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

世界华人消化杂志®

WORLD CHINESE JOURNAL OF DIGESTOLOGY

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2015 年 1 月 28 日　第 23 卷　第 3 期　(Volume 23 Number 3)

3/2015

《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.

ISSN 1009-3079
03>
9 771009 307056

世界华人消化杂志
www.wjgnet.com
二零一五年一月二十八日
第二十三卷
第三期

世界华人消化杂志®

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411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76位、北京市62位、江苏省28位、广东省25位、辽宁省21位、陕西省19位、黑龙江省16位、山东省13位、湖北省12位、吉林省12位、天津市12位、浙江省11位、福建省10位、湖南省9位、四川省9位、广西壮族自治区8位、贵州省8位、新疆维吾尔自治区8位、河北省7位、江西省7位、安徽省6位、云南省6位、重庆市5位、甘肃省2位、海南省2位、河南省2位、山西省2位、内蒙古自治区1位、香港特别行政区1位及美国1位．

总顾问

陈可冀教授
黄志强教授
纪小龙教授
王苑本教授
杨春波教授
杨思凤教授

名誉主编

潘伯荣教授

主编

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

编委

消化内科学

白爱平副教授
白岚教授
柏愚副教授
蔡全才副教授
陈国忠主任医师
陈洪副教授
陈其奎教授
陈卫昌教授
陈卫刚教授
陈贻胜教授
程斌教授
迟宝荣教授
迟雁副教授
崔立红教授
戴菲副主任医师
丁士刚教授
董蕾教授
杜雅菊主任医师
杜奕奇副教授
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
田字彬教授
庹必光教授
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
郅敏副教授
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
陈凛教授
陈龙奇主任医师
陈汝福教授
程树群副教授
仇毓东教授
崔清波副教授
崔云甫教授
戴朝六教授
戴冬秋教授
单云峰主任医师
丁义涛教授
杜顺达副教授
傅红副教授
傅晓辉副教授
高毅主任医师
葛海燕教授
龚建平主任医师
顾国利副主任医师
顾晋教授
顾岩教授
韩天权教授
郝纯毅主任医师
何向辉教授
胡安斌教授
黄成副主任医师
荚卫东教授
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
李汎教授
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
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

世界华人消化杂志®

编辑委员会

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
徐泱副主任医师
许剑民教授
薛东波教授
杨柏霖副主任医师
杨家和主任医师
殷正丰教授
于则利教授
禹正杨副教授
喻春钊教授
袁周副主任医师
张进祥副教授
张俊副研究员
张力为副教授
赵青川主任医师
郑建勇副教授
智绪亭教授
周伟平教授
周翔宇副主任医师
周志祥教授
朱建伟教授
邹小明教授

消化感染病学

白浪副教授
陈国凤主任医师
陈红松研究员
陈建杰教授
陈茂伟教授
丁惠国教授
范学工教授
高润平教授
高泽立副教授
管世鹤教授
郭永红副主任医师
胡国信主任医师
靳雪源主任医师
兰英华副教授
林潮双副教授
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
马赟副教授
南极星教授
牛英才研究员
司富春教授
斯拉甫•艾白教授
谭周进教授
唐旭东主任医师
王富春教授
王来友副教授
王笑民主任医师
吴焕淦教授
徐庆教授
许玲教授
袁红霞研究员

消化肿瘤学

曹秀峰教授
曹志成院士
陈锦飞主任医师
崔杰峰副研究员
代智副研究员
侯风刚副教授
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
杨秋蒙副主任医师
伊力亚尔•夏合丁教授
袁媛教授
张凤春教授
张倜主任医师
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
阴赪宏研究员
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
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

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

● 目　次 ●　2015 年 1 月 28 日　第 23 卷　第 3 期　(总第479期)

基础研究

363 结肠癌干细胞的肿瘤形成特征及其临床价值

邓超, 陈豪, 金黑鹰, 王水明

临床研究

373 胃癌患者IL-11和Survivin高表达的临床病理学意义及其在癌进展和生存预后中的作用

张楠, 李一鑫, 陶林, 杨兰, 赵瑾, 张文杰

文献综述

381 Notch信号通路在胃癌中的研究进展

张映城, 李勇进, 施俊, 秦志丰, 魏品康, 颜兵

388 肝硬化自发性细菌性腹膜炎的诊断及治疗进展

张兴光, 冯志杰

396 非编码RNA与肝细胞肝癌发生发展的研究进展

连娇燕, 庹必光

404 Cajal间质细胞与胆道系统疾病的研究进展

黄振鹏, 杨艳, 杨斌, 余保平

研究快报

409 原花青素对肠缺血再灌注大鼠平滑肌运动功能的保护作用

罗兰, 宋强, 李禹呈, 杨拯, 陈勇, 唐丽娟, 李欣芮, 杨悦璠, 杨森, 严洁, 黄倩

415 半相合基因DCs-CTL对小鼠黑色素瘤的抑制作用及GVHD反应

李冬斌, 司洪涛, 郑志刚, 茹丽娜, 许香梅, 徐晓云, 蔡建辉

临床经验

421 心理干预或教育对胃镜检查患者血压、脉搏变化值、SAS评分及检查时间和呼吸抑制情况的影响

张雪丽, 谭莉, 孟凡文, 董慈, 霍晓辉, 牛巍巍, 纪素花

426 CT强化率、灌注参数与胃癌病灶中HER2表达的关系

刘洋, 高剑波, 岳松伟, 刘甲, 高献争, 郑琰, 张燕丽

432 微创根治手术对进展期胃癌患者的近期和远期效果的影响

沈海龙, 狄长安, 朱江

438 肿瘤深部热化疗对复发转移胃癌生存期的影响及其预测因素

张志影, 徐海燕, 陈彬, 杨懿瑾, 张玲, 王蒙, 徐迎春, 张凤春

445 热疗联合替吉奥治疗老年晚期胃癌的临床疗效

李娜, 李勇, 巩平, 李晶, 王于理

451 血清HBsAg浓度对慢性乙型肝炎患者抗病毒药物治疗效果的预测作用

朱喜增, 翟玉峰

456 瞬时弹性成像技术对乙型肝炎肝硬化食管静脉曲张反复出血的预测价值
孙树申, 向慧玲, 刘芳, 王茂军, 侯运萌, 李岩, 梁静, 唐飞, 韩涛
462 PLC患者行经肝动脉化疗栓塞术治疗后12导联心电图检查结果
林雪峰, 庄桂凤
466 无肝素抗凝治疗在重症胰腺炎患者血液净化过程中的临床效果
李汝芬, 徐立萍, 赵文文
470 伽玛刀联合HIFU治疗局部晚期胰腺癌的疗效
王磊, 李灵招, 单国用, 刘兴安, 杨文魁, 张松, 吴晓东
476 奥美拉唑预防尿毒症血液透析患者上消化道出血的临床效果
王玲, 高东
479 奥美拉唑与法莫替丁治疗高能量多发骨折患者应激性消化系出血的临床疗效
王卫东, 郭宝明
483 剖宫产术中不同部位注射欣母沛消化系不良反应的比较及护理
程锡华, 陈晚先, 曾维
486 结直肠息肉切除术后迟发性出血的危险因素
谢华平, 侯伟, 赵秋
491 ESD联合套扎术治疗胃肠道GIST的临床效果
李光艳, 薛明辉
495 MCM7和CDX2蛋白在Ⅱ期结直肠癌组织中的表达及意义
张新星, 于瑞莲, 代小松, 谢沁
502 晚期结直肠癌患者一线FOLFOX化疗引起的骨髓抑制与预后的关系
陈杨, 王艳荣, 石燕, 韩全利, 陈丽, 吴志勇, 王浩, 戴广海
510 大肠癌、大肠腺瘤组织中Caspase3、P53及Ki-67表达的变化
毕大明, 董艳玲, 吴金朋, 王雪宁, 胡二斌, 郑建国, 刘娜娜
515 择期手术术前禁食时间随机对照试验的Meta分析
李茜茜, 李永杰, 刘永红, 刘晓晔
521 针对肛肠手术患者的焦虑情绪采用心理干预护理的效果及满意度调查
张敏, 王丽娜
525 胃幽门螺杆菌采用不同方法检测结果比较
汪浩, 邹文静

病例报告

530 妊娠合并胃癌1例
邓子清, 舒文斌, 杨小峰, 曹家庆

附　　录

Ⅰ-Ⅴ 《世界华人消化杂志》投稿须知
Ⅰ 2015年国内国际会议预告

志　　谢	I　志谢世界华人消化杂志编委
消　　息	372　《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 387　《世界华人消化杂志》参考文献要求 414　《世界华人消化杂志》被评为中国精品科技期刊 444　《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费 450　《世界华人消化杂志》外文字符标准 469　《世界华人消化杂志》栏目设置 482　《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标 501　《世界华人消化杂志》出版流程 520　《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, 庹必光, 教授, 主任医师, 硕士生导师, 563003, 贵州省遵义市大连路149号, 遵义医学院附属医院消化内科, 贵州省消化疾病研究所
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 郭鹏; 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

世界華人消化雜志

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 2015-01-28
原刊名 新消化病学杂志

期刊名称
世界华人消化杂志

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

主编
程英升, 教授, 200233, 上海市, 上海交通大学附属第六人民医院放射科
党双锁, 教授, 710004, 陕西省西安市, 西安交通大学医学院第二附属医院感染科
江学良, 教授, 250031, 山东省济南市, 中国人民解放军济南军区总医院消化科
刘连新, 教授, 150001, 黑龙江省哈尔滨市, 哈尔滨医科大学第一临床医学院普外科
刘占举, 教授, 200072, 上海市, 同济大学附属第十人民医院消化内科
吕宾, 教授, 310006, 浙江省杭州市, 浙江中医药大学附属医院(浙江省中医院)消化科
马大烈, 教授, 200433, 上海市, 中国人民解放军第二军医大学附属长海医院病理科
王俊平, 教授, 030001, 山西省太原市, 山西省人民医院消化科
王小众, 教授, 350001, 福建省福州市, 福建医科大学附属协和医院消化内科
姚登福, 教授, 226001, 江苏省南通市, 南通大学附属医院临床医学研究中心
张宗明, 教授, 100016, 北京市, 清华大学第一附属医院消化医学中心

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

World Chinese Journal of Digestology

January 2015 Contents in Brief Volume 23 Number 3

BASIC RESEARCH

363 Tumorigenic features of colon cancer stem cells
Deng C, Chen H, Jin HY, Wang SM

CLINICAL RESEARCH

373 Clinicopathological and prognostic significance of IL-11 and Survivin overexpression in gastric cancer
Zhang N, Li YX, Tao L, Yang L, Zhao J, Zhang WJ

REVIEW

381 Notch signaling pathway and gastric cancer
Zhang YC, Li YJ, Shi J, Qin ZF, Wei PK, Yan B

388 Diagnosis and treatment of spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic patients
Zhang XG, Feng ZJ

396 Role of non-coding RNAs in development and progression of hepatocellular carcinoma
Lian JY, Tuo BG

404 Interstitial cells of Cajal and biliary system diseases
Huang ZP, Yang Y, Yang B, Yu BP

RAPID COMMUNICATION

409 Protective effects of proanthocyanidins on intestinal smooth muscle contractility in rats with intestinal ischemia-reperfusion injury
Luo L, Song Q, Li YC, Yang Z, Chen Y, Tang LJ, Li XR, Yang YF, Yang S, Yan J, Huang Q

415 Adoptive transfer of haploidentical dentritic cell activated cytotoxic T lymphocytes inhibits melanoma growth but does not induce significant graft-versus-host reaction in tumor-bearing mice
Li DB, Si HT, Zheng ZG, Ru LN, Xu XM, Xu XY, Cai JH

CLINICAL PRACTICE

421 Effect of targeted health education in patients receiving painless gastroscopy
Zhang XL, Tan L, Meng FW, Dong C, Huo XH, Niu WW, Ji SH

426 Correlation between CT contrast enhancement ratio and CT perfusion parameters and expression of HER2 in gastric cancer
Liu Y, Gao JB, Yue SW, Liu J, Gao XZ, Zheng Y, Zhang YL

432 Short-term and long-term effects of laparoscopic-assisted radical surgery in patients with advanced gastric cancer
Shen HL, Di CA, Zhu J

438 Influence of deep hyperthermia combined with systemic chemotherapy on overall survival of recurrent gastric cancer patients: Predictors of response to treatment
Zhang ZY, Xu HY, Chen B, Yang YJ, Zhang L, Wang M, Xu YC, Zhang FC

445 Clinical effects of hyperthermia combined with S-1 chemotherapy in elderly patients with advanced gastric cancer
Li N, Li Y, Gong P, Li J, Wang YL

451 Serum HBsAg level predicts response to antiviral treatment in patients with chronic hepatitis B
Zhu XZ, Zhai YF

456 Predictive value of FibroScan for repeated hemorrhage from esophageal varices in patients with cirrhosis secondary to hepatitis B
Sun SS, Xiang HL, Liu F, Wang MJ, Hou YM, Li Y, Liang J, Tang F, Han T

462 Electrocardiogram changes after transcatheter arterial chemoembolization therapy in patients with primary liver cancer
Lin XF, Zhuang GF

466 Clinical effects of heparin free anticoagulation therapy in blood purification in patients with severe acute pancreatitis
Li RF, Xu LP, Zhao WW

470 Gamma knife combined with high-intensity focused ultrasound for treatment of locally advanced pancreatic carcinoma
Wang L, Li LZ, Shan GY, Liu XA, Yang WK, Zhang S, Wu XD

476 Clinical effects of omeprazole in prevention of gastrointestinal bleeding in patients on dialysis
Wang L, Gao D

479 Clinical effects of omeprazole *vs* famotidine for treatment of stress-induced gastrointestinal bleeding in patients with high energy multiple fractures
Wang WD, Guo BM

483 Hemabate injection at different sites in cesarean section: Gastrointestinal adverse reactions and nursing measures
Cheng XH, Chen WX, Zeng W

486 Risk factors for delayed postpolypectomy bleeding
Xie HP, Hou W, Zhao Q

491 Clinical effects of endoscopic submucosal dissection combined with variceal ligation in treatment of patients with gastrointestinal stromal tumors
Li GY, Xue MH

495 Prognostic significance of expression of MCM7 and CDX2 in stage Ⅱ colorectal cancer
Zhang XX, Yu RL, Dai XS, Xie Q

502 Relationship between chemotherapy induced hematological toxicity and prognosis in advanced colorectal cancer patients undergoing first-line FOLFOX chemotherapy
Chen Y, Wang YR, Shi Y, Han QL, Chen L, Wu ZY, Wang H, Dai GH

510 Expression of Caspase3, P53 and Ki-67 in colon cancer and colon adenoma
Bi DM, Dong YL, Wu JP, Wang XN, Hu EB, Zheng JG, Liu NN

515 A Meta-analysis of preoperative fasting times in elective surgical patients
Li XX, Li YJ, Liu YH, Liu XY

521 Psychological intervention for care of anxiety in patients undergoing anorectic surgery
Zhang M, Wang LN

525 Comparison of different methods for detecting *Helicobacter pylori*
Wang H, Zou WJ

CASE REPORT

530 Gastric cancer associated with pregnancy: A case report
Deng ZQ, Shu WB, Yang XF, Cao JQ

APPENDIX	Ⅰ-Ⅴ Instructions to authors of *World Chinese Journal of Digestology* Ⅰ Meeting events calendar in 2015
ACKNOWLEDGMENT	Ⅰ Acknowledgments to reviewers of *World Chinese Journal of Digestology*
COVER	Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Bi-Guang Tuo, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Affiliated Hospital of Zunyi Medical College, Digestive Disease Institute of Guizhou Province, 149 Dalian Road, Zunyi 563003, Guizhou Province, China
RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE	Assistant Editor: *Xiang Li* Review Editor: *Zhen-Zhen Du, Jin-Li Yan* Electronic Page Editor: *Zhen-Zhen Du* English Language Editor: *Tian-Qi Wang* Editor-in-Charge: *Yuan-Tao Wei* Proof Editor: *Peng Guo* Layout Editor: *Lian-Sheng Ma*

Indexed/Abstracted by Chemical Abstracts, EMBASE/Excerpta Medica and Abstract Journals.

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

Founded on January 15, 1993
Renamed on January 25, 1998
Publication date January 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, Shang hai 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: wcjd@wjgnet.com
http://www.wjgnet.com

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

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

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

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

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

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

世界华人消化杂志 2015年1月28日; 23(3): 363-372
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

基础研究 BASIC RESEARCH

结肠癌干细胞的肿瘤形成特征及其临床价值

邓 超, 陈 豪, 金黑鹰, 王水明

邓超, 陈豪, 南京中医药大学第一临床学院 江苏省南京市 210068
金黑鹰, 王水明, 南京中医药大学第三附属医院 南京市中医院肛肠科六病区 全国肛肠医疗中心 江苏省中西医结合结直肠癌诊疗中心 江苏省南京市 210001
邓超, 主要从事中西医结合肛肠病学的研究.
国家自然科学基金资助项目, Nos. 30973837, 81273944
作者贡献分布: 本文由邓超撰写完成; 金黑鹰审校; 陈豪与王水明实验设计及收集整理资料.
通讯作者: 金黑鹰, 主任医师, 博士生导师, 210001, 江苏省南京市秦淮区金陵路1号, 南京中医药大学第三附属医院, 南京市中医院肛肠科六病区, 全国肛肠医疗中心, 江苏省中西医结合结直肠癌诊疗中心. jinheiying@hotmail.com
电话: 025-52276200
收稿日期: 2014-11-25 修回日期: 2014-12-14
接受日期: 2014-12-18 在线出版日期: 2015-01-28

Tumorigenic features of colon cancer stem cells

Chao Deng, Hao Chen, Hei-Ying Jin, Shui-Ming Wang

Chao Deng, Hao Chen, the First Clinical College of Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210068, Jiangsu Province, China
Hei-Ying Jin, Shui-Ming Wang, the 3rd Affiliated Hospital of Nanjing University of Traditional Chinese Medicine; Sixth Ward, Department of Anorectal Medicine, Nanjing Hospital of Traditional Chinese Medicine; National Center of Colorectal Surgery; Colorectal Cancer Treatment Center of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Nanjing 210001, Jiangsu Province, China
Supported by: National Natural Science Foundation of China, Nos. 30973837 and 81273944
Correspondence to: Hei-Ying Jin, Chief Physician, the 3rd Affiliated Hospital of Nanjing University of Traditional Chinese Medicine; Sixth Ward, Department of Anorectal Medicine, Nanjing Hospital of Traditional Chinese Medicine; National Center of Colorectal Surgery; Colorectal Cancer Treatment Center of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, 1 Jinling Road, Qinhuai District, Nanjing 210001, Jiangsu Province, China. jinheiying@hotmail.com
Received: 2014-11-25 Revised: 2014-12-14
Accepted: 2014-12-18 Published online: 2015-01-28

Abstract

AIM: To explore the tumorigenic features of colon cancer stem cells and to analyze their clinical significance.

METHODS: HT-29 colon cancer cells were cultured in serum free medium, and the expression of CD133 and CD44 was detected by flow cytometry. The inhibitory effect of 5-flurouracil (5-Fu) on HT-29 cells and HT-29 cancer stem cells was assessed, and the tumorigenic features of HT-29 cancer stem cells were studied using a mouse model.

RESULTS: Hoechest33342 staining showed that less intense nuclear staining was observed in HT-29 cancer stem cells compared with HT-29 cancer cells. The positive expression rates of CD133 and CD44 were 44.6% and 0.6% in HT-29 cells, and 92.6% and 97.8% in HT-29 cancer stem cells, respectively. HT-29 cancer stem cells were resistant to 5-Fu and the half maximal (50%) inhibitory concentration (IC) of 5-Fu was 13.087 μg/mL, significantly higher than that for HT-29 cells (1.394 μg/mL). In mouse models, the growth rate of HT-29 cancer stem cells was slower than that of HT-29 cells, but the growth rate of HT-29 cancer stem cells in lymph nodes was more quickly than that under the skin.

CONCLUSION: There is a small proportion of cancer stem cells among HT-29 colon cancer cell line. Colon cancer stem cell can be isolated by culture in serum-free medium, and the stem cells show 5-Fu resistance. Colon cancer stem cells can progress to mature cancer cells in a proper microenvironment, which implies that changing the microenvironments of cancer stem cells can prevent the cancer stem cells from progressing to mature cancer cells.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Colon cancer stem cells; Isolation; Tumor formation; Clinical significance

Deng C, Chen H, Jin HY, Wang SM. Tumorigenic features of colon cancer stem cells. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(3): 363-372 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/363.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i3.363

摘要

目的: 研究结肠癌干细胞的肿瘤形成价值及

■背景资料
传统观念认为肿瘤细胞是由体细胞突变而形成的, 突变使其可以获得无限制生长的能力, 但并不是所有的肿瘤细胞都可以无限制生长. 研究表明, 部分肿瘤细胞的生长、转移和复发的特点与干细胞十分类似, 因此有学者提出了肿瘤干细胞(cancer stem cell, CSC)理论, 目前已在白血病、乳腺癌、恶性黑素瘤、肠癌、肝癌等多种肿瘤中证实CSC的存在. CSC学说认为肿瘤组织内有一小群细胞与干细胞具有类似的广泛增殖、自我更新以及分化潜能等特性, 并且能表达与某些正常干细胞相同的标记蛋白. CSC理论让人们重新认识了肿瘤的起源和特性, 并且对肿瘤的临床治疗提供了新思路和新方向.

■同行评议者
卢宁, 副主任医师, 中国人民解放军兰州军区乌鲁木齐总医院肿瘤科

■研发前沿
探索肿瘤干细胞从肿瘤组织分离及体外培养扩增建系的方法, 建立合理的体外模型也是需要解决的问题.

其可能的临床价值.

方法: 对结肠癌干细胞进行无血清培养, 以流式细胞仪检测CD133和CD44表达, 以5-氟尿嘧啶(5-flurouracil, 5-Fu)处理结肠癌干细胞并观察其增殖抑制, 对结肠癌干细胞进行动物实验以确定其成瘤特征.

结果: Hoechest33342染色后, HT-29干细胞相对于HT-29细胞有明显的核拒染现象; 流式细胞仪发现HT-29细胞CD133阳性表达比率为44.6%, CD44阳性表达比率为0.6%; 而经过培养提纯后的HT-29干细胞CD133阳性表达比率为92.6%, CD44阳性表达比率为97.8%, CD133与CD44阳性表达比率显著提高; HT-29干细胞相对于HT-29细胞对5-Fu有明显的耐药作用, HT-29细胞IC_{50}值为1.394 μg/mL, HT-29干细胞的IC_{50}值为13.087 μg/mL, IC_{50}值有明显的增高在恢复血清培养后, 体外增殖活性明显增强; HT-29干细胞体内生长速度比HT-29细胞体内生长速度显著要缓慢, HT-29细胞的肿瘤体积是HT-29干细胞肿瘤体积的两倍多; HT-29干细胞在小鼠富血管区(腋下和腹股沟淋巴结)的生长速率比皮下生长速率有明显的提高, 但与HT-29细胞的生长速率还有明显差距.

结论: 在结肠癌细胞株存在结肠癌干细胞, 通过无血清培养能分离出具有干细胞特征的结肠癌干细胞株, 结肠癌干细胞对5-Fu具有耐药性, 在适当微环境下其能快速生长, 转化为成熟的结肠癌细胞, 提示了改变结肠癌干细胞微环境可能是防止肿瘤复发的一个途径.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 结肠癌干细胞; 分离; 成瘤特征; 临床意义

核心提示: 通过对结肠癌干细胞进行无血清培养, 以流式细胞仪检测CD133以及CD44的表达, 以5-氟尿嘧啶(5-flurouracil)进行处理结肠癌干细胞并观察其增殖抑制, 对结肠癌干细胞进行动物实验以确定其成瘤特征. 通过鉴定肿瘤干细胞, 寻找到调节肿瘤干细胞生物行为的因子, 将会给临床肿瘤的治疗起到巨大的推动作用.

邓超, 陈豪, 金黑鹰, 王水明. 结肠癌干细胞的肿瘤形成特征及其临床价值. 世界华人消化杂志 2015; 23(3): 363-372 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/363.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i3.363

0 引言

肿瘤干细胞在实体肿瘤发生中发挥重要作用, 肿瘤干细胞指肿瘤细胞中存在的一小群具有自我更新、无限增殖能力和多向分化潜能的肿瘤细胞, 在肿瘤形成的起始细胞并维持肿瘤的生长发挥重要作用, 而且近年来研究[1]发现肿瘤干细胞可能是肿瘤转移、复发的根本原因. 以往认为肿瘤干细胞只存在于血液系统和淋巴系统肿瘤中, 目前已确定在所有的实体肿瘤中, 肿瘤干细胞也发挥重要作用[2].

人体结肠的隐窝中存在的一些细胞, 这些细胞具有自我更新、分化功能, 为结肠干细胞, 这些细胞在一系列基因的调解下在结肠自我更新、修复中发挥重要作用, 维持结肠的动态平衡. 当结肠干细胞受到外来的打击发生了第一次突变, 这样这些干细胞可以长期的存在, 随着时间的延长, 致癌基因突变进一步累积, 使干细胞发生转化, 出现了不对称分裂的干细胞, 进而产生了结肠癌干细胞. 结肠癌干细胞(colon cancer stem cell)指具有像结肠干细胞一样自我分化和自我更新的特点, 但是结肠癌干细胞具有促使肿瘤发生、异常分化的作用, 尽管结肠癌干细胞只占结肠癌的一小部分, 但是在结直肠癌发生、复发和转移中发挥重要的作用[3,4]. 目前主要根据干细胞表明的分子标记来检测和分离结肠癌干细胞, 最常用的分子标记有CD133和CD44, 其次还有CD24、上皮特异性抗原(epithelial-specific antigen, ESA)、CD166、CD29和Lgr等[2,5,6]. 一些信号通路Wnt/β-catenin、Notch、转化生长因子-β(transforming growth factor-β, TGF-β)等在维持结肠癌干细胞的生长和功能发挥了重要作用[7-9]. 由于结肠癌干细胞在结直肠癌发生、发展、复发和转移中发挥重要作用, 而且对化疗耐药有重要的关系, 因此研究认为可能是结直肠癌预防和治疗的一个重要靶点[10].

但是在临床实践中, 结肠癌干细胞存在于哪里? 既然干细胞是结肠癌发生的最早期阶段, 那么其应该不具备侵袭性, 也就是不具备远处转移能力, 由此推测结肠癌干细胞只能存在于原发肿瘤部位、而与远处转移没有关系. 但是近年来的研究却认为, 结肠癌干细胞与结肠癌复发和转移具有重要的意义[11-13]. 如果说结肠癌干细胞与结直肠癌的复发、转移有关

的话, 那么其在结直肠癌发生的“腺瘤-癌”途径中就不是处于腺瘤的早期阶段, 而是在腺瘤到癌发生的一个中间阶段, 由此又可以推出一个矛盾的结论, 腺瘤-癌途径存在一个中间阶段[14,15].

尽管目前对结肠癌干细胞的研究处于广受追捧的阶段, 认为是结肠癌治疗的新靶点, 但是对于结肠癌干细胞的了解仍然处于起步阶段. 本研究拟对结肠癌干细胞进行分离、对其生物学特性和成瘤特征进行研究, 以期进一步了解其生物学特征, 为进一步临床研究提供了基础.

1 材料和方法

1.1 材料 HT-29细胞购自美国Atcc公司、RPMI-1640培养基、无血清DMEM/F12培养基、表皮生长因子(epidermal growth factor, EGF)、碱性成纤维细胞生长因子(basic fibroblast growth factor, bGFG)、胰岛素购自Sigma、牛血清白蛋白(bovine serum albumin, BSA)、白细胞抗原(B27)、胎牛血清(fetal bovine serum, FBS)购自Gibco公司、anti-CD44-APC抗体、anti-CD133-APC抗体、FCR-block抗体(Santa Cruz公司); 酶联仪(Thermo, 产地: 美国)、流式细胞仪(BD公司, 美国)、荧光倒置显微镜(Olympus, 产地: 日本)、细胞培养瓶(康宁, 产地: 美国)、孔悬浮培养板(广州洁特).

1.2 方法

1.2.1 HT-29干细胞的培养: 人结肠癌细胞株HT-29培养于含10%FBS的RPMI-1640培养基中, 细胞生长至90%汇合度时, 0.125%EDTA-胰酶消化、洗涤与收集细胞, 离心去上清后用无血清DMEM/F12培养基(含20 ng/mL EGF, 10 ng/mL bGFG, 5 μg/mL Insulin, 0.4%BSA, 2%B27)重悬细胞计数, 以1×10^4个/mL的浓度接种于6孔悬浮培养板中, 在37 ℃, 50 mL/L CO_2条件下培养, 经3-7 d培养后可见球体细胞生长, 37 ℃沉淀30 min去除上清(含少量单个细胞及细胞碎片), 加入无血清DMEM/F12培养基扩大培养. 离心球体细胞, 消化, 传代培养, 几代提纯后收集细胞进行药物敏感性、增殖实验、流式表型及Hoechest33342染色鉴定.

1.2.2 HT-29干细胞的特性与鉴定: (1)Hoechest33342染色: HT-29细胞和HT-29干细胞分别用含EDTA的胰酶消化打散至单个细胞, 迅速分别加入RPMI-1640及DMEM/F12培养基; 培养基洗涤2次后, 分别用培养基重悬细胞悬液, 混匀, 取2×10^5加入2 mL细胞培养皿中, 37 ℃培养箱放置2-3 h, 使其贴壁; 用超纯水按1∶500比例稀释1 mg/mL的Hochest染色至终浓度2 μg/mL; 细胞培养皿中的贴壁细胞经PBS洗涤后, 加入Hoechst3342染液500 μL, 10 min后, PBS清洗3次, 荧光显微镜拍照; (2)流式细胞分析: 先将HT-29细胞和HT-29干细胞分别用含EDTA的胰酶消化打散至单个细胞, 迅速加DMEM/F12培养基稀释, 混匀; 1500 r/min离心5 min后, 弃上清液, 加PBS洗涤2次; 分别用PBS重悬细胞悬液300 μL, 混匀; 将两种细胞悬液分别均匀分成3份, 每个100 μL; 一份空白对照, 一份加10 μL的anti-CD44-APC抗体, 混匀后4 ℃避光15 min, 另一份加10 μL的Fcr Block, 混匀, 44 ℃放置15 min后, 再加anti-CD133-APC抗体10 μL, 混匀, 4 ℃放置20 min(以上都要避光操作), PBS洗涤; PBS重悬至400 μL, 混匀后, 上流式细胞仪分别检测HT-29及HT-29细胞干细胞表面CD44、CD133的阳性表达率; (3)药物敏感性测定: 将HT-29细胞和HT-29干细胞均以5000个/孔的浓度铺入96孔细胞培养板中. 待细胞贴壁后加入不同浓度的5-氟尿嘧啶(5-flurouracil, 5-Fu)作用72 h后(每个浓度设3个复孔), 加入20 mL MTT溶液, 4 h后弃去96孔板中的培养基, 加入150 μL DMSO, 振荡, 570 nm波长测定*A*值, 分别计算出5-Fu对两种细胞的IC_{50}值; (4)增殖实验: HT-29细胞和HT-29干细胞分别用含EDTA的胰酶消化打散至单个细胞, 迅速加含10%血清的1640培养基终止消化; PBS洗涤2次后, 分别用PBS重悬细胞悬液, 混匀, 分别接种至六孔板, 培养96 h, 观察细胞生长情况, 显微镜拍照.

1.2.3 体内生长试验: 分别使用HT-29干细胞及HT-29细胞进行双侧肩胛下注射, 并对HT-29干细胞进行腹股沟和腋下淋巴结注射, 观察成瘤情况. 动物数量为20只. 注射干细胞后即开始观察动物身体情况. 当有动物出现死亡或者肿瘤直径超过20 mm后, 结束实验. 进行动物尸检, 观察动物身体各个部位的肿瘤生成情况, 并拍摄照片. 计算各个部位肿瘤的发生率. 按照以下公式分别计算出肿瘤体积及增长率: 肿瘤体积(mm^3) = $0.5\times a\times b^2$(a为肿瘤长径, b为肿瘤短径); 肿瘤增长率 = (测量时间点肿瘤大小-开始肿瘤大小)/开始肿瘤大小.

■相关报道

玛格利特公主癌症研究中心研究团队在小鼠体内复制了人类结肠癌模型以明确能否将干细胞作为临床治疗的特异性靶点. 首先, 研究人员证实了在其他肿瘤中与干细胞维持有关的基因*BMI-1*是结肠癌干细胞的重要调控因子, 他启动了周期性的自我更新、增殖及细胞存活; 其次, 研究者使用已知的小分子抑制剂成功阻断了*BMI-1*基因, 间接证实了该方法的可行性.

■创新盘点
本研究采用了无血清培养的方法分离干细胞，分离出HT-29结肠癌干细胞具有球形生长、Hoechst33342染色呈核拒染现象，而且使用结肠癌干细胞常使用的表面标志CD133和CD44进行流失细胞仪分析显示，CD133和CD44阳性表达分别达到92.6%和97.8%，提示为结肠癌干细胞. 在对HT-29细胞进行流式细胞仪检测时发现CD133阳性表达比率为44.6%，CD44阳性表达比率为0.6%，明显低于无血清培养后的结肠癌干细胞的阳性表达率. 本研究比较了HT-29细胞和HT-29结肠癌干细胞皮下成瘤特点，发现结肠癌干细胞肿瘤生长明显缓慢，不及HT-29细胞株的一半.

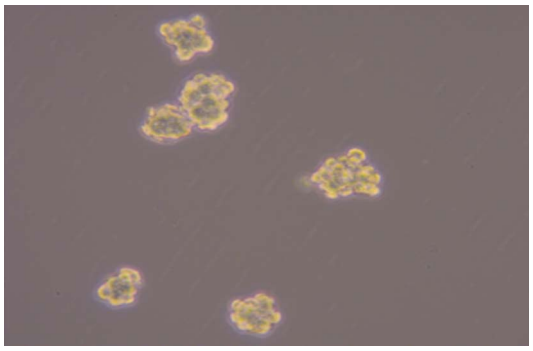


图 1 培养的HT-29球体细胞.

统计学处理 所有数据用SPSS18.0统计分析，计量资料mean±SD表示，独立样本t检验或方差分析进行检验，连续测量数据使用线性模型进行分析. $P<0.05$为差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 HT-29细胞与HT-29干细胞Hoechst33342染色 经无血清培养后，HT-29细胞呈梭形细胞，而HT-29干细胞呈球形生长；Hoechst33342染色后，HT-29干细胞相对于HT-29细胞有明显的核拒染现象(图1, 2).

2.2 流式细胞分析HT-29细胞和HT-29干细胞CD44和CD133表达 HT-29细胞CD133阳性表达比率为44.6%，CD44阳性表达比率为0.6%；而经过培养提纯后的HT-29干细胞CD133阳性表达比率为92.6%，CD44阳性表达比率为97.8%，CD133与CD44阳性表达比率显著提高($P<0.001$)(图3).

2.3 HT-29干细胞相对于HT-29细胞对5-Fu药物敏感性测定 HT-29干细胞相对于HT-29细胞对5-Fu有明显的耐药作用，HT-29细胞IC_{50}值为1.394 μg/mL，HT-29干细胞的IC_{50}值为13.087 μg/mL，IC_{50}值有明显的增高($P<0.001$)(图4).

2.4 HT-29细胞和HT-29干细胞增殖实验 HT-29干细胞相对于HT-29细胞，在恢复血清培养后，体外增殖活性明显增强. 进行连续测量数据比较，差异有统计学意义($P<0.001$)(图5).

2.5 HT-29细胞和HT-29干细胞体内生长试验 HT-29干细胞体内生长速度比HT-29细胞体内生长速度显著要缓慢，HT-29细胞的肿瘤体积是HT-29干细胞肿瘤体积的2倍多；由图6比较可以看出：HT-29干细胞在小鼠富血管区(腋下和腹股沟淋巴结)的生长速率比皮下(图6A)生长速率有明显的提高，但与HT-29细胞的生长速率还有明显差距. 进行连续测量数据比较，差异有统计学意义($P<0.001$).

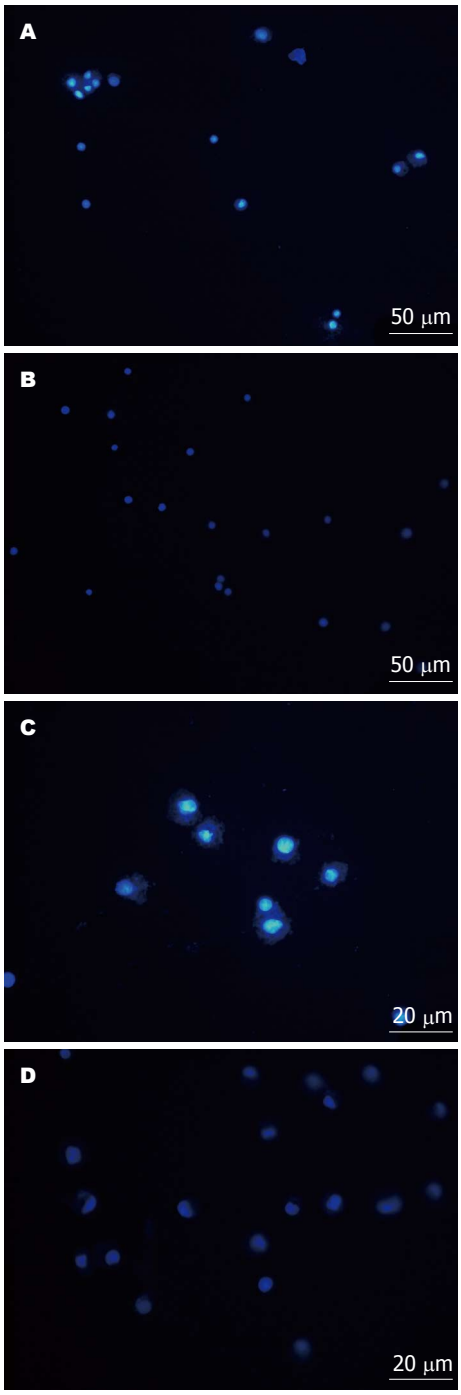


图 2 HT-29细胞与HT-29干细胞Hoechst33342染色情况. A: HT-29(×100); B: HT-29干细胞(×100); C: 放大后HT-29(×400); D: 放大后HT-29干细胞(×400).

3 讨论

结肠癌干细胞是结肠癌研究的热点课题之一，结肠癌干细胞与结肠癌的发生、发展、转移和复发有密切的关系，因此认为结肠癌干细胞是结肠癌治疗的重要靶点[16-18]. 尽管对结肠癌干细

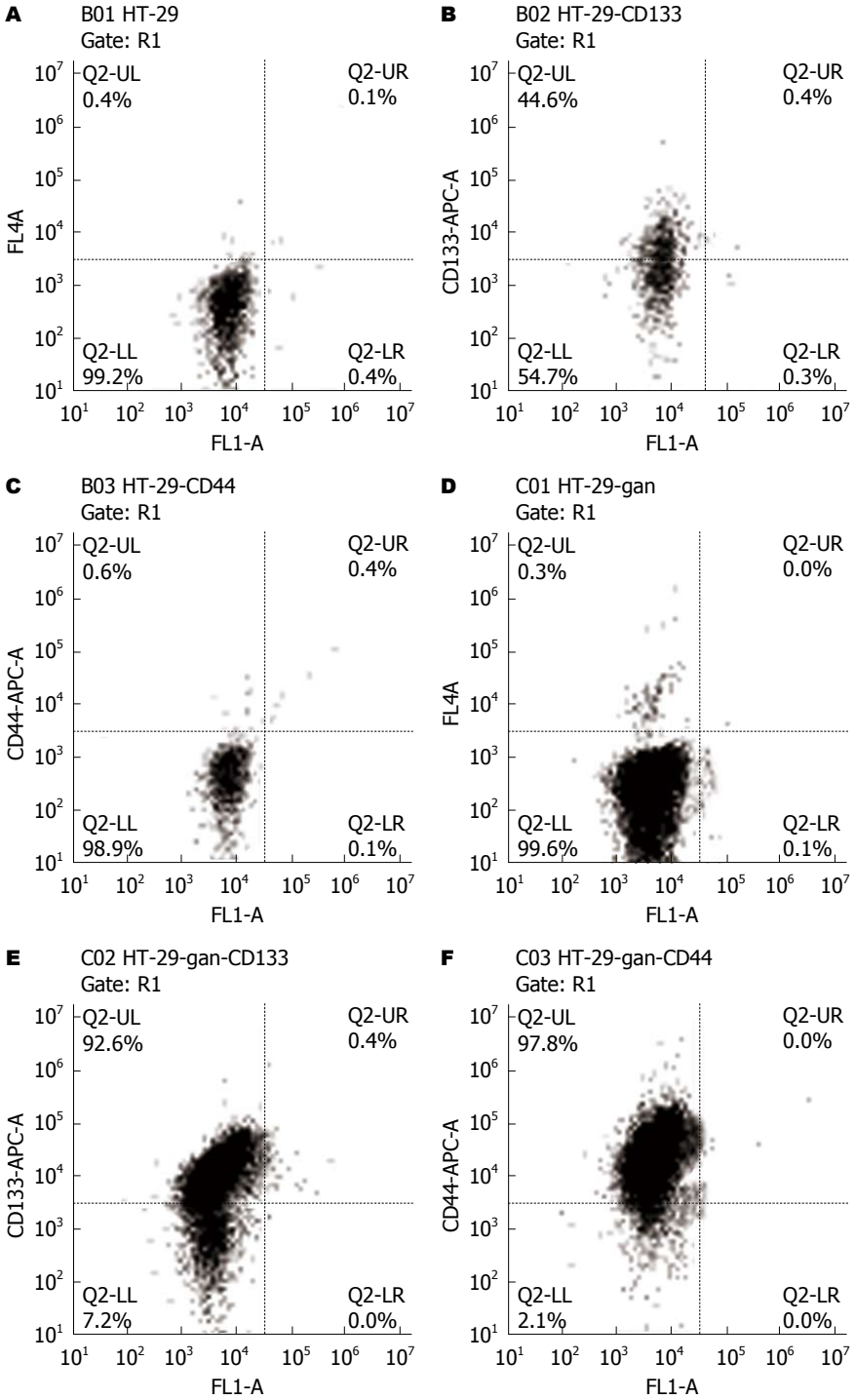


图 3 流式细胞分析HT-29细胞和HT-29干细胞CD44和CD133表达. A: HT-29细胞对照组; B: CD133阳性HT-29细胞比例; C: CD44阳性HT-29细胞比例; D: HT-29干细胞空白对照组; E: CD133阳性HT-29干细胞比例; F: CD44阳性HT-29干细胞比例. gan: 干细胞.

■应用要点

肿瘤干细胞假说提出了只有一小部分肿瘤细胞可以产生肿瘤并维持肿瘤生长及异质性, 与肿瘤的发生、转移以及复发有着直接的联系, 为癌症的临床治疗提供了全新的视角. 彻底有效地根除癌症需要消灭肿瘤干细胞又避免伤害正常的干细胞, 而在急性白血病以及一些实体瘤中的研究发现肿瘤干细胞对常规癌症治疗手段具有耐药性, 因此发展肿瘤干细胞的筛选鉴定方法, 进一步开发只针对肿瘤干细胞的药物以及肿瘤方法对于癌症的临床治疗具有重要的意义.

胞进行许多的研究, 但是结肠癌干细胞是如何发展成结肠癌? 如何在结肠癌复发和转移中发挥作用? 目前尚没有定论.

目前分离结肠癌干细胞的方法是使用无血清培养的方法和流式细胞仪分离方法[19,20], 无血清培养的方法基本的原理是结肠癌干细胞是可以自我分化和自我更新能力, 因此在无血清的情况下, 肿瘤细胞无法生长而结肠癌干细胞可以自我繁殖, 达到分离结肠癌干细胞的作用[21,22]. 本研究采用了无血清培养的方法分离干细胞, 分离出HT-29结肠癌干细胞具有球形生长、Hoechest33342染色呈核拒染现象, 而且使用结肠癌干细胞常使用的表面标志CD133和CD44进行流失细胞仪分析显示, CD133和

■同行评价
本文通过无血清培养的方法培养HT-29结肠癌干细胞, 以流式细胞仪检测CD133和CD44表达, 以5-氟尿嘧啶处理结肠癌干细胞并观察其增殖抑制, 对结肠癌干细胞进行动物实验以确定其成瘤特征. 初步阐明了结肠癌干细胞的生物学特点, 对临床有一定的指导意义.

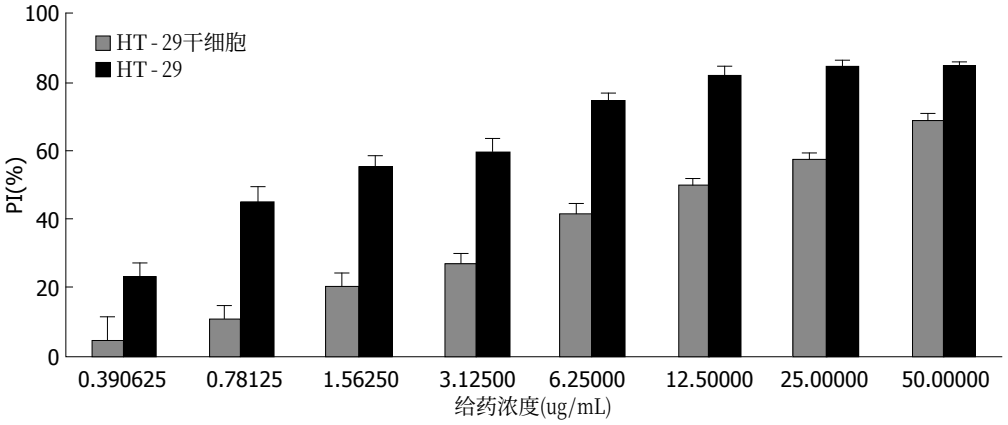


图 4 HT-29细胞和HT-29干细胞对5-Fu敏感性. 5-Fu: 5-氟尿嘧啶.

CD44阳性表达分别达到92.6%和97.8%, 提示为结肠癌干细胞. 在对HT-29细胞进行流式细胞仪检测时发现CD133阳性表达比率为44.6%, CD44阳性表达比率为0.6%, 明显低于无血清培养后的结肠癌干细胞的阳性表达率, 结果与Fan等[22]结果类似. 该结果提示在结肠癌细胞株中, 除存在大量的成熟结肠癌细胞以外, 可能也存在一些少量的结肠癌干细胞, 结肠癌细胞株中的这些结肠癌干细胞是怎么发育来的, 其能否转化为结肠癌细胞目前尚没有定论. 结肠癌细胞株中为什么存在结肠癌干细胞, 他是原来在分离时就存在的还是成熟的结肠癌可以“返祖”成为结肠癌干细胞, 尚需要进行进一步的分析和研究.

本研究中, 发现结肠癌干细胞对于5-Fu不敏感, 本研究中HT-29细胞IC_{50}值为1.394 μg/mL, HT-29干细胞的IC_{50}值为13.087 μg/mL, IC_{50}值有明显的增高, 提示在常规剂量下, 结肠癌干细胞对于化疗药呈耐药状态. 本结果与国内外一些研究成果类似[23,24], 因此, 近年来研究认为结肠癌干细胞存在是结肠癌对5-Fu耐药的一个重要指标, 特别对于结肠癌的远期复发和转移有重要的意义[25-27]. 但是结肠癌干细胞是一个不具有侵袭力的细胞株, 他是如何随原发肿瘤“转移”至其他部位的, 目前尚无定论. 结肠癌干细胞生长比较缓慢, 本研究比较了HT-29细胞和HT-29结肠癌干细胞皮下成瘤特点, 发现结肠癌干细胞肿瘤生长明显缓慢, 不及HT-29细胞株的一半. 但是当结肠癌干细胞肿瘤位于血供比较丰富的腋下和淋巴结局域时, 结肠癌干细胞增殖速度明显增加, 因此可以推论, 结肠癌干细胞在适当的组织微环境下, 特别是有足够的血供和营养供养的条件下, 其可能容易出现转化, 进而发展成为肿瘤. 为了验证正常营养供应对于结肠癌干细胞作用, 我们对结肠癌干细胞和结肠癌细胞同时进行血清培养, 发现结肠癌干细胞增殖速度也明显增加, 虽然低于结肠癌细胞株, 但是明显快于无血清培养结肠癌干细胞. 因此本研究提示, 对于结肠癌干细胞, 当没有适合生长、成瘤的微环境时, 其可以通过自身的自我复制维持生存, 成为一个结肠癌复发或转移的“种子”, 当有适合的微环境时, 特别是处于血液和营养供应丰富的环境时, 结肠癌干细胞可以逐渐发育成结肠癌细胞, 导致结肠癌的复发和转移[28-30]. 由于结肠癌干细胞首先要发育成成熟的结肠癌细胞, 然后才能表现出结肠癌的快速增长、侵袭和转移的特性, 因此可以理解结肠癌干细胞形成肿瘤慢于结肠癌细胞株的特性.

总之, 本研究发现, 在结肠癌细胞株存在结肠癌干细胞, 通过无血清培养能分离出具有干细胞特征的结肠癌干细胞株, 结肠癌干细胞对5-Fu具有耐药性, 在适当微环境下其能快速生长, 转化为成熟的结肠癌细胞, 提示改变结肠癌干细胞微环境可能是防止肿瘤复发一个途径.

4 参考文献

1 Buczacki S, Davies RJ, Winton DJ. Stem cells, quiescence and rectal carcinoma: an unexplored relationship and potential therapeutic target. *Br J Cancer* 2011; 105: 1253-1259 [PMID: 21934687 DOI: 10.1038/bjc.2011.362]

2 Kemper K, Grandela C, Medema JP. Molecular identification and targeting of colorectal cancer stem cells. *Oncotarget* 2010; 1: 387-395 [PMID: 21311095]

3 Zeki SS, Graham TA, Wright NA. Stem cells

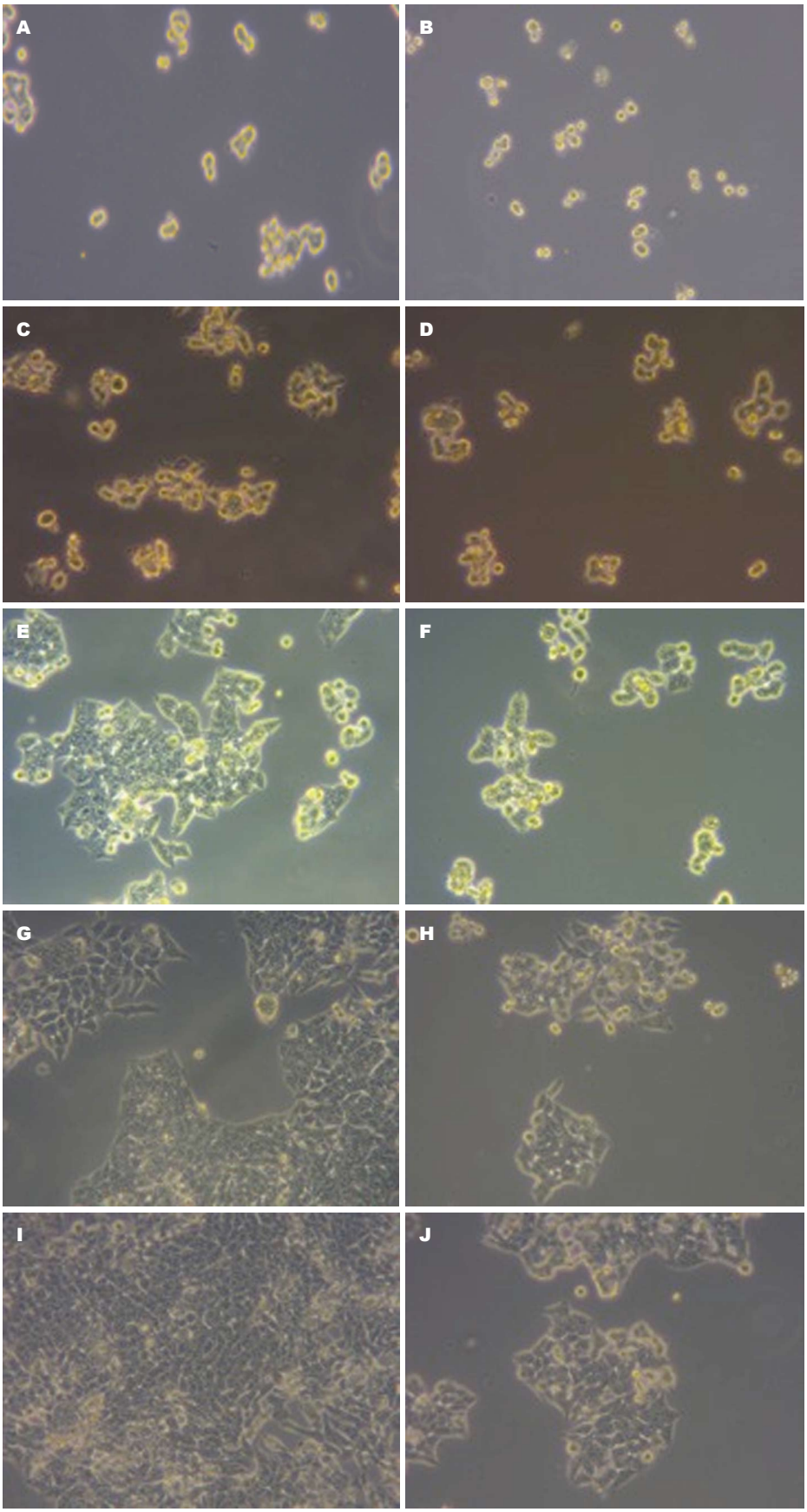


图 5 HT-29细胞和HT-29干细胞增殖情况(×100). A: 培养1 h HT-29干细胞; B: 培养1 h HT-29细胞; C: 培养24 h HT-29干细胞; D: 培养24 h HT-29细胞; E: 培养48 h HT-29干细胞; F: 培养48 h HT-29细胞; G: 培养72 h HT-29干细胞; H: 培养72 h HT-29细胞; I: 培养96 h HT-29干细胞; J: 培养96 h HT-29细胞.

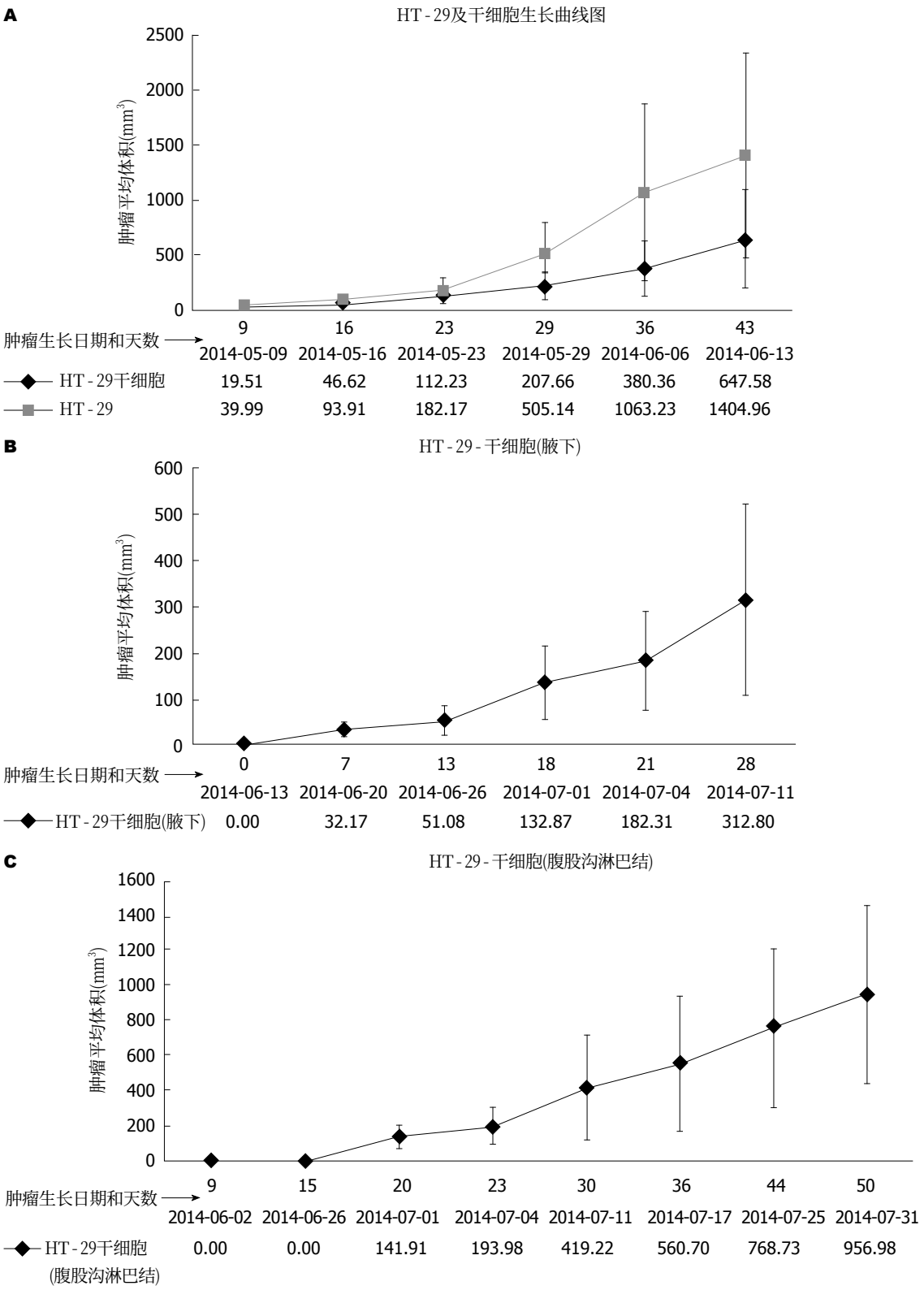


图 6 HT-29细胞和HT-29干细胞体内生长. A: 在裸鼠双侧肩胛下注射HT - 29细胞和HT - 29干细胞后的成瘤情况; B: 在裸鼠腋下淋巴结注射HT - 29干细胞后的成瘤情况; C: 在裸鼠腹股沟淋巴结注射HT - 29干细胞后的成瘤情况.

and their implications for colorectal cancer. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2011; 8: 90-100 [PMID: 21293509 DOI: 10.1038/nrgastro.2010.211]

4 Anderson EC, Hessman C, Levin TG, Monroe MM, Wong MH. The role of colorectal cancer stem cells in metastatic disease and therapeutic response. *Cancers* (Basel) 2011; 3: 319-339 [PMID: 21318087 DOI: 10.3390/cancers3010319]

5 Ahuja N. Colorectal cancer stem cells--hype or real?: comment on "Combined CD133+/CD44+

expression as a prognostic indicator of disease-free survival in patients with colorectal cancer". *Arch Surg* 2012; 147: 24-25 [PMID: 22250107 DOI: 10.1001/archsurg.2011.1218]
6 Lenz HJ, Kahn M. Safely targeting cancer stem cells via selective catenin coactivator antagonism. *Cancer Sci* 2014; 105: 1087-1092 [PMID: 24975284 DOI: 10.1111/cas.12471]
7 Shaukat A, Mongin SJ, Geisser MS, Lederle FA, Bond JH, Mandel JS, Church TR. Long-term mortality after screening for colorectal cancer. *N Engl J Med* 2013; 369: 1106-1114 [PMID: 24047060 DOI: 10.1056/NEJMoa1300720]
8 Apostolou P, Toloudi M, Ioannou E, Kourtidou E, Chatziioannou M, Kopic A, Komiotis D, Kiritsis C, Manta S, Papasotiriou I. Study of the interaction among Notch pathway receptors, correlation with stemness, as well as their interaction with CD44, dipeptidyl peptidase-IV, hepatocyte growth factor receptor and the SETMAR transferase, in colon cancer stem cells. *J Recept Signal Transduct Res* 2013; 33: 353-358 [PMID: 23964856 DOI: 10.3109/10799893.2013.828072]
9 Katsuno Y, Lamouille S, Derynck R. TGF-β signaling and epithelial-mesenchymal transition in cancer progression. *Curr Opin Oncol* 2013; 25: 76-84 [PMID: 23197193 DOI: 10.1097/CCO.0b013e32835b6371]
10 Botchkina G. Colon cancer stem cells--from basic to clinical application. *Cancer Lett* 2013; 338: 127-140 [PMID: 22537805 DOI: 10.1016/j.canlet.2012.04.006]
11 Shiozawa Y, Nie B, Pienta KJ, Morgan TM, Taichman RS. Cancer stem cells and their role in metastasis. *Pharmacol Ther* 2013; 138: 285-293 [PMID: 23384596 DOI: 10.1016/j.pharmthera.2013.01.014]
12 Zhou W, Wang G, Guo S. Regulation of angiogenesis via Notch signaling in breast cancer and cancer stem cells. *Biochim Biophys Acta* 2013; 1836: 304-320 [PMID: 24183943 DOI: 10.1016/j.bbcan.2013.10.003]
13 Yan K, Yang K, Rich JN. The evolving landscape of glioblastoma stem cells. *Curr Opin Neurol* 2013; 26: 701-707 [PMID: 24152818 DOI: 10.1097/WCO.0000000000000032]
14 Sampieri K, Fodde R. Cancer stem cells and metastasis. *Semin Cancer Biol* 2012; 22: 187-193 [PMID: 22774232 DOI: 10.1016/j.semcancer.2012.03.002]
15 Susman S, Tomuleasa C, Soritau O, Mihu C, Rus-Ciuca D, Sabourin JC, Bibeau F, Irimie A, Buiga R. The colorectal cancer stem-like cell hypothesis: a pathologist's point of view. *J BUON* 2012; 17: 230-236 [PMID: 22740198]
16 Leedham SJ. Measuring stem cell dynamics in the human colon--where there's a wiggle, there's a way. *J Pathol* 2014; 234: 292-295 [PMID: 25112223 DOI: 10.1002/path.4422]
17 Cernat L, Blaj C, Jackstadt R, Brandl L, Engel J, Hermeking H, Jung A, Kirchner T, Horst D. Colorectal cancers mimic structural organization of normal colonic crypts. *PLoS One* 2014; 9: e104284 [PMID: 25111606 DOI: 10.1371/journal.pone.0104284]
18 Dean M, Fojo T, Bates S. Tumour stem cells and drug resistance. *Nat Rev Cancer* 2005; 5: 275-284 [PMID: 15803154]
19 Cammareri P, Lombardo Y, Francipane MG, Bonventre S, Todaro M, Stassi G. Isolation and culture of colon cancer stem cells. *Methods Cell Biol* 2008; 86: 311-324 [PMID: 18442654 DOI: 10.1016/S0091-679X(08)00014-9]
20 Li YF, Xiao B, Lai ZS, Tu SF, Wang YY, Zhang XL. [Spheres isolated from Colo205 cell line possess cancer stem-like cells under serum-free culture condition]. *Nanfang Yike Daxue Xuebao* 2008; 28: 236-240 [PMID: 18250051]
21 Lin L, Liu Y, Li H, Li PK, Fuchs J, Shibata H, Iwabuchi Y, Lin J. Targeting colon cancer stem cells using a new curcumin analogue, GO-Y030. *Br J Cancer* 2011; 105: 212-220 [PMID: 21694723 DOI: 10.1038/bjc.2011.200]
22 Fan X, Ouyang N, Teng H, Yao H. Isolation and characterization of spheroid cells from the HT29 colon cancer cell line. *Int J Colorectal Dis* 2011; 26: 1279-1285 [PMID: 21670985 DOI: 10.1007/s00384-011-1248-y]
23 Vincent Z, Urakami K, Maruyama K, Yamaguchi K, Kusuhara M. CD133-positive cancer stem cells from Colo205 human colon adenocarcinoma cell line show resistance to chemotherapy and display a specific metabolomic profile. *Genes Cancer* 2014; 5: 250-260 [PMID: 25221643]
24 Jao SW, Chen SF, Lin YS, Chang YC, Lee TY, Wu CC, Jin JS, Nieh S. Cytoplasmic CD133 expression is a reliable prognostic indicator of tumor regression after neoadjuvant concurrent chemoradiotherapy in patients with rectal cancer. *Ann Surg Oncol* 2012; 19: 3432-3440 [PMID: 22739652 DOI: 10.1245/s10434-012-2394-3]
25 Shakibaei M, Buhrmann C, Kraehe P, Shayan P, Lueders C, Goel A. Curcumin chemosensitizes 5-fluorouracil resistant MMR-deficient human colon cancer cells in high density cultures. *PLoS One* 2014; 9: e85397 [PMID: 24404205 DOI: 10.1371/journal.pone.0085397]
26 Touil Y, Igoudjil W, Corvaisier M, Dessein AF, Vandomme J, Monté D, Stechly L, Skrypek N, Langlois C, Grard G, Millet G, Leteurtre E, Dumont P, Truant S, Pruvot FR, Hebbar M, Fan F, Ellis LM, Formstecher P, Van Seuningen I, Gespach C, Polakowska R, Huet G. Colon cancer cells escape 5FU chemotherapy-induced cell death by entering stemness and quiescence associated with the c-Yes/YAP axis. *Clin Cancer Res* 2014; 20: 837-846 [PMID: 24323901 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-13-1854]
27 Xiong B, Ma L, Hu X, Zhang C, Cheng Y. Characterization of side population cells isolated from the colon cancer cell line SW480. *Int J Oncol* 2014; 45: 1175-1183 [PMID: 24926880 DOI: 10.3892/ijo.2014.2498]
28 Moghbeli M, Moghbeli F, Forghanifard MM, Abbaszadegan MR. Cancer stem cell detection and isolation. *Med Oncol* 2014; 31: 69 [PMID: 25064729 DOI: 10.1007/s12032-014-0069-6]
29 Hongo K, Tsuno NH, Kawai K, Sasaki K, Kaneko M, Hiyoshi M, Murono K, Tada N, Nirei T, Sunami E, Takahashi K, Nagawa H, Kitayama J, Watanabe T. Hypoxia enhances colon cancer migration and invasion through promotion of

epithelial-mesenchymal transition. *J Surg Res* 2013; 182: 75-84 [PMID: 22959209 DOI: 10.1016/j.jss.2012.08.034]

30 Malfettone A, Silvestris N, Paradiso A, Mattioli E, Simone G, Mangia A. Overexpression of nuclear NHERF1 in advanced colorectal cancer: association with hypoxic microenvironment and tumor invasive phenotype. *Exp Mol Pathol* 2012; 92: 296-303 [PMID: 22440733 DOI: 10.1016/j.yexmp.2012.03.004]

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》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%.

世界华人消化杂志 2015年1月28日; 23(3): 373-380
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

临床研究 CLINICAL RESEARCH

胃癌患者IL-11和Survivin高表达的临床病理学意义及其在癌进展和生存预后中的作用

张 楠, 李一鑫, 陶 林, 杨 兰, 赵 瑾, 张文杰

张楠, 李一鑫, 陶林, 杨兰, 赵瑾, 张文杰, 石河子大学医学院病理学系 新疆地方与民族高发病教育部重点实验室 新疆维吾尔自治区石河子市 832002
陶林, 杨兰, 赵瑾, 石河子大学医学院第一附属医院病理科 新疆维吾尔自治区石河子市 832002
张楠, 在读硕士, 主要从事肿瘤病因及发病机制的研究.
国家自然科学基金资助项目, No. 81260301
新疆研究生科研创新计划基金资助项目, No. XJGRI2013066
石河子大学绿洲学者基金资助项目, No. LZXZ201023
作者贡献分布: 本课题由张文杰与张楠设计; 张楠与李一鑫完成实验与随访; 免疫组织化学阅片由陶林、杨兰及赵瑾完成; 数据分析与文章写作由张楠完成; 张文杰审校.
通讯作者: 张文杰, 教授, 博士生导师, 832002, 新疆维吾尔自治区石河子市北二路, 石河子大学医学院病理学系, 新疆地方与民族高发病教育部重点实验室. zhangwj82@yahoo.com
电话: 0993-2850955
收稿日期: 2014-11-23 修回日期: 2014-12-04
接受日期: 2014-12-18 在线出版日期: 2015-01-28

Clinicopathological and prognostic significance of IL-11 and Survivin overexpression in gastric cancer

Nan Zhang, Yi-Xin Li, Lin Tao, Lan Yang, Jin Zhao, Wen-Jie Zhang

Nan Zhang, Yi-Xin Li, Lin Tao, Lan Yang, Jin Zhao, Wen-Jie Zhang, Department of Pathology, Shihezi University School of Medicine, Key Laboratory for Xinjiang Endemic and Ethnic Diseases, Shihezi 832002, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China
Lin Tao, Lan Yang, Jin Zhao, Department of Pathology, the First Affiliated Hospital, Shihezi University School of Medicine, Shihezi 832002, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China
Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81260301; Research and Innovation Fund for Graduate Students in Xinjiang, No. XJGRI2013066; the Oasis Scholar Fund of Shihezi University, No. LZXZ201023
Correspondence to: Wen-Jie Zhang, Professor, Department of Pathology, Shihezi University School of Medicine, Key Laboratory for Xinjiang Endemic and Ethnic Diseases, Beier Road, Shihezi 832002, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China. zhangwj82@yahoo.com
Received: 2014-11-23 Revised: 2014-12-04
Accepted: 2014-12-18 Published online: 2015-01-28

Abstract

AIM: To investigate the differential expression of interleukin-11 (IL-11) and Survivin in gastric cancer (GC) to understand their possible roles in carcinogenesis, progression and prognosis.

METHODS: Paraffin-embedded samples were obtained from 59 GC patients who underwent surgical operations at the First Affiliated Hospital of Shihezi University School of Medicine, Shihezi, China, between January 1, 2004 and December 31, 2007. All of the patients were followed to April 1, 20014. The expression of IL-11 and Survivin was detected using tissue chip and immunohistochemistry.

RESULTS: The positive expression rate of IL-11 was 96.6% in GC tissues, significantly higher than that in adjacent normal tissues (88.1%; χ^2 = 7.252, P = 0.025). The positive expression rate of Survivin in GC tissues was also significantly higher than that in adjacent normal tissues (93.2% *vs* 72.9%, χ^2 = 41.988, P < 0.001). In GC tissues, there was a positive correlation between IL-11 and Survivin expression (r = 0.442, P < 0.001), but no correlation was found in adjacent normal tissues (r = 0.103, P = 0.438). The expression of IL-11 was correlated with higher clinical stage (P = 0.002), while Survivin expression was correlated with lymph node metastasis and higher clinical stage (P = 0.002, 0.028). Higher levels of IL-11 and Survivin were linked to poor prognosis in GC patients (P = 0.004 and P < 0.001, respectively). Cox multi-factorial regression analysis demonstrated clinical stage being an independent factor predicting overall survival of GC patients (P = 0.017).

CONCLUSION: Overexpression of IL-11 and Survivin correlates with poor prognosis of GC patients, and they may play a coordinated role in the development, progression and prognosis of GC.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Interleukin-11; Survivin; Stat3; Gastric cancer; Prognosis

■背景资料
我国胃癌无论发病率还是死亡率都远远高于世界水平(接近世界水平的2倍). 在过去的数十年中, 发生率、检查诊断和治疗选择已经发生了很大的变化, 由于胃癌发生、发展及转移的相关分子机制仍不明确及缺乏有效实验研究支撑的临床试验, 胃癌患者预后令人失望, 特别是晚期患者.

■同行评议者
姜春萌, 教授, 主任, 大连医科大学附属第二医院消化科

■研发前沿
现有一线化疗方案与生物靶向制剂(包括: 单克隆抗体、酪氨酸激酶抑制剂及哺乳动物雷帕霉素蛋白抑制剂)的联合有望取得显著进展, 许多相应的临床试验目前正在进行之中, 从胃癌发生的分子机制上为靶向药物的研发及临床应用提供数据支撑, 本研究是胃癌研究的热点之一.

Zhang N, Li YX, Tao L, Yang L, Zhao J, Zhang WJ. Clinicopathological and prognostic significance of IL-11 and Survivin overexpression in gastric cancer. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(3): 373-380 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/373.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i3.373

摘要

目的: 通过检测信号传导与转录激活因子3(signal transducer and activator of transcription 3, Stat3)信号通路相关分子白介素-11(interleukin-11, IL-11)及存活素(Survivin)在胃癌患者组织中的差异性表达, 探讨IL-11和Survivin在胃癌发生、进展、转移及预后中的作用.

方法: 收集2004-01-01/2007-12-31于石河子大学医学院第一附属医院手术的59例胃癌患者的胃癌及其癌旁5 cm石蜡包埋组织, 制作组织芯片. 采用免疫组织化学Envision法检测组织中IL-11和Survivin的表达水平. 对59例胃癌患者进行了124 mo(10.3年)的随访, 并结合患者的临床病理特征及随访资料进行了分析.

结果: (1)IL-11在胃癌组织中的表达率为96.6%(57/59)高于癌旁正常组织88.1%(52/59)(χ^2 = 7.252, P = 0.025); Survivin在胃癌组织中的表达率为93.2%(55/59)明显高于癌旁正常组织72.9%(43/59)(χ^2 = 41.988, P<0.001). 在胃癌组织中IL-11和Survivin的表达呈明显正相关(r = 0.442, P<0.001); 而在癌旁组织却并未存在这种相关性(r = 0.103, P = 0.438); (2)IL-11的高表达与较高的胃癌临床分期显著相关(P = 0.002); 而Survivin的高表达则与胃癌的淋巴结转移和较高的临床分期相关(P = 0.028, 0.002); (3)首次提出IL-11和Survivin的高表达都与胃癌患者的生存预后不良相关, 表达越高, 预后越差(P = 0.004, P<0.001); (4)Cox多因素回归模型分析提示, 临床分期是影响胃癌患者生存预后的独立危险因素(P = 0.017).

结论: 胃癌患者IL-11和Survivin的高表达与患者的生存预后不良相关, 且二者在胃癌的发生、发展及预后过程中可能存在协同作用.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 白介素-11; 存活素; 信号传导与转录激活因子3; 胃癌; 预后

核心提示: 白介素-11(interleukin-11, IL-11)及相关的信号通路以及预后的整体的研究较少, 本研究发现IL-11与其相关因子Survivin在胃癌组织中的表达具有提示预后的作用, 该发现可能将为预测胃癌预后及临床靶向药物的使用提供更好的选择依据.

张楠, 李一鑫, 陶林, 杨兰, 赵瑾, 张文杰. 胃癌患者IL-11和Survivin高表达的临床病理学意义及其在癌进展和生存预后中的作用. 世界华人消化杂志 2015; 23(3): 373-380 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/373.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i3.373

0 引言

胃癌是世界上常见的恶性肿瘤之一, GLOBOCAN 2012[1]表明, 全球胃癌发病总人数为95.2万余人, 占全球癌症发病人数的6.8%, 位列第5位; 因胃癌死亡的人数位列癌症总致死人数的第3位, 其中中国胃癌的发病率及死亡率居于前列[2]. 信号传导与转录激活因子3(signal transducer and activator of transcription 3, Stat3)是癌症时常见的转录调节因子, Stat3信号的失调可能与胃癌的发生有关[3,4]. 白介素-6(interleukin-6, IL-6)通过激活下游的gp130/Stat3信号通路作为推动许多癌症的标志. 然而, 近期研究表明, 和IL-6同一家族的IL-11可能同样具有促进Stat3活化的功能[5-7]. 凋亡在多细胞生物体的发育和维持组织稳态中起到重要作用, 其状态异常也是导致包括肿瘤在内的多种疾病的重要原因[8]. Survivin是细胞凋亡蛋白家族的抑制剂, 因为其抑制凋亡有利于肿瘤细胞存活而得名为存活素, 常受Stat3的调控而表达水平升高. 随着研究的深入, 在尿路上皮癌、肺癌和其他恶性肿瘤中发现Survivin表达水平的增高[9]. 本研究通过检测Stat3信号通路相关分子IL-11及Survivin在胃癌患者组织中的差异性表达, 首次将IL-11在胃癌中与Stat3信号通路及其下游因子Survivin联系起来, 探讨了IL-11和Survivin在胃癌发生、进展、转移及预后中的作用.

1 材料和方法

1.1 材料 石蜡包埋标本取自2004-01-01/2007-12-31于石河子大学医学院第一附属医院进行手术的59例胃癌患者. 其中男41例, 女18例, 年龄27-81岁, 平均年龄61.0岁±11.0岁, 中位年龄62岁. 所有患者未曾接受过术前放化疗, 且无自身免疫性疾病. 随访至2014-04-01, 患者平

表 1 IL-11和Survivin在胃癌和癌旁中的表达情况 [n = 59, n(%)]

蛋白类型	–	1+	2+/3+	χ^2值	P值
IL-11				7.252	0.025
胃癌	2(3.4)	37(62.7)	20(33.9)		
癌旁	7(11.9)	43(72.9)	9(15.3)		
Survivin				41.988	<0.001
胃癌	4(6.8)	26(44.1)	29(49.2)		
癌旁	16(27.1)	42(71.2)	1(1.7)		

IL-11: 白介素-11; Survivin: 存活素.

均生存时间为38.4 mo±36.0 mo(0-116 mo), 生存期被定义为手术日期与死亡或最后随访日期之间的间隔. 胃癌组织分期参照美国癌症联合委员会(American Joint Committee on Cancer, AJCC)和国际抗癌联盟(Union for International Cancer Control, UICC)在2010年共同修订的第七版TNM分期标准[10], Ⅰ-Ⅱ期癌23例、Ⅲ-Ⅳ期癌36例. 患者临床病例资料齐全, 且全部进行了随访. 选取59例胃癌患者的癌旁组织, 切缘距离癌组织5 cm以外的非癌组织作为对照组. 一抗兔抗人IL-11多克隆抗体(美国LSBio公司, 产品号LS-C177617, 稀释度1∶100); 兔抗人Survivin单克隆抗体(美国Abcam公司, ab76424, 稀释度1∶100); DAB显色剂(丹麦Dako公司); 其余试剂均来自北京中杉金桥生物有限公司. 用PBS缓冲液代替一抗作为空白对照. 采用奥林巴斯十人共览电子显微镜进行读片.

1.2 方法

1.2.1 HE染色及免疫组织化学检测: 所有胃癌组和癌旁对照组病例均置于40 g/L甲醛中固定、石蜡包埋组织, 4 μm厚切片、做常规HE染色. 由2名病理学教授对HE切片进行组织学观察, 选定区域, 制作组织芯片, 4 μm厚连续切片, 采用免疫组织化学Envision两步法: 对切片梯度脱蜡和脱水后, IL-11放入枸盐酸中、Survivin则采用EDTA进行抗原热修复(均高压8 min). 用肝癌患者阳性切片作为阳性对照, 用PBS液代替一抗作为阴性对照.

1.2.2 结果判定标准: IL-11免疫组织化学阳性结果多为细胞质内出现棕褐色颗粒或棕黄色颗粒, Survivin免疫组织化学阳性结果多位于细胞核内. 免疫组织化学得分与已报道的文献相似[11], 为阳性着色细胞占细胞总数的百分比计分与染色强度计分的乘积. 阳性着色细胞数的百分比计分: <5%为0分, 6%-25%为1分, 26%-50%为2分, 51%-75%为3分, 76%-100%为4分. 染色强度计分: 无着色为0分, 浅棕黄色为1分, 棕黄色为2分, 棕褐色为3分. 两项结果相乘: 0-1分为阴性(-), 2-4分为弱阳性(1+), 5-8分为(2+), 9-12分为(3+), (2+-3+)为强阳性.

统计学处理 应用统计软件SPSS17.0进行统计分析, IL-11和Survivin表达在癌与非癌间表达差异的比较, 以及IL-11和Survivin表达与患者临床病理资料间的关系采用列联表法Fisher精确检验. IL-11和Survivin表达的相关性采用Spearman等级相关分析. 生存期及生存曲线分析用Kaplan-Meier法. 生存时间单因素及多因素分析采用Cox比例风险回归模型. 检验水准α = 0.05. P<0.05为差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 IL-11和Survivin的表达 图1所示, IL-11和Survivin的阳性着色部位分别为细胞质和胞核. 表1所示, 胃癌组织中IL-11阴性(-)表达2例(3.4%), 弱阳性(+)37例(62.7%), 强阳性(2+)20例(33.9%); 癌旁组织中IL-11阴性表达7例(11.9%), 弱阳性43例(72.9%), 强阳性9例(15.3%). IL-11在胃癌组织中的表达均高于癌旁, 差异有统计学意义(χ^2 = 7.252, P = 0.025). 胃癌组织中Survivin阴性(-)表达4例(6.8%), 弱阳性(+)26例(44.1%), 强阳性(2+/3+)29例(49.2%); 癌旁组织中Survivin IL-11阴性表达16例(27.1%), 弱阳性42例(71.2%), 强阳性仅1例(1.7%), 胃癌组织中的表达均高于癌旁, 差异有统计学意义(χ^2 = 41.988, P<0.001).

2.2 胃癌组织中IL-11和Survivin的表达相关性 表2所示, 59例胃癌组织中2例IL-11阴性表达, 37例弱阳性(+)表达, 20例呈强阳性(2+)表达; 4例Survivin阴性表达, 26例为弱阳性(+)表达, 29例为强阳性(2+/3+)表达. 59例胃癌组织中IL-11和

■相关报道
Necula等研究中虽然没有证实白介素-11(interleukin-11, IL-11)高表达与较差的预后相关, 但发现了这种趋势, 若其进行扩大样本量的重复试验可能会出现这种相关性.

■创新盘点
针对肿瘤组织中存在IL-11及其调控的Stat3信号通路下游因子存活素(Survivin)进行研究，经过收集患者临床病理信息、随访及分析，观察IL-11和Survivin对胃癌患者预后的影响；同时为胃癌靶向药物的研究和选用提供实验数据.

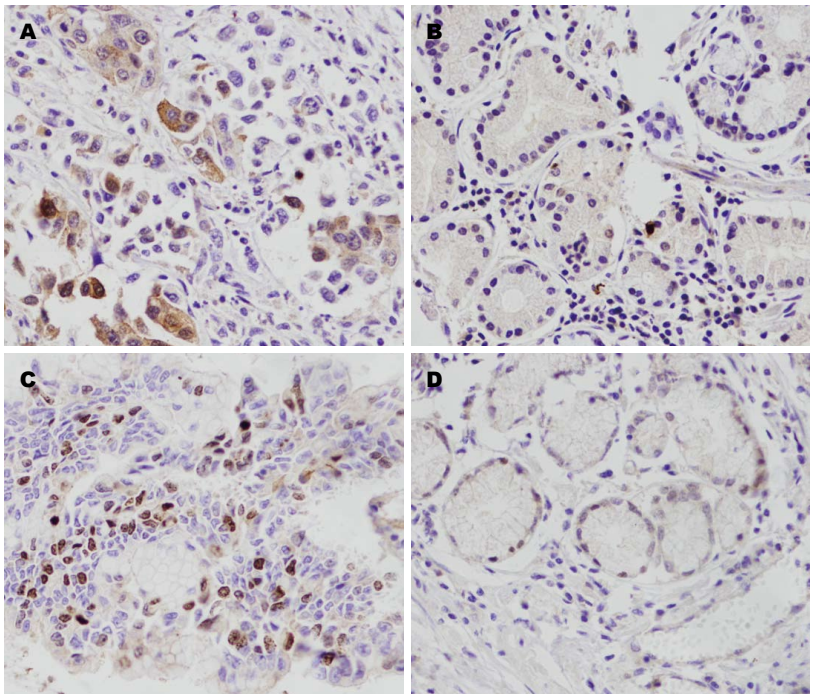


图 1 胃癌组织中IL-11及Survivin的免疫组织化学染色结果(Envision法 × 200). A: IL-11在胃癌组织中阳性表达; B: IL-11在癌旁正常对照胃组织中阴性表达; C: Survivin在胃癌组织中阳性表达; D: Survivin在癌旁正常对照胃组织中阴性表达. IL-11: 白介素-11; Survivin: 存活素.

表 2 IL-11和Survivin在胃癌及癌旁组织中表达的相关性

Survivin表达水平	IL-11表达水平				r值	P值
	–	+	2+	总计		
胃癌组织					0.442	<0.001
-	2	2	0	4		
1+	0	21	5	26		
2+/3+	0	14	15	29		
总计	2	37	20	59		
癌旁组织					0.103	0.438
-	4	3	0	7		
1+	9	33	1	43		
2+/3+	3	6	0	9		
总计	16	42	1	59		

IL-11: 白介素-11; Survivin: 存活素.

Survivin的表达进行双变量的相关性分析，得出相关系数r = 0.442, P<0.001，说明胃癌中IL-11和Survivin的表达之间有相关性. 但是在癌旁组织中并未发现这种相关性关系(r = 0.103, P = 0.438).

2.3 胃癌组织中IL-11和Survivin的表达与患者临床病理资料之间的关系 表3所示，IL-11仅与较高的临床分期有关，与年龄、性别、组织学分型等指标无关. IL-11在临床分期Ⅱ、Ⅲ、Ⅳ的阳性表达率均为100%，明显高于Ⅰ期的阳性表达率(χ^2 = 16.931, P = 0.002). Survivin不仅与较高的临床分期有关(χ^2 = 18.226, P = 0.002)；还与淋巴结转移有关(χ^2 = 6.703, P = 0.028).

2.4 IL-11和Survivin的表达与预后呈负相关 59例胃癌患者的随访结果有13例存活，46例死亡；存活时间最长的为116 mo；总中位生存期为21 mo. Kaplan-Meier法进行生存分析结果如图2，IL-11和Survivin的表达与胃癌患者的生存均呈负相

表 3 胃癌组织中IL-11和Survivin的表达与胃癌患者临床病理特征之间的关系 *n*(%)

病理特征	*n*	IL-11			*P*值	Survivin			*P*值
		–	+	2+		–	+	2+/3+	
年龄(岁)					0.893				0.325
<60	25	1(4.0)	15(60.0)	9(36.0)		3(12.0)	12(48.0)	10(40.0)	
≥60	34	1(2.9)	22(64.7)	11(32.4)		1(2.9)	14(44.2)	19(55.9)	
性别					0.596				0.821
男	41	2(4.9)	24(58.5)	15(36.6)		3(7.3)	19(46.3)	19(46.3)	
女	18	0(0.0)	13(72.2)	5(27.8)		1(5.6)	7(38.9)	10(55.6)	
WHO分型					0.063				0.160
高分化腺癌	3	1(33.3)	1(33.3)	1(33.3)		1(33.3)	2(66.7)	0(0.0)	
中分化腺癌	18	0(0.0)	14(77.8)	4(22.2)		1(5.6)	9(50.0)	8(44.4)	
低分化腺癌	31	1(3.2)	20(64.5)	10(32.3)		1(3.2)	14(45.2)	16(51.6)	
黏液腺癌	3	0(0.0)	0(0.0)	3(100.0)		0(0.0)	1(33.3)	2(66.7)	
印戒细胞癌	4	0(0.0)	2(50.0)	2(50.0)		1(25.0)	0(0.0)	3(75.0)	
浸润深度					0.050				0.053
T1	8	2(25.0)	4(50.0)	2(25.0)		3(37.5)	2(25.0)	3(37.5)	
T2	10	0(0.0)	8(80.0)	2(20.0)		0(0.0)	5(50.0)	5(50.0)	
T3	41	0(0.0)	25(61.0)	16(39.0)		1(2.4)	19(46.3)	21(51.2)	
淋巴结转移					0.202				0.028
无	25	2(8.0)	16(64.0)	7(28.0)		4(16.0)	12(48.0)	9(36.0)	
有	34	0(0.0)	21(61.8)	13(38.2)		0(0.0)	14(41.2)	20(58.8)	
远处转移					0.196				0.384
无	49	2(4.1)	33(67.3)	14(28.6)		4(8.2)	23(46.9)	22(44.9)	
有	10	0(0.0)	4(40.0)	6(60.0)		0(0.0)	3(30.0)	7(70.0)	
临床分期					0.002				0.002
0+Ⅰ	11	2(18.2)	5(45.5)	4(36.4)		3(27.3)	3(27.3)	5(0.0)	
Ⅱ	12	0(0.0)	12(100.0)	0(0.0)		1(8.3)	10(83.3)	1(8.3)	
Ⅲ	25	0(0.0)	16(64.0)	9(36.0)		0(0.0)	10(40.0)	15(60.0)	
Ⅳ	11	0(0.0)	4(36.4)	7(63.6)		0(0.0)	3(27.3)	8(72.7)	

IL-11: 白介素-11; Survivin: 存活素. WHO: 世界卫生组织.

■应用要点
IL-11和Survivin作为独立又相关的靶点, 可作为生物靶向制剂与一线化疗方案共同, 可能能够改善患者的生活质量及预后.

关, 患者IL-11和Survivin表达量越高, 预后越差(P = 0.004和P<0.001).

2.5 临床分期是影响预后的独立因素 Cox单因素回归模型分析结果如表4显示, 胃癌患者的总生存期与其淋巴结转移(P = 0.015), 远处转移(P = 0.037)和临床分期(P<0.001)呈负相关; Cox多因素回归模型分析, 得出胃癌患者的总生存期仅与临床分期相关(P = 0.017), 高临床分期显著增加胃癌患者的死亡风险; Ⅲ期、Ⅳ期胃癌患者比Ⅰ、Ⅱ期的死亡风险增加了近5倍(HR = 4.88, 95%CI: 1.33-17.93).

3 讨论

胃癌的发生发展是由多因子参与调控的复杂过程, 他与幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染、慢性胃炎以及炎性信号通路密切相关[12], 而在众多炎性信号通路中, 核因子-κB(nuclear factor-κB, NF-κB)和Stat3信号通路是胃癌发生中最重要的两条炎性信号通路[13,14], IL-11和Survivin分别是Stat3信号通路的上下游因子[15], 在肿瘤的发生发展中起到至关重要的作用.

IL-11是新近发现的具有多种生物学功能的一种细胞因子, 他和IL-6同属于造血因子超家族gp130家族, 是强烈的免疫调节因子, 主要来源于间质细胞和骨髓基质细胞[16], 随着不断深入研究发现IL-11与炎性信号通路以及肿瘤的发生发展密切相关[17]. IL-6细胞因子家族通过共同的信号转导受体β亚基gp130发挥作用, 其中IL-6或IL-11分别与其特异性受体α-亚单位(IL-6Rα或IL-11Rα)结合, 诱导gp130的同源二聚化, 从而激活Stat3炎性信号通路, 导致肿瘤的发生及发展[18,19]. 另一方面, IL-11可能通

■同行评价
本文有重要的临床指导价值.

表 4 COX单因素及多因素分析表明临床分期是胃癌预后的独立因素

变量	单因素分析		多因素分析	
	HR(95%CI)	*P*值	HR(95%CI)	*P*值
性别(女 *vs* 男)	0.87(0.45-1.69)	0.678	0.94(0.45-1.95)	0.865
年龄(<60岁 *vs* ≥60岁)	0.66(0.36-1.21)	0.176	0.91(0.46-1.83)	0.798
分化(低 *vs* 高+中)	1.80(0.95-3.40)	0.070	1.20(0.61-2.37)	0.604
浸润深度(T2/T3 *vs* T1)	1.92(0.69-5.37)	0.215	0.40(0.12-1.33)	0.134
淋巴结转移(N1/N3 *vs* N0)	2.18(1.16-4.10)	0.015	0.65(0.21-2.00)	0.455
远处转移(M0 *vs* M1)	0.47(0.23-0.95)	0.037	0.94(0.38-2.35)	0.897
临床分期(III/IV *vs* I/II)	4.00(1.96-8.14)	<0.001	4.88(1.33-17.93)	0.017
IL-11表达(1+/2+ *vs* -)	22.57(0.11-4871)	0.256	-	0.983
Survivin表达(1+/2+/3+ *vs* -)	25.74(0.52-1271)	0.103	-	0.980

IL-11: 白介素-11; Survivin: 存活素.

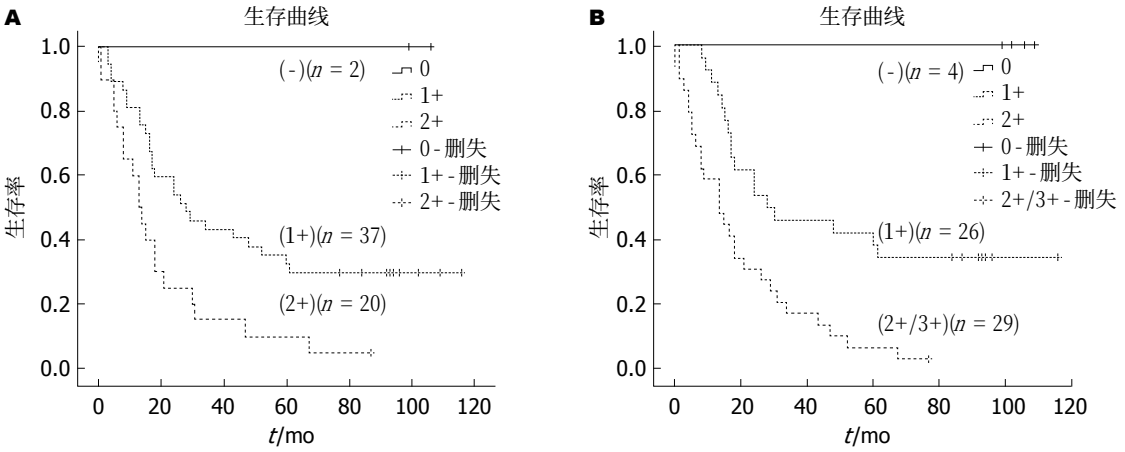


图 2 IL-11及Survivin的表达与胃癌患者生存预后的关系. A: IL-11表达高低与患者预后分析显示, IL-11表达越高, 患者预后越差; B: Survivin表达高低与患者预后分析显示, Survivin表达越高, 患者预后越差. IL-11: 白介素-11; Survivin: 存活素. (-): 免疫组织化学评分阴性; (1+): 弱阳性; (2+/3+): 强阳性.

过升高多功能蛋白聚糖(Versican)的表达, 从而促进肿瘤的形成[20]. Versican是一种细胞外基质(extracellular matrix, EMC)分子, 有助于EMC的动态平衡, 他积累在肿瘤基质和细胞中, 能调节细胞增殖、分化、黏附和迁移, 所有这些都是肿瘤侵袭和转移的特征[21]. 本研究发现, IL-11在胃癌中的表达较癌旁明显升高, 强阳性表达率在胃癌与癌旁之间的差异尤为显著. 多因素分析结果显示, 临床分期是影响胃癌预后的一个独立因素, 较高的临床分期对生存的影响是较低临床分期的近5倍. 胃癌患者IL-11表达的升高不仅与较高的临床分期相关, 还与胃癌患者的生存时间密切相关, 说明在胃癌的发生发展过程中, IL-11都起到了至关重要的作用. 孙传政等[22]在肝癌组织中的研究结果与我们相似, 他们发现IL-11、IL-11R在肝癌组织中表达水平显著高于癌旁肝组织, 且与包膜是否受侵犯、门静脉有无癌栓相关; 亦有研究表明IL-11及其受体在乳腺癌和结肠癌[23]中表达升高, 且IL-11增强肿瘤细胞的侵犯作用. Laura等[24]在与我们类似的研究中虽然没有证实IL-11高表达与较差的预后相关, 但也发现了这种趋势, 若其扩大样本量进行重复试验可能会出现这种相关性. 这些均提示IL-11及受体可能影响肿瘤的形成、发展.

同时, IL-11通过Stat3炎性信号通路, 调节Survivin的表达. Survivin是凋亡蛋白抑制剂, 他可以调控细胞周期并对细胞凋亡起到抑制作用[25]. 以前的研究已经表明, Survivin大量表达于胚胎和胎儿组织中, 在大多数终末分化的正常组织中几乎是检测不到的, 而与此相反的是, 在大多数肿瘤组织中Survivin均有不同程度的

表达[26], 他减少肿瘤细胞的凋亡, 从而在恶性肿瘤的发生发展及预后过程中起到重要作用. 研究指出Survivin上具有Stat3结合位点, 通过抑制Stat3的表达可以减少Survivin蛋白的表达, 从而促进肿瘤细胞的凋亡[27]. 现在越来越多的实验研究提示Survivin与多种肿瘤发生密切相关[28,29], Survivin的表达增高会增加患胃癌的风险[30]. 本实验发现Survivin在胃癌组织中的表达远远高于癌旁组织, 且与淋巴结转移以及较高的临床分期相关, 同时与胃癌患者的生存预后密不可分. 宋国华等[31]在结肠腺癌中研究发现Survivin蛋白的异常表达可能对结肠腺癌的发生发展及淋巴结转移起着至关重要的作用; 朱燕等[32]在研究发现, Survivin在宫颈癌中表达升高, 且与淋巴结转移相关, 这些都与我们的研究结果相一致. 另外, 我们IL-11和Survivin检测结果的相关性分析显示, 二者之间相关性显著, 可能共同促进胃癌的细胞增殖、侵袭及转移. 虽然Survivin在肿瘤发生中的确切功能尚不清楚, 一个可能的解释可能是, *Survivin*基因的突变加强了凋亡抑制和调节细胞分裂, 提高了肿瘤细胞的生存能力[30].

本研究提出IL-11与胃癌的生存预后相关, 提示我们可以从IL-11以及Survivin的综合靶向治疗下手, 研究出能够延长癌症患者生命、减轻其痛苦的方法, 提高胃癌患者的生存质量.

4 参考文献

1 Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray, F. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 2013. Available from: http: // globocan.iarc.fr

2 陈万青, 张思维, 郑荣寿, 曾红梅, 邹小农, 赵平, 吴良有, 李光琳, 赫捷. 中国2009年恶性肿瘤发病和死亡分析. 中国肿瘤 2013; 22: 2-12

3 Okamoto W, Okamoto I, Arao T, Yanagihara K, Nishio K, Nakagawa K. Differential roles of STAT3 depending on the mechanism of STAT3 activation in gastric cancer cells. *Br J Cancer* 2011; 105: 407-412 [PMID: 21730976 DOI: 10.1038/bjc.2011.246]

4 Woo S, Lee BL, Yoon J, Cho SJ, Baik TK, Chang MS, Lee HE, Park JW, Kim YH, Kim WH. Constitutive activation of signal transducers and activators of transcription 3 correlates with better prognosis, cell proliferation and hypoxia-inducible factor-1α in human gastric cancer. *Pathobiology* 2011; 78: 295-301 [PMID: 22104200 DOI: 10.1159/000321696]

5 Lee MJ, Lee JK, Choi JW, Lee CS, Sim JH, Cho CH, Lee KH, Cho IH, Chung MH, Kim HR, Ye SK. Interleukin-6 induces S100A9 expression in colonic epithelial cells through STAT3 activation in experimental ulcerative colitis. *PLoS One* 2012; 7: e38801 [PMID: 22962574 DOI: 10.1371/journal.pone.0038801]

6 Zhang L, Yang J, Qian J, Li H, Romaguera JE, Kwak LW, Wang M, Yi Q. Role of the microenvironment in mantle cell lymphoma: IL-6 is an important survival factor for the tumor cells. *Blood* 2012; 120: 3783-3792 [PMID: 22968454 DOI: 10.1182/blood-2012-04-424630]

7 Putoczki TL, Thiem S, Loving A, Busuttil RA, Wilson NJ, Ziegler PK, Nguyen PM, Preaudet A, Farid R, Edwards KM, Boglev Y, Luwor RB, Jarnicki A, Horst D, Boussioutas A, Heath JK, Sieber OM, Pleines I, Kile BT, Nash A, Greten FR, McKenzie BS, Ernst M. Interleukin-11 is the dominant IL-6 family cytokine during gastrointestinal tumorigenesis and can be targeted therapeutically. *Cancer Cell* 2013; 24: 257-271 [PMID: 23948300 DOI: 10.1016/j.ccr.2013.06.017]

8 Zhu Y, Li Y, Zhu S, Tang R, Liu Y, Li J. Association of survivin polymorphisms with tumor susceptibility: a meta-analysis. *PLoS One* 2013; 8: e74778 [PMID: 24098667 DOI: 10.1371/journal.pone.0074778]

9 Karam JA, Lotan Y, Ashfaq R, Sagalowsky AI, Shariat SF. Survivin expression in patients with non-muscle-invasive urothelial cell carcinoma of the bladder. *Urology* 2007; 70: 482-486 [PMID: 17905101]

10 Stephen B, April G, David R. Cancer Staging Manual. Seventh Edition. AJCC, 2010

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

12 王冬青, 丁西平, 殷实. 促炎细胞因子在胃癌前病变中的作用. 世界华人消化杂志 2014; 22: 39-45

13 Gagliani N, Hu B, Huber S, Elinav E, Flavell RA. The fire within: microbes inflame tumors. *Cell* 2014; 157: 776-783 [PMID: 24813605 DOI: 10.1016/j.cell.2014.03.006]

14 Grivennikov SI, Karin M. Dangerous liaisons: STAT3 and NF-kappaB collaboration and crosstalk in cancer. *Cytokine Growth Factor Rev* 2010; 21: 11-19 [PMID: 20018552 DOI: 10.1016/j.cytogfr.2009.11.005]

15 Merchant JL. What lurks beneath: IL-11, via Stat3, promotes inflammation-associated gastric tumorigenesis. *J Clin Invest* 2008; 118: 1628-1631 [PMID: 18431518 DOI: 10.1172/JCI35344]

16 Silver JS, Hunter CA. gp130 at the nexus of inflammation, autoimmunity, and cancer. *J Leukoc Biol* 2010; 88: 1145-1156 [PMID: 20610800 DOI: 10.1189/jlb.0410217]

17 Howlett M, Chalinor HV, Buzzelli JN, Nguyen N, van Driel IR, Bell KM, Fox JG, Dimitriadis E, Menheniott TR, Giraud AS, Judd LM. IL-11 is a parietal cell cytokine that induces atrophic gastritis. *Gut* 2012; 61: 1398-1409 [PMID: 22180059 DOI: 10.1136/gutjnl-2011-300539]

18 Wu D, Tao J, Ding J, Qu P, Lu Q, Zhang W. Interleukin-11, an interleukin-6-like cytokine, is a promising predictor for bladder cancer prognosis. *Mol Med Rep* 2013; 7: 684-688 [PMID: 23179440 DOI: 10.3892/mmr.2012.1199]

19 Onnis B, Fer N, Rapisarda A, Perez VS, Melillo G. Autocrine production of IL-11 mediates tumorigenicity in hypoxic cancer cells. *J Clin Invest* 2013; 123: 1615-1629 [PMID: 23549086 DOI: 10.1172/JCI59623]

20 Zhang Z, Zhang J, Miao L, Liu K, Yang S, Pan C, Jiao B. Interleukin-11 promotes the progress of gastric carcinoma via abnormally expressed versican. *Int J Biol Sci* 2012; 8: 383-393 [PMID: 22393310 DOI: 10.7150/ijbs.3579]

21 Ricciardelli C, Sakko AJ, Ween MP, Russell DL, Horsfall DJ. The biological role and regulation of versican levels in cancer. *Cancer Metastasis Rev* 2009; 28: 233-245 [PMID: 19160015 DOI: 10.1007/s10555-009-9182-y]

22 孙传政, 黄飞舟, 杨明施, 蔡立峰, 邓刚, 刘怀政. 白介素11及其受体在肝细胞癌组织表达及意义研究. 中国实用外科杂志 2013; 33: 584-586

23 Yoshizaki A, Nakayama T, Yamazumi K, Yakata Y, Taba M, Sekine I. Expression of interleukin (IL)-11 and IL-11 receptor in human colorectal adenocarcinoma: IL-11 up-regulation of the invasive and proliferative activity of human colorectal carcinoma cells. *Int J Oncol* 2006; 29: 869-876 [PMID: 16964382]

24 Necula LG, Chivu-Economescu M, Stanciulescu EL, Bleotu C, Dima SO, Alexiu I, Dumitru A, Constantinescu G, Popescu I, Diaconu CC. IL-6 and IL-11 as markers for tumor aggressiveness and prognosis in gastric adenocarcinoma patients without mutations in Gp130 subunits. *J Gastrointestin Liver Dis* 2012; 21: 23-29 [PMID: 22457856]

25 Bayram S, Akkız H, Bekar A, Akgöllü E. The association between the survivin -31G/C promoter polymorphism and hepatocellular carcinoma risk in a Turkish population. *Cancer Epidemiol* 2011; 35: 555-559 [PMID: 21296634 DOI: 10.1016/j.canep.2011.01.004]

26 Wang W, Ji W, Hu H, Ma J, Li X, Mei W, Xu Y, Hu H, Yan Y, Song Q, Li Z, Su C. Survivin promoter-regulated oncolytic adenovirus with Hsp70 gene exerts effective antitumor efficacy in gastric cancer immunotherapy. *Oncotarget* 2014; 5: 150-160 [PMID: 24473833]

27 张国建, 李猛, 王天阳, 石铖, 王晨宇, 闫庆辉. 去甲斑蝥素通过JAK-STAT3途径诱导结肠癌LS-174T细胞凋亡. 肿瘤防治研究 2014; 41: 16-20

28 Upadhyay R, Khurana R, Kumar S, Ghoshal UC, Mittal B. Role of survivin gene promoter polymorphism (-31G>C) in susceptibility and survival of esophageal cancer in northern India. *Ann Surg Oncol* 2011; 18: 880-887 [PMID: 20957442 DOI: 10.1245/s10434-010-1371-y]

29 Gazouli M, Tzanakis N, Rallis G, Theodoropoulos G, Papaconstantinou I, Kostakis A, Anagnou NP, Nikiteas N. Survivin -31G/C promoter polymorphism and sporadic colorectal cancer. *Int J Colorectal Dis* 2009; 24: 145-150 [PMID: 18946675 DOI: 10.1007/s00384-008-0601-2]

30 Liu Y, Li L, Qi H, Gao Y, Liu S, Xu C. Survivin -31G>C polymorphism and gastrointestinal tract cancer risk: a meta-analysis. *PLoS One* 2013; 8: e54081 [PMID: 23405077 DOI: 10.1371/journal.pone.0054081]

31 宋国华, 李维山, 高凤兰. 凋亡调节因子Smac、Survivin在结肠腺癌中的表达及临床意义. 世界华人消化杂志 2013; 21: 1676-1680

32 朱燕, 杨其昌, 刘宏斌, 张晓娟, 沈屹, 刘曼华. 骨桥蛋白、survivin及bcl-2在宫颈病变中的表达及临床意义. 肿瘤防治研究 2013; 40: 83-86

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍

世界华人消化杂志 2015年1月28日; 23(3): 381-387
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

文献综述 REVIEW

Notch信号通路在胃癌中的研究进展

张映城, 李勇进, 施 俊, 秦志丰, 魏品康, 颜 兵

张映城, 李勇进, 施俊, 秦志丰, 魏品康, 颜兵, 中国人民解放军第二军医大学附属长征医院中医科 上海市 200003
颜兵, 中国人民解放军总医院海南分院 海南省三亚市 572000
张映城, 住院医师, 主要从事中西医结合防治消化系肿瘤的研究.
作者贡献分布: 本文综述由张映城与颜兵完成; 李勇进、施俊、秦志丰、魏品康及颜兵审校.
通讯作者: 颜兵, 主治医师, 博士, 200003, 上海市黄浦区凤阳路415号, 中国人民解放军第二军医大学附属长征医院中医科. y_bing41@163.com
电话: 021-81885474
收稿日期: 2014-10-19 修回日期: 2014-11-13
接受日期: 2014-11-25 在线出版日期: 2015-01-28

Notch signaling pathway and gastric cancer

Ying-Cheng Zhang, Yong-Jin Li, Jun Shi, Zhi-Feng Qin, Pin-Kang Wei, Bing Yan

Ying-Cheng Zhang, Yong-Jin Li, Jun Shi, Zhi-Feng Qin, Pin-Kang Wei, Bing Yan, Department of Traditional Chinese Medicine, the Affiliated Changzheng Hospital of the Second Military Medical University of PLA, Shanghai 200003, China
Bing Yan, Hainan Branch Hospital, General Hospital of PLA, Sanya 572000, Hainan Province, China
Correspondence to: Bing Yan, Attending Physician, Department of Traditional Chinese Medicine, the Affiliated Changzheng Hospital of the Second Military Medical University of PLA, 415 Fengyang Road, Huangpu District, Shanghai 200003, China. y_bing41@163.com
Received: 2014-10-19 Revised: 2014-11-13
Accepted: 2014-11-25 Published online: 2015-01-28

Abstract
Gastric cancer is still the second leading cause of cancer-related death. Currently, all the available therapeutic methods in practice appear to be blunt for the majority of advanced-stage patients and their long time-survival rate is also still rather frustrating. The Notch signaling pathway is increasingly demonstrated to play an important role in controlling the fate of gastric cancer cells and gastric cancer stem cells, and some previous studies have indicated that different Notch receptors and ligands, such as Notch-1, 2, 3, Dll-1, 4 and Jag-1, 2, were highly expressed in gastric cancer tissues and were associated with various clinical parameters. More notably, these receptors and ligands were also found to be expressed in gastric cancer stem cells, which were CD44 positive, and could have a key role in regulating the fate of these cells. Taking into consideration the pivotal role of Notch signaling pathway in gastric cancer and cancer stem cells, it would be promising to predict that it could become therapeutic targets in the future.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Notch; Gastric cancer; Gastric cancer stem cells; Targets

Zhang YC, Li YJ, Shi J, Qin ZF, Wei PK, Yan B. Notch signaling pathway and gastric cancer. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(3): 381-387 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/381.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i3.381

摘要
胃癌仍然占据肿瘤导致人类死亡排行榜的第2位. 中晚期胃癌对目前的治疗手段均不敏感, 患者的长期生存率令人沮丧. Notch信号通路是近来发现对胃肠道肿瘤细胞、肿瘤干细胞均具有重要调控作用的细胞信号通路, 研究发现Notch信号通路相关的配体和受体, 如Notch-1, 2, 3, Dll-1, 4, Jag-1, 2等均在胃癌组织中不同程度表达, 具有不同的临床意义. 与此同时, 这些配体和受体在以CD44阳性为代表的胃癌干细胞中也存在表达, 并且能调控这些细胞的某些生命活动. 鉴于Notch信号通路对胃癌及胃癌干细胞的关键调控作用, 可以预见其可能在未来成为临床治疗胃癌的潜在靶点.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: Notch; 胃癌; 胃癌干细胞; 靶点

核心提示: 以Notch信号通路为代表的细胞信号通路在胃癌及胃癌干细胞中的作用得到密切关注, 靶向该通路有可能对胃癌治疗具有一定价值.

