

世界华人消化杂志®

**WORLD CHINESE
JOURNAL OF DIGESTOLOGY**

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2015 年 2 月 18 日 第 23 卷 第 5 期 (Volume 23 Number 5)



5/2015

ISSN 1009-3079



9 771009 307056

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



编辑委员会

2015-01-01/2017-12-31

wcjd@wjgnet.com www.wjgnet.com

《世界华人消化杂志》编辑委员会成员，由442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82位、北京市65位、江苏省28位、广东省25位、辽宁省25位、陕西省21位、黑龙江省20位、山东省15位、湖北省13位、吉林省13位、天津市12位、浙江省12位、福建省10位、四川省10位、贵州省10位、湖南省9位、河北省9位、广西壮族自治区8位、新疆维吾尔自治区8位、江西省7位、安徽省7位、云南省6位、重庆市5位、河南省3位、甘肃省2位、海南省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
田宇彬教授
虞必光教授
宛新建副教授
王承党教授
王良静研究员
王蔚虹教授
夏时海教授
徐灿副教授
徐可树教授
杨建民教授
姚定康教授
于珮主任医师

张国主任医师

张庆瑜教授
张小晋主任医师
郑培永研究员
郑鹏远教授
郑素军主任医师
鄧敏副教授
周国雄主任医师
周力主任医师

消化外科学
白松主任医师
白雪副主任医师
白雪巍副主任医师
白玉作教授
陈炳官教授
陈光教授
陈海龙教授
陈积圣教授
陈进宏副主任医师
陈凜教授
陈龙奇主任医师
陈汝福教授
程树群副教授
仇毓东教授
崔清波副教授
崔云甫教授
戴朝六教授
戴冬秋教授
单云峰主任医师
丁义涛教授
杜顺达副教授
傅红副教授
傅晓辉副教授

高毅主任医师

葛海燕教授
龚建平主任医师
顾国利副主任医师
顾晋教授
顾岩教授
韩天权教授
郝纯毅主任医师
何向辉教授
胡安斌教授
黄成副主任医师
英卫东教授
姜波健教授
金山主任医师
康春博副主任医师
孔静副教授
兰平教授
李富宇教授
李革副教授
李华教授
李华山主任医师
李胜研究员
李涛副主任医师
李小荣教授
李旭副教授
李汛教授
李正荣副教授
李宗芳教授
梁力建教授
刘宝林教授
刘超教授
刘宏鸣副教授
刘金钢教授
刘亮副主任医师

禄韶英副教授
吕云福教授
麻勇副研究员
齐清会教授
秦华东教授
秦建民主任医师
邱伟华主任医师
任宁主任医师
施宝民教授
施诚仁教授
石毓君副研究员
宋新明教授
宋振顺教授
孙诚谊教授
孙星副教授
孙学英教授
谭晓冬教授
汤朝晖副主任医师
唐南洪教授
汪波主任医师
王道荣主任医师
王德盛副主任医师
王凤山教授
王刚副研究员
王健生教授
王蒙副教授
王晓锋副主任医师
王永兵主任医师
王悦华副主任医师
王振军教授
王征副主任医师
王铮副研究员
王忠裕教授
吴文溪教授
吴晓峰副主任医师
肖卫东副教授
谢敏主任医师
徐迅迪教授
徐泱副主任医师
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
郭湘潭教授
李军祥教授
李康副教授
李晓波教授
李勇副教授
刘成海研究员
刘绍能主任医师
鲁玉辉副教授
马赞副教授
南极星教授
牛英才研究员
司富春教授
斯拉甫·艾白教授
谭周进教授
唐旭东主任医师
王富春教授
王来友副教授
王笑民主任医师
吴焕淦教授
徐庆教授
许玲教授

袁红霞研究员
消化肿瘤学
曹秀峰教授
曹志成院士
陈锦飞主任医师
崔杰峰副研究员
代智副研究员
侯风刚副教授
江建新副主任医师
姜又红教授
蒋敬庭教授
李杰主任医师
李苏宜教授
梁国刚教授
刘宝瑞教授
刘炳亚研究员
刘云鹏教授
卢宁副主任医师
卢晓梅教授
陆斌副教授
朴龙镇副教授
沈克平主任医师
史颖弘副教授
王阁教授
肖文华主任医师
肖秀英主任医师
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
张侗主任医师
郑丽端副教授
周建奖教授
朱永良副研究员

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

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

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

消化基础研究
曾柱教授
陈敬贤教授
崔莲花教授
邓安梅教授
邓庆副研究员
董玉兰副教授
段义农教授
高国全教授
高英堂研究员
郭俊明教授
郭长江研究员
黄昆教授
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
阴赅宏研究员

张红教授
张淑坤副研究员
赵铁建教授
周南进研究员
周晓武副主任医师
朱益民教授
朱争艳研究员

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

消化护理学
成杰副主任护师
丁焕娟副主任护师
高薇副主任护师
葛淑芝副主任护师
郭巧珍主管护师
赫玲玲主任护师
靳雁副主任护师
李卡副主任护师
李连红主任护师
李秀芬副主任护师
刘永宁副主任护师
龙晓英主任护师
卢根娣主任护师
马燕兰主任护师
齐向秀主管护师
乔晓斐副主任护师
孙丽娟副主任护师
唐碧云主任护师
陶然主管护师
王春英副主任护师
王宇副主任护师
席惠君副主任护师
薛海燕副主任护师
尹安春主任护师
俞静娴副主任护师
张洁副主任护师
张丽副主任护师
张丽燕主管护师
张琳琳副教授
周谊霞副教授
朱颖副主任护师

基础研究

- 711 清热化湿舒胃方对幽门螺旋杆菌感染小鼠体内NO和胃组织iNOS表达的影响
陈智龙, 吕永慧, 王玓, 涂星
- 719 胃泌素受体拮抗剂丙谷胺和选择性COX2抑制剂塞来昔布对人胃癌细胞株BGC-823增殖和PGE2分泌的影响
方兴国, 赵逵, 朱蓉, 付晓霏, 王红

文献综述

- 728 肝窦内皮细胞分离、培养与鉴定的研究概况
彭岳, 李树民, 黎桂玉, 马静, 赵铁建
- 735 肝硬化非肿瘤性门静脉血栓的治疗进展
周佳, 杨晋辉
- 741 HBx诱导甲胎蛋白表达对肝细胞恶性转化的影响及其调控机制
夏华, 朱明月, 李孟森
- 748 针刺调节结肠慢传输便秘ICC相关机制的研究进展
王凯悦, 余芝, 梁超, 徐斌

研究快报

- 754 蓝莓对酒精性肝损伤大鼠肝组织TLR4表达的影响
黄超, 任婷婷, 王豫萍, 程明亮
- 761 氧化苦参碱对胰腺星状细胞中脂多糖诱导的NF- κ B表达的影响
荣亚梅, 夏时海, 向晓辉, 陈凯, 张志广
- 767 Sirtinol联合*K-ras*基因RNA干扰对胰腺癌PANC-1细胞增殖和凋亡的影响
许进军, 甘宁

临床经验

- 772 食管贲门黏膜撕裂综合征诊治64例临床体会
李征波, 黎培员, 何理, 朱海丹, 赵秋, 田德安, 廖家智
- 777 耐信联合黛力新治疗老年伴抑郁非糜烂性胃食管反流病的疗效及对生活质量的影响
王玉芬, 刘冀, 李容
- 782 盐酸依托必利联合 α -硫辛酸对糖尿病胃轻瘫患者的疗效及对胃泌素、胃动素影响
马刚, 戴伟杰, 严伟, 张红
- 788 高血压患者行无痛胃镜与普通胃镜检查的安全性分析120例
王静, 陈卫刚, 田书信, 韩岩智

- 793 内镜经黏膜下隧道肿瘤切除术治疗上消化道固有肌层肿瘤的临床价值
王亚楠, 李艳梅, 卢雪峰
- 800 二维灰阶超声与CT检查评估肝脾闭合性损伤的价值比较
王雪峰, 陈海英
- 804 整合式心理护理在肝移植患者中的应用效果
刘妍, 王靖
- 809 腹腔镜手术治疗胆囊结石合并胆总管结石的临床疗效
程利民, 张国志, 刘洋, 孙志德, 张学军
- 813 早期ERCP与早期保守治疗重症急性胆源性胰腺炎的系统综述及Meta分析
莫晨, 孙刚, 张丽, 路明亮, 王艳芝, 徐铭宝, 杨云生
- 823 老年炎症性肠病患者的生存状况及其影响因素
赵涛, 曲峰, 冯莉莎
- 828 管状吻合器在腹腔镜Miles术中乙状结肠腹膜外造瘘的临床应用
张国阳, 刘逸, 揭志刚, 李正荣, 曹毅
- 834 树突细胞、白介素-23与溃疡性结肠炎的关系
江勇, 吕宗舜, 张志广, 韩涛
- 839 E-cadherin和Vimentin在新疆维吾尔族、汉族结肠癌中的表达及其临床意义
李龙龙, 赵泽亮, 王海江
- 846 治疗性沟通方案对结肠癌造口患者幸福水平及生活质量的影响
傅晓瑾, 赵杰, 王章, 张剑锋
- 852 CD151及整合素 $\alpha 6$ 在肠癌中的表达及其与上皮间质转化的关系
盛霞, 刘红胜, 沈晶莹, 冯雯, 秦建民
- 857 肠癌手术中行早期肠内营养对患者术后营养状态的提高作用
牛文博, 李志颖, 周超熙, 王贵英, 于跃明
- 862 血清CA72-4在消化系癌症中的临床应用
张桂芬, 邓为民
- 866 潘妥洛克联合呋喃唑酮治疗幽门螺杆菌的效果
徐娴, 张振玉, 孙为豪
- 871 糖尿病合并非酒精性脂肪肝与动脉粥样硬化危险因素的相关性
赵金河
- 876 脾虚痰湿型2型糖尿病患者Th1/Th2细胞亚群漂移与糖代谢指标的关系
汪晓娟, 曾慧妍, 周钦云, 赵玲, 张园

病例报告

- 881 溃疡性结肠炎合并烟雾病1例
刘梅, 王红, 李红平

目次

世界华人消化杂志
2015年2月18日 第23卷 第5期

附 录

- 《世界华人消化杂志》投稿须知
2015年国内国际会议预告

志 谢

志谢世界华人消化杂志编委

消 息

734 《世界华人消化杂志》消化护理学领域征稿启事
753 《世界华人消化杂志》参考文献要求
760 《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费
799 《世界华人消化杂志》外文字符标准
851 《世界华人消化杂志》栏目设置
861 《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标
875 《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, 陈国凤, 主任医师, 医学博士, 博士研究生导师, 肝纤维化诊疗中心主任, 100039, 北京市丰台区西四环中路100号, 中国人民解放军第302医院肝纤维化诊疗中心. 从事传染病临床工作29年, 对各种类型慢性肝病, 如病毒性肝炎、酒精性肝病、自身免疫性肝病、药物性肝病、遗传代谢性肝病等的诊断、鉴别诊断和治疗, 尤其是对于难治性丙型肝炎的抗病毒治疗积累了丰富的经验. 对各种类型慢性肝病无创肝纤维化检测特征及意义的研究具有较深的造诣. 发表论文100篇, 主编专业书籍2部, 参编10部.

本期责任人

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

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平 题写封面刊名
陈可冀 题写版权刊名
(旬刊)

创 刊 1993-01-15
改 刊 1998-01-25
出 版 2015-02-18
原刊名 新消化病学杂志

期刊名称
世界华人消化杂志

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

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

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

编辑部
郭鹏, 主任
《世界华人消化杂志》编辑部
100025, 北京市朝阳区东四环中路62号, 远洋国际中心D座903室
电话: 010-59080035
手机: 13901166126
传真: 010-85381893
E-mail: wcjd@wjgnet.com
http://www.wjgnet.com

出版
百世登出版集团有限公司
Baishideng Publishing Group Inc
8226 Regency Drive, Pleasanton,
CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
http://www.wjgnet.com

制作
北京百世登生物医学科技有限公司
100025, 北京市朝阳区东四环中路62号, 远洋国际中心D座903室
电话: 010-85381892
传真: 010-85381893

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

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

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

特别声明

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

定价
每期90.67元 全年36期3264.00元

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有

Contents

Volume 23 Number 5 February 18, 2015

BASIC RESEARCH

- 711 Effects of Qingre Huashi Shuwei Fang on serum nitric oxide and expression of inducible nitric oxide synthase in gastric tissue in mice with *Helicobacter pylori* infection
Chen ZL, Lv YH, Wang D, Tu X
- 719 Impact of combined proglumide and celecoxib on cell proliferation and PGE2 secretion in human gastric cancer cell line BGC-823
Fang XG, Zhao K, Zhu R, Fu XF, Wang H

REVIEW

- 728 Overview on isolation, cultivation and identification of liver sinusoidal endothelial cells
Peng Y, Li SM, Li GY, Ma J, Zhao TJ
- 735 Progress in treatment of nontumoral portal vein thrombosis in liver cirrhosis
Zhou J, Yang JH
- 741 HBx induced expression of alpha fetoprotein drives malignant transformation of liver cells
Xia H, Zhu MY, Li MS
- 748 Mechanisms of acupuncture for regulating interstitial cells of Cajal in slow transit constipation
Wang KY, Yu Z, Liang C, Xu B

RAPID COMMUNICATION

- 754 Effect of blueberry on hepatic expression of TLR4 in a rat model of alcoholic liver injury
Huang C, Ren TT, Wang YP, Cheng ML
- 761 Effect of oxymatrine on lipopolysaccharide induced expression of NF- κ B in pancreatic stellate cells
Rong YM, Xia SH, Xiang XH, Chen K, Zhang ZG
- 767 Effect of simultaneous Sirtinol and *K-ras* knockdown on proliferation and apoptosis of pancreatic cancer PANC-1 cells
Xu JJ, Gan N

CLINICAL PRACTICE

- 772 Diagnosis and treatment of Mallory-Weiss syndrome: Our experience with 64 cases
Li ZB, Li PY, He L, Zhu HD, Zhao Q, Tian DA, Liao JZ
- 777 Esomeprazole combined with Deanxit for treatment of non-erosive gastroesophageal reflux disease with depression in elderly patients: Efficacy and impact on quality of life
Wang YF, Liu J, Li R
- 782 Itopride combined with α -lipoic acid for patients with diabetic gastroparesis: Curative effect and impact on motilin and gastrin
Ma G, Dai WJ, Yan W, Zhang H

- 788 Safety of painless gastroscopy and ordinary gastroscopy in hypertension patients: Analysis of 120 cases
Wang J, Chen WG, Tian SX, Han YZ
- 793 Value of submucosal tunneling endoscopic resection in treatment of upper gastrointestinal muscularis propria tumors
Wang YN, Li YM, Lu XF
- 800 Diagnostic value of B-mode ultrasound in blunt liver and spleen trauma
Wang XF, Chen HY
- 804 Clinical effects of integrated psychological nursing in patients undergoing liver transplantation
Liu Y, Wang J
- 809 Clinical effects of laparoscopic surgery in treatment of gallbladder stones with choledocholithiasis
Cheng LM, Zhang GZ, Liu Y, Sun ZD, Zhang XJ
- 813 Early ERCP vs early conservative management in patients with severe acute biliary pancreatitis: A systematic review and Meta-analysis
Mo C, Sun G, Zhang L, Lu ML, Wang YZ, Xu MB, Yang YS
- 823 Quality of life and influencing factors in elderly patients with inflammatory bowel disease
Zhao T, Qu F, Feng LS
- 828 Clinical application of circular anastomotic stapler in colostomy after laparoscopic abdominoperineal resection for low rectal cancer
Zhang GY, Liu Y, Jie ZG, Li ZR, Cao Y
- 834 Relationship between dendritic cells, interleukin-23 and ulcerative colitis
Jiang Y, Lv ZS, Zhang ZG, Han T
- 839 Clinical significance of E-cadherin and Vimentin expression in Han and Uygur colon cancer patients from Xinjiang
Li LL, Zhao ZL, Wang HJ
- 846 Effect of therapeutic communication scheme on happiness level and quality of life in patients after colostomy
Fu XJ, Zhao J, Wang Z, Zhang JF
- 852 Relationship between expression of CD151 and Integrin $\alpha 6$ and epithelial-mesenchymal transition in colorectal cancer
Sheng X, Liu HS, Shen JY, Feng W, Qin JM
- 857 Clinical effects of early enteral nutrition in patients after laparoscopic surgery for colorectal cancer
Niu WB, Li ZY, Zhou CX, Wang GY, Yu YM
- 862 Clinical significance of serum CA72-4 in patients with digestive system cancers
Zhang GF, Deng WM
- 866 Effects of pantoprazole combined with furazolidone in *Helicobacter pylori* eradication therapy
Xu X, Zhang ZY, Sun WH
- 871 Correlation between risk factors for atherosclerosis and diabetes combined with non-alcoholic fatty liver
Zhao JH
- 876 Relationship between Th1/Th2 balance and indexes of glucose metabolism in type 2 diabetes patients with spleen-deficiency and phlegm stagnation syndrome
Wang XJ, Zeng HY, Zhou QY, Zhao L, Zhang Y

CASE REPORT

- 881 A case of ulcerative colitis complicated with moyamoya disease
Liu M, Wang H, Li HP

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 23 Number 5 February 18, 2015

APPENDIX

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

ACKNOWLEDGMENT

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

COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Guo-Feng Chen, Chief Physician, Diagnosis and Treatment Center for Hepatic Fibrosis, 302 Military Hospital of China, 100 West 4th Ring Middle Road, Fengtai District, Beijing 100039, China

Indexed/Abstracted by

Chemical Abstracts, EMBASE/Excerpta Medica and Abstract Journals.

RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE

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

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

Founded on January 15, 1993

Renamed on January 25, 1998

Publication date February 18, 2015

NAME OF JOURNAL

World Chinese Journal of Digestology

ISSN

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

EDITOR-IN-CHIEF

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

EDITORIAL OFFICE

Peng Guo, Director

World Chinese Journal of Digestology

Room 903, Building D, Ocean International Center, No. 62 Dongsihuan Zhonglu, Chaoyang District, Beijing 100025, China
Telephone: +86-10-59080035 13901166126
Fax: +86-10-85381893

E-mail: wjcd@wjgnet.com
<http://www.wjgnet.com>

PUBLISHER

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

Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
<http://www.wjgnet.com>

PRODUCTION CENTER

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

PRINT SUBSCRIPTION

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

COPYRIGHT

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

SPECIAL STATEMENT

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

INSTRUCTIONS TO AUTHORS

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

清热化湿舒胃方对幽门螺旋杆菌感染小鼠体内NO和胃组织iNOS表达的影响

陈智龙, 吕永慧, 王玓, 涂星

陈智龙, 广州中医药大学附属广州市中医医院 广东省广州市 510405
吕永慧, 广州市中医医院脾胃科 广东省广州市 510130
王玓, 广州中医药大学中药学院 广东省广州市 510006
涂星, 广州中医药大学第一附属医院药学部 广东省广州市 510405

陈智龙, 在读博士, 主要从事中医内科学消化病研究。

作者贡献分布: 吕永慧主要完成课题的设计与指导, 参与全部研究过程, 提供实验所需经费, 论文的撰写与修改; 陈智龙负责动物造模、取材及数据处理与分析, 论文的撰写; 王玓负责观测指标分析和测定, 论文的修改; 涂星负责实验相关资料收集与论文修改。

通讯作者: 吕永慧, 教授, 主任医师, 510130, 广东省广州市荔湾区珠玑路16号, 广州市中医医院脾胃科。scaltor@163.com
电话: 020-81226141

收稿日期: 2014-12-02 修回日期: 2014-12-24

接受日期: 2014-12-30 在线出版日期: 2015-02-18

Effects of Qingre Huashi Shuwei Fang on serum nitric oxide and expression of inducible nitric oxide synthase in gastric tissue in mice with *Helicobacter pylori* infection

Zhi-Long Chen, Yong-Hui Lv, Ding Wang, Xing Tu

Zhi-Long Chen, Guangzhou Hospital of Traditional Chinese Medicine, Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510405, Guangdong Province, China

Yong-Hui Lv, Department of Spleen and Stomach, Guangzhou Hospital of Traditional Chinese Medicine, Guangzhou 510130, Guangdong Province, China

Ding Wang, School of Chinese Materia Medica, Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510006, Guangdong Province, China

Xing Tu, Pharmaceutical Department, the First Affiliated Hospital of Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510405, Guangdong Province, China

Correspondence to: Yong-Hui Lv, Professor, Chief Physician, Department of Spleen and Stomach, Guangzhou

Hospital of Traditional Chinese Medicine, 16 Zhuji Road, Liwan District, Guangzhou 510130, Guangdong Province, China. scaltor@163.com

Received: 2014-12-02 Revised: 2014-12-24

Accepted: 2014-12-30 Published online: 2015-02-18

Abstract

AIM: To observe the effects of Qingre Huashi Shuwei Fang on the content of nitric oxide (NO) in blood and the expression of inducible nitric oxide synthase (iNOS) in gastric tissue in mice with *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) infection.

METHODS: After the successful induction of *H. pylori* infection in mice, the model mice were treated with Qingre Huashi Shuwei Fang, triple therapy (amoxicillin, esomeprazole sodium and clarithromycin), or Qingre Huashi Shuwei Fang combined with triple therapy. Non-treated model rats or normal rats were used as controls. After treatment, the content of NO in blood was determined by the Griess method, and the expression of iNOS in gastric tissue was detected by immunohistochemistry.

RESULTS: In the model group, chronic inflammation in gastric tissue was observed, and the content of NO in blood and the expression of iNOS in gastric tissue increased significantly. The content of NO in blood and the expression of iNOS were significantly decreased in the Qingre Huashi Shuwei Fang group. The *H. pylori* eradication in the Qingre Huashi Shuwei Fang combined with triple therapy group was better than that in the triple therapy group.

CONCLUSION: Qingre Huashi Shuwei Fang

■背景资料
幽门螺旋杆菌 (*Helicobacter pylori*, *H. pylori*) 在全世界范围感染率超过50%, 我国平均感染率为55%。目前大量的研究证实*H. pylori*与慢性胃炎、胃溃疡、胃癌的发生、发展有密切关系, 是极其重要的始动因素。

■同行评议者
陈卫昌, 教授, 苏州大学附属第一医院消化内科

研发前沿

目前研究多集中于开发清除*H. pylori*更优方案。现临床上主流的采用三联抗生素疗法存在患者依从性差、不良反应大和抗生素耐药等缺点。而中药复方因其具有不良反应小、耐药性少,不会引起肠道菌群失调等优势,正成为辅助根除*H. pylori*的研究热点。

can reduce gastric mucosal injury caused by *H. pylori* infection, and this may have a relationship with its negative effect on the expression and release of iNOS in gastric tissue.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: *Helicobacter pylori*; iNOS; NO; Qingre Huashi Shuwei Fang

Chen ZL, Lv YH, Wang D, Tu X. Effects of Qingre Huashi Shuwei Fang on serum nitric oxide and expression of inducible nitric oxide synthase in gastric tissue in mice with *Helicobacter pylori* infection. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(5): 711-718 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/711.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i5.711>

摘要

目的: 观察清热化湿舒胃方对KM小鼠感染幽门螺旋杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)动物模型血清中一氧化氮(nitric oxide, NO)含量和胃组织中诱导性一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS)表达的影响。

方法: 在复制KM小鼠*H. pylori*感染模型的基础上, 分为清热化湿舒胃方组、三联抗生素治疗组、清热化湿舒胃方结合三联抗生素组和模型对照组, 并分别进行干预和治疗。治疗结束后采用硝酸还原酶法测定各组小鼠血清中的NO含量, 采用免疫组织化学法测定各组小鼠胃组织中iNOS的表达量。

结果: 所建立的*H. pylori*感染小鼠模型出现*H. pylori*在胃组织大量定植并造成胃黏膜慢性炎症损伤, 体内NO含量和胃组织iNOS表达显著升高; 清热化湿舒胃方干预后胃黏膜慢性炎症评分、体内NO含量和胃组织iNOS表达显著降低, 其与三联抗生素联用对*H. pylori*的根除效果优于单用三联抗生素。

结论: 清热化湿舒胃方具有修复*H. pylori*感染所致胃黏膜炎症损伤的作用, 其机制可能与降低胃组织iNOS活性表达和体内NO释放有关。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 幽门螺旋杆菌; 诱导性一氧化氮合酶; 一

氧化氮; 清热化湿舒胃方

核心提示: 本实验对比清热化湿舒胃方与三联抗生素及二者联合用药对幽门螺旋杆菌(*Helicobacter pylori*)感染小鼠根除率及其胃黏膜中一氧化氮(nitric oxide)及诱导性一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase)水平的影响。进一步揭示了清热化湿舒胃方修复胃黏膜的作用机制, 为清热化湿舒胃方的临床应用与推广提供了实验依据与理论支持。

陈智龙, 吕永慧, 王玓, 涂星. 清热化湿舒胃方对幽门螺旋杆菌感染小鼠体内NO和胃组织iNOS表达的影响. *世界华人消化杂志* 2015; 23(5): 711-718 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/711.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i5.711>

0 引言

幽门螺旋杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)是慢性萎缩性胃炎、消化性溃疡的重要致病因素之一^[1,2], 其在胃窦部位定植后迅速繁殖并释放各种毒素, 直接引起黏膜上皮细胞的损害并激活炎症细胞使黏膜的炎症反应加重, 导致溃疡的形成^[3,4]。有研究^[5-7]表明, 一氧化氮(nitric oxide, NO)在这一过程中起到不可忽视的作用, 且*H. pylori*感染可引起胃黏膜上皮细胞中诱导性一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS)活性增强。清热化湿舒胃方主要由姜厚朴、佩兰、蒲公英、广藿香、紫苏梗等11味药物组成, 前期研究^[8]表明其对*H. pylori*感染所致的胃炎具有一定的临床疗效, 但其作用机制尚不明确。本研究拟采用*H. pylori*感染的KM小鼠作为研究对象, 探讨清热化湿舒胃方单用及与三联抗生素合用时对模型小鼠血清中NO的含量和胃组织中iNOS的表达量的影响, 初步探讨其作用机制。

1 材料和方法

1.1 材料 66只KM小鼠, SPF级, 体质量35 g±5 g, 6-8周龄, 雌雄各半, 购自广州中医药大学实验动物中心, 许可证号: SCXK(粤)2013-0020。实验操作在广州中医药大学第一附属医院实验中心SPF级动物实验设施中完成, 许可证号: SYXK(粤)2013-0092。

S II 悉尼*H. pylori*菌株(澳大利亚悉尼大学微生物实验室)。注射用乳糖酸阿奇霉素(批号: B130600812, 哈药集团制药总厂); 克拉霉

素分散片(批号: 0081401003, 宜昌长江药业有限公司); 阿莫西林胶囊(批号: 40300201, 珠海联邦制药股份有限公司); 埃索美拉唑镁肠溶片(批号: 1405127, 阿斯利康制药有限公司). 清热化湿舒胃方水煎液: 取姜厚朴、佩兰、蒲公英、广藿香、紫苏梗、枳壳、茯苓、白术、熟党参、黄芩、甘草11味药, 加双蒸水清洗3次, 再加水煎煮20 min去渣, 于60℃水浴中浓缩成1 kg/L的流浸膏, 1000 r/min离心5 min, G4过滤, 密封后隔水煮沸消毒, 4℃冰箱保存备用. 一氧化氮试剂盒(南京建成生物工程研究所), 一氧化氮合酶试剂盒(福州迈新生物技术有限公司). 兔抗鼠多克隆抗体(日本株式会社同仁化学研究所).

Leika1900冰冻及石蜡切片机(德国Leika公司), OLYMPUS CHC型光学显微镜(日本OLYMPUS光学工业株式会社), Motic数码显微镜(厦门Motic实业有限公司), Sartorius AA-160型电子读数天平(北京赛多利斯仪器系统有限公司), 雷磁pHST-4A pH计(上海精密科学仪器有限公司).

1.2 方法

1.2.1 试液的配制: 抗生素混合液的配制: 精密称取500 mg氨苄青霉素溶液、100 mg庆大霉素溶液和1250 mg阿奇霉素, 以无菌生理盐水稀释并定容至25 mL, 4℃下保存. 埃索美拉唑镁溶液: 埃索美拉唑镁肠溶片研成细粉, 精密称取20 mg, 以无菌生理盐水稀释并定容至50 mL, 4℃下保存. 克拉霉素溶液: 克拉霉素分散片研成细粉, 精密称取250 mg, 以无菌生理盐水稀释并定容至20 mL, 4℃下保存. 阿莫西林溶液: 精密称取阿莫西林胶囊内容物500 mg, 以无菌生理盐水稀释并定容至25 mL, 4℃下保存.

1.2.2 *H. pylori*菌株及培养: 采用含有VacA和CagA的国际标准菌株SII, 采用布氏肉汤, 改良Skirrow培养基于厌氧箱中37℃微需氧(5%O₂, 10%CO₂, 85%N₂)培养7 d. 并采用革兰氏染色法、尿素酶试验和过氧化氢酶试验进行鉴别. 鉴别后用无菌接种环从培养基上收集*H. pylori*菌落于无菌生理盐水中制成混悬液, 比浊法调整混悬液浓度为1×10⁹ CFU/mL.

1.2.3 *H. pylori*感染小鼠模型的制备和药物干预: 66只KM小鼠随机分为*H. pylori*模型组4组($n = 54$)和正常组($n = 12$), 共5组. 模型组

小鼠第1-3天每天灌胃抗生素混合液0.5 mL/只; 从第4天起, 每天禁食12 h后, 灌胃现配*H. pylori*混悬液0.5 mL/只, 连续7 d. 正常组小鼠每天灌胃无菌生理盐水0.5 mL/只. 造模结束后模型组有两只小鼠死亡, 将剩余52只*H. pylori*感染小鼠随机分为*H. pylori*感染模型组(model group, MG, $n = 12$)、中药组(Chinese medicine group, CG, $n = 12$)、三联抗生素组(triple therapy group, TG, $n = 14$)、中药组+三联抗生素组(CTG, $n = 14$)4组. CG组小鼠每天灌胃清热化湿舒胃方水煎剂0.8 mL; TG组小鼠每天灌胃0.13 mL埃索美拉唑溶液、0.13 mL阿莫西林溶液和0.104 mL克拉霉素溶液; CTG组每天灌胃0.13 mL埃索美拉唑溶液、0.13 mL阿莫西林溶液和0.104 mL克拉霉素溶液, 2 h后再灌胃清热化湿舒胃方水煎剂0.8 mL; MG组和正常组(normal group, NG)每天灌胃无菌生理盐水0.8 mL, 给药周期为14 d. 末次给药后4 h, 各组小鼠腹腔注射10%水合氯醛麻醉, 腹腔主动脉采血, 所采的血液存于Ep管内, 1000 r/min离心5 min后取上清液, 并做好标记, 备用. 取血完毕后的各组小鼠, 取出胃, 沿胃大弯剪开, 用无菌生理盐水冲洗残留物后取完整的胃组织切为2部分, 做好标记, 备用.

药物干预阶段, 小鼠三联抗生素治疗方案参照2012年《第四次全国幽门螺杆菌感染处理共识报告》^[9]中标准三联药物用量, 经成人与小鼠体表面积比例换算得出.

1.2.4 *H. pylori*定植情况的判断和胃黏膜慢性炎症评分: 取一部分胃组织, 采用革兰染色涂片镜检、尿素酶试验和过氧化氢酶试验. 3种检测方法中只要有两种为阳性即认定小鼠胃黏膜有*H. pylori*感染, 只有1种阳性为可疑感染, 但不计算在内, 3项阴性者诊断为无*H. pylori*感染. 剔除可疑感染和无*H. pylori*感染的各组小鼠的血清和胃组织. 将有*H. pylori*感染的小鼠胃组织用40 g/L甲醛固定, 石蜡切片, 进行Giemsa染色, 并于400倍显微镜下观察5个切片视野, 以*H. pylori*数量多少进行计分判断其定植情况, 评分标准如表1^[10]. 并观察黏膜固有层慢性炎症细胞(淋巴细胞、浆细胞及嗜酸性粒细胞)和中性粒细胞浸润情况, 对固有层慢性炎症程度进行计分, 标准如表2^[11].

1.2.5 血清中NO的含量测定: 取有*H. pylori*感

□ 相关报道

目前大量研究表明, 清热化湿类中药及成方对*H. pylori*有较强的杀灭作用, 且对于胃黏膜修复作用优于单纯三联抗生素疗法. 然而其促进黏膜修复的机制尚不甚清晰, 有待进一步研究以明确.

■创新点

本研究首次观察了清热化湿舒胃方联合三联抗生素对*H. pylori*感染实验小鼠胃黏膜内一氧化氮(nitric oxide, NO)及诱导性一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS)含量的影响, 有助于进一步阐明清热化湿类中药方剂对胃黏膜产生修复作用的机制。

表 1 *H. pylori*定植量的评分标准

分数	评分标准
0分	任何胃小凹内均观察不到 <i>H. pylori</i> 定植
1分	少量 <i>H. pylori</i> 定植且不是每个胃小凹内都能观察到(1-2个细菌/胃小凹)
2分	<i>H. pylori</i> 定植量低但在多数胃小凹内可观察到(3-10个细菌/胃小凹)
3分	所有胃小凹内均有中量到多量的 <i>H. pylori</i> (11-20个 <i>H. pylori</i> /胃小凹)
4分	大量定植, 所有胃小凹内均满布 <i>H. pylori</i> (>20个 <i>H. pylori</i> /胃小凹)

H. pylori: 幽门螺旋杆菌。

表 2 胃黏膜病理组织学评分标准

分数	评分标准
0分	未见或偶见炎症细胞
1分	轻度的多灶性分布
2分	轻度的广泛分布或中度的多灶性分布
3分	轻度广泛分布并中度多灶性分布或重度多灶性分布
4分	中度广泛分布
5分	中度广泛分布并重度多灶性分布
6分	重度广泛分布

染的各组小鼠血清, 按照NO试剂盒说明书采用硝酸还原酶法检测血清中NO的含量。

1.2.6 胃组织中iNOS的表达量测定: 取有*H. pylori*感染的各组小鼠的另一部分胃组织放入4%多聚甲醛/PBS中固定24 h后, 脱水、透明、石蜡包埋, 进行免疫组织化学染色。具体操作为制作5 μ m石蜡切片, 贴敷于玻璃载片上, 用3% H_2O_2 去离子水孵育10 min, 以消除内源性过氧化物酶活性; 蒸馏水冲洗后以PBS浸泡5 min, 滴加正常血清孵育15 min, 倾去, 不洗涤。滴加1:100的一抗(兔抗鼠多克隆抗体), 37 $^{\circ}$ C孵育2 h, PBS冲洗3次 \times 3 min; 滴加二抗(IgG), 室温孵育1 h, PBS冲洗3次 \times 3 min; 滴加SP, 室温孵育1 h, PBS冲洗3次 \times 3 min; 显色剂DAB- H_2O_2 显色; 自来水冲洗, 脱水、透明、封片。同时以PBS代替第一抗体, 作阴性对照试验。反应切片用Olympus显微镜进行形态学观察, 然后用HMIAS-2000高清晰度彩色医学图文分析系统分析, 每组切片在400倍物镜下随机取5个视野, 经灰度调节后, 测定阳性细胞平均光密度。

统计学处理 采用SPSS13.0软件进行数据处理和分析, 计量资料数据以mean \pm SD表示。若数据符合正态分布, 方差齐性, 多组数据采用单因素方差分析(One-way ANOVA), 两两比

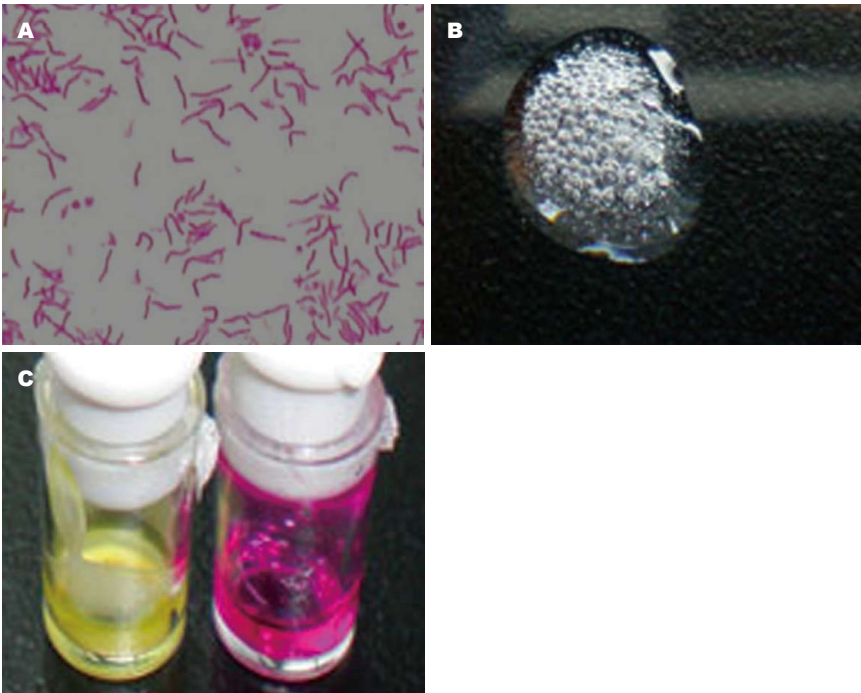
较采用LSD进行分析, 自身的前后对照采用配对*t*检验; 若数据不符合正态分布或方差不齐, 则采用非参数检验中的多个独立样本Kruskal-Wallis *H*检验, 两两比较采用SNK-*q*进行分析。以*P*<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 *H. pylori*培养情况 革兰氏染色后显微镜下可见*H. pylori*呈典型的螺旋状或S状弯曲, 偶见杆状或圆球状, 菌体一端或两端有多根带鞘鞭毛, 染色呈阴性, 运动活泼(图1); 快速尿素酶试验可见与细菌尿素酶比色定性检测试剂接触部分在2 min左右变成紫红色, 而空白培养基无颜色改变; 过氧化氢酶试验发现与过氧化氢接触部位出现大量的气泡, 呈阳性。

2.2 *H. pylori*定植的判断及胃黏膜慢性炎症评分结果 经革兰染色涂片镜检、尿素酶试验和过氧化氢酶试验, 发现有*H. pylori*感染的MG组小鼠12只, CG小鼠11只, CTG组小鼠10只, TG组小鼠10只, 其余9只小鼠未见明显的*H. pylori*感染。对各组小鼠进行*H. pylori*定植判断结果如表3。

由结果可见, 与模型组比较, 清热化湿舒胃方组、三联抗生素组和联合用药组*H. pylori*定植评分显著下降(*P*<0.05), 表明经上述3种干



应用要点
清热化湿舒胃方联合三联抗生素根除*H. pylori*感染疗效确切。通过对比发现清热化湿舒胃方可进一步降低胃黏膜中NO及iNOS含量, 促进胃黏膜修复。对比单纯三联抗生素治疗不良反应少, 疗效更佳, 有较大的临床应用前景。

图 1 *H. pylori*的显微鉴别和生化鉴别结果。A: 显微观察(×200); B: 过氧化氢酶试验结果; C: 快速尿素酶试验。*H. pylori*: 幽门螺旋杆菌。

表 3 *H. pylori*定值的判断及胃黏膜慢性炎症评分结果 (mean ± SD, 分)

分组	<i>n</i>	<i>H. pylori</i> 定植评分	胃黏膜慢性炎症评分
正常组	12	0.000 ± 0.000	0.000 ± 0.000
模型组	10	3.600 ± 0.241 ^a	4.000 ± 0.330 ^a
清热化湿舒胃方组	11	2.927 ± 0.326 ^{ac}	2.109 ± 0.274 ^{ac}
三联抗生素组	10	1.800 ± 0.313 ^{ace}	2.820 ± 0.274 ^{ace}
复方+三联抗生素组	10	1.660 ± 0.411 ^{aceg}	1.580 ± 0.371 ^{aceg}

^a*P*<0.05 vs 正常组; ^c*P*<0.05 vs 模型组; ^{ac}*P*<0.05 vs 清热化湿舒胃方组; ^{ace}*P*<0.05 vs 三联抗生素组。*H. pylori*: 幽门螺旋杆菌。

预防治疗后, 小鼠胃组织中*H. pylori*显著减少, 且三联抗生素组对*H. pylori*的根除效率显著高于清热化湿舒胃方组(*P*<0.05), 而三联抗生素组与联合用药组差异无统计学意义。由结果可见, 与模型组比较, 清热化湿舒胃方组、三联抗生素组和联合用药组胃黏膜慢性炎症评分显著下降(*P*<0.05), 且清热化湿舒胃方组的效果显著高于三联抗生素组(*P*<0.05), 两者联用可显著增强其对胃黏膜慢性炎症的修复作用。结果提示, 清热化湿舒胃方与三联抗生素联用对*H. pylori*感染所致的慢性胃炎的疗效最佳, 其主要机制可能与三联抗生素主要发挥根除*H. pylori*的作用, 而清热化湿舒胃方主要发挥修复胃黏膜炎症的作用有关。

2.3 血清中NO含量测定和iNOS表达量的测定
与正常组比较, 有*H. pylori*感染的模型小鼠胃组织中NO含量显著升高(*P*<0.05); 与模型组比较, 各给药组小鼠胃组织中NO含量均显著下降(*P*<0.05), 且三联抗生素组小鼠胃组织中NO含量显著高于清热化湿舒胃方组和联合用药组(*P*<0.05, *P*<0.05), 但清热化湿舒胃方组和联合用药组差异无统计学意义(*P*>0.05)(表4)。与正常组比较, 有*H. pylori*感染的模型小鼠胃组织中iNOS的表达量显著升高(*P*<0.05); 与模型组比较, 清热化湿舒胃方组和联合用药组小鼠胃组织中iNOS表达量均显著下降(*P*<0.05), 但三联抗生素组差异无统计学意义(*P*>0.05); 小鼠胃组织中iNOS的表达量在清热

名词解释

NO: 是由胃黏膜血管内皮细胞和神经细胞中的iNOS作用于L-精氨酸而产生的。NO具有调节胃黏膜血流量、胃酸分泌和黏液分泌, 保护胃黏膜的作用。炎症刺激可诱导iNOS表达增强, 产生大量的NO与超氧阴离子与过氧化氢等结合从而介导组织细胞脂质过氧化和细胞毒作用, 可杀伤病菌、肿瘤细胞及有机异物等引发炎症。

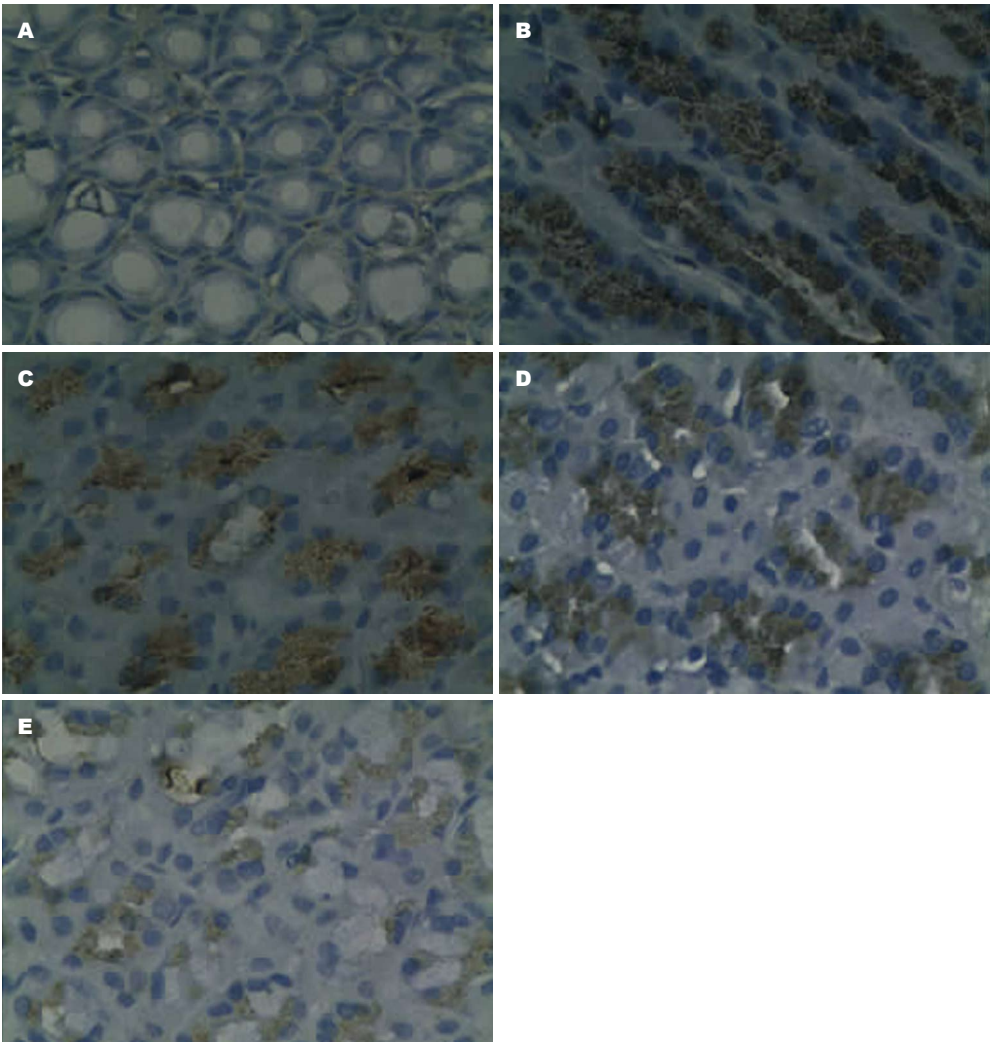


图 2 各组小鼠胃组织中iNOS的表达情况($\times 400$)。A: 正常组; B: 模型组; C: 清热化湿舒胃方组; D: 三联抗生素组; E: 清热化湿舒胃方+三联抗生素组。iNOS: 诱导性一氧化氮合酶。

表 4 血清中NO含量测定和iNOS表达量的测定结果

分组	n	NO含量(ng/mL)	iNOS表达量
正常组	12	16.4927 \pm 1.5462	0.2484 \pm 0.0476
模型组	10	51.4399 \pm 3.0782 ^a	0.6211 \pm 0.0468 ^a
清热化湿舒胃方组	11	29.9099 \pm 3.4624 ^{ac}	0.5031 \pm 0.0538 ^{ac}
三联抗生素组	10	39.8423 \pm 3.8914 ^{ac}	0.5844 \pm 0.0339 ^{ac}
复方+三联抗生素组	10	26.5944 \pm 1.9648 ^{acg}	0.4950 \pm 0.0555 ^{acg}

^a $P < 0.05$ vs 正常组; ^c $P < 0.05$ vs 模型组; ^{ac} $P < 0.05$ vs 清热化湿舒胃方组; ^{acg} $P < 0.05$ vs 三联抗生素组。NO: 一氧化氮; iNOS: 诱导性一氧化氮合酶。

化湿舒胃方组和联合用药组差异无统计学意义($P > 0.05$)(表4, 图2)。

3 讨论

调查研究^[12]表明, *H. pylori*在全世界范围感染率超过50%, 我国平均感染率为55%。目前大

量的研究^[13,14]证实*H. pylori*与慢性胃炎、胃溃疡、胃癌的发生、发展有密切关系, 是极其重要的始动因素。临床上多采用两种抗生素加质子泵抑制剂作为根除*H. pylori*的首选药物。但近年来, 随着抗生素的广泛使用及不规范的治疗, 抗生素的耐药性逐年升高, 三联疗法清除

率已经普遍下降, 且该法存在患者依从性差、不良反应大和抗生素耐药等缺点^[15]。现今推荐抗生素四联疗法清除*H. pylori*的方案存在重金属铋累积残留的隐患, 而中药复方具有相对安全, 不良反应小, 耐药性少, 不会引起肠道菌群失调等优势, 已被最新的*H. pylori*清除共识意见所推荐^[9], 成为辅助根除*H. pylori*的研究热点^[16,17]。

本研究采用的建模方法成功地建立了小鼠胃感染*H. pylori*模型, 方法简便, 效果稳定, 可用于抗*H. pylori*药物的实验研究。本研究表明, 采用清热化湿舒胃方联合三联抗生素有明显的根除*H. pylori*作用, 其作用可能与修复胃黏膜慢性炎症有关, 疗效比三联抗生素效果佳。

在*H. pylori*感染引起慢性胃炎、消化性溃疡的过程中, NO具有重要的作用。正常情况下, 胃黏膜血管内皮细胞和神经细胞中的iNOS作用于L-精氨酸, 产生生理需要的NO, 调节胃黏膜血流量、胃酸分泌和黏液分泌, 起到保护胃黏膜的作用。当胃黏膜发生炎症时, 细菌内毒素及炎细胞分泌和释放大量的细胞因子等诱导iNOS表达增强, 产生大量的NO, 过量的NO可与超氧阴离子与过氧化氢等结合从而介导组织细胞脂质过氧化和细胞毒性作用, 可杀伤入侵的细菌、真菌等微生物和肿瘤细胞、有机异物等^[18-20], 一定程度上具有诱发机体产生炎症和免疫反应的作用, 进而导致胃黏膜的损伤^[21,22]。有学者运用一氧化氮合酶抑制剂氨基胍(AG)发现可明显降低组织器官等相关损伤与炎症反应^[23,24]。魏房等^[25]研究发现iNOS有促进肿瘤血管生成而促进胃癌的转移的作用。本研究发现, 感染*H. pylori*小鼠iNOS的表达和NO含量均较正常组显著增加, 提示iNOS活性增高, NO过量释放是*H. pylori*致慢性炎症、消化性溃疡的机制之一。而以清热化湿舒胃方及清热化湿舒胃方联合三联抗生素治疗后, iNOS表达和NO量均显著降低, 且两者之间差异无统计学意义, 提示清热化湿舒胃方能够修复*H. pylori*所致胃黏膜慢性炎症且该修复作用与三联抗生素无关, 其机制可能与调控iNOS的表达及NO的释放有关。

清热化湿舒胃方是广州中医药大学附属广州市中医医院临床使用10余年的中药复方, 对急慢性胃炎、浅表性胃炎和萎缩性胃炎等有

较好的治疗效果, 主要由姜厚朴、佩兰、蒲公英、广藿香、紫苏梗、枳壳、茯苓、白术、熟党参、黄芩、甘草等11味药组成。目前研究^[16,26]表明, 黄芩、蒲公英^[27]已证实对*H. pylori*有较强的杀灭作用; 并有相关研究^[28]提示黄芩苷可通过下调iNOS基因转录和蛋白表达, 降低LPS诱导的巨噬细胞NO生成, 抑制炎症反应。王嫦鹤等^[29]研究发现白术内酯I可对抑制NO、iNOS等炎症介质的释放或过强表达, 进而减轻实验小鼠体内免疫反应, 降低组织损伤。茯苓具有免疫调节作用和较强的抗氧化作用, 能提高动物体内自由基清除酶的活力^[30], 而过量的NO可与超氧阴离子与过氧化氢等结合形成的活性代谢产物是*H. pylori*致病的主要因素之一, 清热化湿舒胃方抗*H. pylori*所致炎症可能与黄芩、白术、茯苓降低组织中NO及iNOS的表达与生成, 进而减轻炎症反应, 起到保护胃黏膜的作用有关。清热化湿舒胃方既能直接杀灭*H. pylori*, 清除*H. pylori*引起的一些致病因素, 还能调节免疫系统, 增强胃黏膜抵御*H. pylori*的能力, 其根除*H. pylori*效果虽不及西药的三联疗法, 但对胃黏膜慢性炎症的修复作用更佳, 且不存在耐药性、不良反应及致肠道菌群失调等问题, 具有较好的应用前景, 有待进一步开发研究。

同行评价

本研究科学的将清热化湿舒胃方对*H. pylori*感染小鼠体内NO及胃组织内iNOS的影响进行了观察与研究。发现该中药复方不仅有效辅助三联抗生素治疗方案进行*H. pylori*清除, 同时还可显著降低实验鼠体内NO及iNOS的表达, 从而起到减轻胃黏膜炎症反应, 促进修复的作用。一定程度上揭示了清热化湿类中药复方治疗*H. pylori*相关性胃炎的作用机制, 具有一定的创新性。

4 参考文献

- 1 Repetto O, Zanussi S, Casarotto M, Canzonieri V, De Paoli P, Cannizzaro R, De Re V. Differential proteomics of *Helicobacter pylori* associated with autoimmune atrophic gastritis. *Mol Med* 2014; 20: 57-71 [PMID: 24395566 DOI: 10.2119/molmed.2013.00076]
- 2 Arnold IC, Hitzler I, Müller A. The immunomodulatory properties of *Helicobacter pylori* confer protection against allergic and chronic inflammatory disorders. *Front Cell Infect Microbiol* 2012; 2: 10 [PMID: 22919602 DOI: 10.3389/fcimb.2012.00010]
- 3 谭晓, 蔡光先. 胃溃疡炎症机制及中医药防治进展. *湖南中医药大学学报* 2009; 29: 72-74
- 4 于阳, 赵顺. 幽门螺旋杆菌与慢性胃炎、消化性溃疡及胃癌的关系探讨. *中国实用医药* 2013; 8: 65-66
- 5 Cherdantseva LA, Potapova OV, Sharkova TV, Belyaeva YY, Shkurupiy VA. Association of *Helicobacter pylori* and iNOS production by macrophages and lymphocytes in the gastric mucosa in chronic gastritis. *J Immunol Res* 2014; 2014: 762514 [PMID: 25309933 DOI: 10.1155/2014/762514]
- 6 王丽, 周源, 姜德建, 李元建. 一氧化氮合酶抑制物在胃黏膜损伤中的作用与机制. *国际病理科学与临床杂志* 2006; 26: 1-6
- 7 伍参荣, 彭程, 郭春秀, 蔡锐, 白宇乾, 唐小枚. 戊己丸水煎液对幽门螺旋杆菌感染小鼠体内NO含量的

- 影响. 中医药导报 2006; 12: 65-66, 73
- 8 陈芳. 清热化湿法联合西药治疗HP相关性胃炎临床疗效观察. 广州: 广州中医药大学, 2013
- 9 刘文忠, 谢勇, 成虹, 吕农华, 胡伏莲, 张万岱, 周丽雅, 陈烨, 曾志荣, 王崇文, 萧树东, 潘国宗, 胡品津. 第四次全国幽门螺杆菌感染处理共识报告. 现代消化及介入诊疗 2012; 17: 358-363
- 10 张维森, 张永宏, 许春杏, 陈峥宏, 杨杰, 谢国文. C57BL/6小鼠幽门螺杆菌感染胃炎模型的复制. 贵州医药 2013; 37: 105-109
- 11 刘翔. 胃内菌群对H. pylori定植的影响和双歧杆菌治疗. 长沙: 中南大学, 2007
- 12 胡伏莲. 幽门螺杆菌感染相关疾病. 中国医刊 2007; 42: 17-18
- 13 樊慧丽, 陈玉梅. 幽门螺杆菌感染及其相关疾病发病机制的研究进展. 中国全科医学 2011; 14: 577-579
- 14 Wang YZ, Cao YQ, Wu JN, Chen M, Cha XY. Expression of nitric oxide synthase in human gastric carcinoma and its relation to p53, PCNA. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 46-50 [PMID: 15609395 DOI: 10.3748/wjg.v11.i1.46]
- 15 李莉, 冯怀志, 李硕, 卢海波, 李鹏, 孙慧. 胃炎口服液治疗幽门螺杆菌感染小鼠的实验研究. 泸州医学院学报 2014; 37: 357-359
- 16 李瀚旻, 严永祥, 程思思. 幽门螺杆菌的中医治疗与进展. 中华中医药学刊 2014; 32: 2055-2057
- 17 周宁, 吴琼, 孙健, 李琦. 中医药防治幽门螺杆菌相关性胃病的研究进展. 中国实验方剂学杂志 2012; 18: 229-233
- 18 郭昱, 郭霞, 姚希贤. Hp对慢性萎缩性胃炎内皮素及一氧化氮水平影响的实验与临床研究. 世界华人消化杂志 2003; 11: 562-564
- 19 朱启槐, 吴建波, 谭映霞. HP与胃黏膜组织中iNOS-mRNA表达水平的相关性. 浙江中西医结合杂志 2004; 14: 93-95
- 20 雷琳, 黄亚平, 龚文容. 不同胃黏膜病变中iNOS表达与Hp的关系. 现代肿瘤医学 2013; 21: 1558-1561
- 21 Hsu DZ, Liu MY. Involvement of nitric oxide in gastric protection of epinephrine in endotoxin intoxication in rats. *Toxicology* 2004; 204: 203-208 [PMID: 15388246 DOI: 10.1016/j.tox.2004.06.059]
- 22 Raij L. Nitric oxide in the pathogenesis of cardiac disease. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2006; 8: 30-39 [PMID: 17170604 DOI: 10.1111/j.1524-6175.2006.06025.x]
- 23 李柏峰, 刘永锋, 夏丽萍, 程颖, 成东华, 王晓东, 李铁民, 赵宁. iNOS抑制剂对大鼠胰腺缺血/再灌注损伤的保护作用. 世界华人消化杂志 2005; 13: 44-48
- 24 王凝, 展玉涛, 高福生, 刘宾. 选择性iNOS抑制剂对肝硬化大鼠门脉高压性胃黏膜病变的影响. 世界华人消化杂志 2009; 17: 813-816
- 25 魏房, 孙威, 王强, 刘丽, 任庆华. HIF-1 α 与iNOS、COX-2在胃癌中的表达及临床意义. 世界华人消化杂志 2008; 16: 3900-3903
- 26 吴明慧, 黄衍强, 黄赞松, 周喜汉, 喻文强, 苏建伟. 黄连素、大黄素、五味子及黄芩苷对幽门螺杆菌多重耐药株的体外抑菌作用. 世界华人消化杂志 2013; 21: 3247-3251
- 27 胡伟, 王红, 程丽, 周曾芬, 李晓燕, 段丽萍, 陈娅蓉, 蒋海燕, 贾友兰. 蒲公英对幽门螺杆菌体外抑菌作用的实验研究. 胃肠病学 2006; 11: 365-366
- 28 李岩, 邝枣园, 李明, 王宏敏, 陈伟强. 黄芩苷对脂多糖诱导巨噬细胞一氧化氮和一氧化氮合酶表达的影响. 广东医学 2010; 31: 675-677
- 29 王嫦鹤, 耿庆光, 王雨轩. 白术内酯 对免疫性肝损伤的保护作用. 中国中药杂志 2012; 37: 1809-1813
- 30 曹颖. 茯苓多糖药理作用的研究. 中国现代药物应用 2013; 7: 217-218

编辑: 韦元涛 电编: 都珍珍



胃泌素受体拮抗剂丙谷胺和选择性COX2抑制剂塞来昔布对人胃癌细胞株BGC-823增殖和PGE2分泌的影响

方兴国, 赵 逵, 朱 蓉, 付晓霏, 王 红

方兴国, 赵逵, 朱蓉, 付晓霏, 王红, 遵义医学院附属医院消化内科 贵州省遵义市 563003

方兴国, 副教授, 主要从事胃肠道肿瘤的临床及基础研究。

贵州省科技计划基金资助项目, No. 黔科合S字[2007]103

贵州省科学技术基金资助项目, No. 黔科合J字[2010]11

作者贡献分布: 方兴国与赵逵对此文所作贡献均等; 此课题由方兴国与赵逵设计; 研究过程由方兴国、朱蓉及付晓霏操作完成; 研究所用新试剂及分析工具由赵逵提供; 数据分析由方兴国与王红完成; 本文写作由方兴国与朱蓉完成。

通讯作者: 赵逵, 教授, 主任医师, 563003, 贵州省遵义市汇川区大连路149号, 遵义医学院附属医院消化内科。

kuizhao95868@msn.com

电话: 0852-8608155

收稿日期: 2014-11-17 修回日期: 2014-12-29

接受日期: 2015-01-09 在线出版日期: 2015-02-18

Impact of combined proglumide and celecoxib on cell proliferation and PGE2 secretion in human gastric cancer cell line BGC-823

Xing-Guo Fang, Kui Zhao, Rong Zhu, Xiao-Fei Fu, Hong Wang

Xing-Guo Fang, Kui Zhao, Rong Zhu, Xiao-Fei Fu, Hong Wang, Department of Gastroenterology, Affiliated Hospital of Zunyi Medical College, Zunyi 563003, Guizhou Province, China

Supported by: the Guizhou Provincial Science and Technology Program, No. S-2007-103; the Science and Technology Foundation of Guizhou Province, No. J-2010-11
Correspondence to: Kui Zhao, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Affiliated Hospital of Zunyi Medical College, 149 Dalian Road, Huichuan District, Zunyi 563003, Guizhou Province, China. kuizhao95868@msn.com

Received: 2014-11-17 Revised: 2014-12-29

Accepted: 2015-01-09 Published online: 2015-02-18

Abstract

AIM: To investigate the effect of proglumide

(a gastrin receptor antagonist) and celecoxib [a selective cyclooxygenase-2 (COX-2) inhibitor] on cell proliferation and COX-2, 15-hydroxyprostaglandin dehydrogenase (15-PGDH) and prostaglandin E2 (PGE2) expression in human gastric cancer cell line BGC-823.

METHODS: BGC-823 cells were treated with proglumide and celecoxib, alone or in combination. MTT assay was used to detect the proliferation of BGC-823 cells. Real-time PCR was used to detect COX-2 and 15-PGDH mRNA expression. Western blot was used to detect COX-2 and 15-PGDH protein expression, and ELISA was used to determine the content of PGE2 in culture medium.

RESULTS: Proglumide and celecoxib inhibited the growth of BGC-823 cells in a dose- and time-dependent manner. Treatment with combined proglumide (6 mmol/L, less than IC_{50}) and celecoxib (50 μ mol/L, less than IC_{50}) for 48 h was associated with a significantly higher inhibition rate than either of the agents alone ($65.1\% \pm 7.7\%$ vs $38.1\% \pm 7.1\%$, $32.6\% \pm 3.3\%$, $P < 0.05$). Proglumide and celecoxib down-regulated the expression of COX-2 mRNA and protein, and up-regulated the expression of 15-PGDH mRNA and protein in BGC-823 cells, and the effects of combined treatment were more significant than treatment with either of the agents alone ($P < 0.05$ vs proglumide; $P < 0.01$ vs celecoxib). Proglumide and celecoxib reduced the secretion of PGE2, and the effects of combined treatment were more significant than either of the agents alone ($P < 0.05$ vs proglumide; $P <$

背景资料

胃癌是人类共同面临的最常见的恶性肿瘤之一。胃泌素(gastrin)及其受体(cholecystokinin-B, CCK-B)、环氧化酶-2(cyclooxygenase-2, COX-2)、前列腺素E2(prostaglandin E2, PGE2)升高及15-羟基前列腺素脱氢酶(15-hydroxyprostaglandin dehydrogenase, 15-PGDH)降低或缺失与胃癌的发生、发展密切相关。但他们在胃癌发生与发展中的相互作用仍不清楚。

同行评议者

郑鹏远, 教授, 主任医师, 博士生导师, 副院长, 郑州大学第二附属医院消化科

同行评价

本研究立足临床常见的胃癌, 有体外实验的方法研究药物对胃癌细胞系的影响及其机制, 具有一定的理论意义和潜在的临床价值。

0.01 vs celecoxib).

CONCLUSION: Proglumide and celecoxib inhibit the growth of cultured BGC-823 cells time- and dose-dependently, possibly by down-regulating the expression of COX-2 mRNA and protein, up-regulating the expression of 15-PGDH mRNA and protein, and reducing PGE2 synthesis or secretion. Combined use of proglumide and celecoxib has a synergistic effect.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Proglumide; Celecoxib; COX-2; 15-PGDH; PGE2; BGC-823 cells

Fang XG, Zhao K, Zhu R, Fu XF, Wang H. Impact of combined proglumide and celecoxib on cell proliferation and PGE2 secretion in human gastric cancer cell line BGC-823. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(5): 719-727 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/719.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i5.719>

摘要

目的: 探讨胃泌素受体拮抗剂丙谷胺和选择性环氧合酶-2(cyclooxygenase-2, COX-2)抑制剂塞来昔布对人胃癌细胞株BGC-823增殖的抑制作用及其对COX-2、15-羟基前列腺素脱氢酶(15-hydroxyprostaglandin dehydrogenase, 15-PGDH)和前列腺素E2(prostaglandin E2, PGE2)的影响。

方法: 采用MTT法分别检测丙谷胺和塞来昔布单独及联合应用对人胃癌细胞株BGC-823增殖的影响; RT-PCR法检测COX-2和15-PGDH mRNA的表达; Western blot检测COX-2和15-PGDH蛋白质的表达; ELISA检测细胞培养液中PGE2含量变化。

结果: 丙谷胺和塞来昔布呈剂量和时间依赖性地抑制胃癌BGC-823细胞的增殖。采用低于细胞增殖半数抑制浓度(the half maximal inhibitory concentration, IC_{50})的丙谷胺(6 mmol/L)和塞来昔布(50 μ mol/L)联合应用, 48 h时对胃癌细胞BGC-823的增殖抑制率为 $65.1\% \pm 7.7\%$, 显著高于单独应用丙谷胺(6 mmol/L, $38.1\% \pm 7.1\%$)和塞来昔布(50 μ mol/L, $32.6\% \pm 3.3\%$)时的抑制率(P 值均 <0.05)。丙谷胺和塞来昔布两药均能下调胃癌BGC-823细胞中COX-2及上调15-PGDH mRNA和蛋白的表达, 联合应用比单独用药

更为显著(P 值分别 <0.05 , <0.01)。同时, 两药也能降低BGC-823细胞分泌PGE2, 联合用药作用更加明显(P 值分别 <0.05 , <0.01)。

结论: 丙谷胺、塞来昔布均呈时间和剂量依赖性抑制胃癌细胞株BGC-823的增殖, 其可能机制之一为通过下调COX-2 mRNA和蛋白的表达, 同时上调15-PGDH mRNA和蛋白的表达, 进而减少PGE2合成与分泌而实现。两药联合应用可能具有协同抗癌作用。

© 2015版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 丙谷胺; 塞来昔布; 环氧合酶-2; 15-羟基前列腺素脱氢酶; 前列腺素E2; 胃癌细胞株BGC-823

核心提示: 本文探讨胃泌素受体拮抗剂丙谷胺和选择性环氧合酶-2(cyclooxygenase-2, COX-2)抑制剂塞来昔布对人胃癌细胞株BGC-823增殖的抑制作用及其对COX-2、15-羟基前列腺素脱氢酶(15-hydroxyprostaglandin dehydrogenase)和前列腺素E2(prostaglandin E2)的影响, 结果提示了丙谷胺、塞来昔布均呈时间和剂量依赖性抑制胃癌细胞株BGC-823的增殖, 两药联合应用可能具有协同抗癌作用。

方兴国, 赵遼, 朱蓉, 付晓霏, 王红. 胃泌素受体拮抗剂丙谷胺和选择性COX2抑制剂塞来昔布对人胃癌细胞株BGC-823增殖和PGE2分泌的影响. *世界华人消化杂志* 2015; 23(5): 719-727 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/719.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i5.719>

0 引言

胃癌是人类共同面临的最常见的恶性肿瘤之一, 尤其是中晚期胃癌对人们的身心健康造成严重的威胁。如何尽早对胃癌进行必要干预, 是医务工作者目前所面临的挑战。近年来在胃癌研究上虽取得了一些的进展, 但治疗上仍未获得实质性突破。既往的研究表明, 胃泌素(gastrin)及其受体(cholecystokinin-B, CCK-B)、环氧合酶-2(cyclooxygenase-2, COX-2)、前列腺素E2(prostaglandin E2, PGE2)升高及15-羟基前列腺素脱氢酶(15-hydroxyprostaglandin dehydrogenase, 15-PGDH)降低或缺失与胃癌的发生、发展密切相关^[1-4]。但他们在胃癌发生与发展中的相互作用仍不清楚, 我们以前的临床研究发现, 胃泌素和COX-2在胃癌前病变和胃

癌中表达逐渐增强, 并参与了黏膜的增殖^[5,6]. 在本研究采用胃泌素受体拮抗剂丙谷胺和选择性COX-2抑制剂塞来昔布通过单独及联合应用对体外培养表达胃泌素基因的胃癌细胞株BGC-823^[7]进行干预, 通过检测COX-2、15-PGDH及PGE2在癌细胞中的表达情况, 探讨他们在胃癌中的相互作用以及可能的作用机制.

1 材料和方法

1.1 材料 胃癌细胞株BGC-823(重庆医科大学细胞工程实验室); 丙谷胺钠(proglumide sodium salt)(Sigma公司); 塞来昔布(celecoxib)(辉瑞制药有限公司); RPMI-1640培养(Gibco公司); MTT(Sigma公司); 人PGE2 ELISA试剂盒(上海西唐生物科技有限公司); COX-2引物、15-PGDH引物、 β -actin引物、PCR逆转录、荧光定量PCR试剂盒, 和20 bp DNA Ladder Marker(宝生物工程(大连)有限公司); COX-2多克隆抗体(山羊来源); BCA法蛋白定量试剂盒(上海捷瑞生物工程有限公司); 15-PGDH多克隆抗体(兔来源); β -actin多克隆抗体(小鼠来源)(Santa Cruz公司); 辣根酶标记山羊抗小鼠IgG(H+L)(中杉金桥公司); 辣根酶标记兔抗山羊IgG(H+L); 辣根酶标记山羊抗兔IgG(H+L); Prestained Protein Ladder(Fermentas公司).

1.2 方法

1.2.1 细胞培养: 将BGC-823细胞培养于含10%FCS的RPMI 1640培养基中, 放于37 °C, 含50 mL/L CO₂的细胞培养箱中培养到细胞贴壁生长至70%-80%时, 用0.25%胰蛋白酶对培养的细胞消化传代继续培养, 2-3 d传代1次.

1.2.2 MTT法检测丙谷胺、塞来昔布及联合用药对BGC-823细胞的增殖的抑制作用: (1)取对数生长期的BGC-823细胞, 用胰酶消化稀释至 5×10^4 个/mL的单细胞悬液, 以100 μ L/孔接种于96孔培养板置于含50 mL/L CO₂细胞培养箱中培养; (2)培养24 h后进行分组: 对照组和不同浓度的丙谷胺组(2、4、6、8、10 mmol/L); 对照组和不同浓度的塞来昔布组(10、30、50、80、100 μ mol/L); (3)加药后分别继续培养24、48、72 h, 在每孔中加入0.5%MTT溶液20 μ L再培养4 h, 分别每孔加入DMSO 150 μ L, 放于水平震器上震荡10 min,

使结晶颗粒完全溶解, 于酶标仪测定490 nm波长处的A值. 每组设6个平行孔, 重复3次实验. 细胞的生长抑制率 = $(1 - \text{实验组A值} / \text{对照组A值}) \times 100\%$; (4)根据药物浓度与增殖抑制率进行回归分析, 计算出丙谷胺和塞来昔布在48 h时对BGC-823细胞增殖的半数抑制浓度(the half maximal inhibitory concentration, IC₅₀); (5)再按上述方法接种细胞, 实验分为: 对照组, <IC₅₀丙谷胺组, <IC₅₀塞来昔布组, 联合用药组(<IC₅₀丙谷胺+<IC₅₀塞来昔布). 求得各组48 h细胞的生长抑制率.

1.2.3 收集实验细胞及细胞培养液: 分别将培养满48 h的对照组, <IC₅₀塞来昔布组, <IC₅₀丙谷胺组, 联合用药组(<IC₅₀塞来昔布+<IC₅₀丙谷胺)分别留取各组一部分细胞培养液, 以500 μ L/管放置于-20 °C冰箱保存备用. 各组细胞按实验需要进行相应处理.

1.2.4 RT-PCR检测COX-2和15-PGDH mRNA在BGC-823中的表达: 用TRIzol试剂分别提取各实验组细胞中RNA. 取RNA 6.5 μ L(200 ng), 5 \times PrimeScribe™ Buffer 2 μ L, Prime Oligod T Primer(50 μ mol/L) 0.5 μ L, Scribe™ RT Enzyme Mix I 0.5 μ L, Random 6 mers(100 μ mol/L) 0.5 μ L, 37 °C 15 min 85 °C 5 s逆转录合成cDNA, 逆转录产物再稀释5倍. COX-2、15-PGDH及 β -actin基因引物系列由大连宝生物工程公司合成(表1). RT-PCR反应体系20 μ L, 含稀释后的cDNA 4 μ L, SYBR superMix荧光混合物10 μ L, COX-2、15-PGDH及 β -actin上游引物和下游引物各0.4 μ L, 三蒸水5.2 μ L. 反应条件: 95 °C预变性10 s, 1 cycle, PCR反应95 °C 5 s, 58.5 °C 20 s, 40 cycle, 融解曲线55 °C, 80 cycle. 取PCR产物2 μ L置3%琼脂糖凝胶电泳分离, 紫外线下观察结果, 用全自动凝胶成像分析系统进行拍照. COX-2产物长度为81 bp; 15-PGDH产物长度为91 bp; β -actin产物的长度为186 bp. 以COX-2/ β -actin和15-PGDH/ β -actin比值分别表示COX-2和15-PGDH mRNA相对表达量.

1.2.5 Western blot检测COX-2和15-PGDH蛋白在BGC-823中的表达: 把经PBS洗涤过的BGC-823细胞, 用细胞裂解液充分裂解细胞; 在以4 °C 12000 r/min离心共15 min, BCA法测定离心上清液蛋白含量. 取40 μ g蛋白质常规进行SDS-PAGE电泳后转印至PVDF

表 1 实验中RT-PCR相关引物

基因名称	基因代码	正向引物(5'-3')	反向引物(5'-3')
<i>COX-2</i>	NM000963	CTGGAACATGGAATTACCCAGTTTG	TGGAACATTCTACCACCAGCA
<i>15-PGDH</i>	NM000860	AAGCATGGCAGTAGTTGGATTACACA	AGCCTGGACAAATGGCATTCA
<i>β-actin</i>	NM001101	TGGCACCCAGCACAAATGAA	CTAAGTCATAGTCCGCCTAGAAGCA

COX-2: 环氧合酶-2; 15-PGDH: 15-羟基前列腺素脱氢酶.

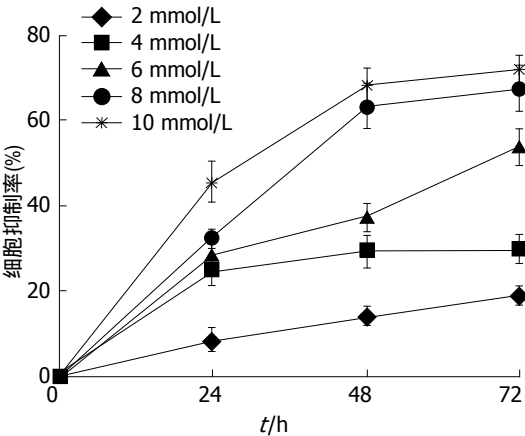


图 1 不同时间和浓度的丙谷胺对BGC-823细胞增殖的影响.

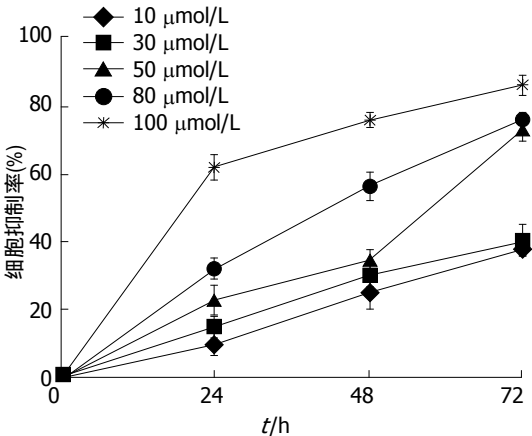


图 2 不同时间和浓度的塞来昔布对BGC-823细胞增殖的影响.

膜, 室温下用5%的脱脂奶粉进行常规封闭2 h, 用TBST洗膜; 分别加入一抗COX-2多克隆抗体(1:200), 15-PGDH多克隆抗体(1:500), β -actin抗体(1:1000), 4℃冰箱中过夜, TBST洗膜; 分别加入兔抗山羊、山羊抗兔IgG(H+L)(均为1:500)和山羊抗小鼠(1:2000)二抗2 h. 充分漂洗后ECL发光, X线胶片感光后洗片; 用全自动凝胶成像分析系统扫描印迹胶片并分别测出各实验组COX-2、15-PGDH及 β -actin蛋白电泳带积分光密度值, 以COX-2/ β -actin、15-PGDH/ β -actin比值分别表示COX-2和15-PGDH蛋白相对表达量, 再进行半定量分析.

1.2.6 ELISA法检测BGC-823培养液中PGE2含量: 将收集的各组细胞培养液. 按照ELISA试剂盒操作说明对各组培养液进行实验, 分别计算出各组标本的PGE2含量(μ g/L). 每组做6个平行孔.

统计学处理 实验数据按完全随机对照设计的要求整理, 所有实验数据以mean \pm SD表示, 并采用SPSS11.0统计学软件包对各组数据进行单因素方差分析, $P<0.05$ 为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 丙谷胺、塞来昔布对胃癌BGC-823细胞增殖的抑制作用 DMSO溶媒组与对照组之间比较差异无统计学意义($P>0.05$); 在用药干预的各实验组均随着用药物浓度的增加和作用时间的延长, 对BGC-823增殖的抑制率逐渐增加, 呈时间和剂量依赖性地抑制BGC-823的增殖(图1, 2).

2.2 联合用药对胃癌BGC-823细胞增殖的抑制作用 根据药物浓度与增殖抑制率的回归分析及药物浓度抑制率曲线求出直线回归方程. 计算出丙谷胺和塞来昔布在细胞培养48 h时的 IC_{50} 分别为6.46 mmol/L、53.78 μ mol/L. 取 $<IC_{50}$ 的药物浓度单独及联合给药. 丙谷胺(6 mmol/L)和塞来昔布(50 μ mol/L)及联合(丙谷胺6 mmol/L+塞来昔布50 μ mol/L)给药干预, 在48 h时对BGC-823细胞增殖抑制率分别为38.1% \pm 7.1%, 32.6% \pm 3.3%和65.1% \pm 7.7%. 与对照组比较差异均具有统计学意义(均 $P<0.05$), 联合用药组明显高于单独用药组(均 $P<0.05$)(表2, 图3, 4). 根据金正均^[8]的方法, 丙谷胺和塞来昔布联合作用48 h后 q 值为1.167, 提示丙谷胺和塞来昔布联合应用具有协同抑

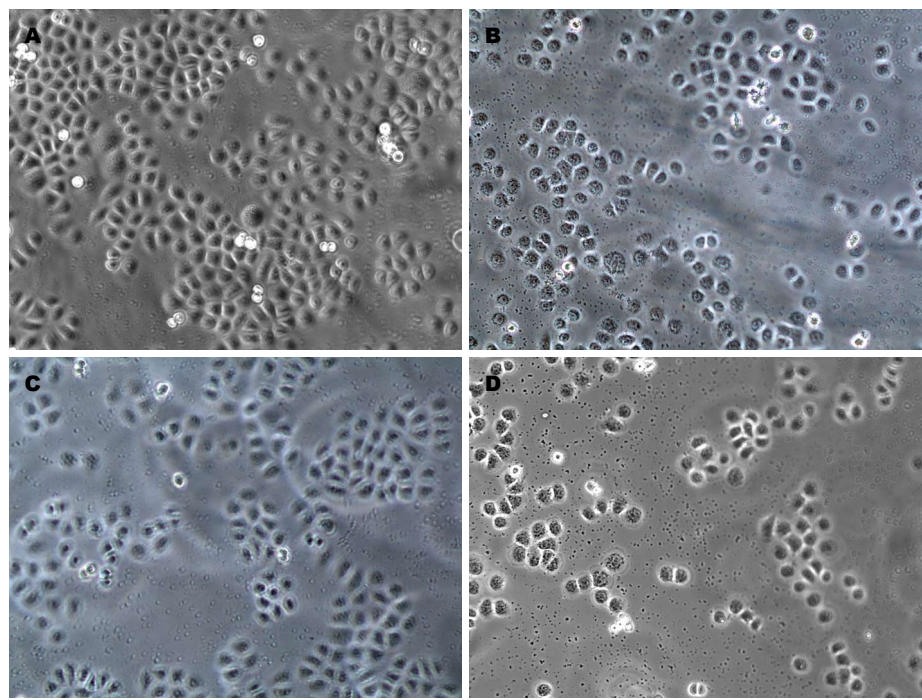


图 3 丙谷胺和塞来昔布对体外培养48 h的BGC-823增殖的影响(× 100). A: 对照; B: 丙谷胺(6 mmol/L); C: 塞来昔布(50 μmol/L); D: 丙谷胺(6 mmol/L)+塞来昔布(50 μmol/L).

表 2 丙谷胺、塞来昔布对BGC-823细胞增殖的影响 (n = 6, mean ± SD)

分组	48 h	
	光密度值(4值)	抑制率(%)
对照组	0.700 ± 0.084	0
丙谷胺组	0.433 ± 0.033 ^{ac}	38.1 ± 7.1 ^{ac}
塞来昔布组	0.472 ± 0.022 ^{ac}	32.6 ± 3.3 ^{ac}
联合用药组	0.244 ± 0.054 ^a	65.1 ± 7.7 ^{ac}

^aP<0.05 vs 对照组; ^cP<0.05 vs 联合用药组.

表 3 COX-2和15-PGDH mRNA相对表达量的比较 (n = 6, mean ± SD)

分组	COX-2	15-PGDH
对照组	401.859 ± 47.151	18.260 ± 2.116
丙谷胺组	93.387 ± 15.957 ^{bd}	69.380 ± 8.713 ^{bd}
塞来昔布组	85.732 ± 8.395 ^{bd}	89.030 ± 16.509 ^{bd}
联合用药组	9.184 ± 0.721 ^b	174.410 ± 12.358 ^b

^bP<0.01 vs 对照组; ^dP<0.01 vs 联合用药组. COX-2: 环氧合酶-2; 15-PGDH: 15-羟基前列腺素脱氢酶.

制胃癌细胞BGC-823增殖作用.

2.3 对COX-2和15-PGDH mRNA表达的影响 丙谷胺、塞来昔布单独和联合作用于BGC-823细胞48 h后, 各组的COX-2 mRNA和15-PGDH mRNA相对表达量均分别低于、高

于对照组(均P<0.05), 联合用药组作用增强(均P<0.05)(表3). 各组标本的荧光定量扩增曲线呈典型的S型, 熔解曲线为单峰, 排除了非特异性扩增, 凝胶电泳图呈特异性条带, 印证为目的产物(图5).

表 4 细胞培养液中前列腺素E2含量的比较 ($n = 6$, mean \pm SD, $\mu\text{g/L}$)

分组	PGE2
对照组	275.47 \pm 13.46
丙谷胺组	91.99 \pm 9.35 ^{bd}
塞来昔布组	28.27 \pm 1.44 ^{bc}
联药用药组	16.36 \pm 3.02 ^b

^b $P < 0.01$ vs 对照组; ^c $P < 0.05$, ^d $P < 0.01$ vs 联药用药组.

2.4 对COX-2和15-PGDH蛋白表达的影响 丙谷胺、塞来昔布单独和联合作用于BGC-823细胞48 h后, 各组中COX-2蛋白和15-PGDH蛋白相对表达量均分别低于和高于对照组($P < 0.05$, $P < 0.01$), 联药用药组较单独用药组作用更为显著($P < 0.05$, $P < 0.01$)(图6, 7).

2.5 对PGE2分泌的影响 丙谷胺和塞来昔布单独和联合干预48 h后, 各组PGE2的含量均显著低于对照组(均 $P < 0.01$), 联药用药组低于单独用药组($P < 0.05$, $P < 0.01$)(表4).

3 讨论

胃泌素是一种最常见的胃肠激素, 是由胃窦G细胞合成, 其主要的生理功能除了调节胃酸分泌外, 在胃上皮细胞中还调节多种重要的细胞活动, 包括细胞的增殖、凋亡、组织化生及肿瘤的血管形成、浸润和转移. 在我们课题组在结肠癌大鼠动物模型中同样证实了胃泌素参与了结肠癌的发生与发展^[9]. 研究发现, 胃癌细胞(如BGC-823)也能合成和分泌胃泌素, 其作用可通过其受体CCK-B介导细胞内一系列信号传导, 促进细胞分裂和DNA合成, 他在胃癌的发生、发展中起重要作用^[1,10]. 胃泌素受体拮抗剂在过去的实验及临床研究中, 对恶性肿瘤具有预防和一定抗癌疗效^[11,12]. 本实验同样证明, 丙谷胺能抑制BGC-823的增殖, 并随着药物浓度的增加和/或作用时间的延长, 对细胞增殖抑制作用随之增强, 呈时间和剂量依赖性. 这表明BGC-823细胞可通过自身分泌胃泌素并作用于自身受体来促进细胞的增殖, 而丙谷胺能够抑制这一作用. 胃癌细胞除表达胃泌素基因外, 还表达COX-2基因^[13]. 已有研究^[3,5,14]表明, COX-2在癌前病变及组织胃癌中呈现较高的表达. Yao等^[15]用特异性COX-2小干扰RNA转染胃癌细胞后, 当

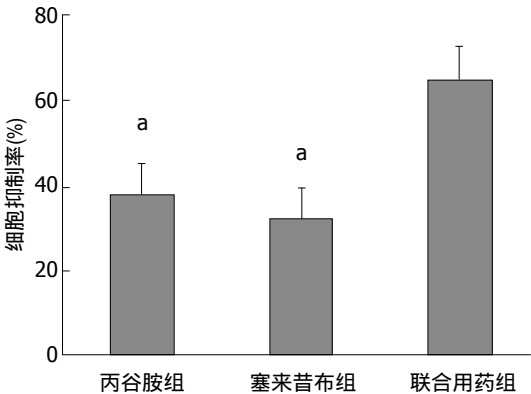


图 4 丙谷胺、塞来昔布对BGC-823细胞增殖的影响. ^a $P < 0.05$ vs 联合用药组.

COX-2的表达下调时可抑制多种肿瘤血管生成因子, 从而提出COX-2可能具有调节肿瘤血管生成与生长的作用, 王涛等^[16]用同样的方法, 在有效抑制COX-2的表达同时能够抑制胃腺癌细胞的增殖和促使癌细胞的凋亡. 选择性COX-2抑制剂可通过抑制COX-2的表达对胃癌具有预防及治疗作用^[17,18]. 本实验结果表明, 塞来昔布同丙谷胺一样, 同样也以时间和剂量依赖的方式抑制BGC-823细胞的增殖, 这与进来的研究^[9]结果一致. 胃泌素能诱导人胃癌细胞株COX-2表达, 给予选择性CCK-B拮抗剂能抑制胃泌素诱导的COX-2表达^[20]. 联合应用丙谷胺和塞来昔布实验结果显示, 胃泌素受体拮抗剂与COX-2抑制剂联合应用可协同抑制胃癌细胞增殖和促进凋亡作用^[21].

15-PGDH是前列腺素生物灭活的关键酶, 在15-羟基前列腺素氧化成为活性较弱的15-酮基前列腺素反应中起催化作用, 同时又对COX-2有天然拮抗作用, 两者具有相互反向的调节作用, 但具体机制不详, 可能与白介素-1 β 、表皮生长因子等上调COX-2表达, 抑制15-PGDH合成有关^[4]. Ryu等^[22]研究也证明在感染幽门螺杆菌的胃癌中15-PGDH表达受到抑制, 其作用是通过TLR4/MyD88路径所介导. 而在胃肠道另一肿瘤结肠癌临床试验中^[23], COX-2为高表达, 15-PGDH表达明显受抑制提供一些理论依据. 我们课题组在以前的研究^[24]中发现, 胃泌素可刺激胃癌细胞合成和分泌EGF, 并可被丙谷胺部分抑制. 国内外研究^[25-27]均表明, 15-PGDH在胃癌中表达降低或缺失并参与胃癌的

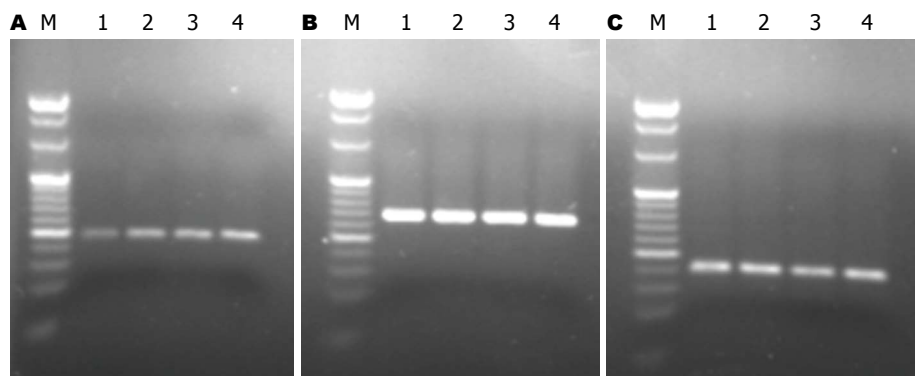


图 5 RT-PCR扩增产物凝胶电泳成像图. A: 15-PGDH(91 bp); B: β -actin(186 bp); C: COX-2(81 bp). M: Marker; 1: 对照组; 2: 丙谷胺组; 3: 塞来昔布组; 4: 联合用药组. COX-2: 环氧合酶-2; 15-PGDH: 15-羟基前列腺素脱氢酶.

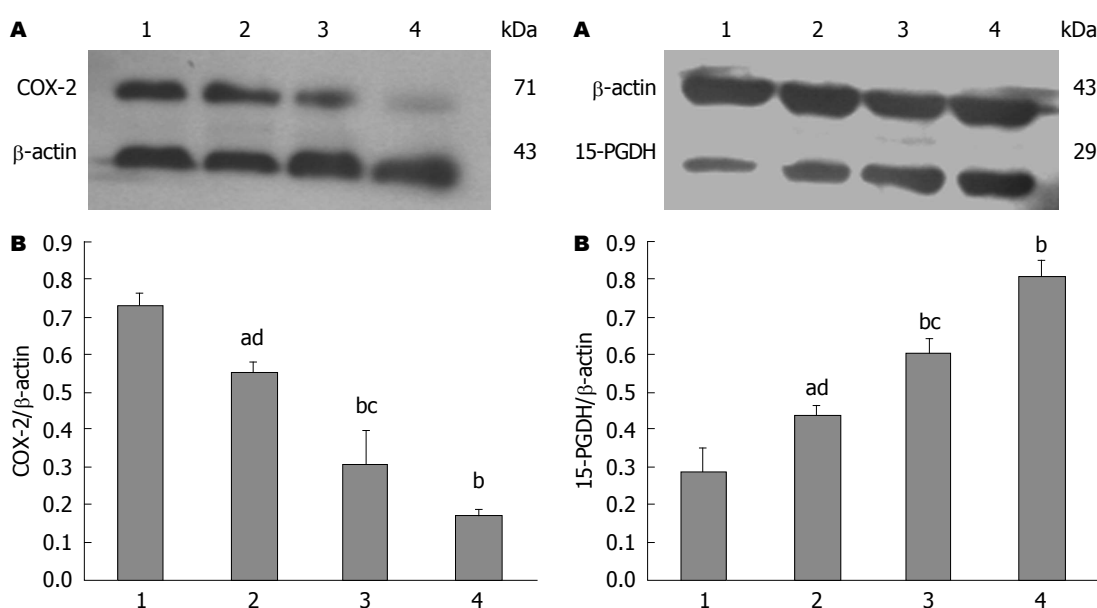


图 6 COX-2蛋白质在不同组别的表达. A: Western blot 检测; B: COX-2/ β -actin的相对量. ^a $P < 0.05$, ^b $P < 0.01$ vs 对照组; ^c $P < 0.05$, ^d $P < 0.01$ vs 联合用药组. 1: 对照组; 2: 丙谷胺组; 3: 塞来昔布组; 4: 联合用药组. COX-2: 环氧合酶-2.

图 7 15-PGDH蛋白质在不同组别的表达. A: Western blot 检测; B: 15-PGDH/ β -actin的相对量. ^a $P < 0.05$, ^b $P < 0.01$ vs 对照组; ^c $P < 0.05$, ^d $P < 0.01$ vs 联合用药组. 1: 对照组; 2: 丙谷胺组; 3: 塞来昔布组; 4: 联合用药组. 15-PGDH: 15-羟基前列腺素脱氢酶.

发生与发展, 而15-PGDH抑制剂Cay1039通过抑制15-PGDH表达可促进人胃癌细胞增殖^[28]. 本实验通过RT-PCR和Western blot检测发现, 胃癌细胞BGC-823 COX-2 mRNA和蛋白质呈高表达, 15-PGDH mRNA和蛋白质均呈低表达; 丙谷胺和塞来昔布均使胃癌BGC-823细胞中的COX-2 mRNA及蛋白表达下调, 15-PGDH mRNA和蛋白质上调, 联合给药时具有协同作用. 结果提示, 丙谷胺和塞来昔布可通过直接或间接途径来抑制COX-2表达. 丙谷胺可通过拮抗胃泌素受体来减少COX-2的表达, 我们认为COX-2可能是胃泌素的下游目标之一. PGE2既是COX-2的下游

产物又是15-PGDH的底物, 他参与机体的多种生理和病理过程^[29]. COX-2的作用主要是通过其产物PGE2来实现的^[30]. 本实验结果表明, 丙谷胺和塞来昔布可单独和协同抑制胃癌细胞PGE2的分泌, 反映了上述两药均可下调COX-2表达, 上调15-PGDH表达的效应.

总之, 丙谷胺和塞来昔布均能抑制胃癌细胞BGC-823的增殖, 两药联合具有协同作用. 其机制可能是通过协同抑制COX-2的表达, 同时上调15-PGDH的表达, 从而减少了PGE2的分泌, 促进了PGE2的分解. 这一研究结果可为联合应用胃泌素受体拮抗剂和环氧合酶抑制剂这两类不同性质的非细胞毒性药物协助治疗

胃癌提供理论支持.

4 参考文献

- Burkitt MD, Varro A, Pritchard DM. Importance of gastrin in the pathogenesis and treatment of gastric tumors. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 1-16 [PMID: 19115463]
- Liu XJ, Chen ZF, Li HL, Hu ZN, Liu M, Tian AP, Zhao D, Wu J, Zhou YN, Qiao L. Interaction between cyclooxygenase-2, Snail, and E-cadherin in gastric cancer cells. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 6265-6271 [PMID: 24115825 DOI: 10.3748/wjg.v19.i37.6265]
- Oshima H, Oshima M. The role of PGE2-associated inflammatory responses in gastric cancer development. *Semin Immunopathol* 2013; 35: 139-150 [PMID: 23053397 DOI: 10.1007/s00281-012-0353-5]
- Kang JH, Kang SH, Seo SH, Shin JH, An MS, Ha TK, Bae KB, Kim TH, Choi CS, Oh SH, Kang MS, Kim KH. Relationship between 15-hydroxyprostaglandin dehydrogenase and gastric adenocarcinoma. *Ann Surg Treat Res* 2014; 86: 302-308 [PMID: 24949321 DOI: 10.4174/astr.2014.86.6.302]
- 石国庆, 赵逵, 王红, 刘模荣. 胃泌素、环氧合酶2在不同胃黏膜病变中的表达及意义. *中国综合临床* 2008; 24: 1191-1194
- 石国庆, 赵逵, 王红, 刘模荣. 胃泌素和Ki-67在胃癌及其癌前病变中的表达. *肿瘤防治研究* 2009; 36: 756-758
- Song J, Ren H, Li Y, Xu J, Kong H, Tong W, Zhou Y, Gao S, Liu Y, Hui Q, Peng Q, Lu S, Liu Z. rG17PE38, a novel immunotoxin target to gastric cancer with overexpressed CCK-2R. *J Drug Target* 2013; 21: 375-382 [PMID: 23311704 DOI: 10.3109/1061186X.2012.757770]
- 金正均. 合并用药中的相加. *中国药理学报* 1980; 1: 70-76
- 张曼曼, 彭涛, 赵逵. 内外源性GAS对二甲基胍诱导的大鼠大肠癌变中EGF和PGE2表达的影响. *世界华人消化杂志* 2013; 21: 1914-1924
- Lee KH, Koh SA, Kim JR. Hepatocyte growth factor-mediated gastrin-releasing peptide induces IL-8 expression through Ets-1 in gastric cancer cells. *Oncol Res* 2013; 20: 393-402 [PMID: 23924923 DOI: 10.3727/096504013X13657689382770]
- Smith JP, Cooper TK, McGovern CO, Gilius EL, Zhong Q, Liao J, Molinolo AA, Gutkind JS, Matters GL. Cholecystokinin receptor antagonist halts progression of pancreatic cancer precursor lesions and fibrosis in mice. *Pancreas* 2014; 43: 1050-1059 [PMID: 25058882 DOI: 10.1097/MPA.0000000000000194]
- 孙为豪, 苏蓓, 章礼久, 邵耘, 许海尘, 张涛, 薛绮萍, 丁国宪, 程蕴琳. 胃泌素受体拮抗剂与环氧合酶-2抑制剂对胃癌细胞增殖和凋亡的影响. *中华医学杂志* 2006; 86: 250-254
- Shao Y, Sun K, Xu W, Li XL, Shen H, Sun WH. Helicobacter pylori infection, gastrin and cyclooxygenase-2 in gastric carcinogenesis. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 12860-12873 [PMID: 25278683 DOI: 10.3748/wjg.v20.i36.12860]
- Lazăr D, Tăban S, Ardeleanu C, Simionescu C, Sporea I, Cornianu M, Vernic C. Immunohistochemical expression of the cyclooxygenase-2 (COX-2) in gastric cancer. The correlations with the tumor angiogenesis and patients' survival. *Rom J Morphol Embryol* 2008; 49: 371-379 [PMID: 18758643]
- Yao L, Liu F, Hong L, Sun L, Liang S, Wu K, Fan D. The function and mechanism of COX-2 in angiogenesis of gastric cancer cells. *J Exp Clin Cancer Res* 2011; 30: 13 [PMID: 21266034 DOI: 10.1186/1756-9966-30-13]
- 王涛, 康春生, 王邦茂, 张庆瑜. 小干扰RNA抑制胃癌细胞环氧合酶-2的表达. *中华内科杂志* 2008; 47: 129-132
- Yanaoka K, Oka M, Yoshimura N, Deguchi H, Mukoubayashi C, Enomoto S, Maekita T, Inoue I, Ueda K, Utsunomiya H, Iguchi M, Tamai H, Fujishiro M, Nakamura Y, Tsukamoto T, Inada K, Takeshita T, Ichinose M. Preventive effects of etodolac, a selective cyclooxygenase-2 inhibitor, on cancer development in extensive metaplastic gastritis, a Helicobacter pylori-negative precancerous lesion. *Int J Cancer* 2010; 126: 1467-1473 [PMID: 19711347 DOI: 10.1002/ijc.24862]
- Han X, Li H, Su L, Zhu W, Xu W, Li K, Zhao Q, Yang H, Liu H. Effect of celecoxib plus standard chemotherapy on serum levels of vascular endothelial growth factor and cyclooxygenase-2 in patients with gastric cancer. *Biomed Rep* 2014; 2: 183-187 [PMID: 24649093]
- Liu M, Li CM, Chen ZF, Ji R, Guo QH, Li Q, Zhang HL, Zhou YN. Celecoxib regulates apoptosis and autophagy via the PI3K/Akt signaling pathway in SGC-7901 gastric cancer cells. *Int J Mol Med* 2014; 33: 1451-1458 [PMID: 24676394 DOI: 10.3892/ijmm.2014.1713]
- Subramaniam D, Ramalingam S, May R, Dieckgraefe BK, Berg DE, Pothoulakis C, Houchen CW, Wang TC, Anant S. Gastrin-mediated interleukin-8 and cyclooxygenase-2 gene expression: differential transcriptional and posttranscriptional mechanisms. *Gastroenterology* 2008; 134: 1070-1082 [PMID: 18395088 DOI: 10.1053/j.gastro.2008.01.040]
- Lou LH, Jing DD, Lai YX, Lu YY, Li JK, Wu K. 15-PGDH is reduced and induces apoptosis and cell cycle arrest in gastric carcinoma. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 1028-1037 [PMID: 22416177 DOI: 10.3748/wjg.v18.i10.1028]
- Ryu YM, Myung SJ, Park YS, Yang DH, Song HJ, Jeong JY, Lee SM, Song M, Kim do H, Lee HJ, Park SK, Fink SP, Markowitz SD, Jung KW, Kim KJ, Ye BD, Byeon JS, Jung HY, Yang SK, Kim JH. Inhibition of 15-hydroxyprostaglandin dehydrogenase by Helicobacter pylori in human gastric carcinogenesis. *Cancer Prev Res (Phila)* 2013; 6: 349-359 [PMID: 23430757 DOI: 10.1158/1940-6207.CAPR-12-0389]
- Lim SC, Cho H, Lee TB, Choi CH, Min YD, Kim SS, Kim KJ. Impacts of cytosolic phospholipase A2, 15-prostaglandin dehydrogenase, and cyclooxygenase-2 expressions on tumor progression in colorectal cancer. *Yonsei Med J* 2010; 51: 692-699 [PMID: 20635443 DOI: 10.3349/ymj.2010.51.5.692]
- 吴会超, 赵逵, 文国容, 王攀. 胃泌素和丙谷胺对胃

- 癌细胞株MKN45增殖及EGF表达的影响. 陕西医学杂志 2008; 37: 800-803
- 25 Song HJ, Myung SJ, Kim IW, Jeong JY, Park YS, Lee SM, Nam WH, Ryu YM, Fink SP, Yang DH, Jung HY, Kim JH. 15-hydroxyprostaglandin dehydrogenase is downregulated and exhibits tumor suppressor activity in gastric cancer. *Cancer Invest* 2011; 29: 257-265 [PMID: 21469975 DOI: 10.3109/07357907.2011.568562]
 - 26 楼俐泓, 靖大道, 李继坤, 吴恺, 王兴鹏. 胃癌组织中15-羟基前列腺素脱氢酶的表达研究. 中华医学杂志 2006; 86: 709-711
 - 27 Li L, Yang F, Wang X, Hu J, Yang L, Tang C, Wu Y, Miao K, Liu R, Shou T. Effect of 15-hydroxyprostaglandin dehydrogenase gene on the proliferation of gastric cancer cell murine forestomach carcinoma. *Exp Ther Med* 2014; 7: 290-294 [PMID: 24348808]
 - 28 赖跃兴, 靖大道, 楼俐泓, 申玉翠, 陆颖影. 15-PGDH抑制剂对人胃癌细胞生长和COX-2表达的影响. 胃肠病学 2012; 17: 408-412
 - 29 Piazuelo E, Santander S, Cebrián C, Jiménez P, Pastor C, García-González MA, Esteva F, Esquivias P, Ortego J, Lanas A. Characterization of the prostaglandin E2 pathway in a rat model of esophageal adenocarcinoma. *Curr Cancer Drug Targets* 2012; 12: 132-143 [PMID: 22165968]
 - 30 Greenhough A, Smartt HJ, Moore AE, Roberts HR, Williams AC, Paraskeva C, Kaidi A. The COX-2/PGE2 pathway: key roles in the hallmarks of cancer and adaptation to the tumour microenvironment. *Carcinogenesis* 2009; 30: 377-386 [PMID: 19136477 DOI: 10.1093/carcin/bgp014]

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍



肝窦内皮细胞分离、培养与鉴定的研究概况

彭岳, 李树民, 黎桂玉, 马静, 赵铁建

背景资料

肝窦内皮细胞(liver sinusoidal endothelial cells, LSEC)作为肝脏中非实质细胞的重要组成部分,能够分泌转化生长因子 β ,后者可作用于肝星状细胞(hepatic stellate cells)表面,促进该细胞的活化,达到介导增强肝纤维化反应的结果。

彭岳, 马静, 赵铁建, 广西中医药大学基础医学院生理学教研室 广西壮族自治区南宁市 530200
李树民, 黎桂玉, 广西中医药大学研究生院 广西壮族自治区南宁市 530200

彭岳, 讲师, 主要从事中药(民族药)逆转肝纤维化机制的研究。国家自然科学基金资助项目, Nos. 81160553, 81460628
广西科学研究与技术开发计划基金资助项目, No. 桂科攻13349005

作者贡献分布: 由彭岳综述及论文写作; 由李树民与黎桂玉收集资料; 马静整理文献; 赵铁建审校。

通讯作者: 赵铁建, 教授, 530200, 广西壮族自治区南宁市五合大道13号, 广西中医药大学基础医学院生理学教研室。
ztj-nanning@163.com

电话: 0771-2214279

收稿日期: 2014-09-25 修回日期: 2014-10-28

接受日期: 2014-11-12 在线出版日期: 2015-02-18

Overview on isolation, cultivation and identification of liver sinusoidal endothelial cells

Yue Peng, Shu-Min Li, Gui-Yu Li, Jing Ma, Tie-Jian Zhao

Yue Peng, Jing Ma, Tie-Jian Zhao, Department of Physiology, School of Basic Medicine, Guangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanning 530200, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China
Shu-Min Li, Gui-Yu Li, Graduate School of Guangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanning 530200, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China
Supported by: National Natural Science Foundation of China, Nos. 81160553 and 81460628; Guangxi Scientific and Technological Development Projects, No. 13349005
Correspondence to: Tie-Jian Zhao, Professor, Department of Physiology, School of Basic Medicine, Guangxi University of Traditional Chinese Medicine, 13 Wuhe Avenue, Nanning 530200, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China. ztj-nanning@163.com
Received: 2014-09-25 Revised: 2014-10-28
Accepted: 2014-11-12 Published online: 2015-02-18

an important role in the hepatic physiological and pathological processes, and they have become a hot research topic in recent years. This paper will focus on the isolation, cultivation and identification of LSECs by summarizing and reviewing the latest technologies and methods, with an aim to make a great contribution to the research of LSECs and their roles in the hepatic physiological and pathological processes.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Liver sinusoidal endothelial cells; Cell isolation and Cell cultivation; Identification

Peng Y, Li SM, Li GY, Ma J, Zhao TJ. Overview on isolation, cultivation and identification of liver sinusoidal endothelial cells. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(5): 728-734 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/728.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i5.728>

摘要

肝窦内皮细胞(liver sinusoidal endothelial cells, LSEC)在肝脏的生理功能和病理机制的发生中扮演重要的角色,成为近年来肝脏研究的热点。本文通过总结并综述近年来LSEC的分离、培养与鉴定的最新技术和方法,重点探讨在该细胞分离、培养与鉴定过程中遇到的研究热点,这对观察和研究LSEC在肝脏生理功能和病理机制中的作用,及基于该细胞的开发研究具有重要的意义,并为研究者提供借鉴。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 肝窦内皮细胞; 细胞分离和培养; 鉴定

同行评议者

徐泱, 副主任医师, 上海复旦大学附属中山医院

Abstract

Liver sinusoidal endothelial cells (LSECs) play

核心提示: 肝窦内皮细胞(liver sinusoidal endothelial cells, LSEC)为近年来肝脏研究的热点, 本文通过总结并综述近年来LSEC的分离、培养与鉴定的最新技术和方法, 对该细胞的开发研究具有重要的意义, 并为研究者提供借鉴.

彭岳, 李树民, 黎桂玉, 马静, 赵铁建. 肝窦内皮细胞分离、培养与鉴定的研究概况. 世界华人消化杂志 2015; 23(5): 728-734
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/728.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i5.728>

0 引言

肝脏是人体各种物质代谢的重要场所, 该器官主要由肝细胞(hepatic cells, HC)、肝窦内皮细胞(liver sinusoidal endothelial cells, LSEC)、肝星状细胞(hepatic stellate cells, HSC)和枯否细胞(Kupffer cells, KC)等细胞构成, LSEC作为肝脏中非实质细胞的重要组成部分, 成为近年来肝脏研究的热点. 研究^[1-3]发现LSEC组成了肝脏实质细胞与血液之间的半渗透屏障, 并参与肝脏代谢、免疫应答、肝脏内生长因子和细胞因子的分泌和调节过程, 在肝脏的生理功能和病理机制中扮演重要的角色. 近几年来, 通过LSEC与HSC原代细胞共培养发现, LSEC能够预防HSC的活化并促使活化的HSC回归到平静状态, 有效防止肝纤维化的发展^[4,5]; 最新研究^[6,7]发现, LSEC能够分泌转化生长因子 β (transforming growth factor β , TGF- β), 后者可作用于HSC表面, 促进该细胞的活化, 达到介导增强肝纤维化反应的结果. 由于LSEC在肝纤维化中具有重要的作用, 许多研究肝纤维化的学者都将目光集中于LSEC, 因此系统建立起体外LSEC的分离、培养和鉴定的方法就显得很有必要, 这也是研究、开发和应用LSEC的一项重要的基础工作. 现就近年来LSEC分离、培养与鉴定相关技术和方法的研究进展进行综述, 供读者参考借鉴.

