胞凋亡中的作用作一综述。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 微小RNA; 细胞凋亡; 非酒精性脂肪性肝病

核心提示: 细胞凋亡是包括非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)在内的多种肝脏疾病发生、发展的重要环节, 并与其严重程度相关。NAFLD常和肥胖、胰岛素抵抗、2型糖尿病、脂代谢紊乱、高血压、炎症等合并存在。微小RNA(microRNA)不但参与NAFLD脂质代谢、胰岛素抵抗等环节, 也通过调节受p53基因上调表达的凋亡调控蛋白(p53-upregulated modulator of apoptosis)、C/EBP同源蛋白(C/EBP homologous protein)、B细胞淋巴瘤基因(B cell lymphoma)家族、p27 Kip1、丝裂原激活/细胞外信号调节激酶(mitogen-activated/extracellular signal-regulated kinase)/细胞外调节蛋白激酶(extracellular regulated protein kinase)通路、程序性细胞死亡因子4(programmed cell death 4)、第10号染色体同源丢失磷酸酶张力蛋白(phosphatase and tensin homolog detected on chromosome ten)、回复诱导半胱氨酸丰富蛋白Kazal基元(reversion inducing cysteine rich protein with Kazal motifs)等过程参与NAFLD肝细胞及脂肪细胞凋亡的调控。

聂娇, 李昌平. 非酒精性脂肪性肝病中microRNA调控细胞凋亡的机制. 世界华人消化杂志 2015; 23(15): 2389-2396
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2389.asp>
DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i15.2389>

0 引言

非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)是指肝细胞脂肪沉积超过肝脏重量的5%, 除外过量酒精摄入(折合乙醇量, 男性>40 g/d, 女性>20 g/d)、病毒感染及其他明确病因所导致的临床病理综合征^[1]。NAFLD是一类疾病的总称, 包括非酒精性单纯性脂肪肝、非酒精性脂肪性肝炎(non-alcoholic steatohepatitis, NASH)及肝硬化, 后者可进一步发展为肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)及其他终末期的肝脏疾病^[2]。有研究^[3,4]报

道, 西方国家, 尤其是希腊等地中海国家, 成人NAFLD的患病率达20%-30%, 在诸如中国、印度等亚洲国家, 其患病率约为15%-20%^[5,6]。在欧洲的2型糖尿病人群中, 其患病率高达42.6%-69.5%^[7,8]。NAFLD常常和肥胖、胰岛素抵抗、2型糖尿病、脂代谢紊乱、高血压、炎症等合并存在^[9,10], 给人类健康、经济等带来了严重的负担, 但其发病机制并不完全清楚。近年研究表明细胞凋亡在NAFLD发病及进展中扮演了重要角色。微小RNA(microRNA, miRNA)作为一类在转录后水平调控机体生长发育、细胞代谢、增殖、分化、肿瘤形成等生理、病理过程的非编码RNA, 不但参与NAFLD中脂质代谢、胰岛素抵抗等环节^[11,12], 也参与了NAFLD中细胞凋亡的调控。

1993年, Lee等^[13]在秀丽隐杆线虫中首次发现一类含有19-24个核苷酸的非编码单链RNA, 即miRNA。他通过与之互补的mRNA配对, 在转录后水平调控机体各项病理生理过程, 如细胞增殖、代谢、分化、凋亡和肿瘤发生等^[14]。随着研究^[15]的进一步深入, 现已识别出约2000个人类miRNA序列, 他们可能调节三分之二的人类基因组。miRNA最早在细胞核中, 由编码基因编码, 经RNA聚合酶II转录成前体分子pri-miRNA^[16]。然后, pri-miRNA经过细胞核中核糖核酸酶III(ribonuclease III, RNase III)家族成员, 即Drosha酶(nuclear Drosha)、Dicer酶(nuclear Dicer)的作用, 最终形成双链miRNA。双链miRNA在解螺旋酶的作用下, 其中一条与AGO蛋白(argonats)结合而形成miRNA-诱导沉默复合体(miRNA-induced silencing complex, miRISC); 另一条被称为随从链的miRNA则被释放或降解。miRNA的5'端有一区域含有2-8个核苷酸, 被称为“种子区域”, 这个区域与其靶mRNA的3'端非翻译区(3' untranslated region, 3'UTR)多以不完全互补配对的方式结合, 从而抑制蛋白质的翻译或引起靶mRNA降解^[17]。

1 细胞凋亡在NAFLD中的作用

1.1 肝细胞凋亡导致炎症及肝纤维化 肝细胞凋亡是包括NAFLD在内的多种肝脏疾病发生、发展的重要环节, 并与其严重程度相关^[18]。肝星状细胞也在肝纤维化的过程中发挥了重要作用(图1), 是肝脏炎症及肝纤维化发生的重

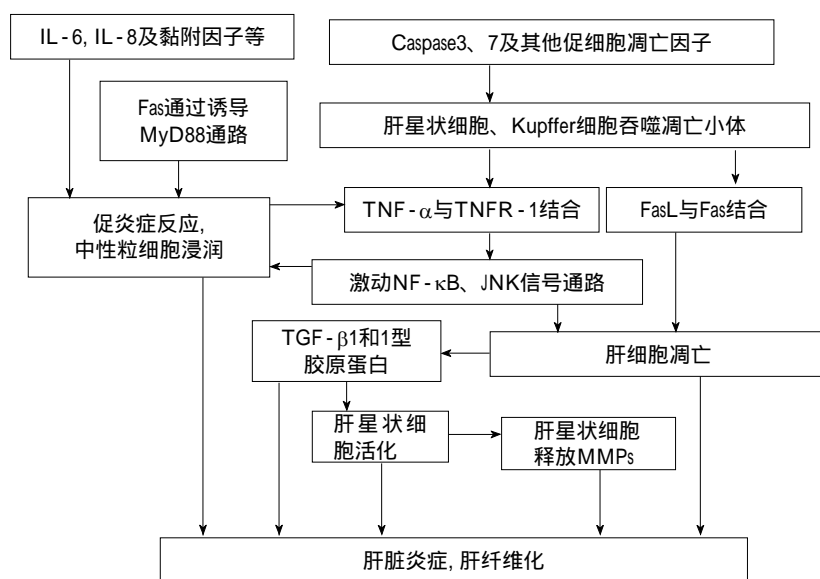


图1 肝星状细胞参与肝脏炎症及肝纤维化的过程。：表示促进作用。IL：白介素；TGF- β 1：转化生长因子 β 1；TNF- α ：肿瘤坏死因子- α ；NF- κ B：核因子- κ B；JNK：c-Jun氨基末端激酶；MMPs：基质金属蛋白酶；FasL：Fas配体。

要环节。肝星状细胞和Kupffer细胞可吞噬肝脏中的凋亡小体(apoptotic bodies), 促进Fas配体(Fas ligand, FasL)、肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor α , TNF- α)等死亡配体的产生, 促进肝细胞凋亡。肝细胞凋亡可募集中性粒细胞至肝实质, TNF受体1(TNF receptor 1, TNFR-1)与TNF- α 结合后, 可激动下游核因子 κ B(nuclear factor κ B, NF- κ B)及c-Jun氨基末端激酶(c-Jun N-terminal kinase, JNK)激酶信号传导通路, 与白介素(interleukin, IL)-6、IL-8及黏附分子等形成炎症瀑布反应, 活化中性粒细胞引起肝脏炎症。另外, Fas可通过MyD88通路诱导巨噬细胞表达促炎症反应趋化因子, 促进中性粒细胞浸润及炎症反应^[19]。同时, 肝细胞凋亡产生转化生长因子 β 1(transforming growth factor β 1, TGF- β 1)和1型胶原蛋白(type 1 collagen)等促进纤维蛋白产生的因子(profibrogenic factors), 并释放与巨噬细胞和肝星状细胞上嘌呤受体相结合的核酸, 以进一步激活上述细胞致肝纤维化的作用^[20]。另外, 活化的肝星状细胞还分泌基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMPs)。研究^[21]表明, 在小鼠造模的肝脏疾病中, 抑制MMP可减少肝损伤、肝细胞凋亡和肝纤维化。NASH患者Caspase3、7和其他细胞凋亡的因子增加, 促进Kupffer细胞和肝星状细胞的肝细胞凋亡作用, 加重肝脏炎症和肝纤维化^[22]。

1.2 脂肪细胞凋亡导致胰岛素抵抗、肝脏脂肪样变 NAFLD常和胰岛素抵抗、2型糖尿病、肥胖、脂代谢紊乱、高血压、炎症等合并存在。胰岛素抵抗是NAFLD的基本特征。研究^[23]表明, 胰岛素抵抗能降低NAFLD患者肝脏、骨骼肌和脂肪组织的胰岛素敏感性。最终导致肌肉和肝脏摄取血浆中升高的甘油三酯和游离脂肪酸, 异位沉积在心肌细胞和肝脏中^[24]。Alkhoury等^[25]研究表明, 脂肪细胞凋亡是脂肪组织巨噬细胞浸润、胰岛素抵抗的初始事件, 脂肪组织巨噬细胞浸润在胰岛素抵抗的发展中也起到至关重要的作用。Wueest等^[26]研究表明, 脂肪特异性的Fas敲除小鼠(选择地敲除脂肪组织中的Fas), 可免受高脂饮食诱导的胰岛素抵抗和肝脏脂肪变性。此外, 无论患糖尿病与否, 肥胖患者脂肪组织中Fas和FasL上调, 表明Fas在肥胖诱导的胰岛素抵抗中起作用。

2 miRNA在NAFLD细胞凋亡中的作用

2.1 NAFLD中差异表达的miRNA 目前已有研究表明, NAFLD中存在miRNA的差异表达(表1)。Cheung等^[27]研究发现, 与控制组相比, NASH患者的肝组织中, 46种miRNA表达增加或降低。Li等^[28]研究发现, 与正常对照组相比, 患有NAFLD的ob/ob小鼠, 有11种miRNA数量发生变化, 其中miR-34a、miR-31等8种升高, miR-29c、miR-451和miR-21降低。Dolganuc等^[29]发现NAFLD的小鼠模型

□相关报道
Cheung等是第一个研究miRNA在NAFLD中异常表达的人: 与控制组相比, 非酒精性脂肪性肝炎患者的肝组织中, 46种miRNA表达增加或降低。经过进一步的研究发现: miR-296-5p、miR-221、miR-222、miR-483-3p通过调节受p53基因上调表达的凋亡调控蛋白(p53-upregulated modulator of apoptosis, PUMA)调控NAFLD脂肪细胞凋亡; Mmu-miR-615-3p通过抑制C/EBP同源蛋白(C/EBP homologous protein, CHOP)调控脂肪细胞凋亡。

创新盘点

miRNA是近年来的研究热点,虽然miRNA在NAFLD发病中的作用及机制已有不少研究,但其主要集中在调控代谢综合症这方面,且相关综述不多,国内外仅个别报道。但NAFLD时,miRNA调控相关细胞凋亡的内容尚未见有综述。本文就miRNA调控NAFLD细胞凋亡的机制作一综述。

表 1 NAFLD中差异表达的miRNA

模型	上调的miRNAs	下调的miRNAs	参考文献
NASH患者	miR-126、-28、-26b、-30d、 -122、-361、-574、-92b、 -768-5p、-375、-203、-223、-145、 -671、-139、-191*、-563、-188、 -601、-765、-198、-641、-617	miR-125b、-23a、-23b、 -16、-100、-27b、-24、 -181b、-99b、-214、 -127、-128a、-21、 -128b、-455、-199a*、 -221、-199a、-222、 -146b、-200a、-34a、-224	Cheung等 ^[27] , 2008
ob/ob小鼠	miR-34a、-31、-103、-107、-194、 -221、-335-5p、-200a	miR-29c、-451、-21	Li等 ^[28] , 2009
小鼠造模	miR-705、-1224、-182、-183、 -199a-3p		Dolganiuc等 ^[29] , 2009
小鼠造模	miR-34a、-155、-200b、-221	miR-29c、-122、-192、-203	Pogribny等 ^[30] , 2010
小鼠造模	miR-181b、-181d		Wang等 ^[31] , 2010
大鼠造模	miR-200a、-200b、-429	miR-122、-451、-27	Alisi等 ^[32] , 2011
大鼠造模	miR-880、-881、-741-3p、-200b*、 -200b、-200a、-141、-429、 -455、-200c、-146a、-499、-150、 -29b-1*、-221*、-9、-152、-30c、 -146b、-322*、-503、-128、-342-3p、 -181c、-30c-2*、-30b-5p、-142-5p、 -103、-199a-5p、-148b-3p、-320、 -181a-1*、-339-5p、-30d、-503*、 -185、-let-7f、-338、-34c、 -142-3p、-221、-186、-374、-210	miR-671、-184、-451、 -501*、-183、-33、-182、 -206、-144、-143*、-1、 -96	Feng等 ^[33] , 2014
NAFLD患者		miR-181d、-99a、-197、 -146b	Celikbilek等 ^[34] , 2014

NAFLD: 非酒精性脂肪性肝病; NASH: 非酒精性脂肪性肝炎。*表示其为miRNA形成过程中产生的随从链。

中, miR-705、miR-1224等5种miRNA表达增加。Pogribny等^[30]发现在NAFLD的小鼠模型中, miR-34a、miR-155等4种miRNA表达增加, miR-29c、miR-122等4种miRNA表达降低, 且miRNA表达的变化决定了NASH的严重程度和易感性。Wang等^[31]发现, 缺乏胆碱及氨基酸饮食喂养的C57/BL6小鼠中, miR-181b、miR-181d两种miRNA升高, 且其升高可能与HCC的发病相关。Alisi等^[32]发现, 与正常对照组相比, 患有NAFLD的大鼠模型中, 3种miRNA升高(miR-200a、miR-200b、miR-429); 3种miRNA降低(miR-122、miR-451、miR-27)。Feng等^[33]研究表明, NAFLD大鼠中, 44种miRNA表达升高, 12种miRNA表达降低。Celikbilek等^[34]发现, 经活检证实的NAFLD患者, 与正常人相比, 其血清中miR-181d、miR-99a、miR-197和miR-146b的水平降低。以上研究均表明miRNA

参与了NAFLD的发病, 但并未阐明其影响NAFLD发病的具体机制。

2.2 NAFLD中miRNA调控细胞凋亡的机制

2.2.1 miR-296-5p通过调节受p53基因上调表达的凋亡调控蛋白(p53-upregulated modulator of apoptosis, PUMA)参与NAFLD的脂肪细胞凋亡过程: Jabbour等^[35]与Cazanave等^[36]发现, PUMA的过表达可以促进细胞死亡, 而抑制PUMA蛋白表达的Huh-7细胞或先天缺乏puma基因的小鼠的初级肝细胞可以部分免除脂毒性的创伤。研究^[37]表明NAFLD患者的内脏脂肪组织中, miR-296-5p的表达降低、PUMA mRNA和蛋白的水平升高^[36], 这说明miR-296-5p可能负向调控PUMA表达。经过Cazanave等^[38]的进一步研究发现: miR-296-5p表达增加可抑制PUMA表达, 减少Huh细胞因棕榈酸酯作用而发生的细胞凋亡; 反之, miR-296-5p表达减少可使PUMA表达增

加, 进而使细胞凋亡增加, 其机制在于miR-296-5p“种子区域”可分别与PUMA 3'UTR的1299/1306(BS1)、1465/1471(BS2)位点结合, 进而降解PUMA转录物或阻断PUMA蛋白翻译以调节PUMA的表达^[38]。而PUMA蛋白的升高可直接促进线粒体功能障碍, 导致Caspase3/7的激活, 最终导致细胞死亡^[39]。另外, miR-221、miR-222和miR-483-3p也可以负向调控PUMA表达^[40,41]。

2.2.2 miR-34a通过miR-34a/SIRT/p53途径参与肝细胞凋亡: 与脂肪样变相比, 轻中度NASH患者的miR-34a表达增加了约2倍, 重度NASH患者miR-34a增加了3倍以上^[42], 进一步的研究表明NAFLD患者肝脏miR-34a的表达与SIRT1(sirtuin 1)、乙酰化的P53蛋白水平, 以及肝细胞凋亡有关。Castro等^[42]发现: miR-34a/SIRT1/p53途径参与调控NAFLD的肝细胞凋亡, 即miR-34a通过下调靶点SIRT1, 使p53乙酰化、转录及促凋亡基因*puma*增加, 从而参与肝细胞凋亡的调控过程, 而熊去氧胆酸(ursodeoxycholic acid, UDCA)可作用于该通路调控细胞凋亡。在原代大鼠肝细胞中, p53依赖的细胞凋亡, 部分通过miR-34a/SIRT1/p53途径发挥作用, 而p53可正向调节miR-34a表达^[43]。

2.2.3 Mmu-miR-615-3p通过抑制C/EBP同源蛋白(C/EBP homologous protein, CHOP)调控脂肪细胞凋亡: Miyamoto等^[44]使用棕榈酸酯诱导内质网应激, 发现受试细胞系中有5种miRNA(Mmu-miR-92b-3p、Mmu-miR-574-5p、Mmu-miR-615-3p、Mmu-miR-484、Mmu-miR-382-3p)表达降低。通过观察使用miR-615-3p类似物及拮抗剂后的CHOP表达情况, 猜测CHOP表达可能受miR-615-3p的负性调控。而后该实验也证实, 小鼠及人类CHOP 3'UTR均有一个潜在的miR-615-3p结合位点, Mmu-miR-615-3p可与该位点结合负向调控CHOP表达。所以NAFLD患者miR-615-3p表达降低, 引起CHOP表达增加, 最终导致脂肪细胞凋亡增加。

2.2.4 其他可能的调控机制: NASH进一步发展可导致肝纤维化或HCC。研究表明, NAFLD和HCC中均存在miRNA-122表达的明显下降, Lin等^[45]发现: miRNA-122的过表达可抑制B细胞淋巴瘤/白血病-w(B-cell lymphoma/Leukemia-w, Bcl-w)、无翅有关的鼠乳腺肿

瘤病毒整合位点1(wing-less-related MMTV integration site 1, wnt-1) mRNA及其蛋白的表达, 导致肝细胞凋亡增加; 反之, 在HCC肝癌细胞中, miRNA-122表达降低可使Bcl-w、wnt-1 mRNA及其蛋白的表达增加, 从而减少肝细胞凋亡的发生, 这可能是NAFLD向HCC发展的机制。Ma等^[46]用腺病毒载体介导miRNA-122的表达, 发现miRNA-122表达可诱导肝癌细胞株发生细胞凋亡、使细胞周期停滞。这些研究均表明miRNA-122通过负向调控Bcl-w、wnt-1的表达参与NAFLD的致病过程。Gramantieri等^[47]发现HCC细胞的miRNA-221表达增加, 其通过抑制Bcl-2蛋白修饰因子(Bcl-2 modifying factor, Bmf)表达, 减少肝细胞凋亡发生。也有miR221/222促进细胞凋亡的报道, 如Dai等^[48]发现: 在HCC发生内质网应激的条件下, miR-221/222表达降低, 通过调节视网膜母细胞瘤蛋白(retinoblastoma protein, p27 Kip1)和丝裂原激活/细胞外信号调节激酶(mitogen-activated/extracellular signal-regulated kinase, MEK)/细胞外调节蛋白激酶(extracellular regulated protein kinase, ERK)通路使细胞周期G₁停滞, 从而抑制肝细胞凋亡。另外, Li等^[49]研究发现, HCC细胞中, miRNA-183表达增加, miRNA-183通过抑制程序性细胞死亡因子4(programmed cell death 4, PDCD4)调控肝细胞凋亡。NAFLD发展到肝纤维化或HCC时miR-21的表达增加, Liu等^[50]研究发现: 在HCC中, miR-21通过调控第10号染色体同源丢失磷酸酶张力蛋白(phosphatase and tensin homolog detected on chromosome ten, PTEN)、PDCD4及回复引导半胱氨酸丰富蛋白Kazal基元(reversion inducing cysteine rich protein with Kazal motifs, RECK)抑制肝细胞凋亡, 参与HCC的发病。虽然这些调控机制不是在NAFLD模型中阐明, 但鉴于NAFLD和HCC存在共同表达的差异miRNA(表2), 提示这些miRNA可能在NAFLD的发病及NAFLD向HCC发展的过程中起作用, 其作用的靶位点也有可能是一致的。

3 结论

miRNA种类复杂, 广泛参与NAFLD中胰岛素抵抗、内质网损伤和细胞凋亡等过程, 是近年来的研究热点。但目前关于研究miRNA在

应用要点
本综述主要阐述miRNA调控肝细胞及脂肪细胞凋亡的机制, 小结了2014年前国内外发表的相关文章, 对相关临床医师和研究人员有一定参考价值, 为进一步阐明NAFLD发病机制、用分子学方式干预NAFLD进展提供理论依据。

■名词解释

受p53基因上调表达的凋亡调控蛋白(PUMA): p53基因属于抑癌基因,可单独或与其他蛋白协同作用,发挥促细胞凋亡的作用; B 细 胞 淋 巴 瘤 基 因 -2(B cell lymphoma 2, Bcl-2)基因: 属于癌基因,主要抑制细胞凋亡. puma是p53的下游靶向基因,同时也是Bcl-2家族中编码BH3-only蛋白的成员. 他通过p53及Bcl-2家族成员的进一步作用发挥促细胞凋亡作用.

表 2 NAFLD和HCC共同表达的差异miRNA

miRNA名称	变化趋势	HCC中调控细胞凋亡的机制
miR - 122		(+)Bcl - w、 wnt - 1
miR - 221		(-)Bmf
miR - 183		(-)PDCD4
miR - 21	¹	(-)PTEN、 PDCD4、 RECK

表示减少, 表示增加; (+)表示促进, (-)表示抑制. ¹NAFLD中miR - 21表达减少, 在肝纤维化、 HCC中表达增加. Bcl - w: B细胞淋巴瘤/白血病 - w; Bmf: Bcl - 2蛋白修饰因子; wnt - 1: 无翅有关的鼠乳腺肿瘤病毒整合位点1; PDCD4: 程序性细胞死亡因子4; PTEN: 第10号染色体同源丢失磷酸酶张力蛋白; RECK: 回复引导半胱氨酸丰富蛋白Kazal基元; NAFLD: 非酒精性脂肪性肝病; HCC: 肝细胞癌.

NAFLD发病机制中的作用主要集中在miRNA调控代谢综合症这方面, 而关于miRNA与细胞凋亡关系的研究又主要集中在肿瘤方面, 所以在NAFLD的背景下研究miRNA与细胞凋亡的关系是非常必要的. 虽然有研究表明, miRNA参与NAFLD中肝细胞及脂肪细胞凋亡的调控, 但其具体机制还有待进一步的研究和阐明. 随着NAFLD中miRNA调控细胞凋亡研究的深入, 用分子学的方式干预NAFLD的发展, 将成为NAFLD的诊断、治疗的新途径.

4 参考文献

1 Cohen JC, Horton JD, Hobbs HH. Human fatty liver disease: old questions and new insights. *Science* 2011; 332: 1519-1523 [PMID: 21700865 DOI: 10.1126/science.1204265]

2 Matteoni CA, Younossi ZM, Gramlich T, Boparai N, Liu YC, McCullough AJ. Nonalcoholic fatty liver disease: a spectrum of clinical and pathological severity. *Gastroenterology* 1999; 116: 1413-1419 [PMID: 10348825 DOI: 10.1016/S0016-5085(99)70506-8]

3 Bedogni G, Miglioli L, Masutti F, Tiribelli C, Marchesini G, Bellentani S. Prevalence of and risk factors for nonalcoholic fatty liver disease: the Dionysos nutrition and liver study. *Hepatology* 2005; 42: 44-52 [PMID: 15895401 DOI: 10.1002/hep.20734]

4 Margariti E, Deutsch M, Manolakopoulos S, Papatheodoridis GV. Non-alcoholic fatty liver disease may develop in individuals with normal body mass index. *Ann Gastroenterol* 2012; 25: 45-51 [PMID: 24713801]

5 Fan JG, Farrell GC. Epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease in China. *J Hepatol* 2009; 50: 204-210 [PMID: 19014878 DOI: 10.1016/j.jhep.2008.10.010]

6 Amarapurkar DN, Hashimoto E, Lesmana LA, Sollano JD, Chen PJ, Goh KL. How common is non-alcoholic fatty liver disease in the Asia-Pacific region and are there local differences? *J Gastroenterol Hepatol* 2007; 22: 788-793 [PMID:

17565631 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2007.05042.x]

7 Targher G, Bertolini L, Padovani R, Rodella S, Tessari R, Zenari L, Day C, Arcaro G. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and its association with cardiovascular disease among type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2007; 30: 1212-1218 [PMID: 17277038 DOI: 10.2337/dc06-2247]

8 Williamson RM, Price JF, Glancy S, Perry E, Nee LD, Hayes PC, Frier BM, Van Look LA, Johnston GI, Reynolds RM, Strachan MW. Prevalence of and risk factors for hepatic steatosis and nonalcoholic fatty liver disease in people with type 2 diabetes: the Edinburgh Type 2 Diabetes Study. *Diabetes Care* 2011; 34: 1139-1144 [PMID: 21478462 DOI: 10.2337/dc10-2229]

9 Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *Lancet* 2005; 365: 1415-1428 [PMID: 15836891 DOI: 10.1016/S0140-6736(05)66378-7]

10 Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, Fruchart JC, James WP, Loria CM, Smith SC. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation* 2009; 120: 1640-1645 [PMID: 19805654 DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192644]

11 徐会, 王赫, 周福祥, 杨俊涛. 微RNA与非酒精性脂肪性肝病. *中华肝病杂志* 2014; 22: 472-474

12 Fernández-Hernando C, Ramírez CM, Goedeke L, Suárez Y. MicroRNAs in metabolic disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2013; 33: 178-185 [PMID: 23325474 DOI: 10.1161/ATVBAHA.112.300144]

13 Lee RC, Feinbaum RL, Ambros V. The C. elegans heterochronic gene lin-4 encodes small RNAs with antisense complementarity to lin-14. *Cell* 1993; 75: 843-854 [PMID: 8252621 DOI: 10.1016/0092-8674(93)90529-Y]

14 Mathieu J, Ruohola-Baker H. Regulation of stem cell populations by microRNAs. *Adv Exp Med Biol* 2013; 786: 329-351 [PMID: 23696365 DOI: 10.1007/978-94-007-6621-1_18]

- 15 Sayed D, Abdellatif M. MicroRNAs in development and disease. *Physiol Rev* 2011; 91: 827-887 [PMID: 21742789 DOI: 10.1152/physrev.00006.2010]
- 16 Carthew RW, Sontheimer EJ. Origins and Mechanisms of miRNAs and siRNAs. *Cell* 2009; 136: 642-655 [PMID: 19239886 DOI: 10.1016/j.cell.2009.01.035]
- 17 Bartel DP. MicroRNAs: target recognition and regulatory functions. *Cell* 2009; 136: 215-233 [PMID: 19167326 DOI: 10.1016/j.cell.2009.01.002]
- 18 Abu-Shanab A, Quigley EM. The role of the gut microbiota in nonalcoholic fatty liver disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2010; 7: 691-701 [PMID: 21045794 DOI: 10.1038/nrgastro.2010.172]
- 19 Altemeier WA, Zhu X, Berrington WR, Harlan JM, Liles WC. Fas (CD95) induces macrophage proinflammatory chemokine production via a MyD88-dependent, caspase-independent pathway. *J Leukoc Biol* 2007; 82: 721-728 [PMID: 17576821 DOI: 10.1189/jlb.1006652]
- 20 Elliott MR, Chekeni FB, Trampont PC, Lazarowski ER, Kadl A, Walk SF, Park D, Woodson RI, Ostankovich M, Sharma P, Lysiak JJ, Harden TK, Leitinger N, Ravichandran KS. Nucleotides released by apoptotic cells act as a find-me signal to promote phagocytic clearance. *Nature* 2009; 461: 282-286 [PMID: 19741708 DOI: 10.1038/nature08296]
- 21 Kahraman A, Bronk SF, Cazanave S, Werneburg NW, Mott JL, Contreras PC, Gores GJ. Matrix metalloproteinase inhibitor, CTS-1027, attenuates liver injury and fibrosis in the bile duct-ligated mouse. *Hepatol Res* 2009; 39: 805-813 [PMID: 19624765 DOI: 10.1111/j.1872-034X.2009.00541.x]
- 22 Ogawa W, Kasuga M. Cell signaling. Fat stress and liver resistance. *Science* 2008; 322: 1483-1484 [PMID: 19056968 DOI: 10.1126/science.1167571]
- 23 Lomonaco R, Ortiz-Lopez C, Orsak B, Webb A, Hardies J, Darland C, Finch J, Gastaldelli A, Harrison S, Tio F, Cusi K. Effect of adipose tissue insulin resistance on metabolic parameters and liver histology in obese patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2012; 55: 1389-1397 [PMID: 22183689 DOI: 10.1002/hep.25539]
- 24 Machado MV, Ferreira DM, Castro RE, Silvestre AR, Evangelista T, Coutinho J, Carepa F, Costa A, Rodrigues CM, Cortez-Pinto H. Liver and muscle in morbid obesity: the interplay of fatty liver and insulin resistance. *PLoS One* 2012; 7: e31738 [PMID: 22359625 DOI: 10.1371/journal.pone.0031738]
- 25 Alkhouri N, Gornicka A, Berk MP, Thapaliya S, Dixon LJ, Kashyap S, Schauer PR, Feldstein AE. Adipocyte apoptosis, a link between obesity, insulin resistance, and hepatic steatosis. *J Biol Chem* 2010; 285: 3428-3438 [PMID: 19940134 DOI: 10.1074/jbc.M109.074252]
- 26 Wueest S, Rapold RA, Schumann DM, Rytka JM, Schildknecht A, Nov O, Chervonsky AV, Rudich A, Schoenle EJ, Donath MY, Konrad D. Deletion of Fas in adipocytes relieves adipose tissue inflammation and hepatic manifestations of obesity in mice. *J Clin Invest* 2010; 120: 191-202 [PMID: 19955656 DOI: 10.1172/JCI38388]
- 27 Cheung O, Puri P, Eicken C, Contos MJ, Mirshahi F, Maher JW, Kellum JM, Min H, Luketic VA, Sanyal AJ. Nonalcoholic steatohepatitis is associated with altered hepatic MicroRNA expression. *Hepatology* 2008; 48: 1810-1820 [PMID: 19030170 DOI: 10.1002/hep.22569]
- 28 Li S, Chen X, Zhang H, Liang X, Xiang Y, Yu C, Zen K, Li Y, Zhang CY. Differential expression of microRNAs in mouse liver under aberrant energy metabolic status. *J Lipid Res* 2009; 50: 1756-1765 [PMID: 19372595 DOI: 10.1194/jlr.M800509-JLR200]
- 29 Dolganiuc A, Petrasek J, Kodys K, Catalano D, Mandrekar P, Velayudham A, Szabo G. MicroRNA expression profile in Lieber-DeCarli diet-induced alcoholic and methionine choline deficient diet-induced nonalcoholic steatohepatitis models in mice. *Alcohol Clin Exp Res* 2009; 33: 1704-1710 [PMID: 19572984 DOI: 10.1111/j.1530-0277.2009.01007.x]
- 30 Pogribny IP, Starlard-Davenport A, Tryndyak VP, Han T, Ross SA, Rusyn I, Beland FA. Difference in expression of hepatic microRNAs miR-29c, miR-34a, miR-155, and miR-200b is associated with strain-specific susceptibility to dietary nonalcoholic steatohepatitis in mice. *Lab Invest* 2010; 90: 1437-1446 [PMID: 20548288 DOI: 10.1038/labinvest.2010.113]
- 31 Wang B, Hsu SH, Majumder S, Kutay H, Huang W, Jacob ST, Ghoshal K. TGFbeta-mediated upregulation of hepatic miR-181b promotes hepatocarcinogenesis by targeting TIMP3. *Oncogene* 2010; 29: 1787-1797 [PMID: 20023698 DOI: 10.1038/onc.2009.468]
- 32 Alisi A, Da Sacco L, Bruscalupi G, Piemonte F, Panera N, De Vito R, Leoni S, Bottazzo GF, Masotti A, Nobili V. Mirnome analysis reveals novel molecular determinants in the pathogenesis of diet-induced nonalcoholic fatty liver disease. *Lab Invest* 2011; 91: 283-293 [PMID: 20956972 DOI: 10.1038/labinvest.2010.166]
- 33 Feng YY, Xu XQ, Ji CB, Shi CM, Guo XR, Fu JF. Aberrant hepatic microRNA expression in nonalcoholic fatty liver disease. *Cell Physiol Biochem* 2014; 34: 1983-1997 [PMID: 25562147 DOI: 10.1159/000366394]
- 34 Celikbilek M, Baskol M, Taheri S, Deniz K, Dogan S, Zararsiz G, Gursay S, Guven K, Ozbakir O, Dundar M, Yucesoy M. Circulating microRNAs in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *World J Hepatol* 2014; 6: 613-620 [PMID: 25232454 DOI: 10.4254/wjh.v6.i8.613]
- 35 Jabbour AM, Heraud JE, Daunt CP, Kaufmann T, Sandow J, O'Reilly LA, Callus BA, Lopez A, Strasser A, Vaux DL, Ekert PG. Puma indirectly activates Bax to cause apoptosis in the absence of Bid or Bim. *Cell Death Differ* 2009; 16: 555-563 [PMID: 19079139 DOI: 10.1038/cdd.2008.179]
- 36 Cazanave SC, Mott JL, Elmi NA, Bronk SF, Werneburg NW, Akazawa Y, Kahraman A, Garrison SP, Zambetti GP, Charlton MR, Gores GJ. JNK1-dependent PUMA expression contributes to hepatocyte lipoapoptosis. *J Biol Chem* 2009; 284: 26591-26602 [PMID: 19638343 DOI: 10.1074/jbc.M109.022491]
- 37 Estep M, Armistead D, Hossain N, Elarainy H,

□ 同符评价
miRNAs 在 NAFLD 发病时的作用及机制已有不少研究,但有关综述尚不多,国内外仅个别报道。NAFLD 时,miRNAs 调控相关细胞凋亡的内容尚未见有综述。该综述小结了 2014 年前国内外发表的相关文章,对相关临床医师和研究人员的有一定参考价值。

- Goodman Z, Baranova A, Chandhoke V, Younossi ZM. Differential expression of miRNAs in the visceral adipose tissue of patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 32: 487-497 [PMID: 20497147 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2010.04366.x]
- 38 Cazanave SC, Mott JL, Elmi NA, Bronk SF, Masuoka HC, Charlton MR, Gores GJ. A role for miR-296 in the regulation of lipoapoptosis by targeting PUMA. *J Lipid Res* 2011; 52: 1517-1525 [PMID: 21633093 DOI: 10.1194/jlr.M014654]
- 39 Kim H, Tu HC, Ren D, Takeuchi O, Jeffers JR, Zambetti GP, Hsieh JJ, Cheng EH. Stepwise activation of BAX and BAK by tBID, BIM, and PUMA initiates mitochondrial apoptosis. *Mol Cell* 2009; 36: 487-499 [PMID: 19917256 DOI: 10.1016/j.molcel.2009.09.030]
- 40 Zhang CZ, Zhang JX, Zhang AL, Shi ZD, Han L, Jia ZF, Yang WD, Wang GX, Jiang T, You YP, Pu PY, Cheng JQ, Kang CS. MiR-221 and miR-222 target PUMA to induce cell survival in glioblastoma. *Mol Cancer* 2010; 9: 229 [PMID: 20813046 DOI: 10.1186/1476-4598-9-229]
- 41 Veronese A, Lupini L, Consiglio J, Visone R, Ferracin M, Fornari F, Zanesi N, Alder H, D'Elia G, Gramantieri L, Bolondi L, Lanza G, Querzoli P, Angioni A, Croce CM, Negrini M. Oncogenic role of miR-483-3p at the IGF2/483 locus. *Cancer Res* 2010; 70: 3140-3149 [PMID: 20388800 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-09-4456]
- 42 Castro RE, Ferreira DM, Afonso MB, Borralho PM, Machado MV, Cortez-Pinto H, Rodrigues CM. miR-34a/SIRT1/p53 is suppressed by ursodeoxycholic acid in the rat liver and activated by disease severity in human non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2013; 58: 119-125 [PMID: 22902550 DOI: 10.1016/j.jhep.2012.08.008]
- 43 Chang TC, Wentzel EA, Kent OA, Ramachandran K, Mullendore M, Lee KH, Feldmann G, Yamakuchi M, Ferlito M, Lowenstein CJ, Arking DE, Beer MA, Maitra A, Mendell JT. Transactivation of miR-34a by p53 broadly influences gene expression and promotes apoptosis. *Mol Cell* 2007; 26: 745-752 [PMID: 17540599 DOI: 10.1016/j.molcel.2007.05.010]
- 44 Miyamoto Y, Mauer AS, Kumar S, Mott JL, Malhi H. Mmu-miR-615-3p regulates lipoapoptosis by inhibiting C/EBP homologous protein. *PLoS One* 2014; 9: e109637 [PMID: 25314137 DOI: 10.1371/journal.pone.0109637]
- 45 Lin CJ, Gong HY, Tseng HC, Wang WL, Wu JL. miR-122 targets an anti-apoptotic gene, Bcl-w, in human hepatocellular carcinoma cell lines. *Biochem Biophys Res Commun* 2008; 375: 315-320 [PMID: 18692484 DOI: 10.1016/j.bbrc.2008.07.154]
- 46 Ma L, Liu J, Shen J, Liu L, Wu J, Li W, Luo J, Chen Q, Qian C. Expression of miR-122 mediated by adenoviral vector induces apoptosis and cell cycle arrest of cancer cells. *Cancer Biol Ther* 2010; 9: 554-561 [PMID: 20150764 DOI: 10.4161/cbt.9.7.11267]
- 47 Gramantieri L, Fornari F, Ferracin M, Veronese A, Sabbioni S, Calin GA, Grazi GL, Croce CM, Bolondi L, Negrini M. MicroRNA-221 targets Bmf in hepatocellular carcinoma and correlates with tumor multifocality. *Clin Cancer Res* 2009; 15: 5073-5081 [PMID: 19671867 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-09-0092]
- 48 Dai R, Li J, Liu Y, Yan D, Chen S, Duan C, Liu X, He T, Li H. miR-221/222 suppression protects against endoplasmic reticulum stress-induced apoptosis via p27(Kip1)- and MEK/ERK-mediated cell cycle regulation. *Biol Chem* 2010; 391: 791-801 [PMID: 20624000 DOI: 10.1515/BC.2010.072]
- 49 Li J, Fu H, Xu C, Tie Y, Xing R, Zhu J, Qin Y, Sun Z, Zheng X. miR-183 inhibits TGF-beta1-induced apoptosis by downregulation of PDCD4 expression in human hepatocellular carcinoma cells. *BMC Cancer* 2010; 10: 354 [PMID: 20602797 DOI: 10.1186/1471-2407-10-354]
- 50 Liu C, Yu J, Yu S, Lavker RM, Cai L, Liu W, Yang K, He X, Chen S. MicroRNA-21 acts as an oncomir through multiple targets in human hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2010; 53: 98-107 [PMID: 20447717 DOI: 10.1016/j.jhep.2010.02.021]

编辑: 韦元涛 电编: 都珍珍



Kupffer细胞在乙型/丙型病毒性肝炎中的作用

罗玉政, 李铁军

罗玉政, 李铁军, 重庆市第九人民医院普外科 重庆市 400700
罗玉政, 副主任医师, 主要从事消化疾病肿瘤的研究。
作者贡献分布: 罗玉政综述; 李铁军审校。
通讯作者: 李铁军, 副主任医师, 400700, 重庆市北碚区嘉陵村69号, 重庆市第九人民医院普外科. cq1j001@163.com
电话: 023-68865605 传真: 023-68865906
收稿日期: 2015-02-10 修回日期: 2015-03-30
接受日期: 2015-04-02 在线出版日期: 2015-05-28

Role of Kupffer cells in hepatitis B/C viral hepatitis

Yu-Zheng Luo, Tie-Jun Li

Yu-Zheng Luo, Tie-Jun Li, Department of General Surgery, the Ninth People's Hospital of Chongqing, Chongqing 400700, China
Correspondence to: Tie-Jun Li, Associate Chief Physician, Department of General Surgery, the Ninth People's Hospital of Chongqing, 69 Jialing Village, Beibei District, Chongqing 400700, China. cq1j001@163.com
Received: 2015-02-10 Revised: 2015-03-30
Accepted: 2015-04-02 Published online: 2015-05-28

Abstract

Kupffer cells (KCs) are the largest group of tissue macrophages. KCs in the hepatic sinusoid contact with pathogens from circulation earliest. The quantity of KCs increases significantly in patients with viral hepatitis, suggesting that KCs play an important role in viral hepatitis related immunity. KCs can not only engulf virus particles, but also present antigens, secrete cytokines, and participate in a variety of inflammatory responses, immune tolerance and liver injury. In hepatitis B virus (HBV)/hepatitis C virus (HCV) infections, the diversity of KCs-related cytokines, the complexity of interactions of receptor signaling pathways as well as the duality of cytotoxic effect,

indicate that KCs play a dual role in the immune response; the activation of KCs regulates the balance of inflammatory and anti-inflammatory mechanisms in viral hepatitis.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Virus infection; Inflammation; Kupffer cells; Immunity; Immunologic tolerance

Luo YZ, Li TJ. Role of Kupffer cells in hepatitis B/C viral hepatitis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(15): 2397-2403 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2397.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i15.2397>

摘要

Kupffer细胞(Kupffer cells, KCs)是体内最大的组织巨噬细胞群, 是肝脏固有免疫的重要功能细胞, 其在肝血窦中, 最早接触循环病原体. KCs在病毒性肝炎患者肝脏中数量明显增高, 提示其在相关免疫中起到重要作用. KCs不仅能够吞噬病毒颗粒清除病原体, 还能够提呈抗原、分泌细胞因子等, 参与多种炎症反应、免疫耐受以及对肝细胞的损害反应. 乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)/丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)感染中KCs相关的细胞因子的多样性、受体信号通路互相作用的复杂性以及细胞毒性作用的双重性等, 决定KCs在免疫反应中扮演着双重角色, 调节着病毒感染性肝炎中炎症和抗炎的平衡.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 病毒感染; 炎症; Kupffer细胞; 免疫; 免疫

背景资料

Kupffer细胞(Kupffer cells, KCs)是机体最大的单核巨噬细胞群。他位于肝血窦内, 最早接触循环病原体, 是炎症因子的主要来源, 主要介导固有免疫反应, 在病毒慢性感染的相关免疫以及肝脏损伤的过程中扮演重要角色。

同行评议者

张明辉, 教授, 主任医师, 河北省唐山市人民医院感染性疾病科

研究前沿

乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)/丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)可以被KCs清除,也可影响KCs的免疫状态,逃避自身被清除和杀伤,其逃避机制主要有:(1)干扰KCs细胞内Toll样受体(Toll-like receptors)信号通路的激活,减少抗病毒细胞因子的产生和释放,增加免疫耐受细胞因子的分泌;(2)诱导KCs高表达程序性死亡蛋白配体1(programmed death ligand-1, PD-L1)、人凋亡相关因子配体(Fas-ligand)、吲哚胺2,3-二氧化酶(indoleamine-2,3-dioxygenase)等配体分子,促进T淋巴细胞凋亡。

耐受

核心提示: Kupffer细胞(Kupffer cells)调节乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)/丙型肝炎病毒(hepatitis C virus)感染时炎症和抗炎的平衡。白介素-1 β 是关键炎症因子,其产生依赖于NOD样受体家族pyrin域3(NOD-like receptor family pyrin domain containing 3, NLRP3)炎性小体激活;HBV通过Rac1通路激活NLRP3炎性小体,TIM-4抑制其活化。探索调控NLRP3炎性小体的激活机制将有助于治疗病毒感染引起的肝损伤以及纤维化。

罗玉政, 李铁军. Kupffer细胞在乙型/丙型肝炎中的作用. 世界华人消化杂志 2015; 23(15): 2397-2403 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2397.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i15.2397>

0 引言

Kupffer细胞(Kupffer cells, KCs)是体内最大的组织巨噬细胞群,是肝脏固有免疫系统的重要功能细胞^[1,2]。KCs位于肝血窦内,最早接触循环中的病原体,在肝细胞被感染之前就被激活^[3,4]。目前,关于KCs在病毒性肝炎中作用的研究主要局限于乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)和丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)感染。在HBV和HCV慢性感染患者肝脏中,KCs数量明显高于健康人,且主要集中于汇管区;其中,免疫活跃期患者肝脏KCs较免疫抑制期的多,并以炎症和坏死病灶周围为多^[5,6]。这提示KCs在病毒慢性感染的相关免疫中起到重要作用。KCs不仅能够吞噬病毒颗粒清除病原体,还能够提呈抗原、分泌细胞因子等,参与多种炎症反应、免疫耐受以及对肝细胞的损害反应,在免疫反应中扮演着双重角色^[7,8]。本文将对KCs在HBV/HCV病毒感染性肝炎中的作用以及相关分子机制作一综述。

1 KCs对HBV/HCV的抑制作用

KCs位于肝血窦内,最早接触循环中的病原体,在肝细胞被感染之前就被激活。肝炎病毒表面抗原复杂的蛋白结构有利于被KCs识别和吞噬,摄取病毒后的KCs即可启动一系列效应清除病毒或抑制其复制。KCs主要通过细胞表面的结构识别受体来识别病毒抗原,如Toll样受体(Toll-like receptors, TLRs)、CD14依赖受体、甘露糖受体、硫酸乙酰肝素糖蛋

白(heparan sulfate proteoglycan, HSPG)以及树突状细胞特异性细胞黏附分子-3-结合非整合素分子(dendritic cells-specific intercellular adhesion molecule-3-grabbing nonintegrin, DC-SIGN)等^[9,10]。其中TLRs在早期HBV感染的宿主的防御过程中起着重要作用^[11]。

虽然尚未发现TLR有直接的抗病毒作用,但研究^[6,12]表明TLR2、TLR3、TLR4的激活均可使KCs产生抗病毒因子并参与机体抗病毒免疫^[13,14]。CD14⁺ KCs和单核细胞分化的巨噬细胞可通过TLR2识别HCV核心和NS3,并产生促炎因子白介素1 β (interleukin 1 β , IL-1 β)、IL-6、干扰素 β (interferon β , IFN- β)以及肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF),抑制HCV病毒复制^[15]。TLR3通过与其配体结合后激活KCs,产生IFN- β ,发挥抗病毒效应。KCs还可通过TLR4识别NS3,并将信号传导入胞内,激活核因子 κ B(nuclear factor kappa B, NF- κ B)并促进肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor α , TNF- α)的释放^[16,17]。Hösel等^[18]指出HBV颗粒和乙型肝炎病毒表面抗原(hepatitis B surface antigen, HBsAg)通过激活NF- κ B诱导KCs产生IL-1 β 、IL-6,趋化因子8(CXC chemokine ligand 8, CXCL8)和TNF,随后HBV在肝细胞中的复制被IL-6和TNF所抑制,其中TNF主要通过非细胞损伤的形式抑制HBV复制。

KCs除了直接识别病毒抗原并释放细胞因子外,还可以在肝脏中募集和激活其他免疫细胞,间接影响免疫反应,这使肝脏实质细胞、定植免疫细胞和浸润细胞间的互相作用更为复杂^[19]。KCs产生的CXCL8在感染早期吸引NK细胞和NKT细胞,并将之激活,激活后的上述两种细胞产生细胞因子TNF、IFN- γ 等以及发挥细胞毒性作用,直接杀伤受感染的肝细胞,间接抑制病毒的复制^[18]。KCs通过C型凝集素将树突状细胞募集到肝脏,增强其抗原提呈能力,并促进病毒特异性的T细胞反应。小鼠的KCs可直接将抗原呈递给CD4⁺和CD8⁺ T细胞,诱导这些细胞的增殖并产生IFN- γ ^[20]。在慢性乙型肝炎患者肝组织内发现高表达CD40、CD80和主要组织相容性复合体 II (major histocompatibility complex II, MHC II)分子标记的巨噬细胞提示KCs在抗原提呈方面可能发挥重要作用。

目前, 关于KCs在体内和体外与HBV和HCV直接相互作用的机制还不清楚. 巨噬细胞能够在体外和HBV及HCV病毒相关蛋白结合, 激活细胞表面受体或者胞内受体^[21,22]. 然而, 这些受体激活后发挥的作用还需要进一步研究. 有研究报道, KCs通过抑制病毒复制来控制HBV和HCV的感染, 但是其发挥作用的方式既不是通过产生细胞因子来诱导病毒特异性的炎症反应, 也不是通过与其他细胞相互作用来达到抗病毒效应. 因此, 需要更进一步研究来阐释KCs在调节肝内免疫中的作用及相关分子基础.

2 KCs在HBV/HCV病毒感染免疫逃避中的作用

一方面, KCs通过分泌细胞因子、与其他免疫细胞相互作用来清除病毒或抑制其复制; 另一方面, 病毒可以反过来影响KCs的免疫状态, 逃避其对自身的清除和杀伤作用^[23,24]. 目前的研究显示, HBV/HCV病毒逃避机体免疫的主要机制有: (1)干扰KCs细胞内TLRs信号通路的激活, 减少抗病毒细胞因子的产生和释放, 增加免疫耐受细胞因子的分泌^[25]; (2)诱导KCs高表达程序性死亡蛋白配体1(programmed death ligand-1, PD-L1)、人凋亡相关因子配体(Fas-ligand, FasL)、吲哚胺2,3-二氧化酶(indoleamine-2,3-dioxygenase, IDO)等配体分子, 促进T淋巴细胞凋亡^[26,27].

研究^[28]发现, 乙型肝炎e抗原(hepatitis B e antigen, HBeAg)阳性的HBV感染患者体内KCs和外周血单核细胞(peripheral blood mononuclear cells, PBMC)表达的TLR2较HBeAg阴性的患者和健康人低, 这可能与HBeAg抑制TLR2通路有关. 另外, 将人的单核细胞与HBeAg或HBsAg孵育, 可以抑制TLR2介导的p38和JNK-MAPK磷酸化以及IL-6、TNF和IL-12的产生. 用HBV处理KCs后, HBsAg、HBeAg以及病毒颗粒几乎可以完全抑制其TLR介导的抗病毒活性, IFN- β 、人干扰素调节因子3(interferon regulatory factor 3, IRF3)、NF- κ B和胞外信号调节激酶1/2(extracellular regulated kinase 1/2, ERK1/2)的表达显著减少. HBV患者KCs表达的TLR3也较健康人低, 而用恩替卡韦或IFN进行抗病毒治疗可回复TLR3的表达, 但具体机制不清^[29]. HBV/HCV病毒不但可以减少抗病毒细

胞因子的产生, 而且还增加免疫耐受因子的分泌, 形成肝内的耐受环境^[30,31]. 研究^[32,33]发现, 与健康人群相比较, 慢性HBV/HCV患者血清IL-10水平显著增高; HCV和HBV核心蛋白可诱导KCs产生IL-10, 进而抑制肝细胞产生抗病毒因子; 持续炎症状态下, KCs可激活活性被抑制的Treg细胞, 两者的互相作用促进IL-10的产生; IL-10可下调MHC II和共刺激分子, 抑制KCs-NK细胞间作用, 削减其抗原呈递功能^[34,35]. 在感染HBV的小鼠模型中, KCs和IL-10与外周HBsAg疫苗建立的抗原特异型免疫耐受有关^[36]. 此外, HBV使小鼠KCs产生转化生长因子 β (transforming growth factor β , TGF- β)增多, 而其主要作用是维持细胞对自身抗原的免疫耐受^[37].

程序性死亡-1分子(programmed death, PD-1)是免疫系统的一种负性调节分子, 主要表达于激活的T细胞, 其配体分子有两种即PD-L1和PD-L2. 在肝脏内, 窦状内皮细胞及KCs均表达PD-L1. 研究^[31,38]显示, 慢性病毒性肝炎患者PD-L1、PD-L2和PD-1水平高于健康人, 且与肝脏炎症程度有关. 与急性感染患者相比, HBV慢性感染患者体内CD4⁺和CD8⁺T细胞的免疫应答水平显著减弱, 其体内T淋巴细胞不仅数量大大减少, 而且功能上有很大的衰减. 进一步研究^[38]发现, 功能衰竭的T淋巴细胞高表达PD-1, 注射PD-L1抗体后, T淋巴细胞无论是数量还是功能上都有明显改善, 抗病毒效应得到明显. 因此, KCs高表达PD-L1与T淋巴细胞PD-1结合, 抑制T细胞增殖、导致其功能衰竭以及抗病毒细胞因子产生减少, 是HBV感染逃过宿主免疫系统监视并形成慢性感染而发展为免疫耐受的重要分子机制. 最近研究^[39]发现, 半乳凝素9(galectin-9)可能与PD-L1有相似的作用, 在慢性HCV患者血清中其表达水平显著高于正常人群, 但其具体作用机制还不清楚, 值得进一步深入研究.

IDO是一种特异性地表达于巨噬细胞或树突状细胞的催化色氨酸分解代谢的限速酶, 可导致微环境中色氨酸耗竭, 使细胞处于一种“色氨酸饥饿”状态, 处于迅速分裂期的细胞或病原微生物尤为敏感. IDO不但“剥夺”病原微生物的色氨酸, 同时也“剥夺”T淋巴细胞的色氨酸, 导致T细胞凋亡. 因此, 在病毒

□ 相关报道
Chen等发现功能衰竭的T淋巴细胞高表达PD-1, 注射PD-L1抗体后, T淋巴细胞数量、功能明显改善. KCs高表达PD-L1与T淋巴细胞PD-1结合, 抑制T细胞增殖、导致其功能衰竭, 是HBV免疫耐受的重要分子机制.

应用要点

KCs在HBV/HCV急慢性感染中扮演着双重角色,一方面其激活能有效地抑制HBV病毒复制;另一方面,造成肝细胞损伤和纤维化。KCs调节着炎症和抗炎的平衡,如何合理调控KCs细胞的免疫状态,增强其正面效应而减少其负面效应将为病毒性肝炎的治疗提供新的思路。

感染方面IDO是一把双刃剑。在HBV/HCV病毒感染急性期,淋巴细胞聚集释放IFN- γ ,诱导IDO表达,对病毒复制产生非特异性抑制作用;但当HBV/HCV慢性感染或活跃复制时,IDO过度表达,在色氨酸缺乏的条件下,活化的T细胞停滞在G₁中期,且变得更易于凋亡,其细胞活化受到抑制,使机体对HBV感染产生免疫耐受^[40]。

Fas/FasL系统是介导细胞凋亡的重要途径之一,HBV感染可导致机体Fas/FasL系统的表达及分布异常,从而出现细胞凋亡的异常,最终致肝组织损害和感染慢性化。HBV病毒感染可诱导KCs细胞FasL表达增强,一方面FasL与肝细胞表面Fas结合后,导致大量被感染的肝细胞凋亡,同时病毒被清除;另一方面,肝组织内淋巴细胞也要表达Fas,与KCs的FasL结合后,导致淋巴细胞大量凋亡,抗病毒因子产生减少,最终引起HBV的清除障碍,造成外周免疫耐受^[41]。

3 KCs在病毒性肝炎相关肝损伤中的作用

KCs的激活是一把双刃剑,一方面他们通过释放抗病毒因子清除病毒;另一方面他们产生多种促炎因子对肝细胞造成损伤。病毒性肝炎相关肝损伤主要包括肝细胞本身的损伤和肝纤维化。急性期病毒感染引起的肝细胞损伤主要与KCs释放的细胞因子和促炎因子有关^[42,43]。近年研究^[44]发现KCs产生的TNF的一个新作用,他可以通过激活连接蛋白和增加HCV受体CD81增加肝癌细胞对HCV的通透性,进而间接促进HCV感染。另外,KCs可表达肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体(tumor necrosis factor related apoptosis-inducing ligand, TRAIL)、颗粒酶B、穿孔素和活性氧(reactive oxygen species, ROS)等细胞毒性分子,促进感染肝细胞的溶解^[45]。KCs一旦开始通过这种非特异性方式溶解肝细胞,就不局限于感染了肝细胞,这样KCs的细胞毒性就对器官造成的更大的损伤。慢性HBV感染的肝细胞损伤可能与KCs表达FasL增加有关,其导致经Fas/FasL途径凋亡的肝细胞增加,从而致肝组织损害。传统观点认为,HBV和HCV主要通过激活肝星状细胞直接或者间接参与细胞损伤、凋亡、坏死以及修复,最终导致肝纤维化形成^[46]。但是最近研究^[47]表明,KCs在

肝纤维化中同样扮演了重要角色,他们通过释放各种促纤维化因子诱导肝星状细胞的激活,如ROS、IL-6、TNF、血小板源性生长因子(platelet derived growth factor, PDGF)以及TGF- β 。除此之外,KCs还产生多种酶类破坏细胞外基质,如胶原酶以及金属蛋白酶,同时调节其他细胞产生细胞因子,导致细胞稳态的破坏和细胞外基质的沉积。另外,研究证实IL-1 β 是重要的促纤维化因子之一,其在肝脏中的主要来源是KCs。KCs受HBV和HCV刺激后均可释放IL-1 β 和IL-18,且免疫荧光发现慢性病毒性肝炎患者肝脏内IL-1 β 和CD68共表达,同时血浆中的IL-1 β 也较健康人升高^[12,48]。IL-1 β 的产生主要依赖于TLRs信号的激活,而其成熟和释放依赖于NOD样受体家族pyrin域3(NOD-like receptor family pyrin domain containing 3, NLRP3)炎性小体的激活,并需要Caspase1;HBV通过Ras相关性C3肉毒杆菌毒素底物(Ras-related C3 botulinum toxin substrate 1, Rac1)通路激活NLRP3炎性小体,T细胞免疫球蛋白功能区和黏蛋白功能区分子4(T-cell immunoglobulin-domain and mucin-domain-containing molecule-4, TIM-4)抑制NLRP3炎性小体的活化^[49,50]。因此,如何调控NLRP3炎性小体的激活,探索其内在的分子机制将有助于治疗病毒感染引起的肝损伤以及纤维化。

4 结论

KCs作为肝脏固有免疫系统的重要组成部分,在HBV/HCV急慢性感染中扮演着双重角色,一方面其激活能有效地抑制HBV病毒复制;另一方面,造成肝细胞损伤和纤维化。KCs调节着炎症和抗炎的平衡,如何调控KCs细胞的免疫状态,增强其正面效应而减少其负面效应将是未来研究的方向,也将为病毒性肝炎的治疗提供新的思路。

5 参考文献

- 1 Crispe IN. The liver as a lymphoid organ. *Annu Rev Immunol* 2009; 27: 147-163 [PMID: 19302037 DOI: 10.1146/annurev.immunol.021908.132629]
- 2 Parker GA, Picut CA. Liver immunobiology. *Toxicol Pathol* 2005; 33: 52-62 [PMID: 15805056 DOI: 10.1080/01926230500522365]
- 3 Jenne CN, Kubes P. Immune surveillance by the liver. *Nat Immunol* 2013; 14: 996-1006 [PMID: 24048121 DOI: 10.1038/ni.2691]

- 4 Vollmar B, Menger MD. The hepatic microcirculation: mechanistic contributions and therapeutic targets in liver injury and repair. *Physiol Rev* 2009; 89: 1269-1339 [PMID: 19789382 DOI: 10.1152/physrev.00027.2008]
- 5 Tang TJ, Kwekkeboom J, Laman JD, Niesters HG, Zondervan PE, de Man RA, Schalm SW, Janssen HL. The role of intrahepatic immune effector cells in inflammatory liver injury and viral control during chronic hepatitis B infection. *J Viral Hepat* 2003; 10: 159-167 [PMID: 12753333 DOI: 10.1046/j.1365-2893.2003.00412.x]
- 6 Tu Z, Pierce RH, Kurtis J, Kuroki Y, Crispe IN, Orloff MS. Hepatitis C virus core protein subverts the antiviral activities of human Kupffer cells. *Gastroenterology* 2010; 138: 305-314 [PMID: 19769973 DOI: 10.1053/j.gastro.2009.09.009]
- 7 龚建平, 廖汪洋, 何益平. Kupffer细胞与HBV慢性感染引起的肝损伤. *世界华人消化杂志* 2008; 16: 2735-2740
- 8 Movita D, Kreefft K, Biesta P, van Oudenaren A, Leenen PJ, Janssen HL, Boonstra A. Kupffer cells express a unique combination of phenotypic and functional characteristics compared with splenic and peritoneal macrophages. *J Leukoc Biol* 2012; 92: 723-733 [PMID: 22685319 DOI: 10.1189/jlb.1111566]
- 9 Ono K, Nishitani C, Mitsuzawa H, Shimizu T, Sano H, Suzuki H, Kodama T, Fujii N, Fukase K, Hirata K, Kuroki Y. Mannose-binding lectin augments the uptake of lipid A, *Staphylococcus aureus*, and *Escherichia coli* by Kupffer cells through increased cell surface expression of scavenger receptor A. *J Immunol* 2006; 177: 5517-5523 [PMID: 17015738 DOI: 10.4049/jimmunol.177.8.5517]
- 10 McDonald B, Jenne CN, Zhuo L, Kimata K, Kubes P. Kupffer cells and activation of endothelial TLR4 coordinate neutrophil adhesion within liver sinusoids during endotoxemia. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2013; 305: G797-G806 [PMID: 24113769 DOI: 10.1152/ajpgi.00058.2013]
- 11 Tu Z, Bozorgzadeh A, Pierce RH, Kurtis J, Crispe IN, Orloff MS. TLR-dependent cross talk between human Kupffer cells and NK cells. *J Exp Med* 2008; 205: 233-244 [PMID: 18195076 DOI: 10.1084/jem.20072195]
- 12 Negash AA, Ramos HJ, Crochet N, Lau DT, Doehle B, Papic N, Delker DA, Jo J, Bertoletti A, Hagedorn CH, Gale M. IL-1 β production through the NLRP3 inflammasome by hepatic macrophages links hepatitis C virus infection with liver inflammation and disease. *PLoS Pathog* 2013; 9: e1003330 [PMID: 23633957 DOI: 10.1371/journal.ppat.1003330]
- 13 Visvanathan K, Skinner NA, Thompson AJ, Riordan SM, Sozzi V, Edwards R, Rodgers S, Kurtovic J, Chang J, Lewin S, Desmond P, Locarnini S. Regulation of Toll-like receptor-2 expression in chronic hepatitis B by the precore protein. *Hepatology* 2007; 45: 102-110 [PMID: 17187404]
- 14 Chang S, Dolganiuc A, Szabo G. Toll-like receptors 1 and 6 are involved in TLR2-mediated macrophage activation by hepatitis C virus core and NS3 proteins. *J Leukoc Biol* 2007; 82: 479-487 [PMID: 17595379]
- 15 Ashfaq UA, Javed T, Rehman S, Nawaz Z, Riazuddin S. An overview of HCV molecular biology, replication and immune responses. *Virol J* 2011; 8: 161 [PMID: 21477382 DOI: 10.1186/1743-422X-8-161]
- 16 Luan X, Liu Y, Li M. The role of CD14 and Toll-like receptor 4 of Kupffer cells in hepatic ischemia-reperfusion injury in rats. *Transplant Proc* 2012; 44: 937-941 [PMID: 22564590 DOI: 10.1016/j.transproceed.2011.11.001]
- 17 Xu FL, You HB, Li XH, Chen XF, Liu ZJ, Gong JP. Glycine attenuates endotoxin-induced liver injury by downregulating TLR4 signaling in Kupffer cells. *Am J Surg* 2008; 196: 139-148 [PMID: 18565339 DOI: 10.1016/j.amjsurg.2007.09.045]
- 18 Hösel M, Quasdorff M, Wiegmann K, Webb D, Zedler U, Broxtermann M, Tedjokusumo R, Esser K, Arzberger S, Kirschning CJ, Langenkamp A, Falk C, Büning H, Rose-John S, Protzer U. Not interferon, but interleukin-6 controls early gene expression in hepatitis B virus infection. *Hepatology* 2009; 50: 1773-1782 [PMID: 19937696 DOI: 10.1002/hep.23226]
- 19 Kinoshita M, Uchida T, Sato A, Nakashima M, Nakashima H, Shono S, Habu Y, Miyazaki H, Hiroi S, Seki S. Characterization of two F4/80-positive Kupffer cell subsets by their function and phenotype in mice. *J Hepatol* 2010; 53: 903-910 [PMID: 20739085 DOI: 10.1016/j.jhep.2010.04.037]
- 20 Ebrahimkhani MR, Mohar I, Crispe IN. Cross-presentation of antigen by diverse subsets of murine liver cells. *Hepatology* 2011; 54: 1379-1387 [PMID: 21721032 DOI: 10.1002/hep.24508]
- 21 Lupberger J, Zeisel MB, Xiao F, Thumann C, Fofana I, Zona L, Davis C, Mee CJ, Turek M, Gorke S, Royer C, Fischer B, Zahid MN, Lavillette D, Fresquet J, Cosset FL, Rothenberg SM, Pietschmann T, Patel AH, Pessaux P, Doffoël M, Raffelsberger W, Poch O, McKeating JA, Brino L, Baumert TF. EGFR and EphA2 are host factors for hepatitis C virus entry and possible targets for antiviral therapy. *Nat Med* 2011; 17: 589-595 [PMID: 21516087 DOI: 10.1038/nm.2341]
- 22 Evans MJ, von Hahn T, Tscherne DM, Syder AJ, Panis M, Wölk B, Hatzioannou T, McKeating JA, Bieniasz PD, Rice CM. Claudin-1 is a hepatitis C virus co-receptor required for a late step in entry. *Nature* 2007; 446: 801-805 [PMID: 17325668 DOI: 10.1038/nature05654]
- 23 Heydtmann M. Macrophages in hepatitis B and hepatitis C virus infections. *J Virol* 2009; 83: 2796-2802 [PMID: 18842723 DOI: 10.1128/JVI.00996-08]
- 24 Szabo G, Dolganiuc A. Hepatitis C and innate immunity: recent advances. *Clin Liver Dis* 2008; 12: 675-692, x [PMID: 18625434 DOI: 10.1016/j.cld.2008.03.003]
- 25 Chung H, Watanabe T, Kudo M, Chiba T. Hepatitis C virus core protein induces homotolerance and cross-tolerance to Toll-like receptor ligands by activation of Toll-like receptor 2. *J Infect Dis* 2010; 202: 853-861 [PMID: 20677943]

□ 同行评价
本文参考文献较全面、权威和新颖, 行文流畅, 编排合理, 有一定的参考意义。

- DOI: 10.1086/655812]
- 26 Woltman AM, Boonstra A, Janssen HL. Dendritic cells in chronic viral hepatitis B and C: victims or guardian angels? *Gut* 2010; 59: 115-125 [PMID: 20007959 DOI: 10.1136/gut.2009.181040]
 - 27 Woltman AM, Op den Brouw ML, Biesta PJ, Shi CC, Janssen HL. Hepatitis B virus lacks immune activating capacity, but actively inhibits plasmacytoid dendritic cell function. *PLoS One* 2011; 6: e15324 [PMID: 21246041 DOI: 10.1371/journal.pone.0015324]
 - 28 Wang S, Chen Z, Hu C, Qian F, Cheng Y, Wu M, Shi B, Chen J, Hu Y, Yuan Z. Hepatitis B virus surface antigen selectively inhibits TLR2 ligand-induced IL-12 production in monocytes/macrophages by interfering with JNK activation. *J Immunol* 2013; 190: 5142-5151 [PMID: 23585678 DOI: 10.4049/jimmunol.1201625]
 - 29 Huang YW, Lin SC, Wei SC, Hu JT, Chang HY, Huang SH, Chen DS, Chen PJ, Hsu PN, Yang SS, Kao JH. Reduced Toll-like receptor 3 expression in chronic hepatitis B patients and its restoration by interferon therapy. *Antivir Ther* 2013; 18: 877-884 [PMID: 23744559 DOI: 10.3851/IMP2630]
 - 30 Thomson AW, Knolle PA. Antigen-presenting cell function in the tolerogenic liver environment. *Nat Rev Immunol* 2010; 10: 753-766 [PMID: 20972472 DOI: 10.1038/nri2858]
 - 31 Mengshol JA, Golden-Mason L, Arikawa T, Smith M, Niki T, McWilliams R, Randall JA, McMahan R, Zimmerman MA, Rangachari M, Dobrinskikh E, Busson P, Polyak SJ, Hirashima M, Rosen HR. A crucial role for Kupffer cell-derived galectin-9 in regulation of T cell immunity in hepatitis C infection. *PLoS One* 2010; 5: e9504 [PMID: 20209097 DOI: 10.1371/journal.pone.0009504]
 - 32 Sandler NG, Koh C, Roque A, Eccleston JL, Siegel RB, Demino M, Kleiner DE, Deeks SG, Liang TJ, Heller T, Douek DC. Host response to translocated microbial products predicts outcomes of patients with HBV or HCV infection. *Gastroenterology* 2011; 141: 1220-1230, 1230.e1-e3 [PMID: 21726511 DOI: 10.1053/j.gastro.2011.06.063]
 - 33 Liu BS, Groothuisink ZM, Janssen HL, Boonstra A. Role for IL-10 in inducing functional impairment of monocytes upon TLR4 ligation in patients with chronic HCV infections. *J Leukoc Biol* 2011; 89: 981-988 [PMID: 21385948 DOI: 10.1189/jlb.1210680]
 - 34 Lian ZR, Xu YF, Wang XB, Gong JP, Liu ZJ. Suppression of histone deacetylase 11 promotes expression of IL-10 in Kupffer cells and induces tolerance following orthotopic liver transplantation in rats. *J Surg Res* 2012; 174: 359-368 [PMID: 21392795 DOI: 10.1016/j.jss.2010.12.035]
 - 35 Xu L, Yin W, Sun R, Wei H, Tian Z. Kupffer cell-derived IL-10 plays a key role in maintaining humoral immune tolerance in hepatitis B virus-persistent mice. *Hepatology* 2014; 59: 443-452 [PMID: 23929689 DOI: 10.1002/hep.26668]
 - 36 Xu L, Yin W, Sun R, Wei H, Tian Z. Liver type I regulatory T cells suppress germinal center formation in HBV-tolerant mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2013; 110: 16993-16998 [PMID: 24089450 DOI: 10.1073/pnas.1306437110]
 - 37 Li H, Zheng HW, Chen H, Xing ZZ, You H, Cong M, Jia JD. Hepatitis B virus particles preferably induce Kupffer cells to produce TGF- β 1 over pro-inflammatory cytokines. *Dig Liver Dis* 2012; 44: 328-333 [PMID: 22177317 DOI: 10.1016/j.dld.2011.11.005]
 - 38 Chen J, Wang XM, Wu XJ, Wang Y, Zhao H, Shen B, Wang GQ. Intrahepatic levels of PD-1/PD-L correlate with liver inflammation in chronic hepatitis B. *Inflamm Res* 2011; 60: 47-53 [PMID: 20661763 DOI: 10.1007/s00011-010-0233-1]
 - 39 Nebbia G, Peppas D, Schurich A, Khanna P, Singh HD, Cheng Y, Rosenberg W, Dusheiko G, Gilson R, ChinAleong J, Kennedy P, Maini MK. Upregulation of the Tim-3/galectin-9 pathway of T cell exhaustion in chronic hepatitis B virus infection. *PLoS One* 2012; 7: e47648 [PMID: 23112829 DOI: 10.1371/journal.pone.0047648]
 - 40 Chen YB, Shi XJ, Lu G, Nie HF, Shen XQ, Yu CH, Gong JP. Recombinant adenovirus with human indoleamine-2,3-dioxygenase and hepatitis B virus preS was constructed and expressed in HepG2 cells. *Chin Med J (Engl)* 2011; 124: 3159-3163 [PMID: 22040572]
 - 41 Chen Y, Liu Z, Liang S, Luan X, Long F, Chen J, Peng Y, Yan L, Gong J. Role of Kupffer cells in the induction of tolerance of orthotopic liver transplantation in rats. *Liver Transpl* 2008; 14: 823-836 [PMID: 18508376 DOI: 10.1002/lt.21450]
 - 42 Shrivastava P, Bhatia M. Essential role of monocytes and macrophages in the progression of acute pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2010; 16: 3995-4002 [PMID: 20731012 DOI: 10.3748/wjg.v16.i32.3995]
 - 43 Murr MM, Yang J, Fier A, Kaylor P, Mastorides S, Norman JG. Pancreatic elastase induces liver injury by activating cytokine production within Kupffer cells via nuclear factor- κ B. *J Gastrointest Surg* 2002; 6: 474-480 [PMID: 12023002 DOI: 10.1016/S1091-255X(01)00071-3]
 - 44 Fletcher NF, Sutaria R, Jo J, Barnes A, Blahova M, Meredith LW, Cosset FL, Curbishley SM, Adams DH, Bertolotti A, McKeating JA. Activated macrophages promote hepatitis C virus entry in a tumor necrosis factor-dependent manner. *Hepatology* 2014; 59: 1320-1330 [PMID: 24259385 DOI: 10.1002/hep.26911]
 - 45 Phillips S, Chokshi S, Riva A, Evans A, Williams R, Naoumov NV. CD8(+) T cell control of hepatitis B virus replication: direct comparison between cytolytic and noncytolytic functions. *J Immunol* 2010; 184: 287-295 [PMID: 19949099 DOI: 10.4049/jimmunol.0902761]
 - 46 Wallace K, Burt AD, Wright MC. Liver fibrosis. *Biochem J* 2008; 411: 1-18 [PMID: 18333835 DOI: 10.1042/BJ20071570]
 - 47 Kolios G, Valatas V, Kouroumalis E. Role of Kupffer cells in the pathogenesis of liver disease. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 7413-7420 [PMID: 17167827]
 - 48 Shrivastava S, Mukherjee A, Ray R, Ray RB. Hepatitis C virus induces interleukin-1 β (IL-1 β)/IL-18 in circulatory and resident liver macrophages.