张映城, 李勇进, 施俊, 秦志丰, 魏品康, 颜兵. Notch信号通路在

■背景资料
胃癌在我国具有很高的发病率和死亡率. 研究表明Notch信号通路参与胃癌的发生、发展和转移, 此外Notch信号通路的相关配体和受体参与对胃癌干细胞的调节, 本文通过综述Notch信号通路在胃癌中的研究进展, 为靶向Notch信号通路治疗胃癌提供一定的思路.

■同行评议者
田字彬, 教授, 青岛大学医学院附属医院

■研发前沿
研究表明, Notch信号通路参与对胃癌细胞的调控不仅体现在一般胃癌细胞上, 更体现在其对胃癌干细胞的调节上. 但目前对于Notch信号通路参与调控胃癌细胞/胃癌干细胞的具体形式及途径仍未完全清楚, 靶向Notch信号通路的相关配体和/或受体是否具有抗胃癌作用仍有待进一步研究.

胃癌中的研究进展. 世界华人消化杂志 2015; 23(3): 381-387
URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/381.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i3.381

0 引言

到目前为止在世界范围内, 胃癌仍然位居肿瘤导致人类死亡原因的第2位[1], 仅2011年, 全球范围内胃癌预测新发近100万例, 死亡约70万例[2]. 尽管是实体肿瘤中最为常见的一种, 但胃癌细胞的异质性使得目前大部分的治疗手段疗效不佳. 对于绝大多数中晚期患者而言, 长期生存似乎仍旧是一个遥远的目标. 近年来, 肿瘤干细胞成为临床研究的热点, 胃癌也不例外. 鉴于肿瘤干细胞在肿瘤发生、发展中的特殊作用, 靶向这些细胞成为未来临床抗胃癌可能的目标[3]. 以Notch信号通路为代表的细胞信号通路参与调控肿瘤干细胞各项生命活动, 近年来在胃癌中, 对于Notch信号通路的研究也取得了相当的进展, 现综述如下.

1 Notch信号通路基本构成

Notch信号通路是一类进化高度保守的细胞信号通路, 其对多种生命活动的关键调控作用贯穿于胚胎发育到成人各个时期. Notch信号通路的主要特点是通过细胞间的配体-受体相结合的方式发挥作用. 目前研究已经明确的Notch配体有5个, 分别是Dll-1、Dll-3、Dll-4和Jag-1、Jag-2, 其相应的受体有4个, 分别是Notch-1、Notch-2、Notch-3、Notch-4(图1)[4]. 相邻细胞的Notch受体和配体结合, 激活基质金属蛋白酶ADAM(一种解聚素和基质金属蛋白酶)裂解Notch通路胞外区域进而激活γ-分泌酶调节产生的Notch胞内区域(Notch intracellular domain, NICD), NICD进入细胞核后和Notch信号通路转录因子CSL(RBPJκ)相结合, 进而启动下游基因转录, 其中包括*Hes*和*Hey*[5]. 除经典的下游基因*Hes*和*Hey*外, Notch信号通路的靶基因还包括*p21*、*CD44*、*Myc*等[6]. 值得注意的是, 在经典的受体-配体相结合的方式激活外, Notch信号通路还能被其他的非经典方式激活, 例如Ma等[7]研究发现在膜型基质金属蛋白酶-1(membrane type 1 matrix metalloproteinase, MT1-MMP)可通过非经典途径激活Notch-1控制黑色素瘤细胞增殖; 此外非经典激活Notch通路还包括CSL-非依赖型, 其他信号通路交叉激活(如Wnt信号通路)等多种类型[8-13].

2 Notch信号通路在胃癌中的研究

在胃肠道组织中, 不少研究已经证实Notch信号通路的相关配体和受体对于肠道正常干细胞生命活动的调节具有重要作用. Sato等[14]研究发现Lgr-5阳性的肠道细胞需要相邻的细胞提供Dll-4以激活下游的*Hes1*基因, 从而维持肠道干细胞的干性, van Es等[15]发现Notch抑制剂可使具有高增殖潜能的肠道祖细胞、腺瘤细胞分化成杯状细胞.

而在胃癌中, Notch信号通路不同的受体和配体表达具有不同的意义. Kang等[16]报道Notch参与胃上皮细胞分化到小凹腺体的过程, 在正常胃腺体峡部(潜在胃干细胞)发现Notch-1和Notch-3、Jag-1和Jag-2以及下游基因*Hes1*的表达, 同时上述指标(Notch-1、Notch-3、Jag-1、Jag-2及Hes1)在胃癌组织中的表达也远高于正常组织; 有意思的是, 进一步研究发现Notch-3和Jag-2高表达和肠型胃腺癌、更好的组织学分化相联系, 在多因素分析中提示患者良好的预后. 然而相比之下, 对Notch-1在胃癌组织中的表达报道更为多见, 如李大卫等[17]报道相比正常胃黏膜, Notch-1在胃癌组织中显著高表达并和肿瘤大小、分化程度、浸润深度、血管侵袭等明显相关, Notch-1阳性的患者3年生存率显著低于阴性的患者; 此外, Yeh等[18]报道Notch-1在胃癌组织中的激活能够显著促进肿瘤的进展; Yao等[19]以胃癌细胞株BCG-823为研究对象, 发现Notch-1高表达能抑制肿瘤坏死因子α(tumor necrosis factor α, TNF-α)诱导的胃癌细胞凋亡. 综合这些研究似乎可以看出, Notch-1在胃癌中促进胃癌细胞增殖、抑制胃癌细胞凋亡的特性能在一定程度上解释其和疾病快速进展存在某种内在联系. 除此之外, Notch-2也被发现在胃癌组织中表达, 但Notch-2对胃癌的发生、发展意义似乎远没有Notch-1重要[16]. 而对于Notch信号通路的配体, 研究发现奥沙利铂耐药的胃癌细胞株高表达Jag-1和Dll-4[20]. 此外, Li等[21]报道在SGC-7901人胃癌细胞株中, Dll-4高表达, 并可通过激活Notch信号通路促进胃癌的进展. Piazzi等[22]利用8株人胃癌细胞株(KATO-III、SNU-601、SNU-719、AGS、SNU-16、MKN-1、MKN-45、TMK-1)分析了Notch信号通路相关配体和受体的表达, 发现在KATO-III、SNU-601、SNU-719和AGS等4株胃癌细

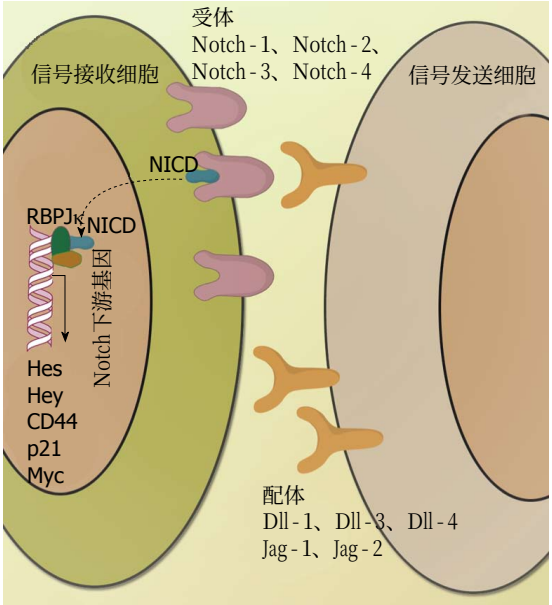


图 1 Notch信号通路基本构成及其作用方式简要示意图. NICD: Notch胞内区域.

胞株中, Dll-1存在高表达, 这种高表达同样伴随着Notch-1及其下游基因*Hes1*的表达; 基于细胞研究结果, 研究人员进一步利用52例胃癌患者和21例健康对照验证, 发现仅在胃癌患者中Dll-1高表达. 此外对于Jag-1, 此外, Yeh等[18]报道Jag-1和胃癌侵袭紧密相关并预示患者不良预后.

3 胃癌干细胞的分离和鉴定

近年来肿瘤干细胞成为临床抗肿瘤新靶点, 大量研究结果提示这些细胞相比非肿瘤干细胞具有更强的自我复制能力和增殖潜能, 能够产生肿瘤组织中不同分化程度的肿瘤细胞, 是恶性肿瘤的“发动机”.

对胃癌干细胞的研究目前是临床肿瘤的研究热点之一, 其中利用特定的方法将胃癌干细胞从胃癌组织或大量的肿瘤细胞中分离出来又成为研究的重中之重. 目前, 利用Hoechst33342染色的方法, Fukuda等[23]从MKN-45、KATO-III、MKN-74、MKN-28及MKN-1等胃癌细胞株和人胃癌标本中发现一小部分“SP细胞”具备胃癌干细胞特性; 其后Schmuck等[24]利用MKN-45, AGS胃癌细胞株也证明SP细胞具备肿瘤干细胞特性; She等[25]从KATO-III细胞中分离出SP细胞, 也发现这类细胞具备肿瘤干细胞特性; 但有意思的是, SP细胞和非SP细胞在成瘤能力上未见差别; Zhang等[26]进一步发现从MKN-45细胞分离出的SP细胞具备肿瘤干细胞潜能, 然而从BGC-823胃癌细胞株中分离出的此部分细胞并未具备相似特性, 可见不是所有的SP细胞均具有胃癌干细胞特性.

除SP细胞外, 更多的报道是利用特定的表面标记采用流式细胞术分离胃癌干细胞. 其中CD133是早先被证明的广谱肿瘤干细胞标志物, 已经在结直肠癌、肝癌、胰腺癌中用于分离肿瘤干细胞[27]. 在胃癌中, CD133也被证实存在表达并和疾病快速进展、肿瘤耐药、早期复发和不良预后存在密切关系[28-30], 但CD133作为胃癌干细胞标记并未得到广泛使用, 在一些研究中发现CD133并未能标记胃癌干细胞[31]. 除CD133外, Jiang等[32]报道CD90可作为胃癌干细胞标志物, 但同样未得到广泛使用.

2009年, Takaishi等[33]发现CD44可作为胃癌干细胞的标记, 其在MKN-45、MKN-74、NCI-N87胃癌细胞株中高表达, 其他的分子标记如CD24、CD133、CD166等均未能在这些细胞株中作为胃癌干细胞标记. 在CD44的基础上, 一些研究者尝试使用两个或两个以上的标志物进一步分离胃癌干细胞, Zhang等[34]报道在AGS胃癌细胞株中, CD44和CD24双阳性的胃癌细胞具备胃癌干细胞特性; Chen等[35]利用胃癌患者外周血肿瘤细胞检测, CD44和CD54双阳性的胃癌细胞可能是胃癌干细胞. 除此之外, 一些正常的肠道干细胞标记如*Lgr-5*、*Bmi-1*、*ALDH*、*Sox2*、*Oct4*及*Nanog*等干细胞基因也被用于标记胃癌干细胞. Nishikawa等[36]报道Lgr-5可能是潜在的胃癌干细胞标志物, 并和Bmi-1、CD26、CD44、ALDH共表达; Nishikawa等[36]报道ALDH作为胃癌干细胞标志物和CD44存在共表达; 此外研究[37-39]认为干细胞基因在MKN-45胃癌细胞株中也同样被发现在CD44阳性胃癌细胞存在共表达现象. 综合目前的研究结果可以看出, CD44是众多的胃癌干细胞标记中较为适用的表面标记; 同样, 在众多的胃癌细胞株中, MKN-45是较为理想的分离胃癌干细胞的细胞株(表1)[33,40,41].

4 Notch信号通路在胃癌干细胞中的作用

近年来, 研究发现Notch信号通路对于调控和维持肿瘤干细胞的各项特殊功能具有重要作用. 例如Notch在多种肿瘤中均被证明和肿瘤干细胞最关键的特征自我更新能力明显相关, Notch

■创新盘点
本文较为全面的从Notch信号通路基本构成, Notch信号通路在胃癌中的研究, 胃癌干细胞的分离和鉴定, Notch信号通路与胃癌干细胞的关系及靶向Notch信号通路等4个方面综述Notch信号通路在胃癌中的相关研究结果, 着重探讨胃癌干细胞的研究进展及Notch信号通路对其调控作用.

■应用要点
本文较全面综述Notch信号通路在胃癌及胃癌干细胞中的研究, 为未来靶向Notch信号通路治疗胃癌提供一定的思路.

表 1 部分人胃癌细胞株中*Notch*靶基因表达

特征	项目	细胞株			
		MKN-45	MKN-74	MKN-28	KATO-III
基本信息	患者年龄(岁)	62	37	70	55
	患者性别	女	男	女	男
	原发肿瘤组织学分型	低分化腺癌	中分化腺癌	中分化腺癌	印戒细胞癌
	原代培养组织来源	肝转移	肝转移	淋巴结转移	腹水
肿瘤干细胞标记表达	CD44	无突变	无突变	沉默	无突变
	CD44表达量	高	高	无	中
	CD133	无	无	无	高
VEGF表达	VEGF mRNA	高	高	低	高
Notch通路靶基因表达	*p21*	野生型	野生型	突变型	野生型
	mRNA	高	高	高	可测的
	蛋白	可测量	可测量	不可测	不可测
	*c-myc*突变		无	无	无
致瘤性		高	高	低	低

VEGF: 血管内皮生长因子.

表 2 在研中的以Notch信号通路为靶点的抑制剂

小分子抑制剂	靶点	作用机制
γ-分泌酶抑制剂	Notch同源异构体	抑制γ-分泌酶调节的Notch裂解
	Notch配体	
	γ-分泌酶基板	
γ-分泌酶调节剂	γ-分泌酶基板	同上
MAML1抑制剂	Notch同源异构体	干扰Notch核共转录因子MAML1
	其他以MAML1为靶点的核转录因子	
负调节区单克隆抗体	Notch受体或配体	干扰配体诱导的Notch其他组分的分离
Dll-4单克隆抗体	靶向Dll-4	干扰配体-受体结合机制
Notch可溶性受体诱导剂	相对特异作用于Notch同源异构体	同上

对于维持肿瘤干细胞“干性”不可或缺[42]; 此外Notch还和肿瘤干细胞放疗耐受[43]、化疗耐药[44]、上皮间质转化[45]等生物学事件密切相关. 在结直肠癌中, Notch信号通路的激活甚至可以作为结肠癌干细胞的潜在标志物[46,47].

另外有意思的是对Notch-1的集中研究表明, Notch-1在多数情况下和肿瘤干细胞增殖具有紧密的关系. 例如在脑胶质瘤中发现抑制Notch-1可以导致细胞增殖能力下降[48]. 而在胃癌中, 近年来利用MKN-45胃癌细胞株, 采用CD44为胃癌干细胞标记发现Notch-1在CD44阳性胃癌细胞高表达[49,50], 文献回顾也能发现在MKN-45胃癌细胞株中Notch下游基因*p21*和*Myc*也存在高表达(表1), 有趣的是这种高表达伴随优势细胞增殖潜能和VEGF分泌能力, 提示Notch-1介导的胃癌干细胞增殖可能对肿瘤微血管生成具有一定的作用. 值得注意的是, Notch信号通路对胃癌干细胞的调节可能并非独立的, 例如在胃癌干细胞中存在Wnt表达的增高[51], 而Notch和Wnt并不互相独立, 在结肠癌中被发现通过Jag-1相连[52].

5 Notch信号通路的治疗价值

Notch信号通路在调节干细胞及肿瘤干细胞各项生命活动中具有重要作用, 其相关的配体或受体有可能成为未来抗肿瘤的靶点. 目前, 不少制药企业已经着手相关的小分子抑制剂靶向Notch信号通路(表2)[6]. 但是Notch信号通路对正常干细胞也同意具有重要的调节作用, 这种调节作用也是Notch小分子抑制剂不良反应的来源之一, 在未来的研究中, 进一步鉴定相关的关键调控靶点是临床运用Notch信号通路抑制肿瘤的必然途径.

6 结论

胃癌的发病是一个多因素、多步骤的过程, 在未来的几十年中, 胃癌仍将保持较高的发病率和死亡率, 是我国医疗卫生不可避免的负担. 肿瘤干细胞在恶性肿瘤发生、发展中具有重要作用, 彻底清除肿瘤肿瘤干细胞是达到恶性肿瘤长期稳定, 甚至是治愈的关键[53]. 随着研究的不断进展, 以Notch信号通路为代表的关键细胞信号通路对胃癌干细胞的各项调控作用必然得到进一步揭示, 这将为靶向Notch信号通路, 为临床提供新的抗胃癌选择作出重要贡献.

7 参考文献

1 Hartgrink HH, Jansen EP, van Grieken NC, van de Velde CJ. Gastric cancer. *Lancet* 2009; 374: 477-490 [PMID: 19625077 DOI: 10.1016/S0140-6736(09)60617-6]

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 Stojnev S, Krstic M, Ristic-Petrovic A, Stefanovic V, Hattori T. Gastric cancer stem cells: therapeutic targets. *Gastric Cancer* 2014; 17: 13-25 [PMID: 23563919 DOI: 10.1007/s10120-013-0254-x]

4 Thurston G, Kitajewski J. VEGF and Delta-Notch: interacting signalling pathways in tumour angiogenesis. *Br J Cancer* 2008; 99: 1204-1209 [PMID: 18827808 DOI: 10.1038/sj.bjc.6604484]

5 Mumm JS, Kopan R. Notch signaling: from the outside in. *Dev Biol* 2000; 228: 151-165 [PMID: 11112321 DOI: 10.1006/dbio.2000.9960]

6 Takebe N, Harris PJ, Warren RQ, Ivy SP. Targeting cancer stem cells by inhibiting Wnt, Notch, and Hedgehog pathways. *Nat Rev Clin Oncol* 2011; 8: 97-106 [PMID: 21151206 DOI: 10.1038/nrclinonc.2010.196]

7 Ma J, Tang X, Wong P, Jacobs B, Borden EC, Bedogni B. Noncanonical activation of Notch1 protein by membrane type 1 matrix metalloproteinase (MT1-MMP) controls melanoma cell proliferation. *J Biol Chem* 2014; 289: 8442-8449 [PMID: 24492617 DOI: 10.1074/jbc.M113.516039]

8 Berechid BE, Kitzmann M, Foltz DR, Roach AH, Seiffert D, Thompson LA, Olson RE, Bernstein A, Donoviel DB, Nye JS. Identification and characterization of presenilin-independent Notch signaling. *J Biol Chem* 2002; 277: 8154-8165 [PMID: 11756438 DOI: 10.1074/jbc.M108238200]

9 Martinez Arias A, Zecchini V, Brennan K. CSL-independent Notch signalling: a checkpoint in cell fate decisions during development? *Curr Opin Genet Dev* 2002; 12: 524-533 [PMID: 12200157 DOI: 10.1016/S0959-437X(02)00336-2]

10 Perumalsamy LR, Nagala M, Banerjee P, Sarin A. A hierarchical cascade activated by non-canonical Notch signaling and the mTOR-Rictor complex regulates neglect-induced death in mammalian cells. *Cell Death Differ* 2009; 16: 879-889 [PMID: 19265851 DOI: 10.1038/cdd.2009.20]

11 Ramain P, Khechumian K, Seugnet L, Arbogast N, Ackermann C, Heitzler P. Novel Notch alleles reveal a Deltex-dependent pathway repressing neural fate. *Curr Biol* 2001; 11: 1729-1738 [PMID: 11719214 DOI: 10.1016/S0960-9822(01)00562-0]

12 Ann EJ, Kim HY, Seo MS, Mo JS, Kim MY, Yoon JH, Ahn JS, Park HS. Wnt5a controls Notch1 signaling through CaMKII-mediated degradation of the SMRT corepressor protein. *J Biol Chem* 2012; 287: 36814-36829 [PMID: 22888005 DOI: 10.1074/jbc.M112.356048]

13 Heitzler P. Biodiversity and noncanonical Notch signaling. *Curr Top Dev Biol* 2010; 92: 457-481 [PMID: 20816404 DOI: 10.1016/S0070-2153(10)92014-0]

14 Sato T, van Es JH, Snippert HJ, Stange DE, Vries RG, van den Born M, Barker N, Shroyer NF, van de Wetering M, Clevers H. Paneth cells constitute the niche for Lgr5 stem cells in intestinal crypts. *Nature* 2011; 469: 415-418 [PMID: 21113151 DOI: 10.1038/nature09637]

15 van Es JH, van Gijn ME, Riccio O, van den Born M, Vooijs M, Begthel H, Cozijnsen M, Robine S, Winton DJ, Radtke F, Clevers H. Notch/gamma-secretase inhibition turns proliferative cells in intestinal crypts and adenomas into goblet cells. *Nature* 2005; 435: 959-963 [PMID: 15959515 DOI: 10.1038/nature03659]

16 Kang H, An HJ, Song JY, Kim TH, Heo JH, Ahn DH, Kim G. Notch3 and Jagged2 contribute to gastric cancer development and to glandular differentiation associated with MUC2 and MUC5AC expression. *Histopathology* 2012; 61: 576-586 [PMID: 22691042 DOI: 10.1111/j.1365-2559.2012.04274.x]

17 李大卫, 吴晴, 彭志海, 杨兆瑞, 王一. Notch1和PTEN在胃癌组织中的表达及其意义. 癌症 2007; 26: 1183-1187

18 Yeh TS, Wu CW, Hsu KW, Liao WJ, Yang MC, Li AF, Wang AM, Kuo ML, Chi CW. The activated Notch1 signal pathway is associated with gastric cancer progression through cyclooxygenase-2. *Cancer Res* 2009; 69: 5039-5048 [PMID: 19491270 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-08-4021]

19 Yao J, Qian C. Over-activated Notch-1 protects gastric carcinoma BGC-823 cells from TNFalpha-induced apoptosis. *Dig Liver Dis* 2009; 41: 867-874 [PMID: 19403345 DOI: 10.1016/j.dld.2009.03.013]

20 Bolós V, Blanco M, Medina V, Aparicio G, Díaz-Prado S, Grande E. Notch signalling in cancer stem cells. *Clin Transl Oncol* 2009; 11: 11-19 [PMID: 19155199 DOI: 10.1007/s12094-009-0305-2]

21 Li GG, Li L, Li C, Ye LY, Li XW, Liu DR, Bao Q, Zheng YX, Xiang DP, Chen L, Chen J. Influence of up-regulation of Notch ligand DLL4 on biological behaviors of human gastric cancer cells. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 4486-4494 [PMID: 23901223 DOI: 10.3748/wjg.v19.i28.4486]

22 Piazzi G, Fini L, Selgrad M, Garcia M, Daoud Y, Wex T, Malfertheiner P, Gasbarrini A, Romano M, Meyer RL, Genta RM, Fox JG, Boland CR, Bazzoli F, Ricciardiello L. Epigenetic regulation of Delta-Like1 controls Notch1 activation in gastric cancer. *Oncotarget* 2011; 2: 1291-1301 [PMID: 22249198]

23 Fukuda K, Saikawa Y, Ohashi M, Kumagai K, Kitajima M, Okano H, Matsuzaki Y, Kitagawa Y. Tumor initiating potential of side population cells in human gastric cancer. *Int J Oncol* 2009; 34: 1201-1207 [PMID: 19360333]

■名词解释

胃癌干细胞: 指胃癌组织中一部分具有极强自我更新能力的细胞, 这些细胞具备类似正常组织干细胞的特性, 是胃癌发生、发展和转移的重要原因.

■同行评价
本文综述了Notch信号通路基本构成及在胃癌、胃癌干细胞中的研究现状、胃癌干细胞的分离和鉴定等内容, 介绍了Notch信号通路与胃癌的关系, 层次分明, 条理清晰, 为靶向Notch信号通路来指导临床抗胃癌治疗提供了理论依据.

24 Schmuck R, Warneke V, Behrens HM, Simon E, Weichert W, Röcken C. Genotypic and phenotypic characterization of side population of gastric cancer cell lines. *Am J Pathol* 2011; 178: 1792-1804 [PMID: 21435459 DOI: 10.1016/j.ajpath.2010.12.043]

25 She JJ, Zhang PG, Wang X, Che XM, Wang ZM. Side population cells isolated from KATO III human gastric cancer cell line have cancer stem cell-like characteristics. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 4610-4617 [PMID: 22969237 DOI: 10.3748/wjg.v18.i33.4610]

26 Zhang H, Xi H, Cai A, Xia Q, Wang XX, Lu C, Zhang Y, Song Z, Wang H, Li Q, Chen L, Guo Z. Not all side population cells contain cancer stem-like cells in human gastric cancer cell lines. *Dig Dis Sci* 2013; 58: 132-139 [PMID: 22878917 DOI: 10.1007/s10620-012-2330-1]

27 Visvader JE, Lindeman GJ. Cancer stem cells in solid tumours: accumulating evidence and unresolved questions. *Nat Rev Cancer* 2008; 8: 755-768 [PMID: 18784658 DOI: 10.1038/nrc2499]

28 Hashimoto K, Aoyagi K, Isobe T, Kouhuji K, Shirouzu K. Expression of CD133 in the cytoplasm is associated with cancer progression and poor prognosis in gastric cancer. *Gastric Cancer* 2014; 17: 97-106 [PMID: 23558457 DOI: 10.1007/s10120-013-0255-9]

29 Lee HH, Seo KJ, An CH, Kim JS, Jeon HM. CD133 expression is correlated with chemoresistance and early recurrence of gastric cancer. *J Surg Oncol* 2012; 106: 999-1004 [PMID: 22674531 DOI: 10.1002/jso.23178]

30 Wakamatsu Y, Sakamoto N, Oo HZ, Naito Y, Uraoka N, Anami K, Sentani K, Oue N, Yasui W. Expression of cancer stem cell markers ALDH1, CD44 and CD133 in primary tumor and lymph node metastasis of gastric cancer. *Pathol Int* 2012; 62: 112-119 [PMID: 22243781 DOI: 10.1111/j.1440-1827.2011.02760.x]

31 Lee HJ, Choi YS, Kim SJ, Moon HJ. CD44 and CD133 as cancer stem cell markers for gastric cancer. *J Gastric Cancer* 2010; 10: 99-105 [DOI: 10.5230/jgc.2010.10.3.99]

32 Jiang J, Zhang Y, Chuai S, Wang Z, Zheng D, Xu F, Zhang Y, Li C, Liang Y, Chen Z. Trastuzumab (herceptin) targets gastric cancer stem cells characterized by CD90 phenotype. *Oncogene* 2012; 31: 671-682 [PMID: 21743497 DOI: 10.1038/onc.2011.282]

33 Takaishi S, Okumura T, Tu S, Wang SS, Shibata W, Vigneshwaran R, Gordon SA, Shimada Y, Wang TC. Identification of gastric cancer stem cells using the cell surface marker CD44. *Stem Cells* 2009; 27: 1006-1020 [PMID: 19415765 DOI: 10.1002/stem.30]

34 Zhang C, Li C, He F, Cai Y, Yang H. Identification of CD44+CD24+ gastric cancer stem cells. *J Cancer Res Clin Oncol* 2011; 137: 1679-1686 [PMID: 21882047 DOI: 10.1007/s00432-011-1038-5]

35 Chen T, Yang K, Yu J, Meng W, Yuan D, Bi F, Liu F, Liu J, Dai B, Chen X, Wang F, Zeng F, Xu H, Hu J, Mo X. Identification and expansion of cancer stem cells in tumor tissues and peripheral blood derived from gastric adenocarcinoma patients. *Cell Res* 2012; 22: 248-258 [PMID: 21727908 DOI: 10.1038/cr.2011.109]

36 Nishikawa S, Konno M, Hamabe A, Hasegawa S, Kano Y, Ohta K, Fukusumi T, Sakai D, Kudo T, Haraguchi N, Satoh T, Takiguchi S, Mori M, Doki Y, Ishii H. Aldehyde dehydrogenase high gastric cancer stem cells are resistant to chemotherapy. *Int J Oncol* 2013; 42: 1437-1442 [PMID: 23440340]

37 Liu J, Wang L, Ma L, Xu J, Liu C, Zhang J, Liu J, Chen R. Significantly increased expression of OCT4 and ABCG2 in spheroid body-forming cells of the human gastric cancer MKN-45 cell line. *Oncol Lett* 2013; 6: 891-896 [PMID: 24137432]

38 Golestaneh AF, Atashi A, Langroudi L, Shafiee A, Ghaemi N, Soleimani M. miRNAs expressed differently in cancer stem cells and cancer cells of human gastric cancer cell line MKN-45. *Cell Biochem Funct* 2012; 30: 411-418 [PMID: 22374783 DOI: 10.1002/cbf.2815]

39 Liu J, Ma L, Xu J, Liu C, Zhang J, Liu J, Chen R, Zhou Y. Spheroid body-forming cells in the human gastric cancer cell line MKN-45 possess cancer stem cell properties. *Int J Oncol* 2013; 42: 453-459 [PMID: 23229446]

40 Yokozaki H. Molecular characteristics of eight gastric cancer cell lines established in Japan. *Pathol Int* 2000; 50: 767-777 [PMID: 11107048 DOI: 10.1046/j.1440-1827.2000.01117.x]

41 Ninomiya S, Inomata M, Tajima M, Ali AT, Ueda Y, Shiraishi N, Kitano S. Effect of bevacizumab, a humanized monoclonal antibody to vascular endothelial growth factor, on peritoneal metastasis of MNK-45P human gastric cancer in mice. *J Surg Res* 2009; 154: 196-202 [PMID: 19329124 DOI: 10.1016/j.jss.2008.08.017]

42 Hu YY, Zheng MH, Cheng G, Li L, Liang L, Gao F, Wei YN, Fu LA, Han H. Notch signaling contributes to the maintenance of both normal neural stem cells and patient-derived glioma stem cells. *BMC Cancer* 2011; 11: 82 [PMID: 21342503 DOI: 10.1186/1471-2407-11-82]

43 Bjornson CR, Cheung TH, Liu L, Tripathi PV, Steeper KM, Rando TA. Notch signaling is necessary to maintain quiescence in adult muscle stem cells. *Stem Cells* 2012; 30: 232-242 [PMID: 22045613 DOI: 10.1002/stem.773]

44 Nefedova Y, Sullivan DM, Bolick SC, Dalton WS, Gabrilovich DI. Inhibition of Notch signaling induces apoptosis of myeloma cells and enhances sensitivity to chemotherapy. *Blood* 2008; 111: 2220-2229 [PMID: 18039953 DOI: 10.1182/blood-2007-07-102632]

45 Bao B, Wang Z, Ali S, Kong D, Li Y, Ahmad A, Banerjee S, Azmi AS, Miele L, Sarkar FH. Notch-1 induces epithelial-mesenchymal transition consistent with cancer stem cell phenotype in pancreatic cancer cells. *Cancer Lett* 2011; 307: 26-36 [PMID: 21463919 DOI: 10.1016/j.canlet.2011.03.012]

46 Bu P, Chen KY, Chen JH, Wang L, Walters J, Shin YJ, Goerger JP, Sun J, Witherspoon M, Rakhilin N, Li J, Yang H, Milsom J, Lee S, Zipfel W, Jin MM, Gümüş ZH, Lipkin SM, Shen X. A microRNA miR-34a-regulated bimodal switch targets Notch in colon cancer stem cells. *Cell Stem Cell* 2013; 12: 602-615 [PMID: 23642368 DOI: 10.1016/j.stem.2013.03.002]

47 Hassan KA, Wang L, Korkaya H, Chen G, Maillard I, Beer DG, Kalemkerian GP, Wicha MS. Notch pathway activity identifies cells with cancer stem cell-like properties and correlates with worse survival in lung adenocarcinoma. *Clin Cancer*

Res 2013; 19: 1972-1980 [PMID: 23444212 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-12-0370]
48 Wang J, Wang C, Meng Q, Li S, Sun X, Bo Y, Yao W. siRNA targeting Notch-1 decreases glioma stem cell proliferation and tumor growth. *Mol Biol Rep* 2012; 39: 2497-2503 [PMID: 21667253 DOI: 10.1007/s11033-011-1001-1]
49 Yan B, Zhou Y, Feng S, Lv C, Xiu L, Zhang Y, Shi J, Li Y, Wei P, Qin Z. β -Elemene-Attenuated Tumor Angiogenesis by Targeting Notch-1 in Gastric Cancer Stem-Like Cells. *Evid Based Complement Alternat Med* 2013; 2013: 268468 [PMID: 23710217]
50 Yan B, Liu L, Zhao Y, Xiu LJ, Sun DZ, Liu X, Lu Y, Shi J, Zhang YC, Li YJ, Wang XW, Zhou YQ, Feng SH, Lv C, Wei PK, Qin ZF. Xiaotan Sanjie decoction attenuates tumor angiogenesis by manipulating Notch-1-regulated proliferation of gastric cancer stem-like cells. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 13105-13118 [PMID: 25278704 DOI: 10.3748/wjg.v20.i36.13105]
51 Mao J, Fan S, Ma W, Fan P, Wang B, Zhang J, Wang H, Tang B, Zhang Q, Yu X, Wang L, Song B, Li L. Roles of Wnt/β-catenin signaling in the gastric cancer stem cells proliferation and salinomycin treatment. *Cell Death Dis* 2014; 5: e1039 [PMID: 24481453 DOI: 10.1038/cddis.2013.515]
52 Rodilla V, Villanueva A, Obrador-Hevia A, Robert-Moreno A, Fernández-Majada V, Grilli A, López-Bigas N, Bellora N, Albà MM, Torres F, Duñach M, Sanjuan X, Gonzalez S, Gridley T, Capella G, Bigas A, Espinosa L. Jagged1 is the pathological link between Wnt and Notch pathways in colorectal cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009; 106: 6315-6320 [PMID: 19325125 DOI: 10.1073/pnas.0813221106]
53 Jordan CT, Guzman ML, Noble M. Cancer stem cells. *N Engl J Med* 2006; 355: 1253-1261 [PMID: 16990388 DOI: 10.1056/NEJMra061808]

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》参考文献要求

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

世界华人消化杂志 2015年1月28日; 23(3): 388-395
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

文献综述 REVIEW

肝硬化自发性细菌性腹膜炎的诊断及治疗进展

张兴光, 冯志杰

■背景资料
自发性细菌性腹膜炎(spontaneous bacterial peritonitis, SBP)是肝硬化常见的一种严重的并发症. 病原菌多为来自肠道的革兰阴性菌, 临床表现不典型, 肝硬化合并SBP常迅速加重肝损害、诱发肝肾综合征、肝性脑病等严重并发症, 故应立足早期诊断、早期治疗.

张兴光, 冯志杰, 河北医科大学第二医院消化内科 河北省石家庄市 050000
张兴光, 中国人民武装警察部队后勤学院附属医院消化内科 天津市 300162
张兴光, 主要从事肝硬化及其并发症的相关研究.
作者贡献分布: 本文综述由张兴光完成; 冯志杰审校.
通讯作者: 冯志杰, 主任医师, 050000, 河北省石家庄市和平西路215号, 河北医科大学第二医院消化内科.
zhijiefeng2005@163.com
电话: 022-60578810
收稿日期: 2014-10-28 修回日期: 2014-12-02
接受日期: 2014-12-18 在线出版日期: 2015-01-28

Diagnosis and treatment of spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic patients

Xing-Guang Zhang, Zhi-Jie Feng

Xing-Guang Zhang, Zhi-Jie Feng, Department of Gastroenterology, the Second Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050000, Hebei Province, China
Xing-Guang Zhang, Department of Gastroenterology, the People's Armed Police Force Logistics Institute Affiliated Hospital, Tianjin 300162, China
Correspondence to: Zhi-Jie Feng, Chief Physician, Department of Gastroenterology, the Second Hospital of Hebei Medical University, 215 Heping West Road, Shijiazhuang 050000, Hebei Province, China. zhijiefeng2005@163.com
Received: 2014-10-28 Revised: 2014-12-02
Accepted: 2014-12-18 Published online: 2015-01-28

Abstract
Spontaneous bacterial peritonitis (SBP) is a common complication in liver cirrhotic patients with ascites. Polymorphonuclear cells > 250/mL and bacterial cultures of ascitic fluid are main means for diagnosis of SBP. Leukocyte esterase isozyme, pH value, procalcitonin, lactoferrin, granulocyte elastase and phagocytized bacterial DNA in leukocytes from ascitic fluid also play a role in the diagnosis of SBP. Third-generation cephalosporins (especially cefotaxime) are the most appropriate antibiotics for the treatment of SBP. Albumin infusion can prevent renal impairment and reduce mortality among patients with SBP.

■同行评议者
王德盛, 教授, 主任医师, 中国人民解放军第四军医大学西京医院肝胆外科

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Spontaneous bacterial peritonitis; Cirrhosis; Ascites; Diagnosis; Treatment

Zhang XG, Feng ZJ. Diagnosis and treatment of spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic patients. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(3): 388-395 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/388.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i3.388

摘要
自发性细菌性腹膜炎(spontaneous bacterial peritonitis, SBP)是肝硬化腹水患者常见并发症, 在诊断上, 以腹水中多形核白细胞(polymorphonuclear cells, PMNs)≥250/mL及细菌培养为主要手段, 腹水中白细胞酯酶同工酶、pH值、降钙素原、乳铁蛋白、粒细胞弹性蛋白酶和白细胞吞噬细菌DNA等指标测定对SBP的诊断有一定帮助. 第三代头孢菌类抗生素, 尤其是头孢噻肟是肝硬化SBP的主要治疗方法, 而输注白蛋白能够阻止SBP患者肾功能损害及降低死亡率.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 自发性细菌性腹膜炎; 肝硬化; 腹水; 诊断; 治疗

核心提示: 在肝硬化自发性细菌性腹膜炎(spontaneous bacterial peritonitis, SBP)的诊断上, 以腹水中多形核白细胞(polymorphonuclear cells, PMNs)≥250/mL及细菌培养为主要手段, 腹水中白细胞酯酶同工酶、pH值、降钙素原、乳铁蛋白、粒细胞弹性蛋白酶和白细胞吞噬细菌DNA等指标测定具有一定帮助. 第三代头孢菌类抗生素, 尤其是头孢噻肟是肝硬化社区感染SBP的主要治疗方法, 白蛋白能够阻止SBP患者肾功能损害及降低死亡率.

张兴光, 冯志杰. 肝硬化自发性细菌性腹膜炎的诊断及治疗进展. 世界华人消化杂志 2015; 23(3): 388-395 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/388.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i3.388

0 引言

自发性细菌性腹膜炎(spontaneous bacterial peritonitis, SBP)是指无任何临近组织炎症情况下发生的腹膜或腹水的细菌性感染, 自发的改变区别于外科手术引起的腹膜炎, 是肝硬化常见、严重的并发症[1]. 肝硬化住院患者SBP的发生率为10%-30%[2]. 前瞻性研究显示发生SBP事件的患者, 其年死亡率为65%-93%. 近年来根据腹水诊断性穿刺多形核白细胞(polymorphonuclear cells, PMNs)和细菌培养结果, 以及第三代头孢菌类抗生素及白蛋白的应用使SBP死亡率降至20%以下. 为了进一步提高患者生存率, 国内外学者在SBP的诊断及治疗等方面进行了大量的临床和实验研究, 本文从以下几个方面进行综述.

1 诊断

腹痛和发热是SBP最常见的症状, 其次是呕吐、肝性脑病、消化系出血、肾功能不全, 然而SBP的症状及体征常常缺乏[3]. 因此, 对于住院的腹水患者, 无论是否有症状及体征, 均应行腹水诊断性穿刺检查. 一项关于腹水穿刺时间对患者生存率影响的研究[4], 将患者住院12 h内行腹水穿刺定义为早期穿刺, 在12-72 h内定义为延迟穿刺. 与早期穿刺相比, 延迟穿刺使死亡率增加2.7倍, 表现为终末期肝病模型(model for end-stage liver disease, MELD)评分及肾功能不全增加, 而早期穿刺可能提高短期生存率. 认为早期穿刺对快速诊断和最佳处理至关重要. 由于出血概率很小, 所以在腹穿之前不推荐预防性使用新鲜冰冻血浆或血小板[5].

1.1 腹水培养 SBP的诊断基于无明确感染来源下, 腹水细菌培养阳性和腹水多形核白细胞计数增高[3]. SBP是低菌落计数, 单微生物的腹水感染, 若微生物超过1种, 则高度怀疑继发性腹膜炎可能, 并行腹部CT检查寻找感染灶[6]. SBP病原菌主要来源于肠内革兰氏阴性杆菌的迁移, 一个多中心的回顾性分析[7]显示, 145例肝硬化患者发生了157次SBP, 通过腹水细菌培养, 66次(42.0%)细菌培养阳性, 其中革兰氏阴性杆菌54次(81.8%), 革兰阳性球菌11次(16.7%), 假丝酵母1次. 然而Angeloni等[8]对发生SBP的患者行腹水细菌培养, 阳性率仅为24%. 腹穿后立即在需氧和厌氧的血培养瓶中分别接种至少10 mL腹水, 可以提高腹水培养的阳性率. 前瞻性资料显示, PMNs≥250/mm^{3}的腹水常规培养仅有大约50%的阳性率, 而抗生素治疗前用血培养瓶进行床边腹水培养阳性率达80%, 范围在72%-90%[5]. 然而, 最近的一些研究报道[9]显示SBP腹水细菌培养阳性率较低, 即使应用最敏感的细菌培养瓶培养, SBP腹水培养的阳性率大约在40%-70%. 腹水培养阴性, 而PMNs≥250/mm^{3}且表现SBP症状者为细菌培养阴性的SBP, 治疗方法与腹水培养阳性的SBP相同. 单剂量有效抗生素常导致细菌培养阴性[10]. 腹水细菌培养是SBP诊断的金标准, 但其耗时长, 且阳性率不高, 不能及时指导抗生素治疗是其不足.

1.2 腹水常规 腹水外观在SBP诊断中具有一定价值, 一项回顾性分析[11]916份肝硬化腹水样本外观与SBP关系的研究中, 腹水外观异常定义为浑浊、乳糜性或血性, 外观清澈透明为正常, 结果显示腹水外观异常对诊断SBP的敏感性为98.1%、特异性为22.7%, 而腹水外观正常几乎100%可以排除SBP. 腹水PMNs≥250/mL可以诊断SBP, 无论腹水细菌培养结果, 但是小于该值并不一定排除SBP. 有报道认为PMNs截止值为500/mm^{3}时, 诊断SBP特异性最高, 但临床应用较少[12]. 如PMNs≥250/mm^3, 高度怀疑继发性腹膜炎者, 还要行腹水总蛋白、乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH)、糖、癌胚抗原、碱性磷酸酶和革兰染色检查, 以鉴别SBP和继发性腹膜炎[5]. 但欧洲肝病学指南认为, 怀疑继发性腹膜炎时应进行计算机断层扫描(computed tomography, CT)等影像学检查, 不推荐腹水葡萄糖或乳酸脱氢酶检测用于继发性细菌性腹膜炎的诊断[13].

1.3 白细胞酯酶同工酶试剂带(leukocyte esterase reagent strip, LERS) LERS常用于快速诊断泌尿道感染(urinary tract infections, UTIs). 将LERS浸入腹水中, 由于白细胞胞质内含酯酶, 作用于浸入条试剂中的吲哚酚酯, 使之产生吲哚酚, 与重氮盐反应形成紫色缩合物而显色, 其颜色深浅与白细胞数量呈正相关, 通过对比试条或分光光度分析得出结果. 自2000年以来, 26篇文献报道[14]已经证明LERS在SBP诊断中的有效性, 阴性预测值高达95%, 且稳定, 但敏感性较低. Balagopal等[15]前瞻性研究175例肝硬化腹水患者, 均行腹水细胞计数、LERS测试. LERS出现两种颜色并与PMNs比较, 当LERS颜色变淡蓝色时, PMNs>150/mL, 诊断SBP的敏感性97%, 特

■研发前沿
近年来, 国内外学者在肝硬化SBP的诊断及治疗等方面进行了大量的临床和实验研究, 认为SBP早期诊断、早期治疗能够提高患者生存率. 但对于各种诊断方法的利弊、抗生素的选择及耐药率问题、白蛋白的辅助治疗效果及微生态制剂的应用价值尚存有争议.

■相关报道
近年来, 关于肝硬化SBP的综述比较多, 但是大多数局限于传统的诊断及治疗方法, 内容或单一, 或不够详尽, 本文结合最新文献资料, 对SBP的诊断及治疗进行详尽总结和分析, 内容新颖全面, 值得一读.

异性89%; 变紫色时, PMNs>500/mL, 诊断SBP的敏感性92%, 特异性100%. 因此LERS可作为初步筛查SBP的诊断工具, 具有快速、简便、廉价特点, 但敏感性低限制其广泛的应用.

1.4 腹水pH值 Wong等[16]发现腹水pH值≤7.35或血液/腹水pH比值≥0.10, 具有较高的SBP诊断价值. 然而, pH易受动脉血pH影响出现假阳性、假阴性, 部分肿瘤与结核pH值与SBP重叠等缺点, 使之缺乏特异性. 也有学者提出pH与LERS联合测定在诊断SBP中的价值, 目前研究较少, 但缺乏特异性仍然是不可忽略的问题.

1.5 降钙素原(procalcitonin, PCT) 降钙素原是降钙素的一个前肽糖蛋白, 正常情况下, 产生于甲状腺C细胞, 血清PCT半衰期25-30 h, 被裂解而不会释放到血液中, 因此在健康人中不能检测到(<0.1 ng/mL). 在病毒性感染或非感染性炎症反应中血清PCT水平不升高或仅轻、中度的升高, 在严重的全身细菌、寄生虫或霉菌感染中PCT水平升高, 因此血清PCT已经作为严重的全身感染或脓毒症的重要指标[17]. Viallon等[18]对21例肝硬化SBP患者及40例肝硬化无菌腹水患者进行前瞻性研究, 探讨PCT对SBP的诊断价值, 结果发现血清PCT截止值为0.75 ng/mL时, 诊断SBP的敏感性为95%, 特异性为98%, 而腹水中PCT测定对诊断SBP价值不大. 认为血清PCT可能成为一个有用的指标, 由于血清PCT对各种细菌、真菌感染的高度敏感性和特异性, 故疑似SBP而血清PCT升高的患者必须首先排除其他组织、器官的感染和全身感染.

1.6 乳铁蛋白(lactoferrin, LAC) LAC是一种糖蛋白, 与金属离子、蛋白质和DNA等结合而发挥其多种生物学功能, LAC从活化的PMN中释放, 并存在于体液中与PMN数量成正比. Parsi等[19]用多克隆酶联免疫反应测定腹水中LAC水平, 截止值为242 ng/mL时, 诊断SBP的敏感性和特异性分别为95.5%、97%, 认为腹水中LAC可作为筛查SBP的一种快速、可靠的检查. 然而, 定量的乳铁蛋白分析, 因成本过高而限制其临床应用.

1.7 粒细胞弹性蛋白酶(granulocyte elastase, GE) GE是一种从脱颗粒的多形核白细胞中释放的一种酶. Yamazaki等[20]通过胶乳免疫测定(latex immunoassay, LIA)和试剂条测定GE来快速诊断SBP, 从而评价他的实用性. 在58份肝硬化腹水患者样本中, 应用LIA方法, GE浓度在SBP腹水患者比非SBP腹水患者明显增高, 如果截止值为49.5 ng/mL, 其敏感性为85.7%, 特异性为97.7%. 此外, 先前设计的专门用于检测宫颈黏液的GE试剂条, 用于床边快速诊断SBP, 其敏感性、特异性、阳性和阴性预测值分别为92.9%、90.9%、76.5%和97.6%, 这些结果表明, GE-LIA和GE试剂条是快速、敏感的, 能够用于辅助SBP的诊断.

1.8 细胞因子 早期研究[21]认为肝硬化患者的腹膜巨噬细胞可能影响SBP的发展, 病理机制为他能够产生较多的血管活性肽和一氧化氮. 单核细胞趋化蛋白1(monocyte chemotactic protein-1, MCP-1)是感染的单核细胞、巨噬细胞及活化的淋巴细胞最有效的炎症趋化因子; 也有研究证实腹水嗜中性粒细胞浸润, 直接或间接通过MCP-1来实现; 研究表明MCP-1在肝脏损伤中起募集和维持炎症反应的作用. 一项研究显示, 肝硬化患者腹水中的MCP-1水平比对照组升高, 而SBP患者腹水中能够测到更高的MCP-1, 认为这种强有力的趋化因子在SBP的发展过程中起到病理生理作用. 巨噬细胞炎性蛋白1型β(macrophage inflammatory protein type 1 β, MIP-1β)属于趋化因子家族, 他的趋化现象和促炎效果广为人知. MIP-1β是由69个氨基酸组成的酸性蛋白, 由许多细胞, 特别是巨噬细胞、树突细胞和淋巴细胞产生. 研究[22]认为MIP-1β在SBP腹水中显著增高, 与非SBP相比(213 pg/mL±279 pg/mL *vs* 66.3 pg/mL±49.8 pg/mL; P = 0.01), 当截止值为69.4 pg/mL时, 其诊断SBP的敏感性和特异性分别为80.0%和72.7%.

也有研究认为[23]检测内毒素、肿瘤坏死因子、白介素-6(interleukin-6, IL-6)及IL-8变化对SBP的进展及预后有一定的价值.

1.9 腹水白细胞吞噬细菌DNA SBP是最常见的腹水感染, 血清及腹水细菌DNA被认为是肝硬化腹水细菌移位的标志. 为了检测细菌DNA, Enomoto等[24]开发了一种新的原位杂交(in situ hybridization, ISH)探针, 评价腹水白细胞吞噬细菌DNA在SBP诊断中的价值. 51例腹水患者中, 11例确诊为SBP患者中ISH测试显示阳性者10例, 而另外40例非SBP患者中ISH测试则全部显示阴性. 因此, ISH测试SBP腹水白细胞吞噬细菌DNA显示出高敏感性及特异性. 同样, Mostafa等[25]对50例无感染征象的肝硬化腹水患者进行血清及腹水细菌DNA提取及PCR扩增, 同时行

腹水细菌培养, 结果显示腹水、血清PCR细菌DNA检测技术在诊断怀疑腹水感染的敏感性高于细菌培养. 然而, Appenrodt等[26]对151例肝硬化腹水患者的研究发现, 腹水细菌DNA与SBP的诊断并无相关性. 因此, 其诊断SBP的价值需进一步研究.

总之, LERS、pH、PCT、LAC、GE及细胞因子等指标对SBP的诊断有一定帮助, 但是都存在一定局限性, 不能提供确切的细菌学证据, 特异性也较低, 因此需要进一步寻找针对SBP更有效、特异的指标.

2 SBP的治疗

2.1 抗生素治疗 目前, SBP患者抗生素治疗失败率在26%-41%, 可能与SBP治疗指南并不区分感染来自社区或医院有关. 研究[27]发现, 随着长期应用抗生素及侵入性医疗作业的增加, 病原菌的种类及耐药性也发生了改变. 在一项横断面、单中心的医院基础研究中[28], 从2005-2011年共收集肝硬化腹水1981份, 为了评价SBP病原菌对经验性一线抗生素的耐药趋势, 将2005-2008年及2009-2011年分为两个时段, 结果发现两个时段SBP病原菌种类保持相对稳定, 但耐药率, 特别对推荐使用的一线抗生素(头孢噻肟、头孢他啶、环丙沙星、氧氟沙星)有明显增高. 加拿大1所中心医院[29]回顾性分析192例SBP患者对三代头孢菌素的耐药情况, 发现腹水细菌培养阳性的77例患者中, 总耐药率为19%, 其中社区获得性SBP的耐药率8%, 院内发生的SBP耐药率为41%. 一项回顾性队列研究[30]比较院内发生的SBP患者(126例)与社区获得性SBP患者(110例)的菌群和临床特征, 结果发现院内SBP患者30 d死亡率高于社区获得性SBP患者(58.7% *vs* 37.3%, P = 0.001). 院内发生的SBP患者革兰氏阴性细菌与社区获得性相比, 对第三代头孢菌素及喹诺酮类药物更耐药, 分别为(41.0% *vs* 10.0%, P = 0.001)及(50.0% *vs* 30.9%, P = 0.003). 区别社区获得性、卫生保健相关及院内感染之间的不同菌群多重耐药特点, 可以帮助决策过程中对于经验性抗生素治疗的选择[31]. 对于多重耐药菌, 广谱抗菌药物如碳青霉烯类单独应用或联合派拉西林钠/他唑巴坦钠或糖肽类抗菌素被推荐为最佳的治疗选择[32].

2.1.1 社区获得性SBP的治疗: SBP常见社区获得性病原菌主要为革兰氏阴性菌, 而第三代头孢菌类对此类细菌具有极高的敏感性及广谱性, 可以覆盖95%的菌群, 包括3类最常见的菌株: 大肠杆菌、肺炎克雷伯氏菌及肺炎球菌, 使其成为治疗的最佳选择药物, 而获知药敏试验结果后, 通常可使用窄谱抗生素[10]. 常用药物为头孢噻肟, 2 g/12 h静脉点滴, 疗程5-10 d. 可替代的抗生素包括头孢曲松1 g/(12-24 h)、阿莫西林/克拉维酸(1-2 g)/(6-8 h)、环丙沙星200 mg/12 h. 一项关于SBP患者头孢曲松钠的服用剂量与生存率的回顾性队列研究[33], 认为2 g/d剂量与1 g/d剂量相比, 能够减少重症住院时间和提高患者生存率, 认为不同地区应该细化抗生素选择标准及剂量. 对于没有胃肠道出血、严重肝性脑病、感染性休克或肌酐<88.4 μmol/L的SBP患者, 口服氧氟沙星400 mg/12 h也是一个有效的选择. 国际腹水俱乐部建议开始治疗48 h后再次腹穿, 如果PMNs计数下降<25%提示治疗失败[12]. 在这种情况下, 根据药敏试验或经验基础上, 考虑更换抗生素[3].

2.1.2 院内SBP的治疗: 目前, 正接受第三代头孢菌素、阿莫西林/克拉维酸或喹诺酮类抗生素治疗的大部分院内SBP患者, 其成功率较低, 可能与其腹水中培养的细菌33%-78%对β-内酰胺产生抵抗有关. 最近研究[12]报道了广谱产β-内酰胺酶细菌和抗多种抗菌素革兰氏阳性菌患病率呈增长趋势, 例如屎肠球菌、耐甲氧西林金黄色葡萄球菌. 对于广谱产β-内酰胺酶的肠杆菌科高发地区, 碳青霉烯类是最有效的选项. Badawy等[34]对100例肝硬化SBP患者研究证实, 经验性应用头孢噻肟治疗SBP的有效率为81%, 而美罗培南对头孢噻肟耐药的病例治疗有效. 青霉素联合使用β-内酰胺酶抑制剂(如哌拉西林/他唑巴坦)也是一个不错的选择.

因此, SBP的病原菌必须被监测, 通过腹水细菌培养寻找病原学证据, 尤其是一些不常见的微生物, 以指导抗生素治疗. 一项研究认为[35]由于SBP病原菌的改变及耐药率增加, 欧洲肝病学会推荐的SBP管理指南认为应该随着流行病学的改变而改变, 单一的抗生素细菌覆盖率不超过60%, 而联合抗生素(如阿莫西林+三代头孢菌素或磺胺甲基异恶唑)覆盖率达到75%-80%. 因此, 在广谱抗生素基础上联合用药应该推荐为经验性用药, 仍需更多的临床试验来证实.

2.2 白蛋白辅助治疗

2.2.1 白蛋白联合抗生素: 白蛋白具有维持胶体

■创新盘点
本文对SBP的诊断上包括腹水细菌培养、PMNs、白细胞酯酶同工酶、降钙素原、粒细胞弹性蛋白酶和白细胞吞噬细菌DNA等方法; 在治疗上, 将SBP区分来自社区或医院感染, 以此来指导抗生素的选择.

■名词解释
SBP: 指无任何临近组织炎症情况下发生的腹膜或腹水的细菌性感染, 自发的改变区别于外科手术引起的腹膜炎.

渗透压、抗炎、保护毛细血管通透性及抗氧化作用[36]. Chen等[37]把30例肝硬化SBP患者分为两组: 白蛋白联合抗生素组和单纯抗生素组, 结果显示白蛋白联合抗生素组, 血浆肿瘤坏死因子α(tumour necrosis factor-α, TNF-α)、IL-6水平与腹水内毒素、TNF-α及IL-6水平较单纯抗生素治疗组显著降低. 2项随机对照试验[38]对应用白蛋白联合抗生素与单纯抗生素治疗肝硬化SBP进行评估, 白蛋白剂量为住院6 h内给予0.5-1.5 g/kg, 从第3天开始每隔3 d给予相同剂量, 疗程3 wk. 结果显示白蛋白联合抗生素组血浆肾素活性没有增加, 肾功能受损的发生率及住院死亡率较对照组显著下降. 说明抗生素联合白蛋白治疗肝硬化SBP是一个有效的选择. 但目前不推荐所有SBP患者均接受广谱抗生素+白蛋白治疗[13].

2.2.2 白蛋白防治SBP肾功能不全: 1/3的SBP患者将会发展为肾功能衰竭, 可能和全身血液动力学改变有关, 有效动脉血流量减少是SBP患者死亡的独立预测因数[39]. 一项回顾性多中心研究[40]发现, 伴有肾功能不全的SBP患者死亡率为67%, 而肾功能正常的SBP患者死亡率11%, 具有统计学意义. 同样的一项研究[41]发现伴有肾功能不全的SBP患者死亡率为36.1%, 而肾功能正常为6.3%. 因此认为肾功能不全是SBP患者住院期间死亡率的重要预测因素. 一项随机对照试验的荟萃分析[42]显示, 对SBP患者白蛋白能够阻止肾功能损害及降低死亡率. 对于腹水PMNs≥250/mm^3, 临床怀疑SBP, 且血清肌酐>1 mg/dL, 血尿素氮>30 mg/dL, 总胆红素>4 mg/dL者, 应在6 h内输注白蛋白1.5 g/kg, 第3天输1 g/kg, 有利于已经发展或正在发展为肾功能不全的患者[5].

2.2.3 白蛋白与其他扩容剂比较: 白蛋白作为血液制品, 不仅昂贵、具有传播疾病的风险, 而且来源于人血浆使其供给的有限性, 迫使寻找其可替代品. 一项非盲法实验[38]通过比较相同剂量的白蛋白及羟乙基淀粉对SBP患者全身血流动力学的影响及预防肾功能不全的效果来评估彼此的优劣, 结果显示白蛋白极大地抑制血浆肾素活性, 增加体外循环压力及心输出量, 明显优于羟乙基淀粉. 然而与白蛋白的半衰期21 d相比, 羟乙基淀粉分子量更小、半衰期仅2 h, 可能不具有可比性. 另一项前瞻性研究[38]对高危SBP患者(血清胆红素>68.4 μmol/L、血肌酐>88.4 μmol/L)给予头孢曲松钠联合聚明肽胶(剂量与白蛋白相同)治疗, 效果与白蛋白联合抗生素接近. 同样, 一项对18例高危SBP患者静脉给予4%琥珀明胶(gelofusine)(诊断时剂量1.5 g/kg, 随后3 d给予1 g/kg)+头孢曲松钠(2 g/d)的研究[43]发现, 联合治疗能够减少肾损伤的发生率, 但不能降低死亡率, 仍需大样本研究证实. 因此对高危SBP患者, 选择容量扩容剂也是一个可行、廉价的选择. 对于低危SBP患者(血清胆红素<68.4 μmol/L、血肌酐<88.4 μmol/L), 有效的动脉灌注可以降低血浆肾素活性, 白蛋白的应用不是必需的. 一项正在进行的双盲随机对照临床试验[38]对小剂量白蛋白(1.0 g/kg d1, 0.5 g/kg d3)与标准剂量(1.5 g/kg d1, 1.0 g/kg d3)治疗SBP患者的比较, 实验中期分析肾功能不全及死亡率之间无差别, 尽管实验未结束定论, 但是小剂量白蛋白应用前景值得期待.

2.3 合理应用质子泵抑制剂 目前质子泵抑制剂(proton pump inhibitors, PPIs)抑酸治疗广泛应用于肝硬化患者, 国外通过Meta分析和随机分析模型的方法, 对772例应用PPI患者进行研究, 发现PPI和SBP相互之间有重要关联(OR = 2.77, 95%CI: 1.82-4.23)[44]. Choi等[45]通过176例肝硬化腹水患者的研究发现, PPI是肝硬化腹水发生SBP的独立危险因素, 可能PPI的应用使得部分细菌在无酸或弱酸环境条件存活, 进入肠道促进肠道细菌集中、过度生长及易位, 并且诱发SBP, 但其机制尚未明确. 一项回顾性病例对照研究[46], PPI能够促进肠道细菌易位, 但不会影响SBP的预后, 但对于1/3的肝硬化患者存在过度使用, 应该被避免. 短期标准剂量的PPI治疗危险性较低, 长期使用可能通过各种减少酸相关机制导致疾病发生, 目前PPI与SBP的相关性一直有争议[47].

2.4 微生态制剂治疗 在国内外文献的报道中, 细菌易位被认为是肝硬化患者SBP发生的主要机制, 包括肠道细菌生长过度、肠道黏膜屏障受损和机体免疫力下降. 细菌易位致肠道菌群失调, 双歧杆菌下降, 大肠埃希菌、梭菌大量繁殖. 因此, 重建肠道正常菌群, 改善肠道微生态环境是治疗SBP的关键. 国内储建坤等[48]将120例SBP患者随机分为抗生素组和抗生素+乳果糖联合培菲康组, 乳果糖用至每日排2-3次糊状便、培菲康420 mg, 3次/d, 治疗7 d. 所有患者均于治疗前、治疗后7 d测定血清及腹水TNF-α、

IL-6水平. 结果显示乳果糖联合培菲康组血清及腹水TNF-α、IL-6水平下降更明显. 李军红等[49]研究发现双歧杆菌四联活菌片治疗肝硬化SBP患者具有较好的临床疗效及安全性, 对患者肠黏膜屏障功能具有良好保护和改善作用, 并能下降血浆TNF-α、IL-6及IL-10水平. 其他一些研究[50,51]也支持益生菌对SBP的治疗效果, 值得在临床中推广应用.

2.5 其他治疗 包括肝移植、中药调理、合理利尿、维持电解质平衡、增强免疫力、加强营养支持等治疗, 仍需进一步的研究.

总之, SBP的治疗以综合治疗为主, 包括抗生素、白蛋白及微生态制剂等, 病原学检测及早期诊断是治疗是否成功的关键.

3 结论

SBP早期诊断、早期治疗能够提高生存率, 然而SBP的临床症状及体征常常缺乏. 在诊断上, 以腹水中多形核白细胞(PMNs≥250/mL)及细菌培养为主要手段, 腹水中白细胞酯酶同工酶、pH值、降钙素原、乳铁蛋白、粒细胞弹性蛋白酶、细胞因子和白细胞吞噬细菌DNA等指标测定对SBP的诊断有一定帮助. 随着长期应用抗生素及侵入性医疗作业的增加, 病原菌的种类及耐药性也发生了改变, 治疗SBP应区分感染来自社区或医院, 以此来指导抗生素的选择. 第三代头孢菌类抗生素, 尤其是头孢噻肟是肝硬化SBP的主要治疗方法. 输注白蛋白能够阻止SBP患者肾功能损害及降低死亡率.

4 参考文献

1 Balan G, Trifan A, Botezatu D, Anton C. [Spontaneous bacterial peritonitis: a severe complication of liver cirrhosis]. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi* 2011; 115: 38-44 [PMID: 21688558]

2 Lee JM, Han KH, Ahn SH. Ascites and spontaneous bacterial peritonitis: an Asian perspective. *J Gastroenterol Hepatol* 2009; 24: 1494-1503 [PMID: 19743995 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2009.06020.x]

3 Biecker E. Diagnosis and therapy of ascites in liver cirrhosis. *World J Gastroenterol* 2011; 17: 1237-1248 [PMID: 21455322 DOI: 10.3748/wjg.v17.i10.1237]

4 Kim JJ, Tsukamoto MM, Mathur AK, Ghomri YM, Hou LA, Sheibani S, Runyon BA. Delayed paracentesis is associated with increased in-hospital mortality in patients with spontaneous bacterial peritonitis. *Am J Gastroenterol* 2014; 109: 1436-1442 [PMID: 25091061 DOI: 10.1038/ajg.2014.212]

5 Runyon BA. Management of adult patients with ascites due to cirrhosis: an update. *Hepatology* 2009; 49: 2087-2107 [PMID: 19475696 DOI: 10.1002/hep.22853]

6 Căruntu FA, Benea L. Spontaneous bacterial peritonitis: pathogenesis, diagnosis, treatment. *J Gastrointestin Liver Dis* 2006; 15: 51-56 [PMID: 16680233]

7 Heo J, Seo YS, Yim HJ, Hahn T, Park SH, Ahn SH, Park JY, Park JY, Kim MY, Park SK, Cho M, Um SH, Han KH, Kim HS, Baik SK, Kim BI, Cho SH. Clinical features and prognosis of spontaneous bacterial peritonitis in korean patients with liver cirrhosis: a multicenter retrospective study. *Gut Liver* 2009; 3: 197-204 [PMID: 20431746 DOI: 10.5009/gnl.2009.3.3.197]

8 Angeloni S, Leboffe C, Parente A, Venditti M, Giordano A, Merli M, Riggio O. Efficacy of current guidelines for the treatment of spontaneous bacterial peritonitis in the clinical practice. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 2757-2762 [PMID: 18461661]

9 Enomoto H, Inoue S, Matsuhisa A, Nishiguchi S. Diagnosis of spontaneous bacterial peritonitis and an in situ hybridization approach to detect an "unidentified" pathogen. *Int J Hepatol* 2014; 2014: 634617 [PMID: 25132996 DOI: 10.1155/2014/634617]

10 Runyon BA. Introduction to the revised American Association for the Study of Liver Diseases Practice Guideline management of adult patients with ascites due to cirrhosis 2012. *Hepatology* 2013; 57: 1651-1653 [PMID: 23463403 DOI: 10.1002/hep.26359]

11 Chinnock B, Hendey GW. Can clear ascitic fluid appearance rule out spontaneous bacterial peritonitis? *Am J Emerg Med* 2007; 25: 934-937 [PMID: 17920980]

12 Pleguezuelo M, Benitez JM, Jurado J, Montero JL, De la Mata M. Diagnosis and management of bacterial infections in decompensated cirrhosis. *World J Hepatol* 2013; 5: 16-25 [PMID: 23383362 DOI: 10.4254/wjh.v5.i1.16]

13 European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *J Hepatol* 2010; 53: 397-417 [PMID: 20633946 DOI: 10.1016/j.jhep.2010.05.004]

14 Koulaouzidis A. Diagnosis of spontaneous bacterial peritonitis: an update on leucocyte esterase reagent strips. *World J Gastroenterol* 2011; 17: 1091-1094 [PMID: 21448413 DOI: 10.3748/wjg.v17.i9.1091]

15 Balagopal SK, Sainu A, Thomas V. Evaluation of leucocyte esterase reagent strip test for the rapid bedside diagnosis of spontaneous bacterial peritonitis. *Indian J Gastroenterol* 2010; 29: 74-77 [PMID: 20443105]

16 Wong CL, Holroyd-Leduc J, Thorpe KE, Straus SE. Does this patient have bacterial peritonitis or portal hypertension? How do I perform a paracentesis and analyze the results? *JAMA* 2008; 299: 1166-1178 [PMID: 18334692 DOI: 10.1001/jama.299.10.1166]

17 Chan YL, Tseng CP, Tsay PK, Chang SS, Chiu TF, Chen JC. Procalcitonin as a marker of bacterial infection in the emergency department: an observational study. *Crit Care* 2004; 8: R12-R20 [PMID: 14975050]

18 Viallon A, Zeni F, Pouzet V, Lambert C, Quenet S, Aubert G, Guyomarch S, Tardy B, Bertrand JC. Serum and ascitic procalcitonin levels in cirrhotic

■同行评价
作者综述了肝硬化患者自发性细菌性腹膜炎的诊断方法和治疗措施的进展, 综述内容详尽, 条理清晰, 对临床工作有很好的指导意义.

patients with spontaneous bacterial peritonitis: diagnostic value and relationship to pro-inflammatory cytokines. *Intensive Care Med* 2000; 26: 1082-1088 [PMID: 11030164]

19 Parsi MA, Saadeh SN, Zein NN, Davis GL, Lopez R, Boone J, Lepe MR, Guo L, Ashfaq M, Klintmalm G, McCullough AJ. Ascitic fluid lactoferrin for diagnosis of spontaneous bacterial peritonitis. *Gastroenterology* 2008; 135: 803-807 [PMID: 18590731 DOI: 10.1053/j.gastro.2008.05.045]

20 Yamazaki M, Sano R, Kuramoto C, Yoshiji H, Uemura M, Fukui H, Kamiya M, Okamoto Y. Rapid detection of spontaneous bacterial peritonitis by granulocyte elastase latex immunoassay and reagent strip. *Rinsho Byori* 2011; 59: 549-558 [PMID: 21815476]

21 Cejudo-Martín P, Ros J, Navasa M, Fernández J, Fernández-Varo G, Ruiz-del-Arbol L, Rivera F, Arroyo V, Rodés J, Jiménez W. Increased production of vascular endothelial growth factor in peritoneal macrophages of cirrhotic patients with spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatology* 2001; 34: 487-493 [PMID: 11526533]

22 Lesińska M, Hartleb M, Gutkowski K, Nowakowska-Duława E. Procalcitonin and macrophage inflammatory protein-1 beta (MIP-1β) in serum and peritoneal fluid of patients with decompensated cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. *Adv Med Sci* 2014; 59: 52-56 [PMID: 24797975]

23 Mortensen C, Jensen JS, Hobolth L, Dam-Larsen S, Madsen BS, Andersen O, Møller S, Bendtsen F. Association of markers of bacterial translocation with immune activation in decompensated cirrhosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2014; 26: 1360-1366 [PMID: 25357217 DOI: 10.1097/MEG.0000000000000217]

24 Enomoto H, Inoue S, Matsuhisa A, Aizawa N, Imanishi H, Saito M, Iwata Y, Tanaka H, Ikeda N, Sakai Y, Takashima T, Shimomura S, Iijima H, Nakamura H, Nishiguchi S. Development of a new in situ hybridization method for the detection of global bacterial DNA to provide early evidence of a bacterial infection in spontaneous bacterial peritonitis. *J Hepatol* 2012; 56: 85-94 [PMID: 21835139 DOI: 10.1016/j.jhep.2011.06.025]

25 Mostafa MS, El-Seidi EA, Kassem AM, Shemis MA, Saber M, Michael MN. Detection of ascitic fluid infections in patients with liver cirrhosis and ascites. *Arab J Gastroenterol* 2011; 12: 20-24 [PMID: 21429450 DOI: 10.1016/j.ajg.2011.01.004]

26 Appenrodt B, Lehmann LE, Thyssen L, Gentemann M, Rabe C, Molitor E, Trebicka J, Stüber F, Sauerbruch T. Is detection of bacterial DNA in ascitic fluid of clinical relevance? *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2010; 22: 1487-1494 [PMID: 21048463 DOI: 10.1097/MEG.0b013e328340c43a]

27 Fernández J, Navasa M, Gómez J, Colmenero J, Vila J, Arroyo V, Rodés J. Bacterial infections in cirrhosis: epidemiological changes with invasive procedures and norfloxacin prophylaxis. *Hepatology* 2002; 35: 140-148 [PMID: 11786970]

28 Sheikhbahaei S, Abdollahi A, Hafezi-Nejad N, Zare E. Patterns of antimicrobial resistance in the causative organisms of spontaneous bacterial peritonitis: a single centre, six-year experience of 1981 samples. *Int J Hepatol* 2014; 2014: 917856 [PMID: 24778884 DOI: 10.1155/2014/917856]

29 Chaulk J, Carbonneau M, Qamar H, Keough A, Chang HJ, Ma M, Kumar D, Tandon P. Third-generation cephalosporin-resistant spontaneous bacterial peritonitis: a single-centre experience and summary of existing studies. *Can J Gastroenterol Hepatol* 2014; 28: 83-88 [PMID: 24288693]

30 Cheong HS, Kang CI, Lee JA, Moon SY, Joung MK, Chung DR, Koh KC, Lee NY, Song JH, Peck KR. Clinical significance and outcome of nosocomial acquisition of spontaneous bacterial peritonitis in patients with liver cirrhosis. *Clin Infect Dis* 2009; 48: 1230-1236 [PMID: 19302016 DOI: 10.1086/597585]

31 Merli M, Lucidi C. Bacterial resistance in cirrhotic patients: an emerging reality. *J Hepatol* 2012; 56: 756-757 [PMID: 22230869 DOI: 10.1016/j.jhep.2011.12.004]

32 de Mattos AA, Costabeber AM, Lionço LC, Tovo CV. Multi-resistant bacteria in spontaneous bacterial peritonitis: a new step in management? *World J Gastroenterol* 2014; 20: 14079-14086 [PMID: 25339797]

33 Mazer L, Tapper EB, Piatkowski G, Lai M. The need for antibiotic stewardship and treatment standardization in the care of cirrhotic patients with spontaneous bacterial peritonitis - a retrospective cohort study examining the effect of ceftriaxone dosing. *F1000Res* 2014; 3: 57 [PMID: 25165535 DOI: 10.12688/f1000research.3-57.v2]

34 Badawy AA, Zaher TI, Sharaf SM, Emara MH, Shaheen NE, Aly TF. Effect of alternative antibiotics in treatment of cefotaxime resistant spontaneous bacterial peritonitis. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 1271-1277 [PMID: 23483064 DOI: 10.3748/wjg.v19.i8.1271]

35 Piroth L, Pechinot A, Di Martino V, Hansmann Y, Putot A, Patry I, Hadou T, Jaulhac B, Chirouze C, Rabaud C, Lozniewski A, Neuwirth C, Chavanet P, Minello A. Evolving epidemiology and antimicrobial resistance in spontaneous bacterial peritonitis: a two-year observational study. *BMC Infect Dis* 2014; 14: 287 [PMID: 24884471 DOI: 10.1186/1471-2334-14-287]

36 Garcia-Martinez R, Caraceni P, Bernardi M, Gines P, Arroyo V, Jalan R. Albumin: pathophysiologic basis of its role in the treatment of cirrhosis and its complications. *Hepatology* 2013; 58: 1836-1846 [PMID: 23423799 DOI: 10.1002/hep.26338]

37 Chen TA, Tsao YC, Chen A, Lo GH, Lin CK, Yu HC, Cheng LC, Hsu PI, Tsai WL. Effect of intravenous albumin on endotoxin removal, cytokines, and nitric oxide production in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. *Scand J Gastroenterol* 2009; 44: 619-625 [PMID: 19191184 DOI: 10.1080/00365520902719273]

38 Narula N, Tsoi K, Marshall JK. Should albumin be used in all patients with spontaneous bacterial peritonitis? *Can J Gastroenterol* 2011; 25: 373-376 [PMID: 21876859]

39 Terg R, Gadano A, Cartier M, Casciato P, Lucero R, Muñoz A, Romero G, Levi D, Terg G, Miguez C, Abecasis R. Serum creatinine and bilirubin predict renal failure and mortality in patients with spontaneous bacterial peritonitis: a retrospective study. *Liver Int* 2009; 29: 415-419 [PMID: 18803587 DOI: 10.1111/j.1478-3231]

40 Tandon P, Garcia-Tsao G. Renal dysfunction is the

most important independent predictor of mortality in cirrhotic patients with spontaneous bacterial peritonitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011; 9: 260-265 [PMID: 21145427 DOI: 10.1016/j.cgh.2010.11.038]

41 Perdomo Coral G, Alves de Mattos A. Renal impairment after spontaneous bacterial peritonitis: incidence and prognosis. *Can J Gastroenterol* 2003; 17: 187-190 [PMID: 12677269]

42 Salerno F, Navickis RJ, Wilkes MM. Albumin infusion improves outcomes of patients with spontaneous bacterial peritonitis: a meta-analysis of randomized trials. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013; 11: 123-130.e1 [PMID: 23178229 DOI: 10.1016/j.cgh.2012.11.007]

43 Sirinthornpunya S, Luangvichcharoen K. Effect of 4% gelofusine plus antibiotics on renal impairment and mortality in high-risk cirrhotic patients with spontaneous bacterial peritonitis. *J Med Assoc Thai* 2013; 96 Suppl 3: S77-S83 [PMID: 23682527]

44 Trikudanathan G, Israel J, Cappa J, O'Sullivan DM. Association between proton pump inhibitors and spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic patients - a systematic review and meta-analysis. *Int J Clin Pract* 2011; 65: 674-678 [PMID: 21564440 DOI: 10.1111/j.1742-1241.2011.02650.x]

45 Choi EJ, Lee HJ, Kim KO, Lee SH, Eun JR, Jang BI, Kim TN. Association between acid suppressive therapy and spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic patients with ascites. *Scand J Gastroenterol* 2011; 46: 616-620 [PMID: 21275825 DOI: 10.3109/00365521.2011.551891]

46 de Vos M, De Vroey B, Garcia BG, Roy C, Kidd F, Henrion J, Deltenre P. Role of proton pump inhibitors in the occurrence and the prognosis of spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic patients with ascites. *Liver Int* 2013; 33: 1316-1323 [PMID: 23730823 DOI: 10.1111/liv.12210]

47 Corleto VD, Festa S, Di Giulio E, Annibale B. Proton pump inhibitor therapy and potential long-term harm. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2014; 21: 3-8 [PMID: 24310148 DOI: 10.1097/MED.0000000000000031]

48 储建坤, 刘荣欣, 张征, 杨涛, 陈慧巧. 乳果糖联合培菲康对肝硬化自发性腹膜炎血清和腹水TNF-α、IL-6水平的影响. 河北医药 2011; 33: 1451-1452

49 李军红, 罗利飞. 双歧杆菌四联活菌片对肝硬化白发性细菌性腹膜炎患者肠黏膜屏障和炎症因子的影响. 中国微生态学杂志 2013; 25: 1419-1422

50 张明明, 方田, 张静, 于成功. 益生菌制剂治疗肝硬化的meta分析. 胃肠病学 2014; 19: 25-31

51 刘旭华, 何伟锋, 翁伟君. 益生菌在自发性细菌性腹膜炎中的应用. 中国医药导报 2010; 7: 27-28

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍

世界华人消化杂志 2015年1月28日; 23(3): 396-403
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

文献综述 REVIEW

非编码RNA与肝细胞肝癌发生发展的研究进展

连娇燕, 庹必光

■背景资料
非编码RNA(non-coding RNA, ncRNA)结构和功能的正常是维持生命活动的基础, 其表达和功能的异常与肿瘤的发生发展密切相关. 其中ncRNA与肝细胞癌的关系逐步成为研究热点, 在此基础上, 我们系统介绍3种ncRNA在肝细胞癌发生发展中的作用.

连娇燕, 庹必光, 遵义医学院附属医院消化内科 贵州省消化疾病研究所 贵州省遵义市 563003
连娇燕, 在读研究生, 主要从事离子通道与肿瘤研究.
作者贡献分布: 连娇燕负责论文写作; 庹必光负责修改审阅.
通讯作者: 庹必光, 教授, 主任医师, 硕士生导师, 563003, 贵州省遵义市大连路149号, 遵义医学院附属医院消化内科, 贵州省消化疾病研究所. tuobiguang@aliyun.com
电话: 0852-8609205
收稿日期: 2014-10-28 修回日期: 2014-12-08
接受日期: 2014-12-18 在线出版日期: 2015-01-28

Role of non-coding RNAs in development and progression of hepatocellular carcinoma

Jiao-Yan Lian, Bi-Guang Tuo

Jiao-Yan Lian, Bi-Guang Tuo, Department of Gastroenterology, Affiliated Hospital of Zunyi Medical College, Digestive Disease Institute of Guizhou Province, Zunyi 563003, Guizhou Province, China
Correspondence to: Bi-Guang Tuo, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Affiliated Hospital of Zunyi Medical College, Digestive Disease Institute of Guizhou Province, 149 Dalian Road, Zunyi 563003, Guizhou Province, China. tuobiguang@aliyun.com
Received: 2014-10-28 Revised: 2014-12-08
Accepted: 2014-12-18 Published online: 2015-01-28

Abstract
Non-coding RNAs (ncRNAs) refer to all RNAs without protein encoding function due to the lack of an open reading frame, and they are often transcribed from the complementary strand of protein encoding genes. Based on the length, ncRNAs can be divided into long ncRNAs (lncRNAs) and short ncRNAs, and short ncRNAs include microRNAs, piRNAs and so on. ncRNAs are not only involved in life activities but also closely related to tumor cell differentiation, proliferation, migration, invasion and infiltration. ncRNAs play an important role in the development of cancer. Hepatocellular carcinoma is a digestive cancer with high incidence and mortality rates, posing a serious threat to human health; however, its pathogenesis is still unclear. In recent years, a large number of studies have found that changes in the expression of ncRNAs have a pivotal role in the development of hepatocellular carcinoma. This review summarizes the current state of knowledge about the association between ncRNAs sand hepatocellular carcinoma, with an aim to provide some clues to its diagnosis and treatment.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Non-coding RNAs; Hepatocellular carcinoma; lncRNA; miRNA; piRNA

Lian JY, Tuo BG. Role of non-coding RNAs in development and progression of hepatocellular carcinoma. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(3): 396-403 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/396.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i3.396

摘要
非编码RNA(non-coding RNA, ncRNA)是指没有编码蛋白质功能的所有RNA, 缺乏开放阅读框, 常由编码蛋白质的基因反义转录而来, 根据长度分为长链ncRNA(long chain of ncRNA, lncRNA)和短链ncRNA, 而短链ncRNA包括microRNA、piRNA等. ncRNA不仅参与生命活动的一些基本过程, 而且与肿瘤细胞的分化、增殖、迁移及侵袭浸润密切相关, 在癌症的发生发展中起重要作用. 肝细胞肝癌[原发性肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC)]是消化系发病率和死亡率都很高的恶性肿瘤, 严重威胁着人类的健康, 但是具体发病机制目前还不清楚. 近年来, 大量的研究发现, ncRNA表达水平的改变在HCC的发生发展过程中有着举足轻重的作用, 文章综述了ncRNA与HCC的关系及相关机制的研究进展, 为肝癌的诊断和治疗提供线索.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 非编码RNA; 肝细胞肝癌; lncRNA; miRNA; piRNA

核心提示: 本文系统阐述3种非编码RNA(non-coding RNA, ncRNA)分别参与肝癌的发生以及演

■同行评议者
王阁, 教授, 中国人民解放军第三军医大学第三附属医院

进, 调控细胞周期, 在各个水平调控基因的表达, 介导肝癌细胞的增殖、凋亡、迁移和侵袭, 揭示不同ncRNA与肝癌的关系, 对于更加全面地阐明肝癌的发病机制及提供新的药物治疗靶点, 具有十分重要的临床价值和科学意义.

连娇燕, 庹必光. 非编码RNA与肝细胞肝癌发生发展的研究进展. 世界华人消化杂志 2015; 23(3): 396-403 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/396.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i3.396

■研发前沿
本文主要概述了当前通过应用细胞分子生物学等技术方法系统探寻ncRNA与及调节肝细胞癌发生机制的研究, 阐明肝细胞癌发生发展的分子生物学机制及作为靶点治疗的方向.

0 引言

原发性肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC)作为一种十分常见的恶性肿瘤. 其发病率在东南亚和非洲最高, 在恶性肿瘤的病死率中他排在第3位, 在中国每年约有23万人死于肝癌, 占世界肝癌死亡总人数的53%. HCC中有80%-90%是肝细胞性肝癌(以下简称肝癌), 其他为胆管细胞性肝癌和混合性肝癌等. 肝癌的致死率高、侵袭力强, 肝癌早期的有效治疗手段为外科手术切除、肝移植, 但术后5年生存率仅为70%, 进展期的肝癌治疗手段更为有限, 由于就诊时已发生血行转移, 多数患者丧失手术机会, 而化疗作用疗效甚微且有药物毒性[1]. 因此, 为了改善肝癌的预后和治疗, 人们一直在致力于研究导致肝癌细胞恶变及肝细胞癌发生的细胞及分子生物学机制. 早期诊断是有效治疗肝癌的关键, 寻找肝癌有效的早期诊断标志显得甚为重要. 近年来大量的研究发现, 非编码RNA(non-coding RNA, ncRNA)与肿瘤的发生有关, 为肝癌的诊断和治疗提供新的研究方向.

1 lncRNA与肝癌

长链ncRNA(long chain of ncRNA, lncRNA), 长度在200-100000 nt之间的RNA分子. 根据lncRNA在基因组中与蛋白质编码基因的相对位置, 可分为5类: (1)正义lncRNA; (2)反义lncRNA; (3)双向lncRNA; (4)基因内lncRNA; (5)基因间lncRNA. lncRNA可通过多种方式调控基因表达, 包括外源性沉默、剪切调控、与微小RNA(microRNA, miRNA)相互作用、与蛋白质相互作用以及遗传变异, 尤其是lncRNA可在多个水平调控基因的表达[2]. 自从lncRNA的生物学功能被关注以来, 其在各种疾病中的差异表达与疾病发生机制的关联性研究也逐渐开展和深入. lncRNA是否在恶性肿瘤中存在特异性表达在早期研究中已经被提出, 但是缺乏足够的证据支持. 随着肿瘤基因组学和转录组学研究的发展, 越来越多的证据显示: 不仅在同型肿瘤中可存在不同的lncRNA, 而且同一种lncRNA也可在不同肿瘤中表达. lncRNA在HCC的发生发展中起着重要作用, 与肝癌相关的lncRNA参与肝癌细胞的增殖、凋亡、侵袭、远处转移以及以及新生血管的形成等各个过程[3]. 目前研究[4]发现与肝癌相关性较强的lncRNA基因有: *H19*、HOX转录反义RNA(HOX transcript antisense RNA, *HOTAIR*)、肺腺癌转移相关转录子1(metastasis-associated lung adenocarcinoma transcript 1, *MALAT1*)、肝癌高表达基因(highly up-regulated in liver cancer, *HULC*)和母系印记基因3(maternal expressed gene 3, *MEG3*)等. *H19*是第一个发现的ncRNA基因, 编码2.3 kb的lncRNA, 由位于染色体11p15.5上的*H19*基因转录, 在HCC中表达上调, 他是通过与蛋白质相互作用抑制肝癌细胞的迁移. *HOTAIR*是一个长度为2.2 kb的基因定位在哺乳动物12q13.13上HOX C位点, 不编码任何蛋白质, 他在HCC中表达上调, *HOTAIR*过表达可以辅助异常polycomb抑制复合物2(polycomb repressive complex 2, PRC2)募集到其靶基因的基因组位置处表观抑制PRC2的靶基因, 通过外源性基因沉默的方式调控基因表达进而促进肝癌细胞的增殖[5]. *MALAT1*长约7 kb, 由位于染色体11q13上的*MALAT1*基因转录, 可通过调节丝氨酸/精氨酸剪切因子的磷酸化和去磷酸化, 从而使mRNA的前体发生不同形式的选择性剪切, 最终影响和调控基因表达, 肝癌时他的含量明显上升. *HULC*由位于染色体6p24.3上的*HULC*基因转录, 当结直肠肿瘤肝转移时, 他表达上调, 但仅有淋巴转移者其表达无变化, 故他可以作为结直肠肿瘤肝转移的标志物[6]. *MEG3*长度约1.6 kb, 定位于人类染色体14q32.3, *MEG3*抑制细胞的增殖可能是通过抑癌基因*p53*发挥作用的, 但同时也发现在*p53*缺失的细胞系中*MEG3*还能通过其他的方式抑制肿瘤细胞的增殖, 在HCC的表达是下调的, *MEG3*能显著地抑制细胞增殖, 但是对细胞周期和细胞凋亡没有显著的影响[7].

2 miRNA与肝癌

miRNA是一类长约21-25核苷酸的内源性

■相关报道
Law等通过高通量测序，研究了Piwi蛋白相互作用RNA(Piwi-interacting RNA, piRNA)的新成员piR-Hep1在肝细胞癌中的表达和功能，揭示了piRNA在调节肝细胞运动能力及信号转导中的重要作用，并为肝癌微环境治疗提供了靶向性，对完善肝癌发病机制及药物治疗的研究有着十分重要的导向作用.

ncRNA，他们广泛存在于植物和动物中并通过影响mRNA的翻译或稳定性来发挥重要的调节作用. 在核内，miRNA首先由RNA聚合酶Ⅱ或Ⅲ转录生成初级miRNA(Pri-miRNA)，随后Pri-miRNA经酶-蛋白复合体(Drosha酶-DGCR8蛋白)作用，形成长度为70-85个核苷酸的含有缺陷茎环结构的前体miRNA(pre-miRNA)，接着，pre-miRNA在exportin-5和Ran/GTP的帮助下转运到细胞浆，进入细胞浆后，在Dicer酶切作用下形成约22个核苷酸长度的双链miRNA，双链miRNA的任意一条链选择性结合到RNA引诱沉默复合体(RNA-induced silencing complex, RISC)中，形成成熟的miRNA，而发挥生物调控功能. miRNA与RISC结合，通过互补或不完全互补的方式识别并结合靶基因，经RNA干扰途径引起基因沉默，使靶基因mRNA裂解或遏制蛋白翻译，在转录后水平影响基因表达[8]. 也有研究[9]表明，miRNA可以促进靶mRNA的翻译，通过招募蛋白质复合物到富含腺苷酸和尿苷酸的mRNA，或者是通过与阻遏目的基因翻译的蛋白相互作用而去阻遏mRNA的翻译，进而间接增加目的蛋白的输出[10]. 大量的研究显示，miRNA功能失调可能是由以下原因引起的：基因扩增[11]、基因转位癌性转录因子活化[12]、DNA甲基化等表观遗传学修饰[13]、miRNA点突变[14]或基因多态性[15]、低氧状态[16]和致癌病毒蛋白产物[17]等. miRNA是起癌基因还是抑癌基因取决于他们的靶基因在细胞内的功能[18]. 既往在大量的HCC病例研究中，人们只是有限地认识到HCC的发生发展过程中涉及到一系列基因的改变，但对其具体的分子机制并不清楚. 细胞周期调节蛋白，如p53c-Myc Cyclin D1、Wnt/β-catenin信号通路以及多种酪氨酸激酶生长因子受体和配体等基因的异常表达，在肝癌的发生中发挥着重要的功能，而miRNA作为这一系列重要基因的上游调控分子，可能起着更关键的作用[19]. 第一个被确认的miRNA是1993年Lujambio等[20]在线虫中发现的lin-4，并通过定点突变发现lin-4不编码蛋白，而是编码一种小分子RNA，其与靶标基因*lin-14*的mRNA 3'端非翻译区(3' untranslated region, 3'UTR)特定区域结合来抑制*lin-14*的翻译. 近来，许多研究人员开始利用miRNA表达谱芯片研究HCC中miRNA表达谱的变化，发现与HCC发病相关的miRNA达几十种[21].

2.1 miRNA与肝癌的发生 有一部分miRNA在HCC中的表达是下调的，表明这些miRNA可能起到抑癌基因的作用，其中miR-122和miR-199被认为是最重要的[22]. miR-122是肝脏特异性表达的miRNA，也是肝脏miRNA中表达最多的，他在肝细胞癌的细胞株和组织中表达都是下调的，肝癌细胞株HepG2、HepB3过表达miR-122表现为促进肝癌细胞的凋亡，抑制增殖[23]. 小鼠敲除miR-122基因可以表现出肝脏炎症、纤维化以及产生类似于HCC的瘤状物，表明了miR-122的抑癌作用以及他在肝细胞的新陈代谢及细胞分化中的重要作用[24,25]. 之前的研究[26]表明*Cyclin G1*是miR-122的下游调控基因，而Cyclin G1/miR-122的相互作用调控p53的活性并影响HCC对阿霉素的敏感性. miR-199家族的3个成员miR-199a-1、miR-199a-2及miR-199b在HCC中均是表达下调的，miR-199a的变异或者是高表达，使细胞周期停滞在G_1期，降低了癌细胞侵袭性，HCC的miR-199下调可能与肝癌的复发率及术后短期复发有关[27]. miR-199的一个重要靶基因是CD44，是一种跨膜糖蛋白，与细胞间的相互作用、细胞黏附和细胞迁移有关[28]. 有一部分miRNA在HCC中的表达是上调的，表明这些miRNA可能起到癌基因的作用，miR-221/miR-222以及miR-21被认为是促进肿瘤活性的[29]. miR-221和miR-222是两种高度同源性的miRNA，在很多肿瘤高表达，是发挥癌基因还是抑癌基因的功能取决于肿瘤的类型[30]. 肝癌细胞过表达miR-221增强了癌细胞的生长、分化、迁移及侵袭的能力，他的过表达促进癌细胞的迁移是通过蛋白激酶B(protein kinase B, AKT)信号通路[31]. miR-21是HCC中被证明具有癌基因并且过表达最普遍的miRNA，与肝癌细胞的迁移的侵袭有关，miR-21负性调控靶基因的蛋白表达程序性细胞死亡4(programmed cell death 4, PDCD4)和下游的信号分子，还可以诱导上皮间质化通过AKT/细胞外调节蛋白激酶(extracellular regulated protein kinases, ERK)信号通路进而调控肝癌细胞的增殖及肿瘤的生长[32]. 有一部分miRNA表达异常与细胞周期有关，其中miR-26a，miR-195的低表达被认为是HCC中最有意义. miR-26a和miR-195在HCC中低表达，通过作用于Cyclin D1，周期蛋白依赖性激酶6(cyclin-dependent kinases 6,

CDK6)、基因E2F转录因子3(E2F transcription factor 3, E2F3)等多种分子阻断了Rb/E2F信号通路, 进而抑制了细胞周期G_1/S的转换[33]. 在HCC中, miR-34a作为抑癌基因*p53*的下游信号分子, 通过Cyclin D1、CDK4和CDK2等分子连接p53信号通路和细胞周期调控[34]. miR-193b和miR-520b通过抑制肝癌细胞形成克隆而抑制癌细胞的侵袭和增殖, 还可以诱导细胞周期停滞[35]. miR-221和miR-222通过负性调控磷酸酶-张力蛋白基因和金属激酶抑制因子3, 进而抑制肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体(TNF-related apoptosis-inducing ligand, TRAIL)引导的凋亡[36].

2.2 miRNA与肝癌的演进 新生血管的形成和转移在肿瘤的演进过程中起重要作用. 部分miRNA有拮抗血管形成或是促进血管形成的作用. 其中miR-221和miR-222通过直接调控下游的c-kit、p27Kip1、p57Kip2和Cyclin G1等信号分子可以影响内皮细胞的迁移、增殖[37]. 另外, miR-15a-16-1家族可以促进凋亡、抑制细胞的增殖、抑制血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)的表达, 是通过作用于Bcl-2、Cyclin D1、无翅型乳腺瘤(wingless mammary tumor, MMMT)整合素家族成员3A(wingless Int1 3A, WNT3A)、AKT3、核糖体蛋白S6、丝裂原激活蛋白(mitogen-activated protein MAP)激酶、细胞核因子κB(nuclear factor-kappa B, NF-κB)激动剂细胞周期蛋白复性调控因子-kip家族因子3(CDK inhibtors-kip family factor 3, MAP3-KIP3)等[38]. miR-122可以通过抑制肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor-α, TNF-α)转化酶而抑制新生血管的形成和肝内转移[39]. 内皮细胞特异性表达的miR-126可以调控VEGF的水平和内皮细胞的增殖, miR-296通过直接作用于介导生长因子受体降解的酪氨酸激酶基质调控的肝细胞生长因子(hepatocyte growth factor regulated tyrosine kinase substrate, HGS), 进而调节VEGF受体2和血小板衍生生长因子(platelet-derived growth factor, PDGF)受体β的表达[40]. miR-17-92家族, 包括miR-17、miR-18、miR-19a、miR-19b-1、miR-20a和miR-92-1, 可以促进肿瘤新生血管的形成, 通过作用于血小板反应蛋白-1(thrombospondin-1, TSP-1)、结缔组织生长因子(connective tissue growth factor, CTGF)和一些促血管新生因子[41]. 一些miRNA通过调节上皮细胞间质化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)参与肿瘤细胞的转移. miR-200家族(包括miR-200a、miR-200b、miR-200c、miR-141和miR-429)和miR-205可增加E钙黏蛋白的表达, 降低波形蛋白的表达, 抑制EMT, 阻碍肿瘤细胞的迁移和侵袭[42]. miR-155在癌细胞中的表达是上调的, 在转化生长因子(transformating growth factor, TGF)引导的EMT和细胞的迁移和侵袭中的作用是肯定的, 通过作用于Ras同源基因家族成员A[43]. miR-124通过下调Rho相关激酶2(Rho-associated coiled coil forming protein kinase 2, ROCK2)和组蛋白甲基化转移酶2(enhancer of zeste homolog 2, EZH2), 抑制细胞骨架的改装和EMT, 最终抑制HCC的侵袭和迁移[44]. miR-29a可以促进EMT和癌细胞的转移, 与抑制癌基因Ras信号通路中三磷酸胸苷(thymidine triphosphate, TTP)有关, TTP是与3'UTR富含AU碱基的mRNA的降解有关[45]. 与HCC癌细胞的增殖、凋亡和迁移发生发展有关的关键性miRNA的相互作用如图1[46].

■**创新盘点**
本文以探寻肝细胞癌发生发展的机制为基础, 系统概括了3种ncRNA在肝细胞癌发生发展中扮演的不同角色和调节作用, 揭示ncRNA可作为靶点治疗的可行性.

3 piRNA与肝癌

Piwi蛋白相互作用RNA(Piwi-interacting RNA, piRNA)是一类长度为26-31 nt单链的小RNA, 大部分集中在29-30 nt, 与miRNA和rasiRNAs一样, 5'端也具有强烈的尿嘧啶倾向性(约86%). 2006-07, *Nature*和*Science*等杂志几乎同时报道了一类新的非编码小RNA, 发现他们与生殖细胞发育密切相关[47]. piRNA在染色体上的分布极不均匀, 在小鼠中他们主要分布于17、5、4、2号染色体上, 而很少分布于1、3、16、19和X染色体上, 基本不分布于Y染色体上[48]. 另外, piRNA主要存在于基因间隔区, 而很少存在于基因区或重复序列区. 他们主要成簇分布在1-100 kb相对较短的基因组位点, 且包含有10-4500个小分子RNA[49]. 由于piRNA成簇分布, 且每一个几乎都具有同一取向, 说明同一簇piRNA可能来源于同一长初始转录物, 但有一部分成簇的piRNA会突然改变取向, 说明这些双向的成簇piRNA可能由相同的启动子按不同的方式转录而来[50]. piRNA被认为是最神秘的调控小RNA, 尤其是在肿瘤形成机制中, 一些细胞株中的piRNA调控异常可能以一种未知

■应用要点
通过对肝细胞癌的细胞分子机制的研究，揭示了ncRNA与肝细胞癌发生发展的密切关联，为肝细胞癌的临床药物疗提供靶点，有十分重要的科学意义和临床意义.

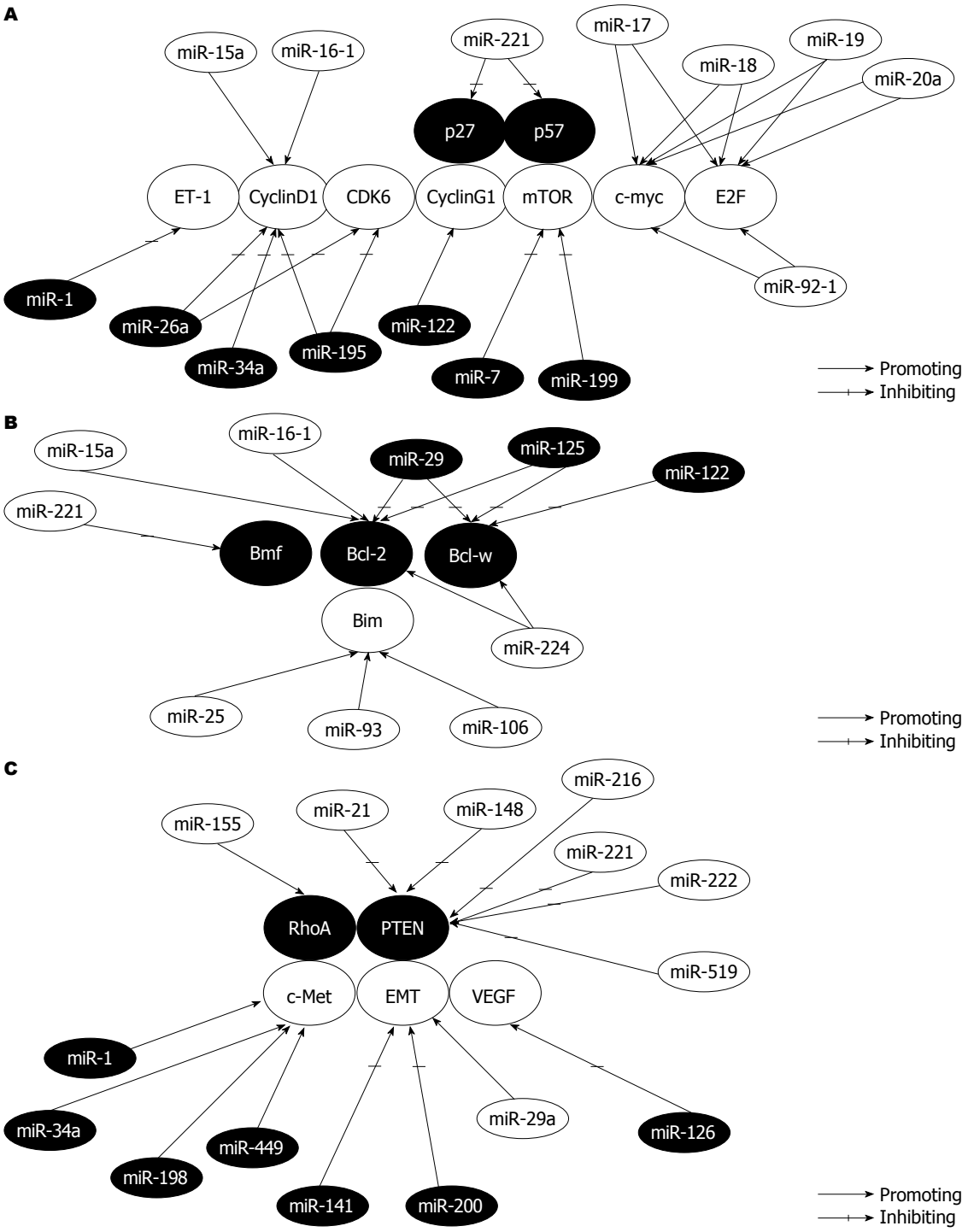


图 1 与HCC癌细胞的发生发展有关的关键性miRNA的相互作用. A: 细胞增殖; B: 细胞凋亡; C: 新陈代谢. EMT: 上皮细胞间质化; VEGF: 抑制血管内皮生长因子; HCC: 原发性肝癌.

的方式在肿瘤形成过程中起关键性的作用[51]. Law等[52]的研究通过高通量测序，发现在肝脏肿瘤的形成过程中有piRNA的新成员piR-Hep1的参与，肝癌组织piR-Hep1的表达比正常肝组织上调了46.6%，沉默掉*piR-Hep1*基因抑制细胞的发育、运动和侵袭的能力，并伴随着AKT信号通路磷酸化的下降.

4 结论

ncRNA与肝癌等肿瘤的发生发展过程密切相关，ncRNA表达的失调在促进肝癌的发生发展过程中有重要意义，ncRNA的主要功能是下调靶基因的表达. 然而，ncRNA还可能有其他未知的促进靶基因转录的功能，ncRNA新类型和新功能的发现为我们提供了更多更深刻的线索探

索肝细胞肝癌的的分子机制或者是发病机理. ncRNA可能不止一个靶基因, 对其他怎么作用于靶基因并通过怎样的信号转导导致肝癌的发生目前仍不清楚. 所以, 进一步探索ncRNA的调节分子网络将帮助我们明确肝癌的的发病机理并找到早期诊断和治疗的方法. 随着对ncRNA研究的不断深入, ncRNA干扰技术有可能成为肝癌的有效治疗手段.

5 参考文献

1 Xu XB, Zhang XH Yang MF, Li ML, Zhu RM. Expression and significance of PTPeta in hepatocellular carcinoma tissues and cell lines. *Med J Chin PLA* 2012; 37: 970-973

2 Ponting CP, Oliver PL, Reik W. Evolution and functions of long noncoding RNAs. *Cell* 2009; 136: 629-641 [PMID: 19239885 DOI: 10.1016/j.cell.2009.02.006]

3 Wapinski O, Chang HY. Long noncoding RNAs and human disease. *Trends Cell Biol* 2011; 21: 354-361 [PMID: 21550244 DOI: 10.1016/j.tcb.2011.04.001]

4 Tsang WP, Kwok TT. Riboregulator H19 induction of MDR1-associated drug resistance in human hepatocellular carcinoma cells. *Oncogene* 2007; 26: 4877-4881 [PMID: 17297456 DOI: 10.1038/sj.onc.1210266]

5 Gupta RA, Shah N, Wang KC, Kim J, Horlings HM, Wong DJ, Tsai MC, Hung T, Argani P, Rinn JL, Wang Y, Brzoska P, Kong B, Li R, West RB, van de Vijver MJ, Sukumar S, Chang HY. Long non-coding RNA HOTAIR reprograms chromatin state to promote cancer metastasis. *Nature* 2010; 464: 1071-1076 [PMID: 20393566 DOI: 10.1038/nature08975]

6 Matouk IJ, Abbasi I, Hochberg A, Galun E, Dweik H, Akkawi M. Highly upregulated in liver cancer noncoding RNA is overexpressed in hepatic colorectal metastasis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2009; 21: 688-692 [PMID: 19445043 DOI: 10.1097/MEG.0b013e328306a3a2]

7 Zhou Y, Zhang X, Klibanski A. MEG3 noncoding RNA: a tumor suppressor. *J Mol Endocrinol* 2012; 48: R45-R53 [PMID: 22393162 DOI: 10.1530/JME-12-0008]

8 Bushati N, Cohen SM. microRNA functions. *Annu Rev Cell Dev Biol* 2007; 23: 175-205 [PMID: 17506695 DOI: 10.1146/annurev.cellbio.23.090506.123406]

9 Kostial K, Kargacin B, Arezina R, Landeka M, Simonović I. Factors influencing the efficiency of chelation therapy. *J Hyg Epidemiol Microbiol Immunol* 1991; 35: 337-350 [PMID: 1804865 DOI: 10.1126/science.1149460]

10 Eiring AM, Harb JG, Neviani P, Garton C, Oaks JJ, Spizzo R, Liu S, Schwind S, Santhanam R, Hickey CJ, Becker H, Chandler JC, Andino R, Cortes J, Hokland P, Huettner CS, Bhatia R, Roy DC, Liebhaber SA, Caligiuri MA, Marcucci G, Garzon R, Croce CM, Calin GA, Perrotti D. miR-328 functions as an RNA decoy to modulate hnRNP E2 regulation of mRNA translation in leukemic blasts. *Cell* 2010; 140: 652-665 [PMID: 20211135 DOI: 10.1016/j.cell.2010.01.007]

11 Jin HY, Oda H, Lai M, Skalsky RL, Bethel K, Shepherd J, Kang SG, Liu WH, Sabouri-Ghomi M, Cullen BR, Rajewsky K, Xiao C. MicroRNA-17~92 plays a causative role in lymphomagenesis by coordinating multiple oncogenic pathways. *EMBO J* 2013; 32: 2377-2391 [PMID: 23921550 DOI: 10.1038/emboj.2013.178]

12 Spengler RM, Oakley CK, Davidson BL. Functional microRNAs and target sites are created by lineage-specific transposition. *Hum Mol Genet* 2014; 23: 1783-1793 [PMID: 24234653 DOI: 10.1093/hmg/ddt569]

13 Chhabra R. miRNA and Methylation: A Multifaceted Liaison. *Chembiochem* 2015; 16: 195-203 [PMID: 25469751 DOI: 10.1002/cbic.201402449]

14 Huang CJ, Chen HY, Lin WY, Choo KB. Differential expression of speckled POZ protein, SPOP: putative regulation by miR-145. *J Biosci* 2014; 39: 401-413 [PMID: 24845504 DOI: 10.1007/s12038-014-9432-1]

15 Maharjan S, Mopidevi B, Kaw MK, Puri N, Kumar A. Human aldosterone synthase gene polymorphism promotes miRNA binding and regulates gene expression. *Physiol Genomics* 2014; 46: 860-865 [PMID: 25351194 DOI: 10.1152/physiolgenomics.00084.2014]

16 Adyshev DM, Moldobaeva N, Mapes B, Elangovan V, Garcia JG. MicroRNA regulation of nonmuscle myosin light chain kinase expression in human lung endothelium. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2013; 49: 58-66 [PMID: 23492194 DOI: 10.1165/rcmb.2012-0397OC]

17 Ren M, Qin D, Li K, Qu J, Wang L, Wang Z, Huang A, Tang H. Correlation between hepatitis B virus protein and microRNA processor Drosha in cells expressing HBV. *Antiviral Res* 2012; 94: 225-231 [PMID: 22554933 DOI: 10.1016/j.antiviral.2012.04.004]

18 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]

19 Wang DN, Zhang LP. Advance in research on role of miRNA in onset and progress of hepatocel-lular carcinoma and its therapeutic application. *Chin J Biological* 2011; 24: 1239-1247

20 Lujambio A, Lowe SW. The microcosmos of cancer. *Nature* 2012; 482: 347-355 [PMID: 22337054 DOI: 10.1038/nature1088]

21 Ura S, Honda M, Yamashita T, Ueda T, Takatori H, Nishino R, Sunakozaka H, Sakai Y, Horimoto K, Kaneko S. Differential microRNA expression between hepatitis B and hepatitis C leading disease progression to hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2009; 49: 1098-1112 [PMID: 19173277 DOI: 10.1002/hep.22749]

22 Hou J, Lin L, Zhou W, Wang Z, Ding G, Dong Q, Qin L, Wu X, Zheng Y, Yang Y, Tian W, Zhang Q, Wang C, Zhang Q, Zhuang SM, Zheng L, Liang A, Tao W, Cao X. Identification of miRNomes in human liver and hepatocellular carcinoma reveals miR-199a/b-3p as therapeutic target for hepatocellular carcinoma. *Cancer Cell* 2011; 19: 232-243 [PMID: 21316602]

23 Datta J, Kutay H, Nasser MW, Nuovo GJ, Wang

■名词解释

上皮细胞间质化(epithelial-mesenchymal transition): 又称上皮间充质转化, 上皮细胞通过特定程序转化为具有间质表型细胞的生物学过程, 主要的特征有细胞黏附分子(如E-钙黏蛋白)表达的减少、细胞角蛋白细胞骨架转化为波形蛋白(Vimentin)为主的细胞骨架及形态上具有间充质细胞的特征.