1 LSEC的分离方法

1.1 酶灌注法 世纪70年代, 研究者开始采用胶原酶灌注法进行LSEC的分离, 细胞的活力和得率有了很大提高, 此后这一方法得到了广泛的运用, 肝脏细胞的分离都是应用基于胶原酶灌注消化的方法^[8,9]. Braet等^[10]采用胶原酶灌注结合Percoll密度梯度离心, 选择性贴壁培养

的方法进一步纯化了LSEC. 该方法分离得的LSEC活力 $\geq 95\%$, 细胞纯度为 $73.7\% \pm 5.8\%$, 并且具有操作简单、分离迅速、成本较低等特点.

1.2 免疫磁珠分选法 该方法是将磁性微珠直接或间接偶联在抗体上, 通过抗原抗体特异识别, 使其与带有抗原的细胞相连, 在高强度、梯度磁场中通过分离磁珠进而将目标细胞分离, 其分选效率可随着抗原抗体亲和力大小及可利用表面抗原数量的变化而变化^[11]. 该方法分选出的细胞纯度很高, 因此在细胞分选时得到较广泛的应用^[12].

1.2.1 SE-1免疫磁珠分离法: Tokairin等^[13]应用免疫磁珠法, 用LSEC与其特异性抗体SE-1结合后进行磁性分离, 使分离纯度达到了98%. 该方法具有简单易行、分离纯度高和重复性好等特点, 但是细胞得率相对较低, 且该抗体SE-1的生产目前尚未商业化, 限制了此方法的进一步推广.

1.2.2 CD31免疫磁珠分离法: CD31作为LSEC上一种重要的标记分子, 在LSEC的分离或鉴定中常常具有重要的作用^[14]. 然而DeLeve^[15]曾发现采用免疫磁珠CD31筛选法分离所得的LSEC, 缺少该细胞的标志性结构-窗孔和筛板, 该现象说明CD31可能不再是窗孔化了的LSEC的表面标志分子, 所以该方法可能不能应用于分离窗孔化了的LSEC.

1.2.3 CD45免疫磁珠分离法: 跟其他内皮细胞相比, LSEC是唯一一个表达CD45的内皮细胞, 细胞分离时可作为筛选LSEC的一个辅助条件^[8,16].

1.2.4 CD105免疫磁珠分离法: Katz等^[17]将生物素标记过的CD105抗体与LSEC一同染色, 并用抗生物素的磁珠进行筛选, 将筛选过的细胞培养过夜, 然后检测其中LSEC的细胞纯度, 测得纯度约为91.8%. 然而CD105同样在骨髓细胞和血管内皮上也有表达, 因此用CD105免疫磁珠进行LSEC的筛选时应注意是否有这些细胞的掺杂问题.

1.2.5 CD146免疫磁珠分离法: CD146是一种存在于细胞间或细胞间质的黏附分子, 近几年才开始应用于实验鼠LSEC的分离, 这种磁珠分离相比CD31磁珠分离的特异性更高, 分离出的LSEC纯度 $>90\%$ ^[18,19].

1.3 其他分离法 刘彪等^[20]采用胶原酶灌注

研究前沿 以往LSEC分离、培养与鉴定相关的技术和方法的研究欠缺, 近年来有了长足进步, 目前技术已经能够分离获得高纯度和高活力的LSEC, 这对观察和研究LSEC在肝脏生理功能和病理机制中的作用, 及基于该细胞的开发研究具有重要的意义.

□ 相关报道

目前, LSEC较为常用分离方法是先用链酶蛋白酶和胶原酶灌注进行消化, 再结合密度梯度离心法, 离心后淘洗进一步纯化。

方法结合Percoll密度梯度离心加anti-LSEC microbeads免疫磁珠法分离纯化小鼠LSEC, 该实验操作中运用下腔静脉插管的方法进行肝脏灌注, 相比传统的门静脉插管法简单和方便, 成为一种新的LSEC分离方法。王红霞等^[21]采用选择酶消化法结合免疫磁珠分选法分离裸鼠LSEC, 该方法在免疫磁珠分选过程中的操作方法做了调整, 省去了其中Percoll密度梯度离心的繁杂步骤, 同样获得了高纯度和高活力的LSEC。

在对LSEC的功能和作用机制进行研究时, 如何获取大量高纯度和高活力的LSEC尤为重要, 这也是研究中的关键点和热点问题。目前, LSEC较为常用分离方法是先用链酶蛋白酶和胶原酶灌注进行消化, 再结合密度梯度离心法, 离心后淘洗进一步纯化^[22-24]。该方法分离得的LSEC产量、纯度和活力都很高, 但离心淘洗步骤时操作复杂和成本较高, 并且需要在特殊的仪器上进行。总之, 我们认为在以后的研究中, LSEC的分离方法还会不断改进, 可分离得活力和纯度更好的细胞, 同时分离的操作步骤也可变得更加简单和快捷。

2 LSEC的培养

目前, 国外关于LSEC的具体培养方法虽有报道但并不详细, 而国内在该方面的研究报道甚少。从实验鼠肝中分离得到原代LSEC后, 寻找合适的方法进行培养, 是该研究内容的重要组成部分。LSEC在培养时对培养条件要求苛刻并且很难一直保持分化状态, 细胞表型也不稳定, 极易发生去窗孔并向连续型血管内皮细胞转化^[25]。传统的内皮细胞培养技术无法应用于培养LSEC, 而且该细胞在体外培养时几乎不能增殖, 导致他不能进行长期培养, 所以通常情况下体外培养该细胞活力只能维持3 d左右。世纪80年代, Friedman等^[26]率先研究并公布了LSEC的体外培养方法, 此后研究者便不断对LSEC的条件培养基进行改良。

2.1 其他研究者的改良方法 刘彪等^[20]将分离的LSEC放入含有胶原的六孔板内, 用含有15%的胎牛血清(fetal bovine serum, FBS)和10 ng/mL的内皮细胞生长因子(endothelial cell growth factor, ECGF)的培养基培养细胞, 该培养条件能使细胞培养的持续时间延长

至1 wk。王红霞等^[21]往培养瓶中加入含青霉素、链霉素双抗和体积分数10%FBS的M199培养基, 能使该细胞体外原代培养周期达到2-3 wk, 而培养3 wk后绝大部分细胞很快会发生凋亡。Rowe等^[27]应用含10%人血清、血管内皮生长因子A(vascular endothelial growth factor A, VEGF-A)和肝细胞生长因子(hepatocyte growth factor, HGF)的人血管内皮细胞基础培养基来培养LSEC, 细胞活力得到很大的提高, 并且生长状况良好, 细胞形态和排列非常典型。目前研究者常用含10%以上的FBS和1%双抗的最低必需培养基培养LSEC, 能够使细胞的形态和活性维持较好的状态^[28]。

2.2 基于细胞内相关调控机制的培养方法 Ohi等^[29]研究表明LSEC中细胞蛋白的酪氨酸磷酸化状态对体外培养和体内生存都具有关键性的作用, 往培养基中加入原钒酸(orthovanadate, OV)对LSEC的凋亡现象有一定对抗作用。Martinez等^[30]研究发现, 正常生理条件下肝窦中的氧分压低于空气中的氧分压, 空气中的氧分压对LSEC的培养有不利的影 响, 在低氧环境下更适合LSEC的长期培养。Hang等^[31]研究证明在培养LSEC时往含有VEGF的无血清培养基中加入脂质补充剂, 能够提高细胞活力和保持其分化状态, 表明在无血清培养基中游离脂肪酸(free fatty acids, FFAs)能够调制LSEC的细胞表型、存活率和增殖, 能够保持LSEC的活性和促进其增殖, 并有助于该细胞保持分化状态。

2.3 3D培养方法 Kim等^[32]运用3D培养技术模拟了一个更为真实的细胞生存环境, 然后将从实验鼠中原代分离的HC和LSEC进行共同培养, 细胞层由壳聚糖-透明质酸聚电解质多层膜(chitosan-hyaluronic acid polyelectrolyte multilayer, PEM)组成, 作为模拟的Disse间隙, 培养12 d后, 仍能检测到LSEC内相关因子的表达。表明这种3D培养技术能够使LSEC的表型保持12 d以上, 为基于该细胞的进一步研究奠定了基础。

我们认为讨论LSEC的培养方法, 以往研究主要集中在培养时外部条件对细胞的影响, 而该细胞内的分子、免疫、代谢调控机制对细胞生存和繁殖的作用, 将可能是下一步研究的关键及热点问题。

3 LSEC的鉴定

LSEC在肝脏疾病中的作用是目前的研究热点之一, 精确鉴定LSEC, 在肝脏科研的背景下具有重要意义, 因此就有必要对分离的LSEC做进一步的鉴定^[33-35].

3.1 基于窗孔的鉴定方法 正常LSEC具有大量内皮窗孔并且内皮下无完整基底膜, 这是LSEC区别于其他血管内皮细胞最大的结构特征, 这一特征通常用作LSEC的定性依据^[36,37].

3.2 基于表面标志的鉴定方法 相比其他血管内皮细胞, LSEC还表现出血小板内皮细胞黏附分子-1(platelet endothelial cell adhesion molecule-1, PECAM-1)的低水平表达, 以及在大鼠的肝脏组织中存在独特的抗体SE-1识别物等特征^[38,39]. 在LSEC的细胞表面还存在透明质酸结合蛋白-2(stabilin-2), 在LSEC上该蛋白的表达与CD34的表达是相互排斥的, 因此该标记分子可以用于鉴别区分对CD34抗体不敏感的人源性LSEC^[40,41]. 在正常LSEC中, 利用vWF、CD14、CD31等抗体都可作为该细胞的鉴定依据, 但应用这些抗体鉴定LSEC时应根据情况选择合适的抗体, 有些标记分子是否在LSEC上表达还存在争议^[42,43].

3.3 基于基因表达的鉴定方法 研究者^[20,44]曾运用RT-PCR方法检测出*LSECtin*基因在分离的小鼠LSEC上高表达, 推测该基因可能会成为LSEC的一种鉴定标志; 但进一步的研究发现, *LSECtin*基因同样在KC表达, 因此该基因作为LSEC的鉴定标志被否定了^[45,46]. 以前的研究^[47,48]曾发现在LSEC中表达瘦素基因, 但该基因能否作为LSEC的鉴定标志, 目前还没有结果.

3.4 其他 淋巴管内皮透明质酸受体-1(lymphatic vessel endothelial hyaluronan receptor-1, LYVE-1)是一个在LSEC表达而在肝脏其他细胞不表达的清道夫受体^[49,50]. 近几年研究^[8,51]表明, 相比于肝细胞, LSEC是凝血因子VIII的主要生产来源, 该因子或许可以成为LSEC区别于肝脏中其他细胞的一种新的鉴定指标.

总之, 对于LSEC的鉴定, 目前研究者依然最常应用细胞的表型标志分子和其独特的形态结构作为鉴定LSEC的依据. 我们认为随着细胞鉴定相关技术的不断提高, 该细胞内更多的特定表达基因将可能会被发现, 鉴定LSEC

也会变地更加简易和可靠.

4 结论

近年来LSEC分离、培养与鉴定相关的技术和方法的研究有了长足进步, 这对观察和研究LSEC在肝脏生理功能和病理机制中的作用, 及基于该细胞的开发研究具有重要的意义. 尽管目前技术已经能够分离获得高纯度和高活力的LSEC, 但是这些常用的分离方法成本较高且操作复杂; 而且培养该细胞时, 其内部的分子、免疫、代谢调控机制对细胞的活力和繁殖的影响仍然值得进一步研究; 寻找细胞内更多的特定表达基因对LSEC进行更准确更简易地鉴定也应该成为下一步研究的热点问题. LSEC在肝纤维化和肝脏免疫功能的机制研究中具有重要作用, 随着细胞分离、培养与鉴定相关技术方法的不断革新, LSEC的生理结构和病理机制将会得到更为完善的阐述, 这将为探讨该细胞的功能及其在肝脏病理生理过程中的作用及机制的研究奠定了基础.

5 参考文献

- 1 Fomin ME, Zhou Y, Beyer AI, Publicover J, Baron JL, Muench MO. Production of factor VIII by human liver sinusoidal endothelial cells transplanted in immunodeficient uPA mice. *PLoS One* 2013; 8: e77255 [PMID: 24167566 DOI: 10.1371/journal.pone.0077255]
- 2 Liu J, Jiang M, Ma Z, Dietze KK, Zelinskyy G, Yang D, Dittmer U, Schlaak JF, Roggendorf M, Lu M. TLR1/2 ligand-stimulated mouse liver endothelial cells secrete IL-12 and trigger CD8+ T cell immunity in vitro. *J Immunol* 2013; 191: 6178-6190 [PMID: 24227786 DOI: 10.4049/jimmunol.1301262]
- 3 Carambia A, Frenzel C, Bruns OT, Schwinge D, Reimer R, Hohenberg H, Huber S, Tiegs G, Schramm C, Lohse AW, Herkel J. Inhibition of inflammatory CD4 T cell activity by murine liver sinusoidal endothelial cells. *J Hepatol* 2013; 58: 112-118 [PMID: 22989568 DOI: 10.1016/j.jhep.2012.09.008]
- 4 Deleve LD, Wang X, Guo Y. Sinusoidal endothelial cells prevent rat stellate cell activation and promote reversion to quiescence. *Hepatology* 2008; 48: 920-930 [PMID: 18613151 DOI: 10.1002/hep.22351]
- 5 Xie G, Wang X, Wang L, Wang L, Atkinson RD, Kanel GC, Gaarde WA, Deleve LD. Role of differentiation of liver sinusoidal endothelial cells in progression and regression of hepatic fibrosis in rats. *Gastroenterology* 2012; 142: 918-927.e6 [PMID: 22178212 DOI: 10.1053/j.gastro.2011.12.017]
- 6 Sakata K, Eda S, Lee ES, Hara M, Imoto M,

创新盘点

本文总结并综述近年来LSEC的分离、培养与鉴定的最新技术和方法, 及其过程中遇到的研究热点, 这对观察和研究LSEC在肝脏生理功能和病理机制中的作用, 及基于该细胞的开发研究具有重要的意义.

应用要点

本文总结并评述LSEC分离、培养与鉴定相关技术方法的革新, 及在该细胞分离、培养与鉴定过程中遇到的研究热点, 这将有利于LSEC的生理结构和病理机制更为完善的阐述, 为探讨该细胞的功能及其在肝脏病理生理过程中作用及机制的研究奠定了基础。

- 7 Carambia A, Freund B, Schwinge D, Heine M, Laschtowitz A, Huber S, Wraith DC, Korn T, Schramm C, Lohse AW, Heeren J, Herkel J. TGF- β -dependent induction of CD4+CD25+Foxp3+ Tregs by liver sinusoidal endothelial cells. *J Hepatol* 2014; 61: 594-599 [PMID: 24798620 DOI: 10.1016/j.jhep.2014.04.027]
- 8 Yadav N, Kanjirakkuzhiyil S, Ramakrishnan M, Das TK, Mukhopadhyay A. Factor VIII can be synthesized in hemophilia A mice liver by bone marrow progenitor cell-derived hepatocytes and sinusoidal endothelial cells. *Stem Cells Dev* 2012; 21: 110-120 [PMID: 21480781 DOI: 10.1089/scd.2010.0569]
- 9 Gerlach JC, Zeilinger K, Spatkowski G, Hentschel F, Schnoy N, Kolbeck S, Schindler RK, Neuhaus P. Large-scale isolation of sinusoidal endothelial cells from pig and human liver. *J Surg Res* 2001; 100: 39-45 [PMID: 11516203 DOI: 10.1006/jsre.2001.6224]
- 10 Braet F, De Zanger R, Sasaoki T, Baekeland M, Janssens P, Smedsrød B, Wisse E. Assessment of a method of isolation, purification, and cultivation of rat liver sinusoidal endothelial cells. *Lab Invest* 1994; 70: 944-952 [PMID: 8015298]
- 11 贺亚南, 陈晓丽, 任晓霞, 郝海生, 秦彤, 赵学明, 路永强, 王栋. 免疫磁珠纯化小鼠精原干细胞的研究. *中国生物工程杂志* 2014; 7: 38-43
- 12 Guo J, Xiao B, Zhang X, Jin Z, Chen J, Qin L, Mao X, Shen G, Chen H, Liu Z. Combined use of positive and negative immunomagnetic isolation followed by real-time RT-PCR for detection of the circulating tumor cells in patients with colorectal cancers. *J Mol Med (Berl)* 2004; 82: 768-774 [PMID: 15490093]
- 13 Tokairin T, Nishikawa Y, Doi Y, Watanabe H, Yoshioka T, Su M, Omori Y, Enomoto K. A highly specific isolation of rat sinusoidal endothelial cells by the immunomagnetic bead method using SE-1 monoclonal antibody. *J Hepatol* 2002; 36: 725-733 [PMID: 12044521 DOI: 10.1016/S0168-8278(02)00048-X]
- 14 Lalor PF, Edwards S, McNab G, Salmi M, Jalkanen S, Adams DH. Vascular adhesion protein-1 mediates adhesion and transmigration of lymphocytes on human hepatic endothelial cells. *J Immunol* 2002; 169: 983-992 [PMID: 12097405 DOI: 10.4049/jimmunol.169.2.983]
- 15 DeLeve LD, Wang X, McCuskey MK, McCuskey RS. Rat liver endothelial cells isolated by anti-CD31 immunomagnetic separation lack fenestrae and sieve plates. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2006; 291: G1187-G1189 [PMID: 16782698 DOI: 10.1152/ajpgi.00229.2006]
- 16 Xie G, Wang L, Wang X, Wang L, DeLeve LD. Isolation of periportal, midlobular, and centrilobular rat liver sinusoidal endothelial cells enables study of zonated drug toxicity. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2010; 299: G1204-G1210 [PMID: 20813915 DOI: 10.1152/ajpgi.00302.2010]
- 17 Kojima S. Neovessel formation promotes liver fibrosis via providing latent transforming growth factor- β . *Biochem Biophys Res Commun* 2014; 443: 950-956 [PMID: 24361885 DOI: 10.1016/j.bbrc.2013.12.074]
- 18 Hutchins NA, Chung CS, Borgerding JN, Ayala CA, Ayala A. Kupffer cells protect liver sinusoidal endothelial cells from Fas-dependent apoptosis in sepsis by down-regulating gp130. *Am J Pathol* 2013; 182: 742-754 [PMID: 23306157 DOI: 10.1016/j.ajpath.2012.11.023]
- 19 Seckert CK, Renzaho A, Tervo HM, Krause C, Deegen P, Kühnapfel B, Reddehase MJ, Grzimek NK. Liver sinusoidal endothelial cells are a site of murine cytomegalovirus latency and reactivation. *J Virol* 2009; 83: 8869-8884 [PMID: 19535440 DOI: 10.1128/JVI.00870-09]
- 20 刘彪, 傅童生, 唐丽, 贺福初. 一种改良的小鼠肝窦内皮细胞的分离、纯化、培养及鉴定方法. *细胞生物学杂志* 2009; 31: 437-442
- 21 王红霞, 邓永健, 蒋强, 唐娜, 胡纯婷, 张江宇, 丁彦青. 裸鼠肝窦内皮细胞的分离、培养及鉴定. *中国组织工程研究* 2012; 16: 2789-2792
- 22 Shafiei MS, Lui S, Rockey DC. Integrin-linked kinase regulates endothelial cell nitric oxide synthase expression in hepatic sinusoidal endothelial cells. *Liver Int* 2014 Jun 6. [Epub ahead of print] [PMID: 24906011 DOI: 10.1111/liv.12606]
- 23 Xie G, Choi SS, Syn WK, Michelotti GA, Swiderska M, Karaca G, Chan IS, Chen Y, Diehl AM. Hedgehog signalling regulates liver sinusoidal endothelial cell capillarisation. *Gut* 2013; 62: 299-309 [PMID: 22362915 DOI: 10.1136/gutjnl-2011-301494]
- 24 Sterzer V, Alsamman M, Weiskirchen R, Trautwein C, Scholten D. Optimization purity of isolated primary liver endothelial cells (LSEC) using adenoviral gene transfer. *Z Gastroenterol* 2014; 52: 1-30 [DOI: 10.1055/s-0033-1360874]
- 25 劳远翔, 贺福初, 姜颖. 肝窦内皮细胞生理功能及病理过程的分子机制. *中国生物化学与分子生物学报* 2012; 28: 609-616
- 26 Friedman SL, Roll FJ. Isolation and culture of hepatic lipocytes, Kupffer cells, and sinusoidal endothelial cells by density gradient centrifugation with Stractan. *Anal Biochem* 1987; 161: 207-218 [PMID: 3578783 DOI: 10.1016/0003-2697(87)90673-7]
- 27 Rowe IA, Galsinh SK, Wilson GK, Parker R, Durant S, Lazar C, Branza-Nichita N, Bicknell R, Adams DH, Balfe P, McKeating JA. Paracrine signals from liver sinusoidal endothelium regulate hepatitis C virus replication. *Hepatology* 2014; 59: 375-384 [PMID: 23775568 DOI: 10.1002/hep.26571]
- 28 Zhang LJ, Sun MY, Ning BB, Zhang WM, Chen GF, Mu YP, Zhang H, Liu J, Bian YQ, Liu P. Xiayuxue Decoction ([symbols; see text]) attenuates hepatic stellate cell activation and sinusoidal endothelium defenestration in CCl4-induced fibrotic liver of mice. *Chin J Integr Med* 2014; 20: 516-523 [PMID: 24972579 DOI: 10.1007/s11655-014-1862-y]
- 29 Ohi N, Nishikawa Y, Tokairin T, Yamamoto Y, Doi Y, Omori Y, Enomoto K. Maintenance of Bad

- phosphorylation prevents apoptosis of rat hepatic sinusoidal endothelial cells in vitro and in vivo. *Am J Pathol* 2006; 168: 1097-1106 [PMID: 16565486 DOI: 10.2353/ajpath.2006.050462]
- 30 Martinez I, Nedredal GI, Øie CI, Warren A, Johansen O, Le Couteur DG, Smedsrød B. The influence of oxygen tension on the structure and function of isolated liver sinusoidal endothelial cells. *Comp Hepatol* 2008; 7: 4 [PMID: 18457588 DOI: 10.1186/1476-5926-7-4]
 - 31 Hang TC, Lauffenburger DA, Griffith LG, Stolz DB. Lipids promote survival, proliferation, and maintenance of differentiation of rat liver sinusoidal endothelial cells in vitro. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2012; 302: G375-G388 [PMID: 22075778 DOI: 10.1152/ajpgi.00288.2011]
 - 32 Kim Y, Rajagopalan P. 3D hepatic cultures simultaneously maintain primary hepatocyte and liver sinusoidal endothelial cell phenotypes. *PLoS One* 2010; 5: e15456 [PMID: 21103392 DOI: 10.1371/journal.pone.0015456]
 - 33 Gervaz P, Scholl B, Mainguene C, Poitry S, Gillet M, Wexner S. Angiogenesis of liver metastases: role of sinusoidal endothelial cells. *Dis Colon Rectum* 2000; 43: 980-986 [PMID: 10910247 DOI: 10.1007/BF02237364]
 - 34 Iinuma N, Sakurai T, Kamiyoshi A, Ichikawa-Shindo Y, Arai T, Yoshizawa T, Koyama T, Uetake R, Kawate H, Muto S, Tagawa Y, Miyagawa S, Shindo T. Adrenomedullin in sinusoidal endothelial cells play protective roles against cold injury of liver. *Peptides* 2010; 31: 865-871 [PMID: 20132855 DOI: 10.1016/j.peptides.2010.01.011]
 - 35 Gracia-Sancho J, Laviña B, Rodríguez-Vilarrupla A, García-Calderó H, Bosch J, García-Pagán JC. Enhanced vasoconstrictor prostanoid production by sinusoidal endothelial cells increases portal perfusion pressure in cirrhotic rat livers. *J Hepatol* 2007; 47: 220-227 [PMID: 17459512 DOI: 10.1016/j.jhep.2007.03.014]
 - 36 李景强, 吴诚, 张园, 王玖恒, 赵铁建. 肝纤维化肝窦内皮细胞免疫功能改变的研究进展. *细胞与分子免疫学杂志* 2012; 28: 776-777
 - 37 DeLeve LD, Wang X, Hu L, McCuskey MK, McCuskey RS. Rat liver sinusoidal endothelial cell phenotype is maintained by paracrine and autocrine regulation. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2004; 287: G757-G763 [PMID: 15191879]
 - 38 March S, Hui EE, Underhill GH, Khetani S, Bhatia SN. Microenvironmental regulation of the sinusoidal endothelial cell phenotype in vitro. *Hepatology* 2009; 50: 920-928 [PMID: 19585615 DOI: 10.1002/hep.23085]
 - 39 Sellaro TL, Ravindra AK, Stolz DB, Badylak SF. Maintenance of hepatic sinusoidal endothelial cell phenotype in vitro using organ-specific extracellular matrix scaffolds. *Tissue Eng* 2007; 13: 2301-2310 [PMID: 17561801 DOI: 10.1089/ten.2006.0437]
 - 40 Bioulac-Sage P, Lepreux S, Schledzewski K, Cubel G, Géraud C, Goerdt S, Balabaud C. Identification of liver sinusoidal endothelial cells in the human liver. *Liver Int* 2010; 30: 773-776 [PMID: 20331503 DOI: 10.1111/j.1478-3231.2010.02222.x]
 - 41 Jung MY, Park SY, Kim IS. Stabilin-2 is involved in lymphocyte adhesion to the hepatic sinusoidal endothelium via the interaction with alphaMbeta2 integrin. *J Leukoc Biol* 2007; 82: 1156-1165 [PMID: 17675564 DOI: 10.1189/jlb.0107052]
 - 42 Zhu J, Chen P, Dong JH, Dong XL, Yang LH, Xiong Y. [Isolation, cultivation and identification of liver sinusoidal endothelial cells in rats]. *Zhonghua Ganzangbing Zazhi* 2004; 12: 633-634 [PMID: 15504304]
 - 43 Lalor PF, Lai WK, Curbishley SM, Shetty S, Adams DH. Human hepatic sinusoidal endothelial cells can be distinguished by expression of phenotypic markers related to their specialised functions in vivo. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 5429-5439 [PMID: 17006978]
 - 44 Tang L, Yang J, Liu W, Tang X, Chen J, Zhao D, Wang M, Xu F, Lu Y, Liu B, Sun Q, Zhang L, He F. Liver sinusoidal endothelial cell lectin, LSECTin, negatively regulates hepatic T-cell immune response. *Gastroenterology* 2009; 137: 1498-1508.e1-5 [PMID: 19632227 DOI: 10.1053/j.gastro.2009.07.051]
 - 45 Liu B, Wang M, Wang X, Zhao D, Liu D, Liu J, Chen PJ, Yang D, He F, Tang L. Liver sinusoidal endothelial cell lectin inhibits CTL-dependent virus clearance in mouse models of viral hepatitis. *J Immunol* 2013; 190: 4185-4195 [PMID: 23487419 DOI: 10.4049/jimmunol.1203091]
 - 46 Domínguez-Soto A, Aragonese-Fenoll L, Gómez-Aguado F, Corcuera MT, Clària J, García-Monzón C, Bustos M, Corbí AL. The pathogen receptor liver and lymph node sinusoidal endothelial cell C-type lectin is expressed in human Kupffer cells and regulated by PU.1. *Hepatology* 2009; 49: 287-296 [PMID: 19111020 DOI: 10.1002/hep.22678]
 - 47 Reyes MR, Lazalde B, Posadas del Rio FA, Escalante B. Identification of leptin gene expression in sinusoidal endothelial rat liver cells. *Endothelium* 2008; 15: 121-125 [PMID: 18568952 DOI: 10.1080/10623320802125185]
 - 48 Ikejima K, Okumura K, Lang T, Honda H, Abe W, Yamashina S, Enomoto N, Takei Y, Sato N. The role of leptin in progression of non-alcoholic fatty liver disease. *Hepatol Res* 2005; 33: 151-154 [PMID: 16198623 DOI: 10.1016/j.hepres.2005.09.024]
 - 49 Mouta Carreira C, Nasser SM, di Tomaso E, Padera TP, Boucher Y, Tomarev SI, Jain RK. LYVE-1 is not restricted to the lymph vessels: expression in normal liver blood sinusoids and down-regulation in human liver cancer and cirrhosis. *Cancer Res* 2001; 61: 8079-8084 [PMID: 11719431]
 - 50 Arai T, Sakurai T, Kamiyoshi A, Ichikawa-Shindo Y, Iinuma N, Iesato Y, Koyama T, Yoshizawa T, Uetake R, Yamauchi A, Yang L, Kawate H, Ogawa S, Kobayashi A, Miyagawa S, Shindo T. Induction of LYVE-1/stabilin-2-positive liver sinusoidal endothelial-like cells from embryoid bodies by modulation of adrenomedullin-RAMP2 signaling. *Peptides* 2011; 32: 1855-1865 [PMID: 21782867 DOI: 10.1016/j.

名词解释

免疫磁珠分选法: 该方法是将磁性微珠直接或间接偶联在抗体上, 通过抗原抗体特异识别, 使其与带有抗原的细胞相连, 在高强度、梯度磁场中通过分离磁珠进而将目标细胞分离, 其分选效率可随着抗原抗体亲和力和大小及可利用表面抗原数量的变化而变化。

同行评价

本文综述了LSEC分离、培养与鉴定的最新研究进展, 认为其可以为研究者提供借鉴, 对探讨该细胞在肝脏病理生理过程中作用及机制有重要意义。

- 51 peptides.2011.07.005]
Shahani T, Covens K, Lavend'homme R, Jazouli N,
Sokal E, Peerlinck K, Jacquemin M. Human liver

sinusoidal endothelial cells but not hepatocytes
contain factor VIII. *J Thromb Haemost* 2014; 12:
36-42 [PMID: 24118899 DOI: 10.1111/jth.12412]

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》消化护理学领域征稿启事

本刊讯 为了促进消化护理学领域的事业发展,《世界华人消化杂志》已成立消化护理学编辑委员会. 将主要报道消化护理学的基础研究, 临床研究, 临床护理实践和护理管理等原始和综述性文章.

《世界华人消化杂志》成立消化护理学编辑委员会, 由周谊霞副教授(http://www.wjgnet.com/1009-3079/edboard_706.htm)等31位专家组成, 分布在14个省市. 其中上海市6位, 黑龙江省4位, 辽宁省4位, 河北省3位, 北京市2位, 山东省2位, 陕西省2位, 贵州省2位, 安徽省1位, 湖北省1位, 河南省1位、浙江省1位, 四川省1位和吉林省1位. 均来自高等院校和附属医院, 其中主任护师6位, 副主任护师18位, 副教授3位, 主管护师4位.

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的一份学术刊物. 我们真心欢迎消化内科, 消化外科等领域从事护理学工作者积极宣传和踊跃投稿至《世界华人消化杂志》. 请在线投稿, 网址见: <http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx>

《世界华人消化杂志》2014年收到自由投稿和约稿2192篇. 出版手稿937篇(42.7%), 退稿1220篇(55.7%). 邀请476位编委参与同行评议.

《世界华人消化杂志》被国际检索系统美国《化学文摘》(Chemical Abstracts, CA)、荷兰《医学文摘库/医学文摘(EMBase/Excerpta Medica, EM)》和俄罗斯《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》收录.

《世界华人消化杂志》由百世登出版集团有限公司(Baishideng Publishing Group, BPG)编辑和出版. BPG主要从事43种国际性生物医学刊物的编辑和出版工作, 包括旗舰刊物《世界胃肠病学杂志(*World Journal of Gastroenterology, WJG*)》.(郭鹏)

肝硬化非肿瘤性门静脉血栓的治疗进展

周佳, 杨晋辉

周佳, 杨晋辉, 昆明医科大学第二附属医院肝胆胰内科 云南省昆明市 650101

周佳, 在读硕士, 主要从事肝脏疾病的研究。

作者贡献分布: 本文综述由周佳完成; 杨晋辉审校。

通讯作者: 杨晋辉, 主任医师, 650101, 云南省昆明市昆瑞路112号, 昆明医科大学第二附属医院肝胆胰内科。

1738505628@qq.com

电话: 0871-65351281-2291

收稿日期: 2014-11-28 修回日期: 2012-12-22

接受日期: 2015-01-04 在线出版日期: 2015-02-18

Progress in treatment of nontumoral portal vein thrombosis in liver cirrhosis

Jia Zhou, Jin-Hui Yang

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

Correspondence to: Jin-Hui Yang, Chief Physician, Department of Hepatobiliary and Pancreatic Medicine, the Second Affiliated Hospital of Kunming Medical University, 112 Kunrui Road, Kunming 650101, Yunnan Province, China. 1738505628@qq.com

Received: 2014-11-28 Revised: 2014-12-22

Accepted: 2015-01-04 Published online: 2015-02-18

Abstract

Portal vein thrombosis (PVT) is not uncommon in patients with liver cirrhosis, and it increases the risk of gastroesophageal hemorrhage. At present, pharmacological treatment is the preferred selection of management of PVT. Studies have shown that anticoagulation therapy does not increase the risk of gastrointestinal bleeding. Therefore, patients having indications should be given anticoagulation therapy as early as possible. When patients fail to respond to anticoagulation therapy, interventional

therapy or surgery may be considered. This article reviews the recent knowledge about the treatment of PVT and discusses the progress in treatment of nontumoral PVT in liver cirrhosis.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Portal vein thrombosis; Cirrhosis; Anticoagulation treatment; Interventional therapy

Zhou J, Yang JH. Progress in treatment of nontumoral portal vein thrombosis in liver cirrhosis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(5): 735-740 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/735.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i5.735>

摘要

门静脉血栓(portal vein thrombosis, PVT)在肝硬化患者中并不是一种罕见的并发症。PVT增加了消化系出血的风险, 目前治疗PVT以药物为主, 研究表明抗凝治疗并不增加消化系出血的风险, 因此, 对于有适应症的患者, 应早期进行抗凝治疗。对于存在食管胃底静脉曲张的患者, 采取预防措施后应及时对PVT进行治疗。抗凝治疗无效时可考虑介入及手术治疗。这篇综述的目的在于, 总结近年来关于PVT的研究, 探讨肝硬化非肿瘤性PVT的治疗进展。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 门静脉血栓; 肝硬化; 抗凝治疗; 介入治疗

核心提示: 门静脉血栓(portal vein thrombosis)在肝硬化患者增加了消化系出血风险, 对于有适

背景资料

1868年Balfour和Stewart报道了第一例肝硬化门静脉血栓(portal vein thrombosis, PVT)形成。患者表现为脾大、腹水和食道静脉曲张等严重并发症, 肝硬化PVT患者出现上消化道大出血时严重威胁患者的生命。因此, 早期诊断并进行治疗具有重要意义。

同行评议者

姚登福, 教授, 南通大学附属医院

研发前沿

肝硬化患者凝血功能紊乱, 过去, 抗凝治疗被认为增加上消化道出血风险, 因此肝硬化属于抗凝禁忌。但近期有研究表明抗凝治疗的安全性, 但开始抗凝的最佳时间、持续时间、抗凝药物的选择、剂量等仍未解决。由于介入技术的发展, 国内学者Han等对经颈静脉肝内门体分流术(transjugular intrahepatic portosystemic shut, TIPS)治疗肝硬化PVT的安全性及有效性进行研究, 但如何筛选不适合抗凝治疗并及时转而进行TIPS的标准仍未确定。

应症患者, 应早期进行抗凝治疗; 对食管胃底静脉曲张患者, 采取内镜下曲张静脉套扎及口服非选择性 β -受体阻滞剂等预防措施后再进行抗凝治疗。抗凝治疗无效或存在抗凝禁忌症时可考虑介入及手术治疗。

周佳, 杨晋辉. 肝硬化非肿瘤性门静脉血栓的治疗进展. 世界华人消化杂志 2015; 23(5): 735-740 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/735.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i5.735>

0 引言

门静脉血栓形成(portal vein thrombosis, PVT)是发生在门静脉系统, 包括门静脉主干及分支、肠系膜上下静脉和脾静脉的深部血管阻塞性疾病。PVT起病隐匿, 临床上可造成门静脉阻塞, 引起门静脉压力增高、肠管淤血, 是导致肝前性门脉高压的一个重要病因。急性完全性门脉栓塞的重要特征是肠淤血, 肠壁弥漫性增厚或出现肠梗阻, 当血栓延伸到肠系膜静脉分支时, 可以出现高热、持续性腹部绞痛、腹泻及随后的肠缺血性坏死。慢性门脉栓塞无明显临床表现, 但可表现为肝门处形成海绵状血管瘤及门脉压力进行性升高, 导致曲张静脉破裂出血的风险增加。肝硬化患者, PVT的患病率在0.6%-16%之间^[1-4], 并随肝硬化严重程度的增加而升高^[5,6]。PVT使肝硬化患者的临床表现恶化^[7,8], 而且影响肝硬化脾切除患者的预后^[9]。PVT的发生增加了将来肝移植的难度^[10-13], 并影响移植后的预后^[14]。因为肝硬化是PVT发生的危险因素, 如何对肝硬化合并PVT治疗尤为重要。本文对目前该病治疗方面的研究进展进行综述, 以便指导临床工作。

1 治疗

1.1 治疗目的 PVT的治疗目的是改善微循环, 解除血小板聚集, 防止血栓进一步增大或延续至肠系膜引起威胁生命的肠缺血性坏死等并发症, 并应防治慢性PVT患者门脉高压症所致的并发症^[15,16]。

1.2 治疗方案 肝硬化PVT的治疗要根据血栓的程度决定治疗方案。Luca等^[11]对42例未经治疗的非肿瘤性部分性肝硬化PVT患者进行研究, 证明肝硬化非肿瘤性部分性PVT患者近一半未经治疗可自发溶解。未再通的患者

可行经颈静脉肝内门体分流术(transjugular intrahepatic portosystemic shut, TIPS)治疗或溶栓治疗。完全性PVT的患者可行手术或其他介入性手术^[17]。但许多学者建议PVT诊断后尽快进行抗凝治疗^[12,18-20]。总之, 对于肝硬化PVT的治疗目前还没有指南或共识意见。

1.2.1 抗凝治疗: 由于肝硬化患者凝血因子合成减少, 门脉高压导致静脉曲张, 出血风险很高, 所以对其治疗要考虑减少其出血风险^[21,22]。目前推荐使用低分子肝素(low molecular weight heparin, LMWH)或维生素K拮抗剂(vitamin K antagonists, VKAs)对PVT进行治疗, 许多学者的研究^[18-20,23-27]表明, 使用LMWH对肝硬化PVT能达到门静脉一定比例的再通。普通肝素, LMWH抑制凝血酶原Xa、IIa。VKAs抑制维生素K依赖性的凝血酶原II、VII、IX、X。Naeshiro等^[21]对达那肝素治疗肝硬化PVT的有效性安全性分析中得出: LMWH抑制凝血Xa和IIa因子的活性, 但对IIa因子的活性较弱, 因子Xa/IIa活性比值明显增加, 使其抗血栓作用较出血作用强。对于肝硬化患者由于静脉曲张引起出血的高风险, LMWH致出血作用弱, 因而更适合肝硬化PVT患者。当肝硬化失代偿时, 患者对VKA的反应增加^[18]。所以使用VKA较LMWH抗凝, 出血风险增高。并且, 口服VKA时需要根据监测结果不断调整剂量^[28]。因此, LMWH比VKA更安全^[29,30]。

Delgado等^[19]的研究发现, 诊断PVT后早期(<14 d)进行抗凝治疗是血管完全再通的预测因素。血管再通的患者停止抗凝治疗后, 因为导致血栓形成的因素没有改变, 血栓再发的风险很高。因此, Delgado等^[19]提议抗凝治疗应该持续12 mo。当实现完全再通后, 抗凝治疗持续终身防止血栓再形成。Senzolo等^[18]的研究表明, 早期进行抗凝治疗(从诊断到治疗开始<6 mo)大约80%的病例能实现血管完全再通。当诊断后10 mo才进行抗凝治疗时, 没有发现血管再通。对于无应答者, 持续抗凝治疗至12 mo后, 亦能降低血栓蔓延的风险。Amitrano等^[20]的研究表明, 抗凝治疗持续6 mo, 对治疗部分有效的患者, 当抗凝治疗延长至12 mo时将会使这些患者受益。抗凝治疗6 mo之后, 门静脉部分再通的患者, 当治疗平均持续11 mo时, 86%的患者达到完全门脉再通。目前, 何时开始抗凝的一致意见为, 诊断肝硬化PVT后应早期开

始抗凝治疗, 但持续时间无共识意见, 延长抗凝治疗的时间能防止血栓蔓延, 延缓肝脏失代偿进展^[31,32], 对于等待肝移植的患者, 因PVT使手术复杂, 并影响术后的生存率, 为预防血栓复发, 建议延长抗凝时间。

临床上为防止出血并发症的发生, 对于肝硬化PVT仍没有常规抗凝治疗, 以致错过了治疗的最佳时机。然而国外的研究^[16]表明, 非选择性 β -受体阻滞剂和内镜套扎治疗能够显著减少第一次出血的风险。内镜治疗可以预防应用于那些不能耐受或 β -受体阻滞剂禁忌症的患者。对于既往消化系出血或检查存在食管胃底静脉曲张的患者, 在抗凝治疗开始前应该采取预防措施如 β -受体阻滞剂联合内镜下曲张静脉套扎治疗^[20,29], 在风险降低后进行抗凝治疗, 并不增加出血率。Delgando等^[19]对抗凝治疗的有效性安全性进行分析, 行抗凝治疗的55例肝硬化PVT患者, 5例发生抗凝相关的出血事件, 结论为血小板计数 $<50 \times 10^9/L$ 为出血的独立危险因素。Senzolo等^[18]在进行研究时也提到, 当血小板计数 $<50 \times 10^9/L$ 时, LMWH应减少40%的剂量。Villa等^[5]对依诺肝素治疗PVT有效性的评估中发现, 在依诺肝素治疗组中34例, 2例发生上消化道出血, 对照组36例中1例发生上消化道出血, 但差异没有统计学意义。由于目前的研究样本量均较少, 缺乏大样本随机对照试验支持抗凝治疗不增加消化系出血的风险, 建议抗凝治疗前常规内镜检查, 对于存在食管胃底静脉曲张的患者视静脉曲张程度采取套扎或硬化治疗, 并口服 β -受体阻滞剂等预防治疗后再开始抗凝治疗。

1.2.2 存在问题: 抗凝时间。PVT早期抗凝再通率高, 但PVT的临床表现可为无症状到危及生命的症状。对于无症状的患者, 早期发现常较困难, 以至错过最佳治疗时间。对于有食管胃底静脉曲张的患者, 由于抗凝前先进行预防治疗降低出血风险, 也推迟了抗凝治疗开始的时间。建议肝硬化患者定期进行腹部彩超或计算机断层扫描(computed tomography, CT)检查, 能早期发现PVT, 也能监测是否发生肝癌。发现PVT时, 建议早期开始抗凝治疗。抗凝开始后应持续多长时间, 仍然是未解决的问题。建议有血栓形成高危因素或等待肝移植或既往已有深静脉血栓形成史的肝硬化患者, 应终身抗凝治疗^[33,34]。

凝血监测。应用LMWH进行抗凝治疗时, 建议以抗Xa活性监测其用量, 但肝素是通过抑制抗凝血酶原III而间接抑制Xa, 肝硬化患者抗凝血酶原III合成减少, 可能导致错误低估抗Xa活性, 增加出血风险^[35]。口服VKA时多位学者建议保持国际标准化比值(international normalized ratio, INR)在2-3之间, 尽量接近2.5。但是, 在肝硬化失代偿期患者, INR不是一个完全可以信赖的监测方法^[36]。因为INR是在正常肝功能、凝血功能稳定的情况下测定的^[37]。目前暂不清楚在抗凝治疗开始前已经异常的INR, 抗凝治疗时INR保持在2-3之间是否合适^[37,38]。

用药剂量。LMWH的用量是根据体质量的。由于腹水和水肿, 肝硬化经常有增加的分布容积, 这使得他难以确定LMWH最佳剂量^[35,39]。如果仍按此时的体质量计算用量, 可能导致出血性事件的发生。

1.2.3 介入治疗: 在肝硬化患者, 如果门静脉完全阻塞, 单用抗凝治疗很难使门脉再通^[40]。在一项肝移植前出现PVT患者采用抗凝治疗的疗效分析中, 24例患者中, 21例为部分性PVT, 3例为完全性PVT。抗凝治疗后, 21例部分性PVT患者15例实现再通, 完全性PVT患者没有一例实现再通^[41]。当抗凝治疗无效时, 或通过抗凝治疗后血栓仍有进展的肝硬化PVT患者应该考虑更激进的治疗^[42]。介入学的发展使局部机械性碎栓及药物性溶栓成为可能。局部溶栓可灌注高浓度溶栓药。目前常用的溶栓药有尿激酶和重组组织型纤溶酶原激活剂(recombinant tissue-type plasminogen activator, rt-PA)。尿激酶不具有抗原性, 价格较便宜, 目前已被临床广泛运用; 而rt-PA对血栓的纤溶蛋白具有更高的选择性, 且对全身纤溶系统影响小, 因而具有更好的溶栓效果。机械碎栓(mechanical thrombectomy, MT)包括球囊扩张、血栓切除术、血栓抽吸术、网篮取栓术等。MT的优势包括可以迅速清除血栓而无需长时间溶栓灌注, 从而减小溶栓治疗的并发症, 缺点是造成门静脉系统血管内膜损伤, 从而可能促进血栓的再发生。常用的介入治疗方法包括间接法和直接法。间接法为肠系膜上动脉插管, 灌注溶栓药随血流至门静脉, 达到治疗目的, 操作简单, 安全性较好, 但疗效易受血栓范围及闭塞程度影响, 当门静脉及其分支完全闭塞时, 药物不能随血流进入血栓部位, 血

□ 相关报道
Delgando、Senzolo均报道肝硬化PVT患者诊断后应早期开始进行抗凝治疗, 对于存在由于门脉高压导致曲张静脉出血高风险的患者先进行预防治疗。国内学者Han等提出, 抗凝治疗对于肝硬化部分性PVT和完全性PVT的疗效有争论。对于抗凝治疗后没有反应, 延长抗凝时间后仍无反应的患者, 应转为其他治疗手段, 如行TIPS。

创新点

总结相关文献抗凝治疗药物选择, 开始时间, 持续时间; 抗凝治疗无效时的其他治疗措施及适应症。

栓再通率较低; 直接法为经多种途径在门静脉系统内实施机械性碎栓及药物性溶栓。进入门静脉途径包括经皮肝穿刺、经门腔分流途径。经皮肝穿刺门静脉溶栓治疗操作简单, 成功率高, 但出血风险相对较高。经门腔分流途径近几年研究较多。经颈静脉途径比经皮肝穿刺安全, 对于肝硬化有严重凝血异常、腹水的患者更适合, 并减少出血风险^[36]。Luca等^[43]及Han等^[44]的研究证明了TIPS对于肝硬化PVT治疗的有效性。TIPS治疗肝硬化非肿瘤性PVT的优势在于, 不仅通过建立门体分流缓解了门脉高压, 而且通过介入操作解决了门脉内血栓的梗阻^[45,46]。Han等^[47]对肝硬化失代偿期合并有症状的门脉高压及PVT患者实行TIPS治疗的成功率及患者生存率的研究中发现, 57例患者中, 35例为部分性PVT, 14例为完全性PVT, 另外8例为门脉已经被机化的血栓完全堵塞, 成功实施TIPS术的43例患者, 门脉系统实现再通。证明了TIPS可运用于肝硬化患者, 不论是否合并曲张静脉破裂出血, 不论血栓为急性或慢性, 不论是否合并门脉海绵样变。对于内脏广泛的血栓导致门脉高压的并发症, TIPS也能解决。在所有肝硬化PVT的患者, 如果是肝移植候选人, 当抗凝有禁忌症, 或对抗凝治疗无反应时, 应该考虑行TIPS^[48]。当TIPS导管进入门脉后, 87%-100%的患者能达到门脉再通^[24]。但应该注意, 如果门脉主干已经狭窄到导管无法进入, 并且没有可以进入肝内的较大侧支形成, TIPS就无法实施。

1.2.4 手术治疗: 对于机化的、难治性的、引起门脉狭窄的血栓, 当介入手术无法实现再通时, 可考虑手术治疗。随着外科技术的进步, PVT不再是肝移植的禁忌症^[49]。当肝移植患者术前存在PVT时, 可以进行不同术式的处理如血栓切除术, 静脉血管间置或搭桥术, 静脉旁路手术, 门腔静脉半转位术, 门静脉动脉化和肝小肠联合移植等。国内学者沈丛欢等^[50]报道, 行取栓手术后将硬膜外导管置入大网膜血管行肝素抗凝2 wk, 然后改为华法林口服, 随访无血栓再形成。当临床确有肠梗阻、肠缺血坏死或穿孔、急性腹膜炎、肠道出血的证据, 应积极手术治疗, 以挽救患者的生命^[51]。

2 结论

随着影像学的发展, PVT的发病率呈上升趋势,

治疗方法多样, 技术也日趋成熟。临床医师需要提高对PVT疾病的认识, 对有可能发生PVT的高危人群进行监测, 采取预防措施, 一旦发现PVT, 应立即根据具体情况采取个体化治疗方案, 在实践中总结治疗规范。

3 参考文献

- Debnath CR, Debnath MR, Alam MM, Moshwan MM, Alam MJ, Rana MS, Biswas D, Mahmuduzzaman M, Tarafder AJ. Cirrhosis of liver and portal vein thrombosis - a review article. *Mymensingh Med J* 2014; 23: 606-608 [PMID: 25178622]
- Parikh S, Shah R, Kapoor P. Portal vein thrombosis. *Am J Med* 2010; 123: 111-119 [PMID: 20103016 DOI: 10.1016/j.amjmed.2009.05.023]
- Amitrano L, Guardascione MA, Brancaccio V, Margaglione M, Manguso F, Iannaccone L, Grandone E, Balzano A. Risk factors and clinical presentation of portal vein thrombosis in patients with liver cirrhosis. *J Hepatol* 2004; 40: 736-741 [PMID: 15094219 DOI: 10.1016/j.jhep.2004.01.001]
- Valla DC, Condat B, Lebre C. Spectrum of portal vein thrombosis in the West. *J Gastroenterol Hepatol* 2002; 17 Suppl 3: S224-S227 [PMID: 12472940]
- Villa E, Cammà C, Marietta M, Luongo M, Critelli R, Colopi S, Tata C, Zecchini R, Gitto S, Petta S, Lei B, Bernabucci V, Vukotic R, De Maria N, Schepis F, Karampatou A, Caporali C, Simoni L, Del Buono M, Zambotto B, Turola E, Fornaciari G, Schianchi S, Ferrari A, Valla D. Enoxaparin prevents portal vein thrombosis and liver decompensation in patients with advanced cirrhosis. *Gastroenterology* 2012; 143: 1253-1260.e1-4 [PMID: 22819864 DOI: 10.1053/j.gastro.2012.07.018]
- Qi X, Han G, He C, Yin Z, Guo W, Niu J, Fan D. CT features of non-malignant portal vein thrombosis: a pictorial review. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2012; 36: 561-568 [PMID: 22883835 DOI: 10.1016/j.clinre.2012.05.021]
- Ponziani FR, Zocco MA, Garcovich M, D'Aversa F, Roccarina D, Gasbarrini A. What we should know about portal vein thrombosis in cirrhotic patients: a changing perspective. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 5014-5020 [PMID: 23049208 DOI: 10.3748/wjg.v18.i36.5014]
- 吴勤, 楚金东, 金波, 刘博, 吴立兵, 熊小青, 马雪梅, 孟繁平, 陈劲频, 申力军, 王艳玲, 韩军, 张文辉, 李莉, 马威, 王华明, 李志艳, 李捍卫, 韩晶晶. 肝硬化后门静脉血栓形成的临床特点研究. *传染病信息* 2013; 26: 164-167
- Li MX, Zhang XF, Liu ZW, Lv Y. Risk factors and clinical characteristics of portal vein thrombosis after splenectomy in patients with liver cirrhosis. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2013; 12: 512-519 [PMID: 24103282 DOI: 10.1016/s1499-3872(13)60081-8]
- Francoz C, Valla D, Durand F. Portal vein thrombosis, cirrhosis, and liver transplantation. *J Hepatol* 2012; 57: 203-212 [PMID: 22446690 DOI: 10.1016/j.jhep.2011.12.034]

- 11 Luca A, Caruso S, Milazzo M, Marrone G, Mamone G, Crinò F, Maruzzelli L, Miraglia R, Floridia G, Vizzini G. Natural course of extrahepatic nonmalignant partial portal vein thrombosis in patients with cirrhosis. *Radiology* 2012; 265: 124-132 [PMID: 22891357 DOI: 10.1148/radiol.12112236]
- 12 Lisman T. Low molecular weight heparin in management and prevention of portal vein thrombosis. *Thromb Res* 2014; 134: 761-762 [PMID: 25179517 DOI: 10.1016/j.thromres.2014.08.003]
- 13 Rodriguez-Castro KI, Simioni P, Burra P, Senzolo M. Anticoagulation for the treatment of thrombotic complications in patients with cirrhosis. *Liver Int* 2012; 32: 1465-1476 [PMID: 22734713 DOI: 10.1111/j.1478-3231.2012.02839.x]
- 14 Englesbe MJ, Kubus J, Muhammad W, Sonnenday CJ, Welling T, Punch JD, Lynch RJ, Marrero JA, Pelletier SJ. Portal vein thrombosis and survival in patients with cirrhosis. *Liver Transpl* 2010; 16: 83-90 [PMID: 20035521 DOI: 10.1002/lt.21941]
- 15 王东琳, 王全楚, 许丽芝. 门静脉血栓形成的机制及诊治研究进展. *实用医药杂志* 2011; 28: 751-754
- 16 Hoekstra J, Janssen HL. Vascular liver disorders (II): portal vein thrombosis. *Neth J Med* 2009; 67: 46-53 [PMID: 19299846]
- 17 Qi X, Wang J, Chen H, Han G, Fan D. Nonmalignant partial portal vein thrombosis in liver cirrhosis: to treat or not to treat? *Radiology* 2013; 266: 994-995 [PMID: 23431230 DOI: 10.1148/radiol.12122259]
- 18 Senzolo M, Sartori T, Rossetto V, Burra P, Cillo U, Boccagni P, Gasparini D, Miotto D, Simioni P, Tsochatzis E, A Burroughs K. Prospective evaluation of anticoagulation and transjugular intrahepatic portosystemic shunt for the management of portal vein thrombosis in cirrhosis. *Liver Int* 2012; 32: 919-927 [PMID: 22435854 DOI: 10.1111/j.1478-3231.2012.02785.x]
- 19 Delgado MG, Seijo S, Yepes I, Achécar L, Catalina MV, García-Criado A, Abalde JG, de la Peña J, Bañares R, Albillos A, Bosch J, García-Pagán JC. Efficacy and safety of anticoagulation on patients with cirrhosis and portal vein thrombosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012; 10: 776-783 [PMID: 22289875 DOI: 10.1016/j.cgh.2012.01.012]
- 20 Amitrano L, Guardascione MA, Menchise A, Martino R, Scaglione M, Giovine S, Romano L, Balzano A. Safety and efficacy of anticoagulation therapy with low molecular weight heparin for portal vein thrombosis in patients with liver cirrhosis. *J Clin Gastroenterol* 2010; 44: 448-451 [PMID: 19730112 DOI: 10.1097/MCG.0b013e3181b3ab44]
- 21 Naeshiro N, Aikata H, Hyogo H, Kan H, Fujino H, Kobayashi T, Fukuhara T, Honda Y, Nakahara T, Ohno A, Miyaki D, Murakami E, Kawaoka T, Tsuge M, Hiraga N, Hiramatsu A, Imamura M, Kawakami Y, Ochi H, Chayama K. Efficacy and safety of the anticoagulant drug, danaparoid sodium, in the treatment of portal vein thrombosis in patients with liver cirrhosis. *Hepatol Res* 2014 Aug 3. [Epub ahead of print] [PMID: 25088236 DOI: 10.1111/hepr.12400]
- 22 Seijo S, Garcia-Pagan JC. Anticoagulation in cirrhosis: ready ... set ... wait! *Hepatology* 2013; 58: 1175-1176 [PMID: 23703896 DOI: 10.1002/hep.26503]
- 23 Cai M, Zhu K, Huang W, Meng X, He K, Zhou B, Guo Y, Chen J, Shan H. Portal vein thrombosis after partial splenic embolization in liver cirrhosis: efficacy of anticoagulation and long-term follow-up. *J Vasc Interv Radiol* 2013; 24: 1808-1816 [PMID: 24099787 DOI: 10.1016/j.jvir.2013.08.018]
- 24 Plessier A, Rautou PE, Valla DC. Management of hepatic vascular diseases. *J Hepatol* 2012; 56 Suppl 1: S25-S38 [PMID: 22300463 DOI: 10.1016/S0168-8278(12)60004-X]
- 25 Maruyama H, Takahashi M, Shimada T, Yokosuka O. Emergency anticoagulation treatment for cirrhosis patients with portal vein thrombosis and acute variceal bleeding. *Scand J Gastroenterol* 2012; 47: 686-691 [PMID: 22472055 DOI: 10.3109/00365521.2012.674972]
- 26 Ponziani FR, Zocco MA, Tortora A, Gasbarrini G, Gasbarrini A. Anticoagulants in cirrhotic patients: controversies and certainties in PVT management. *Cardiovasc Hematol Agents Med Chem* 2011; 9: 183-189 [PMID: 21827387]
- 27 Qi X, Han G, Wu K, Fan D. Anticoagulation for portal vein thrombosis in cirrhosis. *Am J Med* 2010; 123: e19-20; author reply e21 [PMID: 20800136 DOI: 10.1016/j.amjmed.2010.03.019]
- 28 Martinez M, Tandra A, Vuppalanchi R. Treatment of acute portal vein thrombosis by nontraditional anticoagulation. *Hepatology* 2014; 60: 425-426 [PMID: 24395623 DOI: 10.1002/hep.26998]
- 29 Primignani M. Portal vein thrombosis, revisited. *Dig Liver Dis* 2010; 42: 163-170 [PMID: 19766546 DOI: 10.1016/j.dld.2009.08.003]
- 30 Northup PG, Intagliata NM. Anticoagulation in cirrhosis patients: what don't we know? *Liver Int* 2011; 31: 4-6 [PMID: 21092072 DOI: 10.1111/j.1478-3231.2010.02376.x]
- 31 Lu Y, Xia X, Li X. Reply: To PMID 22922423. *Gastroenterology* 2013; 144: e18-e19 [PMID: 23266378 DOI: 10.1053/j.gastro.2012.12.024]
- 32 Lisman T, Kamphuisen PW, Northup PG, Porte RJ. Established and new-generation antithrombotic drugs in patients with cirrhosis - possibilities and caveats. *J Hepatol* 2013; 59: 358-366 [PMID: 23548197 DOI: 10.1016/j.jhep.2013.03.027]
- 33 Ponziani FR, Zocco MA, Campanale C, Rinninella E, Tortora A, Di Maurizio L, Bombardieri G, De Cristofaro R, De Gaetano AM, Landolfi R, Gasbarrini A. Portal vein thrombosis: insight into pathophysiology, diagnosis, and treatment. *World J Gastroenterol* 2010; 16: 143-155 [PMID: 20066733 DOI: 10.3748/wjg.v16.i2.143]
- 34 Chawla Y, Duseja A, Dhiman RK. Review article: the modern management of portal vein thrombosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 30: 881-894 [PMID: 19678814 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2009.04116.x]
- 35 Senzolo M, Rodriguez-Castro KI, Rossetto V, Radu C, Gavasso S, Carraro P, Zerbinati P, Sartori MT, Simioni P. Increased anticoagulant response to low-molecular-weight heparin in plasma from patients with advanced cirrhosis. *J Thromb Haemost* 2012; 10: 1823-1829 [PMID: 22712870 DOI: 10.1111/j.1538-7836.2012.04824.x]

应用要点
学习前人经验,
对临床肝硬化
PVT患者如何治
疗提供参考意见。

同行评价

PVT在肝硬化患者增加了消化系统出血风险, 对于有适应症患者, 应早期进行抗凝治疗; 对食管胃底静脉曲张患者, 采取预防措施后应及时对PVT进行治疗。抗凝治疗无效时可考虑介入及手术治疗。本文综述了近年PVT研究, 探讨肝硬化非肿瘤性PVT的治疗进展。文献较新具有一定参考意义。

- 36 Ponziani FR, Zocco MA, Tortora A, Gasbarrini A. Is there a role for anticoagulants in portal vein thrombosis management in cirrhotic patients? *Expert Opin Pharmacother* 2010; 11: 1479-1487 [PMID: 20446862 DOI: 10.1517/14656561003749264]
- 37 Huard G, Bilodeau M. Management of anticoagulation for portal vein thrombosis in individuals with cirrhosis: a systematic review. *Int J Hepatol* 2012; 2012: 672986 [PMID: 22778970 DOI: 10.1155/2012/672986]
- 38 Kinjo N, Kawanaka H, Akahoshi T, Matsumoto Y, Kamori M, Nagao Y, Hashimoto N, Uehara H, Tomikawa M, Shirabe K, Maehara Y. Portal vein thrombosis in liver cirrhosis. *World J Hepatol* 2014; 6: 64-71 [PMID: 24575165 DOI: 10.4254/wjh.v6.i2.64]
- 39 Bechmann LP, Sichau M, Wichert M, Gerken G, Kröger K, Hilgard P. Low-molecular-weight heparin in patients with advanced cirrhosis. *Liver Int* 2011; 31: 75-82 [PMID: 20958919 DOI: 10.1111/j.1478-3231.2010.02358.x]
- 40 Qi X, Han G, He C, Yin Z, Zhang H, Wang J, Xia J, Cai H, Yang Z, Bai M, Wu K, Fan D. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt may be superior to conservative therapy for variceal rebleeding in cirrhotic patients with non-tumoral portal vein thrombosis: a hypothesis. *Med Sci Monit* 2012; 18: HY37-HY41 [PMID: 22847208]
- 41 Villa E, De Maria N. Anticoagulation in cirrhosis. *Liver Int* 2012; 32: 878-879 [PMID: 22672641 DOI: 10.1111/j.1478-3231.2012.02825.x]
- 42 Tsochatzis EA, Senzolo M, Germani G, Gatt A, Burroughs AK. Systematic review: portal vein thrombosis in cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 31: 366-374 [PMID: 19863496 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2009.04182.x]
- 43 Luca A, Miraglia R, Caruso S, Milazzo M, Sapere C, Maruzzelli L, Vizzini G, Tuzzolino F, Gridelli B, Bosch J. Short- and long-term effects of the transjugular intrahepatic portosystemic shunt on portal vein thrombosis in patients with cirrhosis. *Gut* 2011; 60: 846-852 [PMID: 21357252 DOI: 10.1136/gut.2010.228023]
- 44 Han G, Qi X, Guo W, Niu J, Bai M, Fan D. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt for portal vein thrombosis in cirrhosis. *Gut* 2012; 61: 326-327 [PMID: 21757449 DOI: 10.1136/gutjnl-2011-300577]
- 45 Qi X, Han G, Fan D. The preferable treatment for cirrhotic portal vein thrombosis: anticoagulation or transjugular intrahepatic portosystemic shunt? *Hepatology* 2010; 51: 713-714 [PMID: 20104582 DOI: 10.1002/hep.23217]
- 46 D'Avola D, Bilbao JI, Zozaya G, Pardo F, Rotellar F, Iñarrairaegui M, Quiroga J, Sangro B, Herrero JI. Efficacy of transjugular intrahepatic portosystemic shunt to prevent total portal vein thrombosis in cirrhotic patients awaiting for liver transplantation. *Transplant Proc* 2012; 44: 2603-2605 [PMID: 23146469 DOI: 10.1016/j.transproceed.2012.09.050]
- 47 Han G, Qi X, He C, Yin Z, Wang J, Xia J, Yang Z, Bai M, Meng X, Niu J, Wu K, Fan D. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt for portal vein thrombosis with symptomatic portal hypertension in liver cirrhosis. *J Hepatol* 2011; 54: 78-88 [PMID: 20932597 DOI: 10.1016/j.jhep.2010.06.029]
- 48 Senzolo M, Burra P, Patch D, Burroughs AK. Tips for portal vein thrombosis (pvt) in cirrhosis: not only unblocking a pipe. *J Hepatol* 2011; 55: 945-946; author reply 945-946 [PMID: 21419182 DOI: 10.1016/j.jhep.2011.02.027]
- 49 吴刚, 刘永锋, 成东华, 陈旭春, 富大智, 张佳林, 刘树荣. 肝移植围手术期门静脉血栓的处理. *中国实用外科杂志* 2009; 25: 340-342
- 50 沈丛欢, 夏强, 徐宁, 罗毅, 邢天宇, 韩龙志, 王鑫, 李齐根, 张明, 陈小松, 张建军. 肝硬化伴门静脉血栓患者行肝移植术的处理. *肝胆外科杂志* 2011; 19: 254-257
- 51 孙隆慈, 罗蒙. 门静脉高压症中门静脉血栓的发生机制及诊治进展. *肝胆胰外科杂志* 2011; 23: 84-86

编辑: 韦元涛 电编: 都珍珍



HBx诱导甲胎蛋白表达对肝细胞恶性转化的影响及其调控机制

夏华, 朱明月, 李孟森

夏华, 李孟森, 广西医科大学研究生院 广西壮族自治区南宁市 530021

朱明月, 李孟森, 海南医学院海南省肿瘤发生和干预重点实验室 海南医学院分子生物学重点实验室 海南省海口市 571199

李孟森, 海南医学院肿瘤研究所 海南省海口市 571199

夏华, 主要从事肿瘤分子生物学研究。

国家自然科学基金资助项目, Nos. 81360307, 81260306, 81160261, 31060164, 30960153

教育部新世纪优秀人才支持计划基金资助项目, No. NCET-10-0124

教育部科学技术研究重点基金资助项目, No. 211146

海南省重点科技基金资助项目, No. DZX20110038

海南省自然科学基金资助项目, Nos. 309034, 310044, 814293

作者贡献分布: 夏华与朱明月负责文献资料的收集、查阅及整理; 夏华与朱明月负责论文的撰写; 李孟森负责对论文内容格式的设计、深度阐述与审校。

通讯作者: 李孟森, 教授, 571199, 海南省海口市龙华区学院路3号, 海南医学院海南省肿瘤发生和干预重点实验室. mengsenli@163.com

电话: 0898-66895322

收稿日期: 2014-11-06 修回日期: 2015-01-04

接受日期: 2015-01-09 在线出版日期: 2015-02-18

HBx induced expression of alpha fetoprotein drives malignant transformation of liver cells

Hua Xia, Ming-Yue Zhu, Meng-Sen Li

Hua Xia, Meng-Sen Li, Graduate School, Guangxi Medical University, Nanning 530021, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Ming-Yue Zhu, Meng-Sen Li, Hainan Provincial Key Laboratory of Carcinogenesis and Intervention, Hainan Medical College; Key Laboratory of Molecular Biology, Hainan Medical College, Haikou 571199, Hainan Province, China

Meng-Sen Li, Institute of Tumor Research, Hainan Medical College, Haikou 571199, Hainan Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of

China, Nos. 81360307, 81260306, 81160261, 31060164, and 30960153; Program for New Century Excellent Talents in University of China, No. NCET-10-0124; Key Program of Science and Technology, Ministry of Education of China, No. 211146; Key Program of Science and Technology of Hainan Province, No. DZX20110038; Natural Science Foundation of Hainan Province, Nos. 309034, 310044 and 814293

Correspondence to: Meng-Sen Li, Professor, Hainan Provincial Key Laboratory of Carcinogenesis and Intervention, Hainan Medical College, 3 Xueyuan Road, Longhua District, Haikou 571199, Hainan Province, China. mengsenli@163.com

Received: 2014-11-06 Revised: 2015-01-04

Accepted: 2015-01-09 Published online: 2015-02-18

Abstract

The development of hepatocellular carcinoma (HCC) is closely related to hepatitis B virus (HBV) infection, and HBV-X protein (HBx) plays a critical role in the malignant transformation of liver cells. HBx stimulates the expression of alpha fetoprotein (AFP) *via* restraining the transcription activity of P53 in the early stage of HCC genesis. Recently, studies have indicated that HBx preferentially promotes AFP expression during the malignant transformation of hepatic cells, and AFP accelerates the expression of malignant behavior related molecules through activating the phosphatidylinositol-3 kinase (PI3K)/protein kinase A (AKT) signaling pathway. These results suggest that AFP may be an important factor for HBx driven hepatocarcinogenesis. The discovery of novel function of AFP implicates that AFP can be used not only as a tumor marker for HBV-related HCC but also as a target for HCC therapy.

□背景资料

肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是严重威胁人类健康的恶性肿瘤, 在全球范围内肿瘤相关性死亡因素中排名第3位。乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染是导致肝细胞恶性转化的重要生物因素, 在肝细胞恶性转化的早期, HBV表达的X蛋白(HBx)激活甲胎蛋白(alpha fetoprotein, AFP)表达, AFP表达后能激活细胞生长和恶性转化的信号途径以及基因的表达, 所以AFP表达能预警HCC发生。本文综述了HBx诱导AFP表达在肝癌发生发展过程中的作用及其调控机制研究的最新成果。

□同行评议者

孙诚谊, 教授, 贵阳医学院附属医院院长办公室

研发前沿

HBx 优先诱导 AFP 及其受体 (AFPR) 的表达, 但 AFP 如何通过 AFPR 发挥其生物学功能是一个尚未阐明的科学问题。因此, 研究 AFPR 的结构及功能是阐明 AFP 功能的关键环节, 也是探索 AFP 作为治疗肝癌新靶点的核心问题。

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Hepatitis B virus X protein; Alpha fetoprotein; Hepatocarcinogenesis

Xia H, Zhu MY, Li MS. HBx induced expression of alpha fetoprotein drives malignant transformation of liver cells. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(5): 741-747 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/741.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i5.741>

摘要

肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)发生与肝细胞感染乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)密切相关, HBV在复制时表达的X蛋白(HBx)在肝细胞恶性转化过程中发挥关键性作用。甲胎蛋白(alpha fetoprotein, AFP)是HCC发生早期表达的蛋白质, HBx通过抑制P53对AFP基因的阻遏作用诱导AFP表达。近期研究发现, 在HBx诱导的肝细胞恶性转化过程, 优先促进AFP表达, AFP通过激活磷酸肌醇-3激酶(phosphatidylinositol-3 kinase, PI3K)/蛋白激酶-A(protein kinase A, AKT)信号途径刺激肝细胞恶性行为分子的表达, 提示AFP的表达可能是HBx驱动肝癌发生的重要因素和先锋分子。AFP新功能的发现, 可以利用AFP的表达预警HBV相关肝癌的发生, AFP可能作为肝癌治疗的新靶点。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 乙型肝炎病毒-X蛋白; 甲胎蛋白; 肝癌发生

核心提示: 该文综述了乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)-X蛋白(HBV-X protein, HBx)诱导甲胎蛋白(alpha fetoprotein, AFP)表达在肝癌发生发展过程中的作用及其调控机制研究的最新成果, 显示在感染HBV过程中, HBx能优先诱导AFP表达, 通过AFP的作用驱动肝癌的发生。因此研究AFP在肝细胞恶性转化中的调控作用及其对癌基因表达的调节机制是探索AFP发挥促癌作用的生物学功能的关键问题。肝炎病毒感染后导致AFP表达升高能预警HBV相关肝细胞恶性转化, AFP可能作为生物治疗肝癌的新靶点。

夏华, 朱明月, 李孟森. HBx诱导甲胎蛋白表达对肝细胞恶性转化的影响及其调控机制. *世界华人消化杂志* 2015; 23(5): 741-747 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/741.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i5.741>

[org/10.11569/wjcd.v23.i5.741](http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i5.741)

0 引言

肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是严重威胁人类健康的恶性肿瘤。全世界每年新诊断的HCC患者约60多万例, 其中近50%发生在中国, 而肝癌的发病率仍有不断上升的趋势^[1]。全世界的总人口中, 有8%的人群感染乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)或丙型肝炎病毒, 感染这些肝炎病毒是导致肝癌发生率不断升高的重要原因^[2]。研究^[3,4]已经证明, HBV感染是导致肝细胞恶性转化的关键生物因素。但是HBV没有直接诱导肝癌发生的功能^[5,6], HBV通过表达X蛋白(HBx)影响肝细胞内的凋亡信号、生长信号以及转录调节因子的作用, 导致肝细胞的异常增生和其他恶性行为。在肝细胞恶性转化的早期, HBx激活沉默的甲胎蛋白(α -fetoprotein, AFP)基因促进AFP表达, 通过AFP的作用驱动肝癌的发生。

1 HBx诱导AFP表达在肝癌发生、发展过程中的作用

肝细胞感染HBV是诱发肝癌的重要因素。80%以上的肝癌发生与感染HBV或丙型肝炎病毒有关, HBV等肝炎病毒可诱导肝细胞恶性转化^[7-10], 但是HBV本身并没有直接激发肝细胞癌变的功能^[5,6], 其通过诱导肝细胞内的驱动癌变的基因表达发挥诱癌作用, 而AFP表达是肝细胞恶性转化过程的早期事件, 暗示AFP基因表达可能与肝细胞恶性转化密切相关。AFP是胚胎时期高表达的蛋白质, 人出生2年后, AFP基因基本处于关闭状态, 但是在HBV相关的肝癌发生过程, AFP基因重新被激活而表达, 所以临床上, 采用血清AFP含量变化监测HCC的发生, 到目前为止, AFP还是诊断肝癌一个重要的指标^[11], 但是AFP为何在肝细胞恶性转化过程中高表达以及表达后发挥怎样的生物学作用并不清楚。AFP是肝癌细胞高表达的特异性蛋白质, 许多肝癌患者(70%-80%)在发病期间都有AFP基因高表达的特征。以往研究认为, AFP在肝癌发生过程具有免疫抑制作用, AFP通过抑制免疫细胞或细胞因子^[12,13], 导致恶性转化的肝细胞逃避免疫监视得以在体内生存和转移。但是, 近期研

究^[14,15]发现AFP的高表达与肝癌、胃癌等恶性肿瘤细胞的恶性行为正相关, 而且研究^[16]发现AFP具有促进肝癌细胞增殖相关基因表达的生物学功能. 我们前期研究^[17]发现, 在肝癌细胞膜上存在2种不同亲和常数的AFP受体, AFP与其受体结合后通过cAMP和Ca²⁺传递的信号途径诱导*N-Ras*和*c-myc*等基因的表达, 从而促进肝癌细胞增殖. Ogden等^[18]和Arima等^[19]研究发现, HBx能通过抑制p53对AFP基因启动子的阻遏作用, 导致AFP基因被激活而表达. 近期我们研究显示, HBV在诱导肝癌恶性转化过程中, 优先选择驱动AFP和AFP受体(AFPR)表达, 通过AFP激活磷脂酰肌醇-3激酶(phosphoinositide 3 kinase, PI3K)/蛋白激酶B(protein kinase B, AKT)信号途径诱导癌基因*Ras*、*Src*等的表达, 促进肝细胞恶性转化和肝癌细胞增殖^[20,21]. AFP是肝细胞恶性转化的早期高表达的特异性蛋白质, 也就是在肝癌发生的早期, 肝细胞表达的AFP不仅有抑制免疫监视作用, 更为重要的是, AFP还能促进恶性转化的细胞生长. 这些研究结果显示, AFP不仅能抑制机体的免疫监视, 而且也能促进癌细胞增殖, AFP在肝癌的发生、发展中发挥抑制免疫和促进癌细胞生长的双重作用. 提示AFP是驱动肝癌发生、发展的一个重要的“先锋因子”.

2 AFP调控肝癌转移关键因子的表达及其作用

细胞具有转移性是细胞恶性转化的重要标志. 肝癌细胞具有强大的转移能力, 其表达的促进转移相关因子发挥重要作用. 癌细胞转移具有离巢、侵袭和定向迁移的特性, 细胞黏附分子或趋化分子增多是促进癌细胞离巢主要原因, 在诸多细胞黏附分子中, 细胞角蛋白-19(keratin 19, K19)和上皮细胞黏附分子(epithelial cell adhesion molecule, EpCAM)是两个关键的调控肝癌细胞转移的黏附分子, 这两个因子不仅能促进癌细胞离巢, 而且也能增强癌细胞在原发病灶的侵袭力^[22-24]; 而趋化因子受体(CXC chemokine receptor, CXCR)的表达, 也是决定癌细胞定向转移并植入其他组织器官的一个关键因素^[25,26], 其中CXCR4是一个重要的促进癌细胞转移的分子^[27,28]. 这些分子均能调控癌细胞的恶性行为, 特别是侵袭转移行为. 角蛋白在不同的正

常上皮细胞和皮肤毛发内表达, 发挥着极其重要的生理功能. K19是分子量最小的酸性角蛋白, 在正常肝细胞内不表达, 但在多种肿瘤中表达, 包括乳腺癌、肺癌、肝癌^[22,29,30]. 研究^[31]发现, K19通过促进细胞外基质降解或细胞移动来给肿瘤细胞提供高度的转移潜力, 例如K19重组到层黏连蛋白(一种所有基底膜上的主要蛋白质)可引发免疫反应破坏基底膜, 从而促进肝癌细胞的侵袭. 在肿瘤的发生和发展过程, EpCAM是一个与癌细胞转移密切相关的膜分子, EpCAM的作用能消除E-钙黏素介导的细胞和细胞之间的黏连, 增加了癌细胞离巢能力, 而且EpCAM过表达能激活Wnt信号促进癌细胞的增殖和迁移^[32,33]. 在肝癌细胞的转移过程中, 癌细胞高表达K19、EpCAM和CXCR4的协同作用不仅能破坏正常组织的包围, 而且也能促进癌组织的血管生成以及对正常组织的侵袭, 导致癌细胞离巢和定向转移. Cai等^[34]临床观察发现在肝癌发生和复发过程中, AFP的表达与K19、EpCAM呈正相关性, 我们前期研究结果也发现, HBx诱导AFP表达后能刺激正常肝细胞的CXCR4表达, 显示AFP可能通过调控K19、EpCAM和CXCR4等分子的表达促进肝癌细胞转移. 研究^[35]已经证明, 癌细胞转移不是癌变过程的晚期事件, 在细胞恶变的早期, 癌细胞就开始离巢转移. 因为AFP表达是肝细胞恶性转化过程的早期事件, 而且我们研究^[20]发现AFP具有激活PI3K/AKT信号传递诱导肝癌发生的功能, 由于PI3K/AKT信号的激活是导致肝癌细胞转移的关键信号^[36-38]. PI3K/AKT信号的激活能促进*K19*、*EpCAM*和*CXCR4*等基因的表达, 在肝细胞恶性转化的早期, 肝细胞表达的AFP不仅具有诱导肝细胞恶变的生物学功能, 而且还能通过激活PI3K/AKT信号驱动肝癌细胞转移.

3 HBx诱导AFP表达调控肝癌细胞恶性行为的作用机制

正常肝细胞在HBV感染后如何转化为恶性肝癌细胞的机制并不清楚. 在HBV复制过程中所表达的HBx能优先诱导AFP表达, 而AFP表达后调控凋亡信号或生长信号的传递可能是HBV诱发肝癌的主要调控原因. 我们研究^[38]结果显示AFP能抑制Caspase信号传

□ 相关报道

目前研究已经证明在HBV感染过程中其X蛋白能通过抑制P53对AFP基因启动子的阻碍作用促进AFP表达, 从而通过AFP激活PI3K/AKT信号途径驱动肝细胞恶性转化和肝癌细胞转移, 提示AFP可能是一个诱导肝癌发生的重要因子.

创新点

HBV诱导肝细胞恶性转化过程中, 其HBx蛋白优先激活AFP, AFP能与PTEN作用, 激活PI3K/AKT信号传递诱导IL-6表达, 也能促进与细胞恶性转化相关因子Ras、Src和CXCR4等表达。本文综合介绍了AFP的这些功能。

递, Zhang等^[39]也发现沉默AFP表达可促进Caspase的表达, 抑制肝癌细胞生长, AFP还能与维甲酸受体- β 结合抑制维甲酸受体传递的信号途径, 导致肝癌细胞耐受维甲酸诱导的分化和凋亡作用^[40-42]。这些研究结果提示, 在肝癌的发生过程, AFP发挥抑制凋亡信号的传递作用, 也就是AFP通过抑制这些信号的传递, 对抗肿瘤坏死因子家族或维甲酸的凋亡诱导作用, 从而导致感染HBV的肝细胞在恶变早期逃避免疫监视作用或抗肿瘤药物的作用。PTEN(phosphate and tension homologue deleted on chromosome 10)是目前研究发现的具有抑制PI3K/AKT信号传递的蛋白质分子, PTEN不仅具有信号调节分子作用, 而且在维持正常细胞基因的稳定性、阻止细胞的恶变和转移发挥至关重要的作用^[43,44]。近期研究^[20,21,45]显示AFP能与PTEN分子相互作用, 通过抑制PTEN的磷酸酶活性激活能够PI3K/AKT信号传递, 促进与细胞恶性转化相关因子Ras、Src和CXCR4等的表达; 近期研究^[5]发现, 肝细胞感染HBV后诱发白介素-6(interleukin-6, IL-6)等炎症因子刺激炎症反应, IL-6的表达与HBV感染呈正相关性, 在化学药物和HBx诱导肝癌发生过程, 肝细胞分泌IL-6, IL-6通过自分泌的作用方式与其受体结合后^[46,47], 诱导肝细胞变为肝癌干细胞, 因此IL-6被认为是诱导肝细胞转化为肝干细胞的关键细胞因子^[48]。IL-6的表达受PI3K/AKT信号的调控^[49,50], 由于肝细胞在感染HBV后通过自然重编程形式逆转为干细胞, 而干细胞的存在是癌变的细胞基础, 所以HBx诱导AFP表达后, 不仅通过激活PI3K/AKT信号途径诱导IL-6表达, 促进肝细胞自然重编程回归到干细胞状态, 而且也能通过PI3K/AKT信号途径诱导Src、Ras和CXCR4等与细胞恶性转化密切相关的基因表达, 促使肝干细胞恶性转化。因此, AFP调控HBV诱导恶性行为的作用机制主要是通过细胞内的信号调节分子样作用发挥生物学效应, 即抑制Caspase信号传递导致感染HBV的肝细胞逃避免疫监控; 激活PI3K/AKT信号途径诱导肝癌干细胞的生成以及促进细胞恶性行为相关基因的表达。

4 结论

目前研究结果基本证实HBV感染肝细胞后通

过自身复制产生HBx, 在保证病毒繁殖的过程中诱发肝细胞恶性转化^[4], HBx调节信号传递和p53等转录因子优先诱导AFP表达, 通过AFP的作用抑制凋亡信号以及激活生长信号传递, 导致感染HBV的肝细胞得以在体内生存; 同时肝细胞感染HBV后诱导AFP表达激发机体产生炎症因子, 特别是IL-6等, 在慢性炎症的刺激过程, IL-6通过自分泌的作用诱发肝细胞重编程返祖回到干细胞状态, 由于AFP能激活PI3K/AKT信号刺激癌基因的表达, 导致干细胞向恶性方向转化。这些结果显示AFP可能是HBV诱导肝细胞恶变、复发和耐药的一个重要分子。但是, AFP为何在胚胎时期是一个诱导胚胎干细胞分化和增殖的分子, 而在肝细胞恶性转化时却发挥促癌作用? 这是非常值得探索的科学问题, 揭开AFP的这些生物学功能, 可利用AFP的表达预警HBV相关肝细胞恶性转化, AFP还可能被利用为生物治疗肝癌的新靶点。

5 参考文献

- 1 Siegel R, Ma J, Zou Z, Jemal A. Cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin* 2014; 64: 9-29 [PMID: 24399786 DOI: 10.3322/caac.21208]
- 2 El-Serag HB. Hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2011; 365: 1118-1127 [PMID: 21992124 DOI: 10.1056/NEJMr1001683]
- 3 Kekulé AS, Lauer U, Weiss L, Luber B, Hofschneider PH. Hepatitis B virus transactivator HBx uses a tumour promoter signalling pathway. *Nature* 1993; 361: 742-745 [PMID: 8441471 DOI: 10.1038/361742a0]
- 4 Rawat S, Bouchard MJ. The Hepatitis B Virus (HBV) HBx Protein Activates AKT To Simultaneously Regulate HBV Replication and Hepatocyte Survival. *J Virol* 2015; 89: 999-1012 [PMID: 25355887 DOI: 10.1128/JVI.02440-14]
- 5 Wang C, Yang W, Yan HX, Luo T, Zhang J, Tang L, Wu FQ, Zhang HL, Yu LX, Zheng LY, Li YQ, Dong W, He YQ, Liu Q, Zou SS, Lin Y, Hu L, Li Z, Wu MC, Wang HY. Hepatitis B virus X (HBx) induces tumorigenicity of hepatic progenitor cells in 3,5-diethoxycarbonyl-1,4-dihydrocollidine-treated HBx transgenic mice. *Hepatology* 2012; 55: 108-120 [PMID: 21932402 DOI: 10.1002/hep.24675]
- 6 Kim CM, Koike K, Saito I, Miyamura T, Jay G. HBx gene of hepatitis B virus induces liver cancer in transgenic mice. *Nature* 1991; 351: 317-320 [PMID: 2034275 DOI: 10.1038/351317a0]
- 7 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]
- 8 Liu S, Zhang H, Gu C, Yin J, He Y, Xie J, Cao G. Associations between hepatitis B virus mutations

- and the risk of hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2009; 101: 1066-1082 [PMID: 19574418 DOI: 10.1093/jnci/djp180]
- 9 Zampino R, Pisaturo MA, Cirillo G, Marrone A, Macera M, Rinaldi L, Stanzione M, Durante-Mangoni E, Gentile I, Sagnelli E, Signoriello G, Miraglia Del Giudice E, Adinolfi LE, Coppola N. Hepatocellular carcinoma in chronic HBV-HCV co-infection is correlated to fibrosis and disease duration. *Ann Hepatol* 2015; 14: 75-82 [PMID: 25536644]
 - 10 Liu N, Jiao T, Huang Y, Liu W, Li Z, Ye X. HBV regulates apoptosis and tumorigenesis through miR15a-Smad7-TGF- β pathway. *J Virol* 2014 Dec 24. [Epub ahead of print] [PMID: 25540364]
 - 11 El-Serag HB, Kanwal F. α -Fetoprotein in hepatocellular carcinoma surveillance: mend it but do not end it. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013; 11: 441-443 [PMID: 23376321 DOI: 10.1016/j.cgh.2012.12.046]
 - 12 Um SH, Mulhall C, Alisa A, Ives AR, Karani J, Williams R, Bertolotti A, Behboudi S. Alpha-fetoprotein impairs APC function and induces their apoptosis. *J Immunol* 2004; 173: 1772-1778 [PMID: 15265907 DOI: 10.4049/jimmunol.173.3.1772]
 - 13 Yamamoto M, Tatsumi T, Miyagi T, Tsunematsu H, Aketa H, Hosui A, Kanto T, Hiramatsu N, Hayashi N, Takehara T. α -Fetoprotein impairs activation of natural killer cells by inhibiting the function of dendritic cells. *Clin Exp Immunol* 2011; 165: 211-219 [PMID: 21592114 DOI: 10.1111/j.1365-2249.2011.04421.x]
 - 14 Zhang Q, Shang L, Zang Y, Chen X, Zhang L, Wang Y, Wang L, Liu Y, Mao S, Shen Z. α -Fetoprotein is a potential survival predictor in hepatocellular carcinoma patients with hepatitis B selected for liver transplantation. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2014; 26: 544-552 [PMID: 24614696 DOI: 10.1097/MEG.0000000000000029]
 - 15 Liu X, Sheng W, Wang Y. An analysis of clinicopathological features and prognosis by comparing hepatoid adenocarcinoma of the stomach with AFP-producing gastric cancer. *J Surg Oncol* 2012; 106: 299-303 [PMID: 22389029 DOI: 10.1002/jso.23073]
 - 16 Parpart S, Roessler S, Dong F, Rao V, Takai A, Ji J, Qin LX, Ye QH, Jia HL, Tang ZY, Wang XW. Modulation of miR-29 expression by α -fetoprotein is linked to the hepatocellular carcinoma epigenome. *Hepatology* 2014; 60: 872-883 [PMID: 24798303 DOI: 10.1002/hep.27200]
 - 17 Li MS, Li PF, He SP, Du GG, Li G. The promoting molecular mechanism of alpha-fetoprotein on the growth of human hepatoma Bel7402 cell line. *World J Gastroenterol* 2002; 8: 469-475 [PMID: 12046072]
 - 18 Ogden SK, Lee KC, Barton MC. Hepatitis B viral transactivator HBx alleviates p53-mediated repression of alpha-fetoprotein gene expression. *J Biol Chem* 2000; 275: 27806-27814 [PMID: 10842185 DOI: 10.1074/jbc.M004449200]
 - 19 Arima T, Nakao K, Nakata K, Ishikawa H, Ichikawa T, Hamasaki K, Ishii N, Eguchi K. Transactivation of human alpha-fetoprotein gene by X-gene product of hepatitis B virus in human hepatoma cells. *Int J Mol Med* 2002; 9: 397-400 [PMID: 11891535 DOI: 10.3892/ijmm.9.4.397]
 - 20 Li M, Zhu M, Li W, Lu Y, Xie X, Wu Y, Zheng S. Alpha-fetoprotein receptor as an early indicator of HBx-driven hepatocarcinogenesis and its applications in tracing cancer cell metastasis. *Cancer Lett* 2013; 330: 170-180 [PMID: 23211536 DOI: 10.1016/j.canlet.2012.11.042]
 - 21 Li M, Li H, Li C, Wang S, Jiang W, Liu Z, Zhou S, Liu X, McNutt MA, Li G. Alpha-fetoprotein: a new member of intracellular signal molecules in regulation of the PI3K/AKT signaling in human hepatoma cell lines. *Int J Cancer* 2011; 128: 524-532 [PMID: 20473866 DOI: 10.1002/ijc.25373]
 - 22 Govaere O, Komuta M, Berkers J, Spee B, Janssen C, de Luca F, Katoonizadeh A, Wouters J, van Kempen LC, Durnez A, Verslype C, De Kock J, Rogiers V, van Grunsven LA, Topal B, Pirenne J, Vankelecom H, Nevens F, van den Oord J, Pinzani M, Roskams T. Keratin 19: a key role player in the invasion of human hepatocellular carcinomas. *Gut* 2014; 63: 674-685 [PMID: 23958557 DOI: 10.1136/gutjnl-2012-304351]
 - 23 Schulze K, Gasch C, Staufer K, Nashan B, Lohse AW, Pantel K, Riethdorf S, Wege H. Presence of EpCAM-positive circulating tumor cells as biomarker for systemic disease strongly correlates to survival in patients with hepatocellular carcinoma. *Int J Cancer* 2013; 133: 2165-2171 [PMID: 23616258 DOI: 10.1002/ijc.28230]
 - 24 Schimanski CC, Bahre R, Gockel I, Müller A, Frerichs K, Hörner V, Teufel A, Simiantonaki N, Biesterfeld S, Wehler T, Schuler M, Achenbach T, Junginger T, Galle PR, Moehler M. Dissemination of hepatocellular carcinoma is mediated via chemokine receptor CXCR4. *Br J Cancer* 2006; 95: 210-217 [PMID: 16819541 DOI: 10.1038/sj.bjc.6603251]
 - 25 Xiang ZL, Zeng ZC, Tang ZY, Fan J, Zhuang PY, Liang Y, Tan YS, He J. Chemokine receptor CXCR4 expression in hepatocellular carcinoma patients increases the risk of bone metastases and poor survival. *BMC Cancer* 2009; 9: 176 [PMID: 19508713 DOI: 10.1186/1471-2407-9-176]
 - 26 Bertran E, Crosas-Molist E, Sancho P, Caja L, Lopez-Luque J, Navarro E, Egea G, Lastra R, Serrano T, Ramos E, Fabregat I. Overactivation of the TGF- β pathway confers a mesenchymal-like phenotype and CXCR4-dependent migratory properties to liver tumor cells. *Hepatology* 2013; 58: 2032-2044 [PMID: 23813475 DOI: 10.1002/hep.26597]
 - 27 Drury LJ, Ziarek JJ, Gravel S, Veldkamp CT, Takekoshi T, Hwang ST, Heveker N, Volkman BF, Dwinell MB. Monomeric and dimeric CXCL12 inhibit metastasis through distinct CXCR4 interactions and signaling pathways. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011; 108: 17655-17660 [PMID: 21990345 DOI: 10.1073/pnas.1101133108]
 - 28 Ma N, Pang H, Shen W, Zhang F, Cui Z, Wang J, Wang J, Liu L, Zhang H. Downregulation of CXCR4 by SDF-KDEL in SBC-5 cells inhibits their

应用要点

HBx诱导AFP表达促进肝细胞的恶性转化,提示AFP具有驱动肝细胞恶性转化的生物学功能,而且研究证明AFP还具有抗凋亡诱导的功能。AFP的这些功能预示其是肝细胞恶性转化的先锋因子及肝癌细胞耐药的新靶点,为肝癌的生物治疗提供了新的思路和策略。

同行评价
本文对指导该领域的科研具有较高的学术价值。

- 29 Meleady P, Clynes M. Bromodeoxyuridine increases keratin 19 protein expression at a posttranscriptional level in two human lung tumor cell lines. *In Vitro Cell Dev Biol Anim* 2001; 37: 536-542 [PMID: 11669288]
- 30 Mackinder MA, Evans CA, Chowdry J, Staton CA, Corfe BM. Alteration in composition of keratin intermediate filaments in a model of breast cancer progression and the potential to reverse hallmarks of metastasis. *Cancer Biomark* 2012; 12: 49-64 [PMID: 23396250 DOI: 10.3233/CBM-120293]
- 31 van Sprundel RG, van den Ingh TS, Desmet VJ, Katoonizadeh A, Penning LC, Rothuizen J, Roskams T, Spee B. Keratin 19 marks poor differentiation and a more aggressive behaviour in canine and human hepatocellular tumours. *Comp Hepatol* 2010; 9: 4 [PMID: 20167095 DOI: 10.1186/1476-5926-9-4]
- 32 Winter MJ, Nagelkerken B, Mertens AE, Rees-Bakker HA, Briare-de Bruijn IH, Litvinov SV. Expression of Ep-CAM shifts the state of cadherin-mediated adhesions from strong to weak. *Exp Cell Res* 2003; 285: 50-58 [PMID: 12681286 DOI: 10.1016/S0014-4827(02)00045-9]
- 33 Maetzel D, Denzel S, Mack B, Canis M, Went P, Benk M, Kieu C, Papior P, Baeuerle PA, Munz M, Gires O. Nuclear signalling by tumour-associated antigen EpCAM. *Nat Cell Biol* 2009; 11: 162-171 [PMID: 19136966 DOI: 10.1038/ncb1824]
- 34 Cai X, Zhai J, Kaplan DE, Zhang Y, Zhou L, Chen X, Qian G, Zhao Q, Li Y, Gao L, Cong W, Zhu M, Yan Z, Shi L, Wu D, Wei L, Shen F, Wu M. Background progenitor activation is associated with recurrence after hepatectomy of combined hepatocellular-cholangiocarcinoma. *Hepatology* 2012; 56: 1804-1816 [PMID: 22684921 DOI: 10.1002/hep.25874]
- 35 Podsypanina K, Du YC, Jechlinger M, Beverly LJ, Hambardzumyan D, Varmus H. Seeding and propagation of untransformed mouse mammary cells in the lung. *Science* 2008; 321: 1841-1844 [PMID: 18755941 DOI: 10.1126/science.1161621]
- 36 Wang H, Xu L, Zhu X, Wang P, Chi H, Meng Z. Activation of phosphatidylinositol 3-kinase/Akt signaling mediates sorafenib-induced invasion and metastasis in hepatocellular carcinoma. *Oncol Rep* 2014; 32: 1465-1472 [PMID: 25070581 DOI: 10.3892/or.2014.3352]
- 37 Bai H, Weng Y, Bai S, Jiang Y, Li B, He F, Zhang R, Yan S, Deng F, Wang J, Shi Q. CCL5 secreted from bone marrow stromal cells stimulates the migration and invasion of Huh7 hepatocellular carcinoma cells via the PI3K-Akt pathway. *Int J Oncol* 2014; 45: 333-343 [PMID: 24806733 DOI: 10.3892/ijo.2014.2421]
- 38 Li M, Li H, Li C, Zhou S, Guo L, Liu H, Jiang W, Liu X, Li P, McNutt MA, Li G. Alpha fetoprotein is a novel protein-binding partner for caspase-3 and blocks the apoptotic signaling pathway in human hepatoma cells. *Int J Cancer* 2009; 124: 2845-2854 [PMID: 19267404 DOI: 10.1002/ijc.24272]
- 39 Zhang L, He T, Cui H, Wang Y, Huang C, Han F. Effects of AFP gene silencing on apoptosis and proliferation of a hepatocellular carcinoma cell line. *Discov Med* 2012; 14: 115-124 [PMID: 22935208]
- 40 Wang S, Jiang W, Chen X, Zhang C, Li H, Hou W, Liu Z, McNutt MA, Lu F, Li G. Alpha-fetoprotein acts as a novel signal molecule and mediates transcription of Fn14 in human hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2012; 57: 322-329 [PMID: 22521346 DOI: 10.1016/j.jhep.2012.03.029]
- 41 Li C, Wang S, Jiang W, Li H, Liu Z, Zhang C, McNutt MA, Li G. Impact of intracellular alpha fetoprotein on retinoic acid receptors-mediated expression of GADD153 in human hepatoma cell lines. *Int J Cancer* 2012; 130: 754-764 [PMID: 21365646 DOI: 10.1002/ijc.26025]
- 42 Li M, Li H, Li C, Guo L, Liu H, Zhou S, Liu X, Chen Z, Shi S, Wei J, McNutt MA, Li G. Cytoplasmic alpha-fetoprotein functions as a co-repressor in RA-RAR signaling to promote the growth of human hepatoma Bel 7402 cells. *Cancer Lett* 2009; 285: 190-199 [PMID: 19501957 DOI: 10.1016/j.canlet.2009.05.014]
- 43 Bassi C, Ho J, Srikanth T, Dowling RJ, Gorrini C, Miller SJ, Mak TW, Neel BG, Raught B, Stambolic V. Nuclear PTEN controls DNA repair and sensitivity to genotoxic stress. *Science* 2013; 341: 395-399 [PMID: 23888040 DOI: 10.1126/science.1236188]
- 44 Seton-Rogers S. Tumour suppressors: PTEN surprise. *Nat Rev Cancer* 2013; 13: 520 [PMID: 23822982 DOI: 10.1038/nrc3569]
- 45 Zheng L, Gong W, Liang P, Huang X, You N, Han KQ, Li YM, Li J. Effects of AFP-activated PI3K/Akt signaling pathway on cell proliferation of liver cancer. *Tumour Biol* 2014; 35: 4095-4099 [PMID: 24425104 DOI: 10.1007/s13277-013-1535-z]
- 46 Kao JT, Lai HC, Tsai SM, Lin PC, Chuang PH, Yu CJ, Cheng KS, Su WP, Hsu PN, Peng CY, Wu YY. Rather than interleukin-27, interleukin-6 expresses positive correlation with liver severity in naïve hepatitis B infection patients. *Liver Int* 2012; 32: 928-936 [PMID: 22230324 DOI: 10.1111/j.1478-3231.2011.02742.x]
- 47 Li CH, Xu F, Chow S, Feng L, Yin D, Ng TB, Chen Y. Hepatitis B virus X protein promotes hepatocellular carcinoma transformation through interleukin-6 activation of microRNA-21 expression. *Eur J Cancer* 2014; 50: 2560-2569 [PMID: 25087183 DOI: 10.1016/j.ejca.2014.07.008]
- 48 He G, Dhar D, Nakagawa H, Font-Burgada J, Ogata H, Jiang Y, Shalpour S, Seki E, Yost SE, Jepsen K, Frazer KA, Harismendy O, Hatziaepostolou M, Iliopoulos D, Suetsugu A, Hoffman RM, Tateishi R, Koike K, Karin M. Identification of liver cancer progenitors whose malignant progression depends on autocrine IL-6 signaling. *Cell* 2013; 155: 384-396 [PMID: 24120137 DOI: 10.1016/j.cell.2013.09.031]
- 49 Frampton G, Invernizzi P, Bernuzzi F, Pae HY, Quinn M, Horvat D, Galindo C, Huang L, McMillin M, Cooper B, Rimassa L, DeMorrow

S. Interleukin-6-driven progranulin expression increases cholangiocarcinoma growth by an Akt-dependent mechanism. *Gut* 2012; 61: 268-277 [PMID: 22068162 DOI: 10.1136/gutjnl-2011-300643]

50 Codeluppi S, Fernandez-Zafra T, Sandor K,

Kjell J, Liu Q, Abrams M, Olson L, Gray NS, Svensson CI, Uhlén P. Interleukin-6 secretion by astrocytes is dynamically regulated by PI3K-mTOR-calcium signaling. *PLoS One* 2014; 9: e92649 [PMID: 24667246 DOI: 10.1371/journal.pone.0092649]

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍



针刺调节结肠慢传输便秘ICC相关机制的研究进展

王凯悦, 余芝, 梁超, 徐斌

背景资料

由于现代人生活节奏、生活习惯、生活压力,特别是饮食习惯的改变,便秘成为了临床多发病,其发病率有逐年升高的趋势。临床上常见的便秘多为没有器质性改变,而是肠道受损等原因导致的慢传输型便秘(slow transit constipation, STC),目前,治疗其疾病的方法多为手术和泻剂的使用,但是效果并不理想,于是,作为传统医学的针灸疗法在治疗上显示出优势,其发病机制和针灸治疗起效的机制也越来越引起人们的关注。

王凯悦, 余芝, 梁超, 徐斌, 南京中医药大学第二临床医学院针药结合省部共建教育部重点实验室 江苏省南京市 210023

王凯悦,在读研究生,主要从事针刺效应规律及机制研究。

国家重点基础研究发展计划("973")基金资助项目, No. 2011CB 505206

国家自然科学基金资助项目, Nos. 81202744, 8137349

江苏省高校自然科学研究面上基金资助项目,

No. 11KJB360008

江苏省特色优势学科资助项目

江苏省高校青蓝工程优秀科技创新团队资助项目

作者贡献分布: 王凯悦负责思路设计、文献查询及论文写作; 余芝负责写作指导与修改; 梁超课题启发; 徐斌资助课题经费。

通讯作者: 徐斌, 研究员, 210023, 江苏省南京市栖霞区仙林大道138号, 南京中医药大学第二临床医学院针药结合省部共建教育部重点实验室. xuuuux@sina.com

电话: 025-25811552

收稿日期: 2014-12-03 修回日期: 2014-12-25

接受日期: 2015-01-04 在线出版日期: 2015-02-18

Mechanisms of acupuncture for regulating interstitial cells of Cajal in slow transit constipation

Kai-Yue Wang, Zhi Yu, Chao Liang, Bin Xu

Kai-Yue Wang, Zhi Yu, Chao Liang, Bin Xu, Key Laboratory of Combination of Acupuncture and Medicine Jointly Established by Jiangsu Province and Chinese Ministry of Education, the Secondary Clinical Medical College of Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210023, Jiangsu Province, China

Supported by: the National Key Basic Research Development Program ("973" program), No. 2011CB 505206; National Natural Science Foundation of China, Nos. 81202744 and 8137349; Natural Science Research Project of Colleges and Universities in Jiangsu Province, No. 11KJB360008; the Foundation of Characteristic & Preponderant Discipline of Jiangsu Province; Outstanding Scientific and Technological Innovation Team Projects of Cyanine Engineering in Colleges and Universities in Jiangsu Province

Correspondence to: Bin Xu, Researcher, Key Laboratory of Combination of Acupuncture and Medicine Jointly

Established by Jiangsu Province and Chinese Ministry of Education, the Secondary Clinical Medical College of Nanjing University of Chinese Medicine, 138 Xianlin Avenue, Qixia District, Nanjing 210023, Jiangsu Province, China. xuuuux@sina.com

Received: 2014-12-03 Revised: 2014-12-25

Accepted: 2015-01-04 Published online: 2015-02-18

Abstract

The clinical effects of acupuncture in the treatment of slow transit constipation have been confirmed, and its applications are increasingly widespread. One of the key mechanisms underlying the therapeutic effects of acupuncture is regulation of interstitial cells of Cajal (ICC). Acupuncture can effectively regulate the number of the ICC, alter the expression of their marker protein C-kit, and restore the ICC-smooth muscle cell (SMC) network structure, thus restoring the colon function. This provides the basis for the treatment of slow transit constipation by acupuncture. In this paper, we discuss the mechanism of acupuncture for regulating ICC in slow transit colonic lesions, with an aim to provide the scientific basis for acupuncture treatment of this disease.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Acupuncture; Interstitial cells of Cajal; C-kit; Interstitial cells of Cajal-smooth muscle cell; Slow transit constipation

Wang KY, Yu Z, Liang C, Xu B. Mechanisms of acupuncture for regulating interstitial cells of Cajal in slow transit constipation. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(5): 748-753 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/748.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i5.748>

同行评议者

任粉玉, 教授, 延边大学附属医院消化内科

摘要

针刺治疗结肠慢传输型便秘(slow transit constipation, STC)已得到临床上证实, 应用也越来越广泛, 针刺调节Cajal间质细胞(interstitial cells of Cajal, ICC)目前讨论的关键机制之一. 针刺可以有效调节ICC的数量, 改变其标志物C-kit蛋白的表达, 有利于ICC-平滑肌细胞(smooth muscle cell, SMC)网络结构的恢复, 使结肠功能得到恢复, 这为临床上治疗结肠STC提供了有效的科学依据. 本文对近几年针刺治疗结肠慢传输等相关结肠病变的机制进行梳理, 以期针灸治疗疾病提供科学化的依据提供参考资料, 为临床制定治疗结肠STC的合理治疗方案做出参考.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键字: 针刺; Cajal间质细胞; C-kit蛋白; Cajal间质细胞-平滑肌细胞; 结肠慢传输便秘

核心提示: 针刺治疗慢传输型便秘(slow transit constipation, STC)已得到临床上证实, 应用也越来越广泛. 针刺调节Cajal间质细胞(interstitial cells of Cajal, ICC)是目前讨论的关键机制之一. 针刺可以有效调节ICC的数量, 改变其标志物C-kit蛋白的表达, 有利于ICC-平滑肌细胞(smooth muscle cell, SMC)网络结构的恢复, 使结肠功能得到恢复, 目前针灸STC检测ICC-SMC网络结构作为判断结肠功能恢复的实验较少, 今后进一步可以探讨针灸对ICC-SMC网络结构的调整作为突破治疗STC起效的机制研究.

王凯悦, 余芝, 梁超, 徐斌. 针刺调节结肠慢传输便秘ICC相关机制的研究进展. 世界华人消化杂志 2015; 23(5): 748-753
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/748.asp>
DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i5.748>

0 引言

结肠慢传输型便秘(slow transit constipation, STC)是功能性便秘的一个分型, 是指结肠运动无力, 转运粪便的能力减弱. 临床上以腹胀, 便意较少或长时间无便意, 排便次数减少, 便质较坚硬为主. 是由生活规律的改变、情绪抑郁、饮食因素、排便习惯不良、药物作用等因素所致, 严重影响患者正常生活起居, 降低患者的生活质量, 且随着时间的推移, 症状更加顽固^[1]. 其并且会诱发或加重其他疾病的发

生, 甚至会危及生命. 由于现代人饮食结构和生活习惯的改变, 功能性便秘的发病率有增多的趋势, 目前临床上治疗结肠STC方法比较单一, 主要是药物和手术治疗, 且痛苦较大. 所以积极探索治疗STC的发病机制, 对其积极治疗有着重大的意义.