- J Virol* 2013; 87: 12284-12290 [PMID: 24006444 DOI: 10.1128/JVI.01962-13]
- 49 Misawa T, Takahama M, Kozaki T, Lee H, Zou J, Saitoh T, Akira S. Microtubule-driven spatial arrangement of mitochondria promotes activation of the NLRP3 inflammasome. *Nat Immunol* 2013; 14: 454-460 [PMID: 23502856 DOI: 10.1038/ni.2550]
- 50 Eitel J, Meixenberger K, van Laak C, Orlovski C, Hocke A, Schmeck B, Hippenstiel S, N'Guessan PD, Suttorp N, Opitz B. Rac1 regulates the NLRP3 inflammasome which mediates IL-1beta production in *Chlamydomonas pneumoniae* infected human mononuclear cells. *PLoS One* 2012; 7: e30379 [PMID: 22276187 DOI: 10.1371/journal.pone.0030379]

编辑: 韦元涛 电编: 都珍珍



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)

肝硬化患者营养不良评估的新进展

张运芝, 罗玲, 袁春兰, 张大志, 杨振松

背景资料

肝硬化患者常伴有蛋白质-能量营养不良, 与患者的预后和肝移植术后并发症密切相关。对肝硬化患者进行精准的营养不良评估具有重要的临床意义。

张运芝, 罗玲, 袁春兰, 张大志, 重庆医科大学附属第二医院感染病科 重庆市 400010

杨振松, 郑州大学第二附属医院消化内科 河南省郑州市 450000

张运芝, 在读硕士, 主要从事慢性肝病患者营养与管理方面的研究。

重庆市卫生和计划生育委员会基金资助项目, No. 20142033
作者贡献分布: 此课题由罗玲设计, 张大志指导; 文献检索由张运芝、杨振松及罗玲完成; 论文写作由张运芝完成; 由罗玲与袁春兰审校。

通讯作者: 罗玲, 副主任护师, 硕士生导师, 400010, 重庆市渝中区临江门74号, 重庆医科大学附属第二医院感染病科。

314620906@qq.com

收稿日期: 2015-03-14 修回日期: 2015-03-30

接受日期: 2015-04-08 在线出版日期: 2015-05-28

Update on malnutrition assessment in patients with liver cirrhosis

Yun-Zhi Zhang, Ling Luo, Chun-Lan Yuan,
Da-Zhi Zhang, Zhen-Song Yang

Yun-Zhi Zhang, Ling Luo, Chun-Lan Yuan, Da-Zhi Zhang, Department of Infectious Diseases, the Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400010, China

Zhen-Song Yang, Department of Gastroenterology, the Second Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450000, Henan Province, China

Supported by: Health and Family Planning Commission Funded Project of Chongqing City, No. 20142033

Correspondence to: Ling Luo, Associate Chief Nurse, Department of Infectious Diseases, the Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, 74 Linjiangmen, Yuzhong District, Chongqing 400010, China. 314620906@qq.com

Received: 2015-03-14 Revised: 2015-03-30

Accepted: 2015-04-08 Published online: 2015-05-28

Abstract

Liver cirrhosis is the terminal stage of chronic hepatitis, often accompanied by protein-

caloric malnutrition (PCM). Many factors may be at play causing an individual with liver cirrhosis to develop malnutrition. Malnutrition is regarded as the important prognostic factor of cirrhosis and is the contraindication to liver transplantation. However, in clinical practice, physicians and nurses often do not detect the presence of malnutrition fully in the population with cirrhosis, nor do they realize its damaging consequences. As a consequence, malnutrition is often overlooked. Given all these, this review focuses on several aspects of nutritional assessment, on the basis of the latest research reports, aiming at having a comprehensive and up-to-date understanding concerning malnutrition in cirrhosis, as well as giving medical providers instructions to perform a clinical nutritional assessment more perfectly.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Liver cirrhosis; Malnutrition; Nutritional assessment

Zhang YZ, Luo L, Yuan CL, Zhang DZ, Yang ZS. Update on malnutrition assessment in patients with liver cirrhosis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(15): 2404-2409 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2404.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i15.2404>

摘要

肝硬化是慢性肝炎的终末阶段, 常常伴有蛋白质-能量营养不良。营养不良是多因素共同作用的结果, 被认为是影响患者预后的重要因素, 是肝移植的禁忌症。然而在临床实践中, 医生和护士对营养不良的评估

同行评议者

英卫东, 教授, 安徽省立院肝外科

不到位, 对其危害认识不到位, 患者的营养不良常常被漏诊。鉴此, 本文将从肝硬化营养不良的评估内容及评价等方面, 查阅国内外近年来最新研究报告作一综述, 旨在对肝硬化营养不良有一个全面和最新的认识, 以更好地指导医疗人员临床营养评估及评价。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 肝硬化; 营养不良; 营养评估

核心提示: 生物电阻抗与Child-Pugh分级有着很好的相关性, 特别是可以用相位角(phase angle)对肝硬化患者的营养状况进行分类, 并与患者的年龄、人体测量学指标、生存率及主观全面评价法等方面结合进一步分析营养不良的相关因素。

张运芝, 罗玲, 袁春兰, 张大志, 杨振松. 肝硬化患者营养不良评估的新进展. 世界华人消化杂志 2015; 23(15): 2404-2409
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2404.asp>
DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i15.2404>

0 引言

肝硬化是慢性肝炎的终末阶段, 常伴有蛋白质-能量营养不良^[1,2]; 其发生率取决于肝功能不全的严重程度和所使用的营养评估工具^[3,4], 为25%-100%^[5]。蛋白质-能量营养不良的程度与疾病的进展、严重程度、并发症和肌力下降有关, 严重影响肝硬化患者的临床预后、发病率和死亡率, 使患并发症的风险显著增高^[6-11]。如肝硬化患者对葡萄糖耐受不良, 易出现胰岛素抵抗、糖耐量减低, 甚至有发展成为糖尿病的危险^[12]。营养不良也可导致肌肉减少症^[13], 影响肝移植术后患者的发病率和死亡率^[14]。

患者的营养状态与肝脏储备功能Child-Pugh分级相关^[15]。研究^[16]表明, 只要肝脏处于失代偿期, 患者均有可能发生营养不良; 即使Child-Pugh分级为A级^[16,17]或疾病处于早期^[11]的患者也会出现; 腹水越严重、Child-Pugh得分越高, 其营养不良的程度则更为严重^[18]。在西方国家酒精性肝硬化比非酒精性肝硬化出现营养不良的风险更高^[19,20], 而在亚洲则为病毒性肝硬化营养不良更常见^[8]。营养不良是肝硬化的常见并发症, 是多种因素综合作用的

结果, 包括经口进食减少、吸收不良、肝功能不全、胃肠功能不全、能量消耗增加、代谢紊乱、医源性因素、微量元素缺乏等^[21-29]。在临床实践中, 肝硬化患者的营养问题常常也并未引起医护人员的重视。因此, 对肝硬化患者进行精准的营养不良评估具有重要的临床意义。

1 病史采集和调查膳食史

肝硬化患者营养评估的第一步是评估当前的饮食摄入情况与搜集患者过去和现在营养实践相关的信息, 如患者有无营养摄入或消化障碍相关的疾病症状体征, 以及用药史、饮食限制、饮食嗜好、食物过敏、社会经济状况、种族或宗教等因素对患者营养摄入的影响^[2,23]。酒精性肝硬化的营养不良程度要比其他类型肝硬化营养不良的程度更严重^[30], 因此, 营养评估者还需详细评估患者的饮酒史。

2 临床检查

临床检查是营养状态全面评价的一部分。观察患者头发、脸色、口唇、皮肤、指甲、肌肉等一般情况, 并根据临床症状和体征, 判断营养缺乏症和营养不良的程度。但是临床检查的结果, 还需结合患者的人体测量、饮食评估或生化检查情况来确定, 才能作为营养评估的有效方法。

3 人体测量

客观测量被认为是评估营养状态比较可信且精确的方法^[31]。体质指数是反映蛋白质-能量营养不良和肥胖症的可靠指标, 但易受水肿、腹水的影响。当肝硬化患者出现水肿、腹水时, 体质量不减反增, 掩盖了化学物质及细胞内物质的丢失; 而水肿、腹水患者使用利尿剂时, 则造成体质量丧失的假象^[32]。故有研究者认为体质指数不适合用于肝硬化患者的营养评估或筛查^[33]。三角肌皮褶厚度和肌肉面积, 分别评估的是脂肪储存和骨骼肌质量^[8]; 上臂肌围与血清白蛋白水平相关, 间接反映体内蛋白质储存水平。握力是可信度高且操作简便的一种评估方法, 能预测肝硬化患者肌肉减少症^[34], 是反映全身蛋白质储备的良好指标^[17]。由于握力受到多种因素的影响且只反映了上臂肌肉的力量, 因此用握力

研究前沿
对于肝硬化患者营养不良评估的方法有很多, 但是一直缺乏统一的标准, 导致医生和护士对营养不良认识不足、评估不到位, 患者的营养不良常常被漏诊。如何选择恰当的评估方法及提高评定结果的精确性是目前研究者们争议的焦点。

相关报道
Ruiz-Margáin等进行的一项前瞻性队列研究中, Kaplan-Meier曲线分析结果显示当肝硬化患者营养不良时, 代偿期患者的死亡率高于失代偿期患者, 可能是由于失代偿期患者其他的并发症如败血症、静脉曲张出血和肝癌等掩盖了营养不良对机体的影响。

创新盘点

把患者身心状态及外在环境对其的影响看作是一个整体, 全面评估各个要素, 建立一套肝硬化患者的全面营养评估程序, 为对营养不良的肝硬化患者进行不同营养治疗效果评价的研究提供依据和补充。

评估患者营养状态和预测病死率时引入其他参数可增加其准确性^[35]。

4 人体成分分析

在所阅文献中, 最常用生物电阻阻抗分析法(bioelectrical impedance analysis, BIA)来评估肝硬化患者的营养状态。他根据电阻和微电流的阻抗直接测出人体成分, 可信度高、属非侵入性、花费便宜^[34]。最近一项研究^[36]发现: 生物电阻抗与Child-Pugh分级有着十分重要的相关性; 5.44°的相位角(phase angle, PhA)是一个新的参数, 可以用来表示肝硬化患者营养状况的分类。但也有研究^[37]显示, 虽然PhA值与Child-Pugh分级和腹水无关, 但却与上臂肌围、肌肉面积和白蛋白水平显著相关, 与年龄呈负相关, 与肝硬化患者的生存率高度相关, 当PhA \leq 5.18°时患者的相对死亡风险度增加2.5倍。双重能量X光吸收测量法(dual energy X-ray absorption measurement, DEXA)可测得身体组成与骨密度。付明生等^[38]通过早期对肝硬化患者进行骨密度测定发现骨质疏松可降低骨折的风险, 认为减少临床骨病的关键是预防肝硬化患者肝性骨营养不良的发生。电脑断层扫描(computed tomography, CT)、核磁共振(magnetic resonance imaging, MRI)和超声波法(ultrasound)等因需特定的测量技术、费用昂贵、临床难以推广使用, 因此大多用于研究上, 且文献中也少有利于评估肝硬化患者营养状态的报道。

5 实验生化指标

生化及实验室检查是一种用于评估肝硬化患者营养状态的辅助方法, 可靠、方便、实用^[39]; 可及早发现营养素缺乏的类型和程度, 不受主观因素的影响, 能够客观地提供营养评价结果, 并且反映出存在哪一种营养素的缺乏^[40]。持续的低白蛋白血症被认为是判定营养不良的可靠指标, 然而, 肝硬化患者往往额外补充人血制品或伴有蛋白丢失增多, 而转铁蛋白的半衰期短。因此, 相比之下, 转铁蛋白比白蛋白对营养状态的评价更为敏感、准确^[41]; 但转铁蛋白浓度易受肝肾功能、感染、妊娠、贫血、铁剂储备等因素影响, 使在营养状态的评价上存在一定局限性^[40]。临床上也经常用CONUT(controlling nutritional status)来评估患者的营养状态, 其中

包括两种生化指标(白蛋白和总胆固醇含量)和一种免疫指标(淋巴细胞总数)。CONUT与肝功能呈负相关, 但是营养不良的程度与骨矿物密度(bone mineral density, BMD)、骨折风险和25(OH)-D₃直接相关; 肝硬化患者的总胆固醇与骨矿物密度呈负相关^[42], 与体质指数(body mass index, BMI)(\leq 18.5 kg/m²)和体质减轻相关, 可作为营养评价的指标^[43]。淋巴细胞总数与Child-Pugh分级为C有关, 进食减少、营养不良和应激反应均可使淋巴细胞计数下降^[40]; 但淋巴细胞计数降低也可能是受感染、电解质紊乱、肾衰、代谢应激、炎症性肠病或免疫抑制的影响^[33], 故只可作为间接评定机体营养状况的指标^[44]。脂联素是由脂肪细胞分泌的大分子多肽蛋白, 有胰岛素增敏作用^[26], 与营养不良的程度有关, 今后可用于评估营养不良, 但还需要更多的研究来证明^[34]。

6 综合量表评定

主观全面评价法(subject global assessment, SGA)是临床上用于评估患者营养状态的一种方法, 与人体测量一样都是早期识别营养不良和实施全面营养治疗程序的重要的第一步^[19], 方法简单, 操作简便。主观全面评价法是肝硬化患者营养状态评估的最佳方法^[45], 与人体组成有较好的相关性, 能相当好地区分患者营养状态^[30], 比主观测量和观察来确定患者有无营养不良更有效^[20]。Ferreira等^[46]比较人体测量学、握力测验、实验室检查和SGA与临床相关变量之间的相关性, 如Child-Pugh分级、腹水和/或肝性脑病等变量; 结果表明, 只有SGA变异性最小, 且与这些变量有很好的相关性。但是很大程度上SGA易受评估者的主观判断影响, 从而也就影响了评价结果的准确性^[47]。Fernandes等^[36]研究发现, 用SGA评估肝硬化患者营养状态时, 结果只有20.2%存在营养不良, 这与用人体参数评估患者营养不良的结果之间没有显著性差异。此外, 由于某些患者有体液潴留, SGA很难反映患者的体质丢失情况和人体测量学指标的改变^[35]。

2014-02/12我们对重庆医科大学附属第二医院感染病科收治的233例肝硬化患者进行临床营养状况评估: 通过查看患者的病历, 了解其一般情况、临床诊断、现病史、既往史、用药史、检查史等临床资料; 测量患者

身高、体质量, 计算标准体质量; 测量三角肌皮褶厚度、上臂围和小腿围, 计算肌肉面积; 采用24 h回顾法询问患者过去24 h的膳食类型、营养摄入量情况, 根据食物交换份法计算出患者每日经口摄入总能量, 由标准体质量计算患者每日实际所需能量, 估算患者每日还需补多少能量; 运用主观全面评价法评估患者的营养状况, 同时评估其文化程度、对疾病认识程度、家庭经济情况和支持系统、饮食习惯、生活方式以及住院期间有无并发症等情况。主观全面评价法评定结果显示: 营养良好占17.17%, 轻中度营养不良占71.67%, 重度营养不良占11.16%。这与先前报道营养不良的发生率为25%-100%^[2]一致。同时, 我们还发现多数肝硬化营养不良的患者文化程度不高, 情绪消极, 对疾病认识不够, 感知健康状态的意识低, 生活和饮食方式不健康, 缺乏相应的肝病和营养知识, 家庭经济状况一般, 医护人员对肝硬化患者营养不良问题不重视。

目前, 大多研究报道只从患者消化道症状、肝功能等方面评估了肝硬化营养不良的产生机制, 注重人体学测量、人体成分分析、实验室检查、主观全面评价法的运用, 却忽略了患者的生活和饮食方式、知识缺乏、心理情绪、经济状况、家庭和医护人员等方面对肝硬化患者营养摄入和疾病转归的影响。更为重要的是, 一些肝硬化患者营养不良表现为每日能量和蛋白质的摄入减少; 相反, 有些患者则暴饮暴食, 体质量渐增, 易患肥胖症; 这表明不同个体的营养状态之间的差异很大^[48]。因此, 我们的研究的创新之处就在于: 运用以上程序, 全面、合理地评估患者的疾病并发症、营养和身心状态, 评估患者每日摄入的能量, 对患者的营养状态分级; 而评估这些内容不仅可以全面了解患者的营养状态, 也为我们进一步对营养不良的肝硬化患者进行不同营养治疗效果评价的研究提供依据和补充。

7 结论

目前, 对于肝硬化营养不良评估的方法存在诸多争议, 没有金标准^[8,49]。这是由于腹水和外周性水肿的肝硬化患者有明显液体潴留, 大多数易于操作的方法受到干扰, 缺乏可行性和再现性; 且影响因素众多, 营养评估技术尚不理想,

评定结果的精确度也受到限制^[17,21,50]。任何一种评估方法都存在各自的优缺点, 因此在对肝硬化患者进行营养评估时, 建议采用多种营养评估方法, 尤其是全面评估患者的身心状态、生活方式、每日能量摄入情况、家庭支持和医护人员等影响营养不良的相关因素, 以提高评估结果的精确率; 并为患者进行早期营养干预提供依据, 以纠正营养不良, 促进肝功能恢复, 减少疾病并发症, 改善患者预后, 提高生活质量。

8 参考文献

- Hayashi F, Momoki C, Yuikawa M, Simotani Y, Kawamura E, Hagihara A, Fujii H, Kobayashi S, Iwai S, Morikawa H, Enomoto M, Tamori A, Kawada N, Ohfuji S, Fukusima W, Habu D. Nutritional status in relation to lifestyle in patients with compensated viral cirrhosis. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 5759-5770 [PMID: 23155318 DOI: 10.3748/wjg.v18.i40.5759]
- Johnson TM, Overgard EB, Cohen AE, DiBaise JK. Nutrition assessment and management in advanced liver disease. *Nutr Clin Pract* 2013; 28: 15-29 [PMID: 23319353 DOI: 10.1177/0884533612469027]
- Verslype C, Cassiman D. Cirrhosis and malnutrition: assessment and management. *Acta Gastroenterol Belg* 2010; 73: 510-513 [PMID: 21299163]
- Ferreira LG, Anastácio LR, Correia MI. The impact of nutrition on cirrhotic patients awaiting liver transplantation. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2010; 13: 554-561 [PMID: 20531175 DOI: 10.1097/MCO.0b013e32833b64d2]
- Barcelos STA, Dantas-Corrêa EB, Alencar MLA, de Lucca Schiavon L, Narciso-Schiavon JL. Clinical and laboratory characteristics of cirrhotic patients associated with moderate and severe malnutrition. *Rev Chil Nutr* 2014; 41: 139-148 [DOI: 10.4067/S0717-75182014000200003]
- Eghtesad S, Poustchi H, Malekzadeh R. Malnutrition in liver cirrhosis: the influence of protein and sodium. *Middle East J Dig Dis* 2013; 5: 65-75 [PMID: 24829672]
- Ruiz-Margáin A, Macías-Rodríguez RU, Duarte-Rojo A, Ríos-Torres SL, Espinosa-Cuevas Á, Torre A. Malnutrition assessed through phase angle and its relation to prognosis in patients with compensated liver cirrhosis: A prospective cohort study. *Dig Liver Dis* 2015; 47: 309-314 [PMID: 25618555 DOI: 10.1016/j.dld.2014.12.015]
- Naqvi IH, Mahmood K, Salekeen S, Akhter ST. Determining the frequency and severity of malnutrition and correlating it with the severity of liver cirrhosis. *Turk J Gastroenterol* 2013; 24: 415-422 [PMID: 24557965]
- Müller MJ. Malnutrition and hypermetabolism in patients with liver cirrhosis. *Am J Clin Nutr* 2007; 85: 1167-1168 [PMID: 17490949]
- 贾润萍, 吕蔚萍. 肝硬化患者低蛋白血症的营养支

应用要点
对比各种营养评估方法的优缺点, 建议多种方法综合运用, 尤其要注意评估患者的身心状态、生活和饮食习惯、家庭支持及医护人员等影响营养不良的相关因素, 以提高评估结果的精确率。

■名词解释

相位角 (phase angle, PhA): 是人体内流体分布或电阻和细胞膜电容的指示器, 直接反映体内/外细胞量比。因营养不良的特点是可以改变液体平衡和细胞膜完整性, 故PhA可以作为营养评估的指标。

- 持. 河南医学研究 2011; 20: 350-355
- 11 Huisman EJ, Trip EJ, Siersema PD, van Hoek B, van Erpecum KJ. Protein energy malnutrition predicts complications in liver cirrhosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2011; 23: 982-989 [PMID: 21971339 DOI: 10.1097/MEG.0b013e32834aa4bb]
- 12 Bragança AC, Alvares-da-Silva MR. Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in patients with decompensated cirrhosis being evaluated for liver transplantation: the utility of oral glucose tolerance test. *Arq Gastroenterol* 2010; 47: 22-27 [PMID: 20520971]
- 13 Toshikuni N, Arisawa T, Tsutsumi M. Nutrition and exercise in the management of liver cirrhosis. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 7286-7297 [PMID: 24966599 DOI: 10.3748/wjg.v20.i23.7286]
- 14 Giusto M, Lattanzi B, Di Gregorio V, Giannelli V, Lucidi C, Merli M. Changes in nutritional status after liver transplantation. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 10682-10690 [PMID: 25152572 DOI: 10.3748/wjg.v20.i31.10682]
- 15 樊景云, 徐建玉. 肝硬化患者营养状态的主观全面营养评估. 胃肠病学和肝病学杂志 2014; 23: 1072-1074
- 16 王莉娟, 吴金明, 余震, 方红龙. 肝炎后肝硬化失代偿期住院患者营养状况分析. 现代实用医学 2012; 24: 796-797
- 17 汪茂荣. 重视肝硬化患者肝性脑病的营养管理: ISHEN共识. 临床肝胆病杂志 2013; 29: 649-651
- 18 Sasidharan M, Nistala S, Narendhran RT, Muruges M, Bhatia SJ, Rathi PM. Nutritional status and prognosis in cirrhotic patients. *Trop Gastroenterol* 2012; 33: 257-264 [PMID: 23923351]
- 19 Purnak T, Yilmaz Y. Liver disease and malnutrition. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2013; 27: 619-629 [PMID: 24090946 DOI: 10.1016/j.bpg.2013.06.018]
- 20 Teiusanu A, Andrei M, Arbanas T, Nicolaie T, Diculescu M. Nutritional status in cirrhotic patients. *Maedica (Buchar)* 2012; 7: 284-289 [PMID: 23483873]
- 21 Montano-Loza AJ. Clinical relevance of sarcopenia in patients with cirrhosis. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 8061-8071 [PMID: 25009378 DOI: 10.3748/wjg.v20.i25.8061]
- 22 Mouzaki M, Ng V, Kamath BM, Selzner N, Pencharz P, Ling SC. Enteral Energy and Macronutrients in End-Stage Liver Disease. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2014; 38: 673-681 [PMID: 24531707]
- 23 Kwarta E, Nagle S, Welstead L. Update on malnutrition in liver cirrhosis: Assessment and treatment. *Current Hepatology Reports* 2014; 13: 24-34 [DOI: 10.1007/s11901-014-0230-x]
- 24 Cheung K, Lee SS, Raman M. Prevalence and mechanisms of malnutrition in patients with advanced liver disease, and nutrition management strategies. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012; 10: 117-125 [PMID: 21893127 DOI: 10.1016/j.cgh.2011.08.016]
- 25 Merli M, Giusto M, Lucidi C, Giannelli V, Pentassuglio I, Di Gregorio V, Lattanzi B, Riggio O. Muscle depletion increases the risk of overt and minimal hepatic encephalopathy: results of a prospective study. *Metab Brain Dis* 2013; 28: 281-284 [PMID: 23224378 DOI: 10.1007/s11011-012-9365-z]
- 26 周永健, 余祖江. 肝硬化患者的营养评价与营养治疗. 世界华人消化杂志 2014; 22: 4750-4756
- 27 杨先芬, 英卫东. 肝硬化患者营养状况与营养支持. 实用肝脏病杂志 2014; 15: 174-176
- 28 Bémeur C, Butterworth RF. Nutrition in the management of cirrhosis and its neurological complications. *J Clin Exp Hepatol* 2014; 4: 141-150 [PMID: 25755550 DOI: 10.1016/j.jceh.2013.05.008]
- 29 Kalaitzakis E. Gastrointestinal dysfunction in liver cirrhosis. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 14686-14695 [PMID: 25356031 DOI: 10.3748/wjg.v20.i40.14686]
- 30 Tai ML, Goh KL, Mohd-Taib SH, Rampal S, Mahadeva S. Anthropometric, biochemical and clinical assessment of malnutrition in Malaysian patients with advanced cirrhosis. *Nutr J* 2010; 9: 27 [PMID: 20576106 DOI: 10.1186/1475-2891-9-27]
- 31 Kerwin AJ, Nussbaum MS. Adjuvant nutrition management of patients with liver failure, including transplant. *Surg Clin North Am* 2011; 91: 565-578 [PMID: 21621696 DOI: 10.1016/j.suc.2011.02.010]
- 32 刘均娥, 范旻. 临床营养护理学. 第1版. 北京: 北京大学医学出版社, 2009: 15
- 33 Vulcano DS, Carvalhaes MA, Bakonyi Neto A. Evaluation of nutritional indicators and body composition in patients with advanced liver disease enrolled for liver transplantation. *Acta Cir Bras* 2013; 28: 733-739 [PMID: 24114303]
- 34 Moctezuma-Velázquez C, García-Juárez I, Soto-Solís R, Hernández-Cortés J, Torre A. Nutritional assessment and treatment of patients with liver cirrhosis. *Nutrition* 2013; 29: 1279-1285 [PMID: 23867207 DOI: 10.1016/j.nut.2013.03.017]
- 35 Zhu M, Xu LM. Review and comparison of commonly used nutritional risk screening tools in patients with liver cirrhosis. *J Clin Hepatol* 2013; 29: 327-329
- 36 Fernandes SA, Bassani L, Nunes FF, Aydos ME, Alves AV, Marroni CA. Nutritional assessment in patients with cirrhosis. *Arq Gastroenterol* 2012; 49: 19-27 [PMID: 22481682]
- 37 Peres WA, Lento DF, Baluz K, Ramalho A. Phase angle as a nutritional evaluation tool in all stages of chronic liver disease. *Nutr Hosp* 2012; 27: 2072-2078 [PMID: 23588459 DOI: 10.3305/nh.2012.27.6.6015]
- 38 付明生, 黄英, 祝杰, 雷永其. 乙型肝炎肝硬化肝性骨营养不良的临床研究. 胃肠病学和肝病学杂志 2011; 20: 142-144
- 39 Port GZ, Oliveira K, Soldera J, Tovo CV. Biochemical nutritional profile of liver cirrhosis patients with hepatocellular carcinoma. *Arq Gastroenterol* 2014; 51: 10-15 [PMID: 24760057]
- 40 金爱华, 杨华升. 慢性肝病营养评估研究进展. 中西医结合肝病杂志 2013; 23: 318-321
- 41 郭迎迎, 褚燕君. 营养风险筛查2002对肝硬化患者营养评估的可行性探讨. 河南医学研究 2011; 20: 58-60
- 42 López-Larramona G, Lucendo AJ, Tenías JM. Association between nutritional screening via the Controlling Nutritional Status index and bone mineral density in chronic liver disease of various etiologies. *Hepatol Res* 2014 Jul 25. [Epub ahead of print] [PMID: 25059921 DOI: 10.1111/hepr.12395]

- 43 González Madroño A, Mancha A, Rodríguez FJ, de Ulibarri JI, Culebras J. The use of biochemical and immunological parameters in nutritional screening and assessment. *Nutr Hosp* 2011; 26: 594-601 [PMID: 21892580 DOI: 10.1590/S0212-16112011000300024]
- 44 曹海霞, 范建高. 肝硬化患者营养评估及营养支持治疗. *实用肝脏病杂志* 2014; 17: 459-462
- 45 Gottschall CBA, Nunes FF, Aydos MED, Bragança AC, Felix DR, Rabito EI, Álvares-da-Silva MR. Contribution of dynamometry and the Royal Free Hospital global assessment to the nutritional assessment of patients with chronic liver diseases. *Rev Chil Nutr* 2012; 39: 152-158 [DOI: 10.4067/S0717-75182012000400007]
- 46 Ferreira LG, Anastácio LR, Lima AS, Correia MI. Assessment of nutritional status of patients waiting for liver transplantation. *Clin Transplant* 2011; 25: 248-254 [PMID: 20236138 DOI: 10.1111/j.1399-0012.2010.01228.x]
- 47 Detsky AS, McLaughlin JR, Baker JP, Johnston N, Whittaker S, Mendelson RA, Jeejeebhoy KN. What is subjective global assessment of nutritional status? *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1987; 11: 8-13 [PMID: 3820522]
- 48 Yasutake K, Kohjima M, Nakashima M, Kotoh K, Nakamuta M, Enjoji M. Nutrition therapy for liver diseases based on the status of nutritional intake. *Gastroenterol Res Pract* 2012; 2012: 859697 [PMID: 23197979 DOI: 10.1155/2012/859697]
- 49 Taniguchi E, Kawaguchi T, Otsuka M, Uchida Y, Nagamatsu A, Itou M, Oriishi T, Ishii K, Imanaga M, Suetsugu T, Otsuyama J, Ibi R, Ono M, Tanaka S, Sata M. Nutritional assessments for ordinary medical care in patients with chronic liver disease. *Hepatol Res* 2013; 43: 192-199 [PMID: 22827610 DOI: 10.1111/j.1872-034X.2012.01055.x]
- 50 Bakshi N, Singh K. Nutrition assessment in patients undergoing liver transplant. *Indian J Crit Care Med* 2014; 18: 672-681 [PMID: 25316978 DOI: 10.4103/0972-5229.142177]

□ 同行评价

本文从多个角度综述肝硬化患者营养不良评估方法, 并对比各种方法的优缺点及影响因素。可读性较好, 内容尚新颖, 对指导医疗人员进行临床营养评估及评价具有一定的指导意义。

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍



中低位直肠癌切缘微转移的研究进展

蒋松松, 戈伟, 张凯, 郑黎明, 陈刚

背景资料

直肠癌是我国最常见的消化系统肿瘤之一, 采用规范化的全直肠系膜切除术后局部复发率仍较高, 其中直肠癌环周切缘及下切缘存在的微转移是局部复发和转移的重要因素, 并且在中低位直肠超低位保肛术中尤为重要。

蒋松松, 戈伟, 张凯, 郑黎明, 陈刚, 南京大学医学院附属鼓楼医院普外科 江苏省南京市 210008

蒋松松, 住院医师, 主要从事胃肠道肿瘤的临床及基础研究。

南京市医学科技发展基金资助项目, No. YKK12058

作者贡献分布: 此课题由陈刚设计; 戈伟、张凯、郑黎明及蒋松松负责实施及数据分析; 论文写作由蒋松松与陈刚完成。

通讯作者: 陈刚, 教授, 主任医师, 210008, 江苏省南京市中山路321号, 南京大学医学院附属鼓楼医院普外科。

13770705070@163.com

电话: 025-68182222

收稿日期: 2015-03-22 修回日期: 2015-04-02

接受日期: 2015-04-08 在线出版日期: 2015-05-28

Micrometastasis in resection margin of low rectal cancer

Song-Song Jiang, Wei Ge, Kai Zhang, Li-Ming Zheng, Gang Chen

Song-Song Jiang, Wei Ge, Kai Zhang, Li-Ming Zheng, Gang Chen, Department of General Surgery, Drum Tower Hospital, Medical College of Nanjing University, Nanjing 210008, Jiangsu Province, China

Supported by: Medical Science and Technology Foundation of Nanjing, No. YKK12058

Correspondence to: Gang Chen, Professor, Chief Physician, Department of General Surgery, Drum Tower Hospital, Medical College of Nanjing University, 321 zhongshan Road, Nanjing 210008, Jiangsu Province, China. 13770705070@163.com

Received: 2015-03-22 Revised: 2015-04-02

Accepted: 2015-04-08 Published online: 2015-05-28

Abstract

Colorectal cancer is one of the most common digestive tumors in China. After normalized total mesorectal excision (TME), there is still a high rate of local recurrence. The presence of micrometastasis in the resection margin of low rectal cancer is an important factor predicting local recurrence and metastasis. In this paper, we discuss the recent progress in research of

micrometastasis in circumferential and distal resection margin of rectal cancer.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Rectal cancer; Circumferential resection margin; Distal resection margin; Micrometastasis

Jiang SS, Ge W, Zhang K, Zheng LM, Chen G. Micrometastasis in resection margin of low rectal cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(15): 2410-2414
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2410.asp>
DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i15.2410>

摘要

直肠癌是我国最常见的消化系统肿瘤之一, 采用规范化的全直肠系膜切除术(total mesorectal excision, TME)后局部复发率仍较高, 其中直肠癌环周切缘及下切缘存在的微转移是局部复发和转移的重要因素, 本文就直肠癌环周切缘及下切缘微转移的研究作一综述。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 直肠癌; 环周切缘; 下切缘; 微转移

核心提示: 直肠癌环周切缘及下切缘的微转移是影响患者预后的重要指标之一, 低位超低位保肛手术已成为中低位直肠癌的首选术式, 在根治性手术的前提下, 直肠癌环周切缘及下切缘的微转移影响着合理的下切缘和环周切缘距离, 是手术的关键之一。

蒋松松, 戈伟, 张凯, 郑黎明, 陈刚. 中低位直肠癌切缘微转移的研究进展. 世界华人消化杂志 2015; 23(15): 2410-2414

同行评议者

白雪, 副主任医师, 中国人民解放军北京军区总医院普通外科

URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2410.asp>
DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i15.2410>

0 引言

直肠癌是我国最常见的消化系肿瘤之一^[1], 采用规范化的全直肠系膜切除术(total mesorectal excision, TME)可以使局部复发率较传统手术显著降低, 但还是有5%-40%的患者发生癌肿局部复发或远处转移^[2-4], 特别是在中、低位直肠癌中局部复发或远处转移率居高不下, 残留于直肠切缘中的微转移灶可能为肿瘤局部复发的最重要原因; 直肠癌下切缘及环周切缘微转移将成为评价患者预后的重要因素。

1 直肠癌切缘微转移的意义

1.1 微转移定义 自从1868年Asworth在外周血中发现肿瘤细胞以来, 肿瘤微转移概念在临床实践中逐步建立并引起重视。1971年Huvos等在乳腺癌中首次正式提出“肿瘤微转移”的概念。其标准是直径 ≤ 2 mm的肿瘤转移灶。肿瘤微转移是指用常规检查方法, 如影像学、常规病理学方法不能检出的非血液系统恶性肿瘤患者体内小簇或单个癌细胞的微小转移灶, 播散并存活于淋巴系统、血循环、骨髓、肝、肺等组织器官中间, 常无任何临床表现, 能够逃避免疫监视、侵犯血管并发展成肉眼可见的病变^[5,6]。1993年, 国际抗癌联盟(Union for International Cancer Control, UICC)定义 < 2 mm的肿瘤转移灶为微转移。微转移灶无血供, 靠渗透作用获取氧和营养。癌巢生长至2-3 mm后, 癌细胞分裂和死亡处于一种动态平衡状态。这一平衡维持至癌细胞被免疫监视系统所识别、清除, 或获得血供生长, 成为显性转移。微转移是多种恶性肿瘤复发和转移的潜在因素^[7]。

1.2 直肠癌环周切缘及下切缘微转移意义 规范的TME是中低位直肠癌的手术金标准, 可降低患者术后局部复发和转移, 但还是有5%-40%的患者发生癌肿局部复发或远处转移, TME术后组织病理评价的关键是系膜的完整性、下切缘和环周切缘状态。低位超低位保肛手术已成为中低位直肠癌的首选术式, 所以合理的下切缘距离是中低位直肠癌患者低位或超低位保肛手术的关键, 直肠癌下切缘的转移影响着患者的术后复发与转移^[8]; 早在

1948年Black等^[9]提出至少应切除2 cm, 1966年Grinnell^[10]提出了5 cm, 1983年Williams等^[11]提出了2.5 cm已足够, 后Madesan等^[12]建议切除1 cm, 为了确保手术根治性建议对手术切缘做术中快速冰冻病理检, 但目前多数学者认为远端切除距离应为2 cm^[13-17]。

环周切缘癌浸润(circumferential resection margin involvement, CRMi)同样是影响直肠癌预后的重要因素, Wibe等^[18]研究发现, CRMi病例局部复发率为22%, 环周切缘(circumferential resection margin, CRM)阴性的病例局部复发率仅5%; 同时CRMi远处复发率为40%, CRM阴性的远处复发率仅12%, 同样Baik等^[19]研究结果证实环周切缘癌浸润对术后局部复发有独立预测作用。微转移的概念提出以后, 自然引起医学界的关注, 成为目前结直肠癌研究领域的热点问题, 同时结直肠癌淋巴结微转移是否也具有等同于淋巴结转移的临床意义和预后判断价值已经渐渐得到很多学者的证实^[20-26]。而直肠癌下切缘与环周切缘的微转移是否也具有等同于切缘转移的临床意义和预后判断价值已经成为新的研究热点, 需要得到进一步证实。

2 直肠癌切缘微转移的检测指标

2.1 细胞角蛋白20(cytokeratin 20, CK20) CK20具有严格的上皮组织特异性, 在癌变的上皮组织以及转移灶中均有较高的表达, CK20在以腺癌为常见的结直肠癌中高表达, 并且在正常血液、淋巴结及骨髓中均为阴性^[27,28]; 在癌变的上皮组织以及转移灶中均有表达, 而且在肿瘤侵袭、转移扩散过程中能够保持相对稳定, 因此CK20作为直肠癌微转移的检测是可信的。Zhang等^[29]检测CK20 mRNA作为结直肠癌患者外周血微转移指标, Ito等^[30]检测CK20 mRNA作为腹腔冲洗液中微转移, 结果均显示CK20可以作为预后的独立危险因素。

2.2 基质金属蛋白酶家族(matrix metalloproteinases, MMPs) MMPs是一种重要的锌依赖蛋白酶, 是目前已知的能够降解胶原纤维的唯一酶类, 其中MMP-7最为重要, MMP-7由肿瘤细胞产生且能活化其他MMPs成员如MMP-2、MMP-9及灭活丝氨酸蛋白酶抑制剂^[31], 具有广泛的底物特异性和基质降解功能, 破坏机体防御肿瘤浸润转移的自然屏障, 研究证实MMP-7、MMP-9参

□ 研究前沿 肿瘤微转移是多种恶性肿瘤复发和转移的潜在因素, 直肠癌血液中肿瘤微转移已经被证实影响着患者的预后, 淋巴结的微转移已经渐渐被证实同样影响着患者的预后, 本文章将肿瘤微转移运用于环周切缘及下切缘, 这已经成为研究的新热点, 切缘的微转移是否也能影响患者预后, 还有待更多的临床及基础实验的证实。

□ 相关报道 李国胜等检测外周血CK20 mRNA表达与结直肠癌临床病理和预后的关系证实血液中结直肠癌的微转移影响患者的预后。

创新盘点

本文的研究重点是直肠肿瘤的微转移, 是目前研究的热点, 血液、淋巴结的肿瘤的微转移已经被证实影响着患者预后, 然而对于中低位直肠癌患者组织内的微转移, 环周切缘及下切缘的微转移, 是否也有同样影响患者的预后, 还有待进一步证实。

与了结直肠癌的发生、浸润和转移^[32,33]。许多研究证实基质金属蛋白酶家族同样可以作为直肠癌微转移的检测指标。如国内孔祥瑞等^[34]、冯俊伟等^[35]及国外Ito等^[36]、Gomes等^[37]通过检测结直肠癌患者肿瘤的MMPs的表达, 研究显示MMPs可以作为患者预后的指标。

2.3 癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA) CEA是特异性癌胚抗原, 广泛运用于结直肠癌的诊断、治疗、预后, 是目前公认的最可信的与结直肠相关的肿瘤指标; 王金芝等^[38]对50例大肠癌患者外周血中CEA mRNA检测, 发现对大肠癌诊断的敏感性为62.0%, 其阳性表达与患者的Dukes分期及有无远处转移有关, 该研究结果显示CEA可作为大肠癌病情发展和判断预后的指标, 同样Kanellos等^[39]从1995-2000年对108例大肠癌患者外周血CEA进行检测, 证明了CEA mRNA的检测可以有效诊断大肠癌血液微转移。欧阳亮等^[40]检测患者外周血和引流静脉血中CEA mRNA的表达, 来评估大肠癌血循环微转移, 并且得到相同的结果。目前, CEA已经作为大肠癌微转移检测的常用指标之一。

2.4 其他指标 随着检测技术的不断更新, 许多其他标志物也被用来检测微转移, 并取得了一定的成果, 如凋亡抑制蛋白家族中的生存素(Survivin)^[41,42]、黏附分子蛋白中CD44^[43-45]、CDX2^[46-48]、Cadherin-17(CDH17)^[49-51]等。

3 结论

直肠癌环周切缘及下切缘的微转移是影响患者预后的重要指标之一, 随着医疗技术的发展, 低位超低位保肛手术已成为中低位直肠癌的首选术式, 在根治性手术的前提下, 合理的下切缘和环周切缘距离是手术的关键之一, 对中低位直肠癌环周切缘及下切缘微转移的患者, 我们推荐需要行辅助性的放疗或化疗, 以降低术后的局部复发和转移。

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]
- Piso P, Dahlke MH, Mirena P, Schmidt U, Aselmann H, Schlitt HJ, Raab R, Klempnauer J. Total mesorectal excision for middle and lower rectal cancer: a single institution experience with 337 consecutive patients. *J Surg Oncol* 2004; 86: 115-121 [PMID: 15170648 DOI: 10.1002/jso.20062]

- Wang HY, Zhang XB, Wang M. [Expression of matrix metalloproteinase 9 (MMP-9) and laminin-receptor in breast carcinoma and their correlation with tumor metastasis and prognosis]. *Ai Zheng* 2003; 22: 529-532 [PMID: 12753719]
- 金英虎, 王锡山. 直肠癌手术环周切缘检查的意义与展望. *中华结直肠疾病电子杂志* 2013; 2: 26-27
- Doekhie FS, Mesker WE, Kuppen PJ, van Leeuwen GA, Morreau H, de Bock GH, Putter H, Tanke HJ, van de Velde CJ, Tollenaar RA. Detailed examination of lymph nodes improves prognostication in colorectal cancer. *Int J Cancer* 2010; 126: 2644-2652 [PMID: 19676050]
- Lianidou ES, Mavroudis D, Georgoulas V. Clinical challenges in the molecular characterization of circulating tumour cells in breast cancer. *Br J Cancer* 2013; 108: 2426-2432 [PMID: 23756869]
- Chen WW, Lin CC, Huang TC, Cheng AL, Yeh KH, Hsu CH. Prognostic factors of metastatic or recurrent esophageal squamous cell carcinoma in patients receiving three-drug combination chemotherapy. *Anticancer Res* 2013; 33: 4123-4128 [PMID: 24023359]
- 王锡山. 低位直肠癌保肛手术研究进展. *中国普外基础与临床杂志* 2012; 19: 590-593
- Black WA, Waugh JM. The intramural extension of carcinoma of the descending colon, sigmoid, and rectosigmoid; a pathologic study. *Surg Gynecol Obstet* 1948; 87: 457-464 [PMID: 18119799]
- Grinnell RS. Lymphatic block with atypical and retrograde lymphatic metastasis and spread in carcinoma of the colon and rectum. *Ann Surg* 1966; 163: 272-280 [PMID: 5906618]
- Williams NS, Dixon MF, Johnston D. Reappraisal of the 5 centimetre rule of distal excision for carcinoma of the rectum: a study of distal intramural spread and of patients' survival. *Br J Surg* 1983; 70: 150-154 [PMID: 6831156 DOI: 10.1002/bjs.1800700305]
- Madsen PM, Christiansen J. Distal intramural spread of rectal carcinomas. *Dis Colon Rectum* 1986; 29: 279-282 [PMID: 3948622 DOI: 10.1007/BF02553041]
- Guillem JG, Chessin DB, Shia J, Suriawinata A, Riedel E, Moore HG, Minsky BD, Wong WD. A prospective pathologic analysis using whole-mount sections of rectal cancer following preoperative combined modality therapy: implications for sphincter preservation. *Ann Surg* 2007; 245: 88-93 [PMID: 17197970 DOI: 10.1097/01.sla.0000232540.82364.43]
- Kiran RP, Lian L, Lavery IC. Does a subcentimeter distal resection margin adversely influence oncologic outcomes in patients with rectal cancer undergoing restorative proctectomy? *Dis Colon Rectum* 2011; 54: 157-163 [PMID: 21228662 DOI: 10.1007/DCR.0b013e3181fc9378]
- Shimada Y, Takii Y, Maruyama S, Ohta T. Intramural and mesorectal distal spread detected by whole-mount sections in the determination of optimal distal resection margin in patients undergoing surgery for rectosigmoid or rectal cancer without preoperative therapy. *Dis Colon Rectum* 2011; 54: 1510-1520 [PMID: 22067179 DOI: 10.1007/s00382-011-1510-1]

应用要点

低位超低位保肛手术已成为中低位直肠癌的首选术式, 在根治性手术的前提下, 直肠癌环周切缘及下切缘的微转移影响着合理的下切缘和环周切缘距离, 检测切缘是否存在微转移, 可以指导超低位保肛患者术后是否需要进一步预防性的治疗。

- 10.1097/DCR.0b013e318233fc4a]
- 16 傅传刚, 王颢. 低位直肠癌保肛手术进展. 外科理论与实践 2012; 17: 204-208
 - 17 彭楚生, 路直美, 陈继贵, 张宇星. 低位直肠癌的诊治进展. 结直肠肛门外科 2013; 19: 403-407
 - 18 Wibe A, Rendedal PR, Svensson E, Norstein J, Eide TJ, Myrvold HE, Søreide O. Prognostic significance of the circumferential resection margin following total mesorectal excision for rectal cancer. *Br J Surg* 2002; 89: 327-334 [PMID: 11872058 DOI: 10.1046/j.0007-1323.2001.02024.x]
 - 19 Baik SH, Kim NK, Lee YC, Kim H, Lee KY, Sohn SK, Cho CH. Prognostic significance of circumferential resection margin following total mesorectal excision and adjuvant chemoradiotherapy in patients with rectal cancer. *Ann Surg Oncol* 2007; 14: 462-469 [PMID: 17096053 DOI: 10.1245/s10434-006-9171-0]
 - 20 Yasuda K, Adachi Y, Shiraishi N, Yamaguchi K, Hirabayashi Y, Kitano S. Pattern of lymph node micrometastasis and prognosis of patients with colorectal cancer. *Ann Surg Oncol* 2001; 8: 300-304 [PMID: 11352302 DOI: 10.1007/s10434-001-0300-5]
 - 21 范跃祖, 李新平, 刘文方, 李光明. 淋巴结微转移及相关蛋白检测在大肠癌患者Dukes分期、治疗和预后中的意义. 中华外科杂志 2006; 44: 181-185
 - 22 Fisher ER, Colangelo L, Wieand S, Fisher B, Wolmark N. Lack of influence of cytokeratin-positive mini micrometastases in "Negative Node" patients with colorectal cancer: findings from the national surgical adjuvant breast and bowel projects protocols R-01 and C-01. *Dis Colon Rectum* 2003; 46: 1021-1025; discussion 1025-1026 [PMID: 12907892 DOI: 10.1007/s10350-004-7275-9]
 - 23 Clarke G, Ryan E, O'Keane JC, Crowe J, MacMathuna P. The detection of cytokeratins in lymph nodes of Duke's B colorectal cancer subjects predicts a poor outcome. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2000; 12: 549-552 [PMID: 10833099 DOI: 10.1097/00042737-200012050-00012]
 - 24 Palma RT, Waisberg J, Bromberg SH, Simão AB, Godoy AC. Micrometastasis in regional lymph nodes of extirpated colorectal carcinoma: immunohistochemical study using anti-cytokeratin antibodies AE1/AE3. *Colorectal Dis* 2003; 5: 164-168 [PMID: 12780907 DOI: 10.1046/j.1463-1318.2003.00414.x]
 - 25 吴泽宇, 詹文华, 李靖华, 何裕隆, 汪建平, 兰平, 彭俊生, 蔡世荣. 淋巴结微转移检测对胃癌病理分期的影响. 中华胃肠外科杂志 2006; 9: 217-220
 - 26 Noura S, Yamamoto H, Miyake Y, Kim Bn, Takayama O, Seshimo I, Ikenaga M, Ikeda M, Sekimoto M, Matsuura N, Monden M. Immunohistochemical assessment of localization and frequency of micrometastases in lymph nodes of colorectal cancer. *Clin Cancer Res* 2002; 8: 759-767 [PMID: 11895906]
 - 27 Birbeck KF, Macklin CP, Tiffin NJ, Parsons W, Dixon MF, Mapstone NP, Abbott CR, Scott N, Finan PJ, Johnston D, Quirke P. Rates of circumferential resection margin involvement vary between surgeons and predict outcomes in rectal cancer surgery. *Ann Surg* 2002; 235: 449-457 [PMID: 11923599 DOI: 10.1097/0000658-20020400-00001]
 - 28 Tsouma A, Aggeli C, Lembessis P, Zografos GN, Korkolis DP, Pectasides D, Skondra M, Pissimissis N, Tzonou A, Koutsilieris M. Multiplex RT-PCR-based detections of CEA, CK20 and EGFR in colorectal cancer patients. *World J Gastroenterol* 2010; 16: 5965-5974 [PMID: 21157973]
 - 29 Zhang XW, Yang HY, Fan P, Yang L, Chen GY. Detection of micrometastasis in peripheral blood by multi-sampling in patients with colorectal cancer. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 436-438 [PMID: 15637763]
 - 30 Ito S, Nakanishi H, Kodera Y, Mochizuki Y, Tatematsu M, Yamamura Y. Prospective validation of quantitative CEA mRNA detection in peritoneal washes in gastric carcinoma patients. *Br J Cancer* 2005; 93: 986-992 [PMID: 16205696]
 - 31 Luukkaa H, Klemi P, Hirsimäki P, Vahlberg T, Kivisaari A, Kähäri VM, Grénman R. Matrix metalloproteinase (MMP)-7 in salivary gland cancer. *Acta Oncol* 2010; 49: 85-90 [PMID: 19929564 DOI: 10.3109/02841860903287197]
 - 32 李国胜, 颜登国, 张汝一, 甄运襄, 姬清华, 程海玉. 外周血CK20 mRNA表达与结直肠癌临床病理和预后的关系. 世界华人消化杂志 2012; 20: 1993-1997
 - 33 Szarvas T, Jäger T, Becker M, Tschirdewahn S, Niedworok C, Kovalszky I, Rübber H, Ergün S, vom Dorp F. Validation of circulating MMP-7 level as an independent prognostic marker of poor survival in urinary bladder cancer. *Pathol Oncol Res* 2011; 17: 325-332 [PMID: 21253919]
 - 34 孔祥瑞, 徐波, 张焕长, 肖焕擎. CDK8和MMP-7在结直肠癌组织中的表达及相关性分析. 消化肿瘤杂志: 电子版 2013; 5: 39-43
 - 35 冯俊伟, 张志勇, 刘爱东, 吴晨鹏, 胡月明. 结直肠癌中MMP-7、VEGF-D和VEGFR-3的表达相关性研究. 重庆医科大学学报 2012; 37: 205-208
 - 36 Ito TK, Ishii G, Chiba H, Ochiai A. The VEGF angiogenic switch of fibroblasts is regulated by MMP-7 from cancer cells. *Oncogene* 2007; 26: 7194-7203 [PMID: 17525740 DOI: 10.1038/sj.onc.1210535]
 - 37 Gomes EG, Jucá MJ, de Menezes HL, Nunes BL, Costa H, Lima Fde O, Matos D. Correlation between the immunohistochemical expressions of MMP-1, MMP-7 and VEGF and prognostic factors in colorectal adenocarcinoma. *Acta Cir Bras* 2009; 24: 303-310 [PMID: 19705030]
 - 38 王金芝, 燕善军. Survivin mRNA、CEA mRNA在大肠癌患者外周血中表达及意义. 肿瘤学杂志 2010; 16: 93-96
 - 39 Kanellos I, Zacharakis E, Kanellos D, Pramateftakis MG, Tsahalos T, Altsitsiadis E, Betsis D. Prognostic significance of CEA levels and detection of CEA mRNA in draining venous blood in patients with colorectal cancer. *J Surg Oncol* 2006; 94: 3-8 [PMID: 16788936 DOI: 10.1002/jso.20549]
 - 40 欧阳亮, 李洪君, 唐小龙, 张强, 孟庆辉. CEA mRNA在大肠癌患者微转移早期预测中的意义. 现代生物医学进展 2014; 14: 739-743
 - 41 Knutsen A, Adell G, Sun XF. Survivin expression is an independent prognostic factor in rectal cancer patients with and without preoperative

■名词解释
肿瘤微转移: 是指用常规检查方法, 如影像学、常规病理学方法不能检出的非血液系统恶性肿瘤患者体内小簇或单个癌细胞的微小转移灶, 播散并存活于淋巴系统、血循环、骨髓、肝、肺等组织器官中间, 常无任何临床表现, 能够逃避免疫监视、侵犯血管并发展成肉眼可见的病变。

□ 符合评价
研究的内容重要,
具有新颖性, 而
且研究提供了充
足有意义的信息.

- radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 60: 149-155 [PMID: 15337550 DOI: 10.1016/j.ijrobp.2004.02.007]
- 42 Chen WC, Liu Q, Fu JX, Kang SY. Expression of survivin and its significance in colorectal cancer. *World J Gastroenterol* 2004; 10: 2886-2889 [PMID: 15334693]
- 43 Liang J, Jiang D, Griffith J, Yu S, Fan J, Zhao X, Bucala R, Noble PW. CD44 is a negative regulator of acute pulmonary inflammation and lipopolysaccharide-TLR signaling in mouse macrophages. *J Immunol* 2007; 178: 2469-2475 [PMID: 17277154 DOI: 10.4049/jimmunol.178.4.2469]
- 44 Amirghofran Z, Jalali SA, Hosseini SV, Vasei M, Sabayan B, Ghaderi A. Evaluation of CD44 and CD44v6 in colorectal carcinoma patients: soluble forms in relation to tumor tissue expression and metastasis. *J Gastrointest Cancer* 2008; 39: 73-78 [PMID: 19333790 DOI: 10.1007/s12029-009-9062-2]
- 45 郭庆喜, 蒲霞, 王玺皓, 孙兴旺. 结直肠癌组织中CD44V6、MMP-7和E-cadherin表达及临床意义. *现代预防医学* 2013; 40: 4478-4481
- 46 Masaki T, Ohkura Y, Matsuoka H, Kobayashi T, Miyano S, Abe N, Sugiyama M, Atomi Y. Rationale of pelvic autonomic nerve preservation in rectal cancer surgery based on immunohistochemical study. *Int J Clin Oncol* 2010; 15: 462-467 [PMID: 20514506 DOI: 10.1007/s10147-010-0091-4]
- 47 张正坤, 苗龙, 田君才, 杜国亮. 结直肠癌中CDX2、p21H-ras p21WAF1表达的临床意义. *胃肠病学* 2010; 15: 102-105
- 48 叶绍兵, 王家瑞, 黎军, 张锋. 直肠癌组织CDX2蛋白表达及其临床意义. *广西医学* 2013; 35: 882-885
- 49 Su MC, Yuan RH, Lin CY, Jeng YM. Cadherin-17 is a useful diagnostic marker for adenocarcinomas of the digestive system. *Mod Pathol* 2008; 21: 1379-1386 [PMID: 18552820]
- 50 Takamura M, Ichida T, Matsuda Y, Kobayashi M, Yamagiwa S, Genda T, Shioji K, Hashimoto S, Nomoto M, Hatakeyama K, Ajioka Y, Sakamoto M, Hirohashi S, Aoyagi Y. Reduced expression of liver-intestine cadherin is associated with progression and lymph node metastasis of human colorectal carcinoma. *Cancer Lett* 2004; 212: 253-259 [PMID: 15279905 DOI: 10.1016/j.canlet.2004.03.016]
- 51 Park JH, Seol JA, Choi HJ, Roh YH, Choi PJ, Lee KE, Roh MS. Comparison of cadherin-17 expression between primary colorectal adenocarcinomas and their corresponding metastases: the possibility of a diagnostic marker for detecting the primary site of metastatic tumour. *Histopathology* 2011; 58: 315-318 [PMID: 21323956]

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍



壮药白花九里明对小鼠胃肠运动和血清一氧化氮浓度的影响

刘桂彪, 钟兴隆, 范琰华, 郭莹, 王宇枫, 邓凯戈, 王彩冰

刘桂彪, 钟兴隆, 范琰华, 郭莹, 王宇枫, 邓凯戈, 右江民族医学院临床医学专业 广西壮族自治区百色市 533000
王彩冰, 右江民族医学院应用生理研究室 广西壮族自治区百色市 533000

刘桂彪, 在读本科, 主要从事药物药效学的基础研究。

广西右江民族医学院2014年校级大学生创新创业训练计划基金资助项目, No. XJCXA201402

2013年度广西高校科学技术研究基金资助项目, No. 2013LX104

作者贡献分布: 此课题由王彩冰指导; 实验方案由王彩冰与刘桂彪设计; 动物实验由刘桂彪、钟兴隆、范琰华、郭莹、王宇枫及邓凯戈操作完成; 血清一氧化氮浓度检测由刘桂彪与钟兴隆完成; 论文写作由刘桂彪、钟兴隆及王彩冰完成。

通讯作者: 王彩冰, 副教授, 533000, 广西壮族自治区百色市右江区城乡路98号, 右江民族医学院应用生理研究室。

wangcb4444@163.com

电话: 0776-2849485

收稿日期: 2015-03-11 修回日期: 2015-03-25

接受日期: 2015-04-08 在线出版日期: 2015-05-28

Influence of Zhuang medicine *Blumea megacephala* extract on gastrointestinal movement and serum nitric oxide concentrations in mice

Gui-Biao Liu, Xing-Long Zhong, Yan-Hua Fan, Ying Guo, Yu-Feng Wang, Kai-Ge Deng, Cai-Bing Wang

Gui-Biao Liu, Xing-Long Zhong, Yan-Hua Fan, Ying Guo, Yu-Feng Wang, Kai-Ge Deng, Clinical Medicine Division, Youjiang Medical College for Nationalities, Baise 533000, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Cai-Bing Wang, Department of Applied Physiology, Youjiang Medical College for Nationalities, Baise 533000, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Supported by: 2014 University Student Innovation and Entrepreneurship Training Program of Youjiang Medical College for Nationalities, No. XJCXA201402; 2013 Guangxi Institutions of Higher Learning Science Technology

Research Project, No. 2013LX104

Correspondence to: Cai-Bing Wang, Associate Professor, Department of Applied Physiology, Youjiang Medical College for Nationalities, 98 Chengxiang Road, Youjiang District, Baise 533000, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China. wangcb4444@163.com

Received: 2015-03-11 Revised: 2015-03-25

Accepted: 2015-04-08 Published online: 2015-05-28

Abstract

AIM: To observe the influence of *Blumea megacephala* extract on gastrointestinal movement and serum nitric oxide (NO) concentrations in mice.

METHODS: Forty mice were randomly divided into four groups, a normal control group (given 0.85% NaCl injection), a neostigmine methyl sulfate group (given 0.5 mg/mL neostigmine methyl sulfate solution), and low- and high-dose *Blumea megacephala* groups (200 and 400 mg/mL, respectively). *Blumea megacephala* was given by gastric lavage once a day at 10 mL/kg body weight for 7 d. Thirty minutes after the last gavage, 5% carbon powder suspension was given. Twenty minutes later, eyeball blood was collected to detect NO concentrations in serum. Laparotomy was then performed to measure the amount of residual gastric contents. Finally, the length of carbon powder in the small intestine was measured.

RESULTS: Compared with the normal control and neostigmine methyl sulfate groups, the amount of residual gastric contents showed no significant changes in the two *Blumea megacephala* groups ($P > 0.05$). Compared with the normal

背景资料

白花九里明在广西壮族民间通过口服给药用于治疗产后流血、月经不调、风湿骨痛和外用治疗跌打肿痛等病症, 到目前为止, 国内外尚未发现关于白花九里明对消化道动力影响的文献报道。

同行评议者

刘宝瑞, 教授, 南京大学医学院附属鼓楼医院肿瘤中心

□ 研发前沿

白花九里明不影响胃运动功能, 其高浓度增强小肠运动作用与新斯的明效果相当, 此增强作用可能是白花九里明通过提高血清NO浓度而增加小肠血流量来实现的。而白花九里明是否还能影响M胆碱能受体系统和胆碱酯酶活性, 有待于进一步研究。

control group, charcoal length showed a significant change in the high dose *Blumea megacephala* group and neostigmine methyl sulfate group ($P > 0.05$), although there was no significant changes in the low dose group ($P < 0.01$). Compared with the normal control and neostigmine methyl sulfate groups, higher NO concentrations were noted in the high dose *Blumea megacephala* group ($P < 0.05$ or $P < 0.01$), but the low dose group showed no significant difference ($P > 0.05$).

CONCLUSION: *Blumea megacephala* extract has no impact on gastric movement in mice. Like neostigmine methyl sulfate solution, high concentration *Blumea megacephala* extract enhances intestinal movement by increasing the concentration of NO in serum.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: *Blumea megacephala*; Gastric content; Carbon powder; Nitric oxide; Mice

Liu GB, Zhong XL, Fan YH, Guo Y, Wang YF, Deng KG, Wang CB. Influence of Zhuang medicine *Blumea megacephala* extract on gastrointestinal movement and serum nitric oxide concentrations in mice. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(15): 2415-2419 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2415.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i15.2415>

摘要

目的: 观察白花九里明提取液对胃肠运动和血清一氧化氮(nitric oxide, NO)浓度的影响, 初步分析白花九里明对胃肠运动的影响及影响机制。

方法: 取40只小鼠, 随机均分为4组, 正常对照组给予0.85%NaCl注射液、新斯的明组给予0.5 mg/mL甲硫酸新斯的明溶液、白花九里明低浓度和高浓度组分别给予200 mg/mL和400 mg/mL白花九里明提取液灌胃, 1次/d, 按小鼠的体质量计算灌胃量(10 mL/kg), 共7 d。末次灌胃30 min再给5%的炭末混悬液灌胃20 min后, 摘除眼球取血, 检测血清NO浓度; 剖腹取胃测量胃内容物残余量, 取小肠测量小肠内炭末长度。

结果: 白花九里明低浓度和高浓度组的胃内容物残余量与正常对照组、新斯的明组比较差异无统计学意义($P > 0.05$), 白花九里明低浓度组的小肠内炭末长度和血清NO

浓度与正常对照组比较差异无统计学意义($P > 0.05$); 白花九里明高浓度和新斯的明组的小肠内炭末长度明显大于正常对照组和白花九里明低浓度组($P < 0.01$)、白花九里明高浓度和新斯的明组的小肠内炭末长度比较差异无统计学意义($P > 0.05$); 白花九里明高浓度的血清NO浓度明显高于正常对照组、新斯的明组($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$), 但与白花九里明低浓度组比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。

结论: 白花九里明不影响胃运动功能, 其高浓度增强小肠运动作用与新斯的明效果相当, 此增强作用可能是白花九里明通过提高血清NO浓度而增加小肠血流量来实现的。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 白花九里明; 胃内容物残余量; 小肠内炭末长度; 一氧化氮; 小鼠

核心提示: 小肠是消化吸收营养物质的重要场所, 白花九里明能增强小肠的动力效应, 此增强作用可能是白花九里明通过提高血清一氧化氮(nitric oxide)浓度来实现的。

刘桂彪, 钟兴隆, 范琰华, 郭莹, 王宇枫, 邓凯戈, 王彩冰. 壮药白花九里明对小鼠胃肠运动和血清一氧化氮浓度的影响. *世界华人消化杂志* 2015; 23(15): 2415-2419 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2415.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i15.2415>

0 引言

白花九里明[*Blumea megacephala* (Randeria)]为菊科植物, 常生长于林边、山坡灌丛、密林、路边、溪旁, 分布于广东、广西、云南等地, 味微苦、性微温, 在广西壮族民间通过口服给药用于治疗产后流血、月经不调、风湿骨痛和外用治疗跌打肿痛等病症^[1,2]。有文献[3-6]报道, 白花九里明有增强止血和凝血、抑制离体心脏和离体子宫的收缩力、减缓小鼠心率等作用。而白花九里明口服给药是否影响胃肠道动力? 目前尚未见有国内、外的文献报道, 为此本课题组用白花九里明的民间治疗用量范围^[1,2]按体表面积换算成小鼠的低浓度和高浓度用量给小鼠灌胃, 并与促进消化道运动的新斯的明临床用量^[7]按体表面积换算成小鼠用量给小鼠灌胃做比较分析, 探讨

□ 相关报道

有文献报道, 白花九里明有增强止血和凝血、抑制离体心脏和离体子宫的收缩力、减缓小鼠心率等作用。

白花九里明对胃肠运动的影响, 为开发利用壮药提供实验资料。

1 材料和方法

1.1 材料 健康昆明种小鼠, 雌雄各半, 体质量20-35 g, 由右江民族医学院动物实验中心提供。小鼠饲养环境为室温18℃-22℃、湿度50%-60%、日光照12 h。白花九里明采于广西壮族自治区百色市郊(经右江民族医学院民族医教研室覃道光教授鉴定确认), 晒干备用。0.85%NaCl注射液, 贵州天地药业有限责任公司, 规格: 500 mL/瓶, 批号: A13031615; 甲硫酸新斯的明注射液, 河南润弘制药股份有限公司生产, 批号: 1309091; 活性炭末, 广东台山化工厂, 批号: 940402; 羧甲基纤维素钠, 成都市科龙化工试剂厂, 批号: 20110219; 一氧化氮(nitric oxide, NO)测定试剂盒, 南京建成生物工程研究所, 批号: 20140626; 酶标仪, 赛默飞世尔科技(中国)有限公司, 型号: Multiskan MK3。

1.2 方法

1.2.1 白花九里明提取液的制备过程: 取白花九里明干草300 g, 用30℃温水3000 mL浸泡4 h, 文火煮沸1 h, 过滤液文火浓缩至600 mL, 过滤液隔水文火浓缩至300 mL, 提取液浓度为1.0 mg/mL并放4℃冰箱保存, 给小鼠灌胃时用蒸馏水分别配成200 mg/mL和400 mg/mL的浓度。

1.2.2 动物分组与给药: 将小鼠按体质量随机分为4组, 每组10只。正常对照组、新斯的明组、白花九里明低浓度组和高浓度组, 正常对照组给予0.85%NaCl注射液、新斯的明组给予0.5 mg/mL甲硫酸新斯的明溶液、白花九里明低浓度和高浓度组分别给予200 mg/mL和400 mg/mL白花九里明提取液灌胃, 1次/d, 按小鼠的体质量计算灌胃量(10 mL/kg), 共7 d。

1.2.3 小鼠血清NO的检测: 小鼠禁食12 h、禁水2 h、在相应液体末次灌胃30 min再给5%的炭末混悬液(5 g活性炭末、1 g羧甲基纤维素钠溶于100 mL蒸馏水中)按小鼠体重的25 mL/kg灌胃, 20 min后摘除眼球取血, 分离血清, 用NO测定试剂盒检测小鼠血清NO浓度(按说明书要求进行操作)。

1.2.4 小鼠胃内容物残余量和炭末推进长度的测量: 采血后立即剖腹取出胃称质量(胃总质量), 用手术剪沿胃大弯剪开胃将胃容物排出

并用滤纸沾干净后称质量(胃净质量), 计算: 胃内容物残余量 = 胃总质量 - 胃净质量。分离小鼠肠系膜, 剪下幽门至回盲部的肠管, 置于托盘上, 轻轻将小肠摆成直线, 测量从幽门至炭末前沿的小肠内炭末长度。

统计学处理 应用SPSS16.0统计软件对数据进行统计分析, 两组间均数比较用 t 检验, 以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 小鼠胃内容物残余量 白花九里明低浓度和高浓度组的胃内容物残余量与正常对照组、新斯的明组比较差异无统计学意义($P > 0.05$), 新斯的明组的胃内容物残余量与正常对照组比较差异无统计学意义($P > 0.05$)(表1)。

2.2 小鼠小肠内炭末长度 白花九里明低浓度组的小肠内炭末长度与正常对照组比较差异无统计学意义($P > 0.05$), 白花九里明高浓度组和新斯的明组的小肠内炭末长度明显大于正常对照组、白花九里明低浓度组($P < 0.01$), 但白花九里明高浓度和新斯的明组的小肠内炭末长度差异无统计学意义($P > 0.05$)(表1)。

2.3 小鼠血清NO浓度 正常对照组、新斯的明组、白花九里明低浓度组的血清NO浓度两两比较差异无统计学意义($P > 0.05$); 白花九里明高浓度的血清NO浓度明显高于正常对照组、新斯的明组($P < 0.05$, $P < 0.01$), 但与白花九里明低浓度组比较差异无统计学意义($P > 0.05$)(表1)。

3 讨论

胃排空快慢能反映胃运动强弱, 而胃内容物残余量多与少又直接反映胃排空的慢与快; 食物在小肠内推进的快慢与小肠运动强弱有关, 而测量小肠炭末长度的长短又能间接反映食物在小肠内推进的快慢。胃肠的运动实质上就是胃肠平滑肌的收缩和舒张的机械性活动, 乙酰胆碱作用于胃肠平滑肌的M胆碱能受体使胃肠平滑肌运动增强, 胆碱酯酶能通过水解乙酰胆碱使胃肠平滑肌运动减弱; 新斯的明具有抑制胆碱酯酶活性作用, 使胃肠平滑肌运动增强; NO能引起血管平滑肌舒张^[7,8]。

本实验结果显示: 白花九里明低浓度和高浓度组、新斯的明组的胃内容物残余量与正常对照组差异无统计学意义, 提示白花

创新盘点 到目前为止, 国内外尚未发现关于白花九里明对消化道运动影响的文献报道。

应用要点 白花九里明在广西壮族民间常用于治疗产后流血和月经不调等病症, 本研究表明白花九里明能增强小肠动力效应, 如果能进一步研究表明其能促进小肠对营养物质消化吸收的话, 说明他对产后止血的同时也能加速产妇的身体康复作用, 有望成为广大产妇的一大良药。

■名词解释

白花九里明：为菊科植物，在广西的大部分地区均有分布，该药味苦淡、性微温，具有祛风除湿、活血调经、止血、利水等功效，为广西壮族民间历史悠久的药用，以水煎服治疗产后流血和月经不调，以内服外敷治疗风湿骨痛、跌打肿痛。

表 1 白花九里明提取液对小鼠胃肠运动和血清NO影响的比较 (n = 10, mean ± SD)

分组	剂量(mg/mL)	胃内容物残余量(g)	小肠内炭末长度(cm)	血清NO浓度(μmol/L)
正常对照组	-	0.22 ± 0.07	26.06 ± 1.32	52.18 ± 8.49
新斯的明组	0.5	0.16 ± 0.03	36.08 ± 1.52 ^b	43.48 ± 5.34
白花里明低浓度组	200.0	0.27 ± 0.04	28.13 ± 1.32 ^d	58.75 ± 4.36
白花里明高浓度组	400.0	0.30 ± 0.06	35.44 ± 2.19 ^{bf}	73.82 ± 8.77 ^{ad}

^aP<0.05, ^bP<0.01 vs 正常对照组; ^dP<0.01 vs 新斯的明组; ^fP<0.01 vs 白花里明低浓度组。NO：一氧化氮。

九里明和新斯的明对胃排空无明显影响；说明白花九里明和新斯的明不影响胃的正常运动功能。但是，从实验结果数值观察到：白花九里明的胃内容物残余量和血清NO浓度的数值比正常对照组大，并随着白花九里明浓度增加这些数值也增大，反映胃内容物残余量与血清NO浓度存在相关性的可能，这与 Rocha等^[9]报道的在生理状态下NO引起胃平滑肌松弛的观点一致。由于，胃内容物残余量说明胃平滑肌松弛而处于容受性舒张状态，这对食物在胃内存贮和食物在胃内消化提供有利条件，从侧面反映白花九里明有引起胃容受性舒张的倾向。本实验结果还显示：白花九里明高浓度组和新斯的明组的小肠内炭末长度明显大于正常对照组和白花九里明低浓度组，白花九里明高浓度组和新斯的明组的小肠内炭末长度差异无统计学意义，新斯的明组、白花九里明低浓度组的血清NO浓度与正常对照组比较差异无统计学意义；白花九里明高浓度组的血清NO浓度明显高于正常对照组、新斯的明组，但与白花九里明低浓度组比较差异无统计学意义；提示：新斯的明能增强小肠平滑肌运动，但不影响血清NO浓度；高浓度的白花九里明能增强小肠平滑肌运动，使血清NO浓度升高，其增强小肠平滑肌运动效果与新斯的明相当；说明：新斯的明增强小肠平滑肌运动不是通过影响血清NO浓度来实现的。生理状况下，小肠黏膜血流量占小肠供血总量的70%-80%，小肠黏膜血流量能提高小肠运动，NO能引起血管平滑肌舒张，促进小肠血管平滑肌舒张而增加血流量，提高小肠的新陈代谢和物质交换，及时为小肠提供收缩运动中所需要的营养物质和能量物质，如O₂、Ca²⁺、ATP等，并及时为小肠清除代谢产物，从而增强小肠运动功能，对小肠营养运输起调控作用^[8,10-13]。而白花九里

明又能提高血清NO浓度，由此推测：白花九里明可能通过增加小肠血流量促进小肠运动功能增强。

总之，食物的营养物质主要在小肠内进行消化吸收，小肠运动强弱与食物在小肠内的消化吸收多少有着密切关系^[8]，研究表明：白花九里明对胃运动功能无明显影响，能增强小肠的动力效应，其高浓度增强小肠运动作用与新斯的明效果相当，此增强作用可能是白花九里明通过提高血清NO浓度而增加小肠血流量来实现的。而白花九里明是否还能影响M胆碱能受体系统和胆碱酯酶活性、是否能增强小肠对营养物质的消化吸收功能，有待于今后的进一步研究。

4 参考文献

- 1 广西壮族自治区革命委员会卫生局. 广西本草选编. 上册. 南宁: 广西人民出版社, 1974: 924-925
- 2 贾敏如, 李星炜. 中国民族药志要. 北京: 中国医药科技出版社, 2005: 99
- 3 王杉, 青桂玲, 韦颖, 梁浩文, 王彩冰, 赵善民. 白花九里明提取液对小鼠出血时间、凝血时间和血小板数量的影响. 广东医学 2012; 33: 1228-1230
- 4 王杉, 青桂玲, 潘海涛, 韦菊柳, 王彩冰, 何显教, 赵善民. 白花九里明提取液对蟾蜍离体灌流蛙心收缩力和心率的影响. 中外医学研究 2012; 10: 3-4
- 5 青桂玲, 潘海涛, 韦菊柳, 韦颖, 梁浩文, 王杉, 赵善民, 何显教. 大头艾纳香提取液对小白鼠离体子宫收缩活动的影响. 右江民族医学院学报 2011; 33: 755-757
- 6 钟兴隆, 刘桂彪, 范琰华, 冯冬冬, 霍汉彬, 王彩冰. 壮药白花九里明提取液对小鼠心电图的影响. 右江民族医学院学报 2015; 37: 33-34
- 7 陈新谦, 金有豫, 汤光. 新编药理学. 第17版. 北京: 人民卫生出版社, 2011: 341-344
- 8 朱大年, 吴博威, 樊小力. 生理学. 第7版. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 21, 35-46
- 9 Rocha BS, Gago B, Barbosa RM, Cavaleiro C, Laranjinha J. Ethyl nitrite is produced in the human stomach from dietary nitrate and ethanol, releasing nitric oxide at physiological pH: potential impact on gastric motility. Free Radic Biol Med 2015; 82: 160-166 [PMID: 25645954]
- 10 Matheson PJ, Wilson MA, Garrison RN. Regulation of intestinal blood flow. J Surg Res

- 2000; 93: 182-196 [PMID: 10945962 DOI: 10.1006/jsre.2000.5862]
- 11 Wang YB, Liu J, Yang ZX. Effects of intestinal mucosal blood flow and motility on intestinal mucosa. *World J Gastroenterol* 2011; 17: 657-661 [PMID: 21350716 DOI: 10.3748/wjg.v17.i5.657]
- 12 Martin GR, Wallace JL. Gastrointestinal inflammation: a central component of mucosal defense and repair. *Exp Biol Med* (Maywood) 2006; 231: 130-137 [PMID: 16446488]
- 13 Fraser R, Vozzo R, Di Matteo AC, Boeckstaens G, Adachi K, Dent J, Tournadre JP. Endogenous nitric oxide modulates small intestinal nutrient transit and activity in healthy adult humans. *Scand J Gastroenterol* 2005; 40: 1290-1295 [PMID: 16334438 DOI: 10.1080/00365520510023710]

□ 同行评价
该文分析了白花九里明提取液对小鼠胃肠运动和血清NO浓度的影响, 对临床具有一定的参考意义。

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍



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

•消息•

《世界华人消化杂志》外文字符标准

本刊讯 本刊论文出现的外文字符应注意大小写、正斜体与上下角标。静脉注射iv, 肌肉注射im, 腹腔注射ip, 皮下注射sc, 脑室注射icv, 动脉注射ia, 口服po, 灌胃ig。s(秒)不能写成S, kg不能写成Kg, mL不能写成ML, lcpm(应写为1/min)÷E%(仪器效率)÷60 = Bq, pH不能写PH或P^H, *H. pylori*不能写成HP, T_{1/2}不能写成tl/2或T, V_{max}不能Vmax, μ不写为英文u。需排斜体的外文字, 用斜体表示。如生物学中拉丁学名的属名与种名, 包括亚属、亚种、变种。如幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*), *Ilex pubescens* Hook, et Arn. var. *glaber* Chang(命名者勿划横线); 常数*K*; 一些统计学符号(如样本数*n*, 均数mean, 标准差SD, *F*检验, *t*检验和概率*P*, 相关系数*r*); 化学名中标明取代位的元素、旋光性和构型符号(如*N*, *O*, *P*, *S*, *d*, *l*)如*n*-(normal, 正), *N*-(nitrogen, 氮), *o*-(ortho, 邻), *O*-(oxygen, 氧, 习惯不译), *d*-(dextro, 右旋), *p*-(para, 对), 例如*n*-butyl acetate(醋酸正丁酯), *N*-methylethanilide(*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)。拉丁字及缩写写*in vitro*, *in vivo*, *in situ*; *Ibid*, *et al*, *po*, *vs*; 用外文字母代表的物理量, 如*m*(质量), *V*(体积), *F*(力), *p*(压力), *W*(功), *v*(速度), *Q*(热量), *E*(电场强度), *S*(面积), *t*(时间), *z*(酶活性, kat), *t*(摄氏温度, °C), *D*(吸收剂量, Gy), *A*(放射性活度, Bq), *ρ*(密度, 体积质量, g/L), *c*(浓度, mol/L), *φ*(体积分数, mL/L), *w*(质量分数, mg/g), *b*(质量摩尔浓度, mol/g), *l*(长度), *b*(宽度), *h*(高度), *d*(厚度), *R*(半径), *D*(直径), *T*_{max}, *C*_{max}, *V*_d, *T*_{1/2} *CI*等。基因符号通常用小写斜体, 如*ras*, *c-myc*; 基因产物用大写正体, 如P16蛋白。

安胃汤影响大鼠胃溃疡恶性病变组织中P21ras和P53蛋白表达

吴德坤, 黄瑞诚, 郑景辉, 唐友明, 莫启章, 秦伟夫

□背景资料

胃溃疡是最为多发疾病之一, 如果在溃疡边缘黏膜出现了不同程度的非典型增生与肠化, 可能就意味着溃疡出现了恶性病变危险。安胃汤在治疗慢性萎缩性胃炎时所疗效显著, 在临床上广泛应用。据此, 我们尝试运用安胃汤治疗大鼠胃溃疡, 观察其对发生胃溃疡恶性病变组织的影响, 探讨安胃汤防止胃溃疡恶性病变的机制。

吴德坤, 郑景辉, 唐友明, 莫启章, 秦伟夫, 广西中医药大学附属瑞康医院 广西壮族自治区南宁市 530011

黄瑞诚, 广西中医药大学继续教育学院 广西壮族自治区南宁市 530001

吴德坤, 主要从事胃肠疾病的实验研究。

广西自然科学基金面上资助项目, No. 2014GXNSFAA118140
作者贡献分布: 课题设计由吴德坤与黄瑞诚完成; 吴德坤、黄瑞诚、郑景辉、唐友明、莫启章及秦伟夫参与研究过程; 吴德坤与黄瑞诚提供研究所需试剂; 数据分析由吴德坤与黄瑞诚完成; 论文写作由吴德坤完成。

通讯作者: 黄瑞诚, 讲师, 530001, 广西壮族自治区南宁市明秀东路179号, 广西中医药大学继续教育学院。

2990675070@qq.com

电话: 0771-3103605

收稿日期: 2015-03-06 修回日期: 2015-03-23

接受日期: 2015-04-08 在线出版日期: 2015-05-28

Effect of Anwei decoction on expression of P21ras and P53 in malignant ulcers in rats

De-Kun Wu, Rui-Cheng Huang, Jing-Hui Zheng, You-Ming Tang, Qi-Zhang Mo, Wei-Fu Qin

De-Kun Wu, Jing-Hui Zheng, You-Ming Tang, Qi-Zhang Mo, Wei-Fu Qin, Ruikang Hospital Affiliated to Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530011, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China
Rui-Cheng Huang, College of Continuing Education, Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530001, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China
Supported by: National Natural Science Foundation of Guangxi, No. 2014GXNSFAA118140

Correspondence to: Rui-Cheng Huang, Lecturer, College of Continuing Education, Guangxi University of Chinese Medicine, 179 Mingxiu East Road, Nanning 530001, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China. 2990675070@qq.com
Received: 2015-03-06 Revised: 2015-03-23
Accepted: 2015-04-08 Published online: 2015-05-28

Abstract

AIM: To investigate the effect of Anwei

decoction on P21ras and P53 protein expression in experimental malignant ulcers in a rat model.