■同行评价
本文综述设计合理，内容丰富，有一定的学术价值.

B, Majumder S, Liu CG, Volinia S, Croce CM, Schmittgen TD, Ghoshal K, Jacob ST. Methylation mediated silencing of MicroRNA-1 gene and its role in hepatocellular carcinogenesis. *Cancer Res* 2008; 68: 5049-5058 [PMID: 18593903 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-07-6655]

24 Hsu SH, Wang B, Kota J, Yu J, Costinean S, Kutay H, Yu L, Bai S, La Perle K, Chivukula RR, Mao H, Wei M, Clark KR, Mendell JR, Caligiuri MA, Jacob ST, Mendell JT, Ghoshal K. Essential metabolic, anti-inflammatory, and anti-tumorigenic functions of miR-122 in liver. *J Clin Invest* 2012; 122: 2871-2883 [PMID: 22820288 DOI: 10.1172/JCI63539]

25 Tsai WC, Hsu SD, Hsu CS, Lai TC, Chen SJ, Shen R, Huang Y, Chen HC, Lee CH, Tsai TF, Hsu MT, Wu JC, Huang HD, Shiao MS, Hsiao M, Tsou AP. MicroRNA-122 plays a critical role in liver homeostasis and hepatocarcinogenesis. *J Clin Invest* 2012; 122: 2884-2897 [PMID: 22820290 DOI: 10.1172/JCI63455]

26 Fornari F, Gramantieri L, Giovannini C, Veronese A, Ferracin M, Sabbioni S, Calin GA, Grazi GL, Croce CM, Tavolari S, Chieco P, Negrini M, Bolondi L. MiR-122/cyclin G1 interaction modulates p53 activity and affects doxorubicin sensitivity of human hepatocarcinoma cells. *Cancer Res* 2009; 69: 5761-5767 [PMID: 19584283 DOI: 1158/0008-5472.CAN-08-4797]

27 Jia XQ, Cheng HQ, Qian X, Bian CX, Shi ZM, Zhang JP, Jiang BH, Feng ZQ. Lentivirus-mediated overexpression of microRNA-199a inhibits cell proliferation of human hepatocellular carcinoma. *Cell Biochem Biophys* 2012; 62: 237-244 [PMID: 21847633 DOI: 10.1007/s12013-011-9263-8]

28 Henry JC, Park JK, Jiang J, Kim JH, Nagorney DM, Roberts LR, Banerjee S, Schmittgen TD. miR-199a-3p targets CD44 and reduces proliferation of CD44 positive hepatocellular carcinoma cell lines. *Biochem Biophys Res Commun* 2010; 403: 120-125 [PMID: 21055388 DOI: 10.1016/j.bbrc.2010.10.130]

29 Medina R, Zaidi SK, Liu CG, Stein JL, van Wijnen AJ, Croce CM, Stein GS. MicroRNAs 221 and 222 bypass quiescence and compromise cell survival. *Cancer Res* 2008; 68: 2773-2780 [PMID: 18413744 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-07-6754]

30 Garofalo M, Quintavalle C, Romano G, Croce CM, Condorelli G. miR221/222 in cancer: their role in tumor progression and response to therapy. *Curr Mol Med* 2012; 12: 27-33 [PMID: 22082479 DOI: 10.2174/156652412798376170]

31 Wong QW, Ching AK, Chan AW, Choy KW, To KF, Lai PB, Wong N. MiR-222 overexpression confers cell migratory advantages in hepatocellular carcinoma through enhancing AKT signaling. *Clin Cancer Res* 2010; 16: 867-875 [PMID: 20103675 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-09-1840]

32 Bao L, Yan Y, Xu C, Ji W, Shen S, Xu G, Zeng Y, Sun B, Qian H, Chen L, Wu M, Su C, Chen J. MicroRNA-21 suppresses PTEN and hSulf-1 expression and promotes hepatocellular carcinoma progression through AKT/ERK pathways. *Cancer Lett* 2013; 337: 226-236 [PMID: 23684551 DOI: 10.1016/j.canlet.2013.05.007]

33 Kota J, Chivukula RR, O'Donnell KA, Wentzel EA, Montgomery CL, Hwang HW, Chang TC, Vivekanandan P, Torbenson M, Clark KR, Mendell JR, Mendell JT. Therapeutic microRNA delivery suppresses tumorigenesis in a murine liver cancer model. *Cell* 2009; 137: 1005-1017 [PMID: 19524505 DOI: 10.1016/j.cell.2009.04.021]

34 Cheng J, Zhou L, Xie QF, Xie HY, Wei XY, Gao F, Xing CY, Xu X, Li LJ, Zheng SS. The impact of miR-34a on protein output in hepatocellular carcinoma HepG2 cells. *Proteomics* 2010; 10: 1557-1572 [PMID: 20186752 DOI: 10.1002/pmic.200900646]

35 Zhang W, Kong G, Zhang J, Wang T, Ye L, Zhang X. MicroRNA-520b inhibits growth of hepatoma cells by targeting MEKK2 and cyclin D1. *PLoS One* 2012; 7: e31450 [PMID: 22319632 DOI: 10.1371/journal.pone.0031450]

36 Garofalo M, Di Leva G, Romano G, Nuovo G, Suh SS, Ngankeu A, Taccioli C, Pichiorri F, Alder H, Secchiero P, Gasparini P, Gonelli A, Costinean S, Acunzo M, Condorelli G, Croce CM. miR-221& 222 regulate TRAIL resistance and enhance tumorigenicity through PTEN and TIMP3 downregulation. *Cancer Cell* 2009; 16: 498-509 [PMID: 19962668 DOI: 10.1016/j.ccr.2009.10.014]

37 Poliseno L, Tuccoli A, Mariani L, Evangelista M, Citti L, Woods K, Mercatanti A, Hammond S, Rainaldi G. MicroRNAs modulate the angiogenic properties of HUVECs. *Blood* 2006; 108: 3068-3071 [PMID: 16849646 DOI: 10.1182/blood-2006-01-012369]

38 Bonci D, Coppola V, Musumeci M, Addario A, Giuffrida R, Memeo L, D'Urso L, Pagliuca A, Biffoni M, Labbaye C, Bartucci M, Muto G, Peschle C, De Maria R. The miR-15a-miR-16-1 cluster controls prostate cancer by targeting multiple oncogenic activities. *Nat Med* 2008; 14: 1271-1277 [PMID: 18931683 DOI: 10.1038/nm.1880]

39 Tsai WC, Hsu PW, Lai TC, Chau GY, Lin CW, Chen CM, Lin CD, Liao YL, Wang JL, Chau YP, Hsu MT, Hsiao M, Huang HD, Tsou AP. MicroRNA-122, a tumor suppressor microRNA that regulates intrahepatic metastasis of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2009; 49: 1571-1582 [PMID: 19296470 DOI: 10.1002/hep.22806]

40 Würdinger T, Tannous BA, Saydam O, Skog J, Grau S, Soutschek J, Weissleder R, Breakefield XO, Krichevsky AM. miR-296 regulates growth factor receptor overexpression in angiogenic endothelial cells. *Cancer Cell* 2008; 14: 382-393 [PMID: 18977327 DOI: 10.1016/j.ccr.2008.10.005]

41 Bonauer A, Carmona G, Iwasaki M, Mione M, Koyanagi M, Fischer A, Burchfield J, Fox H, Doebele C, Ohtani K, Chavakis E, Potente M, Tjwa M, Urbich C, Zeiher AM, Dimmeler S. MicroRNA-92a controls angiogenesis and functional recovery of ischemic tissues in mice. *Science* 2009; 324: 1710-1713 [PMID: 19460962 DOI: 10.1126/science.1174381]

42 Gregory PA, Bert AG, Paterson EL, Barry SC, Tsykin A, Farshid G, Vadas MA, Khew-Goodall Y, Goodall GJ. The miR-200 family and miR-205 regulate epithelial to mesenchymal transition by targeting ZEB1 and SIP1. *Nat Cell Biol* 2008; 10: 593-601 [PMID: 18376396 DOI: 10.1038/ncb1722]

43 Kong W, Yang H, He L, Zhao JJ, Coppola D, Dalton WS, Cheng JQ. MicroRNA-155 is regulated by the transforming growth factor beta/Smad pathway and contributes to epithelial cell plasticity by targeting RhoA. *Mol Cell Biol* 2008; 28: 6773-6784

[PMID: 18794355 DOI: 10.1128/MCB.00941-08]
44 Zheng F, Liao YJ, Cai MY, Liu YH, Liu TH, Chen SP, Bian XW, Guan XY, Lin MC, Zeng YX, Kung HF, Xie D. The putative tumour suppressor microRNA-124 modulates hepatocellular carcinoma cell aggressiveness by repressing ROCK2 and EZH2. *Gut* 2012; 61: 278-289 [PMID: 21672940 DOI: 10.1136/gut.2011.239145]
45 Gebeshuber CA, Zatloukal K, Martinez J. miR-29a suppresses tristetraprolin, which is a regulator of epithelial polarity and metastasis. *EMBO Rep* 2009; 10: 400-405 [PMID: 19247375 DOI: 10.1038/embor.2009.9]
46 Hung CH, Chiu YC, Chen CH, Hu TH. MicroRNAs in hepatocellular carcinoma: carcinogenesis, progression, and therapeutic target. *Biomed Res Int* 2014; 2014: 486407 [PMID: 24800233 DOI: 10.1155/2014/486407]
47 Aravin A, Gaidatzis D, Pfeffer S, Lagos-Quintana M, Landgraf P, Iovino N, Morris P, Brownstein MJ, Kuramochi-Miyagawa S, Nakano T, Chien M, Russo JJ, Ju J, Sheridan R, Sander C, Zavolan M, Tuschl T. A novel class of small RNAs bind to MILI protein in mouse testes. *Nature* 2006; 442: 203-207 [PMID: 16751777]
48 Girard A, Sachidanandam R, Hannon GJ, Carmell MA. A germline-specific class of small RNAs binds mammalian Piwi proteins. *Nature* 2006; 442: 199-202 [PMID: 16751776]
49 Grivna ST, Beyret E, Wang Z, Lin H. A novel class of small RNAs in mouse spermatogenic cells. *Genes Dev* 2006; 20: 1709-1714 [PMID: 16766680]
50 Kim VN. Small RNAs just got bigger: Piwi-interacting RNAs (piRNAs) in mammalian testes. *Genes Dev* 2006; 20: 1993-1997 [PMID: 16882976]
51 Mei Y, Clark D, Mao L. Novel dimensions of piRNAs in cancer. *Cancer Lett* 2013; 336: 46-52 [PMID: 23603435 DOI: 10.1016/j.canlet.2013.04.008]
52 Law PT, Qin H, Ching AK, Lai KP, Co NN, He M, Lung RW, Chan AW, Chan TF, Wong N. Deep sequencing of small RNA transcriptome reveals novel non-coding RNAs in hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2013; 58: 1165-1173 [PMID: 23376363 DOI: 10.1016/j.jhep.2013.01.032]

编辑: 韦元涛 电编: 都珍珍

世界华人消化杂志 2015年1月28日; 23(3): 404-408
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

文献综述 REVIEW

Cajal间质细胞与胆道系统疾病的研究进展

黄振鹏, 杨 艳, 杨 斌, 余保平

■背景资料
Cajal间质细胞主要存在于消化管中, 有消化系平滑肌动力起搏、推进消化系电活动传播、介导和调节胃肠道神经递质等作用, 近年来在胆道系统也发现并证实存在该细胞, 发现其有产生和传播胆囊自发性节律、调节胆囊运动、引起胆囊收缩等功能, 在多种胆道系统疾病发病中可能存在重要作用.

黄振鹏, 杨艳, 杨斌, 余保平, 武汉大学人民医院消化科 湖北省武汉市 430060
黄振鹏, 医师, 主要从事消化系统疾病的研究.
国家自然科学基金资助项目, No. 81170351
作者贡献分布: 黄振鹏负责文献检索与综述撰写; 杨艳与杨斌负责文献检索; 余保平审校.
通讯作者: 余保平, 教授, 430060, 湖北省武汉市张之洞路99号解放路238号, 武汉大学人民医院消化科. yubp62@163.com
电话: 027-68759391
收稿日期: 2014-10-23 修回日期: 2014-11-28
接受日期: 2014-12-15 在线出版日期: 2015-01-28

Interstitial cells of Cajal and biliary system diseases

Zhen-Peng Huang, Yan Yang, Bin Yang, Bao-Ping Yu

Zhen-Peng Huang, Yan Yang, Bin Yang, Bao-Ping Yu, Department of Gastroenterology, People's Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, Hubei Province, China
Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81170351
Correspondence to: Bao-Ping Yu, Professor, Department of Gastroenterology, People's Hospital of Wuhan University, 238 Jiefang Road, 99 Zhangzhidong Road, Wuhan 430060, Hubei Province, China. yubp62@163.com
Received: 2014-10-23 Revised: 2014-11-28
Accepted: 2014-12-15 Published online: 2015-01-28

Abstract
Interstitial cells of Cajal (ICCs) were first identified using histological staining techniques and best described in the gastrointestinal tract by Santiago Rarnon Cajal, who was a Spanish neuroanatomist, in 1893. Over the past about 100 years, studies have demonstrated that ICCs mainly exist in the esophagus, stomach, proximal duodenum wall, small and large bowel, ileum, appendix, colon and so on. They generate electrical pacemaker activity in gastrointestinal smooth muscles, propagating digestive tract slow wave, mediating and regulating gastrointestinal tract neurotransmitters. In recent years, ICCs have also been found and confirmed to be present in the biliary system, including the gallbladder and extrahepatic biliary duct, the cystic duct and the common bile duct, both in the guinea pigs and humans. Recent studies have confirmed that ICCs in the biliary system are closely related with producing and spreading the gallbladder spontaneous rhythm, adjusting the gallbladder contraction and gallbladder movement. Besides, ICCs play an important role in a variety of diseases of the biliary system, such as cholelithiasis and biliary system malignant tumors. This paper reviews ICCs in the biliary system in terms of their distribution, morphology, ultrastructure, and role in pathophysiology of biliary system diseases.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Interstitial cells of Cajal; Biliary tract; Morphology; Physiology; Pathophysiology

Huang ZP, Yang Y, Yang B, Yu BP. Interstitial cells of Cajal and biliary system diseases. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(3): 404-408 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/404.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i3.404

摘要
Cajal间质细胞(interstitial cells of Cajal, ICCs)是西班牙神经解剖学家Santiago Rarnon Cajal于1893年首次观察到其形态结构并对其描述, ICCs主要存在食管、胃、十二指肠、空肠、回肠、盲肠、结肠、直肠、阑尾等消化管中, 有胃肠道平滑肌动力起搏、消化系慢电波传播、介导和调节胃肠道神经递质等作用. 近年来, 在胆道系统中也发现并证实有ICCs存在, 胆道系统ICCs有产生和传播胆囊自发性节律、调节胆囊运动、引起胆囊收缩等功能, 并在胆道系统疾病, 如胆石症、胆囊恶性间质瘤等发病中可能存在重要作用, 本文就胆道系统ICCs分布、形态学和超微结构、ICCs与胆道系统生理和病理研究进展做一综述.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: Cajal间质细胞; 胆道; 形态学; 生理学; 病理生理学

■同行评议者
李华, 教授, 中山大学器官移植研究所, 中山大学附属第三医院肝脏移植中心

核心提示: 本文就胆道系统Cajal间质细胞(interstitial cells of Cajal)分布、细胞结构、功能、与胆囊炎、胆囊恶性间质瘤等胆道系统疾病关系研究进展做一系统评述.

黄振鹏, 杨艳, 杨斌, 余保平. Cajal间质细胞与胆道系统疾病的研究进展. 世界华人消化杂志 2015; 23(3): 404-408 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/404.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i3.404

0 引言

Cajal间质细胞(interstitial cells of Cajal, ICCs)是西班牙神经解剖学家Santiago Rarnony Cajal于1893年用甲基蓝及嗜银染色法在肠神经系统中首先观察到了ICCs的形态结构并对其描述[1,2]. 研究[3-14]表明, ICCs主要存在于食管、胃、十二指肠、空肠、回肠、盲肠、结肠、直肠、阑尾等消化管中, 有消化系平滑肌动力起搏、推进消化系电活动传播、介导和调节胃肠道神经递质等作用. 近年来, 国外研究[15-18]表明, 在豚鼠和人类胆道系统, 包括胆囊和胆总管等处发现并证实胆道系统存在ICCs, 胆道系统ICCs有产生和传播胆囊自发性节律、调节胆囊运动、引起胆囊收缩等功能, 并在多种胆道系统疾病发生中可能存在重要作用, 本文就胆道系统ICCs分布、胆道系统ICCs形态学、生理学、ICCs与胆道系统疾病病理生理学近年来的研究进展做一综述.

1 胆道系统中ICCs分布、形态学及超微结构

1.1 胆道系统ICCs分布 2006年Sun等[15]首先在豚鼠胆囊和胆总管等处中均发现ICCs存在, 随后Lavoie等也证实这一发现[19]. 2007年, Hinescu等[16]首次在人的胆囊和胆总管等处中发现ICCs存在. Pasternak等[20]也发现并证实人体胆道系统存在 ICCs. 2009年, Huang等[17]在豚鼠胆囊和肝外胆管发现有ICCs分布, Ahmadi等[18]在人体肝外胆管也证实存在ICCs表达. 最新研究表明[16-20], ICCs在胆道系统中肝外胆管、胆总管、胆囊均有ICCs分布.

Sun等[15]报道, 胆道系统ICCs主要分布在胆囊壁层, 呈网状分布. Hinescu等[16]在人体胆囊发现ICCs分布密度为100-110细胞/mm^2, 多分布在胆囊上皮下层和肌层. Huang等[17]、Ahmadi等[18]和孙晓敏等[21]在肝外胆管肌间层和黏膜下层发现具有ICCs形态学特征的c-kit阳性细胞呈与环形肌平行、聚集呈网状分布, 且细胞分布密度高于其在胆囊分布, 胆道系统ICCs分布密度以胆总管最高, 而在胆囊底部、胆囊管、肝内胆管未发现有ICCs存在, Huang等[17]研究还发现在豚鼠胆囊底至胆囊颈ICCs分布和数量呈逐渐上升趋势.

1.2 胆道系统ICCs形态学和超微结构 在光镜下观察, 胆道系统ICCs为星型或梭形, 免疫荧光染色后, ICCs表面c-kit阳性, ICCs细胞核较大, 细胞质较少, 细胞核呈圆形或卵圆形, 染色质分散, 有2-5 个长突起, ICCs间突起相互连接形成网状结构, 是ICCs慢波传递功能的重要结构基础[22,23]. CD117/c-kit、CD34、波形蛋白、结蛋白、神经巢蛋白、α-平滑肌、神经激肽-1、S-100蛋白、蛋白基因产物-9.5、微管相关蛋白、嗜铬粒蛋白A、神经元特异性烯醇化酶、神经胶质纤维酸性蛋白、CD1a、P-选择素、CD68、雌激素和孕激素受体免疫组织化学染色阳性, 是胆道系统ICCs的重要特征之一[16]. c-kit免疫细胞化学染色阳性是目前鉴别ICCs的金标准, ICCs特异性表达c-kit免疫反应蛋白, 对于研究胆道系统ICCs具有重要作用[24]. 最近有报道指出, 胆道系统ICCs中存在的N-钙黏蛋白可能与c-kit免疫反应蛋白具有相同作用, 这对于发现新的鉴别ICCs方法具有重要意义[25].

Sun等[15]对豚鼠胆囊进行电镜下观察后指出, 胆道ICCs具有以下特征: (1)细胞具有典型的特征性结构, 胞核大, 胞质稀疏, 染色质分散; (2)细胞核周围内质网发育良好, 粗面内质网发达; (3)细胞质内细胞线粒体、游离核糖体、中间丝丰富; (4)细胞富有特征性细胞膜凹陷; (5)细胞缺乏肌球蛋白丝; (6)具有ICCs特征性标记c-kit阳性. Hinescu等[16]对人体胆囊组织进行研究后也发现, 除人体胆囊ICCs除具有上述特征性结构外, 每个ICCs还具有1-3个长约几十至数百微米、厚度低于0.5 μm样的突起, 呈串珠样, 并相互交织成网, 且在中期妊娠时, 胎儿胆囊ICCs已出现含有细长突起的复杂结构. c-kit/scf信号通路是促进胆道系统ICCs增殖、分化、维持功能稳定的主要因素之一, 在该信号通路中, m-scf具有重要功能[26,27]. 实验还发现, 白介素-9(interleukin-9, IL-9)在促进胆道ICCs生长、维持功能稳定上也具有显著作用[28].

■研发前沿
胆道系统ICC分布、形态学和超微结构已得到初步阐明, 但对于胆道系统ICC功能、胆道系统ICC在胆道系统疾病发生中的发病机制仍然待进一步研究和探讨.

■相关报道
当前研究热点主要聚焦于胆道系统ICC与胆囊自发性节律、调节胆囊运动、胆囊收缩机制的探讨, 并初步阐述了胆道系统ICC与胆囊炎、胆囊恶性间质瘤发病的关系.

■创新盘点
本文主要对胆道系统ICC分布、胆道系统ICC形态学、生理学、ICC与胆道系统疾病病理生理学以及近年来的研究热点和进展做出综述.

2 ICCs在胆道系统中功能

通过近年来实验研究, 大多数学者认为胆道系统ICCs样细胞与胆囊能产生和传播自发性节律、调节胆囊运动、引起胆囊收缩等功能密不可分[17,19].

张红军等[29]用c-kit免疫组织化学和NADPH-黄递酶组化双重染色, 发现豚鼠胆囊内Oddi括约肌上存在ICCs样细胞, 并可能参与胆囊Oddi括约肌自主节律性运动调控. 黄悦等[30]采用免疫细胞化学染色观察豚鼠胆囊壶腹处ICCs样细胞分布, 并使用黏膜接触电极记录豚鼠胆囊Oddi括约肌肌电活动, 证实胆囊壶腹部自发节律性电活动是由胆囊壶腹部内ICCs所引起, 且胆道系统内ICCs还可整合神经冲动从而调节胆囊平滑肌细胞的运动. 徐龙等[31]、孙晓敏等[32]通过采用在体记录和组织钳细胞内记录等方法, 也证实了豚鼠胆囊平滑肌中存在ICCs起搏细胞, ICCs起搏细胞可参与起搏胆囊自发节律性电活动和自动节律性收缩活动. Xu等[33]、徐丹等[34]发现胆囊ICCs样细胞高度表达CCK-A受体, CCK-8可能通过ICCs样细胞上CCK-A受体调节胆囊运动,引起胆囊收缩, 这进一步解释了ICCs参与胆囊收缩的机制. 除此之外, 孙晓敏等[35]研究还发现豚鼠胆囊组织以及胆囊ICCs中均存在 HERG表达, HERG可能与ICCs起搏功能有关. Balemba等[36]研究也指出, Ca^{2+}在胆囊ICCs样细胞参与胆囊收缩中起其重要作用. 有学者研究还发现[37-40], ERG K^+电流、Ca^{2+}-非选择性阳离子通道、Ca^{2+}激活的Cl^-通道等也可影响胆道系统ICCs电生理活动, 从而影响胆囊收缩活动.

3 ICCs与胆道系统疾病

胆道系统中ICCs数量减少、功能缺失在胆道动力性疾病, 如胆石症等胆道系统疾病的发病中可能起着重要作用. 最新研究[41]还发现, 胆囊恶性间质瘤等胆道系统恶性肿瘤发病可能和胆道系统ICCs也存在密切的关系.

■应用要点
本文就胆道系统ICC分布、细胞结构、功能以及与胆囊炎、胆囊恶性间质瘤等胆道系统疾发病的关系研究进展进行系统归纳.

胆石症是由于各种因素影响胆固醇与胆汁酸浓度比例改变或造成胆汁淤滞导致胆道系统内结石形成所致. 范莹等[41]研究发现, 在胆囊胆固醇结石形成过程中, c-kit、scf mRNA、scf蛋白表达水平下降, c-kit/scf通路抑制可能导致胆囊胆固醇结石形成. 大多数学者认为, 胆道系统中ICCs数量减少、缺失或者损伤, 可能是胆石症的重要发病机制之一, 也可能是导致患胆石症时患者胆囊运动功能受到影响、胆囊收缩力减弱的原因[42,43]. Pasternak等[42,43]研究发现, 发生胆石症的胆囊组织中ICCs较正常胆囊组织中ICCs数量有明显减少, 胆囊动力受损、收缩性减退. Xu等[33]也发现胆囊、胆总管ICCs表达CCK-A受体与胆囊收缩密切相关, 这为胆道动力障碍相关性疾病发病机制研究提供了新的理论基础和依据.

国内外学者研究指出, 胆道ICCs和胆石症的发病可能和以下机制有关: (1)胆固醇通过胆碱能受体、CCK受体及Ca^{2+}介导, 对胆囊平滑肌收缩有抑制作用, ICCs是胆固醇对胆囊平滑肌抑制作用过程中中间环节之一; (2)胆道系统ICCs损伤后, 胆囊平滑肌对CCK效应性明显降低、胆囊动力减退; (3)胆固醇结石在胆囊形成过程中, 小肠中c-kit和scf mRNA表达水平下降, ICCs数量减少, c-kit/scf通路抑制可能与肠道传输功能下降有关; (4)胆石症时胆囊黏膜炎症氧化应激反应作用于胆道系统ICCs, 使胆囊动力下降[44-47].

最新研究还发现[48-50], 胆囊恶性间质瘤发病也和胆道系统ICCs关系密切. 胆囊恶性间质瘤发生于胆囊肌层, 由不成熟梭形细胞或上皮样细胞增殖形成的一类间叶组织肿瘤, 其CD34阳性率高, 同时表达波形蛋白(Ⅵ), 表达肌源性或神经源性表型较少[51,52]. 有研究报道[48-50], 在胆囊恶性间质瘤患者切除的胆囊病理标本中发现胆囊平滑肌中存在大量CD-117(c-kit蛋白)阳性细胞, 在其细胞抗体中染色可发现ICCs. 胆道系统ICCs可能在胆囊恶性间质瘤发病中起着重要作用.

4 结论

人类从发现到逐步观察、了解ICCs分布、形态学和超微结构, 及其在胃肠道动力学作用, 如消化系ICCs动力起搏、慢电波传导、介导神经递质传导等已有百余年历程. 近年来在胃肠道外, 如胆道系统中也相继发现ICCs存在, 并初步阐明了胆道系统ICCs分布、形态学和超微结构, 但对于胆道系统ICCs功能、胆道系统ICCs与胆道系统疾病的病理生理关系仍然待进一步深入研究和探讨.

5 参考文献

1 Sanders KM, Ward SM. Interstitial cells of Cajal:

a new perspective on smooth muscle function. *J Physiol* 2006; 576: 721-726 [PMID: 16873406]
2 Thuneberg L. One hundred years of interstitial cells of Cajal. *Microsc Res Tech* 1999; 47: 223-238 [PMID: 10602284]
3 Al-Shboul OA. The importance of interstitial cells of cajal in the gastrointestinal tract. *Saudi J Gastroenterol* 2013; 19: 3-15 [PMID: 23319032 DOI: 10.4103/1319-3767.105909]
4 Blair PJ, Rhee PL, Sanders KM, Ward SM. The significance of interstitial cells in neurogastroenterology. *J Neurogastroenterol Motil* 2014; 20: 294-317 [PMID: 24948131 DOI: 10.5056/jnm14060]
5 Sanders KM, Ward SM, Koh SD. Interstitial cells: regulators of smooth muscle function. *Physiol Rev* 2014; 94: 859-907 [PMID: 24987007 DOI: 10.1152/physrev.00037.2013]
6 He X, Yang WC, Wen XY, Tang D, Xiao L, Han J, Yu B, Zhang W, Mei F. Late embryonic and postnatal development of interstitial cells of cajal in mouse esophagus: distribution, proliferation and kit dependence. *Cells Tissues Organs* 2012; 196: 175-188 [PMID: 22269660 DOI: 10.1159/000332381]
7 Zheng H, Park KS, Koh SD, Sanders KM. Expression and function of a T-type Ca2+ conductance in interstitial cells of Cajal of the murine small intestine. *Am J Physiol Cell Physiol* 2014; 306: C705-C713 [PMID: 24477235 DOI: 10.1152/ajpcell.00390.2013]
8 Richter A, Wit C, Vanderwinden JM, Wit J, Barthlen W. Interstitial cells of Cajal in the vermiform appendix in childhood. *Eur J Pediatr Surg* 2009; 19: 30-33 [PMID: 19221950 DOI: 10.1055/s-2008-1039029]
9 Peng MF, Li K, Wang C, Zhu XY, Yang Z, Zhang GH, Wang PH, Wang YH, Tang LJ, Zhang L. Therapeutic effect and mechanism of electroacupuncture at Zusanli on plasticity of interstitial cells of Cajal: a study of rat ileum. *BMC Complement Altern Med* 2014; 14: 186 [PMID: 24908398 DOI: 10.1186/1472-6882-14-186]
10 Jiao HY, Kim DH, Ki JS, Ryu KH, Choi S, Jun JY. Effects of lubiprostone on pacemaker activity of interstitial cells of cajal from the mouse colon. *Korean J Physiol Pharmacol* 2014; 18: 341-346 [PMID: 25177167 DOI: 10.4196/kjpp.2014.18.4.341]
11 Abramovic M, Radenkovic G, Velickov A. Appearance of interstitial cells of Cajal in the human midgut. *Cell Tissue Res* 2014; 356: 9-14 [PMID: 24414177 DOI: 10.1007/s00441-013-1772-x]
12 Lies B, Gil V, Groneberg D, Seidler B, Saur D, Wischmeyer E, Jiménez M, Friebe A. Interstitial cells of Cajal mediate nitrergic inhibitory neurotransmission in the murine gastrointestinal tract. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2014; 307: G98-106 [PMID: 24833707 DOI: 10.1152/ajpgi.00082.2014]
13 Huizinga JD, Chen JH, Mikkelsen HB, Wang XY, Parsons SP, Zhu YF. Interstitial cells of Cajal, from structure to function. *Front Neurosci* 2013; 7: 43 [PMID: 23554585 DOI: 10.3389/fnins.2013.00043]
14 Huizinga JD, Chen JH. Interstitial cells of Cajal: update on basic and clinical science. *Curr Gastroenterol Rep* 2014; 16: 363 [PMID: 24408748 DOI: 10.1007/s11894-013-0363-z]
15 Sun X, Yu B, Xu L, Dong W, Luo H. Interstitial cells of Cajal in the murine gallbladder. *Scand J Gastroenterol* 2006; 41: 1218-1226 [PMID: 16990209]
16 Hinescu ME, Ardeleanu C, Gherghiceanu M, Popescu LM. Interstitial Cajal-like cells in human gallbladder. *J Mol Histol* 2007; 38: 275-284 [PMID: 17541711]
17 Huang Y, Mei F, Yu B, Zhang HJ, Han J, Jiang ZY, Zhou DS. Distribution of the interstitial Cajal-like cells in the gallbladder and extrahepatic biliary duct of the guinea-pig. *Acta Histochem* 2009; 111: 157-165 [PMID: 18676008 DOI: 10.1016/j.acthis.2008.05.005]
18 Ahmadi O, Nicholson Mde L, Gould ML, Mitchell A, Stringer MD. Interstitial cells of Cajal are present in human extrahepatic bile ducts. *J Gastroenterol Hepatol* 2010; 25: 277-285 [PMID: 19793166]
19 Lavoie B, Balemba OB, Nelson MT, Ward SM, Mawe GM. Morphological and physiological evidence for interstitial cell of Cajal-like cells in the guinea pig gallbladder. *J Physiol* 2007; 579: 487-501 [PMID: 17204499 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2009.05980.x]
20 Pasternak A, Gajda M, Gil K, Matyja A, Tomaszewski KA, Walocha JA, Kulig J, Thor P. Evidence of interstitial Cajal-like cells in human gallbladder. *Folia Histochem Cytobiol* 2012; 50: 581-585 [PMID: 23264222 DOI: 10.5603/19673]
21 孙晓敏, 余保平, 高礼层, 徐龙, 金建军, 董卫国, 罗和生. 小鼠胆囊Cajal间质细胞的初步研究. 中华消化杂志 2007; 27: 225-227
22 徐爱忠, 彭洪云. Cajal间质细胞研究进展. 世界华人消化杂志 2006; 14: 2432-2435
23 李春穴, 童卫东, 刘宝华, 张连阳, 高峰, 龙在云. 体外培养小鼠小肠Cajal间质细胞及其形态学变化. 西北国防医学杂志 2005; 26: 167-169
24 Ward SM, Sanders KM, Hirst GD. Role of interstitial cells of Cajal in neural control of gastrointestinal smooth muscles. *Neurogastroenterol Motil* 2004; 16 Suppl 1: 112-117 [PMID: 15066015]
25 Kuijpers KA, Heesakkers JP, Hafmans TG, Schalken JA. An update of the interstitial cell compartment in the normal human bladder. *Biomed Res Int* 2014; 2014: 464217 [PMID: 24719868 DOI: 10.1155/2014/464217]
26 Klüppel M, Huizinga JD, Malysz J, Bernstein A. Developmental origin and Kit-dependent development of the interstitial cells of cajal in the mammalian small intestine. *Dev Dyn* 1998; 211: 60-71 [PMID: 9438424]
27 Orlic D, Kajstura J, Chimenti S, Limana F, Jakoniuk I, Quaini F, Nadal-Ginard B, Bodine DM, Leri A, Anversa P. Mobilized bone marrow cells repair the infarcted heart, improving function and survival. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001; 98: 10344-10349 [PMID: 11504914]
28 Gong Y, Huang L, Cheng W, Li X, Lu J, Lin L, Si X. Roles of interleukin-9 in the growth and cholecystokinin-induced intracellular calcium signaling of cultured interstitial cells of Cajal. *PLoS One* 2014; 9: e95898 [PMID: 24755995 DOI: 10.1371/journal.pone.0095898]
29 张红军, 于彬, 梅峰, 周德山. 豚鼠Oddi括约肌内Cajal样细胞及NOS表达阳性神经元的分布. 消化外科 2006; 5: 201-205

■名词解释

Cajal间质细胞是西班牙神经解剖学家Santiago Rarnony Cajal于1893年在肠神经系统中首先发现. 主要存在于消化管中, 有消化系平滑肌动力起搏、推进消化系电活动传播、介导和调节胃肠道神经递质等作用, 近年来在胆道系统也发现其存在, 可能和胆囊节律性收缩运动有关.

■同行评价
文章就Cajal间质细胞在胆道系统中分布功能及与胆道疾病的关系做了阐述, 具有较高学术价值.

30 黄悦, 陈飞, 于彬, 韩鹃, 梅峰, 张红军, 江忠勇, 周德山. 豚鼠壶腹Cajal样细胞的分布及Oddi括约肌肌电活动观察. 解放军医学杂志 2008; 33: 1069-1073

31 徐龙, 余保平, 陈灵丹, 吕农华, 朱萱, 陈幼祥. Cajal细胞调节豚鼠胆囊动力的实验研究. 第二军医大学学报 2010; 31: 721-724

32 孙晓敏, 余保平, 徐龙, 董卫国, 罗和生. 小鼠胆囊酪氨酸激酶受体的表达及其意义. 中华肝胆外科杂志 2007; 13: 475-479

33 Xu D, Yu BP, Luo HS, Chen LD. Control of gallbladder contractions by cholecystokinin through cholecystokinin-A receptors on gallbladder interstitial cells of Cajal. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 2882-2887 [PMID: 18473415]

34 徐丹, 吴杰, 王萍, 罗和生. CCK-8通过豚鼠胆囊ICC样细胞上CCK-A受体引起胆囊收缩. 胃肠病学和肝病学杂志 2009; 18: 1050-1054

35 孙晓敏, 余保平, 高礼层, 徐龙, 董卫国, 罗和生, 徐萍. HERG在小鼠胆囊中的表达及其意义. 中国普外基础与临床杂志 2009; 16: 740-744

36 Balemba OB, Bartoo AC, Nelson MT, Mawe GM. Role of mitochondria in spontaneous rhythmic activity and intracellular calcium waves in the guinea pig gallbladder smooth muscle. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2008; 294: G467-G476 [PMID: 18048480]

37 Zhu Y, Golden CM, Ye J, Wang XY, Akbarali HI, Huizinga JD. ERG K+ currents regulate pacemaker activity in ICC. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2003; 285: G1249-G1258 [PMID: 12958021]

38 Huizinga JD, Zhu Y, Ye J, Molleman A. High-conductance chloride channels generate pacemaker currents in interstitial cells of Cajal. *Gastroenterology* 2002; 123: 1627-1636 [PMID: 12404237]

39 Koh SD, Jun JY, Kim TW, Sanders KM. A Ca(2+)-inhibited non-selective cation conductance contributes to pacemaker currents in mouse interstitial cell of Cajal. *J Physiol* 2002; 540: 803-814 [PMID: 11986370]

40 Singh RD, Gibbons SJ, Saravanaperumal SA, Du P, Hennig GW, Eisenman ST, Mazzone A, Hayashi Y, Cao C, Stoltz GJ, Ordog T, Rock JR, Harfe BD, Szurszewski JH, Farrugia G. Ano1, a Ca2+-activated Cl- channel, coordinates contractility in mouse intestine by Ca2+ transient coordination between interstitial cells of Cajal. *J Physiol* 2014; 592: 4051-4068 [PMID: 25063822 DOI: 10.1113/jphysiol.2014.277152]

41 范莹, 吴硕东, 付倍蓓, 殷振华. 高胆固醇饮食豚鼠胆囊组织中c-kit和scf mRNA及蛋白的表达变化研究. 中国普外基础与临床杂志 2012; 19: 1063-1068

42 Pasternak A, Gil K, Matyja A, Gajda M, Sztefko K, Walocha JA, Kulig J, Thor P. Loss of gallbladder interstitial Cajal-like cells in patients with cholelithiasis. *Neurogastroenterol Motil* 2013; 25: e17-e24 [PMID: 23121223 DOI: 10.1111/nmo.12037]

43 Pasternak A, Matyja A, Gil K, Gajda M, Tomaszewski KA, Gajda M, Tomaszewski KA, Matyja M, Walocha JA, Kulig J. Interstitial cajal-like cells and bile lithogenicity in the pathogenesis of gall-stone disease. *Pol Przegl Chir* 2013; 85: 311-316 [PMID: 23828411 DOI: 10.2478/pjs-2013-0046]

44 肖勇, 余保平, 胡柳丹. 胆固醇对豚鼠离体胆囊肌收缩的急慢性效应. 武汉大学学报(医学版) 2009; 30: 281-284

45 肖勇, 余保平, 吴志轩, 余志. 胆囊收缩素对胆固醇结石豚鼠离体胆囊肌条的影响. 世界华人消化杂志 2008; 16: 2280-2284

46 范莹, 吴硕东, 殷振华, 付倍蓓. 肠道传输功能下降的细胞及分子机制探讨. 生物医学工程与临床 2013; 17: 67-71

47 Hu WM, Luo HS, Ding XW, Wang L. Expression of C-kit messenger ribonucleic acid and C-kit protein in the gallbladders in guinea pigs of high cholesterol diet. *Dig Dis Sci* 2009; 54: 1651-1655 [PMID: 18987972 DOI: 10.1007/s10620-008-0552-z]

48 Ortiz-Hidalgo C, de Leon Bojorge B, Albores-Saavedra J. Stromal tumor of the gallbladder with phenotype of interstitial cells of Cajal: a previously unrecognized neoplasm. *Am J Surg Pathol* 2000; 24: 1420-1423 [PMID: 11023105]

49 Mendoza-Marin M, Hoang MP, Albores-Saavedra J. Malignant stromal tumor of the gallbladder with interstitial cells of Cajal phenotype. *Arch Pathol Lab Med* 2002; 126: 481-483 [PMID: 11900579]

50 Furihata M, Fujimori T, Imura J, Ono Y, Furihata T, Shimoda M, Kato M, Kita J, Ohkura Y, Kubota K. Malignant stromal tumor, so called "gastrointestinal stromal tumor", with rhabdomyomatous differentiation occurring in the gallbladder. *Pathol Res Pract* 2005; 201: 609-613 [PMID: 16259116]

51 中国CSCO胃肠间质瘤专家委员会. 中国胃肠间质瘤诊断治疗专家共识(2011年版). 中华胃肠外科杂志 2012; 15: 301-307

52 Yip D, Zalcberg J, Ackland S, Barbour AP, Desai J, Fox S, Kotasek D, McArthur G, Smithers BM. Controversies in the management of gastrointestinal stromal tumors. *Asia Pac J Clin Oncol* 2014; 10: 216-227 [PMID: 24673914 DOI: 10.1111/ajco.12187]

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍

世界华人消化杂志®
wcjd@wjgnet.com

世界华人消化杂志 2015年1月28日; 23(3): 409-414
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

研究快报 RAPID COMMUNICATION

原花青素对肠缺血再灌注大鼠平滑肌运动功能的保护作用

罗 兰, 宋 强, 李禹呈, 杨 拯, 陈 勇, 唐丽娟, 李欣芮, 杨悦璠, 杨 森, 严 洁, 黄 倩

罗兰, 宋强, 李禹呈, 陈勇, 唐丽娟, 李欣芮, 杨悦璠, 杨森, 严洁, 成都医学院临床医学院 四川省成都市 610500
杨拯, 黄倩, 成都医学院基础医学实验教学中心 四川省成都市 610500
罗兰, 主要从事胃肠道动力障碍疾病治疗的研究.
四川省教学质量工程 - 省级大学生创新实验基金资助项目, No. SJCX201210
作者贡献分布: 罗兰、李禹呈及杨拯对本文贡献均等; 本课题由罗兰、李禹呈及杨拯设计; 罗兰、宋强、杨悦璠、杨森及李欣芮负责实验的操作、资料收集、数据整理及撰写论文; 陈勇、唐丽娟、严洁及黄倩负责文献收集与数据统计; 文章的修改与审核由杨拯完成.
通讯作者: 杨拯, 高级实验师, 610500, 四川省成都市新都区新都大道783号, 成都医学院基础医学实验教学中心. yzixjj@163.com
电话: 028-62739316
收稿日期: 2014-10-10 修回日期: 2014-10-30
接受日期: 2014-12-08 在线出版日期: 2015-01-28

Protective effects of proanthocyanidins on intestinal smooth muscle contractility in rats with intestinal ischemia-reperfusion injury

Lan Luo, Qiang Song, Yu-Cheng Li, Zheng Yang, Yong Chen, Li-Juan Tang, Xin-Rui Li, Yue-Fan Yang, Sen Yang, Jie Yan, Qian Huang

Lan Luo, Qiang Song, Yu-Cheng Li, Yong Chen, Li-Juan Tang, Xin-Rui Li, Yue-Fan Yang, Sen Yang, Jie Yan, School of Clinical Medicine, Chengdu Medical College, Chengdu 610500, Sichuan Province, China
Zheng Yang, Qian Huang, Basic Medical Experiment Teaching Center, Chengdu Medical College, Chengdu 610500, Sichuan Province, China
Supported by: Higher Education Quality Project of Sichuan Province: Innovative Scientific Experiment Project of Sichuan Province, No. SJCX201210
Correspondence to: Zheng Yang, Senior Experimentalist, Basic Medical Experimental Teaching Center, Chengdu Medical College, 783 Xindu Avenue, Xindu District, Chengdu 610500, Sichuan Province, China. yzixjj@163.com
Received: 2014-10-10 Revised: 2014-10-30
Accepted: 2014-12-08 Published online: 2015-01-28

Abstract

AIM: To investigate the protective effects of proanthocyanidins (PA) on intestinal smooth muscle contractility in rats with ischemia-reperfusion (I/R) and explore the possible mechanism.

METHODS: Twenty-eight male SD rats were randomly divided into four groups (n = 7 for each group): A (sham group), B (I/R group), C (100 mg/kg PA group) and D (200 mg/kg PA group). Groups C and D were pretreated with 100 and 200 mg/(kg•d) PA for 5 days, group D was administrated 200 mg/(kg•d) PA, and the other two groups were administrated equal volume of physiological saline for the same duration. Intestinal I/R injury was induced by occlusion of the superior mesenteric artery (SMA) for 1 h and followed by a period of reperfusion for 4 h. Following reperfusion, the abdominal cavity was opened and segments of the ileum were quickly resected and equally separated into two parts to determine ileal smooth muscle contractility and tissue myeloperoxidse (MPO). Additionally, blood samples were collected to detect serum tumor necrosis factor-α (TNF-α).

RESULTS: The frequency, amplitude and vitality of intestinal smooth muscle contractility in group B were significantly decreased compared with group A (P < 0.01). Pretreatment with 200 mg/kg PA caused a significant increase in ileal smooth muscle contractility amplitude compared with group B (P < 0.05). Besides, both C and D groups showed an increasing trend in conparison with group B in the vitality of intestinal smooth muscle contractility. After I/R induction, the level of serum TNF-α was increased significantly (P < 0.05). Pretreatment with PA at 100 and 200 mg/kg significantly decreased the levels of serum TNF-α compared with group B (P < 0.05). Intestinal tissue MPO activity also showed a decreasing trend.

CONCLUSION: PA may reduce serum TNF-α levels and MPO activity and promote intestinal motility in rats with intestinal I/R injury.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Proanthocyanidins; Intestinal ischemia-reperfusion; Smooth muscle contractility; Tumor necrosis factor-α; Myeloperoxidse

Luo L, Song Q, Li YC, Yang Z, Chen Y, Tang LJ, Li XR, Yang YF, Yang S, Yan J, Huang Q. Protective effects

■背景资料
目前国内外对缺血再灌注损伤后肠道平滑肌的运动功能研究较少, 而正常的肠道运动功能是维持人体正常生理功能的重要因素, 有研究显示肠缺血再灌注产生的肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor, TNF-α)和髓过氧化物酶(myeloperoxidse, MPO)等炎症因子是造成肠道运动功能减弱的主要因素, 所以减轻肠缺血再灌注后的炎症反应是保护肠运动功能的主要途径之一.

■同行评议者
孙星, 副教授, 副主任医师, 上海交通大学附属第一人民医院普外科

■研发前沿
对于肠I/R损伤后肠道运动功能障碍的机制研究尚少, 减少炎症因子的含量已成为治疗的重点. 已经有文献提示肠缺血再灌注损伤后TNF-α的含量升高及MPO的活性增强这一现象, 这为治疗肠缺血再灌注损伤后胃肠运动功能障碍提供新思路.

of proanthocyanidins on intestinal smooth muscle contractility in rats with intestinal ischemia-reperfusion injury. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(3): 409-414 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/409.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i3.409

摘要

目的: 探究原花青素(proanthocyanidins, PA)对肠缺血再灌注(ischemia-reperfusion, I/R)损伤大鼠肠道运动功能的影响及可能的机制.

方法: 28只SD大鼠随机分为假手术组(A组), 肠I/R组(B组), 原花青素低剂量组(C组), 原花青素高剂量组(D组), 每组7只. C组给予原花青素[100 mg/(kg•d)]、D组给予原花青素[200 mg/(kg•d)]预处理, 其余两组灌胃等量生理盐水, 连续给药5 d. 夹闭肠系膜上动脉(superior mesenteric artery, SMA)1 h后再灌注4 h建立肠I/R损伤大鼠模型, 取回肠组织测定平滑肌收缩力、制备肠组织匀浆测定髓过氧化物酶(myeloperoxidse, MPO)活性, 腹主动脉取血离心测定血清肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor-α, TNF-α)含量.

结果: 肠I/R后肠道平滑肌收缩力频率、振幅和活力, 较A明显减弱(P<0.01), D组平滑肌的振幅为0.37 g, 较B组显著升高(P<0.05), C和D组肠道平滑肌收缩力的活力, 较B组有升高趋势; 肠I/R后血清TNF-α含量达178.03 pg/mL, 较A组明显升高(P<0.05), 给予原花青素预处理后血清TNF-α含量为108.97 pg/mL和98.71 pg/mL, 与B组相比显著降低(P<0.05), 并且C、D组肠组织匀浆MPO活性较B组呈降低的趋势.

结论: 原花青素可能通过减少血清TNF-α含量和降低肠组织MPO活性来减轻肠I/R损伤, 保护肠道平滑肌运动功能.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 原花青素; 肠缺血再灌注; 平滑肌收缩力; 肿瘤坏死因子α; 髓过氧化物酶

核心提示: 原花青素可以减少血清肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor α)含量和降低肠组织髓过氧化物酶(myeloperoxidse)活性, 减轻缺血肠段的炎症反应, 进而减轻对Caja1间质细胞(interstitial cells of Cajal)的损伤, 这是改善肠道的运动功能和减轻肠缺血再灌注损伤的又一个亮点.

罗兰, 宋强, 李禹呈, 杨拯, 陈勇, 唐丽娟, 李欣芮, 杨悦璠, 杨森, 严洁, 黄倩. 原花青素对肠缺血再灌注大鼠平滑肌运动功能的保护作用. 世界华人消化杂志 2015; 23(3): 409-414 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/409.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i3.409

0 引言

缺血再灌注(ischemia-reperfusion, I/R)损伤是指发生缺血后的组织器官在恢复血供后机体损伤反而加重的现象[1,2]. 严重外伤、大面积烧伤、小肠移植、机械性肠梗阻等病理过程中均存在不同程度的I/R损伤[3-5]. 而各种原因引起的肠I/R损伤会使肠道平滑肌收缩力减弱, 并且常导致黏膜屏障受损、细菌移位等严重后果, 甚至引起多脏器功能衰竭综合征(multiple organdies function syndrome, MODS)[6]. 由于内脏器官中肠道是对缺血性损伤最为敏感的器官, 并且肠系膜再灌注损伤与多器官功能的衰竭有关[7]. 研究[8,9]发现, 肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor-α, TNF-α)和白介素6(interleukin-6, IL-6)等可参与全身炎症反应并导致多器官功能障碍的发生. 而肠道作为细胞因子产生器官, 是肠I/R时TNF-α等细胞因子产生的来源[10], 并且TNF-α核心作用是促进中性粒细胞的黏附和浸润, 在介导炎症反应中起重要作用. 此外, 髓过氧化物酶(myeloperoxidse, MPO)主要存在于中性粒细胞的嗜天青颗粒中, 由活化的中性粒细胞产生, 是评价中性粒细胞在组织中浸润程度的可靠指标之一.

原花青素是一类多酚类化合物的总称, 属于生物类黄酮, 具有强大的抗氧化、抗炎作用. 学者发现原花青素能明显减轻心肌[11]、肾[12]等组织I/R损伤的程度, 其强大的生物学活性和药理作用有益于人类健康. 但是有关原花青素减轻肠I/R损伤的报告确很少. 因此本研究探讨了原花青素对肠I/R损伤后肠道可能的保护作用及机制, 旨在为减轻肠I/R损伤寻找一种新途径和提供理论依据.

1 材料和方法

1.1 材料 MPO ELISA试剂盒(武汉基因美生物技术有限公司, 批号201305)、TNF-α ELISA试剂盒(武汉基因美生物技术有限公司, 批号201305); 原花青素(四川省维克奇生物科技有限公司, 批号120406, 纯度UV≥95); 戊巴比妥钠(北京化学试剂公司); TGL•16G台式离心机(上海安亭科学仪器厂); 680酶标仪、洗板机(BIO-RAD, USA).

1.2 方法

1.2.1 动物分组: 28只成年的清洁级♂SD大鼠, 体质量为200 g±20 g, 由四川省医学科学院•四川省人民医院实验动物研究所提供, 许可证号: SCXK(川)2013-15. 随机分为4组: 假手术组(A组)、肠I/R组(B组)、原花青素低剂量组(C组)、原花青素高剂量组(D组), 每组7只.

1.2.2 动物日常护理和预处理措施: 实验大鼠置于清洁鼠笼中单独喂养, 给予充足饲料, 自由饮水. 每天观察记录大鼠精神状况, 若大鼠出现异常表现则及时记录. C组每只大鼠每天灌胃原花青素100 mg/kg, D组每只大鼠每天灌胃原花青素200 mg/kg, A组和B组大鼠每天灌胃等量生理盐水, 连续灌胃5 d, 最后1次灌胃为造模前2 h.

1.2.3 肠I/R动物模型制备: 大鼠在造模前12 h开始禁食, 自由饮水. 称质量后腹腔注射1.5%戊巴比妥钠麻醉, 腹正中备皮消毒, 作2 cm左右切口打开腹腔, 分离并暴露肠系膜上动脉, 用无损伤动脉夹夹闭肠B组、C组和D组大鼠的SMA根部至其邻近动脉变白[13], 复制缺血模型. 将沾有温生理盐水的纱布覆盖于切口上以防细菌感染, 放置到温暖环境. 1 h后经切口进入腹腔, 取出动脉夹, 逐层缝合切口关闭腹腔, 恢复血供4 h, 手术严格遵循无菌原则, A组进行同样操作但不夹闭肠系膜上动脉.

1.2.4 制备肠组织匀浆及血清: 各组大鼠麻醉成功后, 分别于恢复血供后的4 h, 打开腹腔, 取距回盲部2 cm处的回肠段2 cm, 漂洗去除肠内容物, 剪除肠系膜, 滤纸吸干, 称质量, 放入50 mL的小烧杯中, 量取生理盐水, 其体积为肠组织重量的9倍, 取生理盐水总量的2/3加入烧杯中, 用眼科剪剪碎组织(在冰水浴中进行), 将剪碎的组织倒入玻璃匀浆管中, 再将剩余的1/3生理盐水冲洗残留在烧杯中的碎组织块, 一起倒入匀浆管中进行匀浆, 左手持匀浆管将下端插入盛有冰水混合物的器皿中, 右手将捣杆垂直插入套管中, 上下转动研磨数十次(6-8 min), 充分研碎, 使组织匀浆化, 将制备好的10%匀浆用普通离心机3500 r/min离心15 min, 取上清液, 存于-80 ℃冰箱. 分离腹主动脉取血3 mL, 在室温下静置30 min, 3500 r/min, 离心15 min后, 收集血清, -80 ℃条件下保存备用.

1.2.5 平滑肌收缩力的测定: 剪取距回盲部位向上4 cm处的回肠2 cm, 去除肠内容物后, 固定于装有台式液的恒温37 ℃平滑肌槽内, 另一端连接张力换能器, 打开生物机能实验系统BL-410E测定回肠平滑肌收缩活动, 待出现类似正余弦的稳定波形后开始记录, 灵敏度选择: 扫描速度设为1.00 s/div, 电增益为2 mV, 时间常数3 s, 高频滤波10 Hz, 连续记录30 min. 同时持续向平滑肌斜槽中通入每秒产一个气泡的空气, 并及时更换台式液. 回肠平滑肌收缩活力 = 回肠收缩频率×回肠收缩振幅.

1.2.6 检测血清TNF-α含量、MPO活性: 采用ELISA法检测血清中TNF-α含量和匀浆MPO的活力, 按试剂盒说明操作, 用酶标仪在450 nm波长下测定光密度(A)值(450 nm), 根据标准曲线计算样品中TNF-α含量、MPO活力.

统计学处理 实验数据均使用SPSS17.0统计软件包分析处理, 结果用mean±SD表示, 各组均数比较采用单因素方差分析(one-way ANOVA), 选择Levene方法进行方差齐性检验, 符合方差齐性要求采Student-Newman-Keuls法(SNK)对数据进行组间比较, 检验水准取α = 0.05, 当P<0.05为差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 原花青素对肠I/R大鼠平滑肌收缩力的影响 与A组比较, B组大鼠肠收缩活力值降低(P<0.01), 主要表现为频率减慢、振幅减小. 与B组比较, C组和D组平滑肌大鼠收缩力活力值差异均无统计学意义, 但D组振幅显著增强(P<0.05), 且趋于A组(P<0.01)(表1). A组回肠平滑肌收缩波形整齐稳定, 呈类似正余弦波形; B组波形频率较低, 振幅较弱, 且呈不规则状; C组和D组波形较稳定规则, 波峰波谷明显, 振幅较宽大(图1).

2.2 原花青素对肠I/R大鼠血清TNF-α的影响 再灌注4 h后, B组血清TNF-α的含量升高, 且与A组相比差异具有统计学意义(P<0.01). 给予原花青素预处理后, C组和D组大鼠血清TNF-α的含量与B相比均显著降低(P<0.05), 且D组更趋近A组(表2).

2.3 原花青素对肠I/R大鼠匀浆MPO的影响 肠I/R后, 肠组织匀浆中MPO的活性与A组相比有明显升高的趋势, 但差异无统计学意义, 给予原花青素预处理后, 肠组织中MPO的活性较B组有明显下降的趋势, 但差异无统计学意义(表2).

3 讨论

原花青素属于生物类黄酮, 具有大的活性酚羟

■相关报道
有学者已经提示原花青素可以减少肠缺血再灌注后氧自由基的产生来保护肠道运动功能, 之后有学者研究显示也可通过调节炎症因子来实现, 对于其改善肠道平滑肌运动功能的具体机制尚未见报道.

■创新盘点
本研究通过实验性研究原花青素对肠缺血再灌注损伤后TNF-α含量和MPO活性的影响，并阐明其通过减少TNF-α含量和降低MPO活性实现，是既往未曾报道过的. 本研究中直接检测血清中TNF-α含量、肠组织中MPO活性改变及肠道平滑肌运动功能的宏观指标(慢波和收缩力)，更直接、更科学的反映肠运动功能改变.

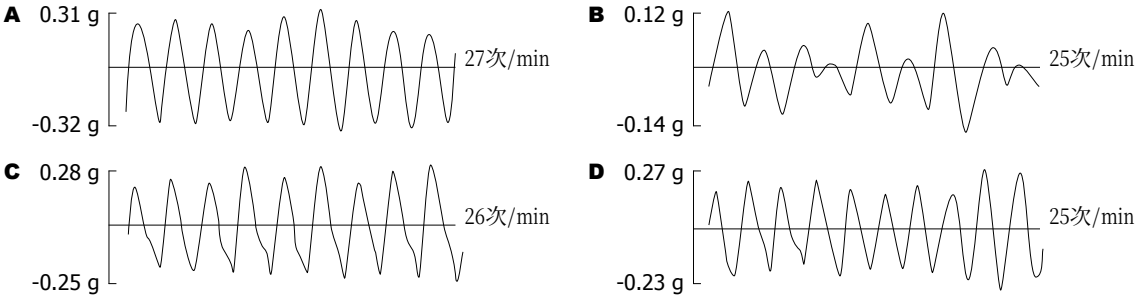


图 1 各组回肠平滑肌收缩波形. A: 假手术组; B: 肠I/R组; C: 原花青素低剂量组; D: 原花青素高剂量组. I/R: 缺血再灌注.

表 1 原花青素对肠I/R大鼠小肠平滑肌收缩频率、振幅、活力值的影响 (n = 7, mean ± SD)

分组	收缩力频率(次/分)	收缩力振幅(g)	活力
A组	27.25±1.53	0.57±0.09	14.78±2.88
B组	25.02±0.29[b]	0.25±0.07[b]	8.18±2.05[b]
C组	25.89±0.89[a]	0.33±0.11[b]	9.76±2.81[b]
D组	24.09±1.59[be]	0.37±0.14[bc]	10.02±3.35[b]

[a]P<0.05, [b]P<0.01 *vs* A组; [c]P<0.05 *vs* B组; [e]P<0.05 *vs* C组. A组: 假手术组组; B组: 肠I/R组; C组: 原花青素低剂量组; D组: 原花青素高剂量组. I/R: 缺血再灌注.

表 2 原花青素对肠I/R大鼠血清TNF-α和肠组织匀浆MPO的影响 (n = 7, mean ± SD)

分组	血清TNF-α(pg/mL)	匀浆MPO (U/L)
A组	91.22±45.13	12.40±1.62
B组	178.03±35.76[b]	14.52±3.19
C组	108.97±84.26[c]	11.63±3.88
D组	98.71±28.08[c]	12.74±2.74

[b]P<0.01 *vs* A组; [c]P<0.05 *vs* B组. A组: 假手术组组; B组: 肠I/R组; C组: 原花青素低剂量组; D组: 原花青素高剂量组. TNF-α: 肿瘤坏死因子-α; MPO: 髓过氧化物酶; I/R: 缺血再灌注.

基，因此有较强的清除各种活性氧自由基的能力. 葡萄籽原花青素在体内的清除自由基的能力是维生素C的20倍、维生素E的50倍[14]，因此原花青素具有强大的抗氧化功能. 此外，原花青素可通过降低由炎性介质引起的毛细血管通透性的增高，使毛细血管的脆性和张力减小，保护毛细血管内的物质转运，从而发挥抗炎作用. 研究[15]发现，原花青素的抗炎作用可能与其清除自由基能力有关.

TNF-α主要来自单核/巨噬细胞以及T淋巴细胞，而大量的巨噬细胞存在于小肠黏膜的固有层，其可在内毒素、病毒和其他细胞因子的刺激下由不同的细胞分泌，是促炎症因子连锁反应中的一个关键性介质[16]，而且TNF-α能刺激内皮细胞生成白介素等细胞活性因子和炎性介质，对血管内皮细胞能产生直接不良反应，进而损伤血管内皮，增高毛细血管通透性，血浆蛋白液渗入组织间隙使机体发生毛细血管通透性综合症，并诱导黏附分子的活化、表达，使血小板等黏附于内皮，引起血管内凝血而加重组织器官的损伤[17]. 此外，研究[18]表明炎症反应时大量的中性粒细胞活化. 而外界刺激可导致中性粒细胞聚集合成释放MPO并贮存于嗜天青颗粒内，因此MPO的活力可作为中性粒细胞标志物是定量反应白细胞浸润的可靠指标[19]. 在肠I/R过程中常伴随氧自由基ROS等对各种组织细胞的损伤，使细胞结构和功能受到破坏，甚至导致细胞凋亡，而中性粒细胞是ROS的主要来源[18]. 研究[20]显示，原花青素能有效的清除氧自由基ROS. 而且本实验研究发现，肠I/R后血清TNF-α含量明显增高，肠组织MPO活性大幅提高，说明再灌注后4 h后有炎性反应的发生. 而原花青素预处理后，血清TNF-α含量显著降低，肠组织MPO活性呈下降趋势，尤其是原花青素高剂量组，表明原花青素对减轻肠I/R后炎性反应有一定作用.

Shimojima等[21]发现，肠I/R后肠道平滑肌的Cajal间质细胞减少，使回肠收缩频率和振幅都有一定程度的减弱，表现为肠蠕动功能障碍. Cheng等[22]报道，在正常的循环中肠蠕动是一种自主的节律性运动，与神经、激素和其他因素相关. 胃肠运动主要由交感、副交感神经系统、肠神经系统和Cajal间质细胞组成的肠神经细胞网络发挥平衡和协调作用[23]. 当肠神经系统受损后，会阻碍胃肠道慢波基础上产生的动作电位，从而抑制肠道平滑肌的收缩运动[24,25]. 而且肠道自主节律性运动的维持依赖Cajal间质细胞，他是胃肠道的起搏细胞和兴

奋传导细胞[26]. 如果肠I/R后的炎症反应导致Cajal间质细胞损伤, 可表现为收缩力异常, 进而导致肠道蠕动功能的障碍. 本实验结果显示, 手术后肠I/R组大鼠平滑肌收缩力的频率, 振幅, 活力值较假手术组都有明显的减低, 而与肠I/R组相比, 原花青素高剂量组回肠平滑肌收缩力的振幅显著增加. 说明肠I/R后的炎症反应可能损伤了Cajal间质细胞, 而经高剂量的原花青素预处理后收缩力的功能有了明显的改善, 因此说明原花青素可能通过减轻I/R后炎症反应保护Cajal间质细胞, 进而保护肠道运动功能.

原花青素的药用价值已经得到社会广泛的关注, 已经证实[27]有抗氧化、抗炎、抗凋亡、防癌、保护心血管等多种药用理化特性, 我们的实验结果也发现原花青素预处理能降低血清TNF-α含量和肠组织MPO活性, 减轻肠I/R后炎性反应进而改善肠道平滑肌收缩功能. 此外原花青素还具有多靶点的特性, 他能减轻肠I/R后的肺脏、肝脏和肾脏的氧化损伤[7], 因此原花青素保护肠道运动功能是否与其抗氧化、抗凋亡的作用有关以及其具体的给药剂量还有待后续深入研究.

4 参考文献

1 Yildiz Y, Serter M, Ek RO, Ergin K, Cecen S, Demir EM, Yenisey C. Protective effects of caffeic acid phenethyl ester on intestinal ischemia-reperfusion injury. *Dig Dis Sci* 2009; 54: 738-744 [PMID: 18683050 DOI: 10.1007/s10620-008-0405-9]

2 Mallick IH, Yang W, Winslet MC, Seifalian AM. Ischemia-reperfusion injury of the intestine and protective strategies against injury. *Dig Dis Sci* 2004; 49: 1359-1377 [PMID: 15481305]

3 Patai AV, Molnár B, Tulassay Z, Sipos F. Serrated pathway: alternative route to colorectal cancer. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 607-615 [PMID: 23431044 DOI: 10.3748/wjg.v19.i5.607]

4 Kassahun WT, Schulz T, Richter O, Hauss J. Unchanged high mortality rates from acute occlusive intestinal ischemia: six year review. *Langenbecks Arch Surg* 2008; 393: 163-171 [PMID: 18172675 DOI: 10.1007/s00423-007-0263-5]

5 Pierro A, Eaton S. Intestinal ischemia reperfusion injury and multisystem organ failure. *Semin Pediatr Surg* 2004; 13: 11-17 [PMID: 14765366]

6 Sparkes BL, Slone EE, Roth M, Welti R, Fleming SD. Intestinal lipid alterations occur prior to antibody-induced prostaglandin E2 production in a mouse model of ischemia/reperfusion. *Biochim Biophys Acta* 2010; 1801: 517-525 [PMID: 20083230 DOI: 10.1016/j.bbalip.2010.01.004]

7 Sizlan A, Guven A, Uysal B, Yanarates O, Atim A, Oztas E, Cosar A, Korkmaz A. Proanthocyanidin protects intestine and remote organs against mesenteric ischemia/reperfusion injury. *World J Surg* 2009; 33: 1384-1391 [PMID: 19404709 DOI: 10.1007/s00268-009-0011-9]

8 郝志强, 王为忠, 李孟彬, 管文贤, 罗兰. 丙酮酸对大鼠小肠缺血再灌注的保护作. 中国临床康复 2004; 8: 276-277

9 张树平, 胡涛, 栾海云, 李庆忠, 李淑翠, 刘金苹. 肠缺血再灌注大鼠肺及血液白细胞介素6、白细胞介素8和肿瘤坏死因子α变化与辅酶Q10的干预. 中国组织工程研究与临床康复 2007; 11: 5429-5431

10 Yao Y, Yu Y, Wu Y, Shi Z, Sheng Z. The role of gut as a cytokine-generating organ in remote organ dysfunction after intestinal ischemia and reperfusion. *Chin Med J* (Engl) 1998; 111: 514-518 [PMID: 11245070]

11 Guler A, Sahin MA, Yucel O, Yokusoglu M, Gamsizkan M, Ozal E, Demirkilic U, Arslan M. Proanthocyanidin prevents myocardial ischemic injury in adult rats. *Med Sci Monit* 2011; 17: BR326-BR331 [PMID: 22037735]

12 Wei R, Ding R, Wang Y, Tang L. Grape seed proanthocyanidin extract reduces renal ischemia/reperfusion injuries in rats. *Am J Med Sci* 2012; 343: 452-457 [PMID: 22157385 DOI: 10.1097/MAJ.0b013e31823315f7]

13 Zhang T, Wang Y, Ban R, Tong L, Qiao H, Lao H, Zhao H, Jiang X, Sun X, Zhang F. Oral administration of lactoferrin attenuates intestinal ischemia-reperfusion injury in rats. *Eur Surg Res* 2012; 49: 99-106 [PMID: 23051927 DOI: 10.1159/000342633]

14 Bagchi D, Bagchi M, Stohs SJ, Das DK, Ray SD, Kuszynski CA, Joshi SS, Pruess HG. Free radicals and grape seed proanthocyanidin extract: importance in human health and disease prevention. *Toxicology* 2000; 148: 187-197 [PMID: 10962138]

15 Dongmo AB, Kamanyi A, Anchang MS, Chungag-Anye Nkeh B, Njamen D, Nguelefack TB, Nole T, Wagner H. Anti-inflammatory and analgesic properties of the stem bark extracts of Erythrophleum suaveolens (Caesalpiniaceae), Guillemin & amp; Perrottet. *J Ethnopharmacol* 2001; 77: 137-141 [PMID: 11535356]

16 贾鹤龄, 冷玉芳, 张彬. 靶控输注异丙酚对心脏瓣膜置换术患者炎性细胞因子浓度变化的影响. 兰州大学学报 2003; 23: 616-619

17 Yamamoto S, Tanabe M, Wakabayashi G, Shimazu M, Matsumoto K, Kitajima M. The role of tumor necrosis factor-alpha and interleukin-1beta in ischemia-reperfusion injury of the rat small intestine. *J Surg Res* 2001; 99: 134-141 [PMID: 11421615]

18 Pergel A, Kanter M, Yucel AF, Aydin I, Erboga M, Guzel A. Anti-inflammatory and antioxidant effects of infliximab in a rat model of intestinal ischemia/reperfusion injury. *Toxicol Ind Health* 2012; 28: 923-932 [PMID: 22082824 DOI: 10.1177/0748233711427056]

19 罗武生, 郭兆贵. 用髓过氧化物酶法定量测定心肌组织中的中性白细胞. 中国药理学通报 1990; 6: 264 -266

20 谢少华, 杨拯, 龚都, 张尧, 余婷, 高建华, 杨海燕, 李晓, 马延仃, 张晓. 原花青素对脊髓损伤大鼠运动功能的影响. 中国康复理论与实践 2012; 18: 831-833

21 Shimojima N, Nakaki T, Morikawa Y, Hoshino K, Ozaki H, Hori M, Kitajima M. Interstitial cells of Cajal in dysmotility in intestinal ischemia and

■应用要点

本研究方法中关于TNF-α含量和MPO活性变化程度, 是今后肠缺血再灌注损伤研究应借鉴的, 抑制肠缺血再灌注后的炎症反应是今后临床治疗的又一方向.

■同行评价
原花青素具有清除自由基、抗氧化作用, 具有减轻I/RI理论基础, 目前尚无原花青素减轻肠道IRI的研究. 本实验设计严密, 思路清晰, 通过回肠平滑肌收缩力、MPO活性、TNF-α的含量来判断IRI的程度, 具有较好的学术价值.

reperfusion injury in rats. *J Surg Res* 2006; 135: 255-261 [PMID: 16872634]
22 Cheng W, Lui VC, Chen QM, Tam PK. Enteric nervous system, interstitial cells of cajal, and smooth muscle vacuolization in segmental dilatation of jejunum. *J Pediatr Surg* 2001; 36: 930-935 [PMID: 11381429]
23 Jessen KR, Mirsky R. Glial cells in the enteric nervous system contain glial fibrillary acidic protein. *Nature* 1980; 286: 736-737 [PMID: 6997753]
24 Ward SM, McLaren GJ, Sanders KM. Interstitial cells of Cajal in the deep muscular plexus mediate enteric motor neurotransmission in the mouse small intestine. *J Physiol* 2006; 573: 147-159 [PMID: 16513671]
25 Ward SM, Beckett EA, Wang X, Baker F, Khoyi M, Sanders KM. Interstitial cells of Cajal mediate cholinergic neurotransmission from enteric motor neurons. *J Neurosci* 2000; 20: 1393-1403 [PMID: 10662830]
26 Abdo H, Derkinderen P, Gomes P, Chevalier J, Aubert P, Masson D, Galmiche JP, Vanden Berghe P, Neunlist M, Lardeux B. Enteric glial cells protect neurons from oxidative stress in part via reduced glutathione. *FASEB J* 2010; 24: 1082-1094 [PMID: 19906678 DOI: 10.1096/fj.09-139519]
27 Xu Z, Du P, Meiser P, Jacob C. Proanthocyanidins: oligomeric structures with unique biochemical properties and great therapeutic promise. *Nat Prod Commun* 2012; 7: 381-388 [PMID: 22545414]

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》被评为中国精品科技期刊

本刊讯 2011-12-02, 中国科学技术信息研究所在北京发布2010年中国科技论文统计结果, 经过中国精品科技期刊遴选指标体系综合评价, 《世界华人消化杂志》被评为2011年度中国精品科技期刊. 中国精品科技期刊以其整体的高质量示范作用, 带动我国科技期刊学术水平的提高. 精品科技期刊的遴选周期为三年. (《世界华人消化杂志》编辑部)

世界华人消化杂志®
wcjd@wjgnet.com

世界华人消化杂志 2015年1月28日; 23(3): 415-420
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

研究快报 RAPID COMMUNICATION

半相合基因DCs–CTL对小鼠黑色素瘤的抑制作用及GVHD反应

李冬斌, 司洪涛, 郑志刚, 茹丽娜, 许香梅, 徐晓云, 蔡建辉

李冬斌, 司洪涛, 茹丽娜, 河北医科大学第二医院胃肠外科 河北省石家庄市 050000
郑志刚, 石家庄市第一医院外一科 河北省石家庄市 050010
许香梅, 石家庄市第一医院心二科 河北省石家庄市 050010
徐晓云, 河北医科大学第二医院消化内科 河北省石家庄市 050010
蔡建辉, 河北省人民医院普外科 河北省石家庄市 050000
李冬斌, 副主任医师, 主要从事消化系肿瘤的研究.
作者贡献分布: 此课题由蔡建辉与李冬斌设计; 研究过程由李冬斌、司洪涛、郑志刚、茹丽娜、许香梅及徐晓云操作完成; 司洪涛负责实验数据统计; 论文由李冬斌独立写作完成; 数据分析由李冬斌与司洪涛完成.
通讯作者: 蔡建辉, 教授, 博士生导师, 050000, 河北省石家庄市和平西路348号, 河北省人民医院普外科. jianhuicai2001@163.com
电话: 0311-85989696
收稿日期: 2014-09-02 修回日期: 2014-11-27
接受日期: 2014-12-25 在线出版日期: 2015-01-28

Adoptive transfer of haploidentical dentritic cell activated cytotoxic T lymphocytes inhibits melanoma growth but does not induce significant graft-versus-host reaction in tumor-bearing mice

Dong-Bin Li, Hong-Tao Si, Zhi-Gang Zheng, Li-Na Ru, Xiang-Mei Xu, Xiao-Yun Xu, Jian-Hui Cai

Dong-Bin Li, Hong-Tao Si, Li-Na Ru, Department of Gastrointestinal Surgery, the Second Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050000, Hebei Province, China
Zhi-Gang Zheng, the Frist Department of Surgery, the First Hospital of Shijiazhuang City, Shijiazhuang 050010, Hebei Province, China
Xiang-Mei Xu, the Second Department of Cardiology, the First Hospital of Shijiazhuang City, Shijiazhuang 050010, Hebei Province, China
Xiao-Yun Xu, Department of Gastroenterology, the Second Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050010, Hebei Province, China
Jian-Hui Cai, Department of General Surgery, People's Hospital of Hebei Province, Shijiazhuang 050000, Hebei Province, China
Correspondence to: Jian-Hui Cai, Professor, Department of General Surgery, People's Hospital of Hebei Province, 348 Heping West Road, Shijiazhuang 050000, Hebei Province, China. jianhuicai2001@163.com
Received: 2014-09-02 Revised: 2014-11-27
Accepted: 2014-12-25 Published online: 2015-01-28

Abstract

AIM: To investigate the effect of haploidentical dentritic cell activated cytotoxic T lymphocytes (DC-CTCs) on melanoma growth in tumor-bearing mice and whether DC-CTCs induce significant graft-versus-host reaction (GVHD).

METHODS: Thirty healthy C57BL/6 mice were used for implantation of B16 melanoma. Tumor-bearing mice were randomly divided into a negative control group, an autologous DC-CTLs group and a haploidentical DC-CTLs group. All rats were irradiated with 7 Gy ^{60}CO on day 10. The negative control group was intravenously given autologous erythrocytes via the tail vein on days 10 and 17; the autologous DC-CTLs group was given autologous DC-CTLs; and the haploidentical DC-CTLs group was given haploidentical DC-CTLs. After treatment, GVHD was assessed, and tumor growth curve was plotted to calculate tumor inhibition rate.

RESULTS: GVHD score differed significantly between the control group and autologous/haploidentical treatment groups ($P < 0.05$), while the two treatment showed no significant difference ($P > 0.05$). Pathological analysis of skin, spleen and kidney samples showed that there were no obvious pathological changes suggestive of GVHD in the three groups. Tumor growth curve analysis showed that tumor growth was significantly inhibited in the two treatment groups ($P < 0.05$), although no tumor growth inhibition was observed in the control group. Tumor growth inhibition was similar between the autologous treatment group and haploidentical treatment group.

CONCLUSION: Autologous and haploidentical DC-CTLs show significant anti-tumor effects, and haploidentical DC-CTLs do not cause significant GVHD.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights

■背景资料
过继免疫治疗是肿瘤免疫治疗的一种重要方法, 恶性黑色素瘤作为一种恶性肿瘤, 发病率有上升趋势, 并可见胃肠道转移, 半相合基因过继免疫治疗可拓宽免疫治疗效应细胞来源, 为免疫抑制等特殊患者治疗肿瘤带来希望.

■同行评议者
李小荣, 教授, 中南大学湘雅三医院普外二科

■研发前沿
半相合基因来源的效应细胞在白血病领域的治疗已取得明显进展，在实体肿瘤的免疫治疗中也取得了令人鼓舞的进展，但半相合基因等异源基因效应细胞可引起严重的移植物抗宿主反应(graft-versus-host disease, GVHD)反应是导致异源基因治疗的瓶颈问题，有实验研究表明有半相合基因来源的效应细胞引起的GVHD反应是可控并不致引起致命影响，且治疗效果于自体来源的效应细胞疗效相当，也有实验研究发现GVHD反应对治疗个体有明显不良反应，如何进一步研究半相合基因来源的效应细胞引起的GVHD反应的严重程度并预防其不良反应是目前亟待研究的问题.

■相关报道
Pandha等应用过继免疫治疗对于泌尿系统的肿瘤细胞的生长取得了明显的抑制效果，Jester等应用半相合基因用于白血病患者的治疗取得了良好的效果.

reserved.

Key Words: Immunization therapy; Haploidentical gene; Graft-versus-host disease; Cytotoxic T lymphocytes

Li DB, Si HT, Zheng ZG, Ru LN, Xu XM, Xu XY, Cai JH. Adoptive transfer of haploidentical dentritic cell activated cytotoxic T lymphocytes inhibits melanoma growth but does not induce significant graft-versus-host reaction in tumor-bearing mice. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(3): 415-420 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/415.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i3.415

摘要

目的: 探讨半相合基因来源肿瘤特异性树突状细胞活化的特异性细胞毒性T淋巴细胞(the special cytotoxic T lymphocytes activated by dendritic cells, DCs-CTLs)体外静脉注射荷瘤鼠后观察其抑瘤效果及其移植物抗宿主反应(graft-versus-host disease, GVHD)的程度.

方法: 将B16黑色素瘤体外种植于健康C57BL/6小鼠成功后，全部在第10天给予^{60}CO 7 Gy全身照射. 将荷瘤小鼠随机分为阴性对照、自体治疗及半相合治疗组，分别于第10、17天给予小鼠自体红细胞、自体来源DCs-CTLs效应细胞、半相合鼠来源DCs-CTLs细胞经尾静脉注射治疗后，行GVHD评分；治疗后处死小鼠，取脾脏、肾和皮肤行病理检查，观察有无移植物抗宿主反应表现，并绘制肿瘤生长曲线、计算抑瘤率.

结果: (1)3组GVHD反应评分结果：阴性对照组与自体治疗组、半相合治疗组相比差异均有统计学意义(P<0.05)；自体治疗组与半相合治疗组之间比较无统计学意义，分别取3组小鼠的脾脏、皮肤和肾脏行病理检查，各组均未见明显移植物抗宿主反应的病理变化；(2)肿瘤生长曲线显示，自体治疗组和半相合治疗组均能明显抑制肿瘤生长，而阴性对照组对肿瘤的生长无明显抑制作用. 自体治疗组和半相合基因治疗组瘤质量均低于阴性对照组，差异有统计学意义(P<0.05)；自体治疗组和半相合基因治疗组之间瘤质量对比差异无统计学意义(P>0.05)；自体治疗组和半相合治疗组抑瘤率对比差异无统计学意义(P>0.05).

结论: 自体治疗组及半相合基因治疗组均有明显抑瘤作用，治疗后观察半相合基因治疗组未见明显移植物抗宿主反应.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 免疫治疗; 半相合基因; 移植物抗宿主反应; 细胞毒性T淋巴细胞

核心提示: 半相合基因来源的特异性细胞毒性T淋巴细胞(the special cytotoxic T lymphocytes activated by dendritic cells)细胞未引起受体严重的移植物抗宿主反应，且对于受体的恶性黑色素瘤细胞具有明显的抑制生长作用，与自体来源的效应细胞相比抑瘤效果无明显统计学意义，从而为免疫功能低下等特殊患者无法提取自身效应细胞来进行免疫治疗带来希望.

李冬斌，司洪涛，郑志刚，茹丽娜，许香梅，徐晓云，蔡建辉. 半相合基因DCs-CTL对小鼠黑色素瘤的抑制作用及GVHD反应. 世界华人消化杂志 2015; 23(3): 415-420 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/415.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i3.415

0 引言

过继免疫治疗(adoptive immunotherapy)是肿瘤免疫治疗的一种重要方法，取对肿瘤有免疫力的供者淋巴细胞或取患者自身的免疫细胞在体外活化、增殖后，再输注患者体内，使其在患者体内发挥抗肿瘤作用，目前已成为肿瘤治疗中的有效的新方法[1-4]，并在肿瘤免疫治疗中发展迅速，但同种异体来源的效应细胞的回输会引起严重的移植物抗宿主反应(graft-versus-host disease, GVHD)，甚至使患者死于严重的并发症，故抽取的免疫细胞多为自体来源，但在一些有凝血功能障碍、肝炎及体质虚弱等特殊患者中，尚无有效的方法来提取其自身的单核细胞并进行体外培养，从而形成效应细胞进行回输治疗，近几年来，半相合基因概念已在国外广泛应用与血液病的治疗[5]，并取得了令人鼓舞的效果，说明半相合基因来源的效应细胞有避免引起严重GVHD反应并达到治疗效果的可能，故在本实验中我们采用体外培养半相合基因鼠来源肿瘤特异性细胞毒性T淋巴细胞(the special cytotoxic T lymphocytes activated by dendritic cells, DCs-CTLs)，培养成功后回输荷瘤小鼠，观察其回输后的GVHD的程度及其抑瘤效果，拓展肿瘤免疫治疗效应细胞的来源，为半相合基因来源DCs-CTLs治疗肿瘤提供实验依据.

1 材料和方法

1.1 材料 半相合基因鼠CB6F1(健康♀小鼠

C57BL/6与健康♂小鼠BALB/C杂交子一代), 20只, 饲养于河北医科大学实验动物中心(SPF级动物实验室), 实验室许可证号: SYXK(冀)2003-0028. 室内温度控制于24 ℃±1 ℃, 保持相对湿度40%-60%, 24 h内12 h光照、12 h无光. 高压消毒笼具、水和垫料, 并且每3 d更换1次, 饲料用钴60灭菌. B16黑色素瘤细胞株购自中国科学院上海细胞库.

1.2 方法

1.2.1 黑色素瘤细胞B16培养: 培养基为含10%胎牛血清的RPMI-1640完全培养基, 实验前常规培养及传代.

1.2.2 小鼠肿瘤模型建立: 取对数生长期的B16细胞, 调整浓度至1.8×10^6/mL, 皮下接种0.90×10^6个瘤细胞于C57BL/6小鼠肩、背部, 当肿瘤生长至3 mm×3 mm大小时, 判断其模型建立成功.

1.2.3 小鼠CB6F1和小鼠C57BL/6骨髓来源树突状细胞(dendritic cells, DCs)的培养: 采取颈椎脱位法处死小鼠后, 将其置于750 mL/L乙醇中浸泡3 min, 在无菌状态下取出两种小鼠的股骨和胫骨, 将其骨髓冲到无菌培养皿中, 收集培养皿中的骨髓细胞悬液, 于室温下静置4 min溶解红细胞后, 取RPMI-1640培养液洗涤细胞2遍后分装至培养瓶, 并加入完全培养基至5 mL, 再加入rmGM-CSF, 至终浓度25 ng/mL, rmIL-4终浓度至25 ng/mL. 将细胞培养板放入37 ℃, 含50 mL/L CO_2的温箱中, 培养至第8天加入rmTNFα(20 ng/mL), 继续培养2 d后, 用吸管吹打后收集所有悬浮的小鼠来源树突状细胞.

1.2.4 DCs表型CD86、CD11c、CD80的检测: 取制备成功的小鼠的DCs悬液, 每管取出细胞数约3×10^7个, 加入小鼠CD32/16抗体封闭, 孵育后分别加入1 μg小鼠PE-CD80抗体、1 μg PE-CD86抗体和1 μg FITC-CD11c抗体, 经流式细胞仪检测鉴定DCs的纯度和成熟度.

1.2.5 C57BL/6及CB6F1小鼠DC细胞的黑色素瘤抗原负载: 在培养第9天的分别在每毫升C57BL/6小鼠及CB6F1小鼠DC培养基中加入3×10^6的细胞裂解物, 5 h后加入rmTNF-α, 将培养第9天后的细胞悬液作为负载肿瘤抗原的DCs(TL-DC).

1.2.6 制备肿瘤抗原特异性CTLs细胞: 流式细胞仪检测提取的C57BL/6小鼠及CB6F1小鼠的T淋巴细胞, 经CellQuest软件分析, 鉴定T细胞的纯度. 将CB6F1小鼠和C57BL/6小鼠来源TL-DCs及其相应的T淋巴细胞以1∶20的比例混合, 用含rmIL-2(200 U/mL)的RPMI-1640完全培养基调整细胞数为10^6个/mL, 加入36孔板中, 每孔加至1 mL(约含T淋巴细胞2.5×10^6, TL-DCs 1.2×10^5), 置于细胞培养箱中培养, 隔天补充新鲜rmIL-2并半量换液; 至第7天收集细胞, 作为DCs-CTLs效应细胞. 同时以相同条件将T淋巴细胞与肿瘤细胞裂解物混合培养诱导对照CTLs, 取含rmIL-2(200 U/mL)的RPMl-l640完全培养基将细胞数调整为10^6个/mL, 加入36孔板中, 每孔加至1 mL(约含T淋巴细胞2.5×10^6, TL-DCs 1.2×10^5), 置于细胞培养箱中培养, 每2 d半量换液同时补充新鲜rmIL-2; 收集培养至第8天的细胞, 即为效应细胞DCs-CTLs, 同时以相同条件将T淋巴细胞与肿瘤细胞裂解物混合培养诱导对照CTLs.

1.2.7 特异性CTLs细胞的回输: 将30只荷瘤C57BL/6小鼠随机分为3组(对照组、自体治疗组、半相合治疗组), 在回输前每组均给予^{60}Co 7 Gy剂量照射. 对照组、自体治疗组、半相合基因治疗组分别于第10、17天给予自体红细胞1.5×10^6/只, 自体来源DCs-CTLs效应细胞1.5×10^6/只, 半相合基因鼠来源的DCs-CTLs效应细胞1.5×10^6/只经鼠尾静脉回输.

1.2.8 GVHD反应的病理检查及临床评分: 观察回输治疗后各组小鼠有无腹泻、精神萎靡、消瘦、弓背、皮肤溃疡和翘毛等表现, GVHD临床评分[6]依据回输治疗后各组小鼠的活动度是否减弱、体质量下降程度、皮毛改变、姿势及皮肤完整性等采用双人双盲评分, 每项0-2分, 总分10分. 实验结束后分别取各组小鼠皮肤、肾脏和脾脏用4%中性甲醛固定, 石蜡切片后行HE染色, 皮肤GVHD分级根据真皮浅层及小血管周围有无淋巴细胞浸润、表皮基底层细胞有无空泡变性; 脾脏GVHD分级根据脾小体、脾小梁是否消失, 组织结构有无破坏, 有无淋巴细胞浸润及纤维组织增生; 肾脏组织GVHD分级根据肾小球细胞增生程度、单核细胞及淋巴细胞浸润、肾间质中有无中性粒细胞来进行.

1.2.9 计算肿瘤的抑瘤率并绘制肿瘤生长曲线: 每隔4 d取游标卡尺测量瘤体的短径(a)和长径(b), 根据肿瘤体积计算公式: ($V = a\times b^2/2$)计算移植瘤体积, 绘制移植瘤生长曲线; 观察回输治疗4 wk后的瘤质量, 计算抑瘤率. 公式: (对照组瘤质量-实验组瘤质量)/对照组瘤质量×100%.

■创新盘点
通过提取半相合基因来源的效应细胞来对小鼠的黑色素瘤进行过继免疫治疗, 与自体来源的效应细胞相比抑瘤效果相当, 未引起严重的移植物抗宿主反应, 增加肿瘤免疫治疗的效应细胞来源.

■应用要点
半相合基因来源的效应细胞未引起宿主的明显的GVHD反应, 对于异体来源的效应细胞用于肿瘤的免疫治疗提供理论依据.

表 1 GVHD临床评分结果

分组	第9天	第15天	第21天
对照组	0.36±0.42	0.84±0.45	0.83±0.65
自体治疗组	0.81±0.43[a]	1.34±0.49[a]	1.42±0.51[a]
半相合治疗组	0.98±0.76[a]	1.38±0.49[a]	1.47±0.47[a]

[a]P<0.05 *vs* 对照组. GVHD: 移植物抗宿主反应.

表 2 各组瘤质量及抑瘤率

分组	瘤质量(g)	抑瘤率(%)
对照组	5.84±0.05	-
自体治疗组	2.13±0.12[a]	44.91[a]
半相合治疗组	2.24±0.15[a]	45.89[a]

[a]P<0.05 *vs* 对照组.

统计学处理 统计分析采用SPSS15.0统计软件, 多组正态数据间比较用单因素方差分析, 等级资料采用Radit秩和检验, 正态计量资料组间比较用t检验, 计数资料组间比较用χ^2检验, P<0.05表示差异有统计学意义.

2 结果

2.1 小鼠GVHD临床评分 回输治疗后观察对照组小鼠出现体质量逐渐下降, 部分半相合基因治疗组小鼠出现弓背现象, 自体治疗组小鼠偶有精神差现象, 分别在回输后的第9、15、21天行GVHD临床评分(表1).

2.2 小鼠皮肤、脾脏和肾脏行病理切片检查结果 实验结束后取各组小鼠皮肤、脾脏和肾脏行病理切片检查, 均未见明显GVHD病理变化(图1-3).

2.3 3组小鼠的抑瘤率 实验结束后称量各组小鼠瘤质量并计算各组小鼠的抑瘤率, 自体治疗组和半相合治疗组瘤质量均低于对照组(P<0.05), 自体治疗组和半相合基因治疗组之间瘤质量差异无统计学意义(P>0.05); 对照组与自体治疗组及半相合基因治疗组抑瘤率比较差异有统计学意义(P<0.05), 自体治疗组和半相合基因治疗组之间抑瘤率比较差异无统计学意义(P>0.05)(表2).

2.4 绘制肿瘤生长曲线 肿瘤生长曲线显示(图4), 对照组不能抑制肿瘤生长; 自体治疗组和半相合治疗组均能显著抑制肿瘤生长.

3 讨论

恶性黑色素瘤是一种临床上较为少见的恶性肿瘤, 多见于足跟、指趾等部位, 其发病率呈上升趋势, 可发生早期的转移, 有报道可见其可发生胃肠道转移[7,8], 易引起临床误诊, 故在临床上应引起重视.

DC是专职、有效的抗原递呈细胞, 也是目前已知的机体内抗原递呈能力最强的细胞, 其能有效地摄取、加工处理和递呈抗原, 成熟DC能有效激活初始型T细胞[8-11], 而T细胞具有高度的特异性的抗原识别和组织破坏作用, 可识别特异性肿瘤抗原, 故可应用于恶性肿瘤的治疗, 基于上述理论的过继免疫治疗在国内外广泛开展, 已取得明显效果, 在临床肿瘤患者中, 对于一些合并有肝炎、体质虚弱或骨髓瘤等无法提取自身的单核细胞来进行体外培养、并由此形成效应细胞的患者, 外源性效应细胞成为这些患者进行肿瘤免疫治疗的最可能的来源.

GVHD是免疫治疗的严重负反应, 其发生机理主要是由于供受者间的抗原不符, 供者T淋巴细胞识别受者同种异性抗原后活化增殖分化为效应性T淋巴细胞, 对受者免疫器官发动免疫攻击, 从而引起严重的后果. 半相合基因(haploidentical gene)已经在国内外广泛应用于血液病的治疗[12-15], 已有半相合异基因造血干细胞移植成功的报道, 证实了半相合基因来源效应细胞在血液病治疗领域的安全性及有效性, 但其在实体肿瘤治疗方面的报道较少, 由于异体来源MHC抗原不匹配, 以及由此引起的受体的严重的移植物抗宿主反应, 导致异体T细胞难以存活于移植体内的肿瘤组织从而发挥抗肿瘤作用, 为异体效应细胞治疗肿瘤带来了困难[10], 但在医疗实践中, 大多数患者在基因配型上可从直系亲属中找到具有半相合基因的供者, 如果能提取半相合基因来源的T淋巴细胞、体外培养并形成效应细胞后回输患者进行实体肿瘤免疫治疗并能够避免严重的GVHD反应, 则可极大地扩大效应细胞的来源, 为无法提取自身效应细胞的肿瘤患者提供一种新的治愈肿瘤的方法, 基于以上的理论及实验研究成果, 我们在本实验中将半相合基因鼠来源肿瘤特异性DCs-CTLs回输荷黑色素实体瘤小鼠体内, 研究半相合基因来源的效应细胞的抗肿瘤作用及其可能引起的受体的移植物抗宿主反应的严重程度, 结果表明自体治疗组和半相合基因治疗组小鼠治疗

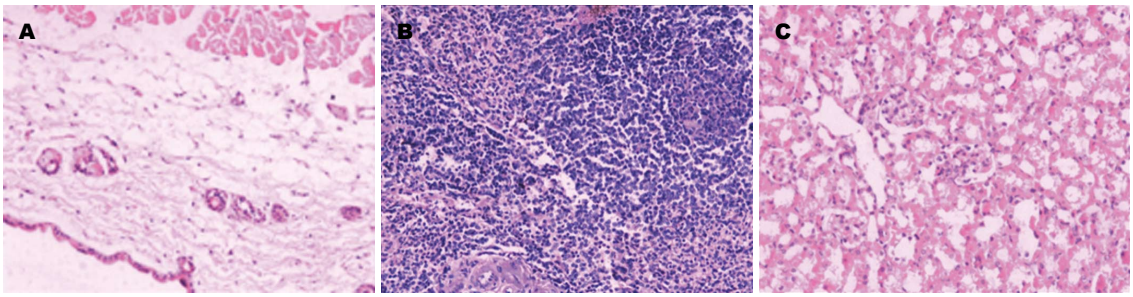


图 1 对照组治疗后小鼠皮肤、脾脏、肾脏病理形态观察(HE × 200). A: 皮肤; B: 脾脏; C: 肾脏.

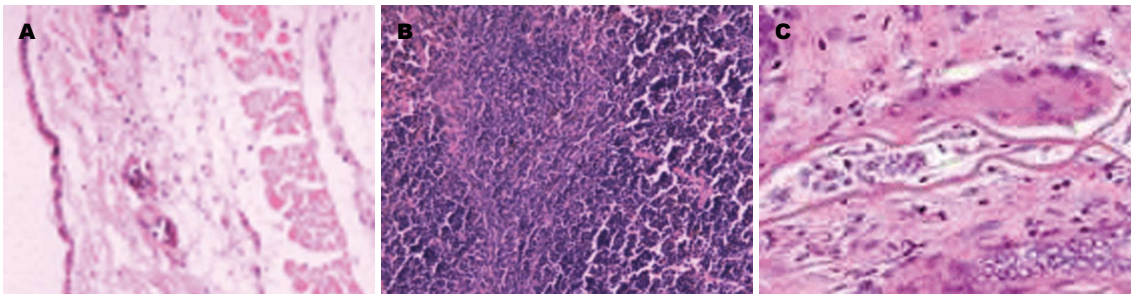


图 2 自体治疗组治疗后小鼠皮肤、脾脏、肾脏病理形态观察(HE × 200). A: 皮肤; B: 脾脏; C: 肾脏.

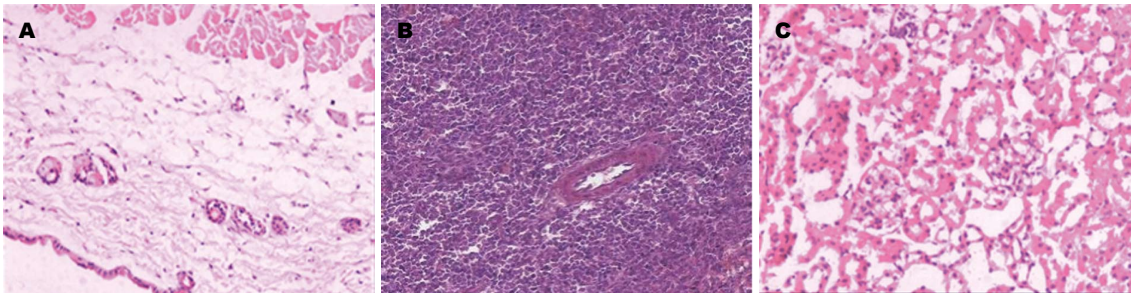


图 3 半相合基因治疗组治疗后小鼠皮肤、脾脏、肾脏病理形态观察(HE × 200). A: 皮肤; B: 脾脏; C: 肾脏.

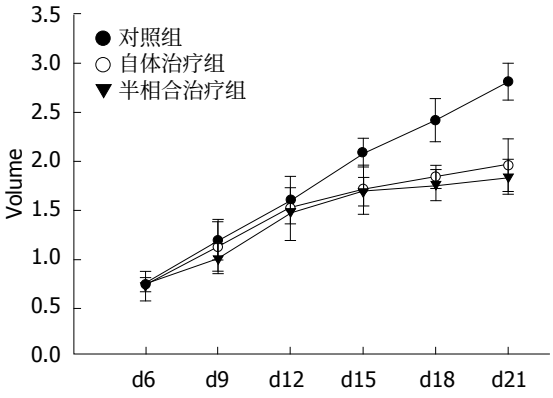


图 4 对照组、自体治疗组、半相合治疗组荷瘤小鼠肿瘤生长曲线.

后一般状况可, 未见明显移植物抗宿主反应表现, 半相合治疗组及自体治疗组抑制肿瘤生长作用明显, 充分表明在体外的实验中半相合来源DCs-CTLs与自体来源DCs-CTLs治疗实体肿瘤的有效性相当, 未见引起明显的致命性的移植物抗宿主反应, 有研究指出应用高剂量的异体半相合基因供体淋巴细胞治疗会引起严重的不良反应, 从而影响其治疗效果, 本实验中我们未观察到明显的GVHD反应, 其主要原因有可能是小鼠骨髓中淋巴细胞含量较低, 或新分化成熟的供者的T淋巴细胞可能只识别肿瘤组织特异抗原, 不识别次要组织相容性抗原从而导致了异体半相合基因移植后未发生明显的GVHD反应, 总之, 半相合基因DCs-CTLs细胞使肿瘤免疫治疗的效应细胞的来源更加广泛, 为不能获取自体效应细胞的肿瘤患者带来了希望, 但是在下一步的研究中, 采用半相合基因来源的效应细胞进行免疫治疗的效应细胞的回输剂量仍需进一步摸索, 进一步明确GVHD的发病机制,

■名词解释
GVHD: 是免疫治疗的严重负反应, 其发生机理主要是由于供受者间的抗原不符, 供者T淋巴细胞识别受者同种异性抗原后活化增殖分化为效应性T淋巴细胞, 对受者免疫器官发动免疫攻击, 从而引起严重的后果.

■同行评价
该文研究半相合基因特异性细胞毒性T淋巴细胞对小鼠黑色素瘤的影响及GVHD反应，为黑色素瘤的研究提供一定的理论意义.

并可与多种抗肿瘤手段结合，进一步增强其抗肿瘤效果，在临床中确保其治疗的安全性、有效性、特异性，仍是我们需要进一步解决的课题，本实验研究为半相合基因治疗肿瘤的效果及安全性做了初步的探讨，为临床应用提供理论依据.

4 参考文献

1 Barbuto JA, Ensina LF, Neves AR, Bergami-Santos P, Leite KR, Marques R, Costa F, Martins SC, Camara-Lopes LH, Buzaid AC. Dendritic cell-tumor cell hybrid vaccination for metastatic cancer. *Cancer Immunol Immunother* 2004; 53: 1111-1118 [PMID: 15185011]

2 Pandha HS, John RJ, Hutchinson J, James N, Whelan M, Corbishley C, Dalgleish AG. Dendritic cell immunotherapy for urological cancers using cryopreserved allogeneic tumour lysate-pulsed cells: a phase I/II study. *BJU Int* 2004; 94: 412-418 [PMID: 15291878 DOI: 10.1111/j.1464-410X.2004.04922.x]

3 Hersey P, Halliday GM, Farrelly ML, DeSilva C, Lett M, Menzies SW. Phase I/II study of treatment with matured dendritic cells with or without low dose IL-2 in patients with disseminated melanoma. *Cancer Immunol Immunother* 2008; 57: 1039-1051 [PMID: 18157724]

4 Cooke KR, Kobzik L, Martin TR, Brewer J, Delmonte J, Crawford JM, Ferrara JL. An experimental model of idiopathic pneumonia syndrome after bone marrow transplantation: I. The roles of minor H antigens and endotoxin. *Blood* 1996; 88: 3230-3239 [PMID: 8963063]

5 Burmeister T, Molkentin M, Meyer C, Lachmann N, Schwartz S, Friedrichs B, Beyer J, Blau IW, Lohm G, Tietze-Bürger C, Marschalek R, Uharek L. Molecular monitoring of minimal residual disease in two patients with MLL-rearranged acute myeloid leukemia and haploidentical transplantation after relapse. *Exp Hematol Oncol* 2012; 1: 6 [PMID: 23211007 DOI: 10.1186/2162-3619-1-6]

6 Yu JS, Liu G, Ying H, Yong WH, Black KL, Wheeler CJ. Vaccination with tumor lysate-pulsed dendritic cells elicits antigen-specific, cytotoxic T-cells in patients with malignant glioma. *Cancer Res* 2004; 64: 4973-4979 [PMID: 15256471 DOI: 10.1158/0008-5472]

7 许琮，赵秋，杨娟，王渝，彭思思，周琦. 恶性黑色素瘤胃十二指肠转移1例. 世界华人消化杂志 2013; 21; 2219-2859

8 孙静阳，胡波，于晶功，裴笑月. 胃转移性恶性黑色素瘤1例. 世界华人消化杂志 2010; 18: 1928-1931

9 Hershberger PA, He H, McCarthy SA. In vitro thymocyte maturation is associated with reduced cellular susceptibility to Fas-mediated apoptosis. *Cell Immunol* 1998; 185: 134-145 [PMID: 9636691 DOI: 10.1006/cimm.1998.1280]

10 郭建巍，蔡美英. TH细胞的活化与树突状细胞. 国外医学: 免疫学分册 2002; 25: 13-16

11 Viney JL. Dendritic cell subsets: the ultimate T cell differentiation decision makers? *Gut* 1999; 45: 640-641 [PMID: 10517895 DOI: 10.1136/gut.45.5.640]

12 Hao S, Yuan J, Xu S, Munegowda MA, Deng Y, Gordon J, Xing Z, Xiang J. Antigen specificity acquisition of adoptive CD4+ regulatory T cells via acquired peptide-MHC class I complexes. *J Immunol* 2008; 181: 2428-2437 [PMID: 18684933]

13 Jester S, Larsson J, Eklund EA, Papadopoulou D, Månsson JE, Békássy AN, Turkiewicz D, Toporski J, Øra I. Haploidentical stem cell transplantation in two children with mucopolysaccharidosis VI: clinical and biochemical outcome. *Orphanet J Rare Dis* 2013; 8: 134 [PMID: 24107440 DOI: 10.1186/1750-1172-8-134]

14 Xu PF, Duan LN, Luo Y, Wang Z, Lu CR, Xiang PD, Lei YY. [Treatment of leukemia with immunized donor cell infusion after nonmyeloablative haploidentical bone marrow transplantation]. *Zhongguo Shiyan Xueyexue Zazhi* 2013; 21: 711-715 [PMID: 23815928 DOI: 10.7534/j.issn.1009-2137.2013.03.035]

15 Casucci M, Perna SK, Falcone L, Camisa B, Magnani Z, Bernardi M, Crotta A, Tresoldi C, Fleischhauer K, Ponzoni M, Gregori S, Caligaris Cappio F, Ciceri F, Bordignon C, Cignetti A, Bondanza A, Bonini C. Graft-versus-leukemia effect of HLA-haploidentical central-memory T-cells expanded with leukemic APCs and modified with a suicide gene. *Mol Ther* 2013; 21: 466-475 [PMID: 23299798 DOI: 10.1038/mt.2012.227]

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍

世界华人消化杂志®
wcjd@wjgnet.com

世界华人消化杂志 2015年1月28日; 23(3): 421-425
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

临床经验 CLINICAL PRACTICE

心理干预或教育对胃镜检查患者血压、脉搏变化值、SAS评分及检查时间和呼吸抑制情况的影响

张雪丽, 谭 莉, 孟凡文, 董 慈, 霍晓辉, 牛巍巍, 纪素花

张雪丽, 谭莉, 孟凡文, 董慈, 霍晓辉, 牛巍巍, 纪素花, 河北医科大学第一医院精神卫生科 河北省石家庄市 050031
河北省卫生厅科研基金资助项目, No. 20110316
作者贡献分布: 本研究由张雪丽与谭莉操作完成; 由张雪丽、谭莉、孟凡文、霍晓辉、董慈、牛巍巍及纪素花共同参与完成.
通讯作者: 谭莉, 主管护师, 050031, 河北省石家庄市东岗路89号, 河北医科大学第一医院精神卫生科. jinguixing@sina.com
电话: 0311-85917221
收稿日期: 2014-10-28 修回日期: 2014-12-07
接受日期: 2014-12-18 在线出版日期: 2015-01-28

Effect of targeted health education in patients receiving painless gastroscopy

Xue-Li Zhang, Li Tan, Fan-Wen Meng, Ci Dong, Xiao-Hui Huo, Wei-Wei Niu, Su-Hua Ji

Xue-Li Zhang, Li Tan, Fan-Wen Meng, Ci Dong, Xiao-Hui Huo, Wei-Wei Niu, Su-Hua Ji, Department of Mental Health, the First Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050031, Hebei Province, China
Supported by: the Scientific Research Foundation of Hebei Provincial Health Department, No. 20110316
Correspondence to: Li Tan, Nurse-in-Charge, Department of Mental Health, the First Hospital of Hebei Medical University, 89 Donggang Road, Shijiazhuang 050031, Hebei Province, China. jinguixing@sina.com
Received: 2014-10-28 Revised: 2014-12-07
Accepted: 2014-12-18 Published online: 2015-01-28

Abstract

AIM: To assess the effect of targeted health education in patients receiving painless gastroscopy.