Cajal间质细胞(interstitial cells of Cajal, ICC)是调节胃肠动力的重要细胞, 他是介于肠神经和平滑肌细胞(smooth muscle cell, SMC)的一种特殊的细胞. ICC的类型可以根据其分布的位置, 可分为黏膜下丛ICC(submucosal ICC, ICC-SM)、深肌丛ICC(deep muscular plexus ICC, ICC-DMP)、肌内ICC(intramuscular ICC, ICC-IM)、肌间ICC(myenteric ICC, ICC-MY)、浆膜下ICC(subserosal ICC, ICC-SS). 其中ICC-MY是起搏细胞, 产生自发性内向电流, 而产生慢波, ICC-IM也能产生持续放电活动, 并将ICC-MY的起搏信号传递给平滑肌, 从而完成自发性收缩过程. 近年的生理学和形态学研究^[2,3]表明, ICC参与了一系列胃肠动力性疾病的发生. 有研究^[4-7]表明, 结肠STC与结肠中ICC的变化有关. 结肠中的ICC表达异常可能是STC重要的发病机制之一.

1 ENS和ICC

支配胃肠道运动神经为内在神经系统和外来神经系统, 即肠神经系统(enteric nervous system, ENS)和植物神经系统(交感神经和副交感神经). 肠神经由消化管壁内的神经元和神经纤维组成, 包括感觉神经元、运动神经元^[8]. ENS和自主神经在胃肠运动中二者相互协调, 共同参与调节胃肠道的运动.

胃肠道中ENS分布广泛, 包括胃肠道黏膜下神经丛和肠肌神经丛, 按照其神经释放的递质和功能的不同, 又分为胆碱能兴奋神经、非肾上腺素能抑制神经和中间神经元. ICC是由西班牙神经解剖学家发现并命名的^[9]. 其主要分布在胃肠道自主神经末梢和SMC之间, 对参与和控制胃肠道运动有非常重要的作用^[10]. 其主要功能包括3个方面, 一是介导ENS信号; 二是胃肠慢波的起搏细胞; 三是参与胃肠道神经递质的信号转导, 调节神经递质^[11]. C-kit(酪氨酸激酶受体), 不仅决定ICC的发育谱系, 形成和功能, 且维持ICC

□研究前沿

在导致结肠STC的多种可能机制中, Cajal间质细胞(interstitial cells of Cajal, ICC)对胃肠动力的重要调控近年来广泛受到研究, 并取得了重大进展. 有关ICC结构和数量的改变导致结肠动力作用改变的调控机制是已初步得到确定, 当今乃至今后的研究热点不仅是进一步阐述其具体机制, 而对ICC-平滑肌细胞(smooth muscle cell, SMC)网络结构的研究将开始深入探讨.

□相关报道

已有研究表明, 干细胞因子(stem cell factor, SCF)/C-kit信号对ICC的发育和作用的发生至关重要, 针灸治疗慢传输便秘可以有效改变ICC的数量和结构, 但是其具体机制并没有阐明.

创新亮点

本研究通过探讨STC的ICC相关机制, 从而进一步说明针灸治疗STC的可能机制是为SCF/c-kit信号通路, 也为下一步探索针灸对ICC-SMC网络结构的改变提出了新的规划, 为针灸治疗STC提供理论依据。

出生后的细胞表型, 缺失C-kit信号时, ICC会转化为平滑肌表型细胞。转型后的ICC失去正常形态和功能^[12]。自发性C-kit突变W/W^v小鼠小肠内ICC的发育受损, 导致小肠不能产生慢波^[13,14]。C-kit是ICC的特异性标志物, 有学者认为Cl⁻通道参与了慢波的产生^[15], 也有学者认为细胞外Ca²⁺浓度的变化对ICC的电活动有显著的影响^[16], ICC内的Ca²⁺浓度降低时, 胃肠平滑肌不能产生自发性节律性活动或激发不规则的慢波影响了正常的结肠运动从而产生相关的胃肠病变^[17-21]。

2 针刺对STC的影响

2.1 ICC在结肠STC疾病中的变化

在胃肠道正常蠕动时, 胃肠道平滑肌产生自发膜电位^[22]和缓慢的节律性去极化(慢波), 起搏于ICC的慢波通过ICC网络及与之相连的胃肠道SMC传播, 并引起和调节胃肠平滑肌的自发节律收缩。ICC是胃肠道起搏细胞, 对胃肠道运动有重要意义, 而当胃肠道运动功能障碍时也有重要责任。其损伤性机制主要有3种途径: 一是各种因素可能引起ICC组织功能的损伤; 二是各种因素可能引起ICC与胃肠道网状结构连接的损伤; 三是各种因素可能引起ICC数量的减少或功能的降低^[23]。ICC损伤后, ICC细胞活动性降低或增高可激发异常的慢波频率, 胃肠道平滑肌壁异常收缩和舒张, 导致肠道蠕动变慢。结肠中的ICC同样具有控制结肠节律性运动的作用, ICC的损伤或减少会影响结肠慢波的产生和传播, 导致结肠正常的运动功能紊乱, 内容物通过时间变长, 出现排便困难, 这可能是发生STC疾病的结肠病变的作用机制^[24-28]。

现阶段对造成ICC破坏的原因以及如何判断可逆性损伤与不可逆损伤的界限尚不明确, 因此临床上针对调节ICC治疗STC的方法还未明确^[29]。目前治疗STC大多依赖缓泻剂和手术治疗, 但是, 手术治疗慢传输型便秘并不是完美无缺的, 患者表示其症状依然存在, 且会发生小肠梗阻^[30]。这样持续使用缓泻剂会更破坏患者已损伤的胃肠道系统, 而手术的并发症和复发率会加重患者的经济和精神负担。因而对非药物治疗的要求呈现出强大的优势, 传统医学尤其是针灸以其“绿色疗法”的优势更加显著。

2.2 针刺在STC中对ICC数量和C-kit蛋白的影响

针刺作用于人体穴位可以通过多种途径有效地调整机体和内脏的功能。针刺对于胃肠道功能的调节作用更加功不可没。近些年许多针对ICC介导的针刺对于胃肠功能的调节做出了许多研究, 尤其是对于STC, 临床针灸治疗STC已有显著的疗效, 针刺治疗STC具有显著效应与ICC关系密切, 认为ICC是针刺对STC起效多途径、多靶点中极其重要的^[31,32]。

临床试验与动物实验均提示STC结肠肠壁的ICC数量显著减少^[7,33,34]。肠动力减退可能与结肠组织中C-kit配体干细胞因子(stem cell factor, SCF)/C-kit信号通路的表达下调有关^[35,36]。电针天枢可以调节复方苯乙哌啶造模的STC大鼠结肠c-kit和SCF的基因表达, 使之上调^[37]; 针刺可以从核转录水平调节以ICC减少为基础的结肠STC, 使其结肠SCF/C-kit蛋白表达生理性回升^[38], 提示ICC内C-kit信号是针刺治疗STC的重要通路。

2.3 针刺在STC中对ICC-SMC网络结构的调整作用

ICC作为一种非神经的间质细胞, 他与ENS和SMC密切相关, 在胃肠运动的调控中起重要作用^[39]。目前许多研究^[40,41]已证实胃肠ENS-ICC-SMC为胃肠运动的基本功能单位, 在胃肠运动的调节发挥重要作用。即由缝隙连接(gap junction, GJ)形成的ENS-ICC-SMC网络结构对于维持胃肠道正常运动起非常重要的作用。这种结构对神经元、神经递质与胃肠平滑肌的共同且同步协调胃肠动力起着非常重要的作用。GJ传导连接后电位, 使之超极化或去极化, 使平滑肌产生相应的收缩或舒张作用^[42]。有研究^[43]表明当SMC之间存在良好的GJ形成许多合胞体时, 只需要与ICC形成较少的GJ接收神经信号。而当SMC之间GJ受损时, 可以通过与ICC形成GJ接收神经信号, 这时ICC-SMC的网络结构在接收神经信号时的作用变得十分重要。目前认为形成GJ的主要是蛋白连接, 主要包括缝隙连接蛋白(connexin, Cx)43、Cx45等, 而Cx43在结肠中具有一定量的表达, 是最为重要的一种^[44]。在先天性巨结肠(Hirschsprung's disease, HD)和多器官功能障碍综合征(multiple organ dysfunction syndrome, MODS)中发现Cx43 mRNA呈现低表达^[45-47]。STC中相关研究还未见报道, 但是可以看出在相关结肠病中ICC-SMC网络结构有显著有显

著的变化。

在针刺治疗结肠吻合术后大鼠肠道动力异常的机制探讨中,发现针刺可以减轻结肠组织的ICC超微结构损伤和胆碱能神经-ICC-SMC网络结构的破坏,从而增加小肠的推进率,使首次排便时间提前,这表明针刺能改善ICC的超微结构,减轻其线粒体的损伤,促进ICC的再生,有利于网络结构的恢复^[48]。在治疗不全性肠梗阻时,发现电针刺刺激足三里穴也能在一定程度上促进ICC恢复正常的细胞网络结构^[49]。目前针对治疗STC检测ICC-SMC网络结构的研究较少,但是其存在的结肠动力异常现象是和其他结肠病变疾病是相似的,由此可见,观察针刺在治疗STC时,对ICC-SMC网络结构的观察可以作为研究的新开端。

总之,在结肠慢传输发生时,ICC数量减少,C-kit蛋白表达降低,并使ICC的结构破坏,Cx43表达降低,而针刺可以调整ICC数量、标志性蛋白C-kit和ICC-SMC结构的变化,使受损的结肠得到恢复,针刺调整ICC可以成为治疗STC等胃肠功能病的新方向。

3 结论

大量临床及实验研究表明针刺在改善结肠功能的方面有显著的疗效,且与调整ICC关系密切,研究ICC在针刺调节结肠功能的机制不仅为解释针刺显著效应提供了科学依据,还有利于临床制定更加合理的治疗方案。但是,目前研究的设计并不完美,不能排除多种因素的干扰,动物模型的制造多选用药物,不能真实的模拟生理状态下STC的发生,这就要求更加合理的结肠STC模型造模方法的出现。另外,临床实验中疗效的判定还不够明确和统一,动物实验研究样本量较小,从而导致其治疗方法、疗效分析和作用机制的可信度降低。应严格科研设计,制定规范性的诊治方案和疗效评估标准,并扩大样本数量并积极深入病因病机和作用机制的探讨和研究,临床和实验相结合,从而为临床治疗提供疗效确切、不良反应最小、对患者最有帮助的治疗方案。

4 参考文献

1 Müller-Lissner SA. Adverse effects of laxatives: fact and fiction. *Pharmacology* 1993; 47 Suppl 1:

- 138-145 [PMID: 8234421]
- 2 Henquell L, Honig CR, Adolph EF. O2 extraction of right and left ventricles. *Proc Soc Exp Biol Med* 1976; 152: 52-53 [PMID: 1265079]
- 3 Holzer B, Rosen HR, Zaglmaier W, Klug R, Beer B, Novi G, Schiessel R. Sacral nerve stimulation in patients after rectal resection--preliminary report. *J Gastrointest Surg* 2008; 12: 921-925 [PMID: 18278538]
- 4 Lembach KJ. Induction of human fibroblast proliferation by epidermal growth factor (EGF): enhancement by an EGF-binding arginine esterase and by ascorbate. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1976; 73: 183-187 [PMID: 1061114]
- 5 Salmhofer H, Neuhuber WL, Ruth P, Huber A, Russwurm M, Allescher HD. Pivotal role of the interstitial cells of Cajal in the nitric oxide signaling pathway of rat small intestine. Morphological evidence. *Cell Tissue Res* 2001; 305: 331-340 [PMID: 11572086 DOI: 10.1007/s004410100410]
- 6 Lee JI, Park H, Kamm MA, Talbot IC. Decreased density of interstitial cells of Cajal and neuronal cells in patients with slow-transit constipation and acquired megacolon. *J Gastroenterol Hepatol* 2005; 20: 1292-1298 [PMID: 16048580 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2005.03809.x]
- 7 Wedel T, Spiegler J, Soellner S, Roblick UJ, Schiedeck TH, Bruch HP, Krammer HJ. Enteric nerves and interstitial cells of Cajal are altered in patients with slow-transit constipation and megacolon. *Gastroenterology* 2002; 123: 1459-1467 [PMID: 12404220 DOI: 10.1053/gast.2002.36600]
- 8 杨向东, 贺百林, 贾英田. 慢传输型便秘机理的研究近况. *结直肠肛门外科* 2011; 17: 264-266
- 9 Rich A, Miller SM, Gibbons SJ, Malysz J, Szurszewski JH, Farrugia G. Local presentation of Steel factor increases expression of c-kit immunoreactive interstitial cells of Cajal in culture. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2003; 284: G313-G320 [PMID: 12388202]
- 10 Sabri M, Barksdale E, Di Lorenzo C. Constipation and lack of colonic interstitial cells of Cajal. *Dig Dis Sci* 2003; 48: 849-853 [PMID: 12772778 DOI: 10.1023/A:1023074823778]
- 11 李乾元, 杨关英. 慢传输便秘发病机理的研究. *光明中医* 2009; 24: 2394-2395
- 12 Chang IY, Glasgow NJ, Takayama I, Horiguchi K, Sanders KM, Ward SM. Loss of interstitial cells of Cajal and development of electrical dysfunction in murine small bowel obstruction. *J Physiol* 2001; 536: 555-568 [PMID: 11600689 DOI: 10.1111/j.1469-7793.2001.0555c.xd]
- 13 Huizinga JD, Thuneberg L, Klüppel M, Malysz J, Mikkelsen HB, Bernstein A. W/kit gene required for interstitial cells of Cajal and for intestinal pacemaker activity. *Nature* 1995; 373: 347-349 [PMID: 7530333 DOI: 10.1038/373347a0]
- 14 Ward SM, Burns AJ, Torihashi S, Sanders KM. Mutation of the proto-oncogene c-kit blocks development of interstitial cells and electrical rhythmicity in murine intestine. *J Physiol* 1994; 480(Pt1): 91-97 [PMID: 7853230 DOI: 10.1113/jphysiol.1994.sp020343]
- 15 Stanich JE, Gibbons SJ, Eisenman ST, Bardsley

应用要点

本研究表明, 针灸治疗STC的可能机制是改变结肠组织的ICC数量和结构, 进一步调节SCF/c-kit信号通路的异常, 这为临床选用针灸治疗STC提出了科学依据, 临床上作为治疗STC的新手段针灸疗法的使用有一定指导意义。为临床制定治疗结肠STC的合理治疗方案做出参考。

■ 名词解释

肠神经系统 (enteric nervous system, ENS)-ICC-SMC: 为胃肠运动的基本功能单位, 在胃肠运动的调节发挥重要作用。即由缝隙连接形成的ENS-ICC-SMC网络结构, 对于维持胃肠道正常运动起非常重要的作用。

- MR, Rock JR, Harfe BD, Ordog T, Farrugia G. Ano1 as a regulator of proliferation. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2011; 301: G1044-G1051 [PMID: 21940901 DOI: 10.1152/ajpgi.00196.2011]
- 16 Perrino BA. Regulation of gastrointestinal motility by Ca^{2+} /calmodulin-stimulated protein kinase II. *Arch Biochem Biophys* 2011; 510: 174-181 [PMID: 21443856 DOI: 10.1016/j.abb.2011.03.009]
- 17 Shahi PK, Choi S, Jeong YJ, Park CG, So I, Jun JY. Basal cGMP regulates the resting pacemaker potential frequency of cultured mouse colonic interstitial cells of Cajal. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 2014; 387: 641-648 [PMID: 24676911 DOI: 10.1007/s00210-014-0976-2]
- 18 Fisher RA, Bu D, Thompson M, Tisnado J, Prasad U, Sterling R, Posner M, Strom S. Defining hepatocellular chimerism in a liver failure patient bridged with hepatocyte infusion. *Transplantation* 2000; 69: 303-307 [PMID: 10670643 DOI: 10.1097/00007890-200001270-00018]
- 19 Mostafa RM, Moustafa YM, Hamdy H. Interstitial cells of Cajal, the Maestro in health and disease. *World J Gastroenterol* 2010; 16: 3239-3248 [PMID: 20614479]
- 20 Negreanu LM, Assor P, Mateescu B, Cirstoiu C. Interstitial cells of Cajal in the gut--a gastroenterologist's point of view. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 6285-6288 [PMID: 19009640]
- 21 Knowles CH, Nickols CD, Scott SM, Bennett NI, de Oliveira RB, Chimelli L, Feakins R, Williams NS, Martin JE. Smooth muscle inclusion bodies in slow transit constipation. *J Pathol* 2001; 193: 390-397 [PMID: 11241421 DOI: 10.1002/1096-9896(2000)9999:9999::AID-PATH797>3.0.CO;2-C]
- 22 Ördög T, Takayama I, Cheung WK, Ward SM, Sanders KM. Remodeling of networks of interstitial cells of Cajal in a murine model of diabetic gastroparesis. *Diabetes* 2000; 49: 1731-1739 [PMID: 11016458 DOI: 10.2337/diabetes.49.10.1731]
- 23 孔丽霞, 宋建亭, 赵士彭. 慢传输型便秘患者肠壁Cajal间质细胞与突触素表达的研究进展. *现代中西医结合杂志* 2014; 2: 112-114
- 24 李岩红, 张燕, 卞红磊. 慢传输型便秘大鼠结肠肌间神经丛变化的研究. *河北医药* 2009; 31: 2384-2386
- 25 周慧芬, 王玲玲, 依运玲, 余芝, 鞠传慧, 马飞翔. 针刺结合西沙必利对慢传输便秘大鼠结肠肌电的影响. *世界华人消化杂志* 2009; 17: 3402-3407
- 26 童卫东, 刘宝华, 张连阳. 慢传输型便秘乙状结肠Cajal间质细胞分布的免疫组化观察. *大肠肛门病杂志* 2005; 11: 9-11
- 27 周惠芬, 王玲玲, 依运玲. 针刺结合西沙必利对慢传输便秘大鼠结肠肌电的影响. *世界华人消化杂志* 2009; 17: 2402-2407
- 28 Geramizadeh B, Hayati K, Rahsaz M, Hosseini SV. Assessing the interstitial cells of Cajal, cells of enteric nervous system and neurotransmitters in slow transit constipation, using immunohistochemistry for CD117, PGP9.5 and serotonin. *Hepatogastroenterology* 2009; 56: 1670-1674 [PMID: 20214215]
- 29 王艳荣, 秋瓚. Cajal细胞与胃肠疾病的关系. *临床荟萃* 2010; 25: 183-185
- 30 Wang LM, McNally M, Hyland J, Sheahan K. Assessing interstitial cells of Cajal in slow transit constipation using CD117 is a useful diagnostic test. *Am J Surg Pathol* 2008; 32: 980-985 [PMID: 18460978 DOI: 10.1097/PAS.0b013e318164e469]
- 31 邓晶晶, 袁青. 针刺对术后大鼠Cajal间质细胞和胃肠激素的影响. *中国中医药科技* 2012; 19: 199-201
- 32 高纺, 盛红梅, 张田宁, 吴生兵, 曹健, 周美启. 针刺上巨虚穴对慢传输型便秘小鼠结肠组织Cajal间质细胞数的影响. *安徽中医药大学学报* 2014; 33: 66-69
- 33 Lyford GL, He CL, Soffer E, Hull TL, Strong SA, Senagore AJ, Burgart LJ, Young-Fadok T, Szurszewski JH, Farrugia G. Pan-colonic decrease in interstitial cells of Cajal in patients with slow transit constipation. *Gut* 2002; 51: 496-501 [PMID: 12235070 DOI: 10.1136/gut.51.4.496]
- 34 Tong WD, Liu BH, Zhang LY, Zhang SB, Lei Y. Decreased interstitial cells of Cajal in the sigmoid colon of patients with slow transit constipation. *Int J Colorectal Dis* 2004; 19: 467-473 [PMID: 15045515]
- 35 郑倩, 徐华, 毕淑英. c-kit基因在慢传输型便秘大鼠胃肠道的表达. *胃肠病学和肝病学杂志* 2013; 22: 570-574
- 36 霍明东, 丁曙晴, 丁义江, 江滨, 张波. SCF/c-Kit信号通路在“泻剂结肠”发病机制中的作用. *世界华人消化杂志* 2013; 21: 809-813
- 37 孙建华, 郭慧, 裴丽霞, 彭拥军, 陆斌, 吴晓亮, 李浩. 电针天枢穴对慢传输型便秘大鼠结肠c-kit、SCF基因表达的调节. *南京中医药大学学报* 2011; 7: 33-35
- 38 衣运玲. 针刺治疗慢传输型便秘的SCF/c-kit信号通路研究. 南京: 南京中医药大学, 2010
- 39 Daniel EE. Communication between interstitial cells of Cajal and gastrointestinal muscle. *Neurogastroenterol Motil* 2004; 16 Suppl 1: 118-122 [PMID: 15066016 DOI: 10.1111/j.1743-3150.2004.00486.x]
- 40 Faussone-Pellegrini MS, Thuneberg L. Guide to the identification of interstitial cells of Cajal. *Microsc Res Tech* 1999; 47: 248-266 [PMID: 10602286 DOI: 10.1002/(SICI)1097-0029(19991115)47:4<248::AID-JEMT4>3.3.CO;2-N]
- 41 Forrest AS, Ördög T, Sanders KM. Neural regulation of slow-wave frequency in the murine gastric antrum. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2006; 290: G486-G495 [PMID: 16166340 DOI: 10.1152/ajpgi.00349.2005]
- 42 纪云西, 凌江红, 庞黎明, 郑超伟, 黄贵华, 蒋历, 王道刚. 胃肠道Cajal间质细胞、 Ca^{2+} 与胃肠动力. *实用医学杂志* 2013; 29: 1872-1873
- 43 Komuro T. Structure and organization of interstitial cells of Cajal in the gastrointestinal tract. *J Physiol* 2006; 576: 653-658 [PMID: 16916909 DOI: 10.1113/jphysiol.2006.116624]
- 44 Seki K, Zhou DS, Komuro T. Immunohistochemical study of the c-kit expressing cells and connexin 43 in the guinea-pig digestive tract. *J Auton Nerv Syst* 1998; 68: 182-187 [PMID: 9626946 DOI: 10.1016/S0165-1838(97)00134-3]
- 45 张娟, 王维林, 张志波, 王伟. Cajal间质细胞和缝隙连接蛋白43在先天性巨结肠中的表达. *中国医科大学学报* 2008; 37: 227-229
- 46 高红, 张志波, 王维林, 黄英. 先天性巨结肠Pax3和Cx43基因突变及表达. *世界华人消化杂志* 2004; 12: 2254-2256
- 47 李毅, 齐清会, 张栋梁, 周丽. 大承气汤对MODS大

- 鼠小肠深部肌间Cajal间质细胞损伤的作用. 中国中西医结合外科杂志 2008; 14: 230-234
- 48 邓晶晶. 针刺对结肠吻合术后Cajal间质细胞修复与再生的影响. 世界华人消化杂志 2010; 18: 3863-3868

- 49 彭梅芳, 李昆, 朱晓艳, 王超, 张国虎, 王培红, 王永华, 汤礼军, 张林. 电针足三里穴对不全性肠梗阻模型大鼠小肠Cajal间质细胞数目和网络结构的影响. 北京中医药大学学报 2012; 35: 567-571

编辑: 韦元涛 电编: 都珍珍



同行评价
本文以说明STC先关ICC机制从而探讨针灸治疗STC的ICC数量、SCF/C-kit信号通路和ICC-SMC网络结构机制. 内容全面、观点新颖, 具有一定的创新性和科学性.

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

•消息•

《世界华人消化杂志》参考文献要求

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

蓝莓对酒精性肝损伤大鼠肝组织TLR4表达的影响

黄超, 任婷婷, 王豫萍, 程明亮

背景资料

过量饮酒已成为全球慢性肝病的主要致病因素。由于其发病机制复杂, 临床尚无特效药物。研究发现, 乙醇代谢引起的炎症免疫反应及氧化应激是造成酒精性肝损伤的主要因素。而蓝莓富含花青素、绿原酸、黄酮素等多种活性成分, 具有明确的抗炎、抗氧化作用, 对急性慢性肝损伤均有较好的防治效果。因此, 蓝莓对酒精性肝损伤是否具有防治作用以及通过何种机制值得深入探讨。

黄超, 贵阳医学院感染病学教研室 贵州省贵阳市 550004
 任婷婷, 王豫萍, 程明亮, 贵阳医学院附属医院感染科 贵州省贵阳市 550004

黄超, 在读硕士, 主要从事肝病防治的研究。

教育部博士点经费基金资助项目, No. M2012-59

作者贡献分布: 此课题由黄超、任婷婷、王豫萍及程明亮共同设计; 研究操作过程由黄超与任婷婷共同完成; 数据统计分析由黄超完成; 本论文写作由黄超、任婷婷及程明亮共同完成。

通讯作者: 程明亮, 教授, 550004, 贵州省贵阳市贵医街28号, 贵阳医学院附属医院感染科, mlcheng@yeah.com

电话: 0851-6752795 传真: 0851-6741623

收稿日期: 2014-11-28 修回日期: 2014-12-22

接受日期: 2014-12-31 在线出版日期: 2015-02-18

Effect of blueberry on hepatic expression of TLR4 in a rat model of alcoholic liver injury

Chao Huang, Ting-Ting Ren, Yu-Ping Wang, Ming-Liang Cheng

Chao Huang, Department of Infectious Diseases, Guiyang Medical College, Guiyang 550004, Guizhou Province, China

Ting-Ting Ren, Yu-Ping Wang, Ming-Liang Cheng, Department of Infectious Diseases, Affiliated Hospital of Guiyang Medical College, Guiyang 550004, Guizhou Province, China

Supported by: the Doctoral Program Foundation of Ministry of Education of China, No. M2012-59

Correspondence to: Ming-Liang Cheng, Professor, Department of Infectious Diseases, Affiliated Hospital of Guiyang Medical College, 28 Guiyi Street, Guiyang 550004, Guizhou Province, China. mlcheng@yeah.com

Received: 2014-11-28 Revised: 2014-12-22

Accepted: 2014-12-31 Published online: 2015-02-18

Abstract

AIM: To investigate the protective effect of blueberry in rats with alcoholic hepatic injury and explore the possible mechanism.

METHODS: Forty-eight healthy SD rats

were randomly divided into a control group, a blueberry group, a magnesium isoglycyrrhizinate group and a model group. The rats in the control group were given physiological saline, and other groups were all given 56 mL/L ethanol solution intragastrically. The blueberry group and magnesium isoglycyrrhizinate group were, respectively, given blueberry juice and magnesium isoglycyrrhizinate solution 1 h after intragastric alcohol infusion. All SD rats were sacrificed after 4 wk. Pathological changes in the hepatic tissue were assessed by hematoxylin-eosin (HE) staining, and alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), triglyceride (TG) and total cholesterol (TC) in serum were detected with automatic biochemical analyzer. The activity of superoxide dismutase (SOD), the contents of tumor necrosis factor alpha (TNF- α) and interleukin 8 (IL-8) in liver homogenates were determined by enzyme linked immunosorbent assay (ELISA). The expression of Toll-like receptor 4 (TLR4) in liver tissue was detected by reverse transcription-PCR (RT-PCR) and Western blot.

RESULTS: In the control group, hepatocytes were intact, and no vacuoles were observed. In the model group, vacuoles were noted in the cytoplasm of hepatocytes. The degree of cytoplasmic vacuolation was significantly alleviated in the blueberry group and magnesium isoglycyrrhizinate group. The levels of ALT, AST, TG, and TC in the model group were significantly higher than those in the blueberry group and magnesium isoglycyrrhizinate group ($F = 47.984, 14.974, 149.338, 94.896, P < 0.01$ for all). Compared with the model group, the activities of SOD

同行评议者
 陈国凤, 主任医师, 中国人民解放军第302医院肝病科
 维化诊疗中心

in liver homogenates were significantly higher ($F = 33.102, P < 0.01$) and the contents of TNF- α and IL-8 in liver homogenates were significantly lower ($F = 76.250, 37.971, P < 0.01$ for both) in the blueberry group and magnesium isoglycyrrhizinate group. The expression of hepatic TLR4 in the model group was significantly higher than that in the blueberry group and magnesium isoglycyrrhizinate group ($F = 141.932, 62.750, P < 0.01$ for both).

CONCLUSION: Blueberry exerts a protective effect on alcoholic hepatic injury in rats, and the mechanism might be associated with down-regulating the expression of TLR4, reducing the contents of hepatic TNF- α and IL-8, and up-regulating the activity of hepatic SOD.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Blueberry; Alcoholic liver injury; Anti-inflammation; Anti-oxidant; Toll-like receptor 4

Huang C, Ren TT, Wang YP, Cheng ML. Effect of blueberry on hepatic expression of TLR4 in a rat model of alcoholic liver injury. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(5): 754-760 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/754.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i5.754>

摘要

目的: 探讨蓝莓对酒精性肝损伤大鼠的保护作用及可能机制。

方法: 48只健康SD大鼠随机均分为4组: 正常组、蓝莓组、异甘草酸镁组及模型组。除正常组不灌胃乙醇溶液, 给予等体积生理盐水外, 其余各组均使用560 mL/L的乙醇溶液灌胃。蓝莓组与异甘草酸镁组在灌乙醇溶液1 h后分别灌服蓝莓原浆及异甘草酸镁溶液。4 wk后处死所有大鼠。HE染色观察各组肝脏形态变化, 采用自动生化仪检测血清谷丙转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)、谷草转氨酶(aspartate aminotransferase, AST)、甘油三酯(triglyceride, TG)、总胆固醇(total cholesterol, TC)含量; Elisa法测定肝组织匀浆中超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)活性、肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor alpha, TNF- α)及白介素8(interleukin 8, IL-8)的含量; RT-PCR、Western blot检测大鼠肝组织中Toll样受体4(Toll-like

receptor 4, TLR4)的表达。

结果: 正常组大鼠HE染色未见异常, 模型组HE病理切片出现弥漫性空泡, 部分区域出现炎症细胞浸润, 蓝莓组与异甘草酸镁组明显少见。与蓝莓组及异甘草酸镁组比较, 模型组大鼠血清ALT、AST、TG、TC含量明显升高($F = 47.984, 14.974, 149.338, 94.896$, 均 $P < 0.01$); 蓝莓组及异甘草酸镁组肝组织中SOD的蛋白活性明显高于模型组($F = 35.390, P < 0.01$), 而TNF- α 、IL-8含量、TLR4 mRNA和蛋白质的表达明显低于模型组($F = 76.250, 37.971, 141.932, 62.750$, 均 $P < 0.01$)。

结论: 蓝莓对酒精性肝损伤大鼠有较好的保护的作用, 其机制可能与下调肝组织中TLR4的表达, 并降低肝组织中TNF- α 、IL-8的含量, 提高SOD活性相关。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 蓝莓; 酒精性肝损伤; 抗炎; 抗氧化; Toll样受体4

核心提示: 本研究通过观察蓝莓对酒精性肝损伤大鼠干预后的肝组织表现、血清肝功能生化指标、超氧化物歧化酶(superoxide dismutase)活性及相关炎症因子Toll样受体4(Toll-like receptor 4, TLR4)的变化, 证明蓝莓可以抑制酒精性肝损伤大鼠肝组织TLR4蛋白的表达, 增强机体抗氧化能力, 起到保护肝脏的作用。

黄超, 任婷婷, 王豫萍, 程明亮. 蓝莓对酒精性肝损伤大鼠肝组织TLR4表达的影响. *世界华人消化杂志* 2015; 23(5): 754-760 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/754.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i5.754>

0 引言

过度饮酒已成为全球肝脏疾病的一个主要致病因素^[1], 不及时防治将发展为肝衰竭甚至肝癌。临床上对酒精所造成的肝损伤治疗尚无特效药物^[2], 因此寻找一种对酒精性肝损伤具有防治作用的物质有重大意义。研究^[3]发现乙醇代谢引起的炎症免疫反应与氧化应激是引起肝脏损害的主要因素。而Toll样受体4(Toll-like receptor 4, TLR4)是机体免疫反应的关键因子, 参与多种免疫过程^[4]。已有研究^[5]证实, 乙醇代谢所造成的肝损伤与TLR4表达增加有关。同时乙醇代谢还会产生大量氧自由基, 引

□研究前沿

目前研究表明, Toll样受体4(Toll-like receptor 4, TLR4)在肝实质细胞、肝内枯否细胞中均有大量表达, 其介导的炎症免疫反应是各种急性慢性肝损伤的重要发病机制。这意味着TLR4很可能参与了酒精性肝损伤的发生发展, 但其详细机制尚不十分明确。而蓝莓是否能够对酒精性肝损伤起到一定的保护作用以及是否通过调节TLR4的表达来实现, 未见相关报道。

□ 相关报道

Peng等研究发现,乙醇的过量摄入会引起肠源性内毒素在肝脏积累,而内毒素的主要成分脂多糖与肝脏中TLR4特异性结合后将上调TLR4的表达,并最终激活枯否细胞介导炎症免疫反应,提示TLR4可能参与酒精性肝损伤的发生发展。

起脂质过氧化加重肝功能的受损。而蓝莓富含花青素、绿原酸、黄酮素等多种生物活性成分,有明确的抗氧化、抗炎作用,具有极高的营养价值^[6]。本研究以大鼠酒精性肝损伤为模型,探讨蓝莓对酒精性肝损伤的保护作用及可能机制。

1 材料和方法

1.1 材料 ♀SD大鼠48只,8周龄,体质量150 g ± 20 g;购自贵阳医学院动物实验中心(动物批号SYXK黔2012-0001,伦理学文件批号1403070);蓝莓(贵州省麻江蓝莓种植基地),-20℃储存,使用时榨汁;无水乙醇(川东化剂,GB/678-2002);异甘草酸镁(天晴甘美,H20051942);总RNA提取纯化试剂盒(Biomiga生物有限公司,R6311);SYBR® Premix Ex Taq™ II (Tli RNaseH Plus)、RT reagent Kit with gDNA Eraser(Perfect Real Time)(宝生物工程有限公司,RR047A);TLR4、GAPDH引物(宝生物工程有限公司,W12979,W12336);TLR4抗体(Abcam,ab8376);羊抗兔二抗(上海基因工程部,GK500710);GAPDH兔抗鼠抗体(武汉博士德生物技术有限公司,21260-1-ap);BCA蛋白定量试剂(Biomiga,PW0104);ECL化学发光试剂(百乐公司,WBKLS0100);肿瘤坏死因子α(tumor necrosis factor alpha, TNF-α)检测试剂盒(酶联生物,m1002859);白介素-8(interleukin 8, IL-8)检测试剂盒(酶联生物,m1002885);超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)蛋白活性检测试剂盒(酶联生物,m1016361);核酸定量仪(Amersham GeneQuant™280);荧光定量PCR仪(达安,DA7600);超高速离心机(TGL-16G);高速低温离心机(Sigma3K15);电子天平(JA10003B);紫外可见分光光度计(上海奥析科学仪器有限公司,752);MSS全波长酶标仪(BioTec, ELX808);电泳仪(北京市六一仪器厂,1DYCZ-24DN);显微镜图像采集系统(OLYMPUS, Olympus BX41);凝胶成像系统(BIO-RAD, GelDocXR)。

1.2 方法

1.2.1 动物分组及处理: 48只♀SD大鼠适应性喂养1 wk后,随机分均为正常组(A组),蓝莓组(B组),异甘草酸镁组(C组)及模型组(D组)。除A组不灌服乙醇溶液,给予等体积生理盐水灌胃外,其余各组均使用560 mL/L的乙醇溶液

10 mL/(kg·d)灌胃,连续灌胃4 wk。A组:常规喂养,灌服生理盐水;B组:灌服乙醇同D组,1 h后给予蓝莓原浆15 mL/(kg·d)灌胃;C组:灌服乙醇同D组,灌服乙醇1 h后,异甘草酸镁溶液15 mL/(kg·d)灌胃;D组:灌服乙醇,1 h后灌服同B、C组相同体积的生理盐水。造模结束时,大鼠麻醉后处死。留取血液,常规制备血清于-80℃保存;取相同部位肝组织用40 g/L中性甲醛固定用于制备HE染色切片,剩余肝组织-80℃保存。

1.2.2 生化指标检测: 生化分析仪检测大鼠血清中谷丙转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)、谷草转氨酶(aspartate aminotransferase, AST)、甘油三酯(triglyceride, TG)、总胆固醇(total cholesterol, TC)含量的变化。

1.2.3 肝组织中IL-8、TNF-α蛋白含量及SOD活性检测: 取各组大鼠肝组织,严格遵照试剂说明书用ELISA法检测肝组织中IL-8、TNF-α蛋白含量,测定SOD活性。

1.2.4 Western blot检测各组大鼠肝组织TLR4蛋白的表达: 依照试剂说明书提取蛋白并测定蛋白含量,取蛋白质样品40 μg,10%SDS-PAGE电泳,转膜,封闭。而后用TLR4抗体(1:1000)、4℃孵育过夜,二抗(1:3000)室温1 h, ECL曝光显影, Gel Doc EQ凝胶成像仪扫描, Quantity One软件分析结果。以GAPDH表达水平作为内参,目标蛋白的表达量以其蛋白灰度值与内参蛋白灰度值的对比值表示。

1.2.5 RT-PCR检测TLR4 mRNA的表达: 实验过程中总RNA提取、cDNA合成及PCR反应体系严格按照试剂盒说明书中的操作步骤进行。取100 mg肝组织提取RNA并测定浓度。将提取的RNA逆转录合成cDNA后加入引物行RT-PCR检测(引物序列及扩增大小如表1)。实验过程中以GAPDH作为内参对照,进行标准转换得到各组样本的拷贝数(Ct值)。以Ct值均数来得出目的基因的表达量。

统计学处理 应用SPSS19.0统计软件分析,数据资料用mean ± SD表示。多组间对比采用单因素方差分析;组间两两对比时,方差齐的情况采用LSD法,方差不齐的情况采用Tamhane's法, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组大鼠肝组织病理学改变 A组肝组织HE

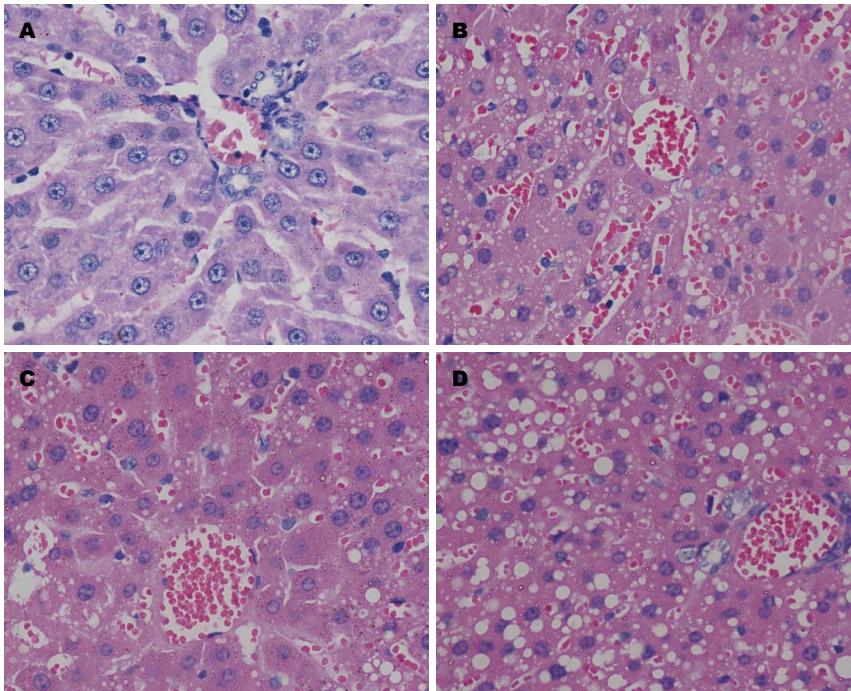


图1 大鼠肝组织HE染色图片($\times 400$). A: 正常组; B: 蓝莓组; C: 异甘草酸镁组; D: 模型组.

创新亮点
本研究通过RT-PCR、Western blot及ELISA法观察蓝莓对酒精性肝损伤大鼠肝组织中TLR4的表达及SOD活性的影响,从炎症免疫反应和氧化应激两个方面阐述了蓝莓对酒精性肝损伤的保护作用,为防治酒精性肝损伤提供了新的切入点.

表1 PCR引物列表

引物名称	序列	扩增大小(bp)
TLR4	F: 5'-CAGGTCGAATTGTATCGCCTT-3'	399
	R: 5'-CCTGTGAGGTCGTTGAGGTTAG-3'	
GAPDH	F: 5'-GTTGTCTCCTGCGACTTCA-3'	293
	R: 5'-GTTGTCTCCTGCGACTTCA-3'	

TLR4: Toll样受体4.

染色未见异常. D组肝组织HE染色可见肝细胞弥漫性气球样变、脂肪变性,部分区域可见炎症细胞浸润. B组和C组肝细胞以中央静脉为中心呈放射状排列,较D组肝细胞气球样变及脂肪变性明显少见(图1).

2.2 各组大鼠血清ALT、AST、TG、TC比较 与A组对比, B、C、D组血清ALT、AST、TG、TC含量明显增高($F = 47.984, 14.974, 149.338, 94.896$, 均 $P < 0.01$); 与D组对比, B、C组血清ALT、AST、TG、TC含量明显降低(均 $P < 0.01$); 而B组与C组对比差异无统计学意义(均 $P > 0.05$)(表2).

2.3 各组大鼠肝组织匀浆中IL-8含量、TNF- α 含量 与A组对比, B、C、D组肝组织匀浆中IL-8、TNF- α 蛋白含量明显增高($F = 37.971, 76.250$, 均 $P < 0.01$); 与D组对比, B、C组肝组织匀浆IL-8、TNF- α 蛋白含量明显降低(均

$P < 0.01$); 而B组与C组对比差异无统计学意义(均 $P > 0.05$)(表3).

2.4 SOD在肝组织匀浆中蛋白活性 与A组对比, 肝组织匀浆中B、C、D组SOD活性明显降低($F = 35.390$, $P < 0.01$); 与D组对比, B、C组肝组织匀浆中SOD活性明显升高($P < 0.01$); 而B组与C组对比差异无统计学意义($P > 0.05$)(表3).

2.5 各组大鼠肝组织中TLR4 mRNA、蛋白的表达 与A组比较, B、C、D组肝组织中TLR4 mRNA、蛋白表达明显增高($F = 141.932, 62.750$, 均 $P < 0.01$). 与D组比较, B、C组肝组织中TLR4 mRNA、蛋白表达明显降低(均 $P < 0.01$); 而B组与C组TLR4 mRNA、蛋白表达对比差异无统计学意义(均 $P > 0.05$)(表4, 图2).

3 讨论

世界卫生组织报告^[7]显示, 2012年全球每10 s

应用要点

蓝莓有效地改善乙醇代谢引起的肝脏炎症相关因子TLR4及其下游因子的表达, 并增强了机体的抗氧化应激能力, 对酒精性肝损伤起到了较好的拮抗作用, 为临床治疗酒精性肝病提供了新的思路与方法。

表 2 各组大鼠血清ALT、AST、TG、TC比较 ($n = 12$, mean \pm SD)

分组	ALT(U/L)	AST(U/L)	TG(mmol/L)	TC(mmol/L)
A组	71.54 \pm 12.99	60.29 \pm 10.72	0.73 \pm 0.19	0.95 \pm 0.22
B组	90.36 \pm 12.62 ^{bd}	78.55 \pm 15.29 ^{bd}	1.71 \pm 0.27 ^{bd}	1.57 \pm 0.24 ^{bd}
C组	87.84 \pm 9.34 ^{bd}	77.01 \pm 12.94 ^{bd}	1.67 \pm 0.19 ^{bd}	1.44 \pm 0.25 ^{bd}
D组	138.72 \pm 17.57 ^b	102.97 \pm 17.57 ^b	2.73 \pm 0.26 ^b	2.87 \pm 0.33 ^b

A组: 正常组; B组: 蓝莓组; C组: 异甘草酸镁组; D组: 模型组。^b $P < 0.01$ vs A组; ^d $P < 0.01$ vs D组。ALT: 谷丙转氨酶; AST: 谷草转氨酶; TG: 甘油三酯; TC: 总胆固醇。

表 3 各组大鼠肝组织匀浆中IL-8含量、TNF- α 含量及SOD活性 ($n = 12$, mean \pm SD)

分组	IL-8(pg/mL)	TNF- α (pg/mL)	SOD(U/mg)
A组	37.51 \pm 5.32	28.99 \pm 5.08	27.27 \pm 2.82
B组	52.05 \pm 6.46 ^{bd}	56.64 \pm 9.26 ^{bd}	21.22 \pm 3.79 ^{bd}
C组	51.78 \pm 3.37 ^{bd}	55.79 \pm 11.05 ^{bd}	22.43 \pm 3.71 ^{bd}
D组	70.96 \pm 8.61 ^b	83.66 \pm 5.27 ^b	12.45 \pm 3.16 ^b

A组: 正常组; B组: 蓝莓组; C组: 异甘草酸镁组; D组: 模型组。^b $P < 0.01$ vs A组; ^d $P < 0.01$ vs D组。TNF- α : 肿瘤坏死因子 α ; IL-8: 白介素-8; SOD: 超氧化物歧化酶。

表 4 各组大鼠肝组织中TLR4 mRNA与蛋白表达 ($n = 12$, mean \pm SD)

分组	TLR4(mRNA)	TLR4(proTLR4/GAPDH)
A组	0.135 \pm 0.034	0.252 \pm 0.084
B组	0.363 \pm 0.057 ^{bd}	0.477 \pm 0.139 ^{bd}
C组	0.357 \pm 0.062 ^{bd}	0.435 \pm 0.134 ^{bd}
D组	0.816 \pm 0.124 ^b	0.929 \pm 0.091 ^b

A组: 正常组; B组: 蓝莓组; C组: 异甘草酸镁组; D组: 模型组。^b $P < 0.01$ vs A组; ^d $P < 0.01$ vs D组。TLR4: Toll样受体4。

就有1人死于饮酒, 而饮酒所造成的肝损害是主要死亡原因之一。由于酒精性肝损伤的发病机制不十分明确, 临床上尚无特效治疗药物。近年来研究^[8]表明, 乙醇代谢引起的肝脏炎症免疫反应和氧化应激对酒精性肝损伤的发生发展起着主导作用。研究^[9-12]发现, 长期或大量饮酒会导致体内肠道微生态失衡, 造成细菌大量增长, 肠黏膜通透性增加, 致使肠源性内毒素在肝脏积累。而内毒素中的主要成分脂多糖(lipopolysaccharides, LPS)是TLR4特异性识别配体。LPS与TLR4结合后, TLR4表达将增加并激活肝内枯否细胞, 使下游细胞因子和炎症因子如TNF- α 、IL-8等大量释放^[13,14], 引起肝脏炎症反应。另一方面, 乙醇在肝脏中的代谢会

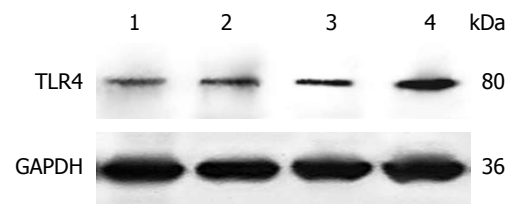


图 2 各组大鼠肝组织中TLR4蛋白表达。1: 正常组; 2: 蓝莓组; 3: 异甘草酸镁组; 4: 模型组。TLR4: Toll样受体4。

使肝细胞积累大量活性氧, 造成细胞内脂质过氧化损伤并抑制SOD等抗氧化酶活性^[15]。同时有研究^[16]发现乙醇代谢引起的氧化应激不仅造成细胞脂质过氧化, 还能增加TLR4在肝组织中的表达, 导致乙醇诱导的肝损伤加重。因此我们推测, 乙醇代谢引起TLR4表达的变化及机体氧化应激与酒精性肝损伤有着密切的关系。

异甘草酸镁, 是中华医学会《酒精性肝病诊疗指南(2010年修订版)》^[17]中推荐治疗酒精性肝病药物之一, 能通过增强肝脏的抗氧化、抗炎能力, 保护肝脏的功能。故本研究使用异甘草酸镁作为药物阳性对照组, 来推测蓝莓对酒精性肝损伤的作用机制。

蓝莓, 又被称为越橘。被英国权威营养学家列为“15种健康食品之首”。Ozcelik等^[18]在

动物实验上显示蓝莓能有效防治对乙酰氨基酚诱导的肝脏毒性, 其保护作用可归结为蓝莓的抗氧化和抗炎活性。Gong等^[19]研究发现, 蓝莓提取物花青素明显拮抗氯化镉引起的小鼠肝损伤, 减轻肝脏脂质过氧化和炎症免疫反应。我课题组前期研究^[20,21]也表明, 蓝莓能够通过其所含的抗氧化、抗炎等活性物质对急、慢性肝损伤能够起到较好的保护作用。

本次研究发现, 蓝莓组和异甘草酸镁组大鼠血清中ALT、AST、TG、TC含量无统计学差异(均 $P>0.05$), 但较模型组显著降低(均 $P<0.01$), 且HE染色病理结果也发现蓝莓组、异甘草酸镁组大鼠肝细胞中脂肪沉积、炎细胞浸润程度明显低于模型组。提示蓝莓具有保护乙醇代谢引起的肝功能损害、血脂代谢紊乱的作用, 并能拮抗肝细胞脂肪的沉积和炎症免疫反应。此外, 蓝莓组及异甘草酸镁组大鼠肝组织中TLR4的表达及肝组织匀浆中TNF- α 、IL-8的含量明显低于模型组(均 $P<0.01$), 而蓝莓组与异甘草酸镁组对比无统计学差异(均 $P>0.05$), 表明蓝莓可能通过抑制TLR4的表达进而调节肝组织中TNF- α 及IL-8的释放, 改善乙醇代谢时肝脏炎症的发生。同时, 蓝莓组及异甘草酸镁组大鼠肝组织匀浆中SOD的活性明显高于模型组($P<0.01$), 蓝莓组与异甘草酸镁组对比无统计学差异($P>0.05$), 提示蓝莓还能够通过增强肝细胞的抗氧化能力, 对抗乙醇代谢引起的氧化应激起到对肝脏的保护作用。

总之, 乙醇代谢引起的SOD活性下降及TLR4表达增加可能是酒精性肝损伤的相关机制, 而蓝莓对酒精性肝损伤的保护作用可能与其高含量的抗炎、抗氧化物质调控此机制有关。一方面抑制了TLR4蛋白的信号传导通路避免其过度激活, 减少了下游炎性因子TNF- α 及IL-8的释放; 另一方面提高了机体的抗氧化应激能力, 避免了氧化应激的过度发生。从炎症免疫反应及氧化应激这两个方面的拮抗作用, 对酒精性肝损伤的发生发展起到了较好的保护效果。而蓝莓对酒精性肝损伤保护作用的深入机制有待进一步的研究。

4 参考文献

- 1 Suk KT, Kim MY, Baik SK. Alcoholic liver disease: treatment. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 12934-12944 [PMID: 25278689 DOI: 10.3748/wjg.v20.i36.12934]
- 2 Gao B, Bataller R. Alcoholic liver disease:

- pathogenesis and new therapeutic targets. *Gastroenterology* 2011; 141: 1572-1585 [PMID: 21920463 DOI: 10.1053/j.gastro.2011.09.002]
- 3 Liu J, Wang L. Baclofen for alcohol withdrawal. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; (1): CD008502 [PMID: 21249712 DOI: 10.1002/14651858.CD008502.pub3]
- 4 欧阳阳阳, 郭津生. Toll样受体4信号传导途径与肝脏疾病. *中华临床医师杂志* 2011; 5: 120-123
- 5 Zmijewski E, Lu S, Harrison-Findik DD. TLR4 signaling and the inhibition of liver hepcidin expression by alcohol. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 12161-12170 [PMID: 25232250 DOI: 10.3748/wjg.v20.i34.1216]
- 6 陈介甫, 李亚东, 徐哲. 蓝莓的主要化学成分及生物活性. *药学报* 2010; 4: 422-429
- 7 World Health Organization. Global status report on alcohol and health 2014. Geneva: WHO, 2014
- 8 邬升, 郑世华, 全巧云. 酒精性肝病发病机制的研究进展. *实用医学杂志* 2013; 12: 2049-2050
- 9 Liu Y, Yin H, Zhao M, Lu Q. TLR2 and TLR4 in autoimmune diseases: a comprehensive review. *Clin Rev Allergy Immunol* 2014; 47: 136-147 [PMID: 24352680 DOI: 10.1007/s12016-013-8402-y]
- 10 李宏, 杨勤, 程明亮, 陆爽, 吴君. 蓝莓对免疫性肝纤维化大鼠肝组织TLR4, TLR9表达的影响. *世界华人消化杂志* 2012; 20: 1609-1615
- 11 Yan AW, Fouts DE, Brandl J, Stärkel P, Torralba M, Schott E, Tsukamoto H, Nelson KE, Brenner DA, Schnabl B. Enteric dysbiosis associated with a mouse model of alcoholic liver disease. *Hepatology* 2011; 53: 96-105 [PMID: 21254165 DOI: 10.1002/hep.24018]
- 12 Miller AM, Horiguchi N, Jeong WI, Radaeva S, Gao B. Molecular mechanisms of alcoholic liver disease: innate immunity and cytokines. *Alcohol Clin Exp Res* 2011; 35: 787-793 [PMID: 21284667 DOI: 10.1111/j.1530-0277.2010.01399.x]
- 13 Peng JH, Cui T, Sun ZL, Huang F, Chen L, Xu L, Feng Q, Hu YY. Effects of Puerariae Radix Extract on Endotoxin Receptors and TNF- α Expression Induced by Gut-Derived Endotoxin in Chronic Alcoholic Liver Injury. *Evid Based Complement Alternat Med* 2012; 2012: 234987 [PMID: 23133491 DOI: 10.1155/2012/234987]
- 14 Guijarro-Muñoz I, Compte M, Álvarez-Cienfuegos A, Álvarez-Vallina L, Sanz L. Lipopolysaccharide activates Toll-like receptor 4 (TLR4)-mediated NF- κ B signaling pathway and proinflammatory response in human pericytes. *J Biol Chem* 2014; 289: 2457-2468 [PMID: 24307174]
- 15 Liu J, Wang X, Liu R, Liu Y, Zhang T, Fu H, Hai C. Oleanolic acid co-administration alleviates ethanol-induced hepatic injury via Nrf-2 and ethanol-metabolizing modulating in rats. *Chem Biol Interact* 2014; 221: 88-98 [PMID: 25111957]
- 16 Wei J, Huang Q, Huang R, Chen Y, Lv S, Wei L, Liang C, Liang S, Zhuo L, Lin X. Asiatic acid from *Potentilla chinensis* attenuate ethanol-induced hepatic injury via suppression of oxidative stress and Kupffer cell activation. *Biol Pharm Bull* 2013; 36: 1980-1989 [PMID: 24432383]
- 17 中华医学会肝病学会脂肪肝和酒精性肝病学组. 酒精性肝病诊疗指南(2010年修订版). *中华肝脏病杂志* 2010; 18: 167-170
- 18 Ozcelik E, Uslu S, Burukoglu D, Musmul A.

□名词解释

脂多糖(lipopolysaccharides, LPS): 是革兰氏阴性细菌细胞壁成分。细菌死亡溶解或破坏后释放, 其毒性成分主要为类脂质A。能与TLR4特异性结合介导炎症反应; 枯否细胞: 是固定于肝血窦窦壁的巨噬细胞, 具有吞噬和清除肝血窦中细菌、异物和衰老红细胞的作用, 并参与免疫调节。

同行评价

课题设计合理, 结果可信, 结论可靠. 有实用价值, 值得进一步研究.

- Chitosan and blueberry treatment induces arginase activity and inhibits nitric oxide production during acetaminophen-induced hepatotoxicity. *Pharmacogn Mag* 2014; 10: S217-S224 [PMID: 24991095 DOI: 10.4103/0973-1296.133234]
- 19 Gong P, Chen FX, Wang L, Wang J, Jin S, Ma YM. Protective effects of blueberries (*Vaccinium corymbosum* L.) extract against cadmium-induced hepatotoxicity in mice. *Environ Toxicol* 2014; 37: 1015-1027 [PMID: 24751684 DOI: 10.1016/j.etap.2014.03.017]
- 20 Wang Y, Cheng M, Zhang B, Nie F, Jiang H. Dietary supplementation of blueberry juice enhances hepatic expression of metallothionein and attenuates liver fibrosis in rats. *PLoS One* 2013; 8: e58659 [PMID: 23554912 DOI: 10.1371/journal.pone.0058659]
- 21 王豫萍, 程明亮, 张宝方. 蓝莓对急性肝损伤大鼠抗氧化能力的影响. *肝脏* 2012; 9: 633-635

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)

氧化苦参碱对胰腺星状细胞中脂多糖诱导的NF-κB表达的影响

荣亚梅, 夏时海, 向晓辉, 陈凯, 张志广

荣亚梅, 张志广, 天津医科大学第二医院消化内科 天津市 300121

荣亚梅, 夏时海, 向晓辉, 陈凯, 武警后勤学院附属医院消化二科(肝胆胰脾中心) 天津市 300162

荣亚梅, 在读硕士, 主要从事消化系统疾病的基础与临床研究。

国家自然科学基金资助项目, No. 81173393

武警后勤学院创新团队基金资助项目, No. WHTD201310

作者贡献分布: 此课题由夏时海设计; 研究过程由张志广指导, 荣亚梅、向晓辉及陈凯完成; 研究所用试剂及分析工具由夏时海提供; 数据分析由荣亚梅、向晓辉及陈凯完成; 本论文写作由荣亚梅完成。

通讯作者: 张志广, 主任医师, 300121, 天津市河西区平江道 23号, 天津医科大学第二医院消化内科。

zhiguang_zh@sina.com

电话: 022-88328825

收稿日期: 2014-11-25 修回日期: 2014-12-23

接受日期: 2015-01-09 在线出版日期: 2015-02-18

Effect of oxymatrine on lipopolysaccharide induced expression of NF-κB in pancreatic stellate cells

Ya-Mei Rong, Shi-Hai Xia, Xiao-Hui Xiang, Kai Chen, Zhi-Guang Zhang

Ya-Mei Rong, Zhi-Guang Zhang, Department of Gastroenterology, the Second Hospital of Tianjin Medical University, Tianjin 300121, China

Ya-Mei Rong, Shi-Hai Xia, Xiao-Hui Xiang, Kai Chen, Department of Hepatopancreatobiliary and Splenic Medicine, Affiliated Hospital, Logistics University of Chinese People's Armed Police Forces, Tianjin 300162, China

Supported by: the National Natural Science Foundation of China, No. 81173393; the Innovation Team of Chinese People's Armed Police Forces, No. WHTD201310

Correspondence to: Zhi-Guang Zhang, Chief Physician, Department of Gastroenterology, the Second Hospital of Tianjin Medical University, 23 Pingjiang Road, Hexi District, Tianjin 300121, China. zhiguang_zh@sina.com

Received: 2014-11-25 Revised: 2014-12-23

Accepted: 2015-01-09 Published online: 2015-02-18

Abstract

AIM: To investigate the effect of oxymatrine (OM) on lipopolysaccharide (LPS) induced expression of nuclear factor κB (NF-κB) in pancreatic stellate cells (LTC-14).

METHODS: LTC-14 cells were cultured with suitable concentrations of LPS as well as the corresponding concentrations of OM. Cell proliferation was detected by MTT assay. The expression of cytoplasmic and nuclear NF-κB was detected by immunohistochemistry. The expression of NF-κB mRNA was evaluated by Q-PCR. The protein expression of NF-κB was measured by Western blot.

RESULTS: OM inhibited the proliferation of LTC-14 cells in a time- and dose-dependent manner. The expression of NF-κB mRNA and protein was significantly increased in LTC-14 cells incubated with LPS (10 μg/mL), which could be down-regulated by OM. The nuclear translocation of NF-κB could also be inhibited by OM.

CONCLUSION: The reduction of NF-κB mRNA and protein as well as the inhibition of NF-κB nuclear translocation might be involved in the therapeutic effects of OM on pancreatic fibrosis.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Oxymatrine; Pancreatic stellate cells; NF-κB; Chronic pancreatitis

Rong YM, Xia SH, Xiang XH, Chen K, Zhang ZG.

背景资料

慢性胰腺炎 (chronic pancreatitis, CP) 胰腺纤维化缺乏有效的治疗药物, 氧化苦参碱 (oxymatrine, OM) 作为传统中药, 具有广泛的抗器官纤维化的作用。核因子-κB (nuclear factor κB, NF-κB) 在该疾病进程中的相关作用越来越引起关注, OM 是否可以通过 NF-κB 来发挥抗纤维化的作用亟待研究证实。

同行评议者

周翔宇, 副主任医师, 泸州医学院附属医院血管甲状腺外科

研发前沿

胰腺星状细胞(pancreatic stellate cell, PSC)在胰腺纤维化进程中的核心地位已被越来越多的研究者证实, OM治疗胰腺纤维化的作用机制受到越来越多的重视, 其作用靶点及与PSC的相关性成为近年来研究的热点.

Effect of oxymatrine on lipopolysaccharide induced expression of NF- κ B in pancreatic stellate cells. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(5): 761-766 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/761.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i5.761>

摘要

目的: 观察氧化苦参碱(oxymatrine, OM)对脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)诱导胰腺星状细胞(LTC-14细胞株)中核因子- κ B(nuclear factor κ B, NF- κ B)表达和核易位的影响.

方法: 体外培养LTC-14细胞, 分别用相应浓度的LPS和/或OM刺激后, 检测NF- κ B的表达. 用MTT法检测细胞增殖活性, 免疫细胞化学技术检测LTC-14细胞胞浆和胞核内NF- κ B的表达, 实时荧光定量PCR检测细胞内NF- κ B mRNA的表达, Western blot法检测NF- κ B蛋白含量.

结果: OM呈时间-剂量依赖性地抑制LTC-14细胞增殖, LPS(10 μ g/mL)刺激LTC-14细胞引起NF- κ B mRNA及其蛋白表达量增高, NF- κ B核内易位量明显增加, OM干预后可以下调NF- κ B mRNA和蛋白表达, 抑制NF- κ B核内易位.

结论: 对LPS诱导的LTC-14细胞NF- κ B mRNA、蛋白表达及NF- κ B向核内易位抑制作用可能是OM治疗胰腺纤维化的机制之一.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 氧化苦参碱; 胰腺星状细胞; NF- κ B; 慢性胰腺炎

核心提示: 氧化苦参碱(oxymatrine)在脂多糖(lipopolysaccharide)诱导的胰腺星状细胞活化、胰腺纤维化中通过减少核因子- κ B(nuclear factor κ B, NF- κ B) mRNA和蛋白的表达, 以及抑制NF- κ B向核内易位, 来发挥抗纤维化的作用.

荣亚梅, 夏时海, 向晓辉, 陈凯, 张志广. 氧化苦参碱对胰腺星状细胞中脂多糖诱导的NF- κ B表达的影响. 世界华人消化杂志 2015; 23(5): 761-766 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/761.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i5.761>

0 引言

慢性胰腺炎(chronic pancreatitis, CP)是由多

种原因造成胰腺结构和功能持续损害, 临床表现多样, 不易早期诊断, 缺乏有效的治疗方法. 各种理化因素造成的肠黏膜屏障受损, 发生细菌易位, 是CP的重要病因, 其中细菌细胞壁的成分脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)是主要的致病因素. LPS进入体内后, 激活核因子- κ B(nuclear factor κ B, NF- κ B), 启动一系列免疫炎症反应, 激活胰腺星状细胞(pancreatic stellate cell, PSC), 使细胞外基质(extracellular matrix, ECM)的合成增加, 降解减少, 形成胰腺纤维化. 胰腺纤维化是CP的主要病理特征^[1], 目前尚无特异并有效的治疗手段. 本课题组前期研究证实氧化苦参碱(oxymatrine, OM)具有抗胰腺纤维化的作用^[2], 但其分子机制尚不明确, 本实验通过观察OM对LPS刺激胰腺星状细胞(LTC-14细胞株)NF- κ B的表达和/或向核内易位的影响, 进一步探讨OM减轻胰腺纤维化的分子机制.

1 材料和方法

1.1 材料 胎牛血清购自Gibco公司; 青链霉素混合液购自Solarbio公司; IMDM培养基购自HyClone公司; LPS购自Sigma公司; OM购自Sigma公司; 胰酶消化液购自北京鼎国昌盛生物技术有限责任公司; TRIzol购自Invitrogen公司; 750 mL/L乙醇(分析纯)、氯仿(分析纯)、异丙醇(分析纯)、DEPC水均购自北京鼎国昌盛生物技术有限责任公司; 实时荧光定量PCR扩增试剂盒和逆转录试剂盒购自北京全式金生物技术有限公司; 通用型SP检测试剂盒和DAB显色试剂盒均购自中杉金桥公司. NF- κ B、 β -actin单克隆一抗购自Proteintech公司; DMSO购自Sigma公司; BCA蛋白定量试剂盒购自北京鼎国昌盛生物技术有限责任公司.

1.2 方法

1.2.1 细胞培养: LTC-14细胞株是由德国Rostock大学医院的Robert Jaster教授友情惠赠^[3]. 细胞在含10%胎牛血清的IMDM培养基中, 放置于37 $^{\circ}$ C、50 mL/L CO₂的孵育箱(相对湿度为95%)中培养.

1.2.2 分组: 将细胞随机分为4个组, Control组、LPS组、OM+LPS组、OM组. (1)Control组: 加入无血清无双抗IMDM培养基; (2)LPS组: 加入含浓度为10 μ g/mL LPS(参照Gu等^[4]人大鼠胰腺腺泡细胞AR42J实验中LPS浓度和时间)

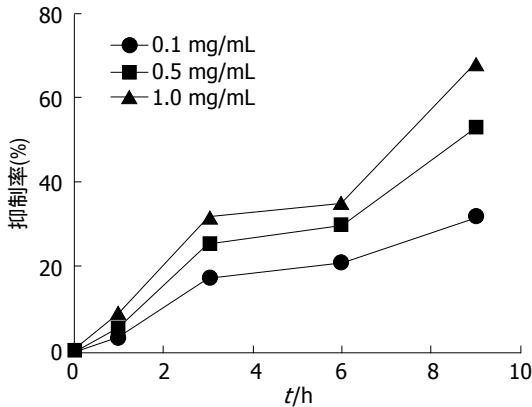


图1 氧化苦参碱对LTC-14细胞增殖的抑制作用。

的培养基刺激3 h; (3)OM+LPS组: 预加入含适量OM(根据MTT试验结果提供)培养基1 mL, 30 min后加入浓度为10 μ g/mL的LPS刺激3 h; (4)OM组: 加入含适量OM(根据MTT结果提供)培养基1 mL。

1.2.3 细胞增殖试验(MTT法): 参考Ling等^[5] PANC-1细胞试验中OM浓度, 按照倍比稀释原则将OM分为3组(0.1、0.5、1.0 mg/mL), 每组按照培养时间分为0、1、3、6、9 h这5个小组, 每组设3个重复孔。将传代培养的LTC-14细胞株用胰酶消化液消化之后, 稀释成 1×10^3 个/L的细胞悬液, 并接种于96孔细胞板, 每孔加入100 μ L, 培养24 h后, 换入100 μ L无血清无双抗的IMDM培养基饥饿4 h, 然后各个孔分别加入含相应浓度OM继续培养, 此时计时0 h。分别于相应时间点取出96孔板, 加入含0.5%浓度的MTT(5 mg/mL)的培养基100 μ L, 4 h后终止培养, 弃去培养基, 每个孔中加入150 μ L DMSO, 置于摇床上低速振荡10 min, 在酶联免疫检测仪测定各孔吸光值(A_{570} nm), 通过吸光值计算OM各组的细胞增殖抑制率。

1.2.4 免疫细胞化学技术: 将已消毒的22 mm细胞爬片置于6孔板中, 按照每孔 1×10^4 个的密度将细胞接种于6孔板中进行细胞爬片, 培养24 h之后, 加入无血清无双抗的IMDM培养基饥饿4 h, 每个组加入相应浓度的药物, 待刺激时间结束后, 将细胞从孵育箱中取出, 用PBS清洗3次。4%多聚甲醛固定, 再次PBS清洗3次。依照中杉金桥免疫组织化学检测试剂盒说明书进行免疫组织化学染色, 染色结束DAB显色, 自来水充分冲洗, 二甲苯透明, 封片。

1.2.5 NF- κ B mRNA的提取与测定: NF- κ B mRNA的提取及cDNA的合成: 取对数生长期

的LTC-14细胞接种于6孔板中, 24 h后加药刺激, 4组分别为Control组、LPS组、OM+LPS组、OM组, 加药浓度和作用时间同上。作用3 h后, 弃上清, 用PBS清洗1次。每孔中加入1 mL TRIzol, 按照试剂盒说明提取总RNA。之后使用北京全式金公司的反转录试剂盒进行cDNA的合成, 用20 μ L反应体系, 于25 $^{\circ}$ C孵育10 min, 42 $^{\circ}$ C孵育30 min, 85 $^{\circ}$ C加热5 min。所得产物作为荧光实时定量PCR(Q-PCR)的模板。根据NCBI基因库查询到的基因mRNA序列, 用Primer-BLAST设计引物, NF- κ B上游引物: 5'-AACGCGTCCAACCTGAAGAT-3', 下游引物: 5'-TGTCTGTGAACATCCGTGGG-3', 经由NCBI在线BLAST检测其特异性; 使用TransSTART Top Green qPCR SuperMix试剂盒, 采用25 μ L反应体系, β -actin作为内参, 用ABI 7500 Real-Time PCR System进行检测。

1.2.6 NF- κ B蛋白含量测定: 提取各组LTC-14细胞的总蛋白, BCA蛋白定量, 稀释到蛋白浓度为5 g/L, 用聚丙烯酰胺凝胶电泳法进行分离, 积层胶电泳电压为80 V, 持续20 min, 分离胶电泳电压为120 V, 持续40 min, 电泳结束后以90 mA电流在冰浴下将蛋白转至PVDF膜上, 置于含5%脱脂奶粉的TBST中封闭1 h, 加入浓度为1:1000的一抗稀释液, 4 $^{\circ}$ C过夜, TBST洗膜3次, 然后加入HRP标记的二抗稀释液室温中孵育2 h, TBST洗膜3次, 最后用ECL化学发光显影。以 β -actin作为内参。

统计学处理 使用GraphPad Prism 6统计学软件分析处理数据, 数据用mean \pm SD表示, 组间比较用单因素方差分析。P<0.05为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 不同浓度OM对LTC-14细胞增殖活性的影响 OM可以抑制LTC-14细胞增殖, 且呈时间和剂量依赖关系。随着OM药物浓度和时间的增加, 对细胞的增殖抑制作用也逐渐增高(图1)。

2.2 OM抑制LTC-14细胞NF- κ B核内易位 细胞免疫化学技术结果显示: Control组(图2A): NF- κ B在LTC-14细胞内均质表达; LPS组(图2B): NF- κ B表达细胞核内明显, 包浆内表达量明显减少; OM+LPS组(图2C): 细胞浆中NF- κ B均质表达, 较Control组差异无统计学意义; OM组(图2D): NF- κ B在细胞核内表达量很少, 仅在胞浆中大量表达。

□ 相关报道
杨华等研究发现, OM组与模型组大鼠比较, 大鼠肝纤维化水平明显减轻(P<0.01), 肝组织NF- κ B表达明显降低(P<0.01)。

创新点

本实验通过研究OM对LPS诱导的胰腺星状细胞(LTC-14)NF- κ B信号通路的影响,来探讨OM治疗CP的分子机制,为OM的进一步开发利用提供理论依据。

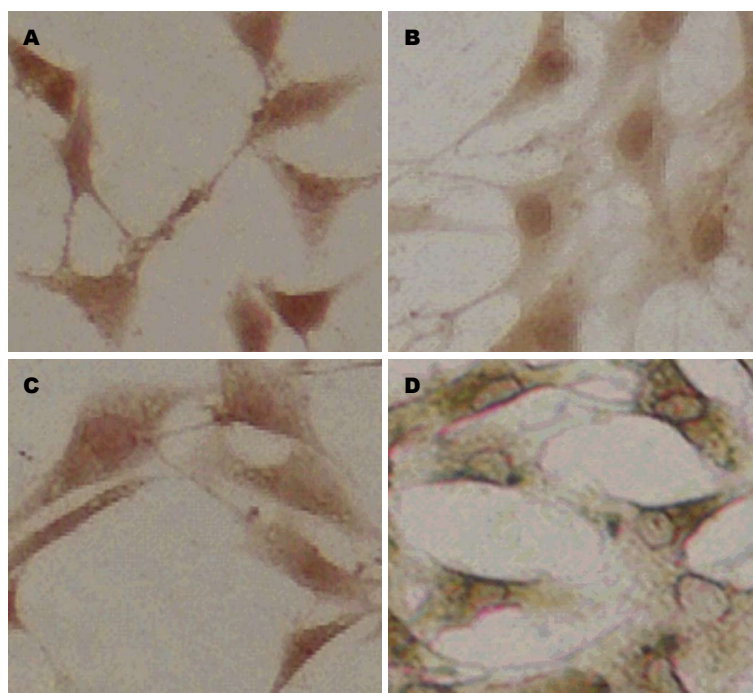


图 2 OM减少LTC-14细胞核因子 κ B核内易位(荧光显微镜 $\times 100$). A: Control组; B: LPS组; C: OM+LPS组; D: OM组. LPS: 脂多糖; OM: 氧化苦参碱。

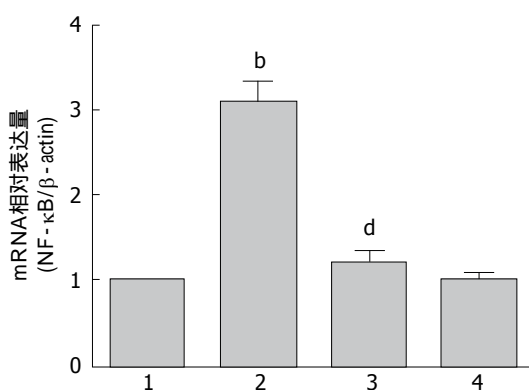


图 3 OM对LTC-14细胞NF- κ B mRNA表达量的影响. 1: Control组; 2: LPS组; 3: OM+LPS组; 4: OM组. ^b $P < 0.01$ vs 对照组; ^d $P < 0.01$ vs LPS组. LPS: 脂多糖; OM: 氧化苦参碱; NF- κ B: 核因子- κ B.

2.3 OM可以下调LTC-14细胞NF- κ B mRNA的表达 Q-PCR结果显示, LPS组较Control组NF- κ B mRNA表达显著升高($P < 0.0001$), 而OM+LPS组NF- κ B mRNA的表达量与LPS组相比显著降低($P < 0.0001$)(图3). OM组和Control组相比较差异无统计学意义。

2.4 OM可以减少LPS刺激后LTC-14细胞NF- κ B总蛋白的表达 在蛋白水平上, LPS刺激后NF- κ B表达量明显升高, 当加入OM+LPS共同干预后, NF- κ B表达量明显下降($P < 0.01$)(图4)。

3 讨论

CP是以胰腺纤维化为主要病理特征。研究^[6]已经证实PSC的活化是胰腺纤维化发生的关键。

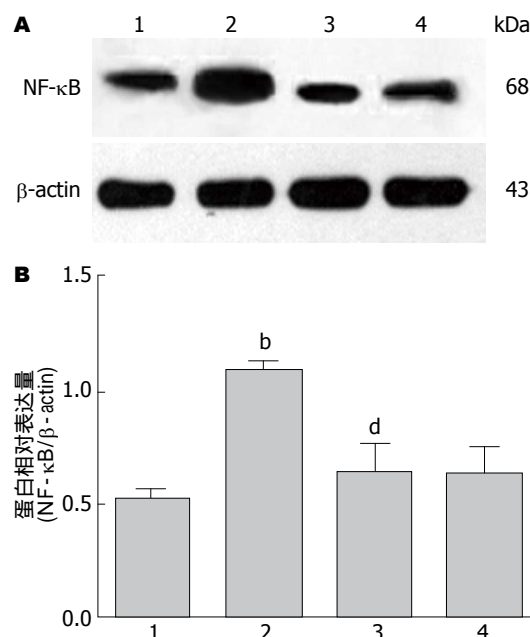


图 4 OM对LPS刺激LTC-14细胞NF- κ B蛋白表达量的影响. A: Western blot结果; B: NF- κ B蛋白的相对表达量. 1: Control组; 2: LPS组; 3: OM+LPS组; 4: OM组. ^b $P < 0.01$ vs 对照组; ^d $P < 0.01$ vs LPS组. LPS: 脂多糖; OM: 氧化苦参碱; NF- κ B: 核因子- κ B.

当胰腺组织损伤后, 激活处于静止状态的PSC, 大量生成ECM^[7,8], 当ECM的生成大于降解, 就会导致胰腺纤维化, 进而影响胰腺的结构和功能, 出现胰腺内外分泌功能障碍^[9]。

胰腺炎肠道细菌易位学说认为: 肠道黏膜屏障完整性遭到破坏, 使得肠道内细菌内毒素(LPS)易位, 激活NF- κ B表达, 使得炎症因子的

释放增加, 这些炎症信号活化处于静止状态的PSC, 激活的PSC又释放大量炎症因子, 再次作用于NF- κ B信号通路, 形成正反馈, PSC持续激活, ECM的大量生成, 纤维化发生。

NF- κ B是一种多功能核转录因子, 是一组结构类似转录蛋白组成的复合物^[10], 生物活性多样。当受到细胞外信号刺激时, NF- κ B激活, 调控多种趋化因子、细胞因子和黏附因子等的基因表达, 参与机体炎症、肿瘤、免疫的发生发展过程。一般情况下, 大部分的NF- κ B二聚体与细胞质中抑制因子结合以无活性的状态存在^[11]。当受到LPS等刺激时, 可以诱导NF- κ B表达增加, 激活的NF- κ B引起大量炎症介质的释放(如TNF- α 、IL-6等), 这些炎症信号作用于PSC, 导致PSC激活, 释放大量炎症物质, 反过来作用于NF- κ B, 形成正反馈, 导致PSC持续活化状态, 生成ECM增多, 导致胰腺纤维化形成。NF- κ B在胰腺慢性纤维化的发生发展中起重要作用。

OM是我国的一种传统中药, 具有广泛的抗器官纤维化的作用。多项研究^[12-15]已经证实, 在肝脏、肾脏、肺组织、肠黏膜中, OM可以通过抑制NF- κ B的表达, 来达到减轻器官纤维化的作用。王昱良等^[2]证实OM具有抗胰腺纤维化的作用。基于以上研究, 我们推测通过调控NF- κ B的表达来达到抗胰腺纤维化的作用。在此猜想的基础上, 证实OM抗胰腺纤维化的分子机制, 为该药物的临床应用提供理论基础。

本实验中, 通过免疫细胞化学技术可以明显观察到, LPS组较Control组发生显著的NF- κ B核内易位(图2B)。OM+LPS组较LPS组, 核内易位明显减少(图2C)。单纯OM处理组, 观察到NF- κ B大部分存在于胞浆内, 细胞核内仅少量表达(图2D)。说明OM可以显著抑制NF- κ B在LTC-14细胞核内的易位。通过Q-PCR和Western blot实验结果显示, LPS组NF- κ B mRNA和蛋白表达量明显增加, OM+LPS组较LPS组, NF- κ B mRNA($P<0.0001$)(图3)和蛋白表达量($P<0.01$)(图4)显著下降, 差异有统计学意义。Q-PCR和Western blot检测结果, 表明在基因和蛋白水平上, OM对LPS刺激的LTC-14细胞NF- κ B有显著的抑制作用。通过实验结果, 我们证实OM可以使NF- κ B mRNA量和蛋白表达量下降以及减少NF- κ B核易位, 通过调控NF- κ B通

路的信号转导来减轻胰腺纤维化的作用。

当使用OM干预后, 可以抑制产生炎症关键因子NF- κ B的表达, 使得PSC活化减少, 纤维化得到抑制。张红等^[16]用LPS刺激大鼠星状胶质细胞, TLR4表达迅速增加, 通过激活NF- κ B, 诱导其他炎症因子和细胞因子的转录和表达。由此我们推断, OM可以通过调控NF- κ B表达以及减少NF- κ B核易位, 来减轻胰腺纤维化的作用, 是否也是通过TLR4/NF- κ B信号通路来发挥作用, 需要下一步实验证实。

志谢: 感谢香港浸会大学卞兆祥教授和天津中医药大学商洪才教授对本工作的帮助。

4 参考文献

- Masamune A, Shimosegawa T. Signal transduction in pancreatic stellate cells. *J Gastroenterol* 2009; 44: 249-260 [PMID: 19271115 DOI: 10.1007/s00535-009-0013-2]
- 王昱良, 郑永青, 夏时海, 汪海燕, 苏丽婷, 吴双. 氧化苦参碱对慢性胰腺炎胰腺组织中 型胶原及 α -SMA的影响. *世界华人消化杂志* 2010; 18: 1331-1336
- Tsang SW, Zhang H, Lin C, Xiao H, Wong M, Shang H, Yang ZJ, Lu A, Yung KK, Bian Z. Rhein, a natural anthraquinone derivative, attenuates the activation of pancreatic stellate cells and ameliorates pancreatic fibrosis in mice with experimental chronic pancreatitis. *PLoS One* 2013; 8: e82201 [PMID: 24312641 DOI: 10.1371/journal.pone.0082201]
- Gu H, Werner J, Bergmann F, Whitcomb DC, Büchler MW, Fortunato F. Necro-inflammatory response of pancreatic acinar cells in the pathogenesis of acute alcoholic pancreatitis. *Cell Death Dis* 2013; 4: e816 [PMID: 24091659 DOI: 10.1038/cddis.2013.354]
- Ling Q, Xu X, Wei X, Wang W, Zhou B, Wang B, Zheng S. Oxymatrine induces human pancreatic cancer PANC-1 cells apoptosis via regulating expression of Bcl-2 and IAP families, and releasing of cytochrome c. *J Exp Clin Cancer Res* 2011; 30: 66 [PMID: 21714853 DOI: 10.1186/1756-9966-30-66]
- Marzoq AJ, Giese N, Hoheisel JD, Alhamdani MS. Proteome variations in pancreatic stellate cells upon stimulation with proinflammatory factors. *J Biol Chem* 2013; 288: 32517-32527 [PMID: 24089530 DOI: 10.1074/jbc.M113.488387]
- Means AL. Pancreatic stellate cells: small cells with a big role in tissue homeostasis. *Lab Invest* 2013; 93: 4-7 [PMID: 23269285 DOI: 10.1038/labinvest.2012.161]
- Treiber M, Neuhöfer P, Anetsberger E, Einwächter H, Lesina M, Rickmann M, Liang S, Kehl T, Nakhai H, Schmid RM, Algül H. Myeloid, but not pancreatic, RelA/p65 is required for fibrosis in a mouse model of chronic pancreatitis. *Gastroenterology* 2011; 141: 1473-1485, 1485.e1-7 [PMID: 21763242 DOI: 10.1053/j.gastro.2011.06.087]

应用要点

OM能够减少NF- κ B mRNA和蛋白在PSC中的表达, 抑制NF- κ B核易位。该机制对减轻CP组织的炎症反应, 治疗CP起到积极作用; 并使以NF- κ B作为靶点, 利用OM来延缓胰腺纤维化的发展、治疗CP提供新的思路。

同行评价

本文从细胞角度探讨OM治疗胰腺纤维化的可能机制。立意较新，数据较可靠，图表较规范，具有一定的创新性和临床价值。

- 9 Talukdar R, Tandon RK. Pancreatic stellate cells: new target in the treatment of chronic pancreatitis. *J Gastroenterol Hepatol* 2008; 23: 34-41 [PMID: 17995943 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2007.05206.x]
- 10 Karin M, Delhase M. The I kappa B kinase (IKK) and NF-kappa B: key elements of proinflammatory signalling. *Semin Immunol* 2000; 12: 85-98 [PMID: 10723801 DOI: 10.1006/smim.2000.0210]
- 11 Diamant G, Dikstein R. Transcriptional control by NF- κ B: elongation in focus. *Biochim Biophys Acta* 2013; 1829: 937-945 [PMID: 23624258 DOI: 10.1016/j.bbagr.2013.04.007]
- 12 吕建芳, 范恒, 沈霖, 寿折星, 庄雄. 氧化苦参碱对实验性结肠炎大鼠肠黏膜细胞因子和核因子- κ B p65表达的影响. *世界华人消化杂志* 2008; 16: 2289-2294
- 13 陈晨, 金玉. 氧化苦参碱对阿霉素大鼠慢性肾纤维化组织中核因子- κ B表达的影响. *南方医科大学学报* 2007; 27: 345-348
- 14 杨华, 张知贵, 封家福, 杨学诚. 苦参素对肝纤维化大鼠肝组织NF- κ B和CTGF表达的影响. *中国实验方剂学杂志* 2011; 17: 245-246
- 15 袁晓梅, 孙浩杰, 苗润红, 张志强, 赵欣, 郭悦鹏, 李金兰. 苦参碱对肺纤维化大鼠核转录因子- κ B及胶原蛋白的影响. *新乡医学院学报* 2009; 26: 327-330
- 16 张红, 李学忠, 白龙梅, 杨亚萍, 周媛, 刘春风. 脂多糖通过NF- κ B途径调节大鼠星形胶质细胞Toll样受体表达. *基础医学与临床* 2010; 30: 1206-1209

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍



Sirtinol联合K-ras基因RNA干扰对胰腺癌PANC-1细胞增殖和凋亡的影响

许进军, 甘宁

许进军, 甘宁, 湖北省肿瘤医院中西医结合科 湖北省武汉市 430034

许进军, 主治医师, 主要从事晚期肿瘤的临床与基础研究。

作者贡献分布: 此课题由许进军设计; 研究过程由许进军与甘宁共同实施完成; 数据分析由甘宁完成; 本论文写作由许进军完成。

通讯作者: 许进军, 主治医师, 430034, 湖北省武汉市卓刀泉南路116号, 湖北省肿瘤医院中西医结合科。

xujinjunhubei@163.com

电话: 027-87670032

收稿日期: 2014-10-23 修回日期: 2014-11-30

接受日期: 2014-12-18 在线出版日期: 2015-02-18

Effect of simultaneous Sirtinol and K-ras knockdown on proliferation and apoptosis of pancreatic cancer PANC-1 cells

Jin-Jun Xu, Ning Gan

Jin-Jun Xu, Ning Gan, Department of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Cancer Hospital in Hubei Province, Wuhan 430034, Hubei Province, China

Correspondence to: Jin-Jun Xu, Attending Physician, Department of Integrated Traditional Chinese Medicine and Western Medicine, Cancer Hospital in Hubei Province, 116 Zhuodaoquan South Road, Wuhan 430034, Hubei Province, China. xujinjunhubei@163.com

Received: 2014-10-23 Revised: 2014-11-30

Accepted: 2014-12-18 Published online: 2015-02-18

Abstract

AIM: To investigate the effect of simultaneous Sirtinol and K-ras knockdown on the proliferation and apoptosis of pancreatic cancer PANC-1 cells.

METHODS: PANC-1 cells were divided into three groups and treated with 50 $\mu\text{mol/L}$

Sirtinol (S), 50 nmol K-ras siRNA (K), and 50 $\mu\text{mol/L}$ Sirtinol plus 50 nmol K-ras siRNA (K + S) for 48 h, respectively. Non-treated cells were used as a normal control (C). The expression level of SIRT1 protein was measured by Western blot. The expression levels of K-ras and Cyclin D1 mRNAs were measured by Q-PCR. Cell proliferation was detected by MTT assay. Cell apoptosis was detected by flow cytometry.

RESULTS: Western blot analysis showed that the expression of SIRT1 decreased significantly in the S group and K + S group, compared with the C group and K group. Q-PCR showed that the K-ras mRNA level in the K group and K + S group was 0.454 ± 0.037 and 0.413 ± 0.032 times of that in the C group. MTT results showed that the A values in the K group, S group and K + S group were significantly decreased compared with the C group, with the K + S group decreasing most obviously. Q-PCR results showed that the Cyclin D1 mRNA level in the K group, S group and K + S group was 0.693 ± 0.046 , 0.634 ± 0.032 , and 0.400 ± 0.034 times of group C and the K + S group had the greatest reduction. Flow cytometry analysis showed that the apoptosis rates in the K group, S group and K + S group increased significantly compared with the C group ($4.290\% \pm 0.246\%$ vs $7.469\% \pm 0.457\%$, $8.206\% \pm 0.490\%$ and $12.272\% \pm 0.675\%$), and the increase was most obvious in the K + S group.

CONCLUSION: Simultaneous Sirtinol and K-ras knockdown could induce cell proliferation inhibition and apoptosis in PANC-1 cells.

背景资料

胰腺癌是目前已知恶性程度最高的肿瘤之一, 寻找新的靶点进行干预是胰腺癌治疗的研究热点。最近研究发现沉默信息调节因子-1(silent information regulator 1, SIRT1)抑制剂可以通过下调SIRT1表达抑制胰腺细胞的增殖和促进其凋亡, 另外, 对胰腺癌细胞株瞬时转染特异性siRNA可特异性干扰K-ras突变序列, 使细胞增殖受到抑制, 凋亡增加, 细胞周期停滞。

同行评议者

崔云甫, 教授, 哈尔滨医科大学第二附属医院普外科

□ 研发前沿
分子生物学的发展为肿瘤的治疗提供了新的策略, 相关分子抑制剂和相关基因的RNA干扰是目前研究的热点。

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Pancreatic cancer; Sirtinol; *K-ras* siRNA; Proliferation and apoptosis

Xu JJ, Gan N. Effect of simultaneous Sirtinol and *K-ras* knockdown on proliferation and apoptosis of pancreatic cancer PANC-1 cells. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(5): 767-771 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/767.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i5.767>

摘要

目的: 探讨Sirtinol联合*K-ras*基因RNA干扰对胰腺癌PANC-1细胞增殖和凋亡的影响。

方法: 用50 $\mu\text{mol/mL}$ 的Sirtinol和50 nmol *K-ras* siRNA处理胰腺癌PANC-1细胞48 h, 分为C组(无加药处理), K组(加*K-ras* siRNA处理), S组(加Sirtinol处理), (K+S)组(加*K-ras* siRNA和Sirtinol处理); Western blot检测SIRT1蛋白的表达情况, Q-PCR检测*K-ras* mRNA水平和周期蛋白Cyclin D1 mRNA水平, MTT检测细胞的增殖活力, 流式细胞仪检测细胞的凋亡情况。

结果: Western blot结果显示相对于C组和K组, S组和(K+S)组中的SIRT1蛋白的表达明显下降; Q-PCR结果显示K组和(K+S)组中的*K-ras* mRNA水平分别是C组的 0.454 ± 0.037 、 0.413 ± 0.032 倍, 差异具有统计意义; MTT结果显示C组、K组、S组和(K+S)组的A值分别是 0.814 ± 0.025 、 0.634 ± 0.038 、 0.613 ± 0.036 、 0.401 ± 0.019 , 相对于C组, K组、S组和(K+S)组的A值明显下降, 其中(K+S)组最明显; Q-PCR结果显示K组、S组和(K+S)组中的Cyclin D1 mRNA水平分别是C组的 0.693 ± 0.046 倍、 0.634 ± 0.032 倍、 0.400 ± 0.034 倍, 差异具有统计学意义, 其中(K+S)组下降最明显; 流式细胞仪显示C组、K组、S组和(K+S)组的凋亡率分别是 $4.29\% \pm 0.246\%$ 、 $7.469\% \pm 0.457\%$ 、 $8.206\% \pm 0.490\%$ 、 $12.272\% \pm 0.675\%$, 相对于C组, K组、S组和(K+S)组的凋亡率明显上升, 其中(K+S)组最明显。

结论: Sirtinol联合*K-ras* siRNA可以更明显的抑制胰腺癌PANC-1细胞的增殖和促进其凋亡。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 胰腺癌; Sirtinol; *K-ras*基因RNA干扰; 增殖和凋亡

核心提示: 本研究通过Western blot结果显示相对于无加药处理组(C组)和加*K-ras* siRNA处理组(K组), 加Sirtinol处理(S组)和(K+S)组中的SIRT1蛋白的表达明显下降, 说明Sirtinol可以明显抑制SIRT1蛋白的表达; Q-PCR结果显示K组和(K+S)组中的*K-ras* mRNA水平分别是C组的 0.454 ± 0.037 倍、 0.413 ± 0.032 倍, 差异具有统计意义, 说明*K-ras* siRNA可以明显抑制*K-ras* mRNA的表达。

许进军, 甘宁. Sirtinol联合*K-ras*基因RNA干扰对胰腺癌PANC-1细胞增殖和凋亡的影响. 世界华人消化杂志 2015; 23(5): 767-771 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/767.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i5.767>

0 引言

胰腺癌是目前已知恶性程度最高的肿瘤之一, 他生长迅速, 据统计5年生生存率不到5%, 并且难以早期诊断、早期转移率高, 目前唯一证实有效的治疗方法是手术切除^[1,2]。然而, 由于发现多为晚期, 只有少数患者有手术机会。因此, 化疗是治疗胰腺癌最主要的辅助手段之一, 但不论是单药化疗还是联合化疗, 肿瘤对化疗药物的反应率都不高, 寻找新的靶点进行干预是胰腺癌治疗的研究热点^[3-5]。沉默信息调节因子-1(silent information regulator 1, SIRT1)是一种依赖于NAD⁺的III型组蛋白去乙酰化酶, 作为代谢应激感受因子, 在细胞对抗衰老及凋亡中发挥重要作用^[6,7]。最近研究^[8]发现SIRT1抑制剂Sirtinol可以通过下调SIRT1表达可抑制胰腺细胞的增殖和促进其凋亡。另外, 有报道称*K-ras*基因是胰腺癌发生发展中最为重要的原癌基因, 可以激活下游信号通路, 调控细胞生长、增殖^[9]。对胰腺癌细胞株瞬时转染特异性siRNA可特异性干扰*K-ras*突变序列, 使细胞增殖受到抑制, 凋亡增加, 细胞周期停滞^[10]。那么Sirtinol联合*K-ras*基因RNA干扰是否可以进一步抑制胰腺癌细胞的增殖和促进其凋亡, 目前尚无相关报道。

1 材料和方法

1.1 材料 Sirtinol购自Sigma公司; 胎牛血清、RPMI 1640购自美国Gibco公司; 胰腺细胞系

表 1 各基因实时荧光定量PCR引物

基因	引物(5'-3')	产物大小(bp)
GAPDH	5'-CAACTCCTCAAGTTGTACAA-3'	118
	5'-GGCATGACTGTGGTCATGA-3'	
K-ras	5'-GAGTACAGTGCAATGAGGGAC-3'	208
	5'-CCTGAGCCTGTTTGTGTCTAC-3'	
Cyclin D1	5'-CTGGCCATGAACCTACCTAGA-3'	213
	5'-GTCACACTTGATCACTCTGG-3'	

创新点

Sirtinol联合K-ras基因RNA干扰是否可以进一步抑制胰腺癌细胞的增殖和促进其凋亡, 目前尚未相关报道。

PANC-1购自中国科学院上海细胞库; CCK-8细胞增殖检测试剂盒购自日本同仁化学研究所; siRNA Oligo及PCR引物均由上海吉玛制药技术有限公司合成。

1.2 方法

1.2.1 细胞培养及处理: 胰腺癌PANC-1细胞培养于含10%胎牛血清的RPMI 1640培养液, 常规置于37℃、50 mL/L CO₂培养箱中。用50 μmol/mL的Sirtinol和50 nmol K-ras siRNA处理胰腺癌PANC-1细胞48 h, 分为C组(无加药处理)、K组(加K-ras siRNA处理)、S组(加Sirtinol处理)、(K+S)组(加K-ras siRNA和Sirtinol处理)。

1.2.2 Western blot检测SIRT1蛋白的表达情况: 提取总蛋白, 用BCA法进行蛋白定量后, 加入5×SDS凝胶加样缓冲液, 沸水浴5 min, 按照蛋白定量结果进行加样, 行120 g/L SDS-聚丙烯酰胺凝胶电泳, 采用半干法将蛋白转移至硝酸纤维素膜上, 然后, 硝酸纤维素膜用脱脂奶封闭1 h, 加入一抗, 4℃过夜, 二抗于室温下孵育1 h, 用ECL发光, 胶片显色, 分析结果。以β-actin作为内参照, 并设立对照组。

1.2.3 Q-PCR检测K-ras mRNA的表达情况: 用TRIzol提取细胞的总RNA, 逆转录获得cDNA, 荧光定量PCR过程使用SYBR® Premix Ex Taq™ II (Perfect Real Time)试剂盒。各引物序列如表1。

1.2.4 MTT法检测细胞增殖情况: 取对数生长期细胞, 按每孔5×10³个接种于96孔培养板中贴壁生长后, 给予不同处理, 48 h后加入MTT, 37℃孵育4 h后吸除培养液加入DMSO, 混匀后用酶标仪吸收度(A)值。

1.2.5 流式细胞术细胞: 以每孔4×10⁵个接种于6孔板中, 各组处理细胞48 h后, 收集细胞, 用带有荧光素FITC的Annexin V和PI同时染色后, 2 h内用流式细胞仪检测, 根据结合量的变化可反映凋亡细胞的百分率。

统计学处理 用SPSS19.0统计软件进行分

析。数据均采用mean±SD表示, 多组间比较采用单因素方差分析(ANOVA), 组间两两比较采用最小显著性差异法(LSD法)。P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 SIRT1蛋白的表达情况 Western blot结果显示相对于C组和K组, S组和(K+S)组中的SIRT1蛋白的表达明显下降(图1), 说明Sirtinol可以明显抑制SIRT1蛋白的表达。

2.2 K-ras mRNA的表达情况 Q-PCR结果显示K组和(K+S)组中的K-ras mRNA水平分别是C组的0.454倍±0.037倍、0.413倍±0.032倍, 差异具有统计意义(图2), 说明K-ras siRNA可以明显抑制K-ras mRNA的表达。

2.3 细胞增殖情况 MTT结果显示C组、K组、S组和(K+S)组的A值分别是0.814±0.025、0.634±0.038、0.613±0.036、0.401±0.019, 相对于C组, K组、S组和(K+S)组的A值明显下降, 其中(K+S)组最明显(图3), 说明Sirtinol联合K-ras siRNA可以更明显的抑制胰腺癌PANC-1细胞的增殖。

2.4 Cyclin D1基因表达 Q-PCR结果显示K组、S组和(K+S)组中的Cyclin D1 mRNA水平分别是C组的0.693倍±0.046倍、0.634倍±0.032倍、0.400倍±0.034倍, 差异具有统计学意义, 其中(K+S)组下降最明显(图4), 说明Sirtinol联合K-ras siRNA可以更明显的抑制胰腺癌PANC-1细胞进入的增殖周期。

2.5 细胞凋亡情况 流式细胞仪显示C组、K组、S组和(K+S)组的凋亡率分别是4.290%±0.246%、7.469%±0.457%、8.206%±0.490%、12.272%±0.675%, 相对于C组, K组、S组和(K+S)组的凋亡率明显上升, 其中(K+S)组最明显(图5), 说明Sirtinol联合K-ras siRNA可以更明显的促进胰腺癌PANC-1细胞的凋亡。

同行评价

本研究设计合理, 结果可靠, 联合Sirtinol和K-ras siRNA为胰腺癌的治疗提供了新的思路.

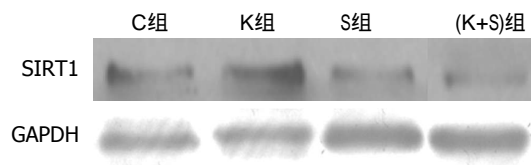


图 1 SIRT1蛋白的表达情况. C组: 无加药处理; K组: 加K-ras siRNA处理; S组: 加Sirtinol处理; (K+S)组: 加K-ras siRNA和Sirtinol处理.

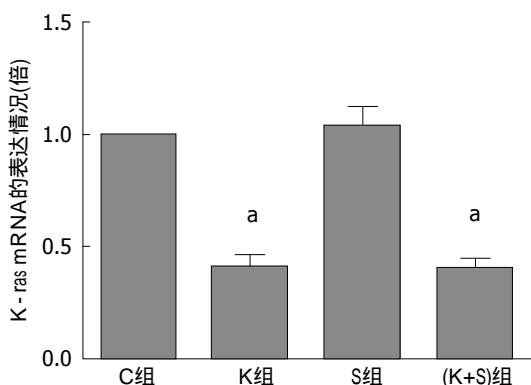


图 2 K-ras mRNA的表达情况. ^a $P < 0.05$ vs C组. C组: 无加药处理; K组: 加K-ras siRNA处理; S组: 加Sirtinol处理; (K+S)组: 加K-ras siRNA和Sirtinol处理.

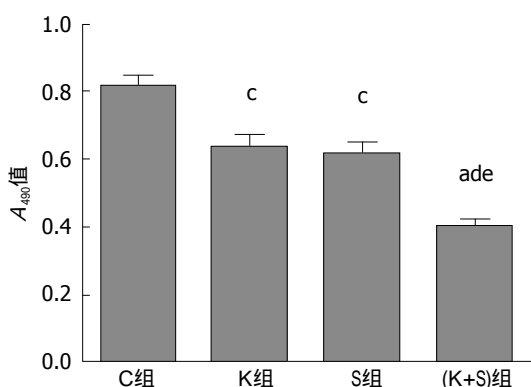


图 3 各组的A值. ^a $P < 0.05$ vs K组; ^c $P < 0.05$, ^a $P < 0.01$ vs C组; ^a $P < 0.05$ vs S组. C组: 无加药处理; K组: 加K-ras siRNA处理; S组: 加Sirtinol处理; (K+S)组: 加K-ras siRNA和Sirtinol处理.

3 讨论

胰腺癌, 作为一个多基因疾病和恶性程度极高的肿瘤, 众多的细胞毒性药物和分子靶向药物单独治疗胰腺癌并没有带来光明的前景^[11]. 值得注意的是, 近来的癌症治疗进展开始致力于多重分子靶向治疗领域的研究^[12]. 最近研究^[8,10]发现SIRT1抑制剂Sirtinol可以通过下调SIRT1表达可抑制胰腺细胞的增殖和促进其凋亡, K-ras siRNA可特异性干扰K-ras mRNA水平从而激活下游信号通路抑制细胞生长和增殖. 本

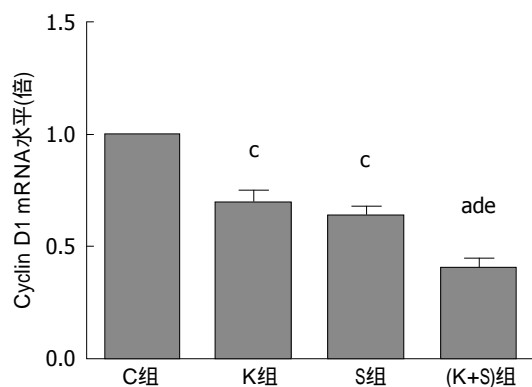


图 4 Cyclin D1基因表达情况. ^a $P < 0.05$ vs K组; ^c $P < 0.05$, ^a $P < 0.01$ vs C组; ^a $P < 0.05$ vs S组. C组: 无加药处理; K组: 加K-ras siRNA处理; S组: 加Sirtinol处理; (K+S)组: 加K-ras siRNA和Sirtinol处理.

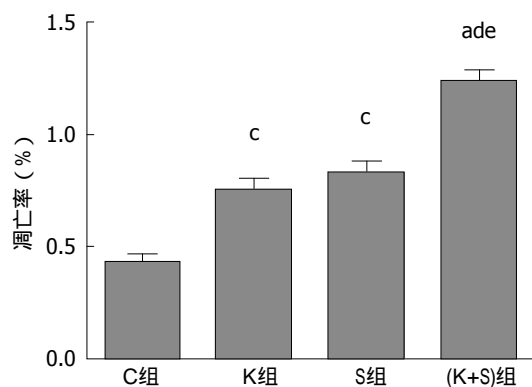


图 5 各组细胞的凋亡率. ^a $P < 0.05$ vs K组; ^c $P < 0.05$, ^a $P < 0.01$ vs C组; ^a $P < 0.05$ vs S组. C组: 无加药处理; K组: 加K-ras siRNA处理; S组: 加Sirtinol处理; (K+S)组: 加K-ras siRNA和Sirtinol处理.

研究发现相对于单纯Sirtinol和K-ras siRNA作用, 联合Sirtinol和K-ras siRNA可以更加明显抑制胰腺癌PANC-1细胞的增殖和促进其凋亡.