METHODS: Seventy-two rats were randomly divided into a blank control group, a model control groups, high-, medium- and low-dose Anwei decoction group, and a Weifuchun group. Malignant ulcers were induced in rats by applying acetic acid to gastric mucosal surface. Immunohistochemistry was used for detection of P21ras and P53 protein expression.

RESULTS: Compared with the model control group, P21ras expression levels were significantly decreased in the Anwei decoction groups and Weifuchun group ($P < 0.05$). P21ras expression levels in ulcer tissue differed significantly between the medium Anwei decoction group and the Weifuchun group ($P < 0.05$). Compared with the model control group, P53 expression levels were significantly increased in the high-dose Anwei decoction group and Weifuchun group ($P < 0.05$). Obvious ulcer healing was noted in Anwei decoction groups.

CONCLUSION: Anwei decoction has a significant effect on the expression of P21ras and P53 in malignant ulcers in rats, and this may be one of mechanisms underlying the therapeutic effect of Anwei decoction against canceration of malignant ulcers.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

□同行评议者

沈克平, 主任医师, 上海中医药大学附属龙华医院; 马欣, 主任医师, 甘肃省人民医院 消化科

Key Words: Anwei decoction; Gastric ulcer; P21ras; P53

Wu DK, Huang RC, Zheng JH, Tang YM, Mo QZ, Qin WF. Effect of Anwei decoction on expression of P21ras and P53 in malignant ulcers in rats. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(15): 2420-2424 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2420.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i15.2420>

摘要

目的: 探究中药剂安胃汤对实验制作的胃溃疡恶性病变组织大鼠模型的P21ras和P53蛋白表达产生的影响。

方法: 本实验将72只大鼠按随机原则分成空白组、胃溃疡模型组、治疗组(分大、中、小剂量组)、对照组(胃复春), 模型制作采用胃黏膜表面局部投予乙酸方法, 完成大鼠胃溃疡模型, 免疫组织化学(SP)法检测P21ras和P53蛋白表达。

结果: 安胃汤治疗后的各组与胃复春组治疗后与病理组相比, 溃疡组织的P21ras表达量均明显增加, 差异存在统计学意义($P<0.05$); 安胃汤中剂量组的溃疡组织中P21ras表达量与胃复春组治疗后相比差异存在统计学意义($P<0.05$); 安胃汤中剂量与大剂量组溃疡组织中, P53表达与病理组比较差异存在统计学意义($P<0.05$); 安胃汤组的胃部溃疡面均出现明显愈合现象。

结论: 安胃汤对大鼠胃溃疡恶性病变组织中P21ras和P53表达有明显的调节作用, 可增强胃部溃疡组织的修复效率, 可能是安胃汤治疗胃溃疡恶性病变的主要机制之一。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 安胃汤; 胃溃疡; P21ras; P53

核心提示: 安胃汤在治疗慢性萎缩性胃炎时疗效显著, 在临床上广泛应用。本文在结合以往对安胃汤及胃溃疡的研究的基础上, 从动物模型和组织中的P21ras和明星分子P53与安胃汤对大鼠胃溃疡恶性病变表达的具有相关性发现他们可能是安胃汤治疗胃溃疡恶性病变可能机制之一。

吴德坤, 黄瑞诚, 郑景辉, 唐友明, 莫启章, 秦伟夫. 安胃汤影响大鼠胃溃疡恶性病变组织中P21ras和P53蛋白表达. *世界华人消化杂志* 2015; 23(15): 2420-2424 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2420.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i15.2420>

0 引言

胃溃疡是当前最常见的消化系统疾病之一, 由于现代生化节奏变快, 压力增大同时还伴随精神紧张, 造成胃溃疡的发病率显著增高。而且如果在溃疡边缘黏膜出现了不同程度的非典型增生与肠化, 可能意味着溃疡出现了恶性病变危险。安胃汤是出自全国名老中医林沛湘教授在治疗慢性萎缩性胃炎(chronic atrophic gastritis, CAG)时所使用的经验方^[1], 且疗效显著, 在临床上广泛应用。据此, 我们尝试运用安胃汤治疗大鼠胃溃疡, 观察其对发生胃溃疡恶性病变组织的影响, 探讨安胃汤防止胃溃疡恶性病变的机制。

1 材料和方法

1.1 材料 实验用清洁级健康♂ Wistar大鼠共72只, 全部为♂, 体质量 $150\text{ g}\pm 20\text{ g}$, 购自广西医科大学实验动物中心(合格证号SCXK桂2003-0001)。安胃汤为免煎中药颗粒, 由江苏天江制药厂生产, 主要成分: 半夏、黄连、干姜、乌药、丹参、百合、白芍、薏苡仁、炙甘草, 依照顺序构成比例13:5:5:7:15:20:10:5。胃复春片: 杭州胡余庆堂药业有限公司, 批号国药准字Z20040003。本实验所用水合氯醛和乙酸由国药集团化学试剂公司提供, 口服补液盐(oregon revised statutes, ORS)配方: 碳酸氢钠2.5 g、氯化钠3.5 g、氯化钾1.5 g、葡萄糖粉20 g, 添加纯水至1000 mL。P21ras、血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)和P53均为兔抗鼠单克隆抗体, 抗体与试剂盒均购自TAKARA生物技术公司。HM355S型石蜡切片机、TP1020生物组织自动脱水机、EGII40H石蜡包埋机购自德国美康(MICROM)公司; 冰冻切片机购自英国Thermo Electron Corporation公司; DU2640型紫外分光光度计购自德国Beckman公司; 3K220型高速低温离心机购自美国Sigma公司。

1.2 方法

1.2.1 动物及分组处理: 将实验用大鼠随机分成6组, 组别为A组(空白对照组)、B组(模型组)、C组(安胃汤大剂量组)、D组(安胃汤中剂量组)、E组(安胃汤小剂量组)、F组(胃复春对照组), 每组12只大鼠。查阅资料后设计, 除空白对照组可自由引用自来水外, 对其余组大鼠进行造模实验。大鼠术前12 h禁食, 自由服用

■研究前沿

我们对胃溃疡的研究目前还停留在针对具体机制探讨方面, 目前研究的热点已经从miRNA调节蛋白表达深入到长链非编码RNA(long non-coding RNA, lncRNA)发挥的调控表达作用。针对安胃汤的治疗效果及其具体机制, 我们还需要继续探讨。所以我们以后得研究总店还需从药物影响的miRNA表达, 在再对蛋白质的表达发挥调控作用。

■相关报道

针对安胃汤的疗效研究, 早期研究发现, 安胃汤能够有效的治疗胃溃疡, 并且可以预防胃溃疡网恶性疾病甚至癌变的风险。当前的研究大多是从mRNA水平展开, 如针对慢性萎缩性胃炎大鼠模型的研究发现, 安胃汤治疗慢性胃炎的一个可能途径就是通过增加胃黏膜GATA-4、GATA-5、GATA-6 mRNA的表达而起作用。

创新点

针对安胃汤的研究已经很多, 大多还是在治疗胃溃疡的效果, 以及使用方法层面, 但是本文则尝试去探究安胃汤在治疗胃溃疡及溃疡的恶性病变时, 是否可以挖掘出分子层面的变化, 所以我们就从被人们称作明星分子的P21ras蛋白及P53蛋白出发, 探究安胃汤作用的分子机制, 这是本文与众不同的出发点。

应用要点

本文中采用的建造大鼠胃溃疡模型的方法可以被大家所应用, 具有建模周期短、经济节约的特点。同时, 本文对免疫组织化学的结果进行统计的方法, 也具有代表性, 从Shimizu所阐述的免疫组织化学的阴性及阳性结果统计而来, 将免疫组织化学结果分作4个等级, 再根据判断结果进行统计分析, 易用并且直观, 也能反映出蛋白水平及分布。

表 1 安胃汤对大鼠胃溃疡的影响 (n = 10, mean ± SD)

分组	溃疡指数(mean ± SD)	溃疡抑制率(%)
空白对照组	-	-
模型组	9.43 ± 2.64	-
安胃汤大剂量组	3.23 ± 2.08 ^b	65.32
安胃汤中剂量组	4.98 ± 1.65 ^a	55.68
安胃汤小剂量组	6.32 ± 1.01	36.71
胃复春对照组	4.32 ± 0.56 ^a	55.78

^aP<0.05, ^bP<0.01 vs 模型组。

ORS, 10%水合氯醛(3.5 mL/kg体重)肌肉注射麻醉, 用0.5%密度的碘伏对大鼠的腹部皮肤消毒, 沿着左肋下缘行开腹, 将胃轻轻取出。然后用具备圆环的胃溃疡制备镊子牢固夹住距幽门部约3 mm的胃体部区域。在已经夹闭的胃腔内缓慢注入0.02 mL 60 mL/L乙酸和0.18 mL 矿物油, 在注射完成45 s后从胃部吸出剩余乙酸, 再2 mL生理盐水注入胃腔内, 约1 min后吸出。将胃轻轻复位, 逐层缝合腹部切口。注意术中操作全部无菌。手术12 h后大鼠可以进食, 自由服用适量ORS。12 h后即可正常进食。18 d随机抽取其中两只动物检查, 经病理检查确诊造模成功^[2]。于造模成功后1 wk开始实验, A、B组每日用4 mL纯净水灌胃; C组每日使用安胃汤17.1 g/mL药液, 按0.01 mL/g灌胃; D组每日使用安胃汤8.55 g/mL药液, 按0.01 mL/g灌胃; E组每日使用安胃汤4.275 g/mL药液, 按0.01 mL/g灌胃; F组每日使用胃复春5/6片配成4 mL悬浊液按0.01 mL灌胃, 该过程持续30 d。

1.2.2 标本采集及检测: (1)操作前动物禁食24 h剖腹取出胃, 距贲门和幽门约1.5 cm离断后取出全胃, 沿胃大弯将胃剪开, 使用生理盐水将胃黏膜部冲洗干净, 先观察整个胃溃疡状态及溃疡面积, 再仔细取出溃疡部, 组织块大小定为0.5 cm×0.5 cm, 用生理盐水冲洗干净后, 用10%多聚甲醛固定, 制作成切片备用; (2)将浸泡10 min作用的组织取出置于光镜下铺展开, 观察胃黏膜的组织学变化, 统计溃疡指数和溃疡率参照Guth标准, 按溃疡面积活动大小计分: 每3个点状溃疡(出血性糜烂小点或者黏膜缺损<1 mm, 此处为点状溃疡)计1分; 条状出血: 使用游标卡尺精确测量溃疡的最大长径和完全垂直于最大长径的最大宽径, 然后根据测量结果的二者乘积计分—规则为溃疡指数

宽为1 mm者每mm长为1分; 2 mm宽者每mm长为2分; 3 mm宽者每mm长为3分。溃疡抑制率的计算: 溃疡抑制率(%) = (平均模型组溃疡指数-平均实验组溃疡指数)/平均模型组溃疡指数×100%; (3)使用实验室常用方法进行标本的石蜡包埋固定, 4 μm厚度连续切片, 继续进行免疫组织化学染色。染色方法主要采用链霉素抗生素-过氧化物酶法(SP)。具体操作步骤参照免疫组织化学说明书, 抗原修复方法采用微波修复。

1.2.3 结果观察: 观察免疫组织化学染色后结果, 阳性反应物主要表现是细胞浆出现棕黄色颗粒。结果判定时在每例切片随机选取5个高倍视野观察^[3]。将染色强度分为4个等级: (1)阴性(-): 细胞无着色或阳性细胞数<5%; (2)弱阳性(+): 细胞轻度着色可呈淡黄色, 阳性细胞数在5%-25%之间; (3)中度阳性(++): 可观察到细胞着色后呈黄色, 阳性细胞数在26%-50%之间; (4)强阳性(+++): 可以观察到细胞着色明显, 并且呈棕黄色, 阳性细胞数>50%。同时我们将阳性和弱阳性细胞数合计为阴性细胞数总和, 阳性和强阳性细胞数合计为阳性细胞总数, 具体判断标准根据Shimizu法改良而成^[4]。

统计学处理 所有计量数据均以mean±SD表示, 并采用SPSS17.0检验分析差异, 均数差异性比较采用单因素方差分析, 多样本比较采用 χ^2 检验。P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 观察给药后溃疡形态 在光镜下用肉眼观察溃疡形态, 可以观察到各给药组模型出现不同程度的溃疡愈合, 可见溃疡平坦, 溃疡底部有类似肉芽组织的类似物出现(图1A), 而病理模型组可观察到典型的圆形或椭圆形火山口样溃疡, 向中部凹陷, 并且在溃疡底部覆盖有灰白色的炎症坏死渗出物(图1B)。均能良好的减少乙酸所致溃疡面积的是安胃汤组和胃复春对照组, 同时还可以观察到, 安胃汤组溃疡深度及出现的胃穿孔状况明显比病理模型组轻, 与空白对照组比较差异有统计学意义(P<0.05), 因此安胃汤在治疗胃溃疡方面具有明显疗效。实验结果如表1。

2.2 P21ras和P53蛋白在大鼠不同分组中的表达 通过对不同组实验大鼠的免疫组织化学技术染色, 观察阳性及阴性样本个数, 并且进行 χ^2

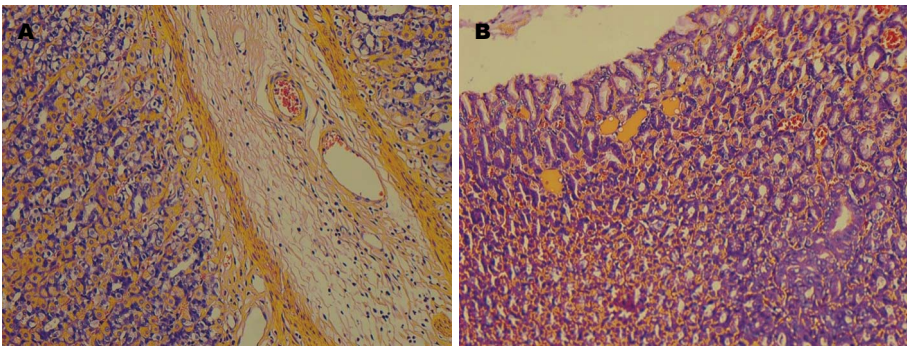


图 1 大鼠胃溃疡模型免疫组织化学染色(SP × 400). A: 在使用安胃汤后, 胃溃疡出现愈合趋势, 底部较为平坦, 有类似肉芽形态出现; B: 病理模型组的恶性病变组织形似火山口, 并且向中部凹陷, 图中灰白色的为炎性渗出物.

名词解释
P21ras蛋白: 是一种膜结合型的GTP/GDP结合蛋白, 由*Ras*基因进行编码. 生长因子与受体酪氨酸激酶结合后可引起P21ras的激活, 这是一条普遍存在的信号传导通路; Shimizu法: 是通过免疫组织化学结果的颜色来将结果分作4个等级, 再根据判断结果急性统计分析, 解决了免疫组织化学结果统计分析的问题.

表 2 安胃汤对大鼠胃溃疡恶性病变模型中P21ras蛋白表达的影响 (*n* = 10)

分组	P21ras		χ^2 值	<i>P</i> 值
	阳性	阴性		
空白对照组	1	9	15.324	0.000
模型组	9	1	6.235	0.012
安胃汤大剂量组	3	7	28.539	0.025 ^a
安胃汤中剂量组	4	6	5.278	0.016 ^a
安胃汤小剂量组	4	6	18.367	0.296
胃复春对照组	6	4	10.471	0.009 ^b

^a*P* < 0.05, ^b*P* < 0.01 vs 模型组.

表 3 安胃汤对大鼠胃溃疡癌变模型中P53蛋白表达的影响 (*n* = 10)

分组	P53		χ^2 值	<i>P</i> 值
	阳性	阴性		
空白对照组	9	1	10.224	0.000
模型组	2	8	13.682	0.031
安胃汤大剂量组	1	9	2.879	0.024 ^a
安胃汤中剂量组	3	7	12.357	0.325
安胃汤小剂量组	4	6	4.126	0.044
胃复春对照组	3	7	17.447	0.016 ^a

^a*P* < 0.05 vs 模型组.

检验. 结果显示安胃汤组的P21ras阳性率较病理模型组低, 且P53较病理模型组高; 随着安胃汤剂量的增加, 与胃复春对照组相比P21ras和P53的阳性率也是不断改变的, 具体如表2, 3.

3 讨论

胃癌是目前我国最常见的恶性肿瘤之一, 胃部的溃疡性病变属于多发的胃黏膜病变, 正确区分良恶性胃溃疡以及寻找具有高特异性和敏感性的肿瘤标志物, 用来更早的检测以预示早

期胃癌是人们一直关心的问题. 胃癌的发生是一个复杂的、多因素的、多阶段的过程, 包括原癌基因的激活, 基因抑癌作用的减弱都是肿瘤形成的重要分子基础. 以往的研究中, 针对安胃汤的疗效研究, 大多是从mRNA水平展开, 如韦维等^[5]针对CAG大鼠模型的研究发现, 安胃汤治疗慢性胃炎的一个可能途径就是通过增加胃黏膜GATA-4、GATA-5、GATA-6 mRNA的表达而起作用. 而本实验则采用免疫组织化学染色的方法, 直接在大鼠模型为胃部

□ 同行评价

本实验尝试去探究安胃汤在治疗胃溃疡及溃疡的恶性病变时, 是否可以挖掘出分子层面的变化观察了安胃汤对模型胃溃疡的作用及P21、P53表达的影响, 采用并且制作的了大鼠的胃溃疡模型, 并且发生了胃溃疡的恶性病变, 在造模方面的方法值得大家借鉴与参考. 整体评价本实验有一定意义.

溃疡及癌变组织中检测P21ras和P53蛋白的改变, 而蛋白的表达改变与胃部病变更具有直接关系.

P21ras蛋白是一种膜结合型的GTP/GDP结合蛋白, 由*Ras*基因进行编码. 生长因子与受体酪氨酸激酶结合后可引起P21ras的激活, 这是一条普遍存在的信号传导通路. 在*Ras*基因发生突变时, 其蛋白结构也会发生改变, 引发其GTP酶的水解能力降低, 造成P21ras蛋白出现持续活化状态, 不停的将信号传入细胞, 使细胞源源不断的进行增殖或癌变. 已有研究^[6,7]表明, 大鼠血管平滑肌细胞出现的增殖与P21ras也有密切关系. 本研究表明, 在大鼠胃溃疡组织模型中P21ras蛋白的表达的确受到安胃汤的影响, 即安胃汤剂量在一定范围内增加, P21ras的表达是降低的^[8].

我们早已开展了针对*p53*基因的各种研究, *p53*基因全长约20 kb, 位于人类17号染色体短臂17p13.1, 由10个内含子和11个外显子以及两侧序列组成^[9]. 抑癌基因*p53*的表达产生P53蛋白, 并且该基因在胃癌中表达率在50%-55%^[10]. 已有研究^[11]发现, 监控P53蛋白的表达, 可以预测癌症的发展及发生. P53蛋白的表达量和肿瘤分期及肿瘤的恶性程度密切相关, 本实验中则发现随着安胃汤的试用, P53蛋白表达量在明显增加^[12], 与前期同行的实验结果相符, 并且表达随着药物剂量的改变而发生变化^[13].

本实验通过对临床常用治疗胃溃疡药物安胃汤的研究^[14], 通过制作大鼠胃溃疡模型, 发现安胃汤治疗胃溃疡的一个潜在机制, 即是通过调节P21ras和P53蛋白的表达, 调节溃疡的愈合^[15]. 我们推测安胃汤可能是降低P21ras蛋白的表达^[16], 降低*p53*基因的突变率, 从而促进溃疡的愈合, 提高溃疡的愈合量.

4 参考文献

1 林寿宁. 中医临床家 - 林沛湘. 北京: 中国中医药出

版社, 2001: 99

- 才丽平, 蒋宁, 曲怡, 林庶如, 韩荣春, 王浩, 郑红新. 胃粘膜表面局部授予乙酸制备大鼠胃溃疡模型的方法. 解剖科学进展 2011; 17: 8-11
- 王文勇, 黄晓峰, 王映梅, 赵一岭, 马福成, 王伯云. 免疫组织化学技术标准化的探讨. 细胞与分子免疫学杂志 2014: 927-929
- Shimizu M, Saitoh Y, Itoh H. Immunohistochemical staining of Ha-ras oncogene product in normal, benign, and malignant human pancreatic tissues. *Hum Pathol* 1990; 21: 607-612 [PMID: 2161789 DOI: 10.1016/S0046-8177(96)90006-4]
- 韦维, 林寿宁, 朱永苹, 陈洋. 安胃汤对慢性萎缩性胃炎模型大鼠GATA-4、GATA-5、GATA-6 mRNA表达的影响. 湖南中医杂志 2014; 30: 116-117
- 侯慧芳, 刘国庆, 王永玲, 孙银平, 郭勇, 辛伐他汀对大鼠血管平滑肌细胞增殖及FGFR1与p21ras表达的干预作用. 实用医学杂志 2012; 28: 367-369
- 朱蓓蓓, 王永玲, 李彦, 孙银平. 川芎嗪对大鼠血管平滑肌细胞增殖及EGFR1与p21ras表达的干预作用. 时珍国医国药 2013; 24: 2877-2878
- 刘彩双, 张志勇, 项薇薇. SIAH2、HIF-1 α 和P21ras与恶性肿瘤关系的研究进展. 临床和实验医学杂志 2014; 13: 150-154
- 张凤艳, 张金子, 邹树彪, 程志芬, 才勇, 玄延花. 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; 27: 586-589
- 陆晓峰, 陈刚. 胃癌组织中PCNA、COX-2、p53及EGFR的表达及其与预后的关系. 山东医药 2012; 52: 39-41
- 秦占川, 安俊江, 睦彩玲, 刘玉玲, 王素婷. COX-2、P53在胃癌组织中表达的意义. 临床合理用药杂志 2014; 34: 103-104
- 陈军, 高琦, 史媛, 李启驹, 成志刚, 徐明, 叶辉, 张言, 赵斌. SENP1和P53在胃癌中的表达及其意义. 外科理论与实践 2012; 17: 659-663
- Saxena A, Shukla SK, Prasad KN, Ghoshal UC. Analysis of p53, K-ras gene mutation & *Helicobacter pylori* infection in patients with gastric cancer & peptic ulcer disease at a tertiary care hospital in north India. *Indian J Med Res* 2012; 136: 664-670 [PMID: 23168708]
- 曹玉, 张红梅, 贾飞飞, 李蕾, 翟晴晴, 季万胜. 5-FU对人胃癌细胞系p53 β 表达影响生物学意义探讨. 中华肿瘤防治杂志 2014; 21: 352-355
- 韦维, 林寿宁, 朱永苹. 安胃汤对慢性萎缩性胃炎模型大鼠肠三叶因子基因表达的影响. 中国实验方剂学杂志 2011; 17: 159-162
- Hasegawa M, Ishiguro K, Ando T, Goto H. Geranylgeranylacetone attenuates cisplatin-induced reductions in cell viability by suppressing the elevation of intracellular p53 content without heat shock protein induction. *Nagoya J Med Sci* 2012; 74: 123-131 [PMID: 22515118]

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍



优质护理对改善食管癌患者放疗后生活质量的临床效果

毛火娇

毛火娇, 杭州市肿瘤医院放疗二病区 浙江省杭州市 310008

毛火娇, 护师, 主要从事肿瘤放疗的研究。

作者贡献分布: 本文主要由毛火娇写作完成。

通讯作者: 毛火娇, 护师, 310008, 浙江省杭州市上城区严官巷34号, 杭州市肿瘤医院放疗二病区. maohuojiao@163.com

收稿日期: 2014-09-30 修回日期: 2014-11-14

接受日期: 2014-11-19 在线出版日期: 2015-05-28

Quality nursing improves quality of life in patients with esophageal cancer after radiotherapy

Huo-Jiao Mao

Huo-Jiao Mao, Ward II, Department of Radiotherapy, Hangzhou Cancer Hospital, Hangzhou 310008, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Huo-Jiao Mao, Ward II, Department of Radiotherapy, Hangzhou Cancer Hospital, 34 Yanguan Road, Shangcheng District, Hangzhou 310008, Zhejiang Province, China. maohuojiao@163.com

Received: 2014-09-30 Revised: 2014-11-14

Accepted: 2014-11-19 Published online: 2015-05-28

Abstract

AIM: To analyze the effect of quality nursing on the quality of life in patients with esophageal cancer after radiotherapy.

METHODS: Eighty-seven patients with esophageal cancer treated at our hospital from April 2011 to March 2012 were included in a treatment group, and 66 patients with esophageal cancer treated at our hospital from April 2010 to March 2011 were included in a control group. Both groups received 3D conformal radiation therapy and routine nursing. The treatment group additionally

received quality nursing. Clinical effects were observed and compared for the two groups.

RESULTS: The role function, emotion function, physical function, cognitive function and social function scores after therapy were significantly higher in the treatment group than in the control group ($t = 6.594, 5.393, 8.699, 4.685, 7.493, P < 0.05$ for all). The rates of nausea vomiting, insomnia and fatigue were significantly lower in the treatment group than in the control group ($\chi^2 = 4.678, 5.421, 6.773, P < 0.05$ for all).

CONCLUSION: Quality nursing improves the quality of life in patients with esophageal cancer after radiotherapy.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Esophageal cancer; Radiotherapy; Quality nursing; Quality of life

Mao HJ. Quality nursing improves quality of life in patients with esophageal cancer after radiotherapy. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(15): 2425-2429
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2425.asp>
DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i15.2425>

摘要

目的: 分析优质护理对改善食管癌患者放疗后生活质量的临床效果。

方法: 选取2011-04/2012-03杭州肿瘤医院收治的食管癌患者87例作为观察组, 选取2010-04/2011-03杭州市肿瘤医院收治的食管癌患者66例作为对照组, 均给予三维适形

□背景资料
食管癌为常见消化系肿瘤, 放射治疗为常用治疗方法, 虽然效果明显, 但也有一定不良反应, 加重患者生理和心理负担。

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

□ 研究前沿

放射治疗为食管癌常用治疗方法,虽然效果明显,但可增加患者生理和心理负担,因此如何降低患者放疗时生理和心理负担为临床急需解决的问题。

或强调放射治疗及放疗一般护理,而观察组再给予优质护理,观察护理效果。

结果:放疗后两组患者间角色功能,情绪功能,躯体功能,认知功能及社会功能评分均有所下降,而观察组放疗后这些功能评分显著性高于对照组($t = 6.594, 5.393, 8.699, 4.685, 7.493$, 均 $P < 0.05$)。放疗后观察组恶心呕吐,失眠,乏力发生率低于对照组,且差异具有统计学意义($\chi^2 = 4.678, 5.421, 6.773$, 均 $P < 0.05$)。

结论:优质护理对改善食管癌患者放疗后生活质量的临床效果满意,可显著提高食管癌患者放疗后生活质量,降低放疗后不良反应发生率及提高对护理质量的满意率。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词:食管癌;放疗;优质护理;生活质量

核心提示:优质护理对改善食管癌患者放疗后生活质量的临床效果满意,可显著提高食管癌患者放疗后生活质量,降低放疗后不良反应发生率及提高对护理质量的满意率。

毛火娇. 优质护理对改善食管癌患者放疗后生活质量的临床效果. 世界华人消化杂志 2015; 23(15): 2425-2429 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2425.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i15.2425>

0 引言

食管癌为常见消化系统肿瘤,全世界每年死于食管癌患者多达30万例,我国每年死于食管癌患者也多达15万例。临床研究^[1]表明影响食管癌发病因素较复杂,主要为真菌感染,某些必要维生素及微量元素缺乏,烟酒刺激,亚硝胺刺激及遗传因素等。食管癌患者主要临床表现为进行性咽下困难,这对患者生活质量造成了巨大影响。放射治疗(放疗)为治疗食管癌主要方法,他在控制癌细胞生长及扩散方面具有明显效果,但他对患者也可造成较多不利影响,如患者可产生恶心呕吐等不良生理反应,紧张焦虑等不良心理反应^[2,3]。总之,食管癌患者放疗后生活质量将明显降低。因此需对食管癌患者放疗后给予高质量的护理,以提高其生活质量。本文对杭州肿瘤医院2011-04/2012-03收治的食管癌患者放疗后给予优质护理服务,取得

满意效果,现报道如下。

1 材料和方法

1.1 材料 选取2011-04/2012-03杭州市肿瘤医院收治的食管癌患者87例作为观察组,选取2010-04/2011-03杭州市肿瘤医院收治的食管癌患者66例作为对照组,两组患者临床检查,病理学检查确诊为食管癌,排除合并其他严重心、肺及肝等疾病患者,有肿瘤史,放化疗史患者,无法进行放疗患者及未签署知情同意书患者。对照组66例患者中男43例,女23例,年龄21-73岁,平均年龄54.3岁±4.3岁,鳞癌41例、腺癌23例,其他2例;上段食管癌患者9例、中段患者34例、下段患者23例;I期8例、II期14例、III期19例、IV期25例;观察组87例患者中男57例,女30例,年龄21-73岁,平均年龄55.1岁±4.5岁,鳞癌53例、腺癌31例,其他3例;上段食管癌患者11例、中段患者46例、下段患者30例;I期10例、II期16例、III期25例、IV期36例。两组患者在平均年龄,食管癌部位及临床分期等方面差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性(表1)。本研究经杭州市肿瘤医院伦理委员会批准同意实施。

1.2 方法

1.2.1 放射治疗:两组患者均给予三维适形或强调放射治疗:患者在计算机断层扫描(computed tomography, CT)模拟机下定位,扫描层厚为3 mm,并将图像经网络传至治疗计划系统;在治疗系统上对靶区进行勾画,将原发肿瘤大小定为肿瘤靶区(gross tumor volume, GTV),将GTV区周围各扩大5 cm定为临床靶区(clinical target volume, CTV)1, CTV1区加上淋巴引流区定位CTV2区,将CTV2区周围各扩大0.5 cm定位计划靶区(planning target volume, PTV)2; 200 cGy/次, 1次/d, 5次/wk, 总剂量6000 cGy^[4,5]。

1.2.2 护理:两组患者均给予食管癌放疗一般护理,而观察组患者再给予优质护理,主要有良好医疗环境的营造,全程健康教育,个性化心理护理及针对性饮食护理等。

良好医疗环境的营造。患者入院后全面评估患者各项生命体征,并制定放疗方案;成立治疗小组对患者进行个性化治疗和护理,小组中护理人员需面带微笑,端庄大方,以良好的护理态度服务患者^[6];保持病房干净,整洁及通风,以增加患者放疗后生理舒适度;食管癌患

□ 相关报道

临床研究表明影响食管癌发病因素较复杂,主要为真菌感染,某些必要维生素及微量元素缺乏,烟酒刺激,亚硝胺刺激及遗传因素等,而且食管癌放疗期间其生理和心理状态将大受影响。

者放疗后个人形象将大打折扣,因此需给患者留有个人隐私空间,使患者减少不必要的紧张焦虑情绪。

全程健康教育.食管癌患者入住病房后,责任护士需热心接待,向其介绍病房环境,作息时间及各护理人员,这样可尽快消除患者陌生感,使患者尽快融入病房和治疗气氛,同时也促使患者从健康人到患者的角色转变,使患者以积极的心态面对治疗^[7];主治医生在评估患者病情并制定放疗方案后,护理人员需向患者详细介绍放疗方案,治疗目的及治疗效果,同时也向患者说明放疗后不良反应,使患者对这些不良做好心理准备及准备好应对措施;同时护理人员也需认真,耐心解答患者所提各种问题,如放疗剂量的选择,放疗程序及疗程等^[8]。

个性化心理护理.患者在确诊食管癌后心理难免出现消极,焦虑等不良情绪,因此护理人员需经常与患者沟通,向其介绍食管癌的发病原因及放疗方法,同时向患者介绍成功案例,并鼓励和支持患者,使其以更积极的心态面对放疗,生理反应及心理反应;在放疗前患者心理难免再次出现更强烈的波动,甚至可能产生消极,逃避等反应,因此护理人员需对患者进行心理辅导,向其说明放疗程序,并鼓励患者积极面对治疗;放疗前后指导患者进行听音乐,阅读及看电视等活动,以转移对放疗的注意力,减轻患者心理负担。

针对性饮食护理.根据患者病情及放疗方案,护理人员需为患者制定针对性的饮食方案,叮嘱患者严格控制饮食,鼓励患者多摄入高蛋白,高热量及高维生素的食物,以增强患者体质。

1.2.3 效果评价:采用生活质量量表C30(QLQ-C30)对两组患者生活质量进行评价^[9],主要内容有情感功能,躯体功能,社会功能等;并对患者恶心呕吐,便秘,疼痛等不良反应进行统计;评价时间为开始放疗前1 d及放疗结束后1 mo。同时对护理质量进行评价,出院前护理人员向患者发放自拟护理质量评价表,患者认可90%以上条目则为满意,患者认可75%-90%条目则为基本满意,患者人体60%-74%条目则为一般,患者认可条目不超过60%则为不满意,总满意率=(满意+基本满意+一般)/总例数×100%。

统计学处理 采用SPSS13.0进行统计分析,

计量资料采用 t 检验,计数资料采用 χ^2 检验,用 $P<0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者放疗前后功能评价比较 放疗前两组患者间角色功能,情绪功能,躯体功能,认知功能及社会功能评分差异无统计学意义($P>0.05$),放疗后两组患者这些功能均有所下降,而观察组放疗后这些功能评分显著性高于对照组($P<0.05$)(表2)。

2.2 两组患者放疗前后症状比较 放疗前两组患者各不良反应发生率差异无统计学意义($P>0.05$),放疗后观察组恶心呕吐,失眠,乏力发生率低于对照组,且差异具有统计学意义($P<0.05$)(表3)。

2.3 两组患者对护理质量评价 对照组总满意率为81.8%,观察组总满意率为93.1%,观察组总满意率高于对照组,且差异具有统计学意义($P<0.05$)(表4)。

3 讨论

食管癌为严重影响人类健康的消化系统肿瘤,而且一般来说食管癌患者早期临床表现并不明显,因此有相当一部分患者在食管癌确诊时就已经到了晚期,晚期食管癌主要特点就是癌细胞向远处及周围组织转移,因此对于晚期食管癌患者来说手术治疗已起不到明显效果^[10-12],放射治疗已成为首选方法。虽然放射治疗在控制癌细胞增殖及扩散方面具有明显效果,但他的不良反应也非常明显,放射治疗采用物理射线照射,他对细胞的选择无目的性,不仅可选择癌细胞,也可选择正常细胞,因此放疗时也可对周围产生较大损伤,如损伤食管黏膜,从而导致患者进食困难^[13,14],而且放疗也可导致患者恶心呕吐等并发症,影响患者生活质量,因此需对患者进行有针对性的高质量护理以提高生活质量^[15]。

本文对杭州市肿瘤医院收治的食管癌患者均进行放疗,对照组患者放疗后给予常规护理,而观察组放疗后给予高质量的优质护理服务,主要有改善医疗环境,对患者进行全程教育,给予患者个性化的心理护理及饮食护理,改善医疗环境可使患者尽快融入治疗环境,最大程度的消除陌生感;全程教育可使患者对食管癌及治疗有更深入的了解,并对治疗方案及

创新亮点

本文分析了优质护理在改善食管癌患者放疗时生理和心理状态的作用,并为临床护理提供一定的依据。

应用要点

本文为食管癌患者放疗时的护理提供一定依据。

■名词解释

优质护理：为一种高质量护理，可根据患者需求来提供相关护理。

表 1 两组患者一般资料比较

分组	n	性别(男/女)	年龄(岁)	类型(n)			部位(n)			临床分期(n)			
				鳞癌	腺癌	其他	上段	中段	下段	I 期	II 期	III 期	IV 期
对照组	66	43/23	54.3±4.3	41	23	2	9	34	23	8	14	19	25
观察组	87	57/30	55.1±4.5	53	31	3	11	46	30	10	16	25	36
统计值		$\chi^2 = 0.002$	$t = 0.736$	$\chi^2 = 0.035$			$\chi^2 = 0.043$			$\chi^2 = 0.280$			
P 值		0.962	0.881	0.982			0.979			0.964			

表 2 两组患者放疗前后功能评价比较 (mean±SD, 分)

分组	n	角色		情绪		躯体		认知		社会	
		放疗前	放疗后	放疗前	放疗后	放疗前	放疗后	放疗前	放疗后	放疗前	放疗后
对照组	66	79.5±8.3	61.4±7.4	71.3±7.5	61.2±6.6	81.2±8.4	65.6±6.3	86.5±9.8	77.1±8.8	84.3±8.7	71.6±7.9
观察组	87	77.9±8.1	69.2±7.7	73.1±7.7	66.8±6.8	83.2±8.9	72.6±6.9	84.7±9.1	81.2±8.4	83.1±8.8	78.4±7.5
t 值		0.831	6.594	0.881	5.393	0.651	8.699	0.581	4.685	0.688	7.493
P 值		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

表 3 两组患者放疗前后症状比较 n(%)

分组	n	恶心呕吐		失眠		便秘		疼痛		乏力		腹泻	
		放疗前	放疗后	放疗前	放疗后	放疗前	放疗后	放疗前	放疗后	放疗前	放疗后	放疗前	放疗后
对照组	66	0(0.0)	7(10.6)	2(3.0)	6(9.1)	1(1.5)	1(1.5)	0(0.0)	2(3.0)	2(3.0)	7(10.6)	1(1.5)	1(1.5)
观察组	87	1(1.1)	2(2.3)	3(3.4)	1(1.1)	0(0.0)	2(2.3)	0(0.0)	3(3.4)	3(3.4)	1(1.1)	2(2.3)	1(1.1)
χ^2 值	-	0.764	4.678	0.021	5.421	1.327	0.120	-	0.021	0.021	6.773	0.120	0.039
P 值	-	0.382	0.031	0.885	0.020	0.249	0.729	-	0.885	0.885	0.009	0.729	0.844

表 4 两组患者对护理质量评价 n(%)

分组	n	满意	基本满意	一般	不满意	总满意率(%)
对照组	66	20(30.3)	24(36.4)	10(15.2)	12(18.2)	81.8
观察组	87	47(54.0)	21(24.1)	13(14.9)	6(6.9)	93.1
χ^2 值						4.604
P 值						<0.05

过程有大致认识,从而在最大程度上减轻对放疗的恐惧感;心理护理可减轻患者心理护理,一般来说放疗后患者形象将大打折扣,这将给患者带来极大的心理压力,因此通过心理护理可有效减轻患者压力,使其轻松面对放疗;饮食护理可改善患者体质,补充患者体力,使其以更好的生理状态面对放疗。

在本文中两组患者治疗后角色、躯体、认知及情绪等功能评分有所下降,但观察组患者治疗后这些评分显著性高于对照组,而且观

察组患者放疗后恶心呕吐,乏力等并发症发生率显著性低于对照组,这说明有针对性的护理可降低放疗后并发症发生率.对护理质量评价中观察组患者对护理质量总满意率高达 93.1%,显著性高于对照组的 81.8%。这些结果均可说明优质护理效果显著。

总之,优质护理对改善食管癌患者放疗后生活质量的临床效果满意,可显著提高食管癌患者放疗后生活质量,降低放疗后不良反应发生率及提高对护理质量的满意率。同

时本文也建议优质护理在临床治疗和护理中推广应用。

4 参考文献

- 1 Fu WH, Wang LH, Zhou ZM, Dai JR, Hu YM, Zhao LJ. Comparison of conformal and intensity-modulated techniques for simultaneous integrated boost radiotherapy of upper esophageal carcinoma. *World J Gastroenterol* 2004; 10: 1098-1102 [PMID: 15069706]
- 2 周晓梅, 倪杰, 陆雁. 临床心理护理程序对食管癌放射治疗患者生活质量的影响. *中华护理杂志* 2012; 47: 1028-1031
- 3 郑珊红, 刘春燕, 张爱华. 舒适护理对提高恶性肿瘤患者生活质量的研究. *中国实用护理杂志* 2009; 25: 1-3
- 4 吕亚娟, 张建东, 刘振. 放射治疗对食管癌患者生活质量的影响. *山东医药* 2013; 53: 34-36
- 5 丁锦霞, 徐学云, 陶光州, 尤振兵, 朱卫国, 胡水清, 甘雅娴. 医护一体化护理对食管癌放化疗患者生活质量的影响. *中华现代护理杂志* 2013; 19: 1882-1884
- 6 文红英, 胡定伟. 护理干预对食管癌患者治疗依从性及生活质量的影响. *齐鲁护理杂志* 2010; 16: 13-14
- 7 秦存玲. 系统化全程护理干预对食管癌患者术后生活质量的影响. *国际护理学杂志* 2010; 29: 14-18
- 8 苏勤. 人性化护理对食管癌放疗患者生活质量的影响. *中国医药导报* 2012; 9: 136-137
- 9 孙叶琴, 陶彩, 宛晶晶, 唐赟, 朱慧娟, 徐双妹. 个性化心理护理对老年食管癌患者手术后的生活质量影响分析. *皖南医学院学报* 2014; 33: 184-187
- 10 曹秀峰. 食管癌新辅助放化疗对手术及生存率的影响. *世界华人消化杂志* 2010; 18: 2511-2513
- 11 张清琴, 崔艳慧, 杨军, 花勤亮, 牛智杰, 霍晓庆, 冯月, 苗战会. 老年 - a 期食管癌患者三维适形与普通放疗的疗效比较. *中国老年学杂志* 2014; 34: 3564-3566
- 12 韦雪虹, 李文玉, 吴超儿, 郑嘉奕. 食管癌患者术后疼痛与生活质量相关性的调查分析. *中国实用护理杂志* 2011; 27: 72-73
- 13 张军, 张钰佳, 王亚萍, 李林均. 放疗联合靶向药物治疗食管癌患者的疗效. *中国老年学杂志* 2013; 33: 5821-5822
- 14 蔺强, 陈坤, 张明, 赵彦南, 秦越亮, 王春雨. 同期放化疗对食管癌患者近期生存质量的影响. *中国癌症杂志* 2009; 19: 625-630
- 15 张富利, 王雅棣. 食管癌放射治疗技术的进展. *中国医学物理学杂志* 2012; 29: 3234-3238

□ 同行评价

本研究选题一般, 但内容实用, 对护理工作者有一定意义。

编辑: 韦元涛 电编: 都珍珍



早期胃癌及异型增生的诊断: 内镜窄带成像技术与普通内镜诊断准确率的比较

徐娟, 王蕾

背景资料

早期胃癌(early gastric cancer, EGC)是指癌肿仅侵犯黏膜层或黏膜下层而未侵犯固有肌层(不管是否发生淋巴结转移及肿瘤大小)。内镜检查是目前公认的用于筛选EGC的有效手段之一。内镜窄带成像技术(narrow-band imaging endoscopy, NBI)是内镜的一项新技术, 能够更清晰地显示消化系黏膜表面的细微结构, 能达到与染色内镜类似的显示效果, 对黏膜的微血管形态显示, 更是具备独特的优势。

徐娟, 王蕾, 新疆生产建设兵团第七师医院消肾科 新疆维吾尔自治区奎屯市 833200

徐娟, 副主任医师, 主要从事消化系统疾病的诊断与治疗研究。作者贡献分布: 实验方法研究、数据整理及文章起草由徐娟完成; 文献查阅由王蕾完成。

通讯作者: 徐娟, 副主任医师, 833200, 新疆维吾尔自治区奎屯市北京东路21号, 新疆生产建设兵团第七师医院消肾科。xj_829@sina.com

电话: 0992-3202659

收稿日期: 2015-03-08 修回日期: 2015-04-06

接受日期: 2015-04-17 在线出版日期: 2015-05-28

Accuracy of narrow-band imaging endoscopy vs ordinary endoscopy in diagnosis of early gastric cancer and dysplasia

Juan Xu, Lei Wang

Juan Xu, Lei Wang, Department of Gastroenterology and Nephrology, the Seventh Division of Xinjiang Production and Construction Corps Hospital, Kuitun 833200, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China
 Correspondence to: Juan Xu, Associate Chief Physician, Department of Gastroenterology and Nephrology, the Seventh Division of Xinjiang Production and Construction Corps Hospital, 21 Beijing East Road, Kuitun 833200, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China. xj_829@sina.com

Received: 2015-03-08 Revised: 2015-04-06

Accepted: 2015-04-17 Published online: 2015-05-28

Abstract

AIM: To evaluate the diagnostic value of narrow-band imaging (NBI) endoscopy in early gastric cancer.

METHODS: Ninety-seven patients with gastric

disease were divided into two groups, an ordinary endoscopy group (50 cases) and an NBI group (47 cases). The shape, color and microvascular morphology of focal lesions were observed. Using the results of pathological examination as the golden standard, the accuracy of the two imaging modalities in the diagnosis of early gastric cancer was compared.

RESULTS: In the ordinary endoscopy group, we found atrophic gastritis with intestinal metaplasia in nine cases, dysplasia in five cases, and early gastric cancer in three cases. In the NBI group, we found atrophic gastritis with intestinal metaplasia in 11 cases, dysplasia in six cases, and early gastric cancer in five cases. NBI showed greater advantage in the observation of microvascular and mucosal fine structures, and the diagnostic accuracy rate of NBI for dysplasia and early gastric cancer was better than that of ordinary endoscopy ($P < 0.05$).

CONCLUSION: NBI is helpful in improving the diagnosis rate of early gastric cancer and dysplasia.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Early gastric cancer; Narrow-band imaging; Electronic staining endoscopy

Xu J, Wang L. Accuracy of narrow-band imaging endoscopy vs ordinary endoscopy in diagnosis of early gastric cancer and dysplasia. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(15): 2430-2434 URL: <http://www.wjgnet.com>

同行评议者
 张庆瑜, 教授, 主任医师, 天津医科大学总医院科研处

wjgnet.com/1009-3079/23/2430.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i15.2430

摘要

目的: 探讨内镜窄带成像技术(narrow-band imaging endoscopy, NBI)对早期胃癌的诊断价值。

方法: 97例患者分为两组, 普通内镜组50例, NBI组47例, 观察局灶性病变形态、色泽及微血管形态, 并结合病理学检查结果分析评价两种检查方法早期胃癌的发现例数及诊断的准确性。

结果: 普通内镜组萎缩性胃炎伴肠化生9例, 异型增生5例, 早期胃癌3例。NBI组萎缩性胃炎伴肠化生11例, 异型增生6例, 早期胃癌5例。NBI对胃微血管形态和黏膜表面细微结构的显示更清晰, 且在异型增生和早期胃癌的诊断准确率方面明显优于普通内镜($P<0.05$)。

结论: NBI有助于提高早期胃癌及异型增生的诊断率。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 早期胃癌; 内镜窄带成像技术; 电子染色内镜

核心提示: 本文通过内镜窄带成像技术(narrow-band imaging endoscopy, NBI)及普通内镜两种方法观察胃黏膜局灶性病变形态、色泽及微血管形态, 并结合病理学检查结果分析评价两种检查方法早期胃癌的发现例数及诊断准确性。研究结果提示NBI对胃微血管形态和黏膜表面细微结构的显示更清晰, 且在异型增生和早期胃癌的诊断准确率方面明显优于普通内镜。

徐娟, 王蕾. 早期胃癌及异型增生的诊断: 内镜窄带成像技术与普通内镜诊断准确率的比较. 世界华人消化杂志 2015; 23(15): 2430-2434 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2430.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i15.2430

0 引言

早期胃癌(early gastric cancer, EGC)是指癌肿仅侵犯黏膜层或黏膜下层而未侵及固有肌层(不管是否发生淋巴结转移及肿瘤大小)。EGC多不具有特异性临床症状与体征, 内

镜检查是目前公认的用于筛选EGC的有效手段之一。内镜窄带成像技术(narrow-band imaging endoscopy, NBI)是内镜的一项新技术, 又称电子染色内镜, 能够更清晰地显示消化系黏膜表面的细微结构(例如腺管开口等), 能达到与染色内镜类似的显示效果, 对黏膜的微血管形态显示, 更是具备独特的优势^[1,2]。NBI内镜能够在传统内镜成像和NBI系统之间根据病情需要随意迅速地切换。与染色内镜相比, NBI的操作更为简便, 本研究通过分析NBI观察病灶并取活检与普通内镜下直接活检发现早癌的诊断结果对比评价NBI的临床应用价值。

1 材料和方法

1.1 材料 选择2014-01/2015-01在新疆生产建设兵团第七师医院行胃镜检查的患者共97例, 其中男性55例, 女性42例, 年龄35-79岁, 平均53.6岁±6.2岁。纳入标准: 年龄≥35岁; 常规内镜检查发现胃黏膜局灶性病变(包括局部隆起、凹陷及粗糙不平整、黏膜发红或发白)。排除标准: 进展期胃癌、黏膜下病变及有胃手术史者; 严重贫血及凝血功能障碍者; 近1 wk内服用非甾体类抗炎药或质子泵抑制剂者。患者根据检查方法不同随机分为两组, 普通内镜组50例, NBI组47例, 两组患者各项基本资料对比差异无统计学意义($P>0.05$)。向患者交代内镜检查风险及注意事项, 并签署相关知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 检查: 所有患者在检查前禁食水8 h, 检查前口服达己苏(盐酸达克罗宁胶浆)10 mL。由同一位医师对所有患者进行操作检查。普通内镜组直接进行肉眼判断, 针对局部病灶组织取活检并送病理学检查。NBI组在普通内镜肉眼判断的基础上, 对胃微血管进行进一步观察, 然后对病变明显处取标本进行常规活检。

1.2.2 微血管图像评价: 所有图像均由同一位医师进行评价, 主要观察微血管形态及黏膜表面细微结构, 并进行评分: 1分, 不清楚; 2分, 模糊可见; 3分, 较清晰; 4分, 非常清晰^[3]。

1.2.3 病理学检测: 所有胃黏膜活检标本均使用40 g/L甲醛固定48 h, 经常规石蜡包埋、各级乙醇脱水、透明、连续切片(3 μm)后进行HE染色。主要观察的胃黏膜的病理变化包括

■研究前沿

内镜常规检查有主EGC的发现, 目前NBI技术逐渐应用于临床, 该文章对NBI技术EGC及异型增生的诊断率进行了较为全面的统计分析, 系统比较了两种方法对内镜下EGC的观察结果。

■相关报道

余世界等运用染色内镜及胺脂染色对EGC及癌前病变患者进行了检查, 比较了两种方法在EGC诊断方面的应用价值。

创新点

研究通过NBI及普通内镜两种方法观察胃黏膜局灶性病变形态、色泽及微血管形态, 并结合病理学检查结果分析评价两种检查方法EGC的发现例数及诊断准确性。

表 1 普通内镜组、NBI组萎缩性胃炎伴肠上皮化生、异型增生、早期胃癌的诊断结果 (n)

诊断项目	普通内镜组		NBI组	
	内镜下检出例数	病理检出例数	内镜下检出例数	病理检出例数
萎缩性胃炎伴肠上皮化生	10	9	12	11
异型增生	9	5	7	6
早期胃癌	5	3	5	5

NBI: 内镜窄带成像技术。

萎缩性胃炎伴肠上皮化生、异型增生以及EGC。

统计学处理 数据采用SPSS16.0软件进行处理, 计数资料采用百分率(%)表示, 组间对比采用 χ^2 检验, 计量资料结果以mean±SD表示, 各组间的比较采用单因素方差分析, 以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 图像评价结果 经观察分析, NBI组观察和普通内镜组观察胃微血管形态评分分别为3.04分±1.22分、1.97分±0.86分, 黏膜表面细微结构的清晰度的评分分别为3.98分±0.71分、2.11分±0.58分。NBI组观察胃微血管形态及黏膜表面细微结构的清晰度均明显高于普通内镜组($P<0.05$)(图1)。

2.2 萎缩性胃炎伴肠上皮化生的诊断结果 本研究结果中普通内镜组检测出萎缩性胃炎伴肠上皮化生共10例, 病理诊断符合9例。NBI组检测出萎缩性胃炎伴肠上皮化生共12例, 病理诊断符合11例。因此, 普通内镜组进NBI组诊断萎缩性胃炎伴肠上皮化生的准确率分别为90%、91.7%。两组差异无统计学意义($P>0.05$)(表1, 图2)。

2.3 异型增生的诊断结果 本研究结果中普通内镜组检测出异型增生共9例, 病理诊断符合5例。NBI组检测出异型增生共7例, 病理诊断符合6例。因此, 普通内镜组进NBI组诊断异型增生的准确率分别为55.6%、85.7%。两组差异有统计学意义($P<0.05$)(表1, 图2)。

2.4 EGC的诊断结果 本研究结果中普通内镜组检测出EGC共5例, 病理诊断符合3例。NBI组检测出EGC共5例, 病理诊断符合5例。因此, 普通内镜组进NBI组诊断EGC的准确率分别为60%、100%。两组差异有统计学意义($P<0.05$)(表1, 图2)。

3 讨论

尽管在过去的50年里, 胃癌在全世界范围内发病率及死亡率有所降低, 但胃癌仍为全世界最常见、致命的癌症之一^[4]。目前, 胃癌的发病率占世界癌症发病率的第4位, 且每年的新发病例将近100万例^[5]。很多晚期患者失去手术机会给患者带来很大痛苦, 生存质量也因此大幅下降^[6]。

随着内镜器械及诊疗技术的不断发展, 内镜下对胃癌的微创治疗也逐渐代替传统的外科手术治疗。因此及时发现、准确诊断EGC对正确选择治疗方式、提高治疗效果具有十分重要的意义。普通的内镜检查对EGC的发现不具有特异性, 主要依靠内镜医师的经验, 发现EGC的几率很小。而传统染色内镜操作复杂, 耗时长患者耐受性差, 不宜推广。近年来NBI技术逐步发展, 在某种程度上均可提高诊断的准确性^[7-9]。NBI是使用由奥林巴斯公司开发的高科技数字化光纤技术, 采用的是415和540 nm的中心波长, 与血液吸收、黏膜反射最强烈的波长一致。通过使频谱宽度变为窄频带, 使微血管上的黏膜表面和黏膜微图案的图像在比白光观察到的具有更高的对比度^[10]。有研究^[11-13]表明, NBI通过观察黏膜表面细微结构及微血管形态, 可以提高癌症的诊断率。此外, 在首次内镜检查阴性担忧高度怀疑恶变可能的情况下, 可在短期内再次复查^[14]。

既往也有研究^[15,16]发现NBI技术在消化系统肿瘤的诊断中是有一定优势的, 主要表现在上皮性和非上皮性肿瘤、良性和恶性肿瘤分化以及肿瘤浸润的评估的筛选上。且NBI内镜具有操作简单, 在普通胃镜及电子染色之间随意转换的优势, 对于早癌的发现也远远优于普通内镜, 并使患者生活质量得到明显

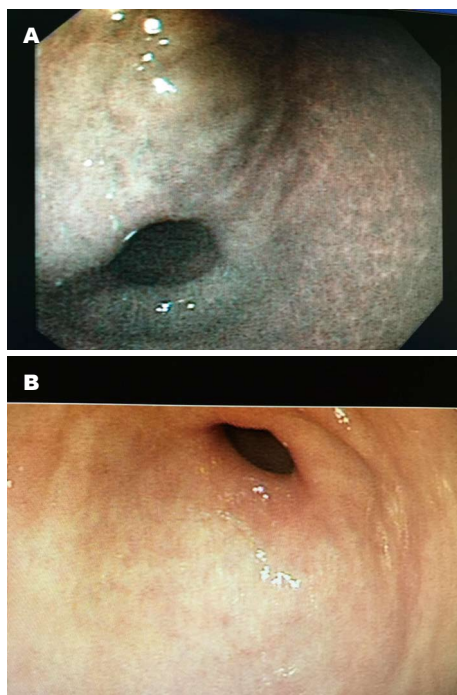


图 1 内镜下观察胃微血管形态和黏膜表面细微结构. A: NBI组, 能清楚的显示胃微血管形态和黏膜表面细微结构, 清晰度较高; B: 普通内镜组, 对胃微血管形态和黏膜表面细微结构的显示不清, 清晰度较差. NBI: 内镜窄带成像技术.

改善, 因此该技术的推广正是适应了目前广大患者的需求.

NBI在观察微血管及黏膜表面微结构上更有优势. 本研究发现NBI在观察胃微血管形态及黏膜表面细微结构的清晰度明显优于普通内镜($P<0.05$), 更能提示有意义的病变. 此外, NBI在微血管形态及黏膜表面细微结构具体的病理分类上的诊断也有差别. Pimentel-Nunes等^[15]研究表明, NBI技术对胃黏膜病变的诊断, 病理上主要分为3类, 即规则的血管及环状黏膜、不规则的血管黏膜、管状绒毛黏膜. 其准确度及95%可信区间分别为(83%, 95%CI: 75%-90%)、(95%, 95%CI: 90%-99%)、(84%, 95%CI: 77%-91%).

同时本研究还发现, 在诊断萎缩性胃炎伴肠化生方面, 普通内镜及NBI方法之间差异无统计学意义($P>0.05$), 而在异型增生及EGC的诊断准确率上, NBI组明显高于普通内镜组, 差异均有统计学意义($P<0.05$). 结果提示NBI在诊断异型增生及EGC方面有一定的优势. Ezoe等^[16]进行了一项多中心、前瞻性、随机对照试验, 受试对象为胃镜下观察到的存在直径 ≤ 10 mm病变的患者, 共353例, 随机分为普通白光胃镜

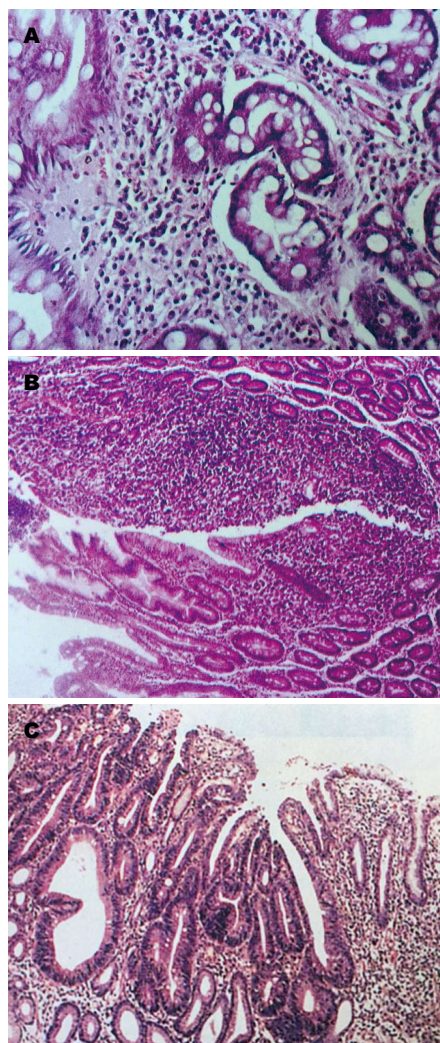


图 2 萎缩性胃炎伴肠上皮化生、异型增生、早期胃癌的病理观察(HE $\times 100$). A: 萎缩性胃炎伴肠上皮化生. 胃黏膜上皮细胞化生为杯状细胞; B: 异型增生. 细胞形态大小不一, 排列结构紊乱, 细胞核染色更深; C: 早期胃癌. 可见黏膜层及黏膜下层细胞排列紊乱, 细胞核深染呈粗颗粒状、核质比例失调. NBI: 内镜窄带成像技术.

检查组和NBI组. 两组诊断EGC的精确度分别为64.8%和90.4%, 敏感度分别为40%和60%, 特异度分别为67.9%和94.3%. 另有研究^[15]认为NBI模式下的冠状淡蓝色光表现, 在肠化生的诊断上, 其可靠性一般, 但具有较高的诊断特异性(87%).

总之, NBI内镜模式有助于提高异型增生及EGC的诊断准确率, 且对黏膜微血管系统的显示要优于染色内镜(特别是黏膜皱襞间的血管床). 具有操作更方便、无需喷洒染色剂的优势. 但该技术目前多在市级医院使用, 且存在一定的假阳性率. 故需要多中心、大样本的深入观察研究, 尤其是对于隐匿型胃癌(0-IIb型和0-IIc型)的研究, 以进一步明确其

应用要点

本研究结果提示了NBI技术能提高早期胃癌及异型增生的诊断率, 为EGC临床检查方法的选择提供了进一步的依据.

□ 同行评价

该文应用NBI技术, 对97例患者观察局灶性病变形态、色泽及微血管形态, 并结合病理学检查结果分析评价两种检查方法EGC诊断准确性。得出NBI技术有助于提高EGC及异型增生的诊断率的结论。该文在操作规范、分组方法、参照标准以及统计方面均符合研究规范, 对EGC诊断以及上述结论做出了很好的补充。

诊断EGC的优势, 为内镜下EGC的定位治疗提供依据。

4 参考文献

- Coriat R, Chrysostalis A, Zeitoun JD, Deyra J, Gaudric M, Prat F, Chaussade S. Computed virtual chromoendoscopy system (FICE): a new tool for upper endoscopy? *Gastroenterol Clin Biol* 2008; 32: 363-369 [PMID: 18355995 DOI: 10.1016/j.gcb.2007.11.013]
- Soetikno R, Kaltenbach T, Yeh R, Gotoda T. Endoscopic mucosal resection for early cancers of the upper gastrointestinal tract. *J Clin Oncol* 2005; 23: 4490-4498 [PMID: 16002839]
- Hamamoto Y, Endo T, Noshio K, Arimura Y, Sato M, Imai K. Usefulness of narrow-band imaging endoscopy for diagnosis of Barrett's esophagus. *J Gastroenterol* 2004; 39: 14-20 [PMID: 14767729 DOI: 10.1007/s00535-003-1239-z]
- Murray CJ, Lopez AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 1997; 349: 1498-1504 [PMID: 9167458]
- American Cancer Society. Estimated new cancer cases and deaths by sex for all sites. United States, 2000 (Table). Available from: <http://www.cancer.org/statistics/cff2000/data/newCaseSex.html>
- Yagi K, Nakamura A, Sekine A, Umezaki H. Magnifying endoscopy with narrow band imaging for early gastric cancer. *Dig Endosc* 2008; 20: 115-122
- 徐世界, 李艳霞, 沈磊, 董卫国, 罗和生. 电子染色内镜在确定早期胃癌及癌前病变边界中的应用价值. *中华消化内镜杂志* 2013; 30: 36-38
- 夏阳. 电子染色内镜对早期胃癌及癌前病变边界的评估价值. *实用癌症杂志* 2014; 29: 290-291
- 吴云林, 程时丹, 吴巍. 提高内镜下早期胃癌识别能力的有效方法. *现代消化与介入诊疗* 2011; 16: 367-369
- Makuuchi H. Endoscopic mucosal resection for mucosal cancer in the esophagus. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2001; 11: 445-458 [PMID: 11778747]
- Kaise M, Kato M, Urashima M, Arai Y, Kaneyama H, Kanzazawa Y, Yonezawa J, Yoshida Y, Yoshimura N, Yamasaki T, Goda K, Imazu H, Arakawa H, Mochizuki K, Tajiri H. Magnifying endoscopy combined with narrow-band imaging for differential diagnosis of superficial depressed gastric lesions. *Endoscopy* 2009; 41: 310-315 [PMID: 19340733 DOI: 10.1055/s-0028-1119639]
- 褚衍六, 高孝忠, 乔秀丽, 王晓丰, 刘洁, 刘奉. 窄带成像内镜对良恶性溃疡的诊断价值研究. *中国内镜杂志* 2009; 15: 580-583, 587
- Nonaka K, Ishikawa K, Arai S, Shimizu M, Sakurai T, Nishimura M, Nakao M, Sasaki Y, Kita H. Magnifying endoscopic observation of mantle cell lymphoma in the stomach using the narrow-band imaging system. *Endoscopy* 2010; 42 Suppl 2: E94-E95 [PMID: 20195984 DOI: 10.1055/s-0029-1243916]
- Hosokawa O, Watanabe K, Hatorri M, Douden K, Hayashi H, Kaizaki Y. Detection of gastric cancer by repeat endoscopy within a short time after negative examination. *Endoscopy* 2001; 33: 301-305 [PMID: 11315889]
- Pimentel-Nunes P, Dinis-Ribeiro M, Soares JB, Marcos-Pinto R, Santos C, Rolanda C, Bastos RP, Areia M, Afonso L, Bergman J, Sharma P, Gotoda T, Henrique R, Moreira-Dias L. A multicenter validation of an endoscopic classification with narrow band imaging for gastric precancerous and cancerous lesions. *Endoscopy* 2012; 44: 236-246 [PMID: 22294194 DOI: 10.1055/s-0031-1291537]
- Ezoe Y, Muto M, Uedo N, Doyama H, Yao K, Oda I, Kaneko K, Kawahara Y, Yokoi C, Sugiura Y, Ishikawa H, Takeuchi Y, Kaneko Y, Saito Y. Magnifying narrowband imaging is more accurate than conventional white-light imaging in diagnosis of gastric mucosal cancer. *Gastroenterology* 2011; 141: 2017-2025.e3 [PMID: 21856268 DOI: 10.1053/j.gastro.2011.08.007]

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍



磁共振弥散加权成像与MSCT对胃癌患者术前分型及T分期诊断价值的比较

孟莉, 鲍海华

孟莉, 鲍海华, 青海大学附属医院影像中心 青海省西宁市 810001

孟莉, 主治医师, 主要从事影像医学与核医学的研究。

作者贡献分布: 本研究由孟莉设计; 孟莉与鲍海华共同完成。

通讯作者: 孟莉, 主治医师, 810001, 青海省西宁市城西区同仁路29号, 青海大学附属医院影像中心。

qh_mengli@126.com

电话: 0971-6162000

收稿日期: 2014-12-25 修回日期: 2015-01-20

接受日期: 2015-01-22 在线出版日期: 2015-05-28

Magnetic resonance imaging-diffusion weighted imaging vs multi-slice computed tomography for preoperative typing and T-staging of gastric cancer

Li Meng, Hai-Hua Bao

Li Meng, Hai-Hua Bao, Image Center, the Affiliated Hospital of Qinghai University, Xining 810001, Qinghai Province, China

Correspondence to: Li Meng, Attending Physician, Image Center, the Affiliated Hospital of Qinghai University, 29 Tongren Road, Chengxi District, Xining 810001, Qinghai Province, China. qh_mengli@126.com

Received: 2014-12-25 Revised: 2015-01-20

Accepted: 2015-01-22 Published online: 2015-05-28

Abstract

AIM: To compare the performance of magnetic resonance imaging-diffusion weighted imaging (MRI-DWI) and multislice computed tomography (MSCT) in preoperative typing and T-staging of gastric cancer.

METHODS: One hundred and two patients

with pathologically confirmed gastric cancer who underwent either MSCT or MRI-DWI preoperatively at our hospital from November 2012 to August 2013 were included. Using pathologic results as the golden standard, the accuracy of MSCT and MRI-DWI for preoperative typing and T-staging of cancer were compared.

RESULTS: The accuracy of MRI-DWI in typing gastric cancer before surgery was 96.1%, which was significantly higher than that of MSCT (83.3%) ($P < 0.01$). The accuracy of MRI-DWI in T-staging of gastric cancer before surgery was 90.20% (92/102), which was significantly higher than that of MSCT (70.59%, 72/102) ($P < 0.01$). Interobserver consistency for MRI-DWI (Kappa = 0.813) was superior to that for MSCT (Kappa = 0.603).

CONCLUSION: The accuracy of MRI-DWI in preoperative typing and T-staging of gastric cancer is much higher than that of MSCT.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Magnetic resonance imaging; Diffusion weighted imaging; Multislice computed tomography; Gastric cancer; T-staging

Meng L, Bao HH. Magnetic resonance imaging-diffusion weighted imaging vs multi-slice computed tomography for preoperative typing and T-staging of gastric cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(15): 2435-2439 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2435.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i15.2435>

背景资料

胃癌T分期在一定程度上反应了病灶对正常组织的浸润程度, 对手术指导及个体化治疗有一定指导意义。磁共振弥散加权成像(magnetic resonance imaging-diffusion weighted imaging, MRI-DWI)技术是近年来影像学的新技术之一, 可以反映出人体内较多生理功能的物理过程, 扫描范围广, 可全角度成像, 其对软组织结果的分辨率高, 在临床多种癌症诊断中逐步得到应用。

同行评议者

蒋敬庭, 教授, 常州市第一人民医院(苏州大学附属第三医院)肿瘤生物诊疗中心

研究前沿

胃癌是消化系统最常见的恶性肿瘤之一, 其早期诊断与治疗是临床关注的热点问题之一。目前, 手术治疗仍然是临床上治疗胃癌的主要有效手段, 胃癌术前分型及T分期诊断能够明确患者病情并为采取个性化治疗方案提供依据, 探索简单、无创而可靠的胃癌T分期诊断方法成为医学影像学的重要课题之一。

摘要

目的: 探讨磁共振(magnetic resonance imaging, MRI)弥散加权成像(diffusion weighted imaging, DWI)与多层螺旋计算机断层扫描(multislice computed tomography, MSCT)对胃癌术前分型以及T分期的诊断价值。

方法: 选取2012-11/2013-08来青海大学附属医院就诊经胃镜活检病理确认的102例胃癌患者, 术前分别行MSCT和MRI-DWI检查。由两位放射科医师分别对癌灶进行检测和T分期, 并以手术病理结果为金标准, 比较MSCT与MRI-DWI的胃癌分型及T分期诊断准确率, 比较观察者间一致性。

结果: MRI-DWI胃癌术前分型诊断准确率高达96.1%, 显著高于MSCT诊断(83.3%) ($P < 0.01$)。MRI-DWI对胃癌患者总体T分期的诊断准确率为90.20%(92/102), 明显高于MSCT 70.59%(72/102) ($P < 0.01$)。MR诊断的观察者间一致性(Kappa = 0.813)优于MSCT诊断(Kappa = 0.603)。

结论: MRI-DWI对胃癌术前分型及T分期的诊断准确性显著高于MSCT, 值得进一步临床推广应用。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 磁共振成像; 弥散加权成像; 多层螺旋计算机断层扫描; 胃癌; T分期

核心提示: 多层螺旋计算机断层扫描(multislice computed tomography, MSCT)与磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)在胃癌术前诊断中均有较高的诊断价值, 但是其在胃癌患者T分期诊断中的比较研究较少, 本研究发现含弥散加权成像(diffusion weighted imaging)的MRI对于胃癌术前临床T分期的评估准确率较高, 显著优于MSCT诊断方法, 值得在临床上进一步推广应用。

孟莉, 鲍海华. 磁共振弥散加权成像与MSCT对胃癌患者术前分型及T分期诊断价值的比较. 世界华人消化杂志 2015; 23(15): 2435-2439 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2435.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i15.2435>

0 引言

胃癌是消化系统最常见的恶性肿瘤之一, 手术

治疗仍然是临床上治疗胃癌的主要有效手段, 早期而有效的诊断对于术前指导及预后具有重要意义^[1]。胃癌术前分型及T分期诊断能够明确患者病情并为采取个性化治疗方案提供依据。有研究^[2]报道, 胃癌患者临床分期与患者预后及生存质量高度相关。胃镜、消化系气钡双重造影及病理活检多用于胃癌早期诊断, 然而这些方法并不能反映胃癌对于胃壁、胃浆膜和胃周器官的侵袭状况, 给胃癌术前分型及T分期带来一定困难。超声内镜(endoscopic ultrasonography, EUS)检查是较早用于胃癌T分期的诊断方法, 但其会使患者有不适感, 且正确率偏低。因此, 简单、无创而正确率较高的方法成为病患的迫切需求^[3]。磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)具有无电离辐射和对软组织分辨率高的优点, 其中, 磁共振弥散加权成像(magnetic resonance imaging-diffusion weighted imaging, MRI-DWI)扫描速度快、诊断率高并且无需对比剂, 目前已经越来越多地应用于人体多种肿瘤术前分型及分期分析^[4], 然而国内关于其在胃癌术前T分期诊断的研究尚少。本研究旨在探讨MRI-DWI对胃癌术前分型及T分期的诊断价值, 为胃癌临床诊断研究提供参考依据。

1 材料和方法

1.1 材料 前瞻性纳入青海大学附属医院在2012-11/2013-08收治的经胃镜、活检病理确认的胃癌患者102例, 其中男性59例, 女性43例, 平均年龄49岁(28-75岁), 102例患者均符合以下纳入标准: (1)拟行胃癌根治性切除或是姑息性手术治疗; (2)没有MRI检查禁忌症, 双肾功能无异常; (3)无碘及钆对比剂过敏史。在进行检查前, 均对患者进行告知, 并经过其同意, 签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 检查: 检查前所有患者禁水、禁食8 h以上。患者在胃镜检查后3-8 d进行多层螺旋计算机断层扫描(multislice computed tomography, MSCT)检查, 1-5 d后进行MRI检查。在检查前10-20 min肌肉注射丁溴东莨菪碱10-20 mg, 目的是减少胃肠蠕动。检查前3-5 min饮温水800-1000 mL以充盈胃腔, 方便检查。检查前对患者进行呼吸训练。

MSCT检查采用256层Philips多层螺旋

相关报道

胃癌患者临床分期与患者预后及生存质量高度相关。研究报道, 胃镜、消化系气钡双重造影及病理活检多用于胃癌早期诊断, 然而这些方法并不能反映胃癌对于胃壁、胃浆膜和胃周器官的侵袭状况, 无法正确诊断胃癌T分期状况。文献报道, 超声内镜(endoscopic ultrasonography, EUS)检查是较早用于胃癌T分期的诊断方法, 但其诊断准确率偏低。MRI-DWI技术成像清晰, 诊断准确性高, 近年来在多种癌症早期诊断中表现出一定优势。

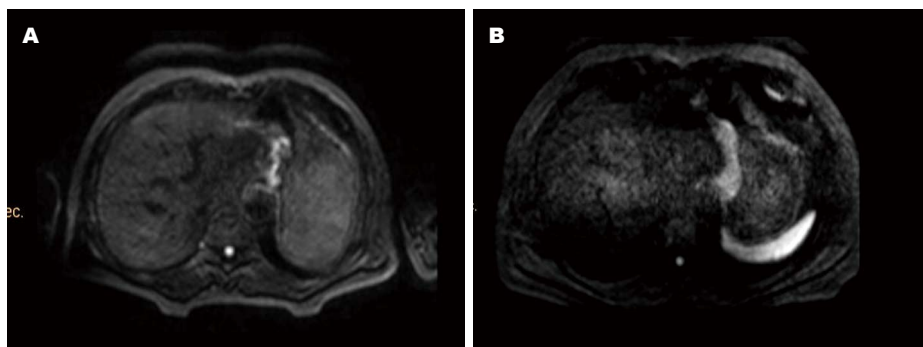


图1 胃癌患者影像资料. A: 胃部MRI-DWI扫描图像; B: 胃部MSCT扫描的图像. MRI-DWI: 磁共振弥散加权成像; MSCT: 多层螺旋计算机断层扫描.