METHODS: Eighty-four patients receiving painless gastroscopic examination at our hospital from June 2011 to June 2014 were randomly assigned into either an observation group or a control group. The control group received routine health education, and the observation group received targeted health education. The changes in blood pressure and pulse, self-rating anxiety scale (SAS) score, examination time and respiratory depression rate were compared between the two groups.

RESULTS: The changes in blood pressure and pulse were significantly less in the observation group than in the control group (2.24 mmHg ± 0.42 mmHg *vs* 6.69 mmHg ± 2.17 mmHg, 1.26 times/min ± 0.22 times/min *vs* 8.54 times/min ± 4.31 times/min, $P < 0.05$). Before nursing care, SAS scores were similar between the two groups ($P > 0.05$); after nursing care, SAS score was significantly lower in the observation group than in the control group (40.08 ± 4.31 *vs* 47.33 ± 10.64, $P < 0.05$). The examination time was significantly shorter in the observation group ($P < 0.05$), and the number of patients with respiratory depression was significantly less in the observation group (3 *vs* 9, $P < 0.05$).

CONCLUSION: Targeted health education can lower the tension and anxiety before examination, stabilize the pulse and blood pressure, shorten the examniation time and reduce the rate of respiratory depression in patients receiving painless gastroscopy.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Targeted health education; Painless; Gastroscopic examination; Respiratory depression

Zhang XL, Tan L, Meng FW, Dong C, Huo XH, Niu WW, Ji SH. Effect of targeted health education in patients receiving painless gastroscopy. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(3): 421-425 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/421.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i3.421

摘要

目的: 探讨针对性健康教育在无痛胃镜检查患者中的应用效果.

方法: 选取2011-06/2014-06在河北医科大学第一医院接受无痛胃镜检查的患者84例为研究对象, 随机分为对照组和观察组, 各42例. 两组患者均进行常规的无痛胃镜检查, 检查前对照组进行常规的心理干预及健康教育, 观察组则

■背景资料
相比于一般胃镜检查, 无痛胃镜检查具有无创伤、无痛苦、时间短、更精确的特点, 他使得患者在浅麻醉状态下完成整个检查过程, 插管时不再引起患者恶心、呛咳、呕吐等不适症状. 但由于患者对无痛胃镜检查及麻醉药的认识不够, 可能会导致患者产生恐惧和紧张的情绪, 甚至影响检查中患者呼吸循环系统的抑制程度和检查时间. 进行针对性教育则可让患者了解整个检查过程以期减轻患者的思想顾虑, 保证检查的顺利进行.

■同行评议者
李健丁, 教授, 山西医科大学第一医院放射科CT室

■研发前沿
针对性健康教育则针对此，向患者解释无痛胃镜检查的原理、方法、目的、步骤等，告知患者该项检查的安全性、无损性，麻醉药的舒适性、安全性，解除患者焦虑、紧张的心理，从而达到单纯药物治疗所不能替代的效果，对检查的成败起着至关重要的作用.

在此基础上对患者进行针对性健康教育. 观察比较两组患者在胃镜检查中的血压以及脉搏变化值情况，护理或教育前后焦虑自评量表(self-rating anxiety scale, SAS)评分情况，检查时间和呼吸抑制情况.

结果：观察组与对照组在胃镜检查中的血压变化值分别为2.24 mmHg±0.42 mmHg和6.69 mmHg±2.17 mmHg，脉搏变化值分别为1.26次/min±0.22次/min和8.54次/min±4.31次/min，可见观察组患者的血压以及脉搏值波动幅度均小于对照组患者，差异均具有统计学意义(P<0.05)；两组患者在护理前SAS评分差异不具有统计学意义(P>0.05)；而护理后观察组与对照组患者的得分分别为40.08分±4.31分和47.33分±10.64分，观察组患者的焦虑倾向低于对照组的焦虑倾向，差异具有统计学意义(P<0.05)；检查用时以及呼吸抑制方面，观察组患者的检查用时短于对照组患者，发生呼吸抑制的人数为3例，少于对照组人数9例，差异均具有统计学意义(P<0.05).

结论：针对性健康教育可降低患者在检查前紧张、焦虑的心情，稳定患者检查时的血压以及脉搏，有效缩短检查时间，减小呼吸抑制的发生率.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词：针对性健康教育；无痛；胃镜检查；呼吸抑制

核心提示：本实验通过分别记录观察组患者与对照组患者检查中的血压、脉搏变化值，来研究针对性健康教育对患者检查过程中的生理状态影响. 实验结果表明观察组患者的血压与脉搏波动值均小于对照组患者的血压与脉搏波动值，两项指标差异均具有统计学意义(P<0.05). 这表明针对性健康教育可有效稳定患者在检查过程中的血压与脉搏，改善其生理状态.

张雪丽，谭莉，孟凡文，董慈，霍晓辉，牛巍巍，纪素花. 心理干预或教育对胃镜检查患者血压、脉搏变化值、SAS评分及检查时间和呼吸抑制情况的影响. 世界华人消化杂志 2015; 23(3): 421-425 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/421.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i3.421

0 引言

无痛胃镜检查术是消化系统疾病重要的诊治手段之一，随着医学技术的快速发展，他在临床应用中也日益发挥着重要的作用[1]. 相比于一般胃镜检查，无痛胃镜检查具有无创伤、无痛苦、时间短、更精确的特点，他使得患者在浅麻醉状态下完成整个检查过程，插管时不再引起患者恶心、呛咳、呕吐等不适症状[2,3]. 但由于患者对无痛胃镜检查及麻醉药的认识不够，可能会导致患者产生恐惧和紧张的情绪，甚至影响检查中患者呼吸循环系统的抑制程度和检查时间[4]. 进行针对性教育则可以让患者了解整个检查过程以期减轻患者的思想顾虑，保证检查的顺利进行[5,6]. 鉴于此，本次研究通过对观察组与对照组患者实施不同的心理干预或教育，来研究两组患者在胃镜检查中的血压、脉搏变化值情况，护理或教育前后焦虑自评量表(self-rating anxiety scale, SAS)评分情况，检查时间和呼吸抑制情况，以探讨针对性健康教育在无痛胃镜检查患者中的应用效果.

1 材料和方法

1.1 材料 选取2011-06/2014-06在河北医科大学第一医院接受无痛胃镜检查的患者84例为研究对象，其中男性45例，女性39例，年龄为22-67岁，平均年龄为41.1岁±11.6岁. 将这些患者随机分为对照组和观察组各42例，其中对照组男性24例，女性20例；观察组男性23例，女性19例. 对照组患者采用传统方式进行护理；对观察组患者进行针对性健康教育. 两组患者在年龄、性别、病情等一般资料方面比较差异均无统计学意义(P>0.05). 纳入标准：(1)在2011-06/2014-06于河北医科大学第一医院接受了无痛胃镜检查的患者. 有以下情况的患者不可接受无痛胃镜检查：有严重冠心病及心功能不全者；主动脉瘤患者；食道狭窄或贲门部梗阻患者；哮喘性呼吸困难患者；体质极度衰弱的患者等. (2)患者及其家属知情并签署同意书. 排除标准：(1)不符合上述纳入标准者；(2)既往有明确基础疾病史的患者；(3)有严重精神疾病或不配合的患者.

1.2 方法

1.2.1 心理干预：两组患者均进行常规的无痛胃镜检查，包括入院后护理患者进行休息，保证水、电解质和营养物质的供给，同时密切关注患者血压、心率等生命体征等. 不同的是：在检查前，对对照组患者进行常规的心理干预及健康教育，观察组在此基础上结合患者的年龄、教育背景、理解能力等实施针对性健康教

表 1 两组患者在胃镜检查中的血压、脉搏变化值情况比较 (n = 42, mean ± SD)

分组	血压(mmHg)	脉搏(次/min)
观察组	2.24±0.42	1.26±0.22
对照组	6.69±2.17	8.54±4.31
t值	2.241	2.327
P值	0.033	0.021

表 2 两组患者护理或教育前后焦虑自评量表评分情况比较 (n = 42, mean ± SD, 分)

分组	干预前	干预后
观察组	47.92±12.27	40.08±4.31
对照组	48.31±11.72	47.33±10.64
t值	0.941	2.154
P值	0.833	0.037

■相关报道
大量研究表明: 检查前适当的心理干预能减轻患者焦虑抑郁的情绪, 使其在良好的心理状况下接受检查.

育, 由专业人员详细告知患者无痛胃镜的检查方法、检查步骤、注意事项等. 在征得患者及其家属同意的情况下, 分别测量两组患者在检查中的血压以及脉搏变化值, 用焦虑自评量表(self-rating anxiety scale, SAS)分别对两组患者干预前后进行评分, 记录两组患者的检查时间和检查过程中的呼吸抑制率. 具体实施方法如下: (1)检查前, 针对患者提出的问题, 耐心的回答解释; 形象的讲解无痛胃镜检查的原理、注意事项、方法、目的、步骤及所需时间等, 告知患者该项检查的安全性、无损性; 形象的向患者解释无痛胃镜检查麻醉用药的舒适性与安全性, 解除患者焦虑、紧张的心理; (2)检查过程中, 由熟练掌握专业知识及经验丰富的专业护士进行全程护理, 与麻醉师以及检查医师密切配合, 做到有效缩短无痛胃镜检查时间; (3)检查完成后, 及时询问患者有无不适, 及时向患者解释不适原因, 告知其检查后的注意事项, 减轻患者心理压力. 必要时, 可播放舒缓优美的音乐, 由专业人员对患者及其家属进行有针对性地进行心理干预; (4)针对性教育主要实施在患者检查前. 待数据收集完毕后, 运用医学统计学方法来比较两组患者在干预后检查中的血压以及脉搏变化值情况, SAS得分情况以及检查时间和检查过程中的呼吸抑制情况.

1.2.2 观察指标: (1)观察并比较两组患者在无痛胃镜检查中的血压以及脉搏变化值情况; (2)比较两组患者在干预或教育前后的SAS得分情况, SAS包括20个条目, 得分<50分为正常, >50分表示存在着明显的焦虑, 患者得分越高, 表示焦虑倾向越明显; (3)比较两组患者的无痛胃镜检查时间和检查过程中的呼吸抑制情况. 检查时间: 分别记录两组患者用时≤45 min的患者例数以及用时>45 min的患者例数; 呼吸抑制: 分别记录两组患者发生呼吸抑制的例数.

统计学处理 采用SPSS17.0统计软件对数据结果进行处理, 计量结果用mean±SD表示, 均数比较采用t检验, 计数资料采用χ^2检验, P<0.05为差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 两组患者在胃镜检查中的血压、脉搏变化值情况比较 从实验结果来看, 观察组与对照组在胃镜检查中的血压变化值分别为2.24 mmHg±0.42 mmHg和6.69 mmHg±2.17 mmHg, 血压变化值分别为1.26次/min±0.22次/min和8.54次/min±4.31次/min, 可见观察组患者的血压以及脉搏值波动幅度均小于对照组患者的血压以及脉搏值波动幅度, 差异均具有统计学意义(P<0.05)(表1).

2.2 两组患者干预或教育前后SAS评分情况比较 从实验结果来看, 两组患者在护理或教育前SAS评分结果分别为47.92分±12.27分和48.31分±11.72分, 其差异不具有统计学意义(P>0.05); 而护理或教育后, 观察组与对照组患者的得分分别为40.08分±4.31分和47.33分±10.64分, 对照组患者得分高于观察组患者, 这表明观察组患者的焦虑倾向低于对照组的焦虑倾向, 差异具有统计学意义(P<0.05)(表2).

2.3 两组患者检查时间和呼吸抑制情况比较 从实验结果来看, 两组患者检查时间≤45 min的人数分别为35例和24例, >45 min的人数分别为7例和17例, 总体来看观察组患者的检查用时短于对照组患者, 且差异均具有统计学意义(P<0.05); 而观察组与对照组发生呼吸抑制的人数分别为3例和9例, 观察组人数少于对照组人数, 可见观察组情况优于对照组, 差异具有统计学意义(P<0.05)(表3).

3 讨论

胃镜术是当代消化内科重要的临床诊疗技术, 是当前上消化道黏膜疾病诊断最为常用、可靠的方法[7], 他是指将胃镜从口腔经咽部, 插入食管和胃及十二指肠进行诊治的方法, 具有直观

■同行评价
本研究内容尚可，讨论全面，有一定的学术意义.

表 3 两组患者检查时间和呼吸抑制情况比较 (n)

分组	≤45 min	>45 min	发生呼吸抑制
观察组	35	7	3
对照组	24	17	9
*t*值	2.141	2.319	2.316
*P*值	0.039	0.023	0.025

性的优势[8]. 无痛胃镜技术则能使患者在无痛苦的状态下完成胃镜检查. 由于该项检查属于侵入性操作, 加上患者是在麻醉状态下进行胃镜检查, 导致患者在检查前易出现紧张、恐惧等情绪, 甚至担心麻醉药物的不良反应[9,10], 针对性健康教育则针对此, 向患者解释无痛胃镜检查的原理、方法、目的、步骤等, 告知患者该项检查的安全性、无损性, 麻醉药的舒适性、安全性, 解除患者焦虑、紧张的心理, 从而达到单纯药物治疗所不能替代的效果, 对检查的成败起着至关重要的作用[11], 并且有大量研究表明: 检查前适当的心理干预能减轻患者焦虑抑郁的情绪, 使其在良好的心理状况下接受检查. 鉴于此, 本文对针对性教育在无痛胃镜检查患者中的应用效果进行了研究与探讨.

本实验通过分别记录观察组患者与对照组患者检查中的血压、脉搏变化值, 来研究针对性健康教育对患者检查过程中的生理状态影响. 实验结果表明观察组患者的血压与脉搏波动值均小于对照组患者的血压与脉搏波动值, 两项指标差异均具有统计学意义($P<0.05$). 这表明针对性健康教育可有效稳定患者在检查过程中的血压与脉搏, 改善其生理状态. 本实验还在征得患者及其家属同意的情况下, 通过对两组患者在干预或教育前后的SAS得分情况进行比较, 来研究针对性健康教育对患者检查前焦虑、紧张及恐惧情绪的影响. 实验结果表明在干预或教育前两组患者的SAS评分情况相差无几, 差异不具有统计学意义($P>0.05$); 而干预或教育后观察组患者的评价得分低于对照组患者的评价得分, 差异具有统计学意义($P<0.05$). 这表明观察组患者的焦虑倾向低于对照组的焦虑倾向, 检查前针对性健康教育可减轻患者的恐惧、焦虑情绪. 本实验还通过对检查过程全程监控, 来研究两组患者的检查时间以及检查中发生呼吸抑制的情况. 实验结果表明观察组患者检查时间≤45 min的明显少于对照组患者, 且在检查过程中发生呼吸抑制的例数也少于对照组, 差异均具有统计学意义($P<0.05$). 这表明检查前的针对性健康教育可有效缩短检查时间, 降低检查过程中呼吸抑制的发生率, 对患者的检查有一定的积极意义. 专业的针对性健康教育人员可对患者在接受检查前进行简单医学专业知识的解释, 缓解患者的消极情绪[12,13], 有助于患者机体各系统正常工作, 保障无痛胃镜检查的顺利进行. 值得注意的是, 根据患者的具体情况所采取的针对性健康教育, 要求医务工作者充分发挥自身积极性以保证灵活的服务[14,15], 同时不断加强综合素质的培养, 为患者提供更加优越与舒适的诊疗环境.

总之, 本次研究发现针对性健康教育可降低患者在检查前紧张、焦虑的心情, 稳定患者检查时的血压以及脉搏, 有效缩短检查时间, 减少呼吸抑制的发生率. 而且可作为促进患者积极接受检查并缓解恐惧焦虑情绪的良好的辅助治疗手段, 值得推广.

4 参考文献

1 陈杰. 全程护理干预对无痛胃镜检查患者的影响. 现代护理 2011; 8: 104-105

2 钟美声, 赖开兰, 林鲜奇, 陈杰. 循证护理模式对改善无痛胃镜检查患者不良情绪及遵医行为的效果评价. 中国实用护理杂志 2012; 28: 32-33

3 Ince AT, Senateş E, Bahadir O, Coşgun S, Güneş P, Yildiz E, Ovünç AO. Conventional video-gastroscopes for the recognition of early gastric cancers. *Hepatogastroenterology* 2011; 58: 1081-1085 [PMID: 21830447]

4 章海华, 王珠美, 盛俊霞, 赵萌秋. PDCA循环模式对急诊胃镜患者焦虑情绪的影响. 世界华人消化杂志 2013; 21: 3556-3560

5 俞冬丽, 叶建虹, 胡芝萍. 不同护理方式对经腹会阴直肠切除术患者术后恢复的影响. 世界华人消化杂志 2014; 22: 2518-2521

6 Li JS, Zhang XG, Chu J, Suzuki M, Araki K. Design and development of EMR supporting medical process management. *J Med Syst* 2012; 36: 1193-1203 [PMID: 20811768 DOI: 10.1007/s10916-010-9581-1]

7 卢海龙, 应佩华, 李伟杰. 丙泊酚联合咪达唑仑及利多卡因在老年胃镜检查中麻醉效果的比较. 世界华人消化杂志 2014; 22: 1201-1206

8 Cerfolio RJ, De Campos JR, Bryant AS, Connery CP, Miller DL, DeCamp MM, McKenna RJ, Krasna MJ. The Society of Thoracic Surgeons expert consensus for the surgical treatment of hyperhidrosis. *Ann Thorac Surg* 2011; 91: 1642-1648 [PMID: 21524489 DOI: 10.1016/j.athoracsur.2011.01.105]

9 常仁杰, 郭强. 十年间胃镜诊断慢性胃炎差异的临床分析. 中华内镜消化杂志 2013; 30: 639-640

10 李蓉, 管晓萍, 任红丽, 李美妮, 罗敏, 王剑英, 张利岩, 宋文静. 针对性健康教育对颅内肿瘤患者家属焦虑状况的影响. 中国急救复苏与灾害医学杂志 2014; 9: 633-635

11 Mama KR, Gaynor JS, Harvey RC, Robertson SA, Koenig RL, Cozzi EM. Multicenter clinical evaluation of a multi-dose formulation of propofol in the dog. *BMC Vet Res* 2013; 9: 261 [PMID: 24359719]
12 黄盈, 诸葛林敏, 王洪萍. 针对性健康教育对直肠癌术后生存质量的作用研究. 护士进修杂志 2011; 26: 2261-2262
13 Friedman S, Cheifetz AS, Farraye FA, Banks PA, Makrauer FL, Burakoff R, Farmer B, Torgersen LN, Wahl KE. Doctor message can alter patients' behavior and attitudes regarding inflammatory bowel disease and colon cancer. *Inflamm Bowel Dis* 2012; 18: 1531-1539 [PMID: 21928374 DOI: 10.1002/ibd.21861]
14 Mongkhonthawornchai S, Pradubwong S, Augsornwan D, Pongpagatip S, Rirattanapong S, Prathumwiwattana P, Seanbon A, Uppan K, Chowchuen B. Nursing care system development for patients with cleft lip-palate and craniofacial deformities at Srinagarind Hospital. *J Med Assoc Thai* 2012; 95 Suppl 11: S49-S54 [PMID: 23961620]
15 Coburn KD, Marcantonio S, Lazansky R, Keller M, Davis N. Effect of a community-based nursing intervention on mortality in chronically ill older adults: a randomized controlled trial. *PLoS Med* 2012; 9: e1001265 [PMID: 22815653 DOI: 10.1371/journal.pmed.1001265]

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍

世界华人消化杂志 2015年1月28日; 23(3): 426-431
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

临床经验 CLINICAL PRACTICE

CT强化率、灌注参数与胃癌病灶中HER2表达的关系

刘 洋, 高剑波, 岳松伟, 刘 甲, 高献争, 郑 琰, 张燕丽

■背景资料
随着胃癌的发病率增高及年轻化, 提高其预后是亟待解决的问题. 常规计算机断层扫描(computed tomography, CT)在胃癌诊断、评估预后及疗效方面的应用已经非常成熟, 随着肿瘤靶向分子的不断发现, 分子影像学在肿瘤方面的研究成为热点, CT功能成像为肿瘤分子影像学的发展中提供了更好的技术和应用前景.

刘洋, 高剑波, 岳松伟, 刘甲, 高献争, 郑琰, 张燕丽, 郑州大学第一附属医院放射科 河南省郑州市 450052
刘洋, 在读硕士, 主要从事腹部影像学的研究.
国家自然科学基金资助项目, No. 81271573
作者贡献分布: 本文由刘洋进行课题设计、参与研究过程、数据分析及论文写作; 高剑波与岳松伟参与课题设计; 刘甲与高献争参与研究过程; 郑琰与张燕丽提供试剂.
通讯作者: 高剑波, 主任医师, 450052, 河南省郑州市二七区建设东路1号, 郑州大学第一附属医院放射科. cjr.gaojianbo@vip.163.com
电话: 0371-67967318
收稿日期: 2014-10-09 修回日期: 2014-11-30
接受日期: 2014-12-08 在线出版日期: 2015-01-28

Correlation between CT contrast enhancement ratio and CT perfusion parameters and expression of HER2 in gastric cancer

Yang Liu, Jian-Bo Gao, Song-Wei Yue, Jia Liu, Xian-Zheng Gao, Yan Zheng, Yan-Li Zhang

Yang Liu, Jian-Bo Gao, Song-Wei Yue, Jia Liu, Xian-Zheng Gao, Yan Zheng, Yan-Li Zhang, Department of Radiology, the First Affiliated Hospital, Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, Henan Province, China
Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81271573
Correspondence to: Jian-Bo Gao, Chief Physician, Department of Radiology, the First Affiliated Hospital, Zhengzhou University, 1 Jianshe East Road, Erqi District, Zhengzhou 450052, Henan Province, China. cjr.gaojianbo@vip.163.com
Received: 2014-10-09 Revised: 2014-11-30
Accepted: 2014-12-08 Published online: 2015-01-28

Abstract

AIM: To evaluate the correlation between the computed tomography (CT) contrast enhancement ratio (CER) in arterial phase and venous phase, CT perfusion parameters and expression of human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) in pathologically proven gastric cancer.

METHODS: A retrospective analysis of triple-phase CER was performed on 105 patients who underwent MSCT. A retrospective analysis of CT perfusion parameters including maximal arterial flow (AF), blood volume (BV), blood flow (BF) and clearance (CL) was performed on 50 patients who underwent 320-detector-row CT perfusion. The expression of HER2 was detected by immunohistochemistry in all the patients. The differences in CER and CT perfusion parameters between the HER2-negative and HER2-positive groups were analyzed.

RESULTS: The triple-phase CER values in the HER2-negative group were 0.65 ± 0.35, 1.18 ± 0.53 and 2.62 ± 1.41, respectively; the corresponding values in the HER2-positive group were 0.78 ± 0.44, 1.47 ± 0.61 and 2.37 ± 1.36. CER in the venous phase was significantly higher in the HER2-positive group than in the HER2-negative group (P = 0.010), although CER values in the arterial phase and arterial-venous phase were not significantly different (P = 0.094, 0.597). The perfusion parameters in the HER2-negative group were as follows: AF = 117.15 mL/(100 mL•min) ± 31.56 mL/(100 mL•min), BV = 20.69 mL/100 mL ± 13.41 mL/100 mL, BF = 6.42 mL/(100 mL•min) ± 4.25 mL/(100 mL•min), and CL = 4.46 1/s ± 2.25 1/s; the corresponding values in the HER2-positive group were 119.08 mL/(100 mL•min) ± 41.97 mL/(100 mL•min), 20.07 mL/100 mL ± 14.46 mL/100 mL, 6.39 mL/(100 mL•min) ± 3.68 mL/(100 mL•min), and 5.63 1/s ± 2.90 1/s. There was no significant difference in AF, BV, BF or CL between the two groups (P = 0.888, 0.886, 0.979 and 0.123, respectively).

CONCLUSION: The CER in venous phase is significantly higher in the HER2-positive group than in the HER2-negative group, but there is no significant difference in the CT perfusion parameters.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Gastric cancer; Human epidermal growth factor receptor 2; Contrast enhancement ratio; Perfusion parameters

Liu Y, Gao JB, Yue SW, Liu J, Gao XZ, Zheng Y, Zhang YL. Correlation between CT contrast enhancement ratio and CT perfusion parameters and expression of HER2 in gastric cancer. Shijie Huaren Xiaohua

■同行评议者
肖恩华, 教授, 中南大学湘雅二医院放射教研室

Zazhi 2015; 23(3): 426-431 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/426.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i3.426

摘要

目的: 探讨常规计算机断层扫描(computed tomo-graphy, CT)动脉期、静脉期及动脉-静脉期的强化率(contrast enhancement ratio, CER), CT灌注参数与胃癌病灶中人类表皮生长因子受体2(human epidermal growth factor receptor 2, HER2)表达的关系.

方法: 回顾性分析行腹部常规增强扫描且术后病理证实为胃癌的105例患者, 分别测量肿瘤最大层面的平扫及双期增强的CT值计算三期的CER; 搜集术前胃镜初诊为胃癌且320排CT行体部灌注扫描, 术后又经病理证实的患者50例, 分别测量肿瘤最大层面的灌注值动脉血流量(arterial flow, AF)、血容量(blood volume, BV)、血流量(blood flow, BF)、清除率(clearance, CL); 采用统计学方法分别分析两种检查方法所测得各个参数在HER2表达阴性和HER阳性组间差异.

结果: 常规扫描HER2阴性组三期CER分别为0.65±0.35、1.18±0.53、2.62±1.41, HER2阳性组三期CER分别为0.78±0.44、1.47±0.61、2.37±1.36, 阳性组较阴性组静脉期CER较高, 且有统计学差异(P = 0.010); 但动脉期和动脉-静脉期CER均差异无统计学意义(P值为0.094、0.597). 灌注扫描组: 阴性组AF = 117.15 mL/(100 mL•min)±31.56 mL/(100 mL•min)、BF = 6.42 mL/(100 mL•min)±4.25 mL/(100 mL•min)、BV = 20.69 mL/100 mL±13.41 mL/100 mL、CL = 4.46 1/s±2.25 1/s; 阳性组AF = 119.08 mL/(100 mL•min)±41.97 mL/(100 mL•min)、BF = 6.39 mL/(100 mL•min)±3.68 mL/(100 mL•min)、BV = 20.07 mL/100 mL±14.46 mL/100 mL、CL = 5.63 1/s±2.90 1/s, t检验后分析两组的灌注参数无差异(P值分别为0.888、0.886、0.979、0.123).

结论: HER2表达呈阳性的胃癌病灶仅静脉期CER较阴性表达的较高, 但是灌注参数却无明显差异性, 结果差异有待进一步研究.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 胃癌; HER2; 强化率; 灌注参数

核心提示: 人表皮生长因子受体2(human epidermal growth factor receptor 2, HER2)在促进肿瘤血管形成从而评价胃癌的预后的价值已经得到了肯定, HER2阳性表达的胃癌病灶的计算机断层扫描(computed tomography)静脉期的强化率更高.

刘洋, 高剑波, 岳松伟, 刘甲, 高献争, 郑琰, 张燕丽. CT强化率、灌注参数与胃癌病灶中HER2表达的关系. 世界华人消化杂志 2015; 23(3): 426-431 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/426.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i3.426

0 引言

胃癌的发生和进展是由多个基因参与的一个过程, 人表皮生长因子受体2(human epidermal growth factor receptor 2, HER2)促进了胃癌的发生及发展, 不但是胃癌预后的一个指标, 也是靶向药物选择的指导分子之一[1], 多排螺旋计算机断层扫描(multiple rows helical computed tomography, MSCT)在胃癌术前诊断、分期及治疗疗效的评估方面起着重要的作用[2], 近年来计算机断层扫描(computed tomography, CT)功能成像在胃癌生物学方面的应用逐渐增多. HER2在胃癌方面的研究目前仅仅局限在病理学方向, 在胃癌影像学方面的研究较少, 本研究将胃癌的影像学表现与*HER2*基因的表达相结合, 研究胃癌的HER2分子影像学特点.

1 材料和方法

1.1 材料 搜集郑州大学第一附属医院2013-01/2013-06接受手术治疗且病理证实为胃癌的105例病例, 男79例, 女26例, 年龄34-71岁. 术前均行常规MSCT平扫加增强检查, 且术前均未行放、化疗. 搜集2013-08/2014-02病理证实为胃癌且行HER2免疫组织化学检测患者50例, 男36例, 女14例, 年龄28-68岁, 均行CT灌注成像扫描.

1.2 方法

1.2.1 扫描: 常规扫描: 禁食6-8 h, 扫描前5 min一次性大量饮水至少1200 mL, 尽量充盈胃腔, 捆绑腹带. 采用64排螺旋CT扫描机, 扫描范围从剑突至脐部, 扫描层厚5 mm, 螺距1 mm, 电压120 kV, 电流300 mA; 均先行常规平扫, 后行双期增强扫描, 根据患者体质量(1.5 mg/kg)由经肘静脉内注入造影剂(碘海醇: 350 mgI/mL), 注射速率3.5 mL/s, 分别于注射开始后35 s(动脉期)、55 s(静脉期)进行扫描, 所有数据传至后处理工作站进行分析.

■研发前沿
人类表皮生长因子受体2(human epidermal growth factor receptor 2, HER2)是近年来新发现的胃癌分子靶点, 关于HER2表达情况与胃癌的关系目前主要集中在病理学特征和预后方面, 分子影像学使HER2的表达宏观化, 与反应肿瘤血供的强化率和灌注成像相结合, 直观反应了HER2与胃癌肿瘤血管生成的关系.

■相关报道
HER2在胃癌病灶中的意义已经得到了肯定, 对抗HER2表达的靶向治疗在临床得到了广泛的应用并提高了胃癌的预后. 关于HER2表达与胃癌的影像学特点的关系的研究不多, 仅发现HER2不同表达程度的胃癌病灶的强化率不一致.

■创新盘点
本研究中通过常规的增强CT成像和CT灌注成像从不同角度评价了胃癌病灶中的血供特点, 间接评价了HER2在促进肿瘤血管生成中的意义, 反应了HER2在为临床评估胃癌预后中的价值.

表 1 105例病例三期的CER

胃癌	动脉期CER	静脉期CER	动脉–静脉CER
阴性	0.65±0.35	1.18±0.53	2.62±1.41
阳性	0.78±0.44	1.47±0.61	2.37±1.36
*t*值	-1.690	-2.628	0.530
*P*值	0.094	0.010	0.597

CER: 强化率.

CT灌注扫描: 扫描前准备同常规扫描. 采用东芝Aquilion One 320排螺旋CT, 先行常规平扫(120 kV, 250 mA), 确定病变范围; 以体部灌注模式(100 kV, 100 mA)12 cm范围以5 mL/s速率经肘静脉先后注射35 mL造影剂(碘海醇: 350 mgI/mL)和30 mL生理盐水; 所有数据传至东芝4.7工作站.

1.2.2 图像及参数分析: 由两名具有丰富经验的放射科医生独立盲法阅片, 于病灶最大横截面的实性部分绘制感兴趣区(region of interest, ROI), 测量平扫及动静脉期CT值, ROI选择需避开囊变坏死及钙化区, 测量3次取平均值, 计算动脉期、静脉期CER(动脉期、静脉期-平扫CT值/平扫CT值)和动脉-静脉期CER(静脉期-平扫CT值/动脉期-平扫CT值).

选取灌注图像, 自助校正呼吸后, 采用Single-input Maximum模式得出动脉血流量(arterial flow, AF)和Patlak-plot模式得出血容量(blood volume, BV)、血流量(blood flow, BF)、清除率(clearance, CL); ROI选取病变部位最大的层面, 避开坏死及钙化, 测量3次取平均值.

1.2.3 病理分析: 术后选取适当癌组织, 通过免疫组织化学法检测癌组织中的HER2表达情况, 评分标准: (1)0即阴性: 胞膜无染色或者<10%细胞染色; (2)1+: >10%肿瘤细胞染色, 胞膜弱染色或者部分染色; (3)2+: >10%肿瘤细胞膜底侧面弱到中度染色; (4)3+: >10%肿瘤细胞膜完全染色或底侧面中到高度染色, 由两位经验丰富的病理科医生在高倍镜下检测HER2的表达程度. 表达0和1+定为未表达即阴性, 2+和3+定为表达即为阳性[3].

统计学处理 采用SPSS17.0统计学软件进行数据分析, 独立样本*t*检验对各组数据进行了分析, $P<0.05$为差异有统计学意义.

2 结果

常规扫描的胃癌病例HER2阴性组62例, HER2阳性组43例; 灌注扫描中HER阴性组22例, HER2阳性组28例. 按照统计学方法分析两种检查方法分别所测得的三期CER、灌注参数得出: 阴性组的静脉期CER低于阳性组, 动脉期CER、动脉-静脉期CER及所有灌注值均无明显差异(表1, 2, 图1, 2).

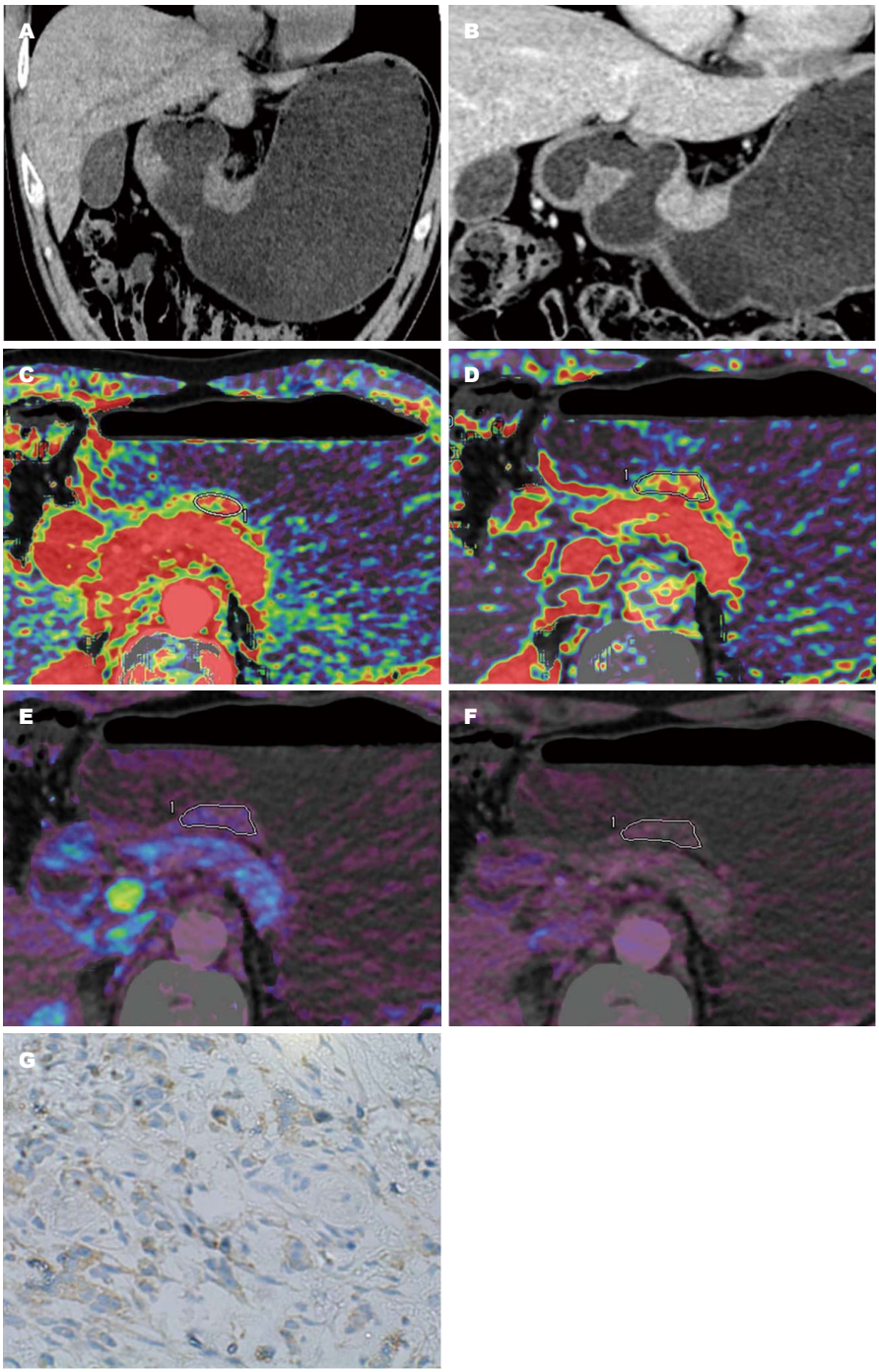
3 讨论

胃癌的发病率在逐渐的上升, 且80%患者在就诊时已经处于进展期, 甚至晚期[4]. HER2与胃癌的生物学特性及预后密切相关, 是胃癌肿瘤细胞标志性分子靶点之一[5], HER2的检测已经纳入新的临床治疗指南. 常规增强CT在胃癌方面的研究已经趋向成熟, 已经成为胃癌术前常规检查之一. CT灌注成像在肿瘤影像学中的应用越来越广泛, 主要用来量化肿瘤的血管生成的生理变化, 从而用来评价肿瘤的生物学特性和预后[6].

肿瘤获得血供有两种途径, 即肿瘤新生血管和肿瘤侵犯、共用宿主血管; 肿瘤组织的血管的数量决定强化程度[7], HER2在血管生长因子诱导的血管生成中发挥重要作用[8], 可上调血管内皮生长因子受体的表达从而促进肿瘤新生血管生成[9]. 本研究按照HER2改良评分标准进行了分组, 2+以上定义为过表达即阳性, HER2阳性率约在7.1%-42%[10], 本研究两组病例HER2阳性率分别为41%和58%.

HER2不同表达程度的胃癌病灶的CER不同[11]. 本研究中HER2表达阳性的肿瘤病灶仅静脉期的CER较阴性组高, 但是动脉期和动脉-静脉期CER却差异无统计学意义. 胃癌肿瘤组织主要起源于毛细血管网丰富的腺体组织, 主要是动脉供血, 但是造影剂在动脉血管中停留的时间短, 在毛细血管网和静脉内停留时间长且集中, 即静脉期CER高; 肿瘤的动脉期CER主要反映瘤体内的新生动脉血管密度, 动脉-静脉期CER主要反映瘤体新生血管的通透性[12]. HER2阳性表达组的静脉期CER高说明肿瘤组织内的毛细血管网或静脉丰富, 反应HER2在促进肿瘤毛细血管网形成和静脉形成中价值较大. 肿瘤的静脉期CER可宏观反应肿瘤的毛细血管或静脉情况, 从而推断胃癌HER2表达的情况.

胃作为一种空腔脏器, 其自身的蠕动及呼吸运动一直限制CT灌注成像在其方面的应用,



■应用要点
胃癌的分子影像学特点可以反应胃癌的生物学特点，常规的增强CT简单易行，在胃癌的应用中更广泛，作为动态增强扫描的CT灌注成像在评价肿瘤的血流动力学方面更直观.

图 1　患者, 男, 52岁, 胃窦小弯侧中–低分化腺癌. A: 平扫冠状位, CT值 = 36.58 HU; B: 静脉期冠状位, CT值 = 71.83 HU; C-F: 功能伪彩图依次为AF = 117.2 mL/(100 mL•min)、BV = 53.64 mL/100 mL、BF = 6.51 mL/(100 mL•min)、CL = 2.19 1/s; G: 免疫组织化学(×400 HP): HER2 (1+). AF: 动脉血流量; BV: 血容量; BF: 血流量; CL: 清除率.

表 2　50例病例的灌注参数分析

胃癌	AF[mL/(100 mL•min)]	BV(mL/100 mL)	BF[mL/(100 mL•min)]	CL(1/s)
阴性	117.15±31.56	20.69±13.41	6.42±4.25	4.46±2.24
阳性	119.08±41.97	20.07±14.44	6.39±3.68	5.63±2.90
*t*值	-0.142	0.144	0.027	-1.569
*P*值	0.888	0.886	0.979	0.123

AF: 动脉血流量; BV: 血容量; BF: 血流量; CL: 清除率.

■名词解释
分子影像学：医学影像技术与分子生物，化学等相结合的交界性学科．利用精密的影像学技术对活体状态下生理或病理过程在分子水平上进行的实时的定性和定量的研究，从而反应了一系列的生物学过程．

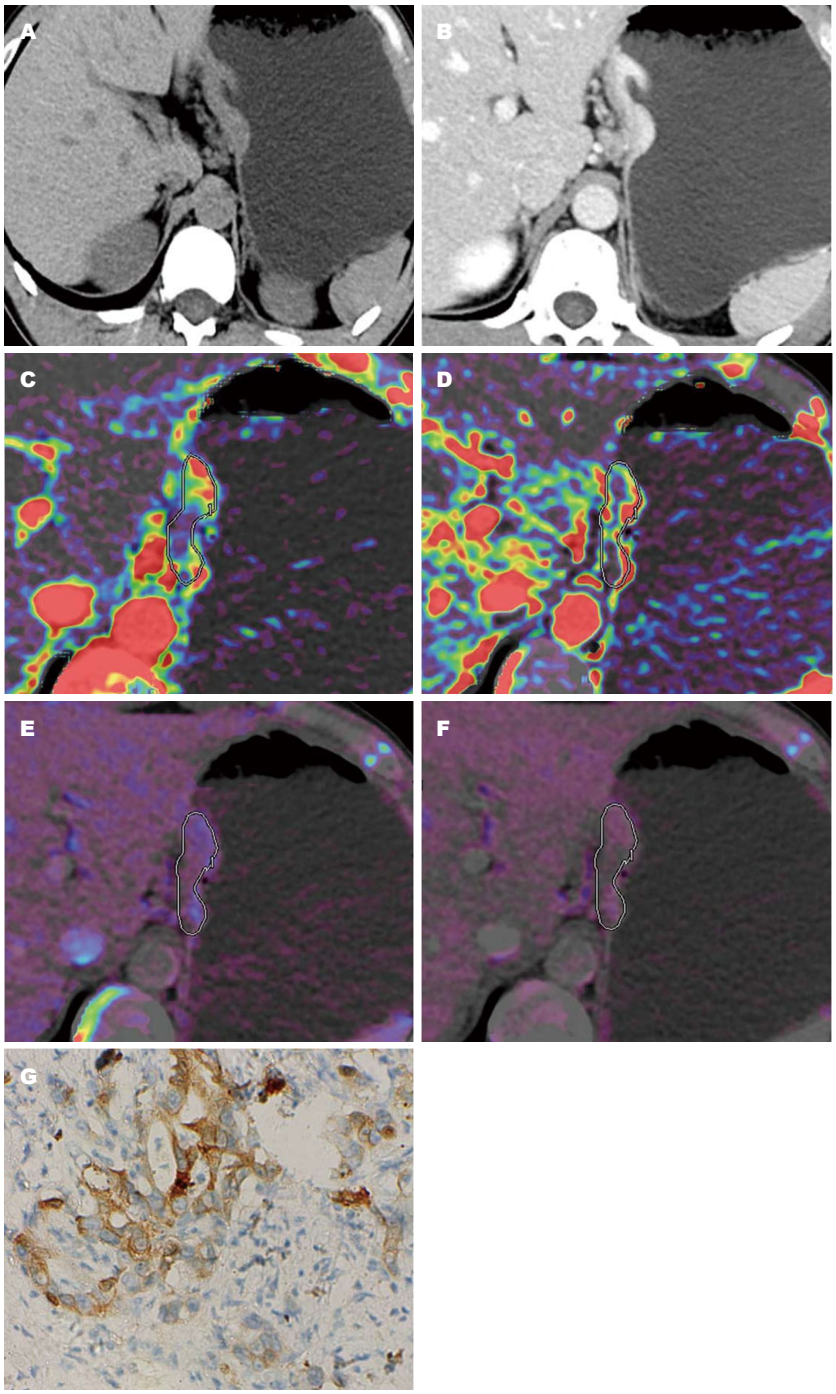


图 2 患者，男，36岁，贲门小弯侧低分化腺癌并溃疡形成. A: 平扫轴位: CT值 = 41.31 HU; B: 静脉期轴位, CT值 = 89.34 HU; C-F: 功能伪彩图依次为AF = 81.43 mL/(100 mL•min)、BV = 33.22 mL/100 mL、BF = 6.88 mL/(100 mL•min)、CL = 4.37 1/s; G: 免疫组织化学(×400 HP): HER2(2+). AF: 动脉血流量; BV: 血容量; BF: 血流量; CL: 清除率.

320排CT16宽的探测器可将胃部病变完全覆盖，自动校正功能明显消除了呼吸运动和蠕动的伪影[13]，弥补了以前灌注扫描的不足，且辐射剂量较常规的灌注扫描低[14]．灌注成像用于评价肿瘤的指标较多，最大斜率法得出的AF和Patlak肿瘤灌注模型得出的BV、BF、CL，这些灌注值均较常规CT对肿瘤的血供情况的评价更加直观．AF作为直接评价肿瘤动脉血管的参数，较常规的动脉CER更直观，但是其在评价HER2表达情况中无意义，更好的解释了上述的HER2阴性和阳性表达中动脉期CER无差异的原因，进一步说明HER2对肿瘤动脉血管的生成意义不大．肿瘤血管结构不完整，通透性增大，即成熟欠佳[6]，CL更直观了反应了血管的通透性，HER2阳性组和阴性组间的CL无明显差异性，与上述反应血管通透性的动脉-静脉期CER

的统计结果保持一致. 作为评价全血的BV、BF与组织中的血管数量直接相关, 且两者间关系密切, 相互影响[15], BV主要与毛细血管量有关, 与测量所选择的感兴趣区的面积有关, 但是本研究中BV、BF均与HER2的表达无关, 与上述反应毛细血管及静脉血管的静脉期CER的统计结果相悖, 有待进一步研究.

CT常规扫描静脉期CER从宏观反应了HER2在胃癌静脉血管生成中的价值. 但是该研究中存在一定的不足和限制性, 首先采用CT灌注扫描的病例数过少, 且HER2阳性率过高, 该研究需要进一步拓展样本量; 另外采用常规CT扫描的病例和灌注扫描的病例不是同一组病例, 若是同一组病例其结果更具有说服力.

4 参考文献

1 Sekaran A, Kandagaddala RS, Darisetty S, Lakhtakia S, Ayyagari S, Rao GV, Rebala P, Reddy DB, Reddy DN. HER2 expression in gastric cancer in Indian population--an immunohistochemistry and fluorescence in situ hybridization study. *Indian J Gastroenterol* 2012; 31: 106-110 [PMID: 22760626 DOI: 10.1007/s12664-012-0214-0]

2 Kumano S, Okada M, Shimono T, Kuwabara M, Yagyu Y, Imaoka I, Ashikaga R, Ishii K, Murakami T. T-staging of gastric cancer of air-filling multidetector-row CT: comparison with hydro-multidetector-row CT. *Eur J Radiol* 2012; 81: 2953-2960 [PMID: 22304982 DOI: 10.1016/j.ejrad.2011.12.039]

3 李娟, 李东石, 余英豪, 王烈, 欧阳学农, 谢飞来, 熊喜生. HER2蛋白在胃癌中的表达及其临床意义. 世界华人消化杂志 2010; 18: 1375-1379

4 Kim JH, Eun HW, Hong SS, Kim YJ, Han JK, Choi BI. Gastric cancer detection using MDCT compared with 2D axial CT: diagnostic accuracy of three different reconstruction techniques. *Abdom Imaging* 2012; 37: 541-548 [PMID: 22080389 DOI: 10.1007/s00261-011-9823-9]

5 Mrklic I, Bendic A, Kunac N, Bezic J, Forempoher G, Durdov MG, Karaman I, Prusac IK, Pisac VP, Vilovic K, Tomic S. Her-2/neu assessment for gastric carcinoma: validation of scoring system. *Hepatogastroenterology* 2012; 59: 300-303 [PMID: 22260838 DOI: 10.5754/hge10776]

6 李攀, 高剑波, 岳松伟, 张永高, 杨学华. 胃肿瘤64层螺旋CT灌注成像的初步研究. 实用放射学杂志 2011; 27: 552-555

7 陈丽红, 薛蕴菁, 段青, 孙斌. CT能谱成像定量评估胃癌分化程度. 中国医学影像技术 2013; 29: 225-229

8 Hsu JT, Chen TC, Tseng JH, Chiu CT, Liu KH, Yeh CN, Hwang TL, Jan YY, Yeh TS. Impact of HER-2 overexpression/amplification on the prognosis of gastric cancer patients undergoing resection: a single-center study of 1,036 patients. *Oncologist* 2011; 16: 1706-1713 [PMID: 22143936 DOI: 10.1634/theoncologist.2011-0199]

9 Chen C, Yang JM, Hu TT, Xu TJ, Yan G, Hu SL, Wei W, Xu WP. Prognostic role of human epidermal growth factor receptor in gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. *Arch Med Res* 2013; 44: 380-389 [PMID: 23871709 DOI: 10.1016/j.arcmed.2013.07.001]

10 Hofmann M, Stoss O, Shi D, Büttner R, van de Vijver M, Kim W, Ochiai A, Rüschoff J, Henkel T. Assessment of a HER2 scoring system for gastric cancer: results from a validation study. *Histopathology* 2008; 52: 797-805 [PMID: 18422971 DOI: 10.1111/j.1365-2559.2008.03028.x]

11 原宁. MSCT胃血管成像在胃癌微创治疗及靶向治疗中的应用价值. 长春: 吉林大学, 2013

12 殷信道, 黄文斌, 张林, 王丽萍, 卢铃铨, 王利伟, 谢光辉, 吴前芝, 王书智, 顾建平. 胃癌多层CT三期扫描CER与肿瘤组织分化程度及瘤内脉管侵犯的关系. 中华胃癌外科杂志 2010; 13: 728-731

13 Lundsgaard Hansen M, Fallentin E, Lauridsen C, Law I, Federspiel B, Bæksgaard L, Svendsen LB, Nielsen MB. Computed tomography (CT) perfusion as an early predictive marker for treatment response to neoadjuvant chemotherapy in gastroesophageal junction cancer and gastric cancer--a prospective study. *PLoS One* 2014; 9: e97605 [PMID: 24845062 DOI: 10.1371/journal.pone.0097605]

14 夏燕娜, 郭华, 谭红娜, 姬丽娟, 高剑波. 320排CT动态容积CT低剂量全肝灌注成像评价氩氦刀治疗干细胞肝癌20例近期疗效. 介入放射学杂志 2014; 23: 232-235

15 李春志, 徐荣天, 李响, 金银华, 刘屹. 双源CT灌注成像诊断胃癌的初步研究. 中国医学影像学杂志 2009; 17: 329-332

■同行评价

本文研究方向新颖, 将胃癌的常规CT征象和灌注成像特点与胃癌的HER2表达相结合, 对比研究了胃癌HER2分子影像学特点, 进而反应了HER2在评价胃癌生物学特性方面的价值.

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍

世界华人消化杂志 2015年1月28日; 23(3): 432-437
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

临床经验 CLINICAL PRACTICE

微创根治手术对进展期胃癌患者的近期和远期效果的影响

沈海龙, 狄长安, 朱 江

■背景资料
近年随着微创手术的发展, 腹腔镜应用范围不断扩大, 腹腔镜治疗胃癌已取得较理想的效果, 但与开腹手术相比其技术要求更高, 操作更为复杂, 加之目前缺乏大样本前瞻性研究, 因此其在临床上的应用价值未能获得广泛认同. 本研究将分析腹腔镜治疗进展期胃癌的近期安全性及远期生存率, 总结腹腔镜在进展期胃癌治疗中的临床经验, 为同类疾病治疗提供指导.

■同行评议者
王小众, 教授, 福建医科大学附属协和医院消化内科

沈海龙, 狄长安, 朱江, 首都医科大学平谷区医院普外科 北京市 101200
沈海龙, 主治医师, 主要从事肝胆外科及微创外科的研究.
作者贡献分布: 本文主要由沈海龙、狄长安及朱江共同写作完成.
通讯作者: 狄长安, 主任医师, 101200, 北京市平谷区新平北路59号, 首都医科大学平谷区医院普外科. dca2533@sina.com
电话: 010-89999082
收稿日期: 2014-10-23 修回日期: 2014-11-27
接受日期: 2014-12-05 在线出版日期: 2015-01-28

Short-term and long-term effects of laparoscopic-assisted radical surgery in patients with advanced gastric cancer

Hai-Long Shen, Chang-An Di, Jiang Zhu

Hai-Long Shen, Chang-An Di, Jiang Zhu, Department of General Surgery, Pinggu Hospital, Capital Medical University, Beijing 101200, China
Correspondence to: Chang-An Di, Chief Physician, Department of General Surgery, Pinggu Hospital, Capital Medical University, 59 Xinping North Road, Pinggu District, Beijing 101200, China. dca2533@sina.com
Received: 2014-10-23 Revised: 2014-11-27
Accepted: 2014-12-05 Published online: 2015-01-28

Abstract
AIM: To investigate the short-term and long-term efficacy of laparoscopic-assisted surgery in patients with gastric cancer.

METHODS: Two hundred and twelve patients who underwent routine D2 radical surgery at Pinggu Hospital from June 2007 to June 2009 were selected, including 110 receiving conventional open surgery (laparotomy group) and 102 receiving laparoscopic assisted surgery (laparoscopic group). Postoperative recovery was compared between the two groups. The complication rate, 5-year overall survival (OS), disease-free survival (DFS), locoregional recurrence-free survival (LRFS), distant metastasis-free survival (DMFS), risk factors and postoperative complications were analyzed.

RESULTS: The blood loss was significantly less in the laparoscopic group ($P < 0.05$). The times to liquid food ingestion and anal exhaust and hospital stay were significantly shorter in the laparoscopic group ($P < 0.05$). The number of lymph nodes harvested and operative time showed no significant difference between the two groups ($P > 0.05$). The rate of postoperative complications was significantly lower in the laparoscopic group (17.65%) than in the laparotomy group (30.91%) ($P < 0.05$). Operative time, preoperative comorbidities, and laparoscopic assisted surgery were identified as independent risk factors for the occurrence of postoperative complications. Preoperative comorbidities and operative time were independent risk factors for laparoscopic assisted surgery. The 5-year OS, DFS, LRFS, and DMFS showed no significant differences between the two groups ($P > 0.05$).

CONCLUSION: Laparoscopic assisted surgery in management of advanced gastric cancer has similar therapeutic effects to open surgery, but is minimally invasive. Preoperative comorbidities and operative time are independent risk factors for the development of postoperative complications in laparoscopic treatment of advanced gastric cancer.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Advanced gastric cancer; Laparoscopy; Radical surgery; Complications

Shen HL, Di CA, Zhu J. Short-term and long-term effects of laparoscopic-assisted radical surgery in patients with advanced gastric cancer. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(3): 432-437 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/432.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i3.432

摘要
目的: 探讨腹腔镜辅助胃癌根治手术对进展期胃癌患者近期及远期疗效的影响.

方法: 选取2007-06/2009-06首都医科大学平谷区医院普外科收治的212例行D2根治手术

的进展期胃癌患者为研究对象, 其中110例行常规开腹手术治疗(开腹组), 102例行腹腔镜辅助胃癌根治手术治疗(腹腔镜组). 比较两组患者术中、术后恢复、并发症发生率及5年总生存率(overall survival, OS)、无瘤生存(disease-free survival, DFS)、无局部区域复发生存(locoregional recurrence-free survival, LRFS)、无远处转移生存(distant metastasis-free survival, DMFS), 并对术后并发症发生的危险因素进行分析.

结果: 腹腔镜术中出血量少于开腹组, 术后进食流质时间、排气时间、住院时间短于开腹组(P<0.05), 两组淋巴结清扫数目、手术时间差异无统计学意义(P>0.05). 腹腔镜组术后并发症发生率为17.65%低于开腹组30.91%, 差异有统计学意义(P<0.05). 经Cox风险模型风险可知, 手术时间、术前合并症、是否行腹腔镜手术是胃癌根治术后并发症发生的独立危险因素. 术前合并症及手术时间是腹腔镜辅助胃癌根治手术的独立危险因素. 腹腔镜组5年OS、DFS、LRFS、DMFS与开腹手术相比差异无统计学意义(P>0.05).

结论: 腹腔镜治疗进展期胃癌可获得与开腹手术相同的治疗效果, 且具有显著的微创优势. 术前合并症及手术时间是影响腹腔镜治疗进展期胃癌术后并发症的独立危险因素.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 进展期胃癌; 腹腔镜; 根治手术; 并发症

核心提示: 腹腔镜治疗进展期胃癌可获得与开腹手术相同的治疗效果, 且具有显著的微创优势. 术前合并症及手术时间是影响腹腔镜治疗进展期胃癌术后并发症的独立危险因素.

沈海龙, 狄长安, 朱江. 微创根治手术对进展期胃癌患者的近期和远期效果的影响. 世界华人消化杂志 2015; 23(3): 432-437 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/432.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i3.432

0 引言

近年来随着腹腔镜技术的发展, 腹腔镜应用于早期胃癌手术治疗中获得较理想的治疗效果, 但在我国腹腔镜在进展期胃癌D2根治术中开展时间相对较晚, 进展期胃癌患者行腹腔镜手术治疗时需进行彻底淋巴结清扫、广泛胃周组织分离及安全有效的消化系重建[1,2]. 与开腹手术相比其技术要求更高, 操作更为复杂, 加之目前缺乏大样本前瞻性研究, 因此其在临床上的应用价值未能获得广泛认同. 本研究将对同期行开腹手术110例患者及102例腹腔镜患者术中及术后情况进行对比, 以了解腹腔镜近期安全性及远期生存率, 总结腹腔镜在进展期胃癌治疗中的临床经验, 为同类疾病治疗提供指导.

1 材料和方法

1.1 材料 收集2007-06/2009-06首都医科大学平谷区医院普外科收治胃癌患者为研究对象, 纳入标准: (1)经病理学确诊为进展期胃癌; (2)术前经上腹部计算机断层扫描(computed tomography, CT)、腹部超声及胸片等检查确诊为无肺、肝、腹腔等远处转移, 无重力直接侵犯脾脏、胰腺、肝脏、结肠等, 无腹主动脉周围淋巴结肿大; (3)均行D2淋巴结清扫术; (4)均签署知情同意书并获得完整随访. 排除标准: (1)病理资料不全无法完成随访者; (2)随访过程中因非肿瘤因素死亡者; (3)合并严重性基础疾病者; (4)曾接受过胃部切除手术者; (5)腹腔或腹腔外广泛转移者.

共有212例患者符合入组标准, 其中110例行常规开腹手术治疗(开腹组), 102例行腹腔镜辅助胃癌根治手术治疗(腹腔镜组). 开腹组: 男62例, 女48例, 平均年龄52.3岁±3.2岁, 肿瘤平均直径3.5 cm±0.8 cm; 肿瘤位置: 胃上部27例、胃中部26例、胃下部37例、全胃30例; 肿瘤TNM分期: Ⅰ期48例、Ⅱ期34例、Ⅲ期38例; 浸润深度: T1 41例、T2 44例、T3 35例; 术前合并症36例、淋巴结转移36例; 腹腔镜组: 男52例, 女50例; 平均年龄52.2岁±2.8岁, 肿瘤平均直径3.4 cm±0.6 cm; 肿瘤位置: 胃上部33例、胃中部34例、胃下部25例、全胃10例; TNM分期: Ⅰ期35例、Ⅱ期40例、Ⅲ期27例; 浸润深度: T1 35例、T2 35例、T3 32例; 淋巴结转移54例.

1.2 方法

1.2.1 手术: 入组病例均行病灶切除手术, 术式分别为根治切除及腹腔镜辅助胃癌根治治疗. 根治性切除包括将原发性病灶、转移病灶及受累器官组织在内的所有肉眼所看到的病变组织切除, 术后根据患者病情行D1-3及PAND淋巴结清扫术, D1-3是指第1-3站胃周淋巴结, PAND是腹主动脉淋巴结清扫. 开腹手术主要方式为远端胃切除及全胃切除. 远端胃切除术后患者行Billroth Ⅰ或Ⅱ式吻合, 全胃切除后患者行Roux-

■研发前沿
相关研究指出, 进展期胃癌患者应用腹腔镜根治手术近期疗效显著, 具有明显的微创优势. Lee等研究发现, 进展期胃癌患者腹腔镜手术与开腹手术淋巴结清扫数目差异无统计学意义, 但远期疗效还需要进一步随访. 近年国内也有文献指出腹腔镜治疗进展期胃癌具有明显的微创优势, 本研究结果也表明腹腔镜治疗进展期胃癌具有明显的优势.

■相关报道
本研究将对同期行开腹手术患者及腹腔镜患者术中及术后情况进行对比, 以了解腹腔镜近期安全性及远期生存率, 总结腹腔镜在进展期胃癌治疗中的临床经验, 从而为同类疾病治疗提供指导.

■创新盘点
本研究探讨了腹腔镜近期安全性及远期生存率, 总结腹腔镜在进展期胃癌治疗中的临床经验, 分析了影响腹腔镜手术患者术后并发症的相关危险因素, 从而为临床腹腔镜治疗进展期胃癌的开展提供更好的指导.

表 1 两组患者术中及术后恢复情况对比 (mean ± SD)

项目	腹腔镜组	开腹组	*t*值	*P*值
n	102	110	-	-
术中出血量(mL)	82.2±12.8	185.6±85.4	8.236	0.000
手术时间(min)	212.8±42.5	231.2±43.8	0.258	0.742
进食流质时间(d)	4.2±2.1	6.8±2.2	5.236	0.012
排气时间(d)	2.2±1.8	4.2±2.2	4.394	0.015
住院时间(d)	13.8±3.4	18.2±2.8	4.682	0.012
淋巴结清扫数目(枚)	28.6±11.2	29.5±10.8	0.396	0.583

表 2 两组患者并发症对比 *n*(%)

并发症	腹腔镜组	开腹组
n	102	110
吻合口瘘	3(2.94)	5(4.90)
淋巴漏	3(2.94)	4(3.92)
十二指肠残端瘘	2(1.96)	6(5.88)
肠道感染	3(2.94)	7(6.86)
腹腔感染	3(2.94)	4(3.92)
切口感染	2(1.96)	4(3.92)
肠梗阻	2(1.96)	4(3.92)
合计	18(17.65)	34(30.91)[a]
χ^2值	5.028	-
*P*值	0.025	-

[a]*P* = 0.025<0.05 *vs* 腹腔镜组.

en-Y食管空肠吻合. 腹腔镜组患者取仰卧位, 术者位于患者左侧, 第一助手位于患者右侧, 扶镜助手位于患者双腿之间, 建立CO_2气腹, 气腹压力维持在12-14 mmHg, 以30°置入腹腔镜, 在腹腔镜引导下分布于锁骨中线脐水平、左、右腋前线肋缘下2 cm处置4枚5 mm trocar, 其余操作与开腹手术相同.

1.2.2 观察指标: 记录两组患者术中出血量、术后进食流质时间、排气时间、住院时间、并发症发生率及5年总生存率(overall survival, OS)、无瘤生存(disease-free survival, DFS)、无局部区域复发生存(locoregional recurrence-free survival, LRFS)、无远处转移生存(distant metastasis-free survival, DMFS).

1.2.3 术后随访: 术后通过门诊随访、电话随访等方式对患者进行随访, 以确诊术后出院为起点, 以患者死亡、失访为终点. 患者术后3年内, 进行电话随访1次/mo, 来医院复查1次/3 mo, 出院3-5年, 电话随访1次/3 mo, 来医院复查1次/6 mo. 出院5年后电话随访1次/6 mo, 每年门诊复查1次.

统计学处理 采用SPSS17.0进行数据统计分析, 计量资料采用mean±SD表示, 组间计量资料比较采用*t*检验, 计数资料采用率表示, 组间计数资料率的比较采用χ^2检验, 影响患者术后并发症相关因素采用单因素及Cox风险模型分析, *P*<0.05为差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 两组患者术中及术后恢复情况对比 腹腔镜术中出血量少于开腹组, 术后进食流质时间、排气时间、住院时间短于开腹组(*P*<0.05), 两组淋巴结清扫数目、手术时间差异无统计学意义(*P*>0.05)(表1).

2.2 两组患者并发症对比 腹腔镜组术后并发症发生率为17.65%, 低于开腹组30.91%, 差异有统计学意义(*P*<0.05)(表2).

2.3 术后并发症危险因素分析 单因素分析显示, 术前合并症、淋巴结清扫数目、是否行腹腔镜、手术时间是影响进展性胃癌术后并发症的相关因素, 经Cox风险模型风险可知, 手术时间(OR = 5.112, 95%CI: 1.025-8.842)、术前合并症(OR = 4.963, 95%CI: 1.285-6.775)、是否行腹腔镜手术(OR = 6.001, 95%CI: 1.896-9.112)是胃癌根治术后并发症发生的独立危险因素. 进一步对腹腔镜术后并发症进行单因素分析, 结果显示, 术前并发症、手术时间与术后并发症有关, 经Cox多因素分析显示, 术前合并症(OR = 4.285, 95%CI: 1.442-7.023)及手术时间(OR = 4.398, 95%CI: 1.369-7.693)是腹腔镜辅助胃癌根治手术的独立危险因素(表3).

2.4 两组患者远期生存状况对比 对两组患者随访12-72 mo, 平均随访时间为32.5 mo±3.8 mo, 腹腔镜组共有98例患者获得随访, 随访率为96.08%, 开腹手术组共有102例患者获得随

表 3 术后并发症危险因素分析 (*n*)

影响因素	全部患者(*n* = 212)				腹腔镜(*n* = 102)			
	n	并发症(*n* = 52)	无并发症(*n* = 170)	χ^2值	*n*	并发症(*n* = 18)	无并发症(*n* = 84)	χ^2值
性别				0.889				0.183
男	114	32	82		52	10	42	
女	98	20	88		50	8	42	
年龄(岁)				0.069				0.374
<60	116	28	88		50	10	40	
≥60	106	24	82		52	8	44	
术前合并症				94.199				35.820
是	62	42	20		26	14	12	
否	160	10	150		76	4	72	
肿瘤大小(cm)				0.013				0.374
<5	118	28	90		50	10	40	
≥5	104	24	80		52	8	44	
肿瘤位置				2.466				0.301
胃上部	60	18	42		33	5	28	
胃中部	60	12	48		34	5	22	
胃下部	62	12	50		25	6	20	
全胃	40	10	30		10	2	14	
浸润深度				0.305				0.402
T1	76	18	58		35	6	29	
T2	79	17	62		35	7	28	
T3	67	17	50		32	5	27	
TNM分期				4.003				1.079
Ⅰ期	83	20	63		35	7	28	
Ⅱ期	74	22	52		40	8	32	
Ⅲ期	65	10	55		27	3	24	
淋巴结转移				0.088				0.794
N0	132	30	102		48	6	42	
N(+)	90	22	68		54	12	42	
胃切除方式				0.520				0.022
全胃切除	127	32	95		54	10	44	
部分切除	95	20	75		48	8	40	
腹腔镜手术				6.811				-
是	102	18	94		-	-	-	
否	110	34	76		-	-	-	
手术时间(min)				34.063				11.939
<180	136	18	118		46	14	32	
≥180	86	34	52		56	4	52	

■应用要点

腹腔镜治疗进展期胃癌可获得与开腹手术相同的治疗效果, 且具有显著的微创优势. 术前合并症及手术时间是影响腹腔镜治疗进展期胃癌术后并发症的独立危险因素. 因此在日后对进展期胃癌实施腹腔镜手术时应充分考虑术前并发症对患者手术成功率的影响. 此外, 本研究样本量较少, 研究结果存在一定的偏颇, 在日后还需要扩大样本量进行研究.

访, 随访率为92.73%. 腹腔镜组5年OS、DFS、LRFS、DMFS及复发率与开腹手术相比差异无统计学意义(P>0.05)(表4).

3 讨论

相关研究[3]指出, 进展期胃癌患者应用腹腔镜根治手术近期疗效显著, 具有明显的微创优势. Lee等[4]研究发现, 进展期胃癌患者腹腔镜手术与开腹手术淋巴结清扫数目差异无统计学意义(P>0.05), 但远期疗效还需要进一步随访. Zhou等[5]对81例开腹手术及130例腹腔镜手术的进展期胃癌患者进行对比研究, 结果显示, 腹腔镜手术组术中出血较少、术后疼痛感较轻、肛门排气时间、术后进食时间及平均住院时间均较短. 本研究结果也显示, 腹腔镜辅助胃癌根治手术术后康复效果优于开腹手术, 具有明显的微创优势.

既往研究[6]认为腹腔镜手术术中应用CO_2

■名词解释
进展期胃癌：指癌组织浸润到黏膜下层，进入肌层或已穿过肌层达浆膜者．此期根据肉眼形态分为几种类型，如息肉型、溃疡型和浸润型．浸润型胃癌常使胃壁增厚，变硬而形成皮革胃．特别要注意的是溃疡型胃癌与良性胃消化性溃疡形态的鉴别；
胃癌根治手术：是指原发肿瘤连同转移淋巴结及受累浸润的组织一并被切除，无肿瘤残存，从而有可能治愈的手术．

表 4 两组患者远期生存状况对比 *n*(%)

生存状况	腹腔镜组	开腹组	χ^2值	*P*值
n	102	110	-	-
OS	62(60.78)	64(58.18)	0.149	0.700
DFS	12(11.76)	16(14.54)	0.357	0.550
LRFS	22(21.57)	24(21.82)	0.002	0.965
DMFS	28(27.45)	24(21.82)	0.907	0.341
复发率	30(29.41)	28(25.45)	0.526	0.468

OS: 总生存率; DFS: 无瘤生存; LRFS: 无局部区域复发生存; DMFS: 无远处转移生存.

气腹可能会对患者术中心肺功能产生较大的影响，气腹状态下是否会增加腹腔镜术后并发症仍存在一定的争议．叶民峰等[7]对老年胃癌患者进行研究，结果显示腹腔镜手术术后并发症发生率为20%显著低于开腹手术组的46.4%．蓝孝亮等[8]胃癌进展期患者术后并发症发生危险因素进行分析，结果显示腹腔镜应用是患者术后并发症发生的保护因素．本研究结果显示，腹腔镜组及开腹组术后并发症分别为17.65%、30.91%，差异有统计学意义($P<0.05$)．分析可能原因如下：腹腔镜手术为微创治疗，对机体免疫功能影响小，术中出血量少，视野清晰，减少了不必要的损伤，避免反复牵拉胃肠道及脏器长时间暴露[9]．术后切口小，疼痛感轻，有利于患者术后尽早活动，促使胃肠道蠕动，减少胃肠黏连的发生，降低术后肠梗阻发生风险．术后急性期反应轻，缩短患者住院时间，降低了患者医源性感染发生率[10,11]．经Cox多因素分析，本研究亦发现腹腔镜手术能明显降低进展期胃癌患者术后并发症发生率，是进展期胃癌术后并发症发生的保护因素．

目前国内关于进展期胃癌腹腔镜手术术后并发症发生危险因素研究较少．国内外学者张军等[12]及Kishi等[13]均认为，术前合并症与进展期胃癌术后并发症发生有密切的关系．本研究结果也表明术前合并症是腹腔镜手术术后并发症发生的独立危险因素，这可能由于术前合并症可影响患者重要器官功能及机体免疫功能，导致患者机体代偿能力及生理储备能力不足，导致患者术后免疫功能进一步降低，从而增加并发症发生风险[14]．此外，手术时间过长也是腹腔镜手术术后并发症发生的独立危险因素．当手术时间过长，可增加患者创伤，导致并发症增加．这提示临床工作者采用腹腔镜治疗进展期胃癌时应积极控制及治疗术前合并症，在确保根治效果的前提下尽量缩短手术时间，以降低术后并发症发生率，提高患者手术治疗效果[15]．

本研究对腹腔镜组及开腹手术组患者进行为期5年的随访，结果显示两组患者OS、DFS、LRFS、DMFS及复发率差异无统计学意义($P>0.05$)．华瑾等[16]对行腹腔镜治疗的31例进展期胃癌及同期行开腹手术治疗的31例患者进行配对队列研究，中位随访时间为50 mo，腹腔镜、开腹手术3年总生存率分别为82%及87%，差异无统计学意义($P>0.05$)，进一步表明腹腔镜治疗进展期胃癌远期治疗效果是安全有效的．

总之，腹腔镜治疗进展期胃癌可获得与开腹手术相同的治疗效果，且具有显著的微创优势．术前合并症及手术时间是影响腹腔镜治疗进展期胃癌术后并发症的独立危险因素．

4 参考文献

1 陈凛，李涛．胃癌综合治疗现状与进展．世界华人消化杂志 2008; 16: 571-574
2 王道荣，赵建国，鱼海峰，汪刘华，蒋国庆，李永坤，陈杰．腹腔镜与开腹进展期胃癌D2根治术的临床对照研究．中华胃肠外科杂志 2012; 15: 964-966
3 黄颖秋．共聚焦内镜在消化系疾病中的诊断价值．世界华人消化杂志 2008; 16: 1711-1715
4 Lee SR, Kim HO, Son BH, Shin JH, Yoo CH. Laparoscopic-assisted total gastrectomy versus open total gastrectomy for upper and middle gastric cancer in short-term and long-term outcomes. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2014; 24: 277-282 [PMID: 24710235 DOI: 10.1097/SLE.0b013e3182901290]
5 Zhou D, Quan Z, Wang J, Zhao M, Yang Y. Laparoscopic-assisted versus open distal gastrectomy with D2 lymph node resection for advanced gastric cancer: effect of learning curve on short-term outcomes. a meta-analysis. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2014; 24: 139-150 [PMID: 24625347 DOI: 10.1089/lap.2013.0481]
6 Li Y, Wang J. Station 10 lymph node dissections in laparoscopic-assisted spleen-preserving radical gastrectomy for advanced proximal gastric cancer. *Chin J Cancer Res* 2013; 25: 465-467 [PMID: 23997538]
7 叶民峰，陶锋，徐关根．腹腔镜辅助与开腹胃癌根治术治疗进展期胃癌的临床疗效分析．中华外科杂志 2013; 51: 396-399
8 蓝孝亮，李国新，刘浩．局部进展期胃癌腹腔镜与开腹D2根治术后并发症危险因素分析．中华胃肠外科杂志 2013; 16: 764-767
9 Liu J, Yang K, Chen XZ, Dai B, Zhang B, Chen ZX, Chen JP, Zhou ZG, Hu JK. Quality of life following laparoscopic-assisted distal gastrectomy for gastric cancer. *Hepatogastroenterology* 2012; 59: 2207-2212

[PMID: 22282128]
10 Li P, Huang CM, Zheng CH, Xie JW, Wang JB, Lin JX, Lu J, Wang Y, Chen QY. Laparoscopic spleen-preserving splenic hilar lymphadenectomy in 108 consecutive patients with upper gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 11376-11383 [PMID: 25170225 DOI: 10.3748/wjg.v20.i32.11376]
11 卢太亮, 廖国庆. 腹腔镜与开腹手术治疗进展期胃癌疗效的Meta分析. 中华消化外科杂志 2014; 13: 325-331
12 张军, 任明扬, 张永川. 腹腔镜辅助全胃切除术治疗进展期胃癌经验. 中华临床医师杂志(电子版) 2013; 7: 1777-1778
13 Kishi K, Fujiwara Y, Yano M, Motoori M, Sugimura K, Ohue M, Noura S, Marubashi S, Takahashi H, Sakon M. Diagnostic laparoscopy with 5-aminolevulinic-acid-mediated photodynamic diagnosis enhances the detection of peritoneal micrometastases in advanced gastric cancer. *Oncology* 2014; 87: 257-265 [PMID: 25139224 DOI: 10.1159/000365356]
14 Takiguchi S, Fujiwara Y, Yamasaki M, Miyata H, Nakajima K, Nishida T, Sekimoto M, Hori M, Nakamura H, Mori M, Doki Y. Laparoscopic intraoperative navigation surgery for gastric cancer using real-time rendered 3D CT images. *Surg Today* 2014 Aug 12. *[Epub ahead of print]* [PMID: 25113071]
15 钱锋, 唐波, 石彦, 赵永亮, 郝迎学, 孙刚, 兰远志, 余佩武. 进展期胃癌腹腔镜第3站淋巴结清扫术. 中华消化外科杂志 2012; 11: 223-226
16 华瑾, 杜建军, 王安辉, 李纪鹏, 赵青川, 方诚, 闫永平. 腹腔镜辅助与开腹手术治疗进展期胃癌的疗效对比. 中华普通外科杂志 2014; 29: 421-424

■同行评价

近年来随着腹腔镜技术的发展, 腹腔镜应用于早期胃癌手术治疗中获得较理想的治疗效果, 本研究将对同期行开腹手术患者及腹腔镜患者术中及术后情况进行对比, 以了解腹腔镜近期安全性及远期生存率, 总结腹腔镜在进展期胃癌治疗中的临床经验, 为同类疾病治疗提供指导.

编辑: 韦元涛 电编: 都珍珍

世界华人消化杂志®
wcjd@wjgnet.com

世界华人消化杂志 2015年1月28日; 23(3): 438-444
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

临床经验 CLINICAL PRACTICE

肿瘤深部热化疗对复发转移胃癌生存期的影响及其预测因素

张志影, 徐海燕, 陈 彬, 杨懿瑾, 张 玲, 王 蒙, 徐迎春, 张凤春

■背景资料
近年来的研究表明对复发转移胃癌患者的治疗均未取得明显进展, 延长复发转移胃癌患者的生存期是亟待解决的问题. 目前复发转移胃癌患者的治疗手段主要为化疗、放疗、内分泌治疗、靶向治疗和热疗, 并且热疗的疗效确切, 越来越受到研究者的关注.

张志影, 徐海燕, 陈彬, 杨懿瑾, 张玲, 王蒙, 张凤春, 上海交通大学医学院苏州九龙医院肿瘤科 江苏省苏州市 215021
徐迎春, 上海交通大学医学院附属仁济医院肿瘤科 上海市 200003
张凤春, 上海交通大学医学院附属瑞金医院肿瘤科 上海市 200003
张志影, 主要从事热化疗对胃癌生存期的影响及其个体化治疗和肿瘤干细胞靶向治疗的转化研究.
国家重点基础研究发展计划(973计划)基金资助项目, No. 2010CB933902
作者贡献分布: 张志影主要完成临床患者观察、数据分析、资料查询及论文写作; 徐海燕、陈彬、杨懿瑾及张玲主要完成临床患者的入组筛查、临床诊断治疗及观察; 王蒙主要完成肿瘤深部热疗技术操作; 徐迎春主要完成临床患者的入组筛查、临床诊断治疗及观察、数据统计分析指导; 张凤春主要负责课题设计组织指导实施与文章修改.
通讯作者: 张凤春, 教授, 主任医师, 博士生导师, 215021, 江苏省苏州市工业园区万盛街118号, 上海交通大学医学院苏州九龙医院肿瘤科. fczhang2004@163.com
电话: 0512-62629133
收稿日期: 2014-10-13 修回日期: 2014-12-04
接受日期: 2014-12-15 在线出版日期: 2015-01-28

Influence of deep hyperthermia combined with systemic chemotherapy on overall survival of recurrent gastric cancer patients: Predictors of response to treatment

Zhi-Ying Zhang, Hai-Yan Xu, Bin Chen, Yi-Jin Yang, Ling Zhang, Meng Wang, Ying-Chun Xu, Feng-Chun Zhang

Zhi-Ying Zhang, Hai-Yan Xu, Bin Chen, Yi-Jin Yang, Ling Zhang, Meng Wang, Feng-Chun Zhang, Department of Oncology, Suzhou Kowloon Hospital, the Affiliated Hospital of Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Suzhou 215021, Jiangsu Province, China
Ying-Chun Xu, Department of Oncology, Renji Hospital, the Affiliated Hospital of Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Shanghai 200003, China
Feng-Chun Zhang, Department of Oncology, Ruijin Hospital, the Affiliated Hospital of Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Shanghai 200003, China
Supported by: the Major State Basic Research Development Program(973 Program), No. 2010CB933902
Correspondence to: Feng-Chun Zhang, Professor, Chief Physician, Department of Oncology, Suzhou Kowloon Hospital, the Affiliated Hospital of Shanghai Jiaotong University School of Medicine, 118 Wansheng Street, Industrial Park, Suzhou 215021, Jiangsu Province, China. fczhang2004@163.com
Received: 2014-10-13 Revised: 2014-12-04
Accepted: 2014-12-15 Published online: 2015-01-28

■同行评议者
葛海燕, 教授, 同济大学附属第十人民医院普通外科; 王健生, 教授, 西安交通大学医学院第一附属医院肿瘤外科

Abstract

AIM: To investigate the effect of tumor deep hyperthermia combined with systemic chemotherapy on overall survival (OS) of recurrent gastric cancer patients, and to explore the predictors of response to the treatment.

METHODS: Ninety-nine patients with recurrent gastric cancer were divided into either a thermo-chemotherapy group (n = 42) or a control group (n = 57). The thermo-chemotherapy group was treated by deep tumor hyperthermia and chemotherapy, and the control group received systemic chemotherapy alone. The OS was compared for the two groups, and the predictors of response to individualized treatment was analyzed.

RESULTS: The median OS was significantly longer in the thermo-chemotherapy group than in the control group (18 mo *vs* 12.8 mo. P = 0.003). In the thermo-chemotherapy group, the OS of patients with albumin (ALB) ⩾ 35 g/L (19 mo) was better than that of patients with ALB < 35g/L (10 mo) (P = 0.027); and the OS of patients with a neutrophil/lymphocyte ratio (NLR) < 4.558 (33 mo) was superior than that of patients with an NLR ⩾ 4.558 (10 mo) (P = 0.007).

CONCLUSION: For recurrent gastric cancer patients, thermotherapy combined with chemotherapy may be a more effective treatment option. Patients with normal serum ALB and an NLR < 4.558 may have a better prognosis. For patients with ALB < 35 g/L and an NLR ⩾ 4.558, deep tumor hyperthermia combined with systemic chemotherapy is not recommended.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Chemotherapy; Thermotherapy; Gastric

cancer

Zhang ZY, Xu HY, Chen B, Yang YJ, Zhang L, Wang M, Xu YC, Zhang FC. Influence of deep hyperthermia combined with systemic chemotherapy on overall survival of recurrent gastric cancer patients: Predictors of response to treatment. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(3): 438-444 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/438.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i3.438

摘要

目的: 肿瘤深部热疗联合全身化疗对复发转移胃癌总生存期的影响, 探讨个体化治疗预测因素.

方法: 分析99例复发转移胃癌患者, 其中热化疗组42例, 进行肿瘤深部热疗+全身化疗; 单纯化疗组57例, 单纯接受全身化疗, 作为对照. 统计两组患者的生存期, 并将其统计结果使用SPSS16.0统计软件进行统计学分析.

结果: 热化疗组中位生存期(18 mo)显著长于单纯化疗组生存期(12.8 mo)(P = 0.003); 热化疗组中白蛋白(albumin, ALB)≥35 g/L患者的生存期(19 mo)显著长于ALB<35 g/L患者的生存期(10 mo)(P = 0.027); 热化疗组中, 中性粒细胞/淋巴细胞比值(neutrophil/lymphocyte ratio, NLR)<4.558患者的生存期(33 mo)显著长于NLR≥4.558患者的生存期(10 mo)(P = 0.007).

结论: 深部热化疗治疗复发转移胃癌患者可提高患者的生存期, 正常血清ALB和NLR低值可进一步个体化预测其生存获益; 而低血清ALB及高NLR值有损生存期, 不建议这类患者做肿瘤深部热化疗.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 化疗; 热疗; 胃癌

核心提示: 综合性治疗是肿瘤治疗学的发展趋势, 随着热疗技术的发展, 热疗已经成为肿瘤治疗的方法之一. 本文主要研究肿瘤深部热化疗对复发转移胃癌患者的生存期影响, 以及年龄、白蛋白水平、中性粒细胞/淋巴细胞比值等预测因素分析.

张志影, 徐海燕, 陈彬, 杨懿瑾, 张玲, 王蒙, 徐迎春, 张凤春. 肿瘤深部热化疗对复发转移胃癌生存期的影响及其预测因素. 世界华人消化杂志 2015; 23(3): 438-444 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/438.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i3.438

0 引言

胃癌是全世界肿瘤相关死亡的第二大常见病因[1], 是我国最常见的肿瘤之一. 胃癌患者的死亡率呈上升趋势[2]仅次于肺癌[3]. 胃癌的早期诊断率较低, 诊断时多为晚期无法手术; 即使手术, 术后复发率较高, 生存期短. 目前复发转移胃癌最佳治疗方案的中位生存期仅为10-13 mo. 采用肿瘤深部热疗联合化疗治疗胃癌的研究已有报道[4], 但多以研究临床缓解率和不良反应为主, 而对生存期的报道较少, 特别是对生存期的预测因素尚未见报道. 本研究主要探索肿瘤深部热疗联合全身化疗对复发转移胃癌患者总生存期(overall survival, OS)的影响及其预测因素, 为深部热化疗提供个体化治疗的依据.

■研发前沿
肿瘤热疗已经成为肿瘤常规治疗方法之一, 腹腔热灌注化疗、含纳米颗粒的高频磁场热疗已取得明确的疗效, 但是剂量、温度控制以及如何更好的配合肿瘤其他治疗方法来提高疗效延长肿瘤患者的生存期需要更进一步的研究.

1 材料和方法

1.1 材料 选取2010-04/2014-04在上海交通大学附属苏州九龙医院及上海交通大学附属仁济医院肿瘤科收治的99例胃癌患者, 男性76例, 女性23例, 中位年龄62岁. 患者纳入标准包括: (1)经组织病理学诊断为胃癌, 复发转移Ⅳ期; (2)无化疗及热疗禁忌症; (3)预计生存期>3 mo. 所有患者分为两组. 热化疗组: 42例, 接受深部热疗+全身化疗, 作为研究组(热疗技术为国家卫生部批准的第三类临床技术, 获得了临床准入. 本研究得到了上海交通大学医学院苏州九龙医院伦理委员会的批准); 单纯化疗组: 57例, 仅接受全身化疗, 作为对照组. 两组患者的一般情况如表1, 经统计学比较, 两组患者在年龄、性别、病理类型、脏器转移等方面均差异无统计学意义(均P>0.05), 具有可比性.

1.2 方法

1.2.1 肿瘤深部热疗: 采用由吉林迈达公司生产的NRL-003型内生物高频热疗机, 频率50 Hz, 双组圆形极板, 直径20 era, 采用肛内测温法, 计算机实时计算功率温度, 精确度为0.1 ℃. 目标温度为40.5 ℃-42.0 ℃, 首次治疗45 min, 其后每次热疗60 min(治疗参数参照NRL-003型体外高频热疗机使用说明), 每周2-3次. 热疗于化疗药物输注前或后1 h内进行. 化疗方案: 紫杉醇+替吉奥为主的化疗方案, 热化疗组的化疗方案与单纯化疗组相同. 自患者出院后, 每隔3 mo随访1次, 末次随访时间为2014-06. (1)随访过程中出现死亡的视为终点事件; (2)失访患者视为死亡, 以该患者的末次随访时间作为死亡时间; (3)截

■相关报道
一项回顾性分析显示, 101例进展期胃癌患者, 其中49例患者仅接受化疗[多西紫杉醇+5-氟尿嘧啶(5-fluorouracil, 5-Fu)+甲酰四氢叶酸+顺铂], 52例患者接受化疗联合腹腔热灌注治疗. 结果示化疗组的临床有效率为65.3%, 热化疗联合组的临床有效率为82.7%; 并且两组患者的不良反应相当.

表 1 两组患者基本资料对比表 *n*(%)

基本参数	热化疗组	化疗组	*P*值
n	42	57	
年龄(岁)			0.333
<65	24(57.1)	38(66.7)	
≥65	18(42.9)	19(33.3)	
性别			0.070
男	36(85.7)	40(70.2)	
女	6(14.3)	17(29.8)	
病理类型			0.215
腺癌	38(90.1)	55(96.5)	
非腺癌	4(9.9)	2(3.5)	
病理分级			0.774
中高分化	6(16.2)	7(14.0)	
低分化	31(83.8)	43(86.0)	
ALB(g/L)			0.587
<35	13(37.1)	19(43.2)	
≥35	22(62.9)	25(56.8)	
NLR			0.903
<4.558	24(63.2)	29(64.4)	
≥4.558	14(26.8)	16(35.6)	
转移情况			
肝	18(42.9)	20(35.1)	0.432
肺	5(11.9)	15(26.3)	0.078
骨	4(9.5)	5(8.8)	0.898
淋巴结	29(69.0)	33(57.9)	0.257
腹水情况			0.148
有	16(38.1)	14(24.6)	
无	26(61.9)	43(75.4)	

ALB: 白蛋白; NLR: 中性粒细胞/淋巴细胞比值.

止至末次随访时间患者仍存活且预计生存时间>3 mo的视为生存.

1.2.2 观察指标: 主要观察终点是总生存期, 计算方法为: (1)首次诊断转移不适手术的患者的总生存期: 死亡患者总生存期为确诊时间至死亡时间; 生存患者总生存期为确诊时间至末次随访随时间; (2)术后复发转移患者的总生存期: 死亡患者总生存期为复发时间至死亡时间, 生存患者总生存期为复发时间至末次随访随时间. 次要终点是治疗前年龄、治疗前外周血白蛋白(albumin, ALB)水平及治疗前外周血中性粒细胞/淋巴细胞比值(neutrophil/lymphocyte ratio, NLR)对两组患者OS的影响.

统计学处理 应用SPSS16.0统计学软件处理数据, 计数资料比较采用χ^2检验或秩和检验, 采用Kaplan-Meier法计算生存率, 生存率的比较采用Log-rank检验. P<0.05为差异具有统计学意义.

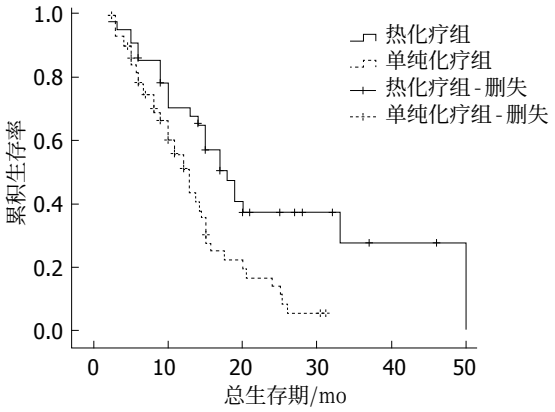


图 1 热化疗组及单纯化疗组的Kaplan-Meier生存曲线比较. 中位生存期: 热化疗组为18.0 mo, 单纯化疗组为12.8 mo, 二者有显著性差异(P = 0.003).

2 结果

2.1 生存分析 热化疗组中位生存期(18.0 mo)显著长于单纯化疗组生存期(12.8 mo)(P = 0.003); 在全部患者中, ALB≥35 g/L患者的生存期(21.770 mo±2.915 mo)显著长于ALB<35 g/L患者的生存期(13.032 mo±1.203 mo)(P = 0.040); NLR<4.558的患者的生存期(22.726 mo±2.819 mo)显著长于NLR≥4.558的患者的生存期(12.584 mo±1.291 mo)(P = 0.008)(表2, 图1).

2.2 预测因素分析 热化疗组中ALB≥35 g/L患者的生存期显著长于ALB<35 g/L患者的生存期(P = 0.027); 而单纯化疗组中ALB≥35 g/L患者的生存期与ALB<35 g/L患者的生存期差异无统计学意义(P = 0.738); 热化疗组中NLR<4.558的患者的生存期显著长于NLR≥4.558的患者的生存期(P = 0.007), 差异具有统计学意义, 而单纯化疗组NLR<4.558的患者的生存期虽优于NLR≥4.558的患者(P = 0.423), 但差异无统计学意义(表3, 图2).

3 讨论

目前, 复发转移胃癌的治疗方法主要包括化疗、化疗联合靶向治疗及化疗联合放疗. 以紫杉醇类为主的方案治疗复发转移胃癌的中位生存期为12 mo[5]; 胃癌二期临床研究[6]显示, 西妥昔单抗联合替吉奥和奥沙利铂治疗复发转移胃癌的中位生存期为12.8 mo. 目前, Toga试验[7]结果示胃癌唯一有效的靶向治疗药物赫赛汀与化疗联合治疗晚期胃癌患者生存期为13.8 mo. 近年来的研究表明对复发转移胃癌患者的治疗均未取得明显进展, 延长复发转移胃癌患者的生

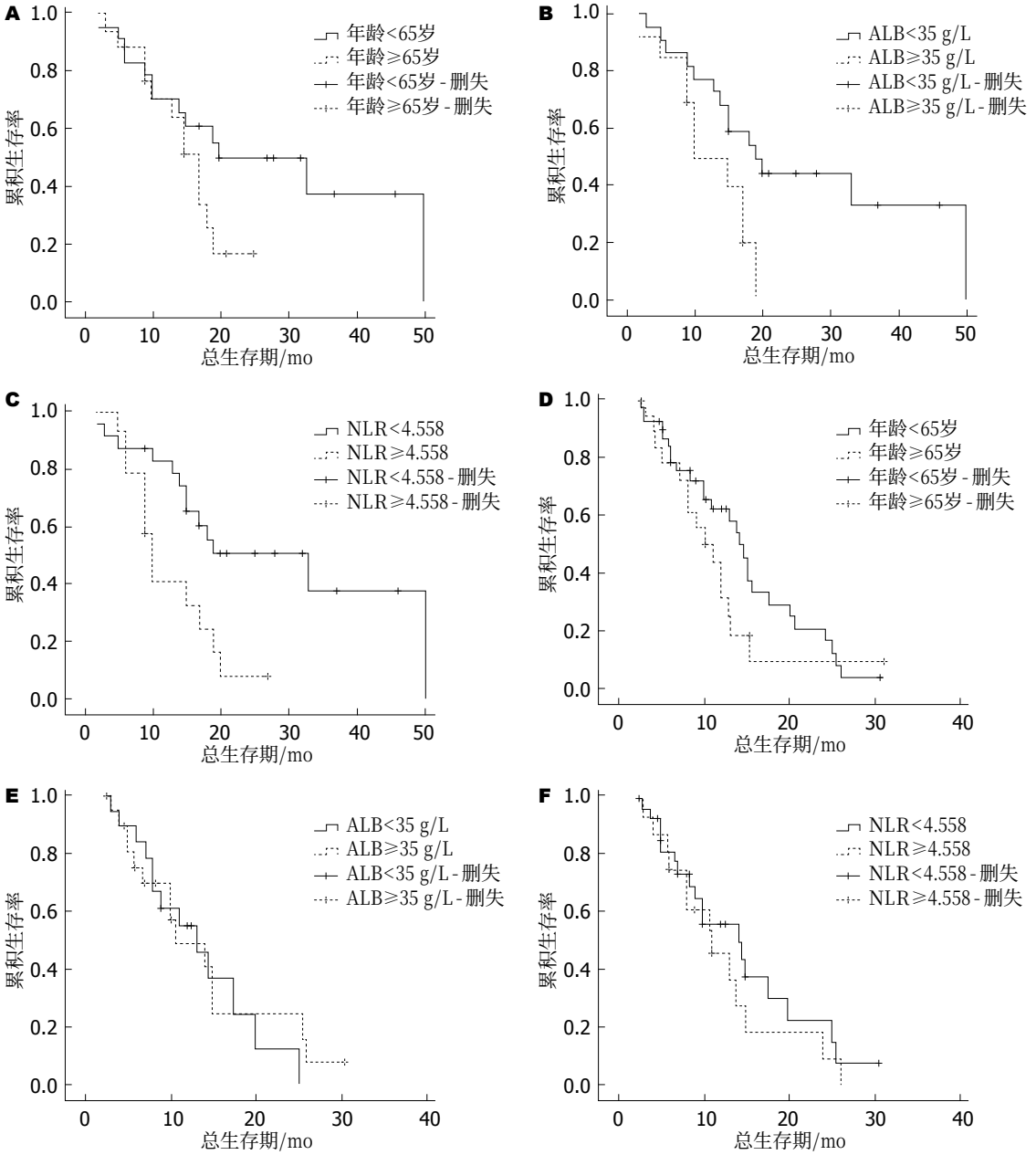


图 2 两组患者不同年龄、ALB及NLR的Kapian–Meier生存曲线比较. A: 年龄对热化疗组患者生存期的无显著影响(P = 0.141); B: ALB水平对热化疗组患者生存期有影响(P = 0.027); C: NLR值对热化疗组患者生存期有显著影响(P = 0.007); D: 年龄对单纯化疗组患者生存期的无显著影响(P = 0.186); E: ALB水平对单纯化疗组患者生存期的无显著影响(P = 0.738); F: NLR值对单纯化疗组患者生存期无显著影响(P = 0.423). ALB: 白蛋白; NLR: 中性粒细胞/淋巴细胞比值.

表 2 热化疗组与单纯化疗组生存期比较

分组	n	终点事件n(%)[1]	中位生存期(mo)	95%CI	P值
热化疗组	42	25(59.5)	18.000	14.038 - 21.962	0.003
单纯化疗组	57	42(73.7)	12.800	10.481 - 15.119	

[1]终点事件: 至2014 - 06出现死亡的病例视为终点事件.

■创新盘点

热化疗可以显著延长复发转移胃癌患者的生存期; 正常血清ALB和NLR低值可个体化预测复发转移胃癌患者对深部热化疗治疗具有良好的生存获益; 而低血清ALB及高NLR值复发转移的胃癌患者对深部热化疗有损生存期, 并且能使患者乏力, 影响生活质量, 故不建议这类患者做肿瘤深部热化疗.

存期是亟待解决的问题.

综合性治疗是肿瘤治疗学的发展趋势, 本研究所采用的内生场热疗系统是一种较先进的加热设备, 在肿瘤局部区域能诱导出内生差频

■应用要点
肿瘤深部热化疗可以提高复发转移胃癌患者的疗效, 延长患者的生存期, 并且无不可耐受的不良反应, 对复发转移肿瘤患者的治疗很大的意义; 正常血清ALB和NLR低值可个体化预测复发转移胃癌患者对深部热化疗治疗具有良好的生存获益.

表 3 不同年龄、ALB及NLR组两种治疗的生存期差异比较

分组	中位生存期(mo)	95%CI	*P*值
热化疗组			
ALB(g/L)			0.027
≥35	19.000	11.833 - 26.167	
<35	10.000	4.077 - 15.923	
NLR			0.007
<4.558	33.000	10.450 - 55.550	
≥4.558	10.000	8.370 - 11.630	
年龄(岁)			0.141
<65	33.000	12.364 - 53.636	
≥65	17.000	13.621 - 20.379	
单纯化疗组			
ALB(g/L)			0.738
≥35	10.700	4.524 - 16.876	
<35	13.000	8.178 - 17.822	
NLR			0.423
<4.558	14.615	14.500 - 3.961	
≥4.558	11.000	5.716 - 16.284	
年龄(岁)			0.186
<65	14.100	12.164 - 16.036	
≥65	10.000	6.087 - 13.913	

ALB: 白蛋白; NLR: 中性粒细胞/淋巴细胞比值.

场, 并产生内生热量, 从而实现对肿瘤病灶均匀加温(如使深部肿瘤温度达到43 ℃), 同时避免体表灼伤, 弥补了以往热疗时容易造成热疗部位皮下脂肪结节等不足. 研究[8]显示, 热疗与化疗联用具有协同作用, 其作用机制包括: (1)肿瘤组织通常对热较敏感, 热疗通过直接细胞杀伤作用、诱导细胞凋亡、破坏肿瘤血管生成来抑制肿瘤细胞生长; (2)热疗可改变肿瘤细胞膜结构, 提高其通透性, 使进入肿瘤细胞内的药物增多并增强药效, 逆转耐药; (3)由于肿瘤血管网发育不良, 容易形成低氧、低pH值状态, 并且肿瘤组织热量消散较正常组织慢, 故更容易遭受热损伤[9]; (4)热疗有助于恢复机体对肿瘤细胞的免疫应答反应[10]; (5)最新研究[11]发现热疗还可以下调肿瘤干细胞相关干性基因的表达, 减少肿瘤的复发转移. 近期研究证实热疗可以通过下调血管上皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)及其受体的表达来抑制荷瘤小鼠的肿瘤生长从而延长其生存期[12]. 在结直肠癌的治疗方面, 含纳米颗粒的高频磁场热疗可以增加化疗药物多柔比星脂质体对癌细胞的细胞不良反应, 这种热化疗联合可以更有效的杀伤结直肠癌细胞[13].

3.1 肿瘤深部热化疗有效延长复发转移胃癌的生存期 Golse等[14]采用肿瘤细胞减灭术联合腹腔热灌注化疗治疗30例腹膜复发的晚期胃癌患者, 结果示无复发生存期为16.2 mo, 5年生存率为65%. 晚期胃癌术后腹腔热灌注化疗具有较好的协同增效作用, 可明显提高患者的5年生存率[13]. 回顾性分析101例进展期胃癌患者[4], 其中49例患者仅接受化疗[多西紫杉醇+5-氟尿嘧啶(5-fluorouracil, 5-Fu)+甲酰四氢叶酸+顺铂], 52例患者接受化疗联合腹腔热灌注治疗. 结果示化疗组的临床有效率为65.3%, 热化疗联合组的临床有效率为82.7%; 并且两组患者的不良反应相当. 在胃癌治疗方面, 国外研究[4,14]多倾向联合手术及腹腔热灌注治疗进展期胃癌患者, 而采用深部热疗联合化疗治疗复发转移胃癌患者则少见报道. 本研究采用以紫杉醇和替吉奥为主的化疗联合深部热疗与单纯以紫杉醇和替吉奥为主的化疗方案对比, 结果显示局部深部热疗联合全身化疗可明显延长复发转移胃癌患者的中位生存期, 长达18 mo, 显著长于单纯全身化疗者.

3.2 血清白蛋白水平能有效预测热化疗的有效性 ALB是肿瘤患者一种重要的血清蛋白, 他反映了患者的营养状况. 肿瘤分期与术前ALB水平也密切相关. 早期患者ALB水平较高, 说明肿瘤侵犯范围小、淋巴结转移少、对脏器功能和机体代谢的损害轻微, 机体可维持ALB的正常水平, 保持较好的营养状况和免疫功能; 晚期患者肿瘤体积大, 常伴有脏器侵犯和淋巴结转移、机体代谢紊乱、消耗增加、脏器功能障碍, 最终导致低蛋白血症和营养不良. 现有研究[15,16]表明, ALB<35 g/L是胃肠癌、肺癌、卵巢癌、乳腺癌以及鼻咽癌预后差的独立预测因素. 而我们的研究发现在热化疗组中ALB≥35 g/L患者的生存期明显优于ALB<35 g/L患者的生存期, 提示正常水平血清ALB可预测复发转移胃癌患者对深部热化疗治疗具有良好的反应, 可获得良好的生存获益; 而低水平血清ALB正常水平反应差, 降低生存期. 改善患者机体营养状态, 纠正ALB接近正常水平, 可以增加热化疗的疗效, 从而有效延长复发转移胃癌患者的生存期.

3.3 NLR值能有效预测热化疗的有效性 在肿瘤患者体内, 中性粒细胞产生的细胞活素及其他一些炎症介质可促进有利于肿瘤细胞生长的微

环境的形成. 而淋巴细胞计数减少提示宿主免疫机制异常、抗肿瘤的免疫能力下降. 肿瘤部位淋巴细胞浸润增多提示预后良好[17]. NLR是肿瘤患者全身性炎症的生物标志物, 研究表明NLR升高与肿瘤的不良预后密切相关[18,19]. 我们研究发现在热化疗组中, NLR低值组患者的生存期也明显优于NLR高值组患者的生存期, 认为NLR也可以作为复发转移胃癌患者对热化疗治疗的有效性及OS的预测因素. 复发转移的胃癌患者, 如在治疗前调整NLR, 也可以增加深部热化疗的疗效, 有效延长患者的生存期.

在单纯化疗组中未发现ALB、NLR对生存期的有效预测作用, 可能与所选病例及病例数相对较少有关. 可进一步扩大样本例数, 以更好的证实本实验的研究结果.

总之, 本研究结果表明, 深部热化疗治疗复发转移胃癌患者可进一步提高患者的生存期, 并且无不可耐受的不良反应, 具有较大的临床应用价值; 正常血清ALB和NLR低值可个体化预测复发转移胃癌患者对深部热化疗治疗具有良好的生存获益; 而低血清ALB及高NLR值复发转移的胃癌患者对深部热化疗有损生存期, 并且能使患者乏力, 影响生活质量, 故不建议这类患者做肿瘤深部热化疗.

4 参考文献

1 Robb WB, Mariette C. Predicting the response to chemotherapy in gastric adenocarcinoma: who benefits from neoadjuvant chemotherapy? *Recent Results Cancer Res* 2012; 196: 241-268 [PMID: 23129379 DOI: 10.1007/978-3-642-31629-6_17]

2 Yin XD, Huang WB, Lü CY, Zhang L, Wang LW, Xie GH. A preliminary study on correlations of triple-phase multi-slice CT scan with histological differentiation and intratumoral microvascular/lymphatic invasion in gastric cancer. *Chin Med J* (Engl) 2011; 124: 347-351 [PMID: 21362331]

3 Liu J, Chen L. Current status and progress in gastric cancer with liver metastasis. *Chin Med J* (Engl) 2011; 124: 445-456 [PMID: 21362349]

4 Zhibing W, Qinghua D, Shenglin M, Ke Z, Kan W, Xiadong L, Pengjun Z, Ruzhen Z. Clinical study of cisplatin hyperthermic intraperitoneal perfusion chemotherapy in combination with docetaxel, 5-flourouracil and leucovorin intravenous chemotherapy for the treatment of advanced-stage gastric carcinoma. *Hepatogastroenterology* 2013; 60: 989-994 [PMID: 23598741 DOI: 10.5754/hge13038]

5 Zhang XL, Hu AB, Cui SZ, Wei HB. Thermotherapy enhances oxaliplatin-induced cytotoxicity in human colon carcinoma cells. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 646-653 [PMID: 22363135 DOI: 10.3748/wjg.v18.i7.646]

6 Yuan M, Yang Y, Lv W, Song Z, Zhong H. Paclitaxel combined with capecitabine as first-line chemotherapy for advanced or recurrent gastric cancer. *Oncol Lett* 2014; 8: 351-354 [PMID: 24959275 DOI: 10.3892/ol.2014.2131]

7 Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, Chung HC, Shen L, Sawaki A, Lordick F, Ohtsu A, Omuro Y, Satoh T, Aprile G, Kulikov E, Hill J, Lehle M, Rüschoff J, Kang YK. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2010; 376: 687-697 [PMID: 20728210 DOI: 10.1016/S0140-6736(10)61121-X]

8 Kim SY, Lee DH, Song X, Bartlett DL, Kwon YT, Lee YJ. Role of Bcl-xL/Beclin-1 in synergistic apoptotic effects of secretory TRAIL-armed adenovirus in combination with mitomycin C and hyperthermia on colon cancer cells. *Apoptosis* 2014; 19: 1603-1615 [PMID: 25156145 DOI: 10.1007/s10495-014-1028-6]

9 Zhang ZD, Kong Y, Yang W, Zhang B, Zhang YL, Ma EM, Liu HX, Chen XB, Hua YW. Clinical evaluation of cetuximab combined with an S-1 and oxaliplatin regimen for Chinese patients with advanced gastric cancer. *World J Surg Oncol* 2014; 12: 115 [PMID: 24758484 DOI: 10.1186/1477-7819-12-115]

10 Frey B, Weiss EM, Rubner Y, Wunderlich R, Ott OJ, Sauer R, Fietkau R, Gaipl US. Old and new facts about hyperthermia-induced modulations of the immune system. *Int J Hyperthermia* 2012; 28: 528-542 [PMID: 22690925 DOI: 10.3109/02656736.2012.677933]

11 Gao F, Ye Y, Zhang Y, Yang J. Water bath hyperthermia reduces stemness of colon cancer cells. *Clin Biochem* 2013; 46: 1747-1750 [PMID: 24028900 DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2013.08.023]

12 Wang G, Xu D, Chai Q, Tan X, Zhang Y, Gu N, Tang J. Magnetic fluid hyperthermia inhibits the growth of breast carcinoma and downregulates vascular endothelial growth factor expression. *Oncol Lett* 2014; 7: 1370-1374 [PMID: 24765139]

13 Hardiansyah A, Huang LY, Yang MC, Liu TY, Tsai SC, Yang CY, Kuo CY, Chan TY, Zou HM, Lian WN, Lin CH. Magnetic liposomes for colorectal cancer cells therapy by high-frequency magnetic field treatment. *Nanoscale Res Lett* 2014; 9: 497 [PMID: 25246875 DOI: 10.1186/1556-276X-9-497]

14 Golse N, Bakrin N, Passot G, Mohamed F, Vaudoyer D, Gilly FN, Glehen O, Cotte E. Iterative procedures combining cytoreductive surgery with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for peritoneal recurrence: postoperative and long-term results. *J Surg Oncol* 2012; 106: 197-203 [PMID: 22331814 DOI: 10.1002/jso.23062]

15 Gupta D, Lis CG. Pretreatment serum albumin as a predictor of cancer survival: a systematic review of the epidemiological literature. *Nutr J* 2010; 9: 69 [PMID: 21176210 DOI: 10.1186/1475-2891-9-69]

16 Li G, Gao J, Liu ZG, Tao YL, Xu BQ, Tu ZW, Zhang XP, Zeng MS, Xia YF. Influence of pretreatment ideal body weight percentile and albumin on prognosis of nasopharyngeal carcinoma: Long-term outcomes of 512 patients from a single institution.