在本研究中, 我们通过Western blot结果显示相对于C组和K组, S组和(K+S)组中的SIRT1蛋白的表达明显下降, 说明Sirtinol可以明显抑制SIRT1蛋白的表达; Q-PCR结果显示K组和(K+S)组中的K-ras mRNA水平分别是C组的 0.454 ± 0.037 倍、 0.413 ± 0.032 倍, 差异具有统计学意义, 说明K-ras siRNA可以明显抑制K-ras mRNA的表达; MTT结果显示C组、K组、S组和(K+S)组的A值分别是 0.814 ± 0.025 、 0.634 ± 0.038 、 0.613 ± 0.036 、 0.401 ± 0.019 , 相对于C组和K组、S组和(K+S)组的A值明显下降, 其中(K+S)组最明显, 说明Sirtinol联合K-ras siRNA可以更明显的抑制胰腺癌PANC-1细胞的增殖; Q-PCR结果显示K组、S组和(K+S)组中的Cyclin D1 mRNA水平分别是C组的 0.693 ± 0.046 倍、

0.634倍 \pm 0.032倍、0.400倍 \pm 0.034倍, 差异具有统计学意义, 其中(K+S)组下降最明显, 说明Sirtinol联合K-ras siRNA可以更明显的抑制胰腺癌PANC-1细胞进入的增殖周期; 流式细胞仪显示C组、K组、S组和(K+S)组的凋亡率分别是4.290% \pm 0.246%、7.469% \pm 0.457%、8.206% \pm 0.490%、12.272% \pm 0.675%, 相对于C组, K组、S组和(K+S)组的凋亡率明显上升, 其中(K+S)组最明显, 说明Sirtinol联合K-ras siRNA可以更明显的促进胰腺癌PANC-1细胞的凋亡。

先前有研究^[13]表明SIRT1是与酵母菌长寿基因SIR2(silent information regulator 2)同源的基因, 主要分布在细胞核中, SIRT1通过P53的去乙酰化来阻止DNA损伤后P53依赖的CDKN1A(编码P21)和BAX的反式激活, 对调控细胞增殖和凋亡起关键的作用。另外, 在所有的人类恶性肿瘤中, 胰腺癌的K-ras突变率是最高的, 多为12编码子的点突变。K-ras突变往往发生在胰腺癌的早期, 当K-ras突变时, 构型改变, 始终处于被激活的“锁定”状态, 不需外界生长信号就可以持续激活下游信号分子, 导致细胞无节制地异常增殖, 最终发生肿瘤^[14,15]。由此, 人们也希望将该位点作为胰腺癌早期治疗的新的靶点。

总之, 我们的研究结果证实了Sirtinol联合K-ras siRNA可以更明显地促进胰腺癌PANC-1细胞的凋亡、抑制其增殖。这一研究为治疗胰腺癌提供了新的思路。

4 参考文献

- Pierantoni C, Pagliacci A, Scartozzi M, Berardi R, Bianconi M, Cascinu S. Pancreatic cancer: progress in cancer therapy. *Crit Rev Oncol Hematol* 2008; 67: 27-38 [PMID: 18356073 DOI: 10.1016/j.critrevonc.2008.01.009]
- Falasca M, Selvaggi F, Buus R, Sulpizio S, Edling CE. Targeting phosphoinositide 3-kinase pathways in pancreatic cancer—from molecular signalling to clinical trials. *Anticancer Agents Med Chem* 2011; 11: 455-463 [PMID: 21521159]
- Cunningham D, Chau I, Stocken DD, Valle JW, Smith D, Steward W, Harper PG, Dunn J, Tudur-Smith C, West J, Falk S, Crellin A, Adab F, Thompson J, Leonard P, Ostrowski J, Eatock M, Scheithauer W, Herrmann R, Neoptolemos JP. Phase III randomized comparison of gemcitabine versus gemcitabine plus capecitabine in patients with advanced pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27: 5513-5518 [PMID: 19858379 DOI: 10.1200/JCO.2009.24.2446]
- Gaglio D, Metallo CM, Gameiro PA, Hiller K, Danna LS, Balestrieri C, Alberghina L, Stephanopoulos G, Chiaradonna F. Oncogenic K-Ras decouples glucose and glutamine metabolism to support cancer cell growth. *Mol Syst Biol* 2011; 7: 523 [PMID: 21847114 DOI: 10.1038/msb.2011.56]
- Jung-Hynes B, Nihal M, Zhong W, Ahmad N. Role of sirtuin histone deacetylase SIRT1 in prostate cancer. A target for prostate cancer management via its inhibition? *J Biol Chem* 2009; 284: 3823-3832 [PMID: 19075016 DOI: 10.1074/jbc.M807869200]
- Portmann S, Fahrner R, Lechleiter A, Keogh A, Overney S, Laemmle A, Mikami K, Montani M, Tschan MP, Candinas D, Stroka D. Antitumor effect of SIRT1 inhibition in human HCC tumor models in vitro and in vivo. *Mol Cancer Ther* 2013; 12: 499-508 [PMID: 23339189 DOI: 10.1158/1535-7163]
- Wang J, Kim TH, Ahn MY, Lee J, Jung JH, Choi WS, Lee BM, Yoon KS, Yoon S, Kim HS. Sirtinol, a class III HDAC inhibitor, induces apoptotic and autophagic cell death in MCF-7 human breast cancer cells. *Int J Oncol* 2012; 41: 1101-1109 [PMID: 22751989 DOI: 10.3892/ijo.2012.1534]
- 张军港, 石英, 王知非, 洪德飞. Sirtinol对胰腺癌PANC-1细胞增殖和5-FU敏感性的影响. *世界华人消化杂志* 2014; 22: 86-90
- Fleming JB, Shen GL, Holloway SE, Davis M, Brekken RA. Molecular consequences of silencing mutant K-ras in pancreatic cancer cells: justification for K-ras-directed therapy. *Mol Cancer Res* 2005; 3: 413-423 [PMID: 16046552]
- Zhao G, Cui J, Zhang JG, Qin Q, Chen Q, Yin T, Deng SC, Liu Y, Liu L, Wang B, Tian K, Wang GB, Wang CY. SIRT1 RNAi knockdown induces apoptosis and senescence, inhibits invasion and enhances chemosensitivity in pancreatic cancer cells. *Gene Ther* 2011; 18: 920-928 [PMID: 21677689 DOI: 10.1038/gt.2011.81]
- Wang RH, Sengupta K, Li C, Kim HS, Cao L, Xiao C, Kim S, Xu X, Zheng Y, Chilton B, Jia R, Zheng ZM, Appella E, Wang XW, Ried T, Deng CX. Impaired DNA damage response, genome instability, and tumorigenesis in SIRT1 mutant mice. *Cancer Cell* 2008; 14: 312-323 [PMID: 18835033 DOI: 10.1016/j.ccr.2008.09.001]
- 王长印, 董振芳, 宋晓斐. RNA干扰技术及其在临床医学中的应用进展. *山东医药* 2005; 45: 69-71
- Aresu L, Giantin M, Morello E, Vascellari M, Castagnaro M, Lopparelli R, Zancanella V, Granato A, Garbisa S, Aricò A, Bradaschia A, Mutinelli F, Dacasto M. Matrix metalloproteinases and their inhibitors in canine mammary tumors. *BMC Vet Res* 2011; 7: 33 [PMID: 21726449 DOI: 10.1186/1746-6148-7-33]
- Ji B, Tsou L, Wang H, Gaiser S, Chang DZ, Daniluk J, Bi Y, Grote T, Longnecker DS, Logsdon CD. Ras activity levels control the development of pancreatic diseases. *Gastroenterology* 2009; 137: 1072-1082, 1082.e1-6 [PMID: 19501586 DOI: 10.1053/j.gastro.2009.05.052]
- 王钟喆, 王彩莲, 陈蓉, 周旻, 陈岩. 转录因子ETS1 RNA干扰质粒的构建及其稳定转染胰腺癌细胞株的建立. *世界华人消化杂志* 2013; 21: 2820-2825

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍



食管贲门黏膜撕裂综合征诊治64例临床体会

李征波, 黎培员, 何理, 朱海丹, 赵秋, 田德安, 廖家智

李征波, 黎培员, 何理, 朱海丹, 赵秋, 田德安, 廖家智, 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

李征波, 主要从事消化系统疾病的临床研究。

作者贡献分布: 此课题由廖家智与李征波设计、指导; 胃镜检查由黎培员、廖家智、田德安及赵秋完成; 病例选择、临床资料整理及数据分析由李征波、何理及朱海丹共同完成; 论文写作由黎培员与李征波完成; 廖家智审核。

通讯作者: 廖家智, 副教授, 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。liaojiazhi@tjh.tjmu.edu.cn

电话: 027-83663333

收稿日期: 2014-10-29 修回日期: 2014-12-02

接受日期: 2014-12-25 在线出版日期: 2015-02-18

Diagnosis and treatment of Mallory-Weiss syndrome: Our experience with 64 cases

Zheng-Bo Li, Pei-Yuan Li, Li He, Hai-Dan Zhu, Qiu Zhao, De-An Tian, Jia-Zhi Liao

Zheng-Bo Li, Pei-Yuan Li, Li He, Hai-Dan Zhu, Qiu Zhao, De-An Tian, Jia-Zhi Liao, Department of Gastroenterology, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, Hubei Province, China

Correspondence to: Jia-Zhi Liao, Associate 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. liaojiazhi@tjh.tjmu.edu.cn

Received: 2014-10-29 Revised: 2014-12-02

Accepted: 2014-12-25 Published online: 2015-02-18

Abstract

AIM: To explore the diagnosis and treatment of Mallory-Weiss syndrome (MWS).

METHODS: A retrospective analysis was performed of 64 MWS patients treated at our hospital from January 2010 to March 2014. The causes, endoscopic findings, treatment and

prognosis were evaluated according to a new type of clinical classification.

RESULTS: The male to female ratio was 3.3 : 1 and the average age was 50.2 years old. Approximately 53.1% of MWS cases were caused by over-drinking or inappropriate diet occasionally, 37.5% caused by underlying gastric diseases such as peptic ulcer (26.6%), gastric cancer (6.3%) or Dieulafoy's disease (4.7%), and 9.4% by endoscopic examination or treatment. 62.5% of MWS cases developed only one lesion of the cardia and/or lower esophagus and 29.7% developed two to three lesions. The lesions may occur in any location of the wall of the cardia and/or lower esophagus, with the right wall being a relatively common location (32.5%). According to a new type of clinical classification introduced here based on endoscopic examination, 17.2% of MWS cases were found to have active bleeding (type A) such as spouting, pulsating or oozing, 21.9% with a fresh blood clot (type B) and 32.8% with an old blood clot (type C). The rest (28.1%) was found to have linear ulcer or scar (type D). All type A patients were treated by endoscopic clipping, and some patients additionally underwent noradrenalin spraying. Some type B patients were treated by clipping or noradrenalin spraying. Only one type A patient died because of suspected underlying intestinal bleeding, and all other patients were cured.

CONCLUSION: Underlying gastric diseases are important causes of MWS and easy to be ignored, especially Dieulafoy's disease. Endoscopic clipping is the first choice of treatment for MWS, and the new type of

□背景资料

1929年Malloy和Weiss首次报告4例食管贲门黏膜撕裂综合征(Mallory-Weiss syndrome, MWS), 均是酗酒 after 剧烈呕吐, 继以大量呕血致死, 尸检后发现胃食管连接处有非穿孔性线形黏膜撕裂。1955年Whiting与Barron报告了1例, 经临床诊断及手术证实, 并获得痊愈。近年来纤维内镜广泛用于临床, 使其发现率有所提高, 一般认为在上消化道出血患者中, MWS并非罕见, 目前日益受到重视。

□同行评议者

蓝宇, 教授, 北京积水潭医院消化科

clinical classification is useful for disease evaluation.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Mallory-Weiss syndrome; Upper gastrointestinal bleeding; Endoscopic therapy; Underlying gastric diseases; Clinical classification

Li ZB, Li PY, He L, Zhu HD, Zhao Q, Tian DA, Liao JZ. Diagnosis and treatment of Mallory-Weiss syndrome: Our experience with 64 cases. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(5): 772-776 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/772.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i5.772>

摘要

目的: 探讨食管贲门黏膜撕裂综合征(Mallory-Weiss syndrome, MWS)的临床和内镜特点; 对该综合征提出新型临床分类方法, 有助于对病情的了解。

方法: 回顾分析华中科技大学附属同济医院2010-01/2014-03经胃镜检查发现的64例MWS的临床及内镜特点。

结果: 64例MWS患者中, 男女比例约3.3:1, 平均年龄50.2岁。51.6%患者呕吐诱因为不当饮食, 其中绝大部分为饮酒, 39.1%患者是因上消化道基础疾病诱发呕吐, 比如消化性溃疡, 胃癌或胃恒径动脉出血, 少数患者是由内镜操作引起患者呕吐导致MWS。内镜发现食管和/或贲门交界处黏膜有纵行撕裂伤, 平均为1.7处撕裂伤。通过观察内镜下表现, 我们建议将MWS分为4级: A级为撕裂并活动性出血; B级为撕裂并血管裸露或新鲜血痂; C级为撕裂并陈旧性血痂; D级撕裂无出血表现。

结论: 对于上消化道出血患者, 在内镜检查发现MWS引起出血后, 还应特别注意寻找有无其他基础疾病出血引起呕吐导致MWS, 如胃恒径动脉出血, 很容易漏诊, 应特别予以重视; 新型的分类方法对MWS评估可能具有更好的临床使用价值。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 食管贲门黏膜撕裂综合征; 上消化道出血; 内镜治疗; 消化系基础疾病; 临床分级

核心提示: 对于上消化道出血患者, 在内镜检查发现食管贲门黏膜撕裂综合征(Mallory-Weiss

syndrome, MWS)引起出血后, 注意寻找有无其他基础疾病出血引起呕吐导致MWS, 如胃恒径动脉出血, 很容易漏诊, 应特别予以重视; 新型的MWS分类方法: A级为撕裂并活动性出血; B级为撕裂并血管裸露或新鲜血痂; C级为撕裂并陈旧性血痂; D级撕裂无出血表现。这中新型分类方法能较Chung等的分级更有实际意义。

李征波, 黎培员, 何理, 朱海丹, 赵秋, 田德安, 廖家智. 食管贲门黏膜撕裂综合征诊治64例临床体会. *世界华人消化杂志* 2015; 23(5): 772-776 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/772.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i5.772>

0 引言

食管贲门黏膜撕裂综合征(Mallory-Weiss syndrome, MWS)是非静脉曲张性上消化道出血的原因之一, 常由剧烈呕吐所致的腹腔或胃内压力急剧升高引起。患者表现为呕血、黑便, 大部分患者有饮酒等诱因, 部分患者由消化性溃疡、胃癌出血等基础疾病诱发, 内镜检查和治疗也可导致MWS。一般通过胃镜即可确诊, 大部分患者内科药物治疗即可, 部分患者需急诊内镜治疗, 预后良好。本文回顾性分析了近年来华中科技大学附属同济医院收治的64例MWS病例, 总结如下。

1 材料和方法

1.1 材料 回顾性统计分析华中科技大学附属同济医院2010-01-01/2014-03-31进行的175985例胃镜检查病例, 共检出MWS 64例, 检出率为0.03%。其中男性49例, 女性15例, 男女比例约3.3:1。患者发病年龄为8-81岁, 平均50.2岁, 38例(59.4%)为住院患者。大部分患者有呕血、黑便病史。

1.2 方法

1.2.1 临床资料分析: 分析64例患者相关临床信息, 包括性别、发病年龄、诱因、基础疾病以及内镜下表现等。

1.2.2 治疗: 本组病例中11例有活动性出血者和5例有新鲜血痂估计再出血风险较大者(5/14例)进行了内镜治疗, 13例采取钛夹封闭创面止血, 其中1例加用去甲肾上腺素生理盐水(8 mg:100 mL)喷洒止血, 另外3例仅喷洒去甲肾上腺素生理盐水, 生理盐水冲洗观察无明显活动性出血后退镜。48例患者(75.0%)未行内镜治疗。所有住院患者均予以抑酸、

□ 研发前沿

对于上消化道出血患者, 在内镜检查发现MWS引起出血后, 还应特别注意寻找有无其他基础疾病出血引起呕吐导致MWS, 如胃恒径动脉出血, 很容易漏诊, 应特别予以重视; 新型的分类方法对MWS评估可能具有更好的临床使用价值。

□ 相关报道

目前已有各类MWS相关文献报道, 尤其在诊治方面, 使其治愈率得到大大提高。但是本文在讲述治疗同时还重点强调了有无其他基础疾病出血引起呕吐导致MWS, 如胃恒径动脉出血, 并提出一种新型MWS分类方法, 可能较Chung等的分级更有实际意义。

创新点

本文通过比较提出MWS发生率男性可能高于女性, 同时对于上消化道出血患者, 在内镜检查发现MWS引起出血后, 注意寻找有无其他基础疾病出血引起呕吐导致MWS, 如胃恒径动脉出血, 很容易漏诊, 应特别予以重视; 新型的分类方法对MWS评估可能具有更好的临床使用价值。

止血和补液等药物治疗, 门诊患者予以口服抑酸治疗。

统计学处理 采用SPSS17.0统计软件处理数据; 两组差异的比较采用 χ^2 检验, 检验水准 $\alpha = 0.05$ 。 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 年龄与性别 64例MWS中, 男性49例, 女性15例, 男女比例约3.3:1。患者发病年龄为8-81岁, 平均50.2岁。

2.2 诱因 33例患者(51.6%)呕吐诱因为不当饮食, 其中绝大部分为饮酒, 个别患者为不洁饮食诱发剧吐。值得重视的是, 本组病例中25例患者(39.1%)是因上消化道基础疾病诱发呕吐, 其中有17例(26.6%)是消化性溃疡, 4例(6.3%)有胃癌, 4例(6.3%)是胃恒径动脉出血。有基础疾病组内镜下出血表现明显高于无基础疾病组($P < 0.05$)(表1), 另外, 有6例患者(9.4%)是由内镜操作引起患者呕吐导致MWS。

2.3 内镜表现 本组病例均经胃镜检查确诊。内镜表现为食管和/或贲门交界处黏膜有纵行撕裂伤, 1-6处不等, 62.5%为单处撕裂伤(40/64例), 2-3处者占29.7%(19/64例), 4处及以上者占7.8%(5/64例), 平均为1.7处撕裂伤。黏膜撕裂长度多在0.5-2.0 cm左右, 仅1例患者食管中下段均有撕裂伤, 且合并有血肿。就撕裂伤部位而言, 累及右侧壁者占32.5%(27/64例), 累及后侧壁者占26.5%(22/64例), 累及左侧壁和前壁者分别占24.1%和16.9%(20/64例, 14/64例), 以前壁相对较少累及。本组病例行内镜检查时, 17.2%的患者(11/64例)撕裂灶有活动性出血, 表现为喷射、搏动性出血或持续活动性渗血; 21.9%的患者(14/64例)有新鲜血痂附着, 但无活动性出血表现; 32.8%的患者(21/64例)有陈旧性血痂附着; 28.1%的患者(18/64例)仅有撕裂处溃疡或线状瘢痕, 无出血表现。

2.4 预后 本组病例中, 1例有活动性出血老年患者进行1次内镜钛夹止血后, 仍有活动性出血, 再次钛夹止血和喷洒去甲肾上腺素生理盐水后出血停止(图1)。另1例患者进行了1次急诊内镜钛夹止血, 仍有呕血, 后再次急诊内镜检查, 原食管贲门黏膜撕裂处并未见出血表现, 胃腔内见大量积血, 考虑胃恒径动脉出

血。其余患者均无继续出血或再出血表现, 预后良好。

3 讨论

MWS是由剧烈干呕、呕吐、呃逆等原因引起腹内压力或胃内压力突然增大, 导致胃贲门、食管下端黏膜及黏膜下层纵行撕裂, 进而出现呕血、黑便等上消化系出血临床表现。MWS最早于1929年由Mallory和Weiss首次报告, 国内于1980年由胡晓峰、陈敏章首先报道。国内资料中本病占上消化道出血病因的2.2%-14.2%, 国外报道中占13.2%^[1], 是临床上一个重要的消化系出血原因, 应该引起重视。本综合征男性多发, 好发年龄为40-60岁, 本研究中男女比例为3.3:1, 平均年龄50.2岁, 好发人群与文献一致。患者多表现为呕血和黑便, 但呕吐物常先为胃内容物, 其后为鲜血。而其他原因所致呕血常第一口即有胃内容物和血性物。

饮酒和饮食原因所致呕吐是MWS的主要诱因, 在本研究中占到53.1%。少数情况下, 本综合征发生前并无前驱呕吐, 而是出现严重咳嗽、哮喘持续状态、癫痫发作、呃逆、胸外心脏按摩、大用力以及负重等情况^[2]。需要特别指出的是, 在本研究中, 39.1%的病例是上消化道基础疾病诱发呕吐, 如消化性溃疡、胃癌、胃恒径动脉出血。因此对于上消化道出血患者, 在内镜检查发现MWS引起出血后, 还应特别注意寻找有无其他基础疾病出血引起呕吐导致MWS, 如胃恒径动脉出血, 很容易漏诊, 应特别予以重视。

另外, 本组MWS病例中有9.4%的病例是内镜操作引起患者呕吐所致。文献报道, 虽然内镜检查常可刺激呕吐, 但由此继发MWS却并不常见, 发生率仅0.07%-0.49%^[3,4], 我们发生率似较此更低, 不到0.01%。而且, 内镜检查诱发MWS程度多较轻, 常不需要输血, 甚至不需要干预治疗^[5-7], 而其他原因引起MWS有25%需要输血。但当患者本身有食管裂孔疝或胃黏膜萎缩时, 胃镜检查继发MWS几率将升高^[5]。因此进行胃镜检查前, 应和患者充分沟通, 解除思想顾虑, 对患者咽部充分麻醉, 插镜时操作轻柔, 并取得患者的合作。严重精神紧张者, 可术前使用适量镇静剂。无痛胃镜几乎无MWS发生。

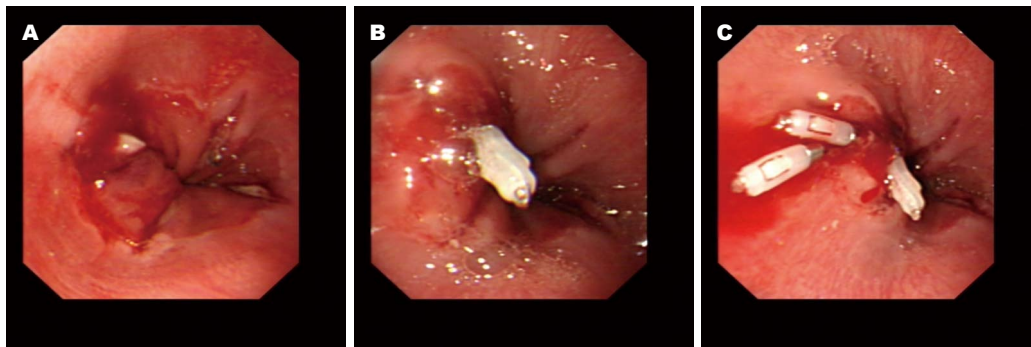


图 1 内镜下表现. A: 齿状线下方可见四条纵行糜烂灶, 表面覆白苔, 其中三条可见少量渗血, 前壁处糜烂灶见活动性出血; B: 进行1次内镜钛夹止血; C: 再次出血患者以钛夹两枚钳闭创面, 观察1 min, 未见活动性出血。

应用要点
本文提出通过观察内镜下表现, 建议将MWS分为4级: A级为撕裂并活动性出血; B级为撕裂并血管裸露或新鲜血痂; C级为撕裂并陈旧性血痂; D级撕裂无出血表现。这中新型分类方法能较Chung等的分级更有实际意义。

表 1 有基础疾病组与无基础疾病组的MWS患者内镜下比较

分组	n	内镜下出现表现	内镜下陈旧性血痂或瘢痕
基础疾病组 ^a	25	13	12
无基础疾病组	39	14	25

^a $P < 0.05$ vs 无基础疾病组. MWS: 食管贲门黏膜撕裂综合征。

胃镜检查为确诊MWS的重要手段, 最好在发病后48 h内进行^[8]. 目前认为发病24 h内急诊内镜检查检出率高, 若超过72 h部分小撕裂口可基本愈合, 且裂口愈合时间长短与撕裂口范围、深浅、位置以及治疗有关^[9]. 本研究发现62.5%的病例为单处撕裂伤, 多可达6处, 平均1.7处. 食管贲门四壁均可累及, 以前壁相对较少. 黏膜撕裂可伴有量多少不等的上消化道出血, 轻度撕裂损伤可无出血或出血量较少, 一般可以自限止血, 胃镜检查时多表现为纵行的黏膜糜烂或者溃疡, 表面可附有黄白色苔或血痂. 撕裂较重时可累及小动脉而导致严重出血, 内镜下可见损伤处鲜血涌出甚至呈喷射状. 本组病例行内镜检查时, 17.2%的患者撕裂灶有活动性出血, 54.7%的患者见新鲜或陈旧性血痂附着, 28.1%的患者已无出血表现. Chung等^[2]按撕裂灶状态将MWS分为4级: I级有喷射性出血, II级有渗出性出血, III级可见突出血管, IV级为血凝块附着与瘢痕, 但并未得到广泛应用. 我们建议将MWS分为本文所描述的4级: A级为撕裂并活动性出血; B级为撕裂并血管裸露或新鲜血痂; C级为撕裂并陈旧性血痂; D级撕裂无出血表现. A级需要急诊内镜治疗, B级根据情况选用, C级和D级一般无需内镜治疗. 这种分类方法可能较Chung等^[2]的分级更有实际意义。

少数MWS还可引起食管水肿, 进而发展为Boerhaave综合征^[10-12], 表现为胸骨后疼痛、吞咽困难、呕血和低血压. 仅有胸痛的食管水肿可被误诊为冠心病, 需要警惕. 胃镜、食管X线造影和CT有助于诊断。

治疗方面, 患者应采取禁食、补液或输血、应用H₂受体阻滞剂或质子泵抑制剂等治疗, 大部分患者出血停止, 本研究中75%的患者未行内镜治疗而痊愈. 25%的患者有活动性出血或有新鲜血痂且再出血风险高, 采取了以钛夹夹闭为主的内镜治疗, 或辅以去甲肾上腺素生理盐水喷洒, 效果可靠. 还有报道采用局部注射硬化剂、电凝止血、套扎等内镜治疗, 相对应用较少. 急诊内镜治疗已取代了过去的剖腹探查及裂伤黏膜修补术, 成为一种安全、简单、经济的诊治方法. 对于内镜治疗后仍出血者, 应注意寻找有无其他基础疾病, 如其他部位出血、凝血功能障碍等, 建议外科手术, 或血管造影介入治疗^[13].

总之, MWS多有饮食诱因, 部分患者存在基础疾病, 应避免漏诊. 大部分患者内科药物治疗有效, 活动性出血患者应及时行急诊内镜治疗. 绝大部分预后良好, 再出血概率小于其他非静脉曲张性上消化道出血^[14]. 高龄、出血量大、PT延长、裸露血管、再出血是MWS患者死亡的高危因素^[15].

同行评价

本文总结64例诊治经验对临床治疗方法的选择有一定帮助。

4 参考文献

- 1 Yuan Y, Wang C, Hunt RH. Endoscopic clipping for acute nonvariceal upper-GI bleeding: a meta-analysis and critical appraisal of randomized controlled trials. *Gastrointest Endosc* 2008; 68: 339-351 [PMID: 18656600 DOI: 10.1016/j.gie.2008.03.1122]
- 2 Chung IK, Kim EJ, Hwang KY, Kim IH, Kim HS, Park SH, Lee MH, Kim SJ. Evaluation of endoscopic hemostasis in upper gastrointestinal bleeding related to Mallory-Weiss syndrome. *Endoscopy* 2002; 34: 474-479 [PMID: 12048631 DOI: 10.1055/s-2002-32000]
- 3 Younes Z, Johnson DA. The spectrum of spontaneous and iatrogenic esophageal injury: perforations, Mallory-Weiss tears, and hematomas. *J Clin Gastroenterol* 1999; 29: 306-317 [PMID: 10599632]
- 4 Eisen GM, Baron TH, Dominitz JA, Faigel DO, Goldstein JL, Johanson JF, Mallory JS, Raddawi HM, Vargo JJ, Waring JP, Fanelli RD, Wheeler-Harborough J. Complications of upper GI endoscopy. *Gastrointest Endosc* 2002; 55: 784-793 [PMID: 12024128]
- 5 Penston JG, Boyd EJ, Wormsley KG. Mallory-Weiss tears occurring during endoscopy: a report of seven cases. *Endoscopy* 1992; 24: 262-265 [PMID: 1366134 DOI: 10.1055/s-2007-1009122]
- 6 Baker RW, Spiro AH, Trnka YM. Mallory-Weiss tear complicating upper endoscopy: case reports and review of the literature. *Gastroenterology* 1982; 82: 140-142 [PMID: 7053325]
- 7 Montalvo RD, Lee M. Retrospective analysis of iatrogenic Mallory-Weiss tears occurring during upper gastrointestinal endoscopy. *Hepatogastroenterology* 1996; 43: 174-177 [PMID: 8682458]
- 8 李基诚, 和为美. Mallory-Weiss综合征20例临床分析. *中华消化内镜杂志* 2002; 19: 20
- 9 林尤冠, 莫青, 王铿. 食管贲门黏膜撕裂综合征的治疗体会. *现代中西医结合杂志* 2010; 19: 3067-3068
- 10 Hajsadeghi S, Agah S, Iranpour A, Chehrehgosha H, Ghanooni AH, Forghani F. Dissecting intramural hematoma of esophagus after thrombolytic therapy: A case report. *Asian Cardiovasc Thorac Ann* 2014 Feb 10. [Epub ahead of print] [PMID: 24585301 DOI: 10.1177/0218492314522637]
- 11 Jeong ES, Kim MJ, Yoo SH, Kim DH, Jung JS, Koo NH, Chang SH. Intramural hematoma of the esophagus after endoscopic pinch biopsy. *Clin Endosc* 2012; 45: 417-420 [PMID: 23251891 DOI: 10.5946/ce.2012.45.4.417]
- 12 O'Kelly F, Lim KT, Cooke F, Ravi N, Reynolds JV. An unusual presentation of Boerhaave Syndrome: a case report. *Cases J* 2009; 2: 8000 [PMID: 19830042 DOI: 10.4076/1757-1626-2-8000]
- 13 胡凤丽, 姜爱民, 翟博, 薄挽澜. Mallory-Weiss综合征57例临床分析. *中国误诊学杂志* 2006; 6: 113-114
- 14 Church NI, Palmer KR. Ulcers and nonvariceal bleeding. *Endoscopy* 2003; 35: 22-26 [PMID: 12510222 DOI: 10.1055/s-2003-36411]
- 15 Fujisawa N, Inamori M, Sekino Y, Akimoto K, Iida H, Takahata A, Endo H, Hosono K, Sakamoto Y, Akiyama T, Koide T, Tokoro C, Takahashi H, Saito K, Abe Y, Nakamura A, Kubota K, Saito S, Koyama S, Nakajima A. Risk factors for mortality in patients with Mallory-Weiss syndrome. *Hepatogastroenterology* 2014; 58: 417-420 [PMID: 21661406]

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍



耐信联合黛力新治疗老年伴抑郁非糜烂性胃食管反流病的疗效及对生活质量的影响

王玉芬, 刘冀, 李容

王玉芬, 刘冀, 李容, 青海大学附属医院老年内科 青海省西宁市 810001

王玉芬, 主要从事内科老年学的研究。

作者贡献分布: 本文主要由王玉芬、刘冀及李容共同写作完成。

通讯作者: 王玉芬, 810001, 青海省西宁市同仁路29号, 青海大学附属医院老年内科. yfwang810@126.com

电话: 0971-6261739

收稿日期: 2014-11-25 修回日期: 2014-12-18

接受日期: 2014-12-25 在线出版日期: 2015-02-18

Esomeprazole combined with Deanxit for treatment of non-erosive gastroesophageal reflux disease with depression in elderly patients: Efficacy and impact on quality of life

Yu-Fen Wang, Ji Liu, Rong Li

Yu-Fen Wang, Ji Liu, Rong Li, Department of Geriatrics, the Affiliated Hospital of Qinghai University, Xining 810001, Qinghai Province, China

Correspondence to: Yu-Fen Wang, Department of Geriatrics, the Affiliated Hospital of Qinghai University, 29 Tongren Road, Xining 810001, Qinghai province, China. yfwang810@126.com

Received: 2014-11-25 Revised: 2014-12-18

Accepted: 2014-12-25 Published online: 2015-02-18

Abstract

AIM: To explore the efficacy of esomeprazole combined with Deanxit in the treatment of non-erosive gastroesophageal reflux disease (NERD) with depression in elderly patients and their impact on quality of life.

METHODS: From January 2012 to December

2013, 82 elderly NERD outpatients with depression treated at our department were randomly assigned into either a control group or an observation group ($n = 41$ for each). Both groups received 20 mg esomeprazole orally before breakfast, and only the observation group received 20 mg Deanxit orally after breakfast for eight consecutive weeks. The gastroesophageal reflux disease (GERD) questionnaire was used to analyze the overall and individual symptom scores before and after treatment. The Hamilton depression scale (HAMD), Zung self-rating depression scale (SDS) and the Chinese version of SF-36 scale were employed to evaluate the improved status of depression and quality of life. Meanwhile, the adverse reactions during medication were recorded.

RESULTS: The total effective rate in the observation group was higher than that in the control group (92.7% vs 75.6%, $P < 0.05$). No significant difference was observed in symptoms, depression or quality of life before treatment between the two groups, but the above parameters were significantly better after treatment in both groups ($P < 0.05$). In comparison with the control group, the observation group had significantly decreased scores of overall and individual symptoms of the GERD questionnaire and HAMD and SDS scores, but increased scores of body and psychological related quality of life ($P < 0.05$). Adverse reactions were mild, and similar between the two groups ($P > 0.05$).

CONCLUSION: Esomeprazole combined with

背景资料

我国老年非糜烂性胃食管反流病 (non-erosive reflux disease, NERD) 发生率升高, 病情易反复, 严重影响了患者的生活质量。目前多项研究指出精神心理因素在NERD的发病中起了一定作用, 故在伴抑郁症状NERD的治疗中应重视对抑郁症状的缓解。

同行评议者

甘华田, 教授, 四川大学华西医院老年消化内科

□ 研发前沿

对于伴抑郁症状NERD的治疗中,应重视对抑郁症状的缓解。黛力新是临床常用抑郁治疗药物,在伴抑郁的多种合并症治疗中均有效。故推测埃索美拉唑联合黛力新对老年伴抑郁NERD亦有效,同时观察对其症状、抑郁及生活质量的影响。

Deanxit has a better effect than esomeprazole alone in the treatment of elderly NERD with depression in terms of improved symptoms, quality of life and depression.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Esomeprazole; Deanxit; Elderly; Non-erosive gastroesophageal reflux disease with depression; Effect

Wang YF, Liu J, Li R. Esomeprazole combined with Deanxit for treatment of non-erosive gastroesophageal reflux disease with depression in elderly patients: Efficacy and impact on quality of life. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(5): 777-781 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/777.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i5.777>

摘要

目的: 探讨埃索美拉唑联合黛力新治疗老年伴抑郁非糜烂性胃食管反流病(non-erosive reflux disease, NERD)的疗效及对生活质量的影响。

方法: 将青海大学附属医院老年科门诊2012-01/2013-12收治的82例伴抑郁老年NERD患者随机分为对照组($n = 41$)和观察组($n = 41$),两组均于早餐前给予20 mg埃索美拉唑口服治疗,仅观察组于早餐后口服20 mg黛力新,两组均持续用药8 wk。采用GERD问卷分析两组治疗前后的总体及不同症状得分来评价疗效,分别以治疗前后的汉密尔顿抑郁量表(Hamilton depression scale, HAMD)、Zung抑郁自评量表(self-rating depression scale, SDS)及中文版SF-36生活质量量表评价抑郁及生活质量改善情况,同时分析两组用药期间的不良反应。

结果: 观察组的总有效率高于对照组(92.7% vs 75.6%, $P < 0.05$);两组治疗前的症状、抑郁及生活质量评分的差异均无统计学意义,但治疗后的以上各指标均优于治疗前($P < 0.05$);与对照组相比,观察组治疗后的GERD问卷总分及不同症状得分和HAMD、SDS评分均降低,生活质量总分及躯体相关、心理相关生活质量得分均升高($P < 0.05$)。两组治疗期间不良反应较轻,发生率较低且差异无统计学意义($P > 0.05$)。

结论: 埃索美拉唑联合黛力新治疗老年伴抑郁NERD的效果较好,不仅可改善相关症状,同时可缓解抑郁并提高生活质量,患者可耐

受,安全有效,可在老年伴抑郁NERD治疗中推广。

© 2015版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 埃索美拉唑; 黛力新; 老年; 伴抑郁非糜烂性胃食管反流病; 疗效

核心提示: 埃索美拉唑联合黛力新治疗老年伴抑郁非糜烂性胃食管反流病(non-erosive reflux disease, NERD)的效果较好,不仅可改善相关症状,同时可缓解抑郁并提高生活质量,患者可耐受,安全有效,可在老年伴抑郁NERD治疗中推广。

王玉芬, 刘冀, 李容. 耐信联合黛力新治疗老年伴抑郁非糜烂性胃食管反流病的疗效及对生活质量的影响. *世界华人消化杂志* 2015; 23(5): 777-781 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/777.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i5.777>

0 引言

近年来,随着生活方式的改变及老龄化进程加快,我国老年非糜烂性胃食管反流病(non-erosive reflux disease, NERD)的发生率升高,尽管NERD为一良性疾病,但由于其易反复,严重影响了患者的生活质量^[1]。故探讨治疗老年NERD的有效方法是目前的当务之急。目前多项研究^[2,3]指出精神心理因素在NERD的发病中起了一定作用,因此对于伴抑郁症状NERD的治疗中,应重视对抑郁症状的缓解。黛力新是临床常用的抑郁治疗药物,在伴抑郁的多种合并症治疗中均有效^[4-6],故本研究给予老年伴抑郁NERD患者埃索美拉唑联合黛力新治疗,同时观察对其症状、抑郁及生活质量的影响,现将结果报告如下。

1 材料和方法

1.1 材料 病例为青海大学附属医院老年科门诊2012-01/2013-12收治的82例伴抑郁老年NERD患者,其中男性48例,女性34例,年龄范围为62-85岁,平均年龄为75.58岁±15.24岁,平均病程为2.14年±1.67年,均伴有烧心、反酸及胸痛症状。纳入标准: (1)均伴有抑郁症状; (2)至少4 wk内未使用质子泵抑制剂; (3)胃镜检查无食管黏膜破损; (4)完成规定治疗且签署知情同意书。排除标准: (1)合并上消化道肿瘤、消化性溃疡及糜烂性十二指肠炎症; (2)合并严重

□ 相关报道

近年来,研究显示NERD患者的反流症状不易控制和易反复可能与某些神经心理因素有关,推测可能与下丘脑-垂体及肾上腺素轴活动有关。因此应密切关注NERD患者心理状况,对伴抑郁症状NERD患者,在改善反流症状同时,应针对性治疗其抑郁。

表 1 两组的一般资料比较 ($n = 41$)

分组	性别		年龄(岁)	病程(年)
	男	女		
对照组	25	16	73.52 ± 16.44	1.78 ± 1.26
治疗前	23	18	76.14 ± 17.37	2.25 ± 1.64

肝、胆、胰及心等严重内科疾病; (3)合并严重精神疾病. 依据随机数字表将患者分为对照组和观察组, 两组例数、男女比例、性别、年龄及病程的差异无统计学意义($P > 0.05$), 具可比性(表1).

1.2 方法

1.2.1 治疗: 两组均给予埃索美拉唑治疗, 观察组在此基础上加用黛力新. 埃索美拉唑(耐信, 阿斯利康制药有限公司): 早餐前20 mg口服, 1次/d; 黛力新(氟哌噻吨美利曲辛, 丹麦灵北制药有限公司): 早餐后20 mg口服, 1次/d. 两组均连续治疗8 wk, 且于治疗期间观察药物不良反应.

1.2.2 评价指标: 采用胃食管反流病(gastroesophageal reflux disease, GERD)问卷分析两组治疗前后的总体及不同症状得分来评价疗效, GERD问卷以烧心、反酸、胸骨后疼痛为主要症状进行评价, 其中根据各症状严重程度分为4级并赋值, 详情: 0分, 无症状; 1分, 轻度, 即有感觉但症状不明显; 2分, 中度, 即稍后症状但可忍受; 3分, 重度, 即症状较重可影响生活质量. GERD问卷总分为3症状得分的代数和^[7]. 分别以治疗前后的汉密尔顿抑郁量表(Hamilton depression scale, HAMD)^[8]、Zung抑郁自评量表(self-rating depression scale, SDS)^[9]及中文版SF-36生活质量量表^[10]评价抑郁及生活质量改善情况, 同时分析两组用药期间的不良反应.

1.2.3 生活质量评价: 采用中文版SF-36生活质量量表评价患者的生活质量情况^[6], 量表可分为生理健康和心理健康两大类(共8个因子), 分别为生理功能、生理职能、躯体疼痛、总体健康、活力、社会功能、情感职能和精神健康, 前4个因子属于生理健康, 后4个因子属于心理健康, 据各维度的内容设置问题条目, 对每个条目进行编码及计分, 将各个条目得分相加得实际得分, 根据公式将实际得分转换为最终得分. 最终得分越高, 健康状

况越好. 最终得分 = (实际得分 - 该方面可能最低得分) / (该方面可能最高得分 - 最低得分) × 100.

统计学处理 采用Windows SPSS16.0软件包对数据进行分析, 疗效及不良反应以“率”表示并行卡方检验, 其余指标以mean ± SD比较并行 t 检验, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 两组治疗效果评价 两组所有患者均可评价疗效. 对照组41例中获显效9例, 有效22例和无效10例, 而观察组41例中获显效17例, 有效21例和无效3例, 观察组的总有效率为92.7%, 高于对照组的75.6%, 差异有统计学意义($P < 0.05$).

2.2 两组的症状改善情况 两组治疗前GERD问卷总分及不同症状得分的差异均无统计学意义($P > 0.05$), 且两组治疗后GERD问卷总分及不同症状得分均低于治疗前($P < 0.05$); 观察组治疗后的以上得分均低于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)(表2).

2.3 两组的抑郁症状改善情况 两组治疗前HAMD、SDS评分的差异无统计学意义($P > 0.05$), 且两组治疗后的HAMD、SDS评分均低于治疗前($P < 0.05$); 观察组治疗后HAMD、SDS评分均低于对照组($P < 0.05$)(表3).

2.4 两组的治疗前后的生活质量比较 两组治疗前生活质量各因子及总体评分差异均无统计学意义($P > 0.05$), 除对照组的生理职能外, 两组治疗后生活质量总分及各因子得分的差异均高于治疗前($P < 0.05$); 观察组治疗后生活质量总分和各因子得分均高于治疗前($P < 0.05$)(表4).

2.5 用药期间的不良反应 两组治疗期间出现的不良反应主要为腹泻、皮疹及恶心, 均较轻, 未停药自行缓解. 对照组共有2例腹泻、1例恶心和1例皮疹, 而观察组有1例腹泻和1例恶心, 两组不良反应发生率的差异无统计学意义($P > 0.05$).

3 讨论

GERD是一种常见的胃部疾病, 质子泵抑制剂是治疗该病的手段药物, 但其仅对部分反流症状有效, 尤其对于NERD的效果欠佳^[11]. 近年来, 研究^[12]提示NERD患者的反流症状不易控制和易反复可能与某些神经心理因素有关, 推

创新点

本研究探讨埃索美拉唑联合黛力新治疗老年伴抑郁NERD的效果, 在老年患者中为首次报道, 同时进一步观察对其症状、抑郁及生活质量的影响.

应用要点

埃索美拉唑联合黛力新治疗老年伴抑郁NERD的效果较好, 不仅可改善相关症状, 同时可缓解抑郁并提高生活质量, 患者可耐受, 安全有效, 可在老年伴抑郁NERD治疗中推广。

表 2 两组症状总分及各类别得分情况 ($n = 41$, mean \pm SD, 分)

分组	总分	烧心	反酸	胸痛
对照组				
治疗前	8.02 \pm 0.26	2.10 \pm 0.27	2.10 \pm 0.27	2.10 \pm 0.27
治疗后	5.71 \pm 0.14 ^a	1.74 \pm 0.19 ^a	1.34 \pm 0.21 ^a	1.62 \pm 0.20 ^a
观察组				
治疗前	8.11 \pm 0.37	2.18 \pm 0.22	2.18 \pm 0.22	2.18 \pm 0.22
治疗后	4.42 \pm 0.18 ^{ac}	1.02 \pm 0.09 ^{ac}	0.76 \pm 0.18 ^{ac}	1.23 \pm 0.13 ^{ac}

^a $P < 0.05$ vs 同组治疗前; ^c $P < 0.05$ vs 对照组。

表 3 两组治疗前后的抑郁症状改善情况 ($n = 41$, mean \pm SD, 分)

分组	HAMD		SDS	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	14.06 \pm 2.28	9.26 \pm 1.41 ^a	56.17 \pm 3.29	48.77 \pm 3.67 ^a
观察组	13.92 \pm 2.75	4.71 \pm 1.26 ^{ac}	58.43 \pm 4.65	42.65 \pm 2.48 ^{ac}

^a $P < 0.05$ vs 同组治疗前; ^c $P < 0.05$ vs 对照组。HAMD: 汉密尔顿抑郁量表; SDS: 抑郁自评量表。

测可能与下丘脑-垂体及肾上腺素轴活动有关。因此应密切关注NERD患者心理状况, 对伴抑郁症状NERD患者, 在改善反流症状同时, 应针对性治疗其抑郁。黛力新为一种神经阻滞剂, 可抑制突触间隙神经递质的再摄取达到缓解抑郁的效果, 同时该药的依从性及耐受性较好, 小剂量即可缓解抑郁, 同时广泛应用于综合治疗方案^[13,14]。故本研究采用索美拉唑联合黛力新治疗老年伴抑郁NERD。

本研究发现: 埃索美拉唑联合黛力新方案的疗效较好, 可提高总有效率, 同时在相关症状改善上亦优于埃索美拉唑单药治疗, 如观察组的GERD问卷总分及不同症状得分均低于治疗前, 表明在老年伴抑郁NERD治疗中缓解抑郁有重要作用^[15]。本研究的结果也证实了神经心理因素在NERD治疗中的重要性。无论联合用药方案还是埃索美拉唑单药方案, 均对NERD症状有改善作用, 如两组治疗后的GERD问卷总分及不同症状得分均低于治疗前, 提示质子泵抑制剂是治疗GERD的基础用药, 可通过高效快速抑制胃酸分泌, 达到改善反流、烧心及胸痛的症状。

本研究采用了两种经典抑郁评价量表HAMD和SDS来评价对抑郁症状的影响, 结果发现两种治疗方案对意义症状均有缓解作用,

如两组治疗后HAMD和SDS评分均低于治疗前, 但埃索美拉唑联合黛力新对抑郁症状的改善程度强于埃索美拉唑单纯用药, 表明单纯改善NERD症状在一定程度上也可缓解抑郁症状, 可能与患者症状改善后, 心理负担较之前减轻有关, 但为达到更好的改善效果, 应在埃索美拉唑的基础上加用黛力新。老年慢性病对其生活质量会造成一定影响, 本研究采用评价生活质量常用的中文版SF-36生活质量量表调查治疗前后的生活质量^[10], 发现联合用药对生活质量的改善效果强于单独用药, 主要与联合方案较好的改善临床症状和抑郁状态有关。研究^[8]发现患者的情绪状态与GERD的症状有密切相关性, 在NERD的症状产生中起重要的作用, 精神因素可通过包括脑肠反射在内的多种生理反射来改变胃肠道的激素分泌及动力反应, 如抑郁症状可影响食管感知能力。两者联合使用对改善NERD症状较好, 与黛力新改善抑郁症状, 缓解患者对食管内反流事件的过度关注, 因此可增强埃索美拉唑对NERD症状的改善效果。

总之, 埃索美拉唑联合黛力新治疗老年伴抑郁NERD的效果较好, 不仅可改善相关症状, 同时可缓解抑郁并提高生活质量, 患者可耐受, 安全有效, 可在老年伴抑郁NERD治疗中推广。

表 4 两组治疗前后的生活质量改善情况 (mean ± SD, 分)

因子	对照组		观察组	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
生理功能	63.16 ± 9.47	72.46 ± 13.62 ^a	65.23 ± 10.24	84.25 ± 12.43 ^{ac}
生理职能	73.57 ± 8.62	72.71 ± 10.57	74.16 ± 9.87	83.58 ± 9.52 ^{ac}
躯体疼痛	54.74 ± 9.38	66.63 ± 9.28 ^a	56.83 ± 7.63	76.81 ± 12.64 ^{ac}
总体健康	63.46 ± 10.17	65.72 ± 10.74 ^a	61.85 ± 9.84	72.74 ± 10.43 ^{ac}
活力	51.21 ± 9.50	61.37 ± 8.65 ^a	49.47 ± 10.57	68.57 ± 9.36 ^{ac}
社会功能	56.33 ± 11.41	63.26 ± 10.84	57.14 ± 9.92	71.69 ± 12.27 ^{ac}
情感职能	64.24 ± 9.88	76.12 ± 11.66 ^a	62.93 ± 8.45	74.34 ± 11.49 ^{ac}
精神健康	53.66 ± 10.37	58.43 ± 9.50 ^a	51.66 ± 10.20	67.62 ± 10.21 ^{ac}
躯体相关生活质量	64.81 ± 9.55	70.47 ± 11.24 ^a	67.38 ± 9.25	78.39 ± 12.72 ^{ac}
心理相关生活质量	52.72 ± 11.06	63.54 ± 10.63 ^a	54.84 ± 10.43	69.63 ± 11.82 ^{ac}
总分	119.38 ± 15.69	134.37 ± 16.06 ^a	123.87 ± 13.91	144.78 ± 15.64 ^{ac}

^a*P* < 0.05 vs 同组治疗前; ^c*P* < 0.05 vs 对照组。

■同行评价

该研究探讨了埃索美拉唑联合黛力新治疗老年伴抑郁NERD的疗效及对生活质量的影

响,发现该联合治疗方案的效果较好,不仅可改善相关症状,安全有效,该研究设计合理,有一定的临床指导意义。

4 参考文献

- 王伟伟, 王亚雷, 许建明, 李仁君, 吴军, 张开光, 牛小平. 胃食管反流病患者焦虑抑郁状态及其对治疗的影响. 安徽医科大学学报 2014; 49: 856-858, 859
- 孙振钢. 胃食管反流病老年患者精神心理因素、自主神经功能与疾病症状的关系. 中国老年学杂志 2013; 33: 4448-4449
- 杨德生, 索智敏, 李福春, 胡军红, 余玲, 赵江海, 刘欣, 任争, 康玉华. 氟哌噻吨美利曲辛辅助治疗伴有焦虑抑郁的难治性胃食管反流病140例疗效观察. 中华消化杂志 2013; 33: 98-101
- 姜齐宏, 陈艳, 王爱祥, 骆中华. 铝碳酸镁片联合埃索美拉唑、黛力新治疗胃食管反流病60例. 世界华人消化杂志 2013; 21: 2331-2334
- 毛齐彬, 李成江. 黛力新联合加巴喷丁治疗老年痛性糖尿病周围神经病变的疗效. 中国老年学杂志 2014; 34: 3589-3590
- Yu YY, Fang DC, Fan LL, Chang H, Wu ZL, Cao Y, Lan CH. Efficacy and safety of esomeprazole with flupentixol/melitracen in treating gastroesophageal reflux disease patients with emotional disorders. *J Gastroenterol Hepatol* 2014; 29: 1200-1206 [PMID: 24955450 DOI: 10.1111/jgh.12552]
- GerdQ研究协作组. 胃食管反流病问卷对胃食管反流病的诊断价值. 中华消化杂志 2009; 29: 793-798
- 黄佳, 彭代辉, 苑成梅, 陈俊, 王勇, 李则攀, 洪武, 吴志国, 易正辉, 胡莺燕, 曹岚, 王凌霄, 方贻儒. 文拉法辛治疗抑郁症伴焦虑症状的疗效及影响因素. 上海交通大学学报(医学版) 2012; 32: 746-750, 760
- 李曦铭, 李婷婷, 丛洪良, 郭志刚, 宋静华, 赵茹, 肖建勇. 抑郁对冠心病行再血管化治疗患者预后的影响. 中华心血管病杂志 2012; 40: 99-103
- 闫莉, 寇长贵, 姚燕, 李轩, 史杰萍, 单广良, 于雅琴. 中文版SF-36量表用于长春市在职人员生命质量的调查. 中华疾病控制杂志 2010; 14: 383-386
- 李军, 李严严, 张丽娟, 朱宇欣. 老年胃食管反流病患者心理健康评估和干预157例. 世界华人消化杂志 2008; 16: 1685-1687
- 侯艳红, 张林, 张琨鹏, 齐秦甲子, 张颖. 老年胃食管反流病患者心理状态及自主神经功能紊乱的研究. 中华保健医学杂志 2012; 14: 433-435
- 申潇竹, 田昌荣, 王新. 黛力新联合恩再适治疗老年痛性糖尿病周围神经病变的临床研究. 中华神经医学杂志 2014; 13: 522-527
- 刘艳, 黄素嫻, 黄妙娟, 陈晓红, 俞红华. 黛力新治疗胆汁反流性胃炎并焦虑抑郁的疗效观察. 胃肠病学和肝病学杂志 2011; 20: 1107-1109
- 李长城, 石丽楠. 老年胃食管反流病患者心理障碍和疗效分析. 中国医药导报 2012; 9: 158-159, 163

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍



盐酸依托必利联合 α -硫辛酸对糖尿病胃轻瘫患者的疗效及对胃泌素、胃动素影响

马刚, 戴伟杰, 严伟, 张红

背景资料

糖尿病胃轻瘫 (diabetic gastroparesis, DGP) 是临床常见的糖尿病慢性并发症之一。糖尿病有胃排空延迟症状的人群约占50%-76%。说明DGP是不容忽视的问题。DGP的发生机制目前尚不十分清楚, 目前多认为糖尿病患者, 在高血糖基础上可致内脏的自主神经病变、胃肠激素异常、迷走神经功能紊乱、肌肉及微血管病变等, 使得胃张力减弱和运动减慢所致, 治疗的思路也是基于以上病理生理机制。

马刚, 戴伟杰, 严伟, 南京医科大学附属淮安第一医院消化科 江苏省淮安市 223300

张红, 南京医科大学附属淮安第一医院内分泌科 江苏省淮安市 223300

马刚, 主治医师, 主要从事胃肠动力疾病的诊治以及机制的研究。

国家自然科学基金青年基金资助项目, No. 81200595

作者贡献分布: 此课题由马刚与张红设计; 研究过程由马刚、戴伟杰、严伟及张红共同完成; 数据分析以及论文写作由马刚与张红完成。

通讯作者: 张红, 副主任医师, 223300, 江苏省淮安市淮阴区北京西路6号, 南京医科大学附属淮安第一医院内分泌科。zh79318@163.com

电话: 0517-84907276

收稿日期: 2014-12-01 修回日期: 2014-12-24

接受日期: 2014-12-30 在线出版日期: 2015-02-18

Itopride combined with α -lipoic acid for diabetic gastroparesis: Curative effect and impact on motilin and gastrin

Gang Ma, Wei-Jie Dai, Wei Yan, Hong Zhang

Gang Ma, Wei-Jie Dai, Wei Yan, Department of Gastroenterology, Affiliated Huai'an First People's Hospital, Nanjing Medical University, Huai'an 223300, Jiangsu Province, China

Hong Zhang, Department of Endocrinology, Affiliated Huai'an First People's Hospital, Nanjing Medical University, Huai'an 223300, Jiangsu Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81200595

Correspondence to: Hong Zhang, Associate Chief Physician, Department of Endocrinology, Affiliated Huai'an First People's Hospital, Nanjing Medical University, 6 Beijing West Road, Huaiyin District, Huai'an 223300, Jiangsu Province, China. zh79318@163.com

Received: 2014-12-01 Revised: 2014-12-24

Accepted: 2014-12-30 Published online: 2015-02-18

Abstract

AIM: To observe the efficacy of itopride

hydrochloride combined with α -lipoic acid in the treatment of diabetic gastroparesis (DGP) and their effect on motilin and gastrin.

METHODS: Sixty patients with DGP who had gastrointestinal symptoms were treated with α -lipoic acid and itopride (α -lipoic acid 0.6 g + 250 mL 0.9% saline intravenously for 14 d + itopride 50 mg orally before meals, three times a day), and 50 patients were treated with itopride alone (itopride 50 mg orally before meals, three times a day). After two weeks of treatment, clinical symptoms including postprandial abdominal fullness, belching, acid reflux, anorexia, nausea and vomiting were observed, the gastric emptying rate was determined, the efficacy was evaluated, and the changes in the levels of motilin and gastrin were detected.

RESULTS: Improvement of clinical symptoms was observed in both groups, and the total effective rate was 91.6% in the combination therapy group and 78.0% in the monotherapy group. Gastric emptying rate was significantly higher in the combination group than in the monotherapy group ($P < 0.05$). Motilin and gastrin levels were reduced after treatment in both groups, and the decrease was more significant in the combination group.

CONCLUSION: For patients with DGP, α -lipoic acid and itopride combination therapy can better improve symptoms of gastroparesis, increase gastric emptying, and decrease the levels of motilin and gastrin compared with

同行评议者

宁钧宇, 副研究员, 北京市疾病预防控制中心卫生毒理所

treatment with itopride alone.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Diabetic gastroparesis; Motilin; Gastrin; Gastric emptying; Itopride; α -lipoic acid

Ma G, Dai WJ, Yan W, Zhang H. Itopride combined with α -lipoic acid for patients with diabetic gastroparesis: Curative effect and impact on motilin and gastrin. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(5): 782-787 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/782.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i5.782>

摘要

目的: 观察盐酸伊托必利联合 α -硫辛酸治疗糖尿病胃轻瘫(diabetic gastroparesis, DGP)的疗效以及对胃泌素和胃动素的影响。

方法: 选取有上消化道症状的DGP患者60例, 给予 α -硫辛酸和依托必利联合治疗(α -硫辛酸0.6 g+0.9%NaCl溶液250 mL避光静滴注14 d+依托必利50 mg饭前口服, 3次/d), 依托必利组50例(依托必利50 mg饭前口服, 3次/d), 治疗2 wk, 通过餐后上腹饱胀、嗝气反酸、厌食、恶心呕吐等临床症状观察及胃排空率判断疗效, 并检测胃动素和胃泌素水平的变化。

结果: 两组在改善临床症状上均有效, α -硫辛酸和依托必利联合组改善临床症状的总有效率为91.6%, 依托必利组改善临床症状的总有效率为78.0%, 联合用药组有效率明显高于伊托必利组($P<0.05$); α -硫辛酸和依托必利联合组胃排空率的改善较依托必利组显著提高($P<0.05$); 两组治疗后胃动素、胃泌素均有明显下降, 联合用药组下降较伊托必利组更为显著($P<0.05$)。

结论: 对于DGP患者, α -硫辛酸和依托必利联合用药能有效改善胃轻瘫症状, 提高胃排空率, 治疗后胃泌素、胃动素的下降更为显著, 疗效显著优于依托必利单药治疗。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 糖尿病胃轻瘫; 胃动素; 胃泌素; 胃排空; 依托必利; α -硫辛酸

核心提示: 糖尿病胃轻瘫(diabetic gastroparesis, DGP)困扰着广大的患者, 传统的治疗在控制血糖的基础上, 通常加用促动力药物, 疗效较为一

般, 我们在传统治疗及基础上加用抗氧化治疗, 并检测患者的胃排空功能和胃肠激素水平, 结果提示联合用药有效的改善患者排空功能和临床症状, 调节了胃肠激素失调的水平, 显著提高了疗效, 为治疗DGP提供了新的参考和思路。

马刚, 戴伟杰, 严伟, 张红. 盐酸依托必利联合 α -硫辛酸对糖尿病胃轻瘫患者的疗效及对胃泌素、胃动素影响. *世界华人消化杂志* 2015; 23(5): 782-787 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/782.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i5.782>

0 引言

糖尿病是最常见的内分泌代谢性疾病, 糖尿病胃轻瘫(diabetic gastroparesis, DGP)是临床常见的糖尿病慢性并发症之一。有文献[1]报道, 糖尿病有胃排空延迟症状的人群为50%-76%, 胃轻瘫作为消化系动力疾病之一, 目前越来越引起人们的关注。DGP的发生机制目前尚不清楚, 目前多认为DGP与胃肠神经病变、胃肠激素异常、迷走神经功能紊乱以及微血管病变等有关, 进而导致胃体排空缓慢所致。本研究观察 α -硫辛酸联合盐酸伊托必利治疗对DGP患者的临床症状、排空率及胃动素、胃泌素等指标的影响, 取得了较好的疗效, 现报道如下。

1 材料和方法

1.1 材料 2012-11/2014-11选取在淮安市第一人民医院住院的有上消化道症状的DGP患者110例。随机分成两组: 联合用药组60例, 男性36例, 女性24例, 年龄42-70岁, 平均56.7岁 \pm 6.8岁, 平均病程6.8岁 \pm 1.6年, 39例患者接受胰岛素注射治疗, 其余21例患者接受口服降糖药物治疗, 患者餐前空腹血糖6.8 mmol/L \pm 0.9 mmol/L, 餐后2 h血糖11.8 mmol/L \pm 3.8 mmol/L, 糖化血红蛋白为6.7% \pm 0.5%, 对照组50例, 男性32例, 女性18例, 年龄46-72岁, 平均58.4岁 \pm 7.5岁, 平均病程6.3岁 \pm 2.2岁, 21例患者接受胰岛素注射治疗, 其余29例患者接受口服降糖药物治疗, 患者餐前空腹血糖6.9 mmol/L \pm 0.8 mmol/L, 餐后2 h血糖10.9 mmol/L \pm 4.0 mmol/L, 糖化血红蛋白为6.3% \pm 0.6%。两组一般资料比较差异无统计学意义($P>0.05$)(表1), 具有可比性。纳入标准: 符合中华医学会糖尿病学分会2010年中国2型糖尿病诊治指南的诊断标

□研究前沿

简要介绍此文研究领域中的研究热点、重点, 以及亟待研究的问题。传统治疗在少吃多餐, 严格控制血糖的同时, 口服促动力药物改善胃排空障碍, 同时使用抗氧化剂治疗, 盐酸依托必利作为具有双重作用的促动力药物, 用于胃轻瘫治疗的研究较少, 目前抗氧化剂可以保护血管内皮以及神经细胞, 增加疗效, 减少血管神经损害和病变, 抗氧化治疗成为DGP研究的新热点。

□相关报道

吴会玲等的研究选用的是超声胃排空法, 方法较为复杂、繁琐, 不易在临床广泛推广, 而且仅检测了液体胃排空, 并不能说明固体胃排空的情况, 本研究采用了不透X线标志物法, 简便易行, 容易推广, 标准试餐包含固体、液体, 可以更准确的模拟日常进食状况, 结果更有说服力。也有报道 α -硫辛酸联合多潘立酮治疗胃轻瘫也取得了不错的疗效, 但是总体有效率明显低于本研究, 也有研究报道红霉素联合莫沙必利治疗DGP取得了一定的疗效, 但是红霉素的临床不良反应较多, 不利于临床使用推广。

创新盘点

传统的DGP的治疗都是促动力药物的单药或者联合用药研究。在研究治疗DGP的文献中, 盐酸伊托必利的相关研究较少, 而且研究抗氧化剂治疗DGP是目前研究的新热点, 新思路, 对于指导临床、提高疗效、减少不良反应有着重大的实用意义, 取得了肯定的疗效也对研究DGP发病机制的研究提供重要的参考。

表1 两组一般资料

临床资料	联合用药组	对照组
n(男/女)	60(36/24)	50(32/18)
年龄(岁)	56.7 \pm 6.8	58.4 \pm 7.5
病程(年)	6.8 \pm 1.6	6.3 \pm 2.2
空腹血糖(mmol/L)	6.8 \pm 0.9	6.9 \pm 0.8
餐后2 h血糖(mmol/L)	11.8 \pm 3.8	10.9 \pm 4.0
糖化血红蛋白(%)	6.7 \pm 0.5	6.3 \pm 0.6

准;同时符合以下标准:(1)糖尿病病程不少于5年,胃排空迟缓症状持续1 mo及1 mo以上;(2)胃镜及腹部B超、计算机断层扫描(computed tomography, CT)等检查排除消化性溃疡、幽门梗阻、肿瘤及肝、胆、胰、脾等器质性病变;(3)停用胆碱能拮抗剂、镇静剂、钙离子拮抗剂、抑酸剂、止吐剂、前列腺素类药物及其他促动力药15 d以上;(4)愿意接受本方案治疗,能按医嘱坚持治疗者。所有志愿者均自愿签署知情同意书。

排除标准:(1)糖尿病病程不足5年,妊娠、哺乳期妇女;(2)有消化系器质性病变,如胃炎、消化性溃疡、幽门梗阻、胆囊炎、肝炎、肠梗阻等;(3)伴严重慢性心、肺、肝、肾功能不全;(4)近1 mo内出现糖尿病急性并发症者,如糖尿病酮症酸中毒、乳酸酸中毒、低血糖等;(5)合并其他严重糖尿病慢性并发症者;(6)依从性差者。 α -硫辛酸(重庆药友制药有限公司),盐酸依托必利片(日本Abbott Japan Co., Ltd),北京市福瑞生物工程公司生产的胃动素、胃泌素放免药盒。

1.2 方法

1.2.1 治疗: 两组患者入院后,均给予基础性治疗,积极予以胰岛素控制血糖控制血糖,停止使用二甲双胍及阿卡波糖类降糖药。同时严格控制患者饮食,嘱少食多餐,饮食清淡,不食用过于油腻的食物。餐后适当运动以缓解胃部不适感。为了更好地观察药物疗效,治疗期间禁止服用其他胃动力药物、抗胆碱药物以及H₂受体拮抗剂。使患者空腹血糖控制在7.0 mmol/L且基本稳定后。联合用药组: α -硫辛酸和盐酸伊托必利联合用药, α -硫辛酸0.6 g+0.9%NaCl溶液250 mL避光静脉滴注14 d+盐酸依托必利片50 mg饭前口服,3次/d。对照组:盐酸伊托必利50 mg饭前口服,3次/d。疗程2 wk。

1.2.2 观察指标: DGP的症状,如早饱、腹胀、嗝气、恶心呕吐等。显效:自觉症状明显好转或消失;有效:自觉症状好转;无效:自觉症状无好转或加重。总有效例数=显效例数+有效例数。血浆胃动素检测:使用胃动素、胃泌素放免药盒,由检验科人员完成操作血浆胃动素及血清胃泌素水平检测;胃排空检查采用不透X线标志物法检测固体餐胃排空率,患者禁食12 h后,次日清晨进标准试餐(方便面80 g、火腿肠50 g、加水500 mL,10 min内服完),标准试餐总能量为1966 kJ,其中碳水化合物46%,脂肪42%,蛋白质12%,经期妇女应在月经周期的排卵期(约为月经干净后的2 wk内进行检查,以减少激素对胃排空的影响),检查前三天未使用可能影响胃排空功能的药物及其他措施(包括烟酒等),进餐同时分次将20根小钡条(长10 mm,直径1.0 mm,质量25 mg)吞服,餐后禁饮食禁食,5 h后拍摄仰卧位腹部平片,计数胃内残留钡条数目。餐后5 h胃排空率(%)=(20-胃内残留钡条数)/20 \times 100%,排空率 \geq 50%为正常。于服药前1 d及停药7 d后分别进行X线钡餐检查,测定胃排空时间。

统计学处理 应用SPSS16.0统计软件处理数据。计量资料以mean \pm SD表示,两样本均数比较采用 t 检验,样本率的比较采用 χ^2 检验,组内治疗前后比较采用配对 t 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组一般资料比较 两组一般资料比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性(表1)。

2.2 临床疗效 经过治疗前后对临床症状的观察,两组均可以改善DGP症状,治疗组在改善餐后上腹饱胀、嗝气、反酸、早饱、厌食、恶心呕吐等总有效率91.6%,对照组总有效率78.0%,联合用药组有效率要明显好于对照组($\chi^2=4.0982, P<0.05$)(表2)。

2.3 胃排空率比较 两组治疗前胃排空率无明显差异($t=0.24, P>0.05$),治疗后两组胃排空率有明显改善,联合用药组 $t=21.793, P<0.01$,伊托必利组治疗前后比较 $t=9.465, P<0.01$,联合用药组较对照组胃排空改善更为明显, $t=10.221, P<0.01$ (表3)。

2.4 治疗前后胃动素和胃泌素水平变化 两组患者治疗前血浆胃动素和血清胃泌素水平比较差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗2 wk后,两组

表 2 两组临床治疗有效率的比较

分组	<i>n</i>	显效	有效	无效	总有效率(%)
联合用药组	60	30	25	5	91.6 ^a
对照组	50	27	12	11	78.0
χ^2 值					4.0982
<i>P</i> 值					<0.05

^a*P*<0.05 vs 对照组.表 3 两组治疗前后5 h胃排空率的比较 (mean \pm SD, %)

分组	<i>n</i>	胃排空率		<i>P</i> 值
		治疗前	治疗后	
联合用药组	60	37.30 \pm 10.16	76.86 \pm 9.72 ^{bd}	<0.01
对照组	50	36.80 \pm 11.20	57.24 \pm 10.38 ^b	<0.01
<i>P</i> 值		>0.05	<0.01	

^b*P*<0.01 vs 本组治疗前; ^d*P*<0.01 vs 对照组.

患者血浆胃动素和血清胃泌素水平较治疗前明显下降(*t*值分别为7.147、4.039、14.378、8.357, 均 $P<0.01$), 且联合用药组下降程度较对照组更显著($t = 3.100$, $P<0.01$, $t = 5.959$, $P<0.01$)(表4).

3 讨论

DGP是临床常见的糖尿病慢性并发症之一. 有研究^[1]报道, 糖尿病有胃排空延迟症状的人群约占50%-76%, 如此高的发生率说明DGP是不容忽视的大问题. DGP的发生机制目前尚不十分清楚, 目前多认为糖尿病患者在高血糖基础上可致内脏的自主神经病变、胃肠激素异常、迷走神经功能紊乱致胃肌肉收缩和胃排空缓慢及微血管病变等, 使得胃张力减弱和运动减慢所致^[2]. 严格控制血糖可以延缓神经病变、微血管病变等并发症的进展速度. 因此, 在控制血糖的基础上, 临床上多采用综合方案进行治疗, 如积极控制原发疾病, 控制患者的饮食, 建议清淡饮食, 少量多餐等. 还有研究^[3]采用中西医结合的方法改善交感和迷走神经的失衡状态, 还有采用胃肠起搏等电生理方法促进胃排空^[4], 甚至采用胃部手术来治疗难治性的呕吐等^[5]. 但是药物应用还是临床治疗的重要手段. 鉴于可能的发病机制, 临床药物主要包括以吗叮啉为代表的多巴胺受体拮抗剂. 以红霉素为代表的胃动素受体

激动剂以及以或莫沙必利为代表的5-羟色胺4(5-hydroxytryptamine 4, 5-HT₄)受体激动剂等. 盐酸伊托必利为新型苯甲酰胺类胃肠促动力药, 为多巴胺D₂受体阻滞药同时具有乙酰胆碱酯酶的双重作用, 通过刺激内源性乙酰胆碱释放并抑制乙酰胆碱水解, 增强胃的内源性乙酰胆碱, 增强胃和十二指肠运动, 促进胃排空^[6]. 同时由于高选择性, 心脑血管及椎体外系不良反应较少, 长期使用安全性较高, 在本研究中未发现明显不良反应. α -硫辛酸是强效的抗氧化剂, 可以清除自由基, 螯合金属离子, 促进内源性抗氧化剂谷胱甘肽、维生素C、维生素E的再生. 硫辛酸是已知天然抗氧化剂中效果最强的一种, 兼有脂溶性和水溶性, 能通过抑制脂质过氧化、清除氧自由基和活性氧类、减轻氧化应激反应实现改善神经传导速度, 达到保护血管内皮功能的目的^[7]. 有研究^[8]发现, α -硫辛酸能够改善糖尿病神经病变的传导速度. 而本研究采用 α -硫辛酸联合依托必利治疗DGP, 并与单用依托必利治疗进行对比, 结果显示 α -硫辛酸和依托必利联合组的总有效率显著高于单用依托必利组($P<0.05$); 治疗后两组胃排空率均有显著改善, α -硫辛酸和依托必利联合组的改善效果优于依托必利组($P<0.01$). 说明 α -硫辛酸联合依托必利可以提高DGP的疗效, 其原因可能是 α -硫辛酸改善血液循环促进了依托必利对胃肠蠕动的影

应用要点

本研究显示 α -硫辛酸联合依托必利治疗DGP可以明显改善患者的临床症状以及胃排空功能, 疗效较单用依托必利显著提高, 本研究同时观察到治疗前后血浆胃动素、血清胃泌素水平有明显下降, α -硫辛酸联合依托必利治疗DGP可以提高疗效, 更有利于胃功能的改善和恢复, 具有临床推广价值, 并为更有效的治疗DGP提供新的思路 and 方向, 有着广阔的前景.

■名词解释

移行性复合运动(migrating motor complex, MMC): 移行性运动复合波, 空腹状态下由胃至末端回肠存在一种周期性运动形式, 称消化间期移行性复合运动(MMC), 他由4个连续时相组成: 静止期(I相)、低振幅不规则收缩期(II相)、暴发性强收缩期(III相)、恢复期(IV相), 与之相对应, 在III期还伴有胃酸分泌、胰腺和胆汁分泌。在消化间期, 这种特征性运动有规则的重复出现, 每一周期约90 min左右。

表 4 两组患者治疗前后胃动素及胃泌素水平比较 (mean \pm SD, ng/L)

分组	n	胃动素		t值	P值	胃泌素		t值	P值
		治疗前	治疗后			治疗前	治疗后		
联合用药组	60	640.19 \pm 64.35	553.96 \pm 67.64 ^{bd}	7.147	<0.01	152.62 \pm 20.29	96.82 \pm 22.18 ^{bd}	14.378	<0.01
对照组	50	636.26 \pm 66.42	589.36 \pm 48.28 ^b	4.039	<0.01	153.48 \pm 19.35	120.87 \pm 19.67 ^b	8.357	<0.01
t值		0.314	3.100			0.226	5.959		
P值		>0.05	<0.01			>0.05	<0.01		

^bP<0.01 vs 治疗前; ^dP<0.01 vs 对照组。

时硫辛酸具有强效的抗氧化应激效果, 增加胃血流量, 改善神经病变, 改善神经传导等多方面治疗DGP。

由于胃肠激素对胃肠运动有非常广泛的调节作用, 特别是胃动素、胃泌素在DGP的发生发展中有非常重要的作用^[9], 越来越受到关注。胃动素是由22个氨基酸组成的直链多肽, 是调节胃肠运动的主要激素, 主要由十二指肠近端空肠黏膜合成及分泌, 他能选择性引起消化间期移行复合运动(migrating motor complex, MMC)III期的强烈收缩, 促进胃排空。胃泌素是胃窦和小肠G细胞分泌的一种重要的胃肠激素, 生理量的胃泌素除可引起胃酸分泌外, 对胃的运动有中等程度的刺激作用, 并提高幽门泵的活动, 而高胃泌素血症则抑制胃的运动。目前, DGP患者血浆胃动素水平变化的机制尚不明确, 可能是因为胃轻瘫患者胃排空延迟, 使胃壁持续扩张, 存在胃潴留, 食物中的脂肪和蛋白质长时间刺激, 使胃动素释放增加, 血浆胃动素水平代偿性升高, 但患者胆碱能神经传递功能障碍, 减弱了胃动素对胃内平滑肌的作用^[10]。有文献^[11]报道发现在糖尿病患者中胃动素水平代偿性升高, 但患者消化间期移行运动复合波III期活动减弱或消失, 导致胃动力障碍, 不能排空食物。有研究发现DGP并幽门螺杆菌感染者胃泌素水平升高^[12]。本研究观察到治疗前后血浆胃动素、血清胃泌素水平明显下降(P<0.01), 与朱瑞平等^[13]和吴会玲等^[14]学者报道相一致, 经过单药治疗以及联合治疗都能使胃泌素以及胃动素水平下降, 联合用药组下降更为明显(P<0.01), 可能与硫辛酸改善了糖尿病神经病变传导速度, 保护了胃肠道神经以及血管内皮的传导以及运动功能, 改善了胃肠道激素失调的作用。本研究和吴会玲等^[14]

的研究选择药物不同, 检测胃排空的方法也有所不同, 本研究选择新型的苯甲酰胺类胃肠促动力药盐酸伊托必利, 为多巴胺D2受体阻滞药同时具有乙酰胆碱酯酶的双重作用, 与莫沙必利的促动力作用机制不同, 目前研究伊托必利治疗胃轻瘫的文献报道较少, 所以选取该新药进行研究, 根据实验结果, 其临床有效率要高于莫沙必利, 此外胃排空检测方法不同, 吴会玲等^[14]在研究中选用的是超声胃排空法, 方法较为复杂、繁琐, 且受主观影响较大, 不易在临床广泛推广, 而且仅检测了液体胃排空, 并不能说明固体胃排空的情况, 本研究采用了不透X线标志物法, 简便易行, 容易推广, 标准试餐包含固体、液体, 可以更准确的模拟日常进食状况, 计算方法更为客观, 结果更有说服力。也有研究^[15]报道 α -硫辛酸联合多潘立酮治疗胃轻瘫也取得了不错的疗效, 但是总体有效率明显低于本研究, 可能与伊托必利具有多巴胺D2受体阻滞药同时具有乙酰胆碱酯酶的双重作用, 效果要强于多潘立酮有关。也有研究^[16]报道红霉素联合莫沙必利治疗DGP, 也取得了一定的疗效, 但是红霉素的临床不良反应较多, 主要有肠道菌群失调、腹痛、腹泻、恶心、呕吐等, 长期使用容易导致细菌对抗生素耐药, 不利于临床使用推广。

本研究显示 α -硫辛酸联合依托必利治疗DGP可以明显地改善患者的临床症状以及胃排空功能, 疗效较单用依托必利显著提高, 可能是 α -硫辛酸改善了糖尿病神经病变传导速度^[17,18], 他的清除氧自由基和活性氧、减轻氧化应激反应的作用保护了血管内皮功能, 改善血液循环从而促进了依托必利对胃肠蠕动的影

疗效; 本研究同时观察到治疗前后血浆胃动素、血清胃泌素水平有明显下降, 可能与联合用药调节了胃肠道激素尤其是胃动素和胃泌素水平, 改变了胃肠道运动有关。总之, α -硫辛酸联合依托必利治疗DGP可以提高疗效, 更有利于胃功能的改善和恢复, 具有临床推广价值。

4 参考文献

- Intagliata N, Koch KL. Gastroparesis in type 2 diabetes mellitus: prevalence, etiology, diagnosis, and treatment. *Curr Gastroenterol Rep* 2007; 9: 270-279 [PMID: 17883973]
- Borg J, Melander O, Johansson L, Uvnäs-Moberg K, Rehfeld JF, Ohlsson B. Gastroparesis is associated with oxytocin deficiency, oesophageal dysmotility with hyperCKemia, and autonomic neuropathy with hypergastrinemia. *BMC Gastroenterol* 2009; 9: 17 [PMID: 19243587 DOI: 10.1186/1471-230X-9-17]
- Pang B, Zhou Q, Li JL, Zhao LH, Tong XL. Treatment of refractory diabetic gastroparesis: Western medicine and traditional Chinese medicine therapies. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 6504-6514 [PMID: 24914371 DOI: 10.3748/wjg.v20.i21.6504]
- Jayanthi NV, Dexter SP, Sarela AI. Gastric electrical stimulation for treatment of clinically severe gastroparesis. *J Minim Access Surg* 2013; 9: 163-167 [PMID: 24250062 DOI: 10.4103/0972-9941.118833]
- Thazhath SS, Jones KL, Horowitz M, Rayner CK. Diabetic gastroparesis: recent insights into pathophysiology and implications for management. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2013; 7: 127-139 [PMID: 23363262 DOI: 10.1586/egh.12.82]
- 李娜, 徐珞. 伊托必利、多潘立酮和甲氧氯普胺联合用药对FD患者胃肠功能和Ghrelin表达的影响. *世界华人消化杂志* 2010; 18: 596-600
- Mitkov MD, Aleksandrova IY, Orbetzova MM. Effect of transdermal testosterone or alpha-lipoic acid on erectile dysfunction and quality of life in patients with type 2 diabetes mellitus. *Folia Med (Plovdiv)* 2013; 55: 55-63 [PMID: 23905488 DOI: 10.2478/folmed-2013-0006]
- Bertolotto F, Massone A. Combination of alpha lipoic acid and superoxide dismutase leads to physiological and symptomatic improvements in diabetic neuropathy. *Drugs R D* 2012; 12: 29-34 [PMID: 22329607 DOI: 10.2165/11599200-00000000-00-00000]
- Camilleri M. The stomach in diabetes: from villain to ally. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009; 7: 285-287 [PMID: 19049906 DOI: 10.1016/j.cgh.2008.10.031]
- 王青青, 张爱珍, 徐端珩, 张楠, 王国兴. 2型糖尿病胃轻瘫与胃肠激素的相关性. *中华内分泌代谢杂志* 2004; 20: 324-325
- Russo A, Stevens JE, Giles N, Krause G, O'Donovan DG, Horowitz M, Jones KL. Effect of the motilin agonist KC 11458 on gastric emptying in diabetic gastroparesis. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20: 333-338 [PMID: 15274670 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2004.02066.x]
- 吴波, 郑长青. 幽门螺杆菌、胃肠激素与糖尿病胃轻瘫的关系. *世界华人消化杂志* 2010; 18: 1616-1619
- 朱瑞平, 邓长生. 老年2型糖尿病患者胃液体排空与胃泌素、胃动素、生长抑素的关系. *武汉大学学报* 2003; 24: 268-270
- 吴会玲, 姜侠, 王玲玲, 段立志, 尚爱国. α -硫辛酸联合莫沙必利对糖尿病胃轻瘫患者血胃肠激素的影响及疗效观察. *临床荟萃* 2014; 29: 581-582
- 李伟, 胡宝春. α -硫辛酸联合多潘立酮改善老年糖尿病性胃轻瘫的疗效. *中国老年医学杂志* 2014; 4: 2228-2229
- 谢乐坤, 孙燚峰. 红霉素联合莫沙必利治疗糖尿病胃轻瘫的临床观察. *实用医学杂志* 2011; 27: 1864-1865
- 付艳芹, 张东铭, 辛雅萍, 张苏河. α -硫辛酸对糖尿病周围神经病变的疗效及对氧化应激的影响. *中国实用神经疾病杂志* 2010; 13: 70-71
- 李延鸿, 朱怀军. 硫辛酸治疗糖尿病周围神经病变的系统评价. *实用药物与临床* 2010; 13: 323-326

同行评价

本研究将苯甲酰胺类胃肠促动力药盐酸依托必利与抗氧化剂 α -硫辛酸联合使用开展DGP的实验性治疗研究, 除明显改善临床症状外, 并观察到联合用药明显降低胃泌素及胃动素的分泌水平, 进一步证实联合用药的确切疗效, 具有一定的临床应用意义。

编辑: 韦元涛 电编: 都珍珍



高血压患者行无痛胃镜与普通胃镜检查的安全性分析 120例

王 静, 陈卫刚, 田书信, 韩岩智

□背景资料

胃镜检查对上消化道疾病的诊治极其重要。但患者常因有痛苦恐惧而拒绝检查或复查。同时胃镜检查也是一种侵入性、应激性刺激, 可诱发高血压危象、脑血管意外、心律失常或心肌梗死等其他系统疾病, 不利于上消化道疾病的诊断与治疗, 尤其是合并高血压病患者的胃镜检查。

王静, 陈卫刚, 田书信, 韩岩智, 新疆石河子大学医学院第一附属医院消化内科 新疆维吾尔自治区石河子市 832000
王静, 在读硕士, 主要从事消化系统疾病的研究。

作者贡献分布: 王静与陈卫刚对此文做出主要贡献; 此课题由王静与陈卫刚共同设计; 陈卫刚提供思路、方法并修改论文; 王静收集资料、统计数据并进行论文写作; 田书信与韩岩智配合内镜操作。

通讯作者: 陈卫刚, 教授, 主任医师, 硕士生导师, 832000, 新疆维吾尔自治区石河子市北二路, 新疆石河子大学医学院第一附属医院消化内科。cw_g_sh@126.com

电话: 0993-2859284

收稿日期: 2014-11-07 修回日期: 2014-12-22

接受日期: 2014-12-31 在线出版日期: 2015-02-18

Safety of painless gastroscopy and ordinary gastroscopy in hypertension patients: Analysis of 120 cases

Jing Wang, Wei-Gang Chen, Shu-Xin Tian, Yan-Zhi Han

Jing Wang, Wei-Gang Chen, Shu-Xin Tian, Yan-Zhi Han, Department of Gastroenterology, the First Hospital Affiliated to Medical College of Shihezi University, Shihezi 832000, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China

Correspondence to: Wei-Gang Chen, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, the First Hospital Affiliated to Medical College of Shihezi University, Beier Road, Shihezi 832000, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China. cw_g_sh@126.com

Received: 2014-11-07 Revised: 2014-12-22

Accepted: 2014-12-31 Published online: 2015-02-18

Abstract

AIM: To explore the safety and feasibility of painless gastroscopy in hypertension patients to provide a reference for hypertension patients to choose a safer and more comfortable gastroscopy procedure.

METHODS: One hundred and twenty hypertension patients and 120 non-hypertension patients who were willing to receive gastroscopy were selected. Each of the two groups of patients was further divided into two equal subgroups to undergo painless gastroscopy and ordinary gastroscopy, respectively. Changes in mean arterial pressure (MAP), heart rate (HR) and SPO₂, as well as intraoperative and postoperative adverse reactions such as nausea, omit, bucking, dysphoria, and pharyngeal discomfort, were observed and recorded before anesthesia, when introducing the endoscope (t1), when the endoscope went through the entrance of the esophagus (t2), and when the patients woke up after the procedure (t3).

RESULTS: During gastroscopic examination, MAP and HR in hypertension and non-hypertension patients undergoing painless gastroscopy at t2 were significantly lower than those at t1 ($P < 0.01$), while MAP and HR in hypertension and non-hypertension patients undergoing ordinary gastroscopy at t2 were significantly higher than those at t1 ($P < 0.01$). The descending range was significantly smaller than the ascending range. Intraoperative and postoperative adverse reactions such as nausea, omit, bucking, dysphoria, and pharyngeal discomfort in patients undergoing painless gastroscopy were significantly lower than those in patients undergoing ordinary gastroscopy ($P < 0.01$).

CONCLUSION: Circular fluctuations are smaller during painless gastroscopy for hypertension patients than ordinary gastroscopy. Also,

□同行评议者

蓝宇, 教授, 北京积水潭医院消化科

painless gastroscopy is associated with less intraoperative and postoperative adverse reactions, and is therefore safer and more comfortable.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Hypertension; Painless gastroscopy; Safety

Wang J, Chen WG, Tian SX, Han YZ. Safety of painless gastroscopy and ordinary gastroscopy in hypertension patients: Analysis of 120 cases. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(5): 788-792 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/788.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i5.788>

摘要

目的: 探讨高血压患者行无痛胃镜检查的安全性、可行性, 为高血压患者选择更安全、舒适的胃镜方式提供参考依据。

方法: 选择120例自愿接受胃镜检查的高血压患者和120例无高血压患者, 将有高血压且行无痛胃镜的患者分为组1(60例), 无高血压且行无痛胃镜的患者分为组2(60例), 有高血压且行普通胃镜的患者分为组3(60例), 无高血压且行普通胃镜的患者分为组4(60例), 观察并记录4组患者麻醉前或准备进境前(t1)、胃镜经食道入口平面时(t2)及检查结束患者清醒时(t3)的平均动脉压(mean arterial pressure, MAP)、心率(heart rate, HR)、血氧饱和度(oxyhemoglobin saturation, SPO₂)变化及术中、术后有无发生恶心、呕吐、呛咳、躁动、咽部不适等不良反应。

结果: 组1、组2行胃镜检查时t2时刻MAP、HR均较t1时刻下降, 差异具有统计学意义($P<0.01$), 而组3、组4行胃镜检查时t2时刻MAP、HR均较t1时刻升高, 差异具有统计学意义($P<0.01$), 前者下降幅度较后者升高幅度明显减小; 高血压无痛胃镜组(组1)、无高血压无痛胃镜组(组2)术中、术后发生恶心、呕吐、呛咳、躁动、咽部不适等不良反应明显低于高血压普通胃镜组(组3)和无高血压普通胃镜组(组4), 差异具有统计学意义($P<0.01$)。

结论: 高血压患者行无痛胃镜检查时循环波动较行普通胃镜小, 术中、术后不良反应较少, 更安全、舒适。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 高血压; 无痛胃镜; 安全性

核心提示: 本文对高血压患者在胃镜检查过程中的安全性进行研究评价, 对高血压患者行无痛胃镜检查时循环波动较行普通胃镜小, 术中、术后不良反应较少, 更安全、舒适。

王静, 陈卫刚, 田书信, 韩岩智. 高血压患者行无痛胃镜与普通胃镜检查的安全性分析120例. *世界华人消化杂志* 2015; 23(5): 788-792 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/788.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i5.788>

0 引言

胃镜检查对上消化道疾病的诊治极其重要, 已经成为消化系统疾病诊治必不可少的手段, 因其快捷、简便、直观为临床疾病特别是消化系统疾病的诊断提供了重要的参考, 随着居民生活水平的提高, 无痛胃镜检查的比例已经大幅度提高。既往临床研究^[1,2]证明无痛胃镜对一般人群是安全的, 但高血压患者的心脏储备功能低下, 在胃镜检查过程中更易发生心律失常、心肌梗死、脑栓塞、脑梗死等各种意外, 因此, 高血压患者在胃镜检查中的安全性如何把握地更好, 有待进一步研究。

1 材料和方法

1.1 材料 以2014-03/2014-09在石河子大学第一附属医院消化内科中心胃镜室自愿接受常规电子胃镜检查的患者240例为研究对象, 其中高血压患者行无痛胃镜组60例(组1), 男性32例, 女性28例, 年龄55.60岁±6.91岁; 无高血压患者行无痛胃镜组60例(组2), 男性27例, 女性33例, 年龄47.33岁±6.28岁; 高血压患者行普通胃镜组60例(组3), 男性29例, 女性31例, 年龄53.82岁±6.97岁; 无高血压患者行普通胃镜组60例(组4), 男性34例, 女性26例, 年龄45.00岁±6.00岁; 4组患者在性别、年龄上差异无统计学意义($P>0.05$); 高血压患者均为高血压 I 级或 II 患者, 美国麻醉医师协会(American Society of Anesthesiology, ASA)分级为 I 级或 II 级。

1.2 方法

1.2.1 一般准备: 术前准备电子胃镜(型号: Olympus GIF-H260)、氧气、多功能心电监护仪等器械, 并准备好吸氧面罩、加压面罩、喉镜、气管导管、吸引器、麻醉机及麻醉药

□研究前沿

随着无痛胃镜技术的开展, 越来越多的患者接受了无痛胃镜检查, 但高血压患者在无痛胃镜检查中的安全性如何把握地更好, 还有待研究。

■ 相关报道

有文献认为瑞芬太尼是一种强效超短效阿片受体激动剂,其独特的药理学特点与丙泊酚更好地产生了协同作用,减少丙泊酚总用量,二者伍用可取长补短,具有镇静、镇痛完善,生命体征平稳,不良反应少等优点,能较好地满足胃镜检查的要求,使高血压患者在受检过程中循环系统的波动降至最小,从而减少了并发症的发生。

表 1 4组受检者胃镜检查过程中MAP、HR、SPO₂变化 (mean ± SD)

分组	检查时段	MAP(mmHg)	HR(次/分)	SPO ₂ (%)
高血压无痛胃镜组(组1)	麻醉前(t1)	105.30 ± 11.39	76.62 ± 10.35	97.67 ± 1.26
	胃镜经食道入口平时(t2)	93.98 ± 9.66 ^{ac}	69.30 ± 7.95 ^{ac}	98.92 ± 0.98
	检查结束后患者清醒时(t3)	97.75 ± 11.03	74.10 ± 7.07	98.82 ± 0.98
无高血压无痛胃镜组(组2)	麻醉前(t1)	87.52 ± 6.80	72.78 ± 7.87	98.47 ± 0.89
	胃镜经食道入口平时(t2)	79.50 ± 7.22 ^a	66.82 ± 7.23 ^a	99.45 ± 0.57
	检查结束后患者清醒时(t3)	82.87 ± 7.15	69.82 ± 7.80	99.43 ± 0.62
高血压普通胃镜组(组3)	准备进境前(t1)	102.92 ± 8.21	77.47 ± 10.62	97.82 ± 1.20
	胃镜经食道入口平时(t2)	121.90 ± 9.94 ^a	106.57 ± 12.00 ^a	96.27 ± 1.30
	检查结束时(t3)	110.18 ± 10.83	93.12 ± 9.38	96.53 ± 1.19
无高血压普通胃镜组(组4)	准备进境前(t1)	83.27 ± 9.37	77.95 ± 10.55	98.28 ± 1.17
	胃镜经食道入口平时(t2)	103.30 ± 10.53 ^a	105.30 ± 10.63 ^a	96.80 ± 1.27
	检查结束时(t3)	93.25 ± 10.74	89.42 ± 10.61	97.18 ± 1.16

^a*P*<0.05 vs t1时间组; ^c*P*<0.05 vs 高血压普通胃镜组(组3)。MAP: 平均动脉压; HR: 心率; SPO₂: 血氧饱和度。

品、急救药品。

1.2.2 操作: 患者术前禁食8 h禁水6 h, 患者入室前均口服盐酸达克罗宁胶浆(扬子江药业有限公司)用以表面麻醉及去除腔道内泡沫, 建立静脉通道后, 嘱患者静坐休息10-30 min, 同时向患者解释检查方法及过程, 以便消除患者紧张情绪。检查开始前嘱患者左侧卧位, 予以患者吸氧面罩持续给氧, 同时予以心电监护, 组1、组2患者由手术室麻醉医师给予静脉复合麻醉: 先给予瑞芬太尼(宜昌人福药业有限责任公司)0.5 μg/kg, 5-10 s内缓慢静注; 丙泊酚(北京费森尤斯卡比医药有限公司)用0.9%氯化钠注射液稀释至5 mg/mL, 再按照1.5 mg/kg剂量以3 mg/s的速度缓慢静脉推注, 待患者呼之不应、睫毛反射及咽部反射消失、肌肉松弛后, 可行胃镜检查^[3], 术中麻醉维持由专业的麻醉医师负责, 控制镇静评分(ramsay sedation scale, RSS)在4分以上。胃镜操作由具有5-10年以上胃镜操作经验的3位内镜医师完成, 到达十二指肠降部后完成胃镜检查。检查结束后观察15-30 min, 待患者完全清醒后, 由家属陪同离开医院, 嘱患者检查结束2 h后方可清淡流质饮食。组3、组4患者胃镜检查前不行静脉麻醉, 余同组1、组2。

1.2.3 观察指标: 多功能监护仪监测患者麻醉前或准备进境前(t1)、胃镜经食道入口平时(t2)及检查结束后患者清醒时(t3)的平均动脉压(mean arterial pressure, MAP)、心率(heart rate, HR)、血氧饱和度(oxyhemoglobin

saturation, SPO₂)变化; 记录患者术中及术后有无发生恶心、呕吐、呛咳、躁动、咽部不适等不良反, 调查患者耐受程度。

统计学处理 采用SPSS13.0统计软件进行统计数据分析, 年龄、平均动脉压、HR、SPO₂以mean±SD表示。计量资料组内不同观察点数据比较采用方差分析, 两组间各指标比较采用成组设计的*t*检验, 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 4组患者t1、t2、t3的MAP、HR及SPO₂变化情况 所有患者全部安全完成检查, 组1、组2行胃镜检查时t2时刻MAP、HR均较t1时刻下降, 差异具有统计学意义(*P*<0.05), 而组3、组4行胃镜检查时t2时刻MAP、HR均较t1时刻升高, 差异具有统计学意义(*P*<0.05), 前者下降幅度较后者升高幅度明显减小, 可见, 高血压患者行无痛胃镜检查时循环波动较行普通胃镜小, 发生心脑血管意外的可能性较小, 更安全(表1)。

2.2 胃镜检查术中、术后不良反应情况 组1、组2术中、术后发生恶心、呕吐、呛咳、躁动、咽部不适等不良反应明显低于组3和组4, 差异具有统计学意义(*P*<0.05), 可见高血压患者行无痛胃镜较普通胃镜术中、术后不良反应较少, 更舒适(表2)。

2.3 患者耐受程度调查情况 组1、组2无不适患者明显高于组3、组4, 差异具有统计学意义(*P*<0.05)(表3)。

表 2 4组患者术中、术后不良反应 ($n = 60$)

分组	恶心	呕吐	咽部不适	呛咳	躁动
高血压无痛胃镜组(组1)	0	0	2	0	0
无高血压无痛胃镜组(组2)	0	0	1	0	0
高血压普通胃镜组(组3)	60 ^a	43 ^a	60 ^a	48 ^a	25 ^a
无高血压普通胃镜组(组4)	60 ^c	47 ^c	60 ^c	41 ^c	32 ^c

^a $P < 0.05$ vs 高血压无痛胃镜组(组1); ^c $P < 0.05$ vs 无高血压无痛胃镜组(组2).表 3 4组患者耐受情况 ($n = 60$)

分组	难以忍受	明显不适	轻微不适
高血压无痛胃镜组(组1)	0	0	2
无高血压无痛胃镜组(组2)	0	0	1
高血压普通胃镜组(组3)	15 ^a	30 ^a	15 ^a
无高血压普通胃镜组(组4)	12 ^c	27 ^c	21 ^c

^a $P < 0.05$ vs 高血压无痛胃镜组(组1); ^c $P < 0.05$ vs 无高血压无痛胃镜组(组2).

3 讨论

胃镜检查是诊断上消化系统疾病如出血、溃疡、肿瘤等疾病不可替代的手段,因其具有侵入性,故存在一定的痛苦和创伤。常规胃镜检查时,镜身通过咽部对患者咽部刺激造成患者出现恶心、呕吐、躁动等不适,同时还促使下丘脑-垂体-肾上腺皮质功能增强和交感神经-肾上腺髓质兴奋度过高,而这些神经内分泌反应诱导一系列机体生理功能代谢的改变^[4],如心率加快、血压升高、肌肉紧张等,有文献报道胃镜检查可明显影响患者的HR、血压、SPO₂,尤其是高血压患者,易出现心绞痛、心肌梗死、心脏骤停、脑血管意外等并发症,更有甚者可诱发死亡^[5,6]。近年来,随着无痛胃镜检查技术的不断成熟,极大地减少了受检者的痛苦,收到满意效果。石河子大学第一附属医院自2006年引入无痛胃镜检查以来,无痛胃镜技术逐渐成熟,并被广大受检者所接受。

石河子大学第一附属医院胃镜室所用静脉复合麻醉方式为丙泊酚联合瑞芬太尼静脉推注,在给药方法上采用分步给药方法^[7]。丙泊酚为快速短效镇静催眠药,具有起效快、清除快、苏醒快等优点,可抑制恶心、呕吐,但对呼吸、循环有一定抑制作用,可引起血压下降、心率减慢等不良反应,但与应用剂

量有关^[8],瑞芬太尼是一种强效超短效阿片受体激动剂^[9],其独特的药理学特点与丙泊酚更好地产生了协同作用,减少丙泊酚总用量,二者伍用可取长补短,具有镇静、镇痛完善,生命体征平稳,不良反应少等优点,能较好地满足胃镜检查的要求^[10]。

高血压患者中消化系统疾病发生率也较高,对于40-70岁的个体,血压从115/75 mmHg至185/115 mmHg收缩压每增加20 mmHg或舒张压每增加10 mmHg,心血管疾病的危险相应增加2倍(即所谓20/10 mmHg法则)^[11],而高血压患者在接受胃镜检查时短时间内血压急剧发生变化,有可能引起心脑血管意外的发生:(1)如果血压急剧下降,对于动脉狭窄的患者,可导致急性心肌梗死、低灌注性脑梗死或TIA等并发症;(2)如果检查结束后血压急剧升高,有可能引起脑出血等并发症。数据显示,高血压病脑出血约占脑血管疾病的30%-40%,病死率居脑出血疾病的首位^[12],因此高血压患者在接受胃镜检查时的安全性也越来越受到关注,故对于高血压患者在行胃镜前应对患者的心、脑血管情况有充分的了解,例如行心、脑血管造影检查或血管超声检查等,但这些检查无形中又增加了患者的经济负担,难以实行。

本研究中高血压患者均选取Ⅰ级或Ⅱ级高血压患者,平素血压控制平稳,若收缩压≥

应用要点
无痛胃镜检查时患者检查中循环波动较小,术后不良反应发生率低,患者更易接受,尤其更适合于高血压患者。

同行评价

分析了120例高血压患者接受无痛胃镜与普通胃镜检查的安全性, 采用观察指标合理, 结果明确, 为临床上高血压病患者选用无痛内镜检查提供了有用的客观依据。

159 mmHg和/或舒张压 ≥ 99 mmHg, 建议患者先舌下含服短效降压药物例如卡托普利片后^[13], 待收缩压 < 159 mmHg和舒张压 < 99 mmHg后再行胃镜检查。所有患者入室后均静坐休息10-30 min, 同时向患者解释检查方法及过程, 以便消除患者因情绪紧张引起血压、HR的波动。采用平均动脉压MAP[指一个心动周期中动脉血压的平均值, 计算公式为: 平均动脉压 = (收缩压+2×舒张压)/3]来描述患者血压的变化。本研究结果发现高血压普通胃镜组、无高血压普通胃镜组因镜身对患者的刺激, 引起患者血压、HR升高, 而高血压无痛胃镜组、无高血压无痛胃镜组患者检查时因麻醉本身用药而引起血压下降^[14], 其下降的幅度较高血压普通胃镜组、无高血压普通胃镜组小, 且高血压无痛胃镜组、无高血压无痛胃镜组检查结束后患者感觉舒适, 无明显恶心、呕吐、呛咳、躁动、咽部不适等不良反应, 明显增加了患者胃镜检查的依从性, 与国外文献相符^[15]。

总之, 高血压患者行无痛胃镜检查较普通胃镜检查更安全、舒适、有效, 但应严格掌握其麻醉禁忌症和适应症, 建议检查由技术熟练的胃镜医师及有经验的麻醉医师共同合作完成, 在检查过程中密切观察患者生命体征变化, 随时做好抢救措施, 最大程度地减少术中、术后不良反应及麻醉意外的发生。

4 参考文献

1 成仲琴. 无痛胃镜不良反应994例分析. 四川医学

- 2011; 32: 248-249
- 2 凌志斌, 率翠叶. 无痛性胃镜检查1008例临床应用的体会. 中国内镜杂志 2003; 9: 69-71
- 3 王为军, 戴建军, 杨小磊. 无痛消化内镜诊疗术的临床应用(附5200例报告). 临床消化病杂志 2007; 19: 25-26
- 4 陈建荣, 郭锡明. 胃镜检查中应激反应的影响因素及预防. 中国内镜杂志 2008; 14: 251-253
- 5 Ross R, Newton JL. Heart Rate and Blood Pressure Changes during Gastroscopy in Healthy Older Subjects. *Gerontology* 2004; 50: 182-186 [PMID: 15114041 DOI: 10.1159/000076778]
- 6 曾庆新, 邱峰, 伊振华. 无痛胃镜检查对老年患者血压、心率、血氧饱和度的影响. 心血管康复医学杂志 2011; 20: 62-64
- 7 王晓艳, 肖定华. 一种新的低氧易感人群胃镜检查无痛术 - 分步给药镇静法. 中南大学学报(医学版) 2005; 30: 331-334
- 8 杨希革, 殷曰昊, 王春喜. 瑞芬太尼、异丙酚和阿托品联合应用对老年胃镜检查时心肺功能的影响. 中国老年学杂志 2007; 27: 1189-1190
- 9 高雁, 邢玉英, 李力兵. 人工流产患者瑞芬太尼靶控输注复合异丙酚的效应. 中华麻醉学杂志 2005; 25: 472-473
- 10 Disma N, Astuto M, Rizzo G, Rosano G, Naso P, Aprile G, Bonanno G, Russo A. Propofol sedation with fentanyl or midazolam during oesophagogastroduodenoscopy in children. *Eur J Anaesthesiol* 2005; 22: 848-852 [PMID: 16225720 DOI: 10.1017/S0265021505001432]
- 11 刘国仗, 马文君, 王兵. 高血压药物治疗的现状和展望. 中华心血管病杂志 2003; 31: 115
- 12 王连平, 李义荣, 汪丹, 黄萌异, 舒毓高. 高血压脑出血的外科手术治疗. 医学临床研究 2007; 24: 968-970
- 13 朱继德. 卡托普利舌下含服治疗高血压病34例临床观察. 黑龙江医学 2007; 31: 44-45
- 14 徐萍, 何绍明, 黄重发, 朱清, 胡亚琴, 卜全慧, 武凌, 周怿. 2112例单种和4011例两种麻醉剂下胃肠镜诊疗体会. 中华消化内镜杂志 2007; 24: 72-73
- 15 Amornyotin S, Lertakayamane N, Wongyingsinn M, Pimukmanuskit P, Chalayonnavin V. The effectiveness of intravenous sedation in diagnostic upper gastrointestinal endoscopy. *J Med Assoc Thai* 2007; 90: 301-306 [PMID: 17375635]

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍



内镜经黏膜下隧道肿瘤切除术治疗上消化道固有肌层肿瘤的临床价值

王亚楠, 李艳梅, 卢雪峰

王亚楠, 李艳梅, 卢雪峰, 山东大学齐鲁医院消化内科 山东省济南市 250012

王亚楠, 在读硕士, 主要从事内镜下治疗的研究。

作者贡献分布: 此课题由王亚楠与卢雪峰设计; 研究过程由王亚楠、李艳梅及卢雪峰操作完成; 数据分析由王亚楠、李艳梅及卢雪峰完成; 本论文写作由王亚楠完成。

通讯作者: 卢雪峰, 教授, 250012, 山东省济南市历下区文化西路107号, 山东大学齐鲁医院消化内科。luxfsdu@163.com
电话: 0531-82169385

收稿日期: 2014-11-20 修回日期: 2014-12-22

接受日期: 2014-12-30 在线出版日期: 2015-02-18

Value of submucosal tunneling endoscopic resection in treatment of upper gastrointestinal muscularis propria tumors

Ya-Nan Wang, Yan-Mei Li, Xue-Feng Lu

Ya-Nan Wang, Yan-Mei Li, Xue-Feng Lu, Department of Gastroenterology, Qilu Hospital of Shandong University, Ji'nan 250012, Shandong Province, China
Correspondence to: Xue-Feng Lu, Professor, Department of Gastroenterology, Qilu Hospital of Shandong University, 107 Wenhua West Road, Lixia District, Ji'nan 250012, Shandong Province, China. luxfsdu@163.com

Received: 2014-11-20 Revised: 2014-12-22

Accepted: 2014-12-30 Published online: 2015-02-18

Abstract

AIM: To assess the feasibility and safety of submucosal tunneling endoscopic resection (STER) in the treatment of upper gastrointestinal muscularis propria tumors, and the value of endoscopic ultrasonography (EUS) in pre-therapy detection of these tumors.

METHODS: All patients with muscularis propria tumors were diagnosed by EUS.

Twenty-four patients were treated by STER, and the other 15 patients treated by surgery were used as controls. Clinical effects were compared for the two groups.

RESULTS: In the STER group, three patients were found to have tumors located in the muscularis mucosa and converted to other forms of treatment during operation. For the other cases, the average diameter of resected tumors was similar to that in the control group ($P > 0.05$). The treatment time for esophagus tumors had no significant difference between the two groups ($P > 0.05$). However, for stomach tumors, STER was faster than surgery ($P < 0.01$). Patients in the STER group needed shorter hospitalizing time ($P < 0.01$) and less cost ($P < 0.05$) compared with controls. Postoperative pathological examination demonstrated that the rate of correct preoperative diagnosis by EUS was 92.3%.

CONCLUSION: STER is safe and efficient in the treatment of upper gastrointestinal muscularis propria tumors. EUS is important in determining the tumor location and treatment manner.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Submucosal tunneling endoscopic resection; Surgery; Endoscopic ultrasonography; Muscularis propria tumors

Wang YN, Li YM, Lu XF. Value of submucosal tunneling endoscopic resection in treatment of upper gastrointestinal muscularis propria tumors. *Shijie*

背景资料

上消化道固有肌层肿瘤发病率日益增高, 既往需要外科手术治疗, 但其具有创伤大、住院费用高等弊端。随着内镜技术及配件的改进, 国内外学者开始通过内镜经黏膜下隧道肿瘤切除术(submucosal tunneling endoscopic resection, STER)技术治疗源于固有肌层的肿瘤。

同行评议者

黄杰安, 主任医师, 广西医科大学第一附属医院消化内科

研发前沿

大量国内外文献对固有肌层肿瘤现有的主要治疗方式做了详细报道与对比研究, 从不同角度讲述各种治疗方式的优缺点. 国内STER逐渐起步, 目前还没有长期随访大宗样本研究.

Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(5): 793-799 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/793.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i5.793>

摘要

目的: 探讨内镜经黏膜下隧道肿瘤切除术(submucosal tunneling endoscopic resection, STER)治疗上消化道固有肌层肿瘤的可行性和安全性, 以及术前超声内镜(endoscopic ultrasonography, EUS)检查的价值.

方法: 对经EUS证实的24例固有肌层肿瘤患者行STER(STER组), 另取15例外科手术患者作为对照(外科手术组), 分析两组的治疗情况.

结果: 术中发现, STER组有3例肿瘤位于黏膜肌层, 改用其他治疗方式; 余21例切除的肿瘤平均直径与外科手术组相比差异无统计学意义($P>0.05$), 食管肿瘤治疗所需手术时长两组比较差异无统计学意义($P>0.05$), 胃部肿瘤治疗所需手术时长STER组短于外科手术组($P<0.01$), STER组术后平均住院天数短于外科手术组($P<0.01$), 住院花费亦比其少($P<0.05$). 术前EUS的诊断符合率为92.3%.

结论: STER治疗上消化道固有肌层肿瘤安全且高效. 术前EUS检查对肿瘤的层次定位和治疗方式的选择具有重要的提示作用.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 内镜经黏膜下隧道肿瘤切除术; 外科手术; 超声内镜; 固有肌层肿瘤

核心提示: 本文把经超声内镜(endoscopic ultrasonography, EUS)证实的39例固有肌层肿瘤患者按照治疗方式分为内镜经黏膜下隧道肿瘤切除术(submucosal tunneling endoscopic resection, STER)组和外科手术组, 分析两组的治疗情况. 研究发现, STER治疗固有肌层肿瘤安全而且高效. 术前进行EUS检查对肿瘤的层次定位和治疗方式的选择具有非常重要的提示作用.

王亚楠, 李艳梅, 卢雪峰. 内镜经黏膜下隧道肿瘤切除术治疗上消化道固有肌层肿瘤的临床价值. 世界华人消化杂志 2015; 23(5): 793-799 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/793.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i5.793>

0 引言

上消化道固有肌层肿瘤以平滑肌瘤、间质瘤居多, 随着瘤体的增大, 会对邻近脏器产生压迫而产生一系列临床症状, 且间质瘤有恶变可能^[1,2], 故需早期切除. 近年来, 胃镜检查 and 超声内镜(endoscopic ultrasonography, EUS)广泛应用于临床, 使得上消化道固有肌层肿瘤的检出率日益增高^[3]. 固有肌层肿瘤位置较深, 内镜治疗不易切除, 时常出现穿孔等并发症, 以前多采用手术治疗或定期随访等措施, 但手术治疗破坏了消化系管壁的完整性, 且为患者带来极大的创伤和高昂的花费. 近年来, 随着内镜技术的不断进展, 内镜经黏膜下隧道肿瘤切除术(submucosal tunneling endoscopic resection, STER)被应用于上消化道固有肌层肿瘤的治疗.

1 材料和方法

1.1 材料 纳入山东大学齐鲁医院2013-01/2014-04经EUS证实为固有肌层肿瘤并同意行STER治疗的患者24例(STER组), 其中食管肿瘤15例, 胃部肿瘤9例. 另取肿瘤直径 <3 cm并同意行手术治疗的15例患者作为对照(外科手术组), 术前亦行EUS证实肿瘤位于固有肌层, 其中食管肿瘤7例, 胃部肿瘤8例. 两组病例治疗前均充分做好各项准备并签署知情同意书. 患者性别、年龄、主诉、肿瘤位置等基本信息如表1.