创新点

目前, MRI-DWI与多层螺旋计算机断层扫描(multislice computed tomography, MSCT)均在胃癌术前T分期诊断中逐渐推广应用, 在临床上诊断价值较高, 然而, 关于两种诊断方法的比较研究较少, 本研究通过MRI-DWI与MSCT在胃癌T分期诊断中的价值比较, 希望为临床提供一定依据.

CT机. 检查时, 扫描层面以横断面为主, 扫描参数: 120 kV, 180 mA, 视野40.0 cm, 层厚1 mm, 矩阵512×512. 扫描范围从膈上食管下端向下包括整个胃部. MRI检查使用设备为Philips3.0T扫描仪, 腹部相控阵表面线圈. 平扫行T2WI(TR/TE = 1500/80 ms, FOV: 375 mm, 层厚6.0 mm, 矩阵: 252×174), T1WI同反相位(TR/TE = 82/2.3 ms, FOV: 375 mm, 层厚6.0 mm, 矩阵: 252×174), DWI的扫描参数: 层厚4 mm, TR/TE时间: 7232 ms/52 ms, TI时间: 220 ms, b值选取0 s/mm²及800 s/mm², THRIVE: TR/TE = 3.0/1.42 ms, FOV: 375 mm, 翻转角10度, 矩阵: 252×174, 扫完基准像后, 快速静脉注射0.1 mL/kg的钆喷替酸葡甲胺(Gd-DTPA), 速率为2-3 mL/s, 10 s内注射完毕, 注射同时扫描. 检查过程保证所有患者未出现相关不良反应.

1.2.2 结果评判标准: (1)胃癌分型: 胃癌的分型采用BORRMANN分型法^[5], 以手术病理结果为金标准. I型: 息肉型, 胃内有肿块, 胃壁偶有增厚; II型: 局限性溃疡型, 胃内溃疡并伴有胃壁增厚; III型: 浸润溃疡型, 胃内溃疡伴有胃壁增厚, 肿块边缘与正常胃壁界限不清; IV型: 弥漫浸润型, 胃壁广泛增厚, 胃内无明显肿块隆起或溃疡形成, 胃癌向胃壁各层呈弥漫性浸润生长; (2)胃癌T分期: 胃癌TNM分期采用美国癌症联合会(American Joint Committee on Cancer, AJCC)的胃癌TNM标准适用于MRI图像: 胃壁黏膜层局灶性明显强化为T1期; 全层胃壁局灶或弥漫性增厚, 胃壁浆膜层低信号带光整为T2期; 侵犯胃周围脂肪组织为T3期; 肿瘤已有明显强化, 周围脂肪层模糊消失且侵蚀邻近组织、周围脏器为T4期^[4]. 以病理分型及

分期结果为金标准.

首先由两名放射科医生分别独立分析CT图像, 1 wk后在分别独立分析MRI-DWI图像. 将患者顺序随机排列, 在逐一分析患者图像时, 告知观察者胃镜所发现病灶的大致位置. 观察者综合MSCT图像或MRI-DWI图像找出病灶并进一步进行T分期, 对两名观察者各自的分析结果分别予以记录, 分析观察者间的一致性. 通过讨论对于观察者中存在的分析差异达成一致意见后, 作为MSCT或MRI-DWI检查手段的分期结果.

统计学处理 采用SPSS16.0统计软件给予数据分析. 分型诊断准确率采用卡方检验; T分期分析采用McNemar检验. 观察者间一致性分析采用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). 以 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 胃部病灶MRI-DWI与MSCT扫描图像比较 胃部病灶在MRI-DWI扫描的图像上与胃周围与胃腔内充盈的液体对比具有十分明显的高信号(图1). 在37例T3期病灶在DWI像中呈现出“三明治征”, 而这些影像特征明显较增强CT图像上有诊断优势, 在增强CT上几乎无法观察到, 但也有5例T3期病灶的“三明治征”在MRI图像没有显示.

2.2 MRI-DWI与MSCT在胃癌术前分型诊断的比较 本研究中, 102例胃癌的病理BORRMANN分型中, I型8例、II型18例、III型66例、IV型10例. MSCT胃癌术前分型诊断, I型8例、II型29例、III型55例、IV型10例, 其中, 将III型14例误诊为II型, II型3例误诊为III型, 其他诊断均正确, 诊断准确

应用要点

MRI-DWI技术对于胃癌术前T分期诊断与病理结果一致性较好, 准确性较高, 并且简单无创, 值得在临床上进一步推广应用.

■名词解释

DWI: 是一种新的磁共振功能成像技术, 其可以通过测量梯度场扩散前后患者体内组织结构信号变化的强弱长度, 以此检测水分子自由活动程度和运动的方向, 后者在一定程度上间接反映出患者身体组织内部的一些微结构特点与胃癌的变化情况。

表 1 CT与MRI对胃癌T分期诊断准确率对比表

pT分期	病理确定例数(n)	CT诊断[n(%)]	含DWI的MRI诊断[n(%)]	P值
pT1	29	12(12/29)	25(25/29)	
pT2	24	19(19/24)	21(21/24)	
pT3	37	32(32/37)	34(34/37)	
pT4	12	9(9/12)	12(12/12)	
诊断准确率	102	72(70.59)	92(90.20)	<0.01

CT: 计算机断层扫描; MRI: 核磁共振成像; DWI: 弥散加权成像。

率为83.3%(85/102); MRI-DWI胃癌术前分型诊断, I型8例、II型20例、III型64例、IV型10例, 其中, 将III型3例误诊为II型, II型1例误诊为III型, 其他诊断均正确, 诊断准确率为96.1%(98/102), 显著高于MSCT诊断, 差异具有统计学意义($P=0.006, P<0.01$).

2.3 MRI-DWI与MSCT在胃癌术前T分期诊断的比较 术后病理证实: 102例胃癌病灶位于贲门胃底37例, 胃体10例, 胃窦39例, 胃窦及胃体16例; 病理类型: 低分化腺癌77例, 中-低分化腺癌14例, 印戒细胞癌7例. 低分化腺癌伴印戒细胞癌4例; T分期: T1期29例, T2期24例, T3期37例, T4期12例. MSCT检测到72例病灶, MR检测到92例病灶. MRI-DWI和MSCT对胃癌T分期诊断准确率如表1. 结果显示, MRI-DWI对胃癌T分期的总体诊断准确率高于MSCT. 对于各T分期两者的诊断准确率的差异统计学意义($P<0.01$)(表1). MRI-DWI与手术病理比较: Kappa值=0.813, 一致性优; MSCT与手术病理比较: Kappa=0.603, 一致性良.

3 讨论

胃癌是我国最常见的消化系恶性肿瘤之一, 其发病率在人类常见癌症位于第4位, 其死亡率位于恶性肿瘤第1位^[6]. 临床工作中, 早期胃癌通常无典型症状, 大多数患者在确诊时已发展为进展期, 手术治疗依然为目前进展期胃癌治疗的重要手段. 胃癌术前除了明确病变部位以外, 胃癌分型及其T分期可进一步反映病变对于胃壁、胃浆膜和胃周器官的侵袭状况, 为手术及预后评估提供依据. 研究^[7]报道, 术前胃癌分型及其T分期诊断与患者预后及生活质量高度相关, 在胃癌治疗中具有重要指导意义. 胃镜检查在胃癌诊断中的地位举足轻重, 其可以明确胃癌病变部位, 但并不能反映胃癌病变对

周围组织的浸润程度, 难以应用胃癌术前的分型及T分期诊断. 病理活检是肿瘤分型及分期的金标准, 但是其操作方法复杂, 所需时间较长, 并且对患者造成创伤. 因此, 探索简单、快速和无创的胃癌术前分型及T分期诊断方法具有重要意义.

早期临床工作中, 多数医院主要采用EUS检查进行胃癌T分期诊断. 陈明敏等^[8]早在2002年报道, 使用EUS检查术前T分期诊断准确率高达80.8%, 显著高于术中临床分期诊断, 在术前评估中具有重要临床价值. 胃癌浸润程度可由胃壁正常层次结构破坏程度来判定, 但纤维化和炎症改变同样可呈低回声, 从而妨碍EUS准确T分期, 使EUS的应用具有一定局限性, 此外, 其也会对患者造成一定的不适感. 近年来, MSCT也应用于胃癌术前T分期诊断中, 邹子仪等^[9]报道MSCT在胃癌T分期中诊断准确率高, 并应成为胃癌术前检查的常规项目. 但是, CT对胃浆膜面侵犯诊断准确性不高.

近年来, MRI技术不断进步, 尤其是一些快速、超快速序列的发明与应用, 使MRI在胃肠道疾病中的诊断应用越来越广泛, 为胃癌影像学研究开辟了新领域^[10]. MRI-DWI诊疗手段就是其中之一, 弥散在人体的生理功能中起到了至关重要的作用, 他可以反映出人体内较多生理功能的物理过程, 是展现体内物质转运的一种方式^[11]. MRI-DWI的设计原理是依据布朗运动即水分子弥散的不平衡性^[12], 通过测量梯度场扩散前后患者体内组织结构信号变化的强弱长度, 以此检测水分子自由活动程度和运动的方向, 后者在一定程度上间接反映出患者身体组织内部的一些微结构特点与胃癌的变化情况, 为胃癌的诊断分期提供科学依据^[13]. MRI-DWI具有无辐射损伤、扫描范围广, 可全角度成像, 其对软组织结果的分辨率高, 能显

示胃全貌, 准确判断癌肿对胃壁及胃周围器官的侵犯程度, 对胃癌的诊断、分期和术前评估具有较高的应用价值^[14]。

此项研究结果显示, 在胃癌分型诊断中, MRI-DWI诊断准确率高达96.1%, 显著高于MSCT诊断准确率(83.3%)。在胃癌T分期诊断中, MRI-DWI发现T1期胃癌有一定难度, 对其诊断的准确率为86.2%, 原因是MRI无法去完全分辨胃壁的每一层组织结构, 肿瘤被检出在很大程度上受肿瘤个体的大小、浸润其他组织的程度及胃壁的强化程度的影响, 而对T2、T3、T4分期诊断的准确率分别为87.5%、91.89%和100.0%, 可见看出随着癌肿对外侵犯的不断加深, MRI对其分期的诊断准确率也不断提升。MRI-DWI对胃癌T分期整体诊断准确率为90.20%, 高于MSCT的诊断准确率。MRI与手术病理比较Kappa值 = 0.719, 表明已经取得较好的一致性。然而, MRI-DWI在胃癌诊疗中仍有较多因素限制, 诸如检查时间较长以及随之而带来的移动伪影、动态增强扫描显示范围较小等。相信随着MR成像技术的不断进步和成像方法的不断完善, 以上难点会逐步得到解决^[15]。

总之, 含DWI的MRI对于胃癌术前临床T分期的评估准确率较高, 为胃癌患者根据病情所处的阶段制定个体化的治疗方案和评价预后具有重要的指导意义。

4 参考文献

- 1 李伟, 刘坤, 孙上也, 袁建军. 64层螺旋CT三期动态增强对胃癌的诊断及术前T分期的价值. 现代中西医结合杂志 2011; 20: 3595-3596
- 2 许静, 裴莉敏, 唐平. 磁共振成像对中老年胃癌术前TNM分期的临床应用价值. 中国实验诊断学 2013; 17: 1699-1701
- 3 俞耀军, 卢明东, 王飞海, 孙维建, 李丕宏, 黄和, 郑志强, 林李森, 黄品同, 程建敏, 张海燕, 谢凯. 超声双重造影在胃癌术前TN分期中的价值. 中华普通外科杂志 2010; 25: 555-558
- 4 Bozgeyik Z, Onur MR, Poyraz AK. The role of diffusion weighted magnetic resonance imaging in oncologic settings. *Quant Imaging Med Surg* 2013; 3: 269-278 [PMID: 24273745 DOI: 10.3978/j.issn.2223-4292.2013.10.07]
- 5 Tunaci M. Carcinoma of stomach and duodenum: radiologic diagnosis and staging. *Eur J Radiol* 2002; 42: 181-192 [PMID: 12044697 DOI: 10.1016/S0720-048X(02)00035-9]
- 6 Kwee RM, Kwee TC. Imaging in local staging of gastric cancer: a systematic review. *J Clin Oncol* 2007; 25: 2107-2116 [PMID: 17513817 DOI: 10.1200/JCO.2006.09.5224]
- 7 申国强, 孙戈新, 刘建华. 胃癌多排探测器CT术前TNM分期应用研究进展. 中国老年学杂志 2012; 32: 5092-5095
- 8 陈明敏, 朱正纲, 张俊, 李琛, 燕敏, 尹浩然, 林言箴. 胃癌超声内镜分期和术中分期之比较. 外科理论与实践 2002; 7: 205-207, 217
- 9 邹子仪, 高振华. 多层螺旋CT在进展期胃癌术前分型及T分期的应用价值. 现代医院 2012; 12: 83-85
- 10 张伯生, 贾福艳. MRI在胃癌术后复发诊断中的应用价值. 中国中西医结合影像学杂志 2011; 9: 303-305
- 11 张若成, 李春艳, 杨兵, 张树墩. 磁共振弥散加权成像在肝癌介入治疗中的应用价值分析. 当代医学 2014; 20: 94
- 12 关永昌, 孔大亮, 赵宪林. 磁共振弥散加权成像在脑脂肪栓塞早期诊断中的应用. 中国实验诊断学 2012; 16: 1068-1069
- 13 苏阳春. 磁共振弥散加权成像在超急性期脑梗死诊断中的应用分析. 当代医学 2013; 19: 29-30
- 14 庞志红, 刘怡, 张峰. 磁共振成像对胃癌术前TNM分期的临床应用价值. 中国医学创新 2009; 6: 113-115
- 15 敖平, 黄娟, 张洪静, 余建群, 孙家瑜. 进展期胃癌MRI影像分析. 中国普外基础与临床杂志 2012; 19: 109-111

□ 同行评价

本文切实从临床实际问题出发, 比较了两种影像学方法在胃癌T分期诊断中的应用价值, 设计合理, 创新性较高, 为临床提供了一定的依据, 值得认可。

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍



胃癌组织中乳腺癌易感基因1表达状况与奥沙利铂方案辅助化疗疗效、预后的相关性

林武华

背景资料

奥沙利铂方案辅助化疗在胃癌中具有重要的应用价值, 如何更好的选择一种预测指标在避免奥沙利铂耐药上具有重要的意义。

林武华, 武警四川总队医院肿瘤科 四川省乐山市 614000
林武华, 主任医师, 主要从事胃肠肿瘤方向的研究。
作者贡献分布: 本文主要由林武华完成。
通讯作者: 林武华, 主任医师, 614000, 四川省乐山市柏杨东路548号, 武警四川总队医院肿瘤科。lwlin@163.com
电话: 0833-2452898
收稿日期: 2015-03-08 修回日期: 2015-03-30
接受日期: 2015-04-02 在线出版日期: 2015-05-28

Breast cancer susceptibility gene 1 expression in gastric cancer: Correlations with curative effect of oxaliplatin-based adjuvant chemotherapy and prognosis

Wu-Hua Lin

Wu-Hua Lin, Department of Oncology, Sichuan Armed Police Hospital, Leshan 614000, Sichuan Province, China
Correspondence to: Wu-Hua Lin, Chief Physician, Department of Oncology, Sichuan Armed Police Hospital, 548 Boyang East Road, Leshan 614000, Sichuan Province, China. lwlin@163.com
Received: 2015-03-08 Revised: 2015-03-30
Accepted: 2015-04-02 Published online: 2015-05-28

Abstract

AIM: To investigate the expression of breast cancer susceptibility gene 1 (BRCA1) in gastric carcinoma tissue, and to analyze its correlation with curative effect of oxaliplatin-based adjuvant chemotherapy and prognosis.

METHODS: One hundred and ten surgically treated gastric cancer patients who received oxaliplatin-based adjuvant chemotherapy at

Armed Police Corps Hospital of Sichuan from January 2010 to December 2011 were included. Immunohistochemical method was used for the determination of BRCA1 expression in gastric cancer, and the correlation between BRCA1 expression and clinical efficacy of chemotherapy and prognosis was then analyzed.

RESULTS: The effective rate of treatment in patients with positive expression of BRCA1 vs those with negative expression was 35.9% vs 60.6% ($P < 0.05$), the 3-year disease-free survival (DFS) rate and overall survival (OS) rate were 30.8% vs 56.3% and 38.5% vs 64.8%, respectively ($P < 0.05$).

CONCLUSION: BRCA1 expression in gastric cancer can be used as a predictive index for efficacy of oxaliplatin-based adjuvant chemotherapy and as an important indicator of prognosis in patients after radical operation for gastric carcinoma.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Breast cancer susceptibility gene 1; Gastric cancer; Oxaliplatin; Chemotherapy; Prognosis; Correlation

Lin WH. Breast cancer susceptibility gene 1 expression in gastric cancer: Correlations with curative effect of oxaliplatin-based adjuvant chemotherapy and prognosis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(15): 2440-2444 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2440.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i15.2440>

同行评议者

郑鹏远, 教授, 主任医师, 博士生导师, 郑州大学第二附属医院消化科

摘要

目的: 探讨胃癌组织中乳腺癌易感基因1 (breast cancer susceptibility gene 1, BRCA1) 表达状况, 并分析其与奥沙利铂方案辅助化疗疗效、预后的相关性。

方法: 选取武警四川总队医院2010-01/2011-12间110例胃癌根治术后奥沙利铂方案辅助化疗患者为研究对象, 采取免疫组织化学方法测定胃癌组织中BRCA1表达, 分析BRCA1表达与患者的临床疗效与预后的相关性。

结果: BRCA1表达阳性 vs 阴性治疗有效率35.9% vs 60.6%, 差异有统计学意义($P<0.05$); BRCA1表达阳性 vs 阴性患者3年无病生存(disease-free survival, DFS)率和总生存(overall survival, OS)率(30.8% vs 56.3%)、(38.5% vs 64.8%), 差异有统计学意义($P<0.05$)。

结论: 胃癌组织中BRCA1表达可以作为胃癌根治术后患者奥沙利铂方案辅助化疗疗效的预测指标, 也可作为预后观察的重要指标。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 乳腺癌易感基因1; 胃癌; 奥沙利铂; 化疗; 预后; 相关性

核心提示: 胃癌组织中乳腺癌易感基因1(breast cancer susceptibility gene 1)表达可以作为胃癌根治术后患者奥沙利铂方案辅助化疗疗效的预测指标, 也可作为预后观察的重要指标。

林武华. 胃癌组织中乳腺癌易感基因1表达状况与奥沙利铂方案辅助化疗疗效、预后的相关性. 世界华人消化杂志 2015; 23(15): 2440-2444 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2440.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i15.2440>

0 引言

胃癌是临床中常见疾病之一, 在临床中具有较高的发病率, 临床中常常采取手术进行治疗, 术后辅以化疗, 从而降低复发, 提高其生活质量^[1,2]。铂类化疗药物是胃癌术后辅助化疗的常见药物, 而乳腺癌易感基因1(breast cancer susceptibility gene 1, BRCA1)是铂类化疗药物所导致细胞DNA损伤的修复基因, 与肿瘤铂

类化疗药物耐药性具有相关性^[3]。国内相关研究^[4]提出, BRCA1在胃癌组织中得到异常的表达, 但是对于预后指标依然缺乏。国外有学者提出, BRCA1可以作为癌症患者化疗后的预测指标之一, 但是依然缺乏客观的认识^[5,6]。因此, 此次的临床研究重点分析胃癌组织中BRCA1表达状况, 并分析其表达与胃癌患者奥沙利铂方案辅助化疗疗效、预后的相关性, 具体的分析如下。

1 材料和方法

1.1 材料 选取武警四川总队医院2010-01/2011-12间110例胃癌根治术后奥沙利铂方案辅助化疗患者为研究对象, 男性患者60例, 女性患者50例, 患者的年龄35-77岁, 平均年龄为60.3岁±4.5岁。临床肿瘤-淋巴结-转移(tumor-node-metastasis, TNM)分期: II期患者60例, III期患者50例。病理类型: 管状腺癌36例, 黏液腺癌30例, 乳头状腺癌25例, 印戒细胞癌19例。

1.2 方法

1.2.1 治疗: 本组的患者均实施胃癌根治性手术, 术后3-4 wk实施奥沙利铂方案辅助化疗, 130.0 mg/m²奥沙利铂, 静脉滴注2 h, d1; 1000.0 mg/m²卡培他滨, 2次/d, d1-14。需要重复1次/3 wk, 均接受2个周期的化疗。

1.2.2 检查: 胃癌组织进行石蜡组织切片处理, 并且采取Envision二步法检测胃癌组织中的BRCA1表达状况, 选取肿瘤组织, 给予4.0%甲醛固定和脱水以及石蜡包埋等方法处理, 常规切片, 厚度为4.0 μm。然后, 常规的脱蜡和水化和抗原修复到处理, 给予3.0%双氧水进行室温孵育, 给予磷酸盐缓冲液进行冲洗, 加入1:100的鼠抗人BRCA1单克隆抗体, 在温室环境下培育处理, 之后给予磷酸盐缓冲液进行冲洗, 最后进行DBA显色观察, 苏木素进行对比染色。同时, 给予梯度酒精进行脱水和二甲苯透明, 应用中性树脂封片, 在显微镜下观察。磷酸盐缓冲液作为一抗阴性对照^[7]。

1.2.3 结果判定: BRCA1蛋白阳性定位细胞核, 且以棕黄色为主, 结果为阳性^[8]。依据免疫反应评估对其染色强度与阳性细胞数的百分比进行评估, 染色强度: 0分: 无色; 1分: 淡黄色; 2分: 棕黄色; 3分: 深棕色。阳性细胞百分比评分: 0分: 阳性细胞计数<5.0%; 1分: 阳性细胞计数5.0%-25.0%; 2分: 阳性

■研究前沿

此次的临床研究对胃癌患者术后应用奥沙利铂方案辅助化疗的预测指标进行分析, 为以后预测其临床疗效与预后提供参考。研究中对乳腺癌易感基因1(breast cancer susceptibility gene 1, BRCA1)表达状况及其与临床疗效与预后进行分析。

■相关报道

临床中已有研究显示BRCA1表达与癌症化疗疗效具有一定的联系, 可以作为临床疗效预测的指标。

创新点

此次的临床研究阐述了胃癌组织中BRCA1表达状况,并且详细的分析其表达对奥沙利铂方案辅助化疗的疗效与预后影响,总结出其临床应用的优越性.

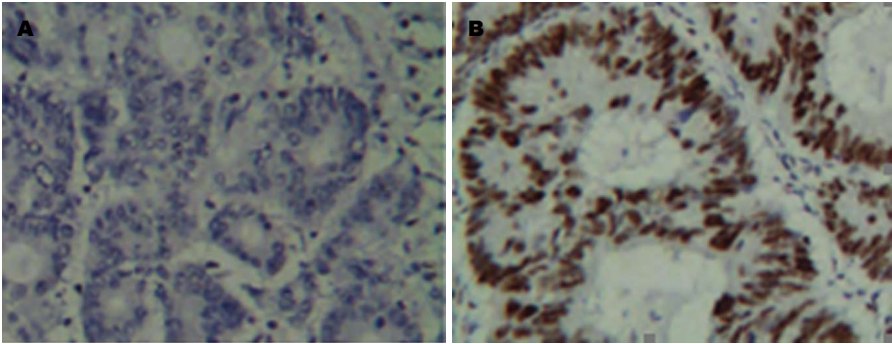


图 1 BRCA1蛋白在胃癌组织中表达($\times 200$). A: 表达阴性; B: 表达阳性. BRCA1: 乳腺癌易感基因1.

表 1 BRCA1表达与化疗疗效关系

分组	<i>n</i>	CR	PR	PD	SD	有效率 $n(\%)$
BRCA1表达阳性	39	8	6	15	10	14(35.9)
BRCA1表达阴性	71	18	25	18	10	43(60.6)
χ^2 值						7.391
<i>P</i> 值						<0.05

BRCA1: 乳腺癌易感基因1; CR: 完全缓解; PR: 部分缓解; PD: 稳定; SD: 进展.

表 2 BRCA1表达与化疗后3年生存状况关系 $n(\%)$

分组	<i>n</i>	DFS率	OS率
BRCA1表达阳性	39	12(30.8)	15(38.5)
BRCA1表达阴性	71	40(56.3)	46(64.8)
χ^2 值	-	9.372	10.435
<i>P</i> 值	-	<0.05	<0.05

BRCA1: 乳腺癌易感基因1; DFS: 无病生存; OS: 总生存.

细胞计数26.0%-50.0%; 3分: 阳性细胞计数51.0%-75.0%; 4分: 阳性细胞计数在75.0%以上. 染色强度与阳性细胞计数评分乘积在2分或者2分以上为阳性, 乘积在2分以下为阴性.

1.2.4 观察指标: 以患者手术时间作为生存时间起点, 而以患者疾病复发或者死亡以及相关并发症作为重点事件. 观察指标无病生存(disease-free survival, DFS)与总生存(overall survival, OS)以及化疗临床疗效.

1.2.5 疗效评定: 依据实体瘤疗效评价标准(response evaluation criteria in solid tumors, RECIST)进行评估^[9], 分为完全缓解(complete response, CR)、部分缓解(partial response, PR)、稳定(progression disease, PD)和进展(stable disease, SD). 治疗有效率 = CR%+PR%.

统计学处理 采取SPSS19.0统计学软件进

行数据分析, 计数资料采取 χ^2 检验, 组间差异采取Log-rank法进行检验, Cox回归模型进行多因素分析, $P<0.05$ 为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 BRCA1蛋白表达状况 110例胃癌组织中, BRCA1蛋白表达阳性39例, 阴性71例(图1).

2.2 BRCA1表达与化疗疗效关系 BRCA1表达阳性治疗有效率为35.9%, BRCA1表达阴性治疗有效率为60.6%, 差异有统计学意义($P<0.05$)(表1).

2.3 BRCA1表达与化疗后3年生存状况关系 BRCA1表达阳性患者3年DFS率和OS率均明显的低于BRCA1表达阴性, 差异有统计学意义($P<0.05$)(表2).

2.4 化疗后3年OS的Cox多因素分析 肿瘤分化程度和BRCA1表达状况均是化疗后3年OS的危险因素(表3).

3 讨论

胃癌在临床中属于常见疾病, 临床中常常采取手术治疗, 术后辅以化疗, 从而改善患者的临床症状, 并提高其生活质量. 奥沙利铂是胃癌术后化疗的常见药物, 主要作用靶点是DNA, 并且与细胞DNA发生相互结合, 从而形成链

应用要点

本研究在以后的临床应用价值高, 总结出胃癌组织中BRCA1表达状况对以后患者化疗药物的选择和疗效预测具有一定的优势.

表 3 化疗后3年OS的Cox多因素分析

因素	回归系数	标准误	Wald χ^2 值	P值	OR(95%CI)
肿瘤分化程度	0.531	0.271	4.327	0.034	1.424(1.034-2.341)
BRCA1表达状况	0.552	0.269	5.318	0.013	1.725(1.212-2.662)

BRCA1: 乳腺癌易感基因1; OS: 总生存。

内或者链间DNA加合物, 最终导致DNA损伤与复制障碍, 诱导细胞死亡^[10,11]。临床资料^[12]显示, 胃癌根治术后辅以化疗后生存率明显的高于单纯手术的效果。因此, 临床中如何有效的选择标志物进行预测奥沙利铂方案治疗胃癌的效果在临床中具有重要的意义^[13]。

*BRCA1*属于抑癌基因, 该基因的表达产物常常与核苷酸剪切修复, 尤其在铂类药物所导致的肿瘤细胞DNA损伤修复过程中起到关键性的作用^[14-16]。*BRCA1*基因的功能缺失或者突变会引起肿瘤细胞对导致DNA断裂化疗药物产生耐药性, 使得铂类药物耐药^[17-19]。经过此次的临床研究分析, 胃癌组织中其*BRCA1*呈现高表达, 且与奥沙利铂方案化疗的临床疗效和预后有着密切的联系。数据显示, *BRCA1*表达阳性与阴性患者的临床治疗有效率比较差异有统计学意义。进一步说明临床中可以将*BRCA1*表达状况进行预测奥沙利铂方案化疗的临床疗效^[20-22]。数据还显示, *BRCA1*表达阳性与阴性患者化疗3年的DFS率和OS率比较差异有统计学意义。说明胃癌组织中*BRCA1*表达与奥沙利铂方案化疗患者的预后有着密切的联系^[23-26]。经过化疗后3年OS的Cox多因素分析, *BRCA1*表达状况均是化疗后3年OS的危险因素。说明*BRCA1*可以作为胃癌患者应用奥沙利铂方案化疗预后的指标^[27-30]。

总之, 胃癌组织中*BRCA1*表达与胃癌根治术后奥沙利铂方案辅助化疗的疗效、预后具有紧密的联系, 可以作为预测的指标。

4 参考文献

- 1 李勇. 胃癌发病部位及相关因素临床分析(附12525例病例分析). 第9届全国胃癌学术会议暨第二届阳光长城肿瘤学术会议, 2014
- 2 徐华明. 老年胃癌患者的临床特点分析. 中华老年医学杂志 2013; 32: 1212-1214
- 3 顾术东, 茅国新, 张曙. 晚期胃癌ERCC1和BRCA1表达与铂类化疗疗效及预后关系. 现代肿瘤医学 2013; 21: 2525-2528
- 4 徐红燕, 王红兵. 胃癌患者外周血与胃癌组织中

- BRCA1基因甲基化的关系及其意义. 现代肿瘤医学 2015; 23: 244-246
- 5 高福平. Her-2、p63、BRCA1在胃癌中的表达及意义. 江苏: 苏州大学, 2012
- 6 孙希印, 宋立强, 刘文圣, 刘兆军, 孙学青. 非小细胞肺癌中BRCA1、ERCC1和EGFR的表达及临床病理意义. 中国煤炭工业医学杂志 2010; 13: 963-966
- 7 张文君, 沈洁. BRCA1、hENT1和Topo1 mRNA水平与新鲜胃癌组织三维培养药物敏感性关系. 现代肿瘤医学 2012; 20: 504-508
- 8 梁发. ERCC1、BRCA1在胃癌中的研究进展. 齐齐哈尔医学院学报 2011; 32: 262-264
- 9 徐光辉, 李玉, 叶胜龙, 刘毅. 结直肠癌组织中ERCC1和BRCA1的表达及其与铂类化疗疗效的相关性. 复旦学报(医学版) 2011; 38: 315-323
- 10 温浙盛, 马骏, 侯景辉, 罗荣珍, 何洁华. ERCC1和BRCA1与非小细胞肺癌完全切除术后铂类化疗及预后的临床研究. 中华肿瘤防治杂志 2010; 17: 2030-2034
- 11 李跃军, 卓德斌. SOX方案对比FOLFOX4方案治疗进展期胃癌的临床观察. 肿瘤研究与临床 2014; 26: 42-44
- 12 吴梅青, 周旭坤, 李平, 罗毅, 刘顺顺, 李栋. 新辅助化疗对进展期胃癌根治术的影响. 中华普通外科杂志 2014; 29: 98-101
- 13 顾术东, 茅国新. 胃癌BRCA1的表达与奥沙利铂方案辅助化疗疗效及预后的关系. 广东医学 2013; 34: 3407-3410
- 14 朱宏伟, 岳秀兰, 杨文杰, 曹虹然, 白雪峰. 散发性胃癌中BRCA1基因突变研究. 包头医学院学报 2008; 24: 441-451
- 15 吴琍, 曹伟红, 陈庆峰, 郑玲莉, 吴艳艳. 散发性乳腺癌中BRCA1基因甲基化状态与其mRNA表达水平的相关研究. 外科理论与实践 2011; 16: 576-580
- 16 袁鹏, 徐晔, 欧阳涛, 王天峰, 范照青, 范铁, 林本耀, 解云涛, 李金锋. BRCA1和APC基因异常甲基化与乳腺癌癌环类新辅助化疗疗效的相关性. 中华肿瘤杂志 2009; 31: 282-286
- 17 Chen W, Wang J, Li X, Li J, Zhou L, Qiu T, Zhang M, Liu P. Prognostic significance of BRCA1 expression in gastric cancer. *Med Oncol* 2013; 30: 423 [PMID: 23292835 DOI: 10.1007/s12032-012-0423-5]
- 18 董云, 李志革. ERCC1、BRCA1在非小细胞肺癌的表达与顺铂耐药的研究进展. 现代肿瘤医学 2010; 18: 1037-1041
- 19 徐光辉, 李玉, 刘毅. 结直肠癌组织乳腺癌易感基因1的表达及与铂类化学治疗疗效的关系. 中华消化杂志 2013; 33: 184-186
- 20 Zhang S, Yuan Y, Hao D. A genomic instability score in discriminating nonequivalent outcomes of BRCA1/2 mutations and in predicting outcomes of ovarian cancer treated with platinum-based chemotherapy. *PLoS One* 2014; 9:

■名词解释

预后: 指预测疾病的可能病程和结局; 无病生存: 指从随机化开始至疾病复发或由于疾病进展导致患者死亡的时间。

□ 同行评价

本文研究新颖, 实际的指导意义强。尤其对以后临床工作具有较好的指导作用, 且文章研究针对性强, 值得应用。

- e113169 [PMID: 25437005 DOI: 10.1371/journal.pone.0113169]
- 21 魏嘉. BRCA1及RAP80mRNA表达水平与胃癌铂类化疗预后的相关性研究. 第十五届全国临床肿瘤学大会暨2012年CSCO学术年会, 2012
- 22 宋文辉. ERCC1和BRCA1在晚期尿路上皮癌中表达的临床意义及与铂类化疗预后关系的研究. 天津: 天津医科大学, 2013
- 23 祝兰兰. ERCC1和BRCA1表达水平与NSCLC术后辅助化疗预后的相关性研究. 江西: 南昌大学, 2013
- 24 苏彤, 赵立军, 常文军, 王国萍, 何永超, 孙沁莹, 张宏伟, 李强, 曹广文. ERCC1、XPD和BRCA1基因多态与晚期非小细胞肺癌患者铂类药物化疗效果的相关性. 第二军医大学学报 2010; 31: 117-122
- 25 莫汉文, 李丽萍, 刘琦, 黄梨花. ERCC1、BRCA1、RRM1表达与含铂类方案治疗晚期NSCLC的关系研究. 中国临床研究 2011; 24: 283-284
- 26 赵西娟. 卵巢上皮性肿瘤中BRCA1和u-PAR蛋白的表达及临床病理意义. 河北: 河北医科大学, 2009
- 27 王立峰, 张微, 钱晓萍, 胡静, 禹立霞, 邹征云, 胡文静, 刘宝瑞. 恶性胸腹水中肿瘤细胞BRCA1和β-tubulin 的表达与多西紫杉醇药物敏感性的关系. 现代肿瘤医学 2011; 19: 1496-1500
- 28 Wang K, Xu L, Pan L, Xu K, Li G. The functional BRCA1 rs799917 genetic polymorphism is associated with gastric cancer risk in a Chinese Han population. *Tumour Biol* 2015; 36: 393-397 [PMID: 25266802 DOI: 10.1007/s13277-014-2655-9]
- 29 Kim JW, Cho HJ, Kim M, Lee KH, Kim MA, Han SW, Oh DY, Lee HJ, Im SA, Kim TY, Yang HK, Kim WH, Bang YJ. Differing effects of adjuvant chemotherapy according to BRCA1 nuclear expression in gastric cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 2013; 71: 1435-1443 [PMID: 23633032 DOI: 10.1007/s00280-013-2141-x]
- 30 Moiseyenko VM, Volkov NM, Suspistin EN, Yanus GA, Iyevleva AG, Kuligina ESh, Togo AV, Kornilov AV, Ivantsov AO, Imyanitov EN. Evidence for predictive role of BRCA1 and bTUBIII in gastric cancer. *Med Oncol* 2013; 30: 545 [PMID: 23532817 DOI: 10.1007/s12032-013-0545-4]

编辑: 韦元涛 电编: 都珍珍



护患合作策略在胃癌患者术后分级护理中的应用

罗彩凤, 吕妃, 张敏, 朱菊华, 翟巧玲

罗彩凤, 吕妃, 张敏, 江苏大学医学院护理系 江苏省镇江市 212000

朱菊华, 镇江丹徒区卫生进修学校 江苏省镇江市 212000

翟巧玲, 江苏大学附属医院普外科 江苏省镇江市 212000

罗彩凤, 副教授, 副主任护师, 主要从事护理管理的研究。

江苏省高校哲学社会科学基金资助项目,

No. 2012SJD630012

作者贡献分布: 本课题由罗彩凤、吕妃及张敏设计; 研究过程由吕妃、张敏、朱菊华及翟巧玲完成; 数据分析由吕妃完成; 本论文写作由罗彩凤、吕妃及张敏完成。

通讯作者: 罗彩凤, 副教授, 副主任护师, 212000, 江苏省镇江市学府路301号, 江苏大学医学院护理系。

lcfd0105@163.com

电话: 0511-85038705

收稿日期: 2015-03-06 修回日期: 2015-04-09

接受日期: 2015-04-16 在线出版日期: 2015-05-28

Application of nurse-patient cooperation strategy in postoperative graded nursing in patients with gastric cancer

Cai-Feng Luo, Fei Lv, Min Zhang, Ju-Hua Zhu, Qiao-Ling Zhai

Cai-Feng Luo, Fei Lv, Min Zhang, Department of Nursing, School of Medicine, Jiangsu University, Zhenjiang 212000, Jiangsu Province, China

Ju-Hua Zhu, Zhenjiang Dantu District Health School, Zhenjiang 212000, Jiangsu Province, China

Qiao-Ling Zhai, Department of General Surgery, Affiliated Hospital of Jiangsu University, Zhenjiang 212000, Jiangsu Province, China

Supported by: Jiangsu Province University Philosophy Social Science Research Funded Projects, No. 2012SJD630012

Correspondence to: Cai-Feng Luo, Associate Professor, Associate Chief Nurse, Department of Nursing, School of Medicine, Jiangsu University, 301 Xuefu Road, Zhenjiang 212000, Jiangsu Province, China. lcfd0105@163.com

Received: 2015-03-06 Revised: 2015-04-09

Accepted: 2015-04-16 Published online: 2015-05-28

Abstract

AIM: To understand the self-care ability and self-care intention of patients with gastric cancer after surgery, and discuss the application of nurse-patient cooperation strategy in graded nursing.

METHODS: Self-care ability evaluation scale and self-designed fundamental nursing menu questionnaire were used to investigate 73 patients with gastric cancer after surgery coming from two general hospitals about their self-care ability, self-care intention and recognition of menu.

RESULTS: The primary care level lacked the dynamic evaluation of self-care ability. The secondary care level determined in accordance with the patients' self-care ability was not enough. The patients with ability to care for severe dependence had self-care intention. The self-care intentions of patients with ability to care for mild dependence differed. Fundamental nursing menu could satisfy the desire of the patients involved in nursing.

CONCLUSION: Evaluating self-care ability when executing the system of graded nursing is necessary. We should respect the wishes of patients involved in nursing. Fundamental nursing menu could express the patient's self-care intention well. Application of nurse-patient cooperation strategy in graded nursing is feasible.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

背景资料

我国分级护理制度始于1954年, 建立分级护理制度, 能切实反映患者临床护理需求, 指导合理安排护理人力资源。自创立以来, 该制度在提高医疗护理质量、规范护士行为、促进患者康复中起重要作用。

同行评议者

李卡, 副主任护师, 四川大学华西医院护理部; 郑雪梅, 副主任护师, 西安交通大学第一附属医院护理部

□ 研究前沿

随着护理模式的转变, 现行分级护理制度在执行中存在护理级别与患者病情、自理能力吻合不够, 护理措施不能完全满足患者需求等问题, 导致护理质量滑坡, 如何准确评估患者自理能力、正确认识患者自我护理需求成为护理研究的焦点。

Key Words: Nurse-patient cooperation strategy; Patients with gastric cancer; Graded nursing system; Menu

Luo CF, Lv F, Zhang M, Zhu JH, Zhai QL. Application of nurse-patient cooperation strategy in postoperative graded nursing in patients with gastric cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(15): 2445-2449 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2445.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i15.2445>

摘要

目的: 了解胃癌患者术后分级护理中的自理能力与自我护理意愿现状, 探讨护患合作策略在分级护理中的应用。

方法: 采用自理能力测评量表、自行设计的“基础护理菜单”问卷, 对73例胃癌患者术后7 d内的自理能力、自我护理意愿、“菜单式”基础护理认可情况进行调查。

结果: (1)一级护理级别认定缺乏自理能力的动态评估; (2)二级护理级别认定与患者的自理能力吻合不够; (3)自理能力重度依赖的患者有自我护理意愿; (4)自理能力轻度依赖的患者自我护理意愿高低不等; (5)“菜单式”基础护理能满足患者参与护理的愿望。

结论: 执行分级护理制度时需要动态评估自理能力, 同时应尊重患者参与护理的意愿。“菜单式”基础护理能较好表达患者的自我护理意愿, 护患合作参与分级护理的模式具有可行性。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 护患合作策略; 胃癌患者; 分级护理; 菜单

核心提示: 执行分级护理制度时需动态评估患者自理能力, 同时应尊重患者自我护理意愿。“菜单式”基础护理能较好表达患者自我护理意愿, 护患合作分级护理模式具有可行性。

罗彩凤, 吕妃, 张敏, 朱菊华, 翟巧玲. 护患合作策略在胃癌患者术后分级护理中的应用. *世界华人消化杂志* 2015; 23(15): 2445-2449 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2445.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i15.2445>

0 引言

现行分级护理制度是保障我国护理质量的核心制度之一, 但该制度在执行过程中存在护理

级别与患者病情、自理能力吻合不够, 护理措施不能完全满足患者实际需求等不足^[1], 而准确评估患者自理能力、正确认识患者自我护理需求, 又是实施有效分级护理的关键. 本研究将患者选择“菜单”引入基础护理, 即通过护士测评患者自理能力和制定基础护理菜单、患者选择希望自我护理内容的菜单, 了解分级护理中不同级别患者的自理能力、自我护理意愿现状, 探讨护患合作策略在分级护理中的可行性. 现将调查情况汇报如下。

1 材料和方法

1.1 材料 选取2014-06/2014-09江苏大学附属医院、镇江市第一人民医院普外科胃癌术后符合纳入排除标准的住院患者73例. 纳入标准: (1)经胃镜病理检查确诊为胃癌; (2)手术类型为开腹手术; (3)无认知障碍; (4)愿意配合调查. 排除标准: (1)手术类型为腹腔镜手术; (2)有认知异常或精神障碍; (3)拒绝参与调查. 73例患者中, 男性40例, 女性33例; 年龄50-81岁, 平均年龄60.51岁。

1.2 方法

1.2.1 自理能力测评量表: 按照2013年卫计委发布的关于护理分级的规定^[2], 采用Brathel指数评定量表对患者进食、洗澡、修饰、穿衣、大便控制、小便控制、如厕、床椅转移、平地行走、上下楼梯10项日常生活活动进行评分, 总分100分. 依据评分将患者生活自理能力分为4个等级: ≤40分为重度依赖, 全部需要他人照护; 41-60分为中度依赖, 大部分需要他人照护; 61-99分为轻度依赖, 少部分需要他人照护; 100分为无需依赖, 无需他人照护。

1.2.2 “基础护理菜单”问卷: 以《住院患者基础护理服务项目(试行)》为指导^[3], 将文件中的17项基础护理项目作为“菜单”问卷初选条目. 选择12名在普外科2个病区工作10年以上的资深护师对条目进行两轮咨询. 考虑菜单的实际可行性, 建议删除“留置尿管护理”、“压疮的预防和护理”、“安全护理”、“失禁护理”4个条目, 将“翻身及有效咳嗽”改为“翻身”, “床上使用便器”改为“如厕”; 考虑活动对胃癌患者术后恢复的重要性, 建议添加“下床活动”条目. 两轮咨询结束后, 最终确定14个“菜单”条目, 包括床上翻身、床上移动、下床活动、洗脸梳

□ 相关报道

以往的报道主要集中于医护合作分级护理模式的研究. 随着生活水平的提高, 患者对护理质量的要求越来越高, 不同护理级别的患者对护理服务有不同程度的自我护理需求, 患者参与分级护理的可行性及方式值得探讨。

头、刷牙、洗头、洗脚、擦拭身体、会阴护理、穿脱衣服、进食进水、修剪指趾甲、如厕、整理床单位。

1.2.3 患者参与分级护理意愿问卷: 共4个条目, 每个条目设置肯定与否定两选项, 选择否定选项时需简单说明理由。

1.2.4 护理评估: 从胃癌患者术后第1天统计至第7天。研究者记录患者当天的护理级别; 责任护士采用Brathel指数评定量表测评患者当天的自理能力等级; 研究者向患者解释调查目的, 征得同意后, 指导患者根据意愿选择当天希望自我护理的菜单内容。护士评估自理能力与患者选择菜单内容分开进行, 互不干扰。术后第7天, 研究者指导患者填写参与分级护理意愿调查问卷。

统计学处理 将数据输入SPSS18.0软件, 统计每天不同护理级别人数、各等级的自理能力人数、“菜单”问卷各条目被选择的人次数, 统计患者参与分级护理意愿问卷中每个条目和选项被选择的次数, 计算百分比或百分率。

2 结果

2.1 胃癌术后7 d中一级护理患者自理能力、菜单选择结果 对胃癌术后7 d中一级护理患者的自理能力测评结果没有“无需依赖”者, 其一级护理胃癌患者术后的自理能力与菜单选择情况如表1。

2.2 胃癌术后7 d中二级护理患者自理能力、菜单选择结果 自术后第4天起医嘱中有二级护理, 对术后第4-7天中二级护理患者的自理能力测评结果没有“重度依赖”者, 有3例是“无需依赖”者, 其二级护理胃癌患者术后的自理能力与菜单选择情况如表2。

2.3 患者对参与分级护理意愿的调查结果 患者对参与分级护理意愿的调查如表3。

3 讨论

3.1 不同护理级别患者的自理能力现状

3.1.1 一级护理级别认定缺乏自理能力的动态评估: 2013年卫计委关于护理分级的规定: 确定患者护理级别的依据是病情和自理能力, 一级护理患者的自理能力是重度依赖^[2]。表1数据显示, 一级护理下, 自理能力重度依赖的胃癌术后患者占大多数, 说明一级护理的评定与患者的自理能力大部分吻合。术后第4天开始, 约

一半的患者仍为一级护理, 而部分患者自理能力为中度依赖, 术后第6、7天, 约1/4的患者仍为一级护理, 部分患者的自理能力为中度依赖与轻度依赖, 这与一级护理的分级标准不完全相符, 分析其原因, 自术后第4天起, 部分胃癌患者已经可以下床活动, 自理能力逐渐提高, 但护理级别并没有随患者自理能力的变化而动态调整。

3.1.2 二级护理级别认定与患者的自理能力吻合不够: 2013年的分级护理规定: 二级护理患者的自理能力是重度依赖或中度依赖^[2], 本次调查的术后4-7 d中, 二级护理胃癌患者的自理能力多集中在中度依赖与轻度依赖, 术后第6、7天, 个别患者的自理能力为无需依赖, 分析其原因, 患者年龄相对轻, 术后恢复较快, 但也反映出医生开具二级护理医嘱时带有随意性和经验性^[4]。如何根据中度依赖和轻度依赖情况给予相应的基础护理有待探索, 有学者提出在护理级别的基础上划分自理能力等级^[5-7], 或在护理分级的基础上尊重患者的意愿^[1], 这些形式值得探讨。

3.2 不同自理能力患者的自我护理意愿不同

3.2.1 自理能力重度依赖的患者有自我护理意愿: 表1数据显示, 术后第1至3天, 所有胃癌患者的自理能力被评定为重度依赖, 认为生活全部需要他人照护, 但患者的菜单选择率仍在11.2%-20.1%。调查中发现, 选择次数较多的是床上翻身、床上移动、梳头等, 说明这部分患者虽然因手术切口、治疗限制等暂不能自理, 但能意识到自我护理对术后恢复的重要性, 参与护理的态度积极, 在某些方面的自我护理意愿较强。

3.2.2 自理能力轻度依赖的患者自我护理意愿高低不等: 表1、表2数据显示, 自理能力轻度依赖的患者其菜单选择率在63%左右, 说明部分自理能力轻度依赖的患者自我护理意愿并不高。多数患者自觉术后病情严重或因家属的过多关心, 导致被动性护理增加, 过度依赖护士或家属的基础护理, 不愿尝试稍有难度的自我护理^[8]; 部分患者因害怕身上的引流管在活动中会脱出而不愿多下床活动。综上, 相同自理能力的患者其自我护理意愿也有所不同, 护士在测评自理能力的同时应考虑患者自我护理的意愿。

3.3 “菜单式”基础护理能满足患者参与护理

□创新亮点

本研究设计“菜单式”基础护理内容。通过对胃癌患者术后护理级别、自理能力、自我护理意愿调查提出, 在执行分级护理制度时应动态评估患者自理能力, 同时尊重患者自我护理意愿。“菜单式”基础护理能表达患者的自我护理意愿, 护患合作分级护理模式具有可行性。

□应用要点

本研究深入了解了胃癌患者术后护理级别、自理能力与自我护理意愿现状, 探讨了护患合作策略在分级护理中应用的可行性, 对临床护理实践有指导意义。“菜单式”基础护理可行性强, 在临床中应用前景较好。

■名词解释

分级护理: 是指患者在住院期间, 医护人员根据患者病情和/或生活自理能力, 确定并实施不同级别的护理, 并根据患者情况变化进行动态调整。护理级别分为特级、一级、二级、三级护理。其中, 特级护理要求最高, 三级护理要求最低。

表 1 胃癌术后7 d中一级护理患者的自理能力与菜单选择结果

术后	n	重度依赖人数	菜单选择率(%)	中度依赖人数	菜单选择率(%)	轻度依赖人数	菜单选择率(%)
第1天	73	73	11.2	0	0.0	0	0.0
第2天	73	73	17.1	0	0.0	0	0.0
第3天	73	73	20.1	0	0.0	0	0.0
第4天	62	51	22.5	11	35.0	0	0.0
第5天	48	30	23.5	18	48.8	0	0.0
第6天	21	9	23.8	9	47.6	3	61.9
第7天	9	3	21.4	5	48.5	1	64.2

统计1 d内相同自理能力患者可选择的菜单项目总数和实际选择的人次数, 前者除后者得菜单选择率。

表 2 胃癌术后第4-7天中二级护理患者的自理能力与菜单选择结果

术后	n	中度依赖人数	菜单选择率(%)	轻度依赖人数	菜单选择率(%)	无需依赖人数	菜单选择率(%)
第4天	11	9	42.8	2	64.2	0	0.0
第5天	25	21	44.9	4	62.5	0	0.0
第6天	52	45	52.7	6	64.3	1	92.8
第7天	64	50	52.3	12	63.7	2	92.8

表 3 患者对参与分级护理意愿的调查情况 (n = 73)

项目	人数	百分比(%)
您是否愿意参与到分级护理的决策中		
愿意	59	80.8
不愿意	14	19.2
您是否希望护士在护理过程中考虑您自我护理的意愿		
希望	64	87.7
不希望	9	12.3
您是否认可“菜单式”基础护理		
认可	56	76.7
不认可	17	23.3
您认为“菜单式”基础护理能否满足您自我护理的意愿		
能	54	74.0
不能	19	26.0

的愿望 表3数据显示, 80.8%患者愿意参与分级护理决策, 19.2%患者不愿意, 不愿意的原因主要对分级护理内容不了解、对自身病情认识不足、参与决策需承担较高的医疗风险等。但有87.7%患者希望护士在护理过程中考虑其自我护理意愿, 这与叶旭春等^[9]、闫燕等^[10]及魏畅等^[11]的调查结果一致。欲提供高质量的基础护理服务, 仅依据现行分级护理原则是远不能满足患者的不同需要^[12], 卧床患者希望自理, 不同护理级别的患者对护理服务均有不同程度的自我护理需要^[13,14], 医护人员应尊重患者的

自我护理意愿, 帮助患者在参与中提升自理能力^[15]。“菜单式”基础护理方式获76.7%患者认可, 认为该方式能满足其自我护理的愿望。通过护士列出菜单、患者选择菜单这种护患合作的方式, 护士能很好地了解到患者的自我护理需求, 从而满足不同患者的个体化护理需要。本研究表明, 执行分级护理制度, 除了关注患者病情外, 需要对自理能力进行动态评估。在考虑病情和自理能力的同时, 还应尊重患者参与护理的意愿。“菜单式”基础护理能较好地表达患者的自我护理意愿, 从而完善分级护理

制度的实施, 因此, 我们认为由医生下达护理级别医嘱, 护士测评患者自理能力并列出护理“菜单”、患者选择希望自我护理的“菜单”、护患共同完成“菜单”项目的护患合作分级护理模式具有可行性, 值得进一步推广和探讨。

4 参考文献

- 1 罗彩凤, 吕妃, 张敏. 护士对现行分级护理制度构成主体的评价. 中国实用护理杂志 2014; 30: 58-60
- 2 护理分级. 中国护理管理 2014; 14: 4-5
- 3 本刊编辑部. 卫生部印发《住院患者基础护理服务项目(试行)》等三个文件. 西部医学 2010; 22: 758
- 4 胡成文. 我国分级护理决策主体的研究状况. 中华护理杂志 2011; 46: 1139-1141
- 5 高小芬, 于卫华. 医养结合老年科患者自理能力与分级护理、护理时间的相关性研究. 中国护理管理 2014; 14: 249-253
- 6 张小青, 蔡艳丽, 李娟, 李燕. 整形科分级护理制度的改革与成效. 护理学杂志 2014; 29: 11-12
- 7 杨红叶, 梁娟娟, 那文艳, 王志英, 黎艳, 杜芸. 应用分度护理改进护理服务质量的成效. 中国护理管理 2010; 10: 29-31
- 8 程维, 刘雪琴, 申校燕, 杨晓华. 老年脑卒中患者真实体验的质性研究. 护理学报 2012; 19: 1-4
- 9 叶旭春, 刘朝杰, 刘晓虹. 基于扎根理论的互动式患者参与患者安全理论框架构建的研究. 中华护理杂志 2014; 49: 645-649
- 10 闫燕, 邵院玲, 张青青. 外科住院患者参与护理安全管理需求现状调查. 齐鲁护理杂志 2014; 20: 67-69
- 11 魏畅, 王建荣, 张黎明, 冯志英, 郭俊艳. 综合医院分级护理服务体系的构建. 解放军护理杂志 2011; 28: 1-4
- 12 廖君, 解冬梅, 李世荣. 普通外科不同等级住院患者基础护理需求的调查分析. 中国医药导报 2013; 10: 116-117, 120
- 13 何华英, 尹世玉, 王玫, 王芸. 不同护理级别及自理能力老年患者基础护理服务需求与满足状况调查. 护理学杂志 2012; 27: 21-22
- 14 张爱萍, 张澜, 李军文, 刘珍. 老年住院患者与护士对基础护理服务自护需要认知差异研究. 农垦医学 2012; 34: 535-540
- 15 刘俊芬, 刘娇萍. 护患参与护理在产后的应用. 当代护士(下旬刊) 2014; 9: 64-65

□ 同行评价

本文设计合理, 符合医学伦理要求, 护理实践符合国家卫计委的护理标准和规范, 调查方法可靠, 指标客观、真实, 结论对临床护理实践具有指导意义。

编辑: 韦元涛 电编: 都珍珍



血液指标在慢性乙型肝炎肝纤维化诊断中的价值

杨 晴, 颜迎春, 张明香, 刘丹阳, 辛晓丽

背景资料

肝纤维化是慢性肝病发展为肝硬化的共同病理过程, 是可逆的, 而一旦发展为真正意义的肝硬化则是不可逆的。因此肝纤维化的正确诊断具有重要临床意义。目前肝穿刺病理学诊断仍是肝纤维化诊断的金标准, 但因其创伤性以及患者依从性差等临床应用受到限制。因此非创伤性诊断的研究日益受到关注。

杨晴, 颜迎春, 张明香, 刘丹阳, 辛晓丽, 沈阳市第六人民医院感染科 辽宁省沈阳市 110006

杨晴, 主任医师, 主要从事肝脏疾病的研究。

作者贡献分布: 杨晴为本文主要设计者和完成者; 颜迎春、刘丹阳及辛晓丽提供部分数据; 张明香审核。

通讯作者: 杨晴, 主任医师, 110006, 辽宁省沈阳市和平区和平南大街85号, 沈阳市第六人民医院感染科。

qingyang23221854@163.com

电话: 024-31328908

收稿日期: 2015-02-25 修回日期: 2015-03-24

接受日期: 2015-04-02 在线出版日期: 2015-05-28

Value of blood indicators in diagnosis of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B

Qing Yang, Ying-Chun Yan, Ming-Xiang Zhang, Dan-Yang Liu, Xiao-Li Xin

Qing Yang, Ying-Chun Yan, Ming-Xiang Zhang, Dan-Yang Liu, Xiao-Li Xin, Department of Infectious Diseases, the Sixth People's Hospital of Shenyang City, Shenyang 110006, Liaoning Province, China

Correspondence to: Qing Yang, Chief Physician, Department of Infectious Diseases, the Sixth People's Hospital of Shenyang City, 85 Heping South Street, Heping District, Shenyang 110006, Liaoning Province, China. qingyang23221854@163.com

Received: 2015-02-25 Revised: 2015-03-24

Accepted: 2015-04-02 Published online: 2015-05-28

Abstract

AIM: To evaluate the value of blood indicators in diagnosing liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B (CHB).

METHODS: Clinical data for 522 patients with CHB who received liver biopsy at the Sixth People's Hospital of Shenyang city were collected. These patients were randomly

allocated to a model group ($n = 313$) and a validation group ($n = 209$). In the model group, Logistic regression analysis was performed to determine the factors independently correlated with liver fibrosis stage (S), and a diagnostic model was then established. The model was also applied to the validation group to test its accuracy.

RESULTS: In the four indicators for liver fibrosis, hyaluronic acid (HA) and collagen type IV (CIV) were correlated with liver fibrosis stage. Platelet count (PLT) (OR = 0.227), γ -glutamyl transferase (GGT) (OR = 1.515), albumin (Alb) (OR = 0.438) and age (OR = 1.204) were independently correlated with liver fibrosis stage. The values of the area under receiver operating characteristic curve (AUROC) of the model based on these four independent factors in diagnosing S2-4, S3-4 and S4 (early liver cirrhosis) were 0.901, 0.904 and 0.893, respectively. Taking 0.040, 0.051 and 0.060 as cut-off values, respectively, the sensitivity and specificity were 82.5% and 85.4%, 84.3% and 82.5%, and 88.0% and 77.4%, respectively. The accuracy was 83.3%, 83.0%, and 79.2%, respectively. AUROC for the validation group was similar to that for the model group.

CONCLUSION: The model based on PLT, GGT, Alb and age can effectively predict liver fibrosis and early liver cirrhosis.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Liver fibrosis; Chronic hepatitis B; Diagnosis

同行评议者

高润平, 教授, 吉林大学第一医院肝胆胰内科; 胡国信, 主任医师, 副教授, 北京大学深圳医院

Yang Q, Yan YC, Zhang MX, Liu DY, Xin XL. Value of blood indicators in diagnosis of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(15): 2450-2456 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2450.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i15.2450>

摘要

目的: 评价血液指标在慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)肝纤维化诊断中的价值。

方法: 选择入院并进行肝活检的CHB患者522例。在模型组(313例)利用Logistic回归分析等构建预测模型,并在验证组(209例)中检验模型的价值。

结果: 在模型组,肝纤维化4项指标中透明质酸(hyaluronic acid, HA)、IV型胶原(collagen type IV, CIV)与肝纤维化分期相关。其他指标中血小板(platelet, PLT)(OR = 0.227)、 γ -谷氨酰转肽酶(γ -glutamyl transferase, GGT)(OR = 1.515)、血清白蛋白(albumin, Alb)(OR = 0.438)和年龄(OR = 1.204)是与肝纤维化分期相关的独立指标。以此4项指标建立的模型诊断S2-4、S3-4、S4的ROC曲线下面积(area under receiver operating characteristic curve, AUROC)为0.901、0.904、0.893。分别取界值为0.040、0.051、0.060时,灵敏度和特异度为82.5%和85.4%、84.3%和82.5%、88.0%和77.4%,准确率为83.3%、83.0%、79.2%。验证组的AUROC与模型组比较差异无统计学意义。

结论: 基于血液指标PLT、GGT、Alb和年龄建立的模型能较准确检测肝纤维化和早期肝硬化,减少肝活检的数量。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 肝纤维化; 慢性乙型肝炎; 诊断

核心提示: 本文以慢性乙型肝炎肝活检为对照,通过血液相关指标血小板(platelet)、 γ -谷氨酰转肽酶(γ -glutamyl transferase)和白蛋白(albumin)和年龄建立了简单的肝纤维化预测模型,可以较准确地预测乙型肝炎肝纤维化和早期肝硬化,为临床提供一种经济实用的肝纤维化诊断方法。

杨晴, 颜迎春, 张明香, 刘丹阳, 辛晓丽. 血液指标在慢性乙型肝炎肝纤维化诊断中的价值. *世界华人消化杂志* 2015; 23(15): 2450-2456 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2450.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i15.2450>

志 2015; 23(15): 2450-2456 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2450.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i15.2450>

■研究前沿

目前肝纤维化非创伤性诊断主要集中在血清学和影像学方面,而综合多项临床和生化指标建立预测模型仍是国内外研究的热点。

0 引言

肝纤维化诊断主要靠肝穿组织学检查,因其创伤性等原因临床应用受到限制。因此非创伤性诊断的研究日益受到重视。其中临床最常应用的间接指标有血常规和肝功能等,直接指标有透明质酸(hyaluronic acid, HA)、层黏蛋白(laminin, LN)、III型前胶原氨基末端肽(pre collagen III N-terminal peptide, PIII P)、IV型胶原(collagen type IV, CIV)(肝纤维化4项指标)。但尚无任何单项指标能准确地反映肝纤维化程度^[1,2]。本文以肝活检为对照,建立诊断模型,评判间接指标与直接指标的诊断价值。

1 材料和方法

1.1 材料 病例来自2003-04/2009-08入住沈阳市第六人民医院并进行肝活检的慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)患者,诊断符合2000年全国病毒性肝炎防治方案标准^[3],排除:(1)同时或重叠感染其他嗜肝病毒感染者;(2)合并脂肪性等其他种类肝病以及失代偿期肝硬化和肿瘤者;(3)合并与肝外肝纤维化相关的疾病;(4)近期应用影响凝血功能的药物等。以符合条件的522例为研究对象。

1.2 方法

1.2.1 组织学检查: 在B超定位后,采用16G肝穿针针吸活检,吸取的肝组织以40 g/L甲醛溶液固定,石蜡包埋切片,进行HE染色、Masson三色染色和或浸银染色。病理诊断由3位有经验的病理医师阅片,按照方案^[3]进行诊断。

1.2.2 血液检查: 于肝穿刺前1 wk内清晨空腹采集静脉血。共检测28项指标,包括:血小板(platelet, PLT)、红细胞计数(red cell count, RBC)、白细胞计数(white cell count, WBC)、血红蛋白含量(hemoglobin content, HB)、丙氨酸转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)、天冬氨酸转氨酶(aspartate aminotransferase, AST)、 γ -谷氨酰转肽酶(γ -glutamyl transferase, GGT)、碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)、胆碱酯酶(cholinesterase, CHE)、白蛋白(albumin, Alb)、球蛋白

□ 相关报道

目前已有较多的模型用于预测肝纤维化, 但主要是针对慢性丙型肝炎, 针对慢性乙型肝炎肝纤维化的模型较少, 有些模型中指标检测复杂或费用昂贵, 临床难以推广。

(globulin, Glb)、白球比(A/G)、总胆红素(total bilirubin, TBil)、总胆汁酸(total bile acid, TBA)、肌酐(creatinine, Cr)、尿素氮(blood urea nitrogen, BUN)、尿酸(uric acid, UC)、血糖(glucose, Glu)、总胆固醇(total cholesterol, CHOL)、甘油三酯(triglyceride, TG)、载脂蛋白A1(apo-lipoprotein A1, Apo-A1)、Apo-B、HA、LN、PIIIP、CIV、乙型肝炎病毒e抗原(hepatitis B virus e antigen, HBeAg)、乙型肝炎病毒脱氧核糖核酸(hepatitis B virus desoxyribonucleic acid, HBV DNA)载量。血细胞计数采用美国雅培公司CELL-DYN1800型全自动血细胞分析仪检测; 肝功生化指标采用美国Abbott公司生产的全自动生物化学分析仪; HBV血清学标志物采用ELISA法, 采用KHBST360酶标仪; HBV DNA定量采用PCR法, 仪器为美国MJ公司生产的Opticon基因扩增仪, 试剂由深圳匹基公司提供。HA、LN、PIIIP、CIV采用放射免疫分析法, 试剂盒由上海海军军医研究所提供。

1.2.3 模型的建立: 利用单变量分析和Logistic回归分析分别建立单纯由间接相关指标构成的模型M以及含有直接相关指标的模型F, 并与张文胜等^[4]建立的模型Fibroindex进行比较, $Fibroindex = -6.290 + 1.678 \times \ln(\text{年龄}) - 1.786 \times \ln(PLT) + 1.177 \times \ln(GGT) + 1.019 \times \ln(HA)$ 。

统计学处理 采用SPSS13.0软件进行统计分析。计量数据采用mean±SD(正态分布)或中位数(四分位数, P25-P75, 非正态分布)表示。组间比较采用t检验(正态分布)或Mann-Whitney U非参数检验(非正态分布)。双因素相关分析采用Spearman相关分析及偏相关分析, 多因素分析采用二分类Logistic逐步回归分析, 诊断价值采用ROC曲线下面积(area under receiver operating characteristic curve, AUROC)进行评价。AUROC比较采用正态性Z检验。P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料 522例患者中男性411例(78.7%), HBV感染时间中位数为8(1-28)年, 家族史阳性为232例(44.3%)。肝组织镜下可供评价的汇管区数量均>5个。炎症分级G1: 154例(29.5%)、G2: 122例(23.4%)、G3: 198例(37.9%)、G4: 48

例(9.2%); 纤维化程度分期: S0: 95例(18.2%)、S1: 140例(26.8%)、S2: 105例(20.1%)、S3: 98例(18.8%)、S4: 84例(16.1%)。522例随机分为模型组(313例)和验证组(209例), 两组间性别、年龄、纤维化分期构成比和主要血液指标差异均无统计学意义。

2.2 各指标与肝纤维化分期的相关性 包括性别、年龄、血液等30项指标。其中, 性别以“男”=1、“女”=2, HBeAg以“阴性”=0、“阳性”=1赋值。Spearman相关分析提示: 纤维化分期与炎症分级具有显著相关性($r = 0.913, P = 0.000$), 若控制炎症分级对纤维化程度的影响, 经偏相关分析得出与肝纤维化分期相关的指标12项, 结果如表1。

2.3 肝纤维化相关指标分组比较及其诊断价值 在模型组, S0($n = 57$)、S1($n = 84$)、S2($n = 63$)、S3($n = 59$)、S4($n = 50$)。经比较S1与S0组间差异有统计学意义的有A1b、AST、GGT 3项, AUROC分别为0.681、0.673、0.669, 均低于0.70, 诊断价值均较低。S2与S0-1组间差异有统计学意义的5项, 仅PLT的AUROC>0.70(0.743)。S3与S0-2以及S4与S0-3组间差异有统计学意义并且AUROC>0.70的指标有多项。若将S0-1组合并, S2-4定义为明显纤维化组, 两组间各项指标差异均有统计学意义, 其AUROC最高的是PLT(表1)。

2.4 模型的建立 将上述S2-4与S0-1组间差异有统计学意义的间接相关指标以及包含有HA、IVC的血液相关指标分别作为解释变量, 进行向前Logistic回归分析, 分别建立模型(回归方程)M和F。其中, $M = 5.033 + 0.186 \ln(\text{年龄}) - 1.482 \ln(PLT) + 0.416 \ln(GGT) - 0.826 \ln(A1b)$, $F = 4.482 - 1.592 \ln(PLT) + 0.536 \ln(GGT) - 1.075 \ln(A/G) + 1.334 \ln(HA)$; $P = \text{EXP}(y) / [1 + \text{EXP}(y)]$ 。相关参数如表2, 3。

2.5 模型价值分析 根据M和F的回归方程计算每个样本的预测概率(P), 以此分别绘制纤维化各分期的ROC曲线, 然后根据AUROC进行诊断价值的评价, 结果如表4。可见模型M、模型F和本文验证的模型Fibroindex三者诊断S2-4、S3-4、S4的AUROC差异均无统计学意义(图1)。本文验证的Fibroindex的AUROC为0.882、0.886、0.867, 与张文胜等^[4]模型Fibroindex模型组的AUROC(0.873、0.889、

表 1 模型组313例慢性乙型肝炎患者血液指标与肝纤维化分期的偏相关分析及组间比较

参数	数值	r_p	P 值	S0-1与S2-4比较及AUROC		
				统计量	P 值	AUROC
年龄(岁)	26.0(21.0-28.0)	0.174	0.001	$Z = -6.498$	0.000	0.716
血小板计数($10^9/L$)	176.8 ± 35.0	-0.238	0.000	$t = 12.673$	0.000	0.841
天冬氨酸转氨酶(IU/L) ¹	39.0(30.0-68.0)	0.133	0.020	$Z = -4.508$	0.000	0.645
γ -谷氨酰转肽酶(IU/L) ¹	20.0(13.0-34.0)	0.201	0.000	$Z = -8.905$	0.000	0.791
碱性磷酸酶(IU/L) ¹	150.0(118.0-195.0)	0.218	0.000	$Z = -4.597$	0.000	0.653
白蛋白(g/L) ¹	46.4(44.9-47.8)	-0.324	0.000	$Z = -8.471$	0.000	0.781
球蛋白(g/L) ¹	27.9(23.4-29.7)	0.289	0.000	$Z = -5.786$	0.000	0.691
白蛋白/球蛋白	1.8 ± 0.3	-0.290	0.000	$t = 9.006$	0.000	0.764
总胆红素($\mu\text{mol/L}$) ¹	13.8(10.5-19.5)	0.113	0.047	$Z = -4.916$	0.000	0.663
载脂蛋白A1(g/L) ¹	1.4(1.2-1.6)	-0.109	0.048	$Z = -3.349$	0.001	0.631
透明质酸(ng/mL) ¹	81.4(58.3-100.3)	0.248	0.000	$Z = -6.744$	0.000	0.721
IV型胶原($\mu\text{g/L}$) ¹	45.8(40.2-56.1)	0.261	0.000	$Z = -6.077$	0.000	0.683

¹采用中位数(四分位间距P25-P75)表示; r_p 为偏相关系数. AUROC: ROC曲线下面积.

表 2 模型组慢性乙型肝炎患者间接相关指标的Logistic回归分析结果

指标	B	S.E.	Wald	Sig.	Exp(B)(95%CI)
年龄	0.186	0.082	5.094	0.024	1.204(1.025-1.414)
血小板计数	-1.482	0.223	44.254	0.000	0.227(0.147-0.352)
γ -谷氨酰转肽酶	0.416	0.150	7.660	0.006	1.515(1.129-2.034)
白蛋白	-0.826	0.201	16.976	0.000	0.438(0.296-0.648)
常数	5.033	1.055	22.737	0.000	153.387

表 3 模型组慢性乙型肝炎患者血液相关指标的Logistic回归分析结果

指标	B	S.E.	Wald	Sig.	Exp(B)(95%CI)
血小板计数	-1.592	0.240	44.027	0.000	0.203(0.127-0.326)
γ -谷氨酰转肽酶	0.536	0.156	11.809	0.001	1.710(1.259-2.322)
白蛋白/球蛋白	-1.075	0.251	18.367	0.000	0.341(0.209-0.558)
透明质酸	1.334	0.400	11.132	0.001	3.796(1.734-8.310)
常数	4.482	1.197	14.015	0.000	88.402

表 4 模型M、F和验证的模型Fibroindex诊断肝纤维化的AUROC(95%CI)比较

纤维化分期	M	F	Fibroindex ¹
S2-4 vs S0-1	0.901(0.867-0.935)	0.895(0.862-0.930)	0.882(0.846-0.919)
S3-4 vs S0-2	0.904(0.887-0.938)	0.913(0.883-0.946)	0.886(0.843-0.923)
S4 vs S0-3	0.893(0.855-0.930)	0.882(0.840-0.923)	0.867(0.820-0.914)

¹本文验证的张文胜等建立的肝纤维化指数模型(Fibroindex). AUROC: ROC曲线下面积.