■名词解释

肿瘤深部热疗: 采用物理方法使肿瘤、肿瘤所在区域的温度升高, 通过一系列生物学效应, 使肿瘤细胞损伤(非凝固性坏死), 联合放疗或化疗进行治疗的技术;

中性粒细胞/淋巴细胞比值: 外周血象中, 中性粒细胞与淋巴细胞的比值, 与多种人体病理状态有关联, 其中包括肿瘤.

■同行评价
本文研究了肿瘤深部热疗联合全身化疗对复发转移胃癌总生存期的影响, 并且探讨了这两种疗法的个体化治疗预测因素, 给临床治疗复发转移胃癌患者提供了一定指导意义.

Head Neck 2014; 36: 660-666 [PMID: 23606535 DOI: 10.1002/hed.23357]
17 Kishi Y, Kopetz S, Chun YS, Palavecino M, Abdalla EK, Vauthey JN. Blood neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts survival in patients with colorectal liver metastases treated with systemic chemotherapy. *Ann Surg Oncol* 2009; 16: 614-622 [PMID: 19130139 DOI: 10.1245/s10434-008-0267-6]
18 Proctor MJ, Morrison DS, Talwar D, Balmer SM, Fletcher CD, O'Reilly DS, Foulis AK, Horgan PG, McMillan DC. A comparison of inflammation-based prognostic scores in patients with cancer. A Glasgow Inflammation Outcome Study. *Eur J Cancer* 2011; 47: 2633-2641 [PMID: 21724383 DOI: 10.1016/j.ejca.2011.03.028]
19 Proctor MJ, McMillan DC, Morrison DS, Fletcher CD, Horgan PG, Clarke SJ. A derived neutrophil to lymphocyte ratio predicts survival in patients with cancer. *Br J Cancer* 2012; 107: 695-699 [PMID: 22828611 DOI: 10.1038/bjc.2012.292]

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》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)

世界华人消化杂志 2015年1月28日; 23(3): 445-450
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

临床经验 CLINICAL PRACTICE

热疗联合替吉奥治疗老年晚期胃癌的临床疗效

李娜, 李勇, 巩平, 李晶, 王于理

李娜, 李勇, 巩平, 李晶, 王于理, 石河子大学医学院第一附属医院肿瘤内科 新疆维吾尔自治区石河子市 832006
李娜, 在读博士, 主要从事肿瘤内科学的临床研究.
作者贡献分布: 李娜负责整个研究过程的实施、数据分析, 并撰写论文; 李勇负责临床评效; 巩平负责课题设计及方案制订; 李晶与王于理负责热疗及临床资料收集.
通讯作者: 巩平, 教授, 主任医师, 博士生导师, 832006, 新疆维吾尔自治区石河子市北二路, 石河子大学医学院第一附属医院肿瘤内科. gongp832000@163.com
电话: 0993-2812389
收稿日期: 2014-10-23 修回日期: 2014-12-07
接受日期: 2014-12-18 在线出版日期: 2015-01-28

Clinical effects of hyperthermia combined with S-1 chemotherapy in elderly patients with advanced gastric cancer

Na Li, Yong Li, Ping Gong, Jing Li, Yu-Li Wang

Na Li, Yong Li, Ping Gong, Jing Li, Yu-Li Wang, Department of Oncology, the First Affiliated Hospital, School of Medicine, Shihezi University, Shihezi 832006, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China
Correspondence to: Ping Gong, Professor, Chief Physician, Department of Oncology, the First Affiliated Hospital, School of Medicine, Shihezi University, Beier Road, Shihezi 832006, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China. gongping832000@163.com
Received: 2014-10-23 Revised: 2014-12-07
Accepted: 2014-12-18 Published online: 2015-01-28

Abstract

AIM: To evaluate the clinical effects of gimeracil and oteracil porassium tablet (S-1) combined with hyperthermia in the treatment of elderly patients with advanced gastric cancer.

METHODS: Ninety elderly gastric cancer patients treated from February 2010 to September 2012 were randomly divided into three groups: A, B and C. Group A received S-1 chemotherapy alone, group B was given S-1 combined with hyperthermia, and group C was given capecitabine combined with hyperthermia. After more than two cycles of treatment, the short-term and long-term curative effects and adverse reactions were analyzed.

RESULTS: The clinical benefit rate in group B was significantly higher than that in group A (80% *vs* 50%, $P < 0.05$), but was not significantly different with that in group C (70%, $P > 0.05$). Compared with group A (3.8 mo), median progression-free survival times in groups B (6.6 mo) and C (5.8 mo) were significantly prolonged ($P < 0.05$). Compared with capecitabine, S-1 was associated with significantly milder toxicity such as fatigue, diarrhea, and hand-foot syndrome ($P < 0.05$).

CONCLUSION: Compared with S-1 chemotherapy alone, capecitabine or S1 combined with hyperthermia therapy has a better therapeutic effect in the treatment of elderly patients with advanced gastric cancer. The efficacy between S-1 combined with hyperthermia and capecitabine combined with hyperthermia has no difference. Compared with capecitabine, S-1 has less toxic side effects and is well tolerated in elderly patients.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Elderly patients with advanced gastric cancer; Gimeracil and oteracil porassium tablet; Capecitabine; Hyperthermia therapy

Li N, Li Y, Gong P, Li J, Wang YL. Clinical effects of hyperthermia combined with S-1 chemotherapy in elderly patients with advanced gastric cancer. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(3): 445-450 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/445.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i3.445

摘要

目的: 评价替吉奥胶囊(S-1)联合热疗治疗老年晚期胃癌的临床疗效及不良反应, 旨在为65岁以上的老年晚期胃癌患者寻找有效、不良反应轻的治疗方式.

方法: 选择2010-02/2012-09的石河子大学医学院第一附属医院的老年胃癌晚期患者(年龄≥65岁)90例, 采用随机对照研究将90例患

■背景资料
胃癌是全世界最常见的恶性肿瘤之一, 居恶性肿瘤死因第4位, 居我国恶性肿瘤死亡率第3位, 全世界平均每年死亡约700000例, 严重危害人类健康. 且有半数以上患者在发现时已为肿瘤晚期,化疗是晚期胃癌的主要治疗方式之一. 老年晚期患者多不能耐受联合方案化疗, 导致病情迅速恶化.因此寻找高效低毒的治疗方式是临床研究的热点.

■同行评议者
邹小明, 教授, 哈尔滨医科大学附属第二医院普外二科

■研发前沿
本文研究的重点是针对老年晚期胃癌患者应用替吉奥联合热疗方案, 观察其有效性和不良反应, 目的在于提高老年晚期患者生活质量, 延长生存期.

者随机分为3组. A组给予替吉奥胶囊单药化疗, B组给予替吉奥联合热疗, C组给予卡培他滨联合热疗, 治疗时间超过两周期, 观察近期、远期疗效以及不良反应, 进行统计学分析.

结果: A、B、C组临床获益率分别是50%、80%, 70%, B组较A组临床获益率高(P<0.05), 与C组差异无统计学意义(P>0.05). 远期疗效评价: B组、C组中位无进展生存时间(6.6、5.8 mo)较A组(3.8 mo)有所延长(P<0.05). 替吉奥较卡培他滨化疗不良反应轻, 主要是乏力、腹泻、手足综合症反应较轻, 差异有统计学意义(P<0.05).

结论: 替吉奥联合热疗或卡培他滨联合化疗治疗老年晚期胃癌比替吉奥单药疗效好, 替吉奥联合热疗与卡培他滨联合热疗疗效无差异, 但替吉奥较卡培他滨不良反应轻, 老年患者耐受性好.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 老年晚期胃癌; 替吉奥; 卡培他滨; 热疗

核心提示: 替吉奥胶囊(S-1)为口服氟尿嘧啶类新药, 近来一些Ⅱ、Ⅲ期临床试验研究显示, S-1单药或联合其他药物治疗晚期胃癌均显示较高的疗效, S-1联合热疗在老年晚期胃癌的临床应用值得期待.

李娜, 李勇, 巩平, 李晶, 王于理. 热疗联合替吉奥治疗老年晚期胃癌的临床疗效. 世界华人消化杂志 2015; 23(3): 445-450
URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/445.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i3.445

0 引言

胃癌是全世界最常见的恶性肿瘤之一, 居恶性肿瘤死因第4位, 居我国恶性肿瘤死亡率第3位, 全世界平均每年死亡病例约700000例[1], 严重危害人类健康, 给家庭、社会造成巨大负担. 且有半数以上的患者在发现时已为肿瘤晚期, 不能行手术治疗或根治性手术切除, 因此化疗则是晚期胃癌的主要治疗方式之一. 晚期胃癌患者广泛存在体能评分差和化疗耐受性差的特点, 尤其是老年患者, 虽然顺铂(奥沙利铂)、5-氟尿嘧啶(5-fluorouracil, 5-Fu)、阿霉素等药物的联合方案具有一定的疗效, 但由于其不良反应较大, 许多晚期患者尤其是老年晚期患者不能耐受, 导致病情迅速恶化. 该研究在石河子大学医学院第一附属医院肿瘤内科老年晚期胃癌患者中开展了单药替吉奥胶囊(S-1)、替吉奥胶囊联合热疗、卡培他滨联合热疗3种不同方式的治疗, 从疗效、不良反应等方面进行比较, 报道如下.

1 材料和方法

1.1 材料 纳入标准: (1)年龄≥65岁, 均有明确病理诊断; (2)至少有1个>2 cm的明确的可测病灶; (3)东部肿瘤协作组(Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG)评分≤3分, 预计生存期>3 mo, 不能耐受两药及以上联合方案化疗者; (4)全血细胞计数、肝肾功能、凝血功能正常; (5)临床症状明显, 临床分型为Ⅳ期[根据美国癌症联合委员会(American Joint Committeeon Cancer, AJCC)2010年分期[2]], 既往未接受过氟尿嘧啶类药物治疗; (6)患者均填写知情同意书. 根据以上标准自2010-02/2012-09共收治石河子大学医学院第一附属医院老年晚期胃癌患者90例, 其中男56例, 女34例, 年龄73.00岁±4.47岁; 均为Ⅳ期患者, 其中腹腔淋巴结转移者40例, 左锁骨上淋巴结转移者20例, 肝转移28例, 骨转移8例, 胰腺转移4例(有多发转移的患者); 治疗前所有患者均完善全血细胞计数、肝肾功能、凝血功能、胸、腹部计算机断层扫描(computed tomography, CT)平扫、腹部彩超及骨扫描等相关检查. 将患者随机分为3组: A组30例, B组30例, C组30例. 3组年龄、性别、ECOG评分比较均差异无统计学意义(P>0.05)(表1), 有可比性, 观察截点时间2013-09.

1.2 方法

1.2.1 化疗治疗: A组: 替吉奥胶囊80 mg/(m^2•d), 分2次在早、晚餐后半小时用温水吞服, 第1-14天[3], 休息1 wk, 每3 wk为1个周期, 重复至患者病情进展或其他原因停药. B组: 替吉奥胶囊每日80 mg/m^2, 分2次在早、晚餐后半小时用温水吞服, 第1-14天, 休息1 wk, 每3 wk为1个周期, 重复至患者病情进展或其他原因停药. 化疗期间加用射频热疗, 每周3次, 每次1 h. C组: 卡培他滨每日2500 mg/m^2, 分2次在早晚餐后半小时用温水吞服, 第1-14天化疗, 休息1 wk, 每3 wk为1个周期, 重复至患者病情进展或其他原因停药. 化疗期间加用射频热疗, 3次/wk, 每次1 h.

1.2.2 热疗: 采用NRL-Ⅱ型内生场热疗机(吉林迈

表 1 患者基本信息汇总表

临床特征	A组	B组	C组	F/χ^2值	P值
年龄(岁)	73.10±4.52	73.45±4.12	72.98±4.98	0.000	0.981
性别				0.662	0.718
男	20	19	17		
女	10	11	13		
ECOG评分	1.90±1.06	1.91±1.02	2.00±1.02	0.138	0.933
化疗周期数	4.90±1.94	7.30±2.42[b]	5.77±1.63[c]	10.81	0.000

[b]P<0.01 *vs* A组; [c]P<0.05 *vs* B组. A组: 替吉奥胶囊单药化疗; B组: 替吉奥联合热疗; C组: 卡培他滨联合热疗. ECOG: 东部肿瘤协作组.

表 2 3组近期临床疗效比较 (n = 30)

分组	CR	PR	SD	PD	有效率(%)	临床获益率(%)
A组	0	5	10	15	16.7	50.0
B组	0	11	13	6	33.3	80.0[a]
C组	0	9	12	9	30.0	70.0

[a]P<0.05 *vs* A组. A组: 替吉奥胶囊单药化疗; B组: 替吉奥联合热疗; C组: 卡培他滨联合热疗. CR: 完全缓解; PR: 部分缓解; SD: 稳定; PD: 肿瘤进展.

■相关报道
Wust、李征等已证实热疗与放疗或化疗联合治疗肿瘤有很好的协同作用, 化疗药物配合热疗有相乘或相加的作用, 吕亚蕾、Hayashi等研究表明热疗还能够增加肿瘤组织对化疗、放疗的敏感性.

达科技发展有限公司). 患者取平卧位, 结合患者CT明确的胃部原发病灶部位, 将病变部位置于热疗机两极板之间,调节上电极距离人体约3-6 cm, 将温度控制在40 ℃-43 ℃之间, 每次热疗时间为1 h.

1.2.3 疗效评定标准: 近期疗效评价: 采用CT或核磁共振观察病灶大小, 根据实体瘤疗效评价标准进行疗效评价[3]. 完全缓解(complete remission, CR): 可见病灶完全消失; 部分缓解(partial remission, PR): 瘤灶缩小>30%; 稳定(stable disease, SD): 非PR/PD; 肿瘤进展(progression disease, PD): 肿瘤继续增大>20%或出现新发病灶[4]. 以(CR+PR)计为治疗有效, 以(CR+PR+SD)为临床获益. 近期疗效评价在患者使用以上方案治疗4周期后进行或≥2周期不足4周期因各种原因退出治疗的患者. 远期疗效评价用CT或磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)观察病灶大小, 随访患者至病情进展, 评价指标无进展生存(progression-free survival, PFS)时间.

1.2.4 治疗不良反应观察: 按照美国国家癌症研究所常见不良反应标准(National Cancer Institute Common Toxicity Criteria, NCI-CTC)3.0版进行评价[4].

统计学处理 采用SPSS13.0统计软件进行统计学分析, 计量资料采用方差分析, 计数资料采用χ^2检验、非参数检验、Fisher确切概率法等, 检验水准α = 0.05, 采用Kaplan-Meier法绘制生存曲线. P<0.05为差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 近期疗效 90例患者有效率(CR+PR)3组比较差异无统计学意义(均P>0.05). 临床获益率(CR+PR+SD)比较, B、C组高于A组(P<0.05), B组与C组比较差异无统计学意义(P>0.05)(表2). 说明热疗增加替吉奥化疗的疗效, 且替吉奥联合热疗与卡培他滨联合热疗疗效无明显差异(表2).

2.2 远期疗效评估 90例患者PFS (表3, 图1), A组PFS 1-7 mo, 中位时间3.8 mo(3.77 mo±1.85 mo), B组PFS 1-13 mo, 中位时间6.6 mo(6.30 mo±2.94 mo), C组PFS 2-12 mo, 中位时间5.8 mo(5.60 mo±2.08 mo). B、C组PFS较A组均延长, 差异有统计学意义(F = 9.367, P<0.000), B、C组差异无统计学意义. 说明替吉奥联合热疗远期疗效优于替吉奥单药, 替吉奥联合热疗与卡培他滨联合热疗远期疗效差异无统计学意义.

2.3 不良反应 3组治疗后的不良反应主要表现为

■创新盘点
本研究不同在于设计了三组, 对比了替吉奥单药、替吉奥联合热疗、卡培他滨联合热疗的疗效及不良反应, 在临床治疗方面提供了一定的临床依据.

表 3 3组不良反应情况的比较 [n = 30, n(%)]

分组	分级	粒细胞减少	血红蛋白减少	血小板减少	恶心、呕吐	腹泻	肝功损伤	乏力	手足综合症	食欲减退
A组										
	0	20(66.7)	15(50.0)	26(86.7)	21(70.0)	20(66.7)	20(66.7)	19(63.3)	23(6.7)	22(73.3)
	Ⅰ	8(26.7)	10(33.3)	3(10)	7(23.3)	7(23.3)	7(23.3)	8(26.7)	7(23.3)	5(16.7)
	Ⅱ	2(6.7)	5(16.7)	1(3.3)	2(6.7)	3(10.0)	3(10.0)	3(10.0)	0(0.0)	0(0.0)
	Ⅲ	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	Ⅳ	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
B组										
	0	18(60.0)	17(56.7)	27(90.0)	22(73.3)	23(76.7)	19(63.3)	20(66.7)	17(56.7)	21(70.0)
	Ⅰ	10(33.3)	11(36.6)	3(10.0)	6(20.0)	6(20.0)	8(26.7)	7(23.3)	11(36.7)	6(20.0)
	Ⅱ	2(6.7)	2(6.7)	0(0.0)	2(6.7)	2(6.7)	3(10.0)	3(10.0)	2(6.67)	3(10.0)
	Ⅲ	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	Ⅳ	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
C组										
	0	15(50.0)	13(43.3)	23(76.7)	16(53.3)	17(57.6)	14(45.7)	13(43.3)	12(40.0)	17(56.7)
	Ⅰ	8(26.7)	12(40.0)	6(20.0)	5(16.7)	5(16.7)	3(10.0)	4(13.3)	6(20.0)	3(10.0)
	Ⅱ	6(20.0)	5(16.7)	1(0.3)	5(16.7)	7(23.3)	10(33.3)	10(33.3)	8(26.7)	8(26.7)
	Ⅲ	1(3.3)	0(0.0)	0(0.0)	3(10.0)	1(3.0)	3(10.0)	3(10.0)	4(13.3)	2(6.7)
	Ⅳ	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.3)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)

A组: 替吉奥胶囊单药化疗; B组: 替吉奥联合热疗; C组: 卡培他滨联合热疗.

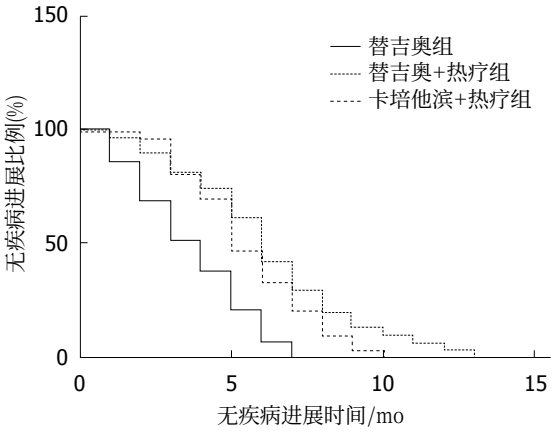


图 1 3种治疗无进展生存比较.

血液毒性、消化系反应及周围神经毒性, 临床大多可耐受或者经短期对症处理后缓解. 骨髓抑制较常见, 多为Ⅰ-Ⅱ度, A、B、C组比较差异无统计学意义; 恶心、呕吐、肝功能损伤、食欲减退3组比较差异均无统计学意义(P>0.05). 发生乏力、腹泻、手足综合症C组病例较A、B组多, 程度重, 差异有统计学意义(P<0.05)(均采用非参数检验, 表3). 可以得出卡培他滨较替吉奥不良反应重. 此于与表1中化疗周期数较一致, B组化疗周期数多于C组, 与替吉奥不良反应轻, 患者耐受好有关.

3 讨论

随着我国医疗水平的提高及人口的老龄化日益加重, 老年癌症患者逐年增多. 由于老年患者各种生理机能、心、肺、肝、肾等重要器官功能减退, 合并各种急慢性疾病, 导致晚期患者治疗方案选择成为临床难题, 而老年晚期胃癌患者的治疗方式选择更为棘手, 近年来寻找高效低毒的治疗方式是临床研究的热点. 由于胃癌病理分型复杂, 人群种族差异, 目前, 胃癌治疗并没有标准方案, 主要以奥沙利铂(顺铂)、紫杉醇、5-Fu等药物组成联合化疗方案. 老年胃癌晚期患者, 由于年龄较大, 疾病分期较晚, 体质差, 很难耐受FOLFOX、ECF等多药联合静脉化疗方案, 因此临床预后极差. S-1是由日本Taibo制药公司研制的口服抗癌药物, 是一种复方制剂, 其主要成分是替加氟(tegafur, FT)、吉美斯特(gimeracil, CDHP)和奥替拉西钾(potassium oxonate, OXO). 其中奥替拉西钾经口服吸收后对5-Fu的代谢酶具有选择性的抑制作用, 可在胃肠道内选择性地作用于乳清酸磷酸核糖转移酶, 阻断5-Fu磷酸化, 减轻5-Fu引起的胃肠道不良反应, 与同类药物如氟尿嘧啶、卡培他滨等药物相比, 不良反应明显减轻, 因此增加化疗耐受性[5]. 目前在日本替吉奥胶囊已成为治疗晚期

胃肠道恶性肿瘤的一线药物. 本研究比较了替吉奥胶囊与卡培他滨的化疗不良反应, 证实替吉奥较卡培他滨相比乏力、腹泻、手足综合症等不良反应轻, 患者耐受性好, 与其他学者[6-10]报道一致, 可明显改善老年晚期胃癌患者的生活质量[11,12].

相对于手术治疗、化疗、放疗、生物治疗, 肿瘤热疗被称之为第5种肿瘤治疗方法, 是一种利用高频电磁波、超声波等物理能量使人体全身或局部加热, 利用正常组织和肿瘤组织对温度耐受力的差异, 达到杀灭肿瘤, 不损伤正常组织的治疗方法, 目前已有较多研究证实热疗与放疗或化疗联合治疗肿瘤有很好的协同作用[13-17], 化疗药物配合热疗有相乘或相加的作用[18], 同时热疗还能够增加肿瘤组织对化疗、放疗的敏感性[19-21]. 本研究中3组临床有效率(CR+PR)分别为替吉奥单药16.6%, 替吉奥联合热疗33.3%, 卡培他滨联合热疗30.0%, 后两组较接近, 虽然3组比较无统计学差异(可能与样本数较小有关), 但替吉奥联合热疗临床获益率(CR+PR+SD)为80%, 与Koizumi等[6]、Lee等[7]研究结果较一致, 明显高于替吉奥单药组, 显示热疗联合替吉奥治疗老年晚期胃癌明显增加临床获益率, 延长患者无进展生存时间.

因此热疗联合替吉奥化疗, 为老年晚期胃癌患者的治疗带来了希望. 目前在肿瘤综合治疗和个体化治疗的时代, 肿瘤热疗已成为继手术、放疗、化疗和生物治疗之后又一重要的肿瘤治疗手段[2,22].

■应用要点

研究证实热疗能增加替吉奥的化疗疗效,并且替吉奥联合热疗与卡培他滨联合热疗疗效无明显差异, 但替吉奥的不良反应较卡培他滨明显减轻, 替吉奥联合热疗对老年晚期胃癌患者临床获益较高.

4 参考文献

1 Rosati G, Ferrara D, Manzione L. New perspectives in the treatment of advanced or metastatic gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 2689-2692 [PMID: 19522017]

2 NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). v.1 2013. fort Washington. PA: NCCN, 2013

3 蔡晓军, 邓守恒, 潘东风, 李芳, 曹风军, 陈萍. 替吉奥联合奥沙利铂化疗及热疗治疗晚期胃癌的临床研究. 现代中西医结合杂志 2012; 10: 3237-3238

4 孙燕, 石远凯. 临床肿瘤内科手册. 第5版. 北京: 人民卫生出版社, 2007: 133, 147

5 邹卉瑜, 陈笑艳, 张逸凡, 刘可, 钟大放. 替吉奥胶囊(S-1)在中国癌症患者体内的药代动力学和生物等效性. 中国临床药理学杂志 2010; 26: 349

6 Koizumi W, Akiya T, Sato A, Sakuyama T, Sasaki E, Tomidokoro T, Hamada T, Fujimori M, Kikuchi Y, Shimada K, Mine T, Yamaguchi K, Sasaki T, Kurihara M. Phase II study of S-1 as first-line treatment for elderly patients over 75 years of age with advanced gastric cancer: the Tokyo Cooperative Oncology Group study. *Cancer Chemother Pharmacol* 2010; 65: 1093-1099 [PMID: 19727730]

7 Lee JL, Kang YK, Kang HJ, Lee KH, Zang DY, Ryoo BY, Kim JG, Park SR, Kang WK, Shin DB, Ryu MH, Chang HM, Kim TW, Baek JH, Min YJ. A randomised multicentre phase II trial of capecitabine vs S-1 as first-line treatment in elderly patients with metastatic or recurrent unresectable gastric cancer. *Br J Cancer* 2008; 99: 584-590 [PMID: 18665164 DOI: 10.1038/sj.bjc.6604536]

8 史桂兰, 陈琦, 赵兵. 维康达治疗老年进展期胃癌临床观察. 中国老年保健医学 2011; 9: 46-47

9 王东健. 单药替吉奥治疗老年晚期胃癌患者的疗效观察. 实用癌症杂志 2012; 27: 203, 207

10 张百红, 岳红云, 陈龙, 王海忠, 徐佳维, 王琴中, 王湘辉. 替吉奥一线治疗晚期胃癌的随机对照临床研究. 山西医科大学学报 2011; 42: 908-911

11 Sakurai Y, Kamoshida S, Furuta S, Sunagawa R, Inaba K, Isogaki J, Komori Y, Uyama I, Tsutsumi Y. [Predictive value of orotate phosphoribosyltransferase in chemoresistant patients with gastric carcinoma who underwent S-1-based neoadjuvant/adjuvant chemotherapy]. *Gan To Kagaku Ryoho* 2008; 35: 1147-1155 [PMID: 18633253]

12 Koizumi W, Tanabe S, Azuma M, Ishido K, Nishimura K, Sasaki T, Nakatani K, Higuchi K, Nakayama N, Katada C. Impacts of fluorouracil-metabolizing enzymes on the outcomes of patients treated with S-1 alone or S-1 plus cisplatin for first-line treatment of advanced gastric cancer. *Int J Cancer* 2010; 126: 162-170 [PMID: 19588501 DOI: 10.1002/ijc.24726]

13 李征, 杨克虎, 米登海, 田金徽, 刘小光. 进展期胃癌术后腹腔热灌注化疗有效性和安全性的系统评价. 中国循证医学杂志 2011; 11: 1402-1408

14 李征, 米登海, 杨克虎, 曹农, 田金徽, 马彬. 介入化疗栓塞术联合热疗治疗原发性肝癌的Meta分析. 中国循证医学杂志 2012; 12: 672-678

15 米登海, 李征, 杨克虎, 田金徽, 王道英. 热放化三联疗法治疗非小细胞肺癌的Meta分析. 中国循证医学杂志 2011; 11: 1262-1267

16 王道英, 李征, 杨克虎, 田金徽, 张秋宁, 王小虎. 放疗联合热疗治疗局部晚期非小细胞肺癌疗效与安全性的系统评价. 中国循证医学杂志 2012; 12: 1203-1208

17 Wust P, Hildebrandt B, Sreenivasa G, Rau B, Gellermann J, Riess H, Felix R, Schlag PM. Hyperthermia in combined treatment of cancer. *Lancet Oncol* 2002; 3: 487-497 [PMID: 12147435]

18 Westermann AM, Wiedemann GJ, Jager E, Jager D, Katschinski DM, Knuth A, Vörde Sive Vörding PZ, Van Dijk JD, Finet J, Neumann A, Longo W, Bakhshandeh A, Tiggelaar CL, Gillis W, Bailey H, Peters SO, Robins HI. A Systemic Hyperthermia Oncologic Working Group trial. Ifosfamide, carboplatin, and etoposide combined with 41.8 degrees C whole-body hyperthermia for metastatic soft tissue sarcoma. *Oncology* 2003; 64: 312-321 [PMID: 12759526]

19 吕亚蕾, 刘会芝, 翟宝娥, 刘巍. 全身化疗联合局部热疗治疗晚期胃癌的临床观察. 肿瘤学 2012; 18: 121-123

20 沈清, 王中奇, 张丽曼, 黄晓东. 热疗联合FOLFOX4方案治疗晚期胃癌疗效观察. 同济大学学报(医学版)

■同行评价
本文选题贴近临床需要, 实验设计合理, 数据翔实, 可靠, 研究结果具有一定临床指导意义和研究价值.

2012; 33: 94-97
21 Hayashi S, Koshiba K, Hatashita M, Sato T, Jujo Y, Suzuki R, Tanaka Y, Shioura H. Thermosensitization and induction of apoptosis or cell-cycle arrest via the MAPK cascade by parthenolide, an NF-κB inhibitor, in human prostate cancer androgen-independent cell lines. *Int J Mol Med* 2011; 28: 1033-1042 [PMID: 21805026 DOI: 10.3892/ijmm.2011.760]
22 吴学勇, 李进. 热疗联合放疗和化疗治疗恶性肿瘤研究进展. 中国肿瘤临床与康复 2010; 18: 362-364

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, T1/2不能写成tl/2或T , *V*max不能Vmax, μ不写为英文u. 需排斜体的外文字, 用斜体表示. 如生物学中拉丁学名的属名与种名, 包括亚属、亚种、变种. 如幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H.pylori*), *Ilex pubescens* Hook, *et* Arn.*var.glaber* Chang(命名者勿划横线); 常数*K*; 一些统计学符号(如样本数*n*, 均数mean, 标准差SD, *F*检验, *t*检验和概率*P*, 相关系数*r*); 化学名中标明取代位的元素、旋光性和构型符号(如*N*, *O*, *P*, *S*, *d*, *l*)如*n*-(normal, 正), *N*-(nitrogen, 氮), *o*-(ortho, 邻), *O*-(oxygen, 氧, 习惯不译), *d*-(dextro, 右旋), *p*-(para, 对), 例如*n*-butyl acetate(醋酸正丁酯), *N*-methylacetanilide(N-甲基乙酰苯胺), *o*-cresol(邻甲酚), 3-*O*-methyl-adrenaline(3-O-甲基肾上腺素), *d*-amphetamine(右旋苯丙胺), *l*-dopa(左旋多巴), *p*-aminosalicylic acid(对氨基水杨酸). 拉丁字及缩写*in vitro*, *in vivo*, *in situ*; Ibid, *et al*, *po*, *vs*; 用外文字母代表的物理量, 如*m*(质量), *V*(体积), *F*(力), *p*(压力), *W*(功), *v*(速度), *Q*(热量), *E*(电场强度), S(面积), *t*(时间), *z*(酶活性, kat), *t*(摄氏温度, ℃), *D*(吸收剂量, Gy), *A*(放射性活度, Bq), ρ(密度, 体积质量, g/L), *c*(浓度, mol/L), φ(体积分数, mL/L), *w*(质量分数, mg/g), *b*(质量摩尔浓度, mol/g), *l*(长度), *b*(宽度), *h*(高度), *d*(厚度), *R*(半径), *D*(直径), T_{max}, C_{max}, *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.

世界华人消化杂志 2015年1月28日; 23(3): 451-455
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

临床经验 CLINICAL PRACTICE

血清HBsAg浓度对慢性乙型肝炎患者抗病毒药物治疗效果的预测作用

朱喜增, 翟玉峰

朱喜增, 翟玉峰, 南阳市中心医院感染科 河南省南阳市 473009
朱喜增, 副主任医师, 主要从事感染、肝病的研究.
作者贡献分布: 本研究由朱喜增设计; 由翟玉峰参与完成.
通讯作者: 朱喜增, 副主任医师, 473009, 河南省南阳市宛城区工农路, 南阳市中心医院感染科. 429120931@qq.com
电话: 0377-63200090
收稿日期: 2014-10-23 修回日期: 2014-11-24
接受日期: 2014-12-08 在线出版日期: 2015-01-28

Serum HBsAg level predicts response to antiviral treatment in patients with chronic hepatitis B

Xi-Zeng Zhu, Yu-Feng Zhai

Xi-Zeng Zhu, Yu-Feng Zhai, Department of Infectious Diseases, Nanyang Central Hospital, Nanyang 473009, Henan Province, China
Correspondence to: Xi-Zeng Zhu, Associate Chief Physician, Department of Infectious Diseases, Nanyang Central Hospital, Gongnong Road, Wancheng District, Nanyang 473009, Henan Province, China. 429120931@qq.com
Received: 2014-10-23 Revised: 2014-11-24
Accepted: 2014-12-08 Published online: 2015-01-28

Abstract

AIM: To dynamicly monitor serum hepatitis B surface antigen (HBsAg) levels in chronic hepatitis B patients receiving entecavir (ETV) to explore whether serum HBsAg level can predict the therapeutic effect of antiviral treatment.

METHODS: Ninety chronic hepatitis B patients were selected strictly and given ETV for one year. HBsAg and hepatitis B virus (HBV) DNA levels were determined at 0, 3, 6, 9, and 12 mo. The *t*-test, Pearson correlation, and receiver operating characteristic (ROC) curve were used for analysis.

RESULTS: A total of 52 (57.78%) patients showed a response to ETV treatment, and 38 (42.22%) did not. Age was significantly greater in the response group than in the non-response group, while HBsAg and HBV DNA levels were significantly lower in the response group ($P < 0.05$). HBsAg and HBV DNA levels were decreased in both groups, and the decreases were more significant in the response group ($P < 0.05$). HBsAg levels were significantly correlated with HBV DNA levels ($r = 0.5353$, $P < 0.0001$). The area under the ROC curve was lowest at 3 mo after treatment, followed by at baseline, at 6 mo, at 9 mo, and at 12 mo after treatment.

CONCLUSION: Serum HBsAg levels in patients with chronic hepatitis B can be used as a predictor of response to antiviral treatment.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Chronic hepatitis B; Hepatitis B virus surface antigen; Entecavir; Efficacy; Predictive value

Zhu XZ, Zhai YF. Serum HBsAg level predicts response to antiviral treatment in patients with chronic hepatitis B. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(3): 451-455 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/451.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i3.451

摘要

目的: 动态监测慢性乙型肝炎患者接受恩替卡韦(entecavir, ETV)治疗过程中的乙型肝炎表面抗原(hepatitis B surface antigen, HBsAg)水平, 探讨HBsAg水平对治疗效果的预测价值.

方法: 严格入选90例慢性乙型肝炎患者, 进行1年的ETV治疗, 于0、3、6、9、12 mo检测HBsAg、乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV) DNA水平, 采用*t*检验、Pearson相关性分析、受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线等进行分析.

结果: 52例(57.78%)患者经治疗后有效, 38

■背景资料
目前, 临床上治疗慢性乙型肝炎以抗病毒治疗为主, 恩替卡韦是临床上慢性乙型肝炎抗病毒治疗的一线药物, 由于其上市时间并不长, 其抗乙型肝炎病毒的疗效并未全面知晓. 因此, 探讨灵敏可靠的生物标志物及早对恩替卡韦(entecavir, ETV)抗病毒治疗的效果进行预测, 可及时根据患者应答反应调整治疗方案, 对最终改善患者的临床治疗效果大有裨益.

■同行评议者
杨江华, 副教授, 皖南医学院弋矶山医院感染科

■研发前沿
近年来, 河南省南阳市中心医院对慢性乙型肝炎患者在采用ETV抗病毒治疗的同时, 开展血清乙型肝炎表面抗原(hepatitis B surface antigen, HBsAg)定量监测, 并根据其变化适当的调整治疗方案, 取得了较为理想的成效.

例(42.22%)无效, 有效组年龄明显高于无效组, HBsAg、HBV DNA水平明显低于无效组(P<0.05); 有效组和无效组HBsAg及HBV DNA水平均呈下降趋势, 有效组下降速度明显快于无效组(P<0.05); HBsAg和HBV DNA呈明显的正相关关系(r = 0.5353, P<0.0001); 各时点HBsAg水平对ETV抗病毒治疗有效具有预测价值, ROC曲线下的面积从小到大依次为: 治疗3 mo<基线<治疗6 mo<治疗9 mo<治疗12 mo.

结论: 慢性乙型肝炎患者血清HBsAg水平, 可以作为其抗病毒有效性的预测因子, 其检测简单、经济、可靠, 值得在临床上推广使用.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 慢性乙型肝炎; 乙型肝炎病毒表面抗原; 恩替卡韦; 疗效; 预测价值

核心提示: 本研究结果显示: 有效组和无效组的性别及谷丙转氨酶(alanine transaminase)比较无统计学差异, 但有效组的年龄偏大, 血清乙型肝炎表面抗原(hepatitis B surface antigen, HBsAg)、乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)DNA水平偏低, 差异均具有统计学意义(P<0.05). 该结果与国内外的研究报道基本一致, 提示: 慢性乙型肝炎抗病毒治疗的共性特征之一表现为: 血清HBsAg、HBV DNA水平偏低者可能更容易获得病毒学应答.

朱喜增, 翟玉峰. 血清HBsAg浓度对慢性乙型肝炎患者抗病毒药物治疗效果的预测作用. 世界华人消化杂志 2015; 23(3): 451-455 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/451.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i3.451

0 引言

乙型病毒性肝炎是由乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)引起的一类常见肝病, 其中以慢性乙型肝炎为主. 我国是一个慢性乙型肝炎大国, 流行病学调查[1]结果显示: 我国目前有慢性无症状HBV携带者约1.2亿例, 慢性乙型肝炎患者约3000万例. 慢性乙型肝炎与肝癌具有一定的相关性, 约80%的肝癌患者有肝炎病史, 因此, 慢性乙型肝炎严重威胁着广大患者的身体健康. 目前, 临床上治疗慢性乙型肝炎以抗病毒治疗为主, 恩替卡韦(entecavir, ETV)是临床上慢性乙型肝炎抗病毒治疗的一线药物, 由于其上市时间并不长, 其抗乙型肝炎病毒的疗效并未全面知晓[2,3]. 慢性乙型肝炎抗病毒治疗时, 早期应答如果不佳, 其远期应答率也会不理想, 并会升高耐药率. 因此, 探讨灵敏可靠的生物标志物及早对ETV抗病毒治疗的效果进行预测, 可及时根据患者应答反应调整治疗方案, 对最终改善患者的临床治疗效果大有裨益. 据报道, 基线乙型肝炎病毒表面抗原(hepatitis B surface antigen, HBsAg)水平或治疗期间HBsAg水平与机体的长期病毒学应答、血清学应答及HBsAg阴转状况有良好的相关性[3]. 近年来, 河南省南阳市中心医院对慢性乙型肝炎患者在采用ETV抗病毒治疗的同时, 开展血清HBsAg定量监测, 并根据其变化适当地调整治疗方案, 取得了较为理想的成效, 现将结果报告如下, 旨在为制定合理的抗病毒治疗方案提供理论依据.

1 材料和方法

1.1 材料 收集2011-08/2014-08在河南省南阳市中心医院肝病科住院或门诊接受治疗的慢性乙型肝炎患者90例为研究对象, 研究对象严格参照课题组既定的纳入排除标准. 化学发光仪(雅培公司, 美国); HF240-360全自动生化分析仪(Healife, 中国); MX 3000P荧光定量PCR仪(Stratagene公司, 美国); 雅培公司化学发光仪配套试剂和HBV DNA荧光定量试剂盒(上海科华生物工程股份有限公司). 纳入标准: (1)所有慢性乙型肝炎患者均依据2010年修订的《慢性乙型肝炎防治指南(2010年版)》诊断标准明确诊断[4]; (2)年龄18-65岁; (3)血清HBsAg、HBeAg均阳性; (4)知情同意后愿意参加本研究, 并签订知情同意书. 排除标准: (1)慢性甲型肝炎、丙型肝炎、丁型肝炎及原发性胆汁肝硬化、自身免疫性肝病等可能会引起肝脏损伤的疾病; (2)入选前服用过抗病毒类药物; (3)近半年内服用过免疫调节药物或激素; (4)妊娠者、哺乳期妇女; (5)经知情同意后, 不愿意参加本研究者.

1.2 方法

1.2.1 治疗: 慢性乙型肝炎患者均采用ETV进行抗病毒治疗, 1次/d, 0.5 mL/次.

1.2.2 观察指标: 于治疗开始、治疗3、6、9、12 mo分别用促凝管抽取空腹肘静脉血5 mL, 3000 r/min离心10 min, 分离血清, 2-8 ℃储存. 肾功能指标由NycoCard Reader Ⅱ多功能全定量金标检测仪检测(耐科明, 挪威). HBV DNA荧光定量检测采用PCR-荧光探针法, 检测下限为500 IU/mL.

表 1 有效和无效的慢性乙型肝炎患者的基本特征比较 (mean ± SD)

分组	*n*	年龄(岁)	性别(男/女)	ALT (IU/ml)	HBsAg (ng/mL)	HBV DNA (ng/mL)	尿素氮 (mmol/L)	尿肌酐 (mmol/24 h)
有效	52	44.78±10.23	38/14	143.71±67.59	3.81±0.71	6.09±1.23	5.66±1.52	10.23±1.23
无效	38	40.66±9.75	26/12	132.14±51.22	4.47±0.53	7.86±0.97	5.13±2.00	9.58±1.22
χ^2/*t*值		2.968	0.232	1.567	5.698	4.568	1.569	0.698
*P*值		0.023	0.630	0.099	0.000	0.004	0.099	0.436

ALT: 丙氨酸氨基转移酶; HBsAg: 乙型肝炎表面抗原; HBV: 乙型肝炎病毒.

■相关报道
据报道, 基线乙型肝炎病毒表面抗原水平或治疗期间HBsAg水平与机体的长期病毒学应答、血清学应答及HBsAg阴转状况有良好的相关性.

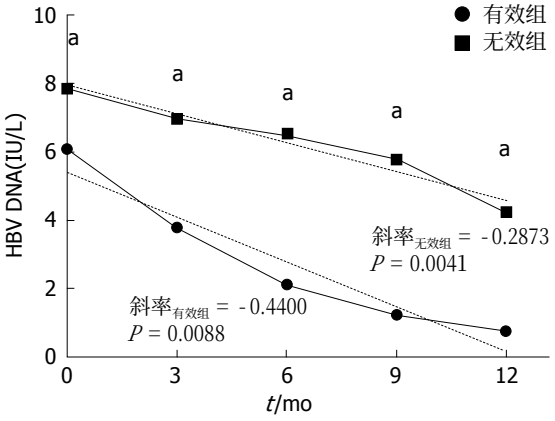


图 1 治疗1年内HBV DNA变化趋势. $^aP<0.05$ *vs* 有效组. HBV: 乙型肝炎病毒.

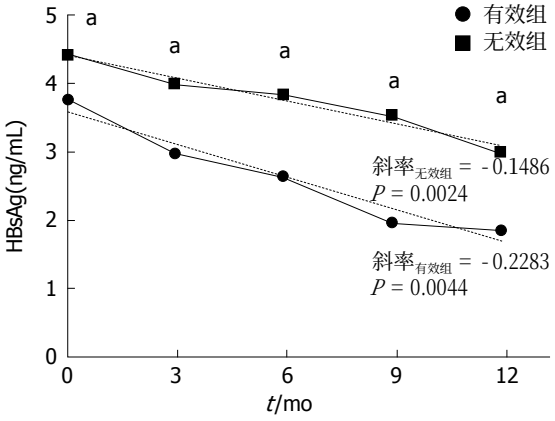


图 2 治疗1年内HBsAg变化趋势. $^aP<0.05$ *vs* 有效组. HBsAg: 乙型肝炎表面抗原.

HBsAg定量采用化学发光法, 检测范围为0-500 ng/mL.

1.2.3 抗病毒疗效评价: 抗病毒治疗1年后根据HBV DNA评定治疗效果: 有效: HBV DNA低于检测下限; 无效: HBV DNA高于检测下限.

统计学处理 计量资料采用mean±SD表示, 两组比较采用*t*检验; 采用Pearson相关分析和线性拟合分析HBV DNA与HBsAg的关联性; 采用受试者工作曲线(receiver operator characteristic curve, ROC)分析血清HBsAg预测ETV抗病毒治疗慢性乙型肝炎的有效性, 所有统计分析均借助SPSS20.0操作完成, 以$P<0.05$为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 一般情况 本组90例患者经1年ETV抗病毒治疗后, 52例(57.78%)患者评定为有效, 38例(42.22%)无效. 两组患者的基本特征比较如表1. 经χ^2检验、*t*检验, 有效组和无效组性别分布、丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)水平、肾功指标(尿素氮、尿肌酐等)差异无统计学意义($P>0.05$); 经*t*检验, 有效组年龄明显高于无效组, HBsAg、HBV DNA水平明显低于无效组($P<0.05$).

2.2 HBsAg和HBV DNA变化趋势 服用ETV治疗的1年内, 有效组和无效组HBsAg及HBV DNA水平均呈下降趋势, 经线性拟合, 有效组和无效组HBsAg及HBV DNA均随治疗时间延长直线下降, 但有效组拟合直线的斜率绝对值更大, 说明: 有效组的下降速度明显快于无效组, 两组各时间点比较, 差异均具有统计学意义($P<0.05$)(图1, 2).

2.3 HBsAg和HBV DNA关联性分析 以HBV DNA水平为横坐标, HBsAg为纵坐标, 绘制散点图, 行直线回归分析, 结果如图3, 二者呈显著正相关关系($r = 0.5353$, $P<0.0001$).

2.4 HBsAg预测ETV抗病毒有效的ROC曲线 采用ROC曲线分析各时点HBsAg水平预测ETV抗病毒治疗有效的价值, 具体结果如表2, 图4, 结果显示: 在治疗前基线HBsAg水平、治疗后3、6、9、12 mo 5个时点HBsAg水平预测ETV抗病毒治疗有效的ROC曲线均有统计学意义, ROC曲线下的面积从小到大依次为: 治疗3 mo<基线<治疗6 mo<治疗9 mo<治疗12 mo, Cut-off值如表2.

■应用要点
慢性乙型肝炎患者血清HBsAg水平, 可以作为其抗病毒有效性的预测因子, 其检测简单、经济、可靠, 值得在临床上推广使用.

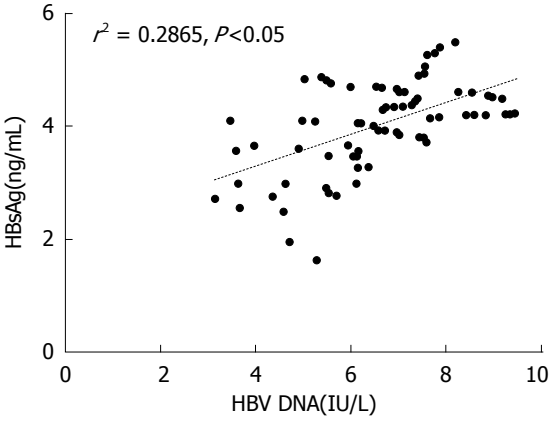


图 3 HBV DNA与HBsAg的散点图. HBsAg: 乙型肝炎表面抗原; HBV: 乙型肝炎病毒.

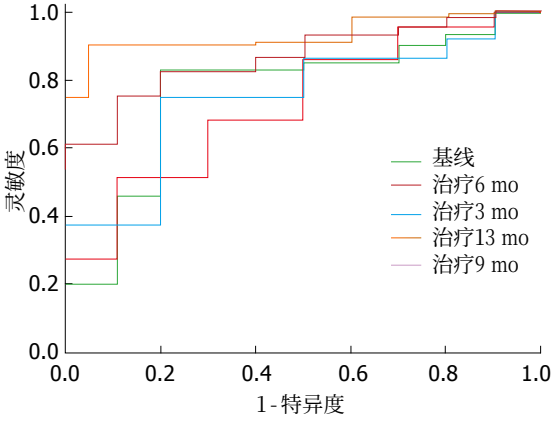


图 4 各时点HBsAg预测ETV抗病毒疗效的ROC曲线. HBsAg: 乙型肝炎表面抗原; ROC: 受试者工作特征.

表 2 各时点乙型肝炎表面抗原预测恩替卡韦抗病毒疗效的受试者工作特征曲线的AUC及Cut-off值

参数	AUC	Cut-off值	P值	AUC95%CI
基线	0.723	6.12	0.046	0.420-0.826
治疗3 mo	0.711	3.01	0.048	0.563-0.889
治疗6 mo	0.737	2.99	0.036	0.106-0.768
治疗9 mo	0.789	2.00	0.013	0.715-0.863
治疗12 mo	0.839	1.87	0.000	0.663-1.015

3 讨论

目前, 临床上治疗慢性乙型肝炎主要依靠抗病毒药物. 慢性乙型肝炎的抗病毒治疗是一个长期复杂过程. 据研究[5,6]报道: 在慢性乙型肝炎抗病毒治疗初期, 对于病毒学应答不敏感者, 及时调整用药方案或及早终止抗病毒治疗, 可降低不良反应和耐药率. 因此, 近年来, 如何快速、准确、灵敏、可靠的反应患者病毒学应答状况的生物标志物是乙型肝炎抗病毒治疗领域的热点和难点问题之一. 随着DNA检测技术的进步, 人们对于HBV DNA的认识也在逐步加深. HBV DNA水平可在一定程度上反应抗病毒的疗效. 有研究[7]证实, HBV DNA与血清HBsAg具有良好相关性. 据此, 本研究推断血清HBsAg水平可以反应慢性乙型肝炎ETV抗病毒治疗的病毒学应答状况. 在采用ETV治疗90例慢性乙型肝炎的1年内, 动态监测患者的血清HBsAg、HBV DNA水平, 分析二者的关系及HBsAg水平对疗效的预测价值.

首先根据HBV DNA的水平, 本研究将治疗效果分为有效和无效两组. 分析结果显示: 有效组和无效组的性别及ALT比较差异无统计学意义, 但有效组的年龄偏大, 血清HBsAg、HBV DNA水平偏低, 差异均具有统计学意义(P<0.05). 该结果与国内外的研究报道基本一致[7-9], 提示: 慢性乙型肝炎抗病毒治疗的共性特征之一表现为: 血清HBsAg、HBV DNA水平偏低者可能更容易获得病毒学应答. 究其原因, 可能血清HBsAg、HBV DNA水平偏低者的病情稍轻, 在抗病毒治疗时, 更容易取得积极疗效. 抗病毒治疗之后, 无论是治疗有效组还是无效组, 血清HBsAg、HBV DNA水平均下降, 表明: 慢性乙型肝炎的抗病毒治疗是有效的; 另一方面, 有效组的下降速度快于无效组, 本研究进一步从HBsAg、HBV DNA的相关性角度分析了其机制, 发现: HBsAg、HBV DNA呈明显的正相关关系, 即: 血清HBsAg随着HBV DNA水平升高而升高(r = 0.5353). HBsAg的检测更简单、经济、易学易用, 因此, 从实验室检测、经济学而言, HBsAg预测慢性乙型肝炎抗病毒疗效的价值优于HBV DNA.

ROC曲线分析血清HBsAg水平预测抗病毒疗效结果显示: 在治疗的各个时点, ROC曲线均具有统计学意义, 表明血清HBsAg水平可以作为慢性乙型肝炎抗病毒疗效的预测因子. 有研究报道; 慢性乙型肝炎采用ETV治疗的前3 mo血清HBsAg浓度下降幅度较大, 本研究结果与此相符[10-12]; 但是该表现并未完全表现在ROC曲线, ROC曲线下的面积从小到大依次为: 治疗3 mo<基线<治疗6 mo<治疗9 mo<治疗12 mo. 这提示ROC的曲线获得的诊断点与两组实际的血清HBsAg水平差异有一定的误差, 从诊断试验的收益角度而言, 这有助于获得良好灵敏度和特异度[13,14]. 值得指出的是: 本研究发现, 慢性乙型肝炎患者的基线血清HBsAg水平也可

有效预测期抗病毒疗效, 这与国内外有关报道相似[15,16], 但其预测价值较较治疗6、9、12 mo较差.

总之, 慢性乙型肝炎患者血清HBsAg水平, 可以作为其抗病毒有效性的预测因子, 其检测简单、经济、可靠, 值得在临床上推广使用.

4 参考文献

1 孙海霞, 曹红, 张卡, 杨小安, 李刚, 徐启桓. HBV抗原定量对干扰素联合阿德福韦酯治疗HBeAg阳性慢乙型肝炎的疗效预测. 中华实验和临床病毒学杂志 2011; 25: 132-134

2 Okagawa Y, Takada K, Hisai H, Koshiba Y, Wada H, Miyazaki E, Kanari Y, Kawano Y, Iyama S, Hayashi T, Sato T, Sato Y, Miyanishi K, Kobune M, Takimoto R, Kato J. Successful treatment with entecavir for reactivation of hepatitis B virus following systemic chemotherapy in a hepatitis B surface antigen-negative patient with colorectal cancer. *Intern Med* 2014; 53: 1759-1762 [PMID: 25130106 DOI: 10.2169/internalmedicine.53.1970]

3 Celik M, Arabul M, Cekiç C, Vatansever S, Ipek S, Aslan F, Unsal B. Clinical utility of hepatitis B surface antigen levels during the natural history and treatment of chronic hepatitis B infection. *Prz Gastroenterol* 2014; 9: 164-167 [PMID: 25097714]

4 中华医学会肝病学分会, 中华医学会感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南(2010年版). 中华肝脏病杂志 2011; 19: 13-24

5 张欣欣, Locarnini S. HBsAg定量检测在慢性乙型肝炎抗病毒治疗监测中的意义. 中华检验医学杂志 2010; 33: 82-83

6 Delgado Blanco M. [Follow-up of patients with chronic hepatitis B infection with no indication for treatment. Ultrasound follow-up for carriers of the hepatitis B surface antigen]. *Gastroenterol Hepatol* 2014; 37 Suppl 2: 26-29 [PMID: 25087709 DOI: 10.1016/S0210-5705(14)70066-4]

7 Zeng LY, Lian JS, Chen JY, Jia HY, Zhang YM, Xiang DR, Yu L, Hu JH, Lu YF, Zheng L, Li LJ, Yang YD. Hepatitis B surface antigen levels during natural history of chronic hepatitis B: a Chinese perspective study. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 9178-9184 [PMID: 25083092]

8 范平, 陈仕祥, 周艳, 何维新, 熊志远, 江军. 替比夫定优化治疗HBeAg阳性慢性乙型肝炎的疗效及安全性观察. 中华消化病与影像杂志(电子版) 2011; 1: 31-34

9 Chen GY, Zhu MF, Zheng DL, Bao YT, Wang J, Zhou X, Lou GQ. Baseline HBsAg predicts response to pegylated interferon-α2b in HBeAg-positive chronic hepatitis B patients. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 8195-8200 [PMID: 25009392 DOI: 10.3748/wjg.v20.i25.8195]

10 Ow MM, de Zoysa JR, Gane EJ. The impact of oral antiviral therapy on long-term survival of hepatitis B surface antigen-positive patients on haemodialysis. *N Z Med J* 2014; 127: 34-42 [PMID: 24997462]

11 杨方, 吴晓枫, 魏倪. 阿德福韦酯和恩替卡韦的疗效比较. 中华肝脏病杂志 2010; 18: 65-66

12 张纪勇, 油建萍. 阿德福韦酯联合益肝康治疗慢性乙型肝炎肝纤维化的疗效观察. 中华消化病与影像杂志: 电子版 2014; 4: 91-93

13 Yu MM, Jiang Q, Ji Y, Wu KH, Ju LL, Tang X, Yang YF. Comparison of telbivudine versus lamivudine in interrupting perinatal transmission of hepatitis B virus. *J Clin Virol* 2014; 61: 55-60 [PMID: 24994007 DOI: 10.1016/j.jcv.2014.06.005]

14 余华, 李从荣, 李娟, 汤永飞, 胡慧霞, 吴青. HBV无症状携带者血清中HBsAg与HBV-DNA水平的相关性分析. 职业与健康 2009; 25: 2162-2164

15 Suh SK, Song S, Oh HB, Hwang SH, Hah SS. Aptamer-based competitive binding assay for one-step quantitation of hepatitis B surface antigen. *Analyst* 2014; 139: 4310-4314 [PMID: 24987752 DOI: 10.1039/C4AN00619D]

16 Chen CH, Chiu YC, Lu SN, Lee CM, Wang JH, Hu TH, Hung CH. Serum hepatitis B surface antigen levels predict treatment response to nucleos(t)ide analogues. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 7686-7695 [PMID: 24976706 DOI: 10.3748/wjg.v20.i24.7686]

■同行评价
本研究设计合理, 结论科学, 有一定的参考价值.

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍

世界华人消化杂志 2015年1月28日; 23(3): 456-461
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

临床经验 CLINICAL PRACTICE

瞬时弹性成像技术对乙型肝炎肝硬化食管静脉曲张反复出血的预测价值

孙树申, 向慧玲, 刘 芳, 王茂军, 侯运萌, 李 岩, 梁 静, 唐 飞, 韩 涛

■背景资料
食管静脉曲张破裂出血是危及慢性乙型肝炎肝硬化患者生命的一种严重并发症, 尤其是再次出血的患者, 病死率高, 胃镜可明确食管静脉曲张状态, 但其有创性令部分患者不能接受, 因此需要寻找一种无创性方法进行评估肝硬化程度.

孙树申, 天津医科大学第三中心临床学院 天津市 300170
孙树申, 王茂军, 天津市津南区咸水沽医院内科 天津市 300350
向慧玲, 刘芳, 侯运萌, 李岩, 梁静, 唐飞, 韩涛, 天津市第三中心医院消化内科 天津市 300170
孙树申, 在读硕士, 主要从事肝脏相关疾病的研究.
作者贡献分布: 孙树申与向慧玲对此文所作贡献均等; 此课题的设计由向慧玲、韩涛、刘芳、王茂军、李岩、梁静及唐飞完成; 病例采集由孙树申与侯运萌完成; 数据分析及文章起草由孙树申完成; 文章修改与审阅由向慧玲、韩涛及刘芳完成.
通讯作者: 向慧玲, 教授, 主任医师, 300170, 天津市河东区津塘路83号, 天津市第三中心医院消化内科. huilingxiang@163.com
电话: 022-84112310 传真: 022-24382234
收稿日期: 2014-11-19 修回日期: 2014-12-02
接受日期: 2014-12-15 在线出版日期: 2015-01-28

Predictive value of FibroScan for repeated hemorrhage from esophageal varices in patients with cirrhosis secondary to hepatitis B

Shu-Shen Sun, Hui-Ling Xiang, Fang Liu, Mao-Jun Wang, Yun-Meng Hou, Yan Li, Jing Liang, Fei Tang, Tao Han

Shu-Shen Sun, the Third Central Clinical College of Tianjin Medical University, Tianjin 300170, China
Shu-Shen Sun, Mao-Jun Wang, Department of Internal Medicine, Xianshuigu Hospital, Jinnan District, Tianjin 300350, China
Hui-Ling Xiang, Fang Liu, Yun-Meng Hou, Yan Li, Jing Liang, Fei Tang, Tao Han, Department of Gastroenterology, the Third Central Hospital of Tianjin, Tianjin 300170, China
Correspondence to: Hui-Ling Xiang, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, the Third Central Hospital of Tianjin, 83 Jintang Road, Hedong District, Tianjin 300170, China. huilingxiang@163.com
Received: 2014-11-19 Revised: 2014-12-02
Accepted: 2014-12-15 Published online: 2015-01-28

Abstract

AIM: To assess the predictive value of FibroScan for repeated hemorrhage from esophageal varices in patients with cirrhosis secondary to hepatitis B.

METHODS: Liver and spleen stiffness values were measured by FibroScan in 170 patients diagnosed with cirrhosis secondary to hepatitis B, including 110 without hemorrhage, 21 with a single episode of hemorrhage and 39 with repeated hemorrhage. The patients were divided into three groups based on Child-Pugh classification: A, B and C. All the patients underwent routine blood tests, blood coagulation tests, liver function tests, abdominal B-ultrasound and upper endoscopy.

RESULTS: The liver and spleen stiffness values were 6.12 kpa ± 2.31 kpa and 20.94 kpa ± 7.92 kpa in patients with Child-Pugh class A cirrhosis, 19.00 kpa ± 4.58 kpa and 41.00 kpa ± 14.77 kpa in patients with Child-Pugh class B, and 33.00 kpa ± 9.76 kpa and 51.33 kpa ± 16.28 kpa in patients with Child-Pugh class C, respectively. According to the results of upper endoscopy, the liver and spleen stiffness values were 14.36 kpa ± 12.68 kpa and 18.78 kpa ± 9.96 kpa in patients without esophageal varices, 13.81 kpa ± 6.63 kpa and 27.53 kpa ± 7.85 kpa in patients with mild esophageal varices, 22.72 kpa ± 14.96 kpa and 47.28 kpa ± 9.23 kpa in patients with moderate esophageal varices, and 28.75 kpa ± 19.26 kpa and 71.43 kpa ± 5.93 kpa in patients with severe esophageal varices, respectively. The liver and spleen stiffness values were 29.20 kpa ± 12.07 kpa and 70.40 kpa ± 16.19 kpa in patients with repeated hemorrhage, respectively, significantly higher than those in patients without hemorrhage (18.67 kpa ± 14.23 kpa and 31.59 kpa ± 15.69 kpa, $P < 0.05$), while the corresponding values in patients with a single episode of hemorrhage were 24.60 kpa ± 10.78 kpa and 65.12 kpa ± 9.38 kpa. According to the ROC curve analysis, the optimal cut-off value of liver stiffness for patients with repeated hemorrhage was 31.3 kpa, the area under the curve was 0.857, and the sensitivity and specificity were 74% and 83%, respectively. The optimal cut-off value of spleen stiffness for patients with repeated hemorrhage was 68.5 kpa, the area under the curve was 0.928, and the sensitivity and specificity were 85%

■同行评议者
高润平, 教授, 吉林大学第一医院肝胆胰内科

and 94%, respectively.

CONCLUSION: Measurement of liver and spleen stiffness by FibroScan could well predict repeated hemorrhage from esophageal varices in patients with cirrhosis secondary to hepatitis B.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Hepatitis B; Cirrhosis; Esophageal varices; Repeated hemorrhage; Spleen stiffness; Liver stiffness; FibroScan

Sun SS, Xiang HL, Liu F, Wang MJ, Hou YM, Li Y, Liang J, Tang F, Han T. Predictive value of FibroScan for repeated hemorrhage from esophageal varices in patients with cirrhosis secondary to hepatitis B. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(3): 456-461 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/456.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i3.456

摘要

目的: 利用瞬时弹性成像技术(FibroScan)对乙型肝炎肝硬化患者肝脏及脾脏硬度的测量, 评估其对乙型肝炎肝硬化食管静脉曲张反复多次破裂出血的预测价值.

方法: 170例明确诊断为乙型肝炎肝硬化患者(其中未出血组110例, 单次食管静脉曲张破裂出血组21例, 多次出血组39例)检测血常规、凝血常规、肝功能、腹部彩超、电子胃镜及进行FibroScan检查测量肝脏与脾脏硬度.

结果: 170例患者根据Child-Pugh分级标准分为A、B、C三级, Child A级患者的肝硬度及脾硬度值为6.12 kpa±2.31 kpa、20.94 kpa±7.92 kpa, Child B级患者的肝硬度及脾硬度值分别为19.00 kpa±4.58 kpa、41.00 kpa±14.77 kpa, Child C级组的肝硬度值及脾硬度值为33.00 kpa±9.76 kpa、51.33 kpa±16.28 kpa, 表明Child-Pugh分级越高, 肝硬度及脾硬度值越高(P<0.05). 结合电子胃镜的检查结果, 无食管静脉曲张表现的患者, 其肝硬度值、脾硬度值为14.36 kpa±12.68 kpa、18.78 kpa±9.96 kpa; 有轻度食管静脉曲张表现患者的肝硬度、脾硬度值为13.81 kpa±6.63 kpa、27.53 kpa±7.85 kpa; 中度食管静脉曲张患者的肝硬度、脾硬度值别为22.72 kpa±14.96 kpa、47.28 kpa±9.23 kpa; 重度食管静脉曲张组的肝硬度值、脾硬度值为28.75 kpa±19.26 kpa、71.43 kpa±5.93 kpa. 结合患者病史, 食管静脉曲张反复多次破裂出血患者肝硬度值及脾硬度值分别为29.20 kpa±12.07 kpa、70.40 kpa±16.19 kpa均高于单次出血患者的24.60 kpa±10.78 kpa、65.12 kpa±9.38 kpa, 明显高于未出血组患者的18.67 kpa±14.23 kpa、31.59 kpa±15.69 kpa(P<0.05). 根据绘制的ROC曲线可知, 反复多次出血组患者的肝硬度最佳界值为31.3kpa, 曲线下面积为0.857, 特异度为74%, 敏感度为83%, 脾硬度最佳界值为68.5 kpa, 曲线下面积为0.928, 特异度为85%, 敏感度为94%.

结论: 应用瞬时弹性成像技术检测肝脏硬度、脾脏硬度对高危乙型肝炎肝硬化食管静脉曲张反复多次破裂出血的有很好的预测价值.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 乙型肝炎; 肝硬化; 食管静脉曲张; 食管静脉曲张反复多次破裂出血; 脾硬度; 肝硬度; 瞬时弹性扫描仪

核心提示: 利用FibroScan测定肝硬度、脾硬度可以有效地预测乙型肝炎肝硬化食管静脉曲张的严重程度及其破裂出血风险, 并与其密切相关, 可作为筛选乙型肝炎肝硬化患者食管静脉曲张的检查方法.

孙树申, 向慧玲, 刘芳, 王茂军, 侯运萌, 李岩, 梁静, 唐飞, 韩涛. 瞬时弹性成像技术对乙型肝炎肝硬化食管静脉曲张反复出血的预测价值. 世界华人消化杂志 2015; 23(3): 456-461 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/456.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i3.456

0 引言

食管静脉曲张破裂出血是肝硬化门脉高压症死亡的主要原因, 是危及肝硬化患者生命的一种严重并发症, 首次出血的年发病率为5%-15%, 1年之内再出血率可达60%-80%[1,2]. 胃镜是诊断食管静脉曲张的金标准[3], 但为有创性操作, 不被所有患者接受, 尤其是接受重复胃镜检查的依从性较差. FibroScan是目前公认的无创评估肝纤维化、肝硬化程度的检查方法, 具有无创无痛、操作简捷、可重复性好以及结果客观即时等优点, 在肝病患者中已经得到广泛应用[4,5]. 天津市第三中心医院前期的研究[6,7]已经表明FibroScan测定肝硬度值及脾硬度值可以预测食管静脉曲张的发生, 但对是否可以进一步用来

■研发前沿
瞬时弹性成像技术(FibroScan)是目前公认的无创评估肝硬化程度的检查方法, 并可预测食管静脉曲张的发生, 本文旨在研究应用FibroScan对乙型肝炎肝硬化食管静脉曲张反复多次破裂出血的有很好的预测价值.

■相关报道
Foucher指出不同的肝硬度阈值不仅可以诊断肝硬化, 还可以区分肝硬化的并发症如食管静脉曲张、食管静脉曲张出血等, 刘芳的研究表明对肝硬度值超过27.24 kpa、脾硬度值68.82 kpa的慢性乙型肝炎肝硬化患者有出现食管静脉曲张破裂出血的风险.

■创新盘点
本文是进一步了解应用FibroScan测定肝脏硬度及脾脏硬度值对慢性乙型肝炎肝硬化食管静脉曲张单次出血及多次出血的预测价值.

表 1 不同Child分级的患者肝硬度值和脾硬度值分析 (mean ± SD, kpa)

指标	Child A级	Child B级	Child C级	*P*值
n	98	30	42	
肝硬度值	6.12±2.31	19.00±4.58	33.00±9.76	0.016
脾硬度值	20.94±7.92	41.00±14.77	51.33±16.28	0.021

预测乙型肝炎肝硬化患者食管静脉曲张反复多次破裂出血的风险, 目前研究仍较少. 本文通过对170例乙型肝炎肝硬化食管静脉曲张患者的发病情况进行分析, 现将结果报道如下.

1 材料和方法

1.1 材料 选取2011-04/2013-12于天津市第三中心医院住院的所有接受胃镜检查的乙型肝炎肝硬化患者170例, 其中男性97例, 女性73例, 年龄25岁-76岁, 平均52.86岁±10.60岁; 诊断均符合《慢性乙型肝炎防治指南(2010年版)》[8], 根据患者相关病史中有无柏油样便或呕血判断有无食管静脉曲张破裂出血, 其中发生1次上述症状的患者为单次出血组, 出现两次及以上次数的呕血或柏油样便的患者判定为反复多次出血组.

1.2 方法

1.2.1 肝脏硬度及脾脏硬度检测: 采用瞬时弹性扫描仪(FibroScan)进行肝脏硬度及脾脏硬度检测, 瞬时弹性扫描仪型号为FibroScan502(法国Echosens公司生产), 检测方法参照FibroScan用户手册, 由2名受过专业培训的医师按照仪器标准操作方法检测.

1.2.2 电子胃镜检查: 采用Olympus GF150电子胃镜检查, 观察有无食管胃底静脉曲张, 若有食管胃底静脉曲张, 描述曲张的部位、形态、红色征等.诊断标准参照中华医学会消化病学分会制定《肝硬化门脉高压食管胃静脉曲张出血的防治共识》的分级标准[1], 按食管静脉曲张形态及出血危险程度将食管静脉曲张分为轻度、中度、重度.

1.2.3 彩色多普勒超声检查: 门静脉宽度、脾厚度由同一名主任医师应用彩色多普勒超声诊断仪进行检测.

1.2.4 血液学检查: 由天津市第三中心医院检验科使用7170A全自动生物化学分析仪进行肝功能检测, 血常规由SIEMENS ADVIA2120i进行检测, 凝血常规由全自动血凝仪STA-E检测出结果,并根据血清胆红素、血清白蛋白浓度、凝血酶原时间、患者有无肝性脑病及其轻重、腹水情况进行Child-Pugh分级.

统计学处理 应用SPSS17.0统计软件, 计量资料以mean±SD表示, 对成组设计的多个样本均数比较采用单因素方差分析, 两个样本均数比较采用*t*检验, 以胃镜检查结果为金标准绘制受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic, ROC), 选取敏感度和特异度之和的最大值所对应的最佳界值(cut-off值). $P<0.05$为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 患者一般情况 170例患者中无出血组110例, 其中男性62例, 女性48例, 平均年龄50.97岁±7.32岁, 单次食管静脉曲张破裂出血患者21例, 其中男性12例, 女性9例, 平均年龄51.78岁±8.26岁, 反复多次破裂出血患者39例, 其中男性23例, 女性16例, 平均年龄53.01岁±9.43岁, 3组之间年龄及性别均差异无统计学意义.

2.2 不同Child分级的患者肝硬度值和脾硬度值 170例患者根据Child-Pugh分级标准分为A、B、C三级, 其中Child A组98例, Child B组30例, Child C组24例, 并分别计算其肝硬度及脾硬度值, 结果提示不同Child-Pugh分级患者的肝硬度值为Child A级6.12 kpa±2.31 kpa、Child B级19.00 kpa±4.58 kpa、Child C级33.00 kpa±9.76 kpa, 脾硬度值分别为Child A级20.94 kpa±7.92 kpa、Child B级41.00 kpa±14.77 kpa、Child C级51.33 kpa±16.28 kpa, 可以看出Child-Pugh分级越高, 肝硬度及脾硬度值越高($P<0.05$)(表1).

2.3 不同食管静脉曲张程度患者肝硬度值及脾硬度值、门静脉宽度、脾脏厚度及血小板计数比较 电子胃镜的检查结果显示, 总共170例患者当中, 无食管静脉曲张表现的患者共35例, 该组患者的肝硬度值、脾硬度值为14.36 kpa±12.68 kpa、18.78 kpa±9.96 kpa; 有轻度食管静脉曲张表现的患者共37例, 其肝硬度、脾硬度值13.81 kpa±6.63 kpa、27.53 kpa±7.85 kpa; 有

表 2 不同食管静脉曲张程度患者的肝硬度值及脾硬度值、门静脉宽度、脾脏厚度、血小板计数值计数比较 (mean ± SD)

指标	食管静脉曲张程度				P值		
	无	轻度	中度	重度	无 vs 轻度	轻度 vs 中度	中度 vs 重度
n	35	37	52	46			
肝硬度值(kpa)	14.36±12.68	13.81±6.63	22.72±14.96	28.75±19.26	0.023	0.034	0.013
脾硬度值(kpa)	18.78±9.96	27.53±7.85	47.28±9.32	71.43±5.93	0.017	0.029	0.011
门静脉宽度(cm)	1.25±0.07	1.30±0.11	1.26±0.11	1.44±0.21	0.049	0.061	0.043
脾脏厚度(cm)	4.08±0.50	4.81±1.96	4.99±0.85	5.81±1.23	0.051	0.052	0.046
血小板计数 ($\times 10^9$/L)	142.78±55.56	109.73±48.54	71.43±24.05	58.74±27.99	0.036	0.028	0.032

表 3 乙型肝炎肝硬化食管静脉曲张未出血组、单次出血组及多次出血组肝硬度及脾硬度值、门静脉宽度、脾脏厚度、血小板计数比较 (mean ± SD)

指标	食管静脉曲张出血次数			P值		
	未出血组	单次出血组	多次出血组	未出血 vs 单次出血	单次出血 vs 多次出血	未出血 vs 多次出血
n	110	21	39			
肝硬度(kpa)	18.67±14.23	24.60±10.78	29.20±12.07	0.003	0.028	0.018
脾硬度(kpa)	31.59±15.69	65.12±9.38	70.40±16.19	<0.001	0.001	<0.001
脾脏厚度(cm)	4.60±1.14	5.60±1.19	6.70±2.55	0.032	0.045	0.030
门静脉宽度(cm)	1.29±0.13	1.32±0.18	1.45±0.28	0.043	0.048	0.039
血小板计数($\times 10^9$/L)	103.46±58.68	68.16±17.25	47.93±19.66	0.027	0.032	0.018

中度食管静脉曲张表现的患者共52例, 患者的肝硬度、脾硬度值别为22.72 kpa±14.96 kpa、47.28 kpa±9.23 kpa; 重度食管静脉曲张表现的患者共46例, 肝硬度值、脾硬度值为28.75 kpa±19.26 kpa、71.43 kpa±5.93 kpa; 所对应的血小板计数值分别为142.78×10^9/L±55.56×10^9/L、109.73×10^9/L±48.54×10^9/L、71.43×10^9/L±24.05×10^9/L、58.74×10^9/L±27.9×10^9/L, 可以看出食管静脉曲张程度越重, 肝硬度值及脾硬度值越高, 血小板计数值越低, 且差异具有统计学意义(P<0.05), 而比较4组患者的门静脉宽度及脾脏厚度, 差异无明显统计学意义(表2).

2.4 乙型肝炎肝硬化食管静脉曲张无出血组、单次出血组及多次出血组患者肝硬度及脾硬度值、门静脉宽度、脾脏厚度、血小板计数比较

乙型肝炎肝硬化食管静脉曲张多次出血患者的肝硬度、脾硬度值、脾脏厚度、门静脉宽度分别为29.20 kpa±12.07 kpa、70.40 kpa±16.19 kpa、6.70 cm±2.5 cm、1.45 cm±0.28 cm均明显高于单次出血患者的24.60 kpa±10.78 kpa、65.12 kpa±9.38 kpa、5.60 cm±1.19 cm、1.32 cm±0.18 cm, 明显高于未出血组的1.8.67 kpa±14.23 kpa、31.59 kpa±15.69 kpa、4.60 cm±1.14 cm、1.29 cm±0.13 cm, 多次出血组患者的血小板计数为47.93×10^9/L±19.66×10^9/L, 低于单次出血组的68.16×10^9/L±17.25×10^9/L, 明显低于无出血组的103.46×10^9/L±58.68×10^9/L, 差异具有统计学意义(P<0.05)(表3).

2.5 评价食管静脉曲张未出血组与单次破裂出血及反复多次破裂出血的ROC曲线下面积比较

根据计算结果可知, 未出血组患者的肝硬度最佳界值为17.12 kpa, 曲线下面积为0.785, 特异度为60%, 敏感度为88%, 脾硬度最佳界值为30.67 kpa, 曲线下面积为0.917, 特异度为72%, 敏感度为91%; 单次出血组患者的肝硬度最佳界值为26.8 kpa, 曲线下面积为0.856, 特异度为73%, 敏感度为84%, 脾硬度最佳界值为54.20 kpa, 曲线下面积为0.891, 特异度为70%, 敏感度为86%; 多次出血组患者的肝硬度最佳界值为31.3 kpa, 曲线下面积为0.857, 特异度为74%, 敏感度为83%, 脾硬度最佳界值为68.5 kpa, 曲线下面积为0.928, 特异度为85%, 敏感度为94%(表4).

■应用要点

应用Fibroscan测定对肝硬度值超过26.80 kpa, 脾硬度值超过54.20 kpa的乙型肝炎肝硬化食管静脉曲张患者有单次破裂出血的风险, 肝硬度值超过31.30 kpa, 脾硬度值超过68.50 kpa有反复多次出现破裂出血的风险, 应推荐临床医生高度警惕, 采取积极的预防措施及内镜下治疗.

■名词解释
FibroScan: 2003年由Sandrin等研制的应用超声波技术测定肝组织弹性的方法，是一种新型、无创、快速、操作简单、可重复及床旁测定肝脏纤维化的仪器.

表 4 食管静脉曲张未出血组与单次破裂出血及反复多次出血的ROC曲线下面积

指标	未出血组				单次出血组				多次出血组			
	曲线下面积	最佳界值	特异度(%)	敏感度(%)	曲线下面积	最佳界值	特异度(%)	敏感度(%)	曲线下面积	最佳界值	特异度(%)	敏感度(%)
肝硬度值	0.785	17.12	60	88	0.856	26.80	73	84	0.857	31.30	74	83
脾硬度值	0.917	30.67	72	91	0.891	54.20	70	86	0.928	68.5	85	94

3 讨论

在肝硬化门脉高压中食管静脉曲张破裂出血是严重的并发症，起病迅猛，尤其是出现再次出血的患者，病死率高[9,10]. 胃镜检查可明确食管静脉曲张状态，及时采取胃镜下相应干预措施，大大提高食管静脉曲张破裂出血的止血成功率并降低患者死亡率，对改善肝硬化患者预后具有重要临床价值[11,12]，但胃镜的有创性令部分患者不能接受，依从性差，不能定期复查，继而延误了诊疗，因此需要寻找一种无创性方法进行评估肝硬化程度.

近年FibroScan的应用为无创性研究肝硬化门脉高压提供可能[13]. Foucher等[14,15]指出不同的肝硬度阈值不仅可以诊断肝硬化，还可以区分肝硬化的并发症如食管静脉曲张、食管静脉曲张出血等，研究结果表明肝硬度值<19 kpa对于无明显食管静脉曲张的预测具有较高准确率，肝硬度值在21 kpa以上，可以较准确的预测肝硬化的并发症，肝硬度值越高越，出现严重并发症的可能性越大. 有学者认为脾硬度值对乙型肝炎肝硬化患者出现食管静脉曲张的风险也有很好的预测价值，Stefanescu等[13]的研究显示肝硬化合并食管静脉曲张与无静脉曲张患者的脾硬度值分别为63.69 kpa *vs* 47.78 kpa(P<0.0001). 天津市第三中心医院已有研究[6,7]提示重度静脉曲张组患者的肝硬度值及脾硬度值分别为28.75 kpa±19.26 kpa、71.43 kpa±5.93 kpa，明显高于轻度静脉曲张及无静脉曲张组(P<0.05)，且食管静脉曲张破裂出血患者的上述指标分别为27.24 kpa±19.75 kpa、68.82 kpa±8.98 kpa均明显高于未出血患者(P<0.05)，结合肝硬度、脾硬度、血小板计数、门静脉宽度、脾脏厚度的简易无创评分系统对于预测乙型肝炎肝硬化患者食管静脉曲张及其破裂出血有很好的预测价值，以简易无创评分系统7分、10分作为最佳界值点，其诊断食管静脉曲张的敏感度96%，特异度为85%.

本研究是在既往研究的基础上，进一步了解应用FibroScan测定肝脏硬度及脾脏硬度值对肝硬化食管静脉曲张单次出血及多次出血的预测价值. 170例乙型肝炎肝硬化患者检测血常规、凝血常规、肝功能、腹部彩超、电子胃镜及进行FibroScan检查测量肝脏及脾脏硬度，根据Child-Pugh分级标准分为A、B、C三级，Child C级组的肝硬度值及脾硬度值为33.00 kpa±9.76 kpa、51.33 kpa±16.28 kpa，明显高于Child B级患者的肝硬度及脾硬度值分别为19.00 kpa±4.58 kpa、41.00 kpa±14.77 kpa及Child A级患者的6.12 kpa±2.31 kpa、20.94 kpa±7.92 kpa(P<0.05). 结合电子胃镜的检查结果，无食管静脉曲张表现的患者，其肝硬度值、脾硬度值为14.36 kpa±12.68 kpa、18.78 kpa±9.96 kpa；有轻度食管静脉曲张表现患者的肝硬度、脾硬度值为13.81 kpa±6.63 kpa、27.53 kpa±7.85 kpa；中度食管静脉曲张患者的肝硬度、脾硬度值别为22.72 kpa±14.96 kpa、47.28 kpa±9.23 kpa；重度食管静脉曲张组的肝硬度值、脾硬度值为28.75 kpa±19.26 kpa、71.43 kpa±5.93 kpa，可以看出食管静脉曲张程度越重，肝硬度值及脾硬度值越高，且差异具有统计学意义(P<0.05). 与乙型肝炎肝硬化食管静脉曲张未出血患者相比较，反复多次出血患者及单次出血患者肝脏FibroScan值及脾脏FibroScan值进行性升高，食管静脉曲张反复多次破裂出血患者肝硬度值及脾硬度值分别为29.20 kpa±12.07 kpa、70.40 kpa±16.19 kpa均高于单次出血患者的24.60 kpa±10.78 kpa、65.12 kpa±9.38 kpa，明显高于未出血组患者的18.67 kpa±14.23 kpa、31.59 kpa±15.69 kpa(P<0.05). 根据绘制的ROC曲线可知，反复多次出血组患者的肝硬度最佳界值为31.3 kpa，曲线下面积为0.857，特异度为74%，敏感度为83%，脾硬度最佳界值为68.5 kpa，曲线下面积为0.928，特异度为85%，敏感度为94%；单次出血组患者的肝硬

度最佳界值为26.8 kpa, 曲线下面积为0.856, 特异度为73%, 敏感度为84%, 脾硬度最佳界值为54.20 kpa, 曲线下面积为0.891, 特异度为70%, 敏感度为86%; 未出血组患者的肝硬度最佳界值为17.12 kpa, 曲线下面积为0.785, 特异度为60%, 敏感度为88%, 脾硬度最佳界值为30.67 kpa, 曲线下面积为0.917, 特异度为72%, 敏感度为91%. 提示应用FibroScan测定对肝硬度值超过26.80 kpa, 脾硬度值超过54.20 kpa的乙型肝炎肝硬化食管静脉曲张患者有单次破裂出血的风险, 对肝硬度值超过31.30 kpa, 脾硬度值超过68.50 kpa的乙型肝炎肝硬化食管静脉曲张患者有反复多次出现破裂出血的风险, 应推荐临床医生高度警惕, 采取积极的预防措施及内镜下治疗.

总之, 利用FibroScan测定肝硬度、脾硬度可以有效地预测乙型肝炎肝硬化食管静脉曲张的严重程度及其破裂出血风险, 并与其密切相关, 可作为筛选乙型肝炎肝硬化患者食管静脉曲张的检查方法, 与胃镜相比具有无创性、可重复性及价格低廉等优势, 值得临床广泛推广. 但本文中研究的患者例数较少, 所得结论仍需进一步扩大人群研究证实.

4 参考文献

1 中华医学会消化病分会, 中华医学会肝病分会, 中华医学会内镜分会. 肝硬化门静脉高压食管胃静脉曲张出血共识. 中华肝脏病杂志 2008; 16: 564-570

2 石艳, 肖绍树. 肝炎肝硬化门脉高压合并食管胃静脉曲张破裂出血与再出血危险性的预测. 中华实验和临床感染病杂志(电子版) 2012; 6: 83-84

3 常菲菲, 杜雅菊. 食管静脉曲张出血套扎术后再出血的预防及治疗. 世界华人消化杂志 2012; 20: 2795-2799

4 Chan HL, Wong GL, Choi PC, Chan AW, Chim AM, Yiu KK, Chan FK, Sung JJ, Wong VW. Alanine aminotransferase-based algorithms of liver stiffness measurement by transient elastography (Fibroscan) for liver fibrosis in chronic hepatitis B. *J Viral Hepat* 2009; 16: 36-44 [PMID: 18673426 DOI: 10.1111/j.1365-2893.2008.01037.x]

5 Degos F, Perez P, Roche B, Mahmoudi A, Asselineau J, Voitot H, Bedossa P. Diagnostic accuracy of FibroScan and comparison to liver fibrosis biomarkers in chronic viral hepatitis: a multicenter prospective study (the FIBROSTIC study). *J Hepatol* 2010; 53: 1013-1021 [PMID: 20850886 DOI: 10.1016/j.jhep.2010.05.035]

6 刘芳, 李隽, 韩涛, 向慧玲, 张洪生. 简易无创评分系统对乙型肝炎肝硬化患者食管静脉曲张出血的评估. 中华传染病杂志 2014; 32: 111-115

7 李庭红, 刘芳, 韩涛, 向慧玲, 张洪生. 脾脏硬度对肝硬化患者食管胃底静脉曲张的评估. 中华传染病杂志 2012; 10: 603-607

8 中华医学会肝病学分会, 中华医学会感染病分会. 慢性乙型肝炎防治指南(2010年版). 中华肝脏病杂志 2011; 19: 13-24

9 Bosch J, Abraldes JG, Berzigotti A, Garcia-Pagan JC. Portal hypertension and gastrointestinal bleeding. *Semin Liver Dis* 2008; 28: 3-25 [PMID: 18293274 DOI: 10.1055/s-2008-1040318]

10 Augustin S, González A, Genescà J. Acute esophageal variceal bleeding: Current strategies and new perspectives. *World J Hepatol* 2010; 2: 261-274 [PMID: 21161008 DOI: 10.4254/wjh.v2.i7.261]

11 陆锐明, 徐唯, 虞艳琦. 内镜下套扎术联合部分脾栓塞术治疗老年人食管静脉曲张疗效观察. 华夏医学 2011; 23: 728-730

12 陈秀江. 内镜下治疗肝硬化食道静脉曲张破裂出血的临床观察. 吉林医学 2010; 31: 4441-4441

13 Stefanescu H, Grigorescu M, Lupsor M, Procopet B, Maniu A, Badea R. Spleen stiffness measurement using Fibroscan for the noninvasive assessment of esophageal varices in liver cirrhosis patients. *J Gastroenterol Hepatol* 2011; 26: 164-170 [PMID: 21175810 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2010.06325.x]

14 Foucher J, Chanteloup E, Vergniol J, Castéra L, Le Bail B, Adhoute X, Bertet J, Couzigou P, de Lédinghen V. Diagnosis of cirrhosis by transient elastography (FibroScan): a prospective study. *Gut* 2006; 55: 403-408 [PMID: 16020491 DOI: 10.1136/gut.2005.069153]

15 Foucher J, Castéra L, Bernard PH, Adhoute X, Laharie D, Bertet J, Couzigou P, de Lédinghen V. Prevalence and factors associated with failure of liver stiffness measurement using FibroScan in a prospective study of 2114 examinations. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2006; 18: 411-412 [PMID: 16538113 DOI: 10.1097/00042737-200604000-00015]

■同行评价
本研究内容具有实际意义, 文章书写规范, 逻辑性强, 研究结果值得临床医生进一步实践和推广.

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍

世界华人消化杂志 2015年1月28日; 23(3): 462-465
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

临床经验 CLINICAL PRACTICE

PLC患者行经肝动脉化疗栓塞术治疗后12导联心电图检查结果

林雪峰, 庄桂凤

■背景资料
经肝动脉化疗栓塞术是临床中治疗原发性肝癌的常见手术, 在临床中也具有较高的应用价值. 但是采取何种方式来解决患者术后心电图变化的症状成为医师们关注的重点.

林雪峰, 海南医学院附属医院心电图室 海南省海口市 570102
庄桂凤, 海南医学院附属医院消化科 海南省海口市 570102
林雪峰, 主管技师, 主要从事心电图的研究.
作者贡献分布: 此文主要由林雪峰完成; 研究过程由林雪峰与庄桂凤操作完成; 试剂的提供与数据分析由林雪峰与庄桂凤完成; 本论文写作由林雪峰完成.
通讯作者: 庄桂凤, 副主任医师, 570102, 海南省海口市龙华路31号, 海南医学院附属医院消化内科.
zhuangguifengyoux@163.com
电话: 0898-66798249
收稿日期: 2014-10-27 修回日期: 2014-11-25
接受日期: 2014-12-08 在线出版日期: 2015-01-28

Electrocardiogram changes after transcatheter arterial chemoembolization therapy in patients with primary liver cancer

Xue-Feng Lin, Gui-Feng Zhuang

Xue-Feng Lin, Electrocardiogram Room, the Affiliated Hospital of Hainan Medical University, Haikou 570102, Hainan Province, China
Gui-Feng Zhuang, Department of Gastroenterology, the Affiliated Hospital of Hainan Medical University, Haikou 570102, Hainan Province, China
Correspondence to: Gui-Feng Zhuang, Associate Chief Physician, Department of Gastroenterology, the Affiliated Hospital of Hainan Medical University, 31 Longhua Road, Haikou 570102, Hainan Province, China. zhuangguifengyoux@163.com
Received: 2014-10-27 Revised: 2014-11-25
Accepted: 2014-12-08 Published online: 2015-01-28

Abstract
AIM: To observe electrocardiogram (ECG) changes after transcatheter arterial chemoembolization (TACE) in patients with primary liver cancer and analyze the influencing factors.

METHODS: One hundred and eight primary liver cancer patients treated from January 2012 to January 2014 at the Hainan Medical College Hospital were included. All the patients underwent TACE treatment, and 12-lead ECG was performed in all the patients before and after surgery.

RESULTS: No patients had ECG abnormalities before TACE, while 14 (12.93%) patients had ECG abnormalities after TACE therapy. After symptomatic treatment, their electrocardiogram returned to normal. Tumor diameter ≥ 10 cm, intraoperative lipiodol dosage ≥ 10 mL, high blood pressure, poor liver function, and postoperative temperature ≥ 38 ℃ were identified to be related with ECG abnormalities ($P < 0.05$).

CONCLUSION: TACE can cause cardiac injury, myocardial ischemia and ECG abnormalities in patients with primary liver cancer, and ECG monitoring should be strengthened in these patients to reduce the incidence of cardiac complications.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Primary liver cancer; Transcatheter arterial chemoembolization; ECG changes

Lin XF, Zhuang GF. Electrocardiogram changes after transcatheter arterial chemoembolization therapy in patients with primary liver cancer. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(3): 462-465 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/462.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i3.462

摘要
目的: 分析原发性肝癌患者介入治疗后的心电图变化及影响因素.

方法: 选取2012-01/2014-01海南医学院附属医院接受治疗的108例原发性肝癌患者, 所有患者均进行经肝动脉化疗栓塞术(transcatheter arterial chemotherapy embolization, TACE)治疗, 对患者手术前后进行12导联心电图检查.

结果: 108例患者TACE治疗前心电图均未出现异常表现, TACE治疗后有14(12.93%)例患

■同行评议者
禄韶英, 副教授, 硕士生导师, 西安交通大学医学院第一附属医院普外科

者心电图异常, 所有患者均经对症治疗后复查心电图恢复正常. 对可能影响患者心电图的相关因素进行分析, 其中患者肿瘤直径≥10 cm、术中碘油用量≥10 mL、血压升高、肝功能分级较差、术后体温≥38 ℃等因素与心电图异常有关, 差异具有统计学意义(P<0.05).

结论: 经肝动脉化疗栓塞术会导致患者术后发生心肌损害、心肌缺血而发生心电图异常, 因此临床应当加强对心电的监测, 降低心肌并发症的发生率.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 原发性肝癌; 经肝动脉化疗栓塞术; 心电图变化

核心提示: 临床中采取经肝动脉化疗栓塞术治疗原发性肝癌患者的手术治疗是可行的, 术后恢复比较快、并发症少, 但术后患者容易发生心电图变化, 本文对造成患者发生心电图变化的影响因素进行分析, 对以后该病的治疗具有较好的指导意义.

林雪峰, 庄桂凤. PLC患者行经肝动脉化疗栓塞术治疗后12导联心电图检查结果. 世界华人消化杂志 2015; 23(3): 462-465 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/462.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i3.462

0 引言

原发性肝癌(primary liver carcinoma, PLC)是多发于中国、东南亚、日本、欧洲南部、南非的常见恶性肿瘤之一, 我国肝癌的死亡率占恶性肿瘤死亡率的第2位[1]. 临床上常采用经肝动脉化疗栓塞术对中晚期PLC患者进行治疗, 但手术治疗后有些患者会发生心电图异常, 关于介入治疗后患者的心电图变化情况的研究较少[2]. 因此本文选取2012-01/2014-01海南医学院附属医院接受治疗的108例PLC患者为研究对象, 对PLC患者介入治疗后的心电图变化及影响因素进行了分析. 现报告如下.

1 材料和方法

1.1 材料 选取2012-01/2014-01海南医学院附属医院接受治疗的108例PLC患者. 其中男性72例, 女性36例. 年龄为42-68岁, 平均年龄为50.4岁±5.8岁. 肿瘤直径大小为1.2-5.6 cm, 平均直径大小为3.4 cm±0.4 cm. 纳入标准: (1)经临床诊断为PLC患者; (2)已签署知情书并自愿参加本项研究者. 排除标准: (1)不符合上述纳入标准者; (2)肝功能Child-Pugh C级、门静脉主干癌栓患者; (3)合并多种急慢性疾病或免疫系统疾病者; (4)严重精神疾病患者.

1.2 方法

1.2.1 手术材料: 化疗药物为30-60 mg表柔比星(海正药业有限公司, 规格: 10 mg, 批号: 0808116)、50-100 mg奥沙利铂(福州府王福药制药有限公司, 50 mg/支, 批号: 国药准字H20103049), 栓塞剂为5-25 mL碘油(武汉第四制药厂生产, 批号为830601). Lenovo扬天M2610N心电图仪.

1.2.2 手术: TACE方法: 采用seldinger技术、经股动脉插管了解患者的肿瘤部位、肿瘤大小、供血情况. 了解患者基本情况后推注化疗药物和碘油. 化疗药物具体用量必须根据患者供血情况、肿瘤大小、肝功能情况、患者体表面积确定, 必要时可以加用明胶海绵颗粒栓塞、明胶海绵条. 若患者术前诊断为肝硬化较重或肝功能较差, 应当只进行栓塞治疗[3].

1.2.3 心电图检查: 患者入院时和术后3 d对患者进行心电图检出, 描记12导联心电图.

统计学处理 应用SPSS19.0软件对数据结果进行统计学分析, 计数资料以频数表示, 比较采用χ^2检验. 以P<0.05差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 患者TACE治疗前后的心电图情况 研究结果显示, 108例患者TACE治疗前心电图均未出现异常表现, TACE治疗后有14(12.93%)例患者心电图异常, 所有患者均经对症治疗后复查心电图恢复正常(表1).

2.2 心电图异常的相关因素分析 研究结果显示, 对可能影响患者心电图的相关因素进行分析, 患者肿瘤直径≥10 cm、术中碘油用量≥10 mL、血压升高、肝功能分级较差、术后体温≥38 ℃等因素与心电图异常有关, 差异具有统计学意义(P<0.05)(表2).

3 讨论

PLC的早期症状较隐匿, 大多数的肝癌患者在就诊时就已经是中晚期. 目前治疗PLC的主要手段是以手术为主的综合治疗[4]. 但慢性肝病的背景、多数合并血管的侵犯和肝内散播等特

■研究前沿
本研究中对原发性肝癌患者介入治疗后的心电图变化及影响因素进行探究, 就临床中常见的心电图变化进行分析, 了解导致患者术后心电图变化的影响因素.

■相关报道
临床中对于经肝动脉化疗栓塞术的临床治疗效果已经有较多的报道. 而本研究中重点对造成原发性肝癌患者经肝动脉化疗栓塞术后出现心电图变化的影响因素进行分析.

■创新盘点
经肝动脉化疗栓塞术一直以来是临床医师关注的重点, 本研究中重点阐述造成原发性肝癌患者经肝动脉化疗栓塞术后出现心电图变化的影响因素.

表 1 患者TACE治疗前后的心电图情况

心电图异常	*n*	所占比例(%)
窦性心动过速	3	2.77
窦性心动过速伴T波改变	1	0.92
T波改变	1	0.92
ST段压低	2	1.85
QT间期延长	2	1.85
室性早搏	2	1.85
房性早搏	3	2.77
总数	14	12.93

TACE: 经导管肝动脉化疗栓塞.

点导致其手术切除难度大、手术切除率低且手术危险性高[5]. 临床上常用TACE术治疗中晚期PLC患者, 他是通过将导管有选择性的置于肿瘤的供血血管中[6], 然后注入化疗药物后使用碘油对肝癌靶血管进行栓塞阻断, 从而促使肝癌细胞坏死, 达到抑制肿瘤生长的目的[7]. 在临床观察中发现, TACE术后部分患者会发生心电图异常或者出现胸前区不适症状[8], 这是当前临床面临的重要研究课题. 因此本文选取2012-01/2014-01海南医学院附属医院接受治疗的108例PLC患者为研究对象, 对PLC患者介入治疗后的心电图变化及影响因素进行了分析.

本文研究结果显示, 108例患者TACE治疗前心电图均未出现异常表现, TACE治疗后有14(12.93%)例患者心电图异常, 所有患者均经对症治疗后复查心电图恢复正常. 本文对可能会影响患者心电图的相关因素进行分析, 其中患者肿瘤直径≥10 cm、术中碘油用量≥10 mL、血压升高、肝功能分级较差、术后体温≥38 ℃等因素与心电图异常有关, 具有统计学意义(P<0.05). 这与彭旭等[9]的研究结果相同, 这可能是由于: (1)多数肝癌患者都合并不同程度肝硬化和慢性肝炎, 存在潜在的舒缩功能变化和心脏结构变化[10], 而在栓塞化疗时并不仅能使肿瘤缺血坏死, 也能够使部分正常的干细胞出现受损变性, 使原本较差的肝功能进一步恶化, 从而诱发潜在的心肌损害, 导致心电图发生异常[11]. 同时肿瘤越大, 使用的碘油剂量越多, 肿瘤细胞坏死越明显, 最终导致大量有毒代谢产物和细胞内钾离子释放进入血液中, 加重对心肌的损伤, 从而使患者出现心电图异常[12]; (2)当碘油经过导管注入血管后可能会形成直径为25 μm的具有可变性的水包油颗粒性[13], 当注入剂量过多、压力过大时部分药物会通过肝窦进入肝静脉分支和门静脉内, 可能会使碘油回流至心脏,

表 2 心电图异常的相关因素分析

因素	*n*	异常(*n*)	χ^2值	*P*值
年龄(岁)			0.665	0.478
≥60	34	4		
<60	74	7		
性别			1.379	0.331
男	93	9		
女	15	3		
肝功能分级			5.615	0.025
A级	79	6		
B级	29	5		
肿瘤直径(cm)			6.031	0.015
≥10	58	9		
<10	50	3		
碘油用量(mL)			5.020	0.028
≥10	56	8		
<10	52	3		
明胶海绵栓塞			0.005	0.945
是	76	8		
否	32	3		
肝动脉超选插管			3.752	0.059
是	75	6		
否	33	5		
术后体温(℃)			3.321	0.035
≥38	37	6		
<38	71	5		
使用化疗药物			0.001	0.982
是	96	10		
否	12	1		
AST			1.319	0.364
较术前增高≥2倍	62	7		
较术前增高<2倍	46	3		
ALT			0.099	0.826
较术前增高≥2倍	62	7		
较术前增高<2倍	46	4		
术后第3天血尿酸			1.069	0.294
增高≥25%	12	2		
增高<25%	96	8		
术后第3天血钾(mmol/L)			20.587	0.001
≥6	3	2		
<6	105	8		
术后呕吐				
是	33	100	0.214	0.811
否	75	8		
术后第1天VAS疼痛评分(分)			1.505	0.273
≤6	86	8		
≥7	22	3		

AST: 谷草转氨酶; ALT: 谷丙转氨酶; VAS: 视觉模拟评分法.

■应用要点
本研究是从临床角度出发, 进一步说明造成原发性肝癌患者经肝动脉化疗栓塞术后出现心电图变化的影响因素, 对以后该病的治疗具有较大的指导意义.

其中一小部分碘油进入冠状动脉末梢分支内, 从而引起心肌缺血损伤[14]. 同时本文结果显示, AST增高并不会对心电图产生影响, 因此我们推测AST增高并非心肌细胞损伤而是反应介入治疗对干细胞的损伤. 而本文对患者使用表柔比星也不会对心脏毒性产生影响, 考虑这可能是由于局部小剂量单独用药所造成的影响不足以对心肌细胞产生较显示的变性损伤[15].

总之, 经肝动脉化疗栓塞术会导致患者术后发生心肌损害、心肌缺血而发生心电图异常, 因此临床应当加强对心电的监测, 降低心肌并发症的发生率.

4 参考文献

1 Wang QB, Cui BK, Weng JM, Wu QL, Qiu JL, Lin XJ. Clinicopathological characteristics and outcome of primary sarcomatoid carcinoma and carcinosarcoma of the liver. *J Gastrointest Surg* 2012; 16: 1715-1726 [PMID: 22767081 DOI: 10.1007/s11605-012-1946-y]

2 陈路锋, 苏洪英, 徐克, 邵海波, 梁松年, 刘静. 索拉非尼联合经肝动脉化疗栓塞术治疗原发性肝细胞癌的疗效和安全性. 中国医学科学院学报 2014; 36: 33-36

3 苏飞, 王欣, 陈双倩, 王国洲, 杨帅龙, 金二亮, 李继强, 谢伟, 冯茂辉. 经肝动脉化疗栓塞术联合无水乙醇瘤内注射治疗原发性肝癌的Meta分析. 中华实验外科杂志 2014; 31: 1553-1555

4 Giunchi F, Vasuri F, Baldin P, Rosini F, Corti B, D'Errico-Grigioni A. Primary liver sarcomatous carcinoma: report of two cases and review of the literature. *Pathol Res Pract* 2013; 209: 249-254 [PMID: 23484778 DOI: 10.1016/j.prp.2013.01.005]

5 李征, 米登海, 杨克虎, 曹农, 田金徽, 马彬. 介入化疗栓塞术联合热疗治疗原发性肝癌的Meta分析. 中国循证医学杂志 2012; 12: 672-678

6 狄纪君, 郭卫东, 张惠洁, 李海利. TACE联合热疗治疗原发性肝癌的临床观察. 临床肿瘤学杂志 2012; 17: 42-46

7 赵广生, 张跃伟, 刘影, 刘松, 孟冉冉, 周军, 唐顺雄, 李闯. 新型明胶海绵微粒TACE治疗原发性肝癌术后致肝脓肿三例及文献复习. 介入放射学杂志 2013; 22: 415-417

8 冯超, 赵剑波, 陈勇, 何晓峰, 曾庆乐, 梅雀林, 王江云, 庞桦进, 李彦豪. 原发性肝癌切除术后预防性经肝动脉介入治疗: 肝动脉化疗栓塞术和化疗灌注术比较. 介入放射学杂志 2014; 23: 679-682

9 彭旭, 向邦德. 原发性肝癌患者介入治疗后的心电图变化及影响因素分析. 广西医学 2014; 36: 1086-1088.

10 郭力红, 张岁, 刘英辉, 刘静, 佟立新. 原发性肝癌患者介入治疗前后血清肿瘤坏死因子-α及白介素-10水平. 中国老年学杂志 2012; 32: 4147-4148

11 谢小丽. 原发性肝癌行肝动脉栓塞化疗后并发急性肾功能衰竭的原因及护理. 中外健康文摘 2012; 9: 249-250

12 高国政. 原发性肝癌TACE术后血管改变及复发转移的因素分析. 实用癌症杂志 2014; 29: 684-686

13 张静, 王可敬, 李雪清, 王红, 周新人. 原发性肝癌合并肝功能C级患者TACE术的护理体会. 护士进修杂志 2012; 27: 668-669

14 杨洁, 张学兰. 超声造影在原发性肝癌导管栓塞治疗效果评价中的应用研究. 中国超声医学杂志 2012; 28: 348-351

15 石雪平. 中晚期原发性肝癌行TACE术120例围术期护理. 齐鲁护理杂志 2012; 18: 92-93

■名词解释

Seldinger术: 用带针芯的穿刺针穿透血管前后壁, 退出针芯, 缓慢向外拔针, 直至血液从针尾喷出, 迅速插入导丝, 拔出针, 通过导丝引入导管, 将导管放至主动脉, 即为Seldinger术.

■同行评价

研究中阐述造成原发性肝癌患者介入治疗后的心电图变化及影响因素, 临床加强对患者心电的监测, 能够降低心肌并发症的发生率, 且对以后的治疗具有较好的指导作用.

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍

世界华人消化杂志 2015年1月28日; 23(3): 466-469
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

临床经验 CLINICAL PRACTICE

无肝素抗凝治疗在重症胰腺炎患者血液净化过程中的临床效果

李汝芬, 徐立萍, 赵文文

■背景资料
血液净化治疗是临床中常见的一种治疗方法, 在临床中治疗中具有重要的应用价值. 而肝素抗凝处理是血液净化治疗中的主要处理方式, 如何有效的降低抗凝后出血是临床医师关注的重点.

李汝芬, 徐立萍, 赵文文, 滨州医学院附属医院血液透析室 山东省滨州市 256603
李汝芬, 副主任护师, 主要从事内科护理的相关研究.
作者贡献分布: 此文主要由李汝芬完成; 此课题由徐立萍设计; 研究过程由徐立萍与赵文文操作完成; 数据分析由李汝芬与徐立萍完成; 本论文写作由李汝芬完成.
通讯作者: 徐立萍, 主管护师, 256603, 山东省滨州市黄河二路661号, 滨州医学院附属医院血液透析室. byfytxs@126.com
电话: 0543-3256774
收稿日期: 2014-10-29 修回日期: 2014-11-24
接受日期: 2014-12-05 在线出版日期: 2015-01-28

Clinical effects of heparin free anticoagulation therapy in blood purification in patients with severe acute pancreatitis

Ru-Fen Li, Li-Ping Xu, Wen-Wen Zhao

Ru-Fen Li, Li-Ping Xu, Wen-Wen Zhao, Department of Blood Dialysis, the Affiliated Hospital of Binzhou Medical University, Binzhou 256603, Shandong Province, China
Correspondence to: Li-Ping Xu, Nurse-in-Charge, Department of Blood Dialysis, the Affiliated Hospital of Binzhou Medical University, 661 Huanghe Er Road, Binzhou 256603, Shandong Province, China. byfytxs@126.com
Received: 2014-10-29 Revised: 2014-11-24
Accepted: 2014-12-05 Published online: 2015-01-28

Abstract
AIM: To investigate the clinical effects of heparin free anticoagulation therapy in blood purification in patients with severe acute pancreatitis (SAP).

METHODS: Seventy-eight SAP patients were randomized into either a study group or a control group. The control group received conventional low molecular weight heparin therapy, and the study group received heparin free anticoagulation therapy. Clinical effects were observed and compared for the two groups.