1.2 方法

1.2.1 操作: 术前完善辅助检查, 签署知情同意书, 常规禁饮食6-8 h, 于手术室全麻下行治疗. STER具体操作方法为: 在瘤体口侧2-4 cm行黏膜下注射, 纵行切开黏膜, 在黏膜下层建立隧道至完全暴露瘤体, 剥离出病灶送病理检查, 钛夹夹闭隧道口, 术中注意止血. 外科手术组食管肿瘤: 取左胸后外侧切口, 探查见食管肿瘤后, 仔细解剖分离, 予以完整切除, 冲洗胸腔, 置闭式引流, 逐层缝合. 外科手术组胃部肿瘤: 取上腹正中切口, 依次切开入腹, 探查肿瘤所在, 行胃部分切除术, 置腹腔引流, 逐层关腹. 其中, STER组有3例肿瘤, 分别为表1编号为7、12、16的病例, 即食管肿瘤2例, 胃部肿瘤1例, 术中发现位于黏膜肌层, 根据具体情况调整为其他治疗方法, 未行STER治疗, 除计算EUS诊断符合率以外, 其

表 1 上消化道固有肌层肿瘤病例基本信息表

分组	编号	性别	年龄(岁)	主诉	肿瘤位置	EUS所示位置	术中位置	手术时长(min)	大小(cm)	病理	并发症	术后住院时间(d)	花费(万)
STER组	1	女	51	胸骨后不适	食管	固有肌层	固有肌层	80	1.6	平滑肌瘤	无	8	3.0
	2	女	49	反酸烧心			固有肌层	75	1.1	平滑肌瘤	无	6	2.8
	3	男	36	无			固有肌层	90	2.2	平滑肌瘤	发热	10	3.2
	4	女	43	无			固有肌层	85	1.7	平滑肌瘤	无	8	2.5
	5	男	42	吞咽困难			固有肌层	80	1.6	平滑肌瘤	无	7	3.1
	6	男	49	无			固有肌层	60	1.1	平滑肌瘤	无	6	2.5
	7	女	38	反酸烧心			黏膜肌层	75	1.3	平滑肌瘤	无	7	3.0
	8	女	37	无			固有肌层	80	1.9	平滑肌瘤	无	7	3.2
	9	女	59	胸骨后不适			固有肌层	110	2.6	间质瘤	皮下气肿	11	3.9
	10	男	39	吞咽困难			固有肌层	70	1.7	平滑肌瘤	无	7	3.2
	11	男	41	反酸烧心			固有肌层	80	1.9	平滑肌瘤	无	7	3.0
	12	女	42	无			黏膜肌层	70	2.1	平滑肌瘤	无	8	3.0
	13	男	44	无			固有肌层	80	2.3	平滑肌瘤	无	9	3.2
	14	男	45	胸骨后不适			固有肌层	75	1.6	平滑肌瘤	发热	8	3.3
	15	女	40	反酸烧心			固有肌层	80	2.3	平滑肌瘤	无	8	3.2
	16	男	39	腹痛	胃底		黏膜肌层	120	2.1	平滑肌瘤	无	7	3.0
	17	男	37	无	胃底		固有肌层	120	2.1	间质瘤	无	8	3.3
	18	女	36	腹胀	贲门		固有肌层	100	1.8	平滑肌瘤	发热	9	3.4
	19	女	50	无	胃窦		固有肌层	120	2.1	间质瘤	发热	9	3.5
	20	男	40	嗝气	胃体		固有肌层	130	2.9	间质瘤	皮下气肿	10	4.0
	21	男	42	腹胀恶心	胃体		固有肌层	110	1.9	平滑肌瘤	无	8	3.2
	22	女	47	无	胃体		固有肌层	115	2.2	平滑肌瘤	无	8	3.2
	23	女	52	腹痛	胃窦		固有肌层	110	2.0	间质瘤	发热	9	3.3
	24	男	39	腹痛腹胀	胃体		固有肌层	115	1.9	平滑肌瘤	无	7	3.0
外科手术组	1	女	57	胸骨后不适	食管	固有肌层	固有肌层	100	2.5	平滑肌瘤	无	13	3.7
	2	男	59	反酸烧心			固有肌层	90	2.0	平滑肌瘤	无	11	3.1
	3	男	60	反酸烧心			固有肌层	90	2.2	平滑肌瘤	发热	10	3.0

□相关报道

徐美东等曾报道,应用STER技术治疗26例黏膜下肿瘤,完整切除率为100%,无一例发生迟发性出血、消化系漏和继发感染。STER治疗起源于上消化道较深层次的肿瘤安全、有效。

创新亮点

本文分析了STER组与外科手术组在肿瘤大小、所需手术时长、术后住院天数、住院花费4个方面的统计学差异, 并客观的计算了超声内镜(endoscopic ultrasonography, EUS)在本研究中的诊断符合率, 这在其他文献中是比较少见的.

4	女	58	无		固有肌层	80	1.5	平滑	无	9	2.9
5	女	52	吞咽困难		固有肌层	90	2.3	平滑	无	10	3.2
6	男	61	反酸烧心		固有肌层	90	2.2	平滑	无	12	3.5
7	男	48	无		固有肌层	85	1.7	平滑	无	10	3.3
8	女	56	腹痛	胃体	固有肌层	170	2.9	间质瘤	发热	14	4.1
9	女	49	腹胀	胃体	固有肌层	150	2.1	平滑	无	11	3.5
10	男	60	腹胀嗝气	胃窦	固有肌层	165	2.4	间质瘤	无	10	3.7
11	男	59	消化不良	胃底	固有肌层	155	2.5	平滑	发热	12	3.5
12	女	56	无	胃底	固有肌层	150	1.9	间质瘤	无	11	3.6
13	女	62	腹痛	胃体	固有肌层	160	2.1	平滑	无	11	3.8
14	男	60	消化不良	胃窦	固有肌层	110	2.3	间质瘤	无	12	3.8
15	女	40	腹痛	胃窦	固有肌层	160	2.0	MALT淋巴瘤	无	8	3.2

EUS: 超声内镜; STER: 内镜经黏膜下隧道肿瘤切除术; MALT淋巴瘤: 黏膜相关淋巴组织淋巴瘤.

余结果与统计分析予以剔除.

1.2.2 术后处理: 术后注意监测生命体征, 观察胃肠引流管有无血性引流物, 患者有无发热、呼吸困难、腹痛、皮下气肿等并发症. 常规禁食、补液, 应用抗生素, 并给予抑酸、保护胃黏膜治疗, 逐步过渡到普通饮食.

1.2.3 随访结果: 术后1 mo, 胃镜复查示STER组21例中16例创面完全愈合; 术后3 mo, 21例均创面完全愈合, 且无黏膜下窦道形成, 无复发及残留病例. 为促进手术切口的愈合, 外科手术组一般半年方复查胃镜, 故未对外科手术组进行复查胃镜的随访.

统计学处理 统计术中肿瘤位置、术后病理、并发症等资料. 应用SPSS19.0软件运用独立样本 t 检验比较STER组和外科手术组患者的肿瘤大小、手术时长、术后住院天数、花费等, $P<0.05$ 为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 STER组与外科手术组比较与统计学分析

2.1.1 两组切除肿瘤大小的比较与统计学分析: STER组肿瘤大小为 $1.9\text{ cm}\pm 0.4\text{ cm}$, 外科手术组为 $2.2\text{ cm}\pm 0.3\text{ cm}$. 两组差异无统计学意义

($P>0.05$)(图1).

2.1.2 两组所需手术时长的比较与统计学分析: 食管肿瘤所需手术时长在STER组与外科手术组分别是 $80.4\text{ min}\pm 11.4\text{ min}$, $89.3\text{ min}\pm 6.1\text{ min}$, 差异无统计学意义($P>0.05$); 胃部肿瘤所需手术时长在STER组与外科手术组分别是 $115.0\text{ min}\pm 8.9\text{ min}$, $152.5\text{ min}\pm 18.5\text{ min}$, 差异有统计学意义($P<0.01$)(图2).

2.1.3 两组术后住院天数的比较与统计学分析: STER组术后住院天数为 $8.1\text{ d}\pm 1.3\text{ d}$, 外科手术组为 $10.9\text{ d}\pm 1.5\text{ d}$, 差异有统计学意义($P<0.01$)(图3).

2.1.4 两组住院花费的比较与统计学分析: STER组住院花费为 $3.2\text{ 万元}\pm 0.4\text{ 万元}$, 外科手术组为 $3.5\text{ 万元}\pm 0.3\text{ 万元}$, 差异有统计学意义($P<0.05$)(图4).

2.1.5 两组并发症及处理: STER组术后发生皮下气肿2例, 发热5例, 经保守治疗均痊愈; 术后无迟发性出血、胸腔感染等并发症发生. 外科手术组除术后刀口疼痛外, 有3例患者出现发热, 保守治疗后痊愈, 无其他严重并发症发生.

2.2 EUS检查对肿瘤的定位和治疗方式的选择

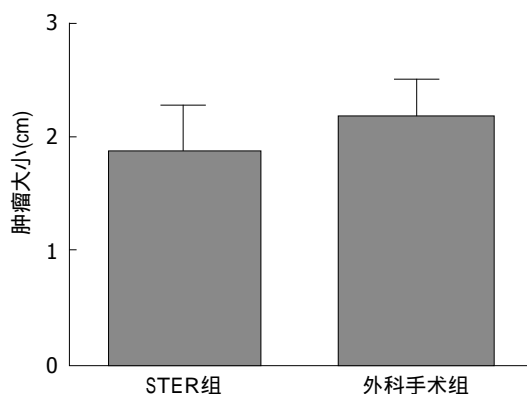


图 1 STER组与外科手术组肿瘤大小比较与统计学分析. STER: 内镜经黏膜下隧道肿瘤切除术.

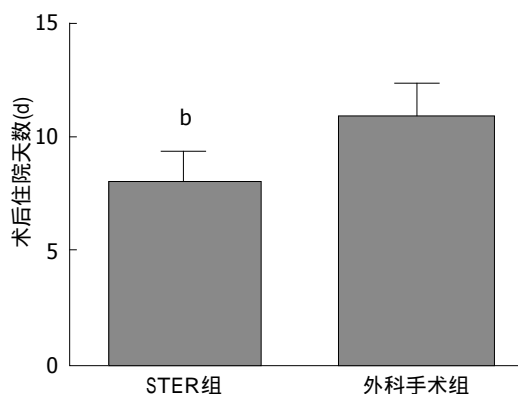


图 3 STER组与外科手术组术后住院天数比较与统计学分析. ^b $P < 0.01$ vs 外科手术组. STER: 内镜经黏膜下隧道肿瘤切除术.

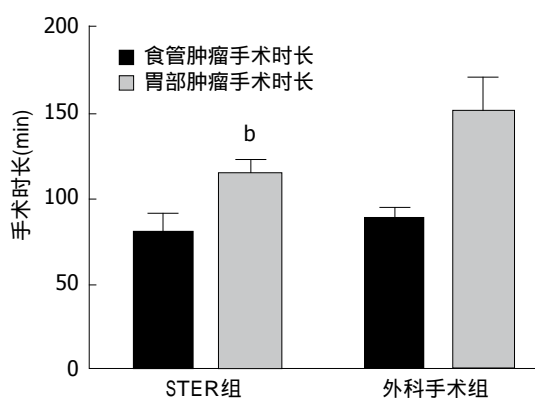


图 2 STER组与外科手术组手术时长比较与统计学分析. ^b $P < 0.01$ vs 外科手术组胃部肿瘤所需手术时长. STER: 内镜经黏膜下隧道肿瘤切除术.

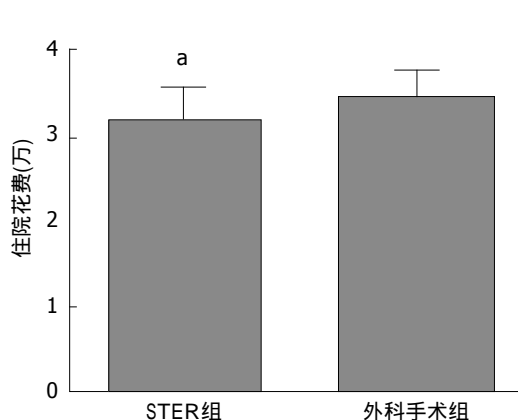


图 4 STER组与外科手术组住院花费比较与统计学分析. ^a $P < 0.05$ vs 外科手术组. STER: 内镜经黏膜下隧道肿瘤切除术.

具有重要的提示作用 STER组与外科手术组共计39例固有肌层肿瘤患者术中显示, 肿瘤位于固有肌层36例, 位于黏膜肌层3例; 与EUS诊断的符合率高达92.3%.

3 讨论

上消化道固有肌层肿瘤虽然病史长、生长缓慢, 但其日益增高的检出率和发病年龄的年轻化, 加上瘤体增大带来的一系列临床症状及间质瘤潜在的恶变倾向, 引起了人们对其治疗方法的探讨和关注^[4]. 传统的内镜治疗方法容易在操作过程中造成穿孔, Xu等^[5]报道的治疗固有肌层肿瘤的新技术无疑提供了新的治疗方案.

我们的实验结果显示, STER组肿瘤治疗所需平均手术时长、术后住院天数、住院花费均少于外科手术组, 且术后并发症少, 患者恢复快, 与外科手术组比较, 具有很大的优势. 徐美东等^[6]在2011年的报道中亦指出, 26

例黏膜下肿瘤完整切除率为100%, 无一例迟发性出血、消化系漏和继发感染. 采用STER治疗上消化道固有肌层肿瘤, 完整切除病灶后还能保护消化系管壁的完整性, 降低了由于管壁完整性的破坏而带来的一系列并发症^[7,8], 使得患者术后恢复快, 并发症少, 远期效果肯定. 隧道的建立是沿着黏膜下层进行的, 而消化系血管网多分布在黏膜层的解剖基础使得STER在操作过程中出血量少^[9], 手术视野清晰, 手术时长缩短. 当然, 并不是所有的肿瘤都可以行STER治疗的, 前提是肿瘤表面黏膜的完整性不受破坏. 只有具备这个条件, 即使病变处造成穿孔, 由于表面黏膜的完整和隧道进出口的异位, 仍可保证术后隧道的封闭^[10].

受隧道空间所限, 应用STER治疗对肿瘤的平均直径有所要求. 有报道称, STER可切除的肿瘤最大直径为3.0 cm左右^[11], 而手术治疗

应用要点
本文研究结果显示, 对于直径<3 cm的固有肌层肿瘤来说, 若EUS示边界清晰、质地均匀, 腔内型生长且无外侵压迫及转移征象, STER是一个安全、经济、高效的选择.

名词解释

内镜经黏膜下隧道肿瘤切除术(STER): 通过内镜技术建立黏膜下隧道, 即将黏膜开口之后使黏膜下层与固有肌层分离, 从而在黏膜下层与固有肌层之间形成一隧道结构, 然后通过隧道将肿瘤挖除。

则不受此限制。消化系固有肌层肿瘤若直径 ≥ 3 cm且以腔外型生长为主, 常规内镜治疗难度较高, 且有脱落入腹腔等风险, 故应选择外科手术^[12]。尽管手术治疗近期观察无严重并发症, 但术后刀口疼痛、感染、肠黏连等潜在的风险令患者生活质量下降。

EUS下可清晰的将消化系管壁分为5层结构, 可以判断病变起源的层次, 并且对于肿瘤大小、边界、生长方式有重要的提示作用^[13], 本研究其92.3%的诊断符合率更是说明对肿瘤的定位和治疗方式的选择非常有效。除此之外, 超声内镜引导下细针穿刺活检(endoscopic ultrasonography guided fine needle aspiration, EUS-FNA)可以帮助获取病理、明确诊断, 界定肿瘤潜在的风险, 弥补了单纯的EUS影像缺乏特异性的不足^[14]。

此外, 通过表1我们可以发现, 食管肿瘤中平滑肌瘤多见, 平滑肌瘤的肌源性免疫标记以平滑肌肌动蛋白(smooth muscle actin, SMA)、结蛋白(Desmin)(+)为主; 胃部肿瘤以间质瘤为主, 干细胞性免疫标记CD117、CD34(+)多见^[15]。由于间质瘤具有潜在恶性可能, 故确定肿瘤的类型对肿瘤的下一步治疗与随访具有重要作用。Kwon^[16]认为, 胃间质瘤直径超过5 cm、核分裂象超过5个/50高倍视野(high-power fields, HPF)等, 是预后不良的指标。

当然, 本研究也有一定的局限性。首先, 为了使得两组之间在手术时长、住院天数、住院花费等方面具有可比性, 入组外科手术病例的肿瘤大小是与STER组相仿的, 并没有对直径 >3 cm的肿瘤进行相应的统计学分析, 从而缺乏大肿瘤的数据。其次, 由于仅随访了术后1、3 mo的情况, 故未对外科手术组进行相应的随访, 使得两组在术后恢复、复发率等方面没有进一步的比较。

总之, 上消化道固有肌层肿瘤术前完善EUS检查, 根据检查反馈的肿瘤信息选择合适的治疗方法。对于直径 <3 cm的固有肌层肿瘤来说, 若EUS示边界清晰、质地均匀, 腔内型生长且无外侵压迫及转移征象, STER无疑是一个安全、经济、高效的选择。

参考文献

- Lee IL, Lin PY, Tung SY, Shen CH, Wei KL, Wu CS. Endoscopic submucosal dissection for the

- treatment of intraluminal gastric subepithelial tumors originating from the muscularis propria layer. *Endoscopy* 2006; 38: 1024-1028 [PMID: 17058168 DOI: 10.1055/s-2006-944814]
- Poveda A, del Muro XG, López-Guerrero JA, Martínez V, Romero I, Valverde C, Cubedo R, Martín-Broto J. GEIS 2013 guidelines for gastrointestinal sarcomas (GIST). *Cancer Chemother Pharmacol* 2014; 74: 883-898 [PMID: 25193432 DOI: 10.1007/s00280-014-2547-0]
- 高玲智, 葛楠, 王晟, 刘香, 王国鑫, 郭瑾陶, 刘文, 孙思予. 超声内镜辅助黏膜下隧道肿瘤切除术临床价值研究. *中国实用内科杂志* 2013; 24: 965-967
- Paral J, Slaninka I, Kalabova H, Hadzi-Nikolov D. Gastrointestinal stromal tumors: review on morphology, molecular pathology, diagnostics, prognosis and treatment options. *Acta Gastroenterol Belg* 2010; 73: 349-359 [PMID: 21086937]
- Xu MD, Cai MY, Zhou PH, Qin XY, Zhong YS, Chen WF, Hu JW, Zhang YQ, Ma LL, Qin WZ, Yao LQ. Submucosal tunneling endoscopic resection: a new technique for treating upper GI submucosal tumors originating from the muscularis propria layer (with videos). *Gastrointest Endosc* 2012; 75: 195-199 [PMID: 22056087 DOI: 10.1016/j.gie.2011.08.018]
- 徐美东, 姚礼庆, 周平红, 蔡明琰, 钟芸诗, 陈巍峰, 张轶群, 马丽黎, 秦文政, 胡健卫, 任重, 陈世. 经黏膜下隧道内镜肿瘤切除术治疗源于固有肌层的上消化道黏膜下肿瘤初探. *中华消化内镜杂志* 2011; 28: 606-610
- Yoshizumi F, Yasuda K, Kawaguchi K, Suzuki K, Shiraishi N, Kitano S. Submucosal tunneling using endoscopic submucosal dissection for peritoneal access and closure in natural orifice transluminal endoscopic surgery: a porcine survival study. *Endoscopy* 2009; 41: 707-711 [PMID: 19670139 DOI: 10.1055/s-0029-1214959]
- Sumiyama K, Gostout CJ, Rajan E, Bakken TA, Knipschild MA, Marler RJ. Submucosal endoscopy with mucosal flap safety valve. *Gastrointest Endosc* 2007; 65: 688-694 [PMID: 17324411 DOI: 10.1016/j.gie.2006.07.030]
- 刘莹, 卢雪峰, 王亚楠, 李艳梅, 王亚甜, 李延青. 内镜经黏膜下隧道肿瘤切除术治疗上消化道黏膜下肿瘤的探讨. *中华消化杂志* 2014; 34: 334-336
- 黄益澄. 内镜经黏膜下隧道肿瘤切除术治疗食管固有肌层肿瘤. 山东: 山东大学, 2012
- 时强, 钟芸诗, 姚礼庆. 内镜全层切除术的研究进展. *中华消化内镜杂志* 2011; 28: 595-598
- Walsh RM, Ponsky J, Brody F, Matthews BD, Heniford BT. Combined endoscopic/laparoscopic intragastric resection of gastric stromal tumors. *J Gastrointest Surg* 2003; 7: 386-392 [PMID: 12654564 DOI: 10.1016/S1091-255X(02)00436-5]
- Shen EF, Arnott ID, Plevris J, Penman ID. Endoscopic ultrasonography in the diagnosis and management of suspected upper gastrointestinal submucosal tumours. *Br J Surg* 2002; 89: 231-235 [PMID: 11856140 DOI: 10.1046/j.1365-2168.2002.02002.x]
- Pavić T, Hrabar D, Duvnjak M. The role of endoscopic ultrasound in evaluation of gastric subepithelial lesions. *Coll Antropol* 2010; 34:

- 757-762 [PMID: 20698167]
15 侯英勇, 王坚, 朱雄增, 陶琨, 陆孝禹, 杜祥, 孙孟红, 郑爱华. 食管间质瘤与平滑肌肿瘤对照性研究. 中华病理学杂志 2002; 31: 116-119

- 16 Kwon SJ. Surgery and prognostic factors for gastric stromal tumor. *World J Surg* 2001; 25: 290-295 [PMID: 11343178 DOI: 10.1007/s002680020040]

编辑: 韦元涛 电编: 郁珍珍



同行评价
本文提供了24例病例, 并附有外科对照组, 通过观察其两组之间的疗效、安全性等阐明了STER的优势, 对临床推广STER有一定的指导作用。

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l/min)÷E%(仪器效率)÷60=Bq, pH不能写PH或P^H, *H. pylori*不能写成HP, T_{1/2}不能写成tl/2或T, V_{max}不能Vmax, μ不写为英文u。需排斜体的外文字, 用斜体表示。如生物学中拉丁学名的属名与种名, 包括亚属、亚种、变种。如幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*), *Ilex pubescens* Hook, et Arn. var. *glaber* Chang(命名者勿划横线); 常数*K*; 一些统计学符号(如样本数*n*, 均数mean, 标准差SD, *F*检验, *t*检验和概率*P*, 相关系数*r*); 化学名中标明取代位的元素、旋光性和构型符号(如*N*, *O*, *P*, *S*, *d*, *l*)如*n*-(normal, 正), *N*-(nitrogen, 氮), *o*-(ortho, 邻), *O*-(oxygen, 氧, 习惯不译), *d*-(dextro, 右旋), *p*-(para, 对), 例如*n*-butyl acetate(醋酸正丁酯), *N*-methylethanilide(*N*-甲基乙酰苯胺), *o*-cresol(邻甲酚), 3-*O*-methyl-adrenaline(3-*O*-甲基肾上腺素), *d*-amphetamine(右旋苯丙胺), *l*-dopa(左旋多巴), *p*-aminosalicylic acid(对氨基水杨酸)。拉丁字及缩写*in vitro*, *in vivo*, *in situ*; *Ibid*, *et al*, *po*, *vs*; 用外文字母代表的物理量, 如*m*(质量), *V*(体积), *F*(力), *p*(压力), *W*(功), *v*(速度), *Q*(热量), *E*(电场强度), *S*(面积), *t*(时间), *z*(酶活性, kat), *t*(摄氏温度, °C), *D*(吸收剂量, Gy), *A*(放射性活度, Bq), *ρ*(密度, 体积质量, g/L), *c*(浓度, mol/L), *φ*(体积分数, mL/L), *w*(质量分数, mg/g), *b*(质量摩尔浓度, mol/g), *l*(长度), *b*(宽度), *h*(高度), *d*(厚度), *R*(半径), *D*(直径), *T*_{max}, *C*_{max}, *V*_d, *T*_{1/2} *CI*等。基因符号通常用小写斜体, 如*ras*, *c-myc*; 基因产物用大写正体, 如P16蛋白。

二维灰阶超声与CT检查评估肝脾闭合性损伤的价值比较

王雪峰, 陈海英

背景资料

肝脾闭合性损伤在腹部损伤中属于常见类型, 加强诊断对其治疗具有重要的作用。B超检查是临床中应用比较广泛的检查方法, 且属于无创, 重复性强。因此, 了解B超检查在肝脾闭合性损伤诊断中的应用具有重要意义。

王雪峰, 海口市第三人民医院超声科 海南省海口市 571100

陈海英, 海口市第三人民医院消化科 海南省海口市 571100

王雪峰, 主治医师, 主要从事消化系的超声诊断研究。

作者贡献分布: 此文主要由王雪峰完成; 研究过程由王雪峰与陈海英操作完成; 试剂的提供和数据分析由王雪峰与陈海英完成; 本论文写作由王雪峰完成。

通讯作者: 王雪峰, 主治医师, 571100, 海南省海口市琼山区府城建国路15号, 海口市第三人民医院超声科。

xfengwang1976@yeah.net

电话: 0898-65882829

收稿日期: 2014-12-01 修回日期: 2014-12-25

接受日期: 2014-12-30 在线出版日期: 2015-02-18

Diagnostic value of B-mode ultrasound in blunt liver and spleen trauma

Xue-Feng Wang, Hai-Ying Chen

Xue-Feng Wang, Department of Ultrasound, the Third People's Hospital of Haikou, Haikou 571100, Hainan Province, China

Hai-Ying Chen, Department of Gastroenterology, the Third People's Hospital of Haikou, Haikou 571100, Hainan Province, China

Correspondence to: Xue-Feng Wang, Attending Physician, Department of Ultrasound, the Third People's Hospital of Haikou, 15 Fucheng Jianguo Road, Qionghshan District, Haikou 571100, Hainan Province, China. xfengwang1976@yeah.net

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

Accepted: 2014-12-30 Published online: 2015-02-18

Abstract

AIM: To investigate the diagnostic value of B-mode ultrasound in the detection of blunt liver and spleen injury.

METHODS: Sixty patients with blunt liver and spleen trauma treated at Haikou City People's Hospital from January 2012 to December 2013 were retrospectively analyzed.

Preoperative two-dimensional gray-scale ultrasound and computed tomography (CT) examination were both performed to assess the value of the two-dimensional gray-scale ultrasonography in the diagnosis of blunt liver and spleen trauma.

RESULTS: The detection rate of blunt liver and spleen trauma was 90.0% by B-ultrasound and 86.7% by CT examination, and there was no significant difference between the two modalities ($P > 0.05$). B-ultrasound showed that patients mainly showed capsule rupture, central rupture and subcapsular rupture, and the proportions were 66.7%, 16.7% and 16.7%, respectively, and CT examination showed that the proportions were 70.0%, 15.0%, and 15.0%, respectively, which showed no significant differences between the two modalities.

CONCLUSION: B-mode ultrasound is feasible for diagnosis of blunt liver and spleen trauma, and it is associated with a high detection rate.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: B-mode ultrasound; Blunt liver and spleen trauma; Diagnostic value

Wang XF, Chen HY. Diagnostic value of B-mode ultrasound in blunt liver and spleen trauma. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(5): 800-803 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/800.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i5.800>

摘要

目的: 探讨二维灰阶超声在肝脾闭合性损伤中的临床诊断及应用价值。

同行评议者

杨薇, 副主任医师, 副教授, 北京大学肿瘤医院超声科

方法: 采取回顾性方法对2012-01/2013-12海口市第三人民医院60例肝脾闭合性损伤诊治资料进行分析, 术前均进行二维灰阶超声和计算机断层扫描(computed tomography, CT)检查, 评估二维灰阶超声在肝脾闭合性损伤诊断中的价值。

结果: B超检查检出率为90.0%, CT检查的86.7%, 差异无统计学意义($P>0.05$); B超检查显示患者主要以包膜破裂、中央型破裂和包膜下破裂3种类型, 所占比例分别为66.7%、16.7%、16.7%。CT检查显示患者主要以包膜破裂、中央型破裂和包膜下破裂三种类型, 所占比例分别为70.0%、15.0%、15.0%。两种检查方法差异均无统计学意义。

结论: 临床中应用二维灰阶超声诊断肝脾闭合性损伤是可行的, 具有较高的检出率, 且在临床中具有较高的应用价值。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 二维灰阶超声; 肝脾闭合性损伤; 诊断价值

核心提示: 二维灰阶超声诊断肝脾闭合性损伤效果显著, 且B超检查操作简单, 属于无创检查, 并且更好的明确损伤类型, 对以后的诊断具有重要的指导作用。

王雪峰, 陈海英. 二维灰阶超声与CT检查评估肝脾闭合性损伤的价值比较. 世界华人消化杂志 2015; 23(5): 800-803
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/800.asp>
DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i5.800>

0 引言

肝脾损伤在临床中属于常见急腹症, 在临床中具有较高的发病率。多数的患者是由于严重碰撞所引起, 常常表现为肝脾实质性损伤, 且短期内并无明显的特征, 很容易延误治疗的时机^[1]。因此, 临床中加强肝脾闭合性损伤诊断对其临床治疗具有重要的意义。随着超声技术的不断应用, 二维灰阶超声逐渐的应用相关疾病的诊断, 且属于无创, 在临床中应用效果明显^[2,3]。本研究重点探讨二维灰阶超声在肝脾闭合性损伤诊断中的应用价值, 具体的分析如下。

1 材料和方法

1.1 材料 选取2012-01/2013-12术后病理证实为

肝脾闭合性损伤患者60例为研究对象, 男性36例, 女性24例, 年龄为25-55岁, 平均年龄为36.4岁±5.7岁。损伤原因: 车祸伤30例, 高处坠伤22例, 钝挫伤8例。单纯肝损伤40例, 单纯脾损伤15例, 肝脾损伤5例。受伤到入院治疗时间1-33 h, 平均时间8.5 h±1.6 h。

1.2 方法 本次的对象均在手术前进行二维灰阶超声和计算机断层扫描(computed tomography, CT)检查, 二维灰阶超声选取飞利浦HP7型彩色B超诊断仪, 探头频率为3.5 MHz。患者在入院1 h内进行检查, 取仰卧位和侧卧位以及俯卧位进行全面的扫描, 获取多个角度和切面的扫描图像。然后, 依据扫描的结果判定肝脾的形态和大小以及位置与内部结构等, 且密切的观察肝脾包膜是否完整。同时, 检查影像中腹腔是否存在有暗区, 最终确定损伤范围和大小^[4]。

CT检查主要是采取飞利浦Mx8000Dual型双排螺旋CT机检查, 层厚控制为10.0 mm, 层距控制10.0 mm。患者取仰卧位, 实施常规的腹部扫描, 密切的观察肝脾形态和大小以及位置与内部结构等, 详细的记录损伤范围和大小以及部位, 且观察腹腔内是否有暗区^[5]。

统计学处理 本次研究的数据资料均采用SPSS19.0统计学软件进行数据分析与处理, 计数资料采取 χ^2 进行检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床诊断检出率观察 通过两种检查方法的观察比较, B超检查检出率为90.0%, CT检查检出率为86.7%, B超检查检出率高于CT检查, 但数据差异无统计学意义($\chi^2 = 0.371$, $P>0.05$) (表1)。

2.2 检查损伤类型观察 B超检查显示患者主要以包膜破裂、中央型破裂和包膜下破裂3种类型, 所占比例分别为66.7%、16.7%、16.7%。CT检查显示患者主要以包膜破裂、中央型破裂和包膜下破裂3种类型, 所占比例分别为70.0%、15.0%、15.0%。两种检查方法差异无统计学意义(表2, 3)。

3 讨论

肝脾闭合性损伤是腹部损伤的常见类型, 在临床中也具有较高的发病率, 对患者的身体健康具有重要的影响^[6,7]。因此, 加强该病的诊断在临床中具有重要的意义。临床中常常采取影像

研发前沿
B超检查是临床诊断过程中的一种重要检查方法, 且应用也相对比较广泛。本研究重点了解B超检查在肝脾闭合性损伤中的应用价值, 并且为以后临床诊断该病提供参考。

相关报道
临床中对于B超诊断腹部损伤已经有较多的报道, 均认为B超的诊断价值高, 能够提高临床诊断有效率, 属于无创检查, 重复性高。而本研究也进一步说明, B超检查可以提高肝脾闭合性损伤, 并对其进行明确分型。

创新亮点

本研究重点了解二维灰阶超声在肝脾闭合性损伤中的临床诊断及应用价值, 并且通过与计算机断层扫描诊断效果进行对比分析, 全面地了解其应用价值。同时, 二维灰阶超声可以较好地对肝脾闭合性损伤进行分型, 进一步说明B超的应用价值。

表 1 两种检查方法检查肝脾闭合性损伤的结果观察 (n = 60)

检查方法	类型	肝损伤	脾损伤	肝脾损伤	检出率n(%)
B超	确诊	37	13	4	54(90.0)
	漏诊或误诊	3	2	1	6(10.0)
CT	确诊	36	13	3	52(86.7)
	漏诊或误诊	4	2	2	8(13.3)

CT: 计算机断层扫描。

表 2 B超检查损伤类型

损伤类型	n	包膜破裂	中央型破裂	包膜下破裂
单纯肝损伤	40	25	7	8
单纯脾损伤	15	12	2	1
肝脾损伤	5	3	1	1
合计n(%)	60	40(66.7)	10(16.7)	10(16.7)

表 3 计算机断层扫描检查损伤类型

损伤类型	n	包膜破裂	中央型破裂	包膜下破裂
单纯肝损伤	40	27	7	6
单纯脾损伤	15	12	1	2
肝脾损伤	5	3	1	1
合计n(%)	60	42(70.0)	9(15.0)	9(15.0)

学检查方法进行诊断, 常见的有X线和CT以及B超等^[8]。临床中应用X线和CT检查并不是理想, 且对医护人员具有一定的辐射。而B超主要是利用超声波的物理特性进行诊断, 临床中属于无创检查, 且尤其对于闭合性损伤疾病的诊断具有较强的应用效果^[9]。同时, 临床中应用这种方法可避免创伤, 并且为临床治疗还提供有效的影像学依据。

临床研究显示, 对于肝脾闭合性损伤患者应用B超检查是可行的, 可以提高临床检出率, 可以达到90.0%。甚至会高出CT检查的86.7%。临床中应用CT和B超检查在一定的程度上存在有明显的差异。主要是体现在以下几个方面: (1)B超可以较好的观察肝脾部位受损的情况, 且具有连贯性与动态性。同时, 对于脏器的运动与功能变化均具有较好的监测性, 而CT检查对于动态的效果并不是很理想^[10]; (2)B超检查使用比较方便, 且在特殊的情况下不需要等待患者进入特定的检查室进行检查, 且可以移动到床边检查, 使用相对比

较方便, 而CT检查经常需要在特定的CT室进行^[11]; (3)临床中应用B超检查的费用也相对较低, 且在多数医院均可推行使用, 患者也相对比较容易接受^[12]; (4)临床中应用B超可以更好的检测实质性脏器病变, 且更好的观察血液状况, 对脏器受损的程度与性质也可以较好的观察^[13]。但是, 诊断的过程中依然存在有漏诊和误诊的情况, 主要是由于肝脾损伤使得腹腔的气体 and 肠道内容物均会影响检测的结果。同时, B超在检查的过程中很容易受到体位的影响, 使得检查受到影响。临床中一些患者的身体原因, 造成不能够完全的配合, 从而影响整体检查效果^[14]。研究显示, 肝脾闭合性损伤主要包括包膜破裂、中央型破裂和包膜下破裂3种类型, 且包膜破裂占主要。临床中应用B超检查可以更好的对肝脾闭合性损伤患者进行分型观察, 明确其损伤的状况。同时, B超检查也属于无放射性检查, 操作也相对比较简单^[15]。

总之, 临床中应用二维灰阶超声诊断肝脾

应用要点

此次临床研究分析了二维灰阶超声在肝脾闭合性损伤中的临床诊断应用价值, 为以后肝脾闭合性损伤的诊断提供较好的指导意义, 且检查方法简单, 应用前景广泛。

闭合性损伤是可行的, 能够提高临床诊断检出率。同时, B超检查操作简单, 属于无创检查, 并且更好的明确损伤类型, 在临床诊断过程中具有重要的应用价值。

4 参考文献

- 1 蔡燕敏. B超在急性腹部闭合性损伤的诊断应用分析. 中国现代医生 2010; 48: 95-116
- 2 颜宪书, 宋芄, 顾九妹, 周微霞. 二维灰阶超声波检查对急性腹部闭合性损伤的诊断价值. 中国基层医药 2010; 17: 3266-3267
- 3 钱劲. B超和CT在腹部闭合性损伤诊断中的应用. 中国当代医药 2011; 18: 103-106
- 4 曹国恒. CT对腹部空腔脏器闭合性损伤的诊断价值. 临床和实验医学杂志 2009; 8: 52-53
- 5 郑立敏, 曾帆, 黎玲, 严华. 二维灰阶超声对肝脾闭合性损伤的诊断价值. 河北医药 2013; 35: 50-51
- 6 Li N, Wang JC, Zhu MH, Wang JY, Fu XL, Zhou JR, Zheng SG, Han J, Chan P. Pathologic diagnosis of spontaneous splenic rupture in systemic lupus erythematosus. *Int J Clin Exp Pathol* 2013; 6: 273-280 [PMID: 23330013]
- 7 贾绍卿, 房克华. 基层医院B超诊断腹部闭合性损伤临床应用分析. 中国实用医药 2012; 7: 93-94
- 8 朱金凤, 伍霞芳. 二维灰阶超声诊断腹部闭合性损伤的临床价值. 河北医科大学学报 2012; 33: 90-91
- 9 Carstensen M, Chaudhary N, Leung A, Ng W. Supine digital subtraction myelography for the demonstration of a dorsal cerebrospinal fluid leak in a patient with spontaneous intracranial hypotension: a technical note. *J Radiol Case Rep* 2012; 6: 1-9 [PMID: 23378882 DOI: 10.3941/jrcr.v6i9.1002]
- 10 武先聪. B超在腹部闭合性损伤诊断中的应用价值分析. 西南军医 2011; 13: 205-207
- 11 郭春平. 闭合性腹部损伤121例小肠破裂的诊治体会. 现代医药卫生 2011; 27: 1954-1955
- 12 Gao X, Fan JG. Diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease and related metabolic disorders: consensus statement from the Study Group of Liver and Metabolism, Chinese Society of Endocrinology. *J Diabetes* 2013; 5: 406-415 [PMID: 23560695 DOI: 10.1111/1753-0407.12056]
- 13 罗健, 田莉, 陈淑媛. B超在急性腹部闭合性损伤诊断中的应用. 临床和实验医学杂志 2010; 9: 1071-1073
- 14 甘斌. CT与B超在上腹部创伤检查中的价值比较. 中国当代医药 2013; 20: 105-106
- 15 曾瑞兰, 唐建平, 刘延丽. 超声对急性腹部闭合性损伤89例诊断分析. 实用预防医学 2010; 17: 1824-1825

名词解释

检出率: 每一病例中三个甲襞辅助诊断只要有一个出现该临床疾病即计为符合三个诊断的符合例数除以该疾病总数即为该疾病的总符合率;
脾脏损伤: 可分为外伤性脾损伤、医源性脾损伤和自发性脾损伤3类, 其中85%以上的脾脏损伤由外伤引起, 医源性脾损伤和自发性脾脏损伤不足15%。

同行评价

本文有一定临床参考价值。

编辑: 韦元涛 电编: 都珍珍



整合式心理护理在肝移植患者中的应用效果

刘妍, 王靖

背景资料

肝移植是肝癌晚期的根本治疗方法, 但术后患者出现抑郁焦虑等不良情绪, 使得恢复更加缓慢。我国目前对整合式心理护理研究较少, 本文通过科学的方法证明整合式心理护理在肝移植术后的积极作用。

刘妍, 王靖, 天津市第一中心医院移植科 天津市 300192
刘妍, 护师, 主要从事肝移植的护理研究。
作者贡献分布: 刘妍主要负责数据分析及论文撰写等工作; 王靖主要负责材料的整理等工作。
通讯作者: 刘妍, 护师, 300192, 天津市南开区复康路24号, 天津市第一中心医院移植科. 825217403@qq.com
收稿日期: 2014-11-25 修回日期: 2014-12-17
接受日期: 2014-12-25 在线出版日期: 2015-02-18

Clinical effects of integrated psychological nursing in patients undergoing liver transplantation

Yan Liu, Jing Wang

Yan Liu, Jing Wang, Department of Transplantation, the First Central Hospital of Tianjin, Tianjin 300192, China
Correspondence to: Yan Liu, Primary Nurse, Department of Transplantation, the First Central Hospital of Tianjin, 24 Fukang Road, Nankai District, Tianjin 300192, China. 825217403@qq.com
Received: 2014-11-25 Revised: 2014-12-17
Accepted: 2014-12-25 Published online: 2015-02-18

Abstract

AIM: To assess the clinical effects of integrated psychological nursing in patients undergoing liver transplantation.

METHODS: Forty patients who underwent liver transplantation at our hospital from November 2013 to May 2014 were randomly divided into either an observation group or a control group, with 20 cases in each group. The observation group received integrated psychological treatment, and the control group received telephone follow-up, only once a week, that did not involve any psychological nursing. Before and after the intervention, the self-rating anxiety scale

(SAS), self-rating depression scale (SDS) and quality of life scale were used to measure the mental health status, depression and quality of life, respectively.

RESULTS: The SDS and SAS scores before intervention had no statistically significant differences between the two groups ($P > 0.05$). After intervention, the depression and anxiety scores in the observation group (36.672 ± 7.532 ; 29.971 ± 9.421) were significantly lower than those in the control group (40.283 ± 7.883 ; 43.612 ± 6.453) ($P < 0.05$). Before nursing intervention, quality of life scores showed no significant difference between the two groups ($P > 0.05$). After intervention, the quality of life score in the observation group was significantly higher than that in the control group ($P < 0.05$).

CONCLUSION: Integrated psychological intervention can significantly improve the mental health status and quality of life in patients undergoing liver transplantation.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Integrated psychological nursing; Liver transplantation; Clinical effects

Liu Y, Wang J. Clinical effects of integrated psychological nursing in patients undergoing liver transplantation. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(5): 804-808 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/804.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i5.804>

摘要

目的: 研究整合式心理护理在肝移植患者中

同行评议者
何晓顺, 教授, 中山大学附属第一医院

的应用效果。

方法: 选择2013-11/2014-05在天津市第一中心医院接受治疗的肝移植患者40例, 将所有患者随机分为观察组(20例)和对照组(20例)。观察组患者采用整合式心理干预。对照组患者仅给予电话随访, 1次/wk, 随访内容主要督促患者规律用药、定期随诊。用焦虑自评量表(self-rating anxiety scale, SAS)对两组患者心理护理干预前后的心理健康状况进行测评, 采用抑郁自评量表(self-rating depression scale, SDS)对两组患者心理护理干预前后的抑郁情况进行测评, 采用生活质量量表对两组患者护理干预前后的生活质量进行比较。

结果: 结果显示, 干预前两组患者的SDS、SAS评分差异无统计学意义($P>0.05$), 干预后观察组患者的抑郁、焦虑评分(36.672 ± 7.532 ; 29.971 ± 9.421)明显低于对照组患者(40.283 ± 7.883 ; 43.612 ± 6.453), 差异有统计学意义($P<0.05$)。护理干预前, 两组患者的生活质量比较差异无统计学意义($P>0.05$)。干预后, 观察组患者的生活质量明显高于对照组患者, 差异有统计学意义($P<0.05$)。

结论: 在药物治疗的基础上结合整合式心理干预, 可以明显提高患者的心理健康状况, 提高肝移植患者的生活质量。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 整合式心理干预护理; 肝移植; 应用效果

核心提示: 本文主要研究整合式心理护理在肝移植患者中的应用效果, 研究结果发现在药物治疗的基础上结合整合式心理干预, 可以明显提高患者的心理健康状况, 提高肝移植患者的生活质量。

刘妍, 王靖. 整合式心理护理在肝移植患者中的应用效果. 世界华人消化杂志 2015; 23(5): 804-808 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/804.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i5.804>

0 引言

肝移植的研究始于20世纪50年代, 是治疗终末期肝癌最根本的方法^[1]。患者治疗时间长、费用高、恢复缓慢, 患者易出现食欲差、抑郁情绪^[2], 因而肝移植患者需要及时的心理干预。整合式心理护理(integrate psychological

treatment, IPT)是目前心理治疗的主要趋势, 我国对IPT的研究较少, 国外相对较多^[3]。本次研究主要以心理干预为切入点, 在对患者进行药物治疗的同时辅以科学的IPT, 研究IPT在肝移植患者中的应用。

1 材料和方法

1.1 材料 选择2013-11/2014-05在天津市第一中心医院接受治疗的肝移植患者40例, 将所有患者随机分为观察组(20例)和对照组(20例)。观察组患者平均年龄 41.836 ± 5.742 岁, 其中男性12例, 女性8例, 初中文化4例, 高中文化9例, 专科及以上7例; 对照组患者平均年龄 42.732 ± 5.036 岁, 其中男性13例, 女性7例, 初中文化3例, 高中文化8例, 专科及以上9例。两组患者的男女比例、年龄、文化程度等差异均无统计学意义($P>0.05$)(表1)。

1.2 方法

1.2.1 分组: 对照组患者接受常规心理护理, 医护人员对患者的饮食进行相关指导, 关心尊重患者, 主动与患者及家属进行交流, 减轻患者的焦虑和恐惧。患者出院后给予电话随访, 1次/wk, 随访内容主要督促患者规律用药、定期随诊。观察组患者采用IPT方式。

1.2.2 IPT: IPT具体内容如下: 在同对照组患者的1次/wk的电话督促患者规律用药、定期随诊的基础上外加以下内容: (1)行为干预护理: 介绍与肝移植相关的知识, 如肝移植易发并发症、并发症的预防方法等, 根据患者的具体情况, 指导其正确规避并发症, 合理膳食, 适度锻炼; (2)支持心理干预护理: 护士耐心倾听患者的倾诉, 若有患者需要, 护士可以为患者安排小组座谈, 尽量减轻患者的负面情绪对肝移植术后的影响。具体疗程安排: 由医护人员对患者进行心理治疗, 1次/2 wk, 30 min/次, 4 wk一个疗程, 共进行3个疗程的心理干预。与此同时对每一位患者进行1次/wk的电话随访, 随访内容主要包括询问患者的病情、健康指导和心理辅导, 并督促患者将心理治疗中的一些部分融入到日常生活中; (3)放松训练: 在医护人员的专业指导下, 患者安静舒适的仰卧在床上, 在舒缓音乐的指导下进行深呼吸训练和全身分段肌肉放松训练; (4)术后其他护理: 定期监测肝功能各项指标, 对患者的凝血功能、各项生化指标进行观察, 了解患者的移植肝的功能状况, 监测药物的

研究前沿

国外主要将整合式心理干预应用于异常的心理状态和精神疾病范畴内, 如焦虑、抑郁或者精神病等。研究结果指出, 整合式心理护理可以明显提高患者的神经功能、心理状态、生活质量以及社会认知等情况。

相关报道

和普通患者不同, 肝移植康复者术后要求终身随访。这是由其自身的特点所决定的。移植术后, 患者面临着排斥反应、感染和其他潜在并发症, 为此患者必需终身服用免疫抑制剂和某些抗感染药物。要延长患者的生命, 提高患者的生活质量, 早期发现和治疗肝移植术后并发症是关键。

■创新亮点

本研究将采用整合式心理干预对肝移植手术的患者进行术后护理, 包括行为干预护理、支持心理干预护理、放松训练及术后其他护理。并用焦虑自评量表(self-rating anxiety scale, SAS)、抑郁自评量表(self-rating depression scale, SDS)及生活质量量表对患者心理护理干预前后的心理健康状况、抑郁情况和生活质量进行测评, 从而为整合式心理护理的开展提供更科学的指导。

■应用要点

整合式心理护理干预可以有效缓解肝移植患者术后的焦虑和抑郁情况。在药物治疗的基础上结合整合式心理干预, 可以明显提高患者的心理健康状况, 以及患者的生活质量。

表 1 两组患者的一般资料比较 ($n = 20$)

项目	观察组	对照组	χ^2 值	P 值
年龄(岁)	41.836 ± 5.742	42.732 ± 5.036	1.292	0.134
男/女(n)	12/8	13/7	0.942	0.291
文化程度(n)				
初中	4	3	1.425	0.105
高中	9	8	2.146	0.093
专科以上	7	9	0.893	0.355

表 2 两组患者干预前后的抑郁自评量表评分比较 ($n = 20$, mean ± SD, 分)

项目	观察组	对照组	t 值	P 值
干预前抑郁评分	45.942 ± 9.247	45.832 ± 9.340	1.142	0.173
干预后抑郁评分	36.672 ± 7.532	40.283 ± 7.883	2.330	0.027

表 3 两组患者干预前后的焦虑自评量表评分比较 ($n = 20$, mean ± SD, 分)

项目	观察组	对照组	t 值	P 值
干预前焦虑评分	46.136 ± 10.144	45.633 ± 9.363	1.054	0.177
干预后焦虑评分	29.971 ± 9.421	43.612 ± 6.453	4.311	0.006

血药浓度。

1.2.3 评价指标: 用焦虑自评量表(self-rating anxiety scale, SAS)对两组患者心理护理干预前后的心理健康状况进行测评。该量表由Zung编制, 该量表主要用于分析患者主观症状。共含有20个项目, 采用4级评分, 标准分的分界值为50分, 其中50-59分为轻度焦虑, 60-69分为中度焦虑, 70分以上为重度焦虑。采用抑郁自评量表(self-rating depression scale, SDS)对两组患者心理护理干预前后的抑郁情况进行测评, 该抑郁量表包含20项, 每个项目分为4个等级。抑郁指数 = 各条因素计分/80, 指数范围0.7以上表示患者为重度抑郁, 0.6-0.69为中度抑郁, 0.5-0.59为轻度抑郁, 0.5以下为无抑郁。采用生活质量量表对两组患者护理干预前后的生活质量进行比较, 该量表包含36个条目, 8个维度。得分范围0-100, 得分越高说明患者的生活质量越好。

统计学处理 采用SPSS11.0对本次研究数据进行统计学分析, 计量资料用 t 检验, 计数资料用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者干预前后的SDS评分比较 IPT

干预前, 两组患者的SDS评分差异无统计学意义($P > 0.05$), 干预后观察组患者的抑郁评分明显低于对照组患者, 差异有统计学意义($P < 0.05$)(表2)。

2.2 两组患者干预前后SAS评分比较 IPT干预前, 两组患者的SAS评分差异无统计学意义($P > 0.05$), 干预后观察组患者的SAS评分情况明显优于对照组患者, 差异有统计学意义($P < 0.05$)(表3)。

2.3 两组患者干预前后的生活质量比较 IPT干预前, 两组患者的生活质量比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。干预后, 观察组患者的生活质量明显高于对照组患者, 差异有统计学意义($P < 0.05$)(表4)。

3 讨论

整合式心理护理是包括支持性治疗和结构性心理教育的综合性治疗。他主要在心理支持的基础上, 将健康教育、应急处理和应对技巧紧密结合成综合的心理干预法, 根据患者的主要需求选取不同的心理干预。终末期肝病患者病程长, 且极易发生并发症, 患者肝移植手术及术后承受着巨大的压力, 这些压力极易引起患者产生非特异性的心理反应, 如易怒、焦

表 4 两组患者干预前后的生活质量比较 ($n = 20, \text{mean} \pm \text{SD}, \text{分}$)

项目	观察组	对照组	t 值	P 值
干预前				
情绪角色	47.263 \pm 5.858	47.832 \pm 6.221	1.652	0.085
躯体角色	41.289 \pm 6.837	42.974 \pm 7.022	1.623	0.089
社会功能	40.321 \pm 4.832	40.933 \pm 4.366	1.290	0.252
心理健康	54.025 \pm 7.022	53.921 \pm 6.834	1.372	0.191
活力	47.388 \pm 5.472	47.401 \pm 4.557	1.413	0.183
躯体疼痛	33.893 \pm 3.181	33.922 \pm 3.200	1.479	0.147
躯体功能	43.862 \pm 8.370	43.832 \pm 8.102	1.652	0.085
总体健康	58.398 \pm 4.301	59.019 \pm 5.336	1.340	0.187
总分	57.394 \pm 6.739	58.018 \pm 7.112	1.716	0.078
干预后				
情绪角色	64.543 \pm 6.792	56.420 \pm 6.628	2.233	0.036
躯体角色	61.463 \pm 5.422	52.673 \pm 6.721	2.017	0.044
社会功能	58.613 \pm 5.354	53.356 \pm 6.694	3.503	0.003
心理健康	75.644 \pm 7.094	60.464 \pm 8.973	2.185	0.039
活力	65.893 \pm 6.711	52.883 \pm 8.831	2.416	0.021
躯体疼痛	48.356 \pm 3.138	41.693 \pm 3.822	2.811	0.007
躯体功能	63.180 \pm 7.148	56.982 \pm 8.460	2.011	0.046
总体健康	77.232 \pm 4.599	63.433 \pm 5.235	2.235	0.035
总分	71.439 \pm 8.201	56.245 \pm 9.712	2.754	0.009

名词解释

整合式心理干预护理: 包括支持性治疗和结构性心理教育的综合性治疗。他主要在心理支持的基础上, 将健康教育、应急处理和应对技巧紧密结合成综合的心理干预法, 根据患者的主要需求选取不同的心理干预。

虑、抑郁等心理压力^[4,5]。因此, 肝移植患者需要更加全面的护理, 护理人员及家属不仅要在生活上给患者更多的关心照顾, 更应该在患者心理上给予更多的支持, 帮助患者树立起战胜病魔的信心和勇气^[6]。

肝移植手术后患者的并发症及心理情况会对患者日后的生活质量和并发症的发生情况产生很大的影响^[7-9]。因此, 医护人员应做好患者术后的心理护理工作。本次研究中, 医护人员对观察组患者进行每周1次的电话随访, 随访内容主要包括询问患者的病情、健康指导和心理辅导, 并督促患者将心理治疗中的一些部分融入到日常生活中。而对照组患者只进行每周1次电话随访, 督促其规律用药, 定期随诊, 随访内容并不涉及心理护理。结果显示, IPT干预后, 观察组患者的SDS评分为36.672分 \pm 7.532分, 而对照组患者的SDS评分为40.283分 \pm 7.883分, 观察组SDS评分明显低于对照组患者, 差异具有统计学意义($P < 0.05$); 结果显示, 观察组患者的SAS评分为29.971分 \pm 9.421分, 而对照组患者的SAS评分为43.612分 \pm 6.453分, 观察组患者SAS评分明显低于对照组患者, 差异具有统计学意义($P < 0.05$)。这也说明IPT干预可以有效地缓解肝移植患者术后的焦

虑和抑郁情况。

本次研究中, 通过规范的心理干预和治疗方法的整合, 一方面使患者由被动接受治疗转变为主动接受治疗, 治疗效率得到很大的提高。行为干预和不良情绪的缓解也极大地改善了患者的生活质量, 缓解了患者的身体不适感; 另一方面, 医护人员引导患者正确看待疾病, 科学有效的疏导了患者的负面情绪, 患者的心理健康水平也得到极大地改善。国内^[9]也有整合式心理干预护理对患者心理健康和生活质量的改善情况的研究, 指出整合式心理干预护理可以有效改善患者的心理健康状况并能极大地提高患者的生活质量。国外^[10-15]主要将整合式心理干预应用于异常的心理状态和精神疾病范畴内, 如焦虑、抑郁或者精神病等。研究结果也指出, IPT可以明显提高患者的神经功能、心理状态、生活质量以及社会认知等情况。

总之, 在药物治疗的基础上结合整合式心理干预, 可以明显提高患者的心理健康状况, 提高肝移植患者的生活质量。但如何有效提高患者的依从性, 如何将该方法应用到每一位患者身上是后续研究要继续关注的问题。

4 参考文献

- 1 Hackl C, Schlitt HJ, Kirchner GI, Knoppke B, Loss

同行评价

在药物治疗的基础上结合整合式心理干预, 可以明显提高患者的心理健康状况, 提高肝移植患者的生活质量。有一定的临床意义。

- 1 M. Liver transplantation for malignancy: current treatment strategies and future perspectives. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 5331-5344 [PMID: 24833863 DOI: 10.3748/wjg.v20.i18.5331]
- 2 Teresiak-Mikołajczak E, Czarnecka-Operacz M, Jenerowicz D, Silny W. Neurogenic markers of the inflammatory process in atopic dermatitis: relation to the severity and pruritus. *Postepy Dermatol Alergol* 2013; 30: 286-292 [PMID: 24353488]
- 3 谷利斌, 徐浩翔, 谭娟, 王挺, 徐德国. 整合式心理治疗对慢性湿疹病人心理健康状况及神经肽的影响. *护理研究* 2014; 8: 2829-2832
- 4 谢炎, 蒋文涛, 郭庆军, 马楠, 王洪涛, 田大治, 潘澄. 血管内皮生长因子的表达对肝癌患者肝移植预后的影响. *中华器官移植杂志* 2014; 3: 149-152
- 5 缪洁, 刘志华, 孟稳利, 曹经林, 赵金彩. 家庭护理干预对肝移植患者生活质量. *山东医药* 2013; 5: 41-43
- 6 Dong X, Wang YS, Dou GR, Hou HY, Shi YY, Zhang R, Ma K, Wu L, Yao LB, Cai Y, Zhang J. Influence of Dll4 via HIF-1 α -VEGF signaling on the angiogenesis of choroidal neovascularization under hypoxic conditions. *PLoS One* 2011; 6: e18481 [PMID: 21526177 DOI: 10.1371/journal.pone.0018481]
- 7 张爱萍, 鲍鹤玫, 吴建中. 肝移植患者随访依从性的研究进展. *中华现代护理杂志* 2012; 18: 235-237
- 8 冯晓梅, 张友琴, 韩金凤, 李祥微. 整合式心理干预对脊髓损伤患者抑郁状态的影响. *医学信息* 2014; 2: 462
- 9 单卫洲. 肝移植手术的护理措施. *中国伤残医学* 2014; 2: 217
- 10 Akarsu M, Bakir Y, Karademir S, Unek T, Bacakoglu A, Astarcioglu I. Prevalence and risk factors for obesity after liver transplantation: a single-center experience. *Hepat Mon* 2013; 13: e7569 [PMID: 24098309]
- 11 Belghiti J, Fuks D. Liver resection and transplantation in hepatocellular carcinoma. *Liver Cancer* 2012; 1: 71-82 [PMID: 24159575 DOI: 10.1159/000342403]
- 12 蔡常洁. 肝移植术后感染时间表与病原学特点. *中华肝胆外科杂志* 2012; 10: 736-739
- 13 Li HY, Wei YG, Yan LN, Li B. Salvage liver transplantation in the treatment of hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 2415-2422 [PMID: 22654435 DOI: 10.3748/wjg.v18.i19.2415]
- 14 Varma V, Webb K, Mirza DF. Liver transplantation for alcoholic liver disease. *World J Gastroenterol* 2010; 16: 4377-4393 [PMID: 20845504 DOI: 10.3748/wjg.v16.i35.4377]
- 15 李瑞东, 董家勇, 郭闻洲, 滕飞, 王正昕, 傅志仁. 肝移植后发生严重感染时细胞免疫功能的动态变化与免疫抑制剂的个体化调整. *中华器官移植杂志* 2011; 7: 411-414

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍



腹腔镜手术治疗胆囊结石合并胆总管结石的临床疗效

程利民, 张国志, 刘洋, 孙志德, 张学军

程利民, 张国志, 刘洋, 孙志德, 张学军, 河北联合大学 河北省唐山市 063000

程利民, 讲师, 主要从事肝胆外科的研究。

作者贡献分布: 本文主要由程利民、张国志、刘洋、孙志德及张学军共同写作完成; 数据分析由程利民完成; 张国志、刘洋、孙志德及张学军共同参与完成。

通讯作者: 张国志, 主任医师, 063000, 河北省唐山市新华西道46号, 河北联合大学. zhanggz5136@163.com

收稿日期: 2014-12-01 修回日期: 2014-12-23

接受日期: 2014-12-31 在线出版日期: 2015-02-18

Clinical effects of laparoscopic surgery in treatment of gallbladder stones with choledocholithiasis

Li-Min Cheng, Guo-Zhi Zhang, Yang Liu, Zhi-De Sun, Xue-Jun Zhang

Li-Min Cheng, Guo-Zhi Zhang, Yang Liu, Zhi-De Sun, Xue-Jun Zhang, Hebei United University, Tangshan 063000, Hebei Province, China

Correspondence to: Zhi-Guo Zhang, Chief Physician, Hebei United University, 46 Xinhua West Road, Tangshan 063000, Hebei Province, China. zhanggz5136@163.com

Received: 2014-12-01 Revised: 2014-12-23

Accepted: 2014-12-31 Published online: 2015-02-18

Abstract

AIM: To evaluate the clinical effects of laparoscopic surgery in the treatment of gallbladder stones with choledocholithiasis.

METHODS: Eighty patients with gallbladder stones complicated with choledocholithiasis were randomly divided into either an observation group or a control group. The observation group was treated by laparoscopic surgery, and the control group was treated by conventional surgery. The general status

of patients, complications, and the rates of residual stones, bile leak, and relapse were compared for the two groups.

RESULTS: The operative time, bleeding volume, time to first anus exhaust, time to ambulation, and hospitalization time for the observation group were significantly better than those for the control group (60.28 min \pm 11.64 min *vs* 105.61 min \pm 21.16 min, 38.36 mL \pm 8.31 mL *vs* 148.36 mL \pm 16.20 mL, 1.76 d \pm 0.82 d *vs* 3.10 d \pm 1.12 d, 1.53 d \pm 0.78 d *vs* 2.52 d \pm 1.05 d, 6.62 d \pm 2.13 d *vs* 14.27 d \pm 4.58 d, $P < 0.05$). The rate of complications for the observation group was significantly lower than that for the control group (7.50% *vs* 27.50%, $P < 0.05$). The rates of residual stones, bile leak, and relapse for the observation group were also significantly lower than those for the control group (5.00% *vs* 20.00%, 2.50% *vs* 15.00%, 0.00% *vs* 10.00%, $P < 0.05$).

CONCLUSION: Laparoscopic surgery is superior to conventional surgery in the treatment of gallbladder stones with choledocholithiasis with regard to minimal surgical trauma, quicker recovery, and lower rates of complication, residual stones, bile leak, and relapse.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Choledocholithiasis; Gallbladder stones; Laparoscopic surgery; Laparotomy

Cheng LM, Zhang GZ, Liu Y, Sun ZD, Zhang XJ. Clinical effects of laparoscopic surgery in treatment of gallbladder stones with choledocholithiasis. *Shijie*

■背景资料

胆囊结石合并胆总管结石是一种常见的普外科急腹症, 主要表现为高热、黄疸及剧烈腹痛等。手术是临床治疗该病的主要手段, 传统的开腹手术能有效清除结石, 并取得较好的临床效果, 但存在手术创伤大、并发症多及易复发等缺陷, 随着近年来腹腔镜手术临床中逐渐得到应用, 为胆道疾病的治疗提供了更多的选择。

■同行评议者

崔云南, 教授, 哈尔滨医科大学第二附属医院普外科

■ 研发前沿
胆囊结石合并胆总管结石患者主要表现为发热、腹部疼痛及黄疸等症状, 严重影响患者的生活质量。

Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(5): 809-812 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/809.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i5.809>

摘要

目的: 比较腹腔镜手术与传统开腹手术治疗胆囊结石合并胆总管结石的临床效果。

方法: 按照收治随机数字表法将河北联合大学附属医院收治80例胆囊结石合并胆总管结石患者均分为观察组与对照组, 分别给予腹腔镜手术和传统开腹手术治疗, 比较两组患者手术一般情况、术后并发症发生情况以及随访期间残石率、胆漏率、复发率。

结果: 观察组患者手术时间、术中出血量、肛门排气时间、下床活动时间及出院时间均显著少于对照组($60.28 \text{ min} \pm 11.64 \text{ min}$ vs $105.61 \text{ min} \pm 21.16 \text{ min}$ 、 $38.36 \text{ mL} \pm 8.31 \text{ mL}$ vs $148.36 \text{ mL} \pm 16.20 \text{ mL}$ 、 $1.76 \text{ d} \pm 0.82 \text{ d}$ vs $3.10 \text{ d} \pm 1.12 \text{ d}$ 、 $1.53 \text{ d} \pm 0.78 \text{ d}$ vs $2.52 \text{ d} \pm 1.05 \text{ d}$ 、 $6.62 \text{ d} \pm 2.13 \text{ d}$ vs $14.27 \text{ d} \pm 4.58 \text{ d}$), 差异具有统计学意义($P < 0.05$); 观察组并发症总发生率显著低于对照组(7.50% vs 27.50%), 差异具有统计学意义($P < 0.05$); 观察组患者残石率、胆漏率及复发率均显著低于对照组(5.00% vs 20.00% 、 2.50% vs 15.00% 、 0.00% vs 10.00%), 差异具有统计学意义($P < 0.05$)。

结论: 采用腹腔镜手术治疗胆囊结石合并胆总管结石, 创伤小, 术后恢复快, 能有效降低并发症发生率、残石和胆漏率, 并减少术后复发, 安全可靠, 值得推广。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 胆总管结石; 胆囊结石; 腹腔镜手术; 开腹手术

核心提示: 本研究中, 观察组的手术时间、出血量、肛门排气时间、下床活动时间、出院时间均显著少于对照组, 表明腹腔镜手术的手术时间较短, 创伤小, 出血少, 有利于促进患者的恢复, 通过缩短患者的住院时间, 从而减轻患者的经济负担。

程利民, 张国志, 刘洋, 孙志德, 张学军. 腹腔镜手术治疗胆囊结石合并胆总管结石的临床疗效. 世界华人消化杂志 2015; 23(5): 809-812 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/809.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i5.809>

0 引言

胆囊结石合并胆总管结石是一种常见的普外科急腹症, 主要表现为高热、黄疸及剧烈腹痛等^[1]. 手术是临床治疗该病的主要手段, 传统的开腹手术能有效清除结石, 并取得较好的临床效果, 但存在手术创伤大、并发症多及易复发等缺陷, 随着近年来腹腔镜手术临床中逐渐得到应用, 为胆道疾病的治疗提供了更多的选择^[2]. 为了分析对胆囊结石合并胆总管结石患者采用腹腔镜手术治疗的临床价值, 河北联合大学附属医院对80例患者进行分析, 现报道如下。

1 材料和方法

1.1 材料 随机选取河北联合大学附属医院于2012-08/2014-08收治80例胆囊结石合并胆总管结石患者, 所有患者经腹部超声、内镜逆行胰胆管造影等检查确诊. 纳入标准: (1)无既往腹部手术史者; (2)无胆道手术史者; (3)Mirizzi综合征 I 级者; (4)签署知情同意书. 排除标准: (1)胆囊三角及腹腔粘连者; (2)严重性心、肝、肾功能障碍者; (3)急性重症胆管炎患者. 按照随机数字表法将80例患者均分为观察组与对照组, 各40例. 观察组: 男23例, 女17例, 年龄31-68岁, 平均为 $48.4 \text{ 岁} \pm 3.2 \text{ 岁}$; 病程1.0-6.0年, 平均为 $3.2 \text{ 年} \pm 0.5 \text{ 年}$. 对照组: 男21例, 女19例, 年龄32-69岁, 平均为 $50.2 \text{ 岁} \pm 3.3 \text{ 岁}$; 病程1-5年, 平均为 $2.8 \text{ 年} \pm 0.7 \text{ 年}$. 两组患者的一般资料差异无统计学意义($P > 0.05$), 具有可比性。

1.2 方法

1.2.1 手术: 观察组患者给予腹腔镜手术治疗, 行气管插管全麻, 取仰卧位, 采用四孔法建立人工气腹, 注入二氧化碳(CO_2), 使腹腔内的压力维持在 $1.6\text{--}1.8 \text{ kPa}$, 于患者脐下缘分别置入 10 cm 的Trocarr, 同时于右侧肋缘腋前线与下锁骨中线置入 5 cm 的Trocarr, 置入腹腔镜进行探查, 以了解腹腔内情况^[3]. 然后解剖胆囊三角, 暴露胆囊管与胆囊动脉, 同时进行胆囊动脉的夹闭, 并切除胆囊. 最后于镜下切开胆总管取石, 并根据患者的胆汁及出血情况确定是否放置引流管, 退出腹腔镜, 解除气腹并关腹. 对照组患者采用开腹手术治疗, 全麻后切除胆囊, 并进行胆总管切开取石, 然后放置T管引流. 术后3-4 wk行T管造影检查, 若见胆总管下

表 1 两组患者一般情况比较 ($n = 40$, mean \pm SD)

分组	手术时间(min)	术中出血量(mL)	肛门排气时间(d)	下床活动时间(d)	出院时间(d)
观察组	60.28 \pm 11.64 ^a	38.36 \pm 8.31 ^a	1.76 \pm 0.82 ^a	1.53 \pm 0.78 ^a	6.62 \pm 2.13 ^a
对照组	105.61 \pm 21.16	148.36 \pm 16.20	3.10 \pm 1.12	2.52 \pm 1.05	14.27 \pm 4.58

^a $P < 0.05$ vs 对照组.表 2 两组患者术后并发症发生情况比较 ($n = 40$, $n(\%)$)

分组	切口感染	胆道损伤	反流性食管炎	合计
观察组	2(5.00)	1(2.50)	0(0.00)	3(7.50) ^a
对照组	5(12.50)	3(7.50)	3(7.50)	11(27.50)

^a $P < 0.05$ vs 对照组.表 3 两组患者术后复发率、残石率、胆漏率比较 ($n = 40$, $n(\%)$)

分组	残石率	胆漏率	复发率
观察组	2(5.00) ^a	1(2.50) ^a	0(0.00) ^a
对照组	8(20.00)	6(15.00)	4(10.00)

^a $P < 0.05$ vs 对照组.

端无结石、通畅无阻时即可拔管. 两组患者术后均给予抗生素治疗3-7 d.

1.2.2 观察指标: 记录两组患者手术一般情况(包括手术时间、术中出血量、肛门排气时间、下床活动时间和出院时间), 比较两组患者术后并发症发生情况, 两组患者均获得12 mo以上随访, 比较随访期间残石率、胆漏率、复发率.

统计学处理 采用SPSS19.0统计软件进行统计分析, 计量资料结果用mean \pm SD表示, 治疗前后及组间比较用 t 检验, 计数资料以构成比表示, 用 χ^2 检验. $P < 0.05$ 为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 两组患者一般情况比较 观察组患者手术时间、术中出血量、肛门排气时间、下床活动时间及出院时间均显著少于对照组, 差异具有统计学意义($P < 0.05$)(表1).

2.2 两组患者术后并发症发生情况比较 观察组并发症总发生率为7.50%, 显著低于对照组的27.50%, 差异具有统计学意义($P < 0.05$)(表2).

2.3 两组患者术后残石率、胆漏率、复发率比较 两组患者术后均获得随访12 mo以上随访, 经T管造影、CT或B超复查, 观察组患者残石率、胆漏率及复发率均显著低于对照组, 差异具有统计学意义($P < 0.05$)(表3).

3 讨论

胆囊结石是一种常见的普外科疾病, 发病率为10%, 而部分胆囊结石患者可合并有胆总管结石, 约占15%^[4]. 胆囊结石合并胆总管结石是一种主要由多种因素共同引起的疾病, 临床多认为与患者的胆汁成分及理化性质变化等引起胆汁中的胆固醇沉淀析出及结晶有关^[5]. 患者主要表现为发热、腹部疼痛及黄疸等症状, 严重影响患者的生活质量^[6].

手术是临床治疗胆囊结石合并胆总管结石的重要手段, 虽能取得一定的效果, 但存在创伤小、术后并发症多、复发率高及容易出现胆管残石等缺陷, 严重限制了其在临床中的应用^[7]. 随着近年来微创技术的推广, 腹腔镜手术在胆道疾病的临床治疗中开始得到应用^[8]. 本研究中, 观察组患者通过采用腹腔镜手术治疗, 其手术时间、出血量、肛门排气时间、下床活动时间、出院时间均显著少于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 提示腹腔镜手术在胆囊结石合并胆总管结石的治疗中具有手术时间短、创伤小、恢复快等优点. 相对于传统的开腹手术, 腹腔镜手术只需建立3-4个孔, 无需切开病变器官及正常组织, 从而能有效减少术中出血量, 对患者无明显的创

□ 相关报道
随着近年来微创技术的推广, 腹腔镜手术在胆道疾病的临床治疗中开始得到应用.

同行评价

本研究内容实用, 结果可靠, 对临床医师有一定的借鉴价值。

伤、疼痛, 能满足“无创”手术的理念, 有利于患者术后的恢复, 故能减少并发症的发生^[9,10]。而且腹腔镜手术还能通过电视屏幕将结石放大, 提高图片清晰度, 有利于提高结石的清除率, 可一次性取净结石, 能有效避免或减少残石, 有利于提高治疗效果及减少术后复发^[11]。与开腹胆道手术相同, 腹腔镜手术也必须要根据先处理好病灶的原则下尽量不改变机体生理功能及解剖功能的原则^[12]。临床研究^[13]表明, 腹腔镜手术不会对患者的Oddi's括约肌造成影响, 能保留胆总管的完整性, 对胆道的内环境影响比较少, 从而能有效减少术后并发症的发生。另外, 腹腔镜手术是在封闭的腹腔、盆腔中完成的, 能有效避免空气、纱布等对腹腔的影响, 能避免对手术部位以外其他部分的干扰, 对患者的创伤比较小, 有利于患者术后的恢复^[14]。

本研究中, 观察组的手术时间、出血量、肛门排气时间、下床活动时间、出院时间均显著少于对照组, 表明腹腔镜手术的手术时间较短, 创伤小, 出血少, 有利于促进患者的恢复, 通过缩短患者的住院时间, 从而减轻患者的经济负担^[15]。观察组的并发症发生率为7.50%, 显著低于对照组的27.50%, 同样说明了腹腔镜手术的无创性, 能有利于保留胆总管的完整性, 从而减少术后并发症的发生。另外, 观察组的残石率、胆漏率、复发率均显著低于对照组, 表明腹腔镜的手术视野更好, 能一次性进行胆道结石的取净, 从而能有效减少残石、胆漏及复发^[16]。

总之, 对胆囊结石合并胆总管结石患者采用腹腔镜手术治疗, 具有创伤小、恢复快、术后并发症少等优点, 且能有效降低术后残石率、胆漏率及复发率, 安全可靠, 值得推广。

4 参考文献

- 1 朱杰高, 韩威, 张忠涛, 李建设. 胆囊结石合并胆总管结石的治疗新进展. 中国全科医学 2013; 16: 1702-1704
- 2 王行雁, 徐智, 王立新, 侯纯升, 凌晓峰, 修典荣. 胆囊结石合并胆总管结石的外伤微创治疗. 中国微创外科杂志 2012; 12: 515-517
- 3 赵春雨, 成丽娅, 沈宏, 张宁. 腹腔镜联合胆道镜治

- 疗胆囊结石合并胆总管结石的临床应用研究. 中国普外基础与临床杂志 2013; 17: 793-796
- 4 Gonzalez FJ, Dominguez E, Lede A, Jose P, Miguel P. Migration of vessel clip into the common bile duct and late formation of choledocholithiasis after laparoscopic cholecystectomy. *Am J Surg* 2011; 202: e41-e43 [PMID: 21943951 DOI: 10.1016/j.amjsurg.2010.08.011]
- 5 蔡治方, 兑丹华, 兰天罡, 刘尧, 黄辉. 腹腔镜胆囊切除术治疗“高危”胆囊结石93例. 世界华人消化杂志 2013; 21: 2734-2738
- 6 Troendle DM, Barth BA. ERCP can be safely and effectively performed by a pediatric gastroenterologist for choledocholithiasis in a pediatric facility. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2013; 57: 655-658 [PMID: 24048163 DOI: 10.1097/MPG.0000000000000124]
- 7 陈盛, 郑江华, 区应亮, 陈伟, 江寅, 简志祥, 王卫东. 两种微创方式治疗胆囊结石合并胆总管结石的临床疗效比较. 中国普外基础与临床杂志 2012; 19: 1213-1217
- 8 李国锋, 吕亚静, 林海龙, 佟建军. 腹腔镜联合胆道镜治疗胆囊结石合并胆总管结石疗效分析. 海南医学院学报 2012; 16: 66-68
- 9 刘伟, 郑军, 赵延春. 腹腔镜联合胆道镜微创手术与开腹手术治疗胆囊结石合并胆总管结石的疗效比较. 现代生物医学进展 2012; 25: 2359-2361
- 10 张乐, 白月奎, 欧云松, 张在兴, 孙家邦. 腹腔镜胆囊切除胆道探查术治疗胆囊结石合并胆总管结石的临床观察. 中国普通外科杂志 2014; 20: 1141-1143
- 11 李辉, 朱卓立, 吴堃, 李生伟. 腹腔镜胆囊切除术联合术中内镜下括约肌切开术治疗胆囊结石合并胆总管结石的Meta分析. 重庆医科大学学报 2013; 38: 657-661
- 12 Koc B, Karahan S, Adas G, Tural F, Guven H, Ozsoy A. Comparison of laparoscopic common bile duct exploration and endoscopic retrograde cholangiopancreatography plus laparoscopic cholecystectomy for choledocholithiasis: a prospective randomized study. *Am J Surg* 2013; 206: 457-463 [PMID: 23871320 DOI: 10.1016/j.amjsurg.2013.02.004]
- 13 常志恒, 党彤, 孟宪梅, 潘小平, 胡淑清, 田继刚. 内镜治疗胆总管结石复发的危险因素分析及对策. 世界华人消化杂志 2014; 22: 1157-1161
- 14 王广义, 王英超, 吕国悦. 胆囊结石合并胆总管结石的现代外科治疗模式. 世界华人消化杂志 2009; 17: 3579-3582
- 15 Sahoo MR, Kumar AT, Patnaik A. Randomised study on single stage laparo-endoscopic rendezvous (intra-operative ERCP) procedure versus two stage approach (Pre-operative ERCP followed by laparoscopic cholecystectomy) for the management of cholelithiasis with choledocholithiasis. *J Minim Access Surg* 2014; 10: 139-143 [PMID: 25013330 DOI: 10.4103/0972-9941.134877]
- 16 刘万涛, 吴振华, 李常恩, 金雷, 姚英民. 两种不同微创式治疗胆囊结石合并胆总管结石效果比较的系统评价. 中国循证医学杂志 2011; 11: 1313-1320

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍



早期ERCP与早期保守治疗重症急性胆源性胰腺炎的系統综述及Meta分析

莫晨, 孙刚, 张丽, 路明亮, 王艳芝, 徐铭宝, 杨云生

莫晨, 徐铭宝, 武警总医院干部病房二科 北京市 100039
莫晨, 孙刚, 张丽, 路明亮, 王艳芝, 杨云生, 中国人民解放军总医院消化病中心 北京市 100853
莫晨, 主治医师, 主要从事消化系统疾病的诊治研究。
作者贡献分布: 此课题由莫晨、孙刚及杨云生设计; 研究过程由莫晨、张丽、路明亮及王艳芝操作完成; 数据分析由莫晨与徐铭宝完成; 本论文写作由莫晨完成。
通讯作者: 杨云生, 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消化病中心。
sunny301ddc@126.com
电话: 010-57976580
收稿日期: 2014-11-16 修回日期: 2014-12-12
接受日期: 2014-12-18 在线出版日期: 2015-02-18

Early ERCP vs early conservative management in patients with severe acute biliary pancreatitis: A systematic review and Meta-analysis

Chen Mo, Gang Sun, Li Zhang, Ming-Liang Lu, Yan-Zhi Wang, Ming-Bao Xu, Yun-Sheng Yang

Chen Mo, Ming-Bao Xu, Cadre Ward 2, the General Hospital of Armed Force Police, Beijing 100039, China
Chen Mo, Gang Sun, Li Zhang, Ming-Liang Lu, Yan-Zhi Wang, Yun-Sheng Yang, Institute of Digestive Diseases, General Hospital of Chinese PLA, Beijing 100853, China
Correspondence to: Yun-Sheng Yang, Chief Physician, Institute of Digestive Diseases, General Hospital of Chinese PLA, 28 Fuxing Road, Haidian District, Beijing 100853, China. sunny301ddc@126.com
Received: 2014-11-16 Revised: 2014-12-12
Accepted: 2014-12-18 Published online: 2015-02-18

Abstract

AIM: To assess the efficacy and safety of early endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) in the management of severe acute biliary

pancreatitis (SABP).

METHODS: Electronic databases including PubMed, Embase, Cochrane Central Register of Controlled Trials, CNKI, CBM and WanFang Data were searched from inception to June 30, 2014 to retrieve randomized controlled trials (RCTs) comparing early ERCP intervention vs early conservative management in SABP patients. Two reviewers independently screened the articles and extracted relevant information. Study quality was assessed using the Cochrane risk-of-bias tool. Meta-analysis was performed using RevMan 5.1 software.

RESULTS: A total of 10 RCTs involving 809 patients were included. The results of Meta-analysis showed that early ERCP strategy significantly reduced mortality (RR = 0.22, 95% CI: 0.10-0.47), organ failure rate (RR = 0.45, 95% CI: 0.28-0.71), the time to abdominal pain relief (MD = -4.74, 95% CI: -5.32--4.17) and the hospitalization time (MD = -13.49, 95% CI: -14.64--12.33).

CONCLUSION: Early ERCP strategy is effective and safe and should be considered in patients with SABP.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Endoscopic retrograde cholangiopancreatography; Severe acute biliary pancreatitis; Meta-analysis; Systematic review; Randomized controlled trial

Mo C, Sun G, Zhang L, Lu ML, Wang YZ, Xu MB, Yang YS. Early ERCP vs early conservative management

■ **背景资料**
重症急性胆源性胰腺炎(severe acute biliary pancreatitis, SABP)病情凶险, 病死率高, 而尽早解除胆道梗阻、阻止胆胰液反流, 是防治SABP病程进展的核心。早期有效解除梗阻最有效的手段为手术及内镜治疗。但手术不能阻止胰腺炎的病理过程, 可能使处于应激状态的机体遭受二次打击, 增加并发症和病死率, 因此现不主张急诊外科手术。早期内镜治疗已成为胆源性胰腺炎的一线治疗手段。

■ **同行评议者**
郭晓钟, 教授, 沈阳军区总医院消化内科

研究前沿

内镜逆行性胰胆管造影术(endoscopic retrograde cholangiopancreatography, ERCP)操作技术难度大, 并且操作本身可出现术后胰腺炎、出血、穿孔、感染等并发症, 因而早期行ERCP联合内镜下乳头括约肌切开术(endoscopic sphincterotomy, EST)或内镜下鼻胆管引流(endoscopic nasobiliary drainage, ENBD)治疗SABP仍存在争议. 因而本文系统评价早期ERCP治疗SABP的临床疗效及安全性.

in patients with severe acute biliary pancreatitis: A systematic review and Meta-analysis. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(5): 813-822 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/813.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i5.813>

摘要

目的: 系统评价早期内镜逆行性胰胆管造影术(endoscopic retrograde cholangiopancreatography, ERCP)治疗重症急性胆源性胰腺炎(severe acute biliary pancreatitis, SABP)的疗效及安全性.

方法: 计算机检索Pubmed、EMbase、Cochrane Central Register of Controlled Trials、中国知网(CNKI)、万方和中国生物医学文献数据库(CBM), 查找所有比较早期ERCP治疗与早期保守治疗SABP疗效的随机对照试验(randomized controlled trial, RCT), 检索起止时间均为从建库至2014-06. 由两名研究者独立进行文献筛选、资料提取并应用Cochrane偏倚风险工具进行质量评价, 采用Revman5.1软件进行Meta分析.

结果: 最终纳入10个RCT, 共809例患者. Meta分析结果显示: 对于SABP患者, 与保守治疗相比, 早期ERCP治疗可降低病死率($RR = 0.22$, 95%CI: 0.10-0.47)及器官衰竭的发生率($RR = 0.45$, 95%CI: 0.28-0.71), 缩短腹痛缓解时间($MD = -4.74$, 95%CI: -5.32--4.17)及住院时间($MD = -13.49$, 95%CI: -14.64--12.33).

结论: 早期ERCP治疗SABP安全有效, 建议早期ERCP治疗SABP.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 内镜逆行性胰胆管造影术; 重症胆源性胰腺炎; Meta分析; 系统评价; 随机对照试验

核心提示: 本系统综述纳入10项随机对照试验(randomized controlled trial)共809例患者. 结果证实, 与早期保守治疗相比, 早期内镜逆行性胰胆管造影术(endoscopic retrograde cholangiopancreatography, ERCP)治疗能够显著降低重症急性胆源性胰腺炎(severe acute biliary pancreatitis, SABP)患者的病死率、器官衰竭的发生率, 缩短腹痛缓解时间及住院时间. ERCP操作相关并发症较低, 操作较为安全. 因此, 建议SABP患者早期行ERCP治疗.

莫晨, 孙刚, 张丽, 路明亮, 王艳芝, 徐铭宝, 杨云生. 早期ERCP与早期保守治疗重症急性胆源性胰腺炎的系统综述及Meta分析. 世界华人消化杂志 2015; 23(5): 813-822 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/813.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i5.813>

0 引言

急性胆源性胰腺炎(acute biliary pancreatitis, ABP)指由胆道疾病(如结石、寄生虫、乳头狭窄、先天性胰胆管汇流异常、硬化性胆管炎、Oddi括约肌功能紊乱等)引发的急性胰腺炎. ABP发病机制主要为胰管内高压及胰腺微循环障碍^[1]. 在世界范围内, 胆道疾病均是急性胰腺炎的常见病因^[2]. 其中约10%-20%为重症ABP(severe ABP, SABP), 病情凶险, 病死率高, 预后不佳^[3].

早期有效解除梗阻对缓解ABP的病情发展, 减少机体创伤具有重要的作用. 解除胆道梗阻最有效的手段为手术及内镜治疗. 但手术不能阻止胰腺炎的病理过程, 使处于应激状态的机体遭受二次打击, 增加并发症和病死率, 因此现不主张急诊外科手术. 通过大量的临床研究^[4-7]证实, 早期内镜治疗已成为ABP的一线治疗手段. 早期行内镜逆行性胰胆管造影术(endoscopic retrograde cholangiopancreatography, ERCP)治疗能发现胆道梗阻的原因, 对于SABP的病因诊断和后续治疗都有很大益处. 2002年世界胃肠病大会发布急性胰腺炎诊治指南, 建议ABP达到重症标准或伴胆管炎、黄疸、胆总管扩张时, 应急诊ERCP诊治^[8]. 但ERCP操作本身可并发术后胰腺炎, 早期行ERCP联合内镜下乳头括约肌切开术(endoscopic sphincterotomy, EST)或内镜下鼻胆管引流(endoscopic nasobiliary drainage, ENBD)治疗SABP仍存在争议^[9]. van Geenen等^[10]对有关ABP ERCP治疗的8篇Meta分析及12个临床指南进行了系统评价, 认为早期ERCP治疗SABP尚未得到共识.

本研究拟系统评价早期ERCP治疗与早期保守治疗SABP的疗效及安全性, 为临床实践提供最佳的证据.

1 材料和方法

1.1 材料 本系统综述的报告格式遵照2009年修订的PRISMA声明^[11]. 纳入比较早期ERCP与早期保守治疗重症胆源性胰腺炎的随机对照试

验(randomized controlled trial, RCT).

研究对象: 纳入首次入院确诊为SABP的患者。胆源性胰腺炎的诊断标准: (1)胆绞痛病史; (2)上腹痛; (3)血尿淀粉酶明显升高; (4)血清总胆红素 $>50 \mu\text{mol/L}$ 或碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP) $>225 \text{ U/L}$ 或丙氨酸转氨酶(alanine transaminase, ALT) $>75 \text{ U/L}$; (5)超声、计算机断层扫描(computed tomography, CT)提示胆系疾病。重症胆源性胰腺炎的诊断及分级标准符合1992年亚特兰大标准: 具备ABP的临床表现和生化改变, 且具下列之一者: 局部并发症(胰腺坏死、假性囊肿、胰腺脓肿); 器官衰竭; Ranson评分 ≥ 3 ; APACHE II评分 ≥ 8 ; CT分级为D、E。非随机对照试验、个案报告、临床观察、回顾性研究等作为排除标准。

早期ERCP治疗组(early endoscopic intervention, EEI组)早期(发病72 h内)行ERCP \pm EST治疗及内科保守治疗。早期保守治疗组(early conservative management, ECM)早期行内科保守治疗, 不论是否实施延迟或选择性ERCP治疗。内科保守治疗方案包括禁食、胃肠减压、吸氧、抑制胃酸分泌、抑制胰液分泌及胰酶活性、维持水电解质及酸碱平衡、营养支持、抗生素预防感染等, 如出现胰腺、胰周感染等并发症、急性胆道梗阻或内科治疗无效时转外科手术或内镜治疗。

结局指标: 纳入研究至少报告以下1项或以上结局指标: 2组SABP患者的病死率; 局部并发症(胰腺坏死、胰周脓肿、胰腺假性囊肿等)的发生率; 器官衰竭的发生率; 腹痛缓解时间; 住院时间; ERCP操作相关并发症。

1.2 方法

1.2.1 资料来源: 计算机检索MEDLINE、EMbase、Cochrane Central Register of Controlled Trials(CENTRAL)、中国知网(CNKI)、万方(WanFang Data)和中国生物医学文献数据库(CBM)。文献检索起止时间均为从建库至2014-06。纳入中、英文文献。

1.2.2 检索策略: 检索词选择: 英文检索词为: severe acute biliary pancreatitis、acute severe biliary pancreatitis、severe acute gallstone pancreatitis、acute necrotizing biliary pancreatitis; ERCP、EST、endoscopic retrograde cholangiopancreatography、endoscopic sphincterotomy、randomized controlled trial。中文检索词为: 胆源性重症胰腺炎、重症胆源性

胰腺炎、胆石性重症胰腺炎、重症胆石性胰腺炎; 内镜下逆行胰胆管造影术、内镜下乳头括约肌切开术、内镜、逆行性胰胆管造影、括约肌切开术、保守; 随机对照试验。检索步骤: 以PubMed和CBM数据库为例进行检索(表1)。

研究选择: 2名独立评价员(莫晨、张丽)应用预先定义的相关标准进行检索, 然后获取潜在相关文献的全文, 再进入纳入排查。任何分歧均讨论解决或与第3名评价员(孙刚)讨论。

1.2.3 资料提取: 阅读全文后进行资料提取, 由2名评价员(莫晨、张丽)独立完成, 若有分歧则与第3名评价员(孙刚)讨论解决。内容包括: 研究地区、发表年份、患者的纳入标准和样本量、诊断标准、研究对象的基本资料、ERCP操作时机、结局指标、病例退出/失访率和退出/失访的原因。

1.2.4 文献质量评价: 单个研究的偏倚风险使用Cochrane偏倚风险工具来评估。此工具包括6项: 随机分配序列的产生(判定为低风险、高风险、不清楚), 随机分配方案的隐藏(判定为低风险、高风险、不清楚), 盲法(判定为低风险、高风险、不清楚), 强调资料的不完整性(判定为低风险、高风险、不清楚), 免于选择性报告偏倚(判定为低风险、高风险、不清楚)和其他偏倚的控制(判定为低风险、高风险、不清楚)。由2名评价者(莫晨、张丽)独立评估研究质量, 评价被第3名评价者(孙刚)证实。

统计学处理 统计分析采用Cochrane协作网提供的RevMan5.1软件。二分类变量资料计算RR值并用95%CI推断正常分布, 连续性变量资料计算加权均数差值(weighted mean difference, WMD)及其95%CI, 检验水准为 $\alpha = 0.05$ 。各纳入研究结果间的异质性检验应用 χ^2 检验。若异质性检验结果为 $P \geq 0.10$ 时, 采用固定效应模型进行Meta分析; 如果 $P < 0.10$, 则分析异质性来源, 若无明显临床异质性且无法找到明确的统计学异质性来源时, 则采用随机效应模型进行Meta分析。若临床异质性过大时, 可以放弃资料合并, 而改为单个研究的效应分析。进行敏感性分析和亚组分析探讨异质性产生的原因, 以及去除异质性以后的效应变化情况。

2 结果

2.1 纳入研究的基本情况 初检出相关文献579

相关报道

2012年, Cochrane协作组发表1篇Meta分析, 认为在SABP患者中, 无论是否为重症, 尚无证据表明早期ERCP能够显著影响病死率、局部和全身并发症。2013年van Geenen等对有关胆源性胰腺炎患者ERCP治疗的8篇Meta分析及12个临床指南进行了系统评价, 认为早期ERCP治疗SABP尚未得到共识。

创新点

以往临床试验的研究对象均为所有胆源性胰腺炎患者(包括轻症及重症), 对于SABP治疗的结论均基于轻症及重症的亚组分析, 因而对于SABP患者的随机化分组存在选择偏倚。本研究以所有SABP患者为研究对象, 排除了轻症患者, 消除了选择偏倚。也是迄今为止国内外第一篇评价早期ERCP治疗SABP的系统评价。

表 1 检索策略

数据库	检索策略
PubMed	#1 severe acute biliary pancreatitis OR acute gallstone pancreatitis OR acute necrotizing pancreatitis #2 ERCP OR endoscopic retrograde cholangiopancreatography OR papillotomy OR EST OR #3 randomized controlled trial #4 #1 AND #2 AND #3
CBM	#1 胆源性重症胰腺炎 OR 重症胆源性胰腺炎 OR 胆石性重症胰腺炎 OR 重症胆石性胰腺炎 #2 ERCP OR EST OR 内镜 OR 逆行胰胆管造影 OR 括约肌切开术 #3 随机 #4 #1 AND #2 AND #3

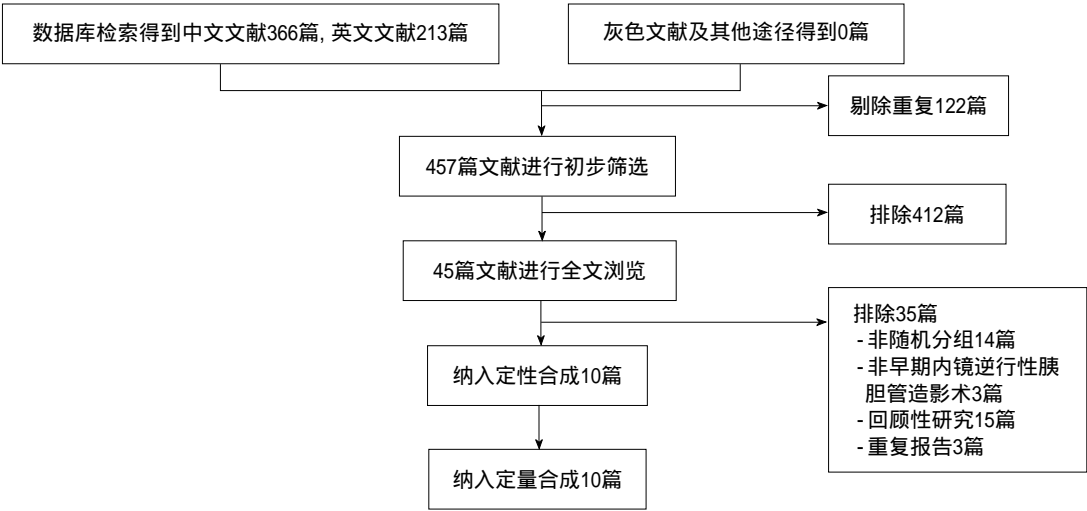


图 1 文献筛选流程及结果

篇, 其中英文213篇, 中文366篇。经阅读标题及摘要, 剔除重复及明显不符合纳入标准的文献534篇, 全文浏览45篇。排除非随机对照临床试验、非早期ERCP研究、回顾性研究及重复报告, 最终10个RCT^[12-21]纳入本研究, 其中英文1篇, 中文9篇。文献筛选流程如图1。

所有纳入的研究发表于美国或中国, 试验地点均在中国, 均为单中心, 时间2001-2013年。受试者人数范围23-264。纳入研究的基本情况如表2。所有研究EEI组均在发病72 h内行ERCP治疗。

2.2 纳入研究的偏倚风险评价 纳入研究中仅2篇^[13,19]描述了随机分组的方法, 均未描述分配隐藏。10个RCT均无失访, 临床资料较为完整(表3, 图2)。

2.3 Meta分析结果

2.3.1 比较2组患者的病死率: 10个纳入研究中有9个研究报告了EEI及ECM治疗SABP的

死亡率, 其中EEI组368例, ECM组361例。各研究结果间无统计学异质性($I^2 = 0\%$, $P = 0.97$), 故采用固定效应模型进行Meta分析。结果显示, 早期ERCP治疗SABP较早期保守治疗的病死率更低(1.9% vs 10.2%, $RR = 0.22$, 95%CI: 0.10-0.45)(图3)。

2.3.2 比较2组患者局部并发症的发生率: 10个纳入研究中有6个研究报告了早期内镜治疗及早期保守治疗局部并发症的发生率, 其中EEI组260例, ECM组268例。各研究结果间有统计学异质性($I^2 = 58\%$, $P = 0.03$), 故采用随机效应模型进行Meta分析。结果显示, 早期ERCP治疗SABP较早期保守治疗局部并发症的发生率更低, 但无统计学意义(7.3% vs 22.8%, $RR = 0.42$, 95%CI: 0.17-1.06)(图4)。

2.3.3 比较2组患者器官衰竭的发生率: 10个纳入研究中有6个研究报告了早期内镜治疗及早期保守治疗重症胆源性胰腺炎器官衰竭的发

表 2 纳入研究的基本情况

纳入研究	ERCP时间(h)	n(EEI/ECM)	死亡n(EEI/ECM)	死亡n(EEI/ECM)	局部并发症n(EEI/ECM)	器官衰竭n(EEI/ECM)	腹痛缓解时间(h)	住院时间(d)	操作相关并发症n(%)
Chen等 ^[12] 2010	<72	21	0(0.0)	1(4.8)	-	-	-	-	0(0.0)
钟玉川等 ^[13] 2013	<72	32	2(6.3)	6(18.8)	-	-	-	-	-
易晓彤 ^[14] 2012	24	24	2(8.3)	6(25.0)	9(37.5)	-	-	-	-
谢子英等 ^[15] 2011	12-48	30	4(13.3)	6(20.0)	13(43.3)	-	-	-	-
邱昌福等 ^[17] 2010	72	31	0(0.0)	2(6.5)	-	-	7.5 ± 3.50	14.5 ± 7.50	-
唐悦锋等 ^[18] 2010	24-48	31	2(6.5)	9(29.0)	-	-	11.5 ± 4.50	26.5 ± 14.50	-
杨勇等 ^[20] 2007	<72	37	-	-	-	-	14.3 ± 3.15	15.81 ± 3.67	0(0.0)
陈国和等 ^[21] 2006	12-48	43	-	-	-	-	23.24 ± 4.32	30.13 ± 4.48	-
李王民等 ^[15] 2003	24-72	14	1(7.4)	1(7.4)	1(7.4)	-	5.6 ± 2.10	24.5 ± 6.70	2(14.8)
彭文洪等 ^[16] 2001	24	21	6(28.6)	0(0.0)	6(28.6)	-	10.8 ± 3.40	48.3 ± 11.40	-
		30	0(0.0)	1(3.3)	0(0.0)	-	9.76 ± 3.46	19.67 ± 5.14	1(3.3)
		30	2(6.7)	3(10.0)	3(10.0)	-	15.68 ± 4.94	28.0 ± 7.78	-
		140	2(1.4)	8(5.7)	8(5.7)	-	8.1 ± 3.60	15.0 ± 11.00	-
		124	9(7.3)	37(29.8)	37(29.8)	-	11.5 ± 4.80	30.0 ± 7.00	-
		38	1(2.6)	0(0.0)	0(0.0)	-	3.5 ± 1.50	18.5 ± 5.50	0(0.0)
		38	3(7.8)	0(0.0)	0(0.0)	-	7.5 ± 2.50	28.5 ± 7.50	-
		58	1(1.7)	-	-	-	-	-	1(1.7)
		44	8(18.2)	-	-	-	-	-	-
		12	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	-	53.2 ± 14.00	-	0(0.0)
		11	1(9.1)	0(0.0)	0(0.0)	-	85.4 ± 16.10	-	-

EEI: 早期ERCP治疗组; ECM: 早期保守治疗组; ERCP: 内镜下逆行胰胆管造影术。

生率, 其中EEI组176例, ECM组174例。各研究结果间无统计学异质性($I^2 = 7\%$, $P = 0.37$), 故采用固定效应模型进行Meta分析。结果显示, 早期ERCP治疗SABP较早期保守治疗重症胆源性胰腺炎器官衰竭的发生率更低(10.8% vs 26.4% , $RR = 0.45$, $95\%CI: 0.28-0.71$)(图5)。

2.3.4 比较2组患者的腹痛缓解时间: 10个纳入研究中有7个研究报告了早期内镜治疗及早期保守治疗重症胆源性胰腺炎腹痛缓解的时间, 其中EEI组302例, ECM组298例。各研究结果间无统计学异质性($I^2 = 89\%$, $P < 0.0001$), 故采用固定效应模型进行Meta分析。结果显示, 与早期保守治疗相比, 早期ERCP治疗重症胆源性胰腺炎

应用要点
随着国内ERCP技术的发展及普及, ERCP在胆源性胰腺炎患者中的应用似乎过于宽泛, 本文旨在证实早期ERCP治疗SABP是安全有效的。对于轻症胆源性胰腺炎则需要更多的临床证据。

名词解释

胆源性胰腺炎: 指由胆道疾病(如结石、寄生虫、乳头狭窄、先天性胰胆管汇流异常、硬化性胆管炎、Oddi括约肌功能紊乱等)引发的急性胰腺炎。其发病机制主要为胰管内高压及胰腺微循环障碍。

表 3 纳入研究的方法学质量评价

纳入研究	随机序列产生	分配隐藏	盲法	资料的不完整性	选择性报告偏倚	其他偏倚来源
Chen等 ^[12] 2010	高风险	不清楚	不清楚	不清楚	低风险	不清楚
钟玉川等 ^[13] 2013	低风险	不清楚	低风险	低风险	低风险	低风险
谢子英等 ^[19] 2011	低风险	不清楚	不清楚	低风险	低风险	不清楚
易晓彤 ^[14] 2012	高风险	不清楚	不清楚	低风险	低风险	低风险
邱昌福等 ^[17] 2010	高风险	不清楚	不清楚	不清楚	低风险	不清楚
唐悦锋等 ^[18] 2010	高风险	不清楚	不清楚	低风险	低风险	低风险
杨勇等 ^[20] 2007	高风险	不清楚	不清楚	低风险	低风险	低风险
陈国和等 ^[21] 2006	高风险	不清楚	不清楚	低风险	低风险	低风险
李玉民等 ^[15] 2003	高风险	不清楚	不清楚	低风险	低风险	低风险
彭文洪等 ^[16] 2001	高风险	不清楚	不清楚	低风险	低风险	低风险

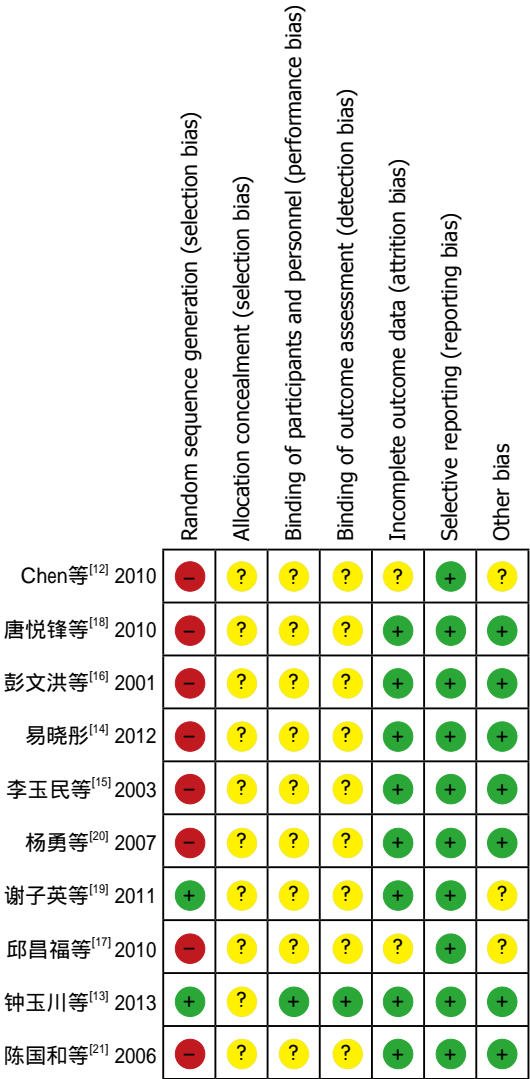


图 2 偏倚风险比例图和偏倚风险汇总表。

的腹痛缓解时间更短(MD = -4.69, 95%CI: -5.24--4.13)(图6).

2.3.5 比较2组患者的住院时间: 10个纳入研究中有6个研究报告了早期内镜治疗及早期保

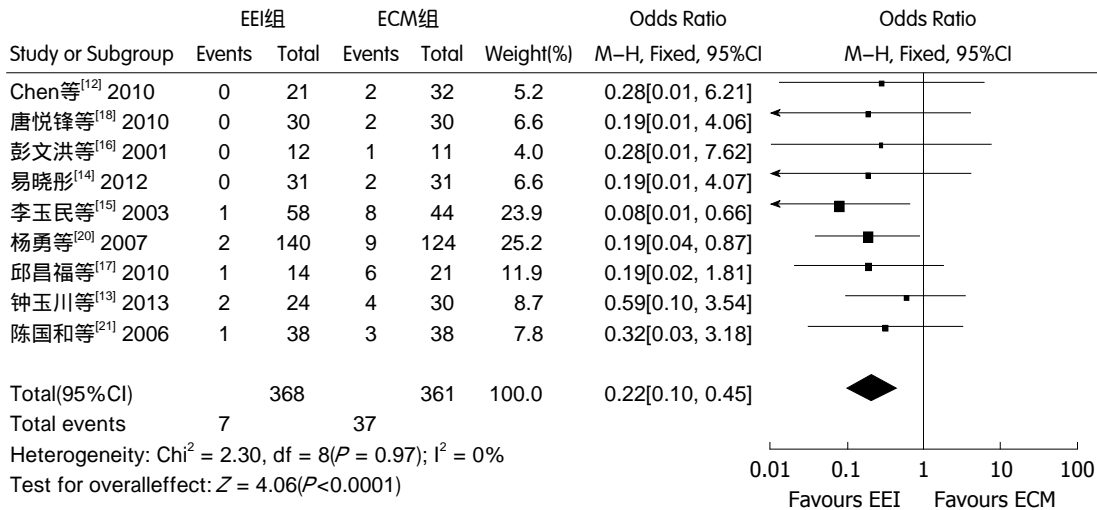
守治疗重症胆源性胰腺炎腹痛缓解的时间, 其中EEI组290例, ECM组287例. 各研究结果间无统计学异质性($I^2 = 83\%$, $P < 0.0001$), 故采用固定效应模型进行Meta分析. 结果显示, 与早期保守治疗相比, 早期ERCP治疗重症胆源性胰腺炎的住院时间更短(MD = -13.43, 95%CI: -14.56--12.30)(图7).

2.3.6 ERCP操作相关并发症: 10个纳入研究中7个RCT报告了ERCP操作相关并发症的发生情况, 其中4项研究^[12,16,19,21]未发生任何操作相关并发症, 邱昌福等^[17]报告了2例(14.8%)出血, 唐悦锋等^[18]报告了1例(3.3%)出血, 李玉民等^[15]报告了1例(1.7%)网篮嵌顿.

2.4 发表偏倚 纳入比较病死率的9个RCT的漏斗图呈不对称分布, 提示可能存在发表偏倚(图8).