0.872)非常接近. 可见模型M的AUROC与Fibroindex相近. 模型M对肝纤维化各分期的评价结果如表5. 可见在模型组M诊断S2-4、S3-4、S4的

创新点
本文以慢性乙型肝炎肝活检为对照, 通过血液相关指标血小板(platelet, PLT)、 γ -谷氨酰转氨酶(γ -glutamyl transferase, GGT)和白蛋白(albumin, Alb)和年龄建立了肝纤维化预测模型, 能较准确地预测乙型肝炎肝纤维化和早期肝硬化, 具有临床实际意义.

应用要点

由血液相关指标PLT、GGT和A1b与年龄建立的肝纤维化预测模型,能较准确地预测肝纤维化以及早期肝硬化,可根据不同的界值对肝纤维化各分期进行诊断,方便经济.

表 5 M对肝纤维化和早期肝硬化(S4)的诊断价值

纤维化分期	分组	界值	灵敏度 (%)	特异度 (%)	阳性预测值 (%)	阴性预测值 (%)	准确率 (%)	阳性似然比 (%)	阴性似然比 (%)	AUROC
S2-4 vs S0-1	模型组	0.040	82.5	85.4	87.1	80.0	83.7	5.648	0.205	0.901
	验证组		79.8	84.6	86.8	77.7	82.3	5.189	0.238	0.905
S3-4 vs S0-2	模型组	0.051	84.3	82.5	71.4	90.9	83.0	4.815	0.191	0.904
	验证组		87.1	83.0	73.6	92.6	86.3	5.115	0.155	0.930
S4 vs S0-3	模型组	0.060	88.0	77.4	42.7	97.1	79.2	3.993	0.159	0.893
	验证组		90.9	77.3	43.7	97.8	79.4	4.009	0.118	0.902

AUROC: ROC曲线下面积.

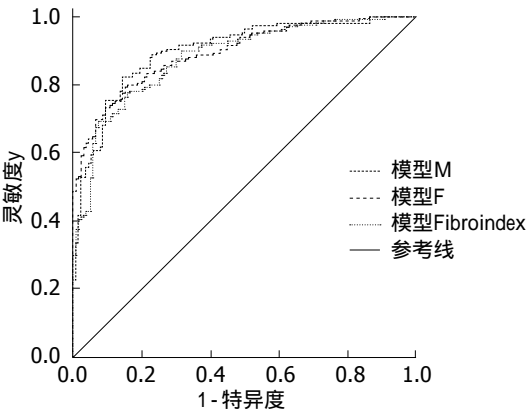


图 1 模型M、模型F、模型Fibroindex(验证)诊断S2-4的ROC曲线.

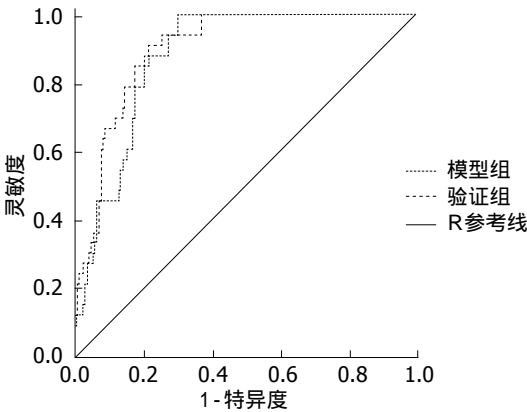


图 2 模型组和验证组诊断S4的ROC曲线.

AUROC分别为0.901、0.904、0.893, 最优界值分别为0.040、0.051、0.060, 其相应的灵敏度和特异度分别为82.5%和85.4%、84.3%和82.5%、88.0%和77.4%. 准确率为83.3%、83.0%、79.2%. 若以M界值 ≤ 0.040 为排除S2-4的标准, 大约可鉴别出85.4%的无肝纤维化患者; 若以M界值 ≤ 0.051 为排除S3-4的标准, 大约可鉴别出82.5%的无肝纤维化患者, 阴性预测值达90.9%. 若以M界值 ≤ 0.60 为排除S4的标准, 大约可鉴别出77.4%的无肝硬化(S4)患者, 其阴性预测值达97.1%. 此外M诊断S2-4、S3-4和S4的阳性似然比 >5.0 或阴性似然比 <0.2 , 均有临床诊断价值. 将M以同样标准应用于验证组, 其各判定终点的AUROC分别为0.905、0.930、0.902, 与模型组比较无统计学意义(Z 值分别为0.155、0.992、0.344, 均 $P>0.05$), 两组的诊断效率基本接近(图2).

3 讨论

肝纤维化的形成主要是肝细胞的慢性损伤、

炎症和不断的组织重建造造成细胞外基质的过度沉积. 因此肝组织炎症与纤维化是密切相关的. 本文分析显示CHB患者肝组织炎症分级与纤维化程度具有显著相关性($r = 0.913, P = 0.000$), 若控制炎症程度的影响, 经偏相关分析, 肝纤维化4项指标中仅HA、和CIV项与肝纤维化分期相关, 与多个临床研究相似^[5-9]. 其中AUROC最高的是HA, 但低于某些间接指标如PLT、A1b等(表1). 本文由HA与其他血液指标建立的模型F的AUROC与单纯由间接相关指标建立的模型M的AUROC在纤维化各分期间差异无统计学意义(表4), 即诊断价值相近. 虽然HA和CIV是细胞外基质成分, 但并非肝脏特异, 其血清水平尚除受肝窦内皮功能、胆道排泌功能等影响^[10]. 他们对肝纤维化的评判目前仍有分歧^[2], 有待诊断试剂的进一步规范化. 而间接血液相关指标属于临床常规项目, 技术成熟, 应用方便, 目前已成为肝纤维化血液检测的重要部分. 本文经单因素分析和Logistic回归分析显示年龄

(OR = 1.204)、PLT(OR = 0.227)、GGT(OR = 1.515)、Alb(OR = 0.438)是肝纤维化的独立预测指标, 与多数文献报道类似^[11-18]。其中, 年龄在20岁基础上每增加5岁, 患有肝纤维化的可能性会增加1.204倍; PLT在 $100 \times 10^9/L$ 基础上, 每升高 $50 \times 10^9/L$, 患有肝纤维化的可能性会减少0.227倍; GGT在50 UL/L基础上, 每升高50 UL/L, 患有纤维化的可能性会增加1.515倍; Alb在30 g/L基础上, 每升高5.0 g/L, 患有纤维化的可能性会减少0.438倍。由以上4项指标建立的模型M对肝纤维化具有较高的诊断价值。他预测S2-4、S3-4、S4的AUROC均接近0.90, 诊断准确率为83.3%、83.0%、79.2%。根据不同界值可分别设定肝纤维化和早期肝硬化的排除标准。大约可使80.0%左右的无肝纤维化或早期肝硬化患者通过模型得到鉴别而免于肝活检。以S2-4为分界建立模型, 亦符合临床抗病毒治疗的需要。其中PLT减少源于肝脏纤维化和门静脉高压脾脏增大致使PLT破坏增加, 部分与肝细胞产生PLT生成素下降有关。GGT反映肝细胞损害程度, 其水平升高提示慢性肝损害后肝纤维化程度的加重。肝纤维时由于有功能的肝细胞数量减少, Alb的合成减少, 造成Alb水平降低^[19,20]。

目前有关的肝纤维化模型中多数含有的指标与肝纤维化间接相关, 如天冬氨酸氨基转移酶与血小板计数比值(aspartate aminotransferase to platelet ratio, APRI)^[15]、FIB-4(fibrosis index based on the 4 factor)^[16]等。张文胜等^[4]建立了由HA、年龄、PLT、GGT组成的模型Fibroindex, 诊断肝纤维化S \geq 2、S \geq 3、S4的AUROC均在0.88左右。本文验证的结果与之相近, 其诊断肝纤维化各分期的AUROC与模型M差异无统计学意义。模型M的AUROC均在0.88以上, 诊断价值不低于Fibroindex。并且所涉及的指标简单、经济、重复性好, 更为方便实用。

本文应用血液相关指标PLT、GGT、Alb和年龄建立了简单的肝纤维化模型, 能较准确地预测纤维化和早期肝硬化, 便于临床肝纤维化程度的监测。

4 参考文献

1 徐铭益, 陆伦根. 肝纤维化诊断措施的评价. 中华肝

- 脏病杂志 2010; 18: 5712
- 2 蒋永芳, 李耐萍. 肝纤维化无创诊断的进展及展望. 科技导报 2011; 29: 75-78
- 3 中华医学会传染病与寄生虫病学分会、肝病学分会. 病毒性肝炎防治方案. 中华肝病杂志 2000; 8: 327-328
- 4 张文胜, 王宝恩, 王泰龄, 欧晓娟, 陈煜, 李琴, 王晓明, 钱林学, 马红, 贾继东. 慢性乙型肝炎肝纤维化无创性诊断模型的建立. 中华肝病杂志 2006; 14: 169-173
- 5 欧晓娟, 王晓明, 王宝恩, 王泰龄, 马红, 尤红, 贾继东. 再评价血清学指标诊断慢性乙型肝炎肝纤维化程度的价值-附83例肝穿病例. 临床肝胆病杂志 2007; 23: 413-414
- 6 胡兴荣, 崔显念, 胡启托, 陈军. 血清肝纤维化指标与慢性肝炎肝纤维化程度的相关性. 世界华人消化杂志 2010; 18: 1501-1503
- 7 尤丽英, 梁艳平, 杨婧, 杨黎宏, 孙琰, 马磊, 虞霄, 杨娜, 杨晋军. 实时组织弹性成像与血清学指标及肝组织活检诊断肝纤维化的临床比较. 世界华人消化杂志 2014; 22: 4243-4249
- 8 Adams LA. Biomarkers of liver fibrosis. *J Gastroenterol Hepatol* 2011; 26: 802-809 [PMID: 21198831 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2010.06612.x]
- 9 刘丹阳, 杨晴, 林红, 张明香, 李佰君. 慢性乙型肝炎患者血清肝纤维化指标与超声指标与肝纤维化分期的关系. 中华临床感染病杂志 2012; 27: 234-237
- 10 Gressner OA, Weiskirchen R, Gressner AM. Biomarkers of liver fibrosis: clinical translation of molecular pathogenesis or based on liver-dependent malfunction tests. *Clin Chim Acta* 2007; 381: 107-113 [PMID: 17399697 DOI: 10.1016/j.cca.2007.02.038]
- 11 刘卫平, 徐德军, 赵连荣, 陆忠华, 王玉华, 郎振为, 王贵强. 慢性乙型肝炎肝纤维化无创检测模型建立及应用价值验证. 中华内科杂志 2008; 47: 308-312
- 12 杨秋连, 刘军. 慢性肝炎患者血小板参数与肝细胞纤维化程度的相关性. 实用预防医学 2011; 18: 1779-1780
- 13 徐桂娟, 杨晴, 陈阳. 慢性乙型肝炎患者血细胞计数与肝脏病理组织学的关系. 临床肝胆病杂志 2010; 26: 182-184
- 14 杨晴, 丁世斌, 颜迎春, 张明香, 刘丹阳. 血液及超声指标对慢性乙型肝炎早期肝硬化的诊断价值. 中华临床感染病杂志 2014; 7: 339-345
- 15 Sterling RK, Lissen E, Clumeck N, Sola R, Correa MC, Montaner J, S Sulkowski M, Torriani FJ, Dieterich DT, Thomas DL, Messinger D, Nelson M. Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis in patients with HIV/HCV coinfection. *Hepatology* 2006; 43: 1317-1325 [PMID: 16729309 DOI: 10.1002/hep.21178]
- 16 Wai CT, Cheng CL, Wee A, Dan YY, Chan E, Chua W, Mak B, Oo AM, Lim SG. Non-invasive models for predicting histology in patients with chronic hepatitis B. *Liver Int* 2006; 26: 666-672 [PMID: 16842322 DOI: 10.1111/j.1478-3231.2006.01287.x]
- 17 Zhou K, Gao CF, Zhao YP, Liu HL, Zheng RD, Xian JC, Xu HT, Mao YM, Zeng MD, Lu LG. Simpler score of routine laboratory tests predicts liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B. *J Gastroenterol Hepatol* 2010; 25: 1569-1577 [PMID: 20796157 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2010.06383.x]

□ 同行评价
本研究设计合理, 方法科学, 逻辑性强; 论文书写规范。

- 18 Wang D, Wang Q, Shan F, Liu B, Lu C. Identification of the risk for liver fibrosis on CHB patients using an artificial neural network based on routine and serum markers. *BMC Infect Dis* 2010; 10: 251 [PMID: 20735842 DOI: 10.1186/1471-2334-10-251]
- 19 崔文娟, 朱凤群. 慢性乙型肝炎肝硬化血小板减少影响因素的研究进展. *实用肝脏病杂志* 2010; 13: 78-80
- 20 骆抗先. 乙型肝炎基础和临床. 3版. 北京: 人民卫生出版社, 2006: 10: 5-547

编辑: 韦元涛 电编: 都珍珍



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.

人脐带间充质干细胞经外周静脉移植治疗失代偿期肝硬化的临床疗效

佟立新, 张 岁, 闫宝勇, 张 君, 王海舫, 解从君, 李保欣

佟立新, 张岁, 王海舫, 解从君, 李保欣, 河北医科大学第一医院中西医结合肝病诊疗中心 河北省石家庄市 050031
 闫宝勇, 河北医科大学第一医院中心实验室 河北省石家庄市 050031

张君, 河北医科大学第一医院细胞治疗实验室 河北省石家庄市 050031

佟立新, 主任医师, 主要从事肝脏病的诊治研究。

河北省科技计划基金资助项目, No. 12276102D

作者贡献分布: 结果分析和论文撰写由佟立新完成; 选题和审校由闫宝勇完成; 文献检索、部分临床操作、病例收集由张岁完成; 脐带间充质干细胞分离、培养和鉴定由张君完成; 部分临床操作、病例收集由王海舫、解从君及李保欣完成。

通讯作者: 闫宝勇, 教授, 050031, 河北省石家庄市东岗路89号, 河北医科大学第一医院中心实验室。

yanbaoyong111@163.com

电话: 0311-85917165

收稿日期: 2015-02-20 修回日期: 2015-03-25

接受日期: 2015-04-02 在线出版日期: 2015-05-28

Therapeutic effect of human umbilical cord mesenchymal stem cell transplantation *via* peripheral vein on decompensated cirrhosis

Li-Xin Tong, Sui Zhang, Bao-Yong Yan, Jun Zhang, Hai-Fang Wang, Cong-Jun Xie, Bao-Xin Li

Li-Xin Tong, Sui Zhang, Hai-Fang Wang, Cong-Jun Xie, Bao-Xin Li, Live Disease Diagnosis and Treatment Center of Chinese and Western Medicine, the First Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050031, Hebei Province, China

Bao-Yong Yan, Central Laboratory, the First Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050031, Hebei Province, China

Jun Zhang, Cell Therapy Laboratory, the First Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050031, Hebei Province, China

Supported by: Hebei Provincial Science and Technology Program, No. 12276102D

Correspondence to: Bao-Yong Yan, Professor, Central Laboratory, the First Hospital of Hebei Medical

University, 89 Donggang Road, Shijiazhuang 050031, Hebei Province, China. yanbaoyong111@163.com

Received: 2015-02-20 Revised: 2015-03-25

Accepted: 2015-04-02 Published online: 2015-05-28

Abstract

AIM: To assess the efficacy and safety of human umbilical cord mesenchymal stem cell transplantation *via* peripheral vein in the treatment of different degrees of decompensated cirrhosis.

METHODS: Twenty patients with different degrees of hepatitis B virus related cirrhosis were enrolled, including 6 with Child-Pugh A disease, 8 with Child-Pugh B and 6 with Child-Pugh C. On the basis of routine treatment, these patients were given intravenous infusion of human umbilical cord mesenchymal stem cells *via* peripheral vein (stem cell group). Another 20 patients with hepatitis B virus related cirrhosis comprised a control group and were given routine treatment, including 5 with Child-Pugh A disease, 9 with Child-Pugh B and 6 with Child-Pugh C. The changes of liver function and coagulation function were detected before transplantation and 2, 4, 12 and 24 wk after transplantation. Clinical symptoms and side effects were also observed after stem cell treatment.

RESULTS: For patients with Child-Pugh A or B disease, the levels of albumin (ALB) and cholinesterase (CHE) in the stem cell group at 12 and 24 wk were significantly increased compared with those before treatment or in the control group after treatment ($P < 0.05$);

背景资料

肝硬化是所有肝病的终末期阶段。肝移植是治疗终末期肝病的理想方法, 但肝源缺乏、费用昂贵、移植后需长期服用抗排斥药物, 限制了其在临床上的广泛应用。干细胞移植技术被应用于肝脏疾病的临床试验中, 并取得了一定疗效, 为肝硬化的治疗提供了新途径。

同行评议者

刘绍能, 主任医师, 中国中医科学院广安门医院消化科

研究前沿

研究发现间充质干细胞可以通过分化成肝细胞或通过抑制肝细胞的凋亡、促进肝细胞再生来发挥肝细胞样作用, 为肝硬化的治疗提供了新途径。通过移植间充质干细胞治疗失代偿期肝硬化逐渐成为研究的热点, 但该项技术对不同程度肝硬化的疗效是否一致, 有待进一步探索。

the value of prothrombin activity (PTA) was increased from $62\% \pm 15\%$ pre-therapy to $80\% \pm 17\%$ at 24 wk post-therapy in the stem cell group; the levels of PTA in the stem cell group were significantly increased compared with the control group at 4, 12, and 24 wk after treatment ($P < 0.01$); the levels of PTA in the stem cell group at 4, 12, and 24 wk after treatment were significantly increased than that before treatment ($P < 0.01$); there were no significant differences in levels of alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), or total bilirubin (TBIL) between the stem cell group and control group ($P > 0.05$). For patients with Child-Pugh C disease, there were no significant differences in levels of ALT, AST, TBIL, ALB, CHE or PTA between two groups or pre-therapy and post-therapy with stem cells. The clinical symptoms in the stem cell group were improved obviously compared with those in the control group in patients with Child-Pugh A or B disease ($P < 0.05$), although there were no significant differences between the stem cell group and control group in patients with Child-Pugh C disease ($P > 0.05$). No related complications or adverse effects were observed in these patients.

CONCLUSION: Human umbilical cord mesenchymal stem cell transplantation *via* peripheral vein in the treatment of decompensated cirrhosis is safe and effective, and the curative effect in patients with Child-Pugh A or B disease is much remarkable than those with Child-Pugh C.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Umbilical cord mesenchymal stem cells; Liver cirrhosis; Transplantation

Tong LX, Zhang S, Yan BY, Zhang J, Wang HF, Xie CJ, Li BX. Therapeutic effect of human umbilical cord mesenchymal stem cell transplantation *via* peripheral vein on decompensated cirrhosis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(15): 2457-2462 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2457.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i15.2457>

摘要

目的: 探讨人脐带间充质干细胞经外周静脉移植治疗不同程度肝硬化的临床疗效及安全性。

方法: 选择乙型肝炎肝硬化失代偿期患者20

例, 其中Child-Pugh A级6例, B级8例, C级6例, 在常规保肝的基础上给予人脐带间充质干细胞经外周静脉移植治疗, 同期选择20例乙型肝炎肝硬化失代偿期患者作为对照组, 其中Child-Pugh A级5例, B级9例, C级6例, 给予常规保肝治疗。于术后2、4、12及24 wk观察不同程度肝硬化患者的肝功能和凝血功能的变化, 并观察临床症状的改善以及不良反应的发生情况。

结果: Child-Pugh A、B级患者: 术后白蛋白(albumin, ALB)、胆碱酯酶(cholinesterase, CHE)升高, 于12、24 wk较术前及对照组均有明显改善($P < 0.05$), 凝血酶原活动度(prothrombin activity, PTA)由术前平均 $62\% \pm 15\%$ 在24 wk上升至 $80\% \pm 17\%$, 于4、12、24 wk较术前及对照组均有明显升高($P < 0.01$), 干细胞组与对照组谷丙转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)、谷草转氨酶(aspartate aminotransferase, AST)、总胆红素(total bilirubin, TBIL)自第2周始均有下降趋势, 但两组间比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。Child-Pugh C级患者: 术后ALT、AST、TBIL、ALB、CHE、PTA与术前及对照组比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。Child-Pugh A、B级患者术后临床症状明显改善, 与对照组相比差异有统计学意义($P < 0.05$), Child-Pugh C级患者临床症状改善程度两组间差异无统计学意义($P > 0.05$)。所有患者均未发生严重不良反应及并发症。

结论: 经外周静脉移植脐带间充质干细胞治疗失代偿期肝硬化具有较好的临床疗效和安全性。Child-Pugh A、B级患者的疗效优于Child-Pugh C级患者。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 脐带间充质干细胞; 肝硬化; 移植

核心提示: 本研究经外周静脉移植脐带间充质干细胞治疗失代偿期肝硬化, 与对照组比较, 结果显示能更好地改善患者的肝功能及临床症状。并且Child-Pugh A、B级患者的疗效优于Child-Pugh C级患者。

佟立新, 张岁, 闫宝勇, 张君, 王海航, 解从君, 李保欣. 人脐带间充质干细胞经外周静脉移植治疗失代偿期肝硬化的临床疗效. *世界华人消化杂志* 2015; 23(15): 2457-2462 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2457.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i15.2457>

0 引言

肝硬化是由一种或多种原因引起的以肝组织弥漫性肝纤维化、假小叶和再生结节为组织学特征的进行性慢性肝病, 是所有肝病的终末期阶段. 肝移植是治疗终末期肝病的理想方法, 但肝源缺乏、费用昂贵、移植后需长期服用抗排斥药物, 限制了其在临床上的广泛应用. 间充质干细胞具有自我更新、多向分化和免疫调节的作用^[1], 被广泛应用于肝脏疾病的临床试验中, 并取得了一定疗效, 为肝硬化的治疗提供了新途径. 但干细胞移植对不同程度肝硬化的疗效是否一致, 有待进一步探索. 本研究通过外周静脉移植脐带间充质干细胞治疗失代偿期肝硬化患者, 观察其对不同程度肝硬化的临床疗效.

1 材料和方法

1.1 材料 2012-09/2014-09收治的20例乙型肝炎肝硬化失代偿期患者, 其中男性11例, 女性9例, 年龄33-70岁, 平均56.4岁 \pm 10.4岁, Child-Pugh分级: A级6例, B级8例, C级6例, 给予脐带间充质干细胞静脉输注治疗. 同期选择20例乙型肝炎肝硬化失代偿期患者作为对照组, 其中男性11例, 女性9例, 年龄33-71岁, 平均56.0岁 \pm 10.3岁. Child-Pugh分级: A级5例、B级9例、C级6例. 诊断符合2000年《病毒性肝炎防治方案》的诊断标准. 排除标准: 已确诊有肝癌或其他脏器肿瘤, 严重的心肺脑疾病以及衰竭状态患者, 高度过敏体质, 有精神疾病者. 所有患者均给予保肝、口服抗乙型肝炎病毒药物等综合内科治疗.

1.2 方法

1.2.1 脐带间充质干细胞的制备: 选择健康产妇, 排除乙型肝炎、丙型肝炎、艾滋病、梅毒及其他传染性疾病, 无病理妊娠者, 并签署知情同意书. 操作时严格按照脐带采集标准进行. 脐带自手术台取下后, 浸入含抗生素的生理盐水中, 4℃保存, 在超净台内取出脐带, 用PBS冲洗净脐动脉和脐静脉内的残余血液, 用止血钳和剪刀剔除上述血管, 将脐带剪成1 mm³大小的组织块, 过100目筛网过滤收集细胞. 置于37℃, 50 mL/L CO₂孵箱进行培养. 3 d后全量更换培养液, 弃去未贴壁的细胞与杂质, 第6-7天后镜下可见贴壁生长的单个梭形细胞从组织块中游离出来, 再次换液. 获得的细胞长到

80%融合时, 用0.25%胰蛋白酶消化, 显微镜下观察, 控制消化时间, 培养液终止消化; 将细胞悬液1500 r/min离心5 min, 原代细胞以1:1的比例进行传代, 记为P1代; P2代以后按1:3或1:4的比例传代. 收集第4代细胞, 细胞总数为 $(2-4) \times 10^7$ /mL. 流式细胞仪检测细胞表型并确定为脐带间充质干细胞.

1.2.2 移植: 患者取仰卧位, 采用外周静脉途径建立静脉留置针, 使用输血器输注, 输注脐带间充质干细胞前20 min给予苯海拉明注射液20 mg肌注, 0.9%氯化钠溶液建立静脉通路, 再给予脐带间充质干细胞静脉输注. 滴入时注意控制滴速, 100 mL悬液滴注30 min, 每位患者给予静脉输注2次, 每半月1次.

1.2.3 术后随访: 治疗后2、4、12及24 wk观察谷丙转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)、谷草转氨酶(aspartate aminotransferase, AST)、总胆红素(total bilirubin, TBIL)、胆碱酯酶(cholinesterase, CHE)、白蛋白(albumin, ALB)、凝血酶原活动度(prothrombin activity, PTA)的变化, 临床症状的改善、术后不良反应以及肝细胞癌的发生率、病死率.

统计学处理 所有数据采用SPSS13.0软件进行统计分析. 计量数据用mean \pm SD表示, 两组之间比较及组内治疗前后比较采用 t 检验, 计数资料行 χ^2 检验和fisher精确概率法, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 临床症状的改善情况 自第4周开始, 干细胞组Child-Pugh A、B级患者食欲改善12例(86%), 乏力改善13例(93%), 腹胀减轻12例(86%), 对照组食欲改善7例(50%), 乏力改善8例(57%), 腹胀减轻6例(43%). Child-Pugh A、B级患者干细胞组食欲、乏力、腹胀均较对照组明显改善($P < 0.05$)(表1). 干细胞组Child-Pugh C级患者食欲改善5例(83%), 乏力改善4例(67%), 腹胀减轻4例(67%), 对照组食欲改善2例(33%), 乏力改善3例(50%), 腹胀减轻3例(50%). Child-Pugh C级患者干细胞组临床症状改善与对照组比较差异无统计学意义($P > 0.05$)(表2).

2.2 Child-Pugh A、B级的两组失代偿期肝硬化患者生化指标的改善情况 干细胞组治疗后12、24 wk ALB、CHE较治疗前及对照组

□ 相关报道

既往研究显示, 脐带间充质干细胞移植可以改善失代偿期肝硬化患者的肝功能及临床症状, 安全性好.

■ 创新盘点

本文从临床症状、肝功能、不良反应等方面综合评价脐带间充质干细胞移植治疗不同程度肝硬化的临床疗效。

表 1 Child-Pugh A、B级患者临床症状的改善情况 [*n* = 14, *n*(%)]

分组	食欲改善	乏力改善	腹胀改善
干细胞组	12(86) ^a	13(93) ^a	12(86) ^a
对照组	7(50)	8(57)	6(43)
χ^2 值	4.094	4.762	5.600

^a*P* < 0.05 vs 对照组。

均升高, 差异有统计学意义(*P* < 0.05)。对照组ALB、CHE治疗后与治疗前比较无明显变化(*P* > 0.05)。干细胞组治疗后4、12、24 wk PTA与治疗前比较明显升高, 差异有统计学意义(*P* < 0.01), 且与对照组比较有显著改善(*P* < 0.01), 对照组PTA治疗后4、12、24 wk有升高趋势, 但与治疗前比较差异无统计学意义(*P* > 0.05)。两组ALT、AST、TBIL治疗后均有下降趋势, 组间比较差异无统计学意义(*P* > 0.05), 两组AST在治疗后24 wk较治疗前均有明显降低(*P* < 0.05)(表3)。

2.3 Child-Pugh C级的两组失代偿期肝硬化患者生化指标的改善情况 干细胞组治疗后ALB、CHE、PTA有升高趋势, 但其改善程度与治疗前及对照组比较差异无统计学意义(*P* > 0.05)。两组ALT、AST、TBIL治疗后与治疗前比较差异无统计学意义(*P* > 0.05), 组间比较差异也无统计学意义(*P* > 0.05)(表4)。

2.4 不良反应的发生情况 20例患者脐血干细胞移植术后随访6 mo均未发现严重不良反应及并发症, 无肝癌发生, 无死亡患者。

3 讨论

脐带间充质干细胞是一种中胚层来源的成体干细胞, 具有多向分化、大量增殖及免疫调节的功能, 在一定条件下可以分化为肝细胞、骨细胞、软骨细胞、神经胶质细胞、脂肪细胞^[2-5], 参与多种组织的损伤修复过程。为失代偿期肝硬化的治疗开辟了一条新途径。Li等^[6]提出人脐带间充质干细胞可以抑制肝脏的上皮间质转化和改善大鼠的肝纤维化。Yan等^[7]用人脐带间充质干细胞移植治疗CCl₄诱导的肝损伤大鼠, 结果发现移植的脐带间充质干细胞能够抑制肝细胞凋亡, 促进肝细胞再生, 降低血清氨基转移酶, 减少肝细胞的变性。临床研究^[8-10]显示脐带间充质干细胞移植可以改善

表 2 Child-Pugh C级患者临床症状的改善情况 [*n* = 6, *n*(%)]

分组	食欲改善	乏力改善	腹胀改善
干细胞组	5(83)	4(67)	4(67)
对照组	2(33)	3(50)	3(50)
<i>P</i> 值	0.242	1.000	1.000

失代偿期肝硬化患者的肝功能及临床症状, 安全性好。但脐带间充质干细胞对不同程度肝硬化的治疗效果是否一致, 鲜见临床报道。张善红等^[11]采用骨髓干细胞经肝动脉移植治疗不同程度失代偿期肝硬化患者, 研究结果提示Child C级患者的肝功能无明显改善。傅念等^[12]经股动脉自体骨髓干细胞移植治疗不同病因、不同程度的肝硬化患者, 从肝硬化患者Child-Pugh分级程度角度来观察疗效, 结果显示Child-Pugh B级患者有效率达100%, Child-Pugh C的患者有效率仅为50%。本研究通过脐带间充质干细胞移植治疗失代偿期肝硬化患者, 设立对照组, 对不同程度的肝硬化的临床疗效进行了分析。

本研究结果显示Child-Pugh A、B、C级患者脐带间充质干细胞移植后自第4周起, 患者的食欲、乏力及腹胀的改善情况均优于对照组, Child-Pugh A、B级患者的临床症状改善程度与对照组比较差异有统计学意义, Child-Pugh C级患者的临床症状改善程度与对照组比较差异无统计学意义。表明脐带间充质干细胞移植治疗可改善肝硬化患者的临床症状, Child-Pugh A、B级患者的临床症状改善程度优于Child-Pugh C级患者, 但由于样本数量少, 仍需加大样本量进一步研究。

Child-Pugh A、B级患者, 脐带间充质干细胞移植后ALB、CHE、PTA均较治疗前升高, 差异有统计学意义, 且与对照组比较差异有统计学意义。Child-Pugh C级患者脐带间充质干细胞移植后ALB、CHE、PTA也较治疗前有升高趋势, 但与治疗前及对照组比较差异均无统计学意义, ALB、CHE、PTA均为肝脏合成的指标, 表示脐带间充质干细胞可改善肝脏的合成储备功能, 其可能机制为干细胞可以分化为功能性肝细胞^[13,14]或通过抑制肝细胞的凋亡, 分化各种生物活性因子促进肝细胞再生^[15], 发挥肝细胞样作用, 使肝脏合成功能

表 3 Child-Pugh A、B级的两组失代偿期肝硬化患者生化指标的变化 ($n = 14$, mean \pm SD)

分组	时间(wk)	ALT(U/L)	AST(U/L)	TBIL(μ mol/L)	ALB(g/L)	CHE(U/L)	PTA(%)
干细胞组	0	43.06 \pm 26.54	62.45 \pm 36.76	30.49 \pm 12.51	33.98 \pm 6.15	3562.14 \pm 1324.69	62 \pm 15
	2	37.01 \pm 11.03	54.61 \pm 26.36	27.96 \pm 12.93	34.05 \pm 4.40	3629.29 \pm 1457.92	65 \pm 14
	4	36.29 \pm 12.06	55.20 \pm 25.93	29.96 \pm 13.02	35.34 \pm 4.31	3913.29 \pm 1277.21	75 \pm 15 ^{bd}
	12	34.45 \pm 9.62	45.48 \pm 21.92	26.61 \pm 11.06	37.47 \pm 3.99 ^{bc}	4462.43 \pm 1145.17 ^{bd}	77 \pm 16 ^{bd}
	24	32.41 \pm 9.18	44.73 \pm 21.09 ^a	28.40 \pm 11.82	38.31 \pm 5.84 ^{bc}	4482.07 \pm 1299.66 ^{bc}	80 \pm 17 ^{bd}
对照组	0	40.70 \pm 28.49	63.04 \pm 42.78	31.00 \pm 14.46	34.86 \pm 6.66	3702.14 \pm 1536.65	59 \pm 16
	2	34.18 \pm 23.95	53.47 \pm 35.19	26.98 \pm 11.34	35.24 \pm 6.19	3542.07 \pm 1564.62	58 \pm 16
	4	34.92 \pm 14.04	51.43 \pm 29.99	28.40 \pm 16.24	35.61 \pm 4.42	3357.86 \pm 1248.10	60 \pm 17
	12	31.68 \pm 17.93	47.69 \pm 24.41	26.54 \pm 16.84	33.89 \pm 3.53	3423.79 \pm 1151.91	62 \pm 15
	24	29.56 \pm 12.63	45.81 \pm 21.60 ^a	29.29 \pm 10.36	35.64 \pm 5.06	3819.57 \pm 1209.17	63 \pm 16

^a $P < 0.05$, ^b $P < 0.01$ vs 0 wk; ^c $P < 0.05$, ^d $P < 0.01$ vs 对照组. ALT: 谷丙转氨酶; AST: 谷草转氨酶; TBIL: 总胆红素; ALB: 白蛋白; CHE: 胆碱酯酶; PTA: 凝血酶原活动度.

表 4 Child-Pugh C级的两组失代偿期肝硬化患者生化指标的变化 ($n = 6$, mean \pm SD)

分组	时间(wk)	ALT(U/L)	AST(U/L)	TBIL(μ mol/L)	ALB(g/L)	CHE(U/L)	PTA(%)
干细胞组	0	28.63 \pm 11.55	37.08 \pm 9.97	53.07 \pm 7.05	27.40 \pm 3.05	1846.50 \pm 178.70	46 \pm 10
	2	31.28 \pm 16.48	35.72 \pm 8.41	52.07 \pm 6.10	28.08 \pm 2.38	1906.17 \pm 245.76	47 \pm 11
	4	28.38 \pm 10.85	37.23 \pm 8.21	52.60 \pm 13.87	27.93 \pm 2.61	1882.17 \pm 167.44	48 \pm 11
	12	28.13 \pm 15.41	35.33 \pm 8.82	51.80 \pm 13.19	27.92 \pm 1.68	1885.50 \pm 234.75	48 \pm 15
	24	30.63 \pm 16.01	39.07 \pm 7.51	48.40 \pm 12.31	28.86 \pm 2.56	1899.67 \pm 292.29	49 \pm 8
对照组	0	24.57 \pm 9.90	35.58 \pm 7.68	47.43 \pm 12.40	27.62 \pm 4.01	2086.83 \pm 360.47	45 \pm 12
	2	25.00 \pm 11.36	33.42 \pm 7.76	41.85 \pm 9.03	30.73 \pm 8.89	2228.00 \pm 583.12	48 \pm 15
	4	24.00 \pm 9.86	40.38 \pm 11.35	46.77 \pm 15.88	29.43 \pm 5.60	2033.00 \pm 632.91	45 \pm 15
	12	24.40 \pm 10.13	37.68 \pm 9.12	47.90 \pm 19.12	27.82 \pm 4.73	2042.67 \pm 556.56	40 \pm 12
	24	25.68 \pm 9.60	35.20 \pm 7.62	44.20 \pm 15.00	28.90 \pm 5.84	2081.33 \pm 602.19	42 \pm 14

ALT: 谷丙转氨酶; AST: 谷草转氨酶; TBIL: 总胆红素; ALB: 白蛋白; CHE: 胆碱酯酶; PTA: 凝血酶原活动度.

改善,但其具体机制仍需进一步研究. Child-Pugh A、B级患者两组ALT、AST、TBIL较治疗前有下降趋势,其中AST在治疗后24 wk较治疗前有明显降低,差异有统计学意义,但两组间比较差异无统计学意义,ALT、AST、TBIL为炎症损伤的指标,考虑脐带间充质干细胞无明显改善肝脏炎症损伤的作用,两组中ALT、AST、TBIL的改善与保肝降酶治疗有关. Child-Pugh C级患者两组ALT、AST治疗前后无明显变化, TBIL治疗后有下降趋势,但与治疗前比较差异无统计学意义,三者组间比较差异也无统计学意义, ALT、AST治疗前后变化不明显考虑与治疗前ALT、AST升高不明显或在正常范围内有关, TBIL改善考虑与综合保肝降酶有关. 根据本研究结果表明脐带

间充质干细胞移植后Child-Pugh A、B级患者对肝脏合成储备功能的改善优于Child-Pugh C级患者,分析可能原因: 肝功能Child-Pugh C级时肝脏出现明显肝窦变窄、血流受阻、肝内阻力增加,影响门静脉血流动力学,造成肝细胞缺氧和养料供给障碍. 且门脉压力增高,加重肝细胞的营养障碍,植入的干细胞因没有合适的“土壤”和微环境,影响“归巢”和增殖分化. 但由于Child-Pugh C级患者例数少,可能对疗效观察有一定的影响,需加大样本量进一步继续观察.

本研究通过外周静脉移植脐带间充质干细胞治疗失代偿期肝硬化,经外周静脉移植创伤小且操作简单,能最大程度地减轻患者的痛苦,并通过干细胞的“归巢”能力达到

应用要点

本研究显示脐带间充质干细胞经外周静脉移植治疗失代偿期肝硬化,可以改善患者的肝功能及临床症状,安全可靠,值得在临床上推广.

□ 同行评价

本研究设计合理, 操作过程规范, 资料详细, 统计分析正确, 结果可信, 有一定的推广和使用价值。

治疗效果, 不同程度的改善了肝硬化患者的临床症状和肝功能, 且无严重不良反应发生, 同时研究结果提示Child-Pugh A、B级患者的疗效优于Child-Pugh C级患者, 表明肝硬化的程度越轻, 疗效越好, 但仍需要大样本长期观察。

4 参考文献

- Nagamura-Inoue T, He H. Umbilical cord-derived mesenchymal stem cells: Their advantages and potential clinical utility. *World J Stem Cells* 2014; 6: 195-202 [PMID: 24772246 DOI: 10.4252/wjsc.v6.i2.195]
- Mennan C, Wright K, Bhattacharjee A, Balain B, Richardson J, Roberts S. Isolation and characterisation of mesenchymal stem cells from different regions of the human umbilical cord. *Biomed Res Int* 2013; 2013: 916136 [PMID: 23984420 DOI: 10.1155/2013/916136]
- Fong CY, Subramanian A, Gauthaman K, Venugopal J, Biswas A, Ramakrishna S, Bongso A. Human umbilical cord Wharton's jelly stem cells undergo enhanced chondrogenic differentiation when grown on nanofibrous scaffolds and in a sequential two-stage culture medium environment. *Stem Cell Rev* 2012; 8: 195-209 [PMID: 21671058 DOI: 10.1007/s12015-011-9289-8]
- Xu ZF, Pan AZ, Yong F, Shen CY, Chen YW, Wu RH. Human umbilical mesenchymal stem cell and its adipogenic differentiation: Profiling by nuclear magnetic resonance spectroscopy. *World J Stem Cells* 2012; 4: 21-27 [PMID: 22577495 DOI: 10.4252/wjsc.v4.i4.21]
- Zhang HT, Fan J, Cai YQ, Zhao SJ, Xue S, Lin JH, Jiang XD, Xu RX. Human Wharton's jelly cells can be induced to differentiate into growth factor-secreting oligodendrocyte progenitor-like cells. *Differentiation* 2010; 79: 15-20 [PMID: 19800163 DOI: 10.1016/j.diff.2009.09.002]
- Li T, Yan Y, Wang B, Qian H, Zhang X, Shen L, Wang M, Zhou Y, Zhu W, Li W, Xu W. Exosomes derived from human umbilical cord mesenchymal stem cells alleviate liver fibrosis. *Stem Cells Dev* 2013; 22: 845-854 [PMID: 23002959 DOI: 10.1089/scd.2012.0395]
- Yan Y, Xu W, Qian H, Si Y, Zhu W, Cao H, Zhou H, Mao F. Mesenchymal stem cells from human umbilical cords ameliorate mouse hepatic injury in vivo. *Liver Int* 2009; 29: 356-365 [PMID: 19141029 DOI: 10.1111/j.1478-3231.2008.01855.x]
- Wang L, Li J, Liu H, Li Y, Fu J, Sun Y, Xu R, Lin H, Wang S, Lv S, Chen L, Zou Z, Li B, Shi M, Zhang Z, Wang FS. Pilot study of umbilical cord-derived mesenchymal stem cell transfusion in patients with primary biliary cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol* 2013; 28 Suppl 1: 85-92 [PMID: 23855301 DOI: 10.1111/jgh.12029]
- Zhang Z, Lin H, Shi M, Xu R, Fu J, Lv J, Chen L, Lv S, Li Y, Yu S, Geng H, Jin L, Lau GK, Wang FS. Human umbilical cord mesenchymal stem cells improve liver function and ascites in decompensated liver cirrhosis patients. *J Gastroenterol Hepatol* 2012; 27 Suppl 2: 112-120 [PMID: 22320928 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2011.07024.x]
- Shi M, Zhang Z, Xu R, Lin H, Fu J, Zou Z, Zhang A, Shi J, Chen L, Lv S, He W, Geng H, Jin L, Liu Z, Wang FS. Human mesenchymal stem cell transfusion is safe and improves liver function in acute-on-chronic liver failure patients. *Stem Cells Transl Med* 2012; 1: 725-731 [PMID: 23197664 DOI: 10.5966/sctm.2012-0034]
- 张善红, 姜春明, 李荣宽, 严艳. 自体骨髓干细胞移植治疗失代偿期肝硬化的临床研究. *中华临床医学杂志(电子版)* 2012; 6: 1016-1018
- 傅念, 阳学风, 吴清, 刘朝霞, 胡杨, 彭飞. 经肝动脉自体骨髓干细胞移植治疗不同病因肝硬化12例. *世界华人消化杂志* 2010; 18: 2274-2278
- Zheng G, Liu Y, Jing Q, Zhang L. Differentiation of human umbilical cord-derived mesenchymal stem cells into hepatocytes in vitro. *Biomed Mater Eng* 2015; 25: 145-157 [PMID: 25538065 DOI: 10.3233/BME-141249]
- Li T, Zhu J, Ma K, Liu N, Feng K, Li X, Wang S, Bie P. Autologous bone marrow-derived mesenchymal stem cell transplantation promotes liver regeneration after portal vein embolization in cirrhotic rats. *J Surg Res* 2013; 184: 1161-1173 [PMID: 23809154 DOI: 10.1016/j.jss.2013.04.054]
- Liu WH, Song FQ, Ren LN, Guo WQ, Wang T, Feng YX, Tang LJ, Li K. The multiple functional roles of mesenchymal stem cells in participating in treating liver diseases. *J Cell Mol Med* 2015; 19: 511-520 [PMID: 25534251 DOI: 10.1111/jcmm.12482]

编辑: 韦元涛 电编: 都珍珍



加味柴苓汤联合顺铂、白介素-2腹腔内注射治疗肝癌腹水的临床效果评价

刘超, 邓智勇, 黄照略

刘超, 邓智勇, 云南省肿瘤医院核医学科 云南省昆明市 650118

黄照略, 中国人民解放军成都军区昆明解放军总院急诊科 云南省昆明市 650118

刘超, 医师, 主要从事医学影像与核医学研究。

作者贡献分布: 本文主要由刘超、邓智勇及黄照略共同写作完成。

通讯作者: 刘超, 医师, 650118, 云南省昆明市西山区昆州路 519号, 云南省肿瘤医院核医学科。lcchaochaoliu@163.com
电话: 0871-68185656

收稿日期: 2015-03-05 修回日期: 2015-03-29

接受日期: 2015-04-02 在线出版日期: 2015-05-28

Jiawei Chailing decoction combined with intraperitoneal injection of cisplatin and interleukin-2 for management of ascites in liver cancer patients

Chao Liu, Zhi-Yong Deng, Zhao-Lue Huang

Chao Liu, Zhi-Yong Deng, Department of Nuclear Medicine, Yunnan Cancer Hospital, Kunming 650118, Yunnan Province, China

Zhao-Lue Huang, Department of Emergency Medicine, Kunming General Hospital of Chengdu Military Region of PLA, Kunming 650118, Yunnan Province, China

Correspondence to: Chao Liu, Physician, Department of Nuclear Medicine, Yunnan Cancer Hospital, 519 Kunzhou Road, Xishan District, Kunming 650118, Yunnan Province, China. lcchaochaoliu@163.com

Received: 2015-03-05 Revised: 2015-03-29

Accepted: 2015-04-02 Published online: 2015-05-28

Abstract

AIM: To assess the clinical effects of Jiawei Chailing decoction combined with intraperitoneal injection of cisplatin and interleukin-2 in the

management of ascites in patients with liver cancer.

METHODS: Seventy-nine liver cancer patients with ascites were divided into an observation group (40 cases) and a control group (39 cases). The control group was treated by intraperitoneal injection of cisplatin and interleukin-2, and the observation group was treated with Jiawei Chailing decoction combined with intraperitoneal injection of cisplatin and interleukin-2. The ascites improvement, scores of quality of life questionnaire-C30 (QLQ-C30), clinical effects, and side effects were compared for the two groups.

RESULTS: The total rate of ascites improvement for the observation group was significantly higher than that for the control group ($P < 0.05$). The physical performance and cognitive function scores after treatment for the observation group were significantly higher than those prior treatment (74.71 ± 7.55 vs 61.13 ± 9.66 , 78.64 ± 8.17 vs 73.62 ± 7.51 , $P < 0.05$). The role function, emotional functioning, and social function scores after treatment for the observation group were significantly lower than those prior treatment (44.20 ± 7.29 vs 68.31 ± 7.54 , 64.88 ± 7.11 vs 76.57 ± 8.14 , 54.60 ± 8.39 vs 67.18 ± 7.55 , $P < 0.05$). The emotional functioning score after treatment for the control group was significantly higher than that prior treatment (63.48 ± 8.55 vs 70.83 ± 7.44 , $P < 0.05$). The role function and social function scores after treatment for the observation

背景资料

原发性肝癌是我国常见恶性肿瘤之一, 临床具有病情隐匿、进展快等特点, 预后较差。患者在诊断确诊为肝癌时, 往往已处于病症晚期, 失去根治性手术机会。研究有效的治疗措施, 对于提高患者生存率、改善患者生活质量具有重要意义。

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

■ 研发前沿
肝癌腹水患者临床表现为黄疸、乏力、消瘦等, 对生活质量造成严重影响。

group were significantly lower than those for the control group (44.20 ± 7.29 vs 53.37 ± 8.24 , 54.60 ± 8.39 vs 62.87 ± 9.61 , $P < 0.05$).

CONCLUSION: Jiawei Chailing decoction combined with intraperitoneal injection of cisplatin and interleukin-2 can reduce ascites and improve the physical performance and cognitive function in liver cancer patients.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Jiawei Chailing decoction; Cisplatin; Interleukin-2; Ascites; Clinical effects

Liu C, Deng ZY, Huang ZL. Jiawei Chailing decoction combined with intraperitoneal injection of cisplatin and interleukin-2 for management of ascites in liver cancer patients. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(15): 2463-2467 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2463.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i15.2463>

摘要

目的: 探讨加味柴苓汤联合顺铂、白介素-2腹腔内注射治疗肝癌腹水的临床效果。

方法: 随机抽取2012-01/2014-11云南省肿瘤医院收治的79例肝癌腹水患者的临床资料。按照临床治疗方法不同将患者分为观察组(40例)和对照组(39例)。对照组患者采取顺铂、白介素-2腹腔内注射治疗。观察组患者采取加味柴苓汤联合顺铂、白介素-2腹腔内注射治疗。观察两组患者腹水改善情况、QLQ-C30生命质量评分、临床疗效、不良反应等指标。

结果: 观察组腹水改善总有效率显著高于对照组(87.50% vs 56.41%), 差异有统计学意义($P < 0.05$); 治疗后, 观察组患者躯体功能、认知功能评分显著高于治疗前[(74.71分 ± 7.55分 vs 61.13分 ± 9.66分)、(78.64分 ± 8.17分 vs 73.62分 ± 7.51分)], 角色功能、情绪功能、社会功能评分显著低于治疗前[(44.20分 ± 7.29分 vs 68.31分 ± 7.54分)、(64.88分 ± 7.11分 vs 76.57分 ± 8.14分)、(54.60分 ± 8.39分 vs 67.18分 ± 7.55分)], 差异有统计学意义($P < 0.05$); 治疗后, 对照组患者情绪功能评分显著高于治疗前(63.48分 ± 8.55分 vs 70.83分 ± 7.44分), 差异有统计学意义($P < 0.05$); 治疗后, 观察组患者角色功能和社会功能评分均显著低于对照组[(44.20分 ± 7.29分 vs 53.37分 ± 8.24分)、(54.60分 ± 8.39

分 vs 62.87分 ± 9.61分)], 差异有统计学意义($P < 0.05$); 观察组治疗总有效率显著高于对照组(85.00% vs 30.77%), 差异有统计学意义($P < 0.05$); 观察组不良反应白细胞减少发生率显著低于对照组(35.00% vs 61.54%), 差异有统计学意义($P < 0.05$)。

结论: 加味柴苓汤联合顺铂、白介素-2腹腔内注射治疗肝癌腹水的临床效果佳, 患者腹水改善总有效率较高, 躯体功能、认知功能改善较好, 而且疲倦、恶心呕吐、气促、失眠、食欲丧失、腹泻评分较好, 不良反应白细胞减少发生率较低。

© 2015版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 加味柴苓汤; 顺铂; 白介素-2; 肝癌腹水; 临床效果

核心提示: 本文研究结果显示, 观察组腹水改善总有效率显著高于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后, 观察组患者躯体功能、认知功能显著高于治疗前, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 治疗后, 观察组患者角色功能、情绪功能、社会功能显著低于治疗前, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。

刘超, 邓智勇, 黄昭略. 加味柴苓汤联合顺铂、白介素-2腹腔内注射治疗肝癌腹水的临床效果评价. *世界华人消化杂志* 2015; 23(15): 2463-2467 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2463.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i15.2463>

0 引言

原发性肝癌是我国常见恶性肿瘤之一, 临床具有病情隐匿、进展快等特点, 预后较差。患者在诊断确诊为肝癌时, 往往已处于病症晚期, 失去根治性手术机会^[1]。研究有效的治疗措施, 对于提高患者生存率、改善患者生活质量具有重要意义。肝癌腹水是肝癌晚期的严重并发症之一, 危及患者生命。中医药在治疗肝癌腹水方面, 主要以调整机体内环境、减轻症状为治疗目标, 疗效独特。云南省肿瘤医院采取加味柴苓汤联合顺铂、白介素-2腹腔内注射治疗肝癌腹水, 收到较好的临床效果。现将研究结果报道如下。

1 材料和方法

1.1 材料 随机抽取2012-01/2014-11云南省肿瘤

医院收治的79例肝癌腹水患者的临床资料。患者均符合西医《内科肿瘤学》^[2]和中医《中医病症诊断疗效标准》^[3]。纳入标准: 预计生存期超过3 mo; 患者知情同意, 签署知情协议书; 心电图正常; 符合研究用药, 可配合完成本研究。排除标准: 非原发性肝癌引起的腹水; 合并其他恶性肿瘤史; 严重心血管疾病; 妊娠期或哺乳期女性。按照临床治疗方法不同将患者分为观察组(40例)和对照组(39例)。观察组: 男性患者22例, 女性患者18例; 患者年龄范围为42-69岁, 平均年龄为58.22岁±5.19岁; 原发肿瘤部位: 肝右叶24例, 肝左叶15例, 全肝脏1例; 腹水程度: 轻度24例, 中度15例, 重度1例; TNM分期: III期12例, IV期28例。对照组: 男性患者22例, 女性患者17例; 患者年龄范围为42-70岁, 平均年龄为59.18岁±6.33岁; 原发肿瘤部位: 肝右叶24例, 肝左叶14例, 全肝脏1例; 腹水程度: 轻度23例, 中度15例, 重度1例; TNM分期: III期12例, IV期27例。经统计学分析, 两组患者在性别、年龄、腹水程度、原发肿瘤部位等一般资料方面, 差异无统计学意义($P>0.05$), 具有可比性。顺铂(齐鲁制药厂, 国药准字: H37021356, 30 mg×5支); 白介素-2(商品名: 辛洛尔, 上海华新生物高技术有限公司, 国药准字: S10970042, 10万IU/瓶)。

1.2 方法

1.2.1 治疗: 对照组患者采取顺铂、白介素-2腹腔内注射治疗。腹腔内注射: 抽取腹水, 注入化疗药物等。60 mg顺铂, 100万单位白介素-2, 患者15 min变换1次体位, 连续治疗2 h。治疗4 wk为1个疗程。观察组患者采取加味柴苓汤联合顺铂、白介素-2腹腔内注射治疗, 腹腔内注射方法同对照组。加味柴苓汤基本方: 柴胡10 g、猪苓30 g、党参10 g、炒白术15 g、桂枝5 g、泽兰30 g、甘草3 g、茯苓30 g、泽泻30 g、黄芩10 g、姜半夏10 g、莪术15 g、生姜5 g。1剂/d, 水煎至300 mL, 口服, 2次/d。治疗4 wk为1个疗程。

1.2.2 观察指标: 观察两组患者腹水改善情况、QLQ-C30生命质量评分、临床疗效、不良反应等指标。

腹水疗效评价: 完全缓解: 患者经治疗后, 腹水症状完全消失, 可持续1 mo以上。显效: 患者经治疗后, 腹水情况明显改善, 可持续1 mo以上。有效: 患者经治疗后, 腹水情况有所改善。

无效: 患者经治疗后, 腹水情况无改善, 甚至更严重。

QLQ-C30生命质量评分采取欧洲癌症研究与治疗组织生命质量核心量表EORTC QLQ-C30进行评估。

临床疗效评价: 根据《中药新药临床研究指导原则》进行症状积分评价, 治疗前后积分差达70%及以上为显效, 治疗前后积分差达30%及以上为有效, 其他无效。

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 腹水改善情况比较 观察组腹水改善总有效率显著高于对照组, 差异有统计学意义($P<0.05$)(表1)。

2.2 QLQ-C30生命质量评分比较 治疗前, 两组患者躯体功能、角色功能、情绪功能、认知功能、社会功能评分差异无统计学意义($P>0.05$); 治疗后, 观察组患者躯体功能、认知功能评分显著高于治疗前, 差异有统计学意义($P<0.05$); 治疗后, 观察组患者角色功能、情绪功能、社会功能评分显著低于治疗前, 差异有统计学意义($P<0.05$); 治疗后, 对照组患者情绪功能评分显著高于治疗前, 差异有统计学意义($P<0.05$); 治疗后, 观察组患者角色功能和社会功能评分均显著低于对照组, 差异有统计学意义($P<0.05$)(表2)。

2.3 临床疗效比较 观察组治疗总有效率显著高于对照组, 差异有统计学意义($P<0.05$)(表3)。

2.4 不良反应比较 观察组不良反应白细胞减少发生率显著低于对照组, 差异有统计学意义($P<0.05$)。两组患者贫血、血小板减少发生率比较, 差异无统计学意义($P>0.05$)(表4)。

3 讨论

肝癌腹水患者临床表现为黄疸、乏力、消瘦等, 对生活质量造成严重影响^[4,5]。机体的免疫功能和肿瘤的发生、发展有着密切的联系。通过调节机体免疫功能, 能够改善其自身抗肿瘤的能力, 使得肿瘤患者走向康复^[6-8]。肝癌腹水属中医学中的“臌胀”范畴, 其发病机制和肝、脾、肾的功能失调有关。机体发生

■相关报道
现代药理学研究认为, 加味柴苓汤可以改善机体自然杀伤细胞(NK)和淋巴因子激活的杀伤细胞(LAK)活性, 有着较好的免疫调节功能。

应用要点

肝癌腹水是肝癌晚期的严重并发症之一, 危及患者生命。中医药在治疗肝癌腹水方面, 主要以调整机体内环境、减轻症状为治疗目标, 疗效独特。

表 1 两组患者腹水改善情况比较 $n(\%)$

分组	n	完全缓解	显效	有效	无效	总有效
观察组	40	4(10.00)	20(50.00)	11(27.50)	5(12.50)	35(87.50) ^a
对照组	39	0(0.00)	14(35.90)	8(20.51)	17(43.59)	22(56.41)

^a $P<0.05$ vs 对照组。

表 2 两组患者QLQ-C30生命质量评分比较 (mean \pm SD)

分组	n	时间	躯体功能	角色功能	情绪功能	认知功能	社会功能
观察组	40	治疗前	61.13 \pm 9.66	68.31 \pm 7.54	76.57 \pm 8.14	73.62 \pm 7.51	67.18 \pm 7.55
		治疗后	74.71 \pm 7.55 ^a	44.20 \pm 7.29 ^{ac}	64.88 \pm 7.11 ^a	78.64 \pm 8.17 ^a	54.60 \pm 8.39 ^{ac}
对照组	39	治疗前	66.96 \pm 8.88	56.38 \pm 8.79	70.83 \pm 7.44	73.08 \pm 6.55	67.34 \pm 9.22
		治疗后	67.13 \pm 8.93	53.37 \pm 8.24	63.48 \pm 8.55 ^a	76.35 \pm 8.22	62.87 \pm 9.61

^a $P<0.05$ vs 同组治疗前; ^c $P<0.05$ vs 对照组。

表 3 两组患者临床疗效比较 $n(\%)$

分组	n	显效	有效	无效	总有效
观察组	40	6(15.00)	28(70.00) ^a	6(15.00)	34(85.00) ^a
对照组	39	0(0.00)	12(30.77)	27(69.23)	12(30.77)

^a $P<0.05$ vs 对照组。

表 4 两组患者不良反应比较 $n(\%)$

分组	n	白细胞减少	贫血	血小板减少
观察组	40	14(35.00) ^a	12(30.00)	10(25.00)
对照组	39	24(61.54)	12(30.77)	12(30.77)

^a $P<0.05$ vs 对照组。

肝癌腹水, 是因肝失疏泄、肾失开合所致, 使得气滞、血瘀^[9-11]。治疗的时候, 则应该疏肝理气、活血祛瘀^[12-14]。中药加味柴苓汤能够使得肝气舒畅、气机复常, 具有较好的抗癌利水之功效。

现代药理学研究认为, 加味柴苓汤可以改善机体自然杀伤细胞(natural killer, NK)和淋巴因子激活的杀伤细胞(lymphokine activated killer, LAK)活性, 有着较好的免疫调节功能。另外, 该药物还能够保护肝细胞, 促使损伤肝细胞快速修复, 对肝纤维化有很好的抑制效果。本文研究结果显示, 观察组腹水改善总有效率显著高于对照组, 差异有统计学意义($P<0.05$)。

治疗后, 观察组患者躯体功能、认知功能显著高于治疗前, 差异有统计学意义($P<0.05$); 治疗后, 观察组患者角色功能、情绪功能、社会功能显著低于治疗前, 差异有统计学意义($P<0.05$)。可见通过加味柴苓汤联合顺铂、白介素-2腹腔内注射治疗肝癌腹水, 能有效提高患者的腹水改善情况, 改善生活质量^[15,16]。

白介素-2主要成分为重组人白介素, 是一种多肽类免疫增强剂, 可以诱导干扰素和多种细胞因子的分泌。白介素-2在临床上多被用于肿瘤辅助治疗和癌性胸、腹水的治疗。在治疗肝癌腹水方面, 联合使用白介素-2, 效果较好。本文研究结果显示, 观察组治疗总有效率显著高于对照组, 差异有统计学意义($P<0.05$)。观察组不良反应白细胞减少发生率显著低于对照组, 差异有统计学意义($P<0.05$)。两组患者贫血、血小板减少发生率比较, 差异无统计学意义($P>0.05$)。可见该方法能够改善治疗效果, 缓解患者不良反应发生情况。

总之, 加味柴苓汤联合顺铂、白介素-2腹腔内注射治疗肝癌腹水的临床效果佳, 患者腹

水改善总有效率较高, 躯体功能、认知功能改善较好, 而且疲倦、恶心呕吐、气促、失眠、食欲丧失、腹泻评分较好, 不良反应白细胞减少发生率较低. 值得临床推广应用.

4 参考文献

- 1 杨科, 杨启. 肝癌切除联合断流术治疗原发性肝癌合并门静脉高压症的疗效. 世界华人消化杂志 2014; 22: 2780-2783
- 2 孙燕. 内科肿瘤学. 北京: 人民卫生出版社, 2001: 581, 996
- 3 国家中药管理局. 中医病症诊断疗效标准. 南京: 南京大学出版社, 1995: 11
- 4 林海永. 复方苦参注射液联合顺铂腹腔灌注治疗肝癌腹水临床观察. 广西中医药 2013; 36: 32-33
- 5 杨志新, 尤建良, 浦琼华. 调气行水合剂对肝癌腹水小鼠模型细胞凋亡基因的影响. 中国生化药物杂志 2014; 39: 64-67
- 6 杨志新, 尤建良. 调气行水合剂联合腹腔注射顺铂 IL-2 治疗肝癌腹水的实验研究. 四川中医 2014; 32: 41-44
- 7 陈国荣, 李君艳, 郭康, 刘雨晴, 王阳, 杨爱红. 复方苦参注射液联合腹腔内化疗治疗肝癌腹水临床观

- 察. 中国中医药信息杂志 2013; 20: 66-67
- 8 王睿林, 王立福, 王仲霞, 何婷婷, 王斐, 李永纲. 中药治疗肝癌研究现状. 传染病信息 2012; 25: 189-192
- 9 刘浩. 中医复方对肝硬化腹水患者腹水中LDH、GLU、SAAG的改变和临床疗效. 世界华人消化杂志 2014; 22: 5521-5525
- 10 郑伟民, 朱肖鸿, 付淑艳. 原发性肝癌腹水的中西医结合治疗进展. 内蒙古中医药 2012; 31: 64-65
- 11 徐珩, 李平, 陈姣, 夏克春, 朱永中, 李鹰. 恶性腹水的发生机制及中医药治疗概况. 中医杂志 2011; 52: 1249-1252
- 12 尤建良, 李霞, 杨志新. 中药调气行水方联合顺铂、白介素-2腹腔内注射治疗肝癌腹水的临床观察. 辽宁中医杂志 2010; 37: 2176-2178
- 13 习建冬. 慢性乙型肝炎乙肝肝硬化乙肝后肝癌等肝病患者幽门螺杆菌感染情况研究. 河北医学 2015; 21: 42-45
- 14 肖作汉, 孟冈, 王立志, 孙文锦. 腹腔积液细胞DNA倍体及miRNA-21联合检测对肝细胞癌诊断的临床价值. 临床肝胆病杂志 2015; 31: 93-98
- 15 戚益铭, 吴霜霜, 沈敏鹤, 阮善明, 郑璐. 中医药治疗原发性肝癌研究述评. 中医学报 2015; 30: 14-16
- 16 黄丁平, 白广德, 练祖平, 秦冰, 涂英华, 黄伟师. 扶肝消积法用于中晚期肝癌化疗的疗效观察. 现代中西医结合杂志 2015; 24: 310-311

□ 同行评价
本文就加味柴苓汤联合顺铂、白介素-2腹腔内注射治疗肝癌腹水的临床效果评价, 文章撰写逻辑性强, 有一定的临床指导意义.

编辑: 韦元涛 电编: 都珍珍



中国人群XRCC1 Arg399Gln基因多态性与肝癌易感性Meta分析

刘 佳, 朱琴梅, 胡弘毅, 王 甦

□背景资料

肝癌发病机制复杂。目前认为病毒感染、饮食习惯、环境因素等与肝癌发生密切相关。此外, 遗传因素和肝癌易感性也有密切关系。寻找与肝癌相关的遗传位点对于肝癌的诊断及防治至关重要。

刘佳, 朱琴梅, 胡弘毅, 王甦, 扬州大学医学院附属苏北人民医院消化内科 江苏省扬州市 225001

刘佳, 在读硕士, 主要从事肝癌的诊断与治疗研究。

作者贡献分布: 此课题由刘佳与王甦设计; 研究过程及数据分析由刘佳、朱琴梅及胡弘毅操作完成; 本论文写作由刘佳完成; 王甦审校。

通讯作者: 王甦, 副教授, 副主任医师, 225001, 江苏省扬州市广陵区南通西路98号, 扬州大学医学院附属苏北人民医院消化内科。15312811823@163.com

电话: 0514-87373375

收稿日期: 2015-02-03 修回日期: 2015-03-24

接受日期: 2015-04-02 在线出版日期: 2015-05-28

Association between XRCC1 Arg399Gln polymorphism and susceptibility to hepatocellular carcinoma in Chinese populations: A Meta-analysis

Jia Liu, Qin-Mei Zhu, Hong-Yi Hu, Su Wang

Jia Liu, Qin-Mei Zhu, Hong-Yi Hu, Su Wang, Department of Gastroenterology, Northern Jiangsu People's Hospital, Medical College of Yangzhou University, Yangzhou 225001, Jiangsu Province, China

Correspondence to: Su Wang, Associate Professor, Associate Chief Physician, Department of Gastroenterology, Northern Jiangsu People's Hospital, Medical College of Yangzhou University, 98 Nantong West Road, Guangling District, Yangzhou 225001, Jiangsu Province, China. 15312811823@163.com

Received: 2015-02-03 Revised: 2015-03-24

Accepted: 2015-04-02 Published online: 2015-05-28

Abstract

AIM: To explore the correlation between X-ray repair cross complementing group 1 (XRCC1) Arg399Gln polymorphism and susceptibility

to hepatocellular carcinoma in Chinese populations.

METHODS: All studies related to XRCC1 Arg399Gln polymorphism and hepatocellular carcinoma risk in Chinese subjects published from January 1, 2000 to January 10, 2015 were searched in PubMed, MEDLINE, EMBASE, CNKI, CBM, VIP and WanFang databases. We identified the studies according to inclusion and exclusion criteria. The pooled odds ratios (ORs) with 95% confidence intervals (CIs) were calculated using Stata 12.0 software. Publication bias and sensitivity were also evaluated.

RESULTS: A total of 13 studies comprising 2972 cases and 3789 controls were finally included. Meta-analysis showed that, compared to Arg/Arg and Arg/Arg + Arg/Gln, XRCC1 399Gln/Gln genotype increased the susceptibility to hepatocellular carcinoma in Chinese populations (OR = 1.47, 95%CI: 1.24-1.74, $P < 0.001$; OR = 1.26, 95%CI: 1.08-1.48, $P = 0.003$). Compared to Arg/Arg, Gln/Gln + Arg/Gln genotype increased the susceptibility to hepatocellular carcinoma in Chinese populations (OR = 1.49, 95%CI: 1.21-1.83, $P < 0.001$). Gln genotype increased the risk of hepatocellular carcinoma in Chinese populations (OR = 1.33, 95%CI: 1.16-1.54, $P < 0.001$).

CONCLUSION: XRCC1 Arg399Gln polymorphism seems to be involved in hepatocellular carcinoma risk. XRCC1 399Gln/Gln genotype increases the susceptibility

□同行评议者

史颖弘, 副教授, 副主任医师, 复旦大学附属中山医院肝癌研究所

to hepatocellular carcinoma in Chinese populations.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: XRCC1; Hepatocellular carcinoma; Polymorphism; Chinese population; Meta-analysis

Liu J, Zhu QM, Hu HY, Wang S. Association between XRCC1 Arg399Gln polymorphism and susceptibility to hepatocellular carcinoma in Chinese populations: A Meta-analysis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(15): 2468-2474 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2468.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i15.2468>

摘要

目的: 系统评价中国人群X线修复交叉互补基因1(X-ray repair cross complementing group 1, XRCC1) Arg399Gln基因多态性与肝癌易感性的关系。

方法: 在PubMed、MEDLINE、EMBASE、CNKI、CBM、VIP及万方数据库中检索2000-01-01/2015-01-10发表的所有有关中国人群XRCC1 Arg399Gln基因多态性与肝癌易感性关系的相关文献。按照纳入和排除标准独立选择文献、提取资料, 采用Stata12.0软件进行Meta分析, 计算合并比值比(odds ratio, OR)及其95%可信区间(95% confidence interval, 95%CI), 并进行敏感性分析和发表偏倚的估计。

结果: 按照入选标准, 共纳入13个研究, 包括2972例患者和3789例对照者。Meta分析结果显示, 与基因型Arg/Arg、Arg/Arg+Arg/Gln分别进行比较, 基因型Gln/Gln均增加中国人群罹患肝癌风险(OR = 1.47, 95%CI: 1.24-1.74, $P < 0.001$; OR = 1.26, 95%CI: 1.08-1.48, $P = 0.003$); 与基因型Arg/Arg进行比较, 基因型Gln/Gln+Arg/Gln增加中国人群罹患肝癌风险(OR = 1.49, 95%CI: 1.21-1.83, $P < 0.001$)。与等位基因Arg-allele比较, 等位基因Gln-allele增加中国人群罹患肝癌的风险(OR = 1.33, 95%CI: 1.16-1.54, $P < 0.001$)。

结论: XRCC1 Arg399Gln基因多态性与中国人群肝癌易感性相关, 基因型Gln/Gln增加中国人群罹患肝癌的风险。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: X线修复交叉互补基因1; 肝癌; 基因多态性; 中国人群; Meta分析

核心提示: 本研究Meta分析结果显示XRCC1 Arg399Gln基因多态性与中国人群肝癌易感性相关, 基因型Gln/Gln增加中国人群罹患肝癌的风险。但以上结论仍需更多设计严谨、样本量大的高质量研究加以论证。

刘佳, 朱琴梅, 胡弘毅, 王魁. 中国人群XRCC1 Arg399Gln基因多态性与肝癌易感性Meta分析. *世界华人消化杂志* 2015; 23(15): 2468-2474 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2468.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i15.2468>

研究前沿

X线修复交叉互补基因1(X-ray repair cross complementing group 1, XRCC1)位于人19号染色体长臂区19q13.2, 是一种DNA损伤修复基因, 其单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism)被报道和肿瘤的易感性相关, 包括肝癌, 然而不同研究的结果间存在差异。

0 引言

肝癌的发生是多种因素相互作用的复杂过程, 涉及一系列的病理生理反应, 其中遗传因素、病毒感染、饮食习惯、环境因素等是肝癌发生的高危因素。DNA损伤是细胞组织癌变的重要分子事件, 可以诱发肿瘤的发生和促进其发展。碱基切除修复和DNA单链断裂修复是DNA损伤修复机制中的重要方式。X线修复交叉互补基因1(X-ray repair cross complementing group 1, XRCC1)位于人19号染色体长臂区19q13.2, 是一种DNA损伤修复基因, 其编码的蛋白主要参与碱基切除修复和DNA单链断裂修复, 对维持基因组的稳定十分关键。XRCC1多个位点的单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP)与肝癌、胃癌、结直肠癌、肺癌、白血病等恶性肿瘤的易感性相关^[1-4], 其中rs25487位点SNP改变可导致第399位密码子(Arg→Gln)的变异, 影响XRCC1功能, 增加肿瘤发生的危险性。目前多项研究^[5-17]报道XRCC1 Arg399Gln基因多态性(rs25487)与中国人群肝癌易感性之间的关联。但是研究结果不尽一致。为此, 本研究采用Meta分析的方法对目前的相关研究进行定量综合分析, 以期对二者的相关性得到更可靠的结论。

1 材料和方法

1.1 材料 在PubMed、MEDLINE、EMBASE、CNKI、CBM、VIP及万方数据库中检索所有有关XRCC1 Arg399Gln基因多态性与中国人群肝癌易感性关系的相关文献。英文检索关键词为“X-ray repair cross complementing group 1”、

■ 相关报道

有学者认为XRCC1 Arg399Gln基因多态性可能影响机体对DNA损伤修复的能力, 与肿瘤的易感性相关. 已经有一些研究报道了XRCC1 Arg399Gln基因多态性与胃癌、结直肠癌、肺癌、白血病的易感性相关.

表 1 纳入文献的基本特征 (n)

研究	年份	样本量(病例组/对照组)	病例组			对照组			HWE(P值)
			Arg/Arg	Arg/Gln	Gln/Gln	Arg/Arg	Arg/Gln	Gln/Gln	
龙喜带等 ^[5]	2004	140/536	72	63	5	362	159	15	0.62
韩永年等 ^[6]	2004	69/136	34	7	28	58	15	63	0.00
Chen等 ^[7]	2005	577/389	301	223	53	218	143	28	0.50
Long等 ^[8]	2006	257/649	131	95	31	439	162	48	0.00
任翊等 ^[9]	2008	50/92	32	14	4	46	41	5	0.28
曾小云等 ^[10]	2010	500/507	286	180	34	304	167	36	0.05
Jia等 ^[11]	2010	136/136	53	66	17	78	45	13	0.10
唐耘天等 ^[12]	2011	150/150	41	94	15	84	54	12	0.43
Pan等 ^[13]	2011	202/236	45	105	52	68	112	56	0.46
何国珍等 ^[14]	2012	113/113	80	23	10	97	12	4	0.00
Guo等 ^[15]	2012	410/410	203	136	71	227	128	55	0.00
Han等 ^[16]	2012	150/158	32	78	40	46	73	39	0.35
Wu等 ^[17]	2014	218/277	108	74	36	161	87	29	0.00

“XRCC1”、“polymorphism”、“SNP”、“variant”、“hepatocellular carcinoma”、“carcinogenesis”、“cancer”; 中文检索关键词为“XRCC1”、“多态性”、“肝癌”、“肿瘤”. 同时辅以文献追溯和手工检索等方法. 检索起止时间为2000-01-01/2015-01-10.

1.2 方法

1.2.1 纳入标准: (1)文献探讨了XRCC1 Arg399Gln基因多态性与中国人群肝癌易感性之间的关联; (2)研究对象为人类; (3)病例-对照研究或队列研究; (4)文献中数据完整, 能够提供病例组与对照组各基因型的分布情况, 可供计算比值比(odds ratio, OR)及其95%可信区间(95% confidence interval, 95%CI).

1.2.2 排除标准: (1)文献未探讨XRCC1 Arg399Gln基因多态性与中国人群肝癌易感性之间的关联; (2)研究对象为单个肝癌家族、动物或其他生物; (3)单纯病例报道、综述或述评; (4)文献数据不完整; (5)对于重复发表、不同数据库重复收录情况, 只纳入最新或最全的文献.

1.2.3 资料提取: 由两位评价员独立进行文献资料筛查及资料提取, 意见不一致时通过商议或由第3位评价员协助解决. 资料提取内容包括: 文献第一作者、发表年份、病例组和对照组的样本量、病例组和对照组的基因型分布频数及对照组Hardy-Weinberg(HWE)平衡检验值.

统计学处理 使用Stata12.0软件进行统计分析. 对纳入的文献首先进行异质性检验(Q

检验和 I^2 检验)^[18], 以 $P>0.1$ 或 $I^2<50\%$ 为异质性不显著, Meta分析时采用固定效应模型^[19], 反之则采用随机效应模型^[20]. 计算合并OR值及其95%CI, 对合并OR值进行 Z 检验, 以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义. 敏感性分析通过依次剔除不同研究后再进行Meta分析, 以判断结果的可信性. 发表偏倚通过Begg检验^[21]、Egger检验^[22]量化检测, 以 $P<0.05$ 认为存在发表偏倚.

2 结果

2.1 检索结果 通过检索共找到相关文献96篇, 经查阅摘要及全文后, 初纳入18篇文献^[5-17,23-27], 进一步阅读全文复筛, 排除4篇重复报道文献^[23-26], 1篇研究肝癌家族人群文献^[27], 最终纳入13篇文献, 其中7篇英文, 6篇中文, 包括2972例患者和3789例对照者. 各纳入文献的基本特征如表1.