RESULTS: Activated partial thermoplastic time (APTT) and thrombotic time (PT) at 8 h after treatment and at the end of treatment showed significant changes compared with those before treatment in both groups, and the differences between the two group were also statistically significant ($P < 0.05$). The filter life, blood urea nitrogen (BUN) decline rate, and serum creatinine (Cr) decline rate were not significantly different from those in the control group ($P > 0.05$). The rate of bleeding was significantly lower in the study group than in the control group (5.1% *vs* 17.9%, $P < 0.05$).

CONCLUSION: The application of heparin free anticoagulation therapy in blood purification in SAP patients is feasible and can reduce rate of bleeding.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Blood purification; Heparin free; Severe acute pancreatitis; Clinical efficacy

Li RF, Xu LP, Zhao WW. Clinical effects of heparin free anticoagulation therapy in blood purification in patients with severe acute pancreatitis. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(3): 466-469 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/466.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i3.466

摘要
目的: 探讨临床中无肝素抗凝在重症胰腺炎患者(severe acute pancreatitis, SAP)血液净化中的应用效果.

方法: 将选取的78例SAP依据随机盲法对照试验分为研究组和对照组, 对照组给予常规低分子肝素抗凝治疗, 研究组给予无肝素抗凝治疗, 观察两组临床效果.

结果: 治疗8 h和治疗结束时活化部分凝血活酶时间(activated partial thromboplastin time, APTT)和凝血酶原时间(prothrombin time, PT)较治疗前有明显的变化, 且组间的数据比较差异有统计学意义($P<0.05$); 研究组滤器寿命、

■同行评议者
陈海龙, 教授, 大连医科大学附属第一医院院办

血尿素氮(blood urea nitrogen, BUN)下降率、血清肌酐(creatinine, Cr)下降率 *vs* 对照组差异无统计学意义(P>0.05); 研究组出血发生率为5.1% *vs* 对照组的17.9%, 差异有统计学意义(P<0.05).

结论: 临床中对于SAP患者血液净化治疗中应用无肝素抗凝治疗是可行的, 尤其在降低出血方面具有重要的作用.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 血液净化; 无肝素抗凝; 重症胰腺炎患者; 临床疗效

核心提示: 临床中对于危重症患者血液净化治疗中应用无肝素抗凝治疗效果显著, 能够有效地降低出血情况. 同时, 这种治疗方法安全性高, 值得临床中应用.

李汝芬, 徐立萍, 赵文文. 无肝素抗凝治疗在重症胰腺炎患者血液净化过程中的临床效果. 世界华人消化杂志 2015; 23(3): 466-469 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/466.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i3.466

0 引言

血液净化是临床中治疗重症胰腺炎患者(severe acute pancreatitis, SAP)的常见方法, 这种治疗方法已经不是仅仅局限于代替肾脏治疗, 并且在严重的脓毒血症和肿胀急性胰腺炎以及严重创伤等治疗中发挥着重要的作用[1,2]. 但是在血液净化治疗的过程中, 如何确保其顺利的进行和降低相关并发症在临床中具有重要的意义[3]. 因此, 本研究中重点探讨血液净化治疗中应用无肝素抗凝治疗中的效果, 具体的分析如下.

1 材料和方法

1.1 材料 随机抽取2012-01/2013-12滨州医学院附属医院的100例SAP患者, 经过纳入与排除标准的评估, 最终确定78例SAP患者符合研究对象. 14例既往诊断为慢性肾功能不全, 8例入院前经过其他医院的血液净化治疗, 共计22例予以排除. 然后, 依据随机盲法对照临床试验分为研究组和对照组, 均39例. 研究组男20例, 女19例, 年龄19-79岁, 平均年龄55.2岁±7.5岁. 对照组男19例, 女20例, 年龄20-82岁, 平均年龄54.9岁±7.9岁. 研究组与对照组基本资料比较差异无统计学意义(P>0.05), 具有可比性. 低分子肝素钙(批准文号: 国药准字H20060190, 生产单位: 深圳赛保尔生物药业有限公司).

1.2 方法

1.2.1 纳入标准: (1)符合中华医学会外科病学分化胰腺外科学组制定的胰腺炎诊断标准和分级标准; (2)入院24 h内进行血液净化治疗的对象; (3)均知情同意此次临床研究对象.

1.2.2 排除标准: (1)伴有慢性肾脏疾病的对象; (2)入院前在其他的医院进行血液净化治疗的对象; (3)不愿意接受此次治疗的对象.

1.2.3 治疗: 此次研究的两组对象均选取颈内静脉留置双腔透析管, 并将滤器和管路采取预冲液进行预充处理. 均采取连续性静脉-静脉血液滤过(continuous veno venous hemofiltration, CVVH)模式进行处理, 置换液采取前稀释方法进行输入, 流量控制1000.0-2000.0 mL/h, 血流速控制150.0-250.0 mL/min. 对照组采取低分子肝素抗凝处理, 治疗前30 min进行静脉注射4100 U低分子肝素钙, 且采取2000.0 U/4 h的速度进行增加剂量. 治疗的过程中每4 h进行监测1次凝血功能, 活化部分凝血活酶时间(activated partial thromboplastin time, APTT)应维持在1.5-2.0倍. 研究组采取无肝素抗凝治疗, 在其预充治疗的过程中, 将预冲液灌注体外循环管路中, 排除小气泡. 同时, 每次治疗前需要预充2次, 预充后需要浸泡管路30.0 min. 患者在治疗的过程中, 跨膜压在100.0 mmHg以上, 需要动脉段采取100.0-250.0 mL的预冲液进行冲管后继续治疗[4].

1.2.4 观察指标: (1)滤器寿命; (2)血尿素氮(blood urea nitrogen , BUN)下降率; (3)血清肌酐(creatinine, Cr)下降率; (4)不同时间APTT与凝血酶原时间(prothrombin time, PT)变化; (5)出血状况(治疗后B超显示胰腺部位有出血点, 且血流继续判断为出血).

统计学处理 采取SPSS19.0统计学软件进行数据分析与处理, 计量资料以mean±SD表示, 采取t进行检验, 计数资料采取χ^2进行检验, P<0.05为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 不同时间点APTT和PT变化 治疗前研究组与对照组APTT和PT比较无明显的差异, 差异无统计学意义(P>0.05); 治疗8 h和治疗结束时APTT和PT较治疗前有明显的变化, 且组间的数据比较差异有统计学意义(P<0.05)(表1).

2.2 两组滤器寿命、BUN下降率、Cr下降率对

■研发前沿
临床中重点探讨无肝素抗凝血液净化的效果和可行性, 并详细的分析在危重症患者治疗中的效果. 但是是否大面积的推广依然需要进一步的临床研究, 从而更好的阐述其效果.

■相关报道
临床中对于无肝素抗凝血液净化的研究也有相关的报道, 多数是在出血性的危重症患者中. 研究证实, 应用无肝素抗凝在危重症患者血液净化治疗中的效果与可行性.

■创新盘点
本研究中分析了无肝素抗凝血液净化在危重症患者中的效果，并且从不同的临床指标进行观察，动态的观察活化部分凝血活酶时间(activated partial thromboplastin time)和凝血酶原时间(prothrombin time)变化，更好的说明无肝素抗凝血液净化的优越性.

表 1 研究组与对照组治疗前后APTT和PT比较 (n = 39, mean ± SD)

分组	时间	APTT	PT
研究组	治疗前	31.5±8.9	11.1±7.9
	治疗8 h	43.7±11.3[a]	17.4±8.6[a]
	治疗结束时	46.2±12.1[a]	20.5±9.3[a]
对照组	治疗前	32.8±7.9	11.7±8.2
	治疗8 h	69.5±13.2	24.6±11.3
	治疗结束时	75.8±14.7	30.7±12.1

[a]P<0.05 *vs* 对照组. APTT: 活化部分凝血活酶时间; PT: 凝血酶原时间.

比 研究组滤器寿命、BUN下降率、Cr下降率与对照组比较差异无统计学意义(P>0.05)(表2).

2.3 两组出血状况观察 研究组出血发生率为5.1%(2/39)，对照组出血发生率为17.9%(7/39)，研究组出血发生率低于对照组，差异有统计学意义(χ^2 = 7.173, P<0.05).

3 讨论

血液净化是临床中一种重要的连续性和缓慢的促使内环境维持稳定的方法，在临床中具有较好的维持血流动力学稳定和溶质清除率高的特点[5,6]. 可以较好的清除血液中的中小分子物质，超滤清除体内过多的水分，可以最大限度地模仿肾脏功能[7]. 临床研究显示，这种方法对各种炎症介质的清除效果明显，并且是临床中一种新型的生命支持技术[8]. 但是，临床中为了确保血液净化治疗的正常进行，做好滤器和管路的通畅是非常重要的，可以降低相关并发症发生. 患者在进行血液净化治疗的过程中，常常伴有凝血功能的变化，若不及时的控制，很容易导致出血的情况发生，严重的危及患者的生命安全[9,10].

血液净化治疗的过程中，传统的是采取普通肝素进行抗凝处理，这种方法存在有出血与血小板降低的情况发生，从而使得不能够在SAP中应用. 随着医疗水平的不断发展，无肝素抗凝逐渐地得到临床中应用，尤其在出血患者的无肝素血液净化治疗中得到广泛的应用[11,12]. 经过此次的临床研究分析，临床中对于SAP应用无肝素抗凝治疗是可行的，临床效果显著. 临床数据显示，研究组滤器寿命、BUN下降率、Cr下降率与对照组比较差异无统计学意义(P>0.05). 同时，治疗8 h和治疗结束时APTT和PT较治疗前有明显的变化，且组间的数据比较差异有统计学意义(P<0.05). 由此分析，对于SAP治疗的过程中应用无肝素抗凝效果明显. 这种方法多是采取肝素预冲洗之后进行治疗，主要是应用在高危的出血的风险患者中[13,14]. 数据还显示，研究组出血发生率为5.1%，明显的低于对照组的17.9%，差异有统计学意义. 进一步说明，无肝素抗凝在其中的优越性. 由于在血液净化治疗的过程中，给予患者充分的镇静值，从而避免了躁动，降低出血的可能. 同时，医护人员经过严密的培训，从而使其能够充分的掌握机器的各种操作，并做及时的处理，进一步减少管路与滤器的凝血，降低出血的发生[15].

■应用要点
临床研究中探讨危重症患者血液净化治疗中应用无肝素抗凝的可行性，为以后该病的治疗提供新的研究方向，在未来的临床应用中也具有较好的前景.

表 2 研究组与对照组滤器寿命、BUN下降率、Cr下降率对比观察 (n = 39, mean ± SD)

分组	滤器寿命(h)	BUN下降率(%)	Cr下降率(%)
研究组	23.7±4.8	45.7±12.6	45.7±12.5
对照组	24.7±5.2	47.3±11.7	46.7±11.8
t值	0.461	0.184	0.163
P值	>0.05	>0.05	>0.05

BUN: 血尿素氮; Cr: 血清肌酐.

总之，SAP血液净化治疗中应用无肝素抗凝治疗是可行的，尤其在降低出血方面优于常规低分子肝素的效果.

4 参考文献

1 边双双，张萍，陈江华. 连续性血液净化对脓毒症患者凝血功能影响及疗效观察. 浙江中西医结合杂志 2014; 2: 43-46
2 陆国平，蔡小狄. 连续血液净化在危重症患儿中的应用. 实用儿科临床杂志 2012; 27: 1387-1389
3 李桂香，闫波，纪伟峰，郭华，高春梅，李婵. 连续性血液净化在急诊科的应用体会. 中国实用神经疾病杂志 2009; 12: 72-73
4 季大玺，谢红浪，黎磊石. 连续性血液净化与非肾脏疾病. 中国危重病急救医学 2001; 13: 5-9
5 田晓华，刘卫荣，袁玲. 连续性床旁血液净化在综合ICU中的应用及护理. 成都医学院学报 2012; 7: 325-326
6 徐冬梅. 无肝素CRRT治疗的应用体会. 临床合理用药杂志 2013; 6: 28
7 Kreuzer M, Bonzel KE, Büscher R, Offner G, Ehrich JH, Pape L. Regional citrate anticoagulation is safe in intermittent high-flux haemodialysis treatment of children and adolescents with an increased risk of bleeding. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25: 3337-3342 [PMID: 20466660 DOI: 10.1093/ndt/gfq225]
8 蔡卫新，唐颖. 无肝素连续性静-静脉血液滤过治疗神经外科危重患者合并急性肾衰竭的护理. 中华现代护理杂志 2010; 16: 3304-3306
9 杨洛，刁永书，陈志文，林丽. 同步枸橼酸抗凝与无肝

素抗凝在连续性血液净化中的应用及护理. 西部医学 2012; 24: 391-393
10 王守君, 王世富, 翟萍, 马爽, 侯云峰. 无肝素抗凝连续性血液净化治疗对脓毒症患者凝血功能的影响. 国际移植与血液净化杂志 2011; 9: 25-27
11 曾鹂. 两种无肝素抗凝方法在连续性血液净化治疗中的应用. 湖北: 中国中西医结合学会肾脏疾病专业委员会2012年学术年会, 2012
12 张仲华, 严贺, 童辉, 鄢建军, 李春, 刘慎微. 改良式无肝素抗凝在高危出血倾向患者连续性血液滤过中的应用. 护理学杂志 2012; 27: 37-40
13 Yu C, Liu ZH, Chen ZH, Gong DH, Ji DX, Li LS. Improvement of monocyte function and immune homeostasis by high volume continuous venovenous hemofiltration in patients with severe acute pancreatitis. *Int J Artif Organs* 2008; 31: 882-890 [PMID: 19009506]
14 肖秋生, 马明远, 张斌, 邓梦华. 无肝素抗凝血液净化在危重症患者中的应用. 实用医学杂志 2013; 29: 3708-3710
15 刘君玲. 连续性血液净化技术在脓毒症中的应用进展. 中国血液净化 2011; 10: 44-46

■**同行评价**
本文研究内容尚可, 有一定的参考价值.

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.

世界华人消化杂志 2015年1月28日; 23(3): 470-475
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

临床经验 CLINICAL PRACTICE

伽玛刀联合HIFU治疗局部晚期胰腺癌的疗效

王 磊, 李灵招, 单国用, 刘兴安, 杨文魁, 张 松, 吴晓东

■背景资料
胰腺癌是消化系恶性程度很高的肿瘤, 5年生存率不到5%, 且其发病率呈逐年增长趋势. 目前多学科、多中心联合的综合治疗已经在许多方面取得了一定的进展, 如何提高胰腺癌患者生存质量和生存期成为目前治疗的难点和重点. 目前常规放疗技术定位不准确, 对正常组织损伤大, 不良反应重, 疗效差. 而伽玛刀作为立体定向放疗技术, 可对病灶精确定位, 保护正常组织, 大大减少治疗期间不良反应, 我们将其联合高强度超声聚焦刀(high-intensity focused ultrasound, HIFU)方案治疗局部晚期胰腺癌, 评价其效果, 为局部晚期胰腺癌患者治疗提供新的方案.

■同行评议者
肖恩华, 教授, 中南大学湘雅二医院放射教研室

王磊, 单国用, 刘兴安, 张松, 郑州人民医院放疗科 河南省郑州市 450003
李灵招, 郑州市中心医院检验科 河南省郑州市 450001
杨文魁, 郑州人民医院放射科 河南省郑州市 450003
吴晓东, 郑州市儿童医院病理科 河南省郑州市 450004
王磊, 医师, 在读博士, 主要从事恶性肿瘤的放疗及热疗的研究.
作者贡献分布: 王磊、李灵招、单国用及刘兴安参与课题的设计、研究过程、数据分析及论文写作; 杨文魁、吴晓东及张松参与数据分析; 试剂由张松提供.
通讯作者: 王磊, 医师, 450003, 河南省郑州市金水区黄河路33号, 郑州人民医院放疗科. 565848263@qq.com
电话: 0371-67077189
收稿日期: 2014-10-17 修回日期: 2014-11-15
接受日期: 2014-12-05 在线出版日期: 2015-01-28

Gamma knife combined with high-intensity focused ultrasound for treatment of locally advanced pancreatic carcinoma

Lei Wang, Ling-Zhao Li, Guo-Yong Shan, Xing-An Liu, Wen-Kui Yang, Song Zhang, Xiao-Dong Wu

Lei Wang, Guo-Yong Shan, Xing-An Liu, Song Zhang, Department of Radiation Oncology, Zhengzhou People's Hospital, Zhengzhou 450003, He'nan Province, China
Ling-Zhao Li, Department of Clinical Laboratory, Zhengzhou Central Hospital, Zhengzhou 450001, He'nan Province, China
Wen-Kui Yang, Department of Radiology, Zhengzhou People's Hospital, Zhengzhou 450003, He'nan Province, China
Xiao-Dong Wu, Department of Pathology, Zhengzhou Children's Hospital, Zhengzhou 450004, He'nan Province, China
Correspondence to: Lei Wang, Physician, Department of Radiation Oncology, Zhengzhou People's Hospital, 33 Huanghe Road, Jinshui District, Zhengzhou 450003, He'nan Province, China. 565848263@qq.com
Received: 2014-10-17 Revised: 2014-11-15
Accepted: 2014-12-05 Published online: 2015-01-28

Abstract
AIM: To evaluate the safety and effectiveness of high-intensity focused ultrasound (HIFU) following gamma knife for treating locally advanced pancreatic cancer.

METHODS: Sixty-eight patients with locally advanced pancreatic cancer were randomly divided into two groups to receive either simple radiotherapy (group A; n = 33) or HIFU following gamma knife (group B; n = 35). The patients underwent contrast-enhanced computed tomography (CT) scans and CA199 tests 1, 2, 3 mo after treatment and every 3 mo thereafter during a total of 36 mo of follow-up. Short-term and long-term effects were observed after treatment, and survival curve analysis was performed.

RESULTS: The rate of clinical benefit response was significantly lower in group A than in group B (87.88% *vs* 94.29%, χ^2 = 4.001, P = 0.045 < 0.05); the median survival time was significantly shorter in group A than in group B (12.00 mo *vs* 26.00 mo, P < 0.05); the average survival time was significantly shorter in group A than in group B (18.01 mo *vs* 22.99 mo, P = 0.040 < 0.05). All the patients in the two groups completed the treatment smoothly as planned, and no serious complications such as pancreatic leakage, skin burns, viscera perforation and radioactive enteritis occurred.

CONCLUSION: Gamma knife combined with HIFU therapy may be a safe and effective method for the treatment of locally advanced pancreatic cancer.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Gamma knife; High-intensity focused ultrasound; Locally advanced pancreatic cancer

Wang L, Li LZ, Shan GY, Liu XA, Yang WK, Zhang S, Wu XD. Gamma knife combined with high-intensity focused ultrasound for treatment of locally advanced pancreatic carcinoma. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(3): 470-475 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/470.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i3.470

摘要
目的: 探讨伽玛刀(γ-刀)联合高强度超声聚焦刀(high-intensity focused ultrasound, HIFU)治疗局部晚期胰腺癌的安全性、有效性.

方法: 68例局部晚期胰腺癌患者随机分为2组: 其中33例为单纯放疗组(A组), 35例为先经γ-刀治疗后用HIFU治疗的联合组(B组). 患者治疗后1、2、3 mo行增强计算机断层扫描(computed tomography, CT)及糖链抗原199(carbohydrate antigen 199, CA199)复查, 以后为1次/3 mo, 共随访36 mo. 观察治疗后近期及远期疗效, 并进行生存曲线分析.

结果: A组临床受益率: B组临床受益率 = 87.88%: 94.29%(χ^2 = 4.001, P = 0.045<0.05), 2组中位生存时间为12.00 mo *vs* 26.00 mo, 平均生存时间A组为18.01 mo, B组为22.99 mo(P = 0.040<0.05). 2组68例患者中均按计划顺利完成, 无1例治疗后出现胰漏、皮肤灼伤、脏器穿孔及放射性肠炎等严重不良反应.

结论: γ-刀联合HIFU治疗是一种安全、有效治疗局部晚期胰腺癌的新方法.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 伽玛刀; 高强度超声聚焦刀; 局部晚期胰腺癌

核心提示: 本研究样本量较大, 伽玛刀联合高强度超声聚焦刀(high-intensity focused ultrasound)治疗方案新颖, 对局部晚期胰腺癌临床疗效较好, 具有一定应用价值及推广意义.

王磊, 李灵招, 单国用, 刘兴安, 杨文魁, 张松, 吴晓东. 伽玛刀联合HIFU治疗局部晚期胰腺癌的疗效. 世界华人消化杂志 2015; 23(3): 470-475 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/470.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i3.470

0 引言

胰腺癌是消化系常见恶性肿瘤之一. 但由于其隐匿性及侵袭性的生物学特性, 就诊时仅有10%-20%患者可行根治性手术切除, 总体5年生存率仅1%-9%. 而胰腺癌中约40%为局部晚期胰腺癌[1], 其治疗方法较多, 但效果不尽如人意[2]. 随着胰腺癌放疗研究及微创技术的发展, 对于不能手术或拒绝手术胰腺癌患者, 趋向于采取放射治疗或微创治疗[高强度超声聚焦刀(high-intensity focused ultrasound, HIFU)、经导管动脉栓塞化疗术(transcatheter arterial chemoembolization, TACE)、经皮瘤内冰醋酸注射(percutaneous injections of acetic acid, PAI)、射频消融(radiofrequency ablation, RFA)]等治疗方法. 单纯放疗虽能改善预后并提高患者生存质量, 但其疗效与受照射的剂量高低密切相关[3]. 目前精确放疗技术使胰腺癌的局部控制率得以明显提高[4,5]. 而伽玛刀(γ-刀)治疗为精确的立体定向放射治疗之一, 加之非共面锥状旋转聚焦照射, 使得靶区剂量由外而内剂量越来越高, 而靶区外周边剂量明显下降. 而HIFU与放疗相比, 其高温的非选择性灭活能有效消融对放疗抗拒的乏血供、乏氧或处于S期肿瘤细胞. 因此, γ-刀联合HIFU治疗局部晚期胰腺癌可能具有协同增效作用, 可能是一种新的安全、有效治疗局部晚期胰腺癌的方法. 为此, 本研究初步临床观察γ-刀联合HIFU治疗局部晚期胰腺癌的疗效和不良反应, 旨在探讨γ-刀联合HIFU治疗局部晚期胰腺癌的安全性、有效性.

1 材料和方法

1.1 材料 自2007-01/2011-07郑州人民医院放疗科收治的局部进展期胰腺癌患者共68例, 其中43例经计算机断层扫描(computed tomography, CT)引导下穿刺活检确诊, 其余25例患者均经增强CT或磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)结合糖链抗原199(carbohydrate antigen 199, CA199)临床确诊. 其中男41例, 女27例. 平均年龄为50岁, 既往未曾行局部放疗及全身化疗, 卡氏评分(Karnofsky performance status, KPS)评分87分±2.4分. 随机分为2组, 其中33例为单纯放疗组(A组), 35例为先经γ-刀治疗后用HIFU治疗的联合组(B组). 两组病例之间差异无统计学意义. 研究对象入选标准: (1)确诊的局部晚期胰腺癌患者, 且患者无法行手术切除或拒绝手术切除; (2)胸、腹壁皮肤完好; (3)KPS评分≥80分, 且预计生存期>3 mo.

1.2 方法

1.2.1 γ-刀治疗: 68例患者首先在郑州人民医院放疗科采用OUR-QGD型γ-刀全身治疗系统行立体定向放射治疗, 其主要步骤: (1)用真空垫制作体模; (2)在体模固定下按治疗体位平卧于立体定向体架上, 螺旋CT 3-5 mm层间距连续扫描, 扫描范围为自膈顶上5 cm至腰4椎体下缘. 并读取定位标尺记数值, 在患者体表与体模标记相应位置; (3)三维立体重建, 勾画临床靶体积和计划靶体积, 制定放射治疗计划及调整剂量分布, 开始实施治疗. 根据肿瘤位置、大小及患者一般情况等, 以50%-70%等剂量曲线包

■研发前沿
对于局部晚期胰腺癌手术切除率低, 可手术切除者的5年生存率也不超过5%, 预后不佳. 而化疗由于易产生耐药性导致疗效不佳. 目前随着放疗及热疗设备及技术快速发展, 伽玛刀及HIFU在临床中应用越来越广泛, 且疗效尚可. 因此伽玛刀联合HIFU治疗局部晚期胰腺癌将成为一个重要治疗方案.

■相关报道
伽玛刀被广泛应用到晚期不能切除的恶性实体肿瘤. 有学者认为, 应用伽玛刀治疗胰腺癌可显著降低胰腺癌患者中糖链抗原199(carbohydrate antigen 199, CA199)、血管内皮生长因子含量, 从而提高有效率, 但还需要大样本支持. 国外学者研究表明HIFU在胰腺癌治疗中可有效控制肿瘤发展, 延长患者生存时间.

■创新盘点
本研究采用伽玛刀联合HIFU治疗局部晚期胰腺癌, 充分发挥精确放疗及热疗的优势, 起到互相增敏的作用, 从而提高患者的有效率, 延长生存率, 改善患者的生活质量.

表 1 患者临床指标对比

分组	PR+CR	SD+PD	客观有效率(%)	临床受益率n(%)	χ^2值	P值
A组	19	14	57.58	29(87.88)	4.001	0.045
B组	28	7	80.00	33(94.29)		

A组: 单纯放疗组; B组: 先经γ-刀治疗后用高强度超声聚焦刀治疗的联合组. 客观有效率 = PR+CR; 临床受益率 = PR+CR+SD. PR: 部分缓解; CR: 完全缓解; SD: 稳定.

绕100%计划靶区(planning target volume, PTV), 剂量分割: 单次周边剂量: 3.0-4.5 Gy, 治疗次数8-12次, 总周边剂量36-50 Gy, 多数患者为先隔日照射后连续治疗. 危及器官受量为: 十二指肠在胰头癌患者30%左右, 胰体尾癌均<15%, 脊髓受量5%-20%.

1.2.2 HIFU治疗: 采用上海交通大学新地实业公司生产的HIFU-2001型超声聚焦肿瘤治疗系统在患者γ-刀治疗胰腺癌结束后30-60 min内行HIFU治疗. 患者取平卧位在清醒状态下进行治疗. 用机载彩超探头确定病灶大小、位置、形态、与邻近器官的关系, 确定治疗区域后即将B超定位探头从0度旋转到90度, 三维立体扫描病灶, 使用治疗计划系统分别在0度平面和90度平面勾画靶区. 计划包括: 病变治疗范围、治疗层数、层面面积、治疗点数. 然后在计算机自动控制下, HIFU焦点采用点点成线、线线成面、面面成体的积累方式在X、Y、Z轴3个方向上进行运动, 由深到浅治疗病变的各个层面, 直至覆盖整个治疗靶区. 治疗次数: 每例患者均行3-5次HIFU治疗, 隔日1次, 每次均在γ-刀治疗结束后30-60 min内进行. 治疗介质为脱气水, 输入电功率0.3-0.8 KW, 单元发射时间0.15-0.18 s, 间隔时间0.18-0.20 s, 每次点数50-60次, 步距、行距及层距分别为3、3、8 mm.

1.2.3 临床疗效观察及不良反应评价: 临床疗效评价标准: 按照世界卫生组织(World Health Organization, WHO)疗效评价标准, 将患者治疗疗效评价为: 所有已知病灶消失并保持最少4 wk为完全缓解(complete remission, CR), 肿瘤双径乘积之和减少50%以上维持4 wk为部分缓解(partial remission, PR), 缩小不足50%为无变化(no change, NC)或稳定(stable disease, SD), 肿瘤体积增大>25%或有新病灶出现为进展(progressive disease, PD).

临床受益反应(clinical benefit response, CBR): 依据1997年Burris等[5]制定的CBR标准对患者的疼痛强度[疼痛视觉评分(visual analog scale, VAS), 10分制]、镇痛药物消耗量、KPS评分和体质量变化综合评估. 凡符合下列一项指标(持续4 wk以上), 并无任何一项恶化者, 定义为临床受益: (1)疼痛强度减轻≥50%; (2)镇痛药物用量减少≥50%; (3)体力状况按KPS标准改善≥2分; (4)如疼痛程度及体力状况均稳定, 则体质量增加≥7%.

不良反应及并发症评价: 本研究的不良反应及并发症分级参照放射治疗肿瘤协作组(Radiation Therapy Oncology Group, RTOG)急性放射性损伤分级标准进行观察.

统计学处理 采用SPSS22.0软件进行统计学分析, 两组间样本客观有效率, 临床受益率以及并发症发生率等采用χ^2检验, 对生存率比较采用Log-rank检验法. P<0.05为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 两组实验组患者治疗后的各项指标的对比 客观有效率: A组, 19/33 = 57.58%; B组, 28/35 = 80.00%; 差异有统计学意义(P<0.05). 临床受益率: A组, 29/33 = 87.88%; B组, 33/35 = 94.29%; 差异有统计学意义(P<0.05). 并发症: A组, 1/33 = 3.03%; B组, 2/35 = 5.72%; 差异无统计学意义(χ^2 = 0.000, P = 1.000). 并发症发生主要是胰漏、皮肤灼伤、脏器穿孔及放射性肠炎(表1, 2). 急性毒性反应主要包括上消化道反应、肝肾毒性、白细胞减少、发热等(表3).

2.2 患者生存时间及生存曲线 A组平均生存时间为18.01 mo, B组中位生存期为22.99 mo, 中位生存期A组为12.0 mo, B组为26.0 mo. Log-rank检验发现两组差异有统计学意义(χ^2 = 4.198, P = 0.040<0.05)(表4, 图1).

3 讨论

胰腺癌是常见的消化系恶性肿瘤之一, 其具有恶性程度高, 发展快, 病期短, 预后极差的特点.

表 2 CBR评分临床受益反应对比

分组	n	疼痛强度减轻 ≥50%	镇痛药用量减少 ≥50%	KPS评分改善 ≥2分	体质量增加 ≥7%
A组	33	22	24	19	22
B组	35	30	28	29	32
χ^2值		3.425	0.499	5.229	6.370
P值		0.064	0.480	0.022	0.012

A组: 单纯放疗组; B组: 先经γ-刀治疗后用高强度超声聚焦刀治疗的联合组. CBR: 临床受益反应; KPS: 卡氏评分.

表 3 急性毒性反应对比

分组	n	上消化道反应	肝肾毒性	嗜中性白血球减少症	发热
A组	33	28	7	25	10
B组	35	20	3	8	5
χ^2值		6.280	1.273	19.029	2.535
P值		0.012	0.259	0.001	0.111

A组: 单纯放疗组; B组: 先经γ-刀治疗后用高强度超声聚焦刀治疗的联合组.

表 4 两组的生存时间及中位生存期对比 (mean ± SD, mo)

分组	平均生存时间	中位生存期	χ^2值	P值
A组	18.012±1.991	12.000±7.799	4.198	0.040
B组	22.992±1.895	26.000±4.011		

A组: 单纯放疗组; B组: 先经γ-刀治疗后用高强度超声聚焦刀治疗的联合组.

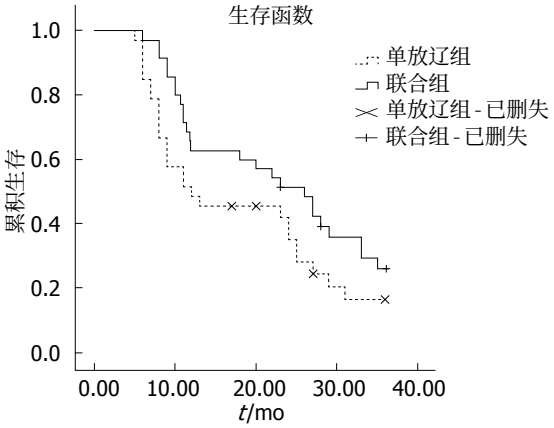


图 1 两组生存曲线Log-rank检验对比.

根据美国肿瘤学会最新资料显示胰腺癌发病率与死亡率几乎相当, 发病率位居恶性肿瘤第10位, 死亡率在女性为第5位, 男性为第4位, 5年生存率仅为4%[6]. 胰腺癌位置深在, 周围肠道对射线耐受性差, 常规外照射剂量受到限制, 达不到肿瘤根治性放疗目的, 使肿瘤局部控制率低、复发率高[7]. 随着放疗技术发展, 一种利用立体定向等中心技术将大剂量高能γ-射线精确地一次或分次照射到设定靶区上的立体定向放疗(stereotactic radiotherapy, SRT)放疗技术, 已安全有效用于消化系肿瘤临床治疗[8]. 而体部γ-刀就是SRT技术一种, 他是中国具有自主知识产权的立体定向放射治疗设备, 可用于体部任何部位的肿瘤治疗. 与常规放疗相比, γ-刀采用多角度、多射野等方式大幅度提高了肿瘤靶区剂量, 而周边正常肠道组织剂量增加较少, 既减轻了正常小肠组织的损伤, 且高剂量照射又提高了肿瘤的局部控制率. 但是, γ-刀本身仍是一种放疗技术, 对血液灌注丰富、含氧丰富、细胞增殖活跃的肿瘤敏感性高. 在胰腺癌治疗中, 中央区域肿瘤血液灌注、含氧情况等均相对周边区域明显降低, 易产生放射耐受而残留. 因此, 寻找一种克服γ-刀不足的有效方法, 并与之联合, 可能会增加局部晚期胰腺癌的疗效.

而HIFU作为一种无创肿瘤热疗技术在胰腺癌治疗上的成功运用, 为单纯γ-刀治疗局部晚期胰腺癌效果不理想的患者带来了新希望. HIFU原理是利用高强度超声波在组织内的可穿透性和可聚焦性, 将高强度超声波聚集于肿瘤靶区, 形成一个焦域, 而该区域超声聚焦产生的生物

■应用要点
伽玛刀联合HIFU不仅能有效治疗局部晚期胰腺癌, 也并未增加急性毒性反应及并发症的发生率, 提示该联合方案能安全、有效治疗局部晚期胰腺癌, 可能是其综合治疗的一种新方法. 由于本研究属于临床观察, 相关基础理论较少, 特别是基因层面的一些变化, 尚需进一步深入研究.

■名词解释
HIFU: 高强度超声聚焦刀, 其原理是利用高强度超声波在组织内的可穿透性和可聚焦性, 将高强度超声波聚集于肿瘤靶区, 形成一个焦域, 而该区域超声聚焦产生的生物学效应-瞬间高温, 使治疗区域温度骤升至65 ℃以上, 而使肿瘤组织发生凝固性坏死, 从而达到治疗肿瘤的目的.

学效应-瞬间高温, 使治疗区域温度骤升至65 ℃以上, 而使肿瘤组织发生凝固性坏死, 同时也能增强机体的免疫功能从而提高疗效[9]. 对于局部晚期胰腺癌周边血供丰富部分肿瘤, γ-刀因其含氧丰富不仅容易有效杀灭, 也能使其血管内皮损害引起血栓形成、血管闭塞, 有利于HIFU在该部分的热沉积, 而获得有效治疗. 同时, 热疗对处于S期的肿瘤细胞损伤作用明显, 而放疗对M期细胞敏感, 因此热疗可与放疗达成互补的作用[10,11]. 同时Sofuni等[12]的研究也表明HIFU在胰腺癌治疗中可有效控制肿瘤发展, 可成为联合治疗中一种不错选择. 因此, HIFU联合γ-刀具有协同增效作用, HIFU可能是一种能克服γ-刀不足的有效方法. 本研究结果显示, 联合治疗组80.00%肿瘤治疗有效率, 高于张丽萍等[13]研究报道, γ-刀治疗胰腺癌有效率67.60%, 提示二者联合治疗能有效杀灭局部晚期胰腺癌. 同时本研究在临床受益反应指标的比较中, 联合治疗组对单纯γ-刀治疗组对比在KPS评分改善及体质量增加方面有明显差异, 受益率高, 值得进一步临床推广.

γ-刀与HIFU联合治疗, 其联合应用顺序极为重要, 其直接影响疗效. HIFU治疗在杀灭肿瘤细胞同时, 可引起肿瘤组织的细小血管闭塞, 若HIFU治疗后行γ-刀, 会因为血管闭塞, 肿瘤血供少、乏氧, 降低放疗的效果. 且局部γ-刀治疗后阻断了肿瘤血供, 病变组织内血流量和血流速度均大幅下降, 有利于HIFU治疗时焦域区热能的累积, 并减少了HIFU治疗后热量散失. 因此, 先γ-刀后行HIFU才是合理的选择.

由于γ-刀和HIFU治疗均是体外非侵入性治疗方法, 其γ-线和超声波在治疗局部晚期胰腺癌时均须通过皮肤、肌肉等腹壁, 对周围组织肝脏及肠道等器官可能会出现放射性皮肤损害、肝肾毒性、发热等急性不良反应和并发症. 徐静等[14]研究消化系肿瘤报道, HIFU并发症中最常见的发热, 其发生率和严重程度与治疗时间、治疗范围相关. 本研究在发热、肝肾毒性方面两组统计无明显区别, 显示联合治疗后未增加发热及皮肤灼伤发生. 而且, 在急性毒性的上消化道反应、白细胞减低方面, 联合治疗组与单纯γ-刀治疗组对比差异有统计学意义, 联合组毒性反应更轻, 考虑可能与HIFU修复黏膜、改善免疫力有关. 在并发症胰漏、脏器穿孔及放射性肠炎等方面差异无统计学意义, 提示联合治疗组未增加其并发症发生风险.

本研究中单纯γ-刀治疗组有效率为57.58%, 低于周国中等[15]研究γ-刀治疗胰腺癌总有效率80.00%与我们联合治疗组有效率持平, 其可能原因是本研究病例数少及选取胰腺癌患者分期晚有关. 且其进一步研究发现γ-刀治疗可显著降低胰腺癌患者中CA199、血管内皮生长因子含量, 可能是γ-刀治疗胰腺癌潜在靶点, 值得进一步深入探讨.

因此, γ-刀联合HIFU不仅能有效治疗局部晚期胰腺癌, 也并未增加急性毒性反应及胰漏、皮肤灼伤、脏器穿孔及放射性肠炎等并发症的发生率, 提示该联合方案能安全、有效治疗局部晚期胰腺癌, 可能是其综合治疗的一种新方法. 由于本研究属于临床观察, 相关基础理论较少, 特别是与血清生化及血管生长因子之间关系, 尚需进一步深入研究.

4 参考文献

1 李伟, 李凯, 纪跃廷, 宁红. 三维适形放疗同步吉西他宾及氟尿嘧啶化疗治疗局部进展期胰腺癌. 齐齐哈尔医学院学报 2008; 29: 2498-2499

2 Cooperman AM, Kini S, Snady H, Bruckner H, Chamberlain RS. Current surgical therapy for carcinoma of the pancreas. *J Clin Gastroenterol* 2000; 31: 107-113 [PMID: 10993424 DOI: 10.1097/00004836-200009000-00004]

3 于会明, 刘运芳, 于金明. 三维适形放疗联合吉西他滨治疗局部晚期胰腺癌的疗效分析. 中华放射肿瘤学杂志 2006; 15: 55-57

4 黄巍, 赵玲, 刘士新. 三维适行放射治疗中晚期胰腺癌的近期疗效观察. 实用肿瘤学杂志 2007; 21: 35-36

5 Burris HA, Moore MJ, Andersen J, Green MR, Rothenberg ML, Modiano MR, Cripps MC, Portenoy RK, Storniolo AM, Tarassoff P, Nelson R, Dorr FA, Stephens CD, Von Hoff DD. Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer: a randomized trial. *J Clin Oncol* 1997; 15: 2403-2413 [PMID: 9196156]

6 Jemal A, Murray T, Ward E, Samuels A, Tiwari RC, Ghafoor A, Feuer EJ, Thun MJ. Cancer statistics, 2005. *CA Cancer J Clin* 2005; 55: 10-30 [PMID: 15661684 DOI: 10.3322/caac.20138]

7 杨文魁, 陈勇, 王磊, 吴晓东. CT引导下125I粒子植入联合GP方案治疗局部进展期胰腺癌. 世界华人消化杂志 2014; 22: 1455-1459

8 Wulf J, Guckenberger M, Haedinger U, Oppitz U, Mueller G, Baier K, Flentje M. Stereotactic radiotherapy of primary liver cancer and hepatic metastases. *Acta Oncol* 2006; 45: 838-847 [PMID: 16982548 DOI: 10.1080/02841860600904821]

9 Ashush H, Rozenszajn LA, Blass M, Barda-Saad M, Azimov D, Radnay J, Zipori D, Rosenschein U. Apoptosis induction of human myeloid leukemic cells by ultrasound exposure. *Cancer Res* 2000; 60:

1014-1020 [PMID: 10706118]
10 向作林, 吴铮, 曾韶冲, 陈刚, 李文如, 王健, 刘天舒. 三维适形同步吉西他滨治疗局部晚期胰腺癌. 中国癌症杂志 2006; 16: 52-54
11 Schlemmer M, Wendtner CM, Issels RD. Ifosfamide with regional hyperthermia in soft-tissue sarcomas. *Oncology* 2003; 65 Suppl 2: 76-79 [PMID: 14586154 DOI: 10.1159/000073365]
12 Sofuni A, Moriyasu F, Sano T, Yamada K, Itokawa F, Tsuchiya T, Tsuji S, Kurihara T, Ishii K, Itoi T. The current potential of high-intensity focused ultrasound for pancreatic carcinoma. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2011; 18: 295-303 [PMID: 21360084 DOI: 10.1007/s00534-010-0355-4]
13 张丽萍, 聂青, 康静波, 王斌, 蔡昌兰, 李建国, 齐文杰. 伽玛刀联合热化疗治疗局部晚期胰腺癌的疗效. 癌症 2008; 27: 1204-1207
14 徐静, 黄飞, 卢榜裕, 梁水庭. HIFU联合TACE治疗中晚期原发性肝癌40例疗效观察. 山东医药 2006; 46: 79-80
15 周国中, 蒋梦洁, 肖立新, 吕礁, 唐大海, 施云星, 周兴萍, 李琳, 季兴英. 血管内皮生长因子及糖基抗原19-9评价伽玛刀治疗胰腺癌的疗效. 中华胰腺病杂志 2013; 13: 124-125

■**同行评价**
该研究在临床工作方面有一定创新, 对于局部晚期胰腺癌的治疗提出了一个新的治疗方案, 并取得了良好的疗效, 具有一定临床应用价值, 值得临床进一步探索.

编辑: 韦元涛 电编: 都珍珍

世界华人消化杂志 2015年1月28日; 23(3): 476-478
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

临床经验 CLINICAL PRACTICE

奥美拉唑预防尿毒症血液透析患者上消化道出血的临床效果

王玲, 高东

■背景资料
上消化道出血是尿毒症血液透析治疗后的常见并发症, 在临床中具有较高的发病率, 加强预防和治疗上消化道出血具有重要的意义. 本研究重点分析奥美拉唑的临床应用效果.

王玲, 青海省中医院心肾科 青海省西宁市 810001
高东, 青海省中医院消化科 青海省西宁市 810001
王玲, 主治医师, 主要从事肾病的研究.
作者贡献分布: 此文主要由王玲完成; 研究过程由王玲与高东操作完成; 数据分析由王玲与高东完成; 本论文写作由王玲完成.
通讯作者: 王玲, 主治医师, 810001, 青海省西宁市七一路338号, 青海省中医院心肾科. wangling1982@yeah.net
电话: 0971-8298384
收稿日期: 2014-10-29 修回日期: 2014-11-11
接受日期: 2014-12-08 在线出版日期: 2015-01-28

Clinical effects of omeprazole in prevention of gastrointestinal bleeding in patients on dialysis

Ling Wang, Dong Gao

Ling Wang, Department of Heart and Kidney Diseases, Traditional Chinese Medicine Hospital of Qinghai Province, Xining 810001, Qinghai Province, China
Dong Gao, Department of Gastroenterology, Traditional Chinese Medicine Hospital of Qinghai Province, Xining 810001, Qinghai Province, China
Correspondence to: Ling Wang, Attending Physician, Department of Heart and Kidney Diseases, Traditional Chinese Medicine Hospital of Qinghai Province, 338 Qiyi Road, Xining 810001, Qinghai Province, China. wangling1982@yeah.net
Received: 2014-10-29 Revised: 2014-11-11
Accepted: 2014-12-08 Published online: 2015-01-28

Abstract
AIM: To observe the clinical effects of omeprazole in the prevention of gastrointestinal bleeding in patients on dialysis.

METHODS: One hundred and twelve patients on dialysis who were treated at the Traditional Chinese Medicine Hospital of Qinghai Province from January 2008 to December 2013 were randomly and equally divided into either a study group or a control group. The control group received conventional treatment, and the study group was additionally given omeprazole on the basis of conventional therapy. The incidence of gastrointestinal bleeding was observed and compared for the two groups.

RESULTS: The incidence of gastrointestinal bleeding was significantly lower in the study group than in the control group (7.1% *vs* 19.6%, $P < 0.05$). The rate of improvement of gastrointestinal symptoms was significantly higher in the study group than in the control group (87.5% *vs* 58. 9%, $P < 0.05$).

CONCLUSION: Omeprazole is effective in the prevention of gastrointestinal bleeding and improvement of gastrointestinal symptoms in patients on dialysis.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Uremia; Dialysis; Upper gastrointestinal bleeding; Omeprazole; Prevention

Wang L, Gao D. Clinical effects of omeprazole in prevention of gastrointestinal bleeding in patients on dialysis. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(3): 476-478
URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/476.asp
DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i3.476

摘要
目的: 观察奥美拉唑在预防尿毒症血液透析患者上消化道出血的临床效果.

方法: 选取2008-01/2013-12青海省中医院心肾科112例尿毒症血液透析患者为研究对象, 并将其随机分为研究组与对照组, 两组均56例患者. 对照组患者常规治疗, 研究组在常规治疗基础上应用奥美拉唑治疗, 观察两组患者消化系出血情况.

结果: 研究组上消化道出血率低于对照组(7.1% *vs* 19.6%), 差异有统计学意义(P<0.05); 研究组消化系不适症状改善有效率高于对照组(87.5% *vs* 58.9%), 差异有统计学意义(P<0.05).

结论: 尿毒症血液透析患者在常规治疗基础上应用奥美拉唑可以有效地预防上消化道出

■同行评议者
毛高平, 教授, 中国人民解放军空军总医院

血, 更好地改善患者上消化道不适症状, 值得临床应用.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 尿毒症; 血液透析; 上消化道出血; 奥美拉唑; 预防

核心提示: 尿毒症血液透析患者在常规治疗基础上应用奥美拉唑可以有效地预防上消化道出血, 且改善患者上消化道不适症状, 从而使患者能够继续接受透析治疗, 在临床中应用价值显著.

王玲, 高东. 奥美拉唑预防尿毒症血液透析患者上消化道出血的临床效果. 世界华人消化杂志 2015; 23(3): 476-478 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/476.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i3.476

0 引言

尿毒症在临床中是常见疾病, 临床中多以血液透析治疗, 从而改善患者的临床症状. 由于各种因素的影响, 透析治疗中患者很容易出现上消化道出血的情况, 从而影响整体效果[1]. 因此, 临床中积极的预防尿毒症血液透析后的上消化道出血具有重要的作用[2]. 本研究重点分析奥美拉唑在预防尿毒症血液透析后上消化道出血的临床效果, 具体的分析如下.

1 材料和方法

1.1 材料 将2008-06/2013-12青海省中医院心肾科112例尿毒症血液透析患者随机分为研究组与对照组, 均56例. 研究组男性30例, 女性26例, 患者年龄44-78岁, 平均年龄61.4岁±8.5岁. 原发疾病: 慢性肾炎20例, 糖尿病肾病17例, 高血压肾病14例, 多囊肾5例. 对照组男性28例, 女性28例, 患者年龄41-78岁, 平均年龄62.5岁±7.8岁. 原发疾病: 慢性肾炎22例, 糖尿病肾病16例, 高血压肾病14例, 多囊肾4例. 两组患者基本资料差异无统计学意义(P>0.05), 具有可比性. 奥美拉唑(批准文号: 国药准字H20063609, 郑州永和制药有限公司).

1.2 方法

1.2.1 治疗: 研究组与对照组均给予常规治疗, 包括促胃肠动力和助消化以及止呕等对症治疗, 研究组另外加用奥美拉唑, 静脉滴注20.0 mg奥美拉唑+100.0 mL生理盐水, 1次/d, 连续5 d[3].

1.2.2 观察指标: (1)上消化道出血情况; (2)消化系不适症状改善情况.

表 1 研究组与对照组患者消化系不适症状改善有效率对比 (n = 56)

分组	显效(n)	有效(n)	无效(n)	有效率n(%)
研究组	30	19	7	49(87.5)
对照组	13	20	23	33(58.9)
χ^2值				4.462
P值				<0.05

1.2.3 评定标准: 治疗之后以患者的自我感受进行评估, 对其消化系不适症状(恶心、呕吐、食欲减退和反酸以及纳差等)进行评估[4], 将其分为三个等级: (1)显效: 治疗后患者的消化系不适症状改善缓解达到75.0%以上; (2)有效: 治疗后患者的消化系不适症状改善缓解达到50.0%-75.0%之间; (3)无效: 治疗后患者的消化系不适症状无缓解, 或者缓解率低于50.0%. 消化系不适症状改善有效率 = (显效例数+有效例数)/总例数×100.0%.

统计学处理 本次研究的数据资料均采取SPSS19.0统计学软件进行数据分析与处理, 计数资料采取χ^2进行检验, P<0.05为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 两组出血率对比观察 研究组上消化道出血率为7.1%(4/56), 对照组上消化道出血率为19.6%(11/56), 两组的差异有统计学意义(χ^2 = 5.816, P<0.05).

2.2 消化系不适症状改善观察 研究组消化系不适症状改善有效率为87.5%, 对照组消化系不适症状改善有效率为58.9%, 组间差异有统计学意义(P<0.05)(表1).

3 讨论

上消化道出血是尿毒症患者血液透析治疗中的常见并发症, 在临床中具有较高的发病率, 也是导致尿毒症患者死亡的最主要原因[5]. 临床研究显示, 尿毒症患者并发症上消化道出血主要是由于长期的胃肠道毒害, 从而刺激了胃肠黏膜, 很容易导致其黏膜炎症和糜烂以及溃疡与出血等症状[6,7]. 同时, 尿毒症透析开始时, 使用的抗凝药物或者透析导管肝素封管很容增加出血的情况[8]. 另外, 长期的持续肾性贫血, 进一步增加胃黏膜的缺氧缺血, 使得上消化道出血的情况增加. 研究还显示, 尿毒素会加重对血小板和凝

■研发前沿
本研究重点分析尿毒症血液透析治疗中预防上消化道出血的作用, 全面的了解奥美拉唑的临床应用效果. 同时, 为以后奥美拉唑的应用提供更好的参考.

■相关报道
临床中对于上消化道出血的预防与治疗已经有较多的报道, 认为奥美拉唑该方面具有较好的临床效果. 而本次的临床研究也显示, 奥美拉唑在尿毒症血液透析预防上消化道出血的优越性.

■创新盘点
本研究中通过与常规治疗方法的对比, 更好的了解奥美拉唑在预防尿毒症血液透析上消化道出血的临床效果. 同时, 分析对改善患者消化系临床症状的影响, 全面的了解其作用.

血因子功能的损害, 很容易引起弥漫性出血的发生[9]. 因此, 尿毒症血液透析治疗中做好上消化道出血的预防具有重要的意义.

随着临床中对上消化道出血的不断研究, 常规主要是采取促胃肠动力和助消化以及止呕等对症治疗, 但是预防上消化道出血效果并不是很理想. 质子泵抑制剂药物是临床中预防与治疗消化系出血的主要药物, 而奥美拉唑是其典型药物[10]. 奥美拉唑在临床中具有较强抑制基础胃酸分泌作用, 且还可以间接的促使胃窦部G细胞大量的释放胃泌素, 从而提高血清中胃泌素的含量, 进一步增加胃部黏膜内的供血量, 增加了胃肠细胞的营养供给, 提高其细胞膜稳定作用[11,12]. 一旦发挥作用, 并对胃黏膜起到较好的保护作用, 彻底的改善消化系出血的情况. 同时, 奥美拉唑还可以抑制幽门螺旋杆菌, 从而更好的预防消化系出血的情况[13]. 经过此次的临床研究分析, 临床中对于尿毒症血液透析治疗患者应用奥美拉唑可以较好的预防治疗后上消化道出血的情况. 数据也显示, 研究组上消化道出血率为7.1%, 明显的低于对照组的19.6%. 进一步说, 临床中应用奥美拉唑可以降低上消化道出血. 主要是由于奥美拉唑在治疗过程中充分的发挥其保护胃部黏膜的作用, 从而降低出血的可能[14]. 与此同时, 临床研究还显示, 研究组消化系不适症状改善有效率达到87.5%, 明显地高于对照组的58.9%. 进一步说明, 奥美拉唑可以较好的改善患者上消化道不适症状, 使得能够更好的接受透析治疗, 最终降低上消化道出血的可能. 临床中相关研究也显示, 奥美拉唑在预防上消化道出血方面具有重要的作用, 充分地发挥其临床优越性, 有助于降低患者治疗过程中出血的风险[15].

■同行评价
该研究观点鲜明, 可读性强, 对以后临床治疗具有一定的指导意义.

总之, 尿毒症血液透析患者在常规治疗基础上应用奥美拉唑可以有效地预防上消化道出血的可能, 且较好的改善患者上消化道不适症状, 使其能够继续接受透析治疗, 值得临床应用.

4 参考文献

1 徐振华, 吴秀娴. 奥美拉唑治疗尿毒症患者消化性溃疡合并出血的临床分析. 中国医学创新 2009; 6: 60-61
2 吕淑颖. 奥美拉唑治疗消化性溃疡合并出血67例疗效分析. 中国现代药物应用 2010; 4: 126-127
3 席连峰. 奥美拉唑治疗40例上消化道出血的临床疗效分析. 中国保健营养(下旬刊) 2014; 23: 3447-3448
4 程友忠. 奥美拉唑联合醋酸奥曲肽注射液治疗尿毒症并发上消化道出血43例临床分析. 实用医院临床杂志 2011; 8: 155-156
5 陈宏书, 侯妍. 上消化道出血患者临床观察与治疗分析. 中国保健营养(上旬刊) 2014; 24: 2600-2601.
6 杜柏华. 维持性血液透析合并上消化道出血临床分析. 临床肾脏病杂志 2013; 13: 77-78
7 陈正文, 张晶. 急性脑血管病并发应激性消化道出血的防治分析. 中国实用神经疾病杂志 2008; 11: 82-83
8 刘明月, 张琪, 王菲. 奥美拉唑治疗危重症小儿并消化道出血的临床疗效观察. 北京医学 2010; 32: 546-54
9 秦勉, 王维祖, 杨暴. 尿毒症合并上消化道出血1例分析. 中国误诊学杂志 2011; 11: 7488-7489
10 Ono S, Kato M, Ono Y, Nakagawa M, Nakagawa S, Shimizu Y, Asaka M. Effects of preoperative administration of omeprazole on bleeding after endoscopic submucosal dissection: a prospective randomized controlled trial. *Endoscopy* 2009; 41: 299-303 [PMID: 19340731 DOI: 10.1055/s-0029-1214530]
11 Lo GH, Perng DS, Chang CY, Tai CM, Wang HM, Lin HC. Controlled trial of ligation plus vasoconstrictor versus proton pump inhibitor in the control of acute esophageal variceal bleeding. *J Gastroenterol Hepatol* 2013; 28: 684-689 [PMID: 23278466 DOI: 10.1111/jgh.12107]
12 赖人旭, 张桦, 林鲜奇. 康复新液联合奥美拉唑治疗尿毒症并上消化道出血疗效观察. 中国中西医结合消化杂志 2008; 16: 214-218
13 迪丽努尔, 吾甫尔. 奥美拉唑治疗上消化道出血的临床诊治体会. 中国医药指南 2012; 10: 128-129
14 易文全, 戴志毅, 郝卫刚. 生长抑素联合奥美拉唑治疗重度非静脉曲张性上消化道出血临床观察. 实用医院临床杂志 2012; 9: 155-156
15 王广鹏. 奥美拉唑治疗慢性肾脏病维持性血液透析并上消化道出血疗效分析. 中华实用诊断与治疗杂志 2011; 25: 1217-1218

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍

世界华人消化杂志 2015年1月28日; 23(3): 479-482
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

临床经验 CLINICAL PRACTICE

奥美拉唑与法莫替丁治疗高能量多发骨折患者应激性消化系出血的临床疗效

王卫东, 郭宝明

王卫东, 西宁市第二人民医院骨科 青海省西宁市 810003
郭宝明, 西宁市第二人民医院消化科 青海省西宁市 810003
王卫东, 副主任医师, 主要从事创伤、脊柱外科的研究.
作者贡献分布: 此文主要由王卫东完成; 研究过程由王卫东与郭宝明操作完成; 试剂的提供与数据分析由王卫东与郭宝明完成; 本论文写作由王卫东完成.
通讯作者: 王卫东, 副主任医师, 810003, 青海省西宁市城北区祁连路892号, 西宁市第二人民医院骨科.
dongdongwei00@126.com
电话: 0971-5130017
收稿日期: 2014-10-29 修回日期: 2014-11-14
接受日期: 2014-12-08 在线出版日期: 2015-01-28

Clinical effects of omeprazole *vs* famotidine for treatment of stress-induced gastrointestinal bleeding in patients with high energy multiple fractures

Wei-Dong Wang, Bao-Ming Guo

Wei-Dong Wang, Department of Orthopedics, the Second People's Hospital of Xining City, Xining 810003, Qinghai Province, China
Bao-Ming Guo, Department of Gastroenterology, the Second People's Hospital of Xining City, Xining 810003, Qinghai Province, China
Correspondence to: Wei-Dong Wang, Associate Chief Physician, Department of Orthopedics, the Second People's Hospital of Xining City, 892 Qilian Road, Chengbei District, Xining 810003, Qinghai Province, China. dongdongwei00@126.com
Received: 2014-10-29 Revised: 2014-11-14
Accepted: 2014-12-08 Published online: 2015-01-28

Abstract

AIM: To compare the clinical effects of famotidine and omeprazole in the treatment of stress-induced gastrointestinal bleeding in patients with high energy multiple fractures.

METHODS: Ninety patients with high energy multiple fractures who had stress-induced gastrointestinal bleeding and were treated at the Second People's Hospital of Xining City from January 2012 to December 2013 were randomly and equally divided into two groups: A and B. Group A was given omeprazole, and group B received famotidine. Clinical effects were compared for the two groups.

RESULTS: The effective rate was significantly higher in group A than in group B (91.1% *vs* 71.1%, $P < 0.05$). The bleeding time was significantly shorter in group A than in group B (8.2 h ± 2.4 h *vs* 14.5 h ± 3.4 h, $P < 0.05$). The incidence of adverse reactions was significantly lower in group A than in group B (11.1% *vs* 26.7%, $P < 0.05$).

CONCLUSION: Omeprazole is superior to famotidine in the treatment of stress-induced gastrointestinal bleeding in patients with high energy multiple fractures in terms of better clinical efficacy and fewer adverse reactions.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: High energy; Multiple fractures; Stress; Gastrointestinal bleeding; Omeprazole; Famotidine

Wang WD, Guo BM. Clinical effects of omeprazole *vs* famotidine for treatment of stress-induced gastrointestinal bleeding in patients with high energy multiple fractures. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(3): 479-482 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/479.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i3.479

摘要

目的: 对比奥美拉唑与法莫替丁治疗高能量多发骨折伴应激性消化系出血的临床效果.

方法: 选取2012-01/2013-12西宁市第二人民医院90例高能量多发骨折伴应激性消化系出血患者为研究对象, 将其按照随机数字表法分为A组与B组, 均45例. A组给予奥美拉唑治疗, B组给予法莫替丁治疗, 观察两组的临床治疗效果.

结果: A组临床治疗有效率高于B组(91.1% *vs* 71.1%), 差异无统计学意义(P<0.05); A组止血

■背景资料
应激性消化系出血是高能量多发骨折患者伴随的一种常见并发症疾病, 加强止血对促进患者的康复治疗具有重要的作用. 临床中对H2受体拮抗剂、质子泵抑制药物进行对比观察, 分析二者的临床优越性.

■同行评议者
马欣, 主任医师, 甘肃省人民医院消化科

■研发前沿
本研究重点分析奥美拉唑、法莫替丁药物在应激性消化系出血中的应用效果, 对预后临床中治疗消化系出血提高参考依据.

时间为低于B组(8.2 h±2.4 h *vs* 14.5 h±3.4 h), 差异有统计学意义(P<0.05); A组不良反应发生率低于B组(11.1% *vs* 26.7%), 差异有统计学意义(P<0.05).

结论: 临床中对于高能量多发骨折伴应激性消化系出血患者应用奥美拉唑的临床效果明显的优于法莫替丁, 且不良反应少, 值得临床中应用与推广.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 高能量; 多发骨折; 应激性; 消化系出血; 奥美拉唑; 法莫替丁

核心提示: 高能量多发骨折伴应激性消化系出血患者应用奥美拉唑的临床效果优于法莫替丁, 提高患者的临床治疗效果. 同时, 其临床止血快, 不良反应少, 对以后的临床应用具有较好的指导意义.

王卫东, 郭宝明. 奥美拉唑与法莫替丁治疗高能量多发骨折患者应激性消化系出血的临床疗效. 世界华人消化杂志 2015; 23(3): 479-482 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/479.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i3.479

0 引言

应激性消化系出血是高能量多发骨折术后的常见并发症之一, 在临床中具有较高的发病率, 且病情危急, 进展快, 对患者的康复具有重要的影响[1,2]. 因此, 本研究重点分析奥美拉唑与法莫替丁在高能量多发骨折伴应激性消化系出血治疗中的应用效果, 具体的分析如下.

1 材料和方法

1.1 材料 选取2012-01/2013-12西宁市第二人民医院90例高能量多发骨折伴应激性消化系出血患者为研究对象, 将其按照随机数字表法分为A组与B组, 均45例. A组男性23例, 女性22例, 患者的年龄为34-77岁, 平均年龄为52.1岁±8.8岁. B组男性22例, 女性23例, 患者的年龄为30-75岁, 平均年龄为51.8岁±9.4岁. A组与B组患者的基本资料比较差异无统计学意义(P>0.05), 具有可比性. 奥美拉唑[批准文号: 国药准字H20064797, 华东医药(西安)博华制药有限公司].

1.2 方法

1.2.1 治疗: 两组的对象均给予常规的脱水和降压等治疗, A组给予口服奥美拉唑, 40.0 mg/次. 用药4-5 d之后采取上午8:00静脉滴注40.0 mg奥美拉唑, 晚上20:00口服20.0 mg奥美拉唑, 并连续4 d之后调整剂量为20.0 mg[3]. B组静脉滴注20.0 mg法莫替丁治疗, 持续1 wk之后口服法莫替丁, 剂量为20.0 mg/次[4]. 两组患者均连续治疗4 wk, 观察其临床效果.

1.2.2 观察指标: (1)临床治疗有效率; (2)止血时间; (3)不良反应观察.

1.2.3 疗效评定: 主要依据临床症状与体征改善情况进行评估[5], 将其分为3个等级: (1)显效: 治疗3 d之后未见呕血情况, 且大便潜血试验为阴性; (2)有效: 治疗5 d之后未见呕血情况, 且大便潜血试验为阴性; (3)无效: 治疗超过5 d之后依然存呕血, 且大便潜血试验为阳性. 临床治疗有效率 = 显效%+有效%.

统计学处理 采取SPSS19.0统计学软件进行数据分析与处理, 计量资料采用mean±SD进行表示, 独立样本采用t检验, 计数资料采用χ^2检验, P<0.05为差异有统计学意义.

表 1 A组与B组治疗有效率对比观察 (n = 45)

分组	显效(n)	有效(n)	无效(n)	有效率n(%)
A组	30	11	4	41(91.1)
B组	12	20	13	32(71.1)
χ^2值				7.721
P值				<0.05

A组: 奥美拉唑; B组: 法莫替丁.

2 结果

2.1 两组临床治疗有效率观察 A组临床治疗有效率为91.1%, B组临床治疗有效率为71.1%, 两组临床治疗有效率比较差异无统计学意义(P<0.05)(表1).

2.2 两组止血时间观察 A组止血时间为8.2 h±2.4 h, B组止血时间为14.5 h±3.4 h, A组明显的低于B组, 差异有统计学意义(t = 4.563, P<0.05).

2.3 两组不良反应观察 A组不良反应发生率为11.1%, B组不良反应发生率为26.7%, 差异有统计学意义(P<0.05)(表2).

3 讨论

应激性消化系出血在临床中具有较高的发病率, 也是高能量多发骨折病后常见并发疾病. 主要是机体在各种危重疾病和各种严重创伤的影响

■相关报道
临床中对于应激性消化系出血治疗报道较多, 均认为在治疗的过程中应用质子泵抑制药的奥美拉唑效果显著, 可以降低相关并发症的发生, 本研究也证实这一点.

表 2 A组和B组不良反应观察 (n = 45)

分组	口干(n)	头晕(n)	呕吐(n)	不良反应发生率n(%)
A组	2	2	1	5(11.1)
B组	3	5	4	12(26.7)
χ^2值				9.251
P值				<0.05

A组: 奥美拉唑; B组: 法莫替丁.

■创新盘点
本研究中阐述了奥美拉唑在高能量骨折伴应激性消化系出血治疗中较法莫替丁更具优越性, 且临床中通过不同的临床观察指标进行分析, 更好的了解其优越性.

下引起的消化系出血, 严重的影响患者的身体健康[6]. 临床研究[7]显示, 术后6 d是应激性消化系出血的高发期, 其发病机制也相对比较复杂. 因此, 临床中积极的治疗该病是医生们关注的重点. 随着临床中对胃壁细胞的分泌酸功能与胃黏膜防御能力的研究, 且作用于壁细胞的抗胃酸分泌药物以及防御因子增强药物均成了应激性消化系出血的最主要药物. 质子泵抑制药物的主要有奥美拉唑, 其抑酸能力相对比较强, 且不良反应少. 另外, H2受体拮抗剂类也是治疗该病的典型药物, 代表药物主要有法莫替丁. 临床中为了进一步的了解二者药物的临床应用效果, 对奥美拉唑和法莫替丁的临床治疗效果进行对比观察.

法莫替丁属于H2受体拮抗剂, 在临床中能够有效的阻断壁细胞上的组织胺H2受体, 且壁细胞能够较好的对胃泌素与乙酰胆碱的刺激产生反应[8]. 临床研究[9]显示, 该药物对胃酸的分泌具有较强的效果, 且作用效果明显的高于传统的西咪替丁, 且作用强度高达30多倍, 尤其在胃和十二指肠溃疡以及应激性溃疡与急性胃黏液出血中具有较好的应用效果. 奥美拉唑属于一种质子泵抑制剂, 能够较好抑制胃酸的分泌, 并且间接的促使胃窦部G细胞大量的释放胃泌素, 从而提高血清中的胃泌素[10,11]. 同时, 还能够有效的增加胃部黏膜内部的供血量, 提高其肠胃细胞的营养[12]. 且对提高胃部细胞膜稳定性和能够较好的保护胃黏膜屏障. 另外, 奥美拉唑能够较好的抑制幽门螺旋杆菌, 从而更好地帮助胃和十二指肠病变的黏膜组织止血, 提高临床治疗效果[13,14]. 经过此次的临床研究分析, 临床中对于高能量多发骨折并应激性消化系出血患者采取奥美拉唑的临床效果明显的优于法莫替丁的临床效果. 数据显示, A组临床治疗有效率91.1%, 明显地高于B组的71.1%, 差异无统计学意义(P>0.05). 进一步说明, 临床中应用奥美拉唑的临床效果明显优于法莫替丁, 说明止血方面奥美拉唑的优越性. 同时, 数据还显示, A组止血时间和不良反应发生率均明显的低于B组, 差异有统计学意义(P<0.05). 进一步说明, 临床中应用奥美拉唑可以较快的停止出血, 并且治疗安全性高[15].

总之, 临床中对于高能量多发骨折伴应激性消化系出血患者应用奥美拉唑的临床效果优于法莫替丁, 可提高患者的临床治疗效果. 同时, 止血快, 不良反应少, 值得在临床中应用.

4 参考文献

1 涂贵祥. 应激性溃疡致上消化道出血38例诊治体会. 中国民族民间医药 2010; 19: 111
2 潘欣, 刘亚娟. 应激性溃疡致上消化道出血68例临床诊治探讨. 中外健康文摘 2011; 8: 150-151
3 吴洪娟. 奥美拉唑治疗脑血管病并发应激性溃疡上消化道出血的效果观察. 中国医药指南 2012; 10: 110
4 吴新荣, 陈爱萍. 上消化道出血内科治疗三种药物效果比较研究. 中国民康医学 2013; 25: 40
5 马驰骋, 李振作. 奥美拉唑与法莫替丁预防应激性上消化道溃疡出血的疗效比较. 药学与临床研究 2008; 16: 380-382
6 谢战杰, 王子鸿, 邬弋. 老年人上消化道出血的病因构成及相关因素研究. 中国中西医结合消化杂志 2014; 22: 27-29
7 孙惠英. 289例上消化道出血临床分析. 中国实用医刊 2013; 40: 10-11
8 Sakurada T, Kawashima J, Ariyama S, Kani K, Takabayashi H, Ohno S, Kato S, Yakabi K. Comparison of adjuvant therapies by an H2-receptor antagonist and a proton pump inhibitor after endoscopic treatment in hemostatic management of bleeding gastroduodenal ulcers. *Dig Endosc* 2012; 24: 93-99 [PMID: 22348833 DOI: 10.1111/j.1443-1661.2011.01176.x]
9 Iida H, Inamori M, Akimoto K, Mawatari H, Endo H, Nozaki Y, Akiyama T, Ikeda T, Sakamoto Y, Fujita K, Yoneda K, Takahashi H, Yoneda M, Goto A, Abe Y, Kobayashi N, Kirikoshi H, Kubota K, Saito S, Nakajima A. Early effects of intravenous administrations of lansoprazole and famotidine on intragastric pH. *Hepatogastroenterology* 2012; 56: 551-554 [PMID: 19579641]
10 章德华, 江砚明. 奥美拉唑治疗脑血管病并发应激性溃疡上消化道出血60例临床分析. 实用临床医学 2010; 11: 36-38

■应用要点
本研究对以后高能量骨折伴应激性消化系出血的治疗具有较好的指导作用, 且进一步阐述临床中应用奥美拉唑在消化系出血治疗中的应用价值.

■同行评价
本研究阐述了临床中两种不同类型的止血药物应用效果, 对以后临床医师选择药物治疗有一定的参考价值.

11 卢俊波. 奥美拉唑治疗应激性溃疡致上消化道出血34例临床观察. 中国当代医药 2009; 16: 62-65
12 吕永恒, 李世英. 奥美拉唑治疗应激性溃疡上消化道出血疗效评价. 中国综合临床 2004; 20: 130-131
13 冯舟. 奥美拉唑治疗上消化道出血160例疗效分析. 中国社区医师(医学专业) 2013; 13: 195-196
14 梁保坤. 奥美拉唑治疗应激性上消化道出血的疗效分析. 中国民族民间医药 2013; 22: 122-122
15 邓世满. 奥美拉唑治疗应激性上消化道出血的疗效观察. 中外医学研究 2013; 7: 122-123

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》性质、刊登内容及目标

本刊讯 《世界华人消化杂志》[国际标准刊号ISSN 1009-3079 (print), ISSN 2219-2859 (online), DOI: 10.11569, Shijie Huaren Xiaohua Zazhi/*World Chinese Journal of Digestology*], 是一本由来自国内29个省、市、自治区、特别行政区和美国的411位胃肠病学和肝病学专家支持的开放存取的同行评议的旬刊杂志, 旨在推广国内各地的胃肠病学和肝病学领域临床实践和基础研究相结合的最具有临床意义的原创性及各类评论性的文章, 使其成为一种公众资源, 同时科学家、医生、患者和学生可以通过这样一个不受限制的平台来免费获取全文, 了解其领域的所有的关键的进展, 更重要的是这些进展会为本领域的医务工作者和研究者服务, 为他们的患者及基础研究提供进一步的帮助.

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

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

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

世界华人消化杂志 2015年1月28日; 23(3): 483-485
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

临床经验 CLINICAL PRACTICE

剖宫产术中不同部位注射欣母沛消化系不良反应的比较及护理

程锡华, 陈晚先, 曾 维

程锡华, 武汉市第三医院光谷关山院区门诊部 湖北省武汉市 430074
陈晚先, 武汉市第三医院光谷关山院区消化内科 湖北省武汉市 430074
曾维, 武汉市武昌医院护理部 湖北省武汉市 430063
程锡华, 主管护师, 主要从事妇产科临床护理的研究.
作者贡献分布: 此文主要由程锡华完成; 研究过程由程锡华、陈晚先及曾维操作完成; 数据分析由程锡华与陈晚先完成; 本论文写作由程锡华完成.
通讯作者: 陈晚先, 副主任医师, 430074, 湖北省武汉市关山路1号, 武汉市第三医院光谷院区消化内科.
cxhchenghua@163.com
电话: 027-87427931
收稿日期: 2014-10-29 修回日期: 2014-11-25
接受日期: 2014-12-05 在线出版日期: 2015-01-28

Hemabate injection at different sites in cesarean section: Gastrointestinal adverse reactions and nursing measures

Xi-Hua Cheng, Wan-Xian Chen, Wei Zeng

Xi-Hua Cheng, Department of Outpatient Services, Guanggu Guanshan Campus of the Third Hospital of Wuhan, Wuhan 430074, Hubei Province, China
Wan-Xian Chen, Department of Gastroenterology, Guanggu Guanshan Campus of the Third Hospital of Wuhan, Wuhan 430074, Hubei Province, China
Wei Zeng, Department of Nursing, Wuchang Hospital of Wuhan City, Wuhan 430063, Hubei Province, China
Correspondence to: Wan-Xian Chen, Associate Chief Physician, Department of Gastroenterology, Guanggu Guanshan Campus of the Third Hospital of Wuhan, 1 Guanshan Road, Wuhan 430074, Hubei Province, China. cxhchenghua@163.com
Received: 2014-10-29 Revised: 2014-11-25
Accepted: 2014-12-05 Published online: 2015-01-28

Abstract

AIM: To observe the gastrointestinal adverse reactions of Hemabate injection at different sites in cesarean section and discuss nursing measures.

METHODS: A retrospective analysis was performed of 120 women who received Hemabate injection at different sites (group A: intrauterine injection; group B: intramuscular injection into the deltoid muscle) in cesarean section between January 2011 and December 2012. Gastrointestinal adverse reactions and nursing measures were analyzed.

RESULTS: The incidences of bleeding at 2 and 24 h postpartum showed no significant difference between the two groups ($P > 0.05$). The incidence of gastrointestinal adverse reactions was significantly lower in group A than in group B (15.7% *vs* 42.0%, $P < 0.05$).

CONCLUSION: Intrauterine injection of Hemabate is superior to intramuscular injection into the deltoid muscle with regard to lower incidence of gastrointestinal adverse reactions, although the incidences of postpartum bleeding are similar between the two groups.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Cesarean section; Gastrointestinal adverse reactions; Hemabate; Nursing Method

Cheng XH, Chen WX, Zeng W. Hemabate injection at different sites in cesarean section: Gastrointestinal adverse reactions and nursing measures. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(3): 483-485 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/483.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i3.483

摘要

目的: 观察剖宫产术中不同部位注射欣母沛的消化系不良反应情况, 并且分析其临床护理方法.

方法: 采取回顾性方法分析2011-01/2012-12 120例欣母沛在剖宫产术中不同部位注射患者的效果, 观察不良反应, 并了解其临床护理方法.

结果: A组 *vs* B组产妇产后2、24 h出血量差异无统计学意义(P>0.05); A组消化系不良反应发生率15.7% *vs* B组42.0%, 差异有统计学

■背景资料
剖宫产术后应用欣母沛预防产后出血具有重要的作用, 但是对于不同注射的方式一直是临床关注的热点. 了解不同注射方法对消化系不良反应的影响对临床治疗具有重要的作用.

■同行评议者
汤静, 主管药师, 上海交通大学附属第一人民医院药学部

■研发前沿
本研究重点阐述临床中欣母沛在剖宫产术中的不同注射方式对其消化系不良反应的影响, 从而全面的了解欣母沛在剖宫产术中正确注射方式, 降低相关不良反应发生.

意义(P<0.05).

结论: 欣母沛在剖宫产术中不同部位注射的效果相似, 但是上臂三角肌注射后出现消化不良反应明显增加, 临床中应合理的选择注射部位, 并实施针对性的护理.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 剖宫产术; 消化系不良反应; 欣母沛; 护理方法

核心提示: 欣母沛在剖宫产术中不同部位注射的效果相似, 但是上臂三角肌注射后出现消化不良反应明显高于子宫体注射. 因此, 临床中应合理的选择注射部位, 并实施针对性的护理.

程锡华, 陈晚先, 曾维. 剖宫产术中不同部位注射欣母沛消化系不良反应的比较及护理. 世界华人消化杂志 2015; 23(3): 483-485 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/483.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i3.483

0 引言

产后出血是剖宫产术后常见并发症, 也是导致产妇死亡的最主要原因. 宫缩乏力是导致产后出血的主要原因, 而对于宫缩乏力常常采取宫缩素进行预防与治疗[1]. 欣母沛是临床中治疗宫缩乏力的主要药物之一, 对促进子宫体肌收缩和促进胃肠道平滑肌收缩, 使得机体出现不同程度的消化系不良反应发生[2,3]. 因此, 本研究重点阐述不同部位注射欣母沛对剖宫产术后消化系不良反应的影响, 并分析其临床护理方法, 具体分析如下.

1 材料和方法

1.1 材料 选取2011-01/2012-12 120例欣母沛在剖宫产术中不同部位注射患者为研究对象, 并且将不同注射部位的患者分为A组(子宫体注射, 70例)和B组(上臂三角肌注射, 50例). A组年龄为22-37岁, 平均年龄为27.4岁±5.6岁. 孕周时间为37-42 wk, 平均时间39.4 wk±2.2 wk. 剖宫产指证: 前置胎盘30例, 瘢痕子宫22例, 双胎妊娠18例. B组年龄为21-36岁, 平均年龄为26.9岁±6.4岁. 孕周时间为38-42 wk, 平均时间39.8 wk±2.1 wk. 剖宫产指证: 前置胎盘25例, 瘢痕子宫15例, 双胎妊娠10例. A组与B组基本资料比较差异无统计学意义(P>0.05), 具有可比性.

1.2 方法

1.2.1 治疗: 本次研究的两组对象均采取剖宫产术治疗, A组孕妇在切开子宫下段吸尽羊水之后, 待胎儿分娩出之后应及时的在子宫体注射250.0 μg欣母沛. 对于出血比较明显的, 应间隔15-30 min进行追加注射, 总剂量不超过2.0 mg[4]. B组孕妇待胎儿分娩出之后应在上臂三角肌进行注射250.0 μg欣母沛, 且进针深度在0.5-0.8 cm, 注射时间为30 s, 注射完毕之后按压30 s[5].

1.2.2 观察指标: (1)出血量观察; (2)消化系不良反应观察.

1.2.3 出血量评估[6]: 采取容积法和沉重法进行测定, 将血液的质量换算为血液毫升数, 且计算方法为手术布类在手术前后的质量差/1.05. 消毒卫生纸使用前后质量差/1.05.

统计学处理 本次研究的数据资料均采取SPSS19.0统计学软件进行数据分析与处理, 计量资料采取mean±SD进行表示, 独立样本采取t检验, 计数资料采取χ^2检验, P<0.05为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 两组产后出血量观察 A组产妇产后2、24 h出血量与B组比较, 差异无统计学意义(P>0.05)(表1).

2.2 两组消化系不良反应观察 A组消化系不良反应发生率为15.7%, B组消化系不良反应发生率为42.0%, 两组消化系不良反应发生率比较, 差异有统计学意义(P<0.05)(表2).

3 讨论

3.1 不同注射部位效果分析 剖宫产术是妇产科常见的手术, 而产后出血是其常见的并发症, 在临床中具有较高的发病率, 也是造成产后死亡的最主要原因. 临床研究[7]显示, 应用欣母沛在产后出血具有重要的作用, 属于前列素氨丁三醇, 在临床中起效比较快, 且作用也相对比较持久, 更好的收缩子宫肌肉. 同时, 还能够扩张子宫颈, 达到收缩胎盘附着部位的子宫肌, 更好的促进胎盘排出, 降低产后出血. 但是, 临床中对于不同注射部位效果依然无明显的报道[8]. 因此, 本研究通过对欣母沛不同注射部位的应用效果进行探讨. 此次的临床研究分析, 临床中采取子宫体注射欣母沛和上臂三角肌注射欣母沛在剖宫产术中的效果相似. 数据也显示, 两组产后2、24 h出血量比较差异均无统

■相关报道
临床中应用欣母沛在预防剖宫产术后产后出血具有明显的作用, 但是应用欣母沛治疗的过程中孕妇存在有不同程度的消化系不良反应. 本研究对欣母沛不同注射方式进行分析, 从而为降低术后消化系不良反应提供参考.

表 1 A组和B组产后出血量观察 (mean ± SD, mL)

分组	*n*	产后2 h出血量	产后24 h出血量
A组	70	166.4±34.8	366.9±88.5
B组	50	171.5±32.9	378.5±78.6
*t*值	-	0.462	0.513
*P*值	-	>0.05	>0.05

A组: 欣母沛子宫体注射; B组: 欣母沛上臂三角肌注射.

表 2 A组和B组消化系不良反应观察

分组	*n*	恶心、呕吐	腹泻	不良反应发生率*n*(%)
A组	70	5	6	11(15.7)
B组	50	8	13	21(42.0)
χ^2值	-			5.271
*P*值	-			<0.05

A组: 欣母沛子宫体注射; B组: 欣母沛上臂三角肌注射.

计学意义(P>0.05). 进一步说明其临床应用效果. 但是, 在降低消化系不良反应方面子宫体注射欣母沛的效果优于上臂三角肌注射欣母沛效果. 主要是由于上臂三角肌注射引起子宫肌肉的收缩, 可以促使其他的部位平滑肌收缩, 最终导致消化系平滑肌的收缩, 引起恶心和腹泻[9].

3.2 临床护理方法 临床中应用欣母沛除了具有较好的收缩子宫和消化系平滑肌的效果之外, 还能够有效的收缩呼吸道平滑肌, 甚至导致哮喘的发生[10]. 因此, 临床中护理人员应全面的了解欣母沛使用禁忌症, 且对于伴有哮喘的产妇应严禁使用, 手术前应全面的了解产妇是否有哮喘病史[11]. 同时, 欣母沛使用的而过程中还以收缩血管的平滑肌, 导致血压的升高, 而妊娠高血压产妇应避免这种药物的使用. 临床中, 注射欣母沛之后护理人员应密切的观察, 判断患者是否出现出血的情况和药物的不良反应, 一旦出现有异常应及时的采取控制措施[12]. 同时, 护理人员应告诉产妇使用药物过程中的不良反应以及处理的方式. 患者在临床治疗的过程中, 一旦出现有明显不良反应, 及时地报告医师, 并将其产妇头偏向一侧, 从而有效地避免呕吐导致的窒息情况[13]. 同时, 产妇在治疗的过程中出现的腹泻和腹痛等临床症状, 护理人员应在产妇臀部垫入吸水垫, 并且需要密切的注意其阴道和切口的变化. 临床中对于伴有其他心率加快和血压升高等情况, 应动态的监测, 并及时的给予对症治疗, 从而缓解患者的临床症状[14,15]. 临床研究显示, 临床中应用欣母沛很有可能引发羊水栓塞的可能. 因此, 临床中护理人员在护理的过程中引起足够的重视, 降低护理的风险.

4 参考文献

1 刘桂英. 剖宫产术产后出血原因及防治分析. 中国医药导刊 2014; 11: 536-537
2 顾逢春, 朱玉莲, 陈霞, 卢明霞, 陈伟华. 欣母沛对剖宫产后出血和泌乳功能的影响. 中国医药导报 2011; 8: 79-80
3 王溢. 欣母沛治疗产后出血疗效观察. 现代中西医结合杂志 2008; 17: 173-174
4 杨再兰. 欣母沛治疗难治性产后出血的临床观察及护理. 护理实践与研究 2011; 8: 37-39
5 严俊. 欣母沛不同给药方式对产后出血的疗效观察. 浙江临床医学 2009; 11: 1335-1336
6 邱秀红, 詹玮玲. 欣母沛防治产后出血的可行性及临床价值. 中国现代医生 2014; 52: 131-133
7 Kumru P, Demirci O, Erdogdu E, Arısoy R, Ertekin AA, Tugrul S, Pekin O. The Bakri balloon for the management of postpartum hemorrhage in cases with placenta previa. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2013; 167: 167-170 [PMID: 23298893 DOI: 10.1016/j.ejogrb.2012.11.025]
8 Turan J, Ojengbede O, Fathalla M, Mourad-Youssif M, Morhason-Bello IO, Nsima D, Morris J, Butrick E, Martin H, Camlin C, Miller S. Positive effects of the non-pneumatic anti-shock garment on delays in accessing care for postpartum and postabortion hemorrhage in Egypt and Nigeria. *J Womens Health* (Larchmt) 2011; 20: 91-98 [PMID: 21190486 DOI: 10.1089/jwh.2010.2081]
9 袁力, 何善阳, 陈淑琴. 两种不同方法应用欣母沛预防剖宫产产后出血的临床观察. 中国妇幼保健 2010; 25: 5115-5118
10 赵利芳. 欣母沛治疗产后出血的临床观察及护理. 中国实用医药 2013; 8: 170-171
11 胡娣华. 欣母沛治疗宫缩乏力性产后出血的临床观察. 海南医学院学报 2010; 16: 1199-1201
12 雷艳. 欣母沛治疗宫缩乏力导致产后出血患者的护理研究. 现代中西医结合杂志 2013; 22: 894-895
13 曾孝花. 欣母沛治疗宫缩乏力产后出血的对比观察及护理体会. 实用临床医药杂志 2013; 17: 154-159
14 李乡梅. 护理干预在产后出血的临床作用. 国际护理学杂志 2013; 32: 509-511
15 马丽华, 曹坚. 欣母沛预防宫缩乏力性产后出血的临床观察. 中国血液流变学杂志 2011; 21: 693-694, 769

■创新盘点
本研究对欣母沛两种不同的注射方法进行分析, 了解二者的区别, 从而为临床中降低术后消化系不良反应提供准确的参考. 同时, 其临床应用价值也比较突出.

■同行评价
本研究临床应用价值明确, 阐述欣母沛在剖宫产术中不同部位注射效果, 并分析其对术后消化系不良反应的影响, 全面地了解其临床护理方法, 可行性强.

编辑: 韦元涛 电编: 都珍珍

世界华人消化杂志 2015年1月28日; 23(3): 486-490
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

临床经验 CLINICAL PRACTICE

结直肠息肉切除术后迟发性出血的危险因素

谢华平, 侯 伟, 赵 秋

■背景资料
肠镜结直肠息肉切除能降低结直肠癌发生率及致死率, 但肠镜息肉切除可产生出血、穿孔以及息肉电凝切除术后综合症, 结直肠息肉电切术后迟发性出血, 极大影响患者医疗处理过程, 分析引起迟发性出血的危险因素有利于规范结直肠息肉电切治疗.

谢华平, 赵秋, 华中科技大学同济医学院附属同济医院消化内科 湖北省武汉市 430030
谢华平, 侯伟, 赵秋, 华中科技大学同济医学院附属同济医院消化内镜中心 湖北省武汉市 430030
谢华平, 主治医师, 主要从事消化系早癌的诊治及研究.
作者贡献分布: 此课题由谢华平与赵秋设计; 研究过程由谢华平与侯伟操作完成; 数据分析由谢华平完成; 本论文写作由赵秋指导, 谢华平完成.
通讯作者: 赵秋, 教授, 主任医师, 430030, 湖北省武汉市解放大道1095号, 华中科技大学同济医学院附属同济医院消化内科. zhaoqiu@medmail.com.cn
电话: 027-83663333
收稿日期: 2014-10-26 修回日期: 2014-12-01
接受日期: 2014-12-15 在线出版日期: 2015-01-28

Risk factors for delayed postpolypectomy bleeding

Hua-Ping Xie, Wei Hou, Qiu Zhao

Hua-Ping Xie, Qiu Zhao, Department of Gastroenterology, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, Hubei Province, China
Hua-Ping Xie, Wei Hou, Qiu Zhao, Digestive Endoscopic Center, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, Hubei Province, China
Correspondence to: Qiu Zhao, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, 1095 Jiefang Avenue, Wuhan 430030, Hubei Province, China. zhaoqiu@medmail.com.cn
Received: 2014-10-26 Revised: 2014-12-01
Accepted: 2014-12-15 Published online: 2015-01-28

Abstract
AIM: To identify risk factors for delayed postpolypectomy bleeding (DPPB) and analyze the correlations of these risk factors with DPPB.

METHODS: A total of 2292 polpyectomies performed in 1426 cases between November 2008 and April 2014 were retrospectively reviewed. Polyp-related and procedure-related factors were evaluated as potential risk factors for DPPB.

RESULTS: Delayed bleeding occurred in 20 (1.4%) cases. Multivariate analysis revealed that polyp size > 10 mm [odds ratio (OR) = 1.222, 95% confidence interval (CI): 1.205-1.239, P = 0.003], location in the right hemicolon (OR = 1.152, 95%CI: 1.137-1.167, P = 0.049), and inadequate endoscopic experience of endoscopist (OR = 1.307, 95%CI: 1.288-1.326, P = 0.046) were significant risk factors for DPPB. Right-sided polypectomy by an inexperienced endoscopist (OR = 1.992, 95%CI: 1.975-2.009, P = 0.000) significantly increased the risk for DPPB.

CONCLUSION: Polyp size, right hemicolon location andinadequate endoscopic experience of endoscopist were identified as potential risk factors for DPPB.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Polypectomy; Delayed postpolypectomy bleeding; Risk factors

Xie HP, Hou W, Zhao Q. Risk factors for delayed postpolypectomy bleeding. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(3): 486-490 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/486.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i3.486

摘要
目的: 明确迟发性结直肠息肉切除术后出血危险因素以及这些因素与迟发性出血关系.

方法: 回顾性分析2008-11/2014-04华中科技大学同济医学院附属同济医院1426例2292枚结直肠息肉切除中与息肉以及操作相关的可能危险因素.

结果: 息肉电切术后迟发性出血发生于20例患者(发生率1.4%). 多因素分析发现息肉>10 mm[相对危险度(odds ratio, OR) = 1.222, 95%可信区间(95% confidence interval, 95%CI): 1.205-1.239, P = 0.003], 位于右半结肠(OR = 1.152; 95%CI: 1.137-1.167, P = 0.049), 内镜医师经验欠缺(OR = 1.307, 95%CI: 1.288-1.326, P = 0.046)是息肉电切术后迟发性出血 有统计学意义危险因素. 经验欠缺内镜医师进行右半结肠息肉切除(OR = 1.992, 95%CI: 1.975-2.009, P = 0.000)增加迟发性出血风险.

■同行评议者
顾国利, 副主任医师, 空军总医院普通外科

结论: 息肉大小、右半结肠息肉以及内镜医师经验欠缺是迟发性结直肠息肉切除术后出血独立危险因素.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 息肉切除; 息肉切除术后迟发性出血; 危险因素

核心提示: 本文通过回顾性分析2008-11/2014-04华中科技大学同济医学院附属同济医院1426例2292枚结直肠息肉电切术, 查找与息肉以及操作相关的可能危险因素, 发现息肉电切术后迟发性出血发生率1.4%. 息肉>10 mm、位于右半结肠, 内镜医师经验欠缺是息肉电切术后迟发性出血有统计学意义危险因素. 经验欠缺内镜医师进行右半结肠息肉切除增加迟发性出血风险.

谢华平, 侯伟, 赵秋. 结直肠息肉切除术后迟发性出血的危险因素. 世界华人消化杂志 2015; 23(3): 486-490 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/486.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i3.486

0 引言

结直肠癌是目前全球肿瘤相关死亡的主要原因之一[1]. 很大一部分结直肠癌由致癌性分子改变导致腺瘤性息肉恶变而来[2]. 长期随访资料表明, 肠镜结直肠息肉切除能降低结直肠癌发生率及致死率[3-5]. 但肠镜息肉切除可产生出血、穿孔以及息肉电凝切除术后综合症[6,7]. 最常见的并发症是出血, 包括即时及早期出血、迟发性息肉切除术后出血. 即时及早期出血, 常常能及时发现行内镜下治疗, 罕见情况下需要介入治疗或者外科手术治疗. 息肉电切术后迟发性出血(delayed postpolypectomy bleeding, DPPB)是指息肉切除术后12 h-14 d发生肠道出血, 只能通过出血临床表现来加以最先辨认, 极大影响患者医疗处理过程[6]. 本文搜集华中科技大学同济医学院附属同济医院2008-11/2014-04结直肠息肉内镜切除1426例进行分析, 以期确认相关危险因素, 减少DPPB风险.

1 材料和方法

1.1 材料 收集2008-11/2014-04华中科技大学同济医学院附属同济医院所有肠道息肉电切患者临床资料进行分析. 肠道息肉<3 mm并仅用氩例子凝固术处理的患者排除在外. 1482例完成肠道息肉电切, 56例因资料不完整而排除在外. 1426例共2292例息肉电切纳入研究. 有服用阿司匹林或者其他抗凝、抗血小板聚集等药物的患者术前停用上述药物1 wk以上再接受治疗. 所有患者治疗前进行清肠准备, 术后观察数天, 无肠道出血等方可离院, 如有出血则及时处理.

1.2 方法

1.2.1 肠道息肉电切除: 肠道息肉电切方法分为3种: (1)高频电凝切除术. 直接圈套息肉基底部高频电凝切除(图1A, B); (2)内镜下黏膜切除术(endoscopic mucosal resection, EMR)术. 基底注射美兰标记的1∶10000肾上腺素生理盐水抬举后高频电凝切除(图1C, D, F, G); (3)尼龙绳圈套切除术. 带蒂息肉, 尼龙绳套扎根部后高频电凝切除(图1C, D). 息肉大小根据贴近病灶时活检钳张开时大小(5 mm)进行计算. 息肉形态根据日本结直肠肿瘤研究学会定义的标准进行分类, 非隆起型(宽基或者扁平隆起)和隆起型(蒂或亚蒂)[8]. 息肉部位分为左半结肠(横结肠中段以远、降结肠、乙状结肠及直肠)和右半结肠(横结肠中段以近、升结肠及回盲部)[6]. 操作者分为两组: 一组为长期进行肠镜操作及肠道息肉电切、肠道息肉电切>400例者, 包括7名医师, 为经验丰富组; 另一组为2008年前后进行肠镜操作、无肠道息肉切除经验或者肠道息肉切除<100例者, 包括10名医师, 为经验欠缺组.

1.2.2 疗效指标: 术后观察有无腹痛及出血情况. 术后腹痛持续不能缓解者腹部放射学检查排查有无穿孔, 便血者肠镜检查明确有无出血及出血部位并行内镜下止血治疗.

统计学处理 所有数据以mean±SD表示. 利用SPSS13.0软件进行多因素方差及回归分析, $P<0.05$表示差异有统计学意义.

2 结果

2.1 DPPB发生情况 共1426例患者进行2292枚息肉切除, 平均年龄50.11岁±15.52岁, 男性999例(70.1%). 20例(1.40%)发生DPPB, 1例内镜止血时出现搏动样动脉出血以及黏膜下较大血肿形成、钛夹治疗不成功转外科手术成功止血, 19例内镜下成功止血, 实例如图1H, I.

2.2 息肉电切 每例平均进行1.60个±1.00个息肉切除, 息肉大小平均为7.58 mm±5.81 mm. 就息肉形态而言, 隆起型息肉1230枚(53.7%), 其

■研发前沿
息肉电切术后迟发性出血影响因素多种多样, 可分为患者相关因素、息肉相关因素以及操作相关因素. 与患者相关因素, 例如使用抗凝、抗血小板聚集药物, 临床已引起足够重视, 在电切术前停用相关药物以减少风险. 与息肉相关及与操作相关因素, 需要进一步研究以指导临床治疗.

■相关报道
国外学者近期报道, 息肉大小、内镜医师操作水平以及右半结肠息肉电切是电切术后迟发性出血独立危险因素.

■创新盘点
本文对1426例结直肠息肉电切病例进行分析，利用比较详实的数据证实息肉>10 mm、右半结肠息肉、内镜医师经验欠缺是息肉电切术后迟发性出血 有统计学意义危险因素. 经验欠缺内镜医师进行右半结肠息肉切除增加迟发性出血风险.

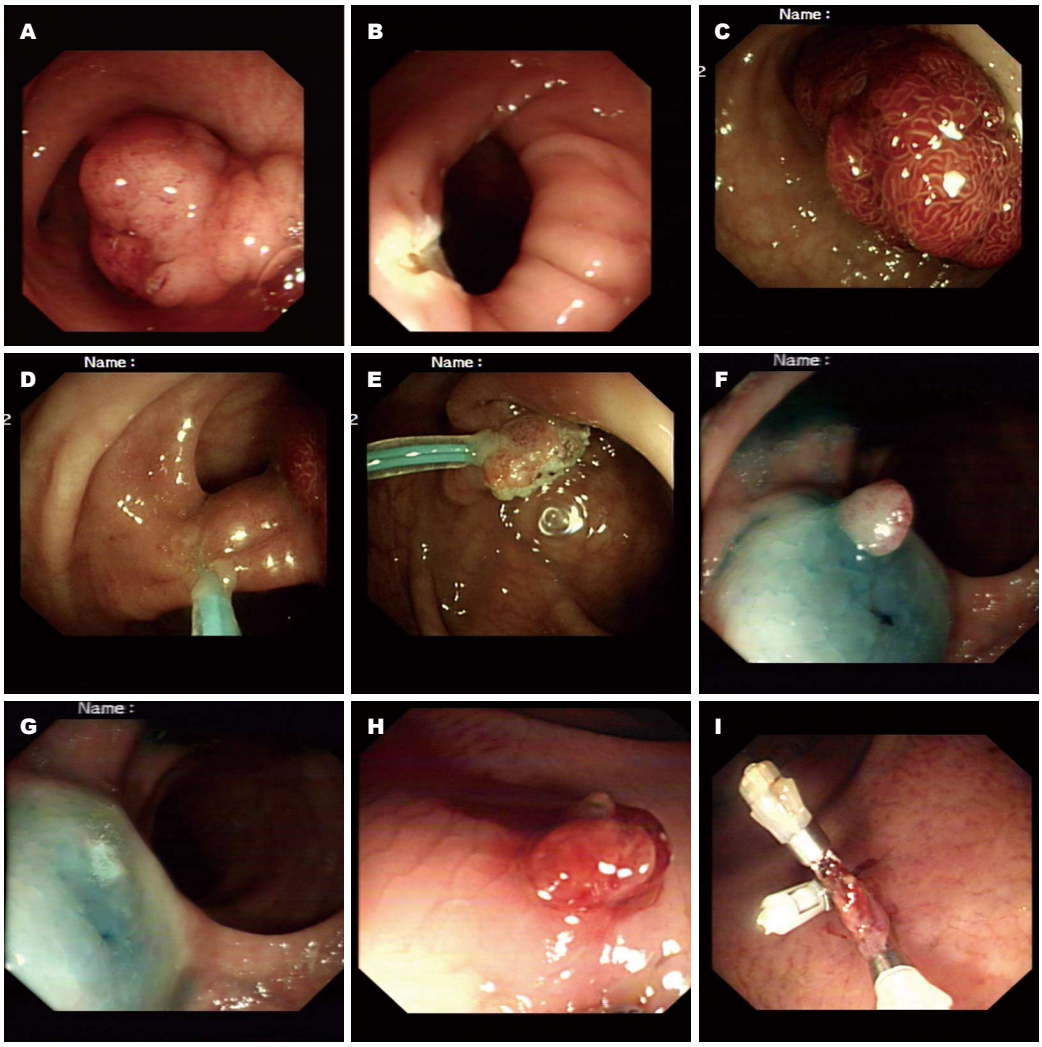


图 1 结直肠息肉电切术及出血处理. A: 直肠亚蒂息肉; B: 高频电凝切除术后创面; C: 乙状结肠长蒂息肉; D: 尼龙绳圈套套扎根部; E: 尼龙绳套扎后电切创面; F: 直肠亚蒂息肉, 黏膜下注射后抬举良好; G: EMR术后创面; H: 2 d后出血, EMR术后创面血栓头形成; I: 钛夹三枚成功封闭创面止血. EMR: 内镜下黏膜切除术.

中带蒂息肉340枚(14.8%)，亚蒂息肉为890枚(38.9%)；非隆起型息肉1062枚(46.3%)，其中宽基934枚(40.7%)，扁平128枚(5.6%). 就息肉位置而言，1922枚(83.9%)位于左半结肠，370枚(16.1%)位于右半结肠，息肉最常见位置为乙状结肠(730枚，31.8%)，其后依次为直肠(645枚，28.2%)，横结肠(293枚，12.8%)，降结肠(272枚，11.9%)，升结肠(257枚，11.2%)、回盲部(95枚，4.1%). 就治疗方法而言，1276枚(55.7%)行EMR术，941枚(41.1%)行高频电凝切除术，75例(3.3%)息肉尼龙绳套扎根部后行高频电凝切除术(表1).

2.3 危险因素 在多因素分析中，性别、年龄及切除方法与结直肠息肉电切出血关联没有统计学意义(性别/年龄/切除方法; P = 0.627, 0.769, 0.093). 息肉切除数目在出血组中较不出血组多且差异有统计学意义(2.150 *vs* 1.591, P = 0.013). 切除息肉大小出血组较不出血组为大且差异有统计学意义(14.750 mm±10.417 mm *vs* 7.522 mm±5.716 mm, P = 0.000)，切除息肉大小>10 mm增加出血风险1.222倍(95%CI: 1.205-1.239, P = 0.003). 就部位而言，出血发生于1枚回盲部息肉(1/95，1.1%)、4枚升结肠息肉(4/257，1.6%)、2枚横结肠息肉(2/293，0.7%)，2枚降结肠息肉(2/272，0.7%)、5枚乙状结肠息肉(5/730，0.7%)，6枚直肠息肉(6/645，0.9%). 右半结肠息肉出血风险增加1.152倍(95%CI: 1.137-1.167, P = 0.049). 经验欠缺组增加出血风险1.307倍并有统计学意义(95%CI: 1.288-1.326, P = 0.046). 经验欠缺组进行右半结肠息肉切除将增加出血风险1.992倍(95%CI: 1.975-2.009, P = 0.000)(表2).

■应用要点
在结直肠息肉电切中，较大息肉以及右半结肠息肉电切时操作者应谨慎操作，初学者必须接受足够数量和足够时间操作训练以降低迟发性电切术后出血风险.

表 1 DPPB危险因素分析

项目	对照组	出血组	*P*值
n	1406	20	
年龄(岁)	50.13±15.54	48.58±14.86	0.666
男性*n*(%)	984(70.0)	15(75.0)	0.726
数目	1.591±0.985	2.211±1.004	0.008
大小(mm)	7.522±5.716	15.316±10.381	0.000
位置*n*(%)			0.049
右半结肠	363(16.0)	7(35.0)	
左半结肠	1909(84.0)	13(65.0)	
息肉形态*n*(%)			0.593
隆起型	1216(53.5)	14(70.0)	
非隆起型	1056(46.5)	6(30.0)	
切除方式*n*(%)			0.093
EMR术	1266(55.7)	10(50.0)	
高频电凝切除术	933(41.1)	8(40.0)	
尼龙绳套扎+高频电凝切除术	73(3.2%)	2(10.0)	

DPPB: 息肉电切术后迟发性出血; EMR: 内镜下黏膜切除术.

表 2 息肉电切术后迟发性出血多因素分析

项目	OR	95%CI	*P*值
息肉位置(右半结肠)	1.152	1.137 - 1.167	0.049
大小(>10 mm)	1.222	1.205 - 1.239	0.003
息肉形态	1.985	1.974 - 1.997	0.306
内镜医生经验(经验欠缺组)	1.307	1.288 - 1.326	0.046
息肉位置+内镜医生经验(右半结肠+经验欠缺组)	1.992	1.975 - 2.009	0.000

■名词解释
息肉电切术后迟发性出血(delayed postpolypectomy bleeding, DPPB): 指息肉切除术后12 h-14 d发生肠道出血, 只能通过出血临床表现来加以最先辨认, 极大影响患者医疗处理过程.

3 讨论

结直肠息肉内镜下切除存在DPPB风险. Rutter等[9]报道30881例结直肠息肉切除中, 291例出现DPPB, 发生率达0.94%. Choung等[6]统计3788例结直肠息肉内镜切除, 42例出现DPPB, 发生率为1.10%. Kim等[7]研究发现DPPB发生率为0.94%(18/1841). Sieg等[10]德国DPPB发生率为0.79%. 本研究中, DPPB发生率为1.40%, 略高于国外报告结果, 可能与研究期间较多年轻医师参与息肉电切有关.

切除息肉大小与DPPB密切相关. 本研究结果表明, 切除息肉大小与DPPB相关并有统计学意义, 息肉大小>10 mm增加出血风险1.222倍. Wu等[11]研究结果表明, 息肉≥20 mm时, DPPB发生率为3.8%, 而息肉<20 mm时DPPB仅为0.3%. Choung等[6]及Kim等[12]研究也表明, 切除息肉大小与DPPB密切相关, 息肉大小>10 mm增加出血风险2.355-4.803倍. Rutter等[9]研究表明, 息肉大小增加DPPB风险3.90倍并有统计学意义. Buddingh等[13]发现, 息肉直径每增加1 mm, DPPB风险增加13%. 而且, 本研究发现单次切除息肉数目也与DPPB相关并有统计学意义, 这与Choung等[6]的研究相符.

操作医师经验与DPPB密切相关. 本研究表明, 经验不足医师操作, 增加DPPB的风险1.307倍. Choung等[6]将息肉切除医师分为3组, 一组为操作病例在900例以上的医师, 一组为操作病例在300-900例, 一组为少于300例, 统计分析结果表明, 操作病例300以内的医师, 增加DPPB风险达4.803倍. 操作医师经验不足是DPPB的主要危险因素, Choung等[6]建议操作医师培训应为2年400例, 以降低DPPB的发生风险.

本研究表明, 右半结肠息肉增加DPPB风险1.152倍. 绝大多数的研究认可息肉大小增加DPPB风险, 但是对息肉部位与DPPB关系存在不一致的结论. 2005年, MUPS最先发现右

■同行评价
文章的科学性、创新性和可读性较好，具有一定的临床指导意义.

半结肠息肉增加DPPB的出血风险达2.40倍[14]. 2013年，Buddingh等[13]发现息肉位于右半结肠是DPPB独立危险因素，风险增加达4.67倍. Choung等[6]也证明右半结肠息肉增加DPPB风险2.289倍. 右半结肠结构组织疏松，当进行黏膜下注射时，容易渗漏或者膨胀不完全而无法形成有效的黏膜下水垫；经验不足医生进行操作时更容易导致热损伤或者胶原蛋白网络损害，增加血管损伤风险及需要更长时间愈合[6,15]. 本研究进一步分析显示，经验不足医师进行右半结肠息肉切除时，增加DPPB出血风险达1.992倍.

本研究表明，息肉较大、操作医师经验不足以及右半结肠息肉均是DPPB独立危险因素. 肠镜医师在进行息肉电切时，应给予足够时间和足够数量息肉电切培训. 息肉电切时充分考虑上述危险因素并加以改进，有利于减少DPPB风险.