3 讨论

重症急性胰腺炎的病程大体可以分为以下三期: 急性反应期、全身感染期和残余感染期. 其中急性反应期发生于发病2 wk左右, 常有休克、呼衰、肾衰、脑病等并发症^[22]. 因此, 如果在急性反应期阻断疾病的进展过程, 能够缩短疾病的病程及相关并发症的发生, 降低死亡率. SABP的治疗经历了手术、非手术以及个体化综合治疗的变迁, 但死亡率仍较高. 多种因素导致胆胰管梗阻, 胆汁反流并诱发SABP, 而尽早解除胆道梗阻、阻止胆胰液反流, 是防治SABP病程进展的核心. 解除胆道梗阻最有效的手段为手术及内镜治疗. 但手术不仅不能阻断胰腺炎的病理过程, 还使处于应激状态的机体遭受二次打击, 因此现不主张急诊外科手术. 早期内镜治疗包括ERCP、EST及ENBD.



同行评价
 本文采用系统综述及Meta分析的方法, 证实早期ERCP治疗SABP较之保守治疗有明显的优势, 再次肯定了早期ERCP的作用及价值, 整篇文章的分析完全符合统计学原理, 结论可靠, 具有很好的临床借鉴价值。

图 3 EEI和ECM治疗SABP病死率的Meta分析. EEI: 早期ERCP治疗组; ECM: 早期保守治疗组; SABP: 重症急性胆源性胰腺炎。

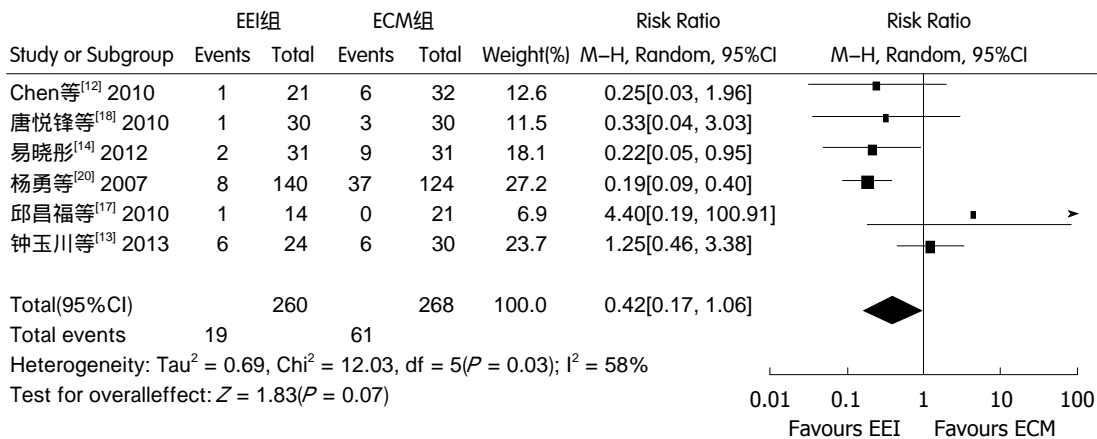


图 4 EEI和ECM治疗SABP局部并发症发生率的Meta分析. EEI: 早期ERCP治疗组; ECM: 早期保守治疗组; SABP: 重症急性胆源性胰腺炎。

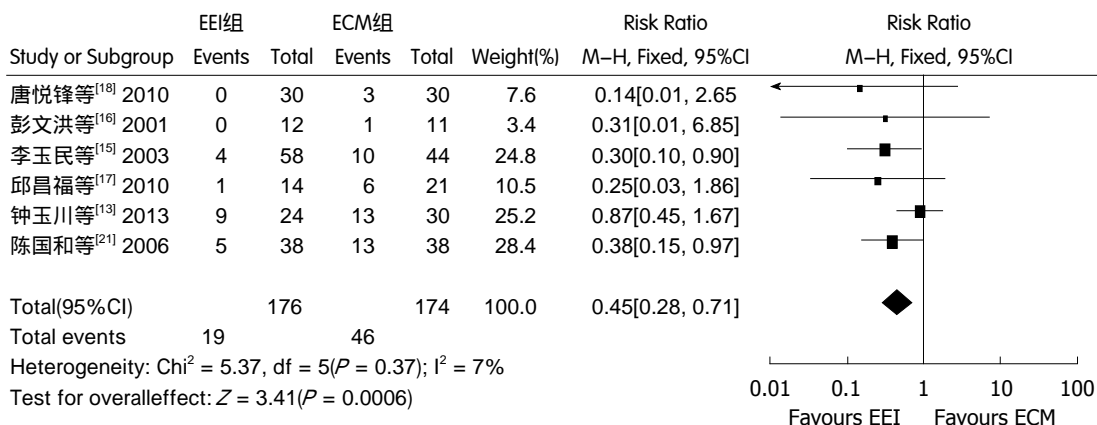


图 5 EEI和ECM治疗SABP器官衰竭发生率的Meta分析. EEI: 早期ERCP治疗组; ECM: 早期保守治疗组; SABP: 重症急性胆源性胰腺炎。

早期内镜治疗SABP能够解除胆胰管梗阻, 降低胰管内压, 保持胆胰液的排放通畅, 迅速阻止胰酶的释放和激活, 阻断胰腺组织的自身消化及全身炎症反应的病理过程^[23]。

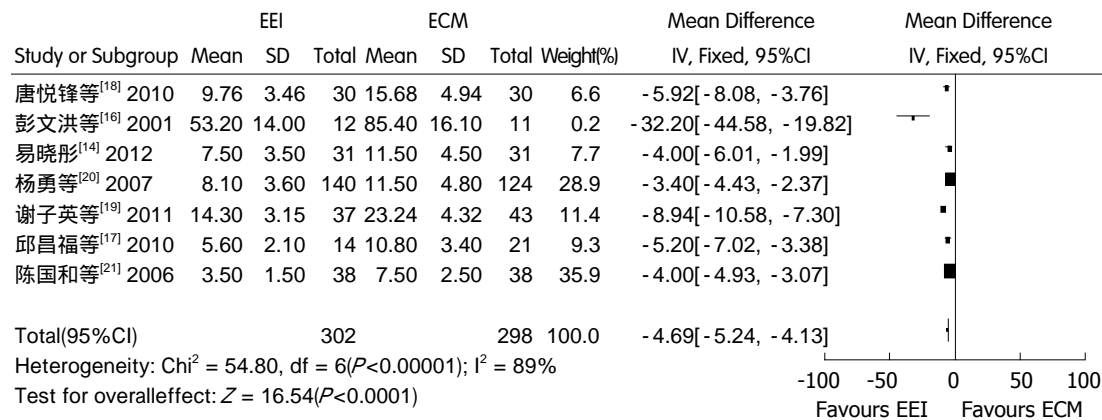


图 6 EEI和ECM治疗SABP腹痛缓解时间的Meta分析. EEI: 早期ERCP治疗组; ECM: 早期保守治疗组; SABP: 重症急性胆源性胰腺炎.

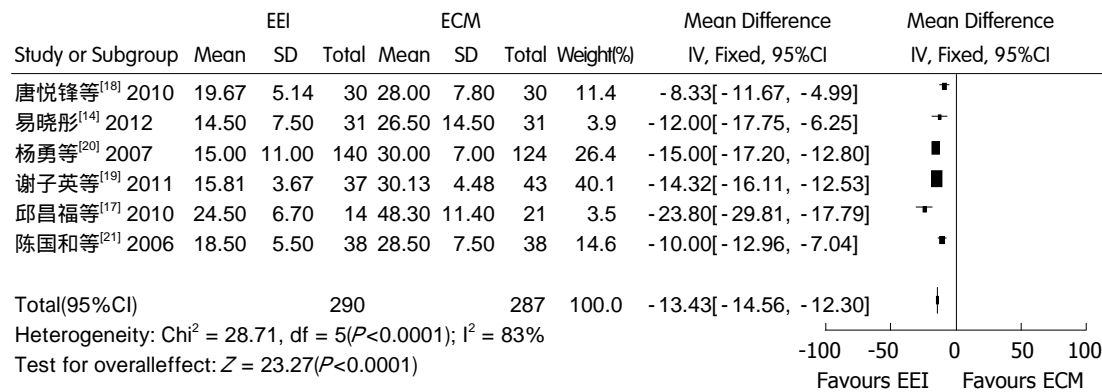


图 7 EEI和ECM治疗SABP住院时间的Meta分析. A: EEI: 早期ERCP治疗组; ECM: 早期保守治疗组; SABP: 重症急性胆源性胰腺炎.

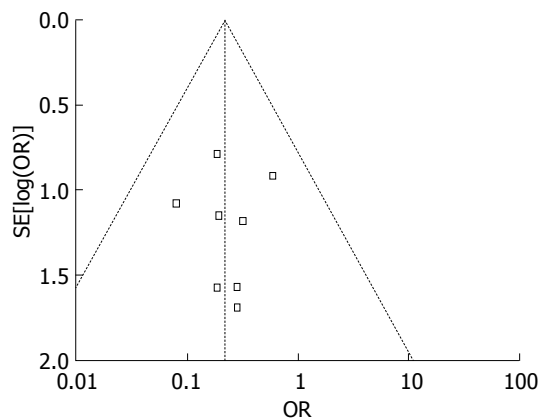


图 8 EEI和ECM治疗SABP病死率的漏斗图分析. EEI: 早期ERCP治疗组; ECM: 早期保守治疗组; SABP: 重症急性胆源性胰腺炎.

目前的临床研究对于早期ERCP治疗SABP的结论不一致, Neoptolemos等^[6]首次提出早期ERCP治疗能够降低SAP患者的并发症和病死率, 缩短住院时间. Fan等^[5]的研究发现SAP患者中, 早期ERCP组较保守治疗组脓

毒症的发生率显著降低, 病死率稍下降, 因而建议行急诊ERCP治疗. Oriá等^[4]的研究提出ERCP/EST在重症胆石性胰腺炎且伴有持续胆道梗阻者有效. 而Fölsch等^[24]的研究发现, 早期ERCP与早期保守治疗2组患者总体并发症发生率相似, 但ERCP组患者发生更多呼吸衰竭等严重并发症. 因此作者得出结论: 非梗阻性黄疸的ABP患者, 早期ERCP是无益的.

但以往的临床试验的研究对象均为胆源性胰腺炎患者, 包括轻症及重症, 对于SABP的试验结果均基于轻症及重症的亚组分析, 因而对于SABP患者的随机化分组存在选择偏倚. 本研究以所有SABP患者为研究对象, 排除了轻症患者, 消除了选择偏倚. 也是迄今为止第一篇评价早期ERCP治疗SABP的系统评价.

3.1 证据总结 本研究的主要结局指标是病死率, 次要结局指标是局部并发症、器官衰竭、ERCP操作相关并发症的发生率、腹痛缓解时间及住院时间. 本研究纳入的9个RCT

比较了早期ERCP治疗与早期保守治疗SABP的病死率, Meta分析结果为早期ERCP治疗能够显著降低SABP患者的病死率。本研究纳入了6个RCT比较局部并发症的发生率, 结果发现早期ERCP治疗能够降低SABP患者的局部并发症的发生, 但差异无统计学意义($RR = 0.42$, 95%CI: 0.17-1.06)。本研究纳入了6个RCT比较器官衰竭的发生率, 结果发现早期ERCP治疗能够降低SABP患者的器官衰竭的发生, 且差异有统计学意义($RR = 0.45$, 95%CI: 0.28-0.71)。本研究纳入了7个RCT报告ERCP操作相关并发症的发生情况, 其中4项研究中均无操作相关并发症发生, 1项研究报告1例出血, 1项研究报告2例出血, 均止血治疗后治愈; 1项研究报告1例网篮嵌顿, 经手术治疗治愈。7项研究共210例患者行早期ERCP, 均插管成功, 共计发生操作相关并发症4例, 累计发生率1.9%, 无ERCP术后胰腺炎、穿孔、感染等严重并发症。

3.2 局限性 目前对于SABP是否早期ERCP治疗争论的焦点是SABP是否合并胆汁淤积。2009年荷兰的一项多中心的前瞻性研究, 将怀疑为SABP的患者根据是否存在胆汁淤积进行分层分析, 研究表明, 在合并胆汁淤积的患者, ERCP治疗可降低胰腺坏死等并发症($OR = 0.35$, 95%CI: 0.13-0.99)和病死率($OR = 0.44$, 95%CI: 0.08-2.28); 而不合并胆汁淤积的患者, ERCP并未减少并发症($OR = 1.36$, 95%CI: 0.49-3.76)或病死率($OR = 0.78$, 95%CI: 0.19-3.12)。因而认为早期ERCP治疗能够降低合并胆汁淤积的SABP患者的并发症^[7]。因本研究纳入的RCT均为单中心, 且研究人数较少, 均未根据是否合并胆汁淤积进行分组, 故证据水平仍有欠缺。

由于系统评价为二次研究, 其论证强度受到纳入研究的质量等多种因素影响, 故本研究还存在一定的局限性: (1)所有研究均为单中心的临床试验, 部分纳入研究质量较低, 随机化方法报告欠详细, 缺乏高质量、多中心、标准化的RCT; (2)本研究仅纳入了中英文文献, 而且, 虽然我们检索了未发表文章, 但仍不能包含所有未发表资料。通过漏斗图检测发现存在发表偏倚; (3)本研究检索了中英文文献, 但达到纳入标准的仅有1篇英文, 并且作者为中国人, 试验地点也在中国, 未检索到有关SABP早

期ERCP治疗的RCT的国外文献, 故可能存在报告偏倚。

总之, 与早期保守治疗相比, 早期ERCP治疗能够显著降低SABP患者的病死率、器官衰竭的发生率, 缩短腹痛缓解时间及住院时间。ERCP操作相关并发症较低, 操作较为安全。因此, 建议SABP患者早期行ERCP治疗。但受纳入研究数量及质量限制, 需要开展更多高质量、多中心、大样本的RCT进一步论证早期内镜治疗的疗效及安全性。

4 参考文献

- 1 Wang GJ, Gao CF, Wei D, Wang C, Ding SQ. Acute pancreatitis: etiology and common pathogenesis. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 1427-1430 [PMID: 19322914 DOI: 10.3748/wjg.15.1427]
- 2 急性胰腺炎协作组. 中国6223例急性胰腺炎病因及病死率分析. *胰腺病学* 2006; 6: 321-325
- 3 Shen HN, Lu CL. Incidence, resource use, and outcome of acute pancreatitis with/without intensive care: a nationwide population-based study in Taiwan. *Pancreas* 2011; 40: 10-15 [PMID: 20938365 DOI: 10.1097/MPA.0b013e3181f7e750]
- 4 Oría A, Cimmino D, Ocampo C, Silva W, Kohan G, Zandalazini H, Szelagowski C, Chiappetta L. Early endoscopic intervention versus early conservative management in patients with acute gallstone pancreatitis and biliopancreatic obstruction: a randomized clinical trial. *Ann Surg* 2007; 245: 10-17 [PMID: 17197959 DOI: 10.1097/01.sla.0000232539.88254.80]
- 5 Fan ST, Lai EC, Mok FP, Lo CM, Zheng SS, Wong J. Early treatment of acute biliary pancreatitis by endoscopic papillotomy. *N Engl J Med* 1993; 328: 228-232 [PMID: 8418402 DOI: 10.1056/NEJM199301283280402]
- 6 Neoptolemos JP, Carr-Locke DL, London NJ, Bailey IA, James D, Fossard DP. Controlled trial of urgent endoscopic retrograde cholangiopancreatography and endoscopic sphincterotomy versus conservative treatment for acute pancreatitis due to gallstones. *Lancet* 1988; 2: 979-983 [PMID: 2902491 DOI: 10.1016/S0140-6736(88)90740-4]
- 7 van Santvoort HC, Besselink MG, de Vries AC, Boermeester MA, Fischer K, Bollen TL, Cirkel GA, Schaapherder AF, Nieuwenhuijs VB, van Goor H, Dejong CH, van Eijck CH, Witterman BJ, Weusten BL, van Laarhoven CJ, Wahab PJ, Tan AC, Schwartz MP, van der Harst E, Cuesta MA, Siersema PD, Gooszen HG, van Erpecum KJ. Early endoscopic retrograde cholangiopancreatography in predicted severe acute biliary pancreatitis: a prospective multicenter study. *Ann Surg* 2009; 250: 68-75 [PMID: 19561460 DOI: 10.1097/SLA.0b013e3181a77bb4]
- 8 Toouli J, Brooke-Smith M, Bassi C, Carr-Locke D, Telford J, Freeny P, Imrie C, Tandon R. Guidelines for the management of acute pancreatitis. *J Gastroenterol Hepatol* 2002; 17 Suppl: S15-S39 [PMID: 12000591 DOI: 10.1046/j.1440-1746.17.

- s1.2.x]
- 9 孙备, 贾光. 重症急性胰腺炎治疗的争议与共识. 中华消化外科杂志 2012; 11: 314-317
- 10 van Geenen EJ, van Santvoort HC, Besselink MG, van der Peet DL, van Erpecum KJ, Fockens P, Mulder CJ, Bruno MJ. Lack of consensus on the role of endoscopic retrograde cholangiography in acute biliary pancreatitis in published meta-analyses and guidelines: a systematic review. *Pancreas* 2010; 42: 774-780 [PMID: 23774699 DOI: 10.1097/MPA.0b013e318287d208]
- 11 Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *BMJ* 2009; 339: b2535 [PMID: 19622551 DOI: 10.1136/bmj.b2535]
- 12 Chen P, Hu B, Wang C, Kang Y, Jin X, Tang C. Pilot study of urgent endoscopic intervention without fluoroscopy on patients with severe acute biliary pancreatitis in the intensive care unit. *Pancreas* 2010; 39: 398-402 [PMID: 19940798 DOI: 10.1097/MPA.0b013e3181bd6821]
- 13 钟玉川, 崔乃强. 早期非手术治疗与早期内镜治疗在胆源性重症急性胰腺炎中的疗效比较. 中国中西医结合外科杂志 2013; 19: 361-364
- 14 易晓彤. 应用治疗性逆行胆胰管造影对重症急性胆源性胰腺炎的诊治与疗效观察. 贵阳中医学院学报 2012; 34: 150-152
- 15 李玉民, 李汛, 周文策, 曹农, 芦国芳, 张磊, 孟文勃, 李琼. 早期内镜下乳头括约肌切开治疗急性重症胆源性胰腺炎. 中国现代手术学杂志 2003; 1: 20-21
- 16 彭文洪, 费志勇, 陈兴田, 张志刚, 田锋, 沈玉法, 王瑞武. 急诊内镜治疗胆源性重症急性胰腺炎12例. 中华消化杂志 2001; 11: 700-701
- 17 邱昌福, 董家刚, 李生伟, 丁雄. 重症急性胆源性胰腺炎早期内镜治疗的疗效分析. 中华内分泌外科杂志 2010; 4: 213-214
- 18 唐悦锋, 徐杨荣, 廖国庆. 早期内镜治疗在重症急性胆源性胰腺炎治疗中的作用. 中国普通外科杂志 2010; 12: 801-804
- 19 谢子英, 孙大勇, 王卫卫, 宋鸿, 周兰. 内镜治疗急诊高龄急性重症胆源性胰腺炎80例分析. 临床军医杂志 2011; 39: 897-899
- 20 杨勇, 胡兵, 王勇强, 王春晖. 急诊治疗性逆行胆胰管造影对重症急性胆源性胰腺炎的疗效. 中华急诊医学杂志 2007; 16: 383-386
- 21 陈国和, 张放卿. 内镜治疗急性重症胆源性胰腺炎的临床疗效及安全性. 微创医学 2006; 1: 69-71
- 22 张圣道, 雷若庆. 重症急性胰腺炎诊治指南. 中华外科杂志 2007; 45: 727-729
- 23 Pezzilli R. Endoscopic sphincterotomy in acute biliary pancreatitis: A question of anesthesiological risk. *World J Gastrointest Endosc* 2009; 1: 17-20 [PMID: 21160646 DOI: 10.4253/wjge.v1.i1.17]
- 24 Fölsch UR, Nitsche R, Lüttke R, Hilgers RA, Creutzfeldt W. Early ERCP and papillotomy compared with conservative treatment for acute biliary pancreatitis. The German Study Group on Acute Biliary Pancreatitis. *N Engl J Med* 1997; 336: 237-242 [PMID: 8995085 DOI: 10.1056/NEJM199701233360401]

编辑: 韦元涛 电编: 都珍珍



老年炎症性肠病患者的生存状况及其影响因素

赵涛, 曲峰, 冯莉莎

赵涛, 曲峰, 冯莉莎, 中国人民解放军154中心医院消化科
河南省信阳市 464000

赵涛, 主治医师, 主要从事消化系统疾病的临床研究。

作者贡献分布: 此文主要由赵涛完成; 研究过程由赵涛、曲峰及冯莉莎操作完成; 试剂提供和数据分析由赵涛完成; 本论文写作由赵涛完成。

通讯作者: 赵涛, 主治医师, 464000, 河南省信阳市南湖路104号, 中国人民解放军154医院消化科。

zhaotaoyisheng@163.com

电话: 0376-6332201

收稿日期: 2014-12-09 修回日期: 2014-12-25

接受日期: 2014-12-31 在线出版日期: 2015-02-18

Quality of life and influencing factors in elderly patients with inflammatory bowel disease

Tao Zhao, Feng Qu, Li-Sha Feng

Tao Zhao, Feng Qu, Li-Sha Feng, Department of Gastroenterology, the 154th Central Hospital of Chinese PLA, Xinyang 464000, He'nan Province, China

Correspondence to: Tao Zhao, Attending Physician, Department of Gastroenterology, the 154th Central Hospital of Chinese PLA, 104 South Lake Road, Xinyang 464000, He'nan Province, China. zhaotaoyisheng@163.com

Received: 2014-12-09 Revised: 2014-12-25

Accepted: 2014-12-31 Published online: 2015-02-18

Abstract

AIM: To investigate the quality of life in elderly patients with inflammatory bowel disease (IBD) and to identify factors influencing the quality of life.

METHODS: Sixty-eight elderly patients with inflammatory bowel disease treated at the 154th Central Hospital of Chinese PLA from January 2012 to January 2014, including 24 ulcerative colitis (UC) patients and 44 Crohn's disease (CD) patients, were included in a study group.

Sixty-eight healthy volunteers comprised a control group. The Chinese version of the SF-36 scale was used to assess the quality of life. IBD-related factors that may affect the quality of life were analyzed by multivariate regression analysis.

RESULTS: The scores of physical, general health, body pain, emotional role, and social functioning were significantly lower in the study group than in the control group ($P < 0.05$). The scores of mental health and vitality were higher in the study group than in the control group, but the differences were not statistically significant ($P > 0.05$). The scores of all the eight dimensions did not differ significantly between UC and CD patients ($P > 0.05$). The patient's disease activity index, age, and condition had a negative impact on the quality of life, while economic status had a positive effect.

CONCLUSION: The quality of life in elderly patients with inflammatory bowel disease is significantly lower than in healthy people, and strict control of the patient's disease activity index and strengthening the comprehensive intervention can significantly improve the quality of life of patients.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Elderly; Inflammatory bowel disease; Quality of life; Factors

Zhao T, Qu F, Feng LS. Quality of life and influencing factors in elderly patients with inflammatory bowel disease. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(5): 823-827 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/823.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i5.823>

背景资料

老年炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)患者的生存质量显著低于年轻患者人群, 如何提高老年IBD患者的生存质量成为医师们关注的重点。临床中对于老年IBD患者的生存质量已经有较多的报道, 并且临床中采取的护理干预来提高老年IBD患者的生存质量也比较多。而本研究中重点对影响老年IBD患者生存质量的因素进行分析。

同行评议者

白爱平, 副教授, 江西省南昌大学第一附属医院消化病研究所

研究前沿

本研究以自评法对68例老年IBD患者的生存质量进行调查, 并将调查结果中8个维度得分与健康人群进行比较。通过多元逐步回归分析对影响老年IBD的相关因素进行分析, 以期通了解影响因素来提高老年IBD患者的生存质量。

org/10.11569/wcjd.v23.i5.823

摘要

目的: 分析老年炎症性肠病患者的生存质量及其影响因素。

方法: 选取2012-01/2014-01中国人民解放军154医院接收治疗的老年炎症性肠病患者68例, 其中包括24例溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)患者, 以及44例克罗恩病(Crohn's disease, CD)患者。同时选取68例健康者为对照组。应用中文版SF-36量表, 以自评法对68例老年炎症性肠病患者的生存质量进行调查, 并将调查结果中8个维度得分与对照组进行比较。通过多元逐步回归分析对影响老年炎症性肠病的相关因素进行分析。

结果: 观察组患者在躯体角色、总体健康、机体疼痛、情感角色、社会功能5个维度的得分显著低于对照组患者, 比较两组间差异具有统计学意义($P<0.05$), 观察组患者心理卫生、活力2个维度的得分显著高于对照组患者, 比较两组间差异不具有统计学意义($P>0.05$)。UC患者与CD患者的生存质量的8个维度得分均无统计学意义($P>0.05$)。患者的疾病活动指数、年龄、病情自评与生存质量得分呈负向影响, 患者的经济状况与生存质量得分呈正向影响。

结论: 老年炎症性肠病患者的生存质量显著低于健康人群, 严格控制患者的疾病活动指数, 加强综合干预, 能够显著提高患者的生存质量。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 老年; 炎症性肠病; 生存质量; 影响因素

核心提示: 临床中严格控制患者的疾病活动指数, 加强综合干预, 能够显著提高患者的生存质量。对以后提高老年炎症性肠病患者的生存质量具有较好的指导意义。

创新盘点

老年IBD患者的生存质量一直是临床医师关注的重点, 本研究中重点对影响老年IBD患者生存质量的因素进行分析, 以期通过了解影响因素来提高老年IBD患者的生存质量。

赵涛, 曲峰, 冯莉莎. 老年炎症性肠病患者的生存状况及其影响因素. 世界华人消化杂志 2015; 23(5): 823-827 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/823.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i5.823>

0 引言

炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)

是一种多发于欧美国家且病因尚未完全明确的慢性肠道炎症性疾病^[1]。IBD包括溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)和克罗恩病(Crohn's disease, CD), 随着患者病程的迁延, 病情越来越严重, 并发症发生率显著增高^[2]。近年来随着我国经济的快速发展, IBD的发病率显著增高^[3]。特别是由于服用多种药物、合并多种疾病、认知和运动功能受损等影响因素的存在, 老年人发生IBD后的治疗十分复杂^[4]。因此本文对老年IBD患者的生存质量及其影响因素进行了分析, 以期能更好地帮助老年IBD患者进行治疗。现报告如下。

1 材料和方法

1.1 材料 选取2012-01/2014-01中国人民解放军154医院接收治疗的老年IBD患者68例。其中男性41例, 女性27例。年龄为60-87岁, 平均年龄为71.3岁±5.2岁。其中包括24例UC患者, 以及44例CD患者。所有患者均无并发其他严重疾患, 无结肠造瘘, 无肠道癌变, 均有正常的沟通能力。其中23例患者合并高血压, 11例患者合并糖尿病。其中31例患者具有小学及以上文化程度, 能够单独或在其他人的帮助下完成问卷。同时选取68例健康者为对照组, 其中男性39例, 女性29例。年龄为60-82岁, 平均年龄为70.5岁±4.9岁。两组患者的性别、年龄等差异不具有统计学意义($P>0.05$), 具有可比性。

1.2 方法

1.2.1 纳入标准: (1)符合2004年亚太地区消化疾病会议制定的IBD诊断标准者; (2)年龄>60岁者; (3)生命特征稳定, 且能够独立完成问卷; (4)已签署知情书并自愿参加本项研究者。

1.2.2 排除标准: (1)不符合上述纳入标准者; (2)合并多种慢性疾病或免疫系统疾病者; (3)近期使用过抗抑郁、抗焦虑的药物者; (4)严重精神疾病患者。

1.2.3 评定: (1)采用国际上研究IBD患者常用的普适性健康状况diacritics稳健SF-36量表(medical outcomes study short from 36 scales), 其中包含36个条目, 8个维度, 分别涉及到躯体角色、躯体功能、总体健康、机体疼痛、社会功能、活力、心理卫生、情感角色。其中躯体角色、躯体功能、总体健康、机体疼痛归为躯体健康, 社会功能、活力、心理卫生、情感角色归为心理健康。总分为145分, 分值越高表示患者生存质量越好。其中本次研究的

表 1 两组患者生存质量比较

项目	观察组	对照组	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
躯体角色				
干预前	39.21 ± 36.84	37.11 ± 14.28	1.602	0.087
干预后	44.84 ± 41.19	82.22 ± 19.81		
躯体功能				
干预前	77.19 ± 12.81	77.92 ± 14.52	3.827	0.009
干预后	82.28 ± 16.70	82.21 ± 19.82		
总体健康				
干预前	41.24 ± 14.22	51.37 ± 15.28	2.365	0.021
干预后	45.35 ± 19.08	56.73 ± 20.21		
机体疼痛				
干预前	69.47 ± 18.36	76.27 ± 15.28	2.293	0.027
干预后	74.46 ± 23.87	81.53 ± 20.55		
活力				
干预前	51.37 ± 16.46	57.38 ± 15.26	2.175	0.041
干预后	56.58 ± 21.76	52.01 ± 20.91		
情感角色				
干预前	64.24 ± 32.15	79.32 ± 28.36	1.765	0.074
干预后	69.20 ± 37.39	84.42 ± 32.41		
心理卫生				
干预前	66.12 ± 13.25	54.25 ± 17.38	2.281	0.029
干预后	71.74 ± 18.46	59.72 ± 22.71		
社会功能				
干预前	68.26 ± 20.22	78.26 ± 12.14	2.319	0.025
干预后	73.91 ± 25.90	83.02 ± 17.84		

应用要点

本研究是从临床角度出发, 进一步对影响老年IBD患者生存质量的因素进行分析, 对以后提高老年IBD患者的生存质量具有较大的指导意义。

量表Cronbach α 系数为0.93, 重测信度系数为0.78^[5]; (2)采用面对面的调查方法. 调查前先向患者说明调查目的和填写方法, 使患者在安静的状态下独立完成量表的填写. 问卷填写完毕后由医生对患者进行CD和UC的疾病活动指数评价^[6].

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. 采用Stepwise多元逐步回归分析IBD患者的疾病状况、人口学特征等对生存质量的影响. 计量结果用mean \pm SD表示, 采用独立样本 t 检验, $P < 0.05$ 差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 两组患者生存质量比较 观察组患者在躯体角色、总体健康、机体疼痛、情感角色、社会功能5个维度的得分显著低于对照组患者, 两组间差异具有统计学意义($P < 0.05$), 观察组患者心理卫生、活力2个维度的得分显著高于对照组患者, 两组间差异不具有统计学意义

($P > 0.05$)(表1).

2.2 UC与CD患者SF-36量表维度得分比较 UC患者与CD患者的生存质量的8个维度得分均无统计学意义($P > 0.05$)(表2).

2.3 影响IBD患者生存质量的因素 将SF-36量表的8个维度作为因变量, 将研究对象的一般资料作为自变量, 对其进行Stepwise多元逐步回归分析, 研究结果显示, 患者的疾病活动指数、年龄、病情自评与生存质量得分呈负向影响, 患者的经济状况与生存质量得分呈正向影响(表3).

3 讨论

相对于年轻人群来说, 老年人群中多发回结肠和小肠疾病, 且结肠CD的发病率也较高, 但是其严重程度较轻, 而在炎症性疾病中比例肩高的肠管狭窄和肠瘘的发生率却较低. 近年来, 随着我国经济的发展, 饮食结构的改变, 我国IBD的发病率不断升高^[7]. 有报道指出, 国内IBD患者的生存质量较健康人群有显著下降. 而老年IBD患者常出现体质量减轻、贫血、腹

■名词解释

Cronbach's α : 克隆巴赫系数 (Cronbach's alpha), 又称为Cronbach's α 或者Cronbach's alpha. 是一种检视信度的方法. 他克服了部分折半法的缺点, 是目前社会科学研究最常使用的信度分析方法.

表 2 UC与CD患者SF-36量表维度得分比较

项目	UC患者	CD患者	t值	P值
躯体角色				
干预前	39.11 ± 35.21	40.14 ± 37.28	1.957	0.052
干预后	44.71 ± 40.63	45.00 ± 42.44		
躯体功能				
干预前	72.74 ± 6.27	72.46 ± 7.36	1.843	0.063
干预后	77.27 ± 11.47	77.94 ± 12.46		
总体健康				
干预前	40.23 ± 15.38	40.37 ± 12.46	1.639	0.083
干预后	45.85 ± 20.08	44.70 ± 17.94		
机体疼痛				
干预前	69.33 ± 19.36	69.37 ± 18.32	1.583	0.091
干预后	74.15 ± 24.06	74.85 ± 23.92		
活力				
干预前	49.26 ± 17.26	54.27 ± 15.25	1.819	0.067
干预后	54.52 ± 22.69	59.25 ± 20.46		
情感角色				
干预前	65.26 ± 32.45	62.58 ± 33.68	1.726	0.081
干预后	70.51 ± 37.14	67.50 ± 38.11		
心理卫生				
干预前	68.43 ± 12.48	64.23 ± 14.38	1.952	0.053
干预后	73.77 ± 17.31	69.10 ± 19.76		
社会功能				
干预前	68.39 ± 22.47	68.39 ± 18.37	1.765	0.074
干预后	73.29 ± 27.59	73.06 ± 23.86		

UC: 溃疡性结肠炎; CD: 克罗恩病.

痛等症状的可能性较年轻IBD患者低, 但是老年IBD患者易出现反常性便秘、腹泻、远端UC等症状^[7]. 因此本文选取2012-01/2014-01中国人民解放军154医院接收治疗的老年IBD患者68例, 以及68例健康志愿者为研究对象, 对老年IBD患者的生存质量及其影响因素进行了分析.

有文献报道, 长期反复发作的疾病会对患者的心理健康、生理健康、社会能力、人生观等方面产生影响, 进而影响到他们的生存质量^[8]. 对于IBD患者来说, 患者出现的腹痛、腹泻、胃肠道不适等均会对患者的生存质量产生严重的影响^[9]. 本文研究结果显示, 观察组患者在躯体角色、总体健康、机体疼痛、情感角色、社会功能5个维度的得分显著低于对照组患者, 比较两组间差异具有统计学意义 ($P<0.05$), 观察组患者心理卫生、活力2个维度的得分显著高于对照组患者, 比较两组间差异不具有统计学意义 ($P>0.05$). UC患者与CD患

者的生存质量的8个维度得分均无统计学意义 ($P>0.05$). 这与葛亮等^[10]的研究结果相同, 这说明在对IBD患者的治疗过程中, 给予一定的社会支持是有重要意义的. 护理人员应当与患者多进行沟通, 积极给予患者情绪上的支持, 同时患者家属也应当多于患者沟通, 对其进行关心, 使患者感受到外界的爱护和关心^[11]. 同时本文结果显示不论是UC还是CD患者, 其全身症状与肠道症状均与生存质量有一定的相关性, 而社会功能与情感功能与生存质量的相关性较弱, 因此我们应当在临床干预中重视对各种症状的控制, 增加患者的舒适感, 努力改善其生存质量^[12]. 同时, 表3显示, 患者的疾病活动指数、年龄、病情自评与生存质量得分呈负向影响, 患者的经济状况与生存质量得分呈正向影响. 这与高永健等^[13]的研究结果相同, 这是由于老年患者生理功能下降, 造成其对频繁的大便、便急等症状无法适应, 增大了恢复的难度^[14]. 因此我们应当积极探索护理对策,

表 3 影响炎症性肠病患者生存质量的因素

应变量	自变量	一般回归系数	标注误差	标准回归系数	t值	P值
躯体角色	疾病活动指数	-5.96	2.28	-0.29	2.435	0.013
	病情自评	-12.21	5.07	-0.27	2.319	0.025
躯体功能	病情自评	-7.12	1.59	-0.38	2.263	0.039
	经济状况	7.93	2.85	0.24	2.419	0.018
	年龄	-0.21	0.09	-0.19	3.929	0.007
总体健康	疾病活动指数	-3.34	1.20	-0.35	3.827	0.009
机体疼痛	疾病活动指数	-3.40	1.47	-0.29	2.274	0.035
	病情自评	-7.30	3.26	-0.28	2.175	0.041
活力	疾病活动指数	-5.13	1.20	-0.47	1.997	0.049
	疾病自评	-6.33	2.66	-0.26	2.383	0.019
情感角色	疾病活动指数	-7.64	1.64	-0.41	2.175	0.041
心理卫生	疾病活动指数	-5.35	0.79	-0.58	4.137	0.005
社会功能	疾病活动指数	-3.53	1.48	-0.27	3.827	0.009
	疾病自评	-7.87	3.31	-0.27	4.763	0.003

□同行评价
本研究设计合理,
方法科学,有一
定的可读性。

给予IBD老年患者有针对性的护理,对疾病活动指数较高、经济状况较差、自述症状较多的患者更多的关心,采用有效的护理干预提高IBD老年患者的生存质量^[15]。

总之,老年IBD患者的生存质量显著低于健康人群,严格控制患者的疾病活动指数,加强综合干预,能够显著提高患者的生存质量。

4 参考文献

- 1 Azuma K, Osaki T, Ifuku S, Saimoto H, Tsuka T, Imagawa T, Okamoto Y, Minami S. α -Chitin nanofibrils improve inflammatory and fibrosis responses in inflammatory bowel disease mice model. *Carbohydr Polym* 2012; 90: 197-200 [PMID: 24751030 DOI: 10.1016/j.carbpol.2012.05.023]
- 2 Toussirot É, Houvenagel É, Goëb V, Fouache D, Martin A, Le Dantec P, Dernis E, Wendling D, Ansemant T, Berthelot JM, Bader-Meunier B, Kantelip B. Development of inflammatory bowel disease during anti-TNF- α therapy for inflammatory rheumatic disease: a nationwide series. *Joint Bone Spine* 2012; 79: 457-463 [PMID: 22088934 DOI: 10.1016/j.jbspin.2011.10.001]
- 3 杨晓强. 抗肿瘤坏死因子抗体在炎症性肠病中的应用策略. *医学综述* 2014; 20: 1351-1354
- 4 邹峻, 安藤贵文, 洪繁, 後藤秀实. 炎症性肠病肠道黏膜细菌谱的研究. *老年医学与保健* 2012; 18: 163-166
- 5 周束. 炎症性肠病患者生存质量及相关因素的研究. *河北医科大学学报* 2012; 33: 435-437
- 6 朱凯星, 许美振, 吴天石, 宋叶, 甘标, 郭钜旋. HIV感染者/AIDS病人生存质量现状及相关因素研究. *热带医学杂志* 2012; 12: 884-887
- 7 中华医学会消化病学分会炎症性肠病学组. 炎症性肠病诊断与治疗的共识意见(2012年·广州). *中华内科杂志* 2012; 51: 818-831
- 8 杨丽萍, 潘淑慧, 颜伟萍, 王飞. 强化护理干预对炎症性肠病病人生存质量及心理状态的影响. *护理研究* 2013; 27: 2108-2109
- 9 王华芬, 马燕, 吕敏芳, 陈焰, 陈鸣娟, 王冯琴, 吴小玲. 网络互动式健康教育对炎症性肠病患者生存质量的影响. *中华护理杂志* 2013; 48: 163-165
- 10 葛亮, 林宾, 田瑞. 老年炎症性肠病患者的生存质量及其影响因素. *中国老年学杂志* 2014; 12: 3416-3418
- 11 周有连, 陈烨. 英夫利昔单抗治疗炎症性肠病的疗效及影响因素分析. *南方医科大学学报* 2013; 12: 1833-1838
- 12 王华芬, 马燕, 吕敏芳, 陈焰, 陈鸣娟, 王冯琴, 吴小玲. 护理干预对炎症性肠病患者疾病知识水平和生存质量的影响. *中华现代护理杂志* 2012; 18: 1777-1780
- 13 高永健, 钱家鸣, 朱峰, 颖赖, 雅敏. 炎症性肠病患者生存质量问卷调查研究. *中国全科医学* 2012; 15: 1974-1976
- 14 吕婵, 岑戎. 老年便秘患者350例肠镜结果分析. *中华老年多器官疾病杂志* 2014; 34: 174-177
- 15 涂梦莹, 宋丽君. 炎症性肠病的诊断和治疗进展. *实用儿科临床杂志* 2012; 27: 552-556

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍



管状吻合器在腹腔镜Miles术中乙状结肠腹膜外造瘘的临床应用

张国阳, 刘逸, 揭志刚, 李正荣, 曹毅

背景资料

近年来, 腹腔镜技术广泛应用于结肠直肠外科, 直肠癌是较常见的肿瘤, 其中低位直肠癌占有重要的比重, 目前文献对经腹会阴联合切除并行永久性乙状结肠造口术报道相对较多, 但对吻合器在Miles造口术中的应用报道相对较少。

张国阳, 刘逸, 揭志刚, 李正荣, 曹毅, 南昌大学第一附属医院普外科 江西省南昌市 330006

张国阳, 在读硕士, 主要从事胃肠及微创外科的学习与研究。
作者贡献分布: 此课题由张国阳与刘逸设计; 临床操作由揭志刚、刘逸及李正荣完成; 资料收集由张国阳与曹毅完成; 论文由张国阳与刘逸完成。

通讯作者: 刘逸, 副主任医师, 330006, 江西省南昌市永外正街17号, 南昌大学第一附属医院普外科. liuyi01913@sina.com
电话: 0791-88692522

收稿日期: 2014-10-10 修回日期: 2015-01-04

接受日期: 2015-01-09 在线出版日期: 2015-02-18

Clinical application of circular anastomotic stapler in colostomy after laparoscopic abdominoperineal resection for low rectal cancer

Guo-Yang Zhang, Yi Liu, Zhi-Gang Jie, Zheng-Rong Li, Yi Cao

Guo-Yang Zhang, Yi Liu, Zhi-Gang Jie, Zheng-Rong Li, Yi Cao, Department of General Surgery, the First Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang 330006, Jiangxi Province, China

Correspondence to: Yi Liu, Associate Chief Physician, Department of General Surgery, the First Affiliated Hospital of Nanchang University, 17 Yongwaizheng Street, Nanchang 330006, Jiangxi Province, China. liuyi01913@sina.com

Received: 2014-10-10 Revised: 2015-01-04

Accepted: 2015-01-09 Published online: 2015-02-18

Abstract

AIM: To explore the value of circular anastomotic stapler in colostomy after laparoscopic abdominoperineal resection for low rectal cancer.

METHODS: A retrospective analysis was performed of the clinical data for 38 patients with permanent stoma after laparoscopic Miles operation for rectal cancer from January 2012 to January 2014. All of them received extraperitoneal colostomy using a circular anastomotic stapler. During the operation of colostomy, the sigmoid colon was pulled out, and the stapler pedestal was inserted in the sigmoid colon stump. The purse-string suture was then tied on the abdominal wall to complete extraperitoneal colostomy. The safety of the procedure, postoperative colostomy related complications, and postoperative colostomy function recovery were assessed.

RESULTS: All of the cases were followed for 8 to 32 mo (median 18 mo). Colostomy-related complications occurred in three (7.9%) patients. The majority of patients (31/38, 81.6%) started to have defecation reflex 2-3 mo postoperatively. The rate of satisfaction to the artificial anal function was higher, and the incidence of mental disorders was low.

CONCLUSION: Extraperitoneal colostomy using circular anastomotic stapler in laparoscopic abdominoperineal resection is easy to operate, and the operation is safe and reliable, and has fewer colostomy-related complications.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Circular anastomotic stapler;

同行评议者

汤朝晖, 副主任医师, 上海交大医学院附属新华医院普外科; 赵青川, 主任医师, 教授, 西京医院消化外科

Laparoscopy; Rectal carcinoma; Miles operation; Colostomy

Zhang GY, Liu Y, Jie ZG, Li ZR, Cao Y. Clinical application of circular anastomotic stapler in colostomy after laparoscopic abdominoperineal resection for low rectal cancer. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(5): 828-833 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/828.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i5.828>

摘要

目的: 探讨管状吻合器在腹腔镜Miles术中乙状结肠腹膜外造瘘中的临床应用。

方法: 回顾性分析2012-01/2014-01南昌大学第一附属医院38例行腹腔镜辅助直肠癌经腹会阴联合切除术(Miles)中采用管状吻合器行乙状结肠腹膜外造瘘患者临床资料。术中将造口用乙状结肠从腹膜外拖出, 于断端置入吻合器底钉座, 同时腹壁行荷包缝合, 进行吻合完成乙状结肠腹膜外造瘘。观察并分析本术式的安全性、术中术后的造口相关并发症以及术后造口功能的恢复情况。

结果: 38例均获得随访, 术后中位随访时间18 mo(8-32 mo), 术后1例患者造瘘口轻度凹陷, 1例患者术后早期出现造口结肠黏膜局部缺血坏死, 均未予特殊处理, 1例患者发生梗阻, 经再次手术解除梗阻后治愈, 无脱垂、造瘘口旁疝等其他远期并发症。31例(81.6%)的患者术后2-3 mo起开始出现排便反射, 具有一定的控便功能, 人工肛门功能综合评价较高, 易于护理, 患者心理障碍发生率低。

结论: 管状吻合器在腹腔镜Miles术中乙状结肠腹膜外造瘘中的应用安全、可靠, 操作简单, 术后并发症少, 且美观、易于护理, 具有临床应用价值。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 管状吻合器; 腹腔镜; 直肠癌; Miles术; 结肠造口术

核心提示: 通过回顾性分析38例行腹腔镜Miles术中采用管状吻合器行乙状结肠腹膜外造瘘患者临床资料, 结果显示利用吻合器行腹膜外造口, 充分发挥了微创的手术理念。且该术式安全、可靠, 操作简单, 术后并发症少, 造口美观、易于护理, 有效地提高患者术后生活质量。

张国阳, 刘逸, 揭志刚, 李正荣, 曹毅. 管状吻合器在腹腔镜Miles术中乙状结肠腹膜外造瘘的临床应用. 世界华人消化杂志 2015; 23(5): 828-833 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/828.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i5.828>

0 引言

直肠癌是我国常见的恶性肿瘤, 其中中低位的直肠癌约占我国直肠癌的70%-75%^[1]。虽然手术理念和腹腔镜技术及吻合技术等不断地改进显著提高了低位直肠癌的保肛率, 但据文献报导, 仍有20%-30%的直肠癌患者需进行经腹会阴联合切除并行永久性乙状结肠造口术^[2]。

随着医学模式的转变, 医疗的目的不仅仅只是延长生命, 人们也认识到在延长生命的同时更应重视生活质量。Miles手术作为肛管癌和超低位直肠癌的标准术式, 直肠癌疾病本身就对患者的生理和心理造成双重的打击, 加之行乙状结肠造口, 将打破患者原先的日常生活习性, 影响患者生活质量。因此, 好的造口能够明显提高患者的术后生活质量, 从而最大程度上为患者带来生活便利^[3,4]。自2012-01以来, 南昌大学第一附属医院胃肠外科对38例腹腔镜Miles术中利用管状吻合器行乙状结肠腹膜外造瘘, 术后造口功能明显改善, 人工肛门功能综合评价较高, 术后并发症显著减少, 且造口美观、易于护理, 患者术后生活质量高, 心理障碍发生率低, 易于被患者所接受, 现对其手术方式及临床效果进行回顾性探讨如下。

1 材料和方法

1.1 材料 2012-01/2014-01南昌大学第一附属医院胃肠外科经肠镜及病理证实为低位直肠癌及肛管癌38例患者, 其中直肠癌29例, 肛管癌9例。入选研究对象需满足以下条件: (1)电子肠镜或计算机断层扫描(computed tomography, CT)检查明确肿瘤位于低位直肠或肛管, 同时肿瘤无远处转移; (2)无严重心、肺、脑等疾病, 能耐受手术; (3)同意接受腹腔镜手术治疗, 并签署知情同意书; (4)术前未行放、化疗。38例患者均施行腹腔镜辅助下直肠癌经腹会阴联合切除术, 利用管状吻合器行乙状结肠腹膜外造瘘。其中男26例, 女12例, 年龄28-80岁, 平均56岁±20岁。肿瘤分期: Dukes分

□研发前沿

管状吻合器进行腹膜外造瘘具有非常明显优势, 其操作简单便捷, 能有效缩短手术时间, 且造口术后并发症少, 安全性高。由于术中减少了缝合等过程, 手术过程更流畅, 大大节约手术时间。

□相关报道

临床研究表明, 腹膜外永久性乙状结肠造口可以有效预防腹腔镜下经腹会阴联合切除术后结肠造口旁疝的发生, 而利用管状吻合器进一步减少手术时间, 符合快速康复理念, 提高手术短期疗效。

创新点

本术式在腹腔镜Miles术中利用管状吻合器行结肠造口, 将以往复杂的造口过程简单化, 造口效果较传统手工造口好, 且操作安全可靠, 减少术中不良损伤及术后并发症。

期A期5例, B期22例, C期11例。

1.2 方法

1.2.1 手术: 采用全身麻醉, 遵循Heald于1982年提出的全直肠系膜切除原则, 按中华医学会外科学分会腔镜与内镜外科学组制定的《腹腔镜结直肠癌根治手术操作指南(2008版)》^[5]腹腔镜直肠癌Miles术常规操作步骤清扫乙状结肠下部系膜、肠系膜下动脉周围淋巴结以及两盆壁脂肪淋巴组织, 距肿瘤上缘10 cm以上切断乙状结肠, 进行至造口时, 于左侧髂前上棘至脐孔连线中点上方与腹直肌鞘外侧交界处, 根据患者乙状结肠肠管直径的大小选用合适的管状吻合器, 用鼠齿钳垂直夹起皮肤, 取一周径与吻合器相同的圆形切口切除皮肤及皮下组织和脂肪。十字形切开腹外斜肌腱膜, 钝性分离腹内斜肌腹横肌直至显露腹膜, 沿此切口利用两个手指或卵圆钳沿着腹壁钝性分离腹壁与腹膜间隙, 注意保护腹膜完整性(图1A), 于腹腔镜下将结肠系膜根部的后腹膜向造口方向钝性分离, 直至与外侧相通, 同时利用腔镜剪或超声刀适当剪开部分腹膜(图1B), 以使乙状结肠肠管拖出时不受压为宜。将乙状结肠肠管从此腹膜外隧道拖出, 于残端置入吻合器底座, 调整乙状结肠残端, 使其高出皮肤表面2 cm为宜(图1C)。沿切口皮缘利用荷包线贯穿皮肤行荷包缝合(图1D), 将置入好底座的乙状结肠残端小心置于腹壁下, 将荷包线适当收紧于管状吻合器抵钉座处, 同时注意不要过紧, 以免皮肤皱缩, 从而使造口不平整(图1E)。于腹腔镜下检查肠管无扭转, 无过高张力后予以吻合完成乙状结肠单腔造瘘, 若患者较胖或残余肠管稍短, 必要时需进行结肠脾曲的游离。于乙状结肠与腹膜结合部位间断缝合乙状结肠浆肌层与腹膜2-3针, 防止造口因张力大而引起的回缩(图1F)。造瘘完成后造口平整、美观(图1G)。

1.2.2 随访: 患者术后每3 mo来院复查1次, 2年后每半年复查1次, 复查期间随访患者造口功能(排便反射、控便功能)、造口并发症的发生(造口凹陷、脱垂、造口疝、造口黏膜坏死等), 并定期电话随访, 随访终点为患者死亡或失访。

统计学处理 Excel建立数据库, 采用SPSS17.0统计学软件分析, 计量资料以mean

±SD表示。

2 结果

通过对本组患者术后随访, 中位随访时间18 mo(8-32 mo)。其中1例患者造瘘口轻度凹陷, 1例患者术后早期出现造口结肠黏膜局部缺血坏死, 均未予特殊处理, 1例患者发生梗阻, 经再次手术后治愈, 术中证实为腹膜压迫肠管, 形成机械性梗阻, 术中予切开部分侧腹膜, 减轻肠管压迫后梗阻解除, 无造口脱垂、造瘘口旁疝等其他远期并发症, 并发症发生率低, 仅为7.9%(3/38), 低于国内外报道的结肠造口术后并发症发生率(16.3-53.8%)^[6]。31例(81.6%)的患者术后2-3 mo起开始有排便反射, 具有一定的控便功能, 人工肛门功能综合评价较高。且本组中因为利用管状吻合器行造瘘的造瘘口较平整, 且无造口脱垂、造口疝等发生, 不会影响患者的穿衣和美观, 易于护理, 患者更易于接受, 通过对患者回访, 仅有3例(7.9%)患者觉得造口严重影响了正常的日常生活, 不能适应造口后的生活。因此, 行此术式后患者的心理障碍的发生率较低。

3 讨论

随着理念的转换, 目前直肠癌的治疗也已从单纯根治转变为根治与保留功能、改善生活质量并重^[7]。近年来临床上兴起一种旨在降低围手术期应激反应, 从而降低并发症的发生率的护理理念, 即快速康复外科理念^[8]。Miles手术作为一种较大的永久性的创伤性治疗手段, 不仅对患者造成躯体上的创伤, 同时精神上的创伤不亚于躯体上的创伤^[9]。腹腔镜手术作为一种微创手术, 因其创伤小, 恢复快, 以及对腹腔及机体内环境平衡干扰小等优势成为目前的主流手术方式, 而腹腔镜结直肠手术在临床的应用也日趋成熟^[10]。乙状结肠造口作为Miles术中关键的环节, 造口的好坏对患者术后生活质量有着重大的影响。因此, 探索如何选择一种合适的乙状结肠造口方式, 减少造口并发症的发生具有十分重要的意义。

传统的Miles术造口为腹直肌外腹膜内造口, 但因为此方法易发生造口并发症, 如造口旁疝、内疝、造口凹陷、造口脱垂等。当造口发生并发症时, 会加重患者的焦虑和不安。严重影响患者适应造口后的生活^[11]。如何减少造

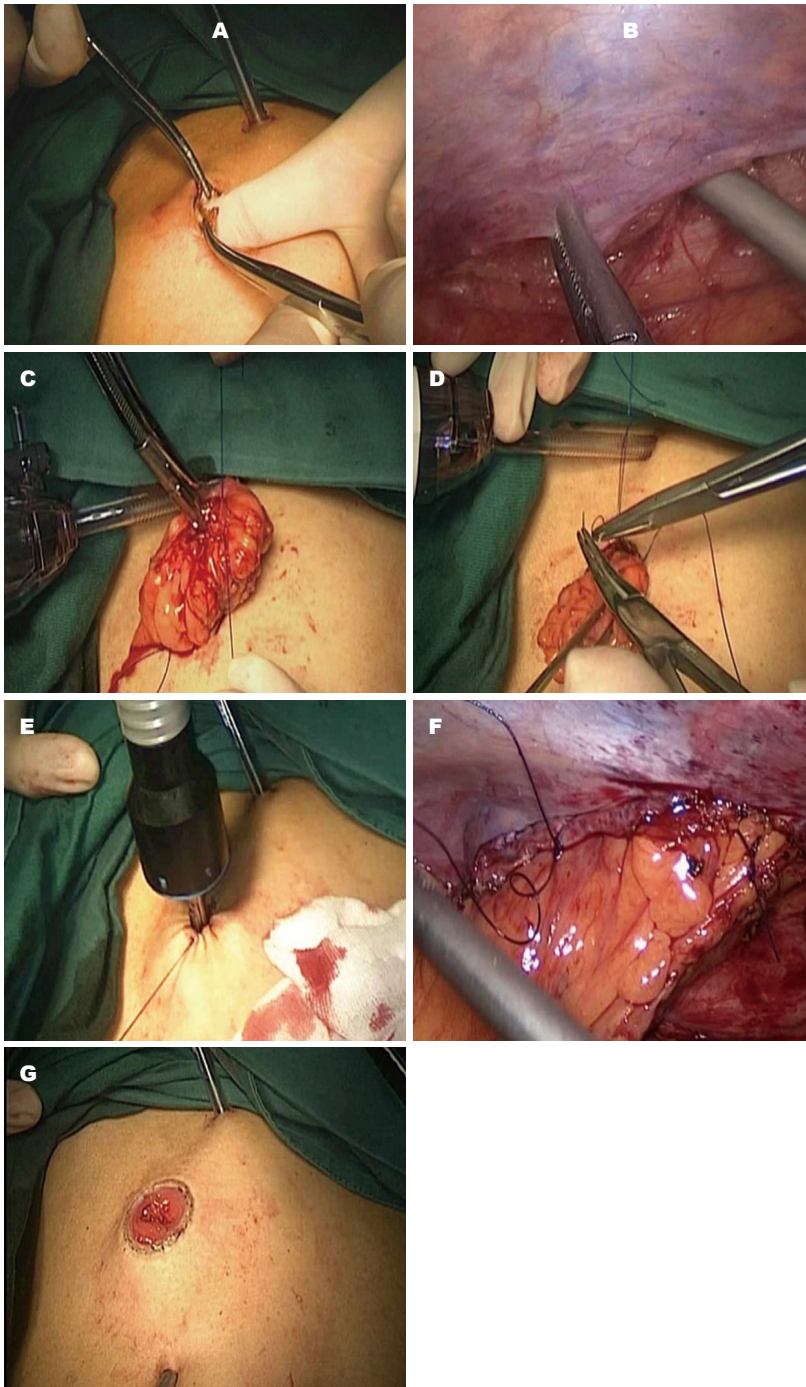


图 1 手术过程. A: 钝性分离腹内斜肌腹横肌与腹膜间隙; B: 向造口方向钝性分离结肠系膜根部的后腹膜; C: 乙状结肠残端置入吻合器底座; D: 沿切口皮缘行荷包缝合; E: 乙状结肠残端与腹壁行吻合; F: 检查吻合后肠管, 加固悬吊乙状结肠浆肌层与腹膜; G: 造口完成效果图.

应用要点
应用管状吻合器行结肠造口是安全可行, 可到达微创和快速康复的要求, 由于操作简单, 术后造口功能好, 且美观、易护理, 具有一定推广价值, 远期疗效有待将来多中心大样本的研究.

口并发症的发生有重要临床意义, 于是在1958年Goliger首先将乙状结肠经腹膜外造口法引入临床, 使造口旁疝的发生率低于经腹膜内造口^[12], 而在2008年Hamada等^[13]又首次详细阐述了腹腔镜Miles术中腹膜外乙状结肠造瘘技术. Hamada等^[14]通过研究证实腹膜外永久性乙状结肠造口可以有效预防腹腔镜下经腹会阴联合切除术后结肠造口旁疝的发生. 近年来, Pucciarelli等^[15]的研究证明肠造口排便功能对生存质量影响很小. 以上结果均为本文中腹腔镜Miles术中行乙状结肠腹膜外造瘘提供理论

依据.

本组患者在前者的基础上, 通过改进利用管状吻合器进行腹腔镜Miles术的乙状结肠腹膜外造瘘. 结果证实该术式安全、可靠, 操作简单, 术后并发症少, 能有效避免造口疝等并发症的发生. 造口美观、易于护理, 有效地提高患者术后生活质量, 易于被患者所接受, 有着较强的可行性. Koltun等^[16]在2000年就已经报道了利用管状吻合器在Miles术中行乙状结肠永久造瘘, 但国内的应用相对较晚, 且并未完全推广. 本组病例中, 有3例患者

名词解释

管状吻合器: 管状吻合器是根据订书机的原理, 利用推力将吻合部位“Π”形的缝钉穿过胃肠壁组织, 然后弯曲成“B”形, 将组织缝合在一起。目前广泛运用于胃肠外科手术中, 能提高吻合口的质量, 简化手术操作, 减少手术的创伤及手术时间。

术后出现局部造瘘口黏膜缺血、吻合口凹陷及梗阻的情况, 均为在前期行此术式的患者。作者通过反思及此后手术经验, 总结如下: (1) 针对吻合口黏膜局部缺血及凹陷, 考虑行吻合时有张力导致, 因此在此后的本类手术中, 首先充分游离肠管, 必要时游离结肠脾曲, 在行吻合前, 调整置入吻合器底钉座的乙状结肠残端, 使其高出皮肤表面2 cm为宜, 行吻合时, 将此残端小心置于腹壁下, 可于腹壁下形成一个缓冲带, 减少张力, 同时因前期准备行造口时将此处的脂肪组织等清除, 此操作还可避免因腹壁下空虚而引起感染、疝等并发症的出现; (2) 术中行吻合前, 我们将乙状结肠肠管从此腹膜外隧道拖出前, 利用腔镜剪或超声刀适当剪开部分腹膜, 以使乙状结肠肠管拖出时不受压为宜, 使乙状结肠与腹膜形成一个钝角, 从而使肠内容通过乙状结肠时能受到一定压力, 但同时又不至于形成梗阻。本组患者中, 发生梗阻病例, 于术后5 d出现梗阻症状, 通过急诊手术证实, 侧腹膜与乙状结肠角度较小, 从而形成对乙状结肠过度压迫, 通过适当剪开部分侧腹膜, 减轻对乙状结肠压迫后患者梗阻症状解除; (3) 行吻合后, 可于乙状结肠与腹膜结合部位间断缝合乙状结肠浆肌层与腹膜2-3针, 防止造口因张力大而引起的回缩, 同时还能有效预防造口旁疝的发生。

通过利用管状吻合器进行腹膜外造瘘, 操作简单便捷, 减少一些操作过程, 能有效缩短手术时间, 且乙状结肠肠管与腹壁造口之间无缝隙, 与周围组织愈合理想, 减少因粪水渗入导致造口及腹腔感染的几率, 从而也极大地降低了吻合口周围炎的发生。同时此术式对乙状结肠黏膜的刺激及损伤较小, 因此也减少了黏膜水肿、缺血等发生。与此同时, 因为肠管走行于腹膜外, 腹膜与乙状结肠所成的钝角及腹膜与肠管的接触, 能够在大便通过乙状结肠过程中起到缓冲的作用, 同时因为排便肠蠕动长期刺激腹膜腹壁神经末梢, 形成排便反射, 因此有利于造瘘口的护理, 提高术后的生活质量^[17]。同时, 腹膜外造口不易引起肠造口缺血和造口狭窄, 且因为腹膜覆盖肠管, 从而消除结肠旁间隙, 有效避免了腹内疝的发生。直肠癌结肠造口术后患者在心理功能、躯体功能以及社会功能3方面均受

到很大影响^[18], 而利用吻合器行造瘘后的造口平整, 易于术后的护理, 减少粪便的渗漏等情况发生, 减少患者负性情绪的产生, 有效地增强患者战胜疾病的信心以及提高患者术后生活质量。

管状吻合器在腹腔镜Miles术中乙状结肠腹膜外造瘘中的应用, 二者相互结合, 充分发挥了微创的手术理念。且该术式安全、可靠, 操作简单, 术后并发症少, 能有效避免造口疝等并发症的发生。造口美观、易于护理, 有效地提高患者术后生活质量, 易于被患者所接受, 有着较强的可行性, 具有临床应用价值, 值得临床推广。

参考文献

- 郁宝铭. 当前对低位直肠癌的治疗对策. 中华胃肠外科杂志 2004; 7: 87-89
- Stamos MJ, Murrell Z. Management of early rectal T1 and T2 cancers. *Clin Cancer Res* 2007; 13: 6885s-6889s [PMID: 18006794 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-07-1150]
- Coban S, Yilmaz M, Terzi A, Yildiz F, Ozgor D, Ara C, Yologlu S, Kirimlioglu V. Resection and primary anastomosis with or without modified blow-hole colostomy for sigmoid volvulus. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 5590-5594; discussion 5593 [PMID: 18810779 DOI: 10.3748/wjg.14.5590]
- 曹晖, 陶元生. 腹腔镜Miles术中两种结肠造口方式的疗效报告. 腹部外科 2013; 26: 209-210
- 中华医学会外科学分会腹腔镜与内镜科学组, 中国抗癌协会大肠癌专业委员会腹腔镜科学组. 腹腔镜结直肠癌根治手术操作指南(2008版). 中华胃肠外科杂志 2009; 12: 310-312
- 万德森, 陈功, 郑美春, 丁惠芳, 周志伟, 潘志忠, 李力人. 永久性乙状结肠造口的手术方法及并发症的防治. 中华胃肠外科杂志 2003; 6: 154-156
- 郁宝铭. 当前直肠癌治疗的策略. 世界华人消化杂志 2007; 15: 2371-2376
- 江志伟, 李宁, 黎介寿. 加速康复外科的概念及临床意义. 中国实用外科杂志 2007; 27: 131-133
- 吕澎彪. 直肠癌Miles术两种结肠造口对生活质量的比较. 现代肿瘤医学 2011; 19: 1636-1638
- 刘海光, 张筱骅, 贾新建, 王瓯晨, 杨凯. 腹腔镜与开腹直肠癌Miles术近期疗效对比研究. 实用肿瘤杂志 2007; 22: 76-78
- Sideris L, Zenasni F, Vernerey D, Dauchy S, Lasser P, Pignon JP, Elias D, Di Palma M, Pocard M. Quality of life of patients operated on for low rectal cancer: impact of the type of surgery and patients' characteristics. *Dis Colon Rectum* 2005; 48: 2180-2191 [PMID: 16228842 DOI: 10.1007/s10350-005-0155-0]
- Goligher JC. Surgery of Anus, Rectum and Colon. 4th ed. London: Balliere-Tindall, 1980: 542-547
- Hamada M, Nishioka Y, Nishimura T, Goto M, Furukita Y, Ozaki K, Nakamura T, Fukui Y, Taniki T, Horimi T. Laparoscopic permanent sigmoid stoma creation through

- the extraperitoneal route. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2008; 18: 483-485 [PMID: 18936671 DOI: 10.1097/SLE.0b013e3181805729]
- 14 Hamada M, Ozaki K, Muraoka G, Kawakita N, Nishioka Y. Permanent end-sigmoid colostomy through the extraperitoneal route prevents parastomal hernia after laparoscopic abdominoperineal resection. *Dis Colon Rectum* 2012; 55: 963-969 [PMID: 22874603]
- 15 Pucciarelli S, Del Bianco P, Toppan P, Serpentine S, Efficace F, Pasetto LM, Friso ML, De Salvo GL, Nitti D. Health-related quality of life outcomes in disease-free survivors of mid-low rectal cancer after curative surgery. *Ann Surg Oncol* 2008; 15: 1846-1854 [PMID: 18459006 DOI: 10.1245/s10434-008-9923-0]
- 16 Koltun L, Benyamin N, Sayfan J. Abdominal stoma fashioned by a used circular stapler. *Dig Surg* 2000; 17: 118-119 [PMID: 10781972 DOI: 10.1159/000018812]
- 17 邱磊, 谢沛标, 廖健南, 廖一平. 直肠癌腹膜外乙状结肠造口术20例临床分析. *中国医师杂志* 2006; 8: 1674-1675
- 18 宋新明, 李欣欣. 从生存质量角度评估永久性结肠造口对直肠癌患者的影响. *世界华人消化杂志* 2013; 21: 2627-2632
- 同行评价
本文在以往临床研究基础上使用管状吻合器行乙状结肠腹膜外造瘘具有一定的创新性和实用性.

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍



树突细胞、白介素-23与溃疡性结肠炎的关系

江 勇, 吕宗舜, 张志广, 韩 涛

□背景资料

溃疡性结肠炎 (ulcerative colitis, UC) 是一种非特异性的结直肠炎症性器质性疾病。其发病机制尚不明确, 治疗效果差, 病情迁延反复, 有较高的致残率, 给患者家庭及社会带来沉重的负担。

江勇, 张志广, 天津医科大学第二医院消化内科 天津市 300121

吕宗舜, 天津医科大学总医院消化内科 天津市 300070

韩涛, 天津医科大学第三中心医院肝脏与消化科 天津市 300400

江勇, 主治医师, 主要从事胃肠道疾病的研究。

作者贡献分布: 本研究由江勇设计; 研究过程由吕宗舜与张志广指导, 由江勇完成; 结果判读由江勇与张志广完成; 数据分析及论文撰写由江勇、韩涛及张志广共同完成。

通讯作者: 张志广, 主任医师, 300121, 天津市河西区平江道 23 号, 天津医科大学第二医院消化内科。

zhiguang_zh@sina.com

电话: 022-88328825

收稿日期: 2014-11-21 修回日期: 2014-12-19

接受日期: 2014-12-30 在线出版日期: 2015-02-18

Relationship between dendritic cells, interleukin-23 and ulcerative colitis

Yong Jiang, Zong-Shun Lv, Zhi-Guang Zhang, Tao Han

Yong Jiang, Zhi-Guang Zhang, Department of Gastroenterology, the Second Hospital of Tianjin Medical University, Tianjin 300121, China

Zong-Shun Lv, Department of Gastroenterology, the General Hospital of Tianjin Medical University, Tianjin 300070, China

Tao Han, Department of Hepatology and Gastroenterology, the Third Central Hospital of Tianjin Medical University, Tianjin 300400, China

Correspondence to: Zhi-Guang Zhang, Chief Physician, Department of Gastroenterology, the Second Hospital of Tianjin Medical University, 23 Pingjiang Road, Hexi District, Tianjin 300121, China. zhiguang_zh@sina.com

Received: 2014-11-21 Revised: 2014-12-19

Accepted: 2014-12-30 Published online: 2015-02-18

Abstract

AIM: To evaluate the expression of dendritic cell (DCs) and interleukin (IL)-23 in ulcerative colitis (UC) to improve the diagnosis and treatment of UC.

METHODS: Sixty UC and 60 irritable bowel syndrome (IBS) colon tissue sections were used to detect the expression of S100⁺ DCs, CD83⁺ DCs and IL-23P19 by immunohistochemistry. The expression of IL-23P19 in the mucosa was compared between acute and chronic stages, between mild and severe type diseases, and between before and after mesalazine treatment in the UC group.

RESULTS: There was a statistical difference in the infiltrated densities of S100⁺ DCs, CD83⁺ DCs and IL-23P19 cells between the UC group and IBS group (27.48 cells/mm² ± 9.23 cells/mm² vs 9.20 cells/mm² ± 3.91 cells/mm², 6.62 cells/mm² ± 2.59 cells/mm² vs 3.20 cells/mm² ± 1.59 cells/mm², 105.97 cells/mm² ± 25.30 cells/mm² vs 32.48 cells/mm² ± 11.61 cells/mm², *P* < 0.05). In the UC group, there was a statistical difference in the expression of IL-23P19 between acute and chronic stages, between mild and severe type diseases, and between before and after mesalazine treatment (113.83 cells/mm² ± 28.83 cells/mm² vs 49.35 cells/mm² ± 8.11 cells/mm², 75.03 cells/mm² ± 21.39 cells/mm² vs 117.38 cells/mm² ± 28.32 cells/mm², 109.89 cells/mm² ± 25.73 cells/mm² vs 47.25 cells/mm² ± 8.67 cells/mm², *P* < 0.05).

CONCLUSION: In UC colon tissue, the production of IL-23P19 increases with the increase in the infiltrated density and activity of DCs. The expression of IL-23P19 may be used as an indicator for evaluation of the disease stage, the degree of pathological changes and treatment efficacy in UC.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

□同行评议者

阴赓宏, 研究员, 首都医科大学附属北京友谊医院感染与急救医学

Key Words: Ulcerative colitis; Dendritic cells; Interleukin-23

URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/834.asp>
DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i5.834>

Jiang Y, Lv ZS, Zhang ZG, Han T. Relationship between dendritic cells, interleukin-23 and ulcerative colitis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(5): 834-838 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/834.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i5.834>

摘要

目的: 探讨树突细胞(dendritic cell, DC)和白介素(interleukin, IL)-23对提高溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)诊治水平的价值和意义。

方法: 以UC、肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)患者的肠黏膜蜡块标本为研究对象, 应用免疫组织化学SP法检测两种病变肠黏膜中S100⁺DC、CD83⁺DC及IL-23P19的表达情况, 并分析UC组中急性发作期与慢性迁延期, 轻型组与重型组, 美沙拉嗪治疗前后IL-23P19的浸润密度。

结果: UC与IBS患者肠黏膜中S100⁺DC、CD83⁺DC、IL-23P19的浸润密度(个/mm²)比较, 分别为27.48±9.23 vs 9.20±3.91, 6.62±2.59 vs 3.20±1.59, 105.97±25.30 vs 32.48±11.61, 差异有统计学意义($P<0.05$); UC组中, 急性发作期与慢性迁延期、轻型组与重型组、美沙拉嗪治疗前后IL-23P19浸润密度(个/mm²)比较, 分别为113.83±28.83 vs 49.35±8.11, 75.03±21.39 vs 117.38±28.32, 109.89±25.73 vs 47.25±8.67, 差异有统计学意义($P<0.05$)。

结论: UC患者肠黏膜中, 随着DC表达的增多及分化能力增强, IL-23分泌增多; IL-23可作为UC判断疾病发作、病情轻重及疗效的监测指标。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 溃疡性结肠炎; 树突细胞; 白介素-23

核心提示: 本文详细阐述了不同时期、不同病变程度以及治疗前后溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)肠黏膜中白介素(interleukin)-23的表达的异同, 为UC的病情判断及其疗效判断提供了一种新的可能的指标。

江勇, 吕宗舜, 张志广, 韩涛. 树突细胞、白介素-23与溃疡性结肠炎的关系. *世界华人消化杂志* 2015; 23(5): 834-838

0 引言

溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)是一种非特异性的结直肠炎症性器质性疾病, 病变主要局限在大肠黏膜及黏膜下层。其发病机制尚不明确, 治疗效果差, 病情迁延反复, 有较高的致残率, 给患者家庭及社会带来沉重的负担^[1]。因临床上患者的症状常与肠镜下的表现不一致, 即部分患者临床症状较轻而内镜下表现极重, 且目前对于UC病情的评估主要参照临床症状及多项临床化验指标, 有没有一种指标可以反映UC的病情? 近年来发现, 白介素(interleukin, IL)-23与UC关系密切, 可能给患者的病情评估及治疗带来希望。鉴于腹泻型肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)与UC临床症状上极为相似, 但其为一种非器质性疾病, 故本实验以腹泻型IBS为对照组, 以IL-23及分泌IL-23的树突细胞(dendritic cell, DC)为研究对象, 观察其在两种疾病中的表达及其意义, 以提高UC的诊治水平。

1 材料和方法

1.1 材料 入选标准: 2004-05/2007-09天津医科大学总医院消化科门诊和病房行结肠镜及病理确诊为UC且病史完整的患者60例, 以其肠黏膜蜡块为研究对象。纳入标准参照2012年中华医学会消化病学分会炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)组修订的标准^[2]。以天津医科大学总医院同期收治的腹泻型IBS患者60例为对照组。患者均剔除合并恶性肿瘤、慢性肝病、细菌性痢疾、风湿免疫性疾病的患者。同时, 60例患者中选取其中经美沙拉嗪1.0 g tid(艾迪莎, 上海信谊药厂有限公司, 规格: 500 mg/袋)治疗1.5年的UC患者40例(有治疗前治疗后组织蜡块的患者)肠黏膜蜡块为研究对象。Ultrasentive SP免疫组织化学染色试剂盒及小鼠单抗S100购自福州迈新公司, 小鼠CD83及小鼠IL-23P19购自SEROTEC公司。

1.2 方法

1.2.1 实验: 免疫组织化学方法: 4 μm厚组织切片脱蜡水化, PBS冲洗; 热微波法修复10 min,

□研究前沿

因临床上UC患者的症状常与肠镜下的表现不一致, 且目前对于UC病情的评估主要参照临床症状及多项临床化验指标, 临床工作中极其需要一种指标可以反映UC的病情以及判断其疗效。

□相关报道

近年来发现, 白介素(interleukin, IL)-23与UC关系密切, 在UC患者血清及肠黏膜中呈高表达, 与病情的轻重关系密切, 可能给患者的病情评估及治疗带来希望。

创新亮点

本文应用免疫组化化学法检测UC和肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)肠黏膜中S100⁺DC、CD83⁺DC及IL-23P19的表达情况, 并分析UC组中不同时期、不同病变程度及治疗前后UC肠黏膜中IL-23的表达情况。

表 1 UC组与IBS组肠黏膜中各细胞浸润密度比较 ($n = 60$, mean \pm SD, 个/mm²)

分组	S100 ⁺ DC	CD83 ⁺ DC	IL-23P19
UC组	27.48 \pm 9.23	6.62 \pm 2.59	105.97 \pm 25.30
IBS组	9.20 \pm 3.91	3.20 \pm 1.59	32.48 \pm 11.61
<i>t</i> 值	5.751	5.026	11.348
<i>P</i> 值	<0.05	<0.05	<0.05

UC: 溃疡性结肠炎; IBS: 肠易激综合征; DC: 树突细胞; IL: 白介素。

表 2 急性发作期、慢性迁延期UC的IL-23P19浸润密度比较 (mean \pm SD, 个/mm²)

分组	<i>n</i>	IL-23P19
急性发作型	41	113.83 \pm 28.83
慢性迁延型	19	49.35 \pm 8.11
<i>t</i> 值		4.030
<i>P</i> 值		<0.05

UC: 溃疡性结肠炎; IL: 白介素。

过氧化物酶阻断溶液, 室温10 min, PBS冲洗; 小牛血清50 μ L, 室温10 min, 去血清, 加单抗体(S100, CD83, IL-23P19)50 μ L, 4 $^{\circ}$ C过夜; 生物素标记的第二抗体, 室温10 min; DAB溶液显色, 苏木素复染1 min封片。

1.2.2 结果的判定: DC的判断标准^[2,3]: 高倍镜($\times 400$)下胞质具有树状突起, S100或CD83蛋白标记阳性细胞为细胞质内或细胞核呈棕色颗粒着色; IL-23P19的阳性结果判断标准: IL-23P19蛋白标记阳性细胞胞质内或细胞核呈棕色颗粒着色。阴性表达的判断标准: 以高倍镜下($\times 400$)浏览整张切片, 均未发现阳性细胞着色者即为阴性。标记阳性细胞的计量: (1) 于阳性表达的病例, 随机选取10个高倍镜($\times 400$)视野观察, 以上述标准, 对每个视野进行阳性细胞计数: 计数不同区域标记阳性细胞数。每高倍镜视野的面积为0.25 mm², 阳性细胞的浸润密度以单位面积下的阳性细胞数计算(个/mm²); (2) 标记阳性细胞的计量结果: 阳性细胞数数据以mean \pm SD表示。标记阳性细胞密度 = 10 \times 高倍镜视野标记阳性细胞计数总和/2.5 mm²(每高倍镜视野的面积为0.25 mm²)。

统计学处理 采用SPSS17.0软件包对数据进行统计学处理, 计量数据服从正态分布者采用

表 3 轻、中、重度UC的IL-23P19浸润密度比较 (mean \pm SD, 个/mm²)

分组	<i>n</i>	IL-23P19
轻度UC组	30	75.03 \pm 21.39
中度UC组	22	88.46 \pm 25.25
重度UC组	8	117.38 \pm 28.32
<i>F</i> 值		48.700
<i>P</i> 值		<0.05

UC: 溃疡性结肠炎; IL: 白介素。

mean \pm SD表示, 多组间比较采用方差分析, 两组间比较采用*t*检验。 *P* < 0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料 (1)UC组男性24例, 女性36例; 中位年龄43.5(28.3-62.5)岁, 病程4 mo-11年, 平均5.3年 \pm 1.9年。并对UC组进一步分组, 根据疾病所处的时期分为急性缓解期41例、慢性缓解期19例, 根据疾病严重程度又分为轻型30例、中型22例、重型8例; (2)IBS组男性22例, 女性38例; 中位年龄42.7(21.1-59.5)岁。两组患者性别、年龄差异均无统计学意义 (*P* > 0.05)。40例UC患者经美沙拉嗪治疗后, 33例(33/40)症状明显缓解; 7例(7/40)部分缓解或症状复发, 其中2例(2/40)于外科行全结肠切除术。

2.2 UC组与IBS组的S100⁺DC、CD83⁺DC、IL-23P19浸润密度(个/mm²)比较 浸润密度分别为: 27.48 \pm 9.23 vs 9.20 \pm 3.91, 6.62 \pm 2.59 vs 3.20 \pm 1.59, 105.97 \pm 25.30 vs 32.48 \pm 11.61, 差异均有统计学意义(*P* < 0.05)(表1)。

2.3 UC组中急性发作期、慢性迁延期UC的IL-23P19浸润密度(个/mm²)比较 浸润密度为113.83 \pm 28.83 vs 49.35 \pm 8.11, *t* = 4.030, 差异有统计学意义(*P* < 0.05)(表2)。

2.4 UC组中轻、中、重度UC的IL-23P19浸润密度(个/mm²)比较 轻度UC与中度UC比较差异无统计学意义(*F* = 48.7, *P* > 0.05); 轻度、中度与重度UC比较差异有统计学意义(*P* < 0.05)(表3)。

2.5 UC患者治疗前后(共40例)IL-23P19浸润密度(个/mm²)比较 浸润密度为109.89 \pm 25.73 vs 47.25 \pm 8.67, *t* = 4.265, 差异有统计学意义 (*P* < 0.05)(表4)。

应用要点

本文详细阐述了不同时期、不同病变程度及治疗前后UC肠黏膜中IL-23的表达情况, 为UC的病情判断及疗效判断提供了一种新的可能的指标。

表 4 UC患者治疗前后IL-23P19浸润密度比较 ($n = 40$, mean \pm SD, 个/ mm^2)

分组	IL-23P19
治疗前	109.89 \pm 25.73
治疗后	47.25 \pm 8.67
<i>t</i> 值	4.265
<i>P</i> 值	<0.05

UC: 溃疡性结肠炎; IL: 白介素.

3 讨论

DC是体内细胞免疫的重要抗原呈递细胞, 在体内发育过程需要经过不成熟和成熟两个阶段. S100几乎表达于所有DC^[3]; CD83是DC的成熟标志性蛋白^[3,4], 在DC培养早期不表达CD83分子, 当成熟时才表达CD83分子; IL-23主要由成熟的DC分泌产生^[5,6]. IL-23是由P19和IL-12的P40亚单位通过二硫键相连组成的异二聚体, P19为IL-23的特异性蛋白^[5,7]. Krajina等^[8]也发现慢性结肠炎小鼠模型结肠黏膜固有层组织内DC可表达大量的IL-23P19, 但所研究的成熟的DC为CD11c⁺DC, 而非CD83⁺DC. 本研究发现, IL-23P19的大量表达与DC的高表达相一致(包括S100及成熟的标志性蛋白CD83), 证实了随着DC的表达增多及分化能力增强, IL-23P19分泌增多; 同时, 还发现IL-23P19在UC、IBS两种疾病肠黏膜中均有表达, 说明IL-23在UC肠黏膜中不具有特异性; 但其在UC组织中的表达明显高于IBS组, 说明IL-23参与了UC的发病过程.

研究^[9]证实, IL-23可以诱导初始CD4⁺T细胞分化为具有致病性的Th17细胞, 并生成IL-17、IL-6和肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α), 引发UC. Cayatte等^[10]对克罗恩病模型的小鼠给予IL-23抗体药物治疗后, 无论是结肠黏膜还是血清中促炎因子均明显降低. Izcue等^[11]在T细胞移植诱导的慢性结肠炎小鼠模型中, 给予IL-23特有的P19亚单位克隆抗体或利用基因敲除P19可以有效地缓解T细胞依赖型的结肠炎的发生. 这些均提示IL-23在UC的发生、发展中起到了重要的作用, 可能成为UC治疗的一个新的靶点.

本实验发现, UC组中IL-23P19的表达在急性发作期比慢性迁延期要高, 差异有统计

学意义($P < 0.05$), 说明IL-23参与了UC的急性炎症反应, 也为监测UC的急性发作提供了可能. 本实验还发现局部肠黏膜中的IL-23P19的表达量与UC的病变程度存在正相关关系, 为判断UC的严重程度提供了新的可能的方向, 即监测局部肠黏膜中的IL-23P19的表达量以判断UC的严重程度. 这与Uhlig等^[12]相一致, Uhlig等^[12]在IBD肠黏膜内也发现, IL-23P19 mRNA水平比正常黏膜组织有较明显增高, 且IL-23P19 mRNA水平与结肠镜下炎症分级成正相关关系. 也与Mirsattari等^[13]及Mohammadi等^[14]研究基本一致, 他们发现UC患者外周血中的IL-23明显增多, 且与疾病的严重程度密切相关. 对于UC治疗前后IL-23的表达情况如何, 目前尚未见报道, 本实验发现IL-23P19的表达, 随着治疗的好转表达明显减少, 这也印证了在慢性缓解期其表达要明显少于急性发作期, 为判断UC的疗效以及停药的时机提供一种可能的指标.

4 参考文献

- Actis GC, Pellicano R, Rosina F. Inflammatory bowel diseases: Current problems and future tasks. *World J Gastrointest Pharmacol Ther* 2014; 5: 169-174 [PMID: 25133045 DOI: 10.4292/wjgpt.v5.i3.169]
- 中华医学会消化病学分会炎症性肠病组. 炎症性肠病诊断与治疗的共识意见(2012. 广州). *中华内科杂志* 2012; 51: 818-831
- Gulubova MV, Ananiev JR, Vlaykova TI, Yovchev Y, Tsoneva V, Manolova IM. Role of dendritic cells in progression and clinical outcome of colon cancer. *Int J Colorectal Dis* 2012; 27: 159-169 [PMID: 22065108 DOI: 10.1007/s00384-011-1334-1]
- 詹俊, 孙小娟, 李楚强, 于钟. S100和CD83阳性树突状细胞与大肠肿瘤微环境的关系. *世界华人消化杂志* 2009; 17: 3061-3065
- Lee E, Trepicchio WL, Oestreicher JL, Pittman D, Wang F, Chamian F, Dhodapkar M, Krueger JG. Increased expression of interleukin 23 p19 and p40 in lesional skin of patients with psoriasis vulgaris. *J Exp Med* 2004; 199: 125-130 [PMID: 14707118 DOI: 10.1084/jem.20030451]
- Di Sabatino A, Pickard KM, Gordon JN, Salvati V, Mazzearella G, Beattie RM, Vossenaemper A, Rovedatti L, Leakey NA, Croft NM, Troncone R, Corazza GR, Stagg AJ, Monteleone G, MacDonald TT. Evidence for the role of interferon- α production by dendritic cells in the Th1 response in celiac disease. *Gastroenterology* 2007; 133: 1175-1187 [PMID: 17919493 DOI: 10.1053/j.gastro.2007.08.018]
- Uhlig HH, McKenzie BS, Hue S, Thompson C, Joyce-Shaikh B, Stepankova R, Robinson N, Buonocore S, Tlaskalova-Hogenova H, Cua DJ, Powrie F. Differential activity of IL-12 and IL-23 in mucosal and systemic innate immune

■名词解释

S100: 几乎表达于所有的树突细胞中;
CD83: 是树突细胞的成熟标志性蛋白;
IL-23: 是由P19和IL-12的P40亚单位通过二硫键相连组成的异二聚体, P19为IL-23的特异性蛋白.

同行评价

本文设计合理、思路清晰, 在临床工作中对UC病情的判断及疗效的判断有一定的指导意义。

- 8 Krajina T, Leithäuser F, Möller P, Trobonjaca Z, Reimann J. Colonic lamina propria dendritic cells in mice with CD4⁺ T cell-induced colitis. *Eur J Immunol* 2003; 33: 1073-1083 [PMID: 12672074 DOI: 10.1002/eji.200323518]
- 9 Ahern PP, Izcue A, Maloy KJ, Powrie F. The interleukin-23 axis in intestinal inflammation. *Immunol Rev* 2008; 226: 147-159 [PMID: 19161422 DOI: 10.1111/j.1600-065X.2008.00705.x]
- 10 Cayatte C, Joyce-Shaikh B, Vega F, Boniface K, Grein J, Murphy E, Blumenschein WM, Chen S, Malinao MC, Basham B, Pierce RH, Bowman EP, McKenzie BS, Elson CO, Faubion WA, Malefyt Rde W, Kastelein RA, Cua D, McClanahan TK, Beaumont M. Biomarkers of Therapeutic Response in the IL-23 Pathway in Inflammatory Bowel Disease. *Clin Transl Gastroenterol* 2012; 3: e10 [PMID: 23238132 DOI: 10.1038/ctg.2012.2]
- 11 Izcue A, Hue S, Buonocore S, Arancibia-Cárcamo CV, Ahern PP, Iwakura Y, Maloy KJ, Powrie F. Interleukin-23 restrains regulatory T cell activity to drive T cell-dependent colitis. *Immunity* 2008; 28: 559-570 [PMID: 18400195 DOI: 10.1016/j.immuni.2008.02.019]
- 12 Uhlig HH, Powrie F. Dendritic cells and the intestinal bacterial flora: a role for localized mucosal immune responses. *J Clin Invest* 2003; 112: 648-651 [PMID: 12952911 DOI: 10.1172/JCI200319545]
- 13 Mirsattari D, Seyyedmajidi M, Zojaji H, Haghighi M, Orimi PG, Shoushtarizadeh T, Almasi S. The relation between the level of interleukin-23 with duration and severity of ulcerative colitis. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench* 2012; 5: 49-53 [PMID: 24834198]
- 14 Mohammadi M, Hayatbakhsh MM, Zahedi MJ, Jalalpour MR, Pakgohar A. Serum interleukin-23 levels in patients with ulcerative colitis. *Iran J Immunol* 2011; 8: 183-188 [PMID: 21931205]

编辑: 韦元涛 电编: 都珍珍



E-cadherin和Vimentin在新疆维吾尔族、汉族结肠癌中的表达及其临床意义

李龙龙, 赵泽亮, 王海江

李龙龙, 赵泽亮, 王海江, 新疆医科大学附属医院胃肠外科 新疆维吾尔自治区乌鲁木齐市 830011
 李龙龙, 主要从事胃肠肿瘤的诊治研究。
 新疆维吾尔自治区自然科学基金资助项目, No. 201233146-13
 作者贡献分布: 此课题由王海江与李龙龙设计; 研究过程由所有作者共同完成; 论文写作由李龙龙与赵泽亮完成。
 通讯作者: 王海江, 教授, 主任医师, 博士生导师, 830011, 新疆维吾尔自治区乌鲁木齐市苏州东街789号, 新疆医科大学附属医院胃肠外科。wanghaijiang@medmail.com.cn
 电话: 0991-7819106
 收稿日期: 2014-11-13 修回日期: 2014-12-12
 接受日期: 2014-12-18 在线出版日期: 2015-02-18

Clinical significance of E-cadherin and Vimentin expression in Han and Uygur colon cancer patients from Xinjiang

Long-Long Li, Ze-Liang Zhao, Hai-Jiang Wang

Long-Long Li, Ze-Liang Zhao, Hai-Jiang Wang, Department of Gastrointestinal Surgery, Affiliated Tumor Hospital, Xinjiang Medical University, Urumqi 830011, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China
 Supported by: the Natural Science Foundation of Xinjiang Uygur Autonomous Region, No. 201233146-13
 Correspondence to: Hai-Jiang Wang, Professor, Chief Physician, Department of Gastrointestinal Surgery, Affiliated Tumor Hospital, Xinjiang Medical University, 789 Suzhou East Street, Urumqi 830011, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China. wanghaijiang@medmail.com.cn
 Received: 2014-11-13 Revised: 2014-12-12
 Accepted: 2014-12-18 Published online: 2015-02-18

Abstract

AIM: To detect the expression of E-cadherin and Vimentin in colon cancer and to analyze their clinical significance.

METHODS: Immunohistochemistry was adopted to detect the expression of E-cadherin and Vimentin in colon cancer specimens and tumor-adjacent colonic mucosa tissue specimens from 41 Uygur and 58 Han patients with pathologically diagnosed colon cancer. The relationship between E-cadherin and Vimentin expression and clinicopathological factors was analyzed.

RESULTS: The percentages of patients with young/middle age, poor differentiation, lymph node metastasis, and distant metastasis were significantly different between Uygur and Han patients (68.3% vs 43.1%, 73.2% vs 48.3%, 70.7% vs 48.3%, 36.6% vs 15.5%, $P < 0.05$). The positive rates of E-cadherin and Vimentin expression in colon cancer tissues did not differ significantly between Han and Uygur patients (87.8% vs 86.2%, 9.76% vs 3.45%, $P > 0.05$), although significant differences were noted between colon cancer and normal colon mucosa tissues (100% and 0%) ($P < 0.05$). There was a negative correlation between E-cadherin and Vimentin expression ($r = -0.81$, $P < 0.05$). The expression of E-cadherin was correlated with tumor differentiation, lymph node metastasis, distant metastasis and TNM stage ($P < 0.05$). The expression of Vimentin was correlated with lymph node metastasis, distant metastasis and TNM stage ($P < 0.05$).

CONCLUSION: Epithelial-mesenchymal transition (EMT) occurs in colon cancer. Simultaneous detection of E-cadherin and Vimentin expression may help assess EMT in colon cancer tissue and predict recurrence

背景资料
 结肠直肠癌是消化系中最常见的恶性肿瘤之一, 复发转移是导致患者预后不良及死亡的主要因素, 上皮-间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)在复发转移中起到关键性作用, 检测EMT标志物E-钙黏蛋白(E-cadherin)和波形蛋白(Vimentin)表达水平可作为预测结肠癌术后复发转移的生物学指标。

同行评议者
 卢宁, 副主任医师, 兰州军区乌鲁木齐总医院肿瘤科

研究前沿

上皮标志物E-cadherin常被用来检测结直肠癌EMT状态, 而间质标志物Vimentin近年来在多种恶性肿瘤中亦备受关注, 本文就联合检测EMT标志物E-cadherin和Vimentin表达水平作为预测结肠癌术后复发转移的生物学指标进行探讨。

and metastasis.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Colon cancer; Epithelial-mesenchymal transition; E-cadherin; Vimentin

Li LL, Zhao ZL, Wang HJ. Clinical significance of E-cadherin and Vimentin expression in Han and Uygur colon cancer patients from Xinjiang. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(5): 839-845 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/839.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i5.839>

摘要

目的: 探讨上皮-间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)标志物E-钙黏蛋白(E-cadherin)和波形蛋白(Vimentin)在新疆维吾尔族、汉族结肠癌组织中的表达及其与患者临床病理因素之间的关系, 并分析其对术后复发转移的预测价值。

方法: 应用免疫组织化学的方法(SP法)检测经手术切除、术后病理明确诊断的41例维吾尔族、58例汉族结肠癌组织标本及距癌组织5 cm以上的正常结肠黏膜组织中的E-cadherin和Vimentin表达情况并与患者临床病理资料以及术后复发转移进行相关性分析。

结果: 维吾尔族患者中青年、分化差、伴淋巴结转移、远处转移的比值比分别为68.3%(28/41)、73.2%(30/41)、70.7%(29/41)、36.6%(15/41), 汉族分别为43.1%(25/58)、48.3%(28/58)、48.3%(28/58)、15.5%(9/58), 两民族间比值比差异均有统计学意义($P < 0.05$)。E-cadherin和Vimentin在新疆维吾尔族、汉族结肠癌组织中的阳性表达率分别为87.8%(36/41)、86.2%(50/58)($P > 0.05$)和9.76%(4/41)、3.45%(2/58)($P > 0.05$), 癌旁组织中的E-cadherin阳性表达为100%, 而Vimentin未检测到表达, 两者在癌组织与癌旁组织中的表达差异有统计学意义($P < 0.05$)。E-cadherin与Vimentin的表达呈负相关($r = -0.81$, $P < 0.05$)。E-cadherin的表达与肿瘤分化程度、淋巴结转移、远处转移、TNM分期及术后复发转移相关($P < 0.05$), Vimentin表达与淋巴结转移、远处转移、术后复发转移相关($P < 0.05$)。

结论: 结肠癌组织中可出现一定程度的EMT。联合检测结肠癌患者E-cadherin和

Vimentin的表达水平可作为判断结肠癌组织EMT状态并预测结肠癌病程和复发转移的指标。

© 2015版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 结肠癌; 上皮间质转化; E-钙黏蛋白; 波形蛋白

核心提示: 结直肠癌是消化系常见恶性肿瘤之一, 以手术为主的综合治疗是其主要治疗手段, 然而术后复发转移是导致患者预后不良及死亡的主要原因, 本文就联合检测上皮-间质转化(epithelial-mesenchymal transition)标志物E-钙黏蛋白(E-cadherin)和波形蛋白(Vimentin)来预测术后复发转移进行探讨。

李龙龙, 赵泽亮, 王海江. E-cadherin和Vimentin在新疆维吾尔族、汉族结肠癌中的表达及其临床意义. *世界华人消化杂志* 2015; 23(5): 839-845 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/839.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i5.839>

0 引言

结直肠癌是消化系中最常见的恶性肿瘤之一, 在西方发达国家其发病率高居恶性肿瘤第2位, 死亡率居恶性肿瘤第3位^[1]。2009年我国结直肠癌发病率为29.44/10万, 占全部恶性肿瘤的10.30%, 死亡病例则占7.88%, 发病率和死亡率均高于世界平均水平且仍在逐年升高, 新疆也因其地域和人口学特征成为我国结直肠癌高发区^[2-4]。目前结直肠癌的主要治疗手段依然是手术联合辅助放化疗, 但即使原发灶及转移灶成功切除, 超过一半的患者仍会出现复发及转移^[5]。由此, 发掘潜在的结直肠癌复发转移的生物学机制并在治疗结直肠癌的过程中施加干预措施显得尤为重要。国内外许多研究^[6,7]表明, 上皮-间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)在结直肠癌的复发转移中起到关键性作用。上皮标志物E-钙黏蛋白(E-cadherin)表达减弱而间质标志物波形蛋白(Vimentin)表达上调被认为是EMT过程的标志^[8,9]。本文对维吾尔族、汉族结肠癌组织中E-cadherin和Vimentin的表达进行检测, 拟探讨E-cadherin和Vimentin在新疆维吾尔族、汉族结肠癌中的表达及其与结肠癌临床病理因素之间的关系, 分析其对术后复发转移的预测价值。

1 材料和方法

1.1 材料 收集新疆医科大学附属肿瘤医院胃肠外科2009-01/2014-01收治的术前未行任何放化疗及其他药物治疗的经外科手术切除及术后病理明确诊断的41例维吾尔族、58例汉族结肠癌组织及癌旁组织标本, 均经40 g/L甲醛固定, 常规石蜡包埋, 厚4 μ m连续切片。维吾尔族患者中男性21例, 女性20例, 年龄28-75岁, 平均年龄53.07岁 \pm 12.93岁, 高分化腺癌5例, 中分化腺癌14例, 低分化腺癌15例, 黏液腺癌5例, 印戒细胞癌2例, 伴淋巴结转移24例, 远处转移10例; 汉族患者中男35例, 女23例, 年龄34-83岁, 平均年龄62.24岁 \pm 11.67岁, 高分化腺癌5例, 中分化腺癌17例, 低分化腺癌20例, 黏液腺癌13例, 印戒细胞癌3例, 伴淋巴结转移32例, 远处转移8例。将高、中分化腺癌划分为分化较好组, 低分化、黏液腺癌、印戒细胞癌划分为分化较差组。所有患者均按美国癌症联合会(American Joint Committee On Cancer, AJCC)的TNM标准进行分期。

E-cadherin抗体和Vimentin抗体均购自福州迈新生物公司, 免疫组织化学SP试剂盒、免疫组织化学二抗和DAB显色试剂均购自北京中杉金桥生物公司。

1.2 方法

1.2.1 免疫组织化学检测: 严格按照试剂盒说明书操作步骤检测E-cadherin和Vimentin在结肠癌组织及癌旁组织中的表达。E-cadherin和Vimentin抗体工作浓度为1:150, 以PBS缓冲液代替一抗作为阴性对照。染色强度判定标准: 0分为无色, 1分为淡黄色或黄色; 2分为棕黄色; 3分为棕褐色(染色深浅需与背景着色相对比); 阳性细胞所占百分比判定标准: 0分为阴性, 1分阳性细胞 \leq 10%, 2分为11%-75%, 3分为 \geq 75%。两者积分相乘, 判定0分为阴性(-), 1-6分为阳性(+), 6-9分为强阳性(++)。

1.2.2 随访: 患者出院后1年内随访1次/3 mo, 第1年后随访1次/6 mo。本研究随访率88.9%(88/99), 生存时间为3-58 mo, 平均21.45 mo, 中位生存时间为16 mo。随访方式为门诊随访、住院随访、随访信及电话联系等。随访截止日期为2014-05。

统计学处理 采用SPSS17.0统计软件对数据进行统计分析, 率的比较用 χ^2 检验, 相关分析用Spearman检验, Kaplan-Meier法构建生存

曲线, 曲线比较用Log-rank检验, 预后影响因素分析用Cox比例风险模型。P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 维吾尔族、汉族患者临床病理特征差异 维吾尔族、汉族患者年龄、分化程度、TNM分期和术后复发转移的构成比差异有统计学意义(表1)。

2.2 E-cadherin和Vimentin的表达 E-cadherin表达于癌组织的细胞质, 部分在细胞膜上, 阴性表达为无色或淡黄色(图1A, B), Vimentin表达于癌组织的细胞浆为棕黄色或棕褐色(图1C, D)。99例结肠癌患者癌组织及癌旁组织中E-cadherin和Vimentin阳性表达例数分别为86例(86.87%)和99例(100.00%)($\chi^2 = 13.914$, $P < 0.01$), 6例(6.06%)和0例(0.00%)($\chi^2 = 4.297$, $P < 0.05$); 维吾尔族患者结肠癌组织两者的表达例数分别为36例(87.80%)、4例(9.76%), 汉族患者分别为50例(86.21%)和2例(3.45%)。两民族间表达无明显统计学意义($P > 0.05$)(表2)。结肠癌组织及癌旁组织中E-cadherin和Vimentin表达差异具有统计学意义($P < 0.05$)(表1), E-cadherin阳性86例, 阴性13例, Vimentin阳性6例, 阴性93例, 两者表达呈负相关($r = -0.81$, $P < 0.05$)。

2.3 E-cadherin和Vimentin表达与临床病理因素的关系 结肠癌组织中E-cadherin的阴性表达在肿瘤分化程度、有无淋巴结转移、远处转移、TNM分期、术后复发转移的构成比差异有统计学意义($P < 0.05$); Vimentin的阳性表达与有无淋巴结转移、远处转移、术后复发转移的构成比差异有统计学意义($P < 0.05$), 而与肿瘤分化程度、TNM分期差异无统计学意义($P > 0.05$)(表1)。Cox比例风险模型多因素分析显示, E-cadherin和Vimentin的异常表达情况以及淋巴结转移和远处转移与肿瘤的复发转移相关(表3)。E-cadherin和Vimentin阴性表达与阳性表达的K-M曲线均提示在总生存期(overall survival, OS)及无病生存期(disease-free survival, DFS)存在明显差异(Log-rank, $P < 0.05$)(图2)。

3 讨论

结直肠癌具有明显的区域性分布差异, 其发病率在不同地区可相差数十倍^[10]。近年来, 我

□ 相关报道

相关研究证明, Vimentin在EMT过程中起到重要作用, 阻断表达可以使已经产生EMT的细胞再次上皮化, 且能减弱肿瘤细胞的侵袭能力, 试验中敲除70%的Vimentin即可显著减弱肿瘤细胞的侵袭转移能力, Vimentin可能成为结肠癌治疗的潜在靶点。

创新视点

国内就联合检测EMT标志物E-cadherin和Vimentin在结直肠癌中的表达研究不多,而新疆因其地域和人口学特征是我国结直肠癌高发地区,结合地域特征联合检测两者表达,以分析其对术后复发转移的预测价值的研究甚少。

表 1 E-cadherin和Vimentin表达与临床病理因素的关系

患者特征	n	民族		χ^2 值	P值	E-cadherin表达		χ^2 值	P值	Vimentin表达		χ^2 值	P值
		维	汉			+	-			+	-		
年龄(岁)				6.13	<0.05			0.33	>0.05			0.060	>0.05
60	46	13	33			39	7			2	44		
<60	53	28	25			47	6			4	49		
性别				0.81	>0.05			2.52	>0.05			0.000	>0.05
男性	56	21	35			46	10			3	53		
女性	43	20	23			40	3			3	40		
分化程度				6.14	<0.05			4.18	<0.05			0.710	>0.05
分化较好	41	11	30			39	2			1	40		
分化较差	58	30	28			47	11			5	53		
淋巴结转移				1.00	>0.05			4.48	<0.05			3.040	<0.05
无	42	17	25			40	2			0	42		
有	57	24	33			46	11			6	51		
远处转移				1.81	>0.05			20.80	<0.001				<0.05
无	81	31	50			78	3			2	79		
有	18	10	8			10	8			4	14		
TNM分期				4.95	<0.05			4.48	<0.05				>0.05
I - II	42	12	30			40	2			0	42		
III - IV	57	29	28			46	11			6	51		
复发转移				5.81	<0.05			19.43	<0.001			8.676	<0.05
无	75	26	49			72	3			1	74		
有	24	15	9			14	10			5	19		

E-cadherin: E-钙黏蛋白; Vimentin: 波形蛋白。

表 2 维、汉民族间E-cadherin和Vimentin表达的相关性

民族	n	E-cadherin		Vimentin	
		+	-	+	-
汉族	58	50	8	2	56
维族	41	36	5	4	37
r值		0.023		0.130	
P值		>0.05		>0.05	

E-cadherin: E-钙黏蛋白; Vimentin: 波形蛋白。

国结直肠癌发病率不断攀升,其中又以结肠癌上升为快^[2]。结直肠癌是由环境、饮食以及生活方式与遗传因素协同作用的结果,其危险因素包括饮食因素(高动物脂肪、高动物蛋白、高能量和低纤维素)、遗传因素(家族性腺瘤性息肉病和遗传性非息肉病性结直肠癌)和致病因素(结直肠腺瘤、溃疡性结肠炎、息肉病)。地域辽阔的新疆是一个多民族聚居的地区,尤以汉族、维吾尔族人为多,气候干燥,冬季漫长,使得饮食中以高脂肪、高蛋白、高热量、低维生素食物为主,且维吾尔族人

民喜食牛羊肉及奶制品,这种饮食习惯与结直肠癌的发生密切相关^[4],这也可能是导致结直肠癌是新疆地区第三高发恶性肿瘤^[11]的原因。相关调查发现,维吾尔族结直肠癌患者中以青年女性、分化程度低、分期晚、复发转移者居多^[12]。本研究结果亦显示在维吾尔族患者中青年、分化差、分期晚及合并转移者比值比较高,差异有统计学意义,在女性、合并淋巴结转移、远处转移比值比稍高,但差异无统计学意义,与本研究维吾尔族患者样本量较少、病理分期差异较大可能存在一定关系。

E-cadherin是EMT过程中最具特征性的分子标记,其表达缺失被认为是发生EMT的标志^[13]。其表达下调或缺失后使得细胞间黏附能力下降,癌细胞易从原发病灶游离,渗透至血液循环内,在这个过程中还要逃避机体的免疫监视系统,进而渗出血管并在远处器官增殖,最终在远处器官形成了肉眼可见的微小转移灶。相关研究^[14]发现, E-cadherin表达下调或缺失与结直肠癌的不良预后关系密切,高表达时可阻止肿瘤侵袭、转移,延长恶性肿瘤进

表 3 E-cadherin和Vimentin表达与结肠癌患者预后多因素分析

因素	偏回归系数	偏回归系数标准误	统计量(Wald)	自由度	P值	相对危险度
E-cadherin	1.607	0.747	4.626	1	0.031	4.988
Vimentin	2.454	0.676	13.173	1	0.000	11.636
淋巴结转移	-1.603	0.498	10.373	1	0.001	0.201
远处转移	2.201	0.547	16.178	1	0.000	9.032

E-cadherin: E-钙黏蛋白; Vimentin: 波形蛋白.

应用要点

联合检测两者在结直肠癌组织中的表达,为结直肠癌患者的治疗、疗效观察和预后判断提供思路,后续深入分子水平研究,两者有望成为结直肠癌治疗新策略.

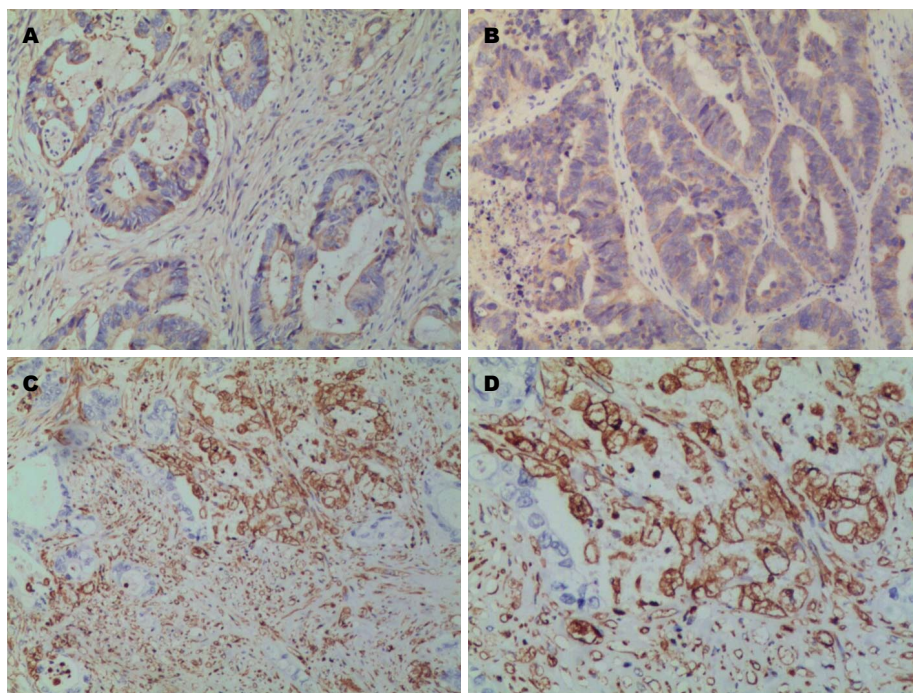


图 1 E-cadherin与Vimentin在结肠癌组织中的表达. A: E-cadherin阴性表达(SP × 100); B: E-cadherin阴性表达(SP × 200); C: Vimentin阳性表达(SP × 100); D: Vimentin阳性表达(SP × 200). E-cadherin: E-钙黏蛋白; Vimentin: 波形蛋白.