2.2 Meta分析结果 本研究分析了Gln/Gln vs Arg/Arg、Gln/Gln vs Arg/Gln、Gln/Gln+Arg/Gln vs Arg/Arg、Gln/Gln vs Arg/Arg+Arg/Gln、Gln-allele vs Arg-allele等基因模型与中国人群肝癌遗传易感性的关系. 分析过程中存在异质性的基因模型采用随机效应模型, 无异质性的基因模型采用固定效应模型(表2). 图1和图2显示, 与基因型Arg/Arg、Arg/Arg+Arg/Gln分别进行比较, 基因型Gln/Gln均增加中国人群罹患肝癌风险($OR = 1.47$, 95%CI: 1.24-1.74, $P<0.001$; $OR = 1.26$, 95%CI: 1.08-1.48, $P = 0.003$); 与基因型Arg/Arg进行比较, 基因型Gln/

表 2 XRCC1 Arg399Gln基因多态性与中国人群肝癌易感性的关系

基因型	OR(95%CI)	I ² (%)	分析模型	Z值	P值	Begg	Egger
Gln/Gln vs Arg/Arg	1.47(1.24 - 1.74)	12	固定	4.53	<0.001	0.583	0.420
Gln/Gln vs Arg/Gln	1.07(0.90 - 1.27)	0	固定	0.78	0.430	0.855	0.999
Gln/Gln+Arg/Gln vs Arg/Arg	1.49(1.21 - 1.83)	72	随机	3.77	<0.001	0.760	0.570
Gln/Gln vs Arg/Arg+Arg/Gln	1.26(1.08 - 1.48)	0	固定	2.95	0.003	0.760	0.504
Gln - allele vs Arg - allele	1.33(1.16 - 1.54)	67	随机	3.94	<0.001	0.583	0.650

XRCC1: X线修复交叉互补基因1.

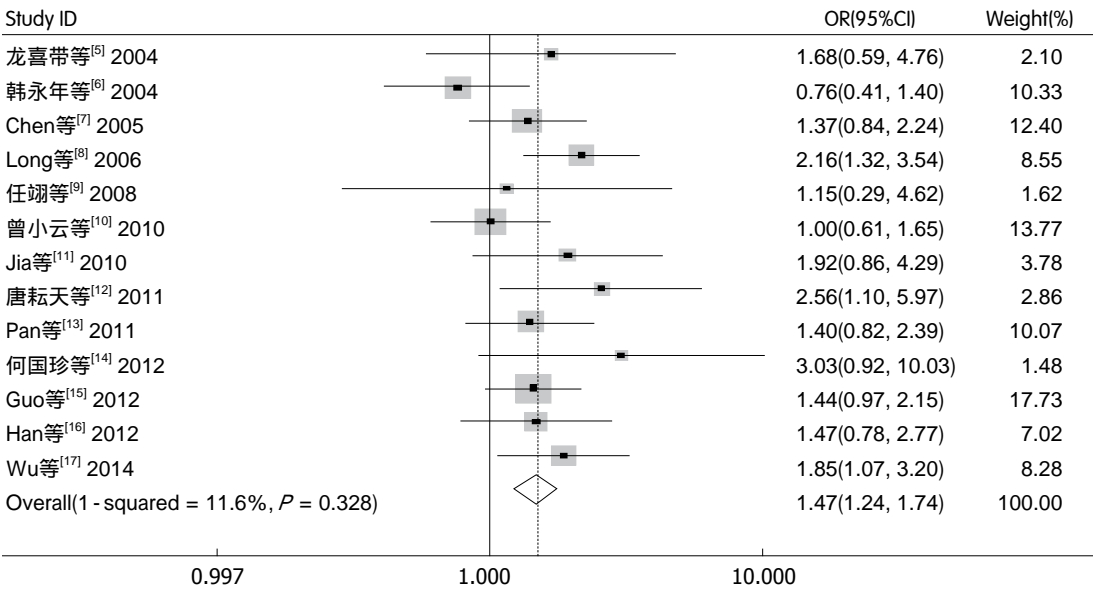


图 1 Gln/Gln vs Arg/Arg的Meta分析森林图.

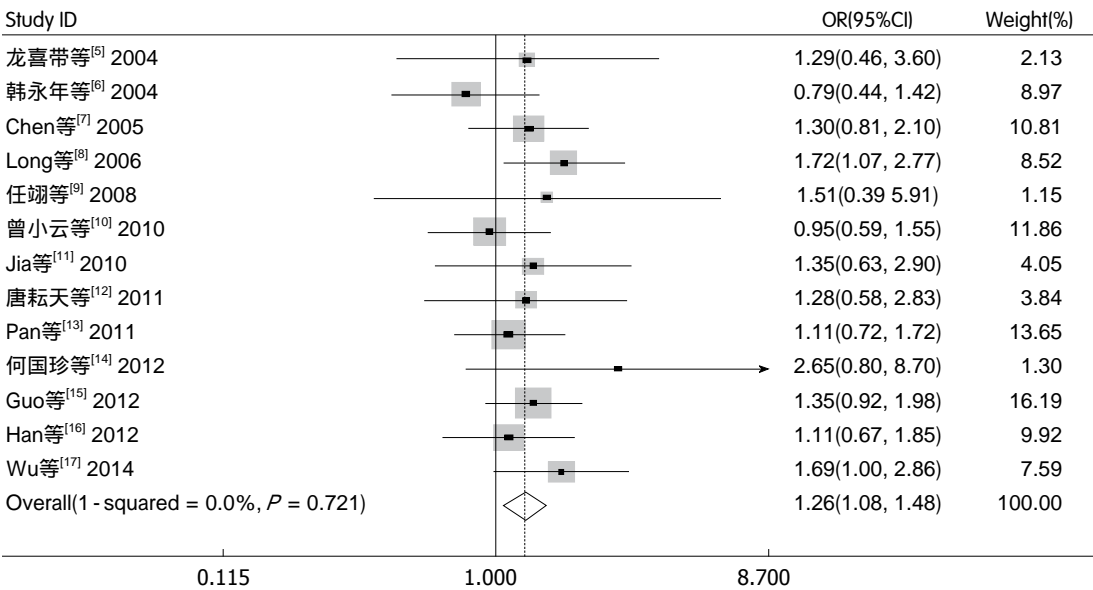


图 2 Gln/Gln vs Arg/Arg+Arg/Gln的Meta分析森林图.

Gln+Arg/Gln增加中国人群罹患肝癌风险(OR = 1.49, 95%CI: 1.21-1.83, $P<0.001$)(图3). 与等

位基因Arg-allele比较, 等位基因Gln-allele增加中国人群罹患肝癌的风险(OR = 1.33, 95%CI:

创新点
近年来国内外对XRCC1基因多态性和肝癌的关系十分关注, 不同种族之间遗传基因差异较大, 本研究采用Meta分析已发表的有关XRCC1 Arg399Gln基因多态性与中国人群肝癌易感性关系的研究文献进行综合分析, 评估其危险值OR, 为肝癌的诊断提供依据.

应用要点

本研究方法合理, 结果分析可靠, 结果具有一定参考意义, 为今后的临床研究提供一定的思路.

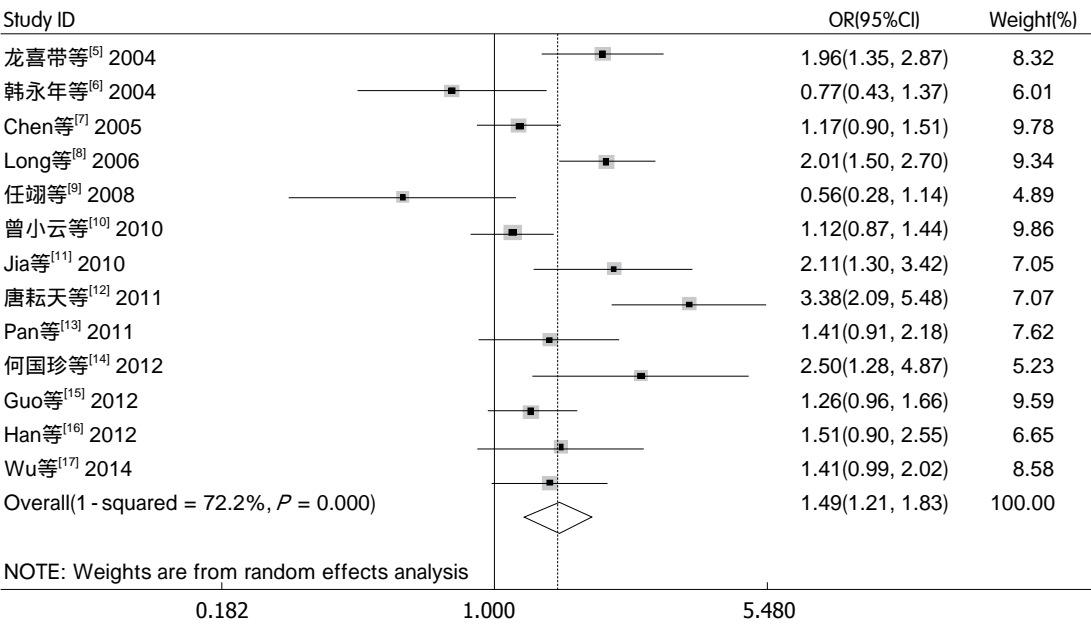


图 3 Gln/Gln+Arg/Gln vs Arg/Arg的Meta分析森林图.

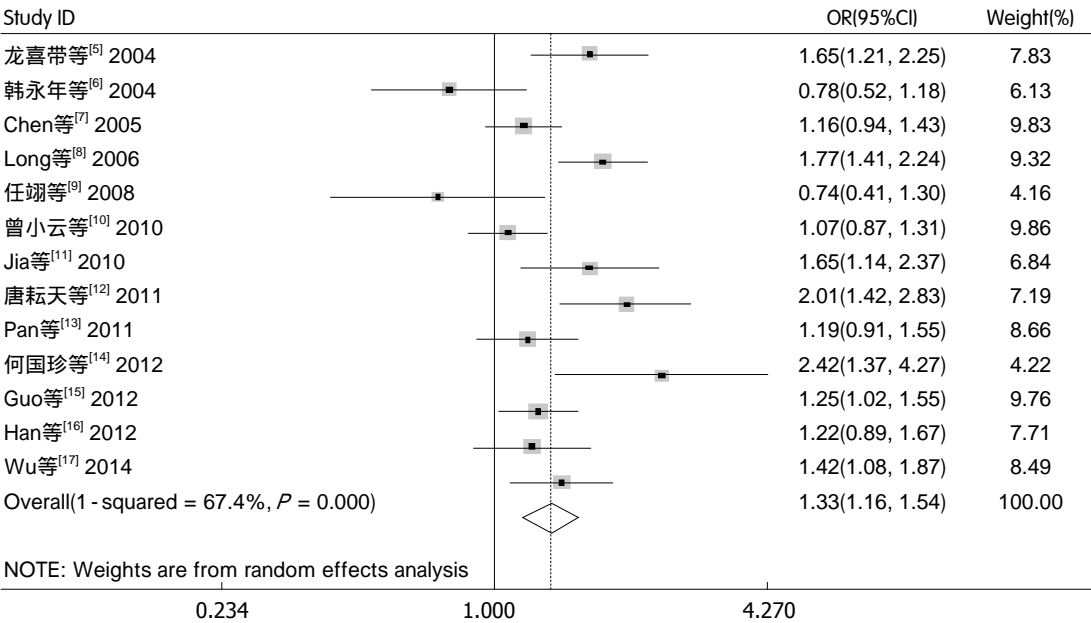


图 4 Gln-allele vs Arg-allele的Meta分析森林图.

1.16-1.54, $P < 0.001$)(图4).

2.3 敏感性分析和发表偏倚评估 将Meta分析中各项研究逐一剔除后, 各遗传模型合并效应量无明显改变, 分析结果稳定. 根据合并结果, 绘制Begg漏斗图. 其中Gln/Gln vs Arg/Arg+Arg/Gln模型的漏斗图如图5所示, 在漏斗图上的点比较均匀地分布在中线两侧, 未见发表偏倚(图5). Begg检验、Egger检验量化检测也未见发表偏倚(表2).

3 讨论

*XRCC1*属于一种DNA损伤修复基因, 其编码蛋白在碱基切除修复和DNA单链断裂修复过程中发挥支架蛋白作用, 对于维持基因组的稳定十分关键^[28]. 该基因外显子多态性的存在可影响*XRCC1*编码蛋白的功能活性, 使得遗传损伤得不到及时修复, 经过一个细胞周期后损伤固定为突变, 最终导致肿瘤的发病风险增加. 有研究^[24]发现, 当*XRCC1*基因399位点为Arg/

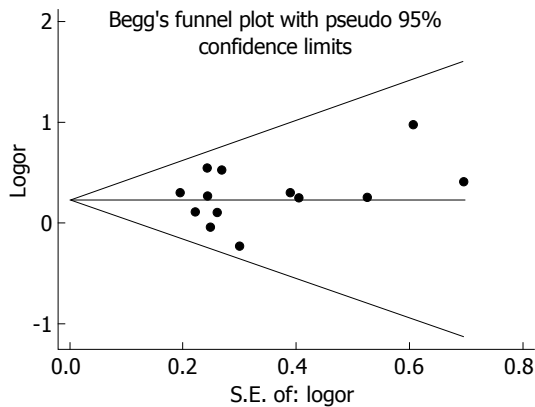


图5 XRCC1 Arg399Gln基因多态性与肝癌易感性关系的漏斗图。XRCC1: X线修复交叉互补基因1。

Arg基因型时机体的DNA修复能力较强, 而为Gln/Gln基因型时修复能力相对减弱。

多项研究报道了XRCC1 Arg399Gln基因多态性与中国人群肝癌易感性之间的关系。龙喜带等^[5]采用外周血白细胞DNA进行PCR-RFLP(polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism)检测分析140例肝癌患者和536例对照人群XRCC1 Arg399Gln位点基因多态性, 研究发现该位点Arg/Arg基因型为中国人群肝癌的保护基因型, Gln/Gln+Arg/Gln基因型为中国人群肝癌的风险基因型; Wu等^[17]研究发现, 与Arg/Arg基因型相比, Gln/Gln基因型中国人群肝癌的发病风险增加1.85倍。但曾小云等^[10]、唐耘天等^[12]研究认为XRCC1 Arg399Gln基因多态性对中国人群是否罹患肝癌的影响不大。

本研究分析了中国人群XRCC1 Arg399Gln基因多态性与肝癌易感性的关系, 共纳入13篇文献, 其中7篇英文, 6篇中文, 包括2972例肝癌患者和3789例对照者。Meta分析结果显示, 携带Gln/Gln基因型患者罹患肝癌的危险性分别是携带Arg/Arg基因型、Arg/Arg+Arg/Gln基因型的1.47倍(OR = 1.47, 95%CI: 1.24-1.74, $P < 0.001$)和1.26倍(OR = 1.26, 95%CI: 1.08-1.48, $P = 0.003$)。携带Gln/Gln+Arg/Gln基因型患者罹患肝癌的危险性是携带Arg/Arg基因型的1.49倍(OR = 1.49, 95%CI: 1.21-1.83, $P < 0.001$)。携带Gln-allele等位基因罹患肝癌的危险性是携带Arg-allele等位基因的1.33倍(OR = 1.33, 95%CI: 1.16-1.54, $P < 0.001$)。以上Meta分析结果表明, 中国人群XRCC1 Arg399Gln基因多态性与肝癌的发病

风险有关, 携带Gln/Gln基因型者罹患肝癌的风险较高, Gln等位基因可增加肝癌患病风险, 提示可将XRCC1 Arg399Gln作为肝癌易感基因位点, 用于肝癌的早期诊断。

在Gln/Gln+Arg/Gln vs Arg/Arg和Gln-allele vs Arg-allele基因型比较中, 异质性检验发现存在统计学意义。通过敏感性分析寻找异质性来源, 发现剔除Long等^[8]和唐耘天等^[12]这两篇文献后研究间异质性消失, 提示该文献可能为引起异质性的原因。但排除这两篇文献后, Gln/Gln+Arg/Gln vs Arg/Arg和Gln-allele vs Arg-allele基因型比较分析结果未发生显著改变。本文还采用Begg检验和Egger检验评估发表偏倚, 未发现有明显发表偏倚, 提示结论较可靠。

本研究的局限性是原始文献提供的数据不足, 很难进行细致的亚组分析。除遗传因素外, 环境因素对肝癌的发生发展也具有一定作用, 但限于文献资料来源所限, 未能对环境因素及其对基因的相互作用进行深入分析。故需继续关注相关研究, 以期科学准确评价XRCC1基因多态性与中国人群肝癌发病风险的关系。

4 参考文献

- 1 Joseph T, Kusumakumary P, Chacko P, Abraham A, Pillai MR. DNA repair gene XRCC1 polymorphisms in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Cancer Lett* 2005; 217: 17-24 [PMID: 15596292 DOI: 10.1016/j.canlet.2004.06.055]
- 2 Wang Y, Yang H, Li H, Li L, Wang H, Liu C, Zheng Y. Association between X-ray repair cross complementing group 1 codon 399 and 194 polymorphisms and lung cancer risk: a meta-analysis. *Cancer Lett* 2009; 285: 134-140 [PMID: 19481337 DOI: 10.1016/j.canlet.2009.05.005]
- 3 Yin G, Morita M, Ohnaka K, Toyomura K, Hamajima N, Mizoue T, Ueki T, Tanaka M, Kakeji Y, Maehara Y, Okamura T, Ikejiri K, Futami K, Yasunami Y, Maekawa T, Takenaka K, Ichimiya H, Terasaka R. Genetic polymorphisms of XRCC1, alcohol consumption, and the risk of colorectal cancer in Japan. *J Epidemiol* 2012; 22: 64-71 [PMID: 22186158 DOI: 10.2188/jea.JE20110059]
- 4 Kiran M, Saxena R, Chawla YK, Kaur J. Polymorphism of DNA repair gene XRCC1 and hepatitis-related hepatocellular carcinoma risk in Indian population. *Mol Cell Biochem* 2009; 327: 7-13 [PMID: 19194663 DOI: 10.1007/s11010-009-0035-3]
- 5 龙喜带, 马韵, 韦义萍, 邓卓霖. X线修复交叉补体因子1多态性与肝细胞癌风险的关系. *广西医科大学学报* 2004; 21: 313-315
- 6 韩永年, 杨金龙, 郑水根, 吴一迁. 人类XRCC1-399单核苷酸多态性与原发性肝癌的相关研究. *肝脏* 2004; 9: 235-237

名词解释

X线修复交叉互补基因1(XRCC1): 是第一个分离到的影响细胞对电离辐射敏感性的哺乳动物基因, 其编码蛋白主要参与碱基切除修复和DNA单链断裂修复, 若基因发生突变, 会导致细胞的DNA错配修复功能缺陷, 产生遗传不稳定性 and 肿瘤易感性。

□ 同行评价

本研究采用Meta分析探讨XRCC1 Arg399Gln基因多态性与中国人肝癌易感性之间的关系, 整个文章方法合理, 结果分析可靠, 具有一定的参考意义。

- 7 Chen CC, Yang SY, Liu CJ, Lin CL, Liaw YF, Lin SM, Lee SD, Chen PJ, Chen CJ, Yu MW. Association of cytokine and DNA repair gene polymorphisms with hepatitis B-related hepatocellular carcinoma. *Int J Epidemiol* 2005; 34: 1310-1318 [PMID: 16172101 DOI: 10.1093/ije/dyi191]
- 8 Long XD, Ma Y, Wei YP, Deng ZL. The polymorphisms of GSTM1, GSTT1, HYL1*2, and XRCC1, and aflatoxin B1-related hepatocellular carcinoma in Guangxi population, China. *Hepatol Res* 2006; 36: 48-55 [PMID: 16884947 DOI: 10.1016/j.hepres.2006.06.004]
- 9 任翊, 汪得胜, 李卓, 辛咏梅, 殷继明, 张斌, 丁惠国, 李宁. 汉族XRCC1基因399位密码子单核苷酸多态性与原发性肝癌关系的研究. *临床肝胆病杂志* 2008; 24: 361-364
- 10 曾小云, 余红平, 仇小强, 纪龙, 李龙嫚. XRCC1基因多态性与肝癌的病例对照研究. *中华疾病控制杂志* 2010; 14: 760-763
- 11 Jia ZF, Su HY, Li XL, Xu X, Yin ZH, Guan P, Zhou BS. Polymorphisms of UGT1A7 and XRCC1 are associated with an increased risk of hepatocellular carcinoma in northeast China. *Chinese J Cancer Res* 2010; 22: 260-266 [DOI: 10.1007/s11670-010-0260-z]
- 12 唐耘天, 李辛平, 刘天奇, 杨建荣, 罗建强, 梁中晓. 原发性肝癌患者DNA损伤修复酶基因多态性分析. *山东医药* 2011; 51: 19-20
- 13 Pan HZ, Liang J, Yu Z, Lun LM, Li H, Wang Q. Polymorphism of DNA repair gene XRCC1 and hepatocellular carcinoma risk in Chinese population. *Asian Pac J Cancer Prev* 2011; 12: 2947-2950 [PMID: 22393969]
- 14 何国珍, 黄天壬, 邓伟, 余家华, 张春燕, 利基林. XRCC1 Arg399Gln基因多态性与肝癌发生的关系研究. *广西中医药大学学报* 2012; 15: 1-3
- 15 Guo LY, Jin XP, Niu W, Li XF, Liu BH, Wang YL. Association of XPD and XRCC1 genetic polymorphisms with hepatocellular carcinoma risk. *Asian Pac J Cancer Prev* 2012; 13: 4423-4426 [PMID: 23167354 DOI: 10.7314/APJCP.2012.13.9.4423]
- 16 Han X, Xing Q, Li Y, Sun J, Ji H, Huazheng P, Jun L. Study on the DNA repair gene XRCC1 and XRCC3 polymorphism in prediction and prognosis of hepatocellular carcinoma risk. *Hepatogastroenterology* 2012; 59: 2285-2289 [PMID: 22456434 DOI: 10.5754/hge12096]
- 17 Wu JS, Chen YP, Wang LC, Yang YJ, Deng CW, Hou BX, He ZL, Chen JX. Implication of polymorphisms in DNA repair genes with an increased risk of hepatocellular carcinoma. *Genet Mol Res* 2014; 13: 3812-3818 [PMID: 24938468 DOI: 10.4238/2014.May.16.5]
- 18 Lau J, Ioannidis JP, Schmid CH. Quantitative synthesis in systematic reviews. *Ann Intern Med* 1997; 127: 820-826 [PMID: 9382404 DOI: 10.7326/0003-4819-127-9-199711010-00008]
- 19 Mantel N, Haenszel W. Statistical aspects of the analysis of data from retrospective studies of disease. *J Natl Cancer Inst* 1959; 22: 719-748 [PMID: 13655060]
- 20 DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials* 1986; 7: 177-188 [PMID: 3802833 DOI: 10.1016/0197-2456(86)90046-2]
- 21 Begg CB, Mazumdar M. Operating characteristics of a rank correlation test for publication bias. *Biometrics* 1994; 50: 1088-1101 [PMID: 7786990 DOI: 10.2307/2533446]
- 22 Egger M, Davey Smith G, Schneider M, Minder C. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *BMJ* 1997; 315: 629-634 [PMID: 9310563 DOI: 10.1136/bmj.315.7109.629]
- 23 杨金龙, 韩永年, 郑水根. 人类XRCC1-399单核苷酸多态性对原发性肝癌的影响. *肿瘤* 2004; 24: 322-324
- 24 Yu MW, Yang SY, Pan IJ, Lin CL, Liu CJ, Liaw YF, Lin SM, Chen PJ, Lee SD, Chen CJ. Polymorphisms in XRCC1 and glutathione S-transferase genes and hepatitis B-related hepatocellular carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95: 1485-1488 [PMID: 14519756 DOI: 10.1093/jnci/djg051]
- 25 Li QW, Lu CR, Ye M, Xiao WH, Liang J. Evaluation of DNA repair gene XRCC1 polymorphism in prediction and prognosis of hepatocellular carcinoma risk. *Asian Pac J Cancer Prev* 2012; 13: 191-194 [PMID: 22502666 DOI: 10.7314/APJCP.2012.13.1.191]
- 26 Long XD, Ma Y, Huang HD, Yao JG, Qu de Y, Lu YL. Polymorphism of XRCC1 and the frequency of mutation in codon 249 of the p53 gene in hepatocellular carcinoma among Guangxi population, China. *Mol Carcinog* 2008; 47: 295-300 [PMID: 17849423 DOI: 10.1007/s11670-005-0004-7]
- 27 丁飞, 陈圆圆, 谢裕安. 广西扶绥县肝癌家系XRCC1基因Arg399Gln多态性与肝细胞癌的遗传易感性. *中国癌症防治杂志* 2012; 4: 33-37
- 28 Poehlmann A, Roessner A. Importance of DNA damage checkpoints in the pathogenesis of human cancers. *Pathol Res Pract* 2010; 206: 591-601 [PMID: 20674189 DOI: 10.1016/j.prp.2010.06.006]

编辑: 韦元涛 电编: 都珍珍



乳果糖灌肠联合生长抑素治疗急性胰腺炎疗效及对患者炎性因子和肠黏膜屏障功能的影响

张洪芳, 王学红, 王芳

张洪芳, 王学红, 王芳, 青海大学附属医院消化内科 青海省西宁市 830011

张洪芳, 主治医师, 主要从事消化系统相关疾病的治疗研究。

作者贡献分布: 本研究由张洪芳设计, 王学红与王芳参与完成。

通讯作者: 张洪芳, 主治医师, 830011, 青海省西宁市同仁路29号, 青海大学附属医院消化内科. zhongfangfangz@163.com

电话: 0971-6162000

收稿日期: 2015-03-11 修回日期: 2015-03-31

接受日期: 2015-04-17 在线出版日期: 2015-05-28

Lactulose enema in combination with somatostatin for treatment of acute pancreatitis: Curative efficacy and effects on inflammatory factors and intestinal mucosal barrier function

Hong-Fang Zhang, Xue-Hong Wang, Fang Wang

Hong-Fang Zhang, Xue-Hong Wang, Fang Wang, Department of Gastroenterology, the Affiliated Hospital of Qinghai University, Xining 830011, Qinghai Province, China

Correspondence to: Hong-Fang Zhang, Attending Physician, Department of Gastroenterology, the Affiliated Hospital of Qinghai University, 29 Tongren Road, Xining 830011, Qinghai Province, China. zhongfangfangz@163.com
Received: 2015-03-11 Revised: 2015-03-31

Accepted: 2015-04-17 Published online: 2015-05-28

Abstract

AIM: To investigate the clinical effects of lactulose enema in combination with somatostatin in the treatment of acute pancreatitis (AP) and the effects on inflammatory factors and intestinal mucosal

barrier function.

METHODS: Seventy-eight AP patients were randomly divided into two groups equally: a control group and an observation group. Besides conventional treatments, the control group was given somatostatin alone, while the observation group was given lactulose enema in combination with somatostatin. The curative efficacy, time to improvement of clinical indices, levels of inflammatory factors and intestinal mucosal barrier function were compared for the two groups.

RESULTS: The observation group had an overall effective rate of 94.9%, which was statistically higher than 79.5% in the control group ($P < 0.05$). In comparison with the control group after treatment, the observation group had statistically shorter time to abdominal pain relief, abdominal distention relief, fasting time and time to normalization of serum amylase ($P < 0.05$ for all). As to inflammatory factors and intestinal mucosal barrier function, levels of tumor necrosis factor α (TNF- α), interleukin-6 (IL-6), hypersensitive C-reactive protein (hs-CRP) and indices reflecting intestinal mucosal barrier function including procalcitonin and D-lactate in the observation group were statistically lower than those in the control group ($P < 0.05$ for all).

CONCLUSION: Combined treatment of lactulose enema and somatostatin is effective for AP, which can significantly increase curative efficacy, shorten the time

背景资料

急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)是消化科临床上较为常见的急腹症,患者表现为腹痛、腹胀、呕吐、血清淀粉酶升高,患者若未得到及时而有效治疗则严重影响其生命健康甚至生命。

同行评议者

吕农华, 教授, 主任医师, 南昌大学第一附属医院

研究前沿

AP在临床上通常起病急, 进展快, 及时而有效的治疗是患者预后较好的重要因素。然而, 尽管现在临床上治疗AP的方法较多, 但疗效却不一, 其治疗方案仍有待于进一步研究。目前, 寻找疗效高、迅速改善临床相关指标的AP治疗方案一直是临床工作者研究的热点。

相关报道

生长抑素是一种人工激素, 可以通过保护胰腺细胞而促进胰腺恢复, 缓解患者腹痛腹胀的症状。乳果糖是一种双糖, 具有双糖渗透性, 可有效调节肠道运动功能, 在缓解AP肠麻痹、腹胀等临床症状中具有重要作用。炎性因子级联瀑布效应与肠道黏膜功能的破坏在AP病情进一步发展中具有重要作用, 减少炎性因子及肠黏膜损伤逐渐成为一种新的AP治疗策略。

to improvement of clinical indices, alleviate inflammatory reaction and protect intestinal mucosal barrier function.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Lactulose; Enema; Somatostatin; Acute pancreatitis; Inflammatory factors; Intestinal mucosal barrier function

Zhang HF, Wang XH, Wang F. Lactulose enema in combination with somatostatin for treatment of acute pancreatitis: Curative efficacy and effects on inflammatory factors and intestinal mucosal barrier function. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(15): 2475-2479 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2475.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i15.2475>

摘要

目的: 探讨乳果糖灌肠联合生长抑素治疗急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)疗效及对患者炎性因子和肠黏膜屏障功能的影响。

方法: 78例符合纳入标准的AP患者按照随机数字表法随机分为对照组($n = 39$)和观察组($n = 39$)。常规治疗基础上, 对照组给予生长抑素治疗, 观察组在对照组的基础上联合应用乳果糖灌肠治疗。观察比较两组患者临床疗效、临床指标改善时间、炎性因子水平及肠黏膜屏障功能。

结果: 观察组的治疗总有效率为94.9%, 明显高于对照组79.5%的总有效率($P < 0.05$)。与对照组相比, 观察组腹痛缓解时间、腹胀缓解时间、禁食时间及血清淀粉酶恢复正常时间显著缩短, 炎性因子肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor α , TNF- α)、白介素6(interleukin 6, IL-6)、高灵敏C反应蛋白(hypersensitive C-reactive protein, hs-CRP)水平及反映肠黏膜屏障功能指标降钙素原、D-乳酸水平显著降低, 比较都有统计学差异(均 $P < 0.05$)。

结论: 乳果糖灌肠联合生长抑素治疗AP疗效可靠, 能够显著提高临床疗效, 缩短临床指标改善时间, 减轻机体炎性反应, 保护肠黏膜屏障功能, 临床上值得进一步研究。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 乳果糖; 灌肠; 生长抑素; 急性胰腺炎; 炎性因子; 肠黏膜屏障功能

核心提示: 急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)是临床上常见的急腹症, 本研究发现, 乳果糖灌肠联合生长抑素治疗AP不但疗效较好, 还能缩短临床指标改善时间, 减轻患者机体炎性反应, 保护肠黏膜屏障功能, 使患者受益较大。

张洪芳, 王学红, 王芳. 乳果糖灌肠联合生长抑素治疗急性胰腺炎疗效及对患者炎性因子和肠黏膜屏障功能的影响. *世界华人消化杂志* 2015; 23(15): 2475-2479 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2475.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i15.2475>

0 引言

急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)是临床上常见的急腹症, 以腹痛、腹胀、呕吐、血清淀粉酶升高为主要特点, 起病急, 进展快, 常累及多个脏器。如果不能得到及时有效治疗, 部分患者会出现多器官功能衰竭, 严重威胁生命^[1]。研究^[2]表明, 炎性反应在该疾病的发生发展中具有重要作用。近年来, 进一步的研究^[3]显示, AP患者存在不同程度的肠黏膜屏障功能损伤, 而保护肠黏膜屏障功能为该疾病的治疗提供了一个新途径。目前, 尽管AP的临床治疗方案较多, 但疗效不一, 还有待进一步探讨。本研究旨在探讨乳果糖灌肠联合生长抑素治疗AP的临床疗效及对患者炎性因子和肠黏膜屏障功能的影响, 以期为该疾病的选药提供一定参考依据。

1 材料和方法

1.1 材料 选取2012-01/2014-10青海大学附属医院收治的AP患者共78例作为研究对象, 按随机数字表法随机分为对照组($n = 39$)和观察组($n = 39$)。纳入标准: (1)所有患者符合AP的相关诊断标准^[4]; (2)排除手术、外伤导致胰腺炎、入组前应用胰酶抑制剂、生长抑素等药物、严重心肺、肝肾功能不全患者。对照组男23例, 女16例, 年龄22-65岁, 平均45.8岁 ± 6.5 岁; 病程0.5-4.0 d, 平均2.3 d ± 0.4 d; 疾病严重程度: 轻型34例, 重型5例。观察组男25例, 女14例, 年龄20-63岁, 平均45.2岁 ± 6.7 岁; 病程0.5-3.5 d, 平均2.2 d ± 0.3 d; 疾病严重程度: 轻型35例, 重型4例。两组患者在性别、年龄、病程及疾病严重程度等一般资料方面比较差异无统计学意义(均 $P > 0.05$), 具有可比性。乳果糖, 丹东康复制药有限公司, 国药准字H20063230; 生长抑

表 1 两组临床疗效比较 [$n = 39, n(\%)$]

分组	显效	有效	无效	总有效率
对照组	15(38.5)	16(41.0)	8(20.5)	31(79.5)
观察组	24(61.5)	13(33.3)	2(5.1)	37(94.9)
χ^2 值				4.13
P 值				0.04

素, 扬子江药业集团江苏海慈生物药业有限公司, 国药准字H20066707; ELISA试剂盒均购自上海恒远生物科技有限公司。

1.2 方法

1.2.1 治疗: 所有患者均给予禁食、胃肠减压、抗感染、质子泵抑制剂、解痉镇痛、营养支持及纠正水电解质紊乱等常规治疗。对照组在此基础上应用生长抑素250 μg 负荷剂量静脉注射, 然后以250 $\mu\text{g}/\text{h}$ 的速度持续泵入。观察组在对照组的基础上联合应用乳果糖30 mg+生理盐水250 mg灌肠, 1次/d治疗。两组疗程均为1 wk。

1.2.2 疗效评价及观察指标: 疗程结束后, 进行疗效评价。显效: 患者治疗后3-4 d, 腹痛腹胀临床症状明显缓解, 血清淀粉酶基本恢复正常, 腹部计算机断层扫描(computed tomography, CT)无明显异常或较治疗前显著好转; 有效: 治疗后4-7 d, 患者腹痛腹胀症状显著缓解, 血清淀粉酶基本恢复正常或好转, 腹部CT检查无明显改变; 无效: 未达到上述显效和有效标准。显效和有效均为治疗有效。治疗过程中, 比较两组患者腹痛缓解时间、腹胀缓解时间、禁食时间、血清淀粉酶恢复正常时间等临床指标改善时间。并于治疗前后, 抽取患者静脉血, 检测比较炎症因子肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor α , TNF- α)、白介素6(interleukin-6, IL-6)、超敏C反应蛋白(high-sensitivity C-reactive protein, hs-CRP)及反映肠黏膜屏障功能指标降钙素原、D-乳酸水平。其中TNF- α 、IL-6、hs-CRP、降钙素原和D-乳酸均采用ELISA法检测。

统计学处理 采用统计学软件SPSS16.0对数据进行分析, 计量资料以 $\text{mean} \pm \text{SD}$ 表示, 采用 t 检验比较分析, 计数资料采用 χ^2 检验比较分析, 以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较 观察组和对照组的治

疗总有效率分别为94.9%和79.5%, 与对照组相比, 观察组的治疗总有效率显著提高, 比较差异有统计学意义($P < 0.05$)(表1)。

2.2 两组临床指标改善时间比较 与对照组相比, 观察组腹痛缓解时间、腹胀缓解时间、禁食时间及血清淀粉酶恢复正常时间均显著缩短, 比较差异都有统计学意义(均 $P < 0.05$)(表2)。

2.3 两组炎症因子水平比较 治疗前, 两组患者炎症因子TNF- α 、IL-6、hs-CRP水平比较无统计学差异(均 $P > 0.05$)。治疗后, 两组上述指标均有不同程度降低(均 $P < 0.05$), 与对照组相比, 观察组治疗后TNF- α 、IL-6、hs-CRP水平显著降低, 比较差异有统计学意义(均 $P < 0.05$)(表3)。

2.4 两组肠黏膜屏障功能比较 治疗前, 两组降钙素原、D-乳酸等反映肠黏膜屏障功能指标比较差异无统计学意义(均 $P > 0.05$)。治疗后, 两组上述指标均有不同程度降低(均 $P < 0.05$), 与对照组相比, 观察组治疗后降钙素原、D-乳酸水平显著降低, 比较差异有统计学意义(均 $P < 0.05$)(表4)。

3 讨论

AP是在多种病因作用下导致胰酶激活引起胰腺及周围组织出现自身消化、水肿、出血甚至坏死的一系列病理变化的炎症反应, 病情持续进展时将出现多器官功能衰竭, 严重危及患者生命^[5]。临床上, 在禁食、胃肠减压、纠正水电解质紊乱等常规基础上, 多种药物应用到了该疾病的治疗中, 但疗效不一, 还有待进一步探讨^[6]。目前, 寻找疗效高、迅速改善临床相关指标的AP治疗方案一直是临床工作者研究的热点。

生长抑素是一种人工合成的氨基酸肽类激素, 在AP的治疗中应用广泛, 可以通过抑制胰酶分泌、减少细胞血管外渗等多种途径发挥保护胰腺细胞作用, 从而促进胰腺恢复, 迅速缓解腹痛腹胀临床症状, 降低血清淀粉酶等指标^[7]。但是单纯应用该药物治疗AP的效果还不够理想。乳果糖是一种双糖, 具有双糖渗透性, 在肠道内不被吸收, 能够保持肠腔的高渗状态, 有效调节肠道运动功能, 在缓解AP肠麻痹、腹胀等临床症状中具有重要作用^[8]。另外, 该药在肠道内被分解为乳酸和醋酸, 增加肠腔内酸度, 从而降低肠道内细菌异位风险, 减少感染发生率^[9]。而且通过灌肠给药, 其效果更

创新点

尽管生长抑素与乳果糖均在治疗中已经应用, 然而关于二者联合应用的疗效尚不可知, 其具体的疗效机制更未见报道。本研究主要观察二者联合治疗疗效及其对患者炎症因子与肠黏膜的保护作用进行了探讨。

应用要点

乳果糖灌肠联合生长抑素治疗AP使患者临床指标恢复时间缩短, 并在一定程度上减轻患者机体炎症反应, 保护肠黏膜屏障功能, 是一种较为可靠的AP治疗方案, 值得在临床上进一步推广。

■名词解释

AP: 是在多种病因作用下导致胰酶激活引起胰腺及周围组织出现自身消化、水肿、出血甚至坏死的一系列病理变化的炎症反应。

表 2 两组临床指标改善时间比较 (n = 39, mean ± SD, d)

分组	腹痛缓解时间	腹胀缓解时间	禁食时间	血清淀粉酶恢复正常时间
对照组	4.12 ± 0.57	4.82 ± 0.76	7.41 ± 1.03	4.27 ± 0.51
观察组	3.22 ± 0.45	3.35 ± 0.52	5.82 ± 1.06	3.10 ± 0.46
t值	7.74	9.97	6.72	10.64
P值	0.00	0.00	0.00	0.00

表 3 两组炎症因子水平比较 (n = 39, mean ± SD)

分组	TNF-α(ng/L)	IL-6(ng/L)	hs-CRP(mg/L)
对照组			
治疗前	82.31 ± 10.89	340.27 ± 20.93	23.16 ± 5.44
治疗后	54.26 ± 9.55 ^a	121.45 ± 18.21 ^a	8.47 ± 1.26 ^a
观察组			
治疗前	82.57 ± 10.24	340.55 ± 20.61	23.35 ± 5.27
治疗后	30.28 ± 9.47 ^{ce}	101.36 ± 16.32 ^{ce}	6.22 ± 1.30 ^{ce}

^aP<0.05 vs 对照组治疗前; ^cP<0.05 vs 观察组治疗前; ^eP<0.05 vs 对照组治疗后. TNF-α: 肿瘤坏死因子α; IL-6: 白介素6; hs-CRP: 超敏C反应蛋白.

表 4 两组肠黏膜屏障功能比较 (n = 39, mean ± SD)

分组	降钙素原(ng/mL)	D-乳酸(mg/L)
对照组		
治疗前	5.21 ± 1.03	12.82 ± 3.16
治疗后	3.65 ± 0.83 ^a	9.51 ± 1.21 ^a
观察组		
治疗前	5.24 ± 1.05	12.77 ± 3.26
治疗后	2.17 ± 0.76 ^{ce}	6.17 ± 1.16 ^{ce}

^aP<0.05 vs 对照组治疗前; ^cP<0.05 vs 观察组治疗前; ^eP<0.05 vs 对照组治疗后.

佳^[10]. 但是, 目前关于乳果糖灌肠联合生长抑素治疗AP的研究较少. 本研究中, 与单用生长抑素组相比, 联合乳果糖灌肠组的AP治疗总有效率显著提高, 其腹痛、腹胀缓解、禁食及血清淀粉酶恢复正常时间显著缩短, 表明乳果糖灌肠治疗可以有效提高AP的治疗疗效, 并迅速改善临床相关指标, 这主要与该药治疗能够促进肠道蠕动、降低感染发生风险的作用有关.

研究^[11]认为, 白细胞过度激活-炎症因子级联瀑布效应在AP的发生发展中具有重要作用. 其中TNF-α、IL-6、hs-CRP是研究较多的炎症因子, 其水平在AP患者中明显升高, 参与了上调中性粒细胞功能、调节炎症介质转

录、血管通透性增加等多种病理过程, 导致胰腺及周围组织损伤, 进一步加速疾病进展. 因此, 减轻炎症反应对AP的治疗具有重要临床意义. 相关研究^[12]表明, 生长抑素可以调节AP患者炎症因子水平, 减轻机体炎症反应. 而乳果糖调节TNF-α、IL-6等炎症因子的作用在其他疾病中已经得到证实^[13]. 但二者联合对AP患者炎症因子的影响研究较少. 本研究中, 与生长抑素治疗相比, 联合乳果糖灌肠组炎症因子TNF-α、IL-6、hs-CRP水平下降更显著, 表明该联合方案可以通过不同机制共同发挥减轻炎症反应作用, 从而提高治疗疗效, 改善临床指标.

近年来, 研究^[14]发现, 在炎症反应、内毒素、肠道微循环障碍等因素作用下, AP患者的肠黏膜功能存在不同程度损伤, 从而导致感染加重, 病情进展, 而保护肠黏膜屏障功能为AP的治疗提供了一个新途径. 当肠黏膜屏障功能受损时, 容易发生肠源性内毒素血症, 从而刺激降钙素原和D-乳酸释放, 导致二者水平上升, 可以间接反映肠黏膜屏障功能^[15]. 本研究中, 治疗后两组患者反映肠黏膜屏障功能的指标降钙素原、D-乳酸均有不同程度降低, 而联合乳果糖灌肠组降低程度更显著, 表明该联合治疗方案在保护AP患者肠黏膜屏障功能方面具有更显著优势, 这可能是其提高AP治疗疗效的

一个作用机制. 分析原因, 乳果糖可以调节肠道运动功能, 促进肠蠕动, 减少内毒素的蓄积和吸收, 从而减少内毒素引起的肠道微循环障碍和血管通透性增加, 从而对肠黏膜屏障功能起到保护作用^[16].

总之, 乳果糖灌肠联合生长抑素治疗AP疗效可靠, 能够显著提高临床疗效, 缩短临床指标改善时间, 减轻机体炎性反应, 保护肠黏膜屏障功能, 临床上值得进一步研究.

4 参考文献

- McClave SA, Chang WK, Dhaliwal R, Heyland DK. Nutrition support in acute pancreatitis: a systematic review of the literature. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2006; 30: 143-156 [PMID: 16517959 DOI: 10.1177/0148607106030002143]
- 杨卫振, 脱红芳, 彭彦辉. 急性胰腺炎治疗新靶点的研究进展. *山东医药* 2012; 52: 99-101
- 赵燕, 徐桂芳, 邹晓平. 急性胰腺炎中肠道屏障功能障碍发生机制和治疗. *国际消化病杂志* 2012; 32: 276-279
- 中华医学会消化病分会胰腺疾病学组. 中国急性胰腺炎诊治指南(草案). *中华消化杂志* 2004; 24: 190-192
- 张杰伟, 曾仕平, 庄桂凤, 李淑萍, 张全鹏. 复方丹参联合清胰汤、生长抑素治疗急性胰腺炎的疗效观

- 察. *重庆医学* 2012; 41: 1751-1753
- 闰波, 赵建妹, 沈云志. 重症急性胰腺炎非手术治疗进展. *国际消化病杂志* 2007; 27: 100-102
- 王巧瑜. 芒硝外敷联合生长抑素在治疗急性胰腺炎中的应用. *广东医学* 2014; 22: 1567-1568
- 付泉水, 杨国庆, 王海屹, 徐浩铜. 急性胰腺炎与胃肠道并发症相关性及其原因分析. *局解手术学杂志* 2011; 20: 66-67
- 鲁冰冬, 何萍, 王锦华, 张玉芹. 乳果糖辅助治疗重症急性胰腺炎疗效观察. *中国保健营养(下旬刊)* 2014; 12: 172-172
- 阴绯, 周卫红. 乳果糖灌肠佐治轻症急性胰腺炎的效果观察. *局解手术学杂志* 2012; 21: 679-680
- 白斗, 王东. 急性胰腺炎发病机制中炎性因子的作用研究进展. *吉林医学* 2011; 32: 572-573
- 单伟峰, 李艳丽, 杨元生. 参麦注射液联合生长抑素治疗急性胰腺炎患者的临床研究. *医学综述* 2013; 19: 383-384
- 张蒙, 付贤云, 王丽娜, 安勇. 乳果糖联合双歧杆菌对慢性重型肝炎并发自发性细菌性腹膜炎患者血清内毒素及炎性因子的影响. *中华实验和临床感染病杂志(电子版)* 2012; 6: 598-600
- 张培趁, 石玲燕, 周锋, 余作黔, 余震. ω-3鱼油脂肪乳对重症急性胰腺炎肠黏膜屏障功能的影响. *中华实验外科杂志* 2012; 29: 2580-2582
- 叶建华, 俞松山. 急性胰腺炎患者奥曲肽治疗对肠黏膜屏障功能的影响及疗效观察. *放射免疫学杂志* 2013; 26: 529-530
- 金晓慧, 王伟军. 乳果糖对肝硬化患者肝功能及肠黏膜屏障功能的影响. *中国药师* 2012; 15: 1756-1758

□同行评价

该论文创新性地运用生长抑素与乳果糖灌肠治疗联合治疗AP, 疗效显著, 并且发现其对于减轻患者炎症反应与肠黏膜保护具有积极意义. 值得进一步深入研究与推广应用.

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍



影响磁控胶囊内镜操作效率的因素

孙学国, 刘希双, 田字彬, 张凌云, 刘福国, 纪凤芝, 路艳艳, 姜 坤

□背景资料

我国是胃癌高发地区, 如何提高胃癌的早期诊断率至关重要。胃镜无疑是上消化道疾病诊治的首选检查, 但胃镜具有侵入性, 一部分患者会因恐惧心理而拒绝, 从而可能延误病情, 有没有一种既方便、简易, 又能清晰观察胃黏膜的手段呢?

孙学国, 刘希双, 田字彬, 张凌云, 刘福国, 纪凤芝, 路艳艳, 姜坤, 青岛大学附属医院消化内科 山东省青岛市 266003
孙学国, 主治医师, 主要从事消化系统疾病的研究。

作者贡献分布: 此课题由刘希双与田字彬设计; 操作由孙学国、路艳艳及刘福国完成, 张凌云与纪凤芝协助; 数据分析由孙学国与姜坤完成; 论文写作由孙学国完成; 刘希双修改审校。
通讯作者: 田字彬, 教授, 266003, 山东省青岛市江苏路16号, 青岛大学附属医院消化内科。tianzb@qdumh.qd.sd.cn
电话: 0532-82911302

收稿日期: 2015-03-05 修回日期: 2015-03-27

接受日期: 2015-04-02 在线出版日期: 2015-05-28

Factors influencing efficiency of conducting magnetically guided capsule endoscopy

Xue-Guo Sun, Xi-Shuang Liu, Zi-Bin Tian, Ling-Yun Zhang, Fu-Guo Liu, Feng-Zhi Ji, Yan-Yan Lu, Kun Jiang

Xue-Guo Sun, Xi-Shuang Liu, Zi-Bin Tian, Ling-Yun Zhang, Fu-Guo Liu, Feng-Zhi Ji, Yan-Yan Lu, Kun Jiang, Department of Gastroenterology, the Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao 266003, Shandong Province, China

Correspondence to: Zi-Bin Tian, Professor, Department of Gastroenterology, the Affiliated Hospital of Qingdao University, 16 Jiangsu Road, Qingdao 266003, Shandong Province, China. tianzb@qdumh.qd.sd.cn

Received: 2015-03-05 Revised: 2015-03-27

Accepted: 2015-04-02 Published online: 2015-05-28

Abstract

AIM: To investigate the reliability of magnetically guided capsule endoscopy (MGCE) and the factors influencing its performance.

METHODS: The reliability of MGCE in diagnosing gastric diseases was judged by recording the pictures for different parts of the stomach. Factors influencing MGCE operation

was assessed by comparing the cleaning degree of the stomach between two kinds of drinking way and the effect of body position change on operation time.

RESULTS: The proportions of cardia, gastric fundus, gastric body, gastric angle, gastric antrum, and pylorus pictures taken in 212 patients were 85.8%, 89.6%, 95.3%, 88.2%, 93.4% and 91.1%, respectively. The rate of satisfactory pictures of the gastric antrum was highest (83.0%), while that of the gastric fundus was lowest (48.6%). The rates of satisfaction in patients drinking 1500 mL water and 500 mL water were 84.6% (44/52) and 75.6% (121/160), respectively, showing no statistical difference. The mean operative time ($15.4 \text{ min} \pm 9.5 \text{ min}$) in the body position change group was significantly shorter than that ($25.1 \text{ min} \pm 7.4 \text{ min}$) in the simple operating group ($P < 0.05$).

CONCLUSION: MGCE is reliable for detecting gastric diseases. Drinking 500 mL water before operation is associated with satisfactory cleanliness degree of the stomach. The mean operation time can be shortened by changing the patient's body position.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Water volume; Magnetically guided capsule endoscopy; Position change; Clinical application

Sun XG, Liu XS, Tian ZB, Zhang LY, Liu FG, Ji FZ, Lu YY, Jiang K. Factors influencing efficiency of conducting magnetically guided capsule endoscopy. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(15): 2480-2486
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2480.asp>

□同行评议者
毛高平, 教授, 中国人民解放军空军总医院

DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i15.2480>

摘要

目的: 探讨磁控胶囊内镜的临床诊断价值及影响磁控胶囊内镜操作效率的因素。

方法: 记录磁控胶囊内镜对胃内各部分结构观察情况, 判断磁控胶囊内镜对胃部疾病诊断的可靠性。对比两种饮水方法对胃内清洁度的影响及体位变化对操作时间的影响, 观察影响操作的因素。

结果: 212例患者中贲门、胃底、胃体、胃角、胃窦及幽门的图像采集比例分别为85.8%、89.6%、95.3%、88.2%、93.4%及91.1%, 胃窦最容易采集到清晰的图像, 为83.0%, 胃底最差, 只有48.6%。饮水1500 mL组胃内清洁满意度84.6%(44/52), 而饮水500 mL组仅75.6%(121/160), 但两者差异却无统计学意义, 提示并不是饮水量越大胃内清洁度就越高, 体位变化组操作时间($15.4 \text{ min} \pm 9.5 \text{ min}$), 与单纯操作组($25.1 \text{ min} \pm 7.4 \text{ min}$)相比操作时间明显缩短($P < 0.05$)。

结论: 磁控胶囊内镜检查胃部疾病安全可靠, 操作前饮水500 mL便可以得到较满意的胃内清洁度, 如果配合患者的体位变化, 有助于缩短操作时间。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 饮水量; 磁控胶囊内镜; 体位变化; 临床应用

核心提示: 磁控胶囊内镜是我国武汉安翰公司全球首创。利用体外磁场来控制胶囊在胃内的运动, 能够比较清楚地观察胃部黏膜。对一些心理素质较差或心肺功能不好的患者, 可以作为胃镜检查之外一个良好的补充。操作中的一些细节, 如饮水量的多少及体位的变化等能够提高操作效率。

孙学国, 刘希双, 田宇彬, 张凌云, 刘福国, 纪凤芝, 路艳艳, 姜坤. 影响磁控胶囊内镜操作效率的因素. 世界华人消化杂志 2015; 23(15): 2480-2486 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2480.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i15.2480>

0 引言

胃镜检查是上消化道疾病诊断与治疗的首选^[1-3],

影像学检查次之。因为具有侵入性, 即使有麻醉胃镜可以选择, 部分患者也会因为担心胃镜及麻醉的风险而拒绝。而影像学检查, 如上消化道钡餐及计算机断层扫描、磁共振成像等, 虽然技术的进步极大地提高了胃部疾病的检出率^[4,5], 但对于空腔脏器的价值仍很难让临床医生满意。磁控胶囊内镜是在继承第一代胶囊无线传输功能的基础上增加了磁场控制功能, 其图像质量甚至达到了能够媲美电子胃镜的程度, 同时又因为其无创、无交叉感染等优点, 极大地提高了患者的依从性。

1 材料和方法

1.1 材料 2013-12/2015-1在青岛大学附属医院消化内镜中心行磁控胶囊内镜检查的患者212例, 年龄9-78岁, 男145例, 女67例, 平均年龄 $42.6 \text{ 岁} \pm 13.2 \text{ 岁}$ 。纳入标准: (1)健康体检者; (2)上消化道肿瘤高危人群, 包括有家族史、生活不规律、饮食习惯不良、酗酒等; (3)出现消化系可疑症状者, 如长期腹痛、腹泻、厌食、黑便、原因不明的消瘦及贫血等; (4)消化系统疾病需要定期复查者, 包括胃炎、溃疡及疾病内镜下治疗后; (5)循证医学、药效评估等。排除标准: 绝对禁忌征: 无手术条件或拒绝接受任何腹部手术者。相对禁忌征: (1)已知或怀疑胃肠道梗阻、狭窄及瘘管者; (2)心脏起搏器或其他电子仪器植入者; (3)吞咽障碍者; (4)孕妇。

磁控胶囊内镜系统由武汉安翰公司生产, 包括磁控胶囊内镜控制系统、NaviCam磁控胶囊内镜、便携记录器、胶囊定位器及操作软件系统5部分(图1), 胶囊控制系统包括检查床、磁头、平移旋转台及控制台4部分。通过位于控制台的左右控制杆, 可以完成胶囊的水平、垂直旋转, 亦可以完成胶囊的潜水、跳跃、悬浮及掉头等动作。NaviCam磁控胶囊内镜长27 mm, 直径11.8 mm, 头端视角140°, 质量5 g。

1.2 方法

1.2.1 检查: 受检者于磁控胶囊内镜检查前适当饮用清水及消泡剂, 到检后常规签署知情同意书, 开启操作台及控制软件, 输入受检者信息, 受检者穿戴好便携记录器后平卧于检查床。激活胶囊, 待实时监控画面稳定后嘱患者吞服。操作者控制操纵杆, 适时查看胃内图像。操作

研究前沿 胶囊内镜最早由以色列发明, 目前临床中被广泛应用于小肠疾病的检查, 因为其非可控性, 对胃部疾病的诊断价值有限。磁控胶囊内镜是在第一代胶囊基础上增加了体外磁场控制功能, 配合患者饮水, 可很好的观察胃部黏膜。

相关报道

胶囊内镜如何进行体外控制, 动力系统是个难点. 之前有人研究用巨大磁铁在体外进行控制, 但操作笨重, 应用性较差. 国外有奥林巴斯公司与西门子公司联合开展的磁场控制胶囊研究, 证实了对胃部黏膜观察的可靠性.



图 1 磁控胶囊内镜系统. A: 遥控胶囊内镜控制系统; B: NaviCam遥控胶囊内镜机器人; C: 便携记录器和检查服; D: 胶囊定位器; E: 控制和显示软件ESNav.

结束后记录胃内各部分图像采集情况、操作时间、患者的不适感及相关发现.

1.2.2 评判标准: 操作完成标准为胶囊在胃内主要部位分别完成3次上浮、下潜动作, 同时在每个点完成水平、垂直360°旋转, 达到基本能显示出胃内主要解剖结构并采集到图像. 主要解剖结构包括: 贲门、胃底、胃体、胃角、胃窦及幽门(图2).

将采集到图像按质量分为3个等级: (1)优秀: 全面而清晰的图像; (2)中等: 图像在全面或清晰方面有欠缺; (3)差: 未采集到该部位图像.

根据视野清晰程度, 参考胃镜下图像评价标准^[6], 将胃内清洁度分为4个等级A级: 全胃无泡沫, 视野清晰; B级: 部分胃腔内有少许泡沫, 视野尚清, 基本不影响观察; C级: 胃腔内见部分泡沫, 变换体位及增加饮水后视野有所改善; D级: 几乎所有胃黏膜表面附着大

量泡沫, 变换体位及增加饮水后仍难以改善(图3).

1.2.3 研究步骤: 磁控胶囊内镜由超过5000例胃镜操作经验的内镜医生完成, 操作前每位医生均经过模型胃操作, 能熟悉分辨胃内结构图像及控制杆操作.

具体方法: (1)212位患者, 检查结束统计胃内各部位图像采集情况, 以检验磁控胶囊内镜对胃黏膜观察的可行性; (2)212位患者按术前饮水量不同分两组, 饮水1500 mL组: 共52例患者, 术前2 h饮清水1000 mL, 术前1 h口服西甲硅油40 mg, 15 min后再饮清水500 mL, 总饮水量1500 mL. 饮水500 mL组: 共160例患者, 术前1 h口服西甲硅油40 mg, 15 min后饮清水500 mL, 总饮水量500 mL. 通过记录患者胃内清洁度, 以A级+B级数量表示胃内清洁度准备满意, 比较不同饮水量对胃内清洁度的影响; (3)饮水

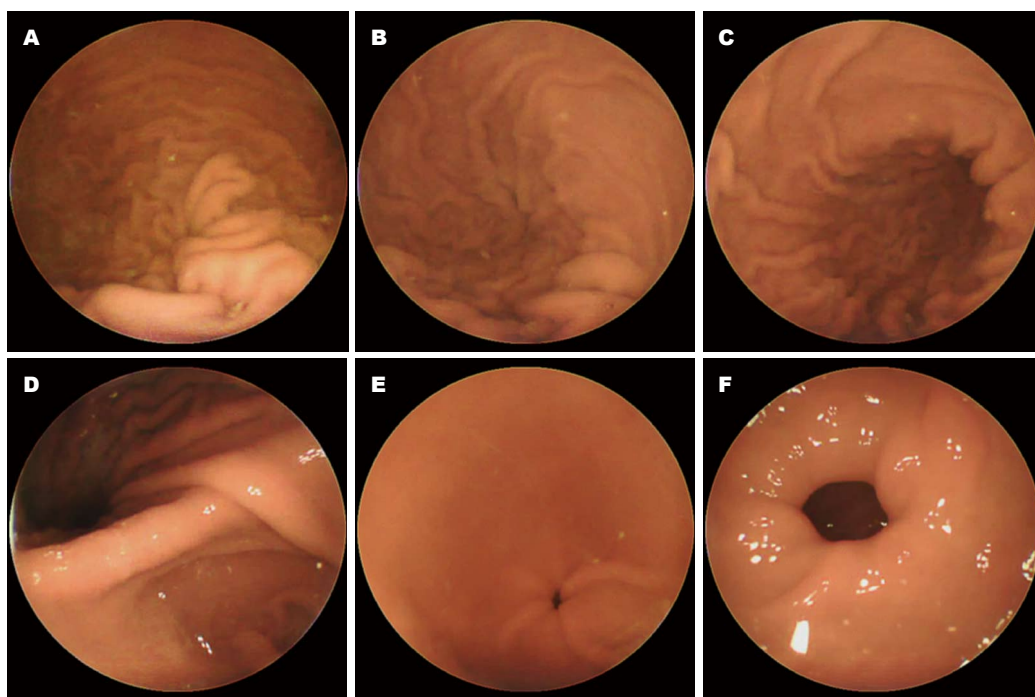


图 2 胃内结构图像. A: 贲门; B: 胃底; C: 胃体; D: 胃角; E: 胃窦; F: 幽门.

创新盘点
武汉安翰公司磁控胶囊内镜自2013年进入临床使用, 实际应用效果怎样? 如何才能提高临床中使用的效率? 目前尚没有相关报道. 本研究从可靠性及操作中的一些技巧出发, 总结一些初步经验.

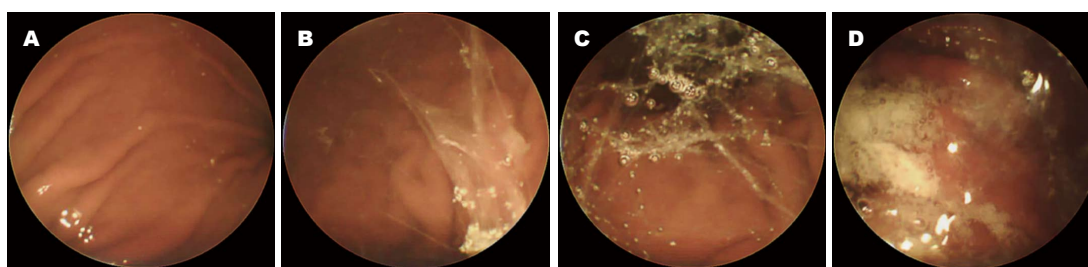


图 3 胃内清洁度评价. A: 全胃无泡沫; B: 部分胃腔内有少许泡沫; C: 胃腔内见部分泡沫; D: 几乎所有胃黏膜表面附着大量泡沫.

量500 mL的160例患者分两组: 单纯操作组: 共25例, 患者平躺于检查床, 只依靠操作者控制台操作. 体位变化组: 共135例, 患者平躺于检查床, 根据具体操作要求, 体位可以任意变化, 主要包括左侧卧位、平躺及右侧卧位. 通过对比操作时间来检验体位变化对操作的影响.

统计学处理 采用SPSS20.0统计软件进行数据分析, 采用卡方检验及独立样本 t 检验, 以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 磁控胶囊内镜可行性研究 212例患者, 贲门、胃底、胃体、胃角、胃窦及幽门6处结构采集到图像的比例分别为85.8%(59.9%+25.9%)、89.6%(48.6%+41.0%)、95.3%(78.3%+17.0%)、

88.2%(57.5%+30.7%)、93.4%(83.0%+10.4%)、91.1%(70.3%+20.8%), 采集到优秀图像的比例分别为59.9%、48.6%、78.3%、57.5%、83.0%、70.3%. 各主要解剖结构图像采集比例均在90%左右, 胃体最高, 达95.3%, 胃窦其次, 贲门最低也有85.4%. 胃窦最容易采集到清晰的图像, 比例高达83.0%, 胃底最差, 只有48.6%(表1).

2.2 饮水量对胃内清洁度的影响 饮水1500 mL组胃内清洁满意度达84.6%(44/52), 饮水500 mL组胃内清洁满意度仅75.6%(121/160), 经统计学比较, 两者差异无统计学意义, 显示并不是饮水量越多胃内清洁度就越好(表2).

2.3 体位变化对操作时间的影响 在相同胃内准备情况下, 体位变化组患者平均操作时间 $15.4 \text{ min} \pm 9.5 \text{ min}$, 与单纯操作组 $25.1 \text{ min} \pm 7.4 \text{ min}$

应用要点

经过临床论证, 磁控胶囊内镜对胃部疾病检查的可靠性及有效性均达到了较高的水平. 对一些一般情况较差、不愿行胃镜检查的患者可以考虑胶囊内镜检查.

表 1 磁控胶囊内镜采集胃内结构图像

胃内结构	图像质量n(%)			合计(n)
	优秀	中等	差	
贲门	127(59.9)	55(25.9)	30(14.2)	212
胃底	103(48.6)	87(41.0)	22(10.4)	
胃体	166(78.3)	36(17.0)	10(4.7)	
胃角	122(57.5)	65(30.7)	25(11.8)	
胃窦	176(83.0)	22(10.4)	14(6.6)	
幽门	149(70.3)	44(20.8)	19(8.9)	

表 2 不同饮水量对胃内清洁度的影响

分组	疗效n(%)		合计(n)
	满意	不满意	
1500 mL组	44(84.6)	8(15.4)	52
500 mL组	121(75.6)	39(24.4)	160
合计(n)	165	47	212

相比明显缩短, 经统计学比较, 差异有统计学意义($P<0.05$)(表3).

3 讨论

胶囊内镜于20世纪90年代由以色列公司最早发明, 后相继有奥林巴斯胶囊、MiRoCam胶囊及国产OMOM胶囊上市, 为消化系疾病的诊查提供了很大的方便^[7], 目前已成为小肠疾病筛查的首选检查^[8,9]. 以上胶囊均为被动式推进胶囊, 其动力只能依靠胃肠道自身的蠕动, 对食管、小肠等管腔直径较小的消化管检查意义较大, 对胃、结肠等管腔直径较大的消化管检查意义较小, 可以认为是第一代胶囊. 动力驱动式胶囊为第二代胶囊, 是在第一代胶囊的基础上增加了动力驱动, 按动力来源可分为内部驱动与外部驱动两种^[10], Glass等^[11]设计的机械足胶囊, Shi等^[12]设计的潜行胶囊等均属于内部驱动; 外部驱动大多是通过体外磁场控制胶囊, 如Keller等^[13]通过磁铁装置EMP-2在体外控制胶囊运行, 在对7名志愿者进行的研究中, 能够观察到75%左右的胃部黏膜. 国内杜凡等^[14]开展了类似的研究, 纳入患者55例, 检出浅表性胃炎45例, 浅表性胃炎伴胆汁反流3例, 十二指肠球部溃疡2例, 胃窦肿瘤1例, 未见异常4例. 近期有奥林巴斯与西门子公司联合研究的磁共振磁场控制下的胶囊内镜系统^[15,16], 文献报道比较详细地讲述了体外磁场控制下

的胶囊运行的可行性, 通过与胃镜检查结果比较, 显示在某些小的细节方面, 如小的糜烂、高分化息肉等, 胶囊内镜甚至具有比高清胃镜更大的优势.

青岛大学附属医院所用武汉安翰公司生产的磁控胶囊内镜系统于2013-01获得国家国家食品药品监督管理局批准进入临床, 结构主要包括控制系统(类似磁共振)、胶囊内镜、便携记录器、胶囊定位器及操作软件5部分. 胶囊内镜是在第一代胶囊基础上增加了金属属性, 在体外磁场中, 可以根据磁场变化完成水平、垂直旋转, 亦可以完成上浮、下潜、跳跃及掉头等动作, 能够比较全面的观察胃部黏膜, 易于操作. 应用至今共完成检查212例, 操作时间由开始时1 h左右缩短到目前约15 min 1例, 操作中的一些技巧也随着经验的积累及厂家的指导经历几次较大的变化. 在对212例患者贲门、胃底、胃体、胃角、胃窦及幽门6处主要解剖结构的观察中, 采集到图像的比例均在90%左右, 达到了较满意的效果. 提高采集到清晰图像的措施主要有良好的术前禁食, 检查前适当的饮水及消泡剂, 检查过程中体位的变化及实时补充饮水剂等. 本研究中胃窦采集到清晰图像的比例最高, 达83.0%, 胃底最差, 只有48.6%. 至于为何胃体发现的机会较大(95.3%), 而清晰全面的图像却不易采到, 这可能与黏液容易积聚到胃体附近有关, 如左侧卧位时黏液常聚集在胃体上部, 平躺时则容易聚集在胃体下部近胃角. 在胶囊内镜的图像上, 贲门类似开放的菊花, 胃底似脑回, 一般胶囊自食管进入后首先可以看到胃体的上部, 此时控制球管容易显示出胃体大部分、胃底的少部分及贲门, 但胃底的全面观察比较困难, 这里可能有体位的原因此处的水往往较浅, 胶囊在其中的移动不容易控制有一定关系. 患者平

表 3 两种体位下检查完成时间比较

分组	n	最大值(min)	最小值(min)	mean ± SD(min)	Levene检验	t值	P值
单纯操作组	25	41.5	8.1	25.1 ± 7.4	0.55	4.82	0.00
体位变化组	135	38.8	8.6	15.4 ± 9.5			

■名词解释

磁控胶囊内镜 (MGCE): 为磁场控制胶囊内镜, 一般为体外磁场, 可根据磁场变化控制胶囊在体内姿态、运动。

躺状态吞服胶囊能够显著延长胶囊在食管内停留的时间, 增加发现齿状线的机会, 但食管内控制胶囊却并不容易, 即使多次变换体位、移动球管, 我们也很难令胶囊完成诸如翻转、掉头等动作。充足地饮水对于磁控胶囊内镜的检查非常重要, 有人曾证实水-气界面的存在对操作的成功具有决定性意义^[17]。当胃内的一半左右充满水后, 胶囊可以自如地在水面移动, 可以像潜艇一样下潜、上浮, 再结合磁场变化, 更可以完成翻滚、跳跃、旋转等动作。操作前饮水500 mL左右便可以得到较好的胃内清洁满意度(75.6%), 虽然增加饮水量可以提高满意度, 但研究发现, 操作前饮水1500 mL与500 mL相比差异并无统计学意义, 显示也不是喝水量越多检查效果就越好。操作过程中随时补充饮水可以提高胃内黏膜的观察效果, 多项研究表明此时的水温应当与体温相近, 水可以将聚集在一起的胃黏膜展开, 亦可以稀释胃内的黏液。操作过程中补充饮水量大小与操作时间有一定关系, 操作时间越长, 需要的水量就越大。体位变化可以明显缩短患者的操作时间, 一般来说左侧卧位时对贲门的观察比较好, 容易将胶囊拖到胃体下部; 平卧时对胃体的观察较好, 易于控制胶囊在胃内的移动; 右侧卧位时则对胃窦、幽门的观察比较好, 有时甚至可以尝试将胶囊拖进十二指肠; 但逆向拖胶囊非常困难, 我们也曾尝试从胃到食管、从十二指肠球部到胃腔拖胶囊, 没有1例能获得成功。

除去价格因素, 磁控胶囊内镜的优点很多, 如不存在交叉感染及具有良好的舒适性等, 患者术前基本没有恐惧感; 接受性高, 一般认为只要能吞服下去就可以; 图像质量也可以接受, 虽然与高清胃镜图像相比仍有很大差距, 但对于完成胃内疾病的筛查没有问题。操作中很少有患者能感觉到胶囊的存在, 因此对于那些一般情况较差, 需要检查胃部而又不能行胃镜插入的患者可以选用。磁控胶囊内镜如果不予以体外控制, 各方面参数

同第一代胶囊无明显区别, 因此临床适应征与风险也同其相似, 本研究212例患者中有15例同时完成了小肠的检查, 初步统计结果显示与青岛大学附属医院同期应用OMOM胶囊检查的结果相类似。胶囊内镜最大的风险在于胶囊嵌顿, 虽然随着小肠镜技术的发展, 现在部分嵌顿胶囊可能通过小肠镜取出^[18], 但对那些无手术条件或拒绝接受任何腹部手术的患者仍不提倡此项检查。另外, 胶囊内镜的缺点是只能看不能取组织活检, 因此对于那些需要病理检查的患者也不适合。

随着高清胃镜、染色胃镜及放大胃镜的应用, 胃镜作为上消化道疾病首选诊治手段的地位进一步得到加强。但胃镜毕竟是侵入性检查, 即使麻醉胃镜仍然让一部分患者难以接受, 从而导致可能的疾病漏诊。磁控胶囊内镜的出现正好填补了这一空白, 经临床论证, 其对胃部疾病检查的可靠性及有效性均达到了较高的水平。因此, 对一些特定的患者选择磁控胶囊内镜不失为胃镜之外一个很好的补充。

4 参考文献

- 1 Ferguson CB, Mitchell RM. Nonvariceal upper gastrointestinal bleeding: standard and new treatment. *Gastroenterol Clin North Am* 2005; 34: 607-621 [PMID: 16303573 DOI: 10.1016/j.gtc.2005.08.003]
- 2 仪爱文, 李玉华. 胃镜取出上消化道异物86例临床分析. *中华消化内镜杂志* 2009; 26: 318-319
- 3 宋建功, 孔东亮, 贾利敏. 胃镜下夹子疗法治疗上消化道出血23例临床总结. *中国医师杂志* 2001; 3: 125
- 4 龚静山, 刘特, 陈杰, 朱进, 徐坚民. 多层CT虚拟胃镜显示胃癌: 与光学胃镜和病理结果对照. *中国医学影像技术* 2011; 27: 345-348
- 5 周诚. 重视CT、MRI腹部检查技术的应用. *中华医学杂志* 2005; 85: 289-290
- 6 吴云林, 陈丽娜, 王春兰, 瞿晴, 程时丹, 张曙, 陈颖, 马文芳. 西甲硅油在内镜胃体胃底观察中的价值. *胃肠病学和肝病学杂志* 2006; 15: 300-302
- 7 Sharma VK, Eliakim R, Sharma P, Faigel D. ICCE consensus for esophageal capsule endoscopy. *Endoscopy* 2005; 37: 1060-1064 [PMID: 16189791]
- 8 Ladas SD, Triantafyllou K, Spada C, Riccioni ME, Rey JF, Niv Y, Delvaux M, de Franchis R, Costamagna G. European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE): recommendations (2009) on clinical use of video

□ 同行评价

本文总结了作者在212例患者中应用国产磁控胶囊内镜系统检查胃疾病的经验, 分析了影响磁控胶囊内镜操作效率和影响图像质量的因素, 作为一项对较新技术临床应用的经验介绍, 有作者的体会认识, 对该项技术的应用推广有一定参考价值。

- capsule endoscopy to investigate small-bowel, esophageal and colonic diseases. *Endoscopy* 2010; 42: 220-227 [PMID: 20195992 DOI: 10.1055/s-0029-1243968]
- 9 薄陆敏, 廖专, 徐灿, 杜奕奇, 郭杰芳, 陈洁, 张春华, 方爱乔, 杨丽, 席慧君, 吴仁培, 李兆申. 1000例OMOM胶囊内镜检查患者的回顾性分析研究. *中华消化内镜杂志* 2014; 31: 102-105
- 10 廖专, 李兆申. 消化道智能胶囊: 从内镜到机器人. *中华消化内镜杂志* 2012; 29: 121-125
- 11 Glass P, Cheung E, Sitti M. A legged anchoring mechanism for capsule endoscopes using micropatterned adhesives. *IEEE Trans Biomed Eng* 2008; 55: 2759-2767 [PMID: 19126455 DOI: 10.1109/TBME.2008.2002111]
- 12 Shi L, Guo S, Li M, Mao S, Xiao N, Gao B, Song Z, Asaka K. A novel soft biomimetic microrobot with two motion attitudes. *Sensors (Basel)* 2012; 12: 16732-16758 [PMID: 23223076 DOI: 10.3390/s121216732]
- 13 Keller J, Fibbe C, Volke F, Gerber J, Mosse AC, Reimann-Zawadzki M, Rabinovitz E, Layer P, Schmitt D, Andresen V, Rosien U, Swain P. Inspection of the human stomach using remote-controlled capsule endoscopy: a feasibility study in healthy volunteers (with videos). *Gastrointest Endosc* 2011; 73: 22-28 [PMID: 21067740 DOI: 10.1016/j.gie.2010.08.053]
- 14 杜凡, 曹辉琼, 杨铁一, 邓桂林. 磁控胶囊内镜胃部检查55例. *世界华人消化杂志* 2012; 20: 1773-1777
- 15 Rey JF, Ogata H, Hosoe N, Ohtsuka K, Ogata N, Ikeda K, Aihara H, Pangtay I, Hibi T, Kudo S, Tajiri H. Feasibility of stomach exploration with a guided capsule endoscope. *Endoscopy* 2010; 42: 541-545 [PMID: 20593331 DOI: 10.1055/s-0030-1255521]
- 16 Rey JF, Ogata H, Hosoe N, Ohtsuka K, Ogata N, Ikeda K, Aihara H, Pangtay I, Hibi T, Kudo SE, Tajiri H. Blinded nonrandomized comparative study of gastric examination with a magnetically guided capsule endoscope and standard videoendoscopy. *Gastrointest Endosc* 2012; 75: 373-381 [PMID: 22154417 DOI: 10.1016/j.gie.2011.09.030]
- 17 Denzer UW, Rösch T, Hoytat B, Abdel-Hamid M, Hebuterne X, Vanbiervliet G, Filippi J, Ogata H, Hosoe N, Ohtsuka K, Ogata N, Ikeda K, Aihara H, Kudo SE, Tajiri H, Treszl A, Wegscheider K, Greff M, Rey JF. Magnetically guided capsule versus conventional gastroscopy for upper abdominal complaints: a prospective blinded study. *J Clin Gastroenterol* 2015; 49: 101-107 [PMID: 24618504 DOI: 10.1097/MCG.000000000000110]
- 18 Roorda AK, Kupec JT, Ostrinsky Y, Shamma'a JM, Goebel SU, Sundaram U. Endoscopic approach to capsule endoscope retention. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2010; 4: 713-721 [PMID: 21108591 DOI: 10.1586/egh.10.80]

编辑: 韦元涛 电编: 都珍珍



高频超声与钡剂造影在诊断小儿肠套叠中的应用价值比较

韩莉, 张艳红

韩莉, 青海大学附属医院放射科 青海省西宁市 810001
张艳红, 青海省儿童医院消化科 青海省西宁市 810001
韩莉, 副主任医师, 主要从事放射诊断学的研究。
作者贡献分布: 本研究由韩莉设计, 张艳红参与; 论文由韩莉撰写。
通讯作者: 韩莉, 副主任医师, 810001, 青海省西宁市同仁路29号, 青海大学附属医院放射科。hlhanli@yeah.net
电话: 0971-6162000
收稿日期: 2015-01-22 修回日期: 2015-03-31
接受日期: 2015-04-08 在线出版日期: 2015-05-28

Value of high-frequency ultrasound vs barium meal in diagnosis of intestinal intussusception in children

Li Han, Yan-Hong Zhang

Li Han, Department of Radiology, Affiliated Hospital of Qinghai University, Xining 810001, Qinghai Province, China

Yan-Hong Zhang, Department of Gastroenterology, Children's Hospital of Qinghai, Xining 810001, Qinghai Province, China

Correspondence to: Li Han, Associate Chief Physician, Department of Radiology, Affiliated Hospital of Qinghai University, 29 Tongren Road, Xining 810001, Qinghai Province, China. hlhanli@yeah.net

Received: 2015-01-22 Revised: 2015-03-31

Accepted: 2015-04-08 Published online: 2015-05-28

Abstract

AIM: To compare the value of high-frequency ultrasound (HFU) and barium meal (BM) in the diagnosis of intestinal intussusception in children.