4 参考文献

1 Bray F, Ren JS, Masuyer E, Ferlay J. Global estimates of cancer prevalence for 27 sites in the adult population in 2008. *Int J Cancer* 2013; 132: 1133-1145 [PMID: 22752881 DOI: 10.1002/ijc.27711]

2 Tutticci N, Bourke MJ. Advanced endoscopic resection in the colon: recent innovations, current limitations and future directions. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2014; 8: 161-177 [PMID: 24308750 DOI: 10.1586/17474124.2014.866894]

3 Winawer SJ, Zauber AG, Ho MN, O'Brien MJ, Gottlieb LS, Sternberg SS, Waye JD, Schapiro M, Bond JH, Panish JF. Prevention of colorectal cancer by colonoscopic polypectomy. The National Polyp Study Workgroup. *N Engl J Med* 1993; 329: 1977-1981 [PMID: 8247072]

4 Zauber AG, Winawer SJ, O'Brien MJ, Lansdorp-Vogelaar I, van Ballegooijen M, Hankey BF, Shi W, Bond JH, Schapiro M, Panish JF, Stewart ET, Waye JD. Colonoscopic polypectomy and long-term prevention of colorectal-cancer deaths. *N Engl J Med* 2012; 366: 687-696 [PMID: 22356322 DOI: 10.1056/NEJMoa1100370]

5 Kahi CJ, Imperiale TF, Juliar BE, Rex DK. Effect of screening colonoscopy on colorectal cancer incidence and mortality. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009; 7: 770-775; quiz 711 [PMID: 19268269 DOI: 10.1016/j.cgh.2008.12.030]

6 Choung BS, Kim SH, Ahn DS, Kwon DH, Koh KH, Sohn JY, Park WS, Kim IH, Lee SO, Lee ST, Kim SW. Incidence and risk factors of delayed postpolypectomy bleeding: a retrospective cohort study. *J Clin Gastroenterol* 2014; 48: 784-789 [PMID: 24231934 DOI: 10.1097/MCG.0000000000000027]

7 Kim do H, Lim SW. Analysis of delayed post-polypectomy bleeding in a colorectal clinic. J Korean Soc *Coloproctol* 2011; 27: 13-16 [PMID: 21431091 DOI: 10.3393/jksc.2011.27.1.13]

8 Ishiguro S. [Pathological diagnosis of colorectal cancer according to Japanese classification of colorectal carcinoma]. *Nihon Rinsho* 2011; 69 Suppl 3: 325-329 [PMID: 22213978]

9 Rutter MD, Nickerson C, Rees CJ, Patnick J, Blanks RG. Risk factors for adverse events related to polypectomy in the English Bowel Cancer Screening Programme. *Endoscopy* 2014; 46: 90-97 [PMID: 24477363 DOI: 10.1055/s-0033-1344987]

10 Sieg A, Theilmeier A. [Results of coloscopy screening in 2005--an Internet-based documentation]. *Dtsch Med Wochenschr* 2006; 131: 379-383 [PMID: 16479468]

11 Wu XR, Church JM, Jarrar A, Liang J, Kalady MF. Risk factors for delayed postpolypectomy bleeding: how to minimize your patients' risk. *Int J Colorectal Dis* 2013; 28: 1127-1134 [PMID: 23440363 DOI: 10.1007/s00384-013-1661-5]

12 Kim JH, Lee HJ, Ahn JW, Cheung DY, Kim JI, Park SH, Kim JK. Risk factors for delayed post-polypectomy hemorrhage: a case-control study. *J Gastroenterol Hepatol* 2013; 28: 645-649 [PMID: 23369027 DOI: 10.1111/jgh.12132]

13 Buddingh KT, Herngreen T, Haringsma J, van der Zwet WC, Vleggaar FP, Breumelhof R, Ter Borg F. Location in the right hemi-colon is an independent risk factor for delayed post-polypectomy hemorrhage: a multi-center case-control study. *Am J Gastroenterol* 2011; 106: 1119-1124 [PMID: 21266961 DOI: 10.1038/ajg.2010.507]

14 Heldwein W, Dollhopf M, Rösch T, Meining A, Schmidtsdorff G, Hasford J, Hermanek P, Burlefinger R, Birkner B, Schmitt W. The Munich Polypectomy Study (MUPS): prospective analysis of complications and risk factors in 4000 colonic snare polypectomies. *Endoscopy* 2005; 37: 1116-1122 [PMID: 16281142]

15 Mönkemüller K, Neumann H, Malfertheiner P, Fry LC. Advanced colon polypectomy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009; 7: 641-652 [PMID: 19281865 DOI: 10.1016/j.cgh.2009.02.032]

编辑：郭鹏 电编：都珍珍

世界华人消化杂志 2015年1月28日; 23(3): 491-494
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

临床经验 CLINICAL PRACTICE

ESD联合套扎术治疗胃肠道GIST的临床效果

李光艳, 薛明辉

李光艳, 新乡医学院第一附属医院消化内科 河南省新乡市 453100
薛明辉, 新乡医学院第一附属医院普外科 河南省新乡市 453100
李光艳, 住院医师, 主要从事肝胆胰疾病的研究.
作者贡献分布: 本文主要由李光艳与薛明辉共同写作完成.
通讯作者: 李光艳, 住院医师, 453100, 河南省新乡卫辉市健康路88号, 新乡医学院第一附属医院消化内科.
guangyan-2008@163.com
收稿日期: 2014-10-24 修回日期: 2014-11-30
接受日期: 2014-12-15 在线出版日期: 2015-01-28

Clinical effects of endoscopic submucosal dissection combined with variceal ligation in treatment of patients with gastrointestinal stromal tumors

Guang-Yan Li, Ming-Hui Xue

Guang-Yan Li, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Xinxiang Medical University, Xinxiang 453100, He'nan Province, China
Ming-Hui Xue, Department of General Surgery, the First Affiliated Hospital of Xinxiang Medical University, Xinxiang 453100, He'nan Province, China
Correspondence to: Guang-Yan Li, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Xinxiang Medical University, 88 Jiankang Road, Xinxiang 453100, He'nan Province, China. guangyan-2008@163.com
Received: 2014-10-24 Revised: 2014-11-30
Accepted: 2014-12-15 Published online: 2015-01-28

Abstract

AIM: To analyze the clinical effects of endoscopic submucosal dissection combined with variceal ligation in the treatment of patients with gastrointestinal stromal tumors.

METHODS: Ninety-eight patients with gastrointestinal stromal tumors treated at our hospital from August 2010 to July 2014 were selected and divided into either a control group or a treatment group. The control group received endoscopic variceal ligation, and the treatment group received endoscopic submucosal dissection combined with variceal ligation. Clinical effects were observed and compared for the two groups.

RESULTS: The operative time was significantly longer in the treatment group than in the control group (57.6 min ± 9.3 min *vs* 67.9 min ± 9.1 min, $P < 0.05$), while hospital stay time and treatment cost were significantly lower in the treatment group (6.4 d ± 1.1 d *vs* 4.9 d ± 1.0 d, 4324.8 yuan ± 231.2 yuan *vs* 3780.9 yuan ± 214.3 yuan, $P < 0.05$). The rate of complete excision was significantly higher and the incidences of perforation and bleeding were significantly lower in the treatment group ($P < 0.05$).

CONCLUSION: Endoscopic submucosal dissection combined with variceal ligation is effective in the treatment of patients with gastrointestinal stromal tumors.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Gastrointestinal stromal tumors; Endoscopic submucosal dissection; Endoscopic variceal ligation; Clinical effects

Li GY, Xue MH. Clinical effects of endoscopic submucosal dissection combined with variceal ligation in treatment of patients with gastrointestinal stromal tumors. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(3): 491-494 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/491.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i3.491

摘要

目的: 研究内镜黏膜剥离术联合套扎术治疗胃肠道间质瘤的临床效果.

方法: 选取2010-08/2014-07新乡医学院第一附属医院消化内科及普外科收治的胃肠道间质瘤患者98例, 根据治疗方法分为对照组及观察组, 分别给予内镜黏膜剥离术及内镜黏膜剥离术联合套扎术, 治疗后观察治疗效果.

结果: 对照组手术时间、住院时间及治疗费用分别为57.6 min±9.3 min、6.4 d±1.1 d及6324.8元±231.2元; 观察组手术时间、住院时间及治疗费用分别为67.9 min±9.1 min, 4.9 d±1.0 d及5780.9元±214.3元; 观察组手术时

■背景资料
胃肠道间质瘤为一种消化系肿瘤, 主要起源于胃肠道间叶组织. 流行病学调查发现胃肠道间质瘤(gastrointestinal stromal tumors, GIST)占胃肠道肿瘤的2%-3%, 而且近年来其发病率呈逐年上升趋势, 并且目前研究也发现GIST也有潜在恶性, 具有潜在转移性及导致患者消化道出血等.

■同行评议者
唐世刚, 教授, 湖南省人民医院

■研发前沿
内镜黏膜剥离术为常用手术方法，虽然其治疗效果显著，但也有不少缺点，如导致出血、穿孔等. 内镜下套扎术也为胃肠道间质瘤常用治疗方法，虽然也具有一定效果，但也有一定缺点，如很难得到完整组织样品进行病理检测等.

间长于对照组，但住院时间和治疗费用少于对照组，且差异具有统计学意义(P<0.05). 观察组完整切除率高于对照组，穿孔率及术中出血率低于对照组，且差异具有统计学意义(P<0.05).

结论：内镜黏膜剥离术联合套扎术治疗胃肠道间质瘤临床效果满意，建议在临床治疗中推广应用.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词：胃肠道间质瘤；黏膜剥离术；套扎术；疗效

核心提示：内镜黏膜剥离术联合套扎术治疗胃肠道间质瘤临床效果满意，建议在临床治疗中推广应用.

李光艳，薛明辉. ESD联合套扎术治疗胃肠道GIST的临床效果. 世界华人消化杂志 2015; 23(3): 491-494 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/491.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i3.491

0 引言

胃肠道间质瘤(gastrointestinal stromal tumors, GIST)为一种消化系肿瘤，主要起源于胃肠道间叶组织[1]. 流行病学调查发现GIST占胃肠道肿瘤的2%-3%，而且近年来其发病率呈逐年上升趋势，并且目前研究[2]也发现GIST也有潜在恶性，具有潜在转移性及导致患者消化系出血等. GIST患者临床表现主要为消化系出血、发热、吞咽困难及腹痛等，这给患者生活和工作带来巨大影响. 保守治疗及手术治疗为GIST常用方法，若GIST直径超过2 cm常采用手术治疗，而GIST不超过2 cm常采用保守治疗，但保守治疗有较大不确定性，在治疗时GIST可能发生分化和转移[3]. 内镜黏膜剥离术(endoscopic submucosal dissection, ESD)为常用手术方法，虽然其治疗效果显著，但也有不少缺点，如导致出血、穿孔等. 内镜下套扎术也为GIST常用治疗方法，虽然也具有一定效果，但也有一定缺点，如很难得到完整组织样品进行病理检测等[4]. 本文对新乡医学院第一附属医院收治的GIST患者给予内镜黏膜剥离术联合套扎术治疗，目的是研究该方法的临床效果.

■相关报道
保守治疗及手术治疗为胃肠道间质瘤常用方法，若胃肠道间质瘤直径超过2 cm常采用手术治疗，而GIST不超过2 cm常采用保守治疗，但保守治疗有较大不确定性，在治疗时GIST可能发生分化和转移.

1 材料和方法

1.1 材料 选取2010-08/2014-07新乡医学院第一附属医院消化内科及普外科收治的GIST患者98例，所有患者均经内镜检查明确为消化道黏膜下肿瘤，并经超声内镜检查后明确肿瘤源于固有肌层. 所有患者临床表现主要为消化不良，上腹不适及黑便等. 患者纳入标准：(1)肿瘤直径不超过2 cm；(2)无手术及胃镜禁忌症；(3)签署知情同意书. 患者排除标准：(1)合并其他严重心、肺及肝等疾病患者；(2)肿瘤直径超过2 cm；(3)病例资料不完全患者. 根据患者治疗方法将患者分为观察组和对照组，其中对照组34例，男性20例，女性14例，年龄39-68岁，平均年龄56.4岁±3.4岁，肿瘤直径0.7-1.9 cm，平均直径1.1 cm±0.4 cm，肿瘤位于胃底19例，位于胃窦9例，位于胃体6例；观察组共64例，男39例，女25例，年龄39-68岁，平均年龄55.9岁±3.5岁，肿瘤直径0.7-2.0 cm，平均直径1.1 cm±0.3 cm，肿瘤位于胃底36例，位于胃窦18例，位于胃体10例. 两组患者在平均年龄，肿瘤平均直径及肿瘤部位等方面差异均无统计学意义，具有可比性(P>0.05)(表1).

1.2 方法

1.2.1 治疗：所有患者术前禁饮禁食，静脉滴注奥美拉唑，肌肉注射地西泮等. 观察组患者给予内镜黏膜剥离术联合套扎术：将套扎器安装于胃镜顶部；将胃镜从口伸入至胃并推至病变部位附近；将套扎器对准病变部位进行吸引，使病变部位完全吸引至套扎器内；吸引后将套扎皮圈释放完全将肿瘤套扎；对套扎部位进行固定及结扎；用针形切开刀将肿瘤上缘黏膜切开，暴露固有肌层肿瘤，同时将进一步收紧皮圈；沿病变边缘对肿瘤进行剥离，接近肿瘤基底时用圈套器将肿瘤基底套住再进行切除[5]；若创面有暴露的小血管则用血浆凝固术进行凝固；若创面有渗血则喷洒一定比例的去甲肾上腺素进行止血；对创面使用止血金属夹以预防出血和穿孔. 对照组患者给予内镜黏膜剥离术[6]：在病变边缘用针形切开刀进行电凝标记，并在黏膜下注射肾上腺素，靛胭紫混合溶液；用针形切开刀先预切开病变黏膜，再进一步切开肿瘤上缘黏膜，暴露固有肌层肿瘤[7]；沿病变边缘对肿瘤进行剥离，接近肿瘤基底时用圈套器将肿瘤基底套住再进行切除；若创面有暴露的小血管则用血浆凝固术进行凝固；若创面有渗血则喷洒一定比例的去甲肾上腺素进行止血；对创面使用止血金属夹以预防出血和穿孔. 将切除后标本进行组织

表 1 两组患者一般资料比较

分组	*n*	性别(男/女)	年龄(岁)	肿瘤直径(cm)	肿瘤部位(*n*)		
					胃底	胃窦	胃体
对照组	34	20/14	56.4±3.4	1.1±0.4	19	9	6
观察组	64	39/25	55.9±3.5	1.1±0.3	36	18	10
*P*值		>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

表 2 手术后两组患者相关指标比较

分组	*n*	手术时间(min)	住院时间(d)	治疗费用(元)
对照组	34	57.6±9.3	6.4±1.1	6324.8±231.2
观察组	64	67.9±9.1	4.9±1.0	5780.9±214.3
*t*值		6.559	4.582	6.776
*P*值		<0.05	<0.05	<0.05

表 3 两组患者治疗情况比较 *n*(%)

分组	*n*	完整切除	穿孔	术中出血
对照组	34	30(88.2)	4(11.8)	31(91.2)
观察组	64	63(98.4)	0(0.0)	11(17.2)
χ^2值		4.773	7.850	49.634
*P*值		<0.05	<0.05	<0.05

■创新盘点
内镜黏膜剥离术及内镜下套扎术均常用治疗方法, 虽然具有一定效果, 但总体来说效果仍不佳, 但两者联合治疗可能产生明显效果.

病理学检查. 所有患者术后进行相关检查和药物治疗.

1.2.2 效果评价: 手术后对两组患者手术时间、术中出血量、住院时间、治疗费用及并发症等情况进行统计和比较.

统计学处理 应用SPSS13.0进行数据统计与分析, 计量资料采用*t*检验, 计数资料采用χ^2检验, *P*<0.05为差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 手术后两组患者相关指标比较 对照组手术时间、住院时间及治疗费用分别为57.6 min±9.3 min, 6.4 d±1.1 d及6324.8元±231.2元; 观察组手术时间、住院时间及治疗费用分别为67.9 min±9.1 min, 4.9 d±1.0 d及5780.9元±214.3元; 观察组手术时间长于对照组, 但住院时间和治疗费用少于对照组, 且差异差异具有统计学意义(*P*<0.05)(表2).

2.2 两组患者治疗情况比较 对照组完整切除率、穿孔率及初中出血率分别为88.2%、11.8%及91.2%; 观察组完整切除率、穿孔率及初中出血率分别为98.2%、0.0%及17.2%; 观察组完整切除率高于对照组, 穿孔率及术中出血率低于对照组, 且差异具有统计学意义(*P*<0.05)(表3).

3 讨论

GIST起源于机体胃肠道内的卡哈尔间质细胞, 主要发病部位为食管、小肠及胃等, 在胃内GIST发病部位主要为胃窦、胃底等[8], 在本文中所有患者胃肠间质瘤发病主要为胃体16例, 胃窦27例及胃底55例. 目前研究发现GIST有潜在癌变恶性, 在一定条件刺激下GIST可能发生转移及扩散, 因此需对GIST患者进行早期诊断和治疗, 以改善其预后[9,10]. GIST治疗方法有多种, 包括保守治疗及手术治疗, 对于直径超过2 cm的GIST, 手术治疗为首选方法, 但对于直径不超过2 cm的GIST的治疗方法还存在一定分歧, 但鉴于GIST具有潜在癌变, 转移特性, 目前倾向于也采用手术治疗[11]. 内镜黏膜剥离术为GIST常用手术方法, 虽然其临床效果满意, 但也有一定缺点, 如可能在术中发生出血及穿孔等不良情况[12,13]. 内镜下套扎术在治疗消化道固有肌层肿瘤已取得满意疗效, 但是也有一定缺点, 对肿瘤进行套扎后, 肿瘤不容易脱落, 因此也不容易取得满意肿瘤组织样本进行检测[14,15]. 本文对新乡医学院第一附属医院收治GIST患者给予内镜剥离术和套扎术相结合的方法进行治疗.

治疗后结果发现给予联合方法治疗的观察组虽然手术时间有所延长, 但住院时间及治疗费用有显著性下降. 而且观察组患者完整切除率显著性高于对照组, 术中出血率及穿孔率显著性低于对照组. 以上结果均可说明联合方法作用效果满意.

总之, 内镜黏膜剥离术联合套扎术治疗GIST的临床效果满意, 建议在临床治疗中推广应用.

■名词解释
胃肠道间质瘤: 起源于机体胃肠道内的卡哈尔间质细胞, 主要发病部位为食管、小肠及胃等.

4 参考文献

1 郑育聪, 李健丁, 张瑞平. 胃肠道间质瘤的影像学研究

■同行评价
本研究设计合理, 方法可靠, 对胃肠道间质瘤的治疗有一定参考意义.

进展. 世界华人消化杂志 2010; 18: 49-53

2 Logrono R, Bhanot P, Chaya C, Cao L, Waxman I, Bhutani MS. Imaging, morphologic, and immunohistochemical correlation in gastrointestinal stromal tumors. *Cancer* 2006; 108: 257-266 [PMID: 16795074]

3 曹晖, 汪明. 胃肠道间质瘤的规范化治疗. 中华消化外科杂志 2011; 10: 405-408

4 Miettinen M, Sobin LH, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors of the stomach: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 1765 cases with long-term follow-up. *Am J Surg Pathol* 2005; 29: 52-68 [PMID: 15613856]

5 周平红, 姚礼庆, 秦新裕. 内镜黏膜下剥离术治疗20例胃肠道间质瘤. 中华胃肠外科杂志 2008; 11: 219-222

6 蒋小猛, 徐岷, 魏金文, 王晓燕, 张尤历, 陈萍, 徐关东. 内镜黏膜下层剥离术治疗胃肠道间质瘤26例临床报告. 江苏大学学报(医学版) 2013; 23: 529-531

7 Park YM, Cho E, Kang HY, Kim JM. The effectiveness and safety of endoscopic submucosal dissection compared with endoscopic mucosal resection for early gastric cancer: a systematic review and metaanalysis. *Surg Endosc* 2011; 25: 2666-2677 [PMID: 21424201 DOI: 10.1007/s00464-011-1627-z]

8 姜毅楠, 蔡逊. 胃肠道间质瘤组织起源的研究进展. 中国癌症杂志 2011; 21: 893-897

9 祁义军, 孟翔凌, 赵文娣, 汪正广, 李团结. 胃肠间质瘤161例临床病理特征和预后相关因素分析. 安徽医科大学学报 2012; 47: 963-965

10 Wilhelm D, von Delius S, Weber L, Meining A, Schneider A, Friess H, Schmid RM, Frimberger E, Feussner H. Combined laparoscopic-endoscopic resections of colorectal polyps: 10-year experience and follow-up. *Surg Endosc* 2009; 23: 688-693 [PMID: 19169747 DOI: 10.1007/s00464-008-0282-5]

11 徐昕, 王邦茂, 郑忠青, 刘文天, 常毅湘, 粱丽. 内镜黏膜下剥离术治疗胃肠道间质瘤的安全性及疗效观察. 中华消化内镜杂志 2011; 28: 142-145

12 李盛波, 郑勇斌, 童仕伦, 施强, 罗海平, 肖高春, 郝志楠. 胃肠道间质瘤的诊治分析. 腹部外科 2014; 27: 203-206

13 钱锋, 胡新, 刘佳佳. 539例胃肠道间质瘤的临床分析. 中华消化外科杂志 2013; 12: 272-275

14 王小冬, 汪宝林, 褚朝顺, 王翔, 赵庆洪, 李昌阳. 内镜辅助腹腔镜治疗胃肠道间质瘤20例. 世界华人消化杂志 2013; 21: 188-192

15 张鹏, 郑威强, 陶凯雄. 217例胃肠间质瘤临床分析. 中华胃肠外科杂志 2012; 15: 251-254

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍

世界华人消化杂志 2015年1月28日; 23(3): 495-501
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

临床经验 CLINICAL PRACTICE

MCM7和CDX2蛋白在Ⅱ期结直肠癌组织中的表达及意义

张新星, 于瑞莲, 代小松, 谢 沁

张新星, 代小松, 谢沁, 四川省医学科学院•四川省人民医院老年消化科 四川省成都市 610072
于瑞莲, 四川省医学科学院•四川省人民医院肿瘤科 四川省成都市 610072
张新星, 主治医师, 主要从事消化系统相关疾病的研究.
作者贡献分布: 本课题由张新星设计; 研究过程由张新星、于瑞莲、代小松及谢沁完成; 数据分析由张新星与于瑞莲完成; 本论文写作由张新星完成.
通讯作者: 张新星, 主治医师, 610072, 四川省成都市一环路西二段32号, 四川省医学科学院•四川省人民医院老年消化科. zhangxinxing1979@sohu.com
电话: 028-87393024
收稿日期: 2014-11-03 修回日期: 2014-11-27
接受日期: 2014-12-05 在线出版日期: 2015-01-28

Prognostic significance of expression of MCM7 and CDX2 in stage Ⅱ colorectal cancer

Xin-Xing Zhang, Rui-Lian Yu, Xiao-Song Dai, Qin Xie

Xin-Xing Zhang, Xiao-Song Dai, Qin Xie, Department of Geriatric Gastroenterology, Sichuan Academy of Medical Sciences & Sichuan Provincial People's Hospital, Chengdu 610072, Sichuan Province, China
Rui-Lian Yu, Department of Oncology, Sichuan Academy of Medical Sciences & Sichuan Provincial People's Hospital, Chengdu 610072, Sichuan Province, China
Correspondence to: Xin-Xing Zhang, Attending Physician, Department of Geriatric Gastroenterology, Sichuan Academy of Medical Sciences & Sichuan Provincial People's Hospital, 32 Xierduan, Yihuan Road, Chengdu 610072, Sichuan Province, China. zhangxinxing1979@sohu.com
Received: 2014-11-03 Revised: 2014-11-27
Accepted: 2014-12-05 Published online: 2015-01-28

Abstract

AIM: To investigate the expression of mini-chromosome maintenance protein 7 (MCM7) and caudal-related homeobox gene 2 (*CDX2*) in stage Ⅱ colorectal cancer (CRC) and to analyze their correlation with pathological characteristics and prognosis.

METHODS: Immunohistochemistry was used to detect the expression of MCM7 and CDX2 in 220 pairs of stage Ⅱ CRC and adjacent normal tissues. Differential MCM7 and CDX2 expression was analyzed according to the donors' pathological features and prognosis.

RESULTS: MCM7 expression in CRC tissues was significantly higher than that in corresponding adjacent normal tissues ($P < 0.001$), whereas CDX2 abundance in malignant tissues was dramatically lower compared with corresponding normal counterparts ($P < 0.01$). Moreover, MCM7 was correlated inversely with tumor differentiation, whereas CDX2 was positively related to tumor differentiation. Kaplan-Meier survival analysis revealed that $MCM7^-/CDX2^+$ patients had a better outcome.

CONCLUSION: The elevated expression of MCM7 and decreased expression of CDX2 could be combined to act as a prognostic factor for stage Ⅱ CRC.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Stage Ⅱ colorectal cancer; MCM7; CDX2; Prognosis

Zhang XX, Yu RL, Dai XS, Xie Q. Prognostic significance of expression of MCM7 and CDX2 in stage Ⅱ colorectal cancer. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(3): 495-501
URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/495.asp
DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i3.495

摘要

目的: 探讨微型染色体维持蛋白7(mini-chromosome maintenance proteins 7, MCM7)和尾型同源盒基因-2蛋白(caudal-related homeobox gene 2, CDX2)在Ⅱ期结直肠癌组织中的表达水平及其与预后相关的临床意义.

方法: 采用免疫组织化学法检测220例Ⅱ期结直肠癌患者癌组织与癌旁组织中MCM7和CDX2蛋白的表达水平; 分析MCM7和CDX2蛋白的表达与Ⅱ期结直肠癌患者临床病理特征及预后的关系.

结果: MCM7蛋白在结直肠癌组织中的阳性表达率为62%, 显著高于癌旁正常组织(12%,

■背景资料
结直肠癌是消化系常见的肿瘤, 其发病机制仍不十分清楚, Ⅱ期结直肠癌患者是否行辅助治疗与预后的关系不明确, 发现更多的Ⅱ期结直肠癌的分子标志物, 探讨其与临床病理资料及预后的关系, 有助于选择更优的治疗方案.

■同行评议者
李正荣, 副教授, 副主任医师, 南昌大学附属第一医院胃肠外科(普六病区)

■研发前沿
肿瘤的TNM分期系统虽然是目前国际上通用的肿瘤分期系统，但目前的TNM分期尚不能很准确的判断患者的预后，因此希望通过发现新的分子标志物用于预测结直肠癌患者的预后，特别是治疗存在争议的Ⅱ期结直肠癌.

$P<0.001$). CDX2蛋白在结直肠癌组织中的阳性表达率76%，显著低于癌旁正常组织(98%, $P<0.01$). MCM7和CDX2蛋白的表达与Ⅱ期结直肠癌患者的性别、年龄和浸润深度均无关($P>0.05$)，MCM7的表达仅与肿瘤的分化程度呈正相关($P<0.01$)，CDX2蛋白的表达仅与肿瘤的分化程度呈负相关($P<0.01$). 在结直肠癌组织中，MCM7和CDX2蛋白的表达呈负相关(r = -0.773, $P<0.05$). 生存分析的结果显示，220例Ⅱ期结直肠癌患者的中位无病生存时间为51 mo. MCM7阳性/CDX2阴性患者的预后最差，而MCM7阴性/CDX2阳性患者的预后最好.

结论: MCM7和CDX2蛋白表达水平的联合检测对预测Ⅱ期结直肠癌患者的预后具有重要的临床意义，但是否可作为判断结直肠癌患者预后的标志物仍需进一步研究.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: **Ⅱ期结直肠癌; 微型染色体维持蛋白7; 尾型同源盒基因-2蛋白; 预后**

核心提示: 目前的肿瘤的TNM分期尚不能很准确的判断患者的预后，Ⅱ期结直肠癌患者是否行辅助和/或新辅助治疗与预后的关系不明确，本研究发现微型染色体维持蛋白7(minichromosome maintenance proteins 7)和尾型同源盒基因-2蛋白(caudal-related homeobox gene 2)两种分子标志物可用于预测结Ⅱ期直肠癌患者的预后，为其临床综合诊治提供依据.

张新星，于瑞莲，代小松，谢沁. MCM7和CDX2蛋白在Ⅱ期结直肠癌组织中的表达及意义. 世界华人消化杂志 2015; 23(3): 495-501 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/495.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i3.495

0 引言

结直肠癌是消化系常见的肿瘤之一，根据世界卫生组织(World Health Organization, WHO)统计，其发病率和死亡率分别位于所有肿瘤的第3位和第4位[1]. 结直肠癌在中国的恶性肿瘤中的发病率列第5位，并且发病率有逐年上升的趋势[2]，2012年中国肿瘤登记年报显示，肿瘤发病的排位中，结直肠癌首次超过胃癌，跃居第2位[3].

结直肠癌的发生发展是一个多基因、多因子共同作用的结果，其治疗的方案是以手术治疗为主，结合各种辅助治疗的综合治疗. Ⅰ期患者除了手术外不需要接受任何额外的治疗，因为他们局部复发率很低(约3%)，进行新辅助治疗的收益非常小. Ⅲ期患者可以从新辅助治疗中获益，而基于TNM分期的Ⅱ期结直肠癌患者无论是辅助治疗还是新辅助治疗目前仍具较大争议性，哪些患者可以受益仍不明确[1]. 肿瘤的TNM分期系统虽然是目前国际上作为通用的肿瘤分期系统，但目前的TNM分期尚不能很准确的判断患者的预后[4]，因此希望通过发现新的分子标志物用于预测结直肠癌患者的预后. 当前，关于分子生物学预后因素的回顾性分析研究提示，可能存在一组复发风险较高，预后较差的Ⅱ期结直肠癌患者，如克里斯汀鼠肉瘤病毒致癌基因(Kirsten rat sarcoma viral oncogene, *KRAS*)突变、微卫星稳定(microsatellite stability, MSS)等，但识别这些患者预后的标志物尚无前瞻性研究证实[1]. 发现更多的Ⅱ期结直肠癌的分子标志物，探讨其与临床病理资料及预后的关系，有助于更好的了解Ⅱ期结直肠癌的生物学行为，识别有复发高风险和预后差的Ⅱ期患者，从而选择手术联合辅助和/或新辅助治疗等更优的治疗方案.

微型染色体维持蛋白家族(minichromosome maintenance proteins, MCMs)是一组DNA复制准许因子，能够敏感而特异地反映细胞的增殖情况，是较传统标记分子如增殖细胞核抗原(proliferating cell nuclear antigen, PCNA)更为可靠的增殖指标[5]. 已有研究[6,7]证明MCM在结直肠癌中过度表达，但是对其判断肿瘤预后的作用并无进一步的研究. MCM7属于MCM家族，研究证实他不但是DNA复制与延伸的重要组成部分，同时也和细胞异常增殖密切相关[8]. 尾型同源盒基因-2蛋白(caudal-related homeobox gene 2, CDX2)是一种特异性的核转录因子，他的表达与肠源性肿瘤的发生密切相关，而且其表达的降低与更高的结直肠癌的TNM分期、肿瘤的低分化及不良预后有关[9,10]. MCM7和CDX2都是与细胞增殖相关的蛋白，MCM7在结直肠癌中报道较少，在结直肠癌中两者之间的关系还未有研究. 本研究通过检测MCM7蛋白和CDX2蛋白在Ⅱ期结直肠癌组织中的表达，探讨二者与各临床病理指标水平及预后的关系，为Ⅱ期结直肠癌患者综合诊治提供依据.

1 材料和方法

1.1 材料 收集四川省人民医院病理科2001-05/2011-01手术根据美国癌症联合委员会

(American Joint Committee on Cancer, AJCC)第六版TNM分期术后病理证明为Ⅱ期结直肠癌病例且临床病历资料完整的220例患者作为观察组. 其中男123例, 女97例, 平均年龄60(43-89)岁; 根据世界卫生组织(World Health Organization, WHO)组织学分级, 高、中分化147例, 低分化73例. 以上全部病例资料完整, 术前均未行放化疗(表1). 按全国结直肠癌病理研究统一规范进行诊断和组织学分型. 对照组标本取自手术标本距癌缘5 cm以上的正常直肠组织. 随访上述患者的生存时间为15-81 mo(以mo计算).

1.2 方法

1.2.1 免疫组织化学: 收集Ⅱ期结直肠癌病例220例癌组织及其癌旁组织(距癌组织5 cm)标本(病理切片完成后所留组织), 置液氮罐中保存. 标本均经常规甲醛溶液固定, 脱水, 石蜡包埋, 4 μm连续切片. 免疫组织化学染色及显色试剂盒均购自北京中杉金桥公司; 兔抗人多克隆抗体购自Santa Cruz公司, 稀释浓度为1∶400. 按照PV-9000试剂盒的步骤进行操作, 切片脱蜡至水, 过氧化氢阻断内源性过氧化物酶, 微波抗原修复, 加入一抗4 ℃过夜, DAB显色, 苏木素复染, PBS代替一抗作阴性对照.

1.2.2 免疫组织化学结果判定: 计数20个高倍视野的免疫组织化学反应着色的细胞, 染色强度积分为: 无染色0分, 弱染色1分, 中等染色2分, 强染色3分; 染色面积积分为: 着色范围≤10%为0分, >10%-25%为1分, >25%-50%为2分, >50%-75%为3分, >75%为4分. 若两者积分之和≥3分则为阳性(高表达), 低于3分则为阴性(低表达).

1.2.3 预后分析: 采用Kaplan-Meier生存函数统计MCM7阳性/CDX2阳性、MCM7阳性/CDX2阴性、MCM7阴性/CDX2阳性、MCM7阴性/CDX2阴性4组患者的预后.

统计学处理 采用SPSS17.0统计软件包进行统计分析, 计数资料采用两个或多个样本率比较的χ^2检验, 组间差异比较采用t检验. 积分相关性采用Spearman等级相关分析. 用Kaplan-Meier进行生存期分析. 以$\alpha = 0.05$为检验水准. $P<0.05$为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 免疫组织化学结果 MCM7阳性表达在细胞浆, CDX2阳性表达在细胞核上, 均呈棕黄色细颗粒(图1).

MCM7蛋白在结直肠癌组织中的阳性表达率为62%, 显著高于癌旁正常组织12%($P<0.001$). CDX2蛋白在结直肠癌组织中的阳性表达率76%, 显著低于癌旁正常组织98%($P<0.01$).

2.2 MCM7和CDX2蛋白的表达与临床病理特征的相关性 MCM7和CDX2蛋白的表达与结直肠癌患者的性别、年龄、和浸润深度均无关($P>0.05$). MCM7的表达与癌组织的分化程度相关, 高、中分化和低分化组的阳性率分别为55.1%和78.1%, 差异有统计学意义($P<0.01$), CDX2的表达也与癌组织的分化程度相关, 高、中分化和低分化组的阳性率分别为82.3%和61.6%, 差异有统计学意义($P<0.01$).

2.3 MCM7和CDX2相关性 在结直肠癌组织中, MCM7和CDX2蛋白的表达呈负相关($r = -0.773$, $P<0.05$)(表2).

2.4 预后分析 生存分析的结果显示, 220例Ⅱ期结直肠癌患者的中位无病生存时间为51 mo. MCM7阳性/CDX2阴性患者的预后最差, 约42 mo; 而MCM7阴性/CDX2阳性患者的预后最好, 约65 mo(图2).

3 讨论

CDX2是一种特异性的核转录因子, 能够调节肠上皮细胞的增殖和分化, 对肠上皮细胞正常形态和功能的维持起一定的作用[11]. 已有研究[12]表明, 相对于在癌旁组织中的表达, CDX2在结直肠癌组织中呈低表达, CDX2能抑制结直肠肿瘤的发生且CDX2表达的减少与结直肠癌的预后不良有关[9,10]. 本研究发现CDX2蛋白在结直肠癌组织中呈低表达, 且在Ⅱ期结直肠癌组织中的表达水平与癌组织分化程度有关, 在高中分化癌组织中的表达明显高于在低分化癌组织中的表达, 与Olsen等[13]对52篇有关CDX2在结直肠癌中表达研究的分析结果类似. Mizoshita等[14]发现CDX2 mRNA高表达组的生存期明显高于低表达组的生存期, 且预后较好. 本研究生存分析提示结直肠癌组织中CDX2阴性患者的生存期比CDX2阳性患者短, 提示CDX2可以作为Ⅱ期结直肠癌患者预后判断的指标.

MCMs是一组DNA复制准许因子, 共有MCM2-MCM8七个成员, 在调节DNA复制及延伸中起重要的作用, 同时与细胞周期调控、细

■相关报道

Yuge等学者研究发现, 微型染色体维持蛋白7(mini-chromosome maintenance proteins 7, MCM7)表达阳性Dukes C期结直肠癌患者比MCM7表达阴性患者预后更差, 肿瘤更容易复发, 生存期更短, 并进一步证实MCM7是Dukes C期结直肠癌患者预后的独立危险因素.

■创新盘点
本研究着眼于基于TNM分期的Ⅱ期结直肠癌患者辅助和/或新辅助治疗与否目前仍具较大争议性，以Ⅱ期结直肠癌患者为研究对象，发现尾型同源盒基因-2蛋白(caudal-related homeobox gene 2, CDX2)和MCM7两种分子标志物可用于预测Ⅱ期结直肠癌患者的预后，为Ⅱ期结直肠癌患者综合诊治提供依据.

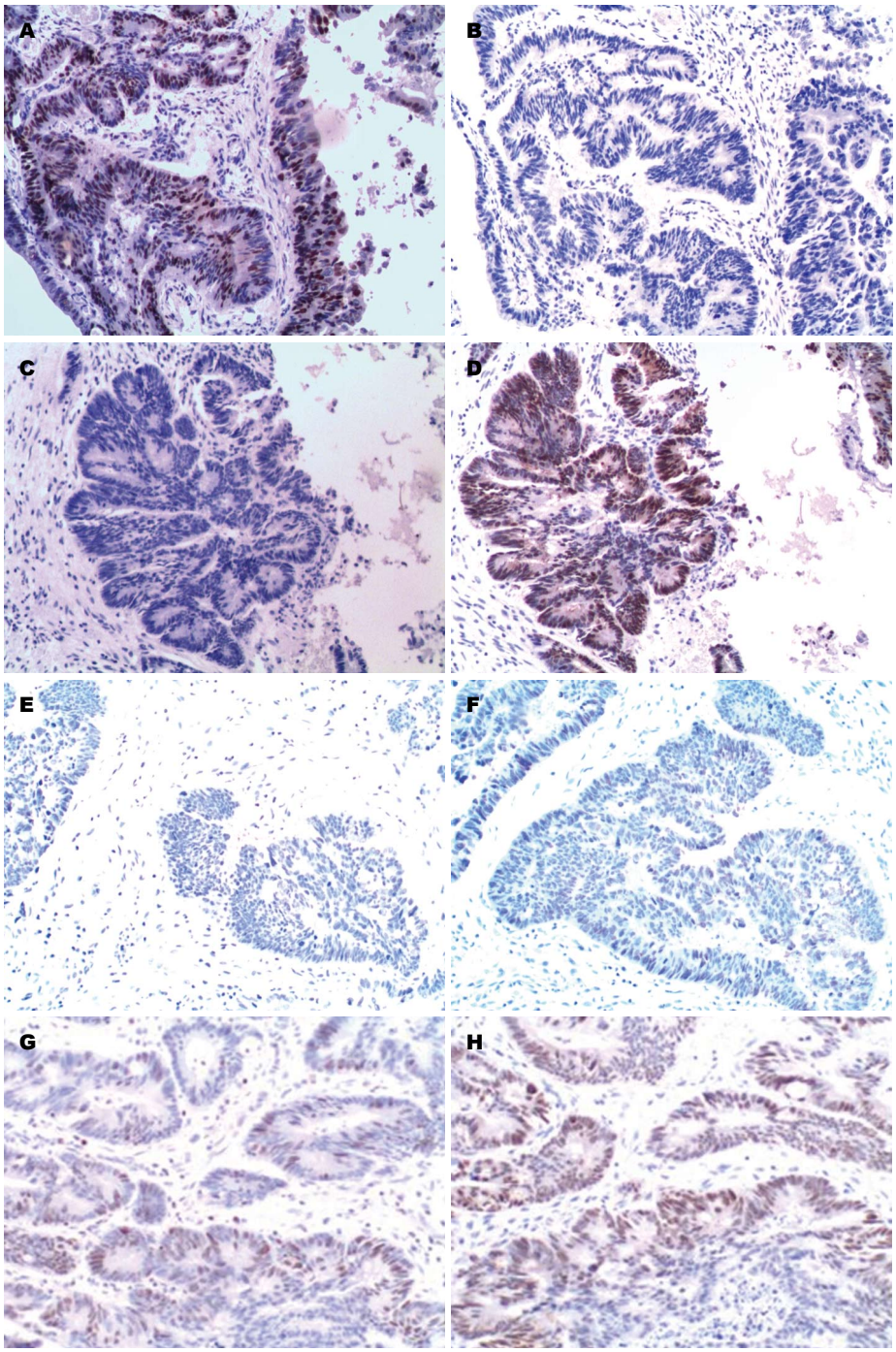


图 1 MCM7和CDX2蛋白在结直肠癌中的表达变化(×100倍). A, G: MCM7阳性表达病例; C, E: MCM7阴性表达病例; D, H: CDX2阳性表达病例; B, F: CDX2阴性表达病例. MCM7: 微型染色体维持蛋白7; CDX2: 尾型同源盒基因-2蛋白.

胞异常增殖、肿瘤形成有关[15]. MCM蛋白已经被报道在其他包括宫颈癌、卵巢癌、非小细胞肺癌和前列腺癌中与TNM分期或组织学分级相关[16-19], 但在结直肠中的表达及其与预后的相关性研究很少. 本研究发现MCM7在Ⅱ期结直肠癌组织中的表达水平与癌组织分化程度有关, MCM7与CDX2表达呈负相关, 且MCM7的高表达与预后相关, MCM7高表达者预后更差. 但也有研究结果表明MCM7是与结直肠癌分化程度、TNM分期、肿瘤大小等情况无关的独立预后因子[20]或者是MCM7能否对结直肠癌预后有预测作用与肿瘤不同分期有关, 在Dukes C期的结直肠癌中, 相对于MCM7低表达的患者, MCM7高表达患者预后差, 生存期短, 而在Dukes A和B期的结直肠癌患者中, 这种差别不明显[21].

表 1 MCM7和CDX2表达与结直肠癌各临床病理参数之间的关系

临床病理特征	数值	MCM7			CDX2		
		低表达	高表达	*P*值	低表达	高表达	*P*值
n	220	84	136		54	166	
年龄(岁)				0.596			0.307
<60	51(113/220)	52	61		31	82	
≥60	49(107/220)	32	75		23	84	
性别				0.773			0.230
男	56(123/220)	47	76		34	89	
女	44(97/220)	36	60		20	77	
分化程度				0.002			0.001
高分化/中分化	76(147/220)	66	81		26	121	
低分化	24(73/220)	16	57		28	45	
分期				0.242			0.327
T3	34(76/220)	25	51		16	60	
T4	66(144/220)	59	85		40	106	

MCM7: 微型染色体维持蛋白7; CDX2: 尾型同源盒基因-2蛋白.

表 2 MCM7在结直肠癌中表达与CDX2显著负相关 (*n*)

MCM7	CDX2		总数
	阴性	阳性	
阴性	12	72	84
阳性	42	94	136
总数	54	166	220

MCM7: 微型染色体维持蛋白7; CDX2: 尾型同源盒基因-2蛋白.

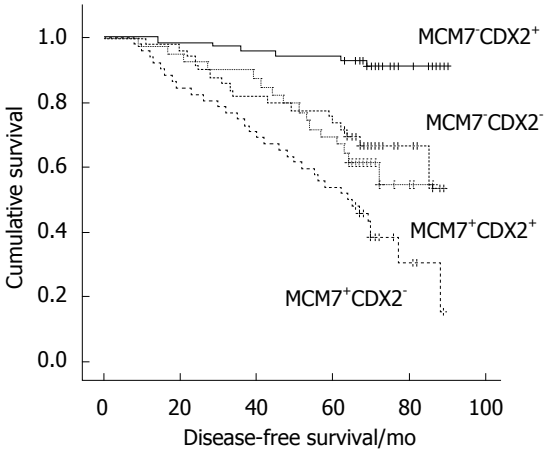


图 2 MCM7与CDX2蛋白表达与结直肠癌患者术后无进展生存之间的关系. MCM7: 微型染色体维持蛋白7; CDX2: 尾型同源盒基因-2蛋白.

CDX2通过上调P21抑制肿瘤细胞的DNA合成是其抑制肿瘤发生的机制之一[22]. 染色体不稳定(chromosomal instability, CIN)、微卫星不稳定(microsatellite instability, MSI)和CpG岛甲基化的表型(epigenetic sileneing through the CpG island methylator phenotype, CIMP)是目前公认的结直肠癌临床预测、预后和指导治疗的重要分子机制. 在结直肠癌的发病机制的相关研究中已经证实, CDX2参与到上述的分子机制中[23]. 在高频率的微卫星不稳定(high-level microsatellite instability, MSI-H)的结直肠癌中, CDX2低表达与肿瘤的分化程度, CpG岛甲基化表型高表达(high-level epigenetic sileneing through the CpG island methylator phenotype, CIMP-H)和不良预后密切相关[24]. 在与肿瘤相关的48种蛋白的研究中, CDX2被挑选出成为结直肠癌CIMP-H的替代指标[25]. 分子生物学研究[26]表明, MCM7蛋白水平能够敏感而特异地反映细胞的增殖情况, 但其在结直肠癌中的具体作用机制和分子途径还不清楚, 目前相关的研究极少, 有待于进一步的研究探讨.

■应用要点
迄今为止, Ⅱ期结直肠癌患者是否行辅助和/或新辅助治疗与预后的关系不明确, 本研究发现CDX2和MCM7两种分子标志物可用于预测Ⅱ期直肠癌患者的预后, 为Ⅱ期结直肠癌患者临床综合诊治提供依据.

4 参考文献

1 Southgate BA, Manson-Bahr PE. Studies in the epidemiology of East African leishmaniasis. 4. The significance of the positive leishmanin test. *J Trop Med Hyg* 1967; 70: 29-33 [PMID: 4225001 DOI: 10.1016/S0140-6736(13)61649-9]
2 万德森. 结直肠癌流行趋势及其对策. 第七届全国大肠癌学术会议论文汇编. 2009: 1-4
3 赫捷, 陈万青. 中国肿瘤登记年报(2012). 第1版. 北京: 军事医学科学院出版社, 2012: 97
4 O'Connell JB, Maggard MA, Ko CY. Colon

■同行评价
尽管MCM7和CDX2蛋白与结直肠癌的个述已有相关报道, 但文章在整体上有一定的创新性, 特别是选择Ⅱ期结直肠癌患者作为研究对象, 关注预后, 为Ⅱ期结直肠癌患者临床综合诊治提供依据. 对临床有一定的指导意义.

cancer survival rates with the new American Joint Committee on Cancer sixth edition staging. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96: 1420-1425 [PMID: 15467030]

5 Köhler CU, Kreuter A, Rozynkowski MC, Rahmel T, Uhl W, Tannapfel A, Schmidt WE, Meier JJ. Validation of different replication markers for the detection of beta-cell proliferation in human pancreatic tissue. *Regul Pept* 2010; 162: 115-121 [PMID: 20079379 DOI: 10.1016/j.regpep.2009.12.021]

6 Davies RJ, Freeman A, Morris LS, Bingham S, Dilworth S, Scott I, Laskey RA, Miller R, Coleman N. Analysis of minichromosome maintenance proteins as a novel method for detection of colorectal cancer in stool. *Lancet* 2002; 359: 1917-1919 [PMID: 12057556 DOI: 10.1016/S0140-6736(02)08739-1]

7 Scott IS, Morris LS, Bird K, Davies RJ, Vowler SL, Rushbrook SM, Marshall AE, Laskey RA, Miller R, Arends MJ, Coleman N. A novel immunohistochemical method to estimate cell-cycle phase distribution in archival tissue: implications for the prediction of outcome in colorectal cancer. *J Pathol* 2003; 201: 187-197 [PMID: 14517835 DOI: 10.1002/path.1444]

8 Freeman A, Morris LS, Mills AD, Stoeber K, Laskey RA, Williams GH, Coleman N. Minichromosome maintenance proteins as biological markers of dysplasia and malignancy. *Clin Cancer Res* 1999; 5: 2121-2132 [PMID: 10473096]

9 Hong KD, Lee D, Lee Y, Lee SI, Moon HY. Reduced CDX2 expression predicts poor overall survival in patients with colorectal cancer. *Am Surg* 2013; 79: 353-360 [PMID: 23574843]

10 Baba Y, Nosho K, Shima K, Freed E, Irahara N, Philips J, Meyerhardt JA, Hornick JL, Shivdasani RA, Fuchs CS, Ogino S. Relationship of CDX2 loss with molecular features and prognosis in colorectal cancer. *Clin Cancer Res* 2009; 15: 4665-4673 [PMID: 19584150 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-09-0401]

11 肖焘, 蔡军. CDX2与肿瘤的研究进展. 南昌大学学报(医学版) 2011; 51: 84-88

12 Bonhomme C, Duluc I, Martin E, Chawengsaksophak K, Chenard MP, Kedinger M, Beck F, Freund JN, Domon-Dell C. The Cdx2 homeobox gene has a tumour suppressor function in the distal colon in addition to a homeotic role during gut development. *Gut* 2003; 52: 1465-1471 [PMID: 12970140 DOI: 10.1136/gut.52.10.1465]

13 Olsen J, Espersen ML, Jess P, Kirkeby LT, Troelsen JT. The clinical perspectives of CDX2 expression in colorectal cancer: a qualitative systematic review. *Surg Oncol* 2014; 23: 167-176 [PMID: 25126956 DOI: 10.1016/j.suronc.2014.07.003]

14 Mizoshita T, Tsukamoto T, Nakanishi H, Inada K, Ogasawara N, Joh T, Itoh M, Yamamura Y, Tatematsu M. Expression of Cdx2 and the phenotype of advanced gastric cancers: relationship with prognosis. *J Cancer Res Clin Oncol* 2003; 129: 727-734 [PMID: 14557879 DOI: 10.1007/s00432-003-0499-6]

15 Calaf GM, Roy D. Gene and protein expressions induced by 17beta-estradiol and parathion in cultured breast epithelial cells. *Mol Med* 2007; 13: 255-265 [PMID: 17622325]

16 Lobato S, Tafuri A, Fernandes PÁ, Caliari MV, Silva MX, Xavier MA, Vago AR. Minichromosome maintenance 7 protein is a reliable biological marker for human cervical progressive disease. *J Gynecol Oncol* 2012; 23: 11-15 [PMID: 22355461 DOI: 10.3802/jgo.2012.23.1.11]

17 Ota T, Clayton AC, Minot DM, Shridhar V, Hartmann LC, Gilks CB, Chien JR. Minichromosome maintenance protein 7 as a potential prognostic factor for progression-free survival in high-grade serous carcinomas of the ovary. *Mod Pathol* 2011; 24: 277-287 [PMID: 21076460 DOI: 10.1038/modpathol.2010.202]

18 Toyokawa G, Masuda K, Daigo Y, Cho HS, Yoshimatsu M, Takawa M, Hayami S, Maejima K, Chino M, Field HI, Neal DE, Tsuchiya E, Ponder BA, Maehara Y, Nakamura Y, Hamamoto R. Minichromosome Maintenance Protein 7 is a potential therapeutic target in human cancer and a novel prognostic marker of non-small cell lung cancer. *Mol Cancer* 2011; 10: 65 [PMID: 21619671 DOI: 10.1186/1476-4598-10-65]

19 Shi YK, Yu YP, Tseng GC, Luo JH. Inhibition of prostate cancer growth and metastasis using small interference RNA specific for minichromosome complex maintenance component 7. *Cancer Gene Ther* 2010; 17: 694-699 [PMID: 20539323 DOI: 10.1038/cgt.2010.25]

20 Nishihara K, Shomori K, Fujioka S, Tokuyasu N, Inaba A, Osaki M, Ogawa T, Ito H. Minichromosome maintenance protein 7 in colorectal cancer: implication of prognostic significance. *Int J Oncol* 2008; 33: 245-251 [PMID: 18636144]

21 Ishibashi Y, Kinugasa T, Akagi Y, Ohchi T, Gotanda Y, Tanaka N, Fujino S, Yuge K, Kibe S, Yoshida N, Mizobe T, Oka Y, Yoshida T, Shirouzu K. Minichromosome maintenance protein 7 is a risk factor for recurrence in patients with Dukes C colorectal cancer. *Anticancer Res* 2014; 34: 4569-4575 [PMID: 25075101]

22 Bai YQ, Miyake S, Iwai T, Yuasa Y. CDX2, a homeobox transcription factor, upregulates transcription of the p21/WAF1/CIP1 gene. *Oncogene* 2003; 22: 7942-7949 [PMID: 12970742 DOI: 10.1038/sj.onc.1206634]

23 Dawson H, Galván JA, Helbling M, Muller DE, Karamitopoulou E, Koelzer VH, Economou M, Hammer C, Lugli A, Zlobec I. Possible role of Cdx2 in the serrated pathway of colorectal cancer characterized by BRAF mutation, high-level CpG Island methylator phenotype and mismatch repair-deficiency. *Int J Cancer* 2014; 134: 2342-2351 [PMID: 24166180 DOI: 10.1002/ijc.28564]

24 Kim JH, Rhee YY, Bae JM, Cho NY, Kang GH. Loss of CDX2/CK20 expression is associated with poorly differentiated carcinoma, the CpG island methylator phenotype, and adverse prognosis in microsatellite-unstable colorectal cancer. *Am J Surg Pathol* 2013; 37: 1532-1541 [PMID: 24025523 DOI: 10.1097/PAS.0b013e31829ab1c1]

25 Zlobec I, Bihl M, Foerster A, Rufle A, Lugli A. Comprehensive analysis of CpG island methylator phenotype (CIMP)-high, -low, and -negative

colorectal cancers based on protein marker expression and molecular features. *J Pathol* 2011; 225: 336-343 [PMID: 21660972 DOI: 10.1002/path.2879]

26 Bailis JM, Forsburg SL. MCM proteins: DNA damage, mutagenesis and repair. *Curr Opin Genet Dev* 2004; 14: 17-21 [PMID: 15108800 DOI: 10.1016/j.gde.2003.11.002]

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》出版流程

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

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

第二步 审稿: 送审编辑对所有来稿进行课题查新, 并进行学术不端检测, 对不能通过预审的稿件直接退稿, 通过预审的稿件送交同行评议专家进行评议. 编辑部主任每周一组织定稿会, 评估审稿人意见, 对评审意见较高, 文章达到本刊发表要求的稿件送交总编辑签发拟接受, 对不能达到本刊发表要求的稿件退稿.

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

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

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

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

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

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

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

世界华人消化杂志 2015年1月28日; 23(3): 502-509
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

临床经验 CLINICAL PRACTICE

晚期结直肠癌患者一线FOLFOX化疗引起的骨髓抑制与预后的关系

陈 杨, 王艳荣, 石 燕, 韩全利, 陈 丽, 吴志勇, 王 浩, 戴广海

■背景资料
从上世纪90年代开始, 多个临床研究报导在肺癌、乳腺癌、卵巢癌等化疗过程中出现的中性粒细胞减少、血小板减少与较好的预后相关; 而贫血患者往往预后较差.

陈杨, 王艳荣, 石燕, 韩全利, 陈丽, 吴志勇, 戴广海, 中国人民解放军总医院肿瘤内二科 北京市 100853
王浩, 庆阳市人民医院内科 甘肃省庆阳市 745000
陈杨, 主要从事消化系肿瘤的研究.
吴阶平医学基金会临床科研专项资助基金项目, No. 320.6750.11076
作者贡献分布: 此课题由陈杨、王艳荣、陈丽、石燕及戴广海设计; 研究过程由陈杨、王艳荣、石燕、韩全利、陈丽、吴志勇及王浩操作完成; 数据分析由陈杨与韩全利完成; 本论文写作由陈杨与王艳荣完成.
通讯作者: 戴广海, 主任医师, 100853, 北京市海淀区复兴路28号, 中国人民解放军总医院肿瘤内二科. dgh60@sohu.com
电话: 010-66937232
收稿日期: 2014-10-24 修回日期: 2014-12-11
接受日期: 2014-12-18 在线出版日期: 2015-01-28

Relationship between chemotherapy induced hematological toxicity and prognosis in advanced colorectal cancer patients undergoing first-line FOLFOX chemotherapy

Yang Chen, Yan-Rong Wang, Yan Shi, Quan-Li Han, Li Chen, Zhi-Yong Wu, Hao Wang, Guang-Hai Dai

Yang Chen, Yan-Rong Wang, Yan Shi, Quan-Li Han, Li Chen, Zhi-Yong Wu, Guang-Hai Dai, the Second Department of Oncology, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China
Hao Wang, Department of Internal Medicine, People's Hospital of Qingyang, Qingyang 745000, Gansu Province, China
Supported by: Clinical Scientific Research Special Fund Project of WJPMF, No. 320.6750.11076
Correspondence to: Guang-Hai Dai, Chief Physician, the Second Department of Oncology, Chinese PLA General Hospital, 28 Fuxing Road, Haidian District, Beijing 100853, China. dgh60@sohu.com
Received: 2014-10-24 Revised: 2014-12-11
Accepted: 2014-12-18 Published online: 2015-01-28

■同行评议者
陈其奎, 教授, 中山大学附属第二医院消化内科; 郑建勇, 副教授、副主任医师, 第四军医大学西京消化病医院消化外科

Abstract

AIM: To assess whether chemotherapy induced hematological toxicity is a marker of increased progression-free survival (PFS) in patients with advanced colorectal cancer receiving first-line FOLFOX chemotherapy.

METHODS: A retrospective analysis was performed of clinical data for 158 advanced colorectal cancer patients treated at Chinese PLA General Hospital. Patient and tumor characteristics and hematological toxicity (neutropenia, anemia, and thrombocytopenia) were recorded. The relationship between hematological toxicity and prognosis was analyzed.

RESULTS: Univariate analysis showed that compared with G0 neutropenia, G1/G2/G3-4 neutropenia reduced the risk of disease progression by 27%, 36%, and 29% (HR = 0.73, 95%CI: 0.286-0.891, P = 0.018; HR = 0.64, 95%CI: 0.56-0.88, P = 0.03; HR = 0.71, 95%CI: 0.44-0.85, P < 0.003), respectively. Thrombocytopenia reduced the risk of progression by 26% (HR = 0.74, 95%CI: 0.68-0.753, P = 0.015). In contrast, anemia during chemotherapy was significantly associated with poorer PFS (HR = 0.823, 95%CI: 0.609-0.921, P = 0.03).

CONCLUSION: These data suggest that occurrence of neutropenia or thrombocytopenia is associated with a better prognosis. Monitoring of neutropenia during chemotherapy and corresponding drug adjustment may contribute to favorable PFS.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Colorectal cancer; Chemotherapy induced hematological toxicity; Chemotherapy induced neutropenia; Anemia; Prognosis

Chen Y, Wang YR, Shi Y, Han QL, Chen L, Wu ZY, Wang H, Dai GH. Relationship between chemotherapy induced hematological toxicity and prognosis in advanced colorectal cancer patients undergoing first-line FOLFOX chemotherapy. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(3): 502-509 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/502.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i3.502

摘要

目的: 探讨一线应用奥沙利铂、氟尿嘧啶联

合亚叶酸钙(FOLFOX)方案的晚期结直肠癌患者化疗引起的骨髓抑制(chemotherapy induced hematological toxicity, CIH)与预后的关系.

方法: 回顾性分析158例患者, 根据CTCAE 4.0标准将患者化疗引起的中性粒细胞减少(chemotherapy induced-neutropenia, CIN)分为: G0、G1、G2、G3-4组; 血小板减少分为: T0、T1组; 将血红蛋白(hemoglobin, Hb)减少分为贫血组(A1)和非贫血组(A0), 分析中性粒细胞减少、血小板减少以及贫血与预后的关系.

结果: CIN、血小板减少以及贫血是影响无进展生存期(progression-free survival, PFS)的独立预后因子. G1、G2、G3-4组较G0组进展风险降低27%、36%、29%(HR = 0.73, 95%CI: 0.286-0.891, P = 0.018; HR = 0.64, 95%CI: 0.56-0.88, P = 0.03; HR = 0.71, 95%CI: 0.44-0.85, P<0.003); 血小板减少患者较未出现血小板减少患者进展风险降低26%(HR = 0.74, 95%CI: 0.68-0.753, P = 0.015); 非贫血患者较贫血患者进展风险降低18%(HR = 0.823, 95%CI: 0.609-0.921, P = 0.03).

结论: 化疗过程中出现CIN、血小板降低与较好的预后相关. 监测并根据骨髓抑制程度及时调整化疗药物剂量, 纠正贫血将有助于改善预后.

© 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; 化疗引起的骨髓抑制; 化疗引起的中性粒细胞减少; 贫血; 预后

核心提示: 在一线应用奥沙利铂、氟尿嘧啶联合亚叶酸钙(FOLFOX)方案化疗的晚期结直肠癌患者中, 出现中性粒细胞减少和血小板减少者无进展生存期(progression-free survival)有显著改善, 其中G2组获益更明显. 未出现化疗引起的骨髓抑制(chemotherapy induced hematological toxicity, CIH)者化疗药物可能未达到最佳有效剂量, 监测并根据CIH程度及时调整化疗剂量, 使化疗引起的中性粒细胞减少(chemotherapy induced-neutropenia)在早期达G2级或许有助于提高化疗疗效及改善预后, 积极纠正贫血与较好的预后亦相关.

陈杨, 王艳荣, 石燕, 韩全利, 陈丽, 吴志勇, 王浩, 戴广海. 晚期结直肠癌患者一线FOLFOX化疗引起的骨髓抑制与预后的关系. 世界华人消化杂志 2015; 23(3): 502-509 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/502.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i3.502

0 引言

结直肠癌发病率居全球第3位, 其死亡率呈逐年上升趋势[1]. 国内患者大部分确诊时已属晚期, 以化疗为主的综合治疗占重要地位. 化疗过程中出现的骨髓抑制, 在早期以中性粒细胞减少、血小板减少常见, 亦是多种化疗药物主要剂量限制性毒性; 在晚期常常出现贫血, 与失血、造血物质吸收障碍等相关. 贫血患者相对正常患者化疗有效率较低, 可能与贫血导致肿瘤微环境的改变, 从而引起放化疗抵抗以及延误了标准化疗有关[2]. 研究证实在多种实体肿瘤(如肺癌、乳腺癌、卵巢癌等)化疗引起的中性粒细胞减少(chemotherapy induced-neutropenia, CIN)、血小板减少往往预示着较好的预后[3-5]; 而贫血往往与较差的预后相关[6], 在结直肠癌中此类研究较少, 因此本研究拟探讨结直肠癌化疗引起的骨髓抑制(chemotherapy induced hematological toxicity, CIH)与预后的关系, 以期调整化疗药物剂量, 为临床提供指导.

1 材料和方法

1.1 材料 选取2012-06/2013-08中国人民解放军总医院肿瘤科住院晚期结直肠癌患者158例作为研究对象. 所有病例经病理学诊断为结直肠癌, 按照TNM标准分期. 纳入标准: (1)具有客观病灶作为评价指标; (2)均为Ⅳ患者, 无手术指征; (3)年龄≤75岁; (4)治疗前卡氏体能状态(Karnofsky performance status, KPS)评分≥80分; (5)肝肾功能正常; (6)骨髓造血功能正常: 外周血白细胞总数>4×10^9/L, 粒细胞总数>2×10^9/L, 血小板计数>100×10^9/L, 血红蛋白(hemoglobin, Hb)>65 g/L; (7)预计生存期>3 mo. 排除标准: (1)既往肿瘤病史; (2)既往接受过化疗和放疗; (3)骨髓转移. 患者治疗2年内随访1次/3 mo, 以后随访1次/6 mo, 全组患者随访至2014-06-20建立完整的随访档案. 本组资料的随访率为96%.

1.2 方法

1.2.1 治疗: 患者接受奥沙利铂、氟尿嘧啶(fluorouracil, Fu)联合亚叶酸钙(FOLFOX)方案化疗: 奥沙利铂85 mg/m^2, d1; 左亚叶酸钙135 mg/

■研发前沿
对于化疗过程中引起的骨髓抑制, 中性粒细胞减少程度有多种分级标准, 亦有报导根据中性粒减少出现时间分组, 各种分组标准有待进一步探讨. 与预后的关系当中, 出现骨髓抑制与较好的预后相关是毋庸置疑的, 但哪种级别或时间仍有待研究证实. 贫血在多种疾病中与较差的预后相关, 其机制有待探讨.

■相关报道
2005年Di Maio等发表在*Lancet Oncol*的研究, 搜集患者1000余例, 明确证实了中性粒细胞减少与较差预后相关.

表 1 患者一线化疗的基本特征

	n	贫血			中性粒细胞减少					血小板减少		
		Yes	No	*P*值	G0	G1	G2	G3–4	*P*值	Yes	No	*P*值
n	158	75	83		34	56	30	38		49	109	
性别				0.230					0.540			0.320
男	98	46	52		22	35	19	22		29	69	
女	60	29	31		12	21	11	16		20	40	
年龄(岁)				0.560					0.380			0.460
≤59	95	45	50		21	37	18	19		28	67	
>59	63	30	33		13	19	12	19		21	42	
体表面积(m^2)				0.190					0.210			0.310
≤1.79	80	38	42		18	30	16	20		26	54	
>1.79	78	35	43		16	26	14	18		23	55	
KPS评分				0.029					0.037			0.052
90	133	65	68		30	48	26	29		40	93	
80	25	10	15		4	8	4	9		9	16	
组织分级				0.260					0.310			0.350
高中分化	70	33	37		16	27	14	13		22	48	
低分化	88	42	46		18	29	16	25		27	61	
肝转移				0.320					0.410			0.520
有	87	42	45		19	31	17	20		26	61	
无	71	33	38		15	25	13	18		23	48	

KPS评分: 卡氏体能状态评分.

m^2, d1; 5-Fu 400 mg/m^2滴斗, 2400 mg/m^2泵入46 h, 14 d为1个周期, 3个周期后通过影像学评价疗效, 通过血液学以及症状评价不良反应. 出现III-IV度中性粒细胞减少时使用粒细胞集落刺激因子治疗, 不预防性使用.

1.2.2 骨髓抑制评价以及疗效评价: 每个化疗周期的前1天, 以及化疗后第7、14天检验血常规. 骨髓抑制包括: 白细胞减少(中性粒细胞减少)、血小板减少以及Hb降低. 根据CTCAE 4.0的标准, 中性粒细胞减少分为G1级: 1.5×10^9-2.0×10^9, G2级: 1.0×10^9-1.5×10^9, G3级: 0.5×10^9-1.0×10^9, G4级: $<0.5\times10^9$. 由此将患者分为G0组、G1组、G2组、G3-4组(包括G3和G4级中性粒细胞降低). 根据血小板水平分为T0正常组(血小板计数: 100×10^9-300×10^9)和T1减少组(血小板计数$<100\times10^9$). 根据Hb水平分为A0正常组(Hb>120 g/L)和A1贫血组(Hb<120 g/L).

1.2.3 临床观察及评价指标: 按照世界卫生组织(World Health Organization, WHO)实体肿瘤近期客观疗效评定标准(RECIST 1.0)分为完全缓解(complete respond, CR)、部分缓解(partial respond, PR)、稳定(stable disease, SD)和进展(progressive disease, PD). 以CR+PR计算客观有效率(objective response rate, ORR), 以CR+PR+SD计算疾病控制率(disease control rate, DCR). 患者无进展生存(progression-free survival, PFS)定义为从化疗开始至疾病进展或死亡的时间间隔.

统计学处理 所有数据采用SPSS19.0统计学软件. Kaplan-Meier生存分析描绘生存曲线, 相关性检验用χ^2检验, 单因素生存分析采用Log-rank检验. 多因素生存分析采用Cox比例风险回归模型. $P<0.05$为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 158例患者基本临床资料及临床特点统计 共纳入158例晚期结直肠癌患者, 中位年龄59岁(27-72岁). 其中肝转移89例, 均无骨髓转移. 所有患者均接受至少3周期FOLFOX方案化疗, 中位治疗周期6周期(表1).

CIN特点: 158例患者中G0、G1、G2、G3-4组患者人数分别为34例(21%), 56例(36%), 30例(19%), 38例(24%). χ^2检验显示CIN与年龄、性别、有无肝转移、组织学分级无显著相关($P>0.05$), 与KPS评分具有相关性($P=0.034$).

血小板减少特点: 158例患者中出现血小

表 2 单因素分析各项临床病例特征与PFS的关系

临床特征	n(%)	Median PFS(95%CI)	χ^2值	P值
性别			0.231	0.681
男	98(62)	5.1(3.9-7.2)		
女	60(38)	5.3(4.2-6.8)		
年龄(岁)			0.069	0.792
≤55	95(60)	4.8(3.8-6.3)		
>55	63(40)	5.6(4.6-6.9)		
体表面积(m^2)			1.327	0.239
≤1.79	80(51)	5.9(2.1-8.6)		
>1.79	78(49)	4.3(3.4-6.6)		
KPS评分			9.630	0.039
80	25(16)	4.7(3.3-6.1)		
90	133(84)	5.3(3.5-7.9)		
组织分化			0.396	0.539
高中分化	70(44)	5.8(4.2-8.6)		
低分化	88(56)	4.9(4.1-6.9)		
肝转移			2.160	0.050
有	87(55)	5.1(4.5-7.7)		
无	71(45)	5.5(4.8-7.8)		
CIN			25.700	0.000
G0	34(21)	3.6(2.4-4.6)		
G1	56(35)	5.2(3.9-6.8)		
G2	30(19)	8.5(5.3-9.6)		
G3-4	38(25)	6.1(5.1-7.7)		
贫血			18.900	0.012
无	83(53)	6.5(3.6-8.8)		
有	75(47)	4.9(3.9-8.1)		
血小板减少			16.300	0.023
无	109(69)	4.8(2.9-6.0)		
有	49(31)	6.8(3.9-9.6)		

KPS评分: 卡氏体能状态评分; CIN: 化疗引起的中性粒细胞减少; Median PFS: 中位无进展生存期.

板减少49例(31%), χ^2检验显示血小板减少与年龄、性别、KPS评分、有无肝转移、组织学分级无显著相关性(P>0.05).

贫血特点: 158例患者中贫血的有75例(47%), χ^2检验显示贫血与年龄、性别、有无肝转移、组织学分级无显著相关性(P>0.05), 与KPS评分具有相关性(P = 0.042).

2.2 CIH与PFS时间之间的单因素和多因素分析

2.2.1 单因素分析: 单因素分析显示: 性别、年龄、体表面积、病理分级、有无肝转移不是PFS的显著影响因子, 而KPS评分、骨髓抑制程度、贫血、血小板减少等因素是PFS的显著影响因子(P<0.05)(表2).

将不同CIN级别组内进行比较, 可见G1、G2、G3组的PFS与G0差异有统计学意义, G2、G3组均与G1差异有统计学意义, G2、G3组间PFS差异无统计学意义(表3).

表 3 组内PFS差异比较

CIN	P值
G0 *vs* G1	0.023
G0 *vs* G2	0.008
G0 *vs* G3	0.003
G1 *vs* G2	0.016
G1 *vs* G3	0.011
G2 *vs* G3	0.127

PFS: 无进展生存期; CIN: 化疗引起的中性粒细胞减少.

表 4 多因素分析各项临床病例特征与PFS的关系

	Ward	P值	HR	95%CI
KPS评分				
80 *vs* 90	5.1	0.056	0.457	0.131-0.865
CIN				
G1 *vs* G0	4.8	0.029	0.711	0.562-0.981
G2 *vs* G0	13.7	0.001	0.633	0.443-0.882
G3 *vs* G0	16.9	0.003	0.713	0.440-0.850
贫血				
有 *vs* 无	15.3	0.032	0.823	0.609-0.921
血小板减少				
有 *vs* 无	4.9	0.014	0.692	0.490-0.980

HR: 风险比; KPS评分: 卡氏体能状态评分; CIN: 化疗引起的中性粒细胞减少.

2.2.2 Cox多因素分析: 经Cox多因素分析, CIN降低级别、贫血、血小板减少是PFS的独立影响因素. G1、G2、G3-4组较G0组进展风险降低27%、36%、29%(HR = 0.73, 95%CI: 0.286-0.891, P = 0.018; HR = 0.64, 95%CI: 0.56-0.88, P = 0.03; HR = 0.71, 95%CI: 0.44-0.85, P<0.003); 血小板减少患者较未出现血小板减少患者进展风险降低26%(HR = 0.74, 95%CI: 0.680-0.753, P = 0.015); 非贫血患者较贫血患者进展风险降低18%(HR = 0.823, 95%CI: 0.609-0.921, P = 0.03)(表4).

2.3 生存分析 截止至随访终点2014-06, 患者中位随访时间为14.2 mo, 整体中位无进展生存时间(median progression survival, mPFS)为6.6 mo, 中位总生存时间(median overall survival, mOS)未达到.

■创新盘点

本文将化疗引起的骨髓抑制(chemotherapy induced hematological toxicity, CIH)分三方面进行分析: 中性粒细胞减少、血小板减少以及血红蛋白降低, 分别研究其与预后的关系; 并将中性粒细胞减少分为4组, 详细比较4组之间的临床疗效与预后差异. 得出结论用于辅助临床用药.

■应用要点
监测并根据CIH程度及时调整化疗剂量，使化疗引起的中性粒细胞减少(chemotherapy induced-neutropenia)在早期达G2级或许有助于提高化疗疗效，使目前使用的化疗药物充分发挥作用，治疗过程中积极纠正贫血也可为较好预后提供保证.

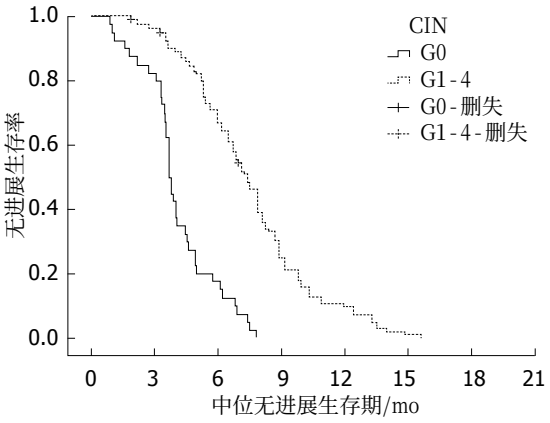


图 1 晚期结直肠癌患者出现CIN与未出现CIN患者PFS曲线比较. PFS: 无进展生存期; CIN: 化疗引起的中性粒细胞减少.

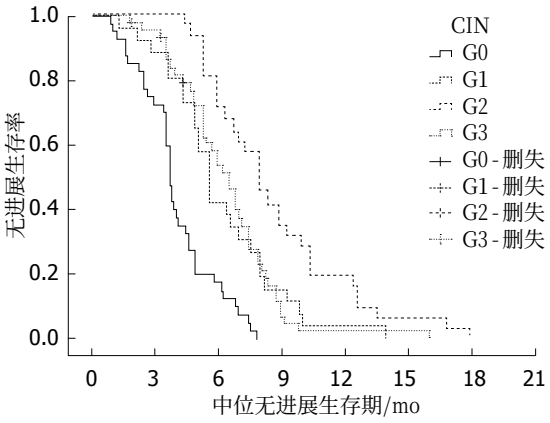


图 2 晚期结直肠癌患者出现CIN各组患者PFS曲线比较. PFS: 无进展生存期; CIN: 化疗引起的中性粒细胞减少.

表 5 疗效分析 [%(n1/n)]

	ORR	P值	DCR	P值
CIN		0.041		0.0427
G0	29(10/34)		71(25/34)	
G1	39(22/56)		80(45/56)	
G2	56(17/30)		87(27/30)	
G3	42(16/38)		82(33/38)	
贫血		0.032		0.033
无(A0)	45(37/83)		90(75/83)	
有(A1)	37(28/75)		73(55/75)	
血小板减少		0.026		0.019
无(T0)	34(37/109)		79(86/109)	
有(T1)	57(28/49)		90(44/49)	

ORR: 客观有效率; DCR: 疾病控制率; CIN: 化疗引起的中性粒细胞减少.

2.3.1 出现CIN患者和未出现CIN患者PFS对比: 158例患者中，未出现CIN患者34例，出现CIN者114例. 经Kaplan-Meier生存分析，其中未出现CIN患者mPFS为3.6 mo对比出现CIN患者mPFS为7.2 mo(G0: 95%CI: 2.6-4.8 mo; G1-4: 95%CI: 5.7-8.3 mo, P = 0.000). 生存曲线如图1所示，出现CIN患者mPFS较未出现者明显延长.

2.3.2 出现CIN患者的各级别和未出现CIN患者PFS对比: G2组患者mPFS较G0和G1、G3-4组明显延长(8.5 mo *vs* 3.6 mo, P = 0.003; 8.5 mo *vs* 5.2 mo, P = 0.007; 8.5 mo *vs* 6.1 mo, P = 0.023); G2较G3-4组未见明显差异(5.2 mo *vs* 6.1 mo, P = 0.052). G1、G3/4组mPFS均较G0组显著延长(5.2 mo *vs* 3.6 mo, P = 0.005; 6.1 mo *vs* 3.6 mo, P = 0.000)(表2, 3), 生存曲线如图2.

2.3.3 贫血组和非贫血组PFS对比: 出现贫血患者(A1)mPFS较正常患者(A0组)显著缩短(4.9 mo *vs* 6.5 mo, P = 0.012)(图3).

2.3.4 血小板减少与正常组PFS对比: 血小板减少患者(T1)mPFS较正常患者(T0组)延长(6.3 mo *vs* 4.5 mo, P = 0.012)(图4).

2.4 疗效分析 158例患者中，CR 0例(0.0%), PR 65例(41.0%), SD 65例(41.0%), PD 28例(18.0%), RR 41.0%, DCR 82.0%. G1、2、3、4总体有效率高于G0组(76% *vs* 24%, P = 0.018), 亚组分析提示在CIN降低级别中G2组ORR最高(56%, P = 0.041); 未出现贫血患者ORR最高(45%, P = 0.032); 出现血小板减少患者ORR最高(57%, P = 0.004)(表5).

3 讨论

化疗过程中出现的骨髓抑制，早期表现为中性粒细胞减少、血小板减少，是多种化疗药物主要剂量限制性毒性. 晚期常常出现贫血，消化系肿瘤中与失血、造血物质吸收障碍也有关系. 本研究中统一选取应用FOLFOX方案化疗的晚期结直肠癌患者，均无手术指征，其中位化疗周期为6周期，研究骨髓抑制与预后的关系.

多项研究[7-9]证实在乳腺癌、肺癌(Di Maio等[9]的研究)治疗中，CIN、血小板减少与较好的预后相关. 近期Yamanaka等[10]在晚期胃癌中的研究也证实了此结论，1055例患者中位总生存302 d，其中G0级患者254 d(95%CI: 239-281 d), G1级355 d(95%CI: 309-415 d), G2级459 d(95%CI: 377-559 d)以及G3-4级患者480 d(95%CI: 380-552 d)，差异有统计学意义. 分析其原因，化疗药物疗效与作用于细胞的有效

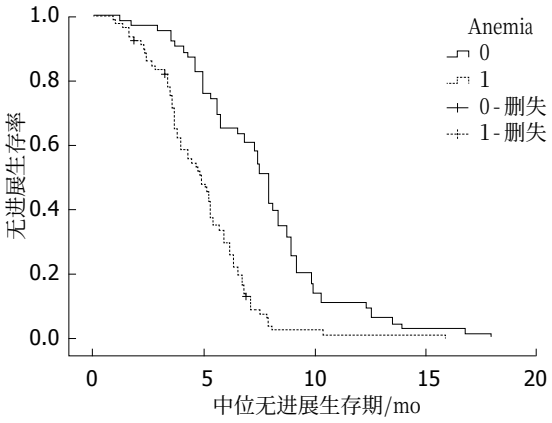


图 3 晚期结直肠癌患者出现贫血与未出现贫血患者PFS曲线比较. PFS: 无进展生存期.

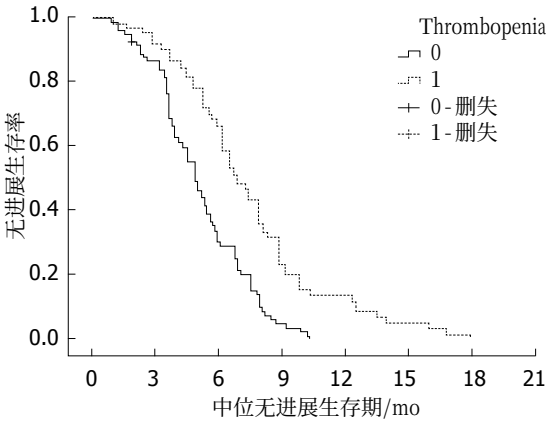


图 4 晚期结直肠癌患者出现血小板减少与未出现血小板减少患者PFS曲线比较. PFS: 无进展生存期.

■名词解释
化疗引起的骨髓抑制(CIH): 指在化疗过程中由于药物不良反应引起的白细胞降低、血小板降低、贫血等现象.

药物剂量相关. 有效药物剂量不足导致疗效不佳, 目前仅通过体表面积来计算药物用量是不充分的[11], 个体肝脏、肾脏对药物代谢水平不同, 药物作用于细胞内部产生的代谢变化以及影响细胞基因转录表达的途径不同, 因而疗效有差异[12]. 目前临床治疗不足以检测每个患者的药物代谢过程, 因此将中性粒细胞减少、血小板减少作为一个药物代谢的间接监测指标. 有研究[13]表明, 药物反应与患者基因类型、DNA修复酶等相关. 个体全身细胞具有相同基因类型和相似的修复酶, 因此血液细胞和肿瘤细胞对于药物产生相似的药效学变化. 化疗过程中出现骨髓抑制或许间接提示有足够有效的化疗药物到达肿瘤细胞, 并产生杀伤作用. 未出现中性粒细胞减少患者, 可能于药物剂量不足相关[14,15].

目前也有一些学者[16,17]认为, 化疗所致的中性粒细胞减少、血小板减少等与肿瘤干细胞的杀伤存在相关性. 化疗所致的骨髓抑制可以一定程度上反映药物对肿瘤干细胞的杀伤作用, 从而影响患者的预后. 这一理论还需进一步的研究证实.

本研究中未出现CIN患者mPFS为3.6 mo对比出现CIN患者mPFS为7.2 mo(G0: 95%CI: 2.6-4.8 mo; G1-4: 95%CI: 5.7-8.3 mo, P = 0.000), 出现CIN患者PFS显著延长; G2组患者mPFS较G0和G1、G3-4组明显延长(8.5 mo *vs* 3.6 mo, P = 0.003; 8.5 mo *vs* 5.2 mo, P = 0.007; 8.5 mo *vs* 6.1 mo, P = 0.023); 血小板减少患者(T1)mPFS较正常患者(T0组)延长(6.3 mo *vs* 4.5 mo, P = 0.012). 出现贫血患者(A1)mPFS较正常患者(A0组)显著缩短(4.9 mo *vs* 6.5 mo, P = 0.012). 提示, 出现中性粒细胞减少以及血小板减少与较好的预后相关, 而贫血的出现预后较差.

患者化疗期间出现中性粒细胞减少, G2、G3-4级骨髓抑制都预示着更好的疗效和预后, 而G3-4级并没有表现出更好的效果, 可能于更高的感染、出血风险有关. 且常常需要降低药物剂量, 甚至停止治疗, 极大地影响了临床疗效[18]. 这和国际上结直肠癌相关研究结论具有一致性[19].

骨髓抑制的另一方面是贫血, 可引起肿瘤组织的贫血性乏氧, 从而影响放化疗的疗效, 降低生存, 因此Hb水平可能是影响结直肠癌患者的预后因素之一. Socinski等[20]对60项临床研究的回顾性分析发现, 肺癌伴贫血的患者中位死亡危险比可增加19%. 然而, 最近公布的JBR10研究显示基础Hb水平与生存期或无疾病进展期无统计学意义(分别为P = 0.27和P = 0.94)[21], 因此贫血对于预后的影响需进一步证实.

纠正贫血可以改善肿瘤患者的转归, 一项大型的荟萃分析证实了Hb水平和肿瘤患者生存期的相关性. Vansteenkiste等[22]对314例肺癌伴化疗相关性贫血研究显示促红细胞生成素治疗组的生存期长于对照组, 分别为46 wk和34 wk. 贫血可能缩短结直肠癌患者的生存时间, 为了深入明确贫血与结直肠癌患者预后的关系, 需要更进一步的研究证实.

由此可见, 化疗过程中出现中性粒细胞减少以及血小板减少往往预示着更好的预后和疗效, 而G2组和早期出现组预示着更大的获益. 通过CIN水平来调整药物剂量, 使现有的药物得到更合理更充分的应用, 使更多的患者得到有效治疗. 无论治愈性还是姑息性化疗, CIN都是值得

■同行评价
文章结合临床, 为人们的想法“化疗反应越大, 效果越好”提供了依据, 也为进一步研究其机制提出了一定的方向.

关注的问题. 影响结直肠癌患者预后的因素较多, 本研究仅为回顾性研究, 研究病例数量亦有限, 仍需进一步的研究以明确骨髓抑制和纠正贫血对于结直肠癌患者预后的影响, 以期为临床带来更多指导意义.

一线应用FOLFOX方案化疗的晚期结直肠癌患者, 出现中性粒细胞减少和血小板减少者较不出现者PFS有显著改善, 其中G2组PFS获益更明显. CIN程度及血小板减少是影响PFS的独立预后因素. 提示, 未出现CIH者化疗药物可能未达到最佳有效剂量, 监测并根据CIH程度及时调整化疗剂量, 使CIN在早期达G2级或许有助于提高化疗疗效及改善预后, 积极纠正贫血与较好的预后亦相关.

4 参考文献

1 Guastadisegni C, Colafranceschi M, Ottini L, Dogliotti E. Microsatellite instability as a marker of prognosis and response to therapy: a meta-analysis of colorectal cancer survival data. *Eur J Cancer* 2010; 46: 2788-2798 [PMID: 20627535 DOI: 10.1016/j.ejca.2010.05.009]

2 Gilreath JA, Stenehjem DD, Rodgers GM. Diagnosis and treatment of cancer-related anemia. *Am J Hematol* 2014; 89: 203-212 [PMID: 24532336 DOI: 10.1002/ajh.23628]

3 Rambach L, Bertaut A, Vincent J, Lorgis V, Ladoire S, Ghiringhelli F. Prognostic value of chemotherapy-induced hematological toxicity in metastatic colorectal cancer patients. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 1565-1573 [PMID: 24587632 DOI: 10.3748/wjg.v20.i6.1565]

4 Han Y, Yu Z, Wen S, Zhang B, Cao X, Wang X. Prognostic value of chemotherapy-induced neutropenia in early-stage breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2012; 131: 483-490 [PMID: 21971729 DOI: 10.1007/s10549-011-1799-1]

5 Jang SH, Kim SY, Kim JH, Park S, Hwang YI, Kim DG, Jung KS. Timing of chemotherapy-induced neutropenia is a prognostic factor in patients with metastatic non-small-cell lung cancer: a retrospective analysis in gemcitabine-plus-platinum-treated patients. *J Cancer Res Clin Oncol* 2013; 139: 409-417 [PMID: 23124139 DOI: 10.1007/s00432-012-1341-9]

6 Dubsky P, Sevelda P, Jakesz R, Hausmaninger H, Samonigg H, Seifert M, Denison U, Mlineritsch B, Steger G, Kwasny W, Stöger H, Bartsch R, Stierer M, Taucher S, Fridrik M, Schippinger W, Greil R, Pötter R, Gnant M. Anemia is a significant prognostic factor in local relapse-free survival of premenopausal primary breast cancer patients receiving adjuvant cyclophosphamide/methotrexate/5-fluorouracil chemotherapy. *Clin Cancer Res* 2008; 14: 2082-2087 [PMID: 18381948 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-07-2068]

7 Poikonen P, Saarto T, Lundin J, Joensuu H, Blomqvist C. Leucocyte nadir as a marker for chemotherapy efficacy in node-positive breast cancer treated with adjuvant CMF. *Br J Cancer* 1999; 80: 1763-1766 [PMID: 10468293 DOI: 10.1038/sj.bjc.6690594]

8 Cameron DA, Massie C, Kerr G, Leonard RC. Moderate neutropenia with adjuvant CMF confers improved survival in early breast cancer. *Br J Cancer* 2003; 89: 1837-1842 [PMID: 14612889 DOI: 10.1038/sj.bjc.6601366]

9 Di Maio M, Gridelli C, Gallo C, Shepherd F, Piantedosi FV, Cigolari S, Manzione L, Illiano A, Barbera S, Robbiati SF, Frontini L, Piazza E, Ianniello GP, Veltri E, Castiglione F, Rosetti F, Gebbia V, Seymour L, Chiodini P, Perrone F. Chemotherapy-induced neutropenia and treatment efficacy in advanced non-small-cell lung cancer: a pooled analysis of three randomised trials. *Lancet Oncol* 2005; 6: 669-677 [PMID: 16129367 DOI: 10.1016/S1470-2045(05)70255-2]

10 Yamanaka T, Matsumoto S, Teramukai S, Ishiwata R, Nagai Y, Fukushima M. Predictive value of chemotherapy-induced neutropenia for the efficacy of oral fluoropyrimidine S-1 in advanced gastric carcinoma. *Br J Cancer* 2007; 97: 37-42 [PMID: 17551497 DOI: 10.1038/sj.bjc.6603831]

11 Gurney H. How to calculate the dose of chemotherapy. *Br J Cancer* 2002; 86: 1297-1302 [PMID: 11953888 DOI: 10.1038/sj.bjc.6600139]

12 Sawyer M, Ratain MJ. Body surface area as a determinant of pharmacokinetics and drug dosing. *Invest New Drugs* 2001; 19: 171-177 [PMID: 11392451 DOI: 10.1023/A:1010639201787]

13 Camps C, Sirera R, Iranzo V, Tarón M, Rosell R. Gene expression and polymorphisms of DNA repair enzymes: cancer susceptibility and response to chemotherapy. *Clin Lung Cancer* 2007; 8: 369-375 [PMID: 17562237 DOI: 10.3816/CLC.2007.n.017]

14 Carus A, Gurney H, Gebski V, Harnett P, Hui R, Kefford R, Wilcken N, Ladekarl M, von der Maase H, Donskov F. Impact of baseline and nadir neutrophil index in non-small cell lung cancer and ovarian cancer patients: Assessment of chemotherapy for resolution of unfavourable neutrophilia. *J Transl Med* 2013; 11: 189 [PMID: 23945200 DOI: 10.1186/1479-5876-11-189]

15 Capitain O, Asevoaia A, Boisdron-Celle M, Poirier AL, Morel A, Gamelin E. Individual fluorouracil dose adjustment in FOLFOX based on pharmacokinetic follow-up compared with conventional body-area-surface dosing: a phase II, proof-of-concept study. *Clin Colorectal Cancer* 2012; 11: 263-267 [PMID: 22683364 DOI: 10.1016/j.clcc.2012.05.004]

16 Abou Saleh M, Mafiana RN, Al Za'abi M, Vaishnav R, Al Kindi S, Al-Zakwani I. Epidemiology of chemotherapy-induced neutropenia at a tertiary university hospital in Oman. *Int J Clin Pharm* 2013; 35: 1036-1039 [PMID: 24101032 DOI: 10.1007/s11096-013-9859-8]

17 Wicha MS, Liu S, Dontu G. Cancer stem cells: an old idea--a paradigm shift. *Cancer Res* 2006; 66: 1883-1890; discussion 1895-1896 [PMID: 16488983 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-05-3153]

18 Kaestner SA, Sewell GJ. Chemotherapy dosing part I: scientific basis for current practice and use of body surface area. *Clin Oncol* (R Coll Radiol) 2007;

19: 23-37 [PMID: 17305252]
19 Shitara K, Matsuo K, Takahari D, Yokota T, Shibata T, Ura T, Ito S, Sawaki A, Tajika M, Kawai H, Muro K. Neutropenia as a prognostic factor in advanced gastric cancer patients undergoing second-line chemotherapy with weekly paclitaxel. *Ann Oncol* 2010; 21: 2403-2409 [PMID: 20494962 DOI: 10.1093/annonc/mdq248]
20 Socinski MA, Zhang C, Herndon JE, Dillman RO, Clamon G, Vokes E, Akerley W, Crawford J, Perry MC, Seagren SL, Green MR. Combined modality trials of the Cancer and Leukemia Group B in stage III non-small-cell lung cancer: analysis of factors influencing survival and toxicity. *Ann Oncol* 2004; 15: 1033-1041 [PMID: 15205196 DOI: 10.1093/annonc/mdh282]
21 Waters JS, O'Brien ME, Ashley S. Management of anemia in patients receiving chemotherapy. *J Clin Oncol* 2002; 20: 601-603 [PMID: 11786593]
22 Vansteenkiste J, Pirker R, Massuti B, Barata F, Font A, Fiegl M, Siena S, Gateley J, Tomita D, Colowick AB, Musil J. Double-blind, placebo-controlled, randomized phase III trial of darbepoetin alfa in lung cancer patients receiving chemotherapy. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94: 1211-1220 [PMID: 12189224]

编辑: 韦元涛 电编: 都珍珍

世界华人消化杂志 2015年1月28日; 23(3): 510-514
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

临床经验 CLINICAL PRACTICE

大肠癌、大肠腺瘤组织中Caspase3、P53及Ki–67表达的变化

毕大明, 董艳玲, 吴金朋, 王雪宁, 胡二斌, 郑建国, 刘娜娜

■背景资料
在我国, 大肠癌发病率达到消化系肿瘤的第2位. 其发生发展过程与细胞的恶性转变及过度增殖有关系, 也受细胞凋亡的减少影响. 其中Caspase3是一种细胞凋亡的关键蛋白酶, 一旦Caspase3失活或者活性抑制, 细胞凋亡发生障碍, 并且发生不可逆性凋亡. *p53*基因在防止细胞增生以及保持DNA受损基因组的完整性都有重要地位.

毕大明, 董艳玲, 吴金朋, 王雪宁, 胡二斌, 郑建国, 刘娜娜, 廊坊市第四人民医院病理室 河北省廊坊市 065700
毕大明, 主治医师, 主要从事病理学的研究.
作者贡献分布: 本研究设计、操作由毕大明完成; 董艳玲材料收集; 吴金朋、王雪宁、胡二斌、郑建国及刘娜娜参与完成.
通讯作者: 毕大明, 主治医师, 065700, 河北省廊坊市金康道1128号, 廊坊市第四人民医院病理室. bidaming123@163.com
电话: 0316-7238497
收稿日期: 2015-01-04 修回日期: 2015-01-07
接受日期: 2015-01-15 在线出版日期: 2015-01-28

Expression of Caspase3, P53 and Ki-67 in colon cancer and colon adenoma

Da-Ming Bi, Yan-Ling Dong, Jin-Peng Wu, Xue-Ning Wang, Er-Bin Hu, Jian-Guo Zheng, Na-Na Liu

Da-Ming Bi, Yan-Ling Dong, Jin-Peng Wu, Xue-Ning Wang, Er-Bin Hu, Jian-Guo Zheng, Na-Na Liu, Department of Pathology, Langfang Fourth People's Hospital, Langfang 065700, Hebei Province, China
Correspondence to: Ba-Ming Bi, Attending Physician, Department of Pathology, Langfang Fourth People's Hospital, 1128 Jinkang Road, Langfang 065700, Hebei Province, China. bidaming123@163.com
Received: 2015-01-04 Revised: 2015-01-07
Accepted: 2015-01-15 Published online: 2015-01-28

Abstract
AIM: To explore the expression of Caspase3, P53 and Ki-67 in colon cancer and colon adenoma.

METHODS: The expression of Caspase3, P53 and Ki-67 in 100 colon cancer tissues and 100 colon adenoma tissues was detected by immunohistochemistry. Correlations between Caspase3, P53 and Ki-67 expression and between their expression and clincopatholgical parameters were investigated using Spearman correlation analysis.

RESULTS: The expression of Caspase3, P53 and Ki-67 had no significant correlation with age, sex, tumor differentiation or infiltration ($P > 0.05$). The positive expression rates of Caspase3, P53 and Ki-67 differed significantly between the lymph node metastasis group (18.18%, 31.82%, and 90.91%, respectively) and non-lymph node metastasis group (52.56%, 89.74%, and 61.54%, respectively) and between Duke's stage A-B (52.56%, 89.74%, and 61.54%, respectively) and C-D (18.18%, 31.82%, and 90.91%, respectively) ($P < 0.05$). The positive expression rates of Caspase3, P53 and Ki-67 were 45.00%, 77.00% and 68.00%, respectively, in colon cancer tissues and 83.00%, 49.00% and 26.00%, respectively, in adenoma tissues ($P < 0.01$). The expression of P53 was positively correlated with that of Caspase3 ($r = 0.315$, $P < 0.01$), but negatively correlated with that of Ki-67 ($r = -0.302$, $P < 0.01$).

CONCLUSION: Caspase3, P53 and Ki-67 are all involved in the development and progression of colon cancer, and combined detection of their expression can help determine the invasion, metastasis and prognosis of this malignancy.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Caspase3; Immunohistochemistry; P53; Ki-67; Colon cancer; Colon adenoma

Bi DM, Dong YL, Wu JP, Wang XN, Hu EB, Zheng JG, Liu NN. Expression of Caspase3, P53 and Ki-67 in colon cancer and colon adenoma. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(3): 510-514 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/510.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i3.510

摘要
目的: 探讨Caspase3在大肠癌中的表达及其与P53及Ki-67的相关性.

方法: 收集大肠癌、腺瘤组织标本各100例, 免疫组织化学SP染色方法检测Caspase3、P53与Ki-67的阳性表达. 相关性采用Spearman相关性分析.

■同行评议者
陈卫昌, 教授, 苏州大学附属第一医院消化内科

结果: Caspase3、P53和Ki-67的表达在不同年龄、性别、分化程度、浸润程度方面的大肠癌组织中差异没有统计学意义(P>0.05), 但是其阳性表达率在淋巴结转移组(18.18%、31.82%、90.91%)与无淋巴结转移组(52.56%、89.74%、61.54%), Duke's分期中A-B期(52.56%、89.74%、61.54%)和C-D期(18.18%、31.82%、90.91%)中均存在明显差异(P<0.05). 大肠癌组织中Caspase3、P53以及Ki-67阳性率分别为45.00%、77.00%、68.00%, 大肠腺瘤组织中Caspase3、P53以及Ki-67阳性率分别为83.00%、49.00%、26.00%, 差异均具有统计学意义(P<0.05).

结论: Caspase3、P53与Ki-67均参与了大肠癌的发展过程, 共同作用于大肠癌细胞, 有助于判断其侵袭能力、转移和预后情况.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: Caspase3; 免疫组织化学; P53; Ki-67; 大肠癌; 大肠腺瘤

核心提示: 本研究中采用免疫组织化学方法检测人大肠腺瘤中Caspase3、P53和Ki-67的阳性表达水平, 及在不同临床病理分期中的表达情况, 探讨其在大肠腺瘤及大肠癌发生和发展过程中的变化及作用. 以期为临床治疗及预后的评价提供可靠地参考依据.

毕大明, 董艳玲, 吴金朋, 王雪宁, 胡二斌, 郑建国, 刘娜娜. 大肠癌、大肠腺瘤组织中Caspase3、P53及Ki-67表达的变化. 世界华人消化杂志 2015; 23(3): 510-514 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/510.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i3.510

0 引言

在我国, 大肠癌发病率达到消化系肿瘤的第2位. 其发生发展过程与细胞的恶性转变及过度增殖有关系, 也受细胞凋亡的减少影响. Caspase3是一种细胞凋亡的关键蛋白酶, 一旦Caspase3失活或者活性抑制, 细胞凋亡发生障碍, 并且发生不可逆性凋亡[1]. Ki-67是一种增殖细胞核抗原, 在细胞的有丝分裂过程中有重要作用, 被认为是灵敏、特异的增殖期细胞标志物之一[2]. 本研究中, 我们采用免疫组织化学方法检测人大肠腺瘤、大肠癌组织中Caspase3、P53和Ki-67的阳性表达水平, 探讨其在大肠腺瘤及大肠癌发生和发展过程中的变化及作用.

1 材料和方法

1.1 材料 选取廊坊市第四人民医院2012-04/2014-04经4%多聚甲醛固定、石蜡包埋的大肠癌、大肠腺瘤标本各100例. 大肠癌患者中男48例, 女52例, 年龄25-81岁, 平均年龄60.63岁±19.74岁. 大肠腺瘤患者中男女均50例, 年龄25-83岁, 平均年龄64.33岁±17.31岁. 两组病例无术前放疗或化疗情况, 选择标本时大肠腺瘤标本以绒毛状腺瘤为主, 大肠癌标本选择无坏死, 肿瘤细胞较多的组织. 对大肠癌、腺瘤病例一般资料进行统计, 所选病例的性别、平均年龄差异均无统计学意义(P>0.05)(表1). 实验所用的Caspase3、P53和Ki-67抗体均购于北京中杉金桥生物技术有限公司, SA1022-SABC试剂盒购自于博士德生物, 按照试剂说明书进行各步操作, 分别用PBS、已知阳性组织切片作阴性对照、阳性对照.

1.2 方法

1.2.1 免疫组织化学SP染色方法检测: 从每个蜡块标本中作4 μm厚连续切片, 脱蜡脱水, PBS洗5 min×2-3次; 在3% 过氧化氢-80%甲醇中37 ℃浸泡10 min以灭活内源性过氧化氢酶, PBS冲洗; 采用枸橼酸-微波-SP法在10 mmol/L枸橼酸(pH 6.0)中(95 ℃, 10 min), PBS冲洗; 室温10%羊血清封闭20 min; 加一抗Caspase3、P53和Ki-67各50 μL, 4 ℃过夜; 37 ℃复温45 min, PBS冲洗; 滴加二抗40-50 μL, 37 ℃孵育1 h(可加入0.05%的Tween-20), PBS冲洗; 滴加SP溶液37 ℃孵育20 min; DAB显色5-10 min, PBS冲洗; 苏木精复染2 min, 分化, 自来水洗10-15 min; 脱水、透明、封片、镜检. 对照切片同上, 阴性对照用PBS代替一抗孵育.

1.2.2 结果判断: 两位主治医师通过双盲方式判读. 以黄色、棕黄色、棕褐色为阳性标准, 排除非特异性染色. 与背景着色对比进行染色强度观察, 以切片中细胞染色的深浅程度评分, 3分、2分、1分、0分分别为棕褐色、棕黄色、浅黄色、无着色. 按切片中阳性细胞数比例评分: 随机观察5个高倍视野, 每个视野中有100个细胞, 计分4分、3分、2分、1分、0分, 分别为显色细胞数占75%-100%、50%-74%、25%-49%、5%-24%、0%-4%. 将两种评分相加为最终结果并将其分为: 4-7分为阳性, 0-3分

■研发前沿
*p53*基因可以调节细胞的正常生长过程, 显著抑制细胞的转化增殖. 一旦*p53*基因缺失或发生突变则变为突变型mt *p53*, 这种基因会诱发多种癌变.

■相关报道
Ki-67是一种增殖细胞核抗原, 在细胞的有丝分裂过程中有重要作用, 被认为是灵敏、特异的增殖期细胞标志物之一.

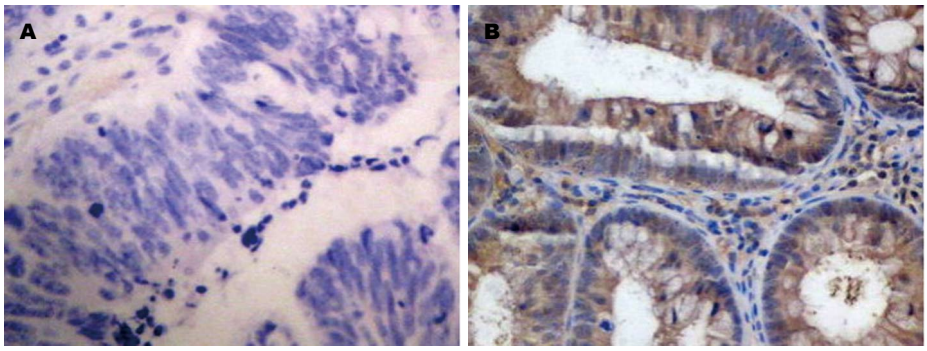


图 1 Caspase3在大肠癌、腺瘤中的表达(×400). A: 大肠癌; B: 大肠腺瘤.

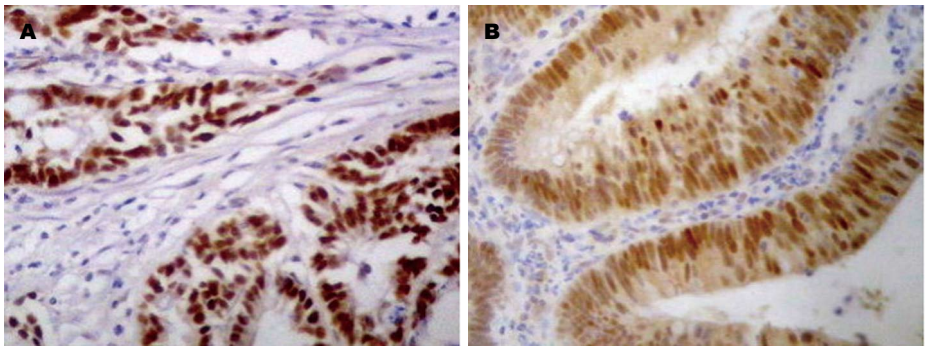


图 2 P53在大肠癌、腺瘤中的表达(×400). A: 大肠癌; B: 大肠腺瘤.

表 1 Caspase3、P53和Ki-67在大肠癌、腺瘤中的表达 [n = 100, n(%)]

分组	Caspase3		P53		Ki-67	
	阴性	阳性	阴性	阳性	阴性	阳性
大肠癌	55(55.00)	45(45.00)	23(23.00)	77(77.00)	32(32.00)	68(68.00)
大肠腺瘤	17(17.00)	83(83.00)	51(51.00)	49(49.00)	74(26.00)	26(26.00)
χ^2值	31.337		16.817		35.408	
P值	<0.001		<0.001		<0.001	

为阴性.

统计学处理 用SPSS13.0软件对数据进行处理, 采用χ^2检验分析大肠癌与大肠腺瘤两组中Caspase3、P53及Ki-67的组间差异, 3种分子阳性表达的相关性采用Spearman相关性分析. 组间年龄比较采用两独立样本t检验, 结果以P<0.05表示差异有统计学意义.

2 结果

2.1 大肠癌及腺瘤组织中Caspase3、P53及Ki-67的表达 阳性细胞呈黄色、棕黄色、棕褐色, 阳性表达率越高的细胞颜色越深(图1-3). 大肠癌组织中Caspase3阳性率低于腺瘤组织, P53、Ki-67阳性率高于腺瘤组织且具有统计学意义(P<0.05)(表1).

2.2 Caspase3、P53及Ki-67在不同类型的大肠癌组织中的表达情况 在年龄、性别、分化程度、浸润程度等类型的大肠癌组织中, Caspase3、P53和 Ki-67的表达差异无统计学意义(P>0.05). 淋巴结转移和淋巴结分期不同患者的Caspase3、P53、Ki-67表达情况差异有统计学意义(P<0.05)(表2).

2.3 大肠癌组织中Caspase3与P53、Ki-67蛋白表达的相关性 在Caspase3表达阳性的45例大肠癌组织中, 有12例P53表达阳性者(26.67%); 在Caspase3表达阴性的55例大肠癌组织中, 有21例P53表达阳性者(38.18%); Spearman等级相关分析, Caspase3表达与P53表达呈正相关(r = 0.315, P<0.05). 在Caspase3表达阳性的45例大肠癌组织中, 有19例Ki-67表达阳性者(42.22%); 在

表 2 大肠癌组织中Caspase3、P53及Ki-67的表达

项目	n	Caspase3				P53				Ki-67			
		阳性	阳性率(%)	χ^2值	P值	阳性	阳性率(%)	χ^2值	P值	阳性	阳性率(%)	χ^2值	P值
年龄(岁)				0.070	0.792			0.003	0.958			0.108	0.742
≥60	43	20	46.51			33	76.74			30	69.77		
<60	57	25	43.86			44	77.19			38	66.67		
性别				0.040	0.841			0.057	0.813			0.184	0.668
男	50	23	46.00			39	78.00			35	70.00		
女	50	22	44.00			38	76.00			33	66.00		
分化程度				0.001	0.974			0.127	0.721			0.127	0.722
高中分化	89	40	44.94			69	77.53			60	67.42		
低分化	11	5	45.45			8	72.73			8	72.73		
浸润程度				0.112	0.738			0.402	0.526			0.461	0.497
侵及外膜	36	17	47.22			29	80.56			26	72.22		
未侵及外膜	64	28	43.75			48	75.00			42	65.63		
临床分期				8.196	0.004			32.512	<0.001			6.803	0.009
A-B	78	41	52.56			70	89.74			48	61.54		
C-D	22	4	18.18			7	31.82			20	90.91		
淋巴结转移				8.196	0.004			32.512	<0.001			6.803	0.009
有	22	4	18.18			7	31.82			20	90.91		
无	78	41	52.56			70	89.74			48	61.54		

■同行评价
本文有一定的可读性.

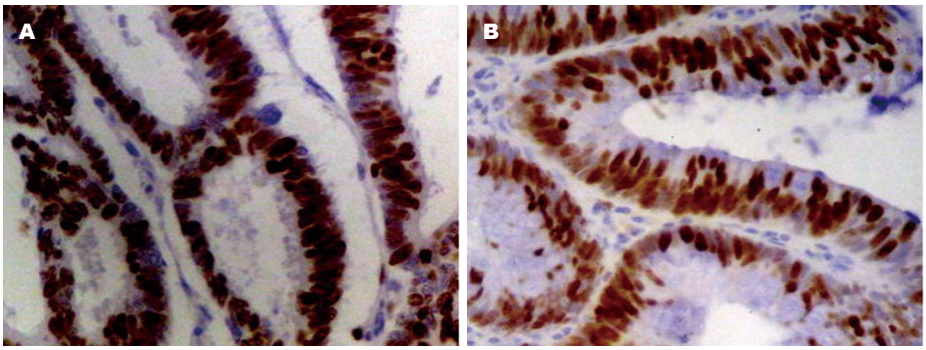


图 3 Ki-67在大肠癌、腺瘤中的表达(×400). A: 大肠癌; B: 大肠腺瘤.