程. 本实验发现, E-cadherin在结肠癌组织中的表达明显较正常肠黏膜低, 并且分化程度越低、伴淋巴结转移、远处转移及TNM分期较晚的肿瘤组织中表达越低, 差异有统计学意义($P < 0.05$). Cox比例风险模型单因素及多因素分析亦发现其表达缺失与患者术后易复发转移相关, 而两民族间的表达未发现明显差异性, 提示其可作为预测患者术后复发转移的指标, 不受民族因素的影响. E-cadherin表达的具体调节机制与多种机制有关, 包括基因突变和启动子甲基化, 目前已发现包括锌指蛋白Snail、E盒结合锌指蛋白(zinc finger E-box-binding protein, ZEB)以及具有碱性螺旋-环-螺旋结构的Twist在内的多种调节因子通过不同途径调节其表达^[15,16].

Vimentin是蛋白中间纤维家族的重要成

分, 广泛表达于正常细胞间质, 具有维持细胞及细胞器形态、促进细胞黏附及移行、参与细胞有丝分裂及细胞分化、创伤愈合、信号传导、移植免疫及细胞凋亡等重要机械学及生物学功能. 其在胃肠道肿瘤、前列腺癌、中枢神经系统肿瘤、乳腺癌、恶性黑色素瘤以及肺癌等多种上皮来源的恶性肿瘤中呈高表达状态^[8,17]. 相关研究^[18]证明, Vimentin在EMT过程中也起到重要作用, 阻断表达可以使已经产生EMT的细胞再次上皮化, 且能减弱肿瘤细胞的侵袭能力, 试验中敲除70%的Vimentin即可显著减弱肿瘤细胞的侵袭转移能力. 本实验中结肠癌组织中表达明显高于正常肠黏膜, 且阳性表达多出现在E-cadherin表达下调或丢失的肿瘤细胞, 其阳性表达与合并淋巴结转移、远处转移及术后复发转移相关, Cox比例风险

名词解释

上皮-间质转化: 是指上皮细胞失去极性, 失去与基底膜的连接等上皮表型, 通过特定程序转化为具有间质表型的生物学过程, 从而获得了较高的侵袭、迁移、抗凋亡及降解细胞外基质的能力。

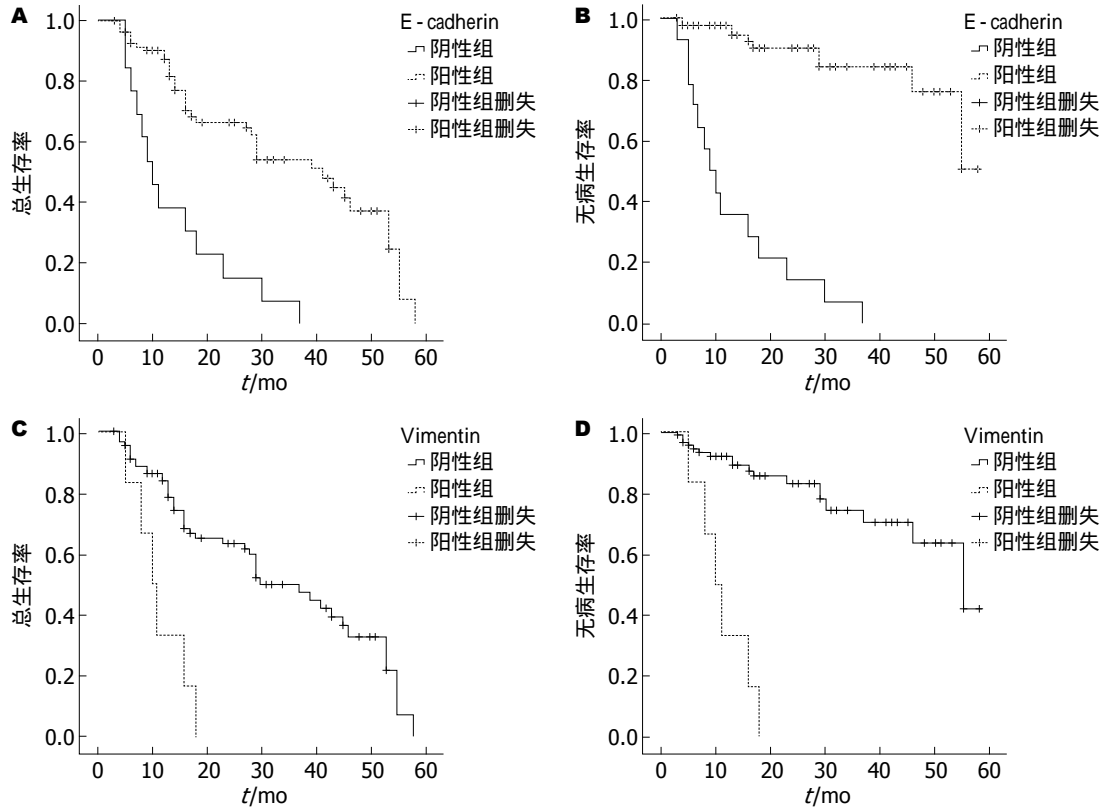


图 2 E-cadherin与Vimentin阳性表达与阴性表达OS及DFS比较. A: E-cadherin表达阳性组与阴性组OS比较; B: E-cadherin表达阳性组与阴性组DFS比较; C: Vimentin表达阳性组与阴性组OS比较; D: Vimentin表达阳性组与阴性组DFS比较. E-cadherin: E-钙黏蛋白; Vimentin: 波形蛋白; OS: 总生存期; DFS: 无病生存期.

模型单因素及多因素分析均显示, 其表达增强是患者术后复发转移的相关因素, 说明检测Vimentin可作为预测结肠癌患者术后复发转移的指标. 但其表达与肿瘤分化程度及TNM分期本研究尚未发现明显相关性, 考虑与本研究样本量较少、肿瘤组织分化程度及病理分期的差异较大有关.

在肿瘤发生发展过程中上皮表达丢失即E-cadherin表达下调或丢失合并间质标志物Vimentin表达升高, 提示肿瘤发生EMT, Loboda等^[19]发现, EMT的发生是导致结肠癌术后复发转移的危险因素. 本研究中E-cadherin和Vimentin表达呈负相关, 且多出现在肿瘤分化程度低, 伴淋巴结转移及远处转移的患者, 说明在结肠癌发生发展过程中出现了EMT, 并且伴随EMT的发生, 肿瘤恶性程度及术后复发转移风险也相应升高. E-cadherin和Vimentin异常表达的患者其OS及DFS均较对照组低, 说明伴有EMT的结肠癌患者预后更差. 以上研究结果均证明联合检测EMT标志物E-cadherin和Vimentin表达可作为预测结肠癌术后复发转移的生物学指标.

通过本研究及结合相关文献报道, 我们推测在结肠癌组织中发生了一定程度的EMT, 使得结肠癌细胞侵袭转移能力增强, 更容易发生复发转移, 而EMT标志物E-cadherin和Vimentin的异常表达为我们提供了一个可检测的靶点, 为结肠癌患者术后继续治疗提供一定参考. 但两者在EMT过程中的具体作用机制仍有待研究证实.

参考文献

- 1 Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2013. *CA Cancer J Clin* 2013; 63: 11-30 [PMID: 23335087 DOI: 10.3322/caac.21166]
- 2 万德森. 我国结肠直肠癌的流行趋势及对策. *中华肿瘤杂志* 2011; 33: 481-483
- 3 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
- 4 邵红梅, 冯瑞, 朱红, 谢娟. 中国人群结肠直肠癌危险因素Meta分析. *中国慢性病预防与控制* 2014; 22: 174-177
- 5 Geoghegan JG, Scheele J. Treatment of colorectal liver metastases. *Br J Surg* 1999; 86: 158-169 [PMID: 10100781 DOI: 10.1046/j.1365-2168.1999.01013.x]
- 6 Hur K, Toiyama Y, Takahashi M, Balaguer F, Nagasaka T, Koike J, Hemmi H, Koi M, Boland CR, Goel A. MicroRNA-200c modulates epithelial-to-

- mesenchymal transition (EMT) in human colorectal cancer metastasis. *Gut* 2013; 62: 1315-1326 [PMID: 22735571 DOI: 10.1136/gutjnl-2011-301846]
- 7 Deng J, Xu X. Epithelial-mesenchymal transition and cancer metastasis. *Chinese-German J Clinical Oncology* 2011; 10: 125-133 [DOI: 10.1007/s10330-011-0740-8]
- 8 Satelli A, Li S. Vimentin in cancer and its potential as a molecular target for cancer therapy. *Cell Mol Life Sci* 2011; 68: 3033-3046 [PMID: 21637948 DOI: 10.1007/s00018-011-0735-1]
- 9 Makrilia N, Kollias A, Manolopoulos L, Syrigos K. Cell adhesion molecules: role and clinical significance in cancer. *Cancer Invest* 2009; 27: 1023-1037 [PMID: 19909018 DOI: 10.3109/07357900902769749]
- 10 Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2005; 55: 74-108 [PMID: 15761078 DOI: 10.3322/canjclin.55.2.74]
- 11 赵化荣, 刘攀, 包永星. 新疆地区3748例老年恶性肿瘤的疾病谱分析. *实用医学杂志* 2011; 27: 2771-2773
- 12 艾克热木·玉苏甫, 帕尔哈提·沙依木, 王海江. 40岁以下及70岁以上结直肠癌患者临床病理特点及预后对比. *中国老年学杂志* 2014; 34: 4808-4810
- 13 Ye J, Wu D, Shen J, Wu P, Ni C, Chen J, Zhao J, Zhang T, Wang X, Huang J. Enrichment of colorectal cancer stem cells through epithelial-mesenchymal transition via CDH1 knockdown. *Mol Med Rep* 2012; 6: 507-512 [PMID: 22684815 DOI: 10.3892/mmr.2012.938]
- 14 Bruun J, Kolberg M, Nesland JM, Svindland A, Nesbakken A, Lothe RA. Prognostic Significance of β -Catenin, E-Cadherin, and SOX9 in Colorectal Cancer: Results from a Large Population-Representative Series. *Front Oncol* 2014; 4: 118 [PMID: 24904831 DOI: 10.1002/path.2727]
- 15 Thiery JP, Acloque H, Huang RY, Nieto MA. Epithelial-mesenchymal transitions in development and disease. *Cell* 2009; 139: 871-890 [PMID: 19945376 DOI: 10.1016/j.cell.2009.11.007]
- 16 Yang J, Weinberg RA. Epithelial-mesenchymal transition: at the crossroads of development and tumor metastasis. *Dev Cell* 2008; 14: 818-829 [PMID: 18539112 DOI: 10.1016/j.devcel.2008.05.009]
- 17 Toiyama Y, Yasuda H, Saigusa S, Tanaka K, Inoue Y, Goel A, Kusunoki M. Increased expression of Slug and Vimentin as novel predictive biomarkers for lymph node metastasis and poor prognosis in colorectal cancer. *Carcinogenesis* 2013; 34: 2548-2557 [PMID: 24001454 DOI: 10.1093/carcin/bgt282]
- 18 McInroy L, Määttä A. Down-regulation of vimentin expression inhibits carcinoma cell migration and adhesion. *Biochem Biophys Res Commun* 2007; 360: 109-114 [PMID: 17585878 DOI: 10.1016/j.bbrc.2007.06.036]
- 19 Loboda A, Nebozhyn MV, Watters JW, Buser CA, Shaw PM, Huang PS, Van't Veer L, Tollenaar RA, Jackson DB, Agrawal D, Dai H, Yeatman TJ. EMT is the dominant program in human colon cancer. *BMC Med Genomics* 2011; 4: 9 [PMID: 21251323 DOI: 10.1186/1755-8794-4-9]

同行评价
本研究目标明确, 设计合理, 实验数据可靠, 具有一定的创新性, 研究有一定的科学意义。

编辑: 韦元涛 电编: 都珍珍



治疗性沟通方案对结肠癌造口患者幸福水平及生活质量的影响

傅晓瑾, 赵杰, 王章, 张剑锋

背景资料

结肠癌造口患者近年来逐年增长和年轻化, 结肠癌造口术虽然可以挽救患者的生命, 但是因为肠造口术为违反生理状况的畸形, 患者承受了巨大的生理、心理和社会压力, 通过对结肠癌患者采取治疗性沟通方案, 旨在缓解结肠癌患者的心理压力, 提升幸福水平及生活质量。

傅晓瑾, 北京大学第一医院整形烧伤科 北京市 100034
 赵杰, 王章, 北京大学第一医院普通外科 北京市 100034
 张剑锋, 北京大学第一医院泌尿外科 北京市 100034
 傅晓瑾, 主管护师, 主要从事伤口、造口、失禁的研究。
 作者贡献分布: 本文由傅晓瑾、赵杰、王章及张剑锋共同完成。
 通讯作者: 傅晓瑾, 主管护师, 100034, 北京市西城区西什库大街8号, 北京大学第一医院整形烧伤科。
 fuxiaojin1969@126.com
 电话: 010-83572853
 收稿日期: 2014-11-26 修回日期: 2014-12-23
 接受日期: 2014-12-31 在线出版日期: 2015-02-18

Effect of therapeutic communication scheme on happiness level and quality of life in patients after colostomy

Xiao-Jin Fu, Jie Zhao, Zhang Wang, Jian-Feng Zhang

Xiao-Jin Fu, Department of Plastic Surgery and Burns, Peking University First Hospital, Beijing 100034, China
 Jie Zhao, Zhang Wang, Department of General Surgery, Peking University First Hospital, Beijing 100034, China
 Jian-Feng Zhang, Department of Urological Surgery, Peking University First Hospital, Beijing 100034, China
 Correspondence to: Xiao-Jin Fu, Nurse in charge, Department of Plastic Surgery And Burns, Peking University First Hospital, 8 Xishiku Street, Xicheng District, Beijing 100034, China. fuxiaojin1969@126.com
 Received: 2014-11-26 Revised: 2014-12-23
 Accepted: 2014-12-31 Published online: 2015-02-18

同行评议者

周建奖, 教授, 贵阳医学院分子生物学重点实验室

Abstract

AIM: To explore the effect of therapeutic communication scheme on happiness level and

quality of life in patients after colostomy.

METHODS: One hundred and twenty patients who underwent colostomy after Miles operation were randomly divided into either an intervention group or a control group, with 60 cases in each group. The control group was given conventional nursing, and the intervention group implemented therapeutic communication scheme for nursing on the basis of routine nursing. The Memorial University of Newfoundland well-being scale (MUNSH) and Spitzer quality of life scale were used to assess the subjective happiness sense and the quality of life 15 days before and after operation.

RESULTS: The hospitalization time, transfusion time, time to liquid diet, time to ambulation, postoperative hospitalization time and complications were significantly lower in the intervention group than in the control group ($P < 0.05$). Positive factor, negative factor, subjective well-being and quality of life scores were not statistically significant between the two groups before intervention ($P > 0.05$), but differed significantly after intervention ($P < 0.01$). Compared with scores before intervention, subjective well-being and quality of life scores had a significant increase after intervention in the observation group ($P < 0.01$), but the control group had no significant difference ($P > 0.05$).

CONCLUSION: Therapeutic communication

scheme is helpful to increase the level of happiness and enhance the quality of life in patients following colostomy.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Therapeutic communication; Colostomy; Level of happiness; Quality of life

Fu XJ, Zhao J, Wang Z, Zhang JF. Effect of therapeutic communication scheme on happiness level and quality of life in patients after colostomy. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(5): 846-851 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/846.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i5.846>

摘要

目的: 探讨治疗性沟通方案对结肠癌造口患者幸福水平及生活质量的影响。

方法: 120例行Miles'手术的结肠癌造口患者随机分为干预组与对照组, 每组60例。对照组给予结肠癌造口患者常规的护理方案进行护理, 干预组患者在常规护理方案的基础上实施治疗性沟通方案进行护理。于手术前和手术后15 d采用纽芬兰纪念大学幸福感量表(Memorial University of Newfoundland Scale of Happiness, MUNSH)对患者主观幸福感受进行评价, 采用Spitzer生活质量总体评分量表对结肠癌造口患者的生活质量进行评价。

结果: 干预组患者的住院时间、输液时间、流质饮食时间、下床活动时间、术后住院时间和并发症均显著低于对照组, 差异具有统计学意义($P<0.05$)。干预前两组患者之间的正性因子、负性因子、主观幸福评分和生活质量之间的差异无统计学意义($P>0.05$); 干预后两组患者之间的正性因子、负性因子、主观幸福评分和生活质量之间的差异均有统计学意义($P<0.01$); 与干预前相比, 干预后干预组患者的主观幸福评分和生活质量得以显著提升($P<0.01$), 对照组差异无统计学意义($P>0.05$)。

结论: 治疗性沟通方案有助于提高结肠癌造口患者幸福水平, 提升生活质量。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 治疗性沟通; 结肠癌造口; 幸福水平; 生活质量

核心提示: 治疗性沟通方案运用心理学与护理学方法等知识解决结肠癌造口患者最关心的问题、最需要的信息, 对于结肠癌造口患者实施有效的治疗性沟通方案, 能够使患者的生理和心理状态不断的完善, 有助于提高结肠癌造口患者幸福水平, 提升生活质量。

傅晓瑾, 赵杰, 王章, 张剑锋. 治疗性沟通方案对结肠癌造口患者幸福水平及生活质量的影响. *世界华人消化杂志* 2015; 23(5): 846-851 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/846.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i5.846>

0 引言

结肠癌是一种十分常见的消化系统恶性肿瘤, 居消化系统癌的第2位, 外科治疗方式以手术为主, 其中经腹会阴联合切除术是低位结肠癌常见的手术方式, 以永久性的乙状结肠腹壁造口最常见^[1,2]。结肠癌造口往往会对患者的生理和心理的幸福水平及生活质量造成严重的影响^[3]。治疗性沟通方案通指的是通过护患之间的交流沟通为患者解决一定的生理、心理和社会等相关问题的科学护理方法, 是目前常用的心理治疗方式^[4,5]。本研究自2011年起对结肠癌患者采取治疗性沟通方案, 旨在缓解结肠癌患者的心理压力, 适应新的生活方式, 提升幸福水平及生活质量。

1 材料和方法

1.1 材料 研究对象为2011-01/2013-12于北京大学第一医院进行Miles'手术的结肠癌造口患者120例, 按照随机数字表法随机分为干预组与对照组, 每组60例。其中, 干预组男性33例, 女性27例, 平均年龄为50.8岁±6.2岁; 对照组男性35例, 女性25例, 平均年龄为51.3岁±6.5岁。两组患者之间的性别、年龄、教育水平等一般资料的差异无统计学意义($P>0.05$), 具有可比性(表1)。本研究所有患者均知情同意, 而且经过北京大学第一医院伦理委员会批准。

1.2 方法

1.2.1 护理: 两组患者均给予相同的药物治疗方案。对照组给予结肠癌造口患者常规的护理方案进行护理, 包括适当的康复训练、合理饮食、家属的支持、自我护理的方法等方面。干预组患者在常规护理方案的基础上实施治疗性沟通方案进行护理, 护理人员经过

研究前沿

目前, 随着医学不断发展进步以及外科手术技术的发展, 使得结肠癌造口患者的治疗疗效在临床上取得了很大程度的改善, 在治疗过程中手术和护理配合发挥着至关重要的作用, 若患者无法返回手术之前的社会生活, 则康复的几率将大大降低。结肠癌造口患者在手术前后心理护理对于患者的康复具有积极作用。

■ 相关报道
2014年于志梅等指出治疗性沟通能够提高乳腺癌手术患者的自尊与希望水平, 提高患者的心理健康, 有利于患者的术后康复。

表 1 两组患者的一般资料比较

项目	干预组	对照组	统计量	P值
性别			0.135	0.714
男	33	35		
女	27	25		
年龄	50.8±6.2	51.3±6.5	0.284	0.817
学历			0.392	0.531
本科及以上	4	6		
大专	7	9		
高中	18	16		
初中及以下	31	29		
经济负担 ¹			0.003	0.960
较轻	15	13		
中等	38	42		
较重	7	5		

¹经济负担通过对患者进行调查问卷获得。

专门统一的治疗性沟通相关培训, 合格后加入本次研究中, 护理时间为手术之前2 d, 术后第3、6、9、12、15天, 每次1 h。具体护理方案分为手术前治疗性沟通和手术后治疗性沟通。手术前治疗性沟通方案包括: (1)入院后主动为患者介绍医院环境、责任医师和护士、注意事项等, 为建立好良好的信任感打好基础; (2)根据结肠癌造口患者的临床特征制定手术前和手术后的心理评估表, 于手术前2 d对指导患者填写心理评估表, 对患者的心理状态进行评估, 根据评估结果将患者的心理状态分为4类: 担心手术是否会成功, 担心手术预后, 担心影响性生活, 绝望。针对不同心理状态的患者进行不同的治疗性沟通方案。对于担心手术是否会成功的患者, 讲解目前手术的可靠性和手术完成之后会达到的效果, 使患者了解相关治疗知识和医疗工作者的丰富临床经验; 邀请手术成功者对即将进行手术的患者进行现身说法, 并根据患者的受教育的程度进行沟通, 使患者充分缓解紧张及恐惧情况, 对手术充满信心。对于担心手术预后的患者, 劝解患者尽量不要想象手术后的各种风险, 告诉他们疼痛都是暂时的, 使患者树立信心, 坚信可以攻克难关, 积极面对手术, 并使患者了解医疗工作者会根据实际状况制定个性化手术方案, 将风险降至最低, 使患者放心。对于担心影响性生活的患者, 此类患者一般存在严重的恐惧和焦虑, 对于该类型的患者需要配偶的充分配合, 最大程度

缓解患者的思想负担; 此外使其了解不良的情绪会影响治疗效果, 可能加重病情, 而积极的心态能够提升身体免疫力, 降低并发症的发生。对于绝望的患者, 先建立良好的护患关系, 动员家属给予患者充分的关心与支持, 积极与患者沟通, 增加患者的希望, 尽量满足患者的要求, 增加治疗的信心, 动员手术成功的病友进行现身说法, 多多鼓励患者; (3)手术后第3天指导患者填写心理评估表, 对患者的心理状态进行评估, 根据评估结果将患者的状态分为手术后疼痛不适, 担心存活, 自卑和担心影响生活质量。对于手术后疼痛不适的患者应用止痛泵, 并使患者了解禁食的目的, 定时对患者的嘴部进行擦拭, 鼓励患者积极治疗, 积极面对。对于担心存活的患者, 告知术后的治疗效果, 使患者了解自身的情况, 使患者了解结肠癌的远期存活率可高达数十年, 复发和转移率低。对于自卑和担心影响生活质量的患者, 通过多方面的正性评价, 使患者了解自身的价值, 并帮助患者认清负性的情绪和行为, 并引导患者体验积极和消极情绪对自卑的影响, 让患者正视自己的行为, 掌握自控技巧。

1.2.2 观察指标: 对比两组患者的住院时间、输液时间、流质饮食时间、下床活动时间、术后住院时间和术后并发症, 并于手术前和手术后15 d采用纽芬兰纪念大学幸福感量表(Memorial University of Newfoundland Scale of Happiness, MUNSH)^[6]对患者主观幸福感进行评价, 采用Spitzer生活质量总体评分量表^[7]对结肠癌造口患者的生活质量进行评价。MUNSH量表总共包含24个条目, 其中有14个体现正性与负性的体验, 10个体现正性与负性的情感, 正性与负性情感体验分别是0-24分, 总分为正性情感体验得分减去负性的情感体验得分, 得分范围为-24分-24分。Spitzer生活质量总体评分量表是目前测量癌症患者生活质量的常用量表, 信度和效度均十分良好, 他主要包括日常活动、健康、精神、支持和活动5个主题, 每个主题得分0-2分, 总分0-10分, 得分越高, 生活质量越好。数据的收集采用调查问卷的方式进行。

统计学处理 采用SPSS17.0统计软件进行数据处理, 对于定量数据采用mean±SD进行表示, 采用t检验; 计数资料均采用 χ^2 检验,

表 2 两组患者的临床观察指标和并发症比较

项目	干预组	对照组	统计量	P值
临床观察指标				
排气时间(d)	2.5 ± 0.7	3.8 ± 1.2	3.832	0.000
输液时间(d)	4.7 ± 1.1	8.3 ± 1.6	9.047	0.000
流质饮食时间(d)	3.3 ± 1.4	5.9 ± 2.0	2.360	0.024
下床活动时间(d)	3.2 ± 1.3	5.2 ± 2.2	2.196	0.037
术后住院时间(d)	5.9 ± 2.8	9.4 ± 3.7	4.285	0.000
并发症			4.577	0.032
造口感染	1	3		
造口回缩	0	1		
造口狭窄	0	0		
造口周围接触性皮炎	3	8		

■ 创新点

本研究将治疗性沟通方案应用于结肠癌造口患者的手术前后, 手术前将患者的心理状态分为四类: 担心手术是否会成功, 担心手术预后, 担心影响性生活, 绝望。手术后将患者的状态分为手术后疼痛不适, 担心存活, 自卑和担心影响生活质量。针对不同心理状态的患者进行不同的治疗性沟通方案。

表 3 两组患者干预后的幸福水平比较

项目	干预组	对照组	t值	P值
干预前				
正性因子	11.2 ± 3.7	10.9 ± 3.2	0.308	0.761
负性因子	6.8 ± 4.2	6.5 ± 3.0	0.352	0.720
主观幸福评分	4.4 ± 1.3	4.4 ± 1.1	0.093	0.947
干预后				
正性因子	18.5 ± 4.2	11.6 ± 3.3	8.065	0.000
负性因子	4.7 ± 2.6	6.5 ± 3.0	2.873	0.006
主观幸福评分	13.8 ± 3.6	5.1 ± 1.6	11.579	0.000

表 4 两组患者干预前后的生活质量比较

项目	干预组	对照组	t值	P值
干预前	5.7 ± 1.6	5.9 ± 2.0	0.326	0.735
干预后	8.2 ± 2.7	5.5 ± 2.2	6.852	0.000
t值	4.027	0.684		
P值	0.000	0.337		

$P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者的临床观察指标和并发症比较 干预组患者的住院时间、输液时间、流质饮食时间、下床活动时间、术后住院时间和并发症均显著低于对照组, 差异具有统计学意义($P < 0.05$)(表2)。

2.2 两组患者干预前后的幸福水平比较 干预前两组患者之间的正性因子、负性因子、主观幸福评分之间的差异无统计学意义($P > 0.05$); 干预后两组患者之间的正性因子、负性因子、主观幸福评分之间的差异均有统计学意

义($P < 0.01$); 与干预前相比, 干预后干预组患者的主观幸福评分得以显著提升($P < 0.01$), 对照组干预前后差异无统计学意义($P > 0.05$)(表3)。

2.3 两组患者干预前后的生活质量比较 干预前两组患者之间的生活质量评分之间的差异无统计学意义($P > 0.05$); 干预后两组患者之间的生活质量评分之间的差异均有统计学意义($P < 0.01$); 与干预前相比, 干预后干预组患者的生活质量评分得以显著提升($P < 0.01$), 对照组干预前后差异无统计学意义($P > 0.05$)(表4)。

3 讨论

结肠癌造口术是目前肠外科最常实施的一种

应用要点

本文将治疗性沟通方案应用于结肠癌造口患者的手术前后,可以有效地改善患者的手术状况和术后并发症的发生,还可以有效的提升患者的幸福水平和生活质量,在临床上具有很高的应用价值,因为多数的结肠癌造口患者具有消极治疗情绪和不配合的行为,利用该方案可以有效地提升患者的幸福水平和生活质量,对治疗具有明显的优势,值得临床推广。

手术,我国每年新增永久性造口患者约10万例,近些年来,结肠癌造口患者呈现逐年增长和年轻化趋势^[8,9]。结肠癌造口术虽然可以挽救患者的生命,但是因为肠造口术为违反生理状况的畸形,因此患者承受了巨大的生理、心理和社会压力^[10]。据报道^[11],结肠癌造口患者若6 mo内无法返回手术之前的社会生活,则康复的几率将大大降低。本研究通过对结肠癌患者采取治疗性沟通方案,旨在缓解结肠癌患者的心理压力,提升幸福水平及生活质量。

治疗性沟通方案是一种基于手术治疗和药物治疗之后的辅助性治疗,以医疗工作者为主,是一种与患者和家属的双向交流,从整体角度运用心理学与护理学方法等知识解决结肠癌造口患者最关心的问题、最需要的信息^[12,13]。根据每个患者在手术前后不同的心理状态制定个性化的护理方案^[14]。本研究对两组患者干预前后的幸福水平比较结果显示,干预前两组患者之间的正性因子、负性因子、主观幸福评分之间的差异无统计学意义;干预后两组患者之间的正性因子、负性因子、主观幸福评分之间的差异有统计学意义;与干预前相比,干预后干预组患者的主观幸福评分得以显著提升,对照组干预前后差异无统计学意义。该结果表明治疗性沟通方案能够显著提升患者的幸福水平,可能与治疗性沟通方案使患者充分了解了结肠癌造口的相关基础知识,及时调整了负性情绪,家属及时给予患者充分的关心与支持,增加了治疗的信心有密切的关系。

结肠癌造口术后会引发生活质量的下降,可能与以下原因有关^[8]:(1)受传统文化的影响,担心影响自己的形象,引发自卑心理;(2)缺乏造口护理的基本常识,未能及时解决遇到的问题;(3)担心肿瘤的转移或复发,心理状态脆弱;(4)受造口异味、排泄不受控制等生理因素的影响。有效的护理方案能够增加患者应对压力的能力,对于患者的康复发挥推动力的作用^[15,16]。本研究对两组患者干预前后的生活质量比较结果显示,干预前两组患者之间的生活质量评分之间的差异无统计学意义;干预后两组患者之间的生活质量评分之间的差异均有统计学意义;与干预前相比,干预后干预组患者的生活质量评分得以显著提

升,对照组干预前后差异无统计学意义。治疗性沟通能够及时的告知术后的治疗效果,使患者了解自身的情况,使患者了解结肠癌的远期存活率可高达数十年,复发和转移率低,使患者了解不良的情绪会影响治疗效果,加重病情,积极的心态能够提升身体免疫力,降低并发症的发生,通过配偶的配合,缓解了患者的思想负担。

总之,对于结肠癌造口患者实施有效的治疗性沟通方案,使患者的生理和心理状态能够不断的完善,有助于提高结肠癌造口患者幸福水平,提升生活质量。

4 参考文献

- 1 黄雪颖,白雅仙,刘亚景. 运用罗伊适应模式对结肠癌造口术后患者的护理. 临床合理用药杂志 2014; 7: 166-167
- 2 张春兰,莫佩妙. 结肠癌患者围手术期护理体会. 吉林医学 2011; 32: 159-160
- 3 李伟,宋晓梅. 延续护理在出院永久性肠造口患者中的应用. 实用临床医药杂志 2012; 16: 8-10
- 4 Wnuk M, Marcinkowski JT, Fobair P. The relationship of purpose in life and hope in shaping happiness among patients with cancer in Poland. *J Psychosoc Oncol* 2012; 30: 461-483 [PMID: 22747108 DOI: 10.1080/07347332.2012.684988]
- 5 von Blanckenburg P, Schuricht F, Albert US, Rief W, Nestoriuc Y. Optimizing expectations to prevent side effects and enhance quality of life in breast cancer patients undergoing endocrine therapy: study protocol of a randomized controlled trial. *BMC Cancer* 2013; 13: 426 [PMID: 24047450 DOI: 10.1186/1471-2407-13-426]
- 6 汪向东,王希林,马弘. 心理卫生评定量表手册增订版. 北京: 中国心理卫生杂志社, 1999: 86
- 7 Anderson RT, Aaronson NK, Wilkin D. Critical review of the international assessments of health-related quality of life. *Qual Life Res* 1993; 2: 369-395 [PMID: 8161975]
- 8 孙媛. 永久性结肠造口病人自我效能感与希望水平的调查研究. 护理研究 2014; 11: 1335-1337
- 9 李明,于泉波,赵辉. 经会阴平面超低位直肠前切除术治疗低位直肠癌39例. 世界华人消化杂志 2012; 20: 888-890
- 10 张蓉萍,黄蕾,张薇. 健康教育路径在直肠癌结肠造口患者护理中的应用. 哈尔滨医药 2011; 31: 309-310
- 11 唐珩,张培俊,李艳华,马庆杰. 利多卡因联合帕瑞昔布在老年人腹腔镜结肠癌根治术中的应用. 世界华人消化杂志 2014; 22: 2059-2063
- 12 Popa-Velea O, Cernat B, Tambu A. Influence of personalized therapeutic approach on quality of life and psychiatric comorbidity in patients with advanced colonic cancer requiring palliative care. *J Med Life* 2010; 3: 343-347 [PMID: 20945827]
- 13 Rodriguez KL, Bayliss N, Alexander SC, Jeffreys AS, Olsen MK, Pollak KI, Kennifer SL, Tulskey JA, Arnold RM. How oncologists and their patients with advanced cancer communicate about health-related quality of life. *Psychooncology* 2010; 19: 490-499 [PMID: 19449348 DOI: 10.1002/pon.1579]

- 14 于志梅, 田宏, 孙海微. 治疗性沟通方案对乳腺癌手术患者自尊及希望水平的影响. 中华现代护理杂志 2014; 9: 999-1003
- 15 Rawdin B, Evans C, Rabow MW. The relationships among hope, pain, psychological distress, and spiritual well-being in oncology outpatients. *J Palliat Med* 2013; 16: 167-172 [PMID: 23101471 DOI: 10.1089/jpm.2012.0223]
- 16 Sachs E, Kolva E, Pessin H, Rosenfeld B, Breitbart W. On sinking and swimming: the dialectic of hope, hopelessness, and acceptance in terminal cancer. *Am J Hosp Palliat Care* 2013; 30: 121-127 [PMID: 22556280 DOI: 10.1177/1049909112445371]

□同行评价
本研究内容尚可,
有一定的实用性.

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》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.

CD151及整合素 $\alpha 6$ 在肠癌中的表达及其与上皮间质转化的关系

盛霞, 刘红胜, 沈晶莹, 冯雯, 秦建民

□背景资料

结直肠癌是我国常见的恶性肿瘤之一, 侵袭和转移是影响患者生命和治疗效果的主要原因, CD151在肿瘤细胞迁移中起重要作用, 是肿瘤转移的重要分子基础。越来越多的证据显示在结直肠癌形成和肿瘤侵袭过程中发生了上皮间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)。

盛霞, 沈晶莹, 上海中医药大学附属普陀医院病理科 上海市 200062
刘红胜, 杭州市萧山区第一人民医院病理科 浙江省杭州市 311200
冯雯, 秦建民, 上海中医药大学附属普陀医院普外科 上海市 200062
盛霞, 副主任医师, 主要从事消化系肿瘤病理的研究。
上海市教委科研基金资助项目, No. 2011JW59
作者贡献分布: 此课题由盛霞与秦建民设计; 研究过程由盛霞、沈晶莹及冯雯操作完成; 数据分析及论文写作由盛霞与刘红胜完成。
通讯作者: 秦建民, 主任医师, 200062, 上海市普陀区兰溪路164号, 上海中医药大学附属普陀医院普外科。
jianminqin68@hotmail.com
电话: 021-22233219
收稿日期: 2014-09-30 修回日期: 2014-12-29
接受日期: 2015-01-04 在线出版日期: 2015-02-18

Relationship between expression of CD151 and Integrin $\alpha 6$ and epithelial-mesenchymal transition in colorectal cancer

Xia Sheng, Hong-Sheng Liu, Jing-Ying Shen, Wen Feng, Jian-Min Qin

Xia Sheng, Jing-Ying Shen, Department of Pathology, Putuo Hospital, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200062, China
Hong-Sheng Liu, Department of Pathology, the First People's Hospital of Xiaoshan District, Hangzhou 311200, Zhejiang Province, China
Wen Feng, Jian-Min Qin, Department of General Surgery, Putuo Hospital, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200062, China
Supported by: Scientific Research Project of Shanghai Municipal Education Commission, No. 2011JW59
Correspondence to: Jian-Min Qin, Chief Physician, Department of General Surgery, Putuo Hospital, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, 164 Lanxi Road, Putuo District, Shanghai 200062, China. jianminqin68@hotmail.com
Received: 2014-09-30 Revised: 2014-12-29

□同行评议者

刘连新, 教授, 哈尔滨医科大学第一临床医学院;
刘丽江, 教授, 江汉大学医学院病理学

Accepted: 2015-01-04 Published online: 2015-02-18

Abstract

AIM: To investigate the relationship between CD151 and Integrin $\alpha 6$ expression and clinicopathological parameters in colorectal cancer, and analyze the role of the two proteins in epithelial-mesenchymal transition (EMT).

METHODS: Immunohistochemistry was performed to detect the expression of CD151, Integrin $\alpha 6$, E-cadherin and Vimentin in 132 colorectal cancer specimens using tissue microarray.

RESULTS: The positive rates of CD151 and Integrin $\alpha 6$ in colorectal cancer tissues were 65.9% and 75.7%, respectively, significantly higher than those in tumor-adjacent normal tissues. CD151 and Integrin $\alpha 6$ expression was closely related with the depth of invasion and lymph node metastasis, while the expression of CD151 was closely associated with low E-cadherin expression and high Vimentin expression.

CONCLUSION: CD151 may accelerate the invasion and metastasis of colorectal cancer by promoting EMT.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Colorectal cancer; CD151; Integrin $\alpha 6$; Epithelial-mesenchymal transition

Sheng X, Liu HS, Shen JY, Feng W, Qin JM.

Relationship between expression of CD151 and Integrin $\alpha 6$ and epithelial-mesenchymal transition in colorectal cancer. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(5): 852-856 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/852.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i5.852>

摘要

目的: 研究结直肠癌组织中CD151及整合素 $\alpha 6$ 的表达, 探讨他们与结直肠癌临床病理因素及上皮间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)的关系。

方法: 132例结直肠癌制成2张组织芯片, 以30例癌旁组织作对照, 采用免疫组织化学检测其中CD151、整合素 $\alpha 6$ 及E-钙黏蛋白(E-cadherin)、波形蛋白(Vimentin)的表达, 分析比较前两种蛋白与结直肠癌临床病理因素之间的关系及其与上皮间质表达标志物之间的关系。

结果: 结直肠癌组织中CD151及整合素 $\alpha 6$ 表达阳性率分别为65.9%和75.7%, 均高于癌旁组织; CD151和整合素 $\alpha 6$ 的表达均与肿瘤浸润深度及淋巴结转移密切相关; CD151在结直肠癌中表达还与E-cadherin的低表达、Vimentin的高表达密切相关。

结论: CD151和整合素 $\alpha 6$ 通过促进EMT促进结直肠癌浸润转移, 为研究结直肠癌EMT发生机制提供新的思路, 同时为CD151作为肠癌的靶向治疗指标提供理论依据。

© 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; CD151; 整合素 $\alpha 6$; 上皮间质转化

核心提示: CD151和整合素 $\alpha 6$ 的表达与肿瘤浸润深度及淋巴结转移密切相关; CD151在结直肠癌中表达还与E-钙黏蛋白(E-cadherin)的低表达、波形蛋白(Vimentin)的高表达密切相关。CD151和整合素 $\alpha 6$ 通过促进上皮间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)促进结直肠癌浸润转移, 为研究结直肠癌EMT发生机制提供新的思路。

盛霞, 刘红胜, 沈晶莹, 冯雯, 秦建民. CD151及整合素 $\alpha 6$ 在肠癌中的表达及其与上皮间质转化的关系. 世界华人消化杂志 2015; 23(5): 852-856 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/852.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i5.852>

0 引言

细胞表面蛋白CD151是四次跨膜家族(transmembrane 4 superfamily, TMSF4)中唯一的癌基因, 我们在前期的研究工作中发现CD151在结直肠癌组织中的表达与肿瘤的分化程度、临床分期及淋巴结转移密切相关, 但其具体作用机制不明^[1]。研究^[2,3]表明, CD151蛋白与整合素的多种亚型结合, 将来自细胞外基质的促细胞迁移和血管形成信号向细胞内转导, 同时又担负着将细胞内信号转导到细胞外的双向调节功能, 有利于癌细胞的浸润和远处转移。有报道CD151在肝细胞肝癌中促进上皮间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)。因此, 本研究通过免疫组织化学检测CD151、整合素 $\alpha 6$ 蛋白及E-钙黏蛋白(E-cadherin)、波形蛋白(Vimentin)的表达, 分析他们与结直肠癌临床病理因素的关系; 探讨四者之间的相互关系, 初步了解CD151与结直肠癌EMT的关系。

1 材料和方法

1.1 材料 收集2009-01/2012-12上海中医药大学附属普陀医院原发性结直肠癌手术切除标本132例, 由两名有经验的病理医师复片分级: 其中高分化腺癌12例, 中分化腺癌50例, 低分化腺癌70例; 结直肠癌中有淋巴结转移44例, 无淋巴结转移88例。132例标本制成组织芯片2张, 每个样片均上样2个有代表性的点, 同时取30例癌旁正常肠黏膜组织作对照。所有标本经4%甲醛溶液固定, 石蜡包埋, 4 μm 厚连续切片, 分别进行HE和免疫组织化学染色。

试剂: 鼠抗人CD151单克隆抗体抗体购自eBioscience公司(Catalog Number: 16-1519, clone: 50-6), 浓度1:100; 整合素 $\alpha 6$ 单克隆抗体购自Abcam公司, 浓度1:100; 其余抗体及免疫组织化学试剂盒、显色液均购自福州迈新生物技术公司产品。

1.2 方法

1.2.1 免疫组织化学检测: 免疫组织化学采用Envision二步法, 用已知阳性切片组织作阳性对照, 阴性对照用PBS代替一抗。

1.2.2 结果评定: CD151、整合素 $\alpha 6$ 产物为棕黄色颗粒, 分别位于肿瘤细胞膜和/或胞浆内。综合考虑切片中阳性细胞所占观察同类细胞数的百分比和阳性细胞着色强度, 采用双评分半定

研究前沿

CD151在肝细胞肝癌中促进EMT; CD151在消化系统肿瘤中均有表达并且与肿瘤的转移侵袭成正相关, 有望成为预测消化系统肿瘤预后的肿瘤标志和治疗分子靶标。

相关报道

CD151与多种肿瘤的预后密切相关, 并与整合素形成复合体促进肿瘤的浸润及转移。CD151在肝胆管细胞癌中起到促进EMT的作用。

创新点

通过组织学实验
结直肠癌组织中
CD151、整合素
 $\alpha 6 \beta 1$ 与结直肠癌
分化程度、临床
分期、淋巴结转
移及预后之间的
关系;分析CD151
与上皮性标志
物E-钙黏蛋白
(E-cadherin)及间
质性标志物波形
蛋白(Vimentin)
之间的关系,观
察结直肠癌中
CD151功能状态
与结直肠癌EMT
的关系,揭示
CD151促进结直
肠癌转移的可能
途径.

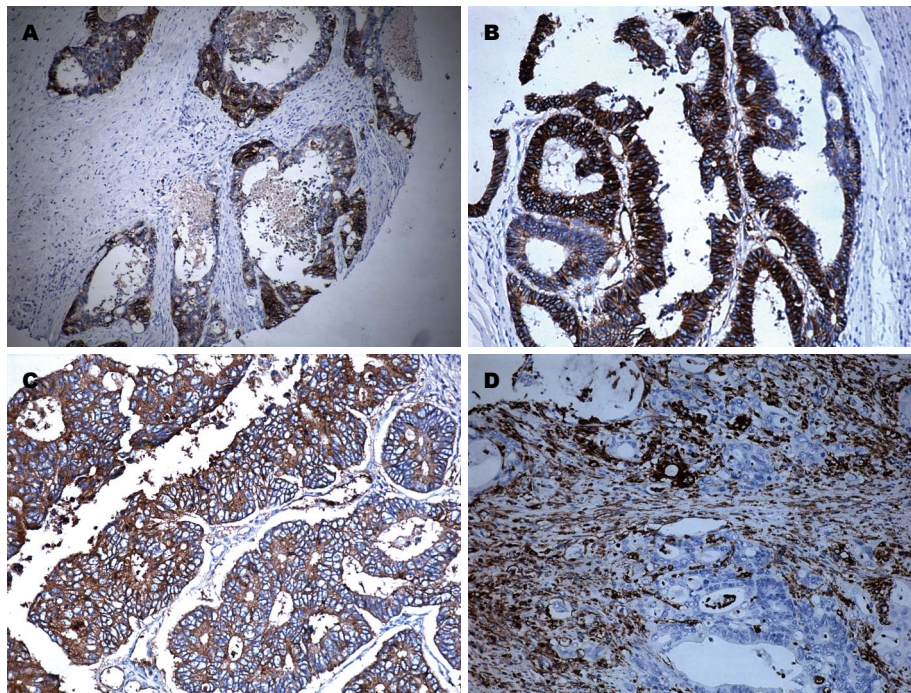


图1 CD151、整合素 $\alpha 6$ 、E-cadherin、Vimentin在结直肠癌组织中的表达($\times 200$)。A: CD151; B: 整合素 $\alpha 6$; C: E-cadherin; D: Vimentin. E-cadherin: E-钙黏蛋白; Vimentin: 波形蛋白。

量法进行评分: 阳性细胞 $<25\%$ 为1分, $26\%-50\%$ 为2分, $51\%-75\%$ 为3分, $>75\%$ 为4分。着色强度按切片中细胞着色有无及深浅计分: 细胞无着色0分, 浅黄色1分, 黄色2分, 棕褐色3分。将两分值相加, <3 分判为阴性, ≥ 3 分判为阳性。E-cadherin和Vimentin阳性信号均定位于肿瘤细胞胞质, E-cadherin在部分肿瘤细胞胞膜有表达。

统计学处理 应用SPSS15.0统计软件, CD151、整合素 $\alpha 6$ 的表达与临床病理因素之间的关系采用 χ^2 检验, 各蛋白之间的相关性采用Spearman等级相关分析, 以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 CD151、整合素 $\alpha 6$ 和E-cadherin、Vimentin在结直肠癌组织中的表达 免疫组织化学检测结果显示(图1): CD151蛋白阳性信号位于肿瘤细胞的胞质, 部分胞膜见着色(图1A), 阳性率为 $65.9\%(87/132)$; 整合素 $\alpha 6$ 蛋白阳性信号位于肿瘤细胞的胞质(图1B), 阳性率 $75.7\%(100/132)$; 两者在癌旁均阴性或弱阳性。E-cadherin、Vimentin蛋白以肿瘤细胞胞质或部分胞膜出现棕黄色颗粒判定为阳性(图1C, D), 阳性率分别为 $77.3\%(102/132)$ 和 $18.9\%(25/132)$ 。

2.2 CD151和整合素 $\alpha 6$ 在结直肠癌中表达与临

床病理因素的相关性 CD151和整合素 $\alpha 6$ 的表达均与肿瘤的浸润深度及淋巴结转移的相关性有统计学意义($P<0.05$), CD151阳性的患者具有较低的肿瘤分化程度, 淋巴结转移。而肿块大小及肿瘤细胞的分化程度与CD151和整合素 $\alpha 6$ 的表达均无相关性(表1)。

2.3 CD151和整合素 $\alpha 6$ 表达与E-cadherin、Vimentin之间的关系 统计学分析结果表明, CD151在结直肠癌中表达与E-cadherin的低表达、Vimentin的高表达密切相关(表2); 而整合素 $\alpha 6$ 与E-cadherin、Vimentin表达之间的相关性无统计学意义(表3)。

3 讨论

EMT是在多细胞生物胚胎发育过程和组织重建中存在的现象, 最近的研究^[4]发现EMT与上皮性恶性肿瘤的发生、发展及浸润转移密切相关, 他是许多肿瘤进展的特性, 与获得侵袭性形态有关。EMT的发生涉及到多个信号转导通路和复杂的分子机制, 目前其具体机制尚未完全阐明, 可能与钙黏蛋白、生长因子、转录因子及微环境有关。上皮细胞发生EMT的重要特征为: 上皮性标志物钙黏蛋白E-cadherin表达的降低或缺失; 间质细胞表型的获得-Vimentin等间叶标志物的上调; 细胞形态间质化; 细胞运动能力增强, 肿瘤细胞也

应用要点

随着对CD151在结
直肠癌浸润转移
中的作用及机制
研究不断深入, 为
靶向抑制CD151等
的治疗方法防治
结直肠癌进展提
供了可能。

表 1 CD151和整合素 $\alpha 6$ 与结直肠癌临床病理因素的关系

临床病理资料	CD151		P值	整合素 $\alpha 6$		P值
	-	+		-	+	
肿块大小(cm)			0.414			0.074
<5	34	71		29	76	
5	11	16		3	24	
分化			0.074			0.106
高-中	26	36		19	43	
低	19	51		13	57	
浸润			0.000			0.000
肌层	33	22		30	25	
浆膜(外)	12	65		2	75	
淋巴结转移			0.002			0.004
有	7	37		4	40	
无	38	50		28	60	

名词解释

上皮细胞间质转化(EMT): 指在生理或病理情况下发生上皮细胞与间质细胞之间的转变, 同时伴随细胞形态与相关基因表达的改变, 在此过程中上皮细胞顶-底极性改变、桥粒等紧密连接结构消失、细胞骨架重组, 波形蛋白表达上调、角蛋白表达下调, 从而使细胞离体、获得迁移能力, 并能抵抗细胞凋亡。

表 2 结直肠癌组织中CD151表达与E-cadherin、Vimentin之间的相关性

CD151	E-cadherin		Vimentin	
	-	+	-	+
-	7	38	39	6
+	29	58	51	36
r值	-0.189		0.285	
P值	0.030		0.001	

表 3 结直肠癌组织中整合素 $\alpha 6$ 表达与E-cadherin、Vimentin之间的相关性

整合素 $\alpha 6$	E-cadherin		Vimentin	
	-	+	-	+
-	8	24	23	9
+	28	72	67	33
r值	0.029		0.645	
P值	0.742		0.610	

E-cadherin: E-钙黏蛋白; Vimentin: 波形蛋白。

E-cadherin: E-钙黏蛋白; Vimentin: 波形蛋白。

就具有了更强的侵袭力^[5,6]。在EMT的过程中, E-cadherin表达的减少或丢失是最重要的变化, 也是评估EMT的主要标志。EMT在结直肠癌的发生发展中起着重要的作用, 是肿瘤细胞侵袭转移的重要机制^[7]。

CD151在多种肿瘤组织中过表达, 如前列腺癌、肺癌、胃癌、乳腺癌等, 是TMSF4家族中唯一的癌基因, 与肿瘤的预后密切相关。研究^[8]显示CD151在前列腺癌肿瘤细胞的表达明显高于前列腺增生的细胞, 且分化好的前列腺癌肿瘤细胞CD151的表达明显低于分化差的前列腺癌肿瘤细胞。对非小细胞肺癌的表达与预后的研究^[9]表明, CD151表达的患者预后较不表达的差。CD151的过表达已成为胃癌独立的预后因素, 有望成为进展期胃癌患者靶向治疗的靶点^[10]。CD151过表达与乳腺癌肿瘤大小、淋巴结转移、临床分期及雌激素孕激素的失表达密切相关, 是乳腺癌潜在的分子靶向治疗的靶点和独立的预后因素^[11]。体外实验发

现, CD151通过与整合素 $\alpha 3\beta 1$ 和 $\alpha 6\beta 1$ 形成复合体, 促进HepG2细胞的转移^[11]。CD151在消化系肿瘤中均有表达并且与肿瘤的转移侵袭成正相关, 其对消化系肿瘤侵袭转移的影响机制与基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMPs)、整合素(如 $\alpha 5$ 、 $\beta 1$ 及 $\beta 6$)及其他四跨膜蛋白(如CD9、CD82和CD81)相关; CD151有望成为预测消化系肿瘤预后的肿瘤标志和治疗的分子靶标^[11,12]。

本研究采用免疫组织化学检测了132例结直肠癌组织中CD151、整合素 $\alpha 6$ 的表达情况, 并分析比较他们与肿瘤细胞分化程度、浸润深度及有无淋巴结转移的表达差异。结果发现CD151、整合素 $\alpha 6$ 在结直肠癌灶中的表达高于正常组织, CD151、整合素 $\alpha 6$ 在有淋巴结转移组中的阳性率也明显高于无转移组。这些发现提示CD151与整合素 $\alpha 6$ 可能与结直肠癌的发生有关。这与我们前期研究^[1]结果一致; 同时, CD151-整合素复合体的形成是细

同行评价

本文中重点研究CD151和整合素在结直肠癌中的表达和EMT之间的关系, 文章的设计有一定的科学性和先进性, 并结合临床实际, 有一定的使用性, 通过研究提出了两者与临床病理指标之间的关联性。同时, 作者紧密结合相关文献, 展开了讨论, 对于临床工作有一定的帮助。

胞迁移信号从细胞外向细胞内传递的关键环节。抗CD151抗体和抗整合素 $\alpha 6$ 抗体作用后的白细胞在纤维黏连蛋白上的连接减少, 表明CD151整合素 $\alpha 6$ 复合体在细胞迁移中起关键作用^[13,14]。越来越多的证据显示在人结直肠癌形成和肿瘤侵袭过程中发生了EMT, 在EMT介导结直肠癌发生发展过程中伴随着众多信号通路的激活, 将胞外信号传导入胞内引起E-cadherin、Vimentin等异常、表型改变、基底膜降解、上皮细胞向间质转变和细胞迁移等一系列变化, 最终导致正常结肠上皮细胞转变为肠癌细胞^[15]。本研究中, 在分析CD151和整合素 $\alpha 6$ 与EMT的标志物E-cadherin、Vimentin之间的关系时我们发现, CD151的高表达伴随着E-cadherin的低表达及Vimentin的高表达, 且CD151的表达与肿瘤细胞的分化、浸润至浆膜层及淋巴结转移密切相关; 这说明CD151可能通过下调E-cadherin的表达促进EMT, 促进结直肠癌的浸润转移。

总之, CD151与结直肠癌的浸润转移密切相关。其主要机制之一可能是通过促进结直肠癌EMT, 除了与文献报道的整合素 $\alpha 6$ 形成复合体, 可能还与其他信号通路有关, 有待进一步研究证实。借助靶向抑制CD151等的治疗方法为防止肿瘤进展提供了可能, 此外, EMT信号传导通路中的关键分子整合素、转化生长因子等将来也有可能成为阻断EMT的重要靶点。

4 参考文献

- 1 盛霞, 张隆, 蔡瑞霞, 沈晶莹. 结直肠癌组织中CD151表达及其临床意义. 临床与实验病理学杂志 2009; 25: 298-301
- 2 Ke AW, Shi GM, Zhou J, Wu FZ, Ding ZB, Hu MY, Xu Y, Song ZJ, Wang ZJ, Wu JC, Bai DS, Li JC, Liu KD, Fan J. Role of overexpression of CD151 and/or c-Met in predicting prognosis of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2009; 49: 491-503 [PMID: 19065669 DOI: 10.1002/hep.22639]
- 3 Ke AW, Shi GM, Zhou J, Huang XY, Shi YH, Ding ZB, Wang XY, Devbhandari RP, Fan J. CD151 amplifies signaling by integrin $\alpha 6 \beta 1$ to PI3K and induces the epithelial-mesenchymal transition in HCC cells. *Gastroenterology* 2011; 140: 1629-1641.e15 [PMID: 21320503 DOI: 10.1053/j.gastro.2011.02.008]
- 4 庄铭锴, 陈丰霖. 上皮间质转化相关的生物标志在胃癌中的研究进展. 世界华人消化杂志 2013; 21: 3204-3210
- 5 Lamouille S, Xu J, Derynck R. Molecular mechanisms of epithelial-mesenchymal transition. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2014; 15: 178-196 [PMID: 24556840 DOI: 10.1038/nrm3758]
- 6 Micalizzi DS, Farabaugh SM, Ford HL. Epithelial-mesenchymal transition in cancer: parallels between normal development and tumor progression. *J Mammary Gland Biol Neoplasia* 2010; 15: 117-134 [PMID: 20490631 DOI: 10.1007/s10911]
- 7 朱淑珍, 张红河, 来茂德. 上皮间质转化与结直肠癌转移. 中华病理学杂志 2013; 42: 490-493
- 8 Palmer TD, Martínez CH, Vasquez C, Hebron KE, Jones-Paris C, Arnold SA, Chan SM, Chalasani V, Gomez-Lemus JA, Williams AK, Chin JL, Giannico GA, Ketova T, Lewis JD, Zijlstra A. Integrin-free tetraspanin CD151 can inhibit tumor cell motility upon clustering and is a clinical indicator of prostate cancer progression. *Cancer Res* 2014; 74: 173-187 [PMID: 24220242 DOI: 10.1158/0008-5472]
- 9 Kwon MJ, Seo J, Kim YJ, Kwon MJ, Choi JY, Kim TE, Lee DH, Park S, Shin YK, Han J, Choi YL. Prognostic significance of CD151 overexpression in non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2013; 81: 109-116 [PMID: 23570797 DOI: 10.1016/j.lungcan.2013.03.014]
- 10 Ha SY, Do IG, Lee J, Park SH, Park JO, Kang WK, Choi MG, Lee JH, Bae JM, Kim S, Kim KM, Sohn TS. CD151 overexpression is associated with poor prognosis in patients with pT3 gastric cancer. *Ann Surg Oncol* 2014; 21: 1099-1106 [PMID: 24306658 DOI: 10.1245/s10434-013-3339-1]
- 11 Kwon MJ, Park S, Choi JY, Oh E, Kim YJ, Park YH, Cho EY, Kwon MJ, Nam SJ, Im YH, Shin YK, Choi YL. Clinical significance of CD151 overexpression in subtypes of invasive breast cancer. *Br J Cancer* 2012; 106: 923-930 [PMID: 22294188 DOI: 10.1038/bjc.2012.11]
- 12 Fei Y, Wang J, Liu W, Zuo H, Qin J, Wang D, Zeng H, Liu Z. CD151 promotes cancer cell metastasis via integrins $\alpha 3 \beta 1$ and $\alpha 6 \beta 1$ in vitro. *Mol Med Rep* 2012; 6: 1226-1230 [PMID: 23007325 DOI: 10.3892/mmr.2012.1095]
- 13 何磊, 郭传勇. CD151与消化系统肿瘤侵袭转移相关性的研究进展. 中华肿瘤防治杂志 2013; 20: 237-240
- 14 Zevian S, Winterwood NE, Stipp CS. Structure-function analysis of tetraspanin CD151 reveals distinct requirements for tumor cell behaviors mediated by $\alpha 3 \beta 1$ versus $\alpha 6 \beta 4$ integrin. *J Biol Chem* 2011; 286: 7496-7506 [PMID: 21193415 DOI: 10.1074/jbc.M110.173583]
- 15 朱庆超, 秦环龙. 上皮细胞间质转化在大肠癌发生发展中的研究进展. 世界华人消化杂志 2012; 20: 1949-1956

编辑: 韦元涛 电编: 都珍珍



肠癌手术中行早期肠内营养对患者术后营养状态的提高作用

牛文博, 李志颖, 周超熙, 王贵英, 于跃明

牛文博, 李志颖, 周超熙, 王贵英, 于跃明, 河北医科大学第四医院外二科 河北省石家庄市 050000

牛文博, 主治医师, 主要从事胃肠肿瘤外科方面的研究。

作者贡献分布: 此文主要由牛文博完成; 此课题由牛文博、李志颖、周超熙、王贵英及于跃明等设计; 研究过程由牛文博与李志颖操作完成; 数据分析由牛文博、周超熙及王贵英等完成; 本论文写作由牛文博完成。

通讯作者: 牛文博, 主治医师, 050000, 河北省石家庄市健康路12号, 河北医科大学第四医院外二科. 39728149@qq.com
电话: 0311-85095347

收稿日期: 2014-11-29 修回日期: 2014-12-27

接受日期: 2015-01-04 在线出版日期: 2015-02-18

Clinical effects of early enteral nutrition in patients after laparoscopic surgery for colorectal cancer

Wen-Bo Niu, Zhi-Ying Li, Chao-Xi Zhou, Gui-Ying Wang, Yue-Ming Yu

Wen-Bo Niu, Zhi-Ying Li, Chao-Xi Zhou, Gui-Ying Wang, Yue-Ming Yu, Department of Surgery II, the Fourth Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050000, Hebei Province, China

Correspondence to: Wen-Bo Niu, Attending Physician, Department of Surgery II, the Fourth Hospital of Hebei Medical University, 12 Health Road, Shijiazhuang 050000, Hebei Province, China. 39728149@qq.com

Received: 2014-11-29 Revised: 2014-12-27

Accepted: 2015-01-04 Published online: 2015-02-18

Abstract

AIM: To assess the clinical effects of early enteral nutrition in patients after laparoscopic surgery for colorectal cancer.

METHODS: Clinical data for 108 patients who underwent laparoscopic surgery for colorectal cancer at the Fourth Hospital of

Hebei Medical University from January 2012 to January 2014 were retrospectively analyzed. The patients were randomly divided into either an observation group or a control group. The observation group was given early postoperative enteral nutrition, and the control group was given parenteral nutrition support. Blood urea nitrogen (BUN), total bilirubin (TBil), albumin (Alb), alanine aminotransferase (ALT), serum total protein (TP) and pre-albumin before and seven days after surgery, time to anal exhaust, hospital stay, hospital cost and morbidity were compared for the two groups.

RESULTS: The changes in ALT, Alb and TP were significantly better in the observation group than in the control group ($P < 0.05$). Postoperative BUN and TBil did not differ significantly between the two groups ($P > 0.05$). The time to anal exhaust and hospital stay were significantly shorter and hospital cost was significantly less in the observation group ($P < 0.05$). The rate of infectious complications did not differ significantly between the two groups (3.70% vs 5.55%, $P > 0.05$). Complications were cured after conservative treatment. There were no deaths.

CONCLUSION: Early enteral nutrition in patients after laparoscopic-assisted surgery for colorectal cancer can significantly improve the nutritional status of patients, accelerate the recovery of bowel function, and reduce hospitalization time and nutritional costs.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

背景资料

腹腔镜结肠癌手术是临床中治疗结肠癌的常见手术, 在临床中也具有较高的应用价值。但是如何降低患者术后营养不良的发生率是医师们关注的重点。

同行评议者

宋军, 副教授, 华中科技大学同济医学院附属协和医院消化内科

研发前沿

本研究中对术后早期肠内营养对腹腔镜结直肠癌术后的影响进行了探究, 了解其可行性与临床效果, 从而为该病提供参考。

Key Words: Laparoscopy; Early enteral nutrition; Colorectal cancer surgery

Niu WB, Li ZY, Zhou CX, Wang GY, Yu YM. Clinical effects of early enteral nutrition in patients after laparoscopic surgery for colorectal cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(5): 857-861 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/857.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i5.857>

摘要

目的: 探讨早期肠内营养对腹腔镜结直肠癌术后患者的影响。

方法: 采取回顾性方法对河北医科大学第四医院2012-01/2014-01接受治疗的108例结直肠癌患者的临床资料进行分析。所有患者均采用腹腔镜结直肠癌手术治疗。采用随机数表法将108例患者分为观察组和对照组, 观察组患者术后给予早期肠内营养支持, 对照组患者给予肠外营养支持。对比两组患者术前及术后7 d尿素氮(blood urea nitrogen, BUN)、总胆红素(total bilirubin, TBil)、白蛋白(albumin, Alb)、丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)、血清总蛋白(total protein, TP)和前白蛋白(pre albumin, Pa)的变化, 术后肛门排气时间、住院时间、住院费用和并发症发生率。

结果: 术后观察组患者在ALT、Alb和TP上的改变显著优于对照组患者, 差异具有统计学意义($P < 0.05$)。观察组患者术后的BUN、TBil、Pa较对照组患者差异不具有统计学意义($P > 0.05$)。观察组患者术后肛门排气时间、住院时间显著少于对照组患者, 所用营养费用显著低于对照组患者, 比较两组间差异具有统计学意义($P < 0.05$)。观察组感染性并发症发生率为3.70%, 对照组感染性并发症发生率为5.55%。两组患者感染性并发症发生率比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。并发症均经保守治疗治愈。两组均无死亡病例。

结论: 腹腔镜辅助式结直肠癌手术中早期肠内营养能够显著提高患者术后的营养状态, 加快肠道功能的恢复, 减少住院时间和营养费用, 可以在临床上进一步地推广和使用。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 腹腔镜; 早期肠内营养; 结直肠癌手术

核心提示: 临床中早期肠内营养应用到腹腔镜结直肠癌手术治疗是可行的, 术后恢复比较快, 并发症少, 对以后该病的治疗具有较好的指导意义。

牛文博, 李志颖, 周超熙, 王贵英, 于跃明. 肠癌手术中行早期肠内营养对患者术后营养状态的提高作用. *世界华人消化杂志* 2015; 23(5): 857-861 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/857.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i5.857>

0 引言

结直肠癌是常见的消化系恶性肿瘤, 多发于60岁以上的老年人, 且近年来发病率逐渐升高^[1]。随着医疗水平的不断提高和新技术的应用, 腹腔镜技术在临床上得到广泛的应用, 腹腔镜手术具有术野更加清晰, 且创伤也小, 术后并发症也比较少, 因此, 目前临床中采用腹腔镜辅助式结直肠癌手术越来越多^[2]。但是术后由于创伤、术前禁食和应激等因素会导致老年人消化和吸收功能降低, 因此有20%-80%的患者术后会发生围手术期营养不良^[3]。有研究^[4]指出, 术后早期肠内营养支持可以改善结直肠癌患者的免疫功能, 因此本文对早期肠内营养对腹腔镜结直肠癌术后患者的影响进行了研究, 具体分析如下。

1 材料和方法

1.1 材料 选取2012-01/2014-01河北医科大学第四医院108例结直肠癌手术患者的临床资料, 男性66例, 女性42例, 年龄为42-77岁, 平均年龄为66.65岁 \pm 4.45岁。两组患者的年龄、性别、病情严重程度等差异不具有统计学意义($P > 0.05$), 具有可比性。纳入标准: (1)经临床诊断为结直肠癌患者; (2)肿瘤可以切除; (3)术前无显著肠梗阻症状患者; (4)术前未发生远处转移; (5)术前3 mo未接受过放疗和化疗者; (6)自愿参加本项研究者。排除指标: (1)不符合上述纳入标准者; (2)合并多种免疫系统疾病或急慢性疾病者; (3)严重的精神疾病患者。

1.2 方法

1.2.1 术后营养: (1)观察组: 观察组患者采用术后早期肠内营养^[5]。观察组患者术后第1天以30 mL/h的速率自胃肠营养管泵入500 mL的5%葡萄糖溶液。术后第2天起自胃肠营养管泵

相关报道

临床中对于腹腔镜结直肠癌术后患者的营养状况的报道已经有许多, 但是并未明确降低患者术后营养不良发生率的有效方法, 因此本文的研究重点为术后早期肠内营养对腹腔镜结直肠癌术后患者的影响。

表 1 两组患者术前术后检测指标的变化 (mean ± SD)

检测项目	观察组		对照组		t值	P值
	术前	术后7 d	术前	术后7 d		
BUN(mmol/L)	4.28 ± 1.39	4.56 ± 1.09	4.57 ± 1.37	4.75 ± 1.25	1.863	0.063
ALT(U/L)	11.05 ± 5.16	21.07 ± 10.16	10.89 ± 6.24	44.56 ± 20.64	2.364	0.016
TBil(μmol/L)	11.56 ± 7.46	11.15 ± 5.64	10.65 ± 5.78	16.67 ± 4.56	1.533	0.077
TP(g/L)	64.73 ± 4.54	65.61 ± 6.52	65.02 ± 4.93	57.04 ± 4.46	2.164	0.029
Alb(g/L)	38.15 ± 2.57	39.21 ± 2.73	38.71 ± 3.12	33.65 ± 1.96	1.996	0.031
Pa(mg/L)	215.4 ± 36.7	239.5 ± 40.3	219.6 ± 40.5	240.7 ± 40.4	1.468	0.082

BUN: 尿素氮; TBil: 总胆红素; Alb: 白蛋白; ALT: 丙氨酸氨基转移酶; TP: 血清总蛋白; Pa: 前白蛋白.

表 2 两组患者术后肛门排气时间、住院时间、营养费用 ($n = 54$, mean ± SD)

分组	肛门排气时间(h)	住院时间(d)	营养费用(元)
观察组	53.40 ± 11.30	13.10 ± 1.25	2272.40 ± 213.30
对照组	75.30 ± 12.70	16.80 ± 2.41	3912.30 ± 224.70
t值	2.364	2.273	1.996
P值	0.016	0.025	0.031

入荷兰Nutricia能全力营养制剂(pH 6.6, 蛋白质40 g, 总渗透压250 mOsm/L, 1000 mL可以供能4184 kJ). 术后2-4 d按Hams-Benedict公式计算的1.0-1.2倍机体基础能量消耗(basal energy expenditure, BEE)量的1/3、2/3及全量缓慢持续泵入能全力营养制剂, 总量约1500-2000 mL. 术后4-7 d用法及速度同术后第4天. 术后8 d停止营养制剂的泵入, 患者进食半流饮食; (2)对照组: 对照组患者采用肠外营养支持^[6]. 术后24 h内开始给予葡萄糖、氨基酸、脂肪乳全合一营养制剂, 由静脉补充. 术后7 d患者进食半流饮食.

1.2.2 观察指标: 对比两组患者术前及术后7 d的尿素氮(blood urea nitrogen, BUN)、总胆红素(total bilirubin, TBil)、白蛋白(albumin, Alb)、丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)、血清总蛋白(total protein, TP)和前白蛋白(pre albumin, Pa)的变化, 术后肛门排气时间、住院时间、住院费用和并发症发生率.

统计学处理 应用SPSS19.0软件对数据结果进行统计学分析, 计量结果用mean ± SD表示, 采用独立样本t检验, 以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 两组患者术前术后检测指标的变化 研究结

果显示, 术前两组患者的各项检测指标均无显著差异, 不具有统计学意义($P > 0.05$). 术后观察组患者在ALT、Alb和TP上的改变显著优于对照组患者, 差异具有统计学意义($P < 0.05$). 观察组患者术后的BUN、TBil、Pa较对照组患者差异不具有统计学意义($P > 0.05$)(表1).

2.2 两组患者术后肛门排气时间、住院时间、营养费用 研究结果显示, 观察组患者术后肛门排气时间、住院时间显著少于对照组患者, 所用营养费用显著低于对照组患者, 比较两组间差异具有统计学意义($P < 0.05$)(表2).

2.3 两组患者术后并发症发生情况 研究结果显示, 观察组感染性并发症2例, 其中腹腔感染1例, 肺部感染1例, 感染性并发症发生率为3.70%. 对照组发生感染性并发症3例. 其中腹腔感染2例, 肺部感染1例, 感染性并发症发生率为5.55%. 两组患者感染性并发症发生率比较差异无统计学意义($P > 0.05$). 并发症均经保守治疗治愈. 两组均无死亡病例.

3 讨论

由于考虑吻合口的并发症等情况, 因此结肠癌手术患者在术后会要求延迟进食时间和限制进食量^[7,8]. 部分患者术前就已经存在不同程度的营养不良和免疫功能低下, 手术过程中受到麻醉和创伤等应激后会使患者的分解代谢

创新点

腹腔镜结直肠癌术后患者的营养状况一直以来是临床医师关注的重点, 本研究中重点阐述术后早期肠内营养的应用对患者术后的临床效果, 对以后的治疗具有较强的指导作用.

应用要点

本研究是从临床角度出发, 探讨早期肠内营养对腹腔镜结直肠癌术后患者的影响, 进一步探讨其优越性, 对以后该病的治疗具有较大的指导意义.

■名词解释

淤胆:即胆汁淤积(cholestasis),是由胆汁生成障碍或胆汁流动障碍所致的一组疾病共同的临床症状,又名胆汁淤积综合征;
内毒素:内毒素是革兰氏阴性细菌细胞壁中的一种成分,叫做脂多糖。其毒性成分主要为类脂质A,位于细胞壁的最外层,覆盖于细胞壁的黏肽上,耐热而稳定,抗原性弱。

显著增加,进一步加重患者的营养不良状况,最终导致患者机体的免疫功能、应激能力和愈合能力显著降低^[9,10]。临床上应对此种并发症的传统方式多为肠外营养,肠外营养虽然能够在一定程度上改善患者的营养状况,但是由于静脉补充大量的脂肪乳和氨基酸,可能会使胃肠道激素受到抑制,造成迷走神经兴奋,最终抑制胃肠动力使患者肠黏膜萎缩的发生率显著增加^[11]。有研究^[12]指出,术后早期肠内营养能够很好地解决肠外营养的不足之处,因此本文对早期肠内营养对腹腔镜结直肠癌术后患者的影响进行了探究。

对两组患者术前及术后7 d的BUN、TBil、Alb、ALT、TP和Pa的变化进行对比,结果显示,术前两组患者的各项指标无显著差异,不具有统计学意义($P>0.05$)。术后观察组患者在ALT、Alb和TP上的改变显著优于对照组患者,差异具有统计学意义($P<0.05$)。观察组患者术后的BUN、TBil、Pa较对照组患者差异不具有统计学意义($P>0.05$)。这在韩芳等^[13]的研究中提到,这是由于对照组患者相对于观察组患者减少了胃肠道营养抑制剂的刺激从而使患者胆汁排泄功能减弱,更容易产生淤胆,因此使肝功能得到损伤,使ALT相对升高,Alb和TP相对降低。本文研究结果显示,观察组患者术后肛门排气时间、住院时间显著少于对照组患者,所用营养费用显著低于对照组患者,比较两组间差异具有统计学意义($P<0.05$)。这与庄树彤等^[14]的研究结果相同,这是由于当营养物质进入肠腔后能够刺激肠黏膜有关细胞分泌激素,参与肠道适应性的变化,促进肠道的蠕动和肛门排气排便,同时肠内营养能够增加胃肠道血流,改善微循环,有效促进吻合口的愈合^[15,16]。研究结果显示,观察组感染性并发症2例,其中腹腔感染1例,肺部感染1例,感染性并发症发生率为3.70%。对照组发生感染性并发症3例,其中腹腔感染2例,肺部感染1例,感染性并发症发生率为5.55%。两组患者感染性并发症发生率比较差异无统计学意义($P>0.05$)。这与张德重^[17]的研究结果相同,这是由于早期肠内营养能够刺激肠黏膜细胞的修复和增殖,维持肠道内的生物屏障、机械屏障和局部免疫屏障,从而减少内毒素和肠道细菌的异位,从而降低了内毒素水平,维持了机体免疫功能,减

少了感染性并发症的发生^[18]。

总之,腹腔镜辅助式结直肠癌手术中早期肠内营养能够显著提高患者术后的营养状态,加快肠道功能的恢复,减少住院时间和营养费用^[19,20],可以在临床上进一步推广和使用。

4 参考文献

- 阮森林,王茹,陈小燕,吴雅颖,刘清,刘敏,饶翠,邓红. 结直肠癌患者血清FTIR光谱的初步研究. 光谱学与光谱分析 2013; 33: 354-358
- 鞠海星,黄新,朱玉萍,冯海洋,李德川. 手辅助腹腔镜和腹腔镜及开腹直肠癌根治术的近期疗效比较. 中华胃肠外科杂志 2014; 17: 574-577
- 王天宝,石汉平,麦碧珍,林维浩,冯卫东. 结直肠癌患者营养不良评估及其与术后并发症的相关研究. 中华肿瘤防治杂志 2012; 19: 1106-1108
- 王智浩,仲蓓,项金瑜,周岩冰,王东升. 术后早期经口肠内营养对结直肠癌患者临床结局的影响. 中华胃肠外科杂志 2013; 16: 735-738
- 吴恺明,马晋平,王亮. 早期肠内营养在腹腔镜结直肠癌根治术后应用的疗效观察. 消化肿瘤杂志(电子版) 2012; 4: 180-182
- 刘俊,裴正军. 结直肠癌腹腔镜手术的围手术期特殊管理. 中华普通外科文献(电子版) 2013; 7: 4-6
- 潘绪科,张从雨,嵇成祥,张清河. 腹腔镜结直肠癌手术的临床探讨. 中国现代普通外科进展 2012; 15: 146-147
- 王正尧,王长庭,许天文. DNA甲基转移酶3B、 γ -突触核蛋白在结直肠癌中的表达及其临床意义. 中华实验外科杂志 2014; 31: 865-867
- 胡万胜,凌亚非. 早期肠内营养对胃癌结直肠癌术后临床价值探讨. 当代医学 2013; 19: 116-117
- 张超,孙学军,刘栋,刘微,郑见宝,杜俊凯,凌晓峰,张元福,徐怡庄. 结直肠癌细胞株及细胞核的傅里叶变换红外光谱研究. 光谱学与光谱分析 2013; 33: 1496-1500
- 王培恩,吴仙丹. 结直肠癌术后早期肠内营养联合肠外营养治疗62例临床分析. 医药前沿 2013; 3: 159
- Wereszczynska-Siemiatkowska U, Swidnicka-Siergiejko A, Siemiatkowski A, Dabrowski A. Early enteral nutrition is superior to delayed enteral nutrition for the prevention of infected necrosis and mortality in acute pancreatitis. *Pancreas* 2013; 42: 640-646 [PMID: 23508012 DOI: 10.1097/MPA.0b013e318271bb61]
- 韩芳,李晓迪,宗轶,刘晔,程梦婕. 早期肠内营养对结直肠癌病人术后恢复的影响. 肠外与肠内营养 2014; 21: 80-82
- 庄树彤,李群珍,蔡燕娟,等吴邵豪,陈斌,郑凯,徐敏. ω -3多不饱和脂肪酸早期肠内营养对结直肠癌患者术后营养和免疫功能的影响. 中国医师进修杂志 2013; 36: 27-30
- 吴恺明,马晋平,王亮. 早期肠内营养在腹腔镜结直肠癌术后的应用效果. 求医问药(学术版) 2013; 11: 271-272
- 王强,曹杰,陈熙文. 早期肠内营养在腹腔镜辅助式结直肠癌术后应用的临床研究. 岭南现代临床外科 2011; 11: 168-170
- 张德重. 术前和术后早期肠内营养对老年结直肠癌患者术后免疫功能的影响. 现代预防医学 2012; 39: 2099-2101, 2103
- 杨春,张肇达. 早期应用肠内营养在结直肠癌患者

腹腔镜术后随机对照研究. 中华临床医师杂志(电子版) 2013; 7: 986-989

- 19 Fujita T, Daiko H, Nishimura M. Early enteral nutrition reduces the rate of life-threatening complications after thoracic esophagectomy in

patients with esophageal cancer. *Eur Surg Res* 2012; 48: 79-84 [PMID: 22377820 DOI: 10.1159/000336574]

- 20 胡艳杰, 李卡, 蒋理立, 冯金华, 黄明君. 直肠癌术后早期肠内营养患者误吸预防的循证护理. 护理管理杂志 2014; 14: 275-277

同行评价

本文比较了肠内、肠外营养对于直肠癌患者术后营养状况的影响, 有一定的实用价值.

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》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442位胃肠病学和肝病专家支持的开放存取的同行评议的旬刊杂志, 旨在推广国内各地的胃肠病学和肝病领域临床实践和基础研究相结合的最具有临床意义的原创性及各类评论性的文章, 使其成为一种公众资源, 同时科学家、医生、患者和学生可以通过这样一个不受限制的平台来免费获取全文, 了解其领域的所有的关键的进展, 更重要的是这些进展会为本领域的医务工作者和研究者服务, 为他们的患者及基础研究提供进一步的帮助.

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

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

《世界华人消化杂志》的目标是出版高质量的胃肠病学和肝病领域的专家评论及临床实践和基础研究相结合具有实践意义的文章, 为内科学、外科学、感染病学、中医中药学、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.

血清CA72-4在消化系癌症中的临床应用

张桂芬, 邓为民

背景资料

由于环境污染、遗传及不良生活习惯等多种因素影响, 消化系肿瘤的发病率呈现上升和低龄化趋势, 其病死率在我国目前癌症中居首位。如何实现消化系恶性肿瘤的早期诊断具有重要的临床价值。糖类抗原72-4(carbohydrate antigen 72-4, CA72-4)在消化系肿瘤中具有较高的阳性率, 为良恶性肿瘤的鉴别提供了重要依据。

张桂芬, 邓为民, 天津医科大学基础医学院免疫学系 天津市细胞与分子免疫学重点实验室 教育部免疫微环境与疾病重点实验室 天津市 300070

张桂芬, 技师, 主要从事免疫学相关研究。

作者贡献分布: 张桂芬负责论文研究的设计、资料收集和撰写; 邓为民负责文章的审核、核对和论文写作指导。

通讯作者: 邓为民, 教授, 博士生导师, 300070, 天津市和平区气象台路22号, 天津医科大学基础医学院免疫学系, 天津市细胞与分子免疫学重点实验室, 教育部免疫微环境与疾病重点实验室, dengweimin@tjmu.edu.cn

电话: 022-83336817

收稿日期: 2014-10-24 修回日期: 2014-12-12

接受日期: 2014-12-18 在线出版日期: 2015-02-18

Clinical significance of serum CA72-4 in patients with digestive system cancers

Gui-Fen Zhang, Wei-Min Deng

Gui-Fen Zhang, Wei-Min Deng, Department of Immunology, Basic Medical College of Tianjin Medical University & Key Laboratory of Cellular and Molecular Immunology in Tianjin & Key Laboratory of the Immune Microenvironment and Disease of the Ministry of Education, Tianjin 300070, China

Correspondence to: Wei-Min Deng, Professor, Department of Immunology, Basic Medical College of Tianjin Medical University & Key Laboratory of Cellular and Molecular Immunology in Tianjin & Key Laboratory of the Immune Microenvironment and Disease of the Ministry of Education, 22 Qixiangtai Road, Heping District, Tianjin 300070, China. dengweimin@tjmu.edu.cn
Received: 2014-10-24 Revised: 2014-12-12
Accepted: 2014-12-18 Published online: 2015-02-18

Abstract

AIM: To investigate the clinical significance of serum carbohydrate antigen 72-4 (CA72-4) in patients with digestive system cancers.

METHODS: Serum CA72-4 levels were determined in 310 patients with digestive system

cancers (including 52 with liver cancer, 36 with esophageal cancer, 50 with pancreatic cancer, 35 with bile duct carcinoma, 74 with gastric cancer and 63 with colon cancer) and 50 patients with benign lesions by electrochemiluminescence immunoassay.

RESULTS: The positive rate of CA72-4 was 21.15% in the liver cancer group, 27.78% in the esophageal cancer group, 36.00% in the pancreatic cancer group, 37.14% in the bile duct carcinoma group, 51.35% in the gastric cancer group, and 61.90% in the colorectal cancer group. The levels of serum CA72-4 in digestive system cancer patients were significantly higher than those in patients with benign lesions.

CONCLUSION: Serum CA72-4 has a higher positive rate in patients with digestive system cancers, especially in those with gastric cancer and colon cancer, and it has important value to differentiate benign and malignancy digestive tumors.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Digestive system cancers; Tumor markers; Carbohydrate antigen 72-4; Gastric cancer; Colon cancer; Pancreatic cancer

Zhang GF, Deng WM. Clinical significance of serum CA72-4 in patients with digestive system cancers. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(5): 862-865 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/862.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i5.862>

摘要

目的: 探讨血清肿瘤标志物糖类抗原72-4(carbohydrate antigen 72-4, CA72-4)在消化

同行评议者

喻春钊, 教授, 主任医师, 南京医科大学第二附属医院普通外科九区

系癌症中的应用意义和临床价值。

方法: 采用电化学发光法分别测定310例消化系癌症患者(肝癌52例, 食管癌36例, 胰腺癌50例, 胆道癌35例, 胃癌74例, 肠癌63例)及50例对照组消化系良性病变患者的血清CA72-4水平。

结果: CA72-4在肝癌组阳性率为21.15%, 食管癌组27.78%, 胰腺癌组36.00%, 胆道癌组37.14%, 胃癌组51.35%, 肠癌组61.90%。各消化系癌症组血清CA72-4水平均显著高于对照组, 差异有统计学意义。

结论: 血清CA72-4在消化系癌症中有较高的阳性率, 尤其是胃癌和肠癌, 同时对鉴别消化系良恶性肿瘤有重要的价值, 应加大临床的推广应用。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 消化系癌症; 肿瘤标志物; 糖类抗原72-4; 胃癌; 肠癌; 胰腺癌

核心提示: 血清糖类抗原72-4(carbohydrate antigen 72-4)在消化系癌症中有较高的阳性率, 尤其是胃癌和肠癌, 同时对鉴别消化系良恶性肿瘤有重要的价值, 应加大临床的推广应用。

张桂芬, 邓为民. 血清CA72-4在消化系癌症中的临床应用. 世界华人消化杂志 2015; 23(5): 862-865 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/862.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i5.862>

0 引言

由于环境污染、遗传及不良的生活习惯等多种因素影响, 消化系肿瘤的发病率在逐年上升, 其病死率在我国目前癌症中居首位。临床调查结果显示, 近年来我国大肠癌、结肠癌和胰腺癌、肝癌等消化系恶性肿瘤在人群中的发病率呈上升趋势, 消化系恶性肿瘤占所有肿瘤发病的60%-70%。肿瘤标志物是细胞癌变过程中产生的在正常细胞中缺乏或含量极微的特异性和相对特异性的物质, 对肿瘤的诊断、治疗和判断预后具有重要的临床价值。糖类抗原作为重要的一类肿瘤标志物在消化系肿瘤诊断中已得到广泛应用^[1,2]。本文旨在探讨糖类抗原72-4(carbohydrate antigen 72-4, CA72-4)在消化系肿瘤中的应用价值和临床意义。

1 材料和方法

1.1 材料 随机抽取2012-01/2014-01武警后勤学院附属医院肿瘤科收治的消化系肿瘤患者310例, 年龄36-81岁, 男性189例, 女性121例, 经病理确诊, 以往未行放化疗。其中肝癌52例(43-81岁, 中值59岁), 食管癌36例(48-83岁, 中值56岁), 胰腺癌50例(53-82岁, 中值62岁), 胆道癌35例(52-79岁, 中值61岁), 胃癌74例(31-80岁, 中值60岁), 肠癌63例(38-86岁, 中值62岁)。消化系良性病变组50例, 男性28例, 女性22例, 年龄40-65岁, 中值50岁, 其中胃炎15例, 肝硬化10例, 溃疡病9例, 胆囊炎8例, 胰腺炎8例。

雅培i2000全自动电化学发光仪, 试剂由雅培公司提供, 质控品购自美国伯乐公司。

1.2 方法 检测方法: 良性病变组于治疗前, 消化系肿瘤患者于手术和放化疗前清晨空腹采血3 mL, 分离血清。采用雅培i2000全自动电化学发光仪测定所有血清中CA72-4含量, 操作严格按照SOP文件执行, 每次试验加做质控, 以CA72-4>6.9 U/mL为阳性。

统计学处理 采用SPSS10.0统计软件进行数据处理, 检测结果以mean±SD表示, 组间比较采用t检验, 率比较采用 χ^2 检验, 以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 310例消化系癌症患者与50例良性病变对照组CA72-4水平 结果显示, 在CA72-4血清含量分析中, 消化系癌症各组血清CA72-4水平均显著高于良性对照组, 差异有统计学意义($P<0.001$)。消化系癌症各组之间, 胰腺癌组与胆道癌组CA72-4水平比较($P>0.05$), 胰腺癌组与肠癌组比较($P>0.05$), 胆道癌组与胃癌组比较($0.20<P<0.40$), 胆道癌组与肠癌组比较($0.10<P<0.20$), 差异无统计学意义。其余各癌变组之间CA72-4水平比较差异有统计学意义(均 $P<0.05$)(表1)。

2.2 310例消化系癌症患者CA72-4阳性率 在CA72-4阳性率方面, 消化系癌症组中阳性率最低为肝癌组21.15%, 最高为肠癌组61.90%。经统计学处理, 消化系癌症各组血清CA72-4阳性率均显著高于对照组, 差异有统计学意义(均 $P<0.05$)。肝癌组与胃癌组、肝癌组与肠癌组、食管癌组与胃癌组、食管癌组与肠

□研发前沿

鉴于CA72-4在消化系癌症中的高敏感性, 我们将消化系恶性肿瘤进行分组, 全面评估CA72-4在临床中的应用, 今后还将进一步研究肿瘤标志物联合检测对消化系癌症的诊疗价值, 筛选出经济合理的肿瘤标志物组合应用于临床。

□相关报道

Zou等研究了CA72-4在胃癌治疗、疗效评价中的重要价值, Anastasi等研究了CA72-4及HE4、CA125在良性子宫肌瘤和卵巢恶性肿瘤鉴别诊断中的应用价值。

■创新亮点

消化系癌症组CA72-4含量和阳性率远远高于良性病变组, 为良恶性肿瘤的鉴别提供了重要依据. CA72-4在肝癌组和食管癌组的患者中阳性率偏低, 与以往作者的报道有一定偏差, 在胰腺癌组与肠癌组中的含量比较未见显著性差异.

表 1 310例消化系癌症患者与50例良性病变对照组CA72-4含量

分组	n(男/女)	CA72-4(U/mL)
肝癌组	52(38/14)	15.52 ± 6.91
食管癌组	36(25/11)	10.16 ± 4.95
胰腺癌组	50(24/26)	38.59 ± 32.87
胆道癌组	35(15/20)	53.11 ± 40.96
胃癌组	74(50/24)	64.75 ± 52.27
肠癌组	63(37/26)	40.91 ± 33.80
良性病变组	50(28/22)	3.36 ± 2.12

CA72-4: 糖类抗原72-4.

癌组、胰腺癌组与肠癌组以及胆道癌组与肠癌组相比较, 阳性率差异具有统计学意义(均 $P<0.05$)(表2).

3 讨论

目前我国恶性肿瘤死亡率高于全球平均水平, 其中消化系恶性肿瘤发病率呈逐年上升、低龄化趋势, 成为我国居民主要死因. 国内外近年来大量文献[3-5]报道证实, 消化系恶性肿瘤的发病与膳食营养和生活方式密切相关. 胃癌、肝癌在我国有较高发病率, 而胰腺癌由于恶性程度高、发展快、预后差, 在所有消化系癌症中生存期最短, 已成为导致人口死亡的十大恶性肿瘤之一^[6]. 以手术为主的综合治疗目前仍是消化系肿瘤首选的治疗手段, 因此, 早期发现、早期诊断是实现早期治疗的重要前提. 将肿瘤标志物筛查应用于临床, 对消化系恶性肿瘤的早期诊断具有重要意义.

CA72-4是一种高分子黏蛋白类癌胚抗原, 1981年由Colcher等^[7]用乳腺癌肝转移细胞的包膜富集成分免疫小鼠所得, 由于对胃癌有相对较高的敏感性, CA72-4被称为胃癌抗原^[8]. 国内有文献[9,10]报道CA72-4在胃癌患者中显著升高, 尤其是在胃腺癌方面, 同时CA72-4的变化可以预测胃癌的复发和转移, 是目前诊断胃癌的最佳肿瘤标志物之一. 国外研究^[11,12]证明, CA72-4异常升高与卵巢癌的发病同样密切相关.

我们在CA72-4的临床应用中发现, 这一检测项目不仅仅是在胃癌组, 在其他消化系癌症组别中同样具有高阳性率. 本文研究显示, 消化系癌症组CA72-4含量和阳性率远

表 2 310例消化系统癌症患者CA72-4阳性率

分组	n(男/女)	阳性n(男/女)	CA72-4阳性率(%)
肝癌组	52(38/14)	11(9/2)	21.15
食管癌组	36(25/11)	10(7/3)	27.78
胰腺癌组	50(24/26)	18(6/12)	36.00
胆道癌组	35(15/20)	13(5/8)	37.14
胃癌组	74(50/24)	38(28/10)	51.35
肠癌组	63(37/26)	39(23/16)	61.90
良性病变组	50(28/22)	2(1/1)	4.00

CA72-4: 糖类抗原72-4.

远高于良性病变组, 为良恶性肿瘤的鉴别提供了重要依据. CA72-4阳性率在胃癌组和肠癌组最高, 分别达到51.35%和61.90%, 与其他学者的研究基本一致^[13,14]. 但本文发现, CA72-4在肝癌组中的阳性率仅21.15%, 在食管癌组中也仅为27.78%, 与以往学者的研究报道有很大偏差. 有学者报道CA72-4在肝癌组中的阳性率接近60%, 食管癌组阳性率为40%^[15]. 造成这一差别的原因, 有可能是用放射免疫法测定CA72-4含量, 试剂稳定性和人为操作对结果影响较大. 本文采用的是电化学发光法, 检测精密度和准确度显著提高. 另外以往有些学者在研究中所选取的癌症患者例数过低, 有的研究组别甚至不超过10例, 这就假性加大了该组的阳性率水平, 造成统计结果失真.

本文针对CA72-4在消化系癌症中的应用做了系统评估, 今后还将进一步研究肿瘤标志物联合检测对消化系癌症的诊疗价值, 筛选出经济合理的肿瘤标志物组合应用于临床.

4 参考文献

- 1 罗文娟, 吴文涛, 曾秀琼. 患者血清CA199, CA72-4联合检测对胃癌的诊断价值. 华西医学 2006; 21: 519
- 2 潘桂梅. 电化学发光法检测胃癌患者血清标志物的临床意义. 黑龙江医学 2008; 32: 506-507
- 3 Jansen RJ, Robinson DP, Frank RD, Anderson KE, Bamlet WR, Oberg AL, Rabe KG, Olson JE, Sinha R, Petersen GM, Stolzenberg-Solomon RZ. Fatty acids found in dairy, protein and unsaturated fatty acids are associated with risk of pancreatic cancer in a case-control study. *Int J Cancer* 2014; 134: 1935-1946 [PMID: 24590454 DOI: 10.1002/ijc.28525]
- 4 Nimptsch K, Malik VS, Fung TT, Pischon T, Hu FB, Willett WC, Fuchs CS, Ogino S, Chan AT, Giovannucci E, Wu K. Dietary patterns during high school and risk of colorectal adenoma in a

■应用要点

CA72-4在胃癌组患者中显著升高, 尤其是在胃腺癌方面, 可预测胃癌的复发和转移, 是目前诊断胃癌的最佳肿瘤标志物之一, 对肠癌、胆道癌等其他消化系恶性肿瘤也具有很大诊断价值.

- cohort of middle-aged women. *Int J Cancer* 2014; 134: 2458-2467 [PMID: 24493161 DOI: 10.1002/ijc.28578]
- 5 Ip BC, Wang XD. Non-alcoholic steatohepatitis and hepatocellular carcinoma: implications for lycopene intervention. *Nutrients* 2014; 6: 124-162 [PMID: 24379011 DOI: 10.3390/nu6010124]
 - 6 王玉梅, 刘皓, 刘嵘, 郭海强. 消化系统癌症患者的生存分析. *山西医药杂志* 2012; 41: 218-221
 - 7 Colcher D, Horan Hand P, Teramoto YA, Wunderlich D, Schlom J. Use of monoclonal antibodies to define the diversity of mammary tumor viral gene products in virions and mammary tumors of the genus *Mus*. *Cancer Res* 1981; 41: 1451-1459 [PMID: 6163523]
 - 8 Zou L, Qian J. Decline of serum CA724 as a probable predictive factor for tumor response during chemotherapy of advanced gastric carcinoma. *Chin J Cancer Res* 2014; 26: 404-409 [PMID: 25232212 DOI: 10.3978/j.issn.1000-9604.2014.07.02]
 - 9 盛卫忠, 张延伟, 张轶斌. 血清CA72-4、CA19-9及CEA免疫放射量度分析在胃癌诊治中的意义. *上海医科大学学报* 2000; 27: 94-97
 - 10 郭花, 朱金水, 朱励, 王红建, 陈尼维, 陈维雄. 肿瘤标志物对胃癌诊断应用价值的比较. *中国临床医学* 2009; 16: 369-371
 - 11 Anastasi E, Granato T, Falzarano R, Storelli P, Ticino A, Frati L, Panici PB, Porpora MG. The use of HE4, CA125 and CA72-4 biomarkers for differential diagnosis between ovarian endometrioma and epithelial ovarian cancer. *J Ovarian Res* 2013; 6: 44 [PMID: 23816286 DOI: 10.1186/1757-2215-6-44]
 - 12 Bian J, Li B, Kou XJ, Liu TZ, Ming L. Clinical significance of combined detection of serum tumor markers in diagnosis of patients with ovarian cancer. *Asian Pac J Cancer Prev* 2013; 14: 6241-6243 [PMID: 24377511 DOI: 10.7314/APJCP.2013.14.11.6241]
 - 13 雷君, 张彤, 谯宏鸣. CA72-4在10种恶性肿瘤患者血清中检测的临床价值. *中国肿瘤临床* 2004; 31: 1066-1068
 - 14 王修银, 成文利, 赖沛炼, 周伟青. CEA、CA125和CA724联合检测对肠癌的的诊断价值研究. *广州医药* 2012; 43: 12-14
 - 15 李丽, 倪全红, 李伟, 潘江龙. 血清CA72-4、CA19-9在消化系统癌的表达. *中国肿瘤* 2004; 13: 595-596

同行评价

本文研究的内容具有一定的重要性, 相关研究提供了有意义的信息, 研究与临床结合紧密, 有一定创新性、新颖性。

编辑: 韦元涛 电编: 都珍珍



潘妥洛克联合呋喃唑酮治疗幽门螺杆菌的效果

徐 娴, 张振玉, 孙为豪

□背景资料

含质子泵抑制剂(proton pump inhibitor, PPI)的标准三联幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)根除方案耐药率不断上升, 其中阿莫西林和克拉霉素等抗生素的耐药导致*H. pylori*根除率下降。

徐娴, 张振玉, 南京医科大学附属南京医院消化科 江苏省南京市 210006

孙为豪, 南京医科大学附属江苏省人民医院老年消化科 江苏省南京市 210029

徐娴, 副主任医师, 主要从事消化系统疾病的诊治研究。

作者贡献分布: 此课题为徐娴主要贡献; 张振玉与徐娴共同设计; 研究过程在孙为豪指导下由徐娴操作完成; 数据分析由徐娴完成; 本论文写作由徐娴完成。

通讯作者: 孙为豪, 教授, 主任医师, 210029, 江苏省南京市广州路300号, 南京医科大学附属江苏省人民医院老年消化科。
davidlichuanhong@yahoo.com.cn

电话: 025-52271260

收稿日期: 2014-12-04 修回日期: 2014-12-24

接受日期: 2014-12-31 在线出版日期: 2015-02-18

Effects of pantoprazole combined with furazolidone in *Helicobacter pylori* eradication therapy

Xian Xu, Zhen-Yu Zhang, Wei-Hao Sun

Xian Xu, Zhen-Yu Zhang, Department of Gastroenterology, Nanjing Hospital Affiliated to Nanjing Medical University, Nanjing 210006, Jiangsu Province, China

Wei-Hao Sun, Department of Geriatrics Gastroenterology, the Affiliated People's Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210029, Jiangsu Province, China

Correspondence to: Wei-Hao Sun, Professor, Chief Physician, Department of Geriatrics Gastroenterology, the Affiliated People's Hospital of Nanjing Medical University, 300 Guangzhou Road, Nanjing 210029, Jiangsu Province, China. davidlichuanhong@yahoo.com.cn

Received: 2014-12-04 Revised: 2014-12-24

Accepted: 2014-12-31 Published online: 2015-02-18

Abstract

AIM: To evaluate the effects of pantoprazole combined with furazolidone in *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) eradication therapy.

METHODS: Four hundred and eighty enrolled patients with *H. pylori* infection were randomly

divided into four groups: A, B, C and D. Group A received pantoprazole + amoxicillin + furazolidone for 7 d, and group B received the same triple therapy for 10 d. Group C received pantoprazole + amoxicillin + furazolidone + bismuth pectin for 7 d, and group D received the same quadruple therapy for 10 d. Intention-to-treat (ITT) and per protocol (PP) analyses were used to compare the eradication rates among these groups.

RESULTS: *H. pylori* eradication rate was 71.2% in group A and 80.9% in group B, and there was a significant difference between the two groups ($P > 0.05$). *H. pylori* eradication rate was 83.1% in group C and 85.3% in group D, and there was no significant difference between the two groups ($P > 0.05$). The *H. pylori* eradication rate in group D was the highest among the four groups, and there was a significant difference between groups A and D ($P < 0.05$).