METHODS: One hundred and ninety-four children with suspected intestinal

intussusception at our hospital were randomly divided into two groups, an HFU group (97 cases) which received HFU and a BM group (97 cases) which received BM. Imaging characteristic for the two groups were observed. The time to diagnosis, patient compliance, satisfaction of the parents, diagnostic sensitivity and specificity were compared for the two groups.

RESULTS: Both HFU and BM showed special imaging characteristics. The time to diagnosis in the HFU group was significantly shorter than that in the BM group, and the patient compliance and the satisfaction of the parents in the HFU group were significantly higher than those in the BM group ($P < 0.05$). The diagnostic sensitivity and specificity in the HFU group were 91.0% and 75.0%, respectively, showing no significant differences compared with those (95.7% and 80.0%, respectively) in the BM group ($P > 0.05$).

CONCLUSION: Both HFU and BM have high sensitivity and specificity in the diagnosis of intestinal intussusception in children, but HFU is much more convenient, safe, and comfortable.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: High-frequency ultrasound; Barium meal; Intestinal intussusception; Diagnosis

Han L, Zhang YH. Value of high-frequency ultrasound vs barium meal in diagnosis of intestinal intussusception in children. Shijie Huaren Xiaohua

□背景资料

肠套叠是由于机体部分肠管嵌套入临近肠腔内部, 导致肠内容物难以排出而发生肠梗阻的消化系统疾病, 儿童发病率较高, 并且起病较急, 病情进展较快, 及时治疗对于减少患者痛苦及预后意义重大。因此, 尽快确诊并选择较为有效的治疗方案对于控制病情, 提高疗效以及降低并发症发生率具有重要意义。

□同行评议者

肖恩华, 教授, 中南大学湘雅二医院放射教研室

研究前沿

目前, 小儿肠套叠(children intussusception, CI)对于儿童的健康危害较大, 早期、快速及准确的诊断方法对于及时治疗意义重大, 一直是儿科消化系统疾病研究关注的热点之一。CI诊断方法较多, 随着新技术的发展, 超声与钡剂造影在CI诊断中均得到较为广泛的应用并取得较好的效果, 然而, 关于二者的比较研究较少, 给临床诊断选择带来一定迷惑, 亟需进一步研究。

Zazhi 2015; 23(15): 2487-2491 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2487.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i15.2487>

摘要

目的: 探讨并比较高频超声与钡剂造影在小儿肠套叠(children intussusception, CI)诊断中的应用价值, 为临床提供依据。

方法: 收集青海大学附属医院放射科2008-01/2013-12拟诊为CI患者194例, 随机分为高频超声与钡剂造影诊断组, 各97例, 分别行高频超声与钡剂造影诊断。观察高频超声与钡剂造影诊断特征、比较2组患者诊断时间、患者配合度、家长满意度、诊断灵敏度与特异度。

结果: 高频超声与钡剂造影诊断图像均有较为明显的特征, 高频诊断组患者诊断时间显著短于钡剂造影组患者, 其患者配合度及家长满意度均显著高于钡剂造影组患者, 差异均具有统计学意义($P < 0.05$)。高频超声诊断灵敏度与特异度分别高达91.0%和75.0%, 钡剂造影诊断灵敏度与特异度分别高达95.7%和80.0%, 两种诊断方法灵敏度与特异度比较, 差异均无统计学意义($P > 0.05$)。

结论: 本研究表明高频超声与钡剂造影检查在CI诊断中灵敏度与特异性均较好, 但高频超声检查更为方便、安全, 患者配合度与家长满意度较高, 值得进一步深入研究和推广应用。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 高频超声; 钡剂; 小儿肠套叠; 诊断

核心提示: 高频超声与钡剂造影检查逐渐在小儿肠套叠(children intussusception)诊断中广泛应用, 然而, 关于两种方法的比较研究较少。本研究发现两种诊断方法灵敏度与特异性均较好, 但高频超声检查更为方便、安全, 患者配合度与家长满意度较高。

韩莉, 张艳红. 高频超声与钡剂造影在诊断小儿肠套叠中的应用价值比较. 世界华人消化杂志 2015; 23(15): 2487-2491 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2487.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i15.2487>

0 引言

肠套叠是由于机体部分肠管嵌套入临近肠腔内

部, 导致肠内容物难以排出而发生肠梗阻的消化系统疾病, 主要包括原发性与继发性肠套叠, 多发于儿童, 成年与老年患者发病率较低^[1,2]。小儿肠套叠(children intussusception, CI)起病较急, 病情进展较快, 因此, 尽快确诊并选择较为有效的治疗方案对于控制病情, 提高疗效以及降低并发症发生率具有重要意义^[3]。目前, 超声与钡剂造影在CI诊断中均得到较为广泛的应用。然而, 关于二者的比较研究较少, 本研究通过比较两种诊断方法在CI中的诊断价值, 希望为临床提供一定依据。

1 材料和方法

1.1 材料 收集2008-01/2013-12青海大学附属医院放射科拟诊为CI患者194例, 以《实用儿科学》CI诊断为标准^[4]。其中, 男性100例, 女性94例, 年龄 < 6 mo患者59例, 6-12 mo患者119例, > 12 mo患者16例, 病程30 min-67 h。患者主要临床表现: 阵发性腹部疼痛并哭闹不休者177例、呕吐者121例、血便者63例、腹部触诊有包块者114例, 其中仅1种表现者22例, 合并2种表现者134例, 合并3种表现者88例, 合并4种表现者66例。排除患有严重器官病变性疾病与重大精神疾病的患者。随机分为2组, 每组各97例患者, 分别行高频超声、钡剂灌肠造影检查。两组患者在性别与年龄分布、病程及临床表现方面的差异无显著统计学意义。

1.2 方法

1.2.1 超声与钡剂造影诊断: 高频超声: 采用东芝S660A彩色多普勒超声仪, 频率设置为7.5-10.0 MHz进行探测。患者均取仰卧的方式躺下, 对患者腹部进行全方位检查, 如果发现包块存在则进行横纵断面检查, 观察包块形状、肠管扩张与积液状况及腹腔积液状态等。钡餐造影: 常规钡剂灌肠, 而后分别取仰卧与俯卧位进行X线拍片检查。超声与X线诊断图像经分别经2个经验丰富的超声科与影像科医师给予诊断, 两位医师意见相异时, 以最终协商取得一致诊断结果为准。

1.2.2 观察指标: 观察并比较2种诊断方法的诊断时间、患者配合度、家长满意度、灵敏度与特异度。

统计学处理 采用统计学软件SPSS16.0对数据进行分析, 计量资料以 $\text{mean} \pm \text{SD}$ 表示, 采用 t 检验比较分析, 计数资料采用 χ^2 检验比较分

相关报道

钡剂造影诊断肠套叠可以在诊断的同时对患者进行复位, 方便而易行。钡剂灌肠造影使患者接受较多的医疗辐射, 对患者的健康与发育造成一定影响, 尤其对于患者的生殖器官造成一定损害, 影响其生育。高频超声在CI的诊断中不会产生辐射, 安全性较好。

表 1 高频超声与钡剂造影诊断时间、患者配合度及家长满意度比较 ($n = 97$)

分组	诊断时间(min)	患者配合良好 n (%)	家长满意 n (%)
高频超声	15.4 ± 7.6	93(95.9)	88(90.7)
钡剂造影	75.4 ± 16.8	62(63.9)	57(58.8)
χ^2/t 值	32.05	28.89	26.24
P 值	0.000	0.000	0.000

表 2 高频超声与钡剂造影诊断灵敏度与特异度比较 ($n = 97$)

分组	病理结果		灵敏度(%)	特异度(%)
	阳性	阴性		
高频超声				
阳性	81	2	91.0	75.0
阴性	8	6		
钡剂造影				
阳性	88	1	95.7	80.0
阴性	4	4		
χ^2 值			0.91	0.22
P 值			0.104	2.640

创新盘点

近年来, 高频超声与钡剂造影在CI诊断中均得到较为广泛的应用并取得较好的效果, 然而, 到目前为止关于二者的比较研究尚少, 临床上如何选择较为合适的诊断方法仍然是一个尚需解决的问题, 本研究旨在比较两种方法在诊断CI中的灵敏度、特异度及安全性等, 以为临床诊断提供一定依据。

析, 以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 高频超声与钡剂造影诊断特征分析 高频超声诊断CI, 患者腹腔内可见肠套叠包块, 其横断面形状多呈现出“同心圆”或者“靶靶环”, 肠壁多有水肿表象, 嵌入肠部系膜的血流大量减少甚至消失; 纵断面形状多呈现出“套筒”样间隔排列, 肠管上部可见明显积气与积液, 肠间隙部有一定的游离暗区。钡剂灌肠造影诊断CI, 套叠程度较轻, 钡剂进一步渗透, X线呈现“弹簧状”或者“卷发状”, 套叠程度较重, 则可见钡剂受阻, 呈现“杯口状”充盈缺损, 随后缩回至回盲肠部而最终消失。

2.2 高频超声与钡剂造影诊断时间、患者配合度及家长满意度比较 高频超声诊断CI时间显著短于钡剂造影, 差异具有统计学意义($P < 0.05$)。高频超声诊断CI, 患者配合良好率显著高于钡剂造影, 患者家长满意度显著高于钡剂造影, 差异均具有统计学意义($P < 0.05$) (表1)。

2.3 高频超声与钡剂造影诊断灵敏度与特异度比较 本组研究中, 高频超声组患者经复位、手术或者病理证实为CI共89例(91.0%),

其中, 回盲型肠套叠55例, 回结型肠套叠29例, 回回结型肠套叠4例, 小肠型1例; 所有患者经空气灌肠复位或者手术治疗均获得成功。高频超声诊断CI, 5例CI误诊为阑尾周围脓肿, 1例CI误诊为急性阑尾炎, 2例CI因未探测至肿块而漏诊, 1例阑尾周围脓肿与1例回盲部肠重复畸形误诊为CI。钡剂造影诊断组患者经复位、手术或病理证实CI共92例(94.8%), 其中, 回盲型53例, 回结型34例, 回回结型4例, 小肠型1例; 所有患者经空气灌肠复位或者手术治疗均获得成功。3例CI误诊为先天性巨结肠, 1例CI漏诊, 1例肠旋转不良误诊为CI。高频超声诊断灵敏度与特异度分别为91.0%和75.0%, 钡剂造影诊断灵敏度与特异度分别为95.7%与80.0%, 两种诊断方法的灵敏度与特异度相比, 差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$) (表2)。

3 讨论

CI是儿科最为常见的急腹症之一, 目前, 肠套叠发病原因尚不完全清楚, 通常包括三层, 按顺序从内到外分别是内、中及外筒, 其中, 内与中筒为套入部, 内与中筒反折部分为套叠头部, 中与外筒的反折部分为套叠颈部, 外筒为套鞘。肠套叠患者套入部可发生系膜狭窄,

应用要点

高频超声与钡剂造影检查在CI诊断中灵敏度与特异性均较好, 但高频超声检查的操作更为方便, 对患者并不产生辐射, 安全性较高, 此外, 儿童舒适并乐于配合, 家长对于这种检查方法满意度也较高, 值得进一步推广应用。

名词解释

肠套叠:是由于机体部分肠管被套入临近肠腔内部,导致肠内容物难以排出而发生肠梗阻的消化系统疾病,主要包括原发性与继发性肠套叠。

导致肠壁缺血并最终发展为肠壁坏死或者肠穿孔^[5,6]。CI是导致儿童肠梗阻的最主要原因,该病发病急,进展快,病情重,如果没有得到及时而有效的手术治疗,通常可能进一步恶化而导致相关严重并发症发生甚至进一步危及生命^[7]。因此CI的早期诊断与治疗一直是临床上关注的热点问题之一。

研究^[8]表明,CI患者起病24 h以内接受复位治疗成功率比较高,24 h以后接受复位治疗的患者不但成功率较低,其肠管易于发生水肿与坏死,其发生医源性肠穿孔的风险也显著升高。然而,由于患者初期CI的典型临床症状与体征尚不明显,临床上对该病的早期诊断较为困难,并且容易导致误诊或者诊断延误。因此,快速而准确的诊断对于减少提高CI治疗成功率、减少其严重并发症并促进其快速康复具有重要意义。目前,临床上诊断CI的最为常用的方法为超声或者钡剂造影检查,然而,关于二者在CI临床诊断中的比较研究尚少。

钡剂造影并使用X线透视检查是临床上较早用于CI诊断的可靠方法,钡剂灌肠后可在套叠的远端因受到较大阻力而聚集,X线扫描呈现“杯口状”,如果套叠程度不是很严重,钡剂则继续向套叠深部蔓延,最终在X线平片上呈现为“弹簧状”或者“卷发状”^[9]。钡剂造影诊断肠套叠不但准确性高,其还可以在诊断的同时对患者进行复位,方便而易行^[9]。然而,也有研究^[10]报道,CI患者绝大多数为婴幼儿,其正处于关键的生长发育阶段,钡剂灌肠造影使患者接受较多的医疗辐射,对患者的健康与发育造成一定影响,尤其对于患者的生殖器官造成一定损害,影响其生育。据统计,患者每接受一次诊断,其受辐射时间长达5-10 min^[11]。因此,寻找更为可靠、有效而安全的诊断方法显得尤为迫切。随着影像学技术的发展,高频超声在CI的诊断中除了较高的灵敏度,其诊断CI时也不会产生辐射,安全性较好,还能对CI的治疗方式具有较好的指导意义,表现出一定优势^[12]。

本研究中,97例患者均行钡剂造影与高频超声检查,相对于钡剂造影检查,高频超声检查时间平均仅为15.4 min,显著短于钡剂造影检查。这主要是因为钡餐灌肠时,检查造成一定痛苦,患者不合作,导致钡剂非常易于从

肛门流出,造成诊断中断,需要重新进行,从而进一步造成诊断时间延长,耽误治疗方案的制定^[13]。此外,患者由于年龄均较小,在钡剂灌肠时配合度较差,需要医护人员及患者家属共同辅助才能完成钡剂造影诊断,这不但增加了诊断难度,同样给医务人员与家属带来一定的辐射,影响其健康^[14,15]。相对于钡剂造影检查,高频超声检查中患者配合度与家长满意度均较高,诊断过程更为顺利。在CI诊断灵敏度与特异性方面,高频超声检查与钡剂造影检查无显著统计学差异,表明二者诊断的可靠性较为一致,均能满足医疗需要。然而,本研究中样本例数仍然较少,在以后的研究中仍然需要进一步扩大样本量,以获得更为可靠的结论。

总之,高频超声与钡剂造影检查在CI诊断中灵敏度与特异性均较好,但高频超声检查更为方便、安全,患者配合度与家长满意度较高,值得进一步深入研究和推广应用。

参考文献

- 1 乔向彬,梁红雨,欧新伟,杜毅力,曹永政.彩色超声对小儿肠套叠诊断及治疗指导价值分析.重庆医学 2013; 42: 4017-4018, 4021
- 2 牟方胜,李建容,朱世培,杨染,黄静,李杰.空气灌肠次数和持续时间对小儿肠套叠复位的影响.实用放射学杂志 2013; 29: 1649-1651
- 3 Wang Q, Chavhan GB, Babyn PS, Tomlinson G, Langer JC. Utility of CT in the diagnosis and management of small-bowel obstruction in children. *Pediatr Radiol* 2012; 42: 1441-1448 [PMID: 23052726]
- 4 吴瑞萍,胡亚美,江载芳.实用儿科学.第7版.北京:人民卫生出版社,2005: 1278
- 5 Usang UE, Inah GB, Inyang AW, Ekabua AT. Intussusception in children: Comparison between ultrasound diagnosis and operation findings in a tropical developing country. *Afr J Paediatr Surg* 2013; 10: 87-90 [PMID: 23860053 DOI: 10.4103/0189-6725]
- 6 Applegate KE. Intussusception in children: evidence-based diagnosis and treatment. *Pediatr Radiol* 2009; 39 Suppl 2: S140-S143 [PMID: 19308373 DOI: 10.1007/s00247-009-1178-9]
- 7 Kaiser AD, Applegate KE, Ladd AP. Current success in the treatment of intussusception in children. *Surgery* 2007; 142: 469-475; discussion 475-477 [PMID: 17950338]
- 8 Lochhead A, Jamjoom R, Ratnapalan S. Intussusception in children presenting to the emergency department. *Clin Pediatr (Phila)* 2013; 52: 1029-1033 [PMID: 24137037 DOI: 10.1177/0009922813506255]
- 9 Guo WL, Zhou M, Wang J, Sheng M. [Analyses of air enema and radiographic film for acute intussusception in children]. *Zhonghua Yixue*

- Zazhi 2010; 90: 3359-3361 [PMID: 21223754]
- 10 黄福元. 小儿肠套叠整复中减少辐射的体会. 中华放射医学与防护杂志 2007; 27: 266
 - 11 李强, 姚怀玉. 小儿肠套叠空气灌肠的辐射剂量监测. 中华放射医学与防护杂志 2003; 23: 447
 - 12 潘福治, 任卫东, 张尧, 齐旭. 高频超声评价儿童小肠套叠治疗选择的临床研究. 中国临床医学影像杂志 2013; 24: 400-403
 - 13 卜晶慧, 木合塔尔·巴吐汗. 小儿肠套叠的钡剂

- 灌肠造影X线与CT诊断分析. 吉林医学 2014; 35: 3080-3081
- 14 陈明哲. X线透视下空气灌肠治疗小儿肠套叠208例体会. 安徽医学 2013; 34: 1366-1367
- 15 Bucher BT, Hall BL, Warner BW, Keller MS. Intussusception in children: cost-effectiveness of ultrasound vs diagnostic contrast enema. *J Pediatr Surg* 2011; 46: 1099-1105 [PMID: 21683206 DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2011.03.034]

□ 同行评价
该论文立意新颖, 比较了小儿肠套叠的两种诊断方法的优劣, 为该病临床诊断方法的选择提供了一定理论依据.

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍



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.

生长抑素对术后早期炎症性肠梗阻患者的临床疗效

叶小荣, 杨越涛, 王理富, 王昌雄

□背景资料

术后早期炎症性肠梗阻(early postoperative inflammatory ileus, EPII)往往容易被忽略, 若不能及时有效的救治, 大多会腹腔感染、肠坏死、吻合口瘘, 甚至导致患者死亡。对于EPII应首先采用非手术治疗, 本文通过随机对照研究, 探讨生长抑素治疗EPII的临床疗效、中转手术例数及住院时间等方面的差异, 以期总结治疗措施。

叶小荣, 杨越涛, 王理富, 丽水市人民医院二十二病区 浙江省丽水市 323000

王昌雄, 丽水市人民医院消化内镜室 浙江省丽水市 323000

叶小荣, 住院医师, 主要从事创伤、急腹症、腹壁疝外科的诊断与治疗研究。

浙江省中医药科学研究基金资助项目, No. 2014ZB138

作者贡献分布: 叶小荣与王昌雄对此文所作贡献均等; 此课题由叶小荣、杨越涛、王理富及王昌雄设计; 研究过程由叶小荣、杨越涛、王理富及王昌雄操作完成; 研究所用新试剂及分析工具由王理富提供; 数据分析由叶小荣、杨越涛及王昌雄完成; 本论文写作由叶小荣、杨越涛及王昌雄完成。

通讯作者: 王昌雄, 副主任医师, 323000, 浙江省丽水市莲都区大众街15号, 丽水市人民医院消化内镜室。lswcx118@126.com 电话: 0578-2780253

收稿日期: 2015-02-06 修回日期: 2015-03-10

接受日期: 2015-03-18 在线出版日期: 2015-05-28

Clinical effects of somatostatin in treatment of early postoperative inflammatory ileus

Xiao-Rong Ye, Yue-Tao Yang, Li-Fu Wang, Chang-Xiong Wang

Xiao-Rong Ye, Yue-Tao Yang, Li-Fu Wang, the 22nd Ward of Lishui People's Hospital, Lishui 323000, Zhejiang Province, China

Chang-Xiong Wang, Digestive Endoscopy Room, Lishui People's Hospital, Lishui 323000, Zhejiang Province, China

Supported by: Traditional Chinese Medicine Scientific Research Fund of Zhejiang Province, No. 2014ZB138

Correspondence to: Chang-Xiong Wang, Associate Chief Physician, Digestive Endoscopy Room, Lishui People's Hospital, 15 Dazhong Street, Liandu District, Lishui 323000, Zhejiang Province, China. lswcx118@126.com

Received: 2015-02-06 Revised: 2015-03-10

Accepted: 2015-03-18 Published online: 2015-05-28

□同行评议者

陈海龙, 教授, 大连医科大学附属第一医院院办

Abstract

AIM: To assess the clinical effects of somatostatin

in the treatment of early postoperative inflammatory ileus (EPII).

METHODS: Sixty EPII patients treated at Lishui People's Hospital were randomly divided into a control group and a treatment group. The control group received conventional treatment, and the treatment group received somatostatin infusion on the basis of conventional treatment. Therapeutic effects, side effects, symptoms and hospital stay were analyzed statistically.

RESULTS: The treatment group had a significantly higher rate of cure and improvement than the control group ($P < 0.05$). The times to remission of bloating, abdominal pain, and nausea, time to first anal exhaust, amount of decompression drainage, number of cases of conversion to surgery, and duration of hospital stay were significantly better in the treatment group than in the control group ($P < 0.05$). Albumin increased more significantly and hematocrit decreased more significantly in the treatment group ($P < 0.05$).

CONCLUSION: Somatostatin for treatment of EPII not only relieves pain and shortens the course of disease, but also reduces the financial burden on patients.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Somatostatin; Early postoperative inflammatory ileus; Efficacy; Side effects

Ye XR, Yang YT, Wang LF, Wang CX. Clinical effects of somatostatin in treatment of early postoperative inflammatory ileus. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(15): 2492-2495 URL: <http://www.wjgnet.com>

com/1009-3079/23/2492.asp DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i15.2492>

摘要

目的: 观察生长抑素对术后早期炎症性肠梗阻(early postoperative inflammatory ileus, EPII)的疗效和不良反应。

方法: 选取丽水市人民医院接收的术后EPII患者60例, 随机平均分为对照组和治疗组。对照组给予禁食、胃肠外营养支持等常规的治疗, 治疗组在对照组的基础上加生长抑素泵注。记录治愈效果、实验室检查指标(白蛋白、总蛋白、清蛋白、前清蛋白、红细胞比容)、不良反应、症状消失时间、住院时间, 并进行统计分析。

结果: 治疗组治愈和好转比例均高于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 治疗组的腹胀腹痛、恶心消失时间、肛门排气、胃肠减压引流量、中转手术例数、住院时间上, 均优于对照组, 白蛋白增高明显, 红细胞比容降低明显, 比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。

结论: 生长抑素治疗EPII具有很高的临床价值, 既能减轻痛苦, 缩短病程, 又能减轻患者经济负担, 应积极推广。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 生长抑素; 术后早期炎症性肠梗阻; 疗效; 不良反应

核心提示: 生长抑素治疗术后早期炎症性肠梗阻(early postoperative inflammatory ileus)具有很高的临床价值, 既能减轻痛苦, 缩短病程, 又能减轻患者经济负担, 值得积极推广应用。

叶小荣, 杨越涛, 王理富, 王昌雄. 生长抑素对术后早期炎症性肠梗阻患者的临床疗效. 世界华人消化杂志 2015; 23(15): 2492-2495 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2492.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i15.2492>

0 引言

术后早期炎症性肠梗阻(early postoperative inflammatory ileus, EPII)是发生在腹腔手术后早期即1-2 wk内的, 由于炎症引起的肠梗阻, 是腹腔手术常见的并发症^[1,2]. 其特点是: 肠壁水肿、炎性渗出、肠祥间相互黏着致蠕动功能

障碍, 肠腔有机械性的不畅. 炎症、水肿消退后, 肠祥间的相互黏着可分解, 肠管的通畅可恢复^[3]. 故对于EPII应首先采用非手术治疗. 现将丽水市人民医院2012-06/2014-06收治的EPII患者60例, 用生长抑素(somatostatin)进行治疗, 疗效显著且无不良反应. 观察报告如下.

1 材料和方法

1.1 材料 选取丽水市人民医院2012-06/2014-06接收的60例EPII患者. 将60例患者按照《中心编码随机数字表》随机分为对照组和治疗组, 每组病例数均为30例, 其中对照组男性为20例, 女性为10例, 其中, 小肠黏连松解术1例(3.3%), 胃十二指肠溃疡穿孔13例(43.3%), 脾破裂行脾切除术2例(6.7%), 右半结肠切除4例(13.3%), 化脓性及穿孔性阑尾炎行急诊切除术10例(33.3%). 年龄31.1-69.1岁, 平均年龄为48.63岁±8.36岁. 治疗组男性为19例, 女性为11例, 其中, 小肠黏连松解术1例(3.3%), 胃十二指肠溃疡穿孔13例(43.3%), 脾破裂行脾切除术1例(3.3%), 右半结肠切除3例(9.9%), 化脓性及穿孔性阑尾炎行急诊切除术12例(40.0%). 年龄32.8-68.2岁, 平均年龄为49.87岁±8.33岁. 两组患者的一般资料对比差异无统计学意义($P > 0.05$), 具有可比性.

1.2 方法

1.2.1 治疗: 治疗组30例患者治疗方法主要包括: 禁食; 胃肠外营养支持治疗; 纠正贫血、低蛋白血症; 持续有效的胃肠减压; 选用有效抗菌素控制感染; 维持水电解质及酸碱平衡; 应用糖皮质激素等. 在这些治疗措施的基础上, 给予生长抑素6 mg加入生理盐水1000 mL中, 用微量泵持续24 h泵入, 用药3-7 d, 平均4.5 d.

对照组30例患者治疗方法主要包括: 禁食; 胃肠外营养支持治疗; 纠正贫血、低蛋白血症; 持续有效的胃肠减压; 选用有效抗菌素控制感染; 维持水电解质及酸碱平衡; 应用糖皮质激素等. 给予生理盐水1000 mL, 用微量泵持续24 h泵入, 用药3-7 d, 平均4.5 d.

1.2.2 指标观察: 疗效指标: 治愈: 临床症状、体征完全消失, 腹部X线检查肠管积液、积气消失; 好转: 临床症状、体征缓解, 腹部X线检查肠梗阻征象部分缓解; 无效: 临床症状、体征无变化或加剧, 腹部X线检查肠梗阻征象无改善. 治愈加好转为显效. 实验室检查指标: 白

■ 研究前沿

EPII的保守治疗方法主要为禁食禁饮、应用全肠外营养支持治疗等, 但保守治疗的临床疗效并不十分理想, 因此探讨更有效、安全的治疗方案是目前亟待研究的问题.

应用要点

本文通过随机对照研究, 观察了生长抑素治疗EPII的临床疗效、中转手术例数及住院时间等相关指标, 具有一定的临床实用价值。

表 1 两组患者临床疗效比较 [n = 30, n(%)]

分组	治愈	好转	无效	治疗成功
治疗组	19(63.3) ^a	9(30.0)	2(6.7)	28(93.3) ^a
对照组	10(33.3)	7(23.3)	13(43.3)	17(56.7)

^aP<0.05 vs 对照组.

表 2 两组患者临床症状消失时间及住院时间比较 (mean ± SD)

分组	腹胀腹痛消失 (d)	恶心消失 (d)	肛门排气 (d)	胃肠减压引 流量(mL/d)	住院时间 (d)
治疗组	3.45 ± 1.48 ^a	2.18 ± 0.68 ^a	4.58 ± 2.39 ^a	357.48 ± 2.39 ^a	5.37 ± 1.96 ^a
对照组	6.87 ± 2.89	4.63 ± 1.39	8.01 ± 2.57	861.28 ± 45.58	9.68 ± 2.45

^aP<0.05 vs 对照组.

表 3 两组患者实验室检查指标比较

分组	白蛋白(g/L)	总蛋白(g/L)	清蛋白(g/L)	前清蛋白(mg/L)	红细胞比容(%)
治疗组					
治疗前	36.89 ± 8.63	64.59 ± 10.68	34.65 ± 3.65	349.26 ± 56.13	63.56 ± 6.26
治疗后	42.98 ± 6.35 ^a	69.68 ± 8.24	35.56 ± 4.15	331.26 ± 49.23	59.69 ± 5.64 ^a
对照组					
治疗前	36.98 ± 9.65	63.45 ± 8.64	36.02 ± 3.68	352.26 ± 52.31	62.53 ± 6.48
治疗后	38.56 ± 8.97	64.75 ± 7.62	32.98 ± 5.16	326.45 ± 45.65	61.35 ± 6.54

^aP<0.05 vs 对照组.

蛋白、总蛋白、清蛋白、前清蛋白、红细胞比容。

统计学处理 数据分析采用SPSS16.0统计软件. 计量数据用mean±SD表示, 两组比较用t检验, P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较 两组患者临床疗效比较显示: 治疗组治愈和好转比例均高于对照组, 治愈率和治疗成功率与对照组差别较大, 比较差异有统计学意义(P<0.05)(表1)。

2.2 两组患者临床症状消失时间及住院时间比较 治疗组跟对照组相比, 在腹胀腹痛、恶心消失时间、肛门排气、胃肠减压引流量、住院时间上, 均优于对照组, 且与对照组差别较大, 比较差异有统计学意义(P<0.05)(表2)。

2.3 两组患者实验室检查比较 治疗组跟对照组相比, 白蛋白增高明显, 红细胞比容降低明显, 且与对照组差别较大, 比较差异有统计学意义(P<0.05)(表3)。

2.4 两组患者不良反应比较 两组患者均没有出现不良反应。

3 讨论

EPII是术后早期肠梗阻的一种^[4], 大多是因为腹腔手术时间过长, 或是手术感染造成的, 因腹腔肠管水肿及黏连范围广且较重, 梗阻部位很难确定, 造成手术难度大, 若强行用手术分离, 容易弄破肠壁, 引发更严重肠痿, 肠坏死等、腹腔感染等并发症, 加重病情, 增加患者痛苦, 住院时间延长, 严重的甚至威胁生命^[5-7], 故不宜用手术分离, 一般采用保守治疗^[8], 且非

手术治疗效果优于手术治疗。生长抑素是一种环状十四氨基酸^[9], 广泛存在于胰腺细胞、胃肠道的神经纤维、肠肌神经丛及中间神经元中。通过本研究观察发现, 生长抑素能有效的治疗, 能在短时间能消除肠梗阻的症状, 如: 腹胀腹痛、恶心, 缩短排气时间等, 减少住院时间, 减少患者痛苦和经济负担。作用原理可能是通过调节肠胃运动, 减少消化液的分泌^[10,11], 减轻肠道负担, 减少腹胀腹痛和恶心症状; 改善微循环, 抑制炎症反应^[12,13], 从而减轻症状, 维持水和电解质的平衡, 使肠道再通, 恢复排气和X影像, 治愈肠梗阻。生长抑素治愈EPII的生理生化和细胞学过程, 还有待于进一步研究。

因生长抑素半衰期较短, 需要24 h不间断泵入, 但本药物无不良作用, 这一结果也与查阅的相关文献[14]相符, 只有在静脉滴注速度过快时才会引起恶心、呕吐、面色潮红等不良反应, 只要静注操作得当不会出现不良反应。也可能是因为我们样本偏少, 未发现不良反应, 还应在临床实践中, 认真观察, 发现不良反应, 认真记录, 以免再次发生。

总之, 生长抑素对EPII具有良好的治疗效果, 能有效减轻患者痛苦和经济压力, 有很高的临床价值和经济价值, 值得积极推广应用^[15]。

4 参考文献

1 张玉秋. 治疗术后肠梗阻新药阿维莫潘. 药物流行病

- 学杂志 2011; 20: 375-377
- 2 吴永丰, 刘兴洲, 柳东. 术后早期炎症性肠梗阻非手术治疗体会. 中国现代普通外科进展 2013; 16: 308-318
- 3 李幼生, 李民, 李宁, 黎介寿. 术后早期炎症性肠梗阻疗效的长期随访分析(附121例报告). 中国实用外科杂志 2010; 30: 291-293
- 4 Nakajima J, Sasaki A, Otsuka K, Obuchi T, Nishizuka S, Wakabayashi G. Risk factors for early postoperative small bowel obstruction after colectomy for colorectal cancer. *World J Surg* 2010; 34: 1086-1090 [PMID: 20151126 DOI: 10.1007/s00268-010-0462-z]
- 5 黄涛, 倪开元, 张治基, 徐坤杰, 黄炜. 29例恶性肠梗阻临床疗效分析. 中国药业 2011; 20: 86-87
- 6 王辉萍, 朱子宜. 生长抑素治疗腹部术后早期炎症性肠梗阻48例. 中国药业 2013; 22: 115-116
- 7 张二勇, 张春军. 生长抑素治疗48例腹部术后早期炎症性肠梗阻临床观察. 中国现代医生 2010; 48: 127-128
- 8 Wang XY, Xiong ZJ. [Retrospective controlled study on early postoperative inflammatory small bowel obstruction treated with electroacupuncture and acupuncture]. *Zhongguo Zhenjiu* 2011; 31: 983-986 [PMID: 22136020]
- 9 温钦, 何暖坚, 廖伟明, 梁永辉. 生长抑素治疗术后早期炎症性肠梗阻. 中国临床新医学 2014; 7: 849-850
- 10 龙锦, 范建鹏, 许元鸿, 郭克建. 生长抑素治疗术后早期炎症性肠梗阻45例. 世界华人消化杂志 2011; 19: 864-867
- 11 薛宏波, 王丽, 张明珠. 生长抑素治疗术后早期炎症性肠梗阻的疗效观察. 中国处方药 2015; 13: 44
- 12 冯强, 胡俊川. 生长抑素治疗术后早期炎症性肠梗阻的临床研究. 中国医药导刊 2011; 13: 1370-1372
- 13 陈志高, 窦文琴, 乌丹莲, 黄静. 生长抑素治疗急性胰腺炎的药物经济学研究. 药物流行病学杂志 2012; 21: 604-606
- 14 夏世萍, 赵柱莲. 生长抑素静滴的滴速与不良反应. 医学理论与实践 2010; 23: 595-596
- 15 李良, 涂建成, 屈陈江. 生长抑素对恶性肠梗阻和术后早期炎症的作用分析. 安徽医药 2014; 18: 2189-2191

□同行评价

本文为随机对照分组观察, 设计比较合理, 观察指标比较全面。有一定临床实用价值。

编辑: 韦元涛 电编: 都珍珍



腹腔镜改良直肠前切除治疗老年直肠脱垂的疗效

贾如江, 侯丽艳, 冯运章, 李丽芳, 李明辉, 张利宾, 张宏雷

背景资料

手术仍是目前治疗直肠脱垂的主要手段, 老年患者常伴全身慢性疾病, 手术耐受性低, 术后恢复慢, 腹腔镜与开腹手术的复发率相当, 但术后疼痛、住院时间和肠功能恢复优势明显。

贾如江, 冯运章, 李明辉, 邯郸市中心医院普外二科 河北省邯郸市 056002

侯丽艳, 邯郸市中心医院重症医学科 河北省邯郸市 056002

李丽芳, 邯郸县中医院外科 河北省邯郸县 056002

张利宾, 邯郸市中心医院检验科 河北省邯郸市 056002

张宏雷, 邯郸市峰峰中心卫生院外科 河北省邯郸市 056002

贾如江, 副主任医师, 在职医学博士研究生, 主要从事普外科疾病的基础与临床研究。

作者贡献分布: 课题设计、数据分析和文章起草由贾如江完成; 病例选择、临床资料整理由贾如江、侯丽艳、冯运章、李丽芳、李明辉、张利宾及张宏雷完成; 文章修改和审阅由冯运章完成。

通讯作者: 冯运章, 主任医师, 056002, 河北省邯郸市中华南大街15号, 邯郸市中心医院普外二科. jia.rujiang@163.com

电话: 0310-2118569

收稿日期: 2015-03-09 修回日期: 2015-04-07

接受日期: 2015-04-08 在线出版日期: 2015-05-28

056002, Hebei Province, China. jia.rujiang@163.com

Received: 2015-03-09 Revised: 2015-04-07

Accepted: 2015-04-08 Published online: 2015-05-28

Abstract

AIM: To assess the clinical effects, feasibility and safety of modified laparoscopic anterior resection of the rectum for rectal prolapse in elderly patients.

METHODS: The clinical data for 20 elderly patients suffering from rectal prolapse who underwent modified laparoscopic anterior resection of the rectum (laparoscopic group) and 20 elderly patients who underwent modified anterior resection of the rectum (open group) from 2005 to 2013 were collected. Comparative analysis of the two surgical groups was done.

RESULTS: Surgery was successful in all of the 40 cases. The mean length of the resected specimen was $21.7 \text{ cm} \pm 2.2 \text{ cm}$ vs $22.3 \text{ cm} \pm 2.1 \text{ cm}$ and showed no significant difference between the two groups. Mean intraoperative blood loss ($118.0 \text{ mL} \pm 40.8 \text{ mL}$ vs $156.0 \text{ mL} \pm 33.5 \text{ mL}$), time to recovery of intestinal function ($2.3 \text{ d} \pm 0.9 \text{ d}$ vs $3.9 \text{ d} \pm 0.7 \text{ d}$), mean duration of postoperative hospital stay ($6.3 \text{ d} \pm 1.1 \text{ d}$ vs $9.9 \text{ d} \pm 1.7 \text{ d}$) and mean operational time ($146.0 \text{ min} \pm 22.3 \text{ min}$ vs $115.0 \text{ min} \pm 16.5 \text{ min}$) differed significantly between the two groups. There was also a significant difference between the two groups in the rate of complications (15% vs 45%). All the cases were followed for $36.0 \text{ mo} \pm 11.3 \text{ mo}$ and the recurrence rate was 10.0% vs 5.0% , showing no significant difference between the two groups.

Modified laparoscopic anterior resection of the rectum for rectal prolapse in elderly patients

Ru-Jiang Jia, Li-Yan Hou, Yun-Zhang Feng, Li-Fang Li, Ming-Hui Li, Li-Bin Zhang, Hong-Lei Zhang

Ru-Jiang Jia, Yun-Zhang Feng, Ming-Hui Li, Department of General Surgery (Division II), Central Hospital of Handan, Handan 056002, Hebei Province, China

Li-Yan Hou, Department of Critical Care Medicine, Central Hospital of Handan, Handan 056002, Hebei Province, China

Li-Fang Li, Department of Surgery, Handan County Hospital of TCM, Handan 056002, Hebei Province, China

Li-Bin Zhang, Department of Clinical Laboratory, Central Hospital of Handan, Handan 056002, Hebei Province, China

Hong-Lei Zhang, Department of Surgery, Fengfeng Central Hospital of Handan City, Handan 056002, Hebei Province, China

Correspondence to: Yun-Zhang Feng, Chief Physician, Department of General Surgery (Division II), Central Hospital of Handan, 15 Zhonghua South Street, Handan

同行评议者

康春博, 副主任医师, 北京大学航天临床医院普通外科

CONCLUSION: Modified laparoscopic anterior resection of the rectum for rectal prolapse in elderly patients is safe, effective, and satisfactory, with low recurrence rate and minimal invasiveness. Laparoscopic procedure should be considered first for rectal prolapse in elderly patients.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Elderly patients; Rectal prolapse; Laparoscopic; Modified anterior resection of the rectum; Clinical effect

Jia RJ, Hou LY, Feng YZ, Li LF, Li MH, Zhang LB, Zhang HL. Modified laparoscopic anterior resection of the rectum for rectal prolapse in elderly patients. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(15): 2496-2500 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2496.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i15.2496>

摘要

目的: 探讨采用腹腔镜改良直肠前切除治疗老年直肠脱垂的可行性、安全性和临床疗效。

方法: 收集2005-01/2013-12收治的确诊为直肠脱垂的老年患者, 腹腔镜手术组20例和开腹手术组20例, 对其临床资料进行比较分析。

结果: 两组患者均获得成功, 手术切除标本平均长度 $21.7\text{ cm} \pm 2.2\text{ cm}$ 和 $22.3\text{ cm} \pm 2.1\text{ cm}$, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。平均出血量 $118.0\text{ mL} \pm 40.8\text{ mL}$ 和 $156.0\text{ mL} \pm 33.5\text{ mL}$, 肠道功能恢复时间 $2.3\text{ d} \pm 0.9\text{ d}$ 和 $3.9\text{ d} \pm 0.7\text{ d}$, 术后平均住院时间 $6.3\text{ d} \pm 1.1\text{ d}$ 和 $9.9\text{ d} \pm 1.7\text{ d}$, 两组平均手术时间 $146.0\text{ min} \pm 22.3\text{ min}$ 和 $115.0\text{ min} \pm 16.5\text{ min}$, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。并发症发生率分别为15%和45%, 腹腔镜手术组术后并发症发生率低, 与开腹手术组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。术后平均随访 $36.0\text{ mo} \pm 11.3\text{ mo}$, 两组复发率差异无统计学意义($P > 0.05$)。

结论: 采用腹腔镜改良直肠前切除治疗老年直肠脱垂安全、可靠, 具有明显的微创优势, 临床疗效比较满意。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 老年患者; 直肠脱垂; 腹腔镜; 改良直肠前切除术; 临床效果

核心提示: 采用腹腔镜改良直肠前切除术治疗老年直肠脱垂安全、可靠, 手术更加精细、准确, 腹腔镜技术在老年患者中获益更高。行腹腔镜手术较开腹手术安全性更高, 对于有经验的手术者, 老年患者应首选腹腔镜手术治疗直肠脱垂。

贾如江, 侯丽艳, 冯运章, 李丽芳, 李明辉, 张利宾, 张宏雷. 腹腔镜改良直肠前切除治疗老年直肠脱垂的疗效. *世界华人消化杂志* 2015; 23(15): 2496-2500 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2496.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i15.2496>

0 引言

直肠脱垂指肛管直肠、甚至乙状结肠移位下降甚至外脱的一种疾病, 严重影响患者生活质量, 老年人肌肉松弛, 长期便秘及长期腹内压增加, 多数有直肠压力下降^[1], 容易发生本病, 随着我国老龄化进程的加快, 老年直肠脱垂患者的治疗将成为一个主要的公共医学问题。直肠脱垂传统手术途径分经腹和经会阴两种^[2], 以往认为经会阴手术虽然复发率高, 但是风险小, 比较适合老年及高危患者。但是随着腹腔镜技术的成熟, 腹腔镜手术具有明显的微创优势, 术后恢复更加迅速, 并发症少, 安全性高, 比开腹手术更加适合于老年患者。现收集2005-01/2013-12邯郸市中心医院采用腹腔镜改良直肠前切除术治疗老年性直肠脱垂患者的临床资料, 与同期传统开腹手术治疗的老年患者进行比较, 以探讨腹腔镜改良直肠前切除术治疗老年直肠脱垂的可行性、安全性和有效性。

1 材料和方法

1.1 材料 研究对象为老年(年龄 ≥ 65 岁)直肠脱垂患者, 脱出直肠表面可见到环状的直肠黏膜皱襞, 附有黏液, 无明显溃疡、无嵌顿、绞窄坏死和出血等急性并发症, 直肠远端肠壁均有不同程度的肥厚水肿, 脱垂的直肠一般需要用手法复位。行钡剂灌肠, 均有不同程度的乙状结肠冗长, 部分患者行结肠镜检查除外结肠其他病变。患者均有不同程度的排便失禁, 肛门测压均有不同程度的减低, 合并慢性便秘者15例, 诊断符合完全性直肠脱垂诊断标准^[3]。腹腔镜手术组20例, 其中男性7例, 女性13例, 年龄65-73岁, 平均年龄 $70.9\text{岁} \pm 3.6\text{岁}$, 病程10-22

□ 研发前沿

对于老年患者来说, 传统开腹手术的并发症发生率和死亡率随着年龄的增加而呈上升趋势。为老年患者找到安全有效的手术方式亟待解决。

□ 相关报道

Laubert等认为年龄不是腹腔镜直肠切除固定术的禁忌症。Wijffels等和Lee等认为腹腔镜直肠手术是治疗老年全层直肠脱垂的安全手术方式。Clark等认为老年患者腹腔镜直肠脱垂手术与会阴和开腹治疗直肠脱垂手术近期效果相当, 腹腔镜手术并发症最低。

创新点

我们对以往的直肠前切除术进行腹腔镜下改良手术方式, 疗效更加确切。我们的研究将老年患者直接分为腹腔镜组与开腹组进行比较研究, 结论比以往的研究更加明确。

年, 平均 16.6 ± 5.2 年, 脱垂长度 $10-30$ cm, 平均 15.9 ± 1.9 cm。传统开腹手术组20例, 其中男性10例, 女性10例, 年龄 $65-74$ 岁, 平均年龄 70.6 ± 3.2 岁, 病程 $8-23$ 年, 平均 16.3 ± 4.9 年, 脱垂长度 $9-25$ cm, 平均 15.3 ± 2.5 cm。两组病例临床资料具有可比性, 比较差异无统计学意义($P>0.05$)。

1.2 方法

1.2.1 术前准备: 常规腹部手术术前准备, 肠道清洁, 留置胃管、尿管。术前30 min应用抗生素。

1.2.2 手术: 腹腔镜手术按照文献[4]的方法进行, 人工气腹维持在 11 mmHg, 脐部穿刺 10 mm Trocar, 右侧麦氏点穿刺 12 mm Trocar作为主操作孔, 分别于左中上腹及右中腹部穿刺 5 mm Trocar, 作为辅助操作孔。患者取头低脚高右倾位, 向下游离乙状结肠及直肠, 后方沿骶前间隙向下分离至尾骨尖, 保留肠系膜, 注意保护骶前神经丛, 前方沿邓氏筋膜间隙向下分离至肛提肌边缘, 两侧向下切断直肠侧韧带, 保留直肠两侧中动静脉, 取下腹部正中一小切口, 取出肠管, 根据乙状结肠冗长长度决定近端切断位置, 切断乙状结肠近端, 近端缝合荷包, 置入 30 mm吻合器。充分扩肛, 置入卵圆钳, 将直肠及部分乙状结肠外翻并经肛门拖出体外, 于肛门外用 60 mm直线切割闭合器切除冗长的乙状结肠下段及部分直肠, 远端断端位于离肛缘 $5-10$ cm处直肠肥厚部与明显变薄的交界处, 经肛插入吻合器, 与近端肠管的抵钉座对接, 结直肠端端吻合, 将提拉后的直肠后壁浆肌层纵行缝合固定于骶前筋膜, 直肠侧壁悬吊固定于侧腹膜, 并封闭直肠两侧的间隙, 将乙状结肠缝合固定于左侧腰大肌筋膜, 在直肠膀胱或直肠子宫返折处与直肠前壁横向间断缝合, 以封闭由于直肠脱垂而加深的直肠膀胱凹或直肠子宫凹, 使过低的凹陷抬高至距肛缘 $5-6$ cm。开腹手术取截石位, 经下腹正中切口逐层入腹。腹腔内手术操作要点同腹腔镜手术操作方法。

1.2.3 术后处理: 术后给予静脉补液, 化痰, 围术期应用抗生素 24 h, 术后排气后进流质饮食, 每晚液态石蜡 20 mL口服, 润滑肠道至粪便通畅为止。避免增加腹压的运动, 预防咳嗽等, 保持大便通畅。术后 1 wk开始, 每日做肛门括约肌收缩锻炼, 术后 3 mo避免重体力劳动。

应用要点

对于有经验的手术者, 老年患者应首选腹腔镜手术治疗直肠脱垂。改良直肠前切除术, 治疗效果较好。

1.2.4 观察指标: 比较两组患者的切除标本长度、术中出血量、术后恢复情况、手术时间、术后并发症发生率及复发率, 比较两组患者肛门失禁及便秘的评分的变化, 比较两组患者肛门压力变化。

统计学处理 采用SPSS17.0软件进行统计分析。正态分布的计量资料以 $\text{mean} \pm \text{SD}$ 表示, 组间比较采用配对样本 t 检验, 率的比较采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 术中情况 两组患者均顺利完成, 恢复良好, 两组手术切除标本长度差异无统计学意义($P>0.05$)。腹腔镜手术组手术出血量少, 与开腹手术组比较差异有统计学意义($P<0.05$)。但是腹腔镜手术组平均手术时间较开腹手术组时间长, 差异有统计学意义($P<0.05$)(表1)。

2.2 术后恢复情况 腹腔镜组肛门排气时间短, 术后住院日数短, 与开腹手术组比较差异有统计学意义($P<0.05$)。腹腔镜手术组术后并发症发生率低, 与开腹手术组比较差异有统计学意义($P<0.05$)。术后并发症中, 腹腔镜手术发生下腹不适及胀感、肺部感染、肛门会阴疼痛、切口感染、切口疼痛的发生率较开腹手术组低, 差异有统计学意义($P<0.05$)。肛门坠胀、大便不尽、吻合口出血、吻合口漏两组患者差异无统计学意义($P>0.05$)。两组患者肛门失禁评分均较术前明显好转, 两组患者肛门压力明显升高, 比较两组变化差异无统计学意义($P>0.05$)(表1)。

2.3 术后随访 平均随访 36.0 ± 11.3 mo, 两组复发率差异无统计学意义。腹腔镜组1例(5.0%)和开腹组2例(10.0%)轻度复发, 均于3年后复发, 主要表现为控便能力不足, 但较术前明显改善(表1)。

3 讨论

直肠脱垂病因比较复杂, 手术仍是目前治疗本病的主要手段^[5]。传统手术途径分经腹和会阴两种手术, 经会阴手术特别适合于伴有合并症的老年人和肥胖的患者^[6], 或者惧怕开腹手术和为避免经腹手术带来的神经损伤和性功能丧失的患者^[7]。经腹肠切除固定手术, 具有风险大、并发症多等缺点^[8]。老年患者常伴有全身慢性疾病, 手术的耐受性较低, 且随着年龄的

表 1 两组患者手术情况及术后并发症的比较 ($n = 20$)

临床资料	腹腔镜组	开腹组	P值
手术时间(min)	146.0 ± 22.3	115.0 ± 16.5	0.000
术中出血量(mL)	118.0 ± 40.8	156.0 ± 33.5	0.001
切除标本长度(cm)	21.7 ± 2.2	22.3 ± 2.1	0.061
肛门排气时间(d)	2.3 ± 0.9	3.9 ± 0.7	0.000
术后住院日数(d)	6.3 ± 1.1	9.9 ± 1.7	0.000
并发症发生率(%)	15.0	45.0	0.041
下腹不适及胀感(%)	15.0	45.0	0.041
肛门会阴部疼痛(%)	10.0	40.0	0.032
术后切口疼痛(%)	10.0	50.0	0.007
肛门坠胀、大便不尽(%)	35.0	40.0	0.500
肺部感染(%)	5.0	40.0	0.010
吻合口出血(%)	10.0	5.0	0.500
吻合口漏(%)	5.0	5.0	0.756
切口感染(%)	25.0	0.0	0.024
复发率(%)	5.0	10.0	0.500

■名词解释

直肠脱垂: 是指肛管、直肠黏膜和直肠全层向下移位而突出于肛门外的一种疾病, 只有黏膜脱出称不完全脱垂; 直肠全层脱出称完全脱垂。

增加, 机体组织、细胞的再生能力降低, 导致术后机体功能恢复缓慢, 吻合口和切口愈合延迟, 因而, 对于老年患者来说, 传统开腹手术的并发症发生率和死亡率随着年龄的增加而呈上升趋势^[9,10]。为老年患者找到安全有效的手术方式亟待解决。

腹腔镜与开腹手术的复发率相当, 但术后疼痛、住院时间和肠功能恢复优势明显^[11]。腹腔镜直肠固定术, 大多数患者术后控便能力得到改善^[12], 但老年患者, 肛门失禁改善水平较低^[13]。我们对老年直肠脱垂患者采用腹腔镜改良直肠前切除术, 在直肠前切除术的基础上行直肠前凹陷闭合术, 此改良之处, 弥补了以往手术的局限性, 完全修复了直肠脱垂存在的解剖缺陷。此外, 腹腔镜手术充分体现了微创优势, 腹腔镜可以放大大局部视野, 使术者对组织及器官观察更加清晰直观, 手术操作比开腹手术更加精细、准确, 术者直肠的游离在疏松结缔组织间隙出血明显减少, 老年患者因其血管脆性增加, 血管硬化, 损伤后更易出血不止, 所以腹腔镜技术在老年患者中获益更高。我们的研究显示腹腔镜手术后切口感染、切口疼痛的发生率低, 与微创手术切口显著缩小有直接关系。术后患者的下腹不适及胀感、肛门会阴疼痛发生率较开腹手术组低, 考虑与腹腔镜手术操作相对更加精细、准确, 术中对腹腔的脏器牵拉相对较轻有关。老年患者全麻术后易发生肺部感

染, 而腹腔镜手术则能显著减少老年患者术后肺部感染发生率, 切口小, 术后切口疼痛较轻, 患者更容易咳嗽, 患者活动下床早, 有利于肺部的膨胀。同样这也促进了患者术后肠道功能的恢复。另外, 腹腔镜手术后感染并发症低, 考虑与损伤小, 患者免疫力相对较好有关, 与腹腔镜手术对内脏器官的暴露时间短、干扰少, 生理功能扰乱轻, 术后恢复快。我们认为老年患者作为一个特殊群体, 行腹腔镜手术较开腹手术安全性更高, 对于有经验的手术者, 老年患者应首选腹腔镜手术治疗直肠脱垂。

Laubert等^[14]认为年龄不是腹腔镜直肠切除固定术的禁忌, 腹腔镜直肠前切除固定术对老年患者同样安全有效, 可以降低手术风险^[15], Wijffels等^[16]和Lee等^[17]认为腹腔镜直肠手术是治疗老年全层直肠脱垂的安全手术方式、死亡率、发病率和住院时间与经会阴手术相当, 但是具有较低的复发率, 但远期效果及复发率需要进一步研究^[18]。Clark等^[19]则认为随着腹腔镜外科时代的发展, 老年患者腹腔镜直肠脱垂手术与会阴和开腹治疗直肠脱垂手术近期效果相当, 腹腔镜直肠脱垂手术并发症最低。我们的研究将老年患者直接分为腹腔镜组与开腹组进行比较研究, 结论比以往的研究更加明确。两组患者切除标本长度无差异, 肛门坠胀、大便不尽、吻合口出血、吻合口漏术后复发率两组患者差异无统计学意义, 两

□ 同行评价

本研究采用腹腔镜改良直肠前切除术治疗老年直肠脱垂, 腹腔镜技术在老年患者中获益更高。行腹腔镜手术较开腹手术安全性更高, 对于有经验的手术者, 老年患者应首选腹腔镜手术治疗直肠脱垂。

组手术效果无差异, 均显示出较好的手术效果。但是我们的病例数目较少, 需要大宗病例进一步佐证。

4 参考文献

- Makineni H, Thejeswi P, Rai BK. Evaluation of Clinical Outcomes after Abdominal Rectopexy and Delorme's Procedure for Rectal Prolapse: A Prospective Study. *J Clin Diagn Res* 2014; 8: NC04-NC07 [PMID: 24995208 DOI: 10.7860/JCDR/2014/7787.4353]
- Bordeianou L, Hicks CW, Kaiser AM, Alavi K, Sudan R, Wise PE. Rectal prolapse: an overview of clinical features, diagnosis, and patient-specific management strategies. *J Gastrointest Surg* 2014; 18: 1059-1069 [PMID: 24352613 DOI: 10.1007/s11605-013-2427-7]
- 卢鹏, 刘连杰, 傅传刚. 直肠脱垂的诊断和治疗. *中国实用外科杂志* 2005; 25: 126-128
- 贾如江, 冯运章, 侯丽艳, 刘志萍, 魏铭, 来运钢. 腹腔镜改良直肠前切除术治疗重度直肠脱垂的临床体会. *腹腔镜外科杂志* 2013; 18: 676-678
- Cunin D, Siproudhis L, Desfourneaux V, Berkelmans I, Meunier B, Bretagne JF, Bouguen G. No surgery for full-thickness rectal prolapse: what happens with continence? *World J Surg* 2013; 37: 1297-1302 [PMID: 23440486 DOI: 10.1007/s00268-013-1967-z]
- Safar B, Vernava AM. Abdominal approaches for rectal prolapse. *Clin Colon Rectal Surg* 2008; 21: 94-99 [PMID: 20011404 DOI: 10.1055/s-2008-1075857]
- Varma M, Rafferty J, Buie WD. Practice parameters for the management of rectal prolapse. *Dis Colon Rectum* 2011; 54: 1339-1346 [PMID: 21979176 DOI: 10.1097/DCR.0b013e3182310f75]
- Madiba TE, Baig MK, Wexner SD. Surgical management of rectal prolapse. *Arch Surg* 2005; 140: 63-73 [PMID: 15655208 DOI: 10.1001/archsurg.140.1.63]
- Alves A, Panis Y, Mathieu P, Manton G, Kwiatkowski F, Slim K. Postoperative mortality and morbidity in French patients undergoing colorectal surgery: results of a prospective multicenter study. *Arch Surg* 2005; 140: 278-283, discussion 284 [PMID: 15781793 DOI: 10.1001/archsurg.140.3.278]
- Alves A, Panis Y, Manton G, Slim K, Kwiatkowski F, Vicaut E. The AFC score: validation of a 4-item predicting score of postoperative mortality after colorectal resection for cancer or diverticulitis: results of a prospective multicenter study in 1049 patients. *Ann Surg* 2007; 246: 91-96 [PMID: 17592296 DOI: 10.1097/SLA.0b013e3180602ff5]
- Sileri P, Franceschilli L, de Luca E, Lazzaro S, Angelucci GP, Fiaschetti V, Pascecenic C, Gaspari AL. Laparoscopic ventral rectopexy for internal rectal prolapse using biological mesh: postoperative and short-term functional results. *J Gastrointest Surg* 2012; 16: 622-628 [PMID: 22228202 DOI: 10.1007/s11605-011-1793-2]
- Maggiori L, Bretagnol F, Ferron M, Panis Y. Laparoscopic ventral rectopexy: a prospective long-term evaluation of functional results and quality of life. *Tech Coloproctol* 2013; 17: 431-436 [PMID: 23345041 DOI: 10.1007/s10151-013-0973-3]
- Cunin D, Siproudhis L, Desfourneaux V, Bouteloup PY, Meunier B, Ropert A, Berkelmans I, Bretagne JF, Boudjema K, Bouguen G. Incontinence in full-thickness rectal prolapse: low level of improvement after laparoscopic rectopexy. *Colorectal Dis* 2013; 15: 470-476 [PMID: 22966956 DOI: 10.1111/codi.12027]
- Laubert T, Bader FG, Kleemann M, Esnaashari H, Bouchard R, Hildebrand P, Schlörcke E, Bruch HP, Roblick UJ. Outcome analysis of elderly patients undergoing laparoscopic resection rectopexy for rectal prolapse. *Int J Colorectal Dis* 2012; 27: 789-795 [PMID: 22249437 DOI: 10.1007/s00384-011-1395-1]
- Magruder JT, Efron JE, Wick EC, Gearhart SL. Laparoscopic rectopexy for rectal prolapse to reduce surgical-site infections and length of stay. *World J Surg* 2013; 37: 1110-1114 [PMID: 23423448 DOI: 10.1007/s00268-013-1943-7]
- Wijffels N, Cunningham C, Dixon A, Greenslade G, Lindsey I. Laparoscopic ventral rectopexy for external rectal prolapse is safe and effective in the elderly. Does this make perineal procedures obsolete? *Colorectal Dis* 2011; 13: 561-566 [PMID: 20184638 DOI: 10.1111/j.1463-1318]
- Lee SH, Lakhtaria P, Canedo J, Lee YS, Wexner SD. Outcome of laparoscopic rectopexy versus perineal rectosigmoidectomy for full-thickness rectal prolapse in elderly patients. *Surg Endosc* 2011; 25: 2699-2702 [PMID: 21479778 DOI: 10.1007/s00464-011-1632-2]
- Roblick UJ, Bader FG, Jungbluth T, Laubert T, Bruch HP. How to do it--laparoscopic resection rectopexy. *Langenbecks Arch Surg* 2011; 396: 851-855 [PMID: 21562864 DOI: 10.1007/s00423-011-0796-5]
- Clark CE, Jupiter DC, Thomas JS, Papaconstantinou HT. Rectal prolapse in the elderly: trends in surgical management and outcomes from the American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program database. *J Am Coll Surg* 2012; 215: 709-714 [PMID: 22917645 DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2012.07.004]

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍



幽门螺杆菌感染所致胃蛋白酶原 I / II 比值对原发性高血压患者器官损害的筛查价值

董继忠, 李永祥

董继忠, 嘉兴市第一医院湘家荡分院检验科 浙江省嘉兴市 314002
 李永祥, 嘉兴市妇幼保健院检验科 浙江省嘉兴市 314000
 董继忠, 主管技师, 主要从事检验医学的研究。
 作者贡献分布: 本文主要由董继忠与李永祥共同写作完成。
 通讯作者: 董继忠, 主管技师, 314002, 浙江省嘉兴市南湖区七星镇兴民路345号, 嘉兴市第一医院湘家荡分院检验科。
 770651125@qq.com
 电话: 0573-83383618
 收稿日期: 2015-03-17 修回日期: 2015-03-29
 接受日期: 2015-04-01 在线出版日期: 2015-05-28

Detection of *Helicobacter pylori* infection induced changes in pepsinogen I / II ratio for predicting organ injuries in patients with primary hypertension

Ji-Zhong Dong, Yong-Xiang Li

Ji-Zhong Dong, Department of Laboratory Medicine, Xiangjiadang Branch, the First Hospital of Jiaxing City, Jiaxing 314002, Zhejiang Province, China
 Yong-Xiang Li, Department of Laboratory Medicine, Jiaxing Maternity & Child Healthcare Hospital, Jiaxing 314000, Zhejiang Province, China
 Correspondence to: Ji-Zhong Dong, Technician-in-Charge, Department of Laboratory Medicine, Xiangjiadang Branch, the First Hospital of Jiaxing City, 345 Xingmin, Qixing Town, Nanhu District, Jiaxing 314002, Zhejiang Province, China. 770651125@qq.com
 Received: 2015-03-17 Revised: 2015-03-29
 Accepted: 2015-04-01 Published online: 2015-05-28

Abstract

AIM: To assess the value of detection of *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) infection induced changes in pepsinogen (PG) I / II ratio in

predicting organ injuries in patients with primary hypertension.

METHODS: Sixty-eight patients with primary hypertension were included. The correlations between triglycerides, total cholesterol, or high density lipoprotein and PG I / II ratio were analyzed. The changes in PG I / II ratio in patients with and without cardiopathy, hypertensive nephropathy, or fundus lesions were compared. The efficiency of PG I / II ratio in the diagnosis of cardiopathy, nephropathy, and retinopathy was evaluated by receiver operating characteristic (ROC) analysis.

RESULTS: Compared to patients without *H. pylori* infection, patients with *H. pylori* infection showed significantly increased triglycerides (190.6 mg/dL \pm 72.1 mg/dL vs 141.4 mg/dL \pm 56.8 mg/dL), total cholesterol (257.8 mg/dL \pm 124.7 mg/dL vs 198.6 mg/dL \pm 99.5 mg/dL), and decreased PG I / II ratio (8.2 \pm 3.6 vs 12.4 \pm 4.9) ($P < 0.05$). Triglycerides ($r = -0.302$) and total cholesterol ($r = -0.395$) were negatively correlated with PG I / II ratio ($P < 0.05$). The rates of *H. pylori* infection were significantly higher in patients with cardiopathy [81.6% (44/49) vs 40.8% (91/223)], hypertensive nephropathy [84.6% (44/52) vs 45.5% (100/220)], and fundus lesions [67.7% (84/124) vs 40.5% (60/148)] than in those without ($P < 0.05$). PG I / II ratio was significantly decreased in patients with cardiopathy (6.9 \pm 2.6 vs 11.3 \pm 3.2), hypertensive nephropathy (6.3 \pm 1.7 vs 10.8 \pm 3.4) and fundus lesions (7.4

背景资料

胃蛋白酶原 (pepsinogen, PG) 是一种胃蛋白酶无活性前体, 用于筛查胃癌以及其他胃部疾病。消化系统疾病患者的PG水平与幽门螺杆菌 (*Helicobacter pylori*, *H. pylori*) 感染密切相关。*H. pylori* 感染是冠心病的危险因素, 其影响了冠心病患者的血脂代谢, 也对动脉粥样硬化、周围血管疾病等有影响。

同行评议者

白爱平, 副教授, 江西省南昌大学第一附属医院消化病研究所

□ 研究前沿

根据PG的生化性质、免疫原性将其分成PG I 和PG II 亚群。II 型糖尿病、慢性肾衰竭患者的肾脏损害与*H. pylori* 感染、PG I / II 比值密切相关。关于*H. pylori* 感染及PG水平变化对心血管病气管损害的筛查研究较少。

± 1.9 vs 12.2 ± 3.5) compared to patients without ($P < 0.05$). The areas under the ROC curves of PG I / II ratio for detecting cardiopathy, hypertensive nephropathy and fundus lesions were 0.811, 0.802 and 0.831, respectively.

CONCLUSION: PG I / II ratio decreases in primary hypertension patients with cardiopathy, hypertensive nephropathy or fundus lesions, suggesting that PG I / II ratio can be used to screen organ injuries in patients with primary hypertension.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Primary hypertension; Pepsinogen; Hypertensive heart disease; Hypertensive nephropathy; Fundus lesions

Dong JZ, Li YX. Detection of *Helicobacter pylori* infection induced changes in pepsinogen I / II ratio for predicting organ injuries in patients with primary hypertension. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(15): 2501-2506 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2501.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i15.2501>

摘要

目的: 探讨幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染所致胃蛋白酶原(pepsinogen, PG) I / II 比值对原发性高血压患者器官损害的筛查价值。

方法: 选择原发性高血压患者272例, 分析其甘油三酯、总胆固醇、高密度脂蛋白与PG I / II 比值的相关; 高血压心脏病、高血压肾病、眼底病变患者PG I / II 比值的变化; 受试者工作曲线(receiver operating characteristic, ROC)曲线面积分析PG比值对肾损害、眼底病变的诊断效能。

结果: (1)与*H. pylori*阴性组相比, *H. pylori*阳性组的甘油三酯($190.6 \text{ mg/dL} \pm 72.1 \text{ mg/dL}$ vs $141.4 \text{ mg/dL} \pm 56.8 \text{ mg/dL}$)、总胆固醇($257.8 \text{ mg/dL} \pm 124.7 \text{ mg/dL}$ vs $198.6 \text{ mg/dL} \pm 99.5 \text{ mg/dL}$)升高, 而PG I / II 比值(8.2 ± 3.6 vs 12.4 ± 4.9)降低($P < 0.05$)。原发性高血压患者的甘油三酯($r = -0.302$)、总胆固醇($r = -0.395$)与PG I / II 比值均呈负相关($P < 0.05$); (2)原发性高血压伴有高血压心脏病[$81.6\%(44/49)$ vs $40.8\%(91/223)$]、肾病[$84.6\%(44/52)$ vs $45.5\%(100/220)$]、眼底病

变[$67.7\%(84/124)$ vs $40.5\%(60/148)$]患者的*H. pylori*感染率均高于无高血压心脏病与肾病、无眼底病变, 而PG I / II 比值低于无高血压心脏病(6.9 ± 2.6 vs 11.3 ± 3.2)与肾病(6.3 ± 1.7 vs 10.8 ± 3.4)、无眼底病变(7.4 ± 1.9 vs 12.2 ± 3.5)($P < 0.05$); (3)PG I / II 比值筛查心脏病诊断效能的ROC曲线下面积为0.811, 肾病损害诊断效能的ROC曲线下面积为0.802, 眼底病变诊断效能的ROC曲线下面积为0.831。

结论: 原发性高血压患者并发心、肾损害以及眼底病变时的PG I / II 比值降低, PG I / II 比值可能是原发性高血压患者器官损害的一种筛查指标。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 原发性高血压; 胃蛋白酶原; 高血压心脏病; 高血压肾病; 眼底病变

核心提示: 本研究发现, 原发性高血压患者并发心脏病、肾脏损害、眼底病变等器官损害与胃蛋白酶原(pepsinogen, PG) I / II 比值的降低关系密切, PG I / II 比值在原发性高血压患者中心脏病、肾脏损害、眼底病变的诊断效能较高。

董继忠, 李永祥. 幽门螺杆菌感染所致胃蛋白酶原 I / II 比值对原发性高血压患者器官损害的筛查价值. *世界华人消化杂志* 2015; 23(15): 2501-2506 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2501.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i15.2501>

0 引言

胃蛋白酶原(pepsinogen, PG)是一种胃蛋白酶无活性前体, 被胃腔内盐酸激活后变成胃蛋白酶, 用于筛查胃癌以及其他胃部疾病^[1]。根据PG的生化性质、免疫原性将其分成PG I 和PG II 亚群。研究^[2,3]发现, 消化系疾病患者的PG水平与幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染密切相关, *H. pylori*感染是冠心病的危险因素^[4], 其影响了冠心病患者的血脂代谢, 也对动脉粥样硬化、周围血管疾病等有影响。已有研究^[5,6]发现, II 型糖尿病、慢性肾衰竭患者的肾脏损害与*H. pylori* 感染、PG I / II 比值密切相关。关于*H. pylori* 感染及PG水平变化对心血管病气管损害的筛查研究较少, 因此, 本研究通过分析原发性

□ 相关报道

林剑勇等、Senmaru 等所做的关于PG 对各种疾病筛查价值的研究中, 主要是PG水平变化对于胃溃疡、萎缩性胃炎、胃癌等消化系疾病的辅助诊断、筛查, 而对心血管疾病的筛查价值研究较少。谢传珍等人的研究发现PG I / II 比值能够预测高血压肾病、眼底损害的筛查。

高血压患者的PG I/II比值, 探讨其比值的变化对患者心、肾、眼底器官损害的筛查价值。

1 材料和方法

1.1 材料 选取2012-01/2014-12嘉兴市第一医院湘家荡分院住院治疗的原发性高血压患者272例。病例纳入符合《中国高血压防治指南2010》高血压的诊断及分级标准^[7]。排除 *H. pylori*根治术史者、感染性疾病者、胃切除手术史者、继发性高血压者、严重心、肝、脑、肾等器官功能异常者、恶性肿瘤患者、以及代谢性疾病、慢性炎症等各种严重慢性疾病者。其中, 男性148例, 女性124例; 年龄51-76, 平均年龄62.0岁±8.7岁。经医院伦理委员会批准及患者与家属知情同意后, 完成本研究。在本研究的不同分组中, 组间的年龄、性别等人口学特征差异均无统计学意义 ($P>0.05$), 具有可比性。

1.2 方法

1.2.1 检测指标: 于清晨, 抽取患者空腹外周静脉血, 采用酶法检测甘油三酯、总胆固醇、高密度脂蛋白, 采用胶乳增强免疫比浊法测定PG I、PG II。

1.2.2 诊断高血压肾病: 当尿白蛋白排泄率 $>20 \mu\text{g}/\text{min}$, 或肾功能异常时, 并排除由肾脏本身或其他原因引发的肾功能不全, 则诊断为高血压肾病。

1.2.3 *H. pylori*感染的判定: 患者均进行 ^{14}C 呼气试验, 空腹或进食2 h后, 口服1粒尿素(^{14}C)胶囊, 静坐20 min后向集气瓶内开始吹气。之后加入4.5 mL的稀释闪烁液, 加盖摇匀后放入测试仪, 2 min $\text{CO}_2 \geq 120 \text{ dpm}/\text{mmol}$, 则判定 *H. pylori*感染。

1.2.4 视网膜病变检查: 应用1%托品酰胺, 在充分散瞳后所有患者进行裂隙灯显微镜检查、直接检眼镜检查, 并排除眼部本身或代谢性等其他原因引发的眼底病变。

统计学处理 采用SPSS16.0处理数据。计量资料以 $\text{mean} \pm \text{SD}$ 表示, 计数资料以百分比(%)表示。计量资料进行 t 检验、Pearson相关分析, 采用 χ^2 检验对计数资料进行分析, 采用受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线分析PG I/II比值的诊断效能。 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 *H. pylori*感染与原发性高血压患者相关指标的关系 本组研究中, 原发性高血压伴有 *H. pylori*阳性144例。由表1可知, *H. pylori*阳性组甘油三酯、总胆固醇高于 *H. pylori*阴性组, 而PG I/II比值低于 *H. pylori*阴性组。经Pearson相关分析结果, 原发性高血压患者的甘油三酯($r = -0.302$)、总胆固醇($r = -0.395$)与PG I/II比值呈负相关($P<0.05$)。

2.2 高血压伴有心脏病、肾病、眼底病变患者的分析 本组研究中, 原发性高血压伴有心脏病49例, 眼底病变124例, 肾病52例。由表2-4可知, 原发性高血压伴有心脏病、肾病、眼底病变患者的 *H. pylori*感染率高于无高血压肾病患者, 而PG I/II比值低于无高血压心脏病、肾病、眼底病变患者($P<0.05$)。

2.3 PG I/II比值对心脏病损害、高血压肾病、眼底病变的诊断效能 PG I/II比值筛查心脏病损害诊断效能的敏感度为79.6%, 特异度为82.5%, ROC曲线下面积为0.811, 对肾病损害诊断效能的敏感度为78.8%, 特异度为81.6%, ROC曲线下面积为0.802, 对眼底病变诊断效能的敏感度为80.4%, 特异度为85.8%, ROC曲线下面积为0.831(图1)。

3 讨论

关于PG对各种疾病筛查价值的研究^[8-10]中, 主要是PG水平变化对于胃溃疡、萎缩性胃炎、胃癌等消化系疾病的辅助诊断、筛查, 而对心血管疾病的筛查价值研究较少。PG I、PG II亚群, 进入胃腔约达80%-90%, 而透过胃黏膜毛细血管进入血液中的约达10%-20%, 故能够从机体的血清中检测到^[11], PG水平的变化能够反映出胃黏膜功能的变化。因此, 本研究通过对原发性高血压患者PG水平变化的检测, 分析PG I/II比值与原发性高血压患者心、肾、眼底器官损害的关系。

本研究中, 原发性高血压患者中 *H. pylori*阳性的甘油三酯、总胆固醇显著高于 *H. pylori*阴性患者, 而PG I/II比值显著低于 *H. pylori*阴性组患者, 进一步Pearson相关分析发现, 原发性高血压患者的甘油三酯、总胆固醇与PG I/II比值呈显著负相关, 与以往研究^[12,13]结果一致。这表明 *H. pylori*感染、PG对心血管疾病的血脂水平有影响, 对心血管疾病具有一定的诊

创新盘点

关于 *H. pylori*感染及PG水平变化对心血管病气管损害的筛查研究较少, 因此, 本研究通过分析原发性高血压患者 *H. pylori*感染引发的PG I/II比值变化, 探讨其比值变化对患者心、肾、眼底器官损害的筛查价值。

应用要点

原发性高血压患者并发心脏病、肾脏损害、眼底病变等器官损害与PG I / II 比值的降低关系密切, PG I / II 比值的变化能够用于筛查原发性高血压患者心脏病、肾脏损害、眼底病变等器官损害。

表 1 原发性高血压患者相关指标与H. pylori感染的关系比较

临床指标	H. pylori阳性组	H. pylori阴性组	统计值	P值
n	144	128		
年龄(mean ± SD, 岁)	63.3 ± 10.4	61.7 ± 11.6	t = 1.199	0.231
男性n(%)	76(52.8)	72(56.2)	χ ² = 0.329	0.566
收缩压(mean ± SD, mmHg)	166.2 ± 65.4	173.5 ± 77.1	t = 0.837	0.404
舒张压(mean ± SD, mmHg)	88.3 ± 43.7	89.6 ± 46.2	t = 0.238	0.812
甘油三酯(mean ± SD, mg/dL)	190.6 ± 72.1	141.4 ± 56.8	t = 6.284	0.000
总胆固醇(mean ± SD, mg/dL)	257.8 ± 124.7	198.6 ± 99.5	t = 4.349	0.000
高密度脂蛋白(mean ± SD, mg/dL)	27.6 ± 13.5	29.8 ± 15.2	t = 1.264	0.207
PG I / II 比值(mean ± SD)	8.2 ± 3.6	12.4 ± 4.9	t = 7.972	0.000

PG: 胃蛋白酶原; H. pylori: 幽门螺杆菌。

表 2 原发性高血压伴有与无高血压心脏病患者的H. pylori感染、PG I / II 比值比较

分组	n	H. pylori阳性n(%)	PG I / II 比值(mean ± SD)
伴有高血压心脏病组	49	44(81.6)	6.9 ± 2.6
无高血压心脏病组	223	91(40.8)	11.3 ± 3.2
统计值		χ ² = 26.819	t = 10.263
P值		0.000	0.000

PG: 胃蛋白酶原; H. pylori: 幽门螺杆菌。

表 3 原发性高血压伴有与无高血压肾病患者的H. pylori感染、PG I / II 比值比较

临床指标	n	H. pylori阳性n(%)	PG I / II 比值(mean ± SD)
伴有高血压肾病组	52	44(84.6)	6.3 ± 1.7
无高血压肾病组	220	100(45.5)	10.8 ± 3.4
统计值		χ ² = 25.890	t = 13.685
P值		0.000	0.000

PG: 胃蛋白酶原; H. pylori: 幽门螺杆菌。

表 4 原发性高血压伴有与无眼底病变患者的H. pylori感染、PG I / II 比值比较

临床指标	n	H. pylori阳性n(%)	PG I / II 比值(mean ± SD)
伴有眼底病变组	124	84(67.7)	7.4 ± 1.9
无眼底病变组	148	60(40.5)	12.2 ± 3.5
统计值		χ ² = 20.038	t = 14.350
P值		0.000	0.000

PG: 胃蛋白酶原; H. pylori: 幽门螺杆菌。

断价值. 可能是H. pylori感染能够引发机体的炎症反应, 炎症反应损害了内皮, 从而引发患者的血管发生病变, 可能是原发性高血压患者出现器官损害的原因. 本研究分析了PG I / II

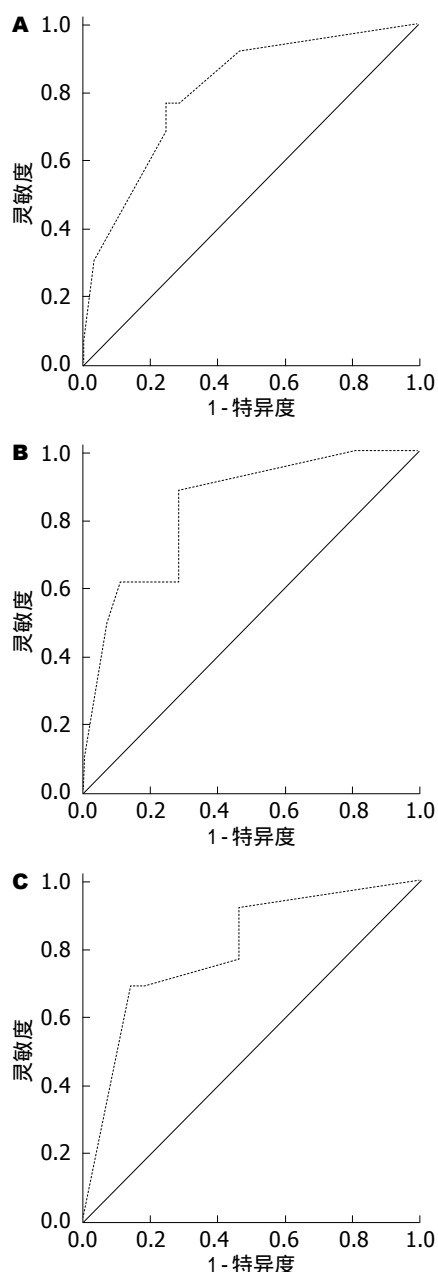


图 1 PG I/II 比值筛查器官损害的 ROC 曲线图. A: 对心脏病的筛查; B: 对眼底病变损害的筛查; C: 对肾病的筛查. PG: 胃蛋白酶原; ROC 曲线: 受试者工作曲线.