Caspase3表达阴性的55例大肠癌组织中, 有20例Ki-67表达阳性者(36.36%); 经Spearman等级相关分析, Caspase3表达与Ki-67表达呈负相关(r = -0.302, P<0.05).

3 讨论

Caspase全称为半胱氨酸天门冬氨酸蛋白酶, 在真核细胞凋亡中有很重要的作用[3,4]. Caspase3是该家族中最重要的细胞凋亡执行者之一, 合成后的Caspase3一般以无活性的酶原形式存在于细胞中, 受到多种凋亡信号刺激后激活, 进而降解多种蛋白底物, 在细胞凋亡中发挥作用[5]. *p53*基因存在于人类染色体17p13.1上, 可以编码分子量为53 kb的核内磷酸化蛋白[6]. 该基因在防止细胞增生以及保持DNA受损基因组的完整性都有重要地位[7-10]. 野生型wt *p53*为正常的*p53*基因, 可以调节细胞的正常生长过程, 显著抑制细胞的转化增殖. 一旦*p53*基因缺失或发生突变则变为突变型mt *p53*, 这种基因会诱发多种癌变. Ki-67是细胞G_1、S、M、G_2期出现的核抗原, 其表达的高低反映了细胞增殖指数[11]. Ki-67抗原可以反映细胞的增殖活性, 与肿瘤的发生发展以及转移有密切关系[12].

本研究结果表明, Caspase3、P53和Ki-67的表达在不同类型大肠癌组织中, 包括年龄、性别、分化程度、浸润程度方面差异没有统计学意义(P>0.05), 但是其阳性表达率在淋巴结转移组(18.18%、31.82%、90.91%)与无淋

巴结转移组(52.56%、89.74%、61.54%), 临床A-B期(52.56%、89.74%、61.54%)和临床C-D期(18.18%、31.82%、90.91%)中均存在明显差异(P<0.05), 提示Caspase3、P53以及Ki-67可能在大肠癌的发生、发展、转移中发挥了一定作用, 与大肠癌发展及预后有关, 这与国内外同行的研究结果较为一致[13-15]. 大肠癌组织中Caspase3、P53以及Ki-67阳性率分别为45.00%、77.00%%、68.00%, 大肠腺瘤组织中阳性表达率分别为83.00%、49.00%、26.00%, 差异均具有统计学意义(P<0.05), 说明Caspase3在大肠癌组织中低表达, 在腺瘤组织高表达, P53和Ki-67在癌变组织高表达, 在腺瘤组织中低表达. 因此推测Caspase3可能在大肠细胞的发育转化以及细胞凋亡过程的调节中有重要作用, 其表达促进了肿瘤细胞的生长, 最后导致大肠癌的形成. 说明在大肠癌的发生过程中伴有细胞增殖能力的逐渐增强, 最终得以无限增殖. Caspase3表达阳性例数中, P53、Ki-67表达阳性率分别为26.67%、42.22%; Caspase3表达阴性例数中, P53、Ki-67表达阳性率分别为38.18%、36.36%; Spearman等级相关分析后, Caspase3阳性表达与P53阳性表达呈正相关, 与Ki-67呈负相关(r_1 = 0.315, r_2 = -0.302, P<0.05).

总之, 表明大肠癌的发生是Caspase3、P53、Ki-67等表达改变的结果, 这些变化相互作用和积累, 共同作用于大肠癌细胞, 对其侵袭能力、转移和预后产生重要影响. 改变Caspase3、P53、Ki-67等表达可能为日后大肠癌的治疗提供有效的帮助.

4 参考文献

1 Perraud A, Akil H, Nouaille M, Petit D, Labrousse F, Jauberteau MO, Mathonnet M. Implications of cleaved caspase 3 and AIF expression in colorectal cancer based on patient age. *Oncol Rep* 2012; 27: 1787-1793 [PMID: 22447208 DOI: 10.3892/or.2012.1737]

2 de Sousa-Júnior EC, Alencar AP, da Silva BB. Ki-67 and Bcl-2 antigen expression in adenomatous colorectal polyps from women with breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2010; 17: 2378-2383 [PMID: 20177797 DOI: 10.1245/s10434-010-0968-5]

3 张超, 卢学仁. Caspase-3和E-cadherin在肾透明细胞癌中的表达及其临床意义. 中国实验诊断学 2012; 16: 613-615

4 王雨, 刘春英. 补中益气汤对A549荷瘤小鼠脾脏上Caspase-3蛋白表达影响研究. 中国生化药物杂志 2014; 34: 19-21

5 Heravi RE, Hadizadeh F, Sankian M, Afshari JT, Behravan J. Cyclooxygenase-2 inhibition by novel Bisaryl imidazolyl imidazole derivatives increases Bax/Bcl-2 ratio and upregulates Caspase-3 gene expression in Caco-2 colorectal cancer cell line. *Genes & Genomics* 2012; 34: 199-204 [DOI: 10.1007/s13258-011-0168-0]

6 Zeestraten EC, Speetjens FM, Welters MJ, Saadatmand S, Stynenbosch LF, Jongen R, Kapiteijn E, Gelderblom H, Nijman HW, Valentijn AR, Oostendorp J, Fathers LM, Drijfhout JW, van de Velde CJ, Kuppen PJ, van der Burg SH, Melief CJ. Addition of interferon-α to the p53-SLP® vaccine results in increased production of interferon-γ in vaccinated colorectal cancer patients: a phase I/II clinical trial. *Int J Cancer* 2013; 132: 1581-1591 [PMID: 22948952 DOI: 10.1002/ijc.27819]

7 Morad SA, Madigan JP, Levin JC, Abdelmageed N, Karimi R, Rosenberg DW, Kester M, Shanmugavelandy SS, Cabot MC. Tamoxifen magnifies therapeutic impact of ceramide in human colorectal cancer cells independent of p53. *Biochem Pharmacol* 2013; 85: 1057-1065 [PMID: 23353700 DOI: 10.1016/j.bcp.2013.01.015]

8 Ochiai H, Ohishi T, Osumi K, Tokuyama J, Urakami H, Seki S, Shimada A, Matsui A, Isobe Y, Murata Y, Endo T, Ishii Y, Hasegawa H, Matsumoto S, Kitagawa Y. Reevaluation of serum p53 antibody as a tumor marker in colorectal cancer patients. *Surg Today* 2012; 42: 164-168 [PMID: 22075664 DOI: 10.1007/s00595-011-0044-1]

9 郑茂金, 王超群, 包义喜, 梁栋. survivin反义寡核苷酸对人胃癌细胞裸鼠皮下移植瘤P53蛋白表达的影响. 徐州医学院学报 2011; 31: 625-627

10 Pedersen JW, Gentry-Maharaj A, Fourkala EO, Dawnay A, Burnell M, Zaikin A, Pedersen AE, Jacobs I, Menon U, Wandall HH. Early detection of cancer in the general population: a blinded case-control study of p53 autoantibodies in colorectal cancer. *Br J Cancer* 2013; 108: 107-114 [PMID: 23169294 DOI: 10.1038/bjc.2012.517.PMID: 23169294]

11 林春华, 唐蜜, 陈明, 马波, 刘曼. ER、PR、Ki-67和p53在子宫内膜癌的表达及其临床意义. 医学临床研究 2011; 28 : 204-206

12 田琦, 吕胜军. Survivin、Ki-67核抗原在宫颈癌及宫颈上皮内瘤变中的表达意义. 中国实验诊断学 2011; 15: 2067-2069

13 马颖, 杨向红, 林连捷, 姜卫国. PTEN和Caspase-3在大肠癌中的表达及临床意义. 中国医科大学学报 2010; 39: 290-292

14 Wan Y, Xin Y, Zhang C, Wu D, Ding D, Tang L, Owusu L, Bai J, Li W. Fermentation supernatants of Lactobacillus delbrueckii inhibit growth of human colon cancer cells and induce apoptosis through a caspase 3-dependent pathway. *Oncol Lett* 2014; 7: 1738-1742 [PMID: 24765211]

15 杨雪峰, 杨伟明, 刘宙, 赵洪远, 王超宇, 邬江华. CD83、CD1a和Ki-67在大肠癌中的表达及意义. 世界华人消化杂志 2010; 18: 256-261

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍

世界华人消化杂志 2015年1月28日; 23(3): 515-520
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

临床经验 CLINICAL PRACTICE

择期手术术前禁食时间随机对照试验的Meta分析

李茜茜, 李永杰, 刘永红, 刘晓晔

李茜茜, 刘永红, 刘晓晔, 遂宁市中心医院肿瘤科 四川省遂宁市 529000
李永杰, 遵义医学院附属医院肝胆外科 贵州省遵义市 563003
李茜茜, 主管护师, 主要从事急危重症护理、护理管理及护理教育的研究.
作者贡献分布: 李茜茜构思并撰写文章; 李永杰数据分析; 搜集资料由刘永红与刘晓晔完成.
通讯作者: 李茜茜, 主管护师, 529000, 四川省遂宁市船山区德胜西路127号, 遂宁市中心医院肿瘤科. 285974741@qq.com
电话: 0825-2292605
收稿日期: 2014-10-20 修回日期: 2014-11-14
接受日期: 2014-12-08 在线出版日期: 2015-01-28

A Meta-analysis of preoperative fasting times in elective surgical patients

Xi-Xi Li, Yong-Jie Li, Yong-Hong Liu, Xiao-Ye Liu

Xi-Xi Li, Yong-Hong Liu, Xiao-Ye Liu, Department of Oncology, Suining Center Hospital, Suining 529000, Sichuan Province, China
Yong-Jie Li, Department of Hepatobiliary Surgery, Affiliated Hospital of Zunyi Medical College, Zunyi 563003, Guizhou Province, China
Correspondence to: Xi-Xi Li, Nurse-in-Charge, Department of Oncology, Suining Center Hospital,127 Desheng West Road, Chuanshan District, Suining 529000, Sichuan Province, China. 285974741@qq.com
Received: 2014-10-20 Revised: 2014-11-14
Accepted: 2014-12-08 Published online: 2015-01-28

Abstract

AIM: To assess the impact of reduced preoperative fasting time on safety and efficacy in elective surgical patients.

METHODS: Randomized controlled trials (RCTs) of preoperative fasting time in elective surgical patients were searched and retrieved through databases including CNKI, WanFang Data, China Biology Medicine disc (CBM), Foreign Medical Journal Full-Text Service (FMJS), Cochrane Library and PubMed. RevMan 5.1 software was used for Meta-analysis.

RESULTS: Seven RCTs involving 1623 patients were included. Meta-analysis showed that less preoperative hunger (RR = 0.35, 95%CI: 0.23-0.54, $P < 0.00001$), thirst (RR = 0.25, 95%CI: 0.15-0.40, $P < 0.00001$), and anxiety (RR = 0.26, 95%CI: 0.09-0.69, $P = 0.007$) were reported by those who had a shorter fast; however, it could not reduce the incidence of nausea (RR = 0.92, 95%CI: 0.73-1.16, $P = 0.49$) and vomiting (RR = 0.81, 95%CI: 0.58-1.13, $P = 0.23$) after the operation.

CONCLUSION: Compared with traditional preoperative fasting, implementation of reduced preoperative fasting can reduce preoperative hunger, thirst and anxiety, but has no significant impact on the incidence of postoperative nausea and vomiting.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Elective surgery; Fasting time; Meta-analysis

Li XX, Li YJ, Liu YH, Liu XY. A Meta-analysis of preoperative fasting times in elective surgical patients. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(3): 515-520 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/515.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i3.515

摘要

目的: 系统评价新指南术前禁食禁饮时间的临床效果和安全性.

方法: 计算机检索中国知识资源总库、万方数据库、中国生物医学文献数据库、西文生物医学期刊文献数据库、Cochrane图书馆、Pubmed等数据库, 查找自建库以来至2014-07国内外关于择期手术术前禁食禁饮时间的随机对照研究(randomized controlled trials, RCT). 按照纳入与排除标准选择文献、提取资料、评价质量后, 采用RevMan5.1软件进行Meta分析.

结果: 共纳入7个RCT研究, 1623例患者, 其中传统组808例, 新指南组815例. Meta分析结果显示: 对于择期手术的患者而言遵循新

■背景资料
1999年美国麻醉医师协会, 要求缩短禁食禁饮时间, 2012年快速康复外科指南也公布, 择期结直肠手术患者麻醉诱导前禁固体食物6 h、禁透明液体2 h, 非糖尿病患者术前口服含碳水化合物的液体都是循证医学的强烈推荐等级.

■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
教科书传统观点认为, 成年择期手术患者术前禁食8-12 h、禁饮4 h, 但与修订后的术前禁食指南不相符合, 通过临床工作不难发现, 传统观念确实会给患者造成诸多不良反应.

指南进行术前禁食禁饮, 可显著减少患者术前饥饿发生率(RR = 0.35, 95%CI: 0.23-0.54, P<0.00001), 减轻口渴发生率(RR = 0.25, 95%CI: 0.15-0.40, P<0.00001), 还能缓解患者的焦虑情绪(RR = 0.26, 95%CI: 0.09-0.69, P = 0.007), 但降低术后恶心(RR = 0.92, 95%CI: 0.73-1.16, P = 0.49)、呕吐(RR = 0.81, 95%CI: 0.58-1.13, P = 0.23)发生率的效果并不显著.

结论: 与择期手术前传统禁食禁饮时间相比, 新方案能减少患者术前饥饿感, 降低口渴程度, 减轻患者焦虑, 建议临床推广使用, 由于纳入研究样本量小, 上述结论尚需要高质量、大样本的随机双盲对照试验加以证实.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 择期手术; 术前禁食禁饮时间; Meta分析

核心提示: 临床患者遵循新指南进行术前禁食禁饮后, 可显著减少术前饥饿发生率、口渴发生率、还能缓解患者的焦虑情绪, 有效提高手术患者的临床疗效.

李茜茜, 李永杰, 刘永红, 刘晓晔. 择期手术术前禁食时间随机对照试验的Meta分析. 世界华人消化杂志 2015; 23(3): 515-520
URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/515.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i3.515

0 引言

择期手术前禁食禁饮是为了减少胃内容物的容量和酸度预防麻醉期间的呕吐和误吸[1]. 传统理论认为麻醉前应12 h禁食, 4-6 h禁饮, 但快速康复外科(Enhanced Recovery After Surgery, ERAS)和美国麻醉医师协会(American Society of Anesthesiology, ASA)修订的术前禁食指南中却提倡缩短术前禁食禁饮时间, 尤其是透明液体的禁饮时间. 新指南规定, 任何年龄患者术前2 h可以进不含酒精、含少许糖的透明液体, 如清水、茶、咖啡、果汁等; 成人和儿童术前6 h可进易消化食物, 如面包、牛奶等, 术前8 h可进正常饮食[2]. 目前我国医院将新的禁食方案实施于临床工作中的现状不容乐观, 为了进一步明确新方案的临床效果和安全性, 本研究利用Cochrane系统评价的方法对所纳入的临床随机对照试验(randomized controlled trials, RCTs)进行Meta分析, 以期为临床实践提供最佳证据.

■相关报道
Yagmurdur在缩短禁食禁饮时间的基础上, 术前给患者口服葡萄糖或含碳水化合物的饮料, 明显改善了患者的口渴、饥饿等不适感, 维持了平均动脉压的稳定, 增加了血糖和胰岛素的浓度.

1 材料和方法

1.1 材料 计算机检索中国知识资源总库、万方数据库、中国生物医学文献数据库、西文生物医学期刊文献数据库、Cochrane图书馆、PubMed等数据库. 检索时间为建库至2014-07. 中文数据库检索词为“择期手术、术前禁食禁饮、患者舒适”, 英文数据库检索词为“preoperative fasting、elective surgery、patient comfort”. 按确定的纳入、排除标准进行筛选.

1.2 方法

1.2.1 纳入与排除标准: 纳入标准: 研究类型: 随机对照临床试验(但不包括腹腔镜手术), 发表文种及时间不限; 研究对象: 择期手术的患者; 干预措施: 传统的禁食禁饮时间和新方案的禁食禁饮时间; 结局指标: 口渴、饥饿、恶心、呕吐、焦虑. 排除标准: (1)研究类型、研究对象、干预措施不符合纳入标准; (2)文献数据资料不完整、重复发表的文献、非临床研究的文献、无对照研究的文献.

1.2.2 数据提取: 从文章中提取作者、发表时间、测试人数、口渴、饥饿、误吸、恶心、呕吐、焦虑等信息.

1.2.3 文献质量评价: 由2名研究者独立进行文献选择、质量评价和资料提取, 若遇分歧讨论解决. 纳入随机对照试验采用改良后的Jadad[3]评分标准来进行评价, 其项目包括: (1)随机方法是否正确; (2)是否采用盲法; (3)是否做到分配隐藏; (4)有无失访或退出. 总积分为1-7分, 1-3分为低质量研究, 4-7分为高质量研究.

统计学处理 采用Cochrane协作网RevMan 5.1[4]软件进行Meta分析. 异质性分析采用χ^2检验. 当各研究间无统计学异质性时(P≥0.1, I^2≤50%), 采用固定效应模型进行分析; 若存在统计学异质性(P<0.1, I^2>50%), 则采用随机效应模型进行分析. 计数资料变量采用相对危险度(relative risk, RR), 各效应量均以95%CI表示. P<0.05表示差异有统计学意义.

2 结果

2.1 文献检索结果 最初共检索出330篇文献, 其中英文80篇, 中文250篇. 剔除不同数据库中重复发表和交叉的文献及明显不符合纳入标准的文献78篇, 经阅读文题和摘要, 选取设计良好的实验性研究后, 通过查找全文、通篇阅读及质

表 1 纳入研究的基本特征

纳入研究	研究类型	样本量		评价指标	Jadad评分
		实验组	对照组		
Itou等[5], 2012	RCT	135	139	2、3、4、5、6	高
丁亚芳[6], 2003	RCT	175	160	1、2、3、4、7	低
邢唯杰等[7], 2007	RCT	40	35	2、3、10、4、8、9、5、6	低
徐海英等[8], 2010	RCT	103	100	2、3、4、5、6、7	低
方文等[9], 2007	RCT	133	127	1、2、4、7	低
李燕如[10], 2012	RCT	67	89	2、3、4、6、7	低
蒋俊梅[11], 2013	RCT	163	158	2、3、5、6、7	低

1: 禁饮禁食时间; 2: 饥饿; 3: 口渴; 4: 焦虑; 5: 恶心; 6: 呕吐; 7: 误吸; 8: 血糖; 9: 生命体征; 10: 寒冷.

■创新盘点
遵循新指南推荐的禁饮食方案, 对临床患者产生的效果和安全性, 运用循证医学进行分析, 研究结论对临床护理工作具有一定指导意义.

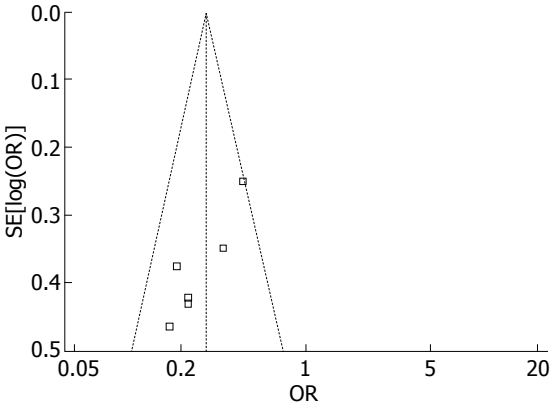


图 1 发表偏倚评估漏斗图.

量评价最终纳入7篇[5-11]研究文献, 包括6个临床RCT和1个多中心临床随机对照实验.

2.2 纳入研究的基本特征及方法学质量评价 纳入的7篇文献中, 1篇外文6篇中文均为临床随机对照实验, 严格按照Jadad评分标准进行评价, 具体评价结果如表1.

2.3 发表偏倚评估 本研究漏斗图大致对称, 纳入文献无明显发表偏倚, 结果如图1.

2.4 择期手术禁食禁饮方案具体措施 实验组遵循新指南规定, 任何年龄患者术前2 h可以进不含酒精含少许糖的透明液体, 如清水、茶、咖啡、果汁等; 成人和儿童术前6 h可进易消化食物, 如面包、牛奶等, 术前8 h可进正常饮食. 对照组遵循传统护理常规, 择期手术患者术前禁食8-12 h禁饮4 h.

2.5 临床效果和安全性评价

2.5.1 两种方案用于择期手术患者饥饿发生率的影响: 纳入的7篇文献中有6篇RCT[5,6,8-11]使用了饥饿发生率作为结局指标, 共包含1548例患者, 实验组775例, 对照组773例. 同质性检验P = 0.004<0.1, I^2 = 71%>50%, 采用随机效应模型行Meta分析, 合并效应有统计学意义(RR = 0.35, 95%CI: 0.23-0.54, P<0.00001), 显示遵循新指南方案禁食禁饮时间的择期术前患者, 能显著降低饥饿的发生率(图2).

2.5.2 两种方案用于择期手术患者口渴发生率的影响: 纳入的7篇文献中有5篇RCT[5,6,8,10,11]使用了口渴发生率作为结局指标, 共包含1288例患者, 实验组642例, 对照组646例. 同质性检验P = 0.01<0.1, I^2 = 69%>50%, 采用随机效应模型行Meta分析, 合并效应有统计学意义(RR = 0.25, 95%CI: 0.15-0.40, P<0.00001), 显示遵循新指南方案禁食禁饮时间的择期术前患者, 能显著降低患者口渴的发生率(图3).

2.5.3 两种方案对于择期手术患者焦虑程度的影响: 纳入的7篇文献中有5篇RCT[5,6,8-10]使用了焦虑作为结局指标, 共包含1255例患者, 实验组613例, 对照组642例. 同质性检验P = 0.00001<0.1, I^2 = 92%>50%, 采用随机效应模型行Meta分析, 合并效应有统计学意义(RR = 0.26, 95%CI: 0.09-0.69, P = 0.007), 显示遵循新指南方案禁食禁饮时间的择期术前患者, 能显著减轻患者焦虑的发生(图4).

2.5.4 两种方案用于择期手术患者恶心和呕吐发生率的影响: 纳入的7篇文献中有5篇RCT[5,7,8,10,11]使用了恶心和呕吐作为结局指标, 共包含1028例患者, 实验组507例, 对照组521例. 经同质性检验发现恶心和误吸均为P≥0.1, I^2≤50%, 固采用固定模型行Meta分析, 合并效应无统计学意义(恶心RR = 0.92, 95%CI: 0.73-1.16 , P = 0.49; 呕吐RR = 0.81, 95%CI: 0.58-1.13, P = 0.23), 显示遵循新指南方案禁食禁饮时间的择期手术患者,

■应用要点
本文通过系统评价得出如下结论：遵循新指南禁饮食方案后，能减少患者术前饥饿感，降低口渴程度，减轻患者焦虑，但针对临床中的特殊人群，仍应遵循个体化原则.

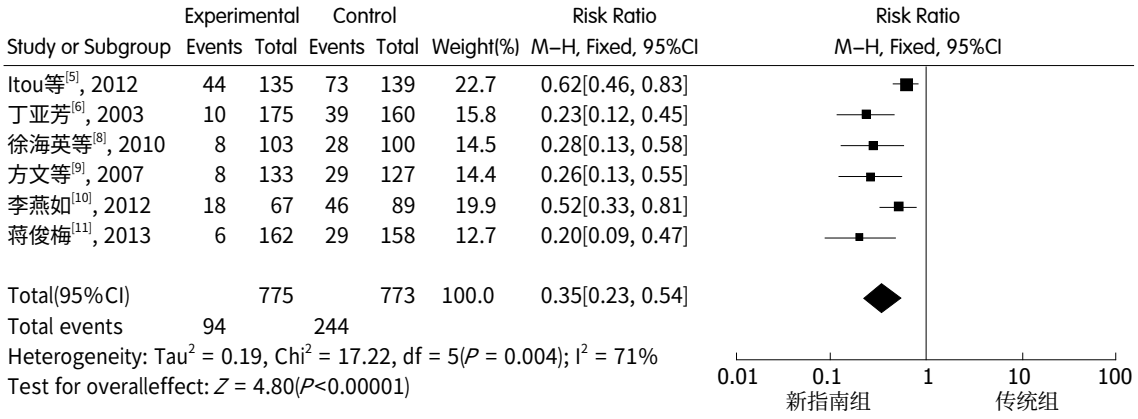


图 2 新指南组与传统组术前饥饿发生率的森林图.

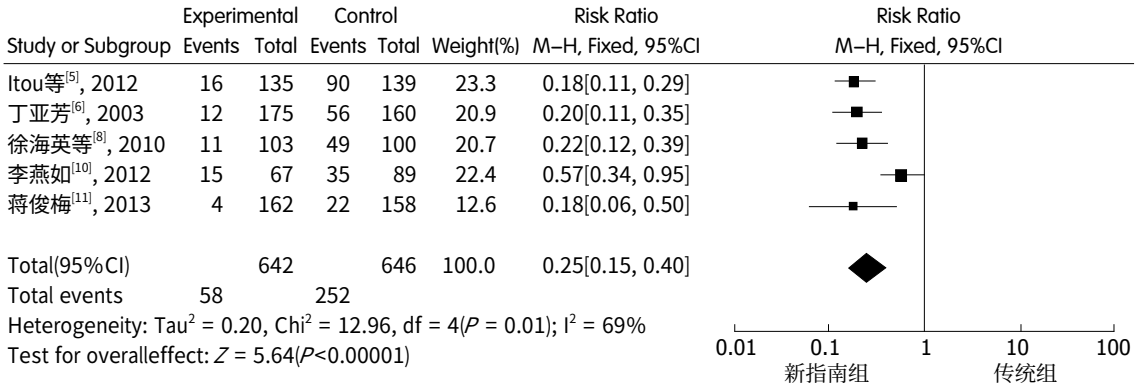


图 3 新指南组与传统组术前口渴发生率的森林图.

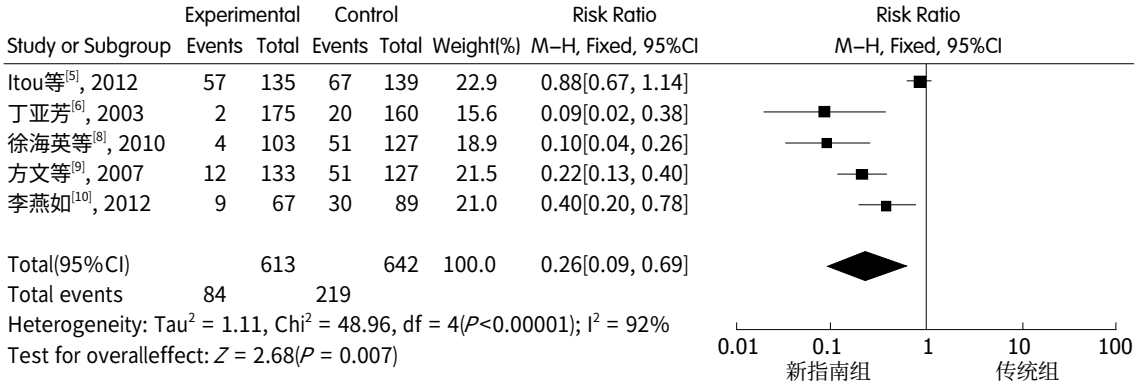


图 4 新指南组与传统组出现焦虑的森林图.

不能有效降低患者术后恶心和误吸的发生率(图5, 6).

3 讨论

术前要求患者禁食禁饮的目的是减少胃内容量和避免反流及其导致误吸的可能性. 但近年国内外护理学者通过临床研究表明，缩短限制饮食时间并不增加胃内食物返流及误吸的危险性，相反术前长时间的禁食禁饮会导致不良的后果，包括口渴、饥饿、烦躁、头痛、脱水、血容量下降和低血糖等，其中口渴、饥饿与焦虑之间存在显著性正相关，故按照传统观点的禁食禁饮时间对患者进行术前指导已经遭到了医护人员的质疑.

本研究通过Meta分析的结果不难发现，相较于传统的禁食禁饮理念，新指南应用于择期手术患者有助于减轻患者术前饥饿(RR = 0.35, 95%CI: 0.23-0.54, P<0.00001)、口渴(RR =

Study or Subgroup	Experimental Events	Experimental Total	Control Events	Control Total	Weight(%)	Risk Ratio M–H, Fixed, 95%CI
Itou等[5], 2012	58	135	62	139	61.7	0.96[0.74, 1.26]
邢唯杰等[7], 2007	4	40	8	35	8.6	0.44[0.14, 1.33]
徐海英等[8], 2010	11	103	13	100	13.3	0.82[0.39, 1.75]
李燕如[10], 2012	0	67	0	89		Not estimable
蒋俊梅[11], 2013	18	162	16	158	16.4	1.10[0.58, 2.07]
Total(95%CI)		507		521	100.0	0.92[0.73, 1.16]
Total events	91		99			

Heterogeneity: $Chi^2 = 2.21$, df = 3($P = 0.53$); $I^2 = 0\%$
Test for overalleffect: $Z = 0.69$($P = 0.49$)

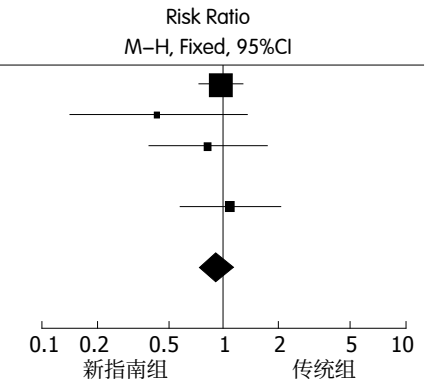


图 5 新指南组与传统组恶心发生率的森林图.

Study or Subgroup	Experimental Events	Experimental Total	Control Events	Control Total	Weight(%)	Risk Ratio M–H, Fixed, 95%CI
Itou等[5], 2012	35	135	39	139	61.6	0.92[0.63, 1.36]
邢唯杰等[7], 2007	2	40	6	35	10.3	0.29[0.06, 1.35]
徐海英等[8], 2010	6	103	8	100	13.0	0.73[0.26, 2.02]
李燕如[10], 2012	0	67	1	89	2.1	0.44[0.02, 10.66]
蒋俊梅[11], 2013	7	162	8	158	13.0	0.85[0.32, 2.30]
Total(95%CI)		507		521	100.0	0.81[0.58, 1.13]
Total events	50		62			

Heterogeneity: $Chi^2 = 2.32$, df = 4($P = 0.68$); $I^2 = 0\%$
Test for overalleffect: $Z = 1.21$($P = 0.23$)

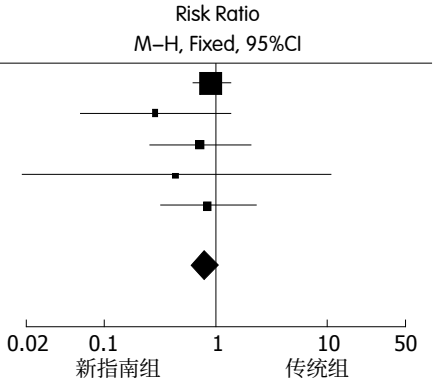


图 6 新指南组与传统组呕吐发生率的森林图.

0.25, 95%CI: 0.15-0.40, $P<0.00001$)和焦虑(RR = 0.26, 95%CI: 0.09-0.69, $P = 0.007$). 调查研究表明患者术前的禁食禁水时间普遍偏长, 且实际禁食时间又都比指导的长, 这可能与患者关心手术的实施者和术后的效果, 常自主提前禁食禁饮时间有关. 长时间禁食禁饮可使口渴、饥饿感加重, 而饥饿引起交感神经兴奋, 使患者产生烦躁、焦虑, 这与研究[12-16]的报道相一致. 对患者而言, 手术本身就是一种创伤, 可以导致术后产生胰岛素抵抗, 而术前长时间禁食禁饮可能进一步地促使术后胰岛素抵抗的发生, 降低机体抗感染能力, 影响组织修护和切口愈合.

当前研究显示: 新方案能减少患者饥饿感, 降低口渴程度, 减轻患者术前焦虑, 建议临床推广使用. 鉴于本次研究未纳入腹腔境手术, 且纳入RCT研究较少、多数研究的随机对照方法不严格, 研究方法未实施分配隐藏和盲法, 失访偏倚风险控制差, 使论证强度受到一定限制, 有必要进一步开展大样本、高质量随机临床对照试验评价其疗效和安全性.

4 参考文献

1 秦薇. 择期手术患者术前禁食禁饮时间的研究进展. 中华护理杂志 2014; 49: 76-79

2 Nygren J, Thacker J, Carli F, Fearon KC, Norderval S, Lobo DN, Ljungqvist O, Soop M, Ramirez J. Guidelines for perioperative care in elective rectal/pelvic surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS®) Society recommendations. *Clin Nutr* 2012; 31: 801-816 [PMID: 23062720 DOI: 10.1016/j.clnu.2012.08.012]

3 Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, McQuay HJ. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials* 1996; 17: 1-12 [PMID: 8721797 DOI: 10.1016/0197-2456(95)00134-4]

4 曾宪涛, Kwong JSW, 田国祥, 董圣杰. Meta分析系列之二: Meta分析的软件. 中国循证心血管医学杂志 2012; 4: 89-91

5 Itou K, Fukuyama T, Sasabuchi Y, Yasuda H, Suzuki N, Hinenoya H, Kim C, Sanui M, Taniguchi H, Miyao H, Seo N, Takeuchi M, Iwao Y, Sakamoto A, Fujita Y, Suzuki T. Safety and efficacy of oral rehydration therapy until 2 h before surgery: a multicenter randomized controlled trial. *J Anesth* 2012; 26: 20-27 [PMID: 22041970]

6 丁亚芳. 择期手术患儿禁食禁饮时间的研究. 护理研究 2003; 17: 643-644

7 邢唯杰, 胡雁. 甲状腺良性肿瘤患者术前禁食禁饮禁使劲的研究. 中国实用护理杂志 2007; 23: 27-29

■名词解释
系统评价: Sackett在2000年将其定义, 应用明确的方法, 查寻、选择和严格评价相关研究, 从中提取数据并采用适当的统计学方法合并数据, 得出综合结论的过程, 以期为得到某一具体临床问题提供依据;
双盲: 研究对象与观察者均不知道研究对象的分组情况, 仅研究者或研究者指定的人员知道.

■同行评价
本课题对已发表的择期手术术前禁食时间随机对照实验的论文进行Meta分析, 已期评价新指南术前禁食禁饮时间的临床效果和安全性, 为临床推广使用提供证据. 本研究选题具有较强的现实意义, 分析方法正确, 论文撰写符合要求, 表述清晰.

8 徐海英, 沈伟. 择期手术患者缩短术前禁食禁饮时间的研究. 护士进修杂志 2010; 25: 109-111
9 方文, 卜淑娟, 何小玲. 婴幼儿非胃肠道手术全麻前安全禁饮食时间的探讨. 中国基层医药 2007; 14: 1111-1112
10 李燕如. 婴幼儿择期手术前禁饮食最佳时间的临床研究. 全科护理 2012; 6: 1543-1544
11 蒋俊梅. 缩短骨科择期手术患者术前禁食禁水时间的研究. 现代中西医结合杂志 2013; 22: 206-207
12 刘翠侠. 患者手术前禁食禁水时间的研究进展. 护理与康复 2007; 6: 517-519
13 李变, 张玉侠, 陈劼. 择期手术患儿术前禁食禁饮的研究进展. 护理学杂志 2012; 27: 89-91
14 田昕玉, 郑瑾. 择期手术病人术前禁食禁饮的研究进展. 全科护理 2012; 10: 167-168
15 杨雪, 张钰, 陈梅丽. 择期手术患儿禁食禁饮时间现状及研究进展. 中国护理管理 2014; 14: 222-224
16 乌云, 郭培俊, 李黎, 杜玉梅. 成人术前禁食禁饮的新观念. 包头医学院学报 2011; 27: 71-72

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/(mol/L), p/kPa, V/mL, t/℃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 cm×4.5 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.

世界华人消化杂志 2015年1月28日; 23(3): 521-524
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

临床经验 CLINICAL PRACTICE

针对肛肠手术患者的焦虑情绪采用心理干预护理的效果及满意度调查

张 敏, 王丽娜

张敏, 王丽娜, 河南省南阳市中心医院肛肠科 河南省南阳市 473000
张敏, 护师, 主要从事临床护理的研究.
作者贡献分布: 本文主要由张敏完成; 研究过程由张敏与王丽娜操作完成; 数据分析由张敏与王丽娜完成; 本论文写作由张敏完成.
通讯作者: 张敏, 护师, 473000, 河南省南阳市工农路312号, 河南省南阳市中心医院肛肠科. 512800415@qq.com
电话: 0377-63200549
收稿日期: 2014-10-29 修回日期: 2014-11-24
接受日期: 2014-11-27 在线出版日期: 2015-01-28

Psychological intervention for care of anxiety in patients undergoing anorectic surgery

Min Zhang, Li-Na Wang

Min Zhang, Li-Na Wang, Department of Anorectal Medicine, Nanyang Central Hospital of Henan Province, Nanyang 473000, He'nan Province, China
Correspondence to: Min Zhang, Nurse, Department of Anorectal Medicine, Nanyang Central Hospital of He'nan Province, 312 Gongnong Road, Nanyang 473000, He'nan Province, China. 512800415@qq.com
Received: 2014-10-29 Revised: 2014-11-24
Accepted: 2014-11-27 Published online: 2015-01-28

Abstract

AIM: To investigate the effect of the use of psychological intervention for care of anxiety in patients undergoing anorectic surgery.

METHODS: A retrospective analysis was performed of clinical data for 108 patients who underwent anorectic surgery at our hospital from January 2012 to January 2014. According to whether the patient received psychological intervention or not, the patients were randomly divided into either an observation group (n = 54) or a control group (n = 54). The control group received routine intervention, and the observation group was given psychological nursing intervention on the basis of routine care. Nursing satisfaction, anxiety and depression were compared for the two groups.

RESULTS: The rate of satisfaction to nursing was significantly higher in the observation group than in the control group (96.26% *vs* 81.47%, $P < 0.05$). Before intervention, self-rating anxiety scale (SAS) score and self-rating depression scale (SDS) score showed no significant difference between the two groups ($P > 0.05$); after intervention, SAS and SDS scores were significantly better in the observation group than in the control group ($P < 0.05$).

CONCLUSION: Preoperative psychological intervention in patients undergoing anorectic surgery is feasible and can improve the patient's satisfaction to care and the patient's anxiety.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Anorectic surgery; Anxiety; Psychological intervention; Effect; Satisfaction

Zhang M, Wang LN. Psychological intervention for care of anxiety in patients undergoing anorectic surgery. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(3): 521-524 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/521.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i3.521

摘要

目的: 调查针对肛肠手术患者的焦虑情绪采用心理干预护理的效果及满意度.

方法: 采取回顾性方法对南阳市中心医院2012-01/2014-01接收治疗的108例肛肠手术患者的临床资料进行分析, 根据患者是否进行心理干预将108例患者分为观察组和对照组. 对照组有54例患者给予常规护理干预, 观察组有54例患者给予常规护理的基础上进行心理护理干预. 比较分析两组患者对护理的满意度、焦虑和抑郁状况.

结果: 护理后观察组患者对护理的满意率为96.26%, 对照组患者对护理的满意率为81.47%, 观察组患者对护理的满意率显著高

■背景资料
肛肠疾病在临床中常常采取手术治疗, 面对手术是患者常发生焦虑等情绪, 从而影响患者手术顺利进行. 如何缓解患者的焦虑情绪是手术顺利进行的前提, 因此缓解患者的焦虑情绪成为了临床医师关注的重点.

■同行评议者
李华山, 主任医师, 中国中医科学院广安门医院肛肠科

■研发前沿
本研究中重点对如何缓解肛肠手术患者的焦虑情绪进行分析，采用目前临床中常用的心理干预护理对患者进行护理，观察护理后患者对护理的满意率和护理效果，从而为该病的治疗提供参考.

于对照组患者，比较两组间差异具有统计学意义(P<0.05). 护理前观察组患者与对照组患者的焦虑自评量表(self-rating anxiety scale, SAS)、抑郁自评量表(self-rating depression scale, SDS)评分差异不具有统计学意义(P>0.05)，护理后观察组患者的SAS、SDS评分显著优于对照组患者，比较两组间差异具有统计学意义(P<0.05).

结论：临床中肛肠手术患者术前辅以心理干预护理是可行的，能够提高患者对护理的满意率，改善患者的焦虑情绪，值得临床中应用与推广.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词：肛肠手术；焦虑情绪；心理干预护理；效果；满意度

核心提示：进行心理干预护理的肛肠手术患者的焦虑自评量表(self-rating anxiety scale)、抑郁自评量表(self-rating depression scale)评分显著优于进行常规护理的患者，能够提高患者的满意率，改善焦虑情绪，值得临床中应用.

张敏，王丽娜. 针对肛肠手术患者的焦虑情绪采用心理干预护理的效果及满意度调查. 世界华人消化杂志 2015; 23(3): 521-524 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/521.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i3.521

0 引言

肛肠疾病是一种常见的疾病，主要包括内痔、外痔、混合痔、肛裂、肛瘘等，严重影响了患者的生活质量[1]. 临床上多采用手术方法对肛肠疾病患者进行治疗，并达到较好的预期效果[2]. 但是由于多数患者并未有过手术经验，因此在面对手术中往往会出现强烈的心理波动，如焦虑、抑郁、急躁、恐惧等，不仅对自身心理健康产生影响，而且还会影响治疗进度[3]. 因此对于肛肠手术患者应当给予适当的心理护理. 因此本文针对肛肠手术患者的焦虑情绪采用心理干预护理的效果及满意度进行了调查，现报告如下.

■相关报道
对肛肠手术患者进行心理干预护理在临床中已经有部分的报道，适当的心理干预护理能够有效缓解患者的焦虑情绪，提高患者对护理的满意度. 而本研究也对其效果进行分析，并与常规护理效果进行对比.

1 材料和方法

1.1 材料 选取南阳市中心医院2012-01/2014-01间接收治疗的108例肛肠手术患者，根据患者是否进行心理干预将108例患者分为观察组和对照组. 观察组男29例，女25例，患者的年龄为24-67岁，平均年龄为42.5岁±8.3岁. 对照组男26例，女28例，患者的年龄为23-69岁，平均年龄为43.8岁±8.1岁. 观察组与对照组基本资料比较差异不具有统计学意义(P>0.05)，可以进行比较.

表 1 SAS及SDS判定标准

项目	SAS	SDS
<50分	无焦虑	无抑郁
50-59分	轻度焦虑	轻微至轻度抑郁
60-70分	中度焦虑	中至重度抑郁
>70分	重度焦虑	重度抑郁

SAS: 焦虑自评量表; SDS: 抑郁自评量表.

1.2 方法

1.2.1 护理：对照组：采用常规的心理护理方法进行护理[4]. 观察组：观察组患者在常规护理干预的基础上给予心理护理干预. (1)术前护理：在手术前1天对患者进行心理护理干预，由护士和医师对患者进行手术流程的详细解读，解答患者对手术的疑问，了解患者的焦虑、抑郁情绪等，使患者保持放松、积极的心态；(2)术后护理：密切观察患者术后疼痛情况，必要时可以使用镇痛药物. 护理过程中应当保持语言的和缓、动作的轻柔，与患者进行积极的沟通和交流，告诉患者术后常见的症状，缓解患者的焦虑、恐惧的情绪，鼓励患者保持积极的心态[5].

1.2.2 观察指标：(1)满意率；(2)焦虑自评量表(self-rating anxiety scale, SAS)、抑郁自评量表(self-rating depression scale, SDS)评分. 采用SAS及SDS进行评价，两个量表均20个题目. 判定标准如表1.

统计学处理 使用统计学处理软件SPSS13.0对两组患者的各项指标进行对比分析，计量资料用t值检验，计数资料用χ^2检验，以P<0.05为差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 两组患者对护理的满意度情况 护理后观察组患者对护理的满意率为96.26%，对照组患者对护理的满意率为81.47%，观察组患者对护理的满意率显著高于对照组患者，两组间比较差异具有统计学意义(P<0.05)(表2).

2.2 两组患者护理前后心理状况变化 护理前观察组患者与对照组患者的SAS、SDS评分差异

表 2 两组患者对护理的满意度情况比较 [n = 54, n(%)]

分组	非常满意	满意	一般	不满意	满意率
观察组	33(61.11)	19(35.18)	2(3.71)	0(0.00)	52(96.26)
对照组	23(42.59)	21(38.88)	8(14.82)	2(3.71)	44(81.47)
χ^2值	6.397	7.236	5.376	4.963	5.983
P值	0.025	0.016	0.038	0.044	0.031

表 3 两组患者护理前后心理状况变化比较 (n = 54, mean ± SD, 分)

分组	SAS		SDS	
	护理前	护理后	护理前	护理后
观察组	62.5±8.6	53.7±9.1	56.8±8.4	45.4±6.8
对照组	61.3±8.4	58.9±11.0	55.4±8.8	54.6±7.6
t值	0.842	4.621	0.726	5.623
P值	0.536	0.031	0.621	0.017

SAS: 焦虑自评量表; SDS: 抑郁自评量表.

不具有统计学意义(P>0.05), 护理后观察组患者的SAS、SDS评分显著优于对照组患者, 两组间比较差异具有统计学意义(P<0.05)(表3).

3 讨论

肛肠疾病是一种发病率较高的常见病, 包括肛裂、痔疮、肛瘘等疾病, 其主要临床症状为疼痛和出血, 严重影响了患者的生活质量[6]. 焦虑作为临床中广泛存在的负面情绪, 在实施手术治疗的患者中表现得更加明显, 不仅会对手术的顺利进行造成影响, 而且不利于手术后的康复[7]. 因此对实施手术的患者进行适当的心理护理干预是十分重要的[8], 并且现代临床护理模式已经转变为“以患者为中心”的护理模式, 更应当积极满足患者的实际需求, 努力提高患者的护理满意度和舒适度[9]. 因此本文以南阳市中心医院2012-01/2014-01接收治疗的108例肛肠手术患者为研究对象, 针对肛肠手术患者的焦虑情绪采用心理干预护理的效果及满意度进行了调查.

本文研究结果显示, 观察组对护理非常满意的有33(61.11)例患者, 满意的有19(35.18)例, 一般的有2(3.71)例, 不满意的有0(0.00)例, 满意率为96.26%. 对照组对护理非常满意的有23(42.59)例患者, 满意的有21(38.88)例, 一般的有8(14.82)例, 不满意的有2(3.71)例, 满意率为81.47%. 护理后观察组患者对护理的满意率显著高于对照组患者, 两组间比较差异具有统计学意义(P<0.05). 这与黄莉等[10]的研究结果相同. 表3结果显示, 护理前观察组患者的SAS评分、SDS评分分别为62.5分±8.6分、56.8分±8.4分, 护理后观察组患者的SAS评分、SDS评分分别为53.7分±9.1分、45.4分±6.8分. 护理前对照组患者的SAS评分、SDS评分分别为61.3分±8.4分、55.4分±8.8分, 护理后对照组患者的SAS评分、SDS评分分别为58.9分±11.0分、54.6分±7.6分. 护理前观察组患者与对照组患者的SAS、SDS评分差异不具有统计学意义(P>0.05), 护理后观察组患者的SAS、SDS评分显著优于对照组患者, 两组间比较差异具有统计学意义(P<0.05). 这在光玲[11]的研究中提到过, 这是由于多数肛肠手术患者并没有过手术经验, 因此在面对手术中往往会出现强烈的心理波动, 如焦虑、抑郁、急躁、恐惧等, 会使患者产生心跳加速、血压升高等不良反应, 不仅对自身心理健康产生影响, 而且还会影响治疗进度[12]. 另外, 多数患者担心手术不能达到预期效果, 因此产生较大的心理负担[13]. 所以观察组患者在经过心理干预护理后对护理的满意率显著高于对照组患者, 心理干预护理后观察组患者的SAS、SDS评分显著优于对照组患者, 这同时在努尔曼古丽•依地尔思等[14]的研究中也提到过.

总之, 临床中肛肠手术患者术前辅以心理干预护理是可行的, 能够提高患者对护理的满意率, 改善患者的焦虑情绪, 值得临床中应用与推广[15].

■创新盘点
临床中对于针对肛肠手术患者的焦虑情绪采用心理干预护理的可行性与效果进行分析, 主要是从而患者的满意率和焦虑情绪的缓解方面进行探究, 其观察点准确, 对以后的治疗具有较强的指导作用.

■应用要点
本研究中从临床实际的角度出发, 探讨缓解肛肠手术患者焦虑情绪的方法, 进一步阐述对肛肠手术患者进行心理干预护理的优越性, 其操作较简单, 效果明显.

■同行评价
本研究出发点新颖，观察指标明确，对以后该病的治疗具有较强的指导意义．同时，文章中统计学方法正确，可行性强．

4 参考文献

1 Miyahara K, Kato Y, Suzuki R, Akazawa C, Tanaka N, Koga H, Doi T, Lane GJ, Yamataka A. Anorectal neural crest derived cell behavior after the migration of vagal neural crest derived cells is surgically disrupted: implications for the etiology of Hirschsprung's disease. *Pediatr Surg Int* 2013; 29: 9-12 [PMID: 23143079 DOI: 10.1007/s00383-012-3201-8]

2 王立柱. 肛肠疾病手术的得与失. 山东医药 2013; 53: 103-104

3 赵淑坤. 肛肠疾病患者常见心理问题及对策. 中华护理学会第9届全国造口、伤口、失禁护理学术交流会议; 全国外科护理学术交流会议; 全国神经内、外科护理学术交流会议论文集 2012: 810-812

4 杨立荣. 肛肠外科术后肛周的临床护理分析. 吉林医学 2013; 34: 2372

5 王丽香, 涂超梅, 陈慧. 心理干预护理对肛肠手术患者焦虑情况和满意度的影响. 结直肠肛门外科 2013; 19: 192-193

6 崔淑芬. 肛肠疾病围手术期行为干预护理效果研究. 中国保健营养(中旬刊) 2012; 7: 123-123

7 Lucchetti G, Peres MF, Lucchetti AL, Mercante JP, Guendler VZ, Zukerman E. Generalized anxiety disorder, subthreshold anxiety and anxiety symptoms in primary headache. *Psychiatry Clin Neurosci* 2013; 67: 41-49 [PMID: 23331287 DOI: 10.1111/j.1440-1819.2012.02405.x]

8 邱江燕, 张倩. 舒适护理在肛肠疾病围手术期患者中的应用及效果观察. 中国保健营养(中旬刊) 2014; 7: 4503-4503

9 谢东枝. 浅谈肛肠疾病患者手术前后的心理护理. 医学信息 2013; 26: 372-372

10 黄莉, 廖国燕, 麦家慧, 马少君, 朱琳洁. 浅谈肛肠疾病手术患者的心理护理. 中国民族民间医药 2013; 22: 90

11 光玲. 肛肠疾病手术疼痛的控制与心理护理. 长江大学学报(自科版)医学下旬刊 2013; 10: 71-72

12 刘小琴. 肛肠疾病手术后并发症的护理干预. 医学信息 2013; 26: 421-422

13 胡丽平. 心理干预护理对肛肠手术患者的影响研究. 中国保健营养(中旬刊) 2013; 7: 286-287

14 努尔曼古丽•依地尔思, 尤鲁吐孜•乌曼尔. 心理干预护理对肛肠手术患者的影响研究. 健康必读(中旬刊) 2013; 12: 514-514

15 邓晓梅. 心理干预护理对肛肠手术患者的影响研究. 当代医学 2013; 5: 116-117

编辑: 韦元涛 电编: 都珍珍

世界华人消化杂志 2015年1月28日; 23(3): 525-529
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

临床经验 CLINICAL PRACTICE

胃幽门螺杆菌采用不同方法检测结果比较

汪 浩, 邹文静

汪浩, 邹文静, 苏州市九龙医院检验科 江苏省苏州市 215021
汪浩, 主管检验师, 主要从事检验医学的研究.
作者贡献分布: 此文主要由汪浩完成; 此课题由汪浩设计; 研究过程由汪浩与邹文静操作完成; 数据分析由汪浩与邹文静完成; 本论文写作由汪浩完成.
通讯作者: 汪浩, 主管检验师, 215021, 江苏省苏州市工业园区万盛街118号, 苏州市九龙医院检验科. 106084688@qq.com
电话: 0512-62629640
收稿日期: 2014-10-23 修回日期: 2014-11-26
接受日期: 2014-12-08 在线出版日期: 2015-01-28

Comparison of different methods for detecting *Helicobacter pylori*

Hao Wang, Wen-Jing Zou

Hao Wang, Wen-Jing Zou, Department of Clinical Laboratory, Jiangsu Kowloon City Hospital, Suzhou 215021, Jiangsu Province, China
Correspondence to: Hao Wang, Senior Technician, Department of Clinical Laboratory, Jiangsu Kowloon City Hospital, 118 Wansheng Street, Industrial Park, Suzhou 215021, Jiangsu Province, China. 106084688@qq.com
Received: 2014-10-23 Revised: 2014-11-26
Accepted: 2014-12-08 Published online: 2015-01-28

Abstract

AIM: To explore the clinical value of different methods for detecting *Helicobacter pylori* (*H. pylori*).

METHODS: Using ^{13}C urea breath test (UBT) as the "gold standard", 209 patients with gastrointestinal symptoms treated at our hospital underwent *H. pylori* detection by colloidal gold method, enzyme linked immunosorbent assay, UBT, immunobiotting test (IBT) and pathological biopsy. The detection rate of *H. pylori* infection, sensitivity, accuracy, Kappa value and other performance indicators were calculated and compared.

RESULTS: The detection rate differed significantly between colloidal gold method and ^{13}C UBT (χ^2 = 5.961, P = 0.015), but showed no significant difference between ELISA and ^{13}C UBT (χ^2 = 2.636, P = 0.104), between IBT and ^{13}C UBT (χ^2 = 2.105, P = 0.147), or between pathological biopsy and ^{13}C UBT (χ^2 = 1.171, P = 0.279). Using ^{13}C UBT as the gold standard, the accuracy was 77.03% for colloidal gold method, 74.64% for ELISA, 82.78% for IBT, and 87.56% for pathological biopsy; the Kappa value was 0.424 for colloidal gold method, 0.437 for ELISA, 0.659 for IBT, and 0.752 for pathological biopsy.

CONCLUSION: Histopathology and ^{13}C UBT have a high degree of consistency and can be used as preferred methods for screening *H. pylori* infection.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: *Helicobacter pylori*; Histopathology; ^{13}C urea breath test; Diagnosis

Wang H, Zou WJ. Comparison of different methods for detecting *Helicobacter pylori*. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(3): 525-529 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/525.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i3.525

摘要

目的: 探讨几种不同检测方法对胃幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染诊断的价值.

方法: 以^{13}C尿素呼气试验(^{13}C urea breath test, ^{13}C UBT)作为“金标准”, 对由于消化系症状来苏州市九龙医院就诊的209例患者分别采用胶体金法(金标法)、酶联免疫试验(ELISA)、^{13}C UBT、免疫印迹法(immunobiotting test, IBT)、病理组织切片进行检测, 计算各检测方法诊断*H. pylori*感染的阳性率、阴性率、灵敏度、准确度、Kappa值等性能指标.

结果: 金标法与^{13}C UBT检出率相比差异具有统计学意义(χ^2 = 5.961, P = 0.015), ELISA与^{13}C UBT检出率相比差异无统计学意义(χ^2 = 2.636, P = 0.104), IBT与^{13}C UBT检出率相比差异无统计学意义(χ^2 = 2.105, P = 0.147), 病理

■背景资料
世界卫生组织(World Health Organization, WHO)已将幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染作为肿瘤发生的主要相关致病菌, 如何有效、快速诊断*H. pylori*感染对清除*H. pylori*有着重要意义. 目前对*H. pylori*诊断的方法主要侵袭类和非侵袭类两种, 其中侵袭类检测方法主要包括快速尿素酶实验、病理组织切片等; 而非侵袭类检测方法主要有血清学检查、胶体金技术(金标法)和C呼气试验等.

■同行评议者
李瑜元, 教授, 广州市第一人民医院内科

■研发前沿
目前对*H. pylori*感染的诊断方法主包括侵入类和非侵入类两种, 由于各种诊断方法基于的理论、操作各不相同, 检测的准确性、敏感度、特异度也不尽相同; 如何在多样化的诊断方法中选取准确率高、操作方便、符合医院实际情况检测方法是临床医生首先考虑的问题.

组织切片与^{13}C UBT检出率相比差异无统计学意义(χ^2 = 1.171, P = 0.279). 以^{13}C UBT作为标准, 金标法准确度为77.03%, ELISA为74.64%, IBT为82.78%, 病理组织切片为87.56%; 金标法Kappa值为0.424, ELISA为0.437, IBT为0.659, 病理组织切片为0.752.

结论: 病理组织切片与^{13}C UBT具有高度一致性, 可以作为*H. pylori*感染筛查的方法之一.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 胃幽门螺杆菌; 病理组织切片; ^{13}C尿素呼气试验; 诊断

核心提示: 本研究发现病理组织切片敏感度为100.0%, Kappa值为0.752, 提示病理组织切片与^{13}C尿素呼气试验(^{13}C urea breath test)具有高度一致性, 故我们认为病理组织切片能够较好反映出患者是否存在幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染, 这与张盛洪报道结论一致. 但是仍需要注意病理组织切片的局限在于胃黏膜存在"灶性"分布, 可能会造成假阴性结果, 本研究中其诊断特异度为77.39%, 很好的证明了我们的猜测, 因此在分析时需要慎重. 此外病理组织切片有创伤, 给患者带来痛苦, 不适合体检普查.

汪浩, 邹文静. 胃幽门螺杆菌采用不同方法检测结果比较. 世界华人消化杂志 2015; 23(3): 525-529 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/525.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i3.525

0 引言

调查显示[1,2], 我国普通人群幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染率已高达45%-60%, 且随着年龄的增长, *H. pylori*感染率显著上升. 研究发现[3]*H. pylori*感染是消化性溃疡和各种慢性胃炎的主要致病因子, 与胃癌、非霍奇金淋巴瘤等恶性肿瘤发生也有着密切关系. 世界卫生组织(World Health Organization, WHO)已将*H. pylori*感染作为肿瘤发生的主要相关致病菌[4], 如何有效、快速诊断*H. pylori*感染对清除*H. pylori*有着重要意义. 目前对*H. pylori*诊断的方法主要侵袭类和非侵袭类两种, 其中侵袭类检测方法主要包括快速尿素酶实验、病理组织切片等; 而非侵袭类检测方法主要有血清学检查、胶体金技术(金标法)和C呼气试验等. 本研究对临床上常用的*H. pylori*检测方法进行综合评价, 以期为临床选择合适*H. pylori*诊断方法提供依据, 现将研究成果报道如下.

1 材料和方法

1.1 材料 选择2012-03/2014-03因消化系统症状来江苏省苏州市九龙医院就诊的209例患者作为研究对象, 男167例, 女42例; 年龄13-78岁, 平均45.9岁±12.7岁. 纳入标准[5]: (1)无胃、食管部位手术史; (2)近1 mo内未使用过铋剂、H2受体阻断剂、抗酸药或抗生素类药物; (3)半年内无口腔护理或治疗; (4)取得患者知情. 排除标准[6]: (1)严重心、肾等重要器官病变; (2)妊娠期妇女; (3)有*H. pylori*感染史或曾接受*H. pylori*根除治疗. 将符合标准的患者分别采用胶体金法(金标法)、HpSA酶联免疫试验(ELISA)、^{13}C尿素呼气试验(^{13}C urea breath test, ^{13}C UBT)、免疫印迹法(immunobiotting test, IBT)、病理组织切片进行检测, 并将^{13}C UBT作为"金标准", 记录各检测结果.

1.2 方法

1.2.1 胶体金法: 采用美利泰格诊断试剂(嘉兴)有限公司提供的*H. pylori*抗体检测试剂盒; 收集患者清晨唾液0.5 mL, 将测试板平铺于实验台上; 吸取3-5滴唾液于取样杯中, 并加入缓冲液后混匀; 再吸取混合液滴入测试板上于20 min内观察结果. 判定结果: 若试纸T区和C区均出现两条色带, 表明存在*H. pylori*感染; 若仅在C区出现一条色带表明无*H. pylori*感染.

1.2.2 酶联免疫试验: 取患者检查当日的粪便样本, 采用双抗体夹心酶联免疫吸附试验对患者*H. pylori*抗原进行检测, 相关试剂盒由艾康生物技术(杭州)有限公司提供.

1.2.3 ^{13}C UBT: 于清晨空腹时让患者向集气管缓慢呼气, 并收集密封; 再让患者服用1粒^{13}C尿素胶囊, 于30 min后让患者按同样方法再次收集呼出气体; 然后采用^{13}C UBT对收集气体进行检测分析. 判定结果: A值≥4.0时为*H. pylori*阳性, 证明存在*H. pylori*感染; 否则无*H. pylori*感染.

1.2.4 免疫印迹法: 抽取患者静脉血3 mL, 高速离心分离血清后于-20 ℃保存待检. 将*H. pylori*抗原用SDS聚酰胺凝胶电泳, 按照分子量大小不同分离, 再转移至硝酸纤维膜上; 应用酶联免疫吸附反应, 被测血清中的抗体就会在抗原的相应

表 1 各种方法对*H. pylori*感染检测结果比较 (n = 209)

检测方法	阴性		阳性	
	真阴性	假阴性	真阳性	假阳性
金标法	68	11	93	37
酶联免疫试验	79	12	77	41
IBT	107	29	66	7
病理组织切片	89	10	94	16
^{13}C尿素呼气试验[n(%)]	115(55.02)		94(44.98)	

H. pylori: 幽门螺杆菌; ELISA: 酶联免疫试验; IBT: 免疫印迹法.

表 2 各检测方法特异度、敏感度 [%($n1/n$)]

检测方法	敏感度	特异度	准确度
金标法	98.94(93/94)	59.13(68/115)	77.03(161/209)
ELISA	81.91(77/94)	68.70(79/115)	74.64(156/209)
IBT	70.21(66/95)	93.04(107/115)	82.78(173/209)
病理组织切片	100.00(94/94)	77.39(89/115)	87.56(183/209)

ELISA: 酶联免疫试验; IBT: 免疫印迹法.

■相关报道
研究显示, *H. pylori*感染可能会导致胃癌等恶性肿瘤, 因而早期诊断并及时根除*H. pylori*具有重要的意义.

位置出现显色区带, 根据阳性区带的分子量不同, 判定存在*H. pylori*阳性类型. 相关试剂盒由深圳市伯劳特生物制品有限公司提供.

1.2.5 病理组织切片: 取胃窦黏膜标本送入病理科进行切片, 采用姬姆萨染色法(Giemas)进行染色; 若镜检显示标本出现典型*H. pylori*形态则证明为*H. pylori*阳性, 否则无*H. pylori*感染.

统计学处理 采用SPSS17.0统计学软件进行检验, 将4种方法检查结果与“金标准”结果比较, 并计算各检测方法的特异度、敏感度、阴性似然比、阳性似然比、约登指数(Youden index)等; 并计算Kappa值评价各诊断方法的一致性, 其中Kappa值越大, 符合程度越好, 即诊断试验的可靠性越好; 率的比较采用χ^2检验, 以P<0.05为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 各检测方法对*H. pylori*感染诊断结果比较 ^{13}C UBT检测*H. pylori*感染阳性率为44.98%, 金标法检测*H. pylori*感染阳性总体检出率为62.20%(130/209), ELISA检测*H. pylori*感染阳性总体检出率为56.46%(118/209), IBT检测*H. pylori*感染阳性总体检出率为34.93%(73/209), 病理组织切片检测*H. pylori*感染阳性总体检出率为52.63%(110/209); 金标法与^{13}C UBT检出率相比差异具有统计学意义(χ^2= 5.961, P = 0.015), ELISA与^{13}C UBT检出率相比差异无统计学意义(χ^2 = 2.636, P = 0.104), IBT与^{13}C UBT检出率相比差异无统计学意义(χ^2 = 2.105, P = 0.147), 病理组织切片与^{13}C UBT检出率相比差异无统计学意义(χ^2 = 1.171, P = 0.279)(表1).

2.2 各检测方法特异度、敏感度比较 以^{13}C UBT作为标准, 金标法准确度为77.03%, ELISA为74.64%, IBT为82.78%, 病理组织切片为87.56%, 各检测方法特异度、敏感度如表2.

2.3 各检测方法阴性似然比、阳性似然比、约登指数、Kappa值比较 金标法Kappa值为0.424, ELISA为0.437, IBT为0.659, 病理组织切片为0.752, 各检测方法阴性似然比、阳性似然比、约登指数如表3.

3 讨论

我国属于*H. pylori*感染高发国家, 随着人民生活水平的不断提高, *H. pylori*感染逐渐受到人们高度重视. 研究[7]显示*H. pylori*感染可能会导致胃癌等恶性肿瘤, 因而早期诊断并及时根除*H. pylori*具有重要意义. 目前对*H. pylori*感染的诊断方法主包括侵入类和非侵入类两种, 由于各种诊断方法基于的理论、操作各不相同, 检测的准确性、敏感度、特异度也不尽相同; 如何

■同行评价
本研究内容比较实用，结果可靠，值得报道.

表 3 各检测方法阴性似然比、阳性似然比、约登指数、Kappa值比较

检测方法	阴性似然比	阳性似然比	约登指数	Kappa值
金标法	0.162	2.514	0.581	0.424
ELISA	0.152	1.878	0.506	0.437
IBT	0.271	9.429	0.633	0.659
病理组织切片	0.112	5.875	0.774	0.752

ELISA: 酶联免疫试验; IBT: 免疫印迹法.

在多样化的诊断方法中选取准确率高、操作方便、符合医院实际情况检测方法是临床医生首先考虑的问题.

^{13}C UBT是非侵入类检测方法, 在国外用于*H. pylori*感染已经有10多年的历史, 且技术成熟, 目前已经作为*H. pylori*根除治疗随访的主要观察方法, 对金标法、酶联免疫试验、快速尿素酶实验和病理组织切片等检测方法进行综合评价. 金标法与^{13}C UBT检出率相比差异具有统计学意义, 金标法的检出率较高, 这可能与口腔唾液中*H. pylori*含量较多有关[8,9]. 杨锴毓等[10]研究发现, 口腔是*H. pylori*主要聚集场所, 唾液*H. pylori*检出率为87.4%, 显著高于消化道症状患者胃黏膜组织切片*H. pylori*检出率(47.1%). 但是口腔*H. pylori*感染是否与胃内*H. pylori*感染有关目前还未知, 这需要进一步研究证实. ELISA法与^{13}C UBT *H. pylori*检出率差异无统计学意义, ELISA敏感度较高(81.91%), 但是特异度偏低(68.70%). 我们分析出现假阳性的原因可能与实验检查误差有关; 另外患者粪便成分多含有大量种类的细菌, 抗原成分较较为复杂, 他们可能均与抗体发生交叉反应[11], 也可能导致假阴性数量增加. Kappa值为0.437, 这也提示我们单一ELISA不宜作为诊断*H. pylori*感染依据, 且当反应较弱时缺乏明确客观评价指标. IBT *H. pylori*检出率与^{13}C UBT相比虽然差异无统计学意义, 但是我们亦能发现IBT检出率偏低, 且检测敏感度较低(70.21%), 提示IBT可能会造成*H. pylori*感染漏诊. 但是其特异度较高(93.04%), 且Kappa值为0.659, 说明IBT诊断可靠性中等, 虽然不能作为单一检测的依据, 但是可以作为辅助诊断的方法之一, 通过联合诊断提高*H. pylori*感染诊断率. 本研究发现病理组织切片敏感度为100.0%, Kappa值为0.752, 提示病理组织切片与^{13}C UBT具有高度一致性, 故我们认为病理组织切片能够较好反映出患者是否存在*H. pylori*感染, 这与张盛洪[12]报道结论一致. 但是仍需要注意病理组织切片的局限在于胃黏膜存在“灶性”分布, 可能会造成假阴性结果[13,14], 本研究中其诊断特异度为77.39%, 很好的证明了我们的猜测, 因此在分析时需要慎重. 此外病理组织切片有创伤, 给患者带来痛苦, 不适合体检普查.

*H. pylori*于1982年由Warren等从病发慢性活动性胃炎的患者胃黏膜培养得出, 随着研究的进一步完善, 发生宿主免疫应答参与介导的胃黏膜损伤、*H. pylori*毒素及定植所致的胃黏膜损害、生长抑素和胃泌素因*H. pylori*感染所致的胃酸分泌异常均是主要造成慢性胃炎、消化性溃疡及部分胃肠道功能性疾病的病理因素, 为重要MALT和胃癌诱因. *H. pylori*于1994年被WHO归类为Ⅰ类致癌因子, *H. pylori*为导致人类胃癌的重要危险因子, 故不断深入研究, 取得了瞩目的成绩. *H. pylori*对人体造成的危害巨大, 胃溃疡是*H. pylori*毒素侵袭、胃黏膜防御屏障破坏、胃酸等共同所用所致, *H. pylori*感染和胃酸增多为主要诱导溃疡发生因素[15]. 全球*H. pylori*感染率>50%, 我国为55%, *H. pylori*菌感染与消化性溃疡的发生有密切相关性, 采取有效措施将*H. pylori*根除可最大程度地改善长期症状, 且根除*H. pylori*对溃疡愈合有明显促进作用, 减少复发, 且降低胃癌几率, 故患者检测出*H. pylori*阳性时, 需积极根除*H. pylori*. 抽取相关组织, 行病理检查, 是对其诊断的黄金标准.

总之, 金标法存在检出率较高的现象, 准确性较差. ELISA法操作简单, 且无放射性污染, 敏感度较高, 一般可用于流行病学调查. IBT诊断可靠性中等, 特异性高, 检测结果可以对*H. pylori*感染分型, 虽然不能作为单一检测的依据, 但是可以作为辅助诊断的方法. 金标法、ELISA法、IBT 3种方法均为非侵袭类检测方法, 适合

不宜胃镜检查或不需胃镜检查的患者, 无需特殊的器材, 简单易行. 病理组织切片具有较高的准确性和一致性, 虽然受于胃部*H. pylori*“灶性”分布的影响, 但仍可以作为*H. pylori*感染筛查的方法之一.

4 参考文献

1 李世霞. 292例体检者幽门螺杆菌检测结果分析. 中国肿瘤临床 2011; 38: 654-655, 663

2 戈宏焱, 陈博, 刘会龙, 李洪清. 13C尿素呼气实验检测老年人幽门螺杆菌的现症感染. 中国老年学杂志 2011; 31: 943-944

3 Isobe H, Nishiyama A, Takano T, Higuchi W, Nakagawa S, Taneike I, Fukushima Y, Yamamoto T. Reduction of overall Helicobacter pylori colonization levels in the stomach of Mongolian gerbil by Lactobacillus johnsonii La1 (LC1) and its in vitro activities against H. pylori motility and adherence. *Biosci Biotechnol Biochem* 2012; 76: 850-852 [PMID: 22484956 DOI: 10.1271/bbb.110921]

4 Lin YH, Chiou SF, Lai CH, Tsai SC, Chou CW, Peng SF, He ZS. Formulation and evaluation of water-in-oil amoxicillin-loaded nanoemulsions using for Helicobacter pylori eradication. *Process biochemistry* 2012; 47: 1469-1478 [DOI: 10.1016/j.procbio.2012.05.019]

5 Yan D, Naughton J, Clyne M, Murphy PV. Synthesis of bivalent glycoclusters containing GlcNAc as hexasaccharide mimetics. Bactericidal activity against Helicobacter pylori. *Carbohydr Res* 2012; 360: 1-7 [PMID: 22975273 DOI: 10.1016/j.carres.2012.07.011]

6 Fujimoto Y, Shimoyama A, Suda Y, Fukase K. Synthesis and immunomodulatory activities of Helicobacter pylori lipophilic terminus of lipopolysaccharide including lipid A. *Carbohydr Res* 2012; 356: 37-43 [PMID: 22486825 DOI: 10.1016/j.carres.2012.03.013]

7 曹雪源, 贾志芳, 马洪喜, 所剑, 李洋, 姜晶. 血清抗幽门螺杆菌IgG抗体、胃蛋白酶原水平与胃癌发病的相关性分析. 中国实验诊断学 2012; 16: 1026-1028

8 杨雁华, 刘玉萍, 程幼夫, 帅平, 陆巧, 郑霄霞, 洪敏, 吴亚平, 肖仙. 应用13C-尿素呼气试验检测成都市健康体检者胃幽门螺杆菌感染情况分析. 实用医院临床杂志 2013; 10: 71-73

9 Wardi J, Shalev T, Shevah O, Boaz M, Avni Y, Shirin H. A rapid continuous-real-time 13C-urea breath test for the detection of Helicobacter pylori in patients after partial gastrectomy. *J Clin Gastroenterol* 2012; 46: 293-296 [PMID: 22395063 DOI: 10.1097/MCG.0b013e31823eff09]

10 杨锴毓, 李雨庆, 周学东. 口腔幽门螺杆菌与胃幽门螺杆菌感染关系的研究进展. 华西口腔医学杂志 2014; 32: 314-318

11 González CA, Megraud F, Buissonniere A, Lujan Barroso L, Agudo A, Duell EJ, Boutron-Ruault MC, Clavel-Chapelon F, Palli D, Krogh V, Mattiello A, Tumino R, Sacerdote C, Quirós JR, Sanchez-Cantalejo E, Navarro C, Barricarte A, Dorronsoro M, Khaw KT, Wareham N, Allen NE, Tsilidis KK, Bas Bueno-de-Mesquita H, Jeurnink SM, Numans ME, Peeters PH, Lagiou P, Valanou E, Trichopoulou A, Kaaks R, Lukanova-McGregor A, Bergman MM, Boeing H, Manjer J, Lindkvist B, Stenling R, Hallmans G, Mortensen LM, Overvad K, Olsen A, Tjonneland A, Bakken K, Dumeaux V, Lund E, Jenab M, Romieu I, Michaud D, Mouw T, Carneiro F, Fenge C, Riboli E. Helicobacter pylori infection assessed by ELISA and by immunoblot and noncardia gastric cancer risk in a prospective study: the Eurgast-EPIC project. *Ann Oncol* 2012; 23: 1320-1324 [PMID: 21917738]

12 张盛洪, 陈宏颖. 胃幽门螺杆菌染色方法之比较. 诊断病理学杂志 2014; 21: 123

13 颜薇, 张运群, 王雪梅. 有上消化道症状患儿幽门螺杆菌感染的研究. 中华全科医学 2013; 11: 1055-1056

14 李雪, 耿长新, 于建宪, 韦孝铭. Wnt信号通路靶基因GS蛋白与胃癌发生发展的关系. 齐鲁医学杂志 2011; 26: 384-386

15 姜国胜, 张庚, 任维聃. 幽门螺杆菌感染对结直肠癌发生的相关因素分析. 中华医院感染学杂志 2013; 23: 1462-1463

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍

世界华人消化杂志 2015年1月28日; 23(3): 530-532
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

病例报告 CASE REPORT

妊娠合并胃癌1例

邓子清, 舒文斌, 杨小峰, 曹家庆

■背景资料
妊娠合并胃癌非常少见, 早期诊断十分困难, 多数病理组织分型差, 且易早期发生腹膜转移, 预后不良且极为复杂, 如何早期发现妊娠期胃癌一直困扰着广大医务工作者.

邓子清, 舒文斌, 杨小峰, 曹家庆, 南昌大学第二附属医院胃肠外科 江西省南昌市 330006
邓子清, 在读硕士, 主要从事胃肠外科肿瘤的研究.
作者贡献分布: 本文撰写由邓子清完成; 病例信息收集由舒文斌与杨小峰共同完成; 论文校对审阅由曹家庆完成.
通讯作者: 曹家庆, 教授, 主任医师, 330006, 江西省南昌市民德路1号, 南昌大学第二附属医院胃肠外科. cao.jiaqing@163.com
电话: 0791-86298907
收稿日期: 2014-11-11 修回日期: 2014-11-26
接受日期: 2014-12-08 在线出版日期: 2015-01-28

Gastric cancer associated with pregnancy: A case report

Zi-Qing Deng, Wen-Bin Shu, Xiao-Feng Yang, Jia-Qing Cao

Zi-Qing Deng, Wen-Bin Shu, Xiao-Feng Yang, Jia-Qing Cao, Department of Gastrointestinal Surgery, the Second Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang 330006, Jiangxi Province, China
Correspondence to: Jia-Qing Cao, Professor, Chief Physician, Department of Gastrointestinal Surgery, the Second Affiliated Hospital of Nanchang University, 1 Minde Road, Nanchang 330006, Jiangxi Province, China. cao.jiaqing@163.com
Received: 2014-11-11 Revised: 2014-11-26
Accepted: 2014-12-08 Published online: 2015-01-28

Abstract
In recent years, the incidence rate of malignant tumors associated with pregnancy has increased gradually due to an increase in childbearing age. This paper reports a rare case of gastric carcinoma during pregnancy. We also discuss and summarize the relationship between pregnancy and the pathogenesis of gastric cancer, medical examinations, diagnosis and treatment of this condition.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Gastric cancer; Pregnancy; Endoscopy

Deng ZQ, Shu WB, Yang XF, Cao JQ. Gastric cancer associated with pregnancy: A case report. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(3): 530-532 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/530.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i3.530

■同行评议者
高泽立, 副教授, 周浦医院消化科, 上海交通大学医学院九院周浦分院

摘要
近年来伴随女性生育年龄的推迟, 妊娠合并恶性肿瘤的发病率逐渐增高. 本文报道了妊娠合并胃癌病例1例, 并结合相关已报道病例就两者之间相互影响的机制、疾病的检查和诊断、治疗等方面进行探讨和总结.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 胃癌; 妊娠; 内窥镜

核心提示: 妊娠合并胃癌病例罕见且预后极差, 两者早期出现的如恶心、呕吐及轻微上腹部疼痛等症状相似, 易造成诊断延误, 丧失治疗机会. 本文重点对早期阶段疾病的检查和诊断、治疗等方面进行分析总结, 对临床工作具有一定指导意义.

邓子清, 舒文斌, 杨小峰, 曹家庆. 妊娠合并胃癌1例. 世界华人消化杂志 2015; 23(3): 530-532 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/530.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i3.530

0 引言
妊娠合并胃癌极其罕见, 其诊断也常常被延误, 将近97%的病例在发现时已处于临床分期晚期阶段, 丧失了有效的治疗机会[1]. 预后很差, 如果能早期诊断和治疗会明显改善预后, 但是早期明确妊娠合并胃癌的诊断又非常困难, 因为早期出现的如恶心、呕吐及轻微上腹部疼痛等症状容易被误认为是妊娠所致. 现将南昌大学第二附属医院2014年收治的1例妊娠合并胃癌病例报道如下.

1 病例报告
患者女性, 24岁, 已婚, 孕3产1, 孕33^{+1}周. 因"上腹隐痛40余天, 解黑便20余天, 加重3 d, 呕吐咖啡色液体1 d"入院. 患者平时月经规律, 末次月经2013-06-20, 2年前足月顺产一男婴. 停经40余天出现恶心、呕吐伴食欲差至今, 无黑便, 无进食困难及呕血等症状, 自认为

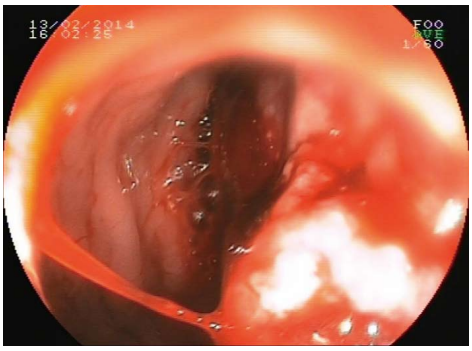


图 1 电子胃镜结果.

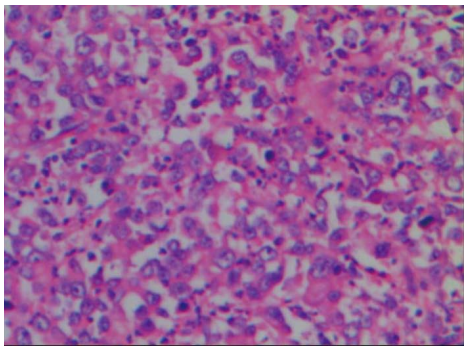


图 2 病理检查结果(HE × 200).

是妊娠反应, 未予重视. 孕期未定期产检. 此次因腹痛、解黑便加重, 3 d前于当地县医院住院诊治, 考虑上消化道出血, 消化系溃疡, 给予止血、护胃、输血等对症支持治疗, 但患者病情加重, 伴呕吐咖啡色液体, 遂转入南昌大学第二附属医院重症加强护理病房(intensive care unit, ICU)治疗. 入院查体: 体温: 36.3 ℃, 脉搏: 96次/分, 呼吸: 20次/分, 血压: 103/64 mmHg(1 mmHg = 0.133 kPa), 血氧饱和度: 99%(鼻塞给氧, 2 L/分), 神智清楚, 贫血貌. 全身浅表淋巴结未触及肿大. 两肺呼吸音清, 未闻及明显干湿罗音, 心率96次/分, 律齐, 未闻及杂音. 腹部膨隆、软, 未触及包块, 左上腹部有压痛, 以剑突下为甚, 无反跳痛, 肠鸣音3次/分, 宫底位于脐上四指. 双下肢轻度水肿. 血常规: 血红蛋白51 g/L, 肿瘤四项: 糖类抗原-199: 249.29 U/mL, 甲胚蛋白: 411.2 ng/mL, 铁蛋白: 9.4 ng/mL. 南昌大学第二附属医院彩超示: 晚期妊娠, 单活胎, 羊水量正常范围, 胎盘成熟度Ⅰ-Ⅱ级, 胎儿脐血流正常, 胎儿脐带绕颈两圈. 既往否认“胃溃疡”等胃病史, 家族成员无类似症状患者. 初步诊断: 上消化道出血原因待查; 孕3产1, 孕33^{+1}周; 妊娠合并贫血. 入院后给予输血、抑酸、止血、营养支持等对症处理, 仍有解黑便, 粪便常规+潜血隐血: 阳性(+++), 血常规: 血红蛋白79 g/L, 考虑患者存在活动性出血, 需完善电子胃镜检查明确出血原因, 胃镜(图1)示: 整个胃体大弯和后壁见不规则新生物, 局部糜烂, 质脆, 触之易出血. 病理诊断(图2): 胃低分化腺癌, 遂转入胃肠外科手术治疗. 术前准备完善后于全麻下行剖宫产术及远端胃癌姑息切除术. 剖宫产顺利, 新生儿Apgar评分9分(肌张力扣1分), 早产儿应家属术前要求, 放弃至NICU监护治疗, 自行抱回家. 术中发现胃癌腹腔广泛转移, 但考虑患者存在癌肿出血症状, 行远端胃癌姑息切除术. 术后手术标本病理结果示: 胃低分化腺癌, 癌组织侵及胃壁全层, 脉管内见癌栓, 切缘未见癌组织累及; 小弯侧找及淋巴结3枚中的2枚见癌转移, 大网膜中见癌结节, 送检腹膜结节见癌组织浸润. 患者术后恢复可, 顺利出院. 早产儿随访至2014-10健在, 患者已去世.

2 讨论

妊娠合并胃癌病例非常罕见且预后差. 1916年, Fujimura等[2]对其进行了首次报道, 之后, 1998年Fazeny等[3]又对全世界范围内过去30年发表的妊娠期胃癌相关医学文献进行总结回顾, 发现100多篇报道中仅有1例幸存者; 而其他妊娠期胃癌孕产妇在确诊后其生存期仅为9-19 mo, 且发现多数病例其病理组织分型为低分化腺癌, 并已存在腹膜转移. 此病例情况也与上述报道相吻合.

妊娠和胃癌之间相互影响的机制仍不是很清楚. 除了环境和基因遗传因素外, 还应考虑妊娠本身相关因素的作用. Furukawa等[4]认为年轻女性妊娠会加快胃癌的生长, 改变妊娠相关激素的表达能明显影响胃癌的生长和发展. 大鼠胃癌模型实验也证实性激素具有促癌作用. 但是, 临床试验中雌激素的影响和抗雌激素治疗的结果还存在着很大争议. Jaspers等[5]就报道称妊娠期胃癌与普通年轻胃癌患者临床特征及预后没有区别. 所以, 目前就妊娠是否会促进胃部肿瘤形成还有待进一步探索.

目前认为, 妊娠期行胃肠内窥镜检查是安全可行的. 特别当有胃癌家族史、胃或十二指肠溃疡病史、免疫抑制疾病或服药史及严重吸烟史等风险因素存在时, 出现持续存在的消化道症状, 孕妇应及时尽早行上消化道内窥镜检查.

■研发前沿
妊娠与胃癌相互影响机制不明, 目前有观点认为妊娠期性激素的变化能明显影响胃癌的进展. 弄清二者相互影响机制有助于早期发现早期治疗, 改善预后.

■相关报道
妊娠合并胃癌罕见, 国内外公开报道病例少, 报道的焦点主要是妊娠期行上消化道内窥镜检查安全性上存在顾虑.

■创新盘点
本文讨论了妊娠与胃癌之间相互影响的机制、疾病的检查和诊断、治疗等方面, 重点阐述了早期行消化道内窥镜检查的必要性及安全性.

本病例患者停经后早期即出现持续的恶心、呕吐症状, 并伴食欲减退, 故应该尽早行上消化道内镜检查, 以早期明确诊断.

存在幽门螺杆菌慢性感染时, 患胃癌的几率和风险也会增加[6]. 社区医疗阶段就强烈推荐进行幽门螺杆菌尿素呼气试验或粪便抗原检测. 仅进行幽门螺杆菌的筛查对消化不良人群可能是合适的, 但当出现胃癌危险预警症状和体征时, 就非常有必要及时进一步行内窥镜检查[7].

现在妊娠合并胃癌的治疗还是沿用1991年Ueo等[1]总结阐述的基本原则: 妊娠早期阶段(24 wk内)应先及时终止妊娠, 再依据病情行胃癌的根治或姑息治疗. 妊娠处于25-29 wk时, 需根据胃癌分期制定治疗计划, 若胃癌处于进展期且能被切除, 应促进胎儿肺成熟后行剖宫产同时行胃癌切除, 术后辅助放化疗. 妊娠30 wk及以后, 胎儿允许阴道分娩, 之后根据胃癌病情及时行根治或姑息治疗. 本病例患者妊娠33 wk, 存在上消化道出血症状, 故行剖宫产同时行胃癌姑息切除术. 另外, 虽然胃癌发生胎盘或胎儿转移非常罕见, 但术后应仔细检查胎盘, 胎儿也应随访.

总之, 争取早期发现早期治疗可能是改善妊娠合并胃癌预后的唯一办法. 尽管30岁以下年轻胃癌患者很少见, 但作为临床医生, 当患者妊娠期持续存在上腹部不适症状或体征时, 我们应及时考虑到这一点. 对存在胃癌风险因素的患者给予经验性抗酸药物治疗之前, 我们应该对其进行包括上消化道内窥镜检查在内的更为细致广泛的诊查.

■同行评价
文章紧密联系临床实际, 值得医务工作者阅读借鉴.

3 参考文献

1 Ueo H, Matsuoka H, Tamura S, Sato K, Tsunematsu Y, Kato T. Prognosis in gastric cancer associated with pregnancy. *World J Surg* 1991; 15: 293-27, discussion 298 [PMID: 2031366 DOI: 10.1007/bf01659068]

2 Fujimura M, Fukunda K. Gastric cancer associated with pregnancy. *J Kinki Obstet* 1916; 3: 208

3 Fazeny B, Marosi C. Gastric cancer as an essential differential diagnosis of minor epigastric discomfort during pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1998; 77: 469-471 [PMID: 9598964]

4 Furukawa H, Iwanaga T, Hiratsuka M, Imaoka S, Ishikawa O, Kabuto T, Sasaki Y, Kameyama M, Ohigashi H, Nakamori S. Gastric cancer in young adults: growth accelerating effect of pregnancy and delivery. *J Surg Oncol* 1994; 55: 3-6 [PMID: 8289449 DOI: 10.1002/jso.2930550103]

5 Jaspers VK, Gillessen A, Quakernack K. Gastric cancer in pregnancy: do pregnancy, age or female sex alter the prognosis? Case reports and review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1999; 87: 13-22 [PMID: 10579611]

6 Arismendi-Morillo G, Hernández I, Mengual E, Abreu N, Molero N, Fuenmayor A, Romero G, Lizarzábal M. [Gastric cancer risk estimate in patients with chronic gastritis associated with Helicobacter pylori infection in a clinical setting]. *Rev Gastroenterol Mex* 2013; 78: 135-143 [PMID: 23538133 DOI: 10.1016/j.rgmx.2013.01.004]

7 Yagi K, Saka A, Nozawa Y, Nakamura A. Prediction of Helicobacter pylori status by conventional endoscopy, narrow-band imaging magnifying endoscopy in stomach after endoscopic resection of gastric cancer. *Helicobacter* 2014; 19: 111-115 [PMID: 24372729 DOI: 10.1111/hel.12104]

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍

世界华人消化杂志 2015年1月28日; 23(3): Ⅰ-Ⅴ
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

《世界华人消化杂志》投稿须知

1 投稿总则

1.1 性质 《世界华人消化杂志(*World Chinese Journal of Digestology*, *WCJD*, ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online), DOI: 10.11569)》是一份同行评议和开放获取(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411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.

《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.

2 撰稿要求

2.1 总体标准 文稿撰写应遵照国家标准GB7713科学技术报告、学位论文和学术论文的编写格式, GB6447文摘编写规则, GB7714文后参考文献著录规则, GB/T 3179科学技术期刊编排格式等要求; 同时遵照国际医学期刊编辑委员会(International Committee of Medical Journal Editors)制定的《生物医学期刊投稿的统一要求(第5版)》(Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals). 见: *Ann Intern Med* 1997; 126: 36-47.

2.2 名词术语 应标准化, 前后统一, 如原词过长且多次出现者, 可于首次出现时写出全称加括号内注简称, 以后直接用简称. 医学名词以全国自然科学名词审定委员会公布的《生理学名词》、《生物化学名词与生物物理学名词》、《化学名词》、《植物学名词》、《人体解剖学名词》、《细胞生物学名词》及《医学名词》系列为准, 药名以《中华人民共和国药典》和卫生部药典委员会编的《药名词汇》为准, 国家食品药品监督管理局批准的新药, 采用批准的药名; 创新性新药, 请参照我国药典委员会的“命名原则”, 新译名词应附外文. 公认习用缩略语可直接应用(建议第一次也写出全称), 如ALT, AST, mAb, WBC, RBC, Hb, T, P, R, BP, PU, GU, DU, ACTH, DNA, LD50, HBsAg, HCV

《世界华人消化杂志》英文摘要被《Chemical Abstracts》,《EMBASE/Excerpta Medica》和《Abstracts Journals》收录.

RNA, AFP, CEA, ECG, IgG, IgA, IgM, TCM, RIA, ELISA, PCR, CT, MRI等. 为减少排印错误, 外文、阿拉伯数字、标点符号必须正确打印在A4纸上. 中医药名词英译要遵循以下原则: (1)有对等词者, 直接采用原有英语词, 如中风stroke, 发热fever; (2)有对应词者应根据上下文合理选用原英语词, 如八法eight principal methods; (3)英语中没有对等词或相应词者, 宜用汉语拼音, 如阴yin, 阳yang, 阴阳学说yinyangology, 人中renzhong, 气功qigong; 汉语拼音要以词为单位分写, 如weixibao nizhuanwan(胃细胞逆转丸), guizhitang(桂枝汤). 通常应小写.

2.3 外文字符 注意大小写正斜体与上下角标. 静脉注射iv, 肌肉注射im, 腹腔注射ip, 皮下注射sc, 脑室注射icv, 动脉注射ia, 口服*po*, 灌胃ig. s(秒)不能写成S, kg不能写成Kg, mL不能写成ML, lcpm(应写为1/min)÷E%(仪器效率)÷60 = Bq, pH不能写PH或P^H, *H.pylori*不能写成HP, $T_{1/2}$不能写成tl/2或T , *V*max不能Vmax, μ不写为英文u. 需排斜体的外文字, 用斜体表示. 如生物学中拉丁学名的属名与种名, 包括亚属、亚种、变种. 如幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H.pylori*), *Ilex pubescens* Hook, *et* Arn.*var.glaber* Chang(命名者勿划横线); 常数*K*; 一些统计学符号(如样本数*n*, 均数mean, 标准差SD, *F*检验, *t*检验和概率*P*, 相关系数*r*); 化学名中标明取代位的元素、旋光性和构型符号(如*N*, *O*, *P*, *S*, *d*, *l*)如*n*-(normal, 正), *N*-(nitrogen, 氮), *o*-(ortho, 邻), *O*-(oxygen, 氧, 习惯不译), *d*-(dextro, 右旋), *p*-(para, 对), 例如*n*-butyl acetate(醋酸正丁酯), *N*-methylacetanilide(*N*-甲基乙酰苯胺), *o*-cresol(邻甲酚), 3-*O*-methyl-adrenaline(3-*O*-甲基肾上腺素), *d*-amphetamine(右旋苯丙胺), *l*-dopa(左旋多巴), *p*-aminosalicylic acid(对氨基水杨酸). 拉丁字及缩写*in vitro*, *in vivo*, *in situ*; Ibid, *et al*, *po*, *vs*; 用外文字母代表的物理量, 如*m*(质量), *V*(体积), *F*(力), *p*(压力), *W*(功), *v*(速度), *Q*(热量), *E*(电场强度), S(面积), *t*(时间), *z*(酶活性, kat), *t*(摄氏温度, ℃), *D*(吸收剂量, Gy), *A*(放射性活度, Bq), ρ(密度, 体积质量, g/L), *c*(浓度, mol/L), φ(体积分数, mL/L), *w*(质量分数, mg/g), *b*(质量摩尔浓度, mol/g), *l*(长度), *b*(宽度), *h*(高度), *d*(厚度), *R*(半径), *D*(直径), T_{max}, C_{max}, *V*d, $T_{1/2}$ *CI*等. 基因符号通常用小写斜体, 如*ras*, *c-myc*; 基因产物用大写正体, 如P16蛋白.

2.4 计量单位 采用国际单位制并遵照有关国家标准, GB3100-3102-93量和单位. 原来的“分子量”应改为物质的相对分子质量. 如 30 kD改为M_r 30 000或30 kDa(M大写斜体, r小写正体, 下角标); “原子量”应改为相对原子质量, 即A_r(A大写斜体, r小写正体, 下角标); 也可采用原子质量, 其单位是u(小写正体). 计量单位在+、－及-后列出. 在±前后均要列出, 如37.6 ℃±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1×10^{12}/L, WBC数用1×10^{9}/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、CO_2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字的文句中, 例如每天不写每d, 但每天8 mg可写8 mg/d. 在一个组合单位符号内不得有1条以上的斜线, 例如不能写成mg/kg/d, 而应写成mg/(kg•d), 且在整篇文章内应统一. 单位符号没有单、复数的区分, 例如, 2 min不是2 mins, 3 h不是3 hs, 4 d不是4 ds, 8 mg不是8 mgs. 半个月, 15 d; 15克, 15 g; 10%福尔马林, 40 g/L甲醛; 95%酒精, 950 mL/L乙醇; 5% CO_2, 50 mL/L CO_2; 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υ; (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1 000-1 500 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6 347意指6 000分之一的精密度. 任何一个数字, 只允许最后一位有误差, 前面的位数不应有误差. 在一组数字中的mean±SD应考虑到个体的变差, 一般以SD的1/3来定位数, 例如3 614.5 g±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≤1 000, 百分数到小数点后1位; 余类推. 小数点前后的阿拉伯数字, 每3位间空1/4阿拉伯数字距离, 如1 486 800.475 65. 完整的阿拉伯数字不移行!

2.7 标点符号 遵照国家标准GB/T 15834-1995标点符号用法的要求, 本刊论文中的句号都采用黑圆点; 数字间的起止号采用“-”字线, 并列的汉语词间用顿号分开, 而并列的外文词、阿拉伯数字、外文缩略词及汉语拼音字母拼写词间改用逗号分开, 参考文献中作者间一律用逗号分开; 表示终了的标点符号, 如句号、逗号、顿号、分号、括号及书名号的后一半, 通常不用于一行之首; 而表示开头的标点符号, 如括号及书名号的前一半, 不宜用于一行之末. 标点符号通常占一格, 如顿号、逗号、分号、句号等; 破折号应占两格; 英文连字符只占一个英文字符的宽度, 不宜过长, 如5-FU. 外文字符下划一横线表示用斜体, 两横线表示用小写, 三横线表示用大写, 波纹线表示用黑体.

3 稿件格式

3.1 题名 简明确切地反映论文的特定内容, 鲜明而有特色, 阿拉伯数字不宜开头, 不用副题名, 一般20个字. 避免用“的研究”或“的观察”等非特定词.

3.2 作者 论文作者的署名, 按照国际医学杂志编辑委员会(ICMJE, International Committee of Medical Journal Editors)作者资格标准执行. 作者标准为: (1)对研究的理念和设计、数据的获得、分析和解读做出重大贡献; (2)起草文章, 并对文章的重要的知识内容进行批评性修改; (3)接受对准备发表文章的最后一稿. 作者应符合条件1, 2, 3, 对研究工作有贡献的其他人可放入志谢中. 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; 数据分析由陈湘川、杨兰及庞丽娟完成; 本论文写作由陈湘川、庞丽娟及李洪安完成.

3.6 同行评议者 为了确保刊出文章的质量, 本刊即将开始实行接受稿件的同行评议公开策略, 将同行评议者姓名, 职称, 机构的名称与文章一同在脚注出版. 格式如: 房静远, 教授, 上海交通大学医学院附属医院仁济医院, 上海市消化疾病研究所.

《世界华人消化杂志》编辑部, 100025, 北京市朝阳区, 东四环中路62号, 远洋国际中心D座903室, 电话: 010-8538-1892, 传真: 010-8538-1893, 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.

3.7 基金资助项目 格式如: 国家自然科学基金资助项目, No. 30224801

3.8 通讯作者 格式如: 通讯作者: 黄缘, 教授, 330006, 江西省南昌市民德路1号, 南昌大学第二附属医院消化内科, 江西省分子医学重点实验室. huang9815@yahoo.com

电话: 0351-4078656 传真: 0351-4086337

收稿日期: 修回日期:

3.9 英文摘要

题名 文章的题名应言简意赅, 方便检索, 英文题名以不超过10个实词为宜, 应与中文题名一致.

作者 作者姓名汉语拼音拼写法规定为: 先名, 后姓; 首字母大写, 双名之间用半字线“-”分开, 多作者时姓名间加逗号. 格式如: “潘伯荣”的汉语拼写法为“Bo-Rong Pan”.

单位 先写作者, 后写单位的全称及省市邮政编码. 例如: Xu-Chen Zhang, Li-Xin Mei, Department of Pathology, Chengde Medical College, Chengde 067000, Hebei Province, China

基金资助项目 格式如: Supported by National Natural Science Foundation of China, No.30224801

通讯作者 格式如: Correspondence to: Dr. Lian-Sheng Ma, Taiyuan Research and Treatment Center for Digestive Diseases, 77 Shuangta Xijie, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China. wcjd@wjgnet.com

收稿及修回日期 格式如: Received: Revised:

摘要 包括目的、方法、结果、结论, 书写要求与中文摘要一致.

3.10 中文摘要 必须在300字左右, 内容应包括目的(应阐明研究的背景和设想、目的), 方法(必须包括材料或对象. 应描述课题的基本设计, 双盲、单盲还是开放性, 使用什么方法, 如何进行分组和对照, 数据的精确程度. 研究对象选择条件与标准是否遵循随机化、齐同化的原则, 对照组匹配的特征. 如研究对象是患者, 应阐明其临床表现, 诊断标准. 如何筛选分组, 有多少例进行过随访, 有多少例因出现不良反应而中途停止研究), 结果(应列出主要结果, 包括主要数据, 有什么新发现, 说明其价值和局限, 叙述要真实、准确、具体, 所列数据经用何种统计学方法处理; 应给出结果的置信区间和统计学显著性检验的确切值; 概率写*P*, 后应写出相应显著性检验值), 结论(全文总结, 准确无误的观点及价值).

3.11 正文标题层次 0 引言; 1 材料和方法, 1.1 材料, 1.2 方法; 2 结果; 3 讨论; 4 参考文献. 序号一律左顶格写, 后空1格写标题; 2级标题后空1格接正文. 正文内序号连排用(1), (2), (3). 以下逐条陈述.

0 引言 应包括该研究的目的和该研究与其他相关研究的关系.

1 材料和方法 应尽量简短, 但应让其他有经验的研究者能够重复该实验. 对新的方法应该详细描述, 以前发表过的方法引用参考文献即可, 有关文献中或试剂手册中的方法的改进仅描述改进之处即可.

2 结果 实验结果应合理采用图表和文字表示, 在结果中应避免讨论.

3 讨论 要简明, 应集中对所得的结果做出解释而不是重复叙述, 也不应是大量文献的回顾.

图表的数量要精选. 表应有表序和表题, 并有足够具有自明性的信息, 使读者不查阅正文即可理解该表的内容. 表内每一栏均应有表头, 表内非公知通用缩写应在表注中说明, 表格一律使用三线表(不用竖线), 在正文中该出现的地方应注出. 图应有图序、图题和图注, 以使其容易被读者理解, 所有的图应在正文中该出现的地方注出. 同一个主题内容的彩色图、黑白图、线条图, 统一用一个注解分别叙述. 如: 图1 萎缩性胃炎治疗前后病理变化. A: …; B: …; C: …; D: …; E: …; F: …; G: …. 曲线图可按●、○、■、□、▲、△顺序使用标准的符号. 统计学显著性用: $^{a}P<0.05$, $^{b}P<0.01$($P>0.05$不注). 如同一表中另有一套*P*值, 则$^{c}P<0.05$, $^{d}P<0.01$; 第3套为$^{e}P<0.05$, $^{f}P<0.01$. *P*值后注明何种检验及其具体数字, 如$P<0.01$, $t = 4.56$ *vs* 对照组等, 注在表的左下方. 表内采用阿拉伯数字, 共同的计量单位符号应注在表的右上方, 表内个位数、小数点、±、-应上下对齐. “空白”表示无此项或未测, “-”代表阴性未发现, 不能用同左、同上等. 表图勿与正文内容重复. 表图的标目尽量用*t*/min, *c*/(mol/L), *p*/kPa, *V*/mL, *t*/℃表达.

志谢 后加冒号, 排在讨论后及参考文献前, 左齐.

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

PCR方法敏感性高[6-7]. 文献序号作正文叙述时, 用与正文同号的数字并排, 如本实验方法见文献[8]. 所引参考文献必须以近2-3年SCIE, PubMed, 《中国科技论文统计源期刊》和《中文核心期刊要目总览》收录的学术类期刊为准, 通常应只引用与其观点或数据密切相关的国内外期刊中的最新文献. 期刊: 序号, 作者(列出全体作者). 文题, 刊名, 年, 卷, 起页-止页, PMID和DOI编号; 书籍: 序号, 作者(列出全部),书名, 卷次, 版次, 出版地, 出版社, 年, 起页-止页.

5 网络版的发表前链接 本刊即将开始实行网络版的每篇文章上都有该文发表前纪录的链接, 包括首次提交的稿件, 同行评议人报告, 作者给审稿人回信和作者修回稿, 以PDF格式上传. 读者可以针对论文、审稿意见和作者的修改情况发表意见, 指出问题与不足; 作者也可以随时修改完善自己发表的论文, 使文章的发表成为一个编者、同行评议者、读者、作者互动的动态过程.

4 写作格式实例

4.1 述评写作格式实例

http://www.wjgnet.com/1009-3079/sp.asp

4.2 研究原著写作格式实例

http://www.wjgnet.com/1009-3079/yjyz.asp

4.3 焦点论坛写作格式实例

http://www.wjgnet.com/1009-3079/jdlt.asp

4.4 文献综述写作格式实例

http://www.wjgnet.com/1009-3079/wxzs.asp

4.5 研究快报写作格式实例

http://www.wjgnet.com/1009-3079/yjkb.asp

4.6 临床经验写作格式实例

http://www.wjgnet.com/1009-3079/lcjy.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、补充或删节时, 本刊编辑部将把退修稿连同审稿意见、编辑意见发给作者修改, 而作者必须于15天内将单位介绍信、作者符合要点承诺书、版权转让信等书面材料电子版发回编辑部, 同时将修改后的电子稿件上传至在线办公系统; 逾期寄回, 所造成的问题由作者承担责任.

6.3 版权 本论文发表后作者享有非专有权, 文责由作者自负. 作者可在本单位或本人著作集中汇编出版以及用于宣讲和交流, 但应注明发表于《世界华人消化杂志》××年; 卷(期): 起止页码. 如有国内外其他单位和个人复制、翻译出版等商业活动, 须征得《世界华人消化杂志》编辑部书面同意, 其编辑版权属本刊所有.

《世界华人消化杂志》编辑部

北京百世登生物医学科技有限公司

100025, 北京市朝阳区东四环中路62号

远洋国际中心D座903室

电话: 010-5908-0035

传真: 010-8538-1893

E-mail: wcjd@wjgnet.com

http: //www.wjgnet.com

《世界华人消化杂志》坚持开放获取(open access, OA)的出版模式, 编辑出版高质量文章, 努力实现编委、作者和读者利益的最大化, 努力推进本学科的繁荣和发展, 向专业化、特色化和品牌化方向迈进.

世界华人消化杂志 2015年1月28日; 23(3): I
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

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://gicasym.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/

世界华人消化杂志 2015年1月28日; 23(3): I
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

• 志谢 •

志谢世界华人消化杂志编委

本期文章审稿中(包括退稿), 我刊编委付出了宝贵的时间和大量的精力, 提高了《世界华人消化杂志》的学术质量, 在此表示衷心感谢！

白松 主任医师
昆明医科大学第一附属医院

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

柏愚 副教授
长海医院消化内科一病区, 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

郭炜 教授
河北医科大学第四医院河北省肿瘤研究所病理研究室

姜又红 教授
中国医科大学附属第一医院

李瀚旻 教授
湖北省中医院, 湖北中医药大学附属医院

李华 副教授
中山大学附属第三医院肝脏外科

李瑜元 教授
广州市第一人民医院内科

梁国刚 教授
大连医科大学附属第一医院

刘成海 研究员
上海中医药大学附属曙光医院(东部)肝病研究所

刘杰民 副主任医师
贵州省人民医院消化内镜科

刘绍能 主任医师
中国中医科学院广安门医院消化科

刘占举 教授
同济大学附属上海市第十人民医院

鲁玉辉 副教授
福建中医药大学中医学院

马大烈 教授
长海医院病理科

谭晓冬 副教授
中国医科大学盛京医院胰腺甲状腺外科

田文静 副教授
哈尔滨医科大学

万军 教授
中国人民解放军总医院南楼老年消化科

王富春 教授
长春中医药大学

王健生 教授
西安交通大学医学院第一附属医院肿瘤外科

王小众 教授
福建医科大学附属协和医院消化内科

王晓锋 副主任医师
中国中医科学院广安门医院

王秀伶 教授
河北农业大学生命科学学院制药工程系

吴军 研究员
军事医学科学院生物工程研究所

杨江华 副教授
皖南医学院弋矶山医院感染科

姚登福 教授
南通大学附属医院分子医学中心

张倜 主任医师
天津肿瘤医院肝胆科, 天津医科大学肿瘤医院

赵青川 主任医师
西京医院消化外科

邹小明 教授
哈尔滨医科大学附属第二医院普外二科

世界华人消化杂志
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

《中文核心期刊要目总览》收录证书

《中文核心期刊要目总览》入编通知

尊敬的主编先生/女士：

我们谨此郑重通知：依据文献计量学的原理和方法，经研究人员对相关文献的检索、统计和分析，以及学科专家评审，贵刊《**世界华人消化杂志**》入编《中文核心期刊要目总览》2011 年版（即第六版）之 **临床医学/特种医学类** 的核心期刊。该书由北京大学出版社出版。书中按《中国图书馆分类法》的学科体系，列出了 73 个学科的核心期刊表，并逐一对核心期刊进行了著录。著录项目包括：题名、并列题名、主办单位、创刊时间、出版周期、学科分类号、ISSN 号、CN 号、邮发代号、编辑部地址、邮政编码、电话、网址、电子邮箱、内容简介等。

评选核心期刊的工作，是运用科学方法对各种刊物在一定时期内所刊载论文的学术水平和学术影响力进行综合评价的一种科研活动，研究工作量浩大。北京地区十几所高校图书馆、中国科学院国家科学图书馆、中国社会科学院文献信息中心、中国人民大学书报资料中心、中国学术期刊（光盘版）电子杂志社、中国科学技术信息研究所、北京万方数据股份有限公司、国家图书馆等相关单位的百余名专家和期刊工作者参加了研究。

课题组对核心期刊的评价理论、评价方法等问题进行了深入研究，进一步改进了核心期刊评价方法，使之更趋科学合理，力求使评价结果符合客观实际。对于核心期刊的评价仍采用定量评价和定性评审相结合的方法。定量评价指标体系采用了被索量、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

北京大学图书馆

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

百世登出版集团有限公司
© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.