CONCLUSION: Furazolidone-based quadruple therapy can effectively improve the *H. pylori* eradication rate. The therapy can be recommended as first-line choice for *H. pylori* eradication in developing countries.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: *Helicobacter pylori*; Pantoprazole; Furazolidone; Quadruple therapy

Xu X, Zhang ZY, Sun WH. Effects of pantoprazole combined with furazolidone in *Helicobacter pylori* eradication therapy. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(5): 866-870 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/866.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i5.866>

□同行评议者

周力, 主任医师, 贵阳医学院附属医院消化内科

摘要

目的: 评估潘妥洛克联合呋喃唑酮在幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)根治治疗中的作用。

方法: 480例*H. pylori*阳性患者随机分为4组, 分别为三联疗法(潘妥洛克+阿莫西林+呋喃唑酮)7 d组(A组)、10 d组(B组), 四联疗法(潘妥洛克+阿莫西林+呋喃唑酮+果胶铋)7 d组(C组)、10 d组(D组)。根据意向性治疗分析(intention-to-treat, ITT)和试验方案(per protocol, PP)进行分析, 采用治疗方案的成本-效果(cost-effectiveness, C-E)分析, $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

结果: A组及B组的*H. pylori*根除率分别为71.2%及80.9%, 组间比较无统计学意义($P > 0.05$)。C组及D组的*H. pylori*根除率分别为83.1%及85.3%, 组间比较差异无统计学意义, 所有4组中D组根除率85.3%, 最高, 与A组相比有差异有统计学意义($P < 0.05$)。

结论: 潘妥洛克联合呋喃唑酮可有效提高*H. pylori*的根除率, 在发展中国家可作为一线方案推荐使用。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 幽门螺杆菌; 潘妥洛克; 呋喃唑酮; 四联疗法

核心提示: 幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)是多种消化系统疾病发生的主要致病因子。质子泵抑制剂(proton pump inhibitor, PPI)是*H. pylori*根除治疗中的关键药物。*H. pylori*根除率与PPI抑酸的程度密切相关。

徐娴, 张振玉, 孙为豪. 潘妥洛克联合呋喃唑酮治疗幽门螺杆菌的效果. 世界华人消化杂志 2015; 23(5): 866-870 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/866.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i5.866>

0 引言

幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)与胃炎、消化性溃疡、胃淋巴瘤以及胃癌的关系密切^[1,2]。世界卫生组织在1994年将*H. pylori*定为I类致癌因子。据报道, 全球自然人群感染率在50%以上, 而我国大约56.22%^[3]。根据2012年Maastricht IV共识推荐以质子泵抑制剂(proton pump inhibitor, PPI)联合两种抗生素

的标准的三联疗法作为一线根治方法, 然而由于药物不良反应、细菌耐药率以及患者抗生素的不恰当使用等原因, 标准三联疗法的*H. pylori*根除率逐年下降。基于此, 我们采用以潘妥洛克联合呋喃唑酮为主的三联疗法、四联疗法分别进行标准7 d、10 d疗法进行*H. pylori*的根治, 探讨其根除率、不良反应及治疗方案的成本-效果(cost-effectiveness, C-E)分析。

1 材料和方法

1.1 材料 选取2012-02/2014-09南京医科大学附属南京医院消化科门诊就诊患者, 行电子胃镜时快速尿素酶(rapid urease test, RUT)试验、¹³C呼吸试验(urea breath test, UBT)以及*H. pylori*血清抗体检测明确为*H. pylori*现症感染。入选标准: (1)患者疾病谱为Maastricht IV共识强烈推荐根治者, 包括消化性溃疡、慢性萎缩性胃炎; (2)功能性消化不良者; (3)年龄>18岁, <70岁; (4)患者均为首次接受*H. pylori*的根治治疗; (5)所有入选患者均知情同意并积极配合。排除标准: (1)入选者近1 mo内有服用PPI、H₂受体抑制剂(H₂RA)、抗生素及铋制剂等可能影响*H. pylori*检测结果的患者; (2)有免疫系统疾病及严重血液系统疾病患者; (3)排除严重肝肾功能不全的患者; (4)反流性食管炎; (5)妊娠及哺乳期妇女; (6)有药物过敏史者; (7)患者不能正确表达自己的主诉, 如精神病、严重神经官能症或不能配合治疗者。入选患者共480例, 其中男性283例, 女性197例, 平均年龄56.7岁(18-70岁)。按照随机区组设计进行随机分组, 按病例入选先后顺序分配随机号, 分为7 d方案及10 d方案, 包括标准三联组7 d(A组)、10 d(B组)及四联组7 d(C组)及四联组10 d(D组)。本研究经南京医科大学附属南京医院伦理委员会同意, 所有患者均在入组时签署知情同意并留有随访电话, 提供服药注意事项手册。

1.2 方法

1.2.1 治疗: 三联7 d组疗法采用潘妥洛克(40 mg)+阿莫西林(1000 mg)+呋喃唑酮(100 mg), 2次/d, 治疗周期7 d; 三联10 d组为相同方案使用10 d。四联7 d组、10 d组疗法在上述方案基础上加用果胶铋(200 mg, 2次/d)治疗周期分别为7 d及10 d。疗程结束后停用一切PPI及抗生素等可能影响结果的药物, 4 wk后清晨空腹行¹³C-UBT。阴性者为根除成功, 阳性者为根除失

□研发前沿
含PPI的标准三联*H. pylori*根除方案耐药率不断上升, 根据中国井冈山共识和欧洲Maastricht IV推荐将四联方案用于一线治疗,*H. pylori*的耐药仍然是目前面临的棘手临床问题。

■创新亮点

本文通过分组比较潘妥洛克联合呋喃唑酮可有效提高 $H. pylori$ 的根除率, 将呋喃唑酮老药新用, 降低治疗费用, 减少临床不良反应, 值得临床推广使用。

表 1 入组患者基本情况 ($n = 120$)

分组	消化性溃疡	萎缩性胃炎	功能性消化不良
A组	51	38	31
B组	46	38	36
C组	38	43	39
D组	46	38	36

A组: 三联7 d; B组: 三联10 d; C组: 四联7 d; D组: 四联10 d。

表 2 4组患者 $H. pylori$ 的根除率的比较

分组	n	$H. pylori$ 根除例数(n)	根除率(%)
A组	111	79	71.20
B组	110	89	80.90
C组	106	88	83.10
D组	109	93	85.30

A组: 三联7 d; B组: 三联10 d; C组: 四联7 d; D组: 四联10 d。 $H. pylori$: 幽门螺杆菌。

败, 根据Maastricht IV共识行补救治疗。

1.2.2 主要观察指标: 患者服药后第1周及第2周进行电话随访, 如有不适门诊复诊, 记录不良反应, 观察不良反应发生率, 停药4 wk后空腹门诊行 ^{13}C -UBT, 观察 $H. pylori$ 的根除率以及药物经济学分析。采用治疗方案的C-E分析, 其中C为各组药品总费用, E为根除率。按照胃肠道三级疗效评估标准^[4], 记录症状缓解及不良反应发生情况。

统计学处理 采用SPSS19.0统计软件进行分析, 入组患者基本信息比较采用 t 检验, 患者的 $H. pylori$ 的根除率均根据意向性治疗分析(intention-to-treat, ITT)和试验方案(per protocol, PP)进行分析, $H. pylori$ 的根除率及不良反应发生率采用 χ^2 检验, 当样本量 <40 时, 采用Fisher确切概率法。 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 患者一般情况 三联疗法7 d组(A组)入选患者120例, 其中男性78例, 女性42例, 年龄19-70岁, 平均年龄 48 ± 12.5 岁; 三联疗法10 d组(B组)入选患者120例, 其中男性59例, 女性61例, 年龄23-68岁, 平均年龄 46 ± 16.3 岁; 四联疗法7 d组(C组)入选患者120例, 其中男性70例, 女性50例, 年龄21-70岁, 平均年龄 44 ± 13.4

表 3 4组患者症状缓解情况比较

分组	n	显效例数	有效(n)	总有效率(%)
A组	111	56	33	80.18
B组	110	69	41	84.55
C组	106	54	37	85.84
D组	109	56	41	88.98

A组: 三联7 d; B组: 三联10 d; C组: 四联7 d; D组: 四联10 d。

岁; 四联疗法10 d组(D组)入选患者120例, 其中男性76例, 女性44例, 年龄23-65岁, 平均年龄 42 ± 16.1 岁。4组患者的一般情况包括性别、饮酒及吸烟情况组间比较差异无统计学意义(χ^2 分别为7.53, 6.26, 6.55; 均 $P > 0.05$)(表1)。

2.2 入组情况 A组入选患者120例, 根除79例, 失访6例, 2例未按规定服药, 1例出现不良反应停药。B组入选患者120例, 根除89例, 失访8例, 2例出现不良反应停药。C组入选患者120例, 根除88例, 失访9例, 3例未按规定服药, 2例出现不良反应停药。D组入选患者120例, 根除93例, 失访7例, 2例未按规定服药, 2例因不良反应停药。

2.3 $H. pylori$ 的根除率及症状缓解情况 A组、B组 $H. pylori$ 的根除率PP分析分别为71.20%(79/111)、80.90%(89/110), 组间比较差异无统计学意义($\chi^2 = 2.87, P > 0.05$), A组、B组ITT分别为65.80%(79/120)、74.20%(89/120), 组间比较差异无统计学意义($\chi^2 = 1.984, P > 0.05$); C组、D组 $H. pylori$ 的根除率PP分析分别为83.10%(88/106)、85.30%(93/109), 组间比较差异无统计学意义($\chi^2 = 0.214, P > 0.05$), C组、D组ITT分别为73.30%(88/120)、77.50%(93/120), 组间比较差异无统计学意义($\chi^2 = 0.562, P > 0.05$)。A组与D组 $H. pylori$ 的根除率PP相比, 差异有统计学意义($\chi^2 = 6.46, P < 0.05$)(表2)。其症状缓解按三级诊疗标准进行评估, 四联10 d组缓解率最高, 为88.98%, 但组间比较差异无统计学意义($\chi^2 = 3.43, P > 0.05$)(表3)。

2.4 不良反应发生情况 三联疗法7 d组中1例因出现皮疹停药, 10 d组中因1例出现恶心, 另1例因谷丙转氨酶轻度升高($<80 \text{ U/L}$)而停药; 四联疗法7 d组中1例腹泻, 另1例上腹痛停药、10 d组2例均因口腔异味停药。差异均无统计学意义($P > 0.05$)。不良反应中仅1例出现皮疹, 后服

用西替利嗪1 wk症状消失, 余不良反应均自行消失。

4组均坚持完疗程, 不良反应轻微, 主要为恶心、口干、纳差或转氨酶轻度异常, 其中治疗组3例(7.89%), 对照组4例(10.52%), 组间比较差异无统计学意义($P>0.05$)。

2.5 治疗方案的C-E分析 A组、B组、C组及D组的费用(C)分别为211元、310元、241元及369.6元, 根除率(E)分别为76.50%、80.10%、83.00%及85.30%, 相应的C/E为2.76、3.87、2.90及4.22。B组、C组及D组相对A组的标准增量比分别为27.50、4.60、18.00。

3 讨论

近年来, *H. pylori*的根治方案经过临床实践历经反复修订, 最基础的*H. pylori*的根治方案为标准三联疗法, 即奥美拉唑+克拉霉素+甲硝唑/阿莫西林, 但经过长时间使用, *H. pylori*已产生明显抗药性, 出现双重、多重耐药菌株^[5,6], 导致*H. pylori*的根治率多低于80%。*H. pylori*的根除率下降可能与患者服药的依从性差, 用药时间及剂量不规范有关, 其中*H. pylori*的耐药率上升是主要原因。2006年流行病学调查显示*H. pylori*的耐药率为50%-100%(平均75.6%), 克拉霉素0%-40%(平均27.6%), 阿莫西林0%-2.7%^[7]。一旦出现耐药, 则加重患者的痛苦及治疗费用, 因此抗生素的选择是*H. pylori*根治成功的重要因素。

根据Maastricht IV推荐使用高剂量PPI(2次/d)可提高三联疗法的根除率的原则, 有研究^[8]显示, 随着PPI剂量的增加, 胃内pH值明显升高, 差异有统计学意义, *H. pylori*的根除率与PPI的抑酸程度密切相关, PPI的剂量加倍可显著提高*H. pylori*的根除率^[9]。本方案使用潘妥洛克40 mg 2次/d以期提高*H. pylori*的根除率, 在克拉霉素耐药率超过15%-20%时, 其耐药性的形成与23S rRNA V区的点突变A2142G、A2143G和A2142C等密切相关。如未经药敏证实克拉霉素敏感, 不应使用含PPI、克拉霉素的三联疗法的指南精神, 且克拉霉素费用较高, 故抗生素的选择以呋喃唑酮联合阿莫西林, *H. pylori*的阿莫西林耐药率非常低, 平均不到1%, 可分为稳定性耐药和不稳定性耐药, 据报道, 耐药菌株中未检测到β-内酰胺酶的活性, 其耐药性形成可能与青

霉素结合蛋白变化有关^[10], 且不良反应小, 患者极易获得。呋喃唑酮的抗菌机制目前认为其干扰细胞内氧化还原酶体系, 使细菌代谢发生紊乱而具有光谱的抗菌性质, 与甲硝唑没有交叉耐药^[11]。呋喃唑酮无论体内还是体外实验均证明对*H. pylori*敏感, 且不易产生耐药性。低剂量即有显著地抑菌作用, 无论单独应用还是联合治疗均对*H. pylori*有较高的根除率^[12]。如一日剂量超过0.4 g或总量超过3 g时, 可引起精神障碍及多发性神经炎, 且其存在潜在致畸致突变作用, 故采用低剂量使用。Buzás等^[13]的荟萃分析表明, 以呋喃唑酮为基础的三联方案对*H. pylori*的根除率83.5%, 这与我们研究结果相似。呋喃唑酮价格低廉, 不易耐药^[14]。Zullo等^[15]进行了以呋喃唑酮为基础的三联疗法*H. pylori*根除率和安全性的数据汇总, 并ITT和符合方案的根除率进行了计算, 发现*H. pylori*的根除率在75%-79%, 这与我们研究结果一致。不良反应的发生率与时间及剂量呈正相关。因此, 我们建议患者必须要清楚地了解了呋喃唑酮使用可能具有遗传毒性和致癌作用。Felga等^[16]报道采用奥美拉唑(40 mg/d)、呋喃唑酮(400 mg/d), 阿莫西林(2000 mg/d)服用7 d。结果发现*H. pylori*根除率明显提高, 不良反应如恶心、口腔异味是轻微的。研究认为呋喃唑酮, 阿莫西林和PPI的关联是一种有价值的替代, 可以作为补救治疗手段使用。

目前欧洲国家普遍认同以PPI为主的三联疗法, 以7 d为一疗程仍然是有效的, 美国则推荐10-14 d的疗程, 临床实践中, 可根据不同地区耐药情况及经济状况选择个体化方案, 以达到最佳治疗效果。

总之, 在*H. pylori*根治方案中, 抗生素的选择比PPI的选择更为重要。在进行*H. pylori*根治方案选择时, 需充分考虑入选人群的可能依从性, 可能经费以及根除失败后复查、复治几率的因素。以潘妥洛克、阿莫西林、呋喃唑酮联合铋制剂根治*H. pylori*效好, 结合本地高*H. pylori*的感染率, 推荐可作为一线方案使用。当然, 仍需积累大样本、多中心资料进行分析, 并行长期随访。

4 参考文献

- 1 Shallcross TM, Rathbone BJ, Wyatt JL, Heatley RV. Helicobacter pylori associated chronic

同行评价
文章思路清晰、
分组合理科学、
研究结果具有一定
临床适用价值
及指导意义。

- gastritis and peptic ulceration in patients taking non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Aliment Pharmacol Ther* 1990; 4: 515-522 [PMID: 2129639 DOI: 10.1002/ijc.25476]
- 2 Adamu MA, Weck MN, Rothenbacher D, Brenner H. Incidence and risk factors for the development of chronic atrophic gastritis: five year follow-up of a population-based cohort study. *Int J Cancer* 2011; 128: 1652-1658 [PMID: 20503273]
- 3 张万岱, 胡伏莲, 萧树东. 中国自然人群幽门螺杆菌感染的流行病学调查. *现代消化及介入诊疗* 2010; 15: 265-270
- 4 张翠萍, 孙学国, 赵清喜, 张琪, 孔心娟. 替普瑞酮治疗慢性萎缩性胃炎100例分析. *世界华人消化杂志* 2008; 16: 1069-1073
- 5 Wueppenhors N, Stueger HP, Kist M, Glocker E. Identification and molecular characterization of triple- and quadruple-resistant *Helicobacter pylori* clinical isolates in Germany. *J Antimicrob Chemother* 2009; 63: 648-653 [PMID: 19190100 DOI: 10.1093/jac/dkp003]
- 6 Miendje Deyi VY, Bontems P, Vanderpas J, De Koster E, Ntounda R, Van den Borre C, Cadranet S, Burette A. Multicenter survey of routine determinations of resistance of *Helicobacter pylori* to antimicrobials over the last 20 years (1990 to 2009) in Belgium. *J Clin Microbiol* 2011; 49: 2200-2209 [PMID: 21450969 DOI: 10.1128/JCM.02642-10]
- 7 胡伏莲. 关注我国幽门螺杆菌的耐药现状. *中国医学论坛报* 2008-07-30: 3版
- 8 Wilder-Smith C, Backlund A, Eckerwall G, Lind T, Fjellman M, Röhss K. Effect of increasing esomeprazole and pantoprazole doses on acid control in patients with symptoms of gastro-oesophageal reflux disease: a randomized, dose-response study. *Clin Drug Investig* 2008; 28: 333-343 [PMID: 18479175 DOI: 10.2165/00044011-200828060-00001]
- 9 Villoria A, Garcia P, Calvet X, Gisbert JP, Vergara M. Meta-analysis: high-dose proton pump inhibitors vs. standard dose in triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 28: 868-877 [PMID: 18644011]
- 10 van Zwet AA, Vandenbroucke-Grauls CM, Thijs JC, van der Wouden EJ, Gerrits MM, Kusters JG. Stable amoxicillin resistance in *Helicobacter pylori*. *Lancet* 1998; 352: 1595 [PMID: 9843107 DOI: 10.1016/S0140-6736(98)00064-6]
- 11 Kwon DH, Lee M, Kim JJ, Kim JG, El-Zaatari FA, Osato MS, Graham DY. Furazolidone- and nitrofurantoin-resistant *Helicobacter pylori*: prevalence and role of genes involved in metronidazole resistance. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45: 306-308 [PMID: 11120984 DOI: 10.1128/AAC.45.1.306-308.2001]
- 12 Treiber G, Wittig J, Ammon S, Walker S, van Doorn LJ, Klotz U. Clinical outcome and influencing factors of a new short-term quadruple therapy for *Helicobacter pylori* eradication: a randomized controlled trial (MACLOR study). *Arch Intern Med* 2002; 162: 153-160 [PMID: 11802748 DOI: 10.1001/archinte.162.2.153]
- 13 Buzás GM, Józán J. Nitrofurantoin-based regimens for the eradication of *Helicobacter pylori* infection. *J Gastroenterol Hepatol* 2007; 22: 1571-1581 [PMID: 17845685]
- 14 Segura AM, Gutiérrez O, Otero W, Angel A, Genta RM, Graham DY. Furazolidone, amoxicillin, bismuth triple therapy for *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther* 1997; 11: 529-532 [PMID: 9218077]
- 15 Zullo A, Ierardi E, Hassan C, De Francesco V. Furazolidone-based therapies for *Helicobacter pylori* infection: a pooled-data analysis. *Saudi J Gastroenterol* 2012; 18: 11-17 [PMID: 22249086]
- 16 Felga GE, Silva FM, Barbuti RC, Navarro-Rodriguez T, Zaterka S, Eisig JN. Quadruple therapy with furazolidone for retreatment in patients with peptic ulcer disease. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 6224-6227 [PMID: 18985815 DOI: 10.3748/wjg.14.6224]

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍



糖尿病合并非酒精性脂肪肝与动脉粥样硬化危险因素的相关性

赵金河

赵金河, 湖北医药学院附属人民医院心血管内科 湖北省十堰市 442000

赵金河, 副主任医师, 主要从事冠心病的相关研究。

作者贡献分布: 本文由赵金河独立完成。

通讯作者: 赵金河, 副主任医师, 442000, 湖北省十堰市朝阳中路39号, 湖北医药学院附属人民医院心血管内科。

zhaojinhe008@163.com

电话: 0719-8637771

收稿日期: 2014-11-16 修回日期: 2014-12-10

接受日期: 2014-12-30 在线出版日期: 2015-02-18

Correlation between risk factors for atherosclerosis and diabetes combined with non-alcoholic fatty liver

Jin-He Zhao

Jin-He Zhao, Department of Cardiovascular Medicine, Affiliated People's Hospital of Hubei Medical College, Shiyan 442000, Hubei Province, China

Correspondence to: Jin-He Zhao, Associate Chief Physician, Department of Cardiovascular Medicine, Affiliated People's Hospital of Hubei Medical College, 39 Chaoyang Middle Road, Shiyan 442000, Hubei Province, China. zhaojinhe008@163.com

Received: 2014-11-16 Revised: 2014-12-10

Accepted: 2014-12-30 Published online: 2015-02-18

Abstract

AIM: To investigate the correlation between risk factors for atherosclerosis and diabetes combined with non-alcoholic fatty liver (NAFL).

METHODS: One hundred and eighty-four diabetic patients were selected and divided into either an observation group or a control group according to the presence of NAFL or

not. The control group contained 105 patients without NAFL, and the observation group contained 81 patients with NAFL. Blood glucose levels, blood pressure, blood lipid levels, carotid artery ultrasound findings, and liver function were compared for the two groups.

RESULTS: Body mass index (BMI), fasting plasma glucose (FPG), 2-h plasma glucose (2-h PG), glycosylated hemoglobin type A1C (HbA1c), fasting insulin (FINS), 2-h insulin (2-h INS), homeostasis model assessment-insulin resistance index (HOMA-IR), total cholesterol (TC), triglyceride (TG), low density lipoprotein cholesterol (LDL-C), intercellular cell adhesion molecule-1 (ICAM-1), and intima-media thickness (IMT) in the observation group were significantly higher than those in the control group ($P < 0.05$). HDL-C in the observation group was significantly lower than that the control group ($P < 0.05$). There was a positive correlation between IMT and BMI, FPG, 2 h-PG, HbA1c, FINS, 2 h-INS, HOMA-IR, TC, TG, LDL-C, or ICAM-1. A negative correlation was noticed between IMT and HDL-C.

CONCLUSION: Diabetic patients with NAFL often have remarkable lipid-glucose metabolism disorder and insulin resistance, and they tend to develop atherosclerosis.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Diabetes; Non-alcoholic fatty liver;

背景资料

糖尿病患者多伴有不同程度的血脂改变, 大大增加了动脉粥样硬化的危险性, 可诱发多种心脑血管病而危及患者的生命。非酒精性脂肪肝是无过量饮酒, 以肝实质细胞脂肪变性和贮存为主要特征的临床病理综合征, 可由糖尿病发展而来, 能够恶化患者的病情, 使得血糖更加难以控制, 进而增加心脑血管病的发生风险, 直接影响着患者的预后状况。

同行评议者

刘长征, 副教授, 中国医学科学院基础医学研究所

研发前沿

非酒精性脂肪性肝病可因糖尿病引起,但现在更多研究表明脂肪肝是2型糖尿病前期表现之一,即在2型糖尿病诊断明确之前若干年就已患病.究竟是由2型糖尿病引起非酒精性脂肪性肝病发生还是由于非酒精性脂肪性肝病引起2型糖尿病发病,目前仍有争议.

Atherosclerosis; Risk factors

Zhao JH. Correlation between risk factors for atherosclerosis and diabetes combined with non-alcoholic fatty liver. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(5): 871-875 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/871.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i5.871>

DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i5.871>

摘要

目的: 探讨糖尿病合并非酒精性脂肪肝与动脉粥样硬化危险因素的相关性.

方法: 选取湖北医药学院附属人民医院诊治的糖尿病患者186例,根据合并症分为两组,无非酒精性脂肪肝的糖尿病患者105例为对照组,合并非酒精性脂肪肝的糖尿病患者81例为观察组,均行血糖检测、血压检测、血脂检测、颈动脉超声检测、肝功能检测.

结果: 观察组身体质量指数(body mass index, BMI)、空腹血糖、餐后2 h血糖、糖化血红蛋白、空腹胰岛素、餐后2 h胰岛素、胰岛素抵抗指数、总胆固醇、甘油三酯、低密度脂蛋白胆固醇、细胞黏附因子-1、颈动脉内膜中层厚度均明显高于对照组,而高密度脂蛋白胆固醇明显低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$).颈动脉内膜中层厚度与BMI、空腹血糖、餐后2 h血糖、糖化血红蛋白、空腹胰岛素、餐后2 h胰岛素、胰岛素抵抗指数、总胆固醇、甘油三酯、低密度脂蛋白胆固醇、细胞黏附因子-1均呈明显正相关性,与高密度脂蛋白胆固醇呈明显负相关性.

结论: 糖尿病合并非酒精性脂肪肝患者存在明显的脂代谢紊乱、糖代谢紊乱、胰岛素抵抗,动脉粥样硬化危险性较高,二者间存在明显的相关性.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 糖尿病; 酒精性脂肪肝; 动脉粥样硬化; 危险因素

核心提示: 当2型糖尿病患者同时合并非酒精性脂肪性肝病时,其血糖水平更高,应用药物及胰岛素控制血糖时更难达标,心脑血管疾病的发病风险也成倍增加.

赵金河. 糖尿病合并非酒精性脂肪肝与动脉粥样硬化危险因素的相关性. *世界华人消化杂志* 2015; 23(5): 871-875 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/871.asp>

0 引言

糖尿病是临床常见的一种内分泌疾病,随着人民生活水平的提高和生活方式的改变,其发病率持续走高,严重影响着公众的身体健康.糖尿病患者多伴有不同程度的血脂改变^[1,2],大大增加了动脉粥样硬化的危险性,可诱发多种心脑血管病而危及患者的生命.非酒精性脂肪肝是无过量饮酒,以肝实质细胞脂肪变性和贮存为主要特征的临床病理综合征^[3,4],可由糖尿病发展而来,能够恶化患者的病情,使得血糖更加难以控制,进而增加心脑血管病的发生风险,直接影响着患者的预后状况.为了探讨糖尿病合并非酒精性脂肪肝与动脉粥样硬化危险因素的相关性,本研究选取糖尿病患者186例,根据是否合并非酒精性脂肪肝分为两组,通过相关指标的检测及关联分析,探讨二者之间是否存在相关性.

1 材料和方法

1.1 材料 糖尿病患者186例(湖北医药学院附属人民医院2012-09/2014-09诊治),均符合《中国2型糖尿病防治指南》的诊断标准^[5],根据合并症分为两组,无非酒精性脂肪肝的糖尿病患者105例为对照组,年龄35-69岁,病程2-19年.合并非酒精性脂肪肝的糖尿病患者81例为观察组,均符合2002年中华医学会肝脏病学分会《非酒精性脂肪性肝病诊断标准》^[6],年龄31-70岁,病程3-21年.排除患有其他器质性疾病、免疫性疾病、血液性疾病、精神疾病、感染性疾病的患者.如表1所示,两组患者间基础情况(年龄、性别、病程等),差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性.此次研究已取得患者及家属的同意,且经医院伦理委员会通过.

1.2 方法 相关指标的检测:指导患者进行身高、体质量的检查以计算身体质量指数(body mass index, BMI),使用身高体质量测量仪GL-310测定,严格按照说明进行检查. BMI的计算公式: $BMI = \text{体质量}(\text{kg}) / \text{身高}(\text{m})^2$.

检测患者的血压,包括舒张压和收缩压.采用葡萄糖氧化酶法测定空腹血糖、餐后2 h血糖,采用化学发光法测定空腹胰岛素、餐后2 h胰岛素,同时计算胰岛素抵抗指数,公式:胰岛素抵抗指数 = (空腹胰岛素 × 空腹血

相关报道

Mc Cullough在美国人群中的研究报道,普通人群非酒精性脂肪性肝病的患病率为10%-24%,而在2型糖尿病人群中可高达70%-80%. Trombetta等研究发现2型糖尿病的存在同时可使肝脏损害进一步加重,促进脂肪肝发展为更严重的肝纤维化、肝功能衰竭等.

表1 两组患者一般资料比较

分组	n	年龄(岁)	病程(年)	性别(男/女)
对照组	105	47.2 ± 10.1	7.6 ± 2.4	58/47
观察组	81	47.5 ± 10.3	7.5 ± 2.6	43/38
t值		0.636	1.302	0.085
P值		0.417	0.296	0.770

糖)/22.5, 因原数据为偏态分布, 结果需取自然对数. 采用高压液相离子交换层析法测定糖化血红蛋白, 采用全自动生化分析仪测定血脂指标, 使用彩色多普勒超声诊断仪检测颈动脉内膜中层厚度, 采用酶联免疫法测定细胞黏附因子-1.

统计学处理 数据资料用SPSS16.0软件进行统计学分析和处理, 计量资料用mean±SD表示和t检验, 相关性采用Pearson相关性分析, 以P<0.05为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 两组患者的检测结果比较 观察组BMI、空腹血糖、餐后2 h血糖、糖化血红蛋白、空腹胰岛素、餐后2 h胰岛素、胰岛素抵抗指数、总胆固醇、甘油三酯、低密度脂蛋白胆固醇、细胞黏附因子-1、颈动脉内膜中层厚度均明显高于对照组, 而高密度脂蛋白胆固醇明显低于对照组, 差异均有统计学意义(P<0.05). 观察组舒张压、收缩压、天冬氨酸氨基转移酶、丙氨酸氨基转移酶均高于对照组, 但差异均无统计学意义(P>0.05)(表2).

2.2 颈动脉内膜中层厚度与其他指标的相关性分析 颈动脉内膜中层厚度与BMI、空腹血糖、餐后2 h血糖、糖化血红蛋白、空腹胰岛素、餐后2 h胰岛素、胰岛素抵抗指数、总胆固醇、甘油三酯、低密度脂蛋白胆固醇、细胞黏附因子-1均呈明显正相关性, 与高密度脂蛋白胆固醇呈明显负相关性(表3).

3 讨论

糖尿病已成为我国的常见病症, 其并发症是危及患者生命安全的常见病因. 由于机体糖代谢紊乱可诱发多种相关的生化指标发生改变, 增加了血脂指标异常改变的风险, 增加了动脉粥样硬化的危险, 增加了各种心脑血管病的发生风险, 直接影响着患者的预后状况. 因而研究糖尿病与动脉粥样硬化的关系是非

常关键的^[7,8].

非酒精性脂肪肝是糖尿病的常见并发症^[9,10], 随着糖尿病发生率的持续走高, 非酒精性脂肪肝的发病率也呈现出明显的升高态势, 严重影响着公众的身体健康. 胰岛素抵抗在糖尿病合并非酒精性脂肪肝的发生发展过程中发挥着重要作用, 可加速机体的脂肪分解, 使得游离脂肪酸大幅增加, 超出机体肝脏的代谢能力后, 多余的游离脂肪酸会重新酯化成为甘油三酯, 堆积于肝脏中, 造成肝细胞发生脂肪变性, 在病变过程中, 机体会产生很多的炎症因子, 激发过氧化反应, 产生的活性氧和氧化产物会损伤肝细胞, 能够激活自身的免疫系统, 加速纤维化进程. 糖脂代谢异常是造成非酒精性脂肪肝的常见病因^[11,12].

动脉粥样硬化是一种全身性疾病, 不是单一因素影响的结果, 而是多种因素共同作用的结果, 可造成多个脏器发病, 可直接危及患者的生命. 颈动脉是动脉粥样硬化发生的最常见部位之一, 也是动脉粥样硬化发生的早起部位, 其内膜中层厚度可作为评价动脉粥样硬化程度的有效评定指标. 有研究^[13]表明, 颈动脉内膜中层厚度每增加0.1 mm, 脑卒中的突发风险性将会增加1.8倍.

本次研究的结果表明, 糖尿病合并非酒精性脂肪肝患者体内的血糖波动更为严重, 合成糖化血红蛋白的能力更强, 所需分泌胰岛素的量也就更多, 产生的胰岛素抵抗指数也会大幅提升. 且糖尿病合并非酒精性脂肪肝患者体内存在着明显的血脂异常, 体内的脂肪含量更高, 动脉粥样硬化的程度更高, 细胞黏附因子-1显著增加, 会增加多种心脑血管病的发生风险.

糖尿病合并非酒精性脂肪肝患者的血压较为稳定, 未见明显波动, 而肝功能状况基本良好, 尚未达到肝损伤的程度. 经相关性分析, 颈动脉内膜中层厚度与BMI、空腹血糖、餐后2 h血糖、糖化血红蛋白、空腹胰岛素、餐后2 h胰岛素、胰岛素抵抗指数、总胆固醇、甘油三酯、低密度脂蛋白胆固醇、细胞黏附因子-1均呈明显正相关性, 与高密度脂蛋白胆固醇呈明显负相关性, 说明动脉粥样硬化与糖尿病合并非酒精性脂肪肝患者体内多项临床指标的改变密切相关. 这与鄢萍等^[14]研究的结果相似, 非酒精性脂肪肝与动脉粥样硬化密切

创新盘点

糖尿病合并非酒精性脂肪肝患者存在明显的脂代谢紊乱、糖代谢紊乱、胰岛素抵抗, 动脉粥样硬化危险性较高, 二者间存在明显的相关性.

应用要点

糖尿病合并非酒精性脂肪肝患者的血压较为稳定, 未见明显波动, 而肝功能状况基本良好, 尚未达到肝损伤的程度, 但心脑血管疾病的发病风险成倍增加, 在临床中对这类患者应尽早采取措施, 积极预防动脉粥样硬化及心脑血管等并发症.

■ 名词解释

非酒精性脂肪性肝病: 指除外酒精和其他明确的肝损伤因素所致的、以弥漫性肝细胞大泡性脂肪变为主要特征的临床病理综合征, 包括单纯性脂肪性肝病以及由其演变的脂肪性肝炎、脂肪性肝纤维化和肝硬化。

表 2 两组患者的检测结果比较 (mean ± SD)

项目	对照组	观察组	t值	P值
舒张压(mmHg)	83.9 ± 1.8	85.3 ± 2.6	1.668	0.203
收缩压(mmHg)	130.7 ± 5.1	132.5 ± 4.2	1.127	0.259
BMI(kg/m ²)	23.8 ± 0.6	26.0 ± 0.7	4.213	0.048
空腹血糖(mmol/L)	8.2 ± 1.0	9.0 ± 1.3	4.359	0.047
糖化血红蛋白(%)	7.6 ± 0.9	8.5 ± 1.2	4.186	0.048
餐后2 h血糖(mmol/L)	13.5 ± 1.4	16.4 ± 1.8	5.293	0.038
空腹胰岛素(mIU/L)	8.1 ± 0.7	9.5 ± 1.0	4.728	0.043
餐后2 h胰岛素(mIU/L)	26.5 ± 3.6	31.7 ± 4.8	4.963	0.041
胰岛素抵抗指数	4.7 ± 0.8	7.2 ± 1.3	8.319	0.008
总胆固醇(mmol/L)	4.3 ± 0.5	4.9 ± 0.7	4.395	0.047
低密度脂蛋白胆固醇(mmol/L)	1.9 ± 0.6	2.2 ± 0.8	4.579	0.045
甘油三酯(mmol/L)	2.1 ± 0.4	2.8 ± 0.6	6.341	0.027
高密度脂蛋白胆固醇(mmol/L)	1.2 ± 0.5	0.9 ± 0.3	6.452	0.026
天冬氨酸氨基转移酶(U/L)	19.8 ± 2.4	20.5 ± 1.7	1.983	0.152
丙氨酸氨基转移酶(U/L)	28.7 ± 1.6	29.4 ± 2.0	1.724	0.186
细胞黏附因子-1(ng/mL)	14.3 ± 1.5	16.4 ± 1.6	4.468	0.046
颈动脉内膜中层厚度(mm)	0.8 ± 0.1	1.0 ± 0.2	4.236	0.047

BMI: 身体质量指数。

表 3 颈动脉内膜中层厚度与其他指标的相关性分析

项目	r值	P值
舒张压	0.137	0.146
收缩压	0.129	0.167
BMI	0.309	0.033
空腹血糖	0.328	0.029
糖化血红蛋白	0.314	0.032
餐后2 h血糖	0.417	0.016
空腹胰岛素	0.395	0.019
餐后2 h胰岛素	0.408	0.017
胰岛素抵抗指数	0.671	0.000
总胆固醇	0.326	0.029
低密度脂蛋白胆固醇	0.347	0.025
甘油三酯	0.596	0.008
高密度脂蛋白胆固醇	-0.521	0.003
天冬氨酸氨基转移酶	0.168	0.098
丙氨酸氨基转移酶	0.183	0.085
细胞黏附因子-1	0.343	0.027

BMI: 身体质量指数。

相关。血糖越高, 血脂异常改变越明显, 动脉粥样硬化的风险越大。

总之, 糖尿病合并非酒精性脂肪肝患者存在明显的脂代谢紊乱、糖代谢紊乱、胰岛素抵抗, 动脉粥样硬化危险性较高, 二者间存在明显的相关性。

4 参考文献

- 1 柳红芳, 王皓, 胡照娟. 2型糖尿病中医体质与肥胖、血脂、血凝指标的相关性分析. 北京中医药大学学报 2011; 34: 702-706
- 2 魏凤江, 蔡春友, 时文涛, 韩鸿玲, 林静娜, 陈莉明, 苏龙, 于萍, 凌超, 吕佳, 焦红肖, 李卫东. 2型糖尿病合并高尿酸血症与胰岛素抵抗、血脂及血压相关性的研究. 中国糖尿病杂志 2013; 21: 97-99
- 3 郭玫, 李红梅, 刘瑛. 对新诊断2型糖尿病患者合并脂代谢异常及非酒精性脂肪肝的探讨. 中国糖尿病杂志 2013; 21: 229-231
- 4 吴景程, 李晓华, 彭永德, 程群. 2型糖尿病患者非酒精性脂肪肝与微血管病变关系的研究. 中国实用内科杂志 2010; 30: 41-43
- 5 中华医学会糖尿病学分会. 中国2型糖尿病防治指南(2010年版). 中国糖尿病杂志 2012; 20: S1-S37
- 6 中华医学会肝脏病学分会脂肪肝和酒精性肝病学组. 非酒精性脂肪性肝病诊断标准. 中华肝脏病杂志 2003; 11: 71
- 7 周和, 孙宏慧, 张信. 诺和龙治疗2型糖尿病合并动脉粥样硬化患者的临床疗效观察. 当代医学 2012; 18: 149-150
- 8 杨缙, 邓华聪, 廖璞. 老年2型糖尿病患者血清脂联素和早期动脉粥样硬化的关系. 第三军医大学学报 2010; 32: 372-375
- 9 杨伟, 王奇志. 游离脂肪酸与老年2型糖尿病合并原发性非酒精性脂肪肝临床研究. 中华实用诊断与治疗杂志 2011; 25: 88-89
- 10 张喜婷, 胡玲, 王宁, 陆君, 江芳芳. 2型糖尿病并发非酒精性脂肪肝的危险因素及其与糖尿病大血管病变的相关性研究. 中国全科医学 2012; 15: 1332-1334
- 11 宗湘裕, 杜长海, 刘宝珍, 赵景成, 王万卷, 刘海臻. 非酒精性脂肪肝患者胰岛素抵抗、脂质代谢与中医证型的分析. 北京中医药 2012; 31: 493-495
- 12 李红娟. 非酒精性脂肪肝与糖脂代谢异常的关系. 中

国医药指南 2012; 10: 189-190

- 13 陈秀华, 汪耀, 韩秀婕, 郭发金, 蒋文莉, 吴明晓, 张征, 唐志毅. 老年2型糖尿病患者颈动脉粥样硬化与相关危险因素分析. 中华糖尿病杂志 2009; 3:

186-190

- 14 鄢萍, 黄中清, 王丽宁, 黄雪玲, 吕芳, 苏妤, 刘明. 非酒精性脂肪肝与动脉粥样硬化危险因素相关性调查. 中国医药导报 2013; 10: 158-162

编辑: 韦元涛 电编: 郁珍珍



同行评价

本研究探讨了2型糖尿病合并非酒精性脂肪肝与动脉粥样硬化的相关性, 具有一定的学术价值, 为研究血脂对多种脏器及组织的损伤提供了临床依据。

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

•消息•

《世界华人消化杂志》正文要求

本刊讯 本刊正文标题层次为 0 引言; 1 材料和方法, 1.1 材料, 1.2 方法; 2 结果; 3 讨论; 4 参考文献. 序号一律左顶格写, 后空1格写标题; 2级标题后空1格接正文. 以下逐条陈述: (1)引言 应包括该研究的目的和该研究与其他相关研究的关系. (2)材料和方法 应尽量简短, 但应让其他有经验的研究者能够重复该实验. 对新的方法应该详细描述, 以前发表过的方法引用参考文献即可, 有关文献中或试剂手册中的方法的改进仅描述改进之处即可. (3)结果 实验结果应合理采用图表和文字表示, 在结果中应避免讨论. (4)讨论 要简明, 应集中对所得的结果做出解释而不是重复叙述, 也不应是大量文献的回顾. 图表的数量要精选. 表应有表序和表题, 并有足够具有自明性的信息, 使读者不查阅正文即可理解该表的内容. 表内每一栏均应有表头, 表内非公知通用缩写应在表注中说明, 表格一律使用三线表(不用竖线), 在正文中该出现的地方应注出. 图应有图序、图题和图注, 以使其容易被读者理解, 所有的图应在正文中该出现的地方注出. 同一个主题内容的彩色图、黑白图、线条图, 统一用一个注解分别叙述. 如: 图1 萎缩性胃炎治疗前后病理变化. A: …; B: …; C: …; D: …; E: …; F: …; G: …. 曲线图可按●、○、■、□、▲、△顺序使用标准的符号. 统计学显著性用: ^a $P<0.05$, ^b $P<0.01$ ($P>0.05$ 不注). 如同一表中另有一套 P 值, 则^c $P<0.05$, ^d $P<0.01$; 第3套为^e $P<0.05$, ^f $P<0.01$. P 值后注明何种检验及其具体数字, 如 $P<0.01$, $t = 4.56$ vs 对照组等, 注在表的左下方. 表内采用阿拉伯数字, 共同的计量单位符号应注在表的右上方, 表内个位数、小数点、±、-应上下对齐. “空白”表示无此项或未测, “-”代表阴性未发现, 不能用同左、同上等. 表图勿与正文内容重复. 表图的标目尽量用 t/min , $c/(\text{mol/L})$, p/kPa , V/mL , $t/^\circ\text{C}$ 表达. 黑白图请附黑白照片, 并拷入光盘内; 彩色图请提供冲洗的彩色照片, 请不要提供计算机打印的照片. 彩色图片大小 $7.5\text{ cm}\times 4.5\text{ cm}$, 必须使用双面胶条粘贴在正文内, 不能使用浆糊粘贴. (5)志谢 后加冒号, 排在讨论后及参考文献前, 左齐.

脾虚痰湿型2型糖尿病患者Th1/Th2细胞亚群漂移与糖代谢指标的关系

汪晓娟, 曾慧妍, 周钦云, 赵玲, 张园

背景资料

现代医学研究发现2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)的发病机制与免疫功能失调有关, 而祖国医学中的脾虚、痰湿也均与免疫存在密切联系。脾虚痰湿证是T2DM的重要证型, 故研究脾虚痰湿在T2DM发生和发展中的作用, 特别是对免疫功能的影响, 具有重要的意义。

汪晓娟, 广州中医药大学 广东省广州市 510400
 曾慧妍, 周钦云, 赵玲, 张园, 广东省中医院内分泌科 广东省广州市 510000
 汪晓娟, 在读博士, 主要从事中医药防治糖尿病及并发症的研究。
 广东省中医药管理局基金资助项目, No. 粤中医20131193号
 广东省自然科学基金资助项目, No. S2013040013379
 作者贡献分布: 此课题由曾慧妍设计; 研究过程由汪晓娟、曾慧妍、周钦云及张园操作完成; 研究用试剂及分析工具由曾慧妍及赵玲提供; 数据分析由汪晓娟、曾慧妍及周钦云完成; 本论文写作由汪晓娟与曾慧妍完成。
 通讯作者: 曾慧妍, 副主任医师, 医学博士, 510000, 广东省广州市番禺区大学城内环西路55号, 广东省中医院内分泌科。13924011881@126.com
 电话: 020-39318881
 收稿日期: 2014-11-18 修回日期: 2014-12-16
 接受日期: 2014-12-30 在线出版日期: 2015-02-18

Guangzhou 510000, Guangdong Province, China.
 13924011881@126.com
 Received: 2014-11-18 Revised: 2014-12-16
 Accepted: 2014-12-30 Published online: 2015-02-18

Abstract

AIM: To explore the relationship between the changes of drift and proportion of Th1/Th2 cell subsets and glucose metabolism in type 2 diabetes mellitus (T2DM) patients with spleen-deficiency and phlegm stagnation syndrome.

METHODS: According to traditional Chinese medicine (TCM) syndrome classification, 45 type 2 diabetic patients were divided into a spleen-deficiency and phlegm stagnation syndrome group (23 cases) and a non-spleen-deficiency and phlegm stagnation syndrome group (22 cases). Meanwhile, 20 healthy subjects were recruited as a normal control group (NC group). Glycometabolic indexes such as fasting blood glucose (FBG) and glycosylated hemoglobin (HbA1c) were observed. Th1 and Th2 cell proportions and Th1/Th2 ratio in CD4⁺ T-cell subsets were determined by flow cytometry using monoclonal immunofluorescence method. The relationship between Th1/Th2 ratio and glycometabolic indexes was analyzed.

RESULTS: Th1 cell proportion and Th1/Th2 ratio were both significantly increased in the spleen-deficiency and phlegm stagnation syndrome group compared with the non-spleen-deficiency and phlegm stagnation syndrome group and NC group ($P < 0.05$). Th2 cell proportion was significantly

Relationship between Th1/Th2 balance and indexes of glucose metabolism in type 2 diabetes patients with spleen-deficiency and phlegm stagnation syndrome

Xiao-Juan Wang, Hui-Yan Zeng, Qin-Yun Zhou, Ling Zhao, Yuan Zhang

Xiao-Juan Wang, Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510400, Guangdong Province, China
 Hui-Yan Zeng, Qin-Yun Zhou, Ling Zhao, Yuan Zhang, Department of Endocrinology, Guangdong Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Guangzhou 510000, Guangdong Province, China
 Supported by: Administration of Traditional Chinese Medicine of Guangdong Province, China, No. 20131193; Natural Science Foundation of Guangdong Province, China, No. S2013040013379
 Correspondence to: Hui-Yan Zeng, Associate Chief Physician, Department of Endocrinology, Guangdong Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, 55 Neihuan West Road, University Town, Panyu District,

同行评议者

门秀丽, 教授, 河北联合大学(原华北煤炭医学院)病理生理学教研室

decreased in the spleen-deficiency and phlegm stagnation syndrome group compared with the NC group ($P < 0.05$), although there was no significant difference between the two T2DM groups. Correlation analysis showed that Th1 cell proportion and Th1/Th2 ratio both had a significant correlation with FBG, and HbA1c ($r = 0.898, 0.678; 0.869, 0.630$) in spleen-deficiency and phlegm stagnation syndrome T2DM group, but there was no correlation between Th2 cell proportion and FBG or HbA1c. The similar results were obtained in the non-spleen-deficiency and phlegm stagnation syndrome group. Th1 cell proportion and Th1/Th2 ratio both had a significant correlation with FBG and HbA1c ($r = 0.751, 0.589; 0.658, 0.545$), and there was no correlation between Th2 cell proportion and FBG or HbA1c.

CONCLUSION: There is obvious Th1/Th2 imbalance in T2DM patients, and the imbalance correlates with the severity of glycometabolic disturbance, which is especially significant in T2DM patients with spleen-deficiency and phlegm stagnation syndrome. Altered cell immunological characteristics in T2DM patients may be one of the mechanisms by which spleen deficiency aggravates T2DM.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Type 2 diabetes mellitus; Flow cytometry; Glycometabolism; T-lymphocyte subsets; Spleen-deficiency and phlegm stagnation syndrome

Wang XJ, Zeng HY, Zhou QY, Zhao L, Zhang Y. Relationship between Th1/Th2 balance and indexes of glucose metabolism in type 2 diabetes patients with spleen-deficiency and phlegm stagnation syndrome. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(5): 876-880 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/876.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i5.876>

摘要

目的: 探讨脾虚痰湿型2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)患者Th1/Th2细胞亚群漂移及其比例变化与糖代谢指标的关系。

方法: 共入选45例T2DM患者, 根据中医症候分型分为脾虚痰湿组(23例)与非脾虚痰湿组(22例)2组, 另招募20例健康者作为正常对照组, 观察各组空腹血糖(fasting blood

glucose, FBG)及糖化血红蛋白(glycosylated hemoglobin, HbA1c)等糖代谢相关指标, 同时采用流式细胞仪单克隆免疫荧光法检测CD4⁺ T细胞亚群Th1、Th2的细胞比率, 并对Th1/Th2比值与糖代谢相关指标进行相关性分析。

结果: 脾虚痰湿型T2DM组的Th1细胞比率、Th1/Th2比值明显高于非脾虚痰湿T2DM组及正常对照组(均 $P < 0.05$); Th2细胞比率明显低于正常对照组($P < 0.05$), 但与非脾虚痰湿型T2DM组相比差异无统计学意义。相关分析结果显示, 脾虚痰湿型T2DM组的Th1细胞比率及Th1/Th2比值均分别与FBG、HbA1c呈显著正相关($r = 0.898, 0.678; 0.869, 0.630$), 而Th2细胞比率与FBG、HbA1c未见明显相关关系。非脾虚痰湿型T2DM组Th1细胞比率及Th1/Th2比值均分别与FBG、HbA1c亦呈正相关($r = 0.751, 0.589; 0.658, 0.545$), 而Th2细胞比率与FBG、HbA1c未见明显相关关系。

结论: T2DM患者体内均存在明显的Th1/Th2细胞比率失衡且与糖代谢紊乱严重程度明显相关, 在脾虚痰湿型患者中这种变化尤为显著。改变T2DM患者的细胞免疫学特点可能是脾虚痰湿加重T2DM的作用机制之一。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 2型糖尿病; 流式细胞术; 糖代谢; T细胞亚群; 脾虚痰湿

核心提示: 2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)患者体内均存在明显的Th1/Th2细胞比率失衡且与糖代谢紊乱严重程度明显相关, 在脾虚痰湿型患者中这种变化尤为显著。改变T2DM患者的细胞免疫学特点可能是脾虚痰湿加重T2DM的作用机制之一。

汪晓娟, 曾慧妍, 周钦云, 赵玲, 张园. 脾虚痰湿型2型糖尿病患者Th1/Th2细胞亚群漂移与糖代谢指标的关系. *世界华人消化杂志* 2015; 23(5): 876-880 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/876.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i5.876>

0 引言

大量临床观察表明^[1,2], 脾虚痰湿人群极易发生糖代谢紊乱。痰湿不仅是消渴病的重要病理产物, 而且可作为一个主要病因导致消渴病的发

□ 研究前沿

动物实验和体外实验已证实1型糖尿病的发病与免疫功能失衡有关, 近期研究发现免疫机制也参与了T2DM的发病过程, 慢性低度炎症、胰岛素抵抗均与免疫功能紊乱密切相关。此外中医研究发现脾虚、痰湿亦与免疫有关, 脾虚痰湿人群的细胞免疫学特点及其与糖代谢之间的关系随之成为研究热点。

□ 相关报道

研究发现痰湿体质与T2DM的发病有关, 且与胰岛素抵抗相关。T2DM的发病机制与炎症和固有免疫激活有关, T2DM的某些危险因素、糖代谢恶化等均与免疫功能紊乱有关, 但具体机制尚未明确。T淋巴细胞如CD4⁺ Th1、Th2亚群与胰岛素抵抗相关。脾虚患者的细胞免疫功能较正常明显降低, 主要表现为T细胞减少、淋巴转化率、T淋巴细胞亚群、自然杀伤细胞的结合性及杀伤性降低等。T淋巴细胞与脂肪组织炎症有关, 肥胖状态下, Th1/Th2比例失衡, Th1细胞数量明显上升, Th2细胞数量下降。免疫细胞如何参与脂肪组织炎症、胰岛素抵抗和T2DM的具体机制还需进一步研究。

■创新亮点

目前对T2DM与免疫功能失衡的关系研究较少,且主要集中在CD4⁺、CD8⁺与血糖水平、胰岛素抵抗等的关系上,但对Th细胞亚群漂移与糖代谢指标的关系研究较少。另外,研究脾虚痰湿型T2DM的细胞免疫特点有助于为中医的病机研究提供实验依据,也可以为中医证型量化提供新的思路。

■应用要点

本研究通过对脾虚痰湿型T2DM患者T细胞亚群进行检测,观察该人群的Th1/Th2细胞亚群漂移及其比例变化特点,初步探讨其与糖代谢相关指标的关系,为T2DM的中医病因病机深入研究提供实验基础。

表 1 3组一般资料及糖代谢相关指标比较

	<i>n</i>	男/女(<i>n</i>)	年龄(岁)	FBG(mmol/L)	HbA1c(%)
脾虚痰湿型T2DM组	23	13/10	42.55 ± 6.90	12.87 ± 4.30 ^a	10.77 ± 2.72 ^a
非脾虚痰湿型T2DM组	22	13/9	44.65 ± 6.79	11.23 ± 3.91 ^a	9.45 ± 2.31 ^a
正常对照组	20	13/7	41.97 ± 6.70	5.20 ± 0.50	5.15 ± 0.41

^a*P*<0.05 vs 正常对照组。T2DM: 2型糖尿病; FBG: 空腹血糖; HbA1c: 糖化血红蛋白。

病及多种并发症的产生。然而,脾虚痰湿在2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)的发生及发展中的作用机制尚缺乏相应的深入研究。近年来研究发现糖代谢紊乱与免疫细胞功能紊乱密切相关,并逐渐成为一大研究热点^[3-5]。有关脾虚痰湿人群的细胞免疫学特点及其与糖代谢之间的关系研究目前尚未见报道。本研究通过对脾虚痰湿型T2DM患者T细胞亚群进行检测,观察该人群的Th1/Th2细胞亚群漂移及其比例变化特点,初步探讨其与糖代谢相关指标的关系,为T2DM的中医病因病机深入研究提供实验基础。

1 材料和方法

1.1 材料 45例T2DM[按美国糖尿病协会(American Diabetes Association, ADA)2010年诊断标准]均取自广东省中医院住院患者根据中医症候分型[参考1995年卫生部《中药新药临床研究指导原则(第二辑)》诊断标准]分为脾虚痰湿组和非脾虚痰湿组,其中脾虚痰湿组23例,男性13例,女性10例,平均年龄42.55岁±6.90岁;非脾虚痰湿组22例,男性13例,女性9例,平均年龄44.65岁±6.79岁。正常对照组为同期健康体检者20例,男性13例,女性7例,平均年龄41.97岁±6.70岁。排除标准:排除1型糖尿病、糖尿病急性并发症、恶性肿瘤、有严重心、脑、肝及肾病、自身免疫性疾病、血液病、各种感染、妊娠或哺乳妇女、有精神病史或其他不合作情况者、使用糖皮质激素、细胞毒制剂或非选择性免疫抑制剂者等。

1.2 方法 所有研究对象抽取外周血,分离单个核细胞。流式细胞术单克隆免疫荧光法测定外周血Th1、Th2细胞亚群比率,采用FACSCalibur流式细胞仪,winMDI 2.9软件进行数据分析,抗体用FITC标记的CD3、PE-Cyanine5标记的CD8a、PE标记的白介

素-4(interleukin 4, IL-4)、PE-Cyanine7标记的γ-干扰素(interferon γ, IFN-γ)单克隆抗体(eBioscience公司)葡萄糖氧化酶法检测空腹血糖(fasting blood glucose, FBG);单克隆抗体法测定糖化血红蛋白(glycosylated hemoglobin, HbA1c)。

统计学处理 实验数据计量资料以mean±SD表达。采用SPSS17.0软件进行统计分析。年龄、FBG、HbA1c、Th1比率、Th2比率及Th1/Th2比值采用单因素方差分析(One-way ANOVA)以及非独立样本*t*检验。相关性采用Pearson相关性分析。检验标准α定为0.05。*P*<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3组一般资料及糖代谢相关指标比较 3组间例数、年龄及性别构成上差异均无统计学意义(*P*>0.05),具有可比性。脾虚痰湿型T2DM组及非脾虚痰湿型T2DM组的FBG及HbA1c水平明显高于正常对照组,差异有统计学意义(*P*<0.05);脾虚痰湿型T2DM组与非脾虚痰湿型T2DM组相比,FBG及HbA1c水平差异均无统计学意义(表1)。

2.2 3组Th1、Th2细胞比率及Th1/Th2比值比较 脾虚痰湿型T2DM组及非脾虚痰湿型T2DM组的Th1比率、Th1/Th2比值均明显高于正常对照组,其中以脾虚痰湿型T2DM组最高,非脾虚痰湿型T2DM组次之,3组间两两比较差异均具有统计学意义(均*P*<0.05)。脾虚痰湿型T2DM组及非脾虚痰湿型T2DM组的Th2比率均明显低于正常对照组(均*P*<0.05),但脾虚痰湿型T2DM组与非脾虚痰湿型T2DM组比较差异无统计学意义(表2)。

2.3 3组糖代谢指标与Th1、Th2比率、Th1/Th2比值之间的相关性分析 Pearson相关性分析结果显示,脾虚痰湿型T2DM组的FBG及HbA1c分别与Th1比率、Th1/Th2比值之间均存在

表 2 各组Th1、Th2比率及Th1/Th2比值的比较 (mean ± SD)

	Th1(%) (CD3 ⁺ CD8 ⁺ IFN- γ ⁺)	Th2(%) (CD3 ⁺ CD8 ⁺ IL-4 ⁺)	Th1/Th2 比值
脾虚痰湿型T2DM组	24.30 ± 7.87 ^{ac}	4.48 ± 1.37 ^c	6.30 ± 4.75 ^{ac}
非脾虚痰湿型T2DM组	14.03 ± 4.40 ^c	4.31 ± 1.01 ^c	3.35 ± 1.00 ^c
正常对照组	5.48 ± 1.04	7.95 ± 3.71	0.78 ± 0.25

^a $P < 0.05$ vs 非脾虚痰湿型T2DM组; ^c $P < 0.05$ vs 正常对照组. T2DM: 2型糖尿病; IFN- γ : γ -干扰素; IL-4: 白介素-4.

正相关关系($r = 0.898$ 、 0.678 , 均 $P < 0.05$)($r = 0.869$ 、 0.630 , 均 $P < 0.05$); 而Th2比率与FBG、HbA1c均未见明显相关关系. 非脾虚痰湿型T2DM组的结果与脾虚痰湿型T2DM组相似, FBG及HbA1c分别与Th1比率、Th1/Th2比值之间均呈正相关关系($r = 0.751$ 、 0.589 , 均 $P < 0.05$)($r = 0.658$ 、 0.545 , 均 $P < 0.05$); Th2比率与FBG、HbA1c均无明显相关关系. 正常对照组各T细胞亚群与FBG、HbA1c未见明显相关关系.

3 讨论

现代医学认为, 胰岛素抵抗和 β 细胞功能障碍是T2DM的病理生理基础. 近年来, 无论是T2DM动物模型还是T2DM患者的研究均表明^[5-8], 胰岛素抵抗与CD4⁺辅助性T细胞亚群的极化和动态平衡密切相关. 现代中医研究表明“脾虚”“痰湿”均与免疫存在着密切的联系. 中医“脾”的防卫功能与现代医学的免疫功能有许多相似之处. 既往研究^[7-11]证实脾虚证存在细胞免疫功能异常, 主要表现为T细胞减少、淋巴转化率、T淋巴细胞亚群、自然杀伤(natural killer, NK)细胞的结合性及杀伤性等细胞免疫功能都有不同程度的变化. 故不难看出脾虚痰湿可能导致免疫细胞功能紊乱. 上述研究均提示脾虚痰湿作为T2DM的重要病机之一, 其加重T2DM的作用机制可能与改变机体的免疫细胞功能有关, 但尚未有明确答案.

本研究结果显示无论是脾虚痰湿型还是非脾虚痰湿型T2DM患者, 其体内Th1比率、Th1/Th2比值均比健康成人明显升高, Th2比率则明显降低, 该结果与文献报道相符^[4,12]. CD4⁺辅助性T细胞在适应性免疫应答中发挥调节作用, 按照分化和功能特征可分为Th1、Th2等

多个细胞亚群. Th1细胞主要通过产生IFN- γ 、IL-2等前炎症因子发挥促炎作用, Th2细胞则产生IL-4、IL-10等抗炎因子以发挥抗炎作用^[13]. 一旦Th1/Th2平衡被打破, Th1亚群过度激活就会出现炎症反应瀑布效应, 导致胰岛素抵抗的发生^[14,15]. 该结果提示T2DM患者体内存在明显的细胞免疫异常, 这种异常以Th1细胞比率增多, Th2细胞比率减少为特征, Th1/Th2比例失衡并向Th1方向漂移, 导致机体处于慢性低度炎症状态.

我们的研究还发现在T2DM患者中, 虽然脾虚痰湿型患者的Th2细胞比率变化与非脾虚痰湿型患者相似, 但其Th1细胞比率明显增加, 远远高于非脾虚痰湿型患者, 从而导致Th1/Th2比值失衡明显增加, 说明T2DM患者体内虽普遍存在Th1/Th2比例失衡, 但脾虚痰湿证的患者比非脾虚痰湿证的患者体内的Th1/Th2比例向Th1方向偏移更加明显, 脾虚痰湿可能是T2DM患者这种免疫失衡的加重因素之一. 该结果进一步提示脾虚痰湿可能是通过进一步加重T2DM患者的外周血Th1/Th2细胞比例失衡, 加重其功能紊乱, 使机体CD4⁺ Th细胞向Th1细胞亚群优势漂移介导脂肪组织炎症、胰岛素抵抗, 引发慢性炎症和免疫紊乱, 进而加重糖代谢紊乱.

相关性分析显示T2DM患者的Th1比率、Th1/Th2比例变化均与血糖水平呈正相关关系, 而健康成人则无此相关关系. 该结果进一步说明机体免疫状态与糖代谢紊乱严重程度密切相关, 细胞免疫损伤参与了T2DM的发生和发展.

总之, T2DM患者体内存在明显的T细胞亚群比例失衡, Th1/Th2比例向促炎方向漂移且与糖代谢紊乱的严重程度相关; 而脾虚痰湿型T2DM患者的这种T细胞亚群比例漂移尤为

名词解释

CD4⁺ Th细胞: 是构成机体免疫系统的主要细胞, 分为Th0、Th1、Th2亚群, Th0是Th1、Th2的前体细胞, Th1亚群细胞主要分泌 γ -干扰素(interferon γ)、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor)- α 、白介素(interleukin, IL)-2等, 参与细胞免疫和迟发型超敏性炎症的形成, Th2亚群细胞通过分泌IL-4、IL-5、IL-6, 参与体液免疫应答.

同行评价

本文主要通过流式细胞仪检测患者外周血单个核细胞Th1/Th2细胞亚群, 对临床进一步明确T2DM的发生机制有一定指导意义, 同时可为T2DM的中医病因病机深入研究提供一定实验基础。

显著, 提示进一步加重T细胞亚群比例失衡可能是脾虚痰湿参与T2DM发生发展的作用机制之一。

参考文献

- 1 王震, 崔刚. 痰湿体质糖尿病的发病机理及治疗思路. 现代中医药 2010; 30: 57-58
- 2 范梦男. 痰湿体质与2型糖尿病胰岛素抵抗的相关性. 辽宁中医药大学学报 2008; 10: 69-70
- 3 Pickup JC. Inflammation and activated innate immunity in the pathogenesis of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27: 813-823 [PMID: 14988310 DOI: 10.2337/diacare.27.3.813]
- 4 Zhao R, Tang D, Yi S, Li W, Wu C, Lu Y, Hou X, Song J, Lin P, Chen L, Sun L. Elevated peripheral frequencies of Th22 cells: a novel potent participant in obesity and type 2 diabetes. *PLoS One* 2014; 9: e85770 [PMID: 24465695 DOI: 10.1371/journal.pone.0085770]
- 5 Chen H, Wen F, Zhang X, Su SB. Expression of T-helper-associated cytokines in patients with type 2 diabetes mellitus with retinopathy. *Mol Vis* 2012; 18: 219-226 [PMID: 22312190]
- 6 Chatzigeorgiou A, Karalis KP, Bornstein SR, Chavakis T. Lymphocytes in obesity-related adipose tissue inflammation. *Diabetologia* 2012; 55: 2583-2592 [PMID: 22733483 DOI: 10.1007/s00125-012-2607-0]
- 7 段永强, 成映霞, 程容, 梁玉杰, 朱立鸣. 脾虚证进程中小鼠特异性/非特异性免疫功能变化及中药的干预作用. 中国老年学杂志 2011; 31: 2874-2876
- 8 陈学习, 张英杰, 李美霞, 吴赞. 脾虚证与免疫系统关系研究概况与思考. 中国当代医药 2010; 17: 6-8
- 9 赵荣华, 谢鸣, 李聪, 王旭丹, 张敬升, 张雪庭. 肝郁、脾虚和肝郁脾虚证模型大鼠的免疫功能变化. 北京中医药大学学报 2013; 36: 821-824
- 10 王明明, 郁晓维. 脾虚证免疫学研究. 吉林中医药 2011; 31: 1035-1037
- 11 钱泽南, 钱会南. 脾虚证与神经-内分泌-免疫调节相关机制研究. 辽宁中医杂志 2010; 37: 401-403
- 12 王旭方. 肥胖与免疫炎症. 肾脏病与透析肾移植杂志 2011; 20: 455-460
- 13 Awasthi A, Kuchroo VK. Th17 cells: from precursors to players in inflammation and infection. *Int Immunol* 2009; 21: 489-498 [PMID: 19261692 DOI: 10.1093/intimm/dxp021]
- 14 Seijkens T, Kusters P, Chatzigeorgiou A, Chavakis T, Lutgens E. Immune cell crosstalk in obesity: a key role for costimulation? *Diabetes* 2014; 63: 3982-3991 [PMID: 25414012 DOI: 10.2337/db14-0272]
- 15 Guzmán-Flores JM, López-Briones S. [Cells of innate and adaptive immunity in type 2 diabetes and obesity]. *Gac Med Mex* 2012; 148: 381-389 [PMID: 22976756]

编辑: 韦元涛 电编: 都珍珍



溃疡性结肠炎合并烟雾病1例

刘梅, 王红, 李红平

刘梅, 王红, 李红平, 遵义医学院附属医院消化内科 贵州省遵义市 563000

作者贡献分布: 本文写作与查阅相关文献由刘梅完成; 诊断思路及指导修改文章由王红完成; 协助诊断及治疗由李红平完成。

通讯作者: 王红, 主任医师, 563000, 贵州省遵义市大连路149号, 遵义医学院附属医院消化内科。wanghong89zy@163.com
收稿日期: 2014-11-25 修回日期: 2014-12-24
接受日期: 2014-12-31 在线出版日期: 2015-02-18

A case of ulcerative colitis complicated with moyamoya disease

Mei Liu, Hong Wang, Hong-Ping Li

Mei Liu, Hong Wang, Hong-Ping Li, Department of Gastroenterology, Affiliated Hospital of Zunyi Medical College, Zunyi 563000, Guizhou Province, China
Correspondence to: Hong Wang, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Affiliated Hospital of Zunyi Medical College, 149 Dalian Road, Zunyi 563000, Guizhou Province, China. wanghong89zy@163.com
Received: 2014-11-25 Revised: 2014-12-24
Accepted: 2014-12-31 Published online: 2015-02-18

Abstract

Ulcerative colitis (UC) is an inflammatory bowel disease (IBD) of unknown etiology. The causes relate to a combination of multiple factors such as environmental, genetic and infectious factors, as well as the inappropriate gut immune response. The main clinical features include diarrhea, purulent stools and abdominal pain. Besides fever or a loss of weight, the patient may present with extra-intestinal manifestations like peripheral spondyloarthritis, ankylosing spondylitis and dental ulcer. However, neurological manifestations are rare. Here we report a case of ulcerative colitis complicated with moyamoya disease to improve its

awareness by clinicians.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Ulcerative colitis; Moyamoya disease; Extra-intestinal manifestations

Liu M, Wang H, Li HP. A case of ulcerative colitis complicated with moyamoya disease. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(5): 881-884 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/881.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i5.881>

摘要

溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)是一种原因尚不十分清楚的肠道炎症性疾病, 目前研究表明可能与遗传、感染、环境及肠道免疫系统异常反应等因素综合作用有关。其主要临床表现为腹泻、黏液脓血便、腹痛。UC可出现发热、消瘦等全身表现及外周关节炎、口腔溃疡、强直性脊柱炎等肠外表现, 但累及神经系统者少见。本文报道UC合并烟雾病1例, 旨在提高临床医生对该病罕见肠外表现的认识。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 溃疡性结肠炎; 烟雾病; 肠外表现

核心提示: 本文报道溃疡性结肠炎(ulcerative colitis)合并烟雾病1例, 通过病史及实验室、影像学、内镜等检查资料结合相关文献进行分析讨论, 以提高对该病罕见肠外表现的认识。

刘梅, 王红, 李红平. 溃疡性结肠炎合并烟雾病1例. 世界华人消化杂志 2015; 23(5): 881-884 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/881.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i5.881>

背景资料

溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)是一种常见的炎症性肠病, 其肠外表现形式多样, 但累及神经系统者罕见; 烟雾病(moyamoya disease, MMD)是一种以双侧颈内动脉远端、大脑前、中动脉近端进行性狭窄或闭塞, 同时伴随脑底异常增生的侧支血管网为特征的少见脑血管疾病, 临床表现为脑缺血或脑出血, 主要以影像学表现确诊, 手术治疗为首选治疗方式。目前UC合并MMD在国内外均鲜有报道, 其发病机制尚待进一步研究。

同行评议者

何向辉, 教授, 天津医科大学总医院普通外科

研发前沿

有研究表明MMD是一种系统性的血管病变,既可以影响颅内血管,也可以影响颅外血管,故推测系统性血管炎为两者共同机制,但具体发病机制有待进一步研究证实。

org/10.11569/wcjd.v23.i5.881

0 引言

烟雾病(moyamoya disease, MMD)是一种进行性脑血管狭窄或闭塞性疾病,可见于儿童和成人,其病因及发病机制尚不十分明确,临床可表现为脑出血、脑缺血及头晕等不典型症状。目前主要以数字减影血管造影(digital subtraction angiography, DSA)或磁共振血管造影(magnetic resonance angiography, MRA)确诊,其内科治疗效果差,手术为首选治疗手段。溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)合并MMD这一肠外表现极其罕见,现报道1例。

1 病例报告

患者男性,38岁,因“反复腹泻、脓血便4年,再发加重3 d”入院。4年来无明显诱因出现排糊状或稀水样便,每日10次以上,有黏液脓血,伴有腹痛,多为下腹部阵发性绞痛,偶可波及全腹,多次入行肠镜及肠黏膜活检等检查提示“UC”,予相关治疗好转后出院,但期间仍反复发作。入院3 d前上述症状再发加重,腹泻10-14次/d,有明显黏液脓血便,伴有腹痛,性质同前。无腹胀、恶心呕吐、低热盗汗及关节疼痛等,以“UC”收入遵义医学院附属医院消化内科。患者精神、饮食、睡眠欠佳,自发病以来体质量减轻4 kg,小便正常。否认“肝炎、结核、伤寒”等传染病史,否认“高血压、糖尿病、血脂异常”等病史,个人史及家族史均无特殊。入院查体:体温37℃,脉搏95次/min,血压115/82 mmHg(1 mmHg = 0.133 kpa)意识清楚,语言流利,轻度贫血貌,全身皮肤黏膜干燥;心肺均无阳性体征;腹平软,脐周轻压痛,无反跳痛,肝脾未触及,未扪及包块,肠鸣音5-7次/min,神经系统(-)。入院后行肠镜(图1)及病理活检(图2)等检查诊断为:“UC”。入院后第4天,患者无明显诱因突发左侧肢体无力及不随意运动,左手持物不稳,左下肢行走拖曳,稍有言语模糊,无头痛、恶心呕吐、视物模糊及意识障碍等。查体:神清,生命体征平稳,左上肢肌力Ⅲ级、左下肢Ⅳ级,肌张力减低,巴宾斯基症可疑阳性;右侧肢体肌力及肌张力均无异常。行头颅磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)及MRA考虑Moyamoya病(图3)。

创新盘点

我们查阅文献发现UC合并脑血管意外病例较多,但行脑血管检查者少,故推测该类病患中可能存在较高的误诊及漏诊率。本文报道UC合并MMD一例,旨在提高临床医生对该疾病罕见肠外表现的认识,重视相关影像学检查的诊断价值。

实验室检查:血常规:白细胞 $12.58 \times 10^9/L$ (上升),中心粒细胞绝对值 $7.93 \times 10^9/L$ (上升),血红蛋白114 g/L(下降),血小板 $328 \times 10^9/L$;大便常规:白细胞30-40/HP、红细胞3-5/HP,3次大便细菌培养(-),大便找虫卵(-);血沉:46 mm/h(上升);C反应蛋白:12 mg/L(上升);小便常规、肝肾功能、血糖、血脂、电解质、免疫及结缔组织全套、肿瘤相关抗原癌胚抗原(carcino-embryonic antigen, CEA)均未见明显异常。凝血功能示:活化部分凝血活酶时间(42.6 s)、纤维蛋白原(6.32 g/L),余未见明显异常。

影像学检查:胸部X线、腹部彩超、颈动脉及心脏彩超均未见异常;头颅MRI及MRA考虑MMD(图3)。

诊疗:针对重度UC予美沙拉嗪、康复新液、泼尼松龙,同时予左氧氟沙星抗感染、泮托拉唑预防激素所致胃黏膜出血等不良反应;在患者出现脑梗症状后予以依达拉奉、银杏达莫改善脑循环,拜阿司匹林片口服抗血小板聚集、预防血栓形成。经上述治疗后患者黏液脓血便、腹泻腹痛症状缓解,1 wk后脑梗症状明显改善。继而调整激素使用方案;经治疗20 d后患者无腹痛、腹泻及液黏脓血便,左侧肢体无力症状好转,查体:体温、脉搏及血压正常,腹部体征(-),左上肢Ⅴ级,左下肢Ⅳ级肌张力可,巴宾斯基症阴性。建议患者继续行手术治疗,但其拒绝,故予以出院。

2 讨论

该患者最突出的临床症状为反复发作之腹泻和便血,既往针对UC治疗有效,结肠镜下表现为全结肠病变及息肉形成,活检结果支持UC,结合患者排便次数、体温、脉搏、血沉等化验结果,同时排除感染性肠炎、恶性肿瘤等疾病后诊断为“UC(慢性复发型、重度、全结肠、活动期)”。患者入院后行头颅MRA表现为双侧颈内动脉、大脑前动脉闭塞,左侧大脑中动脉狭窄,右侧闭塞,双侧大脑动脉环周围可见异常血管网,为典型MMD之影像学表现。进一步结合患者年龄、无相关病史、临床表现,并排除动脉硬化、脑肿瘤等可能病因,可诊断为“MMD”。

MMD是一种以双侧颈内动脉(internal carotid artery, ICA)远端、大脑前(middle cerebral artery, MCA)、中动脉(anterior cerebral

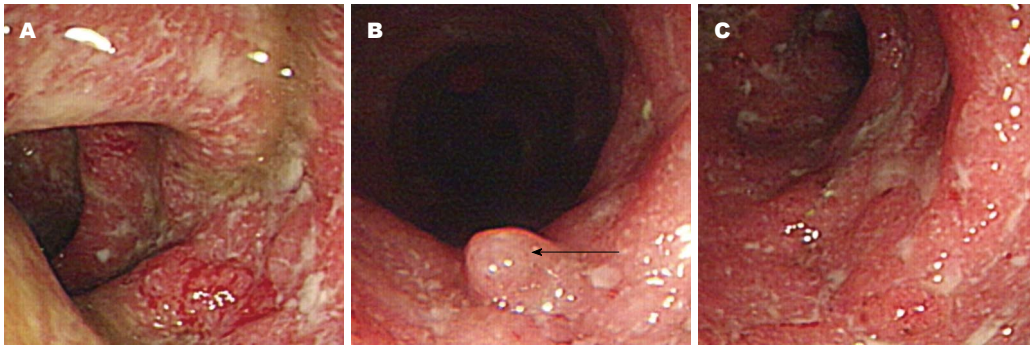


图 1 肠镜下所见。A: 结肠可见广泛的充血水肿、糜烂, 表面覆白苔及分泌物, 质脆, 易出血; B: 距肛门约30 cm见一约0.4 cm × 0.4 cm的半球型息肉; C: 结肠肠壁可见广泛糜烂及浅溃疡。

应用要点
对于无脑血管基础疾病的UC患者出现神经系统症状或体征者, 应高度警惕该病, 结合影像学资料明确诊断, 并予以手术治疗, 以降低脑血管意外再发可能性。

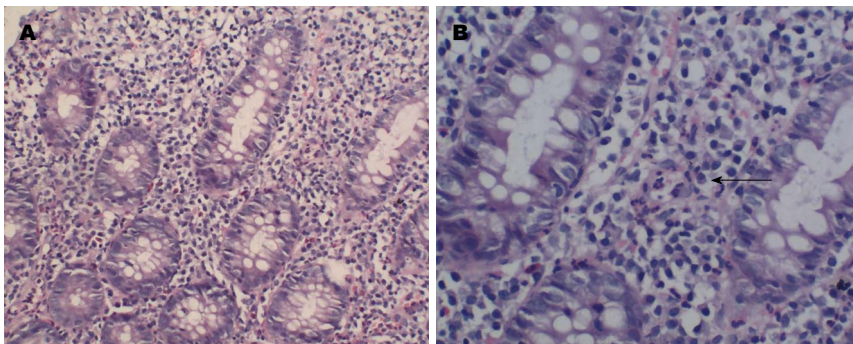


图 2 结肠黏膜病理活检。A: 结肠黏膜呈慢性炎症改变, 伴急性炎症(HE × 20); B: 大量中性粒细胞、淋巴细胞, 少数嗜酸性粒细胞浸润(HE × 40)。

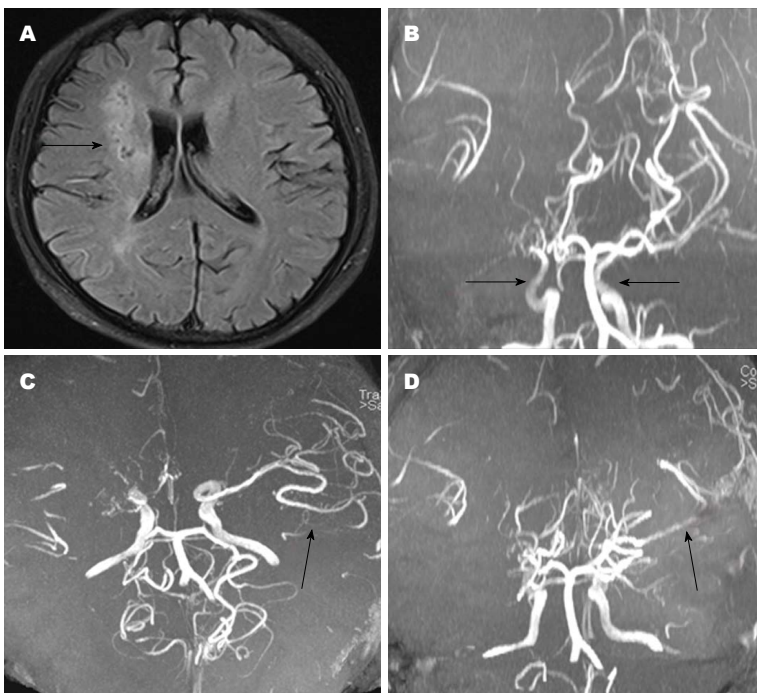


图 3 头颅MRI+MRA。A: 头颅MRI上见右侧额叶、颞叶半卵圆中心区大片脑梗死; B: 头颅MRA上颈内动脉双侧显影较淡, 管腔细小; C: 双侧大脑前动脉闭塞, 基底节出现烟雾状异常血管网; D: 右侧大脑中动脉闭塞, 左侧大脑中动脉见管壁毛糙, 管腔狭窄。MRI: 磁共振成像; MRA: 磁共振血管造影。

artery, ACA)近端进行性狭窄或闭塞, 同时伴随脑底异常增生的侧支血管网为特征的少见脑血管疾病, 日本学Suzuki等^[1]于1969年首次发现并根据其脑血管造影所表现出的形态将其命名为“MMD”。该病在世界各地均有发病的报道, 但以东亚特别是日本多发, 有两个

发病高峰: 5-9岁儿童以脑缺血、痴呆和智力低下为主, 而45-49岁成人以脑出血多见^[2]。但我国研究资料显示两者均以脑缺血多见, 且脑出血主要发生于成年人^[3], 这与日本、韩国等国报道相异。对于MMD的发病机制国内外有相当多的研究, 但目前尚不十分明确, 可

同行评价
UC合并MMD的个案虽已有报道, 但本病例较为完整的影像资料对提高临床医生认识UC的肠外表现有一定价值。

能与遗传、免疫、环境及肠道免疫系统异常反应等多种因素综合作用有关。家族性MMD的遗传方式为伴有不完全外显率的常染色体显性遗传, 近期日本学者Morito等^[4]研究证实了*RNF213*(环指蛋白213)为MMD的易感基因, 这就解释了约10%的MMD患者具有显著的地区高发病率和家族性聚集的流行病学特点。除此之外, 大部分还可能与炎症及免疫因素相关, 目前常见合并MMD的病例包括: 镰状细胞贫血、再生障碍性贫血、系统性红斑狼疮、抗心磷脂综合征、肾炎综合征及自身免疫性甲状腺疾病等^[5], 其机制与感染、循环免疫复合物沉积、细胞因子(如碱性成纤维细胞生长因子、转化生长因子- β 1、血小板衍生生长因子、血管内皮生长因子)分泌异常相关^[6]。MMD主要以头部MRA、DSA等影像学检查确诊, 其内科治疗效果较差, 首选手术治疗, 主要术式包括直接搭桥术、间接搭桥术及两者结合术式。

UC是一种常见的炎症性肠病, 其主要临床表现为腹泻、黏液脓血便、腹痛。常见的肠外表现包括发热、消瘦、外周关节炎、口腔溃疡、强直性脊柱炎等, 但累及神经系统者少见。截至目前国内外仅有4例UC并发MMD的文献报道^[7-10], 其机制可能与系统性血管炎相关, 具体有待进一步研究。在此病例中, 综合考虑患者先有反复发作的UC病史, 而后出现神经系统症状, 从“一元论”的诊疗思路考虑, 我们更加倾向于MMD为UC之极其罕见肠外表现。另外, 我们查阅相关文献, 发现UC并发脑出血及脑梗死的病例报道较多, 均将其病因归于腹泻及脱水造成的血液高凝状态, 但其中行头部MRA或DSA的病例极少, 即意味着UC合并脑血管意外的患者中可能存在着极高的漏诊率及误诊率, 而若仅

以脑血管意外行保守治疗效果差, 再出血或再发梗塞之风险高。除此之外, 已有的文献报道提及, 此类患者行脑血管手术后UC治疗效果较前要好, 复发率降低。因此我们希望借此病例报道提高临床工作者对该病罕见肠外表现的认识, 对于UC(尤其是重度、活动性)患者需密切注意有无神经系统症状, 一旦出现建议行头部MRA或DSA等检查明确诊断, 如若为MMD则需及时手术治疗以减少复发、提高患者生存率及生活质量。

3 参考文献

- 1 Suzuki J, Takaku A. Cerebrovascular "moyamoya" disease. Disease showing abnormal net-like vessels in base of brain. *Arch Neurol* 1969; 20: 288-299 [PMID: 5775283]
- 2 Fukui M, Kono S, Sueishi K, Ikezaki K. Moyamoya disease. *Neuropathology* 2000; 20 Suppl: S61-S64 [PMID: 11037190]
- 3 高山, 倪俊, 黄家星, 黄一宁, 汪波. 烟雾病临床特点分析. *中华神经科杂志* 2006; 39: 176-179
- 4 Morito D, Nishikawa K, Hoseki J, Kitamura A, Kotani Y, Kiso K, Kinjo M, Fujiyoshi Y, Nagata K. Moyamoya disease-associated protein myosin/RNF213 is a novel AAA+ ATPase, which dynamically changes its oligomeric state. *Sci Rep* 2014; 4: 4442 [PMID: 24658080 DOI: 10.1038/srep04442]
- 5 Touho H, Yamada Y, Kuroiwa T, Hara Y, Hosoi S, Hara T. [Clinical study of acute brain swelling during operation for moyamoya disease]. *No Shinkei Geka* 2010; 38: 1097-1101 [PMID: 21160101]
- 6 张正善, 段炼, 杨伟中, 关良. 烟雾病的病因研究. *中国卒中杂志* 2008; 3: 488-492
- 7 Shanahan P, Hutchinson M, Bohan A, O'Donoghue D, Sheahan K, Owens A. Hemichorea, moyamoya, and ulcerative colitis. *Mov Disord* 2001; 16: 570-572 [PMID: 11391762]
- 8 Xinmei Z, Yan C. Nephrotic syndrome and Moyamoya syndrome in a patient with ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2012; 18: E798-E800 [PMID: 21987371 DOI: 10.1002/IBD.21850]
- 9 王继恒, 闫伟, 曹建彪, 韩英. 溃疡性结肠炎合并烟雾病1例报道. *胃肠病学与肝病学杂志* 2010; 19: 184-186
- 10 马振华. 并发肾病综合征及烟雾病的溃疡性结肠炎1例. 杭州: 浙江大学, 2011

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍



1 投稿总则

1.1 性质 《世界华人消化杂志(*World Chinese Journal of Digestology*, *WCJD*, ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online), DOI: 10.11569)》是一份同行评议和开放获取(open access, OA)期刊, 创始于1993-01-15, 旬刊, 每月8、18和28号出版。《世界华人消化杂志》编辑委员会成员, 由442位专家组成, 分布在中国29个省市、自治区及特别行政区和美国。

《世界华人消化杂志》的首要任务是出版胃肠病学, 肝病学, 消化系内镜学, 消化系外科学, 消化系肿瘤学, 消化系影像学, 消化系介入治疗, 消化系病理学, 消化系感染学, 消化系药理学, 消化系病理生理学, 消化系病理学, 消化系循证医学, 消化系管理学, 胰腺病学, 消化系检验医学, 消化系分子生物学, 消化系免疫学, 消化系微生物学, 消化系遗传学, 消化系转化医学, 消化系诊断学, 消化系治疗学和糖尿病等领域的原始创新性文章, 综述文章和评论性的文章。最终目的是出版高质量的文章, 提高期刊的学术质量, 使之成为指导本领域胃肠病学和肝病学实践的重要学术性期刊, 提高消化系疾病的诊断和治疗水平。

《世界华人消化杂志》由百世登出版集团有限公司(Baishideng Publishing Group Inc, BPG)主办和出版的一份印刷版, 电子版和网络版三种版本的学术类核心期刊, 由北京百世登生物医学科技有限公司生产制作, 所刊载的全部文章存储在《世界华人消化杂志》网站上。OA最大的优点是出版快捷, 一次性缴纳出版费, 不受版面和彩色图片限制, 作者文章在更大的空间内得到传播, 全球读者免费获取全文PDF版本, 网络版本和电子期刊。论文出版后, 作者可获得高质量PDF, 包括封面、编委会成员名单、目次、正文和封底, 作为稿酬, 样刊两本。BPG拥有专业的编辑团队, 涵盖科学编辑、语言编辑和电子编辑。目前编辑和出版43种临床医学OA期刊, 其中英文版42种, 具备国际一流的编辑与出版水平。

《世界华人消化杂志》被《中国科技论文统计源期刊(中国科技核心期刊 2012年版)》, 《中文核心期刊要目总览(2011年版)》, 《Chemical Abstracts》, 《EMBASE/Excerpta Medica》和《Abstracts Journals》收录。《世界华人消化杂志》于2012-12-26获得RCCSE中国权威学术期刊(A+)称号。《世界华人消化杂志》在中国科学技术信息研究所, 2012-12-07发布的2011年度《中国科技期刊引证报告(核心版)》统计显示, 总被引频次3871次(他引率0.82), 影响因子0.775, 综合评价总分65.5分, 分别位居内科学研究领域类52种期刊第5位、第7位和第5位, 并荣获2011年度中国精品科技期刊。

1.2 栏目 述评, 基础研究, 临床研究, 焦点论坛, 文献综述, 研究快报, 临床经验, 循证医学, 病例报告, 会议纪要。文稿应具科学性、先进性、可读性及实用性, 重点突出, 文字简练, 数据可靠, 写作规范, 表达准确。

2 撰稿要求

2.1 总体标准 文稿撰写应遵照国家标准GB7713科学技术报告、学位论文和学术论文的编写格式, GB6447文摘编写规则, GB7714文后参考文献著录规则, GB/T 3179科学技术期刊编排格式等要求; 同时遵照国际医学期刊编辑委员会(International Committee of Medical Journal Editors)制定的《生物医学期刊投稿的统一要求(第5版)》(Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals)。见: *Ann Intern Med* 1997; 126: 36-47。

2.2 名词术语 应标准化, 前后统一, 如原词过长且多次出现者, 可于首次出现时写出全称加括号内注简称, 以后直接用简称。医学名词以全国自然科学名词审定委员会公布的《生理学名词》、《生物化学名词与生物物理学名词》、《化学名词》、《植物学名词》、《人体解剖学名词》、《细胞生物学名词》及《医学名词》系列为准, 药名以《中华人民共和国药典》和卫生部药典委员会编的《药名词汇》为准, 国家食品药品监督管理局批准

□《世界华人消化杂志》为保证期刊的学术质量, 对所有来稿均进行同行评议, 是一份被《中国科技论文统计源期刊(中国科技核心期刊 2012年版)》, 《中文核心期刊要目总览(2011年版)》收录的学术期刊。

《世界华人消化杂志》英文摘要被《Chemical Abstracts》,《EMBASE/Excerpta Medica》和《Abstracts Journals》收录。

的新药,采用批准的药名;创新性新药,请参照我国药典委员会的“命名原则”,新译名词应附外文。公认习用缩略语可直接应用(建议第一次也写出全称),如ALT, AST, mAb, WBC, RBC, Hb, T, P, R, BP, PU, GU, DU, ACTH, DNA, LD50, HBsAg, HCV RNA, AFP, CEA, ECG, IgG, IgA, IgM, TCM, RIA, ELISA, PCR, CT, MRI等。为减少排印错误,外文、阿拉伯数字、标点符号必须正确打印在A4纸上。中医药名词英译要遵循以下原则:(1)有对等词者,直接采用原有英语词,如中风stroke,发热fever;(2)有对应词者应根据上下文合理选用原英语词,如八法eight principal methods;(3)英语中没有对等词或相应词者,宜用汉语拼音,如阴yin,阳yang,阴阳学说yinyangology,人中renzhong,气功qigong;汉语拼音要以词为单位分写,如weixibao nizhuanwan(胃细胞逆转丸),guizhitang(桂枝汤)。通常应小写。

2.3 外文字符 注意大小写正斜体与上下角标。静脉注射iv,肌肉注射im,腹腔注射ip,皮下注射sc,脑室注射icv,动脉注射ia,口服po,灌胃ig。s(秒)不能写成S,kg不能写成Kg,mL不能写成ML,lcpm(应写为1/min)÷E%(仪器效率)÷60=Bq,pH不能写PH或P^H,*H. pylori*不能写成HP,*T*_{1/2}不能写成tl/2或T,*V*_{max}不能写成Vmax,μ不写为英文u。需排斜体的外文字,用斜体表示。如生物学中拉丁学名的属名与种名,包括亚属、亚种、变种。如幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*),*Ilex pubescens* Hook, et Arn. var. *glaber* Chang(命名者勿划横线);常数*K*;一些统计学符号(如样本数*n*,均数mean,标准差SD,*F*检验,*t*检验和概率*P*,相关系数*r*);化学名中标明取代位的元素、旋光性和构型符号(如*N*,*O*,*P*,*S*,*d*,*l*)如*n*-(normal,正),*N*-(nitrogen,氮),*o*-(ortho,邻),*O*-(oxygen,氧,习惯不译),*d*-(dextro,右旋),*p*-(para,对),例如*n*-butyl acetate(醋酸正丁酯),*N*-methylacetanilide(*N*-甲基乙酰苯胺),*o*-cresol(邻甲酚),3-*O*-methyl-adrenaline(3-*O*-甲基肾上腺素),*d*-amphetamine(右旋苯丙胺),*l*-dopa(左旋多巴),*p*-aminosalicylic acid(对氨基水杨酸)。拉丁字及缩写*in vitro*,*in vivo*,*in situ*;Ibid, et al, po, vs;用外文字母代表的物理量,如*m*(质量),*V*(体积),*F*(力),*p*(压力),*W*(功),*v*(速度),*Q*(热量),*E*(电场强度),*S*(面积),*t*(时间),*z*(酶活性,kat),*t*(摄氏温度,℃),*D*(吸收剂量,Gy),*A*(放射性活度,Bq),*ρ*(密度,体积质量,g/L),*c*(浓度,mol/L),*φ*(体积分数,mL/L),*w*(质量分数,mg/g),

b(质量摩尔浓度,mol/g),*l*(长度),*b*(宽度),*h*(高度),*d*(厚度),*R*(半径),*D*(直径),*T*_{max},*C*_{max},*Vd*,*T*_{1/2},*CI*等。基因符号通常用小写斜体,如*ras*,*c-myc*;基因产物用大写正体,如P16蛋白。

2.4 计量单位 采用国际单位制并遵照有关国家标准,GB3100-3102-93量和单位。原来的“分子量”应改为物质的相对分子质量。如30 kD改为*M_r* 30 000或30 kDa(*M*大写斜体,*r*小写正体,下角标);“原子量”应改为相对原子质量,即*A_r*(*A*大写斜体,*r*小写正体,下角标);也可采用原子质量,其单位是u(小写正体)。计量单位在+、-及-后列出。在±前后均要列出,如37.6℃±1.2℃,45.6岁±24岁,56.4 d±0.5 d,3.56±0.27 pg/ml应为3.56 ng/L±0.27 ng/L。BP用kPa(mmHg),RBC数用1×10¹²/L,WBC数用1×10⁹/L,WBC构成比用0.00表示,Hb用g/L。*M_r*明确的体内物质以nmol/L或mmol/L表示,不明确者用g/L表示。1 M硫酸,改为1 mol/L硫酸,1 N硫酸,改为0.5 mol/L硫酸。长10 cm,宽6 cm,高4 cm,应写成10 cm×6 cm×4 cm。生化指标一律采用法定计量单位表示,例如,血液中的总蛋白、清蛋白、球蛋白、脂蛋白、血红蛋白、总脂用g/L,免疫球蛋白用mg/L;葡萄糖、钾、尿素、尿素氮、CO₂结合力、乳酸、磷酸、胆固醇、胆固醇酯、三酰甘油、钠、钙、镁、非蛋白氮、氯化物;胆红素、蛋白结合碘、肌酸、肌酐、铁、铅、抗坏血酸、尿酸、胆元、氨、维生素A、维生素E、维生素B1、维生素B2、维生素B6、尿酸;氢化可的松(皮质醇)、肾上腺素、汞、孕酮、甲状腺素、睾酮、叶酸用nmol/L;胰岛素、雌二醇、促肾上腺皮质激素、维生素B12用pmol/L。年龄的单位有日龄、周龄、月龄和岁。例如,1秒,1 s;2分钟,2 min;3小时,3 h;4天,4 d;5周,5 wk;6月,6 mo;雌性♀,雄性♂,酶活性国际单位IU=16.67 nkat,对数log,紫外uv,百分比%,升L,尽量把1×10⁻³ g与5×10⁻⁷ g之类改成1 mg与0.5 mg,hr改成h,重量γ改成mg,长度m改成mm。国际代号不用于无数值的文句中,例如每天不写每d,但每天8 mg可写8 mg/d。在一个组合单位符号内不得有1条以上的斜线,例如不能写成mg/kg/d,而应写成mg/(kg·d),且在整篇文章内应统一。单位符号没有单、复数的区分,例如,2 min不是2 mins,3 h不是3 hs,4 d不是4 ds,8 mg不是8 mgs。半个月,15 d;15克,15 g;10%福尔马林,40 g/L甲醛;95%酒精,950 mL/L乙醇;5%CO₂,50 mL/L CO₂;1:1 000肾上腺素,1 g/L肾

上腺素;胃黏膜含促胃液素36.8 pg/mg,改为胃黏膜蛋白含促胃液素36.8 ng/g;10%葡萄糖改为560 mmol/L或100 g/L葡萄糖;45 ppm = 45×10^{-6} ;离心的旋转频率(原称转速)用r/min,超速者用g;药物剂量若按体质量计算,一律以“/kg”表示。

2.5 统计学符号 (1) t 检验用小写 t ; (2) F 检验用英文大写 F ; (3)卡方检验用希文小写 χ^2 ; (4)样本的相关系数用英文小写 r ; (5)自由度用希文小写 ν ; (6)样本数用英文小写 n ; (7)概率用英文斜体大写 P 。在统计学处理中在文字叙述时平均数±标准差表示为mean±SD,平均数±标准误为mean±SE。统计学显著性用 $^aP<0.05$, $^bP<0.01$ ($P>0.05$ 不注)。如同一表中另有一套 P 值,则 $^cP<0.05$, $^dP<0.01$;第三套为 $^eP<0.05$, $^fP<0.01$ 等。

2.6 数字用法 遵照国家标准GB/T 15835-1995出版物上数字用法的规定,作为汉语词素者采用汉字数字,如二氧化碳、十二指肠、三倍体、四联球菌、五四运动、星期六等。统计学数字采用阿拉伯数字,如1000-1500 kg, 3.5 mmol/L ± 0.5 mmol/L等。测量的数据不能超过其测量仪器的精密度,例如6347意指6000分之一的精密度。任何一个数字,只允许最后一位有误差,前面的位数不应有误差。在一组数字中的mean±SD应考虑到个体的变差,一般以SD的1/3来定位数,例如3614.5 g ± 420.8 g, SD的1/3达一百多g,平均数波动在百位数,故应写成3.6 kg ± 0.4 kg,过多的位数并无意义。又如8.4 cm ± 0.27 cm,其SD/3 = 0.09 cm,达小数点后第2位,故平均数也应补到小数点后第2位。有效位数以后的数字是无效的,应该舍。末尾数字,小于5则舍,大于5则进,如恰等于5,则前一位数逢奇则进,逢偶(包括“0”)且5之后全为0则舍。末尾时只可1次完成,不得多次完成。例如23.48,若不要小数点,则应成23,而不应该23.48 → 23.5 → 24。年月日采用全数字表达法,请按国家标准GB/T 7408-94书写。如1985年4月12日,可写作1985-04-12;1985年4月,写作1985-04;从1985年4月12日23时20分50秒起至1985年6月25日10时30分止,写作1985-04-12 T23:20:50/1985-06-25 T10:30:00;从1985年4月12日起至1985年6月15日止,写作1985-04-12/06-16,上午8时写作08:00,下午4时半写作16:30。百分数的有效位数根据分母来定:分母≤100,百分数到个位;101≤分母≤1000,百分数到小数点后1位;余类推。小数点前后的阿拉伯数字,每3位间空1/4阿拉伯数字距离,如1486800.475 65。完整的阿拉伯数字不移行!

2.7 标点符号 遵照国家标准GB/T 15834-1995标点符号用法的要求,本刊论文中的句号都采用黑圆点;数字间的起止号采用“-”字线,并列的汉语词间用顿号分开,而并列的外文词、阿拉伯数字、外文缩略词及汉语拼音字母拼写词间改用逗号分开,参考文献中作者间一律用逗号分开;表示终了的标点符号,如句号、逗号、顿号、分号、括号及书名号的后一半,通常不用于一行之首;而表示开头的标点符号,如括号及书名号的前一半,不宜用于一行之末。标点符号通常占一格,如顿号、逗号、分号、句号等;破折号应占两格;英文连字符只占一个英文字符的宽度,不宜过长,如5-FU。外文字符下划一横线表示用斜体,两横线表示用小写,三横线表示用大写,波纹线表示用黑体。

3 稿件格式

3.1 题名 简明确切地反映论文的特定内容,鲜明而有特色,阿拉伯数字不宜开头,不用副题名,一般20个字。避免用“的研究”或“的观察”等非特定词。

3.2 作者 论文作者的署名,按照国际医学杂志编辑委员会(ICMJE, International Committee of Medical Journal Editors)作者资格标准执行。作者标准为: (1)对研究的理念和设计、数据的获得、分析和解读做出重大贡献; (2)起草文章,并对文章的重要的知识内容进行批评性修改; (3)接受对准备发表文章的最后一稿。作者应符合条件1, 2, 3, 对研究工作有贡献的其他人可放入志谢中。作者署名的次序按贡献大小排列,多作者时姓名间用逗号,如是单名,则在姓与名之间空1格(正文和参考文献中不空格)。《世界华人消化杂志》要求所有署名人写清楚自己对文章的贡献。世界华人消化杂志不设置共同第一作者和共同通信作者。

3.3 单位 作者后写单位的全称空1格后再写省市及邮政编码。格式如: 张旭晨, 梅立新, 承德医学院病理教研室 河北省承德市 067000

3.4 第一作者简介 格式如: 张旭晨, 1994年北京中医药大学硕士, 讲师。主要从事消化系统疾病的病理研究。

3.5 作者贡献分布 格式如: 陈湘川与庞丽娟对此文所作贡献两均等; 此课题由陈湘川、庞丽娟、陈玲、杨兰、张金芳、齐妍及李洪安设计; 研究过程由陈玲、杨兰、张金芳、蒋金芳、杨磊、李锋及曹秀峰操作完成; 研究所用新试剂及分析工具由曹秀峰提供; 数据分析由

□ 《世界华人消化杂志》编辑部, 100025, 北京市朝阳区, 东四环中路62号, 远洋国际中心D座903室, 电话: 010-8538-1892, 传真: 010-8538-1893, Email: wcjd@wjgnet.com; http://www.wjgnet.com

《世界华人消化杂志》自2006-01-01起改为旬刊发行,每月8、18、28日出版。

陈湘川、杨兰及庞丽娟完成;本论文写作由陈湘川、庞丽娟及李洪安完成。

3.6 同行评议者 为了确保刊出文章的质量,本刊即将开始实行接受稿件的同行评议公开策略,将同行评议者姓名、职称、机构的名称与文章一同在脚注出版。格式如:房静远,教授,上海交通大学医学院附属医院仁济医院,上海市消化疾病研究所。

3.7 基金资助项目 格式如:国家自然科学基金资助项目, No. 30224801

3.8 通讯作者 格式如: 通讯作者: 黄缘, 教授, 330006, 江西省南昌市民德路1号, 南昌大学第二附属医院消化内科, 江西省分子医学重点实验室. huang9815@yahoo.com

电话: 0351-4078656 传真: 0351-4086337

收稿日期: 修回日期:

3.9 英文摘要

题名 文章的题名应言简意赅, 方便检索, 英文题名以不超过10个实词为宜, 应与中文题名一致。

作者 作者姓名汉语拼音拼写法规定为: 先名, 后姓; 首字母大写, 双名之间用半字线“-”分开, 多作者时姓名间加逗号。格式如: “潘伯荣”的汉语拼写法为“Bo-Rong Pan”。

单位 先写作者, 后写单位的全称及省市邮政编码。例如: Xu-Chen Zhang, Li-Xin Mei, Department of Pathology, Chengde Medical College, Chengde 067000, Hebei Province, China
基金资助项目 格式如: Supported by National Natural Science Foundation of China, No.30224801

通讯作者 格式如: Correspondence to: Dr. Lian-Sheng Ma, Taiyuan Research and Treatment Center for Digestive Diseases, 77 Shuangta Xijie, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China. wcjd@wjgnet.com

收稿及修回日期 格式如: Received: Revised:

摘要 包括目的、方法、结果、结论, 书写要求与中文摘要一致。

3.10 中文摘要 必须在300字左右, 内容应包括目的(应阐明研究的背景和设想、目的), 方法(必须包括材料或对象、应描述课题的基本设计, 双盲、单盲还是开放性, 使用什么方法, 如何进行分组和对照, 数据的精确程度。研究对象选择条件与标准是否遵循随机化、齐同化的原则, 对照组匹配的特征。如研究对象是患者, 应阐明其临床表现, 诊断标准。如何筛选分组, 有多少例进行过随访, 有多少例因出现不

良反应而中途停止研究), 结果(应列出主要结果, 包括主要数据, 有什么新发现, 说明其价值和局限, 叙述要真实、准确、具体, 所列数据经用何种统计学方法处理; 应给出结果的置信区间和统计学显著性检验的确切值; 概率写 P , 后应写出相应显著性检验值), 结论(全文总结, 准确无误的观点及价值)。

3.11 正文标题层次 0 引言; 1 材料和方法, 1.1 材料, 1.2 方法; 2 结果; 3 讨论; 4 参考文献。序号一律左顶格写, 后空1格写标题; 2级标题后空1格接正文。正文内序号连排用(1), (2), (3)。以下逐条陈述。

0 引言 应包括该研究的目的和该研究与其他相关研究的关系。

1 材料和方法 应尽量简短, 但应让其他有经验的研究者能够重复该实验。对新的方法应该详细描述, 以前发表过的方法引用参考文献即可, 有关文献中或试剂手册中的方法的改进仅描述改进之处即可。

2 结果 实验结果应合理采用图表和文字表示, 在结果中应避免讨论。

3 讨论 要简明, 应集中对所得的结果做出解释而不是重复叙述, 也不应是大量文献的回顾。

图表的数量要精选。表应有表序和表题, 并有足够具有自明性的信息, 使读者不查阅正文即可理解该表的内容。表内每一栏均应有表头, 表内非公知通用缩写应在表注中说明, 表格一律使用三线表(不用竖线), 在正文中该出现的地方应注出。图应有图序、图题和图注, 以使其容易被读者理解, 所有的图应在正文中该出现的地方注出。同一个主题内容的彩色图、黑白图、线条图, 统一用一个注解分别叙述。如: 图1 萎缩性胃炎治疗前后病理变化。A: …; B: …; C: …; D: …; E: …; F: …; G: …。曲线图可按●、○、■、□、▲、△顺序使用标准的符号。统计学显著性用: $^aP<0.05$, $^bP<0.01$ ($P>0.05$ 不注)。如同一表中另有一套 P 值, 则 $^cP<0.05$, $^dP<0.01$; 第3套为 $^eP<0.05$, $^fP<0.01$ 。 P 值后注明何种检验及其具体数字, 如 $P<0.01$, $t = 4.56$ vs 对照组等, 注在表的左下方。表内采用阿拉伯数字, 共同的计量单位符号应注在表的右上方, 表内个位数、小数点、±、-应上下对齐。“空白”表示无此项或未测, “-”代表阴性未发现, 不能用同左、同上等。表图勿与正文内容重复。表图的标目尽量用 t/min , $c/(\text{mol/L})$, p/kPa , V/mL , $t/^\circ\text{C}$ 表达。

志谢 后加冒号, 排在讨论后及参考文献前, 左齐。

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

5 网络版的发表前链接 本刊即将开始实行网络版的每篇文章上都有该文发表前纪录的链接,包括首次提交的稿件,同行评议人报告,作者给审稿人回信和作者修回稿,以PDF格式上传。读者可以针对论文、审稿意见和作者的修改情况发表意见,指出问题与不足;作者也可以随时修改完善自己发表的论文,使文章的发表成为一个编者、同行评议者、读者、作者互动的动态过程。

4 写作格式实例

4.1 述评写作格式实例

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/sp.asp>

4.2 研究原著写作格式实例

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/yjyz.asp>

4.3 焦点论坛写作格式实例

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/jdlt.asp>

4.4 文献综述写作格式实例

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/wxzs.asp>

4.5 研究快报写作格式实例

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/yjkb.asp>

4.6 临床经验写作格式实例

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/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、补充或删除时,本刊编辑部将把退修稿连同审稿意见、编辑意见发给作者修改,而作者必须于15天内将单位介绍信、作者符合要点承诺书、版权转让信等书面材料电子版发回编辑部,同时将修改后的电子稿件上传至在线办公系统;逾期寄回,所造成的问题由作者承担责任。

6.3 版权 本论文发表后作者享有非专有权,文责由作者自负。作者可在本单位或本人著作集中汇编出版以及用于宣讲和交流,但应注明发表于《世界华人消化杂志》××年;卷(期):起止页码。如有国内外其他单位和个人复制、翻译出版等商业活动,须征得《世界华人消化杂志》编辑部书面同意,其编辑版权属本刊所有。

《世界华人消化杂志》编辑部

北京百世登生物医学科技有限公司
100025, 北京市朝阳区东四环中路62号
远洋国际中心D座903室

电话: 010-5908-0035

传真: 010-8538-1893

E-mail: wcjd@wjgnet.com

<http://www.wjgnet.com>

《世界华人消化杂志》坚持开放获取(open access, OA)的出版模式,编辑出版高质量文章,努力实现编委、作者和读者利益的最大化,努力推进本学科的繁荣和发展,向专业化、特色化和品牌化方向迈进。

2015年国内国际会议预告

2015-01-15/17
 2015年胃肠道癌症研讨会(GCS)
 会议地点: 美国
 联系方式: <http://gicasymp.org/>

2015-02-05/07
 欧洲癌症研究协会大会(EACR)
 会议地点: 德国
 联系方式: <http://www.eacr.org/radiationbiology2015/>

2015-03-12/15
 2015年第24届亚太肝病研究协会肝病大会(APASL)
 会议地点: 土耳其
 联系方式: <http://apasl.info/about>

2015-03-11/13
 2015年欧洲神经内分泌肿瘤学会第12届年度会议(ENETS)
 活动地点: 西班牙
 联系方式: <http://www.aihcc.com>

2015-03-18/21
 2015年第5届亚太肝胆胰腺协会双年会(A-PHPBA)
 会议地点: 新加坡
 联系方式: <http://aphpba2015.com/>

2015-03-25/28
 2015年第68届肿瘤外科学会年会(SSOACS)
 会议地点: 美国
 联系方式: <http://www.aihcc.com>

2015-04-17/19
 2015中国超声医学学术大会(CCUM)
 会议地点: 中国
 联系方式: <http://www.cuda.org.cn>

2015-04-18/22
 2015年美国癌症研究协会大会(AACR)
 会议地点: 美国
 联系方式: <http://www.aacr.org/Pages/Home.aspx>

2015-04-22/25
 第6届欧洲肿瘤介入大会(ECIO)
 会议地点: 法国
 联系方式: <http://www.ecio.org/>

2015-04-22/26
 2015年第50届欧洲肝病研究协年会(EASL)
 会议地点: 奥地利
 联系方式: <http://www.easl.eu/>

2015-05-06/09
 2015年世界肿瘤介入大会(WCIO)
 会议地点: 美国
 联系方式: <http://www.io-central.org/>

2015-05-07/08
 欧洲胃肠镜协会大会(ESGE)
 会议地点: 荷兰
 联系方式: <http://www.esge.com/>

2015-05-16/19
 美国消化疾病周(DDW)
 会议地点: 美国
 联系方式: <http://www.ddw.org/>

2015-05-29/06-02
 2015年美国临床肿瘤协会年会(ASCO)
 会议地点: 美国
 联系方式: <http://am.asco.org/>

2015-06-26/28
 2015年世界病毒性肝炎峰会(ISVHLD)
 会议地点: 德国
 联系方式: <http://www.isvhld2015.org/>

2015-07-01/04
 第17届世界胃肠癌大会(WGIC)
 会议地点: 西班牙
 联系方式: <http://worldgicancer.com>

2015-09-25/29
 第18届欧洲癌症大会(ECCO)
 会议地点: 奥地利
 联系方式: <http://www.ecco-org.eu/>

2015-09-25/29
 第40届欧洲临床肿瘤协会年会(ESMO)
 会议地点: 奥地利
 联系方式: <http://www.esmo.org/>

2015-09-28/10-02
 世界胃肠病组织大会(AGW/WGO)
 会议地点: 澳大利亚
 联系方式: <http://www.worldgastroenterology.org/>

2015-10-18/21
 第57届美国放射肿瘤协会大会(ASTRO)
 会议地点: 美国
 联系方式: <https://www.astro.org/>

2015-10-24/28
 第23届欧洲联合胃肠病学周(UEG)
 会议地点: 西班牙
 联系方式: <http://www.ueg.eu/>

2015-12-03/06
 亚太消化病周(APDW)
 会议地点: 台湾
 联系方式: <http://www.apdwcongress.org/>

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

陈积圣 教授
中山大学孙逸仙纪念医院肝胆外科

程树群 教授
上海东方肝胆外科医院

邓安梅 教授
长海医院

丁士刚 主任医师
北京大学第三医院

顾国利 副主任医师
中国人民解放军空军总医院普外科

郭永红 副主任医师
西安交通大学医学院第二附属医院

侯风刚 副教授
上海市中医医院

黄志勇 副教授
华中科技大学同济医学院附属同济医院肝脏外科中心

江学良 教授
中国人民解放军济南军区总医院消化科

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

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

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

姚登福 教授
南通大学附属医院分子医学中心

张侗 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

《中文核心期刊要目总览》入编通知

尊敬的主编先生/女士:

我们谨此郑重通知:依据文献计量学的原理和方法,经研究人员对相关文献的检索、统计和分析,以及学科专家评审,贵刊《世界华人消化杂志》入编《中文核心期刊要目总览》2011年版(即第六版)之临床医学/特种医学类的核心期刊。该书由北京大学出版社出版。书中按《中国图书馆分类法》的学科体系,列出了73个学科的核心期刊表,并逐一对核心期刊进行了著录。著录项目包括:题名、并列题名、主办单位、创刊时间、出版周期、学科分类号、ISSN号、CN号、邮发代号、编辑部地址、邮政编码、电话、网址、电子邮箱、内容简介等。

评选核心期刊的工作,是运用科学方法对各种刊物在一定时期内所刊载论文的学术水平和学术影响力进行综合评价的一种科研活动,研究工作量大。北京地区十几所高校图书馆、中国科学院国家科学图书馆、中国社会科学院文献信息中心、中国人民大学书报资料中心、中国学术期刊(光盘版)电子杂志社、中国科学技术信息研究所、北京万方数据股份有限公司、国家图书馆等相关单位的百余名专家和期刊工作者参加了研究。

课题组对核心期刊的评价理论、评价方法等问题进行了深入研究,进一步改进了核心期刊评价方法,使之更趋科学合理,力求使评价结果符合客观实际。对于核心期刊的评价仍采用定量评价和定性评审相结合的方法。定量评价指标体系采用了被引量、被摘量、被引量、他引量、被摘率、影响因子、被国内外重要检索工具收录、基金论文比、Web下载量等9个评价指标,选作评价指标统计源的数据库及文摘刊物达到60余种,统计到的文献数量共计221177余万篇次,涉及期刊14400余种。参加核心期刊评审的学科专家达8200多位。经过定量筛选和专家定性评审,从我国正在出版的中文期刊中评选出1982种核心期刊。

需要特别指出的是,该研究成果只是一种参考工具书,主要是为图书情报界、出版界等需要对期刊进行评价的用户提供参考,例如为各图书情报部门的中文期刊采购和读者导读服务提供参考帮助等,不应作为评价标准。谨此说明。

顺颂
撰安

《中文核心期刊要目总览》2011年版编委会
代章:

2012年1月





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



ISSN 1009-3079