比值对原发性高血压患者心、肾脏损害以及眼底病变等器官损害的影响, 结果发现, 原发性高血压伴有高血压心脏病、肾病、眼底病变患者的 *H. pylori* 感染率显著高于无高血压肾病、眼底病变患者. 而 PG I/II 比值显著低于无高血压肾病、眼底病变患者. 这表明 PG I/II 比值的降低, 同时原发性高血压患者伴发着器官损害. 进一步检验 PG I/II 比值对原发性高血压患者器官损害的诊断效能, 经 ROC 曲线分析发现, PG I/II 比值在原发性高血压患者中心脏

病损害诊断效能的敏感度为 79.6%, 特异度为 82.5%, ROC 曲线下面积为 0.811, 对肾脏损害诊断效能的敏感度为 78.8%, 特异度为 81.6%, ROC 曲线下面积为 0.802, 对眼底病变诊断效能的敏感度为 80.4%, 特异度为 85.8%, ROC 曲线下面积为 0.831. 通常 ROC 曲线面积 > 0.75 为具有诊断效能, 本研究结果表明 PG I/II 比值能够筛查原发性高血压患者伴发心脏、肾脏损害, 以及眼底病变等器官损害. 这一结果的原因可能是 PG I/II 比值的变化与机体营养物质代谢紊乱有关, 机体内 PG I/II 比值与胃饥饿素呈显著正相关, PG I/II 比值降低, 引发胃饥饿素水平下降, 导致患者过量饮食、代谢紊乱^[14,15]. 谢传珍等^[16]的研究发现 PG I/II 比值能够预测高血压肾病、眼底损害的筛查, 本研究的结果支持此结果, 而且本研究还进一步研究了 PG I/II 比值对原发性高血压心脏病的筛查价值.

总之, 原发性高血压患者并发心脏病、肾脏损害、眼底病变等器官损害与 PG I/II 比值的降低关系密切, PG I/II 比值的变化能够用于筛查原发性高血压患者心脏病、肾脏损害、眼底病变等器官损害.

4 参考文献

- 1 谢津璧, 万坚, 张慧, 刘艳丽, 张丽航, 毛峻岭, 张赛森. 血清胃蛋白酶原在胃癌及胃溃疡筛查中的临床意义. 世界华人消化杂志 2014; 22: 4820-4824
- 2 Haneda M, Kato M, Ishigaki S, Suzuki M, Takahashi M, Nakagawa M, Ono S, Mori Y, Mabe K, Nakagawa S, Kudo T, Shimizu Y, Asaka M. Identification of a high risk gastric cancer group using serum pepsinogen after successful eradication of *Helicobacter pylori*. *J Gastroenterol Hepatol* 2013; 28: 78-83 [PMID: 23034090 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2012.07285.x]
- 3 Li P, He C, Sun L, Dong N, Yuan Y. Pepsinogen I and II expressions in situ and their correlations with serum pepsinogen levels in gastric cancer and its precancerous disease. *BMC Clin Pathol* 2013; 13: 22 [PMID: 24004680 DOI: 10.1186/1472-6890-13-22]
- 4 Xiang Z, Chen YP, Ye YF, Ma KF, Chen SH, Zheng L, Yang YD, Jin X. *Helicobacter pylori* and Crohn's disease: a retrospective single-center study from China. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 4576-4581 [PMID: 23901235 DOI: 10.3748/wjg.v19.i28.4576]
- 5 Horikawa C, Kodama S, Fujihara K, Yachi Y, Tanaka S, Suzuki A, Hanyu O, Shimano H, Sone H. Association of *Helicobacter pylori* infection with glycemic control in patients with diabetes: a meta-analysis. *J Diabetes Res* 2014; 2014: 250620 [PMID: 24901007 DOI: 10.1155/2014/250620]

名词解释

¹⁴C 呼气试验: 空腹或进食 2 h 后, 口服 1 粒尿素 (¹⁴C) 胶囊, 静坐 20 min 后向集气瓶内开始吹气. 之后加入 4.5 mL 的稀释闪烁液, 加盖摇匀后放入测试仪, 2 min CO₂ ≥ 120 dpm/mmol, 则判定 *H. pylori* 感染.

□ 同行评价
选题尚可, 有一定的研究意义.

- 6 Huang KW, Leu HB, Luo JC, Chan WL, Hou MC, Lin HC, Lee FY, Kuan YC. Different peptic ulcer bleeding risk in chronic kidney disease and end-stage renal disease patients receiving different dialysis. *Dig Dis Sci* 2014; 59: 807-813 [PMID: 24318806 DOI: 10.1007/s10620-013-2973-6]
- 7 中国高血压防治指南修订委员会. 中国高血压防治指南2010. 中华高血压杂志 2011; 19: 701-743
- 8 林剑勇, 黄赞松, 邓益斌. 血清胃蛋白酶原测定在胃癌高危人群筛查中的系统评价. 世界华人消化杂志 2014; 22: 3300-3306
- 9 Senmaru T, Fukui M, Kuroda M, Tanaka M, Ushigome E, Sakabe K, Nakanishi N, Mineoka Y, Asano M, Yamazaki M, Hasegawa G, Nakamura N. Serum pepsinogen I/II ratio is correlated with albuminuria in patients with type 2 diabetes. *Endocr J* 2013; 60: 161-166 [PMID: 23047493 DOI: 10.1507/endocrj.EJ12-0244]
- 10 Miguel N, Costa E, Santalha M, Lima R, Vizcaino JR, Pereira F, Barbot J. Refractory iron-deficiency anemia and autoimmune atrophic gastritis in pediatric age group: analysis of 8 clinical cases. *J Pediatr Hematol Oncol* 2014; 36: 134-139 [PMID: 24327126 DOI: 10.1097/MPH.0000000000000069]
- 11 Massarrat S, Stolte M. Development of gastric cancer and its prevention. *Arch Iran Med* 2014; 17: 514-520 [PMID: 24979566 DOI: 0141707/AIM.0013]
- 12 Franceschi F, Annalisa T, Teresa DR, Giovanna D, Ianiro G, Franco S, Viviana G, Valentina T, Riccardo LL, Antonio G. Role of Helicobacter pylori infection on nutrition and metabolism. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 12809-12817 [PMID: 25278679 DOI: 10.3748/wjg.v20.i36.12809]
- 13 He C, Yang Z, Lu NH. Helicobacter pylori infection and diabetes: is it a myth or fact? *World J Gastroenterol* 2014; 20: 4607-4617 [PMID: 24782613 DOI: 10.3748/wjg.v20.i16.4607]
- 14 Carabotti M, D'Ercole C, Iossa A, Corazzari E, Silecchia G, Severi C. Helicobacter pylori infection in obesity and its clinical outcome after bariatric surgery. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 647-653 [PMID: 24574738 DOI: 10.3748/wjg.v20.i3.647]
- 15 Brawner KM, Morrow CD, Smith PD. Gastric microbiome and gastric cancer. *Cancer J* 2014; 20: 211-216 [PMID: 24855010 DOI: 10.1097/PPO.0000000000000043]
- 16 谢传珍, 胡小佳, 刘飞. 高血压患者中幽门螺杆菌感染引起胃蛋白酶原改变. 南方医科大学学报 2014; 34: 1220-1223

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍



阿卡波糖联合磷酸西格列汀治疗老年2型糖尿病疗效及对患者肠道菌群的影响

曹晓红, 张新星

曹晓红, 张新星, 四川省人民医院老年医学科 四川省成都市 610041

曹晓红, 主治医师, 主要从事老年内分泌疾病治疗的研究。

作者贡献分布: 课题的设计由曹晓红完成; 研究过程由张新星参与完成。

通讯作者: 曹晓红, 主治医师, 610041, 四川省成都市一环路西二段32号, 四川省人民医院老年医学科。

xiaohongyisheng@126.com

电话: 028-87394243

收稿日期: 2015-03-12 修回日期: 2015-04-14

接受日期: 2015-04-17 在线出版日期: 2015-05-28

Acarbose in combination with sitagliptin phosphate for treatment of elderly patients with type 2 diabetes mellitus: Curative efficacy and effect on intestinal microflora

Xiao-Hong Cao, Xin-Xing Zhang

Xiao-Hong Cao, Xin-Xing Zhang, Department of Geriatrics, the People's Hospital of Sichuan Province, Chengdu 610041, Sichuan Province, China

Correspondence to: Xiao-Hong Cao, Attending Physician, Department of Geriatrics, the People's Hospital of Sichuan Province, 32 Xierduan, Yihuan Road, Chengdu 610041, Sichuan Province, China. xiaohongyisheng@126.com

Received: 2015-03-12 Revised: 2015-04-14

Accepted: 2015-04-17 Published online: 2015-05-28

Abstract

AIM: To investigate the clinical efficacy of acarbose in combination with sitagliptin phosphate in the treatment of elderly patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) and the effect on intestinal microflora.

METHODS: One hundred elderly patients with newly diagnosed T2DM were randomly divided into two groups equally: a control group and an observation group. Besides conventional treatments, the control group was treated with sitagliptin phosphate, while the observation group was treated with acarbose combined with sitagliptin phosphate. Glucose-related indices, levels of blood lipids, intestinal microflora-related indices including number of bacteria colonies and coccus/bacillus (c/b) value as well as the incidence of adverse reactions were compared for the two groups.

RESULTS: In comparison with the control group after treatment, fasting plasma glucose (FPG), 2 h plasma glucose (2 h PG), and glycosylated hemoglobin (HbA1c) were statistically lower in the observation group ($P < 0.05$ for all). As to blood lipids, the levels of total cholesterol (TC), total glyceride (TG), and low density lipoprotein cholesterol (LDL-C) were statistically lower and level of HDL-C was statistically higher in the observation group than in the control group after treatment ($P < 0.05$ for all). Number of Gram-positive bacilli, Gram-negative bacilli and (c/b) value in the observation group were statistically higher than those in the control group after treatment ($P < 0.05$ for all), while the number of Gram-positive cocci and Gram-negative cocci in the two groups were statistically comparable ($P > 0.05$ for both). During the treatment, no hypoglycemia occurred. The incidence of adverse reaction in the observation group was 16.0%, which was statistically comparable to 12.0% in the control group ($P > 0.05$).

背景资料

随着社会进步与人们生活水平的提高, 2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)的发生率一直处于高位。此外, 老龄化社会到来更使T2DM呈现出不间断上升趋势, T2DM患者若不能有效控制血糖, 则容易并发心脑血管、肾病、视网膜病变等严重并发症, 对患者生命健康与生活质量构成严重威胁。因此, 探索较为有效并且安全性高的T2DM治疗方案意义重大。

同行评议者

郝丽萍, 副教授, 华中科技大学同济医学院公共卫生学院营养与食品卫生学系

研发前沿

尽管目前治疗T2DM的药物较多,然而不同的药物治疗控制血糖的效果与稳定性差异却较大,尤其是在治疗过程中,患者血糖波动的问题一直困扰临床医生。如何选择有效并且安全性较高的T2DM治疗方案成为临床关注的热点问题之一。

CONCLUSION: Combined treatment of acarbose with sitagliptin phosphate is effective for elderly patients with T2DM, which can significantly improve blood glucose, blood lipids and regulate intestinal microflora with minor adverse reactions.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Acarbose; Sitagliptin phosphate; Elderly; Type 2 diabetes mellitus; Blood lipids; Intestinal microflora

Cao XH, Zhang XX. Acarbose in combination with sitagliptin phosphate for treatment of elderly patients with type 2 diabetes mellitus: Curative efficacy and effect on intestinal microflora. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(15): 2507-2511 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2507.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i15.2507>

摘要

目的: 探讨阿卡波糖联合磷酸西格列汀治疗老年2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)疗效及对患者肠道菌群的影响。

方法: 100例符合纳入标准的老年新诊断T2DM患者随机分为对照组($n = 50$)和观察组($n = 50$)。常规治疗基础上, 对照组给予磷酸西格列汀治疗, 观察组在对照组的基础上联合应用阿卡波糖治疗。观察比较两组患者血糖指标、血脂水平、肠道菌群及不良反应发生情况。

结果: 治疗后, 与对照组相比, 观察组血糖相关指标: 空腹血糖(fasting plasma glucose, FPG)、餐后2 h血糖(2 hour plasma glucose, 2 h PG)、糖化血红蛋白A1c(glycosylated hemoglobin, HbA1c)水平显著降低, 血脂指标总胆固醇(total cholesterol, TC)、甘油三酯(triglyceride, TG)、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)水平显著降低, 高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDL-C)水平显著升高, 比较差异有统计学意义(均 $P < 0.05$)。肠道菌群方面, 与对照组相比, 观察组治疗后 G^+b 、 G^-b 、 c/b 值明显升高, 比较差异有统计学意义(均 $P < 0.05$), 而 G^+c 、 G^-c 值两组间比较无统计学差异(均 $P > 0.05$)。治疗过程中, 均未出现低血糖不良反应。观察组和对照组不良反应发生率分别为16.0%和12.0%, 组间比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。

结论: 阿卡波糖联合磷酸西格列汀是老年T2DM的有效治疗方案, 能够显著改善血糖、血脂指标, 调节肠道菌群, 且不良反应轻微, 临床上值得进一步研究。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 阿卡波糖; 磷酸西格列汀; 老年; 2型糖尿病; 血脂; 肠道菌群

核心提示: 在新诊断2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)治疗过程中, 本研究发现阿卡波糖联合磷酸西格列汀是老年T2DM的有效治疗方案, 不但能够显著改善血糖、血脂指标, 还能发挥调节患者肠道菌群, 且不良反应轻微, 值得在临床上推广应用。

曹晓红, 张新星. 阿卡波糖联合磷酸西格列汀治疗老年2型糖尿病疗效及对患者肠道菌群的影响. *世界华人消化杂志* 2015; 23(15): 2507-2511 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2507.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i15.2507>

0 引言

随着生活水平的不断提高、饮食结构的改变及老龄化趋势的加剧, 2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)的发生率呈现出不断上升趋势, 主要以血糖升高为临床表现。如果血糖不能得到有效控制, 病情持续发展将出现心血管疾病、糖尿病肾病、糖尿病视网膜病变等严重并发症, 明显影响患者健康及生活质量^[1]。研究^[2]表明, T2DM患者的血脂异常发生率较高, 在血糖控制不良患者中发生率更高, 而血脂异常会增加糖尿病慢性并发症的发生风险。另外, 肠道菌群失衡在T2DM的发生中具有一定作用, 老年T2DM患者会出现肠球菌数量增加, 杆菌数量减少等肠道菌群失调, 从而加速肠道腐败, 促进有害物质生成, 加重病情^[3]。因此, 在控制血糖的同时, 调节血脂及肠道菌群对老年T2DM的治疗具有重要临床意义。目前, 临床上治疗该疾病的方案较多, 但疗效差异大, 且对患者肠道菌群影响的研究较少。本研究旨在探讨阿卡波糖联合磷酸西格列汀治疗老年T2DM的疗效及对患者肠道菌群的影响, 以期为该疾病的临床选药提供一定参考依据。

1 材料和方法

1.1 材料 选取2013-01/2014-10四川省人民医

相关报道

西格列汀是T2DM治疗的一种新型药物, 主要通过抑制二肽基肽酶(dipeptidyl peptidase, DPP)发挥作用, 其作用时间长, 并且其促进胰岛素分泌作用具有血糖依赖性, 具有较高的安全性。阿卡波糖是一种 α -葡萄糖苷酶抑制剂, 主要通过抑制小肠边缘上皮细胞上的 α -葡萄糖苷酶而延迟、减少葡萄糖吸收达到控制血糖目的, 在T2DM治疗中应用广泛。

院收治的老年新诊断T2DM患者共100例作为研究对象, 随机分为对照组($n = 50$)和观察组($n = 50$). 纳入标准: (1)所有患者符合1999年世界卫生组织(World Health Organization, WHO)推荐的T2DM标准^[4]和中国血脂异常防治建议中的高脂血症诊断标准^[5]; (2)年龄 >60 岁; (3)排除糖尿病急性并发症、感染性疾病、应激状态、严重心肺、肝肾功能不全患者; (4)排除依从性较差的患者. 两组患者均按照医嘱进行饮食控制并进行适当运动. 对照组男28例, 女22例, 年龄60-72岁, 平均年龄 63.8 ± 8.7 岁. 观察组男26例, 女性24例, 年龄61-75岁, 平均 64.0 ± 9.6 岁. 两组患者在性别、年龄、饮食及适当运动等一般资料方面比较大体一致(均 $P > 0.05$), 具有可比性. 所有患者均知情同意, 自愿参与研究. 本研究中所用药物如下: 阿卡波糖(河北华荣制药有限公司, 国药准字H20103077); 磷酸西格列汀(Merck Sharp & Dohme Ltd, 注册证号H20100051).

1.2 方法

1.2.1 治疗: 两组患者均给糖尿病饮食、运动、健康教育、辛伐他汀调脂等常规治疗. 对照组在此基础上给予磷酸西格列汀100 mg/次, 1次/d治疗; 观察组在对照组的基础上联合应用阿卡波糖50 mg/次, 3次/d治疗. 疗程3 mo.

1.2.2 观察指标: 治疗前后, 比较两组患者空腹血糖(fasting plasma glucose, FPG)、餐后2 h血糖(2 h plasma glucose, 2 h PG)、糖化血红蛋白A1c(glycosylated hemoglobin A1c, HbA1c)等血糖指标, 总胆固醇(total cholesterol, TC)、甘油三酯(triglyceride, TG)、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDL-C)等血脂指标. 并收集患者粪便标本, 采用稀释直接涂片法比较肠道菌群情况, 具体操作: 于一试管内加入无菌生理盐水10滴(每滴约50 μ L), 再加1水滴样大小粪便, 混匀后取1滴至载玻片上, 涂成直径2 cm大小标本, 晾干后进行革兰染色, 油镜下观察4个视野, 分别记录每500个细菌中的革兰阳性球菌(gram-positive coccus, G^+c)、革兰阴性球菌(gram-negative coccus, G^-c)、革兰阳性杆菌(gram-positive bacillus, G^+b)、革兰阴性杆菌(gram-negative bacillus, G^-b)数量, 计算球菌/杆菌比值(coccus/bacillus value, c/b). 治疗过程

中, 观察低血糖等不良反应, 其中血糖低于3.9 mmol/L时即为低血糖.

统计学处理 采用统计学软件SPSS16.0对数据进行分析, 计量资料以 $\text{mean} \pm \text{SD}$ 表示, 采用 t 检验比较分析, 计数资料采用 χ^2 检验比较分析, $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 两组血糖指标比较 治疗前, 两组患者血糖指标FPG、2 h PG、HbA1c比较差异无统计学意义(均 $P > 0.05$). 治疗后, 两组上述指标均有不同程度降低(均 $P < 0.05$). 与对照组相比, 观察组治疗后FPG、2 h PG、HbA1c水平显著降低, 比较差异有统计学意义(均 $P < 0.05$)(表1).

2.2 两组治疗前后血脂水平比较 治疗前, 两组血脂水平各指标比较无统计学差异(均 $P > 0.05$). 治疗后, 两组上述指标均有不同程度改善(均 $P < 0.05$), 与对照组相比, 观察组治疗后TC、TG、LDL-C水平显著降低, HDL-C水平显著升高, 比较差异有统计学意义(均 $P < 0.05$)(表2).

2.3 两组治疗前后肠道菌群比较 治疗前, 两组患者粪便 G^+c 、 G^-c 、 G^+b 、 G^-b 、c/b值比较无统计学差异(均 $P > 0.05$). 治疗后, 与对照组相比, 观察组 G^+b 、 G^-b 、c/b值明显升高, 比较差异有统计学意义(均 $P < 0.05$), 而 G^+c 、 G^-c 值两组间比较无统计学差异(均 $P > 0.05$)(表3).

2.4 不良反应 治疗过程中, 两组均未出现低血糖反应. 其中, 对照组胃肠道反应6例, 不良反应发生率为12.0%, 观察组胃肠道反应8例, 不良反应发生率为16.0%, 两组间不良反应发生率比较无统计学差异($\chi^2 = 0.33$, $P = 0.56$).

3 讨论

血糖控制是T2DM治疗的关键, 良好的血糖控制对延缓糖尿病并发症的发生具有重要意义. 目前临床上常用的药物主要有磺酰脲类、 α 糖苷酶抑制剂类、双胍类、胰岛素类似物及胰岛素增敏剂类药物, 他们在临床上应用较为广泛, 然而血糖波动仍然困扰临床医生. 西格列汀是T2DM治疗的一种新型药物, 主要通过抑制二肽基肽酶(dipeptidyl peptidase, DPP)发挥作用. 在体内, 该药可以选择性抑制DPP-4活性, 减少DPP-4导致的肠促胰岛素降解, 并延长其作用时间, 从而促进胰岛素分泌而达到降血糖目的, 相对于常规糖尿病药物治疗, 其作用

创新点

西格列汀作为一种新型的糖尿病治疗药物, 在临床上逐渐应用并且取得肯定疗效, 然而关于其与其他药物的联合应用效果却报道较少, 本研究使用阿卡波糖与西格列汀联合治疗取得较好疗效. 此外, 肠道菌群在糖尿病治疗中的作用日益受到重视, 西格列汀与阿卡波糖治疗T2DM对患者肠道菌群的影响更少, 本研究则发现其对患者肠道菌群具有明显调节作用.

应用要点

阿卡波糖与西格列汀联合治疗T2DM疗效可靠, 除了常规血糖控制稳定并且低血糖发生率较低外, 更能发挥肠道菌群调节作用, 值得进一步推广应用.

■名词解释

西格列汀：是T2DM治疗的一种新型药物，主要通过抑制二肽基肽酶(DPP)发挥作用。该药可以选择性抑制DPP-4活性，减少DPP-4导致的肠促胰岛素降解，其促进胰岛素分泌作用具有血糖依赖性。

表 1 两组血糖指标比较 (n = 50, mean ± SD)

分组	时间	FPG(mmol/L)	2 h PG(mmol/L)	HbA1c(%)
对照组	治疗前	10.3 ± 2.5	15.5 ± 0.8	10.5 ± 1.1
	治疗后	7.8 ± 0.4 ^a	9.6 ± 0.5 ^a	7.7 ± 0.4 ^a
观察组	治疗前	10.5 ± 2.4	15.7 ± 0.6	10.7 ± 0.8
	治疗后	7.1 ± 0.3 ^{ce}	8.4 ± 0.4 ^{ce}	7.0 ± 0.4 ^{ce}

^aP<0.05 vs 对照组治疗前; ^cP<0.05 vs 观察组治疗前; ^eP<0.05 vs 对照组治疗后. FPG: 空腹血糖; 2 h PG: 餐后2 h血糖; HbA1c: 糖化血红蛋白A1c.

表 2 两组治疗前后血脂水平比较 (n = 50, mean ± SD, mmol/L)

分组	时间	TC	TG	LDL-C	HDL-C
对照组	治疗前	5.52 ± 1.01	2.48 ± 0.98	4.27 ± 1.01	0.71 ± 0.32
	治疗后	5.02 ± 0.40 ^a	2.15 ± 0.33 ^a	3.80 ± 0.23 ^a	1.39 ± 0.22 ^a
观察组	治疗前	5.54 ± 1.02	2.46 ± 0.93	4.29 ± 1.03	0.73 ± 0.27
	治疗后	4.33 ± 0.43 ^{ce}	1.73 ± 0.28 ^{ce}	3.11 ± 0.26 ^{ce}	1.61 ± 0.20 ^{ce}

^aP<0.05 vs 对照组治疗前; ^cP<0.05 vs 观察组治疗前; ^eP<0.05 vs 对照组治疗后. TC: 总胆固醇; TG: 甘油三酯; LDL-C: 低密度脂蛋白胆固醇; HDL-C: 高密度脂蛋白胆固醇.

表 3 两组治疗前后肠道菌群比较 (n = 50, mean ± SD)

分组	时间	G ⁺ c/500	G ⁻ c/500	G ⁺ b/500	G ⁻ b/500	c/b
对照组	治疗前	26 ± 6	250 ± 21	67 ± 7	152 ± 10	1.05 ± 0.3
	治疗后	24 ± 7	248 ± 19	74 ± 9 ^a	169 ± 12 ^a	0.94 ± 0.2 ^a
观察组	治疗前	28 ± 5	254 ± 23	69 ± 6	156 ± 12	1.04 ± 0.3
	治疗后	25 ± 9	251 ± 26	82 ± 8 ^{ce}	181 ± 15 ^{ce}	0.85 ± 0.2 ^{ce}

^aP<0.05 vs 对照组治疗前; ^cP<0.05 vs 观察组治疗前; ^eP<0.05 vs 对照组治疗后. G⁺c: 革兰氏染色阳性球菌; G⁻c: 革兰氏染色阴性球菌; G⁺b: 革兰氏染色阳性杆菌; G⁻b: 革兰氏染色阴性杆菌; c/b: 球菌/杆菌比值.

时间长, 并且效果相对稳定^[6]. 此外, 这种促进胰岛素分泌作用具有血糖依赖性, 因此低血糖不良反应发生率低, 具有更高的安全性^[7]. 李青等^[8]研究表明, 西格列汀可以显著改善T2DM患者血糖指标, 且无严重不良反应. 阿卡波糖是一种α葡萄糖苷酶抑制剂, 主要通过抑制小肠边缘上皮细胞上的α葡萄糖苷酶而延迟、减少葡萄糖吸收达到控制血糖目的, 在T2DM治疗中应用广泛^[9]. 糖尿病治疗中, 单一药物的使用往往难以达到较好的血糖控制效果, 联合用药成为一种更为合理的选择. 本研究中分别采用西格列汀及其与阿卡波糖联合治疗, 治疗后两组患者血糖指标FPG、2 h PG、HbA1c均有不同程度改善, 而阿卡波糖联合磷酸西格列汀

组改善更显著, 且不良反应轻微, 表明该联合方案可以通过不同作用机制共同达到降血糖目的, 在老年T2DM的血糖控制中具有重要作用, 且药物安全性好.

血脂异常是T2DM患者常见的合并代谢紊乱, 是构成T2DM慢性并发症的独立危险因素, 在糖尿病及其并发症的发生过程中起着重要作用^[10]. 因此, 纠正血脂紊乱同样是T2DM治疗的重要方面. 王滢等^[11]应用西格列汀治疗老年T2DM时发现, 在血糖得到控制的同时, 血脂也有一定程度的改善. 而阿卡波糖改善血脂的作用也已经在相关研究中得到证实^[12]. 但目前关于二者联合治疗对老年T2DM患者血脂水平影响的研究较少. 本研究中, 阿卡波糖联合磷

酸西格列汀治疗后, 血脂紊乱得到了明显改善, 其中TC、TG、LDL-C水平显著降低, HDL-C水平显著升高, 表明该联合治疗方案可以显著改善患者血脂水平。分析原因, 其调节血脂的效应主要与改善胰岛素抵抗, 提高胰岛素敏感性有关, 从而减轻胰岛素介导的抑制脂肪水解能力的受损程度, 达到改善血脂紊乱目的^[13]。

近年来, 研究^[14]显示, 肠道菌群参与了机体能量代谢过程, 与T2DM的发生发展密切相关。Wu等^[15]认为, 肠道菌群是参与T2DM代谢性疾病的一种重要因素, 并在T2DM患者的粪便中发现其杆菌含量较健康人群明显降低。黄旭东等^[16]研究发现, 老年T2DM患者在血糖升高的同时会出现肠球菌数量增加、双歧杆菌、类杆菌等杆菌数量减少, 从而促进肠道有害物质生成, 加重病情。目前, 关于降糖药物对患者肠道菌群影响的研究报道甚少。本研究中, 两组治疗后G⁺c、G⁻c值虽然无明显改变, 但G⁺b、G⁻b、c/b值明显升高, 而阿卡波糖联合磷酸西格列汀组升高更显著, 结果表明该联合治疗方案在调节肠道菌群方面具有一定作用。然而本研究中样本量小, 还有待大样本研究进行更深入的探讨, 此外, 我们对疗效的观察时间较短, 而其长期疗效则有待于下一步的深入研究。

总之, 阿卡波糖联合磷酸西格列汀是老年T2DM的有效治疗方案, 能够显著改善血糖、血脂指标, 调节肠道菌群, 且不良反应轻微, 临床上值得进一步研究。

4 参考文献

- 1 李丹, 彭成, 谢晓芳. 黄酮类化合物治疗糖尿病及其并发症的研究进展. 中国实验方剂学杂志 2014; 20: 239-242
- 2 林秀红, 陈超刚, 林刁珠, 袁智敏, 何凤怡, 徐明彤, 严励. 新诊断2型糖尿病患者膳食血糖负荷与血糖、血脂的关系. 中华内分泌代谢杂志 2014; 30: 562-564
- 3 唐英, 张昆南. 肠道菌群与肥胖和2型糖尿病的相关性. 临床内科杂志 2014; 31: 287-288
- 4 World Health Organization. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Report of a WHO consultation. Geneva: World Health Organization, 1999
- 5 血脂异常防治对策专题组. 血脂异常防治建议. 中华心血管病杂志 1997; 25: 169-175
- 6 周鹏, 金晓霞, 王雪花, 潘保汇, 王海宁. 西格列汀及西格列汀与二甲双胍联合治疗2型糖尿病的临床分析. 临床内科杂志 2012; 29: 676-678
- 7 胡朝谦, 于佩, 李春君, 于倩, 邢云芝, 刘晓娟, 于德明. 西格列汀或吡格列酮+二甲双胍对单用二甲双胍血糖控制不佳T2DM患者的疗效和安全性比较. 山东医药 2014; 54: 61-63
- 8 李青, 周国艳, 曹卫娟, 黄霞. 西格列汀对2型糖尿病患者血管内皮依赖性舒张功能的影响. 天津医药 2013; 41: 599-601
- 9 邓斌, 戴海斌. 维格列汀和阿卡波糖治疗老年糖尿病的临床效果对比评价. 中国生化药物杂志 2014; 34: 136-138
- 10 唱丽荣, 毕锡娟, 周桂霞. 2型糖尿病及合并冠心病患者内脏脂肪素表达差异及临床意义. 实用医学杂志 2010; 26: 1179-1180
- 11 王滢, 朱翊, 孙建坤, 张丽娜, 周雁, 郭立新. 西格列汀治疗老年2型糖尿病的疗效观察. 中国全科医学 2014; 17: 686-688
- 12 陈之. 瑞格列奈与阿卡波糖治疗2型糖尿病疗效比较研究. 中国医院用药评价与分析 2010; 10: 359-361
- 13 Annuzzi G, Bozzetto L, Patti L, Santangelo C, Giacco R, Di Marino L, De Natale C, Masella R, Riccardi G, Rivellese AA. Type 2 diabetes mellitus is characterized by reduced postprandial adiponectin response: a possible link with diabetic postprandial dyslipidemia. *Metabolism* 2010; 59: 567-574 [PMID: 19922965 DOI: 10.1016/j.metabol.2009.08.020]
- 14 江杨洋. 生态病因学: 肠道菌群失调与2型糖尿病. 医学综述 2014; 20: 3757-3759
- 15 Wu X, Ma C, Han L, Nawaz M, Gao F, Zhang X, Yu P, Zhao C, Li L, Zhou A, Wang J, Moore JE, Millar BC, Xu J. Molecular characterisation of the faecal microbiota in patients with type II diabetes. *Curr Microbiol* 2010; 61: 69-78 [PMID: 20087741 DOI: 10.1007/s00284-010-9582-9]
- 16 黄旭东, 郑晓鹏, 郑赵利. 2型糖尿病患者肠道菌群的研究. 河北医学 2011; 17: 1041-1043

□ 同行评价

本课题研究磷酸西格列汀联合阿卡波糖对老年2型糖尿病患者血糖、血脂的疗效及对肠道菌群的影响, 该研究对临床上老年2型糖尿病治疗方案改进提供依据, 值得继续深入研究。本研究选题具有较强的现实意义, 论文撰写较好, 表述清晰。

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍



溃疡性结肠炎并脑出血、脑梗塞、血小板减少症1例

郭晓鹤, 朱艳丽, 张彩凤, 张超贤, 姬娟娟, 秦咏梅, 韩宇

背景资料

溃疡性结肠炎 (ulcerative colitis, UC) 又称非特异性UC, 是一种病因尚不清楚的结肠和直肠慢性非特异性炎症性疾病, 病变局限于大肠黏膜及黏膜下层。病变多位于乙状结肠和直肠, 也可延伸至降结肠, 甚至整个结肠。病程漫长, 常反复发作, 迁延不愈。

郭晓鹤, 朱艳丽, 张彩凤, 张超贤, 姬娟娟, 秦咏梅, 韩宇, 新乡医学院第一附属医院消化科 河南省卫辉市 453100
郭晓鹤, 主治医师, 主要从事消化系统疾病的研究。

作者贡献分布: 本文由郭晓鹤、朱艳丽、张彩凤、张超贤、姬娟娟、秦咏梅及韩宇共同写作完成。

通讯作者: 秦咏梅, 教授, 主任医师, 453100, 河南省卫辉市健康路88号, 新乡医学院第一附属医院消化科。

742037540@qq.com

电话: 0373-4404192

收稿日期: 2014-09-14 修回日期: 2014-11-13

接受日期: 2015-03-18 在线出版日期: 2015-05-28

A case of ulcerative colitis with cerebral hemorrhage, cerebral infarction, and thrombocytopenia

Xiao-He Guo, Yan-Li Zhu, Cai-Feng Zhang, Chao-Xian Zhang, Juan-Juan Ji, Yong-Mei Qin, Yu Han

Xiao-He Guo, Yan-Li Zhu, Cai-Feng Zhang, Chao-Xian Zhang, Juan-Juan Ji, Yong-Mei Qin, Yu Han, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Xinxiang Medical College, Weihui 453100, He'nan Province, China

Correspondence to: Yong-Mei Qin, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Xinxiang Medical College, 88 Jiankang Road, Weihui 453100, He'nan Province, China. 742037540@qq.com

Received: 2014-09-14 Revised: 2014-11-13

Accepted: 2015-03-18 Published online: 2015-05-28

Abstract

Ulcerative colitis (UC) is a chronic nonspecific inflammatory disease of the colon and rectum of unknown etiology. Its pathological changes are often limited to the colon mucosa and submucosa. Here we report a case of UC with concomitant cerebral hemorrhage, cerebral infarction, and thrombocytopenia.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Cerebral hemorrhage; Cerebral infarction; Ulcerative colitis; Thrombocytopenia

Guo XH, Zhu YL, Zhang CF, Zhang CX, Ji JJ, Qin YM, Han Y. A case of ulcerative colitis with cerebral hemorrhage, cerebral infarction, and thrombocytopenia. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(15): 2512-2514
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2512.asp>
DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i15.2512>

摘要

溃疡性结肠炎 (ulcerative colitis, UC) 又称非特异性UC, 是一种病因尚不清楚的结肠和直肠慢性非特异性炎症性疾病, 病变局限于大肠黏膜及黏膜下层。通过本病例的学习希望临床医生对该病引起足够的重视。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 脑出血; 脑梗塞; 溃疡性结肠炎; 血小板减少

核心提示: 本病见于任何年龄, 但20-30岁最多见。临床表现分为肠道病变: 腹痛、腹泻, 黏液脓血便; 肠外表现主要有: 静脉血栓, 皮肤病变, 关节病变, 虹膜睫状体炎, 肝功能损害等等, 亦有血小板减少性紫癜的相关报道, 但患者血小板减少症合并脑出血, 脑梗塞的病例报道较少, 本文通过报道该病例, 以期引起临床医师的重视及早期诊断及治疗。

郭晓鹤, 朱艳丽, 张彩凤, 张超贤, 姬娟娟, 秦咏梅, 韩宇. 溃疡性结肠炎并脑出血、脑梗塞、血小板减少症1例. 世界华人消化杂志 2015; 23(15): 2512-2514 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2512.asp>

同行评议者
任粉玉, 教授, 延边大学附属医院消化内科

0 引言

溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)又称非特异性UC, 是一种病因尚不十分清楚的结肠和直肠慢性非特异性炎症性疾病, 病变局限于大肠黏膜及黏膜下层。病变多位于乙状结肠和直肠, 也可延伸至降结肠, 甚至整个结肠。病程漫长, 常反复发作, 迁延不愈。本病见于任何年龄, 但20-30岁最多见。临床表现分为肠道病变: 腹痛、腹泻, 黏液脓血便; 肠外表现主要有: 静脉血栓, 皮肤病变, 关节病变, 虹膜睫状体炎, 肝功能损害等等, 亦有血小板减少性紫癜的相关报道, 但患者血小板减少症合并脑出血、脑梗塞的病例报道较少, 本文通过报道该病例, 以期引起临床医师的重视及早期诊断及治疗。

1 病例报告

患者, 女, 50岁, 以间断黏液脓血便7年, “加重10余天”为主诉入院, 患者7年前无明显诱因出现黏液脓血便, 3-7次/d不等, 伴腹痛, 里急后重, 曾在新乡医学院第一附属医院行结肠镜检查明确诊断为: UC, 规律服用5-氨基水杨酸制剂治疗, 患者症状反复; 10余天前症状加重, 再次来新乡医学院第一附属医院就诊。既往: 有神经性头痛病史20余年, 偶服用药物对症治疗。查体: 生命体征平稳, 心肺听诊无异常, 左腹部压痛, 余查体无异常。入院后完善血常规检查显示血小板 $37 \times 10^9/L$, 入院后给予左氧氟沙星联合美沙拉嗪治疗, 并给予地塞米松、庆大霉素保留灌肠, 患者黏液脓血便症状好转, 患者出现头痛, 复查血常规显示血小板渐进性下降, 降为 $23 \times 10^9/L$, 请血液科医师会诊后, 建议完善骨穿等检查, 并建议加用糖皮质激素治疗, 家属不同意; 请神经内科医师会诊后, 查体未发现阳性体征, 初步考虑神经性头痛可能性大, 行头颅计算机断层扫描(computed tomography, CT)检查, 提示: 少量硬膜下出血? 考虑患者血小板减少, 现合并硬膜下出血, 给予氨甲环酸 0.75 g/d , 止血治疗3 d, 患者症状无缓解, 行头颅核磁检查提示: 静脉窦血栓形成, 并新发脑梗塞, 后转入神经内科治疗, 转入后给予活血化瘀、抗凝

治疗, 患者症状无缓解, 并出现癫痫持续状态, 复查头颅核磁显示: 静脉窦破裂脑出血破入脑室, 请相关科室会诊后, 建议介入治疗, 家属拒绝介入治疗, 后患者出院, 随访患者出院后死亡。

2 讨论

UC在我国是比较常见的肠道慢性非特异性炎症疾病, 多呈反复发作, 常规使用5-氨基水杨酸制剂及糖皮质激素治可使许多患者获得缓解, 但仍有部分复发性、顽固性和重症患者疗效欠佳。并出现严重的肠外症状, 引起人们的广泛关注。大量研究^[1-3]表明, 很多UC患者处于高凝状态, 病理学研究也发现, UC有黏膜下血栓形成, 且病变未累及的肠段亦有毛细血管微血栓的形成。其血栓的形成归因于血栓前状态的存在, 如血小板异常、凝血因子异常、纤溶过程失调等。有证据表明部分炎症性肠病患者有血浆因子XI水平下降, 血栓调节素、V因子、VII、VIII、XI及纤维蛋白原水平升高, 血小板活性凝集性增加, 血液处于高凝状态, 可导致肠道微血栓形成。血栓形成导致肠黏膜充血、水肿、缺血、坏死, 甚至溃疡形成, 加重炎症性肠病的病变, 同时肠黏膜的炎性细胞浸润、炎症递质释放、毛细血管扩张和淤血等病理改变, 又可以激活内外源性凝血系统, 促进血液高凝状态的发生^[4]。该病例分析: (1)该患者明确UC病史, 有腹痛、腹泻、黏液血便的典型症状, 给予药物对症治疗后, 症状缓解; (2)血小板减少症, 患者UC病史明确, 发病前院外服用中药治疗, 入院后查血小板显示血小板减少, 考虑自身免疫性因素, 建议患者行骨穿、免疫方面相关检查, 家属不同意, 并未静脉应用糖皮质激素治疗; (3)脑出血并脑梗塞, 患者血小板减少, 出现脑出血, 应用止血药物后, 进而出现脑梗塞, 脑梗塞原因考虑与原发病的高凝状态有关, 亦不能除外药物的因素, 后因为颅压高, 静脉窦破裂脑出血破入脑室, 患者出现严重的并发症, 癫痫持续状态, 最终家属拒绝治疗。通过该病例的学习, 希望临床医生引起足够的重视, UC患者, 即便血小板较低, 尽量建议家属查明原因, 应用糖皮质激素治疗, 应用止血药物一定要慎之又慎, 如果患者病史较长, 建议患者定期复查血常规、凝血功能, 以

期早期诊治.

3 参考文献

1

张连峰, 田曙光, 王国新. 溃疡性结肠炎患者血小板功能状态的研究. 中国实用内科杂志 2000; 20: 98-99

2

杨栋, 刘桂敏. 溃疡性结肠炎的血栓并发症. 中华消化杂志 2000; 20: 122-124

3

周欣, 程计林. 炎症性肠病血栓栓塞及其血栓前状态的研究进展. 国外医学: 消化疾病分册 2000; 20: 209

4

邓长生, 杨艺. 炎症性肠病中的凝血异常. 临床内科杂志 1999; 16: 187-188

编辑: 韦元涛 电编: 都珍珍



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实践的重要学术性期刊, 提高消化系疾病的诊断和治疗水平。

《世界华人消化杂志》由百世登出版集团有限公司(Baishideng Publishing Group Inc, BPG)主办和出版的一份印刷版, 电子版和网络版三种版本的学术类核心期刊, 由北京百世登生物医学科技有限公司生产制作, 所刊载的全部文章存储在《世界华人消化杂志》网站上。OA最大的优点是出版快捷, 一次性缴纳出版费, 不受版面和彩色图片限制, 作者文章在更大的空间内得到传播, 全球读者免费获取全文PDF版本, 网络版本和电子期刊。论文出版后, 作者可获得高质量PDF, 包括封面、编委会成员名单、目次、正文和封底, 作为稿酬, 样刊两本。BPG拥有专业的编辑团队, 涵盖科学编辑、语言编辑和电子编辑。目前编辑和出版43种临床医学OA期刊, 其中英文版42种, 具备国际一流的编辑与出版水平。

《世界华人消化杂志》被《中国科技论文统计源期刊(中国科技核心期刊 2012年版)》, 《中文核心期刊要目总览(2011年版)》, 《Chemical Abstracts》, 《EMBASE/Excerpta Medica》和《Abstracts Journals》收录。《世界华人消化杂志》于2012-12-26获得RCCSE中国权威学术期刊(A+)称号。《世界华人消化杂志》在中国科学技术信息研究所, 2012-12-07发布的2011年度《中国科技期刊引证报告(核心版)》统计显示, 总被引频次3871次(他引率0.82), 影响因子0.775, 综合评价总分65.5分, 分别位居内科学研究领域类52种期刊第5位、第7位和第5位, 并荣获2011年度中国精品科技期刊。

1.2 栏目 述评, 基础研究, 临床研究, 焦点论坛, 文献综述, 研究快报, 临床经验, 循证医学, 病例报告, 会议纪要。文稿应具科学性、先进性、可读性及实用性, 重点突出, 文字简练, 数据可靠, 写作规范, 表达准确。

2 撰稿要求

2.1 总体标准 文稿撰写应遵照国家标准GB7713科学技术报告、学位论文和学术论文的编写格式, GB6447文摘编写规则, GB7714文后参考文献著录规则, GB/T 3179科学技术期刊编排格式等要求; 同时遵照国际医学期刊编辑委员会(International Committee of Medical Journal Editors)制定的《生物医学期刊投稿的统一要求(第5版)》(Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals)。见: *Ann Intern Med* 1997; 126: 36-47。

2.2 名词术语 应标准化, 前后统一, 如原词过长且多次出现者, 可于首次出现时写出全称加括号内注简称, 以后直接用简称。医学名词以全国自然科学名词审定委员会公布的《生理学名词》、《生物化学名词与生物物理学名词》、《化学名词》、《植物学名词》、《人体解剖学名词》、《细胞生物学名词》及《医学名词》系列为准, 药名以《中华人民共和国药典》和卫生部药典委员会编的《药名词汇》为准, 国家食品药品监督管理局批准

□《世界华人消化杂志》为保证期刊的学术质量, 对所有来稿均进行同行评议, 是一份被《中国科技论文统计源期刊(中国科技核心期刊 2012年版)》, 《中文核心期刊要目总览(2011年版)》收录的学术期刊。

《世界华人消化杂志》英文摘要被《Chemical Abstracts》,《EMBASE/Excerpta Medica》和《Abstracts Journals》收录。

的新药,采用批准的药名;创新性新药,请参照我国药典委员会的“命名原则”,新译名词应附外文。公认习用缩略语可直接应用(建议第一次也写出全称),如ALT, AST, mAb, WBC, RBC, Hb, T, P, R, BP, PU, GU, DU, ACTH, DNA, LD50, HBsAg, HCV RNA, AFP, CEA, ECG, IgG, IgA, IgM, TCM, RIA, ELISA, PCR, CT, MRI等。为减少排印错误,外文、阿拉伯数字、标点符号必须正确打印在A4纸上。中医药名词英译要遵循以下原则:(1)有对等词者,直接采用原有英语词,如中风stroke,发热fever;(2)有对应词者应根据上下文合理选用原英语词,如八法eight principal methods;(3)英语中没有对等词或相应词者,宜用汉语拼音,如阴yin,阳yang,阴阳学说yinyangology,人中renzhong,气功qigong;汉语拼音要以词为单位分写,如weixibao nizhuanwan(胃细胞逆转丸),guizhitang(桂枝汤)。通常应小写。

2.3 外文字符 注意大小写正斜体与上下角标。静脉注射iv,肌肉注射im,腹腔注射ip,皮下注射sc,脑室注射icv,动脉注射ia,口服po,灌胃ig。s(秒)不能写成S,kg不能写成Kg,mL不能写成ML,lcpm(应写为1/min)÷E%(仪器效率)÷60=Bq,pH不能写PH或P^H,*H. pylori*不能写成HP,*T*_{1/2}不能写成tl/2或T,*V*_{max}不能写成Vmax,μ不写为英文u。需排斜体的外文字,用斜体表示。如生物学中拉丁学名的属名与种名,包括亚属、亚种、变种。如幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*,*H. pylori*),*Ilex pubescens* Hook, et Arn. var. *glaber* Chang(命名者勿划横线);常数*K*;一些统计学符号(如样本数*n*,均数mean,标准差SD,*F*检验,*t*检验和概率*P*,相关系数*r*);化学名中标明取代位的元素、旋光性和构型符号(如*N*,*O*,*P*,*S*,*d*,*l*)如*n*-(normal,正),*N*-(nitrogen,氮),*o*-(ortho,邻),*O*-(oxygen,氧,习惯不译),*d*-(dextro,右旋),*p*-(para,对),例如*n*-butyl acetate(醋酸正丁酯),*N*-methylacetanilide(*N*-甲基乙酰苯胺),*o*-cresol(邻甲酚),3-*O*-methyl-adrenaline(3-*O*-甲基肾上腺素),*d*-amphetamine(右旋苯丙胺),*l*-dopa(左旋多巴),*p*-aminosalicylic acid(对氨基水杨酸)。拉丁字及缩写*in vitro*,*in vivo*,*in situ*;Ibid, et al, po, vs;用外文字母代表的物理量,如*m*(质量),*V*(体积),*F*(力),*p*(压力),*W*(功),*v*(速度),*Q*(热量),*E*(电场强度),*S*(面积),*t*(时间),*z*(酶活性,kat),*t*(摄氏温度,℃),*D*(吸收剂量,Gy),*A*(放射性活度,Bq),*ρ*(密度,体积质量,g/L),*c*(浓度,mol/L),*φ*(体积分数,mL/L),*w*(质量分数,mg/g),

b(质量摩尔浓度,mol/g),*l*(长度),*b*(宽度),*h*(高度),*d*(厚度),*R*(半径),*D*(直径),*T*_{max},*C*_{max},*Vd*,*T*_{1/2},*CI*等。基因符号通常用小写斜体,如*ras*,*c-myc*;基因产物用大写正体,如P16蛋白。

2.4 计量单位 采用国际单位制并遵照有关国家标准,GB3100-3102-93量和单位。原来的“分子量”应改为物质的相对分子质量。如30 kD改为*M_r* 30 000或30 kDa(*M*大写斜体,*r*小写正体,下角标);“原子量”应改为相对原子质量,即*A_r*(*A*大写斜体,*r*小写正体,下角标);也可采用原子质量,其单位是u(小写正体)。计量单位在+、-及-后列出。在±前后均要列出,如37.6℃±1.2℃,45.6岁±24岁,56.4 d±0.5 d,3.56±0.27 pg/ml应为3.56 ng/L±0.27 ng/L。BP用kPa(mmHg),RBC数用1×10¹²/L,WBC数用1×10⁹/L,WBC构成比用0.00表示,Hb用g/L。*M_r*明确的体内物质以nmol/L或mmol/L表示,不明确者用g/L表示。1 M硫酸,改为1 mol/L硫酸,1 N硫酸,改为0.5 mol/L硫酸。长10 cm,宽6 cm,高4 cm,应写成10 cm×6 cm×4 cm。生化指标一律采用法定计量单位表示,例如,血液中的总蛋白、清蛋白、球蛋白、脂蛋白、血红蛋白、总脂用g/L,免疫球蛋白用mg/L;葡萄糖、钾、尿素、尿素氮、CO₂结合力、乳酸、磷酸、胆固醇、胆固醇酯、三酰甘油、钠、钙、镁、非蛋白氮、氯化物;胆红素、蛋白结合碘、肌酸、肌酐、铁、铅、抗坏血酸、尿胆元、氨、维生素A、维生素E、维生素B1、维生素B2、维生素B6、尿酸;氢化可的松(皮质醇)、肾上腺素、汞、孕酮、甲状腺素、睾酮、叶酸用nmol/L;胰岛素、雌二醇、促肾上腺皮质激素、维生素B12用pmol/L。年龄的单位有日龄、周龄、月龄和岁。例如,1秒,1 s;2分钟,2 min;3小时,3 h;4天,4 d;5周,5 wk;6月,6 mo;雌性♀,雄性♂,酶活性国际单位IU=16.67 nkat,对数log,紫外uv,百分比%,升L,尽量把1×10⁻³ g与5×10⁻⁷ g之类改成1 mg与0.5 mg,hr改成h,重量γ改成mg,长度m改成mm。国际代号不用于无数值的文句中,例如每天不写每d,但每天8 mg可写8 mg/d。在一个组合单位符号内不得有1条以上的斜线,例如不能写成mg/kg/d,而应写成mg/(kg·d),且在整篇文章内应统一。单位符号没有单、复数的区分,例如,2 min不是2 mins,3 h不是3 hs,4 d不是4 ds,8 mg不是8 mgs。半个月,15 d;15克,15 g;10%福尔马林,40 g/L甲醛;95%酒精,950 mL/L乙醇;5%CO₂,50 mL/L CO₂;1:1 000肾上腺素,1 g/L肾

上腺素;胃黏膜含促胃液素36.8 pg/mg,改为胃黏膜蛋白含促胃液素36.8 ng/g;10%葡萄糖改为560 mmol/L或100 g/L葡萄糖;45 ppm = 45×10^{-6} ;离心的旋转频率(原称转速)用r/min,超速者用g;药物剂量若按体质量计算,一律以“/kg”表示。

2.5 统计学符号 (1) t 检验用小写 t ; (2) F 检验用英文大写 F ; (3)卡方检验用希文小写 χ^2 ; (4)样本的相关系数用英文小写 r ; (5)自由度用希文小写 ν ; (6)样本数用英文小写 n ; (7)概率用英文斜体大写 P 。在统计学处理中在文字叙述时平均数±标准差表示为mean±SD,平均数±标准误为mean±SE。统计学显著性用 $^aP<0.05$, $^bP<0.01$ ($P>0.05$ 不注)。如同一表中另有一套 P 值,则 $^cP<0.05$, $^dP<0.01$;第三套为 $^eP<0.05$, $^fP<0.01$ 等。

2.6 数字用法 遵照国家标准GB/T 15835-1995出版物上数字用法的规定,作为汉语词素者采用汉字数字,如二氧化碳、十二指肠、三倍体、四联球菌、五四运动、星期六等。统计学数字采用阿拉伯数字,如1000-1500 kg, 3.5 mmol/L ± 0.5 mmol/L等。测量的数据不能超过其测量仪器的精密度,例如6347意指6000分之一的精密度。任何一个数字,只允许最后一位有误差,前面的位数不应有误差。在一组数字中的mean±SD应考虑到个体的变差,一般以SD的1/3来定位数,例如3614.5 g ± 420.8 g, SD的1/3达一百多g,平均数波动在百位数,故应写成3.6 kg ± 0.4 kg,过多的位数并无意义。又如8.4 cm ± 0.27 cm,其SD/3 = 0.09 cm,达小数点后第2位,故平均数也应补到小数点后第2位。有效位数以后的数字是无效的,应该舍。末尾数字,小于5则舍,大于5则进,如恰等于5,则前一位数逢奇则进,逢偶(包括“0”)且5之后全为0则舍。末尾时只可1次完成,不得多次完成。例如23.48,若不要小数点,则应成23,而不应该23.48 → 23.5 → 24。年月日采用全数字表达法,请按国家标准GB/T 7408-94书写。如1985年4月12日,可写作1985-04-12;1985年4月,写作1985-04;从1985年4月12日23时20分50秒起至1985年6月25日10时30分止,写作1985-04-12 T23:20:50/1985-06-25 T10:30:00;从1985年4月12日起至1985年6月15日止,写作1985-04-12/06-16,上午8时写作08:00,下午4时半写作16:30。百分数的有效位数根据分母来定:分母≤100,百分数到个位;101≤分母≤1000,百分数到小数点后1位;余类推。小数点前后的阿拉伯数字,每3位间空1/4阿拉伯数字距离,如1486800.475 65。完整的阿拉伯数字不移行!

2.7 标点符号 遵照国家标准GB/T 15834-1995标点符号用法的要求,本刊论文中的句号都采用黑圆点;数字间的起止号采用“-”字线,并列的汉语词间用顿号分开,而并列的外文词、阿拉伯数字、外文缩略词及汉语拼音字母拼写词间改用逗号分开,参考文献中作者间一律用逗号分开;表示终了的标点符号,如句号、逗号、顿号、分号、括号及书名号的后一半,通常不用于一行之首;而表示开头的标点符号,如括号及书名号的前一半,不宜用于一行之末。标点符号通常占一格,如顿号、逗号、分号、句号等;破折号应占两格;英文连字符只占一个英文字符的宽度,不宜过长,如5-FU。外文字符下划一横线表示用斜体,两横线表示用小写,三横线表示用大写,波纹线表示用黑体。

3 稿件格式

3.1 题名 简明确切地反映论文的特定内容,鲜明而有特色,阿拉伯数字不宜开头,不用副题名,一般20个字。避免用“的研究”或“的观察”等非特定词。

3.2 作者 论文作者的署名,按照国际医学杂志编辑委员会(ICMJE, International Committee of Medical Journal Editors)作者资格标准执行。作者标准为: (1)对研究的理念和设计、数据的获得、分析和解读做出重大贡献; (2)起草文章,并对文章的重要的知识内容进行批评性修改; (3)接受对准备发表文章的最后一稿。作者应符合条件1, 2, 3, 对研究工作有贡献的其他人可放入志谢中。作者署名的次序按贡献大小排列,多作者时姓名间用逗号,如是单名,则在姓与名之间空1格(正文和参考文献中不空格)。《世界华人消化杂志》要求所有署名人写清楚自己对文章的贡献。世界华人消化杂志不设置共同第一作者和共同通信作者。

3.3 单位 作者后写单位的全称空1格后再写省市及邮政编码。格式如: 张旭晨, 梅立新, 承德医学院病理教研室 河北省承德市 067000

3.4 第一作者简介 格式如: 张旭晨, 1994年北京中医药大学硕士, 讲师。主要从事消化系统疾病的病理研究。

3.5 作者贡献分布 格式如: 陈湘川与庞丽娟对此文所作贡献两均等; 此课题由陈湘川、庞丽娟、陈玲、杨兰、张金芳、齐妍及李洪安设计; 研究过程由陈玲、杨兰、张金芳、蒋金芳、杨磊、李锋及曹秀峰操作完成; 研究所用新试剂及分析工具由曹秀峰提供; 数据分析由

□ 《世界华人消化杂志》编辑部, 100025, 北京市朝阳区, 东四环中路62号, 远洋国际中心D座903室, 电话: 010-8538-1892, 传真: 010-8538-1893, Email: wcjd@wjgnet.com; http://www.wjgnet.com

《世界华人消化杂志》自2006-01-01起改为旬刊发行,每月8、18、28日出版。

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. wejd@wjgnet.com

收稿及修回日期 格式如: Received: Revised:

摘要 包括目的、方法、结果、结论, 书写要求与中文摘要一致。

3.10 中文摘要 必须在300字左右, 内容应包括目的(应阐明研究的背景和设想、目的), 方法(必须包括材料或对象、应描述课题的基本设计, 双盲、单盲还是开放性, 使用什么方法, 如何进行分组和对照, 数据的精确程度。研究对象选择条件与标准是否遵循随机化、齐同化的原则, 对照组匹配的特征。如研究对象是患者, 应阐明其临床表现, 诊断标准。如何筛选分组, 有多少例进行过随访, 有多少例因出现不

良反应而中途停止研究), 结果(应列出主要结果, 包括主要数据, 有什么新发现, 说明其价值和局限, 叙述要真实、准确、具体, 所列数据经用何种统计学方法处理; 应给出结果的置信区间和统计学显著性检验的确切值; 概率写 P , 后应写出相应显著性检验值), 结论(全文总结, 准确无误的观点及价值)。

3.11 正文标题层次 0 引言; 1 材料和方法, 1.1 材料, 1.2 方法; 2 结果; 3 讨论; 4 参考文献。序号一律左顶格写, 后空1格写标题; 2级标题后空1格接正文。正文内序号连排用(1), (2), (3)。以下逐条陈述。

0 引言 应包括该研究的目的和该研究与其他相关研究的关系。

1 材料和方法 应尽量简短, 但应让其他有经验的研究者能够重复该实验。对新的方法应该详细描述, 以前发表过的方法引用参考文献即可, 有关文献中或试剂手册中的方法的改进仅描述改进之处即可。

2 结果 实验结果应合理采用图表和文字表示, 在结果中应避免讨论。

3 讨论 要简明, 应集中对所得的结果做出解释而不是重复叙述, 也不应是大量文献的回顾。

图表的数量要精选。表应有表序和表题, 并有足够具有自明性的信息, 使读者不查阅正文即可理解该表的内容。表内每一栏均应有表头, 表内非公知通用缩写应在表注中说明, 表格一律使用三线表(不用竖线), 在正文中该出现的地方应注出。图应有图序、图题和图注, 以使其容易被读者理解, 所有的图应在正文中该出现的地方注出。同一个主题内容的彩色图、黑白图、线条图, 统一用一个注解分别叙述。如: 图1 萎缩性胃炎治疗前后病理变化。A: ...; B: ...; C: ...; D: ...; E: ...; F: ...; G: ...。曲线图可按●、○、■、□、▲、△顺序使用标准的符号。统计学显著性用: $^aP<0.05$, $^bP<0.01$ ($P>0.05$ 不注)。如同一表中另有一套 P 值, 则 $^cP<0.05$, $^dP<0.01$; 第3套为 $^eP<0.05$, $^fP<0.01$ 。 P 值后注明何种检验及其具体数字, 如 $P<0.01$, $t = 4.56$ vs 对照组等, 注在表的左下方。表内采用阿拉伯数字, 共同的计量单位符号应注在表的右上方, 表内个位数、小数点、±、-应上下对齐。“空白”表示无此项或未测, “-”代表阴性未发现, 不能用同左、同上。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并排,如本实验方法见文献[8]。所引参考文献必须以近2-3年SCIE, PubMed,《中国科技论文统计源期刊》和《中文核心期刊要目总览》收录的学术类期刊为准,通常应只引用与其观点或数据密切相关的国内外期刊中的最新文献。期刊:序号,作者(列出全体作者),文题,刊名,年,卷,起页-止页, PMID和DOI编号;书籍:序号,作者(列出全部),书名,卷次,版次,出版地,出版社,年,起页-止页。

5 网络版的发表前链接 本刊即将开始实行网络版的每篇文章上都有该文发表前纪录的链接,包括首次提交的稿件,同行评议人报告,作者给审稿人回信和作者修回稿,以PDF格式上传。读者可以针对论文、审稿意见和作者的修改情况发表意见,指出问题与不足;作者也可以随时修改完善自己发表的论文,使文章的发表成为一个编者、同行评议者、读者、作者互动的动态过程。

4 写作格式实例

4.1 述评写作格式实例

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/sp.asp>

4.2 研究原著写作格式实例

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/yjyz.asp>

4.3 焦点论坛写作格式实例

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/jdlt.asp>

4.4 文献综述写作格式实例

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/wxzs.asp>

4.5 研究快报写作格式实例

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/yjkb.asp>

4.6 临床经验写作格式实例

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/lcyj.asp>

4.7 病例报告写作格式实例

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/blbg.asp>

5 投稿方式

接受在线投稿,不接受其他方式的投稿,如

E-mail、打印稿。在线投稿网址: <http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx>。无法在线提交的通过submission@wjgnet.com, 电话: 010-8538-1892, 传真: 010-8538-1893寻求帮助。投稿须知下载网址 <http://www.wjgnet.com/1009-3079/tgxz.pdf>。审稿过程平均时间需要14-28天。所有的来稿均经2-3位同行专家严格评审,2位或以上通过为录用,否则将退稿或修改后再审。

6 修回稿须知

6.1 修回稿信件 来稿包括所有作者签名的作者投稿函。内容包括: (1)保证无重复发表或一稿多投; (2)是否有经济利益或其他关系造成的利益冲突; (3)所有作者均审读过该文并同意发表,所有作者均符合作者条件,所有作者均同意该文代表其真实研究成果,保证文责自负; (4)列出通讯作者的姓名、职称、地址、电话、传真和电子邮件; 通讯作者应负责与其他作者联系,修改并最终审核复核稿; (5)列出作者贡献分布; (6)来稿应附有作者工作单位的推荐信,保证无泄密,如果是几个单位合作的论文,则需要提供所有参与单位的推荐信; (7)愿将印刷版和电子版出版权转让给本刊编辑部。

6.2 稿件修改 来稿经同行专家审查后,认为内容需要修改、补充或删除时,本刊编辑部将把退修稿连同审稿意见、编辑意见发给作者修改,而作者必须于15天内将单位介绍信、作者符合要点承诺书、版权转让信等书面材料电子版发回编辑部,同时将修改后的电子稿件上传至在线办公系统;逾期寄回,所造成的问题由作者承担责任。

6.3 版权 本论文发表后作者享有非专有权,文责由作者自负。作者可在本单位或本人著作集中汇编出版以及用于宣讲和交流,但应注明发表于《世界华人消化杂志》××年;卷(期):起止页码。如有国内外其他单位和个人复制、翻译出版等商业活动,须征得《世界华人消化杂志》编辑部书面同意,其编辑版权属本刊所有。

《世界华人消化杂志》编辑部

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

电话: 010-5908-0035

传真: 010-8538-1893

E-mail: wcjd@wjgnet.com

<http://www.wjgnet.com>

《世界华人消化杂志》坚持开放获取(open access, OA)的出版模式,编辑出版高质量文章,努力实现编委、作者和读者利益的最大化,努力推进本学科的繁荣和发展,向专业化、特色化和品牌化方向迈进。

2015年国内国际会议预告

2015-01-15/17
 2015年胃肠道癌症研讨会(GCS)
 会议地点: 美国
 联系方式: <http://gicasymp.org/>

2015-02-05/07
 欧洲癌症研究协会大会(EACR)
 会议地点: 德国
 联系方式: <http://www.eacr.org/radiationbiology2015/>

2015-03-12/15
 2015年第24届亚太肝病研究协会肝病大会(APASL)
 会议地点: 土耳其
 联系方式: <http://apasl.info/about>

2015-03-11/13
 2015年欧洲神经内分泌肿瘤学会第12届年度会议(ENETS)
 活动地点: 西班牙
 联系方式: <http://www.aihcc.com>

2015-03-18/21
 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/>

柏愚 副教授 副主任医师
中国人民解放军第二军医大学长海医院消化内科

陈光 教授
吉林大学第一医院消化器官外科

陈海龙 教授
大连医科大学附属第一医院院办

陈进宏 副主任医师
复旦大学附属华山医院外科

陈卫昌 教授
苏州大学附属第一医院消化内科

程树群 教授
中国人民解放军第二军医大学东方肝胆外科医院综合治疗三科

程英升 教授
上海交通大学附属第六人民医院放射科

戴菲 副主任医师
西安交通大学医学院第二附属医院

邓庆 副研究员
上海人类基因组研究中心功能基因组部

杜雅菊 教授
哈尔滨医科大学附属第二医院消化内科

高泽立 副教授
周浦医院消化科, 上海交大医学院九院周浦分院

郭永红 副主任医师
西安交通大学医学院第二附属医院感染科

英卫东 教授
安徽省立院肝脏外科

江建新 副主任医师
贵阳医学院附属医院肝胆外科

姜相君 主任医师
青岛市市立医院消化科

姜又红 教授
中国医科大学附属第一医院

靳雁 副主任护师
中国人民解放军第四军医大学西京医院消化一科

李勇 教授
上海中医药大学附属市中医医院消化科

李瑜元 教授
广州市第一人民医院内科

梁国刚 教授
大连医科大学附属第一医院

王学美 研究员
北京大学第一医院中西医结合研究室

王铮 副研究员
西安交通大学医学院第一附属医院肝胆病医院肝胆外科

吴建兵 教授
南昌大学第二附属医院肿瘤科

杨江华 副教授
皖南医学院弋矶山医院感染科

张力为 主任医师
新疆医科大学第一附属医院胸外科

张明辉 副主任医师
河北医科大学第一医院肝病中心(传染病)

张宗明 教授
清华大学第一附属医院消化医学中心

赵铁建 教授
广西中医药大学基础医学院生理学教研室

郑鹏远 教授
郑州大学第二附属医院消化科

庄林 主任医师
昆明市第三人民医院肝病科

《中文核心期刊要目总览》入编通知

尊敬的主编先生/女士:

我们谨此郑重通知:依据文献计量学的原理和方法,经研究人员对相关文献的检索、统计和分析,以及学科专家评审,贵刊《世界华人消化杂志》入编《中文核心期刊要目总览》2011年版(即第六版)之临床医学/特种医学类的核心期刊。该书由北京大学出版社出版。书中按《中国图书馆分类法》的学科体系,列出了73个学科的核心期刊表,并逐一对核心期刊进行了著录。著录项目包括:题名、并列题名、主办单位、创刊时间、出版周期、学科分类号、ISSN号、CN号、邮发代号、编辑部地址、邮政编码、电话、网址、电子邮箱、内容简介等。

评选核心期刊的工作,是运用科学方法对各种刊物在一定时期内所刊载论文的学术水平和学术影响力进行综合评价的一种科研活动,研究工作量浩大。北京地区十几所高校图书馆、中国科学院国家科学图书馆、中国社会科学院文献信息中心、中国人民大学书报资料中心、中国学术期刊(光盘版)电子杂志社、中国科学技术信息研究所、北京万方数据股份有限公司、国家图书馆等相关单位的百余名专家和期刊工作者参加了研究。

课题组对核心期刊的评价理论、评价方法等问题进行了深入研究,进一步改进了核心期刊评价方法,使之更趋科学合理,力求使评价结果符合客观实际。对于核心期刊的评价仍采用定量评价和定性评审相结合的方法。定量评价指标体系采用了被引量、被摘量、被引量、他引量、被摘率、影响因子、被国内外重要检索工具收录、基金论文比、Web下载量等9个评价指标,选作评价指标统计源的数据库及文摘刊物达到60余种,统计到的文献数量共计221177余万篇次,涉及期刊14400余种。参加核心期刊评审的学科专家达8200多位。经过定量筛选和专家定性评审,从我国正在出版的中文期刊中评选出1982种核心期刊。

需要特别指出的是,该研究成果只是一种参考工具书,主要是为图书情报界、出版界等需要对期刊进行评价的用户提供参考,例如为各图书情报部门的中文期刊采购和读者导读服务提供参考帮助等,不应作为评价标准。谨此说明。

顺颂
撰安

《中文核心期刊要目总览》2011年版编委会
代章:

2012年1月





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



ISSN 1009-3079

